

## 業 務

### 概覽

本公司是一家領先的亞太地區臨床階段專注於創新抗腫瘤藥物的生物製藥公司。本公司的獨特性來源於行業領先的研發能力以及開發新抗腫瘤療法的差異化戰略方法。我們的願景是：發現、開發並商業化全球同類首創、同類唯一、同類最優療法，無國境治療患者並提升患者生活水平。

本公司的管理團隊經驗豐富且具有優異的抗腫瘤藥物全球開發及商業化的經驗和往績。本公司的創始人兼首席執行官梅建明博士富有遠見，且曾擔任新基的臨床研發主管。梅博士在新基任職期間，為代表了新基目前產品組合中最重要部分的多款暢銷藥的臨床開發的主要成員之一（包括全球最暢銷抗腫瘤藥物瑞複美<sup>®</sup>以及全球最暢銷抗腫瘤藥物之一POMALYST<sup>®</sup>及用於治療急性髓性白血病的同類首創藥物IDHIFA<sup>®</sup>）。本公司目前專注於團隊經驗最豐富及臨床往績最良好的血液及腫瘤治療領域，旨在為亞太地區的患者帶來創新療法。

本公司持續採用組合及互配的研發策略，最大限度地發揮可內部協同的管線資產的能力。組合及互配的研發策略舉例：本公司正聯合其他管線資產開發ATG-010 (selinexor) (XPO1抑制劑)。本公司計劃於患有復發／難治性(R/R)瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的中國患者中評估ATG-010 (selinexor)與ATG-008 (onatasertib, 亦稱之為CC-223) (雙重mTORC1/mTORC2抑制劑)的聯合用法(MATCH試驗)的療效。我們的互補研發策略從本公司戰略性地將SINE資產的臨床開發擴展至與合作夥伴正在開發的適應症互補的新適應症中得以體現。本公司正在開展ATG-010 (selinexor)用於治療亞太地區高發且存在大量未滿足醫療需求的癌症類型(包括T細胞淋巴瘤和KRAS突變非小細胞肺癌(NSCLC))。

本公司的「組合、互補」研發方針的實施得益於我們的綜合化方針和分佈式藥物開發模式。公司範圍內的去區隔化策略促進跨職能協作；本公司認為如此能夠在創新療法開發過程中實現早期識別並緩解內在風險。本公司通過分佈式藥物研發模式，選擇最合適的行業合作夥伴(包括領先的CRO、CDMO及創新藥物研發公司)，緊密合作以高效實現本公司的藥物研發目標。

本公司通過差異化藥物研究及開發戰略，成功確認了選擇性核輸出抑制劑(SINE)化合物的治療潛力。本公司從Karyopharm(納斯達克上市的商業階段製藥公司)獲得三種SINE化合物(即ATG-010 (selinexor)、ATG-016 (eltanexor)及ATG-527 (verdinexor))的亞太地區開發及商業化獨家許可。ATG-010 (selinexor)是同類首款且是同類唯一

---

## 業 務

---

XPO1靶向（關鍵核輸出蛋白）的SINE化合物。ATG-010 (selinexor)是首個也是唯一獲美國FDA批准的SINE化合物，ATG-010 (selinexor)獲批准用於治療兩種血液腫瘤（即多發性骨髓瘤和瀰漫性大B細胞淋巴瘤），是唯一獲批准治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者的單一藥劑口服療法。FDA的批准，以及作為骨幹療法的SINE化合物在以往及當前試驗中展示出來的潛力證實本公司選擇XPO1作為可成藥的靶點富有遠見，以及我們的SINE化合物是具有巨大抗癌潛力的一類創新藥。

截至最後實際可行日期，通過有效地利用我們的資源並憑藉在靶點選擇、藥物研究及開發差異化戰略方面的傑出能力，本公司已建立12條強勁且具有高度創新性的臨床及臨床前產品研發管線。本公司的兩款核心產品具有良好的臨床和商業前景，ATG-010 (selinexor)是同類首創和同類唯一，而ATG-008 (onatasertib)則是潛在同類首款。本公司臨床階段的產品中還有其他兩款有效SINE類候選藥物，即ATG-016 (eltanexor)和ATG-527 (verdinexor)。這兩款藥物擁有的差異化藥物特性使本公司可通過單一療法及複合療法治療多種適應症。ATG-019 (KPT-9274)具有口服雙PAK4/NAMPT抑制劑同類第一的潛力，可用於治療非霍奇金氏淋巴瘤和晚期實體腫瘤。ATG-017 (AZD0364)是一種有效的選擇性ERK1/2抑制劑，在治療由RAS/MAPK通路異常造成的各種血液系統惡性腫瘤和實體腫瘤方面擁有同類最佳潛力。

截至最後實際可行日期，我們已經戰略性地設計並組建了12種治療腫瘤藥物資產的創新型管線，包括兩種晚期臨床資產、四種早期臨床資產和六種臨床前資產。截至同日，我們有九項正在進行的臨床試驗及五項計劃啟動的臨床試驗，並已在亞太地區的多個司法管轄區取得九個IND批件。下表概述了截至最後實際可行日期本公司的產品管線及各候選藥物的開發狀況。有關各候選藥物及其開發狀況的詳情，請參閱「我們的產品管線」。

## 業 務

產品	靶點/形態	項目	臨床前	I期臨床	II期臨床	III期臨床	已上市	德琪醫藥權益	合作夥伴/德琪醫藥	
ATG-010 (selinexor)*	XPO1 (小分子藥物)	聯合地塞米松	復發/難治性多發性骨髓瘤(MARCH)		★	★	ST201M (NDA在美國獲批)		Karyopharm Therapeutics	
		單藥	復發/難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(SEARCH)		★	★	S1DAL (NDA在美國獲批)			
		聯合噻替米松、地塞米松	復發/難治性多發性骨髓瘤(BOSTON)							
		聯合免疫調節劑/蛋白酶體抑制劑/抗CD38單抗和地塞米松	復發/難治性多發性骨髓瘤(STOMP)							
		單藥	NSCLC (TRUMP)**							ANTENGENE
		聯合ICE/GEMOX	復發/難治性T細胞淋巴瘤(SNAT) 和/或前線治療(TZCCH)							
		單藥	子宮內膜癌維持治療(SIENDO)							
		單藥	晚期前列腺癌(SEAL)							
		單藥	復發性卵巢癌(KANG)							
		單藥	二線及以上HBMV陽性HCC (TORCH)							
ATG-008 (Onataserib)*	mTORC1/2 (小分子藥物)	聯合抗PD-1單抗	晚期實體瘤和HCC (TORCH-2)**						Celgene Bristol Myers Squibb Company	
		單藥	NSCLC (TRUMP)**							
		單藥	晚期實體瘤(BUNCH)							
		單藥	淋巴瘤(AMUNCH)**							
		聯合ATG-010 (selinexor)	復發/難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(MATCH) 及實體瘤							
		單藥	復發/難治性MDS (MATCH) 及實體瘤							
		單藥	乳癌復發、初發癌、血液 (如CAEBV)、(CARC)							
		單藥+口服藥	晚期實體瘤和非尋常性淋巴瘤(TEACH)							
		單藥	復發/難治性血液瘤/實體瘤 (ERASER)							
		單藥	血液瘤/實體瘤							
單藥	血液瘤/實體瘤									
單藥	血液瘤/實體瘤									
單藥	實體瘤									
單藥	實體瘤									
單藥	血液瘤/實體瘤									
單藥	血液瘤/實體瘤									

德琪醫藥所屬權益地區\*  
  世界其他地區\*  
  於中國的註冊性研究  
  在中國以外的亞太地區

- 1 (S)NDA獲得美國FDA接納/批准且亞太NDA預期於2020年至2021年遞交
  - 2 德琪醫藥擁有大中華地區(中國大陸、香港、台灣、澳門)、澳大利亞、新西蘭、韓國和東盟十國權益
  - 3 德琪醫藥擁有大中華地區、韓國、新加坡、馬來西亞、印度尼西亞、越南、老撾、柬埔寨、菲律賓、泰國和蒙古權益
  - 4 獲OriginCell許可，德琪醫藥已獲取開發、商業化及製造ATG-101的獨家全球權益
  - 5 德琪醫藥所屬權益地區進展最快的臨床試驗狀態
  - 6 合作夥伴所屬的世界其他權益地區進展最快的臨床研究狀態
- \* 核心產品  
\*\* 研究者發起的臨床研究  
ND 新確診

## 業 務

我們的目標是發展成為一家擁有從研發到商業化的端到端全集成平台的全球領先生物技術公司。為此，本公司將繼續實施我們的多引擎式創新策略，應用我們的去區隔化方法和分佈式藥物研發模式，並同時提高我們的生產和商業化能力。通過ATG-010 (selinexor)及其他產品在中國、澳大利亞和韓國等國家的臨床開發、註冊及商業化，本公司將在整個亞太地區積極拓展業務。我們正計劃進一步將我們的臨床開發擴展至美國，預計多款臨床前資產將於2021年前在美國進入IND階段。

### 我們的優勢

#### 強大的執行能力為研發同類首款療法的聯合及互補策略賦能

自成立以來，本公司採用差異化的組合及互補研發策略，打造包含能夠彼此協同的同類首款、同類唯一及／或同類最優資產的產品管線。本公司力圖優化各項資產的藥物研發流程，從而充分釋放其治療潛力，最大化其臨床和商業價值。

聯合策略。本公司的管理團隊在癌症生物學方面具有深刻見解，在血液學及腫瘤學方面有數十年的經驗，已針對癌症治療的多種關鍵作用機制(MoA)建立管線，我們認為該等不同的管線組合具有顯著的互相組合治療潛力，能實現更好的療效及／或安全性，及／或能克服耐藥性。例如，本公司計劃在中國評估ATG-010 (selinexor)聯合ATG-008 (onatasertib)治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的療效(MATCH試驗)。ATG-008 (onatasertib)亦可能聯合ERK1/2抑制劑ATG-017，通過同時抑制MAPK/ERK及PI3K/AKT/mTOR通路來克服傳統mTORC1抑制劑的耐藥現象，從而達到更好的抗癌效果。我們計劃探索ATG-017與我們的SINE化合物及ATG-019聯合，以克服藥物介導的ERK1/2活化。為進一步造福癌症患者，本公司亦在積極探索將臨床階段候選藥物與標準治療及其他療法相結合的可能性。例如，本公司正在評估ATG-008 (onatasertib)聯合抗PD-1抗體在治療晚期實體瘤及肝細胞癌患者中的作用，並計劃在中國進行ATG-010 (selinexor)聯合沙利度胺用於治療多發性骨髓瘤患者的研究中。本公司認為組合法提高了資產的臨床效益，且更充分發揮了其商業潛力。

互補策略。本公司對疾病和治療模式在不同市場具有深刻理解，會戰略性地定制、設計和開展臨床試驗，擴大本公司臨床階段候選藥物在新適應症中的使用，補充本公司合作夥伴的工作。例如，當FDA批准ATG-010 (selinexor)治療復發／難治性多發性骨髓瘤及復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤時，本公司已發現其在亞太地區

## 業 務

其他高發適應症中的潛力，因此目前正在中國進行治療T細胞及NK/T細胞淋巴瘤的Ib期試驗，以及治療KRAS突變型非小細胞肺癌的II期試驗。本公司亦計劃在中國進行ATG-010 (selinexor)聯合沙利度胺治療多發性骨髓瘤的試驗。沙利度胺在中國仍是治療多發性骨髓瘤的常用藥物，且本公司認為，考慮到沙利度胺有效的止吐特性（其可緩解ATG-010 (selinexor)治療帶來的噁心及嘔吐），ATG-010 (selinexor)與沙利度胺的聯合將為患者提供另一種有效的治療選擇。本公司亦計劃開發ATG-016 (eltanexor)用於治療鼻咽癌及ATG-527 (verdinexor)用於治療慢性活動性EB病毒(CAEBV)感染。

本公司具備強大的臨床執行能力、差異化的分佈式藥物研發模式及去區隔化方法，為本公司的組合及互補研發策略賦能。本公司具備高效臨床試驗設計方面專業知識及開展複雜多地區臨床試驗的經驗，在與知名CRO及CDMO合作開展日常執行時，本公司對核心發展戰略進行嚴格的控制和監督，以高效及有效地實現本公司的研發目標。本公司亦採用公司層面的去區隔化策略，促進跨職能協同合作，在創新療法開發過程中較早地識別及降低固有風險。與此同時，我們的臨床及註冊團隊擁有豐富的全球候選藥物在中國市場及其他亞太市場的商業化的經驗。

### 已免除風險的同類首款及同類唯一SINE化合物在亞太地區具有重大短期商業化機會

我們的核心產品之一ATG-010 (selinexor)，或者XPOVIO® (selinexor)是一款同類第一及同類唯一的抑制核輸出蛋白XPO1的SINE化合物，可促使腫瘤抑制蛋白在細胞核內積累，選擇性誘導癌細胞凋亡。FDA已批准XPOVIO® (selinexor)用於治療復發／難治性多發性骨髓瘤及復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤，並於2020年7月受理Karyopharm的補充NDA，作為之前至少接受過1到3次治療的多發性骨髓瘤患者的治療方案。XPOVIO® (selinexor)的獲批證實了XPO1是一個可成藥的靶點，本公司相信這亦證實本公司三項同屬於XPO1抑制劑SINE化合物的資產具有廣泛的抗腫瘤潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國多發性骨髓瘤患者已有101,900名，估計將按年複合增長率10.4%增至2024年的167,200名，同年估計市場規模將達到人民幣147億元。中國DLBCL市場預計亦會快速增長。2019年，中國DLBCL患者已有199,100名，估計將按年複合增長率4.7%增至2024年的250,500名，2024年估計估計市場規模將達到人民幣186億元。

ATG-010 (selinexor)無論作為單一藥物還是與標準治療聯合使用，均被證明其具有令人信服的療效以及可通過劑量調節加以管理的可控的安全性。ATG-010 (selinexor)是第一種及唯一一種獲FDA批准的可同時用於治療復發／難治性多發性骨髓瘤及復

## 業 務

發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的藥物，亦是獲FDA批准的唯一一種治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的單藥口服療法。近期，其亦獲NCCN指南推薦用於治療至少接受過四線治療並對至少兩種蛋白酶體抑制劑、至少兩種免疫調節劑及一種抗CD38 mAb難治的多發性骨髓瘤患者；以及接受過至少兩線系統性治療的雙重治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者（包括干細胞移植或CAR-T治療後病情進展的患者）。ATG-010為低給藥頻率的口服藥，相比現有的治療方案，服藥便利，大大提高了治療依從性。本公司認為，該獨特的特性對多發性骨髓瘤及瀰漫性大B細胞淋巴瘤的治療極具價值，可以使患者在延長生存期的同時持續接受治療。因此，本公司認為，ATG-010 (selinexor)能夠很好地改變復發／難治性多發性骨髓瘤及復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤在中國及其他亞太市場的現有治療模式。

### 復發／難治性多發性骨髓瘤

#### 未被滿足的巨大醫療需求及市場潛力

本公司正在中國進行ATG-010 (selinexor)用於治療復發／難治性多發性骨髓瘤的註冊性研究。本公司還計劃於2021年前向無需進行額外試驗即可能獲得NDA批准的若干亞太國家或地區（如澳大利亞、韓國和新加坡）提交NDA。ATG-010 (selinexor)在亞太地區獲得批准將解決未滿足的巨大醫療需求，並極大改進復發／難治性多發性骨髓瘤患者的治療模式。根據弗若斯特沙利文的資料，由於缺乏適宜的治療方案（尤其在後期治療中），中國多發性骨髓瘤患者的治療滲透率和五年生存率遠低於發達國家。根據弗若斯特沙利文的資料，鑒於多發性骨髓瘤仍然無法治愈、復發率及難治率很高，且患者餘生都要接受後續治療，復發／難治性多發性骨髓瘤市場是多發性骨髓瘤市場中一個重要且不斷增長的部分。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年中國多發性骨髓瘤患者為101,900人，年複合增長率為10.4%，預計將於2024年增至167,200人，市場規模預計將達人民幣147億元。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年亞太地區多發性骨髓瘤患者為156,900人，年複合增長率為10.4%，預計將於2024年增至257,500人。

在五重難治性患者中，XPOVIO® (selinexor)已在美國取得初步的商業成功，作為一種為患者提供臨床益處的創新療法受到醫師歡迎。由於亞太地區的復發／難治性多發性骨髓瘤治療方案相對有限，本公司相信，通過在早期亞太地區患者治療中推出該療法，憑藉接近更龐大的患者人群可以儘早快速獲得市場的認可。根據弗若斯特沙利文的資料，更易獲得來那度胺及硼替佐米為這兩種藥物與ATG-010 (selinexor)的結合提供了機遇，且有望延長復發／難治性多發性骨髓瘤患者的總生存期，且在將ATG-010 (selinexor)投入早期治療後，將為ATG-010 (selinexor)帶來更大的市場機遇。

## 業 務

無論是作為單一藥物還是聯合其他藥物使用，都具有令人信服的療效及明確的安全性

由Karyopharm進行的XPOVIO® (selinexor)聯合低劑量地塞米松註冊STORM研究已證明，用於對至少兩種蛋白酶體抑制劑、至少兩種免疫調節劑及一種抗CD38單抗治療難治的復發／難治性多發性骨髓瘤患者，具有穩定持久的反應以及良好的安全性。參與STORM研究的五重難治性患者的總緩解率為25.3%，中位總生存期為8.6個月。儘管不是來自頭對頭研究，公開數據顯示在停藥並替代另一種療法後，接受達雷妥尤單抗挽救療法的難治性患者的預期生存期少於四個月。鑒於STORM研究中的患者通常已用盡當時可用的所有治療方法，本公司認為該等研究結果，與早期治療方法的結果類似，在證明XPOVIO® (selinexor)的療效及安全性方面具有特別意義。

目前Karyopharm報道的XPOVIO® (selinexor)III期BOSTON及Ib/II期STOMP研究表明，當結合低劑量地塞米松及其他標準經批准多發性骨髓瘤藥物治療復發／難治性多發性骨髓瘤患者時，XPOVIO® (selinexor)具有較好的療效和可接受的安全性。這兩項研究的臨床結果突出了XPOVIO® (selinexor)在治療範例中的重要性，證明其在早期與其他已批准多發性骨髓瘤藥物聯合治療中作為骨幹治療的潛力。儘管越來越多的多發性骨髓瘤藥物進入中國及其他市場，本公司認為在治療多發性骨髓瘤方面，XPOVIO® (selinexor)能夠很好地抓住市場機遇。

根據III期BOSTON研究中及截至2020年2月18日（數據截止日期），聯合使用硼替佐米和低劑量地塞米松與XPOVIO® (selinexor)的患者（SVd組）的中位疾病無進展生存期為13.93個月，較使用硼替佐米和低劑量地塞米松的患者（Vd組）的9.46個月疾病無進展生存期增加47%。與總緩解率為62.3%的對照組患者相比，聯合使用硼替佐米和低劑量地塞米松與XPOVIO® (selinexor)的患者的總緩解率更高，為76.4%。儘管SVd組與Vd對照組相比，硼替佐米及地塞米松劑量分別減少40%及25%，但仍取得良好的療效。與使用標準劑量的硼替佐米及地塞米松相比，劑量減少可以降低周圍神經病變的發生率及嚴重程度。

來自Ib/II期STOMP研究的最近發佈臨床數據亦表明，XPOVIO® (selinexor)在聯合低劑量地塞米松和四種經批准多發性骨髓瘤藥物（卡非佐米、達雷妥尤單抗、泊馬度胺及來那度胺）治療患者時表現出較好的療效。儘管STOMP研究不包括研究低劑量地塞米松和標準經批准多發性骨髓瘤治療的比較組，接受XPOVIO® (selinexor)聯合低劑量地塞米松和標準經批准多發性骨髓瘤藥物的患者，與接受低劑量地塞米松及標準經批准多發性骨髓瘤藥物患者的其他報告數據相比顯著改善，其總緩解率介於乎25%至48%。

## 業 務

### 復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤

本公司正在中國進行復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的ATG-010 (selinexor) 註冊性研究。XPOVIO® (selinexor)是唯一FDA批准用於復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的單藥口服藥物。最近完成的註冊SADAL研究顯示XPOVIO® (selinexor)對復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者的治療具有良好的療效和安全性。參與SADAL研究的患者的總緩解率為29%，且緩解持續時間為3個月、6個月及12個月的患者比率分別為56%、38%及15%。通常可以通過調整劑量及／或標準支持治療來逆轉和控制常見的與治療相關的不良事件。瀰漫性大B細胞淋巴瘤是淋巴瘤的最大亞組，一旦難以通過抗CD20單克隆抗體和化學療法治療該疾病，在中國則缺乏治療方案。作為唯一的口服藥物選擇，本公司預計ATG-010 (selinexor)上市後，將迅速獲得大量市場份額。根據弗若斯特沙利文數據，2019年中國有199,100名瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者，年複合增長率預計為4.7%，到2024年患者數量將達到250,500名，這意味著2024年的估計市場規模為人民幣186億元。根據弗若斯特沙利文數據，2019年亞太地區的瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者為135,500名，年複合增長率預計為4.7%，到2024年將達到158,400名。

本公司正處於商業化的拐點；復發／難治性多發性骨髓瘤和復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的ATG-010 (selinexor)近期將在多個國家和地區推出。本公司計劃在中國同時提交關於復發／難治性多發性骨髓瘤和復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的NDA，並利用Karyopharm進行的臨床試驗所得數據，於2021年前直接在若干無需進行額外試驗即可獲得NDA批准的亞太國家或地區（包括澳大利亞、新加坡、香港、韓國、台灣及泰國）提交ATG-010 (selinexor)的NDA。

### 具備差異特徵以及暢銷潛力的多種SINE候選藥物

本公司成功識別並建立XPO1靶向的SINE化合物管線（包括ATG-010 (selinexor)、ATG-016 (eltanexor)及ATG-527 (verdinexor)），完美體現了公司的願景和具備差異特徵的研發方式。過去二十年，行業內已對逾十二種SINE的靶點進行研究，但至今僅XPO1為經驗證的SINE施藥靶點。公司認為現有的SINE產品組合兼備已證明的臨床效益以及較低的商業化風險等特徵，較為罕見。三種SINE候選藥物的特徵各異；本公司將充分發揮這些特徵並抓住市場機遇。

ATG-010 (selinexor)。除復發／難治性多發性骨髓瘤及復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤外，ATG-010 (selinexor)的出色的臨床研究結果突出了其針對眾多癌種（包括實體瘤和血液系統惡性腫瘤）的抗癌潛力。Karyopharm正進行針對數種適應症（包括脂肪肉瘤、復發性腦膠質瘤及子宮內膜癌）的後期階段臨床測試。作為對該等適應症的補充，本公司亦結合ICE/GEMOX在中國開展針對復發／難治性外圍T細胞和NK/



## 業 務

T細胞淋巴瘤的Ib期試驗。數個研究者發起的試驗正在進行中，並將探索其他適應症，如KRAS突變非小細胞肺癌。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國有761,000名新確診NSCLC患者，年複合增長率預計為3.0%，將於2024年增至884,300名，估計2024年市場規模將達人民幣964億元。

ATG-016 (eltanexor)。作為初步表現出具有更大治療窗下一代SINE化合物，ATG-016 (eltanexor)可能實現更高頻次的給藥以及高濃度下長時間的藥物暴露。因此，ATG-016 (eltanexor)或將適用於更多的適應症。Karyopharm正在進行中的I/II期試驗展現出令人振奮的療效以及可控的安全性，作為加速上市的策略，本公司計劃在中國開展針對MDS的I/II期臨床研究。由於除去甲基化藥物以外，概無有效治療手段，MDS患者的大量醫療需求尚未得到滿足。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國有22,100名新確診MDS患者，年複合增長率為1.3%，預計將於2024年增至23,600名，於2024年的估計市場規模將達人民幣36億元。

本公司計劃進一步開發ATG-016 (eltanexor)，以針對在亞太地區更常見的適應症（如具有KRAS突變的實體瘤）及病毒性感染相關惡性腫瘤（如鼻咽癌）。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國有524,900名新確診KRAS突變實體瘤患者，預計將以2.6%的年複合增長率增至2024年的595,600名。此外，根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國有61,500名鼻咽癌患者，預計將以1.4%的年複合增長率增至2024年的65,900名。

ATG-527 (verdinexor)。ATG-527 (verdinexor)是本公司研發管線的第三種SINE產品，我們選擇了一種獨特的開發策略，即ATG-527 (verdinexor)在非腫瘤領域的探索。具體而言，本公司計劃將其開發為治療系統性紅斑狼瘡(SLE)及CAEBV感染的抗炎及抗病毒藥劑。該兩種開發路徑均為對Karyopharm已進行的臨床研究的補充。由於多年以來缺乏創新療法以及患者群體規模龐大，SLE市場潛力巨大。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國有1,030,000例SLE患者，估計市場規模為人民幣16億元。與之相似，急性和慢性EBV感染都為致命疾病。然而至今仍無針對EBV感染的理想療法，尤其是CAEBV感染，其市場機遇十分可觀。

### 擁有成為同類第一及／或同類最佳及聯用潛力的原創新藥的強大管線

除SINE產品組合外，本公司正在開發三個其他臨床研發階段藥品及六個臨床研發階段前藥品。該等高度創新的管線產品以主要致癌途徑、腫瘤微環境、腫瘤相關抗原及新型免疫檢查點為靶點。其亦擁有作為聯合療法組成部分的潛力。

## 業 務

### 臨床研發階段產品

ATG-008 (onatasertib)。我們的核心產品之一ATG-008 (onatasertib)是一款有潛力成為同類第一的第二代口服雙靶點的mTORC1/2抑制劑。根據弗若斯特沙利文的資料，鑒於肝癌、肺癌及胃癌的高發病率（2019年可治療的患者人數超過1.8百萬名），mTORC1/2抑制劑在亞洲擁有巨大機遇。弗若斯特沙利文預計，到2030年mTORC1/2抑制劑的中國市場規模將達到人民幣58億元。臨床前研究表明，相較於傳統的mTOR複合體1 (mTORC1)抑制劑（如癌伏妥及西羅莫司），ATG-008 (onatasertib)抑制mTOR信號通路的療效提高。作為一款雙靶點mTORC1/2抑制劑，ATG-008 (onatasertib)具有克服傳統mTORC1抑制劑的缺點（如促癌的反饋激活（即AKT及MAPK/ERK））的潛力。目前，本公司正在開展針對晚期實體瘤（包括HCC及NFE2L2突變NSCLC）的ATG-008 (onatasertib)單藥或與免疫檢查點抑制劑拓益®（特瑞普利單抗）聯合用藥的研究。此外，ATG-008 (onatasertib)具有與SINE化合物聯用的潛力，因為研究表明同時抑制XPO1及mTOR信號可提升抗癌效果。本公司計劃在中國開展ATG-010 (selinexor)聯用ATG008(onatasertib)的I/II期臨床試驗，用於治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤。ATG-008 (onatasertib)亦具有與ERK1/2抑制劑ATG-017聯用的潛力，通過同時抑制MAPK/ERK及PI3K/AKT/mTOR信號通路以克服所觀察到的傳統mTORC1抑制劑的耐藥性，從而達到更好的抗癌效果。

ATG-019。ATG-019是一款可成為同類第一的口服PAK4/NAMPT雙靶點抑制劑，用於治療NHL及晚期實體瘤。根據弗若斯特沙利文的資料，中國有90,300名NHL患者，2019年的市場規模為人民幣93億元。ATG-019亦具有聯合抗PD-1抗體治療的潛力，該聯合療法對抗PD-1抗體耐藥的癌症有效；ATG-019亦具有與ATG-017聯合的潛力，該聯合療法可靶向PAK4/MEK/ERK/MMP信號通路以及克服通過ERK1/2的NAMPT誘導的增殖。本公司正在台灣針對NHL及晚期實體瘤患者進行ATG-019的一期臨床試驗，並計劃開展臨床試驗，研究其聯用潛力。

ATG-017。ATG-017是一款作用於ERK1/2的有效的和選擇性口服抑制劑，在治療多種實體瘤及RAS-MAPK信號通路功能失調導致的血液系統惡性腫瘤方面具有成為同類最佳的潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，全球2019年有4.7百萬名可治療RAS/RAF突變癌症患者。ATG-017亦具有與本公司的SINE化合物、ATG-008 (onatasertib)及ATG-019聯用以克服藥物介導的ERK1/2活化的潛力。本公司計劃於不久的將來開展該等組合的試驗。

### 臨床研發階段前的產品

本公司內部正在研發六種臨床研發階段前的藥品，這些藥品專注於創新靶向或作用機制，因此，擁有成為同類第一的最佳潛力，以解決巨大未滿足的醫療需求。而

---

## 業 務

---

且，這些藥品以致癌的關鍵途徑為目標，作為潛在的聯合療法競爭對手與本公司的研發管線資產高度協同。以下為本公司臨床階段前候選藥物的精選清單，本公司計劃於未來12至24個月在澳大利亞、美國和中國就該等藥物提交IND申請：

ATG-101。ATG-101為新型PD-L1/CD137(4-1BB)雙特異性抗體，目前處於開發階段，用於治療血液系統惡性腫瘤及實體瘤。臨床前研究表明ATG-101的療效優於PD-L1及CD-137抗體聯用的療效，或歸因於ATG-101能同時結合腫瘤細胞及T細胞，有效促進了腫瘤局部T細胞活化。

ATG-018。ATG-018為一種靶向共濟失調毛細血管擴張及Rad3相關(ATR)激酶的小分子抑制劑，目前處於開發階段，用於治療血液系統惡性腫瘤及實體瘤。

ATG-022。ATG-022為一種抗人Claudin 18.2 (CLDN18.2)抗原的人源化IgG1單克隆抗體，目前處於開發階段，用於治療實體瘤。由於其獨特的作用機制，本公司認為ATG-022具有較強的與本公司其他管線資產聯用的潛力。由於CLDN18.2對腫瘤的高特異性，ATG-022亦可作為雙特異性抗體的腫瘤識別臂。

ATG-012。ATG-012為一種針對KRAS腫瘤蛋白的KRASG12C抑制劑，目前處於開發階段，用於治療實體瘤。由於其獨特的作用機制，其具有與眾多其他療法（包括許多自有管線資產）聯用的潛力。

**創始人具備遠見卓識，得到經驗豐富的管理團隊、優質的人才儲備、傑出的董事會成員及全球藍籌投資者的支持**

本公司的管理團隊具備豐富的經驗，由資深行政人員組成，憑藉其在跨國生物製藥公司的經驗及本地知識，帶領本公司在未來取得成功。

本公司創始人梅博士具備遠見卓識，擁有逾20年的行業及學術經驗，專注於美國和中國的腫瘤藥物臨床研發。梅博士在新基擔任治療領域負責人期間成績顯赫，負責瑞複美®、POMALYST®及IDHIFA®等多項創新產品的全球臨床開發。此外，梅博士在當時不明朗及不斷變化的監管環境下促成瑞複美®在中國成功註冊。自Karyopharm獲得ATG-010 (selinexor)引進授權後，其一直與Karyopharm保持聯繫，使Karyopharm成功獲得FDA對XPOVIO® (selinexor)的批准。

---

## 業 務

---

除梅博士外，其他主要管理層成員亦在全球藥物研究、臨床開發及商業化以及融資及投資方面擁有顯赫的往績記錄。其中包括：

John F. Chin，  
工商管理學碩士  
首席商務官

- 在醫藥行業深耕30年，曾任新基中國區總經理，領導跨職能團隊，支持新基產品在中國的開發、審批及商業化
- 其在瑞複美®的上市和生命週期管理中扮演了關鍵角色，瑞複美®已成為全球業內最為成功的腫瘤產品之一

---

龍振國，法律博士、  
工商管理學碩士  
首席財務官

- 在投行和股票市場深耕16餘年，包括任職於高盛(Goldman Sachs)及BFAM Partners
- 參與BFAM Partners在不同行業包括醫療和生物科技領域的多項投資

---

劉翼騰，理學碩士  
首席運營官

- 在多家跨國公司有10餘年的工作經驗，工作涵蓋投資行業諮詢等
- 擔任CITIC Senior Living Ltd.戰略發展部總經理期間，在中信興業投資集團有限公司領導人民幣25億元的醫養項目投資

---

楊軼君，博士及理學博士  
集團副總裁，合作管理及  
臨床發展

- 在醫藥行業深耕20年，曾在哈佛大學和數家全球製藥公司任職
  - 參與多種治療藥物的臨床研究和上市申請，包括特拉匹韋(INCIVEK® (telaprevir))、替西羅莫司(TORISEL® (temsirolimus)) 和卡努瑪(KANUMA® (sebelipase alfa))
-

---

## 業 務

---

- 
- |   |   |
|---|---|
| <p>俞志暖，博士<br/>集團副總裁，生物統計及<br/>法規發展</p>              | <ul style="list-style-type: none"><li>• 在醫藥行業深耕20餘年，在新基工作時領導了包括沙利度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)和bb2121 (CAR-T)在內的多個重大項目的統計支持工作</li><li>• 獲得新基頒發的最高個人成就獎 – John W. Jackson傑出領導獎</li></ul> |
| <p>Thomas Karalis，理學學士<br/>集團副總裁，<br/>亞太地區市場負責人</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 在製藥行業擁有超過30年經驗，曾任新基東亞地區總經理和新基澳大利亞及新西蘭副總裁兼總經理</li><li>• 在新基任職期間，推動亞太市場核心產品實現多個註冊和醫保報銷里程碑，從而成功推出了瑞複美®(來那度胺)、POMALYST®(泊馬度胺)和ABRAXANE®(紫杉醇蛋白結合顆粒的注射懸液)</li></ul>           |
| <p>單波，博士<br/>集團副總裁，早期藥物研發<br/>及CMC</p>              | <ul style="list-style-type: none"><li>• 在製藥行業的研發和生產領域擁有超過15年經驗</li><li>• 領導和管理化學、製造和控制(CMC)計劃，推動多項NDA和ANDA申請</li><li>• 先前負責Ascletois Pharma紹興生產設施的建設及批准以及生產、質量、採購、EHS及工程部門</li></ul>                            |
-

---

## 業 務

---

孫士敏，醫學博士、  
公共衛生碩士  
集團副總裁，  
臨床運營負責人

- 在多個疾病領域（尤其是腫瘤學和傳染病領域）擁有近20年的臨床開發和臨床試驗運營經驗
- 參與、管理並領導了從第I期到第IV期的70多項臨床試驗
- 參與了許多重要的中國註冊項目，包括赫賽汀<sup>®</sup>、聚乙二醇干擾素<sup>®</sup>、PEGINTRON<sup>®</sup>、埃羅替尼<sup>®</sup>和首款利妥昔單抗生物類似藥

---

Dirk Hoenemann，  
醫學博士  
副總裁，亞太地區及  
早期臨床開發醫療  
事務負責人

- 在臨床研究，轉化醫學、學術界和製藥行業擁有超過20年經驗
- 發表大量有關血液系統惡性腫瘤和實體瘤領域採用新抗體形式的首次人類試驗的期刊論文
- 為針對Lewis-Y抗原的CAR-T研究做出重要貢獻

本公司高素質人才隊伍不斷擴充壯大，支持經驗豐富的管理團隊實現使命，即通過創新和差異化療法，無國境治療患者。截至最後實際可行日期，本公司共有90名員工，彼等大多擁有在跨國製藥公司工作的履歷。我們超過60%的僱員擁有研究生學位，其中近一半僱員擁有博士學位及／或醫學博士學位。本公司的研發工作亦得到科學顧問委員會的支持，該委員會包括製藥行業知名的KOL。本公司科學顧問委員會的成員包括：Critical Path Institute的首席執行官高級顧問Jeffrey Barrett；ADC Therapeutics醫療事務主任Joseph Camardo；Leukemia主編及帝國理工學院客座教授Robert Gale；Mayo Clinic骨髓瘤、澱粉樣變、異常蛋白血症疾病導向組主席及癌症中心臨床研究室醫學主任Shaji Kumar；裏爾醫院血液科教授Thierry Facon；以及巴魯克布隆伯格研究所和乙型肝炎基金會的聯合創始人、總裁Timothy Block。

## 業 務

自成立以來，本公司已收到來自行業領先投資者（包括戰略投資者新基、藥明康德和泰格醫藥）以及金融投資者（包括富達、貝萊德、GIC、高瓴、博裕資本、方源資本、啟明創投及Taikang）的投資。這些藍籌投資者證明了本公司的遠見和實力。本公司邀請新基的前董事長兼行政總裁Mark Alles擔任董事會獨立董事及提名委員會主席，提供戰略建議和指導，因此獲益匪淺。

### 我們的策略

#### 推動ATG-010 (selinexor)在中國和其他亞太市場的開發和商業化

本公司目前正在進行三項ATG-010 (selinexor)的II期臨床試驗，包括在中國針對復發／難治性多發性骨髓瘤和復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者進行的兩項註冊試驗。為加速ATG-010 (selinexor)在亞太地區的商業化進程，本公司正在籌劃於2021年前在中國、澳大利亞、香港和若干其他亞太市場提交NDA申請，以及獲得NDA批准後在中國及其他若干亞太市場開啟ATG-010 (selinexor)商業化。本公司正在積極探索ATG-010 (selinexor)在治療其他適應症方面的巨大潛力。本公司認識到T細胞淋巴瘤和KRAS突變非小細胞肺癌方面的市場潛力巨大，以及ATG-010 (selinexor)的安全性可能很高，本公司將ATG-010 (selinexor)發展為治療這些適應症的創新療法。本公司於2019年10月就ATG-010 (selinexor)聯合化療治療復發／難治性T細胞淋巴瘤和NK/T細胞淋巴瘤的Ib期臨床研究向國家藥監局提交IND申請，並於2020年1月獲准進行該試驗。該試驗的招募已於2020年8月開始。此外，一位II期研究者於2020年5月啟動了以ATG-010 (selinexor)為單藥治療KRAS突變非小細胞肺癌的研究，對第一位患者給藥。根據Ib和II期研究的結果，本公司可能會加入Karyopharm的全球臨床試驗，並憑藉全球試驗的數據在亞太地區獲得註冊。本公司還可能考慮啟動ATG-010 (selinexor)聯合特定生物療法治療的臨床研究，以優化其他癌症治療方法。

獲國家藥監局和若干亞太地區市場其他監管機構的批准後，本公司還將擴大商業團隊，支持ATG-010 (selinexor)的首次上市。本公司預計按階段擴展商業化實力，為在復發／難治性多發性骨髓瘤市場上市，本公司已建立一支領導團隊。上市後一至兩年內，本公司將開始創建一支由約100名全職銷售代表組成的團隊，ATG-010 (selinexor)列入中國的國家醫保目錄後，該團隊將擴大到約150至200人。本公司預計銷售人員將首先覆蓋中國約100家大型醫院。對於其他亞太市場（包括香港、台灣、韓國及澳大利亞），本公司計劃明年建立一支50人左右的商業團隊，籌備ATG-010 (selinexor)可能進行的上市。隨著產品獲批准用於其他適應症，例如ATG-010 (selinexor)在中國用於復

## 業 務

發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤，以及產品管線中的其他產品獲批上市，本公司將繼續擴大商業團隊。我們的商業化團隊連同我們在中國的銷售團隊將由具有豐富全球和地區商業經驗的跨國及國內製藥公司的領導者以及對各個當地MM及DLBCL市場的動態有深入了解的當地資深從業者組成。

Lixin Yu將領導本公司在中國的商業化工作，Thomas Karalis領導其他亞太地區市場的商業化工作，John F. Chin負責所有市場的戰略監督。Yu先生是銷售兼營銷總監，其在血液治療及腫瘤藥物的上市、商業化、銷售和營銷方面擁有逾20年經驗。在籌備商業化上市的過程中，本公司已在多個亞太地區市場為試遍現有療法的癌症患者啟動提前用藥計劃。此外，本公司正在進行市場研究、完善營銷和市場准入計劃，並與主要意見領袖舉行顧問委員會會議，判斷他們對ATG-010 (selinexor)科學數據的理解。本公司亦與合作夥伴Karyopharm合作，啟動國際主要意見領袖計劃，以進一步開發在多種癌症中應用ATG-010 (selinexor)。

### 推動SINE產品組合和其他研發管線資產的開發

除ATG-010 (selinexor)以外，本公司亦將繼續在多個治療領域開發另外兩種處於臨床階段的SINE候選藥物，即ATG-016 (eltanexor)和ATG-527 (verdinexor)。本公司計劃在中國於去甲基化藥物類治療失效後針對ATG-016 (eltanexor)用於治療HR-MDS進行一項I/II期臨床試驗，並且已於2020年8月向國家藥監局提交IND。本公司亦計劃開展一項雙盲、安慰劑對照的I期研究，調查ATG-527 (verdinexor)單藥在治療CAEBV患者的安全性、藥代動力學和療效。該試驗計劃招募大約40位患者進行劑量遞增試驗，招募20位患者進行劑量擴增試驗。

本公司亦將繼續開發其他臨床階段資產，包括ATG-008 (onatasertib)、ATG-019和ATG-017。ATG-008 (onatasertib)是本公司的核心產品之一，其有多項正在進行中的試驗，包括以若干生物標誌物評估ATG-008 (onatasertib)作為單藥或聯合療法治療乙型肝炎病毒陽性的肝細胞癌和非小細胞肺癌的安全性和療效的II期臨床試驗。此外，本公司向國家藥監局提交IND申請進行II期籃式臨床試驗評估ATG-008 (onatasertib)治療若干可以生物標誌物診斷的實體瘤，已於2020年7月獲批准。對於ATG-019，本公司正在台灣針對晚期實體瘤和非霍奇金氏淋巴瘤進行I期臨床試驗。本公司預計在臨床方面加大力度將ATG-019 (KPT-9274)應用在更多適應症中，例如與抗PD-1療法聯合治療耐藥性實體瘤。針對ATG-017，本公司正在澳大利亞進行一項多中心、開放性的I期研究，作為對患有實體瘤或攜帶若干基因突變的血液系統惡性腫瘤患者的單藥治療。

詳情請參閱「－我們的研發管線。」



---

## 業 務

---

### 繼續執行多引擎模式，建立廣泛而深入的創新產品組合

本公司將繼續實施外部合作及內部發現的多引擎模式，建立專注於關鍵致癌途徑，腫瘤微環境和腫瘤相關抗原的管線。憑借我們的臨床和商業團隊遍佈亞太地區，本公司將繼續通過內部許可及外部合作擴大我們的NDA／商業階段管線資產。本公司亦打算繼續實施互補法以開發其他適應症的註冊資產，以最大化其商業潛能。在未來12至24個月，本公司預計從我們正在進行的臨床研究中讀出多個數據，並將額外的資產及適應症轉入註冊階段。本公司亦計劃憑藉內部發現能力，識別及開發與現有管線具協同效應的化合物。在未來12至36個月，本公司預計將六項內部發現的新型資產推進到IND階段。我們的產品管線擴張計劃取決於我們內部研發能力的不斷增強。我們計劃在美國和中國進一步擴展內部研發團隊。截至最後實際可行日期，本公司的研發團隊已有45名成員，本公司計劃到2023年將研發團隊擴大到100名成員以上。本公司位於上海張江高科技園區的藥物發現中心將於2020年9月投入運營，預計將配備30多名科學家專注於今後的研究，其中包括化學和生物學專家。

本公司亦將通過選擇最合適的合作夥伴，繼續利用分佈式藥物開發模式來優化本公司的藥物開發工作的效果和效率。本公司計劃通過與領先的CRO、CDMO和醫療中心，及學術機構和具有新型技術平台的其他生物技術公司合作來擴展行業合作網絡。

### 持續發展生產及商業化的能力

本公司認為，強大的生產及商業化能力將創造協同效應並提高效率，這將為本公司的藥物產品於在亞太市場上市做好準備，並推動本公司未來的增長。本公司正在建設內部的生產設施，以支持ATG-010 (selinexor)的預期上市。預計該生產基地將位於中國紹興，是一座建築面積約為16,300平方米且是符合GMP標準的用於商業規模包裝及生產的設施。紹興設施的建設將分二期進行。該建築已建成，且本公司預計於2020年底前建設一條符合GMP標準的用於ATG-010 (selinexor)的包裝線，並於2021年建設一條符合GMP標準的用於固體劑量藥品的試點及生產線。

本公司的核心商業化策略是利用本公司資深的商業團隊來推動產品的滲透，包括即將上市的ATG-010 (selinexor)。為實現該目標，本公司將繼續擴大商業團隊，吸納來自全球跨國公司及國內公司在血液及腫瘤產品方面具備豐富經驗的行業資深人士，得

---

## 業 務

---

到深入了解每個市場動態的當地從業人員支持。於短期內，本公司的商業團隊將專注於覆蓋中國主要的醫院及醫療中心。我們亦於其他亞太地區市場（包括香港、台灣、韓國、澳大利亞及東盟十國）擴大我們的商業團隊。

### 進一步加強泛亞太生物科技特許經營權並擴張本公司的全球影響力

過去三年，我們於亞太地區（包括中國及澳大利亞）建立了穩固的發現基礎設施及臨床開發能力。為加快加強我們的泛亞太平台，本公司擬選擇性地在澳大利亞及韓國等亞太地區開展註冊及經註冊臨床試驗，集中縮短商業化流程及增加病患信道。本公司擬於2021年在澳大利亞、新加坡、香港、韓國、台灣及泰國為ATG-010 (selinexor)申請NDA，其中，本公司預計於2021年獲得首批批准。為支持於未來兩年ATG-010 (selinexor)在主要亞太國家和地區獲批後的預計產品上市，本公司計劃與當地的醫生和組織（如韓國多發性骨髓瘤工作組、亞洲骨髓瘤網絡及澳大利亞骨髓瘤科學顧問組）開展緊密合作，開發定制上市計劃。此外，我們於澳大利亞的臨床能力將使我們能夠就早期新型產品於澳大利亞開展首次人體試驗，以加速全球臨床開發。

利用本公司在全球藥品研發和商業化的豐富經驗和專業知識，將全球權利日本公司所有的有潛力成為同類第一或同類最優的產品進軍全球市場，以積極尋求擴張本公司的全球影響力。因此，除繼續加強我們在亞太地區成熟的臨床開發團隊之外，我們正計劃進一步擴大我們在美國的臨床開發足跡，以期到2021年多個臨床前資產可在美國進入IND階段。基於靶向適應症及未來商業化藍圖，本公司為各項資產定制臨床開發計劃。

### 我們的研發管線

截至最後實際可行日期，我們已經戰略性地設計並組建了12種治療腫瘤藥物資產的創新型管線，包括兩種晚期臨床資產、四種早期臨床資產和六種臨床前資產。截至同日，我們有九項正在進行的臨床試驗及五項計劃啟動的臨床試驗，並已在亞太地區的多個司法管轄區取得九個IND批件。下表載列截至最後實際可行日期我們的研發管線及各項資產現況概要：

## 業 務

產品	靶點/形態	項目	臨床前	I期臨床	II期臨床	III期臨床	已上市	德琪醫藥備註	合作夥伴/德琪醫藥
ATG-010 (selinexor)*	XPO1 (小分子藥物)	聯合地塞米松	復發/難治性多發性骨髓瘤(MARCH)		★	★	ST2RM (NDA在美國獲批)		Karyopharm Therapeutics
		單藥	復發/難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(SEARCH)		★	★	SJDL (NDA在美國獲批)		
		聯合噻替米松、地塞米松	復發/難治性多發性骨髓瘤(BOSTON)						
		聯合免疫調節劑/蛋白酶體抑制劑/抗CD38單抗和地塞米松	復發/難治性多發性骨髓瘤(TOMP)						
		單藥	NSCLC (TRUMP)**						
		聯合ICEGEMOX	復發/難治性T細胞淋巴瘤(SAL)						
		單藥	NSCLC (TRUMP)**						
		單藥	子宮內膜癌維持治療(MENDO)						
		單藥	晚期前列腺癌(SEAL)						
		單藥	復發性髓母瘤瘤(KANG)						
ATG-008 (Omatelastib)*	mTORC1/2 (小分子藥物)	單藥	一線及以上HBMV陽性HCC (TORCH)						Celgene (Bristol Myers Squibb Company)
		聯合抗PD-1單抗	晚期實體瘤和HCC (TORCH-2)**						
		單藥	NSCLC (TRUMP)**						
		單藥	晚期實體瘤(BUNCH)						
		單藥	淋巴瘤(AMUNCH)**						
		聯合ATG-010 (selinexor)	復發/難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(MATCH)						
		單藥	復發/難治性MDS (MATCH) 及實體瘤						
		單藥	乳癌復發、初發癌及癌						
		單藥	PAK4 & NPM1PT (小分子藥物)	晚期實體瘤和肝癌(ASCABY) (CAATCH)					
		單藥+口服藥	ERK1/2 (小分子藥物)	復發/難治性血液瘤/實體瘤 (ERASER)					
ATG-016 (Eltasoxor)	XPO1 (小分子藥物)	單藥	血液瘤/實體瘤						Karyopharm Therapeutics
		單藥	血液瘤/實體瘤						
		單藥	血液瘤/實體瘤						
		單藥	血液瘤/實體瘤						
		單藥	血液瘤/實體瘤						
		單藥	血液瘤/實體瘤						
		單藥	血液瘤/實體瘤						
		單藥	血液瘤/實體瘤						
		單藥	血液瘤/實體瘤						
		單藥	血液瘤/實體瘤						

德琪醫藥所屬權益地區\*
  世界其他地區\*
  於中國的註冊性研究
  在中國以外的亞太地區

- 1 (S)NDA獲得美國FDA接納/批准且亞太NDA預期於2020年至2021年遞交
  - 2 德琪醫藥擁有大中華地區(中國大陸、香港、澳門)、澳大利亞、新西蘭、韓國和東盟十國權益
  - 3 德琪醫藥擁有大中華地區、韓國、新加坡、馬來西亞、印度尼西亞、越南、老撾、柬埔寨、菲律賓、泰國和蒙古權益
  - 4 德琪醫藥已獲取開發、商業化及製造ATG-101的獨家全球權益
  - 5 德琪醫藥所屬權益地區進展最快的臨床試驗狀態
  - 6 合作夥伴所屬的世界其他權益地區進展最快的臨床試驗狀態
- \* 核心產品  
 \*\* 研究者發起的臨床研究  
 \*\*\* 新確診

## 業 務

我們的候選藥物在有關司法管轄區開始商業化前須獲有關機構（如國家藥監局）NDA批准。截至本文件日期，我們並未接獲國家藥監局或其他有關機構提出的我們無法及時解決的任何重大問題、反對意見或負面陳述。我們認為，我們正順利推進「我們的研發管線」中所述我們臨床階段候選藥物的開發。

### 臨床階段資產

我們的SINE組合包括三款創新型候選藥物，即ATG-010 (selinexor)、ATG-016 (eltanexor)及ATG-527 (verdinexor)。在這三款SINE產品中，ATG-010 (selinexor)是我們的核​​心產品之一，目前正在中國進行兩個II期註冊臨床試驗評估。ATG-010 (selinexor)已獲FDA批准，並經授權合作夥伴Karyopharm在美國以XPOVIO®品牌實施商業化。ATG-008 (onatasertib)是我們的另一款核​​心產品，目前正在亞太地區進行多項I/II期臨床試驗。我們認為，上述及所有其他臨床階段候選藥物具備成為同類第一及／或同類最優產品以滿足中國及世界其他地區尚未滿足的醫療需求的潛力。

### **ATG-010 (selinexor)**

我們的核​​心產品之一ATG-010 (selinexor)是一款同類首款的口服SINE化合物，其被開發用於治療各種血液系統惡性腫瘤及實體瘤。我們的授權合作夥伴Karyopharm已於2019年7月3日獲FDA加速批准計劃批准XPOVIO® (selinexor)與低劑量地塞米松聯合治療既往接受過至少4種療法且對至少兩種蛋白酶體抑制劑、至少兩種免疫調節劑、一種抗CD38單抗難治的復發／難治性多發性骨髓瘤成人患者。於2020年6月22日，XPOVIO® (selinexor)獲FDA加速批准，用於治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤成人患者，除非另有說明，其包含經過至少二線系統性治療後由濾泡性淋巴瘤轉化而來的瀰漫性大B細胞淋巴瘤。最近，FDA已接納XPOVIO® (selinexor)用於多發性骨髓瘤的二線治療的補充NDA (sNDA)。Karyopharm進行的BOSTON試驗及STOMP試驗結果亦已體現XPOVIO® (selinexor)聯合多種現有療法具有將治療線數前移的潛力。

我們正在按同類第一的標準開發ATG-010 (selinexor)以治療中國及其他亞太地區國家或地區的多種癌症適應症。我們正在中國進行兩項關於ATG-010 (selinexor)II期註冊臨床研究分別用於治療復發／難治性多發性骨髓瘤及復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤。此外，我們亦正在中國進行治療復發／難治性T細胞淋巴瘤及NK/T細胞淋巴瘤的Ib期臨床研究，以及正在中國進行一項研究者發起的治療KRAS突變非小細胞肺癌的II期臨床研究。我們計劃在中國同時提交關於復發／難治性多發性骨髓瘤和復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的NDA，並使用Karyopharm在美國進行臨床試驗所得數據直接向特定亞太國家或地區（包括澳大利亞、新加坡、香港、韓國、台灣及泰國）於2021年遞交ATG-010 (selinexor)的NDA，此類國家或地區無需附加的臨床試驗。

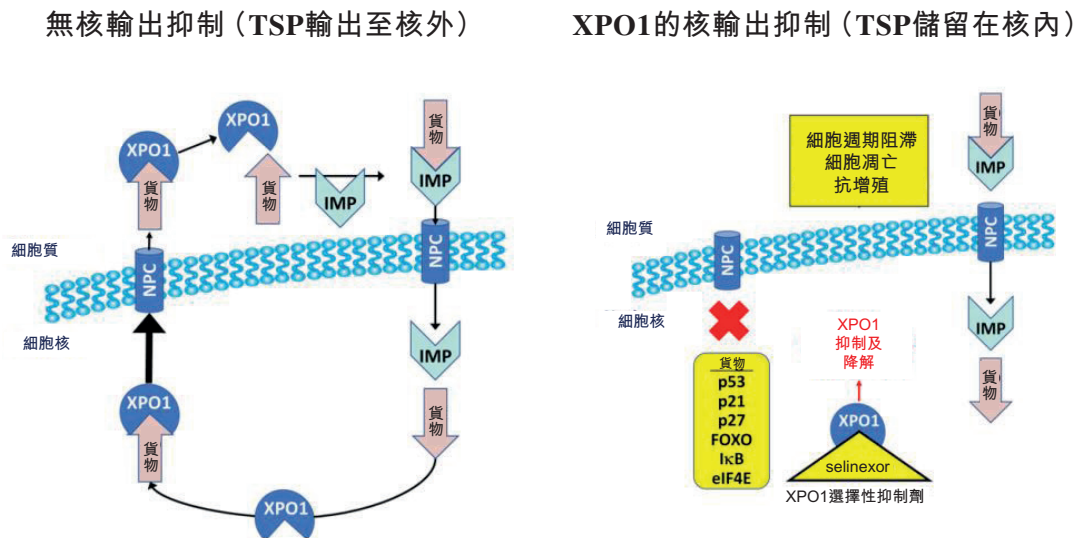
## 業 務

### 作用機制

核輸出蛋白XPO1為哺乳動物細胞七種核輸出蛋白之一，負責約220種蛋白及mRNA的輸出。XPO1的多種作用之一是充當多種腫瘤抑制蛋白的唯一出核轉運蛋白。其亦在多種癌症類型中過度表達，導致多種腫瘤抑制蛋白因轉運出核而發生錯誤定位及功能紊亂。因此，XPO1的過度表達往往與預後較差、化療耐藥性及存活期縮短相關聯。

ATG-010 (selinexor)通過選擇性結合XPO1結合區中的半胱氨酸528 (Cys528)殘基的，抑制XPO1的貨物結合及輸出而發揮作用。通過抑制XPO1，ATG-010 (selinexor)阻斷腫瘤抑制蛋白、生長調節蛋白和抗炎蛋白的核輸出，促進這些蛋白在細胞核內的積累並增強其在細胞中的抗癌活性。這些被強制儲留在核中的蛋白可阻斷多個致癌信號通路，而倘未加抑制，這些DNA嚴重受損的癌細胞將繼續生長且會以不受限制的方式分裂。最終，通過腫瘤抑制蛋白的核內儲留連同抑制致癌蛋白mRNA的轉移，ATG-010 (selinexor)引致腫瘤細胞凋亡而起到抗癌作用。因此，SINE化合物在抗癌方面具有廣泛的潛力。

以下圖表說明ATG-010 (selinexor)的作用機制。



簡寫：IMP=核輸入蛋白；NPC=核孔複合體；TSP=腫瘤抑制蛋白；XPO1=核輸出蛋白

資料來源：Karyopharm編寫的《腫瘤藥物諮詢委員會簡報文件(Briefing document for the Oncological Drugs Advisory Committee)》(2019年2月)。

## 業 務

### 市場機遇及競爭

#### 多發性骨髓瘤

多發性骨髓瘤在老年患者中更為常見，美國及中國診斷的中位年齡分別為70歲及60歲，這種差異可能是由於中國多發性骨髓瘤患者診斷不全、治療不足及／或發病年齡較早等因素。多發性骨髓瘤在中國的發病率從2015年的18,300例增至2019年的20,700例，年複合增長率為3.1%。隨著中國人口老齡化的加劇，根據弗若斯特沙利文的資料，預計多發性骨髓瘤的發病率從2019年起將以2.9%的年複合增長率增至2024年的23,800例，並以2.5%的年複合增長率進一步增至2030年的27,700例。由於診斷過程複雜且缺乏有效的診斷方法，中國多發性骨髓瘤的診斷率相對較低。同時，根據弗若斯特沙利文的資料，中國多發性骨髓瘤的患病率從2015年的60,100例增至2019年的101,900例，年複合增長率為14.1%，預計從2019年起將以10.4%的年複合增長率增至2024年的167,200例，並從2024年起以8.1%的年複合增長率進一步增至2030年的266,300例。由於治療率的提高和治療患者生存期的延長，根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國復發／難治性多發性骨髓瘤可治療患者人數達68,200人，預計從2019年起將以13.3%的年複合增長率增至2024年的127,600人，並從2024年起將以9.1%的年複合增長率進一步增至2030年的214,800人。由於多發性骨髓瘤的不可治癒性、低診斷率和缺乏新的治療方法，中國多發性骨髓瘤患者的醫療需求嚴重未獲滿足。

中國目前針對多發性骨髓瘤的靶向治療方案可分為三類：IMiD、蛋白酶體抑制劑及抗CD38 mAb。聯合療法是治療多發性骨髓瘤的標準護理療法。復發／難治性多發性骨髓瘤患者被推薦採用二線治療方案，其作用機制不同於一線治療方案。同樣的原理亦適用於後期治療。因此，一旦IMiD或蛋白酶體抑制劑對患者無效，應考慮抗CD38 mAb。一旦XPO1抑制劑作為一個單獨的類別在中國獲得批准，其將有望成為治療對現有三類靶向療法均無效的復發／難治性多發性骨髓瘤患者的重要療法。因XPO1抑制劑可與其他獲批准多發性骨髓瘤藥劑聯合進行骨幹治療，正被開發用於早期治療中。

SINE化合物，包括ATG-010 (selinexor)，可以很容易地與針對各種惡性腫瘤的現有標準方案結合，並在多個臨床試驗中普遍具有良好的耐受性。與其他治療方案相比，SINE化合物在多發性骨髓瘤治療方面具有競爭優勢，包括經驗證的新作用機制、改善的療效、口服給藥、降低劑量頻率及聯合治療的潛力。截至最後實際可行日期，就多發性骨髓瘤治療而言，在中國有四款分子靶向治療候選藥物及一款細胞治療候選藥物處於II期或III期臨床開發。截至同日，除開發ATG-010 (selinexor)外，中國尚無任何用於多發性骨髓瘤治療的XPO1抑制劑正在進行臨床開發。鑒於XPO1抑制劑在聯合

## 業 務

療法中的潛力，市場對XPO1抑制劑的需求預計將與其他治療方案併行增長，其有可能成為多發性骨髓瘤治療的骨幹資產。詳情請參閱「行業概覽－中國腫瘤適應症選擇概況－多發性骨髓瘤」。

### 瀰漫性大B細胞淋巴瘤

瀰漫性大B細胞淋巴瘤是非霍奇金氏淋巴瘤中最常見的類型，分別佔全球非霍奇金氏淋巴瘤病例總數及中國非霍奇金氏淋巴瘤病例總數的約25.5%及約45.8%。中國瀰漫性大B細胞淋巴瘤新發病例從2015年的31,800例增至2019年的35,300例，年複合增長率為2.7%，預計從2019年起將以2.4%的年複合增長率增至2024年39,800例，並從2024年起以2.2%的年複合增長率進一步增至2030年45,300例。同時，根據弗若斯特沙利文的資料，中國瀰漫性大B細胞淋巴瘤的患病率從2015年的161,100例增至2019年的199,100例，年複合增長率為5.4%，預計於2024年達到250,500例，年複合增長率為4.7%，並從2024年起以3.0%的年複合增長率進一步增至2030年的299,300例。具體而言，根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者人數達137,600人，預計於2024年達187,500人，年複合增長率為6.4%，並從2024年起以3.4%的年複合增長率進一步增至2030年的228,600人。由於瀰漫性大B細胞淋巴瘤缺乏新的治療方案，很大程度上無法治愈，中國瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者的醫療需求嚴重未獲滿足。

在中國，瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者接受一線聯合療法，主要採用「R-CHOP」療法，即利妥昔單抗(R)、環磷酰胺(C)、鹽酸阿霉素(H)、長春新城(O)及潑尼松龍(P)。儘管這種治療的緩解率很高，但約有30%至40%的患者最終會復發，10%的患者會出現原發性難治性。隨著瀰漫性大B細胞淋巴瘤專利進展到二線或三線治療，治療方案變得更加有限，僅大劑量利妥昔單抗與化療(CHOP除外)聯合使用可用。由於新療法的選擇有限，一線至三線治療中推薦採用利妥昔單抗作為骨幹療法，並與不同的化療聯用。復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的治療仍具挑戰性，且趨向於根據醫生和患者需求進行定制並受該等需求的影響。一旦XPO1抑制劑作為一個單獨的類別在中國獲得批准，其有望成為治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者的重要療法。

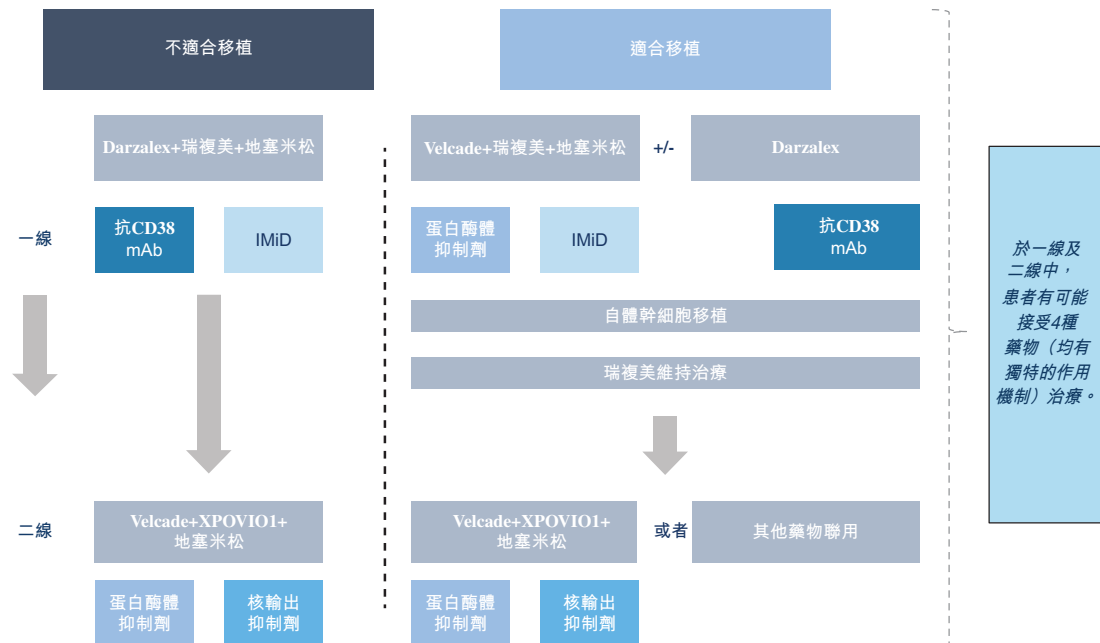
與其他治療方案相比，包括ATG-010 (selinexor)在內的SINE候選藥物在治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤方面具有競爭優勢，包括經驗證的新作用機制、與現有藥物聯合治療中的應用潛力以及口服有效性。截至最後實際可行日期，就瀰漫性大B細胞淋巴瘤治療而言，在中國已有兩款分子靶向治療候選藥物提交NDA，五款正在進行III期臨床試驗，5款正在進行II期臨床試驗。截至同日，除ATG-010 (selinexor)外，中國尚無任何用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤的XPO1抑制劑正在進行臨床開發。詳情請參閱「行業概覽－中國腫瘤適應症選擇概況－瀰漫性大B細胞淋巴瘤」。

## 業 務

### 競爭優勢

- 具有廣譜抗腫瘤作用的全新機制藥物來解決未滿足的臨床需求。ATG-010 (selinexor)是首款也是唯一一款獲FDA批准的XPO1抑制劑，用於治療兩種血液系統惡性腫瘤：復發／難治性多發性骨髓瘤和復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤。多發性骨髓瘤仍屬於不可治愈的疾病，當前並無針對接受三線以上治療患者的有效治療方法。對三種常用可得藥物類別（即蛋白酶體抑制劑、IMiD及抗CD38 mAb）難治的患者人數在增加，亟需新作用機制藥物。就瀰漫性大B細胞淋巴瘤，對於接受過二線治療的患者，目前並無現成的靶向療法。該等難治性患者亦亟需新治療方案。由於大量的患者人數加上缺乏創新型療法，目前這種狀況在中國市場更為嚴峻。由於ATG-010 (selinexor)具有不同於任何現有標準療法的全新作用機制，即抑制貨物蛋白，從而導致癌細胞凋亡，屬高度差異化的一類藥物，可用作單一療法或與現有療法的組合療法。

### 一線治療的預期未來趨勢或會為ATG-010 (selinexor) 在二線治療中的使用創造巨大的機遇<sup>1</sup>



資料來源：Karyopharm Therapeutics 2020年8月公司演示

<sup>1</sup> XPOVIO是目前唯一經FDA批准與地塞米松聯合使用於治療復發性／難治性多發性骨髓瘤成人患者的候選藥物，該等患者先前已接受過至少四種療法且其至少對兩種蛋白酶體抑制劑、至少兩種IMiD及一種抗CD38 mAb具有難治性。上述示意圖表示倘XPOVIO經FDA批准與Velcade及地塞米松聯合用於多發性骨髓瘤二線及以上治療時的治療方法。



## 業 務

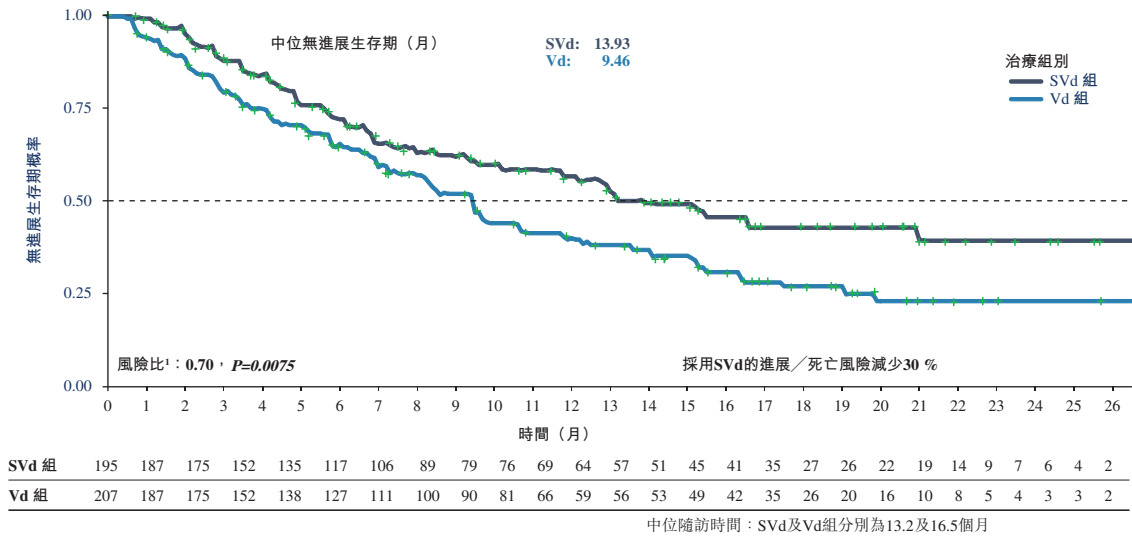
此外，由於普遍觀察到腫瘤細胞中的XPO1表達上調，ATG-010 (selinexor)擁有泛癌種抗癌治療潛力。若干臨床前模型及臨床研究表明ATG-010 (selinexor)對於多種癌症類型（包括肺癌、膠質母細胞瘤及三陰性乳腺癌）具有抗腫瘤活性。我們已觀察到ATG-010 (selinexor)用於治療各種實體瘤時表現出可喜的單藥數據，包括部分緩解及持續的疾病穩定（疾病控制期超過三個月）。在晚期去分化脂肪肉瘤患者的II期SEAL研究中，ATG-010 (selinexor)相比安慰組表現出較佳的無進展生存期改善：ATG-010 (selinexor)及安慰劑的中位無進展生存期分別為5.5個月及2.7個月。在婦科惡性腫瘤及膠質母細胞瘤(GBM)的II期研究中，ATG-010 (selinexor)表現出抗癌活性，包括真正完全緩解、部分緩解以及延長的疾病穩定。

- *單一療法和組合療法療效優異，且安全性可控。* ATG-010 (selinexor)已表現出單藥抗腫瘤活性。ATG-010基於其在過度預治療人群中的具有統計學意義的臨床獲益獲得FDA的加速批准。在治療復發／難治性多發性骨髓瘤的STORM研究中，五藥難治患者的總緩解率為25.3%，與少量預治療患者的早期治療相似。在治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的SADAL研究中，ATG-010 (selinexor)取得29%的總緩解率、13%的完全緩解率，緩解持續時間為3個月、6個月及12個月的患者的比率分別為56%、38%及15%。鑒於大多數患者預治療過度且治療方案已用盡，我們認為該等結果具有說服力及臨床意義。

此外，ATG-010 (selinexor)聯合療法已在多種癌症中表現出協同作用。Karyopharm已報告BOSTON研究 (selinexor+硼替佐米+地塞米松(SVd)對比硼替佐米+地塞米松(Vd) 所取得的積極數據，該研究旨在評估ATG-010 (selinexor)聯合療法在治療已經接受過至少一次前線治療的復發／難治性多發性骨髓瘤患者中的療效。在該研究中，SVd組較Vd組表現出統計學意義的顯著優越療效。SVd組的中位無進展生存期為13.93個月，相比Vd組的9.46個月增加4.47個月(47%) (風險比=0.7；p=0.0075)。SVd組的總緩解率亦顯著高於Vd組(76.4%對比62.3%，p=0.0012)。SVd組的所有亞組亦較Vd組表現出一致的無進展生存期優勢及較高的總緩解率，如下圖所示。

## 業 務

### SVd的無進展生存期顯著長於Vd

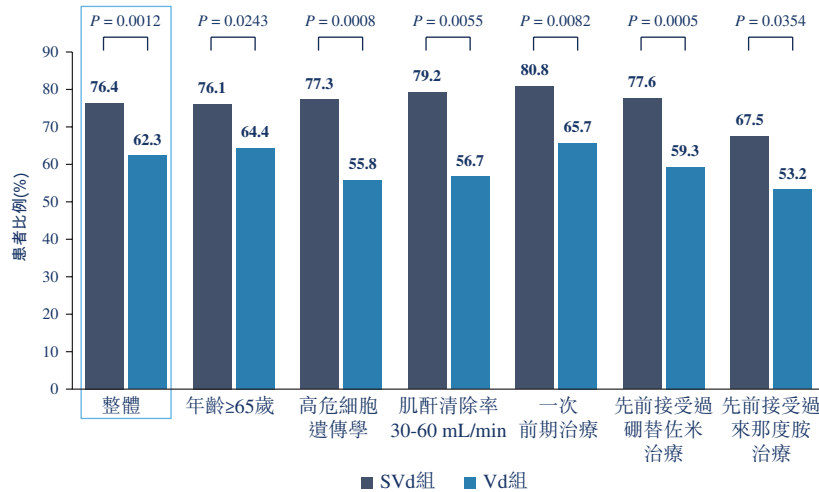


資料來源: Dimopoulos M, et al. ASCO 2020, abstract 8501。

附註: 意向治療(ITT)人群N=402, 數據截止日期2020年2月18日。

1. HR=風險比率95%, CI=0.53-0.93, 單側P值。

### SVd於整體及各亞組的ORR顯著較高



基於非分層模型的Cochran-Mantel-Haenszel檢驗的單側P值。數據截至2020年2月18日。

ORR=總緩解率, 乃基於獨立評審委員會依據IMWG療效評估標準(Kumar et al. Lancet Oncology 2016)作出的療效結果評估。

多發性骨髓瘤療效評估的所有變動基於多發性骨髓瘤療效基線評估。

資料來源: Dimopoulos M, et al. ASCO 2020. Abstract 8501

## 業 務

在臨床試驗中，ATG-010 (selinexor)在臨床試驗中通過劑量變更和／或常規支持治療表現出可控的安全性。在BOSTON研究中，SVd組的周圍神經病變、臟器毒性及機會性感染的比率顯著降低。此外，與若干其他多發性骨髓瘤治療藥物（如來那度胺及帕比司他）不同，ATG-010 (selinexor)不含FDA用以向公眾及醫療保健提供商警示嚴重副作用的黑框警告。

- 有望成為治療多發性骨髓瘤及更多適應症的骨幹藥物。憑藉其活性機制及可控安全性，ATG-010 (selinexor)有望成為作為單藥或聯合其他治療方案治療各種實體瘤和血液系統惡性腫瘤的骨幹藥物。ATG-010 (selinexor)目前正在開展若干中後期臨床試驗用於評估多個腫瘤適應症，包括多發性骨髓瘤（STOMP試驗，聯合獲批准療法）、脂肪肉瘤（SEAL試驗）、復發膠質瘤（KING試驗）及子宮內膜癌（SIENDO試驗）等。STOMP試驗可喜的初步結果為ATG-010 (selinexor)聯合其他多發性骨髓瘤標準療法的進一步臨床研究提供了強有力的論據。

### 三藥方案較標準二藥方案表現出附加或協同活性

STOMP三藥方案	STOMP試驗		標準方案數據	
	至今為止接受治療的患者人數	療效數據	標準方案	療效數據
selinexor + KYPROLIS®+地塞米松	24 (中位前線治療線數為3)	ORR= 71% <sup>1</sup>	KYPROLIS® +地塞米松	ORR=23% <sup>5</sup>
selinexor + DARZALEX®+地塞米松	30 (未接受過Darzalex治療)	ORR=73% <sup>2</sup>	DARZALEX®	ORR=29% <sup>6</sup>
selinexor + POMALYST®+地塞米松	32 (未接受過Pomalyst治療及瑞複美治療後復發或難治疾病)	ORR=56% <sup>3</sup> PFS= 12.2個月 <sup>3</sup>	POMALYST® +地塞米松	ORR=29% <sup>7</sup> PFS= 3.6個月 <sup>7</sup>
selinexor +瑞複美®+地塞米松	12 (未接受過瑞複美治療)	ORR= 92% <sup>4</sup>	瑞複美®+地塞米松	ORR=67% <sup>8</sup>

附註：STOMP研究不包括研究未聯合selinexor的聯合治療方案。展示上述「標準方案」數據旨在強調至今為止所報告的STOMP臨床結果大力支持將selinexor用於聯合治療方案的進一步／其他臨床研究。1. Gasparetto C, et al. ASCO 2020. Abstract 8530 ; 2. Gasparetto C, et al. ASCO 2020. Abstract 8510 ; 3. Chen C, et al. ASH 2019. Abstract 141 ; 4. White D, et al. IMW 2019. Abstract 353 ; 5. Kyprolis Package Insert; Study PX-171-003 A1 ; 6. Lonial et al. Lancet 2016 ; 7. Pomalyst Package Insert ; 8. Stewart et al. NEJM 2015 ; 9. 瑞複美® (來那度胺)、POMALYST® (泊馬度胺)、VELCADE® (硼替佐米)、KYPROLIS® (卡非佐米) 或DARZALEX® (達雷妥尤單抗)。

鑒於ATG-010 (selinexor)單藥在難治患者中的可觀療效及其與現有獲批藥物的組合療法表現出的增強療效的潛力，我們認為其可與標準療法或者新興療法聯合，成為聯合療法中的骨幹藥物。

## 業 務

- **口服便捷給藥。**與傳統靜脈／皮下給藥方案相比，口服給藥減少了醫院就診頻次，並具包括更好的患者依從性、使用便捷及無輸注／注射部位反應等有若干其他優點。此外與需要每日服用的許多其他現有口服抗癌藥物相比，ATG-010 (selinexor)僅需每週兩次或每週一次服用。我們認為口服的便利性為多發性骨髓瘤患者帶來巨大的好處，尤其是於缺少合資格醫療人員的中國及其他亞太地區發展中國家。

於BOSTON研究中，ATG-010 (selinexor)聯合降低劑量的硼替佐米及地塞米松用於治療先前至少接受過一次治療的多發性骨髓瘤患者。倘獲批准，此聯合療法將成為首個硼替佐米只需每週給藥一次（目前標準為每週兩次）的治療方案。鑒於硼替佐米必須由醫護人員進行給藥，我們認為每週一次的該項給藥方案因其可縮減相當大比例的醫院就診次數，對患者及醫護人員更具吸引力。

### 多發性骨髓瘤臨床試驗數據總結

FDA加速批准XPOVIO® (selinexor)用於治療復發／難治性多發性骨髓瘤基於IIb期STORM試驗結果。FDA對該適應症的完全批准取決於後續驗證性試驗中對臨床療效的驗證。正在進行的隨機III期BOSTON試驗用於評估XPOVIO® (selinexor)與硼替佐米及低劑量地塞米松聯合療法在復發／難治性多發性骨髓瘤中的有效性，是STORM試驗中復發／難治性多發性骨髓瘤適應症的驗證性試驗。此外，繼III期BOSTON隨機驗證性試驗取得積極結果後，Karyopharm於2020年5月19日向FDA提交sNDA，以尋求批准將XPOVIO® (selinexor)與硼替佐米及低劑量地塞米松聯合治療作為至少接受過一次治療的多發性骨髓瘤患者的新療法。FDA已於2020年7月接受該sNDA，預計的PDUFA日期為2021年3月19日。

### III期臨床試驗(BOSTON) (基於Karyopharm公開披露結果)

**概覽。**BOSTON試驗為一項多中心、開放標籤、雙臂、隨機、陽性藥物對照的III期研究，旨評估XPOVIO® (selinexor)與硼替佐米（每週一次）加低劑量地塞米松(SVd)聯合給藥與對比硼替佐米（每週兩次）加低劑量地塞米松(Vd)聯合給藥在已接受過一次至三次前期治療的復發／難治性多發性骨髓瘤成年患者中的有效性、安全性及與預設健康相關生命質量(HR-QoL)參數。BOSTON試驗結果表明，SVd組具有統計學上的顯著優越療效及可控的安全性（大多數不良事件可經劑量調整和／或常規支持治療控制）。

## 業 務

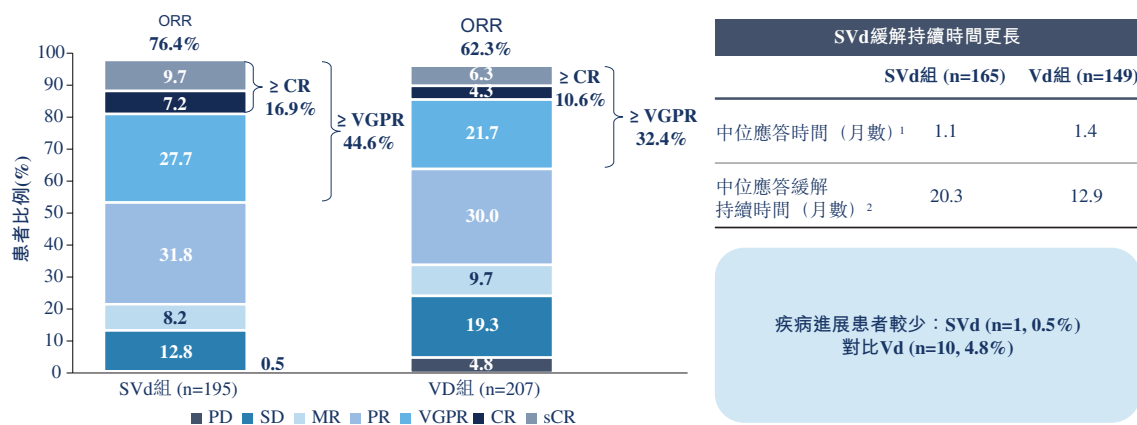
**試驗設計。**入組患者為已接受過一次至三次前期治療的復發／難治性多發性骨髓瘤成年患者。入組患者被隨機分入SVd組或Vd組。SVd組患者接受XPOVIO® (selinexor, 100 mg每週一次)、硼替佐米 (1.3 mg/m<sup>2</sup>, 每週一次皮下注射) 及低劑量地塞米松 (每週40mg), 五周為一個治療週期。隨機分配至Vd組的患者接受硼替佐米 (每週兩次) 加低劑量地塞米松 (按推薦的給藥方案給予標準治療)。此外, 該試驗方案允許Vd對照組中的患者於客觀 (定量) 疾病進展後轉移至SVd組。該試驗的主要終點為無進展生存期, 關鍵次要終點包括總緩解率及周圍神經病變率。

**試驗狀態。**該試驗已於2017年5月開始。截至數據截止日期2020年2月18日, 已有402例患者入組。該試驗於逾150個臨床中心進行。已經達到主要終點, 並且sNDA (包括試驗的全部研究結果) 於2020年5月19日提交並於2020年7月獲FDA接納。PDUFA日期為2021年3月19日。

**療效數據。**截至數據截止日期2020年2月18日, Karyopharm報告顯示該研究無進展生存期在統計學上的顯著增加, 達到主要終點。SVd組的中位無進展生存期為13.93個月, 較Vd組的9.46個月, 中位無進展生存期增加4.47個月(47%) (p = 0.0075)。與Vd組相比, SVd組亦顯示出更高的總緩解率 (76.4%對比62.3%, p = 0.0012)。與Vd組相比, SVd組於多個重要亞組中顯示出一致的無進展生存期獲益及更高的總緩解率, 包括65歲以上患者、體弱患者、高危細胞遺傳學患者及中度腎功能不全患者等。與Vd組相比, SVd組的周圍神經病變率顯著降低 (32.3%對比47.1%; p = 0.0010)。

此外, SVd組的深度緩解率 (定義為等於或大於非常好的部分緩解) 顯著高於Vd組 (44.6%對比32.4%), 中位緩解持續時間更長 (20.3個月對比12.9個月)。此外, SVd組中16.9%的患者達到完全緩解或嚴格的完全緩解, 而Vd組為10.6%的患者。亦請參閱「一 競爭優勢」。

### SVd組的深度緩解率顯著較高



## 業 務

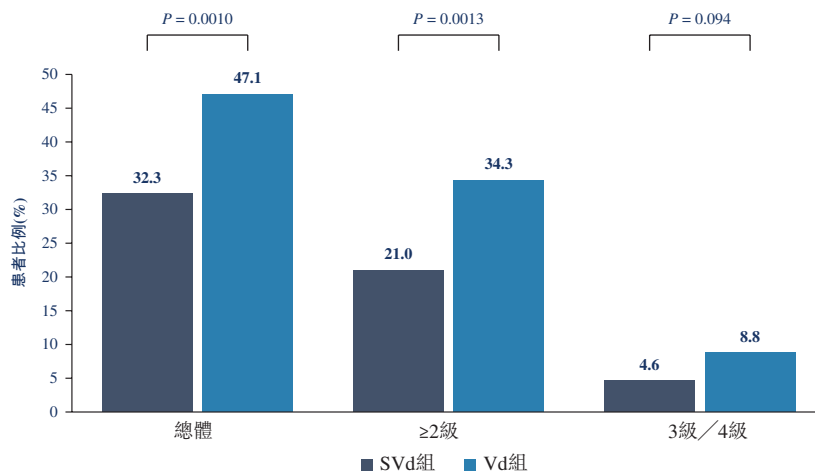
CR = 完全緩解，MR = 微小緩解，PD = 疾病進展，PR = 部分緩解，sCR = 嚴格的完全緩解，SD = 疾病穩定，VGPR = 非常好的部分緩解。所有緩解均由獨立審核委員會根據IMWG標準進行評估(Kumar et al. Lancet Oncology 2016)。

資料來源：Dimopoulos M, et al. ASCO 2020. Abstract 8501

1. 自隨機至根據IMWG評估標準的首次緩解的未調整時間。
2. 第一次經獨立審核委員會確認的部分緩解或更好的緩解(以先發生者為準)與第一次經獨立審核委員會確認的疾病進展或由於任何原因導致的死亡(以先發生者為準)之間的時間間隔時長。數據截止日期為2020年2月18日。

安全性數據。最常見的不良事件為血細胞減少症並伴有胃腸道及體質症狀，與先前其他ATG-010 (selinexor)研究中報告的結果一致。大多數不良事件可通過改變劑量及／或標準支持治療控制。最常見的非血液學TEAE為噁心(50%)、疲勞(42%)、食慾下降(35%)及腹瀉(32%)，主要為1級及2級事件。最常見的3級及4級不良事件為血小板減少(40%)、貧血(16%)及疲勞(13%)。周圍神經病變為導致兩組治療中斷的最常見不良事件，但SVd組的周圍神經病變率明顯低於Vd組(32%對比47%； $p = 0.0010$ )。SVd組因不良事件而終止治療的比例為17%，而Vd組為11%。

### SVd的周圍神經病變率明顯低於Vd



資料來源：Dimopoulos M, et al. ASCO 2020. Abstract 8501

IIb期臨床試驗(STORM) (下列數據主要基於經FDA批准的藥品說明書及Karyopharm公開披露資料)

概覽。STORM試驗是一項多中心、開放標籤、單臂、註冊性IIb期研究，旨在評估XPOVIO® (selinexor)聯合低劑量地塞米松治療復發／難治性多發性骨髓瘤的療效及安全性。STORM試驗數據表明患者出現強效持續應答且XPOVIO® (selinexor)具有良好的安全性。

## 業 務

**試驗設計。**STORM試驗由兩部分研究組成：試驗的第一部分研究包含79名先前接受過來那度胺、泊馬度胺、硼替佐米及卡非佐米治療（四藥難治性疾病）且其中一部分亦對抗CD38 mAb達雷妥尤單抗具有難治性（五藥難治性疾病）的患者。基於第一部分研究的結果，第2部分關鍵研究，招募123例五藥難治性MM（先前接受過的中位治療線數為7）患者，該等患者先前接受烷化劑治療，且至少對一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑及達雷妥尤單抗難治（三藥難治性）。入組患者接受每週兩次口服注射用XPOVIO® (selinexor, 80毫克) 聯合地塞米松 (20毫克) 治療，四周為一個治療週期。持續治療直至疾病進展或出現不可耐受的毒性。該試驗組的入組患者先前接受的中位治療線數為7。

主要終點為總緩解率 (ORR, 指對治療出現部分或更佳緩解的患者比例)。次要終點包括安全性及其他療效指標，如緩解持續時間(DoR)、無進展生存期(PFS)、臨床獲益率 (CBR, 指出現微小或更佳緩解的患者比例) 及總生存期(OS)。

**試驗情況。**該試驗於2015年5月開始並於2019年7月完成。

**療效數據。**FDA對XPOVIO® (selinexor)的加速批准乃基於對123名患者 (STORM研究的第2部分研究) 中的83名患者開展的一項預先指定的亞組分析的療效數據，該等患者先前至少接受過四種療法且其至少對兩種蛋白酶體抑制劑、兩種免疫調節劑及一種抗CD38 mAb具有難治性。該亞組分析顯示總緩解率為25.3%，中位緩解持續時間為3.8個月。

### 獨立審查委員會對復發／難治性多發性骨髓瘤的療效結果

應答	STORM (n=83)
總緩解率(ORR) <sup>a</sup> , n (%)	21 (25.3)
95% CI	16.4、36
嚴格的完全緩解(sCR)	1 (1)
完全緩解(CR)	0
非常好部分緩解(VGPR)	4 (5)
部分緩解(PR)	16 (19)

附註：FDA根據STORM試驗療效數據批准XPOVIO® (selinexor) 治療復發/難治性多發性骨髓瘤。

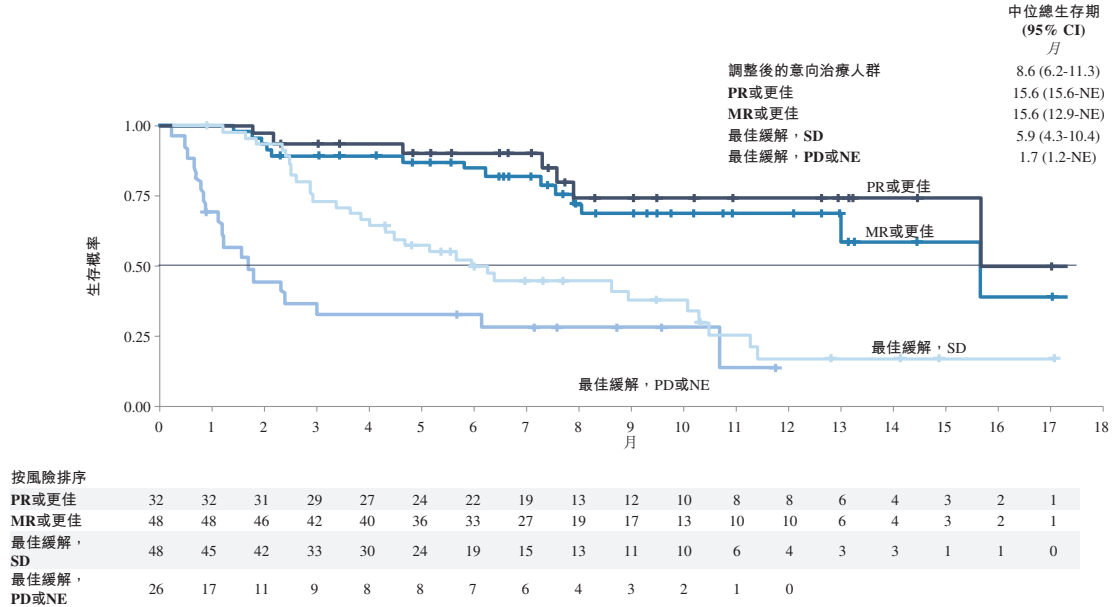
a. 包括sCR+CR+VGPR+PR。

資料來源：XPOVIO® (selinexor) FDA說明書。

## 業 務

除FDA說明書數據外，發佈於《新英格蘭醫學期刊》的STORM試驗數據及由Karyopharm撰寫的亞組分析試驗數據亦表明了XPOVIO® (selinexor)的臨床療效，如下圖所示。

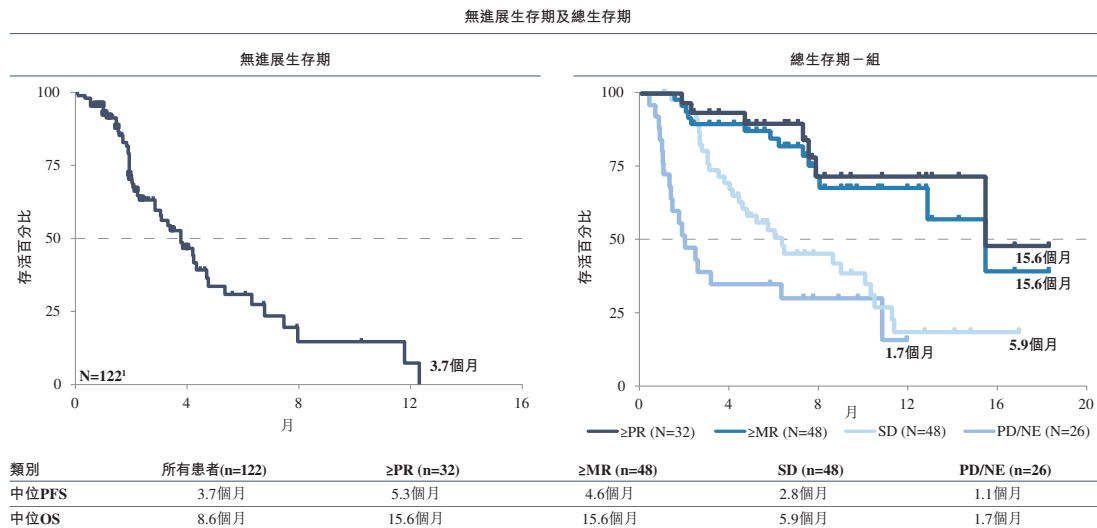
### 根據患者緩解情況的總生存期



資料來源：Chari A、Vogl DT、Gavriatopoulou M, et al.。口服selinexor－地塞米松治療三藥難治性多發性骨髓瘤。2019年《N. Engl. J. Med.》

附註：PR = 部分緩解；MR = 微小緩解；SD = 疾病穩定；PD = 疾病進展；NE = 無法評估。

### 中位無進展生存期為3.7個月，中位總生存期為8.6個月



資料來源：Chari A、Vogl DT、Dimopoulos M, et al.。關於五重難治性多發性骨髓瘤的關鍵STOMP研究(第2部分)結果：五重難治性多發性骨髓瘤患者口服selinexor加低劑量地塞米松可產生深刻而持久的緩解。2018年《Blood》

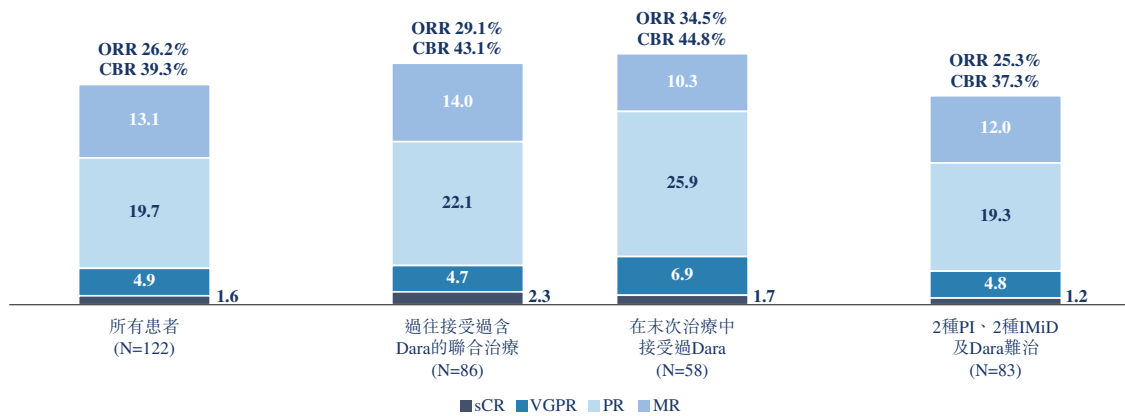
附註：N=數量；PFS=無進展生存期；PR=部分緩解；MR=微小緩解；SD=疾病穩定；PD=疾病進展；NE=無法評估；OS=總生存期。

1. 根據統計分析計劃，對無法評估PFS的患者進行首日刪失(n=10)。



## 業 務

### 療效亞組



資料來源：Chari A、Vogl DT、Dimopoulos M, et al. 關於五藥難治性多發性骨髓瘤的關鍵STOMP研究 (第2部分) 結果：五藥難治性多發性骨髓瘤患者口服selinexor加低劑量地塞米松可產生深入且持續的應答。2018年《Blood》

附註：MR=微小緩解；PR=部分緩解；VGPR=非常好的部分緩解；sCR=嚴格完全緩解；ASCT=自體造血幹細胞移植、N=數量；PI=蛋白酶體抑制劑；IMiD=免疫調節劑。

安全數據。於參與STORM研究第1部分及第2部分的202名患者中，最常見的不良反應 (發生率 $\geq 20\%$ ) 為血小板減少、疲勞、噁心、貧血、食慾下降、體重減輕、腹瀉、嘔吐、低鈉血症、中性粒細胞減少症、白細胞減少症、便秘、呼吸困難及上呼吸道感染。因不良反應而導致的治療停藥率為27%；53%的患者降低XPOVIO® (selinexor)劑量，65%的患者中斷XPOVIO® (selinexor)給藥。4%或以上患者須永久停藥，最常見不良反應包括疲勞、噁心及血小板減少。

### Ib/II期臨床試驗(STOMP) (基於Karyopharm公開披露信息)

概覽。STOMP試驗為一項多中心、開放標籤、包含劑量遞增 (I期) 及擴增 (II期) 的臨床研究，獨立評估九組研究中的八項聯合療法在復發／難治性多發性骨髓瘤及新診斷的多發性骨髓瘤 (NDMM) 患者的最高耐受劑量 (MTD)、有效性及安全性。患者根據其診斷及治療史被分配至治療組。具有初步公開結果的為 (i) XPOVIO® (selinexor)+泊馬度胺+地塞米松 (SPd) 治療復發／難治性多發性骨髓瘤患者；(ii) XPOVIO® (selinexor)+來那度胺+地塞米松治療復發／難治性多發性骨髓瘤患者 (SRd復發／難治性多發性骨髓瘤)；(iii) XPOVIO® (selinexor)+硼替佐米+地塞米松 (SVd) 治療復發／難治性多發性骨髓瘤患者；(iv) XPOVIO® (selinexor)+卡非佐米+地塞米松 (SKd) 治療復發／難治性多發性骨髓瘤患者；(v) XPOVIO® (selinexor)+達雷妥尤單抗+地塞米松 (SDd) 治療復發／難治性多發性骨髓瘤患者；及 (vi) XPOVIO® (selinexor)+來那度胺+地塞米松治療新診斷多發性骨髓瘤患者 (SRd NDMM)。目前公眾可獲得的所有六組數據均表明XPOVIO® (selinexor)與現有治療方法相結合的臨床有效性及安全性。

## 業 務

**試驗設計。**SPd組患者人群為先前接受過來那度胺及一種PI的治療方案的復發／難治性多發性骨髓瘤患者。口服XPOVIO® (selinexor)於兩個不同的用藥方案中進行評估：每週一次（60、80或100毫克）或每週兩次（40、60或80毫克），泊馬度胺劑量遞增（2、3或4毫克（口服）（第1至21天）或3或4毫克（口服）（第1至21天）），低劑量地塞米松40毫克（每週一次）或20毫克（每週兩次）。研究的主要目的是釐定MTD及推薦的II期劑量(RP2D)，並評估SPd的安全性、耐受性及初步有效性。

先前接受過一種或以上治療方案的患者入組SRd復發／難治性多發性骨髓瘤組。XPOVIO® (selinexor)有三種劑量遞增方案：80毫克（每週一次）以及60毫克（每週兩次）或（每週一次），來那度胺25毫克（每日一次）及地塞米松20毫克（每週兩次）或40毫克（每週一次），21天為一個給藥週期。研究的主要目的是釐定SPd的MTD及RP2D。

先前接受一種或以上種治療方案治療的多發性骨髓瘤患者入組SVd組。允許入組先前接受過硼替佐米或者PI治療及難治患者，但是，不允許患者在最近一次治療中對硼替佐米耐藥。21或35天為一個給藥週期，42例患者每週一次或兩次接受XPOVIO® (selinexor，60、80或100毫克，口服)聯合硼替佐米（1.3 mg/m<sup>2</sup>，皮下給藥）和地塞米松（20毫克，口服）治療。該研究的主要目的是釐定SVd的安全性、ORR及RP2D。

SKd組患者人群為不對卡非佐米耐藥及先前可能已接受PI治療的復發／難治性多發性骨髓瘤患者。XPOVIO® (selinexor)按80或100毫克每週一次口服給藥。卡非佐米按56 mg/m<sup>2</sup>或70 mg/m<sup>2</sup>每週給藥一次（28天為週期不包括每個週期的第22天）。地塞米松按40毫克每週一次給藥。該研究的主要目的是評定MTD、RP2D，並評估SKd的療效和安全性。

SDd組患者人群為先前已接受3種或以上種療法（包括一種PI和一種IMiD）或對PI和IMiD耐藥的多發性骨髓瘤患者。在擴增期，患者須未接受過抗CD38 mAb治療。每組測試一個劑量水平：XPOVIO® (selinexor)每週一次（100毫克）或每週兩次（60毫克）聯合地塞米松（40毫克）。每組的達雷妥尤單抗按16 mg/kg IV給藥。其主要目的是釐定MTD和RP2D，並評定SDd的安全性、耐受性及有效性。

SRd組的患者人群為NDMM。根據國際骨髓瘤工作組指南，已出現骨髓瘤症狀且滿足需要全身治療的血鈣過多、腎衰竭、貧血、達到骨病變(CRAB)標準或骨髓瘤定義事件的NDMM患者符合條件。入組患者接受的XPOVIO® (selinexor)起始劑量水平為60毫克（分別於第1、8、15及22天給藥），來那度胺每天25毫克（第1至21天）及地塞米松每週40毫克（28天為一個給藥週期）。其目的是釐定MTD、RP2D及對NDMM患者的有效性和安全性。

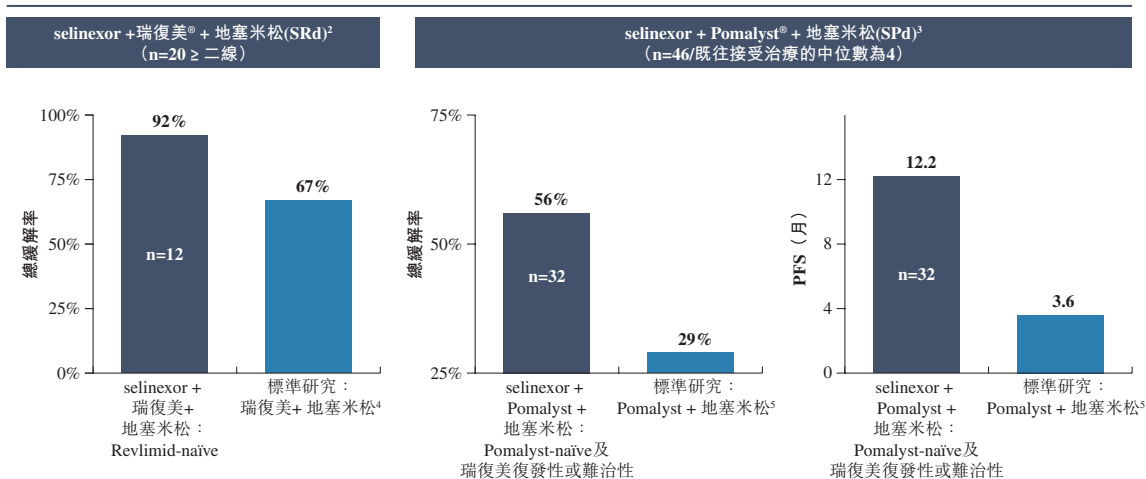
## 業 務

試驗狀態。該試驗於2015年10月開始，並預計將於2022年5月完成。

療效數據。截至2019年10月1日（即數據截止日期），SPd組的51例患者中，46例為療效可評估患者。對於並無使用泊馬度胺的32名患者，ORR為56%（6例為非常好的部分緩解，12例為部分緩解），中位無進展生存期為12.2個月。對於對泊馬度胺耐藥的14名患者，ORR為36%（1例為非常好的部分緩解，4例為部分緩解），中位無進展生存期為5.6個月。

截至2019年8月1日（即數據截止日期），在SRd復發／難治性多發性骨髓瘤組中有20例可評估人群，12例並無使用來那度胺患者的ORR為92%。在該12例患者中，嚴格的完全緩解率為8%，非常好的部分緩解率為25%，部分緩解率為58%，且並無微小緩解。在8名先前接受來那度胺的患者中，ORR為13%；此類患者13%為部分緩解，25%為微小緩解，CBR為38%。

### 與免疫調節藥物聯合



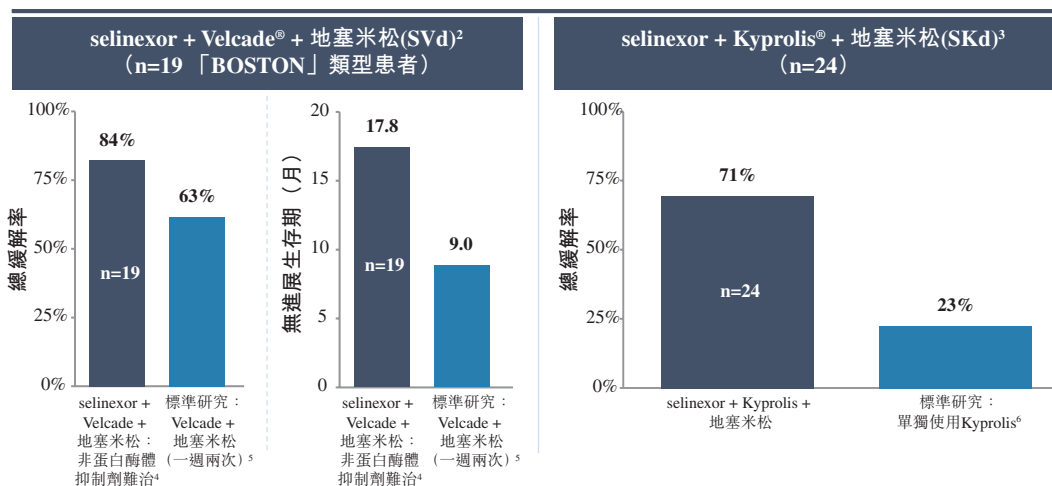
附註：STOMP研究不包括任何未包含selinexor的聯合療法的研究組。顯示上述瑞復美及Pomalyst的「標準治療」數據的目的乃強調迄今為止報導的STOMP臨床結果有力地支持了正在進行的／新增的selinexor聯合療法的臨床試驗；1. 多發性骨髓瘤患者的selinexor及骨幹療法；2. White D, et al., IMW 2019。Abstract353；3. Chen C, et al., ASH 2019。Abstract141；4. Stewart et al., NEJM 2015；5. Pomalyst藥品仿單；6. 瑞復美® (lenalidomide)、Pomalyst® (pomalidomide)、Velcade® (硼替佐米)、Kyprolis® (carfilzomib)或Darzalex® (daratumumab)。

截至2017年11月15日（即數據截止日期），在參與SVd組的42例患者中，標準Vd研究的總緩解率為63%，PI非難治性患者的總緩解率為84%，PI難治性患者的總緩解率為43%。所有患者的中位無進展生存期為9.0個月，其中PI非難治性患者為17.8個月，PI難治性患者為6.1個月。SVd聯合療法在治療復發／難治性多發性骨髓瘤（包括硼替佐米難治性多發性骨髓瘤）患者中產生了高緩解率，並且沒有非預期的副作用。

## 業 務

截至2020年5月1日（即數據截止日期），共有24例患者入組SKd組。已觀察到的總緩解率為71%，包括四例完全緩解、八例非常好的部分緩解、五例部分緩解及一例微小緩解。六名患者疾病穩定。

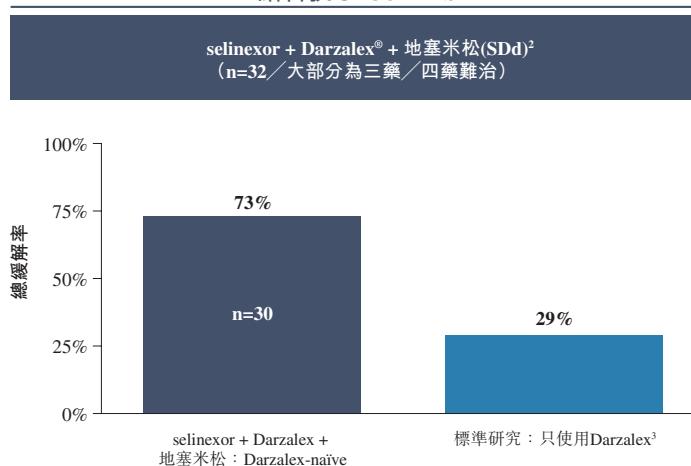
### 結合蛋白酶體抑制劑



附註：STOMP研究不包括任何未包含selinexor的聯合療法的研究組。顯示上述Velcade及Kyprolis的「標準治療」數據的目的乃強調迄今為止報導的STOMP臨床結果有力地支持了正在進行的／新增的selinexor聯合療法的臨床研究；1. 多發性骨髓瘤患者的selinexor及骨幹療法；2. Bahlis NJ, et al., Blood 2018；3. Gasparetto C, et al., ASCO 2020, Abstract8530；4. 符合BOSTON 3期研究資格的患者人群；5. Dimopoulos MA et al., Lancet 2016；6. Kyprolis藥品仿單；PX-171-003 A1研究；7. 六分之五的患者曾接觸過Velcade；8. 瑞復美® (lenalidomide)、Pomalyst® (pomalidomide)、Velcade® (硼替佐米)、Kyprolis® (carfilzomib)或Darzalex® (daratumumab)。

截至2019年5月1日（即數據截止日期）SDd組入組34例患者，有32例患者可評估療效。30例雷妥尤單抗初治患者的總緩解率為73%（11例非常好的部分緩解及11例部分緩解）。兩組患者的中位無進展生存期均為12.5個月。

### 結合抗CD38 mAb



附註：STOMP研究不包括任何未包含selinexor的聯合療法的研究組。顯示上述Darzalex的「標準治療」數據的目的乃強調迄今為止報導的STOMP臨床結果有力地支持了正在進行的／新增的selinexor聯合療法的臨床研究；1. 多發性骨髓瘤患者的selinexor及骨幹療法；2. Gasparetto C, et al. ASCO 2020, Abstract8510；3. Lonial et al., Lancet 2016；4. 瑞復美® (lenalidomide)、Pomalyst® (pomalidomide)、Velcade® (硼替佐米)、Kyprolis® (carfilzomib)或Darzalex® (daratumumab)。

## 業 務

截至2019年10月1日（即數據截止日期），SRd NDMM組共入組8例患者，有七例可進行療效評估。六例患者緩解（總緩解率為86%），其中一例為完全緩解，四例為很好的部分緩解，一例為部分緩解，一例為微小緩解。

安全性數據。截至2019年10月1日（即數據截止日期），SPd組中51例患者的常見血液學TRAE（1/2級、 $\geq 3$ 級）包括中性粒細胞減少症（9%，57%）、血小板減少（24%，27%）、貧血（18%，27%）及白細胞減少症（21%，9%）。常見的非血液學TRAE包括惡心（52%，0%）、乏力（42%，9%）、食慾下降（36%，0%）、減重（39%，0%）、腹瀉（24%，0%）及嘔吐（27%，0%）。

截至2019年8月1日（即數據截止日期），入組SRd復發／難治性多發性骨髓瘤組的20例患者的常見TRAE（通常為1/2級且具可逆性）包括惡心（62.5%）、厭食（50%）、乏力（54.2%）、減重（41.7%）、嘔吐（33.3%）、便秘（25%）及腹瀉（25%）。 $\geq 3$ 級的常見不良事件為血小板減少及中性粒細胞減少（都為31.2%）。

截至2017年11月15日（即數據截止日期），在SVd組的48例患者中，有10%或以上的患者所報告的3或4級治療相關不良事件為血小板減少（45%）、中性粒細胞減少（24%）、乏力（14%）及貧血（12%）。不良事件發生率（4例，10%）及周圍神經病變等級（ $\leq 2$ ）較低。

截至2020年5月1日，即數據截止日期，24例患者加入SKd組。常見的TRAE（所有等級， $\geq 3$ 級）包括血小板減少（70.8%，54.1%）、惡心（66.6%，0%）、貧血（54.2%，20.8%）、乏力（54.2%，8.3%）、厭食（45.8%，4.1%）、減重（37.5%，0%）及消化不良（37.5%，0%）。

截至2019年5月1日（數據截止日期），SDd組共入組34例患者，有3例為每週給藥兩次（每次60毫克），31例患者為每週一次給藥（每次100毫克）。常見的治療相關不良事件（所有等級，3/4級）包括血小板減少（71%，47%）、乏力（62%，18%）、惡心（71%，9%）、貧血（62%，32%）及中性粒細胞減少（50%，26%）。每週兩次給藥組（每次60毫克）報告了兩例劑量限制性毒性：3級血小板減少及2級乏力，須將ATG-010 (selinexor)的劑量減至每週給藥一次，每次100毫克。在每週給藥一次（每次100毫克）治療組的劑量遞增研究(n=6)中，未出現劑量限制性毒性。

截至2019年7月1日（數據截止日期），SRd NDMM組的八例患者中，5例可評估患者未發現劑量限制性毒性，3例不可評估劑量限制性毒性，原因是1例患者因社會原因未能完成第1週期給藥，而兩例患者因與研究藥物無關的嚴重不良事件而錯失給藥。常見的治療相關血液學不良事件（1/2、 $\geq 3$ 級）包括中性粒細胞減少（12.5%，62.5%）、貧血（12.5%，50%）及血小板減少（12.5%，25%）。常見的非血液系統不良事件為腹瀉（62.5%，0%）、惡心（50%，0%）、乏力（0%，37.5%）、減重（62.5%，0%）、便秘（25%，12.5%）、低血鉀（37.5%，0%）及低鎂血症（25%，0%）。

## 業 務

### 亞太區正在進行的多發性骨髓瘤臨床試驗

目前，我們正在中國開展ATG-010 (selinexor)治療復發／難治性多發性骨髓瘤患者的II期註冊臨床試驗。

#### II期臨床試驗(MARCH)

概覽。MARCH試驗是一項多中心、開放標籤、單臂、II期註冊臨床試驗，用於評估ATG-010 (selinexor)及低劑量地塞米松對接受過至少一種免疫調節劑及一種蛋白酶體抑制劑治療的復發／難治性多發性骨髓瘤患者的藥代動力學、安全性及有效性。該試驗的主要研究者包括中國醫學科學院血液學研究所血液病醫院副院長兼淋巴瘤診療中心主任邱錄貴教授以及上海長征醫院傅衛軍教授。

試驗設計。中國17個臨床中心預計共招募82例患者。入選患者口服ATG-010 (selinexor，80毫克)與地塞米松(20毫克)，每週兩次，四周為一個用藥週期。持續用藥直至疾病惡化、死亡或出現不耐受的毒性反應。如合適，或會調整治療方案，管控不良事件。MARCH試驗的主要終點為ORR。次要終點包括藥代動力學、安全性及耐受性以及總生存期、疾病進展時間、無進展生存期、疾病控制率、緩解持續時間、6、9及12個月的生存率、臨床受益率及微小殘留病灶(MRD)等其他療效衡量指標。

試驗狀態。首例患者於2019年9月給藥。截至最後實際可行日期，我們已選擇了17家臨床中心，以招募60例患者。我們預計將在2020年年底前完成試驗招募。

### DLBCL臨床試驗數據概要

FDA加速批准XPOVIO® (selinexor)用於治療R/R DLBCL乃基於IIb期SADAL試驗結果。該等適應症的完全批准取決於隨後驗證性試驗中對臨床獲益的驗證，該試驗預計於2020年年底開始。

IIb期臨床試驗(SADAL) (以下所示數據乃主要基於FDA批准的說明書及Karyopharm公開披露資料)

概覽。SADAL試驗是一項多中心、開放標籤、單臂、IIb期註冊研究，用於評估XPOVIO® (selinexor)作為口服藥用於治療先前接受過兩種療法(包括大劑量化療結合幹細胞移植及CAR-T療法)且不適合移植的R/R DLBCL患者的有效性及安全性。SADAL試驗已表明，XPOVIO® (selinexor)可介導持續應答且具有可控的安全性。

## 業 務

**試驗設計。**這項研究最初旨在評估ATG-010 (selinexor)的2個給藥劑量組，即60毫克或者100毫克；但是，2017年3月29日，因觀察到60毫克劑量組治療窗有所改善，研究方案(7.0版)已停用100毫克劑量組研究。在2015年10月21日至2019年11月2日之間，對267例患者進行隨機分配，其中175例分配至60毫克劑量組，92例分配至已停用的100毫克劑量組。分配至60毫克劑量組的48例患者因在研究方案更新之前招募而被排除在外；剩餘127例R/R DLBCL患者(先前接受過的治療線數範圍1-6，中位治療線數為2)被納入主要結果及安全性分析。患者每週兩次服用固定劑量的XPOVIO® (selinexor, 60毫克)，四周為一個給藥週期，直至疾病惡化或出現不耐受的毒性反應。具有GCB或非GCB亞型的DLBCL患者亦納入招募。主要療效終點為ORR。關鍵次要終點包括DCR，界定為ORR加疾病穩定率；及應答患者的中位緩解持續時間。

**試驗狀態。**該試驗於2014年11月啟動。基於該試驗，2019年12月向FDA提交NDA，FDA於2020年6月授予XPOVIO® (selinexor)加速批准用於成人復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者。

**療效數據。**FDA加速批准XPOVIO® (selinexor)乃基於SADAL研究中對每週兩次服用XPOVIO® (selinexor, 60毫克)的134例患者的預先指定的亞組分析療效數據。該亞組分析顯示患者ORR為29%，3個月、6個月及12個月的緩解持續分別為56%、38%及15%。

### 由獨立評審委員會評估的復發／難治性瀰漫性大B細胞 淋巴瘤的療效結果(SADAL)

參數	<b>XPOVIO 每週給藥兩次 每次60毫克 (n=134)</b>
基於盧佳諾標準的ORR, n (%)	39 (29)
95%的CI, %	22, 38
完全緩解	18 (13)
部分緩解	21 (16)
<b>緩解持續時間</b>	
緩解持續3個月的患者, n/N (%)	22/39 (56)
緩解持續6個月的患者, n/N (%)	15/39 (38)
緩解持續12個月的患者, n/N (%)	6/39 (15)

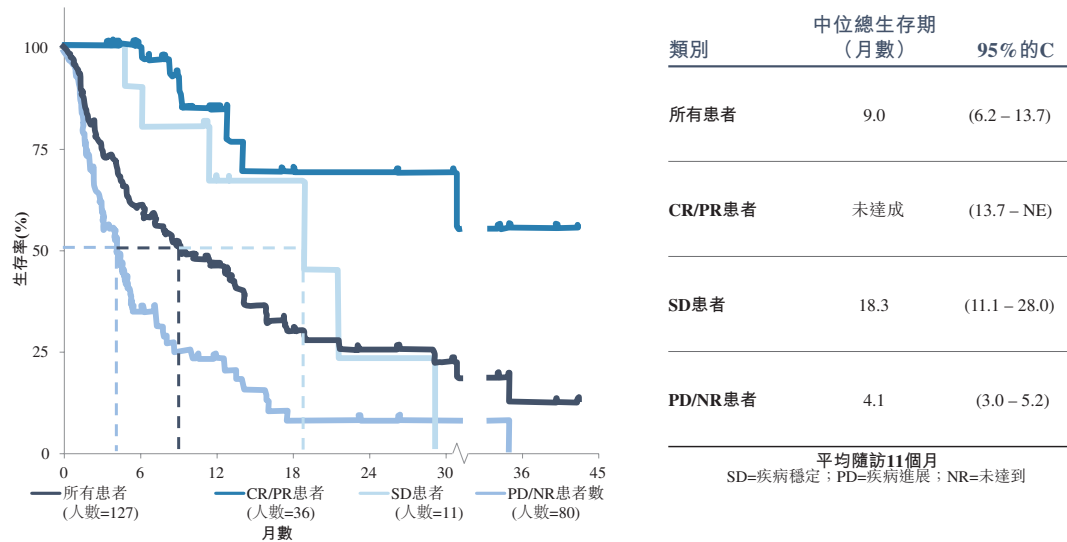
附註：選定SADAL試驗療效數據，FDA據此批准XPOVIO® (selinexor)用於治療難治復發性瀰漫性大B細胞淋巴瘤。

資料來源：FDA有關XPOVIO® (selinexor)的標籤

## 業 務

除FDA標籤數據外，《柳葉刀》發佈的SADAL試驗數據亦表明可支持未來隨機研究的XPOVIO® (selinexor)的臨床療效，如下圖所示。

支持SADAL未來隨機化臨床研究的其他療效數據



資料來源：Kalakonda N, et al. ICML 2019。Abstract 031。Kalakonda N, et al.已發表，預計近期出版 (Lancet Haematology 2020)。

**安全性數據。**在134例患者中 (FDA批准所依據的數據)，分別有3.7%及5%的患者在最近一次治療後30日及60日內經歷致命的不良反應；最常見的致命不良反應為感染 (佔患者的4.5%)。46%的患者發生嚴重不良反應；最常見的嚴重不良反應為感染 (佔患者的21%)。接受XPOVIO® (selinexor)治療的患者中有17%因不良反應而停藥。導致2%及以上的患者停藥的不良反應包括：感染、疲勞、血小板減少及噁心。不良反應導致61%的患者中斷XPOVIO® (selinexor)給藥並導致49%的患者降低給藥劑量，全部患者中有17%減量兩次或以上。首次調整劑量 (減少或中斷)的中位時間為4周，主要因為血小板減少症 (佔所有患者的40%)、中性粒細胞減少症(16%)、疲勞(16%)、噁心(10%)及貧血(10%)。首次降低劑量的時間中位數為六周，其中83%首次降低劑量發生在前三個月內。20%及以上最常見的不良反應 (排除實驗室檢查異常)為疲勞、噁心、腹瀉、食慾下降、體重減輕、便秘、嘔吐及發熱。

### 正在亞太地區進行的瀰漫性大B細胞淋巴瘤臨床試驗

我們目前正在中國進行ATG-010 (selinexor)治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者的II期註冊臨床試驗。



## 業 務

### II期臨床試驗(SEARCH)

概覽。SEARCH試驗為一項多中心、開放標籤、單臂的II期註冊臨床試驗，旨在研究ATG-010 (selinexor)作為單一口服藥物對復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者（已接受至少兩次但不超過五次的前線治療）的安全性及有效性。

試驗設計。計劃於14個臨床中心中總共招募約60位患者參加SEARCH試驗。給患者口服固定劑量的ATG-010（60毫克selinexor），每週兩次，四周為一個給藥週期。治療將一直持續至發生疾病進展或出現不可接受的毒性為止。主要終點為ORR。次要終點包括安全性及耐受性、DoR、DCR、OS、PFS以及對瀰漫性大B細胞淋巴瘤亞組的療效分析。

試驗狀態。第一位患者於2020年4月完成給藥。截至最後實際可行日期，我們已招募11位患者。截至同日，我們已選擇15個臨床中心。我們預計將於2020年底或2021年第一季度完成患者的招募。

#### *正在亞太地區進行的其他適應症試驗*

在中國，我們正在對復發／難治性NK/T細胞淋巴瘤患者進行ATG-010 (selinexor) Ib期臨床試驗，並正在進行一項由研究者發起的，針對KRAS突變型非小細胞肺癌(NSCLC)患者的ATG-010 (selinexor) II期臨床試驗。

### II期臨床試驗(ATG-010-TRUMP)

概覽。ATG-010-TRUMP為一項開放標籤、單臂的II期臨床試驗，旨在研究ATG-010 (selinexor)對KRAS突變型非小細胞肺癌患者的安全性、耐受性及療效。TRUMP試驗是由廣東省肺癌研究所的吳一龍教授發起的非小細胞肺癌的多臂傘式研究。該試驗以創新設計引領中國的臨床發展，即用多種新藥（包括ATG-010(selinexor)及ATG-008 (onatasertib)）對應治療不同驅動基因突變（包括KRAS及NFE2L2）的非小細胞肺癌患者。TRUMP試驗所涵蓋的泛基因突變加速患者入組，提高試驗的執行效率。

試驗設計。該研究預計總共有30例具有KRAS突變的非小細胞肺癌晚期患者入組。患者入組分為三個階段。第一階段總共招募10至12位患者。倘該組的ORR等於或大於10%，則第二階段將招募9位患者。倘第二階段的ORR等於或大於20%，將招募更多患者，直至達到計劃的總患者人數。入組患者每週給藥（ATG-010，selinexor）兩次，每次給藥60毫克（口服），四週為一個治療週期。可以減少劑量以控制不良反應。治療將一直持續至發生疾病進展或出現不可接受的毒性為止。

---

## 業 務

---

該研究的主要終點為ORR。次要終點包括安全性、耐受性及其他療效測量，例如PFS、DoR、DCR及OS。

試驗狀態。正在進行患者招募。首例患者於2020年5月完成給藥。截至最後實際可行日期，我們招募了三名患者。

### Ib期臨床試驗(TOUCH)

概覽。TOUCH試驗是一項多中心、開放標籤、單臂Ib期臨床試驗，旨在評估ATG-010 (selinexor)聯合ICE方案或GEMOX方案以及維持序貫化ATG-010 (selinexor)單藥治療對已接受至少一次前期治療的復發／難治性T細胞及NK/T細胞淋巴瘤患者的安全性、耐受性及主要療效。

試驗設計。計劃在約9個臨床站中心共招募約30位患者參加TOUCH試驗。預計該試驗將招募不超過5名NK/T細胞淋巴瘤患者。給患者口服固定劑量的ATG-010 (60毫克selinexor)，每週兩次，三週為一個治療週期。治療將一直持續至發生疾病進展或出現不可接受的毒性為止。主要終點為ORR、安全性及耐受性。次要終點包括DoR、DCR、OS及PFS。

試驗狀態。截至最後實際可行日期，我們已選擇9個臨床站點，並於2020年7月27日進行首次站點就診。大多數站點正在獲得各自倫理委員會的批准，以啟動TOUCH試驗。第一位患者於2020年8月給藥。

### *其他正在進行及計劃中的試驗*

目前，Karyopharm亦正在開展XPOVIO® (selinexor)用於治療各類癌症的多項中後期臨床研究，該等試驗涉及多種癌症適應症，包括脂肪肉瘤 (SEAL試驗)、復發性腦膠質瘤 (KING試驗) 及子宮內膜癌 (SIENDO試驗) 等。

除MARCH、SEARCH、ATG-010-TRUMP及TOUCH試驗外，我們預計聯合自有管線資產及其他標準療法，拓展ATG-010 (selinexor)的臨床研究至更多適應症並對其進行評估。例如，我們計劃進行I/II期MATCH試驗，以評估使用ATG-010 (selinexor)及ATG-008 (onatasertib)聯合治療復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤。我們亦在探索ATG-010 (selinexor)與化療、抗PD1抗體及其他標準療法的組合，以治療多種類型的癌症。

## 業 務

### 許可

我們於2018年5月23日與Karyopharm簽訂許可協議，根據該協議，Karyopharm授予我們Karyopharm的四種臨床階段口服候選藥物（包括ATG-010 (selinexor)）在中國以及其他某些國家及地區的生產權及開發及商業化專有權。於2020年5月1日，我們與Karyopharm簽訂許可協議的修訂本，據此，許可權擴大至17個亞太國家及地區。有關許可安排的詳情，請參閱「－合作及許可安排－與Karyopharm的合作」。

### 我們自引進授權以來的研發工作

自引進授權以來，我們已向ATG-010 (selinexor)的相關研發工作投入大量時間及資源，並取得重大進展。

### MARCH試驗

於2018年6月，我們的研發團隊根據國家藥監局頒佈的《接受藥品境外臨床試驗數據的技術指導原則》開始臨床試驗設計。於2018年8月，臨床試驗設計最終敲定（其後於2020年1月修訂）。

於2018年7月，我們與CDE舉行IND前申請會議，會上我們介紹我們的研發團隊及ATG-010 (selinexor)，並討論其海外數據、中國臨床開發計劃及新藥註冊策略。我們以美國及歐洲的臨床試驗數據作為MARCH試驗IND前會議的會議資料並對CDE的問題進行回復。於2018年8月，我們向國家藥監局提交了MARCH試驗的IND申請，該申請於2018年11月獲接納並於2019年1月獲批准。

自2018年8月至2019年1月，我們的臨床團隊為MARCH試驗不斷投入大量資源，以(i)按照臨床需求分析數據；(ii)進行中心實驗室的準備工作；(iii)簡化試劑盒採購；(iv)制定及驗證PK分析方法；(v)建立電子數據採集系統；(vi)完成統計分析計劃、風險管理計劃、醫學監察計劃及數據管理計劃；(vii)選擇臨床試驗中心；(viii)申請倫理委員會（「EC」）及中國人類遺傳資源管理辦公室（「HGRAC」）批准；及(ix)與主要研究人員舉行會議。

### 其他試驗

除了MARCH試驗之外，我們亦在中國就ATG-010 (selinexor)啟動了其他三項臨床試驗，包括II期SEARCH、II期TRUMP及Ib期TOUCH試驗。我們的臨床團隊通過與行業領先的CRO和SMO展開合作，密切管理及監控該等試驗的日常執行情況。

我們可能最終無法成功地開發及營銷ATG-010 (selinexor)。

## 業 務

### **ATG-016 (eltanexor)**

ATG-016 (eltanexor)是第二代口服SINE化合物。在臨床前研究中，表明ATG-016 (eltanexor)在啮齒動物及猴子中僅具有微弱的大腦滲透性微小的透腦。該等大腦滲透率的降低可能為ATG-016 (eltanexor)較非臨床模式下的ATG-010 (selinexor)具有改善的治療窗的原因。口服使用ATG-016 (eltanexor)治療的動物較以相似方式使用ATG-010 (selinexor)治療的動物呈現出較低的體重減輕及改善的食慾。其可能允許ATG-016 (eltanexor)更為頻繁的給藥，較ATG-010 (selinexor)有更高劑量及更持續的藥物暴露。

該藥劑目前處於由Karyopharm進行的用於血液及實體惡性瘤治療的I/II期臨床研究中。我們計劃於中國進行治療高風險MDS (HR-MDS)的I/II期臨床試驗。

### *作用機制*

SINE化合物通過在核輸出蛋白1的結合位點共價結合Cys528抑制底物的核輸出，並通過凋亡促進癌細胞死亡。類似於ATG-010 (selinexor)，ATG-016阻斷腫瘤抑制蛋白及其他調節蛋白的核輸出，導致該等蛋白質於細胞核內積累，並通過凋亡發揮其抗癌活性。請參閱「一 臨床階段資產 — ATG-010 (selinexor) — 作用機制」。

### *市場機遇及競爭*

總體而言，MDS的發病率為每100,000人中有4至5人。然而，在60歲以上的患者中，發病率從每100,000人中的20人增至50人，因此是老年人中最常見的血液系統疾病之一。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，中國的MDS新增病例數達22,100例，預計從2019年增至2024年的23,600例，年複合增長率為1.3%，並進一步從2024年增至2030年的25,100例，年複合增長率為1.0%。MDS的發病率可能隨著年齡增長急劇升高，而由於人口老齡化，中國的MDS發病率預期會繼續上升。因為大多數復發患者和老年MDS患者由於與年齡相關的共病和功能障礙可能得不到積極的治療，導致治療不會延長其生存期，所以對一線治療無效後治療方案的醫療需求存在重大缺口待滿足。

中國和美國都缺乏治療MDS患者的分子靶向治療藥物。中國和美國目前的MDS治療藥物主要是ESAs和化療藥物，包括AzaC和地西他賓。截至最後實際可行日期，在中國有6種分子靶向治療候選藥物處於臨床開發中，用於治療中國的MDS。截至同日，除我們開發的ATG-016 (eltanexor)外，中國尚無治療MDS的SINE抑制劑處於臨床開發

## 業 務

中。與其他治療方案相比，SINE化合物在治療MDS方面具有競爭優勢，包括[初步顯著療效和安全性、口服給藥和副作用較小。詳情請參閱「行業概覽－中國腫瘤適應症選定概況－血液系統惡性腫瘤－MDS」。

### 競爭優勢

- *初步令人信服的療效及安全數據。* 與ATG-010 (selinexor)類似，ATG-016 (eltanexor)作為第二代SINE化合物選擇性地結合並阻斷核輸出蛋白XPO1的核輸出。通過相同機制，ATG-016 (eltanexor)正在對多種癌症類型開展研究，包括高風險骨髓增生異常綜合症(HR-MDS)、轉移性結直腸癌(mCRC)、轉移性去勢抵抗性前列腺癌(mCRPC)及其他類型的晚期癌症。於該等研究中，ATG-016 (eltanexor)表現出良好的耐受性及抗腫瘤活性。在一項評估患有HR-MDS的老年患者(其疾病使用低甲基化藥劑難以治療)口服ATG-016 (eltanexor)(每日一次10毫克或20毫克，每週五日)的安全性、耐受性及抗腫瘤活性的I/II期臨床研究(KPT-8602-801)時，觀測到陽性結果。於療效可評估的20例患者中，七例獲得骨髓完全緩解(mCR)，ORR為35%。
- *降低的透腦導致擴大的治療窗，允許更頻繁的給藥及更高劑量給藥下的更長時間的藥物暴露。* 口服使用ATG-016 (eltanexor)治療的動物較以相似方式使用ATG-010 (selinexor)治療的動物呈現出較低的體重減輕及改善的食慾，以及較少的「疲勞行為」。ATG-016 (eltanexor)亦導致較少的副作用，該等副作用被認為由中樞神經系統(如噁心、疲勞及厭食)導致。上述改善主要是由於ATG-016 (eltanexor)減弱的大腦滲透。其使得ATG-016 (eltanexor)較ATG-010 (selinexor)而言可以允許更頻繁的給藥，允許大劑量下更長的藥物暴露，從而允許我們的SINE化合物具有更多樣的適應症。於臨床前動物模型中，較ATG-010 (selinexor)而言，ATG-016 (eltanexor)更密集的給藥方案具有更卓越的療效。因此，我們認為ATG-016 (eltanexor)是第二代SINE化合物，並正評估其在人體中的安全性、耐受性及有效性。

## 業 務

### 臨床試驗數據概要

#### I/II期KPT-8602臨床試驗（基於Karyopharm公開披露的關鍵結果）

概覽。KPT-8602 (eltanexor)為一項首次人體用藥、開放標籤的I/II期研究，研究口服KPT-8602 (eltanexor)（伴有或並無低劑量的地塞米松）於R/R MM、mCRC、mCRPC及HR-MDS患者中的安全性、耐受性及有效性。目前可用的臨床結果顯示，KPT-8602 (eltanexor)（無論是單藥或與地塞米松聯合療法）是可耐受的、誘導應答和持續的疾病控制，並具有延長的生存期。

試驗設計。試驗包括劑量遞增研究（I期）及劑量擴增研究（II期）。I期於R/R MM患者中進行，並採用Simon遞增3+3設計的修訂版本，患者每天口服KPT-8602 (eltanexor，劑量為5mg-60mg)，一周口服5天或者隔天口服一次每週口服三次，四周為一個治療週期。一個週期後未達到微小緩解或兩個給藥週期後仍未達到部分緩解方可添加地塞米松。某些患者允許自第一天開始就添加使用地塞米松。RP2D乃根據KPT-8602 (eltanexor)的整體安全性及耐受性所釐定。

II期中，該研究被擴展至探索其他適應症，包括mCRC、mCRPC及HR-MDS。該等適應症為XPOVIO® (selinexor)及XPO1抑制已顯示出明顯的活性的適應症，但因潛在惡性腫瘤的影響使得副作用（例如疲乏及厭食）成為主要問題。I期研究的主要終點為MTD及RP2D。本研究的主要目標是評估KPT-8602 (eltanexor)在HR-MDS患者中的安全性、耐受性及抗腫瘤活性。

試驗狀態。該試驗於2016年1月開始並預計將於2021年上半年完成。

I期研究的療效數據。於34例可評估的R/R MM患者中，14例據其KPT-8602 (eltanexor)方案使用地塞米松。使用或未使用地塞米松治療的患者的ORR為21%。按每日一次，每週五天的20至30毫克KPT-8602 (eltanexor)劑量結合地塞米松，ORR為36%。於所有R/R MM患者中，CBR為47%。一般而言，第一週期的第一天開始使用地塞米松時，會觀察到更深入及更快的緩解。整體研究人群的中位治療時間大於96天（範圍，10至441天）。MTD未實現；然而，隨著緩解的實現，不再進行高劑量探索。根據該等數據，RP2D已設定為每週五次20毫克KPT-8602 (eltanexor)與每週兩次20毫克地塞米松。

I期研究的安全數據。於39例可評估安全性的R/R MM患者中，最為常見的1/2級不良事件為噁心(54%)、疲勞(46%)、貧血(38%)、腹瀉(38%)、味覺障礙(33%)、體重減輕(33%)及中性白細胞減少(31%)。最為常見的3/4級不良事件為血小板減少(56%)、中性白細胞減少(26%)、貧血(15%)、白細胞減少(15%)及低鈉血症(10%)。重要的是，噁心、疲勞、腹瀉及嘔吐幾乎均為1級，可管理並為暫時的，且出血並不常見的。



## 業 務

II期HR-MDS組的安全數據。於試驗組的20例患者中，HR-MDS組中最常見的TEAE為噁心(45%)，及其他TEAE(包括食慾下降(40%)、疲勞(35%)、腹瀉(35%)及消化不良(25%))。3級或以上最常見的TEAE包括中性粒細胞減少及貧血(各為30%)。所有不良事件均為劑量依賴且可逆。三例患者中報告五例由治療醫生確定為與藥物相關的嚴重AE(SAE)：3級腹瀉(20毫克劑量)、2級發育停滯(20毫克劑量)、3級及4級疲勞及敗血症(20毫克劑量)、4級敗血症(20毫克劑量)及3級發育停滯(10毫克劑量)。

### *其他正在進行及計劃中的試驗*

我們計劃於中國入組含去甲基化藥物的療法治療失敗的約60名HR-MDS患者開展一項開放標籤、單臂I/II期臨床試驗(HATCH試驗)，以研究ATG-016(eltanexor)單藥的有效性、安全性及藥動學。劑量遞增期(I期)終點包括RP2D，劑量擴展期(II期)終點包括療效測試，如客觀緩解率、緩解持續時間、無進展生存期、總生存期及腫瘤進展時間。我們已於2020年8月向國家藥監局提交IND申請，並預期在獲IND批准後於2021年上半年對首例患者進行給藥。

我們計劃通過開展臨床試驗以評估其治療KRAS突變實體瘤、胃癌及三陰性乳腺癌的療效，進一步擴大ATG-016(eltanexor)的適應症範圍。我們預計於2021年前提交該等試驗的臨床試驗申請。

### *許可*

我們已於2018年5月23日與Karyopharm訂立許可協議，據此，Karyopharm授予我們在中國及若干其他國家和地區生產、開發及商業化Karyopharm的四種臨床階段口服候選藥物(包括ATG-016(eltanexor))的獨家權利。我們已於2020年5月1日與Karyopharm訂立許可協議修正案，據此，許可權已擴展至17個亞太國家和地區。有關許可安排的詳情，請參閱「—合作與許可安排—與Karyopharm的合作」。

**我們最終可能無法成功開發及銷售ATG-016 (ELTANEXOR)。**

### ***ATG-527(verdinexor)***

ATG-527(verdinexor)是一種具有新型雙重作用機制的選擇性靶向核輸出蛋白抑制劑(SINE)化合物，正在開發用於治療病毒感染。其抑制病毒在其生命週期的若干階段利用XPO1機制複製，同時通過抑制細胞因子介導的炎症反應來緩解症狀。XPO1的抑制作用並不依賴於免疫狀態來獲得抗病毒作用，因此可能會使免疫受損患者受益。我們計劃開展治療CAEBV感染及SLE的I/II期臨床試驗。



## 業 務

### 作用機制

ATG-527(verdinexor)通過結合併抑制核輸出蛋白XPO1發揮功效，該蛋白被認為負責關鍵宿主細胞和病原體編碼蛋白穿過核膜進入細胞質的運動。利用ATG-527(verdinexor)抑制該過程將導致該等蛋白在細胞核中積聚，從而促進抗炎效果並防止病原體複製的關鍵步驟發生。請參閱「－臨床階段資產－ATG-010 (selinexor)－作用機制」。

臨床前研究表明，ATG-527(verdinexor)具有廣譜抗病毒活性，包括抵禦大流行性流感病毒株和其他病毒種類，如人類免疫缺陷病毒(HIV)、呼吸道合胞病毒(RSV)、丙型肝炎病毒(HCV)及EBV。臨床前研究數據亦顯示，ATG-527(verdinexor)治療SLE的進展前景良好，其在紅斑狼瘡小鼠模型中可顯著減少總細胞和生發中心B細胞、漿母細胞及漿細胞的產生。

### 市場機遇與競爭

SLE為一種自身免疫疾病，於自身免疫風濕性疾病中，其死亡率及致殘率為最高之一。現無有效治愈SLE的藥物，且目前可用的治療方法或療效有限，或大量患者對其耐受性低。最常用於控制SLE症狀的藥物包括皮質類固醇、抗瘡疾劑、非甾體抗炎藥物、免疫抑製劑及生物製劑。於該等藥物中，儘管高劑量的皮質類固醇及免疫抑製劑可有助於SLE的重症病例，但患者的病情往往隨著時間的推移加重並復發，且承受嚴重副作用的高風險。因此，對有效且安全性尚可的新SLE療法仍有大量需求未得到滿足。根據弗若斯特沙利文的資料，於2019年，中國有1,030,000名SLE患者，估計市場規模為人民幣16億元。與之相似的是，急性和慢性EBV感染均為致命疾病。然而至今仍無針對EBV感染（尤其是CAEBV感染）的理想療法，市場機遇十分可觀。

SINE化合物於臨床前研究中顯示出治療SLE及病毒性疾病的潛力。詳情請參閱「行業概覽－選定療法概覽－XPO1抑製劑」。

### 競爭優勢

- **廣泛及分化的非腫瘤適應症。**XPO1除在癌症中的作用外，已被公認為在傷口癒合及神經性疾病、炎症性、病毒性以及其他疾病中發揮重要效用。研究表明，SINE化合物具有抑制病毒複製並減少自身反應性免疫細胞的生成、存活和發揮功能的活性，在治療病毒性疾病（包括若干罕見疾病和自身免疫疾病）方面顯示出潛力。ATG-527(verdinexor)目前正被評估為一種用於治療流感、EBV感染和SLE等疾病的潛在療法。

## 業 務

幾種自身免疫疾病乃受異常的促炎性反應所推動，尤其是不受控制的促炎性細胞因子表達和NF- $\kappa$ B活化，其中包括SLE (ATG-527(verdinexor)研究工作的首要重點)。

此外，幾種病毒專門利用XPO1將病毒複製所需的物質從細胞核運送至細胞質。由於宿主基因相較於病毒具有靶向穩定性，可以在宿主中迅速適應，靶向宿主基因可能提供一種限制耐藥性的方法。ATG-527(verdinexor)具有通過抑制病毒複製和抑制炎症性細胞因子介導症狀來治療病毒性疾病的潛力，並在小鼠動物和雪貂模型中顯示出顯著的抗流感活性。臨床前數據顯示，ATG-527(verdinexor)在流感和HIV等諸多病毒模型中具有療效。

- **早期令人鼓舞的安全數據。** Karyopharm於2015年在澳大利亞對健康人類志願者開展了一項隨機雙盲安慰劑對照劑量遞增的ATG-527 (verdinexor)I期臨床試驗。該項研究旨在評估ATG-527 (verdinexor)在健康成人受試者中的安全性和耐受性。據報導，ATG-527 (verdinexor)和安慰劑組患者發生不良事件的等級及頻率相似，其中大多數為輕度至中度不良事件。並無觀察到緊急或嚴重的不良事件。因此，我們計劃繼續就病毒、炎症和自身免疫適應症探索ATG-527 (verdinexor)臨床開發策略。

### *臨床前數據概要 (基於已發表的有關ATG-527 (verdinexor)的研究)*

ATG-527 (verdinexor)在NZBW/F1小鼠模型中具有減少腎炎的作用，並且顯著減少自身反應性漿細胞(PC)。亦已在人類狼瘡的體外試驗中進行了PC研究，以進一步確定SINE是否可以直接降低PC存活及／或生成率，以及ATG-527(verdinexor)療法顯著降低了健康人及系統性紅斑狼瘡捐贈者外周血單個核細胞(PBMC)的抗體分泌細胞(ASC)以及骨髓單個核細胞(BMMC)(IC<sub>50</sub>=0.1 $\mu$ M)的數量。於進行體外ATG-527(verdinexor)治療(0.5 $\mu$ M)後，活血漿母細胞及骨髓CD19+PC水平將隨著凋亡細胞水平的增加而減少30%。相反，體外ATG-527(verdinexor)治療對來自健康及SLE PBMC及BMMC捐贈者的幼稚B細胞和T細胞並無影響。該等結果支持以下假設：SINE化合物對PC生存率具有直接影響，為一種新型的SLE療法。

在另一項研究中，每週兩次使用ATG-527(verdinexor)進行治療極大地抑制了SLE的疾病進展。因此，在進行四週誘導治療後，研究人員觀察到骨髓和脾臟生發中心B細胞、漿細胞及漿母細胞的水平顯著下降。於四周的維持治療後，SINE化合物單藥療法對生發中心和自身反應性ASC的強勁作用得到進一步凸顯，在組織學上顯著地消除了生發中心及降低了自身反應性ASC。在一項並行研究中，當與硼替佐米聯合使用時，ATG-527(verdinexor)用藥一週加PI治療會產生協同作用，可以顯著減少自身反應性

---

## 業 務

---

ASC的數量，尤其是在骨髓中的數量。ATG-527 (verdinexor)透過減少自身反應性免疫細胞的生成率和生存率展現出療效。該等研究結果表明，SINE化合物單獨或與當前使用的蛋白酶體抑制劑聯合使用時具有對SLE疾病進展產生重大影響的潛力。

在抗病毒篩查中，ATG-527(verdinexor)顯示出對抗EBV、人巨細胞病毒(HCMV)、卡波西氏肉瘤病毒、腺病毒、BK病毒、約翰坎寧安病毒及HPV等病毒感染的不同水平的療效。GLP毒理學研究表明，根據先前ATG-527(verdinexor)I期臨床試驗對健康人類志願者的安全性，可以在可耐受的劑量範圍內實現抗腫瘤活性。該等結果表明，ATG-527(verdinexor)有可能成為一種廣譜抗病毒劑，用於治療疫苗接種效果較差的免疫功能不全的受試者。

### *其他正在進行及計劃中的試驗*

我們計劃在中國對約60名CAEBV感染患者開展一項開放標籤、單臂I/II期臨床試驗，以研究ATG-527 (verdinexor)單藥療法的安全性、藥代動力學及初步療效。我們預計於2020年最後一個季度提交該研究的IND申請。此外，根據臨床試驗結果，我們可能會透過於中國對約40名患者開展一項治療SLE的臨床試驗，以尋求擴大ATG-527(verdinexor)的適應症。

### *許可*

我們已於2018年5月23日與Karyopharm訂立許可協議，據此，Karyopharm在中國及若干其他國家和地區授予我們生產Karyopharm四種臨床階段口服候選藥物（包括ATG-527 (verdinexor)）的權利以及開發及商業化前述候選藥物的專有權利。我們已於2020年5月1日與Karyopharm訂立許可協議修訂版，據此，許可權利已擴展至17個亞太國家和地區。有關許可安排的更多詳情，請參閱「*合作與許可安排 - 與Karyopharm的合作*」。

**我們可能最終無法成功開發及上市ATG-527(VERDINEXOR)。**

### ***ATG-008(onatasertib)***

我們的另一種核心產品ATG-008(onatasertib)是第二代口服可用的mTOR激酶靶向抑制劑，開發用於治療各種晚期實體瘤及血液系統惡性腫瘤。ATG-008(onatasertib)阻斷mTORC1及mTORC2，導致腫瘤細胞凋亡，降低腫瘤細胞增殖。

## 業 務

我們目前合共正在開展三項ATG-008(onatasertib) I/II期臨床試驗，以評估（其中包括）ATG-008 (onatasertib)作為單一療法或聯合療法治療乙肝陽性肝細胞癌和攜帶同一突變基因的多種實體瘤的安全性和療效。此外，我們已於2020年7月就II期籃式試驗獲得國家藥監局的IND批准，以評估ATG-008(onatasertib)在某一生物標記物驅動的實體瘤中的療效，國家藥監局於2020年7月批准了我們的IND申請。我們計劃在2020年第四季度開始患者招募。

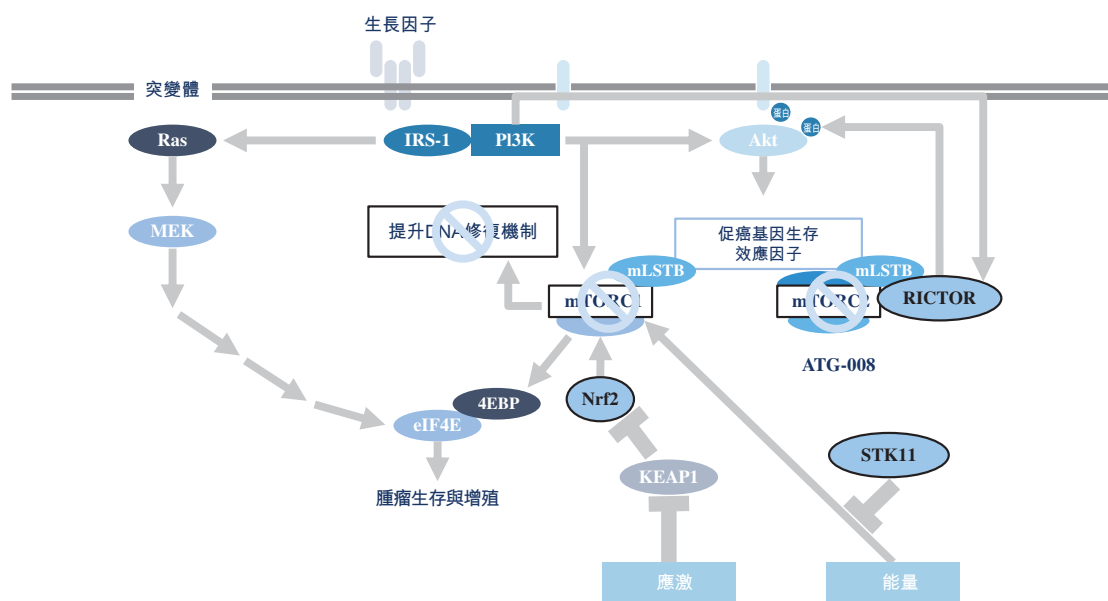
### 作用機制

mTOR是一種調節細胞生長、代謝、增殖和存活的絲氨酸／蘇氨酸激酶。mTORC1和mTORC2是PI3K-AKT信號通路的關鍵介質，該通路在許多癌症中經常發生突變，從而導致mTOR信號過度激活。

mTOR信號通路的抑制劑（如雷帕黴素及其類似物）顯著抑制mTORC1。雷帕黴素類似物的療效可能因其無法抑制mTORC2（一種功能不同的mTOR複合物）阻止AKT活化，或抑制mTORC1介導的真核翻譯起始因子4E結合蛋白1(4EBP1)（是一種mTORC1作用於細胞增殖的關鍵介質）磷酸化的能力有限，從而療效受到部分限制。

ATG-008(onatasertib)是一種靶向mTORC1和mTORC2的三磷酸腺苷(ATP)競爭性mTOR激酶抑制劑，可防止AKT磷酸化／活化上調，因此有別於雷帕黴素類似物。在臨床前研究中，ATG-008(onatasertib)有效地抑制了mTOR激酶(IC<sub>50</sub>=16 nM)，其敏感性是相關脂類激酶PI3K $\alpha$ 的150倍以上。

下圖說明了ATG-008 (onatasertib)的作用機制。



資料來源：公司數據

## 業 務

### 市場機會和競爭

#### 肝細胞癌

肝癌可按腫瘤細胞源頭分為原發性肝癌及轉移性肝癌。原發性肝癌從肝臟組織開始，於東亞較為常見。根據弗若斯特沙利文的資料，肝癌為中國第四大最常見的癌症，亦為癌症死亡的第三大主要原因，最常見的肝癌類型為肝細胞癌，佔所有肝癌患者的85%至90%。於所有肝細胞癌患者中，80%至90%患有慢性肝病，主要由乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染導致，且隨著時間的推移，與慢性肝病相關的炎症可導致免疫抑制及肝細胞癌的發展。中國肝癌及肝細胞癌的發病率遠高於全球平均水準，全球一半以上的新發病例來自中國。根據弗若斯特沙利文的資料，於2019年，中國的肝細胞癌病例數達到410,400例，預計2024年及2030年將分別增至462,800例及526,000例，年複合增長率分別為2.4%及2.2%。中國的乙肝陽性肝細胞癌患者佔肝細胞癌患者的85%左右。在中國，針對肝細胞癌患者的療法有限，尤其是在患者進入後期進展階段時。對於IIIa期或IIIb期的肝細胞癌患者，極少會選擇二線及後續治療，僅可對IV期的患者進行支持治療。

目前，肝細胞癌治療的大量臨床需求尚未得到滿足，因此需開發新藥。肝細胞癌患者的總生存期相對較短，主要是由於肝細胞癌的快速進展。當症狀首次出現時，逾一半的患者被診斷為患有晚期疾病。對於患有不可切除或晚期肝細胞癌的患者，僅13%的患者於診斷後五年存活。對於接受肝切除的患者，切除後五年復發及轉移率高達40%至70%。對於接受肝移植的患者，移植後復發並無治癒的方法。由於傳統系統性化療療效差，對於無法接受手術的晚期肝細胞癌患者可能並無可用的藥物。

截至最後實際可行日期，中國尚無經批准的專門針對乙肝陽性肝細胞癌的藥物。中國批准用於肝細胞癌治療的小分子靶向療法大多數為VEGFR/PDGFR抑制劑，包括樂伐替尼及瑞戈非尼及索拉非尼。截至最後實際可行日期，中國有44種用於肝細胞癌治療的分子靶向療法候選藥物處於臨床開發中，其中一種為乙肝陽性肝細胞癌開發。截至最後實際可行日期，ATG-008(onatasertib)是唯一的mTOR抑制劑，亦是正在為乙肝陽性肝細胞癌的治療而開發的唯一候選藥物。詳情請參閱「行業概覽－中國選定腫瘤適應症概覽－肝細胞癌(HCC)。」

## 業 務

### 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌約佔所有肺癌的85%。與小細胞肺癌相比，非小細胞肺癌對化療相對不敏感。最常見的非小細胞肺癌類型為鱗狀上皮細胞瘤（尤其難以治療）以及大細胞肺癌及腺癌。中國擁有龐大的非小細胞肺癌患者人數，於2019年達到761,000例。中國非小細胞肺癌的發病率預計將於2024年進一步增至884,300例，自2019年起的年複合增長率為3.0%，並於2030年達到1,041,700例，自2024年起的年複合增長率為2.8%。RAS/RAF突變非小細胞肺癌患者佔中國非小細胞肺癌患者的35%，為中國肺癌最普遍的類型之一。全球缺乏EGFR和ALK以外的突變（如KRAS、NFE2L2、絲氨酸／蘇氨酸蛋白激酶11及RICTOR擴增）的治療選擇。對於EGFR和ALK以外的突變患者，中國可用的治療選擇有限，且僅包括PD-1抑制劑、貝伐珠單抗及化療，具有明顯的未得到滿足的醫療需求。

由於非小細胞肺癌的生存率低、不同疾病子類型的複雜性及耐藥性，中國非小細胞肺癌患者的醫療需求仍有大量未得到滿足。截至最後實際可行日期，中國有八種小分子靶向藥物獲批准用於非小細胞肺癌治療，且中國有131種用於非小細胞肺癌治療的小分子靶向候選藥物在中國處於臨床試驗中。截至同日，除我們開發的ATG-008 (onatasertib)及ATG-010 (selinexor)外，中國尚無正處於臨床開發中的mTOR抑制劑或SINE抑制劑可用於非小細胞肺癌治療。與其他可用的治療方案相比，下一代mTOR抑制劑基於可獲得臨床前及臨床試驗數據已證實療效改善、對多種腫瘤類型廣泛的抗腫瘤活性及協同抗腫瘤作用。詳情請參閱「行業概覽－中國選定腫瘤適應症概覽－非小細胞肺癌。」

### 競爭優勢

- 與第一代mTOR抑制劑相比，療效改善。ATG-008 (onatasertib)是一款潛在首創第二代mTOR抑制劑，與第一代藥物相比，其優勢在於可同時抑制mTORC1及mTORC2。ATG-008 (onatasertib)同時抑制mTORC1及mTORC2的激酶依賴性功能，並通過mTORC1和mTORC2阻斷PI3K/AKT信號通路的反饋激活。因此，ATG-008 (onatasertib)比第一代mTOR1抑制劑更有效。在臨床及臨床前研究中，與第一代mTOR抑制劑雷帕黴素相比，ATG-008對mTOR通路生物標誌物具有更徹底的抑製作用，並提高了抗增殖活性。

## 業 務

- **廣泛及協同的抗腫瘤活性。** ATG-008 (onatasertib)的五項臨床研究已完成，另外四項臨床研究正在進行中。超過400名受試者（包括50名健康志願者）已服用ATG-008 (onatasertib)。該等試驗的初步證據表明，ATG-008 (onatasertib)在多種實體及血液系統惡性腫瘤中具有廣泛的抗腫瘤活性，尤其是在不可切除的乙肝陽性HCC受試者中具有令人鼓舞的活性訊號。一項關於mTOR抑制劑依維莫司的III期研究顯示，其對患有晚期HCC的乙肝陽性患者具有抗腫瘤作用，而索拉非尼對該等患者治療無效或其不能耐受索拉非尼，且該等接受治療的乙肝陽性患者的總生存期延長(HR, 0.64; 95% CI, 0.45-0.93)。其他研究亦顯示ATG-010 (selinexor)與mTOR抑制劑在抑制mTORC1信號通路及誘導多發性骨髓瘤細胞死亡方面的協同作用，據此需要進一步研究我們兩項內部資產ATG-008 (onatasertib)與ATG-010 (selinexor)的聯合療法。此外，臨床前動物實驗表明，mTOR抑制劑與抗PD-1單克隆抗體聯合應用對多種腫瘤具有協同抗腫瘤作用。因此，我們目前正在開發ATG-008 (onatasertib)與ATG-010 (selinexor)及抗PD-1抗體的聯合療法。

### 臨床試驗數據概述

新基及其全球合作夥伴已完成ATG-008 (onatasertib)的多項臨床試驗，包括在美國、英國、法國、西班牙及澳大利亞進行的五項I期或II期臨床試驗。一項針對難治復發性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者的Ib期臨床研究正在進行中。

Celgene進行的I/II期CC-223-ST-001臨床試驗（基於Celgene的截至2019年11月8日的CC-223研究者手冊及公開披露）

**概覽。** CC-223-ST-001是包括劑量遞增及擴增的I/II期首次人體臨床研究，旨在評估CC-223 (onatasertib)對實體瘤及血液系統惡性腫瘤患者的安全性、耐受性、藥代動力學及初步療效。現有試驗資料表明，CC-223 (onatasertib)可耐受，且毒性可控。已觀察到初步抗腫瘤活性（包括腫瘤消退）及抑制mTORC1/mTORC2通路的證據。

**試驗設計。** 在劑量遞增階段（I期），28名受試者接受每天一次(QD)連續給藥治療，劑量為介於7.5毫克至60毫克之間的五個劑量水平。本研究擴增階段（II期）選擇45毫克QD的劑量，對七種腫瘤類型（包括肝細胞癌、非小細胞肺癌、多形性膠質母細胞瘤(GBM)、激素受體陽性乳腺癌(HRBC)、神經內分泌腫瘤(NET)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤和多發性骨髓瘤)的198名受試者進行給藥。在II期的研究中，53名肝細胞癌患者接受了至少一次ATG-008(onatasertib)給藥，且41名患者被納入可評估療效人群。本研究的主要終點包括安全性和PK情況。次要終點是PD和療效。

---

## 業 務

---

試驗狀態。本試驗於2010年7月啟動，於2016年11月完成。

療效數據。

I期研究：28名患者中有二十名患者的療效可評估。並無患者得到完全緩解。在30毫克／天試驗組中，有一名乳腺癌患者(3.6%)得到部分緩解(PR)。此外，五名患者的靶病灶縮小。ORR (安全性人群) 為3.6% (90% CI, 0.2%-15.9%)，八名患者(29%)病情穩定(SD)；因此，疾病控制率為32.1% (90% 置信區間, 17.9%-49.4%)，並且沒有明顯的劑量依賴性。6名患者的疾病控制持續時間超過100天 (範圍為110-220天)，包括三名乳腺癌患者中的兩名 (1名PR和1名SD)，疾病控制持續時間分別為220天和168天。

II期肝細胞癌試驗組：中位OS為30.0周 (95%CI, 20.9至61.1)。劑量組間差異無統計學意義。乙肝陽性亞組和乙肝陰性亞組的中位OS分別為52.4周和22.4周，但該差異無統計學意義。肝細胞癌試驗組的ORR為5.7% (95% CI, 1.2%至15.7%)。然而，乙肝陽性患者的ORR要高得多：乙肝陽性患者的ORR為25.0% (95% CI, 5.5% – 57.2%)，而乙肝陰性患者的ORR為0%。總體而言，無患者得到完全緩解；三名(5.7%)受試者得到部分緩解 (該三名受試者均為乙肝陽性患者)；26名患者(49.1%)疾病穩定，其中乙肝陽性患者八名。肝細胞癌試驗組的DCR為54.7% (95% CI, 40.4%至68.4%)。根據乙肝病毒狀態，乙肝陽性受試者的DCR為91.7% (95% CI, 61.5%至99.8%)，乙肝陰性受試者的DCR為43.9% (95% CI, 28.5%至60.3%)。肝細胞癌試驗組的靶病灶縮小率為45.3% (95% CI, 31.6%至59.6%)。根據乙肝病毒狀態，乙肝陽性受試者的靶病灶縮小率為66.7% (95% CI, 34.9%至90.1%)，乙肝陰性組的靶病灶縮小率為39.0% (95% CI, 24.2%至55.5%)。



業 務

研究CC-223-ST-001 II期隨訪中肝細胞癌試驗組總體及  
按乙肝病毒狀態劃分後的未確認最佳總緩解率（經治療和療效可評估人群）概要

	經治療人群		療效可評估人群	
	乙肝陽性 (N=12)	乙肝陰性 (N=41)	總體 (N=53)	總體 (N=41)
實體瘤緩解率 <sup>a</sup> ，n (%)				
CR	0	0	0	0
PR	3 (25.0)	0	3 (5.7)	3 (7.3)
SD	8 (66.7)	18 (43.9)	26 (49.1)	25 (61.0)
PD	1 (8.3)	5 (12.2)	6 (11.3)	6 (14.6)
NE	0	3 (7.3)	3 (5.7)	1 (2.4)
ND	0	15 (36.6)	15 (28.3)	6 (14.6)
ORR <sup>b</sup> (%) (95%的Clopper Pearson CI <sup>c</sup> )	25.0 (5.5, 57.2)	0	5.7 (1.2, 15.7)	7.3 (1.5, 19.9)
DCR <sup>d</sup> (%) (95%的Clopper Pearson CI <sup>c</sup> )	91.7 (61.5, 99.8)	43.9 (28.5, 60.3)	54.7 (40.4, 68.4)	68.3 (51.9, 81.9)
腫瘤縮小率 <sup>e</sup> (95%的Clopper Pearson CI <sup>c</sup> )	66.7 (34.9, 90.1)	39.0 (24.2, 55.5)	45.3 (31.6, 59.6)	56.1 (39.7, 71.59)

CI=置信區間，CR=完全緩解，DCR=疾病控制率，EE=療效可評估；HBV=乙肝病毒，HCC=肝細胞癌，ND=未完成，NE=無法作出緩解評估，ORR=客觀緩解率，PD=疾病進展，PR=部分緩解，RECIST 1.1=實體瘤緩解評估標準版本1.1，SD=疾病穩定。

- a 未確認最佳總緩解情況乃為經研究人員使用RECISR 1.1評估的所有最佳總緩解情況。
- b  $ORR=100 * (CR \text{ 或 } PR \text{ 受試者人數} / N)$ 。
- c Clopper Pearson精確二項置信區間。
- d  $DCR = 100 * (\text{具有CR、PR或SD的受試者人數} / N)$ 。
- e 腫瘤縮小率 =  $100 * (0\% - 100\% \text{ 腫瘤縮小的受試者人數} / N)$ 。

資料來源：CC-223-ST-001研究B部分後續報告。

## 業 務

### 安全性數據。

I期研究：共有27名(96.4%)受試者至少出現一例TEAE，包括30毫克試驗組的九名受試者中的八名(88.9%)和其他四個劑量試驗組的全部受試者。在所有劑量試驗組中，最常見的TEAE是疲勞（在67.9%受試者中出現）、腹瀉(53.6%)、噁心(50.0%)、嘔吐和高血糖（各42.9%）、黏膜炎症和食慾下降（各39.3%）。在較高劑量試驗組中，發生AE的受試者比例更高，因此可能存在劑量依賴性。這些AE最常被研究人員歸因於CC-223治療。下表簡要概述本研究階段出現的TEAE（按劑量試驗組劃分）：

**CC-223-ST-001研究I期TEAE概要**

	CC-223劑量試驗組					
	7.5毫克 (n = 1)	15毫克 (n = 2)	30毫克 (n = 9)	45毫克 (n = 9)	60毫克 (n = 7)	總體 (N = 28)
至少出現一例TEAE的受試者 <sup>a</sup>	1 (100.0)	2 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	7 (100.0)	27 (96.4)
至少出現一例與研究藥物有關的 TEAE的受試者 <sup>b</sup>	1 (100.0)	1 (50.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	7 (100.0)	26 (92.9)
至少出現一例NCI CTCAE 3級或 4級TEAE的受試者	1 (100.0)	0	6 (66.7)	5 (55.6)	6 (85.7)	18 (64.3)
至少出現一例與研究藥物有關的 NCI CTCAE 3級或4級TEAE的受試者	0	0	2 (22.2)	3 (33.3)	6 (85.7)	11 (39.3)
至少出現一例NCI CTCAE 5級TEAE的 受試者	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (14.3)	4 (14.3)
至少出現一例與研究藥物有關的 NCI CTCAE 5級TEAE的受試者	0	0	0	0	0	0
至少出現一例嚴重AE的受試者	0	0	4 (44.4)	4 (44.4)	2 (28.6)	10 (35.7)
至少出現一例與研究藥物有關的 嚴重AE的受試者	0	0	0	1 (11.1)	2 (28.6)	3 (10.7)

## 業 務

	CC-223劑量試驗組					
	7.5毫克 (n = 1)	15毫克 (n = 2)	30毫克 (n = 9)	45毫克 (n = 9)	60毫克 (n = 7)	總體 (N = 28)
至少出現一例導致研究藥物中斷的 TEAE的受試者	0	0	1 (11.1)	2 (22.2)	0	3 (10.7)
至少出現一例導致研究藥物中斷的 與研究藥物相關的TEAE的受試者	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.6)
至少出現一例導致研究藥物劑量 減少／中斷的TEAE的受試者	0	1 (50.0)	7 (77.8)	4 (44.4)	7 (100.0)	19 (67.9)
至少出現一例導致研究藥物劑量 減少／中斷的與研究藥物相關 的TEAE的受試者	0	1 (50.0)	4 (44.4)	3 (33.3)	7 (100.0)	15 (53.6)

AE為不良事件；NCI CTCAE為美國國家癌症研究中心《常見不良事件評價標準》(4.0版)；TEAE為治療後不良事件。

<sup>a</sup> TEAE是指首次使用研究藥物治療之時或之後，以及接受最後一劑研究藥物28天內出現的任何不良事件或病情惡化。

<sup>b</sup> Related=研究員懷疑與CC-223相關。

資料來源：CC-223-ST-001研究A部分CSR。

在研究過程中，27名受試者中共有10名受試者出現至少一次治療後SAE；30 mg和45 mg試驗組中有四名(44%)受試者，60 mg試驗組中有兩名(29%)受試者。在7.5 mg或15 mg試驗組中沒有SAE。三名受試者被研究員懷疑至少出現一例與CC-223相關的SAE，該等SAE分別是60 mg試驗組中的腹瀉和高血糖症(同一名受試者患有)和肺炎(一名受試者患有)，以及45 mg試驗組中的氣胸(一名受試者患有)(其亦被懷疑與含腔洞性病灶的潛在球霉菌症有關)。

II期研究肝細胞癌試驗組：共有53名(100%)受試者出現過至少一例TEAE。肝細胞癌試驗組中最常見的TEAE是食慾下降(64.2%)，高血糖症(60.4%)及腹瀉和疲勞(各58.5%)，較高劑量試驗組中，發生該等AE的受試者比例更高，因此可能存在劑量依賴性。研究員亦最常將該等AE歸因於CC-223治療。53名受試者中共有28名(52.8%)至少出現過一例SAE。在該試驗組中，有超過1名受試者中報告的SAE僅有：肺炎和敗血症(各為四名受試者患有)，身體總體健康惡化(三名受試者患有)以及發熱、脫水和低血

---

## 業 務

---

壓（各為兩名受試者患有）。在研究過程中，53名受試者中共有八名受試者(15.1%)被研究者認為至少出現一次與CC-223有關的SAE。在該試驗組中，逾一名患者報告的與藥物相關的SAE僅有脫水（兩名受試者患有）。

### 亞太地區正在進行的臨床試驗

我們正在亞太地區進行ATG-008(onatasertib)的兩項II期臨床試驗和一項I/II期臨床試驗。

### II期臨床試驗(TORCH)

概覽。TORCH是一項在中國、台灣和韓國進行的多中心、非盲、單臂II期臨床試驗，旨在評估ATG-008(onatasertib)用於治療此前曾接受至少一線系統性療法的HBV陽性肝細胞癌患者的藥代動力學、安全性和療效。該試驗的協調研究者是秦叔達教授（中國人民解放軍第八一醫院國家藥物臨床試驗機構主任）。國立台灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心的陳培哲教授亦是該試驗的主要研究者之一。

試驗設計。我們預計，該試驗將在中國、台灣和韓國的28個臨床試驗中心共招募約75名患者。TORCH試驗的主要終點是ORR、PK和安全性數據，次要終點包括其他療效評估，如OS、TTP、PFS、DCR、DoR、響應時間(TTR)和第6、9、12個月的生存率。

試驗狀態。截至最後實際可行日期，我們已經完成了中國19個臨床試驗中心、台灣5個臨床試驗中心和韓國6個臨床試驗中心的選擇。該試驗正處於患者招募階段，且首位患者於2018年8月7日開始在台灣接受藥物治療。截至最後實際可行日期，我們已為試驗組1和試驗組2招募了35名患者。截至同日，我們亦已為試驗組3新招募8名患者。試驗組3的招募工作仍在進行中，試驗組4的招募工作預計將於2021年開始。此外，本研究仍處於劑量優化階段，研究指導委員會已確認15mg QD、30mg QD至20mg BID不存在安全性問題。

## 業 務

### I/II期臨床試驗(TORCH-2)

概覽。TORCH-2是在中國進行的一項非盲的I/II期劑量遞增和擴展研究，與TUOYI<sup>®</sup>（特瑞普利單抗）（由上海君實生物醫藥科技（證券代碼：1877.HK）開發）結合用於治療晚期實體瘤（包括肝細胞癌）患者。

試驗設計。於劑量遞增期（I期），約18名晚期實體瘤受試者將每日一次(QD)連續使用ATG-008(onatasertib)，分為三個劑量組（從15毫克至30毫克），並每三週一次聯合使用固定劑量240毫克的TUOYI<sup>®</sup>（toripalimab）進行治療。根據I期研究中所釐定的建議II期劑量(RP2D)將用於本研究的擴增期（II期）並將招募約20名肝細胞癌受試者。I期研究的主要終點為聯合治療的DLT、安全性和耐受性、MTD及RP2D；次要終點包括PK、療效（ORR、DoR、DCR、PFS及OS）。II期研究的主要終點為晚期肝細胞癌患者的ORR，次要終點包括進一步確定聯合治療的療效（ORR、DoR、DCR、PFS及OS）、安全性及耐受性。

試驗狀態。該試驗正處於患者招募階段。首名患者給藥時間為2020年4月。截至最後實際可行日期，我們招募了五名患者。目前已完成第一個劑量組15毫克給藥，且督導委員會已同意繼續進行第二個劑量組20毫克給藥。

### II期臨床試驗(ATG-008-TRUMP)

概覽。ATG-008-TRUMP試驗為一項在中國進行的就ATG-008（onatasertib）治療攜帶紅細胞衍生核因子2樣蛋白2(NFE2L2)突變的晚期非小細胞肺癌患者的療效開放標籤II期研究。TRUMP試驗是一項由吳一龍教授在廣東省肺癌研究所領導進行的針對非小細胞肺癌的多臂傘式試驗。該試驗率先使用創新設計在中國進行臨床開發，同時研究具有不同類型基因突變（包括KRAS及NFE2L2）的非小細胞肺癌患者匹配多種新藥（包括ATG-010（selinexor）及ATG-008（onatasertib））。在TRUMP試驗下，基因突變的廣泛覆蓋亦有利於招募患者並提高試驗執行效率。

試驗設計。該研究計劃招募不超過30名NFE2L2非小細胞肺癌患者。入組患者將以28天為一個療程，在數個療程中使用30毫克ATG-008（onatasertib）QD給藥，直至出現疾病進展或無法耐受的毒性為止。其主要終點為ORR，次要終點包括PFS、DoR、DCR、OS、安全性及耐受性。

試驗狀態。該試驗已啟動，正處於患者篩選階段。

## 業 務

### II期臨床試驗(BUNCH)

**概覽：**BUNCH試驗為一項研究ATG-008 (onatasertib)治療攜帶NFE 2L2、STK11、RICTOR或其他特定基因變異的晚期實體瘤患者的療效的多中心開放標籤單臂籃式研究。

**試驗設計：**該研究的每個基因變異組將招募約10名患者。ATG-008 (onatasertib)按30mg QD的給藥方式單藥治療晚期實體瘤。該試驗將評估ATG-008 (onatasertib)的臨床療效、安全性及耐受性。

**試驗狀態：**我們於2020年7月取得該試驗的IND批准，並預計將於2020年底前啟動該試驗。截至最後實際可行日期，我們已選定四家中心。大多數中心處於正在取得其倫理委員會批准的過程中。

### 其他進行中及計劃進行的試驗

我們預計將拓展我們的臨床工作並評估ATG-008 (onatasertib)對其他適應症的療效。我們計劃於中國一項包含兩個試驗組的進行II期臨床試驗，每個試驗組將招募8至12名散發型或TSC相關淋巴管肌瘤病患者(LAM) (LAUNCH試驗)。該計劃進行的試驗的主要終點為與6個月和12個月的第一秒用力吐氣量(FEV1)的變化及ATG-008 (onatasertib)的安全性和耐受性。我們亦計劃進行一項ATG-008 (onatasertib)和ATG-010 (selinexor)聯合治療復發難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤患者的II期臨床試驗。

### 許可

德琪浙江與新基於2017年4月5日訂立許可協議，據此，Celgene向Antengene Zhejiang授予ATG-008的若干權利。於2018年9月，經兩次修訂原許可協議後，Antengene Zhejiang取得生產ATG-008的權利，開發和商業化ATG-008的獨家權利，從而在14個亞太國家／地區進行ATG-008用於治療和預防人類腫瘤的開發及銷售。有關許可協議的更多詳情，請參閱「— 合作及許可安排 — 與Celgene的合作」。

### 我們自取得引入許可後的研發工作

我們自取得引入許可後為ATG-008 (onatasertib)相關的研發工作投入了大量時間和資源，並取得重大進展。

### TORCH試驗

於2017年7月，我們的研發團隊根據國家藥監局頒佈的《接受藥品境外臨床試驗數據的技術指導原則》開始臨床試驗設計。同月，我們向國家藥監局藥審中心提交IND前溝通申請，並與藥審中心討論TORCH試驗的試驗設計、有關ATG-008 (onatasertib)的國內製造策略及整體臨床策略。

## 業 務

於2018年1月、2018年2月及2018年2月，我們分別向國家藥監局、TFDA及MFDS提交TORCH試驗的IND申請。我們隨後於2018年3月自TFDA並於2018年6月自MFDS及國家藥監局取得開展TORCH試驗的IND批准。

啟動TORCH試驗前，我們的臨床團隊為TORCH試驗不斷投入大量資源，以(i)按照臨床需求分析數據；(ii)進行中心實驗室的準備工作；(iii)簡化試劑盒採購；(iv)制定及驗證PK分析方法；(v)建立電子數據採集系統；(vi)完成統計分析計劃、風險管理計劃、醫學監察計劃及數據管理計劃；(vii)選擇臨床試驗中心；(viii)申請倫理委員會及HGRAC批准；及(ix)與主要研究者舉行會議。

### 其他試驗

除了TORCH試驗之外，我們亦在亞太地區就ATG-008 (onatasertib)啟動了的其他兩項臨床試驗，包括I/II期TORCH-2及II期TRUMP試驗。我們的臨床團隊通過與行業領先的CRO和SMO展開合作，密切管理和監控該等試驗的日常執行情況。我們亦獲得II期BUNCH試驗的IND批准並預計於2020年底前啟動該試驗。

我們可能最終無法成功地開發及銷售ATG-008 (ONATASERTIB)。

### ATG-019

ATG-019 (KPT-9274)是一款全球首創的p21 – 活化激酶4 (PAK4)和煙醯胺磷酸核糖基轉移酶(NAMPT)口服抑制劑。ATG-019在臨床前研究及患有癌症(如DLBCL)的動物模型(犬)中表現出有效的抗腫瘤活性。該化合物目前處於由Karyopharm在美國進行及我們在台灣進行I期臨床試驗階段，旨在評估其對患有晚期實體腫瘤或非霍奇金氏淋巴瘤患者的安全性、耐受性及療效。

### 作用機制

PAK4為PAK家族激酶的一員，是一種用於調節多項基礎細胞進程(包括胞內運輸、細胞分裂、細胞形態與運動、細胞存活、癌症的免疫防禦和發展)的信號蛋白。PAK4與多種參與癌症發展的主要信號分子相互作用，包括β-catenin、CDC42、Raf-1、BAD及肌球蛋白輕鏈。

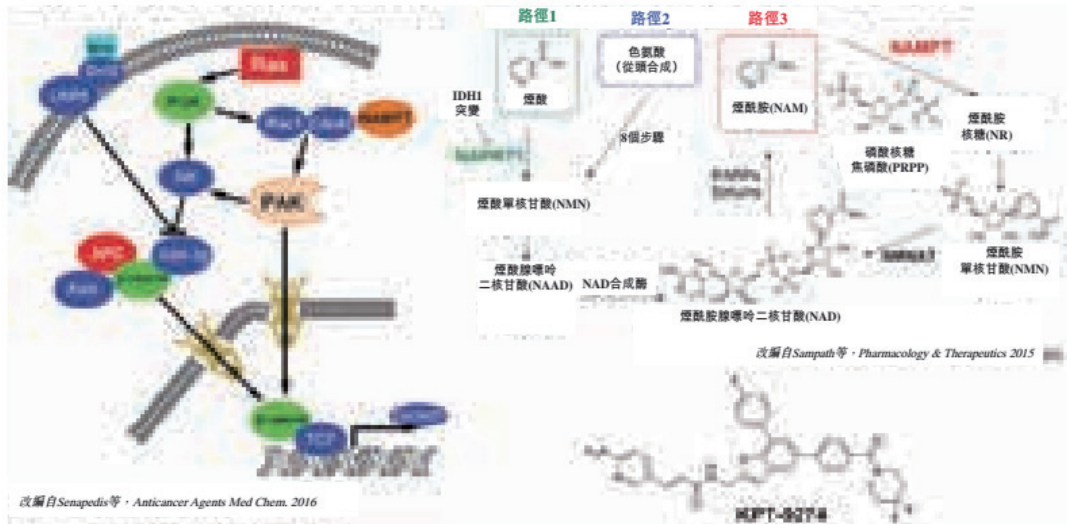
NAMPT是一種多效蛋白，擁有酶、細胞因子、生長因子和激素所擁有的多重細胞內外功能。NAMPT可與PAK4在細胞內形成複合體。NAMPT作為腫瘤靶點令人關注，因為其是可催化細胞內合成煙醯胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的兩個補救途徑之一的限速步驟。NAD是一種普遍的攜帶能量及信號的分子，參與線粒體功能、能量代謝、鈣穩態、抗氧化、氧化應激反常產生、基因表達、免疫功能、衰老及細胞死亡。

## 業 務

PAK4與NAMPT的聯合抑制可能通過能量消耗、DNA修復抑制、細胞週期停滯、增殖抑制及最終導致細胞凋亡達到協同抗癌作用。已同時依賴PAK4及NAMPT兩個路徑的血液及實體腫瘤細胞可能會易受ATG-019的單藥細胞毒性所影響。

### PAK4調節的作用機制

### NAMPT抑制的作用機制



資料來源：Senapedis等人，*Anticancer Agents Med Chem*。2016年

附註：LPR6 = 低密度脂蛋白受體相關蛋白6；Dvl2 = 雜亂的片段極性蛋白2；Ras = 腎素 - 血管緊張素系統；P13K = 磷酸肌醇3 - 激酶；Akt = 蛋白激酶B；GSK-3β = 糖原合酶激酶3 beta；APC = 氫等離子體凝結；β-catenin = catenin beta-1；RAC1 = 與ras相關的c3肉毒桿菌毒素底物1；cdc42 = 細胞分裂控制蛋白42同源物；PAK = p21激活的激酶；NAMPT1 = 菸酸磷酸核糖基轉移酶結構域，含1；NAMPT = 煙酰胺磷酸核糖基轉移酶

### 市場機遇與競爭

PAK4/NAMPT雙抑制劑可精確匹配並抑制兩個靶點，即PAK4及NAMPT，PAK4及NAMPT的聯合抑制能夠產生協同抗腫瘤效果，通過消耗能量、抑制DNA修復、阻斷細胞循環與抑制增殖，最終導致細胞凋亡。由於PAK4/NAMPT抑制劑並不強烈抑制某一藥物靶點，因此，藥物的不良反應及耐藥性可能會降低。目前，並無PAK4/NAMPT雙抑制劑獲批准上市，且ATG-019為全球（包括中國）唯一處於臨床開發中的候選藥物。



## 業 務

### 競爭優勢

- 具備出色臨床表現的首創PAK4/NAMPT雙靶點抑制劑。ATG-019是目前唯一一款進入臨床研發階段的PAK4與NAMPT特異性抑制劑。該等雙靶點的聯合抑制能夠產生協同抗腫瘤效果，通過消耗能量、抑制DNA修復、阻斷細胞循環與抑制增殖，最終導致細胞凋亡。正常細胞對ATG-019導致的抑制效果具有更好的抵抗性，部分原因是其基因組穩定性相對更佳及代謝率更低。血液及實體瘤細胞依賴於PAK4及NAMPT路徑，因此它們更容易受到ATG-019的單藥細胞毒性作用所影響。

ATG-019亦表現出抵抗血液及實體惡性瘤細胞的眾多抗癌活性證據，且對體外正常細胞幾乎沒有毒性。在鼠類異種移植研究中，口服ATG-019表現出抗癌活性及耐受性證據。在晚期實體惡性瘤或非霍奇金氏淋巴瘤I期試驗中對18名可接受初期效果評估的患者進行評估，其中6名(33%)病情穩定，持續時間最長為7.3個月。該藥物的安全性可控，有證據表明ATG-019可安全地與煙酸一同給藥，並提高耐受性（尤其是針對貧血）。

- 與免疫檢查點抑制劑產生協同作用。在鼠類腫瘤模型中，ATG-019聯合抗PD-1療法表現出的抗腫瘤效果要優於抗PD-1單藥療法，表明聯合療法具有治療抗PD-1耐藥性癌症的潛力。研究已表明，高PAK4表達與低T細胞及樹突狀細胞腫瘤滲透率以及缺少PD-1阻斷響應（可因PAK4抑製作用反轉）有關。腫瘤中缺少免疫細胞滲透為癌症的PD-1阻斷療法原發耐受性的主要機制。鑒於積極的早期數據及研究結果，我們計劃評估ATG-019結合抗PD1單克隆抗體在實體瘤治療中的聯合運用。

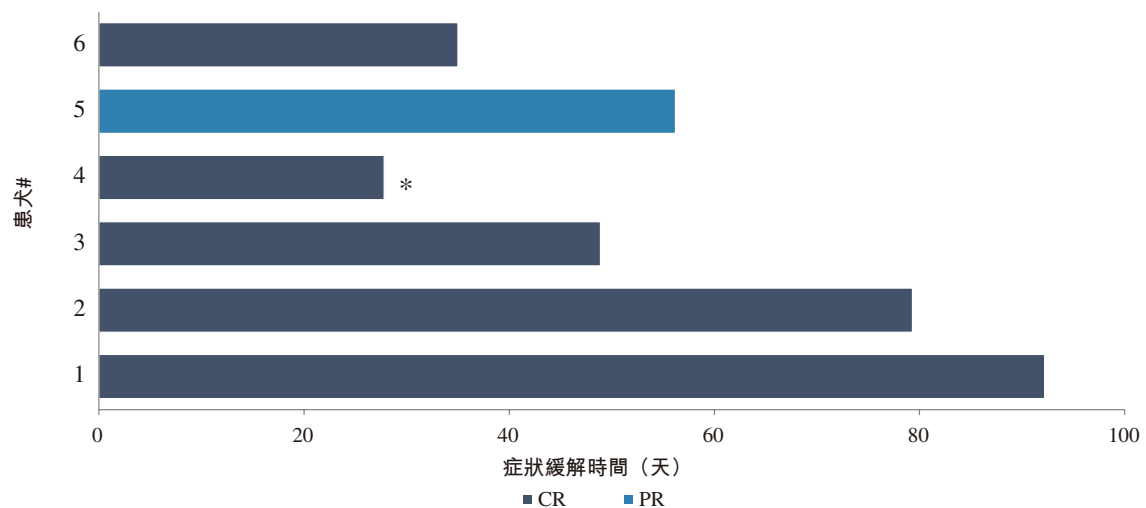
### 臨床前數據概要（基於Karyopharm公開披露信息）

在KPT-9274(ATG-019)作為單藥及與阿黴素(DOX)聯合用於實體瘤或淋巴瘤患犬治療的臨床前研究中，KPT-9274(ATG-019)表現出對犬類自發性癌症的單藥療效。此外，KPT-9274(ATG-019)與DOX的聯合使用具有抵抗犬類非霍奇金氏淋巴瘤的重要生物活性，可能是通過在NAD產生被阻斷的同時由DOX激活NAD消耗酶（例如PARP1）。重要的是，該等藥物組合安全，其毒性並無超出DOX單項藥物。該等數據支持Karyopharm正在開展的KPT-9274(ATG-019)的I期PANAMA人類臨床試驗。

## 業 務

在此次臨床前研究中，KPT-9274(ATG-019)的最大劑量為4毫克／千克體重，該劑量下表現出良好的耐受性以及低於3級的毒性。在劑量為4.5毫克／千克體重時，一隻患犬表現出嚴重嘔吐、腹瀉、虛脫、貧血及血小板減少，因此設定最大耐受劑量為4毫克／千克體重。KPT-9274(ATG-019)的藥代動力學作用符合劑量比例，與健康犬隻的作用表現一致。腫瘤中的PDn標記物 (NAD水平) 的靶向作用表現為NAD損耗以及使用IHC檢測到的PAK4通路生物標記物。四隻患犬在劑量介於3至4.5毫克／千克體重的治療中病情表現穩定 (三隻患有軟組織肉瘤，一隻患有肥大細胞瘤)。在接受KPT-9274(ATG-019)及單劑DOX治療的六隻患有早期淋巴瘤的患犬中，五隻實現了完整應答，其中一隻的應答維持了三個月以上。與DOX單藥治療的預計毒性相比，並未觀察到聯合用藥出現預料之外的毒性。

各隻患犬病狀緩解時間



\* 由於患犬4#主人選擇採用標準CHOP療法，因此患犬4#在CR期間退出該項研究。

來源：Karyopharm對KPT-9274的表現為抑制細胞NAD並與阿黴素聯合使用治療淋巴瘤患犬。

### 臨床試驗數據概要

#### I期臨床試驗(PANAMA) (基於Karyopharm公開披露的信息)

**概覽。** PANAMA試驗為一項多中心、非盲的I期首次人體試驗，設有獨立的劑量遞增及擴展階段，以評估KPT-9274(ATG-019)於晚期實體惡性瘤或非霍奇金氏淋巴瘤患者 (研究者認為已竭盡所有有效標準治療方案) 的初步安全性、耐受性及有效性。

**試驗設計。** 該研究預計招收130名患者。該研究設三組，包括每週三次隔天服用 (QoDx3) (口服) KPT-9274 (ATG-019)的A組、QoDx3口服KPT-9274(ATG-019)且每次給藥均搭配500毫克緩釋煙酸的B組，及QoDx3口服KPT-9274(ATG-019)且每日服用

## 業 務

480毫克nivolumab的C組。A、B、C組的主要終點為最大耐受劑量。截至2017年7月10日，患者被分為五組服藥：1組（10毫克QoDx3）、2組（20毫克QoDx3）、3組（30毫克QoDx3）、3B組（30毫克加煙酸QoDx3）及4組（40毫克QoDx3）。

試驗狀況。該試驗於2016年6月啟動，並預計於2021年5月完成。從2017年7月10日到數據截止日期，已有21名患者入組該研究。

效果數據。現已獲得21名入組患者的初步應答數據。21名患者中的六名(28.6%)疾病穩定。六名疾病穩定患者中的三名於其靶病灶活檢中發現NAPRT1啟動子高甲基化（即NAPRT1表達陰性）。六名疾病穩定患者中的三名NAPRT1表達陽性。

安全性數據。最常見的治療後不良事件為貧血(13，62%)、關節痛(9，43%)、疲勞(6，29%)、腹瀉(4，19%)、肌肉痛(4，19%)、ALT升高(3，14%)、水腫(3，14%)、頭暈(3，14%)、臉紅(3，14%)及呼吸困難(3，14%)。10毫克劑量組中並未觀測到藥物相關不良事件，及40毫克組中觀測到1例劑量限制性毒性（4級貧血）。雖然預計會發生，但實際並未觀測到嚴重胃腸道毒性或血小板減少。

### 正在亞太地區進行的試驗

我們正在台灣進行ATG-019的I期臨床試驗。

### I期臨床試驗(TEACH)

概覽。TEACH試驗為在台灣進行的多中心非盲I期臨床試驗，設有獨立的劑量遞增及擴展階段，以評估單獨服用ATG-019或與緩釋煙酸聯合給藥（初始劑量500毫克）於晚期實體惡性瘤（研究者認為已竭盡所有有效標準治療方案，且在進入試驗時已有疾病進展）患者的初步安全性、耐受性及療效。

試驗設計。於劑量遞增階段，對於ATG-019單藥組及與緩釋煙酸聯合給藥組均採用標準3+3設計。於劑量遞增階段，我們將釐定ATG-019單藥或與緩釋煙酸聯合給藥的最大耐受劑量、推薦2期劑量、藥代動力學及安全性。於劑量擴展階段，我們將研究客觀緩解率、緩解持續時間、無進展生存期、總生存期及疾病進展時間。

試驗狀態。該項研究的患者招募正在進行中。第一個患者於2020年3月接受藥物治療。截至最後實際可行日期，我們已招募兩名患者並選擇五個臨床站點進行該項試驗。

---

## 業 務

---

### 其他正在進行及計劃的試驗

根據TEACH試驗數據，我們預期將ATG-019的臨床工作擴展至中國大陸，並評估其他適應症。具體而言，我們計劃對約40名實體瘤患者進行I/IIa期臨床試驗（TEACH-2試驗），以評估ATG-019聯合抗PD-1療法的效用。於臨床前小鼠模型中，ATG-019聯合抗PD-1療法的抗腫瘤療效優於抗PD-1單藥治療，顯示了聯合療法治療對抗PD-1療法耐藥患者的潛力。

### 許可

於2018年5月23日，我們與Karyopharm簽訂許可協議，Karyopharm授權我們於中國以及若干其他國家及地區生產的權利以及開發及商業化四種Karyopharm的臨床階段口服候選藥物（包括ATG-019）的專有權利。於2020年5月1日，我們與Karyopharm簽訂修訂版許可協議，據此，許可權利將擴展至17個亞太國家及地區。有關許可安排的更多詳情，請參閱「合作及許可安排－與Karyopharm合作」。

**我們可能最終無法成功地開發及銷售ATG-019。**

### **ATG-017**

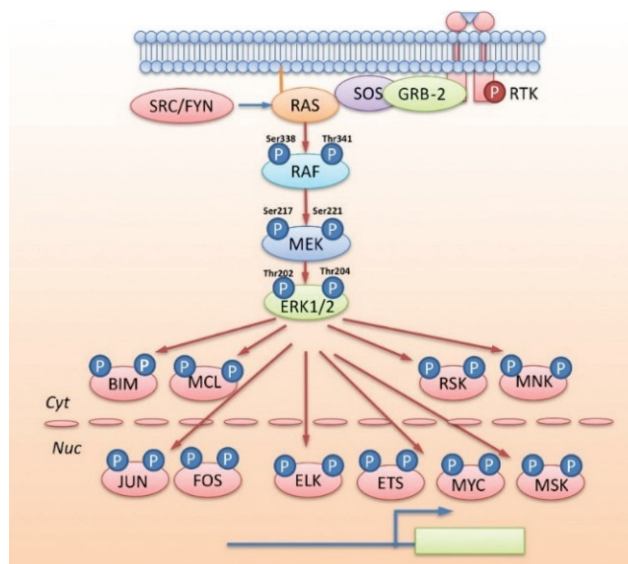
ATG-017 (AZD0364)是一款作用於細胞外信號調節激酶1和2 (ERK1/2) 的強效、選擇性小分子抑制劑，目前處於臨床開發階段，用於治療多種實體瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、急性髓系白血病(AML)和多發性骨髓瘤。我們正在澳大利亞開展針對晚期實體瘤和血液系統惡性腫瘤的I期臨床試驗。

### 作用機制

ERK1/2是一類絲氨酸／蘇氨酸蛋白激酶，其作用是作為RAS-MAPK信號轉導級聯通路的終端激酶。該級聯通路調節細胞增殖等多種細胞進程。RAS-MAPK通路失調發於30%以上的人類癌症，最為常見的變化為多個腫瘤類型的RAS或BRAF基因突變。

ERK抑制劑可同時靶向RAS和BRAF突變疾病。在非臨床藥理學研究中，ATG-017在體外及體內已表現出ERK1/2酶活性和腫瘤生長的強效抑制作用。

## 業 務



資料來源：F Liu et al. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2018 ; 8(4) : 552-562。於癌症治療中靶向ERK，MAPK信號通路的致命弱點。(Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy.)

附註： RAS=腎素－血管緊張素系統，SOS=son of sevenless；GRB-2=生長因子受體結合蛋白2；RTK=受體酪氨酸蛋白激酶；RAF=腎素－血管緊張素系統；MEK=MAPK/ERK激酶；ERK1/2=細胞外信號調節蛋白激酶1及2；BIM=Bcl-2相互作用介質；MRK=套細胞淋巴瘤；RSK=核糖體S6激酶；MNK=MAPK相互作用激酶；MSK=絲裂原活化及應激活化蛋白激酶。

### 市場機遇及競爭

RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK)信號傳導通路驅動細胞存活及增殖。MAPK信號傳導通路功能障礙是大多數癌症類型發展的一個主要誘因。抑制ERK1/2可阻止(MAPK)/ERK介導信號轉導通路激活。其導致抑制ERK依賴性腫瘤細胞增殖及生存。ERK1/2位於MAPK信號傳導通路下游。當MAPK信號傳導通路出現異常時，細胞生理機能容易受損，或甚至誘發癌症。作為MAPK信號傳導通路的「最終管理者」，ERK1/2的靶向抑制預計將用於治療由MAPK信號傳導通路異常激活引起的癌症，並可能對已對MAPK信號傳導通路的其他靶點抑制劑具有抗藥性的患者亦為有效。

雖然已成功開發出RAF及MEK抑制劑且目前正在商業化(迄今為止，概無ERK1/2抑制劑已獲批准)，但若干靶向ERK1/2抑制劑已進入臨床階段。詳情請參閱「行業概覽－已選用治療概覽－ERK1/2抑制劑」。

## 業 務

### 競爭優勢

- **同類最佳潛質。** ATG-017是一款有潛力成為同類最佳的作用於細胞外信號調節激酶1和2 (ERK1/2) 的強效、選擇性小分子抑制劑。在臨床前研究中，ATG-017表現出高度的細胞效力( $IC_{50} = 6 \text{ nM}$ )以及出色的物理化學及吸收、分佈、代謝、排洩(ADME)屬性，且已表現出令人鼓舞的抗腫瘤活性。與其他在研ERK1/2候選藥物相比，ATG-017更強效，且具備抑制催化(IoC)及預防激活(PoA)的雙重活性，具有緩慢的解離速率動力學特點。ATG-017還具有較低的人類預測有效劑量、較高的最大可吸收劑量。

		ATG-017	GDC0994	BVD523	LY3214996	區別
在相關MAPK模型中具有活性的強效ERK抑制劑	ERK效力及動力學： • A375細胞pRSK/pERK $IC_{50}$ (uM) • 作用機制 • 細胞增殖Calu6/A375 $GI_{50}$ (uM) • $T_{1/2}$ (非磷酸化/磷酸化ERK)	0.006/0.002  IoC和PoA 0.2/0.06  194/277分鐘	0.09/0.03  IoC和PoA 2.3/0.15  1.2/0.8分鐘	0.16/3  IoC 0.5/0.19  2.8/26分鐘	0.32/NT  IoC + PoA(tbc) 1.1/NT  2.44/10.2分鐘	ATG-017在體外更強效且具備IoC及PoA雙重活性，具有緩慢的解離速率動力學特點
	療效Calu6 @ 50毫克/千克體重	>100% TGI (消退)	>100% TGI (100毫克/千克體重QD)	93% TGI	~15 hrs 覆蓋>1 x pRSK $IC_{50}$ @ 50毫克/千克體重；計劃PD/療效	ATG-017表現出消退劑量：50毫克/千克體重
允許最佳通路抑制作用的靈活性	人體預測劑量/最大可吸收劑量/劑量比例 人體半衰期	20毫克BID 233 8小時 (經預計)	200-400毫克BID*/** 0.5 23小時*	600毫克BID* 0.2 15小時 (經預計)	否	ATG-017是一種MAD更高的低劑量化合物：劑量比例

\* 臨床數據來自公開出版物。

\*\* 依賴給藥方案。

IoC = 抑制催化；PoA = 預防激活 (按A375細胞作用模式評估定義)。

上述數據並非來自ATG-017、GDC0994、BVD523和LY3214996的單項研究。

- **生物標誌物帶來的廣泛治療潛質。** RAS/MAPK通路是癌症發生的一個重要驅動因素，且其失調主要由BRAF或RAS基因突變引起，發於約30%的人類癌症。細胞外信號調節激酶 (ERK1和ERK2) 在這一通路中充當中心節點。當BRAF及MEK抑制劑被用於BRAF V600E/K轉移性黑色素瘤時，經觀察的臨床應答顯示出靶向RAS/MAPK通路的可行性；然而，耐藥性有發生。重要的是，在RAS/MAPK通路再激活已發生的情況下 (如復發性BRAF V600E/K黑色素瘤)，ERK1/2抑制作用具備臨床實用性，能克服對RAF及MEK抑制劑的獲得性耐受。因此，我們認為ATG-017的臨床潛質極大，可廣泛用於多個治療領域，比如在RAS-MAPK通路中存在激活改變的血液系統惡性腫瘤以及實體瘤。

## 業 務

- **免疫檢查點抑制劑及KRAS抑制劑的協同效應。** ERK抑制劑與其他MAPK激酶抑制劑聯用將更有效阻斷RAS-MAPK信號傳導。其活性因反饋再激活而減弱的MAPK通路抑制劑，可通過與ERK及其上游抑制劑相結合的充足抑製作用來恢復。因此，KRAS與ERK的聯用（如ATG-017與ATG-012聯用），具備更高效抑制MAPK通路信號傳導及腫瘤生長的潛質。此外，研究表明PD-L1上調依賴MAPK信號傳導通路，因此ERK1/2通路的雙重抑製作用能夠下調PD-L1表達，從而可能獲得更好的抗癌效果。

### 正在亞太地區進行的臨床試驗

我們正在澳大利亞開展ATG-017的I期臨床試驗。

#### I期臨床試驗(ERASER)

**概覽。**在澳大利亞進行的ERASER試驗是一項多中心、開放的劑量遞增研究，旨在研究ATG-017作為單一療法治療晚期實體瘤及血液系統惡性腫瘤患者的安全性、藥代動力學及初步療效。此項試驗的首席研究員Jayesh Desai副教授是Peter MacCallum癌症中心的一名醫學腫瘤學家。

**試驗設計。**我們預計該試驗將於澳大利亞招募約60名患者。ATG-017將對實體瘤組的第一個劑量組每日空腹口服給藥一次，對其他組每日間隔12小時口服給藥兩次（研究治療給藥前兩小時及給藥後一小時內禁止飲食（水除外））。ATG-017的所有給藥須大約在每天相同時間。患者將以21天為週期接受研究治療。ERASER試驗的主要終點為AE及SAE，次要終點包括PK及療效指標（包括血漿濃度、ORR、DoR及PFS）。

**試驗情況。**我們已於2020年8月收到澳大利亞藥物管理局確認，並預期於2020年第三季度對首位患者進行給藥。截至最後實際可行日期，我們已選定五家臨床中心。

#### 其他正在進行及計劃中的試驗

根據ERASER試驗的數據，我們計劃對已發現的癌症類型進行劑量擴展試驗，以進一步在澳大利亞、美國及中國評估其單藥治療活性。除ERASER試驗外，我們計劃研究ATG-017與ATG-012、ATG-008 (onatasertib)、MEK抑制劑及免疫檢查點調節劑（包括ATG-101）的組合。

#### 許可

於2019年11月2日，我們與AstraZeneca AB訂立許可協議，據此，AstraZeneca授予我們開發、生產及商業化ATG-017的全球獨家授權。有關許可安排的更多詳情，請參閱「— 合作及許可安排 — 與AstraZeneca的合作」。

---

## 業 務

---

我們可能最終無法成功開發及銷售ATG-017。

### 精選臨床前階段候選藥物

除了我們臨床階段資產之外，我們已內部開發六個臨床前階段候選藥物，包括一個雙特異性抗體、三個單克隆抗體及兩個小分子藥物。我們預計於未來12至24個月在澳大利亞、美國和中國就以下四種候選藥物提交新藥研究申請。

#### **ATG-101**

ATG-101為一種新型PD-L1/CD137(4-1BB)雙特異性抗體，目前處於開發階段，用於治療癌症。ATG-101可通過同時阻斷PD-L1/PD-1結合「鬆開剎車」以及4-1BB共刺激活化「踩油門」，從而激活抗腫瘤免疫作用。在PD-L1過度表達的癌細胞存在（體外實驗）時，ATG-101表現出顯著及PD-L1交聯依賴的4-1BB激動劑活性，而兩種親本抗體結合則沒有該表現。該等數據表明AT-101能同時結合PD-L1陽性癌症及T細胞。PD-L1陽性癌細胞能夠調節4-1BB的聚集，有效促進腫瘤局部T細胞活化，從而增強療效，並同時減輕腫瘤外的毒性。根據上述藥物作用機制，臨床前研究已表明ATG-101的療效優於PD-L1及4-1BB抗體聯用的療效。我們已開展ATG-101臨床前研究。我們已完成混合淋巴細胞反應檢測並已確認ATG-101對PBMC的激活依賴PD-L1。我們亦開展與CMC相關的工作以及其他ATG-101體內藥理學、GLP毒性和轉化研究。於2020年，我們與原能細胞訂立許可協議，據此，我們取得了開發、生產及商業化ATG-101的全球獨家授權，並且負責ATG-101的其他臨床前與未來臨床開發、生產及商業化。原能細胞可向我們收取若干預付款與里程碑付款以及特許權使用費。

#### **ATG-018**

ATG-018為一種靶向共濟失調毛細血管擴張突變的和Rad3相關的(ATR)激酶抑制劑的小分子抑制劑。ATR為DNA受損應答的關鍵調節因子及協調細胞過程的頂端激酶，能夠修復停滯的複製叉（複製應激）及相關的DNA雙鏈斷裂。由於DNA受損及複製應激為基因組不穩定性的主要來源，選擇性ATR抑制劑被認為是一種有潛力的治療癌症的新方法。根據中國癌症人群的臨床前數據，ATR抑制劑或會因ARID1A、BRCA或ATM突變、MYC或CCNE1擴增而敏化。



## 業 務

### **ATG-022**

ATG-022為一種針對人Claudin 18.2 (CLDN18.2)抗原的人源化IgG1單克隆抗體。CLDN18.2在多種腫瘤細胞表面呈瀰散性過度表達。例如，Claudin 18.2在87%的原發性胃癌和超過80%的淋巴結轉移中表達呈陽性。在胰腺癌中，CLDN18.2在導管腺癌中陽性表達率為45%至90%，在轉移灶中陽性表達率為34%。

ATG-022可與腫瘤細胞表面的CLDN18.2結合，通過誘導產生有效的抗體依賴性細胞介導細胞毒性作用(ADCC)以及補體依賴性細胞毒性作用(CDC)而使靶細胞凋亡。當與細胞毒素結合時，ATG-022亦顯示出其對於腫瘤細胞的有效ADC療效。由於CLDN18.2分佈具有腫瘤的高特異性，ATG-022亦可作為雙特異性抗體的腫瘤識別臂。基於其作用機制，我們認為ATG-022具有較強的與我們其他管線資產聯用的潛力。

### **ATG-012**

ATG-012是一種抑制KRAS癌蛋白（一種GTP酶以及參與腫瘤細胞生長及存活的細胞信號通路的重要媒介物G12C突變體的抑制劑。在生長因子信號通路中，KRAS蛋白作為小分子開關發揮作用，通過切換鳥苷二磷酸(GDP)結合的非活性形式和能與下游效應蛋白結合以引起促增殖反應的鳥苷三磷酸(GTP)結合的活性形式，從而調節增殖。由於其獨特的作用機制，我們認為其具有與眾多其他療法（包括我們自有的管線資產）聯用的潛力。例如，當mTOR (PI3K-AKT通路的下游靶點) 被抑制時，MAPK可通過RAS激活。當患者接受m-TOR抑制劑（如ATG-008 (onatasertib)）治療時，KRAS G12C抑制劑亦可通過阻斷RAS/RAF/MEK/ERK通路而減少MAPK活性。在癌症治療中，通過靶向該相同通路，KRAS G12C抑制劑還有可能敏化ERK抑制劑（如ATG-017）。

我們可能最終無法成功開發及銷售任何上述臨床前階段候選藥物。

## 合作及許可安排

### 與Karyopharm合作

於2018年5月23日，我們與Karyopharm Therapeutics Inc.（「Karyopharm」）訂立許可協議，並於2020年5月1日進行修訂（「Karyopharm」協議），該協議是關於在中國、台灣、香港、澳門、韓國、文萊、柬埔寨、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、緬甸、菲律賓、新加坡、泰國、越南、澳大利亞及新西蘭（統稱「Karyopharm協議下的德琪所屬權益地區」）開發及商業化selinexor (ATG-010)、eltanexor (ATG-016)、KPT-9274 (ATG-019)及verdinexor (ATG-527)（「Karyopharm許可產品」）的獨家權益，以及根據我們的選擇，為實現上述目的生產Karyopharm許可產品的非獨家權益。

---

## 業 務

---

根據Karyopharm協議，Karyopharm在特定Karyopharm專利權（包括共有專利權）以及專有技術（包括共有專有技術）下授予我們的獨家的（即使是對於Karyopharm及其子公司）、含特許使用費的、可轉讓及可轉授的許可，用以在某些領域中在Karyopharm協議下的德琪所屬權益地區開發、使用及商業化（包括上市、推廣、分銷、進口、出口、要約出售及出售）Karyopharm許可產品，且根據我們的選擇在特定Karyopharm專利權和專有技術下獲授予非排他性、免特許使用費、不可轉讓及可轉授的許可，用以在Karyopharm協議下的德琪所屬權益地區內進行僅用於開發和商業化的目的的生產或已生產Karyopharm許可產品。倘我們決定不生產Karyopharm許可產品，則我們可向Karyopharm購買Karyopharm許可產品。此外，根據Karyopharm協議，我們向Karyopharm授予在Karyopharm協議下的德琪所屬權益地區以外地區開發、生產、已生產、使用及商業化Karyopharm許可產品的許可。對於我們向Karyopharm授予的許可，若涉及我方若干特定專利權及專有技術，則具有非排他性，而若涉及在Karyopharm協議下開發、生產或商業化Karyopharm許可產品而產生或取得的專利權及專有技術，則具有排他性。

作為Karyopharm協議授予我們該項許可的對價，Karyopharm向我們收取了120萬美元的一次性預付款以及120萬美元的一次性協議修訂預付款。倘我們今後達成若干預先商定的開發、註冊及商業里程碑，則Karyopharm可獲得合共不超過1.58億美元的額外款項。Karyopharm亦可基於Karyopharm許可產品在Karyopharm協議規定的德琪所屬區域內的淨銷售額獲得一至兩位數的分級特許權使用費。根據Karyopharm協議所載條款及條件，該等特許權使用費或將調減。

根據Karyopharm協議，我們將負責在Karyopharm協議規定的德琪所屬區域內開發及商業化ATG-010、eltanexor (ATG-016)及KPT-9274 (ATG-019) (用於診斷／治療及／或預防人體癌症) 以及verdinexor (ATG-527) (用於診斷、治療及／或預防系統性紅斑狼瘡、骨髓增生異常綜合症以及炎症與病毒感染等若干疾病適應症)。我們須在Karyopharm協議規定的德琪所屬區域內，盡商業合理的努力開發Karyopharm許可產品並取得註冊批准，並自行承擔我們或我們的代表開展該等活動所引致的一切成本及開支。

## 業 務

根據Karyopharm協議，我們和Karyopharm建立了一個由雙方平等代表的聯合運營委員會，以就Karyopharm協議下的開發、商業化及製造活動進行協調、監督與決策。倘若聯合運營委員會無法就某項決定達成一致，則我們對Karyopharm協議規定的德琪所屬區域之事宜擁有最終決定權，而Karyopharm對Karyopharm所屬區域之事宜擁有最終決定權。

在Karyopharm協議條款的規限下，我們和Karyopharm在Karyopharm許可產品的開發及商業化過程中將分別獨自擁有我們或Karyopharm最初進行或發現的所有發明與發現的全部權利、所有權及利益。此外，我們和Karyopharm將基於與Karyopharm許可產品相關的共同構想知識產權（「聯合知識產權」），聯合擁有對若干發明、專利權及專業知識的個別平等權益。Karyopharm保留根據Karyopharm協議起訴及維護其專利權的控制權，且我們有權就Karyopharm的專利權起訴提供意見。我們保留根據Karyopharm協議起訴及維護我們的專利權的唯一控制權。Karyopharm擁有在其所屬區域強制執行我們專利權的優先權，以及在全球範圍內擁有強制執行其專利權的優先權。倘若Karyopharm選擇不強制執行，我們擁有強制執行該等權利的介入權（自擔費用）。我們保留根據Karyopharm協議在德琪所屬區域強制執行我們專利權的優先權。

我們或Karyopharm可能因故或在另一方無力償債或發生與破產相關的事件或法律程序的情況下終止Karyopharm協議。我們或Karyopharm因故終止協議時，Karyopharm授予我們的許可須予終止，而我們授予Karyopharm的許可將繼續有效並擴展至包括Karyopharm協議規定的德琪所屬區域，但Karyopharm需要就Karyopharm許可產品淨銷售額向我們支付一位至兩位數的分級特許權使用費。除非提前終止，否則Karyopharm協議將在Karyopharm協議範圍內的最後一項Karyopharm許可產品的特許權使用期限屆滿時到期。Karyopharm協議規定的德琪所屬區域內的特許權使用費須按具體許可產品及國別支付，每個特許權使用期限均在下列日期屆滿（以較遲者為準）：(i)Karyopharm協議規定的德琪所屬區域內的相關國家或地區的法定專屬期限屆滿時，(ii)所有Karyopharm專利權屆滿之日，其有效權利要求涵蓋相關國家或地區的該等Karyopharm許可產品，或(iii)首次在相關國家或地區商業銷售該Karyopharm許可產品的第10個週年日。

截至最後實際可行日期，Karyopharm為獨立第三方。

## 業 務

### 與Celgene合作

2017年4月5日，德琪（浙江）與新基公司訂立許可協議（於2017年6月7日修訂及重列以及於2018年9月25日進一步修訂）（Celgene協議）。該協議涉及在中國大陸、香港、台灣、澳門、韓國、新加坡、馬來西亞、印度尼西亞、越南、老撾、柬埔寨、蒙古、菲律賓和泰國（統稱「新基協議項下德琪所屬權益地區」）開發及商業化CC-223（ATG-008）（現為「onatasertib」），新基許可產品，用於治療（或作為單藥治療或與其他療法聯合應用）及預防人類腫瘤，但在所有情況下不包括與嵌合抗原受體T細胞的聯合使用或用於生產嵌合抗原受體T細胞（「新基許可領域」）的專有權，以及為上述目的製造新基許可產品的非專有權利。

根據Celgene協議，Celgene就特定Celgene專利權及專有技術授予我們排他性、含特許使用費以及可轉授的許可，根據Celgene協議在德琪所屬權益地區開發、使用、要約出售與出售Celgene許可領域的Celgene授權產品，以及使用Celgene批准的CDMO生產或安排生產Celgene許可領域的Celgene許可產品以在Celgene協議項下德琪所屬權益地區開發及銷售的含特許使用費、非排他性及可轉授的許可。另外，根據Celgene協議，我們向Celgene授予有關Celgene許可產品開發、生產及商業化的我方專利及專有技術項下獨佔、繳足、不可撤銷、永久以及可轉授的全球許可，用於除Celgene協議項下德琪所屬權益地區Celgene許可產品的銷售外的全球各地Celgene許可產品的研究、開發、製造、製成、進口、使用、要約出售與出售，以及包括Celgene協議項下德琪所屬權益地區的全球各地Celgene許可產品的生產。此外，我們根據Celgene協議禁止研究、開發、生產及商業化除Celgene許可產品外的任何mTOR抑制劑或就此與任何第三方合作、使其作出此類行為、向其賦予權利、授權或以其他方式授予許可、轉授許可或權利。

作為根據Celgene協議授予我們的該等許可的對價，Celgene收到270,000美元的預付款，其中約170,000美元被用作出資付款，以換取Celgene協議簽訂時我們10%的發行在外的股本權益（按悉數攤薄基準）。此外，我們須就許可產品產生的淨銷售總額向Celgene支付特許權使用費，金額相當於超過20百萬美元部分的低雙位數百分比的金額。Celgene將於世界其他地區保留onatasertib（ATG-008）的所有權利。根據Celgene協議所載條款及條件，該等特許權使用費或將調減。

## 業 務

根據Celgene協議，我們將負責開發和商業化Celgene許可領域的許可產品。我們須盡商業上的合理努力，根據Celgene協議在德琪醫藥所屬權益地區內的各個國家開發Celgene許可領域的Celgene許可產品（包括提交上市許可申請和獲得上市許可）並將其商業化。這其中，我們負責承擔根據Celgene協議在德琪醫藥所屬權益地區內進行Celgene許可領域的Celgene許可產品的開發、商業化和製造活動的所有相關費用。

在Celgene協議條款的規限下，在Celgene許可產品的開發和商業化過程中，我們將擁有由或代表我們或我們的任何聯屬人士或再受許可人在執行Celgene協議下的活動時構想、發現、開發或付諸實踐的所有專有技術的一切權利、所有權及權益，但以下情況除外：(i)屬對Celgene許可產品、Celgene專有技術或Celgene保密資料的改進、增強或其他修改（「Celgene專有技術改進」）的專有技術；或(ii)提交其權利要求為或涵蓋Celgene專有技術改進、Celgene專有技術或保密資料以及Celgene許可產品的物質組成或使用方法的所有專利申請、完成專利申請審查程序及維持該等專利的任何權利（此等權利歸於Celgene）。

Celgene保留對其在Celgene協議下於德琪醫藥所屬權益地區內提交專利申請、完成專利申請審查程序及維持該等專利權控制，並將在整個過程中真誠地考慮我們的建議，而倘Celgene決定中止完成專利申請審查程序或中止維持該等專利，則我們有權介入。根據Celgene協議，我們償付Celgene在德琪醫藥所屬權益地區內就其專利權完成專利申請審查程序及維持該等專利權的費用。Celgene享有強制執行Celgene專利權的第一權利，而我們將有權在Celgene提起相關訴訟或起訴前加入該等訴訟或起訴。倘Celgene選擇不強制執行該等權利，則我們與Celgene將真誠討論以商定替代方法；倘我們和Celgene共同同意我們有權提起及展開侵權訴訟，則我們可以自身名義並在自擔費用的情況下提起及展開上述侵權訴訟，而Celgene有權加入該等訴訟或起訴，並有權在雙方追索各自的訴訟費用後獲得任何一半的賠償金。

Celgene協議可按以下方式終止：(i)由我們向Celgene發出180天的無理由書面終止通知；(ii)由我們或Celgene中的任何一方有理由終止；(iii)我們或我們的聯屬人士、再受許可人或分包商對任何Celgene專利的有效性或可強制執行性發起任何抵觸審查或反對程序或其他質疑，Celgene進而終止Celgene協議；或(iv)在德琪醫藥浙江的控制權發生變更後，及在雙方無法就Celgene合理要求的對Celgene協議的相關修訂達成一致的情況下，Celgene終止Celgene協議。除非提前終止，否則Celgene協議將在Celgene協議範圍內的最後一項許可產品的特許權使用期限屆滿時到期。特許權使用費應根據Celgene協議在德琪醫藥所屬權益地區內按逐項許可產品及各國家支付，特許權使用期限於以下日期中的較晚者到期：(i) Celgene專利中最後到期的有效權利要求到期，而該專利涵蓋或其權利要求為該Celgene許可產品；或(ii)該許可產品在該國首次產生特許權使用費之日的第十五週年。

---

## 業 務

---

截至最後實際可行日期，Celgene為獨立第三方。百時美施貴寶、Celgene及出現在本文件其他地方的相關標識均為百時美施貴寶公司的商標。

### 與AstraZeneca合作

2019年11月2日，我們與AstraZeneca AB（「AstraZeneca」）訂立許可協議（「AstraZeneca協議」），據此，AstraZeneca在指定的AstraZeneca專利權、專有技術及法規文件下授予我們一項獨家（甚至對AstraZeneca及其聯屬人士而言亦屬獨家）、可分授許可、全球範圍的許可，以生產、開發和商業化若干ERK1/2抑制劑化合物，包括AZD0364（ATG-017）（「AstraZeneca許可產品」），用於人類和動物的所有治療、預防、緩解和診斷用途。作為在AstraZeneca協議下授予我們相關許可的對價，AstraZeneca有資格獲得總額最多294百萬美元的一次性預付款及進度里程碑款。倘我們在未來實現了若干預先規定的開發、監管和商業里程碑，則AstraZeneca可收取進度里程碑款。AstraZeneca亦有資格按AstraZeneca許可產品在中國及世界其他地區未來淨銷售額的特定百分比（為一到兩位數）收取分級特許權使用費。該等特許權使用費可能會視乎個別國家的淨銷售額情況而減少，例如當該國內可獲得AstraZeneca許可產品的仿製藥時。

根據AstraZeneca協議，我們將負責開發和商業化AstraZeneca許可產品。我們須盡商業上的合理努力開發AstraZeneca許可產品、取得相關的監管部門批准及將其商業化，並承擔由或代表我們產生的與此類活動相關的所有費用和開支。

在AstraZeneca協議條款的規限下，我們和AstraZeneca各自擁有並保留AstraZeneca協議項下或與之相關的任何及所有發明、專利和其他知識產權中的一切權利、所有權及權益，該等權利的發明權及所有權由美國的適用法律釐定。對於就AstraZeneca許可產品所使用的商標，我們擁有一切權利、所有權及權益。除非我們拒絕，否則我們擁有第一權利強制執行和維持AstraZeneca協議下我們和AstraZeneca的專利權及完成專利權申請審查程序，並承擔成本及開支。

AstraZeneca協議可由我們通過發出90天的書面通知無理由終止，及由我們或AstraZeneca有理由終止，或在另一方無力償債或面臨破產相關事件或程序的情況下終止。此外，倘我們、我們的聯屬人士或再受許可人質疑根據AstraZeneca協議下我們獲授許可的AstraZeneca專利的有效性、可強制執行性或專利性，AstraZeneca可以終止AstraZeneca協議。一旦終止，AstraZeneca授予我們的所有許可將終止，我們將就我們適用於AstraZeneca許可產品的知識產權、信息及監管文件，向AstraZeneca授出一項非

---

## 業 務

---

獨家、永久性、不可撤銷、免特許權使用稅的可分授許可，以供AstraZeneca開發、生產或商業化AstraZeneca許可產品。除非提前終止，否則AstraZeneca協議將於每個國家的特許權使用期限屆滿時到期。根據AstraZeneca協議，與許可產品相關的特許權使用期限將於以下日期中的較晚者到期：(i)最後到期的AstraZeneca專利的到期日，而該專利的權利要求涵蓋在該國的AstraZeneca許可產品；(ii)該國對該等AstraZeneca許可產品的監管獨佔期到期；及(iii)該AstraZeneca許可產品在該國首次商業銷售的第十週年。

截至最後實際可行日期，AstraZeneca為獨立第三方。

## 研發

我們相信研發是推動我們的治療策略和保持我們在生物製藥行業的競爭力的關鍵。憑藉我們從藥物研發到臨床開發的世界一流的內部研發能力，我們致力於增強以血液學和腫瘤學為重點的產品組合。

我們研發團隊的成員都有豐富的臨床開發經驗，包括在開發治療不同類型淋巴瘤、白血病和多發性骨髓瘤的藥物方面具有優異的往績記錄。我們的研發團隊在多個疾病領域擁有深入的專業知識，尤其專注於腫瘤學。在我們的研發團隊成員中，約90%的人獲得了研究生學位，大部分成員在加入我們之前在跨國公司擁有豐富的研發經驗。

我們的研發團隊由富有遠見的創始人、董事長兼首席執行官梅建明博士領導。創立本公司之前，梅博士曾擔任Celgene的臨床研發主管。梅博士在Celgene任職期間，其為Celgene目前產品組合中多款重磅暢銷藥（包括全球最暢銷腫瘤治療藥物瑞復美®）臨床開發的領導成員之一，亦參與了POMALYST®（亦為全球最暢銷腫瘤藥物）及IDHIFA®（用於治療急性髓性白血病的首創新藥）的臨床開發。

我們採用全公司範圍內的反區隔化方法，促進一體化團隊內的跨職能協同合作，在同類第一、同類唯一和同類最優療法的開發過程中實現早期識別及緩釋內在風險。例如，在實施此方法時，我們服務於不同職能團隊的高級研發成員及我們的醫療團隊將從項目開始就參與其中，並貫穿我們發現項目的整個臨床前開發過程，使我們的團隊能夠在早期階段熟悉資產，以便提早制定開發思路並為藥物發現團隊提供反饋。

---

## 業 務

---

此外，我們採用分佈式藥物開發模式，通過內部制定核心開發策略，同時選擇最合適的合作夥伴來優化我們藥物開發工作的有效性和效率，並通過與領先的CRO、CDMO和醫療中心，以及具有新型技術平台的學術機構和其他生物技術公司合作來擴展我們的行業合作網絡。請參閱「業務－與CRO合作」。

截至2018年及2019年12月31日止年度，以及截至2020年6月30日的六個月，我們的研發開支分別為人民幣115.8百萬元、人民幣115.8百萬元和人民幣169.9百萬元。

### 藥物發現及臨床前研究

我們的藥物發現工作由公司早期藥物研發及集團副總裁單波博士領導。單博士在歐洲和中國有超過15年的藥物研發經驗。單博士持有英國阿斯頓大學(Aston University)博士學位。我們位於上海張江高科技園區的藥物研發中心將於2020年9月建成，可容納30多名科學家。

我們在識別和驗證潛在的治療化合物方面建立了優化的藥物發現過程。發現小組就化合物／抗體靶點提出建議，以供進一步研究。隨後，來自我們發現、臨床開發和醫學研究團隊的研發負責人根據未滿足的臨床需求、競爭格局及其與公司戰略的適合性，審查評估治療性化合物的建議。我們的最高管理層隨後將在可行性評估後批准進一步的調查／內部開發、收購或引進許可。

### 臨床開發

我們的臨床開發工作由富有遠見的創始人、董事長兼首席執行官梅博士領導。我們的各臨床開發項目都需要臨床開發、科學和管線策略團隊通力合作，且僅在對產品概況、臨床／臨床前數據、現有和預期的治療方法、競爭格局以及商業潛力全面研究後方著手實施。對於擬議的各臨床開發項目，我們的醫療團隊將在進行可行性評估後擬備一份可行性報告，提交予我們的審查委員會（由來自醫療、臨床操作、CMC、臨床前、監管事務及項目領導團隊的職能代表組成）。屆時，將組織臨床開發項目會議，通過評估項目與我們策略的相容性、項目可行性、申請策略、執行時間表、市場及商業化前景以及可用研發資源等因素來決定批准或否決項目。獲批准後，我們會為每個臨床開發項目指派一名項目負責人及一名醫療負責人，他們分別負責編製研究時間表和預算，及根據化合物的MoA製定詳細的研究方案並監督試驗執行。



---

## 業 務

---

### 與CRO合作

為了卓有成效地實現我們的研發目標，我們採用分佈式藥物開發模式，在該模式下，我們選擇最合適的合作夥伴來優化我們藥物開發工作的有效性和效率，包括與行業領先的CRO合作，以管理、開展和支持我們的臨床前研究和臨床試驗。例如，我們聘請了中國領先和最大的臨床CRO泰格醫藥(HKG: 3347)為ATG-008 (onatasertib)的TORCH試驗進行臨床試驗並聘請全球綜合性藥物開發公司Covance提供中心實驗室管理、樣本採集和生物數據分析服務。康德弘翼亦為我們的第三方供應商，提供臨床試驗服務。

我們根據專業資質、研究經驗、治療領域經驗、行業聲譽、項目專長、項目往績記錄和數據管理系統等多種因素挑選CRO。此外，我們考量CRO在促進選址、及時招募患者及有效開展高質量的複雜臨床試驗方面的能力。我們通常與CRO就臨床試驗管理服務訂立一般服務協議，據此，我們將為各臨床開發項目執行單獨的工作指令。我們密切監督這些CRO，以確保其表現符合我們的協定和適用法律，從而保護我們的試驗和研究數據的完整性和真實性。

我們通常與CRO訂立的協議關鍵條款的概要如下：

- 服務。CRO為我們提供若干服務，例如主協議或工作指令中規定的臨床開發項目的實施及管理。
- 期限。CRO須在雙方議定的每項工作指令及根據KPI所訂明的期限內履行其服務。
- 付款。我們須根據雙方議定的付款時間表向CRO付款。
- 風險分配。各方須就因其疏忽、罔顧後果、故意不當行為或嚴重違反主協議或工作指令而造成的損失對另一方作出賠償。

我們相信，我們進行大型高質量臨床試驗的能力使我們能夠通過可靠而有效地生成必要的數據來縮短藥物開發所需的時間。

---

## 業 務

---

### 授權引進候選藥物研發

向許可方夥伴授權引進候選藥物後，我們盡快啟動研發活動。我們設計將在中國及其他適用亞太地區市場進行的臨床試驗，並就取得IND批准積極與有關監管部門溝通。我們亦委聘第三方服務供應商（如合約研究機構(CRO)、合同開發和生產組織(CDMO)及現場管理組織(SMO)）以在我們研發團隊的密切監督及管理下管理臨床試驗的日常執行情況。我們制定項目管理及臨床操作標準，並向該等第三方提供詳細指示及指引。此外，我們邀請有關領域的頂級專家並為潛在研究人員安排培訓課程以籌備臨床試驗。

### 化學、製造及控制過程

我們的CMC團隊由公司早期藥物研發及生產以及集團副總裁單波博士領導，其具有超逾15年的研發及生產經驗。截至最後實際可行日期，我們的CMC團隊擁有七名成員，其中一名成員擁有哲學博士學位及一名成員擁有碩士學位。CMC部門團隊是我們研發隊伍不可或缺的一部分，其分佈於中國的上海張江高新技術產業開發區及紹興，在整個藥物開發過程中提供臨床前及臨床支援。

- *臨床前支援*。我們的CMC團隊透過監督及指導我們的第三方CRO、內部評估潛在候選藥物的可開發性及評估引進許可的機會來支援我們的藥物研發過程。
- *臨床支援*。在臨床試驗階段，我們的CMC團隊與供應合作夥伴合作，以確保高質量的GMP材料及確保藥品及時供應。該團隊亦在若干引進許可項目中為必要的技術轉讓及本地化生產提供支援。

隨著我們開始商業生產候選藥物，未來我們的CMC團隊亦將負責管理我們的生產流程。

### 製造

我們目前將候選藥物的生產外包予有限數量且信譽卓著的CDMO。例如，合全藥業及藥明生物技術為我們從事提供小分子與大分子藥物製造服務的CDMO。我們已採取程序確保我們的CDMO的生產資格、設施及工序符合有關的監管規定及內部指引。我們在選擇CDMO時考慮了多項因素，包括資質、相關專業知識、生產能力、地理鄰近性、聲譽、往績記錄、產品質量、滿足交付時間表的可靠性，以及彼等提供的財務條款。我們委託該等CDMO開發及生產原料藥，以支援我們的臨床開發需求。為監督

---

## 業 務

---

及評估我們的CDMO履行的服務，我們設定一系列過程控制及發佈測試的預定規格及審查製造相關文件（包括批次記錄及質量控制測試結果）以確保符合規格。此外，我們進行年度審計，並在過程協議有偏差時對我們的CDMO進行特別審計。

為籌備ATG-010 (selinexor)的近期上市，我們透過在中國紹興建立約16,300平方米的製造工廠增強自身生產能力來包裝及生產候選藥物，以滿足我們未來臨床試驗及商業化需求的一部分。我們戰略性地選擇紹興作為我們的生產基地，因其靠近我們在上海的臨床開發中心及藥物研發中心，且正成為中國國家生命科學產業中心之一。

我們計劃於2020年或之前為ATG-010 (selinexor)建立一條符合GMP標準的包裝生產線，於2021年或之前在紹興製造工廠建立一條符合GMP標準的用於固體劑量藥品的試點及生產線。未來可能會增加用於注射藥品、生物製劑及細胞療法的生產線，以適應我們其他候選藥物的上市及商業化。

我們計劃於2021年取得包裝許可證，於2022年取得生產許可證，於2021年完成检测方法及工藝轉移，於2022年完成國家藥監局食品藥品審核查驗中心的現場核查。

## 商業化

我們的管理團隊於亞太地區腫瘤藥物商業化方面擁有豐富的經驗，在其領導下，我們組建了一支經驗豐富的商業團隊以確保我們獲批准候選藥物的成功商業化。截至最後實際可行日期，我們已在中國建立一支由銷售兼營銷總監Lixin Yu領導的商業團隊，其他亞太地區市場由Thomas Karalis領導，而所有市場的戰略監督由John Chin負責。由於我們正處於ATG-010 (selinexor)上市及商業化的轉折點，我們計劃獲國家藥監局及我們的亞太地區目標市場其他監管機構的批准後，我們還將擴大商業團隊，支援ATG-010 (selinexor)的首次上市。我們預計按階段擴展商業化實力，為用於復發／難治性多發性骨髓瘤適應症的ATG-010 (selinexor)上市，我們已建立一支領導團隊。在ATG-010 (selinexor)於中國上市後一至兩年內，我們將開始創建一支由約100名全職銷售代表組成的團隊，ATG-010 (selinexor)列入中國的國家醫保目錄(NRDL)後，該團隊將擴大到約150至200人。對於其他亞太市場，我們計劃明年建立一支50人左右的商業團隊，籌備ATG-010 (selinexor)可能進行的上市。隨著產品獲批准用於其他適應症，例如ATG-010 (selinexor)在中國用於復發／難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤，並隨後作為我們的研發管線上市，我們預計將繼續擴大商業團隊。

---

## 業 務

---

在籌備ATG-010 (selinexor)商業化上市的過程中，我們已在多個亞太地區市場為試遍現有療法的癌症患者啟動提前用藥計劃。此外，我們團隊正在進行市場研究、完善營銷和進入市場計劃，並與主要意見領袖舉行顧問委員會會議，判斷他們對ATG-010 (selinexor)科學數據的理解。我們亦與授權合作夥伴Karyopharm共同開展國際主要意見領袖計劃，以進一步開發ATG-010 (selinexor)在多種癌症中的應用。

總之，我們的核心商業化策略是利用我們資深的商業團隊來推動產品的滲透，包括即將上市的ATG-010 (selinexor)。為實現該目標，我們將繼續擴大現有的商業團隊，吸納來自全球跨國公司及國內公司在血液及腫瘤產品方面具備豐富經驗的行業資深人士。

### 供應商

於往績記錄期間，我們的供應商主要包括(i)與我們的引進許可候選藥物有關的知識產權的許可方；及(ii)提供第三方研發承包服務的CRO及CDMO。我們根據供應商的產品品質、行業聲譽以及是否符合相關法規及行業標準來選擇供應商。於往績記錄期間，我們未採購用於商業生產的原材料或設備，因為我們的候選藥物尚未獲得上市批准。

截至2018年及2019年12月31日止年度以及截至2020年6月30日止六個月，我們向五大供應商的採購總額分別佔我們總採購額（包括增值稅）的92.5%、86.3%及77.7%，而向我們最大供應商作出的採購分別佔我們總採購額的71.4%、52.9%及65.4%（包括增值稅）。採購包括原材料、用於研發目的的第三方承包服務、設備及行政服務。我們於往績記錄期的五大供應商均為獨立第三方。於往績記錄期間，據董事所知，除Celgene外，我們的董事、彼等各自的聯繫人或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五大供應商中擁有任何權益。

### 競爭

製藥及生物製藥行業的特徵是技術發展迅速、競爭激烈及非常重視專利藥。儘管我們相信我們的研發經驗及科學知識可為我們提供競爭優勢，但我們面對來自許多不同來源的潛在競爭，該等來源包括大型製藥公司、專業製藥公司及生物製藥公司、學

---

## 業 務

---

術機構及其他公共及私人研究機構。我們成功開發及商業化的任何候選藥物，都將與現有藥物及未來可能出現的新藥進行競爭。

我們在治療腫瘤疾病的製藥、生物技術及其他相關市場分部中運營。其他公司亦正努力在該等領域開發類似療法。該等公司包括大型製藥公司的分公司及不同規模的生物技術公司。許多正在與我們競爭或未來可能與我們競爭的公司在研發、製造、臨床前測試、開展臨床試驗、獲得監管批准及營銷獲批准藥物方面的財務資源及專業知識遠超我們。製藥及生物製藥行業的兼併及收購可能導致更多的資源集中於少數競爭對手中。小型公司或早期公司亦可能成長為重要的競爭對手，尤其是透過與大型知名公司的合作安排。該等競爭對手亦在招募及留住合資格科學及管理人員、建立臨床試驗場所及臨床試驗患者登記以及獲取與我們的研發相輔相成或對我們的研發屬必要的技術或產品方面與我們競爭。

倘與我們或我們的合作夥伴可能開發的藥物相比，競爭對手開發及商業化的藥物更為安全或有效、嚴重副作用更少、更方便或更便宜，則我們的商業機會可能會減少或流失。我們的競爭對手亦可能較我們更早獲得中國藥監局或其他監管機構對藥品的批准，從而可能導致競爭對手在我們或我們的合作夥伴能夠進入市場之前建立強大的市場地位。影響我們所有候選藥物（倘獲批准）成功的主要競爭因素可能為其療效、安全性、便利性及價格。

有關我們具體候選藥物的競爭格局，請參閱「— 我們的研發管線」。

## 保險

我們認為我們所投購的保險符合市場慣例且對我們的業務而言屬足夠。我們的保單覆蓋臨床試驗中的不良事件，但我們並無投購財產損失險、產品責任險或主要人員險。我們根據有關中國法律法規為僱員投購社會福利保險。

## 業 務

### 僱員

下表載列於最後實際可行日期我們按職能劃分的僱員明細：

職能	人數	佔總數的百分比
研究及臨床開發	45	50.0
生產	5	5.6
商業化	15	16.7
財務／法務／人力資源／IT／其他	25	27.8
合計	<u>90</u>	<u>100.0</u>

於最後實際可行日期，我們在上海、北京及浙江省紹興擁有78名僱員，在中國其他地區及海外擁有12名僱員。為籌備ATG-010 (selinexor)的上市，我們計劃於2021年底將我們的商業化團隊發展為擁有100名全職僱員的團隊。更多詳情請參閱本節「商業化」分節。

### 與主要管理及研究人員的僱傭協議

我們與主要管理及研究人員訂立標準保密、非競爭及僱傭協議。我們的標準保密及非競爭協議禁止僱員於其受僱期間以及其終止受僱後24個月內直接或間接與我們進行競爭。標準保密及非競爭協議亦包括對僱員轉讓在受僱過程中的發明及發現的承諾。有關與我們主要管理人員的保密、非競爭及僱傭協議條款的進一步資料，請參閱本文件「董事及高級管理層」一節。

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

### 培訓及發展

我們定期進行新員工培訓，以指導新僱員並幫助他們適應新的工作環境。此外，除在職培訓外，我們每季度向僱員提供線上及面對面的正式及全面的公司層面和部門層面培訓。我們亦鼓勵僱員參加外部研討會及講習班，以豐富他們的技術知識及開發能力和技能。我們亦不時為僱員提供培訓及發展項目以及外部培訓課程，以提高他們的技術技能，並確保其了解及遵守我們的各種政策和程序。

---

## 業 務

---

### 僱員福利

我們的僱員薪酬包括薪金、花紅、股份激勵計劃、僱員公積金及社會保險供款以及其他福利付款。根據中國及其他有關司法管轄區的適用法律，我們為僱員的社保基金（包括養老金計劃、失業保險、工傷保險、醫療保險及生育保險）及住房公積金作出供款。有關詳情請參閱「風險因素—與各項政府法規有關的風險—未遵守社會保險及住房公積金相關法規或會使我們遭受處罰，並對我們的業務、財務狀況、經營業績及前景產生不利影響」一節。

### 土地及物業

我們目前在我們於中國浙江省紹興市的醫藥產業園內擁有的一處約16,300平方米的多功能製造中心進行廠房及設備安裝。

我們在上海租賃合共約970平方米的辦公空間作為我們的臨床開發中心，約900平方米的工業空間作為我們的藥物研發中心以及約690平方米的辦公空間供我們商業化團隊使用。相關租賃協議規定租期將於2023年至2024年屆滿，可通過提前三個月通知各業主，並經業主同意後續簽。

我們在北京租賃一個合共約260平方米的辦公空間作為法規事務中心。我們已就北京的辦公室租賃事項訂立兩份辦公室租賃協議，租期分別於2021年6月及2022年8月期滿。該辦公室租賃協議規定租期於2021年6月屆滿。我們亦有權通過提前六個月通知業主，並經業主同意後續簽租約。

除中國的設施外，我們亦於香港及美國設有辦事處，該等辦事處被用作我們的海外辦事處。

詳情請參閱本文件「風險因素—與我們運營有關的風險—我們的租賃物業存在產權缺陷，我們可能須搬離租賃物業」一節。

### 知識產權

知識產權對我們業務的成功具有重要意義。我們的成功部分取決於我們能否獲得及維護與我們業務相關的重要商業技術、發明及專有技術的專利及其他知識產權以及所有權保護，維護及執行我們的專利，保護我們商業秘密的機密性，並在不侵害、侵佔或以任何其他方式侵犯第三方有效可執行的知識產權的情況下運營。

## 業 務

截至最後實際可行日期，我們已根據PCT提交了針對ATG-012、ATG-018及ATG-022的六份專利申請，該等所有申請均作為優先權申請。我們的業務合作夥伴OriginCell亦於2018年在中國提交了一份專利申請及一份根據PCT提交的針對ATG-101的專利申請，這兩份專利申請目前均在等待審批。

對於Karyopharm協議項下的ATG-010 (selinexor)、ATG-016 (eltanexor)、ATG-527 (verdinexor)及ATG-019 (KPT-9274)，我們的開發及商業權在中國、台灣、香港、澳門、韓國、文萊、柬埔寨、印度尼西亞、老撾、馬來西亞、緬甸、菲律賓、新加坡、泰國、越南、澳大利亞及新西蘭為獨家所有。對於Celgene協議項下的ATG-008 (onatasertib)，我們的開發及商業權在中國、香港、台灣、澳門、韓國、新加坡、馬來西亞、印度尼西亞、越南、老撾、柬埔寨、蒙古、菲律賓及泰國為獨家所有。我們擁有開發、製造及商業化ATG-017的全球獨家權利。

此外，截至最後實際可行日期，我們在全球範圍內擁有根據約280項專利及專利申請開發及商業化若干許可產品的獨家權利。下表概述了我們的戰略合作夥伴截至最後實際可行日期就我們認為屬重要的我們臨床階段候選藥物的已獲授專利及已提交專利申請的詳情。

產品	專利保護範圍	司法管轄區	專利狀態	專利屆滿**
ATG-010 (selinexor)*	酰肼的核運輸調節劑及其用途	中國、韓國、香港、台灣、新加坡、印度尼西亞、澳大利亞及新西蘭	已獲授	2032年
		中國、越南、泰國、澳大利亞及新西蘭	待審批	2032年
	針對selinexor的多晶型物	中國、香港、澳門、韓國、新加坡、澳大利亞、新西蘭及越南	待審批	2035年
	中國及新加坡	已獲授	2035年	
ATG-016 (eltanexor)	核運輸調節劑及其用途	中國、香港、澳大利亞、新西蘭、韓國、越南、印度尼西亞及泰國	待審批	2034年
		中國、澳門、香港、新加坡及澳大利亞	已獲授	2034年



## 業 務

產品	專利保護範圍	司法管轄區	專利狀態	專利屆滿**
ATG-527 (verdinexor)	含酰肼的核運輸調節劑及其用途	中國、越南、泰國、澳大利亞及新西蘭	待審批	2032年
		中國、韓國、香港、台灣、新加坡、印度尼西亞、澳大利亞及新西蘭	已獲授	2032年
ATG-008* (onatasertib)	針對用於與mTOR/PI3K/Akt通路相關的腫瘤適應症和疾病的mTOR激酶抑制劑	中國、香港、印度尼西亞、韓國、馬來西亞、菲律賓、新加坡、台灣及越南	已獲授	2029年
		泰國	待審批	2029年
		中國、香港、印度尼西亞、韓國、馬來西亞、菲律賓及新加坡	已獲授	2032年
		菲律賓、泰國及越南	待審批	2032年
	針對7-(6-(2-羥基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1-((反式)-4-甲氧基環己基)-3,4-二氫吡嗪並[2,3-b]吡嗪-2(1h)-酮、其固體形式的藥物組合物及其使用方法	中國	已獲授	2034年
		中國、香港	待審批	2034年

## 業 務

產品	專利保護範圍	司法管轄區	專利狀態	專利屆滿**
ATG-019	取代的苯並呋喃基和苯並噻唑基化合物及其用途	中國、韓國、香港、印度尼西亞、泰國、新加坡、澳大利亞及新西蘭	待審批	2034年
		澳大利亞、澳門、越南及中國	已獲授	2034年
ATG-017	可用於治療癌症的二氫咪噻並吡嗪酮衍生物	ARIPO、阿根廷、巴西、加拿大、中國、香港、印度、日本、韓國、墨西哥、新西蘭、新加坡、埃及、台灣、南非及22個其他國家和地區	待審批	2036年
		澳大利亞、巴哈馬、美國、哥倫比亞、黎巴嫩、尼日利亞、突尼斯及37個EPO締約國及2個擴展國	已獲授	2036年

附註：

\* 核心產品

\*\* 專利屆滿日是根據當前的申請狀態來估計的，不考慮任何可能的專利期限調整或延期，並假設支付了所有適當的維護、續期、年金及其他政府費用。

單個專利的保護期限取決於我們獲授專利的司法管轄區的專利法定保護期限。在大部分司法管轄區內，發明專利保護期一般自適用司法管轄區最早的聲稱提出非臨時專利申請日期起20年。

我們可能在部分情況下依賴商業機密及／或保密資料保護我們的技術。我們尋求保護我們的專有技術，及在部分情況下通過與我們的顧問、科學顧問及承包商訂立保密協議及與我們的僱員訂立發明轉讓安排處理。我們已與我們的高級管理層及我們研發團隊的若干主要成員及接觸有關我們業務的商業機密或保密資料的其他僱員訂立保密協議。我們與各僱員訂立的標準僱傭合約載有轉讓條款，據此，僱員向我們轉讓在其工作過程中所產生的所有發明、技術、專有知識及商業機密的權利。與我們主要管理人員的合約通常包含標準不競爭協議。然而，該等協議未必對商業機密及／或保密資料提供足夠的保護。

---

## 業 務

---

我們亦尋求通過維持我們的處所的物理安全及資訊技術系統的物理及電子安全，保障我們數據及商業機密的完整性及機密性。儘管我們已採取措施保護我們的數據及知識產權，未經授權方可能試圖或成功獲取並使用我們視為專有的資料。請參閱「風險因素－與我們知識產權有關的風險」。

我們以「德琪」商標名開展業務。截至最後實際可行日期，我們在中國已有20個註冊商標及在世界其他國家及地區有51個註冊商標，我們亦為兩個域名的註冊擁有人。我們與醫藥公司及其他行業參與者訂立合作協議及其他關係，以獲取其他人士的知識產權。請參閱「－合作及許可安排」。

截至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何有關知識產權侵權行為的法律程序或索賠（不論作為索償人或答辯人）。

### 環境事宜及工作場所安全

我們努力在營運我們的設施過程中保護環境及我們的僱員、患者和社區的健康和安全。我們的未來營運（特別是位於中國紹興的生產設施完工並開始生產後）將涉及使用危險及易燃材料，包括化學及生物材料，亦或會產生危險廢品。我們已起草並計劃於生產設施中實施環境、健康及安全手冊，以及包括與氣體、水和其他介質排放；廢水的產生和處理；流程安全管理；有害物質的控制、使用、儲存、處理及處置；工人健康及安全要求；第三方安全管理；應急規劃及應對措施；以及產品監管有關的管理系統及程序的政策和標準操作程序。

本公司歷來未發生過重大工傷事故。

### 法律訴訟及合規

截至最後實際可行日期，我們並非任何實際構成威脅的重大法律或行政訴訟的當事方且不知悉任何構成威脅的重大法律或行政訴訟。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。我們致力於維持適用於我們業務的法律法規的最高標準，並且我們計劃通過嚴格執行風險管理及內部控制政策來保持此文化。請參閱「－風險管理及內部控制」。

---

## 業 務

---

### 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。詳情請參閱本文件「風險因素－與政府廣泛監管有關的風險－我們及／或其他方未能取得或更新業務所需的若干批准、牌照、許可證及證書，我們的業務、財務狀況及經營業績可能受到重大不利影響」一節。

### 風險管理及內部控制

#### 風險管理

我們意識到風險管理對我們業務營運的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括整體市況及中國和全球醫藥市場的監管環境的變化、我們開發、製造及商業化候選藥物的能力以及我們與其他腫瘤製藥公司競爭的能力。請參閱「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。尤其是，我們面臨正常業務過程中產生的信貸、流動資金、利率及貨幣風險。請參閱「財務資料－市場風險披露」。

我們已採納一套綜合風險管理政策，訂明風險管理框架，以按持續基準識別、評估、鑑定及監察與我們的戰略目標有關的主要風險。我們的高級管理層及董事最終監督風險管理政策的實施。管理層識別出的風險將根據可能性及影響進行分析，由本集團妥善跟進、降低風險及改正，並向董事報告。

以下主要原則概述本集團有關風險管理及內部控制的方法：

- 我們的審核委員會將監督及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i)檢討及批准風險管理政策，確保與我們的企業目標一致；(ii)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；及(iii)確保於本集團內部恰當應用風險管理框架。
- 相關部門（包括但不限於業務營運部、財務部及綜合管理部）負責制訂及實施風險管理政策，開展日常風險管理實踐，如對關鍵業務營運的風險進行評估，提出風險應對建議，優化風險管理政策等。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)收集涉及彼等營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響彼

---

## 業 務

---

等目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(iv)必要時實施適當的風險應對；及(v)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

### 內部控制

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

下文概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有關的措施及程序，且我們向新僱員提供有關該等措施及程序的培訓。我們亦持續監控該等措施及程序的實施。
- 我們對具有對外溝通職能的人員維持嚴苛的反貪污政策。我們亦將確保我們的商業化團隊遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群體方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。
- 負責監察本集團企業管治的董事在合規顧問的幫助下亦會定期審閱我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們計劃設立審核委員會，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。

於往績記錄期，我們定期檢討及加強內部控制體系。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。