

---

## 業 務

---

### 概覽

我們是一家全球臨床階段生物製藥公司，從事研究及開發免疫及腫瘤疾病方面的新型及高度差異化抗體療法。我們希望成為開發新一代免疫及腫瘤免疫療法的領先企業。

我們相信，我們領先業界的專屬和鉑抗體平台構成了在發現新一代全人源抗體療法方面最完整及最先進的可用技術解決方案。和鉑抗體平台配備一整套可提高或擴增抗體療效的技術，包括作為重要科技的延伸HCAb平台及HBICE™平台。HCAb平台可用於開發新型「僅重鏈」抗體(HCAb)，而HBICE™平台乃用於開發高度差異化的基於HCAb的免疫細胞銜接器的雙特異性抗體（可達致聯合療法所未能達到的腫瘤消除作用）。我們致力於投資我們的平台、開創全新療法並將其開發為產品，從而解決大量未獲滿足的醫療需求。和鉑抗體平台已獲得超過45個生物醫藥行業及學術界合作夥伴的高度認可，其中截至2020年6月30日已有六個項目進入臨床階段。基於我們良好的合作往績，我們相信和鉑抗體平台將提供產生收益潛力，並可擴闊我們研發工作的範疇。我們擁有全球獨家權利以使用及發展和鉑抗體平台，該平台受全球專利及權利保障，有助我們將我們平台的價值最大化，以解決全球未獲得滿足的醫療需求。

## 業 務

利用我們專屬的和鉞抗體平台，我們正同時通過內部開發和與全球醫藥及學術夥伴合作的方式開發一個提供可能成為同類首創或同類最佳前沿免疫及腫瘤免疫療法的多元化及平衡化管線。下表概述我們截至最後實際可行日期的計劃狀態。巴托利單抗及特那西普為我們的核心項目。

項目 (合作方)	靶點	適應症	商業權利	狀態 (狀態圖列示臨床地點)						提交生物製品 許可申請		
				發現	臨床前	IND	一期	二期	三期			
免疫檢查點	巴托利單抗 <sup>®</sup> HBM9161 (HanAll)	* 免疫性血小板減少症 <sup>®</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地	已進入二期-2020年3月							
		* 甲狀腺相關性眼病 <sup>®</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地 美國	已進入三期-2021年							
		* 重症肌無力 <sup>®</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地 美國	已進入二期-2020年3月							
		* 視神經脊髓炎譜系疾病 <sup>®</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地	已進入Ib/2期-2020年1月							
		* 溫型自體免疫溶血性貧血 <sup>®</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地 美國								
		* 慢性脫髓鞘多發性神經炎 <sup>®</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地								
	腫瘤免疫	特那西普 <sup>®</sup> HBM19036 (HanAll)	* 乾眼病	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地 美國	已進入三期-2020年8月						
			* 未披露	全球								
			* 哮喘	全球								
			* COVID-19	全球								
腫瘤免疫	HBM4003 <sup>®</sup>	* 晚期實體瘤 <sup>®</sup>		澳洲								
		* 晚期實體瘤 <sup>®</sup>	全球	中國內地	已提交IND-2020年6月							
		* 晚期實體瘤 <sup>®</sup>	全球	美國	已獲得IND批准-2020年1月							
		* 晚期實體瘤 <sup>®</sup>	全球	中國內地	已提交IND-2020年6月							
	HBM9302 (Chinos <sup>®</sup> )	* 乳腺癌及胃癌	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地 美國								
		* 實體瘤	全球									
		* 實體瘤	全球									
		* 多發性骨腫瘤	全球									
		* 實體瘤	全球									
		* 實體瘤	全球									
和鉞醫藥	HBM7008	* 實體瘤	全球									

\* 因商業敏感性而未披露有關靶點及其他詳情。

## 業 務

- (1) 大中華區包括中國內地、台灣、香港及澳門。
- (2) 就巴托利單抗而言，(i)我們已於2020年3月開展免疫性血小板減少症2/3期註冊試驗；(ii)我們計劃於2021年直接展開治療甲狀腺相關性眼病的三期註冊試驗；(iii)鑒於中國最新修訂的罕見病政策所帶來的裨益，我們計劃於2021年上半年就視神經脊髓炎譜系疾病及重症肌無力申請「突破性認證」，以尋求快速發展途徑及獲得國家藥監局優先審閱；(iv)我們於2020年3月已展開治療重症肌無力的二期臨床試驗；及(v)我們已於2020年1月展開視神經脊髓炎譜系疾病1b/2期試驗，並預期於2021年上半年獲得該試驗的主要數據。免疫性血小板減少症、重症肌無力及視神經脊髓炎譜系疾病正在進行的試驗已完成首次向首名患者給藥。
- (3) 就特那西普而言，我們於2020年6月獲國家藥監局全面背書，可進行三期註冊試驗設計及策略，並於2020年8月展開該試驗。
- (4) 就HBM4003而言，我們預料，澳洲一期試驗的第一部分將於2021年初前獲得主要數據。此外，我們已就以HBM4003作為晚期實體瘤的單一療法進行一期試驗，於2020年1月自美國FDA獲得IND批准，並於2020年6月成功向中國國家藥監局提交IND申請。另外，我們已開始開發HBM4003作為與PD-1一併使用於治療晚期實體瘤的聯合療法。我們於2020年3月已順利完成與國家藥監局進行的IND前會議，並於其後在2020年6月獲接納IND申請，批准HBM4003作為聯合療法，與PD-1一併使用以治療各類型的晚期實體瘤。
- (5) 免疫性血小板減少症（「免疫性血小板減少症」）；甲狀腺相關性眼病（「甲狀腺相關性眼病」）；重症肌無力（「重症肌無力」）；視神經脊髓炎譜系疾病（「視神經脊髓炎譜系疾病」）；溫型自體免疫溶血性貧血（「溫型自體免疫溶血性貧血」）；慢性脫髓鞘多發性神經炎（「慢性脫髓鞘多發性神經炎」）。
- (6) 我們擬集中於包括黑色素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌在內的晚期實體瘤。
- (7) Ichnos Sciences，於2019年由Glenmark分拆。

## 業 務

### 免疫產品管線概要

我們的免疫產品管線包括戰略性選定、已授權引進許可、風險較低及有潛力成為一流的臨床資產，其具有短期收入潛力，並以需求嚴重未獲滿足的疾病為治療目標。巴托利單抗(HBM9161)及特那西普(HBM9036)為我們的核心項目，兩者均在中國處於先驅地位，率先為其各自的目標市場解決嚴重未獲滿足的需求。

### 巴托利單抗(HBM9161)

巴托利單抗為一種新型全人源單克隆抗體，其選擇性地結合及抑制新生兒晶體片段受體（「FcRn」）。FcRn於防止IgG抗體降解中扮演關鍵角色。高水平的致病性IgG抗體會誘發多類自身免疫性疾病。作為大中華區所開發的第一款FcRn抑制劑，巴托利單抗有潛力成為治療大中華區多類自身免疫性疾病的突破性療法。此外，我們正在開發巴托利單抗作為皮下注射用藥方案，這療法更為簡單、更方便，並可在家自行注射。

在迄今已進行的臨床前研究及臨床試驗中，巴托利單抗已展示出其同類最佳潛力。在該等試驗中，巴托利單抗大幅降低了IgG抗體水平，並在安全性方面有良好的表現，其亦為首個僅進行皮下注射已能持續降低IgG水平的抗FcRn抗體。在我們於大中華區所進行針對健康志願受試者的一期臨床試驗中，健康志願受試者於接受皮下注射後，在IgG抗體的血清水平中展示出皮下注射巴托利單抗大大降低劑量依賴性，且具有良好的耐受性。巴托利單抗現時已可在中國為選定適應症（即免疫性血小板減少症及甲狀腺相關性眼病）進行註冊試驗，並預期將自中國有關罕見病的快速監管審批途徑受惠。

為充分把握巴托利單抗的商業潛力，我們已就其制定強力及分階段進行的「portfolio-in-a-product」開發策略。我們已選定免疫性血小板減少症（「ITP」）、甲狀腺相關性眼病（「GO」）、重症肌無力（「MG」）及視神經脊髓炎譜系疾病（「NMOSD」）作為我們的第一波開發對象。國家藥監局已授予我們IND批准，以就免疫性血小板減少症及甲狀腺相關性眼病開始無縫2/3期註冊臨床試驗，使我們有機會於相關二期臨床試驗的中期分析報告刊發後直接進入三期階段。我們已於2020年3月展開免疫性血小板減少症的2/3期註冊試驗。此外，鑒於中國最新修訂的罕見病政策所帶來的裨益，我們計劃於2021年上半年就以巴托利單抗治療視神經脊髓炎譜系疾病及重症肌無力申請「突破性認證」，以尋求快速發展途徑及獲得國家藥監局優先審閱。我們已於2020年3月展開以巴托利單抗治療重症肌無力的二期臨床試驗。就視神經脊髓炎譜系疾病而言，我們已於2020年1月展開1b/2期試驗並預期於2021年上半年獲得主要結果。

## 業 務

此外，我們計劃從今年晚些時候開始，於未來幾年內將臨床開發工作逐步延伸至其他適應症（如溫型自體免疫溶血性貧血（「溫型自體免疫溶血性貧血」）及慢性脫髓鞘多發性神經炎（「慢性脫髓鞘多發性神經炎」）。所有該等其他適應症均具有明確的科學原理、更多未獲滿足的醫療需求，而且在大中華區的臨床開發方面並無已知的同類競爭對手。

### 特那西普(HBM9036)

特那西普為我們開發最前沿的候選產品，並為治療中重度乾眼病(DED)的首個及最先進生物療法。於2019年，中國有77.1百萬人患有中重度乾眼病。特那西普作用機制為抑制會導致眼睛發炎的腫瘤壞死因子(TNF)- $\alpha$ 。在中國發展迅速的乾眼病藥物市場中，特那西普有潛力可爭取絕大部分市場份額。

特那西普可使體徵大幅改善，安全性卓越且藥效迅速。在美國進行的首次三期試驗及在中國進行的二期試驗中，從統計數據來看，特那西普在上角膜、中央角膜及下角膜熒光染色的總分數(TCSS)獲得顯著改善。TCSS評估及整片角膜的受損情況，故獲推薦自最初階段起用於評估對乾眼病的療效。因此，就在中國開發特那西普而言，使用TCSS作為我們於中國註冊試驗的主要終點是一項能令人信服的決定。此外，於療程開始後四星期內，接受特那西普療法的患者的臨床體徵（例如ICSS、TCSS）已明顯改善，而部分乾眼病產品則於臨床使用後三至六個月方可達到其主要終點。此外，在美國進行的首次三期試驗以及在中國及美國進行的二期試驗中，所出現的大部分不良事件只屬輕微，且在該等試驗過程中並無識別出特定安全風險。在中國進行的二期試驗中，使用0.25%特那西普組別的療法相關不良事件發生率與安慰劑組別相若。

特那西普在大中華區的開發計劃清晰，監管機構審批途徑明確。我們於2020年6月獲國家藥監局全面背書，可進行特那西普的三期註冊試驗設計及策略，並僅以病徵的獲改善程度(TCSS)作為主要終點。我們已於2020年8月開展三期註冊試驗。

### 腫瘤免疫產品管線概要

我們的腫瘤免疫產品管線包括大部分內部開發的新一代腫瘤免疫資產，針對治療免疫沙漠型、免疫排斥型及炎症型腫瘤。和鉑抗體平台為此產品管線的基礎，而HBM4003為此產品管線的支柱資產。

---

## 業 務

---

### HBM4003

HBM4003為一種新型及新一代全人源抗CTLA-4抗體，可用於抑制T淋巴細胞相關抗原-4(CTLA-4) (其中一種T細胞反應的主要負調節細胞毒性因子)。HBM4003為我們在臨床開發中的首種全人源僅重鏈抗體，亦為我們首種內部開發的分子，在三年內已從候選藥物篩選階段推進至臨床階段。

在臨床前銷售，HBM4003相較傳統的抗CTLA-4抗體具有獨特的良好特性。該等良好特性包括(i)具有較大潛力能夠通過增強ADCC這一策略消耗瘤內調節性T細胞，從而打破實體瘤抗癌免疫療法的顯著免疫抑制屏障；(ii)減少血清中的藥物暴露量，因而具有良好的安全性；及(iii)具備巨大潛力，能與其他抗腫瘤或免疫調節抗體、疫苗及靶向療法進行聯合治療。我們相信該等良好特性有潛力使臨床階段的HBM4003功效卓越及安全性更佳，並有助我們釋放HBM4003的潛力，可用於更多創新性聯合療法。

為使我們能夠主導新一代抗CTLA-4抗體的競爭，我們已就HBM4003制定完善的風險分級開發策略。首先，我們將會就需求持續嚴重未獲滿足、有強力科學理據並已確立以伊匹木單抗為基礎的概念驗證或在可得的HBM4003數據中呈初步有效徵象的適應症，審慎地為HBM4003選定潛在靶向適應症。其次，我們擬於未來數年在選定適應症中，為經批准的伊匹木單抗適應症尋求單一療法試驗，並為其他選定適應症尋求聯合療法。

基於此開發策略，我們會首先進行HBM4003作為單一療法的研究，並在澳洲對患有晚期實體瘤的患者進行一期臨床試驗。此一期臨床試驗將為我們綜合中國及全球開發項目（即在全球進行臨床試驗（包括單一及聯合(PD-1)療法））的第一部分。我們預料，此試驗的第一部分將於2021年初前獲得主要數據。此外，我們已就以HBM4003作為晚期實體瘤的單一療法進行一期試驗，於2020年1月自美國FDA獲得IND批准，並於2020年6月成功向中國國家藥監局提交IND申請。另外，我們已開始開發HBM4003作為聯合療法，與PD-1一併使用以治療晚期實體瘤（包括黑素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌）。我們已於2020年3月順利完成與國家藥監局進行的IND前會議，並於其後在2020年6月獲接納IND申請，批准HBM4003作為聯合療法，與PD-1一併使用以治療各類型的晚期實體瘤（例如黑素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌）。

---

## 業 務

---

### 新浪潮：基於HCAb雙特異性抗體的強大創新產品線

我們正在利用HBICE™平台產生基於HCAb的獨特免疫細胞銜接器，從而建立一個高度創新的產品管線，旨在擴大及改善現有的腫瘤免疫治療。此組合乃由我們的主要項目HBM7020及HBM7008擔當主導角色。我們正在將HBM7020開發為針對BCMAxCD3的新型雙特異性抗體，其有潛力成為十分有效的雙特異性抗體，可選擇性清除BCMA陽性多發性骨髓瘤細胞，並僅釋放少量細胞因子，且不會對BCMA陰性細胞造成影響。HBM7008為一種針對腫瘤相關抗原(TAA)x4-1BB的雙特異性抗體，由於其十分依賴以腫瘤相關抗原為介導，與T細胞活化進行交叉鏈接，故不僅在T細胞共刺激及抑制腫瘤生長方面的功效顯著，亦可大幅提升在安全性方面的表現。我們相信，上述兩項資產具吸引力的特性已可說明HBICE™平台在開發新一代抗體治療的優勢。

為實現我們開發治療性抗體的願景並將商機最大化，我們所開發的業務模式乃建基於以下兩大支柱：(i)與頂尖學者合作以獲取世界級創新能力；及(ii)以與聲譽良好的行業合作夥伴的共同發現建立廣闊的產品管線。我們獨特的業務模式讓我們能借用合作方的專業知識，從而推進我們專利候選產品的開發，並為我們提供更多變現機會。舉例而言，我們正與Abbvie（一家全球開發創新抗病毒療法的領先企業）、烏特勒支大學及伊拉斯姆斯醫學中心合作，以共同開發於我們的和鉑抗體平台所發現的全人源COVID-19中和抗體47D11。最近於《自然通訊》中刊發並由我們共同擁有的抗體在臨床前階段後期展示極具前景的特性。憑藉Abbvie的資助，此合作支持我們發現及開發全人源抗體的方針，並為我們提供良機，將我們的研究轉化為具有極大潛力推進對抗全球疫情的臨床候選藥物。

在主要創辦人王勁松博士（在中國生物技術行業內廣受認可的領導者）的領導下，我們的管理團隊及科學顧問委員會在發現、開發及商業化抗體療法（特別專注於免疫及腫瘤免疫治療）方面有豐富的經驗及能力。此外，管理團隊及科學顧問委員會在世界領先的製藥公司及研究機構從事醫藥研發的經驗平均超過15年。我們的管理團隊已建立一個以科學為導向的合作文化，有利於靈活及理性地作出決策。

### 我們的優勢

我們是一家全球臨床階段生物製藥公司，從事研究及開發免疫及腫瘤疾病方面的新型及高度差異化抗體療法。

---

## 業 務

---

利用我們專屬的和鉑抗體平台，我們正同時通過內部開發和與全球醫藥及學術夥伴合作的方式開發一個提供可能成為同類首創或同類最佳前沿免疫及腫瘤免疫療法的多元化及平衡化管線。我們希望為免疫學及腫瘤學領域帶來新一代免疫療法。

### 領先業界的和鉑抗體平台助我們設計及發現新一代潛在同類首創及同類最佳分子

我們相信，我們獨特且領先業界的和鉑抗體平台（即HCAb平台、HBICE™平台及H2L2平台）構成了中國就發現新一代全人源抗體療法而言可得的最完整、最先進技術解決方案。經過多年來在內部研發方面所付出的無數努力，和鉑抗體平台已從一個產生傳統抗體的小平台蛻變成為一個領先業界的抗體研發平台，能夠解決現時抗體發現模式所受到的限制。我們的平台能夠共同支持我們的策略，為新一代潛在同類首創或同類最佳抗體療法建立範圍廣闊的產品管線，專門解決有關免疫治療的各類問題。

HCAb平台為一個獨特的人源抗體平台，能夠製造不同形態種類的新型「僅重鏈」抗體（如納米抗體、雙特異性或多特異性抗體及CAR-T）。此平台亦帶有不同於傳統抗體的良好特性，包括高親和力，高特異性，高熱穩定性，良好溶解性，低免疫原性及工程和生產的低成本。

憑藉從HCAb平台所累積的專有技術知識，我們已自主開發HBICE™平台，其專注於生成高度差異化的基於HCAb的免疫細胞銜接器的雙特異性抗體（能夠帶來聯合療法未能達到的腫瘤消除作用）。作為腫瘤學中唯一獲認證的雙特異性作用機制，免疫細胞銜接器使患者自身的免疫細胞識別腫瘤特異性抗原，旨在激活免疫細胞的潛在細胞毒性以對抗癌症。與其他用作免疫細胞結合的雙特異性形態相比，我們認為，於我們HBICE™平台所產生的雙特異性抗體能夠滿足更多用於釐定雙特異性抗體的臨床活性的參數。根據弗若斯特沙利文報告，我們是中國唯一利用全人源HCAb的獨有特性製造基於HCAb的免疫細胞銜接器的公司。

H2L2平台可快速且大規模地製造具有經改良全人源可變區的典型兩重兩輕免疫球蛋白鏈抗體(H2L2)，實現內源性親和力成熟及免疫效應功能。

和鉑抗體平台不僅過往成果豐碩，更為我們帶來極大的可能性，突破抗體治療行業的障礙。此外，我們相信，我們投放大量時間及資金開發、改良及投入應用的和鉑抗體平台與別不同，並已為我們帶來全球競爭優勢。和鉑抗體平台已獲得超過45個行



## 業 務

業及學術夥伴（例如禮來、烏特勒支大學、科倫、Yinuoke、特瑞思及正大天晴）的高度認可，其中截至2020年6月30日已有六個項目進入臨床階段。我們近期與Abbvie、烏特勒支大學及伊拉斯姆斯醫學中心合作，以共同開發於我們的和鉑抗體平台所發現的全人源COVID-19中和抗體47D11，該合作進一步證明我們的和鉑抗體平台具有高價值及潛力，可為全球大量需求未獲滿足的疾病開發療法。

另外，和鉑抗體平台為我們提供研究基礎及資源，以助我們自主開發新型或高度差異化候選產品。舉例而言：

- **HCAb平台**。我們所製造的HBM4003（基於HCAb的新一代全人源抗CTLA-4單克隆抗體）不但在IND研究中達到概念驗證，且自識別靶點起可在少於三年內迅速進入一期臨床試驗階段，是HCAb平台潛力的最佳證明。HBM4003突顯出HCAb在為患者開發新一代腫瘤免疫療法方面的潛力。相較Yervoy（伊匹木單抗），於2019年僅銷售抗CTLA-4藥物已錄得全球銷售收入1,489百萬美元，而HBM4003在臨床前階段展示獨特的良好特性。我們相信，在接受標準治療（包括腫瘤免疫治療）後復發的晚期實體瘤的個案中，HBM4003無論作為單一療法或聯合療法，均有潛力成為同類最佳的腫瘤治療。
- **HBICE™平台**。我們一直使用HBICE™平台製造多種基於HCAb的新型免疫細胞銜接器雙特異性抗體（主要為現時處於臨床前開發及CMC階段的HBM7020及HBM7008）。我們正在將HBM7020開發為針對BCMAxCD3的新型雙特異性抗體。憑藉我們理想的HBM7020臨床前數據，我們相信HBM7020有潛力成為十分有效的雙特異性抗體，並僅釋放少量細胞因子，且不會對BCMA陰性細胞造成影響，可有選擇性的減少BCMA陽性的多發性骨髓瘤細胞。HBM7008為一種針對TAAx4-1BB的雙特異性抗體，由於其十分依賴以腫瘤相關抗原為介導進行交叉鏈接，故不僅在T細胞共刺激及抑制腫瘤生長方面的功效顯著，亦可大幅提升在安全性方面的表現。

我們經過高度整合的和鉑抗體平台為我們提供非常高效益的抗體發現引擎，確保我們能夠持續創新。我們的發現引擎配備完整的內部技術工具，包括單一B細胞克隆、單一細胞分析、預測生物標誌物、生物信息學技術、蛋白質科學、酵母／噬菌體展示及抗體工程。根據弗若斯特沙利文報告，我們是中國少數能在短期內自動及直接篩查以千位數計的已收集血漿B細胞的生物科技公司之一。憑藉單一B細胞克隆技術，我們能夠平均在四個月（行業平均值為九個月）內，開發出含有極佳生物物理特性的高質量抗體。

---

## 業 務

---

我們擁有全球獨家權利可使用及發展和鉑抗體平台，其乃受全球專利及權利保護，有助我們將我們平台的價值最大化，解決全球未獲滿足的醫療需求。

和鉑抗體平台上述成就亦已印證我們的發現團隊獨具慧眼及技術優秀，能夠為靶向生物學賦予創新或與別不同的意義。發現團隊由一群在研究及藥物開發方面擁有豐富經驗的科學家領航，在中國及美國均有僱員，彼等不但具備出色的科學才幹，在全球醫藥方面亦擁有豐富經驗，並與荷蘭伊拉斯姆斯醫學中心進行獨家合作。彼等致力推動我們實現成為創新生物學界新一代領軍企業的使命。

我們的免疫產品管線由戰略性選定風險較低的潛在同類首創或同類最佳療法組成，目標為擁有龐大潛在市場的免疫疾病提供針對性治療

我們的免疫產品管線包括戰略性選定、已引入許可及風險較低的臨床資產，其具有近期收入潛力，並以需求嚴重未獲滿足的疾病為治療目標。巴托利單抗(HBM9161)及特那西普(HBM9036)為我們的核心項目。

### **巴托利單抗有潛力成為治療大中華區多類自身免疫性疾病的突破性療法**

巴托利單抗為一種新型皮下注射全人源單克隆抗體，其選擇性結合及抑制新生兒晶體片段受體（「FcRn」）。FcRn於防止IgG抗體降解中扮演關鍵角色。高水平的致病性IgG抗體會誘發多類自身免疫性疾病。我們相信，巴托利單抗有潛力成為治療大中華區多類自身免疫性疾病的突破性療法，原因如下：

- *巴托利單抗的全新作用機制為治療IgG介導自身免疫性疾病（佔自身免疫性疾病的約75%）提供一種顛覆性療法。許多自身免疫性疾病都與高水平的致病性IgG抗體有關，但可惜的是，市場上仍然缺乏對自身免疫性疾病患者有效且安全的治療方案。由於目前可用的治療常因起效緩慢、治療效果隨時間減退及安全性不佳而受到限制，故這些治療無法滿足患者的需要。巴托利單抗以FcRn（防止IgG抗體降解的主要蛋白質）為靶點，從而擺脫上述限制。已完成的其他抗FcRn抗體臨床試驗已在多種IgG介導自身免疫性疾病中獲得積極的概念驗證結果。我們相信，這些數據印證了FcRn有潛力成為治療多種IgG介導自身免疫性疾病的有效藥物靶點。*

## 業 務

- 巴托利單抗臨床前及一期臨床數據亮眼，展現其有潛力成為同類最佳的藥物。迄今對健康志願受試者進行的臨床前研究及臨床試驗中，巴托利單抗大幅降低了IgG抗體水平，並在安全性方面有良好的表現，其亦為首個僅進行皮下注射已能持續降低IgG水平的抗FcRn抗體。在我們於大中華區所進行針對健康志願受試者的一期臨床試驗中，健康志願受試者於接受皮下注射後，在IgG抗體的血清水平中展示出皮下注射巴托利單抗大大降低劑量依賴性，且具有良好耐受性。
- 我們巴托利單抗「*portfolio-in-a-product*」的開發策略提升我們的開發效率，鞏固我們在大中華區的先行者優勢，並有機會在若干適應症領域爭取到大部分市場份額，成為同類首創或同類最佳的藥物。緊隨我們取得於大中華區開發巴托利單抗的獨家許可後，我們已就巴托利單抗制定強力及分階段進行的「*portfolio-in-a-product*」開發策略。作為大中華區所開發的第一款FcRn抑制劑，我們至少較我們的潛在競爭對手早三年開始於大中華區開發巴托利單抗。我們已謹慎選定免疫性血小板減少症、甲狀腺相關性眼病、重症肌無力及視神經脊髓炎譜系疾病作為我們於大中華區第一波開發對象，原因是(i)重症肌無力及免疫性血小板減少症的治療方案不足，而重症肌無力及免疫性血小板減少症均為慢性異質疾病，可能復發及／或對目前可用的標準療法有耐藥性；及(ii)於中國並無獲批准的甲狀腺相關性眼病及視神經脊髓炎譜系疾病治療。憑藉我們自國家藥監局所獲得的監管方面的見解，我們相信我們或能就這些適應症尋求快速的發展途徑。例如，國家藥監局已授予我們IND批准，以就免疫性血小板減少症及甲狀腺相關性眼病開始無縫2/3期註冊臨床試驗，使我們有機會於相關二期臨床試驗的中期分析報告刊發後直接進入三期階段。我們已於2020年3月展開免疫性血小板減少症的2/3期註冊試驗。此外，鑒於中國最新修訂的罕見病政策所帶來的裨益，我們計劃於2021年上半年就視神經脊髓炎譜系疾病及重症肌無力為巴托利單抗申請「突破性認證」，以尋求快速發展途徑及獲得國家藥監局優先審閱。我們已於2020年3月展開以巴托利單抗治療重症肌無力的二期臨床試驗。就視神經脊髓炎譜系疾病而言，我們已展開1b/2期試驗並預期於2021年上半年獲得主要結果。

此外，為盡量提升巴托利單抗的潛力及商業價值，我們計劃從今年底開始，於未來幾年內將臨床開發工作逐步延伸至其他適應症（如溫型自體免疫溶血性貧血及慢性脫髓鞘多發性神經炎）。所有該等其他適應症均具有明確的科學原理、更多未獲滿足的醫療需求，而且在大中華區的臨床開發方面並無已知的同類競爭對手。

---

## 業 務

---

基於上述因素，我們認為巴托利單抗一旦獲批，將有助於我們在中國快速增長的自身免疫性疾病生物藥物市場贏得患者的青睞及市場認可。

### **特那西普(HBM9036)有潛力成為大中華區同類首創的抗腫瘤壞死因子- $\alpha$ （一種治療中重度乾眼病的方案）的局部療法**

特那西普為我們開發最前沿的候選產品，並為治療中重度乾眼病(DED)的首個及最先進生物療法。於2019年，中國有77.1百萬人患有中重度乾眼病。我們認為，特那西普有潛力在這一領域爭取到大部分市場份額，原因如下：

- *特那西普可使體徵大幅改善，安全性卓越且藥效迅速。在美國進行的首次三期試驗及在中國進行的二期試驗中，從統計數據來看，特那西普在上角膜、中央角膜及下角膜熒光染色的總分數(TCSS)獲顯著改善。TCSS評估及整片角膜的受損情況，故獲推薦自最初階段起用於評估對乾眼病的療效。因此，就在中國開發特那西普而言，使用TCSS作為我們於中國註冊試驗的主要終點是一項能令人信服的決定。此外，於療程開始後四星期內，接受特那西普療法的患者的臨床體徵（例如ICSS、TCSS）已明顯改善，而部分乾眼病產品則於臨床使用後三至六個月方可達到其主要終點。此外，在美國進行的首次三期試驗以及在中國及美國進行的二期試驗中，所出現的大部分不良事件只屬輕微，且在該等試驗過程中並無識別出特定安全風險。在中國進行的二期試驗中，使用0.25%特那西普組別的療法相關不良事件發生率與安慰劑組別相若。*
- *特那西普志在成為解決中國大量未獲滿足的中重度乾眼病藥物醫療需求的先鋒。首先，中國只有一種抗炎藥物獲批用於治療中重度乾眼病。其次，根據弗若斯特沙利文報告，中國僅有少量中重度乾眼病臨床開發的全新作用機制產品，均處於更早的開發階段。第三，預期中國中重度乾眼病的患病人數將隨著人口老齡化、環境污染惡化、自身免疫性疾病增多、佩戴隱形眼鏡及使用電子屏幕時間延長等繼續增長。根據弗若斯特沙利文報告，預期中國中重度乾眼病的患病人數將由2019年的77.1百萬增加至2024年的85.7百萬，並將進一步增加至2030年的93.7百萬。*

---

## 業 務

---

- 特那西普的開發計劃清晰，監管機構審批途徑明確。於大中華區完成二期臨床試驗後，我們與國家藥監局的會面順利進行，並就我們的二期試驗數據詮釋與國家藥監局全面達成一致。值得注意的是，我們獲國家藥監局及中國乾眼病KOL全面背書，同意特那西普的三期註冊試驗設計及發展策略，並僅以體徵的獲改善程度作為主要終點。我們認為我們有機會如期於特那西普現有開發時間表內獲得審批。

基於上述因素，我們認為特那西普一旦獲批，將有助於我們解決中國中重度乾眼病藥物市場大量尚未滿足的需求。

內部開發的強大腫瘤免疫學產品管線（由潛在同類首創及同類最佳分子組成），包括**HBM4003**以及其他含基於HCAb的雙特異性的新型標靶藥及分子

憑藉我們的和鉑抗體平台，我們已產生新一代腫瘤免疫資產組合，針對治療免疫沙漠型、免疫排斥型及炎症型腫瘤。我們獨特的腫瘤免疫策略及靶點篩選旨在克服現有單一或聯合療法的療效局限性。

作為基於HCAb的新型及新一代抗CTLA-4抗體，**HBM4003**有潛力大幅擴大腫瘤免疫療法的市場商機及應用

HBM4003為一種新型及新一代全人源抗CTLA-4抗體，可用於抑制細胞毒性T淋巴細胞相關抗原-4(CTLA-4)（其中一種T細胞反應主要負調節因子）。HBM4003亦為我們首種內部開發的抗體分子，在三年內已從候選藥物篩選階段推進至臨床階段。

新一代抗CTLA-4抗體的龐大需求尚未獲滿足，以解決與第一代抗體（如伊匹木單抗）相關的關鍵限制。除黑素瘤、腎細胞癌及肝細胞癌外，伊匹木單抗與納武單抗的結合已於非小細胞肺癌的一線治療中取得良好功效。然而，報告顯示伊匹木單抗主要由於自身免疫性副作用可引致明顯毒性，尤其與納武單抗（抗PD-1療法）聯合使用時更為明顯。毒性特性亦限制了伊匹木單抗用於聯合療法時的功效，因此亦限制了第一代抗CTLA-4抗體的廣泛應用。故此，克服該等局限性，以及接觸伊匹木單抗目前無法觸及的廣泛患者對象，將會成為新一代抗CTLA-4抗體的重點。

## 業 務

我們相信，HBM4003將能夠應付這方面未獲滿足的龐大需求，並能夠成為新一代腫瘤免疫療法的里程碑，原因如下：

- *HBM4003的開發已經及將繼續受惠於我們領先業界的和鉑抗體平台。首先，HBM4003乃自HCAb平台製造，為一種基於HCAb的抗CTLA-4抗體，HBM4003相較傳統的抗CTLA-4抗體具有獨特的特性，包括但不限於：(i)分子量較低；(ii)優越的表達、溶解性及穩定性；(iii)更適合大型GMP生產；及(iv)成為新型免疫調節劑的首選組合選擇的能力。其次，我們領先業界的和鉑抗體平台將為HBM4003的開發提供高效、創新及獨特見解，此對在腫瘤免疫領域取得成功至關重要。我們相信，根據於和鉑抗體平台上所收集用以納入人體免疫系統中的數據，將使我們能夠進入HBM4003龐大及未獲充分利用的潛在腫瘤靶點領域。此外，我們認為，我們的平台識別及發現潛在有效的肝素誘導性血小板減少症抗體的速度及高效，將有助我們採用不同策略及格式以產生以HBM4003為主幹的創新腫瘤免疫產品管線。*
- *相較於第一代抗CTLA-4抗體（例如伊匹木單抗），HBM4003在臨床前階段表現出卓越的功效及較好的安全性。根據我們的臨床前數據，我們相信，HBM4003將提供優於競爭對手的抗CTLA-4分子的優勢，包括：(i)具有較大潛力能夠通過增強的ADCC策略消耗瘤內調節性T細胞，從而打破實體瘤抗癌免疫療法的顯著免疫抑制屏障；(ii)減少血清中的藥物暴露量，因而具有良好的安全性；及(iii)具備巨大潛力，能與其他抗腫瘤或免疫調節抗體、疫苗及靶向療法進行聯合治療。我們相信，HBM4003的獨特的良好特性將有助我們釋放其潛力，可用於更多創新性聯合療法。*
- *我們相信，我們就HBM4003審慎制定的風險分級開發策略將使我們能夠主導新一代抗CTLA-4抗體的競爭。首先，我們會就需求持續嚴重未獲滿足、有強力科學理據並已確定以伊匹木單抗為基礎的概念認證或在可得的HBM4003數據中呈初步有效徵象的適應症，審慎地為HBM4003選定潛在靶向適應症。其次，我們擬於未來數年在選定適應症中，為經批准的伊匹木單抗適應症尋求單一療法試驗，並為其他選定適應症尋求聯合療法。我們將初始重點投放於首個經臨床驗證的免疫聯合療法CTLA-4/PD-1。我們計劃逐步擴充於我們和鉑抗體平台所產生的新型聯合療法，以進一步改善現有療法的臨床反應及該等反應的持久性。基於此開發策略，我們會研究將*

## 業 務

HBM4003開發為單一療法，並在澳洲對患有晚期實體瘤的患者進行一期臨床試驗。此一期臨床試驗將為我們綜合中國及全球開發項目（即在全球進行臨床試驗（包括單一及聯合(PD-1)療法））的第一部分。我們預料，此試驗的第一部分將於2021年初前獲得主要數據。此外，我們已就以HBM4003作為實體瘤的單一療法進行一期試驗，於2020年1月自美國FDA獲得IND批准，並於2020年6月成功向國家藥監局提交IND申請。另外，我們已開始開發HBM4003作為晚期實體瘤（包括黑素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌）的聯合療法。我們於2020年3月已順利完成與國家藥監局進行的IND前會議，並於其後在2020年6月獲接納IND申請，批准HBM4003作為聯合療法，與PD-1一併使用以治療各類型的晚期實體瘤。我們相信，該等研究將使我們能夠進行潛在的關鍵性試驗，其後就HBM4003作為單一療法及聯合療法尋求首個生物製品許可申請。

- *HBM4003的完全所有權使我們能夠盡最大程度發揮HBM4003的潛力。*我們相信，HBM4003的完全所有權讓我們處於有利位置，以開發潛在的最佳聯合或首創聯合療法，從而於患者中產生更高的持久反應率。我們認為，我們是目前唯一一家公司能於大中華區全權擁有處於臨床階段的抗CTLA-4抗體，並為就全球臨床階段升級準備就緒的少數公司之一，以將抗CTLA-4抗體及PD-1抑制劑用於聯合療法。此外，我們對HBM4003的完全所有權讓我們能夠針對HBM4003採用差異化的商業化及協作策略，包括我們自行或與戰略合作夥伴合作於所有或選定市場進行產品商業化。

### **新浪潮：基於HCAb的雙特異性抗體的強大創新組合**

我們正在利用HBICE™平台產生基於HCAb的獨特免疫細胞銜接器，從而建立一個高度創新的發現產品管線，旨在擴大及改進現時的腫瘤免疫治療。此組合乃由我們的主要項目HBM7020及HBM7008擔當主導角色。

我們正在將HBM7020開發為針對BCMAxCD3的新型雙特異性抗體。HBM7020具有一個與CD3結合的抗原結合片段(Fab)，以及兩個與BCMA結合的HCAb，從而提高其對呈BCMA陽性的多發性骨髓瘤細胞的選擇性。此不對稱的「2+1」格式在結構上更為簡單，僅有三條肽鏈。因此，相較於其他競爭對手的「2+1」格式，HBM7020於CMC過程中具有潛在優勢。HBM7020與食蟹猴BCMA及食蟹猴CD3的交叉反應可於食蟹猴動物模型中得出更準確的安全性評估。在臨床前研究中，經改良的抗CD3活性進一步

## 業 務

減少釋放細胞因子，而不會影響抗腫瘤的功效，將較第一代雙特異性T細胞銜接抗體提供更好的安全窗口。HBM7020的活性不受可溶性BCMA、APRIL及B細胞活化因子的存在所影響。HBM7020在皮下NCI-H929異種移植小鼠模型中採用每週一次0.5毫克／千克的劑量，顯示出強大的腫瘤增生抑制性及完全腫瘤移除性。於2019年，AbbVie及Tenebio達成一項全球戰略交易，以開發用於治療多發性骨髓瘤的相同靶標（基於HCAb的BCMAxCD3雙特異性抗體），並將其商業化，涉及前期付款9,000萬美元。以此交易為背景，並利用HBM7020令人滿意的臨床前數據，我們相信，HBM7020有潛力成為高效雙特異性抗體，以選擇性減少呈BCMA陽性的多發性骨髓瘤細胞，並僅釋放少量細胞因子，且不會對BCMA陰性細胞造成影響。

HBM7008為一種針對TAAx4-1BB的雙特異性抗體，由於其十分依賴以腫瘤相關抗原為介導進行交叉鏈接，故不僅在T細胞共刺激及抑制腫瘤生長方面的功效顯著，在安全性方面的表現亦獲大幅提升。HBM7008展示出高功效及特異性，其特別激活NF- $\kappa$ B途徑，並以依賴腫瘤相關抗原的方式協同刺激T細胞。體內研究進一步驗證強大的抗腫瘤活性，其亦依賴以腫瘤相關抗原為介導的交叉鏈接。因此，TAAx4-1BB HBICE由於其十分依賴以腫瘤相關抗原為介導進行交叉鏈接，故不僅在T細胞共刺激及抑制腫瘤生長方面的功效顯著，在安全性方面的表現亦獲大幅提升。

### 運用我們高生產力的專屬研發平台帶領新一代高價值抗體療法的創新業務模式

為實現我們開發治療性抗體的願景並把握商機，我們所開發的業務模式乃建基於以下支柱：

- *與頂尖學者合作以獲取世界級創新能力。* 在構建及開發我們領先業界的抗體平台及產品管線時，我們認為與領先的學術機構合作以獲取外部創新能力、專業知識及技術乃關鍵戰略。我們已與全球領先的學術機構建立穩固的關係，並期望繼續加強合作，例如尋求彼等以贊助形式提供聯屬主要研究人員資源，供我們在感興趣及與我們現有項目有關人員相關的專業領域上進行更多轉化及抗體發現研究，以換取就任何創新成果自我們獲得共同權利或獨家授權的優先磋商權。我們最近有關治療COVID-19的合作為我們此業務模式支柱提供支持。
- *與烏特勒支大學、伊拉斯姆斯醫學中心及AbbVie的合作。* 我們正與AbbVie（一家全球開發創新抗病毒療法的領先企業）、烏特勒支大學及伊拉斯姆斯醫學中心合作，以共同開發於我們的和鉑抗體平台所發現的全人源COVID-19中和抗體47D11。最近於《自然通訊》中刊發並



---

## 業 務

---

由我們共同擁有的抗體在臨床前階段後期展示極具前景的特性。憑藉 Abbvie 的資助，此合作支持我們發現及開發全人源抗體的方針，並為我們提供良機，將我們的研究轉化為具有極大潛力推進對抗全球疫情的臨床候選藥物。

- 以與聲譽良好的行業合作夥伴的共同發現建立廣闊的產品管線。共同發現計劃有助我們執行風險共擔及具資本效益的策略，借助合作夥伴的研究、CMC能力及高資本開支的基礎設施以發掘新療法，同時保留獨家共享新藥於商業化後的經濟價值的潛力。此外，上述共同發現計劃令我們獲取新配套技術或標靶，使我們更容易實現願景及達成核心目標。迄今，我們已與華蘭、正大天晴、科倫及Yinuoke等聲譽良好的合作夥伴訂立共同發現安排。例如，我們正在與華蘭合作進行共同開發我們的專利BCMA×CD3雙特異性抗體、Claudin 18.2單克隆抗體及PD-L1×TGF-β雙特異性抗體（全部均利用我們領先業界的HCAb及H2L2平台產生）的計劃。華蘭負責CMC及臨床前研究的成本，並已向我們支付合共人民幣60.0百萬元的前期費用，以及同意就大中華區的年度銷售總淨額按低單位數百分比向我們支付特許使用權費，以獲得於大中華區就上述資產進行開發及商業化的權利。
- 通過合營企業與全球領先的特別疾病領域專家發展同類首創項目。我們已展開若干合營企業項目，藉以共享廣泛技術與資源以及合作共同發現、開發及商業化和鉑抗體平台所產生的資產，從而治療罕見病。我們所選擇的合營企業夥伴必須在特別疾病領域中具備互補性及深厚專業知識及資源，或具備我們認為將能與和鉑抗體平台相輔相成或有增強效果的獨特技術專業知識。

**由具有豐富行業經驗的世界級管理團隊領導，並得到藍籌投資者的支持**

在主要創辦人王勁松博士（在中國生物技術行業內廣受認可的領導者）的領導下，我們的管理團隊及科學顧問委員會在發現、開發及商業化抗體療法（特別專注於免疫及腫瘤免疫治療）方面有豐富的經驗及能力。此外，管理團隊及科學顧問委員會在世界領先的製藥公司及研究機構從事醫藥研發的經驗平均超過15年。我們的管理團隊已建立一個以科學為導向的合作文化，有利於靈活及理性地作出決策。

---

## 業 務

---

王勁松先生，M.D.，Ph.D.，是我們的主要創辦人、董事長兼首席執行官。在創辦本公司前，王博士曾擔任賽諾菲亞太區中國研發中心負責人及轉化醫學負責人。彼為哈佛醫學院前主治醫師及臨床研究員。王博士已獲得中國藥科大學分子藥理學博士學位，並在哈佛醫學院公共衛生學院Laurie Glimcher博士的實驗室完成分子免疫學的研究。

廖邁菁先生，Ph.D.，MBA，是我們的首席商務官。在與王博士共同創辦本公司前，廖博士曾於西安楊森製藥公司擔任多個職位，在市場營銷、策略營銷及業務發展中的經驗日漸增加。

Atul Deshpande先生，Ph.D.，MBA，是我們首席戰略官兼美國運營負責人。於加入本公司前，Deshpande博士曾擔任賽諾菲健贊Dupixent®(度匹魯單抗)特許專營部門的全球運營負責人，在全球推出其價值以數十億計的多適應症產品。在此之前，彼曾擔任賽諾菲亞太區研發戰略負責人，並在整個醫藥價值鏈中擔任顧問超過10年。

劉禮樂先生，是我們的高級副總裁、技術平台負責人兼蘇州運營負責人。於加入本公司前，劉先生曾擔任睿智化學發現部門的副總裁。在此之前，劉先生曾擔任金斯瑞抗體部門營運副總裁。

陳小祥先生，M.D.，是我們的首席產品開發官。於加入本公司前，陳博士曾擔任勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim)的醫學副總裁。

戎一平先生，Ph.D.，是我們藥物發現負責人。於加入本公司前，戎博士曾在賽諾菲亞太研發中心擔任癌症研究副總監。在此之前，戎博士曾擔任Janssen發現中心轉化研究小組負責人及羅氏研發中心生物製劑發現項目負責人。

此外，我們已組建由六位著名科學家組成的科學顧問委員會，彼等為我們提供寶貴的見解及指導。我們擁有一支由高水平研發專業人士組成的世界一流團隊，彼等均在跨國企業及全球生物技術公司中擁有豐富的經驗。僱員是我們最重要的資產，我們努力吸引及挽留最有能力的人才以助我們實現核心目標。有關我們管理團隊及科學顧問委員會成員的資格的詳情，請參閱「董事及高級管理層」及「—我們的科學顧問委員會」。

---

## 業 務

---

另外，自成立以來，我們已通過股權融資自專業投資者群籌集超過300百萬美元，該等投資者包括全球性及中國以醫療保健為核心的領先基金（例如Atlas Venture、Advantech Capital、君聯資本、鼎暉投資、GIC、中國人壽、Hudson Bay、奧博資本及Octagon）。我們更自上述行業領先的投資者獲得大力支持，彼等均對中國醫藥市場有深入的見解，並在生物技術領域有豐富的投資經驗。

### 我們的策略

我們的願景是通過研發創新藥物為人類帶來健康的人生。我們的使命是成為一家能夠推動全球研發新一代創新療法的領先公司。為實現此願景，我們擬運用我們領先業界的專屬和鉑小鼠技術，設計能夠針對各類候選藥物靶點的創新分子藥物。我們亦擬利用內部資源及通過與世界各地的合作夥伴合作，將我們專屬技術平台的價值最大化。下文載列我們策略的關鍵要素。

**快速推進臨床計劃以尋求監管批准及我們後期臨床資產巴托利單抗(HBM9161)和特那西普(HBM9036)在中國的商業化工作**

#### 巴托利單抗

我們正積極推進巴托利單抗的開發計劃，使其成為中國理想的潛在同類首創或同類最佳療法，以解決大量未獲滿足的需求。通過把握中國有關用於治療罕見病的創新生物製劑的有利監管環境，我們已為巴托利單抗在中國奠下若干重大臨床里程碑，包括：

- 於2023年向國家藥監局提交以巴托利單抗治療免疫性血小板減少症的生物製品許可申請；
- 於2021年展開以巴托利單抗治療甲狀腺相關性眼病的三期註冊試驗，並於2023年向國家藥監局提交生物製品許可申請；
- 於2021年上半年就使用巴托利單抗治療重症肌無力申請「突破性認證」，並於2022年向國家藥監局提交生物製品許可申請；及
- 於2021年上半年就使用巴托利單抗治療視神經脊髓炎譜系疾病申請「突破性認證」，並於2022年向國家藥監局提交生物製品許可申請。

重症肌無力及視神經脊髓炎譜系疾病現時已被列入中國罕見病目錄，其提供更快的監管審批及商業化途徑。除我們目前正在研究的適應症外，我們擬藉著巴托利單抗對抗FcRn機制已建立臨床概念驗證（如溫型自體免疫溶血性貧血及慢性脫髓鞘多發性神經炎）的靶點適應症的差異化功效，盡可能增加巴托利單抗的成功可能性，使巴托

---

## 業 務

---

利單抗將有潛質成為該等適應症的同類最佳藥物。我們亦擬將巴托利單抗開發成為在具有明確生物學原理但在臨床開發方面並無已知同類競爭對手的靶點適應症中的同類首創藥物。

此外，為商業化使用巴托利單抗治療我們正在研究的適應症或任何其他未來適應症，及倘獲准進行商業化，我們擬建立銷售及營銷基礎設施。我們擬建立自身的專門銷售團隊負責將巴托利單抗進行商業化，該團隊將以專注於治療大量自身免疫性疾病患者的專科醫生為目標對象。因該等醫生最常充當自身免疫性適應症（我們的擬定標靶點）的診斷及治療醫生，我們相信，彼等能夠為我們提供途徑接觸大多數患有該等適應症的患者。我們亦可能把握機會尋求戰略合作以充分把握巴托利單抗在大中華區的商機。

### 特那西普

我們擬加快特那西普的臨床試驗並發揮先行者優勢，迅速佔領中國龐大的乾眼病市場。緊隨特那西普獲得引進授權後，我們已制定強力的臨床開發策略。隨著國家藥監局落實試驗設計並利用特那西普的同類首創地位，我們已於2020年8月在大中華區開展註冊試驗為乾眼病患者進行局部性治療，並擬於2022年向國家藥監局提交生物製品許可申請。

鑒於提高意識及教育乾眼病患者的重要性，我們亦將會就特那西普開展針對性活動。舉例而言，我們已對中國乾眼病治療指引的草擬工作作出積極貢獻，以協助推動乾眼病療法的發展。此外，為優化開發特那西普，我們亦將繼續建立並維持與關鍵意見領袖的關係，以獲取彼等的支持。此外，我們擬申請將特那西普納入國家醫保藥品目錄。儘管藥物價格下降，將藥物納入國家醫保藥品目錄通常會大幅提高銷量及令銷售顯著增長。

就特那西普商業化而言，我們或會通過與一個或多個合資格合約銷售機構進行不同形式的合作、分銷及其他營銷安排，在中國有選擇地探索將特那西普商業化。

---

## 業 務

---

利用我們新一代的技術平台，不斷開發及優化新型腫瘤免疫分子（包括**HBM4003**、**HBM7020**及**HBM7008**等）

### ***HBM4003***

我們積極推進**HBM4003**的全球臨床試驗以充分發揮其價值。作為**HBM4003**整體開發策略的一部分，我們將會審慎地以符合下列標準的潛在適應症作為**HBM4003**的靶點：

- *尚未滿足的需求*。所選擇的適應症必須持續存在大量未滿足的醫療需求，尤其是並無獲審批的抗CTLA-4／腫瘤免疫療法的腫瘤類型或於全球均無可用的有效療法的「特定」適應症，或非常普遍並有大量尚未滿足需求的腫瘤類型。
- *科學依據*。所選擇的適應症必須含有預期對免疫檢查點抑制劑具有良好反應的免疫熱腫瘤（含大量調節性T細胞）或免疫抑制性腫瘤。
- *概念驗證*。所選擇的適應症必須從可用的**HBM4003**數據獲得初步療效信號或從其他產品（例如伊匹木單抗）的臨床試驗獲得已確立的概念驗證。

根據上述標準，我們已為**HBM4003**設立若干關鍵臨床里程碑，包括：

- 於2021年初前匯報為澳洲實體瘤患者進行**HBM4003**的一期臨床試驗所得的主要結果；及
- 為**HBM4003**展開中國及全球開發計劃，於2021年初研究使用單一及聯合(PD-1)療法治療黑素瘤，緊接著研究用於治療晚期實體瘤，例如黑素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌。

我們持有**HBM4003**的全球商業化權利。由於全球（包括澳洲、中國、歐洲及美國）存在大量尚未滿足的醫療需求，需要更有效的檢查點抑制劑來治療癌症。我們可能決定建立本身的專科專門銷售團隊，負責於澳洲、中國、歐洲及美國進行**HBM4003**的商業化，並在具有可觀經濟效益的情況下，評估及與製藥和生物科技合作方就我們不大可能自行開發和商業化的地區訂立開發及營銷協議。

---

## 業 務

---

### 以專有HCAb平台和獨特HBICE™平台為基礎建立創新的發現組合

我們利用專有的HCAb平台及HBICE™技術產生內部開發的候選藥物。我們計劃繼續借助HCAb平台及HBICE™技術來建立有關新型雙特異性及多特異性候選藥物組合，以及其他形式的HCAb免疫細胞銜接器藥物。我們計劃以多種新型免疫機制為靶點開發此類候選藥物，並推進這些候選產品進入臨床開發階段。我們擬促進現有的臨床前階段資產進入臨床開發階段，包括(i)HBM7020，一種針對BCMAxCD3的新型雙特異性抗體，含有HCAb免疫細胞銜接器；(ii)HBM1007，新型變構全人源抗體，用以抑制CD73胞外酶活動；(iii)HBM7015，一種新型雙功能融合蛋白，含有抑制PD-L1的全人源IgG1單克隆抗體和可溶性胞外區域的轉化生長因子貝塔受體II (TGFBR2)及(iv)HBM7008，一種針對TAAx4-1BB的新型雙特異性抗體，含有HCAb免疫細胞銜接器。

### 通過我們廣泛的全球網絡及合作，最大化和鉑抗體平台的價值

憑藉我們各平台在共同發現及學術合作方面的超卓往績，我們將會繼續與現有戰略合作夥伴緊密合作，以利用我們的平台優化已開發的多個項目。我們預期，現有的戰略合作夥伴關係將會繼續提供非攤薄資金，可擴闊我們開發工作的範疇並有潛力提供臨床驗證。

此外，我們預期繼續探索與頂尖生物製藥公司或學術機構發展新增或擴展現有戰略及地區合作關係，以自我們平台產生更多價值以及更充分地發揮其潛力。我們亦將繼續與相關領域的領先專家保持溝通以擴闊我們在科學和臨床方面的能力。

鑒於我們所提供的技術及平台可帶來廣闊的機遇，我們計劃繼續就不同類型的合作夥伴關係採用靈活的方針，旨在探索更多共同發現及建立合營企業的機會。我們擬繼續執行風險分攤及具資本效率的策略，既可利用合作夥伴的研究、CMC能力及需大量資本開支的基礎設施來研發新療法，同時亦可保留在主要戰略市場進行商業化後獨家享有新藥物經濟價值的潛力。我們相信，此策略將可讓我們透過新增的高價值合作夥伴關係，利用和鉑抗體平台協助加快推進我們的發現工作並優化科技平台及候選產品。

---

## 業 務

---

持續升級我們的專屬抗體平台技術，以持續並反覆幫助我們設計及開發新型分子

我們擬通過持續投資於我們的平台及新技術來維持及擴大我們的領導地位。

首先，我們計劃繼續革新我們的內部開發平台技術，以充分發揮我們和鉑抗體平台的潛力，當中包括有助我們開發具有強大療效且更為安全的多格式及多功能抗體的技術。

其次，憑藉與領先生物技術公司及頂尖學術機構合作，我們計劃將跨專科的前沿技術整合至我們的平台以進一步提高抗體發現及篩選的效率。

第三，我們將繼續投資於我們的平台以發現更多在現行模式以外的創新抗體。舉例而言，我們擬建立發現以生物標誌物為導向的定制療法的能力，以選擇潛在治療反應、預測及計量靶點作用、協助釐定劑量以及讓我們能夠就將資產推進至下一個臨床開發階段及時作出知情決定。我們亦擬探索新抗體交付方法（如RNA相關及其他具有獨特特性的新交付方法）。

### 建立具有製造及商業化能力的全球一體化生物醫藥平台

為實現我們成為全球領先生物醫藥公司的願景及充分發揮我們技術平台的潛力，我們擬在發現、臨床前及臨床開發、製造及商業化方面逐步建立定制及整合能力。

### 商業化策略

我們擬就各候選藥物採用定制的商業化策略。我們計劃於中國就巴托利單抗及HBM4003發展自身的銷售及營銷基礎設施，並保留在我們不大可能自行開發及進行商業化的若干地理區域尋求HBM4003戰略合作的可能性。就特那西普而言，為確保能夠快速普及和擴大患者獲取途徑，我們或會在中國與在眼科方面擁有品牌及商業能力的合資格機構選擇性地探索將特那西普商業化。

---

## 業 務

---

### 建基於既有CMC能力的兩步式生產方法

我們相信，建立內部生產能力對進一步改進流程、保持質量控制、限制我們對合約製造商的依賴以及保護我們的商業秘密及其他知識產權而言至關重要。我們目前採用兩步法，以於日後在中國建立自身的生產能力。

- 在短期內，我們計劃利用頂尖CMO及共同發現業務合作夥伴的CMC能力建立生產流程方面的專業知識及積累相關技術。
- 至於中長期，我們擬在中國建設自身的生物製劑生產設施，以生產作臨床用途及未來商業用途的原料藥及藥品。我們預期日後將充分利用HCAb技術優勢並將其轉化為無縫的發展軌跡，從而邁向高擴展性及高效生產。

### 繼續建立具有全球視野的專業跨國生物技術公司

我們將自身定位為將我們所信為最佳的技術與最佳產品管線結合的先鋒，務求滿足全球病患需求。憑藉在美國、歐洲及中國的營運，我們已是一家擁有跨國業務的企業。我們擬繼續將來自波士頓、荷蘭及中國當地的創新浪潮結合致力滿足尚未滿足的病患需求的全球願景及抱負。由於中國現時提供扶持性監管環境以及具吸引力的創新生態系統，因此其在我們的整體戰略中擔當重要角色。我們擬繼續運用中國的所有可用資源，藉以推動我們產品管線的增長及成熟發展以及實現將我們在美國及歐洲的足跡擴展至全球市場的抱負。此外，我們將繼續通過利用我們的前沿平台技術在全球各地尋求創新機遇，旨在借助我們多元化的全球合作夥伴網絡建立全球端對端能力。

### 我們獨特且領先業界的抗體平台

製造針對靶點的抗體並進行驗證成為潛在療法的過程耗時且需要大量人力。在抗體發現方面仍存在大量尚未滿足的需求，需要更為高效及更具成本效益的抗體平台技術。我們相信，我們的H2L2、HCAb及HBICE™抗體發現平台或許能夠解決目前抗體發現模式的若干主要限制。

我們的H2L2平台使我們能夠快速且大規模地製造具有全人源可變區的經典型免疫球蛋白鏈抗體。我們的HCAb平台使我們能夠開發具有良好類藥性及獨特特性且基於片段的抗體療法（如納米抗體、雙特異性抗體），並能夠以創新的形式大大擴展雙特異性抗體的市場格局。



---

## 業 務

---

此外，憑藉我們HCAb平台的專有技術知識，我們已自主開發HBICE™平台，其專注於促成對含有基於HCAb的免疫細胞銜接器的雙特异性抗體（能夠帶來聯合療法未能達到的腫瘤消除作用）的高度差異化發現。根據弗若斯特沙利文報告，我們是中國唯一利用全人源HCAb的獨有特性製造基於HCAb的免疫細胞銜接器的公司。

同時，我們相信，我們領先業界的專屬抗體平台構成了中國在發現新一代全人源抗體療法方面最完整及最先進的可用技術解決方案。此外，我們三個抗體發現平台所涉及的技术可相互產生協同效應並共同突破現有的抗體發現領域。

我們的和鉑抗體平台為我們自行或與合作夥伴開發腫瘤免疫產品管線奠定基礎。和鉑抗體平台已獲得超過45個行業及學術夥伴的高度認可，截至2020年6月30日當中六個項目已進入臨床階段。

我們擁有全球獨家權利可使用及發展和鉑抗體平台，該平台受全球專利及權利保障，有助我們將我們平台的價值最大化，解決全球未獲滿足的醫療需求。因此，和鉑抗體平台為我們提供戰略方案，以保留創新抗體療法的全部經濟權利或通過有利的商業合作夥伴關係尋求有利的經濟條款。

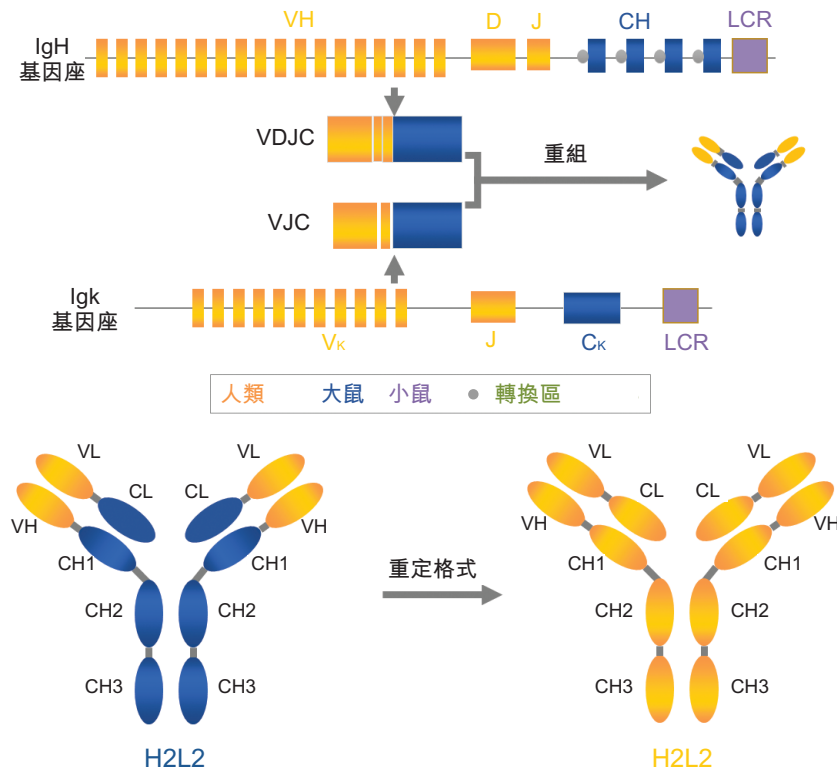
### **H2L2平台：我們領先業界的全IgG抗體發現平台**

我們的H2L2平台利用第二代H2L2轉基因小鼠產生具有全人源可變區的經典型抗體（具有兩條重鏈及兩條輕鏈的免疫球蛋白），實現內源性親和力成熟及免疫效應功能。

## 業 務

### 如何在我們的H2L2平台產生H2L2抗體

我們的H2L2平台通過體內過程自然產生H2L2抗體。我們已開發可直接及即時利用胚胎幹細胞 (ES細胞) 產生轉基因H2L2小鼠的技術，從而避免自嵌合體產生及繁殖基因敲除小鼠的冗長過程。此外，我們已產生龐大的染色體構建體 (包含人源V、D及J基因以及鼠源C區)，並結合成酵母菌人工染色體。我們將該等屬兆鹼基規模的構建體注入小鼠以產生一系列具有不同V基因多樣性的近親系小鼠。為應對抗原攻擊，經改造的H2L2小鼠在體內產生親和力成熟及靶向特定的人源抗體，其免疫原性風險甚低。

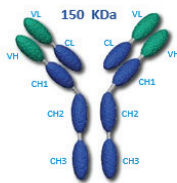


## 業 務

### H2L2平台的主要特性

H2L2小鼠具有與正常小鼠相若的免疫反應，並提供多元人源V基因用途，以產生具有人類kappa輕鏈及大鼠IgG1、IgG2b、IgG2c及IgM重鏈同種亞型的抗體。如下圖所示，我們的H2L2平台產生的抗體格式一般包含以下主要特性。

#### H2L2 – 完整IgG



- 高滴度及絕佳抗體多樣性
- 完整體細胞高頻突變及類型轉換
- 正常體內抗體成熟
- 多元V基因用途
- 抗體高頻突變／親和性成熟
- 親和性範圍 (pM至nM)
- 小鼠內源重鏈及輕鏈被刪除
- 成功針對幾乎全部跨越不同表位的靶點產生單克隆抗體

### 我們的H2L2平台應用

憑藉我們的H2L2平台，我們有潛力增加可能發現及驗證人源抗體治療的速度及效率，從而提高我們及合作夥伴的早期藥物開發項目的整體效率。

至今，在主要項目HBM1007及HBM7015的主導下，我們已於此平台產生多種新型抗體，而有關項目目前均處於CMC及臨床前開發階段。HBM1007是針對CD73的新型變構全人源抗體，用於治療實體瘤。於正在進行的臨床前研究中，與其他抗CD73分子比較，HBM1007利用上調CD73表達以抑制腺苷介導的T細胞免疫反應壓制及癌症腫瘤增生，活性效果顯著。HBM7015是用於治療實體瘤的新型雙功能融合蛋白質，由針對PD-L1的全人源IgG1單克隆抗體及可溶性胞外域轉化生長因子貝塔受體II (TGFB2) 組成。於正在進行的臨床前研究中，HBM7015已顯示出較PD-L1或TGFB2獨立更優勝的協同抗腫瘤活性。

## 業 務

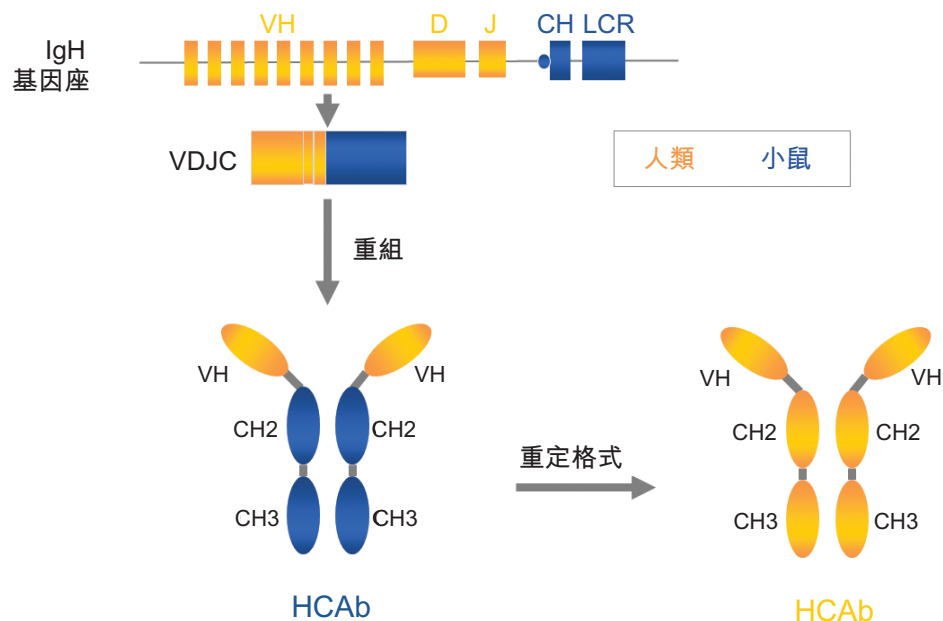
### HCAb平台：我們的新一代僅重鏈抗體發現平台

我們的HCAb平台是一個獨特的抗體平台，可產生新型全人源「僅重鏈」抗體(HCAb)。此平台為開拓新一代技術的創新工具，並且是史上第一個產生並應用於治療性抗體發現的HCAb轉基因動物平台。

#### 如何於我們的HCAb平台產生HCAb

與傳統完整抗體不同，HCAb僅含有兩條重鏈，但缺失兩條輕鏈，且分子量的大小為傳統IgG抗體的一半。HCAb具有獨特的特性，使其優於傳統的治療性抗體。例如，HCAb可輕易轉換為最小的抗原結合蛋白，即僅有VH域的單域抗體，該抗體分子量較小(13至15kDa)，抗原結合介面亦相對較小。上述特性令單域抗體更易於轉換為細菌細胞作大量生產，從而減低製造成本，且單域抗體可與狹窄或隱藏的抗原區段結合，而傳統IgG抗體則無法觸及該等區段。

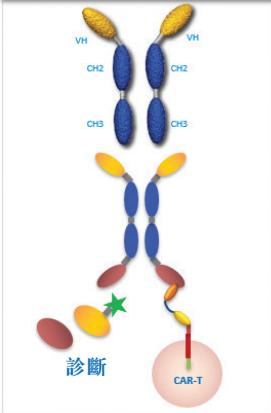
於此平台上，通過我們的HCAb小鼠，改造出全人源HCAb，其中，將小鼠VH基因座轉換為特定人源VH基因，同時刪除CH1基因以及內源小鼠輕鏈基因座。我們的HCAb小鼠在完全沒有體內成熟的小鼠抗體背景下，從篩選、頻繁表達及可溶的人源V基因種系家族中產生大量多元的全人源VH域。除全人源HCAb外，此平台亦就雙特異性抗體及全人源單域抗體建造元件。



## 業 務

### 我們HCAb平台所產生的HCAb主要特性

如下圖所示，我們的HCAb平台產生的抗體格式一般包含以下主要特性。

HCAb – 僅重鏈抗體	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 高滴度及絕佳抗體多樣性</li><li>• CDR高頻突變、高入源VH多樣性</li><li>• 親和性範圍 (nM至亞-nM)</li><li>• 耐高溫及非聚集</li><li>• 雙特異性及其他創新形式</li><li>• 小鼠內源重鏈及輕鏈被刪除</li><li>• 強效HCAb對抗<ul style="list-style-type: none"><li>✓受體及配體、細菌及病毒、肽激素</li></ul></li><li>• 潛在應用：雙特異性抗體、CAR-T、診斷、局部應用、偶聯物載體等</li></ul>

### 我們的HCAb平台應用

我們認為，我們的HCAb平台能夠改造及產生出多特異性及多種格式的抗體，從而有助發現及開發新一代抗體治療方法，藉而更好地應對未獲滿足的病患需求。我們一直利用HCAb平台以產生強大的新一代腫瘤免疫資產組合，以HCAb的新一代抗CTLA-4單克隆抗體HBM4003為主導。此外，HCAb平台是我們不斷發展的HCAb雙特異性抗體項目的基礎，並一貫地為「雙特異性軍火庫」提供「彈藥」。

### HBICE™平台：專為免疫細胞銜接器而設的獨特HCAb平台

雙特異性抗體(bsAbs)為治療用抗體市場的新興趨勢。免疫細胞銜接器指透過連接免疫細胞及腫瘤細胞的作用機制而形成的最大雙特異性抗體群，其後觸發信號級聯反應來破壞腫瘤細胞。於全球三種獲審批的bsAb中，其中Catumaxomab於2009年獲歐洲藥品管理局審批，而Blinatumomab於2014年獲美國FDA審批，兩者均為免疫細胞銜接器；而bsAb的臨床試驗中有80%被納入此類。

憑藉我們的HCAb平台能夠產生多種穩定的全人源HCAb以及衍生人源VH單域部分的能力，我們建立了用作HCAb技術擴充的專有HBICE™ (HCAb免疫細胞銜接抗體) 平台，能夠快速開發多特異性抗體，將免疫細胞重新導向至腫瘤微環境(TME)以根治腫瘤。HBICE™具備若干優於其他雙特異性平台的優勢：為各類分子結構提供靈活性，以適應具挑戰性的靶點及新型作用機制。此外，憑藉HBICE™平台，我們已經建立了創新的免疫細胞銜接抗體的bsAb組合，以克服治療實體瘤的挑戰，而其中CAR-T的療效較差。

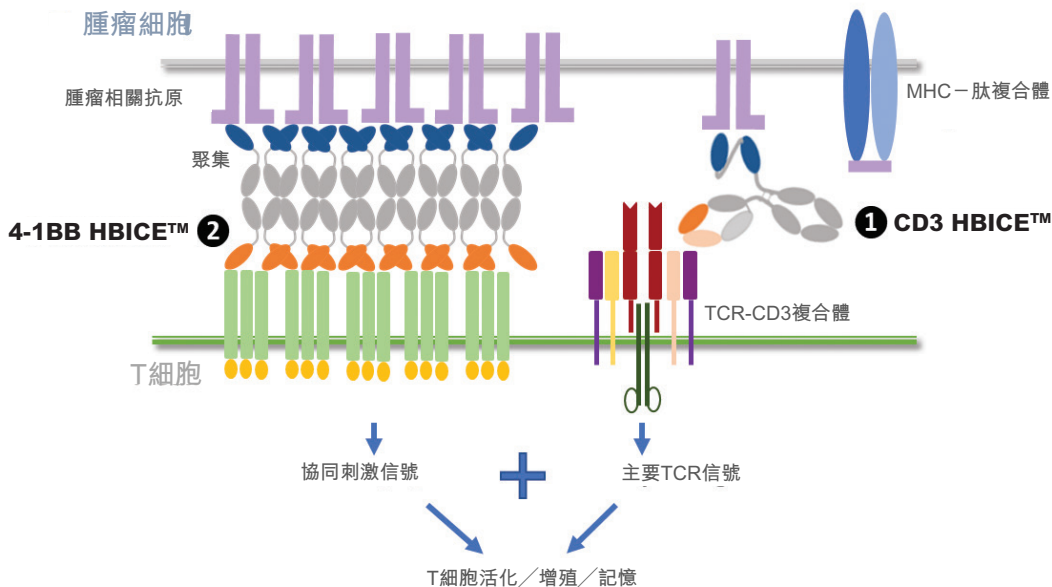
## 業 務

### 如何於HBICE™平台產生HBICE

憑藉先進抗體工程技術，我們已經產生了多類具有不同格式的HBICE雙特異性分子，可透過微調各個靶點結合部分的活性及親和性帶來新型生物作用機制。我們亦建立了高效體外試驗，以表徵該等雙特異性分子，其中，在表達特定靶向的腫瘤細胞存在的情況下，該等試驗可激活原始人源免疫細胞（如T細胞），從而向腫瘤細胞傳遞特定的細胞毒性。

HBICE™分子識別及結合腫瘤細胞內的特定腫瘤相關抗原(TAA)及CD3或在免疫細胞內的協同刺激分子（例如T細胞或NK細胞），促使在腫瘤微環境裡高效激活經嚴格篩選的免疫細胞，從而預防激活非特定的周邊免疫細胞，可提高臨床設置的安全性。

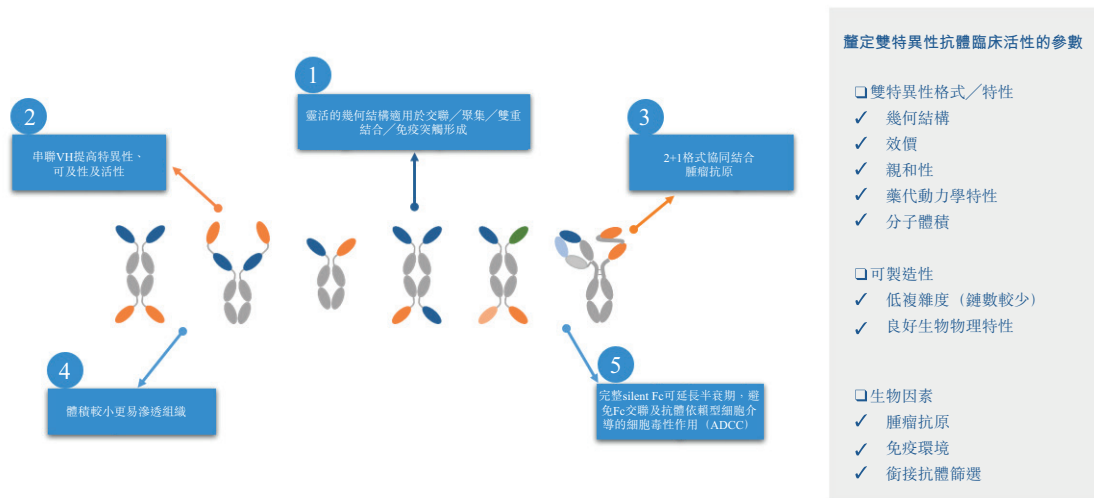
以CD-3 HBICE™為例，T細胞的完全激活依賴如下圖所示的TCR/MHC相互作用觸發的第一信號以及協同刺激分子級聯的第二信號（協同刺激信號）。以CD3為靶向的HBICE™分子可繞過TCR與MHC的相互作用觸發的傳統T細胞激活通路，藉此引發多株T細胞反應，從而克服免疫逃逸機制（例如以非MHC限制性的方式下調抗原的呈遞）。然而，在腫瘤微環境內的T細胞通常處於次優條件，欠缺協同刺激信號，導致對「冷腫瘤」的低反應。我們的解決方案是通過第一及第二信號增強免疫細胞。補充以協同刺激分子為靶向的HBICE™抗體，令協同刺激分子以腫瘤相關抗原為介導聚集，並在其後激活下游通路，為完全激活T細胞提供協同刺激信號，從而有效消滅腫瘤及提高安全性。



## 業 務

### 於我們HBICE™平台產生的HBICE主要特性

作為腫瘤學中唯一獲認證的雙特異性作用機制，免疫細胞銜接抗體使患者自身的免疫細胞得以識別腫瘤特異性抗原，從而激活免疫細胞毒性以對抗癌症。與其他作為免疫細胞銜接器的雙特異性格式相比，我們認為，於我們HBICE™平台所產生的雙特異性抗體能夠滿足更多釐定雙特異性抗體的臨床活性的參數，有關參數如下圖所示。



### 我們的HBICE™平台應用

我們正在開發具有殺腫瘤作用的雙特異性免疫細胞銜接抗體，而聯合療法無法輕易實現有關作用。我們已產生多種HCAb免疫細胞銜接雙特異性抗體，該等抗體是為新型強化抗體而定制，由主要項目HBM7020的推動下作為針對主要TCR信號的HBICE™靶向實例，而HBM7020目前正處於臨床前開發及CMC階段。HBM7020結合抗BCMA VH域與改造CD3結合域，用於多發性骨髓瘤的潛在治療，其機制已通過一系列體外及體內研究取得驗證，為癌症患者的臨床驗證提供扎實基礎。此外，HBM7008是另一個重要的雙特異性項目，作為HBICE™靶向就透過4-1BB的協同刺激信號的例子，這不僅在T細胞協同刺激及腫瘤增生抑制方面顯示出高效，同時亦大大提高安全性。

### 於我們的和鉑抗體平台上的業務合作關係

與內部及外部夥伴合作建構真正創新的產品是我們策略不可或缺的一部分。我們的和鉑抗體平台已獲超過45個行業及學術夥伴的高度認可，截至2020年6月30日，其中六個項目已進入臨床階段。

---

## 業 務

---

我們主要通過不同模式於我們的平台上開展合作，包括學術合作、協同發現、合資及對外授權。我們預期將繼續與現有戰略合作夥伴緊密合作，利用我們的平台促進多個開發項目。此外，我們預期將繼續與頂級生物製藥公司或學術機構合作，發掘其他或擴充戰略及地理主導的合作關係，從而於我們的平台衍生出更多價值，並更充分利用平台相關潛力。

- **學術合作。**在學術合作模式下，不論有否就抗體發現提供額外資助，我們一般授予頂級研究機構（如烏特勒支大學及伊拉斯姆斯醫學中心）使用我們的Harbour Mice技術的權利。我們的學術合作夥伴通常透過臨床前活動為我們提供支援，而我們於臨床前及臨床開發工作後期的準備方面承擔更多責任。我們根據預定條款獲得以下優先權作為回報，包括獨家授權許可、由合作夥伴向第三方攤分授權許可回報或擁有候選抗體的全部或部分權利。我們近期與Abbvie、烏特勒支大學及伊拉斯姆斯醫學中心合作，以共同開發於我們的和鉑抗體平台所發現的全人源COVID-19中和抗體47D11，該合作進一步證明我們的和鉑抗體平台具有高價值及潛力，可為全球大量需求未獲滿足的疾病開發療法。
- **協同發現。**在協同發現模式下，我們一般與合作夥伴（如華蘭、正大天晴、科倫及Yinuoke）合作，以產生商業可行的治療用候選藥物為共同目標，篩選靶點、產生及驗證針對腫瘤及／或免疫抗原的新型抗體。我們將通過臨床研究按照地理區域共同或獨立進行開發，並根據預定安排進一步商業化產品。
- **合資。**由於精挑細選的合作夥伴於特殊疾病或技術領域上擁有獨特知識及洞見，我們可能選擇與彼等建立合資關係，並探索創新項目，以解決未獲滿足的醫療需求。我們已開始若干合資項目，旨在於我們的和鉑抗體平台上就罕見疾病治療所產生的資產進行協同發現、開發及商業化，從而促進廣泛技術及資源集合及合作。
- **對外授權。**在對外授權模式下，我們一般授權我們的合作夥伴（如禮來）在多年授權許可期限內使用我們的平台進行多個項目，而毋須向我們披露項目性質。此外，我們有時會選擇將自和鉑抗體平台產生的合成物對外授權予合作方（例如特瑞思）。根據此對外授權模式，我們可收取前期款項、費用及階段性付款以及根據銷售淨額計算的特許使用權費。



## 業 務

### 我們的候選藥物

我們已通過創新內部發現項目及授權許可臨床階段資產建立專有管線，以戰略性配合我們的產品管線。下圖概述截至最後實際可行日期我們藥物項目的開發情況。巴托利單抗及特那西普為我們的核心項目。

項目 (合作方)	靶點	適應症	商業權利	狀態 (狀態圖列示臨床地點)						
				發現	臨床前	IND	一期	二期	三期	提交生物製品 許可申請
巴托利單抗 <sup>(HansAll)</sup> HBM0161	FcRn	* 免疫性血小板減少症 <sup>(*)</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地	已進入二期 - 2020年3月					
		* 甲狀腺相關性眼病 <sup>(*)</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地 美國	已進入二期 - 2020年3月					
		* 重症肌無力 <sup>(*)</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地	已進入二期 - 2020年3月					
		* 視神經脊髓炎 譜系疾病 <sup>(*)</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地	已進入二期 - 2020年3月					
		* 溫型自體免疫溶血性 貧血 <sup>(*)</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地 美國	已進入二期 - 2020年3月					
		* 慢性脫髓鞘多發性 神經炎 <sup>(*)</sup>	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地	已進入二期 - 2020年3月					
特那西普 <sup>(*)</sup> HBM19036 (HansAll)	TNFα	* 乾眼病	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地	已進入三期 - 2020年8月					
HBM0001 <sup>*</sup> (科倫)	未披露	* 哮喘	全球							
HBM0022 (AbbVie, 烏特勒支大學, 伊拉斯莫斯醫學中心)	SARS-COV-2	* COVID-19	全球							
HBM4003 <sup>(*)</sup>	CTLA-4	* 晚期實體瘤 <sup>(*)</sup>	全球	澳洲						
		* 晚期實體瘤 <sup>(*)</sup>	全球	中國內地	已提交IND - 2020年6月					
		* 晚期實體瘤 <sup>(*)</sup>	全球	美國	已獲得IND批准 - 2020年1月					
		* 晚期實體瘤 <sup>(*)</sup>	全球	中國內地	已提交IND - 2020年6月					
HBM0302 (Chas <sup>(*)</sup> )	HER2×CD3	乳腺癌及胃癌	大中華區 <sup>(*)</sup>	中國內地						
HBM1007	CD73	實體瘤	全球							
HBM1029	Claudin 18.2	實體瘤	全球							
HBM7020	BCMA×CD3	多發性骨腫瘤	全球							
HBM7015	PD-L1×TGF-β	實體瘤	全球							
HBM7008	TAA1×4-1BB	實體瘤	全球							

直接進入三期研究 \* 註冊臨床試驗 \* 單一療法 \* + PD-1

\* 因商業敏感性而未有披露有關靶點及其他詳情。

## 業 務

- (1) 大中華區包括中國內地、台灣、香港及澳門。
- (2) 就巴托利單抗而言，(i)我們已於2020年3月開展免疫性血小板減少症2/3期註冊試驗；(ii)我們計劃於2021年直接展開治療甲狀腺相關性眼病的三期註冊試驗；(iii)鑒於中國最新修訂的罕見病政策所帶來的裨益，我們計劃於2021年上半年就視神經脊髓炎譜系疾病及重症肌無力申請「突破性認證」，以尋求快速發展途徑及獲得國家藥監局優先審閱；(iv)我們於2020年3月已展開治療重症肌無力的二期臨床試驗；及(v)我們已於2020年1月展開視神經脊髓炎譜系疾病1b/2期試驗，並預期於2021年上半年獲得該試驗的主要數據。免疫性血小板減少症、重症肌無力及視神經脊髓炎譜系疾病正在進行的試驗已完成首次向首名患者給藥。
- (3) 就特那西普而言，我們於2020年6月獲國家藥監局全面背書，可進行三期註冊試驗設計及策略，並於2020年8月展開該試驗。
- (4) 就HBM4003而言，我們預料，澳洲一期試驗的第一部分將於2021年初前獲得主要數據。此外，我們已就以HBM4003作為晚期實體瘤的單一療法進行一期試驗，於2020年1月自美國FDA獲得IND批准，並於2020年6月成功向中國國家藥監局提交IND申請。另外，我們已開始開發HBM4003作為與PD-1一併使用於治療晚期實體瘤的聯合療法。我們於2020年3月已順利完成與國家藥監局進行的IND前會議，並於其後在2020年6月獲接納IND申請，批准HBM4003作為聯合療法，與PD-1一併使用以治療各類型的晚期實體瘤。
- (5) 免疫性血小板減少症（「免疫性血小板減少症」）；甲狀腺相關性眼病（「甲狀腺相關性眼病」）；重症肌無力（「重症肌無力」）；視神經脊髓炎譜系疾病（「視神經脊髓炎譜系疾病」）；溫型自體免疫溶血性貧血（「溫型自體免疫溶血性貧血」）；慢性脫髓鞘多發性神經炎（「慢性脫髓鞘多發性神經炎」）。
- (6) 我們擬集中於包括黑色素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌在內的晚期實體瘤。
- (7) Ichnos Sciences，於2019年由Glenmark分拆。

---

## 業 務

---

**巴托利單抗(HBM9161)：用於自身免疫性疾病的潛在同類首創或同類最佳抗FcRn抗體**

### 概要

巴托利單抗是一款新型全人源單克隆抗體，可選擇性結合並抑制新生兒晶體片段受體（「FcRn」）。FcRn於防止免疫球蛋白（「IgG」）抗體降解中起關鍵作用。高水平的病性IgG抗體可引發許多自身免疫性疾病。

於2017年，我們從HanAll取得獨家許可授權，以於大中華區開發巴托利單抗。我們謹慎挑選免疫性血小板減少症(ITP)、甲狀腺相關性眼病(GO)、重症肌無力(MG)及視神經脊髓炎譜系疾病(NMOSD)作為我們於大中華區首輪開發對象。

在我們於大中華區所進行針對健康志願受試者的一期臨床試驗中，健康志願受試者於接受皮下注射後，在IgG抗體的血清水平中展示出皮下注射巴托利單抗大大降低劑量依賴性，且具有良好耐受性。

國家藥監局已授予我們IND批准，以就免疫性血小板減少症及甲狀腺相關性眼病開始無縫2/3期註冊臨床試驗，使我們有機會於相關2期臨床試驗的中期分析報告刊發後直接進入3期階段。我們已於2020年3月展開免疫性血小板減少症的2/3期註冊試驗。此外，鑒於中國最新修訂的罕見疾病政策所帶來的裨益，我們計劃於2021年上半年就視神經脊髓炎譜系疾病及重症肌無力為巴托利單抗申請「突破性認證」，以尋求快速發展途徑及獲得國家藥監局優先審閱。我們已於2020年3月展開治療重症肌無力的2期臨床試驗。就視神經脊髓炎譜系疾病而言，我們已展開1b/2期試驗並預期於2021年上半年獲得該試驗的主要結果。

此外，我們計劃從今年下半年開始，於未來幾年內將臨床開發工作逐步延伸至其他適應症（如溫型自體免疫溶血性貧血及慢性脫髓鞘多發性神經炎）。所有該等其他適應症均具有明確的科學原理、大量未獲滿足的醫療需求，而且在大中華區的臨床開發方面並無已知的同類競爭對手。

## 業 務

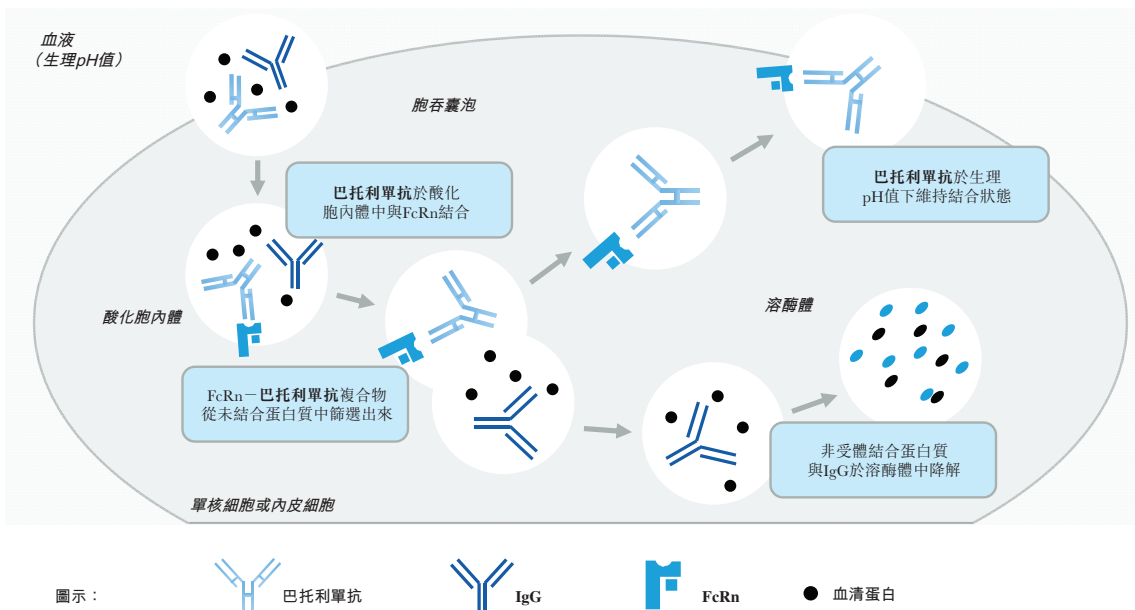
### 巴托利單抗的新型解決方案：阻礙IgG抗體的循環以移除IgG抗體

#### 作用機制

新生兒晶體片段受體 (FcRn) 為細胞受體，可用以結合IgG抗體並透過細胞引導進行輸送。FcRn的生理功能為調節IgG抗體的新陳代謝及 (透過利用FcRn靶向抗體) FcRn的抑制，其生理功能已顯示可降低病原性IgG抗體水平。於IgG介導自身免疫性疾病中，其他抗FcRn抗體完成的臨床試驗已帶來令人鼓舞的結果，顯示FcRn是降低該等致病性IgG抗體水平的重要治療性藥物靶標，並可實質地改善臨床表現。

就成人而言，FcRn是防止IgG抗體及白蛋白降解的主要蛋白質。IgG抗體不斷從循環過程中移除，並於稱為胞內體的細胞器中內化。FcRn的作用是在胞內體更酸性的條件下與IgG抗體結合，並將其輸送至細胞表面，而細胞表面的中性pH值可重新釋放IgG抗體至循環過程中。

我們的候選產品巴托利單抗乃為阻礙IgG抗體的循環而設，從而將其自上述循環過程中移除。巴托利單抗與FcRn結合，在胞內體更酸性的條件下阻止FcRn與IgG抗體結合的能力。因此，巴托利單抗及FcRn的結合體被輸送至細胞表面，而由於巴托利單抗於胞內體外中性pH值的環境下仍然與FcRn結合，從而阻止IgG抗體進一步返回循環過程中。同時，未結合的IgG抗體會於溶酶體中降解，而非由FcRn輸送並釋放回循環過程中。下圖顯示巴托利單抗的作用機制。



---

## 業 務

---

### 巴托利單抗的好處

嚴重自身免疫性疾病患者的現有治療方法主要包括血漿置換及接受靜脈注射免疫球蛋白（「IVIg」）。血漿置換是一個從血漿將血細胞分離、移除抗體並將其重新輸回體內的過程。IVIg則是於靜脈注射從超過1,000名捐血者收集的抗體，以干擾自身抗體並舒緩症狀。

與血漿置換及IVIg相比，我們認為，如巴托利單抗獲准銷售，巴托利單抗可以提供以下好處，就針對罕見自身免疫性疾病成為更有效的潛在同類首創或同類最佳的治療方法：

- **皮下注射。**根據臨床數據，我們認為，透過2毫升（340毫克）的皮下注射方式，我們能夠就IgG降低方面達致治療性的相關水平，該方式更為簡單、更方便，並可在家自行注射及有望可提高患者的依從性。我們目前的劑量濃縮為170毫克／毫升。
- **簡單給藥方案。**我們正在開發巴托利單抗作為固定劑量的皮下注射用藥方案，而無需事先進行靜脈誘導劑量或長時間皮下輸液。如獲批准，我們計劃將巴托利單抗以固定劑量預裝注射器形式進行銷售，方便自行注射，減少頻繁且昂貴的門診服務，並降低計算獨立劑量相關的複雜性及錯誤。
- **免疫原性風險低。**巴托利單抗是一種全人源單克隆抗體，僅包含人類天然氨基酸序列。
- **低效應器功能。**於巴托利單抗的晶體片段域引入特徵明確且經過驗證的突變，降低巴托利單抗引致抗體依賴型細胞介導的細胞毒性作用(ADCC)及補體依賴型的細胞毒性作用的能力，上述毒性作用一般與傳統抗體有關。其中，結合抗體以免疫系統的效應器成分進行識別，從而導致炎症。至今，並無接獲研究治療曾出現嚴重全身過敏反應的報告。此外，於我們在大中華區已完成的1期臨床試驗中，任何接受巴托利單抗注射的受試者直至目前為止均未發現頭痛情況，而頭痛情況是若干FcRn劑可能會引起的不良事件。

## 業 務

### 巴托利單抗的臨床開發

我們正在開發巴托利單抗，形式為固定劑量的皮下注射，用於治療多種IgG介導的自身免疫性疾病，初始重點治療免疫性血小板減少症、甲狀腺相關性眼病、重症肌無力及視神經脊髓炎譜系疾病。

巴托利單抗首先於白種人進行研究，以調查其於單次遞增劑量及多次遞增劑量組別中，以靜脈注射及皮下注射方式使用的安全性、藥代動力學／藥效學。根據對現有臨床前及臨床數據的詮釋及分析，我們按單次遞增劑量設計1期研究，以評估巴托利單抗於中國人的安全性、藥代動力學／藥效學。確定於中國人有相似的安全性及藥效學後，我們已就巴托利單抗制定強力及分階段進行的「portfolio-in-a-product」開發策略。我們正在開發巴托利單抗，形式為固定劑量的皮下注射，用於治療多種IgG介導的自身免疫性疾病，初始重點治療免疫性血小板減少症、甲狀腺相關性眼病、重症肌無力及視神經脊髓炎譜系疾病。

我們的高級管理層所領導的內部團隊擁有豐富臨床開發經驗，並曾與行業領先的CRO合作就進行中及計劃進行的巴托利單抗臨床試驗開展下列活動：(i)在制訂臨床開發計劃時，考慮到科學原理（如作用機制、臨床前數據、可用臨床數據及研究機會評估）及市場價值評估（如可醫治的患者人數評估、市場准入分析及競爭格局考慮因素）、(ii)試驗方案設計，包括研究目標及終點、研究人數（樣本規模及納入／排除標準）、研究持續時間、隨機方法、不良事件及嚴重不良事件、質量控制及質量保證，以及數據管理、(iii)試驗準備，包括選址及造訪實驗室、(iv)患者招募，包括根據研究設計進行患者評估以及取得受試者的知情同意、(v)患者給藥，如進行日常測量及通過若干CRO監測不良事件，以及(vi)結果測量，包括療效及安全終點數據評估。我們的內部臨床開發團隊已履行核心職能，如內部設計臨床開發戰略及方案，以及對臨床試驗管理的關鍵組成部分（包括數據來源驗證）實施控制及監督。通過密切監督及控制，我們與領先CRO合作開展日常臨床活動，確保高效及無縫執行，從而拓展規模並實現高效營運。巴托利單抗的臨床開發項目由具備豐富臨床開發經驗與知識的項目負責人領導，彼等制定臨床開發計劃、設計試驗方案、監督試驗執行，並編製監管文件，所有該等活動均有其他經驗豐富的團隊成員支援。

## 業 務

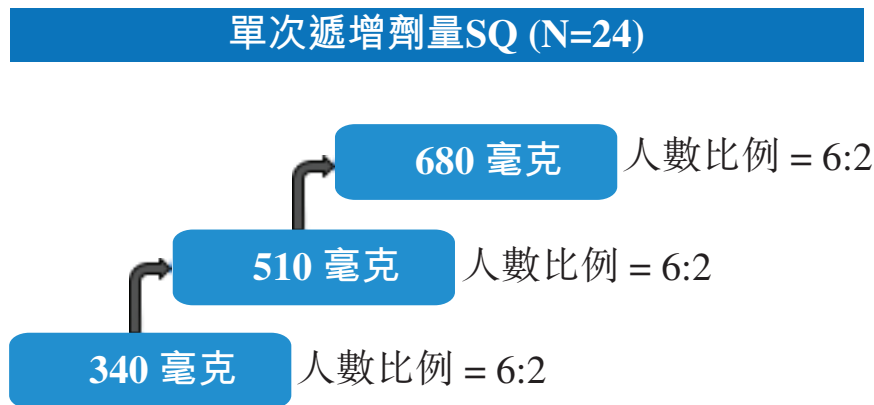
我們已完成於大中華區對健康自願受試者進行的巴托利單抗一期臨床試驗

我們已完成於大中華區進行以安慰劑作對照的隨機一期臨床試驗。

### 研究設計

我們已在大中華區向24名健康自願受試者進行皮下(SC)注射給藥試驗。是次對中國患者進行的試驗是一項單次遞增劑量試驗(SAD)，旨在進行按單次固定劑量注射巴托利單抗的測試，劑量介乎340毫克／千克以至固定劑量680毫克。是次試驗支持了我們就使用巴托利單抗治療免疫性血小板減少症及甲狀腺相關性眼病的2/3期調整性設計，以及治療重症肌無力的二期調整性設計，從而加快在中國的潛在推出。

### 巴托利單抗 – 和鉑醫藥的中國一期SAD研究設計



### 臨床數據概述

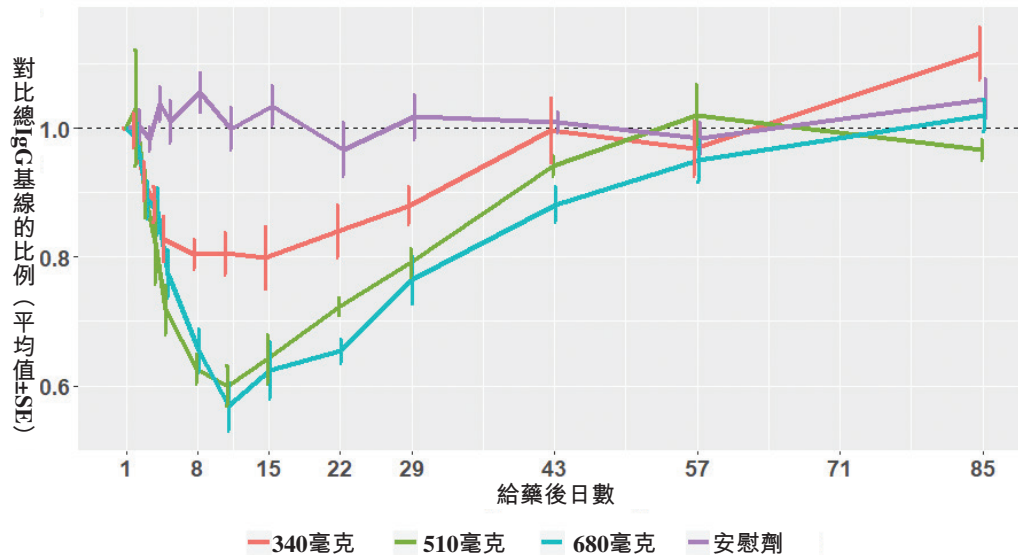
#### 藥代動力學 (「PK」)

於單次皮下注射巴托利單抗後，達最高濃度所需時間的中位數為最低注射劑量的33.0小時以至最高劑量680毫克的83.9小時。於單次皮下(SC)注射巴托利單抗後，未能展示340毫克至680毫克劑量範圍內的AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>及C<sub>max</sub>方面的巴托利單抗劑量依賴關係。

## 業 務

### 藥效學 (「PD」)

在我們於大中華區進行的一期臨床試驗中，中國研究對象呈現良好的IgG下降現象。我們觀察到，最高平均IgG下降值分別為23% (340毫克)、35% (510毫克) 及40% (680毫克)。



### 安全性

我們在大中華區進行的一期臨床試驗顯示極佳的安全性，並無報告嚴重不良事件。所有不良事件均屬輕微及中度。並無報告出現注射位置反應。其中，迄今並無發現任何接受巴托利單抗治療的研究對象出現頭痛症狀。下表載列我們迄今於大中華區進行的一期臨床試驗中報告的最常見不良事件概要。

	巴托利單抗 所有劑量組別 (n=18)	安慰劑 (n=6)
出現治療誘發不良事件 (TEAE) 的研究對象人數	12 (66.7%)	5 (83.3%)
出現嚴重不良事件的研究對象人數	0 (0.0%)	0 (0.0%)
按首選術語劃分的不良事件概要 (即在多於一名研究對象身上出現不良事件的報告，按匯總發病率排序)		
類流感	7 (38.9%)	1 (16.7%)
皮疹	4 (22.2%)	1 (16.7%)
腹瀉	2 (11.1%)	1 (16.7%)
ALT增加	2 (11.1%)	1 (16.7%)
AST增加	2 (11.1%)	1 (16.7%)
頭痛	0 (0.0%)	2 (33.3%)



---

## 業 務

---

### 免疫原性

680毫克的患者組別中有2名研究對象出現ADA陽性反應，其中一名的ADA反應於數據截止時恢復為陰性，另一名研究對象的ADA反應於數據截止時則仍為陽性。該研究對象在延長隨訪檢查中被要求抽取血液樣本進行ADA測試，並進行不良事件評估，直至確定樣本在ADA測試中連續兩次為陰性或直至給藥後的12個月為止。該研究對象的ADA結果於給藥後的6個月及9個月恢復為陰性。

### *其他獲授權方已完成針對健康志願受試者的巴托利單抗一期臨床試驗*

巴托利單抗的其他獲授權方從HanAll取得於美國及歐洲使用該抗體的授權，並已於加拿大及澳洲完成一項隨機安慰劑對照的一期臨床試驗。

### 將巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症(ITP)

#### *免疫性血小板減少症的現有治療方案及潛在市場機遇*

免疫性血小板減少症為由自身免疫反應引致的出血性疾病，該疾病的患者體內形成自身抗體，該等自身抗體會攻擊並破壞其自身的血小板。血小板為有助血液凝固的血細胞或其自身可製造血小板的細胞。原發性免疫性血小板減少症的成因未知，其有別於繼發性免疫性血小板減少症，後者與感染或自身免疫力疾病等其他疾病有關，或於輸血或服用其他藥物（如抗癌藥物）後出現。血小板不足或血小板減少可導致組織出血、瘀青及受傷後血液凝固緩慢，或在嚴重的情況下，可導致顱內出血等有生命危險的出血。隨著預期壽命的延長，免疫性血小板減少症經常在老年人身上出現。

免疫性血小板減少症目前的治療方案專注於減少自身免疫活動以讓血小板自行復原，或以特定生長因子直接刺激血小板生成。病情較輕微的免疫性血小板減少症患者會以糖皮質激素及免疫抑制劑進行治療，該療法通常會帶來嚴重的副作用（例如骨質疏鬆症（骨脆）、高血壓、糖尿病及體重增加）。就病情較嚴重的免疫性血小板減少症患者而言，脾切除術為偶然會使用的治療方法，但使用率已迅速減少。血小板生成素受體激動劑(TPO-RA)的使用率日益增加，其可刺激血小板生成及分化。最常用的TPO-RA包括羅米司亭 (Nplate<sup>®</sup>，一種模仿促血小板生成素的融合蛋白) 或艾曲波帕 (Promacta<sup>®</sup>或返利凝<sup>®</sup>，一種以受體為對象的小分子TpoR激動劑)。該等治療的上述主要問題為患者必須持續接受按血小板數量調定給藥劑量的治療。

## 業 務

就靜脈注射免疫球蛋白（「IVIg」）而言，其從外部於血管中注入高水平的IgG抗體，或在較少情況下，進行血漿置換。大部分患者在接受IVIg後能夠於數日內增加血小板數量，惟效果通常屬暫時性。雖然大部份由IVIg引起的不良反應均屬輕微及暫時性，但報告病例顯示會出現偏頭痛、溶血性貧血及輸血相關急性肺損傷等反應。以IVIg及血漿置換治療免疫性血小板減少症均會對患者及醫療保健系統構成重大的成本負擔。

我們認為，巴托利單抗將可滿足大量尚未滿足的市場需求。巴托利單抗可有效消除循環系統中的致病性IgG，以減輕對血小板的破壞，並迅速增加患者的血小板數量，除巴托利單抗外，在中國有兩種獲批藥物及六種正進行臨床開發的候選藥物以供治療免疫性血小板減少症。根據弗若斯特沙利文報告，預估中國免疫性血小板減少症藥物市場的市場規模將於2024年達到1,167.4百萬美元，2019年至2024年的複合年增長率為18.5%，並於2030年進一步達到2,124.2百萬美元，2024年至2030年的複合年增長率為10.5%。有關中國免疫性血小板減少症藥物市場的競爭格局及增長潛力的更多詳情，請參閱「行業概覽－免疫性血小板減少症(ITP)藥物市場概覽」。

### *我們就於大中華區將巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症的臨床開發計劃*

於2019年12月，我們獲國家藥監局授予IND批准展開隨機、雙盲及設有安慰劑對照的2/3期無縫臨床研究，以評估每星期為原發性免疫性血小板減少症患者進行巴托利單抗皮下注射的功效及安全性。該批准有助我們加快推進將巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症的開發，使我們有機會於二期臨床試驗的中期分析報告刊發後直接進入三期試驗階段。於2020年3月，我們展開有關試驗。我們已完成首次向首名患者給藥。該研究所得數據（於二期階段的約36名受試者及於三期階段的約300名受試者）預計將成為支持於國家藥監局註冊備案的主要資料。我們認為，該創新及靈活的研究設計（連同2/3期無縫試驗）將讓我們得以加快整個將巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症的開發過程。我們計劃於2023年就將巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症向國家藥監局提交生物製品許可申請。

### *與中國監管部門的重要溝通*

於2019年12月，我們獲國家藥監局授予IND批准展開2/3期無縫臨床試驗，以評估將治療性抗體巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症成年患者的安全性及療效。該批准有助我們加快推進將巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症的開發，使我們有機會於二期臨床試驗的中期分析報告刊發後直接進入三期試驗階段。國家藥監局對我們擬定的研究設計並無任何重大擔憂。我們並不知悉任何可能會對我們將巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症的開發產生不利影響的任何法律申索或程序。截至最後實際可行日期，就監管審核或批准程序而言，我們並無收到有關我們將巴托利單抗用於治療免疫性血小板減少症的臨床開發計劃的的反對意見。

## 業 務

### 將巴托利單抗用於治療甲狀腺相關性眼病(GO)

#### *甲狀腺相關性眼病的現有治療方案及潛在市場機遇*

甲狀腺相關性眼病(GO)的一般症狀因患者而異，在病徵、嚴重程度及持續時間方面均大有不同。視乎疾病的嚴重程度及病情進展，治療方案包括局部療法（如以人工淚液潤滑眼部）以至各種免疫調節療法及手術。隨著針對促甲狀腺激素受體（「TSHR」）的自身抗體與甲狀腺相關性眼病發病機制的關係更為明確，近年對探索抗TSHR抗體療法的興趣有所增加。

作為首選方案，甲狀腺相關性眼病病情活躍的患者會接受免疫抑制療法，例如高劑量皮質類固醇（一般處方為靜脈注射或口服）。皮質類固醇並非對所有患者均有療效，其中約有三分之一的患者將會復發。雖然皮質類固醇可能有助抑制炎症反應，但其未經試驗證實能有效減緩病情或預防眼球凸出等長期後遺症。該療法在導致急性和嚴重器官損壞、骨骼變薄、體重增加、糖尿病、高血壓、骨質疏鬆及抑鬱症方面有較高風險。

普遍相信甲狀腺相關性眼病最常由針對促甲狀腺激素受體（「TSHR」）的IgG自身抗體所引致，該抗體主要在甲狀腺表達，但亦會激活纖維母細胞及脂肪細胞等若干細胞類型。抗TSHR自身抗體的水平與甲狀腺相關性眼病的臨床表現呈正相關，並會影響其預後性。此外，在甲狀腺相關性眼病患者的眼眶成纖維細胞以及B及T細胞發現胰島素樣生長因子受體1（IGF-1R）水平有所上升。TSHR及IGF-1R的功能重疊，而刺激任何一個受體均可能導致激活若干細胞類型的類似生化途徑，惟IGF1R及TSHR之間的相互作用的確實性質仍有待研究。於2020年1月，美國FDA批准將Horizon Therapeutics的抗IGF-1R抗體Tepezza (teprotumumab)用於治療甲狀腺相關性眼病。

甲狀腺相關性眼病並無獲批的療法可保證患者能夠穩定地緩解病情。現有療法僅可在不同程度上控制甲狀腺相關性眼病的病徵。因此，我們認為專注於解決病因（即自身免疫抗體的存在）的甲狀腺相關性眼病療法為具吸引力且有可能避免現有療法的不少嚴重副作用的治療。憑藉獨立於自身免疫抗體所識別的抗原的作用機制，巴托利單抗可治療通過任何IgG自身抗體機制（如抗TSHR、抗IGF1R或任何其他IgG自身抗體）所引致的甲狀腺相關性眼病，因此能夠通過有效控制及減輕甲狀腺相關性眼病的嚴重程度以及改善患者的生活質素，滿足這方面大量未獲滿足的需求。除巴托利單抗外，中國目前並無處於臨床開發階段的甲狀腺相關性眼病候選藥物。根據弗若斯特沙利文報告，預估中國甲狀腺相關性眼病藥物市場的市場規模將於2024年達到14.8百萬

## 業 務

美元，2019年至2024年的複合年增長率為52.2%，並於2030年進一步達到450.5百萬美元，2024年至2030年的複合年增長率為76.8%。有關中國甲狀腺相關性眼病藥物市場的競爭格局及增長潛力的更多詳情，請參閱「行業概覽－甲狀腺相關性眼病(GO)藥物市場概覽」。

### *我們就於大中華區使用巴托利單抗治療甲狀腺相關性眼病的臨床開發計劃*

於2020年5月，我們獲國家藥監局授予IND批准，可進行甲狀腺相關性眼病的2/3期無縫試驗。我們計劃於2021年就直接使用巴托利單抗治療甲狀腺相關性眼病展開3期註冊性試驗。該註冊性試驗將為隨機、雙盲、安慰劑對照的3期臨床研究，旨在評估每星期向患有中重度甲狀腺相關性眼病且病情活躍的病人進行巴托利單抗皮下注射的功效及安全性。我們計劃於2023年就使用巴托利單抗治療甲狀腺相關性眼病向國家藥監局提交生物製品許可申請。

### *與中國監管部門的重要溝通*

於2020年5月，我們獲國家藥監局授予IND批准，可進行甲狀腺相關性眼病的2/3期無縫試驗。國家藥監局完全同意我們的研究設計方案，尤其是患者類別的選擇、治療方案、就日後提交生物製品許可申請計量主要終點的方法。國家藥監局認為我們的建議研究設計並無任何需要引起關注的重大事項。我們並不知悉任何可能對我們開發使用巴托利單抗治療甲狀腺相關性眼病產生不利影響的法律申索或訴訟。截至最後實際可行日期，我們並無收到有關我們使用巴托利單抗治療甲狀腺相關性眼病的臨床開發計劃的監管審查或批核過程的反對意見。

### **使用巴托利單抗治療重症肌無力(MG)**

#### *重症肌無力的現有治療方案及潛在市場機遇*

重症肌無力是一種與肌無力及勞損相關的自身免疫性疾病。重症肌無力患者體內的自身抗體導致對神經與肌肉細胞接頭處的關鍵信號受體蛋白進行免疫攻擊，進而抑制神經與肌肉之間的正常通信能力，這會導致肌無力的情況因活動而加劇，而這種情況可能僅局限於眼部肌肉，亦可能影響全身，包括呼吸肌肉。大多數重症肌無力患者體內乙醯膽鹼受體（「AChR」）的抗體血清水平升高，阻斷了神經元和肌肉纖維之間的信號傳遞。該等抗體最終導致肌無力及勞損。

重症肌無力主要有四種治療方法，即(i)以乙醯膽鹼酯酶抑制劑進行對症治療；(ii)以糖皮質激素及非類固醇免疫抑制劑進行免疫抑制治療；(iii)通過血漿置換療法及IVIg進行免疫調節治療及(iv)通過切除胸腺進行手術治療。約10%的重症肌無力患者對現有療法出現難治性，而高達80%的患者無法穩定地緩解病情。

## 業 務

於2019年6月，C5補體抑制劑依庫珠單抗獲美國FDA批准用於治療對現有療法出現難治性的抗AChR陽性重症肌無力患者，標誌著使用抗體藥物治療重症肌無力的成功臨床例證。神經肌肉接頭處的AChR蛋白質及肌肉特異性激酶（「MuSK」，一種涉及傳遞神經元信號的酪氨酸激酶）為最常見的重症肌無力自身免疫性抗體靶點。約85%及6%的重症肌無力患者身上分別可發現抗AChR及抗MuSK抗體。該等自身免疫性抗體的存在阻隔神經元向肌肉傳遞信號，導致肌肉收縮能力受損，或造成明顯的肌無力及勞損。值得注意的是，依庫珠單抗的用途限於對現有療法出現難治性的抗AChR陽性重症肌無力患者。抗MuSK抗體激活補體蛋白的可能性較低，故C5抑制劑或對抗MuSK陽性患者可能並無相關療效。研究顯示患有MuSK陽性疾病的患者對治療出現難治性的可能性較高，並因此帶來更多的未獲滿足需求。

重症肌無力並無可靠的療法可保證患者能夠穩定地緩解病情。現有療法僅可在不同程度上改善重症肌無力的病徵。對新療法的需求為使用巴托利單抗治療重症肌無力提供龐大的商業機會。巴托利單抗可減低抗AChR及抗MuSK抗體的水平，並改善臨床效果，因此能夠通過有效控制及減輕重症肌無力的嚴重程度以及改善患者的生活質素，滿足這方面大量未獲滿足的需求。

除巴托利單抗外，中國目前只有一種用於治療重症肌無力的候選生物藥物正在進行臨床開發。根據弗若斯特沙利文報告，預估中國重症肌無力藥物市場的市場規模將於2024年達到148.5百萬美元，2019年至2024年的複合年增長率為28.1%，並於2030年進一步達到1,077.5百萬美元，2024年至2030年的複合年增長率為39.1%。有關中國重症肌無力藥物市場的競爭格局及增長潛力的更多詳情，請參閱「行業概覽－重症肌無力(MG)藥物市場概覽」。

### *我們就於大中華區將巴托利單抗用於治療重症肌無力的臨床開發計劃*

我們於2020年3月就將巴托利單抗用於治療重症肌無力啟動二期臨床試驗。是次試驗將為一項隨機、盲法及設有安慰劑對照的臨床試驗，旨在評估巴托利單抗的安全性及功效，預計研究對象為30名具有重症肌無力症狀（定義為MGFA II-IVa級）的大中華區患者。是次試驗的主要終點為測量MG-ADL分數相對於基線的變化。我們已完成向首名患者首次給藥。由於重症肌無力已被納入中國罕見病目錄的當前版本，我們或可受惠於與中國罕見病藥物有關的有利監管途徑，繼而符合資格獲國家藥監局加快優先批准有關將巴托利單抗用於治療重症肌無力的生物製品許可申請。具體而言，我們計劃於2021年上半年提交二期試驗的數據，藉以就將巴托利單抗用於治療重症肌無力申請「突破性認證」，並計劃於2022年向國家藥監局提交有關將巴托利單抗用於治療重症肌無力的生物製品許可申請。

## 業 務

### 與中國監管部門的重要溝通

於2018年11月，我們獲得IND批准於大中華區對重症肌無力患者進行1b期試驗，以評估巴托利單抗的安全性及初步功效。於2020年3月，我們已向國家藥監局提交IND補充申請，以對重症肌無力患者進行二期試驗，該等患者需要目前標準治療以外的其他治療方案。我們獲國家藥監局批准在中國進行該二期試驗。國家藥監局對我們擬定的研究設計並無任何重大擔憂。我們不知悉任何可能會對我們將巴托利單抗用於治療重症肌無力的開發項目產生不利影響的法律申索或程序。截至最後實際可行日期，就監管審核或批准程序而言，我們概無收到有關我們將巴托利單抗用於治療重症肌無力的臨床開發計劃的反對意見。

### 將巴托利單抗用於治療視神經脊髓炎譜系疾病(NMOSD)

#### 視神經脊髓炎譜系疾病的現有治療方案及潛在市場機會

視神經脊髓炎譜系疾病是視神經脊髓炎（先前被稱為德維克氏病）及相關綜合症的術語統稱。視神經脊髓炎譜系疾病目前沒有治癒方法。

發病患者則以類固醇、IVIg及血漿置換療法進行治療。然而，概無可靠證據證明這些療法的臨床功效，且有關療法會產生不良事件，可能導致治療終止。

由於靶向星形膠質細胞水通道蛋白4的抗AQP4-IgG(NMO-IgG)在視神經脊髓炎譜系疾病的發病機制中具有關鍵作用，而巴托利單抗旨在大幅減低抗AQP4-IgG並改善臨床表現，我們相信巴托利單抗具有潛力成為針對視神經脊髓炎譜系疾病的新型療法，並將為我們於中國發展業務創造先發優勢。

除巴托利單抗外，在中國另有臨床開發四種視神經脊髓炎譜系疾病候選藥物。根據弗若斯特沙利文報告，預估中國視神經脊髓炎譜系疾病藥物市場的市場規模將於2024年達118.5百萬美元，2019年至2024年的複合年增長率為20.5%，並於2030年進一步達到303.7百萬美元，2024年至2030年的複合年增長率為17.0%。有關中國視神經脊髓炎譜系疾病藥物市場的競爭格局及增長潛力的更多詳情，請參閱「行業概覽－視神經脊髓炎譜系疾病(NMOSD)藥物市場概覽」。

#### 我們就於大中華區將巴托利單抗用於治療視神經脊髓炎譜系疾病的臨床開發活動及臨床開發計劃

我們正在對中國視神經脊髓炎譜系疾病成年患者進行開放標籤、非隨機的劑量探索性1b/2期巴托利單抗臨床試驗。我們計劃設立兩個劑量組（340毫克及680毫克），並計劃就每個劑量組招募約6至12名受試者。所有受試者均將於每星期以皮下注射方式接受巴托利單抗治療，為期4星期，同時接受為期4星期的標準治療（即進行甲潑尼龍靜脈注射(ivMP)）。每名受試者將僅參與一個劑量組。在評估較低劑量組的安全性數據及PD數據後，主要研究人員及申辦者會決定是否將有關劑量遞增至下一個劑量水平。我們於2020年4月向首名患者給藥。我們預計將可於2021年上半年報告該試驗的主要結果。

## 業 務

由於視神經脊髓炎譜系疾病已被納入中國罕見病目錄的當前版本，我們或可受惠於與中國罕見病藥物有關的有利監管途徑，繼而符合資格獲國家藥監局加快優先批准有關將巴托利單抗用於治療視神經脊髓炎譜系疾病的生物製品許可申請。具體而言，我們計劃於2021年上半年就將巴托利單抗用於治療視神經脊髓炎譜系疾病申請「突破性認證」，並計劃於2022年向國家藥監局提交有關將巴托利單抗用於治療視神經脊髓炎譜系疾病的生物製品許可申請。

### *與中國監管部門的重要溝通*

於2018年11月，我們從國家藥監局獲得IND批准於中國進行1b/2期試驗，以評估巴托利單抗對視神經脊髓炎譜系疾病患者的安全性及功效。國家藥監局對我們擬定的研究設計並無任何重大擔憂。我們不知悉任何可能會對我們將巴托利單抗用於視神經脊髓炎譜系疾病的開發項目產生不利影響的法律申索或程序。截至最後實際可行日期，就監管審核或批准程序而言，我們概無收到有關我們將巴托利單抗用於治療視神經脊髓炎譜系疾病的臨床開發計劃的反對意見。

### **將巴托利單抗用於治療溫型自體免疫溶血性貧血(WAIHA)及慢性脫髓鞘多發性神經炎(CIDP)**

我們現正準備就將巴托利單抗用於治療溫型自體免疫溶血性貧血及慢性脫髓鞘多發性神經炎向國家藥監局提交IND申請。有關疾病概述、現有治療方案及各適應症於中國的現況詳情，請參閱「行業概覽－自身免疫性疾病生物藥物市場概覽」。

**我們最終可能無法成功開發及營銷巴托利單抗。**

### **特那西普(HBM9036)：治療乾眼病的潛在同類首創抗TNF- $\alpha$ 療法**

#### **概要**

特那西普為我們所開發最前沿的候選藥物，其為一種TNF- $\alpha$ 抑制劑，並被開發為治療乾眼病(DED)的局部用眼藥水。

於2017年，我們從HanAll取得獨家許可授權，以於大中華區開發特那西普。於2019年9月，我們於大中華區完成針對中重度乾眼病成人患者的二期臨床試驗。我們獲國家藥監局全面背書，同意特那西普的擬定註冊試驗設計及策略，並僅以體徵的獲改善程度(TCSS)作為主要終點。我們已於2020年8月於大中華區開展三期註冊試驗，藉以開發針對乾眼病患者的局部療法。我們認為，特那西普具有潛力成為針對乾眼病的同類首創新型療法，並將為我們創造先發優勢。

## 業 務

### 乾眼病的治療方案及潛在市場機會

乾眼病療法乃建基於盡量減少炎症及強化淚膜的各種成分。人工淚液仍為維持患者舒適度的重要療法組成部分，其採用各種脂質及凝膠配方，有助更好地模擬健康的眼表。類固醇、環孢素及利福舒特療法等其他療法選擇主要屬抗炎療法。打破炎症循環對於改善症狀而言至關重要。

美國及歐盟分別有多款經審批的抗炎藥物。就中國而言，迄今僅有一款經審批的抗炎藥物（環孢素眼藥水）用於治療中重度乾眼病。目前有多款乾眼病候選藥物正在中國進行臨床開發，但當中大多數為鈣調磷酸酶抑制劑，該抑制劑為一款有效的免疫抑制劑，可逆抑制T細胞增殖並通過阻斷鈣調磷酸酶的活動防止促炎性細胞因子的釋放。儘管該等候選藥物能有效地控制炎症，但其耐受性及生物利用度仍有待進一步探索。有關詳情請參閱「行業概覽－乾眼病藥物市場概覽」。

另一方面，腫瘤壞死因子(TNF)- $\alpha$ 抑制劑已被證實對治療類風濕性關節炎以及其他自身免疫性及免疫介導性疾病非常有效，且普遍具有良好的耐受性，不良反應一般較為輕微且毋須停藥。新一代生物技術令特那西普等TNF受體片段的改造工程得以進行。在迄今已完成的臨床試驗中，上述療法可使病徵大幅改善，安全性卓越且藥效迅速。

鑒於治療方案有限，就銷售收入而言，中國中重度乾眼病藥物市場於2015年至2019年維持穩定。根據弗若斯特沙利文報告，隨著創新乾眼病相關免疫調節藥物上市、患者的意識提升、診斷率及治療率上升，預期中國中重度乾眼病藥物市場將由2024年的3億美元增加至2030年的16億美元，複合年增長率為34.1%。

### 特那西普的新型解決方案：抑制TNF以停止炎症

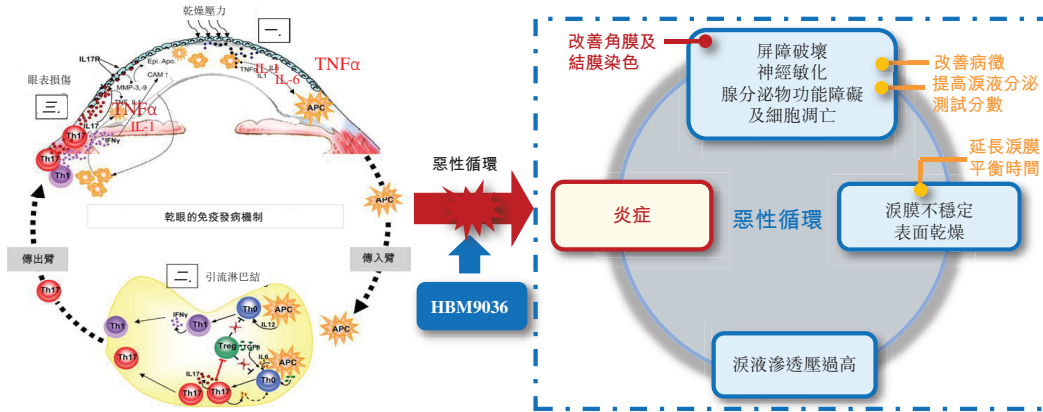
#### 作用機制

腫瘤壞死因子(TNF)- $\alpha$ 是一種促炎性細胞因子，其於許多炎性疾病的發病機制中扮演關鍵角色。十多年的抗TNF抗體臨床經驗明確表明其對治療類風濕性關節炎(RA)等疾病的療效。由於抗體的完整IgG結構的分子體積較大，難以有效地分佈到靶向組織中，作為第二批TNF阻斷生物製劑，已專門開發多種片段抗體或拮抗受體用於治療局部炎症性疾病。與完整的IgG結構分子相比，體積更小、形態更穩定的片段分子具有更快深入滲透組織及靶向位點的優勢。



## 業 務

特那西普是一種經過分子工程改造的腫瘤壞死因子受體1片段，其乃通過修飾TNF- $\alpha$ 受體部位的TNF- $\alpha$ 結合區域而產生。該片段可有效結合及阻斷TNF- $\alpha$ ，局部使用可達致抑制炎症的效果。



### 特那西普的優勢

根據最新的臨床前及臨床數據，我們認為特那西普具有良好特徵，適合治療中重度乾眼病，包括以下特性：

- **藥效反應迅速。**於療程開始後四星期內，接受特那西普療法的患者的臨床體症（例如CCSS、ICSS、TCSS）已明顯改善，而部分乾眼病產品則於臨床使用後三至六個月方可達到其主要終點。
- **安全性卓越。**在美國進行的首次三期試驗以及在中國及美國進行的二期試驗中，所出現的大部分不良事件只屬輕微，且在該等試驗過程中並無識別特定安全風險。在中國進行的二期試驗中，使用0.25%特那西普組別的療法相關不良事件發生率與安慰劑組別相若。
- **組織滲透力卓越。**特那西普乃專為局部使用而設計，其分子大小（約19kDa）適合用於治療乾眼病。
- **患者使用感到舒適度高。**特那西普針對局部眼藥輸送進行優化，並在配方中加入不含防腐劑且舒適的溶液或溶劑，以作為眼藥水製劑。此外，在大中華區進行的二期臨床試驗及在美國進行的二期及三期臨床試驗中，含有0.25%特那西普的藥水在舒適度方面的得分與安慰劑組別相若。我們認為，就眼表疾病的局部藥物而言，患者舒適度是一項影響患者依從性及能否獲醫生推薦的重要因素。

---

## 業 務

---

### *我們在大中華區就特那西普進行的臨床開發活動及臨床開發計劃*

我們擬加快特那西普的臨床試驗並發揮先行者優勢，迅速佔領中國龐大的乾眼病市場。緊隨特那西普獲得引進授權後，我們已制定強力的臨床開發策略。

我們的高級管理層所領導的內部團隊擁有豐富臨床開發經驗，並曾與行業領先的CRO就進行中及計劃進行的特那西普臨床試驗合作進行下列活動：(i)在制訂臨床開發計劃時，考慮到科學原理（如作用機制、臨床前數據、可用臨床數據及研究機會評估）及市場價值評估（如可醫治的患者人數評估、市場准入分析及競爭格局考慮因素）、(ii)試驗方案設計，包括研究目標及終點、研究人數（樣本規模及納入／排除標準）、研究持續時間、隨機方法、不良事件及嚴重不良事件、質量控制及質量保證，以及數據管理、(iii)試驗準備，包括選址及造訪實驗室、(iv)患者招募，包括根據研究設計進行患者評估以及取得受試者的知情同意、(v)患者給藥，如進行日常測量及通過若干CRO監測不良事件，以及(vi)結果測量，包括療效及安全終點數據評估。我們的內部臨床開發團隊已履行核心職能，如內部設計臨床開發戰略及方案，以及對臨床試驗管理的關鍵組成部分（包括數據來源驗證）實施控制及監督。通過密切監督及控制，我們與領先CRO合作開展日常臨床活動，確保高效及無縫執行，從而拓展規模並實現高效營運。特那西普的臨床開發項目由具備豐富臨床開發經驗與知識的項目負責人領導，彼等已制定臨床開發計劃、設計試驗方案、監督試驗執行，並編製監管文件，所有該等活動均有其他經驗豐富的團隊成員支援。

### *正在進行的大中華區三期臨床試驗*

我們已於2020年8月在大中華區開展註冊試驗為乾眼病患者進行局部性治療。此驗證性試驗的目的為評估特那西普與乾眼症安慰劑對照，於0.25%劑量的安全性及療效，並擬於2022年向國家藥監局提交生物製品許可申請。我們計劃招募674名受試者進行此試驗。

### *與中國監管部門的重要溝通*

於大中華區完成二期臨床試驗後，我們與國家藥監局的會面順利進行，並就我們的二期試驗數據詮釋與國家藥監局全面達成一致。此外，我們於2020年6月獲國家藥監局全面背書，同意特那西普的建議註冊試驗設計及策略，並僅以體徵的獲改善程度（TCSS）作為主要終點。

---

## 業 務

---

從統計數據來看，由於特那西普在美國進行的首次三期試驗及在中國進行的二期試驗的TCSS均獲得顯著改善，因此就在中國開發特那西普而言，使用TCSS作為我們於中國註冊試驗的主要終點是一項能令人信服的決定。

國家藥監局亦允許我們在沒有乾眼室的情況下進行註冊試驗，此乃由於我們在美國完成的首次三期試驗的TCSS及CCSS在進入乾眼室前的評價獲得具有統計學顯著意義的改善。乾眼室前的測量反映在自然環境下的臨床改善程度，這帶來重大臨床意義並與臨床實踐直接相關。

國家藥監局對我們擬定的研究設計並無任何重大擔憂。我們並不知悉任何可能會對我們就特那西普的研究及開發產生不利影響的任何法律申索或程序。截至最後實際可行日期，有關特那西普的監管審查或批准過程概無發生任何重大不利變動。

目前為止，全球並無就乾眼病的臨床開發設立一致指引。美國FDA是唯一要求對體徵和症狀具有療效的機構。體徵作為被包括中國在內的全球大多數監管機構用於評估及批准乾眼病治療的客觀測量指標，角膜染色評分(CSS)在所有體徵中被使用的頻率最高。根據區域不同，分為ICSS（下角膜染色評分）、CCSS（中央角膜染色評分）、SCSS（上角膜染色評分）及TCSS（即3個區域的評分之和）。近年來，TCSS及ICSS均已被全球機構用於批准創新型的乾眼病治療方法。

### *於大中華區完成的二期臨床試驗*

於2019年9月，我們在大中華區完成針對中重度乾眼病成人患者的二期臨床試驗。我們在大中華區的二期臨床試驗的臨床結果與HanAll在美國進行的二期臨床試驗大致相同。

### 研究設計

此項雙盲、隨機、安慰劑作對照的二期臨床試驗旨在評估0.25%特那西普與安慰劑對照於中重度乾眼病患者中的安全性及療效。此項二期臨床試驗與HanAll先前於美國完成的二期臨床試驗設計相似。

我們在大中華區100名患者中進行此試驗。與在美國進行的二期試驗相同，此項試驗在乾眼室（「CAE」）下進行，為患者篩選及療效測量提供標準環境。採用乾眼室能夠(i)盡量減少受試者選擇及評估過程中的各種混雜因素；(ii)為乾眼病患者的體徵提供

## 業 務

良好的受控環境及更精準的測量；及(iii)有助於一致測量患者對特那西普相較安慰劑的反應及更準確評估藥物的療效。就受試者選擇及富集而言，對乾眼室產生反應的患病群體意味著彼等為更可預測及同質性的群體，並患有可改變性疾病。乾眼室亦為療效評估提供標準化環境，以評估乾眼室變化前後藥物的保護效用，反映了乾眼病造成的補償性損害。

此項研究亦包括為期兩週的安慰劑導入期。初次就診時，將根據中重度乾眼病的正常資格標準及乾眼室標準進行患者篩選。符合資格入組的患者按1:1隨機分組，接受0.25%特那西普或安慰劑局部給藥，每天兩次，持續八週。

於隨機分組後的第1週、第2週、第4週及第8週通過隨機篩查對篩選患者進行評估。

我們以下角膜染色評分(ICSS)為基線。ICSS是通過Ora Calibra®角膜及結膜熒光染色評分(0-4分，得分越高，情況越差)評估的乾眼病徵兆。

此項試驗的主要療效終點為從基線起至第8週乾眼室前後的ICSS變化。

### 研究結果

#### 安全性

如下圖所示，特那西普的耐受性良好，且沒有嚴重治療誘發不良事件(「治療誘發不良事件」)或嚴重不良事件(「嚴重不良事件」)。除一項與非藥物有關的中度不良事件(「不良事件」)外，所有不良事件均為輕度。最常見的不良事件為結膜炎(6%)及結膜發紅(6%)。

	特那西普(n=50)	安慰劑(n=50)
治療誘發不良事件受試者數目	13 (26.0%)	13 (26.0%)
眼部治療誘發不良事件受試者數目	7 (14.0%)	4 (8.0%)
非眼部治療誘發不良事件受試者數目	9 (18.0%)	10 (20.0%)
嚴重不良事件受試者數目	0 (0.0%)	0 (0.0%)

## 業 務

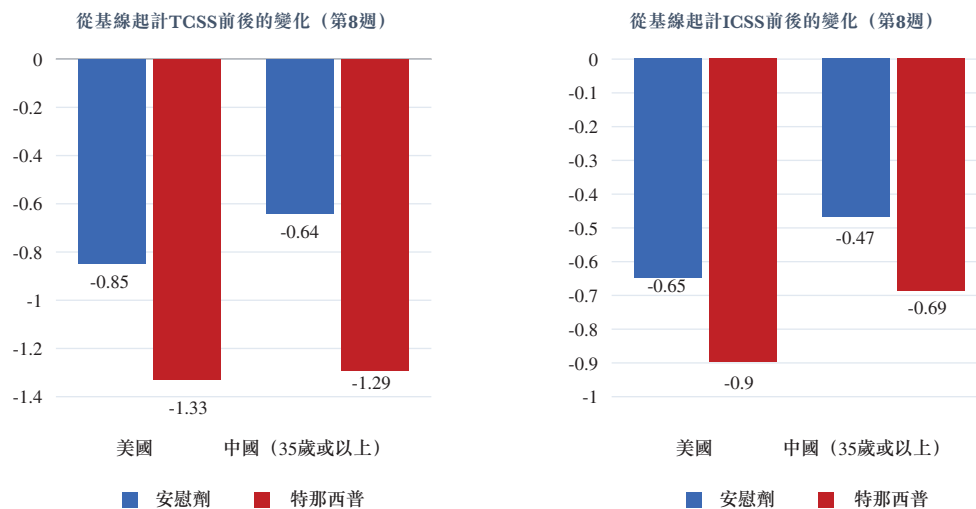
此外，0.25%特那西普的滴液舒適度得分在舒適範圍內。更為重要的是，根據於滴注時、於初次滴注後一分鐘及兩分鐘採用0至10分測定的滴劑舒適度評分，活性藥物與安慰劑同樣舒適，並無新的安全風險。這對患者局部治療的長期依從性有重要意義。

	特那西普(n=50)	安慰劑(n=50)
滴劑舒適度 (0-10分，得分越高，情況越差)、平均值 (標準差)		
於滴注時	3.7 (2.26)	3.8 (1.98)
滴注後一分鐘	3.4 (2.18)	3.5 (2.12)
滴注後兩分鐘	3.1 (2.20)	3.5 (2.10)

### 療效

研究顯示，特那西普在體徵方面展示一致而強大的治療好處。0.25%特那西普從基線起至第8週乾眼室前後的ICSS變化為-0.61，而安慰劑組別則為-0.54；及(ii)0.25%特那西普從基線起至第8週乾眼室前後的TCSS，一種全部角膜區域改善的測定方法)變化為-1.03，而安慰劑組別則為-0.67。特別是，就從基線起至第8週乾眼室前後的ICSS (-0.69與-0.47) 及TCSS (-1.29與-0.64) 變化而言，0.25%特那西普針對35歲或以上患者 (佔總人數78%，與美國二期臨床試驗的人口年齡相同) 的乾眼病體徵有明顯改善。

### 美國及中國二期試驗針對體徵改善所觀察得出的一致治療效果



---

## 業 務

---

在此項研究中，0.25%特那西普亦顯示能夠改善乾眼病症狀，以眼部不適評分（「ODS」）變化進行測量，而ODS是通過Ora Calibra®眼部不適評分（0-4分，得分越高，情況越差）評估的乾眼病症狀。0.25%特那西普及安慰劑組別的ODS相對於基線的變化分別為-1.34及-1.28。

### 藥代動力學（「PK」）

由於並無基於一期臨床試驗數據的系統性暴露，故我們並無於大中華區的二期臨床試驗進行PK分析。

### 免疫原性

在大中華區的二期臨床試驗中並無計劃及完成免疫原性分析。

### ***HanAll就使用特那西普治療乾眼病的臨床開發***

#### *HanAll於美國完成二期臨床試驗*

於2018年10月，HanAll於美國完成特那西普（HanAll稱為HL036）在中重度乾眼病成年患者中的二期臨床試驗。

### 研究設計

此項多中心、雙盲、隨機、安慰劑作對照的二期臨床試驗旨在評估0.25%特那西普與0.10%特那西普（各自均與安慰劑對照）於中重度乾眼病患者中的安全性及療效。

此項試驗在美國150名患者中進行。此項試驗當時進行時採用乾眼室。此項研究亦包括為期兩週的安慰劑導入期。

符合資格入組的患者按1:1:1隨機分組，接受0.25%特那西普、0.10%特那西普或安慰劑局部給藥，每天兩次，持續八週。

於隨機分組後的第1週、第2週、第4週及第8週通過隨機篩查對篩選患者進行評估。

隨機採取下列措施作為基線：

- 下角膜染色評分(ICSS)，通過Ora Calibra®角膜及結膜熒光染色評分（0-4分，得分越高，情況越差）評估的乾眼病體徵；及

## 業 務

- 眼部不適評分（「ODS」），通過Ora Calibra®眼部不適評分（0-4分，得分越高，情況越差）評估的乾眼病症狀。

此項試驗的主要療效終點為(i)從基線起至第8週乾眼室前後的ICSS變化；及(ii)從基線起至第8週乾眼室前的ODS變化。

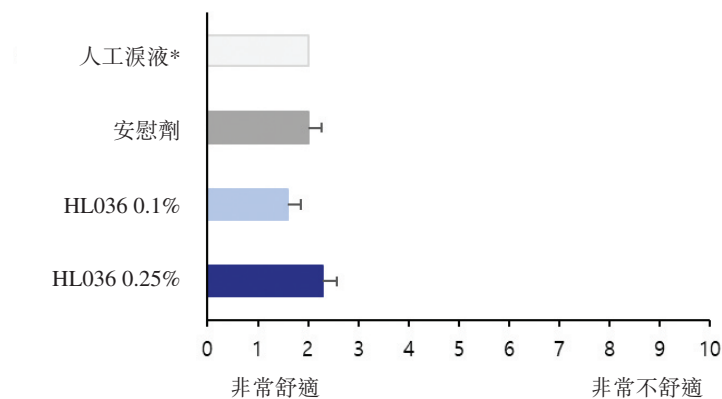
### 研究結果

#### 安全性

特那西普的耐受性良好，且沒有嚴重治療誘發不良事件。所有眼部治療誘發不良事件均為輕中度，且僅限於局部疼痛、結膜炎、局部瘙癢、眼瞼疼痛及視力模糊。

此外，如下圖所示，特那西普的得分在舒適範圍內。更為重要的是，根據於滴注後一分鐘採用0至10分測定的滴劑舒適度評分，活性藥物與安慰劑及人工淚液同樣舒適。這對患者局部治療的長期依從性有重要意義，並有望提高患者的依從性。

滴注滴劑舒適度評分



\*Torkildsen, Gail et al., *Clinical Ophthalmology*. 11: 1883-1889

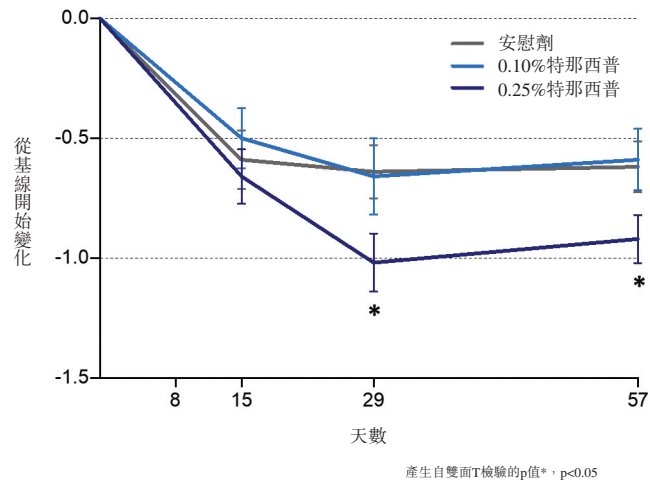
#### 療效

該研究顯示特那西普明顯改善了乾眼病的體徵。

## 業 務

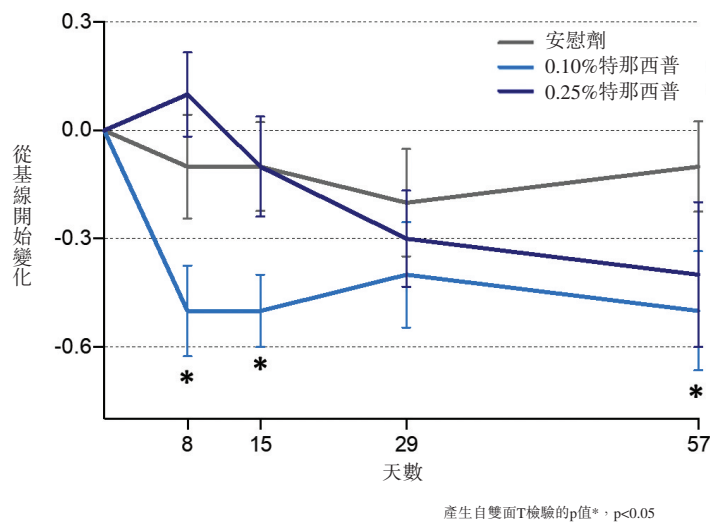
就體徵改善而言，於第4週在ICSS中顯示出統計學顯著改善，並於第8週在0.25%特那西普與安慰劑組對照中重現，證實了於乾眼室挑戰（低濕度、高空氣流通量、持續視覺任務等）產生的應激環境條件下0.25%特那西普對急性眼表損傷的保護作用。

從基線至第8週乾眼室前後的ICSS（下角膜染色評分）變化



就症狀改善而言，0.10%特那西普於治療後一週的ODS中顯示出統計學顯著改善，並持續到第8週研究結束。0.25%特那西普亦表現出相同的改善模式直至第8週為止。

從基線至第8週乾眼室前的ODS（眼部不適評分）變化

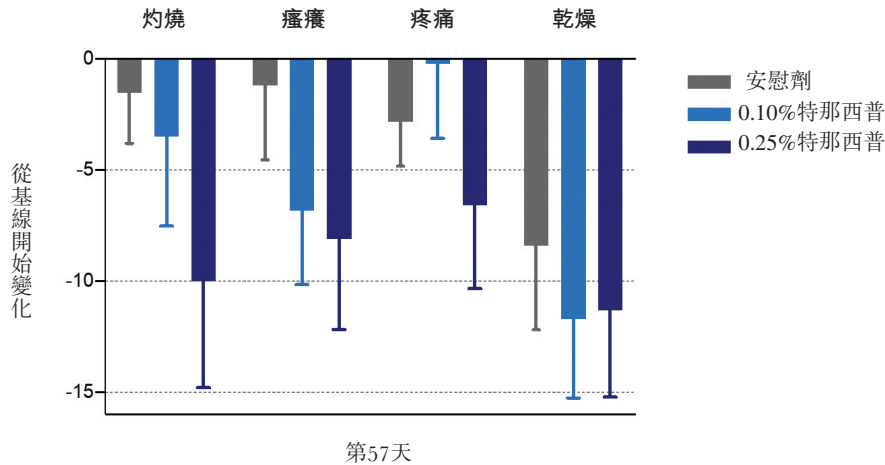




## 業 務

視覺模擬評分法(VAS)亦證實了症狀的改善，尤其是對患者報告的灼燒、瘙癢、疼痛及乾燥的療效。與安慰劑組相比，0.25%特那西普及0.10%特那西普均於第8週在各項VAS評分中顯示出數值改善。

第8週從基線開始乾眼室前的VAS（視覺模擬評分法）變化



### 藥代動力學（「PK」）

由於並無基於一期臨床試驗數據的系統性暴露，故於美國的二期臨床試驗中並無進行PK分析。

### 免疫原性

於0.10%及0.25%特那西普組中21%(20/95)患者的ADA呈陽性。就特那西普的整體療效及安全性狀況而言，ADA(+)與ADA(-)患者對照並無觀察到明顯差異。

### 正在美國進行的三期試驗

特那西普正在美國進行三期臨床試驗。首次三期試驗已於2020年1月完成。HanAll預期將按計劃於2021年進行第二次三期研究。

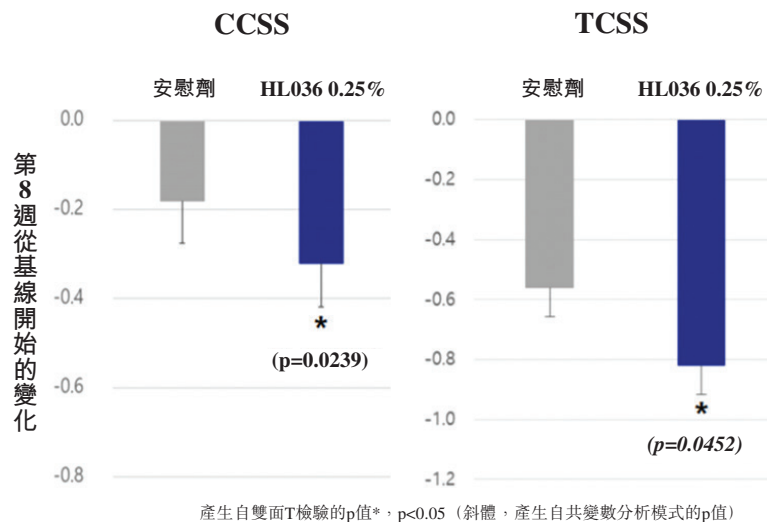
首次三期試驗在美國12個臨床基地的乾眼患者中進行。637名患者被分為2組，分別接受0.25%特那西普滴眼液或安慰劑，每天兩次，持續8週。療效評估方面，客觀終點（體徵）通過評估包括上(SCSS)、中(CCSS)及下(ICSS)在內的各角膜區域角膜損傷的改善情況以及該等角膜區域的總分數(TCSS)來測定。主觀終點（症狀）通過眼部不適評

## 業 務

分(ODS)、患者報告的眼部不適評估、眼部乾澀評分(EDS)及患者報告的眼部乾澀評估來測定。安全性評估包括所有不良事件，不限於兩組於給藥期間發生的眼部事件，並分析兩組之間的比率及不良事件與藥物暴露的聯繫。

首次三期試驗顯示了0.25%特那西普滴眼液與安慰劑在自然環境下（第8週從基線開始的乾眼室變化前）於終點CCSS（ $p=0.0239$ ）（一種中角膜損傷改善情況的測定方法）及TCSS（ $p=0.0452$ ）（一種全部角膜區域改善的測定方法）的統計學顯著改善。於CCSS及TCSS中就治療差異性取得的統計學意義可能較HanAll從先前二期試驗中在ICSS中取得的意義具有更高的臨床重要性，原因是CCSS與視功能有關且TCSS反映了患者眼表的總損傷。該等終點亦已獲美國FDA同意作為臨床體徵治療效果測定的主要終點。

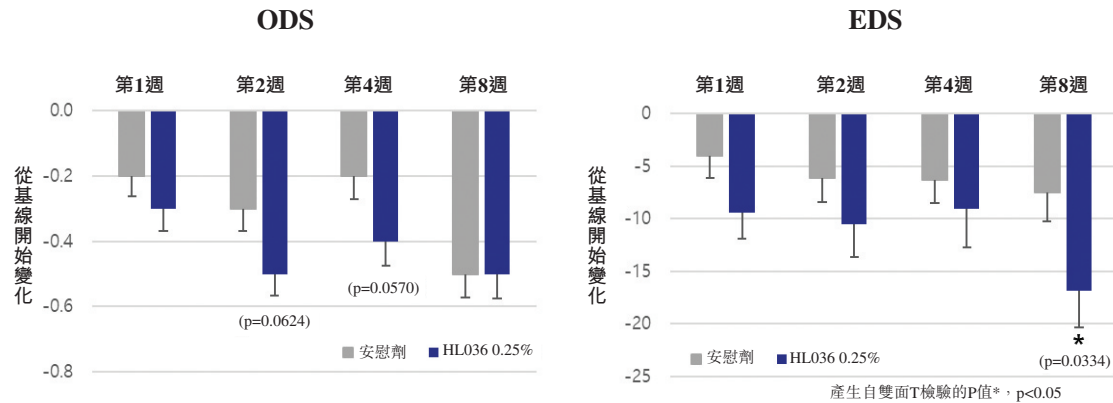
從基線（第8週）開始的乾眼室前CCSS（中央角膜染色評分）及TCSS（總角膜染色評分），美國三期試驗



在症狀評估方面，與安慰劑對照，0.25%特那西普滴眼液於第2週( $p=0.0624$ )至第4週( $p=0.0570$ )在眼部不適評分(ODS)中顯示出改善趨勢，但由於乾眼研究中常有的安慰劑效應增加導致第8週並未達到統計學意義( $p < 0.05$ )。然而，對篩查前一個月內使用人工淚液的患者而言，該項研究於改善第8週( $p=0.0334$ )的眼部乾澀評分(EDS)中顯示出統計學顯著性，此作為症狀終點被用於競爭產品Xiidra的臨床研究中。

## 業 務

從基線至第8週的ODS（眼部不適評分）及EDS（眼部乾澀評分）變化，美國三期試驗



臨床研究期間大多數不良事件的嚴重程度為輕度，以及0.25%特那西普滴眼液與安慰劑組之間的比率並無差異。

儘管HanAll進行的首次三期試驗並未達到ICSS及ODS的主要終點，但在自然環境下於CCSS、TCSS及EDS改善方面取得的統計學顯著性為更重要的臨床發現，原因是CCSS及TCSS於中央區域及整個角膜區域確有療效，因此更具臨床及商業意義。同樣，EDS的研究結果具意義，原因是其為可靠的症狀終點且獲得FDA批准。

我們最終可能無法成功開發及營銷特那西普。

**HBM4003：一種針對實體瘤的基於HCAb的新型及新一代抗CTLA-4抗體**

### 概要

HBM4003為我們自主開發的新型全人源抗CTLA-4抗體，可對抗T細胞反應體的其中一種主要負調節因子細胞毒性T淋巴細胞相關抗原-4(CTLA-4)。我們相信，與第一代抗CTLA-4分子相比，HBM4003將成為患者的首選藥物，並獲市場接納。HBM4003乃自HCAb平台開發，專為提高目前的抗CTLA-4抗體的功效及安全性而設。其在短短三年內已從候選藥物篩選階段推進至臨床階段，為我們首種將進行臨床測試的HCAb抗體。在臨床前階段，HBM4003相較傳統的抗CTLA-4抗體具有獨特的良好特性。

## 業 務

我們正在進行HBM4003單一療法的開發，並在澳洲對患有晚期實體瘤的患者進行一期臨床試驗。此一期臨床試驗將為我們綜合中國及全球開發項目（即在全球進行臨床試驗（包括單一及聯合(PD-1)療法））的第一部分。我們預料，此試驗的第一部分將於2021年初前報告主要數據。此外，我們已就以HBM4003作為晚期實體瘤的單一療法進行一期試驗，於2020年1月自美國FDA獲得IND批准，並於2020年6月成功向國家藥監局提交IND申請。另外，我們已開始開發HBM4003作為聯合療法，與PD-1一併使用以治療黑素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌等晚期實體瘤。我們於2020年3月已順利完成與國家藥監局進行的IND前會議，並於其後2020年6月獲接納IND申請，批准HBM4003作為聯合療法，與PD-1一併使用以治療各類型的晚期實體瘤（例如黑素瘤）。我們相信，該等研究將使我們能夠進行潛在的關鍵性試驗，其後就HBM4003作為單一療法及聯合療法尋求首個生物製品許可申請。

### **現有CTLA-4抑制劑及其局限性概述**

CTLA-4是免疫球蛋白超家族的成員，其由活化的T細胞表達並將抑制信號傳遞給T細胞。已開發出來的抗CTLA-4抗體被證實在癌症免疫療法中存在價值。然而，新一代抗CTLA-4抗體的龐大需求尚未獲滿足，以解決與第一代（如伊匹木單抗）相關的關鍵限制。若干報告顯示，當伊匹木單抗用作單一療法時，與伊匹木單抗相關的嚴重不良事件發生率相對較高，這不僅會導致治療中斷、中止或住院治療，亦可能導致殘疾及死亡。當伊匹木單抗用作聯合療法時，成功聯合療法的關鍵問題在於能否實現增強抗腫瘤反應及改善總生存期而不會產生相應的相加或協同嚴重毒性。除黑素瘤、腎細胞癌及肝細胞癌外，伊匹木單抗與納武單抗的結合已於非小細胞肺癌的一線治療中取得良好功效。然而，報告顯示伊匹木單抗主要由於自身免疫性副作用可引致明顯毒性，尤其與納武單抗（抗PD-1療法）聯合使用時更為明顯。毒性特性亦限制了伊匹木單抗用於聯合療法的功效，因此亦限制了第一代抗CTLA-4抗體的廣泛應用。故此，克服該等局限性，以及接觸伊匹木單抗目前無法觸及的廣泛患者對象，將會成為新一代抗CTLA-4抗體的重點。

### **中國及全球的市場機遇**

截至2020年7月31日，依匹單抗(Yervoy)為唯一上市的CTLA-4抗體。在美國，Yervoy獲批為黑素瘤及腎細胞癌的單一療法及聯合療法的一部分。2012年至2019年，Yervoy的全球銷售收入由706百萬美元增加至1,489百萬美元。

---

## 業 務

---

全球而言，自Yervoy獲批以來，由於黑素瘤、腎細胞癌、MSI-H CRC及其他晚期實體瘤的若干CTLA-4/PD-1聯合療法的商業化，2019年CTLA-4抗體市場的規模逐步增加至15億美元。2020年，美國FDA批准伊匹木單抗／納武單抗聯合療法作為非小細胞肺癌的一線療法及肝細胞癌的二線療法。此外，目前有超過10種CTLA-4抗體在臨床開發中。例如，BMS正在美國進行Yervoy作為單一療法及與其他療法（如納武單抗）聯合使用的多項臨床試驗。根據弗若斯特沙利文報告，具有更高安全性及更好療效的針對更多適應症的創新型CTLA-4抗體的推出將推動全球CTLA-4市場的增長。預估到2024年，全球CTLA-4抗體市場（按銷售額計）將增長至38億美元，2019年至2024年的複合年增長率為20.5%，到2030年將進一步增長至83億美元，2024年至2030年的複合年增長率為14.1%。

根據弗若斯特沙利文報告，在美國，CTLA-4市場（按銷售額計）預計將由2019年的10億美元增長至2024年的20億美元，2019年至2024年的複合年增長率為15.2%，並進一步增長至2030年的35億美元，2024年至2030年的複合年增長率為9.5%。

根據弗若斯特沙利文報告，在歐洲，CTLA-4市場（按銷售額計）預計將由2019年的4億美元增長至2024年的11億美元，2019年至2024年的複合年增長率為23.8%，並進一步增長至2030年的23億美元，2024年至2030年的複合年增長率為12.9%。

在中國，Yervoy有望於2020年推出。根據弗若斯特沙利文報告，CTLA-4市場（按銷售額計）預期將於2030年達致17億美元，2024年至2030年的複合年增長率為30.6%。

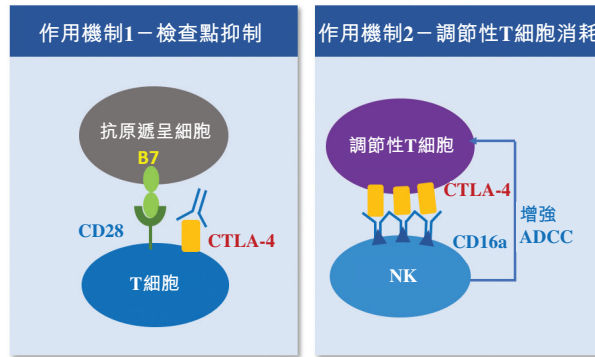
亦請參閱「行業概覽－全球及中國CTLA-4抑制劑市場概覽」。

### ***HBM4003的解決方案：以新型作用機制減少調節性T細胞***

#### *作用機制*

如下圖所示，HBM4003的免疫刺激作用由兩種機制所驅動：(i)抑制CTLA-4及協同刺激分子B7相互作用產生的負信號；及(ii)透過增強ADCC消耗免疫抑制調節性T細胞(Treg)。

## 業 務



### *HBM4003*的優勢

儘管目前CTLA-4療法的療效已得到證實，但因其存在安全性問題，故無論作為單一療法還是聯合療法，擴大應用均存在障礙。基於臨床前數據，我們認為，相較抗CTLA-4的其他競品，HBM4003具有潛在優勢，包括：

- 能夠增強ADCC，通過這一策略消耗瘤內調節性T細胞，從而打破實體瘤抗癌免疫療法的顯著免疫抑制屏障；
- 減少血清中的藥物暴露量，因而具有良好的安全性；及
- 具備巨大潛力，能與其他抗腫瘤或免疫調節抗體、疫苗及靶向療法進行聯合治療。

### *HBM4003*的臨床開發

#### 完成*HBM4003*的臨床前研究

在臨床前研究中，HBM4003較伊匹木單抗類似物對人源及猴類CTLA-4蛋白顯示出更高的結合親和力，按 $K_D$ 值計量在 $10^{-11}$ M左右（下表1）。HBM4003亦對CTLA-4及其體外配體B7-1及B7-2具有極強的阻斷活性，半最大有效濃度( $EC_{50}$ )值在納摩爾範圍內（下圖1）。此外，在體外ADCC殺滅測定中，HBM4003較伊匹木單抗類似物具有更強的活性消耗調節性T細胞（下圖2）。

## 業 務

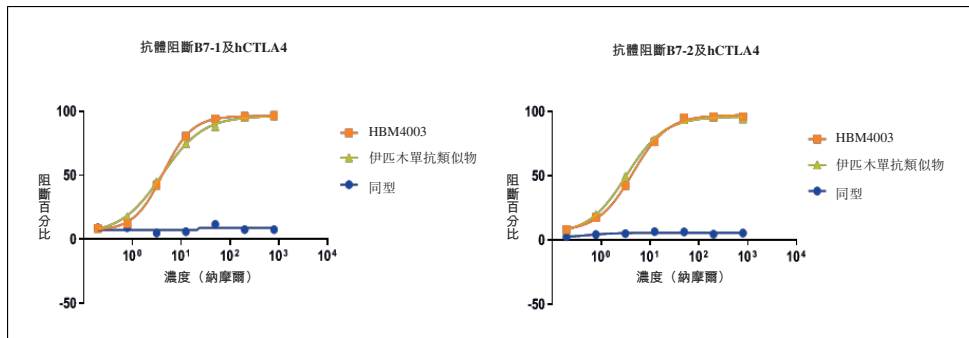
**表1：Ka、Kd及K<sub>D</sub>分析 – HBM4003對人源及食蟹猴CTLA-4蛋白的結合親和力**

**HBM4003較伊匹木單抗類似物對人源及食蟹猴CTLA-4顯示出更高的結合親和力**

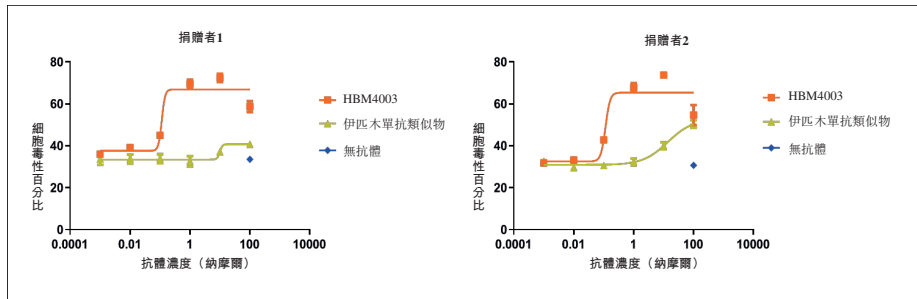
抗原	抗體	ka (10 <sup>6</sup> 1/Ms)	kd (10 <sup>-5</sup> 1/s)	K <sub>D</sub> (10 <sup>-11</sup> M)
人源CTLA-4	伊匹木單抗類似物	1.23	8.98	7.32
	HBM4003	5.40	7.58	1.40
食蟹猴CTLA-4	伊匹木單抗類似物	3.73	129	34.7
	HBM4003	4.55	11.0	2.43

縮寫：Ka=結合速率常數；Kd=解離速率常數；KD=平衡解離常數

**圖1：HBM4003對人源B7-1及B7-2的阻斷活性**



**圖2：在體外ADCC測定中，HBM4003在主要人源外周血單個核細胞中的調節性T細胞消耗**

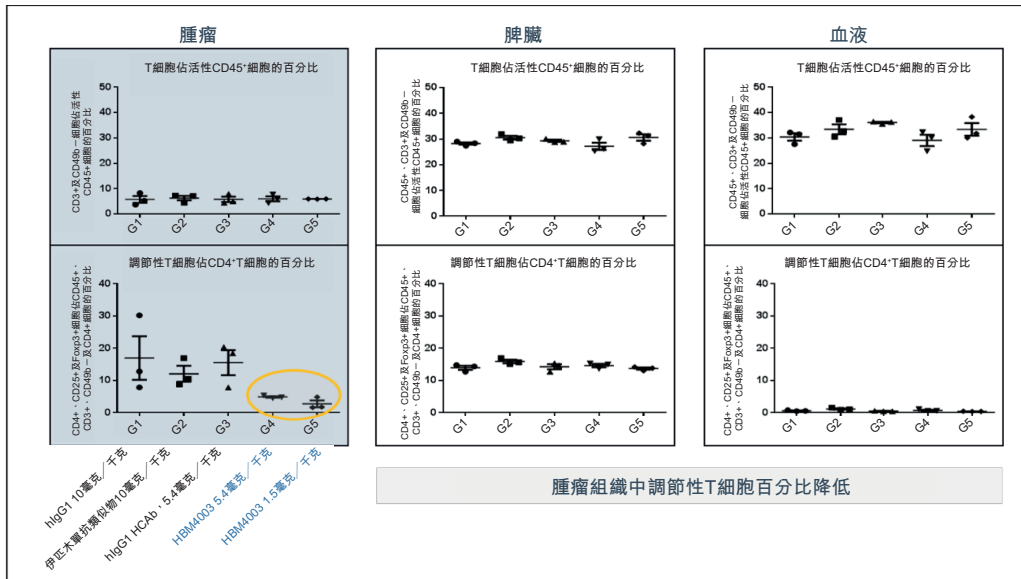


## 業 務

HBM4003如此高效，除CTLA-4阻斷作用外，亦歸功於其能消耗腫瘤組織中的調節性T細胞（下圖3）。因此，以伊匹木單抗類似物1/6的劑量，HBM4003呈現相若的體內腫瘤生長抑制(TGI)效果及小鼠存活期延長時間（在下圖4中以棕色顯示）。具體而言，每千克使用1.5毫克HBM4003對比每千克使用10毫克伊匹木單抗（21日對比23日）呈現相若的平均存活時間。

圖3：攜帶MC38的hCTLA-4 KI小鼠的腫瘤、脾臟及血液中的體內調節性T細胞(%)實驗

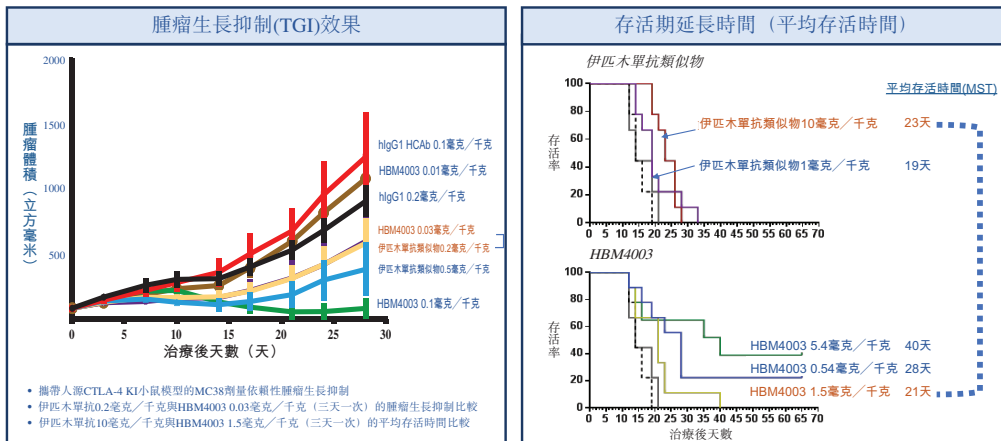
HBM4003大幅消耗攜帶MC38的hCTLA-4 KI小鼠的腫瘤浸潤性淋巴球調節性T細胞



縮寫：G1= hIgG1，10毫克／千克；G2= 伊匹木單抗類似物，10毫克／千克；G3=hIgG1 HCAb，5.4毫克／千克；G4= HBM4003，5.4毫克／千克；G5= HBM4003，1.5毫克／千克。

圖4：HBM4003的體內腫瘤生長抑制效果及小鼠存活期延長時間

以伊匹木單抗類似物相比，較低劑量的HBM4003表現出顯著的體內腫瘤生長抑制及延長存活期

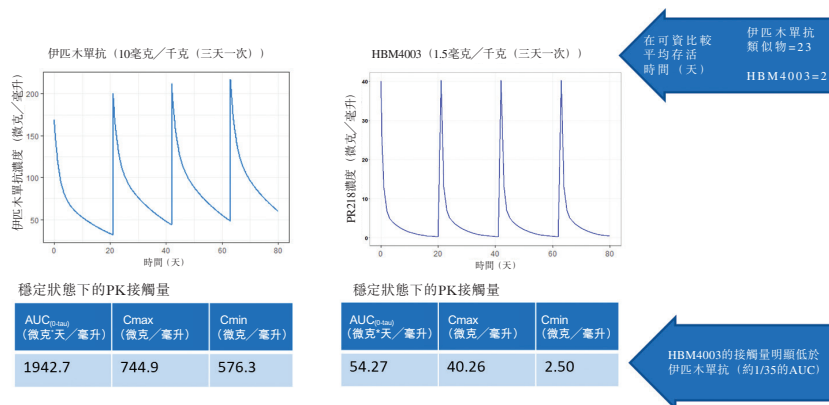




## 業 務

顯然，於使用動物PK數據的異速生長縮放比例後，HBM4003的預測臨床PK表現呈現的暴露量（約1/35的AUC）遠少於使用能達到可資比較平均存活時間的劑量的伊匹木單抗（如下圖5所示）。

**圖5：HBM4003的預測臨床PK表現與使用能達到可資比較平均存活時間的劑量的伊匹木單抗**



我們亦對食蟹猴進行了為期4週的良好試驗室規範(GLP)重複劑量毒性研究。食蟹猴毒性研究表明，HBM4003在一定劑量下具有良好的耐受性，而這一劑量亦表現出明顯的PD反應。

基於該等良好的臨床前數據，我們相信HBM4003有望在臨床研究中以更低的毒性呈現出更高的治療指標。

### 澳洲正在進行的HBM4003作為單一療法的一期試驗(HBM4003.1)

HBM4003.1是一項正在進行的一期開放標籤、多中心全球臨床試驗，旨在評估HBM4003作為單一療法在治療晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力特徵及初步抗腫瘤活性。是項一期臨床試驗是我們整體中國及全球開發計劃的第一部分，在全球範圍內進行的臨床試驗涵蓋單一及聯合(PD-1)療法。

HBM4003.1包括兩部分。第一部分注重劑量遞增，旨在確定HBM4003每週一次或每三週一次劑量的最大耐受劑量(MTD)及二期推薦劑量(RP2D)。一旦確定最大耐受劑量及二期推薦劑量並觀察到若干初步臨床療效信號，該研究將進入第二部分，即劑量擴展隊列，在這一部分患有晚期實體瘤（包括但不限於晚期／轉移性黑素瘤）的受試者將按二期推薦劑量的劑量方案治療。這將使研究進一步探索HBM4003的抗腫瘤活性。該研究採用「適應性研究」設計，倘若自HBM4003治療中觀察到潛在臨床成效，則可以擴大患者招募範圍。我們將參考該研究第一部分的安全性結果及二期推薦劑量來設計該研究的第二部分。我們計劃將於2021年初啟動該研究的第二部分。HBM4003.1的第一部分於2019年9月在澳洲開始入組。我們計劃為該試驗的第一部分招募36名受試者，為該試驗的第二部分招募16名受試者。截至2020年8月15日，我們已為第一部分招募了13名受試者。

---

## 業 務

---

此外，隨著我們從本試驗中獲得更多數據，我們將與研究人員合作進一步擴大招募適應症（如黑素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌）。我們亦將與全球監管機構密切合作，探索加速具有重大未獲滿足醫療需求癌症類型的生物製品許可申請審批的潛在機會。

### ***HBM4003的臨床開發計劃***

為使我們能夠主導新一代抗CTLA-4抗體的競爭，我們已就HBM4003制定完善的風險分級開發策略。首先，我們會就需求持續嚴重未獲滿足、有強力科學理據以及認可以伊匹木單抗為根據的概念驗證或對可得的HBM4003數據呈初步有效的徵象的適應症，審慎地為HBM4003選定潛在靶向適應症。然後，我們擬於未來數年在選定適應症中，為經批准的伊匹木單抗適應症尋求單一療法試驗，並為其他選定適應症尋求聯合療法。我們將初始重點投放於首個經臨床驗證的免疫聯合療法CTLA-4/PD-1。我們計劃逐步擴充於我們和鉑抗體平台所產生的新型聯合療法，以進一步改善現有療法的臨床療效及療效體的持久性。

我們預料於2021年初前報告HBM4003.1試驗第一部分的主要數據。此外，我們已就以HBM4003作為實體瘤的單一療法進行一期試驗，於2020年1月自美國FDA獲得IND批准，並於2020年6月成功向國家藥監局提交IND申請。我們的目標是於2021年初前啟動HBM4003.1試驗的第二部分。

此外，我們已開始開發HBM4003作為晚期實體瘤（包括黑素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌）的聯合療法。我們於2020年3月已順利完成與國家藥監局進行的IND前會議，並於其後2020年6月獲接納IND申請，批准HBM4003作為聯合療法，與PD-1一併使用以治療各類型的實體瘤。該研究將評估HBM4003聯合PD-1用藥在不同劑量下的安全性、療效及PK/PD特徵，並確定HBM4003聯合PD-1用藥在治療晚期實體瘤（如黑素瘤、MSI-H CRC及非小細胞肺癌）方面的合適方案。我們相信，該等研究將使我們能夠進行潛在的關鍵性試驗，其後就HBM4003作為單一療法及聯合療法尋求首個生物製品許可申請。

### ***與中國監管部門的重要溝通***

於2020年6月，我們就兩個一期臨床試驗接獲國家藥監局IND申請接納函件，用於評估HBM4003作為單一療法及與抗PD-1單克隆抗體作為聯合療法在治療實體瘤患者中的耐受性、安全性及藥代動力學。我們建議在中國進行HBM4003作為單一療法的研究，作為HBM4003多區域臨床試驗的一部分。我們尚未獲知任何有關IND申請方面的

---

## 業 務

---

重大關切。我們並不知悉任何可能對我們開發HBM4003產生不利影響的法律申索或訴訟。截至最後實際可行日期，我們尚未收到有關HBM4003監管審查或批准程序的臨床開發計劃的反對意見。

**我們最終可能無法成功開發及營銷HBM4003。**

**HBM9302：用於治療HER2陽性癌症的新型抗人表皮生長因子受體2(HER2)／抗CD3雙特異性抗體**

### 概要

HBM9302是針對HER2xCD3的雙特異性抗體，可與兩個靶點結合：(i)於絕大部分實體瘤患者中過度表達的HER2分子；及(ii)T細胞表面表達的CD3分子。通過同時與這兩個靶點結合，HBM9302將細胞毒性T細胞（獨立於其特異性）與HER2陽性癌細胞連接起來，並發揮其對腫瘤細胞的細胞毒性作用。

目前針對HER2過度表達癌症的療法，如Herceptin（曲妥珠單抗）及Kadcyla（T-DM1）已經證明有效，但治療效果受限於許多耐藥機制。檢查點抑制療法證明調動T細胞活性以引起抗腫瘤反應的潛力，但該等T細胞腫瘤特異性免疫反應高度依賴於免疫環境。HBM9302被設計為一種利用T細胞效力對抗腫瘤細胞的替代方法，獨立於現有的腫瘤免疫反應。

HBM9302在臨床前已經顯示出比其他基於抗體的療法（包括Herceptin（曲妥珠單抗）及Kadcyla（T-DM1））能更好更快地消滅過度表達HER2腫瘤。例如，HBM9302已證明消滅HER2陽性(IHC3+)及HER2可疑(IHC2+)癌症細胞的效力，同時對表達正常水平的HER2細胞維持可接受的治療窗口。消滅HER2正常水平的原發性心肌細胞所需的HBM9302濃度是消滅HER2 3+腫瘤細胞株所需濃度的1000倍以上。

HBM9302（Ichnos（於2019年由Glenmark分拆）稱為GBR1302）目前正由Ichnos在德國及美國進行一期劑量遞增臨床試驗，作為單一療法以每2週一次(Q2W)的劑量方案治療HER2陽性癌症受試者，以評估HBM9302的安全性、耐受性及初步療效，包括確定HER2陽性癌症各異的全部受試者的最大耐受劑量(MTD)。該試驗的外周血生物標誌物的初步數據顯示，HBM9302引發有關T細胞活性及產生細胞因子。此外，Ichnos已啟動另一項一期臨床試驗，按每週一次劑量方案治療在上輪治療中取得進展的HER2陽性

## 業 務

轉移性乳腺癌受試者，以評估HBM9302的安全性、耐受性及初步療效。2018年，我們獲得Ichnos的獨家授權可在大中華區開發HBM9302。我們計劃於2021年上半年向國家藥監局提交HBM9302用於治療HER2陽性乳腺癌及胃癌的IND申請。

### 中國的治療現狀及市場機遇

儘管近期治療取得進展，但在開發能治療轉移性疾病的新療法方面仍存在大量需求。Herceptin（曲妥珠單抗）聯合Perjeta（帕妥珠單抗）及化療是目前治療HER2陽性轉移性乳腺癌的一線標準，而Kadcyla（T-DM1）則是治療該類患者的二線標準療法。雖然該等治療可有效阻斷HER2受體過度表達引起的腫瘤生長，但原發性及獲得性耐藥限制了其臨床效果。例如，大多數HER2陽性乳腺癌患者最終會對該等治療產生耐藥性，導致病情惡化。此外，HER2陽性實體瘤患者對曲妥珠單抗產生耐藥性後，治療選擇有限且預後效果不佳。基於該等原因，對於治療無法使用曲妥珠單抗或T-DM1的HER2陽性患者而言，存在大量未獲滿足的替代方案需求。

相較於單特異性抗體，雙特異性抗體能同時結合兩種不同的抗原或表位，可阻斷不同信號通路，因而具有潛在優勢。臨床試驗中的主要抗HER2雙特異性抗體類型包括同時結合(i)HER2及免疫細胞調控物（如HER2及CD3、HER2及CD137），(ii)HER2及HER3，及(iii)HER2的兩個不同表位。雙特異性結合模式引致雙重致癌信號阻斷，通過協同作用機制克服耐藥性，並增加腫瘤細胞表面HER2蛋白的降解，引發潛在優越的抗腫瘤療效。到目前為止，市面上尚未出現獲批HER2雙特異性抗體。根據弗若斯特沙利文報告，中國抗HER2 bsAb的市場總規模預期將於2023年開發達到45.3百萬美元，隨著臨床研究不斷深入推進，市場潛力將會顯著提升，預計將於2030年進一步增至1,052.6百萬美元，2023年至2030年的複合年增長率為56.7%。有關中國抗HER2雙特異性抗體的競爭格局及增長潛力的更多詳情，請參閱「行業概覽－中國抗HER2 BsAb市場概覽」。

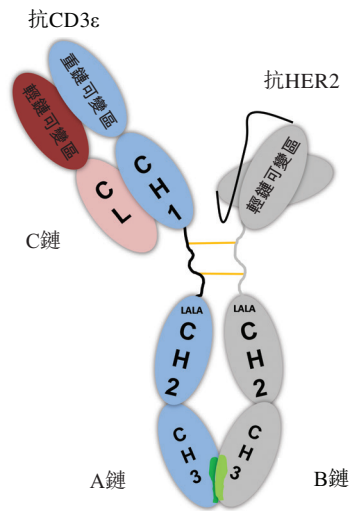
### ***HBM9302的解決方案：利用T細胞效力對抗腫瘤細胞，同時獨立於現有的腫瘤免疫反應***

#### *HBM9302的作用機制*

HBM9302擁有兩個抗原識別點，一個是HER2（一種被許多癌症細胞類型過度表達的酪氨酸激酶受體），另一個是CD3複合體（一組與T細胞受體(TCR)相互作用的T細胞表面的糖蛋白）。於施用HBM9302後，該雙特異性抗體同時結合了CD3表達T細胞及

## 業 務

HER2表達癌症細胞，從而交聯HER2表達腫瘤細胞及細胞毒性T淋巴細胞(CTL)。這可能導致CTL介導強效溶解HER2表達腫瘤細胞。



### HBM9302的優勢

基於臨床前數據及Ichnos正在進行的一期臨床試驗的初步數據，我們認為，HBM9302可能比現有治療方法具有下列優勢：

- HBM9302有觸發消滅HER2陽性(IHC3+)及HER2可疑(IHC2+)癌症細胞（包括對曲妥珠單抗產生耐藥的JIMT-1細胞株）的效力，同時對表達正常水平HER2的細胞維持可接受的治療窗口（達1000倍以上）。
- 在曲妥珠單抗耐藥模型中，HBM9302表現出強大的腫瘤生長抑制作用。
- 相較於曲妥珠單抗，IHC2+及3+的轉移性乳腺癌患者對HBM9302單藥治療及與抗PD1聯合治療均取得良好反應。
- 治療轉移性乳腺癌及胃癌患者中，HBM9302單藥療法的總體預測應答率為20%，HBM9302與抗PD1聯合療法的總體預測應答率為36%。
- 在樣本之間的子集水平上觀察到免疫細胞的相對豐度不同。

---

## 業 務

---

### **由Ichnos進行的HBM9302臨床開發**

#### *已完成HBM9302臨床前研究*

Ichnos的臨床前藥理學研究表明，HBM9302 (Ichnos稱為GBR1302) 可觸發消滅HER2陽性(IHC3+)以及HER2可疑(IHC2+)癌症細胞的效力，同時對表達正常水平HER2的細胞維持可接受的治療窗口。在體外測定以及體內腫瘤模型中，比較HBM9302與曲妥珠單抗或T-DM1的效力表明，HBM9302對多種腫瘤細胞具有優越的細胞毒性潛力，且HBM9302對體外及體內曲妥珠單抗耐藥腫瘤有效。為進一步將該等觀察轉化為臨床相關的人源環境，我們在患者衍生的腫瘤微環境相匹配的體外測定中研究了HBM9302作為單藥或聯合用藥的效果，並對HER2的表達水平介乎3+至1+不等的50名受試者的自體免疫系統及腫瘤組織進行共培養。HBM9302治療組別與曲妥珠單抗或與HBM9302聯合PD-1抑制劑在治療轉移性乳腺癌、胃癌及胃食管癌方面進行了比較。

#### *正在進行的HBM9302一期臨床試驗*

HBM9302目前正由Ichnos在德國及美國進行一期劑量遞增臨床試驗，作為單一療法以每週一次(Q2W)的劑量方案治療HER2陽性癌症受試者，以評估HBM9302的安全性、耐受性及初步療效，包括確定HER2陽性癌症各異的全部受試者的最大耐受劑量(MTD)。該試驗的外周血生物標誌物的初步數據顯示，HBM9302引發有關T細胞活性及產生細胞因子。Ichnos預期於2020年年底前報告該試驗的初步主要數據。此外，Ichnos已啟動另一項一期臨床試驗，按每週一次劑量方案治療在上輪治療中取得進展的HER2陽性轉移性乳腺癌受試者，以評估HBM9302的安全性、耐受性及初步療效。

### **HBM9302的臨床開發計劃**

2018年，我們獲得Ichnos的獨家授權可在大中華區開發HBM9302。我們計劃於2021年上半年就一期研究向國家藥監局提交IND申請，以評估HBM9302在治療中國HER2陽性實體瘤受試者中的安全性及耐受性。根據Ichnos即將公佈的一期臨床試驗初步數據，我們可能考慮啟動HER2陽性或可疑實體瘤（包括乳腺癌及胃癌）的關鍵註冊試驗。此外，我們正在評估其他具有潛在重大未滿足醫療需求的HER2陽性腫瘤的開發機會，如非小細胞肺癌、尿路上皮癌、GEA、膀胱癌及卵巢癌。

**我們最終可能無法成功開發及營銷HBM9302。**

---

## 業 務

---

### 選定臨床前階段資產

#### ***HBM9022***

HBM9022為一款由烏特勒支大學及伊拉斯姆斯醫學中心使用和鉑抗體平台共同發現的全人源中和抗體47D11。於2020年6月，我們與烏特勒支大學、伊拉斯姆斯醫學中心及Abbvie（一家全球開發創新抗病毒療法的領先企業）進行合作，以共同開發HBM9022，藉以預防及治療SARS-CoV-2病毒所引致的全球大流行呼吸系統疾病COVID-19。

根據於5月4日在網上於《自然通訊》刊發的研究，所發現的抗體以病毒的刺突蛋白中的保守區域為靶向，並使用獨立於受體結合抑制的機制。於臨床前階段，此抗體可阻斷感染SARS-CoV-2及第二種新型冠狀病毒SARS-CoV，展現其交叉中和SARS-CoV及SARS-CoV-2的能力。該抗體將有助開發抗原檢測測試及以SARS-CoV-2為靶向的血清化驗。單獨或聯合使用此抗體均具有預防及／或治療COVID-19的潛力，並有可能預防及／或治療其他由沙貝病毒亞屬病毒所引致的未來新興人類疾病。

憑藉Abbvie的資助，此合作認可我們發現及開發全人源抗體的方針，並為我們提供良機，將我們的研究轉化為具有極大潛力推進對抗全球疫情的臨床候選藥物。

#### ***HBM1007***

HBM1007乃我們的H2L2平台產生的對抗CD73的全人源單抗。HBM1007為一種在基質細胞及腫瘤表達的可將胞外腺苷單磷酸(AMP)轉化為腺苷的胞外酶。高濃度的腺苷（主要通過A2A受體進行信號傳導）會抑制先天性及獲得性免疫細胞應答，導致腫瘤避開免疫監視。憑藉識別CD73的獨特表位，HBM1007通過雙重作用機制工作：一是可阻止細胞膜及獨立於AMP濃度的可溶性CD73的酶活性（表示其於腫瘤微環境的可持續活性）；二是可減少CD73的表面表達。因此，CD73的酶及非酶依賴功能被顯著降低。

憑藉進行中臨床前研究證實的出色抗腫瘤功效及絕佳開發可行性，HBM1007在作為具有前景的抗腫瘤單一療法治療具有高CD73表達的患者方面展現出極大的潛力。憑藉其作為聯合療法的獨特雙重作用機制，我們還預期HBM1007將惠及更廣泛的患者人群。

---

## 業 務

---

### **HBM7015**

HBM7015乃一種對抗PD-L1及可溶性胞外域轉化生長因子貝塔受體II (TGFBR2) (用於捕獲TGF- $\beta$ ) 的新型雙功能融合蛋白，由全人源IgG1單克隆抗體組成。HBM7015於2019年第四季度進入CMC開發階段。在進行中臨床前研究中，HBM7015較單一的PD-L1或TGFBR2顯現出優越的協同抗腫瘤活性(顯現出PD-L1及TGFBR2的雙靶向作用)，這可為抗PD-1/PD-L1療法相關的抗性機制提供解決方案，因而可提升抗PD-1/PD-L1療法的腫瘤致敏。此外，在體外研究中，HBM7015已較競爭藥物顯現出更強的PD-L1結合活性及TGF- $\beta$ 阻斷功效。

### **HBM7020**

B細胞成熟抗原(BCMA)乃一種在多發性骨髓瘤(MM)患者的惡性漿細胞高度表達的表面標誌，已被識別為T細胞重新定向療法的理想靶點。BCMA x CD3雙特異性抗體能夠以特異性識別MM細胞的BCMA及T細胞的CD3，因而能夠交聯兩種細胞並活化T細胞觸發其細胞毒活性，以特異性殺死MM細胞。目前，T細胞募集雙特異性抗體已在人體內顯現出高效的腫瘤擊殺活性，但細胞因子釋放相關的毒性及半衰期短影響了其臨床應用。

利用我們的HBICE™技術，我們正開發作為新型BCMAxCD3雙特異性抗體的HBM7020，該藥物具有HCAb免疫細胞銜接器，能夠表現出聯合療法無法達成的腫瘤擊殺效果。我們相信，HBM7020有潛力成為十分有效的雙特異性抗體，可篩選並減少對BCMA呈陽性反應的MM細胞，是MM患者的一種新型免疫抗體治療法。

我們正在研究HBM7020在體外研究及體內研究中的療效及細胞因子釋放。HBM7020具有「2+1」形態，即一種CD3抗原結合片段(Fab)加上兩種與BCMA結合的HCAb。研究結果顯示，該形態能夠提升對BCMA陽性的多發性骨髓瘤細胞的篩選，並誘導對BCMA陽性的MM細胞進行有效的體外腫瘤細胞消殺，細胞因子釋放較少，卻不會對BCMA陰性細胞造成影響。此外，HBM7020的活性不受是否存在(i)可溶性BCMA或增殖誘導BCMA配體；及(ii)B細胞活化因子(BAFF)的影響。此外，HBM7020在PK研究中顯現出良好的半衰期，並在小鼠異種移植模型中顯現出強大的腫瘤生長抑制力。

### **HBM7008**

HBM7008為HBICE的另一個例子。基於免疫細胞銜接器的免疫療法一直以來令人鼓舞，但由於有限的功效及重大安全性問題質疑不斷。業已證明，4-1BB信號傳導為多種類型的免疫細胞提供共刺激信號。然而，由於嚴重的毒性及／或低應答率，常規



---

## 業 務

---

抗4-1BB激動性抗體的臨床應用一直受限。因靶向免疫細胞及腫瘤相關抗原(TAA)產生的新一代雙特異性抗體較傳統的單特異性分子存在優勢。

HBM7008顯現出好功效及高特異性。該先導候選藥物通過腫瘤相關抗原依賴方式以特異性激活NF- $\kappa$ B通路並共刺激T細胞。體內研究進一步驗證了強大的抗腫瘤活性，這亦依賴以腫瘤相關抗原為介導進行交叉鏈接。由於十分依賴以腫瘤相關抗原為介導進行交叉鏈接，故TAA x 4-1BB HBICE™不僅在T細胞協同刺激及抑制腫瘤生長方面的功效顯著，在安全性方面的表現亦獲大幅提升。該先導候選藥物亦顯現出典型的人源IgG藥代動力學特徵。HBM7008彰顯了HBICE™平台開發新一代治療性抗體的能力。該平台得以靈活開發常規抗體平台無法達成其屬性或兩種單克隆抗體簡單結合的產品。

### ***HBM1029***

Claudin 18.2 (CLDN18.2)為一種腫瘤相關抗原，已被識別為治療胃腺癌或胃食管結合部(GEJ)腺癌的新靶點。IMAB362 (Zolbetuximab)為首次開發的嵌合IgG1單克隆抗體，在細胞表面與CLDN18.2結合，並通過抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及補體依賴的細胞毒性(CDC)介導細胞死亡。胃癌患者對IMAB362的整體客觀應答率約為10%。因此，我們開發CLDN18.2特異性全人源單克隆抗體並探究其抗腫瘤活性。

基於我們擁有專利技術的轉基因小鼠平台，我們開發了作為新型全人源單克隆抗體(H2L2)的HBM1029，其較IMAB362而言，具備更高的CLDN18.2結合親和力以及較強的ADCC及CDC抗腫瘤活力。此外，HBM1029在小鼠PK研究中體現出較長的半衰期。我們相信，HBM1029有潛力成為十分有效的抗體，可篩選並減少對CLDN18.2呈陽性反應的細胞，是胃癌或GEJ癌患者的新型治療性生物製劑。

### **授權及合作協議**

#### **在研藥物引進授權協議**

#### ***就特那西普與HanAll訂立的授權協議***

於2017年9月，我們就開發特那西普並在大中華區將其商業化與HanAll訂立授權協議。根據該協議，HanAll向我們授出HanAll及其聯屬公司的專利及技術項下獨家的、付特許使用權費及有權轉授的授權，以在大中華區對供全人類使用的特那西普進行研究、開發、尋求監管批准、製造、使用、進口、出售及以其他方式商業化。

---

## 業 務

---

根據該協議，我們負責特那西普在我們授權區域內的開發、監管事宜及商業化。就此而言，我們須盡商業合理努力尋求特那西普的監管批准，包括應用我們授權區域內適用的所有可行加速或快速通道的監管及臨床開發通道（如罕見疾病審批通道）。

儘管HanAll將向我們提供有關特那西普的若干生物材料及化合物，供我們用於進一步進行開發及生產活動，我們的全部責任是為授權區域進行特那西普的臨床前、臨床及商業生產。

訂約方根據該協議成立聯合發展委員會。該委員會的角色為進行合作指導，方式包括監管特那西普在授權區域的開發及生產以及訂約方之間的相關信息交流。該委員會無法解決的任何爭議將先轉交給訂約方的行政主管，而倘行政主管無法解決該爭議，則將提交仲裁。

作為當中的訂約方，我們擁有我們就該協議產生的數據，HanAll擁有其就該協議產生的數據，而任何聯合開發的數據將共同擁有。我們創造的任何有關特那西普的發明將按免特許使用權費、悉數付清、永久性、不可撤回及可轉授的基準獨家授權予HanAll，以供在授權區域外使用。

於該協議年期內，我們或我們的任何聯屬公司均不可自行或通過任何第三方在我們的授權區域內就任何分子工程人源腫瘤壞死因子受體I (p55)片段蛋白或分子工程人源腫瘤壞死因子受體I (p55)片段蛋白的任何片段、偶聯物、衍生物或修飾（均為功能性人源腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑）進行開發、尋求監管批准、進行生產或商業化。然而，我們可向第三方提供專有轉基因小鼠，以利用我們未知的抗原產生免疫力。於該協議年期內，HanAll或其任何聯屬公司均不可自行或通過第三方在我們的授權區域內就任何分子工程人源腫瘤壞死因子受體I (p55)片段蛋白或分子工程人源腫瘤壞死因子受體I (p55)片段蛋白的任何片段、偶聯物、衍生物或修飾（均為功能性人源腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑）進行開發、尋求監管批准、進行生產或商業化。

作為代價，我們就於授權區域啟動一期及二期臨床試驗合共支付2,000,000美元的預付款及2,000,000美元的里程碑付款。倘有關授權產品在最多六種適應症方面進展順利，我們將須進一步支付最多合共17,000,000美元，以達成授權產品的指定開發及監管里程碑。此外，倘有關授權產品在所有適應症方面進展順利，我們將須進一步支付最

---

## 業 務

---

多合共19,500,000美元，以達成授權產品的指定商業里程碑。我們亦須就特那西普的銷售淨額按高單位數到中雙位數的百分比（視指定抵銷額及扣減額而定）支付分級特許使用權費。

各方均有權在另一方出現未經糾正的重大違約行為後終止該協議。此外，倘我們在十二個月期間內總是未能履行開發特那西普、尋求特那西普的批准或對特那西普進行商業化的盡職義務，HanAll可終止該協議。此外，倘我們自行或通過第三方質疑HanAll有關特那西普的任何專利在我們授權區域內的有效性或可執行性，HanAll有權終止該協議。我們有權在啟動特那西普首次三期研究前發出六十天的書面通知終止該協議，及在我們已啟動該三期研究後發出一百八十(180)天的通知終止該協議。倘另一方破產，雙方均有權終止該協議。

### **就巴托利單抗與HanAll訂立的授權協議**

於2017年9月，我們就開發巴托利單抗並在大中華區將其商業化與HanAll訂立授權協議。根據該協議，HanAll向我們授出HanAll及其聯屬公司的專利及技術項下獨家的、付特許使用權費及有權轉授的授權，以在大中華區對供全人類使用的巴托利單抗進行研究、開發、尋求監管批准、製造、使用、進口、出售及以其他方式商業化。

根據該協議，我們負責巴托利單抗在我們授權區域內的開發、監管事宜及商業化。就此而言，我們須盡商業合理努力尋求巴托利單抗的監管批准，包括應用我們授權區域內適用的所有可行加速或快速通道的監管及臨床開發通道（如罕見疾病審批通道），並尋求在該區域內商業化巴托利單抗（倘該等努力取得成效）。

儘管HanAll將向我們提供有關巴托利單抗的若干生物材料及化合物，供我們用於進一步進行開發及生產活動，我們的唯一責任是為授權區域進行巴托利單抗的臨床前、臨床及商業生產。

訂約方根據該協議成立聯合發展委員會。該委員會的角色為進行合作指導，方式包括監管巴托利單抗在授權區域的開發及生產以及訂約方之間的相關信息交流。該委員會無法解決的任何爭議將先轉交給訂約方的行政主管，而倘行政主管無法解決該爭議，則將提交仲裁。

## 業 務

作為當中的訂約方，我們擁有我們就該協議產生的數據，HanAll擁有其就該協議產生的數據，而任何聯合開發的數據將共同擁有。我們創造的任何有關巴托利單抗的發明將按免特許使用權費、悉數付清、永久性、不可撤回及可轉授的基準獨家授權予HanAll，以供在授權區域外使用。

於該協議年期內，我們或我們的任何聯屬公司均不可自行或通過任何第三方在我們的授權區域內就任何重組單克隆抗體（為功能性人源新生兒Fc受體抑制劑）進行開發、尋求監管批准、進行生產或商業化。然而，我們可向第三方提供專有轉基因小鼠，以利用我們未知的抗原產生免疫力（包括最終產品屬重組單克隆抗體（為功能性人源新生兒Fc受體抑制劑）的情況）。同樣地，於該協議年期內，HanAll或其任何聯屬公司均不可自行或通過第三方在我們的授權區域內就任何重組單克隆抗體（為功能性人源新生兒Fc受體抑制劑）進行開發、尋求監管批准、進行生產或商業化。

作為代價，我們已就於授權區域啟動一期及二期臨床試驗合共支付2,000,000美元的預付款及2,000,000美元的里程碑付款。倘有關授權產品在最多六項適應症方面進展順利，我們將須進一步支付最多合共17,000,000美元，以達成授權產品的指定開發及監管里程碑。此外，倘有關授權產品在所有適應症方面進展順利，我們將須進一步支付最多合共19,500,000美元，以達成授權產品的指定商業銷售里程碑。我們亦須就巴托利單抗的銷售淨額按中單位數到低雙位數的百分比（視指定抵銷額及扣減額而定）支付分級特許使用權費。

各方均有權在另一方出現未經糾正的重大違約行為後終止該協議。此外，倘我們在十二個月期間內總是未能履行開發巴托利單抗、尋求巴托利單抗的批准或對巴托利單抗進行商業化的盡職義務，HanAll可終止該協議。此外，倘我們自行或通過第三方質疑HanAll有關巴托利單抗的任何專利在我們授權區域內的有效性或可執行性，HanAll有權終止該協議。我們有權在啟動巴托利單抗首次三期研究前發出六十天的書面通知終止該協議，及在我們已啟動該三期研究後發出一百八十(180)天的通知終止該協議。倘另一方破產，雙方均有權終止該協議。

### **就HBM9302與Ichnos(Glenmark Pharmaceuticals SA)訂立的授權協議**

於2018年8月，我們就候選藥物HBM9302在大中華區的開發及商業化與Glenmark Pharmaceuticals SA訂立協議。Ichnos（於2019年由Glenmark Pharmaceuticals SA分拆成立）現為HBM9302的授權方。根據該協議，Ichnos向我們授出其及其聯屬公司專利

---

## 業 務

---

及專有技術項下有關HBM9302的獨家授權，以於大中華區開發、註冊、使用及商業化HBM9302（作為單一療法或與PD-1或PD-L1抑制劑結合使用），用於治療乳腺癌及胃癌以及Ichnos在年期內就此取得授權區域以外批准的有關其他適應症。我們可將此授權轉授予區域內的分銷商、子分銷商、賣方、中間商或銷售代理。

根據該協議，我們僅負責HBM9302在我們授權區域內的開發、生產、註冊及商業化，並承擔所有相關成本。Ichnos同意免費向我們提供足量的HBM9302，讓我們可在授權區域內開展臨床試驗。倘我們選擇在授權區域內商業化HBM9302，我們可選擇向Ichnos購買商業供應的量或自行（或通過CMO）生產HBM9302。倘我們選擇自行或通過CMO生產HBM9302，Ichnos須向我們提供開始有關商業生產合理所需的材料及實施或使用該等材料的合理協助。

訂約方根據該協議成立聯合督導委員會及聯合發展信息委員會。聯合督導委員會負責合作的全面管理，而聯合發展信息委員會協助開展開發活動。訂約方在兩個委員會擁有同等的代表人數，而兩個委員會作出決定須獲得全票通過。倘聯合發展信息委員會無法就某項事宜達成一致意見，該事宜將提呈供聯合督導委員會決議。倘聯合督導委員會無法就某項事宜達成一致意見，該事宜將首先上報予訂約方的行政主管，之後再提交進行具有約束力的仲裁（倘有關個人無法解決該事宜）。

作為代價，我們支付6,000,000美元的預付款。倘有關授權產品在所有適應症方面進展順利，我們將須進一步支付最多合共35,000,000美元，以達成授權產品的指定開發及監管里程碑。此外，倘有關授權產品在所有適應症方面進展順利，我們將須進一步支付最多合共80,000,000美元，以達成授權產品的指定商業里程碑。我們亦須就HBM9302的銷售淨額按高單位數到低雙位數的百分比（視指定抵銷額及扣減額而定）支付分級特許使用權費。

於該協議年期內，只要我們及Ichnos各自履行我們的義務，雙方均將不會直接或聯合任何第三方在授權區域內開發、生產或商業化任何以HER2及CD3為靶點的雙特異性抗體。

該協議的年期將延續至所有關於Ichnos或其聯屬公司專利（涵蓋HBM9302）的產品申索屆滿當日或HBM9302在授權區域的首次商業化銷售後12年（以較遲者為準）止。各方均有權在另一方出現未經糾正的違約行為後終止該協議。此外，倘我們在

---

## 業 務

---

授權區域營銷或銷售HBM9302會損害Ichnos的聲譽，或導致Ichnos承擔產品責任或接獲消費者申索，則Ichnos可在給予我們一次糾正機會後，未經通知便終止該協議。此外，倘我們未能支付任何所需里程碑付款或我們因可控情況而未能達成里程碑事件，則Ichnos可在給予我們一次糾正機會後，未經通知便終止該協議。

未經Ichnos事先書面同意，我們不可將該協議轉讓予另一方。作為Ichnos同意的條件，我們將就因受讓方違反該協議而導致Ichnos蒙受的任何及所有損失、損害或開支作出彌償保證，並使Ichnos及其聯屬公司免受損害。倘我們的控制權在未經Ichnos事先書面批准的情況下產生變動，則Ichnos可在給予我們一次糾正機會後終止該協議。

### 有關我們H2L2平台及HCAb平台的引進授權協議

自2006年以來，我們已與鹿特丹伊拉斯姆斯大學醫學中心細胞生物學部、Erasmus MC Holding B.V. (合稱「伊拉斯姆斯醫學中心」) 及Roger Kingdon Craig (「Craig」) 訂立多項協議。根據該等協議，伊拉斯姆斯醫學中心及Craig已向我們授出彼等有關轉基因小鼠的若干知識產權的授權，而伊拉斯姆斯醫學中心及Craig已同意對轉基因小鼠進行額外研究。目前仍生效的協議於下文概述。

### 轉基因小鼠授權協議

於2009年12月，我們與鹿特丹伊拉斯姆斯大學醫學中心細胞生物學部、Craig及Erasmus MC Holding B.V.訂立授權協議。根據該協議，伊拉斯姆斯醫學中心及Craig向我們授出彼等若干知識產權的全球性、獨家及可轉授授權，以使用、生產、營銷、要約出售、出售、供應、保存、繁殖、雜交及進口H2L2及HCAb轉基因小鼠以及從該等轉基因小鼠取得或產生的任何抗體（包括該等抗體的修飾、衍生物、片段及複合物）、融合蛋白與前述者的偶聯物及任何前述者的核酸序列編碼。作為交換，我們向伊拉斯姆斯醫學中心細胞生物學部及Craig授出我們授權的知識產權項下的非獨家、永久性及免特許使用權費的授權，以進行有關轉基因小鼠的非商業研究及使用轉基因小鼠作教學用途。

根據該協議，我們須按業務計劃盡商業合理努力利用轉基因小鼠及其產生的任何抗體。

作為代價，我們須合共向伊拉斯姆斯醫學中心及Craig支付年度使用費100,000歐元。我們亦負責支付與我們授權專利的申請、維護、起訴、捍衛及行使相關的所有成本。該協議項下並無里程碑或特許使用權費付款。

---

## 業 務

---

只要存在H2L2及HCAb轉基因小鼠並有可能通過我們的轉授活動產生收入，協議年期便會延續。各方均有權因另一方出現未經糾正的重大違約行為而終止該授權。倘出現下列情況，伊拉斯姆斯醫學中心或Craig可終止該協議：我們未能支付年度使用費且未能於接獲通知後糾正該情況、我們變得無力償債或被宣告破產、我們進行自願清盤或被頒令進行強制清盤、我們終止貿易（定義見當時生效的業務計劃）或我們未能履行按業務計劃利用轉基因小鼠的義務。

未經其他方事先書面同意（不得遭無理撤回），概無任何一方可轉讓該協議。儘管有該規定，我們可就向第三方出售我們的全部或絕大部分資產而向第三方轉讓我們的權利及義務。倘我們的控制權產生變動，則伊拉斯姆斯醫學中心及Craig可基於嚴謹的學術研究與其他學術第三方開展有關HCAb轉基因小鼠的合作。

### **轉基因小鼠研究合作協議**

於2017年1月，我們與鹿特丹伊拉斯姆斯大學醫學中心細胞生物學部訂立研究合作協議，據此，伊拉斯姆斯醫學中心同意按照每年更新的研究計劃就H2L2及HCAb轉基因小鼠及其開發的抗體進行若干研究活動。我們擁有根據該協議進行的研究活動中創造的所有發明、資料、數據、材料及專有技術。

伊拉斯姆斯醫學中心細胞生物學部有權為學術目的進行非商業研究，而就該獨立研究開發的任何知識產權均歸伊拉斯姆斯醫學中心所有。伊拉斯姆斯醫學中心須向我們披露有關知識產權，而我們具有獲得該知識產權的可轉授授權的優先購買權。作為代價，我們支付與計劃研究計劃相關的所有預算成本。

本研究合作協議的初始期限於2022年1月1日截止。倘訂約雙方不同意延長或續約，或協議到期，其將自動延期兩年。為方便起見，本研究合作協議可在任何一方發出六個月書面通知後予以終止。此外，倘對方出現未經糾正的重大違約行為、破產或訂約雙方於2009年訂立的授權協議（上文所述）被終止，則任何一方可立即終止本協議。

未經另一方事先書面同意，任何一方不得對該協議設置產權負擔、押記、質押或抵押該協議。然而，我們可轉讓該協議予聯屬人士，且任何一方可就有關其全部或大部分資產的合併、出售、綜合或涉及其全部或大部分資產的其他業務重組轉讓該協議。

---

## 業 務

---

### 與我們的和鉑抗體平台有關的授權許可及合作協議

我們通過不同類型的安排將我們的和鉑抗體平台貨幣化。我們在下文進一步詳述各主要安排。

#### 對外授權項目

在我們的對外授權項目中，我們授權我們的合作夥伴（例如禮來）、我們的平台技術為潛在治療靶點產生抗體。

根據該等安排，我們通常授予我們的全球合作夥伴根據我們的知識產權及技術使用我們的轉基因小鼠產生抗體以及開發有關抗體及抗體產品的非獨家授權。作為對該等權利的交換，我們的合作夥伴向我們支付預付款、費用及里程碑費用以及根據淨銷售額（視乎其開發項目的廣度及成功程度而定）的特許使用權費。

只要發現我們的合作夥伴繼續使用我們的轉基因小鼠開發候選藥物，則該等協議的年期就會繼續。倘對方出現未經糾正的重大違約行為，我們保留終止該等類型協議的權利。

未經對方書面同意，任何一方不得轉讓該等協議，惟我們可轉讓該等協議予聯屬人士、協議所涉及的全部或大部分資產的買方，或因合併或綜合而產生的任何繼任公司。於若干協議中，未經我們事先書面同意，我們的合作夥伴亦可轉讓該等協議予聯屬人士、協議所涉及的全部或大部分資產的買方，或因合併或綜合而產生的任何繼任公司，而在其他情況下，我們的合作夥伴僅可在我們事先書面同意（而該同意並無遭無理拒絕）的情況下，方可如此行事。

此外，我們有時候選擇將於和鉑抗體平台所產生的抗體分子對外授權予我們的合作夥伴（如特瑞思）使用。我們可能會根據銷售淨額收取預付款、費用及里程碑費用以及特許使用權費。

#### 共同發現項目

在我們的共同發現項目中，我們與合作夥伴一起利用我們的平台技術發現候選藥物。我們於該等項目中的合作夥伴包括，例如華蘭、正大天晴、科倫及Yinuo。

我們通常授予我們的合作夥伴有關在平台上生產的適用共同發現產品的非獨家、不可轉讓、不可分許可及免特許使用權費技術許可，以在預先界定區域內開發有關產品。在共同發現關係中，我們通常主要負責(i)提供與該產品有關的和鉑小鼠全球知識



---

## 業 務

---

產權；(ii) 自費生產、供應我們的合作夥伴在進行CMC及臨床前研究所需的抗體候選藥物；及(iii) 共同擁有並在全球進行產品的臨床開發及商業化活動，或各自負責在預先界定地理區域內的臨床開發及商業化。我們的合作夥伴通常主要負責(i)自費進行產品的臨床前研究；(ii)自費開發及驗證產品的CMC技術；及(iii)產品在預先界定區域內的所有臨床開發及商業化活動。我們通常承擔與製備及提交IND以及產品在預先界定區域以外的所有臨床開發及商業化活動相關的所有成本及費用，而我們的合作夥伴通常承擔與製備及提交IND以及產品在預先界定區域內的所有臨床開發及商業化活動相關的所有成本及費用。作為我們授出許可的代價，我們的合作夥伴通常向我們支付預付費用及同意在預先界定區域內就產品年度銷售總淨額向我們支付特許使用權費。

在共同發現項目中，我們通常會建立聯合督導委員會，以批准、修訂及實施我們的合作夥伴的各項研究、開發、製造及商業化計劃。我們及我們的合作夥伴於該等委員會有相等數量的代表，該等委員會的決定須協商一致意見。根據安排，未解決的事項均首先提交予雙方行政主管，倘行政主管無法達成一致，爭議可能提交仲裁或協議可予以終止。

### **共同發現機會的識別、評估及甄選流程**

我們擬基於我們的和鉑抗體平台主要專注於與具良好聲譽的行業合作夥伴探索共同發現合作夥伴關係，以擴展投資組合。我們已制定並將繼續改善我們的方法，根據潛在合作夥伴能否適應我們的和鉑抗體平台及不斷增長的投資組合，來識別及評估其帶來的共同發現機會。我們的業務開發團隊與抗體發現團隊、臨床前團隊及我們的臨床開發團隊緊密合作，以識別有價值的共同發現機會。

下文載列我們的共同發現機會在我們的和鉑抗體平台上的識別及評估流程概要：

- **主動篩選。**我們的全球團隊基于尚未滿足的醫療需求及潛在的商業價值，在免疫學及免疫腫瘤學領域通力合作，制定高水平的戰略。其後，我們的業務開發團隊與我們的抗體發現團隊合作，執行自上而下的篩選，將我們的和鉑抗體平台可產生的可能適合我們策略目標的潛在目標資產集合起來。然後，我們通常利用我們團隊在行業中多年建立起來的關係，聯繫潛在合作夥伴，就潛在共同發現機會進行初步磋商。

---

## 業 務

---

- **科學發展可行性評估。**就利益機會而言，我們的團隊將共同評估(i)我們合作夥伴的研究、CMC能力及大型基礎設施的資本支出及(ii)潛在分子技術成功的總體可能性。評估包括審閱生物學基本原理、臨床前數據及可製造性方面的可用資料，以支持預期目標產品特徵。
- **商業潛力評估。**在進行技術評估的同時，我們的業務開發團隊亦對評估潛在分子的關鍵商業參數，包括臨床效力及與目前已批准或在開發中的替代療法相比的區別、定價及報銷注意事項、市場獨佔權以及銷售及營銷策略進行主要研究。我們尤其密切關注解決在中國患者眾多但可用療法有限的疾病的機會。成本效益及易用性亦為重要考量因素。
- **交易建議及合約磋商。**根據跨部門評估結果，我們的業務開發團隊在高級管理層的支持下，以共同發現候選藥物的商業潛力及技術成功概率為驅動制定一份交易建議。我們與我們的合作夥伴一起制定詳細的臨床開發策略，以及相關估算成本，以了解在中國或全球註冊的可行性及時間表。此外，我們團隊與我們潛在的共同發現合作夥伴合作，解決任何尚未解決的業務問題並磋商最終協議。

### **選定與我們的和鉑抗體平台有關的對外授權及合作協議**

於2018年及2019年以及截至2020年6月30日止六個月，我們的經營業績受到我們與華蘭及特瑞思的對外授權及合作協議的重大影響。

#### **與華蘭的授權及合作協議**

於2019年10月，我們與華蘭基因工程有限公司（「華蘭」）訂立授權及合作協議，據此，我們及華蘭同意(i)就共同開發我們專有的BCMA×CD3雙特異性抗體（「BCMA×CD3產品」及有關協議「BCMA×CD3產品協議」）進行項目合作；(ii)就共同開發我們專有的Claudin 18.2單克隆抗體（「Claudin 18.2產品」及有關協議「Claudin 18.2產品協議」）進行項目合作；及(iii)就共同開發我們專有的PD-L1×TGF-β雙特異性抗體Claudin（「PD-L1×TGF-β產品」及有關協議「PD-L1×TGF-β產品協議」）進行項

---

## 業 務

---

目合作。各BCMA×CD3產品、Claudin 18.2產品及PD-L1×TGF-β產品被稱為「授權產品」，統稱為「該等授權產品」。各BCMA×CD3產品協議、Claudin 18.2產品協議及PD-L1×TGF-β產品協議被稱為「授權產品協議」，統稱為「該等授權產品協議」。

根據各授權產品協議，我們根據與適用授權產品相關的知識產權，向華蘭授予獨家、不可轉讓、不可分授及附特許使用權費的許可，在大中華區（包括中國內地、香港、台灣及澳門）開發有關授權產品。

我們主要負責(i)製備、提交、起訴及維護與各授權產品有關的全球知識產權；(ii)向華蘭提供開發計劃項下執行CMC所需的授權產品；(iii)就各授權產品在大中華區以外製備及提交IND；及(iv)授權產品在大中華區以外的所有臨床開發及商業化活動。華蘭主要負責(i)就各授權產品在大中華區及大中華區以外提交IND自費進行CMC及臨床前研究；(ii)自費開發及驗證各授權產品的CMC技術；(iii)就各授權產品在大中華區製備及提交IND；及(iv)各授權產品在大中華區內的所有臨床開發及商業化活動。我們將承擔與製備及提交IND以及各授權產品在大中華區以外的所有臨床開發及商業化活動相關的所有成本及費用。華蘭將承擔與製備及提交IND以及各授權產品在大中華區內的所有臨床開發及商業化活動相關的所有成本及費用。各方負責根據各授權產品協議盡商業合理努力履行其各自的活動。華蘭將為我們的首選製造商，但除華蘭外我們可選擇一名或多名製造商。

作為根據該等授權產品協議授權的代價，華蘭向我們支付預付費用合共人民幣60.0百萬元（每份協議人民幣20.0百萬元），並同意就各授權產品於大中華區的年度銷售總淨額按低單位數百分比向我們支付特許使用權費。

我們與華蘭成立聯合督導委員會，雙方代表人數相同，負責監查及協調各授權產品的開發。聯合督導委員會的所有決定均須以一致表決作出。倘聯合督導委員會無法達成一致意見，則有關問題將第一時間提交各方各自的董事長或行政主管，試圖達成一個雙方均可接受的解決方案。倘彼等無法解決有關爭議，各方將有權全權決定有關事項。為免生疑問，各方將有權決定在其各自區域就各授權產品的開發及商業化所採取的所有步驟。

---

## 業 務

---

未經我們事先書面同意，華蘭不得直接或間接向第三方轉讓、出售、留置或以其他方式處置（「轉讓」）其授權產品的任何權利。倘有關授權產品在進行臨床開發或獲批准後，華蘭擬向第三方轉讓其有關產品的任何或所有權利，華蘭須於擬轉讓日期前30個營業日向我們提供書面通知（當中須包括受讓方的資料及有關轉讓的主要條款）。於接獲有關書面通知後的20個營業日內，我們有權(i)按書面通知所載相同條款購回已轉讓權利；(ii)要求受讓方按同等比例購買我們對有關授權產品的權利；或(iii)同意華蘭的有關轉讓。

除非根據各授權產品協議的條款提前終止，否則有關協議將繼續有效。各授權產品協議可在雙方共同書面同意的情況下或一方在另一方出現未經糾正的重大違約行為後予以終止。

除非雙方另行協定，否則一方在另一方出現未經糾正的重大違約行為終止授權產品協議後三年內，違約方不得開發、授權任何第三方、製造或商業化有關授權產品（「終止後開發」）。倘違約方選擇在三年期內進行終止後開發，則違約方應向合法終止方支付人民幣20.0百萬元。

### *與特瑞思的授權協議 (ADC／雙特異性抗體中間體開發)*

於2018年8月，我們與浙江特瑞思藥業股份有限公司（「特瑞思」）訂立授權協議，據此，特瑞思已選擇三種由我們通過H2L2平台研究的抗體中間體，用於開發抗體藥物偶聯物(ADC)或雙特異性抗體。

根據本協議，我們授予特瑞思使用三種專有抗體中間體的獨家、不可轉讓、不可分授及免特許使用權費許可製造ADC，及使用該等三種專有抗體中間體的非獨家、不可轉讓、不可分授及附特許使用權費許可製造雙特異性抗體以及開發及商業化該等產品。有關該等專有抗體中間體的所有權利，以及我們製造該等三種專有抗體中間體的所有專利技術均歸我們獨家擁有。所有基於該等三種專有中間體開發的ADC及雙特異性抗體均歸特瑞思獨家擁有，其後可轉讓及分授。我們不得授權任何其他第三方任何該等抗體中間體或基於任何該等抗體中間體開發、製造或商業化ADC。除非我們另行同意，否則於開發過程中，特瑞思不得修改任何該等專有中間體。除ADC或雙特異性抗體外，特瑞思不得使用任何該等專有中間體開發、製造或商業化任何藥物。

---

## 業 務

---

作為我們授予特瑞思授權的代價，特瑞思同意向我們支付總金額為人民幣30.0百萬元費用，待實現若干開發、臨床及商業里程碑後，特瑞思同意按產品向我們支付若干雙特異性產品合共約7.0百萬美元的里程碑付款。此外，特瑞思同意就本協議項下開發的雙特異性抗體產品年度銷售總額按低單位數百分比向我們支付特許使用權費。截至最後實際可行日期，特瑞思已向我們支付人民幣7.0百萬元費用。

除非根據本協議的條款提前終止，否則本協議有效期為36個月。本協議可在雙方共同書面同意的情況下或一方在另一方出現未經糾正的重大違約行為後予以終止。

### *與特瑞思的研究協議*

於2018年8月，我們與特瑞思訂立兩份研究協議，據此，我們將基於特瑞思提供的抗原通過H2L2平台研究兩種抗體中間體。

根據該等協議，我們所有製造抗體中間體的專利技術均歸我們獨家擁有。有關抗體中間體及基於抗體中間體開發的抗體或相關產品的所有權利均歸特瑞思獨家擁有。

作為代價，特瑞思同意就每份協議向我們支付人民幣10.0百萬元研究費用，或總共人民幣20.0百萬元研究費用。截至最後實際可行日期，特瑞思已就協議向我們支付合共人民幣11.0百萬元。

除非根據本協議的條款提前終止，否則本協議有效期為36個月。本協議可在雙方共同書面同意的情況下或一方在另一方出現未經糾正的重大違約行為後予以終止。

### *與四川科倫博泰生物醫藥股份有限公司（「科倫」）的合作及授權協議*

於2018年8月，我們與科倫就人源化IgG1單克隆抗體的開發及商業化訂立戰略合作及授權協議。根據該協議，科倫向我們授出於大中華區以外地區研究、開發及商業化該合成物作為單一療法的獨家許可（須支付特許使用權費及可分授許可）。於2019年9月，我們獲得美國FDA授出的IND批准，進行該合成物於鼻咽癌(NPC)的二期臨床試驗。我們正於美國評估該合成物的開發策略。

---

## 業 務

---

### 我們的研發

我們認為，研發對我們的未來增長及於全球生物製藥市場維持競爭力的能力至關重要。我們矢志發展成為一家能夠推動全球研發新一代創新抗體療法的領先生物醫藥公司。

就我們研發活動的各個階段而言，我們已通過內部發現、CMC、臨床前及臨床開發項目，以及通過產品收購及授權策略，建立起有力的監管制度。研發監管制度有助於我們高級管理層持續監察監督本公司的研發活動，以遵守適用法律、法規、規則、指引及內部政策。尤其是，我們已經建立(i)研究審查委員會(RPRB)，負責領導所有發現與臨床前項目的策略性發展及推動其營運；及(ii)開發審查委員會(DPRB)，負責帶領所有臨床開發階段的候選藥物的開發。該等兩個委員會均由來自各職能單位的資深代表組成，以審查、探討及釐定我們研發活動的關鍵「檢驗點」。

我們於中國、美國及歐洲通過全球創新網絡進行研發業務。我們可於中國招聘大量科學人才，並通過與領先醫院合作獲得豐富的臨床前研究及臨床試驗資源。我們的美國研發業務目前主要負責研究我們的發現階段候選藥物。我們的荷蘭研發業務乃通過與伊拉斯姆斯醫學中心及其他歐洲學術機構進行合作從而主要負責繼續開發我們的H2L2平台及HCAb平台。

我們通過內部研發團隊從事研發活動。我們的研發團隊具備從產品篩選、臨床前研究至臨床試驗的全方位能力。為落實臨床前及臨床研究，我們內部轉化醫學研究團隊開展多項活動，包括用於體外細胞試驗的抗體分子活動研究、定期人和小鼠腫瘤組織的組織和免疫組織化學染色以及生物信息數據處理和分析。我們亦與學術機構及行業夥伴合作，進行生物標誌物發現及腫瘤免疫分析等聯合調查，以及從事腫瘤建模至藥物發現等研究項目。我們認為我們的研發團隊及發現策略將幫助我們達致為全球患者進行創新腫瘤藥物商業化的長遠目標。

截至2020年6月30日，我們於中國組建的研發團隊包括149名員工及顧問，彼等具備深厚的科學知識及豐富的全球醫藥經驗，銳意推進我們成為新一代癌症療法領先企業的使命。我們的研發團隊由藥物發現及臨床前研究團隊、臨床開發團隊及CMC團隊組成。

---

## 業 務

---

此外，我們與外部科研夥伴合作，如領先合約研究機構(CRO)、學術機構及商業夥伴等。我們的研發活動以市場為導向，專注於滿足中國大量且不斷增長的自身免疫性疾病及腫瘤治療領域臨床需求的候選產品。

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，我們的研發開支分別為31.6百萬美元、49.5百萬美元及15.2百萬美元。

### 藥物發現及臨床前開發

我們的藥物發現及臨床前研究團隊致力於新候選藥物的藥物發現、配方開發、流程開發及臨床研究。有賴於我們專有且強大的HCAb平台及H2L2平台，我們專注於搭建一個以下列三大支柱為依托的獨一無二的創新發現組合：我們的HBICE™技術及其他平台技術；我們與領先學術機構的合作；及我們與領先業內夥伴的合作。

首先，我們使用HCAb平台的HBICE™技術物色新型或高分化型候選藥物概念驗證。HBICE™技術製備的分子具有形式靈活、體積小、結構簡單及下游程序直接的特點。與常規雙特異性抗體及現有聯合療法相比，我們的HBICE™技術有助於我們募集免疫細胞至腫瘤微環境，有針對性地激活抗腫瘤免疫效果，從而達致協同效應甚或創造出新型生物學作用機制。我們目前僅利用免疫細胞銜接器開發具備聯合療法無法達致的腫瘤殺傷效果的雙特異性抗體。我們的藥物發現及臨床前研究團隊致力完善HBICE™技術，將HCAb平台打造成為我們可持續開發創新型雙特異性及多特異性藥物發現項目的廣闊平台。結合我們的單細胞信標系統及行業領先平台技術，我們的藥物發現及臨床前研究團隊能顯著提升及優化抗體發現過程。印證HBICE™技術及HCAb平台開發能力的最佳例子是我們研發的HBM4003作為IND相關研究的概念驗證，且其從靶點識別到一期臨床試驗僅花了短短不到三年時間。此外，我們已基於HCAb平台研發出多個免疫細胞銜接器雙特異性抗體產品，乃針對不同適應症開發的新型加強抗體，包括HBM7020領導項目，目前正處於CMC及臨床前開發階段。HBM7020結合BCMA與CD3雙抗，用於治療多發性骨髓瘤，其已於一系列有關生物概念驗證的體外及體內研究中通過驗證，為癌症患者提供堅實的臨床驗證基礎。

第二，我們與一流學術機構合作，使我們有機會獲取前沿生物學知識及新靶點，以及共享相關領域內頂尖科學研究發現的新型創新性靶點，提升我們的靶點識別及驗證能力。

---

## 業 務

---

第三，通過與領先生物科技及醫藥公司共同發現，我們依賴其研發能力進一步擴大我們的新型或分化型生物製劑發現組合。迄今為止，我們的和鉑抗體平台已建立起穩健的往績記錄，通過逾45個行業及學術夥伴高度認可，截至2020年6月30日，六個項目已進入臨床階段。

有關我們專有抗體平台的資料，亦請參閱「— 我們獨特且領先業界的抗體平台」。

新藥開發方面，我們的內部研發團隊負責帶領研究項目的設計及管理，並將日常執行任務外包給中國各領先CRO。我們的發現、臨床前研究、臨床開發、CMC及業務開發小組相互密切交流，有效及無縫推動我們的研發項目開展。例如，我們的臨床開發及CMC小組參與早期研發過程，幫助我們挑選具有市場潛力的項目，以及減少臨床開發及生產階段的未知障礙風險。

截至2020年6月30日，我們的發現及臨床前研究團隊由來自各個部門，包括抗體技術、發現、技術平台及早期開發的100名員工組成，其中30名員工及52名員工分別持有博士學位及碩士學位。我們的跨學科綜合團隊擁有藥理學、毒理學、藥物代謝與藥代動力學(DMPK)、癌症生物學以及轉化醫學及生物標誌物發現領域的專業知識。我們將繼續發展我們的臨床前研究能力及優化技術平台，豐富管線產品。我們將為我們管線候選產品與免疫檢查點抑制劑的臨床結合提供理據及科學數據支持。

我們已於中國上海及蘇州分別建立面積約2,500平方米及約3,500平方米的研究實驗室。依託該等實驗室，我們擁有研究能力及從事研究活動，如小鼠免疫、抗體製備、篩選、單B細胞克隆、抗體工程、噬菌體展示、分子及細胞生物學、體外及體內藥理學、免疫組織化學、異種移植及同系小鼠腫瘤模型。

此外，我們已成立研究審查委員會(RPRB)，負責領導所有發現與臨床前項目（包括腫瘤、免疫及科技項目）的策略性發展及推動其營運；研究審查委員會與管理團隊合作提升本公司研究實踐，及協助管理層評估可能擴大我們管線及研發能力的潛在引進機遇、合作及新技術是否科學。研究審查委員會由經選定職能主管及領導成員組成，包括王勁松、廖邁菁、Atul Deshpande、劉禮樂、陳小祥、戎一平、Victor Chen、



---

## 業 務

---

Joe Zhao、Joey Zhou、Yun He、Xin Gan、Xiaodong Wu及Musheng Bao，其中戎一平博士擔任主席。Amy Jiang領導研究審查委員會及開發審查委員會內部的審核／合規委員會。研究審查委員會的責任包括：

- 審查及批准新項目提案；
- 評估項目的研究支持需求；
- 確定發現項目的先後次序及分配資金；
- 就發起、推進及終止藥物發現項目向管理層作出推薦建議及決策；及
- 就發現項目過渡至開發階段或IND里程碑向開發審查委員會(DPRB)作出推薦建議。

### 臨床開發

我們認為臨床開發能力對我們所處行業而言至關重要。我們已建立起內部臨床開發能力，並具有相對中國其他生物製藥公司的競爭優勢。截至2020年6月30日，我們擁有39名臨床開發員工，當中85%擁有跨國公司臨床開發經驗。我們認為我們臨床開發團隊的全球經驗及本地知識，有助於我們利用中國重大監管改革契機，整合中國及全球臨床開發。截至2020年6月30日，我們已啟動五個臨床試驗，包括三個註冊試驗，且我們已就四個候選藥物提交九個IND申請，及已就四個候選藥物獲得七個IND。

我們的臨床發展職能部門已與中國各地多家醫院及主要研究機構建立長期合作關係，據此為我們提供便捷的臨床試驗設施及服務。我們相信該等設施的規模及地理多樣性賦予我們從事大型臨床試驗的重大契機，亦有助於我們同時開展多種臨床試驗。

我們的每個臨床開發項目均設有一名項目負責人，在有關團隊成員的配合下，負責(i)制定臨床開發計劃，(ii)設計試驗方案，(iii)監督試驗執行；及(iv)準備生物製品許可申請備案。我們採用自適應臨床試驗設計，以提高藥物開發流程效率及潛在加快候選藥物審批。我們的臨床開發策略亦強調早期概念驗證試驗策略以及基於預定通過及不通過標準的高效、並行決策過程。為使試驗效率最大化，我們策略性地選擇試驗地點，利用有限的試驗中心及主要研究機構，優化試驗速度、成本效益及全球兼容性。

---

## 業 務

---

我們努力維持質量控制以實現卓越臨床營運。我們履行核心職能，例如自主設計臨床開發策略和方案，以及控制和監督臨床試驗管理關鍵職能（包括數據源核實）。我們聘請合約研究機構(CRO)及顧問管理、開展及扶持我們於中國、澳洲及美國的臨床試驗及臨床前研究。我們物色CRO時會權衡多項因素，例如資質、學術及專業經驗（包括全球監管合規經驗）及業內聲譽。CRO向我們提供大量開展複雜臨床試驗所需的產品及服務。除其提供服務及產品的範圍、深度及品質外，我們高度重視CRO落實最佳選址、快速患者招募及高效開展複雜臨床試驗的能力。通常，我們與CRO訂立總服務協議，據此我們就每個臨床前或臨床研究項目簽發獨立的工作單，或我們就每個項目與CRO訂立研發合約。我們對該等第三方服務提供商進行監督，確保彼等按我們方案及適用法律所規定的方式履行其職責，以及保護我們試驗及研究數據的完整性。

我們一般與CRO訂立協議的主要條款概述如下：

- *服務*。CRO向我們提供協議或工作單訂明的有關臨床前或臨床研究項目的服務。
- *年期*。CRO須於規定期限內完成完成臨床前或臨床研究項目。
- *付款*。我們須根據雙方協定的支付時間表付款予CRO。
- *知識產權*。我們擁有臨床前或臨床研究項目產生的全部知識產權。
- *風險分攤*。各方須就其過錯或過失所致損失向另一方作出賠償。倘研究由於無法解決的技術難題或其他一方不可控情況而失敗，雙方須就如何分攤由此所致損失進行磋商。

我們認為我們招募臨床試驗參與者的實力及我們開展大型優質臨床試驗的能力，有助於我們可靠及高效地獲得必需數據，進而縮短我們的藥物開發週期。有賴於我們CRO及全國各地合作醫院的配合，我們得以招募專門人群進行招募工作棘手的臨床試驗。我們有專業知識及經驗開展各種治療領域（包括腫瘤、眼科及自動免疫性疾病）的試驗及招募患者。

---

## 業 務

---

目前我們將候選藥物的臨床試驗材料的生產外包予少數行業領先的知名CMO。有關我們如何管理CMO以支持臨床開發的詳細資料，請參閱「生產」。

我們的臨床開發小組亦管理候選藥物的監管文件提交流程。於開始臨床試驗及商業化之前，我們須向有關部門提交文件備案及獲得其批准。我們臨床開發小組的專職監管團隊負責準備及管理監管備案，包括為候選藥物編製文件檔案、處理監管問題及開展GxP準備情況評估。(GxP為一系列質量指引及規定，旨在確保生物科技／醫藥產品於生產、控制、儲存及分銷時的安全性、達致擬定用途及遵守質量程序。)我們的監管團隊現時包括三名成員，平均擁有10年以上行業經驗且普遍熟悉有關主管部門(如國家藥監局)及中國境外同類機構(如澳洲藥監局及美國FDA)。

此外，我們已成立開發審查委員會(DPRB)作為管治主體，負責審查、批准及監督本公司所有處於臨床開發階段的項目。開發審查委員會由經選定職能主管及領導成員組成，包括王勁松博士、廖邁菁博士、Atul Deshpande博士、Victor Chen博士、戎一平博士、陳小祥博士、Xiaolu Tao博士、Karen Twu博士、Jinfeng Ji博士及Jun Zuo女士，其中陳小祥博士擔任主席。開發審查委員會的責任包括：

- 審查及批准開發策略，包括目標產品概況(TPP)、臨床開發計劃(CDP)、監管通道、外部通訊策略及商業策略；
- 審查及批准主要開發里程碑及活動，包括監管文件提交、藥物代謝與藥代動力學(DMPK)、毒理學、CMC開發、臨床試驗(例如一至三期研究及轉化醫學研究)及外部通訊(數據披露)；
- 審查及批准開發執行計劃，包括但不限於到達下一里程碑的時間、資源、預算及決策標準；
- 監督主要開發里程碑的跨職能行動計劃及可交付成果的執行；及
- 引導主要組合決策，如項目終止、先後次序及資源分配次序。

---

## 業 務

---

### 化學、生產及控制(CMC)

我們的CMC團隊履行若干職能，如過程開發、擴大、優化、鑑定及驗證；控制方法開發及驗證；以及技術轉讓和評估。我們的CMC團隊於藥物開發全過程提供臨床前及臨床支持。

我們的CMC能力包括下列職能：

- *臨床前支持*。通過無縫融入藥物發現及開發過程，我們的CMC團隊支持、監督及指引我們的第三方CRO。我們的CMC團隊亦於引進授權評估過程中評估潛在候選藥物的可藥性。
- *臨床支持*。於臨床試驗階段，我們的CMC團隊通過監督及引導我們的CMO（確保產品質量及最佳供應鏈運作實踐）管理臨床試驗材料供應。

未來我們建立自主生產廠房後，我們的CMC團隊亦將負責管理生產流程。

### 我們的科學顧問委員會

我們的科學顧問委員會是我們成功的不可或缺因素，彼等積極參與靶點選擇、產品分析及臨床開發。我們的科學顧問委員會成員為我們提供科學的投資組合及項目策略建議，包括研發策略評估。我們的KOL團隊組成如下：

*Frank Grosveld*博士，自2016年12月起加入科學顧問委員會。*Grosveld*博士為Harbour Antibodies的聯合創始人兼首席科學官、Harbour Mice<sup>®</sup>發明創造者、鹿特丹伊拉斯姆斯大學醫學中心細胞生物學及臨床遺傳學教授及前主任，英國皇家學院院士及荷蘭皇家藝術和科學學院院士。*Grosveld*博士於球蛋白基因表達控制領域的研究獲英國高等教育及研究機會網評選為20世紀英國醫學研究理事會(MRC)十大成就之一。*Grosveld*博士於1991年榮獲Louis-Jeantet醫學獎及於1995年榮獲斯賓諾莎獎(Spinoza Prize)。

*Robert Kamen*博士，自2016年起加入科學顧問委員會。*Kamen*博士為Third Rock基金的基金合夥人。2005年，彼與合夥人成立BioAssets Development Corporation並擔任主席。彼現時擔任本公司的獨立非執行董事及Jounce Therapeutics（納斯達克：JNCE）的董事。彼先前為Neon Therapeutics及Harbour Antibodies的董事。在踏入職業

---

## 業 務

---

生涯初期，彼於一家名為Genetics Institute, Inc.的領先生物科技公司擔任科學事務高級副總裁。Kamen博士自阿默斯特學院獲得生物物理學學士學位，並自哈佛大學文理研究生院獲得生物化學及分子生物學博士學位。在其學術科學生涯中，彼曾於Imperial Cancer Research Fund工作。

*Kenneth Murphy*醫學博士、博士，自2019年6月起加入科學顧問委員會。Murphy博士為聖路易士華盛頓大學醫學院病理及免疫學首位Eugene Opie榮譽教授以及美國科學院院士。Murphy博士於2012年榮獲美國癌症研究所頒發威廉·科利獎（傑出基礎免疫學研究）及於2016年榮獲賽默飛世爾科技頒發美國免疫學協會－賽默飛世爾卓越功勳獎(AAI-Thermo Fisher Meritorious Career Award)。Murphy博士於美國萊斯大學獲得其化學學士學位，以及於霍普金斯大學醫學院獲得其藥理學博士及醫學博士學位。

*Robert Kramer*博士，自2016年12月起加入科學顧問委員會。Kramer博士為Portage Biotech Inc.首席科學官。Kramer博士曾擔任Janssen Research & Development, LLC（強生公司醫藥分部）副總裁兼腫瘤治療研發主管，負責領導全球研發部，專注於腫瘤細胞異常信號級聯以及使用小分子及蛋白質大分子方法研究基因重排與腫瘤免疫。加入Janssen Research & Development, LLC之前，Kramer博士擔任百時美施貴寶(BMS)藥物研發副總裁，負責為多個臨床前腫瘤及免疫計劃及開發中項目提供科學引導及策略監督。Kramer博士曾擔任哈佛醫學院擔任助理教授。Kramer博士於佛蒙特大學獲得其藥理學博士，及於美國國立衛生研究院下屬國家癌症研究所完成攻讀腫瘤學博士後學位。

*Peter Moesta*博士，自2016年12月起加入科學顧問委員會。彼曾監督修美樂、Yervoy及Opdivo等重要藥物的開發、生產及全球上市。Moesta博士曾擔任百時美施貴寶管理職位。

*Jon Marc Wigginton*醫學博士，自2020年5月起加入科學顧問委員會。Wigginton博士目前擔任Cullinan Oncology首席醫學官及MPM Capital顧問。彼曾擔任MacroGenics, Inc.（一家專注於癌症及自身免疫性疾病免疫療法的馬里蘭州生物科技公司）首席醫學官兼臨床開發高級副總裁。加入MacroGenics前，Wigginton博士於百時美施貴寶(BMS)擔任腫瘤免疫早期臨床研究的治療領域負責人，期間他領導百時美施貴寶腫瘤免疫組合（包括PD-1抗體、PD-L1抗體）及多項免疫療法組合（包括CTLA-4抗體／PD-1抗體組合等）的早期臨床開發。於其學術生涯，Wigginton博士於美國國家

---

## 業 務

---

癌症研究所癌症研究中心(NCI-CCR)擔任多個職位，包括兒科腫瘤分部生物製劑臨床研究主管，期間彼領導了以聯合免疫療法為重點的基礎、轉化及早期臨床研究。Wigginton博士亦曾擔任全球癌症免疫治療學會主席。

科學顧問委員會的成員就各自職務收取現金及股份報酬。

## 生產

目前我們將候選藥物的臨床試驗材料的生產外包予少數行業領先的知名CMO。我們採納適當程序，確保我們CMO的生產質量、設施及流程符合有關監管規定及我們的內部指引。我們於物色CMO時考慮多項因素，包括資質、相關專業知識、產能、地理相鄰性、聲譽、往績記錄、產品質量、按時交貨可信度以及彼等提供的條款。我們委託該等行業領先CMO開發及生產活性藥物成分以配合我們的臨床開發。為監督及評估我們CMO提供的服務，我們對過程控制及釋放試驗設置了一系列預定規格，並審閱生產相關文件（包括批號記錄及質量控制測試結果），確保符合規格。我們的CMO均非由引進授權合作夥伴指定。

目前我們並沒有採購原材料，亦不具備任何計劃產能或生產相關技術。我們相信，建立內部生產能力對進一步改進流程、保持質量控制、限制我們對合約製造商的依賴以及保護我們的商業秘密及其他知識產權而言至關重要。我們目前採用兩步法，以於日後在中國建立自身的生產能力。

- 在短期內，我們計劃利用頂尖CMO及共同發現業務合作夥伴的CMC能力建立生產流程方面的專業知識及積累相關技術。
- 至於中長期，我們擬在中國建設自身的生物製劑生產設施，以生產作臨床用途及未來商業用途的原料藥及藥品。我們預期日後將充分利用HCAb技術優勢並將其轉化為無縫的發展軌跡，從而邁向高擴展性及高效生產。

生產須遵守大量法規，該等法規施加各種程序及文件規定以規管存檔、生產程序及控制、人事、質量控制及質量保證等。於我們首批後期候選藥物獲得生物製品許可申請批准及完成產品上市籌備後，我們將於中國及全球按GMP規定運作我們的未來生產。我們計劃向國家藥監局申請頒發藥品生產許可證及據此營運我們的未來生存設施。

---

## 業 務

---

### 商業化

我們預期可能將於未來三年推出多個產品及適應症，故正在執行上市準備計劃及制定銷售及營銷計劃。

目前我們的上市準備計劃由一個跨職能團隊進行，涵蓋各種臨床、監管、CMC、策略營銷、醫療事宜及市場准入／政府事務，以及法律、合規及公共關係，且重點關注產品準備、市場準備及組織架構準備。我們計劃做好所有下列準備工作：成功的醫藥數據體系、有競爭力的營銷活動、有說服力的自費及醫保付費方案、訓練有素全面融合的跨職能上市團隊，以及期待着我們所提供的改變患者人生的創新藥物的市場。

我們擬通過內部銷售及營銷團隊與外部營銷及分銷合作夥伴合作，商業化我們的首批藥物產品，務求以高效率的專責團隊通過全中國的醫院接觸更廣大的患者群體。我們的長期策略為通過於中國建立專注於我們策略性治療領域（即腫瘤及自身免疫性疾病）的內部銷售及營銷團隊，以及訂立中國境外及非核心治療領域合作協議，實現我們候選藥物價值最大化。我們將於我們的後期候選藥物接近獲得監管批准及商業化時預估我們所需的銷售及營銷人員。有關我們最先進候選藥物的商業化計劃詳情，請參閱「－我們的策略」。

### 客戶

截至目前，我們的全部收入來自於與和鉑抗體平台的合作夥伴的授權及合作安排，包括(i)我們就其使用我們和鉑抗體平台的轉基因小鼠技術而收取的技術許可費；(ii)我們就授權使用我們和鉑抗體平台產生的分子而收取的分子許可費及(iii)我們就提供我們和鉑抗體平台的有關服務而收取的平台研究費。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，我們的五大客戶合共分別佔我們總收入的58.5%、87.1%及95.5%，其中來自我們最大客戶的收入單獨分別佔我們總收入的

---

## 業 務

---

17.5%、50.5%及88.3%。據我們所知，我們所有五大客戶於往績記錄期間均為獨立第三方。據董事所知，概無董事、彼等各自的聯繫人或於截至最後可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東於往績記錄期間於我們五大客戶中擁有任何權益。

截至目前，我們並無自產品銷售錄得任何收入，且預期於我們一種或多種候選藥物商業化前不會自產品銷售錄得任何收入。

### 供應商

我們的供應商包括我們的引進授權合作夥伴、CRO、CMO、試劑以及器械及設備供應商。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，自我們的五大供應商的採購額合共分別佔我們總採購額的63.9%、33.2%及34.0%，而自我們最大供應商的採購額則分別佔我們總採購額的23.1%、10.0%及12.9%。據我們所知，我們所有五大供應商於往績記錄期間均為獨立第三方。據董事所知，概無董事、彼等各自的聯繫人或於截至最後可行日期擁有超過我們已發行股本5%以上的任何股東於往績記錄期間於我們五大供應商中擁有任何權益。

此外，我們認為有關物資供應擁有足夠可替代資源，且我們已制訂該等供應的可替代採購策略。我們將根據供應連續性風險評估與替代資源建立必要的關係。除與若干CRO訂立的協議外，我們按採購訂單訂購物資及服務且並無訂立長期專用產能或最低供應安排。

### 競爭

我們面臨各種各樣的競爭。我們和鉑抗體平台的人源抗體產生業務目前面臨多家公司及其他技術競爭。此外，我們或我們合作夥伴的開發中產品亦面臨實際或潛在競爭。

生物科技及醫藥產品開發業務由於技術的日新月異而面臨激烈競爭。我們知悉許多醫藥及生物科技公司從事治療性抗體產品的研發。其中多家公司已開始抗體產品臨床試驗，數家已順利商業化。亦有部分公司致力於我們或我們合作夥伴致力從事的相同疾病領域或相同生物靶點的產品開發。



---

## 業 務

---

我們的競爭對手包括許多提供用於抗體療法的抗體產生服務的公司，如再生元（VelocImmune®平台）。很多其他公司從事開發人源抗體成分等治療性產品。此外，若干公司正開發或已開發不涉及動物免疫的技術，從而產生大量人源抗體序列庫。其餘很多公司開發涵蓋人源抗體成分的治療性產品。

由於我們的主要業務為使用和鉑抗體平台開發我們自有的免疫及腫瘤免疫疾病抗體，我們的競爭對手範圍可擴大至更多醫藥及生物科技公司。其中很多公司及機構單獨或連同其合作夥伴擁有遠勝於我們的雄厚財務資源及研發分部。此外，其中很多公司及機構單獨或連同其合作夥伴於開發醫藥產品、開展臨床前測試及人體臨床試驗、就有關產品獲取國家藥監局、美國FDA及其他監管機構批准以及有關產品生產及商業化方面擁有遠較我們豐富的經驗。因此，我們的競爭對手可能遠快於我們成功獲取專利保護、獲得國家藥監局、美國FDA及其他同等上市批准以及產品商業化。

我們面臨的競爭亦來自於開發或測試與我們致力利用自有全人源抗體療法管線治療的靶點相同或相似的候選產品的公司。有關我們各核心項目（即巴托利單抗及特那西普）的競爭狀況，請參閱「行業概覽」。此外，可能存在我們目前未知的致力於我們關鍵項目目標的其他競爭對手。

與我們或我們合作方開發的任何藥物相比，倘我們的競爭對手開發及商業化的藥物更加安全且副作用更少、更加方便或價格更低，我們的商業機會或會減少或損失。我們競爭對手的藥物亦可能早於我們的藥物獲得美國FDA、國家藥監局或其他監管機構批准，這可能導致我們的競爭對手在我們或我們的合作方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（如批准）成功與否的主要競爭因素可能為藥物功效、安全性、便利及價格、伴隨診斷指導有關療法使用的效果、仿製藥競爭水平以及能否獲得政府及其他第三方支付人的補償。

## 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。我們的保險範圍涵蓋我們臨床試驗（包括特那西普及巴托利單抗）的不良事件。我們並未投購財產損失險、產品責任險或關鍵人物保險。亦請參閱「風險因素－與我們行業、業務及營運有關的風險－我們的投保範圍有限，而超出投保範圍的任何申索可能導致產生巨額成本及資源流失」。

## 業 務

### 僱員

下表載列我們截至2020年6月30日按職能劃分的僱員明細：

職能	人數	佔總人數 百分比(%)
研發	143	71.5%
一般及行政	57	28.5%
總計	200	100.0

截至2020年6月30日，我們在中國有190名僱員、美國9名僱員及荷蘭1名僱員。

### 與主要管理及研究人員訂立的僱傭協議

我們與主要管理及研究人員訂立標準保密及僱傭協議。與主要人員簽訂的合約通常包括一項標準的不競爭協議，該協議禁止僱員在其受僱期間並且在其終止受僱後一年內直接或間接與我們進行競爭。該等合約通常亦包括關於僱員在其受僱期間就發明及發現成果轉讓作出的承諾。有關與主要管理人員訂立的保密及僱傭協議條款的進一步詳情，請參閱本文件「董事及高級管理層」一節。

本公司或其任何子公司概無成立任何工會。我們認為，我們與僱員保持良好的工作關係，且我們並無遭遇任何重大的勞資糾紛，亦無在為我們的營運招聘員工方面遭遇任何重大困難。

### 招聘、培訓及發展

我們基於資質及潛能招聘僱員。我們向僱員提供入職培訓及定期在崗培訓，以提升我們僱員的技術及知識水平。

### 僱員福利

我們的僱員薪酬包括薪金、福利及花紅。我們的薪酬計劃旨在基於按特定客觀標準釐定的僱員表現提供報酬。根據中國法律及法規的規定，我們參與多項由省市級政府組織的僱員社會保障計劃，包括住房、養老、醫療保險及失業保險。根據中國法律的規定，我們須按僱員薪金、花紅及若干津貼的特定比例（不超過地方政府不時規定的最高金額）向僱員福利計劃供款。

---

## 業 務

---

此外，我們向僱員授出及計劃未來繼續授出股份激勵獎，以激勵僱員為我們的增長及發展所作貢獻。

### 土地及物業

我們(i)在蘇州租賃了3,471平方米的辦公室及實驗室，用以支持我們的技術平台及其他研發職能；(ii)在上海租賃了4,220平方米的辦公室及實驗室，用作研發及行政職能；(iii)在美國波士頓租賃了130平方米的辦公室及實驗室；及(iv)在荷蘭鹿特丹租賃了12平方米的辦公室。該等租約的租期介乎一年至三年。我們租賃所有設施，相信現有設施足以滿足我們的需求。

### 知識產權

知識產權對我們業務的成功至關重要。我們未來的商業成功部分取決於我們能否獲得及維持在商業上對我們業務屬重要的技術、發明及專有技術的專利及其他知識產權以及所有權保護，維護及實施我們的專利，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。

截至2020年6月30日，我們擁有的專利組合由一項已頒發的中國專利及39項專利申請組成，包括兩項PCT專利申請、一項美國專利申請、三項歐洲／英國專利申請、一項日本專利申請、一項韓國專利申請、18項中國專利申請及13項其他司法權區的專利申請。我們擁有的專利及專利申請主要與HBM4003及其他利用和鉑抗體平台自研的候選藥物有關。

截至2020年6月30日，我們就我們的H2L2平台及HCAb平台獲得與下列各項有關的全球範圍獨家許可權利：(i)63項已頒發的專利，包括11項美國頒發的專利、六項大中華區（包括香港、澳門及台灣）頒發的專利、六項歐盟頒發的專利、五項日本頒發的專利、六項澳洲頒發的專利、四項加拿大頒發的專利、六項韓國頒發的專利及19項其他司法權區頒發的專利以及(ii)12項美國、大中華區、歐盟及印度的專利申請。我們預期根據該等申請可能頒發的任何專利將於2022年至2034年之間屆滿，之後考慮通過專利期限延長或調整可能獲得的任何延期，或因提交最終權利放棄申請而減少期限。

截至2020年6月30日，我們就引進候選藥物獲得與下列各項有關的大中華區獨家許可權利：(i)四項已頒發的專利，包括兩項中國頒發的專利及兩項香港／澳門／台灣頒發的專利；及(ii)五項專利申請，包括兩項中國專利申請及三項香港專利申請。此外，我們就引進候選藥物獲得與下列各項有關的全球範圍（不包括大中華區）獨家許可

---

## 業 務

---

權利：(i)七項已頒發的專利，包括一項美國頒發的專利、一項歐盟頒發的專利、一項日本頒發的專利、一項澳洲頒發的專利、一項韓國頒發的專利、一項加拿大頒發的專利及一項俄國頒發的專利；及(ii)兩項專利申請，包括一項巴西專利申請及一項墨西哥專利申請。該等獲得許可的專利及專利申請主要與特那西普(HBM9036)、巴托利單抗(HBM9161)及HBM9302有關。

截至2020年6月30日，我們的核心項目及HBM4003的專利組合概述如下：

**特那西普(HBM9036)**。截至2020年6月30日，我們從HanAll獲得一項與特那西普有關的已頒發中國專利的獨家許可。獲得許可的專利包括在中國的專利事宜組合。該組合中的專利預期將於2031年12月屆滿。

**巴托利單抗(HBM9161)**。截至2020年6月30日，我們從HanAll獲得有關巴托利單抗的(i)三項已頒發專利（包括一項中國頒發的專利及兩項香港／澳門／台灣頒發的專利）及(ii)一項香港專利申請的獨家許可。獲得許可的專利包括在中國、香港、澳門及台灣的專利事宜組合。該組合中的專利（包括專利申請（倘頒發））預期將於2035年屆滿。

**HBM4003**。截至2020年6月30日，我們擁有18項有關HBM4003的國家級專利申請，涵蓋美國、中國、歐盟、日本、韓國、新加坡、加拿大、澳洲、墨西哥、俄國、越南、印度、印尼、南非、巴西、紐西蘭、以色列及菲律賓。我們預期根據該等申請可能頒發的任何專利將於2038年屆滿，之後考慮通過專利期限延長或調整而可能獲得的任何延期，或因提交最終權利放棄申請而減少期限。

單個專利的期限可能因獲授所在的國家不同而不同。在我們提交專利申請的大多數國家（包括中國和美國），獲授專利的期限通常是從在適用國家提出非臨時專利申請的最早申請日期起計為期20年。在美國，在若干情況下，可通過專利期限調整延長專利期限，專利期限調整准許延長專利期限，以解決美國專利及商標局（USPTO）的行政延誤（超出申請過程中專利申請人自身導致的延誤），或倘一項專利因具有較早到期日的共同擁有的專利而最終被拒絕受理，則專利期限可能會縮短。

## 業 務

此外，對於在美國及歐洲獲授的任何專利，只要我們符合獲得此類專利期限延期的適用要求，我們有權延長專利期限。例如，在美國，我們可以申請將一項專利期限延期長達五年，作為對臨床試驗期間及1984年《藥物價格競爭和專利期恢復法》(簡稱哈奇維克斯曼修正案)下美國FDA監管審查程序期間損失的專利期限的補償。延期的確切時間取決於我們在臨床研究中花費的時間，以及自美國FDA獲得生物製品許可申請的批准所需時間；惟專利期限延長的餘下期限不得超過自產品獲批日期起總共14年期限，一項專利僅可延期一次，僅聲明覆蓋獲批藥品、其使用方法或製造方法的專利方可延期。在若干其他國外司法權區，也可獲得類似的延期作為對監管延期的補償。

專利提供的實際保護因素索償類型及國家不同而不同，並取決於多種因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、可獲得的任何專利期限延期或調整、在特定國家可獲得的法律補救措施以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證能就任何我們自有或經授權而待批准專利申請或將來可能提交的任何該等專利申請獲授專利，我們亦不能保證我們的任何自有或經授權獲授專利或將來可能獲授的任何專利可在商業方面用於保護我們候選產品及該等產品的製造方法。

我們在與彼等訂立授權協議前對彼等的知識產權進行盡職調查，但我們無法保證，彼等的知識產權不會受到質詢，亦不能保證彼等將提供有意義的獨家權利或以其他方式使我們能利用獲得許可的候選藥物，有關藥物能贏得知識產權質詢。請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的風險－我們擁有及獲得授權的專利及其他知識產權可能涉及其他優先權糾紛或發明權糾紛及類似法律程序。倘我們或我們的授權方於任何一項該等法律程序中敗訴，我們或須自第三方獲得授權，故可能無法按商業合理條款獲得甚至根本無法獲得授權，或修改或停止開發、製造我們可能開發的一種或多種候選藥物並進行商業化，而這可能會對我們的業務造成重大不利影響。」我們目前並無任何重大專利或待批的專利申請。有關我們許可證的額外資料，請參閱「－授權及合作協議」。

在若干情況下，我們可能會倚賴商業秘密及／或機密信息來保護我們技術的各個方面。我們力求保護我們的專有技術和程序，部分通過與諮詢人、科學顧問及承包商訂立保密協議及與僱員訂立發明轉讓協議。我們與高級管理層及研發團隊的若干主要成員以及可獲取有關我們業務的商業秘密或機密信息的其他僱員訂立了保密協議和

---

## 業 務

---

不競爭協議。我們過去聘用每位僱員的標準僱傭合約中載有一項轉讓條款，根據該條款，我們擁有該僱員在工作過程中取得的所有發明、技術、專有技術及商業秘密的所有權利。

該等協議可能無法為我們的商業秘密及／或機密信息提供足夠保護。該等協議亦可能遭違反，導致濫用我們的商業秘密及／或機密信息，而我們無法對於該等違約採取充分補救措施。此外，我們的商業秘密及／或機密信息可能會被第三方知曉或獨立開發或被我們對其披露有關信息的合作夥伴濫用。儘管我們為保護我們的知識產權已採取相關措施，然而未經授權方可能會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的某方面內容或獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。

我們亦通過維持我們物業的實體安全以及我們信息技術系統的實體及電子安全，竭力維護我們數據及商業秘密的完整性及機密性。儘管我們為保護我們的數據及知識產權已採取相關措施，然而未經授權方可能會嘗試或成功獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。有關與我們知識產權有關的風險的概況，請參閱「一 風險因素 — 與我們的知識產權有關的風險」。

我們以「和鉑醫藥」(「和鉑」) 的品牌名稱經營我們的業務。截至2020年6月30日，我們在中國註冊了一個商標，在美國註冊了兩個商標，及在香港註冊了五個商標。我們亦是五個域名的註冊擁有人，不可撤銷地擁有該等域名的授權。

我們與製藥公司及行業其他參與者訂立合作協議並建立其他關係，從而利用我們的知識產權並獲得其他方的知識產權。

截至最後實際可行日期，我們並無捲入任何我們可能成為申索人或被告人的可能潛在或待決的有關任何知識產權的訴訟，亦無收到侵犯任何知識產權的任何申索通知。

於2019年12月，中國最高法院通過重申較低級別法院的裁決撤銷中國國家知識產權局(「國家知識產權局」) 駁回HCAb平台創新專利申請的決定，裁定HCAb平台授權方勝訴(並因而間接裁定我們勝訴)。國家知識產權局現正尋求重審此案。此外，我們H2L2平台的授權方已就較低級別法院的裁決支持國家知識產權局駁回H2L2平台創新專利申請的決定向中國最高法院提出上訴。此外，HCAb平台的授權方面臨來自歐洲及韓國的第三方就若干關於我們獲獨家許可的平台技術的專利的反對及無效訴訟。有關與該等法律訴訟有關的風險，請參閱「風險因素 — 與我們的知識產權有關的風險 — 倘

---

## 業 務

---

我們無法為我們的候選藥物或技術平台獲取並維持專利及其他知識產權保護，或倘取得的該等知識產權範圍不夠廣泛，則第三方可能開發與我們的產品及技術相似或相同者以及將其商業化並與我們直接競爭，我們成功將任何產品或技術商業化的能力可能因而受到不利影響。」

有關進一步資料，請參閱附錄四「法定及一般資料－B. 有關我們業務的進一步資料－2. 知識產權」。

### 環境事宜及工作場所安全

不僅保護環境，亦保護我們僱員、患者及社區人員的健康與安全，我們致力按這一方式經營我們的設施。我們在整個公司實施環境、健康及安全(EHS)標準操作程序，為僱員進行相關培訓；我們進行環境評估，培訓並採取環保措施，有關措施涉及氣體排放、廢水生成及處理以及有害物質的運輸、使用、存儲、處理及處置。我們建立了應急報告及響應程序。

我們的EHS職能部門負責頒發EHS指引，監察並強制我們的業務遵守環境、健康及安全法律法規。為履行這一職責，我們制定策略、政策、標準及指標，並付諸實施；宣傳EHS政策及程序；與EHS委員會成員團隊一起進行EHS審計、制定相關應對規劃並付諸實施。我們組織進行職業健康檢查。

職責中的若干專業領域分配給具有相關專業知識及經驗的團隊負責。例如，我們的生物安全問題專家負責進行生物安全培訓，監督我們的業務遵守生物安全相關的法律規定，進行生物安全風險評估以及檢討我們在發生任何生物安全緊急情況時將採取的糾正措施及預防措施。

本公司有史以來並無發生任何重大的工作場所事故。

### 法律訴訟及合規情況

截至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何實際或潛在重大法律或行政訴訟。我們致力以最高標準遵守適用於我們業務的法律法規。然而，在日常業務過程中，我們或會不時面臨各種法律或行政申索及訴訟。

## 業 務

### 許可、執照及其他批文

截至最後實際可行日期，我們相信，我們已從有關部門取得對我們的營運屬重要的一切必要執照、批文及許可。

### 獎項及認可

我們的研發成果受到認可。我們收穫的若干重大獎項及認可載於下文：

獎項／認可	獎項年度	頒獎機構／部門
Zhangjiang Science City 13th Five-Year R&D Awards	2019年	Shanghai Zhangjiang Science City
Winner of Innovation and Entrepreneurship Competition	2019年	Ministry of Science and Technology, Guangdong Provincial Technology Administration
Major scientific and technological support projects -pre-clinical research and development	2019年	Shanghai Municipal Science and Technology Commission
2019 Top 100 Innovative Medical Businesses	2019年	VCBeat Research
2019 TOP 20 Most Valuable Innovative Health Businesses	2019年	PencilNews
Top APAC Pharmaceutical Innovator	2019年	Clarivate Analytics
Star list 2019 – China's Top 50 Innovative Biomedical Businesses	2019年	MedClub
上海市高新技術企業入庫培育企業2019年第二批，2020年5月公示	2020年	Shanghai Municipal Committee of Science and Technology
蘇州市2020年第十一批科技發展計劃人才專項（姑蘇領軍人才）	2020年	Suzhou Science and Technology Bureau



---

## 業 務

---

### 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中國及全球生物製劑市場的整體市況及監管環境變動、我們開發、製造及商業化候選藥物的能力以及我們與其他製藥公司競爭的能力。有關我們面臨的各種風險及不確定性的論述，請參閱「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。尤其是，我們面臨正常業務過程中產生的信貸、流動資金、利率及貨幣風險。有關該等市場風險的論述，請參閱「財務資料－有關市場風險的定性及定量披露」。

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。我們的審核委員會及董事最終監督風險管理政策的實施。管理層識別出的風險將根據可能性及影響進行分析，由本公司妥善跟進、降低風險及改正，並向董事報告。

以下主要準則概述了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審查及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i)檢討及批准風險管理政策，確保與我們的企業目標一致；(ii)檢討及批准我們的企業風險承受能力；(iii)監察與我們業務營運有關的最大風險並由管理層處理相關風險；(iv)根據我們的企業風險承受能力檢討企業風險；及(v)監察並確保於本集團內恰當應用風險管理框架。
- 我們的首席商務官廖邁菁博士負責：(i)制訂及更新風險管理政策及目標；(ii)審閱及批准本公司的主要風險管理事項；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司的相關部門提供風險管理方法指引；(v)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(vi)監督相關部門實施風險管理措施的情況；(vii)確保本公司內部設置適當的架構、流程及職能；及(viii)向審核委員會呈報重大風險。

---

## 業 務

---

- 本公司相關部門（包括但不限於財務部、法務部及人力資源部）負責實施風險管理政策及執行每日風險管理常規。為正式確定本集團的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集涉及彼等營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響彼等目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)每年編製風險管理報告供首席執行官審閱；(iv)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(v)必要時實施適當的風險應對；及(vi)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

我們認為，董事及高級管理層成員擁有就風險管理及內部控制提供良好企業管治監督的必要知識及經驗。

### 內部控制

董事會負責設立內部控制系統並檢討其成效。我們已聘請一名獨立內部控制顧問（或內部控制顧問）就本公司及主要營運子公司的內部控制執行若干商定程序或內部控制審查，並就本集團實體層面控制及內部控制若干程序的情況報告真實的調查結果，包括財務報告及披露控制、應收賬款管理、採購、應付賬款及付款、固定資產管理、人力資源及工資管理、現金及資金管理、資訊系統整體控制、稅項管理、合約管理、保險管理、研發及無形資產管理。內部控制顧問於2020年2月進行了內部控制審查，於2020年7月作了跟進審查。截至最後實際可行日期，概無有關本集團內部控制的重大未決事項。

我們一直致力於促進合規文化，並將就各項合規事宜（包括聯交所對企業管治以及環境、社會及管治事宜的要求）採納政策及程序。董事會將共同負責管理及營運，包括制定有關機制。董事將參與制定機制及相關政策。

---

## 業 務

---

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

- 我們已採納若干與業務營運各個方面有關的措施及程序，諸如關連方交易、風險管理、保護知識產權、環境保護及職業健康與安全。有關更多資料，請參閱「一知識產權」及「一環境事宜及工作場所安全」。作為僱員培訓項目的一部分，我們定期向僱員提供有關該等措施及程序的培訓。我們的內部審核部門進行現場審核工作，以監督我們內部控制政策的執行情況，並向我們的管理層和審核委員會報告發現的弱點及跟進整改行動。
- 負責監察本集團企業管治的董事在法律顧問的幫助下亦會定期審閱我們在上市後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們已設立審核委員會，其(i)就外部核數師的委任及免職向董事作出推薦建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們已聘請國泰君安融資有限公司為我們的合規顧問，自上市後首個財政年度結束前就有關上市規則事宜向董事及管理團隊提供意見。預期合規顧問將確保上市後我們根據本文件「未來計劃及[編纂]」一節使用融資，並就相關監管機構的規定及時向我們提供支持及意見。
- 我們計劃聘請一間中國律師事務所向我們提供意見，使我們在上市後及時了解中國法律法規。我們將持續安排由外部法律顧問不時（倘必要）及／或任何合適的認證機構提供的各種培訓，以令董事、高級管理層及相關僱員及時了解最新的中國法律法規。
- 我們維持嚴苛的反貪污政策，因此相信我們將不易受中國政府為糾正醫藥行業腐敗行為而採取日益嚴厲措施的影響。