
業 務

本公司概覽

我們是一家總部位於中國及美國的生物技術公司，致力於促進中國及全球就重大傳染病（如HBV、HIV、MDR/XDR革蘭氏陰性菌感染）及其他具有重大公共衛生負擔的疾病（如CNS疾病）的療法。我們正通過將內部藥物研發與授權引進相結合的業務模式來實現這一願景。



傳染病為全球主要的死亡病因之一。然而，就許多具有重大公共衛生負擔的傳染病而言，可用療法有限，且致力於開發該等療法的公司不多，從而導致大量需求未獲滿足。HBV相關疾病、全球性HIV疫情及COVID-19疫情的空前爆發均凸顯了傳染病對社會及經濟造成的威脅、對致力於研發可治癒、預防或治療有關疾病療法的公司的需求以及對應對可預測及突發公共衛生危機的需求。舉例而言，根據弗若斯特沙利文的資料，截至2019年，中國約有73百萬人感染HBV，約佔全球HBV患者總人數的三分之一，這意味著中國每年因HBV相關疾病而需花費人民幣800億元至人民幣1,200億元的醫療總費用。於2019年，全球有39.1百萬人感染HIV，其中1.7百萬人為新感染者。同樣，根據弗若斯特沙利文的資料，於過往15年，革蘭氏陰性菌相關感染約佔中國所有臨床感染的70%。世界銀行亦估計，到2030年，MDR革蘭氏陰性菌感染將導致全球GDP損失1萬億美元至3.4萬億美元。根據世界銀行的資料，截至2021年3月末，COVID-19疫情已導致全球相關死亡病例超過2.7百萬例，對社會造成重大影響，導致2020年全球GDP損失3.8萬億美元。

我們目前正在研發針對慢性HBV感染的功能性療法，其對中國醫療造成不對稱影響。為應對全球HIV疫情，我們發現並正在研發一種適用於HIV患者的長效及每週一次（QW）的單片方案（STR），初步重點為美國。我們亦在研發廣譜抗生素，以治療MDR/XDR革蘭氏陰性菌感染，而這兩種感染均對中國醫療造成不對稱影響。為應對前所未有的全球COVID-19疫情，並實現我們對公共衛生事務的承諾，我們正在研發用於治療COVID-19的中和抗體雞尾酒療法。

此外，我們正在研發創新療法來治療CNS疾病，如產後抑鬱症（PPD）及重度抑鬱症（MDD）。於CNS疾病及其他慢性病患者中可經常觀察到抑鬱症。此外，COVID-19疫情裹挾由此而引發的社會動盪及經濟不明朗，加劇了全球範圍內情緒障礙流行。於2019年，全球PPD發病率達18.9百萬例。我們認為，對新療法的重大需求仍未獲滿足，新療法可針對該等疾病提供快速緩解、深入及持續的治療效果。

業 務

我們對重大傳染病及CNS疾病的關注體現在我們如何建立發展計劃組合中。如下圖產品管線所示，我們已建立一條針對傳染病及CNS疾病由10多個創新候選產品組成的管線，涵蓋臨床前到臨床階段項目，並且我們有權自授權合作夥伴授權引進至多五個其他創新項目。我們通過以下方法開發我們的產品管線：(i)利用我們內部研發能力，發現和開發我們自己的創新產品；(ii)與我們精心挑選的戰略合作夥伴建立合作許可安排，以於大中華區授權引進彼等重要資產，據此，我們將領導該等資產在中國的臨床開發，並在該等資產的全球開發中發揮不可或缺的作用。下表載列截至2021年4月30日我們的主要候選產品的狀況：

適應症	項目	臨床前	IND批准	1期	2期	3期	監管機構	Brii權利	授權合作夥伴/ 內部藥物研發
傳染病項目									
HBV	BRII-179 ⁽¹⁾ (VBI-2601)						藥監局	大中華區	
	BRII-835 ⁽²⁾ (VIR-2218)						藥監局	大中華區	
	BRII-179 ⁽¹⁾ /BRII-835聯合						藥監局 ⁽⁵⁾	大中華區	
HIV	BRII-778						FDA	全球	內部研究
	BRII-732						FDA	全球	內部研究
MDR/XDR 革蘭氏陰性菌 感染	BRII-636 ⁽³⁾ (QPX-7728)						FDA	大中華區	
	BRII-672 ⁽³⁾ (QPX-7831)						FDA	大中華區	
	BRII-693 ⁽³⁾ (QPX-9003)						FDA	大中華區	
MDR/XDR TB 結核分枝桿菌	BRII-658 ⁽³⁾ (AN2-501971)						FDA	大中華區	AN2Therapeutics
COVID-19	BRII-196 ⁽⁴⁾						FDA/藥監局	全球	
	BRII-198 ⁽⁴⁾						FDA/藥監局	全球	
中樞神經系統疾病項目									
PPD	BRII-296						FDA	全球	內部研究
MDD	BRII-296						FDA	全球	內部研究

★ 核心產品

附註：

- (1) BRII-179的臨床前開發部分由VBI開展。
- (2) BRII-835的臨床前開發及1/2期臨床試驗已由Vir開展。
- (3) 開發及臨床試驗由我們的合作夥伴進行。
- (4) 我們於2021年4月26日於NIAID處獲悉BRII-196及BRII-198正在進行ACTIV-2計劃3期，且於2021年3月3日於NIAID處獲悉BRII-196及BRII-198尚未進入ACTIV-3計劃3期。我們已於2021年6月在中國啟動BRII-196及BRII-198聯合療法的2期臨床研究。
- (5) 截至最後實際可行日期，我們已向香港、新西蘭、澳大利亞、台灣、新加坡、泰國及韓國相關監管機構遞交BRII-179/ BRII-835的2期MRCT聯合研究，並已從該等相關機構獲得進行相關轄區研究許可(除泰國的批准外，預計將於2021年第三季度獲得)。於2021年2月，我們已向中國CDE遞交BRII-179/ BRII-835的2期MRCT聯合研究的IND申請，並預期於2021年第三季度就該等研究獲得批准。

業 務

- (6) 通過非全資附屬公司騰盛華創（與清華大學及深圳市第三人民醫院的聯屬公司成立）與清華大學及深圳市第三人民醫院合作進行內部研究。騰盛博藥北京持有騰盛華創股權總額的72.77%，而清華大學及深圳市第三人民醫院的聯屬公司收購騰盛華創的少數股權以換取清華大學及深圳市第三人民醫院向騰盛華創轉讓抗體及相關技術，從而推進BRII-196及BRII-198，並可能有其他候選藥物用於治療及預防SARs-CoV-2感染（包括COVID-19）。
- HBV（自VBI和Vir獲得授權許可）－我們目前正在開發我們的核心產品BRII-179（一種HBV特異性B細胞和T細胞治療疫苗）及BRII-835（一種HBV靶向siRNA，屬高度創新及新興的減少HBV抗原治療方法）。
 - 對於BRII-179，我們已在中國、香港、新西蘭、澳大利亞、泰國及韓國完成BRII-179的1b/2a期臨床研究，最終臨床研究報告已於2021年5月24日發佈。
 - 對於BRII-835，我們目前正在中國開展2期臨床研究。BRII-179的開發將包含多個項目，包括BRII-179/BRII-835組合。
 - BRII-179/BRII-835組合代表我們在開發HBV感染功能性治癒藥物方面取得的重大進展。截至最後實際可行日期，我們於新西蘭、澳大利亞及香港啟動BRII-179/BRII-835的2期多地區臨床試驗(MRCT)聯合療法研究，並預期於2021年第三季度也在中國、台灣、新加坡、泰國和韓國啟動MRCT研究。我們為實現HBV的功能性治癒而提出的BRII-179與BRII-835聯合療法仍處於初期階段，須待成功完成持續臨床試驗及取得監管批准後而定。
 - 我們將繼續探索更多開發與其他藥劑聯合進行HBV功能性治癒的選擇，如BRII-179及／或BRII-835。
 - HIV（內部研發）－我們正在開發BRII-778及BRII-732，作為每週一次的單片聯合療法，其將為HIV患者提供更謹慎、便捷及無創的維持療法。截至最後實際可行日期，我們已於美國的1期研究前兩組中進行BRII-778給藥，並已於2021年3月向FDA提交BRII-732的IND申請，於2021年4月收到FDA發出的安全進行通知，以推進我們計劃的1期研究。我們於2021年5月在美國開始進行BRII-732的1期研究的給藥。

業 務

- MDR/XDR革蘭氏陰性桿菌（獲Qpex獲得授權許可）— 我們正與Qpex合作，以加快OMNIvance®（BRII-636與IV β-內酰胺抗生素聯合使用的廣譜BLI）、ORAvance®（BRII-672與口服β-內酰胺抗生素聯合使用的廣譜BLI）分別作為靜脈注射及口服製劑抗生素，以及BRII-693（新一代多黏菌素）的研究進展以治療細菌感染，於該等領域中，對新抗生素的需求非常迫切。於2020年11月、2021年4月及2021年6月，Qpex在澳大利亞分別啟動OMNIvance®、ORAvance®及BRII-693的1期研究。我們預期最早於2022年第一季度、2023年第一季度及2022年第四季度向藥監局分別提交OMNIvance®、ORAvance®及BRII-693的IND申請。我們隨後計劃加入Qpex的全球3期研究，並於中國開展研究，為OMNIvance®、ORAvance®及BRII-693在中國註冊提供支持。
- MDR/XDR TB（獲AN2獲得授權許可）— 根據AN2許可協議，一旦BRII-658達到針對MDR和XDR TB等分枝桿菌感染的預先定義的臨床標準，我們就擁有在大中華區開發和商業化BRII-658治療MDR/XDR TB的獨家權利。
- COVID-19（通過附屬公司騰盛華創進行與清華大學及深圳市第三人民醫院共同研究）— 我們恪守對公共衛生事務的承諾，正在迅速推進兩種全人源非競爭性中和抗體（BRII-196及BRII-198）的雞尾酒療法，以供批准用於全球COVID-19患者的治療。BRII-196及BRII-198雞尾酒療法具有作為SARS-CoV-2抗體療法的潛力，用於治療COVID-19，其涵蓋更廣的新興變種以及長達六個月的保護。1期人用安全性及藥代動力學(PK)研究表明，即使達到預期治療劑量水平三倍，這些抗體依然具有安全性和耐受性。我們於2021年4月26日於NIAID處獲悉BRII-196及BRII-198正在進行ACTIV-2計劃3期，在美國、波多黎各、阿根廷及南非以及其他潛在國家進行試驗的基礎上滿足門診患者預先指定的安全性及療效數據，且於2021年3月3日於NIAID處獲悉當BRII-196及BRII-198在住院患者接受標準護理中未達到預先指定的療效標準時，BRII-196及BRII-198尚未進入ACTIV-3計劃3期。
- PDD/MDD（內部藥物研發）— 我們亦正在開發BRII-296，以應對目前治療PPD及MDD的相關挑戰。為實現此目標，我們利用從研發針對HIV的長效療法中獲得的見解及應用藥物配方知識，在該療法中，給藥的便利性及患者依從性對於潛在的治療成功至關重要。慢性疾病，包括傳染病如HIV傳染及AIDS，有導致抑鬱症的記錄。我們於2021年2月向FDA提交關於PPD的IND申請，並收到FDA的安全進行通知，可繼續進行我們計劃中的1期研究，我們已於2021年4月初開始在美國給藥。

業 務

截至最後實際可行日期，我們的內部研發團隊由62名在中國和美國的全職員工組成，其中一半以上的員工擁有高級學位，例如醫學博士或博士學位。本公司由高級管理層領導，包括Zhi Hong博士（首席執行官）、羅永慶先生（大中華區總裁兼總經理）、嚴立博士（首席醫學官）、李安康博士（首席財務官）、徐連紅博士（藥物化學部高級副總裁兼主任）、Jean-Luc Girardet博士（製藥科學部高級副總裁兼主任）、朱青博士（製藥研發部高級副總裁兼主任）及Lisa Beck女士（商務拓展和投資組合策略部高級副總裁兼主任）。我們相信，在高級管理層的領導下，我們經驗豐富的研發團隊將使我們處於有利的地位，以從事富有成效的內部研發活動，並與製藥及生物技術公司、領先的CRO、CMO、CDMO、研究機構及其他戰略合作夥伴進行全面的研發合作。我們亦設立一個強大的科學顧問委員會，由領先的科學家、醫生及業內資深人士組成，其向董事會及高級管理層提供有關科學及策略事宜的意見。

我們的優勢

我們為一家位於中國及美國具備研發實力的生物技術公司，專注於傳染病及其他具有巨大未被滿足醫療需求的疾病的創新療法。

我們相信，我們多區域研發專長和能力使我們處於有利地位，能夠有效地應對中國乃至全球的公共衛生問題。憑藉在中國和美國的業務運營、卓越的高級管理層以及進行MRCT的經驗，我們受益於該等及其他主要市場擁有寶貴的市場洞察、豐富的行業經驗及長期行業關係，使我們能夠在內部或從合作夥伴授權引進來開發具有潛力的候選產品。我們已與中國、美國和我們憑藉於傳染病專業知識的優勢成功贏得信任的其他國家及／或地區的監管機構進行緊密合作。我們相信我們已建立的信任及關係令我們在進行臨床項目開發具有優勢，策略性地從同行脫穎而出。我們亦與清華大學、深圳市第三人民醫院及哥倫比亞大學等多個知名學術機構和醫院保持密切關係，彼等為我們提供了更多科學見解。

我們亦具有快速及有效應對不斷發展的公共衛生緊急情況的能力。為應對COVID-19疫情危機及遵守我們改善公共衛生的共同承諾，我們與美國及中國的政府及政府機構緊密合作。在不到一年的時間，我們已將BRII-196及BRII-198(COVID-19抗

業 務

體雞尾酒療法)由發現轉入全球政府贊助的2/3期主協議臨床研究之後期開發。我們相信，COVID-19項目彰顯我們快速識別及開發潛在傳染病療法的能力，以及我們與政府及公共衛生組織進行全球合作之實力以及我們致力於滿足世界上部分最重要的未滿足醫療需求。

我們致力開發治療傳染病及其他疾病(如CNS疾病)創新療法，該等疾病於中國及全球造成重大公共衛生負擔及存在巨大未被滿足的醫療需求。我們致力於開發具有治癒、預防或顯著療效潛力的極具變革性方法，而不是對護理標準進行逐步改進。我們的研發專業知識和對傳染病的廣泛了解使我們能夠專注於研發具有重大市場需求的患者療法。我們相信，我們的創新方法體現在我們在中國對HBV感染的功能性治癒BRII-179和BRII-835的組合(有可能成為慢性HBV感染的首個功能性治癒)以及我們為HIV患者提供全新的治療方案的內部開發，以改善其生活質量。

憑藉該等創新能力以及我們的其他創新能力，我們相信我們在疾病重點領域具有獨特的優勢，以開發針對未滿足的關鍵醫療需求的內部藥物研發或授權引進的創新療法，從而為區域和全球市場提供巨大的市場機會。

通過結合siRNA治療及免疫刺激性治療疫苗的科學差異化聯合療法針對慢性HBV感染進行功能性治癒。

有別於其他僅抑制HBV複製的抗病毒療法，我們的HBV項目有策略地專注於旨在恢復患者對HBV感染的免疫控制並實現持續病毒緩解或功能治癒而無需持續進行HBV療法的治癒性療法。在中國為HBV感染提供功能性治癒具有重大健康及社會經濟效益。截至2019年，中國約有73百萬人感染HBV，約佔全球HBV總患者人數的三分之一，而根據弗若斯特沙利文資料，中國每年在HBV相關疾病的醫療總費用為人民幣800億元至人民幣1,200億元。現有療法的治癒率頗低，約為3%至7%，且患者間經常出現較差的耐受性。已功能性治癒的患者將避免終生治療，預防晚期肝病及HCC的發展，並能夠過上正常的生活而可能不被社會污名化。

BRII-179及BRII-835組合通過具有科學差異性的聯合療法有望成為治療慢性HBV感染的首個功能性治癒療法，該療法結合了我們自VBI獲得授權許可的免疫刺激性治療疫苗及自Vir獲得授權許可的siRNA療法。該等療法可能為中國HBV患者帶來更高的治癒率。

業 務

我們的核心產品BRII-179誘導建立並維持免疫控制的HBV特異性B細胞及T細胞免疫反應，而BRII-835則靶向抑制免疫系統的免疫抑制性HBV抗原的產生。BRII-179與BRII-835的作用機理相互補充，較其他目前現有治療方法更具優勢。BRII-179含有與VBI的Sci-B-Vac[®]疫苗相同的重組蛋白質成分，而該疫苗是唯一已獲批准且目前於市場在售的第三代預防性疫苗，由所有三種HBV表面抗原組成，具有專門誘導及增強宿主免疫力反應的強大佐劑系統。BRII-835是與GalNAc結合的siRNA，可壓制所有HBV抗原（即HBV S、PreS1、PreS2、Core、e及X抗原），從而產生直接的抗病毒作用或抑製作用。該病毒抑製作用減少並消滅被認為阻止人體自身免疫系統正常運行的分泌型病毒抗原。BRII-179與BRII-835的聯合使用具有強大的科學差異化原理，且我們認為，BRII-179及BRII-835或可打破免疫耐受性，並較目前針對HBV感染的其他療法擁有更高的治癒率。

截至最後實際可行日期，關於BRII-179，我們已在中國、香港、新西蘭、澳大利亞、泰國及韓國的基地完成BRII-179聯合1b/2a期MRCT研究，最終臨床研究報告於2021年5月24日發佈。本研究旨在評估無肝硬化慢性HBV患者中多劑量（4劑）BRII-179的安全性、耐受性及抗病毒活性。BRII-179表現出良好的安全性，且並無患者出現嚴重不良事件(SAE)。免疫原性數據顯示每月給予HBV感染者（按受試者比例）四劑量的BRII-179（20 µg或40 µg）在有或無IFN-α聯合給藥的情況下的HBV表面抗原的細胞免疫應答及抗體應答顯著增加。根據新興臨床數據獲得的良好安全性和疫苗誘導的適應性免疫應答為繼續開發具有或不具有IFN-α的BRII-179提供支持，以治療慢性HBV感染。

關於BRII-835，Vir已在若干亞太(APAC)國家完成慢性HBV感染患者的1b/2a期研究。於2020年8月舉行的國際肝臟大會上，Vir回顧來自該項研究的安全性及抗病毒數據。研究發現包括：(i)BRII-835（Vir稱為VIR-2218）具有良好的耐受性，並無觀察到安全信號；(ii)BRII-835在乙型肝炎e抗原(HBeAg陰性)及乙肝病毒e抗原(HBeAg陽性)患者中均表現出HBsAg劑量依賴性降低；(iii)所有接受兩劑200 mg的BRII-835患者在24週時HBsAg至少降低1-log，平均HBsAg下降1.43 log；及(iv)整體結果支持繼續開發BRII-835，將其作為旨在功能性治癒HBV感染的有限治療方案的關鍵。

業 務

截至最後實際可行日期，我們已在中國完成BRII-835的2期臨床試驗的患者入組及患者給藥，旨在評估及表徵2劑BRII-835在中國患者中的安全性、耐受性、藥代動力學及抗病毒活性。

截至最後實際可行日期，我們已在新西蘭、澳大利亞及香港啟動對BRII-179/BRII-835的2期MRCT聯合研究，並預計亦於2021年第三季度在中國、台灣、新加坡、泰國和韓國進行研究。BRII-179/BRII-835將在2期研究中單獨與BRII-835進行比較，以建立概念驗證(POC)並釐定最佳的給藥方案。

此外，我們正在探索開發慢性HBV感染的功能性療法的進一步方案，如與其他藥劑結合使用的BRII-179及／或BRII-835。未來的組合研究將取決於初始研究的結果，並可能包括BRII-835、BRII-179和可能的VIR-3434的兩種或三種藥物組合。Vir-3434為針對HBV的單克隆抗體，目前由Vir進行1期開發，我們就其擁有選擇權，可獲得大中華區獨家開發及商業化權利。截至最後實際可行日期，我們尚未針對VIR-3434行使此類選擇權。

廣泛及豐富的产品管線從戰略上鎖定變革或潛在的「同類首創」療法，以滿足中國或全球市場的大量未滿足需求。

我們已快速建立起廣泛及豐富的創新性內部藥物研發及授權引進候選藥物管線，該等藥物專門用於感染性疾病和CNS疾病的治療，蘊含變革潛力，可滿足多元化地域市場的大量未滿足的健康需求。我們的風險減低的產品管線包括十多項候選產品，提供臨床前及處於臨床階段的候選藥物組合。我們處於獨特的位置，可以利用我們在中國及美國的實力及業務版圖以最大程度地提高我們於各地區及全球的產品線的商業潛力。

我們認為，我們的HBV功能性治癒療法，結合HBV特異性B細胞和T細胞治療性疫苗(BRII-179)和HBV靶向siRNA(BRII-835)，在治療慢性HBV感染的功能性治癒率和安全性方面具有潛在的變革性療效。相比之下，現有HBV療法的治癒率非常低(約為3%至7%)，且經常表現出較差的耐受性。較高的功能性治癒率則可降低患者發展為晚期肝病或HCC的風險，並使患者有機會過上正常的生活，而不被社會污名化。

業 務

我們的產品管線包括不同開發時間線的臨床前和臨床階段的候選產品組合。我們的一些候選產品具有短期收入潛力，而其他產品則需要較長時間的開發才能實現商業化。例如，我們正在快速開發BR11-179和BR11-835 HBV功能治癒療法，而如果我們的2期聯合研究顯示出有意義的功能治癒率和令人滿意的安全性，則最早將於2024年向藥監局提交NDA申請。我們的早期項目(1期或更早)具有較長的商業潛力，包括我們的HIV、MDR/XDR革蘭氏陰性菌感染和CNS候選產品。此種交錯的產品線使我們能夠更好地管理產品開發中的開發風險及投資時機。

我們的候選產品在地域上亦呈多元化。舉例而言，我們的HBV和MDR/XDR革蘭氏陰性菌感染候選產品主要針對患病率頗高或增長迅速的中國市場。我們的HIV、COVID-19和CNS候選產品則最初針對具有更大需求或意願應對HIV及COVID-19疫情、抑鬱及其他情緒疾病的美國市場。地域上的多元化亦使我們能夠應對單一國家或地區以及相關政治及經濟風險，並為我們提供機會，從各地理區域吸引所需人才及能力。

憑藉深厚洞察、豐富經驗及合作夥伴關係，具有內部研發實力及研發合作

我們的內部研發實力結合研發合作，讓我們能夠於存在大量公共健康問題的疾病和治療領域(感染疾病及CNS疾病領域)發現、識別及開發候選藥物。

我們團隊的長期經驗和專門知識以及研發能力，讓我們能夠一方面有效加快內部藥物研發的方案，另一方獲得我們合作夥伴的信賴，且吸引了激動人心的授權引進機會，讓我們成為我們關注領域內合作夥伴的「首選合作對象」。

業 務

通過利用我們的行業洞悉及與我們合作夥伴的合作，我們已進一步加強我們在多方面的整體研發能力，包括：

- *我們的多方案合作能力。*我們的合作夥伴尋求與我們在多種模式下對多個項目同時進行合作，以我們與Vir和Qpex的現有多方案合作和許可協議予以佐證。我們亦能夠開發結合不同合作夥伴的不同候選藥物的聯合療法（例如BRII-179和BRII-835）、我們的治療性疫苗和siRNA聯合療法，旨在為HBV感染提供功能性治癒。
- *我們的多地區研發能力。*我們利用MRCT以獲取龐大的病人池，並利用合作獲得的數據於中國、美國及諸多其他司法權區高效及有效地開發及註冊我們的候選藥物。例如，我們設計並執行了MRCT，以促進高效的BRII-179藥物開發以及BRII-179及BRII-835的聯合研究。我們能夠利用Sci-B-Vac®（一種與BRII-179有相同蛋白質成分的HBV疫苗）的科學及安全性信息加快我們的開發活動。與在健康志願者開始傳統的1期研究不同，我們直接進入慢性HBV患者的1b/2a期MRCT研究，並成功地展示了BRII-179的藥效學活性和安全性。此外，我們與我們的臨床調查機構建立了可靠的關係，我們認為此有助於我們以一致、平穩、安全及審慎的方式在多個司法權區同時開展我們的臨床試驗。
- *我們與政府機構建立強大的監管溝通渠道及值得信賴的關係。*憑藉我們關於戰略重點領域的行業洞悉，我們能夠快速回應監管機構的提問，並與多個政府機構建立了可靠的溝通渠道。例如，我們快速成功獲得將我們的BRII-196及BRII-198雞尾酒療法納入美國政府贊助的全球ACTIV試驗，其中我們在不同國家／地區擁有100多個臨床試驗場所。在我們的COVID-19項目啟動後四個月內，我們於中國成功開展了1期試驗以確定BRII-196及BRII-198的安全性、耐受性及PK。其後，該等臨床數據讓我們能夠BRII-196及BRII-198聯合療法推進至NIH/NIAID贊助的ACTIV試驗的2/3期開發。

業 務

具遠見卓識、良好往績及深厚行業經驗的領導團隊，在領先的行業專家及藍籌投資者大力支持下積累豐富經驗。

我們由一支在包括中國在內的不同地區成功開發及商業化產品方面擁有良好往績的經驗豐富的管理團隊所領導。我們在中國監管及商業環境方面擁有特殊的專業知識，可為我們的全球合作夥伴提供別具一格的價值及見解。我們的團隊在藥物開發週期各個階段均擁有豐富的行業經驗，且於開發及商業化高度創新療法擁有悠久的歷史，其中包括數萬億美元產品（例如Harvoni、Tivicay、Triumeq及Genvoya等）。

我們的高級管理層擁有在全球領先製藥公司的豐富藥物開發經驗，包括Alexion Pharmaceuticals, Inc.、AstraZeneca PLC、Chiron Corporation、Gilead Sciences, Inc.及葛蘭素史克(GSK)。

我們的內部研發實力由Zhi Hong博士、嚴立博士（首席醫學官）、徐連紅博士（藥物化學部高級副總裁兼主任）、Jean-Luc Girardet博士（製藥科學部高級副總裁兼主任）及朱青博士（製藥研發部高級副總裁兼主任）所帶領。Hong博士在生物製藥行業擁有逾25年的經驗，並一直擔任多家跨國製藥公司（包括GSK）傳染領域的領導，且彼被廣泛認可為GSK在HIV和其他傳染病藥物研發領域重塑輝煌並取得成功的關鍵締造者。我們的各高級研發管理團隊在藥物發現及開發方面平均擁有20年或以上經驗。有關我們高級管理層良好往績及行業經驗的進一步詳情，請參閱本文件「董事及高級管理層」一節。

我們同樣得到由領先的科學家、醫生及行業資深人士組成的科學顧問委員會的大力支持，而彼等在製定我們的研發策略以及我們在醫療界及行業界的參與中發揮關鍵作用。我們獲得主要投資者的進一步支持，包括（其中包括）Boyu、6 Dimensions、ARCH、Sequoia China、Yunfeng、Blue Pool、Invesco、Capital及GIC。

業 務

我們的策略

我們的使命是通過我們的創新和洞察應對公共衛生挑戰。

我們計劃基於我們於目標領域的領導地位，並在中國和全球範圍內開發具有變革性和差異化的在研產品。通過專注於該等給公眾造成沉重負擔的重大傳染病和CNS疾病，我們努力實現我們對公共衛生事業的承諾，並使我們的利益與政府機構及其他公共實體保持一致，從而營造一個可與相關合作夥伴及利益相關者緊密合作的環境。

隨著本公司的發展，我們將繼續解決重大的公共衛生負擔。我們計劃通過內部研發工作以及涉及合適在研藥物的授權引進或合作來繼續構建研發管綫。為配合我們在研產品的增長和推進，我們擬擴展我們的研發及其他能力。

推進由BRII-179和BRII-835組成的治療性疫苗及siRNA的聯合療法，為大中華地區提供HBV感染功能性治癒。

我們針對HBV感染的建議功能性治癒使用HBV特異性B細胞及T細胞治療性疫苗(BRII-179)，連同HBV靶向siRNA(BRII-835)，這是一種高度創新的新興療法，在治療慢性HBV感染方面具有潛在變革性功效及安全性。我們認為，該等療法共同為慢性HBV感染提供了治癒潛力，從而最大限度地降低罹患晚期肝病及肝細胞癌的風險，並幫助患者過上正常生活。

根據弗若斯特沙利文的資料，我們透過精心設計的BRII-179及BRII-835組合引領全球HBV功能性治癒工作。我們的發展計劃亦考慮與多聚乙二醇干擾素的其他組合，以實現HBV功能性治癒。根據弗若斯特沙利文的資料，我們最接近的競爭對手更加落後，尤其是在中國。於隨後12至18個月中，我們的重點是開始以生成數據，支持在HBV感染患者中採用BRII-179及BRII-835聯合療法。

截至最後實際可行日期，我們已在新西蘭、澳大利亞及香港啟動對BRII-179/BRII-835的2期MRCT聯合研究，並預計亦於2021年第三季度在中國、台灣、新加坡、泰國和韓國進行研究。BRII-179/BRII-835將在2期研究中與BRII-835單獨使用進行比較，以建立概念驗證(POC)並釐定最佳的給藥方案。我們擬於中國增加單獨隊列，並可以根據最終治療劑量及治療方案靈活地進行擴展。倘我們在亞太國家的患者中獲得治癒反應的積極證據，則計劃通過增加中國隊列受試者數量以便於2024年在中國就BRII-179/BRII-835組合進行早期註冊申請，從而加快在中國的發展。

業 務

推進我們具有相當多未滿足需求的疾病的HIV、PPD及其他療法。

通過開發用於治療HIV、PPD、MDR和XDR細菌感染和COVID-19的療法，我們正在應對國際市場（如中國、美國和其他國家）的重大未滿足醫療需求。

就治療HIV而言，我們正為HIV攜帶者開發一種全新的治療方案，提供每週一次單片治療(QW STR)口服治療。當前的治療標準包括許多每日一次單片治療方案(QD STR)，即患者一生中須每日服用。我們希望通過消除每天提醒患者與日常治療有關的疾病來改善HIV患者的生活質量。在杜克大學及南卡羅來納大學於2017年在美國進行的患者調查中，絕大多數患者表示，如若可行，則將從每日STR轉為每週STR。BRII-778及BRII-732將為患者提供更謹慎、非侵入性的服藥方式，有可能改善對HIV治療的依從性，進而延緩耐藥性的出現。我們已分別於2020年12月及2021年3月向FDA提交IND申請以支持BRII-778及BRII-732的開發。我們分別於2021年3月及2021年5月在美國就BRII-778及BRII-732的1期臨床試驗開始給藥。我們計劃於2022年第三季度在美國開始一項全球2b期聯合研究，對BRII-778及BRII-732的QW STR進行測試，旨在於2028年之前可能實現商業化上市。

關於情緒障礙，我們發現一種針對PPD及MDD的新穎治療選擇。我們相信BRII-296有潛力提供快速緩解，並具有深遠而持續的治療效果，連同良好的患者便利性及保證遵從性、更好的耐受性及降低的安全風險，可完全改變PPD患者的治療及護理方式。PPD是一種重大女性健康問題，較為普遍且常常使人衰弱的併發症，影響約13%分娩一年內的婦女。PPD是一種重度抑鬱症(MDD)，在懷孕期間或分娩後4週內圍產期發作。眾所周知，PPD會導致母子關係負面影響，為兒童帶來長期不良後果。此外，患有PPD發作的女性更有可能在隨後的妊娠中經歷PPD。作為一種長效注射劑，我們認為BRII-296將為醫療專業人士提供一種更簡單快速的給藥程序，給患者帶來更為方便、安全及更好的耐受性，從而有可能吸引更多需要照顧而非目前治療的患者。我們已於2021年2月向FDA提交BRII-296的1期研究IND申請，並已於2021年4月初開始給藥。

業 務

就革蘭氏陰性菌感染而言，MDR及XDR細菌正日益難以治療，並常會導致醫院內嚴重感染。若無有效的抗生素，死亡率會在數日內顯著增加。世衛組織已指定耐碳青霉烯的腸桿菌目細菌、銅綠假單胞菌及鮑曼不動桿菌為新抗生素治療的三種最關鍵病原體。根據弗若斯特沙利文的資料，在中國對抗生素的過度處方增加MDR及XDR（如對碳青霉烯的耐藥性）革蘭氏陰性菌感染的患病率，降低現有抗生素的有效性。舉例而言，在中國，耐碳青霉烯類抗生素的鮑曼不動桿菌的感染率很高，而有效抗生素的可獲得性卻非常有限。我們授權引進的在研藥物BRII-636及BRII-672（分別用於靜脈製劑及口服製劑的廣譜BLI）以及BRII-693（相較目前開處方的多粘菌素，具有更高安全性及更強效用的下一代多粘菌素），用於解決相關關鍵病原體。如缺乏有效的治療方法，感染MDR及XDR革蘭氏陰性菌的患者將面臨不良後果或潛在死亡。BRII-636、BRII-672及BRII-693可能為醫生提供最廣泛的治療範圍，以應對該等病原體。在我們的合作夥伴Qpex完成1期研究之後，我們計劃利用該等1期數據在中國提交IND，然後參與Qpex的全球3期研究以對中國患者進行研究，以支持在中國開發及註冊該等候選產品。

鑑於目前迫切需要治療SARS-CoV-2感染，我們將繼續支持BRII-196及BRII-198進行用於治療非住院COVID-19患者的全球2/3期臨床試驗（透過ACTIV-2主試驗方案）。為應對近期於中國廣州及深圳出現COVID-19病例，我們已於2021年6月在中國啟動BRII-196及BRII-198聯合療法的2期臨床研究。倘在完成該等試驗前BRII-196及BRII-198顯示具有治療COVID-19的功效，我們計劃分別尋求FDA及其他監管機構的EUA及其他類似批准。

通過對互補候選產品的內部藥物研發與戰略授權許可，擴大我們的項目管線，為我們資產的價值創造機會。

隨著我們的壯大，我們計劃繼續採用內部藥物研發及第三方合作多來源模式來發展我們的產品組合，起初專注於具有重大衛生負擔、未滿足的醫療需求及具有龐大潛在目標市場的傳染病和CNS疾病，並可能進一步透過對外授權我們內部藥物研發的在研產品探索創造價值的機會。

業 務

該等工作可能包括以下方面(其中包括)：

- *內部藥物研發*。通過我們對研發工作的持續投資，我們可能會向傳染病和CNS疾病領域的初步在研產品增加更多內部藥物研發的創新候選藥物，其中可能包括致力於將我們現有的產品擴展到新的適應症。
- *授權引進*。通過利用我們在傳染病和其他疾病療法方面的研發專業知識和洞悉，我們可能會在以下方面為授權引進安排尋求其他合適的候選產品：
(i)在我們可向合作夥伴的產品研發工作提供附加值及向目標市場引入風險降低創新療法；(ii)就針對我們現有目標疾病關注領域的產品，尋求針對包括HBV和HIV在內的傳染病的其他療法；或(iii)可能行使與我們現有的合作夥伴訂立的選項安排。

透過有選擇地發現和授權創新的候選產品，我們認為我們可以為有需求長期未得到滿足的疾病的患者提供廣泛的解決方案。

此外，我們可能會通過對外授權我們內部藥物研發的在研產品探索擴大我們候選產品管線的治療範圍的機會。

隨著業務發展，繼續擴大我們在中國和美國的組織。

自成立以來，我們已組建一支在藥物研發業務擁有強大實力及豐富經驗的團隊。通過我們團隊的共同努力，我們迅速建立令人印象深刻的產品組合，包括針對傳染病和CNS疾病的內部開發和授權引進的候選藥物。同時，我們在中國和美國的業務規模以符合我們各種藥物開發計劃進度的速度增長，並為我們現有藥物組合的研發工作提供足夠的支持。隨著我們繼續推進臨床前和臨床項目並進一步豐富我們的產品組合，我們將繼續擴大我們在中國和美國的研發團隊，以滿足我們不斷增長的研發活動需求。

業 務

於短期到中期而言，我們計劃繼續擴大在中國和美國的業務規模，招聘重點為各種專業知識和經驗（如適用），包括臨床前研發、臨床開發和監管事宜。我們還計劃增加內部研發實驗室設施，以滿足不斷增長的研發工作需求。我們相信，隨著我們的IND獲批／臨床階段計劃（包括HBV、HIV、CNS和MDR/XDR計劃）進入或推進至臨床試驗的後期階段，此項工作至關重要。具體而言，我們的工作將包括：

- 繼續擴大我們在中國的後期開發團隊，以支持我們的HBV療法的2期和3期臨床試驗的進展；
- 隨著我們內部藥物研發的更多在研產品（包括我們的HIV和CNS在研產品）於該地區推進臨床研究，我們將繼續在美國建立臨床團隊；及
- 增強我們的發現團隊以啟動更多內部驅動的創新計劃。

於長期而言，我們計劃建立我們自身的商業化能力，建立關鍵的醫療事務團隊以及探索合同銷售合作夥伴關係以進一步提升商業化能力的覆蓋範圍。一旦達到銷售的臨界質量，我們將探索建造合同製造商（特別是在中國）以外的內部製造能力的可能性，以實現規模效益，並對我們的供應鏈提高掌控力。此外，我們希望探索新的平台、新的方式和新的技術以擴展我們目前的產品線，並實現同類首創及同類最佳的療法。

業 務

我們的業務模式及產品研發

為實現我們通過我們的創新和洞察來應對公共衛生挑戰的使命，我們在三年多的時間通過經合作許可安排增強的內部藥物研發建立創新候選產品管線（誠如下圖所示）。

適應症	項目	臨床前	IND批准	1期	2期	3期	監管機構	Brii權利	授權合作夥伴/ 內部藥物研發
傳染病項目									
HBV	BRII-179 [★] (VBI-2601)	[Progress bar]					藥監局	大中華區	VBI
	BRII-835 ⁽²⁾ (VIR-2218)	[Progress bar]					藥監局	大中華區	VIR
	BRII-179 [★] /BRII-835 聯合	[Progress bar]					藥監局 ⁽⁵⁾	大中華區	VBI VIR
HIV	BRII-778	[Progress bar]					FDA	全球	內部研究
	BRII-732	[Progress bar]					FDA	全球	內部研究
MDR/XDR 革蘭氏陰性菌 感染	BRII-636 ⁽³⁾ (QPX-7728)	[Progress bar]					FDA	大中華區	23nx
	BRII-672 ⁽³⁾ (QPX-7831)	[Progress bar]					FDA	大中華區	23nx
	BRII-693 ⁽³⁾ (QPX-9003)	[Progress bar]					FDA	大中華區	23nx
MDR/XDR TB 結核分枝桿菌	BRII-658 ⁽³⁾ (AN2-501971)	[Progress bar]					FDA	大中華區	AN2Therapeutics
COVID-19	BRII-196 ⁽⁴⁾	[Progress bar]					FDA/藥監局	全球	(6)
	BRII-198 ⁽⁴⁾	[Progress bar]					FDA/藥監局	全球	(6)
中樞神經系統疾病項目									
PPD	BRII-296	[Progress bar]					FDA	全球	內部研究
MDD	BRII-296	[Progress bar]					FDA	全球	內部研究

★ 核心產品

附註：

- (1) BRII-179的臨床前開發部分已由VBI開展。
- (2) BRII-835的臨床前開發及1/2期臨床試驗已由Vir開展。
- (3) 開發及臨床試驗由我們的合作夥伴進行。
- (4) 我們於2021年4月26日於NIAID處獲悉BRII-196及BRII-198正在進行ACTIV-2計劃3期，且於2021年3月3日於NIAID處獲悉BRII-196及BRII-198尚未進入ACTIV-3計劃3期。我們已於2021年6月在中國啟動BRII-196及BRII-198聯合療法的2期臨床研究。
- (5) 截至最後實際可行日期，我們已向香港、新西蘭、澳大利亞、台灣、新加坡、泰國及韓國相關監管機構遞交BRII-179/ BRII-835的2期MRCT聯合研究，並已從該等相關機構獲得進行相關轄區研究許可（除泰國的批准外，預計將於2021年第三季度獲得）。於2021年2月，我們已向中國CDE遞交BRII-179/ BRII-835的2期MRCT聯合研究的IND申請，並預期於2021年第三季度就該等研究獲得批准。
- (6) 通過非全資附屬公司騰盛華創（與清華大學及深圳市第三人民醫院的聯屬公司成立）進行內部研究。騰盛博藥北京持有騰盛華創股權總額的72.77%，而清華大學及深圳市第三人民醫院的聯屬公司收購騰盛華創的少數股權以換取清華大學及深圳市第三人民醫院向騰盛華創轉讓抗體及相關技術，從而推進BRII-196及BRII-198，並可能有其他候選藥物用於治療及預防SARs-CoV-2感染（包括COVID-19）。

業 務

截至最後實際可行日期，我們有十多種候選產品，其中包括臨床前和臨床階段的候選產品組合，以及授權引進及自主發現的候選產品組合。

我們擁有全球權利的內部藥物研發候選藥物包括：

- **BRII-778及BRII-732**，用於治療HIV；
- **BRII-196和BRII-198**，用於治療COVID-19(全球權利由我們及我們的非全資附屬公司騰盛華創共同擁有)；及
- **BRII-296**，用於治療PPD及MDD。

我們在大中華區擁有權利的授權引進候選藥物包括：

- **BRII-179(我們的核心產品)和BRII-835**，用於開發HBV的功能性治癒；
- **BRII-636、BRII-672及BRII-693**，用於治療MDR/XDR革蘭氏陰性菌感染；及
- **BRII-658**，用於治療MDR/XDR結核病(TB)和分枝桿菌感染。

用於HBV功能性治癒的**BRII-179(我們的核心產品)及BRII-835**

根據弗若斯特沙利文的資料，截至2018年，全世界約有2.22億人感染HBV。截至2019年，中國約有73百萬人感染HBV，其中包括截至2019年已診斷的慢性HBV患者約16百萬人。根據弗若斯特沙利文的資料，儘管有預防HBV傳播的疫苗，且並非所有感染導致慢性病，但在中國的傳染病中，HBV的發病率仍然最高。根據世衛組織的資料，於2015年至2030年，預期中國約有10百萬人死於慢性肝炎相關肝硬化及HCC，其中大部分是由於乙型肝炎所致。在中國感染HBV的73百萬人中，28百萬人需要治療，其中7百萬人由於發展為晚期肝病或癌症的風險而迫切需要治療。眾多人群並無立即表現出症狀或並不知悉自身已被感染。根據弗若斯特沙利文的資料，感染HBV的人群中約二十分之一的人接受了治療，最大的治療障礙為診斷及意識的水平較低。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，我們為中國專注於為慢性HBV感染研發功能性治癒的領先生物製藥公司。雖然可用包括口服抗病毒藥在內的藥物治療慢性HBV感染，但大多數人須終身接受治療。目前，為期一年的聚乙二醇干擾素- α (PEG-IFN- α)聯合NRTI乃最好的治療方法。其功能治癒率偏低，意味著接受該治療的患者中百分之三到百分之七可在有限的治療時間後終身控制該病毒。對於已達到功能性治癒(低至無法檢測的病毒，低至無法檢測的S抗原水平，其後通常恢復對病毒的免疫控制)的個體，其發病率和死亡率要低得多，包括肝硬化和肝細胞癌(HCC)的發生率較低。

我們處於臨床階段的HBV功能性治癒療法採用HBV特異性B細胞及T細胞治療性疫苗(BRII-179)，結合靶向HBV的siRNA(BRII-835)，此乃一種創新療法，或具治療慢性HBV感染的變革性功效及安全性，共同代表提供具有治療潛力的療法之潛在的顯著進步。我們相信與目前可用的治療方法相比，該結合療法有可能實現更高的慢性HBV感染功能性治癒率，有利於降低患者發展為晚期肝病或HCC的風險，可讓患者過上正常生活，遠離社會污名。我們為實現HBV功能性治癒而提出的BRII-179和BRII-835 聯合療法仍處於早期階段，且待我們正在進行的臨床試驗成功完成和獲得監管部門批准後方可作實。

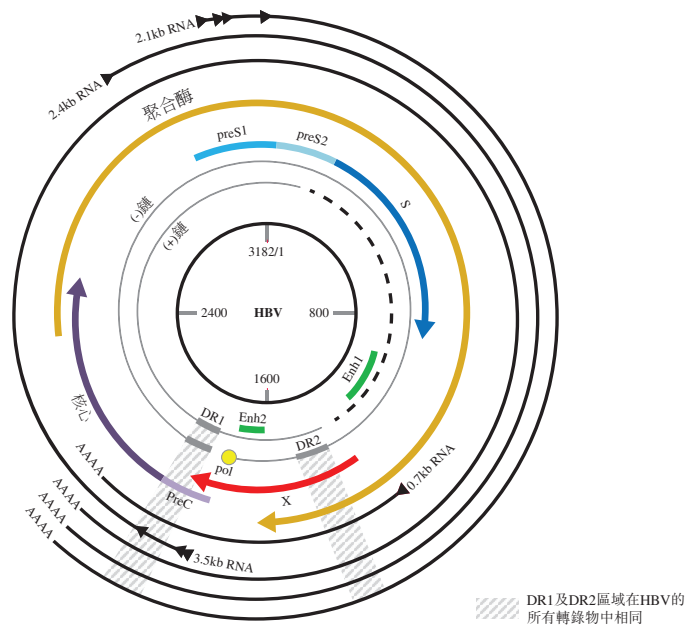
對於BRII-179，我們已在中國、香港、新西蘭、澳大利亞、泰國及韓國完成BRII-179的1b/2a期臨床研究，最終臨床研究報告將於2021年5月24日發佈。對於BRII-835，我們正在中國進行2期臨床研究。截至最後實際可行日期，我們已在新西蘭、澳大利亞及香港啟動對BRII-179/BRII-835的2期MRCT聯合研究，並預期於2021年第三季度在中國、台灣、新加坡、泰國及韓國啟動該項研究。

HBV的生命週期及功能性治癒

HBV為肝炎病毒科成員，由部分鬆弛環狀雙鏈DNA(rcDNA)基因組組成。進入人肝細胞後，rcDNA隨後在宿主細胞核中轉化為緊密捲曲的質粒樣環狀閉鎖共價DNA(cccDNA)。如下圖所示，HBV基因組包含四個促進劑、兩個強化劑區域(Enh1、Enh2)和兩個直接重複序列(DR1、DR2)。轉錄物顯示為細黑箭頭。基因組的某些區域(例如DR1、DR2)在HBV的所有轉錄物中相同。

業 務

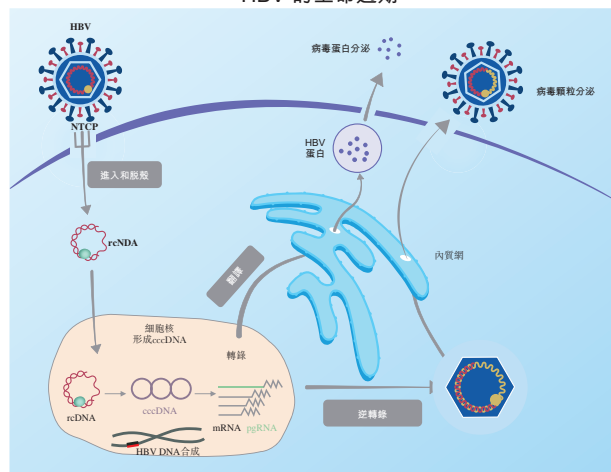
HBV 基因組結構



資料來源：公司資料

肝細胞的半衰期較長，部分原因在於慢性HBV感染持續存在。HBV DNA亦可能整合至宿主的DNA中，使得難以完全清除病毒DNA。整合的DNA無法產生感染性病毒顆粒，但能產生HBsAg的轉錄物。

HBV 的生命週期



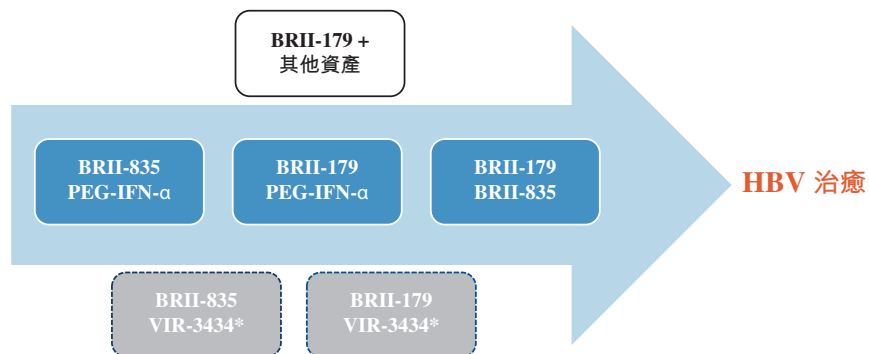
資料來源：公司資料

業 務

BRII-179

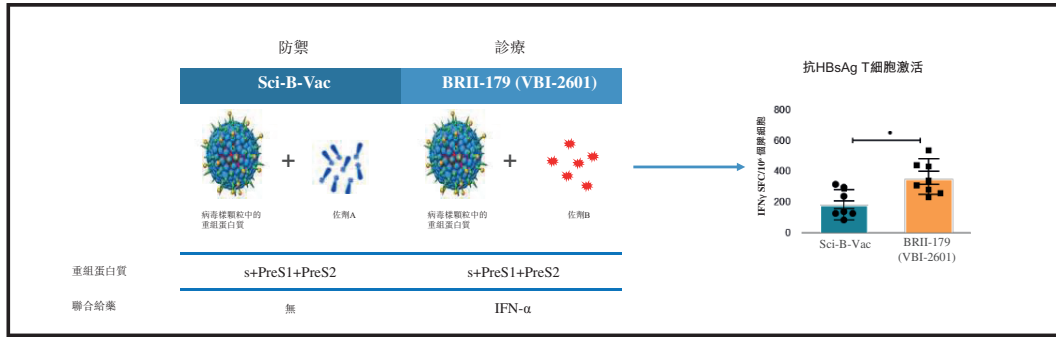
我們的核心產品BRII-179乃我們於2018年12月經VBI授權引進在大中華區獲得的治療性疫苗。於我們獲得BRII-179的授權許可時，其為一個臨床前階段項目。BRII-179含有與VBI的Sci-B-Vac[®]疫苗所用的相同重組蛋白質成分及具有不同的經批准的鋁佐劑。Sci-B-Vac[®]是唯一已獲批准且目前於市場在售的第三代預防性疫苗，由所有三種HBV表面抗原(PreS1、PreS2及S)組成。根據研究，BRII-179與IFN- α 共同使用。每月肌肉注射一次。BRII-179生成可誘導對HBV的廣泛免疫力，包括在控制HBV感染中發揮重要作用的T細胞免疫力。

Sci-B-Vac[®]是唯一具有所有三種病毒抗原的疫苗。與S抗原不同，對Pre-S1/Pre-S2的耐受性可能更容易打破。具有強力T細胞和B細胞佐劑的BRII-179可能會導致針對HBV的免疫耐受突破，並有助於實現HBV功能性治療。儘管我們認為BRII-179作為單獨療法可能會逐步提高由當前護理療法標準產生的治癒率，但我們推論BRII-179與其他抗病毒藥物(如siRNA(如BRII-835)及/或mAb(如VIR-3434))結合使用可能會誘導抗HBV體液和細胞應答，可能導致對慢性HBV感染的停止治療進行持續的免疫控制，從而可能對患有慢性HBV患者進行功能性治癒。因此，儘管BRII-179將持續發展，我們計劃更專注於聯合療法(例如BRII-179/BRII-835)以尋求HBV功能性治癒。該聯合方法於下文說明，並於下文「臨床開發計劃」進行更詳細說明。



* 本公司根據Vir許可協議擁有臨床POC的獨家選擇權

業 務



資料來源：公司資料

BRII-179刺激B細胞及T細胞同時抵抗HBV，為我們選擇的一種免疫調節劑，乃因我們認為HBV特異性之適應性免疫反應可能是實現持續免疫控制以達到功能性治癒的最佳機會。BRII-179除含小(S)包膜蛋白外，還包含大(L)及中(M)包膜蛋白。因此，BRII-179包含僅存在於M或L蛋白中的PreS1及PreS2結構域。該等結構域佔慢性HBV患者流動的HBsAg的比例遠低於S結構域，因此，PreS1及PreS2中B細胞識別表位及T細胞識別表位可能不如S中識別表位密閉表型。來自Sci-B-Vac®的臨床數據表明，健康受試者擁有較Engerix-B®(最常開藥的預防性乙型肝炎疫苗)更高的免疫原性及五至八倍高的中和性抗體效價(如下表所示)。

業 務

於第196次與Engerix-B®相比，所有關鍵分組持續適用於Sci-B-Vac®的高SPR及HBs抗體滴度

人群	Engerix-B		Sci-B-Vac		血清保潔率 (SPR) : 佔抗HBs滴度≥10mIU/mL的受試者百分比			抗HBs滴度的幾何平均濃度 (GMC)				
	N	Engerix-B	Sci-B-Vac	Sci-B-Vac	差異 (95% CI)	SPR 差異: Sci-B-Vac – Engerix-B	Engerix-B	Sci-B-Vac	Engerix-B	Sci-B-Vac	Engerix-B	Sci-B-Vac
所有受試者	723	76.5%	91.4%	91.4%	14.9% (11.2%至18.6%)	◆	192.6	1148.2	192.6	1148.2	6.0x	6.0x
年齡												
18-44 歲	135	91.1%	99.2%	99.2%	8.1% (3.4%至14.2%)	◆	720.6	4570.4	720.6	4570.4	6.3x	6.3x
45-64 歲	322	80.1%	94.8%	94.8%	14.7% (9.8%至19.8%)	◆	276.5	1577.3	276.5	1577.3	5.7x	5.7x
≥ 65 歲	266	64.7%	83.6%	83.6%	18.9% (11.6%至26.1%)	◆	63.7	410.2	63.7	410.2	6.4x	6.4x
18-39 歲	72	93.1%	100.0%	100.0%	6.9% (1.6%至15.3%)	◆	903.3	5164.2	903.3	5164.2	5.7x	5.7x
40-49 歲	143	89.5%	98.7%	98.7%	9.2% (4.4%至15.5%)	◆	645.7	2869.6	645.7	2869.6	4.4x	4.4x
50-59 歲	164	78.1%	92.8%	92.8%	14.8% (7.2%至22.5%)	◆	211.6	1250.0	211.6	1250.0	5.9x	5.9x
60-69 歲	229	72.1%	89.1%	89.1%	17.1% (9.9%至24.3%)	◆	122.9	780.5	122.9	780.5	6.4x	6.4x
≥ 70 歲	115	56.5%	78.3%	78.3%	21.7% (9.7%至33.2%)	◆	34.8	241.8	34.8	241.8	6.9x	6.9x
性別												
男性	269	69.5%	86.9%	86.9%	17.4% (10.6%至24.2%)	◆	106.6	761.0	106.6	761.0	7.1x	7.1x
女性	454	80.6%	94.3%	94.3%	13.7% (9.5%至18.0%)	◆	273.5	1498.2	273.5	1498.2	5.5x	5.5x
地區												
美國	304	67.4%	85.9%	85.9%	18.4% (11.8%至25.0%)	◆	95.7	544.0	95.7	544.0	5.7x	5.7x
加拿大	120	82.5%	97.5%	97.5%	15.0% (8.0%至23.1%)	◆	468.1	2204.5	468.1	2204.5	4.7x	4.7x
歐洲	299	83.3%	94.4%	94.4%	11.1% (6.2%至16.3%)	◆	274.5	1851.2	274.5	1851.2	6.7x	6.7x
糖尿病												
是	60	58.3%	83.3%	83.3%	25.0% (8.4%至40.4%)	◆	41.3	222.3	41.3	222.3	5.4x	5.4x
否	663	78.1%	92.0%	92.0%	13.9% (10.2%至17.7%)	◆	221.4	1312.2	221.4	1312.2	5.9x	5.9x
BMI												
> 30 kg/m2	254	68.1%	89.2%	89.2%	21.1% (14.3%至28.0%)	◆	110.0	884.0	110.0	884.0	8.0x	8.0x
≤ 30 kg/m2	469	81.0%	92.7%	92.7%	11.6% (7.4%至16.0%)	◆	260.9	1343.0	260.9	1343.0	5.1x	5.1x
每日酒精消耗												
2-3杯	57	70.2%	100.0%	100.0%	29.8% (19.5%至42.7%)	◆	110.6	2643.8	110.6	2643.8	23.9x	23.9x
0-1杯	662	77.0%	91.0%	91.0%	13.9% (10.1%至17.8%)	◆	202.0	1093.4	202.0	1093.4	5.4x	5.4x
吸煙狀況												
現時吸煙者	95	70.5%	85.9%	85.9%	15.3% (3.5%至27.0%)	◆	161.9	449.4	161.9	449.4	2.8x	2.8x
過去吸煙者	198	77.3%	89.3%	89.3%	12.0% (4.7%至19.5%)	◆	141.1	1162.9	141.1	1162.9	8.2x	8.2x
非吸煙者	430	77.4%	93.4%	93.4%	16.0% (11.4%至20.6%)	◆	231.0	1390.1	231.0	1390.1	6.0x	6.0x

資料來源：公司資料

業 務

BRII-179具有與Sci-B-Vac[®]不同的佐劑，旨在增強Th1型T細胞及抗體應答。就BRII-179的1b/2a期臨床研究而言，我們將BRII-179與低劑量IFN- α 混合注射，以進一步增強Th1型T細胞及抗體應答，導致慢性HBV患者內B細胞及T細胞免疫應答減少。與作為抗病毒方案一部分的每日或每週三次(TIW)高劑量注射相比，每月作為疫苗佐劑一部分的低劑量IFN- α 注射顯著降低干擾素相關的副作用。

BRII-835

BRII-835為一種小的干擾核糖核酸 (siRNA)，將進行皮下注射。我們自Vir獲得BRII-835於大中華區的授權許可，即透過在納斯達克上市且處於全球商業階段生物製藥公司Alnylam Pharmaceuticals, Inc. (Alnylam)提供獨家許可而獲得該項目的權利。siRNA調節基因表達的作用機理如下：細胞內雙鏈RNA (dsRNA)由「酶」複合體加工產生siRNA，而siRNA整合至多亞基蛋白質複合物 (即RNA誘導沉默複合體(RISC)) 中，後者將siRNA引導至特定信使RNA (mRNA)序列。RISC中的siRNA雙鏈體解開，反義鏈仍與RISC結合，並指導靶向互補mRNA序列的位點特異性切割，導致mRNA降解及靶蛋白表達降低。

BRII-835靶向高度保守的DR2區，因此所有HBV RNA轉錄物均導致所有HBV蛋白的清除，包括HBV表面抗原 (小、中及大S抗原)、核心相關蛋白、X蛋白及聚合酶。通過靶向HBV基因組的保守區域，可抑制所有基因類型中的所有HBV蛋白的產生。

在肝細胞中轉錄的大量HBV蛋白可以抑制宿主免疫系統。至少有兩種潛在機制可進行抑制。第一種機制為通過在肝細胞上呈遞細胞內HBV抗原而實現T細胞耐受及衰竭。第二種機制為向血液釋放大量HBV蛋白 (尤其是HBsAg)，或可飽和任何中和抗體，從而抑制免疫系統。研究人員推測，抑制HBV蛋白 (尤其是HBsAg) 可能會消除抵抗HBV的T細胞和B細胞活性的抑製作用，並有助於恢復患者自身對HBV的免疫應答。通過直接減少所產生的HBV蛋白數量，BRII-835有可能降低HBV抑制免疫系統的能力，以有效消除免疫系統的障礙。儘管我們認為BRII-835作為單獨療法可能會逐步提高由當前護理療法標準產生的治癒率，但我們推論BRII-835與治療性疫苗 (如BRII-179) 其他抗病毒藥物 (如mAbs (如VIR-3434)) 結合使用可能會誘導抗HBV體液和細胞應答，可能對患有慢性HBV患者進行功能性治癒。因此，儘管BRII-835將持續發展，我們計劃更專注於聯合療法 (例如BRII-179/BRII-835) 以尋求HBV功能性治癒。有關該聯合療法的詳細描述，請參閱下文「臨床開發計劃」。

業 務

未改性合成siRNA在血流中無法穩定。將siRNA成功傳遞到肝細胞的方法是將siRNA綴合到一種稱為N-乙醯半乳糖胺 (GalNAc) 的特定糖上，該糖的受體大量存在於肝細胞上，從而可將siRNA吸收入肝細胞。BRII-835使用相同的方法，故可以通過皮下注射遞送至肝臟。

用於HBV功能性治癒的BRII-179及BRII-835結合

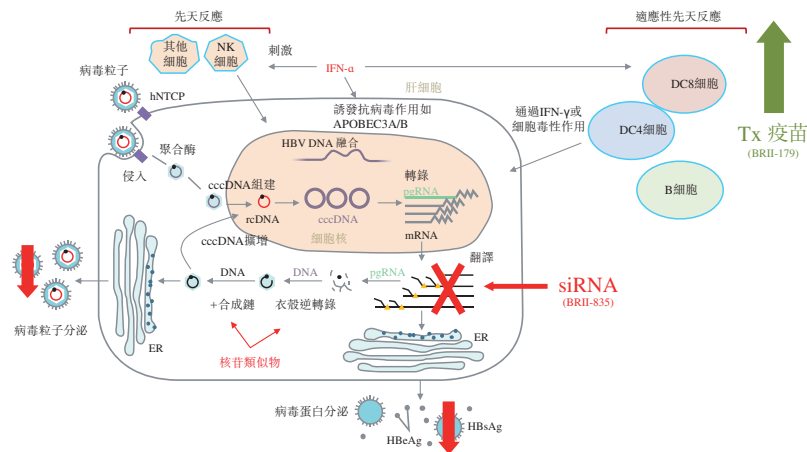
世衛組織估計，全球所有HBV感染患者中約10.5%已確診，已確診患者中的16.7%正在接受抗病毒治療。慢性HBV最常用的治療方法為使用核苷酸／核苷逆轉錄酶抑制劑(NRTI) (包括替諾福韋或恩替卡韋) 進行終身抑制治療。NRTI可防止HBV RNA轉錄為HBV脫氧核糖核酸(DNA)，該過程稱為RT。因此，NRTI對HBV的宿主環狀閉鎖共價DNA(cccDNA)幾乎並無直接影響。據報導，使用NRTI治療一年後，0%至3%的患者出現功能性治癒。另外，NRTI減少但不消除HBV相關肝衰竭及HCC的風險。根據弗若斯特沙利文的資料，儘管使用率偏低，但NRTI對HBV的抑制療法仍於2019年佔據幾十億美元市場。

慢性HBV的另一種治療選擇(即目前最有效的治癒方法)為一年期PEG-IFN- α 療法，可在約3%至7%的患者中實現功能性治癒。PEG-IFN- α (一種免疫細胞因子) 實現功能性治癒的機制尚不可知，但另有證據支持需要免疫刺激以實現功能性治癒。

我們在中國的HBV治癒項目之總體戰略目標為開發一種耐受良好的治療方案，從而使功能性治癒率顯著高於PEG-IFN- α 。根據美國肝病研究協會(AASLD)、歐洲肝病研究協會(EASL)和亞洲太平洋肝病研究協會(APASL)的資料，功能性治癒將被界定為對HBV感染的持續免疫控制，可終止NRTI治療，並表現為持續的HBsAg血清清除(無論有否恢復對HBV的免疫應答(血清轉化))。

業 務

下圖說明作為HBV功能性治癒聯合療法的BRII-179及BRII-835作用機理：



資料來源：公司資料

由研究人員牽頭的過往臨床研究表明，在低HBsAg水平的慢性HBV患者中聯合使用Sci-B-Vac®及NRTI可產生抗HBs，這表明PreS1/PreS2/S疫苗結合降低HBsAg的靶向HBV轉錄體的siRNA等療法，可提供最佳聯合治療方案，實現HBV感染的功能性控制。臨床前研究亦強調低HBsAg水平之重要性。該研究使用持續性HBV感染的小鼠模型，表明用siRNA減少免疫抑制病毒抗原可以進行更有效的免疫修復，從而在用治療性疫苗免疫後實現功能性治癒。

總體而言，BRII-179及BRII-835聯合療法可能代表一種新型的HBV功能性治癒方案，包括通過siRNA基因沉默消除免疫抑制病毒抗原水平，再用治療性疫苗刺激宿主HBV特異性免疫的雙重機制。

潛在優勢

與未經治療的慢性HBV患者相比，接受NRTI療法的慢性HBV患者之HCC及晚期肝病的發生率顯著降低。在經歷HBsAg血清清除（即功能性治癒）的NRTI治療患者中，HCC的發生率大幅低於接受NRTI治療但未達到功能性治癒的患者。不幸的是，NRTI治療極少會導致功能性治癒。PEG-IFN-α可能引起較高的HBsAg血清清除率，但耐受性差。我們認為如果我們發現BRII-179及BRII-835聯合治療能明顯提高功能性治癒

業 務

癒率，則我們的聯合療法將為解決中國重大的HBV醫療需求的一項重大醫學進步。經功能性治癒的HBV感染患者不僅會減輕肝臟疾病的終生威脅，亦會受益於改善的社會及心理健康狀況，享有不受污名化的正常生活自由及降低感染他人的風險。

BRII-179及BRII-835的候選開發流程

我們分別於2018年12月和2018年5月與VBI和Vir訂立許可協議，據此，我們分別擁有在大中華區開發和商業化BRII-179和BRII-835的獨家權。有關進一步詳情，見「一 許可、權利及義務」、「一 合作及許可協議－與VBI Vaccines合作」及「一 合作及許可協議－與Vir Biotechnology合作」。

我們的內部研發團隊在BRII-179和BRII-835的臨床前和臨床開發中發揮了積極作用，如下所述：

- ***BRII-179***。就BRII-179而言，我們的臨床前活動包括對分子進行廣泛的初步研究，包括(i)審閱及分析VBI的疫苗及相關病毒組成部分及相關科學，以評估其增強人體免疫系統抵抗HBV的能力；(ii)研究將預防性疫苗轉化為治療性疫苗（即BRII-179）的藥理學及化學；(iii)分析VBI的疫苗及假設使用IFN- α （一種以TH1為基礎的輔助佐劑）可誘導更大的免疫應答；(iv)要求VBI進行體外臨床前研究，支持使用IFN- α 作為輔助佐劑的進一步研究及評估（其中包括）BRII-179的毒性及配方以支持臨床試驗；(v)研究HBV的功能性治癒的潛在途徑，包括使用BRII-835抑制HBV蛋白的產生；及(vi)評估其他siRNA候選藥物及其他類似候選藥物或分子的可能用途。

中國的臨床前工作包括全面的監管外聯（包括與CDE代表進行廣泛的討論以取代IND前會議），通過(i)描述BRII-179安全性概況，(ii)提交BRII-179-001的臨床試驗設計／框架及方案以供藥監局審查，及(iii)共享中國境外臨床研究獲得的安全數據（見下文），於2019年8月獲得藥監局對我們臨床試驗的批准，從而於2019年11月獲得臨床試驗批准。作為BRII-179-001研究的贊助商，我們與BRII-179有關的臨床活動包括(i)協調所有許可後臨床開發活動，(ii)設計BRII-179臨床研究的重大方面（如下文「一 臨床試驗結果概要」所述）；(iii)設計及協調合格CRO的甄選進程，一旦開始便協助訂用

業 務

臨床試驗場所並協調臨床研究；(iv)監督臨床研究；及(v)在中國以及組成我們MRCT的其他司法權區進行全面的監管外聯及協調（包括在中國以外的其他五個司法權區提交CTA和IND申請）。IND提交程序需要大量和廣泛的科學分析和設計，該等活動構成實質性的研發。該等研發活動的重點領域包括技術詳細資料的生成、收集和彙編，以說明：非臨床測試策略（附帶證明的技術數據）、臨床概述和臨床研究方案；對分子化學結構和臨床適應症的審閱；藥理學資料；毒理學數據和發現；及質量總體總結。作為我們監督活動的一部分，我們亦於進入臨床研究的下一階段前參加與負責MRCT有效運營和管理的CRO共同舉行的定期研究管理小組會議、聯合指導委員會會議及評估BRII-179安全性的安全審查委員會會議。

- **BRII-835**。就BRII-835而言，我們的合作夥伴Vir進行了必要的臨床前研究，以使BRII-835進入大中華區並為大中華區進行臨床開發。於2020年6月，我們根據Vir許可協議行使選擇權，以獲得在大中華區開發和商業化BRII-835的專有權，並在行使選擇權後，我們與BRII-835有關的臨床活動包括(i)設計BRII-835臨床研究的重大方面（如下文「—BRII-835的臨床試驗結果概要」所述）；(ii)設計及調節選擇合格CRO的甄選進程，以協助訂用臨床試驗場所並協調臨床研究的開始及進行；(iii)監督正在進行的臨床研究；及(iv)在中國監督廣泛的監管外聯及協調。
- 就BRII-179及BRII-835聯合療法而言，截至最後實際可行日期，我們已向中國、香港、新西蘭、澳大利亞、台灣、新加坡、泰國及韓國的相關監管機構提交BRII-179/BRII-835的2期MRCT聯合研究的申請，並已獲得相關監管機構的必要批准，以便在相關司法權區進行研究（惟預計將在2021年第三季度獲得批准的泰國有關批准除外）。截至最後實際可行日期，我們在新西蘭、澳大利亞及香港啟動2期MRCT研究，並預計於2021年第三季度在中國、台灣、新加坡、泰國和韓國進行MRCT研究。

業 務

我們擬推進在大中華區進行BR11-179及BR11-835的開發、監管批准、製造、供應及商業化相關投入（見下文「一 臨床開發計劃」所述）。由於我們根據我們分別與VBI和Vir達成的協議條款進入商業化階段，我們有意與中國的一家本地供應商及CMO/CDMO合作，提供BR11-179及BR11-835的初步商業供應。為達到我們預期的患者人數，我們計劃委聘就職於中國國家、省級及市級三級醫院的專家，以確保領先的處方人士能充分了解有關BR11-179及BR11-835的安全性及有效性。

BR11-179的臨床試驗結果概要

我們已完成BR11-179的1b/2a期臨床研究機制的驗證，此乃由我們贊助的MRCT，地點位於中國、香港、新西蘭、澳大利亞、泰國及韓國，最後一位患者於2020年12月15日完成最後的後續訪問，並於2021年5月24日發出臨床研究報告。通過根據統一協議在多個地區進行臨床試驗，MRCT促進有效的藥物開發，並增加同時向不同地區的多個監管機構提交營銷授權申請的可能性。各研究區域的相關監管機構（包括中國的藥監局）對MRCT的整個試驗設計及方案進行全面審查及規範。雖然我們僅於大中華區授出BR11-179許可，MRCT 1b/2A期臨床研究 — 根據受藥監局監管的統一協議在6個不同的地區或國家進行 — 使我們能夠接觸到廣泛的患者群體（其中很大一部分是華裔患者），助力大中華區市場更快地開發BR11-179。

根據VBI許可協議，我們已成立聯合指導委員會(JSC)，我們與VBI享有平等代表權，以監管我們的初步臨床試驗及就BR11-179於大中華地區的開發及監管批准進行監督及檢討，並就此協調各方的活動。我們僅就與BR11-179於大中華地區的開發、上市批准及商業化事宜擁有最終決策權。我們於大中華商地區對BR11-179及BR11-179相關產品進行商業化的計劃並不受限於VBI於大中華地區以外的商業化計劃。

業 務

聚焦亞太地區的國際公認全方位服務CRO擔任我們的CRO，而另一位CRO提供臨床研究協調員及招聘服務。上述精心甄選的各供應商按我們的具體指示並在我們持續的審慎監督下在六個國家或地區的13個臨床站點執行勞動密集型的日常運營功能及任務。於2019年11月，我們開始啟動慢性HBV感染患者中BRII-179的1b/2a期研究招募並開始給藥。BRII-179的1b/2a期臨床研究乃隨機對照研究，旨在評估BRII-179的安全性、耐受性、抗病毒活性及免疫活性。我們負責MRCT研究的設計、開展及執行，而我們的合作夥伴VBI提供藥品供應。

核心產品資質

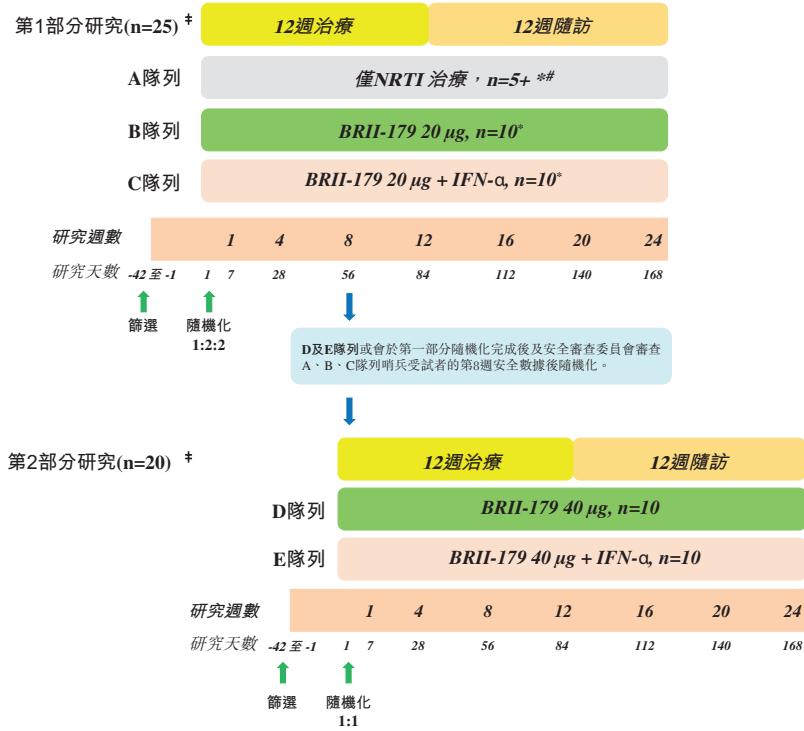
在BRII-179-001於其他MRCT地點上市後，藥監局於2019年11月批准BRII-179-001 CTA (包括其框架)。在尋求藥監局的批准時，我們(i)描述BRII-179安全性概況；(ii)提交BRII-179-001的臨床試驗設計／框架及方案以供藥監局審查；(iii)描述該研究在中國以外的臨床場所的進展，並與該等其他場所的藥監局共享安全相關數據(經該研究的安全審查委員會審查後)；及(iv)如果發現任何安全問題，同意在中國調整研究方案。向藥監局提供經更新的安全資料，且藥監局未要求我們對中國的研究方案進行任何調整。藥監局信納聯合試驗設計，未要求我們在中國進行獨立的一期試驗。要求我們在中國進行獨立的一期臨床試驗屬不切實際，亦不符合患者的最佳利益。藥監局對BRII-179-001的CTA授出的批准明確規定，我們僅需在三期研究開始之前再次尋求藥監局授出的CDE批准。

典型的獨立一期試驗的目的是評估候選藥物的安全性、確定劑量及了解其代謝和排洩方式。一期研究通常在少數健康志願者中進行。BRII-179-001被視為正在進行1b/2a期試驗，原因為聯合試驗涉及現有的HBV患者，並且具有較典型的一期試驗更廣泛的用途。出於效率目的，我們將BRII-179-001設計為滾動註冊的1b/2a期MRCT組合，以同時評估安全性和抗病毒活性，而並無正式分離1b期和2a期。試驗已完成，我們於2021年5月24日發佈臨床研究報告。由於BRII-179-001活動已經完成(包括實質性研發活動和其他通常在HBV候選藥物的獨立一期試驗中開展的活動)並考慮到此項1b/2a期聯合試驗的安全性概況(於下文討論)，我們認為我們在BRII-179方面取得的進展至少相當於完成一期臨床試驗。

業 務

設計

1b/2a期臨床研究分為兩部分研究，旨在評估對NRTI治療慢性HBV感染的無肝硬化患者給予四劑量的BRII-179 (20 μg或40 μg) 在有或無IFN-α聯合給藥的情況下的安全性、耐受性及抗病毒活性。



* 哨兵組：A隊列1名受試者；B隊列2名受試者；C隊列2名受試者將首先入組。第一部分的餘下受試者將於安全審查委員會審查本哨兵組的第4週安全數據後隨機分配。

A隊列受試者於完成第16週就診後符合資格加入D及E隊列。

† 浮動受試者：

如需進一步數據，可加入共20名受試者以擴大現有一組或多組隊列。浮動參與者的分配無須均勻分配。

資料來源：公司資料。

業 務

哨兵受試者：該研究採用交錯「哨兵」劑量設計，如下所示：

- 首先招募包含5名受試者的哨兵組（A隊列1名受試者，B隊列2名受試者，C隊列2名受試者）。餘下受試者將於安全審查委員會（SRC）審查本哨兵組的第4週安全數據後獲許隨機分配。
- 在所有受試者隨機分配到研究的第1部分之前，受試者不能隨機分配到研究的第2部分；SRC已審查研究第1部分的哨兵組A、B及C隊列第8週隨訪得到的安全數據。

浮動受試者：基於SRC對積累的安全及耐受性數據的審查，可最多加入20名浮動受試者，以擴大任何隊列，進一步評估安全性、耐受性及療效。該浮動池在第1部分與第2部分之間共享。浮動受試者的分配無須均勻分配。

由於BRII-179由與VBI的Sci-B-Vac[®]疫苗（已獲批准且目前於市場在售的預防性疫苗）所用相同的重組蛋白，以及經批准的鋁佐劑及IFN- α 組成，自1993年以來已獲准在人體使用，以治療HBV，自研究開始並無預期安全問題。由於預期BRII-179常屬安全，因此CDE批准我們的聯合1b/2a期臨床研究，而無需我們進行1期試驗。

我們的1b/2a期臨床研究始於5名患者的哨兵組，以評估BRII-179的安全性。該五名患者按1:2:2的比例隨機分為一個對照組及兩個治療組。於初次給藥後四週，由本公司、我們的主要研究人員及CRO的一名代表所組成的研究安全審查委員會審查該五名患者的安全數據，並批准1b/2a期臨床研究繼續進行。

入組患者接受NRTI作為對照或BRII-179（聯合或不聯合IFN- α ）（外加NRTI）治療12週，然後進行12週的隨訪。此乃隨機、開放標籤的研究，主要結果指標包括不良事件及安全性實驗室測試等臨床評估，而次要結果指標包括血清HBsAg從基線開始的平均最大值變化以及抗HBsAg的出現或滴度，後續治療每次不超過12週。

研究的第1部分包括三個隊列受試者，按1:2:2隨機分配至A隊列（不服用試驗用藥品的連續NRTI治療）、B隊列（肌注(IM)20 μ g BRII-179）或C隊列（IM注射混有3 MIU IFN- α 的20 μ g BRII-179）。B隊列及C隊列分別在第1天、第4週、第8週及第12週給藥。

業 務

第1部分隨機完成後，受試者隨機分配至研究的第2部分。研究的第2部分包括兩個隊列受試者，按1:1隨機分配至D隊列 (IM注射40 μ g BR11-179) 或E隊列 (IM注射混有3 MIU IFN- α 的40 μ g BR11-179)。D隊列及E隊列分別在第1天、第4週、第8週及第12週給藥。

此外，可增加至多20名「流動」受試者以擴大任何隊列，以進一步評估安全性及耐受性以及安全審查委員會在評審積累的研究數據後決定的功效。

對於所有隊列而言，隨訪時長為研究藥物最後一次給藥後的12週。

該研究完成共46例患者入組、治療及隨訪階段，隨機分為A隊列 (對照組，5名患者)，B、C、D及E隊列 (用20 μ g或40 μ g BR11-179(聯合或不聯合IFN- α) 治療的4個治療隊列，B隊列及C隊列各10名患者，D隊列及E隊列各12名患者)。完成第1部分後，NRTI對照組中的三名患者加入D隊列及E隊列。

研究目標

下表載列研究目標及終點：

目標	時間點
主要結果	
出現不良事件的受試者人數	在整個研究過程中進行監控：篩查期間，第1天、第2天、第7天、第28天、第35天、第56天、第63天、第84天、第91天、第112天、第140天和第168天。
次要結果1	
BR11-179 (VBI-2601)的抗病毒活性。透過血清測定檢測病毒標誌物 (如HBsAg、抗HB、HBeAg、抗HBe)，以評估結果，這是一個複合的次要結果	監測從基線到第24週血清中病毒標誌物的變化
次要結果2	
BR11-179 (VBI-2601)的藥理作用。透過血清和血液細胞測定檢測免疫反應的生物標誌物，以評估結果，這是一個複合的次要結果	監測從基線到第24週HBV特異性免疫反應的變化

業 務

安全性

本公司就此研究所設立的三人安全審查委員會，該研究需要獲得SRC的一致批准，方可進行從(i)僅接受NRTI (n=1) 或20µg的BR11-179(聯合或不聯合IFN-α) (n=4) 的5名患者組成的哨兵組，至(ii)研究的餘下第1部分－給藥後隨訪時，給予20µg的BR11-179(聯合或不聯合IFN-α)，至(iii)研究的第2部分－給藥後隨訪時，給予40µg的BR11-179(聯合或不聯合IFN-α)。於2020年1月10日、2020年2月14日及2020年5月15日每次獲得安全審查委員會一致批准時，均未發現SAE。

藥監局對開始在中國進行BR11-179的2期研究並無異議。

於研究中，並無患者出現SAE。觀察到的所有不良事件均為輕度至中度，其中疲勞及注射部位疼痛乃最常見的不良事件。一名受試者報告了中等強度的流感樣疾病(被認定為與COVID-19無關)，導致該研究中斷。治療緊急不良事件的概述載列於下表。

	第1部分				第2部分		
	BR11-179				BR11-179		
	NRTI (N=5)	BR11-179 20微克 (N=10)	20微克+ IFN-α (N=10)	總數 (N=25)	BR11-179 40微克 (N=12)	40微克 + IFN-α (N=12)	總數 (N=24)
不良事件	1 (20.0%)	7 (70.0%)	10 (100.0%)	18 (72.0%)	7 (58.3%)	11 (91.7%)	18 (75.0%)
輕度不良事件	0	7 (70.0%)	8 (80.0%)	15 (60.0%)	7 (58.3%)	10 (83.3%)	17 (70.8%)
中度不良事件	1 (20.0%)	0	5 (50.0%)	6 (24.0%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	4 (16.7%)
SAE	0	0	0	0	0	0	0
TEAE有關的藥物	0	6 (60.0%)	9 (90.0%)	15 (60.0%)	6 (50.0%)	11 (91.7%)	17 (70.8%)
導致撤銷研究的							
TEAE	0	0	1 (10.0%)	1 (4.0%)	0	0	0

附註：治療緊急不良事件(TEAE)的定義為以起始日期為研究藥物開始日期或隨機化日期(僅NRTI治療)或之後或直至研究結束發生的不良事件。如果某個受試者多次出現TEAE，則該受試者僅呈列一次。

資料來源：公司資料。

業 務

免疫原性

已從細胞免疫反應和抗體反應角度分析了免疫原性評價。

33名經過評價的受試者的HBV特異性細胞免疫反應概要顯示，在所有服用BRII-179(聯合或不聯合IFN- α)的隊列中，有 $\geq 50\%$ 的受試者被發現重新激活T細胞對HBV表面抗原(包括HBsAg、Pre-S1及Pre-S2)的免疫反應，而僅服用NRTI的受試者則沒有可檢測的反應。在BRII-179的20 μg 或40 μg 組(聯合或不聯合輔佐劑IFN- α)中，T細胞對HBV表面抗原陽性T細胞反應的受試者的比例分別為67%、78%、75%及50%。在BRII-179的20 μg 及40 μg 組間對HBV表面抗原的整體T細胞反應並無明顯差異。此外，各組(聯合或不聯合輔佐劑IFN- α)之間的T細胞反應率可以比較。

部分	隊	治療數目	評估數目	積極反應數目*	積極反應者比例
1部分	A (僅NRTI)	5	3	0	0/3 (0%)
	B (20 μg BRII-179)	10	9	6	6/9 (66.7%)
	C (20 μg BRII-179 + IFN- α)	9	9	7	7/9 (77.8%)
2部分	D (40 μg BRII-179)	12	4	3	3/4 (75%)
	E (40 μg BRII-179 + IFN- α)	12	8	4	4/8 (50%)

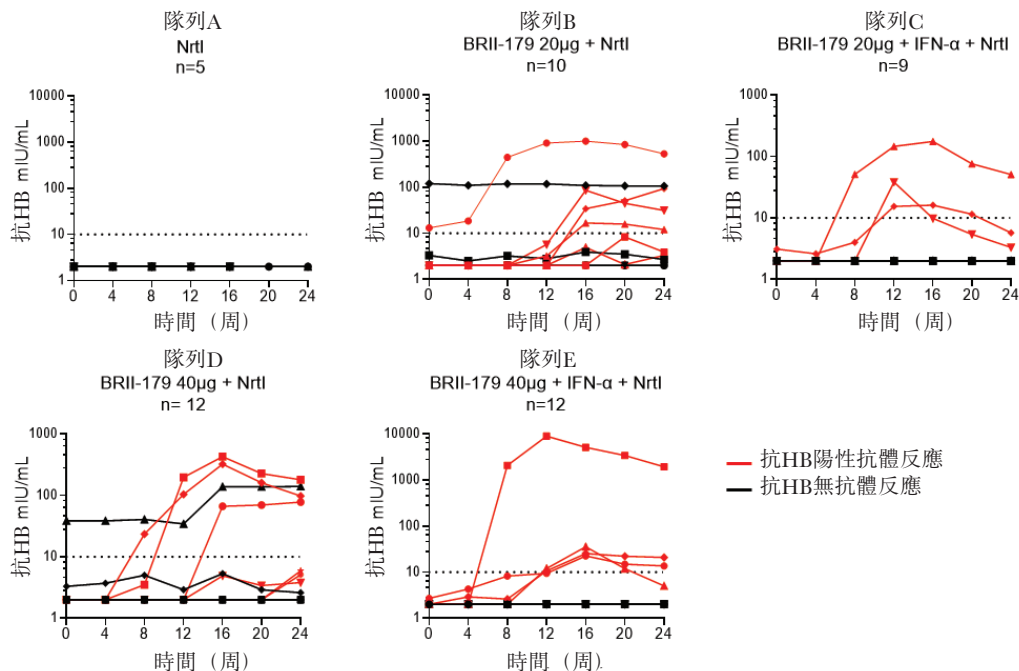
* 積極定義為在基線的第16週或20 > 3倍(隨訪篩查或第1天)時的SFU。

資料來源：公司資料。

在所有的BRII-179隊列中發現有>30%的受試者出現抗HB抗體反應。在預防性疫苗研究中，與HBV陰性受試者相比，反應更遲更弱，大多數反應發生在第3或第4劑后，這與HBV感染患者免疫抑制更強的預期一致，揭示了單純依靠治療性疫苗不能成功實現功能性治癒的原因。這些數據表明，可能需要減少免疫抑制和額外的疫苗劑量來誘導更強和更可持續的免疫反應，如下圖所示，支持我們計劃的BRII-179與BRII-835的2期聯合研究。

業 務

下圖顯示了5隊HBV患者在服用BRII-179(聯合或不聯合輔佐劑IFN- α)後抗HB抗體反應的動力學。



資料來源：公司資料。

劑量水平不影響抗HB抗體反應，但在不聯合IFN- α 的隊列中較聯合IFN- α 的隊列更常觀察到反應。只在服用混有IFN- α 的BRII-179的受試者中觀察到抗PreS1及抗PreS2抗體反應。

各隊列陽性反應者的比例

隊列	n	抗HB抗體	抗PreS1	抗PreS2
A (僅NRTI)	5	0(0%)	0(0%)	0(0%)
B (20 μ g BRII-179)	10	6(60%)	0(0%)	0(0%)
C (20 μ g BRII-179+IFN- α)	9	3(33%)	5(56%)	4(44%)
D (40 μ g BRII-179)	12	6(50%)	0(0%)	0(0%)
E (40 μ g BRII-179+IFN- α)	12	4(33%)	1(8.3%)	1(8.3%)

n=隊列內的受試者數目。

抗HB陽性反應標準：基線後抗HB \geq 2 IU/L (如果基線抗HB < 2 IU/L) 或基線後抗HB \geq 5倍基線抗HB (如果基線抗HB \geq 2 IU/L)。

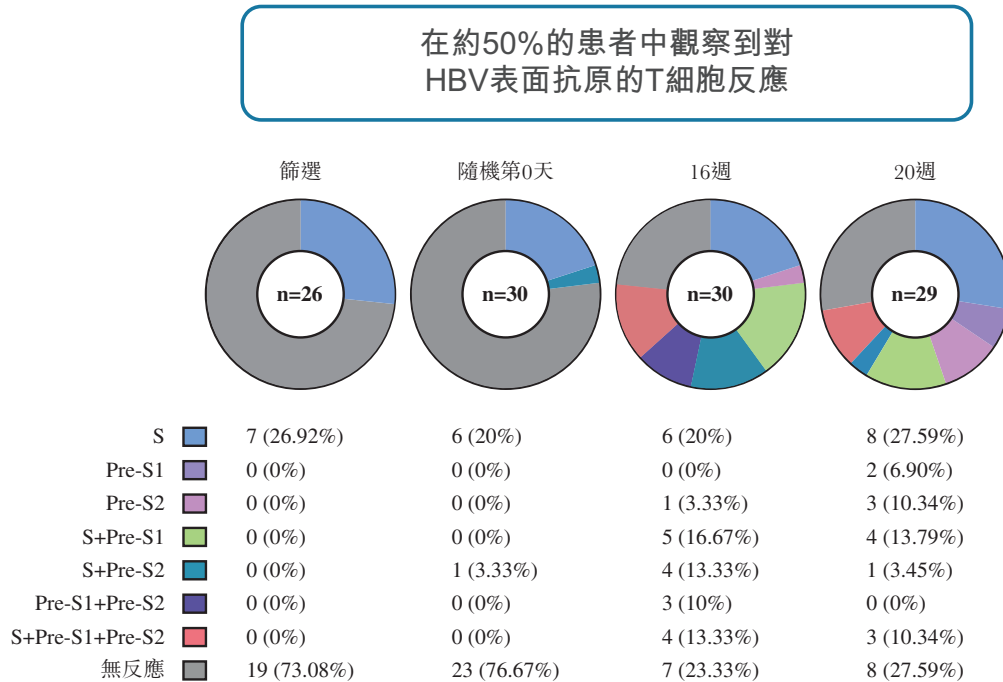
抗PreS1及抗PreS2反應標準：治療組(B、C、D及E隊列)的任何抗PreS1及抗PreS2 $>$ A隊列中僅接受NRTI治療的受試者的(總體均數+3 x 總體標準差)。

資料來源：公司資料。

業 務

T細胞反應

PPS受試者透過HBV表面抗原肽池擴展的T細胞系對HBV特異性細胞免疫反應的可評估數據概述如下。在所有隊列中接受BR11-179聯合或不聯合IFN- α 治療的 $\geq 50\%$ 的受試者中，觀察到對HBV表面抗原（包括HBsAg、Pre-S1和Pre-S2）的T細胞免疫反應再刺激。20 μg 和40 μg BR11-179組對HBV表面抗原的反應無明顯差異。此外，聯合或不聯合佐劑IFN- α 的各組之間的T細胞反應率可比較。



IFN- γ 分泌T細胞在培養的酶聯免疫斑點試驗中的擴增

附註：以上數據為該項研究中一共30位可評估患者的T細胞反應。其他患者樣本無法進行測試，主要由於血液樣本採集以及將樣本及時從臨床試驗場所轉移到中央實驗室時存在固有的技術困難。

資料來源：公司資料

結論

我們於2021年5月24日發佈了臨床研究報告。從研究中採集的這些數據所得出的結論顯示，在一定比例的注射為期四個月的混有或不混有IFN- α 的20 μg 或40 μg BR11-179的受試者（慢性HBV感染者）中發現了顯著的重新激活細胞免疫反應和HBV表面抗原抗體反應。基於該研究的小數據集，在任何治療組中對於表面抗原的抗HB T細胞免疫反應並無明顯差異。只在服用混有IFN- α 的BR11-179的受試者中檢測到抗PreS1及抗

業 務

PreS2抗體反應，而在沒有IFN- α 的情況下更常檢測到抗HB抗體反應。對慢性HBV感染患者進行的BR11-179-001研究所得出的新臨床數據來看，可接受的安全性及疫苗誘導的適用性免疫反應支持持續開發用於治療慢性HBV感染的BR11-179(聯合或不聯合IFN- α)。

BR11-835的臨床試驗結果概要

BR11-835的2期臨床試驗

2020年7月，在我們根據Vir許可協議正式行使選擇權，以獲得在大中華區開發及商業化BR11-835的獨家權後不久，我們自費在大中華區啟動BR11-835的2期臨床試驗研究準備。跨國CRO擔任我們的CRO，令我們可繼續專注於設計、分析、數據說明及決策制定等關鍵試驗元素。根據Vir許可協議，我們成立了由Brii及Vir享有平等代表權的聯合指導委員會。該聯合指導委員會負責協調BR11-835 (Vir-2218)項目的全球開發、生產及商業化。於2020年6月，我們行使選擇權許可BR11-835，而該聯合指導委員會隨後成立聯合發展委員會(聯合發展委員會)，以具體討論及指導BR11-835在大中華地區及Vir-2218在世界其他地區的開發及監管事宜。

該項在中國進行的2期研究旨在評估及表徵NRTI療法中對HBeAg陰性及HBeAg陽性且無肝硬化的慢性HBV感染患者給予2劑BR11-835的安全性、耐受性、藥代動力學及抗病毒活性。截至最後實際可行日期，所有患者均已入組研究，且患者給藥已完成。我們預計所有患者將於2021年下半年之前完成第48週隨訪。

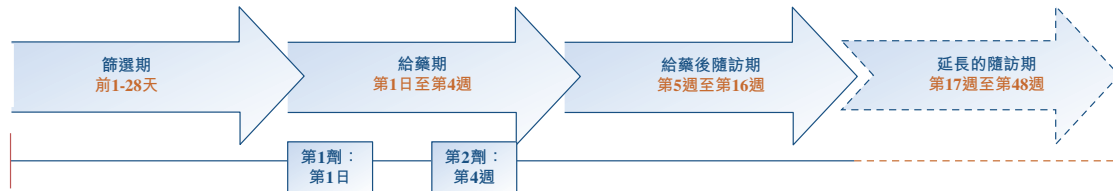
該研究分為兩個部分：

- (1) 第一部分：接受NRTI治療 ≥ 6 個月且無肝硬化的HBeAg陰性慢性HBV感染成年受試者，篩查時HBV DNA < 90 IU/mL(由中央實驗室進行)；及
- (2) 第二部分：接受NRTI治療 ≥ 6 個月且無肝硬化的HBeAg陽性慢性HBV感染成年受試者，篩查時HBV DNA < 90 IU/mL(由中央實驗室進行)。

第一／第二部分中的各隊列將分別包括5位受試者按4：1隨機分配至BR11-835或安慰劑。研究的第一部分及第二部分各有兩個隊列(50 mg劑量水平及100 mg劑量水平)。

業 務

各受試者的估計總持續時間至多52週，包括篩選期(4週)、給藥期(4週)、給藥後隨訪期(12週)及延長的隨訪期(至多32週)。對於從第16週就診獲得的HBsAg基線水平(第1天用藥前水平)下降 $\geq 1 \log_{10}$ 的受試者，須進行額外的HBsAg監測。自第20週起，將每4週進行一次延長的隨訪，再隨訪受試者直至HBsAg水平恢復至第1天給藥前水平或第48週(以較早者為準)的90%以上。我們可根據不斷出現的數據酌情決定是否終止額外HBsAg監測。



資料來源：公司資料。

我們合作方Vir進行的1/2期臨床試驗所產生的數據有助於促進在中國進行的2期研究的設計、監管審批及執行。Vir的聯合1/2期臨床試驗在中國境外(我們目前正在進行BR11-179的1b/2a期聯合研究的相同五個亞太區司法權區(即香港特別行政區、新西蘭、澳大利亞、泰國及韓國))進行。

Vir對BR11-835(VIR-2218)執行的1/2期臨床試驗

在Vir的1/2期臨床試驗(於2018年11月啟動)中，共有37名健康志願者接受BR11-835(VIR-2218)，及12名健康志願者接受安慰劑。此外，有24名NRTI慢性HBV患者接受BR11-835(VIR-2218)治療，而八名NRTI慢性HBV患者接受安慰劑治療。於2019年11月，Vir披露所有患者均已完成VIR-2218的初始1/2期研究給藥。受試者除按20、50、100或200 mg的劑量水平服用安慰劑或BR11-835(VIR-2218)外，四週服用兩劑給藥。

正在進行的BR11-835(VIR-2218)的1/2期臨床試驗中期結果表明，對於已接受兩劑BR11-835(VIR-2218)(劑量介乎20 mg至200 mg)的慢性HBV患者在整個第24週內，BR11-835(VIR-2218)可導致嚴重劑量依賴性且HBsAg持久降低。在HBeAg陰性及HBeAg陽性患者中均觀察到相似的HBsAg降低。此外，數據表明，在給予單次劑量不超過900 mg BR11-835(VIR-2218)健康志願者及給予兩次劑量且每劑20 mg、50 mg、100 mg或200mg的患者中，BR11-835 (VIR-2218)一般耐受性良好，其中治療的主要緊急不良事件(TEAE)嚴重程度報告為輕度，且臨床上並無觀察到顯著的丙氨酸轉氨酶(ALT)升高。

業 務

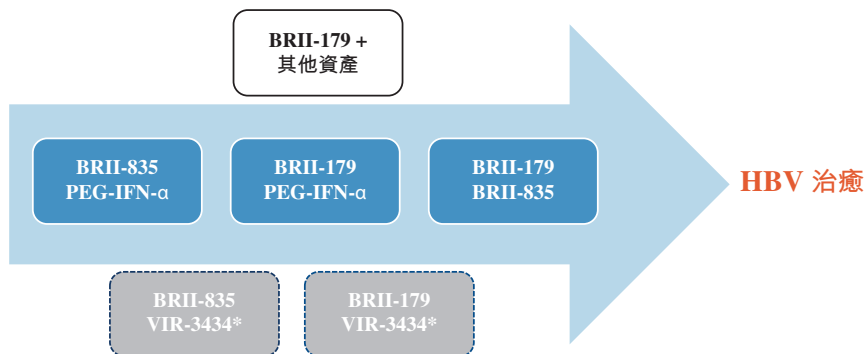
BRII-835 (VIR-2218) 包括AInylam的增強穩定化學加 (ESC+) 技術，該技術有可能提高其治療指數和肝病安全性。

於2021年5月6日，Vir披露其正在開展VIR-2218及用於治療HBV的聚乙二醇干擾素的2期研究。

臨床開發計劃

我們專注於為中國HBV患者研發功能性療法，並組建了一支在傳染病及慢性病方面具有專業知識的開發團隊。我們的發展策略為基於科學洞察及對宿主病毒相互作用的深刻理解。BRII-179及BRII-835擁有不同的作用機理，從而最大程度地發揮抗病毒與宿主保護性免疫反應的協同作用。如果任何正在進行及計劃中的2期研究顯示目標治療率，我們則計劃利用中國龐大的患者群體迅速開發及推出BRII-179及BRII-835聯合療法，作為我們的治療方法。倘若任何2期聯合研究能證明實際治療率且出現有利的安全性資料，我們有意最早於2024年向藥監局提交NDA申請。

我們的臨床開發計劃將主要涉及BRII-179和BRII-835的組合，且我們亦將繼續探索進一步選擇，開發慢性HBV感染（如BRII-179及/或BRII-835與其他藥物聯合使用）的功能性治療。未來的組合研究將取決於初始研究的結果，如果我們根據Vir許可協議行使在大中華區獲得獨家開發和商業化權利的選擇權，未來的組合研究亦可能包括BRII-835、BRII-179和可能的VIR-3434的兩種或三種藥物組合。BRII-179亦會被開發並被批准為單一藥物。該組合方式如下所示：



* 本公司根據Vir許可協議擁有臨床POC的獨家選擇權

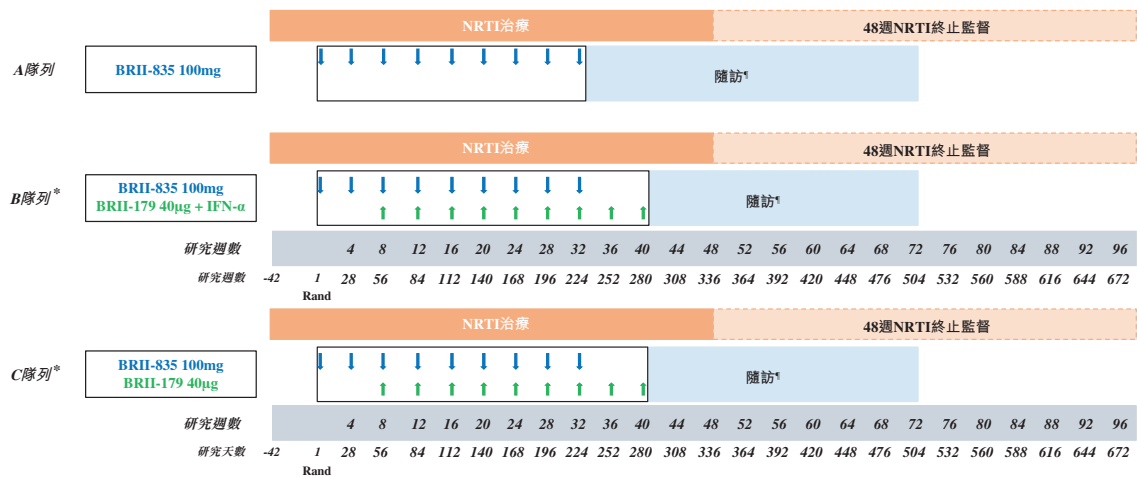
資料來源：公司資料

業 務

對於BRII-179，我們已在中國、香港、新西蘭、澳大利亞、泰國及韓國完成BRII-179的1b/2a期臨床研究，最終臨床研究報告將於2021年5月發佈。對於BRII-835，我們正在中國進行2期臨床研究。兩項研究均已在目標參與方面取得初步結果。根據該等結果，截至最後實際可行日期，我們已在新西蘭、澳大利亞及香港啟動對BRII-179/BRII-835的2期MRCT聯合研究，並預計於2021年第三季度在中國、台灣、新加坡、泰國和韓國進行MRCT研究。BRII-179/BRII-835將在2期研究中單獨與BRII-835進行比較，以建立POC並釐定最佳的給藥方案。我們擬於中國增加單獨的隊列，並可以根據最終治療劑量及治療方案靈活地進行擴展。倘我們在亞太區國家的患者中獲得治療反應的積極證據，則計劃通過增加中國受試者數量以便盡早於2024年在中國就BRII-179/BRII-835組合進行註冊申請，從而加快在中國的發展。

憑藉目標POC數據，我們計劃通過在NRTI單純藥物慢性患者中進行2/3期研究，進一步將BRII-179/BRII-835開拓至上述患者。在完成對肝或腎功能不全患者的安全性評估後，我們計劃對患有代償性肝硬化及長期隨訪的慢性HBV受試者進行BRII-179/BRII-835研究及檢測以降低患HCC的風險。其他跡象亦可能包括HBV-D型肝炎病毒(HDV)合併感染，而與並無合併感染的慢性HBV受試者相比，肝臟疾病的嚴重程度更高。

聯合研究方案列示於下文，以安全性及功能性治癒為主要終點。



NRTL = 核苷酸逆轉錄酶抑制劑；Rand = 隨機化

NRTL 終止監督：於第44 週符合NRTL 終止標準的參與者符合資格終止NRTL 治療並於第48 週的首日進入NRTL 終止監督期。

於第44 週前並無達至NRTL 終止標準的參與者將於第72 週前完成所有隨訪就診後自研究中解除。

業 務

*浮動參與者：如需進一步數據，可在任何現有队列中加入最多60名參與者以擴大現有队列。浮動參與者的分配無須均勻分配。

資料來源：公司資料。

我們預計將於2022年下半年獲取2期聯合研究的最佳臨時臨床數據。我們計劃在8個月或10個月的給藥方案中進行3期聯合研究，以評估在中國進行的註冊試驗之安全性及有效性。

隨著BRII-179 1b/2a期研究的完成，我們計劃在中國透過2期研究進一步研究BRII-179的安全性及療效。

於2021年下半年，我們亦計劃啟動BRII-179-002，一項於中國的2b期研究，就接受現有PEG-IFN- α 和NRTI療法的慢性HBV患者進行BRII-179評估。

BRII-179-002研究乃規劃為一項雙盲、隨機、平行分組研究，對無肝硬化慢性HBV感染患者進行的現有PEG-IFN- α 及NRTI治療添加BRII-179。除了現有的PEG-IFN- α 和NRTI治療外，符合條件的受試者還將隨機接受BRII-179或安慰劑治療。每名受試者的估計總持續時間預計包括以下內容：長達14天的篩查，24週給藥期以及長達24週的隨訪期。這項研究計劃總共對420名具有病毒學抑制作用的慢性HBV感染的成年人進行評估。

市場機會與競爭

根據弗若斯特沙利文的資料，隨著更多創新型HBV藥物（尤其是可提供功能性治癒的藥物）預期將於2024年開始進入中國市場，預期中國的HBV市場將從2019年的16億美元大幅增長至2034年的159億美元，於該期間的複合年增長率預期為16.6%。

HBV的目前標準治療為抑制RT的NRTI。除NRTI外，刺激免疫系統抗病毒功能的PEG-IFN- α 同樣獲批用於慢性HBV治療，但使用不如NRTI廣泛。根據管理慢性HBV的EASL及APASL臨床實踐指南，治療的最佳終點是有無血清轉化的HBsAg血清清除。NRTI幾乎不能實現HBsAg血清清除率，而PEG-IFN- α 在3%至7%的患者中達到該水平。

HBV抗病毒藥的另一主要類別為乾擾衣殼形成及病毒產生的化合物。衣殼抑制劑通過與HBV核心蛋白結合而破壞病毒複製，導致無法包裝前基因組RNA的異常衣殼，從而降低病毒產生量。衣殼抑制劑不會直接影響cccDNA轉錄活性或拷貝數。一項由研究人員牽頭將衣殼抑制劑ABI-H0731與NRTI結合進行16至60週的臨床試驗顯示，在少數受試者中HBsAg水平略有下降，但在大多數受試者中並非如此。並無受試者具有HBsAg血清清除率，因此該假設有待臨床驗證。

業 務

BR11-179治療性疫苗

BR11-179在治療HBV的治療性疫苗領域的主要競爭對手於下表概述。BR11-179中的重組蛋白與Sci-B-Vac®中相同，而後者已經證實為較第二代HBV S蛋白疫苗具有更高免疫原性的疫苗。Sci-B-Vac®具有廣泛的人體安全數據庫，其中包含500,000多名受試者，並在11個國家供應。當重組蛋白疫苗適當佐劑後，可引起強烈的B細胞及T細胞反應，這對於慢性HBV的免疫控制必不可少。BR11-179已通過經過驗證的疫苗平台進行開發，擁有廣泛的人體安全性及臨床醫生經驗，使其具有比其他競爭對手的候選藥物具有潛在競爭優勢。

於中國境內開發的HBV治療疫苗				
疫苗名稱	公司	首次發行日期	階段	平台
T101 (TG1050)	天士力生物	2019-12-02	二期	活載體(Ad5)
BR11-179 (VBI-2601)	Brii Biosciences	2020-04-21	Ib/IIa	蛋白
TVAX-008	Nanjing Grand Theravac	2020-12-20	一期	蛋白

資料來源：CDE、Clinical trial.gov、弗若斯特沙利文分析。

BR11-835 RNA 靶向治療

下表概述BR11-835在適用於HBV的RNA靶向治療領域的主要競爭者。BR11-835是目前處於2期研究中的幾種候選藥物之一。於最後實際可行日期，根據弗若斯特沙利文的資料，概無任何候選藥物在中國或全球範圍內處於2期以上的後期階段。有關更多資料，請參閱「行業概覽－HBV藥物市場」。

於中國境內開發的針對HBV的RNA靶向療法							
管線	類型 (技術)	交付系統	劑量	階段	本公司	HBsAg 下降 (log IU/ML)	首次發行
GSK3389404 (IONIS-HBVLRx)	ASO	GalNAc	一周或兩周一次	二期	GSK/Ionis	是	2018-05
JNJ-73763989 (ARO-HBV)	RNAi	GalNAc	一月一次	二期	Janssen/Arrowhead	是	2020-02
BR11-835 (Vir-2218)	RNAi	GalNAc	一月一次	二期	Brii Biosciences	是	2020-06
GSK3228836 (IONIS-HBVRx)	ASO	GalNAc	一月一次	二期	GSK/Ionis	是	2021-02
STSG-0002	RNAi	Viral Vector	一月一次	一期	Staidson	未披露	2019-12

資料來源：CDE、Clinical trial.gov、弗若斯特沙利文分析。

業 務

治療性疫苗和RNA靶向聯合療法

很少有競爭對手同時具有治療性疫苗和siRNA候選藥物，這意味著有潛力執行與我們類似策略的競爭者微乎其微，即透過基因沉默，然後用治療性疫苗刺激免疫系統，從而降低免疫抑制病毒抗原水平。根據弗若斯特沙利文的資料，Janssen Pharmaceuticals (一間Johnson & Johnson公司)為唯一同時提供治療性疫苗和RNA靶向治療管線的其他公司。其候選治療疫苗JNJ-64300535是一種DNA疫苗。根據弗若斯特沙利文的資料，DNA疫苗已為人所知多年，但均無進展到第2期以顯示概念證明。

許可、權利及責任

於2018年12月，我們與VBI簽訂許可協議，以獲得在大中華區開發及商業化用於診斷及治療HBV的BRII-179之獨家許可權。有關與VBI的合作許可協議之更多資料，請參見下文「－合作及許可協議－與VBI Vaccines合作」。

於2018年5月，我們訂立Vir許可協議(如下文所述)，據此我們獲授在大中華區開展部分Vir項目的獨家權利的專有選擇權。於2020年6月，在我們開展BRII-835的預選開發活動及Vir宣佈BRII-835的POC臨時數據後，我們行使我們的選擇權，獲得在中國進一步開發及商業化BRII-835的獨家權利，由於我們行使該選擇權，我們獲得Vir的獨家許可在大中華區開發及商業化BRII-835，用於治療、緩解、診斷、預防或治療感染性病原體起源或病原體感染所引起的急慢性疾病。根據Vir許可協議的條款，在符合合共最多只能有四次選擇權限制的前提下，我們還有一個獨家選擇權，以獲得大中華區在Vir管線中行使其他可實現臨床POC的HBV項目(包括VIR-3434)的獨家所有權。VIR-3434是一種靶向HBV的單克隆抗體，目前由Vir進行1期開發。截至最後實際可行日期，我們尚未根據Vir許可協議就VIR-3434或任何其他計劃行使該選擇權。有關與Vir的合作及許可協議的更多資料，請參閱下文「－合作及許可協議－與Vir Biotechnology合作」。

業 務

重要資訊公佈

BRII-179

於2019年4月至6月，我們與CDE的代表展開了一次深入的科學研討會（替代IND前會議），以（其中包括）(i)審查BRII-179的作用機制，(ii)提供相關已發佈數據及研究，(iii)解釋我們關於治療性疫苗（旨在提供乙肝病毒功能性治癒）的理論，及(iv)介紹於中國治療及治癒乙肝患者的策略。

BRII-179的1b/2a期臨床試驗乃作為MRCT而設計及管理，受藥監局監管，試驗地點除中國外，還覆蓋其他五個國家或地區，包括香港、新西蘭、澳大利亞、泰國及韓國。

我們已於2019年就所有臨床試驗場地分別向中國藥監局、香港衛生署、新西蘭藥品和醫療器械安全局 (Medicines and Medical Devices Safety Authority)、澳大利亞藥物管理局 (Therapeutics Goods Administration)、泰國的泰國食品藥品監督管理局 (Thai Food and Drug Administration) 及韓國食品藥品安全部 (Food and Drug Safety in South Korea) 提交了臨床試驗申請 (CTA) 和IND申請，並隨後獲得了該等機構的批准。

BRII-179的整個1b/2a期MRCT試驗均基於統一協議獲得批准，並由NMPA和其他主管機構進行監管。

藥監局對我們BRII-179 1b / 2a期臨床試驗的CTA批准明確表明，我們僅需要在開始進行3期研究前取得藥監局CDE的進一步的批准。基於CTA許可的範圍，就我們計劃於中國開展的旨在進一步研究BRII-179的安全性及療效的2期研究而言，無須獲得額外的CDE批准。

於2020年10月，我們根據藥監局關於MRCT的年度進度規定，向藥監局提交了關於BRII-179 1b/2a期臨床試驗的年度進度更新資料。藥監局對我們繼續進行臨床試驗並無異議。

BRII-835

於2019年3月至2019年9月，我們參加了有關會議，並與CDE組織了一次深入的科學研討會，以評審及分析BRII-835的安全性。

於2019年9月，我們向CDE提交了在中國進行BRII-835 2期研究的IND申請。

業 務

於2020年1月，我們獲得了藥監局CED的IND批准，允許在中國對BRII-835開始2期臨床試驗，無須我們開展任何額外的1期臨床研究。CDE對Vir當時進行的1/2期臨床試驗中所觀察到的BRII-835的安全性表示滿意，對於我們在中國進行2期臨床試驗並無任何異議。

BRII-179/BRII-835聯合研究

截至最後實際可行日期，我們已向香港、新西蘭、澳大利亞、台灣、新加坡、泰國和韓國的相關監管機構提交了BRII-179/BRII-835 MRCT聯合研究的2期申請，並已自該等相關監管機構獲得在相關司法權區開展該研究所需的批准（泰國有關批准除外，其預計將於2021年第三季度獲得）。2021年2月，我們向CDE提交了在中國進行BRII-179/BRII-835 MRCT聯合研究的2期IND申請，並預計於2021年第三季度獲得有關研究的批准。

截至最後實際可行日期，就BRII-179、BRII-835或BRII-179/BRII-835聯合研究的監管審查或批准程序而言，並無發生重大不利變動。

我們未必能最終成功開發並推出作為單獨或聯合療法的BRII-179和BRII-835。

用於HIV QW STR的BRII-778及BRII-732

人類免疫缺陷病毒(HIV)感染為持續存在的全球性流行病。根據弗若斯特沙利文的資料，截至2019年底，全球HIV攜帶者及艾滋病患者的數量為39.1百萬，到2024年估計將達到46.9百萬。目前仍無治癒HIV感染的方法。但通過終身治療，HIV已成為一種可控的慢性疾病。當前美國衛生與公眾服務部(HSS)的指引建議以整合酶鏈轉移抑制劑及逆轉錄酶抑制劑為基礎的聯合抗逆轉錄病毒療法(cART)，其中有數種QDSTR療法可供選擇。截至2019年，約有2,600萬人獲得抗逆轉錄病毒療法(ART)，佔HIV感染者的67%。兩種或三種來自不同抗逆轉錄病毒療法的藥物的組合可顯著降低與HIV感染相關的發病率，恢復免疫功能，抑制血漿HIV病毒載量，並阻止HIV傳播。

然而，HIV感染的長期成功治療高度依賴於嚴格遵守日常治療方案。不遵從醫囑會增加病毒抑制不完全、耐藥性病毒出現及病情發展的風險。堅持日常治療方案可能會給患者帶來挑戰，因為給藥不便、存在污名化及侵犯患者隱私，並可能作為一種感

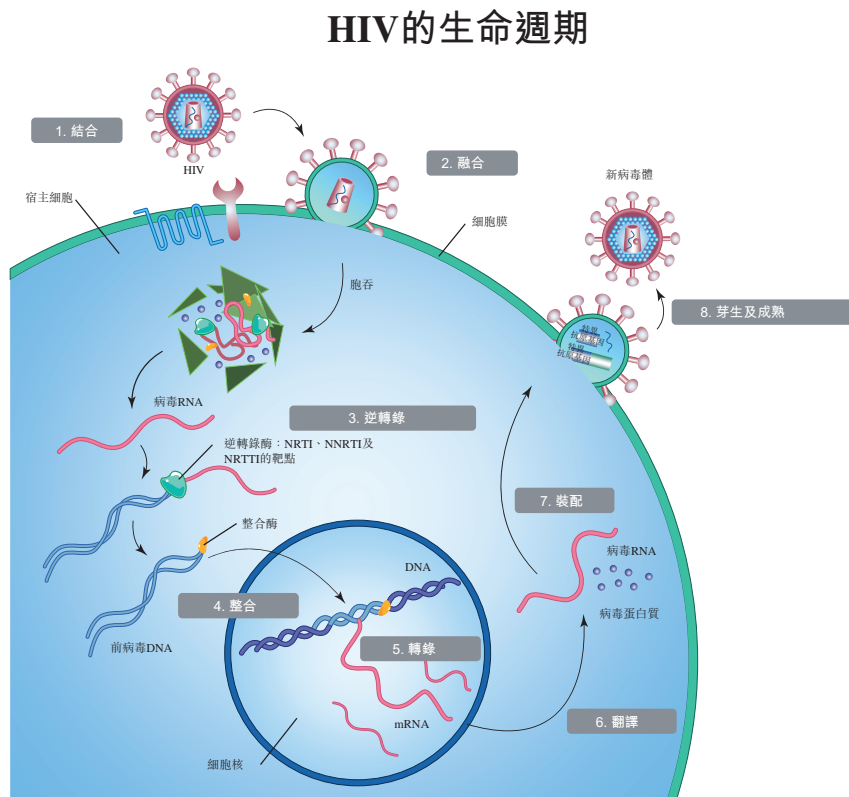
業 務

染狀態的提醒而讓人不快。根據疾病預防控制中心(CDC)的報告，HIV感染者常常內化所經歷的創傷，擔心HIV狀況暴露後會受到歧視及負面評價。

我們致力於開發一種更謹慎、方便及無創的方法，以改變患者服用HIV藥物的方式。BRII-778及BRII-732將被開發成每週一次單片治療方案的聯合療法，旨在為HIV感染患者提供維持治療。倘成功，我們希望加入針對未經治療的HIV感染患者的治療、暴露前預防(PrEP)及暴露後預防(PEP)作為後續適應症。

HIV的生命週期

HIV會攻擊及破壞免疫系統的CD4+細胞。CD4+細胞為一種白血球，在保護身體免受感染方面發揮著重要作用。HIV利用CD4+細胞的機理分八個階段在體內繁殖與傳播。下圖為上述HIV的生命週期。



資料來源：公司資料。

業 務

獲得性免疫缺陷綜合症(AIDS)是由於HIV感染引起的免疫系統疾病。HIV破壞免疫系統的CD4+ T淋巴細胞(CD4 + T細胞)，使人體容易受到威脅生命的感染及癌症的傷害。HIV感染分為三個階段：急性HIV感染、慢性HIV感染及晚期疾病階段—AIDS。隨著HIV感染發展為AIDS，HIV含量增加，CD4+細胞數量減少(CD4+數量少於200細胞/μL)。CD4+細胞水平下降表明對免疫系統的損害增加。ART可以防止HIV破壞免疫系統並發展為AIDS。倘未經治療或未得到最佳治療，HIV感染將導致免疫功能下降、機會性感染，並最終導致死亡。

作用機理

許多組合ART使用NRTI作為其骨架。NRTI及NNRTI均通過RT來中斷HIV複製。NRTI在逆轉錄酶的活性位點起作用，而NNRTI會影響變構位點。

BRII-778是FDA批准的NNRTI Edurant (鹽酸利吡韋林)的延長釋放(ER)製劑。Edurant可作為利匹韋林的速釋製劑，對多種HIV最常見的菌株均表現出抗病毒活性。BRII-778，與所有NNRTI一樣可與NNRTI結合點(一個位於DNA聚合處理位點附近靈活的異構袋)結合，導致逆轉錄酶的構象變化及功能改變。

BRII-732是一種新化學實體(NCE)，經口服給藥可代謝為EFdA或Islatravir。EFdA不僅像其他NRTI一樣起到有效的鏈終止劑作用，亦能起到有效的HIV逆轉錄酶易位抑制劑(NRTTI)作用，對RT的活性位點具有很高的結合親和力，可通過阻斷新合成鏈易位進行下一個核苷酸融合而抑制HIV逆轉錄酶。

BRII-778/BRII-732治療方案共同提供了全部三種不同的作用機理：單片NRTI、NRTTI及NNRTI。

潛在優勢

我們認為，如若干患者調查及患者報告結果研究所示，患者在決定治療方案時將發揮重要作用。2017年於杜克大學及南卡羅來納大學進行的一項患者調查顯示，患者對每週服用一次的單藥(66%)比每兩個月進行一次給藥(39%)或每年需要更換兩次植入物(18%)有更高的興趣。然而，市場上尚無長效口服單片治療方案。當前市場所有單片治療方案中，包括Biktarvy、Genvoya及dolutegravir STR，需要每日給藥，增加了無法堅持的風險，並可能降低希望避免每日被提醒患病的患者的生活質量。根據弗若斯特沙利文的資料，僅三個主要競爭對手正在開發每週一次的口服片劑。追求長效療法的其他競爭對手已選擇植入物及可注射產品。最新批准的CABENUVA(cabotegravir +

業 務

rilpivirine IM)為患者提供了每月一次或每隔一個月注射一次的選擇。該產品由醫療保健供應商通過臀肌IM注射給藥，要求患者親自前往，且需要患者從口服療法過渡到注射IM給藥。較低頻次的口服給藥選擇可能會給患者提供更謹慎的給藥選擇，而無需更頻繁的醫療保健場所就診。

我們認為BRII-778/BRII-732聯合療法可能成為治療HIV感染的同類首創及QW STR療法。BRII-732、EFdA-三磷酸(EFdA-TP)的活性代謝產物表現出每週一次給藥的潛力，因為已證明EFdA-TP在由淋巴細胞(T細胞、B細胞、NK細胞)和單核細胞組成的人原代外周血單核細胞(PBMC)中具有超過120小時的半衰期，可作為針對HIV感染的靶向組織的替代物。BRII-778作為Edurant延長釋放(ER)製劑，預計會在口服給藥的第1天提供可接受的最大濃度，有望在HIV感染患者中具有更長的表觀終末半衰期，及在第8天提供濃度至少等於或類似於最低有效濃度的Edurant。我們目前正在美國進行BRII-778的1期研究。總之，就患者便利性及私密性、生活質量以及潛在的治療依從性而言，這種每週一次的單片治療方案有望比目前批准的每日一次口服治療方案具有顯著的優勢。嚴格遵守HIV治療方案是抑制病毒載量的關鍵，可減緩疾病的進程。

臨床開發計劃

BRII-778/BRII-732 QW STR的主要適應症將會是針對HIV感染患者的維持治療。其後續適應症可能擴大到未經ART治療的患者，並可能用於預防，包括PrEP及PEP。我們已於2020年12月及2021年3月分別就支持BRII-778及BRII-732的發展向FDA提交IND申請，並分別於2021年3月及2021年5月在美國啟動BRII-778和BRII-732的1期臨床研究。我們預計將於2021年第四季度及2022年第一季度分別獲得可用的BRII-778及BRII-732的最佳臨床數據。我們計劃在2022年第三季度在美國開始對BRII-778和BRII-732 QW STR試驗進行全球2b期組合研究，旨在於2028年進行可能的商業化。

1期方案設計 — BRII-778

BRII-778-001是一項1期隨機、雙盲、安慰劑對照、單次上升劑量(SAD)及多次上升劑量(MAD)研究。該研究的主要目的是評估向健康成人受試者給藥時不同BRII-778製劑的安全性及耐受性，而次要目標是評估單劑及多劑BRII-778製劑的PK以及食物效應，以及評估向健康成人受試者給藥後對QTc間隔及其他ECG參數的影響。

業 務

1期方案設計- BRII-732

BRII-732-001是一項1期隨機、雙盲、安慰劑對照、單次上升劑量(SAD)及多次上升劑量(MAD)研究，旨在評估BRII-732在健康成人受試者中的安全性、耐受性和藥代動力學，以及單劑BRII-732在從未採用過抗逆轉錄病毒治療(ART)的HIV感染患者中的安全性、耐受性、藥代動力學和抗病毒活性。總體設計是一項由三部分組成的研究,包括納入三個A部分SAD隊列和三個B部分MAD隊列的健康成人受試者,以及納入一個C部分可選單劑隊列的潛在從未採用過抗逆轉錄病毒治療的HIV感染患者。該研究的目的是評估BRII-732(EFdA前藥)和EFdA在血漿中的安全性、耐受性和PK譜，以及EFdA-DP和EFdA-TP在人PBMC中的安全性、耐受性和PK譜。此外，如有必要，在審閱藥代動力學數據後，還將在從未採用過ART的HIV感染患者身上單劑給藥後評估HIV-1 RNA的變化和EFdA-TP與病毒載量降低的PK/PD關係。我們將調查出現的任何病毒變異或潛在耐藥性。預計將有多達48名受試者參加該研究。

BRII-778及BRII-732 聯合研究的2期及3期發展計劃

我們就BRII-778及BRII-732聯合療法的2期及3期臨床發展計劃包括以下內容：

- **BRII-778/BRII-732/3TC (核苷類似物抗逆轉錄病毒藥) 組合，降級至BRII-778/BRII-732組合 (48週)：**對未經治療患者進行隨機、雙模擬、雙盲、陽性對照劑量探索的2期研究，使用護理標準QD STR評估及比較每週一次給藥方案的功效、安全性、耐受性及耐藥性。
- **BRII-778/BRII-732 STR 3期轉換／維護研究 (96週)：**通過充分準備的兩項研究，調查與兩個待確定的不同護理標準STR相比的治療的持久性。NDA申請獲批准前將基於第48週的數據及第96週的最終結果。
- **BRII-778/BRII-732組合 (48週)：**開展單臂2期研究，以評估在未經治療患者中的療效、安全性、耐受性及耐藥性。
- **BRII-778/BRII-732 STR 3期未經治療研究 (96週)：**通過充分準備的兩項研究，對比與兩個待確定的不同護理標準STR相比的療效、安全性、耐受性及持久性。
- **在就PrEP及PEP的HIV高傳播風險的受試者中開展的BRII-732的3期每月一次給藥研究 (劑量將根據1期研究確定)。**

業 務

市場機遇及競爭

我們針對BRII-778及BRII-732聯合療法的目標市場將從美國開始，以後進入其他市場，包括中國、歐洲及日本。2019年，估計全球範圍內有39.1百萬人感染HIV。根據弗若斯特沙利文，美國乃全球HIV藥物市場的主要驅動力。自2015年至2019年，全球HIV藥物市場由264億美元增至370億美元，複合年增長率為8.8%。根據弗若斯特沙利文，該市場預計於2034年達到659億美元。

由於注重預防及治療HIV這一重大公共衛生問題的綜合政府計劃的普及，我們擬與值得信賴的製造商及供應鏈合作，為政府服務。美國擁有一套針對HIV患者的健全綜合報銷制度。同樣，多數歐盟國家採用覆蓋大多數或所有公民的法定醫療保險方案。在日本，治療HIV亦得到政府的財政支持。在中國，一些有效的治療方法仍需患者自費。然而，中國政府正在採取措施提高創新藥物的可及性，降低患者自費比例，根據弗若斯特沙利文，隨著國家醫保體系的不斷完善，預計中國國家藥品報銷目錄將吸納更多的HIV藥物。我們預計，這將為擴大HIV治療市場帶來機會。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－HIV藥物市場」。

我們擬通過向HIV患者提供顯著改善其生活品質的機會以使我們的藥物實現差異。迄今為止，已有七類不同MOAs的30多種ART藥物獲批准用於治療HIV感染。治療HIV感染的標準療法要求聯合使用不同類別的抗逆轉錄病毒藥物，以將病毒複製抑制到可檢測的水平以下(40-50份／毫升)，以增加CD4 + T細胞數量，並最終延遲病情發展。目前也有新的預防藥物(如PrEP及PEP)以預防HIV的傳播。然而，根據弗若斯特沙利文，截至最後實際可行日期，市場上尚無長效口服STR，並且目前僅有三種QW STR治療方法正在開發中，其中BRII-778/BRII-732治療方案預計將提供全部三種不同的作用機理：單片NRTI、NRTTI及NNRTI。在臨床開發下的另外兩個QW STR治療方法乃與默沙東(MSD)開發的MK-8507(NRTTI藥物及NNRTI藥物的組合)及Viriom Inc.開發的VM-1500(NNRTI藥物)組合的Islatravir。

許可、權利及義務

我們內部已發現及開發BRII-778及BRII-732，並擁有有關BRII-778及BRII-732的全球權利。BRII-732是一種代謝成EFdA的新化學實體(NCE)。BRII-778是一種鹽酸利比韋林的緩釋製劑，理想情況下可為患者提供長效NRTI及有效的NRTTI活性。於2020

業 務

年，我們已提交涵蓋BRII-732配方及其作為聯合療法一部分的專利申請。一旦獲得更多數據，我們擬提交涵蓋BRII-778 ER製劑及其每週一次使用方案的其他申請。

重要資訊公佈

2020年6月，我們收到FDA關於BRII-778的Pre-IND書面答覆，並於2020年12月向FDA提交IND申請。我們於2021年4月接獲FDA發出的安全進行通知，以繼續進行針對BRII-778的計劃1期臨床試驗，並在美國開始進行BRII-778的1期臨床試驗。

2021年3月，我們已向FDA提交在美國進行BRII-732計劃1期研究的IND申請，並於2021年4月接獲FDA發出的安全進行通知。我們於2021年5月在美國開始進行BRII-732的1期研究的首例給藥。

截至最後實際可行日期，就BRII-778或BRII-732的監管審查或批准程序而言，並無發生重大不利變化。

我們可能最終無法成功開發及銷售BRII-778及BRII-732成為每週一次給藥的固定劑量組合藥。

BRII-636、BRII-672及BRII-693用於MDR/XDR革蘭氏陰性菌感染

根據世界衛生組織，多重耐藥(MDR)革蘭氏陰性細菌感染乃當今世界上最重要的公共衛生問題之一。某些MDR革蘭氏陰性菌感染已由世衛組織認定為世界上最具威脅性的「超級細菌」清單上排名最靠前的病原體，包括被稱為鮑曼不動桿菌、銅綠假單胞菌的對碳青霉烯類耐藥的細菌，及腸桿菌目(如大腸桿菌及肺炎克雷伯菌)。中國承擔著感染的超額負擔，特別是人類及動物抗生素過量用藥等多種因素引發的MDR病原體。根據弗若斯特沙利文，在過去的15年中，MDR革蘭氏陰性菌感染在中國所有臨床感染中佔很大比例。同期，中國抗生素耐藥率也在穩步上升。因此，新型MDR革蘭氏陰性菌感染抗生素為應對相關公共衛生挑戰提供了重要契機。

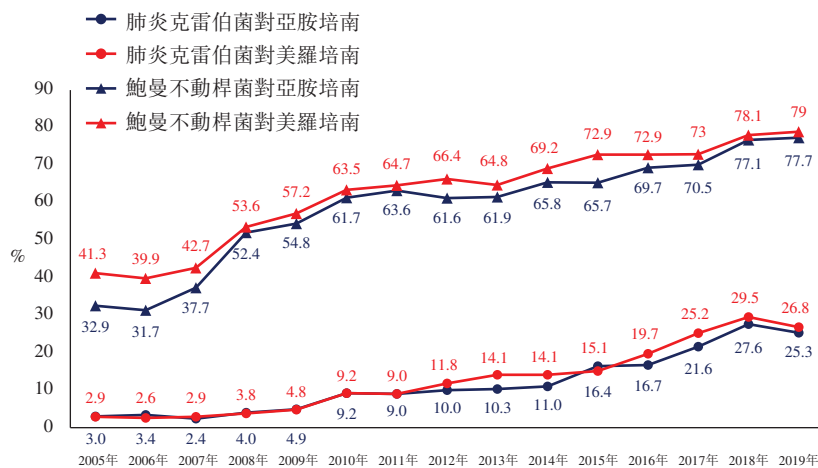
革蘭氏陰性細菌經常引起嚴重感染，尤其是醫院感染。越來越多的此類感染由對多種抗生素產生耐藥性的細菌引起，因此被稱為MDR。細菌在MDR群組內可視受影響

業 務

藥物類別的數目進一步細分為XDR或泛耐藥(PDR)。很多對所有內酰胺類抗生素(青霉素、頭孢菌素、單酰胺菌素及碳青霉烯)具有耐藥性的細菌根據對其他類藥物的其他耐藥性也被視為MDR、XDR或PDR，因此可能難以治療。

耐藥病原體可發生於住院和門診環境中。根據弗若斯特沙利文的資料，一些國家調查顯示，MDR革蘭氏陰性病原體的恢復率穩步上升。該等研究表明，對廣泛使用的有效β-內酰胺類藥物(如亞胺培南及美羅培南)以及大多數現有的口服抗生素(包括氟喹諾酮、甲氧苄氨嘧啶及磺胺甲基噁唑)的細菌耐藥性不斷增加。下圖顯示了中國最流行的兩種碳青霉烯(亞胺培南及美羅培南)的耐藥率不斷增加。

中國亞胺培南及美羅培南耐藥率(2005-2019年)



附註：中國細菌耐藥監測網通過三級醫院監測細菌耐藥性

資料來源：弗若斯特沙利文分析。

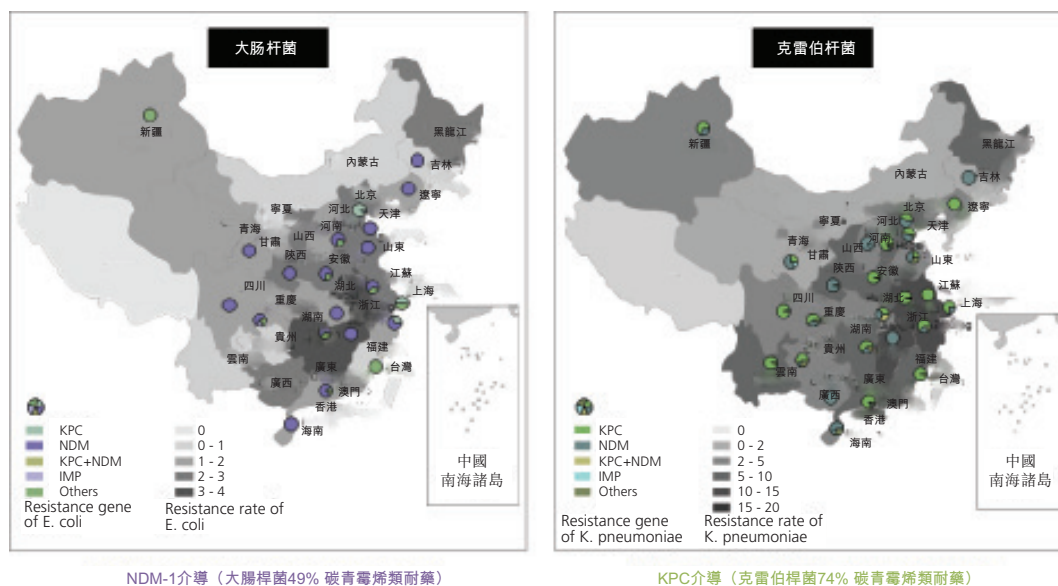
迄今為止，概無一種新近獲批准藥物具有可用於門診危重MDR革蘭氏陰性細菌感染治療的口服製劑。與只能由臨床醫護人員在診所使用的靜脈內抗生素相比，口服抗生素為患者提供了便利，並可能減少藥物管理所需的醫療資源。

β-內酰胺類抗生素是一類重要的抗生素，可通過抑制青霉素結合蛋白(PBP)的功能殺滅細菌，青霉素結合蛋白為參與形成細胞壁的重要蛋白。碳青霉烯類(β-內酰胺的一個子類別)被認為是許多對臨床至關重要的MDR革蘭氏陰性細菌(包括腸桿菌目、鮑

業 務

曼不動桿菌和銅綠假單胞菌)最可靠的治療方法之一。對 β -內酰胺類抗生素(包括碳青霉烯)產生耐藥性的主要原因是被一種稱為 β -內酰胺酶的細菌酶家族分解。有兩類非常不同的 β -內酰胺酶會導致耐藥性：絲氨酸內酰胺酶(SBL)及金屬內酰胺酶(MBL)。

SBL，代表最大的一組 β -內酰胺酶，包括諸如擴譜 β -內酰胺酶(ESBL)等酶，可以降解大多數頭孢菌素、單環內酰胺類及青霉素。SBL亦包括碳青霉烯酶(如肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC))可降解碳青霉烯類以及其他 β -內酰胺類藥物。MBL(如新德里金屬內酰胺酶(NDM))是可使包括碳青霉烯類在內的幾乎所有 β -內酰胺類抗生素失活的 β -內酰胺酶，但單環內酰胺類藥物除外。於過去十年，SBL及MBL均成為越來越多的抗菌素耐藥性來源，兩者均以常見細菌在中國許多地區流行，如下圖所示。許多細菌已獲得SBL及MBL介導的耐藥性。值得注意的是，一旦細菌獲得碳青霉烯酶，其通常也會獲得非 β -內酰胺類抗生素的耐藥基因，因此會對多種抗生素產生耐藥性，這可能會導致MDR或XDR，有時甚至轉變成PDR，這使得治療選擇受到極大限制。



資料來源：弗若斯特沙利文分析。

將 β -內酰胺與 β -內酰胺酶(BLI)抑制劑結合使用，是對抗 β -內酰胺耐藥性的一種行之有效的策略。BLI被設計用來滅活細菌獲得的一系列 β -內酰胺酶從而恢復 β -內酰胺對產生 β -內酰胺酶的細菌的活性。鑒於SBL及MBL在中國均具有較高的流行率，用單一抑制劑同時抑制這兩種類型的酶非常重要。

業 務

多粘菌素亦有潛力對抗全球MDR細菌流行率上升。多粘菌素是一類環狀多肽，通過與構成細菌表面約40%的磷脂相互作用而結合併破壞革蘭氏陰性細菌的膜。多粘菌素亦可與內毒素結合，這種有毒物質由細菌細胞壁釋放，可引起發燒、腹瀉及潛在的敗血性休克。目前臨床上唯一使用的多粘菌素是多粘菌素E(粘菌素)及多粘菌素B，最早於20世紀50年代開始在臨床上使用。20世紀80年代，由於多粘菌素的重大不利影響，尤其是對腎臟及神經系統的潛在毒性，多粘菌素的使用有所下降。近來，多粘菌素重新出現，成為醫院環境中抗PDR病原體的最後手段。再次興起的臨床興趣為現代創新重新評估多粘菌素創造了機會。由於高需求，多粘菌素最近重新進入中國市場供人類使用，但其毒性仍為其在臨床上使用的障礙。

我們正在與合作夥伴共同應對MDR/XDR/PDR病原體的公共衛生威脅，並識別創新技术以不僅應對今天的威脅，亦能應對未來的威脅。我們正在開發針對產生不同 β -內酰胺酶的細菌(包括腸桿菌目、鮑曼不動桿菌及銅綠假單胞菌)的一種新型BLI BRII-636(IV製劑)及BRII-672(口服製劑)。我們亦正開發一種新型多粘菌素BRII-693，用於治療對碳青霉烯耐藥或多重耐藥的鮑曼不動桿菌或銅綠假單胞菌導致的感染，及持續存在於禁止使用 β -內酰胺、青霉素、頭孢菌素或碳青霉烯療法的患者。下表載列該等產品的詳情：

BRII 代碼	Qpex 代碼	產品名稱
BRII-636	QPX-7728 IV製劑	OMNIvance® (BRII-636 + IV β -內酰胺抗生素)，IV製劑
BRII-672	QPX-7728 口服製劑	ORAvance® (BRII-672 + 口服 β -內酰胺抗生素)，口服製劑
BRII-693	QPX-9003	不適用

資料來源：公司資料。

作用機理

BRII-636是一種新型的環狀硼酸衍生的廣譜抑制劑，其設計涵蓋所有主要的SBL及MBL，可恢復多種碳青霉烯類及頭孢菌素的細菌活性。其通過靜脈注射給藥將BRII-636輸入血液中。BRII-672是一種可透過口服進行的BRII-636製劑。該等製劑是我們的合作夥伴Qpex使用硼原子作為藥效團的一部分在BLI研究中發現的，這是他們的專業知識的一部分。我們正在將OMNIvance®(BRII-636，一種廣譜BLI，與IV β -內酰胺抗生素結合使用)開發成在大中華區(我們已獲得專有權)使用的單獨產品。

業 務

OMNIvance®計劃將BRII-636與中國廣泛使用的經FDA批准的IV β-內酰胺抗生素結合使用。如下圖所示，這種結合對產生碳青霉烯酶和ESBL的腸桿菌目、抗碳青霉烯的不動桿菌、腸桿菌目和銅綠假單胞菌顯示出優異的效力。

ORAvance®計劃將BRII-672與FDA批准的口服β-內酰胺抗生素(對腸桿菌目中的β-內酰胺的耐藥性正在上升)結合使用。如下表所示，這種結合已顯示出對ESBL及產生碳青霉烯酶的腸桿菌目的潛力。

潛在優勢

BRII-636大幅增強了對耐碳青霉烯的腸桿菌目、銅綠假單胞菌和鮑曼不動桿菌的多種β-內酰胺抗生素的效力，如下所示：

生物	菌株數量	MIC _{50/90} (微克/毫升)					
		頭孢吡肟	頭孢吡肟- BRII-636 (QPX-7728)	Ceftolozane	Ceftolozane – BRII-636 (QPX-7728)	美羅培南	美羅培南 – BRII-636 (QPX-7728)
所有腸桿菌目	1,015	32/>32	≤0.06/0.25	32/>32	0.125/8	1/>32	≤0.015/0.125
ESBL (無CRE) *	507	16/32	≤0.015/0.003	8/>32	≤0.06/0.25	0.03/0.125	0.015/0.03
CRE KPC	157	32/>32	≤0.06/0.25	>32/>32	0.125/0.5	32/>32	≤0.06/0.125
CRE OXA-48	150	>32/>32	0.125/0.5	>32/>32	0.25/0.5	32/>32	≤0.06/0.125
無CP CRE*	51	>32/>32	0.125/0.5	>32/>32	0.125/1	8/16	0.125/0.25
CRE MBL(NDM · VIM)	150	>32/>32	≤0.06/1	>32/>32	16/>32	32/>32	≤0.015/2
耐碳青霉烯							
鮑曼不動桿菌	503	>32/>32	16/32	>32/>32	8/32	>32/>32	0.5/4
銅綠假單胞菌	500	4/32	2/8	0.5/4	0.5/1	0.5/16	0.25/8

ASM Microbe 2019-AAR-709 BRII-636(QPX-7728)：與美羅培南聯合使用對抗耐碳青霉烯的腸桿菌科(CRE)的體外活性-Nelson等

ASM Microbe 2019-AAR-711BRII-636(QPX-7728)：測試BRII-636(QPX-7728)聯合使用若干β-內酰胺酶對抗鮑曼不動桿菌及銅綠假單胞菌的體外活性-Castanheira等

資料來源：公司資料。

下文所示數據突出顯示口服β-內酰胺類抗生素對產生ESBL及碳青霉烯酶的腸桿菌目的活性的恢復情況：

生物	數量	MIC _{50/90} (微克/毫升)					
		頭孢泊肟	頭孢泊肟 – BRII-636 (QPX-7728)	頭孢布坦	頭孢布坦 – BRII-636 (QPX-7728)	泰比培南	泰比培南 – BRII-636 (QPX-7728)
所有腸桿菌目	982	>64/>64	1/16	32/>64	≤0.06/4	0.25/>64	≤0.06/1
ESBLs	372	>64/>64	0.5/4	8/>64	≤0.06/1	≤0.06/0.5	≤0.06/0.125
CRE KPC	286	>64/>64	2/8	16/>64	0.125/0.5	64/>64	≤0.06/2
CRE OXA-48	47	>64/>64	1/8	64/>64	0.125/1	32/64	0.25/0.5
CRE MBL	226	>64/>64	16/>64	>64/>64	2/>64	32/>64	0.125/32

ASM Microbe 2019-AAR-710 BRII-636(QPX-7728)：與口服β-內酰胺類抗生素結合使用對抗腸桿菌目的體外活性-Rubio-Aparicio等。

資料來源：公司資料。

業 務

BRII-636及BRII-672有潛力解決多種類型患者及護理環境中的大部分革蘭氏陰性菌感染。體外研究表明，BRII-636及其前藥BRII-672可抑制所有分子類別的β-內酰胺酶。因此，可恢復β-內酰胺類抗生素對可產生β-內酰胺酶的腸桿菌目、鮑曼不動桿菌及銅綠假單胞菌菌株的活性。此外，如下表所示，BRII-636是唯一顯示該等廣譜β-內酰胺酶抑制範圍且能通過靜脈注射及口服（作為BRII-672）兩種方式給藥的BLI。能夠提供口服製劑可為在醫院環境中接受BRII-636靜脈注射或類似治療後出院的患者提供門診治療及逐步降級或繼續治療的便利。

抑制劑組合	階段	ESBLs	CRE 絲氨酸	CRE 金屬	假單胞菌	不動桿菌
OMNIVANCE™: BRII-636 (QPX7728)/ 未披露的 IV β- 內酰胺抗生素	1期	✓	✓	✓	✓	✓
他唑巴坦/Ceftolozane	獲批	✓	耐藥	耐藥	耐藥性出現	耐藥
Avibactam/頭孢他啶	獲批	✓	耐藥性出現	耐藥	✓	耐藥
Vaborbactam/美羅培南	獲批	✓	無OXA	耐藥	可能耐藥	耐藥
Relebactam/亞胺培南	獲批	✓	無OXA	耐藥	✓	耐藥
Taniborbactam/頭孢吡肟	3期	✓	✓	無IMP	✓	耐藥
Durlobactam/舒巴坦	3期	耐藥	耐藥	耐藥	耐藥	✓

資料來源： 公司資料

BRII-693是下一代合成多粘菌素，因其在體外及體內的增強藥效及提升的安全性，已作為一種開發候選藥物興起。BRII-693有潛力代表多粘菌素類抗生素的顯著進步。在動物研究中，BRII-693顯示出較低毒性，尤其是腎毒性，而其藥效比現有的多粘菌素B及粘菌素E更強。多項體外研究表明，BRII-693對MDR銅綠假單胞菌及耐碳青霉烯的鮑曼不動桿菌的功效是粘菌素的四倍多。BRII-693亦顯示出對耐碳青霉烯及頭孢菌素的腸桿菌目分離物具有相似的藥效。不同於多粘菌素B和粘菌素E，肺表面活性劑不會降低BRII-693的體外藥效，表明多粘菌素B在治療呼吸道感染方面有了進一步的改善。

業 務

BRII-693 (QPX-9003)及比較劑(作為MIC₅₀/MIC₉₀)對銅綠假單胞菌的活性(微克/毫升)

	MER	TOL- TAZ	FEP	CAZ- AVI PipTazo AMK GNT				LEVO	粘菌素	QPX- 9003
	分離物群組反映當前MIC分佈(N=500)									
MIC ₅₀	0.5	0.5	4	2	8	4	2	1	0.5	0.25
MIC ₉₀	16	4	32	8	128	16	16	>16	1	0.25

MER = 美羅培南；TOL = 頭孢洛生；TAZ = 頭孢甲肟；FEP = 頭孢吡肟；CAZ = 頭孢他啶；AVI = 阿維巴坦；PipTazo = 哌拉西林/他唑巴坦；AMK = 丁胺卡那霉素；GNT = 慶大黴素；LEVO = 左氧氟沙星；QPX-9003 = BRII-693；

資料來源：公司資料。

BRII-693 (QPX-9003)及比較劑對耐碳青霉烯類鮑曼不動桿菌的活性(微克/毫升)

	分離物群組反映當前MIC分佈(N=503)							QPX- 9003
	MER	CAZ- AVI	GNT	AMK	LEVO	TIG	粘菌素	
MIC ₅₀	>32	32	8	>32	8	2	0.5	0.125
MIC ₉₀	>32	>32	>16	>32	>16	8	4	1

MER = 美羅培南；CAZ = 頭孢他啶；AVI = 阿維巴坦；GNT = 慶大黴素；AMK = 丁胺卡那霉素；LEVO = 左氧氟沙星；TIG = 替加環素；QPX-9003 = BRII-693。

資料來源：公司資料。

臨床開發計劃

我們正在與合作夥伴Qpex Biopharma, Inc.(Qpex)合作開發該等MDR/XDR療法，作為彼等全球開發計劃的一部分，我們負責大中華區的開發及監管活動，而Qpex負責大中華區以外的所有開發及監管活動。

Qpex 早期開發活動

Qpex正在並行開展BRII-636、BRII-672及BRII-693的開發，目標是將各項研究直接從指定的1期研究推進到單獨的全球3期研究。每種藥物的1期臨床前研究均已完成。於2020年10月、2021年2月及2021年3月，Qpex已就OMNIvance® (BRII-636+ IV β-內酰胺抗生素)、ORAvance® (BRII-672+口服β-內酰胺抗生素)及QPX-9003 (BRII-693)向FDA分別提交IND申請，並已分別於2020年11月、2021年4月及2021年6月在澳大利亞啟動1期臨床研究。預期將於2022年上半年、2023年上半年及2022年上半年分別取得OMNIvance®、ORAvance®及BRII-693的主要數據。

業 務

我們大中華區的開發計劃

就OMNIvance®而言，我們計劃在中國進行臨床試驗，以評估其於需要靜脈注射療法的革蘭氏陰性桿菌嚴重及威脅生命的感染患者中的安全性及療效，並可能委聘CRO管理有關試驗的日常運作。我們計劃運用根據已發佈監管指引所設計及開展的臨床試驗來研究OMNIvance®的臨床療效及安全性。

就ORAvance®而言，我們計劃在中國對患有複雜尿路感染的患者中進行臨床試驗，並可能委聘CRO管理有關試驗的日常運作。我們計劃將ORAvance®最終開發為所面向人群與OMNIvance®相同的口服降壓藥，從而為患者提供部分取代靜脈給藥及縮短住院時間或使用門診處方而完全避免住院的理想機會。我們計劃於一項隨機對照試驗中通過對於該等施用ORAvance®的患者中進行治癒試驗來解決療效問題。

就BRII-693而言，我們計劃在中國進行臨床試驗，以評估其治療不動桿菌屬細菌及銅綠假單胞菌（尤其是耐碳青霉烯類菌株）所引起醫院獲得性或呼吸機相關性肺部感染（HAP或VAP）的療效，並可能委聘CRO管理有關試驗的日常運作。或者，我們將開發BRII-693用於治療由不動桿菌屬細菌及銅綠假單胞菌引起的繼發性血液感染。主要療效終點可能為於後期複診時（第28天）在研究人群中出現全因死亡。我們的次級分析將於第14天解決全因死亡率的問題，及於第17天至第21天解決臨床治癒的問題。

Qpex已為我們提供OMNIvance®、ORAvance®及BRII-693向FDA備案的第一階段IND資料集。於2021年第二季度及第四季度以及2022年第三季度，我們使用及計劃使用各資料集以支持我們申請就OMNIvance®、BRII-693及ORAvance®於中國舉行IND前會議。我們隨後計劃加入Qpex的全球3期研究，對中國患者進行研究，並計劃達到CDE要求的中國受試患者人數，以支持OMNIvance®、ORAvance®及BRII-693於中國註冊。我們預期，最早將於2022年第一季度、2023年第一季度及2022年第四季度分別向藥監局提交OMNIvance®、ORAvance®及BRII-693的IND申請。

市場機遇及競爭

我們致力於改進療法以解決中國乃至全球最重大公共衛生問題，包括MDR及XDR。中國為世界上最大的抗生素生產及消費國之一。根據弗若斯特沙利文的資料，於過往五年，中國MDR革蘭氏陰性桿菌抗生素市場保持穩定增長，於2019年，市場總

業 務

額為30億美元，預期於2034年將增長至77億美元。中國抗生素市場受中國免疫力脆弱人群增加、對現有抗生素抗藥性提高及近期推出新型抗生素所推動。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－革蘭氏陰性桿菌感染藥物市場」。

中國政府已將抗生素耐藥性界定為主要公共安全問題。於過往十年，於臨床實踐及動物飼料中過度使用抗生素均導致若干重要臨床分離株的高抗生素耐藥性，尤其是耐碳青霉烯的病原體，該種病原體仍在不斷增加。中國患者人群密集亦使耐藥菌通過醫院得以傳播。根據1,400多家醫院的病原體檢測結果，檢測到的細菌中有很高比例為多重耐藥性革蘭氏陰性菌。根據弗若斯特沙利文的資料，由於檢測技術有限且疾病發展迅速，實際上，多重耐藥性革蘭氏陰性菌感染率可能更高。

於過往20年，中國已針對MDR革蘭氏陰性菌推出有限數量的抗生素。於中國，已於2010年開始臨床使用的替加環素仍為治療嚴重MDR細菌感染的首選，且仍作為用於治療耐碳青霉烯類腸桿菌目感染的持續方案之一。

中國市場上若干現有抗生素與較早期BRI(如他啞巴坦及舒巴坦)聯合施用，但由於其於社區及醫院環境中均具有耐藥性，其抗菌譜有限，無法滿足中國以新型口服及靜脈注射給藥治療革蘭氏陰性菌感染嚴峻且迫切的需求。儘管目前於中國獲批准的BLI聯合療法可治療廣泛傳播的SBL，但並無療法可提供針對臨床上重要的MBL的廣泛治療。

BRII-636與BRII-672聯合施用具有強大的抗菌譜及療效，可治療全部三種主要耐藥革蘭氏陰性桿菌感染，並正在加以開發以覆蓋所有主要的SBL及MBL。我們的靜脈注射及口服製劑可於住院及門診環境中實現靈活的治療方案。我們的口服配方可使患者減少或避免住院。

自2015年至2019年，中國HAP及VAP的新發病例由3.0百萬例增至3.9百萬例，預計到2030年將達到6.1百萬例。粘菌素及多粘菌素B在中國的使用比在美國更頻繁，但作為不得已的療法，通常與其他抗生素聯合施用以治療由耐碳青霉烯的鮑曼不動桿菌或銅綠假單胞菌引起的感染。粘菌素及多粘菌素B的臨床使用通常亦需要大量資源以進行腎功能監測及管理，尤其是對於腎功能受損的患者。BRII-693於臨床前環境中表現出較低腎毒性並在具有表面活性劑的情況下保持完整活性，並有望成為比大腸菌素及多粘菌素B更安全、更有效的選擇。

業 務

許可、權利及義務

於2019年7月，我們與Qpex訂立股權及許可協議，據此，我們獲得於大中華區開發及商業化BRII-636、BRII-672及BRII-693的專有權。根據有關協議，我們共同開發及共同出資若干已命名核心項目活動，但對於與BRII-636、BRII-672及BRII-693相關的活動，我們的財務義務上限為40百萬美元。有關更多資料，請參閱「一 合作及許可協議－與Qpex Biopharma的合作」。

重要資訊公佈

截至最後實際可行日期，有關BRII-636、BRII-672或BRII-693的監管審查或批准程序未發生重大不利變化。

我們可能最終無法成功開發及銷售針對MDR/XD革蘭氏陰性菌感染的BRII-636、BRII-672及BRII-693。

用於多重耐藥性結核病的BRII-658

BRII-658 (AN2-501971)為一種針對MDR及XDR結核病(TB)的新型抗生素，對分枝桿菌及其他病原體具有有效且廣譜的活性，具有高度未被滿足的需求。BRII-658具有新型作用機理、口服及靜脈注射給藥途徑，除聯合標準治療外，其安全性及耐受性特點亦頗有吸引力。我們相信BRII-658有望成為有效治療結核病的成分。除具有新型作用機理外，其亦對MDR/XDR結核病分離菌株具有活性，於臨床前模型顯示出療效，因而有可能滿足新型結核病藥物的目標產品要求。目前，我們並無於開發BRII-658方面進行任何臨床工作，但根據AN2許可協議，於BRII-658符合針對其靶向分枝桿菌感染(如MDR及XDR TB)的預定臨床標準後，我們擁有於大中華區開發及商業化BRII-658(抗MDR/XDR TB)的專有權。

我們可能最終無法成功開發及營銷用於MDR/XDR結核病的BRII-658。

用於治療COVID-19的BRII-196及BRII-198

COVID-19疫情為一場由嚴重急性呼吸系統綜合症冠狀病毒2或SARS-CoV-2引起的持續公共衛生危機。根據弗若斯特沙利文的資料，截至2021年3月，已錄得117百萬例感染病例及超過2.7百萬例死亡病例。儘管於全球範圍內實行了政府封鎖、隔離及宵禁等措施，但該病毒仍為一起持續的全球衛生緊急事件，尤其是於若干國家及地區出現新變種、感染率提高及再感染風險增加。

業 務

為應對COVID-19疫情，我們利用於傳染病領域的專業技術以開發BRII-196及BRII-198，其為附屬公司騰盛華創所識別出的兩種中和抗體(nAbs)，用於治療COVID-19患者，亦可為暴露於SARS-CoV-2或可能暴露於SARS-CoV-2的患者提供長達6個月的潛在保護，使其免受感染。倘獲批准，該項雞尾酒療法將分兩次通過靜脈注射給藥。迄今，我們通過與政府的成本分攤合作關係開展了BRII-196及BRII-198的大量開發工作，旨在提供有效療法以造福世界各地的人們。

中和抗體療法的長期商業價值主張仍處於演變中。倘於症狀發作後不久開始治療，以中和抗體對門診COVID-19患者進行早期治療已顯示出有效性。然而，就住院患者而言，若干抗體的臨床研究未能證明，與目前至少兩種獲批准活性療法的治療標準相比，其具有更多益處。此外，由於於門診環境中靜脈注射給藥的相關困難，已接受治療COVID-19的EUA的若干nAb吸收率令人失望。最後，有效疫苗（包括基於快速演變及不斷發展的技術（如RNA，包括mRNA）的疫苗）的推出抑制了對nAb的需求。

我們與騰盛華創（我們的一家附屬公司，我們持有其72.77%的權益）共同持有BRII-196及BRII-198的全球權利。有關進一步詳情，請參閱「一合作及許可協議—騰盛華創以及與清華大學及深圳市第三人民醫院合作」。

作用機理

SARS-CoV-2利用含有受體結合區(RBD)的表面刺突蛋白進入呼吸道的人肺上皮細胞，該受體結合區特異性識別人細胞上的血管緊張素轉化酶2受體或ACE2受體。患者被感染後，其免疫系統將試圖通過產生抗體來抗擊病毒，抗體與RBD的表位結合，從而阻斷並抑制病毒進行結合進入細胞。該等抗體被稱為中和抗體。遺憾的是，暴露於SARS-CoV-2感染後，適應性免疫系統的這一部分可能需要幾天或幾星期才能形成。

我們的方法是，通過向患者輸注中和抗體，搶先抑制病毒或增強靶向適應性免疫反應。該等抗體可快速起作用，以阻止病毒與ACE2受體結合，與疫苗相比，中和抗體給藥後可能具有更快的治療效果。我們選擇並設計了BRII-196及BRII-198來提供該即時保護。

業 務

BRII-196及BRII-198非競爭性地識別SARS-CoV-2病毒刺突蛋白RBD中獨特的表位，該策略可減少在抗體治療過程中產生抗藥性病毒的機會，而增加抗體與未來病毒變種結合的可能性。我們對每種抗體的可結晶片段區域 (Fc段) 進行修飾，以延長抗體的半衰期。

於hACE2小鼠模型中，BRII-196及BRII-198於體外及於體內均表現出針對SARS-CoV-2病毒的抗病毒活性。當BRII-196與BRII-198聯合施用時，將靶向RBD不同的表位，於中和SARS-CoV-2的過程中發揮粘附作用的潛力，而可防止突變病毒逃逸。COVID-19的新變種已迅速出現，並預期將繼續發展。該等變種可能會極大地破壞目前獲批准或開發中的用於治療COVID-19的該等抗體的中和作用。於2021年2月及3月，美國哥倫比亞大學及中國清華大學的研究人員所開展兩項獨立研究評估了各類nAb (包括BRII-196及BRII-198) 抗假病毒變種的持續效力，該等假病毒變種包含於英國、南非及巴西常見流行變種的刺突蛋白中識別出的單個或組合突變。該等研究表明：(i)具有不重疊表位結合區的BRII-196及BRII-198保留了針對英國、南非及巴西變種的抗病毒活性；及(ii)南非及巴西變種均對一組靶向RBD的有效mAb具有抗中和性。

BRII-196及BRII-198以連續靜脈輸注的方式給藥，用於治療COVID-19，於已計劃及進行中BRII-196及BRII-198的臨床研究中，正在對其進行研究。

臨床試驗結果概要

臨床試驗概覽

為應對COVID-19疫情，許多國家已制定特別應急計劃，以促進COVID-19治療的發展。舉例而言，美國國立衛生研究院(NIH)已開發了主試驗方案，作為「加速COVID-19治療干預及疫苗合作計劃」(ACTIV)的一部分，該計劃為一項公立機構與私營公司的合作，旨在加快最有前途的COVID-19疫苗及治療的開發。

如下文所述，我們已於BRII-196及BRII-198的單獨1期研究 (在中國健康受試者中進行) 中，獲得了安全性及藥代動力學(PK)數據，以支持治療COVID-19患者的2期/3期研究。各項1期試驗均於2020年7月開始，涉及16名接受指定治療的健康受試者 (12名施用nAb及4名施用安慰劑)。我們於2021年2月完成該等兩項1期研究的所有隨訪。

業 務

根據我們當時正在進行的1期臨床研究所提供臨時安全性及PK數據，我們於2020年10月獲接納加入ACTIV的2期／3期開發計劃，參與在住院(ACTIV-3)及門診(ACTIV-2)患者中進行BRII-196與BRII-198聯合療法的試驗。我們於2020年12月及2021年1月分別於各項研究中開始給藥。如下所述，於2021年4月，我們的2/3期ACTIV-2臨床研究在符合針對門診患者的預先指定的安全性和療效數據後進入3期部分。先前，於2021年3月，由於BRII-196及BRII-198在接受標準護理的住院患者方面未達到預先指定的療效標準，我們停止了參與針對住院患者的ACTIV-3計劃。

在中國健康志願者中進行的BRII-196及BRII-198一期單藥臨床研究(研究隨訪已完成)

1期臨床研究旨在評估BRII-196及BRII-198的PK、安全性及耐受性，於CRO的協助下進行，CRO在我們的指導及密切監督下處理候選藥物給藥及臨床活動。

在BRII-196及BRII-198研究中，12名健康受試者進行BRII-196或BRII-198給藥，4名受試者服用安慰劑。安全性報告表明，在最高3000毫克的劑量水平下，兩種試驗藥物BRII-196及BRII-198均具有很好安全性及耐受性。尚無給藥過程中因不良事件引起的輸液相關反應、過敏反應或輸液速度調整的報告。尚無3級或以上嚴重不良事件或不良事件的報告。無需醫療干預。大多數實驗室異常為短暫性，在一至四週研究隨訪內恢復到正常範圍或基線水平，無任何明確與劑量相關的模式或相關性。BRII-196及BRII-198的藥代動力學與可支持長半衰期治療潛力的模型預測一致。

針對COVID-19患者的全球2/3期研究(ACTIV臨床試驗)

研究目的、設計、臨時決定及贊助

ACTIV-2及ACTIV-3計劃包括由NIH制定、贊助及支付(藥品供應成本除外)，並由美國國家衛生研究院基金會(FNIH)協調的主試驗方案。ACTIV-2計劃針對無需住院的輕中度COVID-19患者，而ACTIV-3計劃針對住院護理的患者。主方案包括隨機、雙盲及安慰劑對照的2/3期研究。獨立的數據及安全監督委員會(DSMB)(由NIAID委任)負責監督試驗，並定期審查累積的數據，以確保以安全有效的方式進行每個試驗。DSMB成員獨立於我們。在第1階段(2期)的陽性響應將使候選藥物過渡到第2階段(3

業 務

期)，該階段會招募更多患者接受治療。兩項試驗的樣本量均設計為足以支持主試驗方案參選候選藥物的潛在BLA註冊。例如，我們從一小批220名志願者開始參加ACTIV-2計劃，比例為1:1。倘在第一階段並無嚴重的安全問題，且結果符合預定標準，則該試驗將過渡到第2階段（3期），額外會有約622名門診志願者入組，則我們的ACTIV-2研究共有842名試驗參與者。

我們並無參與ACTIV-2或ACTIV-3主方案的設計，亦無參與該等臨床試驗的日常管理。該等程序由代表政府、行業、非營利、慈善及學術機構的資深科學家組成的NIH工作組內部處理。我們不最終確定是否保留或繼續使用BRII-196或BRII-198，亦不控制任何一項計劃的數據發佈。必須指出的是，ACTIV主方案預計了任何潛在治療的真實使用情況，因此不應當與其他可以選擇不同研究人群的註冊研究作比較，以確保對試驗用藥的更好反應。

2020年6月，我們提交了將BRII-196及BRII-198雞尾酒療法納入ACTIV計劃的申請。2020年7月，FNIH通知我們，ACTIV-2/3代理甄選委員會已推薦我們及試驗監督小組支持我們加入主方案（由美國政府資助）。於2020年8月，我們加入ACTIV-3試驗獲得重新批准。於2020年10月，我們與NIAID就BRII-196/198加入ACTIV-2及ACTIV-3計劃悉數簽立臨床試驗協議。ACTIV-3及ACTIV-2試驗的首例患者首次給藥分別於2020年12月和2021年1月開始。2021年3月，由於BRII-196及BRII-198在接受標準療法的住院患者中未達到預定的療效標準，我們停止參與ACTIV-3計劃。並無發現安全問題。於2021年4月末，門診患者的2/3期臨床研究在符合門診患者的預先指定安全性和療效數據後進入3期部分。

ACTIV-2的狀態

2020年底及2021年初，門診參與者被隨機分成各110名參與者的隊列，接受兩種治療方案之一，每種均以兩次單獨靜脈輸液的方式一次給藥：(i)先給藥1000毫克BRII-196，後給藥1000毫克BRII-198，或(ii)安慰劑（兩次獨立靜脈輸液）。此後72週，受試者將前往診所接受間歇性樣本收集及評估。為引導研究進展並確保受試者的安全，DSMB會根據從預先安排的隊列中收集的數據對安全性及耐受性進行持續審查。

於2021年4月，由獨立標的專家組成的DSMB，釐定BRII-196及BRII-198符合預先指定的安全性及療效標準，允許繼續根據DSMB的建議進行3期ACTIV-2試驗。建議

業 務

乃基於DSMB對該研究2期部分約220名入組患者進行的分析。預先界定的安全性及療效標準，包括在此次審查中對由高風險發展為嚴重疾病的COVID-19門診患者的抗病毒活性及臨床療效（相對於安慰劑）執行的評估。

該研究的3期部分一直在積極招募參與者，且正擴展至波多黎各、阿根廷及南非以及潛在的其他國家／地區，以便在COVID-19門診患者中對BRII-196及BRII-198聯合用藥執行更廣泛的評估，可能包括針對該等國家／地區新出現及流行的SARS-CoV2變體的數據。

在中國健康志願者中開展BRII-196及BRII-198聯合療法的1期研究（進行中）

我們正在通過針對藥監局監管的24名健康成人志願者的1期研究評估BRII-196及BRII-198聯合療法。這項研究被設計成隨機、單盲、安慰劑對照、單次遞增劑量遞增研究，通過對健康成人志願者靜脈給藥，研究BRII-196及BRII-198的安全性、耐受性及藥代動力學特性。我們已註冊CRO以支持運營活動。該研究的目的是在於評估BRII-196及BRII-198聯合療法的單次遞增劑量。該研究可讓我們於中國進一步開發我們的聯合療法。

在中國COVID-19患者中開展BRII-196及BRII-198聯合療法的2期研究（進行中）

除繼續在中國境外參與ACTIV-2試驗外，我們於2021年6月在中國啟動了BRII-196及BRII-198聯合療法的2期臨床研究，以應對近期在廣州及深圳產生的COVID-19病例。我們正在通過針對中國藥監局監管的48名COVID-19患者的2期研究評估BRII-196及BRII-198聯合療法。該項研究被設計成隨機、單盲、安慰劑對照研究。患者將接受以下治療方案之一：(i)1000毫克BRII-196，然後1000毫克BRII-198，(ii)500毫克BRII-196，然後500毫克BRII-198，或(iii)安慰劑（兩次單獨的生理鹽水靜脈輸液）。我們已註冊CRO以支持運營活動。該研究的目的是在於評估BRII-196及BRII-198聯合療法的單劑量靜脈輸液在治療COVID-19患者時的安全性及有效性。該研究可讓我們於中國進一步開發我們的聯合療法。

ACTIV-3的狀態

2020年底及2021年初，住院參與者被隨機分成各約150名參與者的隊列，接受兩種治療方案之一，每個隊列均以兩次單獨靜脈輸液的方式進行一次給藥：(i)先給藥BRII-196，後給藥BRII-198及瑞德西韋和地塞米松的標準療法；或(ii)安慰劑（兩次單獨靜脈輸液）及瑞德西韋和地塞米松的標準療法。此後18個月，受試者將前往診所接受間歇性樣本收集及評估。為引導研究進展並確保受試者的安全，DSMB會根據從預先安排的隊列中收集的數據對安全性及耐受性進行持續審查。

業 務

2021年3月，DSMB評估了我們的雞尾酒療法對住院患者的中期安全性及療效。根據該方案的規定，DSMB已評估大約300名隨機分組的患者按順序量表第5天的數據，以評估該療法相對於當前標準治療所產生的臨床獲益跡象。DSMB確定BRII-196及BRII-198無法滿足ACTIV-3患者繼續入組的預定療效標準，因此我們於2021年3月停止參與ACTIV-3。DSMB並未發現與BRII-196及BRII-198有關的安全問題。

臨床開發計劃

我們認為，試驗得到政府資助且處於擁有數百家醫院的成熟試驗網絡中，為加快BRII-196及BRII-198雞尾酒療法的開發提供了最有效的平台及機會。我們計劃繼續在ACTIV-2試驗方案下進行2/3期開發，並計劃利用美國、歐洲及中國的相關ACTIV-2研究結果尋求相關政府批准（透過EUA或類似授權），此須待與主管政府部門討論後方可作實。我們預計將於2021年下半年獲得正在進行的ACTIV-2試驗的最佳結果。

除我們來源於在中國境外所開展ACTIV-2臨床試驗的數據外，來源於1期研究及2期研究（均受藥監局規管）的數據對支持在中國註冊及獲得批准均將屬必要。

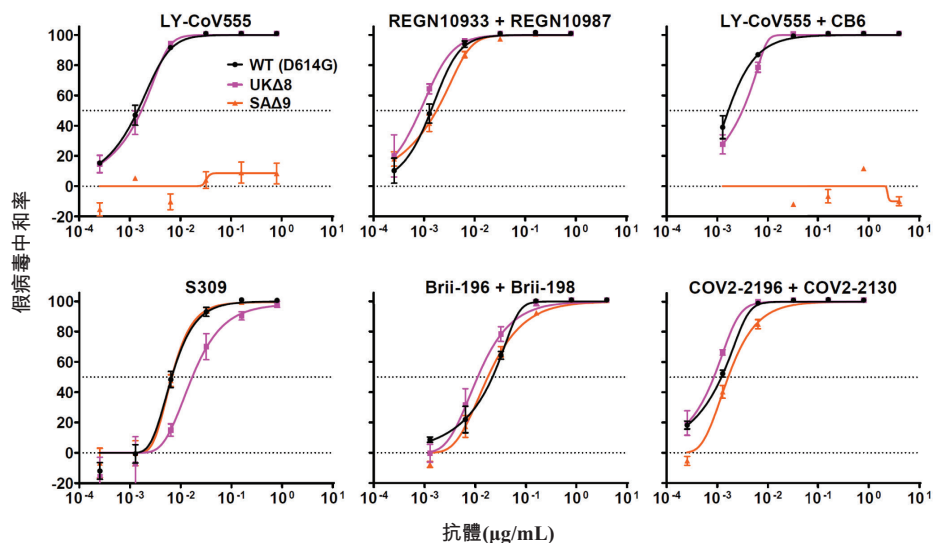
市場機遇及競爭

近期開發的疫苗顯示出針對COVID-19的保護率較高，但其他治療可能仍對已經感染的患者有益。迄今為止，最初被測試為抗埃博拉及丙型肝炎的抗病毒藥物瑞德西韋是唯一獲得FDA完全批准的COVID-19抗病毒治療藥物。此外，地塞米松等類固醇及細胞因子抑制劑已顯示出有望減少免疫系統對COVID-19的過度反應。

截至2021年3月底，已有超過40家公司將COVID-19 nAb引入全球臨床階段開發。值得注意的是，Regeneron、Eli Lilly、AstraZeneca及Vir連同GSK已將治療推入3期或2/3期臨床試驗。其中，Vir/GSK、Regeneron及Eli Lilly的nAb正在美國持續開展針對治療門診COVID-19患者的3期研究。於2021年2月，FDA已向Eli Lilly聯合nAb療法、LY-CoV555及JS016授予EUA。於2020年11月，僅LY-CoV555獲授EUA，但該項EUA授權後來已被撤銷。於2020年11月，Regeneron聯合nAb療法、REGN10933及REGN10987獲授EUA。該等EUA均被允許用於治療發展為重度COVID-19及／或住院的高風險的輕中度COVID-19患者。FDA亦已將EUA授予Eli Lilly旗下與瑞德西韋聯合使用的一種口服選擇性抑制劑（2020年11月）及COVID-19康復血漿（2020年8月）等其他治療方法。多家其他公司已宣佈正在尋求FDA關於其抗體治療的EUA。

業 務

如下所示，正在開發的許多抗體療法已證明對若干新出現的COVID-19變體的療效降低或完全失效。



資料來源：弗若斯特沙利文分析。

待我們的ACTIV-2臨床研究取得令人滿意的進展後，(i)我們可能於2022年下半年進行BRII-196及BRII-198的商業銷售，以及(ii)在此之前，我們可能在獲得必要的政府批准後向少數幾家政府部門作出政府庫存銷售。政府部門將負責向臨床地點分銷雞尾酒療法以進行管理。對我們雞尾酒療法的需求可能因英國、南非或巴西的COVID-19變種增加而有所不同。

就任何政府庫存銷售而言，我們計劃利用各種形式的政府提供的責任豁免權及尋求藥物或生物製劑製造商及開發商可獲得用以治療、治癒或緩解COVID-19的其他保護措施(包括美國PREP法案下的已有保護)。請參閱「－專利及其他知識產權－專利爭議」及「－監管概覽－美國法律及法規概覽－公眾使用意願與緊急狀態準備法案」。

許可、權利及責任

我們的附屬公司騰盛華創擁有抗體及推進治療及預防SARs-CoV-2感染(包括COVID-19)的BRII-196及BRII-198雞尾酒療法所需的相關技術。於2020年6月，我們與騰盛華創訂立了一項許可協議(騰盛華創許可協議)，據此，騰盛華創授予我們一項獨家永久的、不可撤銷及免費許可，有權通過多級別授予再許可，以於大中華區以外的所有地區進行以下各項的研究、開發、生產及商品化：(i)抗體；及(ii)獲得授權許可的產品(包括BRII-196及BRII-198)，該等產品可用於所有人用途(包括SARs-CoV-2

業 務

感染（包括COVID-19）或其他冠狀病毒的感染的診斷、預防及治療，但不包括採用mRNA靶向方式的任何人用用途）。騰盛華創保留只在大中華區開展該等活動的權利。我們將在財務報表中按綜合基準確認來自騰盛華創的收入。有關更多詳情，請參閱「合作及許可協議－騰盛華創以及與清華大學及深圳市第三人民醫院合作」。

重要資訊公佈

於2020年6月，我們就在中國對健康志願者中進行1期BRII-196及BRII-198單一藥物研究向藥監局提交IND申請並取得了有關批准。

於2020年8月，我們就於中國進行1期BRII-196與BRII-198聯合研究向藥監局提交IND申請，並於2020年9月取得批准。

於2020年8月，我們已將在中國健康志願者中完成的BRII-196及BRII-198的1期臨床研究的中期安全報告提交給FDA及MHRA，以待其確認安全性。

於2020年10月，基於我們當時在進行的1期臨床研究得出的中期安全及藥代動力學數據，我們獲納入ACTIV 2/3期開發項目，以測試於門診患者(ACTIV-2)及住院患者(ACTIV-3)中的BRII-196及BRII-198聯合療法。

於2021年2月，我們已就針對中國COVID-19患者的BRII-196及BRII-198聯合療法的2期臨床研究向藥監局遞交IND申請，並自其獲得批准。

於2021年3月，DSMB確定BRII-196及BRII-198未能滿足ACTIV-3患者繼續入組的預定療效標準，因此我們於2021年3月停止參與ACTIV-3。

於2021年4月，DSMB確定，我們為BRII-196及BRII-198進行的2/3期ACTIV-2臨床研究在符合針對門診患者的預先指定的安全性和療效數據後將進入3期部分。

截至最後實際可行日期，BRII-196及BRII-198用於門診患者的監管審查或批准過程未發生重大不利變化。

我們可能最終無法成功開發BRII-196及BRII-198並將其作為單一或聯合療法進行推廣。

業 務

針對PPD的BRII-296

產後抑鬱症(PPD)是婦女的主要健康問題，及常見且常使人衰弱的妊娠並發症，影響約13%的分娩後一年內的婦女。PPD是一種嚴重的抑鬱症(MDD)，在懷孕期間或分娩後4週內的圍產期發作。患有PPD的女性伴有MDD症狀，包括情緒低落、喪失愉悅感或精神錯亂、精力不足，甚至出現自殺意念及行為。眾所周知，PPD亦會妨礙母嬰關係，並導致對兒童的長期不良後果。經歷過PPD的婦女更有可能在隨後懷孕時經歷PPD。

直到2019年，尚無專門針對PPD的藥理干預措施。標示外口服抗抑鬱藥治療包括選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)，已成為PPD一直以來的首選治療方法，可能使嬰兒通過母乳喂養接觸藥物。2019年3月，FDA批准首款PPD專用藥別孕烯醇酮(商標名稱Zulresso®)，它是SAGE Therapeutics開發的天然激素四氫孕酮的合成版。通過靜脈(IV)輸液給藥後，Zulresso®在中度或重度PPD患者中顯示出快速改善及延緩的效果。然而，Zulresso®具有顯著的局限性，包括複雜的60小時連續IV輸液方案及產品標籤上註明的涉及在給藥過程中過度鎮靜及突然失去知覺(LOC)(在多名患者身上觀察到)的風險的黑框警告。因此，實施風險評估及緩解策略(REMS)可確保安全使用產品。儘管FDA及SAGE不能準確確定LOC的病因，但已知輸液泵故障造成高劑量及相關藥物水平突變(儘管並無確定準確的過量水平)，導致在患者中發生多例事故。因此，意外高水平的Zulresso®可能是LOC發作的原因。

我們將以新穎的專有藥物BRII-296應對與當前PPD治療相關的挑戰。我們開發此藥劑，旨在利用從開發HIV長效療法及應用在該療法中使用的藥物配方知識中獲得的見解，在該療法中，給藥的便利性及患者的用藥依從性對潛在的治療成功至關重要。有文件證明慢性病(包括HIV感染及AIDS等感染疾病)都能導致抑鬱。

BRII-296是一種自然生成的神經活性類固醇的合成體，可通過單次肌內(IM)注射給藥，與Zulresso®所需的60小時輸液相比，給藥更方便。作為長效注射劑，根據我們通過我們的CRO進行的臨床前藥代動力學研究，BRII-296將逐漸從注射部位釋放出來，使之持續暴露以達到最大血漿濃度(C_{max})，其後血漿中藥物濃度逐漸降低。我們認為，BRII-296將是安全及可耐受的，不會產生可能因患者藥物水平突變而導致LOC從而限制Zulresso®使用的風險。值得注意的是，對MDD患者進行神經活性類固醇SAGE-217(其由SAGE Therapeutics開發)口服給藥的臨床研究迄今未報告LOC事件。然而，SAGE-217需要堅持14天每天口服此藥物。在MDD中，患者可能因與疾病相關的認知變化及漠視而無法堅持用藥。事實上，即使在嚴格的3期臨床試驗中，SAGE-217 MOUNTAIN MDD研究亦顯示出依從性降低：SAGE-217 30毫克組別中約9%的患者並

業 務

無可測量的藥物濃度。這一發現為BRII-296在MDD中實現差異化提供了重要依據 — 由臨床醫生以單次IM注射方式給藥，從而確保依從性。此外，BRII-296的口服生物利用度非常低，被認為與母乳喂養期間嬰兒可能從母乳中吸收SSRI或其他口服抗抑鬱藥不同，母乳喂養時嬰兒幾乎或根本不會接觸到。最終，鑒於BRII-296可在門診環境下給藥，從而最大程度地減少干擾母嬰關係，而這種關係可能會在Zulresso[®]給藥所需的長時間住院（或輸液門診）期間遭遇風險。我們認為，BRII-296將為醫療保健專業人員提供更簡單、更快速的給藥流程，使患者更方便、更安全、更易耐受，並且將成為具有更高成本效益的PPD治療解決方案，從而潛在地接觸到相較目前的治療患者而言更多的待診患者。

通過利用合成神經活性類固醇的現有知識，並將我們的想法及專業知識應用於藥物配製及開發，我們已於2021年4月初在美國開始進行BRII-296的1期概念臨床試驗的首例患者給藥，以驗證其安全性、耐受性及藥代動力學(PK)，並計劃於2022年啟動2/3期PPD治療臨床試驗。我們預計於2024年第二季度在美國啟動BRII-296的商業銷售。

倘結果令人滿意，我們計劃進行進一步的臨床研究，以擴大到有PPD風險的圍產期婦女PPD預防的適應症。有PPD風險的女性包括先前懷孕期間被診斷患有PPD及／或有MDD病史的女性。先前診斷為PPD的女性中約有25.5%可能在第二次分娩後經歷PPD，而在之前的兩次妊娠中被診斷為PPD的女性中約有56.8%可能在第三次分娩後經歷PPD。

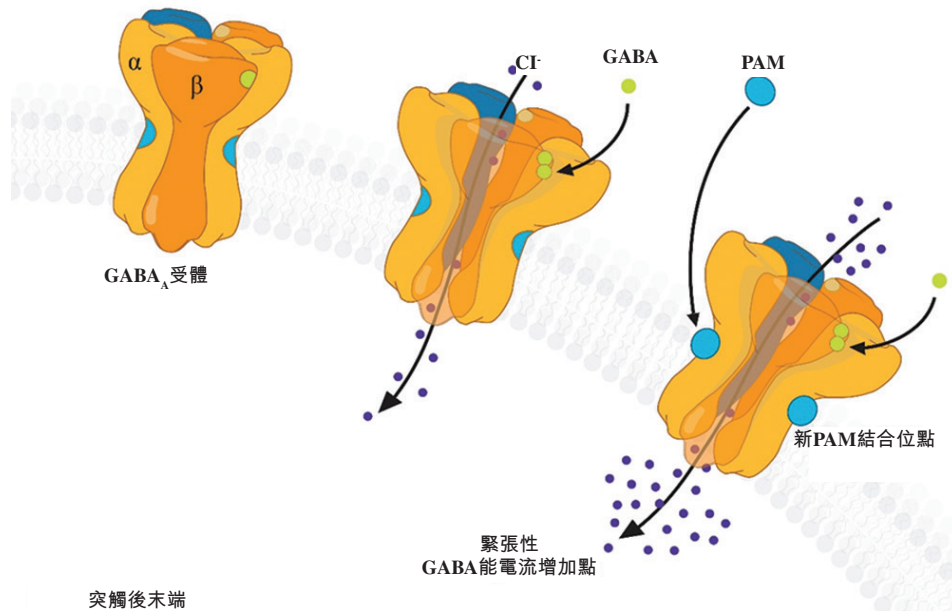
作用機理

四氫孕酮是一種天然存在的類固醇，在大腦中合成，具有抗抑鬱作用。到妊娠晚期，女性血液中的四氫孕酮水平逐漸上升至約50ng/mL，就持續時間及濃度而言，這是人類對四氫孕酮的最大接觸。分娩後不久，四氫孕酮水平急劇下降。

業 務

據推測，這種急劇下降可能觸發某些女性的PPD。分娩後四氫孕酮的迅速下降可能導致GABA_A—系統介導的情緒障礙，而對此特別敏感的女性則可能會經歷PPD。GABA是一種神經遞質，是由神經突觸釋放以傳播神經衝動的化學物質。GABA對CNS具有抑製作用，因為它能降低其所結合的神經元活性。GABA是大腦主要的CNS抑制性神經遞質，大約有一半的突觸傳達各類GABA受體。尤其是當GABA與GABA_A受體結合時，GABA_A受體會向神經元打開一條通道，使氯離子流入。該等帶負電荷的氯離子會使神經元膜超極化，導致神經元需要更大的刺激來傳導神經衝動。因此，GABA被認為在控制與恐懼、焦慮及驚厥有關的神經元過度活躍中起主要作用。

四氫孕酮或別孕烯醇酮（化學上相同，合成四氫孕酮）是GABA_A受體陽性的變構調節劑(PAM)，這意味著它們與神經元或神經細胞上的受體結合，以增強GABA對神經衝動的抑製作用。作為PAM，別孕烯醇酮／四氫孕酮可以與神經元上的非GABA結合位點結合，增加GABA對GABA_A受體的親和力，從而加強其鍵合並允許更多的氯離子通過。氯離子的額外流入使傳達GABA_A受體的神經細胞更難激活。



資料來源：公司資料。

業 務

BRII-296是我們專有的合成神經活性類固醇水懸浮液製劑，旨在通過單次IM注射代替Zulresso®的長時間IV輸液來治療PPD。其能提供基於Zulresso® IV輸液的血漿濃度－時間暴露曲線，以預測對PPD的療效。靶向的有效血漿濃度約為50ng/mL，類似於妊娠晚期所經歷的四氫孕酮的生理水平，且與Zulresso®治療的目標血漿濃度一致。由於BRII-296是緩釋腸胃外製劑，從IM積存點到系統循環中的控制釋放會導致BRII-296合成神經活性類固醇的逐漸連續滴定及逐漸降低，這表現為更長的明顯消除半衰期。這種更長時間的緩降可避免分娩後四氫孕酮水平的快速下降，而這被認為是導致易感女性出現PPD症狀的部分原因，並降低GABA能戒斷症狀的可能性，從而帶來更多的益處。

潛在優勢

我們預計，BRII-296相對於目前唯一獲批用於PPD的療法Zulresso®而言，具有若干有意義的優勢：

- *易於給藥*。一次IM注射可代替需要在特定間隔內進行五次IV袋更換及相關輸液調整的複雜的60小時輸液方案。
- *安全*。BRII-296可單次IM注射給藥，有利於從IM積存點延長釋放並最大程度地減少用藥過量的風險，及通過設計提供可預測的暴露方式，避免BRII-296循環中出現意外的高水平或突變。IV輸液是目前獲批的別孕烯醇酮用於PPD治療的唯一給藥方法。有人認為，由於設備故障、泵故障及相關藥物水平突變，別孕烯醇酮IV給藥至少部分造成Zulresso®試驗中的LOC。
- *患者方便*。BRII-296的安全性預期將得到改善，可以使患者在一次注射後無需第二次注射即可返回家中，而Zulresso®給藥則需要長時間院內治療及觀察。
- *充分利用醫療保健資源*。醫療保健專業人員對患者進行單次注射給藥，其後患者返回家庭環境，與Zulresso®相比，BRII-296能降低每次PPD治療產生的總體費用。
- *母嬰關係／母乳喂養*。BRII-296專為門診給藥直接觀察治療而設計，因此，對母嬰關係及母乳喂養的干擾減至最小，這是與Zulresso®相比更進一步的潛在優勢。

業 務

目前，抗抑鬱藥（如SSRI）在臨床治療PPD患者上屬標示外用藥。然而，由於其在PPD中的功效尚未明確及其可通過母乳傳播至母乳餵養的嬰兒，因此通常不被使用治療PPD。我們預期BRII-296相對於常規抗抑鬱藥的標示外用藥將具有以下潛在優勢：

- *快速及持續的藥療發揮。* 常規抗抑鬱藥（例如SSRI）可能需要四到六週的時間才能對患者的健康產生有意義的影響。相反，Zulresso® IV的試驗顯現出已在臨床試驗中得到證明的快速而持續的藥效。
- *初步治療成功的機會增加。* 用抗抑鬱藥治療PPD可能需要患者在不同種類抗抑鬱藥之間切換或增加現有治療方案以緩解PPD症狀。在探索抗抑鬱藥及／或輔助劑的反復試驗時，經過數周至數月的時間，母親的症狀未得到充分治療，而對嬰兒的不良影響風險增加。BRII-296與Zulresso®具有相同的MOA，因此，有望實現類似的臨床結果。
- *不用擔心母乳餵養。* 母乳中SSRI的存在可能對嬰兒造成系統藥物暴露，使患者對母乳餵養的決定複雜化。BRII-296的口服生物利用度很低，因此被認為幾乎不會或完全不會通過母乳餵養對嬰兒成系統藥物暴露。
- *依從性有保證。* 常規抗抑鬱藥（例如SSRI）通常需要患者每天服藥，難以確保藥物依從性，尤其是對於PPD患者。相反，BRII-296作為單次IM注射的直接觀察療法可確保依從性得到保證。

臨床開發計劃

我們已於2021年2月向FDA提交BRII-296的1期研究的IND申請，並於2021年4月初在美國開始給藥。我們預計將在2021年第四季度獲得最佳結果。針對安全性、耐受性及PK的1期研究旨在證明單次IM注射BRII-296即可達到與PPD療效相關的耐受性良好的藥物暴露狀況。我們計劃在2022年開展進一步的臨床研究（包括3期研究），以評估BRII-296在PPD婦女中的安全性、療效及耐受性。我們計劃最早於2024年第二季度在美國商業性推出針對治療PPD婦女的BRII-296療法。

在收到來自美國的早期試驗的積極數據後，我們可能在美國以外的地區進行註冊，並基於適合機構的科學建議及諮詢意見，專注於提供科學依據以滿足監管靈活性。

業 務

儘管BRII-296將被初步指定用於女性PPD的治療，但我們可能會擴展到具有PPD患病風險的女性的PPD預防的適應症。目前尚無針對預防PPD適應症的療法。最終，我們可能會擴展到MDD（包括TRD）及其他抑鬱症或精神疾病治療的其他適應症。

市場機會與競爭

PPD每年都會影響大量女性。過去，PPD的診斷不充分，被忽視治療，常常給母親及子女帶來長期悲劇般的後果。女性及其家人均越來越重視這種讓人衰弱的疾病。因此，越來越多具有PPD症狀的女性正在尋求心理及醫學治療，市場對於有效PPD療法的需求隨之增長。此外，非政府組織、精神健康組織及政府共同努力以提高公眾對精神健康的認識，這有望提高抑鬱症相關疾病的診斷率，從而推動情緒障礙藥物市場的增長。有關更多資料，請參閱「行業概覽－中樞神經系統疾病藥物市場」。

儘管PPD在女性中普遍存在，但目前的治療選擇有限。除尋求心理幫助外，僅有Zulresso®此種藥物被特准用於治療PPD。然而，Zulresso®具有明顯局限性，其中包括複雜的60小時連續IV注射方案以及產品標籤上提示的黑框警告（即用藥過程中可能出現過度鎮靜及突然失去知覺的風險）。治療PPD最常用的標示外用藥是SSRI，這是獲准用於治療MDD的抗抑鬱藥。將抗抑鬱藥用作標示外用途治療PPD，可能會帶來不確定的安全風險，且抗抑鬱藥治療PPD的效果亦尚未得到充分證實。

如上文「一潛在優勢」所述，我們預計BRII-296相較Zulresso®及標示外用途的抗抑鬱藥（例如SSRI）具有更多有意義的優勢。

許可、權利及義務

我們內部藥物研發並開發BRII-296。我們已經提交BRII-296及其相關知識產權的七項待審專利申請，涉及治療PPD、MDD及其他抑鬱症狀的組合物及使用方法。我們擁有BRII-296的全球權利。

重要資訊公佈

2021年2月，我們向FDA提交IND申請並接獲FDA的安全啟動通知，可進行我們計劃的BRII-296的1期研究。

業 務

截至最後實際可行日期，就BR11-296的監管審查或批准程序而言，並無發生重大不利變化。

我們最終可能無法成功將BR11-296作為單次IM注射藥物進行開發及推廣。

合作及許可協議

與VBI Vaccines合作

2018年12月，我們與VBI Vaccines Inc. (簡稱VBI，是一間在納斯達克上市的全球商業階段生物製藥公司，主要從事(其中包括)針對傳染病和癌症的疫苗開發)訂立一份合作及許可協議(「VBI許可協議」)。VBI是獨立第三方。

根據VBI許可協議，我們與VBI同意在大中華區合作開發基於HBV重組蛋白的免疫療法，並在大中華區合作進行2期臨床試驗，以將VBI-2601 (BR11-179) (由VBI開發的一種基於重組蛋白的免疫療法，用於治療HBV) 與一項新組合物進行比較。該新組合物是基於重組蛋白的新型免疫治療製劑，其包括與我們指定的佐劑一起使用的許可化合物(即含有S、Pre-S1和Pre-S2蛋白的乙型肝炎抗原)，而該佐劑此前並未使用許可化合物。根據VBI許可協議，VBI授予我們一項附帶特許權使用費的獨家許可，以讓我們開展研究、監管及其他活動，從而獲取及持有將許可產品(可能是VBI-2601 (BR11-179)或其他新組合物) (「許可產品」) 進行商業發售所需的必要批准，令該許可產品可在大中華區被用於治療HBV以及在大中華區將該許可產品商業化並推廣用於HBV的診斷及治療。作為交換，我們授予VBI一項在我們技術下的不附帶特許權使用費的獨家許可，其中涵蓋或可申索有關佐劑或新組合物以及我們在合作期間共同開發的任何技術的權益，如此的唯一目的是對許可產品進行開發及在大中華區以外的全球其他國家進行商業化以用於HBV的診斷及治療。

根據VBI許可協議及初始開發計劃，我們將資助並負責在大中華區開展的所有臨床試驗。VBI負責支持我們的臨床項目的所有非臨床開發工作。我們與VBI將共同擁有共同開發出的對該佐劑或新組合物而言屬必要、有用或相關的資料的全部權利、所有權及權益，包括根據VBI許可協議進行的共同發明的專利。除非及直至雙方達成另外的許可協議，否則VBI將無權在大中華區以外的國家將共同擁有的技術應用於HBV診斷及治療之外的領域。

業 務

作為合作代價的一部分，我們已向VBI支付4.0百萬美元的預付費用，並作出7百萬美元的股權投資。7百萬美元的股權投資包括(i)對VBI的股權投資於投資日期的公允價值3.6百萬美元萬元計入以公允價值計量且其變動計入其他綜合收益的股本工具；(ii)為該投資支付的溢價3.4百萬美元於2018年計入許可費。根據VBI許可協議，我們還可能在實現某些臨床及／或監管里程碑後，向VBI額外支付最多117.5百萬美元基於成功的潛在里程碑付款，以及大中華區的淨銷售額（即在扣除任何適用的折扣、返利或其他款項後的許可產品銷售的總發票金額）的較低特許權使用費。除有限的例外情況外，A/A+B（其中A指與該等其他活性成分分開出售時產品的淨銷售額，B指與該產品分開出售時其他活性成分的淨銷售額）的行業標準公式適用於確定用於特許權使用費計算的組合產品的淨銷售額。根據VBI許可協議，我們需要就所有在大中華區的BR11-179相關產品的淨銷售額（包括BR11-179/BR11-835組合或BR11-179與其他藥物組合）向VBI支付特許權使用費。在股權投資方面，我們與VBI於2018年12月訂立一份購股協議，據此，我們從VBI購買合共2,295,082股普通股，總購買價為7.0百萬美元，即每股3.05美元，佔截至2021年5月7日VBI發行在外股份總數約0.90%。

根據VBI許可協議，我們已建立一個聯合指導委員會，同等代表我們及VBI管理我們的初步臨床試驗，並監督、審查及協調各方關於BR11-179在大中華區的發展及監管批准的活動。我們對僅與在大中華區的BR11-179的開發、營銷批准及商業化有關的事項有最終決策權。我們在大中華區將BR11-179及BR11-179相關產品商業化的計劃不受大中華區以外的VBI商業化計劃的約束。

VBI與新加坡生物製藥公司SciGen Limited (SciGen)及瑞士專業生物製藥公司Ferring International Limited (前稱Savient Pharmaceuticals Inc) (Ferring)訂立現有協議。根據該等協議，VBI自SciGen/Ferring授權或獲得開發及商業化若干含有HBsAg（定義見協議）的產品的權利，該等協議包括VBI就銷售該等產品向SciGen及Ferring支付特許權使用費的責任。我們認為，鑒於SciGen於2005年轉讓其於Ferring許可協議項下的所有權利，SciGen或Ferring目前並無積極參與基於HBsAg的疫苗開發，而根據截至最後實際可行日期的公開可得資料，SciGen主要專注於內分泌學、消化內科及免疫學領域，而Ferring則主要專注於生殖健康、母嬰保健、消化內科及泌尿科領域。自訂立SciGen/Ferring協議以來，VBI已投入大量開發工作，而VBI擁有或與我們共同擁有VBI許可協議所涵蓋與許可產品有關的專利及其他知識產權。我們認為且聯席保薦人

業 務

同意，SciGen/Ferring協議的存在不會對VBI授予我們的權利或BRII-179的發展或前景造成任何重大不利影響。VBI的含有HBsAg的其他藥物（即旨在預防HBV感染的預防性疫苗）並無與BRII-179直接競爭。BRII-179是一種專門治療已感染HBV患者的治療疫苗。VBI於SciGen/Ferring協議項下的餘下重大責任為其特許權使用費付款責任（任何專利權費須按季度支付）。VBI許可協議獨立於且不依賴於SciGen/Ferring協議，惟須受下文所述我們有權糾正的特許權使用費付款責任所規限。根據VBI許可協議，(i) 我們僅須根據BRII-179的銷售淨額（根據上述A/A+B公式）向VBI支付特許權使用費；及(ii) 我們並無責任直接向SciGen或Ferring支付特許權使用費。倘VBI違反其特許權使用費付款責任，根據SciGen/Ferring協議，我們有權選擇(i) (x)在VBI未能履行付款責任的情況下，直接向SciGen/Ferring支付有關特許權使用費；及／或(y)尋求與SciGen/Ferring訂立協議；及(ii) VBI有責任(x)即時知會我們有關違約情況；及(y)協助我們直接與SciGen/Ferring訂立協議。我們認為，鑒於（其中包括）HBsAg的年限（可追溯至2004年），SciGen/Ferring會認為與我們訂立直接協議較為有利；SciGen/Ferring不必履行其不再專注的治療領域的責任；此外，我們在共同開發BRII-179方面發揮著重要作用。因此，我們可能就BRII-179的銷售淨額支付雙倍特許權使用費（即同時向VBI及Ferring/SciGen支付）的期間將為一個日曆季度（即三個月），因此，我們認為，我們與任何付款違約有關的最大風險為我們根據VBI許可協議應向VBI支付的一個季度的特許權使用費（對應我們發現及處理違約情況所需的時間）。

VBI許可協議的有效期，為截至在大中華區各地區以下期限中最遲者屆滿止：(i) 申索許可產品的最新VBI專利過期、失效或終止，(ii) 自許可產品在適用地區錄得首次淨銷售額之日起計滿10年，或(iii) VBI就許可產品的銷售而支付SciGen/Ferring特許權使用費的義務終止或期滿。在大中華區各地區的VBI許可協議期滿（但並非提前終止）後，VBI將根據VBI許可協議，向我們授予VBI與該許可產品有關技術的永久性、非獨家及已繳足款項的不附帶特許權使用費的許可，以讓我們在該地區製造及銷售用於診斷及治療HBV的該許可產品。

若發生違反相關慣例的終止事件，例如嚴重違約且在發出通知後60天內（或對於違反付款義務則是30天內）仍未作出補救時，或在發生破產或喪失償付能力時，各方均可終止VBI許可協議。此外，我們可透過提前180天發出通知的方式無故終止VBI許可協議；或若有數據安全監控委員會或大中華區的任何監管機構暫緩許可產品的臨床試驗達連續六個月，則我們可在發出通知後立即終止VBI許可協議。倘我們或我們的聯屬公司對VBI擁有或控制的與許可產品有關的任何專利開展任何干擾或異議程序，VBI可在發出通知後立即終止VBI許可協議。

業 務

與Vir Biotechnology合作

2018年5月，我們與Vir Biotechnology, Inc. (簡稱Vir，是一間在納斯達克上市的臨床階段免疫學公司，專注於開發用於治療及預防嚴重傳染病的產品) 訂立一份合作、選擇權及許可協議 (Vir許可協議)。Vir是獨立第三方。我們的非執行董事Robert Taylor Nelsen先生為聯合創始人，且自2017年1月起一直擔任Vir的非執行董事。我們的主要股東之一ARCH也是Vir的主要股東。

作為Vir簽訂Vir許可協議的部分代價，我們於2018年5月與Vir簽訂一份支付及股份購買協議 (「Vir購股協議」)，據此，當2018年6月及2018年12月我們的A輪融資結束時，我們已向Vir發出當時佔我們已發行股份總數約9.9%的A類普通股。

根據Vir許可協議，我們獲授予一項獨家選擇權，可獲得獨家權利在大中華區對多達四個已協定的Vir項目所產生的化合物及產品進行開發及商業化，以用於治療、緩解、診斷、預防或治癒由傳染性病原體源起或導致的急性及慢性疾病 (「有關領域」)；並且我們亦向Vir授予一項獨家選擇權，允許Vir獲得獨家權利在美國對我們的多達四個傳染病項目所產生的化合物及產品進行開發及商業化以用於有關領域。Vir就我們項目可行使的選擇權數量等於我們就一個Vir項目可行使的選擇權數量。對於一方行使選擇權的項目，行使方須根據開發方對該項目商業潛力的合理預測，就每個該等項目向另一方支付選擇權行使費。在行使各許可選擇權後，選擇權持有方將需要向另一方支付里程碑付款及特許權使用費，詳情如下文所述。

Vir許可協議還包含一些條款，根據這些條款，在特定項目進行概念驗證之前，我們與Vir可選擇對特定項目優先行使選擇權，費用由控制方承擔，前提是雙方同意將該項目納入合作範圍。在我們或Vir行使特定項目的選擇權後，行使方將獲得一項附帶特許權使用費的獨家許可，可在大中華區 (倘我們行使選擇權) 或美國 (倘Vir行使選擇權) 開發、生產及商業化由適用項目產生的產品，而該行使方隨後須負責自費在所選地區的一切開發及商業化活動。

Vir與Alnylam等公司有合作關係，致力於開發基於RNA干擾的新型療法。根據Vir與Alnylam在2017年10月簽訂的合作及許可協議 (「Vir-Alnylam許可協議」)，Vir獲得一項全球獨家許可，可開發、製造及商業化HBV siRNA候選產品 (包括VIR-2218

業 務

(BRII-835))，並作除農業、園藝、林業、水產養殖及其他住宅區用途以外的所有用途及目的。作為Vir-Alnylam許可協議項下擬進行的多項目合作的一部分(包括VIR-2218 (BRII-835)以外的多個其他siRNA候選產品)，Vir獲得Alnylam至VIR-2218 (BRII-835)的權利。根據Vir與Alnylam日期為2018年11月13日的函件協議，Alnylam確認Vir向我們授出VIR-2218 (BRII-835)的權利，並確認就VIR-2218授出我們的許可及購股權構成Alnylam許可協議項下的轉授許可。根據Alnylam許可協議的條款，Alnylam亦有權收取Vir獲自我們的全部代價的一部分，作為根據該協議授出Vir權利的轉授許可的代價，包括有關BRII-835的代價。根據該等安排，如上文所述，Vir向Alnylam轉讓Vir獲自我們的股權代價的特定百分比。Vir亦須向Alnylam支付Vir就BRII-835的開發及商業化獲自我們的所有未來代價的相同特定百分比。

2020年6月12日，隨著Vir成功完成VIR-2218 (BRII-835)的概念驗證，我們行使選擇權以獲得獨家權利在大中華區開發及商業化由VIR-2218 (BRII-835)產生的化合物及產品，並就行使該選擇權而向Vir支付2,000萬美元的選擇權行使費。

根據Vir許可協議，選擇權持有人在行使另一方項目(包括VIR-2218)的選擇權後，即有義務盡商業上的合理努力在各自地區開發出至少一項由該項目產生的許可產品，並在獲得監管批准後在該地區內對該許可產品進行商業化。

關於我們根據Vir許可協議行使選擇權的項目，我們就每個Vir項目需要向Vir支付的選擇權行使費介乎約數百萬美元到2,000萬美元不等，具體金額乃根據我們對許可項目商業潛力的合理測定而得出。我們亦需要為每個許可產品支付介乎約數百萬美元到3,000萬美元不等的監管里程碑付款，具體金額亦根據有關項目的商業潛力而定。在商業化之後，我們將需要根據在大中華區每個許可項目產生的產品年淨銷售總額的若干特定水平作出銷售里程碑付款(每個許可項目的總額不超過1.75億美元)。

關於Vir根據Vir許可協議行使選擇權的項目，Vir就我們的每個項目需要向我們支付的選擇權行使費介乎約數千萬美元到5,000萬美元不等，具體金額乃根據Vir對許可項目商業潛力的合理測定而得出。Vir亦需要為每個許可產品支付介乎約數千萬美元到1.00億美元不等的監管里程碑付款，具體金額亦根據有關項目的商業潛力而定。在

業 務

商業化之後，Vir亦將需要根據在美國每個許可項目產生的產品年淨銷售總額的若干特定水平作出銷售里程碑付款（每個許可項目的總額不超過1.75億美元）。截至最後實際可行日期，Vir並無行使Vir許可協議項下的任何許可選擇權。

此外，根據Vir許可協議，我們有義務根據在大中華區由許可項目產生的產品的淨銷售額，按照介乎百分之十幾至百分之二十幾的比例支付Vir分級特許權使用費，而Vir有義務根據在美國由許可項目產生的產品的淨銷售額，按照介乎百分之十幾至百分之二十幾的比例支付我們的分級特許權使用費。除有限的例外情況外，A/A+B（其中A指與該等其他活性成分分開出售時產品的淨銷售額，B指與該產品分開出售時其他活性成分的淨銷售額）的行業標準公式適用於確定用於特許權使用費計算的組合產品的淨銷售額。我們或Vir支付每筆特許權使用費的義務均按每個產品及每個地區劃分，且在以下期限中最遲者屆滿：自許可產品在大中華區或美國（按適用情況）首次進行商業銷售之日起計滿10年；在大中華區或美國（按適用情況）涵蓋該產品的獲許可專利權期滿或被放棄；及在大中華區或美國（按適用情況）的監管排他期屆滿。特許權使用費率須作出有關標準規定的下調及抵銷。

根據我們對BRII-835商業潛力的合理測定，相關選擇權費為2,000萬美元，且在獲得大中華區的監管批准後，我們有義務支付最多3,000萬美元的監管里程碑付款，以及作出總計最多1.75億美元的銷售里程碑付款及最多相當於分級淨銷售額比例最高級為百分之二十幾的特許權使用費付款（包括Vir根據Vir-Alnylam許可協議須支付予Alnylam的特許權使用費），惟該等特許權使用費及付款額須作出特定的下調及抵銷。

Vir正在開發VIR-3434，這是一種用於治療HBV的單克隆抗體。我們可根據Vir許可協議行使我們有關四大Vir項目的選擇權，且在遵守該等Vir項目合計限額的情況下，我們擁有獨家選擇權，可獲得在大中華區開發及商業化VIR-3434以用於有關領域的獨家權利；而我們可能會在Vir獲得VIR-3434概念驗證後（或由我們選擇提前）行使該選擇權。倘行使該選擇權，我們就VIR-3434行使有關選擇權的費用及里程碑付款將與BRII-835項目的相關付款相同，原因是釐定有關付款金額的基準預期與BRII-835的基準相同。就VIR-3434項目的商業化產品應付Vir的特許權費最低為百分之十幾，最高不超過百分之二十幾，且在任何一種情況下均有可能進行若干特定調減及抵銷。

業 務

(i)倘我們在2023年6月21日之前完成首次公開發售，則授予我們的未經行使的與合作項目相關的所有選擇權將在2025年6月21日之前到期；或(ii)倘我們在該日期之前未完成首次公開發售，則在2023年6月21日到期。授予Vir的未經行使的與合作項目相關的所有選擇權，將在授予我們的上述所有選擇權適用的終止日期後不超過兩年內到期。

Vir許可協議將一直有效，直至所有選擇權到期為止；或若有任何選擇權被行使，則直至就許可項目內的一切許可產品支付所有特許權使用費的義務到期為止；除非任一方終止全部Vir許可協議或按不同項目終止個別的Vir許可協議則另當別論。為方便起見，各方均可透過提前發出30天書面通知（倘終止一方未行使有關項目的選擇權）或180天書面通知（倘終止一方已行使有關項目的選擇權）而終止其擁有選擇權的任何項目的一切權利及義務。任一方亦可在另一方喪失償付能力時終止Vir許可協議；以及任一方可在另一方發生無法補救的重大違約後，透過提前發出60天書面通知（或倘屬另一方欠付款項的情況，則只需發出30天書面通知）而終止全部Vir許可協議或按不同項目終止個別的Vir許可協議。

在若干情況下，倘Vir嚴重違反其義務且未能於指定期間內糾正有關違約行為，則Alnylam可終止Vir-Alnylam許可協議。在此情況下，Vir-Alnylam許可協議並無規定該等終止對我們向BRII-835轉授許可的後果，包括該等轉授許可是否繼續存在或終止。因此，倘Alnylam尋求終止Vir-Alnylam許可協議，或終止Vir在該協議項下對VIR-2218的權利，我們開發和商業化BRII-835的能力可能會受到不利影響，並且倘Alnylam並無選擇繼續及授予我們的轉授許可，則我們可能無法保留我們的轉授許可。

與Qpex Biopharma合作

2019年7月，我們與Qpex Biopharma, Inc. (Qpex) 訂立一份許可協議（Qpex許可協議）。Qpex是一間美國生物製藥公司，致力於開發一系列新藥以滿足傳染病住院及門診治療領域的關鍵需求。Qpex是獨立第三方。

我們已獲得獨家權利，可在大中華區開發及商業化Qpex新型抗生素產品組合，以治療由高耐藥性、革蘭氏陰性病原體（包括耐碳青霉烯的不動桿菌、銅綠假單胞菌及腸桿菌目(CRE)）引起的感染。這些項目包括分別基於BLI產品的靜脈注射及口服製劑BRII-636及BRII-672，以及新型的合成多粘菌素BRII-693。我們負責該等項目所載全球開發活動總費用的一部分，而對於與BRII-636、BRII-672及BRII-693有關的活動，

業 務

最高限額為4,000萬美元。該許可包括與開發及商業化有關的潛在里程碑付款，總額分別為最多3,100萬美元和3.5億美元。我們負責自費進行商業化並在大中華區獲得及維持監管批准，且我們須根據Qpex許可協議所規定的條款及條件向Qpex支付若干里程碑付款及特許權使用費。有關合作由一個聯合指導委員會管理，該委員會的成員由我們及Qpex相等人數的代表組成。此外，作為我們與Qpex合作研發安排的一部分，我們對Qpex作出約800萬美元的股權投資。截至最後實際可行日期，我們按完全攤薄基準持有Qpex少於20%的發行在外股份總數，並預計隨著Qpex未來籌集額外股權融資而進一步予以攤薄。我們在Qpex董事會中並無任何代表或任何觀察員權利，我們並不預期將與Qpex財務資料合併入賬。

與AN2 Therapeutics合作

2019年11月，我們與AN2 Therapeutics, Inc. (AN2) 訂立一份許可協議(AN2許可協議)。AN2是一間美國健康生物製藥公司，致力於為傳染病患者開發藥物。AN2是獨立第三方。

根據AN2許可協議，我們獲得一項獨家權利，可在大中華區開發及商業化AN2的前導分子AN2-501971(BRII-658)、其後備化合物及其若干衍生物。AN2的前導分子對分枝桿菌及其他嚴重缺乏治療藥物的病原體疾病具有強大且廣譜的活性，具有新穎的作用機制，並且由AN2專有開發。根據AN2許可協議，一旦BRII-658達到針對MDR和XDR結核病等結核分枝桿菌感染的預先定義的臨床標準，我們就擁有在大中華區開發和商業化BRII-658治療MDR/XDR結核病的獨家權利，而有關許可將須支付若干里程碑付款及根據許可產品在大中華區的淨銷售額計算的特許權使用費。此外，作為我們與AN2合作研發安排的一部分，我們對AN2作出約300萬美元的股權投資。

騰盛華創以及與清華大學及深圳市第三人民醫院的合作

作為與清華大學及深圳市第三人民醫院合作的一部分，我們於2020年5月與華控技術轉移有限公司(清華大學的聯屬機構)、深圳國家感染性疾病臨床醫學研究中心(深圳市第三人民醫院的聯屬機構)以及與清華大學有聯屬關係的其他研究人員成立騰盛華創。在騰盛華創成立之前，華控技術轉移有限公司及深圳國家感染性疾病臨床醫學研究中心均為獨立第三方。

業 務

清華大學及深圳市第三人民醫院實驗室的研究人員已發現多種不同及有效的中和單克隆抗體 (mAbs) 具有治療SARs-CoV-2感染 (包括COVID-19) (在中國從COVID-19疾病康復病人體內提取) 的潛力，並已發表此等發現結果。該等抗體及相關技術已轉讓予騰盛華創，以推進BRII-196及BRII-198以及可能用於治療及預防SARs-CoV-2感染 (包括COVID-19) 的其他候選藥物。關於此等資產，我們與騰盛華創於2020年6月簽訂一項許可協議 (騰盛華創許可協議)，根據該協議，騰盛華創向我們授予一項獨家、永久性、不可撤銷、附帶特許權使用費的許可，並帶有可進行多級再許可的權利，令我們可在大中華區以外的所有其他地區研發、生產及商業化抗體及許可產品 (包括BRII-196及BRII-198)，以用於一切人類用途。根據騰盛華創許可協議，我們須向騰盛華創支付(i) (在許可地區取得許可產品的若干監管里程碑後) 合共最多1,500萬美元的監管里程碑付款；(ii) (許可產品在許可地區達到年度淨銷售額的若干閾值後) 合共最多9,000萬美元的銷售里程碑付款；(iii)按許可地區內許可產品淨銷售總額的中高水平個位數百分比計算的特許權使用費 (須根據協議條文作下調及調整)；及(iv) (在作出任何再許可時，根據許可產品的臨床開發階段) 收入共分享付款，金額為本公司根據其在許可地區授出的任何再許可而實際收到的任何收入的100%至60%比例。對於BRII-196及BRII-198，收入共分享付款適用的再許可百分比為60%。

作為合作的一部分，我們一直並將繼續為騰盛華創提供研發服務，為BRII-196及BRII-198進行臨床試驗及監管備案，並管理騰盛華創的日常運營，且清華大學將向騰盛華創提供若干技術服務。技術服務協議的初始期限自2020年8月3日起至2021年12月31日止。

研究與開發

我們是一間未有收入的公司，主要從事藥物研發。我們認為，研發工作對於驅動我們在治療領域的策略並維持我們在生物製藥行業中的競爭力至關重要。

我們的內部研發團隊由Zhi Hong博士、嚴立博士 (首席醫學官)、徐連紅博士 (高級副總裁、藥物化學研發部總監)、Jean-Luc Girardet博士 (高級副總裁、製藥科學部總監) 及朱青博士 (高級副總裁、藥學研究部總監) 領導。我們的各高級管理層成員在藥物發現及開發方面平均擁有超過20年經驗。截至最後實際可行日期，我們在中國及美國有62名專注於研發工作的僱員，其中一半以上擁有醫學博士學位或理學博士學位等高學歷。Hong博士在生物製藥行業擁有超過25年的經驗，一直領導葛蘭素史克等多家跨國製藥公司的傳染病業務，並因主要領導了葛蘭素史克在HIV及其他傳染病藥物發現及開發方面東山再起並取得成功而受到廣泛讚譽。朱博士於MedImmune負責抗病

業 務

毒項目的研發。徐博士為吉利德科學公司多項成功的抗病毒療法的共同發明人，於該公司已領導抗HIV、HCV、HBV及癌症等諸多治療領域的發現工作並促使發現多種臨床候選藥物。Girardet博士為Ardea Biosciences研發運營部的副總裁，負責化學及生產控制職能及轉化科學。有關我們高級管理層的往績記錄及行業經驗的更多詳情，請參閱本文件中「董事及高級管理層」一節。有關我們研發部僱員的更多資料，請參閱下文「一 僱員」。

我們亦已建立強大的科學顧問委員會，成員包括領先的科學家、醫生及行業資深人士，該委員會為我們的董事會及高級管理層提供有關科學及策略事宜的建議。此外，我們與製藥及生物技術公司、領先的CRO、CMO、CDMO、研究機構及其他戰略合作夥伴擁有研發合作關係。我們的研發合作及內部研發能力，有助我們在全球範圍內採集適合中國及全球市場的創新療法。我們的臨床開發團隊制定臨床策略並設計適應性臨床試驗，以有效、迅速地推進我們的每個項目。憑藉CRO及其他合作方的能力，我們公司內部無需成立龐大的藥物發現及臨床開發團隊即可靈活地同時推進多個臨床項目（通常在多個地方及分散的地理區域同時推進）。有關我們研發合作的更多資料，請參閱上文「一 合作及許可協議」及下文「一 服務提供商及供應商」。

憑藉我們的內部研發能力、研發合作以及來自我們強大的科學顧問委員會及資深投資者的支持，我們已構建候選產品管線。

鑒於我們的研發策略，每年的研發費用金額會隨項目數量及規模而有所不同。我們的研發費用從截至2019年12月31日止年度的約人民幣83.8百萬元增加到截至2020年12月31日止年度的人民幣875.8百萬元，這主要是由於我們的HBV項目進行2期臨床試驗，成立COVID-19項目並增加員工人數所致。我們擬繼續利用我們的技術及研發能力來拓展我們的生命科學研究以及應用能力及候選產品組合。

業 務

臨床試驗管理

我們與藥明康德、康德弘翼及藥明生物的關係

我們與藥明康德(香港)有限公司(簡稱藥明康德)及上海藥明生物技術有限公司(簡稱藥明生物)分別於2018年6月及2020年4月訂立總服務協議，以優先享有藥明康德及藥明生物的研發能力。上海康德弘翼醫學臨床研究有限公司(簡稱康德弘翼)是一間全球性CRO及藥明康德的全資附屬公司。藥明康德是一個全球性的醫藥研發服務平台，提供廣泛的研發及製造服務組合，推動全球範圍內的製藥、生物科技及醫療器械行業內公司推進藥物發現工作並向患者交付治療方案。藥明生物是一間領先的生物服務提供商，其股份自2017年6月起於聯交所上市。我們的創始投資者6 Dimensions Capital, L.P.及6 Dimensions Affiliates Fund, L.P.根據毓承資本及通和資本的合作和聯合品牌成立。上市後，6 Dimensions將成為我們的主要股東之一。有關彼等投資和持股的進一步詳情，請參閱本文件「歷史、發展及公司架構」及「主要股東」兩節。

於往績記錄期間，藥明康德、藥明生物及各自若干附屬公司為我們的前五大供應商，一直向我們提供與支持HBV、HIV、COVID-19及CNS候選藥物開發有關的CRO、CMO及／或CDMO服務，包括臨床藥物供應和某些非臨床相關的服務，例如技術支持、測定及分析。藥明康德及藥明生物及其附屬公司向我們提供的該等服務的條款為一般商業條款。儘管我們可能會繼續使用其服務，但市場上還有其他可供選擇的CRO、CMO及／或CDMO服務提供商，並且我們可能會及時以類似的條款聘請該等服務提供商提供相同的服務，而不會對我們的業務及運營造成任何重大不利影響。例如，我們已為BRII-196及BRII-198的供應委任了一名第二資源跨國CMO。

我們與其他CRO的關係

我們亦與其他CRO開展合作，包括：

- (i) 一間以亞太地區為重心的國際知名全方位服務CRO，於往績記錄期間，為我們的五大供應商之一，於中國、澳大利亞、新西蘭、韓國、泰國及香港開展1b期／2a期臨床研究，以評估BRII-179的安全性、耐受性及藥代動力學；
- (ii) 一間跨國CRO，於往績記錄期間，為我們的五大供應商之一，於中國開展2期臨床研究，以評估BRII-835的安全性、耐受性、藥代動力學及抗病毒作用；

業 務

- (iii) 位於中國的一家臨床研究服務提供商，擔任我們的臨床研究協作單位，為我們BRII-196和BRII-198的1期臨床研究提供招募服務；及
- (iv) 一間全球性CRO，為支援我們的HIV候選藥物提供各種服務，包括IND前會議、監管支援、項目開發、IND前及IND備案支援、擔任我們的美國代理人、參與特殊監管徵詢及CMC支持。

我們與其他CMO/CDMO的關係

我們亦與其他CMO/CDMO開展合作，包括：

- 一間跨國CMO，以製造BRII-196和BRII-198的臨床供應品並可能製造BRII-196和BRII-198的商業供應品；
- 一家致力於開發現有藥品增強配方的專業CMO，於往績記錄期間，我們的五大供應商之一，為BRII-196開發新配方，其亦向我們提供非GMP製造服務；
- 藥明康德的CMO附屬公司，開展有關BRII-296的製程開發、非GMP製造及顆粒尺寸減小研究以及有關BRII-732口服製劑的製程開發及cGMP製造；
- 一間綜合性CRO/CMO，開發BRII-732的製程技術及製造；及
- 一間致力於開發全新或現有原料藥配方的專業CMO，開發BRII-778的新配方以及開展、非GMP及GMP製造服務。

原材料及供應商

截至2019年及2020年12月31日止年度，我們自五大供應商的採購額分別為人民幣26.8百萬元及人民幣748.0百萬元，分別佔我們於同期研發及行政總開支的18.2%及76.4%。於同期，我們自最大供應商的採購額分別為人民幣10.5百萬元及人民幣564.1百萬元，分別佔我們於同期研發及行政總開支的7.2%及57.6%。我們的研發及行政開支主要包括就候選藥物研發提供的第三方訂約服務以及向合作夥伴支付的許可費。

業 務

下表載列我們於截至2020年12月31日止年度五(5)大供應商的詳情：

編號	供應商	合併採購額 (人民幣千元)	佔研發及 行政開支比例	信貸期	業務關係	
					年期	服務
1	A(一家CDMO)	564,131	57.61%	30-60天	3年	化工、生產及控制服務
2	B(一家合作夥伴)	138,010	14.09%	5-60天	3年	研發服務、許可費
3	C(一家CRO/CMO)	17,281	1.76%	30-60天	3年	研發服務
4	D(一家CRO)	15,226	1.55%	65天	2年	臨床試驗服務
5	E(一家CRO)	13,340	1.36%	30天	2年	臨床試驗服務

下表載列我們於截至2019年12月31日止年度五(5)大供應商的詳情：

編號	供應商	合併採購額 (人民幣千元)	佔研發及 行政開支比例	信貸期	業務關係	
					年期	服務
1	C(一家CRO/CMO)	10,530	7.16%	30-60天	2年	研發服務
2	D(一家CRO)	7,350	5.00%	65天	1年	臨床試驗服務
3	F(一家合作夥伴)	3,446	2.34%	10-30天	1年	研發服務、許可費
4	G(一家合作夥伴)	3,000	2.04%	收到／支付 預付款後到期	1年	研發服務
5	H(一家CDMO)	2,459	1.67%	30天	1年	配方開發及藥品生產

業 務

於往績記錄期間，我們的五大供應商均為獨立第三方。於往績記錄期間，概無董事、彼等其各自的聯繫人或者據董事所知截至最後實際可行日期擁有本公司5%以上已發行股本的任何股東於我們的五大供應商中擁有任何權益。我們並無大量採購原材料或設備。

此外，我們認為存在充分的其他供應來源，且我們已制定其他採購策略。我們將基於供應連續性風險評估與其他來源建立必要關係。

我們目前並無製造工廠，依賴CMO/CDMO為我們的臨床試驗提供藥物材料。一般而言，我們計劃在產品獲准上市和商業化後，最初將倚賴CMO/CDMO生產我們的產品。一旦銷售達到臨界量，我們將探索建立內部製造能力的可能性，特別是在中國。於往績記錄期間，我們在聘請CMO/CDMO方面並無遇到重大困難，尤其是，我們與藥明康德及藥明生物已建立戰略夥伴關係，可優先利用其能力。

獎勵及認可

於2018年10月，我們被Fierce Biotech評為2018年最熱門的15家生物技術公司之一，表明本公司為業內最傑出的私人生物技術公司之一。

質量控制及保證

我們的質量保證團隊負責確保我們持續遵守所有適用法律及法規、指引及標準以及內部政策及標準作業程序(SOP)。高級管理團隊積極參與制定質量策略、質量目標、政策及管理內外部質量表現。

質量管理團隊的主要職責包括以下各項：

- 維護及持續完善質量管理體系
- 執行GxP審核及質量審查
- 確保僱員培訓體系及培訓的合規性
- 監督GxP合規
- 評估CRO/CMO/CDMO的資質
- 監督CRO/CMO/CDMO的活動

業 務

- 進行產品發佈
- 保證落實SOP管理及風險管理

審查及報告、風險評估、審查主題事項(如監管、質量、供應商及患者)以及資源分配的架構，均已描述於及納入於我們的各項SOP。

質量團隊已識別的任何質量控制或監管問題均作書面記錄，並根據監管要求將記錄存檔。我們亦根據質量管理制度記錄及調查各項質量事件或問題。

服務提供商及供應商

我們已開發並將持續開發一個具優異資格且日益全球化的CRO、CMO、CDMO及SMO的廣泛網絡。我們利用跨國CRO提供的服務系統地發現並開發的具全球權利的候選產品。我們的第三方提供商將經歷一個全面的甄選、監督及培訓流程，於要求時向我們提供藥物發現、開發、臨床試驗專業知識、臨床及商業製造等一系列服務供我們使用，以幫助我們以具成本效益的方式運營。我們甄選供應商時考慮其質素、行業聲譽及遵守相關監管機構規定的情況。此外，我們的僱員監督遍及全球的供應商員工，以增強我們的研發努力。由於我們目前並無製造工廠，因此我們不採購原材料。

我們通常採用大致相同的合約格式，與臨床服務提供商及製造商訂立具法律約束力的長期臨床服務合約及製造協議，期限通常為三至七年。為獲取長期臨床服務合約或製造協議項下的臨床服務或製造服務，我們通常透過訂立主服務協議的方式與臨床服務提供商及製造商約定主要條款，並為每一份訂單單獨發送含具體條款的工作訂單，例如每份訂單的服務費、付款時間表、數量及交付要求。CRO的付款時間表通常與臨床試驗里程碑掛鉤，例如特定比例患者註冊、所有患者註冊、試驗結束及最終完成數據報告。鑒於我們與大多數重大製造商訂有長期製造協議且我們確保於任何時間與多位製造商訂有協議，我們認為我們的製造安排能夠令我們在很大程度上應對製造成本及供應的波動。

此外，倘重大長期臨床服務合約及製造協議項下的任何一方重大違約且無法補救或者於收到重大違約通知後一段時間(30天至45天)內始終未予補救，另一方通常有權於向該方發出通知後，立即終止協議或者依照長期臨床服務合約或製造協議發出的工

業 務

作訂單。此外，重大長期臨床服務合約及製造協議項下的各訂約方通常亦有權不基於任何理由，藉向另一方發出事先書面通知（30天至90天）來終止長期臨床服務合約及製造協議或工作訂單。

我們保留與臨床試驗有關的所有知識產權及服務提供商和供應商向我們提供服務產生的知識產權的所有權。

競爭

生物科技及製藥行業充滿競爭。我們認為自身的臨床經驗及科學知識能為我們提供競爭優勢，但我們面臨來自多個不同來源的潛在競爭，包括大型製藥、專業製藥及生物科技公司、學術機構、政府機關以及公營和私營研究機構。我們成功開發並商業化推廣的任何候選產品可能會與現有療法及日後可能獲得的新療法相競爭。

我們認為，我們與許多其他製藥及生物科技公司有著本質不同，原因在於我們的戰略重心主要為傳染病且團隊於全球研發、商業化推廣預防及治療傳染病方面擁有深厚經驗。我們至今一直專注於開發對中國及全球構成重大公共衛生負擔的重大傳染病及其他疾病的突破性創新藥物。影響BRII-179和BRII-835（作為治療HBV的聯合療法）成功（倘獲得批准）的重大競爭因素可能為BRII-179和BRII-835聯合療法的潛在特定HBV功能性治癒方案，其包括通過siRNA基因沉默消除免疫抑制病毒抗原水平，再用治療性疫苗刺激宿主HBV特異性免疫的雙重機理。

倘競爭對手開發並商業化的產品相比我們可能開發的產品更安全、更高效、副作用更少或者更小、更便利或者價格更低廉，我們的商機可能減少甚至消失。我們的競爭對手亦可能比我們更快速地為自身產品獲得FDA或其他監管批准。此外，由於在許多情況下，保險公司或其他第三方付款人尋求鼓勵使用仿製品，我們的競爭能力可能受到影響。我們所處行業競爭激烈，未來數年預期將出現可獲得的其他仿製產品。倘我們的HBV候選藥物（即BRII-179和BRII-835）獲批准，我們預期該等產品定價將高於相競爭的仿製產品。

我們的潛在競爭對手包括大型製藥及生物科技公司、專業製藥及仿製藥物公司，如上文「一 市場機遇及競爭」就各藥品項目所詳述。

業 務

專利及其他知識產權

知識產權對於業務成功至關重要。我們未來的商業成功部分取決於我們獲得並維持與業務有關的具重要商業意義的技術、發明和技術訣竅的專利及其他知識產權及專有保護，捍衛及執行自身專利，維護自身商業機密的保密性以及在不侵犯、挪用或以其他方式違犯第三方有效可執行的知識產權的情況下開展營運的能力。截至最後實際可行日期，我們是對自身業務意義重大的所有專利及專利申請的擁有人或獲許可人，包括與我們的核心產品BR11-179有關的專利及專利申請。

專利

專利、專利申請及其他知識產權對於我們營運所在分部至關重要。我們考慮逐個提交專利申請，以期保護特定創新性產品、製程及治療方法。我們亦可授予或獲得我們感興趣的第三方、學術合作夥伴或商業公司擁有的專利、專利申請或其他知識產權。

BR11-179和BR11-835

我們的BR11-179和BR11-835知識產權組合包括VBI授予的若干VBI專利和專有技術的獨家許可，以供本公司在HBV診斷及治療領域內在大中華區開發、使用、銷售和標價出售的BR11-179。獲許可的VBI專利包括兩項專利合作協定(PCT)同族專利以及許可專利清單內未明確列明但屬協議內許可專利定義範圍內的所有其他專利申請，例如於協議期間VBI控制的、涉及物質組成或許可組成物使用或者其他對開發許可組成物或許可產品而言屬必要或有用的任何其他專利。前述兩項許可VBI同族專利目前由VBI的全資附屬公司Variation Biotechnologies, Inc.擁有。截至最後實際可行日期，該等專利的20年期限目前預計將於2039年11月至2040年6月期間到期，且不可獲得專利期限調整或延期。

我們已透過騰盛博藥開曼附屬公司行使選擇權從Vir獲得有關Vir控制之若干專利及技術訣竅之獨家許可，以在大中華區在治療、緩解、診斷、預防或治癒急性或慢性傳染病領域開發、製造、使用、出售、進口及以其他方式商業化推廣BR11-835。許可專利包括三項PCT同族專利以及許可專利清單內未明確列明但屬協議內許可專利定義範圍內、當前待決權利要求涉及(其中包括)BR11-835的siRNA序列及其用於抑制HBV水平和治療HBV感染等的任何其他專利申請。其中兩項許可同族專利由A1nylam

業 務

擁有。因此，我們為分被許可人，許可權利（例如許可範圍和獨家性）來自於並受Vir有關該等Alnylam同族專利的權利限制。從兩項Alnylam同族專利發出的任何專利的20年期限目前預計將於2035年11月至2039年8月期間到期，且不可獲得專利期限調整或延期。第三項許可同族專利由Vir擁有。從該同族專利發出的任何專利的20年期限目前預計將於2040年5月到期，且不可獲得專利期限調整或延期。

截至最後實際可行日期，我們的重大專利如下：

• *我們及／或附屬公司授權引進的重大專利／專利申請：*

候選藥物	描述	申請人	國家／地區	預計到期日	法律狀態
BRII-179	BRII-179的組成物及其醫學應用。	Variation Biotechnologies Inc.	PCT	2039年11月	待決
BRII-835	BRII-835的組成物及其醫學應用。	Alnylam	中國； 香港； 台灣	2035年11月	待決
BRII-835	BRII-835的組成物及其醫學應用。	Alnylam	香港	2035年11月	授予
BRII-835	BRII-835的組成物及其醫學應用。	Alnylam	PCT； 台灣	2039年8月	待決
BRII-835	BRII-835的使用方法。	Vir	美國	2040年5月	待決

附註：

- (1) Variation Biotechnologies Inc. 為VBI的全資附屬公司。
- (2) 根據Vir-Alnylam 許可協議，Vir-Alnylam 獲得全球範圍內的獨家許可，以開發、生產及商業化BRII-835。

• *我們及／或附屬公司擁有或共同擁有的重大專利／專利申請：*

候選藥物	描述	申請人	國家／地區	預計到期日	法律狀態
BRII-179	BRII-179的組成物及其醫學應用方法。	Variation Biotechnologies Inc.; 騰盛博藥生物科技有限公司	PCT	2040年6月	待決

業 務

候選藥物	描述	申請人	國家／地區	預計到期日	法律狀態
BRII-732	BRII-732的物質組成及其醫學應用方法。	騰盛博藥美國	PCT； 台灣	2040年7月	待決
BRII-732	BRII-732的物質組成及其醫學應用方法。	騰盛博藥美國	台灣	2040年7月	待決
BRII-196和BRII-198	COVID-19抗體 (包括BRII-196)的物質組成及其醫學應用。	騰盛華創	PCT	2040年3月	待決
BRII-196和BRII-198	COVID-19抗體 (包括BRII-196)的物質組成、變體及其醫學應用。	騰盛華創	PCT	2040年4月	待決
BRII-196和BRII-198	COVID-19抗體 (包括BRII-196和BRII-198)的物質組成、變體及其醫學應用。	騰盛華創	PCT	2040年4月	待決
BRII-196和BRII-198	COVID-19抗體 (包括BRII-196)的物質組成及其醫學應用。	騰盛華創	中國	2040年3月	待決
BRII-196和BRII-198	COVID-19抗體 (包括BRII-196和BRII-198)的物質組成、變體及其醫學應用。	騰盛華創	美國	2040年11月	待決
BRII-196和BRII-198	COVID-19抗體 (包括BRII-196和BRII-198)的物質組成、變體及其醫學應用。	騰盛華創	PCT； 台灣	2041年3月	待決

業 務

候選藥物	描述	申請人	國家／地區	預計到期日	法律狀態
BRII-296	BRII-296的組成物及其醫學應用方法。	騰盛博藥美國	PCT；	2040年5月	待決
BRII-296	BRII-296的組成物及其醫學應用方法。	騰盛博藥美國	台灣	2040年5月	待決

附註：

- (1) Variation Biotechnologies Inc. 為VBI的全資附屬公司。
- (2) 騰盛華創為我們的附屬公司，騰盛博藥北京持有其股本權益總額的72.77%。

截至最後實際可行日期，於上文所載涉及我們核心產品及主要候選產品的重大專利及申請專利中，僅獲授一項專利，其餘的則為待決專利申請。請參閱「風險因素－我們可能無法充分確立、保護或行使我們的知識產權，並且截至最後實際可行日期，我們並無擁有任何與我們核心產品有關的已頒發專利且我們僅擁有一項已頒發專利的授權權利，這可能會使第三方開發與我們相似或相同的產品及技術並將之商業化，並直接與我們競爭，進而對我們成功商業化任何產品或技術的能力產生不利影響」。

專利期限

專利期限取決於頒發專利所在國家的法律。在大多數司法權區，專利期限為自非臨時專利申請最早提交日期起20年。根據現行生效的中國專利法，專利保護期自申請之日開始。與發明相關的專利有效期為20年，實用新型及設計專利自申請之日起十年內有效。根據現行生效的中國專利法，在中國，已頒發的專利無專利期限調整或專利期限延長。然而，根據即將於2021年6月1日生效的中國專利法第四次修正版，就製藥產品而言，中國專利期限可獲得延長以補償為獲得監管批准造成的延誤，或者計及在提起中國專利期間國家知識產權局的行政延誤。在美國，在若干情況下可透過專利期限調整而延長專利期限，以計及USPTO的行政延誤超出專利申請人自己於檢控程序當中的延誤的部分；倘若專利最終因到期日更早的共同擁有專利而被取消，則專利期限亦可縮短。

業 務

就在美國和歐洲頒發的任何專利而言，我們可能獲得專利期限延長，惟我們須滿足獲得該專利條款延長的適用規定。例如，在美國，根據1984年藥品價格競爭和專利期恢復法案（亦稱哈奇－維克斯曼修正案），作為臨床試驗及FDA監管審核程序期間失去的專利期限的補償，我們可申請專利期限延長最多五年。具體延長期限取決於我們投入臨床研究以及從FDA獲取NDA批准的時間。然而，專利期限延長不能令剩餘專利期限超過從藥物批准之日起合共14年，僅一項專利可以期限延長，且僅涉及批准藥物、其使用方法或製造方法的權利要求可延長期限。在某些外國司法權區，亦可獲得作為監管延誤補償的類似延期。概不保證我們將獲得有關涉及候選產品的任何專利的任何專利期限延長，且即使獲授予延長專利期限，延期可能短於所要求的期限，且該延期的權利要求範圍可能不足以保護我們的競爭性地位。

一項專利所提供的實際保護因各別權利要求及各別國家而異，取決於多項因素，包括專利類型、覆蓋範圍、任何專利期限延長或調整的可獲得性、特定國家的法律補救措施的可獲得性，以及專利的有效性和可實施性。我們無法保證我們的任何自有或許可待決專利申請或日後可能提交的任何該等專利申請將獲頒發專利，亦無法保證我們已獲頒發的任何自有或許可專利或者日後可能頒發的任何該等專利將可在商業上用於保護我們的候選藥物及其製造方法。

專利爭議

董事確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無涉及指稱我們侵犯、挪用或以其他方式侵犯任何第三方的任何知識產權的任何法律，仲裁或行政程序。截至最後實際可行日期，我們已經確定，具有共同擁有者的兩項美國專利（預計將於2022年4月到期）及一項歐洲專利（預計將於2021年12月到期）可能與我們的BRII-196和BRII-198抗體治療專利申請重疊。我們並無計劃於2022年中期（即可能重疊的專利過期後）之前在美國和歐洲商業化BRII-196和BRII-198。我們可能會根據允許使用及銷售COVID-19雞尾酒療法的相關緊急使用授權或類似批准，向美國、中國及歐洲的有限數量的政府機構進行政府庫存銷售，具體取決於BRII-196及BRII-198的臨床進展。

業 務

若我們向政府機構進行任何雞尾酒療法庫存銷售，則我們會按照行業慣例在開發、銷售及使用我們的COVID-19療法時採取各種形式的責任豁免權。例如，美國和其他國家／地區的政府已實施旨在主要保護製造商、分銷商及醫療專業人員免於因公共衛生突發事件行為而引起的各種責任索賠措施。根據公眾使用意願與緊急狀態準備法案或PREP法案，作為用於醫療、治療或緩解COVID-19售予美國政府機構的藥物或生物製劑的製造商及開發商，我們希望根據美國聯邦和州法律對至少在2024年10月1日之前由該等活動引起、與之有關或引致的所有損失索賠能夠獲得廣泛的訴訟及責任豁免權。於2020年3月，德國緊隨其後頒發《感染防護法》，(其中包括)可限制已頒發專利的範圍，以確保在COVID-19危機期間確保若干產品的供應。

我們的知識產權顧問已告知我們，我們有合理的理由相信PREP法案豁免權可擴展至我們因當前的COVID-19疫情向政府機構出售我們的COVID-19抗體庫存可能導致的任何專利侵權索賠(惟尚未有法院裁定該專利侵權索賠豁免權的範圍)。將豁免權擴展至專利有關索賠與各國或地區(如德國)繞過專利保護以簡化獲得潛在的COVID-19疫苗和藥品(包括可能的強制許可)的行為一致。我們認為政府機構和法院傾向於提供(且不太可能禁止／阻止提供)對患者有益的療法。此外，針對COVID-19疫情，眾多行業領先的公司(當中多數公司已向各政府機構進行廣泛銷售)公開宣佈不行使其COVID-19專利的計劃或承諾不從其COVID-19藥物謀利。同樣，我們計劃參與這一行動號召，且無意於COVID-19健康緊急情況未決期間行使我們COVID-19相關專利。其後，我們保留按不同國家基準行使我們專利權的權利。有關專利爭議的風險，請參閱「風險因素－與我們的業務、財務狀況及額外資金需求有關的風險－倘我們因侵權、盜用或以其他方式侵犯第三方知識產權或參與不正當競爭而被起訴，有關訴訟可能成本高昂及耗時，且可能阻止或延遲我們開發或商業化我們的候選藥物」。

商標

我們以品牌名「Brii Biosciences」開展業務。截至最後實際可行日期，我們已經於中國、香港、台灣及美國註冊 **Brii Biosciences** 及  (如適用) 商標。我們亦為八個域名(包括我們的網站<https://www.briibio.com>)的登記擁有人。

業 務

商業秘密

除專利外，我們亦依賴無專利商業秘密及專有技術以及持續的技術創新來發展及保持我們的競爭地位。然而，商業秘密及專有知識保護較難。我們部分通過與我們的合作夥伴、合作者、科學顧問、僱員、顧問及其他第三方簽訂保密協議，以及與我們的顧問及僱員簽立發明轉讓協議尋求保護我們的專有資料。我們亦與選定的科學顧問及合作者簽署發明轉讓協議。我們簽訂的保密協議旨在保護我們的專有資料，並且關於向我們轉讓發明的協議或條款旨在授予我們利用我們與各協議對方的關係所開發技術的所有權。我們無法保證我們已與可能或曾經接觸我們商業秘密或專有技術及工藝的各方簽訂了此類協議，或此等協議將為我們的知識產權及專有資訊權利提供充分保護。如身為該等協議訂約方的任何合作夥伴、合作者、科學顧問、僱員及顧問違反或觸犯任何該等協議的條款或以其他方式披露我們的專有資訊，我們可能無法對任何此類違約或違規採取足夠的補救措施，並可能因此喪失我們的商業機密。有關與我們的商業秘密有關的風險的詳細資料，請參閱「風險因素－與知識產權相關的風險」。倘我們無法保守我們商業秘密的機密性，我們的業務及競爭地位可能受到損害。

我們與製藥公司及其他行業參與者簽訂合作協議及訂立其他關係，以利用我們的知識產權並獲得其他方的知識產權。請參閱「一合作協議」。

截至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何有關知識產權的訴訟，亦無收到可能提出或待決有關侵犯任何知識產權的任何申索（不論作為索償人或答辯人）通知。

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

製造

我們沒有自身的製造工廠。相反，我們充分利用作為臨床及商業藥物供應的CMO/CDMO供應商的能力、產能及成本競爭力。目前，我們在潛在商業製造BRII-196和BRII-198方面分別在中國和美國與藥明生物及一間跨國CMO開展合作。有關與擴大製造能力有關之風險的概要，請參閱「風險因素－與商業化推廣候選藥物有關的風險」。

業 務

我們的製造團隊由三名具有豐富的相關經驗的人員組成，負責確保我們的生產需求符合GMP要求。我們已採取程序，確保我們CMO/CDMO的生產資質、設施及流程符合有關監管規定及我們的內部指引。我們通過審查多項因素甄選CMO/CDMO，包括其資質、相關專業知識、產能、地理鄰近度、信譽、往績記錄、產品質量、滿足交貨時間表的可靠性，以及彼等提供的條款。我們委託該等行業領先CMO/CDMO開發及生產原料藥，以支援我們的臨床開發需求。為監督及評估我們的CMO/CDMO履行的服務，我們設定一系列過程控制及發佈測試的預定規格及審查製造相關文件（包括批次記錄及質量控制測試結果）以確保符合規格。此外，我們將進行年度審計，並在過程協議有偏差時對我們的CMO/CDMO進行特別審計。

我們的製造團隊與我們的CMO/CDMO密切合作並對CMO/CDMO實施積極監督，確保我們的非臨床及臨床製造需求持續得到滿足。根據國家藥品監督管理局指引，我們的第3期臨床試驗期間的製造工藝必須與商業化階段所使用者相若。請參閱「風險因素－與在中國成功開發、獲取監管批准及商業化候選藥物有關的風險」。於可預見的未來，我們計劃就3期臨床試驗及商業化生產要求均持續倚重第三方CMO/CDMO生產候選產品。倘CMO/CDMO遇到問題，則候選產品的生產可能會延誤，我們將候選產品上市的工作可能會受到影響。

商業化

迄今為止，我們在建立我們的候選藥物管線方面作出的努力包括對處於不同臨床開發階段的臨床前及臨床候選藥物組合以及具有授權引進的大中華區權利及全球權利組合的投入。可能除下文進一步所述COVID-19抗體雞尾酒療法BR11-196及BR11-198的潛在政府庫存銷售外，我們預期正常情況下不會有任何候選藥物在短期內銷售或商業化，若干藥物需要花費更長的時間進行商業化。

但隨著我們產品管線的成熟，我們將評估我們各種候選藥物的商業化策略及投入。該等活動可能視乎（其中包括）目標適應症、目標地區、我們及我們的合作夥伴持有的權利以及對商業化及分銷策略的評估以及相關潛在合作夥伴而有所不同，尤其是我們持有全球權利的候選藥物。

業 務

我們預期就核心產品BRII-179的上市及商業化動用部分[編纂]淨額，惟須待我們的開發投入、取得所需監管批准及合作協議條款後方可作實。我們計劃採取的舉措主要包括主要在預期推出BRII-179前一年招聘商業化人員及建立銷售渠道。

根據中期及其他臨床研究結果，儘管我們在一段時間內並無計劃將COVID-19抗體雞尾酒療法BRII-196及BRII-198商業化，但我們可能會在註冊批准前根據EUA或類似授權，以政府庫存銷售的方式銷售給少數的政府機構。任何該等庫存銷售將僅需增加少量人手。

有關我們候選藥物商業化的風險概要，請參閱「風險因素－與我們候選藥物商業化有關的風險」。

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。我們主要保單覆蓋因事故或自然災害以及臨床試驗中的不良事件造成的財產損失。我們並無投購產品責任險或主要人員險。請參閱「風險因素－與我們營運有關的風險－在進行藥物發現及開發時，我們面臨潛在的責任，特別是產品責任索賠或訴訟可能導致我們承擔重大責任」。

設施

我們的中國總部位於北京，佔地2,800平方米，且我們在此開展主要研發業務。該設施的租約將於2024年到期。我們目前並未營運實驗室或製造設施。我們認為，該設施足以滿足我們研發活動的近期需求以及於北京建立強大的業務網絡可提高我們的營運效率，與位於首都的機構及組織相距不遠，並接近頂尖大學博深研究人才基礎。我們亦於北京租賃共享辦公空間，以促進臨床試驗的監管聯絡。該共享辦公空間的租約於2022年到期。此外，我們在上海租賃共享辦公空間，其中主要包括我們的財務人員。我們上海辦事處的租約於2021年9月到期。

我們已在北卡羅來納州德罕市及加利福尼亞州聖馬特奧市租賃共享辦公空間，作為我們在美國的辦事處。我們的德罕市及聖馬特奧辦事處的租約分別於2022年5月及2022年8月到期。我們認為，我們目前的設施足以滿足我們的近期營運需求。

我們預期於租約到期時，續約不會有太大困難，且倘我們於中國或美國未能重續任何租約，我們預計不會對運營造成任何重大影響。

業 務

僱員

截至最後實際可行日期，我們僱傭共計83名全職僱員，其中，有62名從事研發。下表顯示截至最後實際可行日期我們按職能及位置劃分的僱員明細：

	僱員人數	佔總人數百分比 (%)	中國	美國
臨床開發	46	55%	32	14
藥物發現	14	17%	3	11
執行	2	3%	1	1
研發總人數	62	75%	36	26
質量保證	4	5%	4	0
一般及行政 ⁽¹⁾	17	20%	13	4
僱員總數	83	100%	53	30

附註：

(1) 包括業務經營、財務、法務、IT 及其他後勤員工。

與主要管理及研發人員訂立的僱傭協議

我們與主要管理及研發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及在其終止受僱後至少一年內直接或間接與我們進行競爭。該等合約通常亦包括僱員在其受僱過程中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。

我們認為，我們與僱員保持良好的工作關係，我們並無遭遇任何重大的勞資糾紛或在就營運招聘員工方面面臨重大困難。

業 務

培訓及發展

我們為新僱員提供正式及全面的公司層面和部門層面的培訓，隨後進行在職培訓。我們亦不時向僱員提供培訓和發展計劃，以確保彼等了解及遵守我們的各種政策和程序。若干培訓由不同團隊及部門聯合提供，該等團隊及部門負責不同的職能，但在日常運營中彼此合作或相互支持。

僱員福利

我們就薪金、福利、股權激勵及終止合約理由等事宜與僱員訂立個人僱傭合約。我們一般按工資、花紅、股權激勵及津貼釐訂僱員的薪酬。我們的報酬機制依據僱員的表現，參照指定的客觀標準訂立，以回饋僱員。我們亦根據適用法規及內部政策向僱員提供福利。

根據中國適用法規，我們為僱員參加退休金供款計劃、醫療保險計劃、失業保險計劃及人身傷害保險計劃。我們已根據適用法規作出充分撥備。此外，根據中國法規，我們每年就住房公積金、補充醫療保險基金及生育基金作出供款。截至最後實際可行日期，相關監管機關並無就我們的社保或住房公積金供款施加任何罰款或處罰，我們亦無接獲任何指令，規定我們須支付於往績記錄期間產生而未償付的供款金額。截至最後實際可行日期，我們已根據中國法律在所有重大方面遵守適用於我們的所有法定社保基金及住房公積金義務。

法律訴訟及合規情況

法律訴訟

我們在日常業務過程中可能不時牽涉法律訴訟或面臨申索。我們於往績記錄期間直至目前並未捲入任何一旦確認對我們不利，會個別或整體上對我們的業務、經營業績、財務狀況或現金流產生重大不利影響的法律訴訟。無論結果如何，由於辯護及和解成本、分散管理資源及其他因素，訴訟可能會對我們造成不利影響。

業 務

法律合規

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並無發生任何董事相信會個別或整體上對本公司整體造成重大營運或財務影響的不合規事件。

監管

有關適用於我們的關於生物製藥產品開發及批准、知識產權保護的重要法規及其他對我們業務屬重大的法規討論，請參閱本文件「監管概覽」一節。

職業健康、安全及環境事宜

我們目前概無擁有或運營任何實驗室，而是依靠CMO/CDMO實現製造功能，以及依靠CRO來進行我們的臨床開發及其他活動。因此，我們業務的當前性質不會使我們直接面臨環境、健康或工作安全事宜的重大風險。於往績記錄期間，董事確認，我們並無經歷任何重大職業健康、安全或環境事件，且根據我們的中國法律顧問意見，我們在中國的運營於所有重大方面遵守相關法律法規。

我們努力在運營我們的設施過程中保護環境及我們的僱員、患者和社區的健康和安全。我們已在全公司範圍內落實環境、健康及安全(EHS)手冊、政策及標準運營程序。

我們的EHS部門負責監督和執行我們在運營過程中遵守環境、健康及安全法律法規的情況。這項責任透過制定及實施戰略、政策、標準和指標，傳達EHS政策及程序，對EHS進行檢查，以及組建一支志願現場急救團隊進行事故反應規劃和實施來執行。

根據我們的主服務協議，我們的合約第三方服務提供商亦需遵守所有適用法律，其中包括《美國聯邦食品、藥物及化妝品法案》、《美國聯邦法規》第21篇美國法規、藥品生產質量管理規範、ICH指南以及適用的中國法律法規。

業 務

風險管理及內部控制

風險管理

我們的業務營運涉及諸多風險，我們認為風險管理對於我們的成功至關重要。有關詳情，請參閱「風險因素－與我們業務有關的風險」。我們的董事監察及管理與我們的營運有關的整體風險。我們已編製符合上市規則第3.21條及上市規則附錄14所載的企業管治守則及企業管治報告的書面職權範圍。

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

- 設立審核委員會，審核及監督我們的財務申報流程及內部控制制度。我們的審核委員會由三名成員組成，即委員會主席Grace Hui Tang女士以及Martin J Murphy Jr博士及徐耀華先生。關於該等委員會成員的資格及經驗，請參閱「董事及高級管理層」；
- 採納各種政策以確保遵守上市規則，包括但不限於與風險管理、關連交易及資料披露有關的方面；
- 定期向我們的高級管理層及僱員提供反貪污及反賄賂合規培訓以加強知識及遵守適用法律及法規；及
- 董事及高級管理層參加上市規則的相關規定及在香港[編纂]的公司董事的職責培訓會議。

業 務

內部控制

我們已聘請獨立內部控制顧問就[編纂]相關內部控制系統進行評估。內部控制顧問已就我們的內部控制系統在財務報告及披露控制、企業水平控制、資訊系統控制管理及我們業務的其他程序等若干方面執行檢討程序。內部控制顧問於2020年9月開展工作，並在其報告中提供了若干調查結果及建議。隨後，我們針對該等調查結果及建議採取了補救措施。內部控制顧問就我們於2020年10月至2020年11月採取的行動對我們的內部控制系統執行了後續程序，且並未發現我們內部系統存在重大缺陷。對於由CRO保管的患者個人資料，我們並無訪問權，而且我們與CRO的協議中載有資料保護條款，據此，CRO有責任保護這些資料。我們已委任外部法律顧問就合規事宜提供意見，例如臨床研究和開發是否符合監管要求，這也由我們的監管和品質保證團隊負責監督。我們亦已在員工手冊中制定反賄賂指引及合規要求。經考慮我們採取的補救措施後，董事認為我們的內部控制系統對我們目前的業務而言充足及有效。

我們計劃定期向董事、高級管理層及相關僱員提供有關中國及美國相關法律法規的持續培訓計劃及／或最新資訊，以積極識別有關任何潛在違規的任何關注事宜及問題。

反賄賂

我們在僱員中堅持嚴格的反貪污政策，因此我們相信，中國政府為糾正醫藥行業腐敗行為而採取的日益嚴格的措施對我們的影響較小。我們嚴禁在任何業務營運中的賄賂或其他不正當付款。該禁令適用於全球任何地方的所有商業活動，不論涉及政府官員或醫療專業人士。該政策禁止的不正當付款包括賄賂、回扣、高額禮品或款待，或為獲取不正當業務利益而作出或提供的任何其他付款。我們保存準確的賬冊及記錄，以合理地反映交易及資產處置。不尋常、高額或描述不足的虛假發票或開支付款要求會被拒絕並及時報告。我們的賬冊及記錄中的誤導、不完整或虛假記載概不可接受。我們亦將確保任何未來商業化團隊人員遵守適用的推廣及廣告要求，包括推廣藥物用於未經批准用途或患者群體的限制及行業贊助科教活動的限制。

業 務

資料私隱

我們已制定程序以對患者個人資料保密。我們無法獲得患者的個人資料。我們維持的政策要求我們的人員接受收集、保護個人資料方面的培訓，並要求我們的CRO在我們與彼等訂立的協議中訂有數據保護條款，據此，彼等負責保護其擁有的資料。根據GCP及相關法規，僅獲授權人員才有權限訪問臨床試驗數據。此外，我們要求參與臨床試驗的外部各方及內部僱員遵守保密規定。數據僅用於經患者同意且與知情同意書（「知情同意書」）一致的擬定用途。倘任何數據的使用須超出知情同意書的範圍，我們將獲得患者的同意。

我們在中國和其他國家進行多項針對HBV項目（BRII-179及BRII-835）的正在進行或計劃進行的臨床研究（包括在中國和亞太國家或地區進行的MRCT研究）。我們亦在美國、中國及亞太地區國家為我們的其他組合項目進行正在進行及計劃進行的研究。與我們的產品開發工作和監管溝通相關的任何臨床試驗數據傳輸均受限於適用的當地數據和隱私保護法律，包括中國和美國的法律。我們與CRO和其他合作者共同實施控制和安排，旨在確保制定和實施的數據管理和傳輸計劃可規管所有臨床試驗數據或其他潛在敏感資料的傳輸。為確保允許跨境傳輸臨床數據及資料，相關措施包括（如適用）根據相關法律和法規（特別是有關中國和美國之間進行的傳輸）向主管當局妥為獲得任何必要的批准及進行適用的備案。儘管該領域的法律法規及我們潛在臨床研究的性質正在不斷變化，但迄今為止，我們在數據傳輸方面並無遭遇任何實質性困難，且我們相信我們在中國和美國之間傳輸相關臨床試驗數據及資料符合市場慣例。

有關數據隱私及安全漏洞的潛在影響及相關風險，請參閱「風險因素－與我們營運有關的風險－我們的內部電腦系統或我們的CRO、CMO、CDMO或合作夥伴或其他承包商或顧問使用的電腦系統可能出現故障或存在安全漏洞」；「－如未能遵守與私隱或數據安全相關的現有或未來法律法規則可能導致政府執法行動（包括民事或刑事罰款或處罰）、私人訴訟、其他責任及／或負面宣傳。遵守或未能遵守有關法律上可能會增加我們產品及服務的成本，限制其使用或採用，並可能對我們的經營業績及業務產生負面影響」；及「－倘若我們被發現違反保護患者及其他隱藏信息機密性的法律，我們可能會受到民事或刑事處罰，這可能會增加我們的責任，損壞我們的聲譽及損害我們的業務」。

業 務

證書、許可、執照及批文

我們須獲得及續簽於不同司法管轄區經營業務所需的若干執照、許可、批文及證書。有關更多資料，請參閱「監管概覽」。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已自有關部門取得對我們營運屬重要的所有必要執照、許可、批文及證書，且所有該等執照、許可、批文及證書均處於各自的有效期內。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在續簽該等執照、許可、批文及證書時並無遇到任何重大困難，且目前我們預計於到期後續簽該等證書不會遇到任何重大困難（如適用）。我們的中國法律顧問認為，只要我們遵守適用的法律、法規及規章，則該等執照、許可、批文及證書在未來到期時不會產生續簽方面的重大法律障礙。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未因與留存及續簽我們的重要執照、許可、批文及證書有關的不合規而遭受任何政府機關處罰。

下表載列截至最後實際可行日期我們持有的重要許可清單。

公司名稱	許可	到期日
騰盛博藥上海	營業執照	有效期至2048年4月
騰盛博藥北京	營業執照	有效期至2048年8月
騰盛華創	營業執照	有效期至2050年5月