

業 務

概覽

我們為一家臨床階段的生物製藥公司，致力於發現及開發創新且差異化的小分子腫瘤療法。自成立以來，我們已開發由14個專注於腫瘤學的候選藥物組成的管線，包括五種處於臨床階段的候選藥物。我們擁有兩款核心候選產品ABSK011及ABSK091以及12款其他管線候選產品。自主研發的ABSK011是一種有效的及高選擇性小分子成纖維細胞生長因子受體4(FGFR4)抑制劑。ABSK091（從AZ獲得許可，前稱為AZD4547）是一種分子靶向候選產品，是FGFR亞型1、2及3的高效及選擇性抑制劑。我們的候選產品為專注於小分子腫瘤精準治療及小分子腫瘤免疫治療領域的小分子。

我們於整個腫瘤市場（不僅是FGFR抑制劑市場）面臨來自現有產品及開發中候選產品的激烈競爭。除獲批准的腫瘤治療方案外，目前有大量處於不同臨床階段的競爭候選藥物。根據弗若斯特沙利文的資料，癌症治療領域在過去十年發展迅速。手術、放療及化療等治療方法已被廣泛用於治療癌症。通常僅於其他治療方案對患者不適用或無效時方可使用替代療法（如腫瘤精準治療及腫瘤免疫治療）。於可用的替代療法中，小分子腫瘤精準治療作用於與腫瘤生長相關的癌細胞的特定靶點。小分子腫瘤精準治療包括FGFR抑制劑等選擇性激酶抑制劑及非選擇性激酶抑制劑等類型的抑制劑。若干非選擇性激酶抑制劑具有一定水準的FGFR抑制活性，因此可能與選擇性FGFR抑制劑產生競爭。當前有四種非選擇性激酶抑制劑獲批用於肝細胞癌，及並無非選擇性激酶抑制劑獲批用於尿路上皮癌或胃癌。靶向FGFR的選擇性激酶抑制劑或針對不同亞型的FGFR，如泛FGFR或FGFR4等特定FGFR亞型。另外，迄今為止，三種泛FGFR抑制劑已獲批准，及並無靶向特定FGFR亞型的FGFR抑制劑獲批准。於臨床開發的不同階段，共有15種泛FGFR抑制劑候選藥物（ABSK091除外）及八種FGFR4候選藥物（ABSK011除外）。於整個腫瘤市場，我們與獲批准的腫瘤治療方案及多種開發中候選藥物競爭。

與獲批藥物不同的是，我們的核心產品仍處於早期開發階段。我們已完成ABSK011的Ia期臨床試驗及ABSK091的I期臨床試驗，該等試驗僅產生有限的安全性及療效數據。此外，FGFR抑制劑已於過去數年開發及僅有三種泛FGFR抑制劑獲批准，其表示FGFR抑制劑的開發面臨重大挑戰及不確定性。我們可能無法成功開發及／或推廣核心候選產品或我們的任何管線產品。

業 務

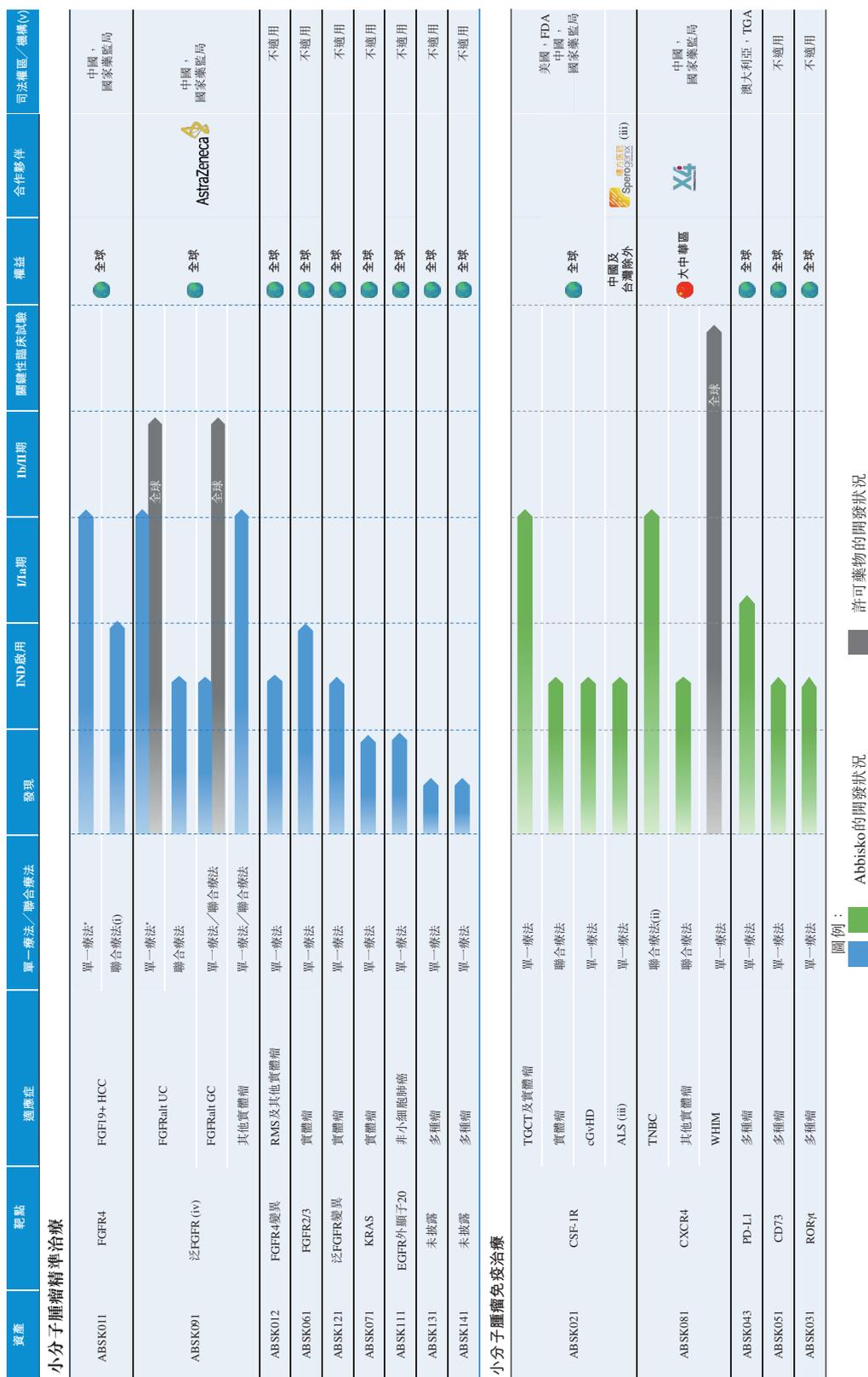
本公司注重藥物發現，並立足於此創辦了本公司，我們認為，藥物發現夯實了藥物開發全過程的基礎。經驗豐富的團隊帶動了我們的發現能力，該團隊具良好藥物發現往績以及我們識別優質分子藥物的方法。我們的三名聯合創始人徐耀昌博士、喻紅平博士及陳椎博士共同為數十個發現項目作出了貢獻，其中多個項目（如Ameile（阿美替尼）、Cymbalta（度洛西汀）、Balversa（厄達替尼）、Reyvow（拉米替坦）、Fu Laimei（聚乙二醇洛塞那肽）、Kisqali（瑞博西尼）、Xinfu（氟馬替尼）及Venclexta（維奈托克））已成功實現商業化。憑藉自身研發團隊的經驗，我們建立起創新驅動的發現平台，於癌症基因組學及篩查、計算藥物化學、轉化及生物標誌物科學方面具有全面的能力，此幫助我們高效發現優質資產。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊自2017年起以每年約兩個臨床前候選藥物的速度已將首八個發現項目推進至IND啟用階段，且將持續推進所有其他藥物資產及項目至下一階段。我們認為，臨床前候選藥物將為我們的未來成功及於全球範圍內的發展奠定基礎。

憑藉我們經驗豐富的發現團隊及嚴謹的發現方法，我們開發出差異化臨床及臨床前階段候選藥物的多樣化產品管線。我們有策略地專注於小分子腫瘤精準治療、小分子腫瘤免疫治療及其聯合療法，我們認為，憑藉該等療法良好的療效及安全性，該等療法為癌症治療的開發趨勢及新一代解決方案。於過往，全球及中國的腫瘤治療藥物市場已顯著擴張，並預期將進一步加速擴張。根據弗若斯特沙利文的資料，全球腫瘤藥物市場預計將從2020年的1,503億美元增長至2035年的6,704億美元，複合年增長率為10.5%及中國的腫瘤藥物市場預計將從2020年的286億美元增長至2035年的1,455億美元，複合年增長率為11.5%。尤其是，按腫瘤治療的全球收入及其中取得的FDA批准計，小分子療法佔有最大的市場份額，於過往數年，該等市場份額及批准已實現增長。普遍認為，小分子腫瘤精準治療及腫瘤免疫治療的聯合療法同時涵蓋不同的作用機理，因此，其可顯著提高療效、緩解率及持久性並整體為患者帶來利益。

為把握住該巨大的市場機遇，我們有策略地設計並開發了多樣化產品管線，包括12個具有全球研發及商業化權利的項目及2個經甄選許可項目。我們的產品管線包括廣泛的小分子腫瘤精準治療及小分子腫瘤免疫治療候選產品，專注於解決中國及全球重大醫療需求的新一代療法。

業 務

下圖概述截至最後實際可行日期我們的產品管線及候選藥物的各自開發狀況。有關各候選藥物及其開發狀況的更多詳情，請參閱「我們的候選藥物」。



業 務

附註：

除ABSK091及ABSK081外，我們所有的候選產品均為自主研發。

* 表示我們的核心候選產品

縮寫：HCC = 肝細胞癌；RMS = 橫紋肌肉瘤；FGFRalt = 成纖維細胞生長因子受體改變；UC = 尿路上皮癌；GC = 胃癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；TGCT = 髓鞘巨細胞瘤；cGvHD = 慢性移植抗宿主病；ALS = 肌萎縮性側索硬化症；TNBC = 三陰性乳腺癌；WHIM = 疣、低丙種球蛋白血症、感染及骨髓粒細胞缺乏症

附註：

- i. 結合羅氏的抗PD-L1抗體阿特珠單抗
- ii. 結合君實的抗PD-1抗體特瑞普利單抗
- iii. 2021年7月，我們授予曙方在中國內地、香港特別行政區及澳門特別行政區開發、製造及商業化ABSK021的專有權，用於治療非腫瘤罕見神經疾病適應症，其中ALS將是曙方研究的第一個適應症。
- iv. 泛FGFR抑制劑指FGFR1-3抑制劑。
- v. 指我們現時正在開展臨床試驗或已取得批准開始臨床試驗的司法權區以及相關監管機構名稱。

截至最後實際可行日期，我們擁有九項小分子腫瘤精準治療的資產，包括具有差異化潛力的FGFR、EGFR及KRAS抑制劑，該等抑制劑正被開發用於治療多類癌症及其他疾病。我們的方式為開發互補的具有不同藥物特性的候選藥物陣容，以實現廣泛且深入的適應症覆蓋。舉例而言，根據弗若斯特沙利文資料，我們擁有全球最大的FGFR管線組合之一，涵蓋多類野生型及突變型FGFR異構體。我們的泛FGFR抑制劑(ABSK091)與靶向特定FGFR亞型的FGFR抑制劑(ABSK011、ABSK061)互為補充，而達致全面的適應症覆蓋。我們針對FGFR4突變(ABSK012)及FGFR1-3突變(ABSK121)的新一代FGFR抑制劑使我們能夠向患者（其對第一代FGFR抑制劑產生了耐藥性）提供序貫治療方案，從而實現深度覆蓋。我們認為，我們的FGFR候選藥物將使我們蓄勢以待以把握住治療癌症（攜帶異常FGFR信號）的目標市場的巨大機遇，以於研發、臨床開發及商業化方面產生協同效應並實現運營優勢。

截至最後實際可行日期，我們已建立五種候選藥物的全面小分子腫瘤免疫治療的管線，靶向主要的腫瘤免疫細胞類型，如髓源性抑制細胞、Th17/Tc17細胞、腫瘤相關巨噬細胞、Treg及效應T細胞。通過覆蓋主要的腫瘤免疫細胞類型，我們的小分子腫瘤免疫治療資產擁有與內部及外部已開發腫瘤免疫治療及／或腫瘤精準治療的廣泛聯合治療潛力，以釋放協同抗腫瘤效力。ABSK021為一種口服生物利用度好、選擇

業 務

性及高效的小分子CSF-1R抑制劑，具有治療多種腫瘤類型及其他疾病的潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，ABSK043為一種口服生物利用度好、高選擇性的小分子PD-L1抑制劑，可填補抗PD-1/抗PD-L1抗體的缺陷，如成本高、口服生物利用度不足、血腦屏障通透性及免疫原性有限。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，ABSK081為全球臨床開發中的唯一口服生物利用度好的CXCR4拮抗劑。

為實現我們成為一家領先的生物製藥公司的願景，我們計劃於全球範圍內繼續推進臨床及臨床前候選藥物的研發。同時，憑藉我們的內部研發引擎，我們計劃持續發現差異化的腫瘤新療法，同時執行多層級的商業開發方式，以補充內部開發。我們正處於打造內部製造及商業化實力的規劃階段，以支持潛在商業發佈。我們亦將繼續培育創新驅動文化及擴大人才庫以支持我們的長期增長。

我們的競爭優勢

我們相信自競爭對手中脫穎而出乃歸因於以下優勢。

可發現小分子腫瘤精準治療及小分子腫瘤免疫治療等療法的內部研發引擎

我們已建立藥物發現平台，致力於發現差異化及創新的腫瘤療法。我們的研發引擎由擁有藥物發現良好往績且經驗豐富的科學團隊帶動，並利用我們的創新驅動發現平台發現優質分子的方法驅動。

我們的研發能力以自身的領先發現團隊為支撐，該團隊具有深厚的專業領域知識及良好往績。我們的研發團隊由三位聯合創始人徐耀昌博士、喻紅平博士及陳椎博士領導，彼等共同為本公司帶來平均逾20年的領導經驗及有力的創業思維。我們的聯合創始人已對數十個發現項目作出貢獻，其中多個項目成功實現商業化，如Ameile（阿美替尼）、Cymbalta（度洛西汀）、Balversa（厄達替尼）、Reyvow（拉米替坦）、Fu Laimei（聚乙二醇洛塞那肽）、Kisqali（瑞博西尼）、Xinfu（氟馬替尼）及Venclexta（維奈托克）。我們的臨床前研發團隊包含約70名高水準科學家，其中超過80%獲得研究生學位，且超過30%持有博士學位。

我們已建立一個創新驅動發現平台，可進行癌症基因組學與篩選、計算藥物化學、轉化與生物標誌物科學。

- **癌症基因組學與篩查。**我們已對逾400份癌細胞／模型樣本進行基因組測序，建立起逾400份生化、生物物理及細胞學試驗，已完成逾20個篩查項目。

業 務

- **計算藥物化學。**我們亦已建立一個內部設計及合成的包含逾3,700個分子的化合物庫及一個包含約12百萬個分子的虛擬化合物庫，以支持計算藥物化學。
- **轉化與生物標誌物科學。**我們的轉化與生物標誌物引導研究已開發逾300份細胞及體內模型，並已完成逾300份體內研究。

以轉化差異為基礎，我們嚴格的資產甄選及發現方法以及創新驅動發現平台已在臨床環境中發現具有潛力的臨床前候選藥物。

憑藉經驗豐富的發現團隊及嚴謹的發現方法，我們開發了臨床及臨床前階段候選藥物管線，具有全球商業化權利。我們的產品管線包括廣泛的小分子腫瘤精準治療及小分子腫瘤免疫治療候選藥物，該等候選藥物滿足中國及全球重要的醫療需求。我們聚焦創新引致知識產權組合，包括65項已在全球範圍內發佈的專利及108項待定專利申請。除發現的質量外，我們亦努力提高研發效率及產出。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊自2017年起以每年約兩個臨床前候選藥物的速度已將首八個發現項目推進至IND啟用階段，且將持續推進所有其他藥物資產及項目至下一階段。

廣泛而深入的小分子腫瘤精準治療組合，靶向經過驗證的致瘤因素，以滿足大量未獲滿足的醫療需求

截至最後實際可行日期，我們擁有九項小分子腫瘤精準治療資產，包括具有差異化潛力的FGFR、EGFR外顯子20及KRAS抑制劑，該等抑制劑用於治療尿路上皮癌、胃癌、膽管癌、肺癌、肝細胞癌及其他實體瘤。對於各項選定的具巨大市場潛力的靶向藥物或通路，我們建立了具有多種特性的互補候選藥物陣容，以於安全性及有效性方面帶來更好的潛力，及覆蓋範圍廣泛的突變，包括對當前療法產生耐藥性的突變。我們亦已與NGS或其他基於創新技術的癌症診斷公司建立並將持續構建強有力的合作，以充分利用生物標誌物驅動的方式來指導臨床開發及監管批准流程。

舉例而言，根據弗若斯特沙利文資料，我們全球最大的FGFR候選藥物管線之一，涵蓋多類野生型及突變型FGFR異構體。我們的泛FGFR抑制劑(ABSK091)與靶向特定FGFR亞型的FGFR抑制劑(ABSK011、ABSK061)互為補充，而達致全面的適應症覆蓋。我們針對FGFR4突變(ABSK012)及FGFR1-3突變(ABSK121)的新一代FGFR抑制劑使我們能夠向患者(其對第一代FGFR抑制劑產生了耐藥性)提供序貫治療方案，從而實現深度覆蓋。我們認為，我們的FGFR候選藥物管線將使我們蓄勢以待以把握住治療癌症(攜帶異常FGFR信號)的目標市場的巨大機遇，以於研發、臨床開發及商業化方面產生協同效應並實現運營優勢。

業 務

FGFR候選藥物

我們的FGFR候選藥物管線包括以下候選產品：

ABSK091 (泛FGFR抑制劑)

我們認為，ABSK091（我們的核心候選產品之一）為中國臨床開發中最先進且具有不同的安全性及療效潛力的泛FGFR抑制劑之一。我們於2019年11月自阿斯利康獲得ABSK091（前稱AZD4547）的全球權利。我們相信ABSK091將解決攜帶FGFR畸變的癌症患者的重大未滿足醫療需求，而其早期進入市場將有助我們建立及鞏固與KOL、醫生及患者的關係，為我們的FGFR候選藥物鋪路。ABSK091是一種潛在高選擇性小分子泛FGFR抑制劑，正在開發用於治療各類實體瘤。其在抑制FGFR1-4（尤其是FGFR1-3）方面顯示出效力，並在體外表現出選擇性。雖非來自直接比較研究，但根據阿斯利康進行的I期及II期臨床試驗所得數據，ABSK091與厄達替尼及培米替尼相比顯示出良好的安全性，並已在尿路上皮癌、胃癌等多種適應症中實現臨床概念驗證（臨床概念驗證）。並非來自直接比較研究的交叉臨床試驗比較涉及風險，且未必能代表所有相關臨床試驗數據。務請閣下注意，不應過份依賴並非來自直接比較研究的交叉試驗比較結果。我們已在台灣完成I期臨床試驗，並在中國內地啟動晚期實體瘤患者的ABSK091（AZD4547）的Ib期臨床試驗以及正在中國內地啟動一項II期臨床試驗，以評估ABSK091（AZD4547）在伴有FGFR2或FGFR3變異的尿路上皮癌患者中的安全性及功效。我們預期將於2021年底前完成Ib期試驗的患者招募工作，並將獲得初步結果。

ABSK011 (FGFR4抑制劑)

ABSK011（我們的核心候選產品之一）是一種潛在高選擇性小分子FGFR4抑制劑，正在開發用於治療異常FGFR4信號通路激活的晚期肝細胞癌（肝細胞癌）。在臨床前直接比較研究中，與BLU554相比，ABSK011顯示出更高的效力及有利的物理化學性質。在同一直接比較研究中，ABSK011亦在多個肝細胞癌異種移植模型中顯示出臨床前抗腫瘤活性，其療效優於BLU554及索拉非尼。我們已在台灣完成晚期實體瘤患者的一項Ia期臨床試驗。Ia期試驗結果顯示ABSK011具有良好的安全性及優異PK/PD狀況。我們已在中國內地啟動Ib期臨床試驗，以評估ABSK011治療FGF19過表達晚期肝細胞癌患者的安全性及有效性，及於2021年6月對首位病患進行給藥。我們於2021年7月提交ABSK011聯合抗PD-L1抗體阿特珠單抗治療FGF19過表達晚期肝細胞癌患者的II期研究的IND申請。羅氏將提供阿特珠單抗。

業 務

ABSK061 (FGFR2/3選擇性抑制劑)

ABSK061是一種潛在的高選擇性小分子FGFR2/3抑制劑。臨床前研究已表明，ABSK061在各種體外及細胞試驗中選擇性地抑制抑制FGFR2/3而非FGFR1，並對其他激酶具有低活性。其對FGFR2/3的高選擇性及降低FGFR1活性可導致安全性因脫靶副作用較少而有所改善，並可能導致治療窗口及療效改善以及有更好的機會治療非腫瘤適應症。基於我們的臨床前數據，我們認為，由於其對現有FGFR抑制劑（如厄達替尼及英菲格拉替尼）選擇性改善，ABSK061有潛力成為第二代FGFR抑制劑。ABSK061在FGFR2/3依賴性異種移植模型中亦顯示出強靶向參與性。我們目前正在開展臨床前研究，預計將於2021年下半年在美國提交實體瘤的IND申請。

ABSK012 (FGFR4突變抑制劑)

ABSK012是一種口服生物利用度好、高選擇性、新一代小分子FGFR4抑制劑，對野生型及突變型FGFR4具有很強的效力。在臨床前研究中，ABSK012在體外及細胞中均對野生型FGFR4及各種FGFR4突變體表現出優異的活性，而該等突變體對臨床開發中當前的FGFR4抑制劑具有抗性，並在FGF19驅動及FGFR4突變體模型中具有出色的體內功效。我們目前正在進行臨床前研究，預計將於2022年提交IND。

ABSK121 (FGFR 1-3突變抑制劑)

ABSK121是一種潛在的高選擇性新一代小分子FGFR抑制劑，靶向野生型FGFR1-3及FGFR1-3突變體，包括對目前批准的或臨床FGFR抑制劑具有抗性的FGFR突變。其有可能用於治療各種適應症，包括尿路上皮癌、膽管癌及其他具有FGFR改變的實體瘤。其亦可能為以第一代FGFR抑制劑進行初步治療後複發或取得進展的患者帶來臨床益處。在臨床前研究中，ABSK121已顯示對野生型及各突變型FGFR1-3具有很強的效力，並在FGFR依賴性及FGFR突變體依賴性模型中具有出色的體內功效。我們目前正在進行臨床前研究。

EGFR外顯子20及KRAS抑制劑

除FGFR候選藥物外，我們亦在開發靶向高可能性致癌通路的小分子抑制劑，包括EGFR外顯子20及KRAS。該等致癌基因的突變經常發生在多種癌症類型中，包括肺癌及結腸癌等大適應症。我們擬採用與FGFR候選藥物類似的方法開發一個互補候選藥物陣容，靶向該等致癌通路的廣泛突變。我們相信，是項方法將繼續增強我們在該等腫瘤精準治療領域的競爭力，提升我們在研發、製造及商業化方面的經營協同作用。

業 務

靶向腫瘤免疫細胞主要類型的全面小分子腫瘤免疫治療產品組合

腫瘤免疫治療為一種新興的癌症治療領域，改變了癌症治療方式並創造了數十億收入的市場機會，但全球範圍內首個療法在不到十年前方獲批。除PD-1/PD-L1及CTLA-4外，許多其他頗有前途的通路不斷湧現，以進一步擴大腫瘤免疫治療市場。

我們已組成一個小分子腫瘤免疫治療候選藥物產品組合，由一個我們擁有全球商業權利的內部開發產品管線以及一個許可產品組成。這五種候選藥物，靶向主要的腫瘤微環境免疫細胞類型，包括腫瘤相關巨噬細胞(TAMs)、髓源性抑制細胞(MDSC)、Treg、Th17/Tc17細胞及效應T細胞。通過覆蓋主要的腫瘤免疫細胞類型，我們的小分子腫瘤免疫治療候選藥物有可能廣泛聯合內部及外部開發的腫瘤免疫治療及／或小分子腫瘤精準治療，以釋放協同抗腫瘤功效。

以下為我們小分子腫瘤免疫治療產品組合中的主要候選藥物。

ABSK021 (CSF-1R抑制劑)

ABSK021是一種口服生物利用度好、選擇性的有效小分子CSF-1R抑制劑，正在開發用於治療多種類型的腫瘤學及非腫瘤學適應症。CSF-1R在髓細胞(如TAMs)中表達，是腫瘤微環境的關鍵免疫抑制成份。體外及體內臨床前數據已證明ABSK021對CSF-1R具有優異的效力及選擇性，抗腫瘤功效強勁。我們在美國完成ABSK021用於治療晚期實體瘤患者的Ia期臨床試驗。Ia期臨床試驗數據表明，ABSK021具有良好的安全性及耐受性。我們於美國及中國正在啟動Ib期臨床試驗，以評估ABSK021在四種不同類型腫瘤中的安全性及有效性，包括TGCT、TNBC、肺癌及胰腺癌。

ABSK043 (口服PD-L1抑制劑)

ABSK043是一種口服生物利用度好、高選擇性的小分子PD-L1抑制劑，正在開發用於治療各種癌症及潛在的非腫瘤學適應症。雖然抗PD-1/抗PD-L1抗體已徹底改變癌症治療，但基於抗體的免疫療法存在諸多缺陷，如成本高、缺乏口服生物利用度，而該等缺陷可能由小分子抑制劑予以改善。ABSK043與PD-L1特異性結合，可能導致PD-L1二聚化及細胞表面內化。臨床前數據已證明ABSK043可強效抑制PD-1/PD-L1的相互作用，並能挽救PD-L1介導的T細胞活化抑制。ABSK043在多個臨床前模型中同樣

業 務

顯示出強大的體外抑製作用及出色的安全性。我們的ABSK043的I期臨床試驗的臨床試驗通知書(CTN)於2021年7月獲藥物管理局(TGA)認可。於2021年8月，我們於澳大利亞實現ABSK043的I期臨床試驗的首例患者給藥。

ABSK081 (CXCR4抑制劑)

根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，ABSK081 (mavorixafor)為全球臨床開發中唯一口服生物利用度好的CXCR4拮抗劑。於2019年7月，我們獲得X4 Pharmaceuticals, Inc. (「X4」) 在大中華地區對ABSK081 (mavorixafor)化合物的獨家許可，用於治療腫瘤和WHIM適應症。ABSK081是一種非競爭性變構抑制劑，現正開發用於治療WHIM及實體瘤。其在體外阻斷CXCR4信號，對野生型及突變型CXCR4具有高選擇性。其亦在異種移植及同基因小鼠模型中顯示出強大的細胞效力及抗腫瘤功效。X4已對ABSK081(mavorixafor)進行多項臨床試驗，其顯示出對WHIM及少數癌症類型良好的安全性及療效等特性。我們已自國家藥監局取得IND批准，預期將在中國開始ABSK081與君實的特瑞普利單抗聯合治療TNBC的Ib/II期臨床試驗。已取得人體試驗委員會批准及預計於2021年下半年啟動場地。

ABSK051 (CD73抑制劑)

ABSK051是一種小分子CD73抑制劑，現正開發用於治療包括肺癌、胰腺癌及其他癌症在內的各種腫瘤。其在抑制可溶性及表面表達的CD73活性方面表現出強勁效力。其亦在各種動物模型中顯示出強大的體內功效。我們已選擇ABSK051作為臨床前候選藥物，目前正對ABSK051進行臨床前研究。

ABSK031 (ROR γ t抑制劑)

ABSK031是一種口服生物利用度好的小分子ROR γ t拮抗劑，現正開發用於治療各種實體瘤。其在生化及細胞研究中顯示出對激活ROR γ t信號的有效活性。ABSK031亦在多個同源腫瘤模型中顯示出強大的抗腫瘤功效以及出色的PK、理化及安全性，為其進一步的開發提供支持。

業 務

臨床開發實力將我們的候選藥物推向潛在市場

截至最後實際可行日期，我們已建立全球臨床開發能力，並已於四個國家及地區取得九項IND批准。我們的臨床開發執行側重於速度及高質量，並得到我們迅速擴大的臨床團隊所支持。該團隊由經驗豐富的科學家、醫生及第三方主要研究人員、CRO及醫療機構組成。

截至最後實際可行日期，我們在中國內地、台灣及美國分別擁有四項IND批准、兩項IND批准及一項IND批准。我們為各項資產專門制定臨床開發活動及策略，以加快臨床候選藥物的上市時間。例如，我們僅在12個月內就完成ABSK011的Ia期臨床試驗。在管理團隊的遠見及專業知識加持下，我們在最適合自身發展目標及時間表的地區進行試驗，並利用全球收集的數據支持在中國及其他主要市場的候選藥物開發。另外，我們計劃將全球足跡擴至歐洲及亞太地區的其他國家。此外，我們採用基於生物標誌物的適應症及患者選擇法，該方法計及作用機理（作用機理）的驗證水平、同一作用機理內的競爭強度以及潛在的適用患者群體。例如，自ABSK091獲得許可後，我們開始開發一種用於治療尿路上皮癌的單一療法；中長期而言，我們亦計劃擴展至膽管癌及胃癌等更多適應症，最終拓展至具有巨大市場潛力的一籃子適應症。

我們的臨床開發實力由一支敬業及經驗豐富的科學家及醫生團隊所支持，彼等專門研究腫瘤適應症，包括中國患者的常見癌症類型。在我們的首席醫學官嵇靖博士（在領先的跨國製藥公司擁有25年經驗，包括在厄達替尼及英菲格拉替尼等FGFR抑制劑的臨床試驗方面擁有多年經驗）的引領下，我們的內部臨床團隊吸納約20名具有強大藥物開發往績的科學家及醫生，我們預計到2023年這支團隊將發展成為擁有200多名員工的團隊。我們的內部團隊執行設計臨床開發策略、計劃及協議等核心職能。我們亦與CRO、主要研究人員及領先學術醫療機構密切合作進行臨床試驗。我們通常會尋求選擇擁有更先進基礎設施、機構經驗及有效監管溝通的CRO及臨床試驗地點，使我們能夠方便地進行及完成臨床試驗並獲得監管批准，更便捷地將候選藥物推向商業化。

我們亦通過建立腫瘤精準治療及腫瘤免疫治療的開發能力，從戰略上聚焦聯合療法的協同價值。我們的小分子腫瘤精準治療及小分子腫瘤免疫治療資產涵蓋多種作用

業 務

機理，故而具有豐富的組合潛力。在初期階段，我們已通過將我們的小分子腫瘤免疫治療資產與外部研究或上市藥物（包括來自羅氏及君實的藥物）結合而啟動臨床研究。例如，我們已收到IND批准，以在中國TNBC患者中進行ABSK081與君實的特瑞普利單抗聯合治療的Ib/II期臨床試驗。

經驗豐富的管理團隊由我們在藥物發現及開發方面有著良好往績的創始人所領導，並得到藍籌投資者支持

我們已建立的企業文化由幾個關鍵理念組成：賦權、協作、質量、創新及效率。在我們經驗豐富的管理團隊帶領下，我們一直全力以赴實施該等理念，以快速開發及商業化候選藥物，並實現可持續的業務增長。具體而言，我們的創始人兼首席執行官徐耀昌博士為一位經驗豐富的藥物創新者兼企業家，積累逾30年藥物發現專業知識，並已對約50個項目的發現作出貢獻而促使其中六種藥物實現商業化。諾華（中國）生物醫學研究中心於2007年在中國上海成立時，彼擔任諾華生物醫學研究有限公司發現化學研究中心執行董事。他還擔任上海翰森生物醫藥科技有限公司的豪森醫藥集團上海新藥研發中心總經理。

我們的成功在很大程度上亦歸功於管理層的領導能力及行業經驗，此覆蓋了從發現及研究至臨床開發及商業化的多個階段。聯合創始人之一兼化學部高級副總裁喻紅平博士於其他領先的全球及國內製藥公司擁有逾20年經驗；聯合創始人之一兼生物部高級副總裁陳椎博士於數家全球製藥公司擁有逾15年的行業經驗。首席財務官兼戰略運營部總監葉霖先生於股權融資（尤其是與生物技術及製藥業相關的股權融資）方面擁有逾20年的行業經驗。我們的首席醫學官嵇靖博士擁有逾25年在醫療機構作為醫生及在多家跨國生物製藥公司作為醫學負責人的經驗。總法律顧問李勇毅先生曾於國際律師事務所及跨國醫療保健公司擁有逾十年經驗。首席商務官謝克偉博士在全球製藥及醫療保健公司等方面擁有逾25年的行業經驗。副總裁兼CMC主管張臻博士於其他跨國製藥公司擁有逾10年經驗。

業 務

自成立以來，我們已完成五輪由藍籌投資者主導的融資。我們的投資者基礎是我們能力的證明，並以強大的財務支持及行業洞察力支持我們未來的成功。

我們的策略

我們矢志成為一家於發現及開發癌症及其他疾病的新型差異化療法方面領先的生物製藥公司，滿足中國及全球患者未獲滿足的重大需求。我們計劃實施以下策略以達成願景：

繼續推進我們的候選藥物

憑藉內部開發及臨床能力，我們計劃持續推進臨床項目、實現快速上市及成功商業化。我們亦計劃通過擴大各類候選藥物的適應症及聯合治療，而最大程度實現我們資產的治療價值。我們擬執行高效的時間表，包括利用現有臨床數據（通過我們與其他製藥公司的多項許可協議獲得（如適用））。經計及各作用機理的驗證水平、於同一作用機理及適應症內全球競爭的激烈程度、全球適用患者群體以及醫療需求的規模，我們計劃將戰略重點持續放在基於基因生物標誌物的適應症選擇上。為加快全球臨床開發及提高成功概率，我們將繼續為我們的每一款候選藥物執行創新、量身定制的臨床試驗設計，並加強我們與業內領先的CRO及知名研究人員的關係。

臨床候選藥物

具體而言，我們就臨床階段候選藥物制定以下計劃。務請閣下注意，我們可能無法成功開發及／或推廣核心候選產品或我們的任何管線產品。

- **ABSK011**：我們已於中國內地啟動Ib期臨床試驗，以評估ABSK11治療FGF19過表達的晚期肝細胞癌患者的安全性及有效性，及於2021年6月對首位病患進行給藥。我們於2021年7月提交ABSK011聯合抗PD-L1抗體阿特珠單抗用於FGF19過表達的晚期肝細胞癌患者的II期研究的IND申請。
- **ABSK091**：於2020年12月，我們獲得國家藥監局IND批准，用於ABSK091在中國內地治療伴有FGFR2或FGFR3改變的尿路上皮癌患者的Ib/II期臨床試驗。我們正在中國內地啟動針對晚期實體瘤患者的ABSK091 (AZD4547) Ib期試驗及在中國內地的II期試驗，以評估ABSK091 (AZD4547)治療伴有

業 務

FGFR2或FGFR3改變的尿路上皮癌患者的安全性及有效性。我們預計將於2021年底前完成Ib期試驗的患者招募工作，並將獲得初步結果。

- *ABSK021*：我們於美國及中國正在啟動Ib期臨床試驗。Ib期試驗是一項開放性、多中心試驗，以評估ABSK021於治療四種不同類型腫瘤（即TGCT、TNBC、肺癌及胰腺癌）時的安全性、耐受性、PK特性及抗腫瘤效力。
- *ABSK081*：我們取得人體試驗委員會批准並於2021年7月開啟Ib/II期臨床試驗。Ib/II期臨床試驗是ABSK081聯合君實的特瑞普利單抗在TNBC患者中進行的一項開放性、單臂研究。Ib及II期試驗將評估聯合療法的初步抗腫瘤活性，並評估免疫激活生物標誌物及潛在的腫瘤生物標誌物，而該等生物標誌物是探索性終點。來自Ib及II期研究的數據將合併進行安全性、有效性及生物標誌物分析。
- *ABSK043*：我們的ABSK043 I期臨床試驗的臨床試驗通知(CTN)於2021年7月獲得澳大利亞治療用品管理局(TGA)的認可。於8月，我們在澳大利亞進行了與ABSK043的I期試驗相關的首例患者給藥。

臨床前候選藥物

除上述臨床階段候選藥物外，我們亦計劃於不久的將來利用自身的內部研發能力將各種臨床前項目推進臨床開發。

憑藉我們深厚的專業知識及研發能力，持續發現小分子腫瘤療法

我們擬繼續提升研發實力，有效地發現更多高質量的候選藥物，並進一步把握全球腫瘤市場的增長趨勢。我們的目標為通過積極招聘具有強大學術背景及行業經驗的人才來發展研發團隊。我們相信，一支擴大的高素質研發團隊將使我們能夠加快藥物發現、開發及商業化進程。我們已建立領先的科學顧問委員會，成員包括(i)Thomas Gajewski博士，彼為免疫學及癌症項目領域的領導、芝加哥大學黑色素瘤腫瘤學科主任；(ii) Scott Biller博士，彼為Agiros Pharmaceuticals的前首席科學官；及(iii)趙大堯博士，彼為AffaMed Therapeutics首席執行官，輝瑞中國、西安楊森製藥有限公司及健贊中國的前研發負責人。我們亦計劃與全球領先學術機構合作，對適合我們產品管線擴張戰略的疾病、目標及作用機理進行研究。

業 務

在我們的開發產品管線方面，我們的策略是繼續聚焦創新的優質小分子腫瘤精準治療及小分子腫瘤免疫治療，並將其從臨床前研究推進到臨床開發，我們認為此舉將有利於我們的長期發展。我們計劃每年推出一至兩種臨床前候選藥物，旨在將彼等推入臨床前及臨床開發。隨著科學家及醫生團隊的擴大及與第三方機構的密切合作，我們計劃進一步積累及利用我們在小分子藥物領域的專業知識用於預測及發現下一波新療法，釋放高度未滿足醫療需求的市場不斷增長的潛力。具體而言，我們有意深化我們的靶向治療擴大我們的靶向治療在大量醫療需求及市場未獲滿足領域（如合成致死及轉錄調節因子與肺癌、結腸癌、白血病及其他癌症的關係）的覆蓋範圍。我們計劃繼續於台灣等司法權區開展臨床試驗。我們亦計劃通過內部藥物資產與外部合作，繼續開發聯合小分子腫瘤精準治療及腫瘤免疫治療的聯合療法。

提升我們的業務發展能力

我們計劃繼續增加與領先生物製藥公司的業務開發活動，以擴大我們的地理覆蓋範圍、最大化項目價值及加快候選藥物的全球開發。我們已採用並打算不斷完善不斷發展的多層次業務發展戰略：

- *第一階段*：除內部研發工作外，我們已開始通過授權資產擴大產品組合，以補充產品管線。我們將繼續尋求具有新型或差異化潛力、具有重大近期商業價值及與我們的內部項目及專業知識協同的資產。
- *第二階段*：我們已開始與國內外領先的製藥公司建立戰略合作夥伴關係，憑藉各方在發現、臨床開發、生產、營銷及商業化等領域的競爭優勢，於該等領域共同開發新分子及／或聯合療法或其他方面。
- *第三階段*：隨著我們邁向臨床後期及商業階段的生物製藥公司，我們擬與跨國及本土享有聲譽的製藥公司建立更廣泛的臨床及商業合作（通過對外許可交易等安排）。我們擬加快我們的候選藥物開發及進入中國以外的市場，最大限度地發揮產品組合在全球市場的商業潛力。

我們擬於主要市場建立一支專門的團隊負責實施業務發展戰略。我們還計劃開拓中國以外的市場並於地方司法權區開展必要的試驗及進行所需的審批流程。

業 務

建立內部製造及商業化能力

除繼續與CMO及商業化夥伴合作外，我們計劃建立內部製造設施及商業化能力，以支持候選藥物的預期推出。我們正規劃在上海建設符合GMP標準的內部生產設施。我們目前預計該等設施最早將於2024年建成。同時，我們打算與優質供應商合作進行API製造。

另外，我們亦計劃建立一個商業化團隊，以支持臨床階段候選藥物的首推。我們擬自跨國及國內公司招募在腫瘤產品方面經驗豐富的業內資深人士，而彼等在當地行業力量的支持下，深入了解各市場動態。

持續培育我們的創新驅動文化，以吸引及擴大科學及管理人才庫

我們有意繼續專注於轉化科學、生物標誌物研究以及醫學及計算化學，以指導我們的探索及開發。為此，我們計劃進一步培養創新、協作、質量及效率的文化。具體而言，我們擬提供具競爭力的薪酬方案，升級我們的績效評估系統及建立內部員工發展項目。

我們亦打算進一步吸引及留任我們經營各方面的頂尖人才，而我們認為這對業務的可持續增長至關重要。我們計劃最初聚焦於科研、臨床前及臨床開發以及CMC方面的新招募人才以繼續推動我們的研發工作。

我們的候選藥物

截至最後實際可行日期，我們有策略地設計並開發由12個全球研發且具有商業化權利的項目及2個經甄選許可項目組成的多樣化管線。我們的管線包括五項臨床階段資產及九項臨床前階段資產。截至同日，我們已於四個國家及地區獲得九項IND批准。

業 務

下表總結截至最後實際可行日期，我們的管線及各資產的狀況。

資產	靶點	適應症	單一療法/聯合療法	發現	IND啟用	I/IIa期	Ib/II期	關鍵性臨床試驗	權益	合作夥伴	司法權區/機構(1)	
小分子腫瘤精準治療												
ABSK011	FGFR4	FGF19+HCC	單一療法* 聯合療法(6)						全球		中國， 國家藥監局	
ABSK091	泛FGFR (iv)	FGFRalt UC	單一療法* 聯合療法						全球	AstraZeneca	中國， 國家藥監局	
		FGFRalt GC 其他實體瘤	單一療法/聯合療法 單一療法/聯合療法						全球			
ABSK012	FGFR4變異	RMS及其他實體瘤	單一療法						全球		不適用	
ABSK061	FGFR2/3	實體瘤	單一療法						全球		不適用	
ABSK121	泛FGFR變異	實體瘤	單一療法						全球		不適用	
ABSK071	KRAS	實體瘤	單一療法						全球		不適用	
ABSK111	EGFR外顯子20	非小細胞肺癌	單一療法						全球		不適用	
ABSK131	未披露	多種瘤	單一療法						全球		不適用	
ABSK141	未披露	多種瘤	單一療法						全球		不適用	
小分子腫瘤免疫治療												
ABSK021	CSF-1R	TGCT及實體瘤	單一療法						全球		美國，FDA 中國， 國家藥監局	
		實體瘤	聯合療法						全球			
		cGvHD	單一療法						中國及 台灣除外	Spero (tt)		
		ALS (iii)	單一療法						中國及 台灣除外			
ABSK081	CXCR4	TNBC	聯合療法(7)						大中華區		中國， 國家藥監局	
		其他實體瘤	聯合療法						大中華區		中國， 國家藥監局	
ABSK043	PD-L1	WHIM	單一療法						全球		中國， 國家藥監局	
		多種瘤	單一療法						全球		澳大利亞，TGA	
ABSK051	CD73	多種瘤	單一療法						全球		不適用	
ABSK031	RORγt	多種瘤	單一療法						全球		不適用	

圖例：
 Abbisko的開發狀況
 許可藥物的開發狀況

業 務

附註：

除ABSK091及ABSK081外，我們所有的候選產品均為自主研發。

* 表示我們的核心候選產品

縮寫：HCC = 肝細胞癌；RMS = 橫紋肌肉瘤；FGFRalt = 成纖維細胞生長因子受體改變；UC = 尿路上皮癌；GC = 胃癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；TGCT = 髓鞘巨細胞瘤；cGvHD = 慢性移植抗宿主病；ALS = 肌萎縮性側索硬化症；TNBC = 三陰性乳腺癌；WHIM = 疣、低丙種球蛋白血症、感染及骨髓粒細胞缺乏症

附註：

- i. 結合羅氏的抗PD-L1抗體阿特珠單抗
- ii. 結合君實的抗PD-1抗體特瑞普利單抗
- iii. 2021年7月，我們授予曙方在中國內地、香港特別行政區及澳門特別行政區開發、製造及商業化ABSK021的專有權，用於治療非腫瘤罕見神經疾病適應症，其中ALS將是曙方研究的第一個適應症。
- iv. 泛FGFR抑制劑指FGFR1-3抑制劑。
- v. 指我們現時正在開展臨床試驗或已取得批准開始臨床試驗的司法權區以及相關監管機構名稱。

臨床階段候選藥物

ABSK011

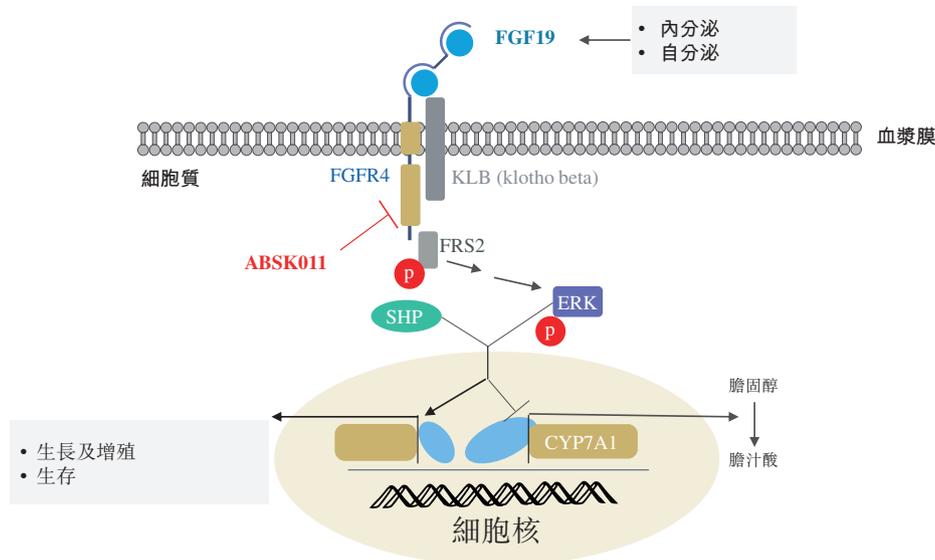
ABSK011是我們的核心候選產品之一，是一種有效的、高選擇性小分子成纖維細胞生長因子受體4(FGFR4)抑制劑，我們正在中國對其進行臨床項目研究。ABSK011被開發用於治療FGF19/FGFR4信號高度活化的晚期肝細胞癌(HCC)。我們於2016年下半年開始開發ABSK011，並於2018年上半年將ABSK011選為臨床前候選藥物。我們完成了一項Ia期臨床試驗，確定ABSK011在台灣晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學及最大耐受劑量(MTD)及／或建議2期劑量(RP2D)。試驗的初步數據表明ABSK011具有良好的安全性以及優異的PK／PD特性。根據弗若斯特沙利文資料，基於FGFR4抑制劑在全球的競爭局面，我們認為ABSK011可能是治療FGF19/FGFR4通路高度活化的肝細胞癌患者的新型FGFR4抑制劑。ABSK011針對一、二線治療。

作用機理

FGFR4與其配體FGF19結合，調節肝細胞膽汁酸代謝及損傷後肝再生。FGFR4信號的異常活化是導致肝細胞癌患者亞群（其FGF19在肝細胞中過表達）並推動腫瘤生長的主要原因。ABSK011是一種有效的、FGFR4抑制劑，可抑制依賴FGF19的FGFR4

業 務

信號級聯。在具有過表達FGF19的HCC細胞中，ABSK011抑制FGFR4的自身磷酸化並阻斷FGFR4向下游通路活化的信號轉導，最終導致HCC患者的腫瘤抑制。下圖說明了ABSK011的作用機理。



縮寫：FRS2 = 成纖維細胞生長因子受體底物 2；ERK = 細胞外信號調節激酶；SHP = 含Src 同源區結構域磷酸酶；CYP7A1 = 細胞色素P450家族7亞族A成員1；

資料來源：公司數據。

市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文的資料，肝癌的發病率在所有癌症中排名第四，是2020年中國第二大癌症死亡原因。最常見的肝癌是HCC，它是世界上最致命的癌症之一，也是導致癌症相關死亡的第三大常見原因。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年中國HCC患者的患病率為390.4千例。中國HCC患者的FGFR畸變率約為20.0%。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年全球新發HCC病例數達到80萬，預計到2030年達到100萬，複合年增長率為2.4%。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年中國新發HCC病例數達到37.86萬例，預計到2030年達到47.34萬例，複合年增長率為2.3%。根據弗若斯特沙利文的資料，中國HCC病例的增加受HCC風險因素（如慢性病毒性肝炎高發病率、肝硬化高發病率、酒精及煙草高消費量以及肥胖）所推動。儘管肝炎疫苗接種率的提高一方面減少了慢性病毒性肝炎的感染，但另一方面，不健康的生活方式極大地推動了接觸酒精及煙草消費以及肥胖的居民的患病率。

針對可切除HCC，建議手術為一線治療方案。針對晚期或轉移性不可切除的HCC，建議將系統療法作為一線治療方案，該等療法包括但不限於索拉非尼 (sorafenib，雙稱為Nexavar，是一種非選擇性激酶抑制劑)、樂伐替尼 (Lenvatinib，是一種非選擇性激酶抑制劑)、以奧沙利鉑 (oxaliplatin) 為主的化療、多納非尼 (donafenib)、阿特珠單抗 (atezolizumab) 結合貝伐珠單抗 (bevacizumab)、卡瑞利珠

業 務

單抗 (camrelizumab) 結合阿帕替尼 (apatinib)。儘管HCC的治療取得了進展，包括納武單抗的批准及多激酶抑制劑 (如索拉非尼及瑞戈非尼) 的事先批准，但仍有大量對HCC新治療方法 (包括FGFR4造成的HCC) 的未獲滿足需求。索拉非尼及樂伐替尼被FDA批准為晚期HCC的一線治療藥物，是靶向VEGFR及許多其他激酶的多激酶抑制劑，具有抗血管生成作用。阿特珠單抗／貝伐單抗聯合療法已獲FDA批准用於晚期HCC一線治療。另一方面，美國FDA批准瑞戈非尼作為晚期HCC的二線治療，這是基於一項關鍵試驗的數據，該試驗顯示索拉非尼治療後總體生存期中位數提高了2.8個月，且在有疾病進展檔案的患者中ORR提高了11%。然而，在臨床實踐中，由於耐受性問題，患者通常需要調整劑量或停止索拉非尼及瑞戈非尼治療。同樣，阿特珠單抗／貝伐單抗聯合療法通常與高血壓及出血等副作用有關。對於治療晚期HCC，對具有良好風險－效益的治療及潛在單獨使用或與其他經批准或新興治療方法聯合使用的需求仍然沒有得到顯著滿足。

FGFR4信號通路是HCC分子靶向治療開發的一個很有前景的方向。根據弗若斯特沙利文的資料，FGF19/FGFR4過表達的患者數量約佔全世界HCC患者總數的30%。

數種FGFR4抑制劑已處於臨床開發中。然而，截至2021年5月31日，全球並無已上市的FGFR4抑制劑。下表載列截至2021年5月31日全球及中國FGFR4抑制劑的當前臨床現狀。考慮到FGFR抑制劑 (包括FGFR4抑制劑) 已在市場上開發數年，且並無任何已上市的FGFR4抑制劑，FGFR4抑制劑的開發可能對我們構成重大挑戰及障礙。由於ABSK011仍處於早期開發階段，鑒於該等障礙，其可能無法實現商業化。

藥物名稱	適應症	公司	最高階段	首次發佈日期	地點 ⁽¹⁾
ABSK011	晚期實體瘤	Abbisko	1期	2020年3月	中國
FGF401	肝細胞癌	雲頂新耀/ 諾華 ⁽²⁾	1/2期	2014年12月	全球
Fisogatinib (BLU554)	肝細胞癌	Blueprint Medicines/ 基石藥業	1期	2015年7月	全球
	肝細胞癌		1期	2019年11月	中國
H3B-6527	肝細胞癌	H3 Biomedicine	1期	2016年7月	全球
ZSP-1241	晚期實體瘤	眾生藥業	1期	2018年11月	中國
ICP-105	實體瘤	諾誠健華	1期	2018年8月	中國
HS236	晚期實體瘤	海正藥業	1期	2020年8月	中國
BPI-43487	晚期實體瘤	貝達藥業	1期	2021年3月	中國
SY-4798	晚期實體瘤	首藥控股	1期	2021年4月	中國

附註：

1. 倘涉及美國及中國以外的多個國家，則地點標記為「全球」；在中國進行且於CDE公示的試驗，地點標記為「中國」。
2. 雲頂新耀於2018年獲許可於全球開發及商業化諾華FGF401的權利，諾華已進行1/2期試驗，並於2014年12月首次在ClinicalTrials上發佈，其於2017年2月首次於中國在CDE上發佈。

資料來源：ClinicalTrials、CDE網站、弗若斯特沙利文分析

業 務

競爭優勢

我們認為，ABSK011具以下競爭優勢：

效力增強

ABSK011抑制FGFR4的激酶活性， IC_{50} 為4.4nM，在正面比較研究中，其較BLU554 (IC_{50} =7.7nM) 更強。ABSK011在多種FGF19/FGFR4依賴性HCC細胞系中也顯示出較BLU554更強的細胞效力。下表載列ABSK011與BLU554之間在不同HCC細胞系中抑制細胞增殖的比較，其顯示ABSK011較BLU554具有更強的效力。

	ABSK011	BLU554											
Hep3B			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">IC₅₀ (nM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #008000;"></td> <td>0-30</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #90EE90;"></td> <td>30-100</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #FFD700;"></td> <td>100-300</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #DC143C;"></td> <td>>300</td> </tr> </tbody> </table>	IC ₅₀ (nM)			0-30		30-100		100-300		>300
IC ₅₀ (nM)													
	0-30												
	30-100												
	100-300												
	>300												
Huh7													
LIXC-012													
LIXC-108													
LIXC-066													

資料來源：公司數據

良好的物理化學性質

ABSK011具有優異的整體物理化學及藥物性質，較BLU554有顯著改善，特別是在可溶性及血漿蛋白結合等方面。該等特性可使ABSK011在動物及人體中實現更高的游離藥物接觸，從而潛在地獲得更好的靶向覆蓋率及療效。下表說明ABSK011及BLU554與小鼠或人類血漿蛋白的結合情況。

		ABSK011	BLU554							
血漿蛋白 結合	小鼠			<table border="1"> <tbody> <tr> <td style="background-color: #DC143C;"></td> <td>高於99%</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #FFD700;"></td> <td>99%至95%之間</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #008000;"></td> <td>低於95%</td> </tr> </tbody> </table>		高於99%		99%至95%之間		低於95%
		高於99%								
	99%至95%之間									
	低於95%									
人類										

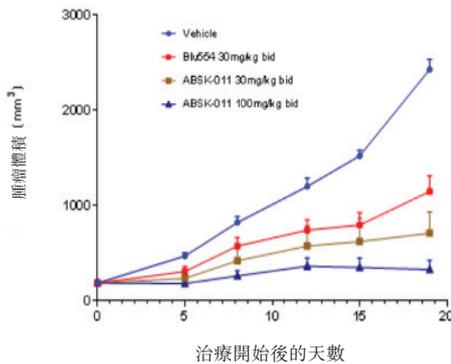
資料來源：公司數據

業 務

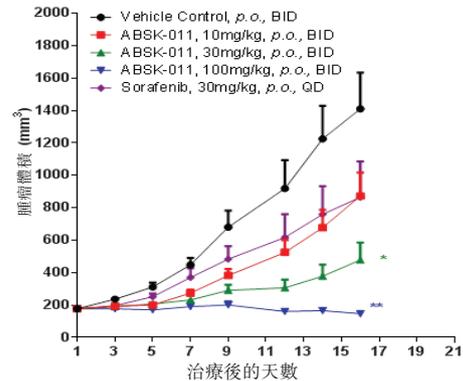
臨床前抗腫瘤療效

ABSK011在多種HCC異種移植模型中顯示出劑量依賴性抗腫瘤療效，於直接比較臨床前研究中較相同劑量水平的BLU554或索拉非尼具有更高療效，如下圖所示。

Hep3B異種移植

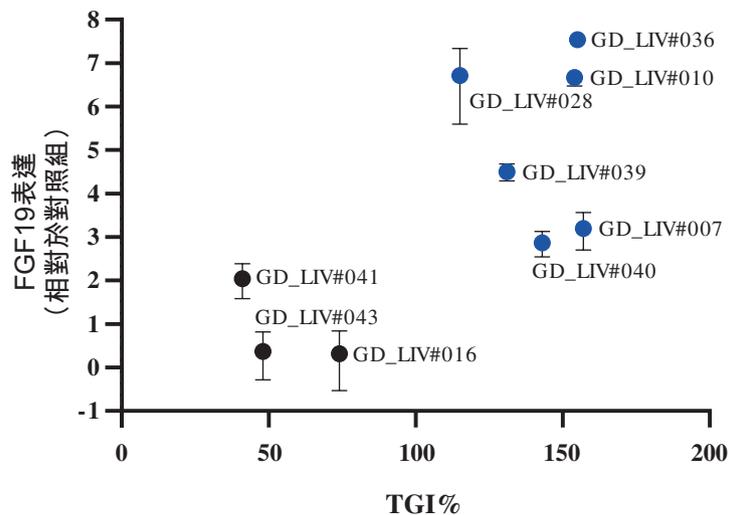


Huh7異種移植



資料來源：公司數據。

ABSK011在一個大組的FGF19高度表達的患者源性異種移植模型中顯示出顯著的抗腫瘤功效。在該等模型中誘導深度消退的能力以及功效與FGF19表達的強相關性證實了ABSK011具有優異的靶向活性。以下圖表說明ABSK011於各種患者源性異種移植模型中與FGF19表達相關的抗腫瘤功效。



縮寫：TGI = 腫瘤生長抑制

資料來源：公司數據

業 務

Ia期臨床試驗數據概要

概覽

我們完成了ABSK011的Ia期臨床試驗，這是一項在台灣進行的開放性、多中心、劑量遞增試驗，以確定ABSK011在晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學及最大耐受劑量(MTD)／建議2期劑量(RP2D)。Ia期臨床試驗數據顯示ABSK011具有良好的安全性及優異的PK/PD特性。RP2D也已確定。基於劑量遞增研究的令人鼓舞的數據，我們於中國內地已進入Ib期研究，以進一步評估其於FGF19過表達的HCC患者內的臨床活性，及於2021年6月對首位病患進行給藥。

試驗設計

Ia期臨床試驗的主要終點是評估ABSK011在每日給藥的第一個週期(28天)內劑量限制毒性(DLT)的頻率，並確定MTD及／或RP2D。Ia期臨床試驗的次要終點是評估單次及連續服用ABSK011後ABSK011的安全性、耐受性及PK特性。作為ABSK011 Ia期臨床試驗治療的一部分，組織學上證實的實體瘤患者首先在第3天接受單次劑量ABSK011，然後停藥三天作為磨合期，以評定單次劑量的安全性及PK。然後，患者連續接受ABSK011，每日一次(QD)，重複28天。患者的初始劑量為60mg，隨後的ABSK011劑量將取決於預設劑量遞增或研究者及主辦者同意的任何其他劑量。

試驗狀態

我們於2020年2月開始試驗，並在評估了四種劑量(每日一次60mg、每日一次120mg、每日一次180mg及每日一次240mg)後，於2021年3月完成了試驗。基於安全性、耐受性、PK及PD數據，選擇每日一次180mg作為Ib期臨床試驗的RP2D。截至2021年5月9日的數據截止日期，我們登記了13名晚期實體瘤患者及11名重度預先治療的晚期HCC患者。在劑量遞增群組中登記的大多數患者之前至少接受過兩次全身治療。

安全性數據

截至2021年5月9日的數據截止日期，在13名可評估患者中，我們並無觀察到劑量分別為每日一次60mg、每日一次120mg、每日一次180mg及每日一次240mg的任何劑量限制毒性(DLT)。觀察到MOA相關的膽汁性腹瀉不良事件，其可控性良好，表明靶向參與。一名HCC患者每日一次服用60mg，病情穩定，並接受了5個月的持續治療，這是觀察到的最長暴露。劑量遞增群組中最常見的治療相關不良事件(TRAE)(≥10%)

業 務

包括（其中包括）：腹瀉、ALT升高、AST升高及高磷酸鹽血症。4名患者有3級治療相關不良事件，沒有患者有4級或5級治療相關不良事件。下表載列ABSK011治療相關不良事件概要。

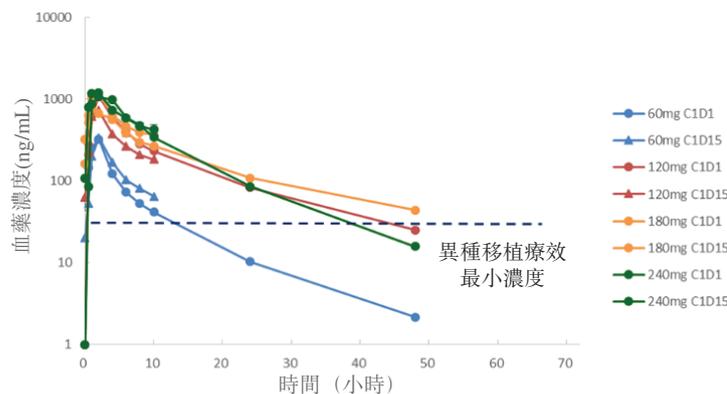
ABSK011 Ia期臨床試驗中的常見治療相關不良事件（≥10%）

治療相關不良事件	患者(N=13)	
	任何等級 n (%)	3級及以上
腹瀉	8 (61.5%)	0 (0%)
丙氨酸轉氨酶升高	6 (46.2%)	3 (23.1%)
天冬氨酸轉氨酶升高	6 (46.2%)	2 (15.4%)
高磷酸鹽血症	5 (38.5%)	0 (0%)
瘙癢	3 (23.1%)	0 (0%)
直接膽紅素升高	2 (15.4%)	1 (7.7%)
總膽紅素升高	2 (15.4%)	0 (0%)
乏力	2 (15.4%)	0 (0%)
減重	2 (15.4%)	0 (0%)

PK數據

ABSK011口服後吸收迅速。ABSK011的系統性暴露（AUC及C_{max}）隨著劑量從60mg增加到240mg（每日一次），以近似比例的方式增加。每日一次重複給藥八天後，ABSK011的濃度達到穩定狀態。ABSK011並無明顯積累。ABSK011的平均t_{1/2}為10小時。每日一次180mg的暴露表明預測的最低有效濃度的充分覆蓋。下圖顯示ABSK011在不同劑量水平下隨時間變化的血漿濃度所表明的人體PK。

ABSK011人體PK



資料來源：截至2021年3月24日的公司數據

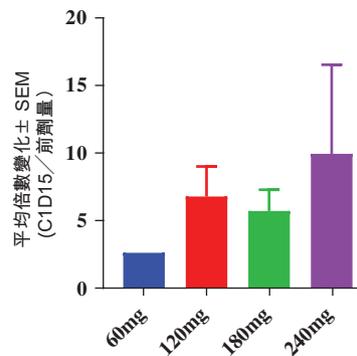
業 務

PD數據

外周血液中FGF19水平等PD生物標誌物的分析表明，ABSK011於所有研究劑量下均可引致強烈的靶向調節。

下圖列出ABSK011的PD數據。

ABSK011 PD數據 (FGF19水平)



縮寫：SEM = 標準平均誤差; C1D15 = 週期1第15天

資料來源：公司數據，截至2021年3月24日

臨床開發計劃

於2020年12月確定RP2D後，我們開始準備並向倫理委員會和人類遺傳資源管理辦公室（遺傳辦公室）提交申請。我們亦準備Ib期臨床試驗的試驗地點。上述準備完成後，我們於2021年4月在中國內地啟動ABSK011的Ib期臨床試驗，及於2021年6月對首位病患進行給藥。該試驗是一項開放性、單臂式、多中心試驗，旨在評估ABSK011對FGF19過表達的晚期HCC患者的初步抗腫瘤活性。次要目標是進一步評估安全性、耐受性及PK特性。探索目標是描畫ABSK011的潛在PD特性，確定ABSK011的代謝產物，探討ABSK011的潛在耐藥機理。預期將招募合共20名FGF19過表達晚期HCC患者。

業 務

與主管部門的重大溝通

如下所示，國家藥監局認為ABSK011的Ia期試驗符合國家藥監局認可的中國典型I期臨床試驗的主要標準。於2019年7月，我們向國家藥監局提交IND前會議的申請材料，其中載列（其中包括）Ia期試驗的設計、將進行Ia期試驗及台灣的試驗數據將用於支持中國內地的臨床試驗。我們的材料規定，ABSK011的Ia期試驗主要目標在於確定ABSK011用於治療晚期實體瘤患者時的安全性、耐受性、藥代動力學及MTD／RP2D。經審閱申請材料後，國家藥監局在其IND前答覆中，並無對使用於台灣進行的Ia期臨床試驗數據以確定於中國內地進行的Ib期臨床試驗的RP2D提出任何異議。隨後，於2020年2月國家藥監局向我們授出於中國內地進行ABSK011的Ib期臨床試驗的IND批准（無需按於台灣進行的Ia期試驗設計的基準獲得進一步批准）。國家藥監局亦已同意，Ia期試驗所確定的RP2D將用以啟動於中國內地進行的Ib期試驗。

於評估參與Ia期試驗患者的安全性及PK／PD數據後，我們（作為試驗的主辦者）與主要研究人員共同決定已達到Ia期試驗的主要終點，且後續於中國內地及台灣進行的Ib期臨床試驗的ABSK011的RP2D應為180mg（每日一次）。一旦達到Ia期試驗的主要終點，於中國啟動Ib期試驗無需獲得國家藥監局或TFDA的額外批准或確認，原因為國家藥監局及TFDA已審查原始試驗設計。國家藥監局就該等進一步Ib期試驗提供額外肯定確認或批准亦屬罕見。中國Ib期試驗於2021年4月啟動。

我們於2021年7月提交ABSK011聯合抗PD-L1抗體阿特珠單抗治療FGF19過表達晚期HCC患者的II期研究的IND申請。羅氏將提供阿特珠單抗。

我們可能無法最終成功開發及銷售ABSK011。

ABSK091 (AZD4547)

ABSK091，以前被稱為AZD4547，是我們的核心候選產品之一，是一種分子靶向候選產品，是FGFR亞型1、2及3的高效及選擇性抑制劑。ABSK091 (AZD4547)的化學結構不同於其他具有類似抗腫瘤活性的FGFR抑制劑。ABSK091及其他抑制劑均使用二甲氧基苯基部分用於FGFR激酶中的疏水袋鍵合。除上述外，ABSK091與其他

業 務

FGFR抑制劑在化學結構上少有相似之處。就鉸鏈結合區域，厄達替尼及培米替尼分別使用雙環及三環系統，而ABSK091 (AZD4547)使用單環。就溶劑暴露區域，厄達替尼及培米替尼使用不同的化學部分，厄達替尼使用甲基咪唑，培米替尼使用嗎啉，而ABSK091 (AZD4547)使用二甲基哌嗪。2019年11月，我們與阿斯利康簽訂了獨家許可協議，並獲得了ABSK091 (AZD4547)的開發、製造及商業化的全球權利。在ABSK091 (AZD4547)獲得許可之前，阿斯利康贊助的共計4項試驗，包括兩項I期試驗及兩項II期試驗，自2009年以來已經完成。除了阿斯利康贊助的研究外，還進行了幾項外部贊助的臨床研究。該等試驗的結果表明ABSK091 (AZD4547)在各種實體瘤中具有初步的抗腫瘤活性，包括尿路上皮癌、胃癌及膽管癌，並伴有FGFR的變異。我們正把ABSK091 (AZD4547)首先開發為伴有FGFR改變的尿路上皮癌一、二線治療。

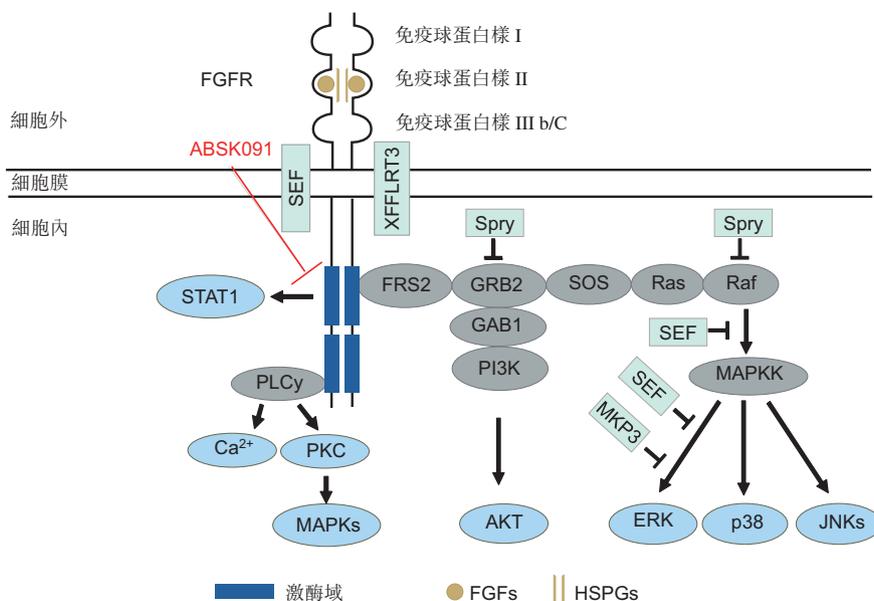
我們正在開發ABSK091 (AZD4547)，用於治療多種實體瘤，包括但不限於尿路上皮癌、胃癌、膽管癌及肺癌。我們於2021年2月在台灣完成了ABSK091 (AZD4547)的I期研究。2020年12月，對於ABSK091 (AZD4547)治療中國內地伴有FGFR2或FGFR3變異的尿路上皮癌患者以及晚期實體瘤患者方面的Ib/II期臨床試驗，我們獲得國家藥監局的IND批准。

作用機理

FGFR族系由四個成員組成，每個成員由一個胞外配體結合域、一個跨膜域及一個胞漿蛋白酪氨酸激酶域組成。受體激活導致特定下游信號夥伴的招募及激活，該等夥伴參與多個過程的調節，如細胞生長、細胞代謝及細胞存活。通過FGFR1、2、3或4的基因修飾（包括擴增、易位及變異）導致FGFR通路失調，已在一系列腫瘤類型中描述，包括尿路上皮癌、膽管癌、胃癌、肺癌及子宮內膜癌。非臨床數據表明，這種修飾的存在賦予FGFR抑制劑的敏感性。抑制FGFR介導的信號可導致抗增殖及／或促凋亡活性。

業 務

ABSK091 (AZD4547)是FGFR1、2及3受體酪氨酸激酶（酶及細胞磷酸化終點）的有效及選擇性抑制劑，因此它可能對具有FGFR依賴機制的各種晚期實體惡性腫瘤患者提供臨床益處。下圖說明ABSK091 (AZD4547)的作用機理。



資料來源：公司數據。

縮寫：Ig-like = 免疫球蛋白樣；SEF = FGF的類似表達；XFLRT3 = 富含纖維結合蛋白亮氨酸的跨膜蛋白3；STAT1 = 信號轉導及轉錄激活因子1；PLCγ = 磷脂酶Cγ；FRS2 = 成纖維細胞生長因子受體底物2；GRB2 = 生長因子受體結合蛋白2；PI3K = 磷酸肌醇3-激酶；AKT = 蛋白激酶B；SOS = SOS-Ras/Rac鳥嘌呤核苷酸交換因子；Spry = Sprouty；MAPKK = 分裂素原活化蛋白激酶；ERK = 細胞外信號調節激酶；p38 = p38激酶；JNKs = c-Jun氨基端激酶；MKP3 = 分裂素原活化蛋白激酶磷酸酶3；HSPGs = 硫酸乙酰肝素蛋白多糖。

市場機遇及競爭

FGFR是酪氨酸激酶受體，調節細胞增殖及存活等重要生物學過程。由於FGFR信號通路在腫瘤細胞增殖中的潛在傳動作用，各種FGFR靶向治療正在開發中。FGFR的變異及異常激活與各種癌症的發展有關。根據弗若斯特沙利文的資料，在2020年，約7.1%的實體瘤中發現FGFR異常，包括膽管癌、乳腺癌、肺癌、頭頸癌、胃癌及尿路上皮癌。

根據弗若斯特沙利文的資料，全球FGFR相關實體瘤的總體年發病率從2016年的440萬增長到2020年的490萬，複合年增長率為3.0%，預計到2035年增長至680萬，複合年增長率為3.3%。根據相同來源，中國的這一數字在2020年達到140萬，從2016年到2020年的複合年增長率為2.6%，預計到2035年達到約190萬，複合年增長率為3.2%。

業 務

至於實體瘤，我們將首先開發ABSK091 (AZD4547)，用於治療尿路上皮癌、胃癌、膽管癌及肺癌。

- **尿路上皮癌。**尿路上皮癌是一種起源於尿路上皮細胞的癌症，包括膀胱癌、輸尿管癌、尿道癌及臍尿管癌。最常見的尿路上皮癌是膀胱癌。雖然尿路上皮癌在早期可以治療，但治療方法取決於癌症的臨床階段及轉移程度。化療仍然是尿路上皮癌的標準治療方法，手術或根治性膀胱切除術是非肌肉侵入性或早期尿路上皮癌的建議一線治療方案。針對晚期或轉移性尿路上皮癌，建議將系統療法作為一線治療方案，該等療法包括但不限於吉西他濱 (gemcitabine) 結合順鉑／卡鉑 (cisplatin/carboplatin)、吉西他濱結合順鉑／卡鉑和紫杉醇 (paclitaxel)、阿特珠單抗 (atezolizumab) 以及派姆單抗 (pembrolizumab)。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年全球及中國分別錄得約52.23萬及7.88萬例新尿路上皮癌病例。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年中國尿路上皮癌患者的患病率為211.9千例。中國尿路上皮癌的FGFR畸變率約為31.7%。
- **胃癌。**胃癌是消化道常見的惡性腫瘤。該癌症可能從胃擴散到身體的其他部位，特別是肝、肺、腹部及淋巴結。胃癌的發生是一個多步驟、多基因參與的漸進過程。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年全球及中國分別錄得約108.99萬及46.95萬新胃癌病例。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年中國胃癌患者的患病率為675.8千例。中國胃癌的FGFR畸變率約為6.7%。針對可切除胃癌，建議手術為一線治療方案。針對晚期或轉移性不可切除胃癌，建議將系統療法作為一線治療方案，其中HER2+胃癌患者的一線治療方案包括但不限於曲妥珠單抗(trastuzumab)結合順鉑／奧沙利鉑 (cisplatin/oxaliplatin)以及氟尿嘧啶／卡培他濱 (fluorouracil/capecitabine)，而HER2-胃癌患者的一線治療方案則包括但不限於順鉑／奧沙利鉑結合氟尿嘧啶／卡培他濱／替加氟 (tegafur)、吉美嘧啶 (gimeracil) 和氧嗪酸鉀 (oteracil potassium) 以及FOLFOX (由亞葉酸、氟尿嘧啶和奧沙利鉑組成的化療方案)／XELOX (由卡培他濱和奧沙利鉑組成的化療方案) 結合納武單抗 (nivolumab)。
- **膽管癌。**膽管癌是一組始於連接肝臟、膽囊及小腸的膽管的癌症。膽管癌通常在擴散到膽管以外的其他組織後才被發現，治療方案取決於轉移的程度。化療仍然是膽管癌的標準治療方法，但受其副作用所限。根據弗若斯

業 務

特沙利文的資料，2020年全球及中國分別錄得約17.55萬及12.35萬新膽管癌病例。中國膽管癌的FGFR畸變率約為25.2%。

- **肺癌。**肺癌是我國所有癌症中發病率最高的癌症類型，其中非小細胞肺癌(NSCLC)約佔肺癌人口的85%。非小細胞肺癌在中國有一個龐大且不斷增加的患者。根據弗若斯特沙利文的資料，除了EGFR及ALK外，全球缺乏治療變異的選擇，如KRAS、NFE2L2、絲氨酸／蘇氨酸激酶11及RICTOR擴增。在中國，對於除EGFR及ALK外的癌症變異的患者的治療選擇是有限的，僅包括PD-1抑制劑、貝伐單抗及化療，這意味著醫療需求顯著得不到滿足。中國非小細胞肺癌患者生存率低，疾病亞型複雜及耐藥性，非小細胞肺癌患者的醫療需求顯著得不到滿足。中國肺癌的FGFR畸變率約為15.0%。

截至2021年5月31日，強生的Balversa (厄達替尼)、Incyte的培米替尼及QED Therapeutics的Truseltiq (英菲格拉替尼) 是全球唯一批准的泛FGFR抑制劑。厄達替尼於2019年4月被FDA批准用於晚期尿路上皮癌，培米替尼於2020年4月被FDA批准用於膽管癌，而英菲格拉替尼於2021年5月被FDA批准用於膽管癌。雖然有多種候選藥物正在開發中，但截至2021年5月31日在中國還沒有獲批准的泛FGFR抑制劑。

下表說明截至2021年5月31日獲批的泛FGFR抑制劑的詳細資料。

藥物名稱	FDA批准的適應症	ORR	mDoR	AR	推薦用量	AR劑量調整
英菲格拉替尼	• 既往治療且無法切除的局部晚期或轉移性膽管癌，伴成纖維細胞生長因子受體 2(FGFR2) 融合或其他重排	23%	5.0個月	60% (劑量中斷AR)	125 mg	100 mg (首次減量)
培米替尼	• 既往治療且無法切除的局部晚期或轉移性膽管癌，伴成纖維細胞生長因子受體 2(FGFR2) 融合或其他重排	36%	9.1個月	43% (劑量中斷AR)	13.5 mg	9 mg (首次減量)
厄達替尼	• 伴有FGFR3/FGFR2突變的局部晚期或轉移性尿路上皮癌	32.2%	5.4個月	67% (3-4級)	8 mg	6 mg (首次減量)

附註：

1. ORR = 客觀緩解率；mDoR=中位反應持續時間；AR = 不良反應；
2. 自FDA標籤檢索的資料。
3. 數據並非基於藥物之間頭對頭的比較，一種藥物的臨床試驗不能直接與另一種藥物的臨床試驗進行比較並可能並無代表整體數據。

資料來源：弗若斯特沙利文分析

業 務

考慮到FGFR抑制劑（包括泛FGFR4抑制劑）已在市場上開發數年，且只有少數上述獲批准的泛FGFR抑制劑，開發泛FGFR抑制劑可能對我們構成重大挑戰及障礙。由於ABSK091（AZD4547）仍處於早期開發階段，鑒於該等障礙，其可能無法實現商業化。

下表載列截至2021年5月31日全球ABSK091（AZD4547）與其他泛FGFR抑制劑在臨床階段的比較：

藥物名稱	適應症	公司	最高階段	首次發佈日期	地點 ⁽¹⁾
ABSK091 ²⁾ (AZD4547)	尿路上皮癌	Abbisko	1b/2期	2021年4月	中國
厄達替尼	晚期尿路上皮癌	Janssen	3期	2018年11月	中國
培米替尼	膽管癌	Innovent ⁽³⁾	3期	2020年8月	中國
英菲格拉替尼	上尿路尿路上皮癌、膀胱尿路上皮癌	QED Therapeutics	3期	2019年12月	全球
	晚期膽管癌	聯拓生物/QED	3期	2021年2月	中國
	胃癌或胃食管癌、晚期實體瘤	Therapeutics	2a期	2021年2月	
Futibatinib	晚期膽管癌	Taiho Oncology	3期	2019年9月	美國
	乳腺癌			2019年7月	全球
	晚期或轉移性胃癌或胃食管癌、骨髓或淋巴樣腫瘤		2期	2019年12月	全球
Rogaratinib	晚期及轉移性尿路上皮癌	拜耳	2/3期	2020年10月	美國
Derazantinib	肝內膽管癌、合併肝細胞癌	巴塞利亞藥業	2期	2017年7月	全球
	尿路上皮癌			2019年8月	全球
	胃腺癌		1/2期	2020年10月	全球
ICP-192	尿路上皮癌	諾誠健華	2期	2020年4月	中國
	尿路上皮癌、膽管癌		1/2期	2020年9月	美國
Debio1347	實體瘤	Debiopharm	2期	2019年2月	全球
HMPL-453	晚期肝內膽管癌	Hutchison	2期	2020年5月	中國
E7090	轉移性/晚期膽管癌	衛材	2期	2020年8月	中國
	乳腺癌		1期	2020年10月	日本
HH185/3D185	晚期實體瘤	Haihe Biopharma/思路迪醫藥	1期	2018年10月	中國
ARQ087	肝內膽管癌	倫勝醫藥	1期	2019年5月	中國
BPI-17509	晚期實體瘤	貝達藥業	1期	2019年10月	中國
CPL304110	晚期實體瘤	Celon Pharma	1期	2019年11月	波蘭

附註：

- 倘涉及美國及中國以外的多個國家，則地點標記為「全球」；在中國進行且於CDE公示的試驗，地點標記為「中國」。
- 我們於2019年11月獲阿斯利康對AZD4547的許可。
- Innovent與獲得培米替尼大中華區權利的Incyte合作。

資料來源：ClinicalTrials、CDE網站、弗若斯特沙利文分析

業 務

若干非選擇性激酶抑制劑如lenvima (樂伐替尼)、索拉非尼 (Nexavar) 具有一定程度的FGFR抑制活性，因此可能與選擇性FGFR抑制劑競爭。下表闡述獲批用於治療肝細胞癌的非選擇性激酶抑制劑。目前概無獲批用於治療尿路上皮癌或胃癌的非選擇性激酶抑制劑。

藥物名稱	FDA批准的適應症	mPFS	ORR	mOS	AR	耐受性
瑞戈非尼	<ul style="list-style-type: none"> 轉移性結直腸癌(CRC) 局部晚期、不可切除或轉移性胃腸道間質瘤(GIST) 治療肝細胞癌的索拉非尼(HCC) 	3.1個月	11%	10.6個月	58.3% (劑量中斷AR)	[i]
索拉非尼	<ul style="list-style-type: none"> 不可切除的肝細胞癌(HCC) 晚期腎細胞癌(RCC) 局部復發或轉移性、進展性、分化型甲狀腺癌(DTC) 	-	-	10.7個月	45% (3-4級AR)	[i]
樂伐替尼	<ul style="list-style-type: none"> 局部復發或轉移性、進展性、放射性碘難治性分化型甲狀腺癌(DTC) 晚期腎細胞癌(RCC) 不可切除的肝細胞癌(HCC) 	7.3個月	41%	13.6個月	62% (劑量減少/中斷AR)	[i]
卡博替尼	<ul style="list-style-type: none"> 晚期腎細胞癌(RCC) 先前用於治療肝細胞癌(HCC)的索拉非尼 	5.2個月	4%	10.2個月	84% (劑量中斷AR)	[i]

縮寫：mPFS = 中位無進展生存期；ORR = 客觀緩解率；mOS = 中位總生存期；AR = 不良反應

附註：

- i. 自FDA標籤檢索的資料。
- ii. mPFS、ORR、mOS及AR等臨床結果適用於FDA標籤上的肝細胞癌(HCC)適應症和胃相關適應症。藥物之間並無進行頭對頭的比較，一種藥物的臨床試驗不能直接與另一種藥物的臨床試驗進行比較，也可能不能代表整體數據。

競爭優勢

我們相信憑藉以下競爭優勢，ABSK091 (AZD4547)有潛力成為泛FGFR抑制劑：

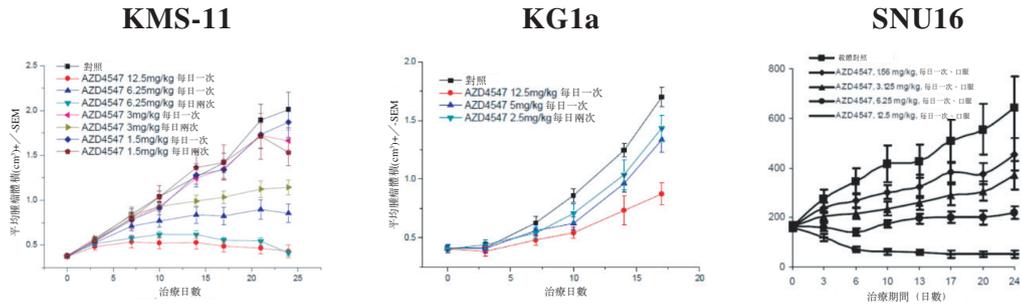
臨床前抗腫瘤療效

ABSK091 (AZD4547)在具有FGFR變異的多種腫瘤模型中表現出劑量依賴性療效，在廣泛的異種移植模型中表現出較強的體內活性。在KMS11異種移植瘤模型中，ABSK091 (AZD4547)在 $\geq 3\text{mg/kg}$ 一日兩次劑量水平下顯示出顯著的抗腫瘤反應。儘管不是來自正面研究，ABSK091 (AZD4547)在SNU16異種移植模型（一種FGFR2依賴性胃癌模型）中顯示出較已發佈的厄達替尼結果更強的抗腫瘤活性。在此模型中，ABSK091 (AZD4547)在 12.5mg/kg 一日一次劑量水平下觀察到腫瘤消退。

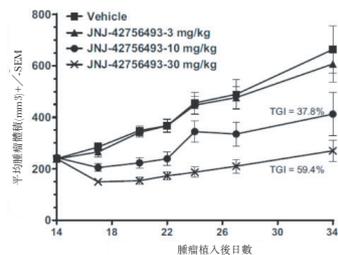
業 務

下圖顯示ABSK091 (AZD4547)在具有FGFR變異的多種腫瘤模型中的療效，以及已發佈的與厄達替尼在SNU16模型中的療效相關的數據。

ABSK091 (AZD4547)在FGFR變異下異種移植模型中的療效



厄達替尼在SNU16異種移植模型中的療效



資料來源： Perera等人於2017年Molecular Cancer Therapeutics的發表文章。

業 務

良好的臨床安全性及有效性

ABSK091 (AZD4547)在迄今為止的臨床試驗中顯示具有良好的安全性。

下表顯示根據ABSK091 (AZD4547)的腫瘤不可知研究，在厄達替尼及培米替尼臨床試驗中經常報告的可能與治療法有關的不良事件發生率。

	ABSK091
適應症	腫瘤不可知
給藥方法	80mg，每日兩次，持續服用
樣本量	49
所有等級不良事件%	80%
≥3級不良事件%	41%
ADR發病率(所有等級%/等級≥3%)	
高磷酸鹽血症	<10%且無3級
眼干	22%/2%
口腔黏膜炎	24%/14%
腹瀉	20%/2%
PPE ¹	10%/6%
脫髮	24%

資料來源：AZD4547在FGFR通路異常腫瘤患者中的II期研究：Results From the NCI-MATCH Trial (EAY131) Subprotocol W。

附註：

1. PPE: 掌跖紅斑感覺不良綜合症

雖然尚未進行直接臨床比較，但公開可得資料中有關厄達替尼及培米替尼的特別關注不良事件如下表所示。

	厄達替尼	培米替尼
適應症	尿路上皮癌	膽管癌
給藥方法	8mg，一日一次(如果血清磷酸鹽水平<5.5 mg/dL且無眼部疾病或2級或以上不良反應，則增加至9 mg，每日一次)	13.5mg，每日一次，服2周/停1周
樣本量	87	146
所有等級ADR %	100%	100%
≥3級ADR %	67%	64%
ADR發病率(所有等級%/等級≥3%)		
高磷酸鹽血症	76%/1%	60%/0%
眼干	28%/6%	35%/0.7%
口腔炎	56%/9%	35%/5%
腹瀉	47%/2%	47%/2.7%
PPE	26%/6%	15%/4.1%
脫髮	26%	49%

資料來源：FDA多學科評審及標注。

業 務

上述比較乃基於阿斯利康進行的腫瘤不可知研究中ABSK091的數據及erdafitinib及pemigatinib的公開數據，如FDA多學科評審及標注。其並非來自受控、頭對頭研究，且未必代表所有相關臨床試驗數據。根據弗若斯特沙利文的資料，多項因素可能影響相關臨床結果，並可能導致交叉試驗比較結果不具意義，包括不同試驗採用的不同患者招募標準（如腫瘤大小及狀態、先前治療歷史、年齡組別）、劑量方案及臨床試驗設計的其他方面。我們認為，上文呈列的安全數據包括從公開來源獲得的最頻繁報告的erdafitinib及pemigatinib的不良事件。然而，務請閣下注意，不應過份依賴上述交叉試驗比較結果。更多詳情，請參閱「風險因素－臨床藥物開發涉及一個漫長而開支龐大的過程，且結果不確定，而且早期研究及試驗的結果以及非頭對頭分析可能無法預測未來的試驗結果。」

在療效方面，ABSK091 (AZD4547)已在尿路上皮癌、胃癌及膽管癌中獲得臨床概念性驗證(PoC)。例如，於Ib期研究中，ABSK091 (AZD4547)單藥治療尿路上皮癌方面取得已證實的31.3%緩解率（按RECIST v1.1）。在阿斯利康進行的II期研究中，在FGFR2擴增胃癌患者中，ORR為33%(3/9)，反應持久，有反應的患者的無進展生存期中位數為6.6個月（範圍為6.2-10.5個月）。

阿斯利康BISCAY Ib期試驗概要

概覽

由阿斯利康進行的BISCAY Ib期試驗是一項開放性、隨機、多藥物、生物標誌物導向、多中心、多臂式的研究，研究對象是在先前治療基礎上取得進展的晚期尿路上皮癌(AUC)患者。創新的Ib期傘狀研究是第一項使用生物標誌物個性化的方法結合免疫治療及小分子藥劑治療晚期尿路上皮癌的多藥研究。該項研究在英國、美國、法國、西班牙及加拿大展開。

BISCAY臨床試驗由阿斯利康而非我們進行。我們於中國內地啟動晚期實體瘤患者的ABSK091 (AZD4547)的Ib期試驗及正在於中國內地啟動一項II期臨床試驗，以評估ABSK091 (AZD4547)在伴有FGFR2或FGFR3變異的尿路上皮癌患者中的安全性及功效。我們的臨床試驗結果可能與阿斯利康所進行的臨床試驗不同，包括BISCAY的臨床試驗結果。我們認為以下數據可有助於評估ABSK091 (AZD4547)的安全性及功效，原因為其乃FDA監管的臨床試驗所產生。我們在台灣進行的ABSK091 (AZD4547)的I期臨

業 務

床試驗PK研究表明，亞洲人與白種人之間沒有種族差異。此外，我們計劃將ABSK091 (AZD4547)單藥治療組的有關數據納入向國家藥監局提交的用於治療尿路上皮癌的NDA申請方案中。儘管如此，但謹請閣下注意勿過於依賴由我們合作夥伴進行的臨床試驗的結果。

試驗設計

Ib期試驗採用一種新的生物標誌物傳動的多臂式自適應設計。總的來說，對391名患者進行了篩查，其中135名患者被分配到六個研究組中的一個。該研究採用模塊化設計，以評估多種抗癌藥劑作為單一療法及聯合療法的安全性、耐受性、藥代動力學及抗腫瘤活性，包括FGFRDNA變異(FGFRm)下腫瘤中的FGFR抑制劑。

該研究的主要目標是安全性及耐受性。不良事件採用不良事件通用術語標準(CTCAE)v.4進行評估。該研究由一個安全審查委員會進行監督，並獲得適當的機構審查委員會及倫理批准。預先確定的療效指標(次要終點)包括客觀緩解率(ORR)(確認反應、實體瘤反應評價標準(RECIST)v.1.1)及PFS/OS(卡普蘭-邁耶)。

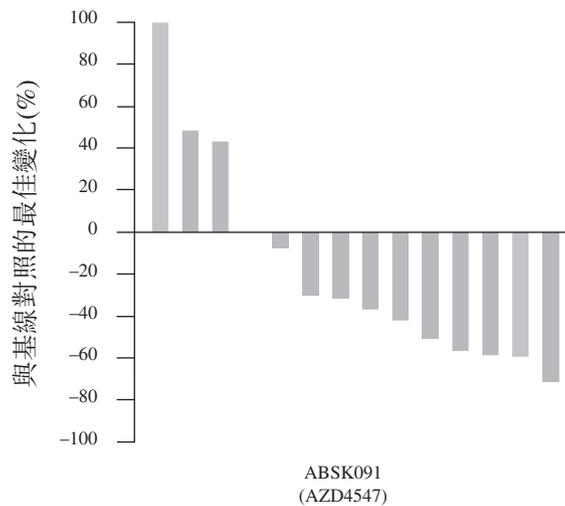
試驗狀態

該研究於2015年9月啟動，患者招募於2019年3月結束。

療效數據

如下所示，編入ABSK091 (AZD4547)單藥治療組患者的數據顯示，在生物標誌物選擇的支持下，晚期尿路上皮癌的抗腫瘤活性令人鼓舞。截至2019年4月，在ABSK091 (AZD4547)單藥治療組的16名可評估患者中，證實緩解率為31.3% (16.1-50.4%)，一年OS率(80%CI)為42.3% (18.1-64.9%)。儘管並非正面研究，證實緩解率與第一個批准的FGFR抑制劑厄達替尼(從尿路上皮癌的註冊性試驗中獲得)具有可比性。並非來自直接比較研究的交叉臨床試驗比較涉及風險，且未必能代表所有相關臨床試驗數據。務請閣下注意，不應過份依賴並非來自上述交叉試驗比較結果。更多詳情，請參閱「臨床藥物開發涉及一個漫長而開支龐大的過程，且結果不確定，而且早期研究及試驗的結果以及非頭對頭分析可能無法預測未來的試驗結果。」

業 務



附註：瀑布圖評估ABSK091 (AZD4547)單藥治療組靶形損的最大減少量。

資料來源：自然醫學，「德瓦魯單抗聯合靶向治療晚期尿路上皮癌的適應性生物標誌物導向平台研究」，2021年3月

安全性數據

在接受ABSK091 (AZD4547)單藥治療的患者中，31%發生3級及4級治療相關的不良事件。25%的ABSK091 (AZD4547)單藥治療患者因不良事件而停藥。以下圖表顯示截至2019年4月編入ABSK091 (AZD4547)單藥治療組16名患者的安全性數據。

BISCAY：不良事件概要

不良事件	AZD4547單藥治療	
	N	(%)
與療法有關的所有不良事件	15	93.8%
導致停藥、中斷或劑量減少不良事件	14	87.5%
導致所有治療中止的不良事件	4	25%
3/4級	9	56.3%
與療法有關的3/4級	5	31.3%
5級	0	0

業 務

在ABSK091 (AZD4547)單藥治療中，觀察到以下不良事件：

BISCAY：常見不良事件

不良事件	百分比(N=16) n (%)
乏力	7 (43.8%)
貧血	7 (43.8%)
便秘	6 (37.5%)
口幹及膚幹	5 (31.3%)
腹瀉、乏力、尿路感染、周圍組織水腫及噁心	4 (25%)

資料來源：Nature Medicine: An adaptive, biomarker-directed platform study of durvalumab in combination with targeted therapies in advanced urothelial supplementary information。2021年3月。

I期臨床試驗數據概要

概覽

我們進行的I期臨床試驗是一項在台灣進行的開放性、單中心、隨機、兩階段、兩個治療序列及交叉試驗，研究了單次劑量ABSK091 (AZD4547)在禁食或高脂飲食後條件下的PK、耐受性及安全性，招募了13名中國成人受試者。80mg ABSK091 (AZD4547)顯示在高脂肪食物的情況下，AUC(10%)及C_{max}(11%)略有降低，這在臨床上不顯著。據建議，ABSK091 (AZD4547)可以攝取（無論食物攝入量）。最後，單次劑量服用80mg ABSK091 (AZD4547)是安全的，耐受性良好。

試驗設計

I期試驗評估了受試者在進食及禁食狀態下的PK參數（包括C_{max}、T_{max}、AUC（包括AUC_(0-tlast)及AUC_(0-∞)），治療引發不良事件(TEAE)的發生率及嚴重程度，並確定後續臨床試驗中ABSK091 (AZD4547)的給藥方法。它還評估單次給藥80mg ABSK091 (AZD4547)後血清磷的變化。ABSK091 (AZD4547)的I期臨床試驗結果將為中國內地Ib及II期臨床試驗及後續臨床研究確定給藥方法提供依據。

作為研究的一部分，受試者將被隨機分配至兩個治療序列群組中的一個群組（無論是禁食－進食還是進食－禁食序列）。然後，受試者將接受單次口服ABSK091 (AZD4547)，劑量為80mg，空腹（禁食－進食序列）或高脂飲食（進食－禁食序列）後，兩次口服，間隔至少210個小時的洗脫期。經過至少10個小時的夜間禁食，受試者將在禁食狀態或進食狀態下按照隨機安排給藥80mg ABSK091 (AZD4547)。

業 務

試驗狀態

我們於2021年1月初在台灣開始I期臨床試驗，其於2021年2月下半月完成。I期臨床試驗共招募13名中國受試者，旨在評估ABSK091按80mg劑量服用下的PK、耐受性及血清磷變化。每個受試者的總研究持續時間約為三至四周。於2021年4月發佈該項試驗的臨床研究報告。

安全性數據

試驗結果表明，中國受試者在進食及禁食條件下單次劑量服用80mg ABSK091 (AZD4547)片劑是安全的，耐受性良好。下表載列該臨床試驗的安全性數據。

	患者(N=13) n(%)
不良事件受試者人數	9 (69.2%)
嚴重不良事件受試者人數	0 (0.0%)
因不良事件死亡的受試者人數	0 (0.0%)
因不良事件停止的受試者人數	0 (0.0%)
因治療相關不良事件停止的受試者人數	0 (0.0%)

PK數據

PK研究表明亞洲人與白種人之間沒有種族差異。另外，據認為，癌症患者進食前及進食後PK行為無明顯臨床變化。

臨床開發計劃

2020年12月，我們獲得了國家藥監局關於在中國內地進行ABSK091 (AZD4547)的Ib/II期臨床試驗的IND批准，該藥劑用於治療存在FGFR2或FGFR3變異的尿路上皮癌患者。預計將有共計88名患者參加Ib/II期臨床試驗。

我們正在中國內地啟動ABSK091 (AZD4547)針對晚期實體瘤患者的Ib期試驗。Ib期臨床試驗的主要終點是評價(i)在DLT觀察期內ABSK091 (AZD4547)的DLT頻率；及(ii) CTCAE下的不良事件、嚴重不良事件、AESI、因ABSK091 (AZD4547)毒性而停止試驗或減少劑量(如有)、體格檢查、ECOG PS、ECG、超聲心動圖以及實驗室參數相對於基線的生命體徵變化，以確認ABSK091 (AZD4547)在中國人群中重複給藥的安全性。我們預計將於2021年底前完成Ib期試驗的患者招募工作，並獲得該臨床試驗的初步結果。

業 務

我們亦計劃在中國內地啟動II期試驗，評估ABSK091 (AZD4547)對伴有FGFR2或FGFR3變異的尿路上皮癌患者的安全性及療效。II期臨床試驗的主要終點是評估ABSK091 (AZD4547)治療伴有FGFR2或FGFR3變異的晚期尿路上皮癌患者的ORR (基於RECIST 1.1)。

我們亦計劃與第三方合作夥伴合作，探索ABSK091 (AZD4547)與抗PD-1抗體之間的潛在聯合療法。

ABSK091的Ib期及II期臨床試驗與阿斯利康試驗的主要區別如下。ABSK091 (AZD4547)在中國內地的Ib期試驗旨在招募晚期實體瘤患者。Ib期臨床試驗的主要終點旨在確認ABSK091 (AZD4547)在中國人群中重複給藥的安全性及PK。II期試驗旨在評估ABSK091 (AZD4547)對伴有FGFR2或FGFR3突變的尿路上皮癌患者的安全性及療效。II期臨床試驗的主要終點是評估ABSK091 (AZD4547)治療伴有FGFR2或FGFR3突變的晚期尿路上皮癌患者的ORR (基於RECIST 1.1)。相反，AZ的試驗乃根據不同的試驗設計進行。例如，阿斯利康完成對少於55名尿路上皮癌患者的試驗，而我們在中國內地的II期臨床試驗將評估88名伴有FGFR2或FGFR3突變的尿路上皮癌患者的抗腫瘤療效。此外，美國與中國在給藥方案、流行病學及種族方面亦存在差異。因此，阿斯利康的試驗終點不能作為我們試驗設計解決的終點。例如，與我們的Ib期及II期試驗相比，該等AZ試驗具有不同的患者招募標準，並涵蓋含尿路上皮癌在內的各種適應症，如胃癌、膽管癌及乳腺癌。此外，阿斯利康進行的試驗使用不同於巡迴Ib期及II期試驗所計劃的給藥頻率及方案。阿斯利康的試驗亦在中國境外進行。

與主管部門的重大溝通

我們於2020年9月30日獲得TFDA有關ABSK091 I期臨床試驗的IND批准，其後於2021年1月獲得TFDA的IND修訂批准(「TFDA IND修訂」)。由於TFDA IND修訂並不重大，且僅作行政用途，故毋須就TFDA IND修訂對國家藥監局IND作出修訂。

於2021年1月，我們取得台灣有關部門的人體試驗委員會批准(「人體試驗委員會批准」)。該項人體試驗委員會批准的有效期為一年，追溯有效期介乎2020年9月至2021年9月之間，涵蓋一項隨機、開放性、兩個序列、兩個階段的交叉研究(評估ABSK091單劑量於進食與禁食狀態之間的相對生物利用度)。台灣I期臨床試驗已於2021年2月完成，我們(作為試驗的主辦者)與主要研究人員共同決定，中國人與白種人受試者之間就PK而言並無重大種族差異。

業 務

無須取得國家藥監局的額外批准或確認，因為所選擇的RP2D並未超過國家藥監局最初批准方案中的最高劑量。國家藥監局通常不會提供肯定確認或批准，原因為我們已取得國家藥監局對Ib期及II期試驗的IND批准。

許可

2019年11月，我們與阿斯利康簽訂了獨家許可協議，並獲得ABSK091 (AZD4547)的開發、製造及商業化的全球權利。具體而言，阿斯利康根據許可協議授予的全球權利包括(i)關於使用特定專有技術開發、製造、商業化及以其他方式利用ABSK091 (AZD4547)化合物及包含該化合物的任何藥品的獨家許可；(ii) 使用監管文件的獨家許可（包括IND及NDA申請、批准、發予監管機構的信函及報告，以及上述任何文件中包含的臨床前、臨床及其他數據）；及(iii)使用阿斯利康若干其他專有技術的非獨家許可。有關許可安排的更多詳情，請參閱「合作及許可安排」與阿斯利康的合作及許可協議。」

我們可能無法最終成功開發及銷售ABSK091。

ABSK021

ABSK021是集落刺激因子1受體(CSF-1R)的一種高效、口服生物利用度好及選擇性小分子抑制劑。ABSK021通過抑制對巨噬細胞招募、增殖、存活及極化至關重要的CSF-1R活性，可為治療多類癌症及其他疾病提供潛在治療方案。

我們於2016年下半年開始開發ABSK021，並於2017年下半年將ABSK021 選為臨床前候選藥物。2019年8月，我們在美國獲得FDA關於Ia期及Ib期臨床試驗的IND批准，並於2020年10月在中國內地獲得國家藥監局關於I期臨床試驗的IND批准。美國的Ia期劑量遞增臨床試驗於2020年1月開始。該試驗已經完成，TGCT群組的RP2D已經確定。

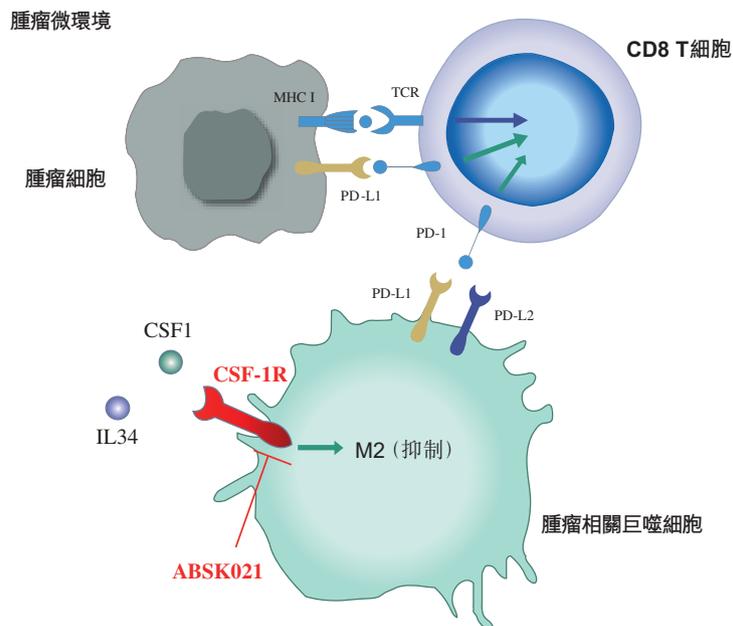
業 務

作用機理

腫瘤相關巨噬細胞 (TAMs) 是腫瘤微環境中浸潤白細胞的主要成份。TAMs在免疫抑制、血管生成、腫瘤細胞侵襲及內滲、促進腫瘤細胞外滲及持續生長等腫瘤進展方面發揮著重要作用。先前的meta分析報告顯示，超過80%的研究顯示巨噬細胞密度與患者預後不良之間的相關性。該等證據表明TAMs是癌症治療中潛在治療的有吸引力的靶點。

CSF-1R在骨髓細胞 (如TAMs) 中表達，TAMs是腫瘤微環境的重要免疫抑制成份。CSF-1R信號已被證明是巨噬細胞募集、增殖、存活及極化的關鍵。因此，作為各種癌症的潛在治療方法，CSF-1R活性抑制可能會損害TAMs的免疫抑制功能。

ABSK021是一種有效、口服生物利用度好及選擇性小分子CSF-1R抑制劑。下圖說明ABSK021的作用機理。



資料來源：公司數據。

業 務

市場機遇及競爭

隨著患者群體不斷擴大，預期全球CSF-1R抑制劑市場於未來將快速增長，到2025年、2030年及2035年，市場規模預期將分別達到8億美元、72億美元及133億美元，自2020年至2025年、自2025年至2030年及自2030年至2035年，複合年增長率分別為148.4%、53.7%及12.8%。到2025年、2030年及2035年，中國的CSF-1R抑制劑總市場規模預期將分別達到人民幣2億元、人民幣107億元及人民幣233億元，自2025年至2030年及自2030年至2035年，複合年增長率分別為124.6%及16.9%。

於2019年，FDA已批准Daiichi Sankyo出產的小分子CSF-1R抑制劑培西達替尼(Turalio)用於治療髓鞘巨細胞瘤。截至2021年5月31日，全球共有六種候選藥物(ABSK021除外)處於不同的臨床開發水平。

競爭優勢

臨床前數據表明，ABSK021是一種有效、口服生物利用度好及選擇性小分子CSF-1R抑制劑。體外藥理學數據顯示ABSK021在各種生化、生物物理及細胞實驗中對CSF-1R具有優異的效力及選擇性。此外，ABSK021作為單一藥劑或與抗PD-1抗體聯合使用在多種動物模型中顯示出強大的體內療效。

強效選擇性CSF-1R抑制劑

為了確定ABSK021在細胞環境中的效力及選擇性，在分別依賴於CSF-1R或其相關激酶、KIT、FLT3及PDGFRA的細胞系(包括M-NFS-60、M-07e、MV4-11及NCI-H1703)中進行了抗增殖研究。如下表所示，於直接比較研究中，ABSK021在CSF-1R依賴性M-NFS-60細胞中表現出強烈的抑制作用($IC_{50}=25nM$)，而其於M-07e、MV4-11及NCI-H1703細胞系中抗增殖活性則弱得多，表現出優異的選擇性。相比之下，培西達替尼在M-NFS-60中的效力($IC_{50}=78nM$)比ABSK021弱三倍，在M-07e、MV4-11及NCI-H1703中的效力則明顯強於ABSK021。

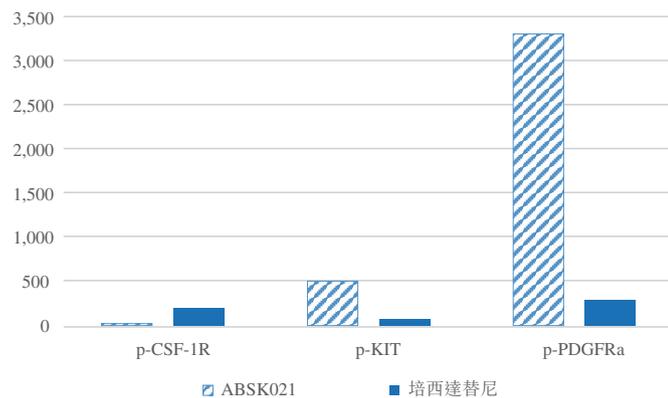
細胞系／靶點	細胞抗增殖			
	ABSK021的 IC_{50} (nM)	培西達替尼的 IC_{50} (nM)	ABSK021的 選擇性倍數	培西達替尼的 選擇性倍數
M-NFS-60/CSF-1R	25	78	不適用	不適用
M-07e/KIT	1,061	35	42	0.5
MV4-11/FLT3	>3,000	135	>120	1.7
NCI-H1703/PDGFR	>3,000	389	>120	5.0

資料來源：公司數據。

業 務

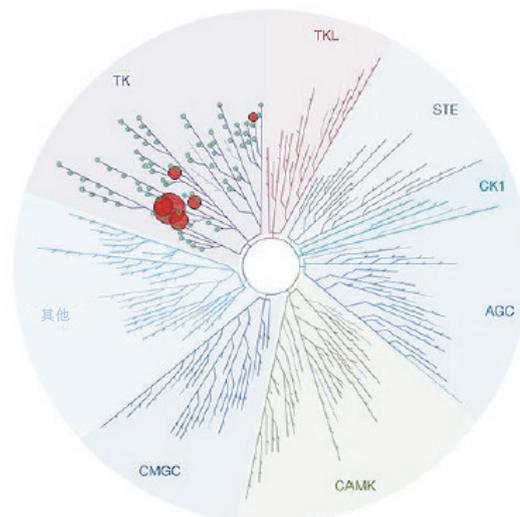
為了進一步證實ABSK021的活性及選擇性，我們通過ELISA對M-NFS-60、M-07e及NCI-H1703細胞系進行了細胞靶點參與試驗。如下表所示，ABSK021對p-CSF-1R表現出較強的抑制作用($IC_{50}=23nM$)，對p-KIT及p-PDGFRa的活性則弱得多。相比之下，培西達替尼對p-CSF-1R的活性明顯減弱($IC_{50}=197nM$)，對p-KIT及p-PDGFRa的活性則有所增強，導致低得多的選擇性倍數。該等結果共同表明，細胞中的ABSK021是一種較已獲批准藥劑培西達替尼更為有效且選擇性更強的CSF-1R抑制劑。

細胞內 IC_{50} (nM) 靶點調控



資料來源：公司數據。

在針對468種激酶的KINOMEScan試驗中，ABSK021亦表現出很好的CSF-1R選擇性，原因是對其他激酶，其與CSF-1R結合最強烈，如以下樹狀圖所示。樹狀圖的各分支代表一種單獨的人類激酶。ABSK021所結合的激酶在激酶樹狀圖上用紅圈表示。



資料來源：公司數據。

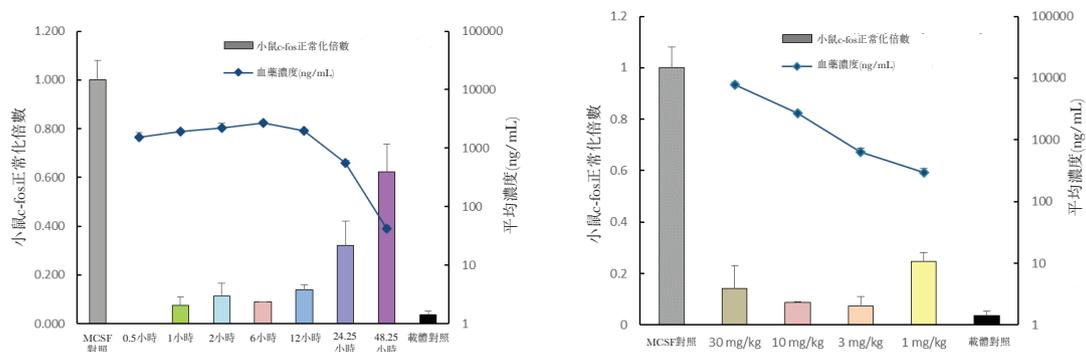
業 務

良好PK/PD特性

ABSK021在臨床前研究中已顯示出優異的體內外藥代動力學特徵。ABSK021在小鼠、大鼠、狗、猴子及人的肝微粒體中穩定，在Caco-2模型中具有高滲透性。對於體內PK特性，ABSK021在不同物種（包括小鼠、大鼠、狗及猴子）中具有良好的口腔接觸及>60%的口服生物利用度。

於ABSK021在MCSF誘導的雌性DBA1小鼠內的體內PK/PD研究中，不同劑量的ABSK021暴露於血漿中在給藥後六小時成比例地增加，並且有效地降低脾臟中CSF-1R傳動的c-fos mRNA的表達，如下圖所示。此外，10mg/kg劑量的ABSK021治療在單次給藥後24小時顯著下調c-fos mRNA表達，並於48小時部分恢復。因此，體內ABSK021對CSF-1R信號的抑制呈劑量及時間依賴性。ABSK021的體內藥效學作用與其藥代動力學特性密切相關。

ABSK021對小鼠c-fos mRNA的劑量及時間依賴性效用



資料來源：公司數據。

縮寫：MCSF = 巨噬細胞集落刺激因子

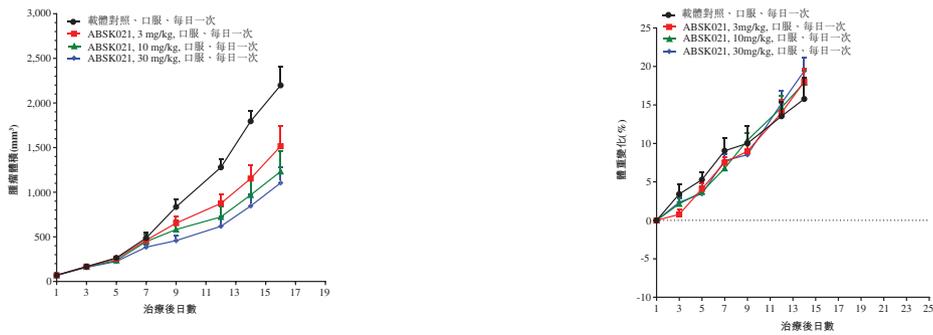
作為CSF-1R的小分子抑制劑，ABSK021能穿透血腦屏障進入中樞神經系統 (CNS)。在小鼠體內研究中證實了對中樞神經系統的穿透能力，當中口服ABSK021可有效減少腦內小膠質細胞的數量，這是一種表達CSF-1R的常駐巨噬細胞。基於該等證據，ABSK021可能被用於治療多種其他巨噬細胞及CSF-1R相關疾病，包括中樞神經系統適應症，如肌萎縮側索硬化症(ALS)、阿爾茨海默病及多發性硬化症等。

業 務

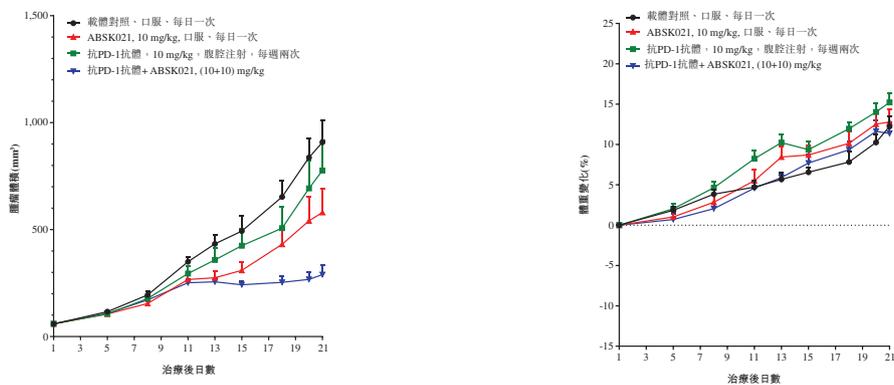
臨床前抗腫瘤療效

如以下圖表所示，ABSK021作為單藥治療或與抗PD-1抗體聯合治療，在多種小鼠同基因模型中表現出強大的抗腫瘤療效。ABSK021以劑量依賴性方式抑制CT26同基因腫瘤模型的體內生長。於EMT-6同基因腫瘤模型中，ABSK021表現出單藥抗腫瘤效力。當ABSK021與抗PD-1抗體聯合施用時，觀察到強大的協同抗腫瘤功效。於所有研究中，ABSK021的單藥治療及聯合治療均具有良好的耐受性。

CT-26模型的腫瘤生長與體重變化



EMT-6模型的腫瘤生長與體重變化



資料來源：公司數據。

Ia期臨床試驗數據概要

概覽

我們已經在美國完成了Ia期劑量遞增臨床試驗，該試驗旨在評估ABSK021的安全性及耐受性，確定RP2D，並確定其PK特性。Ia期臨床試驗數據表明，ABSK021具有良好的安全性及耐受性。TGCT群組的RP2D已經確定。

業 務

試驗設計

Ia期臨床試驗設計為開放性、多中心、劑量遞增試驗。該試驗的主要目的是確定晚期實體瘤患者口服ABSK021的安全性及耐受性，並確定口服ABSK021的RP2D。該試驗的次要目的是確定口服ABSK021的PK特性，並評估ABSK021在晚期實體瘤患者中的初步抗腫瘤活性。

作為Ia期試驗的一部分，晚期實體瘤患者在第3天服用單次劑量ABSK021，然後休藥3天作為磨合期，以評估單次劑量ABSK021的安全性及PK特性。然後，患者每日接受一次ABSK021，重複28天。該研究包括劑量遞增方案，以確定DLT及不良事件。

試驗狀態

我們於2020年1月在美國開始了Ia期臨床試驗。我們決定在美國初步進行Ia期臨床試驗乃主要由於合適的CRO及其他條件的可用性令美國成為Ia期劑量遞增研究更為理想的地點。截至2021年5月9日的數據截止日期，我們已經根據臨床試驗方案中規定的選擇標準招募20名晚期實體瘤患者。所有編入劑量遞增群組的患者至少曾接受一次全身治療。腫瘤類型包括結CRC、胰腺癌、乳腺癌、子宮肉瘤、食管癌、軟骨肉瘤、胸腺瘤及其他實體瘤。我們已於美國完成Ia期臨床試驗，並已確定即將開始的Ib期研究中TGCT群組的RP2D。

臨時安全性數據

根據目前可用的初步結果，ABSK021於實體瘤患者中具有良好的耐受性（按每日一次25 mg、每日一次50 mg及每日一次75 mg的劑量水平）。在劑量增加下觀察到的最常見治療相關不良事件是CK增加(45%)，這是無症狀的，且與作用機理相關。總的來說，CK隨劑量的增加而增加並於停藥後恢復。

臨時療效數據

根據可獲得的初步結果，在美國進行的Ia期臨床試驗中，可評估患者的最佳反應是病情穩定(SD)。在Ia期臨床試驗中，ABSK021對患者的最長持續治療時間為6個月。

業 務

臨床開發計劃

我們正在美國及中國啟動Ib期臨床試驗。隨著我們開始Ib期臨床試驗，我們計劃於美國及中國研究種族差異，探索臨床反應，為潛在後期臨床試驗做準備，因此決定於美國及中國進行該項試驗。Ib期試驗是一項開放性、多中心試驗，旨在評估ABSK021在TGCT、TNBC、肺癌及胰腺癌等四種不同腫瘤類型中的安全性、耐受性、PK特性及抗腫瘤效用。患者將在重複的28天週期中按RP2D口服ABSK021。由於不可接受的毒性、疾病進展及／或倘研究者酌情決定終止治療或撤回同意，患者可能會提前終止研究藥物的治療。

我們已在美國進行ABSK021的Ia期試驗。由於Ia期劑量遞增試驗需要密切協調患者選擇及測試生物樣品，通常僅選擇一個國家或一個地區的兩至三個臨床地點，以確保效率及質量。作為於兩個國家的Ib期試驗的一部分，我們擬著手於種族差異。

我們計劃於美國及中國進一步擴大臨床試驗的規模及尋求ABSK021的商業化機遇。

與主管部門的重大溝通

2019年8月，我們在美國獲得FDA關於Ia期及Ib期臨床試驗的IND批准，並於2020年10月在中國內地獲得國家藥監局關於I期臨床試驗的IND批准。美國的Ia期劑量遞增臨床試驗於2020年1月開始。該試驗已經完成，TGCT群組的RP2D已經確定。

我們可能無法最終成功開發及銷售ABSK021。

ABSK081 (Mavorixafor)

ABSK081(mavorixafor)又稱X4P-001，是趨化因子(C-X-C基序)受體4(CXCR4)的新型小分子拮抗劑，根據弗若斯特沙利文的資料，是目前全球臨床開發上唯一口服生物利用度好的CXCR4調節劑。ABSK081(mavorixafor)是多種癌症的潛在治療選擇，其中CXCR4及其配體CXCL12(也稱為基質衍生因子1 alpha SDF-1 α)有助於腫瘤微環境(TME)，支持免疫逃避、新生血管生成及腫瘤轉移。ABSK081(mavorixafor)也可用於治療其他疾病，如疣、低丙種球蛋白血症、感染及骨髓粒細胞缺乏(WHIM)綜合症。

業 務

在2019年7月，我們與X4 Pharmaceuticals, Inc. (「X4」) 簽訂了獨家許可協議，並就許可化合物ABSK081(mavorixafor) (前稱為X4P-001) 以及在中國內地、台灣、香港及澳門許可地區在人類任何腫瘤適應症及WHIM綜合症的診斷、治療、緩解或預防領域中(不包括mozobil適應症以及任何用於自體HSCT治療及異體HSCT治療的任何用途) 含有此許可化合物的任何產品(「X4產品」) 獲得開發、製造及商業化的權利。在ABSK081(mavorixafor)獲得許可之前，共有194名患者在X4贊助的10項臨床研究中接受了ABSK081(mavorixafor)治療(n=70名健康志願者，n=16名HIV患者，n=99名腫瘤學患者，n=9名WHIM綜合症患者)。X4開展的WHIM II期X4P-001-MKKA研究表明，ABSK081(mavorixafor)，400mg，每日一次，能調動WHIM綜合症成人患者的中性粒細胞及淋巴細胞，為長期治療的患者提供臨床益處的初步證據。

X4目前正在進行在全球註冊的WHIM綜合症III期臨床試驗。我們預計將於2021年下半年在中國開始ABSK081(mavorixafor)聯合君實的特瑞普利單抗治療TNBC患者的Ib/II期臨床試驗。我們已取得人體試驗委員會批准並於2021年7月開啟Ib/II期臨床試驗。

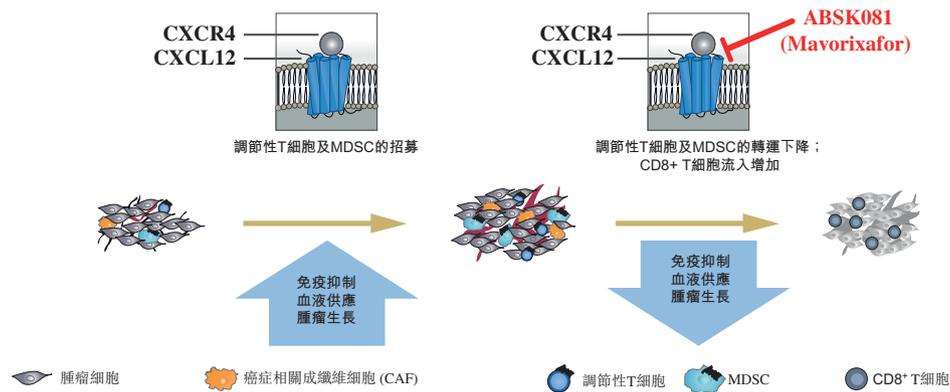
作用機理

CXCR4是一種G蛋白偶聯受體，表達於多種細胞類型，包括正常幹細胞、造血幹細胞(HSC)、成熟淋巴細胞及纖維原細胞。CXCR4在多種類型的人類癌症(包括腎透明細胞癌(ccRCC)、卵巢癌及黑色素瘤)中也有高表達及活性，腫瘤細胞上CXCR4表達增加與OS顯著降低有關。CXCL12是CXCR4受體的唯一配體，由CAF或若干腫瘤細胞表達，常在TME中高水平存在。CXCL12對淋巴細胞及骨髓源性抑制細胞(MDSC)具有有效的趨化活性，在控制造血幹細胞及內皮祖細胞的轉運方面具有重要作用。

ABSK081(mavorixafor)是一種口服、選擇性的CXCR4變構抑制劑。ABSK081(mavorixafor)阻斷CXCR4/CXCL12信號可調節TME內的免疫細胞，增加CD8+T細胞浸潤，這將有利於改善檢查點抑制劑及其他主要治療的反應。

業 務

下圖說明ABSK081(mavorixafor)的作用機理。



資料來源：公司數據。

縮寫：CXCL12 = C-X-C基系趨化因子配體12；CXCR4 = C-X-C基系趨化因子受體4；MDSC = 髓源性抑制細胞

市場機遇及競爭

2020年之前，全球CXCR4拮抗劑的市場規模保持在約2億美元。展望未來，於2025年、2030年及2035年，預期全球CXCR4拮抗劑的市場規模將分別達到11億美元、103億美元及190億美元，自2020年至2025年、自2025年至2030年及自2030年至2035年的複合年增長率分別為35.9%、55.4%及13.1%。到2025年、2030年及2035年，中國的PD-1/PD-L1抑制劑市場預期將分別達到人民幣11億元、人民幣152億元及人民幣306億元，自2020年至2025年、自2025年至2030年及自2030年至2035年，複合年增長率分別為84.1%、67.8%及15.0%。

Mobozil (普樂沙福) 是全球唯一上市的CXCR4拮抗劑。然而，目前並無已上市CXCR4拮抗劑獲批准作為小分子腫瘤免疫治療。

目前，有四種CXCR4拮抗劑候選藥物處於不同的臨床試驗階段。於該等五種候選藥物中，有四種（包括我們生產的ABSK081(mavorixafor)）被分類為免疫療法。

業 務

競爭優勢

ABSK081(mavorixafor)是一種非競爭性的變構抑制劑，在體外阻斷CXCR4信號傳導， IC_{50} 為~20nm，選擇性高，對其他趨化因子(C-X-C基序)受體的影響很小(如有)。它是目前全球臨床開發的唯一口服CXCR4拮抗劑。口服ABSK081(mavorixafor)在異種移植及同基因小鼠模型中表明體內白細胞調動及強大的抗腫瘤功效。在多個物種中對其藥代動力學進行了研究。根據可用的安全性信息，ABSK081(mavorixafor)治療患者通常是安全的，耐受性良好。

對野生型及變異型CXCR4均有強選擇性

ABSK081(mavorixafor)在體外以劑量依賴性的方式抑制CXCL12對CXCR4的信號傳導及激活，通過 Ca^{++} -flux及GTP- γ -S結合測量。除了野生型(WT)CXCR4外，ABSK081(mavorixafor)還能夠阻斷與WHIM綜合症相關的兩種CXCR4變體R334X及E343X的活性。該等變異導致CXCR4的C末端被截斷。ABSK081(mavorixafor)對兩種變體的抑制程度與WTCXCR4相似，WT、R334X及E343X變體的 IC_{50} 分別為3.1nM、8.5nM及4.6nM。

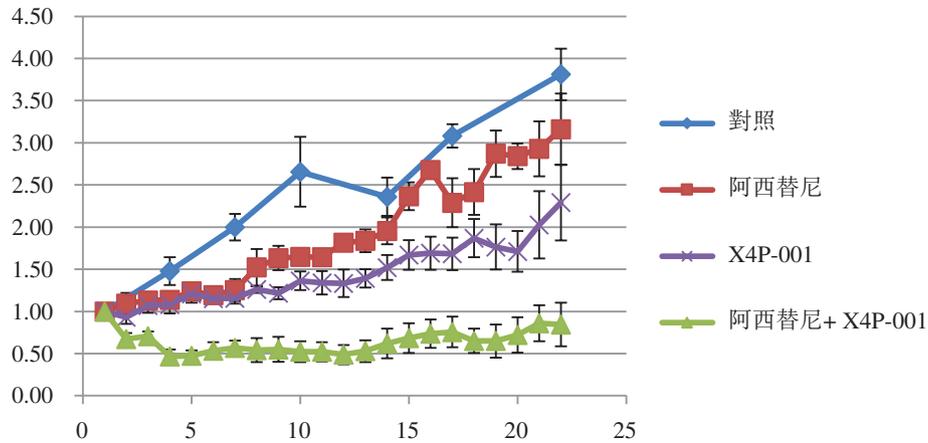
臨床前抗腫瘤療效

ABSK081(mavorixafor)變構阻斷CXCR4的CXCL12激活，並已表明在多種小鼠模型中降低腫瘤生長及改善OS。ABSK081(mavorixafor)作為單藥治療及與各種治療藥劑聯合治療均可以觀察到該等效用。

業 務

在使用兩種人類RCC細胞系（A498及786）的異種移植小鼠模型中，與對照組相比，單獨給藥ABSK081(mavoxifafor)可降低腫瘤生長。阿西替尼單獨使用（小分子酪氨酸激酶抑制劑）沒有明顯效果。ABSK081(mavoxifafor)與阿西替尼聯合治療顯示出更強的療效和協同作用。ABSK081(mavoxifafor)能夠抑制聯合治療組中以阿西替尼治療的腫瘤中MDSC浸潤水平的增加。下圖顯示各種模型下的腫瘤生長曲線。

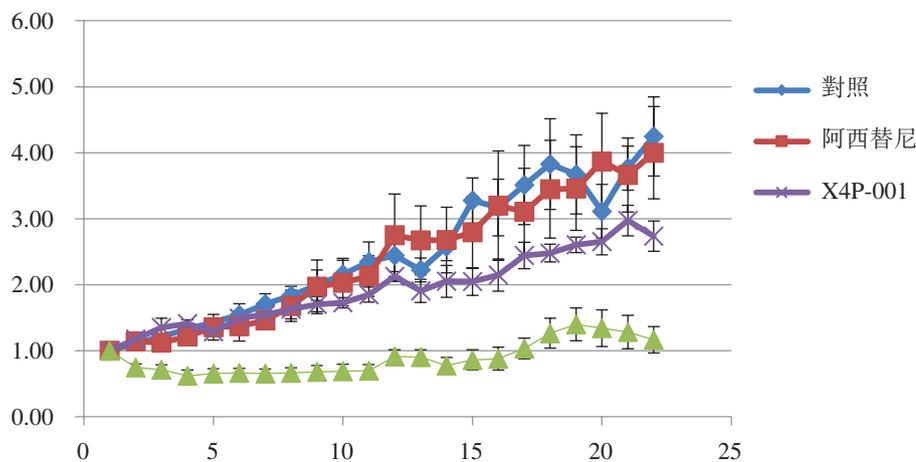
786異種移植模型中腫瘤生長曲線



附註：X4P-001指ABSK081(mavoxifafor)

資料來源：X4提供的2016 AACR

A498異種移植模型中腫瘤生長曲線

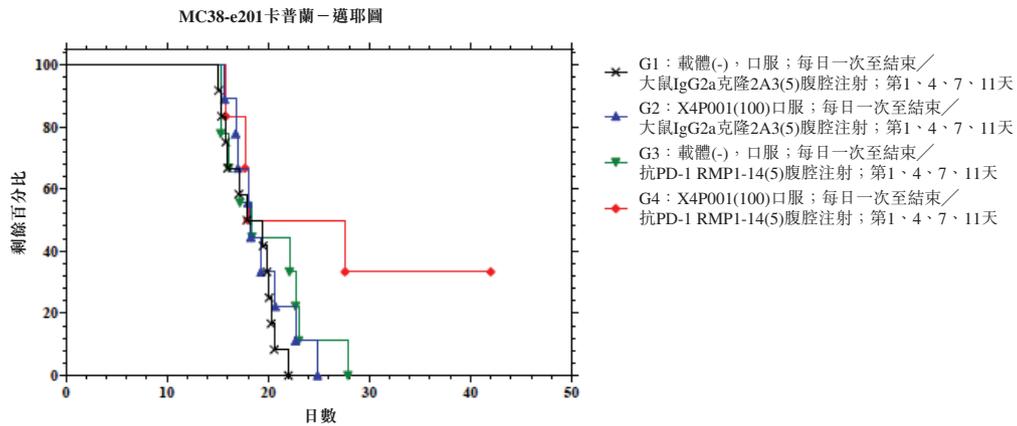


附註：X4P-001指ABSK081(mavoxifafor)

資料來源：X4提供的2016 AACR

業 務

在MC38結直腸同基因模型中，ABSK081(mavoxifafor)及抗PD-1抗體導致腫瘤生長延遲及動物死亡，卡普蘭-邁耶曲線中按上升生存率測量。此外，ABSK081(mavoxifafor)治療後，免疫抑制性MDSC的數量減少。下表說明MC38同基因模型下的腫瘤生長曲線。



附註：X4P-001指ABSK081(mavoxifafor)

資料來源：X4數據

X4的WHIM綜合症II期試驗概要

概覽

ABSK081(mavoxifafor)的II期臨床試驗是一項開放性劑量遞增及擴展研究，評估了8名基因確診的WHIM綜合症成年患者的安全性、耐受性、藥代動力學、藥效學及初步療效。ABSK081(mavoxifafor)耐受性良好，無治療相關的嚴重不良事件。該項研究表明，ABSK081(mavoxifafor)，400mg，每日一次，調動WHIM綜合症成人患者的中性粒細胞及淋巴細胞，並為長期治療的患者提供了臨床益處的初步證據。

試驗設計

該試驗是一項關於ABSK081(mavoxifafor)治療WHIM綜合症成人患者的開放性前瞻性國際劑量遞增研究，從50mg到400mg，每日一次，隨後在澳大利亞及美國的兩個臨床試驗地點進行一項擴展研究。主要目的是評估藥物的安全性及耐受性，以及持續增加循環中性粒細胞及淋巴細胞所需的劑量。探索性目的評價長期服用ABSK081(mavoxifafor)對感染率、皮膚疣、白細胞計數、ANC、ALC及單核細胞絕對計數(AMC)的療效。

業 務

所有患者均有嚴重白細胞減少、中性粒細胞減少、淋巴細胞減少及單核細胞減少的病史，並表現為兩種或以上特徵性疾病表現，包括疣及／或低丙種球蛋白血症，以及過去12個月內需要抗生素治療的感染。共登記有8名患者，最長持續時間為28.6個月。

試驗狀態

II期臨床試驗由X4完成。

安全性數據

7名患者(87.5%)出現過1例或以上治療引發不良事件(TEAE)。3名患者發生11例1級相關TEAE：噁心(四例)、鼻乾燥(兩例)、口幹(兩例)、消化不良(一例)、結膜炎(一例)及牛皮癬樣皮疹皮炎(一例)。TEAE頻率不隨劑量增加而增加。感染是最常見的TEAE類型，被認為與研究藥物無關，並作為結果報告(年感染率)。有2例無關的3級TEAE(患者患膽囊炎伴多發性膽結石及操作性疼痛)。無相關嚴重不良事件或臨床化學或尿液分析、眼科或心電圖的重大發現。

療效數據

年感染率下降。在安全人群中，試驗前12個月內的回溯性年感染率為4.63(95% CI, 3.3-6.3)次事件(n=8)，與七名服用300mg的患者的5(95% CI, 3.34-6.66)次年度事件及四名服用50 mg、100 mg或150 mg低治療劑量患者的4.53(95% CI, 2.1-9.5)次年度事件具有可比性。與此相反，我們觀察到，七名接受300mg(每日一次)治療的患者的年感染率下降了2.41(95% CI, 1.29-4.48)，而接受400mg(每日一次)治療的患者的年感染率下降了2.14(95% CI, 1.11-4.10)。研究中沒有患者因感染事件或預防性抗生素而需要G-CSF。在擴展研究中，服用300mg及／或400mg情況下，感染頻率與治療時間相關。事實上，在前六個月，年感染率為3.14(95% CI, 1.83-4.46)(n=7)，而治療6-12個月的患者感染率為2.0(95% CI, 0.76-3.24)(n=5)，及治療>12個月的患者感染率為0.8(95% CI, 0.02-1.58)(n=5)，初步證據表明，長期治療可進一步預防該人群感染。總體而言，在研究前的12個月內，最常見的感染類型涉及下呼吸道，其次是上呼吸道及皮膚。這與研究中觀察到的感染形成對比；最常見的感染是上呼吸道，其次是下呼吸道。

業 務

*ABSK081(mavorixafor)*治療後皮膚疣數量減少。按基線水準手及／或腳上的皮膚疣為1或以上的患者 (n=4)，每日一次服用300mg或400mg，在研究五至18個月後，在不使用局部咪喹莫特或其他治療的情況下，疣的數量平均減少75%。在12個月後繼續研究的兩名患者中，疣的數量進一步減少，平均減少80%。在治療過程中，較大的病灶演變成多個較小的疣，繼續治療可以清除大部分病灶。一名患者表現為最嚴重的難治性疣，按基線水準手及腳上有174個病灶。在整個研究過程中，我們觀察到疣逐漸消失，但有痕。六個月後，觀察到疣 (69個病灶) 的數量減少了>50%。在研究18個月後的最近一次檢查中 (服用mavorixafor 14個月，每日一次400mg)，患者出現33個病灶，相應的疣負擔減少了>80%。

總之，該等數據突出了ABSK081 (mavorixafor)與目前的WHIM綜合症治療方案相比，具有更好及持久的臨床療效。在正在進行的每日一次服用ABSK081 (mavorixafor)的III期研究中，WHIM綜合症患者長期服用ABSK081 (mavorixafor)對感染率及疣負擔的良好耐受性及治療益處正在進一步研究中。

X4進行的ABSK081 (mavorixafor)與阿西替尼聯合臨床試驗概要

概覽

I/II期臨床試驗是對至少曾接受過一次全身治療的組織學確診透明細胞腎細胞癌患者進行的多中心、開放性ABSK081 (mavorixafor)聯合阿西替尼使用的研究。

試驗設計

該試驗旨在評估ABSK081 (mavorixafor)聯合阿西替尼治療晚期透明細胞RCC患者的安全性、耐受性及臨床活性，並根據近期治療情況，研究患者分組中聯合療法的臨床反應。安全性分析包括65名接受400mg ABSK081(mavorixafor) (200mg (每日兩次) 或400mg (每日一次)) 加5mg (每日兩次) 阿西替尼治療的患者。從第1天開始，每八週使用RECIST v1.1評估治療反應，持續80週，然後每12週進行一次盲法獨立中心評審。

試驗狀態

I/II期研究於2019年8月由X4完成。

業 務

安全性數據

下表載列10%及以上的所有患者中在所有等級上與ABSK081(mavorixafor)或阿西替尼相關的不良事件，2名或以上患者中3級及以上的不良事件。

不良事件（所有等級≥10%及等級≥3，在>2名患者中） 與Mavorixafor或阿西替尼有關(N = 65)		
不良事件（相關）	所有等級	≥3級
腹瀉	35 (54%)	7 (11%)
食慾下降	29 (45%)	6 (9%)
乏力	29 (45%)	3 (5%)
高血壓	25 (39%)	14 (22%)
噁心	19 (29%)	3 (5%)
體重下降	14 (22%)	2 (3%)
發音困難	14 (22%)	0
血肌酐升高	13 (20%)	1 (2%)
甲狀腺功能減退	13 (20%)	1 (2%)
嘔吐	12 (19%)	1 (2%)
眼干	10 (15%)	0
掌跖紅斑感覺不良綜合症	10 (15%)	0
呼吸困難	9 (14%)	0

不良事件（所有等級≥10%及等級≥3，在>2名患者中） 與Mavorixafor或阿西替尼有關(N = 65)		
不良事件（相關）	所有等級	≥3級
頭疼	9 (14%)	0
貧血	8 (12%)	2 (3%)
口腔炎	8 (12%)	1 (2%)
消化不良	8 (12%)	0

資料來源：X4提供的2019 ESMO演示文稿

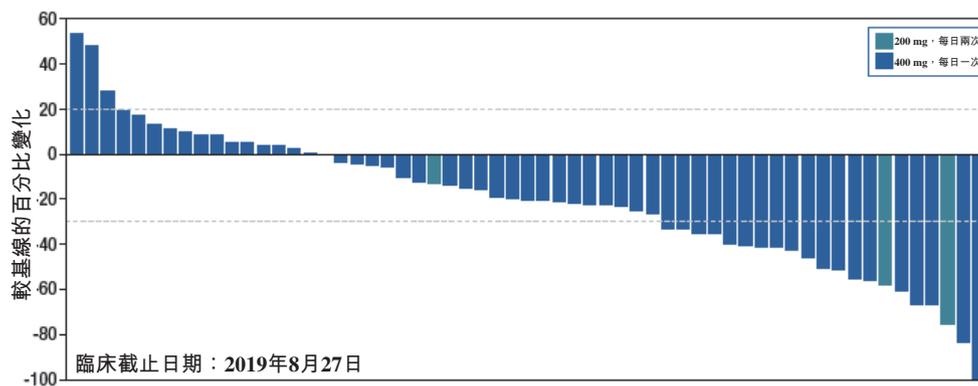
ABSK081(mavorixafor)及阿西替尼聯合療法耐受性良好。最常見的不良事件為腹瀉、乏力、食慾減退、體重減輕、高血壓、噁心、嘔吐、咳嗽、血肌酐升高、頭痛及發音困難。與治療相關的嚴重不良事件包括腹瀉、高鉀血症、高血壓、血肌酐升高、脫水、乏力、肝酶升高、噁心、敗血症、氣管食管痛及嘔吐。

業 務

初步療效數據

ABSK081(mavorixafor)及阿西替尼的聯合治療在這深度預先治療的晚期RCC患者群體中顯示了令人鼓舞的mPFS，其中75%的患者先前接受了兩次或兩次以上的治療，83%的患者有中度或不良預後。所有臨床可評價的患者的mPFS為7.4個月，以免疫治療為前不久治療的群組的mPFS為11.6個月，以TKI為前不久治療的群組的mPFS為7.4個月，在17個月後仍對8名患者進行研究。結果提示，ABSK081(mavorixafor)可能增強對阿西替尼及其他靶向腫瘤血管生成的TKI以及CPI等免疫治療藥劑的臨床反應。

靶點病灶大小的最佳反應



資料來源：X4提供的2019 ESMO演示文稿

X4進行腎細胞癌Ib期納武單抗聯合治療試驗的概要

概覽

Ib期試驗是一項開放性、多中心研究，旨在評估ABSK081(mavorixafor)聯合納武單抗治療晚期ccRCC患者的安全性、耐受性及初步臨床活性，該等患者對納武單抗單藥治療並無反應。研究結果表明，ABSK081(mavorixafor)及納武單抗聯合治療晚期ccRCC患者方面具有潛在的抗腫瘤活性及可控的安全性。ABSK081(mavorixafor)介導的CXCR4抑制與PD-1阻斷相結合，可增強對檢查點抑制劑單藥治療無反應患者的抗腫瘤免疫反應，值得進一步研究。

業 務

試驗設計

該項試驗計劃招募多達20名患者。以ABSK081(mavoxifafor)治療原先接受240mg 納武單抗單藥治療（每兩周靜脈注射）的晚期ccRCC患者；參與研究的患者沒有中斷納武單抗治療。基於健康志願者及HIV感染患者的安全性及耐受性，以及相同日劑量下循環白細胞的藥效學活性證據，選擇每日口服400mg ABSK081(mavoxifafor)。聯合治療的劑量水平是根據前三名完成一個治療週期（28天）的患者的安全性數據進行評估及確認（在它們被用於其他患者之前）。繼續聯合治療，直到疾病進展或不可接受的毒性被認為與ABSK081(mavoxifafor)或納武單抗有關。

該研究的主要目的是確定ABSK081(mavoxifafor)聯合納武單抗治療前不久對納武單抗單藥治療無反應的患者的安全性及耐受性。次要目的包括ABSK081(mavoxifafor)及納武單抗聯合治療的抗腫瘤活性表徵。

試驗狀態

2016年12月7日至2018年8月8日期間累積了9名患者，由於報名率低，主辦方終止了該研究。研究人群包括8名男性及1名女性（年齡中位數：65歲；年齡範圍：49-77歲），按中位數計算先前接受過兩次全身治療。

安全性數據

在該研究中，ABSK081(mavoxifafor)及納武單抗聯合療法對大多數晚期RCC患者是可耐受的。在所有9名患者中至少報告了一例藥物相關不良事件（與ABSK081(mavoxifafor)或納武單抗相關）。最常見的($\geq 25\%$ （所有等級））藥物相關不良事件為腹瀉（五名患者）、鼻塞（四名患者）、眼干、乏力、AST及ALT升高（各三名患者）。與ABSK081(mavoxifafor)或納武單抗相關的嚴重不良事件(SAE)為自身免疫性肝炎、ALT及AST升高、斑狀丘疹及黏膜炎症（各一名患者）。4名患者(44%)因自身免疫性肝炎、ALT升高、AST升高、脂肪酶升高、斑狀丘疹及黏膜炎症等治療引發的不良事件而停止聯合療法。撤出研究的其他原因包括3名患者的疾病進展及1名患者的臨床惡化。一名患者繼續治療直到研究終止。無4級或5級不良事件報告，所有3級不良事件均隨治療停止而消失。5名患者至少出現1例3級藥物相關不良事件，包括ALT及AST升高（各2名患者）、自身免疫性肝炎、慢性腎病、脂肪酶升高、斑狀丘疹及黏膜炎症（各1名患者）。

業 務

下表載列與ABSK081(mavorixafor)或納武單抗相關的治療引起的不良事件。

不良事件	所有等級 ^a ≥ 15 %	3級及以上 ≥ 15 %
	N=9 (%)	N=9 (%)
腹瀉	5 (56)	0
鼻塞	4 (44)	0
丙氨酸轉氨酶(ALT)升高	3 (33)	2 (22)
天冬氨酸轉氨酶(AST)升高	3 (33)	2 (22)
眼干	3 (33)	0
乏力	3 (33)	0
結膜充血	2 (22)	0
消化不良	2 (22)	0
噁心	2 (22)	0
皮疹瘙癢	2 (22)	0

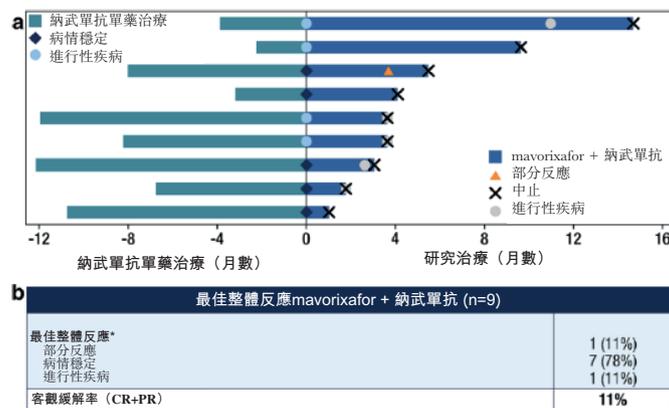
a. 根據NCI CTCAE版本4.03進行分級

資料來源：Toni K. Choueri等人2020年12月20日發表於Investigational New Drugs的《用於晚期腎細胞癌患者的CXCR4抑制劑mavorixafor及納武單抗1b期試驗，既往對納武單抗單藥治療無反應》。

療效數據

在該項研究中，ABSK081(mavorixafor)及納武單抗聯合療法顯示了對單藥劑納武單抗治療無反應的患者臨床活性的初步證據。

根據RECIST v1.1，1名患者在聯合療法中出現PR，導致ORR為11%。其中7名患者(78%)出現SD，1名患者(11%)出現PD，此乃彼等的最佳反應。下圖顯示個體患者在既往納武單抗單藥治療持續時間、ABSK081(mavorixafor)及納武單抗聯合治療持續時間方面的臨床反應。



業 務

附註：

既往納武單抗單藥治療及聯合治療的持續時間以及最佳總體反應。

- a. 既往納武單抗單藥治療及聯合治療持續時間的泳道圖。在mavorixafor施用時及臨床截止日期，均記錄了疾病狀態。
- b. 最佳總體反應及客觀緩解率。

資料來源： Toni K. Choueiri等人2020年12月20日發表於*Investigational New Drugs*的《用於晚期腎細胞癌患者的CXCR4抑制劑mavorixafor及納武單抗Ib期試驗，既往對納武單抗單藥治療無反應》。

4名在先前接受納武單抗單藥治療中有進展的患者對以ABSK081(mavorixafor)及納武單抗聯合治療有最佳反應，病情穩定(SD)。在這4名患者中，研究治療的持續時間中位數為6.7個月（範圍：3.7-14.7個月）；兩名患者在先前接受納武單抗單藥治療出現進展病情後，在聯合治療中出現穩定病情超過9個月。在5名先前接受納武單抗單藥治療的穩定病情的患者中，1名患者在聯合治療中出現部分反應。

臨床開發計劃

我們預計於2021年下半年在中國開始ABSK081 (mavorixafor)的Ib/II期臨床試驗。Ib/II期臨床試驗是一項關於ABSK081(mavorixafor)聯合君實特瑞普利單抗治療TNBC患者的開放性、單臂式研究。Ib期臨床試驗將評估ABSK081(mavorixafor)及特瑞普利單抗在指定劑量水平下的安全性、耐受性及PK特性。Ib期及II期試驗將評估聯合療法的初步抗腫瘤活性，並評估作為探索終點的免疫激活生物標誌物及潛在腫瘤生物標誌物。Ib期及II期試驗的數據將結合以進行安全性、有效性及生物標誌物分析。

與主管部門的重大溝通

我們已取得人體試驗委員會批准並於2021年7月啟動Ib/II期臨床試驗。

我們可能無法最終成功開發及銷售ABSK081(MAVORIXAFOR)。

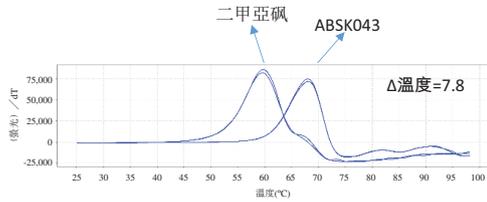
ABSK043

ABSK043是一種小分子PD-L1抑制劑。基於抗體的免疫療法具有若干缺點，如成本高、口服吸收生物利用度低、半衰期長及免疫原性。ABSK043作為一種小分子PD-L1抑制劑，可於該等方面發揮多項優勢。ABSK043與PD-L1特異性結合，可能誘導PD-L1從細胞表面二聚化、構象變化及內化，這使得PD-1不再能夠與PD-L1結合，並激活下游信號傳導及T細胞抑制。

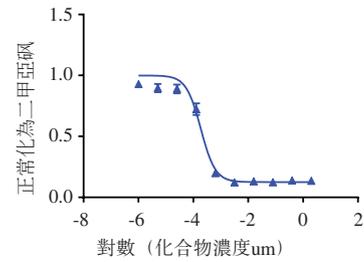
業 務

以下圖表載明ABSK043的體外抑製作用。

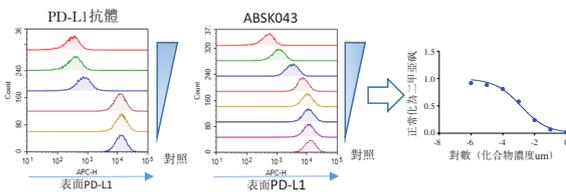
A. 與PD-L1蛋白結合



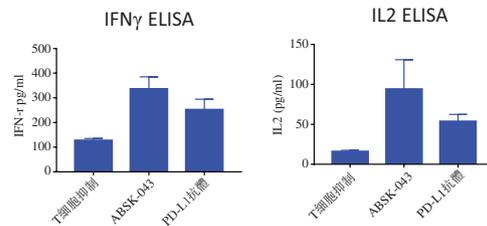
B. PD-1/PD-L1相互作用的體外阻斷



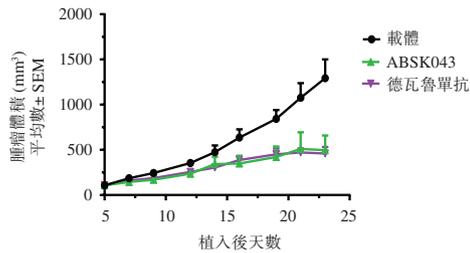
C. PD-L1劑量依賴性內化



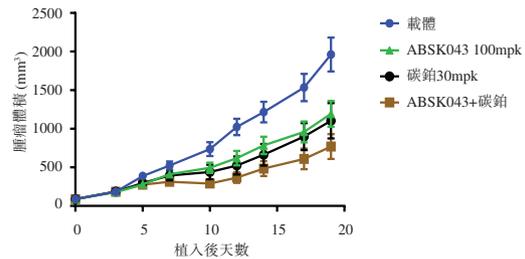
D. 誘導CD8 T細胞產生細胞因子



E. 與PDL1抗體療效相當



F. 與化療協同作用



附註：

A、B: ABSK043在熱位移試驗(A)中直接與人體PD-L1蛋白結合，在HTRF試驗(B)中消除PD-1/PD-L1相互作用。

C: ABSK043劑量依賴性降低腫瘤細胞表面功能性PD-L1水平。

D: ABSK043對細胞PD-1/PD-L1的抑制可誘導純化的PBMC CD8+T細胞產生細胞因子。

E: ABSK043在人源化黑色素瘤模型MC38-hPDL1中顯示出體外抑製作用，與抗PD-L1抗體相當。

F: ABSK043在體內可與化學製劑協同作用，在MC38-hPDL1敲入腫瘤模型中具有聯合抗腫瘤效用。

資料來源：公司數據

於2021年8月，我們開始ABSK043的I期臨床試驗，並於澳大利亞實現首例患者給藥。

與主管部門的重大溝通

我們的ABSK043的I期臨床試驗的臨床試驗通知書(CTN)於2021年7月獲藥物管理局(TGA)認可。

我們可能無法最終成功開發及銷售ABSK043。

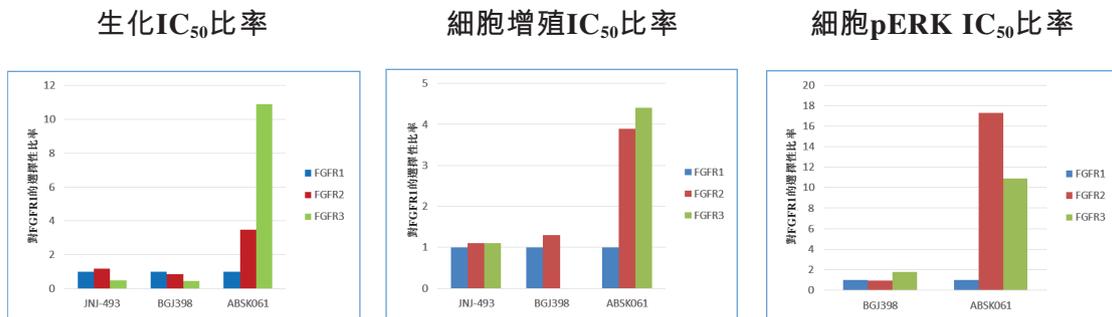
業 務

選擇性臨床前階段候選藥物

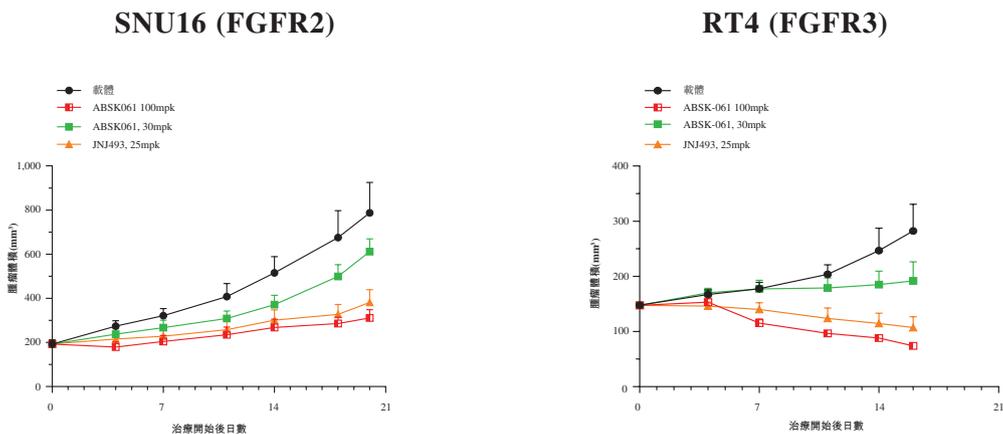
除臨床階段資產外，我們亦擁有10項臨床前資產，其側重於新的靶點或作用方法，因此具有藥物潛力來解決顯著未滿足的醫療需求。以下是我們臨床前階段資產的選擇性列表，我們就此計劃在未來12至24個月內提交IND申請：

ABSK061

ABSK061是一種FGFR2/3抑制劑。其對FGFR1的選擇性可能引致改善治療窗口及療效，以及更好的機會擴展到治療非腫瘤適應症。我們的臨床前研究表明，ABSK061通過各種生化及細胞試驗選擇性地抑制FGFR2/3（而非FGFR1），並且對其他激酶具有低活性。ABSK061在FGFR2/3依賴性異種移植模型中也顯示出強靶點參與性。



附註：在生化試驗及細胞環境中，ABSK061對FGFR2及FGFR3有較強的抑制活性，而對FGFR1的抑制活性顯著弱化。泛FGFR抑制劑厄達替尼 (JNJ-493)及英菲格拉替尼 (BGJ398)將FGFR1/2/3的活性有效抑制在相似水平內。



附註：口服ABSK061劑量依賴性地抑制多種FGFR依賴性異種移植小鼠模型中的腫瘤生長。

JNJ-493指厄達替尼；BGJ398指培米替尼

資料來源：公司數據

業 務

ABSK061亦表現出跨物種的良好DMPK特性以及物理化學特性及安全性。我們目前正在開展ABSK061的臨床前研究。

與主管部門的重大溝通

我們預期於2021年下半年提交IND申請。

ABSK121

ABSK121是一種新一代FGFR1-3突變抑制劑，不僅抑制野生型FGFR，亦抑制FGFR變異（其對目前已獲批准的FGFR抑制劑耐藥）。它可能被用以治療各種癌症適應症，包括尿路上皮癌、膽管癌及其他伴FGFR重排的實體瘤。其亦可能對第一代FGFR抑制劑初始治療後復發或惡化的患者帶來臨床益處。

於臨床前實驗中，ABSK121於體外及細胞內對野生型FGFR1-4表現出優異的活性。其於臨床上亦表現出對FGFR變異（對目前的FGFR抑制劑耐藥）的強大效力。其於FGFR依賴性及FGFR變異依賴性模型中表現出良好的體內療效。其於KinomeScan中對其他RTK表現出良好的選擇性，口服生物利用度好及具有良好的DMPK特性及體外安全性。我們目前正在進行ABSK121的臨床前研究。

ABSK012

ABSK012是新一代小分子FGFR4抑制劑，對野生型及變異型FGFR4均有強抑制作用。使用第一代FGFR4抑制劑治療後，FGFR4可能發生獲得性變異並導致耐藥性。在橫紋肌肉瘤等腫瘤中也發現類似的耐藥變異，並推動腫瘤的發展。在臨床前研究中，ABSK012不僅在體外及細胞內對野生型FGFR4具有優異的活性，於臨床開發中對各種FGFR4變異（對目前的FGFR4抑制劑耐藥）亦具有優異的活性。其於FGF19推動及FGFR4變異模型中亦表現出良好的體內療效。ABSK012具有強大的激酶選擇性、良好的DMPK特性及體外安全性。我們目前正在進行ABSK012的臨床前研究。

與主管部門的重大溝通

我們預期將於2022年提交IND申請。

ABSK111

ABSK111是一種對EGFR外顯子20變異高度有效的選擇性小分子抑制劑。有3%至5%的NSCLC患者會發生EGFR外顯子20變異，該變異對目前可用的第一代、第二代及第三代EGFR抑制劑具有耐藥性。由於對野生型EGFR的選擇性有限，目前針對該等變

業 務

異的臨床化合物的治療窗口有限。在臨床試驗中，增加選擇性將可能導致更好的靶向調節及療效。於多項細胞試驗中，ABSK111表現出對EGFR外顯子20變異的優異活性及對野生型EGFR的明確選擇性。其對攜帶EGFR外顯子20變異的小鼠異種移植模型具有的療效及PD作用。

我們目前正在優化導向化合物的物理化學及其他性質，並預計在不久的將來指定臨床前候選藥物。

ABSK071

ABSK071是一種強效、口服生物利用度好、不可逆的小分子變異形式KRAS抑制劑，於生化及細胞環境中具有強大的效力。KRAS是許多癌症類型（包括胰腺癌、結腸癌及肺癌）中變異最多的腫瘤基因之一。由於其分子結構及對GTP的高親和力，就小分子抑制劑而言，KRAS過往被認為不可成藥。約30%的亟需有效治療的肺癌患者會發生KRAS變異。

ABSK071於細胞增殖及靶向調節試驗中均表現出對KRAS變異較強的體外活性。其亦表現出良好的ADME及理化特性。我們目前正在評估ABSK071的其他特性，並預期於不久的將來選定一種臨床前候選藥物。

ABSK051

ABSK051是一種小分子CD73抑制劑。CD73在腺苷信號傳導中起關鍵作用，並控制細胞外ATP連續轉化為腺苷的最後一步（AMP的水解）。腫瘤微環境中產生的腺苷可抑制腫瘤免疫。CD73的抑制通過刺激抗腫瘤T細胞的活化而增強對癌細胞的適應性免疫。用小分子靶向CD73可以獲得優勢，特別是在實體瘤及聯合治療中。來自Arcus Bioscience的CD73小分子抑制劑AB680已在胰腺癌患者的臨床試驗中顯示出初步療效。

ABSK051於抑制可溶性及表面表達CD73的活性方面表現出強大的效力。其於多種動物模型中亦表現出較強的體內療效。ABSK051已被選定為臨床前候選藥物。我們目前正在進行ABSK051的臨床前研究。

ABSK031

ABSK031是一種口服生物利用度好的小分子ROR γ t拮抗劑，於生化、細胞學報告及Th17分化實驗中對ROR γ t信號傳導有強效活性。於口服給藥後，ABSK031已顯示出其有潛力激活ROR γ t，並促進大鼠脾臟中的Th17細胞分化。於多種同基因腫瘤模型

業 務

中，其作為單藥治療或聯合抗PD-1抗體治療亦表現出良好的抗腫瘤療效。ABSK031亦表現出強大的PK、理化特性及安全性，適合進入下一階段開發。

合作及許可安排

與阿斯利康的合作及許可協議

於2019年11月1日，我們與AstraZeneca AB（「AZ」）就全球範圍內許可化合物ABSK091（前稱AZD4547）的開發、製造及商業化以及含有此化合物的許可產品（「AZ產品」）達成獨家授權協議（「AZ協議」）。AZ是一家在瑞典註冊成立的國際製藥及生物技術公司，其專注於腫瘤病、罕見疾病及生物製藥處方藥的發現、開發及商業化。AZ於納斯達克及倫敦、斯德哥爾摩的證券交易所上市。

根據AZ協議，AZ授予我們(i)AZ專利（包括AZ控制的對開發許可化合物而言屬必要的所有專利）、特定AZ專有技術以及與許可化合物及AZ產品相關的AZ監管文件（如研究報告及AZ產品的專門文件）的全球性獨家（包括關於AZ及其聯屬公司）付費許可，且擁有分許可權（受限於若干條件）；以及(ii)使用某些其他與AZ產品無特定關聯的AZ專有技術及數據（或通用AZ專有技術）（如過往測試的通用指標、分析方法文件等）的非獨家許可。我們認為，該項AZ一般專有技術非獨家許可對我們ABSK091的臨床開發及商業化並非必須或對其概無重大影響，僅僅補充了AZ特定專有技術及AZ監管文件，使得我們享有全球專有權利。因此，我們認為AZ一般專有技術非獨家許可不會導致出現ABSK091的其他競爭者。根據AZ協議，我們負責進一步開發、商業化及製造AZ產品的所有成本及費用，並有義務通過商業上合理的努力來獲得及維持至少一種AZ產品在至少一個指定主要市場國家的相關監管批准，並商業化至少一種AZ產品。

我們亦負責對用於或將用於AZ產品全球商業化的已許可AZ專利及商標的起訴及維護以及與之相關的所有成本及費用。根據我們與AZ簽訂的AZ協議，我們將擁有此類商標的所有權利。我們亦擁有與監管機構溝通的唯一權利，並根據我們的合理要求從監管機構獲得與AZ合作的AZ產品的相關批准。

業 務

在終止由AZ授出有關ABSK091的許可的最壞情況下，我們可能不再繼續開發ABSK091作為核心候選產品。然而，我們認為我們已展示開發ABSK091的能力，這可能導致未來向AZ進行里程碑付款及支付特許權使用費。因此，我們相信AZ將不大可能終止AZ協議。

根據AZ協議，我們須支付合共高達263.5百萬美元且不可退還的預付款及里程碑付款。里程碑通常包括開發里程碑（如開始給藥、獲得監管機構有關新產品或適應性上市的批准）及商業里程碑（與淨銷售總額相關）。我們亦有義務支付分級特許權使用費，金額按AZ產品全球銷售淨額的低雙位數百分比計算（可作出慣常扣減）。銷售淨額指我們、我們的聯屬人士或分許可人就銷售AZ產品向第三方開具賬單或簽發票據的總額扣減若干減額（如因退款、關稅及消費稅以及其他稅項或稅費償還或抵免的金額）。慣常扣減包括(i)為使用AZ產品而向第三方支付的特許權使用費；(ii)任何有效申索不再涵蓋AZ產品的使用而產生的成本或虧損；及(iii)第三方於當地司法權區（其中包括）推出包含與AZ產品相同或大致相同的活性成份的仿製藥所產生的成本或虧損。我們的特許權使用費義務將持續按逐個AZ產品及逐個國家釐定，並自AZ產品在相關國家的首次商業銷售之日開始，直至以下事項（以較晚者為準）發生而止：(i)有關國家或製造國內涵蓋AZ產品的許可專利的最後有效索償期屆滿；(ii)AZ產品在有關國家的監管排他性期間已到期；及(iii)AZ產品在有關國家首次商業銷售後十(10)週年。

除非提前終止，AZ協議自2019年11月1日起生效，並持續至我們在AZ協議項下的特許權使用費義務屆滿。我們可以提前90天發出書面通知終止AZ協議。一方可因另一方未修正的重大違約、喪失清償能力或破產而終止AZ協議。如果我們、我們的聯屬人士或分許可人對任何已許可AZ專利的有效性或可執行性提出質疑，AZ則有權終止AZ協議。終止條款的原因是為防止被許可人（如本公司）提出不合理的質疑，以避免根據許可協議付款。根據弗若斯特沙利文的資料，該類條款亦出現在多家其他生物技術公司的許可協議中。根據AZ協議，在任何一方終止後，授予我們的所有權利及許可將立即終止。於各國特許權使用費條款屆滿後，我們根據AZ協議取得的許可將就該國而言屬已繳足、永久且不可撤回。

自AZ協議訂立以來，我們已自國家藥監局取得ABSK091的IND批准，並啟動Ib期及II期臨床試驗。

業 務

隨著AZ協議項下的關係擴大，我們亦於2020年12月與阿斯利康投資（中國）有限公司（「AZ中國」）訂立戰略合作諒解備忘錄（「AZ戰略諒解備忘錄」）。根據AZ戰略諒解備忘錄，訂約雙方均同意探索多個領域的合作機會，包括臨床前藥物發現、臨床開發、商業化及投資。該合作旨在利用兩間公司的優勢，將我們的創新能力及效率與AZ中國的能力匹配以進入市場。AZ戰略諒解備忘錄亦確認，AZ有意透過由AZ的聯屬公司及中金資本運營有限公司共同成立的基金投資於我們。

就我們所深知，AZ及AZ中國雙方均為獨立第三方。

與X4 Pharmaceuticals之合作及許可協議

於2019年7月16日，我們與X4 Pharmaceuticals, Inc.（「X4」）就許可化合物ABSK081（前稱為X4P-001）以及中國內地、台灣、香港及澳門許可地區在人類任何腫瘤適應症及WHIM綜合症的診斷、治療、緩解或預防領域中含有此許可化合物的任何產品作為活性藥物成分（「X4產品」，不包括mozobil適應症以及任何用於異體HSCT治療及異體HSCT治療的產品）的開發及商業化簽訂了獨家許可協議（「X4協議」）。X4是一家在特拉華州註冊成立的公司並於納斯達克上市（納斯達克股票代號：XFOR），該公司專注於開發治療罕見疾病的新型療法。

業 務

根據X4協議，我們獲得了(i)在許可區域使用特定許可專有技術及X4專利以在許可區域開發、製造及商業化許可化合物及X4產品的獨家（即使對於X4）付費許可，且擁有分許可權（受限於若干條件）；及(ii)X4在許可區域內開發的若干其他產品的優先談判權及優先購買權。我們全權負責並有義務採用商業上合理的努力，在許可區域的每個地區開發X4產品並獲得監管批准，以及在許可區域內將X4產品商業化，一切成本及開支均由我們自行承擔。

根據X4協議，我們同意出於臨床及商業目的購買一定數量的許可化合物及X4產品，並有義務與X4就臨床及商業供應協議進行真誠談判。在臨床開發階段，在中國建立生產設施生產臨床試驗中使用的少量化合物並不具成本效益。因此，我們決定向X4購買許可化合物，而X4同意大體按成本向我們出售有關化合物。我們有義務與X4共享與獲得或維持必要監管批准有關的監管信息及文件的英文副本。除若干規定的情況外，X4將在X4產品在中國內地首次商業銷售後向我們提供製造X4產品所需的文件、信息、技術協助及支持。

根據X4協議，各方僅擁有由其單獨創造或生成的任何發明及數據，並共同擁有聯合創造的發明。我們向X4授予不可撤銷、永久且全額支付的許可，用於我們與X4產品及我們根據X4協議創造的發明相關的數據，以便X4在許可區域外開發、製造及商業化許可化合物或X4產品。我們有權在許可區域內以我們擁有的任何商標將X4產品商業化。X4保留對許可專利進行起訴及維護的唯一權利。

根據X4協議，我們有義務支付合共高達217.0百萬美元的里程碑付款，其中包括(i)我們已於往績記錄期間及截至最後實際可行日期支付的3.0百萬美元財務里程碑付款；(ii)開發里程碑付款達到99.0百萬美元，於以下事項後分為1百萬美元至15百萬美元的個別付款：(x)在中國WHIM綜合症獲監管機構批准上市許可申請，(y)於中國每項試驗的首批患者招募（WHIM適應症除外），及(z)於中國每項適應症獲監管機構批准上市許可申請（WHIM適應症除外）；及(iii)商業里程碑付款達到115.0百萬美元，於達到五個不同銷售目標後分為5百萬美元至50百萬美元的個別付款。

我們亦有義務支付可按若干慣例的分級特許權使用費，按我們、我們的聯屬人士及分許可人在許可區域銷售X4產品的年度淨銷售額的低雙位數百分比計算。銷售淨額

業 務

指我們、我們的聯屬人士或我們或我們的聯屬人士的分許可人就銷售X4產品向第三方開具賬單或簽發票據的總額扣減若干減額（如因退貨、關稅及消費稅以及其他稅項或責任償還或抵免的金額）。慣常扣減包括(i)為使用X4產品而向第三方支付的特許權使用費；(ii)任何有效申索不再涵蓋X4產品的使用而產生的成本或虧損；及(iii)第三方於當地司法權區（其中包括）推出包含與X4產品相同或大致相同的活性成份的仿製藥所產生的成本或虧損。我們有義務自X4產品在有關地區首次商業銷售之日開始支付特許權使用費，並持續到以下事項（以較早者為準）發生而止：(i) X4產品在有關地區首次商業銷售後十(10)年以及(ii)有關地區的仿製藥進入造成我們的銷售額低於特定閾值。

除非提前終止，X4協議自2019年7月16日起生效，並持續至我們在各個地區的特許權使用費義務屆滿。倘若我們停止開發或商業化X4產品，或我們、我們的聯屬人士或分許可人對X4產品相關專利的有效性提出質疑，或我們未能與X4達成藥物警戒協議，X4可終止X4協議。一方可因另一方未修正的重大違約、喪失清償能力或破產而終止X4協議。終止後，但我們的特許權義務並未屆滿，授予我們的所有權利及許可將立即終止。

據我們所盡知，X4為獨立第三方。

與君實之聯合療法開發協議

於2019年10月，我們與上海君實生物醫藥科技股份有限公司（「君實」）訂立聯合療法開發協議（經日期為2021年6月3日的補充協議所補充，「君實協議」），以探索機會開發三陰性乳腺癌(TNBC)的聯合療法。根據君實協議，君實負責提供樣本抗PD-1抗體藥物樣本，我們負責提供根據X4協議從X4獲得許可的CXCR4抑制劑Mavorixafor。君實將為我們及時提供充足的抗PD-1抗體藥物樣品，不收取任何費用，但臨床試驗產生的所有費用均由我們承擔。君實協議將於以下事項（以較早者為準）發生時終止：(i)雙方均已完成其職責且所有開發計劃已完成；或(ii)國家藥監局拒絕批准聯合療法。我們亦負責臨床試驗設計、臨床PI以及與CRO的溝通。除非君實協議提早終止或國家藥監局拒絕批准聯合療法，否則任何一方在合作期間均不得就TNBC的適應症尋求與任何第三方的合作。君實協議並未賦予我們或君實就質量保證及安全相關任何義務及責任。

業 務

各方均有權享有其先前存在或產生於君實協議範圍之外的相關知識產權。雙方共同擁有君實協議範圍內聯合療法開發項目產生的知識產權。特別是，根據對地理範圍及使用的若干限制以及X4協議的狀態，我們有權就(i)聯合療法發展計劃所引起的發明；(ii)由聯合療法發展計劃引起的數據；及(iii)就Mavorixafor及其衍生品的開發、製造及商業化編寫或提交監管機構的文件以及與監管機構的通信等授予X4許可。

任何一方可在違反君實協議項下的陳述及保證、責任（如果違約方在60天內拒絕彌補）以及相關法律法規的情況下終止君實協議。

我們於2019年7月16日簽訂X4協議，當時我們無意與君實合作聯合療法開發。於簽訂X4協議（據此我們獲權於中國內地、台灣、香港及澳門開發、生產ABSK081並將其商業化）後，我們於中國尋得聯合治療的機會，並將特瑞普利單抗確定為具與ABSK081聯合治療潛力的化合物，因而於2019年10月簽訂君實協議。於達成與君實合作類似的任何合作前，X4協議並無對我們尋求X4批准設有任何規定。

我們無需就與君實的合作向X4作出任何付款。

與羅氏之臨床供應協議

於2021年2月23日，我們與F. Hoffmann-La Roche Ltd.訂立一份臨床供應主協議（「羅氏協議」），內容有關羅氏供應阿特珠單抗化合物（「羅氏化合物」），用於我們的ABSK011臨床試驗。

根據羅氏協議，我們將就每項試驗的金額、交付時間表及草擬方案向羅氏提供書面通知。倘羅氏同意供應，我們與羅氏將簽立雙方可接受的臨床供應協議補充協議（「臨床供應協議補充協議」），列明相關方案、交付數量及時間以及有關費用。倘羅氏認為羅氏化合物被以不安全的方式使用，且我們未能將羅氏作出的變動納入方案以解決化合物的安全使用問題，則其可立即終止臨床供應協議補充協議並停止供應羅氏化合物，而毋須承擔責任。根據羅氏協議，我們同意根據羅氏提供的儲存要求儲存羅氏化合物。羅氏與我們將協定標籤、質量控制及測試所用程序，以及羅氏化合物的交錯供應時間表。截至最後實際可行日期，我們並無訂立任何有關協議。

業 務

我們作為試驗的主辦者，負責開展試驗，遵守所有適用法律、規則及法規，並及時通知羅氏有關試驗的進展狀況，包括任何嚴重不良事件、嚴重安全問題或監管機構的檢查或調查。對於結合羅氏的抗PD-L1抗體阿特珠單抗的ABSK011聯合療法是一項獨立於單藥治療臨床試驗的試驗。由於羅氏化合物與ABSK011的聯合療法潛力，我們選擇與羅氏合作。倘羅氏化合物的供應因羅氏協議終止或其他原因而大幅減少或根本不供應，我們將探索ABSK011的其他潛在聯合療法並購買其他類型的化合物，這將需要進行額外的臨床試驗。然而，ABSK011的單藥治療臨床試驗不會受影響。我們的董事認為，羅氏協議的潛在終止或進一步修訂預計不會對ABSK011的開發及商業化造成任何重大影響，乃因我們認為(i)有關終止不會影響我們將ABSK011作為單藥治療的臨床試驗；及(ii)我們有權尋求與羅氏化合物之外的其他聯合療法。因此，在羅氏協議終止的情況下，ABSK011仍將是核心候選產品。羅氏協議並未賦予我們或羅氏就質量保證及安全相關任何義務及責任。

除另行終止外，羅氏協議自2021年2月23日起生效，為期五年。任何一方可於發出60日書面通知後終止羅氏協議。羅氏協議終止後，我們將會應羅氏要求免費退還或銷毀所有未使用的羅氏化合物。

據我們所知，羅氏為獨立第三方。

與曙方訂立的許可協議

於2021年7月，我們與曙方醫藥股份有限公司（中國一家專注於罕見病藥物研發及商業化的平台公司）的一間附屬公司曙方（上海）醫藥科技有限公司（「曙方」）訂立獨家許可協議，內容有關罕見非腫瘤神經疾病領域適應症創新藥物ABSK021的研發及商業化。曙方專注於中國罕見病（如肺血管疾病、神經系統疾病、遺傳性代謝疾病及非腫瘤血液系統疾病）用藥的研發及商業化。

根據該協議，曙方將擁有在中國內地、香港特別行政區及澳門特別行政區（統稱「曙方區域」）開發、製造及商業化ABSK021的專有權，用於治療罕見非腫瘤神經疾病適應症，其中肌萎縮性側索硬化症(ALS)將是曙方研究的第一個適應症。我們將自曙方收到預付款及一系列里程碑付款以及年銷售淨額特許權費，並保留所有其他區域和適

業 務

應症的權利。曙方將負責ABSK021在ALS領域的開發，包括臨床前研究、概念驗證臨床試驗、關鍵臨床試驗及上市後研究，以及曙方區域產品的註冊及商業化。曙方應付的預付款及最大里程碑付款合共270.5百萬美元，其中包括我們收取的3.5百萬美元的預付款項以及267.0百萬美元的里程碑付款，里程碑付款包括(i)開發里程碑付款高達16.0百萬美元，於以下事項後分為2百萬美元至10百萬美元的個別付款：(a)首次提交IND申請；(b)不同階段臨床試驗的首批患者招募；及(c)首次獲得NDA批准；及(ii)商業里程碑付款高達251.0百萬美元，於達到六個不同銷售目標後分為2百萬美元至150百萬美元的個別付款。

倘任何一方發生重大違約、專利存在異議或破產，曙方協議將終止。此外，倘由於科學的原因導致啟動ABSK021研究所需的IND未獲得批准或遭受任何監管挫折，曙方可終止協議。倘曙方連續六個月或更長時間停止開發或商業化ABSK021，我們可終止該協議。於特許權期限屆滿後，曙方將享有ABSK021的永久繳足許可。

與上海醫藥的框架協議

我們2020年11月與上海醫藥集團股份有限公司及上海生物醫藥產業股權投資基金管理有限公司（統稱「上海醫藥」）訂立框架合作協議，以探索未來在大中華區商業化及銷售我們若干候選藥物的機會，以及在其他區域進行戰略合作的機會。合作細節還須進一步磋商。上海醫藥集團股份有限公司為一間中國製藥公司，其於國內外市場開發及分銷醫藥產品。根據上海醫藥集團股份有限公司的年度報告，就規模而言，上海醫藥集團股份有限公司於2020年產生總收入人民幣1,919億元，於2020年首次躋身財富世界500強和全球製藥50強榜單。

業 務

我們的平台

我們已建立一個平台，旨在發現具有新型及／或差異化潛力的候選藥物。我們的平台涵蓋從目標識別、藥物發現、臨床開發到製造及商業化。

研究及開發

我們認為，研發對於我們的未來發展及能夠保持於中國生物製藥市場的競爭力至關重要。憑藉我們領先的內部研發能力（其跨越了早期藥物發現至臨床開發的階段），我們致力於增強自身的產品管線。我們的研發團隊於五年之內發現及／或開發了由14種候選藥物組成的現有產品管線。

截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由約90名僱員組成。我們的研發團隊成員擁有豐富的臨床開發經驗，尤其專注於腫瘤。在我們的研發團隊成員中，超過80%獲得研究生學位，且約30%持有博士學位。在我們的臨床前研發團隊成員中，超過80%獲得研究生學位，且超過30%持有博士學位。

我們的研發團隊包括我們的聯合創始人徐耀昌博士、喻紅平博士及陳椎博士，彼等共同對數十個發現項目作出貢獻，其中多個項目成功實現商業化，如Ameile（阿美替尼）、Cymbalta（度洛西汀）、Balversa（厄達替尼）、Reyvow（拉米替坦）、Fu Laimei（聚乙二醇洛塞那肽）、Kisqali（瑞博西尼）、Xinfu（氟馬替尼）及Venclexta（維奈托克）。

於2019年、2020年以及截至2020年及2021年3月31日止三個月，我們的研發費用分別為人民幣81.5百萬元、人民幣132.7百萬元、人民幣15.9百萬元及人民幣38.1百萬元。

藥物發現及臨床前開發

我們的藥物發現工作由我們的聯合創始人喻紅平博士及陳椎博士領導，彼等分別擔任我們化學高級副總裁及生物高級副總裁，均於其他跨國製藥公司擁有超過15年的藥物發現經驗。

我們使用各種發現及工程技術以發現及選擇具有合適藥物特性及市場潛力的先導化合物。

我們的藥物發現團隊在早期階段與CMC團隊合作，以彌補每個團隊的需求，並確保持續的知識共享、監管合規以及從發現到開發的高效過渡。

業 務

我們的藥物發現團隊亦包括轉化醫學功能，該功能進行生物標誌物發現及生物信息學數據處理及分析，以促進我們的臨床研究。我們進行轉化研究以評估治療的有效性，評估定制治療的不同方法，並使用生成的新數據改進個性化醫療指南。該等見解有助於進一步指導我們朝著新藥物及生物標誌物發現的新方向發展。

臨床開發

我們的臨床開發團隊由嵇靖博士領導，彼獲得復旦大學及上海第二醫科大學胃腸病及肝病醫學博士學位。彼於全球製藥公司早期及後期臨床開發方面擁有逾25年經驗，並擔任臨床開發負責人及治療領域負責人。彼領導及執行多項職能，包括醫療、臨床手術、質量控制、臨床研究、臨床藥理學及患者安全。截至最後實際可行日期，我們的臨床開發團隊約由20名僱員組成，包括16名持有碩士或博士學位的僱員。

我們的臨床開發團隊管理我們臨床試驗的所有階段，包括臨床試驗設計、實施、藥物供應以及試驗數據的收集及分析。我們已與中國、美國以及其他地區的醫院及主要研究人員簽訂協議，以支持我們在不同階段的不同適應症的臨床試驗。我們相信我們在執行臨床試驗的經驗有助於我們加快藥物開發。

我們的監管事務團隊由WANG Wei先生領導，該團隊負責我們候選藥物的監管批准流程，包括匯編IND及NDA的申請檔案、處理相關部門的查詢以及監控我們的研發項目以確保其符合相關法規。

我們與合同研究組織(「CRO」)合作，支持我們在中國及海外的臨床前及臨床研究。有關詳細信息，請參閱「— 供應商」。

我們之所以選擇台灣開展ABSK011及ABSK091的Ia/I期臨床試驗，此乃主要基於以下原因：

- **技術激勵。**《海峽兩岸協議》正式確定了中國內地及台灣臨床試驗中若干數據的交換使用。TFDA及國家藥監局均為人用藥品註冊技術國際協調會(ICH)的監管成員，根據GCP及ICH指南進行的ABSK011的Ia期臨床試驗及ABSK091的I期臨床試驗在中國內地及台灣均得到了相互認可。TFDA在ICH中的成員資格確保其監管指南與其他監管機構保持一致，有利於進一步加強TFDA與其他監管機構的合作關係。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，我們亦考慮到在台灣及中國內地進行及完成臨床試驗的技術要求、研發準備及標準將可資比較，以及台灣及中國內地在評估候選產品穩健性的開發及批准程序方面乃具有可比性。

- *行政激勵*。我們認為，由於中國內地的額外行政要求，獲得在中國內地進行試驗所需的批准將需要更長的時間。
- *財務激勵*。由於在台灣進行臨床試驗的行政程序並不比中國內地繁苛，因此於台灣通過批准程序及進行臨床試驗亦可能更具成本效益。

CMC

我們的CMC團隊由張臻博士領導，負責（其中包括）以下各項職能：(i)工藝流程開發、擴大生產規模、優化、表徵及驗證；(ii)開發及驗證控制方法；及(iii)技術轉讓及評估。於藥品開發的整個過程中，CMC團隊提供各項臨床前及臨床支持，載列如下：

- *臨床前支持*：我們的CMC團隊支持、監督及指導第三方CRO，其為我們的藥物發現及開發流程的重要環節。CMC團隊於許可評估過程中亦評估潛在候選藥物的成藥性。
- *臨床支持*：於臨床試驗階段，我們的CMC團隊通過監控CMO並向其提供指導來管理臨床試驗材料供應，從而確保產品質量及符合最佳實踐的供應鏈運營。

展望未來，隨著我們建立內部生產設施，CMC團隊亦將負責管理生產流程。

生產

我們目前將候選藥物生產外包予少數優質的及行業領先的CMO。具體而言，我們委託該等CMO開發及生產臨床開發研究所用的活性藥物成分及成品。我們根據多項因素審慎選擇CMO，該等因素包括彼等的聲譽、資質、相關專長、產能、往績記錄、地域距離、產品質量、所提供條款及滿足生產計劃的可靠性。我們將採取程序以確保CMO遵守相關監管規定及我們有關生產標準、流程及設施的內部指引。為此，我們承諾預先制定規範，以供評估過程控制及發佈測試，我們將審閱生產相關文件，包括批次記錄及質量控制測試結果，以確保我們從CMO收到的產品質量符合標準。為促進質

業 務

量始終保持一致，我們將定期對所有CMO進行質量審評。倘特定CMO偏離流程協議，我們會對該CMO開展專項臨時審評。

我們目前並不擁有任何產能或生產相關技術。我們擬利用最有效的生產模式滿足未來業務需求，包括與聲譽良好的CMO合作及／或建立符合GMP要求的自有生產設施，以確保及時穩定的藥物供應。

商業化

我們計劃制定商業化及營銷計劃，以期未來發佈產品。隨著業務需求的增長，我們計劃初步建立我們的核心商業化能力，最終根據現有產品線增加新產品發佈數量，從而進一步發展成為一個成熟的團隊，旨在實現更廣泛的患者覆蓋率及效率。

根據我們的產品概況，我們亦可能選擇在中國使用分銷合作夥伴關係，以最大限度地發揮我們產品的銷售潛力。對於中國以外的地區，我們最初的做法是與中國以外的合作夥伴共同開發我們的產品，或者通過分銷合作夥伴關係來實現我們推出的產品的全球價值。我們將根據每款產品的適應症及市場覆蓋範圍設計定制化營銷策略，同時尋求與我們產品組合的運營協同效應。我們還將考慮將我們的部分產品納入《國家醫保目錄》或其他補償計劃。納入《國家醫保目錄》乃由相關政府部門釐定，已超出我們的控制範圍。倘我們於商業化後未能將產品納入《國家醫保目錄》，則我們的銷售渠道可能受限，商業銷售所得收入將高度倚賴患者自費部分，這可能會降低產品的競爭力。此外，即使我們的藥品納入《國家醫保目錄》，我們銷售該等產品的潛在利潤率仍可能被壓低，乃由於我們就產品所收取的價格顯著降低。

業 務

供應商

我們使用數量有限的CRO以支持我們在中國及海外的臨床前及臨床研究。我們根據學歷、行業聲譽、對相關監管機構的合規性及成本競爭力來選擇我們的CRO。

我們與CRO簽訂標準協議的關鍵條款摘要如下。

- **服務。**協議及／或工作指令載有CRO將進行的每項臨床前及臨床試驗的若干細節，包括測試設施、方式、方法等。
- **條款。**CRO通常需要在主協議或特定工作指令所載的特定時限內完成指定服務。
- **付款。**我們需要根據規定的時間表及里程碑向CRO付款。
- **風險分配。**協議通常將未成功的試驗結果或其他損失的風險分配予過失方或過錯方。

截至2019年及2020年12月31日止年度以及截至2021年3月31日止三個月，我們向五大供應商作出的採購合共分別佔我們採購總額的46.8%、52.5%及46.7%，而我們向最大供應商作出的採購單獨分別佔我們採購總額的24.7%、20.8%及22.2%。採購主要包括為研發目的而提供的第三方承包服務、原材料、設備、建設及管理服務。於往績記錄期間，我們的五大供應商均為獨立第三方，且概無董事、彼等各自的聯繫人或據董事所知於最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東於往績記錄期間於我們的任何五大供應商中擁有任何權益。

下表載列截至2021年3月31日止三個月我們五大供應商的詳情：

供應商	採購的		註冊			關係期限	採購額 (人民幣千元)	採購貢獻 (%)
	產品／服務	主要業務	成立地點	上市公司	信貸期	(始自)		
A	臨床研究	醫藥相關行業產品 及健康相關行業 產品技術開發	中國	是	收到發票後 60天內	2020年11月	6,826	22.2

業 務

供應商	採購的		註冊			關係期限 (始自)	採購額 (人民幣千元)	採購貢獻 (%)
	產品／服務	主要業務	成立地點	上市公司	信貸期			
B	臨床研究	醫藥科學領域的技術開發、技術轉讓、技術諮詢、技術服務；大數據服務；貨品及技術的進出口業務	中國	否	收到發票後 60天內	2019年7月	2,255	7.3
C	原材料、 設備及 測試服務	醫藥化合物、化學藥物及生物製品的研發；貨品及技術的進出口	中國	是	收到發票 後30個 營業日內	2018年1月	1,832	6.0
D	臨床研究	臨床試驗；實驗室 測試服務	澳洲	是	收到發票後 45天內	2021年3月	1,815	5.9
E	臨床研究	藥物科學及技術； 生物科技；銷售 一類醫療器械	中國	否	收到發票 後60個 營業日內	2020年12月	1,624	5.3
總計							14,352	46.7

業 務

下表載列截至2020年12月31日止年度我們五大供應商的詳情：

供應商	採購的		註冊		信貨期	關係期限 (始自)	採購額 (人民幣千元)	採購貢獻 (%)
	產品／服務	主要業務	成立地點	上市公司				
X4 Pharmaceuticals, Inc.	ABSK081許可	生物科技	美國	是	定金：15個 營業日內； 其後款項： 實現里程碑 後45天內	2019年7月	20,682	20.8
G	臨床研究	非臨床安全評估； 臨床試驗測試及 臨床試驗管理服 務	美國	是	收到發票後 45天內	2019年6月	17,386	17.5
H	物業租賃、 公用事業	土地開發及運作； 高新技術孵化設 施開發及運營； 物業管理及諮 詢；銷售建材	中國	否	租金：每季度 前15天內； 公用事業： 收到發票後 30天內	2016年12月	5,302	5.3
I	原材料、設備及 測試服務	開發醫藥化合物、 化學產品、生物 藥品、生物製 品；銷售化學產 品（不包括危險化 學品）；醫學研究 及實驗發展；貨 品及技術的進出 口	中國	否	收到發票後 30個營業日 內	2019年10月	4,964	5.0

業 務

供應商	採購的		註冊			關係期限 (始自)	採購額 (人民幣千元)	採購貢獻 (%)
	產品／服務	主要業務	成立地點	上市公司	信貸期			
C	原材料、設備及 測試服務	研發醫藥化合物、 化學藥品及生物 製品；貨品及技 術的進出口	中國	是	收到發票後 30個營業日 內	2018年1月	3,895	3.9
總計							52,229	52.5

下表載列截至2019年12月31日止年度我們五大供應商的詳情：

供應商	採購的		註冊			關係期限 (始自)	採購額 (人民幣千元)	採購貢獻 (%)
	產品／服務	主要業務	成立地點	上市公司	信貸期			
AstraZeneca AB	ABSK091 (AZD4547) 許可	開發及生產片劑； 多種商品及技術 的進出口業務	瑞典	是	定金：5個 營業日內； 其後款項： 實現里程碑 後45天內	2019年11月	17,236	24.7
H	物業租賃、 公用事業	土地開發及運作； 高新技術孵化設 施開發及運營； 物業管理及諮 詢；銷售建材	中國	否	租金：每季度 前15天內； 公用事業： 收到發票後 30天內	2016年12月	7,556	10.8

業 務

供應商	採購的 產品／服務	主要業務	註冊		信貨期	關係期限 (始自)	採購額 (人民幣千元)	採購貢獻 (%)
			成立地點	上市公司				
K	毒理學研究 服務	生物醫學技術研 發；測試服務； 多種商品及技術 的進出口	中國	否	收到發票後 20天內	2018年1月	3,025	4.3
L	設備	危險化學品業務； 食品業務；三類 醫療器械業務； 天然氣業務	中國	否	合約所述 時間的 30天內	2016年12月	2,537	3.6
M	藥代動力學 研究	藥物研究；天然產 物化學研究；藥 物代謝研究；藥 物安全評估研 究，及疾控藥物 開發	中國	否	定金：訂立 合約後3個 星期內； 其後款項： 合約所述 時間的3個 星期內	2017年3月	2,385	3.4
總計							32,739	46.8

我們相信，我們為營運採購的主要供應品有充足且質量及價格相若的替代來源。我們相信主要設備的供應、研究服務及許可證已並將繼續保持穩定。除與若干CRO及許可方訂立的協議外，我們按採購訂單基準訂購供應品及服務，且並無訂立長期專用產能或最低供應安排。

CMO

我們將若干用於臨床供應的藥物製造外包予數量有限的行業領先CMO，並可能會持續如此以滿足臨床前及臨床開發需求。我們亦正處於建設自有製造設施的規劃階段，並正在與當地政府溝通，目前預計在三至四年內完成相關設施的建設。截至最後

業 務

實際可行日期，我們尚未取得規劃設施的土地使用權。我們將採納相關程序以確保我們的CMO設施及生產資質符合相關監管要求及我們的內部指南。我們根據CMO的資格、相關專長、生產能力及其提供的條款來選擇CMO。

我們從世界各地的供應商採購原材料及製造設備。我們根據供應商的質量、行業聲譽及對相關監管機構的合規性來選擇供應商。我們大多數原材料都有備用供應商。如有業務需要，我們計劃與行業領先的CMO訂立長期供應協議，其條款與市場慣例一致。我們亦將要求CMO遵守相關的食藥監管總局和FDA指引以及cGMP要求。

競爭

製藥及生物技術行業的特點是技術突飛猛進、競爭激烈，並且非常重視專有藥物。儘管我們相信我們經驗豐富的管理團隊、領先的研發能力、生物製藥平台以及臨床及臨床前階段專有資產管線為我們提供了競爭優勢，但我們仍面臨來自眾多不同公司及機構的潛在競爭，包括大型製藥公司、專業製藥及生物技術公司、學術機構以及公共及私人研究機構。我們成功開發及商業化的任何候選藥物都將與現有藥物及將來可能面世的新藥物展開競爭。

我們主要專注於小分子腫瘤精準治療及小分子腫瘤免疫藥物療法的研發。我們於整個腫瘤市場（不僅是FGFR抑制劑市場）面臨來自現有產品及開發中候選產品的激烈競爭。除獲批准的腫瘤治療方案外，目前有大量處於不同臨床階段的競爭候選藥物。根據弗若斯特沙利文的資料，癌症治療領域在過去十年發展迅速。常規治療方法如手術、放療及化療等已被廣泛用於治療癌症。倘其他療法對患者不適合或無效，則通常方會使用替代治療（如精準腫瘤及腫瘤免疫）。於可用的替代療法中，小分子腫瘤精準治療作用於與腫瘤生長相關的癌細胞的特定靶點，而腫瘤免疫治療旨在刺激患者自身的免疫系統，以產生或增強抗腫瘤免疫反應。有關我們競爭所在的各市場競爭格局的更多詳情，請參閱「行業概覽」。

常規癌症療法

常規治療方法如手術、放療及化療等已被廣泛用於治療癌症。僅當常規治療方法不適合或無效時，則通常方會使用精準腫瘤及腫瘤免疫藥物。

業 務

- *外科*。手術為外科醫生從患者體內移除腫瘤及附近組織的手術。手術是實體瘤治療的基礎，最適合仍處於早期發展階段且局限在一個區域的腫瘤；對於轉移性癌症，手術屬不適合的選擇。
- *放療*。放療提供高劑量的放射，以殺死癌細胞及收縮腫瘤。放療亦會影響附近的健康細胞，從而導致疲勞、脫髮及皮膚變化等嚴重副作用。
- *化療*。化療使用單一或聯合抗癌藥物阻止或減緩癌細胞的生長。其針對所有快速增長的細胞（無論是否健康），因此會造成副作用，如疲勞、脫髮、易刷瘀傷及出血以及感染其他疾病。

小分子腫瘤精準治療

小分子腫瘤精準治療包括選擇性及非選擇性激酶抑制劑及其他類型的抑制劑。非選擇性激酶抑制劑通過同時靶向廣泛的激酶，或靶向多個信號通路中的多個信號分子來發揮其抗癌活性。選擇性激酶抑制劑於單一通道中靶向特定信號分子，如上皮生長因子受體（EGFR）、血管內皮生長因子受體（VEGFR）及成纖維細胞生長因子受體（FGFR）。若干非選擇性激酶抑制劑如lenvima（樂伐替尼）及索拉非尼（Nexavar）在臨床前環境中具有一定程度的FGFR抑制活性，因此可能與選擇性FGFR抑制劑產生競爭。

靶向FGFR的選擇性抑制劑或針對不同亞型的FGFR，如泛FGFR或FGFR4等特定亞型FGFR。於FGFR抑制劑市場的競爭十分激烈，目前有大量處於不同臨床階段的競爭候選藥物。根據弗若斯特沙利文的資料，全球小分子腫瘤精準治療市場由2016年的313億美元增至2020年的542億美元，複合年增長率為14.7%，並預期於2021年至2025年、2026年至2030年及2031年至2035年將分別增至918億美元、1,094億美元及1,282億美元，該等期間複合年增長率分別為11.1%、3.6%及3.2%。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，全球有三種獲批准泛FGFR抑制劑（Incyte的培米替尼、強生的厄達替尼及QED Therapeutics的英菲格拉替尼）及合共15種泛FGFR抑制劑處於不同臨床開發階段的候選藥物，包括ABSK091（AZD4547）；根據弗若斯特沙利文的資料，就FGFR4及通路而言，並無任何已上市的FGFR4抑制劑，而全球範圍內僅有七種處於不同臨床開發階段的候選藥物，包括ABSK011。

根據弗若斯特沙利文的資料，於2020年，全球泛FGFR抑制劑市場的規模已達到1億美元，預期於2035年將增至215億美元。截至2021年5月31日，全球有三種獲批准泛FGFR抑制劑（英菲格拉替尼、培米加替尼及厄達替尼），而於中國則並無獲批准泛

業 務

FGFR抑制劑。儘管尚未有FGFR4抑制劑獲批上市，但全球範圍內有幾種FGFR4抑制劑候選藥物正在進行臨床開發，專注於治療肝癌、頭頸癌、食管癌及膽管癌等多種類型的實體瘤。於2030年，肝癌、頭頸癌、食管癌及膽管癌的全球發病數預計將分別達到約1,164.7千例、1,138.6千例、793.7千例及354.9千例，預計於2035年將進一步增加至1,301.9千例、1,237.4千例、892.7千例及412.7千例。根據弗若斯特沙利文的資料，由於患者人數增多，在如此巨大的需求下，預期於2035年全球FGFR4抑制劑市場規模將達到33億美元。隨著更多FGFR抑制劑（特定靶向FGFR1、2、3、4或泛FGFR）及更多用於特定FGFR變異的FGFR抑制劑獲批准，以及隨著預期FGFR抑制劑將適用於更多適應症，預期泛FGFR及FGFR4抑制劑市場均將快速增長。

腫瘤免疫治療

根據弗若斯特沙利文的資料，全球小分子腫瘤免疫治療市場仍處於初步開發階段，2020年的市場規模約為8.9百萬美元，預期於2025年、2030年及2035年將分別增至51億美元、376億美元及674億美元，2025年至2030年及2030年至2035年的複合年增長率分別為49.4%及12.4%。根據弗若斯特沙利文的資料，該等增長預計主要由於以下預期：越來越多的小分子腫瘤免疫治療候選藥物（如下文所述者）將完成臨床試驗並實現商業化。根據弗若斯特沙利文的資料，截至2021年5月31日，就CSF-1R通路而言，培西達替尼為唯一獲FDA批准的CSF-1R抑制劑；此外，全球範圍內合共有六種候選藥物（ABSK021除外）處於不同臨床開發階段；就CXCR4而言，普樂沙福是全球唯一上市的藥物，而三種候選藥物（包括我們的ABSK081(mavorixafor)）尚處於臨床開發階段。

除了小分子免疫腫瘤藥物外，免疫療法有包括生物製品（如抗體藥物）的多種形式，該等療法可以改變免疫系統以識別及根除腫瘤細胞。生物製品免疫腫瘤藥物由生物體合成。多種生物製品免疫腫瘤藥物已獲批上市，用於不同適應症，包括用於黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌的抗pembrolizumab（抗PD-1抗體），用於黑色素瘤及腎細胞癌的伊匹單抗（抗CTLA-4抗體），及用於尿路上皮癌、非小細胞肺癌及三陰性乳腺癌的阿特珠單抗（抗PD-L1抗體）。

有關我們候選藥物競爭格局的更多信息，請參閱「— 我們的候選藥物」。

業 務

獎項及認可

於2018年，我們獲上海市商務委員會評為「上海跨國研發公司」之一。

保險

我們投購我們認為符合市場慣例且適合我們業務的保險。我們的保單涵蓋臨床試驗中的不良事件。我們並無投購財產損失保險、產品責任保險或關鍵人物保險，但計劃購買上述保險。

僱員

下表載列截至最後實際可行日期按職能劃分的僱員明細：

職能	數量	佔總僱員數 百分比 %
研究	57	45.6
臨床前開發	12	9.6
臨床開發	20	16
科學戰略與運營	12	9.6
其他	24	19.2
總計	125	100

截至最後實際可行日期，我們的所有僱員均位於上海。

與主要管理人員及研究人員的僱傭協議

我們與主要管理人員及研究人員簽訂標準保密及僱傭協議。與我們主要人員簽訂的合同通常包括標準非競爭條款，禁止僱員在其受僱期間以及在其僱用終止後的不少於一年直接或間接與我們競爭。合同通常亦包括關於轉讓在其受僱期間所做出的發明及發現的承諾。有關保密條款以及與我們主要管理人員簽訂的僱傭協議的更多詳情，請參閱本文件中的「董事及高級管理層」。

業 務

我們相信我們與僱員保持良好的工作關係。我們相信，我們在為我們的業務招聘僱員方面並未遭遇任何重大勞資糾紛或任何重大困難。我們的僱員目前均未由工會所代表。

土地及物業

於2016年，我們在張江孵化中心租賃辦公場所及研發設施約350平方米，隨後搬遷至張江創想園約1,000平方米的辦公場所及研發設施。於2017年，我們位於張江創想園及張江藥谷的辦公場所及研發設施總面積達到約1,580平方米。截至最後實際可行日期，上述租賃已終止而我們於上海及張江高科技園區合共租賃4,082.33平方米的辦公及實驗室。相關租賃協議規定於2021年8月31日到期的租賃期限且我們正與出租人續訂有關租賃協議。董事認為，極有可能重續協議。我們亦於無錫國家高新技術產業開發區合共租賃944平方米的實驗室。租期於2022年6月30日結束。

知識產權

知識產權是我們業務成功的關鍵。我們的商業未來將部分取決於我們就商業上重要的技術、發明及專有技術獲得及保護知識產權的能力。這可能涉及取得新的專利、保護現有專利及保護我們的商業秘密。我們還須在不侵犯、盜用或以其他方式侵犯第三方有效及可執行知識產權的情況下經營業務。

截至最後實際可行日期，我們於16個國家及地區（包括中國內地、台灣、香港、美國、日本、加拿大、韓國、歐盟、澳大利亞、俄羅斯、巴西、墨西哥、印度、菲律賓、以色列及新加坡）擁有65項專利（包括獲授權全球專利權）及已提交108項專利申請。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期我們就臨床及臨床前候選藥物獲授的重大專利及提交的專利申請的概覽：

產品	專利類型	專利名稱	專利申請 / 持有人**	司法權區	專利狀態	專利到期	專利 保護範圍
ABSK011	化合物專利	FGFR4抑制劑及其製備方法及藥物應用	上海和譽生物醫藥科技有限公司	台灣、加拿大*、美國*、俄羅斯*	已獲授權	2037年12月13日	通式化合物 (IVa-1)
				中國*、香港、澳大利亞*	已獲授權	2037年12月13日	
				美國、歐盟*、菲律賓*、印度*、日本*、韓國*	正在申請	不適用	
ABSK091	化合物專利	用作FGFR抑制劑的噻氨基吡啶類化合物	AstraZeneca AB	中國*、澳大利亞*、韓國*、瑞士*、德國*、西班牙*、法國*、英國*、意大利*、荷蘭*、瑞典*、土耳其*、香港	已獲授權	2027年12月19日	通式化合物 (I)
				俄羅斯*、台灣(NP)	已獲授權	2027年12月19日	
				加拿大*	已獲授權	2027年12月19日	
				美國(CNT4)、	已獲授權	2027年12月17日	
				美國(CNT5)	已獲授權	2027年12月17日	
		N-[5-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-2H-pyrazol-3-yl] 4-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)苯甲醯胺及其鹽類	美國(NP)	已獲授權	2028年3月12日		

業 務

產品	專利類型	專利名稱	專利申請 / 持有人**	司法權區	專利狀態	專利到期	專利 保護範圍
	配方專利	n-[5-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-2H-pyrazol-3-yl]-4-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]苯甲醯胺的製劑 配方	AstraZeneca AB	中國*、澳大利亞*、 日本*、俄羅斯*、 香港、歐盟*、 瑞士(EP)、德國 (EP)、西班牙 (EP)、法國(EP)、 英國(EP)、意大利 (EP)、荷蘭(EP)、 瑞典(EP)、土耳其 (EP)	已獲授權	2033年12月 18日	製藥成份
				台灣	已獲授權	2033年12月 19日	
				美國(CNT)	已獲授權	2033年12月 16日	
				加拿大*	已獲授權	2033年12月 18日	
ABSK021	化合物專利	N-(azaaryl) cyclo lactam-1- carboxamide 衍生物 及其製備方法及應 用	上海和譽生物醫 藥科技有限公 司	台灣	已獲授權	2038年5月 22日	通式化合物 (IIa)
				中國*、香港、 澳大利亞*	已獲授權	2038年5月 21日	
				美國*、歐盟*、 加拿大*、 菲律賓*、印度*、 新加坡*、 以色列*、日本*、 韓國*、墨西哥*、 巴西*、俄羅斯*	正在申請	不適用	
	結晶專利	一種結晶型「CSF-1R 抑制劑酸式鹽」及其 製備方法和應用		中國	正在申請	不適用	不適用
	方法專利	CSF-1R抑制劑中間體 及其酸鹽的製備方 法		中國	正在申請	不適用	不適用
	方法專利	CSF-1R抑制劑及其酸 鹽的製備方法		中國	正在申請	不適用	不適用

業 務

附註：

- * PCT 已進入國有化階段
- ** 除另有所指者外，同一產品的申請專利相同，故僅披露一次。

單個專利的期限可能因獲授所在的國家不同而不同。在我們提交專利申請的大多數國家及地區（包括中國內地、台灣、香港、美國、日本、加拿大、韓國、歐洲、澳大利亞、俄羅斯、巴西、墨西哥、印度、菲律賓、以色列及新加坡），獲授專利的期限通常是從在適用國家或地區提出正式專利申請的申請日期起計為期20年。在美國，在若干情況下，可通過專利期限調整延長專利期限，專利期限調整准許延長專利期限，以計入美國專利及商標局(USPTO)的行政延誤（超出申請過程中專利申請人自身導致的延誤），或倘一項專利因具有較早到期日的共同擁有的專利而最終被拒絕受理，則專利期限可能會縮短。

專利所提供的實際保護因素償類型及國家不同而不同，並取決於諸多因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、可獲得的任何專利期限延期或調整、在特定國家或地區可獲得的法律補救措施以及專利的有效性及可執行性。我們無法保證能就任何我們自有或經授權而待批准專利申請或未來可能提交的任何相關專利申請獲授專利，我們亦不保證我們的任何自有或經授權獲授專利或將來可能獲授的任何專利可在商業方面用於保護我們候選藥品及該等藥品的製造方法。

在若干情況下，我們可能會倚賴商業秘密及／或機密信息來保護我們技術的各個方面。我們力求保護我們的專有技術及工藝，部分透過與諮詢顧問、科學顧問及承包商簽訂保密協議及與僱員簽訂發明轉讓協議。我們已與高級管理人員、研發團隊的若干主要成員以及可獲取有關我們業務的商業秘密或機密信息的其他僱員簽訂保密協議及非競爭協議。我們通常與我們僱用的每名僱員訂立標準僱傭合同，該等合同載有轉讓條款，據此，我們擁有有關僱員在工作中產生的所有發明、技術、專有知識及商業秘密的所有權利。

該等協議可能無法充分保護我們的商業秘密及／或機密信息。該等協議亦可能遭違反，導致濫用我們的商業秘密及／或機密信息，而我們可能無法針對任何違規行為採取足夠的補救措施。此外，我們的商業秘密及／或機密信息可能會被第三方知曉

業 務

或獨立開發，或被我們向其披露該等信息的任何合作者濫用。儘管我們為保護知識產權已採取任何措施，但未經授權各方可能會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的若干方面，或獲取或使用我們視為專有的信息。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。

我們亦尋求通過維護我們場所的實體安全以及我們信息技術系統的物理及電子安全，竭力維護我們數據及商業秘密的完整性及機密性。儘管我們為保護數據及知識產權已採取任何措施，但未經授權各方可能會嘗試或成功訪問並使用我們視為專有的信息。有關與我們知識產權相關的風險描述，請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」。

我們以Abbisko的品牌名稱開展業務。我們已在中國內地及香港提交多項商標申請。我們亦為三個域名的註冊所有者。

於最後實際可行日期，我們並無牽涉任何有關知識產權的法律程序，也未曾收到任何有關受到威脅或尚未解決的知識產權侵權行為的索賠通知（不論作為索償人或答辯人）。

法律訴訟及合規事宜

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並非任何實際或構成威脅的重大法律或行政訴訟的當事方。我們致力於遵守適用於我們業務的法律及法規的最高標準。然而，我們可能會不時面臨在日常業務過程中產生的各種法律或行政索償及訴訟。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們已在所有重大方面遵守適用於業務的所有相關法律法規。

環境事宜及工作場所安全

我們努力在運營我們的設施過程中保護環境及我們僱員、患者及社區的健康及安全。此外，我們須遵守多項環保及職業健康與安全的法律及法規。我們認為我們有足夠政策確保遵守所有環保、健康、安全及社會法規。董事認為，於往績記錄期間遵守適用健康、安全、社會及環境法律及法規的年度成本並不重大，且我們預期未來該等合規成本並不重大。我們的業務涉及使用危險及易燃物質，包括化學品及生物材料，並可能產生有害廢棄品。我們已制定或將制定詳細的政策及方案來管理危險、有毒及易燃化學品。尤其是，該等政策包括(i)盡可能採用對環境影響最小的材料；(ii)為工作

業 務

涉及處理廢物及物料處置的僱員提供環保培訓；(iii)制定及實施全公司管理環境或健康相關風險的詳細程序及標準；及(iv)規劃及實施應急響應機制。具體而言，我們於必要時限制實驗室使用有害及易燃化學材料，且我們亦採納規管實驗室操作程序的方案以及消防安全政策，以避免與我們的業務營運以及臨床前及臨床開發活動有關的傷害及事故。於往績記錄期間，我們在環境保護方面合共花費約人民幣1.1百萬元，主要包括廢物及有害物質處理及處置成本。

培訓與發展

我們為新僱員提供正式且全面的公司級及部門級培訓，並由指定導師輔導在職培訓及輔導，以便我們的僱員有效熟悉彼等的職責。我們亦至少每個季度向新僱員提供一次培訓與發展計劃，以確保僱員了解並遵守我們的各種政策及程序。鑒於我們強調為藥物開發流程運營一個集成平台，因此若干培訓由服務不同職能但在日常運營中相互合作或相互支持的不同團體及部門聯合進行。

僱員福利

我們的僱員薪酬包括薪金、花紅、僱員公積金、社保供款以及其他福利金。根據中國適用法律，我們已為僱員向社會保障保險基金（包括養老保險、失業保險、工傷保險、醫療保險及生育保險）、補充醫療保險及住房公積金作出供款。於最後實際可行日期，我們於所有重大方面已遵守中國法律適用於我們的法定社會保障保險基金及住房公積金責任。

我們亦致力為僱員提供安全的工作環境，並已實施或將實施工作安全指引，當中載列安全常規、事故預防及事故報告。例如，我們的僱員須持有相關資格，並於實驗室內佩戴適當的安全裝備。我們對研究設施進行定期安全檢查及維護。就企業管治而言，我們認為董事及高級管理層成員具備必要的知識及經驗，可就風險管理及內部控制提供良好的企業管治監督。我們過往並無發生任何重大工作場所事故。

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並無被監管機構施加任何有關環境及工作場所安全的處罰。

業 務

COVID-19疫情的影響

自2019年12月底以來，COVID-19疫情已對全球經濟造成重大不利影響。為應對疫情，中國已實施廣泛的封鎖、關閉工作場所及施加出行及旅遊限制，以遏制病毒傳播。截至最後實際可行日期，中國絕大部分城市已放寬或解除國內旅遊限制，並恢復正常社會活動、工作及生產。

政府的封鎖和其他限制性措施使我們僱員的出行大大減少，導致大部分僱員於COVID-19疫情初期不得不遠程工作。因此，我們已實施多項預防措施，並根據相關法規及政策調整我們僱員的工作安排，使我們能夠維持足夠數量的現場人員，以在靈活的時間安排下工作，繼續我們的研究及開發活動。

於COVID-19疫情期間，我們於中國的若干臨床試驗的患者招募過程及數據輸入有所延遲，尤其是於COVID-19疫情爆發初期。然而，我們正在進行的臨床試驗並無出現任何重大中斷。自2020年3月起，我們已恢復全面正常運營。COVID-19疫情並未導致我們的臨床試驗提前終止或必須移除參與臨床試驗的任何患者。為管理與COVID-19疫情有關的風險，我們採取多項措施，例如與臨床試驗點合作，為我們的入組患者提供口罩等個人防護設備；與我們的主要研究者進行頻繁溝通，以識別及解決可能出現的任何問題；建議研究者與入組患者就到訪當地合資格醫院進行隨訪評估（如必要）進行溝通。為盡量減少COVID-19的暫時影響，我們已調動內外部資源並利用我們強大的研發能力，加快暫時延遲的開發項目，及努力補救COVID-19疫情造成的暫時中斷。我們並無經歷且目前預期不會因COVID-19疫情而導致有關臨床試驗的監管事宜出現任何重大延誤或對我們的運營造成任何長期影響或偏離我們的整體開發計劃。

COVID-19疫情導致中國的運輸減少及製造及物流網絡中斷，在一定程度上影響了我們供應商製造及運輸我們運營所需消耗品、設備及其他物資的能力。然而，截至最後實際可行日期，我們大部分供應商已恢復正常營運，且自COVID-19爆發以來，我們於COVID-19疫情期間並無經歷任何重大供應中斷或短缺。

截至最後實際可行日期，我們的場所或僱員中並無疑似或確診的COVID-19感染病例。為預防COVID-19在我們的辦公室及生產設施中傳播，我們已實施預防措施，如定期對我們的辦公室及生產設施進行消毒及通風、每天檢查僱員的體溫、追蹤僱員的旅行歷史及健康狀況，以及向進入我們辦公室及接觸設施的僱員提供口罩及消毒劑。我們將繼續實施補救措施，並可能在必要時實施額外措施，以減輕COVID-19疫情對我們運營的影響。然而，我們無法向閣下保證COVID-19疫情不會進一步升級或不會對我們的經營業績、財務狀況或前景造成重大不利影響。

業 務

許可、執照及其他批文

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們已自有關部門取得對我們現有營運屬重要的所有必要執照、批文及許可。下表載列我們就營運持有的重要許可、執照及批文的有關詳情。概無有關許可、執照或批文將屆滿或需重續。

執照／許可	持有人	部門	授出日期	屆滿日期
二級病原微生物實驗室 生物安全備案	上海和譽	上海市浦東新區 衛生健康委員會	2020年1月11日	不適用
臨床試驗通知書 (編號：CXHL1900418)	上海和譽	國家藥監局	2020年2月20日	不適用
臨床試驗通知書 (編號：CXHL1900419)	上海和譽	國家藥監局	2020年2月20日	不適用
臨床試驗通知書 (編號：CXHL1900420)	上海和譽	國家藥監局	2020年2月20日	不適用
藥物臨床試驗批准通知書 (編號：CXHL2000394)	上海和譽	國家藥監局	2020年10月26日	不適用
藥物臨床試驗批准通知書 (編號：CXHL2000395)	上海和譽	國家藥監局	2020年10月26日	不適用
藥物臨床試驗批准通知書 (編號：CXHL2000396)	上海和譽	國家藥監局	2020年10月26日	不適用

業 務

執照／許可	持有人	部門	授出日期	屆滿日期
藥物臨床試驗批准通知書 (編號：CXHL2000511)	上海和譽	國家藥監局	2020年12月7日	不適用
藥物臨床試驗批准通知書 (編號：CXHL2000512)	上海和譽	國家藥監局	2020年12月7日	不適用
藥物臨床試驗批准通知書 (編號：JXHL2000183)	上海和譽	國家藥監局	2020年9月7日	不適用

風險管理及內部控制

風險管理

我們意識到風險管理對我們業務營運的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括整體市況及中國及全球生物藥物市場的監管環境的變化、我們開發、製造及商業化候選藥物的能力以及我們與其他製藥公司競爭的能力。有關對我們所面臨的各種風險及不確定因素的討論見「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。尤其是，我們面臨正常業務過程中產生的信貸、流動資金及貨幣風險。有關該等市場風險的討論見「財務資料－市場風險披露」。我們已採納一套綜合風險管理政策，訂明風險管理框架，以按持續基準識別、評估、鑑定及監察與我們戰略目標有關的主要風險。以下主要準則概述了我們有關風險管理的方法：

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

業 務

- 我們的首席財務官葉霖先生負責(i)制訂及更新風險管理政策及目標；(ii)審閱及批准本公司的主要風險管理事項；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司的相關部門提供風險管理方法指引；(v)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(vi)監督相關部門實施風險管理措施的情況；(vii)確保本集團內部設置適當的架構、流程及職能；及(viii)向審核委員會呈報重大風險。
- 本公司相關部門（包括但不限於財務部及人力資源部）負責實施風險管理政策及執行每日風險管理常規。為標準化本集團的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集涉及彼等營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響彼等目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)每年編製風險管理報告供首席執行官審閱；(iv)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(v)必要時實施適當的風險應對；及(vi)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

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

我們對具有外部溝通職能的人員維持嚴苛的反腐敗政策。我們亦確保我們的商業化團隊遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群體方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。

於往績記錄期間，我們定期檢討及加強內部控制系統。

投資風險管理

我們以手頭多餘現金進行短期投資。截至最後實際可行日期，我們的投資組合主要由結構性存款（其已轉換為銀行存款）組成。我們的財務部在首席財務官的監督下負責管理短期投資活動。在提出任何投資建議前，財務部將評估現金流量水平、運營需

業 務

求以及資本支出。我們的投資政策於[編纂]後仍有效且其後經董事審慎考慮及審議後於合適情況下不時修改，該政策為我們的基金投資提供了指導方針及具體說明。我們的投資策略力圖通過合理及保守地將投資組合證券的到期時間與預期經營現金需求相匹配以盡量減輕風險。我們在全面考慮多項因素後按個別基準做出投資決定，包括但不限於宏觀經濟環境、整體市況以及投資的預期盈利或潛在虧損。迄今為止，我們的投資組合須僅持有有效最終到期日為12個月或以下的投資產品，有效最終到期界定為發行人償還本金及利息。

根據我們的投資政策，我們被禁止投資高風險產品且擬定投資不得干擾我們的業務運營或資本支出。截至最後實際可行日期，我們的投資決策概無偏離投資政策。我們認為，我們的內部投資政策及有關風險管理機制屬充分。

我們亦實施嚴格的反賄賂及反回扣政策，其包括(i)中國法律項下有關賄賂活動潛在後果的法律依據；(ii)賄賂對本集團造成的不利商業後果；(iii)在各種業務活動以及與政府當局及業務合作夥伴的溝通中應遵循的詳細程序，以避免有意及無意的賄賂活動，包括詢價、評估及確定供應商、接收及評估報價、接收材料以及審核供應商等；(iv)禁止活動，包括（其中包括）非法的賬外交易、未經批准的促銷活動、不當禮物、贊助或捐贈；例如，我們的僱員不得接受供應商的任何個人禮物或不當招待邀請；及(v)我們可能對違反上述規定的僱員進行處罰。

我們恪守一系列有關保護患者數據及隱私的政策及方案。尤其是，我們嚴格遵守以下各項所載的有關患者數據及隱私的規定：(i)人用藥品註冊技術要求國際協調會(ICH)頒佈的臨床試驗管理規範；(ii)第18屆世界醫學協會(WMA)聯合大會通過並經第64屆WMA聯合大會最新修訂的赫爾辛基宣言；及(iii)《數據安全法》等適用中國法律。請參閱「監管－中國的法律及法規概述－關於數據安全的法規」。

有關多個司法權區臨床試驗的內部控制

我們於中國及其他國家有多項正在進行或計劃進行的臨床研究。舉例而言，我們正在美國及中國啟動一項Ib期臨床試驗，該項臨床試驗旨在評估ABSK021於治療四種不同腫瘤類型（即TGCT、TNBC、肺癌及胰腺癌）時的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及抗腫瘤效用。與我們的產品開發工作及監管溝通相關的任何臨床試驗數據傳輸

業 務

均受適用的當地數據及隱私保護法律（包括中國及美國的法律）規限。我們目前並無跨境傳輸任何臨床試驗數據或其他潛在敏感資料。我們從CRO獲得的數據並無包含個人身份資料。倘未來我們需要跨境傳輸任何敏感資料，我們計劃實施適用於內部及CRO的控制及安排，其中包括確保允許有關臨床及敏感數據以及資料跨境傳輸、適當獲得任何必要批准及根據相關法律法規向主管部門提交適用文件的措施，尤其是於美國與中國之間進行傳輸方面。

儘管於該領域的法律法規及我們潛在臨床研究的性質正在發生變化，但迄今為止，我們於數據傳輸方面並無遇到任何重大困難，我們認為，我們於中國與美國之間傳輸相關臨床試驗數據及資料符合市場慣例。

有關跨境數據隱私的潛在影響及相關風險的詳情，請參閱「風險因素－與我們候選藥物的臨床前及臨床開發有關的風險－我們將科學數據傳輸至國外的行動可能受到限制」。