
業 務

概覽

我們是一家成立於2014年的生物醫藥公司，致力於為癌症患者，尤其是那些需要長期治療的患者研發具有差異化臨床表現的腫瘤藥物。

我們的核心業務模式是通過聯合合作開發、許可引進及自主發現等方式，開發及商業化腫瘤產品及候選藥物。我們計劃於[編纂]後進一步提升我們的內部發現能力及繼續利用合作開發及許可引進模式開展針對更多適應症的臨床試驗造福慢性癌症患者。我們的管理團隊在FDA等機構及醫藥公司有著深厚的行業經驗，帶領我們建立起從發現到商業化的能力，具有驕人的過往業績。

隨著美國及中國癌症患者發病率和患病率的增加，以及癌症五年總生存率提高（美國的癌症五年總生存率為67.1%，而中國的癌症五年總生存率為40.5%），癌症治療慢病化已成為腫瘤治療的未來主要趨勢。預防癌症進展、復發和轉移以及提高生活質量的醫療需求將進一步推動中國的腫瘤藥物市場增長。此外，近代腫瘤治療已經從住院治療發展到在院外治療，將有望使患者愈加容易獲得腫瘤藥物。憑藉我們對腫瘤市場和各類型腫瘤的醫療需求以及業務發展、臨床開發及註冊能力的深入了解以及對候選藥物分子作用機制的科學洞察，我們能夠識別及獲得化合物及繼續發現、研究、開發、臨床及監管程序。通過內部發現及外部協作，我們已組建並正在開發療法組合，以幫助需要長期治療的癌症患者。

我們已戰略性地制定產品及候選藥物管線前瞻計劃。我們已建立一條包含一款核心產品及11款候選藥物的產品管線，其中包括腫瘤免疫單藥治療、具有可與管線產品聯用的作用機制的候選藥物及疼痛管理資產。在我們的產品及候選藥物中，核心產品恩沃利單抗（品牌名：恩維達®）為我們的支柱產品，已於2021年11月獲批並於2021年12月商業化，另有七款其他候選藥物處於臨床階段（包括我們已啟動臨床試驗或已取得IND批准及正準備啟動臨床試驗的候選藥物）。該等產品及臨床階段候選藥物中有三款已進入II/III期關鍵試驗，其中兩項試驗由我們的合作夥伴進行。

業 務

我們的核心產品恩沃利單抗是一款皮下注射PD-L1抗體。我們僅用四年的時間就將恩沃利單抗（一種新分子實體）從IND階段推進至BLA階段。於2021年11月24日，我們自中國國家藥監局取得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准，且我們為恩沃利單抗的上市許可持有人(MAH)。恩沃利單抗已在中國獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤。此外，恩沃利單抗具有在免疫治療領域推動技術進步的潛力，提供更具便利性、更高性價比及注射方法廣受青睞的PD-L1抑制劑。與目前已獲批的PD-1/PD-L1抑制劑相比，恩沃利單抗體積更小，穩定性更好，溶解度更高，使高濃度製劑適合進行皮下注射。恩沃利單抗已獲得中國臨床腫瘤學界的高度認可，並被三部2022年新版中國臨床腫瘤學會(CSCO)指南採納，包括(1) CSCO胃癌診療指南2022版(I級推薦，2A類證據)，(2) CSCO結直腸癌診療指南2022版(II級推薦，2A類證據)，(3) CSCO免疫檢查點抑制劑臨床應用指南2022版(I級推薦，2A類證據)，(4) CSCO子宮內膜癌指南2022版(II級推薦)，及(5) CSCO宮頸癌指南2022版(II級推薦)。截至最後實際可行日期，我們的核心產品僅獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤適應症。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，在中國有四名商業化同行及五名臨床階段同行就治療MSI-H/dMMR腫瘤與核心產品競爭。我們於整個腫瘤市場面臨來自現有產品及潛在候選藥物（包括靶向PD-1/L1的單克隆及雙特異性抗體）的激烈競爭，核心產品的市場機會可能很小，因為其靶向大多數目標適應症的晚期治療，即二線或後期治療。例如，MSI-H/dMMR晚期實體瘤在中國的發病數於2021年約為146,100例，預期於2030年將達到約186,000例，且僅約50%的病例將接受一次以上治療。

我們的多肽癌症疫苗3D189（亦稱作Galipepimut-S）目前正由我們的合作夥伴SELLAS集團在美國及歐洲進行的治療急性髓性白血病(AML)的III期關鍵試驗中進行評估。我們已於2022年3月在中國就3D189獲得IND批准。我們的GAS6誘餌受體3D229（亦稱作巴替拉西普，AVB-500）正由我們的合作夥伴Aravive在美國及歐洲進行的一項治療鉑耐藥性卵巢癌(PROC)的III期關鍵試驗中進行評估。我們已於2022年5月在中國完成在健康志願者中進行的I期臨床試驗且我們於2022年4月獲得在NSCLC、RCC及UC患者中進行Ib/II期臨床試驗的IND批准。我們已於2021年7月在中國取得對PROC患者進行III期臨床試驗的IND批准，以參與MRCT，及於2022年2月在中國啟動III期臨床試驗。截至2022年9月30日，中國已有八名患者入組此項MRCT。我們計劃加入上述兩項後期試驗，加快我們在中國的開發及商業化進程。

我們專注並致力於開發腫瘤免疫治療。近年來，隨著採用聯合療法，腫瘤免疫治療的療效已有所改善及延長了身患多種癌症的患者的預期壽命，並憑藉其巨大影響力脫穎而出。恩沃利單抗可與其他治療方法（包括化療、靶向治療及其他免疫療法）聯合使用，將有望使更多患者受益。我們管線中的其他候選藥物憑藉不同互補性作用機制可與恩沃利單抗產生協同作用。

業 務

下圖概述截至最後實際可行日期我們的產品、臨床階段候選藥物及部分臨床前階段候選藥物的開發狀況：

候選藥物	靶點/機制	適應症/研究人群	權利	臨床前發現	IND	I期	II期	III期	NDA	合作夥伴
		MSI-H/dMMR晚期實體瘤 (單藥、2L+)		中國					BLA獲批	
		晚期膽道癌 (與化療聯用對比化療、1L)		中國						康寧保瑞集團
		非小細胞肺癌 (對比標準治療、1L)		中國						
		非小細胞肺癌 (與西達本胺聯用、2L+)		中國						
		膀胱上皮癌 (單藥對比BSC、1L繼發治療、MRCT)		中國、歐盟、日本						先聲藥業集團 (CSO)
★ 恩沃利單抗 ^(a)	PD-L1	晚期G/GE/癌 (與化療聯用、1L)	全球	中國						TRACON*** (肉瘤適應症、II期)
		TMB-H晚期癌症 (單藥、2L+)		中國						
		子宮內膜癌 (單藥，與樂伐替尼聯用、2L+)		中國						
		非小細胞肺癌、肝細胞癌 (與樂伐替尼聯用)		中國						
		肝細胞癌、結直腸癌、非小細胞肺癌 (與BDO801聯用)		中國						
		微衛星穩定CRC (與西妥昔單抗聯用，標準治療失敗) ****		中國						
3D189 ^(c)	WT1	多適應症	大中華區**	中國						SELLAS集團
3D229 ^(c)	GAS6/AXL	健康志願者	大中華區**	中國		已完成				Aravive
3D1001 ^(c)	COX-2	非小細胞肺癌/腎細胞癌/尿路上皮癌		中國 (直接參與MRCT III期試驗)						
3D1002 ^(c)	EP-4	鉅額藥性卵巢癌(2L)		中國						
3D185 ^(c)	FGFR1/2/3	術後牙痛/癌痛	中國	中國						海和藥物集團
◆ 3D011	TK1前藥	癌痛/骨關節炎	全球	中國						海和藥物集團及上海藥物研究所
3D197 ^(c)	CD47	局部晚期或轉移性實體瘤	全球	中國						ImmuneOncia
3D057 ^(c)	CD3+PD-L1	晚期惡性實體瘤	大中華區**	中國						Y-Biologics
3D059 ^(c)	WT1	多適應症	大中華區**+ 全球優先受讓權	中國						SELLAS集團
◆ 3D060	Smad4	多適應症	大中華區**	中國						
◆ 3D062	KRAS	多適應症	全球	中國/美國						

★ 共有資產 ◆ 專有資產 關健試驗

* 指我們的核心產品

** 大中華區包括中國、香港、澳門及台灣地區。

*** TRACON為就美國、加拿大及墨西哥而言的恩沃利單抗的被許可方。

**** 我們作為該項試驗的申辦者，而Merck Healthcare KGaA為這項試驗的設計提供建議，並為該項試驗提供西妥昔單抗。

[a] III期臨床試驗準備中

[b] II期臨床試驗準備中

[c] IND準備中

[d] 臨床前階段

業 務

縮略語／註釋：PD-L1 = PD-1配體1，一種促使T細胞關閉其殺死癌細胞能力的蛋白；WT1 = 一種在人體中由染色體11p上的WT1基因編碼的蛋白；GAS6 = 生長停滯特異性蛋白6；AXL = 一種受體酪氨酸激酶，可將細胞外基質的信號轉導至細胞質28並調節眾多生理過程；COX-2 = 環氧化酶-2；EP-4 = 前列腺素E2受體4，一種由人體中PTGER4基因編碼的前列腺素受體；FGFR = 成纖維細胞生長因子受體；TKI = 酪氨酸激酶抑制劑，一種抑制酪氨酸激酶的藥物；CD47 = 分化簇47，一種廣泛表達的蛋白質，可共同刺激T細胞、促進白細胞轉移並抑制巨噬細胞清除功能；CD3 = 分化簇3，一種蛋白質複合物(酶)和T細胞共同受體，可同時激活細胞毒性T細胞和T輔助細胞；Sema4D = Semaforin 4D，一種軸突引導分子，由突觸質細胞分泌並誘導中樞神經系統生長錐塌陷；KRAS = 克爾斯滕大鼠肉瘤病毒，一種為製造稱為K-Ras的蛋白提供指令的基因，該蛋白屬於RAS/MAPK通路；MSI-H/dMMR = 微衛星高度不穩定性／錯配修復功能缺陷；BTC = 膽道癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；UC = 尿路上皮癌；BSC = 最佳支持治療；MRCT = 國際多中心臨床試驗；G/GEJ = 胃或胃食管交界處；TMB-H = 腫瘤突變負荷一高；EC = 子宮內膜癌；HCC = 肝癌；RCC = 腎細胞癌；PROC = 鉀耐藥性卵巢癌；IND = 臨床研究用新藥上市申請；BLA = 生物製品許可證申請；1L = 一線；2L+ = 二線或以上

附註：

- (1) 透過與康寧傑瑞集團訂立合作開發協議，我們擁有在全球腫瘤領域開發恩沃利單抗的權利。於2020年12月17日，中國國家藥監局受理恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA，且我們的BLA已獲納入優先審評。於2021年11月24日，我們取得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准。於2020年1月16日，FDA授予恩沃利單抗治療晚期BTC的孤兒藥資格。於2021年6月28日，FDA授予恩沃利單抗治療軟組織肉瘤的孤兒藥資格，其臨床試驗由我們的合作夥伴TRACON發起。治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤、晚期BTC及晚期G/GEJ的各項臨床試驗的啟動，乃基於三項當時在中國、美國及日本正在進行的晚期實體瘤I期臨床試驗在多個劑量水平的初步安全性及療效數據。
- (2) 透過與SELLAS集團訂立獨家許可協議，我們擁有在大中華區獨家開發、生產及商業化用於所有治療及其他診斷用途的3D189的權利。
- (3) 我們通過與Aravive訂立合作及許可協議，擁有在大中華區獨家開發、生產及商業化用於診斷、治療或預防人類腫瘤疾病的含有3D229 (作為唯一的原料藥) 的產品的權利。斯坦福向Aravive授出用於開發3D229的技術及Aravive向我們授出3D229。
- (4) 通過與海和藥物集團訂立許可協議，我們擁有在中國疼痛適應症領域獨家開發、生產及商業化3D1001的權利。
- (5) 通過與海和藥物集團訂立許可協議，我們擁有在中國疼痛適應症領域獨家開發、生產及商業化3D1002的權利。
- (6) 通過與海和藥物及中國科學院上海藥物研究所訂立專利許可協議，我們擁有在全球範圍內獨家開發、生產及商業化用於治療腫瘤和肺纖維化的3D185的權利。
- (7) 通過與ImmuneOncia訂立獨家許可協議，我們擁有在大中華區在腫瘤適應症方面獨家開發、生產及商業化3D197的權利。
- (8) 通過與Y-Biologics訂立許可協議，我們擁有在所有治療領域獨家開發、生產及商業化3D057的權利。
- (9) 通過與SELLAS集團訂立獨家許可協議，我們擁有在大中華區獨家開發及商業化用於所有治療及其他診斷的3D059的權利。MSK向SELLAS授出與3D059有關的若干專有技術，而SELLAS轉授予我們。
- † 該II期臨床試驗為一項關鍵試驗，我們於該試驗完成後已提交BLA。
- †† 本研究包括在前100例患者入組治療晚期BTC的關鍵III期臨床試驗(被認為相當於II期臨床試驗)後進行的中期分析，該試驗的設計參考了下文所述的充分監管依據。據中國法律顧問所告知，根據於2012年5月15日生效的抗腫瘤藥物臨床試驗技術指導，抗腫瘤藥物的臨床研究一般分為I期、II期及III期臨床試驗。I期臨床試驗的主要目標包括藥物耐受性及藥代動力學特徵的初步研究，為後續研究的給藥方案設計提供數據支持。II期臨床試驗通常為探索性研究，如探索給藥劑量、探索給藥方案及探索療效，包括安全性觀察。III期臨床試驗在II期臨床試驗結果的基礎上進一步證實對癌症患者的裨益，並為獲得上市許可提供充分的證據。然而，上述臨床研究階段未必固定。例如，探索性研究(即II期臨床試驗)也可能為III期臨床試驗的一部分。具體而言，III期臨床試驗需要生成臨床效益數據，且III期試驗的週期相對較長。因此，III期臨床試驗可採用探索性研究模式，允許根據中期分析及累積資料調整臨床試驗方案或實施。在腫瘤學臨床研究領域，傳統II期研究的目標越來越多地通過擴展I期研究引入中期分析而實現。此方法使近年來來腫瘤藥物的臨床開發更加高效。

業 務

- **恩沃利單抗(KN035)**：我們的恩沃利單抗（品牌名：恩維達®）是一款用於治療泛瘤種的皮下注射PD-L1抑制劑，其已在中國獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤。恩沃利單抗是一款PD-L1單域抗體融合蛋白，我們全權負責並正在開展其在腫瘤領域的臨床開發。我們起初專注於恩沃利單抗的MSI-H/dMMR腫瘤適應症。鑒於恩沃利單抗具有泛腫瘤特性，有潛力與其他候選藥物產生強大的協同作用，故我們前瞻性地選擇專注於其他適應症，其中部分具有高復發性及轉移性風險，例如肝細胞癌(HCC)、尿路上皮癌(UC)及腎細胞癌(RCC)，恩沃利單抗在聯合治療該等適應症方面的潛力巨大。於2020年12月17日，中國國家藥監局受理恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA，且我們的BLA獲納入優先審評。於2021年11月24日，我們取得中國國家藥監局對此適應症的BLA批准及恩沃利單抗於2021年12月上市。此外，一項在中國進行的恩沃利單抗用於治療晚期胃或胃食管交界處(G/GEJ)癌的探索性II期臨床試驗已完成，目前正在兩項進行中的關鍵性臨床試驗（包括一項在中國晚期BTC患者中進行的III期臨床試驗以及一項在美國進行的由我們的合作夥伴TRACON發起的選定類型晚期肉瘤(SC) II期臨床試驗）中進行評估。於2020年1月16日，FDA授予恩沃利單抗治療晚期BTC的孤兒藥資格。於2021年6月28日，FDA授予恩沃利單抗治療軟組織肉瘤的孤兒藥資格，其臨床試驗由我們的合作夥伴TRACON發起。
- **Galinpepimut-S (3D189)**：我們的3D189為多肽抗癌疫苗，靶向在一系列血液惡性腫瘤及實體瘤中存在並過度表達的Wilms瘤1(WT1)蛋白，目前正由我們的合作夥伴SELLAS集團在美國及歐洲進行的治療AML的III期關鍵試驗中進行評估，並已在治療AML方面獲FDA授予快速審評資格及孤兒藥資格。3D189靶向在一系列血液惡性腫瘤及實體瘤中存在及過度表達的Wilms瘤1(WT1)蛋白。通過聯合治療，3D189有潛力靶向過度表達WT1的逾20種癌症（包括肺癌及CRC），且因其能誘導強烈的T細胞免疫應答的能力而被設計用於預防及延緩復發（通過延長無進展生存期）及有望延長該等患者的生存期。我們已於2022年3月在中國獲得3D189的IND批准，並計劃與我們的合作夥伴SELLAS集團共同參與MRCT。

業 務

- **3D229**：我們的3D229為GAS6誘餌受體，正由我們的合作夥伴Aravive在美國及歐洲開展的治療PROC的III期關鍵試驗中進行評估。我們已於2021年5月在中國取得在健康志願者中進行I期臨床試驗的IND批准並於2022年5月完成該項I期臨床試驗。我們已於2022年4月取得在NSCLC、RCC及UC患者中進行Ib/II期臨床試驗的IND批准。我們計劃加入Aravive的III期關鍵試驗，以促使在包括中國在內的多個司法權區提交BLA，且我們已於2021年7月在中國就在PROC患者中進行3D229的III期臨床試驗獲得IND批准，以參與MRCT，且我們已於2022年2月在中國啟動III期臨床試驗。截至2022年9月30日，中國已有八名患者入組此項MRCT。研究表明，GAS6-AXL信號傳導為促使腫瘤入侵和轉移以及對化療、靶向療法及免疫療法形成耐藥性的關鍵分子通路。通過與包括恩沃利單抗在內的藥物聯合用藥，3D229有望解決在治療肺癌、卵巢癌(OC)、腎細胞癌(RCC)及UC等多種腫瘤方面的醫療需求。
- **3D011**：我們的3D011為我們自主發現的酪氨酸激酶抑制劑(TKI)前藥，將開發作為單藥及與其他藥物聯用治療實體瘤。我們於2021年1月收到中國國家藥監局的IND批准，並已於2022年2月啟動I期臨床試驗。
- **3D185**：我們的3D185為成纖維細胞生長因子受體(FGFR) 1-3及集落刺激因子1受體(CSF1R)抑制劑。我們於2018年1月收到中國國家藥監局的IND批准及於2019年9月收到FDA的IND批准。我們已於2021年8月在中國及美國完成針對晚期實體瘤患者的I期臨床試驗。截至最後實際可行日期，3D185的一種新劑型正在進行一項I期臨床試驗研究。3D185有望與恩沃利單抗聯合使用。
- **3D1001**：我們的3D1001是第三代環氧化酶-2 (COX-2)抑制劑，因其良好的PK特性，在臨床研究中起效快且可長時間緩解術後牙痛患者的疼痛。我們於2019年2月取得中國國家藥監局的IND批准。我們計劃開發3D1001用於治療術後牙痛及潛在的其他疼痛適應症，包括癌症疼痛管理。我們正在籌備3D1001口服液的I/II期臨床試驗。
- **3D1002**：我們的3D1002是一款E型前列腺素受體4 (EP4)受體拮抗劑。在I/II期臨床研究中，3D1002已顯示出良好的安全性特徵及具前景的療效結果。我們於2018年7月取得中國國家藥監局的IND批准。我們計劃開發3D1002用於治療癌症疼痛及骨關節炎。

業 務

- **3D197**：我們的3D197為新一代全人抗CD47 IgG4單克隆抗體，CD47 IgG4單克隆抗體是人體免疫球蛋白G中的一種，是血液循環中最常見的抗體類型，在對抗入侵病原體的抗體基礎免疫中起著重要作用。我們於2022年1月在中國取得3D197的IND批准。
- **我們臨床前階段的候選藥物**：除我們處於臨床階段的候選藥物外，我們亦正評估我們管線中多種臨床前階段的候選藥物，包括(a) 3D057，靶向T細胞CD3受體及腫瘤細胞PD-L1的雙特異性抗體藥物，(b) 3D059，靶向血液惡性腫瘤及實體瘤中的WT1蛋白的新一代免疫療法，(c) 3D060，我們自主研發的靶向腫瘤細胞的Semaphorin 4D (Sema4D)之單克隆抗體，及(d) 3D062，我們為KRAS突變患者自主研發的小分子。

我們由一支富有經驗的管理團隊領導，這隻團隊在國際藥品監管機構、製藥公司及生物科技公司的領導職責及成功業績往績彪炳。我們的管理團隊在FDA、百時美施貴寶、阿斯利康及Celgene等知名組織中平均擁有逾20年的行業及監管經驗。我們的創始人、首席執行官兼董事長龔博士擁有30餘年的行業及學術經驗，在監管機構、多家製藥及生物科技公司及機構領導及參與新藥開發的全過程。在管理團隊的帶領及具有執行能力的全員團隊支持下，我們在篩選、識別、評估及開發候選藥物的過程中採取方法，從而增強我們的全面產品組合，幫助需要長期治療的癌症患者。我們的臨床前及臨床團隊通力協作，確保從發現到臨床開發的銜接。我們採用臨床研究設計及試驗執行，以更具成本效益的方式縮短時間表。

我們計劃繼續加快管線產品的開發及商業化，進一步提升我們的綜合競爭力。我們不斷增強內部生產能力及銷售人員，進一步提升內部創新研發實力。我們相信，該等努力將鞏固我們在創新製藥行業的地位。我們持續的研發投入將增強我們在發現、開發及商業化創新癌症療法競爭中的競爭優勢，並有助我們在慢性癌症市場中創造並抓住更多機遇。

業 務

我們的優勢

我們相信以下核心競爭優勢構成我們過去成功的基石，並將繼續幫助我們鞏固及增強我們在快速增長的慢性癌症治療市場中的地位：

癌症患者(尤其是需要長期治療的患者)治療領域的主要市場參與者

由於慢性癌症患者增加及癌症治療創新療法的持續快速開發，預計慢性癌症治療市場的規模將增長，這一點可以從院外腫瘤藥物銷售的市場規模及比例不斷增長得到證實。根據弗若斯特沙利文的資料，中國院外腫瘤藥物銷售的市場規模由2017年的人民幣95億元增至2021年的人民幣476億元(分別佔中國腫瘤藥物市場的6.8%及20.6%)。預計於2025年將進一步增長至人民幣1,603億元，於2030年將增長至人民幣3,630億元(分別佔中國腫瘤藥物市場的40.0%及55.7%)。

腫瘤治療領域已取得重大科學及臨床進展，以致多種類型的癌症現在可以得到控制並可作為慢性病進行管理，生存期得到延長，從而形成一個充滿巨大需求及機遇的慢性癌症治療市場。據有力證據顯示，隨著癌症治療慢病化成為未來趨勢，中國的癌症患者總生存率不斷提高。例如，根據弗若斯特沙利文的資料，中國癌症患者的五年生存率從2005年的30.9%增至2015年的40.5%。在慢性癌症患者的早期治療階段，通常在初次診斷後的第一個月至第六個月，患者傾向於在三級醫院尋求及接受治療以提高生存率。由於中國醫療資源的分佈，長距離的治療或會產生巨額間接成本。於2020年癌症治療的間接成本(包括交通費、住宿費)是癌症治療的直接成本的兩倍以上，且癌症治療間接成本的日益增加使癌症患者在可行範圍內轉向選擇當地醫院，而不是知名三級醫院。自2017年起，從三級、二級醫院轉入社區醫療機構的慢性病患者年度增長率超過10%。

業 務

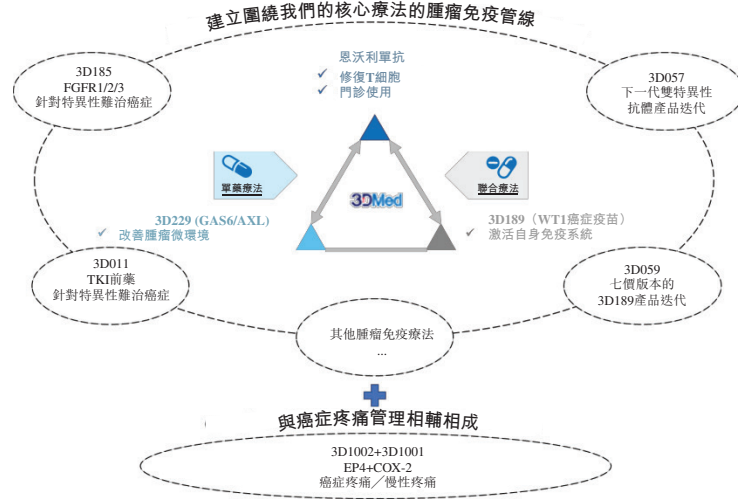
我們是癌症治療慢病化市場中的主要市場參與者。憑藉我們的管理團隊的深刻了解，我們已建立起覆蓋藥物開發各個不同階段的創新產品和候選藥物互補管線。我們的核心產品恩沃利單抗是一款皮下注射PD-L1抗體。基於可得臨床數據，與其他上市的PD-1/PD-L1抑制劑相比，恩沃利單抗在臨床試驗中顯示出良好的安全性特徵且療效穩定以及免疫相關的肺炎發生率低且無輸液相關反應。與所有已上市的PD-1/PD-L1抑制劑需要靜脈給藥相比，通過皮下注射給藥的恩沃利單抗具有以下優點：

- **便利性提高。**根據羅氏Herceptin Hylecta的III期HannaH研究，靜脈輸液需要較長時間，通常為30至90分鐘，劑量大，可能存在刺激性且不良反應增加，而皮下注射時間要短得多，對於傳統抗體的皮下注射製劑而言，通常為2-5分鐘。以恩沃利單抗為例，皮下注射0.75mL (150mg)所需時間少於30秒，而針對相同適應症的藥物通過靜脈注射輸液至少需要30分鐘。此外，靜脈輸液通常在三級醫院進行，而皮下注射方法允許患者在門診及縣級醫院或社區診所注射，患者可節省前往大城市在高級醫院看診所需的住宿及交通費用。而且，根據《Breast》2016年10月刊；29:140-6、《英國癌症雜誌》(British Journal of Cancer) 2021年2月刊；124(Suppl.2)，皮下注射的間接成本(包括交通費、住宿費及額外營養供給費用)低於靜脈注射。更快的給藥及更短的觀察時間以及更低的間接成本為患者帶來更多便利。
- **替代治療選擇。**根據Anticancer Research. 2014, 34: 1579-1586，約10%的癌症患者可能不適合靜脈注射，因為長期和大量的藥物治療會導致靜脈通路受限。靜脈注射可使藥物在短時間內進入全身並釋放，使其適用於緊急情況或需要立即釋放藥效的情況。此外，靜脈注射的上限為1,000 mOsm/kg，更適合對濃度及滲透壓要求較高的患者。相反，皮下注射更適合需要緩慢釋放藥效及較長作用時間的患者，為患者提供了靜脈注射之外的替代治療選擇。

因此，PD-1/PD-L1皮下給藥的安全便捷有望擴大應用情景，進一步提高在癌症患者間的滲透率，並有可能擴大醫院外銷售腫瘤藥物的市場。我們的核心產品恩沃利單抗使我們在市場上獲得先發優勢。此外，我們專注通過補充機制治療癌症並具備巨大協同效應潛力的聯合療法，一直在構築慢性癌症治療市場高進入壁壘。我們認為，該方法將使我們能夠系統高效治療腫瘤，並顯著提高癌症患者的緩解率及生存率。

業 務

多機制且高度協同的創新藥物管線



我們強大的慢性癌症治療生態系統專注於經癌症相關的疼痛管理解決方案支持的腫瘤免疫療法。由於我們致力於透過自主發現及外部授權引進創新產品的方式探索及把握腫瘤藥物市場機遇，我們已組建並正在開發療法組合，以幫助需要長期治療的癌症患者。自成立以來的多年中，我們一直維持研發投入，採用前瞻性的多元化策略，並積累技術專業知識，從而最終形成涵蓋多個治療靶點／通路及採用不同作用機制治療慢性癌症的產品和候選藥物管線。僅在2020年，我們有一項已獲受理的BLA、七項正在進行的臨床試驗、六項已提交的IND申請及六款授權引進的候選藥物。我們的管線產品不僅在臨床前及／或臨床研究中顯示出差異化的特性，而且亦在兩者聯用時具有協同作用潛力，具有廣闊的臨床應用前景及市場潛力。

我們的在研管線以單域PD-L1抗體恩沃利單抗融合蛋白為主導。在恩沃利單抗的主導下，我們的創新治療藥物管線包括為解決關鍵治療靶點及採用多種經驗證的機制來治療廣泛的癌症適應症而設計及正在開發的產品，且每種產品和候選藥物均可能被用作單藥療法及與其他藥物聯用，可共同釋放潛在的突破性療效。我們的其他候選藥物可與恩沃利單抗產生協同效用，可更好地引導人類免疫系統抗擊癌症及延長癌症患者生存期。通過增加對癌症產生免疫應答的患者比例，並通過誘導記憶T細胞延長此類應答的持續時間，3D189可能與恩沃利單抗產生良好的協同作用。由於3D229有潛力治療不在PD-1/PD-L1治療範圍內的浸潤性癌症，並可能克服對PD-1/PD-L1抗體的耐藥性，3D229亦可能與包括恩沃利單抗在內的PD-1/PD-L1抗體實現良好的協同作用。此外，我們自主研發的3D011也有可能與恩沃利單抗聯合使用，用於治療實體瘤。

業 務

此外，我們於研發安全、有效的癌症疼痛管理解決方案（包括3D1001及3D1002）方面的投入預期有利於我們實現「減少癌症相關症狀負擔，幫助腫瘤患者活得更好」這一目標。

憑藉資源整合、業務開發、臨床開發及註冊能力，成功探索創新腫瘤療法

全球腫瘤藥物市場在過去幾年顯著發展，並預計將以更快的速度進一步擴展。為高效地進行戰略性業務拓展，我們有選擇地整合行業資源，與資源互補的戰略夥伴合作探索創新腫瘤療法，收購與我們現有產品互補的候選藥物和具有重大臨床、商業潛力的候選藥物。憑藉我們卓越的研發能力，我們已與國內外知名的製藥及生物科技公司建立合作關係，例如康寧傑瑞集團、先聲藥業集團、TRACON、SELLAS集團、Aravive、海和藥物集團、Y-Biologics及ImmuneOncia，在研發及臨床開發上，我們亦已成為彼等信賴的夥伴。與合作夥伴進行合作亦已使得我們能夠節省成本、盡量降低風險及增強研發實力，從而使我們能夠於研發過程中進一步有效利用充足資源。

為確保產品和候選藥物的商業價值最大化，我們亦尋求全球戰略合作機會。經過多年來在創新藥物研發方面的努力，我們已與行業專家、學者及監管機構建立長期關係，這使我們能夠密切關注科學研究及臨床實踐的最新發展以及適用監管政策的最新變化。我們亦已與知名的PI合作開展多項臨床試驗以實現我們的產品和候選藥物的臨床及商業價值。我們已在國際市場聯合開發及商業化我們的產品和候選藥物方面與我們的合作夥伴開展業務合作。例如，我們已與TRACON合作在美國、加拿大及墨西哥開展恩沃利單抗針對軟組織肉瘤患者的臨床試驗，大部分開發活動預計將在美國進行。該合作是恩沃利單抗發展戰略的例證，因為我們利用TRACON的當地專業知識助力我們進入美國市場。在專注於中國市場的同時，我們一直致力於實現我們的產品和候選藥物的臨床及市場潛力。

我們經審慎考慮將患者的需求作為我們研發工作的立足點，評估候選藥物的商業化潛力及根據癌症慢病化治療的使命作出產品篩選決策。自成立以來，我們一直維持長期有效的研發投資。於2020年、2021年以及截至2022年5月31日止五個月，我們的研發開支分別達到人民幣264.0百萬元、人民幣371.2百萬元及人民幣138.3百萬元。截至最後實際可行日期，我們的專利組合包括由我們擁有／共同擁有或授予我們的87項專利／專利申請（包括中國境外的57項），包括我們核心產品恩沃利單抗的26項。此外，已有大量關於管線資產的出版物被發表，包括關於我們的核心產品恩沃利單抗的16篇出版物。

業 務

從藥物發現到NDA階段的全面研究及臨床開發能力以及良好往績記錄

從藥物發現到NDA階段，我們擁有良好的往績記錄，此證明我們具有全面的研究及臨床開發能力。我們的研發平台具備強大的分子篩選及設計能力，提高將分子從臨床前研究成功推向市場的可能性，推動創新治療方法及支持圍繞關鍵通路及靶標的管線資產。我們在上海及北京的研發中心包括大分子及小分子平台、細胞系篩選平台、化合物篩選平台及動物模型。我們內部研發的3D011於2021年1月獲IND批准，這證明了我們擁有強大的研發實力。在臨床開發階段，我們管理臨床試驗並在內部開展完整系列的臨床開發活動（根據需要由CRO補充），包括臨床試驗設計、醫療監測、運營、數據管理、統計、程序設計及藥物警戒。截至最後實際可行日期，我們已獲得16項IND批准及實施12項II/III期臨床研究。我們擁有能夠獨立完成從臨床前研究到臨床開發及NDA/BLA申報的整個藥物開發過程的全面的經驗及強大能力。

我們的研發團隊通力協作，確保從臨床前發現到臨床開發的銜接。我們在降低整體成本的同時，採用臨床研究設計及試驗運行，實現縮短時間表。例如，我們僅用四年的時間就將恩沃利單抗從IND階段推進至NDA/BLA階段。根據弗若斯特沙利文的資料，過往而言，創新腫瘤藥物（如恩沃利單抗）從IND階段推進至NDA/BLA階段約耗時五至六年。憑藉臨床團隊的試驗管理及技術專長，我們已在多個國家及地區的臨床試驗中成功招募近千名患者。我們亦為應用先進藥物發現及開發技術以盡量減少錯誤開端並在藥物發現中優化先導化合物結構的早期先驅企業。

幹練的全球管理及研發團隊

我們由一支經驗豐富的管理團隊領導，他們在國際藥品監管機構、製藥公司及生物科技公司取得成功業績。我們專注於從臨床前研究到臨床開發及商業化的整個藥物研發過程。我們的管理團隊在FDA、百時美施貴寶、阿斯利康及Celgene等知名組織中擁有平均20年的行業經驗。在首席執行官兼董事長龔博士的帶領下，我們卓越的管理團隊吸引了大批專業人員。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊共有150名僱員，其中81名擁有碩士或以上學位，包括17名擁有博士學位。我們的轉化醫學中心負責人林毅暉博士主導藥物發現和轉化研究職能部門，而我們的臨床開發團隊由首席戰略官兼首席醫學官肖申博士領導。兩個職能部門共同合作，促進研發過程。

業 務

我們的創始人、董事長兼首席執行官龔博士擁有30餘年的經驗，在多家製藥及生物科技公司及機構主導及參與新藥研發的全過程，包括在FDA任職10年的新葯審評員。龔博士在新藥研發方面擁有豐富的經驗，包括戰略規劃、臨床前及臨床試驗設計、良好實驗室規範(GLP)及良好臨床規範(GCP)法規、新葯項目評估、協調推進臨床前試驗及臨床試驗以及整個藥物開發項目的風險控制及管理。

我們的首席戰略官兼首席醫學官肖申博士負責指導及監督公司戰略及監管事項，並在龔博士的監督下領導我們進行臨床開發。其擁有約20年FDA工作經驗，主要負責新葯申請審評審批。彼負責審評數百個新葯開發的各個階段，審批十幾款新葯的上市工作。肖博士擁有美國西弗吉尼亞大學腎臟生理學及細胞生物學的博士學位。

我們的轉化醫學中心負責人林毅暉博士在生物標誌物驗證及轉化醫學方面擁有逾10年的經驗。林博士持有中國科學院生物化學與細胞生物學研究所博士學位。

在管理團隊及團隊成員的帶領及支持下，我們在篩選、識別、評估及開發候選藥物的過程採取方法，從而增強我們的全面產品組合，以幫助需要長期治療的癌症患者。憑藉管理團隊的深刻行業洞察力及精準判斷力，我們建立了具有協同作用的創新產品和候選藥物管線。

我們的策略

我們致力於發現、開發及商業化安全高效的創新藥物，以幫助需要長期治療的癌症患者，並將通過實施以下策略進一步鞏固我們在該市場的地位：

進一步擴展恩沃利單抗的商業潛力及探索市場機會

由於我們已於2021年11月24日自中國國家藥監局取得治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准，我們正利用我們的商業化資源，通過與先聲藥業集團合作在中國推廣恩沃利單抗，迅速打入市場，擴大市場份額。同時，我們將繼續開展更多的臨床研究，以擴展恩沃利單抗的目標適應症，例如NSCLC、EC、UC及RCC。

業 務

此外，我們計劃繼續通過自主開展及與中國境外合作夥伴合作開展臨床試驗來充分發揮恩沃利單抗的商業價值。

加快產品開發以進行商業化及進一步豐富我們的管線

我們擬繼續推進我們在研候選藥物的開發及全方位探索在研資產聯合使用的機會。就3D229、3D189及其他處於後期臨床階段的候選藥物而言，我們將利用合作夥伴發起的臨床試驗所得的臨床數據以推進臨床項目及與監管部門溝通以促進在中國提交BLA/NDA的可能性。就早期臨床階段的資產而言，我們計劃採用創新的臨床試驗設計及有效的臨床策略以加快開發進程。

此外，我們強大的業務拓展團隊將繼續開展前瞻性市場分析，以透過內部發現、許可或其他合作安排尋求與我們目前的產品管線有潛在聯合協同效用的創新產品。我們亦計劃物色最合適、資源最豐富的合作夥伴，進行研發及商業化方面的戰略合作，以最大化創新療法及我們的產品和候選藥物的臨床及商業價值。

進一步增強內部創新研發能力

我們擬進一步投資自主發現，以抓住市場機遇及治療全球癌症患者。新型癌症療法的發展需要行業領先的技術及專業知識，這些技術及專業知識正在迅速更新換代及發展。因此，我們將繼續鞏固及優化我們的藥物發現及開發平台，在藥物設計及開發方面整合尖端技術及深奧的專業知識，特別是我們的大分子平台、小分子平台及細胞系篩選平台，助力加快從發現到創新產品和候選藥物獲批的時間表。我們目前與XtalPi合作，並計劃進一步與其他第三方合作，以進一步集成具有AI功能的數字藥物研發基礎設施，以促進藥物開發及提高效率。我們亦將繼續利用我們與知名合作夥伴合作獲得的經驗，進一步加強我們的研發能力。

此外，我們亦將繼續投資臨床前研發，以尋覓覆蓋更廣泛癌症適應症的管線資產，並積極開展研究以評估我們在研管線的聯合效用。我們將通過專注關鍵靶標、通路及作用機制，繼續篩選及設計具有差異化特徵的創新分子，以滿足臨床需求。我們認為，該等研發投入將增強我們在發現、開發及商業化創新癌症療法方面的競爭優勢，並有助我們在慢性癌症市場中抓住更多機遇。

業 務

進一步培養GMP製造能力，加強商業化能力

我們正培養內部製造能力及繼續優化管理流程以增強平台的運營能力。我們正遵照cGMP標準在江蘇省徐州市建造貫穿整個藥物開發過程（包括化學藥及生物製劑）的製造系統及設施，佔地面積為65,637.97平方米。我們已取得施工許可證，並開始於徐州建設新生產設施。我們認為，優化管理流程及擴大生產能力將為我們的產品和候選藥物的生產及商業化做好準備。

此外，我們計劃採用本地化的商業策略，專注於醫療驅動的推廣策略及計劃根據每種產品或候選藥物的特徵及市場覆蓋範圍制定合適的商業化戰略，以快速高效地取得商業成功。對於在小眾但服務不足的市場中候選藥物的銷售，我們計劃通過招募經驗豐富的高級銷售及營銷人員來支持及促進候選藥物的商業化，進而建立內部商業化團隊。對於在競爭激烈市場中多適應症候選藥物的銷售及具有廣泛患者人群的候選藥物的銷售，我們將與最合適的合作夥伴（如合同銷售組織(CSO)）合作，以利用其銷售及營銷專長、完善的業務網絡及經驗豐富的團隊。對於在中國境外候選藥物的銷售，我們亦計劃尋求具有本地專業知識的戰略合作機會，以進行商業化。我們認為，該等戰略合作可加快潛在產品的商業化進程，並有助我們在慢性癌症治療市場佔領重大份額。

繼續吸引、栽培及留住人才

我們的僱員是我們戰略及能否開發及商業化創新藥物的關鍵，因此，我們將繼續招聘、培訓、晉升及留住製藥及生物科技行業具有相關背景及經驗的人才。我們已在上海及北京以及日後將在美國建立研發中心，以執行我們的發展戰略及挖掘訓練有素的人才。為全力支持我們的持續增長，我們將繼續加大投入以吸引及留住業務運營不同方面的全球頂尖人才，包括發現、研究與開發、製造及商業化。此外，為確保我們遵守各種標準，例如GLP、GCP及GMP規範等，我們將繼續加大投入以增強我們在監管合規方面的人才庫。

為吸引及留住人才，我們致力於持續發展合作且充滿活力的企業文化，激勵及鼓勵創新。我們將繼續為僱員提供各種內部及外部培訓機會，以幫助僱員緊跟行業發展及進一步提高他們的技能。此外，我們將繼續採用及優化我們的僱員激勵計劃，以吸引及留住有志投身製藥及生物科技行業的優秀專業人才。同時，我們將盡早物色領導

業 務

人才，並通過內部培訓、晉升計劃及舉措對僱員進行培養，以實現個人成長的同時承擔更大的責任。通過該等措施，我們計劃進一步擴展可持續的人才庫，以支持我們的未來發展。

我們的核心產品及其他候選藥物

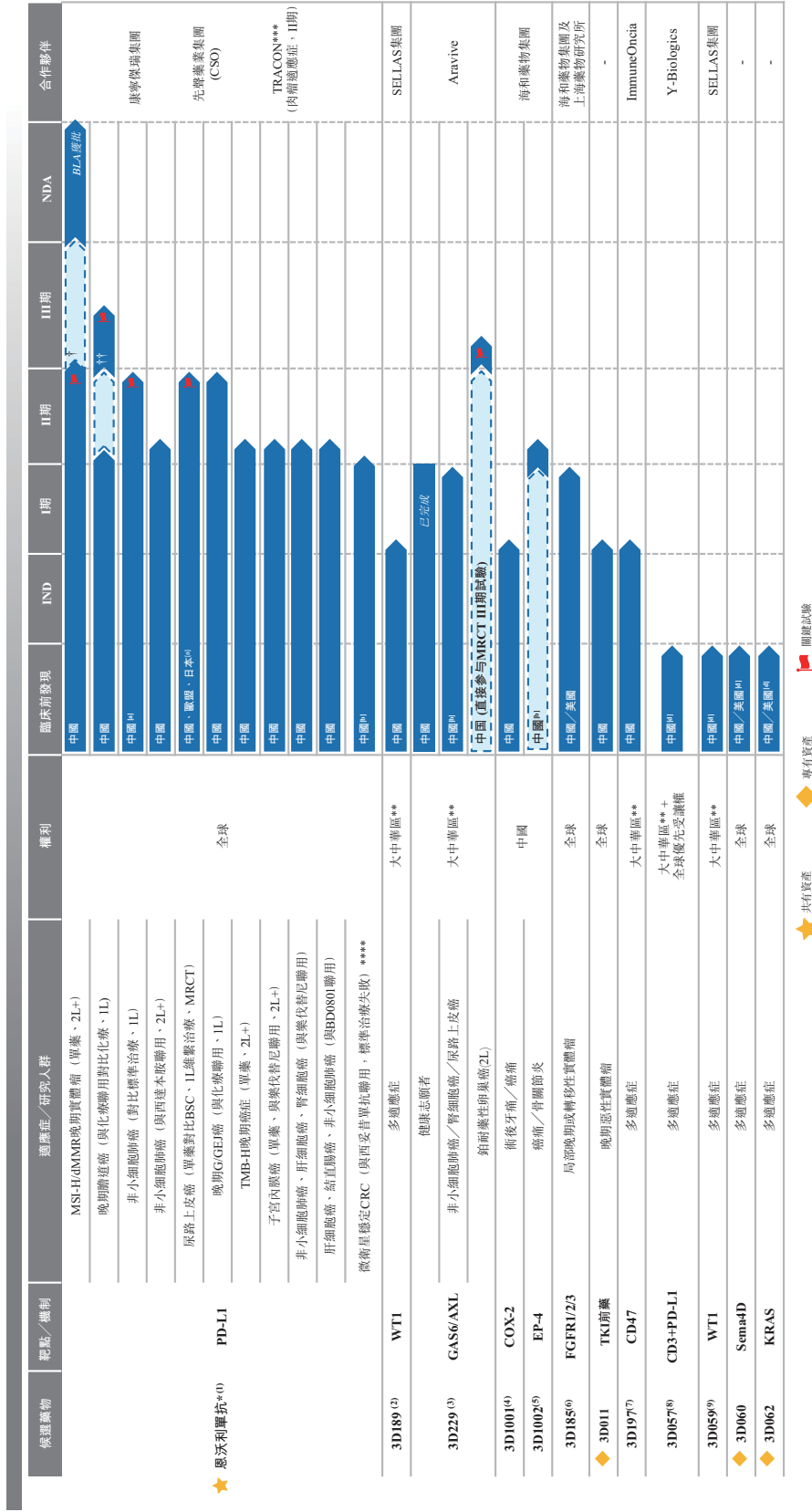
我們的核心業務模式是通過聯合合作開發、許可引進及自主發現等方式，開發及商業化腫瘤產品及候選藥物。依託我們強大的藥物發現、臨床研究及開發能力，我們已建立一條包括一款核心產品及11款候選藥物的管線。在我們的產品和候選藥物中，我們的核心產品恩沃利單抗（品牌名：恩維達®）為我們的支柱產品，已於2021年11月獲批並於2021年12月商業化，另有七款其他候選藥物則處於臨床階段（包括我們已啟動臨床試驗或已取得IND批准及正準備啟動臨床試驗的候選藥物）。該等產品及臨床階段候選藥物中有三款已進入II/III期關鍵試驗，其中兩項試驗由我們的合作夥伴進行。我們的核心產品恩沃利單抗（一種單域PD-L1抗體及可結晶片段(Fc)融合蛋白）是一款皮下注射單域PD-L1抗體。我們僅用四年的時間就將恩沃利單抗從IND階段推進至BLA階段。於2020年12月，中國國家藥監局根據我們在中國已完成的關鍵試驗的結果已受理恩沃利單抗作為單藥治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA，且我們的BLA已獲納入優先審評。於2021年11月24日，我們取得中國國家藥監局對此適應症的BLA批准，且我們是恩沃利單抗的上市許可持有人(MAH)。恩沃利單抗已在中國獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤。目前在其他兩項正在進行的關鍵臨床試驗（包括在中國進行的一項聯合吉西他濱和奧沙利鉑用於治療晚期BTC患者的隨機III期臨床試驗以及一項在美國進行的由我們的合作夥伴TRACON發起的一項單藥治療和聯合伊匹單抗治療選定類型晚期肉瘤(SC)的II期臨床試驗）中對恩沃利單抗進行評估。

目前，我們的多肽癌症疫苗3D189（亦稱為Galinpepimut-S）在我們的合作夥伴SELLAS集團於美國及歐洲就急性髓性白血病(AML)治療正在進行的III期關鍵試驗中接受評估及我們已於2022年3月在中國獲得IND批准。我們的GAS6誘餌受體3D229（亦稱為巴替拉西普，AVB-500）於2021年3月提交IND並於2021年5月在中國接獲IND批准及正在我們的合作夥伴Aravive於美國及歐洲就鉑耐藥性卵巢癌(PROC)治療進行的III期關鍵試驗中接受評估。我們計劃加入上述兩項後期試驗以加快在中國的開發及商業化進程。

憑藉我們管理團隊20多年積累的技術及行業知識，我們已建立醫藥發現及臨床研發平台，為我們持續創新打下基礎。依託該平台，我們已建立起可協同的產品和候選藥物管線。

業 務

下圖概述截至最後實際可行日期我們的產品、臨床階段候選藥物及部分臨床前階段候選藥物的開發狀況：



* 指我們的核心產品
 ** 大中華區包括中國、香港、澳門及台灣地區。
 *** TRACON為就美國、加拿大及墨西哥而言的恩沃利單抗的被許可方。
 **** 我們作為該項試驗的申辦者，而Merck Healthcare KGaA為這項試驗的設計提供建議，並為該項試驗提供西妥昔單抗。
 [a] III期臨床試驗準備中
 [b] II期臨床試驗準備中
 [c] IND準備中
 [d] 臨床前階段

業 務

縮略語／註釋：PD-L1 = PD-1配體1，一種促使T細胞關閉其殺死癌細胞能力的蛋白；WT1 = 一種在人體中由染色體11p上的WT1基因編碼的蛋白；GAS6 = 生長停滯特異性蛋白6；AXL = 一種受體酪氨酸激酶，可將細胞外基質的信號轉導至細胞質28並調節眾多生理過程；COX-2 = 環氧化酶-2；EP-4 = 前列腺素E2受體4，一種由人體中PTGER4基因編碼的前列腺素受體；FGFR = 成纖維細胞生長因子受體；TKI = 酪氨酸激酶抑制劑，一種抑制酪氨酸激酶的藥物；CD47 = 分化簇47，一種廣泛表達的蛋白質，可共同刺激T細胞、促進白細胞遷移並抑制巨噬細胞清除功能；CD3 = 分化簇3，一種蛋白質複合物(酶)和T細胞共同受體，可同時激活細胞毒性T細胞和T輔助細胞；Sema4D = Semaphorin 4D，一種軸突引導分子，由少突膠質細胞分泌並誘導中樞神經系統生長錐塌陷；KRAS = 克爾斯滕大鼠肉瘤病毒，一種為製造稱為K-Ras的蛋白提供指令的基因，該蛋白屬於RAS/MAPK通路；MSI-H/dMMR = 微衛星高度不穩定性／錯配修復功能缺陷；BTC = 膽道癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；UC = 尿路上皮癌；BSC = 最佳支持治療；MRCT = 國際多中心臨床試驗；G/GEJ = 胃或胃食管交界處；TMB-H = 腫瘤突變負荷一高；EC = 子宮內膜癌；HCC = 肝癌；RCC = 腎細胞癌；CRC = 結直腸癌；PROC = 鉍耐藥性卵巢癌；IND = 臨床研究用新藥上市申請；BLA = 生物製品許可證申請；1L = 一線；2L+ = 二線或以上

附註：

- (1) 透過與康寧傑集團訂立合作開發協議，我們擁有在全球腫瘤領域開發恩沃利單抗的權利。於2020年12月17日，中國國家藥監局受理恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA，且我們的BLA已獲納入優先審評。於2021年11月24日，我們取得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准。於2020年1月16日，FDA授予恩沃利單抗治療晚期BTC的孤兒藥資格。於2021年6月28日，FDA授予恩沃利單抗治療軟組織肉瘤的孤兒藥資格，其臨床試驗由我們的合作夥伴TRACON發起。治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤、晚期BTC及晚期G/GEJ的各項臨床試驗的啟動，乃基於三項當時在中國、美國及日本正在進行的晚期實體瘤I期臨床試驗在多個劑量水平的初步安全性及療效數據。
- (2) 透過與SELLAS集團訂立獨家許可協議，我們擁有在大中華區獨家開發、生產及商業化用於所有治療及其他診斷用途的3D189的權利。
- (3) 我們通過與Aravive訂立合作及許可協議，擁有在大中華區獨家開發、生產及商業化用於診斷、治療或預防人類腫瘤疾病的含有3D229 (作為唯一的原料藥) 的產品的權利。斯坦福向Aravive授出用於開發3D229的技術及Aravive向我們授出3D229。
- (4) 通過與海和藥物集團訂立許可協議，我們擁有在中國疼痛適應症領域獨家開發、生產及商業化3D1001的權利。
- (5) 通過與海和藥物集團訂立許可協議，我們擁有在中國疼痛適應症領域獨家開發、生產及商業化3D1002的權利。
- (6) 通過與海和藥物及中國科學院上海藥物研究所訂立專利許可協議，我們擁有在全球範圍內獨家開發、生產及商業化用於治療腫瘤和肺纖維化的3D185的權利。
- (7) 通過與ImmuneOncia訂立獨家許可協議，我們擁有在大中華區在腫瘤適應症方面獨家開發、生產及商業化3D197的權利。
- (8) 通過與Y-Biologics訂立許可協議，我們擁有在大中華區在所有治療領域獨家開發、生產及商業化3D057的權利。
- (9) 通過與SELLAS集團訂立獨家許可協議，我們擁有在大中華區獨家開發及商業化用於所有治療及其他診斷的3D059的權利。MSK向SELLAS授出與3D059有關的若干專有技術，而SELLAS轉授予我們。
- † 該II期臨床試驗為一項關鍵試驗，我們於該試驗完成後已提交BLA。
- †† 本研究包括在前100例患者入組治療晚期BTC的關鍵III期臨床試驗(被認為相當於II期臨床試驗)後進行的中期分析，該試驗的設計參考了下文所述的充分監管依據。據中國法律顧問所告知，根據於2012年5月15日生效的抗腫瘤藥物臨床試驗技術指導，抗腫瘤藥物的臨床研究一般分為I期、II期及III期臨床試驗。I期臨床試驗的主要目標包括藥物耐受性及藥代動力學特徵的初步研究，為後續研究的給藥方案設計提供數據支持。II期臨床試驗通常為探索性研究，如探索給藥劑量、探索給藥方案及探索療效，包括安全性觀察。III期臨床試驗在II期臨床試驗結果的基礎上進一步證實對癌症患者的裨益，並為獲得上市許可提供充分的證據。然而，上述臨床研究階段未必固定。例如，探索性研究(即II期臨床試驗)也可能為III期臨床試驗的一部分。具體而言，III期臨床試驗需要生成臨床效益的療效數據，且III期試驗的週期相對較長。因此，III期臨床試驗可採用探索性研究模式，允許根據中期分析及累積資料調整臨床試驗方案或實施。在腫瘤學臨床研究領域，傳統II期研究的目標越來越多地通過擴展I期研究設計或在III期研究中引入中期分析而實現。此方法使近年來腫瘤藥物的臨床開發更加高效。

業 務

1. 我們的核心產品

a. 恩沃利單抗

恩沃利單抗（品牌名：恩維達®）亦稱之為KN035（一種單域PD-L1抗體及Fc的融合蛋白），是一種皮下注射PD-L1抗體，且其已於中國獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤。與其他獲批的PD-1/PD-L1抗體相比，恩沃利單抗表現出良好的臨床安全性及穩定的臨床療效結果，且有望增加便利性及擴大患者覆蓋範圍以及降低患者癌症治療的間接成本。恩沃利單抗已獲得中國臨床腫瘤學界的高度認可，並被三部2022年新版中國臨床腫瘤學會(CSCO)指南採納，包括(1) CSCO胃癌診療指南2022版(I級推薦，2A類證據)，(2) CSCO結直腸癌診療指南2022版(II級推薦，2A類證據)，(3) CSCO免疫檢查點抑制劑臨床應用指南2022版(I級推薦，2A類證據)，(4) CSCO子宮內膜癌指南2022版(II級推薦)，及(5) CSCO宮頸癌指南2022版(II級推薦)。恩沃利單抗原先由康寧傑瑞集團發現及開發，而本公司與康寧傑瑞集團於2016年2月首次簽訂合作開發協議時，恩沃利單抗處於臨床前階段。此後，我們在全球範圍內獨立開展或完成了恩沃利單抗用於腫瘤適應症（我們授權給TRACON的肉瘤(SC)除外）的所有臨床試驗，並以自費方式自主取得多項重大研發里程碑，截至2022年5月31日，研發費用約為人民幣614.9百萬元。根據我們與康寧傑瑞集團的合作開發協議，我們全權負責並正在開展恩沃利單抗的全球臨床開發，且已在美國、中國及日本開展針對多種腫瘤適應症的臨床試驗。

於2016年11月及2017年5月，我們分別獲得FDA及PMDA的IND批准，分別在美國及日本啟動恩沃利單抗的I期臨床試驗。2016年12月，我們獲得中國國家藥監局對恩沃利單抗的I期、II期及III期臨床試驗的傘式IND批准。2018年6月，我們就恩沃利單抗用於治療晚期G/GEJ癌的探索性II期臨床試驗與藥審中心進行溝通，並於2021年2月完成了該項試驗。2020年7月，我們完成了恩沃利單抗的用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的關鍵II期臨床試驗。2020年11月，我們向中國國家藥監局提交恩沃利單抗用於該適應症的BLA並於2020年12月獲中國國家藥監局受理。於2021年11月24日，我們取得中國國家藥監局對此適應症的BLA批准。此外，我們已在中國完成恩沃利單抗聯合化療作為晚期胃癌或胃食管交界處癌的一線療法的一項探索性II期臨床試驗以及分別在中國、美國及日本進行的三項單藥恩沃利單抗的I期試驗。

業 務

我們目前正在針對三項腫瘤適應症的後期階段的臨床試驗中評估恩沃利單抗，旨在解決治療癌症方面的醫療需求，包括(i)在中國進行的作為一線療法聯合化療用於治療晚期BTC的隨機III期關鍵性臨床試驗；(ii)由TRACON在美國發起的作為單藥及聯合伊匹單抗用於治療選定種類晚期SC的II期關鍵試驗；及(iii)在中國進行的用於治療TMB-H晚期實體瘤的II期臨床試驗。於2020年1月16日，FDA授予恩沃利單抗治療晚期BTC的孤兒藥資格。於2021年6月28日，FDA授予恩沃利單抗治療軟組織肉瘤的孤兒藥資格，其臨床試驗由我們的合作夥伴TRACON發起。此外，我們已啟動或正在進行多項新臨床研究，研究單藥恩沃利單抗或恩沃利單抗聯合其他藥劑用於治療多種適應症（包括非小細胞肺癌(NSCLC)、尿路上皮癌(UC)、子宮內膜癌(EC)、肝細胞癌(HCC)、腎細胞癌(RCC)及結直腸癌(CRC)）。

治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤、晚期BTC及晚期G/GEJ癌的各项臨床試驗（「II/III期臨床試驗」）的啟動，乃基於在中國、美國及日本進行的晚期實體瘤I期臨床試驗在多個劑量水平的初步安全性、療效及PK數據（「I期臨床試驗」）。

臨床基礎

基於I期臨床試驗的初步安全性、療效及PK數據，我們充分具備開展II/III期臨床試驗的臨床基礎。

I期臨床試驗為恩沃利單抗作為單藥的單臂、開放標籤、劑量遞增及劑量擴展的I期研究。I期臨床試驗包含各種腫瘤類型（包括但不限於既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤、晚期BTC及晚期G/GEJ癌），為後續II/III期研究中的適應症選擇提供基礎。換言之，晚期實體瘤的I期臨床試驗已廣泛涵蓋既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤、晚期BTC及晚期G/GEJ癌等類型的「晚期實體瘤」。根據I期臨床試驗的臨床試驗方案，該等試驗的主要終點為安全性及耐受性，而該等試驗的次要終點包括PK、療效、免疫原性及II期推薦劑量。截至2018年3月20日（啟動各項II/III期臨床試驗前），61名受試者入組該等三項I期臨床試驗，劑量水平介於0.01 mg/kg QW至10.0 mg/kg QW之間及首名患者的隨訪時間已達57週。於啟動II/III期臨床試驗前，I期臨床試驗的初步安全性、療效及PK數據如下：

業 務

- 安全性：整個I期臨床試驗的安全性數據均一致。概無發生劑量限制性毒性(DLT)，且未發現預計之外的安全信號。治療期間不良事件(TEAE)的發生率與其他已上市PD-1/PD-L1抑制劑的發生率相同及在安全性上無明確的劑量－應答關係。
- 療效：在25名至少接受過一次治療後療效評估的受試者中，4名受試者達到部分緩解(1名接受0.3 mg/kg QW、1名接受1.0 mg/kg QW及2名接受2.5 mg/kg QW)。尤其是，1名接受2.5 mg/kg QW的受試者患有MSI-H前列腺癌，此為我們選擇適應症提供了基礎。
- PK特徵：中國及美國試驗得出的數據顯示良好的PK特徵，證明2.5 mg/kg QW、150 mg QW及5.0 mg/kg Q2W的劑量水平均為合理的給藥方案，可用於後續的該等臨床試驗。

於取得I期臨床試驗的初步安全性、療效及PK數據後，我們與主要研究者已就有關初步安全性、療效及PK數據進行深入探討。我們及主要研究者均認為，基於I期臨床試驗的上述初步安全性、療效及PK數據，主要及次要終點已根據臨床試驗方案的研究設計要求獲得驗證。尤其是，恩沃利單抗在特殊適應症上顯示出良好的安全性及耐受性特徵、極佳的抗腫瘤活性及療效信號。因此，我們和主要研究者均認為有關初步安全性、療效及PK數據可支持開展恩沃利單抗的後期研究。

因此，我們與主要研究者建議開展以下II/III期臨床試驗並妥善籌備及簽署臨床試驗方案，方案已獲各自倫理委員會的批准：

- 既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤(關鍵II期)：基於I期臨床試驗的初步安全性、療效及PK數據，我們就治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的關鍵II期臨床試驗選擇150 mg QW的劑量方案(假設體重為60 kg，相當於2.5 mg/kg)。於2018年4月17日，牽頭主要研究者簽署該試驗的方案(第1.0版)。於2018年5月15日，該試驗獲倫理委員會批准。於2018年7月25日，該試驗已根據中國國家藥監局的有關規定正式在藥物臨床試驗登記與信息公示平台(「信息平台」，<http://www.chinadrugtrials.org.cn/>)登記。於2018年8月22日，我們入組該試驗的首名患者。

業 務

- 晚期BTC（關鍵III期）：基於I期臨床試驗的初步安全性、療效及PK數據，我們就治療晚期BTC的關鍵III期臨床試驗選擇2.5 mg/kg QW的劑量水平。於2017年12月13日，牽頭主要研究者簽署該試驗的方案（第1.0版）。於2017年12月28日，該試驗獲倫理委員會批准。於2018年4月9日，該試驗已根據中國國家藥監局的有關規定正式在信息平台登記。於2018年4月23日，我們入組該試驗的首名患者。
- 晚期G/GEJ癌（關鍵II期）：基於I期臨床試驗的初步安全性、療效及PK數據，我們就治療晚期G/GEJ癌的探索性II期臨床試驗選擇5.0 mg/kg Q2W的劑量水平。於2018年6月6日，牽頭主要研究者簽署該試驗的方案（第1.0版）。於2018年6月29日，該試驗獲倫理委員會批准。於2018年7月24日，該試驗已根據中國國家藥監局的有關規定正式在信息平台登記。於2018年8月31日，我們入組該試驗的首名患者。

行業慣例

根據弗若斯特沙利文的資料，就PD-1/PD-L1抑制劑而言，I期研究的主要終點（即安全性及耐受性）一經驗證就啟動後期臨床研究，為一般行業慣例。特別是，已上市PD-1/PD-L1的I期劑量遞增研究已研究介於0.1 mg/1.0 mg/kg至10.0 mg/kg Q2W之間的一系列劑量水平且結果顯示，一旦達到特定劑量水平（即0.3 mg/kg），PD-1/PD-L1抑制劑的安全性及療效特徵將不會大幅變動，同時在安全性及療效上顯示出平穩的暴露－反應(E-R)特徵。基於PD-1/PD-L1抑制劑的此E-R特徵，業內若干已上市PD-1/PD-L1抑制劑根據其I期研究的初步結果啟動其II/III期研究。

主管部門對我們基於I期臨床試驗的初步安全性、療效及PK數據啟動各項II/III期臨床試驗並無異議

據我們的中國法律顧問告知，根據核心產品開發適用的有關藥物臨床試驗的法律法規，在啟動臨床試驗前，已取得IND批准的申請人應制定藥物臨床試驗方案及應取得道德委員會的批准，申請人還應通過信息平台提交試驗方案及證明文件。適用法律法規並無要求已取得傘式IND批准的申請人在啟動II期或III期臨床試驗前提交任何其他臨床試驗申請，這意味著申請人無需取得任何其他IND批准，且概無申請有關批准的任何其他規定。

業 務

在啟動II/III期臨床試驗前，中國國家藥監局及藥審中心並未就中國的I期臨床試驗提出任何其他要求。我們已就各項II/III期臨床試驗取得道德委員會的批准（「**道德委員會批准**」）且已在信息平台上就各項II/III期臨床試驗完成正式登記。道德委員會批准及信息平台上的登記資料並未載有道德委員會或藥審中心提出的任何其他要求。此外，在監管訪談中，中國國家藥監局／藥審中心並未就中國的I期臨床試驗提出任何其他要求。

誠如中國法律顧問所告知，基於(i)中國國家藥監局於2016年12月授出的傘式IND批准為參考行業慣例對恩沃利單抗臨床試驗的一次性傘式批准（包括I期、II及III期的所有階段）；(ii)我們已就I期臨床試驗及各項II/III期臨床試驗與藥審中心溝通交流；(iii)各項II/III期臨床試驗已根據中國有關法律法規的規定正式在信息平台登記；(iv)倫理委員會已就各項II/III期臨床試驗授出同意；及(v)於2022年2月21日與中國國家藥監局的一名高級官員進行的有專業人士列席的訪談（「**監管訪談**」）再次確認（其中包括），基於I期臨床試驗多劑量水平的初步安全性、療效及PK數據，中國國家藥監局對我們啟動各項II/III期臨床試驗並無異議，我們已自中國國家藥監局取得進行各項II/III期臨床試驗的一切必要批准且我們不必就啟動各項II/III期臨床試驗進一步取得中國國家藥監局的批准。

根據我們知識產權法法律顧問的意見，我們獨家擁有在腫瘤治療領域使用該專利的權利。此外，我們保留在腫瘤治療領域在全球開發恩沃利單抗的權利並根據合作開發協議取得與恩沃利單抗有關的所有知識產權。請參閱本節「**合作協議**」與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作」各段。根據合作開發協議，在研發方面，我們全權負責有關恩沃利單抗的臨床階段研發活動。自2016年2月首次訂立合作開發協議起，我們已以自費方式獨立自主實現以下重大研發里程碑：

- 於2016年11月，我們自FDA獲得恩沃利單抗用於治療實體瘤的IND批准；
- 於2016年12月，我們自中國國家藥監局獲得恩沃利單抗I期、II期及III期臨床試驗的傘式IND批准；
- 於2017年2月，我們在美國啟動恩沃利單抗在晚期實體瘤患者中的首次人體I期臨床試驗（即入組首名患者）；

業 務

- 於2017年3月，我們在中國啟動恩沃利單抗在晚期實體瘤患者中的I期臨床試驗（即入組首名患者）；
- 於2017年5月，我們自PMDA獲得恩沃利單抗用於治療實體瘤的IND批准；
- 於2017年10月，我們在日本啟動恩沃利單抗在晚期實體瘤患者中的I期臨床試驗（即入組首名患者）；
- 於2018年4月，我們在中國啟動恩沃利單抗用於治療晚期BTC的隨機III期臨床試驗（即入組首名患者）；
- 於2018年8月，我們啟動恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的關鍵II期臨床試驗（即入組首名患者）；
- 於2018年8月，我們在中國啟動恩沃利單抗聯合化療用於治療晚期G/GEJ癌的探索性II期臨床試驗（即入組首名患者）；
- 於2020年1月，我們自FDA獲得恩沃利單抗用於治療晚期BTC的孤兒藥資格；
- 於2020年4月，我們在中國完成恩沃利單抗在晚期實體瘤患者中的I期臨床試驗；
- 於2020年7月，我們完成恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的關鍵II期臨床試驗；
- 於2020年12月，我們提交的恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA獲中國國家藥監局受理；
- 於2021年1月，中國國家藥監局公佈恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA獲納入優先審評；
- 於2021年2月，我們在中國完成恩沃利單抗聯合化療用於治療晚期G/GEJ癌的探索性II期臨床試驗；
- 於2021年3月，我們在日本完成恩沃利單抗在晚期實體瘤患者中的I期臨床試驗；

業 務

- 於2021年6月，我們自中國國家藥監局獲得恩沃利單抗聯合樂伐替尼用於治療晚期實體瘤的Ib/II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年7月，我們自中國國家藥監局獲得恩沃利單抗聯合西達本胺用於治療NSCLC的II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年7月，我們自FDA獲得恩沃利單抗用於治療晚期BTC的II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年7月，我們自中國國家藥監局獲得恩沃利單抗聯合注射用BD0801聯合或不聯合化療用於治療晚期實體瘤的II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年9月，我們自中國國家藥監局取得恩沃利單抗用於治療EC的II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年10月，我們在美國完成了恩沃利單抗在晚期實體瘤受試者中進行的I期臨床試驗；及
- 於2021年11月，我們取得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准。

業 務

下表列示我們目前正在臨床試驗中評估恩沃利單抗所治療的適應症：

適應症 ⁽¹⁾	狀態				
	IND	I期	II期	III期	NDA/BLA (已批准)
中國					
晚期實體瘤 ⁽²⁾	●	●			
既往接受過治療的 MSI-H/dMMR晚期 實體瘤	●		● (關鍵)		●
晚期BTC ⁽³⁾	●			● (關鍵)	
晚期G/GEJ癌	●		●		
NSCLC (與西達本胺聯用)	●		●		
NSCLC、HCC、RCC (與樂伐替尼聯用)	●		●		
EC (與樂伐替尼聯用)	●		●		
TMB-H晚期實體瘤	●		●		
HCC、CRC、NSCLC (與BD0801聯用)	●		●		
美國					
晚期實體瘤 ⁽²⁾	●	●			
SC (由TRACON發起)	●		● (關鍵)		
日本					
晚期實體瘤 ⁽²⁾	●	●			

縮略語：MSI-H/dMMR = 微衛星高度不穩定／錯配修復缺陷；NSCLC = 非小細胞肺癌；BTC = 膽道癌；HCC = 肝細胞癌；RCC = 腎細胞癌；EC = 子宮內膜癌；G/GEJ = 胃或胃食管交界處；TMB-H = 腫瘤突變負荷－高；CRC = 結直腸癌；SC = 肉瘤。

符號：● = 完成；● = 進行中 (當首個研究中心啟用後，即被視為已啟動臨床試驗)

附註：

- (1) 部分適應症可能無須在提交NDA/BLA前完成上面圖表所示同種腫瘤類型的每一期臨床試驗。
- (2) 中國、美國及日本的晚期實體瘤I期臨床試驗涵蓋各類實體瘤，包括後續臨床試驗研究的腫瘤類型。

業 務

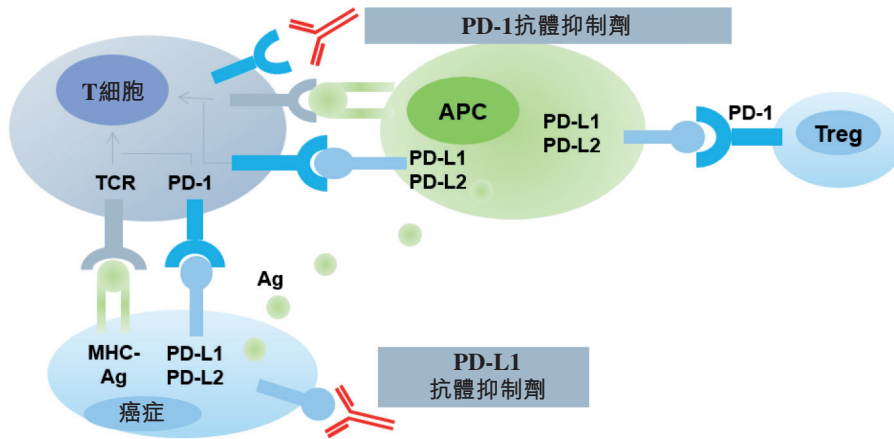
- (3) 本研究在前100例患者入組治療晚期BTC的關鍵III期臨床試驗（被認為相當於II期臨床試驗）後進行了中期分析，該試驗的設計參考了下文所述的充分監管依據。根據中國法律顧問的意見，根據於2012年5月15日生效的抗腫瘤藥物臨床試驗技術指導，抗腫瘤藥物的臨床研究一般分為I期、II期及III期臨床試驗。I期臨床試驗的主要目標包括藥物耐受性及藥代動力學特徵的初步研究，為後續研究的給藥方案設計提供數據支持。II期臨床試驗通常為探索性研究，如探索給藥劑量、探索給藥方案及探索療效，包括安全性觀察。III期臨床試驗在II期臨床試驗結果的基礎上進一步證實對癌症患者的裨益，並為獲得上市許可提供充分的證據。然而，上述臨床研究階段未必固定。例如，探索性研究（即II期臨床試驗）也可能為III期臨床試驗的一部分。具體而言，III期臨床試驗需要生成臨床效益的療效數據，且III期試驗的持續時間相對較長。因此，III期臨床試驗可採用探索性研究模式，允許根據中期分析及累積資料調整臨床試驗方案或實施。在腫瘤學臨床研究領域，傳統II期研究的目標越來越多地通過擴展I期研究設計或在III期研究中引入中期分析而實現。此方法使近年來腫瘤藥物的臨床開發更加高效。

i. 作用機制

在正常情況下，T細胞被激活以應答外部抗原(Ag)。抗原遞呈細胞(APC)加工及遞呈Ag以透過T細胞受體(TCR)激活T細胞及與主要組織相容性複合體(MHC)結合。被激活的T細胞在調節人體免疫應答（包括識別及殺死癌細胞）時發揮重要作用。為防止被激活的T細胞攻擊健康人體組織，調節性T細胞(Treg)在其表面表達免疫檢查點受體（如PD-1）以限制遇到抗原後過度刺激免疫系統。

業 務

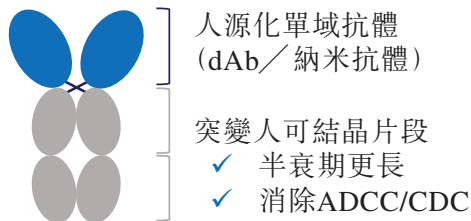
PD-L1是一種可吸引PD-1的重要蛋白配體。PD-L1（在正常細胞表面表達）與PD-1在T細胞表面結合可傳遞一個負向信號至T細胞，從而抑制免疫應答。然而，發現腫瘤細胞可過度表達PD-L1以保護自己不被T細胞發現及殺死。PD-L1抗體與PD-L1相結合並阻止PD-L1與PD-1結合，這使得T細胞可殺死腫瘤細胞。下圖列示PD-L1抗體的作用機制：



縮略語：Ag=抗原；APC=抗原遞呈細胞；TCR=T細胞受體；MHC=主要組織相容性複合體；Treg=調節性T細胞。

資料來源：美國癌症協會、*Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 672.、弗若斯特沙利文報告

恩沃利單抗是包括單域抗體(sdAb)融合人可結晶片段(Fc)部位的與PD-L1結合而阻止PD-L1與PD-1結合的新型融合蛋白。如下圖所示，作為重組融合蛋白，恩沃利單抗包括通過一對二硫鍵鏈接的兩個相同的多肽鏈。每條鏈包括一個人1gG1 Fc片段及sdAb，其取自集中噬菌體文庫，源自人PD-L1免疫駱駝的外周血單核細胞(PBMC)，然後進行人源化。



資料來源：本公司數據

業 務

由於sdAb的形式，恩沃利單抗的重量為全長傳統抗體分子重量的約一半，具備更好的穩定性，使得其較傳統PD-L1抗體具有更強的組織滲透力，同時具有全抗原結合能力。恩沃利單抗較傳統抗體亦更具水溶性，這使得其便於進行皮下注射。此外，Fc介導效應功能會在恩沃利單抗內減弱，從而減少意外的不利免疫反應。

ii. 市場機遇及競爭

PD-1/PD-L1為經臨床驗證的進行免疫腫瘤治療的免疫檢查點。迄今為止，市場上所有的免疫檢查點抑制劑均為傳統抗體，通過靜脈輸液給藥。推出免疫檢查點抑制劑為若干癌症適應症（以前缺乏有效治療的若干癌症適應症）提供了突破性治療。根據弗若斯特沙利文的資料，於2021年，PD-1/PD-L1抑制劑的全球銷售額達到344億美元。

截至最後實際可行日期，全球市場上合計有19款獲批准的PD-1/PD-L1單克隆抗體抑制劑，其中14款靶向PD-1及5款靶向PD-L1。其中18款均為通過靜脈注射的傳統抗體。截至最後實際可行日期，15款PD-1/PD-L1抑制劑獲中國國家藥監局批准，包括11款PD-1抑制劑及四款PD-L1抑制劑，七款PD-1/PD-L1抑制劑獲FDA批准。下表載列截至最後實際可行日期在美國獲FDA批准的用於治療MSI-H/dMMR腫瘤的PD-1/PD-L1抑制劑的詳情。

產品	藥物	公司	免疫檢查點	2021年 收益 (百萬元)	價格(美元)	2020年 年度費用 (千元)	專利 屆滿日期	FDA批准 的適應症	注射方法	批准日期
可瑞達	派姆單抗	默沙東	PD-1	17,186美元	25mg/ml	168.3美元	2037年 7月18日	MSI-H/dMMR實體瘤	靜脈注射	2017年5月
					4ml: 5,264.7 8ml: 10,519.8			一線MSI-H/dMMR CRC		2020年6月
歐狄沃	納武單抗	百時美施貴寶	PD-1	7,523美元	10mg/ml 4ml: 1,171.7 10ml: 2,914.9 24ml: 6,982.5	181.5美元	2037年 6月1日	MSI-H/dMMR CRC	靜脈注射	2017年8月
Jemperli	Dostarlimab-gxly	葛蘭素史克	PD-1	7美元	500mg/10ml: 10,835.1	184.2美元	2036年 2月3日	dMMR子宮內膜癌	靜脈注射	2021年4月
								dMMR復發性或 晚期實體瘤		2021年8月

縮略語：MSI-H/dMMR = 微衛星高度不穩定／錯配修復缺陷；CRC = 結直腸癌

附註：2021年收益指針對所有適應症的銷售收益

資料來源：FDA、上市醫藥公司年報、公司官方網站、國家醫保藥品目錄、弗若斯特沙利文

業 務

於恩沃利單抗獲BLA批准前，所有獲批PD-1/PD-L1抑制劑均須靜脈注射給藥。然而，靜脈注射方式對於患者而言不太便利，原因是其要求頻繁注射服務，而若干患者會出現注射反應。此外，約10%的癌症患者可能不合資格接受靜脈注射方式，原因是長期大量藥物治療導致靜脈選取有限。與所有獲批的PD-1/PD-L1抑制劑相比，恩沃利單抗可採用皮下注射，對患者而言給藥更加便利，可擴大患者覆蓋範圍。就既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的適應症而言，恩沃利單抗為中國首款接受優先審評的用於泛瘤種的皮下注射PD-1/PD-L1抑制劑，其已於中國獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤。

皮下注射製劑對於傳統抗體是一種挑戰，原因是有限的溶解度及需要製劑開發。皮下注射製劑相比幾款傳統抗體得到進一步發展，原因是傳統抗體需要添加透明質酸酶以有利於皮下吸收。然而，該等製劑通常要求相對較大的劑量（2 mL以上），以及幾分鐘進行給藥。對比之下，恩沃利單抗0.75mL（150 mg）的完整治療劑量則通過單次注射給藥，劑量通常小於1mL，給藥耗時不到30秒。就皮下注射製劑而言，每次注射的劑量通常低於2mL，這對用於皮下注射的傳統抗體而言在技術上具有挑戰性。

iii. 競爭優勢

(1) 已上市的皮下注射PD-L1抗體

恩沃利單抗是分子量為約80 kDa的單結構域抗體，相比其他獲批准的PD-1/PD-L1抗體，其分子量更小。受益於該獨特的分子結構，恩沃利單抗的分子量只有全長傳統抗體的一半，並具備較好的穩定性和高溶解度，可促進開發適合皮下注射的高濃度製劑。恩沃利單抗是一種皮下注射PD-L1抗體，且其已於中國獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤。相比較其他獲批的PD-1/PD-L1抗體，我們的恩沃利單抗因其皮下注射方式而具有以下潛在優勢：

- (a) 恩沃利單抗可能會增加便利性。皮下注射製劑能夠實現快速給藥以及在未來可能實現自行注射，對於患者的長期照料更為便利。通常僅耗時不到30秒就完成恩沃利單抗皮下注射0.75mL（150 mg）。此外，皮下注射的觀察時間短於靜脈注射的觀察時間。

業 務

- (b) 恩沃利單抗可能會覆蓋更廣泛的患者。我們的恩沃利單抗可會用於不適合進行靜脈注射的患者，比如容易受到靜脈輸液過量引起的併發症傷害的老年患者、過度接受化療導致靜脈萎縮或其他醫療因素導致重複靜脈輸液不可行或理想的患者。此外，恩沃利單抗為患者在遇到公共健康危機而難以入院治療時提供了可選方案。
- (c) 恩沃利單抗可能更具成本效益並且更能夠被患者接受。除降低生產費用外，患者亦將受益於較低的交通及住宿費用，原因是皮下注射可在更大範圍的附近設施及機構進行，因此，恩沃利單抗總體上可降低癌症治療的間接費用。
- (d) 由於安全且便捷的皮下注射方式，恩沃利單抗可能擁有拓展至醫院外銷售腫瘤藥物市場的巨大潛力。

(2) 中國首款正在進行優先審評的用於泛瘤種的PD-1/PD-L1抑制劑

於2020年12月，中國國家藥監局受理了我們根據在中國完成的關鍵試驗的結果將恩沃利單抗作為單藥治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA，且我們的BLA已獲納入優先審評。於2021年11月24日，我們取得中國國家藥監局對此適應症的BLA批准。我們的恩沃利單抗為中國首款接受優先審評的用於泛瘤種的PD-1/PD-L1抑制劑，且其已於中國獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤。因此，在市場上具有強大競爭優勢及商業潛力，有望在與其他候選藥物的臨床開發中發揮巨大的協同效應。

(3) 相比其他已上市PD-1/PD-L1抑制劑所具備的良好臨床安全性

根據自我們臨床研究所收集的數據，除無輸液相關反應的益處外，相比其他已上市PD-1/PD-L1抑制劑，恩沃利單抗具有良好的安全性。如下表進一步所示，根據我們在中國進行的恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症的關鍵臨床試驗及I期臨床試驗的匯總分析，免疫相關的肺炎發生率低(0.5%)及並無發現免疫相關的結腸炎，且在該等研究中並未發現輸液相關反應。此外，由於恩沃利單抗的皮下給藥路徑，可觀察到注射部位反應，恩沃利單抗的注射部位反應發生率較低(約10%)，嚴重程度為輕度到中度。請參閱本節「— 我們的核心產品及其他候選藥物 — 1. 我們的核心產品 — a. 恩沃利單抗 — iv. 臨床試驗概要 — (1) 在中國進行的治

業 務

療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症的關鍵臨床試驗」各段。儘管該等臨床試驗並非頭對頭研究，但我們認為，從有關對比中可以獲取有益的見解。

所有級別的AE率	抗PD-1抑制劑					抗PD-L1抑制劑			
	納武單抗 ⁽¹⁾ (N=1994)	派姆單抗 ⁽²⁾ (N=2799)	信迪利單抗 ⁽³⁾ (N=540)	特瑞普利單抗 ⁽⁴⁾ (N=598)	卡瑞利珠單抗 ⁽⁵⁾ (N=986)	阿維魯單抗 ⁽⁶⁾ (N=1738)	度伐利尤單抗 ⁽⁷⁾ (N=1889)	阿替利珠單抗 ⁽⁸⁾ (N=2616)	恩沃利單抗 ⁽⁹⁾ (N=390)
IR – 肺炎	3.1%	3.4%	6.9%	1.8%	2.7%	1.2%	5%	2.5%	0.5%
IR – 結腸炎	2.9%	1.7%	0%	0%	0.2%	1.5%	-	1.0% ^{(10)*}	0%
IR – 內分泌疾病									
甲狀腺功能減退症	9%	8.5%	8.5%	12.9%	20.5%	5%	11%	4.6%	13.6%
甲狀腺功能亢進症	2.7%	3.4%	4.3%	4.8%	6.7%	0.4%	7%	1.6%	9.0%
IR – 心肌炎	<1%	<1%	0.6%	-	0.3%	<1%	<1%	<1%	0.5%
IR – 肝炎	1.8%	0.7%	3.5%	3.5%	9.1%	0.9%	12%	9%	3.6%
輸液反應	6.4%	3.0% ^{(11)*}	-	-	-	25%	2.2%	1.3%	0

* 阿替利珠單抗IR – 結腸炎(1.0%; n = 729)；派姆單抗輸液反應(3.0%; n=495)

附註：

上述比較並非基於頭對頭臨床試驗。並非基於頭對頭臨床試驗的比較的主要限制為不可能釐定不同藥物的療效指標之間任何顯著的差異是否能單獨歸因於藥物本身。然而，差異或會反映人群、比較者及結果等不同臨床試驗其他方面的差異。因此，謹請閣下不要過度依賴上述交叉試驗比較結果。

- (1) 納武單抗。處方資料要點，參考編號：4400635
- (2) 派姆單抗。處方資料要點，參考編號：4492828
- (3) 國家藥品監督管理局藥品審評中心，信迪利單抗注射液申請上市技術審評報告(2019年3月)
- (4) 國家藥品監督管理局藥品審評中心，特瑞普利單抗注射液申請上市技術審評報告(2019年3月)
- (5) 國家藥品監督管理局藥品審評中心，注射用卡瑞利珠單抗申請上市技術審評報告(2019年7月)
- (6) 阿維魯單抗。處方資料要點，參考編號：4433254
- (7) 度伐利尤單抗。處方資料要點，參考編號：4465139
- (8) 阿替利珠單抗。處方資料要點，參考編號：4527935
- (9) 來自KN035-CN-006(截止日期：2020年6月19日)及KN035-CN-001(2019年9月2日)研究。
- (10) Wang DY等人，Onco 2017; 6; e1344805
- (11) Garon E B等人，N Engl J Med, 2015, 372 (21)

資料來源：本公司數據

(4) 相比其他已上市PD-1/PD-L1抑制劑所具備的穩定臨床療效結果

在我們評估其治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症的關鍵臨床試驗中，根據BIRC，恩沃利單抗實現42.7%的經確認客觀緩解率(ORR)及74.6%的12個月OS，其療效與派姆單抗及納武單抗高度一致。請參閱本節「我們的核​​心產品及其他候選藥物 – 1. 我們的核​​心產品 – a. 恩沃利單抗 – iv. 臨床試驗概要 – (1) 在中國進行的治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症的關鍵臨床試驗」各段。儘管該等臨床試驗並非頭對頭研究，但我們認為，我們可從比較中獲得有幫助的見解。

業 務

iv. 臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們已在五項已完成的臨床試驗中及七項正在進行的臨床試驗評估恩沃利單抗的安全性及療效，以及三項臨床研究正在啟動，並已完成提交IND前或IND申請。我們已完成在中國進行的治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症的關鍵試驗，並擁有分別治療晚期BTC及選定種類晚期SC的兩項其他進行中的關鍵試驗。

(1) 在中國進行的治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症的關鍵臨床試驗

我們已在中國完成一項旨在評估恩沃利單抗在既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症患者中的療效及安全性的單臂、多中心、II期關鍵臨床試驗。MSI-H/dMMR產生異常高數量的突變及新抗原並預測對PD-L1/PD-L1抑制劑的敏感性，而不論癌症的組織來源。過往接受標準治療失敗的晚期MSI-H/dMMR癌症患者沒有令人滿意的其他治療方案且預後不良。派姆單抗及納武單抗已獲批用於治療過往接受治療的MSI-H/dMMR晚期結直腸癌(CRC)患者。派姆單抗亦獲批用於治療其他過往接受治療的晚期腫瘤種類(泛瘤種適應症)的患者。近期，派姆單抗獲批用於MSI-H/dMMR晚期CRC的一線治療。JEMPERLI (dostarlimab)亦於近期獲FDA批准用於治療既往接受過治療的錯配修復缺陷實體瘤。

該試驗的療效及安全性數據已在2020年11月的2020年歐洲腫瘤內科學會亞洲年會上提交。根據在2020年歐洲腫瘤內科學會亞洲年會(「**2020年ESMO亞洲年會**」)上提交的數據，於2018年8月22日至2019年12月5日有103名既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症受試者入組此項試驗。

研究目的。本次試驗的主要終點是根據RECIST v1.1標準通過盲態獨立放射學評估(BIRC)獲取ORR。本次試驗的次要終點是緩解持續時間(DOR)、疾病控制率(DCR)、無進展生存期(PFS)及總生存期(OS)。

研究設計。該試驗招募的受試者為(i)年滿18歲或以上；(ii)患有局部晚期或轉移性實體瘤；(iii)患有中心實驗室確認的微衛星不穩定性高結直腸癌、胃癌及當地實驗室確認的錯配修復缺陷其他腫瘤；(iv)接受過一次或以上前線系統治療；(v)ECOG PS評分為0-1；及(vi)根據RECIST v1.1標準有可測量病灶。

業 務

通過每次採用1毫升注射器按0.75毫升劑量進行單次皮下注射恩沃利單抗，受試者每週劑量達150mg。通過監測治療期間不良事件(TEAE)、體檢及實驗室檢測對安全性及耐受性進行評估。腫瘤評估將根據RECIST version v1.1標準每八週進行一次。

根據2020年ESMO亞洲年會，103名既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症患者由25個中心招募，包括65名患CRC的受試者(41名既往接受二線及以上治療(氟尿嘧啶類、奧沙利鉑及伊立替康)失敗及24名既往接受一線治療(氟尿嘧啶類及奧沙利鉑或氟尿嘧啶類及伊立替康)失敗)、18名患GC的受試者及20名患有其他類腫瘤的受試者。截至2020年6月19日，總體人群(N=103)的中位隨訪時間為11.5個月。

療效。根據BIRC，總體人群的經確認ORR為42.7% (95%CI: 33.0%-52.8%)；CRC患者的ORR為43.1% (95%CI: 30.8%-56.0%)；GC患者的ORR為44.4% (95%CI: 21.5%-69.2%)；以及其他腫瘤患者的ORR為40.0% (95%CI: 19.1%-63.9%)。研究者評估的ORR與BIRC的評估數據一致。

根據BIRC，就CRC人群而言，中位PFS為7.2個月(95% CI: 3.5, NE)；就總體人群而言，為11.1個月(95% CI: 5.5, NE)。就任何分析人群而言，均未達到中位OS。就CRC、GC、其他腫瘤及總體人群而言，12個月的OS率分別為72.9% (95% CI: 60.1, 82.2)、83.3% (95% CI: 56.8, 94.3)、75.0% (95% CI: 50, 88.7)及74.6% (95% CI: 64.7, 82.1)。下表概述療效結果：

	晚期CRC(n=65)			晚期GC (n=18)	其他 實體瘤 (n=20)	總體人群 (n=103)
	總數 (n=65)	≥2線治療* (n=41)	1線治療** (n=24)			
根據BIRC，最佳整體緩解率						
CR	3 (4.6%)	0	3 (12.5%)	0	2 (10.0%)	5 (4.9%)
PR	25 (38.5%)	13 (31.7%)	12 (50.0%)	8 (44.4%)	6 (30.0%)	39 (37.4%)
SD	12 (18.5%)	11 (26.8%)	1 (4.2%)	7 (38.9%)	5 (25.0%)	24 (23.3%)
PD	21 (32.3%)	13 (31.7%)	8 (33.3%)	2 (11.1%)	5 (25.0%)	28 (27.2%)
NE	4 (6.2%)	4 (9.8%)	0	1 (5.6%)	2 (10.0%)	7 (6.8%)
ORR	43.1%	31.7%	62.5%	44.4%	40.0%	42.7%
DCR	61.5%	58.5%	66.7%	83.3%	65.0%	66.0%
≥12個月DoR	88.4%	74.6%	100.0%	100.0%	100.0%	92.2%
中位PFS(月)	7.2	4.9	未達到預期 中位生存期	未達到預期 中位生存期	未達到預期 中位生存期	11.1
12個月的PFS率	43.7%	32.1%	62.5%	58.0%	52.6%	48.5%
12個月的OS率	72.9%	64.7%	87.1%	83.3%	75.0%	74.6%

總體人群的中位隨訪時間為11.5個月及最後一名受試者的隨訪時間為6.5個月。

業 務

- * 既往接受 ≥ 2 線治療的CRC患者，包括既往接受過氟尿嘧啶類、奧沙利鉑及伊立替康（包含治療方案）治療的患者。
- ** 既往接受1線治療的CRC患者包括之前接受過氟尿嘧啶類及奧沙利鉑或氟尿嘧啶類及伊立替康（包含治療方案）治療的患者。

資料來源：恩沃利單抗(KN035)在錯配修復缺陷晚期腫瘤上的療效及安全性、2020年歐洲腫瘤內科學會(ESMO)亞洲年會

如下表所示，恩沃利單抗的療效結果與派姆單抗及納武單抗單藥療法在同類人群所呈報的療效結果相當。

	派姆單抗			納武單抗 ⁽³⁾⁽⁴⁾	恩沃利單抗		
	KEYNOTE-164 ⁽¹⁾	KEYNOTE-158 ⁽²⁾	CHECKMATE-142	KN035-CN-006			
研究群體	CRC – A組 (3款藥物治療失敗的CRC)	CRC – B組 (整體CRC)	非CRC (既往接受1線及以上治療)	3款藥物治療失敗的CRC	3款藥物治療失敗的CRC	整體CRC	總體人群 (既往接受1線及以上治療)
	當地/中心實驗室驗證的MSI-H/dMMR	當地/中心實驗室驗證的MSI-H/dMMR	當地/中心實驗室驗證的MSI-H/dMMR	當地/中心實驗室驗證的MSI-H/dMMR	中心實驗室驗證的微衛星不穩定性高	中心實驗室驗證的微衛星不穩定性高	當地/中心實驗室驗證的MSI-H/dMMR
樣本量	61	63	233	53	41	65	103
ORR, % : IRC	33% (27.9%*)	33% (32%*)	34.3%	28%	31.7%	43.1%	42.7%
中位PFS (月)	2.3	4.1	4.1	-	4.9	7.2	11.1
6個月PFS率	(43%*)	(49%*)	-	-	48.8%	53.8%	57.7%
中位OS (月)	31.4	未達到	23.5	-	未達到	未達到	未達到
6個月OS率	(87%*)	(84%*)	-	-	80.5%	84.5%	82.4%
12個月OS率	72%	76%	60.7%	73%	64.7%	72.9%	74.6%

- * KEYNOTE 164較早期發佈的數據⁽⁵⁾⁽⁶⁾3款藥物治療失敗：氟尿嘧啶類、奧沙利鉑及伊立替康治療；2款藥物治療失敗：氟尿嘧啶類聯合奧沙利鉑或伊立替康治療失敗

附註：

上述比較並非基於頭對頭臨床試驗。並非基於頭對頭臨床試驗的比較的主要限制為不可能釐定不同藥物的療效指標之間任何顯著的差異是否能單獨歸因於藥物本身。然而，差異或會反映人群、比較者及結果等不同臨床試驗其他方面的差異。因此，謹請閣下不要過度依賴上述交叉試驗比較結果。

- (1) J Clin Oncol. 2020 Jan 1; 38(1): 11-19
- (2) J Clin Oncol. 2020; 38(1): 1-10
- (3) Overman MJ, et al. Lancet Oncol. 2017; 18(9): 1182-1191
- (4) 歐狄沃(納武單抗)。處方資料要點。參考編號：4427750ite.
- (5) Annals of Oncology. 2017; 28(S5): 128-129
- (6) 2018年美國臨床腫瘤學會年會。3514

資料來源：恩沃利單抗(KN035)在錯配修復缺陷晚期腫瘤上的療效及安全性、2020年歐洲腫瘤內科學會(ESMO)亞洲年會

業 務

安全性。在總體人群中所有等級及3-4級治療相關不良事件(TRAЕ)分別為84.5%及15.5%。並無5級TRAЕ發生。最常見的免疫相關TEAE為甲狀腺功能減退(15.5%)及甲狀腺功能亢進(11.7%)。並無報告輸液相關反應、肺炎或結腸炎。局部注射部位反應的發生率為8.7%，且均為1-2級。下表概述在受試者中出現的藥物相關TEAE：

任何級別藥物相關TEAE 發生率≥10%	總體人群(N=103)		
	任何級別	3-4級	5級
藥物相關TEAE	87 (84.5%)	16 (15.5%)	0
實驗室測試	56 (54.4%)	3 (2.9%)	0
白血球數減少	17 (16.5%)	0	0
中性粒細胞數減少	12 (11.7%)	1 (1.0%)	0
全身性疾病及給藥部位反應	29 (28.2%)	0	0
乏力	17 (16.5%)	0	0
皮膚反應	21 (20.4%)	2 (1.9%)	0
皮疹	16 (15.5%)	1 (1.0%)	0
內分泌失調	21 (20.4%)	0	0
甲狀腺功能減退症	16 (15.5%)	0	0
甲狀腺功能亢進症	12 (11.7%)	0	0
血液及淋巴系統疾病	12 (11.7%)	5 (4.9%)	0
貧血	12 (11.7%)	5 (4.9%)	0

資料來源：恩沃利單抗(KN035)在錯配修復缺陷晚期腫瘤上的療效及安全性、2020年歐洲腫瘤內科學會(ESMO)亞洲年會

結論。根據2020年ESMO亞洲年會，恩沃利單抗在既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期癌症的患者中展現出持久的抗腫瘤活性。安全性與已上市PD-(L)1抗體類似，但並無輸液相關反應，且肺炎及結腸炎的發生率可能較低。該數據支持恩沃利單抗可作為既往接受過重度治療的MSI-H/dMMR晚期癌症患者的一種新的安全有效治療選擇。

(2) 在中國聯合化療治療BTC的III期關鍵臨床試驗

我們正在中國開展隨機、開放標籤、對照、III期臨床試驗。此研究計劃將約480名既往未經過治療的不可切除的局部晚期或轉移性BTC的受試者進行隨機分組。主要目標是將採用恩沃利單抗聯合吉西他濱加奧沙利鉑(GEMOX)化療進行治療的受試者與僅接受GEMOX的受試者的總體生存期進行比較。此研究的第一名受試者已於2018年4月23日被隨機分組。截至2022年7月18日，472名受試者已被隨機分組。該試驗正在進行中，目前尚無揭盲安全性或療效數據。

業 務

(3) 在美國進行的治療選定種類SC的II期關鍵臨床試驗

由TRACON發起的恩沃利單抗或恩沃利單抗與伊匹單抗聯合使用在局部晚期、不可切除或轉移性未分化多形性肉瘤(UPS)/黏液纖維肉瘤(MFS)受試者中的多中心、開放標籤、隨機、非比較、對照組II期關鍵臨床試驗正在美國進行。

主要終點是ORR。受試者被隨機分為兩組：A組將接受單一藥劑恩沃利單抗(通過皮下注射每三週給藥300 mg)；B組將接受恩沃利單抗(通過皮下注射每三週給藥300 mg)聯合伊匹單抗(共四次每三週靜脈給藥1mg/kg)。80名受試者將進入各組，總共160名受試者。該項試驗已由FDA於2020年8月14日授出IND批准。於2021年6月1日，Tracon宣佈，獨立數據監控委員會(IDMC)建議於審查來自自己入組的超過20名患者(各組有10名以上患者)的安全性數據後如期進行試驗。

(4) 聯合化療治療晚期胃或胃食管交界處(G/GEJ)癌的II期臨床試驗

我們已在中國完成一項旨在評估恩沃利單抗聯合化療用於治療既往未接受治療的不可切除局部晚期或轉移性G/GEJ腺癌在成年受試者中的安全性及耐受性的單臂、多中心、II期臨床試驗。

研究目的。主要目的是評估恩沃利單抗聯合氟尿嘧啶類加奧沙利鉑(FOLFOX)標準化療方案的安全性及耐受性。次要目的是評估恩沃利單抗聯合FOLFOX的ORR、DOR、DCR、PFS及OS。

研究設計。合資格受試者接受八個療程(每個療程兩週)恩沃利單抗加FOLFOX方案，之後採用恩沃利單抗加5-FU/亞葉酸維持療法，直至進展、死亡、不可接受的毒性或撤回知情同意(以較早發生者為準)。在每個療程第一天皮下給藥5 mg/kg恩沃利單抗。FOLFOX包括每個療程的第一天靜脈輸液奧沙利鉑85 mg/m²，直至8個療程；第一天400 mg/m² 5-FU及400 mg/m²亞葉酸靜脈輸液；在每個療程的第一天和第二天連續輸液48小時2400 mg/m² 5-FU。每六週根據RECIST 1.1版對腫瘤進行評估，安全評估包括不良事件、ECOG體能狀態、健康體檢、實驗室指標變化(血液指標、血液生化、凝血功能、甲狀腺功能、尿常規及血液檢測懷孕)、生命體徵變化

業 務

(血壓、心率、呼吸頻率及體溫)、十二導聯心電圖及超聲心動圖。根據常見不良事件術語標準5.0版(CTCAE v 5.0)對不良事件的嚴重性劃分等級。

總共15名受試者被招募及接受恩沃利單抗及FOLFOX方案治療。平均年齡為56歲，包括11名男性受試者；在80%受試者(12名受試者)中的ECOG體能評分為1；在其餘受試者中的ECOG體能評分為0。大部分受試者為胃癌患者(80.0%)。所有15名(100.0%)受試者在基線時患有臨床IV期腫瘤。於數據截止日期2019年7月15日，最短隨訪為4.0個月。

療效。研究者評估的經確認ORR為60% (95% CI: 32.3% – 83.7%)；未確認ORR為73.3% (95% CI: 44.9% – 92.2%)。中位DOR尚未達到(範圍：3.98 – 6.93+ 個月)，且66.7%的緩解還在繼續。DCR為100%。中位PFS為6.8個月(95% CI：4.4-NE)，中位OS未達到，3個月及6個月的OS率分別為100%及87.5%。

安全性。截至2019年7月15日，在所有15名接受治療的受試者中，TEAE發生率為100% (所有級別)及3-4級為73.3%。最常見的3-4級TEAE包括中性粒細胞數減少46.7%，白細胞數減少20.0%，貧血20.0%及血小板數減少20%。並未發生5級TEAE。

結論。恩沃利單抗聯合FOLFOX作為晚期G/GEJ癌的一線治療，具有良好的安全性，同時已初步顯示出具有前景的臨床抗腫瘤療效。

(5) 在中國進行的治療TMB-H晚期實體瘤的II期臨床試驗

我們正在中國進行一項治療TMB-H晚期實體瘤的單臂、開放標籤、多中心、II期臨床試驗。截至2022年7月18日，已有59名受試者入組。此項試驗正在進行中，目前暫無安全或療效數據。

(6) 恩沃利單抗的I期臨床試驗

截至最後實際可行日期，我們已在中國、美國及日本完成恩沃利單抗的所有三項I期臨床試驗。

三項I期臨床試驗已在晚期惡性腫瘤患者中展現出良好的安全性。在I期研究中，對多種劑量方案(0.01 mg/kg至10 mg/kg QW、2.5 mg/kg至5.0 mg/kg Q2W及300 mg Q4W)進行了測試，I期研究中DLT或MTD均未達到。療效結果亦已根據三項I期臨床試驗的匯總數據進行分析。匯總分析表

業 務

明在療效可評估的269名受試者中，ORR（無須確認緩解）為12.27%。如下表所概述，已在多個類型的腫瘤中觀察到緩解：

表：根據研究人員基於在中國、美國及日本進行的三項I期試驗的可評估受試者療效的匯總分析進行評估後按腫瘤類型劃分的ORR。（僅呈列受試者≥9的腫瘤類型）

	應答者／ 受試者	ORR	95% CI
總計	33/269	12.27	(8.60%, 16.80%)
腫瘤組織學分類			
肝細胞癌	3/41	7.32	(1.54%, 19.92%)
非小細胞肺癌	4/35	11.43	(3.20%, 26.74%)
膽道癌	3/26	11.54	(2.45%, 30.15%)
結腸癌	2/24	8.33	(1.03%, 27.00%)
食管癌	3/13	23.08	(5.04%, 53.81%)
黑色素瘤	0/12	0.00	(0.00%, 26.46%)
神經內分泌瘤	2/12	16.67	(2.09%, 48.41%)
直腸癌	0/12	0.00	(0.00%, 26.46%)
腎細胞癌	5/10	50.00	(18.71%, 81.29%)
軟組織肉瘤	2/9	22.22	(2.81%, 60.01%)
尿路上皮癌	2/9	22.22	(2.81%, 60.01%)

縮略語：ORR=客觀緩解率；CI=置信區間。

附註：

- (1) CR或PR的比例，根據Clopper – Pearson法計算的置信區間。
- (2) 只納入N≥9的腫瘤組織學。
- (3) 受試者完成基線治療及至少一次基線後腫瘤評估方被認為療效可評估。
- (4) 數據庫截圖日期：CN001 (2019-09-02), JP001 (2020-03-31), US001 (2019-11-25)。

資料來源：本公司數據

v. 臨床開發計劃

我們針對多種在中國、美國、日本及其他國家戰略選取的適應症與康寧傑瑞集團在廣泛開發計劃上展開合作，以幫助在中國及其他國家就多種適應症進行監管申請。

根據我們與康寧傑瑞集團的合作開發協議，我們負責恩沃利單抗的臨床開發及商業化。我們基於商業化戰略領導恩沃利單抗在多個國家及地區（包括中國、美國及日本）的臨床開發。日本及美國為ICH的成員國。就一般監管要求的

業 務

一致性而言，預計於ICH成員國內進行的國際多中心臨床試驗的經營成本較低。此外，日本及中國進行的臨床試驗受試者屬東亞民族，因此一個國家的臨床試驗數據可用於支持另一國家的臨床試驗並加速另一國家的臨床開發進程。

除我們正在開展的進行中臨床試驗外，我們計劃探索恩沃利單抗用於治療多種適應症（包括NSCLC、HCC、RCC、EC、TMB-H晚期實體瘤、CRC及UC）的臨床潛力。此外，我們計劃評估恩沃利單抗與我們其他管線候選藥物（包括3D189及3D229）聯用可能產生的協同效應。

下表載列我們有關恩沃利單抗的臨床開發計劃詳情（包括基準）：

適應症	狀態	(預期)首名患者		預期患者人數	地點及主管部門
		入組日期	預期NDA 提交日期		
NSCLC (與西達本胺聯用) ⁽¹⁾	II期	2021年 第四季度	2024年 第二季度	66-69	中國及中國國家 藥監局
NSCLC (對比標準治療) ⁽²⁾	III期	2023年 第二季度	2027年 第二季度	400-500	中國及中國國家 藥監局
NSCLC、HCC、RCC (與樂伐替尼聯用) ⁽³⁾	Ib/II期	2021年 第四季度	2026年 第四季度	113-170	中國及中國國家 藥監局
EC (單藥及與 樂伐替尼聯用) ⁽⁴⁾	II期	2022年 第二季度	2024年 第四季度	108	中國及中國國家 藥監局
TMB-H晚期實體瘤 ⁽⁵⁾	II期	2021年 第三季度	2024年 第一季度	160-200	中國及中國國家 藥監局
UC (一線維持治療； MRCT) ⁽⁶⁾	III期	2023年 第二季度	2025年 第四季度	534	中國及中國國家 藥監局 歐洲及EMA 日本及PMDA
HCC、CRC、NSCLC (與BD0801聯用) ⁽⁷⁾	II期	2021年 第四季度	2025年 第一季度	86	中國及中國國家 藥監局
微衛星穩定CRC (與西妥昔單抗聯用) ⁽⁸⁾	II期	2023年 第二季度	2026年 第二季度	50	中國及中國國家 藥監局

縮略語：NSCLC = 非小細胞肺癌；HCC = 肝細胞癌；RCC = 腎細胞癌；EC = 子宮內膜癌；TMB-H = 腫瘤突變負擔 - 高；UC = 尿路上皮癌；MRCT = 國際多中心臨床試驗；CRC = 結直腸癌；Q1 = 第一季度；Q2 = 第二季度；Q3 = 第三季度；Q4 = 第四季度。

業 務

附註：

- (1) NSCLC (與西達本胺聯用)：我們已於2021年7月自中國國家藥監局獲得IND批准。我們於2021年第四季度在中國就II期臨床試驗入組首名患者。我們預計於2024年第二季度提交NDA。截至2022年7月18日，已有22名患者入組該臨床試驗。
- (2) NSCLC (對比標準治療)：我們已於2021年1月與藥審中心溝通並仍在就III期研究的設計與藥審中心溝通。根據初步反饋，我們預計該項研究可能將於2023年第二季度入組首名患者，並預計於2027年第二季度提交NDA。截至2022年7月18日，該臨床試驗仍處於籌備階段且並無患者入組。
- (3) NSCLC、HCC、RCC (與樂伐替尼聯用)：我們已於2021年6月自中國國家藥監局獲得IND批准。我們於2021年第四季度在中國就Ib/II期臨床試驗入組首名患者，旨在探究恩沃利單抗聯合樂伐替尼用於多種腫瘤類型的療效。該項Ib/II期研究的結果將用於告知有關後續註冊性II或III期研究的「可行」或「不可行」決定。我們預計後續關鍵研究將於2023年入組首名患者，並預計於2026年第四季度提交NDA。截至2022年7月18日，已有27名患者入組該臨床試驗。
- (4) EC (單藥及與樂伐替尼聯用)：我們已於2021年6月提交IND並於2021年9月獲得IND批准。我們於2022年第二季度就該項臨床試驗入組首名患者。我們預計該研究將於2023年第四季度完成全部患者入組，並預計於2024年第四季度提交NDA。截至2022年7月18日，已有12名患者入組該臨床試驗。
- (5) TMB-H晚期實體瘤：我們已於2021年8月就該試驗入組首名患者。我們預計該試驗將於2023年第一季度完成全部患者入組，並預計於2024年第一季度提交NDA。截至2022年7月18日，已有59名患者入組該臨床試驗。
- (6) UC (單藥對比最佳支持治療、一線維持治療)：我們已於2021年3月與藥審中心溝通、於2021年7月完成與藥審中心的IND前溝通。我們預計於2022年第四季度啟動與PMDA及EMA的IND前溝通。我們預計於2022年第四季度提交IND，預計FPI發生於2023年第二季度。倘主要終點的中期分析順利，預計將於2025年第四季度提交NDA。截至2022年7月18日，該臨床試驗仍處於籌備階段且並無患者入組。
- (7) HCC、CRC、NSCLC (與BD0801聯用)：我們已於2021年7月取得中國國家藥監局的IND批准並於2021年11月就該試驗入組首名患者。我們預計該研究將於2023年第一季度完成全部患者入組，並預計於2026年第一季度提交NDA。截至2022年7月18日，已有41名患者入組該臨床試驗。
- (8) 微衛星穩定CRC (與西妥昔單抗聯用)：我們於2022年6月向中國國家藥監局提交IND，預計FPI發生於2023年第二季度。截至2022年7月18日，該臨床試驗仍處於籌備階段且並無患者入組。

vi. 許可、權利及義務

我們擁有在腫瘤領域開發恩沃利單抗的全球權利。我們根據我們與康寧傑瑞集團的合作開發協議自康寧傑瑞集團取得有關恩沃利單抗的所有知識產權。請參閱本節「合作協議—與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作」各段。

業 務

vii. 重要溝通。

就核心產品恩沃利單抗的所有進行中及已完成的臨床試驗與相關主管機關的重要溝通如下：

- 於2016年11月，我們自FDA獲得恩沃利單抗用於治療實體瘤的IND批准；
- 於2016年12月，我們自中國國家藥監局獲得恩沃利單抗I期、II期及III期試驗的傘式IND批准；
- 於2017年5月，我們自PMDA獲得恩沃利單抗用於治療實體瘤的IND批准；
- 於2018年4月，我們就在中國啟動恩沃利單抗用於治療晚期BTC的III期臨床試驗諮詢藥審中心並收到藥審中心的反饋，根據我們中國法律顧問的意見，此為藥審中心對啟動該試驗的「無異議」意見；
- 於2018年4月，我們就在中國啟動恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的關鍵II期臨床試驗諮詢藥審中心並收到藥審中心的反饋，根據我們中國法律顧問的意見，此為藥審中心對啟動該試驗的「無異議」意見；
- 2018年6月，我們就恩沃利單抗用於治療晚期G/GEJ癌的探索性II期臨床試驗與藥審中心進行溝通；
- 於2019年9月，我們已就開發恩沃利單抗聯合阿西替尼與聯合舒尼替尼用於晚期RCC患者的一線治療與FDA會談；
- 於2020年1月，我們自FDA獲得恩沃利單抗用於治療晚期BTC的孤兒藥資格；
- 於2020年5月，我們的合作夥伴TRACON就所提議啟動恩沃利單抗於晚期SC患者的關鍵臨床試驗的策略與FDA會談；
- 於2020年5月，我們就恩沃利單抗聯合西達本胺用於治療NSCLC的II期臨床試驗與藥審中心溝通；
- 於2020年7月，我們就提交恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA諮詢藥審中心；
- 於2020年8月，我們的合作夥伴TRACON自FDA獲得恩沃利單抗用於治療經選定種類的晚期SC的IND批准；

業 務

- 於2020年12月，我們提交的恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA獲中國國家藥監局受理；
- 於2020年12月，我們就恩沃利單抗聯合樂伐替尼用於治療晚期實體瘤的Ib/II期臨床試驗與藥審中心溝通；
- 於2020年12月，我們就恩沃利單抗用於治療TMB-H晚期實體瘤的II期臨床試驗與藥審中心溝通；
- 於2021年1月，中國國家藥監局公佈恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA獲納入優先審評；
- 於2021年1月，我們就恩沃利單抗用於治療EC的II期臨床試驗與藥審中心溝通；
- 於2021年1月，我們就恩沃利單抗用於治療NSCLC的III期臨床試驗與藥審中心溝通；
- 於2021年3月，我們就恩沃利單抗用於治療UC的III期臨床試驗與藥審中心溝通；
- 於2021年6月，我們自中國國家藥監局獲得恩沃利單抗聯合樂伐替尼用於治療晚期實體瘤的Ib/II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年7月，我們自中國國家藥監局獲得恩沃利單抗聯合西達本胺用於治療NSCLC的II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年7月，我們自FDA獲得恩沃利單抗用於治療晚期BTC的II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年7月，我們自中國國家藥監局獲得恩沃利單抗聯合注射用BD0801聯合／不聯合化療用於治療晚期實體瘤的II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年9月，我們自中國國家藥監局取得恩沃利單抗用於治療EC的II期臨床試驗的IND批准；
- 於2021年11月，我們取得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准；及
- 於2022年2月，我們與中國國家藥監局的一名高級官員進行一場有專業人士列席的訪談，其再次確認（其中包括），基於I期臨床試驗多劑量水平的初步安全性、療效及PK數據，中國國家藥監局對我們就治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤、晚期BTC及晚期G/GEJ癌啟動各項臨床試驗並無異議。

業 務

截至最後實際可行日期，我們尚無接獲任何有關監管機構對我們的臨床開發計劃的異議。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：除獲批用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤適應症外，我們可能無法就其他適應症成功開發及／或上市我們的核心產品恩沃利單抗。

2. 我們的其他臨床階段候選藥物

根據J Immunother Cancer. 2021 Jan;9(1):e001698. Critical Rev Oncology Hematol. 2021 Apr;160:103302，儘管PD-1/PD-L1抑制劑的出現為眾多癌症患者帶來新的治療方法，但腫瘤細胞及腫瘤微環境會限制PD-1/PD-L1抑制劑的效果，且大量癌症患者對PD-1/PD-L1抑制劑單藥的應答有限。該等局限性為PD-1/PD-L1抑制劑與其他治療聯合使用帶來需求。PD-1/PD-L1抗體與化療、靶向療法或其他免疫療法聯合使用時，更多患者將從中獲益。根據National Rev Drug Discov. 2021 Mar;20(3):168-169, Chinese Society of Clinical Oncology，PD-1/PD-L1療法目前仍為核心療法，而聯合療法正成為腫瘤治療的主流。我們管線的其他候選藥物不但在單藥應用上展現令人鼓舞的臨床結果，並且透過不同且互補的作用機制，可與恩沃利單抗產生協同效用。

a. 3D189

3D189 (亦稱為galinpepimut-S (GPS)) 是一款靶向Wilms腫瘤1 (WT1)蛋白的多肽腫瘤疫苗，該蛋白在一系列血液惡性腫瘤及實體瘤中過度表達。我們與SELLAS集團訂立獨家許可協議，擁有在大中華區獨家開發、製造及商業化用於所有治療及其他診斷的3D189的權利。在過度表達WT1蛋白的超過20種癌症 (包括肺癌及CRC) 中，3D189具備靶向治療潛力。由於其能誘導產生強大的T細胞免疫應答的刺激作用，其被用於預防／延遲復發 (通過延長無疾病進展期) 及最終有望延長該等患者的生存期，這由迄今為止所進行的治療急性髓性白血病(AML) (於一線及二線療法治療後)、惡性胸膜間皮瘤(MPM) (於一線療法治療後)、高風險多發性骨髓瘤(MM) (包括自體移植等前期療法治療後) 及復發性卵巢癌(OC) (於二線療法治療後) 的I期及II期臨床試驗的良好初步結果得以證明。我們於2022年3月在中國獲得3D189的IND批准，並於2022年9月為在接受標準治療後實現客觀緩解的血液惡性腫瘤患者間進行的I期臨床試驗入組了首名患者。我們計劃可能加入由SELLAS集團發起的正在美國及歐洲進行的針對已成功獲得二次完全緩解(CR2)的AML患者的註冊性、隨機、多中心、關鍵III期臨床試驗，但受我們於2020年12月與SELLAS集團訂立的許可協議所規限。3D189 (GPS)已獲FDA

業 務

授予快速審評資格及治療AML、MPM及MM的孤兒藥資格以及歐洲藥品管理局(EMA)授予治療AML、MPM及MM的孤兒藥產品資格。

下表列示目前正在臨床試驗中評估的3D189的適應症：

適應症 ⁽¹⁾	狀態				
	IND	I期	II期	III期	NDA/BLA (已提交)
中國					
血液惡性腫瘤 (AML等)	●	◐		◑	
NSCLC、RCC、 UC及其他實體 腫瘤	◑	◑	◑		
美國(SELLAS集團)					
AML	●	●	●	◐	
MPM	●	●	●		
MM	●	●	●		
OC與PD-1 抗體聯合	●	●			
選定的晚期癌症 與PD-1抗體聯合	●	◐	◐		

縮略語：AML = 急性髓性白血病；NSCLC = 非小細胞肺癌；RCC = 腎細胞癌；UC = 尿路上皮癌；MPM = 惡性胸膜間皮瘤；MM = 多發性骨髓瘤；OC = 卵巢癌。

符號：● = 完成；◐ = 進行中（首個研究中心啟用時，即被視為已啟動臨床試驗）；◑ = 待啟動

附註：

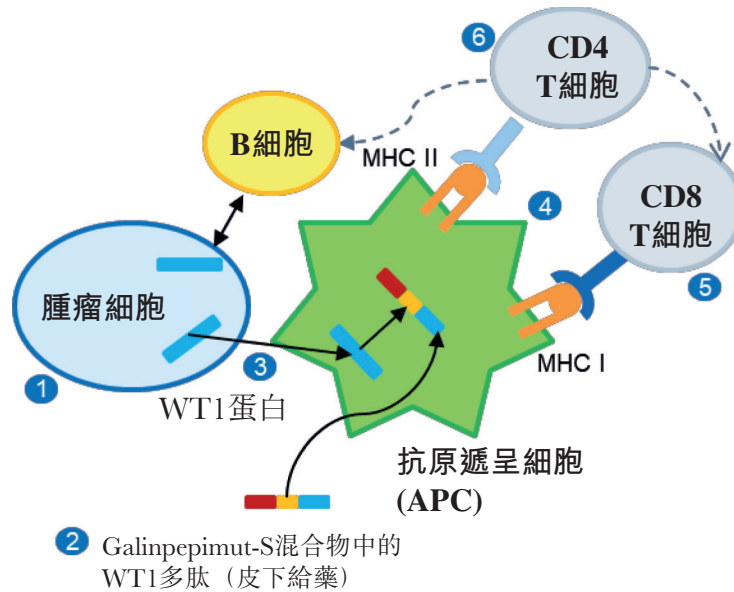
(1) 部分適應症可能不需在提交NDA/BLA前就完成此圖所示的各階段臨床試驗。

i. 作用機制

3D189靶向以WT1抗原過度表達為特徵的惡性腫瘤。WT1為在多種惡性腫瘤中表達最廣泛的癌症抗原之一，在美國國家癌症研究所(NCI) 2009年篩選確認公佈的免疫療法癌症抗原中排名第一。在胚胎形成期間，WT1基因編碼通常在中胚層組織中正常表達的鋅指轉錄因子。在白血病病理學中的既定作用及在按傳統標準被認為無疾病跡象的患者中的持續低水平表達使得WT1成為治療干預的潛在靶點。

業 務

WT1免疫療法3D189包括四個肽鏈，其中兩個為誘導強大免疫應答（CD4陽性／CD8陽性）識別WT1抗原以及覆蓋廣泛HLA類型的修飾鏈。當向患者給藥時，3D189誘導的免疫應答有可能識別及破壞癌細胞並向免疫系統持續提供支持及記憶，以使其能夠持續靶向及破壞復發的腫瘤及殘留癌細胞。3D189有望在已經取得完全緩解或低腫瘤負荷的患者中延遲或阻止患者的疾病復發。下圖說明3D189的作用機制：



縮略語：APC=抗原遞呈細胞；MHC=主要組織相容性複合體

資料來源：Biochem J. 2014 Jul 1;461(1):15-32.、弗若斯特沙利文報告

業 務

ii. 市場機遇及競爭

WT1免疫療法有望靶向過度表達WT1的多種癌症。截至最後實際可行日期，全球並無獲批的WT1免疫療法。下表載列截至最後實際可行日期WT1免疫療法全球臨床開發的詳情：

藥物名稱	階段	公司	活躍適應症	藥物類型	治療策略	地點	首次公佈日期
Galimpepimut-S/3D189	III期	思路迪/Sellas Life Sciences Group	急性髓性白血病、多發性骨髓瘤、間皮瘤、CRC、卵巢癌、TNBC、SCLC、白血病、非霍奇金淋巴瘤、血液腫瘤、腎母細胞瘤、腹膜癌	治療性疫苗	單藥療法/聯合療法	美國；白俄羅斯；中國	2018年12月3日
TLPO-001	III期	Tella；和歌山縣立醫科大學	胰腺癌	樹突狀細胞疫苗	聯合療法	日本	2017年5月1日
DSP-7888	III期	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology Inc	膠質母細胞瘤、急性髓性白血病、腹膜腫瘤、卵巢癌、腎細胞癌、輸卵管腫瘤、移行上皮細胞癌	治療性疫苗	聯合療法	MRCT	2017年5月11日
INO-5401	I/II期	Inovio Pharmaceuticals	膠質母細胞瘤、移行上皮細胞癌	DNA 疫苗；治療性疫苗	聯合療法	西班牙；美國	2018年4月9日

縮略語：CRC：結直腸癌；TNBC：三陰性乳腺癌；SCLC：小細胞肺癌

附註：

(1) 日期指有關狀態公開披露的日期。

資料來源：Clinicaltrials.gov、FDA、弗若斯特沙利文報告

iii. 競爭優勢

(1) 靶向WT1是免疫療法的優選靶點之一，有望用於治療範圍廣泛的各類癌症患者

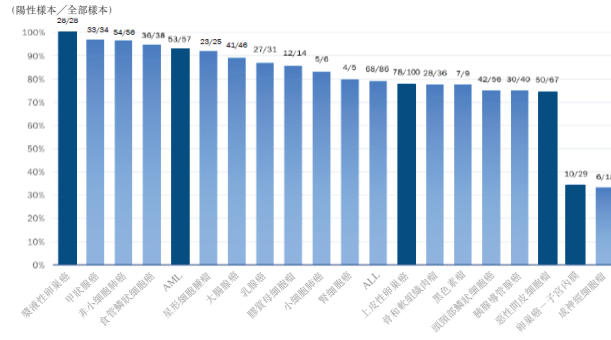
3D189是靶向WT1的免疫療法，根據2009年NCI腫瘤抗原報告，其為排名首位的免疫療法腫瘤抗原。如下圖所示，WT1靶向療法有望治療20多種癌症（包括肺癌及CRC），這構建了一個擁有較大潛力的市場，覆蓋範圍廣大的患者。具體而言，WT1在AML中可被廣泛檢測發現，能被過量表達，表達範圍覆蓋介乎90%至95%的病例，其在多種實體瘤及腫瘤幹細胞中亦有表達。其在癌細胞中被高度表達及呈遞，故表達WT1的腫瘤細胞所在的癌細胞能夠被特定免疫T細胞識別並殺死，從而具有防止及延遲血液惡性腫瘤及實體瘤患者病情復發的潛力。

業 務

- 有望用於治療20種以上類別的癌症
- 在血液惡性腫瘤及實體腫瘤中廣泛表達

迄今為止，SELLA的臨床項目所探索的腫瘤類型

其他腫瘤類型



資料來源：紀念斯隆－凱特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)數據(基於文獻綜述及多項研究)

(2) 與恩沃利單抗的潛在協同效應

3D189是一種能夠激活抗原遞呈細胞及引起靶向WT1表達癌細胞的T細胞免疫應答的免疫療法。3D189單藥治療此前已體現良好的耐受性，並在多項研究中臨床療效可喜，已有臨床數據表明3D189能夠在低腫瘤負荷環境下誘發抗腫瘤免疫應答以及加強免疫監視。阻滯PD-1/PD-L1的療法(如抗PD-L1的單域抗體恩沃利單抗)已展示出減少抑制性免疫信號的能力，使得細胞毒性T細胞能滲透腫瘤及造成人類惡性腫瘤擴大集群中的腫瘤消退。3D189聯合派姆單抗及納武單抗的研究的初步數據已在若干WT1陽性的晚期實體瘤患者中展現出令人鼓舞的活性。3D189聯合恩沃利單抗被推定能夠增加激活免疫應答對抗其癌症的患者比例，並能夠通過引入記憶T細胞延長該應答的持續時間。此外，由於3D189能夠隨時進行便捷的皮下注射且其凍乾劑型只需要簡單的生產流程，因此，其與我們同樣進行皮下注射的恩沃利單抗聯合使用有望產生良好的協同效應。

(3) 良好的安全性

3D189是一種由4條肽鏈組成的多肽癌症疫苗，其能夠對多種類型的癌症誘發強烈的免疫應答。藥理學研究已報道3D189能誘導強大的免疫應答，激發生成針對癌細胞的呈遞WT1抗原／肽的細胞毒性T細胞。

業 務

根據3D189聯合抗PD-1納武單抗治療復發性卵巢癌患者的I期聯合研究，3D189體現出高度耐受的安全性特徵，很少發生重大系統性藥物相關TEAE，而其給藥引起的多數為1級／2級的局部皮膚及皮下組織的短暫炎症反應。此外，在5項已完成的3D189單藥治療研究中，有逾10%的患者出現各個級別的治療相關不良事件(TRAЕ)：全部患者中的18.2%出現注射部位反應(1級及2級)；全部患者中的14.9%出現疲勞(僅1級及2級)。並無在10%以上的患者中發現3級或4級TRAЕ。有5%~10%的患者出現3級及4級TRAЕ，均為血液反應(白細胞減少症、淋巴細胞減少症及中性粒細胞減少症)，且只發生在血液癌症患者中。目前為止尚未在臨床研究中發現TEAE相關死亡事件。

(4) 使用獨特技術同時加強CD4陽性和CD8陽性T細胞

3D189的作用機制是依賴獨特的肽異變技術以產生強大的抗腫瘤免疫應答。3D189由4條肽鏈組成，採用肽異變技術開發4條肽鏈中的兩條用於差異化免疫治療。採用該獨特肽異變技術，異變肽鏈被設計為擁有人為引入的單點氨基酸序列突變，由於其對抗原遞呈細胞上的人類白細胞抗原具有更高的結合親和力，從而破壞了免疫系統對天然序列的耐受性，並刺激了比天然序列更強的T細胞反應。為了在多種人類白細胞抗原亞型中擴大免疫原性，3D189包含四種選定的WT1肽，其中一種WT1雜環肽刺激CD8應答，兩種更長的WT1天然肽刺激CD4應答，一種更長的雜環肽可以同時刺激CD4和CD8細胞。

iv. 臨床試驗概要

我們的合作夥伴SELLAS集團正在美國及歐洲對患者進行一項III期關鍵臨床試驗，其中3D189 (GPS)用於已達到第二次血液學完全緩解的AML患者，伴或不伴血小板減少(CR2/CR2p)。此外，SELLAS集團已經完成了多項I期及II期臨床試驗，包括AML(一線及二線治療後)、MPM(一線治療後)、高危MM(包括自體移植在內的前期治療後)及復發性OC(二線治療後)。

業 務

根據SELLAS協議，我們可能計劃加入由SELLAS集團發起的支持註冊的、隨機、多中心、III期關鍵臨床試驗，該臨床試驗的對象為已成功實現CR2的AML患者。此外，我們已於2022年3月在中國取得在血液惡性腫瘤患者中就3D189進行I期臨床試驗的IND批准，並於2022年9月入組了該試驗的首名患者。

2020年1月，SELLAS集團開始GPS在AML中的III期臨床研究，亦稱REGAL研究。III期關鍵REGAL研究是一項1:1的隨機、開放標籤研究，比較維持治療的GPS單藥與研究者選擇的最佳治療方法，用於經過二線抗白血病治療已成功實現血液學完全緩解、且被認為不符合或不能接受異體幹細胞移植的AML患者（伴或不伴血小板減少(CR2/CR2p)）。該研究預計將在多達約135個臨床研究中心（主要在美國及歐洲）招募約116名患者。主要終點是自進入研究時起計的OS。AML CR2患者（與III期REGAL研究的適應症相同）的II期研究顯示，接受GPS治療的患者的中位OS為21.0個月，中位隨訪時間為30.8個月，而同時期接受最佳標準治療的患者的GPS為5.4個月。請參閱本節「一 我們的核心產品及其他候選藥物 – 2. 我們的其他臨床階段候選藥物 – a. 3D189 – iv. 臨床試驗概要 – (1) AML III期關鍵臨床試驗」各段。

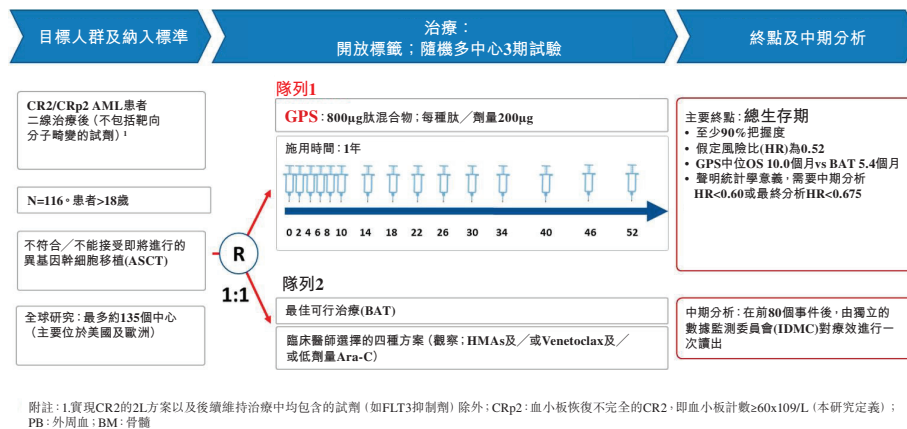
下文總結了我們的合作夥伴SELLAS集團已經完成及／或正在進行的3D189 (GPS)臨床試驗：

(1) AML III期關鍵臨床試驗

2020年1月，開始進行III期支持註冊的關鍵研究，觀察在獲得第二次完全緩解的AML患者（包括血小板不完全恢復的完全緩解患者）中使用GPS的情況。該項研究被稱為REGAL研究，是一項1:1的隨機、開放標籤研究，比較維持治療的GPS與研究者選擇的最佳治療方法的效果，用於在經過二線抗白血病治療已成功實現第二次血液學（形態學）完全緩解、伴有或不伴有血小板減少（CR2/CRp2；「p」表示血小板）且被認為不符合或不能接受allo-HSCT的成年AML患者（年齡大於18歲）。主要終點為OS，次要終點包括實現微小殘留病灶(MRD)陰性的無白血病生存率。我們計劃可能於2022年通過從中國招募患者加入該項研究。該項研究預計將被用作BLA提交的依據，但須取得具有統計學意義及臨床意義的數據結果以及FDA及包括中國的中國國家藥監局在內的其他衛生部門的同意。

業 務

該研究的主要特點及模式列於下圖：



資料來源：SELLAS的表格10-K年度報告

(2) AML I/II期臨床試驗

在一項針對AML的初步試點臨床試驗中，共有10名不同年齡段的成年原發AML患者接受了前期標準化療，並能夠獲得首次完全緩解(CR1)。在9名可評估患者中，GPS給藥的結果是，從GPS給藥的時間算起，中位OS至少為35個月。在這項研究中，特別是對60歲及以上的患者(n=5)，從GPS給藥開始，中位OS至少為33個月，或從最初的AML診斷開始約為43個月。在進行這項分析時，所有患者的平均隨訪時間為自診斷時間起30個月。在檢測免疫反應的8名患者中，有7名，或87.5%，表現出WT1特異性免疫反應。

在隨後的一項AML II期臨床試驗中，共有22名各年齡段成年原發AML患者接受了前期標準化療，並能夠獲得CR1。大多數患者還根據標準AML治療指南接受了1至4個週期的「鞏固」化療。然後，在鞏固化療方案完成後的三個月內，對符合條件的患者（即臨床穩定且在前六次注射後未出現疾病復發的患者）注射GPS，總劑量不超過12次：六次初始劑量（啟動免疫），然後再進行六次「加強」免疫，總時間不超過9個月。該項II期臨床試驗達到了其主要終點，即在臨床試驗三年後，實際OS率至少為34%（即三年隨訪後生存患者百分比）。GPS治療後三年的實際OS率為47.4%，比歷史上公佈的20%至25%的OS數據分別高出2.4至1.9倍（或240%至190%）。

業 務

與CR1患者的歷史數據相比，GPS給藥亦顯示出中位OS有所改善。在所有年齡段的患者中，GPS給藥後，從最初的AML診斷開始中位OS有望超過67.6個月，表明與最佳標準療法相比，OS有很大的改善。22名患者中僅有5名接受了allo-HSCT，而一項特別的統計分析未能顯示移植對OS的顯著影響（無論是中位生存時間還是特定標誌時間點的生存率）。在這項研究中，患者的中位年齡為64歲。GPS最常見的毒性反應是輕度至中度的局部皮膚反應及炎症，以及疲勞，均為自限性及對局部支持措施及鎮痛劑緩解。無患者出現可歸因於GPS的嚴重或高等級的全身性不良反應（包括過敏性休克）。GPS在88%的患者中激發了WT1特異性免疫反應，包括CD4及CD8 T細胞反應。此外，異質性原理得到證實，因為在GPS混合物中，可以看到針對兩種突變的WT1肽的原蛋白序列的免疫反應。結果顯示，與那些沒有免疫反應的患者相比，使用GPS獲得免疫反應的患者的臨床結果有改善的趨勢。重要的是，對臨床試驗中年齡在60歲或以上的13名患者隊列進行的預先計劃的亞組分析表明，從最初診斷時起，中位OS為35.3個月。可比的歷史人群從最初診斷時起的中位OS為9.5至15.8個月，此意味著在CR1維持治療的情況下，與這些歷史上大致相似的患者隊列相比，GPS療法的OS提高了2.25至3.75倍。

H. Lee Moffitt癌症中心和研究所(Moffitt)進行了另外一項GPS的II期臨床試驗。該項II期試驗包括10名已接受一線治療的AML患者，這些患者出現復發後隨即接受二線化療並獲得了CR2。與上文討論的CR1患者的II期臨床試驗相比，該組患者的疾病更加晚期，尤其是即使在CR2後進行allo-HSCT，其歷史性OS仍低於約8個月。在Moffitt試驗中，GPS的療效（以中位OS衡量，從達到CR2到因任何原因死亡為止）與「觀察性等待」的療效進行了比較，後者是由Moffitt同一臨床團隊治療的15名同時接受治療（但沒有隨機匹配）的大致可比患者。最初的數據顯示，在19.3個月的中位隨訪中，GPS給藥的中位OS自達成CR2之日起結果為16.3個月（495天），而對照組為5.4個月（165天）。這是一個統計學上的顯著差異(P=0.0175)。14名AML患者中，有兩名患者的無復發生存期超過了一年。這兩例患者在GPS給藥時都處於CR2狀態，其第二次緩解的持續時間超過了CR1的持續時間，強烈表明基於免疫反應機制的潛在益處。最終數據顯示，在30.8個月的中位隨訪中，接受GPS治療的患者的中位OS為21.0個月，而接受最佳標準治療

業 務

的AML CR2患者的OS為5.4個月（非隨機對照）。這是一個統計學上的顯著差異（P值<0.02）。在該項臨床試驗中，GPS的耐受性良好。

(3) MPM臨床試驗

一項針對MPM患者的隨機、雙盲、安慰劑對照的II期臨床試驗，在紀念斯隆－凱特琳癌症中心(MSK)及MD安德森癌症中心(MDACC)共招募了41名患者。該項II期臨床試驗的數據已於2016年公佈。根據對當時符合條件的40名患者的初步分析，中位隨訪時間16.3個月，GPS治療的MPM患者的中位OS為24.8個月，而對照組的患者中位OS為16.6個月。在2016年8月對整個隊列(n=41)的後續分析中，中位隨訪時間為17.2個月，觀察到GPS治療的MPM患者的中位OS為22.8個月，而對照組的患者中位OS為18.3個月（差異無統計學意義）。在該等分析的數據集中，GPS被證明能誘導WT1特異性CD8及CD4 T細胞激活。在該項研究中，沒有出現臨床意義上的嚴重不良事件。

(4) MM臨床試驗

SELLAS集團報告了來自19位MM患者GPS的I/II期研究的綜合最終數據。所有非進展事件都得到了確認，並且在最近一次報告時仍在進行（生存者的中位隨訪時間為20個月）。數據表明，在最初診斷時具有遺傳學高風險的MM患者中，在成功的一線治療（誘導方案後進行ASCT）後仍有MRD(+)，具有良好的臨床活性。根據IMWG標準進行的連續評估，即使通過沙利度胺等IMiD或硼替佐米等蛋白酶體抑制劑維持治療，這部分MM患者通常在ASCT後12至14個月內復發／進展。值得注意的是，19名患者中有18名在ASCT後的前三次GPS給藥後開始接受來那度胺維持治療；另一名患者按照同樣的時間表接受硼替佐米。所有患者在ASCT後都有至少MRD的證據，而19名患者中有15名在診斷時亦有高危遺傳學背景。這些特點結合起來，通常導致ASCT後的PFS很短，一般不超過12至14個月，在按目前的治療標準使用IMiD或蛋白酶體抑制劑的維持治療期間亦不例外。2017年6月，使用GPS的中位PFS為23.6個月，而中位OS未達到。該結果優於西班牙PETHEMA小組發表的來自PETHEMA網絡第2005-001110-41號試驗的結果，該試驗的對象為具有廣泛可比性、高危細胞遺傳學背景的MM患者的無匹配隊列。GPS療法顯示，與上述歷史隊列相比，中位PFS增加了1.87

業 務

倍，18個月的PFS率增加了1.34倍，該歷史隊列為ASCT後高危細胞遺傳學及MRD(+)，並接受沙利度胺+/-硼替佐米的持續強化維持的MM患者。安全性方面，沒有出現3/4/5級治療相關的不良事件。免疫反應數據顯示，多達91%的患者至少對GPS混合物中的四種多肽中的一種成功地產生了T細胞(CD8或CD4)反應，而多達64%的患者對一種以上的WT1肽表現出免疫反應陽性(CD4/CD8)(多價反應)。此外，在75%的患者中觀察到針對抗原表位的多功能跨表位T細胞反應，抗原表位沒有針對宿主的特異性免疫，呈類似於表位擴散的模式。此外，在使用GPS治療後的一段時間內，免疫反應的變化與臨床反應狀態(根據IMWG標準達到CR/很好的部分反應的臨床狀態)的變化之間顯示出一種獨特的聯繫，每位患者都被用作自己的對照。這種關聯以前在MM的多肽疫苗上沒有被發現過。

(5) GPS與PD1阻斷劑(納武單抗)聯合治療卵巢癌

GPS與PD-1免疫檢查點抑制劑納武單抗聯合研究，是一項由MSK獨立發起的開放標籤、非隨機I期/試點臨床試驗。該研究的目的是評估該藥物組合在表達WT1蛋白(WT1+)的復發性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌患者中的安全性及有效性，這些患者處於第二次或以上的臨床緩解期(經過第一次或隨後的「挽救」治療成功後)。患者同時沒有大的殘留或復發疾病，即沒有通過影像學方式(CT、MRI及/或PET掃描)檢測到的局部或遠端轉移性病灶。該項I期/試點臨床試驗招募了11名復發性卵巢癌患者，彼等在MSK臨床試驗中處於第二次或以上臨床緩解期，其中最後有10名可進行評估。入組臨床試驗的患者在臨床試驗的14週治療期內接受了聯合治療。在該期間結束時沒有進展的人也接受了GPS的維持治療。在這項研究中，治療一直持續到疾病進展或出現毒性。在2018年美國臨床腫瘤學會(ASCO)年會上公佈了這項臨床試驗的主要終點數據，即重複六次使用GPS結合七次納武單抗輸液的安全性。該研究的次要終點為免疫反應，探索性終點包括與歷史對照組相比的標誌性一年PFS率以及臨床及免疫反應之間的相關分析。這項試點試驗的探索性療效中期數據顯示，GPS與PD-1抑制劑(本例為納武單抗)聯合使用時，在11名可評估的WT1+卵巢癌患者的第二次或以上緩解期的治療組中，一年的PFS率為64%。在接受至少三個劑量的GPS與納武單抗聯合治療的患者中，一年的PFS率為70%(7/10)。在這種疾病情況下，最佳標準治療的歷史比率不超過50%。最常見的不良事件是1或2級，包括疲勞及注射部位反應。有一名患者在使用該組合的第二劑量後

業 務

觀察到劑量限制性毒性。與納武單抗單藥治療相比，沒有觀察到該藥物組合的額外不良事件負擔。該藥物組合誘發了高頻率的T細胞及B細胞免疫反應。

目前隨訪數據顯示，在入組研究的11名患者中，有3名患者仍然沒有疾病進展的跡象。這三名患者從開始進行挽救性化療算起的平均PFS為35.4個月，或從第一次使用GPS加納武單抗算起的平均PFS為30.1個月。根據這些隨訪資料，該研究的意向治療(ITT)患者(n=11)的兩年PFS率目前約為27.3%，接受超過兩劑GPS及納武單抗的患者(n=10)的兩年PFS率約為30%，而只接受過挽救性化療的患者歷史PFS率為3%至10%。在較長的隨訪期間，沒有發現新的嚴重不良事件。

(6) GPS與PD1阻斷劑(帕博利珠單抗)的聯合治療

該項臨床研究於2018年12月啟動。目前正在研究的腫瘤類型為卵巢癌(二線或三線)。於2020年12月宣佈研究初步數據，第一組可評估的(n=8)是被診斷為二線或三線WT1(+)復發或難治性轉移性卵巢癌的患者，在9.4週的中位隨訪中，疾病控制率(總體反應率及疾病穩定率之和)為87.5%。在治療開始後6週的第一個評估時間點，100%的患者沒有出現疾病進展。在篩查期間使用免疫組化(IHC)測定，該卵巢癌患者群體中WT1的陽性率約為70%。八名可評估的患者中有六名繼續接受GPS加帕博利珠單抗治療。此項研究對象正在繼續招募中，目標是總共20名患者。

(7) GPS與PD1阻斷劑(納武單抗)聯合治療MPM

2020年2月，MSK啟動了一項研究者發起的單中心、開放標籤、單臂、非隨機GPS與納武單抗聯合給藥的I期試驗，該試驗針對的是之前接受過以培美曲塞為基礎的化療，並在影像學上有可測量疾病的MPM患者(可能由於過往治療有殘留疾病或復發性疾病)。該項研究中，GPS由SELLAS集團提供，納武單抗由百時美施貴寶提供。

該IST計劃至少招募10名患者。其主要目標是確定GPS加納武單抗組合在以前治療過的MPM患者中的耐受性，這些患者在進入研究時在影像學上有疾病進展的記錄，而次要目標是通過評估外周血及腫瘤部位的WT1特异性細胞介導的免疫反應來評估上述組合的免疫原性。

業 務

於2020年12月，宣佈第一組可評估的患者(n=3)自治療開始以來的中位PFS至少為10週。在原發難治性MPM患者中，考慮到目前缺乏有效的治療方法，任何延長無進展間隔時間超過8週的情況都將被視為具有臨床意義。所有患者都有MPM的上皮樣變體，這種腫瘤普遍表達WT1。GPS被發現具有一定的免疫原性，在治療開始後三個月出現抗原(WT1)特異性CD4+T記憶細胞反應。目前正在招募更多的MPM患者。

v. 臨床開發計劃

我們計劃加入由SELLAS集團發起的正在進行中的AML III期臨床試驗。此外，我們在中國啟動了一項評估3D189在血液惡性腫瘤患者中的安全性、免疫原性及療效的開放標籤I期試驗。於該I期試驗後，我們計劃進一步探究3D189與恩沃利單抗聯合治療經選定實體瘤（如NSCLC、RCC、UC及其他實體瘤）的臨床潛力。根據初步數據，亦可能研究其他腫瘤類型及與其他治療聯合的療法。

下表載列我們對於3D189在中國的臨床開發計劃詳情：

適應症	狀態	(預期)首名患者入組日期	預期NDA提交日期	預期患者人數	地點及主管部門
HM ⁽¹⁾	I期	2022年第三季度	-	15	中國及中國國家藥監局
NSCLC ⁽²⁾	Ib/II期	2023年第二季度	-	20	中國及中國國家藥監局
RCC ⁽²⁾	Ib/II期	2023年第二季度	-	20	中國及中國國家藥監局
UC ⁽²⁾	Ib/II期	2023年第二季度	-	20	中國及中國國家藥監局
其他實體瘤 ⁽²⁾	Ib/II期	2023年第二季度	-	30	中國及中國國家藥監局

縮略語：HM = 血液惡性腫瘤；NSCLC = 非小細胞肺癌；RCC = 腎細胞癌；UC = 尿路上皮癌；Q2 = 第二季度；Q3 = 第三季度。

附註：

- (1) 該項臨床試驗計劃乃基於SELLAS完成的AML及MM的I/II期研究表現出的積極免疫應答及初步療效信號。截至2022年11月11日，該臨床試驗已入組三名患者。
- (2) 該等臨床試驗計劃乃基於WT1在NSCLC、RCC、UC等中的過度表達以及PD-L1抑制和WT1疫苗之間的互補作用機制。截至2022年7月18日，該等臨床試驗仍處於籌備階段且並無患者入組。預期首名患者將於2023年第二季度入組。

業 務

vi. 許可、權利及義務

我們擁有在大中華區開發、製造及商業化3D189用於所有治療領域及其他診斷用途的獨家權利。我們根據我們與SELLAS集團的獨家許可協議取得有關3D189的所有知識產權。請參閱本節「— 合作協議 — 與SELLAS集團進行有關3D189及3D059的合作」各段。

vii. 重要溝通

我們於2022年3月在中國獲得3D189的IND批准。截至最後實際可行日期，我們尚未接獲任何相關監管機關對我們的臨床開發計劃提出的異議。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終未必能成功開發及上市3D189。

b. 3D229

3D229（亦稱為巴替拉西普，AVB-500），是一種高親和力、可溶性Fc融合蛋白，旨在結合GAS6（生長停滯特異性蛋白6），攔截GAS6與其受體AXL的結合來阻斷GAS6-AXL信號通路的激活。我們通過與Aravive訂立合作及許可協議，擁有在大中華區開發、製造及商業化3D229的獨家權利。FDA已許可我們的合作夥伴Aravive在美國啟動評估3D229對鉑耐藥性卵巢癌(PROC)療效的III期臨床試驗，且Aravive於2021年4月開始在美國為該試驗招募患者。Aravive在健康人類志願者中進行的3D229 I期臨床試驗的結果顯示，3D229具有良好的安全性，無嚴重或劑量限制性不良事件報告。此外，該試驗結果顯示在血清中循環游離的GAS6出現劑量相關的減少，此作為3D229（巴替拉西普，AVB-500）的有力的藥效動力學標誌物。我們已在中國提交3D229用於健康人類志願者的I期臨床試驗的IND申請並於2021年5月在中國獲得IND批准。我們於2022年5月完成I期臨床試驗。我們於2022年4月獲得在NSCLC、RCC及UC患者中進行Ib/II期臨床試驗的IND批准。此外，我們已於2021年4月在中國提交3D229針對PROC患者的III期臨床試驗的IND申請，以參與國際多中心臨床試驗(MRCT)，並於2021年7月取得該試驗的IND批准，我們已於2022年2月在中國啟動III期臨床試驗。截至2022年9月30日，中國已有八名患者入組此項MRCT。我們將獲得來自美國FDA的關於使用貝伐珠單抗作為標準治療的進一步反饋，以確定中國參與III期試驗的具體方案。

業 務

下表顯示目前正在臨床試驗中由我們或我們的合作夥伴Aravive或其合作方評估的3D229的適應症：

適應症 ⁽¹⁾	狀態					
	IND	I期		II期	III期	NDA/BLA (已提交)
		Ia期	Ib期			
中國						
健康人志願者	●	●				
NSCLC/RCC/UC	●		○	○		
PROC (MRCT；聯合紫杉醇)	●				● ⁽²⁾	
美國(Aravive)						
健康人志願者	●	●				
PROC (聯合紫杉醇或聚乙二醇化[編纂]阿黴素)	●		●			
PROC (MRCT；關鍵性研究；聯合紫杉醇)	●				●	
ccRCC (聯合卡博替尼)	●		○	○		
PC (聯合吉西他濱及白蛋白結合型紫杉醇)	○		○	○		
PROC (聯合度伐利尤單抗) ⁽³⁾	●		○			
UC (聯合阿維魯單抗) ⁽³⁾	●		○			
IgA腎病	●			○ ⁽⁴⁾		

縮略語：PROC=鉑耐藥性卵巢癌；MRCT=國際多中心臨床試驗；ccRCC=腎透明細胞癌；PC=胰腺癌；UC=尿路上皮癌。

符號：● = 完成；● = 進行中(首個研究中心啟用時，即被視為已啟動臨床試驗)；○ = 待啟動；○ = 已終止

附註：

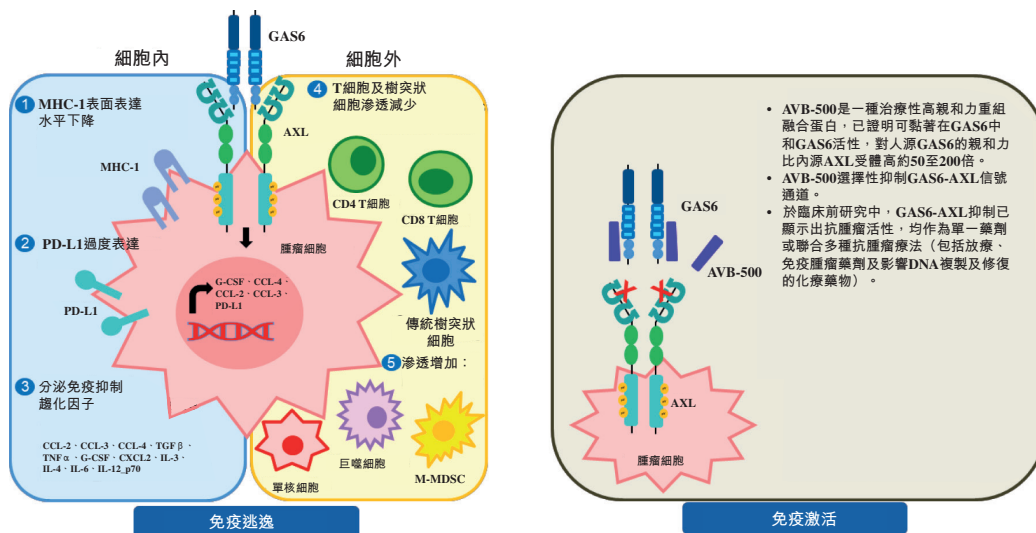
- (1) 若干適應症可能無需在提交NDA/BLA前完成本表所示各階段的臨床試驗。
- (2) 截至2022年11月11日，中國已有九名患者入組此項MRCT。
- (3) 研究者發起的試驗(IST)。
- (4) Aravive決定專注於腫瘤適應症及終止此試驗。

業 務

i. 作用機制

受體酪氨酸激酶AXL被其唯一配體GAS6激活，導致多種癌症中細胞黏附、浸潤、遷移、促腫瘤免疫應答、抗凋亡、增殖和存活增加。3D229是一種通過改造AXL受體的可溶性部分，將其與人類IgG1 Fc區相結合而設計出的高親和力GAS6誘餌受體蛋白。

AXL是受體酪氨酸激酶TAM家族成員之一，TAM家族包含Tyro3、AXL和Mer (TAM)，被其單一配體GAS6激活。Mer和Tyro3可以被GAS6和蛋白S激活。在多種癌症中，AXL過度表達與癌症轉移、生存率差和耐藥性有關。研究表明，GAS6-AXL信號是促進腫瘤生長及轉移、免疫逃避和其他抗癌藥物耐藥的關鍵分子通路。AXL和GAS6表達也與癌症預後不良相關。約30 pM的GAS6和AXL之間的具有不尋常高結合親和力，使得開發該通路的抗體抑制劑具有挑戰性。3D229對GAS6的親和力比野生型AXL受體強約200倍，因此可以有效抑制GAS6-AXL的信號傳導通路。下圖展示3D229(巴替拉西普，AVB-500)的作用機制：



資料來源：Cancers (Basel). 2020 Jul; 12(7): 1850.；弗若斯特沙利文報告

業 務

ii. 市場機遇及競爭

GAS6-AXL通路藥物有望從贅生性細胞和宿主細胞兩個軸向削弱多個階段的腫瘤進展。與AXL酪氨酸激酶抑制劑相比，GAS6誘餌受體具有選擇性抑制GAS6-AXL信號傳導通路的潛在優勢。截至最後實際可行日期，並無選擇性抑制AXL的獲批AXL酪氨酸激酶抑制劑，共有11款處於臨床開發階段的GAS6-AXL通路藥物。下表載列截至最後實際可行日期處於全球臨床開發階段的GAS6-AXL通路藥物的詳情：

藥物名稱	公司	臨床階段	活躍適應症	靶點	藥物類型	治療策略	地點	首次公佈日期
AVB-S6-500/3D229	Aravive Biologics ; Aravive Inc ; 思路迪	III期	輸卵管癌、移行上皮細胞癌、腎細胞癌、卵巢癌、腹膜癌、卵巢上皮癌、胰腺腫瘤、實體瘤、IgA腎炎	GAS6/AXL	生物製劑(融合蛋白)	單藥療法/聯合療法	MRCT	2018年8月21日
BA-3011	Bioatla Inc ; AstraZeneca PLC	II期	NSCLC、骨肉瘤、黑色素瘤、滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤、肉瘤、尤文氏肉瘤、 [編纂] 、實體瘤、卵巢腫瘤	AXL	生物製劑(ADC)	單藥療法	美國； 加拿大； 中國台灣； 中國香港	2018年2月7日
HK-001/Butylidenephthalide	長弘生物科技 股份有限公司	II期	膠質瘤、肌萎縮側索硬化症	AXL	化學藥(天然提取物)	單藥療法	中國台灣	2017年7月31日
ONO-7475	小野藥品工業株式會社	II期	白血病、骨髓增生異常綜合徵、急性髓性白血病、實體瘤	AXL	化學藥(有機雜環類藥物)	單藥療法/聯合療法	美國；日本	2017年6月5日
Dubernatinib/TP-0903	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology Inc	II期	慢性淋巴細胞白血病、NSCLC、黑色素瘤、CRC、卵巢癌、AML、實體瘤	AXL	化學藥(有機雜環類藥物)	單藥療法/聯合療法	美國	2016年4月6日

業 務

藥物名稱	公司	臨床階段	活躍適應症	靶點	藥物類型	治療策略	地點	首次公佈日期
Bemcentinib/ BGB324	Bergenbio ; Bergenbio Asa ; 默沙 東 ; Rigel Pharmaceuticals Inc	II期	骨髓增生異常綜合徵、黑 色素瘤、炎性乳腺癌、 NSCLC、肺癌、肺腫 瘤、急性髓性白血病、 COVID-19、TNBC、胰腺 腫瘤	AXL	化學藥(有機 雜環類藥物)	單藥療法/聯 合療法	MRCT	2015年7月2日
Enapotamab vedotin	Genmab	I/II期	卵巢癌、宮頸癌、子宮內膜 癌、非小細胞肺癌、甲狀腺 癌、黑色素瘤、肉瘤	AXL	生物製劑 (ADC)	單藥療法	比利時； 丹麥； 荷蘭； 西班牙； 英國；美國	2016年12月9日
BGB-149	Bergenbio	I期	卵巢腫瘤	AXL	生物製劑(人 源單克隆抗 體)	單藥療法	韓國；英國； 挪威； 新加坡	2021年5月19日
PF-07265807	輝瑞公司	I期	腫瘤轉移、實體瘤	AXL	化學藥(有機 雜環類藥物)	單藥療法	MRCT	2020年7月7日
SLC-391/XZB- 0004	Signalchem Lifesciences Co ; 軒竹生物	I期	實體瘤、血液腫瘤、NSCLC	AXL	化學藥(有機 雜環類藥物)	單藥療法	加拿大； 中國	2019年6月19日
CCT301-38	上海普珩生物技術 有限公司	I期	復發性或難治性AXL陽性肉 瘤	AXL	CAR-T	單藥療法	中國	2021年11月22日

縮略語：NSCLC：非小細胞肺癌；CRC：結直腸癌；SCLC：小細胞肺癌；HCC：肝細胞癌；
MSI-H/dMMR：微衛星高度不穩定性／錯配修復功能缺陷；AML：急性髓性白血病

附註：

(1) 日期指公開披露有關狀態的日期。

資料來源：藥審中心、FDA、上市醫藥公司年報、弗若斯特沙利文報告

業 務

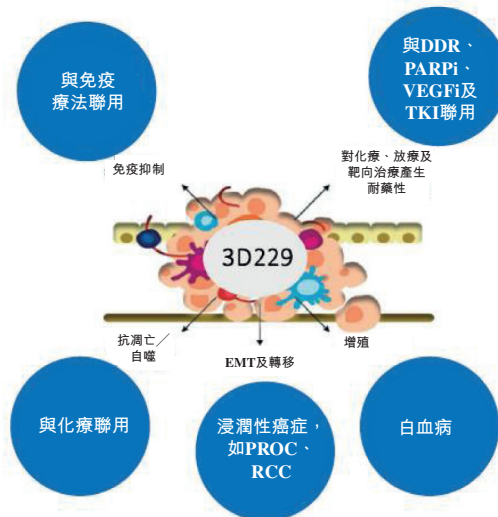
iii. 競爭優勢

(1) 全球進展較快且已證實具有前景的差異化產品

3D229是一款差異化的GAS6-AXL信號通路抑制劑，可選擇性地結合GAS6來抑制AXL信號，而其他產品是酪氨酸激酶抑制劑(TKI)或單克隆抗體。請參閱本節「— 我們的核心產品及其他候選藥物 — 2. 我們的其他臨床階段候選藥物 — 3D229 — ii. 市場機遇及競爭」各段。TKI選擇有限可能導致脫靶毒性，腫瘤細胞經常獲得耐藥性。此外，單克隆抗體可能不具有足夠高親和力，無法與具有高度親和力的GAS6-AXL進行有效競爭，不足以破壞GAS6-AXL之間的相互作用。靶向GAS6-AXL信號通路的其他產品的方法存在缺陷，限制了其有效靶向該通路的能力。

(2) 與其他免疫療法具有良好的協同作用，有望用於多種適應症

3D229有望治療PD-1/PD-L1治療範圍之外的白血病、浸潤性癌症等適應症，並可能克服對PD-1/PD-L1抗體的耐藥性。因此，它有可能與包括我們的恩沃利單抗在內的PD-1/PD-L1抗體實現良好的協同作用。此外，如下圖所示，3D229有可能與化療、放療及靶向療法聯用起作用。



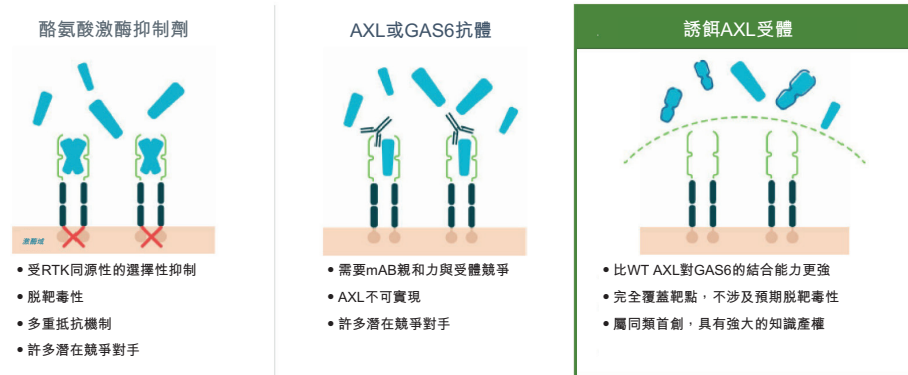
縮略語：IO=免疫腫瘤；DDR=DNA損傷應答；PARPi=聚合酶抑制劑；VEGFi=血管內皮生長因子受體抑制劑；TKI=酪氨酸激酶抑制劑；PROC=鉑耐藥性卵巢癌；RCC=腎細胞癌。

資料來源：本公司數據

業 務

(3) 憑藉設計及作用機制等方面的優勢，療效可喜

如下圖所示，與酪氨酸激酶抑制劑和AXL或GAS6抗體相比，經改造的誘餌受體有可能成為強效、選擇性地抑制GAS6-AXL信號通路的最佳方法。與野生型AXL相比，GAS誘餌受體可以更緊密地與GAS6相結合，且並無預期脫靶毒性。3D229是一種高親和力的誘餌蛋白，早期臨床研究顯示它能將GAS6抑制到低於檢測線的水平，具有延長靶點結合時間的作用。在健康志願者參與的3D229的I期臨床試驗中，3D229的安全性和耐受性表明其良好的安全性以及作為聯合療法及／或維持療法的潛力。詳情請參閱本節「我們的核​​心產品及其他候選藥物」2. 我們的其他臨床階段候選藥物 - a. 3D229 - iv. 臨床試驗概要 - (1) 在美國進行的針對健康志願者的I期臨床試驗」各段。



資料來源：本公司數據

此外，在3D229聯合聚乙二醇化[編纂]阿黴素(PLD)或紫杉醇(PAC)治療鉑耐藥復發性卵巢癌患者的Ib/II期臨床試驗中，如下表所示，3D229聯合PAC治療的ORR為35% (95% CI為16%至58%)，從歷史數據來看，PAC單藥治療的ORR約為10%至15%。詳情請參閱本節「我們的核​​心產品及其他候選藥物」2. 我們的其他臨床階段候選藥物 - a. 3D229 - iv. 臨床試驗概要 - (2)治療PROC患者的Ib/II期臨床試驗」各段。從過往數據來看，sAXL升高與預後不良相關。然而，此項研究中PAC聯合3D229顯示出更高的緩解率，且在事後分析中顯示出較高的sAXL/GAS6比率，將在未來的研究中進一步探討。此試驗的II期部分並未開展。

業 務

表：根據RECIST V1.1進行的研究者評估最佳緩解

	PAC (N=23)	PLD (N=26)
CR	2 (8.7%)	0
PR	6 (26%)	4 (15%)
ORR	8 (35%)	4 (15%)
SD	6 (26%)	12 (46%)
CBR	14 (61%)	16 (61.5%)
PD	9 (39%)	10 (38.5%)

縮略語：CR=完全緩解；PR=部分緩解；ORR=整體緩解率；SD=病情穩定；CBR=臨床獲益率；PD=藥效學。

資料來源：本公司數據

(4) 良好的臨床安全性特徵

我們的合作夥伴Aravive已在美國完成3D229靜脈注射在健康志願者中的安全性及耐受性的單盲、隨機、安慰劑對照、單次給藥劑量遞增(SAD)、多次給藥(RD)的I期研究。根據I期臨床試驗中3D229在健康志願者中的安全性、PK和PD特徵，所有劑量水平(1.0、2.5、5.0、10 mg/kg)的3D229都具有好的耐受性，在臨床上沒有表現出重大的TEAE。詳情請參閱本節「我們的核心理產品及其他候選藥物」2. 我們的其他臨床階段候選藥物 - a. 3D229 - iv. 臨床試驗概要 - (1) 在美國進行的針對健康志願者的I期臨床試驗」各段。

iv. 臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們的合作夥伴Aravive已在多項已完成及正在進行的臨床試驗中評估了3D229(巴替拉西普，AVB-500)的安全性和療效，該等試驗涵蓋了PROC、晚期腎透明細胞癌(ccRCC)等廣泛類別的腫瘤。我們的合作夥伴Aravive正在美國和歐洲開展3D229聯合PAC對比PAC聯合安慰劑治療PROC患者的III期臨床試驗。美國首名患者的入組時間為2021年4月。Aravive於2021年第一季度啟動該III期關鍵臨床試驗。此項III期臨床試驗的主要終點是無進展生存期。我們於2021年4月在中國提交了旨在參與MRCT的3D229的IND申請並於2021年7月獲得該試驗的IND批准，我們已於2022年2月在中國啟動III期臨床試驗。截至2022年8月3日，已有5名患者在中國入組此項MRCT。此外，我們於2021年5月獲得了在中國健康志願者中進行3D229 I期臨床試驗的IND，並於2022年5月完成了該I期臨床試驗。

業 務

以下概述在中國健康誌願者中進行3D229 I期臨床試驗：

研究目的：主要目的為評估在單次給藥劑量遞增(SAD)組列及重複給藥劑量(RD)組列中的安全性及耐藥性。次要目的為評估在SAD組列及RD組列中的PK及PD (GAS6水平) 特徵。

研究設計：共有24名受試者入組，16名受試者入組SAD組列及8名受試者入組RD組列。SAD組列包括兩個不同劑量水平，兩個組列均按3:1的比率隨機分配至各個單一劑量的活性組(n=6)及安慰劑組(n=2)。RD組列入組8名受試者，以每週為一個週期按3:1的比率隨機將他們分配至活性組(5mg/kg，n=6)及安慰劑組(n=2)。於每週第一天對活性組受試者通過靜脈注射給藥，合共給藥四次。

安全性：該研究的SAD組列及RD組列均未觀察到DLT。概無3級及以上TEAE、治療相關TEAE、SAE、治療相關SAE、導致死亡的SAE、影響該研究劑量的TEAE、導致受試者退出的TEAE或報告任何其他重大醫療事件。大多數TEAE (SAD組列為93.8%及RD組列為75.0%) 均為暫時性的實驗室相關異常事件且似乎與劑量無關。3D229研究在中國及美國健康受試者中顯示出類似的安全性結果，所有美國受試者同時入組了AVB-HV-001 I期研究的SAD及RD組列，該研究顯示出良好的安全性及耐藥性結果。大多數TEAE均為超出正常範圍的實驗室數值，該等TEAE在臨床上並非重大、無需治療或並非症狀相關、屬暫時性且似乎與劑量無關。

結論：所有在一次單一劑量階段按5mg/kg及10mg/kg水平通過靜脈注射給藥以及每週5mg/kg共四次通過靜脈注射給藥的中國受試者均顯示出良好的安全性及耐藥性結果。概無發現或報告DLT、3級及以上TEAE、治療相關TEAE。3D229在中國受試者中的PK暴露量隨著劑量水平遞增而增加，與靶向介導藥物處置相符。3D229將血清GAS6濃度有效限制在測試劑量範圍內，限制時間與劑量水平呈正相關。於多劑量後顯示出特定累積。3D229在中國及美國受試者中出現一致的安全性及PK/PD結果。

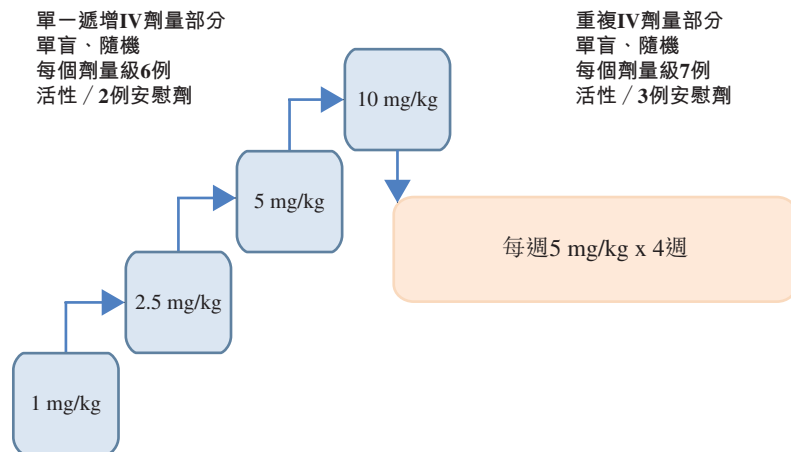
業 務

下文總結了我們的合作夥伴Aravive已經完成及／或正在進行的3D229（巴替拉西普，AVB-500）的臨床試驗：

(1) 在美國進行的針對健康志願者的I期臨床試驗

於2018年，完成了3D229（巴替拉西普，AVB-500）的I期臨床試驗，試驗對象為42名用藥的正常健康志願者。I期試驗中的受試者接受3D229（巴替拉西普，AVB-500）的單次劑量遞增靜脈注射給藥及每週共4劑的重複靜脈注射劑量。試驗的主要目標是評估靜脈注射3D229（巴替拉西普，AVB-500）對健康受試者的安全性及耐受性。次要目標是描述靜脈注射3D229（巴替拉西普，AVB-500）在不同劑量水平給藥及單一劑量水平(5mg/kg)給藥（每週共4劑）的藥代動力學及藥效學特徵。

對健康志願者的首次臨床研究識別良好耐受及藥物活性劑量
於2018 EORTC-NCI-AACR呈報的數據

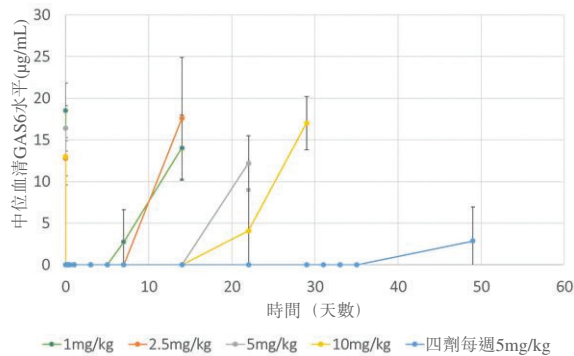


資料來源：Aravive的表格10-K年度報告

在此研究中，於首次注射研究藥物後，超出在NCI-CTCAE v4.03中界定的正常限制之所有化驗結果均列為不良事件(AE)，不論是否被研究者視為臨床重大不良事件。概無被列為嚴重的AE，亦無與劑量相關的AE。沒有發現抗藥性抗體。正如臨床前研究所預期的那樣，沒有達到最大耐受劑量，3D229（巴替拉西普，AVB-500）在所有劑量（1、2.5、5、10mg/kg的單次劑量及4劑每週5mg/kg的劑量）中都有良好的耐受性。該臨床試驗達到了試驗的安全性及耐受性終點，並證明了3D229（巴替拉西普，AVB-500）在所有劑量下中和GAS6的臨床驗證機制，原因為在人類受試者中測試的所有劑量都能抑制血清GAS6至少一個星期。如下圖所示，血清GAS6水平在5 mg/kg及10 mg/kg用藥後分別被抑制到22天及29天。每週給藥5mg/kg可使六名中的四名受試者在第四次用藥後至少3週內抑制GAS6。

業 務

所有劑量下的機制證明
增加AVB-S6-500劑量可以增加血清GAS6的消退時間



資料來源：Aravive 的表格10-K年度報告

(2) 治療PROC患者的Ib/II期臨床試驗

於2018年12月，在正常健康志願者試驗確定10mg/kg 3D229 (巴替拉西普，AVB-500) 的劑量足以抑制血清GAS6水平兩週後，Aravive開始在Ib期臨床試驗中將10mg/kg (每2週給藥一次) 3D229 (巴替拉西普，AVB-500) 與標準療法 (特別是PAC或PLD) 結合用於治療PROC患者。Ib期臨床試驗的部分目的是確認在健康志願者中進行的1期試驗所預測的劑量方案，並確定在後期試驗中研究的劑量。Ib期臨床試驗的主要目標是評估3D229 (巴替拉西普，AVB-500) 與PAC或PLD聯合使用的安全性及耐受性，次要目標是評估3D229 (巴替拉西普，AVB-500) 的藥代動力學、藥效學(PK/PD) (血清GAS6及可溶性AXL (sAXL)水平)、療效及潛在免疫原性。探索性目標包括生物標誌物 (GAS6、AXL) 定義的人群中的療效終點，基於這些生物標誌物在血清及／或腫瘤組織中的表達。於2019年9月，在巴塞羅那舉行的歐洲醫學腫瘤學學會(ESMO)大會上，以最新口頭報告形式展示了Ib期臨床試驗最初12名患者的積極數據，並根據數據分析決定研究更高的藥物劑量，將Ib期試驗擴大到研究15 mg/kg及20 mg/kg的劑量水平。

於2020年7月23日，發佈了一份展示3D229 (巴替拉西普，AVB-500) 聯合標準療法治療PROC患者的Ib期臨床試驗的數據新聞稿，選擇15 mg/kg作為推薦劑量，以及試驗的其他結果。Ib期臨床試驗結果如下：

截至2020年7月，3D229 (巴替拉西普，AVB-500) 的安全性已經在84名受試者中進行了研究，其中包括Ia期臨床試驗中的31名健康志願者及Ib期臨床試驗中的53名PROC患者 (10 mg/kg組列中40人，15 mg/kg組列中6人，20 mg/kg組列中7人)。Ib期臨床試驗的主要目的是評估3D229 (巴替拉西普，AVB-500) 與PAC或PLD聯合使用的安全性。次要終點包括ORR、CA-125反應、臨床獲益率、PFS、總生存期、PK特徵、GAS6血清水平及抗藥物抗體滴度。

業 務

安全數據：迄今為止的所有安全數據分析表明，3D229（巴替拉西普，AVB-500）總體上具有良好的耐受性，未見劑量限制性毒性或預計之外的安全信號。迄今為止，沒有報告任何與3D229（巴替拉西普，AVB-500）相關的重大不良事件。經獨立醫療監督員認定，有兩類不良事件被認為與3D229（巴替拉西普，AVB-500）有關：輸液反應及疲勞。在試驗期間，已設計並實施預用藥方案，以管理潛在的輸液反應。

藥代動力學：之前對10 mg/kg組列的31名患者進行的數據分析表明，3D229（巴替拉西普，AVB-500）的血谷濃度與臨床活性表現出明顯的相關性，原因為達到最小有效濃度或MEC >13.8毫克／升的患者會表現出更大的緩解可能性及PFS延長。使用所有入組患者的實際數據進行的最新建模表明，相對於15 mg/kg的劑量，20 mg/kg的劑量並不能改善PFS，因此15 mg/kg的劑量被選為3D229（巴替拉西普，AVB-500）的II期推薦劑量（RP2D）。

臨床療效：雖然Ib期臨床試驗是一項安全試驗，不能證明其有效性，但所有組列中研究者評估的對3D229（巴替拉西普，AVB-500）的最佳反應或RECIST V1.1均顯示臨床療效可喜，如下表概述：

組列	可評估患者	主要發現
10 mg/kg 組列	40名患者中有37名 可予評估	在所有可評估的患者中，ORR為21.6% (8/37)，無論其MEC或使用PAC或PLD的情況。在接受3D229（巴替拉西普，AVB-500）聯合PAC治療的患者中，ORR為33% (5/15)，有1例完全緩解（CR）。達到3D229（巴替拉西普，AVB-500）的MEC（13.8mg/L）的PAC患者中，ORR為50% (4/8)，有1例CR。在接受3D229（巴替拉西普，AVB-500）加PAC治療的患者中，達到MEC的患者的PFS為7.5個月，而血谷濃度低於MEC（p=0.0062）的患者為2.28個月。
15 mg/kg 組列	6名患者中有5名 可予評估	5/5療效可評估的患者實現臨床獲益，其中1例CR，2例部分緩解（PR），2例疾病穩定（SD）。

業 務

組列	可評估患者	主要發現
20 mg/kg 組列	7名患者中有7名 可予評估	在這一組列的7名患者中，有1例PR（靶病灶的CR），1例SD，以及5例疾病進展（PD）。對腫瘤表達的事後分析顯示，4名反應最好的PD患者在其腫瘤的免疫組織病理學上不表達GAS6（3）及／或AXL（2）的量很低。雖然彼等按照方案被納入Ib期臨床試驗，但該等患者似乎並不代表最終的3D229（巴替拉西普，AVB-500）目標人群，因為他們大多是罕見的PROC亞型，而且根據他們的臨床特徵，此類患者將不符合關鍵試驗的條件。關鍵試驗設計成僅招收高等級漿液性卵巢癌患者，因為這是與AXL表達升高有關的病理學特徵。

結論：3D229（巴替拉西普，AVB-500）加PAC似乎比3D229（巴替拉西普，AVB-500）加PLD表現更好。在所有組列中，3D229（巴替拉西普，AVB-500）加PAC數據顯示ORR為35%（8/23，包括2例CR），而3D229（巴替拉西普，AVB-500）加PLD的ORR為15%（4/26）。3D229（巴替拉西普，AVB-500）在後期治療的患者中表現良好，與已發表的數據相比，顯示出對正在接受三線及四線治療的患者或在最後一次含鉑方案後進展不足3個月的患者的臨床益處。3D229（巴替拉西普，AVB-500）單藥治療顯示了維持腫瘤反應的能力。3名患者在PAC（2名患者）或PLD（1名患者）治療後的3至6個月內對3D229（巴替拉西普，AVB-500）保持反應。15mg/kg組的一名患者的腫瘤完全緩解，10mg/kg組的兩名患者的腫瘤部分緩解（PR）。兩名接受3D229（巴替拉西普，AVB-500）單藥維持治療的患者，在未按時給予3D229（巴替拉西普，AVB-500）治療後，腫瘤發生了進展。

業 務

(3) 治療PROC患者的III期臨床試驗

2020年11月19日，Aravive宣佈已收到FDA關於3D229（巴替拉西普，AVB-500）治療PROC的註冊III期試驗設計的指導。收到的FDA反饋意見是，這項試驗如果成功，可以支持全面批准3D229（巴替拉西普，AVB-500）用於治療PROC。目前不需要進行進一步的臨床前或臨床藥理學研究。這項全球隨機、雙盲、安慰劑對照的適應性試驗旨在評估15mg/kg劑量的3D229（巴替拉西普，AVB-500）與PAC聯合使用的療效及耐受性。該III期試驗由Aravive在2021年第一季度啟動。這項關鍵III期試驗預計將招募約350名之前接受過一至四線治療的高分級漿液性卵巢癌患者。這項全球試驗計劃在美國、中國及歐洲的大約165個研究中心進行。該試驗的主要終點是PFS，次要終點包括總生存期、基於RECIST 1.1的客觀緩解率、安全性及耐受性、緩解持續時間、生存質量、臨床獲益率以及藥代動力學及藥效學特徵。探索性生物標誌物包括血清GAS6、血清sAXL及3D229（巴替拉西普，AVB-500）藥物水平。

於2021年4月，Aravive在3D229（巴替拉西普，AVB-500）的註冊III期試驗中對首名患者給藥。如正在進行的MRCT III期進展順利，Aravive預計將於2023年下半年提交BLA。

(4) 用於治療ccRCC患者的Ib/II期臨床試驗

這是3D229（巴替拉西普，AVB-500）的一項開放標籤Ib/II期研究（NCT04300140），旨在評估3D229（巴替拉西普，AVB-500）與卡博替尼聯用、3D229（巴替拉西普，AVB-500）與卡博替尼及納武單抗聯用以及3D229（巴替拉西普，AVB-500）單藥治療晚期或轉移性腎透明細胞癌（ccRCC）受試者的安全性及有效性。該試驗有一個Ib期安全性試驗部分及一個II期隨機對照試驗部分。

Ib期部分研究3D229（巴替拉西普，AVB-500）遞增劑量（15mg/kg及20mg/kg Q2W）與卡博替尼（60mg QD）聯用在經一線治療後出現疾病進展的26名晚期ccRCC患者中的安全性及耐受性。該臨床試驗Ib期部分的主要終點為安全性、PK及PD指標，次要終點包括初步活性指標。

業 務

截至2022年4月30日，Ib期研究已完成26名患者的入組（16名患者接受15mg/kg而10名患者接受20mg/kg 3D229（巴替拉西普，AVB-500）Q2W聯合卡博替尼60mg QD治療）。3D229（巴替拉西普，AVB-500）15mg/kg聯合卡博替尼60mg在先前接受過治療的ccRCC中具有可控的安全性。未觀察到劑量限制性毒性。在15mg/kg及20mg/kg劑量組中觀察到類似的安全性。3D229（巴替拉西普，AVB-500）每兩週給藥一次，將26名患者中25名患者的血清GAS6抑制至定量水平（一名患者沒有進行評估），顯示出明確的PK/PD關係。到第二週期，26名患者中有23名患者的3D229（巴替拉西普，AVB-500）谷濃度高於13.8mg/L的最低有效濃度。總人群中確認及未確認的緩解率比例46%，其中15mg/kg（RP2D）3D229（巴替拉西普，AVB-500）組的確認緩解率為50%。7個月時無進展的患者佔總人群的比例為71%。總人群中緩解持續時間至少為7個月的患者比例為75%。基線生物標誌物將高水平RP2D（15mg/kg）生物標誌物人群中的確認緩解率提高至67%，將7個月時無進展的患者比例提高至91%，並將緩解持續時間至少為7個月的患者比例提高至80%。總人群中58%（即26名患者中的15名）在3D229（巴替拉西普，AVB-500）試驗中的緩解情況優於其在研究開始前所接受的治療，總人群中既往治療的緩解率為23%。該聯合用藥的安全性及臨床活性的PK/PD數據支持15mg/kg的RP2D。

臨床試驗的II期部分包括三組：甲組(n=25)：3D229（巴替拉西普，AVB-500）15mg/kg Q2W聯合卡博替尼60mg QD用於治療至少接受過一線治療且治療過程中或之後出現疾病進展的ccRCC受試者；乙組(n=20)：3D229（巴替拉西普，AVB-500）15mg/kg Q2W與卡博替尼40mg QD及納武單抗（240mg Q2W或480mg Q4W，視乎研究者的選擇）用於晚期或轉移性ccRCC受試者的一線治療；及丙組(n=10)：3D229（巴替拉西普，AVB-500）15mg/kg Q2W單藥療法用於治療不適合根治性療法的晚期／轉移性ccRCC受試者。各組的主要目標為RECIST v1.1標準下的客觀緩解率。次要目標包括RECIST v1.1標準下的安全性、緩解持續時間、臨床獲益率、無進展生存期及總生存期。於2022年1月31日，已對II期部分的首名患者給藥。

(5) 用於治療胰腺癌患者的Ib/II期臨床試驗

於2021年5月6日，Aravive宣佈其將啟動研究3D229（巴替拉西普，AVB-500）作為胰腺癌的一線治療的Ib/II期臨床試驗之計劃。

業 務

Aravive計劃於Ib/II期試驗中擴大開發3D229（巴替拉西普，AVB-500）作為胰腺癌的一線治療。該試驗的預期設計目的為在符合條件接受吉西他濱及白蛋白紫杉醇（Abraxane[®]）聯合療法的晚期轉移性胰腺癌患者中對3D229（巴替拉西普，AVB-500）聯合吉西他濱及白蛋白紫杉醇（Abraxane[®]）進行評估。該臨床試驗的Ib期部分將對3D229（巴替拉西普，AVB-500）聯合吉西他濱及白蛋白紫杉醇（Abraxane[®]）的安全性、耐受性及臨床療效進行評估。該臨床試驗的隨機對照II期部分將評估3D229（巴替拉西普，AVB-500）聯合吉西他濱及白蛋白紫杉醇（Abraxane[®]）與單獨使用吉西他濱及白蛋白紫杉醇（Abraxane[®]）相比的療效。該臨床試驗的Ib期部分於2021年8月9日完成首名患者入組(FPI)。

v. 臨床開發計劃

我們於2022年5月完成I期臨床試驗，並已將III期關鍵試驗擴展至中國。在中國及美國的III期及I期研究的結果將被用於支持在中國的潛在BLA。此外，我們計劃開展旨在評估3D229聯合恩沃利單抗用於治療在NSCLC、RCC、UC及OC的Ib/II期研究。如正在進行的III期研究取得成功，將啟動納入OC的研究。倘Ib/II期研究數據支持，我們將對該等腫瘤類型進行III期研究。具體而言，在OC的二線治療中，倘首個PROC III期試驗取得積極的表現及II期數據可提供支撐作用，我們計劃評估3D229聯合恩沃利單抗治療與PAC/PLD相比的療效。倘取得成功，此將可能建立無化療方案。在OC的一線治療中，倘II期研究數據可提供支撐作用，我們計劃評估3D229 (+/-恩沃利單抗) 加pac/carbo與pac/carbo相比的療效。對於NSCLC，3D229將在與恩沃利單抗聯合治療經一線PD-1/PD-L1治療失敗的二線或較後階段受試者以及KRAS突變陽性及化療失敗的患者中進行評估。倘數據支持，將進行針對NSCLC患者人群的III期研究。倘數據支持，我們計劃開展3D229用於治療RCC及UC以及其他潛在腫瘤類型的註冊研究。

業 務

下表載列3D229在中國的臨床開發計劃詳情：

適應症	狀態	(預計)首名		預期患者人數	地點及 主管部門
		患者入組日期	預期NDA 提交日期		
健康志願者 ⁽¹⁾	I期	2021年第三季度 (已完成試驗)	-	24	中國及中國國家藥監局
NSCLC ⁽²⁾	Ib/II期	2022年第四季度	-	60	中國及中國國家藥監局
RCC ⁽²⁾	Ib/II期	2022年第四季度	-	60	中國及中國國家藥監局
UC ⁽²⁾	Ib/II期	2022年第四季度	-	50	中國及中國國家藥監局
2L PROC (Aravive發起) ⁽³⁾	III期	2022年第二季度	2024年	350	中國及中國國家藥監局 美國及FDA 歐洲及EMA
1L OC ⁽⁴⁾	III期	2023年下半年	2026年	300-500	中國及中國國家藥監局
2L OC ⁽⁴⁾	III期	2023年下半年	2026年	300-500	中國及中國國家藥監局
NSCLC ⁽⁵⁾	III期	2023年下半年	2026年	300-500	中國及中國國家藥監局

縮略語：NSCLC = 非小細胞肺癌；RCC = 腎細胞癌；UC = 尿路上皮癌；PROC = 鉑耐藥性卵巢癌；OC = 卵巢癌；1L = 一線；2L = 二線；Q2 = 第二季度；Q3 = 第三季度；Q4 = 第四季度；2H = 下半年。

附註：

- (1) 本試驗在健康志願者中進行，以比較美國及中國受試者的PK。美國的第一階段也在健康志願者中完成。這是因為3D229具有良好的安全性。該研究已於2022年5月完成。該研究表明在中國及美國受試者中具有類似的PK及安全性特徵。
- (2) 選擇NSCLC、RCC及UC的原因是基於臨床證據，其表明AXL抑制及PD-(L)1抑制之間的相加性及協同作用，以及AXL信號在免疫檢查點抑制劑 (ICI) 耐藥性中的作用。我們於2022年4月獲得Ib/II期臨床試驗的IND批准。截至2022年7月18日，該等臨床試驗仍處於籌備階段且並無患者入組。預期首名患者將於2022年第四季度入組。
- (3) 截至2022年8月3日，中國已有五名患者入組該臨床試驗。
- (4) 在1L OC及2L OC啟動III期臨床試驗將取決於Aravive發起的正在進行的MRCT III期臨床試驗的結果是否積極。
- (5) NSCLC III期的啟動將取決於NSCLC Ib/II期臨床試驗的結果。

業 務

vi. 許可、權利及義務

根據我們與Aravive之間的合作及許可協議，我們擁有在大中華區開發、製造及商業化含有3D229（作為唯一的原料藥）用於診斷、治療或預防人類腫瘤疾病的產品的獨家權利。詳情請參閱本節「我們的研發－合作協議－與Aravive進行有關3D229的合作」一段。

vii. 重要溝通

我們在中國提交3D229於健康志願者的I期臨床試驗的IND申請並於2021年5月在中國獲得IND批准。我們於2022年4月獲得在NSCLC、RCC及UC患者中進行Ib/II期臨床試驗的IND批准。此外，我們於2021年4月在中國提交3D229於PROC患者的III期臨床試驗的IND申請，以參與MRCT並於2021年7月獲得該試驗的IND批准。截至最後實際可行日期，我們尚未接獲任何有關監管機構對我們的臨床開發計劃提出的異議。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終未必能成功開發及上市3D229。

c. 3D011

3D011為一款我們自主研發，用於治療晚期實體瘤的酪氨酸激酶抑制劑(TKI)前藥。3D011是一款口服藥物，由多靶點抗血管新生TKI試驗藥物ABT-869 (linifanib)和特異性五肽(Asp-Glu4)通過連接臂(12碳鏈脂肪酸)連接而成。根據ABT-869 (linifanib)的現有臨床數據，預期在人體試驗中3D011能實現與ABT-869 (linifanib)相似或更佳的療效，同時降低其毒性，相比已有的VEGFR多靶點TKI可提供更多有效選擇。我們於2021年1月獲得中國國家藥監局的IND批准。我們於2022年2月啟動在晚期惡性實體瘤患者中的開放標籤、單臂I期劑量遞增及劑量擴展臨床試驗，並計劃於2022年第三季度就該試驗入組首名患者。

業 務

下表列示我們目前在中國的臨床試驗中正在評估3D011適用的適應症：

適應症 ⁽¹⁾	狀態				
	IND	I期	II期	III期	NDA/BLA (已提交)
中國					
局部晚期不可切除的實體瘤	●	●			

符號：● = 完成；● = 進行中（首個研究中心啟用時，即被視為已啟動臨床試驗）；○ = 待啟動

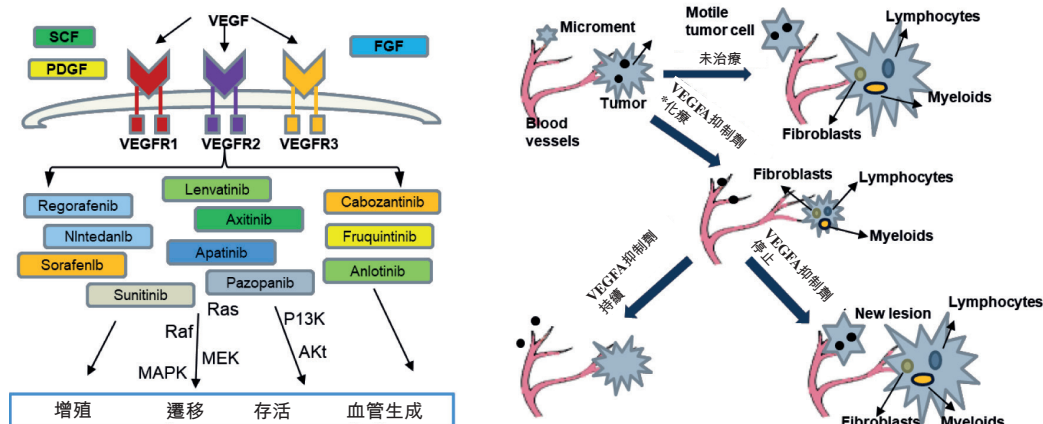
附註：

(1) 部分適應症可能毋須在提交NDA/BLA之前完成此圖所示的各階段臨床試驗。

i. 作用機制

異常過度新生血管是實體瘤的特徵之一。腫瘤新生血管生成在惡性實體腫瘤的發病、發展及轉移中發揮著關鍵作用。抗血管生成是腫瘤治療的重要發展方向，而血管內皮生長因子及其受體(VEGF/VEGFR)的信號通路是腫瘤血管生成的關鍵。此外，PDGFR及C-KIT通路也在腫瘤血管生成中發揮重要作用。如今，抗血管生成藥物已成為多種癌症的標準治療療法。截至最後實際可行日期，12種靶向VEGFR的抗血管生成TKI獲FDA或中國國家藥監局批准用於癌症治療。因為該等抗血管生成藥物對部分適應症總體生存期的改善適度，延緩疾病進展，但並不延長其他癌症的整體生存期，因此該等抗血管生成藥物的益處已被證明屬適度。重要的是，近期研究表明，抗血管生成療法不僅會調節對癌症生長及轉移具有重要作用的血管，而且會重組腫瘤免疫微環境。抗血管生成可誘導腫瘤血管正常化並改善血液灌注。缺氧緩解降低了腫瘤細胞上PD-L1的表達，而阻斷的VEGF信號則下調了CTL上的免疫檢查點表達（如PD-1）。同時，由免疫應答激活而產生的炎性因子（如干擾素- γ (IFN- γ))可促進血管正常化及消退。血管正常化與免疫微環境重組之間的相互作用可通過抗血管生成藥物（貝伐珠單抗或VEGFR-TKI，如阿昔替尼、索拉非尼、舒尼替尼及vatalanib）及ICI（尤其是抗PD-1/PD-L1單抗）來實現。免疫療法與抗血管生成藥物的聯用在多種腫瘤類型中顯示出更強效的抗腫瘤作用，現已成為臨床研究的熱點。

業 務



資料來源：Angiogenesis. 2010; 13(1): 1-14.、Int J Biochem Cell Biol. 1996 Apr;28(4):373-85.、Oncotarget. 2017 Feb 28; 8(9): 16052-16074.、Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 2443-2459.、Molecular Cancer volume 21, Article number: 31 (2022)、弗若斯特沙利文報告

如上圖所示，靶向VEGFR的多靶點小分子藥物的作用機制主要是通過抑制腫瘤血管生成來抑制腫瘤生長。接受抗血管生成療法治療的患者為罹患晚期癌症的患者。該等患者在原發器官及／或轉移部位具有高度血管化的腫瘤。此外，該等患者很可能攜帶未檢測到的微轉移灶(Micromet)。若不加以治療，大的腫瘤將繼續生長，而部分微轉移灶將形成新的病灶。病灶中有多種不同的細胞類型，包括成纖維細胞、淋巴細胞及髓樣細胞。成纖維細胞及部分髓樣細胞可能促進腫瘤生長。當晚期腫瘤患者接受VEGFA通路抑制劑與化療聯合治療時，會發生腫瘤血管消退。VEGFA通路拮抗劑的抗血管生成功能亦可防止微轉移灶成長為新的病灶。VEGFA通路拮抗作用亦被證明可增加淋巴細胞及髓樣細胞的跨內皮遷移。在接受多個週期的VEGFA抑制劑加化療治療後，VEGFR通路的持續抑制發揮抗血管生成作用，防止腫瘤血管系統的再生及微轉移灶發展成新病灶。VEGFA拮抗劑的停用已顯示可導致緻密的腫瘤血管系統恢復及腫瘤生長的恢復，亦可能令微轉移灶形成新的病灶。藥物在體內的暴露量會影響腫瘤血管的抑制程度。

3D011的母體藥物ABT-869 (linifanib)是一種口服的多靶點抗血管新生藥，對血管生成相關激酶，如VEGFR、PDGFR、CSF1R、c-KIT及FLT1/3均有較好的抑制作用。3D011由連接臂(12碳鏈脂肪酸)將ABT-869 (linifanib)和特異性五肽(Asp-Glu4)連接而成。此外，特異性五肽具有腫瘤靶向特性，可促進3D011在腫瘤組織中的高度富集。在腫瘤組織中，3D011被局部代謝以產生母體藥物ABT-869 (linifanib)發揮其抗腫瘤作用。

業 務

ii. 市場機遇及競爭

靶向血管生成的TKI藥物有望抑制腫瘤進展的多個階段及改變腫瘤免疫微環境。根據弗若斯特沙利文的資料，2020年，靶向TKI的VEGF/VEGFR的全球銷售額達160億美元。截至最後實際可行日期，3D011是唯一一款在中國進行臨床開發靶向血管生成的TKI前體藥。

iii. 競爭優勢

(1) 我們創新自主研發實力的有力證明

3D011具有獨特的前藥設計，證明了我們從早期發現到臨床階段的創新自主研發實力。3D011的研發過程始於2016年。在對數十種III期臨床試驗失敗的藥物進行全面研究後，我們選擇一種可口服的、高效藥物作為系統性開發及優化的起始化合物。經過多輪結構設計及優化、合成、檢測方法優化，我們的研發團隊充分考慮並驗證不同組合對化合物活性及毒性的影響，最終獲得一個活性和毒性完美平衡的候選分子。於2017年9月，我們的研發團隊在鹽型方面取得重大突破，不僅極大提高水溶性，而且突破合成及純化的難題，之後我們設法獲得克級化合物並開展關鍵實驗。我們於2021年1月獲得中國國家藥監局的IND批准。

(2) 可能與PD-L1抑制劑產生協同作用

3D011有望與我們的恩沃利單抗聯合使用用於治療實體瘤。腫瘤中血管生成與免疫之間存在複雜的關係。血管內皮發揮屏障功能，通過增加內皮細胞黏附分子的表達，在免疫應答過程中直接與巨噬細胞、NK細胞、粒細胞、B細胞及T細胞相互作用，進行抗原識別、滾動、黏附及外滲，在免疫激活中發揮重要作用。在腫瘤中，血管內皮細胞黏附分子（包括CD34、細胞間黏附分子-1 (ICAM-1)及血管細胞黏附分子-1 (VCAM-1)）通常異常表達。該等黏附分子表達下調部分由血管生成因子（包括VEGF）介導。VEGF亦可抑制樹突狀細胞的成熟，從而抑制免疫激活。用索拉菲尼、舒尼替尼或貝伐珠單抗進行抗血管生成治療可增加PD-L1表達。PD-L1被視為HIF1- α 的靶點，其表達升高可能是抗血管生成治療誘導的缺氧的結果。但其他研究表明抗血管生成治療可獨立於缺氧或HIF1- α 而使PD-L1表達升高。此外，VEGF可增加T細胞上PD-1的表達及介導CD8陽性T細胞「衰竭」。

業 務

臨床前及臨床研究表明，PD-1/L1阻斷聯用阿昔替尼或貝伐珠單抗或樂伐替尼進行抗血管生成治療使Treg減少、CD8陽性T細胞增加，可抑制各種實體瘤的生長，在肝細胞癌、晚期腎細胞癌及NSCLC患者展現出PFS及／或OS獲益。

(3) 臨床前模型中較ABT-869 (linifanib)療效有所改善

臨床前PD研究結果表明，在異種移植荷瘤鼠模型中使用3D011可有效抑制異種移植腫瘤（例如肝癌、前列腺癌、肺癌及乳腺癌）的生長，抑制率呈劑量依賴性。與其母體藥物ABT-869 (linifanib)相比，同等劑量下，3D011的抗腫瘤活性更佳。ABT-869 (linifanib)在肝細胞癌、腎細胞癌、NSCLC、結直腸癌及乳腺癌等實體瘤的臨床研究中顯示有抗腫瘤作用。因此，預期3D011在晚期實體瘤中的抗腫瘤活性更佳。

(4) 臨床前模型中安全性及耐受性優於ABT-869 (linifanib)

3D011的臨床前研究表明，與其母體藥物ABT-869 (linifanib)相比，3D011的激酶抑制活性及細胞增殖抑制活性被成功阻斷。在對小鼠的毒理學研究中，當按等摩爾劑量給藥時（考慮到3D011的分子量為1,204而ABT-869 (linifanib)的分子量為375，3D011靜脈輸液每天一次(QD) 30mg/kg相當於口服QD 10mg/kg ABT-869 (linifanib))，3D011的安全性優於ABT-869 (linifanib)。根據臨床前研究的發現，3D011在臨床研究中預期安全性及耐受性優於ABT-869 (linifanib)。

iv. 臨床試驗概要

我們於2022年2月啟動了一項針對晚期惡性實體瘤患者的開放標籤、單臂I期劑量遞增和劑量擴展臨床試驗，並計劃於2022年第三季度就該試驗入組首名患者。我們原計劃在2022年3月進行首例患者入組(FPI)，並於2022年6月完成入組。然而，由於疫情再次爆發，入組推遲。截至最後實際可行日期尚無可用臨床數據。

業 務

v. 臨床開發計劃

我們計劃就晚期惡性實體瘤受試者中3D011單藥治療的安全性、耐受性、PK及初步療效的I期臨床研究入組首名患者。該試驗設計為一項開放、單臂多中心I期臨床試驗，包括劑量遞增階段及劑量擴展階段。

劑量遞增階段的主要目標人群為無標準治療或經標準治療失敗的晚期惡性實體瘤成年受試者，旨在評估在晚期惡性實體瘤受試者中3D011單藥治療的安全性、耐受性及PK特徵以及初步抗腫瘤特性以釐定RP2D。

劑量擴展階段的主要目標人群為過去經一線治療失敗或拒絕一線治療的晚期肝細胞癌及晚期腎細胞癌受試者及經化療及／或內分泌治療失敗的轉移性去勢抵抗性前列腺癌受試者。其旨在評估使用RP2D給藥方案在晚期肝細胞癌、晚期腎細胞癌及轉移性去勢抵抗性前列腺癌受試者中3D011單藥治療的初步療效、安全性、PK及PD特徵。

此試驗計劃入組合計最多93名患者，我們預期於2022年第三季度入組首名患者。此I期試驗後，我們計劃進一步探索3D011單藥或聯合恩沃利單抗治療晚期惡性實體瘤的臨床潛力。

下表載列我們3D011的臨床開發計劃詳情：

適應症	狀態	預期首名 患者入組日期	預期NDA 提交日期	預期患者人數	地點及 主管部門
晚期惡性實體瘤 ⁽¹⁾	I期	2022年第三季度	-	93	中國及中國國家藥監局

縮略語：Q1 = 第一季度。

附註：

- (1) 本試驗的設計基於VEGFR抑制劑的前藥3D011的作用機制，已知選擇的腫瘤類型對VEGFR抑制劑敏感，或表達可將前藥轉化為腫瘤組織中活性形式的酶。該臨床試驗的場地已於2022年第一季度啟用。患者入組因上海政府為應對COVID-19疫情再次爆發採取管控措施而遭遇暫時性延遲。

業 務

vi. 許可、權利及義務

我們自主發現及開發3D011，並擁有開發及商業化該候選藥物的全球權利。

vii. 重要溝通

我們於2021年1月獲得中國國家藥監局的IND批准。截至最後實際可行日期，我們尚無接獲任何有關監管機構對我們的臨床開發計劃的異議。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終未必能成功開發及上市3D011。

d. 3D185

3D185（亦稱為HH185）是一款用於治療晚期實體瘤的高選擇性FGFR1-3及CSF-1R雙重抑制劑。我們通過與海和藥物及中國科學院上海藥物研究所訂立專利許可協議，擁有在腫瘤及肺纖維化治療領域獨家開發及商業化3D185的全球權利。據臨床前實驗觀察，3D185對FGFR基因突變的腫瘤細胞具有抑制作用，及其毒性特徵符合其作為選擇性FGFR抑制劑的預期結果且毒性可逆。該等結果證明3D185可用於在晚期實體瘤患者中的臨床研究。我們於2018年1月及2019年9月分別自中國國家藥監局及FDA取得3D185的IND批准，且我們在中國及美國啟動針對局部晚期或轉移性實體瘤患者的I期臨床試驗。中國首名患者於2018年12月入組，而美國首名患者於2020年2月入組。我們於2021年8月完成I期臨床試驗。3D185替代劑型的臨床研究正在進行中。

下表列示我們目前正在臨床試驗中評估3D185的適應症：

適應症 ⁽¹⁾	狀態				
	IND (已受理)	I期	II期	III期	NDA/BLA (已提交)
中國及美國					
局部晚期或轉移性實體瘤	●	●			

符號：● = 完成

附註：

(1) 部分適應症可能不需在提交NDA/BLA前完成此圖所示的各階段臨床試驗。

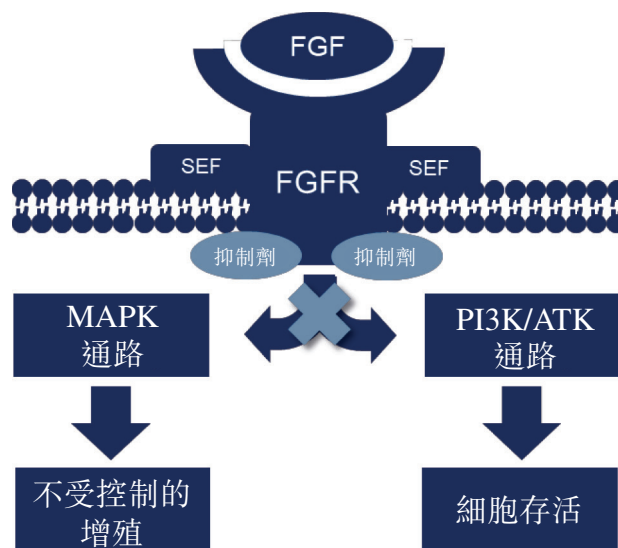
業 務

i. 作用機制

3D185為口服小分子三磷酸腺苷(ATP)競爭性FGFR抑制劑，可選擇性地抑制FGFR1、FGFR2及FGFR3的激酶活性。3D185亦可抑制CSF1R。

3D185的氧化代謝主要通過細胞色素P-450酶(CYP) 3A4催化進行，且CYP2C8、CYP2D6及CYP3A5亦少量參與其中。3D185基本上(1)對CYP1A2及CYP3A4無抑制作用；(2)對CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4的抑制作用較弱；及(3)對CYP2C8的抑制作用溫和。其對CYP1A2、CYP2B6及CYP3A4酶無誘導作用。總之，3D185具有相對較低的藥物PK相互作用潛力。

3D185同時靶向FGFR及CSF-1R，預計可抑制腫瘤細胞同時重構腫瘤微環境，以協同對抗腫瘤及僅延遲對FGFR抑制劑抗藥性的發展。此外，3D185可抑制巨噬細胞的生存及M2型極化，從而逆轉巨噬細胞對CD8陽性T細胞的免疫抑制作用。下圖列示3D185的作用機制：



資料來源：Oncotarget. 2017 Feb 28; 8(9): 16052–16074.、弗若斯特沙利文報告

ii. 市場機遇及競爭

FGFR抑制劑可抑制腫瘤細胞及重塑腫瘤微環境以協同對抗腫瘤。根據弗若斯特沙利文的資料，於2021年，泛FGFR抑制劑的全球銷售額達248.9百萬美元。

業 務

截至最後實際可行日期，全球市場共有四款獲批的泛FGFR抑制劑，均在美国，其中一款亦已在中國獲批。截至同日，全球範圍內有一款及九款分別處於III期及I/II期臨床試驗的泛FGFR候選抑制劑。截至同日，有十款泛FGFR候選抑制劑已在中國國家藥監局登記，其中有兩款處於III期臨床試驗及八款處於I/II期臨床試驗。下表載列截至最後實際可行日期在美国獲FDA批准的泛FGFR抑制劑之詳情：

藥名	公司	靶點	獲批適應症	上市國家	批准時間	價格	年度費用 (千美元)	專利 屆滿日期	2020年 收入
培米替尼	Incyte Corp ; 信達生物製藥	FGFR1、 FGFR2、 FGFR3	膽管癌、 膽道腫瘤、 膽管腫瘤	美國	2020年 4月17日	13.5mg : 1,351.6美元	321.7	2035年1月	26百萬 美元
	中國			2022年 4月6日	Incyte Corp				
厄達替尼	Fisher Clinical Services ; Janssen ; Johnson & Johnson Ltd	FGFR1、 FGFR2、 FGFR3、 FGFR4	移行上皮 細胞癌	美國	2019年 4月12日	3mg : 291.1美元 4mg : 388.1美元 5mg : 485.2美元	277.1至 311.8	2031年4月	不適用
				美國	2021年 5月28日	125mg : 534.7美元	146.0	2030年12月	不適用
				美國	2022年 9月30日	2mg : 217.0美元 5mg : 427.0美元	623.4至 792.1	2033年1月	不適用
				美國	2021年 5月28日	125mg : 534.7美元	146.0	2030年12月	不適用

資料來源：FDA、上市醫藥公司年報、弗若斯特沙利文報告

iii. 競爭優勢

3D185有望與我們的恩沃利單抗聯合使用用於治療實體瘤。在自發性的FGFR2K660N/p53mut肺癌小鼠模型中厄達替尼（正處於臨床開發階段的成纖維細胞生長因子受體(FGFR)抑制劑)與PD-1阻斷的聯合潛力的臨床前研究表明，厄達替尼與抗PD-1聯合顯著誘導腫瘤消退及改善生存。僅在聯合治療組的腫瘤中，出現了腫瘤相關巨噬細胞部分減少。用厄達替尼治療使T細胞受體(TCR)的克隆性降低，反映由腫瘤細胞凋亡誘導的TCR庫擴大，而聯合抗PD-1導致TCR克隆性提高，表明抗腫瘤T細胞反應更集中。

業 務

iv. 臨床試驗概要

(1) 中國及美國I期臨床試驗

中國及美國於2021年8月已完成在晚期實體瘤受試者中開展3D185單藥治療的安全性、耐受性、初步PK特性及初步療效的開放標籤、全球多中心、劑量遞增I期研究。截至2020年12月31日，在I期臨床試驗（劑量遞增階段）中，已完成25mg、50mg、100mg、150mg、200mg及250mg劑量組，並無報告DLT事件。

研究目的。主要目的是評估在晚期實體瘤受試者中3D185單藥治療的安全性及耐受性以及探索在晚期實體瘤受試者中3D185單藥治療的最大耐受劑量(MTD)及後續研究推薦劑量(RP2D)。該試驗的主要終點為3D185的安全性及耐受性，而次要終點為3D185的PK、PD及療效。

研究設計。此劑量遞增研究的起始劑量為25mg，預設的7個劑量遞增組分別為25mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg及300mg。此研究採用加速滴定與3+3相結合進行劑量遞增，每組內的全部受試者將接受3D185單次口服劑量，經過7天的洗脫期（即單劑量PK研究期）後，受試者將連續每日給藥（28天／週期）直至疾病進展、死亡、不可接受的毒性或撤回知情同意（以最先發生者為準）。劑量限制性毒性(DLT)評估期包括單劑量PK研究期及首個治療週期（首次給藥後35天內）。

安全性。截至2020年12月31日，此項研究中每個劑量組（共6個劑量組(25-250mg)）總共招募15名患有晚期惡性實體瘤的受試者，接受3D185片劑的單藥治療。在該等受試者中，25mg和50mg劑量組中各1名受試者，100mg、150mg和200mg劑量組中各3名受試者，250mg劑量組中有4名受試者。平均治療天數為37天（範圍：1-256天）。接受3個月及6個月以上治療的受試者的比例分別為13.3% (n=2)及6.7% (n=1)。平均隨訪時間為2.1個月（範圍：0.3-8.5個月）。就主要終點而言，基於最終的臨床研究報告，3D185已顯示出良好的安全性及耐受性。在6個劑量組（25至250mg）中並無發生DLT且TEAE的發生率在所有劑量組中相似。此外，我們已根據試驗方案完成次要終點PK、PD及療效的研究。

於2021年8月完成上述晚期實體瘤I期臨床試驗後，我們於2021年8月啟動另一項晚期實體瘤I期臨床試驗以測試一種新製劑，三名患者的首個組列已入組於2021年10月入組的首例美國患者及於2022年7月入組的首例中國患者，我們正在籌備藥代動力學(PK)分析。

業 務

v. 臨床開發計劃

於I期臨床試驗完成後，我們計劃進一步探索3D185用於治療攜帶FGFR基因突變的膽管癌、UC及其他腫瘤的臨床潛力。

下表載列我們3D185的臨床開發計劃之詳情：

適應症	狀態	首名患者預期	預期NDA	預期患者人數	地點及主管部門
		入組時間	提交日期		
攜帶FGFR2基因突變的既往接受過治療的局部晚期或轉移性膽管癌 ⁽¹⁾	II期	2024年上半年	2026年上半年	50-100	美國及FDA；中國及中國國家藥監局
攜帶FGFR基因突變的既往接受過治療的晚期UC ⁽¹⁾	II期	2024年下半年	2026年下半年	50-100	美國及FDA；中國及中國國家藥監局

縮略語：UC = 尿路上皮癌；1H = 上半年；2H = 下半年。

附註：

- (1) 該等計劃中的臨床試驗均基於已上市的FGFR抑制劑進行，該等抑制劑在兩種攜帶FGFR突變的腫瘤類型中表現出活性。截至2022年7月18日，擬定研究仍在進行中及預期該等臨床試驗將於2024年入組首名患者。

vi. 許可、權利及義務

我們擁有在全球開發、製造及商業化3D185用於腫瘤及肺纖維化治療的獨家權利。根據與海和藥物及中國科學院上海藥物研究所的專利許可協議，我們獲得與3D185有關的所有知識產權。請參閱本節「— 合作協議 — 與海和藥物進行有關3D185的合作」一段。

vii. 重要溝通

於2018年1月及2019年9月，我們分別自中國國家藥監局及FDA收到IND批准。我們於2021年9月6日就3D185作為單藥療法用於治療攜帶FGFR2基因突變的既往接受過治療的局部晚期或轉移性膽管癌受試者的II期臨床試驗向FDA提交試驗方案，但其後我們決定在啟動II期臨床試驗前先確定RP2D，因此撤回了申請。截至最後實際可行日期，我們仍在測試正在進行的I期臨床試驗的新劑型，主要用於劑量遞增階段。截至最後實際可行日期，我們尚無接獲任何有關監管機構對我們的臨床開發計劃的異議。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終未必能成功開發及上市3D185。

業 務

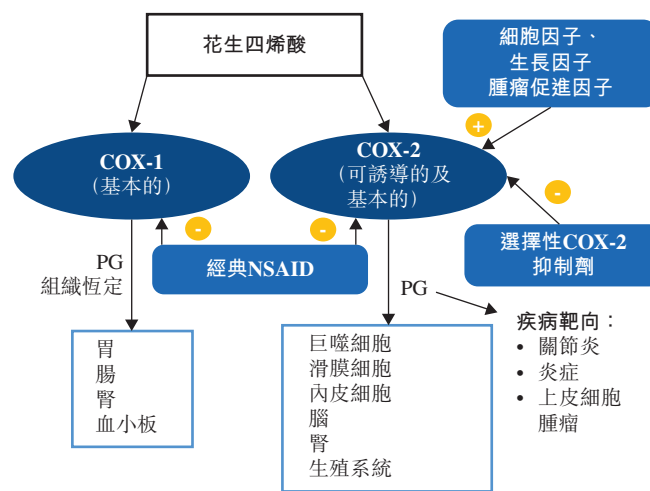
e. 3D1001

3D1001 (亦稱為RMX1001) 是一款具有國外IIb期臨床數據的差異化COX-2抑制劑。我們通過與海和藥物集團訂立許可協議，擁有在中國在疼痛適應症領域獨家開發、製造及商業化3D1001的權利。根據現有數據，3D1001是一款安全有效的非阿片類鎮痛藥，具有療效好、起效快、持久鎮痛作用及可接受的安全性。我們於2019年2月自中國國家藥監局獲得3D1001的IND批准。此後，我們就修改臨床試驗設計與藥審中心進行了兩輪IND溝通，我們一直在研究臨床方案。此外，我們已完成第一批用於臨床試驗的藥物。我們計劃開發3D1001用於治療術後牙痛及潛在的其他疼痛適應症，包括癌症疼痛管理。我們正在中國籌備3D1001口服液的I/II期臨床試驗。

i. 作用機制

環氧化酶-2 (COX-2)是一種負責產生可引發炎症的前列腺素的酶。COX-2治療炎症及疼痛的作用已經在選擇性COX-2抑制劑的臨床療效上得到驗證。COX-2抑制劑是一款非甾體抗炎藥(NSAID)，可選擇性靶向引發炎症及疼痛的COX-2。對COX-2的選擇性抑制可降低消化性潰瘍的風險，為塞來昔布、羅非昔布及其他該類藥物的主要特徵。

儘管從上個世紀起NSAID就已經開始被廣泛使用，但其作用機制直到COX酶於1971年被發現後才完全被了解。COX-1及COX-2為同工酶。由於同工酶是遺傳獨立的蛋白，因此在人類中該兩種酶的基因位於不同的染色體上，並表現出不同的特性。COX-1在許多組織中組成性表達，由COX-1產生的PG介導「基本代謝調節」功能，例如胃黏膜的細胞保護、腎血流調節及血小板聚集。相比而言，大多數正常組織中未檢測到COX-2，但其表達可通過促炎細胞因子(IL-1b、TNF α)、[編纂]、促有絲分裂原及致癌基因(佛波酯)、生長因子(成纖維細胞生長因子(FGF)、血小板衍生生長因子(PDGF)、表皮生長因子(EGF))、激素(黃體生成激素(LH))及水電解質止血障礙等刺激物迅速誘導，導致發炎及贅生性組織中PG的合成增加。因此，可誘導的同工酶與炎症、疼痛及癌症病理過程有關。下圖列示3D1001的作用機制：



資料來源：Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Oct;15(5):801-20.、國家醫學圖書館、Front. Pharmacol. 2018年9月7日期刊、弗若斯特沙利文報告

業 務

ii. 市場機遇及競爭

COX-2抑制劑選擇性靶向COX-2，一種引起炎症及疼痛的酶。對COX-2的選擇性抑制可降低消化性潰瘍的風險，為塞來昔布、羅非昔布及其他該類藥物的主要特徵。根據弗若斯特沙利文的資料，於2021年，中國癌痛藥市場為81億美元。

截至最後實際可行日期，全球市場共有七款用於疼痛治療的COX-2抑制劑獲批。下表載列截至最後實際可行日期於中國已獲批准的用於疼痛治療的COX-2抑制劑之詳情：

藥物名稱	公司	免疫 檢查點	適應症	中國國家藥監局 批准日期
艾瑞昔布	恒瑞醫藥	COX-2	骨關節炎	2011年
依託昔布	Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd	COX-2	骨關節炎； 痛風性關節炎； 痛經	2002年
帕瑞昔布鈉	Pfizer Europe Ma Eeig	COX-2；	術後疼痛	2002年
塞來昔布	Astellas Pharma Inc.；Dr Reddy's Laboratories；Gdsearle & Co；G.D. Searle Llc；輝瑞；Targeted Therapy Technologies Llc	COX-2	骨關節炎； 急性疼痛； 類風濕性關節炎； 強直性脊柱炎	1998年
右旋酮洛芬	Berlin-Chemie AG.Germany；	COX-2；	偏頭痛；疼痛	1998年
氮丁三醇	廣東永正藥業；世星藥業；Menarini International Operations Luxembourg Sa	COX-1		

業 務

藥物名稱	公司	免疫 檢查點	適應症	中國國家藥監局 批准日期
美洛昔康	Baudax Bio Inc ; Bidachem Spa ; Boehringer Ingelheim Gmbh ; 石藥集團有限公司 ; 恒瑞醫藥 ; 瀋陽藥科大學	COX-2	類風濕性關節炎 ; 強直性脊柱炎	1995年
酮咯酸氨丁 三醇	Allergan Inc ; Allergan Plc	COX-2 ; COX-1	急性疼痛 ; 過敏性結膜炎	1989年

資料來源：FDA、上市醫藥公司年報、弗若斯特沙利文報告

iii. 競爭優勢

與中國其他已上市的COX-2抑制劑相比，3D1001口服液吸收較快，且半衰期較長，因此，其具有快速鎮痛及藥效維持時間長的競爭優勢。

iv. 臨床試驗概要

下文概述3D1001已完成及／或進行中的臨床試驗：

(1) 在術後牙痛患者中的II期臨床試驗

在美國已完成3D1001口服液在術後牙痛受試者中的單劑量、雙盲、平行組、安慰劑及陽性對照的比較療效研究。

研究目的。該試驗的目標為評估360mg 3D1001單劑量與400mg布洛芬及安慰劑相比在口腔術後模型中中度或重度疼痛受試者中的鎮痛效果，表徵在口腔術後模型中中度或重度疼痛受試者對3D1001的劑量反應及評估3D1001單劑量的安全性及耐受性。

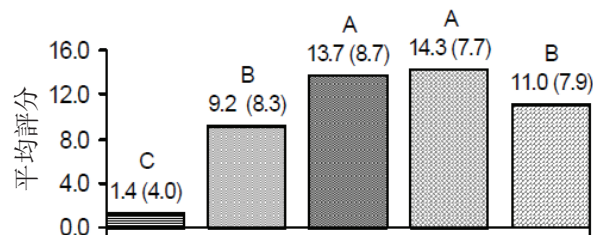
業 務

試驗設計。這是一項針對接受多顆拔牙的健康志願者的隨機、雙盲、雙模擬 (3D1001 溶液；布洛芬片劑)、陽性及安慰劑對照、平行組研究。年滿 18 歲、身體健康且於口腔手術六小時內劑量前疼痛強度評分 (100mm 視覺模擬評分法 (VAS)) 超過 50mm 及劑量前疼痛強度評分 (類別量表) 為 2 (中度) 或 3 (重度) 的受試者納入該研究。受試者隨機接受以下五種治療之一：60mg、180mg 或 360mg 3D1001 溶液；布洛芬 (Motrin IB™ 400mg (兩粒 200 mg 片劑))；或安慰劑 (與布洛芬及 3D1001 匹配)。

在 352 名隨機接受治療的受試者中，351 名受試者已完成該研究。大多數受試者年齡介於 18 至 44 歲之間，平均年齡約為 23 歲。74% 的受試者 (262 名受試者) 為男性，而大多數受試者為白人。68% 的受試者在牙科手術期間拔了 4 顆白齒。基線 (手術後 / 用藥前) 的總體平均疼痛強度 (0-100 VAS) 為 65.4；該評分在所有治療組中均類似。

療效。療效評估的主要指標為 6 個小時內完全緩解疼痛 (TOTPAR(6))。次要指標包括緩解疼痛、TOTPAR (8、12 及 24 小時)、疼痛強度差異、緩解疼痛強度差異、總緩解疼痛強度差異評分 (6、8、12 及 24 小時) 及總疼痛強度差異 (6、8、12 及 24 小時)。亦分析了可感知 PR 的時間、有意義的 PR、鎮痛起效及搶救藥物的時間。受試者已完成顯示對研究藥物的滿意度的問卷。

與接受安慰劑的受試者相比，接受 60、180 及 360mg 3D1001 治療的受試者的平均 TOTPAR(6) 評分 (改善) (類別量表，量值：0-4) 明顯更高。與接受 400 mg 布洛芬治療的受試者相比，接受 180 及 360mg 3D1001 治療的受試者的 TOTPAR(6) 評分明顯更高。在主要及次要終點均觀察到明確的劑量反應，其中 360mg 3D1001 表現出最大的改善。下圖列示平均 TOTPAR(6) 評分：



具有相同字母代碼的治療彼此之間並無顯著差異。
按 5% 的顯著性水平進行比較。
I 型錯誤用 Fisher 測驗保護 LSD 進行保護。

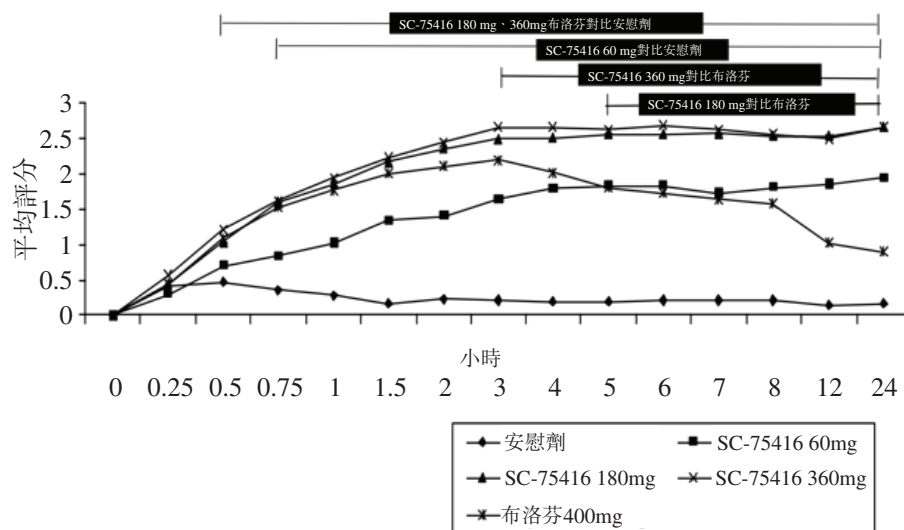
■ 安慰劑 ■ SC-75416 60 mg ■ SC-75416 180 mg ■ SC-75416 360 mg ■ 布洛芬 400 mg

附註：SC-75416 指 3D1001

資料來源：本公司數據

業 務

與安慰劑相比，接受60、180或360mg 3D1001治療的受試者在次要終點方面始終顯示出顯著改善。與接受400mg布洛芬治療的受試者相比，接受180mg 3D1001治療的受試者從第5小時至第24小時的疼痛緩解明顯更高；與接受布洛芬治療的受試者相比，接受360mg 3D1001治療的受試者從第3小時至第24小時的疼痛緩解明顯更高。下圖顯示平均疼痛緩解（0至24小時）：



附註：

- (1) 正數值預示著改善。
- (2) |-----|確定與安慰劑及布洛芬相比，有效治療之間存在顯著差異的評估時間範圍。
- (3) SC-75416指3D1001。

資料來源：本公司數據

與接受400mg布洛芬治療的受試者相比，接受360mg 3D1001治療的受試者在所有次要終點方面均顯著改善。與接受布洛芬治療的受試者（28分鐘）相比，接受360mg 3D1001治療的受試者（20分鐘）鎮痛起效的中位時間顯著縮短。布洛芬受試者的中位搶救藥物時間約為8.5小時，而接受360mg 3D1001治療的受試者則為24小時以上。該受試者的研究藥物總體評分為1至5（1 = 差，5 = 優），接受布洛芬治療的受試者的平均評分為2.9，而接受360mg 3D1001治療的受試者的平均評分為3.8。通常而言，療效隨著3D1001劑量的增加而增加。

安全性。3D1001的耐受性良好。與60mg（33%）、180mg（28%）或360mg 3D1001（32%）或布洛芬（25%）治療的受試者相比，接受安慰劑治療的受試者不良事件發生率最高（48%）。於該研究中最經常報告的不良事件為通常與口腔外科手術相關的不良事件，例如乾槽症、惡心、嘔吐、頭痛及頭暈。在更多接受安慰劑治療的受試者中通常報告該等事件。接受

業 務

180mg 3D1001治療的受試者中4%的出現咽喉刺激，接受360mg 3D1001治療的受試者中3%出現咽喉刺激；接受安慰劑或布洛芬治療的受試者並無報告咽喉刺激。3D1001的劑量與任何不良事件的發生之間似乎並無任何關聯。

並無因不良事件而停藥，一名接受布洛芬治療的受試者發生四次無關聯的嚴重不良事件(SAE)。實驗室參數或生命體徵並無具有臨床意義的變化。

結論。在口腔外科手術後出現急性疼痛的受試者中：(1)與安慰劑相比，單次口服60、180或360 mg 3D1001具有明顯更高的鎮痛效果($p < 0.001$)；(2)與400 mg布洛芬相比，單劑量360 mg 3D1001具有明顯更高的鎮痛效果($p < 0.001$)；(3)結果證實了PK/PD模型的預測特性；(4)3D1001全身性暴露顯示該口服液製劑的劑量比例範圍，但吸收率浮動較大；及(5)3D1001安全且耐受性良好；並無發現劑量相關的安全性問題。

(2) I期臨床試驗

3D1001口服液的三項I期臨床研究已完成，其共同顯示3D1001口服液具有良好的PK及安全性特徵，如下表所概述：

試驗	設計	樣本規模	劑量水平	主要發現
COXD-7577-001 (美國) (口服液)	3D1001在健康志願者中的隨機、雙盲、單劑量遞增、安全性、耐受性及藥代動力學研究	63	0.01、0.1、0.5、2.5、7.5、15、30及60 mg	0.01至60 mg的單劑耐受性良好；觀察到PK劑量比例介於0.1至60 mg之間，半衰期約為30至40小時。30及60 mg劑量水平具有選擇性抑制COX-2的潛力，但似乎對腎臟安全參數並無影響
A6151001 (美國) (口服液)	在健康志願者中的隨機、雙盲、安慰劑對照劑量遞增研究	40	1、10、20、40、60 mg或安慰劑	1至60 mg的劑量，穩態PK為線性。系統暴露量為劑量比例。 $t_{1/2}$ 為29.0至37.8小時， T_{max} 為1.8至3.0小時。在60 mg/天的劑量持續10天，研究藥物安全且耐受性良好。

業 務

試驗	設計	樣本規模	劑量水平	主要發現
A6151010 (美國) (口服液)	旨在研究3D1001在健康成人中的安全性、耐受性及PK的隨機、雙盲、安慰劑對照、單劑量及多劑量研究	54	單劑量 60、120、 180、240、 300、360mg 或安慰劑 多劑量 60、120、 180mg、 QD、10d或 安慰劑	系統暴露量是在分別最高為360mg及180mg劑量下劑量等比的單劑量及多劑量。在單劑量情形下所有劑量水平均安全且耐受性良好。在多種劑量情形下安全且耐受性良好，惟1例ALT明顯升高及1例血壓升高除外，這兩個案例在停用研究藥物後均恢復到可接受的水平。單劑量及多劑量的 $t_{1/2}$ 相似（單劑量：30.6至36.9小時；多劑量：29.5至35.8小時）及 T_{max} (<2小時)。

v. 臨床開發計劃

我們正準備可能在中國啟動的I/II期臨床試驗，以評估3D1001在中國受試者中的PK、安全性及療效，如成功，將會開展術後牙痛的III期臨床試驗及在其他疼痛適應症中進行更多的臨床研究。

下表載列3D1001在中國的臨床開發計劃詳情：

適應症	狀態	預期首名 患者入組日期	預期NDA 提交日期	預期患者人數	地點及主管部門
健康及術後牙痛 受試者 ⁽¹⁾	I/II期	2023年上半年	-	216	中國及中國國家藥監局
術後牙痛 ⁽²⁾	III期	2024年下半年	2025年下半年	330	中國及中國國家藥監局

縮略語：1H=上半年；2H=下半年。

附註：

- (1) 該臨床試驗I期部分旨在研究在中國健康志願者中的PK，而該臨床試驗II期部分將評估3D1001於多劑量水平對比對照組在中國術後牙痛受試者中的療效及安全性。截至2022年7月18日，該臨床試驗仍處於籌備階段且並無患者入組。預期首名患者將於2023年上半年入組。
- (2) III期臨床試驗基於3D1001口服液在美國患者的II期臨床試驗中展現的對術後牙痛人群的良好療效，將於中國進行的I/II期研究將給予更多有關信息。截至2022年7月18日，擬定研究仍在進行中及預期首名患者將於2024年下半年入組。

業 務

vi. 許可、權利及義務

我們擁有在中國開發、製造及商業化3D1001用於疼痛適應症領域的獨家權利。根據我們與海和藥物集團之間的許可協議，我們獲得與3D1001有關的所有知識產權。請參閱本節「— 合作協議 — 與海和藥物集團進行有關3D1001及3D1002的合作」一段。

vii. 重要溝通

我們於2019年2月自中國國家藥監局獲得3D1001的IND批准。截至最後實際可行日期，我們尚無接獲任何有關監管機構對我們的臨床開發計劃的異議。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終未必能成功開發及上市3D1001。

f. 3D1002

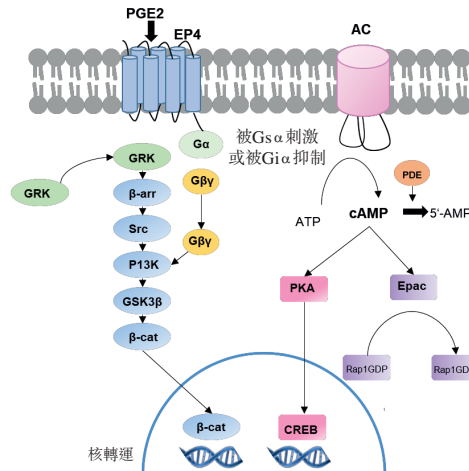
3D1002 (亦稱為RMX1002) 是一種EP4受體拮抗劑。我們通過與海和藥物集團訂立許可協議，擁有在中國開發、製造及商業化3D1002的獨家權利。其在美國的II期臨床數據已證明其在患有骨關節炎疼痛的受試者中具有可接受的安全性以及鎮痛作用，有望成為除COX-2抑制劑外的一種新型止痛藥。我們於2018年7月自中國國家藥監局獲得3D1002的IND批准。

i. 作用機制

前列腺素E2 (PGE2)為重要的促炎性致痛介質。其亦對多個重要器官的體內平衡具有重要作用，包括維持胃腸道的黏膜完整性、調節腸道中的碳酸氫鹽分泌、調節腎鈉和水的排洩及預防急性缺血事件後的缺血性心肌病。PGE2的生理活性由4種G蛋白偶聯受體 (分別為前列腺素E受體1-4 (EP1-EP4)) 介導。在動物研究中，EP4已被證明是介導疼痛及炎症信號轉導的主要受體，而PGE2多種其他生理活性乃由EP1、EP2及EP3介導。數據表明，選擇性拮抗EP4受體的藥物在治療疼痛、炎症性疾病 (如骨關節炎及癌症疼痛) 方面具有提供具吸引力的風險／收益的潛力。

業 務

EP4在激活後能夠放鬆某些通過刺激預先收縮的平滑肌及含平滑肌組織的收縮，被分類為前列腺素受體的鬆弛劑類型。EP4亦與前列腺素E受體4相關蛋白(EPRAP)相互作用，具有抑制細胞激活核因子kappa B(一種轉錄因子，可調控細胞因子基因密碼及其他調控炎症、細胞生長及細胞存活的因子)的能力。下圖顯示3D1002的作用機制：



資料來源：Pharmacol Ther. 2013 Jun; 138(3): 485-502.、弗若斯特沙利文報告

ii. 市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文報告，2021年，中國癌痛藥市場達81億美元。截至最後實際可行日期，全球市場並無獲批的EP4受體拮抗劑。截至最後實際可行日期，有五款候選EP4受體拮抗劑已在中國國家藥監局登記，其中一款處於II期臨床試驗階段，四款處於I期臨床試驗階段。下表載列截至最後實際可行日期全球處於臨床開發階段的EP4受體拮抗劑詳情。

業 務

藥物名稱	臨床階段	公司	活躍適應症	靶點	藥物類型	治療策略	地點	首次 公佈日期
3D1002/RMX1002/ Grapiprant	II期	思路迪	實體瘤、骨關節炎、 疼痛	PTGER4	化學藥	聯合療法	中國	2021年 12月22日
CR-6086	II期	羅達製藥	類風濕性關節炎、 結直腸癌、實體瘤	PTGER4	化學藥	聯合療法	捷克、 意大利	2017年 5月23日
DT-9081	I期	Domain Therapeutics SA	實體瘤	PTGER4	化學藥	單藥療法	比利時、 法國	2022年 10月17日
YY001	I期	宇耀生物； 因明生物	實體瘤	PTGER4	化學藥	單藥療法	中國	2022年 6月27日
INV-1120	I期	原力	實體瘤	PTGER4	化學藥	單藥療法/ 聯合療法	中國、美國	2021年 7月30日
KF-0210	I期	凱復(蘇州) 生物醫藥	晚期CRC、NSCLC、 食管鱗狀細胞癌、 胃癌、膀胱癌等	PTGER4	化學藥	單藥療法	中國	2021年 6月25日
AN0025	I期	阿諾醫藥	食管癌	PTGER4	化學藥	聯合療法	中國	2021年 6月25日
TPST-1495	I期	Tempest Therapeutics	實體瘤、結直腸癌、 NSCLC、頭頸鱗狀細 胞癌、子宮內膜癌、 腺癌、胃癌、食管腫 瘤、移行上皮細胞癌	PTGER4; PTGER2	化學藥	聯合療法	美國	2020年 4月14日
ONO-4578/ BMS-986310	I期	百時美施貴寶； 小野藥品工業 株式會社	腫瘤、實體瘤	PTGER4	化學藥	聯合療法	日本	2017年 5月16日
E-7046/AN0025	I期	杭州阿諾生物 醫藥科技 有限公司； 衛材株式會社	三陰性乳腺癌、 NSCLC、結直腸癌、 肺腫瘤、食管腫瘤、 宮頸腫瘤、癌、直腸 腫瘤	PTGER4	化學藥	聯合療法	美國、英國、 波蘭、 中國、法國	2017年 5月15日

縮略語：CRC：結直腸癌；TNBC：三陰性乳腺癌；SCLC：小細胞肺癌

附註：

(1) 日期指公開披露有關狀態的日期。

資料來源：上市醫藥公司年報、中國國家藥監局、藥審中心、FDA、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文報告

業 務

iii. 臨床試驗概述

下文概述3D1002已完成及／或進行中的臨床試驗：

(1) 針對骨關節炎(OA)疼痛患者為期兩週的II期臨床試驗

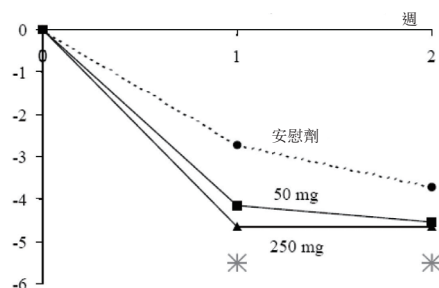
研究設計。這是一項針對骨關節炎(OA)疼痛患者開展的為期兩週、隨機、雙盲、安慰劑及陽性對照、平行組、多中心的3D1002研究。201名受試者入組並接受四組不同劑量水平的治療，包括3D1002 50 mg BID、3D1002 250 mg BID、安慰劑及羅非昔布。

療效。這是一項針對骨關節炎疼痛受試者開展的為期2週、隨機、雙盲、安慰劑及陽性對照、平行組、多中心研究。其最初設計為將50及250 mg BID 3D1002試驗組與安慰劑及羅非昔布25 mg QD進行比較。然而，羅非昔布組於2004年10月1日終止，原因為羅非昔布已撤出美國市場。

與接受安慰劑的受試者相比，接受3D1002 (50及250 mg BID) 治療的受試者的疼痛減輕在統計及臨床上均有顯著意義。療效終點的主要參數是WOMAC (西安大略省和麥克馬斯特大學骨關節炎指數) 疼痛的變化。因此，該機制的原理論證已完成。在WOMAC從基線到第2週的平均改善的初步分析中，50及250 mg BID 3D1002治療組與安慰劑之間的差異分別為-0.83及-0.92 (負號後的數字越大，相對安慰劑的差異越好)。兩個治療組在單側0.10水平均具有重大的統計學意義。

於第1週，3D1002的平均應答 (最小二乘均數) 大於安慰劑應答：於第二週，安慰劑應答進一步改善，縮小了安慰劑與3D1002之間的差異。於第1週，50及250 mg BID治療組與安慰劑之間的平均差分別為-1.4及-1.9，於第2週的差異分別為-0.8及-0.9。

下圖列示WOMAC最小二乘均數相對於基線的變化：



資料來源：本公司數據

業 務

在WOMAC的初步分析(完整分析集，混合效應模型，第2週)中，安慰劑組在第1週及第2週相對於基線的變化分別為-2.7及-3.7，這可能導致療效被低估(第2週與安慰劑之間的差異)。值得注意的是，儘管具有較大的安慰劑應答，但差異仍具有統計學意義。

安全性。除胃腸道事件外，所有治療組的不良事件發生率均相似。治療期間最經常報告的不良事件是胃腸道事件及頭痛。胃腸道事件包括腹痛、不適、腹脹及腹瀉(包括便溏)。最經常報告的與治療有關的不良事件為胃腸道事件及頭痛。

結論。通過WOMAC在第1週和第2週的結果，50mg BID劑量和250mg BID劑量的3D1002顯示出與安慰劑相比在減輕OA疼痛效果上具有統計學意義和臨床意義，從而證明3D1002的止痛機制。在本研究中，劑量為50mg BID和250mg BID的3D1002耐受性基本良好。

(2) 針對骨關節炎(OA)疼痛患者為期四週的II期臨床試驗

研究設計。這是一項針對骨關節疼痛患者開展的為期4週、隨機、雙盲、安慰劑及陽性對照、平行組、多中心的3D1002研究。739名受試者入組並接受七個劑量水平的治療，包括3D1002 5 mg QD、3D1002 5 mg BID、3D1002 25 mg QD、3D1002 25 mg BID、3D1002 75 mg BID、萘普生500 mg BID及安慰劑。

療效。3D1002與安慰劑之間的對比顯示，在3D1002給藥組中，WOMAC疼痛分級量表從基線至第4週的變化與安慰劑組存在統計學上不同：3D1002 5 mg BID給藥組(差異= -1.31， $p = 0.0116$)、3D1002 25 mg QD給藥組(差異= -1.36， $p = 0.0095$)、3D1002 25 mg BID給藥組(差異= -1.47， $p = 0.0048$)及3D1002 75 mg BID給藥組(差異= -1.81， $p = 0.0005$)。萘普生與安慰劑組之間比較的 p 值為0.0007(差異= -1.77)，證明了該項研究中分析的敏感性。使用LOCF(末次觀測值結轉)方法對ITT(意向性治療)人群的分析結果以及使用混合效應模型進行重複測量的每個方案(PP)的分析結果證實了明確的劑量－應答關係並證明主要分析的結論是可靠的。

業 務

安全性。在所有治療組中，發生不良事件的受試者比例均相似。3D1002治療組的比例介於44.2%至55.6%之間，萘普生組為47.6%，安慰劑組為41.5%。在3D1002治療組中，服用75 mg BID後報告不良事件的受試者比例最低，而服用25 mg BID後報告不良事件的發生率最高。通常而言，所有報告的不良事件中有一半被認為與治療有關。在3D1002治療組中，發生與治療有關的不良事件的患者比例介於22.4%至31.5%之間，萘普生組為23.8%，而安慰劑組為16.0%。總體而言，在所有3D1002給藥組及安慰劑組中，最經常報告的不良事件是頭痛。

結論。3D1002對於治療OA疼痛有效。每日劑量超過20mg可達到目標療效。在此項研究中，3D1002耐受性良好。

(3) I期臨床試驗

我們已完成5項I期臨床試驗，以評估3D1002的安全性、耐受性及藥代動力學。下表概述各試驗的資料：

試驗	設計	受試者	劑量水平
RMX1002-1101 (中國)	一項隨機、雙盲、安慰劑對照、單劑量遞增的I期臨床研究，以評估3D1002在中國健康成人受試者中的安全性、耐受性及PK特徵	40名	25mg、100mg、300mg及600mg或安慰劑
A5231003	一項隨機、雙盲、安慰劑對照的劑量遞增研究	78名(1名受試者無法跟進)	1、3、10、30、100、300、600、1000、1500及2000mg 3D1002 OPC或安慰劑
A5231004	一項隨機及交叉研究，以評估食物的影響	12名	在進食及禁食狀態下375mg片劑(3×125mg片劑)

業 務

試驗	設計	受試者	劑量水平
A5231009	一項隨機、安慰劑對照、連續平行組、多劑量遞增研究，以評估3D1002片劑在健康成人受試者及輕度腎功能不全的老年受試者中的安全性、耐受性及PK特徵	36名(健康受試者) 21名(老年受試者)	50、150及300 mg BID 或安慰劑 250mg BID或安慰劑
A5231018	一項多中心、隨機、安慰劑及陽性對照研究，以評估3D1002對健康受試者胃十二指腸潰瘍發生率的影響	358名	75mg BID、萘普生 500mg BID或安慰劑

在健康受試者採用1mg至1000mg單劑量以及在健康成年人受試者採用最多300mg BID的多劑量連續服用14天及在輕度腎功能不全的老年受試者採用250mg BID的多劑量中，3D1002均具有良好的耐受性。單劑量及多劑量給藥後，全身暴露以劑量相關比例的方式增加。與禁食相比，標準高脂膳食令3D1002片劑的吸收率下降，表現在C_{max}降低了36%，T_{max}延遲了約3小時。3D1002的全身總暴露劑量(按AUC計量)不受食物的影響。3D1002與安慰劑在胃十二指腸潰瘍的發生率方面並無顯著差異。與老年人組中的萘普生相比，3D1002組的潰瘍發生率顯著降低。在健康的中國受試者採用25mg至600mg的單劑量中，3D1002具有良好的耐受性。

iv. 臨床開發計劃

我們計劃進行一項隨機的II期臨床試驗，以評估3D1002在癌症疼痛的患者中的療效、安全性及PK。倘獲數據支持，將開展III期臨床試驗及可能進行骨關節炎等其他疼痛適應症研究。

業 務

下表載列3D1002的臨床開發計劃詳情：

適應症	狀態	預期首名	預期NDA	預期患者人數	地點及主管部門
		患者入組日期	提交日期		
癌症疼痛 ⁽¹⁾	II期	2022年第四季度	2025年下半年	130-177	中國及中國國家藥監局

縮略語：Q3 = 第三季度；1H = 上半年。

附註：

- (1) 癌症疼痛II期臨床試驗基於3D1002相對於其他非甾體抗炎藥 (NSAID) 的新作用機制，其安全性可能得到改善。截至2022年7月18日，該臨床試驗仍處於籌備階段且並無患者入組。預期首名患者將於2022年第四季度入組。

v. 許可、權利及義務

我們擁有在中國開發、製造及商業化3D1002用於疼痛適應症領域的獨家權利。根據我們與海和藥物集團之間的許可協議，我們獲得與3D1002有關的所有知識產權。請參閱本節「— 合作協議 — 與海和藥物集團進行有關3D1001及3D1002的合作」一段。

vi. 重要溝通

我們於2018年7月獲得中國國家藥監局的IND批准。截至最後實際可行日期，我們尚無接獲任何有關監管機構對我們的臨床開發計劃的異議。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終未必能成功開發及上市3D1002。

g. 3D197

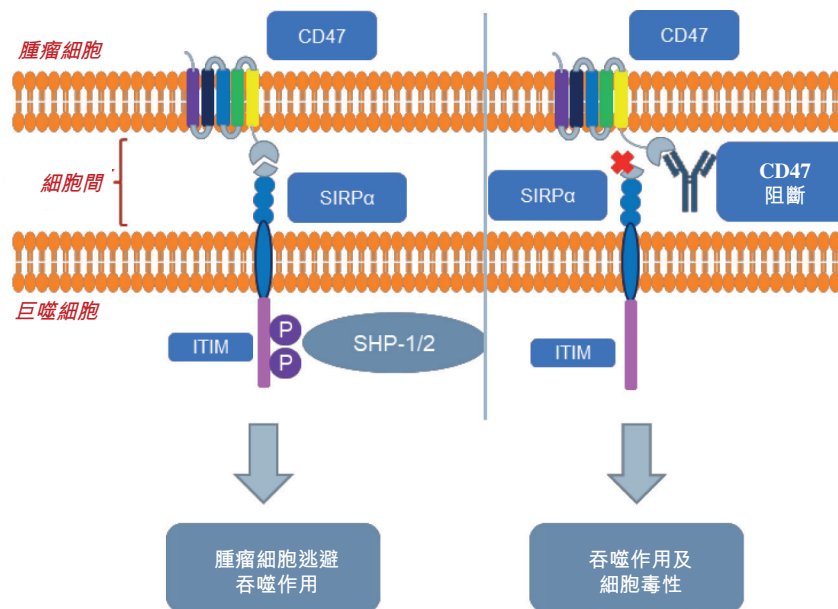
3D197亦稱為IMC-002，是我們的下一代全人源抗CD47 IgG4單克隆抗體，旨在阻斷CD47-SIRP α 相互作用，以促進巨噬細胞對癌細胞的吞噬作用。我們通過與ImmuneOncia訂立獨家許可協議，擁有在大中華區就腫瘤適應症方面獨家開發、製造及商業化3D197的權利。預期其可用於血液惡性腫瘤及實體瘤的治療。我們於2022年1月在中國取得3D197治療晚期惡性腫瘤的IND批准。此後，我們一直在努力獲得倫理委員會的批准及人類遺傳資源管理委員會對此項臨床試驗的批准。截至最後實際可行日期，I期臨床試驗處於研究中心啟動階段，我們正在為多個研究中心訂立合約。

業 務

i. 作用機制

CD47為一種在腫瘤細胞上表達的跨膜蛋白，可在吞噬細胞（例如巨噬細胞及樹突狀細胞）上將「別吃我」信號傳遞至其受體信號調節蛋白 α (SIRP α)。CD47與SIRP α 結合後，在SIRP α 的胞質域中誘導免疫受體酪氨酸抑制基序(ITIM)的磷酸化，結合Src同源磷酸酶1及2(SHP-1及SHP-2)並抑制吞噬作用。這種抑制機制被高表達CD47的實體及血液惡性腫瘤所利用。研究表明，在各種動物模型中，CD47/SIRP α 的阻斷可促進巨噬細胞吞噬癌細胞並增強抗腫瘤活性。在吞噬腫瘤細胞後，CD47阻斷亦可通過樹突狀細胞交叉呈遞腫瘤抗原來誘導抗腫瘤T細胞應答。此外，靶向CD47/SIRP α 與化療或免疫調節藥物（例如抗PD-1或PD-L1抗體）等其他治療方法聯用，可能協同增強抗腫瘤應答。

3D197為一種全人源抗CD47 IgG4單克隆抗體，可阻斷CD47-SIRP α 相互作用。3D197阻止「別吃我」信號，從而增強巨噬細胞對腫瘤的吞噬作用。下圖顯示3D197的作用機制：



資料來源：Front. Immunol. 2020年1月28日期刊、Curr Opin Immunol. 2012 Apr; 24(2): 225-232.、
《血液學與腫瘤學雜誌》第13卷，文獻編號：96 (2020)、弗若斯特沙利文報告

業 務

ii. 市場機遇及競爭

截至最後實際可行日期，全球還沒有任何獲批的CD47抗體。下表載列截至最後實際可行日期在中國進行臨床開發的CD47單克隆抗體的詳情：

藥物名稱	階段	公司	適應症	靶點	藥物類型	治療策略	地點	首次公佈日期
IBI188	III期	信達生物	骨髓增生異常綜合徵、急性髓性白血病、晚期惡性腫瘤	CD47	全人單克隆抗體	單藥療法／聯合療法	美國； 中國	2018年11月22日
TJ011133 (TJC-4)	II期	天境生物	骨髓增生異常綜合徵、急性髓性白血病、實體瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、血液惡性腫瘤、淋巴瘤、骨髓性白血病	CD47	全人單克隆抗體	單藥療法／聯合療法	美國； 中國	2019年12月19日
AK117	II期	康方生物	骨髓增生異常綜合徵、淋巴瘤、實體瘤、急性髓性白血病、胃癌、食管鱗狀細胞癌、三陰性乳腺癌、胃食管交界處腺癌	CD47	單克隆抗體	單藥療法	中國	2020年12月29日
IMM01	II期	宜明昂科生物醫藥	骨髓增生異常綜合徵、急性髓性白血病	CD47	單克隆抗體	單藥療法／聯合療法	中國	2021年10月26日
MIL95	I期	北京天廣實； 北京華放天實； 上海岑樾生物科技	淋巴瘤、晚期惡性實體瘤	CD47	人源單克隆抗體	單藥療法	中國	2020年11月27日
SG404	I期	尚健生物	晚期實體瘤	CD47	重組單克隆抗體	單藥療法	中國	2020年12月10日
Kintuzumab	I期	長春金賽藥業 有限責任公司	血液惡性腫瘤、晚期惡性實體瘤及淋巴瘤	CD47	單克隆抗體	單藥療法	中國	2021年1月12日
ZL-1201	I期	再鼎醫藥(上海)	實體瘤、血液惡性腫瘤	CD47	單克隆抗體	單藥療法	美國； 中國	2021年5月7日
TQB2928	I期	正大天晴	晚期實體瘤	CD47	單克隆抗體	單藥療法	中國	2022年1月4日
BAT7104	I期	百奧泰	晚期惡性腫瘤	CD47	單克隆抗體	單藥療法	中國	2022年2月22日

業 務

藥物名稱	階段	公司	適應症	靶點	藥物類型	治療策略	地點	首次公佈日期
IMC-002	I期	思路迪	局部晚期或轉移性實體瘤；復發性或難治性血液腫瘤	CD47	單克隆抗體	單藥療法	中國	2022年3月9日
F527	I期	山東新時代	復發性或難治性淋巴瘤	CD47	人源單克隆抗體	單藥療法	中國	2022年4月14日
HMPL-A83	I期	和記黃埔	晚期實體瘤	CD47	單克隆抗體	單藥療法	中國	2022年5月26日

附註：

(1) 日期指公開披露有關狀態的日期。

資料來源：藥審中心、Clinicaltrials.gov、上市醫藥公司年報、弗若斯特沙利文報告

iii. 臨床開發計劃

我們計劃在中國進行I期研究以優化單藥3D197用於中國患者的劑量。之後，我們將進行Ib/II期研究以評估3D197與恩沃利單抗、阿紮胞苷、利妥昔單抗及其他標準藥物聯用治療實體瘤及血液惡性腫瘤的療效。取得I/II期研究結果後，將進行III期研究設計。

下表載列我們的3D197的臨床開發計劃的詳情：

適應症	狀態	預期首名	預期NDA	預期患者人數	地點及主管部門
		患者入組日期	提交日期		
晚期腫瘤 ⁽¹⁾	I期(單藥)	2022年下半年	-	遞增階段：42名 遞增階段：40名	中國及中國國家藥監局
選定腫瘤類型 ⁽²⁾	Ib/II期(聯合)	2023年下半年	-	170名	中國及中國國家藥監局

縮略語：2H = 下半年。

附註：

- (1) I期臨床試驗基於美國及韓國正在進行的I期研究的設計，並基於在中國患者中設立II期推薦劑量(RP2D)的需要。截至2022年7月18日，該臨床試驗仍處於籌備階段且並無患者入組。預期首名患者將於2022年下半年入組。
- (2) Ib/II期聯合臨床試驗基於已公佈的研究，研究表明，當CD47抗體與阿紮胞苷或利妥昔單抗聯合使用時，最初有可觀的療效，以及PD-(L)1抑制與CD47阻斷之間的互補作用機制。截至2022年7月18日，擬定研究仍在進行中，預期該臨床試驗將於2023年下半年入組首名患者。

業 務

iv. 許可、權利及義務

根據我們與ImmuneOncia的獨家許可協議，我們擁有在大中華區開發、製造及商業化3D197用於治療腫瘤適應症的獨家權利。請參閱本節「一 合作協議一 與ImmuneOncia進行有關3D197的合作」一段。

v. 重要溝通

我們於2022年1月在中國取得3D197的IND批准。截至最後實際可行日期，我們尚無接獲任何有關監管機構對我們的臨床開發計劃的異議。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終未必能成功開發及上市3D197。

3. 我們臨床前階段的候選藥物

除臨床階段的候選藥物外，我們亦正在評估我們在研管線中多種處於臨床前階段的候選藥物。截至最後實際可行日期，我們臨床前階段的候選藥物包括：

- 3D057 (亦稱為YBL-013)，我們獲Y-Biologics許可的可同時靶向T細胞的CD3受體及腫瘤細胞的PD-L1的雙特異性抗體藥物。請參閱本節「一 合作協議一 與Y-Biologics進行有關3D057的合作」各段。
- 3D059 (亦稱為heptavalent galinpepimut-S(GPS+))，我們獲SELLAS集團許可的靶向血液惡性腫瘤及實體瘤中的WT1蛋白的新一代免疫療法。請參閱本節「一 合作協議一 與SELLAS集團進行有關3D189及3D059的合作」。
- 3D060，我們自主發現的靶向腫瘤細胞的Semaphorin 4D (Sema4D)之單克隆抗體。
- 3D062，我們自主發現的治療KRAS突變患者的小分子。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們最終未必能成功開發及上市3D059、3D057、3D060及3D062。

業 務

我們的研發

我們的平台

我們的研發平台擁有強大的分子篩選及設計能力，可提高分子從臨床前研究推進至上市的成功幾率，實現創新的治療方法及支持圍繞關鍵通路及靶點構建的管線資產。我們於上海及北京的研發中心包括大小分子平台、細胞系篩選平台、化合物篩選平台及動物模型。我們的研發中心亦支持藥物活性篩選平台、藥物細胞功能研究平台、藥物生化研究平台及生物分子檢測平台，可進行常見的分子及細胞生物學實驗研究，例如細胞活性檢測、ELISA、實時PCR、蛋白質印跡、分子克隆、生化酶學及流式細胞儀。同時，我們擁有來自全球四大細胞庫ATCC、ECACC、JCRB及RIKEN的數百種商業性腫瘤細胞系。細胞腫瘤的來源涵蓋美國、歐洲及亞洲人群中患病率高的腫瘤類型，例如肺癌、肝癌、結腸癌、胃癌、食管癌及乳腺癌，可在早期臨床前研發中提供更廣泛、更有效及便捷的候選藥物篩選，而該等樣品在腫瘤生物標誌物的開發中亦顯示出顯著的優勢。

藥物發現及臨床前研發

我們相信研發對我們維持行業競爭力至關重要。我們已建立一個平台，令我們能夠在慢性癌症治療領域進行研發。依託我們的專有研發平台，我們能夠開展臨床前研發活動，包括藥物活性篩選、藥物細胞功能研究、藥物生化研究及生物分子檢測。我們亦完全有能力進行常見的分子及細胞生物學實驗研究，例如細胞活性檢測、ELISA、實時PCR、蛋白質印跡、分子克隆、生化酶學及流式細胞儀。我們的藥物發現及轉化研究職能部門由我們轉化醫學中心負責人林毅暉博士領導，林毅暉博士擁有中國科學院分子細胞科學卓越創新中心的博士學位。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊共有150名僱員，其中81名持有碩士或以上學位，包括17名持有博士學位。

於藥物發現階段，我們探索新的研發機會，開展可行性研究及提供該等機會的評估意見。我們亦設計及製備新型化合物，開展新藥生產過程及質量管理的系統性研究及開發技術平台以支持、管理及監察相關技術。於臨床前研究階段，我們協調並完成有關藥理、療效、毒理及安全性的臨床前研發活動。我們對各種候選藥物進行大量的早期調查。我們亦收集及擬備所需的資料及材料，藉此協助新藥的註冊過程。

業 務

憑藉我們臨床前研究能力，我們能夠在全球尋覓與現有產品管線及策略最匹配的產品及能夠高效完成靶點確定、化合物設計、篩選優化及IND申請。我們擁有能夠獨立完成從藥物發現到臨床前研究到臨床開發及到NDA/BLA的整個藥物開發過程的經驗及能力。

臨床開發

我們的臨床研發工作採用臨床需求導向及市場驅動的方針。我們的臨床開發團隊由在藥物開發方面具有多年經驗的科學家及醫生組成。我們的臨床開發團隊就我們的每一款候選藥物認真定制臨床開發計劃，考慮科學原理及技術可行性以及監管成功概率、競爭、商業評估、專家反饋、時間及成本等。根據對疾病、可用證明資料、監管要求、可行性及統計方法的深入了解，我們應用最新臨床試驗設計以實現對我們資產的高效臨床開發。我們的臨床能力可從我們僅耗費四年的時間將新的分子實體從IND推進至BLA中得以證實。我們的臨床開發團隊包括五個職能，負責臨床開發（包括臨床研究、臨床操作、數據管理及生物統計、藥物預警及藥物供應）的所有方面。我們的臨床開發團隊由肖申博士領導，彼持有西弗吉尼亞大學的博士學位及上海交大醫學院腎病碩士學位。

於臨床開發階段，我們管理臨床試驗並在自主開展完整系列的臨床開發活動，包括臨床試驗設計、實施以及試驗數據的收集與分析。於經選定研究的實施方面需要協助時，我們利用CRO輔助我們的工作。截至最後實際可行日期，我們已獲得16項IND批准並實施12項II/III期臨床研究。儘管面臨幾家公司的激烈競爭，我們經驗豐富及富有才干的領導團隊使得我們在臨床開發策略及研究執行兩方面在競爭對手中脫穎而出，其可由我們率先完成MSI-H/dMMR癌症的關鍵研究得以證實。

合作協議

與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作

1. 合作協議及補充

於2016年2月，我們與康寧傑瑞集團就恩沃利單抗訂立合作開發協議（經修訂）（與其後的修訂及補充協議統稱「**合作開發協議**」）。康寧傑瑞集團為一家中國生物製藥公司，為本集團的獨立第三方。於2009年4月在生物醫藥發展機遇高峰論壇上，我們的創始人、首席執行官兼董事長龔博士被引薦給康寧傑瑞集團創始人徐霆博士，當時我們結識康寧傑瑞集團。合作開發協議的主要條款概述如下：

業 務

責任分配

- 根據合作開發協議，我們負責(其中包括)設計、執行及監控臨床試驗、審查登記備案及執行恩沃利單抗的全球商業化，費用由我們自行承擔，而康寧傑瑞集團負責(其中包括)完成CMC研究及製造用於臨床試驗的恩沃利單抗樣品，費用由其自行承擔。於臨床階段，康寧傑瑞集團有義務免費供應恩沃利單抗藥物樣品。於恩沃利單抗進入商業化階段後，康寧傑瑞集團將按成本加成基準向我們供應恩沃利單抗。康寧傑瑞集團供應恩沃利單抗的「成本加成基準」等於生產成本乘以特定加價。加價範圍為25%至35%，乃為彌補康寧傑瑞集團的生產設備產生的折舊及固定維修成本。除向康寧傑瑞集團支付供應恩沃利單抗的「成本加成」款項外，與康寧傑瑞集團分攤49%的除稅前溢利的商業理據為，「成本加成基準」僅包括生產恩沃利單抗的可變及固定成本，而49%為雙方的合作利潤分成(經扣除相關成本及開支後)。
- 我們亦有權獲得新藥證書並擁有恩沃利單抗在全球範圍內的獨家商業化權利。康寧傑瑞集團於2021年11月獲中國國家藥監局批准符合生產恩沃利單抗的所有GMP規定，有義務生產及為我們供應恩沃利單抗。

業 務

- 我們（作為MAH）為全球範圍內所有恩沃利單抗臨床試驗的試驗申辦者。我們對使用恩沃利單抗的質量保證及安全性以及任何產品責任全權負責，倘康寧傑瑞集團未能按可接受的質量水平交付恩沃利單抗，我們將面臨風險。有關詳情，請參閱「風險因素－與我們的業務有關的其他風險－與我們對第三方的倚賴有關的風險－我們可能依賴第三方生產我們的部分候選藥物進行臨床開發及商業化銷售。倘若該等第三方未能向我們提供足夠數量的產品或未能以可接受的質量水平或價格提供產品，我們的業務可能受到損害」。我們與康寧傑瑞集團單獨訂立了一份生產質量協議，要求其按照藥品生產質量管理規範(GMP)及所有適用規則及法規開展嚴格的質量保證及控制程序。此外，我們已制定及遵守一套全面質量保證及控制程序，該程序要求我們在每款產品上市前對其進行全面評估。

付款

- 根據合作開發協議，我們對康寧傑瑞集團負有以下付款義務：(i)康寧傑瑞集團有權收取人民幣10百萬元的預付款，我們已於2016年4月支付該款項；及(ii)於恩沃利單抗獲批准及商業化後，我們將有權享有51%而康寧傑瑞集團將有權享有49%在腫瘤治療領域於全球範圍內銷售恩沃利單抗所產生的除稅前溢利。我們為恩沃利單抗的上市許可持有人，我們將於商業化後將恩沃利單抗銷售所得的全部收益入賬。

業 務

知識產權安排

- 根據合作開發協議，我們同意與康寧傑瑞集團共同擁有恩沃利單抗的相關專利及專利申請（「共有專利」）。我們對共有專利的所有權權益包括腫瘤治療，且可用於恩沃利單抗或使用恩沃利單抗作為(i)一種藥物成分（不包括雙特異性抗體、多功能抗體、融合蛋白及其他衍生抗體）；(ii)腫瘤診斷產品；及(iii)預防、診斷及治療非腫瘤疾病等產品的藥物。鑒於核心產品已於2021年11月在中國獲授用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA，根據合作開發協議，我們及康寧傑瑞集團現時分別享有所有共有專利51%及49%的權益。
- 根據合作開發協議，我們有獨家權利在腫瘤治療領域使用共有專利，例如生產、使用、要約出售、銷售及進口恩沃利單抗。未經我方事先同意，康寧傑瑞集團不得將共有專利抵押、質押，不得變更專利權擁有人、申請人或其他與共有專利相關的事項。
- 如合作開發協議的補充函件（即康寧傑瑞確認函（定義見下文））進一步闡明及詳述，（其中包括）儘管雙方將繼續持有共有專利的共有權，(i)我們將繼續在與恩沃利單抗腫瘤適應症相關的腫瘤治療領域（即目前我們的核心產品的適應症範圍）擁有獨家使用權；及(ii)我們將有權在腫瘤治療領域繼續使用恩沃利單抗於未來臨床開發階段和商業化以及其他適應症中的剩餘共有專利權。有關更多詳情，請參閱下文「—2. 康寧傑瑞確認函—c. 知識產權確認」分段。

業 務

彌補措施及轉讓共有 專利的單方面權利

- 任何違反上述權利和義務的行為將構成對合作開發協議的違反。根據合作開發協議，違反協議的行為包括(i)康寧傑瑞集團干涉我們在腫瘤治療領域獨立使用共有專利的專有權，(ii)康寧傑瑞集團未經我們事先同意抵押或質押共有專利，或(iii)康寧傑瑞集團在我們的商業化階段停止供應恩沃利單抗產品。
- 根據合作開發協議，倘一方(違約方)因違反協議而對另一方(守約方)造成損失，且未及時賠償的，守約方有權單方面轉讓與恩沃利單抗相關的專利，轉讓或許可所得款項應優先用於補償守約方的損失。我們可以通過向主管仲裁機構提交仲裁請求來執行我們的單方面轉讓權，憑藉對我們有利的仲裁裁決，我們可向中國國家知識產權局(國家知識產權局)申請將共有專利全部轉讓給我們或我們的指定第三方。轉讓完成後，我們或有關指定第三方將為共有專利的唯一擁有人。康寧傑瑞集團可按與本協議所述相同方式行使單方面轉讓權。有關詳情，請參閱本節「一 3. 根據合作開發協議及康寧傑瑞確認函對核心產品的實際控制權 – a. 核心產品的知識產權 – i. 我們於腫瘤治療領域對共有專利的獨家權利於合作開發協議及康寧傑瑞確認函中訂明並受其保護」各段。

業 務

- 倘我們違反合作開發協議且未能及時賠償，康寧傑瑞集團將有權行使單方面權利轉讓共有專利，在最壞的情況下，這可能導致我們失去對恩沃利單抗至關重要的寶貴知識產權。有關詳情，請參閱「風險因素－與我們的業務有關的其他風險－與我們的知識產權有關的風險－倘若我們未能遵守我們在向第三方授予或自第三方獲授知識產權的協議中的義務，或我們與合作方之間的業務關係中斷，我們可能須支付金錢賠償或可能喪失對我們的業務屬重要的許可權」各段。

期限及終止

- 倘發生以下情況，合作開發協議可予以終止：(i) 合約因一方嚴重違約而未能履行，(ii) 因不可抗力而無法履行合作開發協議的義務，或(iii) 一方未能履行其與知識產權有關的義務。基於雙方已就所有事項友好達成共識及雙方過去概無任何糾紛，任何一方不大可能違反合作開發協議。
- 合作開發協議並無規定合作期限及於合作開發協議屆滿後哪一方將擁有剩餘共有專利權。我們的知識產權法律顧問認為，倘缺少該等條款，根據中國法律，我們及康寧傑瑞集團（作為共有專利的共同所有者）將保留剩餘共有專利權。

業 務

爭議解決及 聯合指導委員會

- 倘就協議的任何條款產生爭議（包括有關雙方將予分攤的除稅前溢利金額），雙方應首先通過友好協商解決爭議。倘爭議無法通過協商解決，則有關爭議應通過仲裁解決。
- 已成立聯合指導委員會以處理恩沃利單抗開發與商業化有關的事宜。根據弗若斯特沙利文的資料，聯合指導委員會及知識產權的共同擁有權等類似合作安排在市場上均屬常見情形。於2021年12月，經雙方同意，聯合指導委員會安排作為合作開發協議之補充安排（即康寧傑瑞確認函（定義見下文））的一部分已被取消。有關取消的詳情及理由，請參閱下文「2. 康寧傑瑞確認函－b. 取消聯合指導委員會」分段。
- 根據合作開發協議，於取消聯合指導委員會後，我們對恩沃利單抗於腫瘤治療領域的全球臨床研發及商業化有關的所有事項擁有控制權，概無保留事項須經康寧傑瑞集團的批准，惟除若干與商業化戰略有關的事項（康寧傑瑞集團同意根據確認函遵循我們的決定）外。除上文所述外，康寧傑瑞集團在有關恩沃利單抗事項的決策過程中或於我們的附屬公司四川思路康瑞（作為恩沃利單抗的唯一MAH）中概無保留任何權利。有關我們對四川思路康瑞的實際控制權的詳情，請參閱本節「一 合作協議－與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作－4. 有關四川思路康瑞的股權變動及部分安排」分段。

業 務

2. 康寧傑瑞確認函

2021年12月，作為對合作開發協議的補充，康寧傑瑞集團（通過江蘇康寧傑瑞生物製藥有限公司（「江蘇康寧傑瑞」））向我們發出一份確認函（「康寧傑瑞確認函」），當中主要涉及(i)取消聯合指導委員會（「取消聯合指導委員會」）及(ii)確認我們在腫瘤治療領域使用共有專利的獨家權利且不受康寧傑瑞集團的干預（「知識產權確認」）。為免生疑，我們無須通過訂立康寧傑瑞確認函或因其他原因就取消聯合指導委員會及知識產權確認承擔任何義務（付款或其他義務）。

a. 有關控制權的確認

根據康寧傑瑞確認函，康寧傑瑞集團確認並承認（其中包括）：(a)於合作期間，我們一直承擔並實際控制恩沃利單抗在腫瘤治療領域的全球臨床研發及商業化；(b)我們作為MAH，在研發、生產、運營及使用的整個過程中全權負責恩沃利單抗的安全性、有效性及質量控制；(c)康寧傑瑞集團尊重並依賴我們的判斷和建議，自開始合作以來，康寧傑瑞集團與我們就履行及執行合作開發協議不存在異議、衝突或爭議；及(d)自開始合作以來，康寧傑瑞集團從未試圖改變或限制我們在腫瘤治療領域實際控制恩沃利單抗的能力，且未來亦不打算如此行事。

b. 取消聯合指導委員會

鑒於(i)我們已於2021年11月取得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准，且我們已於2021年12月開始商業化；(ii)我們的專業知識已在既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的臨床開發階段及商業化過程中得到驗證，自與康寧傑瑞集團開始合作開發以來也已用於其他適應症；及(iii)我們將進行恩沃利單抗的進一步開發及承擔所有成本，董事合理認為聯合指導委員會機制的定期會議及討論不再必要，反而可能是繁重的負擔。因此，雙方取消了聯合指導委員會，以便我們可以更迅速、更高效地作出有關恩沃利單抗的決定，而無需與聯合指導委員會協商。

此外，雖然聯合指導委員會安排設有投票機制，但在實際實踐過程中，雙方自合作開始便一直採取一致行動，康寧傑瑞集團一直贊成我們有關恩沃利單抗於腫瘤治療領域臨床開發階段和商業化所有相關事宜的決定。鑒於雙方從未發生任何異議、衝突或爭議，且預計未來亦不會發生，這合理減輕了康寧傑瑞集團對恩沃利單抗的臨床開發階段及商業化的擔憂，因此，董事合理認為取消聯合指導委員會不會對合作開發恩沃利單抗以及康寧傑瑞集團的利益產生任何重大不利影響。

業 務

因此，考慮到(i)之前及現有緊密及互惠互利的合作業務關係對我們以及康寧傑瑞集團至關重要及(ii)對我們專業知識的依賴以及恩沃利單抗的進一步開發(包括但不限於適應症擴展)，雙方同意取消聯合指導委員會，以進一步加強雙方合作和根據實際實踐進一步提高我們對恩沃利單抗於腫瘤治療領域臨床開發階段和商業化所有相關事宜的實際控制。

c. 知識產權確認

根據康寧傑瑞確認函，康寧傑瑞集團就共有專利確認並承認：

- (a) 康寧傑瑞集團重申並重述，我們擁有在腫瘤治療領域使用共有專利的獨家權利，例如生產、使用、要約銷售、出售及進口恩沃利單抗，康寧傑瑞集團進一步承諾不干擾我們獨立行使有關權利。
- (b) 康寧傑瑞集團重申並重述，於根據相關合作開發協議進行合作期間，康寧傑瑞集團有義務嚴格履行其在協議項下有關維護共有專利的義務，並須就此與我們保持充分溝通與協調。倘康寧傑瑞集團未能履行或及時履行該等義務，我們作為共有專利的共有人，有權不時酌情進行相關維護工作，包括但不限於支付年費及辦理其他相關政府手續，以及在第三方侵權時保護共有專利。
- (c) 康寧傑瑞集團進一步承諾，考慮到康寧傑瑞集團與我們根據相關合作開發協議就恩沃利單抗進行長期合作，且無具體合同期限，倘相關合作開發協議終止或到期(如有)，我們與康寧傑瑞集團將繼續共同擁有在該等終止或屆滿後仍有效的共有專利，而我們作為共有專利的共有人，將繼續享有在腫瘤治療領域獨家使用有關餘下專利的權利，並將繼續有權負責恩沃利單抗在腫瘤治療領域其他適應症的持續研發和商業化。

業 務

據我們的中國知識產權法法律顧問告知，康寧傑瑞確認函是對合作開發協議的有益補充，澄清了合作開發協議到期或終止後的若干共有專利相關問題：(i)雙方將繼續持有共有專利的共有權，我們將繼續在腫瘤治療領域擁有獨家使用權；及(ii)我們將有權在腫瘤治療領域繼續使用恩沃利單抗於未來臨床開發階段和商業化以及其他適應症中的剩餘共有專利權。

3. 根據合作開發協議及康寧傑瑞確認函對核心產品的實際控制權

基於上文所述，我們已行使及將繼續維護對核心產品於腫瘤治療領域的全球臨床研發及商業化的實際控制權。此外，如上文所論述，康寧傑瑞確認函(包括尤其是聯合指導委員會)亦確認及承認我們於腫瘤治療領域對核心產品的控制權。

a. 核心產品的知識產權

根據合作開發協議，我們有獨家權利在腫瘤治療領域使用共有專利，該等領域涵蓋核心產品的適應症範圍及若干其他處於臨床階段的其他適應症。

根據合作開發協議及其第五份補充協議，自2016年開始PCT/CN/2016/092679及PCT/CN/2016/092680的分案申請起，我們與康寧傑瑞集團已共同負責共有專利的起訴及維持。

PCT專利申請(PCT/CN/2016/092680)由我們和康寧傑瑞集團於2016年共同提交，並已授予思路迪北京及康寧傑瑞集團，專利編號為CN107849130B(「**130B專利**」)。我們的中國知識產權法法律顧問認為，由於本集團與康寧傑瑞集團之間有明確區分，我們有權於腫瘤治療領域在中國維持及執行專利及根據專利共有安排使用專利不會對我們在國內外臨床開發階段及商業化恩沃利單抗用於現有範圍的腫瘤適應症產生不利影響，包括但不限於我們的核心產品及目前處於臨床階段的數種適應症。

- i. 我們於腫瘤治療領域對共有專利的獨家權利於合作開發協議及康寧傑瑞確認函中訂明並受其保護。

合作開發協議明確規定我們擁有獨家權利於腫瘤治療領域使用共有專利，及因而，康寧傑瑞集團無權亦未曾干涉我們獨立行使該等權利。康寧傑瑞集團於康寧傑瑞確認函中進一步確認及承諾不會干涉我們獨立行使該等權利。

業 務

根據我們的中國知識產權法法律顧問的意見，知識產權確認（作為合作開發協議的補充）重申及重述合作開發協議項下有關以下事宜的條文：(i) 我們於腫瘤治療領域擁有共有專利獨家使用權；(ii) 我們保有共有專利的權利；及(iii) 於合作開發協議到期或終止後我們於腫瘤治療領域擁有共有專利的獨家使用權。因此，倘康寧傑瑞集團違反康寧傑瑞確認函，如干涉我們獨家行使該等權利，有關違約行為本身將構成違反康寧傑瑞確認函並違反合作開發協議。根據合作開發協議的違約條款，在最糟糕的情況下，倘康寧傑瑞集團違約，我們將有權就我們產生的任何損失要求金錢賠償及有權要求繼續履行合作開發協議。倘康寧傑瑞集團未能因違反合作開發協議而就產生的任何損失補償我們，我們將有權進一步行使轉讓共有專利的單方面權利並進一步使用轉讓或許可所得款項優先補償我們蒙受的損失。

倘我們與康寧傑瑞集團未能就轉讓共有專利達成一致，我們可向主管仲裁機構提交仲裁請求，以執行我們的單方面轉讓權。根據我們中國知識產權法法律顧問的意見，倘康寧傑瑞集團干預我們獨家行使該等權利，由於提供支持性證據於我們而言相對容易，故仲裁機構可能會作出有利於我們的裁決。憑藉對我們有利的仲裁裁決，我們可根據《中華人民共和國專利法實施細則(2010)》及《專利審查指南(2010)》向中國國家知識產權局（國家知識產權局）申請轉讓共有專利。

ii. 我們通過共有專利所擁有的技術足以讓我們開發核心產品。

根據我們的中國知識產權法法律顧問，截至最後實際可行日期，就核心產品而言，與康寧傑瑞集團的共有專利包括10項授權專利（包括一項已授權中國專利及於其他司法權區的9項已授權專利）及10項已提交專利申請，我們從康寧傑瑞集團許可引進4項授權專利及2項已提交專利申請（「**獲許可引進專利**」）；我們於中國及其他司法權區合共共同擁有或許可引進26項授權專利及專利申請。

我們的中國知識產權法法律顧問表示，共有專利所涵蓋的技術足以獨立開發核心產品，即一種用於預防及／或治療癌症的PD-L1結合蛋白。

尤其是，在中國，於2019年12月31日授予、於2036年到期的註冊共有專利130B專利，其本身足以涵蓋獨立開發核心產品的技術。

業 務

130B專利共授予22項權利要求，(其中包括)涵蓋(i)活性藥物成分、(ii)生產原料、(iii)生產方法、及(iv)核心產品在治療癌症適應症中的應用。根據我們中國知識產權法法律顧問的意見，130B專利於上文所列四個領域的技術足以使我們獨立開發核心產品。

聯席保薦人贊同上文i及ii段所載我們及我們的中國知識產權法法律顧問的觀點。

iii. 許可引進的知識產權有助於降低侵權風險。

鑒於獲許可引進專利的若干索償與共有專利之索償重疊，我們從康寧傑瑞集團獲得了獲許可引進專利的獨家許可，乃為降低對該等專利的任何潛在侵權風險。於專利實踐中，僅為避免對目標專利的任何侵權風險而取得該專利的許可或轉讓該專利的做法並不罕見。我們的中國知識產權法法律顧問表示，康寧傑瑞集團作為專利權人依法負責獲許可引進專利的起訴、維持及執行。

根據於2018年12月訂立的合作開發協議的第五份補充文件，康寧傑瑞集團同意向我們授出全球、免費附帶分許可權的獨家專利，允許我們根據PCT/CN2016/092679專利及據此在多個國家取得的專利於腫瘤治療領域自由生產、研究、使用、出售、要約出售及進口恩沃利單抗。與康寧傑瑞集團訂立的許可引進安排的主要條款概述如下：

付款	無付款義務
知識產權安排	獲許可引進專利的知識產權始終歸屬於康寧傑瑞集團(作為專利權人)。
期限及終止	許可引進安排將自執行時起至合作開發協議屆滿或終止時止一直有效。合作開發協議可於下列情況下終止：(i)倘合約因一方嚴重違約而未能履行；(ii)倘合作開發協議的義務因不可抗力而無法履行；或(iii)倘一方未能履行其與知識產權有關的義務。

業 務

在最糟糕的情況下，即合作開發協議終止，我們可能失去獲許可引進專利提供的保護及因在腫瘤治療領域生產、研究、使用、銷售、要約出售及進口恩沃利單抗而可能面臨侵權申索。

- iv. 共有專利的共有權及我們的獨家使用權在合作開發協議終止或屆滿後仍然有效。

康寧傑瑞確認函特別規定，在合作開發協議屆滿或終止後：(i)雙方將繼續共同擁有共有專利，我們將繼續在腫瘤治療領域擁有獨家使用權；及(ii)我們將有權在腫瘤治療領域繼續使用恩沃利單抗於未來臨床開發階段和商業化以及其他適應症中的剩餘共有專利權。

此外，康寧傑瑞確認函亦明確指出，如果康寧傑瑞確認函與合作開發協議有任何不一致之處，概以康寧傑瑞確認函為準。

綜上所述，合作開發協議的終止或屆滿不會損害康寧傑瑞集團根據知識產權確認作出的上述單方面承諾。換言之，我們對共有專利的共有權及我們在腫瘤治療領域(涵蓋(其中包括)核心產品的適應症範圍)的獨家權利在合作開發協議終止或屆滿後將繼續有效。

b. 研發及臨床試驗

我們對恩沃利單抗在國內外的研發擁有控制權，因而我們有責任將核心產品由臨床前階段推進至臨床試驗並由臨床試驗推進至商業化。據我們的中國法律顧問告知，就研發而言，我們負責根據合作開發協議開展與恩沃利單抗相關的臨床階段研發活動。具體而言，根據合作開發協議，我們負責審查新藥上市申請文件及跟蹤國內外註冊進度、基於腫瘤精準治療設計臨床試驗策略、實施和管理臨床試驗、管理國內外臨床數據的收集、報告及匯總、安排臨床和醫學專家管理臨床試驗以及完成I期臨床開發計劃和後續計劃。此外，我們於2016年12月獲得傘式IND批准，於2020年4月完成中國I期臨床試驗及後續計劃，並於2020年7月

業 務

完成關鍵性II期臨床試驗，上述成就均於2016年2月首次訂立合作開發協議後達成。綜上所述，根據約定的安排，我們負責恩沃利單抗研發活動的整個臨床階段，而康寧傑瑞集團負責部分恩沃利單抗研發活動的臨床前階段。

我們與康寧傑瑞集團於2016年2月首次簽訂合作開發協議時，恩沃利單抗處於臨床前階段。此後，我們在全球範圍內獨立開展或完成了恩沃利單抗用於腫瘤適應症的所有臨床試驗（我們授權給TRACON的肉瘤（SC）除外），並自費取得多項重大研發里程碑，截至2022年5月31日，研發費用約為人民幣614.9百萬元。

c. 商業化及經濟利益

我們從合約、監管及會計方面控制恩沃利單抗在國內外的商業化，但為了更好地推進恩沃利單抗商業化，本集團可自願選擇與其他合作夥伴合作並利用其在中國建立的銷售網絡。

就商業化而言，根據合作開發協議，我們主要負責恩沃利單抗的全球營銷及銷售。此外，根據思路迪北京、江蘇康寧傑瑞及先聲藥業集團於2020年10月訂立的有關恩沃利單抗MAH的備忘錄，訂約方進一步同意，四川思路康瑞是恩沃利單抗的唯一MAH，全權負責恩沃利單抗在中國的營銷及銷售。據我們的中國法律顧問告知，根據《中華人民共和國藥品管理法（2019修訂）》，MAH應當對藥品的非臨床研究、臨床試驗、生產經營、上市後研究、藥物不良反應監測及報告與處理等承擔責任，MAH的法定代表人、主要負責人對藥品質量全面負責。此外，就本集團對四川思路康瑞的控制權而言，自四川思路康瑞成立以來，我們通過我們的控股附屬公司思路迪北京（我們間接擁有其89.46%的股權）對四川思路康瑞持續擁有實際控制權，原因為我們於四川思路康瑞持有100%股東大會表決權及100%經營管理權，且有權享有四川思路康瑞100%的經濟權益以及100%的董事、監事及高級管理層提名權。於康寧傑瑞集團與我們在2022年10月簽訂確認函後，思路迪北京現為四川思路康瑞的唯一股東。更多詳情，請參閱本節「— 合作協議 — 與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作 — 4. 有關四川思路康瑞的股權變動及部分安排」。

業 務

此外，為更好地促進恩沃利單抗的商業化及利用先聲藥業集團在中國建立的銷售網絡，我們於2020年3月與先聲藥業集團訂立思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議，由先聲藥業集團負責制訂推廣計劃並根據行業標準在中國推廣恩沃利單抗。先聲藥業集團作為合同銷售組織（「CSO」）根據合同提供一系列與醫藥營銷及銷售活動相關的服務和解決方案，根據弗若斯特沙利文的資料，委聘CSO在製藥行業中較為常見。上述與先聲藥業集團的安排僅適用於在中國的商業化，我們保留恩沃利單抗的全球營銷及銷售權利，可以選擇通過合作夥伴或自行在中國境外推廣恩沃利單抗。有關更多詳情，請參閱本節「一合作協議－與康寧傑瑞集團及先聲藥業集團進行有關恩沃利單抗的合作」各段。

d. 生產

誠如上文所述，作為責任分配，我們控制及負責恩沃利單抗臨床階段開發和商業化的主要方面，且作為恩沃利單抗的MAH，我們是生產及產品質量的唯一責任方，而康寧傑瑞集團作為合約生產組織(CMO)負責按合約基準提供藥物生產服務。康寧傑瑞集團的角色包括進行恩沃利單抗的CMC研究、生產用於臨床試驗的樣品及生產恩沃利單抗。

根據弗若斯特沙利文的資料，康寧傑瑞集團在製造恩沃利單抗方面的作用類似於傳統的CMO，及臨床階段的生物技術公司委聘獨立第三方CMO夥伴亦屬行業慣例。我們認為，由於CMC職能及生產設施需要大量資源及成本及我們目前選擇專注於研發及有關責任的其他職能及方面，上述安排亦符合我們及股東的整體利益。

根據合作開發協議，倘康寧傑瑞集團停止生產及供應恩沃利單抗（將構成違約），我們有權終止協議及替換康寧傑瑞集團（作為生產商）。我們的附屬公司四川思路康瑞可作為恩沃利單抗的唯一MAH申請新藥品生產許可證，從而毋需康寧傑瑞集團參與即可獨立生產恩沃利單抗，或根據相關中國法律法規指定其他CMO或CDMO生產恩沃利單抗。我們可隨時取代康寧傑瑞集團，原因為我們作為MAH管理與恩沃利單抗生產相關的所有技術及專有知識，包括其生產工藝、生產操作程序、品質控制、檢驗操作程序及原材料供應商名單。我們亦通過在江蘇省徐州市建造自有生產設施，培養我們的自主生產能力。有關詳情請參閱本節「一生產及質量控制－內部生產設施及未來擴建」一段。此外，根據弗若斯特

業 務

沙利文的資料，隨著眾多產能過剩的生物科技公司進軍CDMO市場，目前中國CMO及CDMO供應充足，促使其以具競爭力的價格提供合約製造服務，我們得以指定其他CMO或CDMO以可資比較成本生產恩沃利單抗。

e. 核心產品銷售額入賬

根據合作開發協議，我們獲得在全球範圍內進行臨床試驗及商業化恩沃利單抗的獨家權利。此外，根據於2020年10月訂立的諒解備忘錄，我們與康寧傑瑞集團進一步同意四川思路康瑞是恩沃利單抗的唯一MAH，全權負責恩沃利單抗在中國的營銷及銷售。在本例中，四川思路康瑞為銷售恩沃利單抗的委託人，因為四川思路康瑞：(i)是根據《中華人民共和國藥品管理法》(2019修訂)獲批准從事恩沃利單抗銷售的唯一法人實體；及(ii)在貨品轉讓予客戶前控制貨品。因此，根據國際財務報告準則第15號B35B，四川思路康瑞將按銷售恩沃利單抗所收代價總額確認收入。利潤分成付款指就收購專有權向康寧傑瑞集團支付的代價，該付款取決於恩沃利單抗能否成功商業化。利潤分成付款將在四川思路康瑞有義務支付時確認並入賬為開支。

如本文件附錄一會計師報告附註1(h)所披露，四川思路康瑞被視為思路迪北京的全資附屬公司，因為於康寧傑瑞集團與我們在2022年10月簽訂確認函之前，(i)思路迪北京保留在四川思路康瑞股東大會上的100%表決權；(ii)思路迪北京享有四川思路康瑞的100%經濟利益；(iii)思路迪北京享有對四川思路康瑞董事、監事及高級管理人員的100%提名權；及(iv)思路迪北京保留四川思路康瑞的100%經營管理權；及於簽訂上述確認函之後，思路迪北京現為四川思路康瑞的唯一股東。更多詳情，請參閱本節「合作協議－與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作－4. 有關四川思路康瑞的股權變動及部分安排」。因此，四川思路康瑞的經營業績併入本集團的綜合財務報表。我們亦就雙方將予分攤的除稅前溢利金額擁有決策權。

根據與管理層的討論以及上文所載事實及情況，我們的申報會計師一致認為，在中國銷售恩沃利單抗的收入將按總額基準確認及應付康寧傑瑞集團的利潤分成將在本集團的綜合財務報表中入賬為開支。

業 務

此外，在中國銷售恩沃利單抗產生的除稅前溢利計及應付先聲藥業集團的營銷服務費。我們負責編製及審核財務報表以獲得任何有關除稅前溢利。經扣除所有估計開支（包括合作開發協議、思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議及思路迪康寧傑瑞TRACON協議產生的付款義務開支）後，恩沃利單抗的利潤率將處於估計範圍12.4%至18.0%（視乎銷量而定）內。截至2021年12月31日止年度及截至2022年5月31日止五個月，經扣除所有相關開支（包括合作開發協議、思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議及思路迪康寧傑瑞TRACON協議產生的任何相關付款義務開支）後，恩沃利單抗的實際利潤率分別為12.6%及17.8%。

4. 有關四川思路康瑞的股權變動及部分安排

誠如上文所述，考慮到先前及現有的互利業務關係以及為有需求的患者提供優質藥物的共同目標，本集團與康寧傑瑞集團訂立諒解備忘錄，據此，思路迪北京將以名義代價人民幣1元或資產賬面淨值（其後根據雙方於2021年4月訂立的股權轉讓協議釐定為人民幣1元）向康寧傑瑞集團轉讓四川思路康瑞（先前為本集團全資附屬公司）49%股權。根據有關諒解備忘錄，雙方同意指定四川思路康瑞申請成為恩沃利單抗腫瘤適應症的MAH並探索指定四川思路康瑞同時申請成為非腫瘤適應症的MAH的可能性，原因為據雙方所知，於訂立諒解備忘錄時，中國國家藥監局過往並無就一款藥物的不同適應症批准單獨MAH。雙方其後訂立股權轉讓協議，當中載有上述安排的詳情。

此後，雙方獲悉中國國家藥監局目前可就一款藥品的不同適應症批准單獨MAH。具體而言，中國國家藥監局(i)就年齡相關性黃斑變性適應症批准拜耳；及(ii)就化療耐藥轉移性結直腸癌適應症批准賽諾菲成為藥品阿柏西普的單獨MAH。因此，根據最新先例，雙方於2022年10月17日訂立確認函（「函件」）（根據中國法律顧問的意見，該函件對其簽訂雙方具有法律約束力及效力並可依法執行），並對股權轉讓協議作出如下修訂及補充：

- 康寧傑瑞集團不會向四川思路康瑞授出恩沃利單抗非腫瘤適應症的權利；
- 康寧傑瑞集團不會要求四川思路康瑞就恩沃利單抗的非腫瘤適應症作出藥品註冊申請；

業 務

- 四川思路康瑞不會成為恩沃利單抗非腫瘤適應症的藥品MAH；及
- 康寧傑瑞集團同意以原始代價人民幣1元將四川思路康瑞49%的股權轉回予思路迪北京，以取消先前根據股權轉讓協議將四川思路康瑞49%的股權轉讓予康寧傑瑞集團的安排。訂約方全體同意關於四川思路康瑞49%的股權轉回予思路迪北京的有關轉讓於緊隨函件簽訂後生效且須於未來四個月內完成所有的行政手續。

此外，就本集團對四川思路康瑞的控制權而言，自四川思路康瑞成立以來，我們通過我們的控股附屬公司思路迪北京（我們間接擁有其89.46%的股權）對四川思路康瑞持續擁有實際控制權，原因為我們於四川思路康瑞持有100%股東大會表決權及100%經營管理權，且有權享有四川思路康瑞100%的經濟權益以及100%的董事、監事及高級管理層提名權。於簽訂函件後，思路迪北京現為四川思路康瑞的唯一股東。

除此之外，就四川思路康瑞成為MAH的影響而言，根據中國法律顧問的意見，任何情況下，四川思路康瑞都不會成為恩沃利單抗非腫瘤適應症的藥品MAH，原因為(i)只有提交新藥藥品註冊申請的實體方可成為其MAH及(ii)訂約方已同意不會要求四川思路康瑞提交恩沃利單抗非腫瘤適應症的藥品註冊申請及康寧傑瑞集團不會向四川思路康瑞授出恩沃利單抗非腫瘤適應症的權利。尤其是，康寧傑瑞集團已於2019年3月提交恩沃利單抗的非腫瘤適應症的IND申請及作為申辦者正在開展註冊性臨床試驗，意味著中國國家藥監局確認康寧傑瑞集團在並無我們參與的情況下獨立開發有關適應症。根據公開資料來源，康寧傑瑞集團於2019年3月通過蘇州康寧傑瑞申請恩沃利單抗用於「膿毒症及／或膿毒性休克」適應症的IND，該註冊性臨床試驗的目前狀態為「完成」。因此，康寧傑瑞集團有關恩沃利單抗非腫瘤適應症的藥品研發亦與四川思路康瑞成為恩沃利單抗腫瘤適應症的MAH無關，因而將不會對其產生影響。

總而言之，由於有關四川思路康瑞的上述股權變動及安排僅與恩沃利單抗的非腫瘤適應症有關且不影響本集團對恩沃利單抗腫瘤適應症的控制權及於當中的權益，我們認為上述事項並無亦不會對本集團的業務、財務狀況及經營業績產生任何重大不利影響。

業 務

與康寧傑瑞集團及TRACON進行有關恩沃利單抗的合作

於2019年12月，我們、康寧傑瑞集團及TRACON就在美國、加拿大、墨西哥及其各自屬地（「**TRACON地區**」）開發恩沃利單抗用於治療肉瘤訂立合作及臨床試驗協議（「**思路迪康寧傑瑞TRACON協議**」）。TRACON為一家美國生物製藥公司，為本集團的獨立第三方。我們的創始人、首席執行官兼董事長龔博士於2019年初與TRACON的總裁Charles Theuer博士在舊金山會面討論潛在商業合作，此後我們結識TRACON。思路迪康寧傑瑞TRACON協議的主要條款概述如下：

責任分配

- 思路迪康寧傑瑞TRACON協議並無訂明我們與康寧傑瑞集團各自就恩沃利單抗開發承擔的職責。
- 根據思路迪康寧傑瑞TRACON協議，TRACON負責在TRACON地區進行恩沃利單抗用於難治性及一線治療肉瘤的適應症的任何I期、II期和III期或批准後臨床試驗，並將承擔其費用。
- 我們及康寧傑瑞集團負責進行臨床前研究（不包括針對肉瘤適應症的研究），以及準備恩沃利單抗的IND申請中的化學、生產和控制活動部分，並將共同承擔其費用。我們及康寧傑瑞集團已經同意按照事先協定的價格（根據臨床或商業用途而有所不同）為TRACON生產及供應或安排第三方製造商生產及供應恩沃利單抗。

業 務

- 根據思路迪康寧傑瑞TRACON協議，本集團與康寧傑瑞集團按合作開發協議所載就進行臨床前研究及準備IND申請中的化學、生產和控制部分共同承擔責任。根據合作開發協議，我們負責進行臨床前研究，而康寧傑瑞集團負責準備IND申請中的化學、生產和控制部分。有關詳情，請參閱本節「一 合作協議一 與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作一3.根據合作開發協議及康寧傑瑞確認函對核心產品的實際控制權」各段。
- 就研發的職責及責任（進行臨床前研究及準備IND申請中的化學、生產和控制部分除外）而言，TRACON全權負責在TRACON地區進行恩沃利單抗用於難治性及一線治療肉瘤的適應症的任何I期、II期和III期或批准後臨床試驗，並將承擔其費用。
- 商業化及收入分配
TRACON將負責在TRACON地區對用於治療肉瘤的恩沃利單抗進行商業化，包括銷售收入的入賬，除非(a)恩沃利單抗在TRACON地區首先被批准用於治療肉瘤以外的適應症並在TRACON地區上市，或(b)恩沃利單抗在TRACON地區首先被批准用於治療肉瘤，隨後在TRACON地區被批准用於治療一項其他非孤兒適應症，並由我們及／或康寧傑瑞集團或被許可方進行商業銷售，在這種情況下，我們及康寧傑瑞集團將負責在TRACON地區對用於治療肉瘤的恩沃利單抗進行商業化，包括銷售收入的入賬。

業 務

- 倘TRACON負責根據思路迪康寧傑瑞TRACON協議進行商業化，我們及康寧傑瑞集團將有權根據用於治療肉瘤的恩沃利單抗在TRACON地區的淨銷售額收取兩位數的分級特許權使用費，範圍從15%至40%不等，取決於TRACON是否是TRACON地區商業化用於治療肉瘤的恩沃利單抗的主要持份者。根據思路迪康寧傑瑞TRACON協議，根據公認會計準則，「淨銷售額」被界定為一方或其任何聯屬人士就銷售或以其他方式處置或就向第三方授出許可而收取的總金額減實際產生、撥備、支付、應計或以其他方式合理分配的若干扣減。有關特許權使用費於計及所有相關費用及開支後由我們與康寧傑瑞集團大致均分。倘我們及康寧傑瑞集團負責根據思路迪康寧傑瑞TRACON協議進行商業化，則(a)倘TRACON選擇不共同銷售用於治療肉瘤的恩沃利單抗，TRACON將有權根據用於治療肉瘤的恩沃利單抗在TRACON地區的淨銷售額收取兩位數的分級特許權使用費，範圍從15%至40%不等；或者(b)倘TRACON選擇共同銷售用於治療肉瘤的恩沃利單抗，TRACON將有權收取用於治療肉瘤的恩沃利單抗在TRACON地區的淨銷售額的50%。思路迪康寧傑瑞TRACON協議規定的付款義務將按逐個國家基準進行，直到最後過期的涵蓋恩沃利單抗的許可專利到期。

知識產權安排

- 根據思路迪康寧傑瑞TRACON協議，TRACON獲得在TRACON地區開發及商業化用於治療肉瘤的恩沃利單抗的獨家及不可轉讓的許可。
- 我們及康寧傑瑞集團保留在TRACON地區以外的所有地區以及在TRACON地區內開發用於所有適應症(除肉瘤外)的恩沃利單抗的權利。

業 務

- 根據有關美國知識產權法律的法律顧問的意見，基於我們提供的資料，於美國完成的一期臨床試驗並非旨在開發治療肉瘤的藥物且並無肉瘤患者入組。該臨床試驗旨在評估恩沃利單抗在晚期及轉移性實體瘤中的安全性及耐受性。根據思路迪康寧傑瑞TRACON協議，TRACON獲授獨家許可，以於美國開發用於治療肉瘤的恩沃利單抗。基於上述，可合理斷定我們於美國完成的一期臨床試驗與根據思路迪康寧傑瑞TRACON協議授予TRACON獨家許可的範圍不矛盾。

期限及終止

- 思路迪康寧傑瑞TRACON協議的期限一直持續到訂約方停止在TRACON地區進一步開發及商業化用於治療肉瘤的恩沃利單抗或所有支付義務到期之日（以較晚者為準）。在另一方出現未得到糾正的重大違約行為或另一方破產的情況下，或出於與恩沃利單抗有關的安全原因，一方可以提前終止思路迪康寧傑瑞TRACON協議。

據董事所深知，除思路迪康寧傑瑞TRACON協議項下的合約關係外，康寧傑瑞集團與TRACON概無任何關係。

與康寧傑瑞集團及先聲藥業集團進行有關恩沃利單抗的合作

於2020年3月，我們與康寧傑瑞集團及先聲藥業集團訂立三方合作協議（連同就恩沃利單抗與先聲藥業集團訂立的獨立營銷及推廣協議（經補充）（「推廣協議」）統稱為「思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議」）。先聲藥業集團為一家在中國從事醫藥研發、生產及商業化的公司，為本集團的股東及獨立第三方。我們的創始人、首席執行官兼董事長龔博士於2009年在南京參觀了先聲藥業並就商業合作與先聲藥業集團創始人任晉生博士會面，此後我們結識先聲藥業集團。思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議的主要條款概述如下：

業 務

責任分配

- 根據思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議，先聲藥業集團的主要職責是根據行業標準制定推廣計劃並在中國推廣恩沃利單抗，以提高其銷售額，及其職能與CSO類似，但無權對恩沃利單抗行使任何控制權。為促進銷售及營銷以及根據一般行業慣例，先聲藥業有權決定與恩沃利單抗於中國的常規及日常營銷有關的一般事項，但無權就影響恩沃利單抗商業成功的特殊事項（例如其初始定價及是否進入集中採購或帶量採購目錄）作出最終決定。
- 此外，我們的全資附屬公司四川思路康瑞為恩沃利單抗的唯一MAH並全權負責恩沃利單抗在中國的營銷及銷售。有關詳情，請參閱本節「一 合作協議 — 與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作 — 3. 根據合作開發協議及康寧傑瑞確認函對核心產品的實際控制權」各段。據我們的中國法律顧問所告知，根據《中華人民共和國藥品管理法》，四川思路康瑞（作為MAH）對藥物臨床試驗、生產、上市及使用全過程中藥品的安全性、有效性和質量可控性負責。根據思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議，我們對所有影響恩沃利單抗商業成功的事項擁有最終決策權，且能在不受康寧傑瑞集團干預的情況下獨立行使有關權利。

業 務

- 先聲藥業集團已同意自合作的第四年開始承擔年度最低推廣要求，並將於其後每連續四年期間屆滿後與我們及康寧傑瑞集團重新磋商有關要求。從商業化第四年開始，「年度最低推廣要求」為人民幣200百萬元至人民幣500百萬元不等。
- 之所以將年度最低推廣要求設定為從合作的「第四年開始」，乃由於（根據弗若斯特沙利文的資料）新藥有可能在商業化第四年達到銷售峰值，而設置最低推廣要求不僅能激勵先聲藥業集團在前三年投入推廣工作，以最大限度地挖掘恩沃利單抗的銷售潛力，而且亦要求先聲藥業集團保持推廣力度，直至達到恩沃利單抗的銷售峰值。由於上述原因，在最初三年期間，並無規定最低推廣要求。
- 根據思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議，康寧傑瑞集團作為獨家生產商將負責以事先協定的價格向我們供應恩沃利單抗，我們將向先聲藥業集團尋求的藥店運營公司銷售恩沃利單抗，而先聲藥業集團將有權按月收取營銷服務費，服務費乃經參考(i)藥店運營公司及與我們直接合作的分銷商作出的總採購額（等於產品銷量乘以加權平均投標價格）與(ii)產品成本（等於產品銷量乘以加權平均出廠價）之間的差額及基於思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議訂明的費率（介於約55%至70%）計算。

商業化及 收入分配

業 務

- 知識產權安排**
- 根據思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議，先聲藥業集團獲授予在中國就腫瘤適應症授權引進或轉讓恩沃利單抗的獨家推廣權及優先購買權，惟須受限於思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議的條款及條件。
- 優先購買權**
- 在此項合作下，先聲藥業集團獲授予在中國就腫瘤適應症授權引進或轉讓恩沃利單抗的優先購買權，乃由於我們的管理團隊認為，先聲藥業集團在中國醫藥市場強大的銷售隊伍可與我們的業務產生潛在協同效應，且作為我們的現有股東，先聲藥業集團對恩沃利單抗的潛力有充分的了解，因此，為持續商業化恩沃利單抗，授予先聲藥業集團優先購買權符合我們的最佳利益。
- 期限及終止**
- 該協議未規定期限及倘發生違約但無法協商解決，則可由守約方予以終止。

我們向(i)先聲藥業集團尋求的藥店運營公司(就藥店渠道而言)及(ii)與我們直接合作的分銷商(就醫院渠道而言)銷售恩沃利單抗。誠如中國法律顧問所告知，截至本文件日期，兩票制主要適用於公立醫院採購的若干藥品及醫用耗材。根據於2016年12月26日生效的《印發關於在公立醫療機構藥品採購中推行「兩票制」的實施意見(試行)的通知》及於2017年1月24日頒佈的《國務院辦公廳關於進一步改革完善藥品生產流通使用政策的若干意見》，綜合醫改試點省(或自治區及直轄市)和公立醫院改革試點城市要率先推行兩票制。進一步詳情，請參閱本文件「監管概覽－中國的法律法規概覽－藥品監管制度－價格管制及兩票制」一段。因此，我們向先聲藥業集團尋求的藥店運營公司進行的銷售無須遵守兩票制的規定。就向與我們直接合作的分銷商進行的銷售而言，本公司的附屬公司四川思路康瑞作為恩沃利單抗的MAH，將向分銷商開一次發票，而分銷商將向醫院再開一次發票。因此，我們的中國法律顧問認為，我們目前的銷售業務並無違反兩票制。

業 務

據董事所深知，除思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議項下的合約關係外，康寧傑瑞集團與先聲藥業集團概無任何關係。

與默克進行有關恩沃利單抗的合作

2022年2月，我們與Merck Healthcare KGaA（「默克」）簽訂了臨床試驗合作和供應協議（「思路迪默克協議」），在大中華區開展II期臨床試驗研究，其中，恩沃利單抗和由默克研發的靶向表皮生長因子受體（EGFR）的單克隆抗體西妥昔單抗（愛必妥®）將聯合給藥（「研究」）。該研究作為微衛星穩定CRC適應症（與西妥昔單抗聯用，標準治療失敗）被納入我們的管線。默克為一間德國生物製藥公司，為本集團的獨立第三方。我們的創始人、首席執行官兼董事長龔博士於2021年被引薦予默克中國生物製藥腫瘤事業部負責人袁澤之時，我們結識了默克。思路迪默克協議的主要條款概述如下。

責任分配

- 根據思路迪默克協議，我們將作為研究的申辦者，並就（其中包括）設計、實施和監控研究自行承擔費用，為研究提供恩沃利單抗，確保遵守相關監管標準及與監管機構進行溝通，並維護所有相關報告和文件。默克應就（其中包括）研究設計提供建議，並自費提供研究所需的西妥昔單抗。任何一方不就該研究對另一方負有付款義務。

知識產權安排

- 在研究下或通過僅與恩沃利單抗相關的臨床數據取得的所有發明應為我們的唯一和專有財產，而與西妥昔單抗相關的發明則應為默克的唯一和專有財產。任何其他發明應屬於我們，而我們授予默克使用該等發明的永久、可再許可、不可撤銷、非排他性、全球性、免版稅、全額支付許可。

臨床數據

- 研究產生的所有臨床數據均由我們單獨擁有，而我們授予默克使用臨床數據的可再許可、不可撤銷、非排他性、全球性和永久權利，以獲取和維護西妥昔單抗的原始標籤或標籤變更。

業 務

- 一方授予另一方關於研究結果的非排他性和不可轉讓（與許可轉讓、分許可或分包相關則除外）的「參考權」。
- 安全問題的影響**
- 我們將僅負責遵守所有與該研究及相關活動安全問題申報有關的適用法律。我們須根據中國適用法律及藥物臨床試驗質量管理規範投購及維持所有適用保險。各方須就其向該研究供應的化合物實施適用法律所要求的質量保證及質量控制程序。
 - 倘任何違規行為與供應的化合物有關，而有關違規行為廣義上的定義為偏離GMP規定，訂約方須共同調查並解決有關違規行為。倘任何一方合理地釐定該研究可能不合理地影響患者安全，該方須通知另一方進行糾正以解決安全問題。
- 爭議解決**
- 各方應指定一名聯合經理以解決僵局或爭議。倘聯合經理無法解決問題，該問題應提交給我們的首席執行官（或其代表）或默克開發負責人（或其代表）。如未能達成協議，我們有權做出最終決定，但默克對西妥昔單抗相關的安全問題和西妥昔單抗的給藥劑量擁有最終決定權。
- 期限和終止**
- 思路迪默克協議將持續到各方完成所有義務後終止或由任何一方終止。
 - 在以下情況下，任何一方都可以終止思路迪默克協議：(i) 另一方嚴重違反協議，(ii) 合理確定對患者安全造成重大不利影響，(iii) 監管要求，(iv) 偏離我們釐定的臨床試驗的市場預測，及(v) 另一方未能履行義務或違反聲明和保證。

業 務

- 倘一方合理且真誠地認為研究中患者存在緊急危險，而另一方未在收到書面通知後對研究作出改動或善意地解決該問題，則另一方可終止思路迪默克協議。

與SELLAS集團進行有關3D189及3D059的合作

於2020年12月，我們與SELLAS集團訂立一份獨家許可協議（「**SELLAS協議**」）。SELLAS為一家美國生物製藥公司，為本集團的獨立第三方。SELLAS協議的主要條款概述如下：

許可

- 根據SELLAS協議，SELLAS集團授予我們由SELLAS集團擁有或控制的若干知識產權的可分許可、附特許權使用費許可，可在大中華區開發、生產及商業化galinpepimut-S（「**GPS**」或「**3D189**」）及七價GPS（「**GPS+**」或「**3D059**」）候選產品（「**SELLAS許可產品**」），以作所有治療及其他診斷用途（「**SELLAS許可領域**」）。MSK向SELLAS授出與3D059有關的若干專有技術，而SELLAS將其轉授予我們。我們無須就向第三方授出3D059的分許可向SELLAS集團支付任何費用。我們向SELLAS集團支付的分級特許權使用費乃根據我們及我們的任何分許可方在大中華區銷售SELLAS許可產品的年度淨銷售額百分比計算。該許可具排他性，惟MSK已非獨家授予SELLAS集團而SELLAS集團進一步非獨家轉授予我們的若干專有知識除外。
- 倘SELLAS未能根據其與MSK的許可協議履行其付款義務，我們有權（但無義務）介入補救SELLAS的違約行為。付款義務涉及的最大風險敞口包括(i)根據全球年度淨銷售額計算的特許權使用費、(ii)保證的最低特許權使用費、(iii)達成若干研發里程碑事件後的里程碑付款及(iv)共享任何分許可收入。

業 務

- 責任分配**
- 我們負責承擔與在大中華區開發SELLAS許可產品用於SELLAS許可領域、取得監管批准及商業化相關的所有成本。我們須盡商業上合理的最大努力以在大中華區開發SELLAS許可產品用於SELLAS許可領域及取得監管批准，並在取得監管批准後進行SELLAS許可產品商業化。我們與SELLAS集團同意真誠磋商臨床供應協議、商業供應協議及相關質量協議的條款及條件，據此，SELLAS集團將生產或已生產並向我們供應我們在大中華區開發及商業化SELLAS許可產品用於SELLAS許可領域所需的所有數量的SELLAS許可產品，直至我們獲得我們或我們指定的合約生產組織在大中華區生產SELLAS許可產品所需的所有批准。
- 知識產權安排**
- SELLAS集團就SELLAS許可產品保留於世界其他地區的開發、製造及商業化權利。
- 特許權使用費**
- 我們同意按SELLAS許可產品於大中華區的年度淨銷售額百分比支付從7%至12%不等的分級特許權使用費。特許權使用費應按逐個SELLAS許可產品及按逐個地區支付，支付期限於SELLAS許可產品在某一地區的首次商業銷售起至以下日期（以最後日期為準）止：(i)收到SELLAS許可產品於該地區的上市許可起計滿十五年當日及(ii)在該地區涵蓋或主張該SELLAS許可產品權利的許可專利的最後有效申索期到期起計滿十年當日（統稱「**SELLAS特許權使用期限**」）。在特定地區存在與SELLAS許可產品的仿製藥競爭等若干情況下，特許權使用費率可予以調低。

業 務

- 里程碑付款**
- 作為SELLAS集團授出權利的部分代價，我們同意向SELLAS集團支付(i)一次性預付現金款項7.5百萬美元，以補償SELLAS集團於簽立SELLAS協議前在開發SELLAS許可產品方面產生的若干開支，該筆7.5百萬美元的款項已於2020年12月結清；及(ii)於達成若干技術轉讓、開發及監管里程碑以及於特定曆年SELLAS許可產品在大中華區的特定淨銷售額閾值後，里程碑付款合共最多194.5百萬美元。
 - 根據SELLAS協議，以下兩類事件會引發里程碑付款：(i)標誌SELLAS許可產品在研發方面取得重要進展的開發里程碑事件；及(ii)標誌SELLAS許可產品於特定曆年在大中華區達到淨銷售額閾值（介乎100百萬美元至2,000百萬美元）的銷售里程碑事件。
 - 根據SELLAS協議，開發里程碑事件包括(i) SELLAS許可產品在中國取得首個IND批准；(ii)就詳細列明SELLAS集團向我們轉讓技術的計劃的最終版本達成協議；(iii)完成技術轉讓；(iv)啟動SELLAS許可產品在大中華區的首個II期臨床試驗；(v)啟動SELLAS許可產品在大中華區的首個III期臨床試驗；及(vi)取得中國國家藥監局對SELLAS許可產品分別用於第一適應症、第二適應症、第三適應症及第四適應症的上市許可申請批准。
- 決策**
- 根據SELLAS協議，我們與SELLAS集團將成立一個聯合指導委員會，以協調及審查SELLAS許可產品於大中華區的開發、生產及商業化計劃。聯合指導委員會初步由四名代表組成，雙方各委任兩名代表，聯合指導委員會可在雙方一致同意的情況下不時更改其人數。

業 務

- 倘陷入僵局，而聯合指導委員會無法在15日內解決爭議，則SELLAS集團或我們任何一方可向另一方發出書面通知，將有關事項提交給雙方各自的總裁及首席執行官。倘有關行政人員亦未能在15日內解決爭議，且前提是有關事項(i)引發真正的安全性、有效性及技術關切；(ii)與SELLAS許可產品的全球開發戰略不相符；或(iii)可合理預期將對任何SELLAS許可產品在大中華區以外地區的開發或商業化產生不利影響，則有關決策須由SELLAS集團及我們經共同協商作出。倘爭議不涉及上述任何事項，則我們應擁有最終決策權。

期限及終止

- SELLAS協議將於我們對SELLAS集團的所有付款義務到期之日按逐個SELLAS許可產品及按逐個地區到期。SELLAS協議到期後，授予我們的許可將變成悉數支付款項、永久且不可撤銷。於糾正期後或發生若干無力償債事件後，任何一方均可因另一方的重大違約而終止SELLAS協議。若我們或我們的聯屬人士或分許可方對許可專利的有效性或可執行性提出質疑，或我們未能及時支付預付款，則SELLAS集團可終止SELLAS協議。在生效之日起兩週年後的任何時間，我們有權出於便利目的而終止許可協議，惟須於達成以下條件後，方可予以終止：(i)倘在中國、香港、澳門或台灣首次向第三方出售SELLAS許可產品前向SELLAS集團發出書面通知，則須事先六個月發出有關通知；或(ii)倘在中國、香港、澳門或台灣首次向第三方出售SELLAS許可產品後向SELLAS集團發出書面通知，則須事先十二個月發出有關通知。若由於美國出口法律及法規的變更而被禁止或延遲一段時間授予我們許可，我們可在事先通知SELLAS集團的情況下終止SELLAS協議。

業 務

- 倘發生終止，視乎終止的理由，後果可能為：(i) SELLAS集團向我們授出的所有許可及其他權利須終止，而我們有關SELLAS許可產品的所有知識產權權利須歸還予SELLAS集團；(ii)我們須終止與SELLAS許可產品有關的任何及所有開發、生產及商業化活動；及(iii)我們須逐步終止SELLAS許可產品正在進行的任何臨床試驗或將有關臨床試驗移交予SELLAS集團並自行承擔成本。

彌補權利

- MSK擁有起訴及維護MSK授出的分許可專利的唯一權利，而SELLAS擁有起訴及維護SELLAS授出的各項許可專利（MSK就SELLAS協議授出的分許可專利除外）的優先權。SELLAS同意就在大中華區起訴及維護上述專利向我們諮詢意見。我們有優先權（但無義務）在大中華區強制執行MSK專利及於SELLAS許可領域的其他許可專利。除非雙方另行書面協定，否則各方均有權就第三方提起的索賠抗辯針對將其列為被告的訴訟為自身辯護。

SELLAS協議載有此類交易的慣常聲明及保證、契諾及彌償責任。

與Aravive進行有關3D229的合作

於2020年11月，我們與Aravive訂立合作及許可協議（「**Aravive分許可協議**」），據此，Aravive授予我們獨家分許可，以在大中華區開發、生產及商業化用於診斷、治療或預防人類腫瘤疾病的含有3D229（作為唯一原料藥）的產品。有關相關風險的描述，請參閱本文件「風險因素－與我們的業務、業務經營、知識產權及財務前景有關的主要風險－倘我們無法在全球範圍內為我們的產品和候選藥物獲得和維持充分的專利保護，或倘所取得的有關知識產權範圍不夠廣泛，第三方可能開發及商業化與我們相似或相同的產品及技術，並直接與我們競爭，從而對我們成功商業化任何日後獲批產品或技術的能力造成重大不利影響」。斯坦福授予Aravive用於開發3D229的技術，

業 務

而Aravive向我們授出3D229。Aravive為一家美國腫瘤治療公司，為本集團的獨立第三方。Aravive分許可協議的主要條款概述如下：

- | | |
|-------------|--|
| 責任分配 | <ul style="list-style-type: none">• 根據Aravive分許可協議的條款及條件，我們將全權負責許可產品在大中華區的開發及商業化。 |
| 付款 | <ul style="list-style-type: none">• 根據Aravive分許可協議的條款，Aravive從我們收取12百萬美元的現金付款（我們已於2020年11月悉數支付該筆款項）及合資格收取合共最高207百萬美元的臨床開發、監管及商業里程碑付款。根據Aravive分許可協議，里程碑付款由兩類事件觸發：(i)標誌著3D229的研發取得重要進展的開發里程碑事件；及(ii)標誌著3D229於特定曆年在大中華區達到淨銷售額閾值的銷售里程碑事件。概不保證任何有關里程碑將會被實際達致。Aravive有義務根據Aravive與小利蘭•斯坦福大學（「斯坦福」）於2012年1月25日訂立的現有獨家許可協議（經最新修訂）（「上游協議」）按基於Aravive分許可協議自我們收取的若干金額向斯坦福受託人委員會作出若干付款。• Aravive亦將有權就含有3D229的產品在大中華區的銷售（如有）收取從10%至16%不等的分級特許權使用費。須就大中華區的各司法權區支付特許權使用費，直至以下事件發生為止（為最後發生者為準）：(i)在大中華區內司法權區的訂明專利權的最後使用期限屆滿；(ii)在大中華區內司法權區的營銷及監管專營權屆滿；或(iii)在大中華區內司法權區首次商業銷售產品後滿十(10)年。此外，根據Aravive分許可協議應付的特許權使用費須在若干特定條件下因仿製藥的競爭而調減，任何有關調減以於適用特許權使用費支付期內應支付金額的若干百分比為上限。 |

業 務

- 聲明與保證**
- 根據Aravive分許可協議，Aravive聲明及保證其擁有與3D229有關的充分合法及／或實益所有權或擁有權或許可。
 - 如果Aravive未能履行其在上游協議下的付款義務，我們無權或無義務介入以糾正Aravive的違約行為。根據上游協議，如果Aravive與斯坦福之間的上游協議終止，Aravive有義務支付因另一方違約或未履行義務而產生的已計或應計特許權使用費，及任何已產生或將產生的索賠。
- 期限及終止**
- 若我們或Aravive嚴重違反Aravive分許可協議且並無糾正有關違約，則非違約方可全權終止Aravive分許可協議。若任何一方申請破產、解散或已為其絕大部分的財產委任接管人，則另一方亦可在收到書面通知後終止Aravive分許可協議。若我們、我們的聯屬人士或我們的分許可方質疑Aravive涵蓋任何許可化合物或產品的任何專利的有效性或可執行性，或在訂明期間停止許可產品在大中華區的幾乎所有開發及商業化（惟若干例外情況除外），則Aravive可終止Aravive分許可協議。為方便起見，我們可在向Aravive發出若干通知情況下終止Aravive分許可協議。
 - 根據Aravive分許可協議，倘發生終止：(i)Aravive向我們授出的所有許可及其他權利須終止，而我們在許可知識產權下有關3D229的一切權利須歸還予Aravive；及(ii)我們須逐步終止3D229正在進行的任何臨床試驗或應Aravive合理要求將有關臨床試驗移交予Aravive並自行承擔成本，Aravive分許可協議是因Aravive嚴重違約或破產而由我們終止則另論。
- 彌補權利**
- Aravive應擁有起訴及維護Aravive就Aravive協議授出的分許可專利的唯一權利。Aravive應擁有優先權（但無義務）強制執行上述專利，而我們有權加入有關執法行動。就第三方侵權申索而言，被提起侵權訴訟的一方有權主導及控制對有關侵權訴訟的抗辯，但另一方可參與抗辯及／或和解。

業 務

根據Aravive分許可協議，預期Aravive將與我們訂立配套安排，包括臨床供應協議及生產技術轉讓協議。

與海和藥物進行有關3D185的合作

我們分別於2018年6月及2018年9月與海和藥物及上海藥物研究所就有關3D185的兩個專利許可訂立兩份專利許可協議（「海和上海藥物研究所合作協議」）。海和藥物為中國一家領先的創新型生物技術公司，上海藥物研究所為中國一家綜合性藥物發現研究所，彼等均為本集團的獨立第三方。海和上海藥物研究所合作協議的主要條款概述如下：

- | | |
|---------------|---|
| 責任分配 | <ul style="list-style-type: none">• 協議對海和與上海藥物研究所之間的關係以及上海藥物研究所在此次合作中的職責並無作說明。因此，上海藥物研究所在此次合作中並無特定職責。
• 我們有權酌情管理3D185的臨床開發及商業化，並保有我們對許可專利所作的任何改進的知識產權的權利。根據海和上海藥物研究所合作協議，我們需自行承擔3D185的臨床開發管理成本。 |
| 知識產權安排 | <ul style="list-style-type: none">• 根據海和上海藥物研究所合作協議，海和及上海藥物研究所共同擁有3D185的中國專利及國際專利。
• 根據海和上海藥物研究所合作協議，我們獲授專利的獨家許可，可在全球開發、生產及商業化用於治療腫瘤及肺纖維化的3D185。 |
| 付款 | <ul style="list-style-type: none">• 根據海和上海藥物研究所合作協議，我們於2018年6月為該許可悉數支付預付特許權使用費人民幣18.75百萬元，並有義務在達成開發里程碑後進一步支付特許權使用費。3D185成功商業化後，我們亦有義務向海和藥物及上海藥物研究所支付淨銷售收入的5%，「淨銷售額」指我們、我們的任何聯屬人士或任何分許可方向任何第三方開票的3D185的總銷售額，減去上述發票中載列的慣常貿易折扣、退款、退貨、賒購、稅項及運輸、保險及快遞費用。 |

業 務

- 期限及終止**
- 海和上海藥物研究所合作協議將於下列較後時間屆滿：(a) 許可產品首個適應症獲批後的十週年日；及(b) 許可專利到期。海和上海藥物研究所合作協議可由我們提前發出60天書面通知後終止，並可由任何一方在另一方嚴重違約情況下終止。
- 彌補權利**
- 我們有權起訴及維護海和就海和上海藥物研究所合作協議授出的相關專利，且有義務通知海和藥物並向其諮詢意見。雙方應就第三方的任何侵權行為進行相互協商。

與海和藥物集團進行有關3D1001及3D1002的合作

於2020年10月，我們與海和藥物集團分別就3D1001及3D1002訂立兩項專利許可協議（「海和許可協議」）。海和許可協議的主要條款概述如下：

- 責任分配**
- 根據海和許可協議，我們及海和藥物集團將為各個海和許可產品成立一個由雙方代表組成的協調委員會，以促進雙方之間的溝通及協調活動。協調委員會每年至少召開兩次會議，討論與研發進度及計劃、知識產權、監管批准、產品標籤及研究數據有關的事宜。根據海和許可協議，協調委員會由雙方代表組成。如陷入僵局，訂約方將通過訴訟解決相關事宜。
 - 根據海和許可協議，我們將進行與海和許可產品有關的臨床前及臨床試驗。此外，我們將負責申請相關臨床試驗及成為藥品上市許可持有人，而海和藥物集團盡商業上合理的努力提供協助。我們將僅承擔與海和許可產品的臨床開發及商業化相關的開支及擁有相關決策權。此外，我們將盡合理努力開發海和許可產品及制定合理的開發計劃。

業 務

- 根據海和許可協議，倘海和未履行其在AskAt協議項下的付款責任，我們無權亦無義務代海和付款。海和未履行其在AskAt協議項下的付款責任不會對3D1001及3D1002的開發造成任何重大不利影響，因為這兩款候選藥物已完全轉讓予我們，而我們之後的開發並不依賴AskAt。

知識產權安排

- 經雙方協定，我們將是以我們在開發海和許可產品時建立的新研究、數據、資料及其他相關技術開發的任何專利及知識產權的唯一所有者。我們同意授予海和藥物集團免特許權使用費、永久且可分許可的許可，可將有關知識產權用於中國境外的所有用途。根據海和藥物集團與AskAt之間簽訂的兩份許可協議（「AskAt協議」），我們將相應獲授免特許權使用費及永久許可，可使用AskAt新創造有關AAT-076及AAT-007的知識產權。這是因為海和獲授免特許權使用費的許可，可在AskAt協議界定的地區使用AAT-076及AAT-007的改進。此外，根據海和許可協議，我們獲授免特許權使用費及永久許可，可在許可領域及地區使用AskAt就AAT-076及AAT-007新開發的知識產權。
- 我們亦擁有在中國針對第三方強制執行或捍衛許可專利在海和許可領域的初始權利，若我們作出上述要求，海和藥物集團將盡合理努力提供協助。倘我們未如此行事，海和藥物集團亦將擁有針對第三方強制執行或捍衛許可專利的介入權，並可要求我們盡最大的努力介入強制執行或捍衛並提供協助。

業 務

許可

- 根據海和許可協議，海和藥物集團授予我們特定專利的獨家分許可及相關專有知識，可在中國獨家開發、生產、使用、銷售、承諾銷售及進口3D1001（亦稱RMX1001及AAT-076）及3D1002（亦稱RMX1002及AAT-007）（「海和許可產品」），用於治療人類疼痛（包括但不限於由腫瘤或炎症引起的慢性或急性疼痛，但不包括有關3D1002的注射劑）（「海和許可領域」），惟最初向海和藥物集團授予與海和許可產品有關的許可的許可方AskAt Inc.（「AskAt」）保留在中國開發、生產、使用海和許可產品及將其出口至中國境外地區的權利。根據海和許可協議，3D1001及3D1002由AskAt Inc.向海和授出許可，再由海和向我們授出分許可。由於海和根據其與AskAt Inc.訂立的協議獲授獨家生產3D1001及3D1002的分許可及進口該等產品的權利，而我們根據海和許可協議獲得該等權利，因此，我們既獲授獨家生產3D1001及3D1002的分許可，亦獲授進口該等產品的權利。我們不曾亦不擬行使權利進口3D1001及3D1002。

付款

- 根據海和許可協議，對於3D1001及3D1002，海和藥物集團符合資格收取預付款人民幣500,000元，於達致有關各海和許可產品的若干開發、監管及商業里程碑後，將有權獲得里程碑付款13.1百萬美元加人民幣30百萬元。我們確認，各份海和許可協議的預付款人民幣500,000元已於2021年1月結清。此外，海和藥物集團將有權以各適應症為基準按各海和許可產品淨銷售額介乎2%至8%的單位數百分比收取特許權使用費，惟只要海和藥物集團和AskAt能夠維持對海和許可產品目前持有或將持有的知識產權。根據海和許可協議，「淨銷售額」指我們、我們的任何聯屬人士或任何分許可方向任何第三方開票的3D1001及3D1002的總銷售額，減去慣常貿易折扣、退款、退貨、賒購及稅項。

業 務

- 期限及終止**
- 只要我們於中國境內進行海和許可產品的商業化，海和許可協議將一直有效，除非提早終止或任何一份AskAt協議提早終止，在此情況下，相應的海和許可協議被視為同時終止。海和許可協議可在發出事先書面通知及在並無提供原因情況下由我們終止，或可由任何一方因另一方未糾正嚴重違反協議或破產事件而終止。
- 彌補權利**
- 根據海和許可協議，我們將擁有我們獲許可的已獲批專利的管理權，並將負責與有關專利相關的所有事宜，包括但不限於管理、擬備、申報、起訴、維護、抗辯及執行。
 - 我們有權起訴及維護海和就海和許可協議授出的相關專利，且有義務通知海和藥物並向其諮詢意見。雙方應就第三方的任何侵權行為諮詢對方意見。

與ImmuneOncia進行有關3D197的合作

於2021年3月，我們與ImmuneOncia訂立獨家許可協議，據此，我們獲授在腫瘤適應症方面在大中華區開發、製造及商業化3D197（又稱為IMC-002）的獨家許可（「**ImmuneOncia協議**」）。ImmuneOncia為韓國一家以免疫腫瘤學為中心的生物製藥公司，為本集團的獨立第三方。ImmuneOncia協議的主要條款概述如下：

- 付款**
- 根據ImmuneOncia協議，我們須向ImmuneOncia支付8.0百萬美元的預付款，我們已於2021年4月支付5.0百萬美元及於2021年7月支付1.0百萬美元。對於餘下的2.0百萬美元，我們將於達成以下事件後各支付1.0百萬美元：(i)完成轉讓所有IND申請檔案、數據及資料，並自中國國家藥監局取得3D197的首份IND批准；及(ii)根據技術轉讓方案完成技術轉讓。此外，ImmuneOncia將符合資格於達致所有未來開發及商業化里程碑後收取最多462.5百萬美元，另加3D197在大中華區年度淨銷售額10%的分級特許權使用費。

業 務

- 根據ImmuneOncia協議，3D197在大中華區的年度淨銷售額超過10億美元的部分，將採用10%的特許權使用費費率計算特許權使用費。「淨銷售額」指我們、我們的任何聯屬人士或任何分許可方向獨立第三方出售3D197所收到的總額減賣方就3D197的銷售實際發生或支付的金額，其根據國際財務報告準則確定。
 - 根據ImmuneOncia協議，我們須於發生以下兩類事件後作出里程碑付款：(i)標誌著3D197的研發取得重要進展的開發里程碑事件；(ii)標誌著3D197於特定曆年在大中華區達到淨銷售額閾值（介乎100百萬美元至50億美元）的銷售里程碑事件。
 - 開發里程碑事件包括(i)啟動3D197的首個Ib期臨床試驗；(ii)啟動3D197的首個II期臨床試驗或首個關鍵試驗（以較早發生者為準）；及(iii)取得有關監管機構對3D197在大中華區用於第一適應症、第二適應症、第三適應症及第四適應症的上市許可申請批准。
- 期限及終止
- ImmuneOncia協議將一直有效至下列較後時間為止：(a) 3D197首次商業化銷售起計15年，(b) ImmuneOncia的任何有關專利的最晚到期申索屆滿起計10年，及(c) 3D197的所有適用監管排他權期間屆滿。ImmuneOncia協議可由我們發出30天事先書面通知後終止，或可由ImmuneOncia在我們針對ImmuneOncia提起任何專利質疑程序情況下終止。ImmuneOncia協議亦可由任何一方在另一方嚴重違約或破產情況下終止。

業 務

- 根據ImmuneOncia協議，倘發生終止，後果可能為：(i) ImmuneOncia向我們授出的許可將終止；及(ii)我們將終止3D197正在進行的臨床試驗，或在ImmuneOncia同意的情況下將有關臨床試驗移交予ImmuneOncia。
- 根據ImmuneOncia協議，3D197在大中華區其中一個地區的特許權期限屆滿後，ImmuneOncia授予我們的該地區的許可將繼續有效，並將成為非獨家、全額支付、免特許權使用費、永久且不可撤回的許可。

彌補權利

- ImmuneOncia有起訴及維護ImmuneOncia就ImmuneOncia協議授出的所有專利的優先權，且有向我們諮詢並合理告知我們上述專利於大中華區的狀態的義務。除非雙方另有協定，ImmuneOncia有優先權（但無義務）強制執行上述專利，而我們有權選擇律師代為參與有關行動，費用由我們承擔。雙方應在第三方侵權申索的任何抗辯中相互合作，通過訂立「共同利益協議」，雙方在協議中同意彼等在潛在爭議結果中共享共同利益。

與Y-Biologics進行有關3D057的合作

於2020年12月30日，我們與Y-Biologics就3D057（又稱為YBL-013，一種T細胞雙特異性銜接蛋白）的許可訂立許可協議。據此，我們將取得基於Y-Biologics的Antibody Like Cell Engager (ALiCE)平台技術在大中華區在所有治療領域的治療、緩解、預防及診斷應用方面（「Y-Biologics領域」）獨家開發、製造及商業化3D057的權利（「Y-Biologics協議」）。Y-Biologics為韓國一家生物科技公司，專注於發現及開發新型抗體療法，為本集團的獨立第三方。Y-Biologics協議的主要條款概述如下：

責任分配

- 根據Y-Biologics協議的條款，Y-Biologics將承擔3D057 IND開發成本的50%，我們預期Y-Biologics承擔的總CMC費用將不超過4百萬美元。

業 務

- 知識產權安排**
- Y-Biologics應擁有於ROW地區及美國合作開發3D057產生的餘下知識產權。
- 許可**
- 根據Y-Biologics協議，我們將獲得在大中華區在所有治療領域獨家開發、製造及商業化3D057的權利以及將在世界其他地區（中國、香港、澳門、台灣地區及韓國除外）與Y-Biologics合作開發3D057。Y-Biologics保留在韓國開發、製造及商業化3D057的獨家權利。
- 爭議解決**
- 全球其他地區合作開發安排的爭議解決機構為聯合開發委員會（「**聯合開發委員會**」），各方有權指定最多三名成員。倘聯合開發委員會經過合理洽談仍無法解決向其提呈的事項，則有關事項可由一方上報雙方各自的高級管理層予以解決。
 - 根據Y-Biologics協議，倘爭議提交雙方各自的高級管理層後無法解決，則可提交新加坡國際仲裁中心予以仲裁，仲裁結果具有約束力。
- 優先購買權**
- 根據Y-Biologics協議，Y-Biologics對3D057在大中華區、韓國及美國以外的全球所有地區（「**ROW地區**」）進行的開發及商業化擁有唯一決定權，倘Y-Biologics擬向第三方授出在ROW地區內國家進行3D057的開發及商業化的許可，我們將擁有優先購買權。

業 務

- 倘Y-Biologics選擇在美國開發3D057，Y-Biologics應首先聯繫我們協助進行有關開發活動。倘我們與Y-Biologics協定，我們須協助有關開發活動，有關協助須以Y-Biologics的名義及按其指示進行，我們須承擔在美國合作開發的所有成本及開支。我們有權享有向ROW地區及美國的第三方授出3D057許可產生分層百分比（介乎個位數至二十）的Y-Biologics許可收入，而有關百分比將取決於我們是否協助提交IND或I期臨床試驗。
- 倘我們通知Y-Biologics，我們無意在美國提供協助或我們及Y-Biologics對此未達成一致，則Y-Biologics有權在我們不參與的情況下尋求在美國進行3D057的IND提交及I期臨床試驗。在各情況下，我們須授予Y-Biologics一項永久、不可撤銷、需支付特許權使用費及可分許可的獨家許可，允許其將我們在大中華區開發3D057產生的任何知識產權用於在美國或ROW地區相應地進行3D057的IND提交及I期臨床試驗。

付款

- 此外，Y-Biologics合資格收取2百萬美元的預付款（我們已於2021年3月悉數支付該筆款項），且有資格額外收取最高83百萬美元的額外開發、監管、商業化及銷售里程碑款項及3D057於授權地區淨銷售額最高14%的特許權使用費。根據Y-Biologics協議，我們須於發生以下兩類里程碑事件後作出里程碑付款：(i)標誌著3D057在研發方面取得重要進展的開發及監管里程碑事件，及(ii)標誌著3D057於特定歷年在大中華區達到淨銷售額閾值（介乎500百萬美元至10億美元）的銷售里程碑事件。

業 務

- 就開發及監管里程碑事件而言，我們須於達成以下條件後作出里程碑付款：(i)於監管機構批准後啟動II期臨床試驗；(ii)於監管機構批准後啟動III期臨床試驗；(iii)中國國家藥監局授出3D057在大中華區用於Y-Biologics領域的第一適應症的NDA批准；(iv)中國國家藥監局授出3D057在大中華區分別用於Y-Biologics領域的第二、第三及第四適應症的額外批准；及(v)中國國家藥監局授出許可產品在該地區用於該領域的第五或更多適應症的額外批准。
 - 根據Y-Biologics協議，「淨銷售額」是指我們或我們的任何聯屬人士或任何分許可方就向第三方銷售或以其他方式處置3D057而收取的總金額，減根據國際財務報告準則銷售方實際產生、撥備、支付、應計或以其他方式合理分配至3D057的扣減。
- 期限及終止
- 除非我們或Y-Biologics提前終止，否則Y-Biologics協議將一直有效至下列較後時間為止：(a)在Y-Biologics領域我們首次商業化銷售3D057後15年；及(b)在Y-Biologics領域3D057的所有適用專利到期起計10年。Y-Biologics協議可由任何一方在另一方嚴重違約或破產情況下終止。Y-Biologics協議亦可由Y-Biologics在我們針對Y-Biologics提起任何專利訴訟或程序情況下終止。
 - 根據Y-Biologics協議，倘發生終止，後果可能為：(i) Y-Biologics授予我們的許可將終止並歸還予Y-Biologics；(ii)除非我們於Y-Biologics協議項下的活動、權利及利益受到Y-Biologics違約的不利影響，否則我們仍將支付50%的開發成本、預付款、里程碑付款及特許權使用費；及(iii)我們將終止正在進行的3D057臨床試驗或將有關臨床試驗移交予Y-Biologics或其承讓人。

業 務

- 根據Y-Biologics協議，協議屆滿後，由於Y-Biologics授予我們的許可將終止並歸還予Y-Biologics，故我們不會獲授3D057於許可地區的永久許可。
- 彌補權利**
- Y-Biologics負責及可全權起訴及維護Y-Biologics就Y-Biologics協議授出的相關專利。在捍衛上述專利獲Y-Biologics批准的情況下，我們在該等專利有關的特許權使用費可抵免我們原本應支付予Y-Biologics的特許權使用費時，方有權捍衛該等專利。雙方應就解決任何第三方侵權申索的策略真誠協商，我們有在大中華區提起侵權訴訟的優先權。

除以上所述者外，我們確認，於往績記錄期，我們與康寧傑瑞集團、TRACON、先聲藥業集團、SELLAS集團、Aravive、海和藥物、上海藥物研究所、ImmuneOncia及Y-Biologics概無任何其他關係或安排（不論明訂或隱含、正式或非正式）。

與CRO的合作

根據行業慣例，我們與在中國及美國以及其他司法權區管理、開展及支持我們臨床試驗的合約研究組織(CRO)合作。我們甄選CRO時會考慮多項因素，例如其資格、學術及專業經驗、行業聲譽及服務費用。除先聲藥業外，董事及據董事所深知持有已發行股份5.0%以上的股東、彼等各自的聯繫人於往績記錄期概無於我們的任何CRO擁有任何權益。

CRO為我們提供複雜臨床試驗所需的一系列產品及服務。除服務及產品供應的範圍、深度及質量外，我們亦非常看重CRO物色最佳選址、及時招募患者及有效開展複雜且質量標準較高的臨床試驗的能力。CRO通常提供全套服務以協助我們執行及管理臨床試驗，包括試驗準備、研究中心日常管理、臨床安全管理、數據管理及報告編製。

業 務

通常而言，我們與CRO訂立總服務協議，據此我們為各臨床研究項目簽立單獨的工作訂單，或與CRO訂立單個項目的研發合約。我們會密切監督該等第三方服務供應商，以確保彼等以符合我們方案及適用法律法規的方式履行其職責及保護我們試驗產生的數據的完整性。下文概述我們通常與CRO訂立協議的關鍵條款：

- **服務。** CRO為我們提供總協議或工作訂單訂明的臨床研究項目執行等服務。
- **期限。** CRO須按照總協議或工作訂單訂明的規定期限執行服務。
- **付款。** 我們須按照雙方協定的付款時間表向CRO付款。
- **保密。** 我們及CRO均同意對與履行總協議有關的任何資料進行保密。
- **知識產權。** 我們擁有臨床研究項目產生的所有知識產權，且我們有權為有關知識產權申請專利。
- **終止。** 倘另一方嚴重違約，則任何一方均有權終止協議。

我們認為我們開展及與CRO密切合作開展多中心及高質量臨床試驗的能力令我們能夠通過可靠而高效生成必要的數據，縮短藥物開發所需的時間。

商業化

我們的商業化團隊

我們已成立專門負責管線產品商業化的銷售及營銷部門。由於我們於2021年11月24日獲得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准，我們一直在打造在腫瘤治療商業化方面具有豐富經驗的合資格銷售及營銷部門，主要負責產品定位、市場策略、推廣活動策劃及患者援助。截至最後實際可行日期，銷售及營銷部門的領導團隊已成立。

業 務

醫療驅動的營銷

憑藉我們團隊的專業知識及行業人脈，我們計劃主要採用針對醫生的營銷策略營銷我們的產品，側重於與各個治療領域的關鍵意見領袖及醫生進行直接及互動式溝通，以推廣我們產品差異化的臨床效用。該等營銷工作在我們的產品商業化獲批前的數月已開始。為籌備我們未來獲批產品的銷售，我們正在物色專門從事腫瘤治療的若干醫院、診所及醫師，並親臨現場拜訪醫生以進行上市前培訓及聯絡。我們也在通過醫生推介直接營銷我們的產品。通過以醫師為目標的營銷策略，並利用我們的現場工作，我們正在尋求讓恩沃利單抗在中國主要城市的醫院上市，並不斷完善商業化渠道，以增加恩沃利單抗的市場份額。

我們計劃贊助多個由研究人員主導的臨床試驗，以產生當地臨床數據及積累相關臨床經驗。我們計劃透過以學術為導向的營銷渠道來提高推廣恩沃利單抗的效率。我們相信，該等以學術為導向的營銷工作將有利於改善專家對我們產品和候選藥物的一致看法及促進臨床使用。我們亦將支持權威專家在國內外會議、座談會及其他重要活動對其研究結果作出報告，在行業前沿推廣我們的品牌並提高恩沃利單抗被納入主管研究會發佈的有關癌症診斷及治療的臨床指南的機會。我們相信學術推廣工作將有助於向臨床專家傳達恩沃利單抗相對於其他候選藥物的優勢，並引導彼等以安全有效的方式將恩沃利單抗應用於患者的治療。通過學術營銷，我們旨在教育未來可能參與確定國家醫保藥品目錄或省級或地方醫保目錄的權威專家，從而使恩沃利單抗爭取進入國家醫保藥品目錄及其他相關目錄。此外，我們將積極組織學術會議及研討會，宣傳與我們產品和候選藥物有關的臨床數據及研究結果，以提高我們的品牌知名度及認可度。我們預計於2022年在中國幾個大城市舉辦逾1,000場學術會議及研討會。通過在該等會議期間舉辦研討會及培訓課程、展示及分享我們的臨床成果，我們能夠提高醫生對我們產品的認識。

我們的銷售業務

我們(i)向先聲藥業集團尋求的藥店運營公司(就藥店渠道而言)及(ii)向與我們直接合作的分銷商(就醫院渠道而言)銷售我們的恩沃利單抗。我們向先聲藥業集團尋求的藥店營運公司進行的銷售明確剔除屬於向與我們直接合作的分銷商進行的銷售的終端客戶的醫院。截至最後實際可行日期，我們已建立強大的銷售及經銷網絡，覆蓋中國30個省201個市的965家醫院及1,000多間藥店。

業 務

於2021年及截至2022年5月31日止五個月，我們的所有收入均來自恩沃利單抗銷售，分別為人民幣60.3百萬元及人民幣161.1百萬元。於2021年及截至2022年5月31日止五個月，銷量分別約為12,000支及32,000支。下表載列我們向先聲藥業集團尋求的藥店運營公司及向與我們直接合作的分銷商進行銷售產生的收益之明細：

	截至12月31日止年度		截至5月31日止五個月	
	2021年		2022年	
	人民幣元	%	人民幣元	%
	(以千計，百分比除外)			
向先聲藥業集團尋求的 藥店營運公司 進行的銷售	60,260	100.0	159,634	99.1
向與我們直接合作的 分銷商進行的銷售	—	—	1,428	0.9
總計	60,260	100.0	161,062	100.0

由於我們於2021年11月取得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准後，方才將恩沃利單抗於中國商業化上市，因此我們於往績記錄期及直至最後實際可行日期主要與先聲藥業集團（作為合同銷售組織（「CSO」）行事）合作銷售恩沃利單抗。

我們與先聲藥業集團合作推廣恩沃利單抗。於2020年3月，我們與先聲藥業集團訂立推廣協議及與康寧傑瑞集團和先聲藥業集團訂立三方合作協議（連同推廣協議，統稱「思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議」）。根據推廣協議，我們將通過與先聲藥業集團（作為CSO行事）合作向相關客戶銷售恩沃利單抗，而先聲藥業集團將有權按月收取營銷服務費，服務費乃經參考(i)與我們直接合作的藥店運營公司及分銷商作出的總採購額（等於產品銷量乘以加權平均投標價格）與(ii)產品成本（等於產品銷量乘以加權平均出廠價）之間的差額及基於思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議訂明的費率計算得出。因此，不論銷售是否為通過向先聲藥業集團尋求的藥店營運公司進行的銷售抑或是向與我們直接合作的分銷商進行的銷售，我們須向先聲藥業集團支付營銷服務費。根據弗若斯特沙利文的資料，應付CSO（與先聲藥業集團的作用類似）營銷服務費的有關安排

業 務

與市場相符，由於參考總採購額及實際提供的營銷服務計算營銷及推廣費（不論採購的銷售渠道）乃屬行業慣例。先聲藥業集團已同意自合作的第四年開始承擔年度最低推廣要求，並將於其後每四年期間屆滿後與我們及康寧傑瑞集團重新磋商有關要求。更多詳情請參閱「－合作協議－與康寧傑瑞集團及先聲藥業集團進行有關恩沃利單抗的合作」。

向先聲藥業集團尋求的藥店營運公司進行的銷售

截至最後實際可行日期，我們才開始恩沃利單抗的商業化，我們於往績記錄期主要向先聲藥業集團尋求的藥店運營公司銷售恩沃利單抗。

於2021年11月，我們與先聲藥業集團訂立了一項協議（經補充），以進一步同意推廣恩沃利單抗的若干相關事宜，據此，先聲藥業集團（作為我們的業務夥伴）同意就銷售恩沃利單抗提供各種支持。主要條款概述如下。

期限及續期權	協議期限約為13個月，經雙方同意可續期。
地理範圍	我們與先聲藥業集團合作的地理範圍為中國內地。
支付及收款期	我們僅接受通過銀行匯款及電匯方式付款。我們授予先聲藥業集團70天的收款期。
終止	我們或先聲藥業集團有權在(i)一方未履行其任何義務且未在收到另一方發出的糾正通知後30日內糾正有關不履約行為；(ii)一方破產清算；或(iii)發生不可抗力事件且另一方因發生不可抗力事件90天后不能履行其義務而終止協議。我們及先聲藥業集團均不享有任何其他單方面終止權，惟上文概述的情形除外。倘與先聲藥業集團終止該協議，任何尚未結算的營銷服務費仍將根據思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議支付予先聲藥業集團。

業 務

我們截至最後實際可行日期尚未但於日後可能與先聲藥業集團尋求的藥店運營公司訂立長期協議。該等藥店運營公司一般通過先聲藥業集團下單。我們委聘先聲藥業集團通過合資格賣方協助將產品運送至該等藥店運營公司，而我們作為產品的擁有人承擔運送的運輸費用。一旦產品送達藥店運營公司，產品的所有權及損失風險從我們轉移至彼等。

我們於先聲藥業集團尋求的藥店運營公司收到產品時確認收入，且我們授予協助我們自藥店運營公司收款的先聲藥業集團70天的收款期。除產品有質量缺陷外，我們的客戶一般不能退回產品。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並未遇到任何重大客戶投訴、爭議或產品退貨。

下表載列於所示期間先聲藥業集團尋求的藥店運營公司數目變動：

	截至 12月31日 止年度 2021年	截至 5月31日 止五個月 2022年
截至期初	0	99
藥店運營公司新增	99 ⁽¹⁾	10 ⁽¹⁾
現有藥店運營公司終止	0	0
藥店運營公司淨增加(減少)	99	10
截至期末	99	109

附註：

(1) 指我們於各期間向其交付產品的先聲藥業集團尋求的藥店運營公司新增數目。

向與我們直接合作的分銷商進行的銷售

同時，於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們與分銷商直接合作，其將自我們採購的恩沃利單抗轉售予其客戶(如若干醫院)。近期，我們計劃大幅擴展我們透過與我們直接合作的分銷商向醫院進行銷售的自有渠道。與我們直接合作的分銷商主要從事藥品分銷業務，我們認為其具備必要資質及能力，且適合我們的戰略營銷模式。我們已與分銷商建立並保持資源共享，以有效地執行我們專門針對各指定地理區域的營銷戰略。我們認為，我們的現行分銷模式符合行業慣例，有助於確保銷售網絡的有效覆蓋，同時有助於控制分銷成本。

業 務

我們在選擇與我們直接合作的分銷商時將首先評估其資質。我們根據分銷商在製藥行業（尤其是抗腫瘤藥物領域）的經驗選擇分銷商。此外，分銷商必須擁有必要的營業執照和在各自管轄區內銷售藥品的許可證，並已與指定區域內的醫院、藥店、醫生建立關係。我們在指定分銷商前會評估其平均年銷量、償付業務合作夥伴的能力、過往逾期付款事件（如有）、可接受的付款條件及其銷售人員和管理層，以幫助確保他們具有適當的教育背景和專業技能。我們也可能會就分銷商的選擇諮詢醫院或藥店。我們會對分銷商的資質進行年審。於往績記錄期，分銷商概無與本集團、股東、董事、監事、高級管理人員或彼等各自的任何聯繫人存在任何過往或現時（業務或其他）關係。

產品銷售相關權利與義務

我們與與我們直接合作的分銷商訂立分銷商協議，協議通常包括期限、指定分銷區域、返利、付款、信貸期等條款。下表概述一般主要條款。

- | | |
|--------|---|
| 期限及續期權 | • 分銷協議一般為期一年，經雙方同意可續期。 |
| 指定地理區域 | • 一名分銷商專門負責的地理區域為指定地理區域。一般而言，分銷商不得超出其指定地理區域銷售我們的產品。 |
| 付款及信貸期 | • 我們接受通過銀行匯款及電匯方式付款。我們授予部分分銷商信貸期，通常最長為45至60天，且無論如何不超過90天。 |
| 終止 | • 我們或分銷商有權在(i)一方未履行其任何義務且未在收到另一方發出的糾正通知後30天內糾正有關不履約行為；(ii)一方破產清算；或(iii)發生不可抗力事件且另一方因發生不可抗力事件90天后不能履行其義務而終止協議。 |

業 務

就先聲藥業集團尋求的藥店營運公司進行的銷售與向與我們直接合作的分銷商進行的銷售而言，兩者之間協議的主要差異為我們授予先聲藥業集團70天的收款期，然而，我們授予分銷商45至60天的信貸期且無論如何不超過90天。

我們根據分銷商的業務表現及合規情況對其進行年審。分銷商通常須遵守所有適用法律法規，如反賄賂、反回扣法律法規，並須取得銷售及分銷藥品所需的相關許可證。我們主要是根據分銷商的銷售業績、是否違反付款和信貸期(如有)以及指定醫院的反饋對其業務表現進行評估。我們還審查分銷商對適用法律法規的遵守情況。我們的銷售及營銷團隊會監督、管理和支持分銷商的活動，以幫助確保他們遵守我們的指導方針、政策和程序。我們一般不向分銷商提供任何種類的現金返利。我們可能會根據具體情況給予分銷商不同的獎勵和折扣，例如，如果分銷商並無超出其指定的地理區域銷售我們的產品，亦無超過約定的信貸期的逾期付款等情況，我們就其所採購的產品給予一定折扣。我們保留根據審查結果調整其信貸期、重新協商訂單價及若干其他商業條款的酌情權。

於往績記錄期，我們對分銷商保持有效管理及控制。我們定期與分銷商就其庫存水平、銷售額及營銷活動(倘適用)進行溝通及審查。於往績記錄期，我們的分銷商並無嚴重違反我們的合約條款，我們亦無與分銷商就結算貿易應收款項發生任何爭議。截至最後實際可行日期，就我們所知，並不存在分銷商可能濫用或不當使用我們的名稱而可能對我們的聲譽、業務營運或財務狀況造成不利影響的情況。

與分銷商的關係

由於我們於2021年12月方開始恩沃利單抗的商業化，我們於2022年1月開始評估分銷商並與首名分銷商訂立協議。截至2022年5月31日，我們已向共六名與我們直接合作的分銷商交付產品，其中五名分銷商同時為先聲藥業集團尋求的藥店運營公司。對於向與我們直接合作的分銷商進行的銷售，我們亦會參考(i)採購總額(等於產品銷量乘以加權平均投標價格)與(ii)產品成本(等於產品銷量乘以加權平均出廠價)之間的差額，並根據思路迪康寧傑瑞先聲藥業協議中規定的費率按月向先聲藥業集團支付營銷服務費，因為我們的產品通過醫生及患者等銷售渠道進行銷售，而先聲藥業集團負責向該等醫生及患者推廣我們的產品並提供相關教育。

業 務

下表載列所示期間與我們直接合作的分銷商數量變動：

	截至 5月31日 止五個月 <hr/> 2022年
截至期初	0
與我們直接合作的分銷商新增	6 ⁽¹⁾
與我們直接合作的現有分銷商終止	0
與我們直接合作的分銷商淨增加(減少)	6
截至期末	6

附註：

- (1) 指我們於各期間向其交付產品的[與我們直接合作的分銷商]的新增數目。

退換貨

產品到達目的地後由分銷商承擔與產品有關的一切風險。一般而言，除非存在質量缺陷，否則我們不接受分銷商退回任何未售出的產品。此外，由於恩沃利單抗的單價相當高且對儲存溫度有嚴格的要求，分銷商僅會向我們採購預期會銷售至醫院的產品。

經我們確認後，我們可能會考慮接受缺陷產品的退換貨，或對方提供可靠證明，經我們視具體情況評估後，我們可能會接受已向分銷商發貨的一批數量短缺產品的退換貨。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無遭遇客戶的任何重大產品退貨，這期間退貨合計不足五份。

定價

截至最後實際可行日期，中國相關政府部門並無就我們的產品設定招投標程序或指導價。就我們向先聲藥業集團尋求的藥店運營公司進行的銷售而言，根據與先聲藥業集團的協議，我們釐定產品售予患者的建議零售價。向先聲藥業集團尋求的藥店運營公司的售價不得超出該建議零售價。就我們向與我們直接合作的分銷商進行的銷售而言，經考慮我們產品的成本、競品價格及我們的目標患者對產品的接受度、以及市場及監管環境的變動等因素，我們根據具體情況與各分銷商協商價格。於往績記錄期，先聲藥業集團尋求的藥店營運公司的價格和與我們直接合作的分銷商的價格之間並無重大差異。

業 務

存貨管理

於往績記錄期，我們的存貨僅包括製成品。我們定期監察我們的存貨，以降低存貨過剩的風險。我們的核心產品恩沃利單抗的保質期通常為24個月。我們與先聲藥業集團密切溝通並按季按年與分銷商核查，以便了解客戶反饋及預測客戶需求。我們要求先聲藥業集團及分銷商向我們提供客戶銷量詳情，以評估我們產品的實際市場需求。董事確認，於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並未經歷任何重大供應短缺或存貨過剩。

於往績記錄期，我們暫時將所有存貨存放在先聲藥業集團的倉庫。截至2020年12月31日、2021年12月31日及2022年5月31日，我們的存貨分別為零、人民幣13,000元及人民幣1.5百萬元。

生產及質量控制

製造

於往績記錄期及截至最後實際可行日期，康寧傑瑞集團根據我們與康寧傑瑞集團的合作為我們生產及供應恩沃利單抗。有關與康寧傑瑞集團就生產恩沃利單抗訂立的安排之詳情，請參閱「— 合作協議 — 與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作」一段。此外，我們正在江蘇省徐州市籌備建立自主生產能力並與合資格CMO合作，為臨床前及臨床供應製造及測試候選藥物。於不久將來，我們計劃繼續將我們產品和候選藥物的生產（包括我們獲批藥物的商業化規模生產）外包予合資格的CMO/CDMO。我們已採取並將繼續執行穩健的程序，以確保我們CMO/CDMO的生產資質、設施及流程符合適用的法規要求以及我們的內部指引及質量標準。我們未來亦可能會委聘其他合資格的CMO/CDMO，以確保我們將為臨床試驗以及獲批藥物的商業化銷售提供充足的候選藥物。在甄選CMO/CDMO時，我們將重點關注其資質、相關專業知識、產能、聲譽、往績記錄、產品質量及生產成本。

質量保證及控制

我們的質量保證(QA)及質量控制(QC)職能部門監督我們候選藥物的質量及臨床研究管理，以及候選藥物及潛在未來商業化產品的研發、生產及商業化的質量體系。截至最後實際可行日期，我們的質量保證及質量控制團隊擁有15名僱員。我們的質量保證及質量控制職能部門的主要職責包括：(i)建立及維護涵蓋整個業務的質量保證體系，包括文件控制及質量控制評估；(ii)供應商的資格認定及監察CMO進行的產品製

業 務

造過程以及CRO臨床研究的執行；及(iii)校驗設施及設備，包括實驗室測試以證實某一過程、方法、程序、設備或材料功能正常。

內部生產設施及未來擴建

我們正在江蘇省徐州市建造內部生產設施，整個藥物開發過程（包括化學藥及生物製劑）的製造系統及設施符合GMP，以達致嚴格的標準。為準備商業化後對藥品的大量需求，我們購入位於徐州的總面積為65,637.97平方米的土地使用權。我們已取得施工許可證並開始在徐州建設新生產設施。我們預計於2024年前完成設施的建造並投入運營。截至最後實際可行日期，我們於徐州的生產設施仍在建設中，並無產能。我們預期到2024年其總產能將達到6,000升（3x2,000升），且我們亦計劃於後期進一步擴大產能，將足以滿足可預見將來我們所有管線產品的商業製造需求。

客戶

我們於2021年11月取得恩沃利單抗用於治療既往接受過治療的MSI-H/dMMR晚期實體瘤的BLA批准後，方才將恩沃利單抗於中國商業化上市，並開始從向藥店運營公司及分銷商（我們將其視為客戶）銷售恩沃利單抗產生收入。截至最後實際可行日期，我們的客戶覆蓋中國30個省及直轄市。

截至最後實際可行日期，我們剛開始將恩沃利單抗商業化。於往績記錄期，我們向先聲藥業集團尋求的藥店運營公司及與我們直接合作的分銷商銷售恩沃利單抗。有關就恩沃利單抗商業化與先聲藥業集團及分銷商訂立的安排之詳情，請參閱「商業化－我們的銷售業務」及「－合作協議－與康寧傑瑞集團及先聲藥業集團進行有關恩沃利單抗的合作」一段。我們於2021年及截至2022年5月31日止五個月各期間的五大客戶為中國製藥公司。我們於2021年及截至2022年5月31日止五個月各期間來自五大客戶的收入分別為人民幣14.6百萬元及人民幣44.0百萬元，分別佔2021年及截至2022年5月31日止五個月總收入的24.2%及27.3%。我們於2021年及截至2022年5月31日止五個月各期間的五大客戶均為先聲藥業集團尋求的藥店運營公司。我們於2021年及截至2022年5月31日止五個月各期間來自最大客戶的收入分別為人民幣3.9百萬元及人民幣13.7百萬元，分別佔同期總收入的6.4%及8.5%。

業 務

據董事所深知，我們於2021年及截至2022年5月31日止五個月各期間的五大客戶均為獨立第三方。於2021年及截至2022年5月31日止五個月各期間，董事及（據董事所深知）擁有5.0%以上已發行股份的股東或彼等各自的聯繫人概無於我們的任何五大客戶中擁有任何權益。

客戶	關係年期 (自以下 年度起)	客戶背景及 主營業務	所售產品	授予的 信用期	佔總銷售額	
					銷售額	百分比
截至2022年5月31日止五個月 (人民幣千元，百分比除外)						
客戶A	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	60天	13,729.7	8.5%
客戶B	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	45天	11,380.0	7.1%
客戶C	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	60天	7,315.7	4.5%
客戶D	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	60天	5,823.4	3.6%
客戶E	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	無信用期	5,791.6	3.6%
合計					44,040.4	27.3%

業 務

客戶	關係年期 (自以下 年度起)	客戶背景及 主營業務	所售產品	授予的 信用期	銷售額	佔總銷售額 百分比
截至2021年12月31日止年度 (人民幣千元，百分比除外)						
客戶B	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	45天	3,861.10	6.4%
客戶F	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	30天	2,845.00	4.7%
客戶G	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	45天	2,641.80	4.4%
客戶H	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	60天	2,641.80	4.4%
客戶A	2021年	一家中國製藥公司， 從事藥品銷售	恩沃利單抗	60天	2,586.70	4.3%
合計					14,576.40	24.2%

原材料及供應商

於往績記錄期，我們主要自全球製造商及供應商採購用於開發及製造產品和候選藥物的原材料及設備。我們的採購主要包括產品和候選藥物研發及臨床用若干原料藥製造的第三方承包服務以及原材料、耗用品、機器及設備。我們亦委聘合資格CRO及CMO，以支持我們的內部團隊管理及開展我們候選產品管線的臨床前及臨床研究以及製造活動。於往績記錄期內各年度／期間，我們向五大供應商的採購額分別佔總採購額(包括增值稅)的78.5%、49.6%及75.4%。

業 務

據我們所深知，於往績記錄期內各年度／期間，我們的五大供應商均為獨立第三方。除先聲藥業外，董事及據董事所深知持有已發行股份5.0%以上的股東、彼等各自的聯繫人於往績記錄期內各年度／期間概無於我們五大供應商中擁有任何權益。

於往績記錄期，我們並無面臨任何對我們的經營業績或財務狀況造成重大影響的原材料價格波動或延誤。我們用於臨床試驗的產品和候選藥物的原材料及我們實驗室使用的材料一般均可通過許多供應商在市場上輕易獲得。我們認為，我們有其他的供應商來源，彼等可為我們提供質量及價格相當的替代品。除與若干CRO簽訂的協議外，我們按單筆採購訂單基準訂購物資及服務，並無訂立專門的長期產能或最低購買安排。我們的信用期通常為30至60天，透過銀行匯款支付。

下表載列我們按於同年產生的採購額（按遞減順序）計的於往績記錄期內各年度／期間的五大供應商的若干資料：

供應商	關係年期 (自以下 年度起)	供應商背景及主營業務	所購買服務／商品	授予的 信用期	採購額	佔總採購 百分比
截至2022年5月31日止五個月 (人民幣千元，百分比除外)						
供應商M	2021年	一家中國製藥公司，從事藥品批發	臨床研發服務、銷售推廣 服務、渠道配送服務	25天	97,417.4	40.2%
供應商N	2021年	一家中國公司，從事建築服務	建築服務 (就徐州設施而言)	7天	40,809.3	16.8%
供應商O	2016年	一家中國生物製藥公司，從事癌症 治療生物療法的發現、開發、 製造及商業化	藥品生產服務	無信用期	28,093.4	11.6%
供應商B	2021年	一家韓國生物製藥公司，從事藥物 開發及抗體工程	授權引進候選藥物	30天	9,605.4	3.9%
供應商C	2020年	一家美國製藥公司，從事針對 廣泛癌症適應症的新型癌症免疫療法	授權引進候選藥物	30天	7,015.9	2.9%
合計					182,941.4	75.4%

業 務

供應商	關係年期 (自以下 年度起)	供應商背景及主營業務	所購買服務／商品	授予的 信用期	採購額	佔總採購 百分比
截至2021年12月31日止年度 (人民幣千元，百分比除外)						
供應商A	2020年	一家美國製藥公司，從事旨在阻止危及生命的疾病(包括癌症及纖維化)進展治療的開發	授權引進候選藥物	45天	58,849.7	17.4%
供應商M	2021年	一家中國製藥公司，從事藥品批發	臨床研發服務、 銷售推廣服務、 渠道配送服務	25天	44,901.0	13.3%
供應商B	2021年	一家韓國生物製藥公司，從事藥物開發及抗體工程	授權引進候選藥物	30天	38,970.5	11.5%
供應商C	2020年	一家美國製藥公司，從事針對廣泛癌症適應症的新型癌症免疫療法	授權引進候選藥物	30天	12,945.4	3.8%
供應商N	2021年	一家中國公司，從事建築服務	建築服務 (就徐州設施而言)	7天	12,301.5	3.6%
合計					167,968.1	49.6%

業 務

供應商	關係年期 (自以下 年度起)	供應商背景及主營業務	所購買服務／商品	授予的 信用期	採購額	佔總採購 百分比
截至2020年12月31日止年度 (人民幣千元，百分比除外)						
供應商A	2020年	一家美國製藥公司，從事旨在阻止危及生命的疾病(包括癌症及纖維化)進展治療的開發	授權引進候選藥物	45天	78,970.9	36.8%
供應商C	2020年	一家美國製藥公司，從事針對廣泛癌症適應症的新型癌症免疫療法	授權引進候選藥物	30天	49,087.5	22.9%
供應商D	2017年	一家主要提供CRO服務的中國公司	CRO(臨床試驗)	60天	22,188.5	10.3%
供應商F	2020年	一家韓國生物製藥公司，從事新型抗體療法的發現及開發	授權引進候選藥物	90天	13,049.8	6.1%
供應商G	2018年	一家主要提供CRO服務的中國公司	CRO(臨床試驗)	10天	5,045.0	2.4%
合計					168,341.7	78.5%

業 務

獎項及認可

我們已榮獲多項獎項及認可，包括：

編號	獎項及認可	年份	授予人
1.	科技型中小企業	2022年	江蘇省科技廳
2.	科技型中小企業	2022年	北京市科學技術委員會
3.	科技型中小企業	2022年	四川省科技廳
4.	建圈強鏈領先企業	2022年	中共成都市金牛區委員會及成都市 金牛區人民政府
5.	北京市新技術 新產品(服務)	2021年	北京市科學技術委員會、北京市發 展改革委員會、北京市經濟和 信息化局、北京市市場監督管理 局、北京市住房和城鄉建設委員 會、中關村科技園區管理委員會
6.	上海市閔行區創 新活力精英獎	2021年	上海市閔行區人民政府
7.	中國生物醫藥產業鏈 創新風雲榜鯤鵬獎	2020年	南京國際新醫藥與生命健康產業創 新投資峰會
8.	北京市科技型中小企業	2020年	北京市科學技術委員會

業 務

編號	獎項及認可	年份	授予人
9.	北京市專利試點示範單位	2019年	北京市知識產權局
10.	國家高新技術企業	2019年	北京市科學技術委員會、北京市財政局、國家稅務總局北京市稅務局
11.	北京市經濟技術開發區企業科協	2019年	北京經濟技術開發區科學技術協會
12.	首都科技條件平台生物醫藥領域中心成員	2019年	北京市科學技術委員會
13.	北京中關村高新技術企業	2018年	中關村科技園區管理委員會

許可證、牌照及其他批准

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們已自有關部門取得對我們運營屬重大的所有必要牌照、批准及許可證。下表載列我們為業務運營在中國持有的重要牌照的有關詳情：

牌照／許可證	持有人	頒發機構	頒發日期	到期日期
藥品生產許可證	四川思路康瑞	四川省藥品 監督管理局	2021年 12月2日	2025年 12月7日
藥品註冊證書	四川思路康瑞	國家藥品監督 管理局	2021年 11月24日	2026年 11月23日

業 務

風險管理及內部控制

風險管理

我們在業務運營中面臨各種風險，且我們意識到風險管理對我們的成功至關重要。有關對我們所面臨的各種營運風險及不確定因素的討論，請參閱「風險因素」一節。我們也面臨各種市場風險，尤其是在正常業務過程中產生的信貸、流動資金、利率及貨幣風險。有關該等市場風險的討論，請參閱本文件「財務資料－有關市場風險的定量及定性披露」各段。

我們已採納一系列風險管理政策，訂明風險管理框架，以按持續基準識別、評估、鑑定及監察與我們的戰略目標有關的主要風險。管理層識別出的風險將根據可能性及影響進行分析，由本集團妥善跟進、降低及改正，並向董事報告。我們的審核委員會及董事最終監督風險管理政策的實施。

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

- 我們的審核委員會將審查及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i)檢討及批准風險管理政策，確保與我們的企業目標一致；(ii)檢討及批准我們的企業風險承受能力；(iii)監察與我們業務營運有關的最大風險並由管理層處理相關風險；(iv)根據我們的企業風險承受能力檢討企業風險；及(v)監察並確保於本集團內恰當應用風險管理框架。
- 董事會負責：(i)制訂風險管理政策及審閱本公司的主要風險管理事項；(ii)向本公司的相關部門提供風險管理方法指引；(iii)審閱相關部門有關主要風險的報告並提供反饋；(iv)監督相關部門實施風險管理措施的情況；及(v)向審核委員會呈報重大風險。
- 本公司相關部門(包括但不限於財務部、法務部及人力資源部)負責實施風險管理政策及執行日常風險管理常規。為正式確定本集團的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關部門將(i)收集涉及他們營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響他們目標的所

業 務

有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)每年編製風險管理報告供首席執行官審閱；(iv)持續監察與他們營運或職能有關的主要風險；(v)必要時實施適當的風險應對；及(vi)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

- 我們的研發部門將通過以下方式監察及管理與研發相關的整體風險：(i)事先進行風險評估，(ii)設置可接受的指標，(iii)制定風險控制措施，(iv)定期監察風險，及(v)監察患者安全風險。

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

內部控制

董事會負責設立內部控制系統並檢查其成效。我們已聘請一名獨立內控顧問（「內控顧問」）就本公司及主要營運附屬公司於2020年1月1日至2020年12月31日期間在若干方面的內部控制執行若干商定程序（「內部控制審查」），包括實體層面控制及營運控制（如銷售額及收入控制、採購控制及薪金控制）。內控顧問於2021年1月進行了內部控制審查，於2021年6月作了跟進審查。截至2022年7月20日，概無有關本集團內部控制的重大未決事項。

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

- 我們已採納若干與業務營運各個方面有關的措施及程序，諸如關聯方交易、風險管理及知識產權保護。有關更多資料，請參閱「— 知識產權」段落。作為僱員培訓項目的一部分，我們定期向僱員提供有關該等措施及程序的培訓。我們的內部審核部門將進行現場審核工作，以監督我們內部控制政策的執行情況，並向我們的管理層及審核委員會報告發現的弱點及跟進整改行動。
- 負責監察本集團企業管治的董事在法律顧問的幫助下也會定期審閱我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。

業 務

- 我們已設立審核委員會，其(i)就外部核數師的委任及免職向董事作出推薦建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們已聘請中信建投(國際)融資有限公司為我們的合規顧問，自[編纂]後首個財政年度結束前就有關上市規則事宜向董事及管理團隊提供意見。預期合規顧問將確保[編纂]後我們根據本文件「未來計劃及[編纂]用途」一節使用融資，並就相關監管機構的規定及時向我們提供支持及意見。
- 我們計劃提供各種持續培訓以不時使董事、高級管理層及相關僱員了解最新的中國法律法規，從而主動發現與任何潛在不合規有關的任何問題及事項。
- 我們擬在銷售及市場推廣活動的銷售人員及分銷商中維持嚴苛的反貪污政策，我們相信因此我們將不易受中國政府為糾正醫藥行業腐敗行為而採取日益嚴厲措施的影響。我們也確保我們的銷售及市場推廣人員遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群體(又稱為非適應症使用)方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。
- 在開始任何候選藥物或技術開發的項目提案、進行技術改造或評估潛在的許可引進候選藥物之前，我們將根據我們的內部政策對公共文獻進行徹底的搜索及分析，以發現潛在的知識產權糾紛。在訂立合作時，我們亦聘請法律顧問等外部專家代表我們準備及商討協議。在許可引進候選藥物的開發過程中，我們亦會定期進行後續搜索，以進一步降低潛在的知識產權糾紛風險。
- 我們已制定程序以保護患者個人數據的機密性。我們已發佈臨床受試者數據保護政策，其中包括個人資料的定義、保密義務、資料洩露應對措施、數據傳輸管理。此外，根據公司政策，我們不得通過向HCP支付費用收集處方及患者資料。

業 務

- 在反賄賂及反回扣方面，我們已發佈反賄賂及反欺詐政策，包括對我們的人員進行合規培訓、在銷售合同中增加反賄賂條款、針對違法行為建立舉報制度及對賄賂及欺詐個案予以處罰。在與CSO公司的現有合約中，已於促銷協議中加入反賄賂條款。同時，我們計劃於2022年為CSO及分銷商提供合規培訓，當中包括法律法規的具體要求及其他公司合規規定。

知識產權

知識產權包括專利、商業秘密、商標及版權，對我們的業務至關重要。我們的成功部分取決於我們能否對我們的產品、候選藥物、新發現、產品開發技術、發明及專門知識獲得並維持專有知識產權保護。我們的成功亦部分取決於我們能否捍衛及強制執行我們的專利（包括我們擁有或可能從我們的專利申請中授權的任何專利）、將我們的商業秘密保密以及在不侵犯他人有效及可強制執行的專利及專有權利的情況下運作。在訂立合作或許可安排前及於開發相關候選藥物的過程中，我們的研發團隊亦會定期進行專利查詢及查詢公開文獻。具體而言，就與康寧傑瑞集團的合作而言，我們的研發團隊進行深入專利搜索，及與行業慣例一致的公開文獻搜索，作為簽署合作協議前我們盡職調查的一部分。我們於盡職調查過程中並未識別出任何危險信號或風險。此外，作為對我們的保護措施，康寧傑瑞集團在合作協議中承諾，核心產品並未侵犯任何知識產權。最後，於開發核心產品整個過程中及截至本提交文件日期，我們並無收到或知悉有關核心產品的任何實際、待決或受威脅的專利侵權申索。有關與我們知識產權有關的風險描述，請參閱本文件「風險因素－與我們的業務有關的其他風險－與我們的知識產權有關的風險」各段。

我們擁有廣泛的專利組合，以保護我們的產品、候選藥物及技術。截至最後實際可行日期，就我們若干產品、候選藥物及技術而言，我們擁有（包括共同擁有）下述專利：(i)在中國擁有10項已授權專利，(ii)在其他司法權區擁有14項已授權專利，及(iii)擁有20項待決專利申請，包括5項中國專利申請、1項美國專利申請及其他司法權區的14項專利申請。

業 務

我們截至最後實際可行日期的產品和臨床階段候選藥物的專利組合概述如下：

- **恩沃利單抗**：截至最後實際可行日期，就恩沃利單抗而言，我們與康寧傑瑞集團共同擁有1項已授權中國專利，於其他司法權區擁有9項已授權專利及10項專利申請。截至最後實際可行日期，就恩沃利單抗而言，我們獲康寧傑瑞集團許可2項已授權中國專利、其他司法權區的2項已授權專利及2項專利申請。
- **3D189及3D059**：截至最後實際可行日期，就3D189及3D059而言，我們獲SELLAS集團許可1項已授權中國專利、2項中國專利申請、其他司法權區的1項已授權專利及2項專利申請。
- **3D229**：截至最後實際可行日期，就3D229而言，我們獲Aravive許可1項已授權中國專利、1項中國專利申請及香港的2項已授權專利及2項專利申請。
- **3D011**：截至最後實際可行日期，就3D011而言，我們擁有2項中國專利申請、其他司法權區的5項已授權專利及5項專利申請。
- **3D185**：截至最後實際可行日期，就3D185而言，我們獲海和藥物許可1項已授權中國專利、其他司法權區的11項已授權專利及1項專利申請。
- **3D1001**：截至最後實際可行日期，就3D1001而言，我們獲海和藥物集團分許可2項已授權中國專利及1項中國專利申請。
- **3D1002**：截至最後實際可行日期，就3D1002而言，我們獲海和藥物集團分許可1項已授權中國專利。
- **3D197**：截至最後實際可行日期，就3D197而言，我們獲ImmuneOncia許可1項中國已授權專利、1項中國專利申請及1項其他司法權區的已授權專利。
- **3D057**：截至最後實際可行日期，就3D057而言，我們獲Y-Biologics許可1項中國專利申請及4項其他司法權區的專利申請。

業 務

下表概述我們擁有的或與合作夥伴共同擁有的與我們產品、臨床前階段和臨床階段候選藥物有關的獲授的重大專利及提交的專利申請之詳情：

產品／ 候選產品	名稱	司法權區	狀態	申請人／ 註冊專利權人	專利 類型	申請日期	批准日期	到期日期 ¹	我們的 商業化權利				
恩沃利單抗 ²	針對程序性死亡配體 (PD-L1)的單域抗體 及其衍生蛋白	中國	已獲授	思路迪北京； 江蘇康寧保瑞	發明	2016/8/1	2019/12/31	2036/8/1	全部權利				
		香港				2016/8/1	2021/1/15	2036/8/1					
		澳門				2016/8/1	2020/5/28	2036/8/1					
		韓國				2016/8/1	2020/7/21	2036/8/1					
		澳大利亞				2016/8/1	2020/1/23	2036/8/1					
		新西蘭				2016/8/1	2020/1/28	2036/8/1					
		俄羅斯				2016/8/1	2020/3/2	2036/8/1					
		印度尼西亞				2016/8/1	2021/1/22	2036/8/1					
		日本				2016/8/1	2021/9/17	2036/8/1					
		加拿大				2016/8/1	2022/6/14	2036/8/1					
	針對程序性死亡配體 (PD-L1)的單域抗體 及其衍生蛋白	EPO	審查中	思路迪北京； 江蘇康寧保瑞	發明	2016/8/1	不適用	不適用	全部權利				
		新加坡				2016/8/1							
		泰國				2016/8/1							
		馬來西亞				2016/8/1							
		墨西哥				2016/8/1							
		菲律賓				2016/8/1							
		埃及				2016/8/1							
		巴西				2016/8/1							
		越南				2016/8/1							
		南非				2016/8/1							
3D011	一種具有抗癌作用的 化合物及其製備 方法和應用	台灣地區	已獲授	思路迪北京	發明	2018/3/6	2021/3/11	2038/3/5	全部權利				
						2018/3/6				2020/9/1	2038/3/5		
		日本				2017/11/17	2021/12/27	2037/11/17					
						2017/11/17	2021/12/14	2037/11/17					
	美國	2017/11/17				2022/6/7	2038/1/4						
	一種具有抗癌作用的 化合物及其製備 方法和應用	EPO				審查中	思路迪北京	發明		2017/11/17	不適用	不適用	全部權利
										2017/11/17			
		美國								2017/11/17			
中國		2017/11/17											
泰國		2017/11/17											
	2017/11/17												

業 務

產品/ 候選產品	名稱	司法權區	狀態	申請人/ 註冊專利權人	專利 類型	申請日期	批准日期	到期日期 ¹	我們的 商業化權利
其他	抗腫瘤藥物LQC-Y 的製備及其應用	中國	已獲授	思路迪北京	發明	2011/3/9	2014/8/13	2031/3/9	全部權利
	抗腫瘤藥物LQC-Y 的製備及其應用	中國	已獲授	思路迪醫藥		2011/3/9	2016/8/31	2031/3/9	
	具有抗腫瘤作用的 化合物及其製備 方法和應用	中國	已獲授	思路迪上海； 思路迪醫藥； 思路迪北京		2014/7/1	2018/10/16	2034/7/1	
	抗腫瘤藥物X-TOA的 製備方法及其應用	中國	已獲授	思路迪醫藥		2014/10/29	2018/9/28	2034/10/29	
	具有抗腫瘤作用的 三帖類衍生物 TBA-X及其製備 方法和應用	中國	已獲授	思路迪上海； 思路迪北京； 思路迪醫藥		2015/9/1	2018/10/16	2035/9/1	
	一種具有抗癌作用 的化合物及其製備 方法和應用	中國	已獲授	四川思路康瑞		2017/1/16	2020/9/1	2037/1/16	
	一種具有抗癌作用 的化合物及其製備 方法和應用	中國	已獲授	四川思路康瑞		2016/12/14	2021/1/8	2036/12/14	
	作為KRAS G12D 突變抑制劑的 吡啶並嘧啶衍生物	中國	審查中	思路迪醫藥		2021/12/2	不適用	不適用	
	噻吩並嘧啶衍生物及 其作為泛KRAS突變 抑制劑的用途	中國	審查中	思路迪醫藥； 思路迪北京		2022/1/20	不適用	不適用	
	泛KRAS抑制劑及 其製備方法和應用	中國	審查中	思路迪醫藥		2022/4/8	不適用	不適用	
	一種方便分離腫瘤的 腫瘤取樣裝置	中國	已獲授	思路迪徐州	實用 新型	2021/8/3	2022/1/18	2031/8/3	
一種用於腫瘤科的 內積液取樣裝置	中國	已獲授	思路迪徐州	2021/5/31		2022/1/14	2031/5/31		

縮略語：EPO = 歐洲專利局。

業 務

附註：

- (1) 專利到期日乃根據目前的申請狀態進行估計（不計任何可能的專利期限調整或續期並假設已支付所有適當的維護費、重續費、年費及其他政府費用）。
- (2) 根據合作開發協議，我們同意與康寧傑瑞集團共同擁有PCT申請及其多個國家階段申請（包括在中國及美國的申請）項下涵蓋恩沃利單抗分子的專利權。有關更多詳情，請參閱本節「合作協議——與康寧傑瑞集團進行有關恩沃利單抗的合作」各段。

下表概述我們獲得許可的與我們產品及臨床階段候選藥物有關的已獲授重大專利及已提交專利申請之詳情：

產品/ 候選產品	名稱	司法權區	狀態	申請人/ 註冊專利權人	專利 類型	申請日期	批准日期	到期日期 ¹	我們的 商業化權利
恩沃利單抗	針對程序性死亡配體 (PD-L1)的單域抗體及 其衍生蛋白	中國	已獲授	蘇州康寧傑瑞	發明	2016/8/1	2019/12/31	2036/8/1	全部權利
						2016/8/1	2022/2/22	2036/8/1	
		日本				2016/8/1	2021/4/23	2036/8/1	
		美國	審查中			2016/8/1	2022/1/18	2036/8/1	
		EPO				2016/8/1	不適用	不適用	
		香港				2016/8/1			
3D189及 3D059	免疫原性WT-1肽及 其使用方法	中國	已獲授	紀念斯隆— 凱特琳癌症中心	發明	2014/1/15	2019/4/2	2034/1/15	大中華區
		澳門				2014/1/15	2019/10/23	2034/1/15	
		中國	審查中			2014/1/15	不適用	不適用	
		香港				2014/1/15			
	多價免疫治療組合和 用於治療WT1陽性 癌症的方法	[編纂]	審查中	SLSG LIMITED LLC；紀念 斯隆—凱特琳 癌症中心	發明	2020/4/10	不適用	不適用	
		中國				2020/4/10			
3D229	抗轉移療法中AXL 信號傳導的抑制	中國	已獲授	斯坦福大學	發明	2011/1/21	2017/3/15	2031/1/21	大中華區
		香港							
	抗轉移療法中AXL 信號傳導的抑制	香港	審查中	斯坦福	發明	2011/1/21	不適用	不適用	
	改性AXL肽及其 在抗轉移治療中抑制 AXL信號傳導的應用	香港	已獲授	Aravive； 斯坦福	發明	2013/12/12	2021/10/8	2033/12/12	
	GAS6抑制劑的 抗纖維化活性	香港	已獲授	Aravive； 斯坦福	發明	2015/12/17	2021/4/30	2035/12/17	
	使用axl誘餌受體治療 轉移性癌症的方法	中國	審查中	Aravive	發明	2018/11/5	不適用	不適用	

業 務

產品/ 候選產品	名稱	司法權區	狀態	申請人/ 註冊專利權人	專利 類型	申請日期	批准日期	到期日期 ¹	我們的 商業化權利	
3D185	作為FGFR激酶 抑制劑的吡啶類 化合物及其製備和 應用	中國	已獲授	海和藥物； 中國 科學院上海 藥物研究所	發明	2015/8/19	2019/11/12	2035/8/19	全部權利	
		美國				2015/8/19	2020/2/18	2035/8/19		
		EPO				2015/8/19	2021/10/6	2035/8/19		
		日本				2015/8/19	2018/12/7	2035/8/19		
		韓國				2015/8/19	2019/9/11	2035/8/19		
						2015/8/19	2020/10/8			
		澳大利亞				2015/8/19	2018/6/28	2035/8/19		
		加拿大				2015/8/19	2021/1/19	2035/8/19		
		俄羅斯				2015/8/19	2020/4/17	2035/8/19		
		墨西哥				2015/8/19	2021/4/28	2035/8/19		
		馬來西亞				2015/8/19	2021/12/9	2035/8/19		
		秘魯				2015/8/19	2022/4/28	2035/8/19		
		巴西	審查中			2015/8/19	不適用	不適用		
3D1001	鹽形式及晶體形式	中國	已獲授	AskAt	發明	2014/1/6	2017/7/18	2034/1/6	中國	
	藥物組合物	中國	已獲授			發明	2012/10/18	2022/5/13		2032/10/18
	取代的2h-色烯-3 -羧酸的差異溶解度 驅動的不對稱轉化 方法	中國	審查中			發明	2020/1/20	不適用		不適用
3D1002	咪唑衍生物的晶型	中國	已獲授		發明	2006/3/1	2010/12/22	2026/3/1	中國	
3D197	結合CD47的抗體治療劑	中國	已獲授	SORRENTO THERAPEUTICS, INC.	發明	2016/3/4	2022/2/8	2036/3/4	大中華區	
		台灣地區	已獲授			2016/3/4	2022/9/21	2036/3/3		
		中國	審查中			2016/3/4	不適用	不適用		
3D057	細胞結合分子	中國	審查中	Y-BIOLOGICS INC.	發明	2019/4/9	不適用	不適用	大中華區	
		香港				2019/4/9				
		[編纂]				2019/4/9				
	多特異性融合蛋白及 其用途	[編纂]	審查中		發明	2020/10/8	不適用	不適用		
		台灣地區				2020/10/12				

附註：

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

業 務

關於待批專利申請，倘我們的每項待批專利申請未獲頒發專利證書，於取得審批方面可能存在的法律障礙以及對我們候選藥物的開發及商業化的影響概述如下：

2021年6月1日起施行的《中華人民共和國專利法》第22條規定，授予專利權的發明和實用新型，應當具備新穎性、創造性和實用性。缺少或未能滿足新穎性、創造性和實用性這三個要求中的任何一個，都會導致專利管理機關駁回任何已提交的專利申請。

根據我們的知識產權法法律顧問對美國／歐盟／中國授權專利族已提交專利申請的說明書及權利要求的全面審查及審查歷史，除下文進一步詳述的CN110292575A、CN111565742A、WO2020210632A1、CN110167917A及CN110167554A外，我們管線中的10款藥品及候選藥物（即恩沃利單抗、3D189、3D059、3D229、3D1001、3D1002、3D185、3D011、3D057及3D197）的各項已提交專利申請在獲授專利方面概無法律障礙，因為其滿足新穎性、創新性及實用性的要求，惟審查員引用已於專利族審查中使用的相同或類似現有技術評估相關待決權利要求，或本公司對權利要求作出在專利訴訟實踐中屬常見的適當修改或論證（倘必要）則除外。

1. 與3D-1001有關的CN110292575A

考慮到3D-1001對應的中國、歐盟及美國藥物與3D-1001有關的CN110292575A的專利申請審查歷史，其獲得專利授權的可能性並不樂觀。然而，據我們的知識產權法法律顧問所告知，另一項與3D-1001有關的專利授權CN104870431B比較有把握，該項專利授權的權利要求是鉀鹽的晶體形式，因此可以為3D-1001提供適當的保護。因此，即使CN110292575A最終被駁回，CN104870431B也能確保3D-1001的專利保護。

2. 與3D-229有關的CN111565742A

考慮到CN111565742A相應的世界知識產權組織及歐盟專利申請的審查歷史，其獲得專利授權的可能性並不樂觀。然而，據我們的知識產權法法律顧問所告知，另一項與3D-229有關的專利授權CN103154020B比較有把握，該項專利授權的權利要求是可溶性AXL變體多肽，因此可以為3D-229提供適當的保護。因此，即使CN111565742A最終被駁回，CN103154020B也能確保3D-229的專利保護。

3. 與3D-059有關的WO2020210632A1

考慮到國際檢索局的書面意見，CN111565742A進入中國後獲得專利授權的可能性並不樂觀。然而，據我們的知識產權法法律顧問所告知，另一項與3D-059有關的專利授權CN105377291B比較有把握，該項專利授權的權利要求是3D-059的兩個單獨的多肽，因此可以為3D-059提供適當的保護。因此，即使WO2020210632A1進入中國後最終被駁回，CN105377291B也能確保3D-059的專利保護。

業 務

4. 與3D-011有關的CN110167917A及CN110167554A

根據專利申請文件的披露內容以及其相應的歐盟和美國藥物的專利申請審查歷史，該兩項專利申請有可能獲得較窄的授權範圍，除非能夠證明說明文件中所述的有益技術效果的令人信服的觀察結果和補充實驗數據被審查員接受則另當別論。

即使該等待批專利申請最終被駁回，也僅說明該等專利申請打算涵蓋的技術不受專利權保護。有關更多詳情，請參閱「風險因素－與我們的業務、業務經營、知識產權及財務前景有關的主要風險－倘我們無法在全球範圍內為我們的產品和候選藥物獲得和維持充分的專利保護，或倘所取得的有關知識產權範圍不夠廣泛，第三方可能開發及商業化與我們相似或相同的產品及技術，並直接與我們競爭，從而對我們成功商業化任何日後獲批產品或技術的能力造成重大不利影響」。然而，失去專利保護實際上不會妨礙我們使用有關技術開發和商業化候選藥物。此外，如上文所述，還有其他專利可為相關藥品和候選藥物提供適當的專利保護。即使並無專利保護，我們也可能在藥品和候選藥物開發方面擁有廣泛的專有知識，進而使我們能夠在市場上保持競爭優勢。

單個專利的期限可能因取得相關專利所在的國家而異。在我們提交專利申請的大多數國家（包括中國及美國），一項已授權專利的期限通常是在適用國家非臨時專利申請的最早提交日期起計20年。在美國，專利期在若干情況下可通過調整專利期予以延長，有關調整會因應美國專利商標局（「USPTO」）於辦理申請過程中所造成的行政延誤（惟不包括專利申請人本身所造成的延誤）延長專利期，或倘因一項較早到期日的共同擁有專利而導致於期末聲明放棄專利，則可予縮短專利期。

此外，就美國及歐洲的任何已授權專利而言，我們可能有權獲得專利期限延長，前提是我們須符合取得有關專利期限延長的適用規定。例如，在美國，根據《1984年藥品價格競爭與專利期補償法案》（稱為《哈奇維克斯曼修正案》），我們可申請最長五年的專利期限延長，以補償在臨床試驗及美國FDA監管審查過程中損失的專利期限。具體延長多久取決於我們進行臨床研究及獲得FDA的BLA批准花費的時間。然而，專利期限延長不得將一項專利的剩餘期限延長合共超過產品批准日期起計14年，專利只可以延期一次，且只有涉及批准藥物、其使用方法或生產方法的權利要求可延期。此外，參考生物製品獲授自產品首次獲得許可證之日起12年的數據專有權，且FDA直到該參考產品首次獲得許可證之日起四年後才會受理基於參考生物製品的生物類似藥或可互換產品的申請。在若干其他外國司法權區，亦可以獲取類似的延長，作為對監管延遲的補償。

業 務

一項專利所提供的實際保護因申請權及國家而異，並取決於多項因素，包括專利類型、覆蓋範圍、可否進行任何專利期限延長或調整、在特定國家能否獲得法律補救，以及專利的有效性及可強制執行性。我們無法保證我們的任何自有或獲許可待批專利申請或日後可能提交的任何有關專利申請將獲授專利，亦不能保證我們的任何自有或獲許可已授權專利或日後可能獲授的任何有關專利在保護我們的產品和候選藥物及其製造方法方面具有商業用途。

在若干情況下，我們可能會倚賴商業秘密及／或機密資料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程序，部分通過與諮詢人、科學顧問及承包商訂立保密協議（或在與彼等訂立的協議內載入保密條款）及開發有關專有技術及程序的管理系統來實現。我們與高級管理層及研發團隊的主要成員以及可獲取有關我們業務的商業秘密或機密資料的其他僱員訂立了保密協議及不競爭協議（或在與彼等訂立的僱傭協議內載入保密條款及不競爭條款）。

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

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

我們以「3D Medicines」或「思路迪醫藥」的商標名稱經營業務。截至最後實際可行日期，我們已分別在中國註冊53個商標、在香港註冊五個商標及在其他司法權區提交兩項商標申請。截至最後實際可行日期，我們亦為一個域名的註冊擁有人。

業 務

我們與製藥公司及其他行業參與者訂立合作協議及建立其他關係，以利用我們的知識產權及獲得他人的知識產權。請參閱本節「— 合作協議」各段。

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無就任何知識產權而牽涉任何可能構成威脅或待決的法律程序，亦未曾收到任何有關侵權的索賠通知（不論作為申索人或答辯人）。董事確認，據我們所知，於往績記錄期及直至最後實際可行日期我們概無任何侵犯第三方知識產權的情況。

有關進一步資料，請參閱本文件附錄四「法定及一般資料— 有關本公司業務的其他資料— 2. 我們的重大知識產權」各段。

競爭

製藥及生物製藥行業競爭激烈，並且正在迅速發生重大變化。儘管我們相信我們的創新產品和處於臨床及臨床前試驗階段的候選藥物的產品管線、研發能力、平台以及領導團隊為我們帶來競爭優勢，但我們面臨來自諸多不同來源的潛在競爭，他們致力於開發針對與我們開發的產品和候選藥物（尤其是腫瘤藥物領域的產品和候選藥物）所治療的相同適應症的療法。該等競爭對手包括主要製藥公司以及不同規模的專業製藥及生物科技公司、學術機構、政府機構及研究機構。我們成功開發及商業化的任何產品和候選藥物均將與現有藥物以及將來可能推出的任何新藥進行競爭。有關我們產品和候選藥物競爭格局的更多資料，請參閱「— 我們的核心產品及其他候選藥物」一段。

僱員

截至最後實際可行日期，我們共擁有248名僱員。下表載列按職能劃分的僱員人數：

職能	佔總人數	
	人數	百分比
研發	151	60.9%
質量保證、質量控制及登記	28	11.3%
商業、運營及製造	30	12.1%
一般、行政及其他	39	15.7%
總計	248	100.0%

業 務

截至最後實際可行日期，在248名僱員中，我們的109名僱員位於上海，80名僱員位於北京及59名僱員位於中國及美國的其他城市。值得一提的是，我們的研發團隊共擁有151名僱員，其中81名擁有碩士及以上學位，包括17名擁有博士學位。

我們與僱員訂立個人僱傭合約，內容涵蓋薪金、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密責任、工作產品分配條款及終止理由等事項。我們亦與高級管理人員、研發團隊的若干關鍵成員及有權訪問有關我們業務的商業秘密或機密資料的其他僱員訂立保密協議及不競爭協議（或在與彼等訂立的僱傭協議內載入保密條款及不競爭條款）。

為保持僱員的素質、知識及技能水平，我們為僱員提供持續的教育及培訓計劃（包括內部及外部培訓）以提高他們的技術、專業或管理技能。我們亦不時為僱員提供培訓計劃，以確保他們知悉及遵守我們各個方面的政策及程序。此外，我們向僱員提供各種激勵及福利，包括向僱員（尤其是關鍵僱員）提供有競爭力的薪金、獎金及獎勵計劃。

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們已在所有重大方面遵守中國法律，按僱員薪金的若干百分比向法定僱員福利計劃供款（包括養老保險、醫療保險、工傷保險、失業保險、生育保險及住房公積金）。

本公司或其任何附屬公司並無任何工會。我們認為我們與僱員關係良好。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無經歷對我們業務具有重大影響的任何罷工或勞資糾紛。

土地及物業

自有物業

截至最後實際可行日期，我們在徐州經濟開發區擁有一幅面積為65,637.97平方米的地塊的土地使用權，我們已獲得該物業所有權。我們正在江蘇省徐州市建造內部生產設施，整個藥物開發過程（包括化學藥品及生物製劑）的製造系統及設施符合GMP，以達致嚴格的標準。

業 務

租賃物業

截至最後實際可行日期，我們已租賃總建築面積約12,699.35平方米的13項物業。我們認為我們現有的設施足以應付我們的近期需求，且可按商業上合理的條款獲得額外的空間以應對我們的未來需求。我們預計於租期屆滿時在重續租約方面不會遭遇不適當的困難。

下表載列截至最後實際可行日期我們租賃物業的詳情：

實體	地點	物業類型	總建築面積 (平方米)	到期日
思路迪醫藥	上海	辦公室	1,998.89	2025年6月30日
思路迪醫藥	上海	實驗室及辦公室	1,975.16	2025年8月31日
思路迪醫藥	上海	辦公室	1,811.04	2026年10月31日
思路迪上海	上海	辦公室	165.18	2023年10月31日
思路迪上海	廣州	辦公室	304.22	2024年8月31日
思路迪上海	廣州	辦公室	184.98	2024年8月31日
思路迪北京	北京	辦公室及實驗室	5,118	2026年7月31日
四川思路康瑞	四川	辦公室	133.32	2023年5月3日
思路迪徐州	徐州	辦公室	172	2023年6月19日
思路迪徐州	徐州	辦公室	41	2023年5月23日
思路迪徐州	徐州	員工宿舍	154	2022年12月19日
思路迪徐州	徐州	員工宿舍	310.56	2023年1月9日
思路迪徐州	徐州	員工宿舍	331	2022年12月31日

我們的其中兩項租賃將於2022年到期。就該等租賃而言，我們目前正積極與相關出租人協商續新有關租賃。鑒於我們與出租人穩定的合作關係，董事認為，我們將能夠於到期前成功續租。考慮到我們的商業利益，我們可能不會續新所有臨到期的租賃。然而，鑒於有關租賃(辦公室)的使用性質，董事認為將不會對我們的運營造成重大影響。

截至2022年5月31日，我們並無擁有任何賬面值佔我們綜合總資產的15%或以上的物業權益。因此，根據上市規則第五章及香港法例第32L章《公司(豁免公司及招股章程遵從條文)公告》第6(2)條，本文件獲豁免遵守公司(清盤及雜項條文)條例第342(1)(b)條有關公司(清盤及雜項條文)條例附表三第34(2)段的規定，其規定須就我們於土地或樓宇的所有權益提供估值報告。

業 務

環境事宜及工作場所安全

我們致力於以保護環境及為僱員提供安全工作場所的方式經營業務。我們已在全公司執行環境、健康及安全(EHS)手冊、政策及標準操作程序。具體而言，我們的環境、健康及安全保護措施包括(i)在我們的生產過程中嚴格遵守GMP資質規定及有關污染物排放標準以及污染物管理政策，以減少廢氣、污水及有害固體廢物等污染物的排放；(ii)在實驗室及生產設施中執行有關員工健康及安全、環境保護以及操作和生產安全的安全指引，並密切監控內部對指引的遵守情況；(iii)將危險品存放於專用倉庫，並按季度與合資格第三方簽訂危險品及廢棄物處置合約；(iv)對廢氣檢測和排放、危險廢棄物處置、噪聲排放、廢水檢測和排放進行定期環保評估，以確保所有操作符合適用的法律法規；及(v)資源保護政策，以減少資源消耗水平。於2020年、2021年及截至2022年5月31日止五個月，我們所產生的有關遵守相關環保法律法規的成本分別約為人民幣37,500元、人民幣298,200元及人民幣56,009元。

我們密切監察以下與制定及實施適當的污染物管理政策及資源保護政策有關的指標：

污染物排放

- **廢氣排放。**於往績記錄期，基於我們的最佳估計，2021年及截至2022年5月31日止五個月廢氣排放總量分別約為6千克及8.45千克。
- **污水排放。**於往績記錄期，基於我們的最佳估計，2021年及截至2022年5月31日止五個月污水排放總量分別約為10噸及42噸。
- **有害固體廢物排放。**於往績記錄期，基於我們的最佳估計，2021年及截至2022年5月31日止五個月有害固體廢物排放總量分別約為1.5噸及0.3噸。
- **有害液體廢物排放。**於往績記錄期，基於我們的最佳估計，2021年及截至2022年5月31日止五個月有害液體廢物排放總量分別為0.2噸及0.5噸。

業 務

隨著我們的業務擴張，我們計劃通過採用先進設備並於適當情況下聘請專業第三方控制各類廢棄物的排放，目標是通過分收集及分析未來三年的相關數據記錄，在未來三年內將相關消耗量維持在2022年的90%至115%之間，確保我們環保措施的有效性並盡力減少對環境的負面影響。為實現上述目標，對於我們的廢氣排放，我們將在運營過程中嚴格遵守適用的一般標準及行業特定標準。

資源消耗

- **電力消耗。**於2020年、2021年及截至2022年5月31日止五個月，電力消耗總量分別約為95,300千瓦時、615,620千瓦時及431,680千瓦時。
- **水源消耗。**於2020年、2021年及截至2022年5月31日止五個月，水源消耗總量分別約為490噸、3,141噸及4,527.6噸。

我們計劃從可持續發展的角度進行擴張，根據我們對業務擴張的預測，並考慮到未來將實施的相關節能措施及設備，以及我們的節水措施，我們的目標是在未來三年將資源消耗量維持在2022年的90%至115%之間。

為實現該等目標，我們致力於利用先進的電力技術，最大限度地提高電力利用率，減少能源消耗。我們將逐步淘汰政府有關部門宣佈淘汰的機械及電氣產品。在管理方面，鑒於我們運營中的節電標準已經確立，我們強制要求在開關和控制箱上張貼節電標誌，並在交接班後進行人工檢查，關閉不必要的照明。此外，我們努力節約用水，所採取的措施包括：對水龍頭進行定期檢查，避免不必要的漏水，並及時報告任何損壞，通過在辦公室佈置節水標誌，積極提升僱員的節水意識。在建築節能方面，我們將對建築沖洗水的上清液進行回收再利用，並定期清理底部淤泥以提高沖洗水的利用率。

我們致力於通過節能和可持續發展的方式減少對環境的負面影響。我們積極提倡無紙化辦公理念，並鼓勵在辦公室雙面打印文件。隨著我們的未來業務擴張，我們專注於平衡業務增長與環境、社會及管治（「ESG」）需求以實現可持續發展。我們將定期審查有關我們資源消耗的相關重大指標，以確保彼等仍適用於本集團的需求。儘管我

業 務

們理解ESG相關問題的識別及確定優先次序為一個動態及持續的過程，但我們將設立以下目標作為我們的首要重點：

- i. 降低電力及水的消耗密度水平；
- ii. 倡導綠色辦公，充分利用自然採光，提供空調節能解決方案；
- iii. 嚴格遵守實驗室「三廢」處理實施標準；
- iv. 為我們的員工提供ESG相關培訓，每人每年至少有兩個工作日參與該培訓。

於不久的將來，我們有關環境、社會及氣候相關問題的開支估計會隨著我們的整體業務發展而增加；然而，該等開支佔我們總收入的比例估計會呈下降趨勢。

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

保險

我們認為我們所投購的保險符合市場慣例且對我們的業務而言屬足夠。我們的主要保單覆蓋因事故或自然災害造成的財產損失、僱員福利責任及人身傷害。我們目前為臨床試驗中的不良事件投保。目前我們並無投購環境責任險。請參閱本文件「風險因素－與我們經營有關的風險－我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索賠均可能導致我們產生大量費用及分散資源」一節。

我們認為，我們所投購的保單保障的範圍足以應付我們目前的運營，且符合行業規範。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無提出或遭遇任何重大保險索賠。

業 務

法律訴訟及合規情況

於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們並無牽涉對我們的業務、財務狀況或經營業績具有重大不利影響的實際或構成威脅的任何法律或行政訴訟。我們致力於維持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。有關與在日常業務過程中產生法律或行政索償及訴訟有關的風險描述，請參閱本文件「風險因素－與我們經營有關的風險」各段。

我們的中國法律顧問確認，於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們在所有重大方面已遵守適用的中國法律及法規。董事確認，我們並無牽涉任何重大或系統性不合規事件。