

業 務

概 覽

我們是一家綜合性生物製藥公司，致力於在中國及海外開發、製造及商業化不同治療領域的優質生物製品。自2013年成立起，我們已培育我們認為有助我們於生物製品領域把握重大市場機遇的多項關鍵元素，包括：

- (i) 具備豐富行業經驗及市場洞察力的管理團隊，其推進我們的戰略計劃，包括於2021年5月順利將博优诺®(BA1101)於中國市場上市及於2022年11月末在中國推出博优倍®(「博优倍®(BA6101)」)；
- (ii) 豐富且風險平衡的產品組合，讓我們在短期內明確實現商業化，並令我們能夠追求長期可持續增長；
- (iii) 綜合性生物製藥平台；及
- (iv) 與各個資源豐富的業務伙伴合作，為我們強大的商業化能力奠定基礎。

生物製品的主要類型包括抗體、融合蛋白、ADC、重組蛋白、疫苗、基因療法及細胞療法。生物類似藥為與現有經批准參照藥高度相似但在臨床上並無重大差異的生物製品。創新藥為在全球或中國並未獲批准的生物製品。我們的平台、員工及合作伙伴關係專注於提供價格實惠的生物類似藥及創新生物製品。截至最後實際可行日期，我們組合中有六種生物類似藥候選藥物或藥物產品及八種創新候選藥物。迄今為止，我們已商業化博优诺®(BA1101)，並於2021年約八個月內錄得收入人民幣158.7百萬元，截至2022年6月30日止六個月錄得人民幣220.7百萬元，證明我們具備將生物製品產品組合推向市場的能力。

我們自主開發我們全部的產品組合，其專注於包括腫瘤、代謝、自身免疫及眼科等常見主要治療領域，該等領域因其市場規模而在中國及全球具龐大未滿足市場需求及潛力。產品組合讓我們可在短期內實現商業能見度，令我們能夠追求長期可持續增長。截至最後實際可行日期，我們有三種核心產品(即BA6101、BA1102及LY-CovMab)以及十一種其他藥物或候選藥物，包括(i)一種已於中國商業化的產品(即博优诺®(BA1101))；(ii)三種於中國處於III期臨床試驗的候選藥物；及(iii)七種處於不同發開階段的其他候選藥物。該等候選藥物的其中兩種(即BA6101及BA1102)亦在歐盟進行I期臨床試驗。歐洲藥品管理局及FDA均表示，倘BA1102與安加維®間及BA6101與普羅力®間建立綜合質量相似性，且在非臨床及臨床方面證明BA6101與普羅力®類似，彼等將同意BA6101在歐盟的I期及III期臨床試驗結果可支持將其適應症外推至普羅力®及安加維®的所有適應症。

業 務

我們具備專有研發技術的綜合性生物製藥平台讓我們引以為傲。我們的綜合平台以及建基於其上的資深經驗和能力延伸至整個生物製品價值鏈，讓我們對質量及資源分配行使實質控制權。此外，我們建立了專利BA-huMab®平台、噬菌體展示技術平台、雙特異T-cell Engager技術平台及ADC技術平台，我們相信其為我們提供了巨大的技術支持。我們在中國煙台及南京和美國波士頓的研發團隊在藥物發現及開發方面具有豐富經驗和彪炳往績，包括在抗體發現、細胞株開發、上下游工藝開發、分析及生物分析方法開發、技術轉移及中試與商業化規模生產等領域建立廣泛的經驗。

我們擁有強大的CMC能力，其為我們在整個藥物開發及商業化生產程序中保持高質量及成本效率的支柱，尤其是在細胞株開發、上下游工藝開發、分析及生物分析方法開發，以及技術轉移等方面。此外，我們在中國煙台擁有一個大型中試與商業化生產基地，其總建築面積約為33,504.1平方米，當中配備多條生產線，中試生產及商業化生產產能分別為1,700升及8,000升，另有兩條中試與商業化生產的製劑灌裝線，包括(i)設計年產能為2.5百萬支西林瓶的西林瓶灌裝製劑線，及(ii)設計年產能為3.5百萬支預灌封注射器的預灌產品製劑線。我們為煙台基地採用穩健的質量管理系統以符合中國及歐盟相關監管機構設定的GMP等質量標準，並已於中國及歐盟通過多次審核。

我們與各個資源豐富的業務伙伴的合作奠定了我們強大的商業化能力。截至2022年6月30日，我們擁有由160名經銷商組成的廣泛經銷網絡，滲透中國的選定地區及觸達逾1,100家目標醫院及機構。截至最後實際可行日期，我們的經銷網絡已覆蓋1,299家中國目標醫院及機構。我們亦與經驗豐富的第三方推廣商合作，能有效推廣我們的產品，充分發揮其市場潛力。於2021年5月26日，我們與阿斯利康中國就博优诺®(BA1101)的推廣權訂立為期五年的協議(經日期為2022年3月7日的補充協議修訂)，據此，我們同意授予阿斯利康中國在中國各省及自治區的若干縣域地區的獨家推廣權。於2020年10月28日，我們與歐康維視就BA9101在中國的產品開發合作及推廣以及商業化訂立為期十年的協議(經日期為2021年5月31日的補充協議修訂)，據此，我們授予歐康維視在中國推廣BA9101及將其商業化的若干獨家權。我們強大的商業化能力因具備豐富行業經驗的專責內部銷售及市場團隊而獲得進一步提升。

業 務

下表概述截至最後實際可行日期於中國及全球不同治療領域的商業化產品及處於開發階段的候選藥物：

治療領域	產品(參照藥)	靶點	適應症	商業權利	臨床試驗地區	臨床前	新藥臨床試驗	I期	II期 ⁽¹⁰⁾	III期	已提交生物製品許可申請	獲批生物製品許可申請	
生物類似藥組合 ⁽⁶⁾	腫瘤	博伏諾 [®] (BA1101, 安維汀 [®] 生物類似藥) ⁽¹⁾ 通用名稱: 貝伐珠單抗	VEGF	轉移性結直腸癌、晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌、復發性膠質母細胞瘤、上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌	全球	中國							
		★BA1102 (安加維 [®] 生物類似藥) ⁽²⁾ 通用名稱: 地舒單抗	RANKL	實體瘤骨轉移及骨巨細胞瘤	全球	中國							
		海外											
	代 謝	BA1104 (歐沃沃 [®] 生物類似藥) 通用名稱: 納武利尤單抗	PD-1	黑色素瘤、非小細胞肺癌、惡性胸膜間皮瘤、腎細胞癌、cHL、頭頸部鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、結直腸癌、HCC、食管癌、胃癌、胃食管結合部癌及食管腺癌	全球	中國							
		海外											
		★博伏倍 [®] (BA6101) ⁽⁹⁾ (普羅力 [®] 生物類似藥) 通用名稱: 地舒單抗	RANKL	骨質疏鬆症 ⁽⁶⁾	全球	中國							
	眼 科	★BA6101(普羅力 [®] 生物類似藥) ⁽⁶⁾ 通用名稱: 地舒單抗				海外							
		BA5101 (度易達 [®] 生物類似藥) 通用名稱: 度拉糖肽	GLP-1	二型糖尿病	全球	中國							
		海外											
	創新抗體組合	傳染病	BA9101 (艾力雅 [®] 生物類似藥) ⁽⁵⁾ 通用名稱: 阿柏西普	VEGF	濕性年齡相關性黃斑變性、視網膜靜脈阻塞、糖尿病黃斑水腫及糖尿病視網膜病變	全球	中國						
海外													
腫 瘤		★LY-CovMab ⁽⁷⁾	SARS-CoV-2 刺突蛋白	COVID-19	全球	中國							
		BA-CovMab	SARS-CoV-2 刺突蛋白	COVID-19	全球	中國							
		BA1105	Claudin 18.2 (ADCC)	晚期胃癌、轉移性胰腺癌及食管胃交接部腺癌	全球	中國							
		BA1301	Claudin 18.2 ADC	胃癌、胰腺癌及食管癌	全球	中國							
		BA1201	PD-L1/TGF-β	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、尿路上皮癌及晚期消化道腫瘤	全球	中國							
		BA1202	CEA/CD3	結直腸癌、胰腺導管腺癌等	全球	中國							
		BA1106	CD25	實體瘤	全球	中國							
		自身免疫	BA2101	IL4R	特異性皮炎、哮喘、鼻竇炎、瘙癢、蕁麻疹等	全球	中國						

附註：

★ 指我們的核心產品。

* 指我們的商業化產品。

業 務

- (1) 於2021年5月26日，我們已就博优诺®(BA1101)與阿斯利康中國訂立協議(經日期為2022年3月7日的補充協議修訂)，據此，我們同意授予阿斯利康中國在中國各省及自治區的若干縣域地區的獨家推廣權。有關更多詳情，請參閱本節「我們的生物類似藥組合—我們的商業化產品：博优诺®(BA1101)貝伐珠單抗注射液(安維汀®的生物類似藥)」。
- (2) 我們預期於2023年第一季度完成III期臨床試驗並在中國提交BA1102的生物製品許可申請。在歐盟的I期臨床試驗結果預期將於2023年下半年可得。儘管BA6101與BA1102含有相同的活性物質(地舒單抗)，但該等藥物各自作為單獨的候選產品開發，並無外推至彼此的適應症。BA1102的通用名稱為地舒單抗。有關更多詳情，請參閱本節「我們的生物類似藥組合—我們的核心產品：BA1102地舒單抗注射液(安加維®的生物類似藥)」。
- (3) BA6101的通用名稱為地舒單抗。我們已於2022年11月於中國獲得監管批准以開始商業化，並於2022年11月底在中國商業化BA6101。其現時亦在歐盟處於I期臨床試驗，結果預期將於2023年下半年可得。有關更多詳情，請參閱本節「我們的生物類似藥組合—我們的核心產品：BA6101地舒單抗注射液(普羅力®的生物類似藥)」。
- (4) 多種骨質疏鬆症的治療包括：(i)治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者；(ii)增加具有骨折高危風險的男性骨質疏鬆症患者的骨量；(iii)治療具有骨折高危風險的糖皮質激素誘導的男性和女性骨質疏鬆症；(iv)增加因非轉移性前列腺癌接受雄激素剝奪治療所致的具有骨折高危風險的男性的骨量；及(v)增加因乳腺癌接受芳香化酶抑制劑治療所致的具有骨折高危風險的女性的骨量。
- (5) 於2020年10月28日，我們與歐康維視訂立協議(經日期為2021年5月31日的補充協議修訂)，據此，我們負責進行BA9101 III期臨床試驗的若干初期階段及商業化生產以及提交生物製品許可申請，而歐康維視則負責完成III期臨床試驗的餘下部分，並在中國推廣及商業化BA9101。協議的期限於取得上市批准後首次交付BA9101日期起計十年屆滿。有關更多詳情，請參閱本節「商業化、銷售、營銷及經銷—研發伙伴及推廣商」。
- (6) 有關註冊及審評新候選生物類似藥監管框架的詳情，請參閱「監管概覽—有關新藥的法律及法規—生物類似藥監管」。
- (7) 我們預期於2024年提交LY-CovMab的生物製品許可申請。有關更多詳情，請參閱「業務—我們的創新抗體組合—我們的核心產品：LY-CovMab」。

我們的資深管理團隊擁有扎實知識及深厚的行業經驗，部分成員更在領導藥物開發至商業化方面有豐富經驗。具體而言，我們的主席兼首席執行官姜華女士於中國醫藥行業積逾23年經驗。我們的研發總裁兼首席運營官竇昌林博士在製藥行業，包括生物製藥研發、製造及質量管理方面積逾24年的經驗。彼曾任職於多家知名公司，包括於基因泰克擔任主管、於Invitrogen Corporation及Cellular Dynamics International擔任總監、於A-Bio Pharma Pte. Ltd擔任首席技術官以及於綠葉集團擔任生物技術總監，積累了淵博的知識及深厚的行業經驗。在我們管理團隊的領導下，我們已匯集由專業人才組成的高素質團隊，彼此為我們的願景緊密合作。

業 務

在2021年5月成功推出博优诺®(BA1101)後，我們進一步取得若干成就，包括(i)獲得國家藥監局批准，分別於2021年7月及2022年2月將其適應症外推至復發性膠質母細胞瘤以及外推至上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌，進一步拓寬了產品的市場潛力，及(ii)於2021年5月及12月分別於*Cancer Communications*及*Expert Opinion on Biological Therapy*發表兩篇論文，內容涵蓋比較使用博优诺®(BA1101)與安維汀®作為一線治療對患有晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌的中國患者的療效及安全性的臨床試驗，以及健康中國男性使用博优诺®(BA1101)與安維汀®在藥代動力學特徵、安全性及免疫原性方面的比較研究。

於往績記錄期間，我們於2020年錄得收入為零，2021年為人民幣158.7百萬元，於截至2021年及2022年6月30日止六個月分別為人民幣12.1百萬元及人民幣220.7百萬元，其反映博优诺®(BA1101)自2021年5月上市以來的銷售。我們於截至2020年及2021年12月31日止年度錄得毛利分別為零及人民幣106.5百萬元，於截至2021年及2022年6月30日止六個月分別為人民幣8.8百萬元及人民幣147.3百萬元。我們於截至2020年及2021年12月31日止年度錄得虧損淨額分別為人民幣240.5百萬元及人民幣225.4百萬元，於截至2021年及2022年6月30日止六個月分別為人民幣127.9百萬元及人民幣153.3百萬元。

我們的優勢

我們相信以下優勢對我們的成功而言至關重要，令我們在其他生物製藥公司中脫穎而出。

豐富且風險平衡的產品組合讓我們可在短期內實現商業能見度並推動長期可持續增長

在多年的努力及堅持下，我們發展出一個豐富且風險平衡的產品組合，讓我們可在短期內實現商業能見度並推動長期可持續增長。具體而言，截至最後實際可行日期，我們的產品組合(包括兩種商業化產品及其他候選藥物)專注於包括腫瘤、代謝、自身免疫及眼科等普遍主要治療領域，該等領域在中國及海外具龐大未滿足市場需求及潛力。舉例而言，根據弗若斯特沙利文報告，我們目前的候選藥物涵蓋(其中包括)肺癌、胃癌、結直腸癌、肝癌及食管癌，涵蓋中國及全球於2021年十大癌症的五種。於2021年，全球及中國對腫瘤、代謝、自身免疫及眼科等的主要治療領域有藥物需求的病人組別規模已分別超過20億名及超過250百萬名病人。根據弗若斯特沙利文報告，該等主要治療領域的全球藥物市場規模同樣龐大且正穩定增長，於2021年分別達1,817億美元、2,395億美元、1,277億美元及360億美元，並預期將於2030年分別增加至4,845億美元、3,598億美元、1,760億美元及737億美元，各領域於2021年至2030年的複合年增長率分別為11.5%、4.6%、3.6%及8.3%。同樣，根據弗若斯特沙利文報告，於2021年，中國上述主要治療領

業 務

域藥物的市場規模分別為人民幣2,311億元、人民幣999億元、人民幣193億元及人民幣204億元，並預期將於2030年分別增加至人民幣6,513億元、人民幣1,885億元、人民幣1,488億元及人民幣992億元，各領域於2021年至2030年的複合年增長率分別為12.2%、7.3%、25.5%及19.2%。候選藥物聯合療法的實力及靈活性預期將進一步拓寬其市場前景。

由我們首次商業化的藥物博优诺®(BA1101)領頭，我們的產品組合為我們的短期及長期商業化提供明確的路徑。根據弗若斯特沙利文報告，我們於2021年5月在中國推出博优诺®(BA1101)，該產品廣受歡迎，於2021年約八個月內錄得人民幣158.7百萬元的銷售收入，於截至2022年6月30日止六個月為人民幣220.7百萬元，成為為數不多的在中國首次推出後起計一年內銷售收入超過人民幣150.0百萬元的安維汀®(貝伐珠單抗)生物類似藥之一。截至最後實際可行日期，我們有三種核心產品(即BA6101、BA1102及LY-CovMab)以及十一種其他藥物或候選藥物，包括(i)一種已於中國商業化的產品(即博优诺®(BA1101))；(ii)三種於中國處於III期臨床試驗的候選藥物；及(iii)七種處於不同發開階段的其他候選藥物。該等候選藥物的其中兩種(即BA6101及BA1102)亦在歐盟進行I期臨床試驗。歐洲藥品管理局及FDA均表示，倘BA1102與安加維®間及BA6101與普羅力®間建立綜合質量相似性，且在非臨床及臨床方面證明BA6101與普羅力®類似，彼等將同意BA6101在歐盟的I期及III期臨床試驗結果可支持將其適應症外推至普羅力®及安加維®的所有適應症。

我們豐富且風險平衡的管線產品包括五種候選生物類似藥及八種候選創新抗體。我們亦有具備先發優勢及近期在中國商業化有潛力的先進生物類似藥產品組合。截至最後實際可行日期，除已於中國商業化的博优诺®(BA1101)及博优倍®(BA6101)外，我們有具備五種候選生物類似藥的管線，包括三種有潛力首批上市的候選藥物，其中三種正進行III期臨床試驗。我們相信，我們有潛力首批上市的候選生物類似藥能在市場份額及定價能力方面在中國搶佔先機，並帶來近期現金流量為我們持續開發藥物管線提供資金。

我們自主開發我們首個商業化產品博优诺®(BA1101)，該產品為抗VEGF人源化單克隆抗體注射液及安維汀®(貝伐珠單抗)生物類似藥。於2021年4月，博优诺®(BA1101)獲國家藥監局批准用於治療晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌及轉移性結直腸癌，成為中國第三種取得國家藥監局批准的安維汀®(貝伐珠單抗)生物類似藥。根據弗若斯特沙利文報告，肺癌及結直腸癌為發病率最高的兩種適應症，為2020年中國及全球死亡率最高的五大癌症的其中兩種。國家藥監局分別於2021年7月及2022年2月進一步批准博优诺®(BA1101)用於治療復發性膠質母細胞瘤以及治療上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌。我們相信博优诺®(BA1101)有潛力進一步外推適應症至HCC及其他主要癌症，發掘出龐大市場潛力。根據弗若斯特沙利文報告，貝伐珠單抗(博优诺®(BA1101)的通用名稱)於2020年在中國錄得超過人民幣50億元的銷售顯示博优诺®(BA1101)有巨大的市場

業 務

潛力。憑藉貝伐珠單抗的龐大市場規模、我們在中國的先發優勢及廣泛的適應症覆蓋範圍，我們相信博优诺®(BA1101)於貝伐珠單抗市場競爭中處於有利位置，在中國搶佔領先市場份額。

我們的先進生物類似藥產品組合有多種臨近商業化階段的候選藥物。例如，BA6101為中國率先上市針對具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者的普羅力生物類似藥物，其已於2022年11月獲得監管批准以開始商業化。其目前亦在歐盟進行I期臨床試驗。BA1102具備潛力成為中國三種率先上市針對實體瘤骨轉移及骨巨細胞瘤的生物類似藥之一，其目前在中國進行III期臨床試驗，我們預期於2022年下半年在中國提交其生物製品許可申請。BA9101具備潛力成為中國率先上市靶向wAMD及DME的生物類似藥，其目前在中國進行III期臨床試驗，我們預期於2024年上半年在中國提交其生物製品許可申請。

我們策略性地開發候選創新抗體以專注於具有龐大市場潛力的新製劑。例如，BA1105針對的適用病人組別規模更大，我們相信其為治療Claudin 18.2陽性胃癌的候選藥物，原因為較其他治療胃癌的同靶點的臨床階段候選藥物而言，其在體外及體內模型中展現出更強的抗腫瘤活性。基於其臨床前數據，我們的BA1106對早期及晚期腫瘤有顯著療效，與抗PD-1抗體聯用時展現出良好協同效應，並在不阻斷IL-2信號通路的同時解除腫瘤微環境中的免疫抑制。我們的LY-CovMab為治療COVID-19的創新候選抗病毒藥物，目前正進行II期臨床試驗。

在構思我們的產品組合時，我們專注於實現風險平衡的組合。一方面，我們將中國主要治療領域的市場潛力列為戰略重點，與此同時開發多種不同抗體靶點的候選藥物。我們相信該差異化為我們提供更大的治療靈活性，分散產品面臨的風險，及讓我們為更廣泛的病人組別服務，從而實現更高的商業價值。我們亦策略性地甄選抗體靶點，包括具備優秀製藥能力且開發成熟的靶點(例如PD-1、VEGF及RANKL)及相對較新的靶點，以及預期將具備龐大市場潛力的新技術(例如抗體藥物偶聯、Claudin 18.2及CD25)。

具備專有研發技術及出色的經驗證藥物開發能力的綜合性生物製藥平台

我們競爭優勢的核心為綜合性生物製藥平台，該平台由專注於腫瘤、代謝、自身免疫及眼科的先進研發技術以及強大生產及商業化能力賦能。我們的綜合平台以及建基於其上的資深經驗和能力延伸至整個生物製品價值鏈，涵蓋抗體發現、細胞株開發、上下游工藝開發、分析方法開發、技術轉移，以及中試與商業化規模生產至銷售及營銷。我們的綜合平台能讓我們對質量及資源分配行使

業 務

實質控制權，令我們可在研發及製造方面獲取營運及流程效益，從而快速、靈活及有效地尋求新藥物開發機遇，促進實現廣泛的產品組合。例如，我們可以高效地篩選抗體、開發製造流程、開展臨床試驗、進行工藝表徵、工藝驗證及產品生產，以及重新調配資源至前景最理想的項目。商業化博优诺®(BA1101)亦顯示我們具備強大的執行能力，通過全流程開發生物製藥平台以實現由發現到商業化的候選藥物開發過程，並在五年內完成新藥臨床試驗批准至商業化。我們相信，我們日後就博优诺®(BA1101)擴展生產產能以及銷售及市場團隊，以及在其他候選藥物進入商業化階段時，我們將繼續從綜合平台的可擴展性及成本效益得益。

我們擁有專注於抗體發現及藥物開發的成熟專有研發技術平台。我們在中國煙台及南京以及美國波士頓均設有研發團隊及設施，研發團隊在藥物發現及開發方面具有豐富經驗和彪炳往績。就技術層面而言，我們擁有專有BA-huMab®平台、噬菌體展示技術平台、雙特異T-cell Engager技術平台及ADC技術平台，我們相信其為我們提供了強大的技術支持。

我們於抗體發現階段利用BA-huMab®及噬菌體展示技術平台。我們的全人抗體轉基因小鼠由BA-huMab®平台開發，包含30個人抗體κ輕鏈可變區基因、110個人抗體重鏈可變區基因(IgM及IgG1)。其毋須人源化即可直接產生全人抗體，大大加快抗體發現過程並降低免疫原性風險。BA-huMab®能夠快速引發免疫反應，並在免疫後產生高抗體滴度。我們通過全人抗體轉基因小鼠BA-huMab®成功識別超過10個靶點的具有高親和力及高特異性的潛在候選產品。例如，LY-CovMab、BA1105、BA1106及BA1201均由BA-huMab®平台開發。我們的噬菌體展示技術平台提供成熟、先進的噬菌體庫構建技術。噬菌體庫質量受嚴格控制，免疫庫容量大於10億，序列準確率高於95%。

我們的雙特異T-cell Engager技術平台可有效清除表達靶蛋白的腫瘤細胞，增加免疫細胞對腫瘤組織的浸潤，並刺激冷腫瘤轉化為熱腫瘤。我們的研究表明，我們的雙特異T-cell Engager結構通過二價結合腫瘤靶抗原展現出高活性，實現更佳藥物療效，而通過單價結合T細胞實現低親和力結合，以降低毒性。同時，我們的雙特異T-cell Engager技術平台進一步降低與CD3結合的親和力，因此大大降低CRS的風險。例如，BA1202由雙特異T-cell Engager技術平台開發。我們已建

業 務

立ADC技術平台，涵蓋整個ADC發現及開發過程。其使我們能夠有效快速地發現及開發ADC候選產品，使我們的平台及產品組合更多樣化。例如，BA1301由ADC技術平台開發。

該等技術共同促進顯著的協同效應，使我們能夠(其中包括)進行綜合抗體發現、細胞株開發、上下游工藝開發、分析方法開發、技術轉移，以及中試與商業化規模生產能力。在我們強大的研發能力支持下，我們於包括《自然》(*Nature*)期刊《科學報告》(*Scientific Reports*)、*Antibody Therapeutics*及《癌症通訊》(*Cancer Communications*)在內的世界知名學術期刊發表10份研究報告，介紹我們部分候選藥物的研究突破。

我們的高水準研發團隊就開發藥物擁有卓越執行能力及良好往績記錄。截至2022年6月30日，我們的研發團隊由253名經驗豐富的員工組成，涵蓋生物藥發現研究、生物技術研究、生物藥分析研究、生物活性研究、非臨床研究、中試工藝研究、臨床研究、監管事宜、項目管理及知識產權等多個研發職能，當中大部分僱員積逾六年研發及臨床經驗。我們資深的臨床開發團隊負責制定臨床戰略及設計合適的臨床試驗以高效快速地推進研發計劃。根據弗若斯特沙利文報告，作為我們研發團隊執行能力的印證，就博优诺®(BA1101)而言，(i)由提交新藥臨床試驗申請至開展臨床試驗；(ii)由提交生物製品許可申請至取得國家藥監局批准及(iii)由取得國家藥監局批准至推出產品，我們分別僅用了26個月、12個月及一個月，各項目均快於業內平均水平的29個月、14.6個月及2.3個月。

強大的CMC能力支持藥物開發及提升商業化規模生產的成本效益

我們強大的CMC能力讓我們引以為傲，其為我們在整個藥物開發及商業化生產程序中保持高質量及成本效率的支柱，尤其是在細胞株開發、上下游工藝開發、分析及生物分析方法開發，以及技術轉移等方面。我們的CMC職能確立了可讓我們保持產品質量的實際定性及定量標準，並有效將藥物發現過渡至實際生產。

我們在中國煙台擁有一個大型中試與商業化生產基地。我們為煙台基地採用穩健的質量管理系統以符合如中國及歐盟相關監管機構設定的GMP等質量標準，並已於中國及歐盟通過多次審核，我們的煙台基地總建築面積約為33,504.1平方米，當中配備多條生產線，中試生產及商業化生產總產能分別為1,700升及8,000升，另有兩條中試與商業化生產的製劑灌裝線，包括(i)設計年產能為2.5百萬支西林瓶的西林瓶灌裝製劑線，及(ii)設計年產能為3.5百萬支預灌封注射器的預灌產品製劑線。我們計劃於2024年前將煙台基地中試生產及商業化生產產能分別額外提

業 務

升2,000升及12,000升。隨着生產能力提升，我們預計一般可進行內部生產以確保質量及效率。我們的生產由強大的生產團隊管理，截至2022年6月30日，該團隊共有305名僱員。

除生產能力外，我們擁有的如灌流培養及分批培養專有生產能力可提供靈活性，以及提高生產量及生產效率。我們的煙台基地亦高度通用，適用於生產針對不同抗體的藥物，及可生產各種製劑。為進一步改善生產成本效率，我們於生產中利用數字化管理。

我們強大的CMC能力經過多年努力累積而成，能夠縮短藥物開發時間及加快上市速度。我們相信有關能力對競爭對手形成一個巨大的壁壘，為我們的首發優勢鋪路。

具備可加快上市速度的成熟商業化能力，並擁有良好往績記錄

憑藉由我們的專責營銷團隊實施的營銷策略所建立的成熟及良好商業化能力，我們相信我們已準備就緒以實現加快上市速度及產品銷量快速上升。我們與各個資源豐富的業務伙伴的合作奠定了我們強大的商業化能力。截至2022年6月30日，我們擁有由160名經銷商組成的廣泛經銷網絡，滲透特定地區及觸達逾1,100家中國目標醫院及機構，我們計劃透過增加經銷網絡將我們的產品擴展至更多醫院。截至最後實際可行日期，我們的經銷網絡已覆蓋1,299家中國目標醫院及機構。

我們與經驗豐富的第三方推廣商合作能有效推廣我們的產品，充分發揮其市場潛力。例如，於2021年5月，我們與阿斯利康中國就博优诺®(BA1101)的推廣權訂立為期五年的協議(經日期為2022年3月7日的補充協議修訂)，據此，我們同意授予阿斯利康中國在中國各省及自治區的若干縣域地區的獨家推廣權。我們在與阿斯利康中國的合作中取得重大進展，該公司為我們帶來其多年來在中國累積的廣泛市場覆蓋及渠道開發。通過共同努力，截至最後實際可行日期，博优诺®(BA1101)符合資格納入中國30個省、自治區和直轄市的當地醫療保險覆蓋範圍。除我們的上市產品成功商業化外，我們亦密切關注物色及盡可能於早期將先進候選藥物商業化的機會。例如，於2020年10月28日，我們與歐康維視就BA9101在中國的產品開發合作及推廣以及商業化訂立為期十年的協議(經日期為2021年5月31日的補充協議修訂)，據此，我們授予歐康維視在中國推廣BA9101及將其商業化的若干獨家權。我們強大的商業化能力因具備豐富行業經驗的專責內部銷

業 務

售及市場團隊而獲得進一步提升。一方面，其管理市場數據分析、就我們管線候選產品作出市場預測分析以及產品推廣及營銷。另一方面，其帶領及參加與政府機構及醫院的磋商以促使我們的產品符合資格納入中國當地醫療保險的覆蓋範圍、獲醫院認可及列入採購目錄。我們亦就我們的臨床試驗與多名頂尖及具影響力的主要研究人員合作，為上市前市場教育鋪路。為我們進行臨床試驗的頂尖主要研究人員亦為國內知名的關鍵意見領袖(KOL)。我們相信彼等可協助我們提升我們候選藥物於醫生間的臨床接受程度及加速市場滲透。

我們擁有成功推出博优诺®(BA1101)的良好往績，顯示我們具備卓越的商業化能力，並為執行未來商業化計劃準備就緒。我們的博优诺®(BA1101)於2021年5月推出，為中國第三款獲國家藥監局批准的安維汀®(貝伐珠單抗)生物類似藥，並於2021年推出後約八個月內快速產生收入人民幣158.7百萬元，於截至2022年6月30日止六個月為人民幣220.7百萬元，成為為數不多的在中國首次推出後起計一年內銷售收入超過人民幣150.0百萬元的安維汀®(貝伐珠單抗)生物類似藥之一。截至最後實際可行日期，博优诺®(BA1101)在推出後三個月內首次取得國家醫保目錄的繳費碼，及隨後符合資格納入中國30個省、自治區和直轄市的當地醫療保險覆蓋範圍。我們相信博优诺®(BA1101)取得國家醫保目錄的繳費碼將進一步增加其市場份額及滲透率。

具備豐富行業經驗及市場洞察力的管理團隊，並得到知名投資者支持

我們擁有資深的管理團隊帶領我們探索競爭激烈且複雜的生物製藥行業。彼等擁有扎實的知識，並擁有資深行業經驗，部分成員更在領導藥物開發至商業化方面擁有豐富經驗。

我們的主席兼首席執行官姜華女士，於中國製藥行業積逾23年的經驗。於加入本集團前，彼自1998年9月至2020年9月於綠葉集團任職，離職前擔任副總裁，主要負責綠葉集團的投資、策略及業務發展以及投資者關係管理。

我們的研發總裁兼首席運營官竇昌林博士在製藥行業，包括生物製藥研發、製造及質量管理方面積逾24年的經驗。彼曾任職於多家知名公司，包括於基因泰克擔任主管、於Invitrogen Corporation及Cellular Dynamics International擔任總監、於A-Bio Pharma Pte. Ltd擔任首席技術官以及於綠葉集團擔任生物技術總監，積累了淵博的知識及深厚的行業經驗。

業 務

首席財務官王盛翰先生，在會計及企業財務領域積逾20年經驗。業務運營中心副總裁池廣明先生於製藥行業積逾31年經驗。有關管理層團隊的進一步詳情，請參閱「董事、監事及高級管理層」。

我們的管理團隊由行業資深人士組成，為我們就綜合生物製藥平台提供整套經驗及能力。例如，我們的管理團隊有52名對藥物開發、臨床開發、CMC、質量控制、監管事宜、營銷及商業化方面具備豐富經驗的行業專家。我們的管理團隊中超過66%的成員持有碩士或以上學位。

此外，我們的資深管理團隊以及我們由彼等作出重大貢獻所獲的成就亦獲得21名知名[編纂]前投資者認可，彼等於過去兩年向我們作出有意義及寶貴的投資，展示出對我們管理團隊領導的信任及信心。

我們的策略

我們的願景是成為領先的生物製藥公司。我們計劃利用上述優勢及我們在中國致力維持的領先地位擴展海外覆蓋範圍。為實現我們的願景及目標，我們計劃推行以下戰略。

加快選定海外市場管線產品臨床開發，向商業化邁進

截至最後實際可行日期，我們有三種核心產品（即BA6101、BA1102及LY-CovMab）以及十一種其他藥物或候選藥物，包括(i)一種已於中國商業化的產品（即博优诺®(BA1101)）；(ii)三種於中國處於III期臨床試驗的候選藥物；及(iii)七種處於不同發開階段的其他候選藥物。該等候選藥物的其中兩種（即BA6101及BA1102）亦在歐盟進行I期臨床試驗。我們將繼續加快中國以及美國及歐盟等海外市場的管線產品臨床開發，以加快特定候選藥物上市速度。除中國、美國及歐盟外，經考慮（其中包括）當地市場規模、目標患者、監管事宜的複雜程度及各個海外市場的競爭格局，我們亦計劃將若干管線產品的臨床開發戰略性地擴展至選定地區。

我們將繼續加快候選藥物的臨床試驗及監管審批，向商業化邁進。具體而言，為推出能搶佔領先市場份額的潛在市場首創生物類似藥，我們將繼續加強在生物類似藥開發方面的競爭優勢，以提高商業能見度。我們亦將實施市場首創的臨床開發戰略，特別是專注於尚有醫療需求缺口的腫瘤創新候選藥物，以加快臨床試驗及監管審批。例如，就BA6101而言，我們已於2022年11月取得中國監管批准以開始商業化，目前正在歐盟進行I期臨床試驗。就BA1102而言，其目前在中

業 務

國進行III期臨床試驗，我們計劃於2023年第一季度在中國提交生物製品許可申請。就目前在中國進行III期臨床試驗的BA9101及BA5101而言，我們計劃於2024年上半年在中國提交生物製品許可申請。

為加強我們的創新藥物管線並加快臨床開發，我們尋求維持風險平衡的產品組合，將以優秀藥物開發能力開發成熟的靶點藥物與一流創新靶點藥物進行戰略聯合。例如，就BA1106而言，我們計劃就多種實體瘤於全球範圍內謀求發展。就LY-CovMab而言，其已在中國完成I期臨床試驗，我們正在中國進行II期臨床試驗。

根據弗若斯特沙利文報告，近年來，聯合療法與腫瘤免疫療法在癌症治療的市場接受度不斷提高。腫瘤免疫療法旨在刺激患者自身的免疫系統，以產生或增強抗腫瘤免疫反應，從而控制或根除癌細胞。由於其能夠提供持久緩解，同時在若干晚期癌症患者中一般具有良好耐受性，故近年來腫瘤免疫療法的發現及開發標誌著癌症治療的一個里程碑。憑藉我們自有的豐富產品管線，我們計劃在自有的產品組合(如BA1104及BA1201)中選擇性地尋求聯合治療機會，並加快相關臨床試驗及上市審批。我們相信此策略將有助降低藥物開發成本，並進一步豐富我們的產品組合。

豐富我們的創新抗體組合以充分發揮長期商業潛力

憑藉強大的研發能力及專利技術平台，我們將繼續開發具有戰略性選定的抗體靶點及巨大市場潛力的創新候選藥物。例如，我們將繼續優化專利技術平台，以支持創新藥物管線的開發並推進新項目的臨床研究。我們亦將選擇性在引進授權產品方面尋求戰略合作，以豐富我們的產品組合並支持長期可持續發展。具體而言，我們將優先進行具備創新靶點或通過先進技術平台開發專注於腫瘤領域的產品及候選產品的引進授權，以豐富我們的產品組合並增強研發競爭力。我們計劃通過聘請具有豐富國際藥物發現及開發經驗的人才，以及改善研發設施及基礎設施以加強我們的研發資源。

業 務

借助我們在博优诺®(BA1101)商業化方面的經驗，進一步加強營銷能力並加快候選藥物的商業化進程

我們將繼續加強商業化能力，其對我們未來的成功及盈利能力至關重要。具體而言，我們計劃通過擴展銷售及市場團隊並加強經銷渠道以覆蓋更多目標醫院，從而提升博优诺®(BA1101)的市場份額。經銷商及推廣商協助我們銷售及營銷我們的產品。因此，我們計劃通過與擁有全面經銷渠道的大型經銷商合作，拓寬全國的銷售及經銷網絡，以覆蓋更多對我們產品有潛在強勁需求的目標醫院。我們將繼續於中國擴展經驗豐富的專業銷售及市場團隊，其主要專注於腫瘤、代謝、自身免疫及眼科治療領域的市場准入、醫療事務及任何其他推廣活動。為在國內推廣我們的產品，我們將選擇性與知名製藥公司簽訂推廣協議，並繼續與主要關鍵意見領袖合作進行市場教育及產品推廣。就醫院覆蓋而言，我們將通過針對特定產品的定制策略以提高中國醫院的滲透率。

建立營銷網絡並擴展海外覆蓋範圍有助我們實現成為全球領先生物製藥公司的願景。我們計劃通過多種方式在選定的市場或地區將業務擴展至國際市場，包括加快臨床試驗計劃、物色合適的經銷商並與其合作及與國際知名行業參與者合作發展業務。

繼續擴展內部製造能力

為支持博优诺®(BA1101)不斷增長的銷售及預期即將推出的產品，我們計劃增加對製造設備的投資以擴展製造產能，包括各設有三台用於商業化生產的2,000升一次性生物反應器的兩條生產線，以滿足對商業化產品的預期龐大需求。我們將開發及優化內部工藝技術、升級生產設施、提升生產技術、以及引入新的技術平台，以保持高成本效益及生產質量。我們亦計劃通過吸引及留住具深厚專業知識且經驗豐富的人才，以擴展我們的內部製造及質量控制團隊。

業 務

探索與知名國際合作伙伴的合作，以擴展海外影響力

我們的綜合性生物製藥平台建立於整個生物製品價值鏈的內部能力之上，其使我們能夠擴展海外影響力。我們將以多種方式探索與知名國際合作伙伴的合作，發揮我們平台的最大價值。例如，我們計劃選擇性與國際合作伙伴訂立包括對外授權或共同開發的戰略合作，以促進我們候選藥物在海外的臨床開發及商業化，從而擴展地理覆蓋範圍。例如，我們可能與推廣商及經銷商等業務合作伙伴合作，以實現BA1102、BA6101、BA9101及BA5101的商業化。我們可能會與領先的全球製藥公司及學術機構探索共同開發的機會，以增強我們的技術平台。為於中國以外的地區將我們的候選藥物商業化以發揮其最大市場潛力，我們將選擇性與戰略合作伙伴合作。最後，我們計劃與選定的國際合作伙伴訂立引進授權合作，包括處於臨床前及臨床開發階段的產品，以及已完成臨床試驗的產品，我們可以利用我們的監管事務及商業化能力，將引進授權產品商業化並使我們未來的收入來源多樣化。我們將選擇與我們在相同適應症領域進行研發或擁有與我們候選產品互補的產品或候選產品的國際伙伴，尤其是於腫瘤、糖尿病及骨科領域擁有晚期臨床候選產品，並具有一定臨床結果驗證的伙伴。

我們的產品組合

截至最後實際可行日期，我們有三種核心產品（即BA6101、BA1102及LY-CovMab）以及十一種其他藥物或候選藥物，包括(i)一種已於中國商業化的產品（即博优诺®(BA1101)）；(ii)三種於中國處於III期臨床試驗的候選藥物；及(iii)七種處於不同發開階段的其他候選藥物。該等候選藥物的其中兩種（即BA6101及BA1102）亦在歐盟進行I期臨床試驗。歐洲藥品管理局及FDA均表示，倘BA1102與安加維®間及BA6101與普羅力®間建立綜合質量相似性，且在非臨床及臨床方面證明BA6101與普羅力®類似，彼等將同意BA6101在歐盟的I期及III期臨床試驗結果可支持將其適應症外推至普羅力®及安加維®的所有適應症。

業 務

下表概述截至最後實際可行日期於中國及全球不同治療領域的商業化產品及處於開發階段的候選藥物：

治療領域	產品(參照藥)	靶點	適應症	商業權利	臨床試驗地區	臨床前	新藥臨床試驗	I期	II期 ⁽¹⁰⁾	III期	已提交生物製品許可申請	獲批生物製品許可申請	
生物類似藥組合 ⁽⁶⁾	腫瘤	博伏諾® (BA1101, 安維汀®生物類似藥) ⁽¹⁾ 通用名稱: 貝伐珠單抗	VEGF	轉移性結直腸癌、晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌、復發性膠質母細胞瘤、上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌	全球	中國							
		★BA1102 (安加維®生物類似藥) ⁽²⁾ 通用名稱: 地舒單抗	RANKL	實體瘤骨轉移及骨巨細胞瘤	全球	中國							
		海外											
	代辦	BA1104 (歐沃沃®生物類似藥) 通用名稱: 納武利尤單抗	PD-1	黑色素瘤、非小細胞肺癌、惡性胸膜間皮瘤、腎細胞癌、cHL、頭頸部鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、結直腸癌、HCC、食管癌、胃癌、胃食管結合部癌及食管腺癌	全球	中國							
		海外											
		★博伏倍®(BA6101) ⁽⁹⁾ (普羅力®生物類似藥) 通用名稱: 地舒單抗	RANKL	骨質疏鬆症 ⁽⁶⁾	全球	中國							
	眼科	★BA6101(普羅力®生物類似藥) ⁽⁶⁾ 通用名稱: 地舒單抗				海外							
		BA5101 (度易達®生物類似藥) 通用名稱: 度拉糖肽	GLP-1	二型糖尿病	全球	中國							
		海外											
	創新抗體組合	傳染病	BA9101 (艾力雅®生物類似藥) ⁽⁵⁾ 通用名稱: 阿柏西普	VEGF	濕性年齡相關性黃斑變性、視網膜靜脈阻塞、糖尿病黃斑水腫及糖尿病視網膜病變	全球	中國						
海外													
腫瘤		★LY-CovMab ⁽⁷⁾	SARS-CoV-2 刺突蛋白	COVID-19	全球	中國							
		BA-CovMab	SARS-CoV-2 刺突蛋白	COVID-19	全球	中國							
		BA1105	Claudin 18.2 (ADCC)	晚期胃癌、轉移性胰腺癌及食管胃交接部腺癌	全球	中國							
		BA1301	Claudin 18.2 ADC	胃癌、胰腺癌及食管癌	全球	中國							
		BA1201	PD-L1/TGF-β	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、尿路上皮癌及晚期消化道腫瘤	全球	中國							
		BA1202	CEA/CD3	結直腸癌、胰腺導管腺癌等	全球	中國							
		BA1106	CD25	實體瘤	全球	中國							
		自身免疫	BA2101	IL4R	特異性皮炎、哮喘、鼻竇炎、瘙癢、蕁麻疹等	全球	中國						

業 務

附註：

- ★ 指我們的核心產品。
 - * 指我們的商業化產品。
- (1) 於2021年5月26日，我們已就博优诺®(BA1101)與阿斯利康中國訂立協議(經日期為2022年3月7日的補充協議修訂)，據此，我們同意授予阿斯利康中國在中國各省及自治區的若干縣域地區的獨家推廣權。有關更多詳情，請參閱「我們的生物類似藥組合—我們的商業化產品：博优诺®(BA1101)貝伐珠單抗注射液(安維汀®的生物類似藥)」。
 - (2) 我們預期於2023年第一季度完成III期臨床試驗並在中國提交BA1102的生物製品許可申請。在歐盟的I期臨床試驗結果預期將於2023年下半年可得。儘管BA6101與BA1102含有相同的活性物質(地舒單抗)，但該等藥物各自作為單獨的候選產品開發，並無外推至彼此的適應症。BA1102的通用名稱為地舒單抗。有關更多詳情，請參閱「我們的生物類似藥組合—我們的產品：BA1102地舒單抗注射液(安加維®的生物類似藥)」。
 - (3) BA6101的通用名稱為地舒單抗。我們已於2022年11月於中國獲得監管批准以開始商業化，並於2022年11月底在中國商業化BA6101。其現時亦在歐盟處於I期臨床試驗，結果預期將於2023年下半年可得。有關更多詳情，請參閱「我們的生物類似藥組合—我們的產品：BA6101地舒單抗注射液(普羅力®的生物類似藥)」。
 - (4) 多種骨質疏鬆症的治療包括(i)治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者；(ii)增加具有骨折高危風險的男性骨質疏鬆症患者的骨量；(iii)治療具有骨折高危風險的糖皮質激素誘導的男性和女性骨質疏鬆症；(iv)增加因非轉移性前列腺癌接受雄激素剝奪治療所致的具有骨折高危風險的男性的骨量；及(v)增加因乳腺癌接受芳香化酶抑制劑治療所致的具有骨折高危風險的女性的骨量。
 - (5) 於2020年10月28日，我們與歐康維視訂立協議(經日期為2021年5月31日的補充協議修訂)，據此，我們負責進行BA9101 III期臨床試驗的若干初期階段及商業化生產以及提交生物製品許可申請，而歐康維視則負責完成III期臨床試驗的餘下部分，並在中國推廣及商業化BA9101。協議的期限於取得上市批准後首次交付BA9101日期起計十年屆滿。有關更多詳情，請參閱「商業化、銷售、營銷及經銷—研發伙伴及推廣商」。
 - (6) 有關註冊及審評新候選生物類似藥監管框架的詳情，請參閱「監管概覽—有關新藥的法律及法規—生物類似藥監管」。
 - (7) 我們預期於2024年提交LY-CovMab的生物製品許可申請。有關更多詳情，請參閱「業務—我們的創新抗體組合—我們的產品：LY-CovMab」。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期我們對各項核心產品進行研發的主要任務及結果：

核心產品	開始日期 ⁽¹⁾	完成日期 ⁽²⁾	任務	結果
BA6101	2019年6月	2021年8月	<ul style="list-style-type: none">中國III期臨床試驗	<ul style="list-style-type: none">根據所收集及分析的數據，我們得出結論，於BA6101的III期臨床試驗中，與安慰劑相比，每六個月經皮下注射BA6101可顯著提高具有骨折高危風險骨質疏鬆症的絕經後女性的腰椎、髖部、股骨頸和轉子骨密度（「BMD」），並降低骨轉換標誌物血清I型C端肽（「S-CTX」）及前膠原I型N端肽（「P1NP」）。BA6101總體上安全且耐受性良好，並無發生非預期的不良反應。與先前的參照藥普羅力®的研究相比，其療效及安全性特徵類似。
	2020年12月	2021年9月	<ul style="list-style-type: none">中國Ib期臨床試驗	<ul style="list-style-type: none">根據Ib期臨床試驗所收集及分析的數據，我們得出結論，對健康成年男性受試者經皮下注射單劑量BA6101或普羅力®，具有生物等效性以及相似的藥代動力學及藥效動力學特徵。其表現出良好的整體安全性及耐受性，以及相似的免疫原性及安全性特徵。
	2018年1月	2019年5月	<ul style="list-style-type: none">中國Ia期臨床試驗	<ul style="list-style-type: none">於健康受試者經皮下注射BA6101單劑量後，於18至120毫克劑量範圍內C_{max}呈線性藥代動力學特徵。於60至120毫克劑量範圍內C_{max}及AUC呈線性藥代動力學特徵。全部受試者的ADA檢測結果均呈陰性。於健康受試者經皮下注射18毫克、60毫克及120毫克的BA6101單劑量表現出良好的整體安全性及耐受性。

業 務

核心產品	開始日期 ⁽¹⁾	完成日期 ⁽²⁾	任務	結果
	2020年12月	不適用	<ul style="list-style-type: none"> 進行中的歐盟I期國際臨床試驗 	<ul style="list-style-type: none"> 國際I期臨床試驗仍在進行中，因此尚未獲得藥代動力學/藥效動力學及安全性的結果。
	2015年7月	2016年8月	<ul style="list-style-type: none"> 中國臨床前藥代動力學及毒代動力學研究、分子藥理學、藥效動力學、免疫原性及毒性比較研究 	<ul style="list-style-type: none"> 與普羅力®相比，BA6101及BA1102具有相同的藥代動力學特徵；結合活性及抑製作用相似；毒性反應性質相同、程度相近，並無出現新毒性反應；且兩種藥物的毒代動力學特徵相似。因此，BA6101與普羅力®於藥代動力學、藥效動力學、組織交叉反應及毒代動力學方面具有生物相似性。
BA1102	2021年4月	不適用	<ul style="list-style-type: none"> 進行中的中國III期臨床試驗 	<ul style="list-style-type: none"> 治療實體瘤骨轉移的III期臨床試驗仍在進行中，因此尚未獲得安全性及療效結果。
	2019年12月	2021年7月	<ul style="list-style-type: none"> 中國I期臨床試驗 	<ul style="list-style-type: none"> 根據I期臨床試驗收集及分析的數據，我們得出結論，對健康受試者經皮下注射單劑量BA1102或安加維®，具有生物等效性以及相似的藥代動力學及藥效動力學特徵。其表現出良好的整體安全性及耐受性，以及相似的免疫原性及安全性特徵。
	2020年12月	不適用	<ul style="list-style-type: none"> 因BA6101在歐盟的臨床試驗而進行的國際I期臨床試驗 	<ul style="list-style-type: none"> 國際I期臨床試驗仍在進行中，因此尚未獲得藥代動力學/藥效動力學及安全性的結果。
	2015年7月	2016年8月	<ul style="list-style-type: none"> 中國臨床前研究 	<ul style="list-style-type: none"> 由於BA6101及BA1102含有相同的活性物質(地舒單抗)並具有相同的作用機制，我們已於中國開展BA6101的臨床前研究，包括藥代動力學及毒代動力學研究、分子藥理學、藥效動力學、免疫原性及毒性比較研究。

業 務

核心產品	開始日期 ⁽¹⁾	完成日期 ⁽²⁾	任務	結果
LY-CovMab	2021年8月	不適用	<ul style="list-style-type: none">進行中的中國II期臨床試驗	<ul style="list-style-type: none">LY-CovMab的II期臨床試驗仍在進行，故尚無療效、安全性、藥代動力學及免疫原性結果。
	2020年11月	2021年5月	<ul style="list-style-type: none">中國I期臨床試驗	<ul style="list-style-type: none">LY-CovMab的藥代動力學特徵與劑量呈正相關，不同劑量的LY-CovMab表現出良好的耐受性。
	2020年7月	2020年10月	<ul style="list-style-type: none">中國臨床前毒理學研究	<ul style="list-style-type: none">臨床前毒理學研究表明，LY-CovMab不可能造成ADE效應。
	2020年6月	2020年9月	<ul style="list-style-type: none">中國臨床前藥效動力學/藥代動力學研究	<ul style="list-style-type: none">臨床前藥效動力學研究結果表明，LY-CovMab在體外與RBD具有高親和力，能有效阻斷ACE2與RBD的結合，具有明顯的病毒中和作用，亦在體內具有優異的病毒中和藥效。恆河猴安全藥理試驗結果顯示，50、200及800毫克/公斤劑量的LY-CovMab對中樞神經系統、心血管系統及呼吸系統均無顯著影響。

附註：

- (1) 就臨床試驗而言，開始日期指首位患者入組的日期。
- (2) 就臨床試驗而言，完成日期指臨床試驗報告的日期。

我們的生物類似藥組合

概覽

生物類似藥是一種與批准的現有參照藥高度相似，且沒有臨床意義上的差異的生物製品。生物類似藥製造商因無法獲得參照藥的分子克隆(或用於構建重組DNA分子以生產生物分子的一系列分子生物學試驗方法)、原始細胞庫、生產工藝及活性藥物原液詳情，故須獨立於參照藥開發藥物。一般而言，開發過程中

業 務

需要對候選生物類似藥進行臨床研究，以證明儘管臨床上無活性成分可能存在細微差別，但其在有效性、安全性及免疫原性等方面均與若干監管機構(包括國家藥監局、FDA及歐洲藥品管理局)已批准的參照藥沒有臨床意義上的差異。候選生物類似藥必須經過此監管審批流程(就國家藥監局、FDA及歐洲藥品管理局而言，專門針對生物類似藥採用)，方可獲得商業化批准。有關國家藥監局、FDA及歐洲藥品管理局審批流程的進一步詳情，請參閱「監管概覽」。

在獲批且參照藥主要專利到期後，生物類似藥方可進行商業化。為與參照藥進行競爭，生物類似藥的定價通常相對更可負擔，使生物類似藥有潛力獲得更大範圍的普及性，尤其是在參照藥的獲取途徑受高昂價格或其他經濟障礙所限的市場。在歐盟，自2005年以來已經有生物類似藥的監管路徑，生物類似藥顯示出了與原研產品爭奪市場份額及擴展患者獲取途徑的潛力。

我們預計中國將是我們所有候選生物類似藥的主要市場，國家藥監局已發佈多份指導原則鼓勵生物類似藥研發，包括生物類似藥指導原則，為新的候選生物類似藥的註冊及審評建立了監管框架。一般而言，國家藥監局要求生物類似藥在適應症、用藥指導和安全性信息方面須與相關參照藥一致。此外，生物類似藥批准路徑是基於科學目標而建立的，即證明生物類似藥的安全性和有效性與參照藥相比在臨床上並無有意義的差異。基於該原則，由於已釐定參照產品可保證安全性及療效的適當劑量，故生物類似藥一般無需進行II期臨床試驗。據我們的中國法律顧問告知，《中華人民共和國藥品管理法》及《藥品註冊管理辦法》並無規定III期臨床試驗僅可於I期或Ib期臨床試驗完成後方可進行。我們相信該方法加快我們的研發進程及將促進產品的批准及商業化。有關進一步詳情，請見「風險因素—與我們候選藥物的開發、臨床試驗及監管批准有關的風險—臨床開發涉及漫長而昂貴的過程，且不能保證結果」。

我們的生物類似藥組合包括兩款已商業化的產品及其他先進候選生物類似藥，各自於下文詳述。

我們的商業化產品：博优诺®(BA1101)貝伐珠單抗注射液(安維汀®的生物類似藥)

概覽

我們開發博优诺®(BA1101)作為安維汀®(貝伐珠單抗)的生物類似藥，其為我們首款商業化的抗體藥物產品。博优诺®(BA1101)獲國家藥監局授權於中國使用貝伐珠單抗注射液的通用名稱。貝伐珠單抗為國家藥監局批准的單克隆抗體

業 務

藥物，主要用於治療轉移性結直腸癌、晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌、復發性膠質母細胞瘤、上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌。貝伐珠單抗因針對轉移性結直腸癌、晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌及復發性膠質母細胞瘤適應症而獲納入於2022年1月1日生效的最近期國家藥品報銷目錄。根據於2020年6月完成的III期臨床試驗所收集及分析的數據，我們得出結論，試驗在主要終點及次要終點上均取得生物等效性。於2021年4月，我們自國家藥監局取得博优诺®(BA1101)針對轉移性結直腸癌及晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌適應症的監管批准，並於2021年5月開始博优诺®(BA1101)的商業銷售。博优诺®(BA1101)保質期為24個月。博优诺®(BA1101)根據《藥品註冊管理辦法》及《生物製品註冊分類及申報資料要求》註冊為治療用生物製品。

繼2021年5月成功推出博优诺®(BA1101)後，我們進一步取得若干成就，包括(i)獲得國家藥監局批准，分別於2021年7月及2022年2月將其適應症外推至復發性膠質母細胞瘤及上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌，進一步拓寬了產品的市場潛力；及(ii)分別於2021年5月及12月在《癌症通訊》(*Cancer Communications*)及*Expert Opinion on Biological Therapy*發表兩篇論文，內容涵蓋在中國晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌患者的一線治療中比較其與安維汀®的療效及安全性的臨床試驗，以及在中國健康男性中比較其與安維汀®的藥代動力學特徵、安全性及免疫原性的研究。

於2021年5月26日，我們已就博优诺®(BA1101)與阿斯利康中國訂立協議(經日期為2022年3月7日的補充協議修訂)，據此，我們同意授予阿斯利康中國在中國各省及自治區的若干縣域地區的獨家推廣權。有關更多詳情，請見「我們的生物類似藥組合—我們的商業化產品：博优诺®(BA1101)貝伐珠單抗注射液(安維汀®的生物類似藥)—合作安排及商業化計劃」。

參照藥的背景

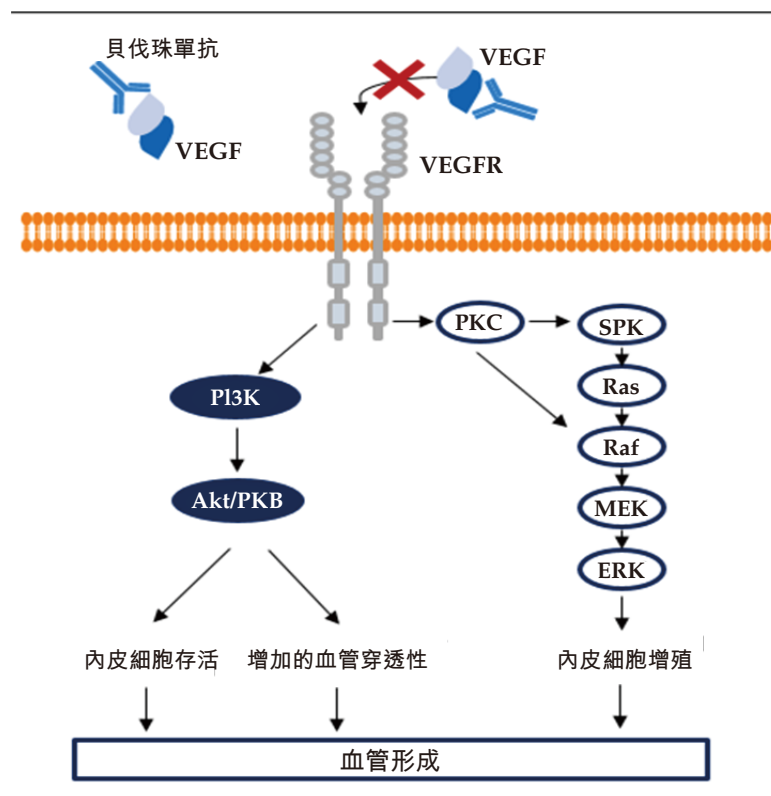
貝伐珠單抗由羅氏開發，最初於2004年以品牌名稱安維汀®獲FDA批准用於治療轉移性結直腸癌，並於2006年獲批准用於治療晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌。在中國，安維汀®於2010年上市。貝伐珠單抗首次獲納入國家醫保目錄(2017年版)。貝伐珠單抗通常通過靜脈輸注給藥。貝伐珠單抗於美國、歐盟及中國等地的主要專利已分別於2019年、2020年及2018年過期。安維汀®由羅氏在全球進行經銷，並被列入世界衛生組織基本藥物標準清單。根據弗若斯特沙利文報告，安維汀®於2021年的全球銷售額達33億美元，而中國的銷售額則為人民幣33億元。

業 務

視乎司法權區，安維汀®的批准適應症可包括轉移性結直腸癌、晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌、復發性膠質母細胞瘤、轉移性腎細胞癌、肝細胞癌、轉移性乳腺癌、持續性、復發性或轉移性子宮頸癌、上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌等。在中國，安維汀®獲批准用於治療轉移性結直腸癌、晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌、復發性膠質母細胞瘤、上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌等適應症。

作用機制

貝伐珠單抗與VEGF結合，阻止VEGF與內皮細胞表面的其受體VEGFR相互作用，從而抑制VEGF的血管生成活性。通過對腫瘤周邊血管施加抗血管及抗血管生成的影響，貝伐珠單抗可同時使腫瘤尺寸減少並抑制腫瘤生長。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

現有療法

貝伐珠單抗的劑量及給藥方案因適應症而異，例子如下。所有治療按各主管機關(如FDA)批准的標籤列示，亦於NCCN指引中提及。

轉移性結直腸癌：作為晚期轉移性結直腸癌的一線及二線療法，當靜脈注射貝伐珠單抗聯合以氟嘧啶為基礎的化療給藥時，推薦劑量為每兩周5毫克／公斤，或每三周7.5毫克／公斤。

晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌：作為不可切除、晚期、復發性或轉移性非小細胞肺癌的一線療法，貝伐珠單抗被用於聯合以鉑類為基礎的化療每三周靜脈注射15毫克／公斤給藥，隨後給予貝伐珠單抗作為單藥治療。

復發性膠質母細胞瘤：作為復發性膠質母細胞瘤的一線療法，貝伐珠單抗每兩周靜脈輸注10毫克／公斤給藥。

上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌：作為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌的一線治療，貝伐珠單抗被用於聯合卡鉑及紫杉醇每三周靜脈注射15毫克／公斤給藥，隨後給予貝伐珠單抗作為單藥治療。

子宮頸癌：作為子宮頸癌的一線治療，貝伐珠單抗被用於聯合紫杉醇及順鉑或紫杉醇及拓撲替康每三周靜脈注射15毫克／公斤給藥。

由於貝伐珠單抗抑制血管生長，而血管生長為人體癒合傷口及形成側支循環的必要部分，使用貝伐珠單抗可能會干擾該等正常功能，並使患有嚴重出血或近期患有咯血病的患者現有病症惡化。因此，在研究中，使用安維汀®的患者出現的最常見不良反應(發生率超過10%)有：鼻出血、頭痛、高血壓、鼻炎、蛋白尿、味覺改變、皮膚乾燥、直腸出血、流淚增多、疼痛及剝脫性皮炎等。基於藥物作用機制及安全性信息，在開始應用貝伐珠單抗之前應評估藥物的適用性，並考慮先天性出血體質或患有獲得性凝血病、嚴重的心血管疾病(如冠心病、充血性心力衰竭、高血壓等)、血栓栓塞風險、近期發生過咯血、接受過重大手術等。

業 務

市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文報告，2021年，肺癌在中國按發病率計高居第一，也是癌症死亡的主要成因，而非小細胞肺癌佔全部肺癌發病率的85%。肺癌新發病例數由2017年的840,200例增加至2021年的953,800例，複合年增長率為3.2%。受吸煙增多、空氣污染等風險因素影響，預期中國肺癌新發病例數將持續增加，於2030年達到1,243,900例，2021年至2030年的複合年增長率為3.0%。就晚期非小細胞肺癌患者而言，推薦使用包括貝伐珠單抗及重組人內皮抑素在內的抗血管生成藥物以及免疫檢查點抑制劑(即PD-1抑制劑)作為一線治療，而與其他藥物相比，較推薦使用貝伐珠單抗及帕博利珠單抗。

2021年結直腸癌的發病率高居中國第三，達到了467,600例，而2017年則是413,600例，複合年增長率為3.1%。由於採用早期篩查，預期到2030年，結直腸癌的發病率將達到606,300例，2021年至2030年的複合年增長率為2.9%。於中國，中國臨床腫瘤學會結直腸癌指南推薦在結直腸癌及轉移性結直腸癌的轉化治療中使用CPT類似藥物(伊立替康)。貝伐珠單抗是一線及二線治療的聯合療法中的推薦選擇。

於2017年，中國卵巢癌的發病率達52,000例，2021年則進一步達到56,200例，複合年增長率為1.9%。預計此數字將繼續增長，並於2030年達到62,700例，2021年至2030年的複合年增長率為1.2%。卵巢癌通常指始於卵巢、輸卵管或腹膜細胞的癌症。在卵巢癌中，上皮性卵巢癌為最常見的類型。作為抗血管生成藥物之一，貝伐珠單抗在卵巢癌的一線治療以及鉑敏感型復發性及鉑耐藥型復發性卵巢癌的治療中具有重要價值。無論於一線治療或復發治療中，化療聯合貝伐珠單抗均有助於延長患者的無進展生存期(「PFS」)。

業 務

於2017年，中國子宮頸癌的發病率達114,200例，2021年則進一步增加至119,400例，複合年增長率為1.1%。預計此數字將繼續增長，並於2030年達到125,900例，2021年至2030年的複合年增長率為0.6%。子宮頸癌的治療主要包括手術及放療。化療廣泛與手術及放療聯合使用，並用於治療晚期復發性子宮頸癌。子宮頸癌早期以手術治療為主，中晚期則以放療為主、化療為輔。化療廣泛用於治療子宮頸癌，使用基於鉑(主要是順鉑)的單一療法或聯合化療。根據最新NCCN及2022年中國臨床腫瘤學會指南，貝伐珠單抗獲推薦與帕博利珠單抗及／或化療聯合作為一線治療使用，並獲推薦作為復發性／轉移性子宮頸癌的二線治療或後續單一療法。

於2017年，中國復發性膠質母細胞瘤的發病率達51,500例，2021年則進一步增加至56,400例，複合年增長率為2.3%。預計此數字將繼續增長，並將於2030年達到65,700例，2021年至2030年的複合年增長率為1.7%。膠質母細胞瘤是原發性腦癌最常見的形式，由於大多數患者出現原位復發的情況，膠質母細胞瘤復發成為臨床上的重大問題。在中國，目前復發性膠質母細胞瘤的治療選擇包括再次手術、同步放療及以替莫唑胺進行化療、腫瘤電場治療及貝伐珠單抗。

根據弗若斯特沙利文報告，中國貝伐珠單抗的市場規模將由2017年的人民幣17億元增加至2021年的人民幣90億元，並預期將於2030年增加至人民幣184億元，2021年至2030年的複合年增長率為8.3%。貝伐珠單抗首次被納入國家醫保目錄(2017年版)，使其市場知名度及滲透率提高，我們認為這將有利於我們推廣博优诺®(BA1101)。雖然安維汀®的可獲得性可能不斷提升，我們預期仍將會繼續存在巨大供需缺口。隨着越來越多的醫療從業者及患者熟知貝伐珠單抗，我們認為他們亦將越來越熟知博优诺®(BA1101)，此種藥物為更可負擔的貝伐珠單抗，可填補供需缺口，預期將為可負擔的安維汀®(貝伐珠單抗)生物類似藥帶來龐大市場機遇。

業 務

下表說明截至最後實際可行日期中國已上市貝伐珠單抗的競爭格局：

品牌名稱	通用名稱	公司	國家藥監局的初步批准	適應症	每名患者的年度成本 ⁽¹⁾ (人民幣元)	2021年中國銷售收入(人民幣百萬元)	國家醫保目錄
安維汀®	貝伐珠單抗	羅氏	2010年2月26日	轉移性結直腸癌 晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌 子宮頸癌 復發性膠質母細胞瘤 肝細胞癌 上皮性卵巢癌、輸卵管癌 或原發性腹膜癌	約180,000	3,299	
安可達®	貝伐珠單抗-QL1101	齊魯製藥	2019年12月6日	轉移性結直腸癌 晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌	約139,440	3,500	
達攸同®	貝伐珠單抗-IBI305	信達生物	2020年6月17日	轉移性結直腸癌 晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌 復發性膠質母細胞瘤 子宮頸癌 上皮性卵巢癌、輸卵管癌 或原發性腹膜癌 肝細胞癌	約138,480	不適用	根據國家醫保目錄(2021年版)(於2022年1月1日生效)，僅適用於治療轉移性結直腸癌、轉移性/復發性非小細胞肺癌、復發性膠質母細胞瘤及不可切除的HCC的貝伐珠單抗(安維汀®)獲納入乙類目錄 ⁽²⁾
博悅諾®	貝伐珠單抗-BA1101	本集團	2021年4月30日	轉移性結直腸癌 晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌 復發性膠質母細胞瘤 子宮頸癌 上皮性卵巢癌、輸卵管癌 或原發性腹膜癌	約137,640	158.7	
艾瑞妥	貝伐珠單抗-BP102	蘇州盛迪亞	2021年6月22日	轉移性結直腸癌 晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌 復發性膠質母細胞瘤	約138,480	不適用	
普貝希	貝伐珠單抗-BAT1706	百奧泰	2021年11月17日	晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌 轉移性結直腸癌 復發性膠質母細胞瘤 子宮頸癌 上皮性卵巢癌、輸卵管癌 或原發性腹膜癌	約137,640	不適用	
貝安汀	貝伐珠單抗-MIL60	貝達藥業	2021年11月24日	晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌 轉移性結直腸癌 復發性膠質母細胞瘤 子宮頸癌 上皮性卵巢癌、輸卵管癌 或原發性腹膜癌	不適用	不適用	
漢貝泰	貝伐珠單抗-HLX04	復宏漢霖生物技術	2021年11月30日	晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌 轉移性結直腸癌	不適用	不適用	
樸欣汀®	貝伐珠單抗-TAB008	東曜藥業	2021年11月30日	晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌 轉移性結直腸癌 復發性膠質母細胞瘤 子宮頸癌 上皮性卵巢癌、輸卵管癌 或原發性腹膜癌 肝細胞癌	約137,040	不適用	

附註：

- (1) 每名患者的年度費用因治療方案而異，所列費用是扣除醫保報銷前的費用。
- (2) 貝伐珠單抗獲推薦與化療聯合使用最多六個周期，然後以單藥作為給藥方案，合共最多22個周期或直至疾病有所進展；然而，治療周期因患者狀況而異，並由醫生酌情決定。
- (3) 納入國家醫保目錄乙類目錄的藥物於各省的報銷比例不同，通常介乎70%至90%。
- (4) 不適用指不適用或無法獲得公開資料。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

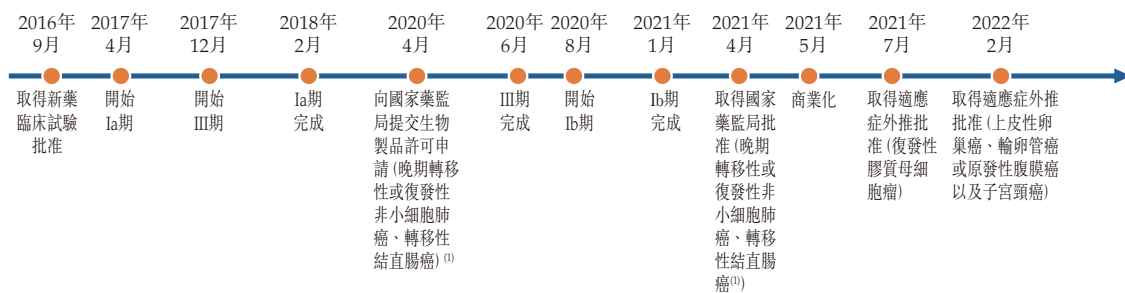
博优诺®(BA1101)為於中國上市的第三款安維汀®生物類似藥。繼2021年5月推出博优诺®(BA1101)後，我們進一步獲得國家藥監局批准，分別於2021年7月及2022年2月將其適應症外推至復發性膠質母細胞瘤以及外推至上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌，進一步拓寬了產品的市場潛力。儘管博优诺®(BA1101)的定價與競爭對手相若，考慮到貝伐珠單抗的龐大市場規模、在中國的先發優勢及廣泛的適應症覆蓋範圍，我們相信博优诺®(BA1101)於貝伐珠單抗市場競爭中處於有利位置，可在中國搶佔領先市場份額。此外，我們擁有一支具備廣泛行業經驗的專職內部銷售及市場團隊，為博优诺®(BA1101)制定及執行營銷及銷售計劃。我們亦委聘包括阿斯利康中國在內的經驗豐富的第三方推廣商宣傳我們的產品並盡可能發揮其市場潛力。截至最後實際可行日期，我們的經銷網絡已覆蓋中國1,299家目標醫院及機構。

臨床開發歷史及成果概要

我們已完成BA1101針對非小細胞肺癌的I期臨床試驗及III期臨床試驗。基於所收集及分析的數據，我們得出結論，BA1101的I期及III期臨床試驗在主要終點及次要終點均達到BA1101與安維汀®之間的生物等效性。臨床試驗結果亦顯示其與安維汀®的免疫原性及安全性特徵相似。

臨床開發

下圖概述BA1101的開發時間線：



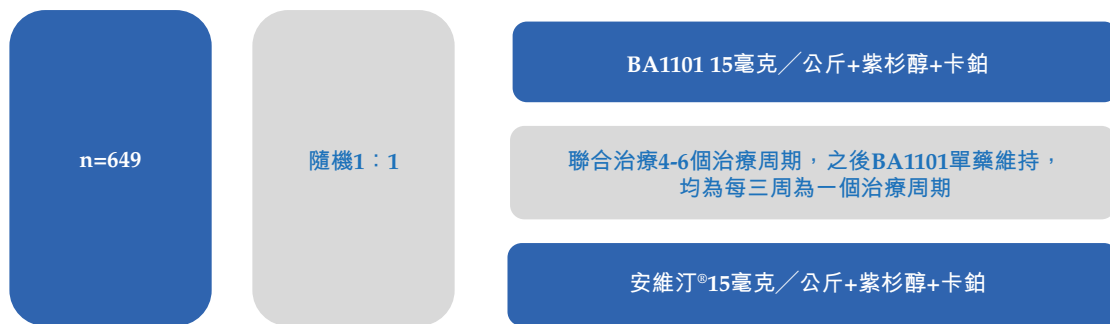
附註：

- (1) 根據《生物類似藥研發與評價技術指導原則》，對比對試驗研究證實臨床相似的，可以考慮外推至參考藥的其他適應症。由於轉移性結直腸癌是安維汀®的適應症之一，故我們亦為轉移性結直腸癌適應症連同晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌適應症申請生物製品許可申請。

業 務

III期臨床試驗

研究設計。III期臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲研究，旨在比較BA1101與貝伐珠單抗(安維汀®)參照藥分別聯合紫杉醇／卡鉑治療病變可評估、身體狀況良好、器官功能良好的IIIB-IV期非小細胞肺癌患者的有效性和安全性。來自中國67家研究中心的患者按1：1比例隨機接受每三周靜脈注射15毫克／公斤的BA1101或安維汀®聯合紫杉醇／卡鉑(聯合治療)，共四至六個治療周期，其後接受BA1101的單藥維持治療，直至病情進展、不可耐受毒性或死亡。III期臨床試驗(於2020年6月完成)入組649名受試者(分為兩個研究組別，BA1101組324名受試者及安維汀®組325名受試者)。

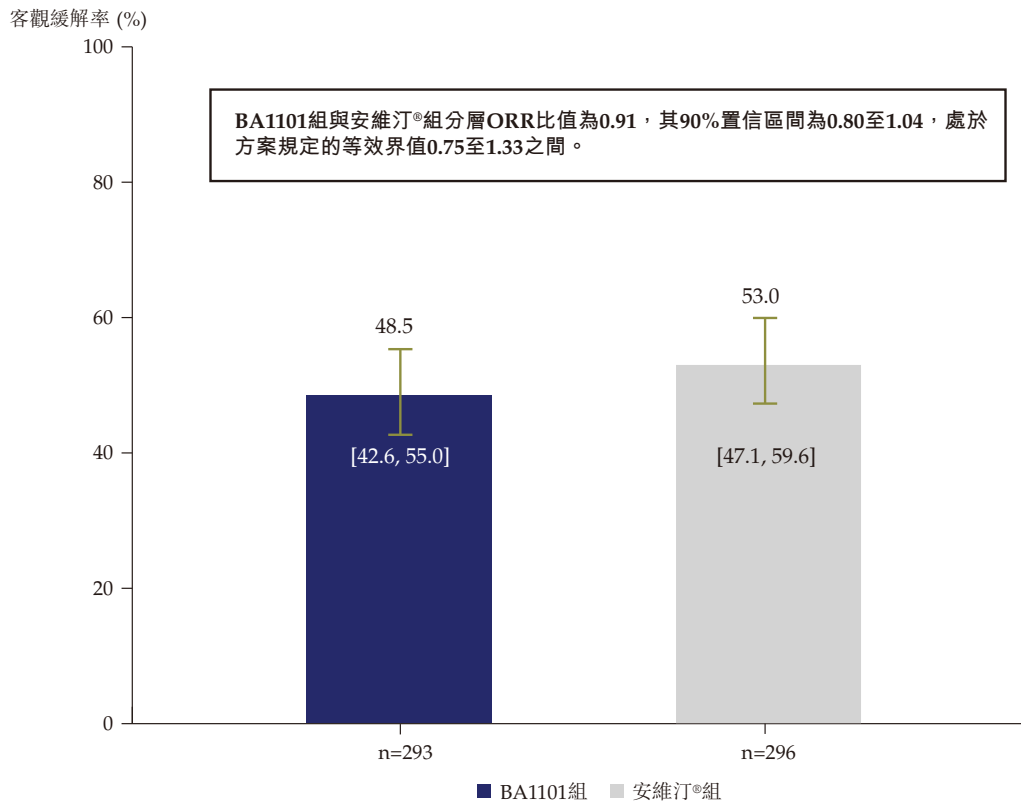


主要終點是由獨立影像學評審委員會(「獨立影像學評審委員會」)根據實體瘤療效評價標準1.1版所確認的客觀緩解率(「ORR」)。

次要終點包括：(i)疾病控制率(「DCR」)；(ii)緩解持續時間(「DoR」)；(iii)無進展生存期；(iv)總生存期(「OS」)及(v)不同治療組別的安全性及免疫原性。

業 務

有效性。根據主要終點發現，截至主要終點截止日期2019年9月25日，在BA1101組及安維汀®組分別共有142名(48.5%)及157名(53.0%)實現客觀緩解(均為部分緩解)。如下圖所示，BA1101組與安維汀®組分層ORR比值為0.91，其90%置信區間為0.80至1.04，處於方案規定的等效界值0.75至1.33之間。ORR敏感度分析中觀察到一致的結果，包括由獨立影像學評審委員會和研究者所界定於全分析集(「FAS」)、每方案集(「符合方案集」)及治療意向(「ITT」)群體中基於符合方案集或ITT的分層或非分層ORR。該等結果證明BA1101組與安維汀®組之間療效相似。初步分析兩個治療組的DCR亦相似。下圖載列更詳盡的ORR結果：



業 務

截至2020年5月15日，研究者審閱經更新療效結果，發現FAS中BA1101組的ORR為56.0%，而安維汀®組的ORR為58.8%。

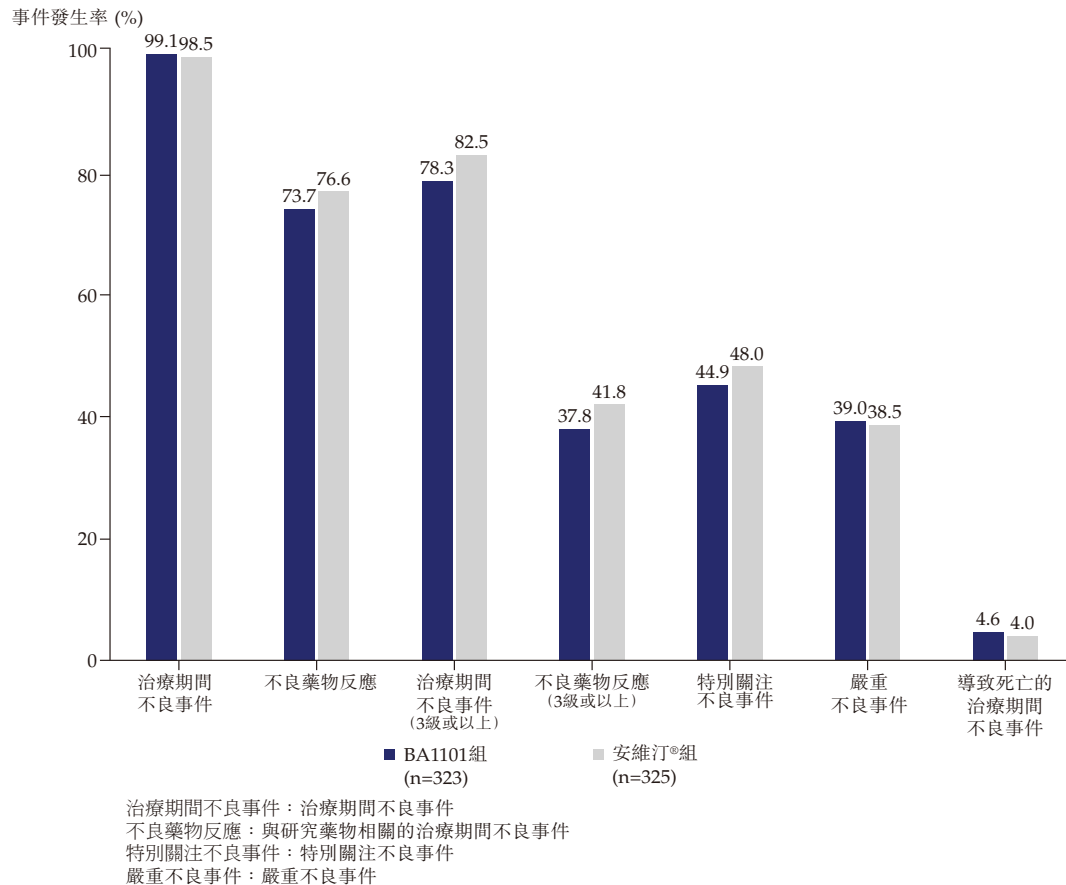
次要終點發現如下：

參數	BA1101組	安維汀®組	ORR風險率 (90% CI)
ORR	56.0%	58.8%	0.95 (0.85, 1.07)
DCR	95.6%	93.6%	1.03 (0.99, 1.06)
DoR (月)	5.62 (4.96, 6.87)	5.72 (4.86, 7.06)	
PFS (月)	7.16 (6.87, 8.28)	7.10 (6.74, 8.21)	
OS (月)	24.38 (23.85, -)	22.97 (20.37, -)	
1年OS率 (95% CI)	79.4 (74.6-84.5)%	78.1 (73.2-83.4)%	

安全性。安全性分析已於首次分析截止日期2019年9月25日進行。BA1101組與安維汀®組之間的治療期間不良事件(「治療期間不良事件」)、與研究藥物相關的治療期間不良事件(「不良藥物反應」)、嚴重不良事件(「嚴重不良事件」)及特別關注不良事件(「特別關注不良事件」)的發生率在統計學上並無顯著差異。BA1101組及安維汀®組的治療期間不良事件發生率分別為99.1%及98.5%。BA1101組及安維汀®組的不良藥物反應發生率分別為73.7%及76.6%。BA1101組及安維汀®組的嚴重不良事件發生率分別為39.0%及38.5%。BA1101組及安維汀®組的特別關注不良事件發生率分別為44.9%及48.0%。發生率10.0%或以上的不良藥物反應包括白血球減少症、嗜中性白血球減少症、貧血、血小板減少症、蛋白尿、骨髓功能衰竭、

業 務

脫髮及噁心。多數與研究藥物相關的嚴重不良事件較為罕見，發生率低於1.0%，惟骨髓功能衰竭及血小板減少症的發生率高於1.0%。下圖載列更詳盡的安全性發現：



免疫原性。在研究藥物中檢測抗藥抗體（「ADA」）及中和抗體（「中和抗體」）。在安全性數據集的648名患者中，在首個治療週期前有13例（2.0%）患者為ADA陽性，BA1101組和安維汀®組分別有7例（2.2%）和6例（1.8%）。六名（0.9%）患者（每組三名）在聯合治療研究期間至少一次呈ADA陽性（均為短暫）。一名患者於治療後呈短暫ADA陽性。於2019年9月25日前，所有ADA陽性個案例均已變為陰性。並無發現中和抗體陽性個案。不同治療組別在免疫原性方面並無出現具臨床意義的差異。鑒於ADA陽性數據比率較低，並無觀察到免疫原性對藥代動力學及安全性有明顯的影響。

業 務

Ib期臨床試驗

研究設計。Ib期臨床試驗是一項在安徽醫科大學第二附屬醫院進行的單中心、隨機、雙盲、平行研究，旨在比較BA1101與安維汀®在健康男性受試者中的藥代動力學特徵、安全性、耐受性和免疫原性。Ib期臨床試驗（於2021年1月完成）入組112名受試者（每個研究組別56名受試者），每人接受單次BA1101或安維汀®3毫克／公斤的劑量。



主要終點是從最後一個可測定濃度的血藥濃度－時間曲線（「AUC」）下面積（「AUC_{0-t}」）。

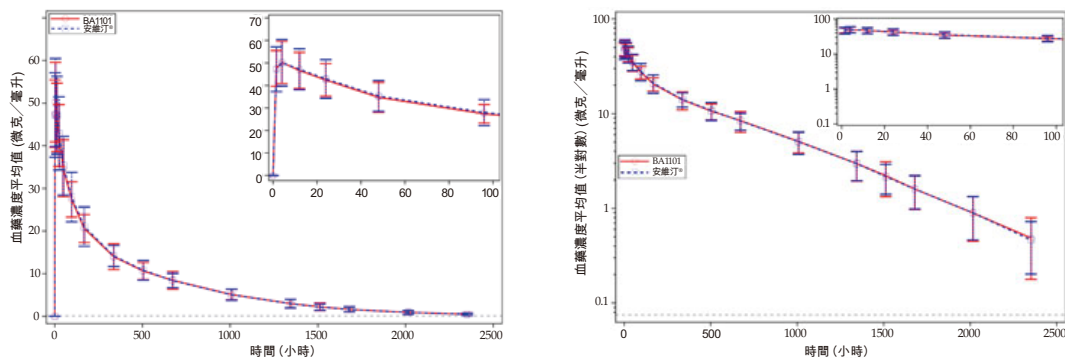
次要終點包括觀察：(i)從零到無窮的血藥濃度－時間曲線下面積（「AUC_{0-∞}」）；(ii)血藥峰濃度（「C_{max}」）；(iii)達到C_{max}時間（「T_{max}」）；(iv)全身清除率（「CL」）；(v)消除半衰期（「t_{1/2}」）；及(vi)分佈容積（「V_d」）等。

研究的安全性參數包括臨床研究期間發生的不良事件、臨床症狀、生命體徵及體格檢查異常以及臨床實驗室檢查值中出現的異常。

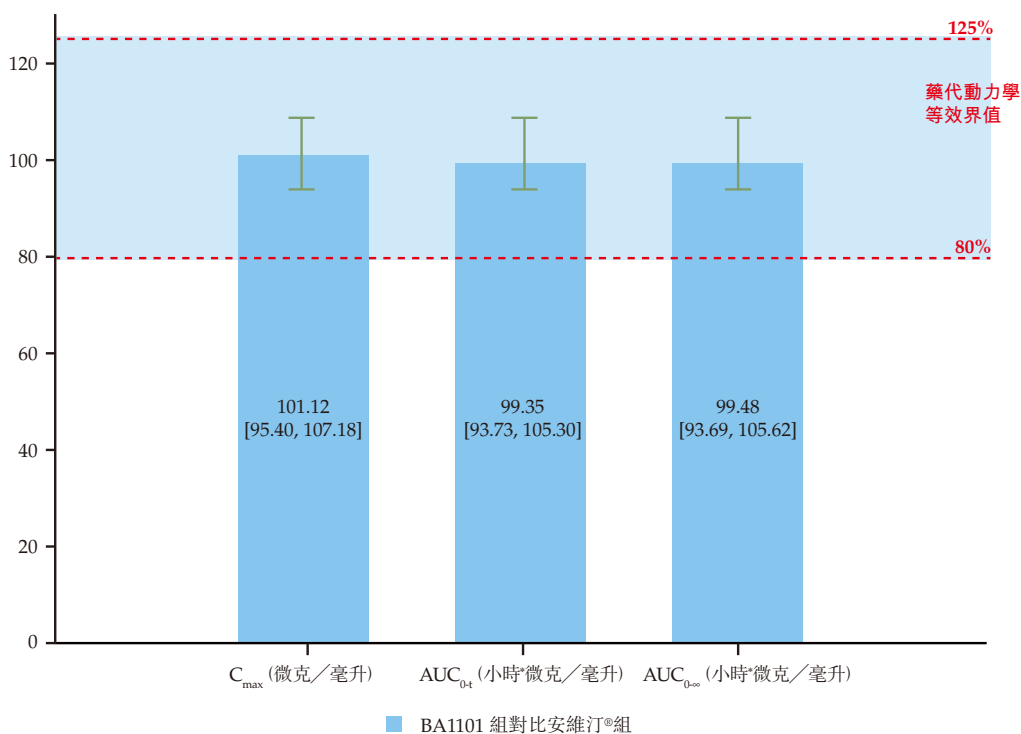
免疫原性亦根據ADA陽性結果及中和抗體陽性結果的發生率進行評估。

業 務

藥代動力學。兩種研究藥物的血藥濃度－時間平均值在整個取樣過程中相似。BA1101／安維汀®的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 幾何均值比值的90% CI均處於預設的80.00%至125.00%的生物等效界值內。下圖載列更詳盡的發現：



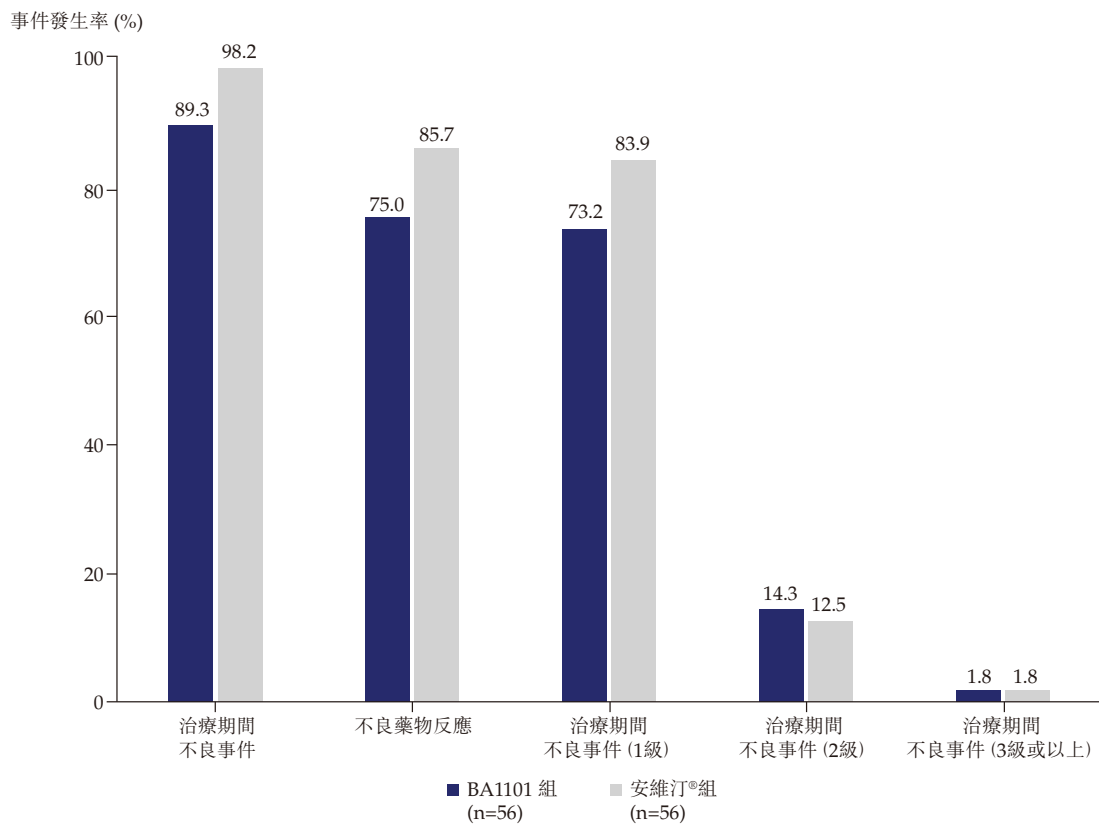
C_{max} AUC_{0-t} $AUC_{0-\infty}$ 最小二乘幾何平均比率



業 務

安全性。BA1101與安維汀®之間在不良事件的發生率及嚴重性方面並無明顯的統計學差異。

89.3%的BA1101受試者發生211例次不良事件(均為治療期間不良事件)，而75.0%的BA1101受試者發生99例次研究藥物相關的治療期間不良事件(均為可能相關)。同樣，在安維汀®組中，98.2%受試者發生217例次不良事件(均為治療期間不良事件)。其中85.7%受試者發生115例次研究藥物相關的治療期間不良事件(均為可能相關)。在BA1101組及安維汀®組中，不良藥物反應的發生率分別為75.0%及85.7%。BA1101及安維汀®最常發生的治療期間不良事件為血甘油三酯升高、蛋白尿及竇性心動過緩，而BA1101及安維汀®最常發生的研究藥物相關的治療期間不良事件(均為可能相關)為蛋白尿、泌尿道感染及丙氨酸氨基轉移酶升高。兩組之間最常見的治療期間不良事件發生率相若。在研究過程中，兩組均未發生嚴重不良事件、導致死亡的治療期間不良事件或研究中斷。大多數治療期間不良事件屬1級或2級嚴重性；大多數不良事件未採取干預措施轉歸。各組中有一名受試者經歷3級治療期間不良事件：分別為在BA1101組中出現兩次血甘油三酯升高(可能與研究藥物無關)，以及在安維汀®組中出現一次丙氨酸氨基轉移酶升高(可能與研究藥物有關)；全部不良事件未採取干預措施轉歸。兩組之間不同嚴重性的治療期間不良事件發生率相似。下表載列更詳盡的安全性發現：

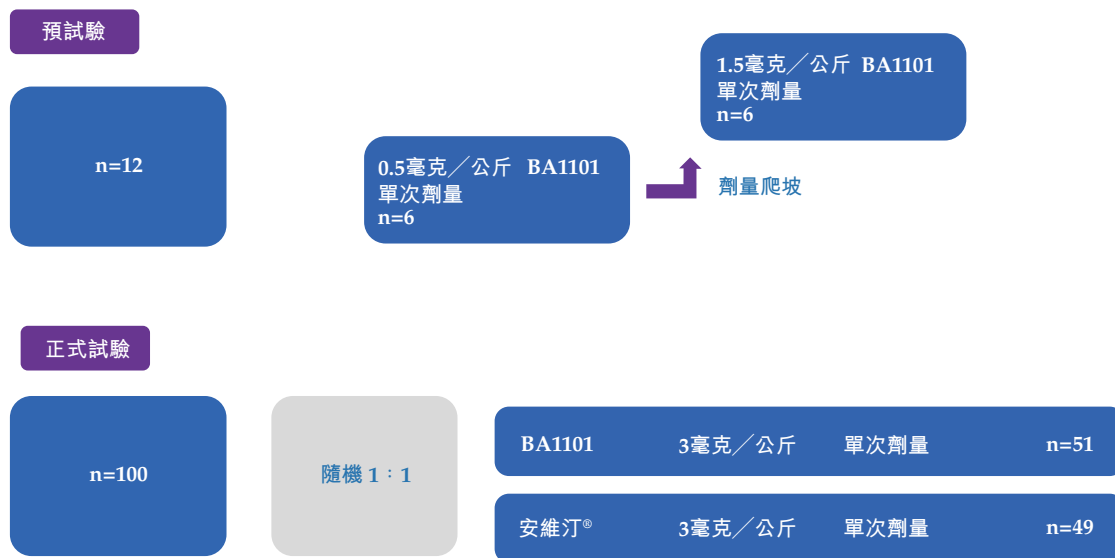


業 務

免疫原性。免疫原性發現亦顯示並無明顯的統計學差異。BA1101組中並無受試者出現ADA陽性或中和抗體陽性結果；安維汀®組中共有三名受試者出現ADA陽性結果，均發生在消除階段後期，且抗藥抗體滴度相對較低，並無受試者出現中和抗體陽性結果。

Ia期臨床試驗

研究設計。Ia期臨床試驗是一項單中心、隨機、雙盲、平行研究，旨在比較BA1101與安維汀®在健康男性受試者中的藥代動力學、安全性、耐受性和免疫原性。Ia期臨床試驗於2018年2月完成，分為預試驗、正式試驗兩部分。預試驗分為0.5毫克/公斤和1.5毫克/公斤劑量組(每組6人)。試驗由0.5毫克/公斤劑量組開始。在確定0.5毫克/公斤劑量安全可耐受後，再開展1.5毫克/公斤劑量組試驗。預試驗中分析29天內的藥代動力學。正式試驗入組100名受試者，BA1101組51人，安維汀®組49人。每個試驗組分別接受單次靜脈輸注BA1101或安維汀®3毫克/公斤。預試驗及正式試驗均收集血液樣本及相關數據。



主要終點是AUC_{0-t}。

次要終點包括觀察：(i) AUC_{0-∞}；(ii) C_{max}；(iii) CL；(iv) t_{1/2}；(v) V_d等。

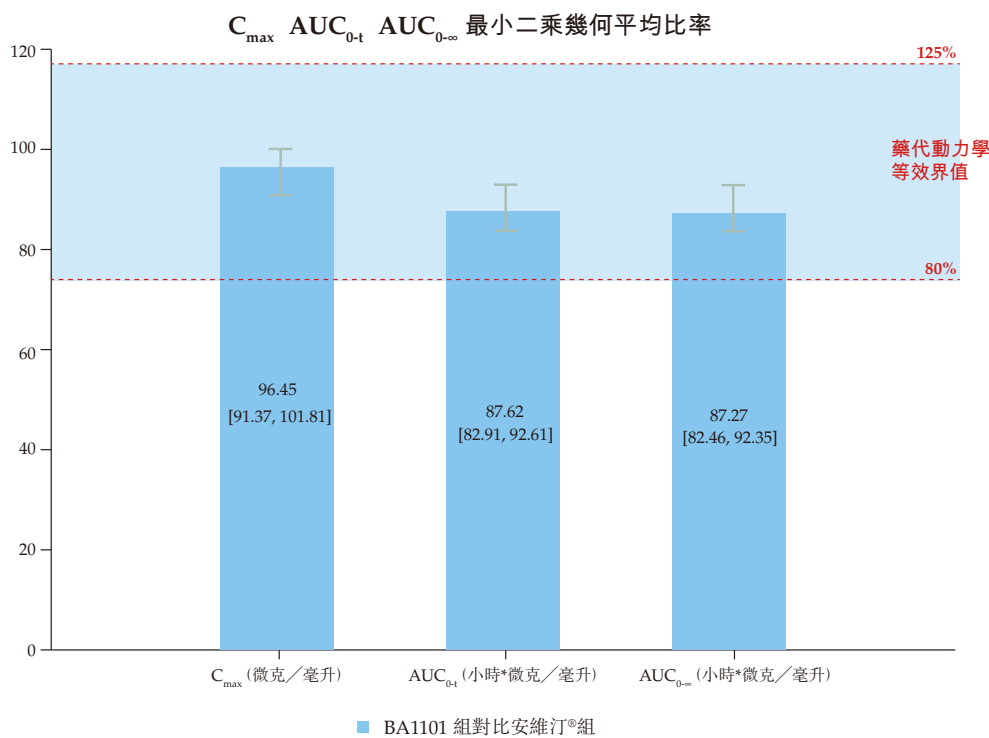
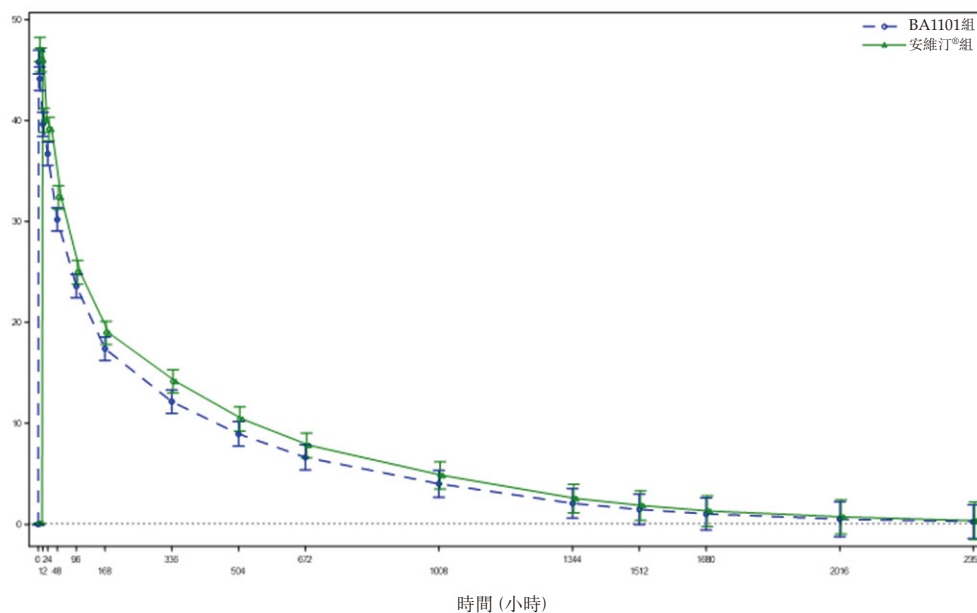
研究的安全性參數包括臨床研究期間發生的不良事件、臨床症狀、生命體徵及體格檢查異常，以及臨床實驗室檢查值中出現的異常。

免疫原性亦根據抗藥抗體陽性結果及中和抗體陽性結果的發生率進行評估。

業 務

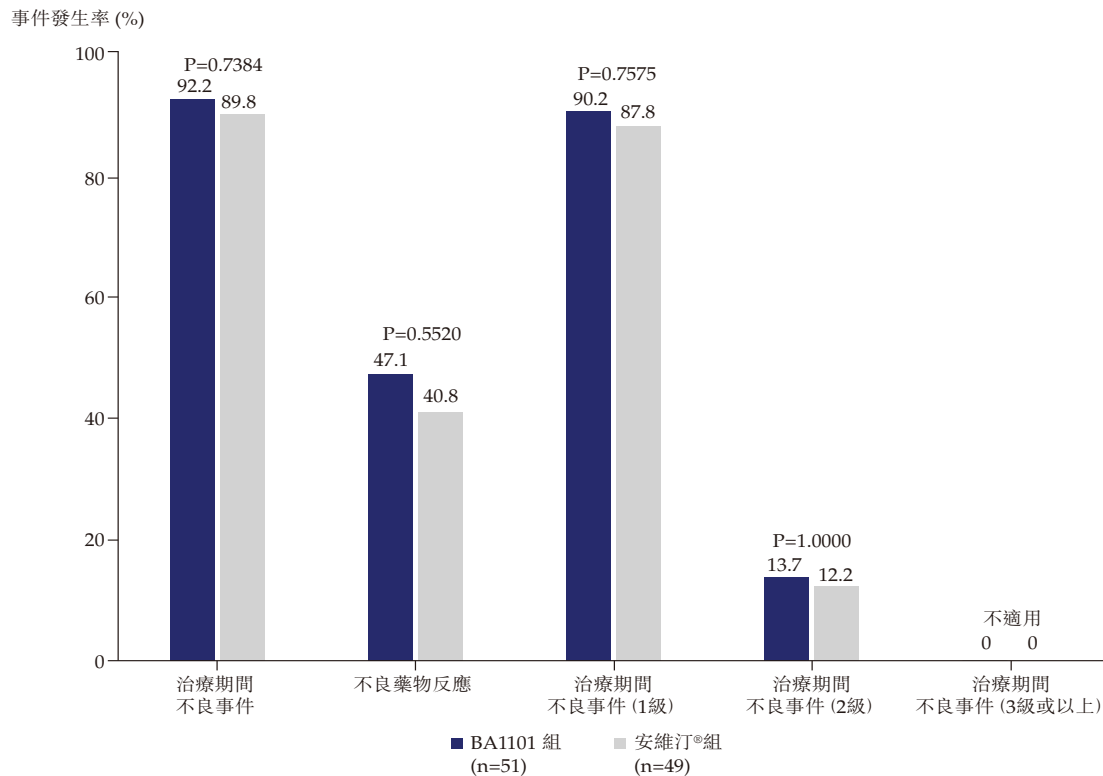
藥代動力學。兩種研究藥物的平均血藥濃度—時間分佈在整個取樣過程中十分相似。BA1101/安維汀®的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均比率的90%置信區間均處於預先設定的80.00%至125.00%生物等效界值內。下圖載列有關結果的更多詳情：

血藥濃度平均值
(微克/毫升)



業 務

安全性。BA1101與安維汀®的不良事件發生率及嚴重程度並無重大統計學差別。BA1101組及安維汀®組的治療期間不良事件發生率分別為92.2%及89.8%。BA1101組及安維汀®組的不良藥物反應發生率分別為47.1%及40.8%。各組治療期間不良事件的嚴重程度為1級及2級。BA1101組或安維汀®組均無發生3級或以上治療期間不良事件、嚴重不良事件及導致死亡的治療期間不良事件。下圖載列更詳盡的安全性結果：



免疫原性。免疫原性結果亦無顯示重大統計學差別。BA1101組及安維汀®組各自的五名受試者於研究期間出現抗藥抗體陽性結果。

重要溝通及後續步驟

我們於2021年4月自國家藥監局取得批准以開始BA1101的上市及商業化。在取得有關批准前，我們：

- (i) 於2019年9月自山東省國家藥監局取得BA1101的生產許可，允許我們在獲得國家藥監局監管批准及GMP證書後於煙台基地開始博优诺® (BA1101)的商業化生產；及
- (ii) 於2021年4月自國家藥監局獲得批准將BA1101的適應症外推至轉移性結直腸癌及晚期轉移性或復發性非小細胞肺癌。

業 務

我們分別於2021年7月及2022年2月自國家藥監局獲得批准將BA1101的適應症外推至復發性膠質母細胞瘤以及外推至上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌及子宮頸癌。

除上述者外，我們並不知悉國家藥監局或藥品審評中心對BA1101有任何重大關切。截至最後實際可行日期，BA1101的國家藥監局批准並無出現重大不利變動。

有關我們就博优诺®(BA1101)已註冊、持有、已申請或擬申請的知識產權的更多詳情，請參閱本節「—知識產權」。

合作安排及商業化計劃

為在中國商業化博优诺®(BA1101)，我們與第三方推廣商訂立合約以宣傳並將產品市場潛力最大化，包括阿斯利康中國在若干縣域或我們內部銷售及市場團隊尚未覆蓋的醫院推廣博优诺®(BA1101)。有關更多詳情，請參閱本節「—商業化、銷售、營銷及經銷—第三方推廣商」。

我們的核心產品：BA6101地舒單抗注射液(普羅力®的生物類似藥)

概覽

我們開發BA6101作為普羅力®(地舒單抗)的生物類似藥。普羅力®(通用名稱地舒單抗)主要用於具有骨折高危風險的絕經後女性的骨質疏鬆症患者治療、具有骨折高危風險的男性骨質疏鬆症患者的增加骨量治療、具有骨折高危風險的男性和女性糖皮質激素誘導的骨質疏鬆症治療、非轉移性前列腺癌男性患者接受雄激素剝奪治療引起的骨折高危風險的增加骨量治療，以及乳腺癌女性患者接受芳香化酶抑制劑治療引起的骨折高危風險的增加骨量治療。普羅力®為60毫克地舒單抗。我們於2014年11月開始開發BA6101，並已完成治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者的III期臨床試驗，之後已向國家藥監局提交生物製品許可申請。國家藥監局已於2021年10月受理我們的生物製品許可申請。我們已於2022年11月於中國獲得監管批准以開始商業化BA6101。此外，FDA及PEI已分別於2020年6月及2020年10月批准我們的新藥臨床試驗申請及臨床試驗申請，我們正在歐盟進行I期臨床試驗。我們在*Frontiers in pharmacology*、*Expert Opinion on Investigational Drugs*及*Journal of Orthopaedic Translation*發表3份論文，涵蓋刊發BA6101的臨床試驗結果。

業 務

參照藥的背景

普羅力®(地舒單抗)是一種全人源RANKL IgG2單克隆抗體，最初由安進開發。其於2010年獲FDA批准，商品名為普羅力®，用於治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者，隨後於美國上市。同年，其亦獲歐洲藥品管理局批准以相同的商品名用於具有骨折高危風險的絕經後女性及男性的骨質疏鬆症治療、具有骨折高危風險的前列腺癌男性患者與激素消融相關的骨質流失治療及具有骨折高危風險的成年患者與長期全身性糖皮質激素療法相關的骨質流失治療。於2020年，普羅力®獲國家藥監局批准用於治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者。地舒單抗被首次納入國家醫保目錄(2020年版)，並自2021年3月1日起生效。其為中國第一個，亦為目前唯一一個用於治療骨質疏鬆症的抗RANKL單克隆抗體。普羅力®能顯著降低絕經後女性椎體、非椎體及髖部的骨折風險。其為改善患者的骨骼健康管理及生活質量帶來機會。地舒單抗在美國及歐盟的主要專利將分別於2025年及主要於2025年屆滿。在獲批且參照藥主要專利，包括專利期限延長或相關補充保護證書(如普羅力®在美國及歐盟的專利分別於2025年及主要於2025年)到期後，生物類似藥方可商業化。地舒單抗在中國的主要專利已於2022年6月屆滿。根據弗若斯特沙利文報告，於2021年，普羅力®的全球銷售額達36億美元。

普羅力®已在世界各地被批准用於以下適應症：(i)治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者；(ii)增加具有骨折高危風險的男性骨質疏鬆症患者的骨量；(iii)治療具有骨折高危風險的糖皮質激素誘導的男性和女性骨質疏鬆症；(iv)增加因非轉移性前列腺癌接受雄激素剝奪治療所致的具有骨折高危風險的男性的骨量；及(v)增加因乳腺癌接受芳香化酶抑制劑治療所致的具有骨折高危風險的女性的骨量。

作用機制

地舒單抗是一種全人源單克隆抗體，能夠結合RANKL，防止RANKL激活其於破骨細胞表面的受體RANK。有關進一步詳情，見本節「我們的生物類似藥組合—我們的核心產品：BA1102地舒單抗注射液(安加維®的生物類似藥)—作用機制」。

現有療法

雙磷酸鹽是對於具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者的常見一線治療方法。經FDA批准的雙磷酸鹽適應症包括絕經後女性的骨質疏鬆症、男性骨質疏鬆症、糖皮質激素誘導的骨質疏鬆症、惡性腫瘤高鈣血症、Paget骨病及骨轉移惡性腫瘤的治療。普羅力®為中國首款及唯一一款針對骨質疏鬆症的RANKL

業 務

抑製劑並獲「診斷及治療絕經後骨質疏鬆症臨床診療指引」推薦。迄今為止的多項研究表明，RANKL抑制劑可顯著提高腰椎、髖部及股骨頸的骨密度，並降低骨折的風險。具有骨折高危風險的男性骨質疏鬆症患者、具有骨折高危風險的男性和女性糖皮質激素誘導的骨質疏鬆症治療，以及非轉移性前列腺癌男性患者接受雄激素剝奪治療引起的具有骨折高危風險的增加骨量治療和乳腺癌女性患者接受芳香化酶抑制劑治療引起的具有骨折高危風險的增加骨量治療，均與具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者的一線治療類似，亦包括雙磷酸鹽及RANKL抑制劑。地舒單抗治療需要皮下注射，每六個月60毫克，治療期間患者需要每日補充1,000毫克鈣及400國際單位的維生素D。

潛在市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文報告，基於一項於2021年發佈的全面系統性審查及元分析，全球整體老年女性骨質疏鬆症患病率為35.3%，而老年男性患病率則為12.5%。亞洲、歐洲及美國的骨質疏鬆症患病率分別為24.3%、16.7%及11.5%，亞洲擁有最高的患病率。全球老齡人口的數量及比例正在增長。根據世界銀行數據，全球65歲以上人口由2017年的650.0百萬人(佔總人口的8.7%)增加至2021年的748.1百萬人(佔總人口的9.6%)，並預期於2030年達到約990.5百萬人(佔總人口的11.7%)。生育率下降及壽命增長是全球人口老齡化的主要驅動因素。全球骨質疏鬆症藥物市場規模由2017年的132億美元增加至2021年的168億美元，複合年增長率為6.2%，並預期繼續增加至2030年的276億美元，2021年至2030年的複合年增長率為5.7%。於2021年，普羅力[®]銷售收入佔全球骨質疏鬆症藥物市場的21.4%。於2021年，普羅力[®]的目標適應症佔全球骨質疏鬆症市場的21.4%。

根據於2017年至2018年進行並於2021年發佈的《中國骨質疏鬆症發病率研究》，中國40歲或以上的男性及女性分別有5.0%及20.6%患有骨質疏鬆症。骨質疏鬆症為一種常見且可預防的疾病，易導致個體骨折風險增加，此為老年人致殘的主要原因。儘管骨質疏鬆症屬於可預防的疾病且對其意識日漸提高，骨質疏鬆症的患病率日趨普遍，導致其治療需求日益增加。骨質疏鬆的療法包括非藥物療法及藥物療法。骨質疏鬆藥物療法主要包括雙磷酸鹽、雷洛昔芬(易維特)、降鈣素、特立帕肽(復泰奧)及地舒單抗(普羅力)。雙磷酸鹽被認為是一線藥物療法。由於普羅力[®]及其生物類似藥BA6101為首款及唯一一款治療骨質疏鬆症的生物製品，加上骨質疏鬆症的患病率不斷上升，該疾病的可預防性質對其市場潛力並無重大影響。骨質疏鬆症相關骨折最常見的部位為髖部、脊柱及腕部，嚴重的髖部、脊柱及腕部骨折通常需要手術治療，這會導致與健康相關的生活質量下降。骨質疏鬆症隨年齡而增加。根據弗若斯特沙利文報告，中國65歲以上老年人口由2017年的158.3百萬人(佔總人口的11.4%)增加至2021年的200.6百萬人(佔總人口14.2%)，

業 務

預計到2030年將達到約317.6百萬人(佔總人口的22.0%)。中國骨質疏鬆症藥物市場規模由2017年的人民幣194億元增加至2021年的人民幣276億元，複合年增長率為9.3%，並預期繼續增加至2030年的人民幣508億元，2021年至2030年的複合年增長率為7.0%。於2021年，普羅力®銷售收入佔中國骨質疏鬆症藥物市場的0.8%。於2021年，普羅力®的目標適應症佔中國骨質疏鬆症市場的0.8%。

已確定兩類骨質疏鬆症：原發性和繼發性骨質疏鬆症。原發性骨質疏鬆症是該疾病最常見形式，包括絕經後骨質疏鬆症(I型)和老年性骨質疏鬆症(II型)。在絕經後女性中，雌激素水平下降導致骨吸收率大於骨形成率。雖然骨質疏鬆症的疾病過程並不明顯，但骨強度的喪失會增加骨折風險。骨質疏鬆性骨折通常發生於髌部、前臂遠端、脊柱或肱骨近端，髌部及脊柱骨折與發病率及死亡率增加相關。許多因素會增加患骨質疏鬆症的風險，包括年齡、種族、生活方式選擇以及醫療狀況及治療。絕經後女性骨質疏鬆症的防治選擇應考慮有效性、風險及經濟成本。低風險或中等風險的患者應採取行動維持骨骼健康，包括採取健康的生活方式以及攝入足夠的鈣及維生素D。同時，可以使用激素療法(「**激素療法**」)。骨折風險高的女性應服用抗骨質疏鬆症的藥物。

於2010年，普羅力®獲FDA批准用於治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者。一項針對7,808名絕經後骨質疏鬆症患者的關鍵性III期臨床試驗表明，絕經後骨質疏鬆症患者的股骨骨密度於10年內持續增加，顯示良好的長期藥物療效及安全性。腎功能不全的患者亦可正常服藥，無需調整劑量。於龐大的患者群體、良好的臨床效果及無嚴重不良反應等多種因素的共同作用下，普羅力®迅速在廣闊的市場中佔據巨大份額。

根據弗若斯特沙利文報告，普羅力®及其生物類似藥的全球地舒單抗市場規模由2017年的2,164.2百萬美元增加至2021年的3,593.1百萬美元，複合年增長率為13.5%，預期於2030年增加至3,984.7百萬美元，2021年至2030年的複合年增長率為1.2%。於2020年6月，普羅力®在中國獲批治療骨質疏鬆症適應症。受益於龐大的患者群體及多種適應症，普羅力®及其生物類似藥於2021年在中國地舒單抗市場的銷售收入為人民幣210.1百萬元，並預期增加至2030年的人民幣7,823.7百萬元，複合年增長率為49.5%。

業 務

就BA6101已上市地舒單抗的競爭格局而言，截至最後實際可行日期，BA6101為唯一在中國獲批的普羅力®(地舒單抗)生物類似藥。普羅力®(地舒單抗)及BA6101的詳情載列如下：

品牌名稱	通用名稱	公司	地區/機構	初步批准日期	經批准適應症	每名患者的年度成本	2021年全球銷售收入	國家醫保目錄
普羅力® (參照藥)	地舒單抗	安進	美國/FDA	2010年6月1日	<ul style="list-style-type: none"> 治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者 增加具有骨折高危風險的男性骨質疏鬆症患者的骨量 治療具有骨折高危風險的糖皮質激素誘導的男性和女性骨質疏鬆症 增加因非轉移性前列腺癌接受雄激素剝奪治療所致的具有骨折高危風險的男性的骨量 增加因乳腺癌接受芳香化酶抑制劑治療所致的具有骨折高危風險的女性的骨量 	約2,868.3美元		-
		安進	歐盟/歐洲藥品管理局	2010年5月26日	<ul style="list-style-type: none"> 骨折風險增加的絕經後女性及男性的骨質疏鬆症治療 骨折風險增加的前列腺癌男性患者與激素消融相關的骨質流失治療 骨折風險增加的成人患者與長期全身性糖皮質激素療法相關的骨質流失治療 	不適用	36億美元	-
		安進	中國/國家藥監局	2020年6月17日	<ul style="list-style-type: none"> 治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者 	約人民幣1,247.1元 ⁽²⁾		乙類目錄 ⁽¹⁾
博優倍®		本集團	中國/國家藥監局	2022年11月8日	<ul style="list-style-type: none"> 治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者 	不適用	不適用	乙類目錄 ⁽¹⁾

附註：

- (1) 納入國家醫保目錄乙類目錄的藥物於各省的報銷比例不同，通常介乎70%至90%。
- (2) 普羅力®每劑為人民幣623.53元。地舒單抗治療需要皮下注射，每六個月60毫克，每年兩次。
- (3) 不適用指無法獲得公開資料。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

截至最後實際可行日期，全球(中國以外)有11種處於臨床階段的普羅力®(地舒單抗)的候選生物類似藥，其詳情載列如下：

藥品名稱／編碼	公司	地區	階段	適應症	首次發佈日期
BA6101	本集團	歐洲	I期	骨質疏鬆症	2020年10月20日
GP2411	山德士	美國、歐洲、 日本	III期	絕經後骨質疏鬆症	2019年6月4日
SB16	三星生物	波蘭	III期	絕經後骨質疏鬆症	2020年12月11日
TVB-009	梯瓦製藥	美國	III期	絕經後骨質疏鬆症	2021年1月28日
CT-P41	Celltrion	歐洲	III期	絕經後骨質疏鬆症	2021年2月17日
FKS518	Fresenius Kabi SwissBioSim GmbH	歐洲	III期	絕經後骨質疏鬆症	2021年6月22日
RGB-14-P	Gedeon Richter Plc.	美國、歐洲	III期	絕經後骨質疏鬆症	2021年10月21日
MB09	mAbxience S.A	歐洲、墨西哥	III期	絕經後骨質疏鬆症	2022年4月20日
AVT03	Alvotech Swiss AG	南非	III期	絕經後骨質疏鬆症	2022年5月27日
ENZ215	Enzene	捷克	III期	絕經後骨質疏鬆症	2022年6月6日
INTP23	Lambda Therapeutics	印度	III期	絕經後骨質疏鬆症	2022年6月15日

附註：

- (1) 就海外生物類似藥進入中國市場而言，自《接受藥品境外臨床試驗數據的技術指導原則》於2018年發佈後，生物製品許可申請可接納來自海外臨床試驗的數據。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

類似地，截至最後實際可行日期，中國有眾多處於臨床階段的普羅力®(地舒單抗)的候選生物類似藥，其詳情載列如下：

藥品名稱／編碼	公司	階段	適應症	首次發佈日期
QL1206	齊魯製藥	生物製品 許可申請	骨折風險高的絕經後骨質疏鬆症	2021年9月6日
9MW0311	江蘇泰康生物醫藥	生物製品 許可申請	絕經後骨質疏鬆症	2021年12月22日
KN012	蘇州康寧杰瑞 Feiyang Biotech	III期	骨折風險高的絕經後骨質疏鬆症	2020年7月31日
CMAB807	上海百邁博製藥 上海邁泰亞博生物技術	III期	骨折風險高的絕經後骨質疏鬆症	2020年11月17日
HLX14	復宏漢霖生物技術	III期	骨折風險高的絕經後骨質疏鬆症	2022年3月18日
MV088	昆藥集團	I期	骨折風險高的絕經後骨質疏鬆症	2020年11月27日
HS-20090-2	上海翰森生物醫藥	I期	骨折風險高的絕經後骨質疏鬆症	2021年7月16日

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

BA6101為中國率先上市靶向具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者的普羅力生物類似藥，我們的目標是成為先行者，以幫助我們先於中國其他競爭對手搶佔市場份額，此舉通常不易受到來自落後於競爭對手產品推出引起的價格競爭。我們已於2022年11月於中國獲得監管批准以開始商業化BA6101，並於2022年11月底在中國商業化BA6101。我們相信BA6101於市場競爭中處於有利地位，並將於其在中國推出後獲得領先的市場份額。

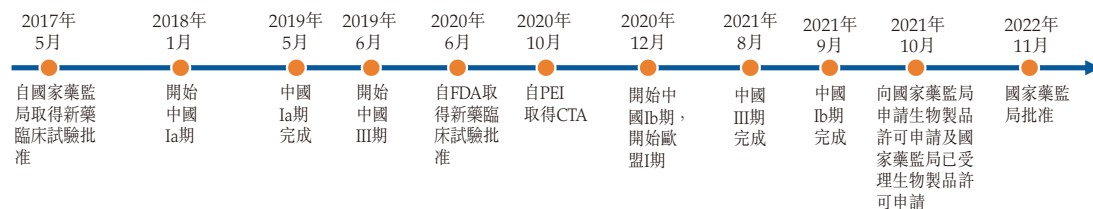
臨床開發歷史及成果概要

截至最後實際可行日期，我們已完成BA6101治療具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者的III期臨床試驗，並已於2022年11月於中國獲得監管批准以開始商業化。根據所收集及分析的數據，我們得出結論：於BA6101的III期臨床試驗中，與安慰劑相比，每六個月皮下注射BA6101可顯著提高具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者的腰椎、髖部、股骨頸和轉子骨密度，並降低骨轉換標誌物S-CTX及P1NP。BA6101總體上安全且耐受性良好，並無發生非預期的不良反應。與先前的參照藥普羅力®的研究相比，其有效性及安全性特徵類似。

根據Ib期臨床試驗（為獨立臨床試驗）所收集及分析的數據，我們得出結論，對健康成年男性經皮下注射單劑量BA6101或普羅力®，具有生物等效性以及相似的藥代動力學及藥效動力學特徵。其表現出良好的整體安全性及耐受性，以及相似的免疫原性及安全性特徵。根據Ia期臨床試驗所收集及分析的數據，對健康受試者經皮下注射單劑量BA6101（18毫克、60毫克及120毫克）表現出良好的整體安全性及耐受性。

臨床開發

下圖概述BA6101的開發時間線：



業 務

III期臨床試驗

研究設計。III期臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行研究，比較BA6101及安慰劑於具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者中的療效及安全性。III期臨床試驗於2021年8月完成，448名受試者（BA6101組337名受試者，安慰劑組111名受試者，按3：1的比例隨機分配）被安排在中國45家臨床研究中心。BA6101組每六個月接受一次60毫克的BA6101注射，安慰劑組每六個月接受一次1毫升的安慰劑注射。總共有兩個治療周期。所有受試者均為被診斷為具有骨折高危風險的骨質疏鬆症的絕經後女性。由於當時普羅力®尚未進口至中國，藥品審評中心同意臨床試驗的參照藥可使用安慰劑，試驗應被設計為優效性試驗。



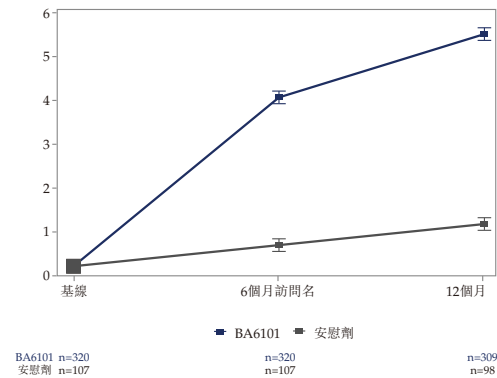
主要終點是12個月，腰椎骨密度較基線的平均百分比變化。

次要終點包括：(i) 6個月腰椎骨密度較基線的平均百分比變化；(ii) 6個月及12個月全髖、股骨頸及轉子骨密度較基線的平均百分比變化；(iii) 1個月、6個月及12個月S-CTX及P1NP較基線的百分比中位數變化。

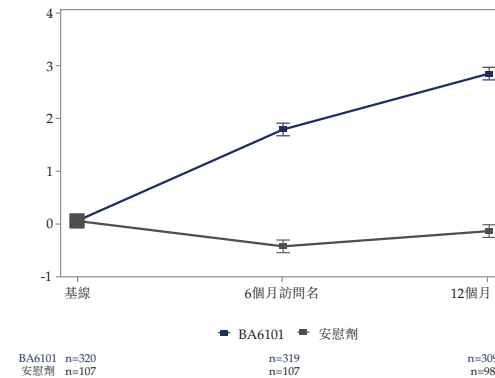
業 務

療效。關於主要終點結果，根據FAS，BA6101組及安慰劑組12個月時腰椎骨密度較基線的最小平方均值（「最小平方均值」）變化百分比分別為5.63%及0.92%。BA6101組與安慰劑組的最小平方均值差異為4.71%，而95% CI為3.81%至5.60%，P值<0.0001，具有統計學意義。下圖載列更詳細的12個月治療結果，即腰椎骨密度較基線的百分比變化及次要終點結果：

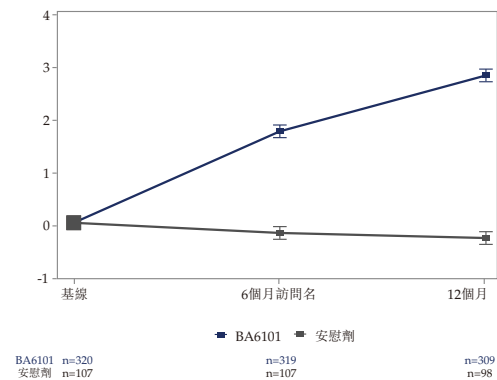
腰椎骨密度較基線的變化
比率最小平方均值 (±SE)



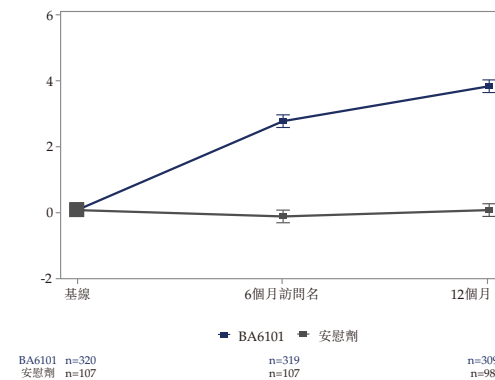
全體骨密度較基線的變化
比率最小平方均值 (±SE)



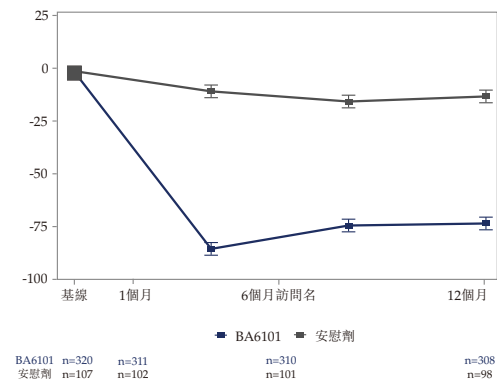
股骨頸骨密度較基線的變化
比率最小平方均值 (±SE)



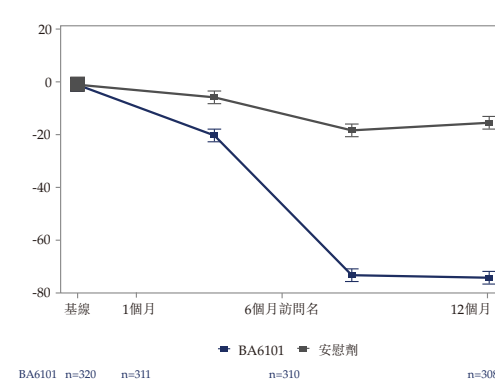
轉子骨密度較基線的變化
比率最小平方均值 (±SE)



S-CTX 較基線的變化
比率中位數 (第一季度, 第三季度)



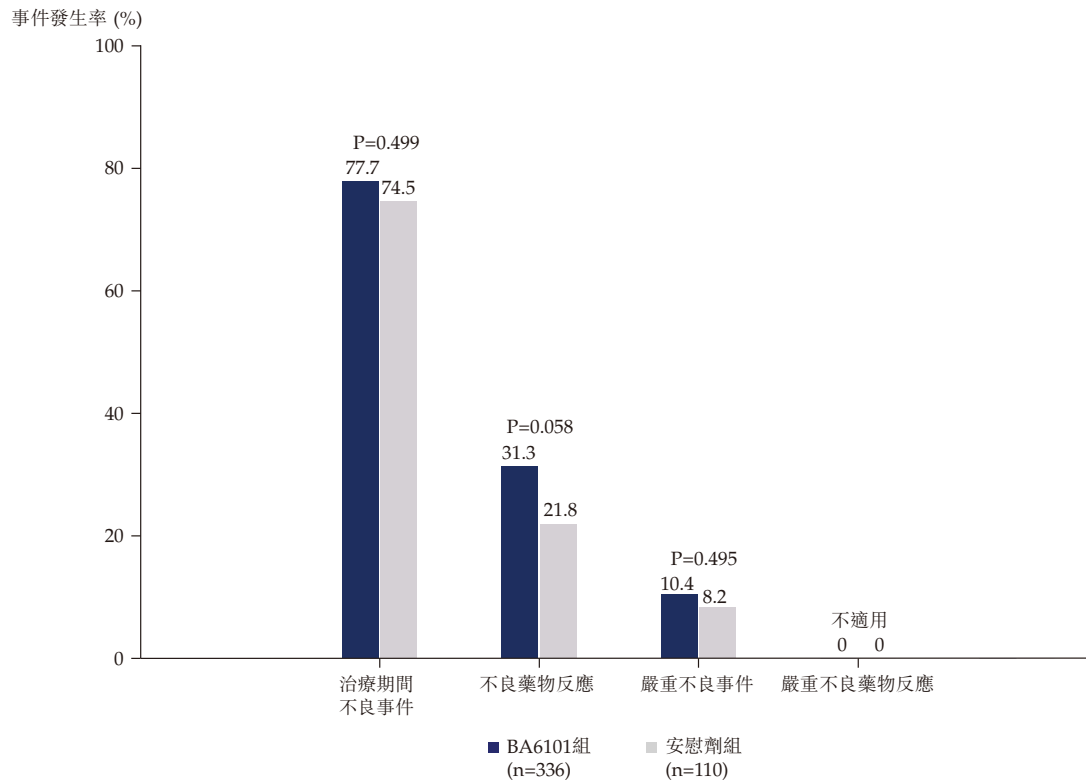
PINP 較基線的變化
比率中位數 (第一季度, 第三季度)



業 務

BA6101組及安慰劑組的次要終點結果有統計學上的顯著差異(於每種情況下， $P < 0.0001$)。

安全性。BA6101組及安慰劑組的治療期間不良事件、不良藥物反應、嚴重不良事件、導致試驗中止或退出的治療期間不良事件或不良藥物反應發生率並無統計學上的顯著差異。BA6101組及安慰劑組的不良藥物反應發生率分別為31.3%及21.8%。治療期間不良事件的嚴重程度主要為輕中度，包括血鹼性磷酸酶下降、背痛、關節痛及其他藥物不良反應。試驗期間並無發生導致死亡的治療期間不良事件或嚴重不良事件。下圖載列更詳盡的安全性結果：



免疫原性。接受研究藥物後，安慰劑組的受試者中並無人被檢測出ADA陽性，BA6101組的四名受試者至少出現一次ADA陽性，其中1人出現中和抗體。ADA及中和抗體並不影響療效及藥物時間曲線趨勢，且BA6101具有良好的耐受性。

業 務

在中國的Ib期臨床試驗

研究設計。Ib期臨床試驗是一項隨機、雙盲、平行對照的研究，比較BA6101及普羅力®在健康成年男性受試者中的藥代動力學、藥效動力學及安全性，並為一項獨立臨床試驗。Ib期臨床試驗已於2021年9月完成。168名受試者(BA6101組及普羅力®組各有84人)入組，每人接受單劑量的60毫克BA6101或普羅力®。

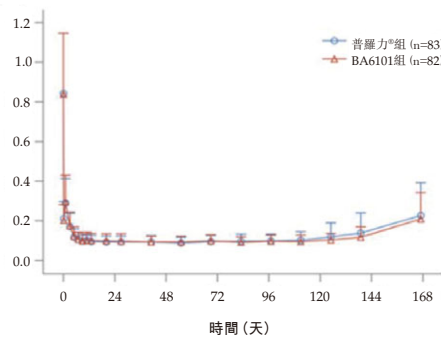


主要終點是 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 。

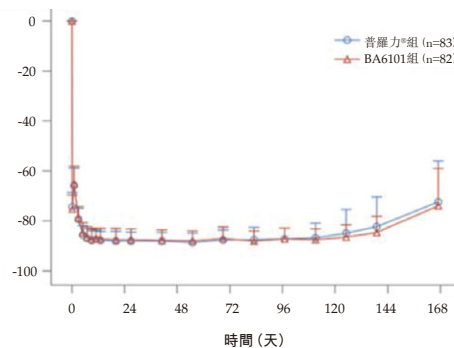
次要終點包括觀察：(i) AUC_{0-t} ；(ii) T_{max} ；(iii) CL/F ；(iv) λ_z ；(v) $t_{1/2}$ ；(vi) 表觀分佈容積 (V_z/F)；(vii) 藥效動力學參數 (血清CTX較基線的百分比變化)；及(viii) ADA陽性結果及中和抗體陽性結果的發生率。

藥代動力學/藥效動力學。皮下注射60毫克BA6101或普羅力®的單劑量後，兩個實驗組的血清CTX測量值的平均藥效時間曲線趨勢及血清CTX濃度的下降趨勢非常相似。兩組的 $AUEC_{0-t}$ 及 E_{max} 的幾何平均比率及其90% CI均於80.00%至125.00%的等效界值內。下圖載列有關結果的更多詳情：

血藥濃度CTX (奈克/毫升)



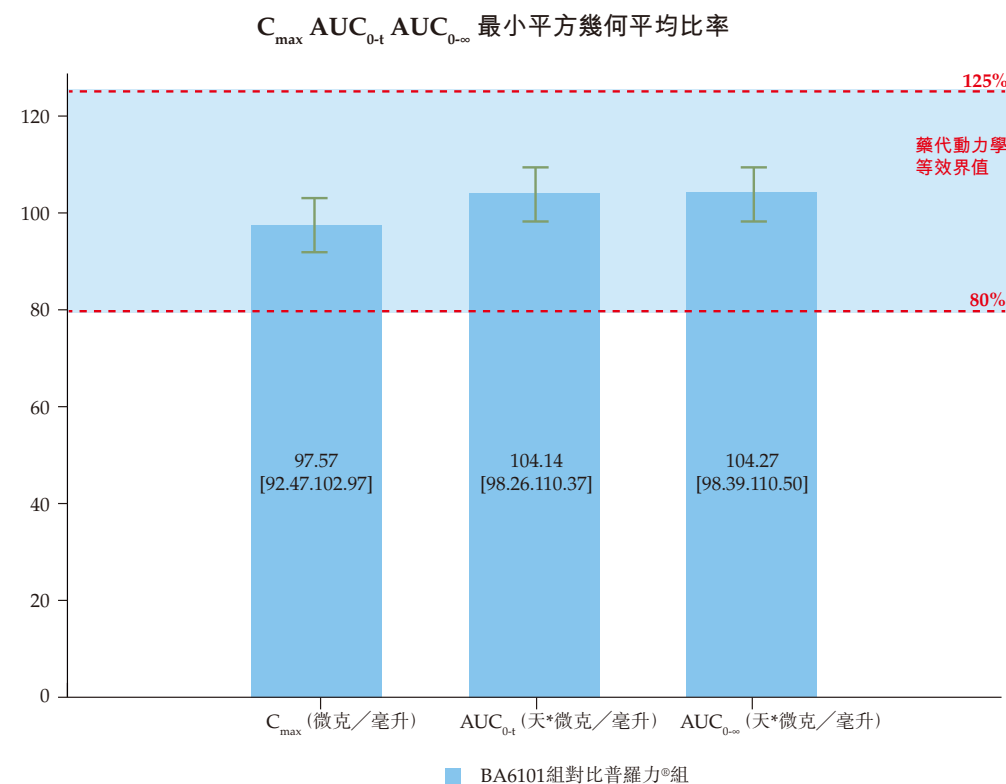
血藥濃度CTX 較基線的變化 (%)



業 務

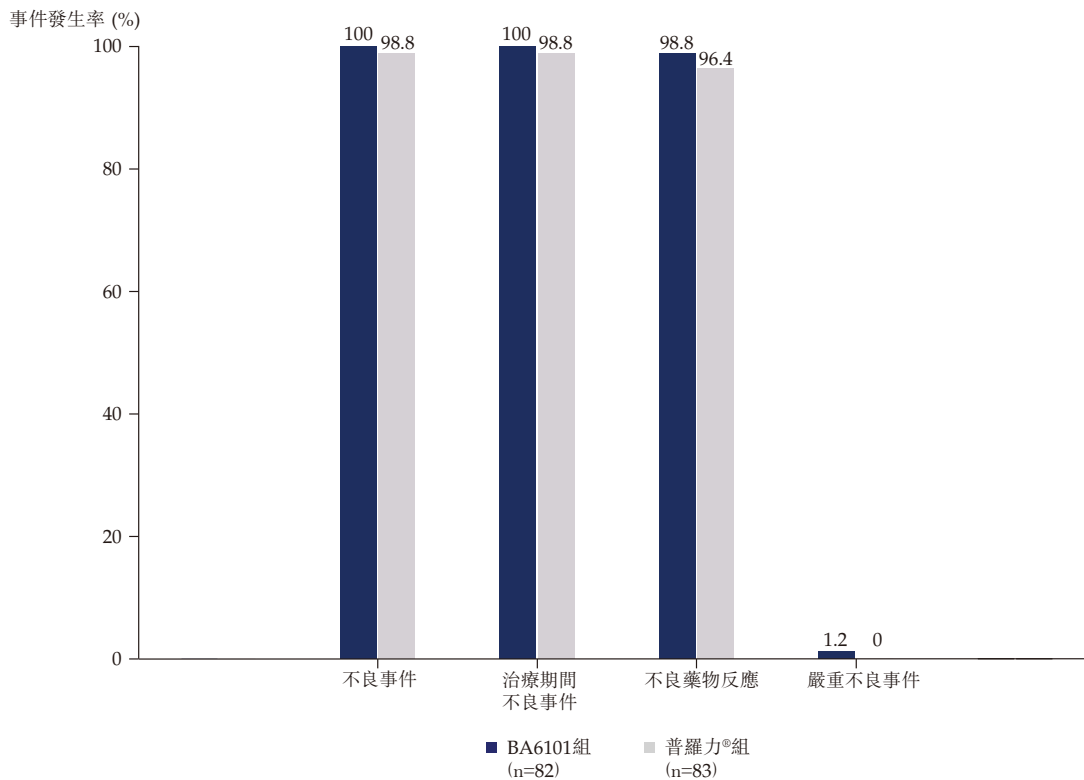
參數	幾何平均數		幾何比率	90% CI
	BA6101	普羅力®	(BA6101/普羅力®)	(BA6101/普羅力®)
AUEC _{0-t} (天*%)	14178.61	14037.60	101.00%	99.00%~103.05%
E _{max} (%)	89.65	89.98	99.64%	98.71%~100.58%

兩個實驗組在AUC_{0-∞}及C_{max}方面亦建立等效的藥代動力學特徵，原因為AUC_{0-∞}及C_{max}的幾何平均比率的90% CI於預定的80至125%等效界值內，即藥代動力學等效已經實現。下圖載列有關結果的更多詳情：



業 務

安全性。BA6101及普羅力®引起的不良事件的發生率及嚴重程度相似。BA6101組及普羅力®組的治療期間不良事件發生率分別為100.0%及98.8%。BA6101組及普羅力®組的不良藥物反應發生率分別為98.8%及96.4%。血甲狀旁腺激素升高是兩組中最常見的不良藥物反應。BA6101組及普羅力®組的血甲狀旁腺激素升高的發生率分別為82.9%及77.1%。兩組受試者均出現以1級不良藥物反應為主的情況。此外，在臨床試驗過程中，並無出現3級或以上的治療期間不良事件，並無導致死亡或退出試驗的治療期間不良事件，亦無出現嚴重的藥物不良反應，並觀察到類似的免疫原性及安全性特徵。下圖載列更詳盡的安全性結果：

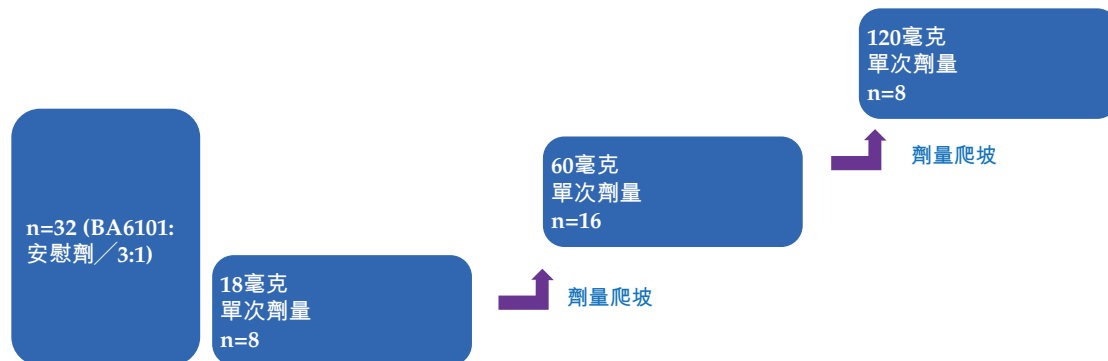


免疫原性。BA6101組及普羅力®組的所有受試者的ADA測試結果均為陰性。

業 務

中國Ia期臨床試驗

研究設計。Ia期臨床試驗為隨機、雙盲、安慰劑對照的研究，旨在評估BA6101在健康受試者中的藥代動力學、藥效動力學及安全性。Ia期臨床試驗於2019年5月完成。入組受試者32人，18毫克劑量組8名受試者（其中BA6101組六名受試者及安慰劑組兩名受試者）；60毫克劑量組16名受試者（其中BA6101組12名受試者及安慰劑組四名受試者）；120毫克劑量組八名受試者（其中BA6101組六名受試者及安慰劑組兩名受試者），每組單次給藥BA6101或安慰劑。



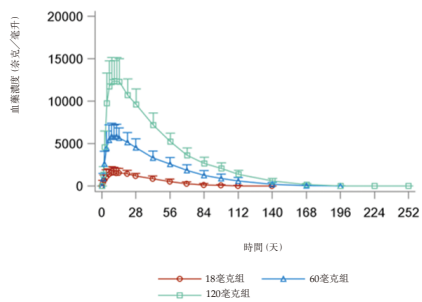
藥代動力學終點包括(i) C_{max} ；(ii) AUC_{0-t} ；(iii) $AUC_{0-\infty}$ ；(iv) T_{max} ；(v) $t_{1/2}$ ；(vi) V_z/F ；(vii)表觀清除率（「 CL_z/F 」）；(viii) λ_z ；(ix)從零到可檢測最低藥物濃度時間點 t 間的平均駐留時間（「 MRT_{0-t} 」）；(x)零外推至無窮時間平均駐留時間（「 $MRT_{0-\infty}$ 」）；及(xi)外推曲線下面積百分比（「 $AUC_{\%Extrap}$ 」）。

藥效動力學終點包括，於各劑量組隨訪期間，(i) CTX-1；(ii)骨鹼性磷酸酶（「BALP」）及給藥後P1NP距基線值的變化；及(iii)藥效動力學參數，如從零到最後測定時間的效應曲線下面積（「 AUE_{0-t} 」）、 E_{max} 、 TE_{max} 等。

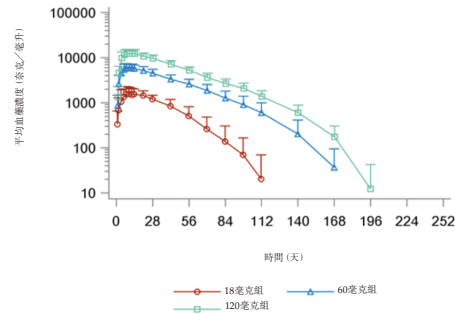
業 務

藥代動力學／藥效動力學。於健康受試者皮下注射BA6101單劑量後，於18至120毫克劑量範圍內 C_{max} 呈線性藥代動力學特徵。於60至120毫克劑量範圍內 C_{max} 及AUC呈線性藥代動力學特徵。於健康受試者皮下注射18至120毫克的BA6101單劑量後，血清CTX-1濃度隨時間變化趨勢一致，CTX-1抑制維持時間與給藥劑量呈正相關。血清BALP濃度隨時間變化趨勢一致，均呈緩慢下降趨勢。下圖載列更詳盡的結果：

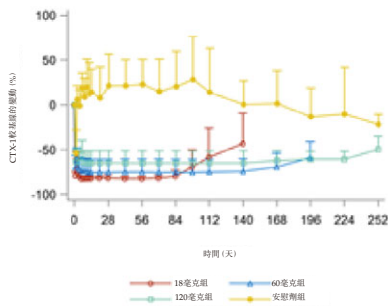
健康受試者單次皮下注射BA6101後平均血藥濃度－時間圖



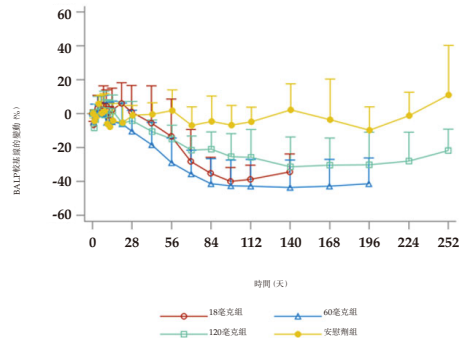
健康受試者單次注射BA6101後平均血藥濃度－時間半對數圖



健康受試者單次皮下注射BA6101注射液／安慰劑後血清CTX-1較基線變化的平均療效－時間圖 (PDOS)

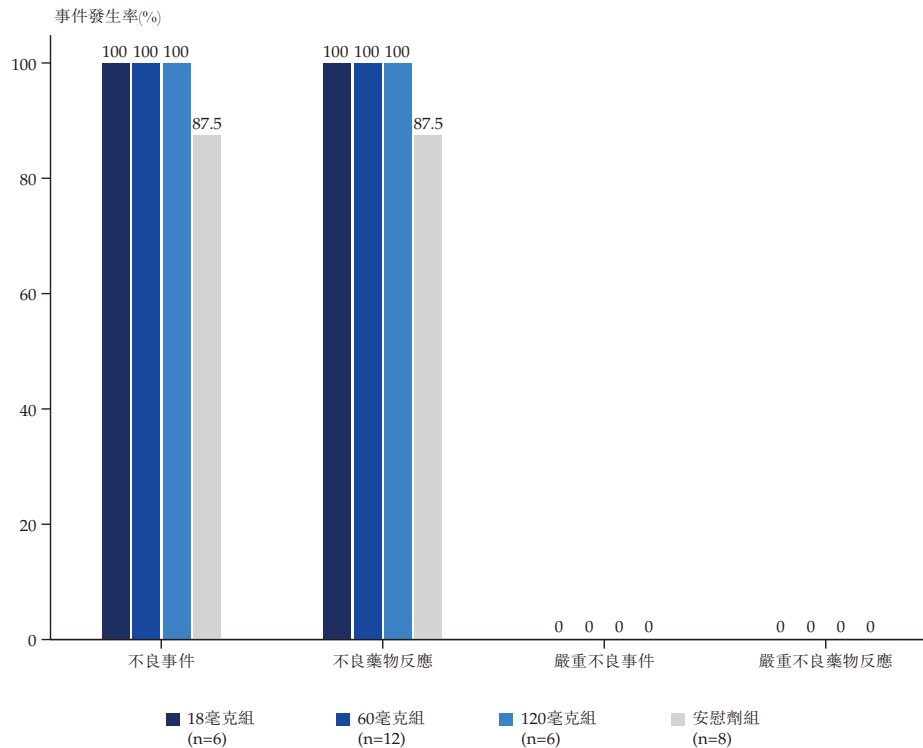


健康受試者單次皮下注射BA6101注射液／安慰劑後血清BALP較基線變化的平均療效－時間圖 (PDOS)



業 務

安全性。試驗藥組中合共24名(100.0%)受試者出現204項治療期間不良反應(「治療期間不良反應」)，包括於18毫克劑量組的六名(100.0%)受試者出現42項、於60毫克劑量組的12名(100.0%)受試者出現95項、於120毫克劑量組的6名(100.0%)受試者出現67項及於安慰劑組的7名(87.5%)受試者出現16項。治療期間不良反應大多數為1級或2級。3級治療期間不良反應呈報如下：於18毫克劑量組中，1名(16.7%)受試者出現1宗低磷酸鹽血症；於120毫克劑量組中，1名(16.7%)受試者出現1宗牙髓炎；並無發生4級治療期間不良反應。並無發生治療期間嚴重不良事件或因治療期間不良事件而退出研究。下圖載列更詳盡的安全性結果：

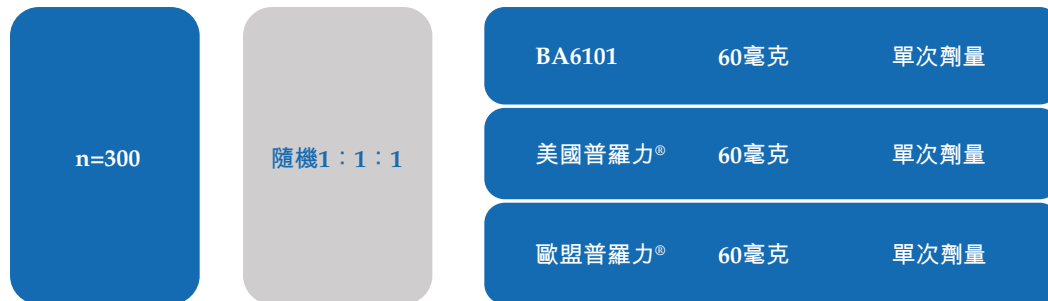


免疫原性。BA6101組及安慰劑組全體受試者的ADA檢測結果均呈陰性。

業 務

進行中的國際I期臨床試驗

研究設計。進行中的國際I期臨床試驗是一項隨機、雙盲、三臂平行研究，比較BA6101、美國普羅力®及歐盟普羅力®在德國健康成年男性受試者中的藥代動力學、藥效動力學及安全性。截至最後實際可行日期，I期臨床試驗正在進行中，預期將有約300名受試者入組(各測試組約100人)，每人將接受60毫克BA6101、美國普羅力®或歐盟普羅力®的單劑量。



主要終點是(i) AUC_{0-t} ；(ii) C_{max} ；及(iii) $AUC_{0-\infty}$ 。

次要終點包括(i) T_{max} ；(ii) $t_{1/2}$ ；(iii) CL/F ；(iv) V_d ；(v) λ_z ；(vi) 通過外推法獲得的 $AUC_{0-\infty}$ 百分比(「% AUC_{ex} 」)；(vii) 藥效動力學參數(血清CTX濃度)；及(viii) ADA陽性結果及中和抗體陽性結果的發生率。

藥代動力學／藥效動力學及安全性。截至最後實際可行日期，國際I期臨床試驗仍在進行中，因此尚未獲得藥代動力學／藥效動力學及安全性的結果。

臨床前研究

與普羅力®相比，BA6101具有相同的藥代動力學特徵；結合活性及抑製作用相似；毒性反應性質相同、程度相近，並無出現新毒性反應；且兩種藥物的毒代動力學特徵相似。因此，BA6101與普羅力®於藥效動力學、藥代動力學、組織交叉反應及毒代動力學方面具有生物相似性。

業 務

於美國及歐盟的研發計劃

根據弗若斯特沙利文報告，基於一項於2021年發佈的全面系統性審查及元分析，全球老年女性整體骨質疏鬆症患病率為35.3%，而老年男性患病率則為12.5%。歐盟及美國的骨質疏鬆症患病率分別為16.7%及11.5%。全球骨質疏鬆症藥物市場規模由2017年的132億美元增加至2021年的168億美元，複合年增長率為6.2%，並預期繼續增加至2030年的276億美元，2021年至2030年的複合年增長率為5.7%。全球普羅力®及其生物類似藥的地舒單抗市場規模由2017年的2,164.2百萬美元增加至2021年的3,593.1百萬美元，複合年增長率為13.5%，預期於2030年增加至3,984.7百萬美元，2021年至2030年的複合年增長率為1.2%。由於美國及歐盟市場佔全球市場較大比重，我們決定於美國及歐盟商業化BA6101。此外，在美國，2021年普羅力®每名患者的年度成本約為2,868.3美元。在中國，2021年普羅力®每名患者的年度成本約為人民幣1,247.1元。同樣，誠如弗若斯特沙利文所告知，生物類似藥於美國及歐盟的定價亦高於中國。因此，普羅力®於海外市場的定價(包括其生物類似藥的定價)更具優勢，能帶來較高的利潤率，使我們更容易收回前期研發投資。

下表分別載列我們就BA6101及BA1102獲取美國及歐盟市場註冊批准的研發計劃、監管框架及時間表：

BA6101/BA1102	美國	歐盟
研發計劃	正在德國進行的I期臨床試驗結果預計將於2023年下半年公佈。 我們計劃於2023年第一季度在德國啟動III期臨床試驗。	
監管框架	<ul style="list-style-type: none">• 生物製品價格競爭與創新法案(BPCIA)	<ul style="list-style-type: none">• ICH Q5E生物技術產品/生物製品在生產過程中可作出變動：生物技術產品/生物製品的可比性(CPMP/ICH/5721/03)• 類似生物醫學產品指引(CHMP/437/04 Rev 1)

業 務

BA6101/BA1102

美國

歐盟

- 以生物技術來源蛋白為活性物質的類似生物醫學產品－質量問題的指引(EMA/CHMP/BWP/247713/2012)
- 以生物技術來源蛋白為活性物質的類似生物醫學產品：非臨床與臨床問題的指引(EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1)

獲得上市預期時間表 2025年

2025年

BA6101將於歐盟被視為與一種已獲歐盟批准的生物藥物(亦稱「參照藥」)相似的醫學產品。申請有關生物類似醫學產品的法律依據為已在各個歐盟成員國國家法例中實施的第2001/83/EC號指令第10(4)條。BA6101將於美國根據公共衛生服務法第351(k)條分類為生物類似藥產品。

重要溝通及後續步驟

與國家藥監局/藥品審評中心的重要溝通

我們的BA6101已完成最少一次對人類受試者進行的臨床試驗。作為有關主管機關的國家藥監局及藥品審評中心並不反對我們開始III期臨床試驗以展示生物等效性。我們開發BA6101的主要監管里程碑包括與國家藥監局及藥品審評中心的重要溝通載列如下。

根據我們的中國法律顧問，我們已自國家藥監局及藥品審評中心取得一切必要的批准以繼續進行BA6101臨床試驗(包括I期及III期臨床試驗)，且國家藥監局及藥品審評中心並不反對我們按計劃開始III期臨床試驗。

據我們的法律顧問告知，根據相關中國法律，I期臨床試驗不必於開展III期臨床試驗前完成。本公司於開展III期臨床試驗前已向藥品審評中心提交有關BA6101 III期臨床試驗設計的申請。

業 務

新藥臨床試驗批准

我們於2017年5月自藥品審評中心取得新藥臨床試驗批准，以批准我們開展臨床試驗(包括I期及III期臨床試驗)。具體而言，新藥臨床試驗批准不包含我們開始I期及III期臨床試驗的任何條件或要求我們於開始III期臨床試驗前完成或達到I期臨床試驗的任何要點。

Ia期臨床試驗

我們於2018年1月在中國開始BA6101 Ia期臨床試驗並於2019年5月完成。Ia期臨床試驗為隨機、雙盲、安慰劑對照的研究，評估BA6101在健康受試者中的藥代動力學、藥效動力學及安全性。

III期臨床試驗

於2018年12月25日，我們收到藥品審評中心的書面答覆(「**2018年書面答覆**」)，同意我們的BA6101 III期臨床試驗設計，且不反對我們開始III期臨床試驗。我們就開始BA6101的III期臨床試驗與藥品審評中心的重要溝通詳情載列如下。

我們於2018年11月20日向藥品審評中心提交正式會面請求，以就BA6101 III期臨床試驗(當時我們正進行BA6101的Ia期臨床試驗)的臨床試驗設計進行溝通。於2018年12月25日，我們收到2018年書面答覆，同意我們的BA6101 III期臨床試驗設計。由於BA6101作為生物類似藥進行開發，預期參照藥將被用於對照組。然而，當時的參照藥普羅力®尚未於中國獲批，因此，藥品審評中心同意III期臨床試驗可於對照組使用安慰劑，惟研究應被設計為優效性試驗。目標人群應為具有骨折高危風險的絕經後女性骨質疏鬆症患者。於2019年4月，我們從負責進行BA6101 III期臨床試驗的醫院的倫理委員會取得批准。根據Ia期臨床試驗結果、我們與藥品審評中心的溝通及負責進行BA6101 III期臨床試驗的醫院的倫理委員會批准，我們於2019年6月在中國啟動BA6101及安慰劑治療具有骨折高危風險絕經後女性骨質疏鬆症的III期臨床研究。

透過我們於2019年6月14日發佈的藥品審評中心藥物臨床試驗註冊及我們與藥品審評中心的上述溝通，藥品審評中心充分了解BA6101的臨床試驗開發計劃及III期臨床試驗的臨床試驗設計。我們的中國法律顧問已確認，藥品審評中心就III期臨床試驗作出2018年書面答覆後，並無任何法律或法規規定藥品審評中心須作出進一步肯定確認，以批准開始III期臨床試驗。此外，經弗若斯特沙利文確認，我們與藥品審評中心的上述安排符合行業規範。

業 務

於2019年7月30日，我們通過電子郵件收到藥品審評中心關於我們BA6101的臨床試驗的補充建議，當中載列有關目標人群、設計、對照藥物選擇、樣本量及III期臨床試驗的主要終點的額外詳情。於2020年2月11日，我們提交另一個會面請求以確認BA6101的III期臨床試驗設計能否達到提交生物製品許可申請的要求。於2020年5月12日，藥品審評中心提供書面答覆，要求額外開展BA6101與普羅力®的藥代動力學相似性臨床研究。基於上述溝通，於2020年12月，我們在中國啟動BA6101及普羅力®在健康成年男性受試者中的藥代動力學、藥效動力學及安全性比較的藥代動力學相似性臨床研究，即Ib期臨床試驗，已於2021年9月完成。

國家藥監局已於2021年10月接受BA6101的生物製品許可申請，展示出其對BA6101現有的臨床試驗設計概無進一步意見，並達到提交生物製品許可申請的要求。我們已於2022年11月於中國獲得監管批准以開始商業化BA6101。

除上述者外，我們並無與國家藥監局或藥品審評中心就BA6101進行任何重大監管溝通，亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對BA6101有任何重大關切。

有關我們就BA6101已註冊、持有、已申請或擬申請的知識產權的詳情，請參閱「知識產權」。

與PEI、歐洲藥品管理局及FDA的重要溝通

啟動藥代動力學相似性研究前，我們已於2019年2月就BA6101請求科學建議，並於2019年4月收到歐洲藥品管理局人用藥品委員會給予的答覆。人用藥品委員會於該答覆提供開發BA6101及BA1102的建議，包括回覆在單一開發項目下，倘BA6101與普羅力®及BA1102與安加維®之間已建立綜合質量相似性，且在非臨床及臨床方面證明BA6101與普羅力®類似，我們能否就普羅力®及安加維®獲批准治療的適應症分別獲得BA6101及BA1102上市許可。人用藥品委員會回覆，倘BA6101與普羅力®及BA1102與安加維®之間已建立質量相似性，且BA6101與普羅力®之間已建立非臨床相似性，我們的整體臨床開發計劃則視為可接受。我們已自德國聯邦衛生部的聯邦疫苗及生物醫學研究所PEI獲得臨床試驗申請的批准，以於2020年10月啟動臨床試驗。

我們於2022年1月向人用藥品委員會提交隨訪科學建議會議請求，以尋求對其質量更新及地舒單抗生物類似藥產品(正在一個單一開發項目中開發，以製造普羅力®及安加維®的參考藥品的生物類似藥)的進一步比較臨床研究的可接受性的意見。

業 務

我們於2018年6月的生物類似藥初始諮詢會議及2019年10月的生物製品開發（「生物製品開發」）第2類會議上收到FDA關於BA6101及BA1102開發計劃的建議。於生物製品開發第2類會議上，FDA同意我們在單一全球開發項目中開發BA6101及BA1102的計劃，包括(i)對健康志願者進行的三臂藥代動力學相似性研究，以提供可證明BA6101與美國普羅力®、BA6101與歐盟普羅力®以及美國普羅力®與歐盟普羅力®之間的藥代動力學相似性的證據，及(ii)進行雙臂活性對照可比較臨床研究，以評估BA6101與歐盟普羅力®相比，對患有骨質疏鬆症的絕經後女性的療效、安全性及免疫原性。我們於2020年4月30日在美國提交初步新藥臨床試驗，並於2020年6月3日收到臨床試驗批准函。I期臨床試驗正在德國進行。預期結果將於2023年下半年公佈。

除上述情況外，我們並無與PEI、歐洲藥品管理局或FDA就BA6101進行任何重要監管溝通，我們亦不知悉PEI、歐洲藥品管理局或FDA對BA6101有任何重大關切。

合作安排及商業化計劃

我們於煙台基地生產BA6101，以供在中國經銷。有關煙台基地所使用技術的進一步詳情，見本節「生產」。我們的營銷工作將主要針對中國各地的相關醫院。我們可能與推廣商及經銷商等業務合作伙伴合作，以實現BA6101的商業化。

就BA6101的海外計劃而言，我們擬於BA6101獲批後在中國的煙台基地進行生產，並將探索與推廣商及其他經銷商合作安排的可能性，以實現BA6101於海外市場的商業化。

我們最終可能無法在BA6101的商業銷售中取得成功。

我們的核心產品：BA1102地舒單抗注射液（安加維®的生物類似藥）

概覽

我們正在開發BA1102作為安加維®（地舒單抗）生物類似藥，名稱為地舒單抗注射液。安加維®（通用名為地舒單抗）主要用於為患者治療因多發性骨髓瘤、實體瘤骨轉移及不可手術切除或手術切除可能導致嚴重發病率的骨巨細胞瘤引起的骨相關事件。安加維®為120毫克地舒單抗。我們於2015年7月開始開發BA1102，目前正在中國進行實體瘤骨轉移的III期臨床試驗。我們預期於2023年第一季度完成III期臨床試驗並就實體瘤骨轉移及骨巨細胞瘤治療向國家藥監局提交生物製品許可申請，這與安加維®在中國獲批的適應症相同。我們計劃主要在中國將BA1102商業化為安加維®的可負擔替代品。根據弗若斯特沙利文報告，安加維®及其生物類似藥於中國的地舒單抗市場的銷售收入由2017年的零增加至2021年的人民幣141.0百萬元，並預期於2030年增加至人民幣2,836.9百萬元，2021年至2030年的複合年增長率為39.6%。

業 務

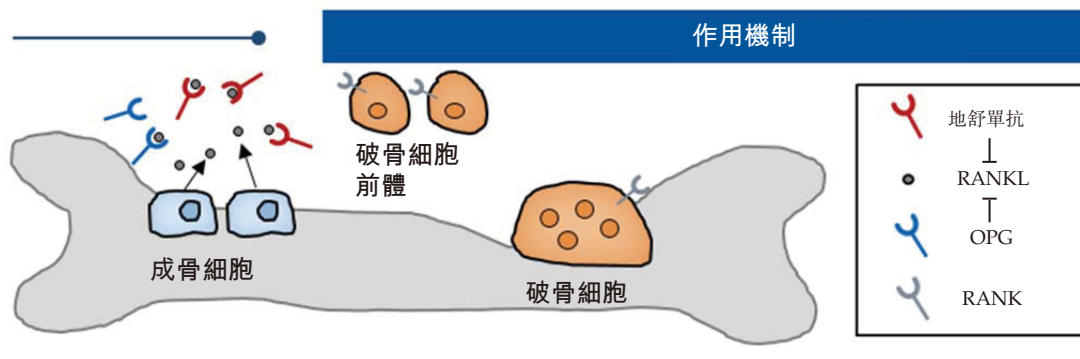
參照藥的背景

安加維®(地舒單抗)是一種由安進研制的全人源RANKL IgG2單克隆抗體。於2010年11月，安加維®(地舒單抗)首次獲FDA批准上市，且隨後在美國上市。於2011年7月，其在歐盟上市。於2019年5月，安加維®獲國家藥監局批准於中國上市。地舒單抗被首次納入國家醫保目錄(2020年版)，並自2021年3月1日起生效。地舒單抗在美國及歐盟的主要專利將分別於2025年及主要於2025年屆滿。在獲批且參照藥主要專利，包括專利期限延長或相關補充保護證書(如安加維®在美國及歐盟的專利分別於2025年及主要於2025年)到期後，生物類似藥方可商業化。地舒單抗在中國的主要專利已於2022年6月屆滿。根據弗若斯特沙利文報告，於2021年，安加維®的全球銷售額為22億美元，而於中國的銷售額則為人民幣141.0百萬元。

安加維®已在世界各地獲批用於以下適應症的治療：(i)治療患有不可手術切除或手術切除可能導致嚴重發病率的骨巨細胞瘤的成人及骨骼發育成熟的青少年(定義為至少一處成熟長骨且體重≥45公斤)；(ii)預防實體瘤骨轉移引起的骨相關事件；(iii)預防多發性骨髓瘤引發的骨相關事件及(iv)治療雙磷酸鹽治療無效的惡性腫瘤高鈣血症。

作用機制

地舒單抗是一種全人源單克隆抗體，可與RANKL進行高親和力及特異性結合，從而阻止其在破骨細胞前體及破骨細胞表面的受體RANK激活。RANKL連同其受體RANK及OPG是調節骨吸收途徑中的關鍵介質。防止RANKL/RANK相互作用會抑制破骨細胞的形成、功能及存活，從而減少皮質骨及小樑骨的骨吸收。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

現有療法

如以下示例，地舒單抗的劑量及給藥方案因適應症而異。

預防實體瘤骨轉移引起的骨相關事件及預防多發性骨髓瘤引發的骨相關事件：除原發性腫瘤的特異性化療及靶向治療外，國內外主要指南均推薦使用地舒單抗或雙磷酸鹽，減少及延緩骨相關事件的發生。一般而言，作為實體瘤骨轉移的一線治療，地舒單抗為每四周注射120毫克，於上臂、大腿上部或腹部進行皮下注射。

骨巨細胞瘤：地舒單抗為治療不可切除骨巨細胞瘤或於手術切除可能引致嚴重發病率時的唯一方案。地舒單抗為每四周注射120毫克，並在治療首月的第8天及第15天額外注射120毫克，於上臂、大腿上部或腹部進行皮下注射。

潛在市場機遇及競爭

近年來，中國惡性腫瘤的發病率及死亡率持續上升。癌症轉移於癌細胞從原患處蔓延至其他部位時發生。癌症轉移的常見部位包括骨頭、肝、肺、腦及腎上腺。不同癌症有其各自轉移的優先部位。骨骼仍是繼肺部及肝臟後第三常見的轉移性癌症部位。乳腺癌、肺癌及前列腺癌通常傾向於骨轉移。晚期惡性腫瘤骨轉移的發生率高達30%至75%。易發生骨轉移的常見腫瘤包括乳腺癌(65%至75%)、前列腺癌(65%至75%)、甲狀腺癌(60%)、肺癌(30%至40%)、腎癌(20%至25%)及惡性黑色素瘤(14%至45%)等實體瘤，這為地舒單抗提供了廣泛的患者基礎。⁽¹⁾骨轉移可令癌症患者的死亡率大幅上升及生活質量下降。舉例而言，骨相關事件(「骨相關事件」)佔骨轉移前列腺癌患者44%。骨轉移及骨相關事件患者與並無骨轉移及骨相關事件的患者相比的死亡風險比率大幅增加。隨着抗癌治療方法不斷改進，晚期癌症患者的生存時間不斷延長，患者出現骨轉移及其他骨骼複雜情況的風險亦大幅增加。根據地舒單抗的標籤，分別針對乳腺癌、非小細胞肺癌及前列腺癌的骨轉移進行了三項臨床試驗，以測試藥物的療效及安全性。根據美國國家綜合癌症網絡(「NCCN」)指引，推薦建議類別為第1類、第2A類、第2B類及第3類，第1類指最高級別的推薦建議，基於高級別證據NCCN一致認同干預屬適當。在治療不同類型原發性癌症的骨轉移時，地舒單抗大多歸類為第1類。

附註：

- (1) 參閱Suva、Larry及Washam、Charity及Nicholas、Richard及Griffin、Robert(2011年)，《骨轉移：機制及治療機會》，《Nature reviews 內分泌學》，7(4)，208-18。

業 務

全身治療為主要治療方式，其中化療、內分泌療法及分子靶向療法是復發性及轉移性乳腺癌的基礎藥物治療，而雙磷酸鹽可預防及治療骨相關事件。合理的局部治療可以更好地控制骨轉移的症狀。手術為治療單骨轉移的積極方式，放療則是有效的局部治療。一項隨機臨床研究表明，對於需要雙磷酸鹽治療骨轉移的乳腺癌患者，亦可考慮注射地舒單抗。

化療、分子靶向療法及免疫療法等全身療法可用於肺癌的抗腫瘤治療。合理的局部治療可以更好地控制骨轉移的症狀。推薦使用手術治療孤立性骨轉移，放療亦為有效的局部治療。雙磷酸鹽可預防及延緩骨相關事件的發生。骨調節劑（包括雙磷酸鹽及地舒單抗）適用於骨轉移。

應採用多學科診斷及治療模式制定診療策略。主要治療方法包括藥物療法（內分泌療法、化療、靶向療法、雙磷酸鹽及地舒單抗）、鎮痛療法、外照射放療、放射性核素療法、骨科手術及微創介入療法。地舒單抗在減少及延緩轉移性去勢抵抗性前列腺癌骨轉移患者中骨相關事件的發生方面優於唑來磷酸。地舒單抗的常見不良反應包括低鈣血症及下頷骨壞死。

根據弗若斯特沙利文報告，骨巨細胞瘤為具有高局部浸潤能力的中度惡性骨腫瘤，佔所有原發性骨腫瘤約5%。超過一半的病變發生於二十歲至三十九歲期間。骨巨細胞瘤的全球發病率由2017年的11,100例增加至2021年的11,700例，複合年增長率為1.4%。預期2030年將增加至13,100例，2021年至2030年的複合年增長率為1.2%。於中國，骨巨細胞瘤的發病率由2017年2,100例增加至2021年的2,100例，複合年增長率為0.7%。預期2030年將增加至2,200例，2021年至2030年的複合年增長率為0.6%。全球骨巨細胞瘤藥物市場規模由2017年的903億美元增加至2021年的1,252億美元，複合年增長率為8.5%，並預期繼續增加至2030年的1,994億美元，2021年至2030年的複合年增長率為5.3%。於2021年，安加維®銷售收入佔全球骨巨細胞瘤藥物市場的1.8%。於2021年，安加維®的目標適應症佔全球骨轉移及骨巨細胞瘤市場的1.6%。中國骨巨細胞瘤藥物市場規模由2017年的人民幣165億元增加至2021年的人民幣196億元，複合年增長率為4.5%，並預期繼續增加至2030年的人民幣386億元，2021年至2030年的複合年增長率為7.8%。於2021年，安加維®銷售收入佔中國骨巨細胞瘤藥物市場的0.7%。於2021年，安加維®的目標適應症佔中國骨轉移及骨巨細胞瘤市場的0.4%。安加維®（地舒單抗）已被納入2021年中國臨床腫瘤學會指引，使其成為獲納入指引的第一種骨巨細胞瘤靶向藥物治療。安加維®是用於治療不可切除骨巨細胞瘤的一級建議藥物及用於可切除骨巨細胞瘤術前治療的二級建議藥物。一級建議藥物指證據及／或普遍同意既定治療或療程屬有益、有用及有效。二級建議藥物指對既定治療或療程的有用性／有效性有衝突證據及／或有意見分歧。

業 務

此外，安加維®為首款及目前唯一一款治療骨巨細胞瘤(該等骨巨細胞瘤不可切除或手術切除可能引致嚴重發病率)的藥物。其為患者帶來了控制疾病進展及提高生活質量的創新治療選擇。受益於具有多種適應症的廣大患者基礎，安加維®及其生物類似藥的中國地舒單抗市場規模由2017年的零增加至2021年的約人民幣141.0百萬元，並預期於2030年增加至人民幣2,836.9百萬元，2021年至2030年的複合年增長率為39.6%。

就已上市地舒單抗的競爭格局而言，截至最後實際可行日期，概無安加維®(地舒單抗)的生物類似藥於任何市場上市。安加維®(地舒單抗)的詳情載列如下：

品牌名稱	通用名稱	公司	地區/機構	初步批准日期	經批准適應症	每名患者每年的成本	2021年全球銷售收入	國家醫保目錄
安加維® (參照藥)	地舒單抗	安進	美國/FDA	2010年11月19日	<ul style="list-style-type: none"> 預防多發性骨腫瘤患者及實體瘤骨轉移患者的骨相關事件。 治療患有骨巨細胞瘤的成年人及骨骼成熟的青少年，該等骨巨細胞瘤不可切除或手術切除可能引致嚴重發病率。 治療雙磷酸鹽治療無效的惡性腫瘤高鈣血症。 	約 34,294.1 美元 (實體瘤及多發性骨腫瘤的骨轉移) 約 39,570.2 美元 (骨巨細胞瘤)		-
		安進	歐盟/歐洲藥品管理局	2011年7月13日	<ul style="list-style-type: none"> 預防患有晚期骨相關惡性腫瘤的成年人的骨相關事件。 治療患有骨巨細胞瘤的成年人及骨骼成熟的青少年，該等骨巨細胞瘤不可切除或手術切除可能引致嚴重發病率。 	約 24,000 歐元(成本因國家而異)	22億美元	-
		安進/ 百濟神州	中國/國家藥監局	2019年5月21日	<ul style="list-style-type: none"> 治療患有骨巨細胞瘤的成年人及骨骼成熟的青少年(定義為至少一處成熟長骨且體重≥45公斤)，該等骨巨細胞瘤不可切除或手術切除可能會引致嚴重的發病率。 實體瘤骨轉移患者的骨相關事件。 多發性骨腫瘤患者的骨相關事件。 	約人民幣 13,780 元(實體瘤及多發性骨腫瘤的骨轉移) 約人民幣 15,900 元(骨巨細胞瘤)		乙類目錄 ⁽²⁾

附註：

- (1) 根據FDA標籤，安加維®治療持續時間中位數為12個月，惟患者治療時間取決於疾病情況及患者狀況，並由醫生酌情決定。
- (2) 納入國家醫保目錄乙類目錄的藥物於各省的報銷比例不同，通常介乎70%至90%

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

截至最後實際可行日期，在全球範圍內(中國境外)，有兩款處於臨床階段的安加維®(地舒單抗)的候選生物類似藥。於中國，截至同日有六款處於臨床階段的安加維®(地舒單抗)的候選生物類似藥，其詳情載列如下：

地區	藥品名稱／編碼	公司	階段	適應症	首次發佈日期
中國	BA1102	本集團	III期	實體瘤骨轉移	2021年2月8日
	9MW0321	江蘇泰康生物醫藥	生物製品許可申請	預防由實體瘤骨轉移引起的骨相關事件	2021年12月22日
	QL1206	齊魯製藥	生物製品許可申請	實體瘤骨轉移	2021年8月30日
	HS629	海正藥業	I期	預防由實體瘤骨轉移引起的骨相關事件	2018年4月12日
	HL05	華蘭基因工程	I期	預防由實體瘤骨轉移引起的骨相關事件	2020年2月26日
	HS-20090	江蘇豪森藥業／上海翰森生物醫藥	III期	預防由實體瘤骨轉移及多發性骨腫瘤引起的骨相關事件	2022年10月21日
歐洲	BA1102 ¹⁾	本集團	I期	實體瘤骨轉移、骨巨細胞瘤	2020年10月20日
	MB09	mAbxience S.A	I期	健康男性	2022年3月28日

附註：

- (1) BA1102在歐盟正處於I期臨床試驗階段(憑藉BA6101在歐盟進行的臨床試驗)。歐洲藥品管理局及FDA均表示，倘BA1102與安加維®間及BA6101與普羅力®間建立綜合質量相似性，且在非臨床及臨床方面證明BA6101與普羅力®類似，彼等將同意BA6101在歐盟的I期及III期臨床試驗結果可支持將其適應症外推至普羅力®及安加維®的所有適應症。
- (2) 就海外生物類似藥進入中國市場而言，自《接受藥品境外臨床試驗數據的技術指導原則》於2018年發佈後，生物製品許可申請可接納來自海外臨床試驗的數據。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

地舒單抗被納入國家醫保目錄(2020年版)，並自2021年3月1日起生效。價格由每支人民幣5,298元降至每支人民幣1,060元。這將對BA1102未來商業化後的定價及市場份額構成挑戰。我們預期中國國家醫保目錄將推廣地舒單抗的市場滲透率，將有利於BA1102的未來商業化。

BA1102可能成為中國針對實體瘤骨轉移及骨巨細胞瘤的市場前三位生物類似藥之一，我們的目標是成為先行者，以幫助我們先於中國其他競爭對手搶佔市場份額，此舉通常不易受到來自落後於競爭對手產品推出引起的價格競爭。我們相信，BA1102將於市場競爭中處於有利地位，並於其推出後獲得領先的市場份額。

業 務

臨床開發歷史及成果概要

截至最後實際可行日期，我們正在中國進行BA1102的多中心III期臨床試驗，且已在中國完成I期臨床試驗。根據I期臨床試驗收集及分析的數據，我們得出結論，對健康受試者經皮下注射單劑量BA1102或安加維[®]，具有生物等效性以及相似的藥代動力學及藥效動力學特徵。其表現出良好的整體安全性及耐受性，以及相似的免疫原性及安全性特徵。

由於BA6101及BA1102含有相同的活性物質(地舒單抗)並具有相同的作用機制，我們分別於2019年4月及2019年10月與歐洲藥品管理局及FDA就BA6101及BA1102的開發策略進行溝通。歐洲藥品管理局及FDA均表示，倘BA6101與普羅力[®]及BA1102與安加維[®]間建立綜合質量相似性，且在非臨床及臨床方面證明BA6101與普羅力[®]類似，彼等將同意BA6101在歐盟的I期及III期臨床試驗結果可支持將其適應症外推至普羅力[®]及安加維[®]的所有適應症。鑒於我們正在進行BA6101的臨床試驗，BA1102在歐盟處於I期臨床試驗階段。

臨床開發

下圖概述BA1102的開發時間線：



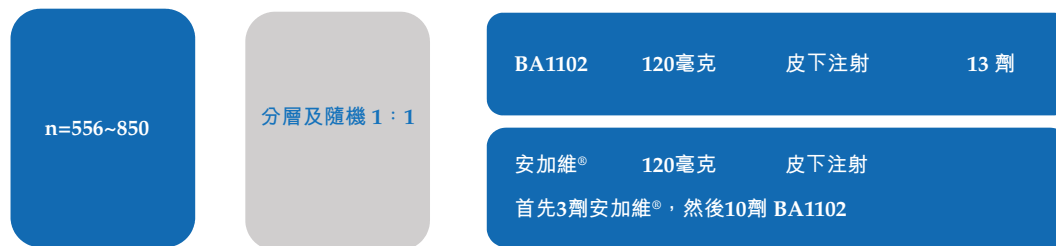
附註：

- (1) 由於BA6101的I期及III期臨床試驗結果將支持其適應症外推至美國及歐盟普羅力[®]及安加維[®]的所有適應症，故BA6101已獲新藥臨床試驗批准及臨床試驗申請。
- (2) 由於BA6101的I期及III期臨床試驗結果將支持其適應症外推至普羅力[®]及安加維[®]的所有適應症，鑒於我們正在進行BA6101的臨床試驗，BA1102在歐盟處於I期臨床試驗階段。

業 務

正在進行的III期臨床試驗

研究設計。正在進行的III期臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲、平行、活性對照研究，比較BA1102及安加維®對實體瘤骨轉移患者的療效及安全性。預期入組約556至850名受試者，按1:1比例隨機分為兩組，每組約278至425名受試者。臨床試驗將涉及約62家中國臨床研究中心。BA1102組將接受13劑BA1102。安加維®組將首先接受三劑安加維®，然後接受10劑BA1102。各組的劑量將為120毫克。試驗將持續53周。



主要終點是第13周骨轉換標誌物尿肌酐校正(「uCr」)的尿I型膠原交聯N端肽(「uNTx」)距基線值變化的自然對數值。

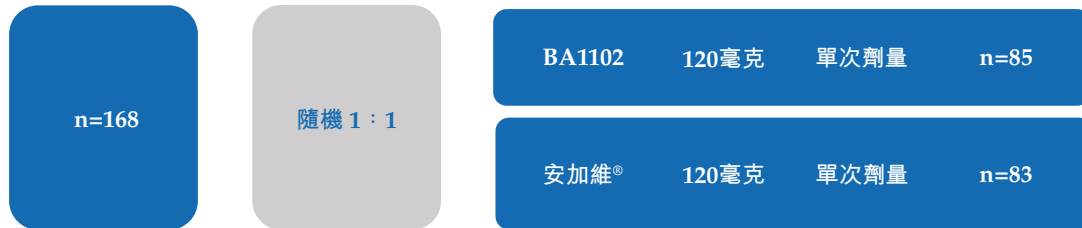
次要終點包括：(i)首次發生在研骨相關事件的時間；(ii)骨相關事件發生率；(iii)第13周、第25周及第53周血清骨鹼性磷酸酶較基線的變化百分比；及(iv)第25周及第53周uNTx/uCr距基線值變化的自然對數值。

安全性及療效。截至最後實際可行日期，治療實體瘤骨轉移的III期臨床試驗仍在進行中，因此尚未獲得安全性及療效結果。

業 務

I期臨床試驗

研究設計。I期臨床試驗為單中心、隨機、雙盲、平行對照、單劑量研究，比較120毫克BA1102及安加維®在健康成人受試者體內的藥代動力學、藥效動力學、安全性、耐受性及免疫原性。I期臨床試驗於2021年7月完成。168名受試者入組，並被分為兩組。其中一組85名受試者接受單劑BA1102，而另一組83名受試者接受單劑安加維®，劑量均為120毫克。試驗持續約252天。



主要終點為 C_{max} 及 AUC_{0-t} 。

次要藥代動力學終點包括對(i) $AUC_{0-\infty}$ ；(ii) T_{max} ；(iii)表觀全身清除率(CL/F)；(iv)消除速率常數(λ_z)；(v) $t_{1/2}$ ；及(vi)表觀分佈容積($V_{d/F}$)的觀察。

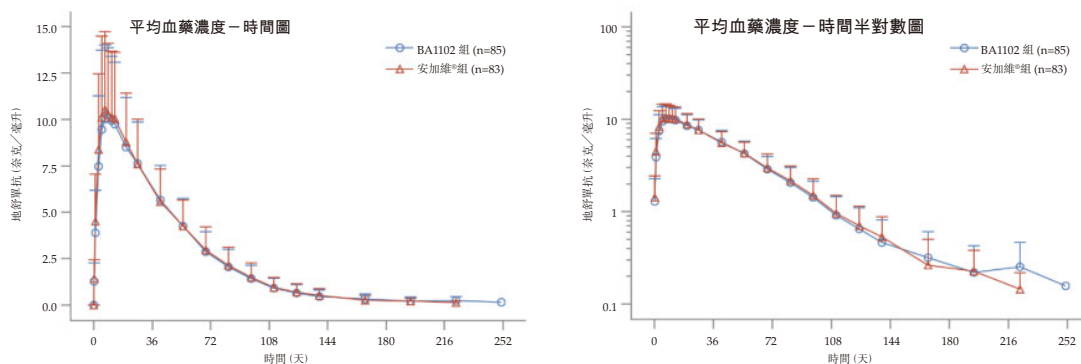
藥效動力學終點包括(i)血清膠原I型C端肽($CTX-1$)的變化；(ii)效應曲線下面積($AUEC_{0-t}$)；(iii)最大效應(E_{max})；及(iv)達到最大效應的時間(TE_{max})。

安全性參數包括臨床研究中發生的任何不良事件，和臨床症狀、生命體徵及體格檢查異常以及實驗室檢查值中出現的異常。

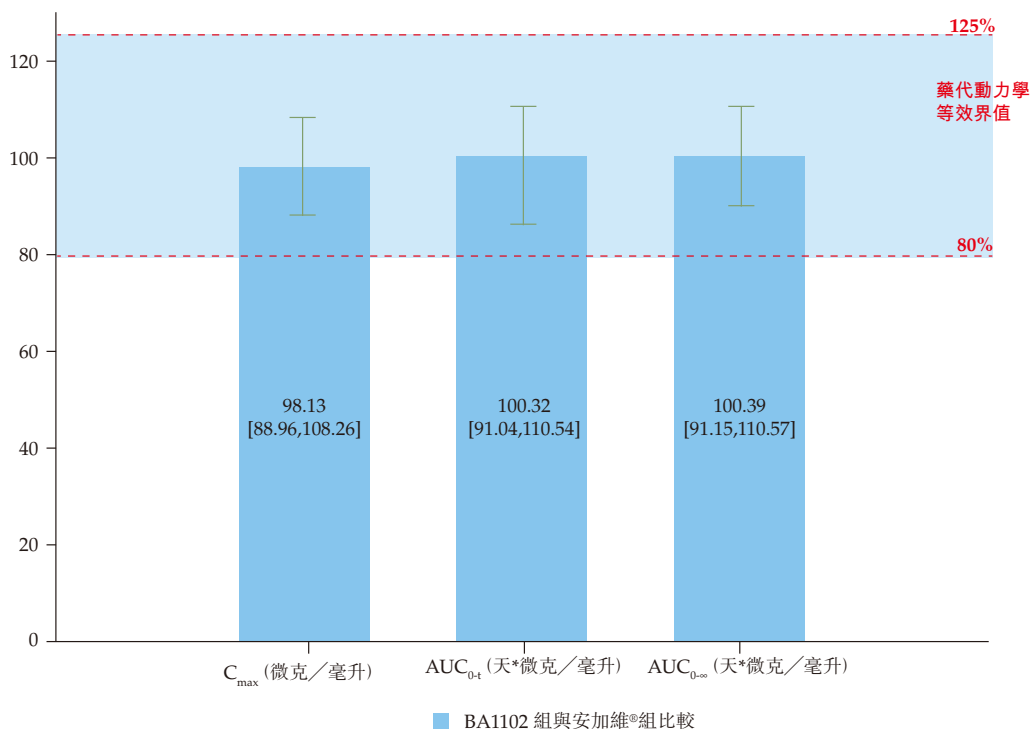
根據抗藥抗體陽性結果及中和抗體陽性結果的發生率，亦對免疫原性進行了評估。

業 務

藥代動力學。經皮下注射單劑120毫克BA1102或安加維®後，兩個實驗組的藥物時間曲線非常相似。兩組的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均比率以及其90% CI均處於80.00%至125.00%的等效界值內，達到了藥代動力學等效。下圖載列更詳盡的結果：

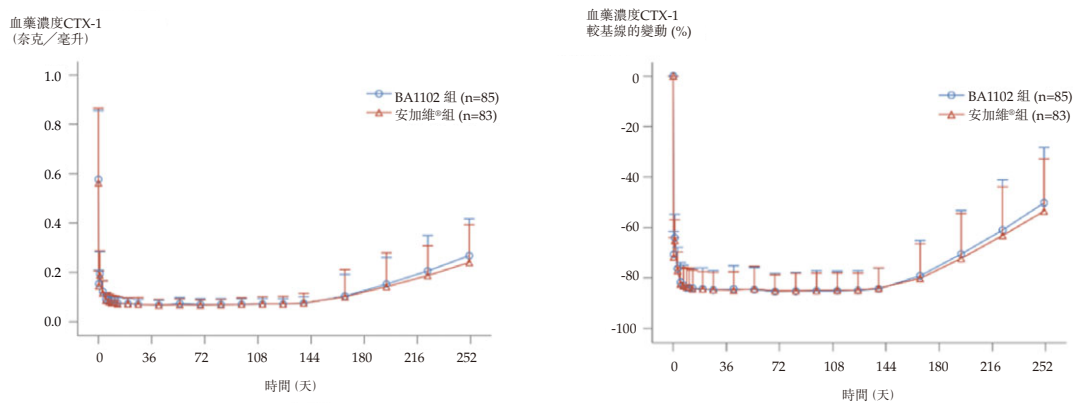


C_{max} AUC_{0-t} $AUC_{0-\infty}$ 最小二乘幾何平均比率



業 務

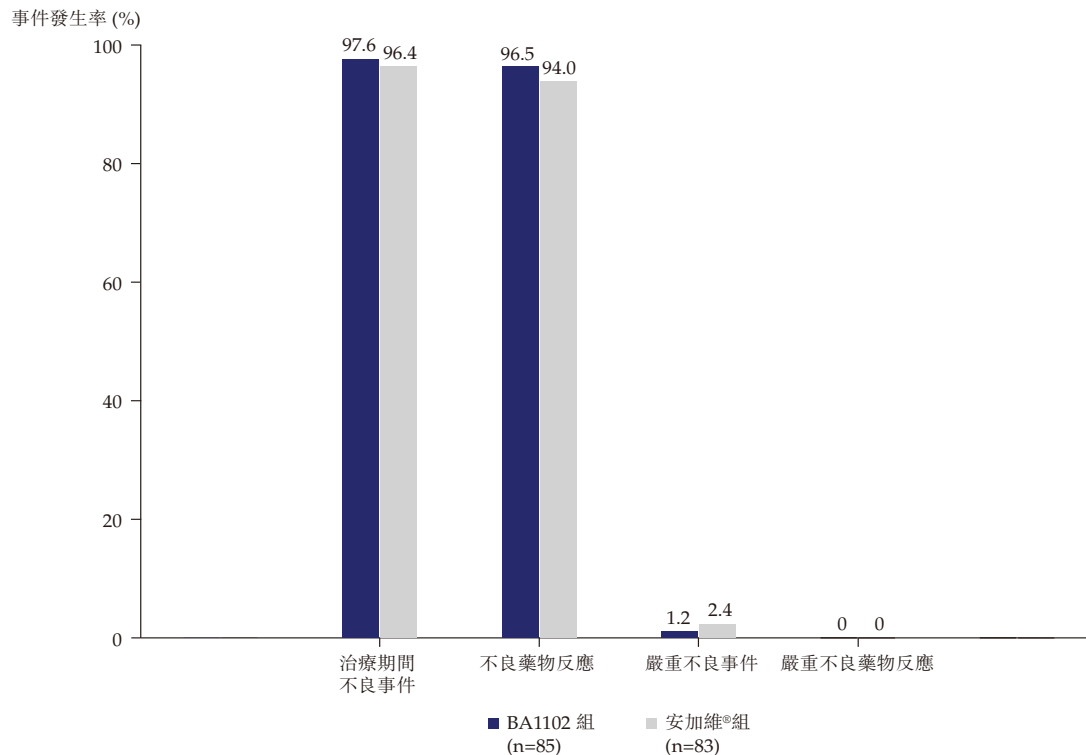
藥效動力學。經皮下注射單劑120毫克BA1102或安加維®後，兩個實驗組測定血清CTX-1值的平均藥效動力學時間曲線趨勢及血清CTX-1濃度的下降趨勢非常相似。兩組的AUEC_{0-t}及E_{max}幾何平均比率以及其90% CI均處於80.00%至125.00%的等效界值內。下圖載列有關結果的更多詳情：



參數	幾何平均值		幾何比率	90% CI
	BA1102	安加維®	(BA1102/安加維®)	(BA1102/安加維®)
AUEC _{0-t} (天*%)	-19134.77	-19384.79	98.71%	95.48%~102.05%
E _{max} (%)	-87.44	-87.62	99.80%	98.08%~101.54%

業 務

安全性。BA1102與安加維®不良反應的發生率及嚴重程度並無顯著統計學差異。BA1102組與安加維®組的治療期間不良事件發生率分別為97.6%及96.4%。BA1102組與安加維®組不良藥物反應的發生率分別為96.5%及94.0%。治療期間不良事件的嚴重程度主要為1級，兩組均有3例受試者出現3級或以上治療期間不良事件，但此等3級或以上治療期間不良事件均判定為與試驗用藥品可能／肯定無關。BA1102組中有一名受試者出現嚴重不良事件，而安加維®組中有兩名受試者出現嚴重不良事件。該等嚴重不良事件雖導致退出試驗，但判定為與試驗用藥品可能／肯定無關。在試驗過程中，治療後並無發生與研究藥物有關的死亡或其他嚴重不良事件。下圖載列有關安全結果的更多詳情：



嚴重不良藥物反應：與研究藥物相關的嚴重治療期間不良事件

免疫原性。免疫原性結果亦無顯著統計學差異。注射BA1102後252天內，概無受試者抗藥抗體檢測為陽性。注射安加維®後1例受試者抗藥抗體檢測為陽性，但其後檢測為ADA陰性。所有受試者注射BA1102或安加維®前後中和抗體均為陰性。

業 務

臨床前研究

由於BA6101及BA1102含有相同的活性物質(地舒單抗)並具有相同的作用機制，我們已於中國開展BA6101的臨床前研究，包括藥代動力學及毒代動力學研究、分子藥理學、藥效動力學、免疫原性及毒性比較研究。有關更多詳情，見本節「我們的生物類似藥組合—我們的核心產品：BA6101地舒單抗注射液(普羅力®的生物類似藥)—臨床開發歷史及成果概要—臨床前研究」。

於美國及歐盟的研發計劃

骨轉移即癌細胞從原患處蔓延至骨頭。晚期惡性腫瘤骨轉移的發生率高達30%至75%。幾乎所有類型的癌症均會擴散至骨頭。易發生骨轉移的常見腫瘤包括乳腺癌(65%至75%)、前列腺癌(65%至75%)、甲狀腺癌(60%)、肺癌(30%至40%)、腎癌(20%至25%)及惡性黑色素瘤(14%至45%)等實體瘤，這為地舒單抗提供了廣泛的患者基礎。⁽¹⁾全球骨轉移藥物市場規模由2017年的117億美元增加至2021年的160億美元，複合年增長率為8.2%，並預期繼續增加至2030年的323億美元，2021年至2030年的複合年增長率為8.1%。根據弗若斯特沙利文報告，骨巨細胞瘤的全球發病率由2017年的11,100例增加至2021年的11,700例，複合年增長率為1.4%。預期2030年將增加至13,100例，2021年至2030年的複合年增長率為1.2%。全球骨巨細胞瘤藥物市場規模由2017年的903億美元增加至2021年的1,252億美元，複合年增長率為8.5%，並預期繼續增加至2030年的1,994億美元，2021年至2030年的複合年增長率為5.3%。全球安加維®及其生物類似藥的地舒單抗市場規模由2017年的1,708.8百萬美元增長至2021年的約2,203.8百萬美元，複合年增長率為6.6%，預期於2030年將減少至1,824.6百萬美元。由於美國及歐盟市場佔全球市場較大比重，我們決定於美國及歐盟商業化BA1102。此外，於美國，2021年安加維®實體瘤骨轉移及多發性骨髓瘤患者的年度成本約為每人34,294.1美元，而骨巨細胞瘤患者為每人39,570.2美元。於歐盟，2021年安加維®每名患者的年度成本約為24,000歐元，因歐盟各國而有所不同。於中國，2021年安加維®實體瘤骨轉移及多發性骨髓瘤患者的年度成本約為每人人民幣13,780元，而骨巨細胞瘤患者為每人人民幣15,900元。同樣，誠如弗若斯特沙利文所告知，生物類似藥於美國及歐盟的定價亦較於中國的定價高。因此，安加維®於美國及歐盟的定價(包括其生物類似藥)更具優勢，且包含較高利潤率，這使我們更容易收回前期研發投資。

有關我們就BA6101及BA1102獲取美國及歐盟市場註冊批准的研發計劃、監管框架及時間表詳情，見本節「我們的生物類似藥組合—我們的核心產品：BA6101地舒單抗注射液(普羅力®的生物類似藥)—於美國及歐盟的研發計劃」。

附註：

- (1) 參閱Suva、Larry及Washam、Charity及Nicholas、Richard及Griffin、Robert(2011年)，《骨轉移：機制及治療機會》，《Nature reviews 內分泌學》，7(4)，208-18。

業 務

BA1102將於歐盟被視為與已於歐盟獲批准的生物藥物(亦稱為「參照藥」)相似的醫學產品。申請有關生物類似醫學產品的法律依據為已在各個歐盟成員國國家法例中實施的第2001/83/EC號指令第10(4)條。BA1102將於美國根據公共衛生服務法第351(k)條分類為生物類似藥產品。

重要溝通及後續步驟

與國家藥監局／藥品審評中心的重要溝通

我們的BA1102已完成最少一次對人類受試者進行的臨床試驗。作為有關主管機關的國家藥監局及藥品審評中心並不反對我們開始III期臨床試驗以展示生物等效性。我們開發BA1102的主要里程碑包括與國家藥監局及藥品審評中心的重要溝通載列如下。

根據我們的中國法律顧問，我們已自國家藥監局及藥品審評中心取得一切必要的批准以繼續進行BA1102臨床試驗(包括I期及III期臨床試驗)，且國家藥監局及藥品審評中心並不反對我們按計劃開始III期臨床試驗。

據我們的法律顧問告知，根據相關中國法律，I期臨床試驗不必於開展III期臨床試驗前完成。本公司於開展III期臨床試驗前已向藥品審評中心提交有關BA1102 III期臨床試驗設計的申請。

新藥臨床試驗批准

我們於2017年6月自藥品審評中心取得新藥臨床試驗批准，以批准我們開展臨床試驗(包括I期及III期臨床試驗)。具體而言，新藥臨床試驗批准不包含我們開始I期及III期臨床試驗的任何條件或要求我們於開始III期臨床試驗前完成或達到I期臨床試驗的任何重點。

I期臨床試驗

我們於2019年12月在中國開始BA1102的I期臨床試驗並於2021年7月完成。I期臨床試驗為單中心、隨機、雙盲、平行對照、單劑量研究，比較120毫克BA1102及安加維®在健康成人受試者體內的藥代動力學、藥效動力學、安全性、耐受性及免疫原性。

業 務

III期臨床試驗

2020年4月21日，我們與藥品審評中心進行電話會議（「2020年4月電話會議」），溝通有關開始III期臨床試驗及尋求其對臨床試驗設計的意見，期間，其並不反對我們按要求修改臨床試驗設計後開始III期臨床試驗。我們就開始BA1102的III期臨床試驗與藥品審評中心的重要溝通詳情載列如下。

於2020年2月，我們正進行BA1102的I期臨床試驗（隨後於2021年7月完成），而BA6101的Ia期臨床試驗已於2019年5月完成。BA6101的Ia期臨床試驗包括18毫克地舒單抗劑量組、60毫克地舒單抗劑量組及120毫克地舒單抗劑量組，結果顯示單次皮下注射BA6101（分別注射18毫克、60毫克及120毫克劑量）對健康受試者為安全及耐受性良好。在三個劑量組中，120毫克為BA1102的相同劑量（120毫克地舒單抗），因此，BA6101的Ia期臨床試驗結果成為BA1102的安全性參考。有關BA6101的Ia期臨床試驗的更多詳情，見本節「—我們的核心理產品：BA6101地舒單抗注射液（普羅力®的生物類似藥）—臨床開發歷史及成果概要—中國Ia期臨床試驗」。於2020年2月11日，我們就BA1102的III期臨床試驗向藥品審評中心提交正式會面請求。隨後，2020年4月電話會議於2020年4月21日舉行。電話會議期間，我們就討論在中國進行的BA1102臨床試驗設計與藥品審評中心分享(i)與歐盟及美國的相關主管機關的溝通經驗；及(ii) BA6101的Ia期臨床試驗結果（因為BA6101及BA1102包含相同的活性物質（地舒單抗），並具有相同的作用機制，BA6101的臨床試驗結果對BA1102臨床試驗開發具有高參考價值）作為BA1102的安全性參考。藥品審評中心在聽取我們的匯報後，充分了解我們參考BA6101的Ia期臨床試驗結果並在同一個電話會議中要求根據歐盟及美國的開發要求，將BA1102及安加維®的藥代動力學相似性研究的觀察期由六個月延長至九個月。基於與藥品審評中心進行的以上溝通，我們最終確定了BA1102的III期臨床試驗設計。其後，基於上述根據藥品審評中心要求修改的臨床試驗設計及BA6101的Ia期臨床結果（包含相同的活性物質（地舒單抗），並與BA1102具有相同的作用機制），我們於2020年12月從負責進行BA1102的III期臨床試驗的醫院的倫理委員會取得批准，並於2021年4月在中國開始BA1102治療實體瘤骨轉移的III期臨床試驗。

透過我們於2021年2月8日發佈的藥品審評中心藥物臨床試驗註冊及我們與藥品審評中心的上述溝通，藥品審評中心充分了解BA1102的臨床試驗開發計劃及III期臨床試驗的經修訂臨床試驗設計，且並不反對我們開始III期臨床試驗。我們的中國法律顧問已確認，與藥品審評中心就III期臨床試驗進行2020年4月電話會議後，並無任何法律或法規規定藥品審評中心須作出進一步肯定確認，以批准開始III期臨床試驗，且藥品審評中心並不反對我們開始III期臨床試驗。此外，經弗若斯特沙利文確認，我們與藥品審評中心的上述安排符合行業規範。

業 務

除上述者外，我們並無與國家藥監局或藥品審評中心就BA1102進行任何重大監管溝通，亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們持續開發BA1102有任何重大關切。

我們持續就BA1102治療實體瘤骨轉移進行III期臨床試驗，且計劃於2023年第一季度向藥品審評中心提交生物製品許可申請，並預期於2024年第一季度取得監管批准以開始商業化。

我們將申請不可切除或手術切除可能導致嚴重發病率的實體瘤骨轉移及骨巨細胞瘤適應症的生物製品許可申請。根據《生物類似藥研發與評價技術指導原則》及《生物類似藥相似性評價和適應症外推技術指導原則》，基於我們透過證據總體法對建議產品及參照產品確定生物相似性，倘至少一種適合適應症確認臨床相似性，則申請人可就參照產品獲許可的一種或以上額外適應症申請尋求建議產品許可。目前，BA1102的參照藥(即安加維®)在中國已獲批用於治療實體瘤骨轉移及不可切除或手術切除可能導致嚴重發病率的骨巨細胞瘤。倘BA1102的臨床試驗結果表現出對治療實體瘤骨轉移適應症的生物相似性，我們預期將BA1102的適應症外推至不可切除或手術切除可能導致嚴重發病率的骨巨細胞瘤，而無需就骨巨細胞瘤進行完整的臨床試驗。

BA6101及BA1102各自作為單獨的候選產品開發，並無外推至彼此的適應症。儘管BA6101及BA1102含有相同的活性物質(地舒單抗)並有相同的作用機制，國家藥監局仍將於其獲批後分別發出兩份市場註冊證明文件。

有關我們就BA1102已註冊、持有、已申請或擬申請的知識產權的詳情，請參閱「知識產權」。

與PEI、歐洲藥品管理局及FDA的重要溝通

由於BA6101及BA1102含有相同的活性物質(地舒單抗)並具有相同的作用機制，我們分別於2019年4月及2019年10月與歐洲藥品管理局及FDA就BA6101及BA1102的開發策略進行溝通。有關更多詳情，請參閱本節「我們的生物類似藥組合—我們的核心產品：BA1102地舒單抗注射液(安加維®的生物類似藥)—臨床開發歷史及成果概要」及「我們的生物類似藥組合—我們的核心產品：BA6101地舒單抗注射液(普羅力®的生物類似藥)—重要溝通及後續步驟」。除上述情況外，我們並無與PEI、歐洲藥品管理局或FDA就BA1102進行任何重要監管溝通，我們亦不知悉PEI、歐洲藥品管理局或FDA對我們正在進行的BA1102開發有任何重大關切。

業 務

合作安排及商業化計劃

我們擬於BA1102獲批准後在煙台基地進行生產，以供在中國經銷。有關煙台基地所用技術的進一步詳情，見本節「一生產」。我們的營銷工作將利用我們的專責內部銷售及市場團隊以及博优诺®(BA1101)的經銷網絡，主要以中國各地的相關醫院為目標。我們亦將探索與推廣商及其他經銷商的合作安排，以實現BA1102於中國的商業化。

就BA1102的海外計劃而言，我們擬於BA1102獲批後在中國的煙台基地進行生產，並將探索與推廣商及其他經銷商合作安排的可能性，以實現BA1102於海外市場的商業化。

我們最終可能無法成功開發及商業化BA1102。

BA9101阿柏西普眼內注射液(艾力雅®的生物類似藥)

概覽

我們正在開發BA9101作為艾力雅®(阿柏西普)的生物類似藥。艾力雅®(通用名稱為阿柏西普)主要用於治療wAMD、DME、RVO及DR患者。其是一種融合蛋白，由VEGF受體的細胞外結合域與人IgG1 Fc域融合而成。其能與VEGF結合，抑制其與VEGFR的結合，從而導致新生血管減少及血管通透性降低。BA9101以眼玻璃體內注射的方式給藥。我們於2015年1月開始開發BA9101。有關治療wAMD的III期臨床試驗正在中國進行。我們預期將於2024年上半年向藥品評審中心提交生物製品許可申請及於2025年取得批准。

參照藥的背景

艾力雅®(阿柏西普)是一種可溶性重組VEGFR胞外域和Fc融合蛋白，由拜耳及雷傑納榮製藥開發。於2011年，艾力雅®最初獲FDA批准，隨後於2012年獲歐洲藥品管理局批准用於治療wAMD。於2018年，艾力雅®獲國家藥監局批准在中國上市，用於治療wAMD及DME。阿柏西普首次被列入國家醫保目錄(2019年版)。阿柏西普在美國及歐盟的主要專利將分別於2023年及2025年屆滿。阿柏西普在中國的主要專利已於2020年屆滿。根據弗若斯特沙利文報告，於2021年，艾力雅®的全球銷售額為92億美元，而在中國的銷售額為人民幣790.0百萬元。

艾力雅®已在世界各地被批准用於以下適應症：(i) wAMD；(ii) RVO；(iii) DME；(iv) DR；(v) 病理性近視繼發脈絡膜新生血管；及(vi) 新生血管性青光眼(僅限日本)。

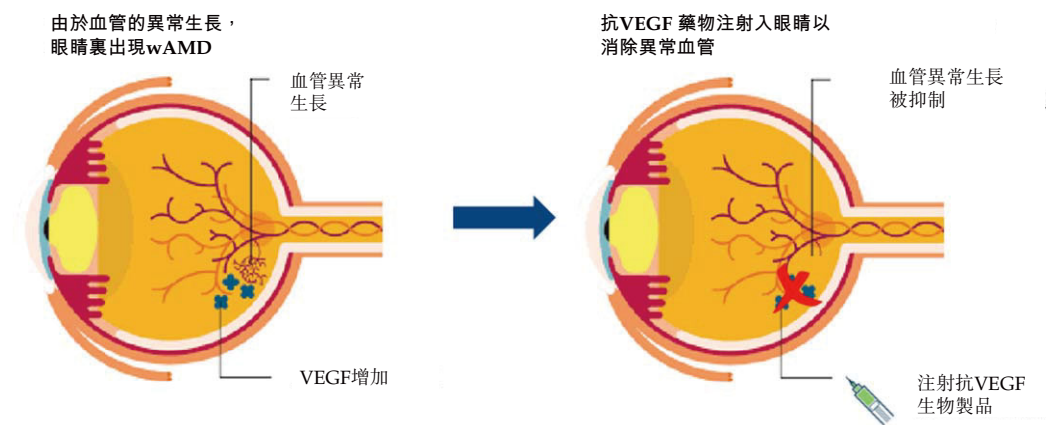
業 務

作用機制

視網膜及脈絡膜上的病理性血管增生可引起一系列的臨床病理變化，如玻璃體出血、視網膜下出血、牽引性視網膜脫離等，可能嚴重損害患眼的視力。最近的研究表明，新生血管性視網膜疾病的發病機制與VEGF的過度表達有關。因此，VEGF是新生血管性視網膜疾病的重要治療靶點，抗VEGF治療已成為該等疾病的一線治療手段。

阿柏西普是全人源融合蛋白，其由VEGFR-1、VEGFR-2及人類免疫球蛋白IgG1的部分片段組成，能更廣泛地與VEGF家族成員結合。其與VEGF-A及VEGF-B結合可以阻斷VEGFR的下游信號通路，抑制血管生成，降低血管通透性。阿柏西普亦能與PLGF結合，與VEGF-A的抑制作用有協同效應。

以wAMD為例，由於VEGF的增加，眼睛中的異常血管開始在黃斑下方生長，並滲出血液及液體。因此，中央視力逐漸被破壞。通過向眼睛注射抗VEGF藥物，將抑制視網膜後面新血管的形成，消除視網膜的滲漏，從而使中央視力恢復。有關效果通常持續幾個月。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

現有療法

阿柏西普的劑量及給藥方案因適應症而異，如以下例子。有關療法於艾力雅®官網：<https://hcp.eylea.us/resources/>中提及。美國眼科協會發佈的首選實踐模式指南亦提及抗VEGF藥物可作為一線療法。

業 務

wAMD：阿柏西普被廣泛用於wAMD。目前，抗VEGF治療已成為各國指引推薦的治療wAMD的一線療法。阿柏西普的推薦劑量為2毫克(0.05毫升)，以玻璃體內注射的方式給藥，前12周每四周一次，之後每八周一次。

DME：作為DME的一線療法，阿柏西普的推薦劑量為2毫克(0.05毫升)，以玻璃體內注射的方式給藥，最初5次注射每四周一次，隨後每八周一次以玻璃體內注射2毫克(0.05毫升)。

RVO：作為RVO的一線療法，阿柏西普的推薦劑量為2毫克(0.05毫升)，每四周一次以玻璃體內注射的方式給藥。

DR：作為DR的一線療法，阿柏西普的推薦劑量為2毫克(0.05毫升)，前五次每四周一次以玻璃體內注射的方式給藥，隨後每八周一次以玻璃體內注射2毫克(0.05毫升)。

潛在市場機遇及競爭

視網膜疾病通常以眼內液體滲漏、出血及纖維化癍痕為特徵，包括wAMD、DME、RVO等。該等疾病是全球造成視力損害及失明的主要原因。於視網膜疾病主要類型中，wAMD及DME的患病率較其他疾病更高，乃主要由於人口老齡化、糖尿病患病率上升等風險因素所致。隨着人口老齡化以及過度使用電子產品，視網膜疾病的患病率持續上升。作為中國目前治療視網膜疾病的最關鍵藥物之一，抗VEGF生物製品市場受到不斷擴展的患者人數驅動。根據弗若斯特沙利文報告，wAMD患者人數由2017年的3.4百萬人增至2021年的3.9百萬人，複合年增長率為3.2%，並預期於2030年達到4.9百萬人，2021年至2030年的複合年增長率為2.6%。DME患者人數由2017年的6.3百萬人增至2021年的7.1百萬人，複合年增長率為2.9%，並預測於2030年將達到8.9百萬人，2021年至2030年的複合年增長率為2.5%。RVO患者人數由2017年的7.1百萬人增至2021年的7.4百萬人，複合年增長率為1.2%，並預測於2030年將達到7.8百萬人，2021年至2030年的複合年增長率為0.6%。除上述疾病外，視網膜病變在糖尿病患者中亦有很高的發病率。於2021年，中國有134.7百萬二型糖尿病患者，其中約38.2百萬人患有DR，預計2030年將增加至47.9百萬人，2021年至2030年的複合年增長率為2.5%。DR為糖尿病的常見併發症，而DME為DR的一種潛在併發症。

目前，抗VEGF藥物及皮質類固醇主要建議用於不同類型的視網膜疾病。在其進入市場之前，並無針對wAMD患者的具體療法。患者當中約70%至80%在被診斷患上該疾病後三年內失去視力，而幾乎所有患者最終均失明。根據美國流行病研究，血管生成導致失去視力的比率在過去10年有所下降，被認為是使用抗VEGF生物製品的結果。在雷珠單抗於2011年在中國獲批准後，抗VEGF生物製品

業 務

成為中國視網膜疾病患者的新選擇，從而帶動了市場增長。根據弗若斯特沙利文報告，用於視網膜疾病的抗VEGF單克隆抗體的全球市場規模由2017年的94億美元增加至2021年的133億美元，複合年增長率為9.1%，預計於2030年進一步增長至284億美元，2021年至2030年的複合年增長率為8.8%。用於視網膜疾病的抗VEGF單克隆抗體的中國市場規模由2017年的人民幣14億元增加至2021年的人民幣37億元，複合年增長率為28.7%，預計於2030年進一步增加至人民幣203億元，2021年至2030年的複合年增長率為20.7%。

截至最後實際可行日期，四種用於視網膜疾病的抗VEGF生物製品已獲FDA批准，即拜耳的艾力雅®(阿柏西普)、諾華的諾適得®(雷珠單抗)、諾華的Beovu®(布西珠單抗)及基因泰克(羅氏)開發的Vabysmo™(faricimab)。截至同日，有三種用於視網膜疾病的抗VEGF生物製品已於中國上市，即拜耳的艾力雅®(阿柏西普)、諾華的諾適得®(雷珠單抗)及康弘藥業的朗沐®(康柏西普)。

艾力雅®已於美國、歐盟及中國上市，有關詳情載列如下。截至最後實際可行日期，概無阿柏西普生物類似藥於任何市場上市。

品牌名稱	公司	批准時間	適應症	每名患者的年度成本	2021年全球銷售收入	國家醫保目錄
艾力雅®	拜耳	2018年2月 (中國/國家藥監局)	DME	約人民幣36,900元(中國) 約16,650美元(美國) 約6,536歐元(歐盟)	9,243.0百萬美元	艾力雅®獲 納入乙類目錄 ⁽¹⁾
		2014年7月 (美國/FDA)				
		2014年8月 (歐盟/歐洲藥品管理局)				
		2018年5月 (中國/國家藥監局)	wAMD	約人民幣32,800元(中國) 約14,800美元(美國) 約5,810歐元(歐盟)		
		2011年11月 (美國/FDA)				
2012年11月 (歐盟/歐洲藥品管理局)						
2019年5月 (美國/FDA)	DR	約16,650美元(美國)	-			
		2014年10月 (美國/FDA)	RVO	約24,050美元(美國) 約9,441歐元(歐盟)		-
		2015年1月 (歐盟)				
		2015年9月 (歐盟)	mCNV	約8,715歐元(歐盟)		-

附註：

(1) 納入國家醫保目錄乙類目錄的藥物於各省的報銷比例不同，通常介乎70%至90%。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

截至最後實際可行日期，全球(不包括中國)共有九款處於臨床階段的阿柏西普生物類似藥，有關進一步詳情載列如下：

地區	藥品名稱／編碼	公司	適應症	階段	首次發佈日期
全球	MYL-1701P	Mylan Pharmaceuticals	DME	III期	2018年8月1日
斯洛伐克	CT-P42	Celltrion	DME	III期	2021年2月4日
全球	ABP-938	安進	wAMD	III期	2020年2月17日
全球	SB15	三星生物	wAMD	III期	2020年6月29日
全球	SCD411	Sam Chun Dang Pharm	wAMD	III期	2020年7月21日
全球	FYB203	Bioeq GmbH	wAMD	III期	2020年8月21日
全球	SOK583A1	山德士	wAMD	III期	2021年4月29日
不適用	AVT06	Alvotech Swiss AG	wAMD	III期	2021年12月13日
韓國	ALT-L9	Alteogen	wAMD	I期	2019年8月15日

附註：

- (1) 不適用指無法獲得臨床試驗地區的公開資料。
- (2) 全球指臨床試驗於全球多個地區進行。
- (3) 就海外生物類似藥進入中國市場而言，自《接受藥品境外臨床試驗數據的技術指導原則》於2018年發佈後，生物製品許可申請可接納來自海外臨床試驗的數據。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

截至最後實際可行日期，中國共有四款處於臨床階段的阿柏西普生物類似藥，有關進一步詳情載列如下：

地區	藥品名稱／編碼	公司	適應症	階段	首次發佈日期
中國／國家 藥監局	BA9101	本集團	wAMD	III期	2020年11月3日
	QL1207	齊魯製藥	wAMD DME	生物製品 許可申請 I期	2022年4月28日 2018年12月7日
	9MW0813	江蘇泰康生物醫藥 邁威生物 上海德思特力生物技術	DME	III期	2021年10月18日
	JZB05	景澤製藥	DME	I期	2022年6月21日

資料來源：弗若斯特沙利文報告

艾力雅®是全人源融合蛋白。於2021年，艾力雅®的全球銷售額為92億美元，為全球經批准治療視網膜疾病的抗VEGF單克隆抗體中最高的銷售額。在中國，2021年艾力雅®的銷售收入為人民幣790.0百萬元。艾力雅®在海外市場推出後，迅速成為全球最暢銷的藥物之一。艾力雅®已獲證明在治療DME上較黃斑激光光凝療法更具優勢。其療效獲得VISTA-DME III期臨床試驗的積極結果支持。與對照組相比，一年後最佳矯正視力的平均變化得到顯著改善。

業 務

截至最後實際可行日期，我們僅有一個競爭者，即齊魯製藥的AL1207，其已提交生物製品許可申請。BA9101處於III期臨床試驗，可能將為艾力雅®(阿柏西普)在中國上市的第二種生物類似藥。BA9101是中國潛在的首批針對wAMD及DME的上市生物類似藥之一，我們的目標是成為先行者，以幫助我們先於中國其他競爭對手搶佔市場份額，先行者通常不易受到來自落後於中國競爭對手產品推出引起的價格競爭。此外，作為一家領先的眼科藥物企業，歐康維視專注於加速滲透中國眼科市場。截至2021年12月31日，根據歐康維視2021年年報，其已覆蓋全國1,024家醫院。基於上文所述，我們相信BA9101將於市場競爭中處於有利地位，並於其推出後獲得領先的市場份額。

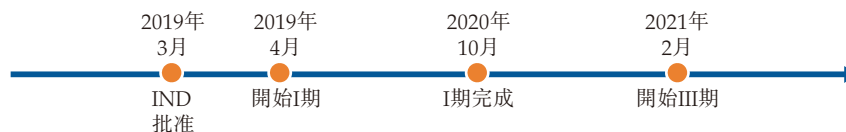
臨床開發歷史及成果概要

截至最後實際可行日期，BA9101的多中心III期臨床試驗正在中國進行。我們已完成在中國的I期臨床試驗。根據I期臨床試驗中收集及分析的數據，我們認為，在患有wAMD的受試者中，單次玻璃體內注射BA9101或艾力雅®，其聯合藥物及游離藥物的平均藥時曲線相似，藥代動力學結果亦彼此一致。兩組受試者的視力及中心視網膜厚度均有初步改善。總體安全性及耐受性均良好。所有受試者的ADA均為陰性。

我們於2020年10月28日與歐康維視達成協議(經日期為2021年5月31日的補充協議修訂)，據此，我們負責進行BA9101的III期臨床試驗的若干初期階段及商業化生產以及提交生物製品許可申請，歐康維視則負責完成III期臨床試驗的其餘部分及在中國進行BA9101的推廣及商業化。有關更多詳情，見本節「商業化、銷售、營銷及經銷—研發伙伴及推廣商」。

臨床開發

下圖概述BA9101的開發時間線：



業 務

正在進行的III期臨床試驗

研究設計。正在進行的III期臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲、平行、陽性藥物對照研究，比較BA9101及艾力雅®在治療wAMD患者中的療效及安全性。該臨床試驗涉及約416名受試者，按1:1的比例分為兩組。該臨床試驗涉及中國約25個臨床研究中心。兩組受試者共被給藥八次，每組的劑量為2毫克。該試驗將持續52周。



主要終點是使用糖尿病視網膜病變研究早期治療(「**ETDRS**」)圖表，與基線相比，24周時目標眼的最佳矯正視力(「**BCVA**」)。

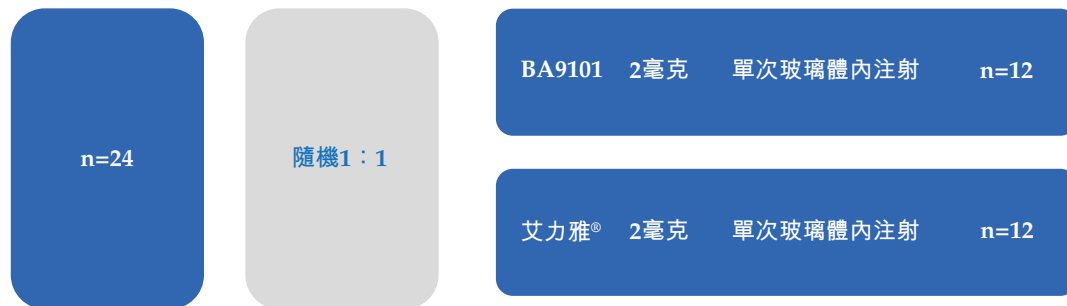
次要終點包括：(i)使用ETDRS視力表，每次就診時目標眼的BCVA較基線的變化；(ii)在第24周及52周，目標眼較基線增加≥5、10或15個字母的受試者比例；(iii)在第24周及52周，目標眼中央視網膜厚度較基線的變化；及(iv)在第24周及52周，目標眼脈絡膜新生血管(「**CNV**」)相對於基線的滲漏面積變化。

療效及安全性。截至最後實際可行日期，在中國進行的治療wAMD的III期臨床試驗仍在進行中，因此療效及安全性結果尚未獲得。

業 務

I期臨床試驗

研究設計。I期臨床試驗是一項多中心、隨機、雙盲、平行對照、單劑量的研究，旨在比較BA9101與艾力雅®在wAMD患者中的安全性、耐受性、藥代動力學及免疫原性特徵，並對單次玻璃體內注射BA9101治療wAMD患者的療效進行初步評估。I期臨床試驗於2020年10月完成，共招募24名受試者(每個研究組12名受試者)入組，接受2毫克BA9101或艾力雅®的單次玻璃體內注射。試驗持續時間約為43日。



安全性終點為(i)不良事件；(ii)生命體徵；(iii)體格檢查；(iv)實驗室檢查；(v)12導聯心電圖；及(vi)眼內壓及標準眼科檢查(裂隙燈及眼底檢查)。

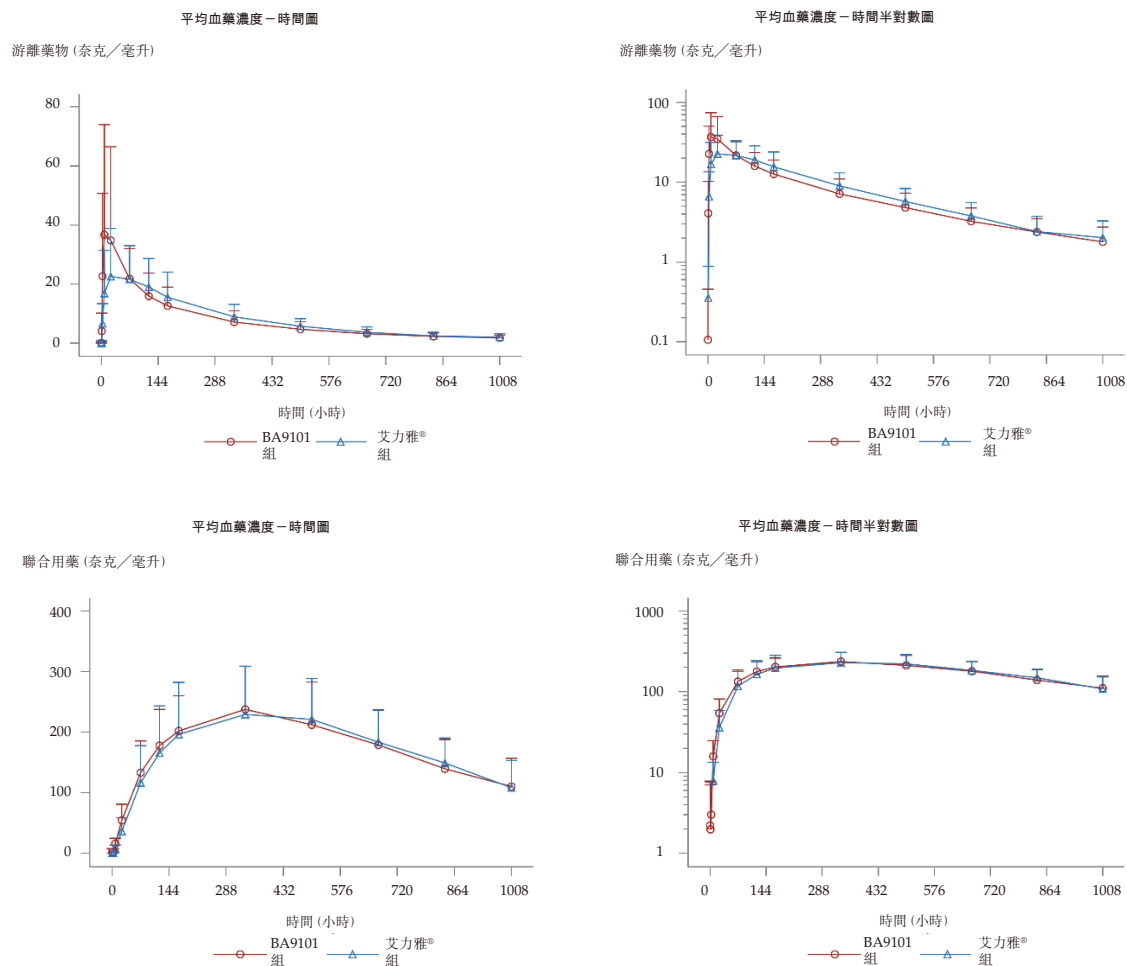
藥代動力學終點包括(i) AUC_{0-t} ；(ii) $AUC_{0-\infty}$ ；(iii) C_{max} ；(iv) T_{max} ；(v) $t_{1/2}$ ；及(vi) CL/F。

療效終點包括：(i)第29日及第43日中央視網膜厚度較基線的變化；及(ii)第29日及第43日通過使用ETDRS視力表的BCVA較基線的變化。

根據ADA陽性結果及中和抗體陽性結果的發生率評估免疫原性。

業 務

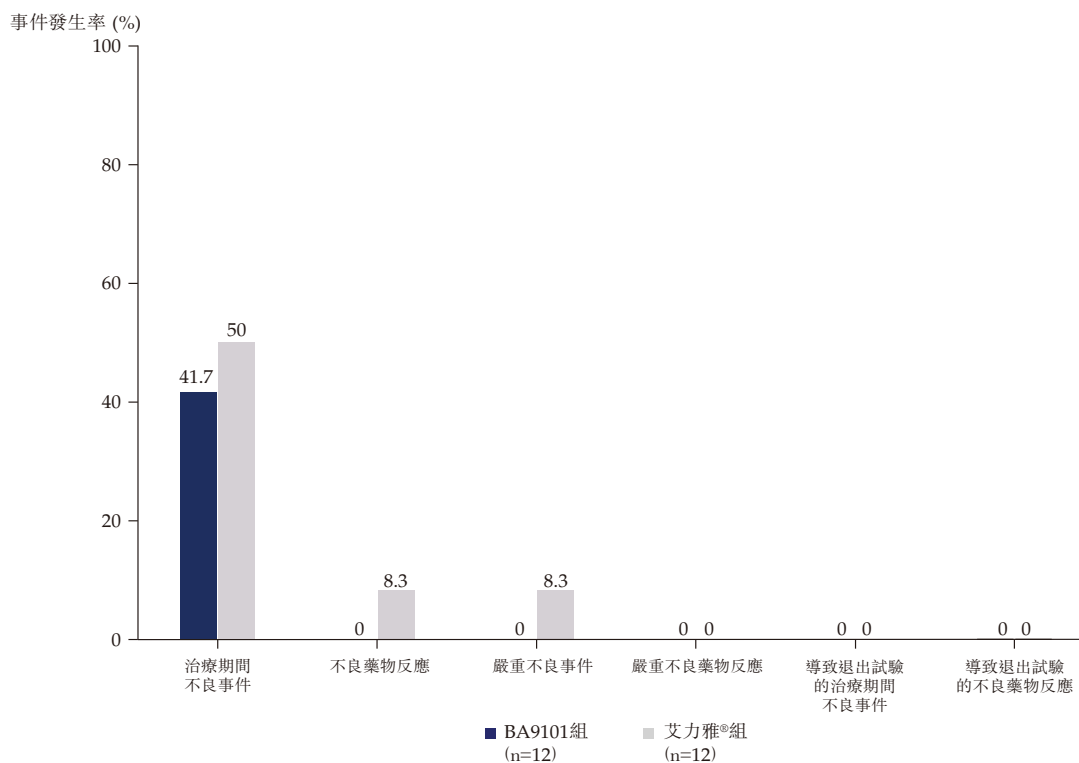
藥代動力學。單次玻璃體內注射2毫克BA9101或艾力雅®，兩組的聯合藥物及游離藥物的平均用藥時間特徵相似，藥代動力學結果亦一致。下圖載列更詳盡的結果：



療效。單次玻璃體內注射2毫克BA9101或艾力雅®，兩組試驗者的目標眼字母數的改善均較基線有所提升，同時目標眼的中心視網膜厚度亦持續下降。

業 務

安全性。BA9101及艾力雅®引起的不良事件的發生率及嚴重程度相似。BA9101組及艾力雅®組在治療期間的治療期間不良事件發生率分別為41.7%及50.0%。兩組受試者出現的治療期間不良事件均很輕微。在研究期間，艾力雅®組僅發生一項不良藥物反應個案，其特點是目標眼結膜出血。在研究期間，艾力雅®組只有一名受試者經歷一次與研究藥物無關的嚴重不良事件。並無出現治療後死亡或導致退出試驗的不良事件。下圖載列更詳盡的安全性結果：



免疫原性。BA9101組及艾力雅®組的所有受試者的ADA測試結果均為陰性。

業 務

臨床前研究

我們從理化性質、生物活性、純度及雜質以及免疫學特性等方面對BA9101藥物原液及注射液進行了評估，並與艾力雅®進行了全面比較。質量比較研究結果表明，BA9101在蛋白質結構、生物活性、純度和雜質等方面與艾力雅®高度相似。

根據質量比較研究的結果，在非臨床研究中進行了藥效動力學、藥代動力學及重複給藥毒性試驗的對比研究。藥代動力學及毒代動力學研究結果表明，BA9101眼玻璃體內游離藥物暴露量與艾力雅®相似，而聯合用藥暴露量與艾力雅®基本相似；血漿中游離及聯合藥物的暴露量存在一些差異。分子藥理學、藥效動力學、免疫原性及毒性比較研究均顯示出生物相似性，可用於支持臨床試驗應用。

於美國及歐盟的研發計劃

根據弗若斯特沙利文報告，用於視網膜疾病的抗VEGF單克隆抗體的全球市場規模由2017年的94億美元增加至2021年的133億美元，複合年增長率為9.1%，預計於2030年進一步增長至284億美元，2021年至2030年的複合年增長率為8.8%。由於美國及歐盟市場佔全球市場較大比重，我們決定於約為美國及歐盟商業化BA9101。此外，在美國，2021年艾力雅®每名患者的年度成本約為14,800美元至約為24,050美元，視乎不同適用症而定。在歐盟，2021年艾力雅®每名患者的年度成本約為5,810歐元至約9,441歐元，視乎不同適用症而定。在中國，2021年艾力雅®每名患者的年度成本約為人民幣32,800元至約人民幣36,900元，視乎不同適用症而定。同樣，誠如弗若斯特沙利文所告知，生物類似藥於美國及歐盟的定價亦高於中國。因此，艾力雅®於美國及歐盟的定價(包括其生物類似藥的定價)更具優勢，能帶來較高的利潤率，使我們更容易收回前期研發投資。

業 務

下表分別載列我們就BA9101獲取美國及歐盟市場註冊批准的研發計劃、監管框架及時間表：

BA9101	美國	歐盟
研發計劃	我們將於完成在中國的III期臨床試驗後與FDA就海外臨床試驗進行溝通。我們計劃於2023年第四季度完成在中國的III期臨床試驗。	我們將於完成在中國的III期臨床試驗後與EMA就海外臨床試驗進行溝通。我們計劃於2023年第四季度完成在中國的III期臨床試驗。
監管框架	<ul style="list-style-type: none">• 生物製品價格競爭與創新法案(BPCIA)	<ul style="list-style-type: none">• ICH Q5E生物技術產品／生物製品在生產過程中可作出變動：生物技術產品／生物製品的可比性(CPMP/ICH/5721/03)• 類似生物醫學產品指引(CHMP/437/04 Rev 1)• 以生物技術來源蛋白為活性物質的類似生物醫學產品－質量問題的指引(EMA/CHMP/BWP/247713/2012)• 以生物技術來源蛋白為活性物質的類似生物醫學產品：非臨床與臨床問題的指引(EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1)
獲得上市預期時間表	我們將於與FDA進行溝通後制定時間表。	我們將於與EMA進行溝通後制定時間表。

重要溝通及後續步驟

我們於2019年3月獲得藥品審評中心的新藥臨床試驗批准。根據我們的中國法律顧問，我們已自國家藥監局及藥品審評中心取得所有必要批准，以繼續進行BA9101的III期臨床試驗，且國家藥監局及藥品審評中心並無反對我們按計劃開始III期臨床試驗。

據我們的法律顧問告知，根據相關中國法律，I期臨床試驗不必於開展III期臨床試驗前完成。本公司於開展III期臨床試驗前已向藥品審評中心提交有關BA9101 III期臨床試驗設計的申請。

wAMD的III期臨床試驗正在中國進行。我們預期將於2024年上半年向藥品評審中心提交生物製品許可申請及於2025年取得批准。

業 務

在準備BA9101的臨床試驗的過程中，我們與藥品審評中心進行兩輪溝通。於2018年10月9日舉行的新藥臨床試驗前會議上，我們與藥品審評中心充分討論了I期及III期臨床試驗設計，並達成一致意見。於2020年1月23日，我們提交正式會議請求，以詳細確認III期臨床試驗設計。於2020年6月4日，藥品審評中心給予書面答覆，就等效臨界值的設定給予建議，並重新認可III期臨床試驗設計。基於與藥品審評中心的該等溝通，我們敲定III期臨床試驗設計，該設計已獲藥品審評中心接受。

除上述者外，我們並無與國家藥監局或藥品審評中心就BA9101進行任何重要監管溝通，亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們正在進行的BA9101開發有任何重大關切。

我們將就wAMD及DME適應症提交生物製品許可申請。根據《生物類似藥研發與評價技術指導原則》及《生物類似藥相似性評價和適應症外推技術指導原則》，基於我們透過證據總體法對建議產品及參照產品確定生物相似性，倘至少一種適合適應症確認臨床相似性，則申請人可就參照產品獲許可的一種或以上額外適應症申請尋求建議產品許可。目前，BA9101的參照藥(即艾力雅®)在中國被批准用於治療wAMD及DME。倘BA9101的臨床試驗結果證明在wAMD的情況下具有生物相似性，我們預期將BA9101的適應症外推至DME，而毋須完成DME的臨床試驗。我們目前並無任何具體計劃將BA9101的適應症外推至艾力雅®於中國獲批的適應症之外。

有關我們已註冊、維護、申請或擬申請的與BA9101有關的知識產權的詳情，見「知識產權」。

合作安排及商業化計劃

於2020年10月28日，我們與歐康維視訂立協議(經日期為2021年5月31日的補充協議修訂)，據此，歐康維視同意開展BA9101餘下III期臨床試驗。我們自2021年2月至2021年5月已進行III期臨床試驗的若干初期部分，包括挑選及決定研究中心、通過倫理委員會及部分患者入組。歐康維視同意完成有關BA9101的III期臨床試驗的所有餘下任務，包括患者招募、治療及來訪以及完成臨床研究報告及目前已完成建立網站及招募III期臨床試驗所需的大量患者的大部分工作。我們將負責採購對照藥物艾力雅®，其費用由進行III期臨床試驗的歐康維視承擔。

業 務

此外，我們亦於2020年10月授予歐康維視在中國推廣及商業化BA9101的獨家權利。有關更多詳情，見本節「—商業化、銷售、營銷及經銷—研發伙伴及推廣商」。我們亦將透過與推廣商及經銷商等業務合作伙伴合作，探索將BA9101的商業化擴展至歐盟及美國等海外市場的可能性。

我們最終可能無法成功開發及商業化BA9101。

BA5101(度易達®的生物類似藥)

概覽

我們正在開發BA5101作為度易達®(通用名為度拉糖肽)的生物類似藥。度拉糖肽主要用於治療二型糖尿病患者。我們正在積極推進BA5101的研發進程，並已完成臨床前研究。結果證明，BA5101與度易達®在藥學、藥理、藥效動力學、藥代動力學及毒理學方面具有生物相似性。我們於2021年9月獲得新藥臨床試驗批准。截至最後實際可行日期，我們正在中國進行BA5101的III期臨床試驗。我們亦計劃於時機合適時，在全球其他國家及地區實現BA5101的商業化。

參照藥的背景

度易達®是美國禮來開發的長效胰高血糖素樣肽-1(「GLP-1」)受體激動劑。其能激活GLP-1受體，增加β細胞內的環磷酸腺苷(「cAMP」)，導致葡萄糖依賴性胰島素釋放。其亦能減少胰高血糖素的分泌並延遲胃排空。與其他原始降糖藥相比，其優點為可改善胰島β細胞功能，有效降低血糖及HbA1c水平，不易引起低血糖。其亦可減輕體重，減少主要的心血管疾病。若干相關的臨床研究表明，其為一種安全有效的長效二型糖尿病藥物。其一周一次的用藥方案可減少患者服藥時的不便，提高依從性，改善二型糖尿病患者的生活質量。

於2014年，度易達®首先在美國上市，隨後在其他多個國家及地區上市。於2019年2月，度易達®獲國家藥監局批准在中國上市。度拉糖肽首次被列入國家醫保目錄(2020年版)，於2021年3月1日生效。度拉糖肽在美國、歐盟及中國的主要專利將分別於2027年12月、2029年6月及2025年12月到期。根據弗若斯特沙利文報告，於2021年，度易達®的全球銷售額為66億美元，而在中國的銷售額為人民幣631.5百萬元。

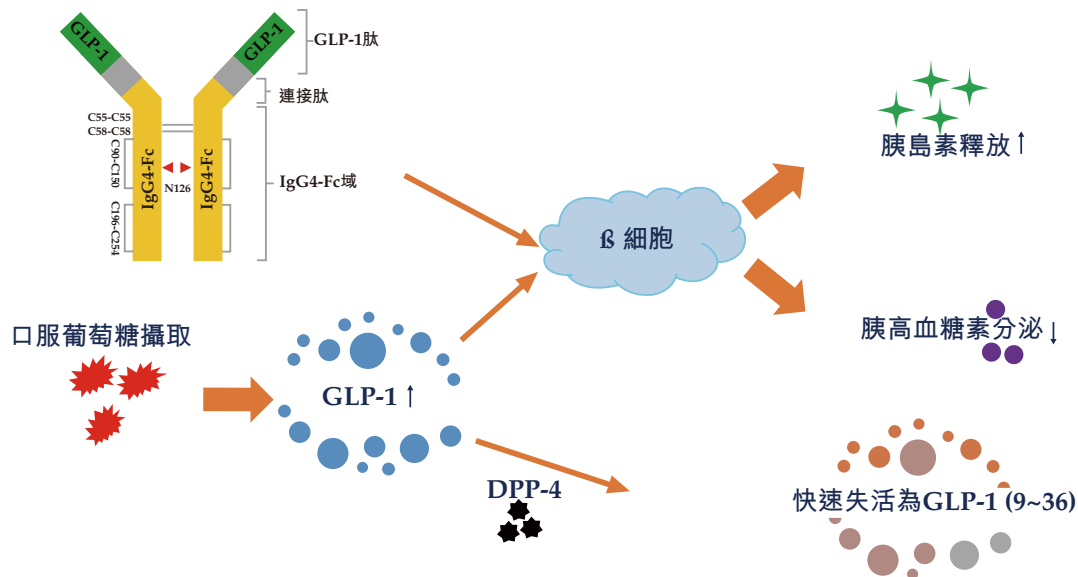
度易達®在全球範圍內獲批准用於以下適應症：(i)作為飲食及運動的輔助手段，改善成人二型糖尿病患者的血糖控制；及(ii)用於降低已患心血管疾病或有多種心血管風險因素的成人二型糖尿病患者發生主要不良心血管事件的風險。

業 務

作用機制

度拉糖肽是一種GLP-1受體激動劑，由兩條相同的二硫鍵鏈組成，每條鏈均包含一個經修飾的人GLP-1類似物(A2G、G16E、R30G)序列，通過一個小連接肽共價連接於一個經修飾的人IgG4重鏈片段(「Fc」)。天然GLP-1被二肽基肽酶(「DPP-4」)降解並由腎臟清除，半衰期為1.5-2分鐘。與天然GLP-1不同，度拉糖肽不容易被DPP-4降解，且分子量較大，這減緩吸收並減少腎臟清除。該結構特點使度拉糖肽的半衰期長達4.7日，支持每周一次的皮下注射。此外，度拉糖肽的分子結構旨在防止Fc γ 受體依賴性免疫反應，並可降低其免疫原性。

度拉糖肽與天然GLP-1的作用機制相似。當葡萄糖濃度升高時，其能增加胰島 β 細胞的細胞內cAMP，促進胰島素釋放，並抑制胰高血糖素的分泌。其能有效地降低血糖，降低低血糖的風險。其亦能減輕體重並對心血管有益。



現時的治療方法

作為飲食和運動之外的二線療法，在那些不能通過二甲雙胍單一療法實現血糖控制的患者中，度拉糖肽的推薦起始劑量為0.75毫克，每周一次，並可增加至1.5毫克，每周一次，以進一步改善血糖控制。倘需要額外的血糖控制，至少服用1.5毫克劑量四周後，可增加至3毫克，每周一次。倘需要額外的血糖控制，服用3毫克劑量至少四周後，可將劑量增加至最大劑量4.5毫克，每周一次。臨床試驗中最常見的不良反應為消化不良反應，包括噁心、嘔吐及腹瀉。該等不良反應通常為輕度或中度，且為短暫性。

業 務

潛在市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文報告，全球二型糖尿病患者人數由2017年的434.6百萬人穩步上升至2021年的479.0百萬人，複合年增長率為2.5%，預期2030年將增加至585.5百萬人，2021年至2030年的複合年增長率為2.3%。在中國，近95%糖尿病病例為二型糖尿病。中國二型糖尿病患者人數由2017年的120.2百萬人增加至2021年的134.7百萬人，複合年增長率為2.9%。由於人口老齡化及不健康的生活方式等因素，該數量將持續上升，預期於2030年將增至167.7百萬人，2021年至2030年的複合年增長率為2.5%。在美國，二型糖尿病的療法包括單一療法、雙重療法及聯合注射療法。在中國，醫生可為血糖水平極高的患者開出胰島素作為一線療法。

在健康人群中，GLP-1在進食後分泌，即通過增加胰島素分泌和抑制胰高血糖素釋放來降低葡萄糖濃度。GLP-1受體激動劑是一種GLP-1類似物，具有GLP-1的大部分特性，半衰期較長，可用於治療GLP-1分泌受損的二型糖尿病患者。GLP-1藥物可分為短效GLP-1藥物及長效GLP-1藥物。根據美國糖尿病學會發佈的《2021年糖尿病醫療標準》，在已患動脈粥樣硬化性心血管疾病(ASCVD)或已患腎病的二型糖尿病患者中，推薦使用經證實對心血管疾病(CVD)有效的GLP-1受體激動劑作為降糖方案的一部分。與短效GLP-1藥物相比，長效GLP-1藥物的優點是血糖控制效果較好、用藥依從性較好，適用於對消化道不適有高度敏感性的患者。

根據弗若斯特沙利文報告，全球長效GLP-1市場的銷售收入由2017年的28億美元增加至2021年的122億美元，複合年增長率為44.0%，預計於2030年增加至397億美元，2021年至2030年的複合年增長率為14.0%。在中國，GLP-1受體激動劑市場基本上由國外公司主導，迫切需要安全、有效、價格合理的GLP-1受體激動劑來滿足國內GLP-1受體激動劑的醫療市場。根據弗若斯特沙利文報告，中國長效GLP-1市場的銷售收入由2017年的零增加至2021年的人民幣8億元，預計於2030年將增加至人民幣419億元，2021年至2030年的複合年增長率為54.2%。

業 務

BA5101是首款啟動III期臨床試驗的度易達®生物類似藥。截至最後實際可行日期，全球(中國以外)概無度易達®臨床階段生物類似藥。截至同日，中國擁有五種度易達®臨床階段生物類似藥，詳情載列如下：

藥品名稱／編碼	公司	適用症	階段	首次發佈日期
BA5101	本集團	二型糖尿病	III期	2022年7月25日
SL209	雙鷺藥業	二型糖尿病	I期	2022年4月26日
14028	東莞市東陽光生物藥研發	二型糖尿病	I期	2022年4月21日
重組GLP-1受體激動劑	樂普醫療	二型糖尿病	I期 ⁽¹⁾	2021年7月28日
SAL015	Genekey Biotech 蘇州金盟生物技術	二型糖尿病	I期 ⁽¹⁾	2020年8月31日

附註：

(1) 根據藥品審評中心的資料，重組GLP-1受體激動劑及SAL015的I期臨床試驗已完成。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

BA5101有可能是在中國率先上市的度易達®生物類似藥之一。我們相信BA5101將在市場競爭中處於有利位置，並於其推出後獲得領先的市場份額。

臨床開發歷史及成果概要

臨床開發

正在進行的III期臨床試驗

研究設計。BA5101的III期臨床試驗是一項多中心、隨機、開放、平行及陽性對照臨床研究，對象為患有二型糖尿病的中國成年患者，旨在比較BA5101和度易達®的療效、安全性、免疫原性及藥代動力學特徵。

療效、安全性、免疫原性及藥代動力學。截至最後實際可行日期，中國的III期臨床試驗仍在進行，故尚無結果。

業 務

I期臨床試驗

研究設計。I期臨床試驗是一項在中國健康男性受試者中比較BA5101和度易達®的藥代動力學、安全性和免疫原性的單中心、隨機、開放、平行、活性對照研究。研究包括預試驗及正式試驗。預先篩選24例健康男性受試者入組進行預試驗，受試者按1：1比例隨機分至BA5101組及度易達®組。正式試驗時已納入82例健康男性受試者，BA5101組和度易達®組各41例。



安全性終點為(i)生命體徵；(ii)體格檢查；(iii)實驗室檢查；(iv) 12導聯心電圖；及(v)不良事件。

藥代動力學主要終點包括 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} ，而次要終點包括 AUC_{0-t} 、 T_{max} 、 CL/F 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 及 V_z/F 。

免疫原性終點包括抗藥抗體、中和抗體陽性率及相應抗體滴度。

藥代動力學、安全性及免疫原性。我們已於2022年4月完成BA5101的I期臨床試驗的預試驗及正式試驗。單次皮下注射0.75毫克BA5101或度易達®後，幾何平均比率及藥代動力學參數的90%置信區間處於方案規定的等效界值範圍(80.00%至125.00%)。安全性及免疫原性結果顯示對中國健康成年男性受試者單次皮下注射0.75毫克BA5101為安全且耐受性良好，與度易達®的安全譜性相似。

臨床前研究

在BA5101與度易達®的相似性研究中，兩者的理化性質及生物活性高度相似。兩者的頭對頭加速實驗結果表明，加速三個月的降解趨勢相似，具有相似的穩定性。

BA5101及度易達®對GLP-1R、FcRn及Fc γ 受體的親和力及功能相似，均不與C1q結合，並無抗體依賴的細胞介導的細胞毒性作用(「ADCC」)及CDC活性。在對自發性II型糖尿病Zucker糖尿病肥胖(「ZDF」)大鼠的藥效動力學研究中，相同劑量的BA5101及度易達®具有相似的降血糖作用。

業 務

在單劑量藥代動力學方面，BA5101及度易達®的 C_{max} 、AUC及其他藥代動力學參數相似。在多劑量方面，BA5101及度易達®的主要藥代動力學參數在第一次及最後一次用藥後並無明顯差異。

在重複給藥試驗中，BA5101組的雌猴及雄猴體重下降，食物攝入量減少，骨髓及皮下脂肪細胞萎縮，胸腺、脾臟及淋巴結的淋巴細胞減少。各組猴子的胸腺重量／系數下降，胸腺、脾臟及淋巴結的淋巴細胞減少。在相同劑量下，度易達®組亦出現上述變化，其比例及程度基本相同。毒性顯示，BA5101在食蟹猴體內並無明顯的蓄積，暴露量並無明顯的性別差異，這種差異與劑量成正比增加。與相同劑量(10毫克／千克)的度易達®相比，第一次給藥後 C_{max} 及 AUC_{0-96h} 的比率分別為88.0%及96.5%，最後一次給藥後 C_{max} 及 AUC_{0-96h} 的比率分別為98.2%及108.8%。

臨床前研究表明，BA5101及度易達®在藥學、藥理藥效動力學、藥代動力學及毒理學方面具有生物相似性。

重要溝通及後續步驟

我們於2021年9月獲得藥品審評中心對BA5101的新藥臨床試驗批准。截至最後實際可行日期，我們正在中國進行BA5101的III期臨床試驗。此外，我們計劃與藥品審評中心召開溝通會議，以確認III期臨床試驗設計。目前我們不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們正在進行的BA5101開發有任何重大關切。此外，我們計劃與FDA進行監管溝通，並於2023年上半年向FDA提交BA5101的新藥臨床試驗申請及於2023年下半年啟動I期臨床試驗。

據我們的法律顧問告知，根據相關中國法律，I期臨床試驗不必於開展III期臨床試驗前完成。本公司於開展III期臨床試驗前已向藥品審評中心提交有關BA5101 III期臨床試驗設計的申請。

合作安排及商業化計劃

一旦獲批，我們將在煙台基地生產BA5101，並在中國經銷。有關煙台基地所使用技術的進一步詳情，見本節「生產」。我們的營銷工作將主要針對中國各地的醫院。我們還將探討是否有可能將BA5101的商業化擴展到海外市場，重點關注那些對大部分受影響人群來說難以獲得度易達®及其生物類似藥的國家。為了在該等國家實現BA5101的商業化，我們計劃適時物色並與當地知名的合作伙伴訂立許可及商業化協議。

我們最終可能無法成功開發及商業化BA5101。

業 務

BA1104 (歐狄沃®的生物類似藥)

概覽

我們正在開發BA1104作為歐狄沃®(納武利尤單抗)的生物類似藥。歐狄沃®(通用名稱為納武利尤單抗)主要用於治療黑色素瘤、非小細胞肺癌、惡性胸膜間皮瘤、腎細胞癌、cHL、頭頸部鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、結直腸癌、HCC、食管癌、胃癌、胃食管結合部癌及食管腺癌患者。我們計劃主要在中國將BA1104作為歐狄沃®的可負擔替代品進行商業化。我們已完成初步的藥物及非臨床研究，結果證明BA1104與歐狄沃®在藥學、藥理學、藥效動力學、藥代動力學及毒理學方面相似。於2021年2月，我們向藥品審評中心提交BA1104的新藥臨床試驗申請，成為國內首批提交納武利尤單抗生物類似藥新藥臨床試驗申請的公司之一。我們於2021年4月獲得藥品審評中心的新藥臨床試驗批准，並於2022年9月在中國啟動I期臨床試驗。我們計劃於2024年在中國啟動III期臨床試驗。

參照藥的背景

歐狄沃®由百時美施貴寶開發。於2014年12月，歐狄沃®首先在美國上市，隨後在全球超過65個其他國家或地區上市。歐狄沃®於2018年6月獲國家藥監局批准在中國上市。截至最後實際可行日期，納武利尤單抗尚未被加入國家醫保目錄。納武利尤單抗在美國、歐盟及中國的主要專利將分別於2028年12月、2030年6月及2026年5月到期。於2021年，歐狄沃®的全球銷售額為85億美元，而根據弗若斯特沙利文報告，在中國的銷售額為人民幣850.7百萬元。

歐狄沃®已在世界各地被批准用於多種適應症，包括黑色素瘤、非小細胞肺癌、惡性胸膜間皮瘤、腎細胞癌、cHL、頭頸部鱗狀細胞癌、尿路上皮癌、結直腸癌、不可切除肝細胞癌、食管癌、胃癌、胃食管結合部癌及食管腺癌等。

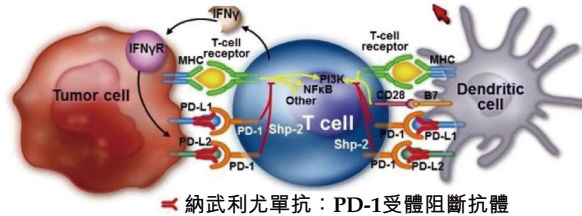
作用機制

納武利尤單抗是一種全人免疫球蛋白G4(「IgG4」)類型的單克隆抗體(「HuMAb」)，與PD-1受體結合並阻斷其與PD-1配體1(「PD-L1」)及PD-1配體2(「PD-L2」)的相互作用。PD-1受體是T細胞活性的負向調節器，已被證明參與T細胞免疫反應的控制。PD-1與抗原呈遞細胞中表達的配體PD-L1及PD-L2結合，抑制T細胞增殖及細胞因子分泌。PD-L1及PD-L2也可能由腫瘤或腫瘤微環境中的其他細胞表達。納武利尤單抗通過阻斷PD-1與PD-L1及PD-L2配體的結合來增強T細胞的抗腫瘤反應，因此其為目前最廣譜的腫瘤治療藥物。具體的作用機制如下圖所示。

業 務

納武利尤單抗作用機制

- 腫瘤浸潤淋巴細胞上PD-1的表達與細胞因子的產生及效應功能的降低有關¹⁰
- 納武利尤單抗與T細胞上的PD-1受體結合，破壞PD-L1/PD-L2引發的負信號傳遞，恢復T細胞抗腫瘤功能¹¹⁻¹³



資料來源：2015年美國臨床腫瘤學會(ASCO)上發佈的海報

現有療法

納武利尤單抗因廣泛的潛在適應症而具有市場潛力。我們列出以下使用納武利尤單抗的治療例子。

非小細胞肺癌：納武利尤單抗為並無EGFR或間變性淋巴瘤激酶基因性腫瘤畸變的轉移性非小細胞肺癌及在鉑化療或之後進展中的二線療法。

惡性胸膜間皮瘤：納武利尤單抗與易普利單抗聯合使用為不可切除惡性胸膜間皮瘤的一線療法。

胃癌、胃食管結合部癌及食管腺癌：納武利尤單抗與含氟嘧啶及含鉑化療聯合使用為晚期或轉移性患者的一線療法。

潛在市場機遇及競爭

FDA已批准多個PD-1或PD-L1抗體藥物。該等藥物包括默克的可瑞達®(帕博利珠單抗)、百時美施貴寶的歐狄沃®(納武利尤單抗)、雷傑納榮製藥/賽諾菲的Libtayo®(cemiplimab)、葛蘭素史克的Jemperli®(dostarlimab)、羅氏的Tecentriq®(阿替利珠單抗)、阿斯利康的英飛凡®(度伐利尤單抗)以及輝瑞與Merck Serono的Bavencio®(avelumab)。根據弗若斯特沙利文報告，基於PD-1/L1的全球抗體市場規模由2017年的101億美元增加至2021年的344億美元，複合年增長率為35.9%，預期增加至2030年的594億美元，2021年至2030年的複合年增長率為6.2%。

根據弗若斯特沙利文報告，基於以下發現，我們相信PD-1或PD-L1抗體藥物於中國有巨大商機。2021年，中國肺癌、胃癌及肝癌死亡人數分別佔全球的41.6%、44.6%及44.7%。總體而言，2021年，該三種腫瘤僅在中國就有超過1.5百萬的新病例。基於PD-1/L1抗體藥物的中國市場規模由2017年的零增加至2021年的人民幣149億元，預期於2030年增加至人民幣599億元，2021年至2030年的複合年增長率將達到16.7%。

業 務

截至最後實際可行日期，目前已有10款PD-1單克隆抗體獲國家藥監局批准，其中八款為國內產品。歐狄沃®是中國第一款獲批准用於治療胃癌的PD-1/L1單克隆抗體。於中國，有兩款納武利尤單抗候選產品處於臨床試驗階段，分別為邁博藥業開發的CMAB819及本集團開發的BA1104。有關更多詳情，見「行業概覽－腫瘤生物製品市場－腫瘤生物類似藥市場－納武利尤單抗市場－競爭格局」。

根據《國家藥監局關於發佈生物製品註冊分類及申報資料要求的通告(2020年第43號)》的生物製品3.3分類，BA1104是歐狄沃®首款在中國獲批進行臨床試驗的生物類似藥。我們相信BA1104將在市場競爭中處於有利位置，並於其推出後獲得領先的市場份額。

臨床開發歷史及成果概要

臨床開發

臨床前研究

藥物可比性研究主要基於對三批BA1104產品10批源自中國市場的歐狄沃®(歐狄沃®)及四批源自歐盟市場的歐狄沃®進行分析產生的數據進行比較。

理化性質和功能活性的可比性評估得到充分表徵，以證明BA1104和歐狄沃®之間的相似性。該研究的內容如下：包括一級結構、電荷異構體、糖基化、高級結構、生物活性(抗原抗體結合活性、競爭結合活性及細胞活性)、亞可見顆粒及一般性質。同時也評估了長期及加速條件下穩定性的可比性以及強制降解特徵的可比性。上述研究證明了BA1104與歐狄沃®之間的藥學相似性。

臨床前可比性研究：BA1104與歐狄沃®對與靶抗原結合以及與相關Fc γ 受體的代表性亞型(包括Fc γ RIa、Fc γ RIIa167H、Fc γ RIIa167R、Fc γ RIIb/c、Fc γ RIIIa176F、Fc γ RIIIa176V、Fc γ RIIIb)、FcRn及補體(「C1q」)結合具有相似的親和性；BA1104及歐狄沃®在動物體內具有相似的抗腫瘤作用、藥代動力學、毒代動力學及藥理學特徵。單次靜脈注射1毫克/公斤及10毫克/公斤的BA1104後，BA1104的全身暴露量按劑量比例增加。相同劑量(10毫克/公斤)的BA1104及歐狄沃®的C_{max}及AUC值相似。其他藥代動力學參數也未觀察到有顯著差異。

業 務

重要溝通及後續步驟

我們於2021年2月提交BA1104的新藥臨床試驗申請，於2021年4月就BA1104獲得藥品審評中心的新藥臨床試驗批准。我們與藥品審評中心進行監管溝通，並收到藥品審評中心有關臨床試驗設計方面的建議。我們並不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們正在進行的BA1104開發的任何重大關切。

於歐盟，我們計劃在未來就符合歐盟法規的整體臨床開發計劃向人用藥品委員會徵求科學建議。

合作安排及商業化計劃

我們擬一旦獲得批准，就在煙台基地生產BA1104，並在中國經銷。有關煙台基地所使用技術的進一步詳情，見本節「一生產」。我們的營銷工作將利用現有的博優諾®(BA1101)經銷網絡，主要針對中國各地的相關醫院。我們亦將探索把BA1104的商業化擴展至海外市場的可能性。

我們最終可能無法成功開發及商業化BA1104。

我們的創新抗體組合

概覽

我們戰略性地開發創新抗體候選藥物，專注於擁有重大市場潛力的創新抗體。我們的創新抗體組合目前包括八種創新抗體候選藥物。例如，BA1105針對更廣泛的適用患者群體，我們認為，其有望成為治療Claudin 18.2陽性胃癌的同類最佳候選藥物，原因為較其他治療胃癌的同靶點臨床階段候選藥物而言，其於體外及體內模型中表現出更強的抗腫瘤活性。根據臨床前試驗數據，BA1106對早期及晚期腫瘤有顯著療效，與抗PD-1抗體聯用時產生良好協同效用，不阻斷IL-2信號通路的同時抑制腫瘤微環境中的免疫抑制。LY-CovMab為治療COVID-19的創新候選抗病毒藥物，目前處於II期臨床試驗。

業 務

我們的核心產品：LY-CovMab

概覽

我們正在開發LY-CovMab，其為運用重組技術生產並用於治療COVID-19的全人源單克隆抗體。我們於2020年2月開始開發LY-CovMab並於中國進行II期臨床試驗。我們預期於2023年下半年完成LY-CovMab的II期臨床試驗。然而，由於LY-CovMab的治療領域為傳染病，其臨床試驗進度受多種因素影響，例如病毒的傳染性及嚴重性、散播的病毒變異株以及患者入組進度。根據我們的前期臨床結果，LY-CovMab為治療COVID-19的中和抗體SARS-CoV-2候選藥物。我們計劃取得監管批准後先在中國推出LY-CovMab，亦或會探索將LY-CovMab的商業化擴展至其他海外市場的可能性。根據體外病毒的中和活性數據，LY-CovMab對Alpha、Delta、Gamma和Lambda變異株具有中和作用。根據曹雲龍、王菁、簡繁沖等人所撰寫於2022年在《自然》(Nature)刊發的文章「奧密克戎變異株逃逸大多數現存新冠病毒中和抗體(Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies)」，SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron)變異株包含15個受體結合結構域(RBD)突變，或會避開RBD靶向中和抗體。有關更多詳情，請參閱「風險因素—與我們候選藥物商業化有關的風險—我們可能無法成功將我們的核心產品之一LY-CovMab或BA-CovMab商業化，這可能對我們的業務、經營業績及業務前景造成負面影響」。

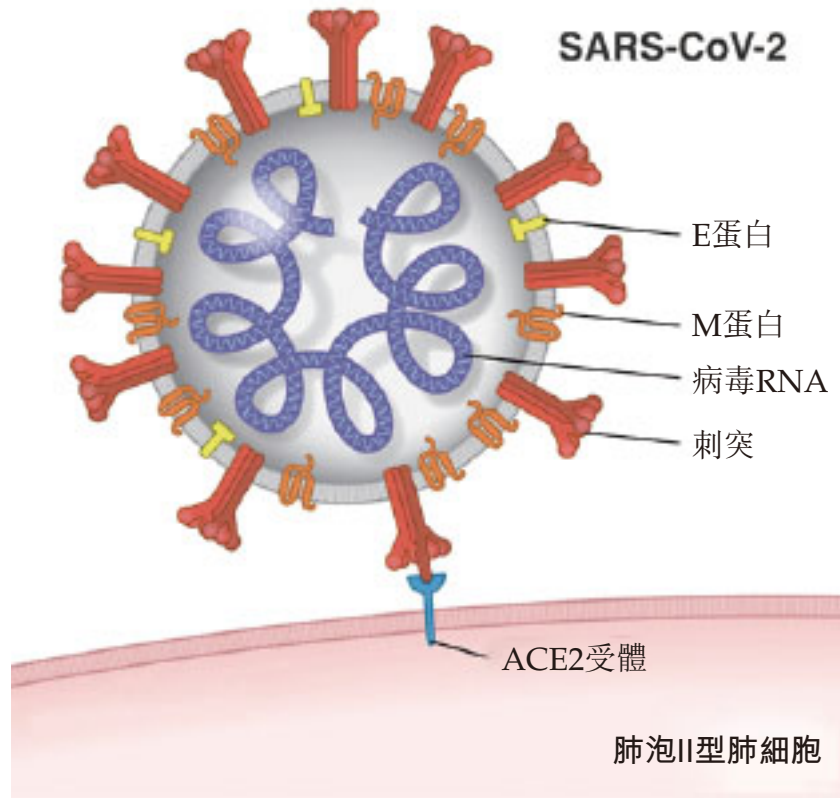
作用機制

LY-CovMab是通過人源抗體轉基因小鼠及噬菌體展示技術發現的人源單克隆抗體，用於抗擊COVID-19疫情。SARS-CoV-2是一種包膜單正鏈RNA病毒，病毒包膜上的刺突蛋白(「S蛋白」)是介導與細胞附著及病毒與細胞膜融合的病毒因子。SARS-CoV-2使用人血管緊張素轉換酶2(「hACE2」)進入宿主細胞。同源三聚體S介導病毒受體通過其受體結合區域(RBD)結合ACE2，然後病毒—宿主膜融合，以此實現病毒進入宿主細胞(見下圖1)。具體而言，S蛋白分別通過S1及S2亞基發揮作用：(i) S1亞基載有RBD結構域，其介導與靶細胞的附著；及(ii) S2亞基，其包含融合肽並在膜融合中發揮作用(見下圖2)。

業 務

中和抗體被用作阻止病毒進入宿主細胞來抗擊SARS-CoV-2大流行的重要工具。LY-CovMab針對SARS-CoV-2的S蛋白RBD，可阻斷RBD與人ACE2的結合，從而阻斷病毒的入侵，發揮抗病毒作用(見下圖3)。具體作用機制如下圖所示。

圖1：SARS-CoV-2的結構示意圖

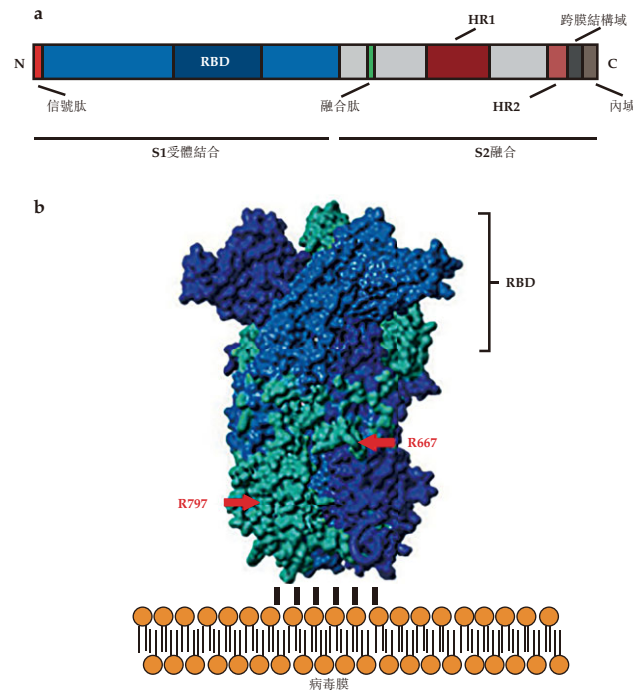


資料來源：<https://janewhitney.com/histology>

已標示S蛋白(紅色)、M蛋白(橙色)、E蛋白(黃色)、病毒RNA(藍色)及ACE2受體(淺藍色)。S蛋白通過刺突-ACE2結合介導與細胞的附著。

業 務

圖 2：S 蛋白的結構與結構域架構示意圖

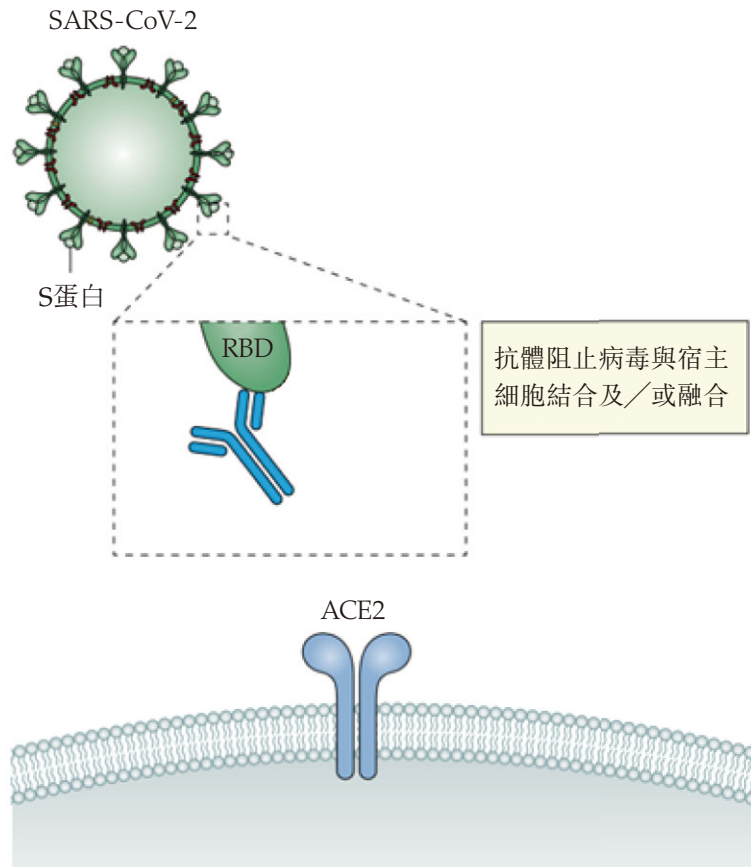


資料來源：COVID19: an announced pandemic. doi: 10.1038/s41419-020-02995-9

S 蛋白包含亞基 S1 及 S2。S1 亞基包含 RBD 結構域，其介導與靶細胞的附著。S2 亞基包含融合肽、HR1、HR2、跨膜結構域、內域，並在膜融合中發揮作用。裝飾在病毒包膜上的刺突糖蛋白是含有 RBD 的三聚體，用於捕獲 ACE2。

業 務

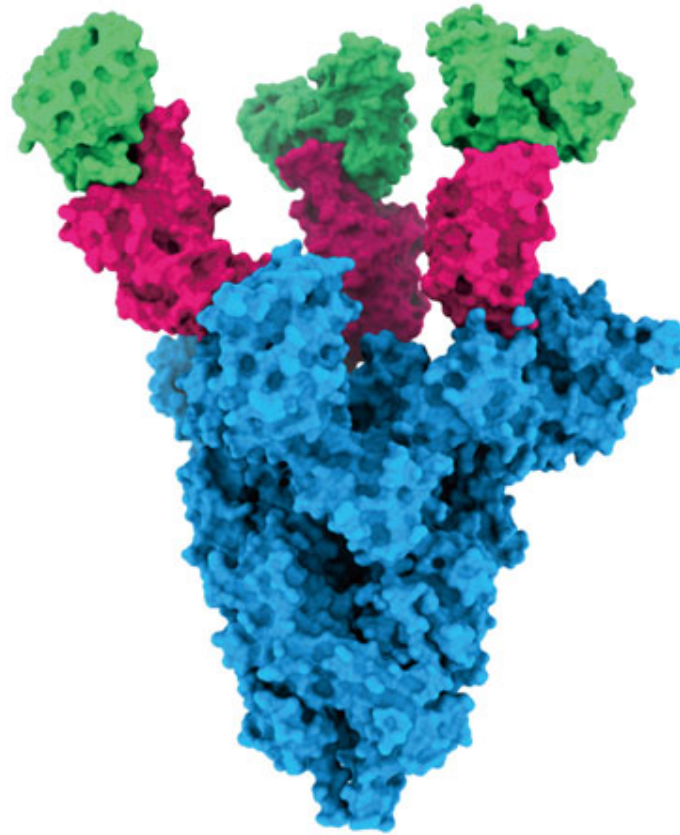
圖3：中和單克隆抗體抑制SARS-CoV-2與靶細胞結合



資料來源： *Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19*. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x

中和單克隆抗體(例如LY-CoVMab)可與S蛋白的RBD結合，阻斷RBD與ACE2結合，抑制病毒入侵。

圖4：LY-CovMab與SARS-CoV-2S蛋白複合物的冷凍電鏡結構



資料來源：*Structure and function analysis of a potent human neutralizing antibody CA521 FALA against SARS-CoV-2. doi: 10.1038/s42003-021-02029-w.*

綠色：LY-CovMab的可變片段；紫紅色：RBD；藍色：刺突蛋白的其他部分。

潛在市場機遇及競爭

COVID-19的病原體SARS-CoV-2不斷傳播並引發全球大流行，根據世界衛生組織的數據，截至最後實際可行日期已有數億COVID-19確診病例，死亡人數超過6.0百萬人。可供患者選擇的有效藥物仍然寥寥無幾。根據弗若斯特沙利文報告，該疾病更有可能出現在長者身上。美國疾病控制與預防中心報告，儘管65歲以上人士佔美國總人口的17%，但佔COVID-19感染人數的31%、住院人數的45%、入住重症監護室人數的53%及因感染而死亡人數的80%。

業 務

COVID-19的藥物治療主要包括皮質類固醇、抗病毒劑及中和抗體；然而，目前並無各種試行療法的直接比較。根據世界衛生組織於2022年9月更新的「治療學及COVID-19：生活指南」，非重症COVID-19或危重症COVID-19患者的選擇取決於藥物可得性、給藥途徑及治療時間等。指南所提述的建議等級可分為強烈建議及有條件建議。就危重症COVID-19患者的強烈建議包括全身性皮質類固醇、白介素6受體阻斷劑(托珠單抗或沙利姆單抗)及JAK抑制劑巴瑞替尼。有條件建議包括用於治療重症COVID-19患者的瑞德西韋。對於非重症COVID-19患者而言，強烈建議包括奈瑪特韋及利托那韋，而有條件建議包括莫納皮拉韋及瑞德西韋。

中和抗體為治療COVID-19最有前景的一大療法。中和抗體已獲緊急使用授權或批准，其不僅用於治療輕中度或重症COVID-19，亦用於COVID-19的暴露前預防。截至最後實際可行日期，合共有六種COVID-19中和抗體於美國根據緊急使用授權獲授權使用及／或在歐洲獲得歐洲藥品管理局批准，而全球現正開發逾60款處於臨床階段的COVID-19中和抗體。下表闡述截至最後實際可行日期於美國根據緊急使用授權獲授權使用及／或於歐洲獲歐洲藥品管理局批准的COVID-19中和抗體的競爭格局：

藥品名稱／ 商標	公司	狀態	適應症	病情等級	值得關注的 變異株	批准日期	機構	藥物類型	每個治療 周期的成本 (美元)	2021年 銷售收入 (百萬美元)
Regdanvimab (Regkirona)	Celltrion	已上市	毋須補充供氧且疾病變為重度的風險有所增加的COVID-19成人患者	輕度或中度	Alpha	2021年11月12日	歐洲藥品管理局	單抗	不適用	37.6 (2021年上半年)
REGEN-COV (Ronapreve)	羅氏／ 雷復納製藥	已上市	毋須補充供氧且疾病變為重度的風險有所增加的COVID-19成人及青少年(12歲及以上且體重至少為40公斤)患者	輕度或中度	Alpha, Beta, Gamma, Delta	2021年11月12日	歐洲藥品管理局	2種單抗聯合	2,000	5,828
Sotrovimab (Xevudy)	葛蘭素史克／Vir	已上市	毋須補充供氧且疾病變為重度的風險有所增加的COVID-19成人及青少年(12歲及以上且體重至少為40公斤)患者	輕度或中度	Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron (B.1.1.529/BA.1, BA.1.1)	2021年12月17日	歐洲藥品管理局	單抗	不適用	1,317
Evusheld	阿斯利康	EUA	COVID-19暴露前預防	健康組別	Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron (BA.2)	2021年12月8日	FDA	2種單抗聯合	不適用	85
		已上市	成人及青少年(12歲及以上且體重至少為40公斤) COVID-19潛在暴露前預防	健康組別		2022年3月24日	歐洲藥品管理局			
Tocilizumab (Actemra)	基因泰克	EUA	正在接受全身性皮質類固醇治療並需要補充氧氣、無創或有創機械通氣或體外膜氧合的住院成人及兒童(12歲及以上) COVID-19患者	重症或危重症		2021年6月24日	FDA	單抗	3,159.4	不適用
		已上市	接受全身性皮質類固醇及補充氧氣或機械通氣的重度COVID-19成人患者	重症或危重症		2021年12月7日	歐洲藥品管理局	單抗		
Bebtelovimab	禮來	EUA	有高風險發展為重症COVID-19且並無替代治療方案的輕中度COVID-19成人及兒童(12歲及以上且體重至少為40公斤)患者	輕度或中度	Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron (B.1.1.529/BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4/BA.5, BA.4.6/BF.7)	2022年2月11日	FDA	單抗	不適用	不適用

附註：

- (1) 不適用指無法獲得公開資料或由於部分藥物(如托珠單抗)先前獲批准用於其他適應症及無法拆分用於COVID-19治療的具體銷售收入。
- (2) 本表包括截至最後實際可行日期FDA根據緊急使用授權獲授權使用及／或於歐洲獲歐洲藥品管理局批准的COVID-19中和抗體。Bebtelovimab、Xevudy、Ronapreve及Evusheld可降低若干新出現SARS-CoV-2的Omicron亞變異株的抗病毒活性。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

下表載列截至最後實際可行日期中國已上市及處於臨床階段COVID-19抗體的競爭格局：

藥品名稱／編碼	公司	狀態	適應症	病情等級	值得關注的變異株 ⁽²⁾	國家藥監局批准／首次發佈日期	藥物類型	每個治療周期的成本 (人民幣元)	2021年中國銷售收入 (人民幣百萬元)
Amubarvimab/ Romlusevimab (BR11-196/BR11-198) ⁽¹⁾	騰盛博藥	已上市	有輕度或中度症狀並有高風險發展為重度COVID-19的成人及兒童 (12-17歲且體重至少為40公斤) COVID-19患者	輕度或中度	Alpha、Beta、Gamma、Delta	2021年12月8日	2種單抗聯合療法	約人民幣10,000元	不適用
Meplazumab	江蘇太平洋美諾克生物藥業	II/III期	COVID-19	不適用	不適用 ⁽³⁾	2021年11月9日	單抗	不適用	不適用
SCTA01	神州細胞	II/III期	重度COVID-19	重度	不適用 ⁽³⁾	2020年11月25日	單抗	不適用	不適用
BDB-001	舒泰神(北京)生物製藥	II/III期	重度COVID-19	重度	不適用 ⁽³⁾	2020年6月29日	單抗	不適用	不適用
LY-CovMab	本集團	II期	COVID-19	輕度或中度	Alpha、Delta、Gamma ⁽⁴⁾	2021年8月⁽⁵⁾	單抗	不適用	不適用
Etesevimab JS016	上海君實生物醫藥科技	II期	COVID-19	不適用	不適用 ⁽³⁾	2021年6月18日	單抗	不適用	不適用
MW33	邁威(上海)生物科技	II期	輕或中度COVID-19	輕度或中度	不適用 ⁽³⁾	2020年11月13日	單抗	不適用	不適用
IBI314	信达生物製藥	I/II期	輕或中度COVID-19	輕度或中度	不適用 ⁽³⁾	2021年12月29日	單抗	不適用	不適用
HFB30132A	高誠生物	I期	COVID-19	不適用	不適用 ⁽³⁾	2022年3月11日	單抗	不適用	不適用
BA-CovMab	本集團	I期	COVID-19	輕度或中度	18種SARS-CoV-2變異株，包括Omicron BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.13、BA.2.75、BA.3、BA.4及BA.5	2022年9月⁽⁵⁾	單抗	不適用	不適用

附註：

- (1) 根據公司公告及中國專利檢索，其於中國的BR11-196/BR11-198相關專利預期於2041年屆滿。由於Amubarvimab/Romlusevima於自2021年12月8日獲批准，故無法取得其於2021年的銷售收入。根據公開資料，Amubarvimab/Romlusevima的標價約為每劑人民幣10,000元。每名患者的年度成本並不適用於Amubarvimab/Romlusevima，原因為Amubarvimab/Romlusevima適用於治療COVID-19成人患者及其劑量為一次性注射。
- (2) LY-CovMab於2021年8月獲准在中國開展II期臨床試驗。
- (3) BA-CovMab於2022年9月獲准在中國開展I期臨床試驗。
- (4) LY-CovMab對Lambda變異株亦有中和作用，該等變異株尚未歸類為值得關注的變異株。觀察發現，值得關注的變異株具有更強的感染性，並更有可能於曾接種疫苗或過往曾感染人群中引起突發性感染或再感染。該等變異株更有可能引起嚴重疾病、避開診斷測試或抵抗抗病毒治療。SARS-CoV-2冠狀病毒的Alpha、Beta、Gamma、Delta及Omicron變異株已歸類為值得關注的變異株。
- (5) 該等處於臨床階段的COVID-19候選中和抗體藥物所針對的值得關注的變異株尚未明確。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

下表載列截至最後實際可行日期全球及中國已上市COVID-19抗病毒劑：

名稱／編碼	公司	狀態	適應症	批准日期	機構	藥物種類 (化學藥物)	2021年銷售收入 (百萬美元)
瑞德西韋 (韋廉士)	吉利德	已上市	SARS-CoV-2病毒直接檢測結果為陽性且住院風險極高的COVID-19非重症以及COVID-19重症成人及兒童(年齡為28日及以上且體重至少為3公斤)患者	2020年10月22日	FDA	抗病毒劑 (化學藥物)	5,565.0
		已上市		2021年12月17日	EMA		
巴瑞替尼 ² (愛滅炎)	禮來	已上市	需要補充氧氣、無創或有創機械通氣或體外膜氧合的COVID-19住院成人患者	2018年5月31日	FDA	抗病毒劑 (化學藥物)	1,115.1
奈瑪特韋及 利托那韋 (Paxlovid)	輝瑞	緊急使用授權	毋須補充供氧且疾病變為重度的風險有所增加的COVID-19成人患者	2021年12月22日	FDA	抗病毒劑 (化學藥物)	76.0
		已上市		2022年1月28日	EMA		
		已上市		2022年2月11日	國家藥監局		
莫納皮拉韋 (Lagevrio)	默克	緊急使用授權	SARS-CoV-2病毒直接檢測結果為陽性且有高風險發展為重度COVID-19(包括住院及死亡)的非重症COVID-19成人患者	2021年12月23日	FDA	抗病毒劑 (化學藥物)	不適用

附註：

- (1) 上表僅包括截至最後實際可行日期被列入世界衛生組織及國家藥監局治療示例且根據緊急使用授權獲授權及／或獲FDA及／或EMA及／或國家藥監局批准使用的COVID-19藥物。
- (2) 全身性皮質類固醇未獲正式批准用於治療COVID-19，故並無納入此表。
- (3) 部分治療方案(如Azvudine)已獲國家藥監局批准，未被列入國家藥監局COVID-19治療示例，故並無納入此表。
- (4) 巴瑞替尼獲建議結合皮質類固醇及白介素6受體阻斷劑(托珠單抗)對危重症COVID-19患者給藥。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

儘管SARS-CoV-2中和抗體及疫苗已提供治療及預防功效，此次可怕的大流行病仍令許多人深受其擾，COVID-19患者人數不斷增加，產生了巨大未滿足的醫療需求。人們迫切需要治療性干預措施以對抗SARS-CoV-2引起的COVID-19。中和抗體是能夠有效對抗冠狀病毒的重要工具。LY-CovMab是一種全人中和抗體，可通過干擾病毒附著於宿主細胞，在體外有效抑制假病毒及真病毒的感染。我們的研究發現，LY-CovMab是針對SARS-CoV-2的優秀中和抗體，具有以下優點：(i)與ACE2直接競爭結合，同時結合一個刺突的三個RBD並一個IgG分子二價結合一個刺突蛋白三聚體；(ii)顯示對SARS-CoV-2所引發COVID-19大流行有效干預的潛力；及(iii)強大的中和能力、低風險的抗體依賴的增強作用(「ADE」)及偏長的半衰期。

業 務

LY-CovMab對新建的感染SARS-CoV-2的小鼠顯示出明顯的療效。LY-CovMab治療使肺部及氣管的病毒滴度在感染後3天分別減少34,914倍及693倍。組織病理學檢測亦顯示肺部的明顯改善。

LY-CovMab克服針對SARS-CoV-2感染抗體療法的潛在ADE風險。引入IgG4亞型及FALA突變後，LY-CovMab對Fc受體、C1q的親和力或LY-CovMab誘導的巨噬細胞吞噬作用已被改變。此外，在小鼠及恆河猴中進行的藥代動力學分析顯示，LY-CovMab相當穩定，於小鼠中的半衰期為 9.5 ± 4 天及於恆河猴中的半衰期為 9.3 ± 5 天。

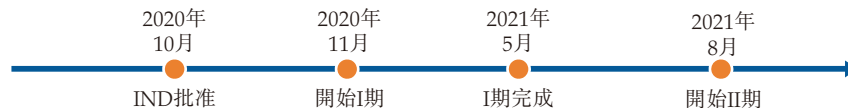
從614,999個顆粒的SARS-CoV-2/LY-CovMab複合體得出的三維結構顯示，S蛋白三聚體的所有三個RBD均處於開放構象，與Fab不對稱結合。近期研究表明，ACE2結合可誘導RBD從閉合構象轉變為開放構象。LY-CovMab可能使用類似於ACE2的機制，並促進其他閉合RBD的開放，以便於LY-CovMab繼續結合開放後的RBD。

臨床開發歷史及成果概要

截至最後實際可行日期，我們於中國進行LY-CovMab的II期臨床試驗。

臨床開發

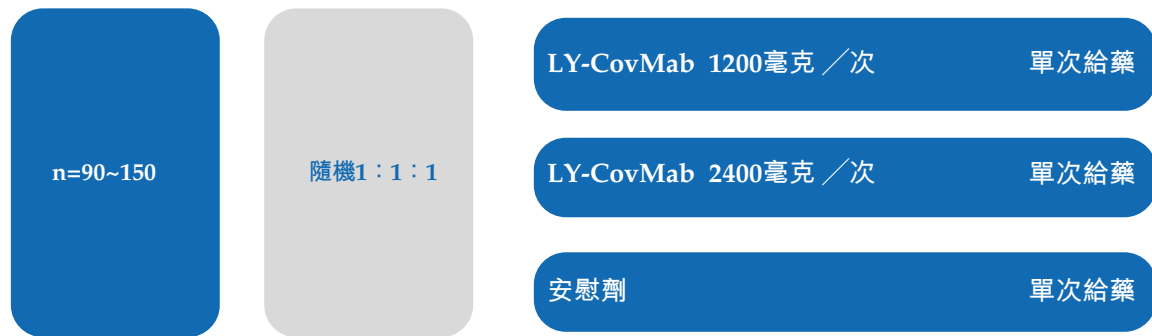
下圖概述LY-CovMab的開發時間線：



業 務

正在進行的II期臨床試驗

研究設計。正在進行的LY-CovMab II期臨床試驗為多中心、隨機、雙盲、單次劑量及安慰劑對照設計，旨在評估LY-CovMab注射液治療輕度及中度COVID-19患者的療效、安全性、藥代動力學和免疫原性。試驗分為三組，即1200毫克／單次劑量組、2400毫克／單次劑量組及安慰劑組。每組計劃包括30至50名受試者，合共90至150名受試者。受試者將於隨機分組前三天完成篩選工作。將於第29天觀察臨床療效並於第99天結束安全性隨訪。



主要終點為病毒載量較基線的時間加權平均變化(從第一天至第七天，第一天為基線)。

次要終點包括(i)出現重症或危重症的患者比例；(ii) SARS-CoV-2核酸檢測轉為陰性的時間；(iii)病毒載量較基線的變化；(iv)病毒載量較基線的時間加權平均變化；(v) SARS-CoV-2核酸檢測陰性率；(vi)症狀改善及康復；及(vii)全因死亡率。

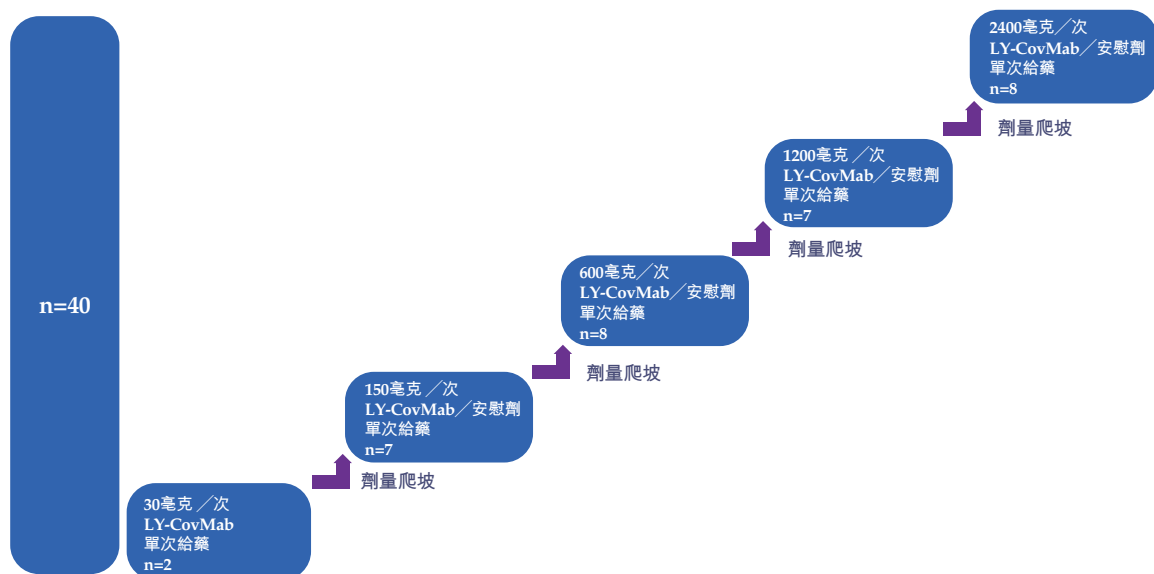
療效、安全性、藥代動力學及免疫原性。截至最後實際可行日期，LY-CovMab的II期臨床試驗仍在進行，故尚無療效、安全性、藥代動力學及免疫原性結果。

業務

I期臨床試驗

根據I期臨床試驗收集及分析的數據，我們得出結論：(i) LY-CovMab的藥代動力學特徵與劑量呈正相關；(ii)不同劑量的LY-CovMab表現出良好的耐受性。

研究設計。LY-CovMab的I期臨床試驗為隨機、雙盲、單次上升劑量及安慰劑對照研究，包括42名介乎18至45歲從中國安徽醫科大學第二附屬醫院隨機選取的中國健康成年人。本研究旨在評估LY-CovMab對中國健康成年人的安全性、耐受性、藥代動力學及免疫原性。就劑量詳情而言，兩名受試者接受了30毫克LY-CovMab、七名受試者接受了150毫克LY-CovMab、八名受試者接受了600毫克LY-CovMab、七名受試者接受了1200毫克LY-CovMab、八名受試者接受了2400毫克LY-CovMab及八名受試者接受了安慰劑。每名受試者僅接受一個相應的劑量作為單次靜脈輸注。輸注後的隨訪長達99天。在研究中，收集血液樣本以進行藥代動力學及免疫原性分析，並記錄參與者的生命體徵、身體檢查、12導聯心電圖(ECG)、實驗室測試及不良事件。I期臨床試驗已於2021年5月18日完成。



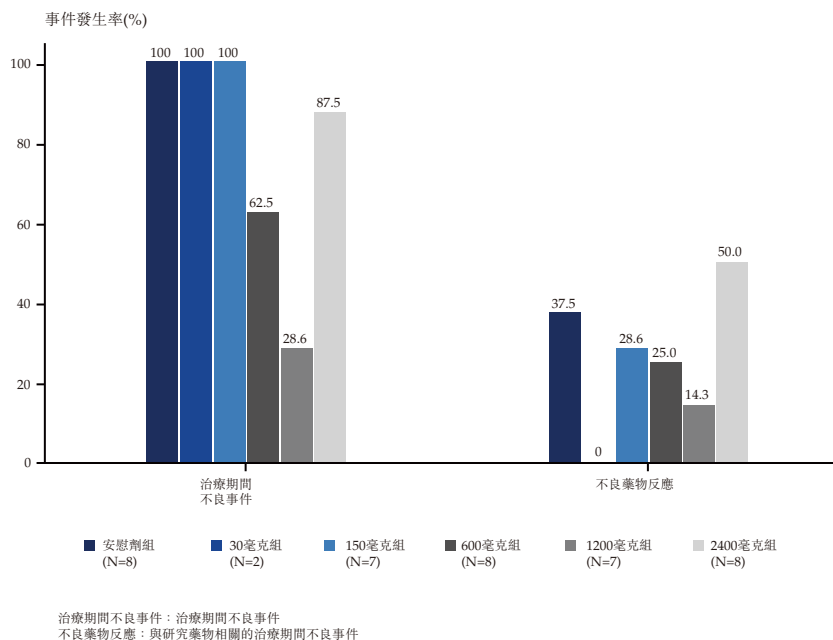
業 務

安全終點包括(i)生命體徵；(ii)身體檢查；(iii)實驗室檢查(血常規、血液生化、尿常規及凝血功能)；(vi) 12導聯心電圖；及(v)不良事件。

藥代動力學終點包括(i) C_{max} ；(ii) T_{max} ；(iii)從零到最後一個可測定濃度的時間點的用藥時間曲線下面積(「 AUC_{0-last} 」)；(iv) $AUC_{-\%Extrap}$ ；(v) $AUC_{0-\infty}$ ；(vi) CL；(vii) $t_{1/2}$ ；及(viii) V_d 。

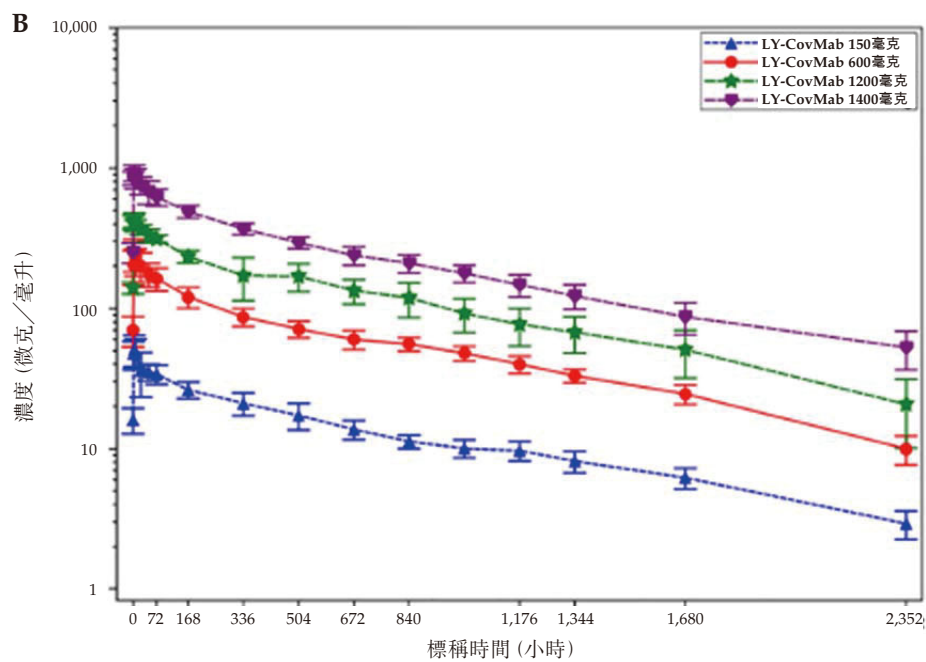
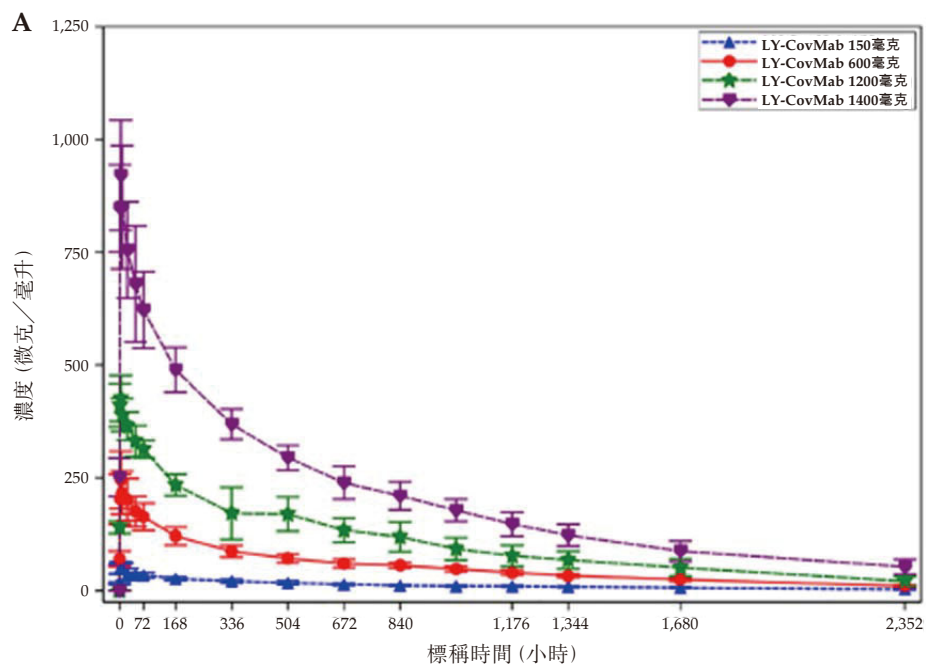
基於ADA陽性結果，中和抗體陽性結果和相應抗體滴度的發生率評估免疫原性。

安全性。77.5%的參與者報告99項治療期間不良事件。30.0%的參與者報告18項不良藥物反應。在該等治療期間不良事件中，72.5%的參與者的90項事件分類為1級，12.5%的參與者的9項事件分類為2級。大多數治療期間不良事件可在不採取行動的情況下復原或解決。研究過程中概無由於治療期間不良事件而出現死亡及退出，亦無出現嚴重不良事件、與藥物相關的嚴重治療期間不良事件或其他嚴重不良事件。下表載列更詳盡的安全性結果：



業 務

藥代動力學。點估計的95%置信區間(「CI」)包含1。因此，暴露參數(C_{max} 及AUC)被認為隨着劑量增加而概約比例增加。下表載列更詳盡的藥代動力學結果：



業 務

免疫原性。12.5%的參與者(5/40)顯示ADA陽性。1200毫克組的一名受試者在給藥前顯示ADA陽性，被認為並非由LY-CovMab引起。ADA陽性不影響LY-CovMab的血藥濃度或安全性。未來研究的中和抗體分析將證實此點。下表載列更詳盡的免疫原性結果：

LY-CovMab的免疫原性隨時間變化的匯總統計數據(免疫原性集N=40)

參數	訪視	LY-CovMab	LY-CovMab	LY-CovMab	LY-CovMab	LY-CovMab	
		安慰劑 (N=8)	30毫克 (N=2)	150毫克 (N=7)	600毫克 (N=8)	1,200毫克 (N=7)	2,400毫克 (N=8)
Anti-LY-CovMab	第一天—給藥前						
抗體	陰性	8 (100.0%)	2 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	6 (85.7%)	8 (100.0%)
	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
	第十五天						
	陰性	8 (100.0%)	2 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)
	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	第二十九天						
	陰性	8 (100.0%)	2 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	6 (85.7%)	8 (100.0%)
	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	第四十三天						
	陰性	8 (100.0%)	2 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	5 (71.4%)	8 (100.0%)
	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	第五十七天						
	陰性	8 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (87.5%)	6 (85.7%)	8 (100.0%)
	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	第七十一天						
	陰性	8 (100.0%)	2 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	5 (71.4%)	8 (100.0%)
	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
	第九十九天						
	陰性	8 (100.0%)	0 (0.0%)	5 (71.4%)	7 (87.5%)	4 (57.1%)	7 (87.5%)
	陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	1 (12.5%)

分母是各組的受試者數目。

業 務

臨床前研究

我們於2020年2月開始研發LY-CovMab。臨床前測試及研究包括：

- 臨床前藥效動力學／藥代動力學研究。臨床前藥效動力學研究結果表明，LY-CovMab在體外與RBD具有高親和力，能有效阻斷ACE2與RBD的結合，具有明顯的病毒中和作用，亦在體內具有優異的病毒中和藥效。恆河猴安全藥理試驗結果顯示，50、200及800毫克／公斤劑量的LY-CovMab對中樞神經系統、心血管系統及呼吸系統均無顯著影響。在恆河猴藥代動力學研究中，單次給予15、60及240毫克／公斤劑量的LY-CovMab後， $t_{1/2}$ 分別為224、275及325小時； AUC_{last} 分別為70.1、335及1210小時*毫克／毫升。
- 臨床前毒理學研究。臨床前毒理學研究表明，LY-CovMab不可能造成ADE效應。LY-CovMab與正常人體組織及恆河猴組織沒有交叉反應。10毫克／毫克的LY-CovMab並無誘導兔紅細胞聚集或溶血。在50、200及800毫克／公斤劑量LY-CovMab的恆河猴單劑量延長毒性研究及為期4周的多劑量毒性研究中，在所有觀察到的參數中均未觀察到與藥物相關的異常變化。在毒性研究中，未檢測到抗LY-CovMab抗體，且LY-CovMab未表現出局部刺激反應及免疫毒性。在50–800毫克／公斤劑量範圍內，LY-CovMab的血清暴露量無明顯性別差異，總體呈劑量比例增加，且重複給藥4周後未見明顯蓄積。在為期4周的多劑量毒性研究中，恆河猴通過靜脈注射接受50、200及800毫克／公斤LY-CovMab，每周一次，每次連續給藥5次，隨後為4周的康復期，NOAEL為800毫克／公斤，其中第四次給藥後，雌性及雄性的 AUC_{0-168h} 分別為1710小時*毫克／毫升及1820小時*毫克／毫升。

概括而言，LY-CovMab已顯示出明確的病毒中和活性、良好的藥代動力學及安全性。非臨床藥理學及毒理學資料支持LY-CovMab進入臨床試驗以進一步研究LY-CovMab。我們已就LY-CovMab向國家藥監局提交新藥臨床試驗申請，並於2020年10月獲得批准開展臨床試驗。

業 務

重要溝通及後續步驟

我們於2020年10月獲得藥品審評中心的新藥臨床試驗批准。根據我們的中國法律顧問，我們已自國家藥監局及藥品審評中心取得所有必要批准，以繼續進行LY-CovMab的II期臨床試驗，且國家藥監局及藥品審評中心並無反對我們按計劃開始II期臨床試驗。

於2021年1月27日及2021年6月24日，我們與藥品審評中心就II期臨床試驗設計進行進一步溝通，並取得藥品審評中心有關II期臨床試驗設計的同意。藥品審評中心並無反對我們開始II期臨床試驗。

除上文所述者外，我們並無就LY-CovMab與國家藥監局或藥品審評中心進行任何重大監管溝通(包括就新變異株進行討論)，原因為我們已就II期臨床試驗設計獲得藥品審評中心同意，其並非以任何特定或其他類型變異株為條件，因此我們毋須就新出現變異株的臨床試驗設計與國家藥監局或藥品審評中心進一步討論，我們亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們持續開發LY-CovMab有任何重大關切。

我們繼續在中國進行LY-CovMab的II期臨床試驗，並將在完成II期臨床試驗後評估並於可行時向相關監管機構提交研究結果，以獲得監管機構的批准。我們將於完成II期臨床試驗後與藥品審評中心討論LY-CovMab的III期臨床試驗設計。

有關已註冊、維持、申請或擬申請與LY-CovMab相關的知識產權詳情，請參閱「知識產權」。

合作安排及商業化計劃

假設我們成功取得LY-CovMab的監管批准，我們擬開始商業生產LY-CovMab，以供初步於中國經銷。我們或會利用專職內部銷售及市場團隊以及與推廣商及經銷商等業務合作伙伴合作，以於中國實現LY-CovMab的商業化。我們將於II期臨床試驗完成後制定LY-CovMab的詳細業務計劃，並根據II期臨床結果探索於中國及海外的業務合作機會。

我們最終可能無法成功開發及商業化LY-CovMab。

業 務

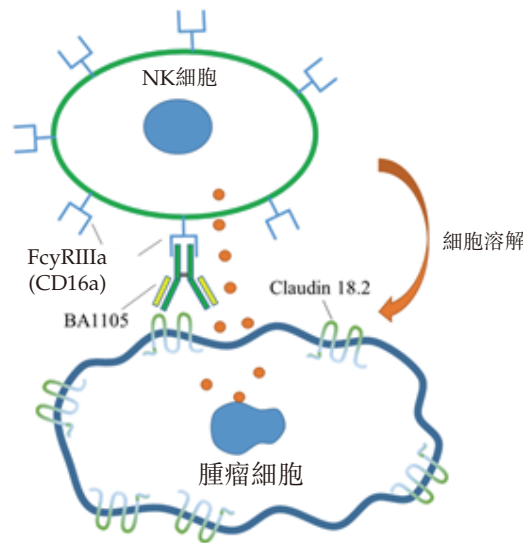
BA1105

概覽

我們正在開發BA1105，其為重組抗Claudin 18.2全人源IgG1型單克隆抗體，通過Fc區引入氨基酸定點突變以增強ADCC效應。我們於2019年6月開始開發BA1105並於中國進行I期臨床試驗。根據我們的臨床前及初步臨床結果，BA1105有望成為同類治療轉移性胰腺癌、晚期胃癌及食管胃交接部腺癌的最佳靶向藥物。我們計劃收到監管批准後初步於中國推出BA1105，亦或會探索將BA1105的商業化擴展至其他海外市場的可能性。

作用機制

BA1105為重組抗Claudin 18.2全人源IgG1型單克隆抗體，通過增強ADCC效應以提升腫瘤殺傷療效。BA1105於Fc區引入氨基酸突變以增強ADCC效應。該突變會增加抗體與Fc激動性受體CD16a等的親和力而不改變與抑制受體CD32b的親和力，從而避免BA1105的腫瘤殺傷療效被抑制受體CD32b抑制。



BA1105的Fc區誘導ADCC效應

業 務

潛在市場機遇及競爭

根據弗若斯特沙利文報告，中國胃癌病例由2017年的42.90萬例增加至2021年的48.39萬例，複合年增長率為3.1%，預期於2030年將達62.24萬例，2021年至2030年的複合年增長率為2.8%。就晚期轉移性胃癌患者而言，目前臨床上採用全身性治療。化療及靶向治療為晚期轉移性胃癌的主要治療方法。根據2021年中國臨床腫瘤學會指南，在HER2陰性晚期胃癌(PD-L1 CPS \geq 5)的一線治療中，納武利尤單抗與FOLFOX/XELOX聯合使用為一級建議藥物。在HER2陽性/陰性晚期轉移性胃癌的三線治療或其後治療中，納武利尤單抗亦可用作一級建議藥物。從現有治療方案看，晚期胃癌患者的生存時間難以有效延長，臨床需要新的靶點治療藥物，以提升治療效果。

根據弗若斯特沙利文報告，中國食管癌病例由2017年的26.29萬例增加至2021年的29.89萬例，複合年增長率為3.3%。在早期篩查的普及等因素的推動下，預期該數字將於2030年進一步增加至38.92萬例，2021年至2030年的複合年增長率為3.0%。化療及靶向治療為晚期轉移性食管癌及食管胃交接部癌的主要治療方法。根據2021年中國臨床腫瘤學會指南，在晚期食管腺癌(CPS \geq 5)的一線治療中，納武利尤單抗與5-氟尿嘧啶/卡培他濱及奧沙利鉑聯合使用為二級建議藥物。在晚期轉移性食管鱗狀細胞癌的二線治療或其後治療中，納武利尤單抗亦可用作二級建議藥物。

隨着人口老齡化的趨勢、肥胖及糖尿病的增加以及慢性肝病的出現，中國近年來的胰腺癌病例迅速增長。於2017年至2021年，中國胰腺癌病例由10.15萬例增加至11.59萬例，複合年增長率為3.4%。病例將持續增長並預期於2030年將達15.58萬例，2021年至2030年的複合年增長率為3.3%。胰腺癌治療主要包括手術治療、放射治療、化學治療、介入治療、經內窺鏡逆行胰膽管造影相關治療及中醫治療。目前，靶向治療的選項相當有限。除埃羅替尼外的多個靶向治療已與吉西他濱組合評估，但均無對結果有重大影響。

Claudin 18.2是消化道腫瘤的潛力靶點，具有較好的潛在抗腫瘤活性。作為一種參與調控細胞間緊密連接的跨膜蛋白，Claudin 18.2蛋白能持續、穩定地在消化道腫瘤中表達。例如，根據IMAB362的2期FAST試驗結果，49%的胃癌、胃食管交接部癌及食管癌患者的Claudin 18.2表達呈陽性(\geq 2+強度 \geq 40%的腫瘤細胞)。開發針對Claudin 18.2的治療性抗體極具抗癌潛力。Claudin 18.2亦為胰腺癌的潛力靶點。例如，在IMAB362的體外可行性研究中，54.6%的原發性胰腺導管腺癌樣本顯示出Claudin 18.2的高表達(染色強度 $>$ 2+)。

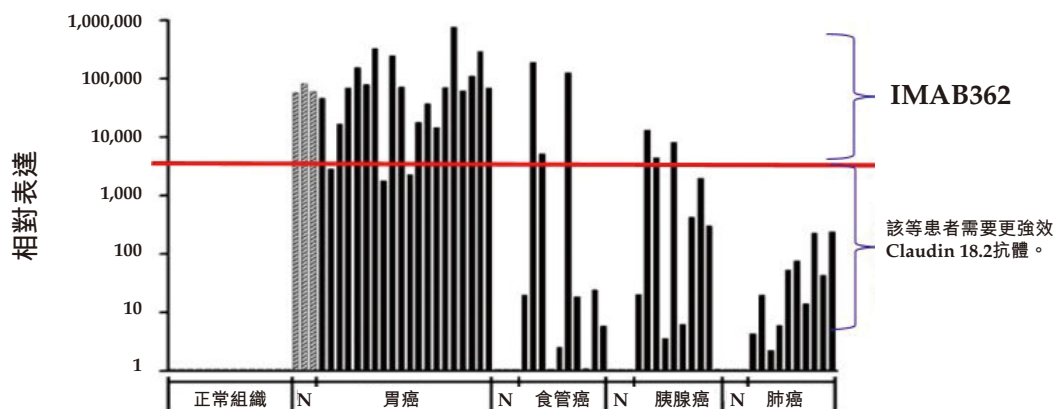
業 務

截至最後實際可行日期，有幾個單克隆抗體(包括Astellas開發的IMAB362/啞貝西單抗)正處於臨床研究階段。作為具有相同靶點的單克隆抗體，在其FAST 2b期研究及IMAB362聯合EOX方案(表阿霉素、奧沙利鉑聯合卡培他濱)與EOX方案於Claudin 18.2陽性晚期胃癌及食管胃交接部腺癌一線治療的評估中發現，聯合治療組較EOX組大幅提高患者的PFS(7.5m對比5.3m，P小於0.0005)及OS(13m對比8.4m，P等於0.0008)，且IMAB362在Claudin 18.2高表達的患者中優效性更為明顯(OS：16.7m對比9.0m)，大幅提高了患者的臨床獲益。有關Claudin 18.2靶向療法於中國的競爭格局的更多詳情，請參閱「行業概覽－腫瘤生物製品市場－腫瘤創新藥物市場－基於Claudin 18.2抗體市場－競爭格局」。

同時，隨着多家生物製藥公司開發的Claudin 18.2單克隆抗體開始用於單藥或聯合化療治療Claudin 18.2陽性晚期胃癌的臨床研究，及通過參考目前治療Claudin 18.2陽性胃癌及食管胃交接部腺癌患者的IMAB362單藥或聯合一線化療方案，據推測，Claudin 18.2單克隆抗體將較現有治療具有良好的潛在抗腫瘤活性及顯著臨床優勢。

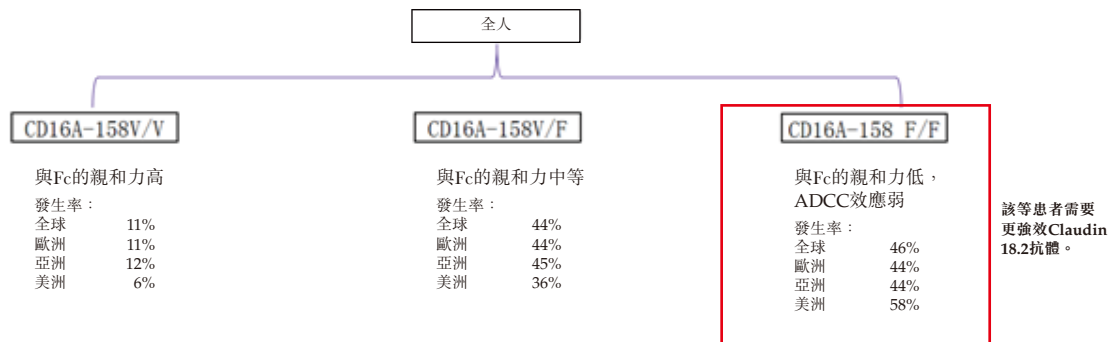
BA1105為ADCC增強型Claudin 18.2靶向的全人源單克隆抗體。體外藥效學結果顯示，與IMAB362相比，BA1105具有更高親和力，在Claudin 18.2高表達或低表達的細胞模型上，及158F/F或158V/F基因型上具有更強的ADCC效應。ADCC增強技術可提高BA1105的腫瘤殺傷療效，並預期對Claudin 18.2低表達的胰腺癌、胃食管癌、肺癌患者及CD16A-158F/F基因型患者有更好的治療效果。下圖載列結果的更多詳情：

靶向Claudin 18.2低表達患者的ADCC增強型抗體



業 務

靶向CD16A-158F/F患者的ADCC增強型抗體



基於上述優勢，預期BA1105項目將擁有較大市場需求。我們認為，BA1105有望成為治療Claudin 18.2陽性胃癌的同類最佳候選藥物，原因為較其他進入臨床試驗的候選藥物而言，其面向的適用患者群體更為廣泛，展示出的安全性更有利。

臨床開發歷史及成果概要

臨床開發

正在進行的I期臨床試驗

研究設計。正在進行的I期臨床試驗為BA1105的單藥或聯合化療的多中心開放及單藥研究，旨在評估BA1105的安全性、耐受性、藥代動力學、免疫原性及初步療效。單藥治療階段將外推至標準治療失敗的晚期實體瘤患者。入組患者預期分為六組，各組應用不同劑量(即0.9毫克/公斤、2.7毫克/公斤、8毫克/公斤、16毫克/公斤、24毫克/公斤及32毫克/公斤)。劑量爬坡採用貝葉斯最優區間(「BOIN」)設計，目標毒性比為0.3。對Claudin 18.2高表達的晚期胃癌及食管胃交接部腺癌患者將採用聯合化療，並將根據單藥治療的結果確定劑量爬坡選擇。

安全性、耐受性、藥代動力學、免疫原性及初步療效。截至最後實際可行日期，BA1105的I期臨床試驗仍在進行，故尚無其安全性、耐受性、藥代動力學、免疫原性及初步療效結果。

業 務

臨床前研究

BA1105臨床前結果顯示，其可與人Claudin 18.2、C1q及不同種屬來源Fc受體結合，對低或高表達Claudin 18.2的細胞均有較強結合活性。對於多種不同效應細胞，BA1105均可誘導較強的ADCC活性。體內藥效表明，BA1105單用或聯合化療藥物在野生型及高表達Claudin 18.2的裸鼠異種移植模型中均顯示了較強的抗腫瘤活性，對大鼠的神經或呼吸系統以及猴子的心血管系統並無任何顯著影響。對大鼠及恆河猴進行的單劑量／重複劑量藥代動力學／毒理動力學研究表明，各劑量組的暴露量增加與劑量增加成正比，且並無顯著性別差異。在藥代動力學試驗中，部分動物可見ADA。對大鼠及恆河猴重複進行的毒性研究顯示，胃是BA1105的主要毒性靶器官。

因此，增強的ADCC效應可以提高BA1105的腫瘤殺傷效力，故本產品有望成為同類治療轉移性胰腺癌、晚期胃癌及食管胃交接部腺癌的最佳靶向藥物。

重要溝通及後續步驟

我們的BA1105已於2021年9月獲得國家藥監局的新藥臨床試驗批准，並已於2022年1月啟動I期臨床試驗。我們計劃於2023年12月完成進行中的I期臨床試驗。除上述者外，我們並未與國家藥監局或藥品審評中心就BA1105進行過任何重大監管溝通，亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們持續開發BA1105有任何重大關切。

合作安排及商業化計劃

我們擬於BA1105獲批准後在煙台基地進行生產，以供在中國經銷。有關煙台基地所用技術的進一步詳情，見本節「－生產」。我們的營銷活動將利用現有的博優諾®(BA1101)經銷網絡，主要以中國各地的醫院為目標。我們亦將探索將BA1105的商業化擴展至海外市場的可能性。

我們最終可能無法成功開發及商業化BA1105。

業 務

BA1201

概覽

我們正在開發BA1201，其為一種抗PD-L1/TGF- β 雙功能融合蛋白，擬用於治療小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、尿路上皮癌及晚期消化道腫瘤。我們於2019年9月開始開發BA1201，並已於2021年12月從藥品審評中心取得BA1201的新藥臨床試驗批准。於2022年8月，我們在中國啟動I期臨床試驗。該候選藥物為我們首個獲批啟動臨床試驗的雙特異性抗體新藥。有別於針對單一靶點的單克隆抗體，雙特異性抗體能夠同時與兩種靶點相結合，對兩種癌症治療相關的信號通路進行調節，在腫瘤免疫治療方面具有獨特優勢。BA1201包含一個在抗PD-L1抗體C端融合TGF- β II型受體的抗PD-L1抗體，能夠同時抑制PD-L1/PD-1信號通路和TGF- β /TGF- β RII信號通路，從而解除免疫抑制，並恢復免疫系統的腫瘤細胞殺傷能力，比抗PD-L1單克隆抗體具有更強的抗腫瘤潛力。

作用機制

BA1201為一種抗PD-L1/TGF- β 雙功能融合蛋白，可同時靶向PD-L1及轉化生長因子- β （「TGF- β 」）。抗PD-L1單克隆抗體與PD-L1與TGF- β RII的結合，可同時阻斷PD-L1及TGF- β 介導的兩條信號通路，使腫瘤免疫反應增強，抑制腫瘤生長。

PD-L1為介導腫瘤免疫逃逸的重要免疫負調節因子。腫瘤細胞通過其細胞表面的PD-L1分子與T細胞表面的PD-1分子結合，從而抑制T淋巴細胞的增殖及活化、細胞因子的產生等抗腫瘤免疫反應。PD-L1亦可能與T細胞及抗原呈遞細胞表面的B7.1結合，下調免疫反應，抑制T細胞增殖及活化，促進腫瘤細胞免疫逃逸。如阻斷PD-L1與PD-1或B7.1的相互作用，T細胞的抗腫瘤作用可能會恢復。TGF- β 可以通過多重作用調控腫瘤細胞生長及分化，例如促進調節性T細胞及其他免疫抑制細胞的增殖，介導腫瘤免疫抑制微環境的形成並加速腫瘤進展。它是導致抗PD-L1抗體耐藥的機制之一。因此，如同時阻斷PD-1/PD-L1及TGF- β /TGF- β RII信號通路，將恢復腫瘤特異性T細胞的抗腫瘤免疫能力，逆轉腫瘤免疫抑制微環境，克服抗PD-L1抗體耐藥性，從而提高抗腫瘤效果。

業 務

潛在市場機遇及競爭

免疫腫瘤學近年來備受關注，是腫瘤治療的關注領域。腫瘤免疫療法旨在刺激患者自身的免疫系統，以產生或增強抗腫瘤免疫反應，從而控制或根除癌細胞。由於其能夠提供持久緩解，同時在若干晚期癌症患者中一般具有良好耐受性，故近年來腫瘤免疫療法的發現及開發標誌著癌症治療的一個里程碑。腫瘤免疫療法是全球市場的新興癌症療法，包括細胞因子療法、治療性癌症疫苗、檢查點單克隆抗體及過繼性細胞轉移療法。全球免疫腫瘤治療市場從2017年的141億美元增長至2021年的426億美元，複合年增長率為31.9%，並預計將於2030年增長至2,166億美元，2021年至2030年的複合年增長率為19.8%。同樣，中國的免疫腫瘤治療市場由2017年的人民幣9億元增長至2021年的人民幣163億元，複合年增長率為108.2%，並預計將於2030年增長至人民幣2,564億元，2021年至2030年的複合年增長率為35.8%。

BA1201為一種免疫腫瘤治療領域的PD-L1/TGF- β 雙功能融合蛋白，靶向PD-L1及TGF- β ，具有廣譜性，同時具有多項明顯優勢。PD-L1/TGF- β 雙功能融合抗體為第二代更有效的PD-1/PD-L1抗體。已有結果的臨床試驗顯示出明顯的療效及廣泛的適應症。例如，默克開發的PD-L1/TGF- β 雙功能融合蛋白M7824已同時用於若干類型的實體瘤的臨床研究。FDA已授予其膽管癌適應症孤兒藥資格。因此，我們認為，PD-L1/TGF- β 雙功能融合蛋白存在臨床需求及巨大的開發機遇。

截至最後實際可行日期，中國有15個相同靶點的候選產品進入臨床試驗階段。默克開發的M7824及江蘇恒瑞醫藥開發的SHR-1701已率先進入III期臨床試驗。兩者均在子宮頸癌、非小細胞肺癌等適應症中顯示出一定的療效，目前處於探索階段。有關更多詳情，見「行業概覽－腫瘤生物製品市場－腫瘤創新藥物市場－PD-L1/TGF- β 市場－競爭格局」。

現有基礎及臨床研究表明，PD-L1/TGF- β 雙功能融合蛋白對晚期腫瘤具有重要的治療價值。PD-L1/TGF- β 雙功能抑制劑通過同時對抗PD-L1及TGF- β 信號通路實現抗腫瘤作用。PD-L1/TGF- β 雙功能抑制劑可同時激活內源性及外源性免疫系統，實現雙重抗腫瘤作用，對抗抑制性免疫微環境的形成。現有臨床資料顯示，M7824在人體HPV病毒相關癌、膽道癌、胃癌等多種難治性腫瘤中均有良好的臨床效果。

業 務

現有基礎及臨床前研究表明，BA1201在體外對PD-L1及TGF- β 具有高親和力，可有效結合TGF- β 1、TGF- β 3及PD-L1；並在體內具有良好的抗腫瘤療效。此產品抗腫瘤效果優於單獨使用PD-L1抗體及TGF- β RII抗體。與同類競爭產品相比，BA1201對PD-L1陽性細胞的結合靈敏度更高，其IC₅₀ (半抑制濃度)低3倍；在小鼠及食蟹猴體內穩定性好，半衰期長，心臟毒性風險低。因此，BA1201具有良好的藥效動力學特徵及可接受的安全風險。

臨床開發歷史及成果概要

臨床開發

正在進行的I期臨床試驗

研究設計。I期臨床試驗是一項針對晚期實體瘤患者的多中心、非隨機、開放及劑量爬坡研究。A部分：晚期實體瘤的單劑劑量爬坡研究包括21天劑量限制毒性(「DLT」)觀察期及隨後的Q2W多劑量治療期。B部分：根據從A部分逐步獲得的數據，我們確定潛在適應症，同時根據不同適應症尋求不同的劑量及給藥頻率。我們可每兩周或三周給受試者服藥一次。

截至最後實際可行日期，BA1201的I期臨床試驗仍在進行中，因此尚無可用結果。

臨床前研究

臨床前研究結果顯示：BA1201具有高親和力，在多個小鼠模型中展示優異的抗腫瘤活性；相比對標產品，BA1201在PD-L1陽性細胞上的結合靈敏度更好(IC₅₀值低三倍)；在小鼠和食蟹猴體內展示良好穩定性和較長半衰期，且心臟毒性風險低。

重要溝通及後續步驟

我們的BA1201已於2021年12月獲得藥品審評中心的新藥臨床試驗批准。我們計劃於2023年12月完成I期臨床試驗。除上述者外，我們並未與國家藥監局或藥品審評中心就BA1201進行過任何重大監管溝通，亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們持續開發BA1201有任何重大關切。

業 務

合作安排及商業化計劃

我們擬於BA1201獲批准後在煙台基地進行生產，供於中國經銷。有關煙台基地所用技術的進一步詳情，見本節「一生產」。我們的營銷活動將利用現有的博优诺®(BA1101)經銷網絡，主要以中國各地的醫院為目標。我們亦將探索將BA1201的商業化擴展至海外市場的可能性。

我們最終可能無法成功開發及商業化BA1201。

BA-CovMab

概覽

我們正在開發BA-CovMab，其為運用重組技術生產並用於治療COVID-19的全人源單克隆抗體。我們於2022年4月開始開發BA-CovMab，並自2022年10月起開始於中國進行I期臨床試驗。根據我們的前期臨床結果，BA-CovMab為治療SARS-CoV-2的SARS-CoV-2中和抗體候選藥物。我們計劃收到監管批准後先在中國推出BA-CovMab，亦或會探索將BA-CovMab的商業化擴展至其他海外市場的可能性。假病毒體外中和試驗顯示出BA-CovMab能有效中和18種SARS-CoV-2變異株，及Omicron BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.13、BA.2.75、BA.3、BA.4及BA.5的IC50值為1.24至5.52奈克/毫升。

自COVID-19爆發以來，全球範圍內已相繼出現Alpha、Beta、Delta、Omicron等多種變異毒株。病毒的持續突變增強其傳染性及逃逸能力，使疫苗的保護及治療藥物的療效受到影響。我們希望BA-CovMab可廣泛中和當前及未來可能出現的變異株，並與病毒受體結合域上的不同表位結合，此可能作為我們LY-CovMab的補充。然而，根據曹雲龍、王菁、簡繁沖等人所撰寫於2022年在《自然》(Nature)刊發的文章「奧密克戎變異株逃逸大多數現存新冠病毒中和抗體(Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies)」，SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron)變異株包含15個受體結合結構域(RBD)突變，或會避開RBD靶向中和抗體。有關更多詳情，請參閱「風險因素—與我們候選藥物商業化有關的風險—我們可能無法成功將我們的核心產品之一LY-CovMab或BA-CovMab商業化，這可能對我們的業務、經營業績及業務前景造成負面影響」。

業 務

BA-CovMab能有效中和18種SARS-CoV-2變異株，包括Omicron BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.13、BA.2.75、BA.3、BA.4及BA.5以及未來潛在變異株，有別於對Alpha、Delta、Gamma及Lambda變異株以及未來潛在變異株有中和作用的LY-CovMab。未來有可能分別被LY-CovMab及BA-CovMab靶向的變異株可能有所不同，原因為該兩種候選產品與病毒受體結合域上的不同表位結合。就LY-CovMab及BA-CovMab的定價策略，我們將主要以獲批准藥物為基準，如在中國的Amubarvimab/Romlusevima。因此，LY-CovMab及BA-CovMab的定價將不會有太大差別。LY-CovMab及BA-CovMab將專注於中國市場。由於LY-CovMab及BA-CovMab的治療領域為傳染病，其臨床試驗進度受多種因素影響，例如病毒的傳染性及嚴重性、散播的病毒變異株以及患者入組進度。此外，病毒可能進化出更多病毒的變異株。我們將繼續對SARS-CoV-2病毒的所有中和抗體進行研究，包括對新變異株進行中和活性研究。

下表載列BA-CovMab及LY-CovMab的主要差別。

	BA-CovMab	LY-CovMab
作用機制	BA-CovMab及LY-CovMab可與S蛋白中的受體結合結構域進行特異性結合，並有效阻止病毒與宿主細胞的ACE2受體結合，從而防止SARS-CoV-2病毒進入宿主細胞	BA-CovMab及LY-CovMab與病毒受體結合結構域上的不同表位結合，使彼等目標變異株不同
目標變異株	Omicron BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.13、BA.2.75、BA.3、BA.4及BA.5以及未來潛在變異株	Alpha、Delta、Gamma及Lambda變異株以及未來潛在變異株
抗體篩選策略	BA-CovMab為通過人源化小鼠的連續免疫及連續篩選策略所發現	LY-CovMab為通過人源化小鼠的單次免疫及單次篩選策略所發現
IgG抗體亞型	免疫球蛋白G1	免疫球蛋白G4
劑型、濃度及呈現方式	BA-CovMab注射液為一種透明至乳白色、無色至淡黃色的無菌溶液，以單劑量瓶供應，濃度為200毫克/5毫升溶液（40毫克/毫升）	LY-CovMab注射液為一種透明至乳白色、無色至淡黃色的無菌溶液，以單劑量瓶供應，濃度為100毫克/5毫升溶液（20毫克/毫升）

業 務

作用機制

BA-CovMab為一個透過連續免疫及連續篩查刺突蛋白或從多個SARS-CoV-2變異株的受體結合結構域(RBD)蛋白的重組人源單克隆中和抗體。該抗體可以與刺突蛋白中的RBD進行特異性結合，並有效阻止病毒與宿主細胞的ACE2受體結合，從而防止SARS-CoV-2病毒進入宿主細胞。冷凍電子顯微鏡研究表明BA-CovMab能避開SARS-CoV-2刺突蛋白的RBD中的大多敏感突變點，並能廣泛及有效地中和各種SARS-CoV-2變異株，且對未來變異株失去中和活性的風險較低。

潛在市場機遇及競爭

COVID-19的病原體SARS-CoV-2不斷傳播並引發全球大流行，根據世界衛生組織的數據，截至最後實際可行日期已有數億COVID-19確診病例，死亡人數超過6.0百萬人。可供患者選擇的有效藥物仍然寥寥無幾。有關更多詳情，請參閱本節「我們的創新抗體組合—我們的核心產品：LY-CovMab—潛在市場機遇及競爭」。

COVID-19全球大流行已持續超過兩年。儘管全球各國已開展大規模疫苗接種且多種治療藥物已投入使用，但病毒不斷變異已削弱過往疫苗的保護效果及藥物療效，感染率仍然較高。未來，COVID-19將成為一種持續傳播的傳染病，故仍有必要開發新藥物。一般而言，中和抗體靶向刺突蛋白及阻止受體結合或膜融合，從而防止病毒進入宿主細胞。因此，COVID-19中和抗體有作預防及治療用途的潛力。

根據弗若斯特沙利文報告，有關傳染病的藥物開發一般涉及針對不同靶點同時開發多種候選藥物。傳染病COVID-19不斷出現各種變異。由於未來變異方向無法預測，故我們正在針對不同靶點開發LY-CovMab及BA-CovMab。LY-CovMab主要針對COVID-19爆發初期產生的Alpha、Delta、Gamma、Lambda及未來潛在同位變異株。BA-CovMab已中和包括Omicron BA.1-BA.5在內的18種變異株。由於COVID-19不斷產生各種變異且LY-CovMab及BA-CovMab各自應對COVID-19的不同變異株，故兩種候選產品互為補充，而非相互競爭。因此，LY-CovMab的商業化不會蠶食BA-CovMab的開發。

業 務

臨床開發歷史及成果概要

臨床開發

正在進行的I期臨床試驗

研究設計。I期臨床試驗為在中國進行的一項首次人體(FIH)單次上升劑量(SAD)的臨床研究，評估對健康受試者注射單次劑量BA-CovMab的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及免疫原性。就劑量詳情而言，八名受試者接受了100毫克LY-CovMab、八名受試者接受了400毫克LY-CovMab、八名受試者接受了1200毫克LY-CovMab及六名受試者接受了安慰劑。每名受試者僅接受一個相應的劑量作為單次靜脈輸注。輸注後的隨訪長達99天。在研究中，收集血液樣本以進行藥代動力學及免疫原性分析，並記錄參與者的生命體徵、身體檢查、12導聯心電圖、實驗室測試及不良事件。

安全及耐受性終點包括(i)生命體徵；(ii)身體檢查；(iii)實驗室檢查(血液學、血液化學、尿液分析及凝血功能)；(vi)12導聯心電圖；及(v)不良事件。

藥代動力學終點包括(i) C_{max} ；(ii) T_{max} ；(iii)從零到最後一個可測定濃度的時間點的用藥時間曲線下面積(「 AUC_{0-last} 」)；(iv) $AUC_{\%Extrap}$ ；(v) AUC_{0-inf} ；(vi) CL；(vii) $t_{1/2}$ ；及(viii) V_d 。

免疫原性亦會根據抗藥抗體陽性結果、中和抗體陽性結果的發生率及相應的抗體滴度進行評估。

截至最後實際可行日期，BA-CovMab的I期臨床試驗仍在進行中，因此尚無可用結果。

臨床前研究

非臨床研究旨在支持BA-CovMab的建議臨床試驗，包括對重組刺突RBD蛋白(受體結合結構域)的親和性、表位及阻斷活性、中和各種SARS-CoV-2變異株的假病毒、中和在體外及小鼠模型的SARA-CoV-2 Omicron變異株的活病毒、免疫特徵及在體外的ADE(抗體依賴的增強作用)評估、在SD大鼠的藥代動力學研究及在SD大鼠的擴展單劑量毒性研究以及毒性動力學及免疫毒性/免疫原性研究、在SD大鼠的安全藥理研究、在體外的溶血測試、在兔子局部刺激/耐受性測試、人體組織交叉反應研究。

業 務

該結果表明注射BA-CovMab對9種SARS-Cov-2變異株的RBD擁有高親和力(366~5064 pM的*KD*)以及對8種SARS-Cov-2變異株的RBD有良好及廣譜的阻斷活性(0.050~0.216微克/毫升的IC₅₀)，展示出對18種假病毒變異株有良好及廣譜的中和活性(Omicron BA.1~BA. 1.24~5.52奈克/毫升的IC₅₀)，且亦反映對新Omicron變異株BA.1及BA.2的活病毒有潛在的中和活性(53.20奈克/毫升及18.17奈克/毫升的IC₅₀)。在Omicron菌株(BA.1及BA.2)的小鼠模型接觸SARS-CoV-2後及接觸前，單次劑量給藥BA-CovMab顯著減少肺部內病毒RNA 2~3.5 log₁₀，且對預防及治療Omicron變異株BA.1及BA.2傳染有明顯效果。有關ADE評估表明雖然BA-CovMab擁有ADCC及ADCP活性(0.085~0.114微克/毫升及0.03714微克/毫升的IC₅₀)，其並無誘導在體外的抗體依賴的增強作用，原因為人體細胞因子釋放並無獲誘導。在SD大鼠的藥代動力學研究表明BA-CovMab擁有理想的藥代動力學特徵、相對高的藥物暴露量(C_{max}, AUC)及偏長的半衰期(12~15日的t_{1/2})。毒理學及藥理學研究表明SD大鼠對BA-CovMab的耐受性高達800毫克/公斤，對人體、食蟹猴及SD大鼠的正常組織無交叉反應，且並不會對兔子誘導溶血及局部刺激。

根據臨床前藥效動力學研究結果，有多項發現：(i)假病毒體外中和試驗顯示出BA-CovMab能有效中和18種SARS-CoV-2變異株，及Omicron BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.13、BA.2.75、BA.3、BA.4及BA.5的IC₅₀值為1.24至5.52奈克/毫升；(ii)一項基於體外真實中和試驗顯示出BA-CovMab對中和Omicron BA.1、BA.2有良好的效果，IC₅₀值分別為53.20奈克/毫升及18.17奈克/毫升；(iii) BA-CovMab對九個SARS-CoV-2變異株的RBD蛋白具有高親和力，包括野生型(WT)菌株、B.1.1.7、B.1.351、P.1、B.1.617.2以及Omicron B.1.1.529、C.37、B.1.621及B.1.617.1，並對九個SARS-CoV-2變異株中八個(除B.1.621外)維持高阻斷活性；及(iv)一項對小鼠進行的真實病毒療效研究顯示出BA-CovMab能有效預防以及治療Omicron BA.1及BA.2的感染，由於其分別大幅減少兩個受感染動物模型的肺部病毒滴度至2及3.5 log₁₀ (p<0.005)，反映病毒基本上已從肺部消除及該抗體提供良好的保護。

重要溝通及後續步驟

我們於2022年9月獲得藥品審評中心的BA-CovMab新藥臨床試驗批准。於提交BA-CovMab新藥臨床試驗申請(因與LY-CovMab屬不同抗體，故其新藥臨床試驗申請有所不同)時，我們亦遞交包括Omicron BA.1-BA.5在內的18種變異株的中和活動數據。藥品審評中心建議我們繼續追蹤新型冠狀病毒的變異情況，必要時根據變異毒株的流行情況開展對應的中和活動研究。我們計劃於2023年第二季度完成I期臨床試驗，並於2023年下半年啟動II期臨床試驗。除上述者外，我們並未與國家藥監局或藥品審評中心就BA-CovMab進行任何重大監管溝通，亦不知悉國家藥監局或藥品審評中心對我們持續開發BA-CovMab有任何重大關切。

業 務

合作安排及商業化計劃

於成功取得BA-CovMab的監管批准後，我們擬開始商業生產BA-CovMab，以供初步於中國經銷。我們或會利用專責內部銷售及市場團隊以及與推廣商及經銷商等商業合作伙伴合作，以於中國實現BA-CovMab的商業化。我們將於II期臨床試驗完成後制定BA-CovMab的詳細業務計劃，並根據II期臨床結果探索於中國及海外的業務合作機會。

我們最終可能無法成功開發及商業化BA-CovMab。

其他創新候選抗體藥物

我們的其他創新候選抗體藥物在進行臨床前研究或在臨床試驗的準備過程中，其中包括：

- BA1106。BA1106為我們自主開發的創新性CD25全人源單克隆抗體。CD25亦稱為白介素-2受體 α （「IL-2Ra」）。其在調節性T細胞上以高水平表達，在效應T細胞低水平表達或不表達。其是實現調節性T細胞消耗的潛在分子靶點之一。BA1106主要作用機制是通過ADCC效應功能殺死腫瘤微環境中的調節性T細胞，增加效應T細胞的比例。CD25抗體是一種廣譜免疫腫瘤藥物，對子宮頸癌、腎癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝細胞癌、胃癌及乳腺癌適應症具有治療潛力。

具有相同靶點的競爭候選產品是RG6292（羅氏開發的一種新型抗CD25抗體）。羅氏已為該抗體註冊兩項I期臨床試驗。除RG6292外，目前抗腫瘤領域尚無其他開發中的抗CD25抗體被報導。BA1106具有抗體靶向性強的特點，主要消耗實體瘤內的調節性T細胞，可利用自身免疫T細胞殺傷腫瘤細胞，而不影響正常的IL-2信號通路。此外，BA1106與免疫檢查點抑制劑（如PD-1/PD-L1抗體）聯合使用具有協同效應及廣譜抗腫瘤效應。因此，我們認為BA1106具有潛在的良好市場前景。有關BA1106競爭格局的更多詳情，請參閱「行業概覽－腫瘤生物製品市場－腫瘤創新藥物市場－CD25市場－競爭格局」。

業 務

於2021年11月，我們在《Nature》雜誌子刊《Scientific Reports》上刊發BA1106的相關研究成果。於2022年9月，我們獲得BA1106的新藥臨床試驗批准。有關批准讓BA1106成為中國首款開始治療實體瘤臨床試驗的臨床試驗抗CD25抗體。截至最後實際可行日期，我們正在籌備BA1106於中國的I期臨床試驗，我們計劃於2023年第一季度在中國啟動I期臨床試驗。

- BA2101。BA2101是我們自主開發的IL4R長效分子抗體。其可同時阻斷IL-4及IL-13信號通路，調節2型免疫，降低嗜酸性粒細胞含量及IgE水平，治療Th2型免疫引起的過敏性疾病。其主要用於治療特異性皮炎、哮喘、鼻竇炎、瘙癢、蕁麻疹，給藥方式為皮下注射。

免疫及呼吸是一個快速增長的市場，其中的佈局有利於抓住製藥市場下一波增長的機遇。全球範圍內，達必妥(度普利尤單抗)於2017年3月及2017年9月成為美國及歐洲首款獲批准用於治療中重度特異性皮炎的靶向生物製品，亦是迄今唯一一款治療該疾病的靶向生物製品。達必妥亦於2018年10月於美國獲批准用於治療中重度哮喘，並在2019年3月於歐洲獲批准用於治療重度哮喘。

與達必妥的雙周給藥周期相比，BA2101作為長效分子可實現至少每月一次的給藥周期。IL-4R抗體在小鼠哮喘模型中具有與達必妥相似的療效，且在食蟹猴中具有更長的半衰期。BA2101與猴子IL-4R沒有交叉反應。在特異性皮炎、哮喘、鼻息肉、蕁麻疹及慢性阻塞性肺病(「COPD」)等領域具有廣闊的市場前景，有望成為未來最重要的自身免疫性疾病藥物。有關BA2101的競爭格局的更多詳情，請參閱「行業概覽－自身免疫性創新藥市場－IL4R市場－競爭格局」。

於2022年8月，我們提交BA2101的新藥臨床試驗申請，並於2022年10月取得新藥臨床試驗申請批准。我們計劃於2023年第一季度在中國啟動I期臨床試驗。

- BA1301。BA1301是我們自主開發的抗Claudin 18.2 ADC。其利用抗體的靶向特性，提高小分子藥物(Duo-5(Duostatin-5, auristatin類衍生物))對腫瘤組織的選擇性及特異性，從而共同發揮抗腫瘤作用，且亦可降低小分子藥物對正常組織的毒副作用。BA1301是一種凍乾製劑，通過靜脈滴注給藥。其主要用於治療胃癌、食管癌及胰腺癌。

業 務

Claudin 18.2主要在消化系統腫瘤及其轉移瘤中高度表達。其具有選擇性高、在特定腫瘤組織中穩定表達等特點，並參與腫瘤細胞增殖、分化及遷移。其對胃癌、胰腺癌、食管癌等多種腫瘤的診斷及治療具有潛力。目前，國內製藥公司在Claudin 18.2靶點的研發競爭中進行了多項新嘗試，包括雙特異性抗體、CAR-T、ADC藥物等。

與單克隆抗體相比，BA1301因其可在腫瘤組織中釋放出高活性的細胞毒素而在理論上具有更高的療效。與化療藥物相比，BA1301具有抗體靶向特性，可大大提高小分子藥物對腫瘤組織的選擇性及特異性，並顯著降低小分子藥物對正常組織的毒副作用。有關BA1301的競爭格局的更多詳情，請參閱「行業概覽－腫瘤生物製品市場－腫瘤創新藥物市場－基於Claudin 18.2抗體市場－競爭格局」。

根據臨床前研究結果，BA1301在胃癌小鼠中表現出顯著療效，對陰性細胞的非特異性殺傷率低。我們已於2022年10月提交新藥臨床試驗申請。

- BA1202。BA1202是我們通過雙特異T-cell Engager技術平台針對CEA及CD3開發的雙特異性抗體。其採用一種新型蝴蝶抗體結構，保留了Fc區，可與T細胞受體（「TCR」）複合物上的CD3及腫瘤細胞上表達的CEA連接，然後激活內源性T細胞，清除CEA陽性腫瘤細胞。其主要用於治療實體瘤，包括晚期轉移性結直腸癌、胰腺導管腺癌及其他CEA陽性腫瘤。

作為雙特異性抗體分子，BA1202一端與T細胞上的CD3連接，另一端與腫瘤細胞上的CEA連接，導致T細胞對腫瘤細胞的直接殺傷作用。通過降低CD3親和力，我們可顯著減少CRS，而不影響對靶細胞的殺傷作用。CEA/CD3雙特異性抗體與免疫抑制劑PD-1(歐狄沃®)及PD-L1(阿替利珠單抗)具有協同效應，該協同效應隨着T細胞浸潤腫瘤而增加。

眾多晚期結直腸癌患者在經過標準的一線及二線化療加靶向藥物治療後，仍處於整體良好狀態。彼等需要更多的治療以延長壽命或控制症狀，惟三線治療的選擇有限。巨大的臨床需求並未得到滿足。BA1202在結直腸癌小鼠中表現出良好的完全抑制腫瘤效用，同時表現出顯著的劑量相關效應。0.1毫克/公斤有腫瘤抑制效用。與在研的可資比較

業 務

CEA/CD3 抗體藥物相比，BA1202 表現出更強的體外活性及體內療效。BA1202 的成功開發將為結直腸癌及胰腺癌患者提供新的治療選擇。有關 BA1202 的競爭格局的更多詳情，請參閱「行業概覽－腫瘤生物製品市場－腫瘤創新藥物市場－CEA/CD3 市場－競爭格局」。

截至最後實際可行日期，我們正在進行 BA1202 的臨床前過程研究，我們計劃於 2023 年上半年提交新藥臨床試驗申請。

知識產權

作為一家生物製藥公司，我們敏銳地意識到建立及保護知識產權的重要性。我們已在不同司法權區為我們的候選藥物提交多項專利申請，並預期將通過專利、商標、商業秘密及其他知識產權以及員工及第三方的保密協議，來保護我們的知識產權。

截至最後實際可行日期，我們於全球擁有 25 項已授權專利及 42 項待批專利申請。下表列示截至最後實際可行日期的重要專利及專利申請組合：

藥物、候選藥物 或平台	所有權	專利申請人 類型	註冊		專利編號/申請編號	狀態	申請日期	預期屆滿日期 (如授予) ⁽¹⁾
			/持有人	司法權區				
LY-CovMab	SARS-CoV-2 病毒的中和 抗體及其應用	發明	本公司	專利合作 條約	PCT/CN2021/098077	待決	2021 年 6 月 3 日	不適用
LY-CovMab	一種治療或預防新型冠狀 病毒 SARS-CoV-2 引起的 疾病的方法	發明	本公司	專利合作 條約	PCT/CN2021/121556	待決	2021 年 9 月 29 日	不適用
LY-CovMab	SARS-CoV-2 病毒的中和 抗體及其應用	發明	本公司	中國	ZL202180003751.7	已授予	2021 年 6 月 3 日	2041 年 6 月 3 日

業 務

藥物、候選藥物 或平台	所有權	類型	專利申請人 註冊		專利編號/申請編號	狀態	申請日期	預期屆滿日期 (如授予) ⁽¹⁾
			/持有人	司法權區				
博优诺®(BA1101)	利用陽離子交換層析純化蛋白質	發明	本公司	中國	ZL201410359482.X	已授予	2014年 7月25日	2034年7月25日
BA9101	VEGF捕獲劑融合蛋白的純化方法	發明	本公司	中國	ZL201711346802.8	已授予	2017年 12月15日	2037年12月15日
BA9101	採用線性洗脫步驟的重組融合蛋白純化方法	發明	本公司	中國	ZL201711351111.7	已授予	2017年 12月15日	2037年12月15日
全人抗體轉基因 小鼠平台	一種能夠表達人抗體的轉基因動物的製備方法	發明	本公司	中國	ZL201210281415.1	已授予	2012年 8月9日	2032年8月9日
雙特異T-cell Engager技術平 台	在培育用於免疫療法的T細胞雙特異性抗體時使用的優化抗CD3手段	發明	本公司	專利合作 條約	PCT/CN2020/136452	待決	2020年 12月15日	不適用

附註：

- (1) 專利期限不包括任何適用的專利期限延長。

業 務

我們認為，我們於獲得所有待定專利申請批准方面概無重大法律障礙，該等專利申請於正常審理及審查期間以適用專利審查機構的審查意見為準。具體而言，我們的法律顧問已檢查及審閱國家知識產權局、世界知識產權組織的公共線上數據庫及部分其他公共專利數據庫內有關核心產品及BA9101的待定專利申請法律狀況以及我們就專利申請所提供的資料。我們的法律顧問並不知悉就該等待定專利申請的任何事實或法律障礙將妨礙有關申請的專利授予，除該等專利申請於正常審理及審查期間仍以適用專利審查機構的審查意見為準外。經諮詢我們的法律顧問後，我們認為，我們已獲授權專利或已申請覆蓋與我們於各個計劃司法權區的核心產品、商業化產品及BA9101有關的重大專利特質的專利申請，而相關專利及／或專利申請已取得／提交文件。然而，倘我們就我們任何目前及將來的專利申請以及我們產品、候選藥物及其他技術的其他知識產權保護未能取得及維護專利，我們的競爭者可能開發及商業化與我們相似或相同的藥物及技術，且我們成功將藥物及技術商業化的能力可能受到重大不利影響，從而可能對我們的業務、財務狀況及經營業績造成重大不利影響。有關進一步詳情，請參閱「風險因素－與知識產權有關的風險－我們的知識產權組合中現時有一部分為未獲授專利的待定專利申請，倘我們的待定專利申請未能獲得批准，我們的業務將受到不利影響。倘我們不能獲得、維護及充分保護我們的知識產權，我們的業務可能會受到影響。」。

我們的法律顧問認為，BA6101及BA1102為最初由安進開發並獲得專利的藥物普羅力®及安加維®的生物類似藥產品。安進擁有一項涉及BA6101及BA1102氨基酸序列的中國專利(ZL201310052370.5)，該專利已於2022年6月25日到期。安進亦擁有一項涉及OPG結合蛋白拮抗劑在減少哺乳動物骨吸收方面的醫療用途的中國專利(ZL201310463795.5)，該專利已於2018年4月15日到期。因此，該兩項專利不會影響本公司於擬定時間表內於中國進行BA1102及BA6101商業化的權利。

業 務

涵蓋BA6101及BA1102的中國專利CN103232539B已於2022年6月25日到期。相關美國及歐洲專利僅於美國及歐洲生效，並不會對BA6101及BA1102在中國進行商業化造成影響。因此，我們的法律顧問認為本公司能於普羅力®及安加維®在美國及歐洲的專利到期前在中國商業化BA6101及BA1102。在美國及歐洲的若干專利到期前，本公司在中國的任何已規劃商業化活動概無任何風險。此外，我們將不會於在美國及歐洲的相關專利到期前在美國及歐洲進行任何商業活動。

我們的法律顧問認為，LY-CovMab最初由本公司開發。本公司已遞交兩項有關LY-CovMab的PCT專利申請（即PCT/CN2021/098077及PCT/CN2021/121556）。PCT專利申請PCT/CN2021/098077已於2022年1月6日進入中國國家階段，該中國專利申請已於2022年6月21日獲得專利權，專利編號為ZL202180003751.7。中國專利ZL202180003751.7包括針對LY-CovMab多方面的權利要求，包括CDR、重鏈可變區及輕鏈可變區和恆定區的氨基酸序列，以及核酸、宿主細胞、藥物組合物、試劑盒及所要求抗體、核酸或藥物組合物於預防、治療、檢測或診斷與SARS-CoV-2相關的疾病用途。PCT專利申請PCT/CN2021/098077於其他國家及地區仍處於遞交國家專利申請的時期內（直至2022年12月4日前後）。PCT專利申請PCT/CN2021/121556包括針對LY-CovMab用於治療或預防與SARS-CoV-2病毒相關的疾病用途，以及該抗體的藥物組合物的用途的權利要求。該PCT申請於其他國家及地區仍處於遞交相應專利申請的時期內（直至2023年3月29日前後）。總括而言，已於中國獲授涉及LY-CovMab序列的核心專利。中國專利ZL202180003751.7將排除他人於其專利有效期內於中國進行由與LY-CovMab相同序列組成的抗體的商業化。然而，截至最後實際可行日期於其他國家或地區仍未有任何專利保護以排除他人將包含LY-CovMab相同序列的抗體商業化。本公司確認其並無計劃於中國以外的其他國家或地區進行LY-CovMab的商業化。

業 務

我們亦透過與顧問、業務合作伙伴及承包商簽訂保密協議尋求保護我們的自有技術及工藝。我們與高級管理層以及研發團隊的若干核心成員以及其他可以獲知商業機密或保密專有信息的關鍵員工簽訂保密協議及不競爭協議。我們標準的僱傭合同包含一項轉讓條款，根據該條款，我們擁有在僱員僱傭期間獲得的所有發明、技術、專業知識及商業機密的所有權利。然而，儘管已採取措施以保護我們的知識產權，第三方仍可能會未經授權獲取我們的保密信息及商業機密。更多詳情請參閱「風險因素－與知識產權有關的風險」。

根據對我們核心產品、商業化產品及BA9101的自由實施分析，我們並無知悉有任何已發佈的專利可能影響我們於預期時間表內在中國進行核心產品、商業化產品及BA9101研發或商業化的權利。根據對BA6101及BA1102的自由實施分析，我們並無知悉有任何已發佈的專利可能影響我們於預期時間表內在美國及歐盟進行BA6101及BA1102研發或商業化的權利。自由實施分析是一種基於專利資料庫檢索的專利調查，通常用於確定任何現有專利是否涵蓋公司的產品，以及製造、使用、提供銷售或出售該等產品會否侵犯任何現有專利。然而，我們無法保證所識別的所有相關第三方專利或有利益衝突的專利日後不會獲批。有關更多資料，請參閱「風險因素－與知識產權有關的風險」。

我們並無牽涉任何有關知識產權侵權的法律、仲裁或行政訴訟或索賠（無論以原告或被告身份）。根據對公開資料的審閱，中國法律顧問發現，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無侵犯或盜用第三方知識產權。董事確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無侵犯或盜用第三方知識產權，亦不知悉有關我們潛在或確認侵犯或盜用任何第三方知識產權的任何法律、仲裁或行政訴訟。有關進一步詳情，請參閱本文件附錄六「法定及一般資料－B.有關我們業務的進一步資料－2.本集團的知識產權」。

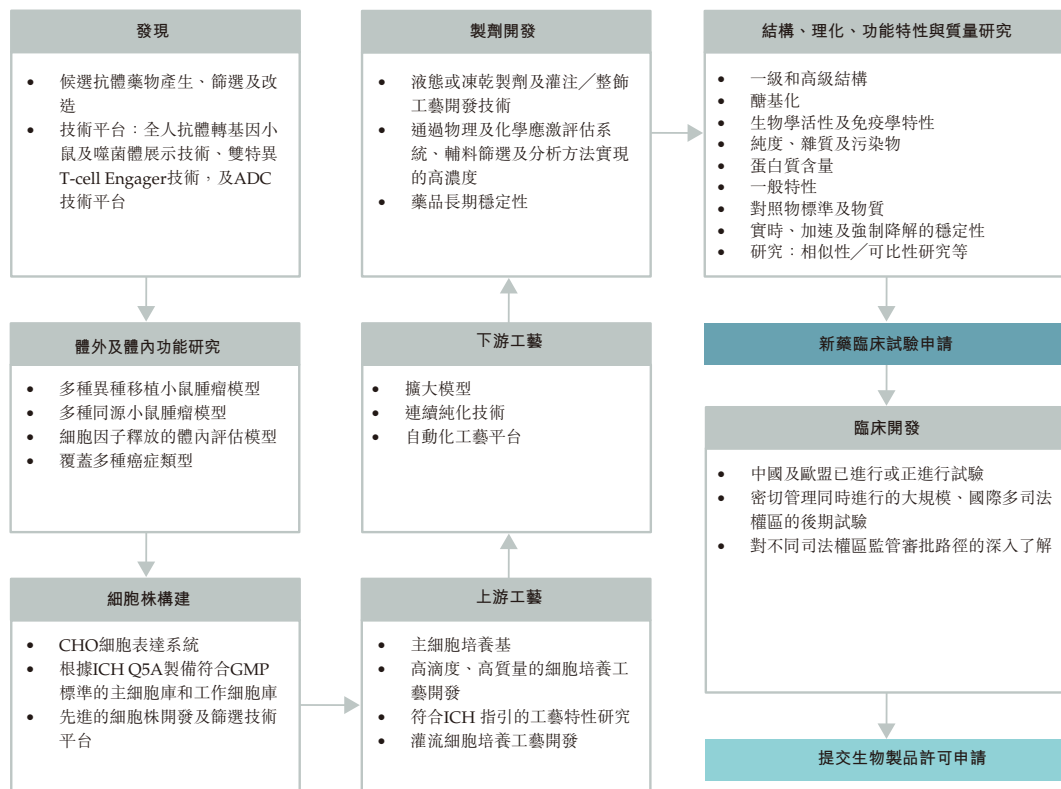
業務

研發

概覽

我們對自有的綜合性生物製藥平台深以為傲，憑藉該平台，我們圍繞腫瘤、代謝、自身免疫及眼科治療領域，於抗體藥物的發現、開發、生產及商業化取得優異表現。我們在抗體研發的各個階段積累了豐富的經驗及專業知識，使我們能夠有效地開發抗體產品，涵蓋候選藥物產生到後期GMP生產。截至最後實際可行日期，我們共有十三種候選藥品，其中十種已於中國進入臨床試驗，或已獲得藥品審評中心的新藥臨床試驗批准。我們的藥物發現平台包括全人抗體轉基因小鼠及噬菌體展示技術、雙特異T-cell Engager技術及ADC技術平台，其全部均為專利及自主開發。我們的所有科技平台及管線產品均由我們的平台自主開發。我們並無從控股股東或任何其他第三方獲得任何科技平台或管線產品。截至2022年6月30日，我們的研發團隊在中國擁有250名僱員及在美國波士頓擁有三名僱員，當中大部分僱員積逾六年研發及臨床經驗。我們資深的臨床開發團隊負責制定臨床戰略及設計合適的臨床試驗以高效快速地推進研發計劃。

下圖載列我們研發過程的組成部分及研發平台於各過程的作用：



業 務

截至2020年及2021年12月31日止年度，我們的研發成本分別為人民幣236.3百萬元及人民幣231.6百萬元，以及截至2021年及2022年6月30日止六個月分別為人民幣111.6百萬元及人民幣169.1百萬元。我們預期研發成本將隨未來業務增長而增加。

我們的研發實力及成就已獲得各利益相關方(包括中國政府)的廣泛認可。我們已獲得多項政府補助以鼓勵我們對於管線候選藥物的持續開發。截至2020年及2021年12月31日以及2022年6月30日，我們非流動負債項下的政府補助分別為人民幣2.8百萬元、人民幣1.8百萬元及零。

我們的研發團隊

自本集團註冊成立以來，我們擁有一支由竇昌林博士所帶領的研發團隊，涵蓋生物藥發現研究、生物技術研究、生物藥分析研究及中試工藝研究，合共21名僱員，截至最後實際可行日期，當中大部份僱員仍留在研發團隊。

經過近十年的發展後，截至2022年6月30日，我們研發團隊主要作為項目管理團隊運營，由253名來自不同團隊且經驗豐富的僱員組成，包括30名生物藥發現研究團隊的員工、53名生物技術研究團隊的員工、29名生物藥分析研究團隊的員工、14名生物活性研究團隊的員工、兩名非臨床研究團隊的員工、77名中試工藝研究團隊的員工、35名臨床研究團隊的員工、13名監管事務、項目管理及知識產權團隊的員工。

研發總裁竇昌林博士監督包括自註冊成立以來每個核心產品及商業化產品的臨床前研究及臨床試驗在內的所有管線產品開發。竇博士為負責每個核心產品及商業化產品研發的主要人員。其他主要研發成員，亦作為項目管理團隊的主要成員，負責開發我們的核心產品及商業化產品，包括盧軍先生(我們的高級副總裁兼生物科技工程中心及質量部門主管)、宋德勇先生(負責生物藥發現研究團隊工作)、沈振鐸先生(負責生物藥分析研究團隊工作)及孫百平先生(負責生物活性研究)，彼等自發現核心產品及商業化產品(包括其臨床前研究及臨床試驗)以來一直受僱於本集團。有關竇昌林博士、盧軍先生及宋德勇先生進一步詳情，見「董事、監事及高級管理層」。沈振鐸先生及孫百平先生分別在製藥行業積逾13年及11年經驗，及彼等均於2014年3月加入本公司，並分別先後在生物藥分析研究團隊及生物活性研究團隊任職。截至最後實際可行日期，各個核心產品的核心成員自開發階段以來一直保持不變。

業 務

為推進我們管線產品的開發，我們計劃於2022年及2023年擴大我們的研發團隊，在生物藥發現研究團隊分別增加三名及五名員工，在生物技術研究團隊分別增加13名及14名員工，在生物藥分析研究團隊分別增加五名及11名員工，在生物活性研究團隊分別增加三名及三名員工，在非臨床研究團隊分別增加兩名及四名員工，在中試工藝研究團隊分別增加逾50名及逾30名員工，在臨床研究團隊分別增加逾10名及逾30名員工，以及在監管事務、項目管理及知識產權團隊分別增加三名及兩名員工。

我們為中國為數不多的能夠進行覆蓋由最初產生候選藥物到最終提交生物製品許可申請及商業化的整個產品開發流程的生物製藥公司之一。我們自主開發了所有候選藥物，並在整個過程中擁有專有技術。我們擁有成熟的自主研發技術平台，致力於抗體發現及藥物開發。我們在中國煙台及南京設有研發團隊及設施，在藥物發現及開發方面具有豐富經驗和彪炳往績，包括已在抗體發現、細胞株開發、上下游工藝開發、分析方法開發、技術轉移、中試與商業化規模生產領域建立廣泛的經驗。

我們在美國波士頓的研發團隊主要負責雙特異T-cell Engager技術平台及與平台開發中的候選藥物有關的研發，以及早期前沿項目的研發及合作。例如，我們正於波士頓開發BA1202，其是通過雙特異T-cell Engager技術平台開發針對CEA及CD3的雙特異性抗體。我們研發團隊的核心管理成員各自在製藥行業積逾十年經驗，部分擁有雷傑納榮製藥公司、基因泰克、Invitrogen Corporation、Cellular Dynamics International、A-Bio Pharma Pte、禮來、Ipsen Bioscience, Inc.、Momenta Pharmaceutical Inc.等知名製藥公司的海外工作經驗。我們的研發總裁兼首席運營官竇昌林博士於製藥行業(包括生物製藥研發、製造及質量管理)擁有逾24年經驗。有關更多詳情，見「董事、監事及高級管理層」。此外我們主動與主管機關就海外臨床試驗進行溝通。例如，我們主動與FDA及歐洲藥品管理局就海外臨床試驗計劃及相關申請進行溝通。我們亦委聘歐盟著名合同研究組織開展BA6101 I期臨床試驗，包括項目管理、醫學及安全性監測、實地監測、臨床行為等。我們計劃日後將繼續委聘知名合同研究組織以進行海外臨床試驗。

業 務

發現

我們的研發過程始於發現新的候選藥物。我們的抗體發現團隊專注於識別及驗證能夠通過調節或靶向一個或多個特定蛋白質靶點治癒或推遲疾病發展的潛在治療分子，其在特定代謝或信號通路中扮演關鍵角色。我們亦密切關注國際前沿生命科學進展，從而發現具有藥物活性及高市場潛力的任何產品。

我們的藥物發現職能部門由擁有藥物發現及開發豐富經驗的核心科學家團隊領導。許多團隊成員均擁有於領先製藥公司工作的相關經驗。我們的藥物發現平台包括全人抗體轉基因小鼠及噬菌體展示技術、雙特異T-cell Engager技術及ADC技術平台。

候選抗體藥物產生、篩選及改造

一旦發現並驗證了理想的蛋白質靶點，我們將啟動候選藥物產生及篩選過程，利用靶蛋白對全人抗體轉基因小鼠進行免疫，然後通過噬菌體展示技術來產生及篩選潛在的全人源抗體。

經過初步功能性分析，甄選出潛在的克隆體進行測序。每個克隆體的抗體重鏈可變區及輕鏈可變區分別獲擴增，並轉化為用以生產及特性分析的完整IgG。靈活多樣的基於噬菌體展示的篩選方法使我們能夠發現具有不同表位、高親和力及高特異性的候選抗體。結合兩種或多種單抗的雙特異性抗體被構建出來，並以合適的形式生產。

技術平台

全人抗體轉基因小鼠及噬菌體展示技術

抗體發現平台主要由全人抗體轉基因小鼠及噬菌體展示技術組成。我們開發BA-huMab®平台，以產生各種各樣的全人單抗。抗體人源化通常需要大量工序及時間。通過BA-huMab®結合噬菌體展示技術，抗體將不需要進行人源化，從而降低了藥物開發風險及大幅提高了研發效率。

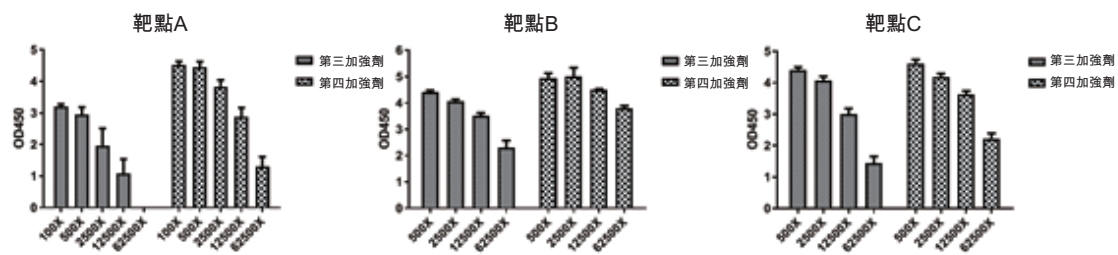
BA-huMab®平台

相較於人源化的抗體，越來越多全人源抗體正獲准上市或進入臨床階段，而大部分全人源抗體均來自人源化轉基因小鼠。我們為中國少數擁有自主轉基因小鼠平台的公司之一，具備持續更新該平台的能力。BA-huMab®日漸成為抗體發現的一項重要驅動因素。

業 務

我們基於BA-huMab®平台開發的全人抗體轉基因小鼠包含逾30個人抗體κ輕鏈可變區基因、110個人抗體重鏈可變區基因(IgM及IgG1)。BA-huMab®平台可直接產生全人源抗體，無需進行人源化，大幅加快了抗體發現過程，降低了免疫原性風險。BA-huMab®能夠迅速引起免疫反應，並於免疫後產生高抗體滴度。通過BA huMab®的全人抗體轉基因小鼠，我們已經成功發現超過10個項目的具有高親和性及高特異性的潛在候選藥物。例如，LY-CovMab、BA1105、BA1106及BA1201的候選藥物由BA-huMab®平台開發。下圖顯示使用不同靶點蛋白進行免疫後的抗體滴度情況。

BA-huMab®小鼠不同靶點蛋白免疫後抗體滴度檢測情況



噬菌體展示技術平台

我們的噬菌體展示技術平台通過建立噬菌體庫於噬菌體表面展示單鏈片段變量(「ScFv」)，並通過隨後的高通量淘選，獲得對一個靶蛋白具有良好結合和功能活性的候選單鏈片段變量。我們以噬菌體展示為基礎的篩選平台具有以下優勢：

- 高效的動物免疫技術。優化後的免疫輔助及多種免疫策略均有助於提高免疫小鼠的抗體滴度，這是治療性抗體的理想來源。
- 成熟的噬菌體庫構建技術。通過自主成熟的噬菌體庫構建技術，能夠在噬菌體表面大量展示抗體基因。噬菌體庫的質量獲得嚴格控制，免疫庫容量大於10億，而序列準確率高於95%。
- 高通量及多種噬菌體淘選策略。靈活多樣的以噬菌體展示為基礎的篩選策略使我們能夠獲得可辨識不同表位、高親和力及高特異性的候選抗體。
- 抗體或抗體片段的多元化評估能力。已建立各種基於生物學或物理化學的方法，用於抗體的特性研究。

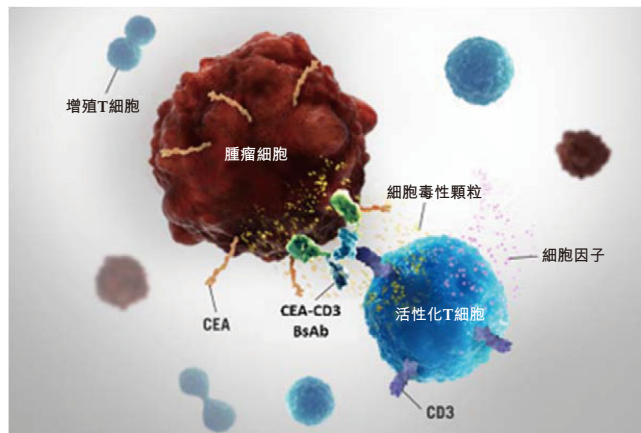
業 務

我們的噬菌體展示平台已持續優化，效率更高。我們已通過噬菌體展示平台成功發現超過10個靶點的潛在候選藥物，具有高親和性及高特異性。

雙特異T-cell Engager技術平台

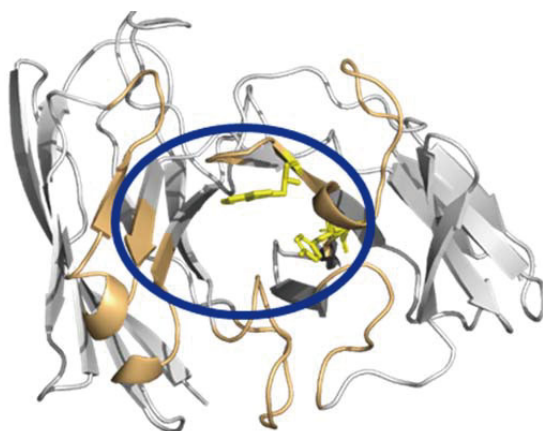
同時針對腫瘤抗原及T細胞CD3的T-cell Engager抗體是雙特異抗體開發中最活躍的領域之一。雙特異T-cell Engager可有效殺傷表達靶蛋白的腫瘤細胞，並增加腫瘤組織中的免疫細胞滲入，刺激冷腫瘤變成熱腫瘤。雙特異T-cell Engager與免疫檢查點抑制劑的聯合使用可提高其對冷腫瘤的治療效果。然而，雙特異T-cell Engager在研發過程中面臨諸多挑戰，如劑量限制、致命的CRS、藥效欠佳或脫靶效應產生的毒性風險。為應對該等挑戰，我們建立雙特異T-cell Engager技術平台，採用我們自主的保留Fc區的雙特異T-cell Engager結構。研究表明，我們的雙特異T-cell Engager結構通過二價結合表現出與腫瘤靶抗原的高親和力，以實現更好的藥物療效，而通過單價結合表現出與T細胞的低親和力，以降低毒性。同時，我們的雙特異T-cell Engager技術平台進一步降低了CD3抗體結合的親和力，因此大大降低了CRS的風險。

CEA/CD3雙特異抗體的作用機制



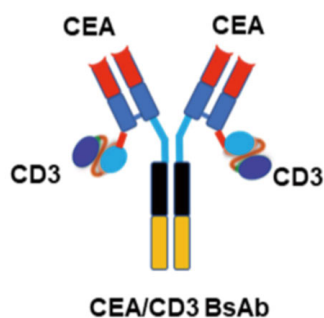
業 務

CD3 抗體的結合域



BA1202 (CEA/CD3 雙特異抗體) 是我們首款通過雙特異 T-cell Engager 技術平台開發的候選藥物。BA1202 通過吸收 CD3+T 細胞有效消除表達 CEACAM5 蛋白的腫瘤細胞，並提高腫瘤組織中的免疫細胞浸潤。臨床前研究數據顯示，BA1202 對腫瘤細胞具有較強的細胞毒性，可顯著減少細胞因子的釋放，表現出更好的治療潛力。

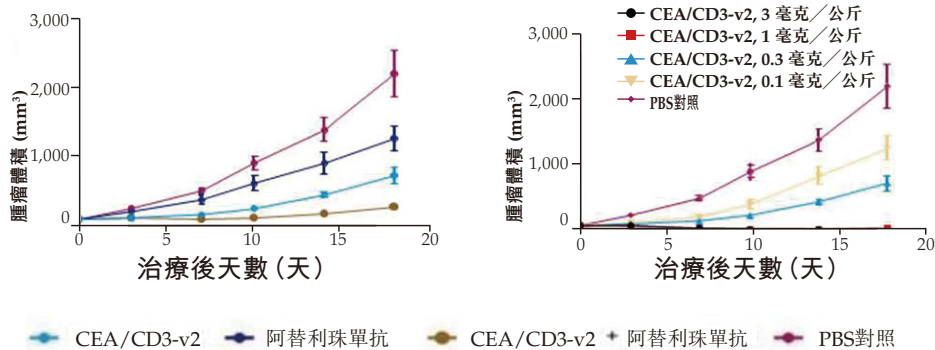
CEA/CD3 雙特異抗體的結構



資料來源：2021年《Antibody Therapeutics》期刊《一種新型CEA/CD3雙特異抗體對結直腸癌的最佳抗腫瘤反應》(An optimal antitumor response by a novel CEA/CD3 bispecific antibody for colorectal cancers)

業 務

CEA/CD3雙特異抗體的抗腫瘤療效



此外，我們有多個正在開發中的雙特異抗體候選管線藥物，其具有類似的優化結構，對CD3抗體的親和力較低。各項體外及體內研究已初步證實，該等產品已表現出類似治療優勢。我們計劃加速該等產品的開發，以進入臨床階段。

ADC技術平台

我們已建立了涵蓋整個ADC發現及開發過程的ADC技術平台。我們的ADC技術平台包括以下主要功能：(i)設計、合成及篩選潛在的ADC連接子-載荷；(ii)發現具有內化潛力的抗體；(iii)多樣化抗體偶聯技術；(iv) ADC體外及體內評估；及(v) ADC產品的工藝開發及質量分析。通過將細胞毒性載荷經可裂解或不可裂解連接子與抗體偶聯，ADC被設計為以高特異性將細胞毒性載荷輸送到腫瘤組織，使其療效最大化並將其全身暴露降至最低。ADC技術平台使我們能夠高效且迅速發現及開發ADC候選藥物，有助於我們技術平台及產品組合的多樣化。我們正在開發幾個ADC項目，其中BA1301將於不久將來進入臨床試驗。BA1301為一種通過橋接偶聯技術將新型Auristatin類似物與抗體相結合的ADC，在臨床前研究中，其於小鼠模型中顯示出較高的療效，在大鼠和食蟹猴中顯示出良好的耐受性。

ADC開發的關鍵是讓三個不同的組成部分一起協同作用：(i)與腫瘤細胞表面過度表達的蛋白質結合並表現出高度內化能力的單克隆抗體，(ii)具有中高効力的細胞毒性分子，及(iii)抗體和細胞毒性分子間的穩定連接(其應在血液循環中表現穩定，而一旦內化到腫瘤細胞中則會釋放細胞毒性分子)。由於ADC結構複雜，其開發及生產流程較傳統抗體更為複雜。

業 務

為方便確定ADC項目合適的连接子-載荷，我們已建立一個连接子-載荷庫，其中包括各種连接子及毒性分子。不斷加入新的连接子及毒素，以保持连接子-載荷庫的持續發展。在未來，我們的管線將不斷加入新的ADC產品。

體外及體內功能研究

我們的研發團隊已建立一系列體外功能檢測及體內動物模型以評估候選抗體。該等候選抗體有關親和力及表位的結合情況通過一系列優化的檢測方法進行分析，如表面等離子體共振（「SPR」）檢測、基於流式細胞儀的細胞結合分析、基於ELISA的阻斷檢測及基於ForteBio系統的競爭性結合分析等。各種基於細胞的檢測用來評估候選抗體的生物學功能，如抗體依賴性細胞毒性檢測、抗體內化能力檢測及細胞因子釋放檢測等。

各種小鼠模型用於研究候選抗體的療效。對小鼠模型施用抗體後，收集腫瘤生長數據以進行療效研究。我們已經建立多種人源腫瘤移植小鼠模型及多種同系腫瘤小鼠模型，涵蓋多種癌症類型。此外，還培育了一種特定的CD3人源化的小鼠，並將此體內小鼠模型用於雙特異T-cell Engager的CRS毒性評估。

細胞株構建

於進行體外及體內研究後，生產候選抗體需要優質的生產用細胞株，細胞株的質量直接影響生產成本及最終產品的質量。我們透過CHO細胞表達系統開發及實施高產細胞株技術。CHO細胞系統作為生物製藥行業的主流表達系統，具有以下優點：(i)其翻譯後修飾功能與人類非常相似；(ii)易於操縱改造，滿足使用需求；(iii)其可以於化學成分確定的細胞培養基中保持高蛋白表達水平；及(iv)對人類致病病毒表現出較好的安全性。

我們擁有專注於CHO細胞株開發的專有平台。該平台擁有完整的載體序列、清晰的宿主細胞歷史和完整的單克隆來源證明。利用我們的CHO細胞表達系統，我們開發並構建了三個候選單克隆抗體的細胞株，分別是LY-CovMab、BA1106及BA1301。自該平台獲得用於商業化生產的細胞株普遍符合全球主要監管機構的要求。例如，LY-CovMab主細胞庫及工作細胞庫根據適用的GMP標準製備，並根據人用藥品技術要求國際協調理事會（「ICH」）關於來源於人類或動物細胞株的生物技術產品病毒安全性評價的Q5A指引及美國、歐盟和中國藥典指引進行測試及鑑定。

業 務

優化篩選過程後，我們可以在三個月內獲得研究細胞庫，且單克隆抗體的平均表達水平大於4g/L，滿足規模化生產開發的需要。

就細胞株構建而言，我們採用的細胞株開發及篩選技術平台能有效識別具有高生產率、高質量及穩定的個體細胞株。我們擁有追求卓越的專業技術團隊及先進的穩定細胞株開發及篩選平台設備，並將加大研發投入，打造更好的技術平台，加快研發進度。

為豐富我們的CHO細胞株開發平台，於2020年9月28日，我們與一家細胞工程工具及服務供應商(其為獨立第三方)訂立一份非獨家許可協議。根據該協議，供應商向我們授出一項為期十年的非獨家、不可轉移及不可轉授的許可，以(i)使用其CHO細胞株、未經修飾產物及變化以生成蛋白表達株(「**蛋白表達株**」)，其用於生產我們的產品；及(ii)製造及使用或轉授第三方製造及使用蛋白表達株產生的產品，包括臨床試驗、新藥臨床試驗申請及產品商業化。我們將全權擁有所有知識產權，包括使用供應商的CHO細胞株及衍生物研究所得的基礎數據及結論的所有成果、所有發現、發明或其他使用蛋白表達株及衍生物研究的知識產權、以及有關專利及我們提交的專利申請。倘任何一方因其過失而違反重大責任，且於發出補救呈請通知後90日內未能作出補救，則該協議可由另一方發出書面通知予以終止。

產程開發

產程開發包括產程上游及產程下游。

產程上游

就產程上游而言，我們已經進行細胞培養工藝開發與特性研究，為抗體非臨床、臨床及商業化生產提供細胞培養生產工藝。我們使用產程上游開發平台有效地篩選細胞培養基、優化種子培養擴增及補料分批培養工藝開發，並加快早期產程開發。我們通過培養基篩選實驗，選擇具有較好蛋白產量及質量的培養基。於培養基篩選實驗中，我們優先選擇國產商業培養基，以降低抗體的製造成本。確定培養基後，我們進行生物反應器的工藝開發及放大，研究pH值、溫度、溶氧、攪拌速度等工藝參數。通過細胞培養過程的開發及特性研究，我們提高了工藝放大的生產力、質量及穩定性。

業 務

在各候選藥物開發的後期階段，所有關鍵工藝參數都經過研究及界定，以確保所有CQA符合ICH Q8指導原則。我們進行細胞培養工藝特性研究，並界定關鍵工藝參數的範圍，以確保我們的流程放大的穩定性及產品質量的一致性。此外，除上述傳統補料分批培養工藝外，我們已開發N-1階段灌流模式的細胞培養工藝，可生成高密度的細胞培養物，以增加產量並提升生產力，從而降低單位生產成本以及設備成本。

產程下游

就產程下游而言，我們已建立一個基於單元操作通用型的綜合產程開發平台，通過離心及深層過濾得到澄清收獲液，再通過蛋白A親和層析直接從澄清收獲液中捕獲目標蛋白，並達到濃縮的目的。與蛋白A層析步驟低pH洗脫順利銜接的低pH孵育亦提供了病毒滅活作用。兩個層析精製步驟用於進一步減少雜質。其中一個精製步驟是陰離子交換層析，而第二個精製步驟通常為陽離子交換層析或疏水層析。餘下工藝步驟包括除病毒過濾及超濾／透析以及藥物原液的製備。此標準化工藝具有高效和穩健的特点，可以使未來的工業化生產圍繞類似的工藝流程迅速融合，製造工藝圍繞基礎平台進行輕度調節就可以適用於不同的產品，這樣有助於在兼顧速度與質量的前提下高效開發多種候選藥物。此外，通過使用平台工藝，設計用於一種單抗的車間通常可以隨時調整以適應生產其他單抗，從而降低製造成本，並且可以在自己工廠和合同開發和製造組織之間的靈活地進行工藝轉移。

製劑開發

我們的製劑開發平台使我們能夠高效開發製劑處方和工藝，在臨床前研究階段進行可開發性研究、處方研究(pH緩衝體系篩選及輔料篩選)和生產工藝的研究，於後期階段中，進行處方優化和工藝表徵研究，確定關鍵工藝參數的範圍，以確保產品質量。

業 務

結構、理化、功能特性分析與質量研究

我們已開發多種先進及正交分析方法以闡明抗體結構以及候選產品的分析可比性及相似性。該等研究包括一級及高級結構、純度、異質性、雜質、物理化學及生物學性質的特性鑒定及評估。我們應用上述特性分析的結果來評估候選產品的產品質量屬性（「PQA」）及其安全特性。CQA是根據ICH Q8及目標產品質量概況按產品的作用機制通過PQA檢測和安全性、有效性評價來確定。我們能在穩健工藝條件下生產藥物原液和候選產品。隨後，我們進行檢測放行和實時、加速和強制降解條件的穩定性研究，以確定產品的效期和儲存條件。

分析及生物分析方法確立

我們利用分析及生物分析方法確立流程及平台支持我們所有研發流程。

分析方法技術平台

如上文的步驟所述，我們每種候選產品的整體工藝均經嚴密檢查及調整，以進行質量監控和流程開發，且我們正在開發評估CQA的先進技術及方法，以確保我們候選藥物的質量、安全性及有效性。

我們亦按ICH Q5E指引進行對比研究，以證明不同工藝產品之間的可比性，以及按中國、歐盟及美國的生物類似藥監管體系下進行生物類似藥與參照產品之間的相似性分析。為此，我們已開發多項分析技術平台，包括液相色譜-質譜（「LC-MS」）、高效液相色譜（「HPLC」）、毛細管電泳（「CE」）、成像毛細管等電聚焦電泳（「icIEF」）、ELISA、差示掃描量熱法（「DSC」）、圓二色性（「CD」）、傅里葉變換紅外光譜（「FTIR」）等，以篩選及測定生物類似藥及創新藥的CQA。此外，我們基於整體證據對生物類似藥及參照產品進行分析相似性研究。除了上述於可比性研究中針對生物類似藥及參照產品進行的廣泛特性分析外，我們在分析中亦遵守生物類似藥的相關指導原則，包括可比性、一致性、綜合分析相似性及逐步遞進等原則。我們亦按ICH Q5E使用廣泛的成熟方法對源自不同工藝產品進行可比性研究，通過比較結構、純度、理化性質、生物活性及免疫特徵、產品及工藝相關雜質以及穩定性證明產品質量的一致性。

業 務

我們亦正在開發氣相色譜－質譜(「GC-MS」)、LC-MS、ICP-MS及多溶劑可提取模型，用於測定可提取物及浸出物，以及用於已識別可提取物及浸出物的毒理學評估的分步程序。

生物分析及免疫原性分析平台

我們的生物分析平台研究包括多種檢測原理：光學密度(「OD」)、螢光、化學發光、電化學發光、均相時間分辨螢光(「HTRF」)、表面SPR、生物層干涉技術(「生物層干涉技術」)、流式細胞術等。我們利用生物分析平台進行生物測定、藥代動力學、藥效動力學及免疫原性評估。我們使用通用化驗分析循環藥物濃度，以對臨床前藥理學及毒理學研究的給藥動物進行藥代動力學評估。該平台技術具物種獨立性。我們亦採用專為抗體聯合療法設計的基於免疫測定的多路化驗，可同時分析多種抗體藥物的藥物濃度。

就免疫原性評估而言，我們採用一系列方法連同專門設計的樣本預處理步驟，識別具有足夠耐藥性及特異性的ADA並隨後界定其特性，包括中和抗體測定。

臨床開發

我們從有關監管機構收到新藥臨床試驗申請批准後，方可開始人體臨床試驗。我們嚴格管控所有臨床試驗階段，包括臨床試驗設計、實施、所用候選藥物樣品的自主生產以及試驗數據的收集及分析。截至最後實際可行日期，我們在中國共擁有十款候選藥物，其已於中國進入臨床試驗或已獲得藥品審評中心的新藥臨床試驗批准，包括三款處於III期臨床試驗、一款處於II期臨床試驗、四款處於I期臨床試驗以及兩款獲得藥品審評中心的新藥臨床試驗批准的候選藥物。其中兩款候選藥物(即BA6101及BA1102)亦在歐盟進行I期臨床試驗。歐洲藥品管理局及FDA均表示，倘BA1102與安加維[®]間及BA6101與普羅力[®]間建立綜合質量相似性，且在非臨床及臨床方面證明BA6101與普羅力[®]類似，彼等將同意BA6101在歐盟的I期及III期臨床試驗結果可支持將其適應症外推至普羅力[®]及安加維[®]的所有適應症。這展現出我們可同時高效順利進行大量臨床試驗(包括多項臨床後期試驗)的強大能力。為實現該目標，我們已投入大量資源，截至2022年6月30日，我們擁有35名臨床醫學事務僱員，其中多人擁有豐富的臨床試驗實踐經驗及知識。

我們根據特定司法權區是否有潛在商機、該司法權區的監管環境及可參與臨床試驗的患者等多項因素以及我們的長期營銷策略釐定臨床試驗的地點。

業 務

我們已制定明確且具針對性的臨床試驗策略，包括通過策略性選擇差異化的臨床試驗適應症、促進臨床入組程序及控制相關成本以及聚焦不同地區的生物製品市場，以確保我們能夠迅速開發候選藥物及將其推向市場。我們通過國內強大的臨床試驗合作伙伴網絡加強該等能力。我們的臨床開發團隊已與中國不同地區的多家醫院及醫學界人士訂立長期伙伴關係，使我們可使用現成的臨床試驗設施及服務。我們相信，該等設施的規模及地域多樣化為我們進行大規模臨床試驗提供了顯著優勢，亦使我們能夠同時進行多項臨床試驗。

委聘第三方進行研發

我們委聘經驗豐富且合資格的合同研究組織、合同開發和製造組織及醫院等第三方管理、開展及支援我們於中國及歐盟的臨床前研究及臨床試驗，這符合行業的一般慣例。

下表載列我們於往績記錄期間從其購買服務的第三方(包括合同研究組織及合同開發和製造組織)數目。

	截至12月31日 止年度		截至 6月30日 止六個月
	2020年	2021年	2022年
合同研究組織	104	50	33
合同開發和製造組織	2	2	1

我們自主開展大部分研發工作，亦委聘獨立第三方合同研究組織向我們提供複雜臨床前研究及臨床試驗所需的各類技術及服務。我們已與多家聲譽卓著的合同研究組織維持長期合作關係。我們基於包括質量、聲譽及研究經驗在內的多項因素甄選合同研究組織。我們對合同研究組織進行監察，以確保其按照我們的協議標準及行業標準履行義務，從而保障試驗及研究所收集數據的完整性。

業 務

下表載列我們與合同研究組織的協議的標準條款：

服務：	合同研究組織在協議或工作訂單指定的若干階段提供與臨床前研究或臨床試驗有關的服務。
期限：	合同研究組織須按協定期限完成工作。
付款：	我們須按照各方協定的付款計劃向合同研究組織作出付款。
知識產權：	來自臨床試驗的所有知識產權均歸我們所有。就涉及醫院的協議而言，醫院與我們擁有根據結果發表的論文共同著作權。
GCP合規：	我們要求合同研究組織按照國際GCP標準進行臨床試驗。通常，我們要求實施我們臨床試驗的合同研究組織人員持有GCP認證或擁有GCP培訓經驗。
保密：	合同研究組織及相關醫院有保密義務，並承諾未經我們事先書面同意，不會向任何第三方披露我們的商業秘密或其他商業資料。
不競爭：	於合約期限內及合約期限結束後若干年內，合同研究組織及我們不得接觸彼此的任何僱員或顧問，以誘使彼等退出合同研究組織或我們或任何聯屬公司並從事與彼等的原僱主競爭的業務。
終止：	倘(其中包括)(i)合同研究組織出現任何重大違約；或(ii)合同研究組織出現任何其他違約且未在規定期限內進行補救，則我們可終止協議。

業 務

下表載列本集團與合同研究組織於中國及海外核心產品各個開發階段的角色及職責劃分：

負責方	臨床前	I期臨床	III期臨床
我們的生物 類似藥 核心產品 (即BA6101 及BA1102)	本集團 生產工藝方法開發 及品質分析、 藥效動力學研究、 與藥品審評中心 進行溝通、 新藥臨床試驗申 請等	優化及確認生產 工藝以及品質分 析方法、與藥品 審評中心進行 溝通、生產臨床 樣本、臨床項目 設計、臨床組織及 操作等	優化及確認生產 工藝及品質分析 方法以及技術轉 移、臨床項目設 計、與藥品審評中 心進行溝通等
	合同研究組織	細胞線開發、 細胞庫試驗、病毒 清除驗證、非臨床 研究 (藥代動力學、 毒代動力學、 毒理學及療效)等	臨床試驗研究、 數據管理、統計分 析、病毒清除驗 證、一次性系統相 容性研究等
我們的 創新核 心產品 (即LY- CovMab)	本集團	抗體掃描、細胞線 開發以及生產工 藝方法開發及品 質分析	臨床項目設計、臨 床組織及運作、 品質控制及 臨床項目監督

業 務

負責方	臨床前	I期臨床	III期臨床
合同研究組織	主要細胞庫及未經處理大型樣本檢測、病毒消除工藝研究、基因測序、非臨床研究(提前測試及安全評估)以及體外療效研究	臨床試驗研究、生物樣本測試、數據管理及統計分析	臨床試驗研究

近年我們主要在中國自行生產臨床試驗的候選產品，在中試產能不足的情況下，我們已委聘合同開發和製造組織為我們在中國的臨床試驗生產少量候選產品。展望未來，如有需要，我們仍可能考慮不時將中試試產需求外包予合同開發和製造組織。我們透過審核其資格、相關專業知識、產能、地理位置、聲譽、往績記錄、產品質量、符合交付時間表的可靠程度以及其提供的財務條款等多個因素選擇合同開發和製造組織。

下表載列我們與合同開發和製造組織的協議的標準條款：

服務：	合同開發和製造組織為我們提供細胞株轉移、細胞株構建、上下游工藝開發、中試試產等服務。
期限：	合同開發和製造組織須在協議規定的時限內，按照雙方協定的關鍵績效指標履行服務。
付款：	合同開發和製造組織根據雙方協定的里程碑向我們開具賬單，而我們通常須於發票日期起的一定期間內付款。
知識產權：	來自臨床試驗的所有知識產權均歸我們所有。
GMP合規：	我們要求合同開發和製造組織按照GMP標準生產候選產品。

業 務

保密： 合同開發和製造組織有保密義務，並承諾未經我們事先書面同意，不會向任何第三方披露我們的商業秘密或其他商業資料。

終止： 倘(其中包括)(i) 合同開發和製造組織出現任何重大違約；或(ii) 合同開發和製造組織出現任何其他違約且未在規定期限內進行補救，則我們可終止協議。

生產

截至最後實際可行日期，我們已於山東省煙台高新區建成一個抗體產品中試與商業化生產基地，總建築面積約33,504.1平方米。我們擁有煙台基地的相關土地使用權及樓宇以及基地內所有的廠房及設備。

生物製品生產過程包括藥物原液生產過程及藥品生產過程，其適用於試產及商業化生產。藥物原液生產過程一般包括細胞培養生產及蛋白純化，而藥物產品生產過程主要包括樣品及成品的灌裝、檢驗、貼標及包裝。我們的試產線提供少量樣品用於I期及II期臨床試驗的安全性評價研究，並提供生產過程驗證的樣品，而我們的商業化生產線則主要大批量生產產品用於銷售。煙台基地擁有多條生產線，用作(i)藥物原液生產過程，中試產能合共1,700升(由三台500升及一台200升一次性生物反應器組成)及商業化產能8,000升(由各自有兩台2,000升一次性生物反應器的兩條生產線組成)及(ii)中試與商業化生產的藥物產品生產過程，包括(a)設計年產能為2.5百萬支西林瓶的西林瓶灌裝製劑線，及(b)設計年產能為3.5百萬支預灌封注射器的預灌產品製劑線。

就藥物原液生產過程，我們可於不同生物反應器同時生產同一產品，而此乃生物醫藥製造業(特別是抗體生產)的常見做法。各生物反應器使用相同的操作和控制系統，且各生物反應器於啟動前須經過同一套設備及工藝驗證程序。此有助確保我們的產品根據同一質量生產，即使有關生產於多個生物反應器進行。由於硬件及流程統一，我們預期不同生物反應器間生產質量的生產一致性並不會出現任何重大問題，或生產成本不會有任何重大增加。

業 務

就藥物產品生產過程，煙台基地配備兩條自動化製劑灌裝線。生產線具備較高無菌保障水平，能夠同時滿足西林瓶和預灌封兩種包裝形式產品的生產。舉例而言，博优诺®(BA1101)、BA1102、BA9101及BA1104使用西林瓶灌裝製劑線，而BA6101及BA5101使用預灌產品製劑線。西林瓶灌裝線設計年產能2.5百萬支，預灌封產品設計年產能3.5百萬支。於2021年，我們為臨床試驗及商業化生產303,294支西林瓶及36,296支預灌封注射器，分別相當於西林瓶灌裝製劑線及預灌產品製劑線使用率的12.0%及1.0%，有關使用率按實際產量除以設計年產量計算得出。2021年西林瓶灌裝線的產能使用率較低乃主要由於我們於2021年5月開始博优诺®(BA1101)的商業銷售(其仍處於增長期)，且隨著我們不斷擴展經銷網絡，我們預期博优诺®(BA1101)將存在更大的市場需求及更高的利用率。於2021年，預灌產品製劑線主要用於BA6101的生產過程驗證，僅涉及按需要而小批量生產。我們預期預灌產品製劑線的利用率在BA6101商業化後將會有所提高。我們預期於2023年為臨床試驗及商業化生產約900,000支西林瓶及約100,000支預灌封注射器，分別相當於西林瓶灌裝製劑線及預灌產品製劑線使用率的35.7%及2.9%，有關使用率按預期產量除以設計年產量計算得出。預灌產品製劑線主要用於在2022年上半年勘查BA6101的生產基地及自2022年11月底起的BA6101商業化，僅涉及且將涉及於2022年小批量生產。由於將有更多候選產品進入臨床試驗及於2023年後推出(即預期於2024年第一季度及2025年下半年在中國分別推出BA1102及BA9101)，我們預期西林瓶灌裝製劑線及預灌產品製劑線的使用率將有所提高。煙台基地亦配備滿足西林瓶灌裝和預灌封不同包裝形式產品需要的燈檢及外包設備。

截至2022年6月30日，我們共有305名從事生產的人員，其中151名負責III期臨床及最終商業化生產。此外，在我們的253名研發人員中，77名負責新藥臨床試驗申請以及I期及II期臨床試驗的中試試產。截至同日，我們亦有一個由46名人員組成的工程團隊和EHS團隊，負責環境、健康及安全設備設施和儀器以及公用工程系統的運行及維護、推進新建及改建項目建設等。由於人才隊伍的維繫及建立是我們的關鍵成功因素之一，我們已制定培訓及發展計劃，以發展我們的生產團隊，滿足我們的商業化及擴展需求。我們進一步計劃通過與科技公司進行戰略合作，將運營系統數字化，以增加生產周轉及降低能源消耗。例如，我們與捷瑞達成戰略合作，以加快我們的數字化建設進程。有關更多詳情，請見「一生產一與捷瑞的戰略合作」。

業 務

我們從國際知名製藥設備供應商處採購各種先進的生產設備。我們在生產過程中採用一次性技術及不銹鋼技術。例如，我們在上游工藝中使用一次性生物反應器進行細胞擴增培養。我們亦在上游工藝中使用不銹鋼培養基製備罐及不銹鋼培養基儲罐製備及儲存大量細胞培養基。此外，我們在下游工藝中使用不銹鋼設備，包括大容量緩衝液製備罐、大容量緩衝液儲罐、收獲罐、低pH培育罐、陰離子蛋白上樣罐、陽離子蛋白上樣罐、納濾上樣罐以及超濾上樣和循環罐。我們認為，一次性生物反應器具備停工短、清洗及消毒工作量少、交叉污染的風險極低、靈活方便以及可根據市場需求調整組合等多項優點。不銹鋼設備的優點在於降低了商業生產成本、具有環保性且自動化程度高。經考慮其優缺點，我們在生產工藝中採用一次性技術及不銹鋼技術。

於往績記錄期間，我們不時採購生產設備。我們的生產設備年期通常為三年。我們使用直線法按其預計可使用年期(即五至十年)計算設備折舊。我們進行定期維護及維修工作並每月、每季度及每年審閱其可使用年期。

預期我們的大部分核心產品及BA9101將於不久的將來推出，於2024年第一季度推出BA1102及於2025年下半年在中國推出BA9101。此外，我們正在擴大博优诺®(BA1101)的經銷網絡。為滿足博优诺®(BA1101)、將推出的候選藥物及我們候選產品的臨床試驗的預期需求，我們計劃通過發展煙台基地目前正在建設用於藥物原液過程的額外生產線，大幅擴增產能，包括四台用於中試生產的500升一次性生物反應器及各設有三台用於商業化生產的2,000升一次性生物反應器的兩條生產線，預期於2024年完成。我們在用於藥物原液生產過程的生產線的設計中包含現有生產線使用及將會採用的大致相同的生產設備、技術及工藝。我們預期該兩條用於藥物原液生產過程的生產線於完成後能夠支持我們未來的商業需求。建設用於藥物原液生產過程的生產線的估計預算為人民幣407百萬元，將主要由營運資金撥付。預計人民幣143百萬元將於2022年到期，而餘下將於未來三年內支付。

業 務

化學、製造及控制

新藥臨床試驗申請後，隨着開發過程進入人體臨床試驗，藥物發現的重點逐漸轉移至藥物質量。控制藥物成分質量的方法來自上文研發過程所述的多個職能。該等方法的控制及記錄稱為規模化生產，有關詳情定期更新並上報有關監管部門。我們對具備強大的規模化生產能力引以為豪，其為我們在整個藥物開發及商業化生產過程中維持高質量及成本效益的支柱，尤其是在細胞株開發、上下游工藝開發、分析及生物分析方法開發，以及技術轉移等方面。我們的規模化生產功能為我們維持產品質量制定切實可行的定性和定量標準，並有效地將藥物發現推進至實際生產。其亦協助我們按照符合監管及商業規定的質量標準交付產品。

我們規模化生產團隊的結構是一個項目管理團隊，由研發、質量管理、中試生產、生產及法務等不同團隊的成員組成。我們指定項目負責人協調及推進項目實施進度，以確保隨着開發從初期階段進行至商業化階段，責任的清晰分配及具有極強可追溯性的無縫過渡。

我們的規模化生產團隊目前同時管理八個臨床階段候選藥物，且隨着我們推進更多候選藥物的臨床開發及拓展管線，我們計劃進一步擴展此方面的實力。

我們的煙台基地採用完善的質量管理體系，符合中國及歐盟相關監管部門所制定的GMP等各項質量標準，並通過中國及歐盟的多項審核。

作為我們可負擔創新策略的一部分，我們旨在通過以下措施謹慎控制成本及提高品質：(i)進行綜合風險評估後，從具有強大產品質素良好往績且符合我們質量保證要求的中國企業採購耗材及材料，例如一次性儲存袋、過濾器、培養基、層析系統、層析柱等，以降低生產成本，確保產品質量及進度以及供應鏈安全；(ii)利用技術進行生產工藝升級，提前制定生產工藝升級策略。例如，我們提前利用新興灌注技術為博优诺®(BA1101)制定生產工藝升級策略。於最後實際可行日期，經升級的生產工藝已進入技術轉移階段。我們已於2022年6月開始工程批生產。我們已於2022年8月開始工藝驗證，並預期於2023年上半年完成。預期批量生產將增加兩至三倍；(iii)持續優化生產工藝。例如，博优诺®(BA1101)獲批銷售後，我們開展一系列生產工藝優化行動，以降低廢品率，提高產品收益率，方式為優化

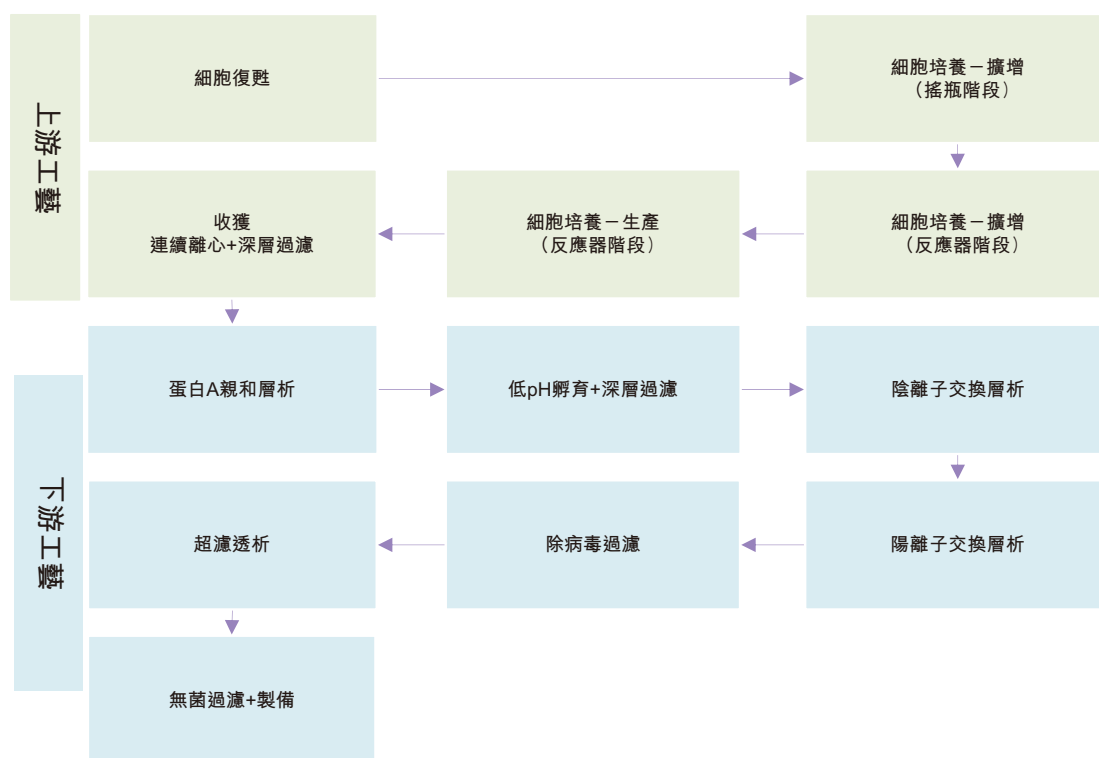
業 務

西林瓶瓶口結構，降低灌裝加塞過程翹曲率，優化緩沖罐低液位提高灌裝率及持續加強灌裝軋蓋崗位人員的操作技能培訓，以減少操作過程的廢物；及(iv)擴大及升級生產線。例如，現有用於藥物原液生產工藝的兩條生產線各具備兩個2,000升規模，我們正透過增設兩條各具備三個2,000升規模的生產線，將生產線擴大，其可進一步縮短批量生產時間，大大提高產能。

生產工藝

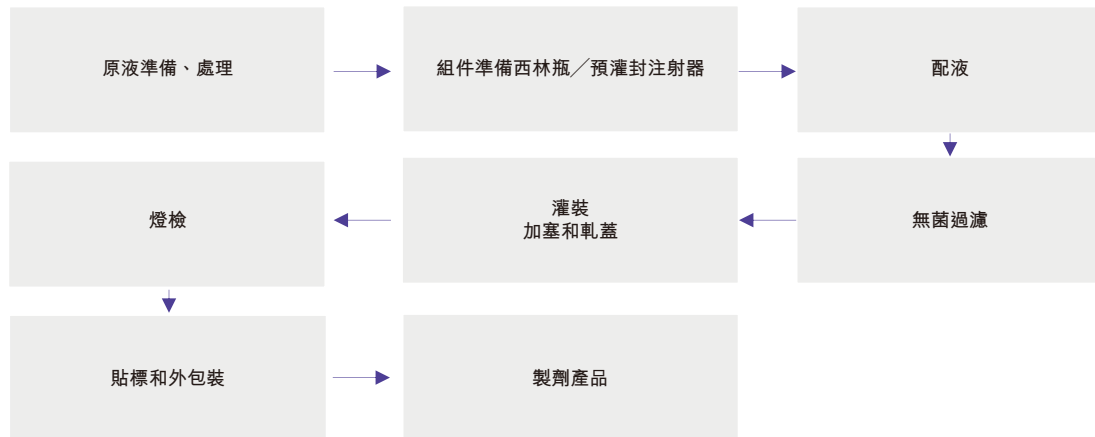
下圖載列我們的產品及候選產品的整體生產工藝概要，需要約50日：

原液生產工藝



業 務

藥物生產工藝



我們的生產運營團隊與質量保證、質量控制、藥物警戒、供應鏈管理等職能團隊密切合作，以按照所制定的一整套GMP標準作業流程生產可靠、安全的優質產品。

我們付出的努力和取得的進步使我們達到或超越全球監管要求及法規，包括但不限於FDA、歐洲藥品管理局及國家藥監局的製造要求。例如，我們的煙台基地及附設的質量管理系統已通過多項由外部專家、山東省國家藥監局、歐盟醫藥產品合資格人士進行的實地勘察及/或審計，而有關各個情況均按照嚴格標準進行。於2021年3月，我們通過GMP合規檢查，認證我們就博优诺®(BA1101)符合中國GMP規定。

此外，我們亦設有生物製造創新技術研究實驗室，負責替代細胞培養製造技術等先進製造科學技術的推進及探索。所開發的N-1灌流培養技術已完成中試試產。在相若的分批培養CQA模式下，一種產品的靶向蛋白表達可顯著提高至目前水平的三倍左右。我們計劃於近期將此種生產技術用於我們的商業化生產。

質量管理體系

我們已建立質量管理體系，涵蓋從產品研發到技術轉讓、商業化生產、產品供應管理及產品上市後監督的整個產品生命週期。我們相信，有效及高效的質量管理體系對於(i)確保我們候選藥物的臨床研究準確、可靠；(ii)確保中國、美國及歐洲的監管合規；及(iii)實現產品在市場上的聲譽及認知度至關重要。

業 務

我們的質量管理團隊負責運作質量保證、質量控制及藥物警戒職能，於截至2022年6月30日該團隊由101名僱員組成，佔我們生產團隊員工總數約33.1%。其組織架構包括質量保證、質量控制及藥物警戒團隊。質量管理團隊的大部分人員於質量控制試驗室中工作，該試驗室面積約為2,000平方米並擁有多種儀器，基本實現了解析分析，能夠支持我們於III期臨床試驗至商業化生產期間使用的蛋白質產品生產所需的檢測的各方面。一般而言，質量管理團隊人員至少持有生物化學、製藥等相關領域大專學歷，且具備製藥及生物技術公司的工作經驗。

我們亦致力於不斷改進質量體系，於技術諮詢、質量管理、軟件採購及員工培訓方面進行大量投資。我們的質量團隊定期召開會議，審查質量政策、監管更新及質量問題。更重要的問題會上報予相關部門負責人及首席執行官。我們亦委聘國內外顧問審核我們的質量管理體系並進行差距分析，以不斷完善質量管理體系。迄今為止，我們並無遇到任何對我們的業務或營運有任何重大影響的重大質量問題。

與捷瑞的戰略合作

於2022年1月20日，我們與互聯網服務公司及獨立第三方捷瑞訂立戰略合作協議，據此，我們與捷瑞將展開戰略合作，以加快我們的數字化建設進程，包括技術人員培訓的模擬訓練軟件開發，生產線數字孿生系統建設，以獲取實時生產線數據及生成自動化生產線調度的實時分析，進一步降低能耗。

於2022年3月8日，我們與捷瑞訂立模擬訓練軟件開發協議(連同捷瑞與我們於2022年1月20日訂立的戰略合作協議統稱為「捷瑞協議」)，以完善及實施模擬訓練軟件的開發，據此，捷瑞須為藥物原液製備、無菌過濾、反應袋安裝及層析柱包裝四個生產過程開發模擬訓練軟件。捷瑞亦將提供培訓及軟件維護服務。如(其中包括)一方發生重大違約，雙方均可終止協議。

業 務

根據捷瑞協議，一般而言，我們將與捷瑞共同擁有將予開發的模擬訓練軟件及數字孿生系統的知識產權，且倘數字孿生系統涉及我們的生產數據、專有技術及其他商業機密，則我們將擁有其知識產權。就捷瑞及我們所擁有的軟件及系統而言，我們雙方均有權在平等基礎上享有自該等軟件及系統的許可及授權中獲得的利益。雙方均有保密義務，並承諾未經另一方事先書面同意，不得向任何第三方披露任何商業機密或其他商業信息。

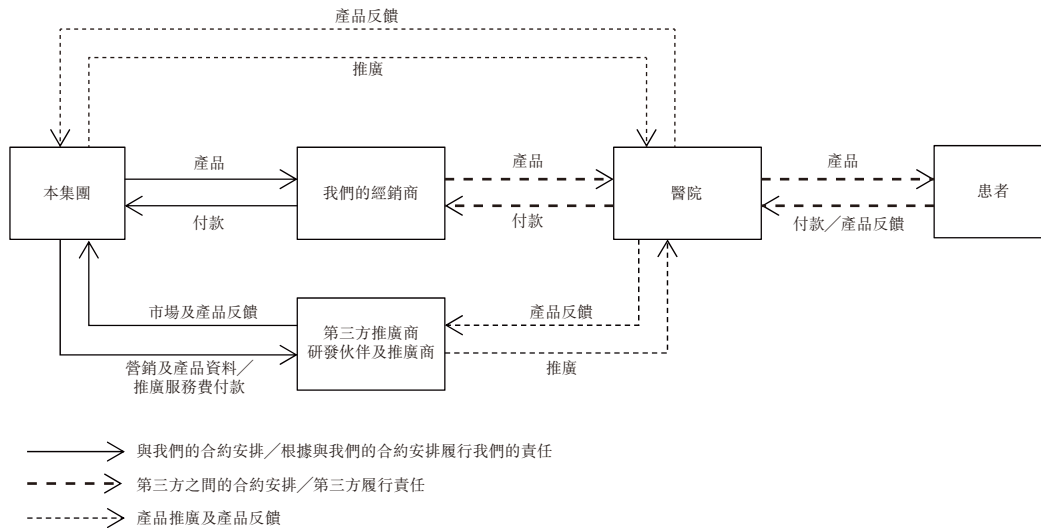
截至最後實際可行日期，藥物原液製備、無菌過濾、反應袋安裝及層析柱包裝的模擬訓練軟件已初步完成並處於優化階段。

商業化、銷售、營銷及經銷

憑藉我們的專職銷售及市場團隊所執行營銷戰略而形成的成熟商業化能力，我們相信我們可實現快速上市及產品銷量快速增長。在公司內部，我們擁有一支具備廣泛行業經驗的專職內部銷售及市場團隊，彼等於定期推廣策略中為我們的產品及候選藥物制定及執行營銷及銷售舉措及計劃。在公司外部，我們與多個擁有豐富資源的商業伙伴合作，為我們強大的商業化能力奠定基礎。我們與有經驗的第三方推廣商合作，有效宣傳我們的產品並盡可能發揮其市場潛力。例如，於2021年5月26日，我們與阿斯利康中國就博优诺®(BA1101)的推廣權訂立協議(經日期為2022年3月7日的補充協議修訂)，據此，我們同意授予阿斯利康中國在中國各省及自治區的若干縣域地區的獨家推廣權。除已上市產品的商業化外，我們亦密切關注物色及最大化先進候選藥物的早期商業化機遇。例如，於2020年10月28日，我們與歐康維視就BA9101在中國的推廣及商業化訂立協議(經2021年5月31日的補充協議修訂)。最後，截至2022年6月30日，我們擁有由160家經銷商組成的廣泛經銷網絡，滲透中國的選定地區及觸達逾1,100家目標醫院及機構。截至最後實際可行日期，我們的經銷網絡已覆蓋1,299家中國目標醫院及機構。

業 務

下圖以博优诺®(BA1101)於中國的銷售、營銷及經銷為例，闡述第三方推廣商、經銷商、醫院、患者與我們的關係。



內部銷售及市場團隊

我們的內部銷售及市場團隊主要負責推廣我們的產品。截至2022年6月30日，我們的內部銷售及市場團隊包括36名僱員，彼等大多擁有學士或以上學位。我們內部銷售及市場團隊擁有扎實的推廣能力並具有腫瘤藥物銷售推廣、經銷網絡擴展及專家網絡建設的成功經驗及能力。我們內部銷售及市場團隊的管理人員具備國內領先企業的豐富經驗。我們正在擴大銷售及市場團隊，以覆蓋中國大部分省、市及自治區。截至最後實際可行日期，我們的內部銷售及市場團隊有39名僱員。我們認為，擁有較高水平行業知識及專業知識的內部銷售及市場團隊對於實施我們的營銷手段以及維護我們的聲譽及品牌形象至關重要。

我們的市場團隊現時包括一個市場及銷售團隊以及一個市場准入團隊，各自的主要職能包括：

- 市場及銷售團隊。我們的市場及銷售團隊負責管理管線中候選藥品的市場數據分析、市場預測分析以及產品推廣及營銷。該團隊亦通過組織會議並邀請具有深厚臨床經驗的專家分享技術或經驗、組織會議並邀請領先的醫療保健專家以就產品主張、策略及政策變化諮詢彼等的意見來推廣我們的產品，以及收集市場情報。其亦與市場准入團隊緊密合作以加速市場滲透。

業 務

- 市場准入團隊。我們的市場准入團隊參加與政府機構及醫院的磋商，以促使我們的產品符合中國當地醫療保險的覆蓋範圍、獲得醫院認可及列入若干採購目錄。

我們的銷售及市場人員須嚴格遵守我們的具體程序、政策及指引。有關更多詳情，請參閱本節「—內部控制及風險管理」。

第三方推廣商

為增強我們的內部銷售及營銷能力，我們委聘包括阿斯利康中國在內的經驗豐富的第三方推廣商宣傳我們的產品並盡可能發揮其市場潛力。我們根據第三方推廣商的資質、聲譽、營銷經驗、管理能力及醫院覆蓋範圍甄選第三方推廣商。誠如下表所披露，第三方推廣商作為我們的代理人履行其推廣義務，不同於經銷商，彼等不會購買或出售我們的產品。第三方推廣商不會代表我們與客戶訂立任何合約。我們的經銷商一般不會進行推廣活動。我們的經銷商並非由第三方推廣商引薦，而據我們所知，彼等不會就推廣及經銷我們的產品互相訂立任何安排。由於推廣商作為代理人推廣我們的產品，不同於經銷商，彼等不會購買或銷售我們的產品，故第三方推廣商(包括阿斯利康中國)與經銷商(包括阿斯利康中國)之間的角色並無重疊。我們的行業顧問弗若斯特沙利文認為，使用第三方推廣商推廣藥物產品符合行業規範。

我們授予阿斯利康中國於指定推廣地區的獨家推廣權，旨在利用阿斯利康中國於該等地區的豐富營銷資源。因此，根據我們與彼等的協議，其他第三方推廣商於指定推廣地區與阿斯利康中國並無重疊。

除阿斯利康中國以外的第三方推廣商可能會於各自指定的推廣地區存在一定程度重疊，主要由於我們擬通過委聘更多覆蓋不同醫院及機構的第三方推廣商，將我們的產品推向更廣闊的市場以及使我們的產品實現快速上市以滿足市場需求，從而於短期內提升我們產品的知名度，此亦符合我們的商業化策略。我們認為，不向該等第三方推廣商授予於指定推廣地區的任何獨家推廣權可能會更有效地實現我們的目標。

業 務

截至2021年12月31日及2022年6月30日，我們分別擁有12家及27家向我們提供推廣服務的第三方推廣商。第三方推廣商為提供營銷及推廣服務且部分為專門從事於製藥領域的企業。於截至2022年6月30日的27家第三方推廣商中，與截至2021年12月31日的第三方推廣商相比，我們擁有16家新推廣商以及11家於截至2022年6月30日止六個月期間向我們提供推廣服務的現有推廣商。截至2021年12月31日止年度及截至2022年6月30日止六個月，我們就第三方推廣商產生的推廣服務費分別為人民幣44.3百萬元及人民幣88.0百萬元。此外，截至2021年12月31日止年度及截至2022年6月30日止六個月，由我們內部銷售及市場團隊產生的推廣服務費分別為人民幣2.3百萬元及人民幣5.9百萬元。我們通常與推廣商訂立為期一年的推廣協議。由於博优诺®(BA1101)於2021年5月推出，2021年推廣協議的期限一般介乎六個月至七個月，其可能會每年重續。於往績記錄期間，本集團概無終止與任何推廣商的協議，推廣商亦無嚴重違反或偏離相關協議。

就結清推廣服務費而言，我們於各財政期間末根據相關期間的預算推廣服務費(「預算金額」)將推廣服務費入賬列作銷售及經銷開支，當時由第三方推廣商進行推廣活動所產生的推廣服務費尚未完全核對一致或開具發票。預算金額按(i)各第三方推廣商與我們訂立的協議中所述的預算推廣費率及(ii)由相關指定推廣地區醫院及機構向相關第三方推廣商採購的銷售額計算。

於整個財政期間，第三方推廣商會為我們進行推廣活動，並積極與我們就根據彼等可能有權獲得的推廣服務費進行溝通，以便彼等訂立目標，使各財政期間提供推廣活動所產生的推廣服務費與同期的預算金額更趨一致。

就向第三方推廣商付款而言，我們將於審查相關記錄後，根據上述費用範圍及所進行的推廣活動單位向彼等支付推廣服務費。然而，直至我們與第三方推廣商就於相關期間進行的推廣活動相互核對一致前，彙編及確認已進行推廣活動的記錄需要花費大量時間。因此，通常只有小部分於整個相關財政報告期間進行的推廣活動可於該期間末開具發票，而大部分發票一般會延至相關財務報告期間末後編製及發出。

業 務

於第三方推廣商完成與我們彙編及確認於某財政期間內所進行相關推廣活動的所有記錄，並由第三方推廣商開始開具發票後，倘我們與第三方推廣商就推廣活動所協定的最終金額與相關財政期間的預算金額不同，則將於下個財政期間於銷售及經銷開支賬目中作出調整。我們預期就上述差異作出的調整規模將不重大。

下表載列我們與第三方推廣商訂立的推廣協議的一般主要條款：

期限：	由於博优诺®(BA1101)於2021年5月推出，於2021年推廣協議的期限一般為六個月至七個月，可每年予以重續。
指定推廣區域及排他性：	協議訂明將予推廣的相關產品(即博优诺®(BA1101))及第三方推廣商負責的地理區域。協議亦禁止第三方推廣商在其各自的指定推廣區域之外推廣我們的產品。此外，我們的第三方推廣商不得推廣與相關產品具有相同通用名稱(即貝伐珠單抗)的任何其他產品。
推廣服務範圍：	協議載列推廣服務範圍，包括通過拜訪醫院、組織會議並邀請具有深厚臨床經驗的專家分享技術或經驗、組織會議並邀請領先的醫療保健專家以就產品主張、策略及政策變化諮詢彼等的意見來推廣我們的產品，收集市場情報，進行業務支持事宜，包括跟蹤發貨、存貨盤點及收取應收賬款，以及制定及執行月度推廣計劃。

業 務

我們須為第三方推廣商提供產品策略、材料及任何營銷支持，並為第三方推廣商相關員工提供培訓。我們不時評估第三方推廣商所提供的服務並為第三方推廣商的任何違規行為提供糾正建議。我們有權參與第三方推廣商組織的任何推廣活動。第三方推廣商須向我們匯報任何目標市場狀況及變動以供我們審議。第三方推廣商違反協議及法律法規時應向我們作出賠償，在此情況下，我們可能終止協議。

銷售目標及

最低銷售要求：

推廣協議載列第三方推廣商的建議季度銷售目標。我們不會就該等銷售目標授出任何激勵或施加任何處罰。我們並無對第三方推廣商規定任何最低銷售要求。

推廣服務費：

我們將於審查相關記錄後，根據指定費用範圍及所進行的推廣活動單位支付推廣服務費。

我們認為，誠如弗若斯特沙利文所確認，應付推廣商的推廣服務費與行業慣例一致。

使用品牌名稱 及商標：

未經我們事先書面同意，第三方推廣商不得使用我們的名稱、品牌名稱或商標。

反貪污及

反賄賂義務：

第三方推廣商通常須履行反腐敗及反賄賂義務，據此，第三方推廣商須遵守中國法律法規，包括反腐敗及反賄賂法律法規。有關更多詳情，請參閱本節「—內部控制及風險管理」。

保密：

第三方推廣商有保密義務，並承諾未經我們事先書面同意，不會向任何第三方披露我們的商業秘密或其他商業資料。

業 務

終止： 倘(其中包括)(i)第三方推廣商出現任何重大違約；或(ii)第三方推廣商出現其他違約且未在規定期限內進行補救，則我們可終止推廣協議。

第三方推廣商與我們的推廣協議期限通常為一年內，且我們於每年重續協議後審查第三方推廣商執照有效期。截至最後實際可行日期，據我們所知，所有第三方推廣商擁有相關有效執照以進行推廣活動。

我們與第三方推廣商的協議並無禁止或限制彼等根據實際需求委聘分包商。第三方推廣商有權分包彼等於與本公司的推廣協議項下的義務，且毋須獲得我們的同意。因此，我們並無掌握於往績記錄期間及直至最後實際可行日期第三方推廣商所委聘分包商的實際數目。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並不知悉任何第三方推廣商(包括阿斯利康中國)將其義務分包予任何經銷商。據我們所知，所有第三方推廣商均為獨立第三方，且與我們及經銷商並無任何其他關係。根據我們與第三方推廣商的協議，即使第三方推廣商委聘任何分包商履行彼等於協議項下的義務，彼等仍對該等義務負最終責任。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，據我們所知，概無第三方推廣商(包括阿斯利康中國)在與我們合作的範圍內因有關推廣活動而受到任何貪污、挪用及／或賄賂的指控。經弗若斯特沙利文及我們的中國法律顧問確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，由於第三方推廣商(包括阿斯利康中國)並不直接參與藥品銷售，我們的第三方推廣商安排(包括與阿斯利康中國的安排)並無違反兩票制的規定。弗若斯特沙利文進一步確認，有關安排符合最新行業慣例。

業 務

具體而言，於2021年5月26日，我們與阿斯利康中國訂立協議(經日期為2022年3月7日的補充協議修訂)，以於中國12個省及自治區的657個縣的醫院推廣博优诺®(BA1101)，其中阿斯利康中國擁有成熟的銷售及營銷網絡。我們的內部銷售及市場團隊專注於中國22個省及自治區的直轄市及若干地級市，而其他第三方推廣商則專注於我們內部銷售及市場團隊以及阿斯利康中國尚未覆蓋的省份，例如浙江、福建及四川。阿斯利康中國是一家以科學為主導的全球生物製藥公司的一部分，該公司專注於探索、開發及商業化處方藥。截至最後實際可行日期，阿斯利康中國為獨立第三方。下表載列我們與阿斯利康中國的獨家推廣協議的主要條款：

期限：	五年。
指定推廣區域 及排他性：	協議訂明將予推廣的相關產品(即博优诺®(BA1101))及阿斯利康中國負責的地理區域，包括中國12個省及自治區的657個縣，包括內蒙古、雲南、安徽、廣西等。協議亦禁止阿斯利康中國在各自的指定推廣區域以外推廣我們的產品。我們不得委聘任何其他推廣商或讓我們的內部銷售及市場團隊在指定推廣區域內進行任何推廣活動。
推廣服務範圍：	協議載列推廣服務範圍，即參與、組織、贊助或以任何方式開展針對醫療專業人士的推廣活動或任何其他產品推廣及銷售渠道，包括通過組織學術推廣、參觀醫院以及介紹產品信息(如作用機制及產品優勢)，以推廣我們的產品。我們負責業務管理事宜，包括業務渠道維護及管理、與經銷商磋商及經銷商管理。

業 務

- 分包：** 阿斯利康中國有權將其於協議項下的義務分包予其關聯方或任何第三方。然而，阿斯利康中國仍對其於協議項下的義務負責。阿斯利康中國取得我們的事先書面同意後，方可將其於協議項下的義務分包予第三方。倘阿斯利康中國將其義務分包予其關聯方，則僅需提前向我們書面報告，而毋須取得我們的書面同意。據我們所知，截至最後實際可行日期，阿斯利康中國並無將其協議下義務分包予任何一方。
- 年度最低銷售要求及年度基線銷售要求：** 協議載列阿斯利康中國須遵守的若干業績目標，包括年度最低銷售要求及年度基線銷售要求。一方面，倘阿斯利康中國未能達到年度最低銷售要求，本集團可終止與阿斯利康中國的協議。另一方面，阿斯利康中國有權基於在其各個指定區域的醫院及機構所採購的產品數量收取推廣服務費，並按在其各個指定區域的醫院及機構所採購的產品數量超出年度基線銷售要求的數量獲取自2022年的額外百分比獎金，以進一步激勵阿斯利康中國。
- 業績審查機制：** 為審閱阿斯利康中國的業績，我們須按月向阿斯利康中國提供一份清單，詳細說明其提供推廣服務的地區的產品經銷情況，而阿斯利康中國可通過拜訪經銷商審閱該清單及與經銷商確認有關我們產品的銷量或財務記錄。此外，我們將會提供推廣服務費季度報告，以釐定阿斯利康中國的推廣服務費。倘阿斯利康中國與我們就季度報告存在分歧，應提交委員會(由阿斯利康中國及我們的若干代表組成)討論及決定。

業 務

為核實阿斯利康中國貢獻的銷售額，我們將自第三方經銷商數據整合（「經銷商數據整合」）服務供應商獲取指定推廣地區內與醫院有關的博优诺®(BA1101)相關銷售數據。經銷商數據整合服務供應商利用經銷商數據整合系統自動收集經銷商的經銷數據。目前，我們大多數經銷商均安裝經銷商數據整合服務供應商提供的經銷商數據整合軟件，定期於經銷商數據整合系統上傳博优诺®(BA1101)的庫存及銷售流，而經銷商數據整合服務供應商將有關數據整合及分類。我們可以透過經銷商數據整合系統查閱與已安裝經銷商數據整合軟件的經銷商有關的博优诺®(BA1101)的庫存及銷售數據。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，阿斯利康中國與我們概無就銷售數據產生重大分歧。

代價： 阿斯利康中國根據所推廣及出售的產品數目收取推廣服務費。我們根據出售的產品價值收取業務管理費，惟該費用每年不超過人民幣2百萬元，其將自支付予阿斯利康中國的推廣服務費中扣除。

使用商標： 阿斯利康中國獲准在若干情況下使用我們的商標。

反貪污及反賄賂義務： 阿斯利康中國通常須根據協議條款履行反腐敗及反賄賂義務，據此，阿斯利康中國須遵守中國法律法規，包括反腐敗及反賄賂法律法規。有關更多詳情，請參閱本節「—內部控制及風險管理」及「風險因素—與我們營運有關的風險—倘未能遵守反腐敗法，我們可能面臨調查、制裁或被處以罰款，此可能損害我們的聲譽並對我們產生重大不利影響」。

保密： 訂約雙方均有保密義務，並承諾僅在必要範圍內使用彼此的商業秘密及其他商業資料，且不會向任何第三方披露有關商業秘密或其他商業資料。

業 務

終止：倘(其中包括)(i)阿斯利康中國未能滿足最低銷售要求；或(ii)阿斯利康中國不遵守法律導致產品被地方政府列入黑名單且未在規定期限內進行補救，則我們可終止協議。

倘(其中包括)(i)我們未能保持註冊許可有效；(ii)我們的產品因其造成的任何嚴重不良事件而被召回；或(iii)我們不遵守法律導致產品被地方政府列入黑名單且未在規定期限內進行補救，則阿斯利康中國可終止協議。

一旦博优诺®(BA1101)獲納入中國或指定推廣區域的任何地方政府的集中帶量藥品採購計劃控制目錄，委員會應討論是否全部或部分終止協議。倘委員會未能作出一致決定，協議將自動終止。

弗若斯特沙利文確認，將推廣服務費與產品銷售直接掛鉤符合行業規範，向阿斯利康中國支付的推廣費符合行業規範。

就博优诺®(BA1101)而言，我們的營銷及推廣策略通常為(i)首先透過利用阿斯利康中國於其指定地區(中國12個省及自治區的657個縣)成熟的銷售及營銷網絡，有效獲得大量市場份額；(ii)專注於我們自有銷售及市場團隊所涉足的中國22個省及自治區的直轄市及若干地級市；及(iii)在其他第三方推廣商的支持下獲取尚未覆蓋的任何其他地區。

由於阿斯利康中國與其他第三方推廣商所帶來的戰略價值不同，我們分別與彼等訂立不同條款及條件的商業安排，以實現不同目標。例如，為有效獲得大量市場份額及協調雙方利益，(i)我們授予阿斯利康中國於其指定地區的獨家推廣權；(ii)我們根據阿斯利康中國在其各個指定區域的醫院及機構所採購的產品數量制定其推廣服務費，並按在其各個指定區域的醫院及機構所採購的產品數量超出年度基線銷售要求的數量制定額外百分比獎金，以進一步激勵阿斯利康中國；(iii)我們與阿斯利康中國訂立五年長期協議，而與其他第三方推廣商訂立按年續簽條款；及(iv)我們制定最低年度銷售要求，如未獲達成，則可終止協議。所有該等設定旨在令我們的產品銷售業績與阿斯利康中國的工作投入及薪酬緊密掛鉤。另一方面，我們並無與其他第三方推廣商有上述安排。然而，我們通常

業 務

與該等第三方推廣商訂立為期一年的協議，並無任何最低銷售要求、因達到銷售目標而作出激勵或因未能達到銷售目標而施加處罰，主要由於我們認為我們已透過阿斯利康中國以及內部銷售及市場團隊獲取大量市場份額。我們決定不提供基於所銷售及推廣產品的高昂推廣服務費，亦不提供或會限制我們未來營銷策略的任何固定獨家推廣權。

研發伙伴及推廣商

我們於2020年10月28日與歐康維視訂立協議（「**BA9101協議**」）（經日期為2021年5月31日的補充協議修訂），據此，我們授予歐康維視在中國推廣及商業化BA9101的若干獨家權利，歐康維視同意在中國開展BA9101的餘下III期臨床試驗並承擔III期臨床試驗所產生的費用。有關III期臨床試驗的更多詳情，請參閱本節「我們的生物類似藥組合—BA9101阿柏西普眼內注射液（艾力雅®的生物類似藥）—臨床開發歷史及成果概要—正在進行的III期臨床試驗」。我們保留於海外市場開發、推廣及商業化BA9101的全部權利，並將擔任海外註冊的申請人。歐康維視為歐康維視生物的全資附屬公司，歐康維視生物為一家位於中國的眼科醫藥平台公司，致力於識別、開發和商業化同類首創或同類最佳的眼科療法，其於聯交所上市（股份代號：1477）。截至最後實際可行日期，歐康維視為獨立第三方。下表載列與歐康維視所訂立協議（經修訂）的主要條款：

期限：	期限截止時間為BA9101獲得上市批准後首次出貨之日起第十周年。
指定推廣區域及 排他性：	歐康維視負責在中國推廣BA9101（包括其現有及未來適應症）。該協議亦禁止歐康維視在中國以外的地區推廣我們的產品，且我們不可聘請任何其他推廣商在中國進行BA9101的任何推廣。此外，歐康維視不得在中國推廣、經銷及銷售與BA9101競爭（即與艾力雅®具有相同氨基酸序列）的任何其他產品。
推廣服務範圍：	推廣服務範圍包括通過走訪醫院及發佈產品信息，如我們產品的作用機制及優勢，以推廣我們的產品。

業 務

產品經銷：

我們應委派歐康維視所推薦的合資格經銷公司。如無充分理由，我們將不會拒絕歐康維視推薦的合資格經銷公司。

我們亦可直接委派歐康維視(在其獲得所有相關資格後)進行產品經銷。倘歐康維視成為我們的經銷商，我們毋須向其支付任何推廣費，而歐康維視仍有義務向我們支付銷售里程碑付款及年度費用。我們將與歐康維視討論，並透過訂立獨立協議確定主要安排的進一步細節。

BA9101的研發、 商業化生產、 商業化授權及 商業化權利：

我們負責進行BA9101的III期臨床試驗的若干初期階段(包括挑選及決定研究中心、通過倫理委員會及患者入組)、自費商業化生產以及提交生物製品許可申請。歐康維視負責完成III期臨床試驗的餘下部分(包括餘下患者入組及進行III期臨床試驗)並在中國推廣及商業化BA9101。III期臨床試驗產生的所有臨床結果及知識產權均由歐康維視及我們共同擁有。倘我們利用該等臨床結果及知識產權於中國境外獲利，我們須向歐康維視支付相關海外銷售收入的1%作為許可費，並須與歐康維視另行訂立許可安排，以規管有關安排的進一步詳情，安排詳情須經各方磋商決定。

於III期臨床試驗期間，各方須每月出席會議，且歐康維視須每月向我們提交書面工作報告。此外，該臨床概要報告必須由我們以書面形式確認。此外，各方須共同組成一個由六個成員組成的委員會，其中三個須由各方指定。該委員會監督III期臨床試驗進程。此外，我們有權一年兩次對III期臨床試驗進行隨機調查。倘我們有足夠理由相信可能導致臨床試驗失敗或更大風險的問題，我們須向委員會提議解決方案。該解決方案將由雙方共同協定。

業 務

我們負責提交BA9101的生物製品許可申請及根據我們的規定，歐康維視須向我們提供生物製品許可申請一切所需的材料及資料，並於生物製品許可申請過程中積極配合我們，且根據合規規定接受監管機構的臨床試驗數據驗證。

我們是BA9101商業化授權的權利持有人，並將繼續維持及保持該授權有效。倘歐康維視根據適用法律及法規合資格持有該等授權時及在可行範圍內，我們可全權酌情將上述授權的權利轉讓予歐康維視，惟須經我們與歐康維視另行訂立協議，以使轉讓生效。

我們保留所有在中國境外進行全球推廣及商業化的權利。

權利的轉讓：

未經我們事先書面同意，歐康維視不得將本協議項下任何權利轉讓予任何第三方。然而，允許歐康維視將協議項下權利轉讓予其關聯方。

預期銷量：

推出BA9101後，歐康維視應每月末提供12個月的滾動預期銷量，其首五個月的預期銷量應具有約束力，據此，歐康維視應確保指定經銷商購買我們的產品以履行相關預期銷量。

業 務

代價：

(a) 歐康維視應付代價：

(i) 首付款及里程碑付款

歐康維視有義務於協議簽署後30天內向我們支付首付款人民幣15百萬元，並有義務在達成若干開發及監管里程碑後向我們支付里程碑付款，包括(i)於開始III期臨床試驗時支付人民幣10百萬元；(ii)於提交BA9101的生物製品許可申請時支付人民幣10百萬元；及(iii)於收到國家藥監局的生物製品許可申請時支付人民幣30百萬元。

(ii) 銷售里程碑付款及年度費用

於BA9101獲准在中國銷售後，歐康維視有義務向我們支付銷售里程碑付款，包括：(i)年度銷售淨額首次達到人民幣100百萬元時，支付人民幣10百萬元；(ii)年度銷售淨額首次達到人民幣200百萬元時，支付人民幣20百萬元；(iii)年度銷售淨額首次達到人民幣500百萬元時，支付人民幣50百萬元；(iv)年度銷售淨額首次達到人民幣10億元時，支付人民幣100百萬元；及(v)年度銷售淨額首次達到人民幣20億元時，支付人民幣200百萬元。此外，歐康維視同意向我們支付年度銷售淨額的6%（「年度費用」）。

年度銷售淨額相等於BA9101的年度銷售總額減去所有適用折扣、津貼、增值稅及由於經銷公司或歐康維視引致的產品退貨、退換及召回的退款。

倘於同一年度達到兩項或以上銷售里程碑，歐康維視有義務支付各銷售里程碑對應的款項，惟過往年度已向我們支付的銷售里程碑付款則除外。

業 務

(iii) 歐康維視承擔的III期臨床試驗成本：

歐康維視須承擔與BA9101在中國的III期臨床試驗有關的所有開支(除與臨床試驗樣本藥物有關的生產成本外)。

截至最後實際可行日期，歐康維視已向我們支付首付款人民幣15百萬元及里程碑付款人民幣10百萬元。

於III期臨床試驗過程中及直至2022年6月30日，本公司已產生與BA9101在中國的III期臨床試驗有關的開支約人民幣16.8百萬元，根據BA9101協議，有關開支將由歐康維視悉數報銷。

(b) 我們的應付代價：

我們同意根據推廣及銷售的產品數量向歐康維視支付推廣服務費。有關公式基於應付歐康維視的推廣服務費減去若干採購單價金額，再乘以銷量淨額計算，當中採購單價指經銷商向我們採購BA9101的價格。

我們認為，誠如弗若斯特沙利文所確認，我們應付的推廣服務費與行業慣例一致。

(c) 就BA9101而言，下文載列以下項目的會計處理：

- 我們確認產品銷售額作為收入；
- 我們確認商業化生產成本為銷售成本的主要組成部分；
- 我們確認應付歐康維視的推廣服務費作為銷售及經銷開支的一部分；及

業 務

- 歐康維視應付及已承擔的代價(包括首付款及里程碑付款、銷售里程碑付款及年度費用以及歐康維視所承擔的III期臨床試驗成本)將作為銷售及經銷開支項下應付歐康維視的推廣服務費的扣減項目入賬。

商標的使用： 我們同意在BA9101的外包裝上使用歐康維視的註冊商標。

反貪污及反賄賂義務： 根據協議條款，歐康維視須整體履行反貪污及反賄賂的義務，據此，歐康維視須遵守中國法律及法規，包括反貪污及反賄賂法律及法規。有關更多詳情，請參閱本節「—內部控制及風險管理」。

保密： 雙方均負有保密義務，並承諾只在必要範圍內使用對方的商業機密及其他業務資料，而不會向任何第三方披露該等商業機密或其他業務資料。

終止： 在以下情況下，我們可終止協議(其中包括)：(i) 歐康維視推廣、經銷或銷售任何與BA9101(其氨基酸序列與艾力雅®相同)競爭的產品；(ii) 歐康維視在中國境外推廣BA9101；或(iii) 歐康維視未能支付首付款、里程碑付款、銷售里程碑付款或與BA9101的III期臨床試驗有關的費用，且未在規定期限內進行補救。

在以下情況下，歐康維視可終止協議(其中包括)：(i) 我們委聘其他推廣商在中國進行BA9101的推廣；(ii) 我們未能向歐康維視提供約定數量的產品，且未能在規定的時間內進行補救；或(iii) 我們未能支付推廣服務費，且未能在規定的時限內進行補救。在以上情況下，我們一般會退還自付款日期接獲歐康維視所有有關款項連同6%複利(「終止款項」)。在情況(i)及(iii)下，我們將被處以雙重終止款項的罰款。

業 務

糾紛解決機制： 任何由本協議違約產生的糾紛須透過各方友好協商議決。倘雙方於產生糾紛後60日內未能達成共識，任何一方有權向上海國際仲裁中心提交該糾紛，在上海按仲裁申請時間有效的仲裁規則進行仲裁。有關仲裁的裁決為最終定論，並對各方具有約束力。

我們與歐康維視的BA9101合作安排及有關責任分工受商業代價驅動，旨在發揮BA9101開發及商業化的最大利益及降低潛在風險。

為提升BA9101於中國的銷售表現，我們出於多種原因將歐康維視視作適合的研發伙伴及推廣商。首先，作為一家領先的眼科藥物企業，歐康維視專門進行相關臨床試驗並加速滲透中國眼科市場。截至2021年12月31日，根據歐康維視2021年年報，其已覆蓋全國1,024家醫院。此外，歐康維視可連同BA9101建立黃斑變性產品組合，打造治療眼底疾病的廣闊管線。基於以上，BA9101整體銷售表現預期受惠於歐康維視眼科產品組合及其於中國醫院的高滲透率。此外，我們負責商業化生產，原因為我們雙方均認為及同意，我們於中試與商業化規模生產中強大的CMC能力為我們生產BA9101帶來更高效率及更高品質。

因此，進行商業磋商後，部分考慮到歐康維視須開展BA9101在中國的餘下III期臨床試驗及承擔III期臨床試驗所產生的開支並與我們共同擁有於中國進行III期臨床試驗所產生的知識產權，我們授予歐康維視於中國推廣及商業化BA9101的獨家權利，惟我們仍為BA9101商業化授權的權利持有人。倘歐康維視根據適用法律及法規合資格持有該等授權時及在可行範圍內，我們可全權酌情將上述授權的權利轉讓予歐康維視，惟須經我們與歐康維視另行訂立協議，以使轉讓生效，而歐康維視需就有關轉讓支付額外代價。該等安排使我們能優化研發資源分配、提升BA9101研發過程的效率，並利用雙方的專業知識及競爭優勢以擴大商業價值。雙方共同受益於該等合作。截至最後實際可行日期，我們並無計劃將商業化授權的權利轉讓予歐康維視。

業 務

弗若斯特沙利文確認，研發開支的劃分一般情況下為參與各方之間互相磋商及決定的結果，這種集體決策的做法於生物類似藥／候選眼科藥物的開發階段實屬常見。董事認為，BA9101協議經考慮上述責任分工及訂約各方收取的可比代價以及經公平磋商後按一般商業條款訂立。

截至最後實際可行日期，我們與歐康維視並無就BA9101協議有任何重大糾紛，且據我們所深知，歐康維視擬與我們繼續合作，並維持緊密及穩定的關係。截至同日，據董事所知，根據BA9101協議，歐康維視並無推廣、經銷、銷售或開發與艾力雅®具有相同氨基酸序列的任何生物製品。

截至最後實際可行日期，我們概無任何在中國或海外進行授權許可管線產品的具體計劃。

經銷商

我們向第三方經銷商銷售我們推出的產品博优诺®(BA1101)，且我們的所有收入來自於我們對經銷商的銷售。經銷商是我們的直接客戶，其負責向醫院銷售並交付我們的產品。我們的經銷商未獲我們授權使用我們的商業名稱或任何其他可能導致他人相信其代表我們行事的材料。

受益於經銷商建立的經銷渠道及當地資源，我們得以節省成本(否則我們將需要在中國各地自行建立及維持一個全國性的物流網絡)，並提高在短時間內在目標市場推出及銷售我們產品的效率。我們認為我們的經銷模式符合行業規範。

截至2021年12月31日及截至2022年6月30日，我們擁有一個分別由138家及160家經銷商組成的廣泛經銷網絡，該網絡滲透至選定地區，分別涵蓋中國逾800家及逾1,100家目標醫院及機構。截至最後實際可行日期，我們的經銷網絡已覆蓋1,299家中國目標醫院及機構。於截至2022年6月30日的160家經銷商中，與截至2021年12月31日的經銷商相比，我們擁有18家新經銷商以及142家於截至2022年6月30日止六個月期間向我們購買產品的現有經銷商。我們通常與經銷商訂立為期一年的推廣協議。由於博优诺®(BA1101)於2021年5月推出，2021年經銷協議的期限一般為一年內，其可能會每年重續。於往績記錄期間，本集團概無終止與任何經銷商的協議。據董事所知，於往績記錄期間，我們所有的經銷商均為獨立第三方，且我們的經銷商概無由我們的現任或前任僱員全資擁有或控制。此外，據本公司董事所深知，我們於往績記錄期間委聘的經銷商與我們之間不存在其他關係或安排，包括過去或現在的家族、業務、融資、擔保或其他關係。

業 務

下圖說明截至2022年6月30日我們的經銷商在中國的地域覆蓋情況：



業 務

經銷協議的條款

我們與經銷商訂立標準經銷協議。單獨的銷售合約或採購訂單通常是為各次採購而單獨訂立或下達。下表載列我們與經銷商的經銷協議的主要條款：

期限：	一般不超過一年。
指定經銷區域及 排他性：	該等協議規定相關經銷產品及經銷商負責的地理區域。該等協議亦禁止經銷商在其各自指定的經銷區域外銷售我們的產品。
下級經銷商：	未經我們事先書面同意，經銷商不得在其指定的經銷區域內委聘下級經銷商。
銷售目標及 最低採購要求：	該等協議設定經銷商的估計年度銷售目標。我們不會就該等銷售目標給予任何獎勵或施加任何懲罰。我們不對經銷商規定任何最低採購要求。
定價：	<p>我們授予經銷商的出廠價於經銷協議期限內釐定。倘於經銷協議期限內，由於市場變化而導致出廠價有所變動，我們與有關經銷商可協商作出相應的價格調整。我們向若干經銷商提供折扣，以表彰其按時付款。</p> <p>我們亦根據市況向經銷商建議零售價格，惟有關價格建議不具約束力，經銷商有權根據實際市場需求自行決定其零售價格。</p>
轉售價格管理：	我們一般不控制經銷商向其客戶轉售我們產品的價格。
產品流動報告：	我們要求經銷商向我們提供產品流動報告，當中包括客戶信息、月存貨水平、月銷量、月銷售額及批號等資料。

業 務

- 退貨：** 根據行業慣例，除不合格產品外，我們一般不允許產品退換，且退換需經我們批准。我們一般不接受未售出或過期的無缺陷產品退貨。
- 信貸期：** 我們通常授予經銷商30至90天的信貸期，且對與我們建立良好業務及財務記錄的選定經銷商授予更長的期限。在若干情況下，為控制信用風險，我們亦會要求經銷商就產品交付預付款項。
- 保密：** 雙方均負有保密義務，並承諾只在必要範圍內使用對方的商業機密及其他業務資料，而不會向任何第三方披露該等商業機密或其他業務資料。
- 續約：** 經雙方同意，協議一般可續簽或延長。
- 終止：** 在以下情況下，我們可終止經銷協議，其中包括：
(i)我們的經銷商有任何重大違規行為，如在其指定的經銷區域外進行銷售；或(ii)我們的經銷商有任何其他違規行為，且未能在規定時間內進行糾正。

我們與經銷商的關係為買賣關係。我們對向其出售的產品不保留任何所有權，與該等產品有關的所有重大風險及回報在向其交付並被其接受時向其轉移。因此，我們在向經銷商交付產品並由其接受時確認銷售收入。我們的經銷商向其客戶銷售我們的產品，其客戶與我們並無任何合約關係，不受我們任何控制或監督。

經銷商管理

我們根據經銷商是否具備成熟的經銷能力、對其自身目標市場的熟悉程度、財務實力、信用記錄及經營規模選擇經銷商。我們要求所有經銷商擁有銷售及經銷醫藥產品所需的所有執照及許可。我們要求經銷商在冷鏈儲存及運輸方面遵守最新的GSP規範，以確保其能安全及時地將我們的產品送達所覆蓋的醫院。

業 務

於2016年12月26日，國務院醫改辦、國家衛生和計劃生育委員會、國家發改委及其他相關政府部門聯合發佈《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》，旨在通過允許藥品製造商及公立醫療機構之間最多開兩次發票來消除醫藥產品多層經銷，該制度目前已適用於中國各省、市及自治區內向公立醫療機構銷售的所有醫藥產品。為遵守相關法規，我們採用單層經銷模式，即經銷商向醫院和藥店直接轉售我們的產品，並要求我們的經銷商在需要進行下級經銷時須取得我們的同意。就董事所深知，董事確認於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，概無委聘下級經銷商經銷我們的產品。鑒於上述，據我們的中國法律顧問所告知，我們的經銷模式於往績記錄期間及直至最後實際可行日期在各重大方面已遵守兩票制。

倘經銷商違反相關經銷協議，包括不遵守適用法律及法規，我們將向經銷商發出通知並要求其進行整改。倘其在規定時期內並無採取補救措施，我們將有權終止相關經銷協議。於往績記錄期間，我們並無基於經銷商違反經銷協議或不遵守監管規定而與任何經銷商終止業務關係。

預防自相蠶食

為管理經銷商之間的銷售自相蠶食風險，我們採取了以下措施：

- 地域限制。我們在與經銷商簽訂的經銷協議中訂明經銷商所負責的指定經銷區域。該等協議亦禁止經銷商在未經我們事先書面同意的情況下，在其各自的指定經銷區域外銷售我們的產品。據我們所知，我們的經銷商一般不會向相同的醫院或機構出售我們的產品。
- 終端客戶監控。如有需要，我們可諮詢我們的經銷商，以取得包括已售產品數量、產品零售價、庫存水平等資料。
- 問責政策。對於在指定經銷區域外進行的任何未經授權銷售行為，我們可根據與經銷商的經銷協議條款對相關經銷商進行處罰，包括對其處以一筆相當於按投標價格乘以在指定經銷區域外售出產品數量之款項1.5倍的罰款，及終止相關經銷協議。

業 務

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未發現我們的經銷商在同一地區內有任何重大自相蠶食或競爭。董事認為，上述措施足以化解經銷商之間的潛在自相蠶食及競爭。

存貨管理及控制

我們已實施以下政策及措施，其結合了我們的產品退貨政策及經銷商的獨立性，有助於確保我們對經銷商的銷售反映真正的市場需求，並減輕經銷渠道中存貨積累的風險。

我們一般授予經銷商30至90天的信貸期，且通常只根據我們的評估，授予個別主要經銷商更長的信貸期。我們認為，較短的信貸期能使我們的經銷商有效地管理其現金流量，並確保其根據實際需求進行採購。這對我們的中小規模經銷商而言尤其有效，我們認為其資本資源一般較有限。

此外，我們要求經銷商向我們提供產品流動報告，當中包括客戶信息、月存貨水平、月銷量、月銷售額及批號等資料。一般而言，我們按月審查及評估經銷商的該等數據，從而使我們能定期評估市場對我們產品的實際需求，並分析經銷商的存貨水平。我們根據市場需求及各經銷商的能力，積極調整我們的銷售策略及各經銷商的地域或產品覆蓋範圍。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未發現任何與經銷商以往做法不一致的大宗採購，亦無發現我們的經銷商有任何異常高的存貨水平。

反貪污及反賄賂措施

根據經銷協議條款，經銷商整體須履行反貪污及反賄賂的義務，據此，經銷商須遵守中國法律及法規，包括反貪污及反賄賂法律法規。有關更多詳情，請參閱本節「一內部控制及風險管理」。

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，據我們所知，概無經銷商因與我們產品有關的經銷活動而受到任何貪污、挪用及／或賄賂的指控。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，除根據相關經銷協議授予的信貸期外，我們並無向任何經銷商提供融資。於往績記錄期間，並無來自經銷商的重大產品退貨。有關更多詳情，請參閱本節「一產品退貨及保證」。

業 務

物流安排

我們通常使用第三方物流服務供應商將產品運至我們的中國經銷商。我們與該等供應商訂立物流服務協議，據此，彼等承擔在物流服務過程中因其疏忽而造成的任何損失，包括在轉移、裝載、卸載、運輸及向我們的客戶交付產品的過程中。

定價

我們認為，最佳的定價策略是我們建立及保持長期競爭力的關鍵。一方面，由於行業競爭激烈，生物製藥公司(如我們)需要在價格等多個方面進行競爭，以獲取市場份額。另一方面，為實現可持續發展，生物製藥公司(包括我們)亦需維持合理的利潤水平，如此方可收回其投資成本。據弗若斯特沙利文所告知，一般而言，生物類似藥價格與其投資成本相等。透過最佳定價策略在維持具競爭力價格與合理利潤水平之間取得平衡，成為生物製藥公司的一項重要任務。

就生物類似藥的定價策略而言，我們通常計劃於生物類似藥上市後將其價格定在低於其參照藥價格的水平，以優先搶佔市場份額，並以其他競爭生物類似藥的價格為基準進行定價。我們的生物類似藥產品價格通常與其他競爭生物類似藥產品價格一致。根據弗若斯特沙利文報告，全球生物類似藥一般較其參照藥便宜10%至37%。以貝伐珠單抗為例，在美國，基於可得資料的生物類似藥的均價較參照藥低約24%。我們亦在考慮一系列因素後釐定產品定價，包括對我們產品的需求、監管規定及參照藥的可負擔性和可獲得性。儘管如此，於中短期內，我們未必會在所有情況下以其他競爭產品為基準而調整生物類似藥的價格，因為我們相信我們的競爭優勢依賴於我們的品牌名稱、聲譽及售後服務，其會令我們於競爭對手中脫穎而出。鑒於中國及海外生物類似藥市場價格下降的行業趨勢，我們將繼續專注於研發、CMC、品牌名稱、聲譽及售後服務，以減少我們在競爭中對定價的依賴。同時，我們的另一個競爭優勢為成為藥物開發的帶頭人或先行者，領先中國其他競爭對手搶佔市場份額，這通常不易受到來自落後於競爭對手產品推出引起的價格競爭。

業 務

此外，通常參照藥已納入國家醫保目錄及其生物類似藥自動納入國家醫保目錄，除該等藥物需於中國各省、自治區及直轄市各自申請繳費碼及註冊以獲得當地醫療保險的資格外。我們將為所有生物類似藥產品於推出後申請繳費碼以獲得當地醫療保險的資格。我們大部分候選生物類似藥的參照藥已納入國家醫保目錄。我們期望所有候選生物類似藥可獲納入國家醫保目錄，且我們可成功申請繳費碼，從而該等藥物可於推出後獲得當地醫療保險的資格。

此外，作為我們可負擔創新策略的一部分，我們旨在於原材料採購優化、研究、開發及生產過程中謹慎控制成本。有關控制成本措施的更多詳情，見本節「生產」。由於更多生物類似藥進入市場及其面臨的各種發展情況，我們定期評估產品毛利率並將持續監控市場價格，進而可適時調整博优诺®(BA1101)的定價。

就候選創新藥的定價策略而言，我們計劃基於臨床治療的價值定價，例如緩解及治愈疾病的目前治療成本及其推出後的撇脂定價策略。一般而言，製藥公司首先就創新藥採用撇脂定價策略以有助提早收回其研發成本，隨後降低價格以於後期階段市場出現競爭產品時維持或增加其市場份額。此外，獲納入國家醫療保險談判目錄的創新藥通常需與中國政府開展定價談判流程，可令其全國零售價有所下降。價格平均降幅約為60%。創新藥獲納入國家醫保目錄須經過招標過程，而審核乃基於臨床需求及使用率、合理定價、成本效益等多項因素。我們將於候選創新藥推出後申請將其納入國家醫保目錄。我們預期所有候選創新藥推出後均可納入國家醫保目錄。根據弗若斯特沙利文報告，於2021年及2020年，創新藥獲納入國家醫保目錄分別耗時14個月及29個月。就LY-CovMab及BA-CovMab的定價策略，我們亦將以獲批准藥物(如Amubarvimab/Romlusevima)為基準。

此外，在中國的集中帶量採購對生物製藥產品定價擁有強大的議價能力。有關進一步詳情，見「風險因素—與我們候選藥物商業化有關的風險—即使我們能夠將任何候選藥物商業化，該等藥物亦可能受到國家或其他第三方報銷慣例、醫療改革舉措或不利的定價法規的影響，這可能會損害我們的業務」。

業 務

產品退貨及保證

除不合格產品外，我們一般不接受任何產品退貨。對於不合格產品，我們負責該等產品的全部退換費用。關於我們與經銷商的退貨政策，有關更多詳情請參閱本節「—商業化、銷售、營銷及經銷—經銷商—經銷協議的條款」。

我們接收來自經銷商及終端客戶的反饋。我們有專門的人員負責接聽投訴電話，並定期審閱及分析收到的反饋。我們認真對待有關反饋及投訴。我們已實施有關質量投訴處理的詳細流程，並為患者對我們產品的任何不良反應提供應急辦法。我們的藥物警戒及質量保證專家負責跟進客戶投訴，以確保其投訴得到妥善處理。

於往績記錄期間，我們並無為我們的產品提供任何保證，亦無就保證索償提供任何撥備。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們的產品退換貨金額微乎其微。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無遭到客戶因與我們的產品質量有關的問題而提出任何重大投訴或要求承擔產品責任或提出其他法律申索。

我們亦已根據相關要求(包括GMP)建立產品召回程序，並制訂召回指引及流程，當中明確召回時應通知的責任人及召回產品的處理程序。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無因質量問題而召回任何產品。

業 務

客 戶

於2021年及截至2022年6月30日止六個月，我們的全部收入均來自博优诺® (BA1101)於中國的銷售。我們於2020年並無錄得任何收入。

截至2022年6月30日止六個月，我們的五大客戶均為經銷商，對我們五大客戶的總銷售額為人民幣172.8百萬元，佔我們收入的78.3%。同期對我們最大客戶的銷售額為人民幣90.0百萬元，佔我們收入的40.8%。於2021年，我們的五大客戶均為經銷商，對我們五大客戶的總銷售額為人民幣129.9百萬元，佔我們收入的81.8%。同期對我們最大客戶的銷售額為人民幣48.3百萬元，佔我們收入的30.4%。以下為所示期間對我們五大客戶的銷售概要：

截至 2021年12月31日 上年度的五大客戶	開始 業務關係 年份	註冊地址 ⁽¹⁾	公司背景	信貸期	銷售金額 人民幣 千元	佔收入的 百分比
客戶A	2021年	不適用	一家主要從事醫藥研發、製造、 經銷、零售及醫藥物流的公司	15至110天	48,291	30.4%
客戶B	2021年	湖北省	一家主要從事醫療器械及 藥品經銷的公司	70天	32,852	20.7%
客戶C	2021年	不適用	一家主要從事醫藥研發、製造、 經銷及零售的公司	30至90天	28,223	17.8%

業 務

截至 2021年12月31日 止年度的五大客戶	開始 業務關係 年份	註冊地址 ⁽¹⁾	公司背景	信貸期	銷售金額 <i>人民幣 千元</i>	佔收入的 百分比
客戶D	2021年	不適用	一家主要從事醫藥產品營銷、物流及 經銷以及提供醫藥供應鏈解決方案 服務的公司	30至90天	13,161	8.3%
客戶E	2021年	浙江省	一家主要從事醫藥研發、製造、批發及 零售、醫藥電子商務以及醫藥物流的 公司	45天	7,368	4.6%
合計					<u>129,895</u>	<u>81.8%</u>

業 務

截至2022年 6月30日止六個月 的五大客戶	開始 業務關係 年份	註冊地址 ⁽¹⁾	公司背景	信貸期	銷售金額 <i>人民幣 千元</i>	佔收入的 百分比
客戶A	2021年	不適用	一家主要從事醫藥研發、製造、 經銷、零售及醫藥物流的公司	15至100天	90,018	40.8%
客戶C	2021年	不適用	一家主要從事醫藥研發、製造、 經銷及零售的公司	30至90天	37,078	16.8%
客戶D	2021年	不適用	一家主要從事醫藥產品營銷、物流及 經銷以及提供醫藥供應鏈解決方案 服務的公司	30至90天	28,306	12.8%
客戶F	2021年	不適用	一家主要從事醫藥經銷、醫療器械 製造以及醫藥行業投資的公司	45至90天	9,226	4.2%
客戶G	2021年	不適用	一家主要從事醫療器械租賃、 藥品及其他產品批發及零售的公司	50至65天	8,127	3.7%
合計					<u>172,755</u>	<u>78.3%</u>

(1) 註冊地址不適用於相關財務期間的若干客戶，原因為所顯示的銷售金額為同一控股公司旗下多個實體產生的綜合銷售額。

業 務

我們於往績記錄期間的五大客戶均為獨立第三方。於往績記錄期間，概無董事或據董事所知緊隨[編纂]完成後(惟未計及[編纂]獲行使)擁有我們已發行股本的5%以上的任何股東或彼等各自的任何聯繫人於我們五大客戶中擁有任何權益。

原材料及供應商

原材料及存貨管理

我們於候選藥物及藥物生產過程使用的主要原材料包括葡萄糖、聚山梨酯、試劑、細胞培養基、層析樹脂、輔料、包裝材料及耗材，如一次性生物反應器及配液準備袋。我們向中國及全球的眾多供應商購買該等原材料及供應品，包括美國、德國、瑞士、英國及日本。我們亦已委聘合同研究組織及合同開發和製造組織等服務供應商，主要用以支持我們的臨床試驗及生產候選藥物。有關進一步詳情，請參閱本節「一研發一委聘第三方進行研發」。我們亦委聘推廣商幫助我們宣傳我們的產品並盡可能發揮其市場潛力。有關進一步詳情，見本節「一商業化、銷售、營銷及經銷一第三方推廣商」。

我們於煙台基地營運一個倉庫，配有全職人員負責檢查、儲存及分配。此倉庫可滿足不同的倉儲條件，例如溫度及濕度。我們擁有符合GMP要求的原材料、耗材及製成品綜合倉庫管理系統，包括用於存貨管理的一體化數字倉庫管理系統，可對原材料進行動態監控及管理。我們根據標準操作程序監控供應品的質量。我們亦於原材料用於試生產前進行抽檢。

我們正於煙台基地建設全自動化倉庫，佔地面積約2,331平方米，預期將於2022年11月前竣工。為滿足不同的倉庫需求，在建倉庫將分為冷庫、常溫庫、陰涼庫、包材準備間、理貨區、冷庫進出貨區、原液儲備存室、廢料間、不合格品庫、勞保品庫、備用庫房等。

我們一般於該倉庫保有一定的原材料庫存，以支持生產需求。考慮到供應商製造產品、進行質量測試及安排運輸所需的時間(以及所需的任何海關批准)，以及我們於到貨時對產品進行內部檢查及測試所需時間，我們通常提前一年下訂單。我們相信我們所需的原材料可以從眾多知名供應商獲得，而我們一般不依賴於任何特定供應商。

業 務

截至2022年6月30日，我們的存貨為人民幣140.9百萬元，其主要包括原材料及耗材。下表載列截至2022年6月30日我們按類別劃分的存貨及其各自餘下保質期的明細。

存貨類別	保質期
耗材	一個月至9.5年
試劑	四個月至4.5年
包裝材料	六個月至五年
細胞培養基	一個月至2.5年
層析樹脂	3.5年至4.5年
聚山梨酯	八個月至1.5年
葡萄糖	1.5年至2.5年
其他	一個月至4年

供應鏈管理及主要供應商

我們的供應鏈管理團隊有以下四個職能：(i)業務規劃，制定供需規劃，並制定物質生產安排及原材料規劃；(ii)採購，採購臨床前研究、臨床試驗及製造所需的設備及材料；(iii)供應鏈運營，原材料的進口、運輸及倉儲；及(iv)供應鏈優化，優化供應鏈運營及管理。截至2022年6月30日，我們的供應鏈管理部門有七名員工，而我們預期員工人數會隨着我們的業務擴展而增長。

我們遵循一套標準操作程序實行直接或間接採購。對於直接採購，我們直接向GMP認證供應商數據庫中選擇的供應商購買。對於間接採購，我們進行招標程序選擇代理或中間商之後向彼等購買。除所用材料之外，我們在臨床試驗及生產中亦需要各種服務，包括物流及運輸、倉儲及冷鏈存儲。我們目前主要從中國最大的幾家醫藥經銷公司獲取物流服務。

在選擇供應商時，我們重點選取具有優秀質量控制措施及出色合規往績記錄的知名製造商，同時亦考慮物流等成本因素。我們過往主要依靠來自知名國際品牌的進口供應。展望未來，我們或會考慮與擁有良好產品完整性往績記錄並符合我們質量保證要求的中國企業合作。

業 務

截至2022年6月30日止六個月，來自五大供應商的採購額合共佔總採購額的21.9%，而來自最大供應商的採購額分別佔同期總採購額的6.2%。截至2020年及2021年12月31日止年度，來自五大供應商的採購額每年合共分別佔總採購額的28.9%及19.7%，而來自最大供應商的採購額每年分別佔同期總採購額的7.4%及5.4%。以下為於所示期間來自五大供應商的採購額概要：

截至 2020年12月31日止 年度的五大供應商	開始 業務關係 年份	註冊地址 ⁽¹⁾	背景	主要採購 項目	信貸期	採購額	佔總 採購額 的百分比
						人民幣 千元	
供應商A	2015年	四川省	一家主要從事新藥臨床前 安全性評估及療效評估 的研究機構	研發服務 (合同研究組織)	7至10天	19,342	7.4%
供應商B	2018年	上海	一家化學試劑、實驗耗材、 儀器設備等產品的 製造商及經銷商	材料(藥物開發 及/或生產)	30天	17,395	6.6%
供應商C	2015年	不適用	一家主要從事生物藥開發 及生產的研發服務 供應商	研發服務 (合同研究組織 及合同開發 和製造組織)	10至30天	16,455	6.3%
供應商D	2017年	不適用	一家合同研究機構	研發服務 (合同研究組織)	30天	11,415	4.4%
供應商E	2016年	山東省	一家主要從事生物製品 銷售的公司	材料(藥物開發 及/或生產)	90天	11,043	4.2%
總計						<u>75,650</u>	<u>28.9%</u>

業 務

截至 2021年12月31日止 年度的五大供應商	開始 業務關係 年份	註冊地址 ⁽¹⁾	背景	主要採購項目	信貸期	採購額	佔總採購 額的百分比
						人民幣 千元	
供應商F	2017年	不適用	一家主要從事在國內經銷及生產生命科學產品的公司	材料(藥物開發及/或生產)	90天	24,765	5.4%
供應商D	2017年	不適用	一家合同研究機構	研發服務 (合同研究組織)	30天	19,915	4.3%
供應商G	2021年	北京	一家主要從事為醫藥公司提供營銷及推廣服務的公司	推廣服務	15天	16,472	3.6%
供應商C	2015年	不適用	一家主要從事生物藥開發及生產的研發服務供應商	研發服務 (合同研究組織及合同開發和製造組織)	10至30天	16,258	3.5%
供應商A	2015年	四川省	一家主要從事新藥臨床前安全性評估及療效評估的研究機構	研發服務 (合同研究組織)	7至10天	13,175	2.9%
總計						<u>90,585</u>	<u>19.7%</u>

業 務

截至2022年 6月30日止六個月 的五大供應商	開始 業務關係 年份	註冊地址 ⁽¹⁾	背景	主要採購項目	信貸期	採購額	佔總採購 額的百分比
						人民幣 千元	
供應商H	2020年	上海	一家主要從事醫療器械、機電設備、實驗室儀器及部件管理以及提供技術服務的公司	設備(生產)	10至90天	22,894	6.2%
供應商F	2017年	北京	一家主要從事國內經銷及生產生命科學產品的公司	材料(藥物開發及/或生產)	90天	15,227	4.1%
供應商I	2014年	山東省	一家主要從事生物技術研發的公司	材料(藥物開發及/或生產)	30天	14,904	4.1%
供應商J	2021年	江蘇省	一家主要從事為醫藥公司提供營銷及推廣服務的公司	推廣服務	15天	14,482	3.9%
供應商K	2020年	不適用	一家主要從事為全球生物製藥及醫療器械公司提供臨床前研究服務的公司	研發服務 (合同研究組織)	10天	13,138	3.6%
總計						<u>80,645</u>	<u>21.9%</u>

(1) 註冊地址不適用於相關財務期間的若干供應商，原因為所顯示的採購金額為同一控股公司旗下多個實體產生的綜合採購額。

業 務

於往績記錄期間，我們所有五大供應商均為獨立第三方。於往績記錄期間，概無董事或就董事所知於緊隨[編纂]完成後(並無計及[編纂]獲行使)擁有我們已發行股本5%以上的任何股東或彼等各自的任何聯繫人於任何五大供應商中擁有任何權益。

僱員

截至2022年6月30日，我們有631名僱員。由於我們所從事行業的技術要求高，我們的員工由眾多在生物製藥行業擁有深厚經驗的高質素科學家及專家組成。我們的員工大多數受過高等教育，當中許多人持有海外院校高級學歷。下表載列按教育水平劃分的僱員明細：

教育水平	僱員人數
博士或同等學歷	14
碩士或同等學歷	201
學士或同等學歷	200
其他	216
總計	631

我們擁有博士、碩士或同等學歷的僱員具有生物科技、生物學、化學、化學工程或其他相關領域背景。截至2022年6月30日，我們的核心團隊由68名行業專家組成。彼等曾任職於其他醫藥公司，帶來了豐富的技術及項目執行知識。我們的許多關鍵研發及管理人員亦擁有工商管理碩士學位。強大的人才儲備使我們能有效地開展藥物發現及研發，成功執行我們提供可負擔創新藥的戰略。

業 務

下表載列截至2022年6月30日按職能劃分於所有司法權區的僱員明細：

職能	僱員人數
銷售、市場及行政	73
研發	253
製造及質量管理	305
總計	631

在成為我們全職員工前，我們絕大多數僱員須進行數周至數月的實地培訓。我們的培訓側重於操作技能、合規性及生產流程。我們強調在職培訓是我們僱員持續不變的目標。所有僱員每年亦會參加專注於最新技術發展及最新監管規定的正式培訓。

招聘及維持一支才華橫溢的專業人才團隊是我們的關鍵戰略及長期側重點之一。我們主要透過招聘網站、內部推薦以及大學招聘會及行業會議招聘僱員。我們一般不會就我們的招聘需求聘請招聘代理。我們的候選人選拔過程注重才能、良好的技術能力、學術表現及專業經驗、良好誠信及職業道德、對醫療及藥物研究事業的投入及與我們的企業文化是否合適等因素。我們通常與僱員訂立個人僱傭合同，其上載列薪酬安排及保險、終止條件及保密條款。與我們研發人員簽訂的僱傭合同一般亦包含不競爭條款。我們亦為僱員提供福利，作為其薪酬方案的一部分，而我們認為此符合行業標準。例如，我們的中國僱員有權享受《中華人民共和國社會保險法》規定的社會保險，包括養老保險、基本醫療保險、生育保險、工傷保險、失業保險及住房公積金。為在人才市場保持競爭力，我們亦採納股份獎勵計劃來激勵我們的僱員。有關進一步詳情，請參閱「歷史、發展及公司架構—我們的企業發展—本公司—設立僱員股份獎勵計劃」。

展望未來，我們計劃根據我們的發展進度加大招聘。特別是，隨着我們繼續商業化現有產品、推進候選藥物的開發、將該等候選藥物商業化以進行上市及銷售、外推我們的產品管線及提高我們的產能(尤其是煙台基地，我們預計其將顯著提升我們的產能)，我們將需招聘及保有越來越多合資格員工。鑒於我們行業中對優秀人才的激烈競爭，我們計劃相應地擴展招聘資源及拓展行業範圍。有關進一步詳情，請參閱「風險因素—與我們營運有關的風險—我們的成功有賴於我們吸引、培訓、激勵及挽留技術精湛的科研人員及其他技術人員的能力」。

業 務

截至最後實際可行日期，我們的僱員由工會代表。我們認為我們已與僱員維持良好的工作關係。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未發生任何罷工、停工、勞資糾紛或其他對我們的業務及營運造成重大不利影響的事件。

競爭及競爭格局

地區及全球生物製品及醫藥行業整體競爭激烈，知名跨國公司、強大的本土企業及處於產品商業化之前階段的公司數量眾多。我們許多潛在的競爭對手可能擁有豐富的資源及顯著的品牌知名度，並可能深植於若干市場分部（無論按地理區域或按藥物類型劃分）。鑒於《處方藥管理辦法》規定，對於每種通用名稱藥品，醫院只能採購參照藥及一種生物類似藥，該等競爭者於建立市場據點及品牌知名度時可能獲得顯著先入優勢，從而對我們的生物類似藥產品市場產生不利影響。有關進一步詳情，請參閱「風險因素－與我們候選藥物商業化有關的風險－我們若干生物類似藥產品的開發進程未必能領先於我們競爭對手正在開發的若干等效生物類似藥候選產品，這可能導致我們的競爭對手在其產品方面獲得顯著的先入優勢」。

對於我們的候選生物類似藥，我們預期憑藉由我們的專責市場團隊實施的營銷策略所成就的成熟及良好商業化能力以及我們以更低成本生產與相關參照藥具有類似品質及療效的藥物的能力展開競爭。對於原研或創新的候選藥物，我們預期主要基於我們識別及解決新的或尚未滿足的治療需求（無論是由於普遍缺乏現有藥物抑或由於在若干區域市場有關藥物無法獲得或價格無法承受，在後者情況下，以可承擔的價格提供有關候選藥物亦是一個關鍵的競爭因素）來競爭。我們相信，這兩種候選藥物在中國及國外都具有重要的未開發市場機遇。與此同時，我們預期將面臨來自國內及國際製藥公司的激烈競爭。然而，我們預期我們的主要競爭對手為中國及其他地區專注於生產生物製品的其他生物技術公司，而其參照藥可能無法獲得、無法負擔或沒有上市。有關更多詳情，請參閱「我們的生物類似藥組合－我們的商業化產品：博優諾®(BA1101)貝伐珠單抗注射液(安維汀®的生物類似藥)－市場機遇及競爭」、「我們的生物類似藥組合－我們的核心產品：BA1102地舒單抗注射液(安加維®的生物類似藥)－潛在市場機遇及競爭」、「我們的生物類似藥組合－我們的核心產品：BA6101地舒單抗注射液(普羅力®的生物類似藥)－潛在市場機遇及競爭」、「我們的生物類似藥組合－BA9101阿柏西普眼內注射液(艾力雅®的生物類似藥)－潛在市場機遇及競爭」、「我們的生物類似藥組合－BA1104(歐狄沃®的生物類似藥)－潛在市場機遇及競爭」、「

業 務

我們的生物類似藥組合—BA5101(度易達®的生物類似藥)—潛在市場機遇及競爭」、
「—我們的創新抗體組合—我們的核心產品：LY-CovMab—潛在市場機遇及競爭」、
「—我們的創新抗體組合—BA1105—潛在市場機遇及競爭」及「—我們的創新抗體組合—BA1201—潛在市場機遇及競爭」。

獎項及認可

我們已獲得多項獎項及認可，反映了我們廣獲好評及卓越的行業成就，包括煙台市發展和改革委員會於2018年授予的煙台市全人單抗與新型生物製劑開發工程實驗室、山東省科學技術廳於2020年授予的山東省新型研發機構、煙台市發展和改革委員會於2021年授予的煙台市企業技術中心以及2021 Venture 50 Committee於2021年授予的2021 Venture 50「風雲榜」300強。我們於2022年在2022未來醫療100強的創新生物醫藥榜百強中排名第七。

土地及物業

我們擁有煙台基地，總建築面積約33,504.1平方米，位於山東省煙台高新區。有關進一步詳情，請參閱本節「生產」。

此外，我們在中國租賃總建築面積約9,783.2平方米的五項物業及在美國租賃總建築面積約1,216.6平方米的兩項物業。我們認為，我們目前的租賃物業足以滿足我們的近期需求，並可按商業上合理的條款取得額外或替代空間以滿足我們的未來需求。我們預期在屆滿後重續租賃或取得適合我們未來需求的替代空間時不會遇到過多困難。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期我們租賃物業的詳情：

位置	物業類型	地址	建築面積 (平方米)	租期	屆滿日期
中國山東省煙台	辦公室及研發	中國山東省煙台市 山東國際生物科技園 4號樓及5號樓三樓 北側、五樓北側 及走廊	4,900.0	一年	2022年12月31日
中國山東省煙台	研發	中國山東省煙台市 山東國際生物科技園 6號樓8樓東側	690.0	一年	2022年12月31日
中國山東省煙台	倉庫	中國山東省煙台市 煙台綠葉國際醫藥 科技產業園28號樓 2樓部分	1,173.0	一年	2023年7月31日
中國山東省煙台	辦公室	中國山東省煙台市 山東國際生物科技園 1號樓4樓	1,412.2	一年	2022年12月31日

業 務

位置	物業類型	地址	建築面積 (平方米)	租期	屆滿日期
中國江蘇省南京	辦公室及實驗室	中國南京高新區高新路 28號綜合樓2樓及研 究樓1樓、高新路28 號製劑樓的貨架及 華康路121號品控樓 的檢測室	1,608.0	一年	2023年8月31日
美國馬薩諸塞聯 邦波士頓	辦公室及實驗室	Suite 304 and Suite 100E, 19 Presidential Way, Woburn, MA 01801, the United States	1,216.6	兩年	2022年12月31日

截至最後實際可行日期，除位於南京的租賃物業外，我們所有位於中國的物業的租賃協議均未向中國有關部門進行登記。我們的中國法律顧問認為，未登記租賃協議不會影響租賃協議的有效性，但有關地方房屋管理部門可以要求我們在指定時間內完成登記，否則，我們可能會就每項該等租賃物業被處以人民幣1,000元至人民幣10,000元的罰款。有關進一步詳情，請參閱「風險因素—與我們營運有關的風險—我們可能因未登記中國租賃協議而面臨處罰」。

截至2022年6月30日，我們並無擁有任何賬面值佔綜合資產總值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(豁免公司及文件遵從條文)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38(1)條有關公司(清盤及雜項條文)條例附表3第34(2)段要求就本集團於土地或樓宇的一切權益編製估值報告的規定。

業 務

保險

我們認為，我們投購的保險符合我們營運所在司法權區的行業慣例，如涵蓋核心產品及商業化產品臨床試驗不良事件的保險、與使用我們的生物製品有關的產品責任保險及財產損失保險。除我們已為博优诺®(BA1101)購買產品責任保險外，於我們的候選產品如BA1102、BA6101及BA9101商業化後，我們亦計劃購買產品責任保險以解決任何來自第三方的潛在產品責任索償。然而，我們的保險可能不足以涵蓋有關產品責任的所有申索或對我們固定資產的損壞。進一步詳情，請參閱「風險因素—與我們營運有關的風險—我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索償均可能導致我們付出高昂代價及資源分散」。

內部控制及風險管理

董事會有責任確保我們維持健全有效的內部控制，以隨時保障股東的投資及我們的資產。我們已採納或預期於[編纂]前採納一系列風險管理及內部控制政策、程序及計劃，用以合理地保證實現有效及高效的營運、可靠的財務報告及遵守適用法律及法規等目標。我們的高級管理層，以及最終由我們的董事，監督風險管理政策的實施。管理層識別出的風險將根據可能性及影響進行分析，由本集團妥善跟進、降低風險及改正，並向董事報告。

我們已委聘獨立內部控制顧問，對我們的內部控制及風險管理進行評估並提供補救建議。基於內部控制顧問的調查結果，我們已對內部控制顧問識別的所有內部控制風險及缺陷作出改進及補救。截至最後實際可行日期，概無與我們內部控制系統有關的重大未解決問題。因此，董事認為，我們目前的內部控制措施在所有重大方面均屬充分及有效。

反賄賂及反貪污

尤其是，我們已制定規管商業交易的行為與道德守則（「行為守則」）。具體而言，行為守則規定，提供或收取適當的業務饋贈和款待是正常的商業慣例，是為了在商業伙伴之間建立關係而進行的一種商務禮節。但是，饋贈與款待不得損害或看起來損害商業決定的公正性。除非獲我們的董事會另行批准，否則嚴禁直接或通過專業學會進行政治獻金。此外，行為守則嚴禁僱員提供或收取回扣、賄賂

業 務

或其他不正當收益或利益。我們的僱員須簽署聲明，確認已收到、閱讀及了解行為守則並承諾遵守行為守則規定。違反行為守則的僱員會受到處罰，包括終止僱傭。

為進一步加強我們的反賄賂及反貪污工作，我們亦採納了一套反賄賂與腐敗活動的內部政策（「**內部反賄賂政策**」），嚴禁所有僱員及代表我們行事的任何其他人士直接或間接支付、建議支付或承諾支付任何形式的現金、實物、貸款、禮品、豪華旅行、娛樂、捐款、其他有價物品或利益給任何人士（包括政府官員），以獲得或保留業務或取得不當優勢（無論是否從有關不正當付款中得到任何利益）。具體而言，所有僱員禁止(i)向政府官員提供現金或現金等價物；(ii)向政府官員提供個人禮品（根據商業慣例的小額禮品除外）；(iii)向政府官員的陪同客人及親屬報銷旅遊及住宿開支；及(iv)向政府官員提供娛樂或休閒活動（會議相關住宿除外）。所有慈善捐款均須根據內部反賄賂政策作出。一般而言，內部反賄賂政策嚴禁疏通費，而不論其於相關司法權區的合法性。違反內部反賄賂政策的僱員將受到處罰，包括終止僱傭。有關政策、措施及程序亦旨在確保我們以及我們的研究人員、銷售及市場人員及其他員工於與合同開發和製造組織及合同製造組織的互動、銷售及營銷、藥物研發以及患者及客戶的互動方面遵守反賄賂及反貪污法律。內部反賄賂政策亦包括檢舉條文，要求所有僱員報告任何可疑不合規情況。

我們成立了由兩名獨立非執行董事及一名非執行董事組成的審計委員會，作為我們改進企業管治措施的一部分。審計委員會的主要職責是(i)檢討及監察本集團的財務匯報程序及內部監控系統、風險管理及內部審計；(ii)就財務、風險管理及內部監控事宜向董事會提供建議及意見；及(iii)履行董事會可能指派的其他職責及責任。有關我們審計委員會及董事會成員的詳情，請參閱「董事、監事及高級管理層」。我們計劃通過管理層對相關企業管治措施以及各附屬公司及各相應部門的實施情況進行的定期審閱，繼續加強我們的風險管理政策，包括反賄賂的合規情況。

數據隱私

我們已制定程序以對患者個人資料保密。我們無法獲得患者的個人資料。我們維持的政策要求我們的人員接受有關收集、保護個人資料方面的培訓，並要求我們的合同研究組織在我們與彼等訂立的協議中訂有數據保護條款，據此，彼

業 務

等負責保護其擁有的資料。根據藥物臨床試驗質量管理規範及相關法規，僅獲授權人員才有權限查閱臨床試驗數據。此外，我們要求參與臨床試驗的外部各方及內部僱員遵守保密規定。數據僅用於經患者同意且與知情同意書一致的擬定用途。

我們在中國及其他國家擁有多項正在進行或計劃進行的臨床研究。與我們的產品開發工作及監管溝通相關的任何臨床試驗數據傳輸均受限於適用的當地數據及隱私保護法律，包括中國、美國及歐盟的法律。我們與合同研究組織及其他合作者共同實施控制及安排，旨在確保所制定及實施的數據管理及傳輸計劃可規管所有臨床試驗數據或其他潛在敏感資料的傳輸。相關措施包括(如適用)確保允許跨境傳輸臨床數據及資料，根據相關法律及法規(特別是有關中國與美國之間進行的傳輸)正式取得主管當局任何必要的批准及進行適用的備案。儘管該領域的法律及法規以及我們潛在臨床研究的性質正在不斷變化，但迄今為止，我們在數據傳輸方面並無遭遇任何重大困難，且我們相信我們在中國與美國之間傳輸相關臨床試驗數據及資料符合市場慣例。

有關數據隱私及安全漏洞的潛在影響及相關風險，請參閱「風險因素—與我們營運有關的風險—我們依賴的信息技術及其他基礎設施面臨若干風險(包括網絡安全風險)」；「風險因素—與我們營運有關的風險—未能遵守與私隱或數據安全相關的現有或未來法律及法規可能導致政府強制執法行動(可能包括民事或刑事罰款或處罰)、私人訴訟、其他責任及/或負面報導。遵守或未能遵守有關法律可能會增加我們產品及服務的成本、限制其使用或採用，並可能對我們的經營業績及業務產生負面影響」；及「風險因素—與我們營運有關的風險—倘我們被發現違反保護患者及其他隱藏信息機密性的法律，我們可能會受到民事或刑事處罰，這可能會增加我們的負債、損壞我們的聲譽及損害我們的業務。」

環境、工作場所健康及安全事宜以及社會責任

概覽

我們須遵守營運所在司法權區的環境保護及職業健康與安全法律及法規。我們已制定內部政策及制度，旨在確保我們遵守該等要求，我們相信該等政策及制度與行業標準一致且符合上市規則的規定。

業 務

作為一家生物製藥公司，我們於短期、中期及長期內面臨有關業務的各種環境、健康或安全相關風險。例如，我們的業務涉及使用有害物質(包括化學品)，並可能向環境排放危廢產品。此外，我們無法消除該等物質造成污染或人身傷害的風險。倘我們使用有害物質造成傷害，我們可能須承擔損害賠償責任，因為我們並無就使用有害物質對僱員造成的傷害投購工傷保險。我們亦無就因儲存或處置有害物質而可能對我們提出的環境責任索償投保。倘因我們使用有害物質或我們或第三方處置有害物質而造成污染或人身傷害，我們可能須對由此造成的任何損害負責。我們亦可能招致與民事、行政或刑事罰款及處罰相關的重大成本。

為確保我們的營運符合適用法律及法規，我們已在集團層面實施環境、健康及安全政策以及標準操作程序，主要包括工藝安全及有害物質管理相關的管理制度及程序、安全生產責任制度、僱員健康及安全規定、安全與環境保護部門職責等。此外，首席執行官全面負責社會、健康、工作安全及環境事宜。

職業健康及安全

營運及製造

我們有關營運及製造的環境、健康及安全保護措施包括：(i)在生產過程中嚴格遵守GMP認證規定及相關污染物排放標準，減少(其中包括)空氣及廢水污染物排放；(ii)實施有關僱員健康及安全、環境保護以及實驗室及生產設施操作及生產安全的安全指引，並密切監控該等指引的內部合規情況；(iii)根據適用法律及法規，委聘合資格第三方處理所有研發生產活動的有害廢物。舉例而言，我們設立安全生產責任系統，以加強監管及管理本公司的安全生產、預防及減少生產安全事故以及保護僱員的生命及財產。於2021年及截至2022年6月30日止六個月，我們分別向第三方轉運15.9噸及9.2噸有害廢物。此外，我們委聘山東綠葉為我們營運提供環境、健康及安全管理服務，包括污水處理及提供暫存危廢場所，於截至2020年及2021年12月31日止年度以及截至2022年6月30日止六個月分別產生開支約人民幣119,000元、人民幣331,000元及人民幣611,000元；及(iv)積極實施生態友好技術及解決方案，並在可行情況下使用清潔能源及低毒無害原材料。例如，

業 務

我們在生產產品時在下游工藝中使用不鏽鋼設備，據此我們可減少一次性設備的浪費。

於2020年、2021年及截至2022年6月30日止六個月，我們的安全生產開支分別為人民幣0.1百萬元、人民幣0.5百萬元及人民幣0.9百萬元，其中大部分就遵守環境法律而產生。2021年的安全生產開支有所增加，原因為環保設備及設施的運行及維護成本以及人員成本因應市況而增加。此外，我們的生產及營運規模於2021年逐步擴大，導致污染物排放增加及相應成本增加。展望未來，我們預期就遵守適用環境法律及法規產生類似水平的成本。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無涉及任何環境不合規事宜。自2021年5月1日生效的《山東省企業環境信用評價辦法》以來，我們的企業環境信用被評為綠色，即最高信用評級，意味著我們並無遭受懲治、警告、罰款及處罰命令或終止製造命令等任何行政處罰。

僱員健康及安全

我們亦強調為僱員及臨床試驗受試者提供安全的工作環境。我們將有關安全實踐、事故預防及事故報告的工作安全指引納入僱員培訓及上崗流程的核心範圍，並確保臨床試驗受試者在入組時及必要時持續妥當了解安全事宜。此外，我們已採納並維持一系列規則、標準操作程序及措施，為我們的僱員維持健康及安全的環境，包括符合GMP標準要求的規則、標準操作程序及措施。此外，我們定期對實驗室及生產設施進行安全檢查。最後，我們設立職業健康及監察管理系統，以保護僱員的健康及權利、預防職業病以及妥善安排被診斷患有職業病的僱員就業及提供補償。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們於所有重大方面一直遵守相關環境及職業健康與安全的法律及法規，且並無發生任何工作場所事故。

管理環境、健康及安全事宜

我們於集團層面設有專門的環境、健康及安全(環境、健康及安全)管理團隊，負責監察我們遵守環境、健康及安全相關法規及政策的情況，並監督相關內部措施的實施，例如：(i)在我們的設施採取適當的安全措施並實施最佳操作流程；(ii)

業 務

對僱員進行定期安全意識培訓；(iii)定期檢查我們的設施，以識別及消除任何潛在的安全隱患；(iv)採用適當的流程處理任何有害廢物，例如廢物管理程序，旨在有效管理正常業務過程中所產生的廢物，根據相關法律及法規劃一分類廢物至固體廢物及危險廢物，並相應棄置廢物以減少環境污染；(v)貫徹記錄及處理我們設施內所發生意外的制度；及(vi)與監管機構合作開展定期環保合規監督工作。

除環境、健康及安全管理團隊外，我們亦成立安全及環境部以實施國家及自身安全生產及環境保護指引，並及時跟進本地部門有關消防、安全監督及環境保護的指示或通知，以及制定本公司的安全生產政策及營運程序。各級管理人員及全體僱員將根據環境、健康及安全相關法規及政策執行工作責任制以及相關內部措施。

社會責任

就社會責任而言，我們的企業政策是為我們的僱員提供平等機會，而不論性別、年齡、種族、宗教或任何其他社會或個人特點。我們致力以保護環境以及我們僱員及社區的健康及安全的方式營運我們的設施。

牌照、許可證及批准

我們須就於各司法權區的業務營運取得及重續若干牌照、許可證及批准。有關更多資料，請參閱「監管概覽」。本公司持有山東省藥品監督管理局頒發的藥品生產許可證，有效期為2020年8月4日至2025年8月3日。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已取得對我們的營運而言屬重要的所有必需的牌照、許可證及批准，且所有該等牌照、許可證及批准均處於其各自有效期內。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在重續該等證書、許可證及牌照方面未遭遇任何重大困難，且目前我們預期於到期時重續(如適用)不會存在任何重大困難。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未因任何與維持及重續我們的重要牌照、許可證及批准有關的不合規行為而受到任何政府機關處罰。

法律及監管事宜

我們於日常業務過程中或不時牽涉法律訴訟。截至最後實際可行日期，我們並無發起任何可能對我們財務狀況或經營業績造成重大不利影響的訴訟或仲裁程序，亦無任何待決或針對我們或我們任何董事的此類訴訟或仲裁程序。

業 務

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無發生任何董事認為會個別或共同對我們的財務狀況或經營業績造成重大不利影響的不合規事件。

COVID-19 疫情影響

自2019年12月以來，一種新型冠狀病毒COVID-19在中國及全球蔓延。中國及其他許多國家已採取各種限制措施來遏制病毒傳播，如封鎖、隔離、關閉工作場所、出行限制及居家辦公政策。

自2022年初以來，由於Omicron變異株的傳播，中國多個地區出現多次地區性COVID-19復發，包括我們的部分地區市場，例如上海、廣東省、山東省及吉林省，並已實施各種限制措施，例如封鎖、隔離、關閉工作場所、旅遊限制及居家辦公政策。由於實施限制措施，患者於受影響地區可獲取的醫療服務有限，在一定程度上影響了博优诺®(BA1101)的銷售，而我們在中國的部分臨床試驗的患者入組過程亦遇到四至六個月的延遲。

我們在下文說明COVID-19對我們業務及營運各大方面所造成的主要影響及我們為減輕任何影響所實行的措施。

- 臨床試驗及監管事宜。我們在歐盟的BA6101臨床試驗及在中國的部分臨床試驗的患者入組過程遇到延遲。然而，COVID-19疫情並未導致我們提前終止臨床試驗或強制解散臨床試驗中入組的任何患者。我們並未經歷且目前預期不會經歷因COVID-19疫情導致的有關我們整體發展計劃的任何監管事務重大中斷。為管理與COVID-19疫情相關的風險，我們採取各種措施，如與臨床試驗點合作為我們的入組患者提供口罩等個人防護用品、與主要研究人員保持密切聯繫以識別並解決可能出現的任何問題、建議研究人員與入組患者溝通，如有必要，讓彼等到當地合資格的醫院進行後續評估。
- 銷售及營銷活動。於COVID-19疫情期間，運輸減少及保持社交距離政策已影響會議、研討會及其他線下銷售及營銷活動的組織。我們已採用在家工作的靈活做法以減輕COVID-19疫情對我們銷售及營銷活動造成的影響。

業 務

- 日常營運及生產。我們按照政府政策延長春節假期。自2020年2月底以來，我們已全面恢復正常營運。自2022年初以來，由於Omicron變異株的傳播，中國多個地區出現多次地區性COVID-19復發。為減輕對生產造成的影響，我們的員工大多數留在煙台基地以確保生產及營運。為防止COVID-19在我們辦公室及生產設施傳播，我們已實施防護措施，如定期在辦公室及生產設施進行消毒及通風、每日測量僱員體溫、記錄僱員的出行軌跡及健康狀況、為進入辦公室及設施的僱員提供口罩及消毒用品。我們於上海封鎖期間採用在家工作的做法以減輕對我們營運造成的影響。自2022年6月起，我們已恢復全面及正常的營運。截至最後實際可行日期，在我們的場所並未發現任何疑似或確診COVID-19病例。
- 原材料及服務供應。在某種程度上，COVID-19疫情導致中國運輸減少以及製造及物流網絡中斷，此前曾影響我們的供應商生產及運輸我們運營所需的耗材、設備及其他用品的能力。考慮潛在的交貨延遲後，我們已提前自海外供應商進口足夠數量的原材料，以支持我們目前的生產活動。我們亦積極就目前向海外供應商採購的若干材料尋求國內供應商。然而，截至最後實際可行日期，我們的大部分供應商已恢復正常營運，自COVID-19疫情爆發以來，我們並無面臨任何重大供應中斷或短缺的情況。
- 財務表現。儘管自2021年5月以來通過銷售博优诺®(BA1101)產生收入，但由於COVID-19疫情，患者於受影響地區可獲得的醫療服務有限，在一定程度上影響我們的銷售業績。此外，鑒於COVID-19疫情，我們認為我們手頭上有足夠資金以支持我們短至中期的業務營運。例如，假設未來的平均現金燃燒率為2021年經營相關活動所用現金淨額水平的0.6倍，主要根據2021年12月31日止12個月的月均消耗率水平及截至2023年12月31日止18個月的建議消耗率水平，我們估計截至2022年10月31日的現金及現金等價物將能夠維持我們的財務可行性達九個月，或倘亦計及[編纂]的估計[編纂](根據指示性[編纂]的下限計算)，則為13個月，這可讓本公司維持正常業務營運至2023年11月。倘採取一個較審慎的方法，假設未來的平均現金燃燒率為2021年經營相關活動所用現金淨

業 務

額水平的1.0倍經計及債務償還期限，我們估計截至2022年10月31日的現金及現金等價物將能夠維持我們的財務可行性達五個月，或倘亦計及[編纂]的估計[編纂]（根據指示性[編纂]的下限計算），則為八個月。有關更多詳情，見「財務資料—流動資金及資本資源—營運資金的充足性」。

然而，限制措施並無對核心產品及管線候選產品的監管及臨床試驗計劃、我們的生產能力、商業化計劃或整體財務業績造成任何重大影響。我們亦認為，在各種限制措施解除後博优诺®(BA1101)的銷售將恢復正常水平，主要由於其在中國的需求持續強勁。

COVID-19疫情對於我們的業務、經營業績及財務狀況的影響程度將取決於許多非我們所能控制的因素，包括疾病及其變異株反彈的程度、疫苗分配及其他應對病毒或遏制其影響的行動。尚不確定COVID-19何時及是否能在全球得到遏制。我們正在密切監測COVID-19疫情對我們造成的影響，並計劃繼續實施必要措施以緩解疫情對我們營運的影響。雖然我們持續評估COVID-19疫情的影響，但我們無法準確預測COVID-19的全面影響。我們無法向閣下保證COVID-19疫情不會進一步升級或對我們的經營業績、財務狀況或前景造成重大不利影響。倘我們的任何僱員或我們經銷商、供應商及其他業務合作伙伴的僱員疑似感染或感染COVID-19或須遵守限制性措施，我們的營運亦可能會受到不利影響。此外，我們開發管線中候選藥物的新臨床試驗的啟動亦可能因受試者招募或入組推遲或失敗而推遲或受阻。有關更多詳情，請參閱「風險因素—與我們營運有關的風險—我們的業務及營運可能會受到健康大流行或傳染病的不利影響，包括在我們或我們所依賴的第三方擁有重要生產設施、臨床試驗集中點或其他業務營運所在地區爆發COVID-19」。