

## 業 務

### 概述

我們是一家致力於開發創新型人類疫苗和治療性生物製劑，以預防和控制傳染性疾病，並治療癌症和自身免疫性疾病的生物技術公司。自2001年成立以來，我們專注於人類醫學領域，並通過對免疫學和蛋白質工程的理解，建立了技術平台。

經過二十年的研發和引進技術，我們已經建立了創新的精準蛋白工程平台，為藥物開發的全周期賦能，這為我們開發候選人類疫苗、單克隆抗體在研產品和雙特異性抗體在研產品奠定了堅實的基礎。

我們用於疫苗開發的創新抗原呈遞技術從提高目標抗原的免疫原性的概念出發，然後在保留天然抗原的主要結構的同時簡化重組病毒疫苗抗原的設計，以提高免疫原性，改善安全性和患者的接種體驗。我們內部開發的下一代雙特異性抗體開發平台 Fabite® (我們擁有自主知識產權) 在開發用於治療復發性／難治性血液惡性腫瘤的雙特異性抗體產品方面具有競爭優勢。Fabite® 具有完全可控的作用原理和給藥方式，保證了患者的安全。它可用於各種基於啟動T細胞殺死癌細胞的免疫療法。Fabite® 優化了雙特異性抗體的純化過程，使單體達到高純度。同時，我們開發了多種液體配方，以解決穩定性問題，從而使雙特異性抗體溶液在2-8°C的儲存條件下可穩定三年以上。

通過使用我們的Fabite®技術平台及哺乳動物表達技術平台，以及藉助我們的內部生物製品製造基礎設施及實力，我們建立了多元化及先進的產品管線，涵蓋候選人類疫苗、單克隆抗體在研產品和雙特異性抗體在研產品。

- **LZ901**是我們自主研發的候選重組帶狀疱疹疫苗，也是核心產品，已經成為全球首款具有四聚體分子結構的帶狀疱疹疫苗，用於預防年齡為50歲及以上成人由水痘—帶狀疱疹病毒(「VZV」)引起的帶狀疱疹。與天然存在的VZV抗原相比，其分子結構具有雙倍的Fc區供抗原呈遞細胞(「APC」)結合。LZ901主動向免疫細胞呈遞VZV抗原以觸發免疫反應。此外，LZ901在臨床前研究中表現出高免疫原性、有效性和安全性，同時誘導出特異性體液和細胞免疫。我們已於2022年1月啟動I期臨床試驗，並已於2022年4月在中國完成I期臨床試驗及啟動LZ901的II期臨床試驗。我們預計於2023年第二季度在中國完成LZ901的II期臨床試驗，於2023年第二季度啟動針對Shingrix®比較LZ901的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照III期臨床試驗，並於2024年第三季度向國家藥監局提交LZ901的生物製品許可申請(「BLA」)。此外，我們已於2022年7月從美國食品藥品監督管理局(「FDA」)收到LZ901的IND批准，並於2023年2月在美國啟動I期臨床試驗。我們計劃於2024年第一季度完成I期臨床試驗及啟動II期臨床試驗。此外，我們預期於2025年第二季度完成II期臨床試驗、於2025年第四季度啟動III期臨床試驗及於2027年第二季度完成III期臨床試驗。

## 業 務

- K3**是我們自主研發的重組人抗腫瘤壞死因子(「**TNF**」)- $\alpha$ 單克隆抗體注射劑在研產品，是Humira®(阿達木單抗)的生物類似藥，主要用於治療各種自身免疫性疾病，如類風濕性關節炎、強直性脊柱炎和銀屑病。我們於2018年9月在中國啟動I期臨床試驗(當中K3顯示出與阿達木單抗一致的藥代動力學)，並已於2019年12月完成I期臨床試驗。我們計劃於2023年第二季度在中國啟動K3的III期臨床試驗、於2024年第二季度完成III期臨床試驗，並於2024年第四季度向國家藥監局提交BLA。我們預計K3於2025年獲得國家藥監局的BLA批准。我們預計K3將擴展中國的阿達木單抗生物類似藥市場。
- K193**是我們自主研發的用於治療B細胞白血病和淋巴瘤的雙特異性抗體注射液(B淋巴細胞抗原CD19(「**CD19**」)-分化群3(「**CD3**」))在研產品，是全球首款具有不對稱結構的CD19/CD3雙特異性抗體。**K193**具有基於自研的雙特異性抗體開發平台Fabite®及我們的哺乳動物表達技術平台開發的創新分子結構，與市場上其他類似產品相比，它不容易發生聚合和活性下降。在我們的臨床前研究中，**K193**顯示出很高的體內和體外抗腫瘤活性，其優化的配方穩定且使用方便。**K193**獨特的作用原理使其具有較強的治療各種類型B細胞白血病和淋巴瘤的能力。**K193**安全可控的給藥方式也減少了患者因用藥而產生的壓力影響。於2019年12月，我們在中國啟動了**K193**的I期臨床試驗，預計於2023年第二季度完成I期臨床試驗。我們計劃於2024年第一季度啟動**K193**的II期臨床試驗，並於2027年第四季度在中國完成**K193**的II期臨床試驗。
- 此外，我們多元化及先進的管線包括重組水痘疫苗、重組狂犬病疫苗、用於治療髓系白血病的**K333**雙特異性抗體和用於治療淋巴瘤的**K1932**雙特異性抗體。

下圖概述了截至最後實際可行日期我們的產品管線的狀況：

產品類型	產品管線	機制/目標	適應症	臨床前	I期	臨床試驗 II期	III期	預期時間表
重組疫苗	LZ901 <sup>(1)</sup>	VZV gE	帶狀疱疹			中國		於2023年第二季度完成II期及預期於2023年第二季度啟動III期
			帶狀疱疹	美國			於2024年第一季度完成I期及預期於2024年第一季度啟動II期	
單克隆抗體	K3 <sup>(2)</sup>	TNF- $\alpha$	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、斑塊狀銀屑病			中國		於2023年第二季度啟動III期及預期於2024年第四季度提交BLA
雙特異性抗體	K193	CD3/CD19	復發性/難治性B細胞淋巴瘤/白血病		中國			於2023年第二季度完成I期及預期於2024年第一季度啟動II期
重組疫苗	重組水痘疫苗	VZV gE	水痘	中國				於2023年第三季度啟動I期及預期於2024年第三季度啟動II期
重組疫苗	重組狂犬病疫苗	RABV-G	狂犬病	中國				於2023年第四季度與國家藥監局申請IND前會議
雙特異性抗體	K333	CD33/CD3	髓系白血病	中國				於2024年下半年與國家藥監局申請IND前會議
雙特異性抗體	K1932	CD19/CD3	復發性/難治性B細胞淋巴瘤	中國				於2024年下半年與國家藥監局申請IND前會議

附註：

- 核心產品。
- K3**為阿達木單抗的生物類似藥，因此無須進行II期臨床試驗。更多詳情請參閱本節「我們的產品及在研產品—我們的核心產品和臨床階段的在研產品—2. **K3**」。

## 業 務

我們的全面工業化能力涵蓋了蛋白質藥物從藥物發現到臨床研究和生產的整個生命週期。我們的生產在蛋白質的表達、純化和穩定性方面均表現優秀，因為我們已經建立了成熟的工藝開發、擴增和品質控制體系。我們的研發和中試生產設施位於中國北京，為我們的臨床前研究和早期臨床試驗提供材料，佔地面積約為27英畝，研發生產區總建築面積約3,757平方米。

我們計劃於2023年第二季度在北京開始建設新的研發及生產設施，並預期將於2025年第一季度完成建設新的北京研發及生產設施。預期新的北京研發及生產設施總產能為每年八百萬劑重組水痘疫苗及四百萬劑重組狂犬病疫苗。

此外，我們正在珠海分兩期建設生產設施，以擴大生產，為我們的管線產品的商業化做準備。我們的珠海一期生產設施已開始運營，珠海二期生產設施已開始建設，預計將在2023年第二季度投入運營。根據珠海市自然資源局的規劃和批准，珠海二期生產設施佔地約69,366平方米，生產區總建築面積（「**建築面積**」）約為120,000平方米。

我們組建了一支經驗豐富的管理團隊，負責管理我們的研發、生產和商業化。經驗豐富的管理團隊由一群深入行業的科學家領導，彼等在獲得行業公司和金融機構的有力支援以加速產品開發方面有著良好的往績記錄。我們的創始人具有醫學背景，在疫苗和抗體藥物開發方面具有豐富的經驗，並成功開發全球首款液體A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗、全球首款AC群腦膜炎球菌（結合）b型流感嗜血桿菌（結合）聯合疫苗、中國首款具有磷酸鋁佐劑的b型流感嗜血桿菌結合疫苗、中國首款ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗以及其他一些重磅疫苗。此外，我們的產品開發、臨床研究、生產、業務開發和資本運作均由經驗豐富的管理團隊領導。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無產生任何收入，原因是我們於往績記錄前已將大部分過往開發的在研產品對外授權，且於最後實際可行日期之前，我們尚未將任何在研產品商業化。自我們於2001年成立以來及於2019年A輪融資之前，我們主要依賴(i)股東注資（主要由於我們的註冊資本由2001年的人民幣0.5百萬元增加至2019年的人民幣78.6百萬元），(ii)於往績記錄之前從我們過往開發的產品中獲得的一次性或里程碑付款合共人民幣34.8百萬元，及(iii)從免疫試劑檢測試劑盒的銷售中產生的收入來支持我們的業務運營，其於2004年至2018年為人民幣9.1百萬元。有關銷售免疫試劑檢測試劑盒產生的收入的詳情，請參閱本文件「概要—我們的產品及在研產品—我們過往開發的產品」。我們的股東包括知名的行業龍頭企業和金融機構，如杭州泰格醫藥科技股份有限公司、麗珠醫藥集團股份有限公司、北京賽升、建銀資本及中信集團，為我們產品的臨床進展和商業化提供資金支持。有關自本公司成立以來及A輪融資之前的註冊資本及股東後續注資的詳情，請參閱本文件「歷史、發展及企業架構」一節。

## 業 務

### 我們的競爭優勢

我們相信，以下優勢促成了我們的成功，並使我們從競爭對手中脫穎而出。

創新的精準蛋白工程平台，令我們可開發效率優良、高純度及穩定性有所改善的抗體及重組疫苗及抗體在研產品。

我們的創始人在人類疫苗和免疫學領域進行了30多年的研究，能夠通過識別病原體的保護性抗原來設計改進人類疫苗。我們的重組病毒疫苗是基於我們創新的抗原呈遞技術和提高目標抗原的免疫原性的概念而開發的，旨在於提高免疫原性的同時保留天然抗原的主要結構。通過使用我們的創新技術平台，我們能夠提高重組疫苗及抗體在研產品的效率、純度及穩定性。憑藉創始人的經驗和技術知識，我們在內部開發了五個技術平台：

- **Fabite®技術平台。**Fabite®是我們擁有知識產權的下一代雙特異性抗體開發技術平台，在開發用於治療血液惡性腫瘤的雙特異性抗體產品方面具有競爭優勢。它可用於各種基於啟動T細胞殺死癌細胞的免疫療法。Fabite®優化了雙特異性抗體的純化過程，使單體達到高純度。同時，我們開發了多種液體配方的雙特異性抗體溶液，在2-8°C的儲存條件下可穩定三年以上。

我們已使用我們的Fabite®技術平台開發三款雙特異性抗體注射在研產品(即K193、K333及K1932)，其生產工藝達致穩定的品質以及高雙特異性抗體產量及純度，具有良好的安全性和較少的副作用。於K193、K333及K1932的研發中，我們的Fabite®技術平台通過重組融合結合能力相對較弱的scFv分子與不同特異性且結合能力強勁的Fab片段，令我們可開發效率優良、高純度及親和力強的雙特異性抗體，並確保腫瘤靶向蛋白結合，其後啟動T細胞殺死惡性腫瘤細胞。

- **靶向重組抗原呈遞技術平台。**我們的靶向重組抗原呈遞技術平台形成表達抗原的重組免疫複合物(「**RIC**」)，並直接將病毒膜抗原呈遞給APC。這一技術平台的技術極大地提高了抗原的利用效率，可以誘導出高滴度的特異性抗體和細胞免疫。此外，我們的靶向重組抗原呈遞技術平台所表達的抗原含有多個片段可結晶(「**Fc**」)區域，這是對只表達單一Fc區抗原的傳統融合蛋白技術的改進。

## 業 務

我們已使用我們的靶向重組抗原呈遞技術平台開發三款候選重組蛋白疫苗，即LZ901、重組水痘疫苗及重組狂犬病疫苗。於該三款候選重組蛋白疫苗的研發中，通過使用包括基因工程靶病毒膜抗原(當中包含多個Fc區域，與連接至APC細胞表面的Fc受體交聯)的分子設計，我們的靶向重組抗原呈遞技術平台令我們可提高抗原的使用效率以及誘導高滴度特異性抗體及細胞免疫。

- *多糖-蛋白共軛技術平台*。我們的多糖-蛋白共軛技術平台將細菌多糖與載體蛋白連接起來。這一技術平台可用於開發結合疫苗和抗體-藥物偶聯物。我們利用我們的多糖-蛋白共軛技術平台開發了三種細菌多糖-蛋白共軛疫苗，這些疫苗具有更強的免疫原性和穩定性，並且是易於施用的液體劑型。

我們曾使用多糖-蛋白共軛技術平台開發三款商業化疫苗產品，即(i) b型流感嗜血桿菌結合疫苗，(ii) AC群腦膜炎球菌(結合)b型流感嗜血桿菌(結合)聯合疫苗，及(iii)A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗。通過多糖抗原與蛋白質的化學結合，我們的多糖-蛋白共軛技術平台令我們可成功開發溶解度、穩定性及靶向能力更佳的三款商業化疫苗產品。

- *蛋白純化技術平台*。我們開發了複雜重組蛋白的純化技術，如人源化單克隆抗體和複雜糖基化蛋白。我們使用高速離心或深層過濾工作流程來分離細胞培養基中的蛋白，這在從可溶性蛋白質中去除細胞和細胞碎片方面非常有效。此外，我們在蛋白純化過程中採用了一系列色譜技術。首先，我們在構建設計期間將親和蛋白質標籤附著到相關蛋白上，並採用親和色譜法以純化及改善相關蛋白的溶解性。其次，我們進行額外的色譜步驟，如離子交換色譜法或疏水作用色譜法，以進一步提高純度。作為最後的精純步驟，我們採用尺寸排除色譜法，從而獲得高純度的相關蛋白。

由於蛋白質高度異質及純化不同類型的蛋白質時會使用不同技術，我們已使用我們的蛋白質純化技術平台，透過使用不同技術提升LZ901、K3、K193及K11的純度。通過使用多元化技術純化不同類型的蛋白質，我們的蛋白質純化技術平台令我們可於開發LZ901、K3、K193及K11時描繪重組蛋白的功能、結構及相互作用。

## 業 務

- **蛋白穩定性技術平台。**我們開發了多種高度穩定的人源性單克隆抗體、雙特異性抗體和重組蛋白疫苗的液體製劑。我們的溶液中蛋白穩定劑通過延長抗體、抗原及其他重組蛋白在工作濃度下的有效期，提供持續時間更長的穩定性。此外，它們能在溶液中保持大多數單克隆抗體或雙特異性抗體的活性長達五年。我們的液體蛋白穩定劑亦為免疫分析開發提供了多種選擇。我們提供具有不同穩定機制的多種配方，以滿足不同的抗體或抗原要求。我們的配方不含蛋白質，能夠滿足人類藥物或特定檢測系統的背景要求，並在免疫檢測中起到穩定酶及對照材料的作用。

我們的蛋白穩定性技術平台令我們可於各種環境條件下通過我們自行開發的溶液中蛋白穩定劑，改善在研人類疫苗、單克隆抗體在研產品及雙特異性抗體在研產品的效用及穩定性。我們所有在研人類疫苗、單克隆抗體在研產品及雙特異性抗體在研產品均利用使用蛋白穩定性技術平台開發的蛋白穩定劑提升穩定性。

- **哺乳動物表達技術平台。**我們於2012年引入了Lonza的GS Xceed™表達系統。該系統涵蓋了廣泛的技術及工藝，如宿主細胞、表達載體和優化培養基，並為各種生物藥物提供高質量、高效率及高容量的生產服務。

我們的哺乳動物表達技術平台令我們能於開發雙特異性抗體在研產品及重組疫苗在研產品時通過迅速及可靠地產生高產細胞系來優化蛋白表達。我們已使用哺乳動物表達技術平台提升LZ901及K193的純度及表達水平。

**LZ901**是我們的核心產品，是中國尋求全球申報的帶狀疱疹疫苗，具有有所提升的免疫原性，且由於其特異性結構具有高安全性和穩定性

我們正在開發候選重組帶狀疱疹疫苗LZ901，它具有特異性分子結構和原理、有所提升的免疫原性及高安全性和穩定性。LZ901已經成為全球首款具有四元分子結構的帶狀疱疹疫苗，用於預防年齡為50歲及以上成年人由VZV引起的帶狀疱疹。與自然發生的VZV抗原相比，其分子結構具有雙倍的Fc區供APC結合。在臨床前研究中，與自然發生的VZV抗原相比，LZ901表現出更好的免疫原性，表現在抗體的幾何平均滴度（[GMT]）水平更高，同時誘導強烈的特異性體液和細胞免疫。

在BALB/c小鼠研究中，LZ901與Shingrix®相比誘導更強的細胞免疫反應，更高的表達多種類型的免疫細胞啟動生物標誌物，而LZ901的體液免疫反應水平與Shingrix®無顯著性差異。與Shingrix®相比，觀察到用LZ901免疫的小鼠具有顯著更高的活化生物標誌物表達量和更高比例的輔助(CD4+) T細胞和表達多種生物標誌物的細胞毒性(CD8+) T細胞，這表明LZ901對帶狀疱疹具有很強的保護作用。

## 業 務

於LZ901在中國的I期臨床試驗中，根據體液反應數據，與Shingrix®相比，LZ901能夠於第一次疫苗接種後刺激快速產生更高水平的抗VZV抗體，且在整個疫苗接種過程後抗VZV抗體的水平並無重大差異。此外，根據細胞免疫反應數據，與Shingrix®相比，LZ901能夠刺激輔助(CD4+) T細胞表達明顯更高水平的多種類型的免疫細胞啟動生物標誌物，並刺激細胞毒性(CD8+) T細胞表達略高水平的多種免疫細胞激活生物標誌物Shingrix®，表明LZ901的免疫原性不比Shingrix®弱，LZ901提供強大的帶狀疱疹保護。

此外，我們還開發了液體製劑，並提高了穩定性，以減少在高溫下儲存造成的降解率。我們的候選重組帶狀疱疹疫苗LZ901採用了高度穩定的液體製劑，可以方便地儲存和運輸。它在37°C下可穩定兩周，在25°C下穩定12周，在2-8°C下穩定24個月。此外，由於液體製劑只含有氫氧化鋁佐劑，不含免疫刺激物，減少了注射部位發生嚴重不良反應的可能性，因此，施用LZ901的副作用很小。

LZ901是中國尋求全球申報的帶狀疱疹疫苗，這顯示了我們出色的研發和產品開發能力。我們已於2022年1月啟動LZ901的I期臨床試驗，並已於2022年4月在中國完成I期臨床試驗及啟動II期臨床試驗。我們預計於2023年第二季度在中國完成LZ901的II期臨床試驗，於2023年第二季度啟動針對Shingrix®比較LZ901的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照III期臨床試驗，並於2024年第三季度向國家藥監局提交LZ901的BLA。此外，我們已於2022年7月從FDA收到LZ901的IND批准，並於2023年2月在美國啟動I期臨床試驗。我們計劃於2024年第一季度完成I期臨床試驗及啟動II期臨床試驗。此外，我們預期於2025年第二季度完成II期臨床試驗、於2025年第四季度啟動III期臨床試驗及於2027年第二季度完成III期臨床試驗。

### 強大的疫苗、自身免疫性疾病及血液惡性腫瘤在研產品管線

我們擁有基於我們的Fabite®雙特異性抗體開發、靶向重組抗原呈遞、多糖-蛋白共軛、蛋白純化、蛋白穩定性和哺乳動物表達技術平台開發的強大的疫苗、自身免疫性疾病及血液惡性腫瘤在研產品管線。截至最後實際可行日期，除LZ901外，我們在中國還有兩款處於臨床開發階段的在研產品，包括K3和K193，以及四款臨床前階段在研產品，包括重組水痘疫苗、重組狂犬病疫苗、K333和K1932。

**K3**是我們自主研發的重組人抗TNF- $\alpha$ 單克隆抗體注射液在研產品，是阿達木單抗的生物類似藥，主要用於治療各種自身免疫性疾病，如類風濕性關節炎、強直性脊柱炎和斑塊狀銀屑病。K3的分子設計最大限度地提高了抗體在人體中使用時的安全性。

**K193**是我們自主研發的用於治療B細胞白血病和淋巴瘤的雙特異性抗體注射液(CD19-CD3)在研產品，是一種結合人CD19及CD3的雙特異性抗體。K193是具有不對稱結構的CD19/CD3雙特異性抗體。K193的分子結構具有良好的熱穩定性，不易聚合，保證了K193的穩定性和優異的結合能力。此外，K193在臨床前研究中顯示出高體內和體

## 業 務

外抗腫瘤活性。K193的液體製劑配方和穩定的分子結構為臨床用藥方便與安全提供了保障。K193用於治療B細胞白血病和淋巴瘤。

**重組水痘疫苗**是我們自主研發的候選重組水痘疫苗，是一種調整劑量的LZ901，用於預防由VZV引起的水痘。重組水痘疫苗預防兒童水痘，應用廣泛。重組水痘疫苗預計會作為一種替代接種方法部分替代VZV OKA株減毒活疫苗，降低兒童患VZV感染的幾率，減少成人患帶狀疱疹的風險。與其他市售減毒活疫苗不同，重組水痘疫苗不含VZV，亦沒有發展成帶狀疱疹的風險，前者含有可能潛伏在患者體內並重新激活而引起帶狀疱疹的減毒形式的VZV。

**重組狂犬病疫苗**是我們專有的用於預防人狂犬病的一種重組狂犬病糖蛋白G（「RVG」）亞單位候選疫苗，並為一種預防劑，可在接觸狂犬病之前提供保護，並簡化狂犬病接觸後的治療。此外，重組狂犬病疫苗具有高純度，適合用於兒童及成人的免疫接種。

**K333**是我們專有的用於治療髓系白血病的雙特異性抗體注射液（CD33-CD3）在研產品，是結合人CD33和CD3的雙特異性抗體。

**K1932**是我們專有的用於治療B細胞淋巴瘤的基於K193的分子結構的雙特異性抗體注射液（CD19-CD3）在研產品。與K193相比，K1932在人體內的半衰期要長得多。於注射K193的第一階段後給予K1932的患者發生細胞因子風暴的風險較低，允許增加劑量。在K193的誘導期結束後，可以每周給藥K1932，大大提高了B細胞淋巴瘤患者的用藥體驗。

### 具備商業規模生產能力及專業質量管理體系的疫苗和抗體生產設施

我們組建了一支具有豐富行業經驗的生產團隊，並啟動了一個兩期建設計劃，以進一步擴大我們的產能。我們的珠海一期生產設施已開始運營。目前，珠海現有的生產設施總建築面積約為8,000平方米，配備了多套500L不銹鋼生物反應器、純化設備和一條高速小瓶灌裝聯動線。

珠海二期生產設施已開始建設，預計將於2023年第二季度完成並投入運營。珠海二期生產設施將佔地約69,366平方米，生產區總建築面積約120,000平方米，將配備多套2.5噸不銹鋼生物反應器和兩個抗體生物製藥生產車間。我們的珠海一期生產設施和珠海二期設施的整體年產能將為生產20百萬劑LZ901、3百萬劑K193及2百萬劑K3。有關各現有及計劃生產設施的生產能力，請參閱本節「一生產」。

## 業 務

上述位於珠海的生產設施的建設標準乃根據國際標準設計，預計將滿足國家藥監局、EMA、FDA和相關ICH指南的GMP要求。

此外，我們擁有一支具有專業質量管理體系的經驗豐富之質量管理團隊。我們的聯合創始人兼副總經理張琰平女士在生物製藥行業擁有超過36年的經驗，在生物產品的質量控制、質量保證及臨床前安全性研究方面具有豐富經驗。我們珠海質量管理團隊的所有成員已接受有關法規、GMP標準和品質控制分析方法的專業培訓。我們已經實施了符合國家法規和行業準則的質量管理體系，並採用標準操作程序。

### 經驗豐富的科學和管理團隊得到投資者的大力支持

我們由一支經驗豐富的科學和管理團隊領導，彼等具有不同的背景和技能。

孔健先生，本公司的聯合創始人、執行董事、總經理兼首席科學家，擁有超過33年的生物製藥經驗。在創辦本公司之前及自1988年起，他曾供職於衛生部北京生物製品研究所。彼於2000年10月曾擔任衛生部北京生物製品研究所的科技開發處副處長、科技開發處處長及免疫診斷研究室主任，主要負責生物製品的科學研究。孔先生及其同事已經開發五種疫苗，包括三種細菌多糖結合疫苗和兩種多價腦膜炎球菌多糖疫苗。此外，孔先生還開發了處於臨床研究階段的疫苗和單克隆抗體，包括重組帶狀疱疹疫苗、兩種單克隆抗體、一種雙特異性抗體及滅活腸道病毒71疫苗。

蔣先敏女士，本公司的聯合創始人、首席醫療官兼副總經理，擁有超過36年的生物製藥研究和開發經驗。在創辦本公司之前及自1984年起，他曾供職於衛生部北京生物製品研究所。蔣女士領導了本公司A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗、AC群腦膜炎球菌(結合)b型流感嗜血桿菌(結合)聯合疫苗、ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗、傷寒多糖疫苗和破傷風類毒素疫苗的開發。

張琰平女士，本公司的聯合創始人兼副總經理，在生物製藥行業擁有超過36年的經驗。在創辦本公司之前及自1985年起，他曾供職於北京生物製品研究所。張女士於生物製品的質量控制、質量保證及臨床前安全研究方面擁有豐富經驗。張女士領導團隊就A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗及ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗取得GMP認證。

張輝先生，本公司的首席財務官和全球資本市場負責人，擁有超過20年的金融和投資經驗，曾供職於星展銀行、法國巴黎資本(亞太)有限公司、雷曼兄弟證券亞洲有限公司、德意志銀行、三星證券(亞洲)有限公司及國信證券(香港)融資有限公司。

## 業 務

我們得到了著名股東的大力支持，包括業內知名企業及金融機構，如杭州泰格醫藥科技股份有限公司、麗珠醫藥集團股份有限公司、北京賽升、建銀資本及中信集團，使我們擁有行業專業知識以及生物製藥行業的重要關係。

### 我們的策略

我們的目標是利用最先進的技術開發和生產滿足臨床需求的各種生物製品，重點研發人類疾病預防、控制和治療的疫苗和治療性雙特異性抗體。我們計劃實施以下戰略來實現這一目標：

#### 積極促進管線候選藥物的臨床開發

我們打算積極促進管線候選藥物(即LZ901、K3和K193)的臨床開發。

#### **LZ901**

迄今為止，LZ901預防帶狀疱疹的臨床前研究取得了安全性和有效性結果，我們擬加快LZ901在中國和全球的臨床開發。我們已於2022年1月啟動I期臨床試驗，並已於2022年4月在中國完成I期臨床試驗及啟動LZ901的II期臨床試驗。我們預計於2023年第二季度在中國完成LZ901的II期臨床試驗，於2023年第二季度啟動針對Shingrix®比較LZ901的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照III期臨床試驗，並於2024年第三季度向國家藥監局提交LZ901的BLA。此外，我們已於2022年7月從FDA收到LZ901的IND批准，並於2023年2月在美國啟動I期臨床試驗。我們計劃於2024年第一季度完成I期臨床試驗及啟動II期臨床試驗。此外，我們預期於2025年第二季度完成II期臨床試驗、於2025年第四季度啟動III期臨床試驗及於2027年第二季度完成III期臨床試驗。

#### **K3**

我們已於2018年9月啟動I期臨床試驗，並已於2019年12月在中國完成K3(為阿達木單抗的生物類似藥)的I期臨床試驗，用於治療各種自身免疫性疾病，如類風濕性關節炎、強直性脊柱炎和斑塊狀銀屑病，其藥代動力學表現與阿達木單抗一致。我們計劃於2023年第二季度在中國啟動K3的III期臨床試驗、於2024年第二季度完成III期臨床試驗，並於2024年第四季度向國家藥監局提交BLA。我們預計K3於2025年獲得國家藥監局的BLA批准。

我們目前正在建設並計劃於2023年第二季度完成K3生產線的設置，用於生產我們III期臨床試驗所需的K3。

## 業 務

### **K193**

我們用於治療B細胞白血病和淋巴瘤的雙特異性抗體注射液(CD19-CD3) K193，在臨床前研究中顯示出較高的體內和體外抗腫瘤活性。於2019年12月，我們在中國啟動K193的I期臨床試驗，並預計於2023年第二季度完成I期臨床試驗。由於難以為K193物色合適受試者(原因為K193屬後線治療方案，需要其他治療方案失敗的入組患者)以及難以招募願意承諾連續28日住院及治療的受試者，我們計劃於2024年第一季度啟動K193的II期臨床試驗，並於2027年第四季度在中國完成K193的II期臨床試驗。我們計劃於2027年向國家藥監局申請有條件BLA批准。

### **迅速推進其他臨床前候選產品的開發**

我們打算迅速推進其他處於臨床前階段的在研產品的開發，即重組水痘疫苗、重組狂犬病疫苗、K333和K1932。

目前，我們已完成重組水痘疫苗的臨床前研究，並於2022年6月向國家藥監局遞交重組水痘疫苗IND申請。對於重組水痘疫苗，我們計劃於2023年第三季度啟動I期臨床試驗，並於2024年第二季度完成I期臨床試驗。我們計劃於2024年第三季度啟動II期臨床試驗、於2025年第三季度完成II期臨床試驗、於2025年第四季度在中國啟動III期臨床試驗及於2027年第二季度完成III期臨床試驗。

重組狂犬病疫苗也處於臨床前階段，我們預計最早在2023年第四季度與國家藥監局申請IND前會議。我們於2020年第二季度啟動重組狂犬病疫苗的臨床前研究，而我們預期於2023年第四季度完成臨床前研究。對於重組狂犬病疫苗，我們計劃於2024年第二季度在中國啟動I期臨床試驗，並預計於2024年第三季度完成I期臨床試驗。我們計劃於2024年第三季度啟動重組狂犬病疫苗的II期臨床試驗，並於2025年第一季度完成II期臨床試驗。此外，我們預期於2025年第一季度啟動III期臨床試驗及於2026年第二季度在中國完成III期臨床試驗。

對於K333和K1932，我們預計將於2024年下半年與國家藥監局申請IND前會議。

### **擴大產能以滿足不斷增長的市場需求**

我們計劃繼續推進現有產品的開發和生產規模化進程。特別地，我們正在不斷優化生物反應器生產工藝，以確保穩健的生產。此外，我們正在探索不同液體製劑的CMC開發，以改善患者在使用我們的藥物時的體驗和便利度。我們還計劃開發培養擴增流程，因為我們準備在新的珠海生產設施轉移和擴大生產規模。

## 業 務

我們計劃繼續推動珠海二期生產設施的建設，以擴大生產，為管線候選藥物的商業化作準備。我們的珠海一期生產設施已開始運營，二期生產設施已開始建設，預計將在2023年第二季度前開始運營。根據當地政府機構的規劃和批准，珠海二期生產設施佔地約69,366平方米，生產區總建築面積約120,000平方米。

### 制定戰略計劃，促進國內外的商業化進程

我們為每款在研產品在中國制定有針對性的商業化戰略。我們將組建一支內部銷售團隊來實現K193的商業化，並與合同銷售組織（「CSO」）合作來實現其他在研產品的商業化。於中國，我們計劃就銷售及營銷活動採取雙管齊下的方法。我們的商業化團隊將涵蓋北京、成都、廣州、上海、天津、武漢、西安、鄭州及中國其他省會。我們計劃聘請CSO以覆蓋中國主要省市，包括與商業化團隊相同的城市以及相鄰的二線及三線城市。我們將基於CSO的行業經驗及專業知識、產品銷售經驗、業務渠道、冷鏈運輸能力、財務狀況、監管機關的合規記錄及管理選擇CSO。此外，我們於短期至中期將就LZ901及K3採納商業化策略，包括優惠及有競爭力的定價。LZ901預計按每針約人民幣500元至人民幣800元的零售價定價，每個療程共注射兩針且不需要第三劑加強針，與中國其他商業上可得的帶狀疱疹疫苗之零售價相比，價格更實惠，Shingrix®定價為每針人民幣1,600元，每次治療共注射兩針。根據弗若斯特沙利文的資料，帶狀疱疹疫苗的其他同行產品並無加強注射要求。K3預計按每劑約人民幣400元至人民幣500元的零售價定價，與中國其他商業上可得的阿達木單抗生物類似藥之零售價每劑約人民幣700元至人民幣1,200元相比，價格更實惠。

就海外市場而言，我們將根據市場狀況制訂國際商業化策略，以迅速推廣我們的產品，從而惠及全球患者。具體而言，我們計劃尋求與全球合作夥伴的合作機會，以利用彼等成熟的銷售專業知識。於LZ901成功於中國商業化及憑藉政府政策的支持實現商業機會後，我們亦將專注於中國一帶一路倡議項下的國家之佈局策略，集中於東南亞國家（包括新加坡及印尼），並通過尋求與當地合作夥伴（彼等應具有深入市場專業知識及熟悉相關司法權區的監管規定）合作以令我們的產品加快進軍相關國家。

為提升醫療保健專業人員對我們在研產品的採用及接受程度以及確保終端患者依從性，我們計劃通過學術推廣提升我們的在研產品在患者、醫生、醫院、疾控中心及KOL中的知名度，包括就我們在研產品的安全性及有效性進行現場培訓、學術研討會及活動以及定期溝通、探訪及隨訪。

## 業 務

### 通過合作擴大我們的產品管線

我們將積極探索在我們產品的開發、製造及銷售方面的合作機會。通過積極部署我們的海外業務開發能力，我們計劃推出多元化及先進的產品管線，以滿足尚未滿足的主要醫療需求。我們將在國內和全球範圍內尋求合作機會，並有選擇地建立戰略夥伴關係或授權交易，將我們深厚的研發經驗與全球資源相結合，以推進我們的產品開發，促進在研產品的商業化。我們將根據合作夥伴的研發能力、疫苗和治療性生物製品的開發經驗、管理和研究團隊、業務規模和聲譽來選擇合作夥伴。我們相信，建立全球合作網絡為我們提供了全球背書，並提高了我們的品牌知名度。我們的合作也將使我們更好地獲得領先的藥物和候選藥物，並有可能提供額外的資金來源，以推進我們的產品開發並促進在研產品的商業化。

### 我們的產品及在研產品

#### 概述

我們是一家致力於開發創新型人類疫苗和治療性生物製劑，以預防和控制傳染性疾病，並解決治療癌症和自身免疫性疾病方面醫療需求的生物技術公司。通過採用我們的Fabite®技術平台、哺乳動物表達技術平台並利用我們內部的生物製品生產基礎設施和能力，我們建立了自己的產品管線。截至最後實際可行日期，我們的產品管線包括三款臨床階段的在研產品，包括我們的核心產品LZ901，以及四款臨床前階段的在研產品。

下表概述了我們的產品組合：

產品類型	產品管線	機制/目標	適應症	臨床前	I期	臨床試驗 II期	III期	預期時間表
重組疫苗	LZ901 <sup>(1)</sup>	VZV gE	帶狀皰疹			中國		於2023年第二季度完成II期及預期於2023年第二季度啟動III期
			帶狀皰疹	美國				於2024年第一季度完成I期及預期於2024年第一季度啟動II期
單克隆抗體	K3 <sup>(2)</sup>	TNF-α	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、斑塊狀銀屑病			中國		於2023年第二季度啟動III期及預期於2024年第四季度提交BLA
雙特異性抗體	K193	CD3/CD19	復發性/難治性B細胞淋巴瘤/白血病		中國			於2023年第二季度完成I期及預期於2024年第一季度啟動II期
重組疫苗	重組水痘疫苗	VZV gE	水痘	中國				於2023年第三季度啟動I期及預期於2024年第三季度啟動II期
重組疫苗	重組狂犬病疫苗	RABV-G	狂犬病	中國				於2023年第四季度與國家藥監局申請IND前會議
雙特異性抗體	K333	CD33/CD3	髓系白血病	中國				於2024年下半年與國家藥監局申請IND前會議
雙特異性抗體	K1932	CD19/CD3	復發性/難治性B細胞淋巴瘤	中國				於2024年下半年與國家藥監局申請IND前會議

附註：

- (1) 核心產品。
- (2) K3為阿達木單抗的生物類似藥，因此無須進行II期臨床試驗。更多詳情請參閱本節「我們的產品及在研產品—我們的核心產品和臨床階段的在研產品—2. K3」。

## 業 務

### 我們的核心產品和臨床階段的在研產品

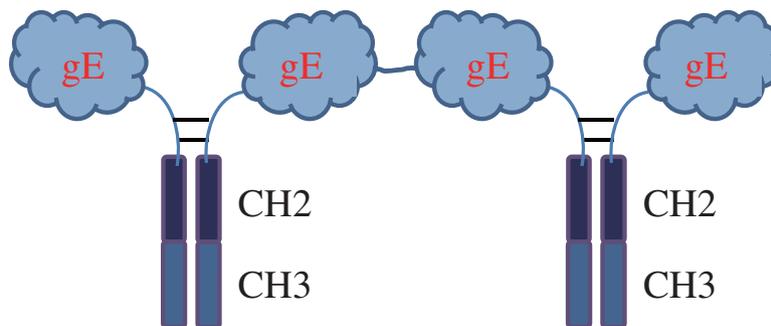
我們的臨床階段在研產品包括一款候選疫苗LZ901（我們的核心產品），以及兩款候選抗體注射產品，包括K3和K193。

#### 1. LZ901

##### 概述

LZ901是我們的核心產品及自主開發的候選重組帶狀疱疹疫苗，預計將成為全球首款具有四聚體分子結構的帶狀疱疹疫苗，用於預防年齡為50歲及以上成人VZV引起的帶狀疱疹。LZ901預防帶狀疱疹的發生及由帶狀疱疹引致的相關併發症（包括PHN）。LZ901是在充分利用人體免疫系統處理外來抗原的機制的基礎上設計而成。我們採用哺乳動物表達技術平台，開發了基於VZV糖蛋白E（「gE」）一片段可結晶（「Fc」）區的LZ901。VZV gE是一種在VZV表面大量表達的抗原，而Fc區是免疫球蛋白G（「IgG」）的尾部區域，是一種人類抗體，與細胞表面受體發生作用。LZ901是一種重組四聚體融合蛋白，由在CHO細胞上表達的VZV gE與IgG的兩個Fc片段結合組成。VZV gE胞外域的羧基端連接到IgG1的Fc片段上，基於VZV gE形成共價二聚體的特性，利用多步液相色譜過程，從成分複雜的蛋白溶液中純化得到含有兩個Fc的高純度重組VZV gE四聚體-Fc融合蛋白。

LZ901的四聚體分子結構示意圖如下：



## 業 務

我們於2018年3月開始開發LZ901。LZ901已在臨床前研究中顯示出高免疫原性、有效性和安全性，同時誘導特異性體液和細胞免疫。體外VZV空斑減少中和試驗證明Oka株感染MRC-5細胞的能力可被LZ901鋁佐劑疫苗免疫的小鼠、大鼠和食蟹猴的血清中和，表明LZ901還能刺激機體免疫系統產生中和抗體。小鼠抗VZV gE單克隆抗體2G9亦充分證明了阻斷Oka株病毒感染MRC-5細胞的能力。2G9單克隆抗體中和Oka株病毒的結果表明，2G9單克隆抗體本身可以完全中和Oka株感染MRC-5的能力，而且這種阻斷不需要補體的參與。通過使用2G9單克隆抗體和WHO標準血清(W1044，水痘-帶狀疱疹免疫球蛋白)，通過ELISA檢測用LZ901免疫後小鼠、大鼠和食蟹猴血清中的中和抗體水平，顯示免疫動物血清中的中和抗體含量／滴度高，證明LZ901可刺激機體免疫系統產生抗VZV中和抗體，且LZ901可用於預防帶狀疱疹的發作。我們計劃在未來的臨床研究中觀察LZ901是否會預防PHN。

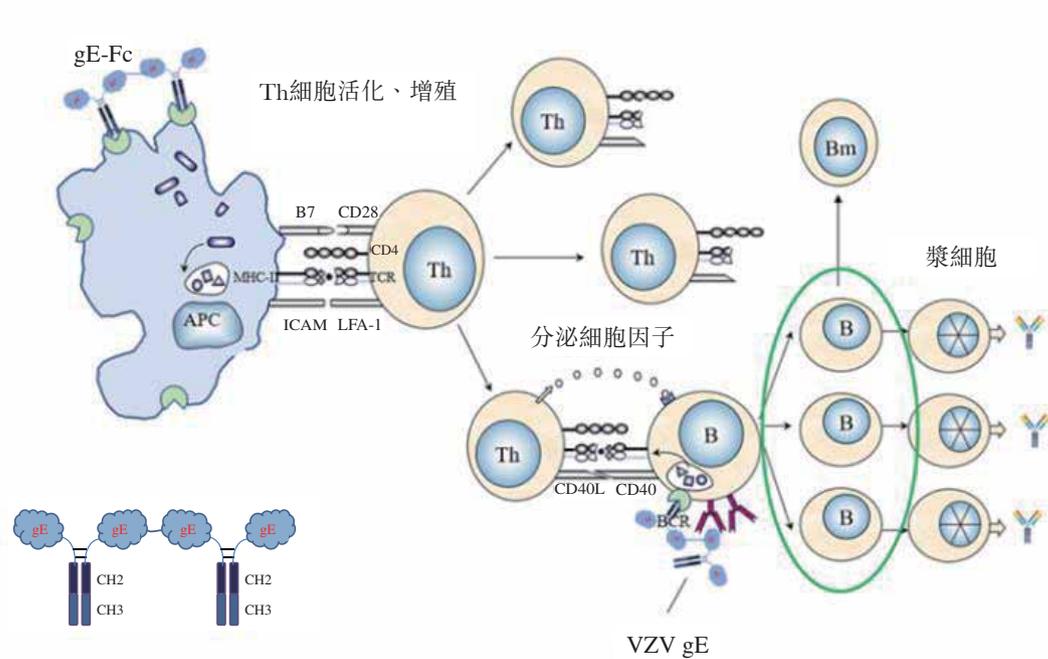
我們已於2022年1月啟動I期臨床試驗，並已於2022年4月在中國完成LZ901的I期臨床試驗及啟動II期臨床試驗。我們預計於2023年第二季度在中國完成LZ901的II期臨床試驗，於2023年第二季度啟動針對Shingrix®比較LZ901的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照III期臨床試驗以將LZ901與Shingrix®進行比較，並於2024年第三季度向國家藥監局提交LZ901的BLA。此外，我們已於2022年7月從FDA收到LZ901的IND批准，並於2023年2月在美國啟動I期臨床試驗。我們計劃於2024年第一季度完成I期臨床試驗及啟動II期臨床試驗。此外，我們預期於2025年第二季度完成II期臨床試驗、於2025年第四季度啟動III期臨床試驗及於2027年第二季度完成III期臨床試驗。

### 作用原理

LZ901是在充分利用人體免疫系統處理外來抗原的機制的基礎上設計而成。LZ901是一種重組的四聚體融合蛋白，由與兩個Fc結合的VZV gE組成，以模擬VZV入侵人體時，VZV抗原與抗體結合形成的免疫複合物。APC表面的Fc受體與LZ901抗原的兩個Fc區結合，然後通過巨噬細胞和樹突狀細胞的吞噬作用或B細胞的受體介導的內吞作用將其內化，並降解為肽片段。然後APC將這些肽片段與II類主要組織相容性複合體(「MHC」)分子共同呈現或與I類MHC分子交叉呈現在其細胞膜的表面。輔助型(CD4+) T細胞識別並與APC膜上的LZ901抗原II類MHC分子複合物或LZ901抗原I類MHC分子複合物相互作用。這種相互作用誘導了基於Th2的體液免疫反應，並啟動了細胞毒性(CD8+) T細胞，通過凋亡殺死感染VZV的細胞。除了向輔助型(CD4+) T細胞呈遞LZ901抗原外，B細胞還產生中和抗體以中和VZV，並形成記憶反應，對VZV提供長期保護。

## 業 務

下圖說明了LZ901的作用原理：



雖然LZ901及Shingrix®均利用重組蛋白技術，但LZ901的機制與Shingrix®不同，且兩者均有顯示抗原的不同的細分技術路線和方法。Shingrix®採用創新的佐劑技術，而LZ901具有創新的四聚體分子結構。Shingrix®具有與VZV gE相同的分子結構，其依賴於免疫興奮劑QS21等佐劑的添加來增強gE蛋白的免疫原性，因為gE蛋白質的細胞外區域依賴添加具有強免疫刺激劑的佐劑來刺激gE蛋白質產生更強的免疫原性。LZ901具有四聚體分子結構，由VZV gE結合到兩個Fc，以於VZV侵入機體時模仿VZV抗原綁定至抗體時形成的免疫複合物。由於LZ901在臨床前研究中表現出比天然VZV gE更好的免疫原性，LZ901使用更安全的液體制劑，其僅含有氫氧化鋁佐劑，且沒有免疫興奮劑，這降低了在注射部位發生嚴重不良反應的可能性。

### 市場機會和競爭

由於更容易感染帶狀疱疹的老齡化人口不斷增長，帶狀疱疹在中國的發病率越來越高。根據弗若斯特沙利文的資料，中國50歲及以上人群的帶狀疱疹新發病例從2015年的2.5百萬增加到2021年的3.9百萬，複合年增長率為7.8%，預計2025年將增加到4.9百萬，2021年至2025年的複合年增長率為6.0%，以及於2030年將進一步增加到6.0百萬，2025年至2030年的複合年增長率為4.2%。隨著公眾對帶狀疱疹的認識不斷提高以及可用的帶狀疱疹疫苗數量增加，中國的帶狀疱疹疫苗市場有望顯著增加。在全球市場中，美國的帶狀疱疹疫苗接種率最高，這是由於美

## 業 務

國疫苗的早期可用性、優惠的報銷政策、對帶狀皰疹的高度認識所致。與美國的接種率相比，中國的帶狀皰疹疫苗接種率相對較低。鑑於中國患者人口眾多，帶狀皰疹疫苗市場未來增長潛力巨大。中國50歲及以上人群的帶狀皰疹新發病例從2015年的2.5百萬例增至2021年的3.9百萬例，複合年增長率為7.8%。預計從2021年至2025年按6.0%的複合年增長率於2025年增至4.9百萬例，以及從2025年至2030年按4.2%的複合年增長率於2030年進一步增至6.0百萬例。中國50歲及以上人群的帶狀皰疹疫苗接種率預計於2025年將達到1.9%，於2030年將達到12.6%。有關推動中國帶狀皰疹疫苗接種率預測增長的主要假設，請參閱本文件「行業概覽—帶狀皰疹疫苗市場—概覽」。比較而言，美國50歲及以上人群的帶狀皰疹新病例數量相比中國預計將以較慢速度增長。美國帶狀皰疹新病例數以2.4%的複合年增長率從2015年的1.0百萬例增至2021年的1.1百萬例，預計從2021年至2025年以1.8%的複合年增長率於2025年增至1.2百萬例，從2025年至2030年以1.5%的複合年增長率於2030年進一步增至到1.3百萬例。

根據弗若斯特沙利文的資料，未接種疫苗患者帶狀皰疹的複發率約為4%至6%，其中帶狀皰疹的複發率隨年齡增長而增加。在接受帶狀皰疹接種後，帶狀皰疹復發的風險在接種疫苗的患者中降低約50%。對於Shingrix<sup>®</sup>，推薦兩劑，而對於Zostavax<sup>®</sup>，則推薦一劑。目前，疾控中心、其他臨床指南或醫學組織均不就Shingrix<sup>®</sup>或Zostavax<sup>®</sup>推薦加強劑量。由於Zostavax<sup>®</sup>作為帶狀皰疹預防藥物的有效性低及其市場競爭力減弱，其已在美國停產。LZ901不會面臨與Zostavax<sup>®</sup>終止商業化的相同風險，原因為LZ901是重組疫苗，而Zostavax<sup>®</sup>是減毒活疫苗，從LZ901的I期臨床試驗獲得的細胞免疫反應和體液反應數據表明LZ901的免疫原性不弱於Shingrix<sup>®</sup>。

根據弗若斯特沙利文的資料，於2021年，50歲及以上人群的帶狀皰疹疫苗接種率在中國、歐盟及美國分別為0.1%、5.2%及26.8%。根據《2022年中國帶狀皰疹疫苗專家共識》，為預防帶狀皰疹，建議接種帶狀皰疹疫苗。<sup>(1)</sup>中國政府關於帶狀皰疹疫苗接種的指南建議50歲及以上的個人(無論個人是否有水痘感染或水痘疫苗接種史)均接種帶狀皰疹疫苗。完整的免疫計劃包括兩劑，且第二劑是在第一劑帶狀皰疹疫苗接種後兩至六個月給藥。由於疾病或治療而存在或可能存在免疫缺陷或免疫抑制的個人，建議在第一劑後一至兩個月內接受第二劑。

美國疾控中心建議50歲及以上的成年人接受帶狀皰疹疫苗作為帶狀皰疹的預防方案。美國疾控中心推薦Shingrix<sup>®</sup>作為帶狀皰疹的主要疫苗，且50歲及以上

附註：

- (1) 《2022年中國帶狀皰疹疫苗預防接種專家共識》：中國醫療保健國際交流促進會皮膚病分會，中華醫學會皮膚病分會老年皮膚病學研究中心。帶狀皰疹疫苗專家共識。醫學期刊，2022年，102(8)：538-543。DOI 10.3760/cma.j.cn112137-20210828-01958。

## 業 務

有免疫能力的成年人應間隔兩到六個月獲得兩劑Shingrix®。在歐盟，Shingrix®均獲建議用於帶狀皰疹及PHN(帶狀皰疹的常見併發症)。然而，將PHN列為適應症並不意味着Shingrix®對沒有將帶狀皰疹列為單獨適應症的同行產品相比具有任何優勢，因為預防帶狀皰疹的任何疫苗本質上都會預防帶狀皰疹，而無論帶狀皰疹是否被列為單獨適應症。世衛組織SAGE工作組撰寫的《帶狀皰疹疫苗背景文件》對帶狀皰疹疫苗給藥提出建議，包括奧地利和瑞典(針對50歲及以上人群)，美國、加拿大、希臘、韓國及泰國(60歲及以上人群)，澳大利亞(針對60至79歲的人群)及英國(針對70至79歲的人群)。

根據弗若斯特沙利文的資料，中國50歲或以上人群的疫苗接種率從2020年0.04%增加至2022年約0.13%。根據弗若斯特沙利文的資料，按銷售收入計，中國帶狀皰疹疫苗市場從2015年的零增加至2021年的人民幣6億元，並預計將增加至2025年的人民幣108億元，2021年至2025年的複合年增長率為103.8%，以及將進一步增加至2030年的人民幣281億元，2025年至2030年的複合年增長率為21.1%。在美國，50歲或以上人群於2021年的帶狀皰疹疫苗接種率約為26.8%，而中國約為0.1%。到2030年，美國50歲或以上人群的累計疫苗接種率預計約為70%。就銷售收入而言，美國帶狀皰疹疫苗市場從2016年的5億美元增至2021年的17億美元，2016年至2021年的複合年增長率為27.2%，並預計2025年將穩定在17億美元，2021年至2025年的複合年增長率為0.2%，及於2030年降至16億美元，2025年至2030年的複合年增長率為-14%。從2023年到2030年，美國的帶狀皰疹疫苗市場預計將保持穩定，原因是(i)美國是帶狀皰疹疫苗相對成熟的市場，美國50歲及以上人群於2021年的帶狀皰疹疫苗接種率為26.8%；及(ii)美國50歲及以上人群於2021年為119百萬，預計於2030年將達到130百萬，而美國50歲及以上人群預計將以較慢速度增長，平均同比增長率在0.8%至1.0%之間。目前，Shingrix®是美國唯一商業化的帶狀皰疹疫苗。在醫療覆蓋方面，Shingrix®在美國被醫療保險D部分覆蓋，極大減輕了患者接種疫苗的經濟負擔，醫療補助覆蓋美國約三分之二州份50歲及以上人群的Shingrix®。Shingrix®的價格在美國保持穩定，約為每劑120美元。隨着更多具有更先進技術的帶狀皰疹疫苗在美國獲得批准及銷售，帶狀皰疹疫苗的價格在未來預計會上漲。

在東南亞，50歲及以上人群從2016年的134.7百萬增至2021年的144.5百萬，複合年增長率為1.4%，預計增長率於未來會繼續增長，於2026年達到156.2百萬，2021年至2026年的複合年增長率為1.6%，東南亞帶狀皰疹的新增病例從2016年的1.57百萬增至2021年的1.79百萬，該期間的複合年增長率為2.7%。隨着50歲以上人群的增加，東南亞的新病例將在2026年達到1.99百萬，2021年至2026年的複合年增長率為2.2%。50歲以上人口的增長加上東南亞帶狀皰疹新病例的增加意味着帶狀皰疹疫苗在東南亞有很大的潛在市場。東南亞由新加坡、菲律賓、馬來西亞、印度尼西亞等11個國家組成，且每個國家目前均有不同的國家醫療保險覆蓋範圍。

## 業 務

帶狀皰疹疫苗已在新加坡、馬來西亞及菲律賓等一些東南亞國家銷售，而在印度尼西亞等其他東南亞國家則沒有疫苗。不同東南亞國家的帶狀皰疹疫苗的定價各不相同，這取決於當地醫療發展水平和當地人士的負擔能力。例如，Shingrix的每劑價格在新加坡為430新元。在醫療保險覆蓋範圍方面，帶狀皰疹疫苗一般不在新加坡、馬來西亞和菲律賓等東南亞國家的當地疫苗接種時間表中。人們想要接種疫苗時須自己支付開支。此外，優惠的政府政策在東南亞推廣了帶狀皰疹疫苗。例如，傳染病學會(新加坡)手冊(2020年版)推薦帶狀皰疹疫苗用於預防帶狀皰疹。

我們亦打算進行營銷活動，以提升公眾對帶狀皰疹的認識以及接種帶狀皰疹疫苗的益處及成本，從而進一步把握有所提升的公眾意識。根據弗若斯特沙利文的資料，LZ901一經批准後不太可能被納入國家免疫規劃，乃由於其主要供50歲或以上的成人使用，而截至最後實際可行日期帶狀皰疹疫苗未被納入國家醫保目錄。因此，公眾需要自費購買LZ901。不獲納入國家免疫規劃或國家醫保目錄將不會影響LZ901的定價，乃由於我們將按市價為我們的在研產品定價。然而，倘同類產品獲納入國家醫保目錄，同類產品將獲得以市場滲透度計的市場競爭優勢，這將導致我們的在研產品面對市場壓力。同時，據弗若斯特沙利文所確認，共有五款抗病毒藥物治療帶狀皰疹，包括阿昔洛韋、伐昔洛韋、泛昔洛韋、溴夫定及膦甲酸鈉。阿昔洛韋視乎劑型列為A類或B類，而伐昔洛韋、泛昔洛韋及膦甲酸鈉被列入國家醫保目錄的B類。該等藥物亦為PHN的四款一線治療藥物，包括普瑞巴林、加巴噴丁、阿米替林及5%利多卡因貼片，全部均列入國家醫保目錄的B類。根據《基本醫療保險用藥管理暫行辦法》，國家藥品目錄中的西藥及中藥分為「甲類藥品」及「乙類藥品」。參保人使用「甲類藥品」按基本醫療保險規定的付款標準及分佔辦法支付費用，使用「乙類藥品」先由參保人自付一定比例，其後再根據基本醫療保險規定的分佔辦法支付。「乙類藥品」個人先行自付的比例由省級或統籌地區醫療保障行政部門確定。詳情請參閱本文件「監管概覽—監管規定—生物類似藥申報及審批—藥品經營」。

截至最後實際可行日期，中國有兩款帶狀皰疹疫苗獲得批准，即葛蘭素史克的Shingrix®(按於2021年的銷售收入計其亦佔約100%的全球市場)及百克生物的

## 業 務

感維(其近期於2023年1月獲批及將於2023年6月開始銷售)。下表載列Shingrix®及百克生物的感維之詳情：

公司名稱	葛蘭素史克	百克生物
產品名稱	Shingrix®	感維
適應症	帶狀皰疹及PHN <sup>(1)</sup>	帶狀皰疹
技術類型	重組	減毒活
目標年齡／性別組	免疫功能正常的男性及女性 50歲及以上的成人以及 免疫缺陷的男性即女性 年齡≥19歲	年齡40歲及以上 的男性和女性
減輕帶狀皰疹的有效性	50至59歲：96.6% 60至69歲：97.4% 70歲以上：91.3%	≥40歲：57.6% 40至49歲：37.4% 50至59歲：62.7% 60至69歲：64.4% ≥70歲：18.6%
減輕帶狀皰疹後 神經痛的有效性	≥50歲：91.2% ≥70歲：88.8%	≥45歲：62.8% ≥65歲：62.9%
針對帶狀皰疹的 疫苗的長期有效性	50歲及以上：81.6% (接種疫苗後的首6至10年)	不適用
批准日期	美國：2017年10月20日 歐洲：2018年3月28日 中國：2019年5月22日 <sup>(2)</sup>	中國：2023年1月29日 (預計於2023年6月開始銷售)
價格	中國為人民幣1,600元／劑， 海外為約120美元／劑	人民幣1,369元／劑
疫苗接種程序	兩劑，於第一劑後的2至6個月 接種第二劑	一劑

附註：

- (1) 儘管Shingrix®的適應症包括歐盟的PHN，但其並不意味着Shingrix®較未將PHN列為單獨適應症產品的同類產品具有任何優勢，因為任何預防帶狀皰疹的疫苗本質上均將預防PHN，而不論PHN是否被列為單獨適應症。
- (2) GlaxoSmithKline plc並無於中國內地進行Shingrix®臨床試驗，而是使用海外數據支持Shingrix®在中國內地有條件批准。於取得有條件批准後，GlaxoSmithKline plc已於2021年在中國啟動Shingrix®的後續III期臨床試驗，預期將於2023年完成。

資料來源：弗若斯特沙利文分析

截至最後實際可行日期，美國僅有一種已上市的帶狀皰疹疫苗(即Shingrix®)，以及正在開發的四種帶狀皰疹疫苗。於2020年11月，Zostavax®不再於美國使用，因為其作為帶狀皰疹預防的有效性低，市場競爭力疲弱，已經停止在美國生產。於2021年，Shingrix®在美國的銷售額為1,727.2百萬美元。截至最後實際可行日期，印度尼西亞並無已上市的帶狀皰疹疫苗且並無開發中的帶狀皰疹疫苗的臨床研究資料。截至最後實際可行日期，新加坡有兩種已上市的帶狀皰疹疫苗(即Shingrix®和Zostavax®)，且並無正在開發的帶狀皰疹疫苗。在美國獲批的疫苗需要在東南亞進行額外的臨床試驗及批准程序。每個東南亞國家對疫苗產品均有不同的規定。然而，一旦某種疫苗獲FDA批准，其將在東南亞獲得高度認可以及進行當地臨床試驗所需的時間和審批程序將大幅減少。

## 業 務

除我們的LZ901之外，中國還有三款帶狀疱疹疫苗在研，包括一款帶狀疱疹減毒活疫苗以及兩款重組帶狀疱疹疫苗，而澳洲、菲律賓及美國則有六款處於臨床階段的其他在研帶狀疱疹疫苗。萬泰生物策略性地放棄了其減毒活帶狀疱疹疫苗的開發，原因是II期臨床試驗結果表明其保護效力不如Shingrix®。LZ901不會面臨與萬泰生物帶狀疱疹疫苗相同的停止研發的風險，因為LZ901是重組疫苗，而萬泰生物的帶狀疱疹疫苗是減毒活疫苗，LZ901的I期臨床試驗的細胞免疫反應和體液反應數據表明LZ901的免疫原性並不弱於Shingrix®。減毒活帶狀疱疹疫苗一般生產成本較低及引致較少副作用，惟其會保留殘餘病毒及不適用於免疫系統弱化的人群。另一方面，重組帶狀疱疹疫苗的優點是在避免引起不良健康影響的其他病原體成分的同時誘導免疫反應，對免疫系統較差的人群具有安全性。下表載列澳大利亞、中國、菲律賓及美國正在開發的帶狀疱疹疫苗的詳情：

疫苗名稱	技術	公司	研發進展	臨床應用 國家	臨床批准 日期	I期臨床 試驗日期 <sup>(1)</sup>	劑型	合資格臨床試驗 的年齡/性別
帶狀疱疹 減毒活疫苗	減毒活	上海生物製品研究所	II期(已完成)	中國	2017年8月21日	2018年11月20日	輸液用濃縮液 的粉末	40歲及以上的 男性和女性
重組帶狀 疱疹疫苗(CHO)	重組	綠竹生物	II期	中國	2021年8月4日	2022年1月15日	液體	50歲及以上的 男性和女性
			I期	美國	2022年7月13日	2023年2月		
重組帶狀疱疹 疫苗(CHO)	重組	Curevo Inc.	II期	美國	不適用	2019年1月	不適用	50歲及以上的 男性和女性
重組帶狀疱疹 疫苗(CHO)	重組	Eyegene Inc.	I期(已完成)	澳大利亞	不適用	2020年1月	不適用	50歲至70歲的 男性和女性
重組帶狀疱疹 疫苗(CHO)	重組	Dynavax Technologies Corporation	I期	澳大利亞	不適用	2020年1月	不適用	50歲至69歲的 男性和女性
重組帶狀疱疹 疫苗(CHO)	重組	中慧元通/上海怡道	I/II期	中國	2020年5月6日	2021年12月13日	液體	40歲及以上的 男性和女性
重組帶狀疱疹 疫苗(CHO)	重組	邁科康生物	I期	中國	2022年1月4日	2022年10月21日	不適用	18歲及以上的 男性和女性
重組帶狀疱疹 疫苗	重組	瑞科生物	I期	菲律賓	2022年12月19日	不適用	不適用	不適用
RNA帶狀 疱疹疫苗 JCXH-105	srRNA	嘉晨西海	FDA批准 啟動I期	美國	2022年12月19日	不適用	不適用	不適用
VZV modRNA	mRNA	Pfizer Inc. & BioNTech SE	I/II期	美國	不適用	2023年1月25日	冷凍或冷凍乾粉	50歲至69歲的 男性和女性

資料來源：弗若斯特沙利文分析

附註：

- (1) 臨床試驗期首次公開發佈的日期。
- (2) 邁科康生物開發的重組帶狀疱疹疫苗已採用胞嘧啶磷酸鳥苷寡核苷酸(「CpG ODN」)作為佐劑，其安全性尚未被證明。另一方面，根據弗若斯特沙利文的資料，LZ901已採用鋁佐劑，其於疫苗開發中廣泛使用及安全。

資料來源：國家藥監局藥品評審中心(「CDE」)、上市公司公開披露、弗若斯特沙利文分析

## 業 務

Curevo Inc. 及 Eyegene Inc. 不太可能就彼等的帶狀皰疹疫苗在中國尋求商業化的市場批准，原因是 Curevo Inc. 及 Eyegene Inc. 均為韓國公司，而韓國生物製藥公司經常通過在東南亞銷售疫苗（但罕見在中國銷售）來擴大市場。此外，Curevo Inc. 及 Eyegene Inc. 均無為彼等的帶狀皰疹疫苗在中國申請CTA批准。截至最後實際可行日期，中國沒有一家韓國公司生產的獲批疫苗。Dynavax Technologies Corporation 亦不太可能為其重組帶狀皰疹疫苗(CHO)在中國的商業化尋求市場批准。截至最後實際可行日期，Dynavax在中國沒有產品銷售且並無計劃在中國啟動臨床試驗。江蘇瑞科生物技術股份有限公司及嘉晨西海(杭州)生物技術有限公司是中國公司，未來可能比國際公司更有動力尋求將各自的在研產品在自己的國家商業化。然而，即使彼等有該等計劃，彼等各自的在研產品亦不太可能在短期內進入中國市場，因為為了將相關在研產品在中國商業化，彼等需在中國完成新的臨床試驗，而截至最後最後可行日期，彼等均無為相關在研產品在中國註冊任何臨床試驗。

為支持LZ901於中國的銷售及營銷工作，我們計劃於向國家藥監局呈交LZ901的BLA後，在2024年第三季度前後建立我們的LZ901商業化團隊。此外，我們計劃根據行政區域與CSO合作，以擴充LZ901的銷量及提升其市場滲透率。為提升LZ901於海外市場的競爭力，我們將根據市場狀況制訂相應銷售策略。我們可能會制訂對外授權或合作策略。我們計劃於中國在內部將LZ901商業化，並與擁有強大銷售和營銷網絡的跨國製藥公司合作，在海外市場(包括在美國和東南亞國家)快速將LZ901在全球範圍內商業化。在與該等跨國製藥公司進行合作後，我們計劃向該等跨國製藥公司授權在議定的市場和國家生產及銷售LZ901。截至最後實際可行日期，我們已經探索與第三方討論在中國以外的市場對外授權LZ901的合作機會，但並無發現任何合作夥伴，同時可能在2025年第二季度於美國完成LZ901的II期臨床試驗後尋求該對外授權機會。我們亦可能建設海外生產車間及建立我們自己的海外銷售團隊。有關詳情，請參閱本文件「業務－商業化」。LZ901可能無法獲得高市場接受度，原因是Shingrix®具有先發優勢，按銷售收入計佔全球和中國市場近100%的份額。詳情請參閱本文件「風險因素－與我們的業務及行業有關的風險－與銷售及分銷我們的在研產品有關的風險－我們在競爭激烈的環境中經營，且我們可能無法與現有及未來的競爭對手有效競爭。」及「行業概覽－帶狀皰疹疫苗市場－競爭格局」。

## 業 務

然而，Shingrix®的III級AE發生率為23.3%，且與Shingrix®相比，LZ901具有不同的抗原結構及使用不同佐劑的製劑，這表明發生率更低，因為基於LZ901的I期臨床試驗結果，在施用LZ901的受試者中並無發現III級AE。此外，LZ901預計將按每針約人民幣500至800元的零售價定價，每次治療共注射兩針，且不需要第三劑加強注射，與中國其他商業在售帶狀皰疹疫苗的零售價相比，其更經濟實惠，Shingrix®定價為每針人民幣1,600元，每次治療共注射兩針。由於LZ901高度穩定，易於儲存和運輸，使用方便，價格低廉，副作用輕微，安全性良好，具有分子結構優勢和強大的保護作用，我們預計LZ901將在未來佔據較大市場份額。有關LZ901競爭優勢的更多詳情，請參閱本節「—我們的產品及在研產品—我們的核心理產品和臨床階段的在研產品—1.LZ901—競爭優勢」。

考慮到下列因素，我們認為我們的LZ901具有巨大的市場潛力。

- **對中國國內疫苗製造商有利的政府政策。**於2017年，《國務院辦公廳關於進一步加強疫苗流通和預防接種管理的意見》載列了促進國內疫苗製造商擴大疫苗生產、自主研發及提高疫苗質量以支持新疫苗研發和產業化的原則。因此，我們相信我們將受益於該等利好的政府政策，LZ901在未來將佔據較大市場份額。
- **政府支持和鼓勵疫苗接種發展的新舉措。**根據中國的第十四個五年計劃，其提出改善老年人的健康是此期間的一項關鍵任務。此外，國家衛健委推薦50歲及以上的人士接種帶狀皰疹疫苗，以預防帶狀皰疹。根據《2022年中國帶狀皰疹疫苗專家共識》，為預防帶狀皰疹，建議50歲及以上的人士（無論個人是否有水痘感染史或水痘疫苗接種史）接種帶狀皰疹疫苗。
- **疫苗接種的成本效用。**帶狀皰疹是一種病毒感染，會導致疼痛的皮疹，對生活質量產生負面影響。帶狀皰疹也可能復發，帶狀皰疹的復發率隨着年齡的增長而增加。未接種疫苗患者的帶狀皰疹復發率約為4%至6%。在接種帶狀皰疹疫苗後，接種疫苗的患者帶狀皰疹復發的風險降低約50%。基於一項調查研究，帶狀皰疹（包括出現和未出現併發症的患者）的平均治療成本為每位患者約人民幣840元，而根據《中國50歲及以上人群的帶狀皰疹疾病負擔：基於社區的回顧性調查》，中國50歲及以上人士出現併發症的患者帶狀皰疹的平均治療成本為每位患者約人民幣1,221元，同時LZ901的零售價預計定價為每針約人民幣500元至人民幣800元，每次治療共注射兩針且無需第三劑

## 業 務

加強針<sup>(1)</sup>。帶狀皰疹的治療主要包括門診、住院及藥物治療，而帶狀皰疹的平均治療成本乃按(i)門診費用、(ii)住院費用及(iii)其他費用(包括非處方藥成本、尋求醫療服務的交通成本、照顧患者的生產力損失以及其他被認為與帶狀皰疹相關的成本)計算。根據弗若斯特沙利文的資料，考慮到帶狀皰疹帶來的疼痛和對生活質量的負面影響，未接種疫苗的患者的帶狀皰疹複發率較高，這可能導致治療帶狀皰疹及其併發症的費用增加，而LZ901的成本固定為注射兩針，每針為人民幣500元至人民幣800元，接受LZ901帶狀皰疹疫苗接種是最為明智的選擇。

- 與Shingrix<sup>®</sup>相比，LZ901的安全和指示性療效良好。誠如中國LZ901的I期臨床試驗所證明，與施用Shingrix<sup>®</sup>的受試者相比，施用LZ901的受試者的I級AE和II級AE的總體數量和發生率較低，在施用Shingrix<sup>®</sup>的受試者中沒有觀察到III級AE，而在施用Shingrix<sup>®</sup>的受試者中觀察到一例III級AE，表明LZ901的副作用輕微，安全性良好。此外，低劑量和高劑量LZ901組別報告的AE發生率為55%，低於報告AE發生率為100%的Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組，與報告AE發生率為50%的安慰劑組相似。

LZ901誘導細胞免疫反應，對帶狀皰疹有很強的保護作用。與BALB/c小鼠中的Shingrix<sup>®</sup>相比，LZ901誘導更強的細胞免疫反應，多種免疫細胞激活生物標誌物的表達更高。此外，根據於中國進行的LZ901的I期臨床試驗收集的免疫原性數據，已經證明與Shingrix<sup>®</sup>相比，LZ901全程接種後抗VZV抗體水平並無顯著差異，表明LZ901的免疫原性不低於Shingrix<sup>®</sup>。

附註：

- \* Li Y、An Z、Yin D、Liu Y、Huang Z、Xu J、Ma Y、Tu Q、Li Q、Wang H。中國≥50歲人群的帶狀皰疹疾病負擔：基於社區的回顧性調查。PLoS One。2016年4月7日；11(4)：e0152660。

## 業 務

### 競爭優勢

我們認為，與目前在中國上市的帶狀疱疹疫苗相比，LZ901具有以下優勢(尤其是價格低廉及副作用小)：

#### 價格低廉

LZ901的零售價預計約為人民幣500至800元一針，每個療程共注射兩針且不需要第三劑加強針，與中國其他市售帶狀疱疹疫苗的零售價相比，價格更經濟實惠，Shingrix®定價為每針人民幣1,600元，每次治療共注射兩針。由於LZ901適用於年齡為50歲及以上的中老年人，彼等對價格敏感且可能會選擇價格較低的帶狀疱疹疫苗，我們將LZ901定價為每針約人民幣500元至人民幣800元。經考慮(i)當前帶狀疱疹疫苗的競爭格局；(ii) LZ901的預期定價及其他帶狀疱疹疫苗的定價(其中Shingrix®售價約人民幣1,600元/劑，每次治療共注射兩劑，而一旦感維於2023年6月開始銷售，將定價為約人民幣1,369元/劑，每次治療共注射一劑)；及(iii)我們的製造能力(這將使我們能夠降低LZ901的生產成本及提高盈利能力)，我們相信，我們能夠保持穩健的利潤率及提高目標人群對帶狀疱疹疫苗的接受度，同時獲得LZ901的市場份額。

#### 副作用小及安全性好

由於液體製劑只含有氫氧化鋁佐劑，且不含免疫刺激物，這就降低了注射部位出現嚴重不良反應的可能性，因此使用LZ901的副作用很小。誠如LZ901在中國的I期臨床試驗證明，施用LZ901的受試者的I級AE和II級AE的總體數量和發生率均低於施用Shingrix®的受試者，且施用LZ901的受試者並無觀察到III級AE，而施用Shingrix®的受試者則觀察到一次III級AE，表明LZ901的副作用小及安全性好。此外，低劑量及高劑量LZ901組報告的AE發生率為55%，其低於Shingrix®陽性對照組報告的100%的AE發生率，且類似於安慰劑組報告的50%的AE發生率。

LZ901是一種重組帶狀疱疹病毒疫苗。與減毒活病毒疫苗不同，LZ901誘導免疫反應，同時避免接種減弱的帶狀疱疹病毒疫苗產生的殘留毒力的風險。

#### 分子結構優勢

LZ901具有包含兩個Fc區的四聚體分子結構，這兩個Fc區主動將VZV gE呈遞至APC的細胞膜表面Fc受體以觸發免疫反應。VZV gE胞外域的羧基端連接到IgG1的Fc片段上，基於VZV gE形成共價二聚體的特性，利用多步液相色譜過程，從成分複雜的蛋白溶液中純化得到含有兩個Fc的高純度重組VZV gE四聚體-Fc融合蛋白。於臨床前研究中，與自然發生的VZV gE相比，LZ901表現出更好的免疫原性，誘導出更高水平的中和抗體滴度。

## 業 務

高度穩定、容易儲存及運輸以及方便使用

LZ901採用高穩定性液體劑型，便於儲存和運輸。其在37°C時穩定兩周，在25°C時穩定12周，在2-8°C時穩定24個月。

強大的保護

LZ901誘導細胞免疫反應，針對帶狀疱疹提供強大保護。與BALB/c小鼠中的Shingrix®相比，我們的LZ901誘導更強的細胞免疫反應，多種類型的免疫細胞啟動生物標志物的表達更高。此外，根據從LZ901在中國的I期臨床試驗所收集的免疫原性數據，其證明與Shingrix®相比，在全療程接種LZ901後，抗VZV抗體水平並無顯著差異，表明LZ901的免疫原性不比Shingrix®弱。

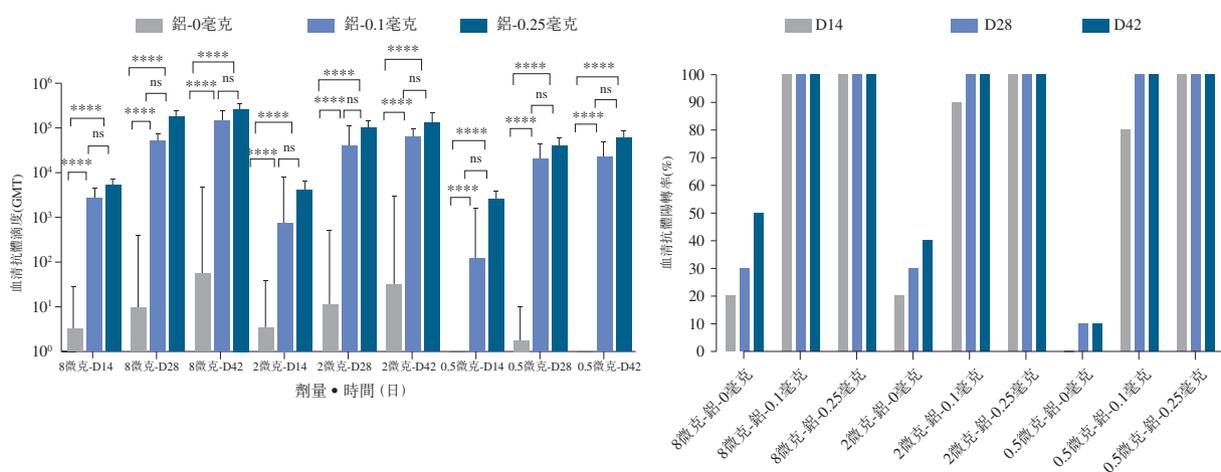
臨床前研究概要

我們進行多項體外、體內及動物臨床前研究，以評估LZ901的免疫原性、療效及安全性。

LZ901使用氫氧化鋁佐劑配方的免疫原性研究

在LZ901的液體配方中添加氫氧化鋁佐劑確認能改善LZ901的免疫原性，由向小鼠注射具有不同水平氫氧化鋁佐劑的LZ901得以證明。如下圖所顯示，將氫氧化鋁佐劑的添加量由0.1毫克增加至0.25毫克大幅改善LZ901的免疫原性。

用不同鋁含量的三劑LZ901疫苗免疫小鼠後血清VZV gE抗體的幾何平均滴度(GMT)



資料來源：公司資料

## 業 務

### LZ901於各種儲存條件下的穩定性研究

LZ901已確定在37°C時穩定兩周，在25°C時穩定12周，在2-8°C時穩定24個月。在2-8°C條件下，24個月後檢測LZ901的pH值、蛋白含量及吸附率，並通過雙抗體夾心ELISA測定LZ901的相對體外效力，以研究生物活性。驗證試驗結果符合規範要求，2-8°C穩定性試驗仍在進行中。

此外，將LZ901在37°C下儲存兩周，進行陽性轉化分析以研究體內功效。LZ901在37°C儲存兩周及在25°C儲存12周的穩定性試驗結果符合規範要求，表明LZ901在37°C儲存兩周及在25°C儲存12周均可保持穩定。

### 比較LZ901與Shingrix®的頭對頭免疫原性研究

在BALB/c小鼠研究中，我們的LZ901與Shingrix®相比誘導更強的細胞免疫反應，更高的表達多種類型的免疫細胞啟動生物標誌物。我們進行了一項BALB/c小鼠研究，通過檢測啟動生物標誌物的表達，包括干擾素- $\gamma$ （「IFN- $\gamma$ 」）、白細胞介素2（「IL-2」）、白細胞介素4（「IL-4」）和分化標誌物群40配體（「CD40L」），評估LZ901和Shingrix®對啟動輔助型(CD4+) T細胞和細胞毒性(CD8+) T細胞的效果。本實驗的目的是比較兩次皮下注射LZ901和Shingrix®的BALB/c小鼠，考察小鼠在不同時間點的血清特異性抗體滴度和最後一次免疫後兩周細胞免疫反應的免疫原性。

### gE特異性體液免疫反應

LZ901和Shingrix®免疫小鼠血清中VZV gE特異性抗體的滴度會進行量度，以評估LZ901和Shingrix®的體液免疫反應。Shingrix®免疫的小鼠與LZ901免疫的小鼠之間的滴度沒有顯著差異，這表明LZ901的體液免疫反應水平與Shingrix®無顯著性差異。下表總結LZ901免疫小鼠、Shingrix®免疫小鼠和小鼠對照組在第一次接種後3周和第二次接種後2周的血清VZV gE特異性抗體滴度。

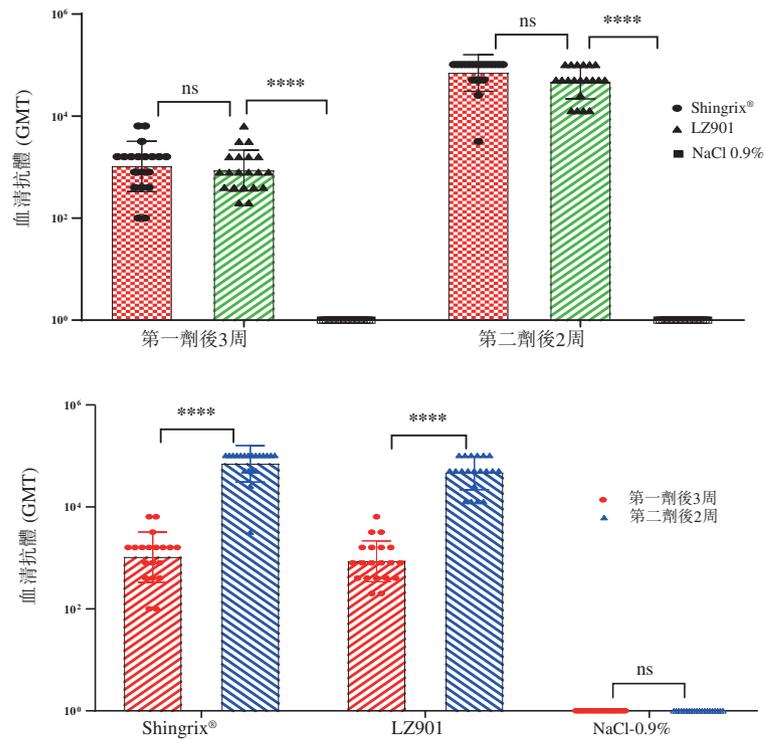
#### 不同劑量組別小鼠血清滴度和抗體陽性轉化率

組別	小鼠數目	第一劑後三周		第二劑後兩周		GMT比率 (兩劑/一劑)
		GMT	陽性率 (%)	GMT	陽性率 (%)	
Shingrix®	20	1,033	95	69,941	100	67.7
LZ901	20	857	100	46,144	100	53.8
NaCl-0.9%	20	1	0	1	0	1

資料來源：公司資料

## 業 務

不同劑量組別BALB/c小鼠血清抗體滴度



附註：無顯著差異（「ns」） $p \geq 0.05$ ，\*\*\*\*  $p < 0.0001$

資料來源：公司資料

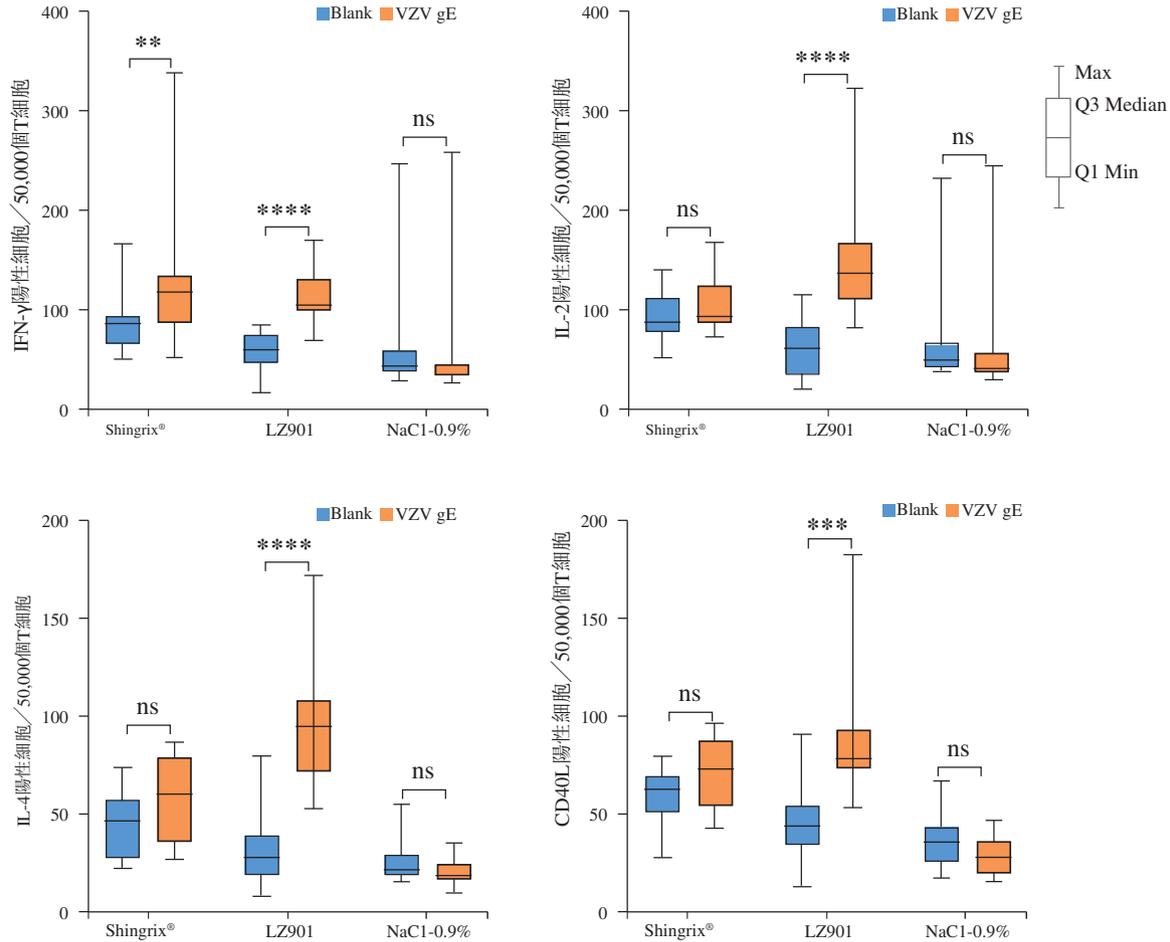
### gE特異性細胞免疫反應

在研究中，Shingrix®用作陽性對照，以評估LZ901的gE特異性細胞免疫反應。為評估LZ901誘導的細胞免疫反應，我們研究第二次接種後BALB/c小鼠的脾細胞，以確定輔助型(CD4+) T細胞和細胞毒性(CD8+) T細胞的數量，以及至少一種使用細胞內細胞因子染色在50,000個T細胞中檢測到的標記物(IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4及CD40L)。

在施用第二劑LZ901後，與基線未刺激小鼠相比，VZV gE刺激小鼠中表達VZV gE特異性IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4及CD40L的輔助型(CD4+) T細胞數量顯著增加。然而，在施用第二劑Shingrix®後，與基線未刺激小鼠相比，僅在VZV gE刺激的小鼠中表達VZV gE特異性IFN- $\gamma$ 的輔助型(CD4+) T細胞的數量顯著增加。與Shingrix®相比，觀察到LZ901免疫的小鼠具有顯著更高的活化生物標誌物表達量和更高比例的表達多種生物標誌物的輔助型(CD4+)T細胞及細胞毒性(CD8+) T細胞，這表明LZ901對帶狀疱疹有很強的保護作用。

## 業務

### LZ901和Shingrix®啟動輔助型(CD4+) T細胞生物標誌物的表達



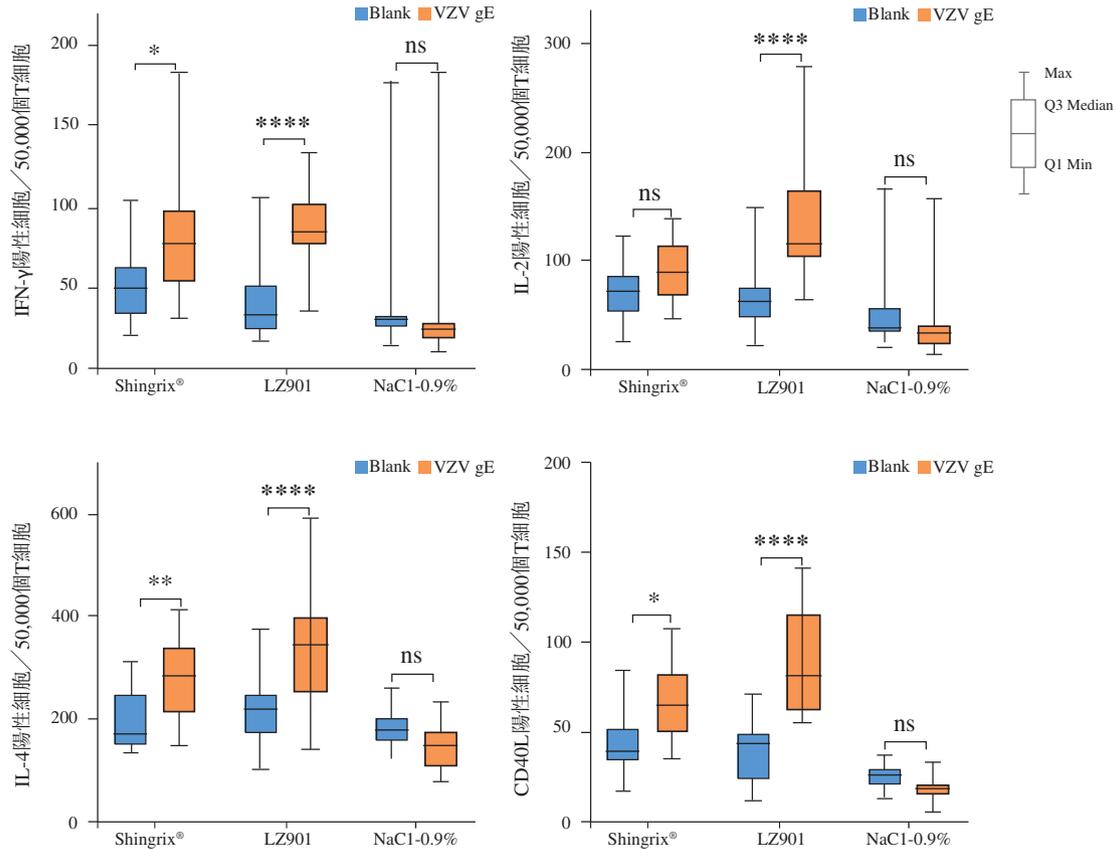
附註：ns  $p \geq 0.05$ ，\*\*  $p < 0.01$ ，\*\*\*  $p < 0.001$ ，\*\*\*\*  $p < 0.0001$ 、誤差線描繪最小值和最大值

資料來源：公司資料

施用第二劑LZ901後10至14天，與未刺激的小鼠相比，VZV gE刺激的小鼠中表達VZV gE特異性IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4和CD40L的細胞毒性(CD8+) T細胞數量明顯增加。然而，在施用第二劑Shingrix®後10至14天，與基線未刺激的小鼠相比，只有VZV gE刺激的小鼠中表達VZV gE特異性IFN- $\gamma$ 、IL-4和CD40L的細胞毒性(CD8+) T細胞數量明顯增加，但增加的水平 and 幅度沒有LZ901那麼高。

## 業 務

### LZ901和Shingrix®啟動細胞毒性(CD8+) T細胞生物標誌物的表達



附註：ns  $p \geq 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*\*\*  $p < 0.0001$ 、誤差線描繪最小值和最大值

資料來源：公司資料

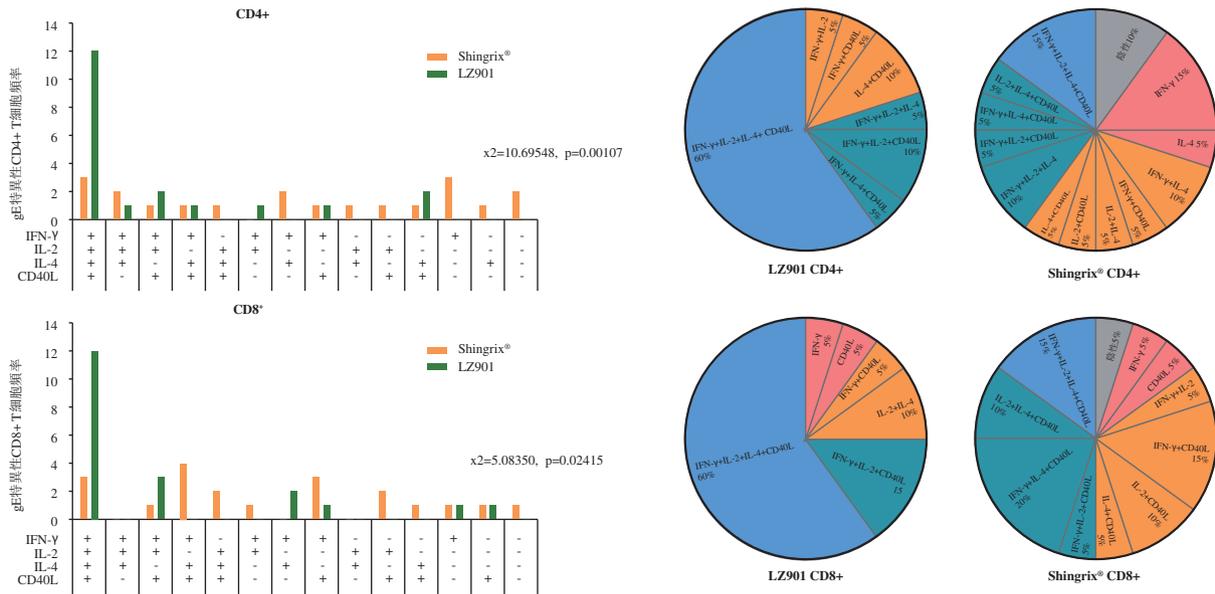
LZ901用藥小鼠中表達兩種、三種或四種啟動生物標誌物組合的輔助型(CD4+) T細胞的比例明顯高於Shingrix®用藥小鼠中的輔助型(CD4+) T細胞。LZ901用藥小鼠中表達兩種、三種或四種啟動生物標誌物組合的細胞毒性(CD8+) T細胞的比例明顯高於Shingrix®用藥小鼠中的細胞毒性(CD8+) T細胞。

對於LZ901免疫組，小鼠gE特異性輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩種活化生物標誌物的比例為100%，表達至少三種活化生物標誌物的比例為80%，表達四種活化生物標誌物的比例為60%。此外，小鼠gE特異性細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩種活化生物標誌物的比例為90%，表達至少三種活化生物標誌物的比例為75%，表達四種活化生物標誌物的比例為60%。90%的小鼠gE特異性輔助型(CD4+) T細胞表達IFN- $\gamma$ ，85%的小鼠gE特異性細胞毒性(CD8+) T細胞表達CD40L。

## 業 務

對於Shingrix®免疫組，小鼠gE特異性輔助型(CD4+)T細胞表達至少兩種活化生物標誌物的比例為70%，表達至少三種活化生物標誌物的比例為40%，表達四種活化生物標誌物的比例為15%。此外，小鼠gE特異性細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩種活化生物標誌物的比例為85%，表達至少三種活化生物標誌物的比例為50%，表達四種活化生物標誌物的比例為15%。65%的小鼠gE特異性CD4+ T細胞表達IFN- $\gamma$ ，85%的小鼠gE特異性CD8+ T細胞表達CD40L。

### LZ901和Shingrix®對輔助型(CD4+) T細胞和細胞毒性(CD8+) T細胞表達多種VZV gE特異性生物標誌物的啟動作用



資料來源：公司資料

## 業 務

### I 期臨床試驗結果摘要

**試驗設計。**我們開展了一項隨機、雙盲及主動對照的I期臨床試驗，以評估安全性和耐受性，初步探索LZ901在50至70歲健康人群中的免疫原性。LZ901的I期臨床試驗共有80名受試者入組。受試者分為四組，包括(i)低劑量組，當中20名受試者接種50微克/0.5毫升/瓶LZ901，(ii)高劑量組，當中20名受試者接種100微克/0.5毫升/瓶LZ901，(iii) 20名受試者接種0.5毫升/瓶安慰劑對照，及(iv) 20名受試者接種50微克/0.5毫升/瓶GlaxoSmithKline Biologicals SA的Shingrix®陽性對照疫苗。試驗組別的詳情載於下表：

組別	受試者數目		
	LZ901	佐劑	Shingrix®
低劑量	20	—	—
高劑量	20	—	—
安慰劑對照	—	20	—
陽性對照	—	—	20

低劑量LZ901組、高劑量LZ901組和安慰劑對照組在第0天和第1個月接受肌肉注射，Shingrix®陽性對照組在第0天和第2個月接受肌肉注射。接種每劑疫苗前和接種後第三天，對所有受試者進行血液生化、血常規和尿常規檢查，並觀察異常實驗室指標。全部80名受試者均已完成I期臨床試驗。

安全性和耐受性的主要終點為(i)注射疫苗後30分鐘內、7天內(包括徵集性局部AE和系統性AE)和30天內(非徵集性AE)的不良反應(「AE」)，以及不同嚴重程度的疫苗相關和無關AE的發生率；(ii)試驗期間的嚴重不良事件(「SAE」)；及(iii)每次接種後第三天的實驗室檢測指標異常。免疫原性的探索性終點為(i)抗gE抗體含量及抗VZV抗體GMT及陽性轉化率；(ii)接種疫苗後30天的細胞免疫反應；及(iii)接種疫苗後30天抗Fc抗體和抗核抗體水平的變化。探索LZ901的免疫原性之初步研究屬自願性，而II期臨床試驗已於完成安全性及耐受性的主要終點後啟動。

**試驗情況。**I期臨床試驗於2022年1月啟動。據主管監管機關確認，I期臨床試驗經已完成。詳情請參閱本節「—與主管當局的重要溝通」。

## 業 務

**安全性和耐受性。**結果顯示，在50至70歲的健康人群當中，LZ901屬安全及高度耐受。與Shingrix®陽性對照組相比，低劑量及高劑量LZ901組觀察到的AE頻率和嚴重程度均遠遠較低。低劑量及高劑量LZ901試驗組別的AE總體數量及發生率遠較Shingrix®陽性對照組為低。於各組觀察到的AE主要為一級AE，其次為二級AE。低劑量及高劑量LZ901組別的AE總體數量及發生率遠較Shingrix®陽性對照組為低。於Shingrix®陽性對照組中發現一次III級AE。於低劑量LZ901組及高劑量LZ901組中，概無受試者出現任何三級AE或任何SAE，亦概無受試者退出試驗，顯示出LZ901高度耐受。低劑量LZ901組及高劑量LZ901組的AE發生率相若，並較Shingrix®陽性對照組為低。

於低劑量LZ901組的20名受試者中，其中11名出現26次AE，發生率為55.0%。低劑量LZ901組一級、二級及三級AE的發生率分別為35.0%、10.0%及0%。於低劑量組觀察到的AE為接種處痛楚、接種處腫脹、接種處瘙癢、疲勞、頭痛、胃痛、痔瘡、肌肉酸痛、咽炎、真菌感染及撕裂增加。

於高劑量LZ901組的20名受試者中，其中11名出現29次AE，發生率為55.0%。高劑量LZ901組一級、二級及三級AE的發生率分別為50.0%、5.0%及0%。於高劑量組觀察到的AE為接種處痛楚、接種處腫脹、接種處瘙癢、接種處出現斑點紅斑、疲勞、寒冷、頭痛、神經痛、牙痛、胃痛、扁桃腺炎、支氣管炎、口咽部不適、過敏性鼻炎、韌帶扭傷、瘙癢及美尼爾氏綜合症。

於安慰劑對照組的20名受試者中，其中10名出現17次AE，發生率為50.0%。安慰劑組一級、二級及三級AE的發生率分別為25.0%、5.0%及0%。於安慰劑對照組觀察到的AE為接種處痛楚、接種處不適、疲勞、頭痛、感覺異常、便秘、便血、腹瀉、肌肉酸痛、骨關節炎及乾眼症。

於Shingrix®陽性對照組中，20名受試者中其中20名出現107次AE，發生率為100%。Shingrix®陽性對照組一級、二級及三級AE的發生率分別為95.0%、45.0%及10%。於Shingrix®陽性對照組觀察到的AE為接種處痛楚、接種處腫脹、接種處瘙癢、接種處出現斑點紅斑、接種處硬化、發熱、疲勞、頭暈、肌肉酸痛及尿道感染。

主要觀察到一級AE及二級AE。於Shingrix®陽性對照組中發現一次三級AE(接種部位腫脹)。三級AE為嚴重或在醫學上屬嚴重，但不會立即危及生命，顯示需住院或延長住院時間，致殘及限制日常生活自理。

業 務

下表載列於臨床試驗期間觀察到的AE。

	LZ901高劑量組 (N = 20名受試者)			LZ901低劑量組 (N = 20名受試者)			安慰劑對照組 (N = 20名受試者)			Shingrix® 陽性對照組 (N = 20名受試者)		
	發生AE的 受試者			發生AE的 受試者			發生AE的 受試者			發生AE的 受試者		
	AE數目	發生率 (%)	發生率 (%)	AE數目	發生率 (%)	發生率 (%)	AE數目	發生率 (%)	發生率 (%)	AE數目	發生率 (%)	發生率 (%)
不良事件(AE)	29	11	55	26	11	55	17	10	50	107	20	100
與研究性疫苗有關的AE	19	7	35	21	10	50	9	6	30	104	20	100
一級AE	15	7	35	20	10	50	8	5	25	70	19	95
二級AE	4	2	10	1	1	5	1	1	5	33	9	45
三級AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5
徵集性AE	15	6	30	21	10	50	7	4	20	100	20	100
局部AE	10	5	25	13	9	45	3	2	10	58	20	100
系統性AE	5	3	15	8	4	20	4	3	15	42	14	70
非徵集性AE	4	2	10	0	0	0	2	2	10	4	3	15
並非與研究性疫苗有關的AE	10	7	35	5	3	15	8	6	30	3	2	10
導致脫落的AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 業 務

免疫原性。獲得體液免疫反應、細胞免疫反應，以及抗Fc抗體及抗核抗體數據，以初步探討LZ901的免疫原性。根據體液反應數據，與Shingrix®相比，LZ901能夠在首次接種30天后刺激迅速產生更高水平的抗VZV抗體，且在整個疫苗接種過程30天後，與服用Shingrix®的受試者相比，服用LZ901的受試者的抗VZV抗體水平並無顯著差異，且根據細胞免疫反應數據，與Shingrix®相比，LZ901能夠誘導更多類型的免疫細胞活化生物標志物的表達，表明LZ901的免疫原性不比Shingrix®弱。

從抗VZV抗體的GMT及陽性轉化率方面看體液免疫反應。於首次接種後30天，高劑量LZ901組的抗VZV抗體GMT高於低劑量LZ901組和Shingrix®陽性對照組，但差異無統計學意義。於首次接種後30天，低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組的抗VZV抗體GMT分別為97.01 (95% CI : 46.64, 201.74) , 207.94 (95% CI : 83.52, 517.67) , 27.86 (95% CI : 17.28, 44.92) 及107.63 (95% CI : 45.51, 254.54) , 與首次接種前抗VZV抗體的GMT值相比，分別增加7.0倍、14.9倍、2.1倍及11.3倍。低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組在首次接種後30天的抗VZV抗體陽性轉化率分別為80.0%、85.0%、30.0%及75.0%。

在全療程接種30天後，高劑量LZ901組的抗VZV抗體GMT高於低劑量LZ901組，差異有統計學意義( $P < 0.05$ )，與Shingrix®陽性對照組相似，差異無統計學意義。 $(p=0.59)$ 。高劑量LZ901組和Shingrix®陽性對照組的抗VZV抗體的GMT之間沒有顯著差異(假設 $\alpha = 0.05$ 的1類錯誤的發生概率指本結論的錯誤概率小於5%，且兩種結果將一致的統計概率不小於95%及確定度 $\beta = 0.8$ )，表明GMT值在統計上一致，及LZ901的免疫原性不比Shingrix®弱。在全療程接種後30天，低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組的抗VZV抗體GMT為194.01 (95%CI : 85.05, 442.59) 、512.00 (95%CI : 290.48, 902.45) 、36.76 (95%CI : 19.11, 70.69) 及652.58 (95% CI : 309.40, 1,376.36) , 與首次接種前的抗VZV抗體GMT相比，分別增加13.9倍、36.8倍、2.7倍及68.6倍。在全療程接種後30天，低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組的抗VZV抗體陽轉率分別為90.0%、100.0%、55.0%及95.0%。

## 業 務

從抗gE抗體的含量及陽性轉化率方面看體液免疫反應。抗gE抗體是能夠與重組gE蛋白結合的抗體，重組gE蛋白包括功能性和非功能性抗體。功能性抗體是中和抗體，而非功能性抗體是無病毒殺傷作用的非中和抗體。因此，抗gE抗體的GMC值並不能決定中和抗體與非中和抗體相比的確切比例，不能直接證明免疫原性。在第一次接種疫苗後30天，低劑量LZ901、高劑量LZ901及Shingrix®陽性對照組的受試者的抗gE抗體的幾何平均濃度(「GMC」)顯著升高。於首次接種後30天，低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組的抗gE抗體GMC分別為14.81 IU/ml (95% CI : 7.91、27.74)、18.95 IU/ml (95% CI : 10.83、33.14)、1.26 IU/ml (95% CI : 0.81、1.96)及11.46 IU/ml (95% CI : 7.02、18.69)，與第一次疫苗接種前抗gE抗體的GMC相比，分別增加20.3倍、13.5倍、1.1倍及19.1倍。低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組的抗gE抗體陽性轉化率分別為100.0%、95.0%、0.0%及100.0%。

於全過程接種後30天，高劑量LZ901組的抗gE抗體GMC略低於低劑量LZ901組且差異無顯著的統計學意義( $p=0.8637$ )，而高劑量LZ901組的抗gE抗體GMC及低劑量LZ901組均低於Shingrix®陽性對照組，且差異具有統計學意義(二者的p值均小於0.0001)。在全療程接種30天後，低劑量LZ901、高劑量LZ901及Shingrix®陽性對照組受試者的抗gE抗體幾何平均濃度(「GMC」)顯著增加。在全療程接種30天后，低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組的抗gE抗體GMC為24.84 IU/ml (95% CI : 17.39, 35.49)、23.73 IU/ml (95% CI : 15.52, 36.29)、1.22 IU/ml (95% CI : 0.85, 1.75)及71.86 IU/ml (95% CI : 54.28, 95.13)，分別較第一次接種前抗gE抗體的GMC增加34.0倍、16.9倍、1.1倍及119.0倍。低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組的抗gE抗體陽轉率分別為100.0%、100.0%、0.0%及100.0%。

就抗gE抗體的GMC而言，能夠與重組gE蛋白結合的抗體已獲測量，其包括功能性抗體及非功能性抗體(沒有病毒殺傷作用的中和抗體及非中和抗體)。因此，與非中和抗體相比，GMC值不能確定中和抗體的確切比例，且不能直接證明免疫原性。由於抗VZV抗體是中和抗體，檢測抗VZV抗體的FAMA試驗是金標準且獲得CDE的批准。因此，誠如上文所討論，由於全療程疫苗接種後30天高劑量LZ901組(GMT為512.00)及Shingrix®陽性對照組(GMT為652.58)的抗VZV抗體的GMT已被證明在統計學上一致，表明LZ901的免疫原性不比Shingrix®弱。

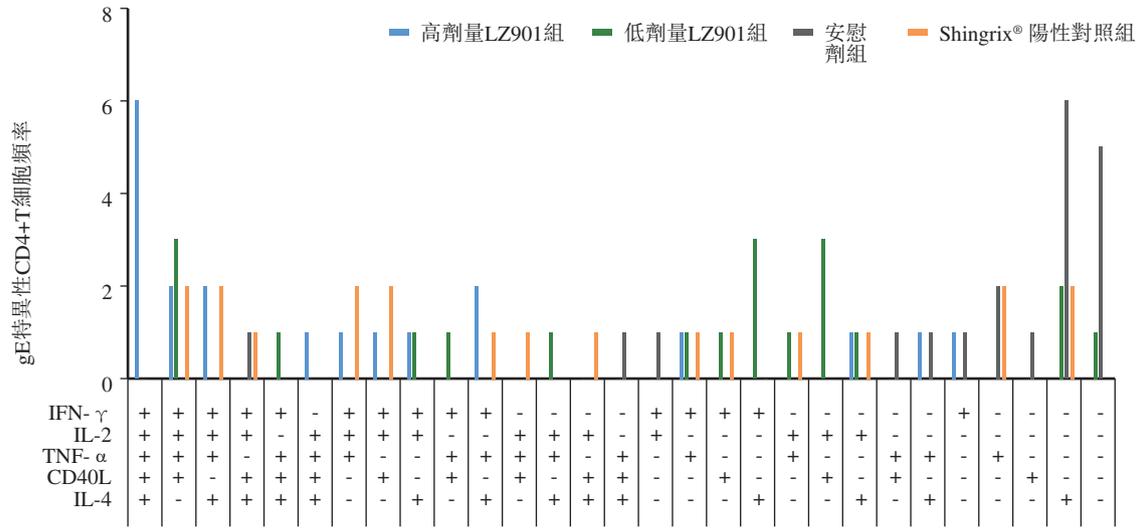
## 業 務

從輔助型(CD4+) T細胞表達gE特異性生物標志物(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4及CD40L)的活化來看的細胞免疫反應。對於低劑量LZ901組，於全療程接種後30天，輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩個、至少三個、至少四個及五個gE特異性活化生物標志物的受試者人數分別為17、七、四及零位受試者，分別佔低劑量LZ901組的85%、35%、20%及0%。對於高劑量LZ901組。輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩個、至少三個、至少四個及五個gE特異性活化生物的受試者人數分別為19、16、11及六位受試者，分別佔高劑量LZ901組受試者的95%、80%、55%及30%。對於安慰劑組，在全療程接種後，輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩個、至少三個、至少四個和五個gE特異性活化生物標志物的受試者人數分別為五、二、一和零位受試者，分別佔安慰劑組受試者的25%、10%、5%和0%。對於Shingrix®陽性對照組，在全療程接種後，輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩個、至少三個、至少四個和五個gE特異性活化生物標志物的受試者人數分別為16、12、五及零位受試者，分別佔Shingrix®陽性對照組受試者的80%、60%、25%及0%。

趨勢的卡方檢驗表明，高劑量LZ901組在激活輔助型(CD4+) T細胞以表達gE特異性激活生物標志物的能力在全療程接種30天後顯著高於低劑量LZ901組( $P_{\text{高劑量LZ901組與低劑量LZ901組相比}}=0.0026$ )及Shingrix®陽性對照組( $P_{\text{高劑量LZ901組與Shingrix®陽性對照組相比}}=0.0158$ )。與Shingrix®陽性對照組相比，在全療程接種30天後，低劑量LZ901組在激活輔助型(CD4+) T細胞表達gE特異性激活生物標志物的能力上有相似之處。在全療程接種後30天，高劑量LZ901組、低劑量LZ901組及Shingrix®陽性對照組在激活輔助型(CD4+) T細胞表達兩個或更多gE特異性激活生物標志物方面無顯著差異( $P_{\text{高劑量LZ901組與低劑量LZ901組相比}}=0.6050$ ； $P_{\text{高劑量LZ901組與Shingrix®陽性對照組相比}}=0.3416$ ； $P_{\text{低劑量LZ901組與Shingrix®陽性對照組相比}}=1.000$ )。

## 業 務

### 在全療程接種後30天LZ901及Shingrix®活化輔助型(CD4+) T細胞表達 多種VZV gE特異性生物標志物



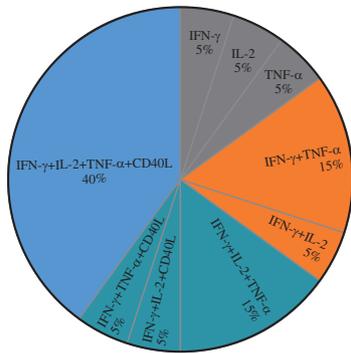
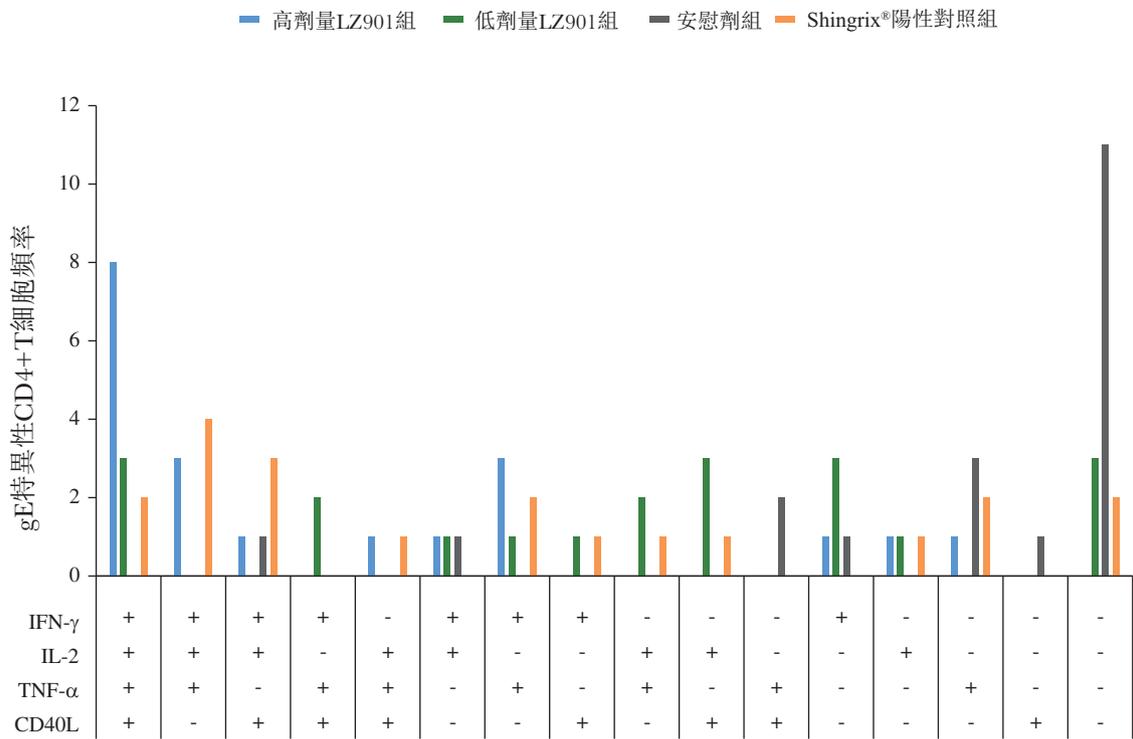
## 業 務

從輔助型(CD4+) T細胞表達gE特異性生物標志物(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2和CD40L)的活化來看的細胞免疫反應。對於低劑量LZ901組，於全療程接種後30天，輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩個、至少三個及四個gE特異性活化生物標志物的受試者人數分別為13、五及三位受試者，分別佔低劑量LZ901組的65%、25%及15%。對於高劑量LZ901組。輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩個、至少三個及四個gE特異性活化生物的受試者人數分別為17、13及八位受試者，分別佔高劑量LZ901組受試者的85%、65%及40%。對於安慰劑組，在全療程接種後，輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩個、至少三個及四個gE特異性活化生物標志物的受試者人數分別為四、一及零位受試者，分別佔安慰劑組受試者的20%、5%及0%。對於Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組，在全療程接種後，輔助型(CD4+) T細胞表達至少兩個、至少三個及四個gE特異性活化生物標志物的受試者人數分別為15、10及兩位受試者，分別佔Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組受試者的75%、50%及10%。

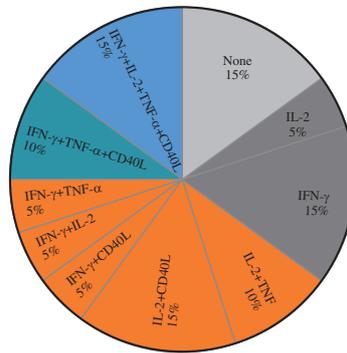
趨勢的卡方檢驗表明，高劑量LZ901組在激活輔助型(CD4+) T細胞以表達四個gE特異性激活生物標志物的能力在全療程接種30天後顯著高於低劑量LZ901組(P<sub>高劑量LZ901組與低劑量LZ901組相比</sub>=0.0133)及Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組(P<sub>高劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組相比</sub>=0.0800)。與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組相比，在全療程接種30天後，低劑量LZ901組在激活輔助型(CD4+) T細胞表達gE特異性激活生物標志物的能力上有相似之處(P<sub>低劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組相比</sub>=0.3589；P<sub>高劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組相比</sub>=0.0800)。在全療程接種後30天，高劑量LZ901組、低劑量LZ901組及Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組在激活輔助型(CD4+) T細胞表達兩個或更多gE特異性激活生物標志物方面無顯著差異(P<sub>高劑量LZ901組與低劑量LZ901組相比</sub>=0.1441；P<sub>高劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組相比</sub>=0.6948；P<sub>低劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組相比</sub>=0.4902)。

## 業 務

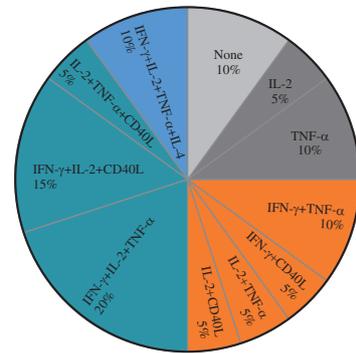
### 在全療程接種後30天LZ901及Shingrix®活化輔助型(CD4+) T細胞表達 多種VZV gE特異性生物標志物



高劑量LZ901組



低劑量LZ901組



Shingrix®陽性對照組

資料來源：公司數據

## 業 務

從活化細胞毒性(CD8+) T細胞表達gE特異性生物標誌物(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4及CD40L)方面而言的細胞免疫反應。對於低劑量LZ901組，於全療程接種後30天，細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩個、至少三個、至少四個及五個gE特異性活化生物標誌物的受試者人數為13、五、二及零位受試者，分別佔65%、25%、10%及0%。對於高劑量LZ901組，於全療程接種後30天，細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩個、至少三個、至少四個及五個gE特異性活化生物標誌物的受試者人數分別為14、11、八及兩位受試者，分別佔高劑量組受試者的70%、55%、40%及10%。對於安慰劑組，於全療程接種後30天，細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩個、至少三個、至少四個和五個gE特異性活化生物標誌物的受試者人數分別為七、二、二及零位受試者。分別佔安慰劑組受試者的35%、10%、10%及0%。對於Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組，於全療程接種後30天，細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩個、至少三個、至少四個及五個gE特異性活化生物標誌物的受試者數量分別為10、七、一及零位受試者，分別佔Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組受試者的50%、35%、5%及0%。

趨勢的卡方檢驗表明，高劑量LZ901組在激活細胞毒性(CD8+) T細胞以表達gE特異性活化生物標誌物的能力後顯著高於Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組( $P_{\text{高劑量LZ901組與Shingrix}^{\text{®}}\text{陽性對照組相比}}=0.0452$ )，而低劑量LZ901激活細胞毒性(CD8+) T細胞以表達gE特異性活化生物標誌物的能力與高劑量LZ901組( $P_{\text{高劑量LZ901組與低劑量LZ901組相比}}=0.0935$ )及Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組( $P_{\text{低劑量LZ901組與Shingrix}^{\text{®}}\text{陽性對照組相比}}=0.5923$ )並無顯著差異。在全療程接種後30天，高劑量LZ901組、低劑量LZ901組及Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組在激活細胞毒性(CD8+) T細胞表達兩個或更多gE特異性活化生物標誌物方面無顯著差異( $P_{\text{高劑量LZ901組與低劑量LZ901組相比}}=0.7537$ ； $P_{\text{高劑量LZ901組與Shingrix}^{\text{®}}\text{陽性對照組相比}}=0.1976$ ； $P_{\text{低劑量LZ901組與Shingrix}^{\text{®}}\text{陽性對照組相比}}=0.3373$ )。



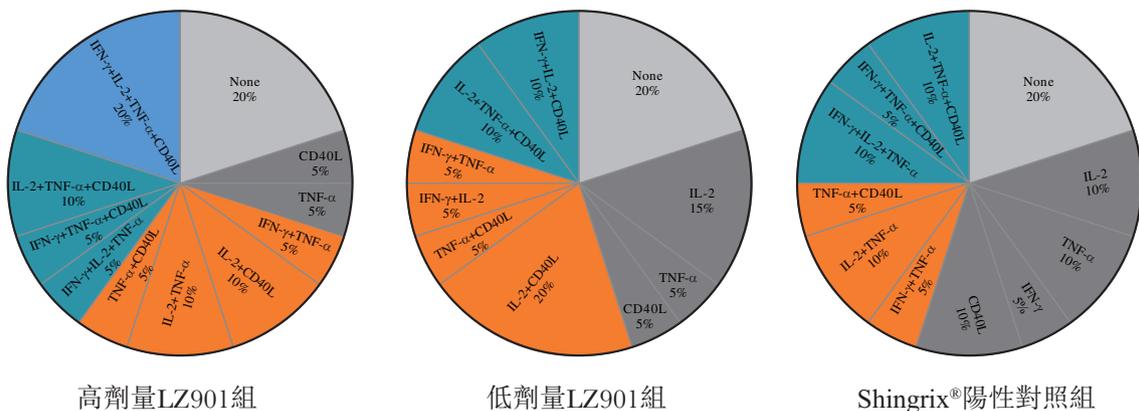
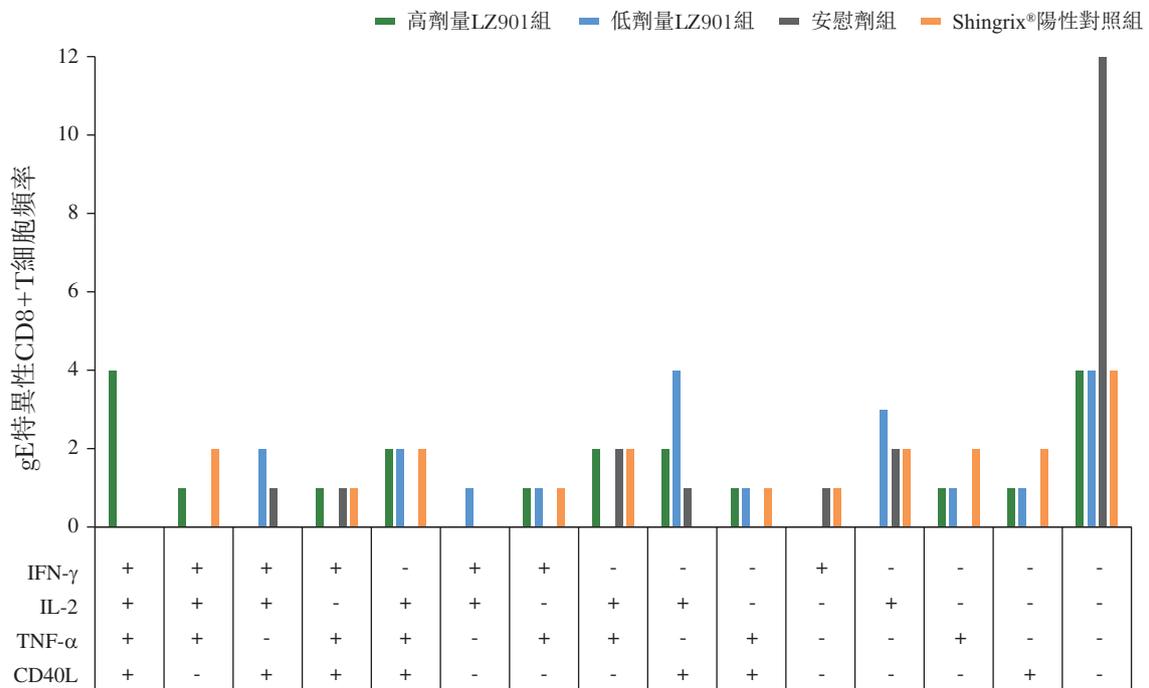
## 業 務

從活化細胞毒性(CD8+) T細胞表達gE特異性生物標誌物(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4及CD40L)方面而言的細胞免疫反應。對於低劑量LZ901組，於全療程接種後30天，細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩個、至少三個及四個gE特異性活化生物標誌物的受試者人數為11、四及零位受試者，分別佔55%、20%及0%。對於高劑量LZ901組，於全療程接種後30天，細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩個、至少三個及四個gE特異性活化生物標誌物的受試者人數分別為14、八及四位受試者，分別佔高劑量組受試者的70%、40%及20%。對於安慰劑組，於全療程接種後30天，細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩個、至少三個及四個gE特異性活化生物標誌物的受試者人數分別為五、二及零位受試者。分別佔安慰劑組受試者的25%、10%及0%。對於Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組，於全療程接種後30天，細胞毒性(CD8+) T細胞表達至少兩個、至少三個及四個gE特異性活化生物標誌物的受試者數量分別為九、五及零位受試者，分別佔Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組受試者的45%、25%及0%。

趨勢的卡方檢驗表明，高劑量LZ901組、低劑量LZ901組及Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組在表達四個gE特異性活化生物標誌物的能力並無顯著差異(P<sub>高劑量LZ901組與低劑量LZ901組</sub>相比=0.1670；P<sub>高劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組</sub>相比=0.1398；P<sub>低劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組</sub>相比=0.8816)。在全療程接種後30天，高劑量LZ901組、低劑量LZ901組及Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組在激活細胞毒性(CD8+) T細胞表達兩個或更多gE特異性活化生物標誌物方面無顯著差異(P<sub>高劑量LZ901組與低劑量LZ901組</sub>相比=0.3272；P<sub>高劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組</sub>相比=0.1098；P<sub>低劑量LZ901組與Shingrix<sup>®</sup>陽性對照組</sub>相比=0.5271)。

## 業 務

### 在全療程接種後30天LZ901及Shingrix®活化細胞毒性(CD8+) T細胞 表達多種VZV gE特異性生物標誌物



資料來源：公司數據

IL-4是誘導Th2細胞進行免疫應答的gE特異性生物標誌物，而IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2及CD40L是誘導Th1細胞進行免疫應答的gE特異性生物標誌物，Th2細胞是向B細胞傳遞免疫信號的輔助型(CD4+) T細胞，刺激B細胞分化進入漿細胞以產生抗體以產生體液免疫。Th1細胞是輔助型(CD4+) T細胞，將處理後的免疫信號傳遞給其他效應細胞，包括細胞毒性(CD8+) T細胞，激活效應細胞殺死入侵微生物。gE特異性生物標誌物與IL-4的T細胞表達方面的免疫反應評估Th1和Th2細胞免疫反應，且沒有IL-4僅評估Th1細胞免疫反應。隨着更多gE特異性生物標誌物的檢測，免疫反應的過程可以得到更客觀的理解。

抗-Fc抗體及抗核抗體水平。低劑量LZ901、高劑量LZ901、安慰劑及Shingrix®陽性對照組的受試者的抗Fc抗體和抗核抗體水平在接種後30天保持相對不變。

## 業 務

### 進行中的II期臨床試驗

試驗設計及狀況。我們於2022年4月在湖北省開始LZ901的隨機、雙盲及安慰劑對照II期臨床試驗。該臨床試驗的主要目的是評估不同劑量的LZ901在50至70歲健康人群中的免疫原性及安全性。該臨床試驗的次要目的是評估不同劑量的LZ901在50至70歲健康人群中的免疫持久性。根據國家藥監局關於預防性生物製品藥物臨床試驗批件的要求，預防性生物製品僅需進行陽性對照的早期研究。由於LZ901被歸類為預防性生物製品，故LZ901的主動對照I期臨床試驗滿足了這一要求，且LZ901的II期臨床試驗無需進一步與Shingrix®進行類似的頭對頭研究，我們認為這不會影響LZ901未來的商業化。

LZ901的II期臨床試驗合共招募450名介乎50至70歲的受試者。受試者分為三組，包括(i)低劑量組，150名受試者接種50微克/0.5毫升/瓶LZ901；(ii)高劑量組，150名受試者接種100微克/0.5毫升/瓶LZ901；及(iii)安慰劑組，150名受試者接種0.5毫升/瓶安慰劑。有關試驗組別的詳情載於下表：

組別	樣本量	疫苗接種計劃
低劑量	150名受試者	第0天及第一個月在上臂三角肌接種一劑(左右上臂三角肌依次注射)
高劑量	150名受試者	
安慰劑	150名受試者	

低劑量LZ901組、高劑量LZ901組及安慰劑組受試者在第0天及第一個月接受肌肉注射。在治療期間，將評估免疫原性、安全性及免疫持久性。為評估LZ901的免疫原性，我們在第二劑給藥後30天通過採集受試者的血液樣本進行隨訪評估，通過ELISA檢測抗gE抗體血清濃度及通過熒光抗體膜抗原(「FAMA」)檢測抗VZV抗體滴度。為評估LZ901的安全性，我們將在第二劑給藥後6個月通過記錄受試者AE的發生情況進行隨訪評估。此外，我們將在第二劑給藥後6個月、12個月、24個月及36個月進行隨訪評估，通過採集受試者的血液樣本，利用ELISA檢測抗gE抗體的血清濃度及利用FAMA檢測抗VZV抗體滴度，評估LZ901的長期免疫持久性。

免疫原性的主要終點是：(i)在第二劑給藥後30天，抗gE抗體的GMC和抗VZV抗體的GMT；及(ii)在第二劑給藥後30天的抗gE抗體和抗VZV抗體的陽性轉化率。安全性主要終點是：(i)在每劑給藥後30分鐘內、7天內(包括徵集性AE)和30天內(非徵集性AE)AE的發生率，以及不同嚴重程度的疫苗相關和非相關AE的

## 業 務

發生率；及(ii)注射第一劑後至第二劑給藥後六個月內SAE的發生率。免疫持久性次要終點是在第二劑給藥後6個月、12個月、24個月及36個月時，抗gE抗體的GMC和陽性轉化率，以及抗VZV抗體的GMT和陽性轉化率。

截至最後實際可行日期，我們已經(i)從2022年4月至2022年5月完成所有450名受試者入組，(ii)從2022年5月至2022年7月進行第一劑及第二劑給藥，(iii)在第一劑之前、第一劑給藥後30天及第二劑給藥後30天採集血液樣本，且樣本數量已滿足有效研究所需標準，及(iv)於2022年8月將有關樣本交給中檢院進行血清測試以評估LZ901的免疫原性，等待免疫原性、安全性或免疫持久性數據。截至最後實際可行日期，我們已完成對受試者進行第二劑給藥後的六個月隨訪，並收集該等受試者的血液樣本，以評估LZ901的長期免疫持久性。截至最後實際可行日期，六個月隨訪和血液樣本採集的完成率達到96.1%，這已滿足LZ901的II期段臨床試驗研究方案規定的有效研究的標準。我們預期將於2023年第二季度完成II期臨床試驗。於第二劑給藥後6個月至36個月未完成隨訪評估來評估LZ901的長期免疫持久性將不會影響LZ901的進一步臨床發展，包括三期臨床的開始，主要是因為(i)根據LZ901的II期臨床試驗的臨床試驗方案，此種隨訪評估是評估LZ901的長期免疫持久性的次要(探索性)終點，而主要免疫原性終點僅需30天的隨訪，安全終點僅需6個月的隨訪(如上所述)，截至最後實際可行日期，現場工作已經完成且僅樣本測試仍在等待中；及(ii)基於我們就LZ901獲得的一次性CTA批件，我們毋須在開始III期臨床試驗之前申請額外的CTA，且根據弗若斯特沙利文的資料，CDE通常不會反對獲得一次性CTA批件的疫苗開發商推進下一階段臨床試驗。LZ901的BLA批准和未來商業化取決於各種因素，例如臨床試驗結果證明LZ901的安全性和免疫原性，以及NMPA確認生產的相關要求(包括質量標準的確定、商業規模生產工藝的驗證等)完全獲滿足。其中部分因素超出我們的控制範圍。儘管我們認為36個月隨訪未完成不會對LZ901的臨床開發、BLA批准和未來商業化產生重大影響，但我們不能向閣下保證沒有相關風險，因為LZ901的臨床開發與任何其他藥物一樣，本質上不可預測。潛在不利事件可能會發生及臨床結果可能無法為我們所預測者，此可能會暫停我們已規劃的臨床計劃及我們的商業化工作。詳情請參閱本文件「風險因素—與我們的業務及行業有關的風險—與我們在研產品的研發有關的風險」。

### III期臨床試驗設計

LZ901的III期臨床試驗方案尚未落實，然而，在啟動LZ901的III期臨床試驗之前，我們將與CDE舉行會議，就LZ901的II期臨床試驗結果進行溝通，同時確定

## 業 務

是否須就落實III期臨床試驗方案進行任何調整。我們計劃於2023年第二季度在中國就LZ901啟動針對Shingrix®比較LZ901的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照III期臨床試驗。

LZ901的III期臨床試驗將分為兩項研究，包括保護功效研究(即我們計劃招募約30,000名年齡為40歲及以上的健康受試者，並將受試者按1:1的比例分為LZ901組和安慰劑組，以針對安慰劑比較LZ901的保護功效、免疫原性和免疫持久性)及比較研究(即我們計劃招募約300名年齡為50至70歲的健康受試者，並將受試者按1:1的比例分成LZ901組和Shingrix®組，以針對Shingrix®比較LZ901的免疫原性)。

此臨床試驗的主要目的是評價LZ901與安慰劑相比在預防40歲及以上受試者的帶狀皰疹的保護功效。本臨床試驗的次要目標是評價(i) LZ901與安慰劑相比在40歲及以上受試者中的免疫原性和免疫持久性。

對於保護功效研究，在所有劑量的LZ901和安慰劑給藥完成及臨床試驗方案要求的帶狀皰疹病例數累積之後，我們計劃進行保護功效分析，並在帶狀皰疹病例累積截止日期後90天進行隨訪評估。

為了評價LZ901的免疫原性，我們計劃在施用最終劑量後30天進行隨訪評估，收集受試者血液樣本通過ELISA檢測抗gE抗體的血清濃度。

為了評價LZ901的長期免疫持久性，我們計劃在施用最終劑量後12個月、24個月及36個月進行隨訪評估，收集受試者血液樣本通過ELISA檢測抗gE抗體的血清濃度。

對於Shingrix®的比較研究，我們計劃收集細胞免疫反應、體液反應及安全性數據，以針對Shingrix®比較LZ901的免疫原性和安全性。

在對保護功效、免疫原性和安全性數據進行開盲後，我們計劃於2024年第三季度向國家藥監局提交BLA，同時繼續觀察和收集免疫持久性數據。所有臨床試驗數據(不包括免疫持久性次要終點數據)，將用於提交BLA。

### 美國的進行中I期臨床試驗

**試驗設計及狀態。**我們於2023年2月在美國新澤西州開始LZ901的隨機、雙盲和安慰劑對照I期臨床試驗。該臨床試驗的主要目標是評估不同劑量LZ901在年齡介於50至70歲受試者的安全性和耐受性。該臨床試驗的探索性目標是初步探索LZ901在年齡介於50至70歲受試者中的免疫原性，並通過評估年齡介於50至70歲受試者中抗Fc抗體的變化來探索LZ901的安全性。

## 業 務

合共約66名年齡介於50至70歲的受試者預計將在美國參加LZ901的I期臨床試驗。受試者將分為五個組別，包括(i)低劑量哨點組，3名受試者接受50微克/0.5毫升/瓶LZ901，(ii)高劑量哨點組，3名受試者接受100微克/0.5毫升/瓶LZ901，(iii)低劑量主組，20名受試者接受50微克/0.5毫升/瓶LZ901，(iv)高劑量主組，20名受試者接受100微克/0.5毫升/瓶LZ901及(v)安慰劑組，20名受試者接受0.5毫升/瓶安慰劑。試驗組的詳情載於下表：

組別	LZ901		輔劑
	50微克/ 0.5毫升	100微克/ 0.5毫升	
低劑量哨點組	3名受試者	-	-
高劑量哨點組	-	3名受試者	-
低劑量主組	20名受試者	-	-
高劑量主組	-	20名受試者	-
安慰劑組			20名受試者(每組低劑量主LZ901組和每組高劑量主LZ901組入組10名受試者)

低劑量哨點組、高劑量哨點組、低劑量主組、高劑量主組和安慰劑組的受試者將在第0天和第30天接受肌內注射。在治療期間，我們將評估安全性、耐受性和免疫原性。為評估LZ901的早期安全信號，在每個劑量水平主組(低劑量主組和高劑量主組)開始給藥之前，我們將在開放標籤中從低劑量(低劑量哨點組)到高劑量一劑量(高劑量哨點組)依次登記兩個哨點組。三名受試者將首先入組低劑量哨點組，並分別在第0天和第30天服用兩劑LZ901。在評估第一劑LZ901後7天的安全性後，如果沒有出現安全信號，則另外三名受試者將被納入高劑量哨點組。然後，如果高劑量哨點組在第一劑LZ901後七天也沒有出現安全信號，則30名受試者將以2:1的比例隨機分組，以雙盲方式接受低劑量LZ901主組的兩劑LZ901或安慰劑組的安慰劑。於低劑量主組第一劑LZ901或安慰劑組第一劑安慰劑後七天，受試者將在安全審查後入組高劑量LZ901主組和安慰劑組。

安全性和耐受性的主要終點是(i)疫苗相關和非相關AE的發生率和嚴重程度，包括每次研究干預後30分鐘內發生的AE，從第0天到第6天徵集局部和全身AE，在每次研究干預後從第0天到第29天徵集主動AE，(ii)導致戒斷的AE發生率，(iii)從疫苗全程接種後第0天到第6個月所有SAE和醫學上參與的不良事件(「MAAEs」)的發生率，以及(iv)每次研究干預後第3天(+1天)實驗室檢測結果異常的發生率。初步探索LZ901免疫原性的探索性終點是(i)每次研究干預後第30天抗gE抗體和抗VZV抗體的血清陽性率(血清陽性受試者的百分比)，(ii)每次研究干預後第30天抗gE抗體的GMC和抗VZV抗體的GMT，以及(iii)每次研究干預後第30天抗gE抗體

## 業 務

和抗VZV抗體的血清轉化率(血清轉換受試者的百分比)。通過評估抗Fc抗體的變化來探索LZ901安全性的探索性終點是每次研究干預後第30天與預免疫相比抗Fc抗體的變化。

截至最後實際可行日期，我們已啟動受試者入組，並計劃於2023年第二季度完成受試者入組。我們計劃於2024年第一季度在美國完成LZ901的I期臨床試驗。

### 許可、權利和義務

我們擁有開發和商業化LZ901的全球權利。

### 與主管當局的重要溝通

我們於2021年8月從國家藥監局獲得了LZ901的一次性CTA批件，並在中國完成了I期臨床試驗。根據我們就LZ901獲得的一次性CTA批件及中國現行法律法規，LZ901的一次性CTA批件亦適用於II期和III期臨床試驗，且我們不需要申請額外的CTA。有關一次性批件的中國法律法規的詳情，請參閱本文件「監管概覽—監管規定—有關藥品的法律及法規—臨床試驗批准」。根據2022年6月與國家藥監局CDE進行的訪談，其確認我們於中國的I期臨床試驗經已完成，且並不反對我們在中國進行II期臨床試驗。我們的中國法律顧問認為，CDE為給予上述確認的主管部門。

我們目前正在進行II期臨床試驗，預計將於2023年第二季度在中國完成二期臨床試驗，因為II期臨床試驗的所有現場工作及後續採樣均於2023年1月完成。我們預計將於2023年第二季度完成血清檢測、數據統計分析及臨床試驗報告的生成。III期臨床試驗尚未落實，然而，在啟動III期臨床試驗之前，我們將與CDE舉行會議，就LZ901的II期臨床試驗結果進行溝通，同時確定是否須就落實III期臨床試驗方案進行任何調整。我們當前已在我們的珠海生產設施完成LZ901臨床試驗樣品的生產和驗證，III期臨床試驗可於2023年第二季度啟動。我們計劃於2023年第二季度在中國就LZ901啟動針對Shingrix®比較LZ901的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照III期臨床試驗。解盲臨床試驗數據的受試者入組預計將於約10個月內完成，我們預計其將於2024年第二季度完成，同時繼續進行後續評估，以觀察和收集免疫持久性次要終點數據。在完成第三階段臨床試驗的主要終點和次要終點後(不包括免疫持久性次要終點)，我們計劃於2024年第三季度完成三批LZ901商業化的生產和測試，並於2024年第三季度向國家藥監局提交BLA。此外，我們已於2022年7月從FDA收到LZ901的IND批准，並於2023年2月在美國啟動I期臨床試驗。

我們可能最終無法成功開發和銷售LZ901。

## 業 務

### 2. K3

#### 概述

K3是我們自主開發的重組人抗TNF- $\alpha$ 單克隆抗體注射液在研產品，是阿達木單抗的生物類似藥，主要用於治療各種自身免疫性疾病，如類風濕性關節炎、強直性脊柱炎和斑塊狀銀屑病。我們以阿達木單抗的抗體結構為基礎開發了K3。阿達木單抗是由艾伯維公司以Humira®的品牌名稱銷售的重磅TNF- $\alpha$ 抑制劑，於2021年全球銷售額達207億美元。自2002年12月FDA首次批准以來，阿達木單抗已在全球被批准用於各種適應症，包括類風濕性關節炎、銀屑病關節炎、強直性脊柱炎、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、斑塊狀銀屑病、化膿性皮炎、幼年特發性關節炎和非感染性葡萄膜炎。K3預計將主要與Qletli®(格樂立)、Sulinno®(蘇立信)、安建寧、漢達遠、泰博維、君邁康及其他已在中國上市或正在開發的阿達木單抗生物類似藥競爭。

K3的分子設計使該抗體在人體中使用時的安全性最大化。我們預計K3將擴大阿達木單抗生物類似藥在中國的市場。

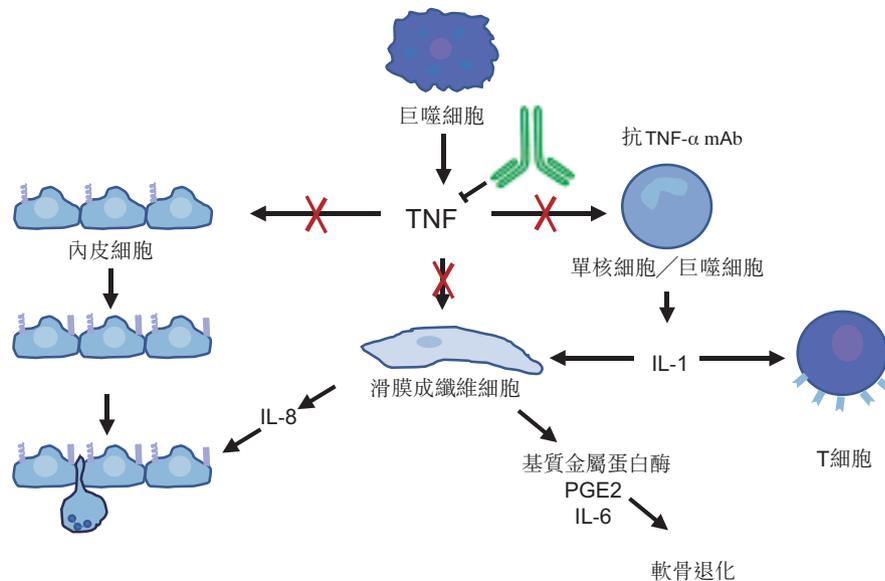
我們於2010年開始開發K3。K3的開發由我們的聯合創始人、執行董事、總經理兼首席科學家孔健先生領導，彼擁有超過33年的生物製藥經驗。孔先生於2010年發起K3的開發，在基因合成、克隆篩選、建立細胞庫、生產規模擴大、純化方法開發及質量控制測試等方面領導了K3的開發。孔先生作為總經理為向國家藥監局提交K3的CTA申請作出了貢獻。於2021年，為生產K3，孔先生指導了珠海生產設施的一期技術轉讓。展望未來，孔先生將繼續指導技術轉讓，在珠海一期及二期生產設施完成K3的大規模商業化生產。我們已合成編碼K3的基因、開發含有K3基因的重組質粒、使用重組質粒轉染CHO K1細胞、克隆細胞系、篩選高表達K3的克隆及建立K3細胞庫。於2010年至2011年，我們開發K3細胞生物反應器培養及抗體純化過程參數以及K3單克隆抗體注射液。於2013年，我們委聘一家CRO進行K3的臨床前安全研究。我們於2016年生產K3的第一批中試及於2017年11月取得國家藥監局有關K3的一次性CTA批件。於2018年9月，我們於中國啟動K3用於治療多種自身免疫性疾病的I期臨床試驗，並於2019年12月完成I期臨床試驗。自2021年3月起，我們已優化生物反應器培養條件以提高生產能力，並監察及改善K3的產品穩定性。自2022年年初至2022年10月，我們將K3的生產產量增加約300%。為生產足夠的K3抗體支持K3的III期臨床試驗，我們計劃於完成設立K3的生產線後，於一台大型生物反應器進行K3的生產測試。我們計劃於2023年第二季度在中國啟動K3的III期臨床試驗、於2024年第二季度完成III期臨床試驗，並於2024年第四季度向國家藥監局提交BLA。我們預計K3將於2025年獲得國家藥監局的BLA批准。

#### 作用原理

TNF- $\alpha$ 是先天免疫的一個關鍵調節器，在調節針對細胞內細菌和某些病毒感染的Th1免疫反應中發揮著重要作用。然而，TNF促成的自然發生的細胞因數會引起許多病理相關的炎症和免疫反應以及免疫介導的炎症性疾病(「IMID」)，包括類風濕性關節炎、克羅恩病、銀屑病關節炎、強直性脊柱炎、潰瘍性結腸炎和嚴重慢性斑塊狀銀屑病。

## 業 務

抗TNF- $\alpha$ 單克隆抗體(「mAb」)是治療IMID的下一代療法，具有高效、安全和方便的給藥方法。K3是我們的重組人抗TNF- $\alpha$ 單克隆抗體注射液在研產品，能與TNF- $\alpha$ 特異性結合，使TNF- $\alpha$ 失活，促進調節性T細胞的產生，從而減少炎症導致的疼痛和腫脹。TNF- $\alpha$ 是一種促炎症細胞因數，主要由啟動的巨噬細胞、自然殺傷細胞和T細胞產生，參與炎症和免疫反應。抗TNF- $\alpha$  mAb可以限制TNF- $\alpha$ 啟動T細胞的能力，有效中和TNF- $\alpha$ 的生物活性，誘導表達TNF的細胞凋亡。抗TNF- $\alpha$  mAb可與人TNF- $\alpha$ 單體或三聚體結合，阻斷TNF- $\alpha$ 與細胞表面受體p55和p75的結合，中和TNF- $\alpha$ 的細胞毒性作用，從而抑制TNF- $\alpha$ 介導的炎症因數和細胞因數的釋放、炎症細胞的粘附和浸潤、成纖維細胞的增殖和破骨細胞的啟動。



資料來源：弗若斯特沙利文分析

附註：作用原理適用於嵌合型、人源化和全人抗TNF- $\alpha$ 單克隆抗體。

### 市場機會和競爭

阿達木單抗是一種非常成功的TNF- $\alpha$ 抑制劑，由艾伯維以品牌名稱Humira<sup>®</sup>銷售。Humira<sup>®</sup>於2010年獲得國家藥監局批准，並被納入國家醫保藥品目錄(「**國家醫保目錄**」)乙類。購買納入國家醫保目錄乙類的藥物之患者需要支付購買價的若干百分比，視乎當地政府政策一般介乎10%至40%，而購買價的餘額將根據基本醫療保險的條文報銷。因此，K3一經批准後亦可能被納入國家醫保目錄，同樣將享有相若的報銷。其平均售價於2015年最初為每盒人民幣7,729元，並由2019年的人民幣5,572元降至2020年的人民幣1,258元，與2019年相比為2020年的銷售額直接貢獻440%的增幅。

由於阿達木單抗的適應症範圍廣泛、市場需求量大以及新型生物類似藥產品的持續供應，阿達木單抗在中國的市場規模正在快速增長。按銷售收入計，中國阿達木單抗市場從2015年的人民幣2億元增長至2021年的人民幣16億元，複合年增長率為41.3%，並預計增至2025年的人民幣68億元，從2021年至2025年複合年

## 業 務

增長率為42.7%，以及進一步增至2030年的人民幣117億元，從2025年至2030年複合年增長率為11.3%。

在中國，K3預計將主要與已經上市或目前在研的阿達木單抗的生物類似藥競爭。儘管K3面臨阿達木單抗及其生物類似藥的激烈競爭，但阿達木單抗及其生物類似藥的市場需求及合資格患者數量很大。K3適用於治療各種自身免疫疾病，如類風濕性關節炎、強直性脊柱炎及斑塊型銀屑病，在這當中，根據弗若斯特沙利文的資料，2021年該等三類適應症於中國的總合患病率合共超過1600萬例。類風濕性關節炎、強直性脊柱炎及斑塊型銀屑病是慢性疾病，需要每月服用兩劑阿達木單抗，每年合共服用24劑阿達木單抗。儘管阿達木單抗被納入國家醫保目錄的乙類，但患者仍然需要支付阿達木單抗及其生物類似藥的購買價格的10%至40%，根據阿達木單抗及其生物類似藥每劑約人民幣1,000元的價格計算，每劑價格為人民幣100元至人民幣400元，及每年為人民幣2,400元至人民幣9,600元。由於阿達木單抗及其生物類似藥的較高成本，我們計劃將K3的零售價定為每劑約人民幣400至人民幣500元，這將極大降低患者的自付費用，並為K3提供具競爭力的定價優勢，因為K3面臨來自阿達木單抗及其生物類似藥的激烈競爭。此外，珠海二期生產設施每年將能生產200萬劑K3，將支持約83,000名患者所需的K3年劑量。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，有六款阿達木單抗的生物類似藥在中國獲批，即Qletli®(格樂立)、Sulinno®(蘇立信)、安建寧、漢達遠、泰博維和君邁康以及十款正在中國開發的阿達木單抗生物類似藥。下表列出了在中國可能與K3競爭的已批准藥物和在研產品的詳情：

### 中國的獲批產品

公司名稱	產品	國家藥監局批准日期	適應症	價格
百奧泰	QLETLI®/ 格樂立	2019年11月6日	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病、克羅恩病、葡萄膜炎、兒童斑塊狀銀屑病、多關節型幼年特發性關節炎、兒童克羅恩病	人民幣1,080元/40毫克 人民幣676元/20毫克
海正藥業	安建寧	2019年12月6日	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病、克羅恩病、非感染性葡萄膜炎、多關節型幼年特發性關節炎、兒童斑塊狀銀屑病	人民幣1,090元/40毫克
信達生物	SULINNO®/ 蘇立信	2020年9月2日	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病、多關節型幼年特發性關節炎、兒童斑塊狀銀屑病、非感染性葡萄膜炎	人民幣1,088元/40毫克
復宏漢霖	漢達遠	2020年12月2日	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病、葡萄膜炎	人民幣899元/40毫克
正大天晴	泰博維	2022年1月18日	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病	人民幣799元/40毫克
君實生物/ 邁威生物	君邁康	2022年3月1日	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病	人民幣998元/40毫克

資料來源：CDE、上市公司公開披露、弗若斯特沙利文分析

## 業 務

### 中國的在研產品

公司名稱	產品	研發進度	適應症	I期臨床試驗日期*
神州細胞	SCT630	III期已完成，待批准	中度至重度斑塊狀銀屑病	2019年1月29日
武漢生物製品研究所	重組全人抗人TNF- $\alpha$ 單克隆抗體注射液	III期	中度至重度斑塊狀銀屑病	2019年5月24日
山東丹紅製藥有限公司	BC002	III期	強直性脊柱炎	2019年4月25日
華奧泰生物	HOT-3010	III期	中度至重度斑塊狀銀屑病	2018年9月21日
華蘭生物	HL01	III期	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病	2018年5月21日
通化東寶藥業股份有限公司	DB101	III期	中度至重度斑塊狀銀屑病	2017年8月18日
綠竹生物	K3	I期(已完成)	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病	2018年11月13日
北京東方百泰生物/北京精益泰翔	JY026	I期(已完成)	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎	2019年10月29日
安徽未名達木生物醫藥有限公司	重組抗TNF- $\alpha$ 全人源單克隆抗體注射液	I期	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎	2021年7月5日
華北製藥集團有限責任公司	重組人抗人腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$ )單克隆抗體注射液	I期	類風濕性關節炎、強直性脊柱炎、銀屑病	2020年1月15日

附註：

\* 審評中心首次公佈I期臨床試驗的日期。

資料來源：CDE、上市公司公開披露、弗若斯特沙利文分析

在下一輪國家醫藥談判中，K3可能會進一步調整價格。價格管制連同市場的激烈競爭，可能會大幅影響K3的盈利能力。詳情請參閱本文件「風險因素－與我們的業務及行業有關的風險－與銷售及分銷我們的在研產品有關的風險－由於我們的部分在研疫苗旨在預防重大公共衛生問題的疾病，我們面臨對我們業務不利的政府行動的風險，例如價格控制或對疫苗專利的豁免。」及「風險因素－與我們的業務及行業有關的風險－與銷售及分銷我們的在研產品有關的風險－我們在競爭激烈的環境中經營，且我們可能無法與現有及未來的競爭對手有效競爭。」。

### 競爭優勢

K3的分子設計最大限度地提高了該抗體在人體中使用時的安全性。K3的藥代動力學、安全性和免疫原性評估表明，其與阿達木單抗高度相似，K3與阿達木

## 業 務

單抗之間沒有臨床意義上的差異，表明K3在治療類風濕性關節炎、強直性脊柱炎和斑塊狀銀屑病等自身免疫性疾病方面的潛力。我們的珠海二期生產設施將能夠每年生產200萬劑K3，此舉將使我們能夠降低生產成本，提高K3的盈利能力及競爭實力。K3預期按每劑約人民幣400元至人民幣500元的零售價定價，其將為K3的主要競爭優勢。考慮到我們的珠海二期生產設施的強勁生產能力及我們對K3實施具競爭力的定價策略，我們預期K3將會把握及進一步擴展阿達木單抗的生物類似藥於中國的市場。有關K3的商業化計劃之更多詳情，請參閱本節「商業化」。

### 非人類靈長類動物研究(食蟹猴)

**研究設計。**於K3的開發中，我們在食蟹猴中進行動物研究，以評估K3與阿達木單抗相比的免疫原性、藥代動力學及安全性。50隻食蟹猴會隨機分派至五個組別，包括一個2毫克/千克劑量組別、一個10毫克/千克劑量組別及一個50毫克/千克劑量組別(就K3而言)、一個10毫克/千克劑量對照組別(就阿達木單抗而言)及一個陰性對照組，每個組別有10隻猴子。每組猴子在皮下注射相對的劑量，每週一劑，為時四周，合共注射五劑。

**免疫原性。**於K3及阿達木單抗的10毫克/千克劑量組別的猴子中觀察到的中和抗體滴度相若。於初次注射後28天，於K3的10毫克/千克劑量組別的十隻猴子中，當中五隻發現中和抗體，最高抗體滴度為1:6,400，而阿達木單抗的10毫克/千克劑量組別的十隻猴子中，當中四隻發現中和抗體，最高抗體滴度為1:1,600。此外，於K3及阿達木單抗的10毫克/千克劑量組別中，其白血細胞的絕對及差異數目、免疫球蛋白水平及白蛋白/球蛋白(「A/G」)比率、淋巴細胞亞群分佈、淋巴器官及組織的細胞因子及大體解剖觀察以及胸腺及脾臟的重量/系數均相若。K3及阿達木單抗的10毫克/千克劑量組別的上述結果顯示，K3顯示K3及阿達木單抗於猴子中的免疫原性相若。

**藥代動力學概況。**就 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 及 $AUC_{\infty}$ 而言，K3及阿達木單抗的10毫克/千克劑量組別的猴子之生物等效性統計顯示，K3及阿達木單抗的藥代動力學相若。下表載列我們於臨床前研究中觀察到的K3及阿達木單抗的藥代動力學參數之生物等效性分析。

天	組別	$T_{max}$ h(小時)	$C_{max}$ 微克/毫升	$AUC_{last}$ h•毫克/毫升	$AUC_{\infty}$ h•毫克/毫升
第1天至第8天	K3 10毫克/千克劑量	38±25.16	145.78±20.63	19.46±2.61	49.77±12.32
	阿達木單抗10毫克/千克劑量	52.80±10.12	130.19±19.73	17.53±2.57	54.40±29.45
第22天至第29天	K3 10毫克/千克劑量	52.80±24.79	188.04±143.26	21.99±20.07	37.00±49.83
	阿達木單抗10毫克/千克劑量	26.40±7.59	194.18±130.07	22.65±19.07	56.31±73.88

**安全性。**並無觀察到明顯的毒性反應，顯示受試猴子中並無急性毒性。K3在猴子中的無明顯效應水平劑量為50毫克/千克，較人類0.67毫克/千克的設計臨床劑量高約75倍。

**結論。**K3的臨床前研究證明K3的免疫原性及藥代動力學與阿達木單抗相若，而K3對食蟹猴而言屬安全。

## 業 務

### I期臨床試驗結果摘要

**試驗設計。**我們進行了一項單中心、隨機、盲法、單劑量、平行對照的I期臨床試驗，研究我們的K3與Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG的Humira®(阿達木單抗)有關的藥代動力學、安全性及免疫原性。在試驗期間，647名受試者經過篩選，共有160名年齡在18至45歲之間的健康中國男性受試者參加了K3的I期臨床試驗。由於阿達木單抗對女性的影響之研究存在不確定性，故僅招募男性受試者，原因為目前並無有關阿達木單抗的產後毒性之臨床前數據，亦無阿達木單抗對孕婦或哺乳期女性的影響之臨床數據。此外，於一項盲性研究中，有必要在一定程度上確保體重及性別的統一性。倘同時招募男性及女性受試者，無法保證受試者性別將能維持於一比一的比率，乃由於男性整體而言較女性擁有較高身體質量指數及較低體脂。這些中國男性受試者被分為兩個隊列，每個隊列有80名受試者：K3測試組(K3, 40毫克)和Humira®陽性對照組(阿達木單抗, 40毫克)。K3測試隊列中的每個受試者接受單劑量的K3，而Humira®陽性對照組的每個受試者接受單劑量的Humira®。皮下給藥後，在預設的時間點採集血液樣本，並通過酶聯免疫吸附試驗(「ELISA」)測試血清濃度，繼而測試免疫原性。給藥71天後，觀察了K3試驗組和Humira®陽性對照組的藥代動力學和免疫原性。除了K3試驗組的一名受試者要求退出試驗外，所有餘下的受試者都完成了試驗。受試者自願退出試驗，乃由於彼發生意外導致骨裂，未能回到臨床試驗場地。

**試驗狀況。**I期臨床試驗於2018年9月啟動，於2019年12月完成。

**藥代動力學情況。**完成收集藥代動力學樣本的合共155名受試者均包括於藥代動力學參數的計算中。K3和Humira®的 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的生物等效性統計表明，K3和Humira®的藥代動力學相似，乃由於所有結果均處於80.00%-125.00%的生物等效性幅度內。K3和Humira®的 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的幾何平均比值為115.14%(90%置信區間(「CI」)，106.87-124.05)、96.97%(90% CI, 87.88-107.00)和97.16%(90% CI, 87.71-107.64)，屬於80.00%-125.00%的接受範圍內。下表載列我們在臨床試驗中觀察到的K3的藥代動力學參數的生物等效性分析。

藥代動力學 參數	N	幾何均值和比率			90% 置信區間	確信度 (%)
		測試(K3)	對照 (Humira®)	測試/對照 比率		
(單位)				(%)		
$C_{max}$ (ng/mL)	155	3,675.2	3,191.9	115.14	106.87-124.05	56.8
$AUC_{0-t}$ (h*ng/mL)	155	2,032,726.1	2,096,237.4	96.97	87.88-107.00	93.8
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	154	2,156,640.6	2,219,567.7	97.16	87.71-107.64	92.3

## 業 務

此外，於藥代動力學符合方案集（「PK-PPS」）分析中，K3測試組及Humira®陽性對照組的藥代動力學參數非常相似。下表載列K3測試組及Humira®陽性對照組的藥代動力學參數之PK-PPS分析。

藥代動力學參數(單位)	平均數 ± SD	
	K3測試組 (N=76名受試者)	Humira®陽性對照 組(N=79名受試者)
T <sub>max</sub> (h)、中位數 (最低、最高)	168.0 (72, 336)	168.0 (72, 336)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,861.2 ± 1,236.80	3,281.0 ± 776.18
AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	2,191,973.639 ± 782,397.7956	2,200,422.897 ± 679418.1397
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	2,330,328.379 ± 862,469.6772	2,353,257.742 ± 814,920.8609
t <sub>1/2</sub> (h)	269.929 ± 134.5155	310.459 ± 149.1313
λ <sub>z</sub> (1/h)	0.004 ± 0.0054	0.003 ± 0.0016
%AUC <sub>ex</sub>	4.359 ± 3.3283	5.454 ± 4.3464
CL(mL/h)	20.476 ± 11.0975	19.121 ± 6.7677
V <sub>z</sub> (mL)	6,724.191 ± 2,191.5720	7,519.906 ± 2,333.0958

附註：T<sub>max</sub> = 達到最大可觀察濃度的時間；C<sub>max</sub> = 最大可觀察濃度；AUC<sub>0-∞</sub> = 濃度曲線下從零時間至無限的範圍；AUC<sub>0-t</sub> = 濃度曲線下從零時間至最後可量化濃度的範圍；t<sub>1/2</sub> = 消除半衰期；λ<sub>z</sub> = 末期衰減常數；%AUC<sub>ex</sub> = 濃度曲線下從零時間至無限推斷的範圍百分比；CL = 廓清率；V<sub>z</sub> = 表觀分佈容積。

安全性資料。結果顯示K3為安全及耐受性高。以K3測試組及Humira®陽性對照組的AE計，並無統計學上的差異。於I期臨床試驗期間，K3測試組的45名受試者出現87次AE，發生率為56.25%，而Humira®陽性對照組的49名受試者出現93次AE，發生率為61.25%。K3及Humira®的AE發生率相若，K3為56.25%，而Humira®為61.25%。K3測試組的最頻密AE為細菌感染以及血液中的甘油三酯、尿酸及葡萄糖水平升高，而Humira®陽性對照組的最頻密AE為細菌感染、血液中的膽紅素、甘油三酯及轉氨酶水平升高以及尿液中出現紅血細胞。就藥物相關AE而言，K3測試組的34名受試者出現64次AE，發生率為42.50%，而Humira®陽性對照組的44名受試者出現77次AE，發生率為55.00%。Humira®陽性對照組的一名受試者觀察到一次SAE，導致右腋窩淋巴結腫大和右腋窩膿腫。此外，發生的兩次AE均屬輕微，導致右腳腫脹及三酰甘油水平升高。所有其他觀察到的K3和Humira®的AE發生率均為輕微，沒有AE導致受試者退出I期臨床試驗。

## 業 務

下表載列於臨床試驗期間觀察到的AE。

	K3測試組 (N=80名受試者)		Humira®陽性對照組 (N=80名受試者)	
	AE數目	疫苗相關或無關	AE數目	疫苗相關或無關
<b>不良事件(AE)</b>				
白細胞計數偏低	1	很可能相關	-	-
白細胞計數偏高	1	很可能相關	-	-
白細胞計數增加	1	很可能相關	3	2可能相關； 1很可能相關
白細胞計數減少	1	很可能相關	4	2很可能相關； 2可能相關
扁桃體發炎	-	-	1	可能相關
便秘	4	可能相關	2	可能相關
丙氨酸氨基轉移酶升高	3	2很可能相關； 1可能相關	4	3很可能相關； 1可能相關
細菌計數升高	-	-	1	可能不相關
便血	1	可能相關	-	-
蛋白陽性	-	-	1	可能相關
噁心	-	-	1	可能相關
腹痛	2	可能相關	-	-
腹脹	-	-	1	可能不相關
感冒	1	可能相關	1	可能相關
咳嗽	-	-	1	可能相關
肌酸激酶偏高	1	很可能相關	-	-
肌酸激酶升高	1	可能相關	1	很可能相關
尿白細胞計數升高	-	-	1	可能相關
尿白細胞計數偏高	-	-	1	可能相關
尿液細菌計數升高	3	可能不相關	6	可能不相關
尿蛋白1+	-	-	1	可能相關
尿蛋白陽性	-	-	1	可能相關
尿紅細胞計數偏高	-	-	1	可能相關
尿紅細胞計數升高	-	-	3	可能相關
尿液異常：酮體陽性	1	可能不相關	-	-
尿紅細胞	1	可能相關	-	-
尿紅細胞升高	-	-	1	可能相關
尿糖陽性	1	可能相關	1	可能相關
尿酸偏高	3	可能相關	1	可能相關
尿液pH值偏高	1	可能不相關	-	-
尿酸升高	2	可能相關	-	-
尿液細菌偏高	1	可能不相關	3	可能不相關

## 業 務

	K3 測試組 (N=80 名受試者)		Humira® 陽性對照組 (N=80 名受試者)	
	AE 數目	疫苗相關或無關	AE 數目	疫苗相關或無關
尿液細菌升高	12	12 可能不相關	3	可能不相關
尿液細菌異常	1	可能不相關	-	-
尿潛血 2+	-	-	1	可能相關
尿潛血升高	1	可能相關	-	-
尿潛血試驗陽性	-	-	1	可能相關
尿潛血試驗陽性	-	-	1	可能相關
皮疹	3	可能相關	2	可能相關
貧血	-	-	1	可能相關
腮腺疼痛	-	-	1	可能相關
腮腺腫大	-	-	1	可能相關
甘油三酯偏高	3	可能相關	2	可能相關
三酰甘油偏高	-	-	1	可能相關
三酰甘油升高	3	可能相關	2	可能相關
上呼吸道感染	-	-	1	可能相關
上呼吸道感染	-	-	1	可能相關
雙下肢皮疹	1	可能相關	-	-
天冬氨酸氨基轉移酶升高	-	-	1	很可能相關
頭痛	2	可能相關	-	-
腿痛	1	可能相關	-	-
心電圖異常 (一度房室傳導阻滯)	-	-	1	可能相關
心電圖異常(竇性心動過緩)	-	-	1	可能相關
心電圖異常 (Q波異常II、III、aVF)	-	-	1	可能相關
血液：中性粒細胞絕對 數量增加	-	-	1	可能相關
血紅蛋白減少	1	可能相關	-	-
血肌酸激酶升高	-	-	1	可能相關
血鉀偏高	1	可能不相關	-	-
血糖升高	1	可能相關	-	-
血糖偏低	1	可能相關	-	-
血糖偏高	1	可能相關	1	可能相關
高血糖症	1	可能相關	-	-
血糖升高	2	可能相關	-	-
血小板計數升高	2	可能不相關	-	-
直接血膽紅素升高	1	可能相關	-	-
血液中總膽紅素升高	1	可能相關	-	-
牙疼	1	可能相關	-	-
咽喉痛	1	可能相關	-	-

## 業 務

	K3 測試組 (N=80 名受試者)		Humira® 陽性對照組 (N=80 名受試者)	
	AE 數目	疫苗相關或無關	AE 數目	疫苗相關或無關
潛血陽性	-	-	1	可能相關
右鼻內腫	-	-	1	可能相關
右膝內側疼痛	-	-	1	可能不相關
右腳痛	2	可能相關	-	-
右眼角紅腫	3	可能相關	-	-
右眼角腫脹	1	可能相關	-	-
右腋窩腫塊	-	-	1	可能相關
直接膽紅素升高	-	-	3	2 很可能相關； 1 可能相關
中性粒細胞絕對數量偏低	1	很可能相關	-	-
中性粒細胞絕對數量減少	1	可能相關	4	3 很可能相關； 1 可能相關
中性粒細胞絕對數量增加	2	很可能相關	2	可能相關
中性粒細胞絕對數量減少	1	很可能相關	-	-
注射部位腫脹	-	-	1	很可能相關
注射部位皮膚發癢	1	很可能相關	-	-
自覺發燒	1	可能不相關	-	-
總膽紅素偏高	1	很可能相關	2	很可能相關
總膽紅素增加	2	很可能相關	6	2 很可能相關； 4 可能相關
右側腋窩淋巴結腫大，右側腋窩膿腫	-	-	1	可能相關
左耳痛	-	-	1	可能不相關
左臉頰感染	-	-	1	可能相關
ALT 偏高	-	-	1	可能相關
AST 增加	-	-	1	可能相關
<b>總計</b>	<b>87</b>		<b>93</b>	

免疫原性數據。免疫原性數據的計算及統計分析中共包括 159 名受試者。觀察到 K3 的抗藥物抗體（「ADA」）和中和抗藥物抗體（「NADA」）的陽性率以及抗體滴度與 Humira® 相似。在第 22 天，K3 測試組和 Humira® 陽性對照組的 ADA 陽性率分別為 32.89% 和 35.06%。在第 71 天，K3 測試組和 Humira® 陽性對照組的 ADA 陽性率分別為 58.44% 和 61.04%。在第 22 天，K3 測試組和 Humira® 陽性對照組的 NADA 陽性率分別為 2.60% 和 3.75%。在第 71 天，K3 測試組和 Humira® 陽性對照組的 NADA 陽性率分別為 56.41% 和 58.75%。在第 22 天，K3 測試組和 Humira® 陽性對照組的平均抗體滴度

## 業 務

分別為  $18.36 \pm 24.01$  和  $16.00 \pm 14.35$ 。在第 71 天，K3 測試組和 Humira® 陽性對照組的平均抗體滴度分別為  $20.27 \pm 20.69$  和  $25.43 \pm 32.81$ 。下表載於我們於臨床試驗期間觀察到 K3 及 Humira® 的 ADA 及 NADA 陽性率。

	天	K3 測試組			Humira® 陽性對照組		
		受試者數目	接受劑量 前呈陰性的 受試者數目	接受劑量後 轉為陽性的 受試者數目 (%)	受試者數目	接受劑量前 呈陰性的 受試者數目	接受劑量後 轉為陽性的 受試者數目 (%)
抗藥物抗體 (ADA)	22	77	76	25 (32.89%)	80	77	27 (35.06%)
	71	78	77	45 (58.44%)	80	77	47 (61.04%)
中和抗藥物抗體 (NADA)	22	77	77	2 (2.60%)	80	80	3 (3.75%)
	71	78	78	44 (56.41%)	80	80	47 (58.75%)

結論。K3 的藥代動力學特徵、安全性數據和免疫原性數據與 Humira® 高度相似。

### 臨床開發計劃

我們計劃於 2023 年第二季度在中國啟動 K3 的 III 期臨床試驗，乃由於目前我們正在建設珠海二期生產設施，以滿足生產用於進行 III 期臨床試驗的 K3 之產能要求。在珠海一期及二期生產設施建成後，我們的珠海生產設施將為 K3 的臨床試驗需求及產品上市後的早期商業化需求提供支持。一如任何其他藥物，K3 的臨床開發在本質上不可預測。可能會發生潛在不利事件及臨床結果可能不如我們預期，此可能會暫停我們已規劃的臨床計劃及我們的商業化工作。詳情請參閱本文件「風險因素—與我們的業務及行業有關的風險—與我們在研產品的研發有關的風險」。

## 業 務

### 許可、權利和義務

於2019年7月，我們與北京賽升(為一家深圳證券交易所上市的生物製藥公司，專注於注射劑產品的研發、生產及銷售)就K3及K11於中國的資產及知識產權訂立技術轉讓協議(「北京賽升授權協議」)。根據北京賽升授權協議，我們原先同意向北京賽升轉讓K3及K11的在研產品之知識產權，並向北京賽升轉讓與K3及K11的臨床前研究有關的所有檢測結果及研究數據、與K3及K11有關的測試及自有技術以及K3的中試規模生產及檢測、相關檢測技術、臨床研究批准文件以及I期臨床研究結果及材料。作為交換，北京賽升同意向我們支付(i)人民幣8.35百萬元的一次性付款，以就完成K3的I期臨床研究已支付及將支付的相關開支補償我們，及(ii)銷售K3及K11的淨銷售額或純利的若干百分比，作為K3或K11商業化上市後十年的特許權使用費。於簽署北京賽升授權協議前，我們已與一名CRO簽訂合約，為K3的I期臨床試驗提供服務。於簽署北京賽升授權協議時，該名CRO已開始提供服務。因此，我們須於K3的I期臨床試驗完成後向該名CRO支付人民幣8.35百萬元的最終付款。北京賽升支付為數人民幣8.35百萬元的一次性付款旨在於將K3轉讓予北京賽升後，補償我們向該名CRO支付的最終付款人民幣8.35百萬元。由於我們並無就開發K11與第三方訂有任何類似的付款安排，有關K11的預付款為零。根據弗若斯特沙利文的資料，由訂約方透過協商釐定預付款金額及特許權使用費的比例為行業慣例，而根據北京賽升授權協議，有關K11的預付款為零而為補償K3的I期臨床試驗之一次性付款為人民幣8.35百萬元的情況於商業上屬合理。於往績記錄期間，我們並無根據北京賽升授權協議收到任何付款。轉讓予北京賽升的K3及K11相關技術秘密的後續改進由北京太陽科學與我們共同完成，而後續改進成果則歸北京賽升所有。除非北京賽升事先獲得我們的書面許可，否則北京賽升只能將後續改進技術用於開發K3及K11。與K3及K11有關的商業秘密(將轉讓予北京賽升)之保密期為自北京賽升授權協議簽訂日期起計10年期間。

於訂立北京賽升授權協議時，我們的北京研發及中試生產設施僅擁有有限產能支撐臨床前研究及早期臨床試驗，且我們並無具有高質量大規模產能的生產設施生產所需的K3劑量來開展III期臨床試驗以及在產品上市後支撐早期商業化需求。為了按商業上合理的價格點(以每劑K3的生產成本計，根據弗若斯特沙利文的資料，其較於中國的其他已上市阿達木單抗生物類似藥每劑約人民幣80

## 業 務

元的生產成本更為優惠)生產至少兩百萬劑K3來支撐III期臨床試驗及商業化，生產設施須符合各類規定，包括(i)獨家指定用於K3的生產面積約1,500平方米至2,500平方米，配置至少兩噸的二至四台2,000升至3,500升不銹鋼生物反應器，以及約500平方米至800平方米的配套生產面積，用於HVAC、清潔空氣系統、壓縮空氣系統、製藥級淨水系統等；(ii)工廠內部高度約6米；及(iii)承載能力超過700千克/平方米，而我們的北京研發及中試生產設施不能提供支持。因此，我們必須建立新的生產設施或與商業夥伴合作來進一步開發K3。我們並無委聘CDMO生產K3以支持K3的III期臨床試驗，因為從商業角度看，使用相同的CDMO進行K3的商業生產較為明智，原因是使用不同的設施會產生大量額外的技術轉讓成本，且我們不想依賴一名CDMO生產K3，這將使我們面臨CDMO控制K3生產成本的風險。當我們考慮K3的進一步的計劃，北京賽升接觸我們並提出關於K3的合作機會。在考慮與北京賽升合作進一步開發K3的機會時，我們認為北京賽升有能力進一步推動K3的開發，因為北京賽升(i)在生物和生化藥品的研究、生產和銷售方面具有豐富經驗；(ii)在北京有現有生產設施；(iii)有廣泛的商業化能力；及(iv)作為一家上市公司擁有強大的資本資源。儘管北京賽升在北京有現有生產設施，但現有生產設施並非為生產K3而設計，北京賽升必須升級其現有生產設施以進行K3的III期臨床試驗，我們有理由相信，由於北京賽升作為一家上市公司擁有雄厚的資本資源，其將有能力完成。

然而，於簽訂北京賽升授權協議後，由於(i)北京賽升認為與K3相比，K11與其管線開發策略更相符，原因是其多個候選產品已開發用於治療癌症，(ii)北京賽升並無建立生產K3抗體的必要設施或於中國物色到具有優質量產產能的CDMO，以符合就K3進行III期臨床試驗的產能規定以及因來自中國其他商業化的阿達木單抗生物仿製藥的激烈競爭，按商業上合理的價格生產K3，及(iii)北京賽升(為我們的[編纂]投資者之一)知悉我們正建設珠海生產設施(此將擴展我們的產能、降低K3的生產成本及增加利潤率)，故交易並未完成。

由於預計K3將主要與在中國已經上市或目前正在開發的阿達木單抗的生物類似藥競爭，因此擁有足夠的產能以降低生產成本並提高K3的盈利能力和競爭優勢非常重要。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，有六款阿達木單抗的生物類似藥在中國獲批，有10款阿達木單抗的生物類似藥在中國處於開發中，且在獲納入國家醫保目錄後，Humira®(艾伯維以該品牌名稱銷售阿達木單抗)在中國的單位平均售價從2019年的人民幣5,572元降至2020年的人民幣1,258元，且於2021年進一步降至人民幣1,241元。於2020年至2021年，阿達木單抗的生物類似藥在中國的平均銷售價格介於人民幣799元至人民幣1,150元。考慮到來自中國其他已商業化的阿達木單抗生物類似藥的激烈競爭，則需要大規模產能來以商業上合理的價位生產K3，於簽訂北京賽升授權協議後，北京賽升並無對K3進行實質性的研究和開發，原因是(i)北京賽升沒有建立具有足夠產能的必要生產

## 業 務

設施，這需要大量的投資來建設，或者在中國找到合適的具有高質量大規模產能的CDMO，及(ii)北京賽升於2021年1月得悉，我們正在建設珠海生產設施，此舉將擴大我們的產能，降低生產成本，提高K3的利潤率。據北京賽升告知，北京賽升於簽證北京賽升授權協議後並無產生研發開支。於簽署北京賽升授權協議後，我們繼續督促CRO及SMO完成K3 I期臨床試驗的數據分析並結束委聘，且已於2019年12月完成I期臨床試驗。鑑於因北京賽升缺乏生產K3所需的必要生產設施，我們於簽署北京賽升授權協議後並無轉讓任何K3產品，故我們繼續監督及提高產品穩定性，而這是我們研發工作的一部分。

緊隨我們於2020年12月29日中標購買珠海的生產土地及於2021年1月18日取得建造珠海生產設施的建造許可後，北京賽升與我們於2021年1月開始討論廢除北京賽升授權協議。於2021年4月，我們取得國有土地使用權證以建立珠海生產設施。此外，於2021年11月，我們與北京賽升達成共識，我們將就加速開發及商業化K3以及降低K3的生產成本以增強市場競爭力處於更有利位置，乃由於珠海一期及二期生產設施的建設令我們的研發效率提升及產能擴展，因此，我們與北京賽升訂立補充技術轉讓協議（「北京賽升補充授權協議」），撤回與K3有關的過往技術轉讓。於簽署北京賽升補充授權協議後，截至最後實際可行日期，我們繼續優化生物反應器培養條件，以提高我們大規模生產用於支持我們K3 III期臨床試驗所需的K3抗體的生產能力。自2022年8月至2022年10月，我們將K3的生產產量增加約300%。我們就K3作出的研發努力包括(i)為珠海生產設施進行橋接實驗及生產過程測試，(ii)透過小規模多批實驗模擬K3細胞培養及淨化的中試及大規模生產過程，以驗證小規模生產過程系統的適應力及使生產過程運作標準化，(iii)調查及評估其他生產商的細胞培養基對K3細胞培養過程的影響，及(iv)透過培訓僱員熟悉K3細胞培養及發酵的主要過程參數及生產過程，預備將K3技術轉移至珠海生產設施及製程確效。

北京賽升補充授權協議並不涉及向我們重新轉讓有關K3在研產品的任何知識產權。此外，我們同意向北京賽升償還及已支付北京賽升根據北京賽升授權協議向我們支付的人民幣8.35百萬元的一次性付款。

我們已與可獲取K3研發成果的機密內容之人士(包括我們的僱員、企業合作者及其他第三方)訂立保密協議。詳情請參閱本文件「風險因素 — 與我們的業務及行業有關的風險 — 與我們知識產權有關的風險 — 倘我們無法在全球範圍內為我們的在研產品取得及維持足夠的專利及其他知識產權保護，或倘取得的有關知識產權範圍不夠廣泛，則第三方可能直接與我們競爭，而我們成功開發及商業化任何在研產品的能力將受到重大不利影響」。於2021年11月，我們與北京賽升

## 業 務

訂立一項永久保密協議，對與K3的臨床前研究有關的所有測試結果及研究數據、與K3相關的測試及專有技術以及於北京賽升授權協議簽署後轉讓予北京賽升並於北京賽升補充授權協議簽署後歸還予我們的K3的中試製造及測試、相關測試技術、臨床研究批准文件及I期臨床研究結果及材料保密。

據我們的知識產權法律顧問海華永泰律師事務所(「知識產權法律顧問」)告知，從K3研發之初，我們便採取了適當且合理的保密措施，包括但不限於(i)與研發參與者簽署保密協議，(ii)於公司內部建立保密制度並為僱員提供培訓，(iii)對技術秘密進行分級管理，(iv)設置門衛、安裝門禁、安裝攝像頭等，以限制僱員及訪客的活動區域，及(v)參與K3研發(包括但不限於製備過程、純化過程及質量驗證過程)的僱員僅可參與其負責的部分，且僅可取閱其負責部分的技術資料。此外，我們與北京賽升簽署一項保密協議，據此，北京賽升對K3相關技術資料的保密責任將無限期持續。根據保密協議，倘北京賽升違反保密責任，我們將有權追究其違約責任並獲賠償經濟損失。K3的製備、提純及鑑定過程符合商業秘密的構成要求。同時，我們已就低甘露糖水平K3抗體相關的製備工藝提交專利申請。我們的知識產權法律顧問已對K3進行自由操作的搜索及分析，結果表明我們按照K3的預定開發及商業化過程不存在重大侵權風險。因此，知識產權法律顧問認為，我們通過專利、商業秘密及專有技術相結合，對K3的知識產權進行妥善保護，不存在未來發展及商業化K3將遭受本公司已知的任何相關第三方干擾或質疑的重大風險。根據我們的知識產權法律顧問的意見，董事認為，與K3有關的所有知識產權(包括專利、商業秘密及專有技術)均受到良好保護，不會受到北京賽升及／或其他相關第三方的侵權，且不存在未來發展及商業化K3將遭受任何相關第三方干擾或質疑的重大風險。經考慮上述因素、獨家保薦人進行的獨立盡職審查工作以及知識產權法律顧問的意見，獨家保薦人認同董事的上述意見。

## 業 務

我們主要從事並負責研發K3，包括進行I期臨床試驗，且我們擁有開發和商業化K3的全球權利。根據我們的未經審核管理賬目，於簽訂北京賽升授權協議前，我們就K3的研發開支為人民幣48.2百萬元，主要包括員工成本、第三方承包成本、原材料成本以及折舊及攤銷，且主要與K3的臨床前及I期臨床研究有關。於簽訂北京賽升授權協議後及直至2019年12月31日以及於2020年，我們就K3的研發開支分別為人民幣2.2百萬元及人民幣2.9百萬元，主要包括員工成本、第三方承包成本及原材料成本，且主要與K3的I期臨床研究及穩定性測試有關。於2021年，我們就K3的研發開支為人民幣4.1百萬元，主要包括員工成本、原材料成本以及折舊及攤銷，且主要與製造K3的穩定性測試及於我們的珠海生產設施進行的技術轉移有關。於2022年及自2023年1月1日起及直至最後實際可行日期，我們就K3的研發開支分別為人民幣3.4百萬元及人民幣0.3百萬元，主要包括員工成本、原材料成本以及折舊及攤銷，且主要與完善生物反應器培養條件以及改善抗體淨化過程有關。

截至最後實際可行日期，我們與北京賽升並無就北京賽升授權合約及／或北京賽升補充授權合約發生任何糾紛，我們預期與北京賽升保持密切穩定的關係。

### **與主管當局的重要溝通**

我們於2017年11月獲得國家藥監局有關K3的一次性臨床試驗批准。我們於2018年9月啟動並贊助I期臨床試驗，並於2019年12月完成了K3在中國的一期臨床試驗，用於治療各種自身免疫性疾病，如類風濕性關節炎、強直性脊柱炎和斑塊狀銀屑病，其藥代動力學表現與阿達木單抗一致。根據2022年6月與國家藥監局審評中心進行的訪談，其確認我們於中國的I期臨床試驗經已於2019年12月完成，且並不反對我們在中國直接進行III期臨床試驗。我們的中國法律顧問認為，審評中心為給予上述確認的主管部門。因此，我們並無於中國對K3進行任何II期臨床試驗。詳情請參閱本文件「監管概覽—監管規定—生物類似藥申報及審批」。我們於2021年3月向CDE提交I期臨床試驗報告，並計劃於2023年4月在啟動III期臨床試驗之前就K3 III期臨床試驗的臨床試驗設計與CDE進行溝通。我們計劃於2023年第二季度在中國啟動K3的III期臨床試驗、於2024年第二季度完成III期臨床試驗，並於2024年第四季度向國家藥監局提交BLA。我們預計K3於2025年獲得國家藥監局的BLA批准。於K3取得BLA批准後，預期我們將成為K3的市場授權持有人（「市場授權持有人」）。

**我們可能最終無法成功開發和銷售K3。**

## 業 務

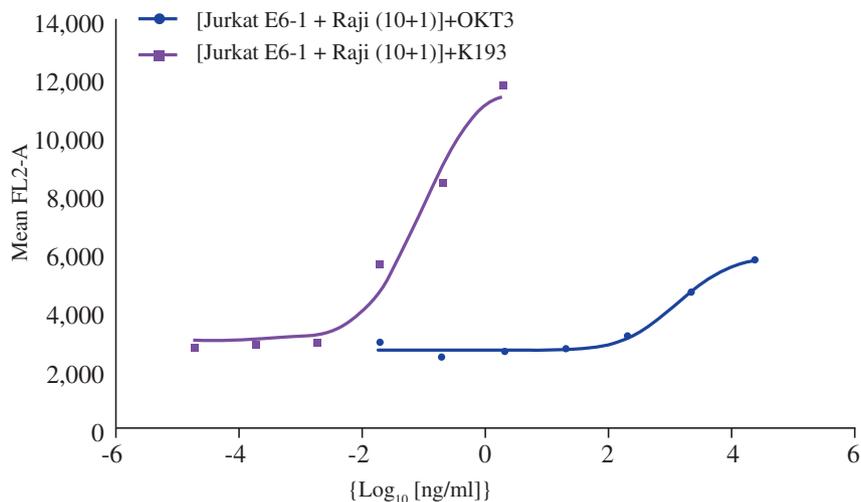
### 3. K193

#### 概述

K193是我們自主開發的用於治療B細胞白血病和淋巴瘤的雙特異性抗體注射液(CD19-CD3)在研產品，是具有不對稱結構的CD19/CD3雙特異性抗體。採用我們專有的Fabite®技術平台及我們的哺乳動物表達技術平台，我們開發了具有抗原結合片段(「Fab」)-單鏈可變片段(「scFv」)分子結構的K193，其中與抗原結合的人源化抗CD19單克隆抗體的Fab區域與抗CD3 epsilon(「CD3ε」)scFv(重鏈和輕鏈免疫球蛋白可變區域的融合蛋白)相連。K193與人類B細胞表面的CD19和T細胞表面的CD3ε結合，從而啟動T細胞殺死與白血病和淋巴瘤相關的B細胞和B細胞來源腫瘤細胞。K193的半衰期很短，且預計將成為快速進展的復發或難治性B細胞白血病和淋巴瘤患者的最後一線治療選項。K193被推薦給復發或難治性B細胞白血病和淋巴瘤患者，彼等已接受至少兩次失敗的化療及/或至少一次失敗的CD20單克隆抗體聯合治療，或者推薦給準備接受CAR-T治療的患者，這或會大幅限制K193的市場潛力。

K193在臨床前研究中顯示出很高的體內和體外抗腫瘤活性。如下圖所示，K193啟動T細胞殺死與白血病和淋巴瘤有關的B細胞和B細胞來源腫瘤細胞的能力比CAR-T療法中常用的OKT3單克隆抗體高10,000倍。

比較K193和OKT3啟動T細胞的劑量反應曲線



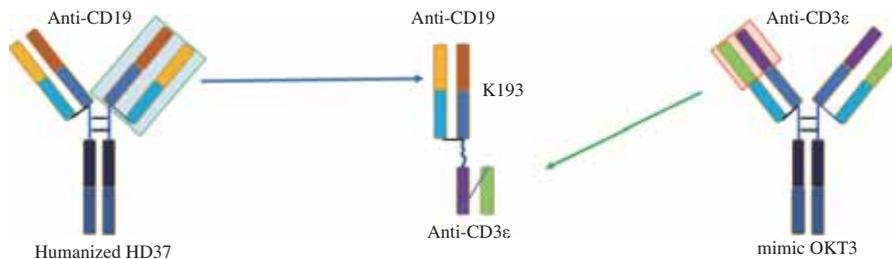
資料來源：公司資料

我們於2019年12月在中國啟動K193的I期臨床試驗，且我們預計於2023年第二季度完成I期臨床試驗。我們計劃於2024年第一季度啟動K193的II期臨床試驗及於2027年第四季度在中國完成K193的II期臨床試驗。獲取有條件批准後，我們計劃於2028年下半年推出K193。

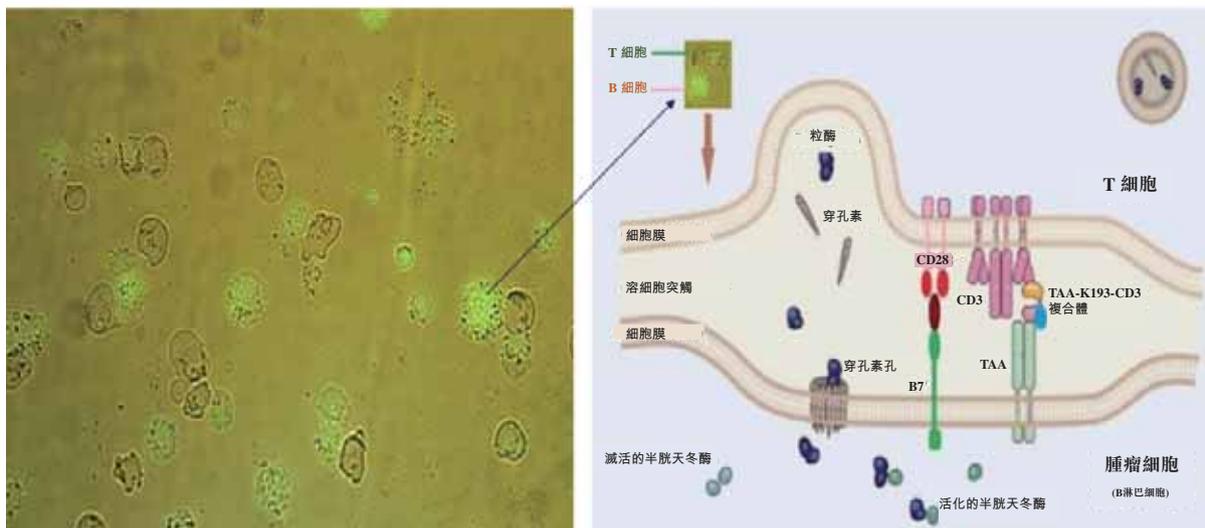
## 業 務

### 作用原理

K193是一種雙特異性抗體，具有不對稱的結構，由Fab與scFv連接而成，通過採用我們的Fabite®技術平台及我們的哺乳動物表達技術平台開發。雙特異性抗體是通過利用蛋白質工程技術將兩個抗原結合域(如Fab或scFv)連接起來而開發的，允許一個抗體同時結合兩種不同的抗原。因此，雙特異性抗體可以被設計成具有新的功能，這在兩個親代抗體的混合物中是不存在的。下圖說明了K193的結構：



K193有兩個特定的結合位元點，其中Fab區域與CD19結合，後者是人類B細胞表面的抗原，而scFv結構與CD3弱結合，後者是一種蛋白質複合物和T細胞共受體，參與啟動輔助型(CD4+) T細胞和細胞毒性(CD8+) T細胞。由於K193與CD19陽性B細胞的親和力高於CD3陽性T細胞，這使得K193能夠優先與B細胞結合，然後再與T細胞結合。只有在K193與CD3陽性T細胞結合後，K193才會啟動T細胞信號通路，啟動殺死CD19陽性B細胞以及與白血病和淋巴瘤有關的B細胞來源腫瘤細胞的過程。下圖說明了K193的作用原理：



400倍熒光顯微鏡：K193與T細胞和B細胞連接，並導致B細胞死亡。在死亡的B淋巴瘤細胞中觀察到綠色熒光，而B細胞膜已被破壞。較小的未染色細胞為T細胞。

- K193先與CD19結合，再與CD3結合，有利於T細胞和B細胞在細胞表面的突觸相互作用。
- B7：CD28共刺激分子相互結合，以激活T細胞。
- T細胞激活，釋放穿孔素和顆粒酶，破壞錨定的B細胞膜，導致B細胞溶解。

## 業 務

### 市場機會和競爭

截至最後實際可行日期，中國只有一個雙特異性抗體注射液(CD19-CD3)獲批，即安進的Blincyto®。根據弗若斯特沙利文的資料，除了我們的K193，中國還有四款雙特異性抗體注射液(CD19-CD3)(即益科思特(北京)醫藥科技發展有限公司的YK012、健能隆的A-319、同潤生物的CN201及山東新時代藥業有限公司的LNF1904)及一款已在中國CDE註冊的三特異性抗體注射液(CD19-CD20-CD3)處於臨床開發階段(即海正生物科技、博銳生物製藥及恩沐生物的CMG1A46)。雖然患者數目並非大量，惟治療成本相對較高，而患者仍然有大量未被滿足的醫療需求。

藥品名	公司名稱	適應症	靶點	臨床進展	臨床公佈日期 <sup>(1)</sup>
Blincyto® <sup>(2)</sup>	安進	復發性或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤	CD19×CD3	已上市	2014年FDA 2020年國家藥監局
A-319	健能隆 <sup>(3)</sup>	難治性或復發性B細胞淋巴瘤	CD19×CD3	I期	2019年4月8日
K193	綠竹生物	難治性/復發性B細胞非霍奇金淋巴瘤	CD19×CD3	I期	2019年11月18日
CN201	同潤生物	rr-B-NHL	CD19×CD3	I期	2021年1月11日
LNF1904	山東新時代藥業有限公司	難治性/復發性B細胞惡性腫瘤	CD19 × CD3	I期	2022年9月15日
CMG1A46	博銳生物製藥 恩沐生物	B細胞NHL	CD19 × CD20 × CD3	I期	2022年4月27日
CMG1A46	博銳生物製藥 恩沐生物	B細胞NHL	CD19 × CD20 × CD3	I期	2022年4月27日
YK012	益科思特(北京)醫藥 科技發展有限公司	r/r-B-NHL	CD19 × CD3	I期	2023年2月1日

附註：

- (1) 臨床公佈日期定義為根據臨床進展首次公佈資料的日期。
- (2) Blincyto®為非IgG類抗體，並已採用輸液用濃縮液的粉末形狀。
- (3) 健能隆改名Evide Biotech。

資料來源：CDE、弗若斯特沙利文分析

## 業 務

K193為用於治療B細胞白血病和淋巴瘤的雙特異性抗體注射液，而根據弗若斯特沙利文的資料，其主要競爭者(例如Blincyto®、Yescarta®及Carteyva®)於截至最後實際可行日期未納入最新的國家醫保目錄。就治療NHL/ALL而言，根據弗若斯特沙利文的資料，氟達拉濱、rituximab及伊馬替尼納入國家醫保目錄的B類，視乎當地政府的政策，患者一般需要自費購買價的10%至40%。根據弗若斯特沙利文的資料，廣泛的抗腫瘤藥物(包括順鉑、卡鉑及阿黴素)納入國家醫保目錄的A類，於截至最後實際可行日期獲全面補償。未被納入國家免疫規劃或國家醫保目錄不會影響K193的定價，因為我們將以市價對我們的在研產品進行定價。然而，倘同行產品被納入國家醫保目錄，則我們的同行產品將在市場滲透方面獲得市場競爭優勢，這將對我們的在研產品造成市場壓力。

### 競爭優勢

我們相信，與目前全球上市的治療B細胞白血病和淋巴瘤的抗體注射劑相比，K193具有以下優勢：

#### 價格低廉

K193預計按首兩次療程約人民幣200,000元、第三次療程為人民幣200,000元及第三次療程後的無限療程無須費用的零售價定價，而每名患者的最高總成本為人民幣400,000元，與Blincyto®每名患者的一個療程約人民幣360,000元的零售價和Blincyto®每年約人民幣1.5百萬元的治療費用相比，價格更實惠。為減輕患者的經濟負擔，我們在第三次治療後免費提供K193。此外，與治療成本相比，K193的每次治療的生產成本都很低，在第三次治療後為無限治療免費提供K193將不會對我們的財務業績產生很大影響。誠如弗若斯特沙利文所證實，患者通常會接受三到四輪B細胞白血病和淋巴瘤治療。倘若患者對治療沒有反應，則患者將考慮其他治療方式，包括造血幹細胞移植。因此，如果對K193沒有反應，患者可能僅會選擇接受三到四輪的K193治療，然後再考慮其他治療選項。

#### 液體配方，給藥方便簡單

K193具有優化的液體配方，在2-8°C的條件下儲存，可保持36個月以上的穩定性。與輸液用濃縮液的粉末劑型相比，液體配方也使其便於給藥。K193可在無需準備步驟下容易給藥，而輸液用濃縮液的粉末劑型需要準備步驟，例如在給藥前使用稀釋劑重組。

## 業 務

### 對B細胞有很強的親和力，能夠殺死B細胞

K193與B細胞表面的CD19有很強的結合親和力，KD值為 $2.6 \times 10^{-9}$  mole/L。其採用人源化Fab抗體，較鼠科ScFv抗體對CD19擁有更強親和力。相比之下，通過採用ScFv結構，它與T細胞表面的CD3的結合親和力要弱兩個數量級，KD值為 $1.0 \times 10^{-7}$  mole/L。對B細胞的強親和力促進了K193首先與B細胞結合，然後再與T細胞結合。由於存在於B細胞表面的B7分子的參與，K193的結合順序的效果被強烈放大，它與T細胞表面的分化簇28（「CD28」）共刺激分子相互作用，釋放穿孔素和顆粒酶B，高效準確地殺死與白血病和淋巴瘤相關的B細胞和B細胞來源腫瘤細胞。

### 副作用易於控制

K193的副作用可控，發病率低。K193是以恒定的速率緩慢給藥。K193的給藥可以隨時停止，及時避免任何不良副作用的發生。此外，K193注射後可被代謝，半衰期短，在體內引起免疫反應，殺死與白血病和淋巴瘤有關的B細胞和B細胞來源腫瘤細胞。與競爭對手的CAR-T療法相比，K193沒有任何逆轉錄病毒感染的風險。

### 進行中的I期臨床試驗

**試驗設計及狀況。**我們於2019年12月開始了K193的I期、多中心、開放標籤、單臂、劑量遞增臨床試驗（「3+3」設計）。此臨床試驗的主要目的是評估我們的K193治療復發性／難治性B細胞非霍奇金淋巴瘤的安全性和耐受性。此臨床試驗的次要目的是評估K193的藥代動力學、探索K193的推薦II期劑量、評估K193治療復發性／難治性B細胞非霍奇金淋巴瘤的細胞因子水平、評估K193的免疫原性和初步探討K193的抗腫瘤功效。

此臨床試驗計劃招募26至33名介乎18至75歲的受試者。臨床試驗包括六個劑量組，即0.2、0.4、0.6、0.8、1.4和2.0微克／千克／天。各劑量組在前四天（第1-4天）每天一次施用0.05微克／千克劑量的K193，其後在連續7天（第5-11天）每天一次注射0.1微克／千克劑量的K193，然後是在17天（第12-28天）期間每天一次注射隊列各自的0.2、0.4、0.6、0.8、1.4或2.0微克／千克劑量的K193。COVID-19的爆發降低患有復發性／難治性B細胞非霍其金淋巴瘤的患者數目及供應，彼等就I期臨床試驗需承諾連續28日住院及治療K193，此導致受試者入組暫時延誤。此外，由於難以物色合適受試者，受試者入組進一步延遲，原因為K193屬後線療程，需要招募其他療程失敗的患者。截至最後實際可行日期，我們已招募17名受試者並處於該試驗的劑量遞增階段，但目前尚無安全性或耐受性數據。我們預期將於2023年第二季度完成I期臨床試驗。

## 業 務

### 臨床開發計劃

我們計劃於2024年第一季度啟動一項多中心II期臨床試驗，以評估K193治療復發或難治性急性淋巴細胞白血病(「ALL」)的安全性及有效性，並已於2022年11月生產出足夠的K193抗體散裝溶液以支持K193的II期臨床試驗。我們計劃於2024年上半年開始招募150名ALL受試者，彼等將在入組後接受2至5個K193治療週期。我們預期將於2025年完成受試者入組，於2026年下半年完成所有受試者的治療程序，並將於2027年第四季度完成K193在中國的II期臨床試驗。於2027年第四季度，預期II期臨床試驗報告將會發佈，我們計劃在此基礎上向國家藥監局申請有條件BLA批准。待獲得有條件批准後，我們計劃將於2028年下半年推出K193。

### 許可、權利和義務

我們擁有開發和商業化K193的全球權利。

### 與主管當局的重要溝通

我們用於治療B細胞白血病和淋巴瘤的雙特異性抗體注射液(CD19-CD3) K193在臨床前研究中顯示出很高的體內和體外抗腫瘤活性。我們於2019年4月獲得國家藥監局有關K193的臨床試驗批准。於2019年12月，我們在中國啟動了K193的I期臨床試驗，並預計於2023年第二季度完成I期臨床試驗。我們計劃於2024年第一季度啟動K193的II期臨床試驗及於2027年第四季度在中國完成K193的II期臨床試驗。我們計劃在對K193進行III期臨床試驗之前向國家藥監局申請有條件BLA批准。有關詳情，請參閱本文件「監管概覽—監管規定—有關藥品的法律及法規—新藥申請及批准」。於取得有條件BLA批准後，國家藥監局可能會要求我們進行III期臨床試驗或驗證性研究，以驗證K193的預期臨床益處及額外安全性研究。

根據《藥品註冊管理辦法》，只有在以下情況下，方可取得有條件BLA批准：(i) 用於治療嚴重危及生命且無有效治療措施的疾病的生物製劑，且臨床試驗數據可證明該生物製劑的療效及預測其臨床價值；(ii) 公共衛生急需的生物製劑，且臨床試驗數據可證明該生物製劑的療效及預測其臨床價值；或(iii) 國家衛健委認為急需的疫苗，且經評估其利大於弊。BLA批准通常在III期臨床試驗完成後取得，而有條件BLA可在III期臨床試驗完成之前取得。有關中國有條件BLA批准的詳情，請本文件「監管概覽—監管規定—有關藥品的法律空法規—新藥申請及批准」。

由於K193適用於治療B細胞白血病及淋巴瘤等嚴重威脅生命的疾病，尚無有效治療方法，中國法律顧問認為K193取得有條件批准且之後進行III期臨床試驗的可能性甚高，這將加速K193的開發及商業化，國家藥監局確認，只要I期及II

## 業 務

期臨床試驗的數據能夠證明K193的療效及預測其臨床價值，便完全滿足有條件批准K193的要求。

我們可能最終無法成功開發和銷售K193。

### 我們的臨床前階段的在研產品

我們的臨床前在研產品由兩款候選疫苗(包括重組水痘疫苗及重組狂犬病疫苗)及兩款在研抗體注射產品(包括K333及K1932)組成。

#### 1. 重組水痘疫苗

##### 概述

重組水痘疫苗是我們自主開發的重組水痘疫苗候選疫苗，是LZ901的調整劑型，以預防VZV引起的水痘和帶狀疱疹。我們根據LZ901開發了重組水痘疫苗。重組水痘疫苗預計會作為一種替代接種方法部分替代VZV OKA株減毒活疫苗，降低兒童患VZV病毒感染的幾率，並減少成人患帶狀疱疹的風險。與其他市售減毒活疫苗不同，重組水痘疫苗不含VZV，亦沒有發展成帶狀疱疹的風險，前者含有可能潛伏在患者體內並重新激活而引起帶狀疱疹的減毒形式的VZV。我們於2022年6月向國家藥監局遞交重組水痘疫苗的IND申請。我們預期於2023年第三季度啟動重組水痘疫苗的I期臨床試驗，並於2024年第二季度完成I期臨床試驗。我們計劃於2024年第三季度啟動II期臨床試驗、於2025年第三季度完成II期臨床試驗，並於2025年第四季度啟動III期臨床試驗及於2027年第二季度完成III期臨床試驗。

##### 作用原理

重組水痘疫苗是在充分利用人體免疫系統處理外來抗原機制的基礎上進行設計。VZV gE胞外結構域的羧基端連接到人IgG1的Fc片段，並基於VZV gE的特性形成共價二聚體。使用多步液相色譜方法，通過從具有複雜組成的蛋白質溶液中純化，獲得含有兩個Fc的高純度重組VZV gE四聚體-Fc融合蛋白。含有兩個Fc的VZV gE重組蛋白模擬了人體內VZV-抗體複合物的作用原理。這兩個Fc片段與廣泛存在於APC(包括樹突細胞、巨噬細胞及單核細胞)表面的Fc- $\gamma$ 受體(「Fc $\gamma$ R」)結合。因此，VZV gE被Fc $\gamma$ R介導的胞吞作用主動吞嚥到細胞內，然後被細胞內蛋白酶降解為多肽，最終與MHC-II分子一起提呈到細胞膜表面或通過抗原交叉

## 業 務

提呈與MHC-I分子一起提呈到細胞膜表面。然後將處理後的抗原提呈給CD4+或CD8+ T細胞，誘導產生以Th1和Th2為主的免疫反應，活化的T細胞和B細胞會產生細胞因子和特異性抗體，包括中和抗體。

### 市場機會和競爭

截至最後實際可行日期，有五種商業化的水痘疫苗於中國上市。根據弗若斯特沙利文的資料，雖然中國數個經濟發達城市(例如北京、天津及上海)已實施政策向兒童提供免費水痘疫苗，由於提供免費水痘疫苗的成本將十分高昂，故水痘疫苗於未來三至五年不太可能納入國家免疫規劃，而水痘疫苗於截至最後實際可行日期未納入最新的國家醫保目錄。亦據弗若斯特沙利文所確認，口服抗病毒藥物(包括阿昔洛韋、伐昔洛韋及泛昔洛韋)可用於治療水痘。截至最後實際可行日期，阿昔洛韋視乎劑型列為A類或B類，而伐昔洛韋及泛昔洛韋於最新的國家醫保目錄列為B類。未被納入國家免疫規劃或國家醫保目錄不會影響重組水痘疫苗的定價，因為我們將以市價對我們的在研產品進行定價。然而，倘同行產品被納入國家醫保目錄，則我們的同行產品將在市場滲透方面獲得市場競爭優勢，這將對我們的在研產品造成市場壓力。下表載列中國已獲批准的水痘疫苗的詳情：

中國商業化的水痘疫苗

公司	技術	疫苗管理流程	獲批日期	2021年每劑價格	2021年銷售收入 (人民幣百萬元)	2021年市場份額
長春祈健生物製品	減毒活	12個月及以上接種一劑	2007年3月30日	人民幣145.5至160.5元	1,078.2	33.2%
百克生物	減毒活	1至12歲接種一劑； 13歲及以上接種2劑	2008年2月4日	人民幣90至160.5元	1,020.3	31.4%
上海生物製品研究所	減毒活	12個月至12歲接種一劑	2006年11月7日	人民幣90至160.5元	674.7	20.8%
榮盛生物	減毒活	12個月至12歲接種一劑	2016年10月25日	人民幣136至157元	270.6	8.3%
科興	減毒活	12個月至12歲：一劑 必要時可接種一次 加強劑量	2019年12月18日	人民幣90元	202.0	6.3%

資料來源：上市公司公開披露、國家藥監局、弗若斯特沙利文分析

## 業 務

### 競爭優勢

重組水痘疫苗預防兒童水痘，應用廣泛。重組水痘疫苗預計會作為一種替代接種方法部分替代VZV OKA株減毒活疫苗，降低兒童患VZV感染的幾率，減少成人患帶狀疱疹的風險。

目前在中國上市的水痘疫苗是OKA株減毒活疫苗。與其他市售減毒活疫苗不同，重組水痘疫苗不含VZV，亦沒有發展成帶狀疱疹的風險，前者含有可能潛伏在患者體內並重新激活而引起帶狀疱疹的減毒形式的VZV。VZV OKA株減毒活疫苗已經使用了30多年。接種減毒活疫苗後，VZV會潛伏在人體的神經節中。40歲以後，免疫系統的能力減弱，潛伏病毒被激活，產生帶狀疱疹。重組水痘疫苗是利用基因工程技術生產的高純度蛋白疫苗。它不具備繁殖和複製能力，惟能使接種者產生針對VZV的特異性抗體及細胞免疫。

### 許可、權利和義務

我們擁有開發和商業化重組水痘疫苗的全球權利。

我們可能無法最終成功開發及銷售重組水痘疫苗。

## 2. 重組狂犬病疫苗

### 概述

我們目前正在開發重組狂犬病疫苗，這是我們的重組RVG亞單位疫苗候選物，用於預防人狂犬病。我們基於在CHO細胞中對狂犬病病毒糖蛋白G的基因工程表達開發了重組狂犬病疫苗。

重組狂犬病疫苗目前正在進行臨床前研究。我們計劃最早於2023年第四季度就重組狂犬病疫苗與國家藥監局申請IND前會議。我們於2020年第二季度啟動重組狂犬病疫苗的臨床前研究，而我們預期於2023年第四季度完成臨床前研究。於2022年9月，我們對CHO細胞進行高產克隆的篩選，以提高重組狂犬病疫苗的表達水平，發現與傳統的組織培養方法相比，重組狂犬病疫苗的生產產量提高100倍以上。我們預計於2024年第二季度在中國啟動重組狂犬病疫苗的I期臨床試驗及預計於2024年第三季度完成I期臨床試驗。我們預期於2024年第三季度啟動重組狂犬病疫苗的II期臨床試驗，並於2025年第一季度完成II期臨床試驗。此外，我們預期於2025年第一季度啟動III期臨床試驗及於2026年第二季度在中國完成III期臨床試驗。

## 業 務

### 作用原理

狂犬病的主要免疫效應物是由RVG蛋白引發的病毒中和抗體(「VNA」)的產生。觸發VNA產生的能力很大程度上取決於包膜病毒包膜上RVG蛋白「刺突」的完整性，其由RVG三聚體組成。RVG蛋白是負責誘導VNA和針對狂犬病的保護性免疫的主要病毒抗原。RVG蛋白負責狂犬病病毒中的細胞附著和膜融合，此外還是宿主免疫系統的主要靶標。

### 市場機會和競爭

狂犬病是一種可通過疫苗預防的病毒性疾病，通常通過被狂犬病感染的動物咬傷而傳播。狂犬病是由狂犬病病毒引起的，它包括狂犬病病毒和澳大利亞蝙蝠狂犬病病毒。狂犬病病毒會感染哺乳動物的中樞神經系統，最終導致腦部疾病和死亡。狂犬病是一種死亡率非常高的傳染性疾病，這就是為什麼世界各國都致力於消除狂犬病。這種幾乎總是致命的疾病可以通過在接觸狂犬病動物之前及／或之後接種疫苗預防。根據世界衛生組織(「WHO」)的資料，疫苗的高成本、需要多劑疫苗的暴露後疫苗接種方案的相對複雜性，醫療保健的缺乏以及監測不足等諸多因素導致每年估計有59,000人死於狂犬病。根據中國疾病預防控制中心(「疾控中心」)的資料，2010年中國的新發現人類狂犬病病例數為2,048例，到2021年減少到157例。高的暴露後疫苗接種率使中國的病例數迅速下降。

已獲批准的人用狂犬病疫苗是基於在組織培養物中或在含胚胎的鴨或雞蛋中生長的滅活純化狂犬病病毒。用於暴露後預防性投藥(「PEP」)需要盡快誘導病毒中和抗體(「VNA」)，防止狂犬病毒擴散到中樞神經系統。另一方面，暴露前預防(「PrEP」)疫苗應誘導持續的VNA滴度和強大的記憶B和CD4+T輔助細胞應答，從而允許在加強後快速召回VNA。

目前，在中國市場上銷售的大多數人類狂犬病疫苗均用於PEP。儘管該類疫苗亦可於暴露前接種，但大多數人還是在被貓狗等動物咬傷或抓傷後接種狂犬病疫苗。此外，人用狂犬病疫苗用於高風險暴露於狂犬病病毒人口的人PrEP，包括在高度流行環境中有限度獲得及時與充分暴露後預防的亞人群、面對職業風險的個人以及可能有暴露風險的旅遊人士。有狂犬病病毒暴露職業風險的人群僅佔疫苗接種者總數的一小部分，包括疾病控制及預防中心的工作人員、獸醫診所的工作人員及訓犬師。未來，作為PrEP的人用狂犬病疫苗市場可以擴大到其他有潛在暴露狂犬病毒風險的人群，包括快遞及食品配送人員乃其他潛在的目標群體。

中國暴露前人用狂犬病疫苗市場由2015年的人民幣4.2百萬元增加至2021年的人民幣10.7百萬元，2015年至2021年的複合年增長率為16.8%，且預計將增加至2035年的人民幣2,960.2百萬元，2021年至2035年的複合年增長率為49.4%。

## 業 務

截至最後實際可行日期，中國有13種商業化的人用狂犬病疫苗上市，可注射給成人和兒童。根據弗若斯特沙利文的資料，人用狂犬病疫苗旨在協助保障人民(不論年齡)免於狂犬病的風險，故人用狂犬病疫苗將不太可能納入中國的國家免疫規劃(旨在保障兒童)。然而，根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，人用狂犬病疫苗就工傷保險而言納入國家醫保目錄的B類。未被納入國家免疫規劃或國家醫保目錄不會影響重組狂犬病疫苗的定價，因為我們將以市價對我們的在研產品進行定價。然而，倘同行產品被納入國家醫保目錄，則我們的同行產品將在市場滲透方面獲得市場競爭優勢，這將對我們的在研產品造成市場壓力。下表列出了在中國商業化的人用狂犬病疫苗的詳情：

### 中國商業化的人用狂犬病疫苗

製造商	細胞系	施用	批准日期	2021年價格	
華蘭生物	PVCV	暴露前：三劑 暴露後：四劑 (2-1-1) 或五劑	2023年1月29日	/	
山東亦度 生物技術		暴露前：三劑 暴露後：四劑 (2-1-1) 或五劑	2021年7月12日	/	
長春生物製品 研究所		四劑或五劑	2021年4月30日	/	
長春卓誼生物		暴露前：三劑 暴露後：五劑	2016年11月23日	人民幣65元至93元	
大連雅立峰生物製藥		暴露前：三劑 暴露後：五劑	2016年9月28日	人民幣58.5元至 91.0元	
遼寧成大		暴露前：三劑 暴露後：四劑 (2-1-1) 或五劑	2007年3月6日	冷凍乾燥：人民幣 60元至258.5元 非冷凍乾燥：人民 幣42.09元至104元	
榮安生物		暴露前：三劑 暴露後：五劑	2007年9月30日	人民幣53.85元至 87元	
諾誠生物		暴露前：三劑 暴露後：五劑	2008年5月8日	人民幣53元	
吉林惠康 生物藥業		暴露前：三劑 暴露後：五劑	2008年1月9日	/	
遼寧依生 生物製藥		暴露前：三劑 暴露後：五劑	2006年11月6日	人民幣68.5元至 243.5元	
河南遠大生物製藥		倉鼠腎細胞	暴露前：三劑 暴露後：五劑	2007年6月12日	人民幣46.2元至 89.5元
中科生物製藥			暴露前：三劑 暴露後：五劑	2007年5月28日	人民幣58.8元至95元
成都康華生 物製品		HDCV	暴露前：三劑 暴露後：五劑	2012年4月28日	人民幣275元至320元

附註：

\* 不包括於過去五年並無在國家藥監局發佈任何批次的中國人用狂犬病疫苗。

資料來源：上市公司公開披露、通聯數據、國家藥監局、弗若斯特沙利文分析

## 業 務

### 競爭優勢

重組狂犬病疫苗是一種預防劑，在暴露前提供狂犬病保護，並簡化狂犬病暴露後的治療。此外，重組狂犬病疫苗純度高，適合免疫兒童及成人。

### 許可、權利和義務

我們擁有開發和商業化重組狂犬病疫苗的全球權利。

我們最終可能無法成功開發和銷售重組狂犬病疫苗。

## 3. K333

### 概述

我們目前正在開發K333，這是我們的雙特異性抗體注射液(CD33-CD3)在研產品，用於治療髓系白血病。K333是一種與人類CD33及CD3結合的雙特異性抗體。我們從抗CD33單克隆抗體(mAb)和抗CD3 $\epsilon$  scFv開發了具有IgG分子結構的K333。K333的分子結構包含兩個與人骨髓細胞表面的CD33結合的Fab和兩個與T細胞表面的CD3 $\epsilon$ 結合的Fab，通過親水性肽接頭連接到kappa鏈一致區域的C端，它能啟動T細胞殺死骨髓細胞和與白血病相關的骨髓細胞衍生的腫瘤細胞。根據弗若斯特沙利文的資料，目前治療髓系白血病的藥物(例如阿扎胞苷、伊馬替尼及達沙替尼)納入國家醫保目錄的B類，視乎當地政府的政策，患者一般需要自費購買價的10%至40%。

K333目前正在進行臨床前研究。K333在已建立的人急性髓系白血病(「AML」)的播散及皮下小鼠模型中表現出統計學上顯著的體內抗腫瘤活性。從2022年2月至2022年10月，我們已優化細胞培養基及生物反應器培養條件，以提高我們的生產能力，使K333的產量增加約400%。我們計劃於2024年下半年與國家藥監局就K333申請IND前會議。

### 作用原理

AML是一種遺傳異質性疾病，其特徵是白血病細胞的克隆性擴增。儘管對AML潛在疾病生物學的理解有所增加，但細胞毒性化療的標準治療在過去幾十年中基本上保持不變，總體五年生存率仍然低於30%。因此，迫切需要具有療效增強及和毒性減弱的新療法。

CD33是一種67 kD的單程跨膜糖蛋白，並且是唾液酸結合免疫球蛋白樣凝集素家族的成員。CD33的表達僅限於造血譜系，在髓系祖細胞、嗜中性粒細胞和巨噬細胞中水平較低，在循環單核細胞和樹突細胞中水平較高。重要的是，CD33在正常造血幹細胞上不存在，但在85%至90%的AML患者的原始細胞和白血病幹細胞上表達。這些發現表明CD33是AML中基於抗體治療的合適靶點。

## 業 務

K333能夠結合CD33和CD3，並誘導T細胞募集和腫瘤細胞毒性。K333由特異性識別細胞膜抗原CD33的人IgG和識別CD3分子的單鏈抗體組成，該CD3分子通過親水性接頭肽—接頭與kappa鏈一致區域的C末端連接。K333特異性結合表達CD33的靶細胞，並在體外誘導CD33+ AML細胞系的細胞毒性以及T細胞活化。

### 許可、權利和義務

我們擁有開發和商業化K333的全球權利。

我們最終可能無法成功開發和銷售K333。

## 4. K1932

### 概述

我們目前正在開發K1932，這是我們的雙特異性抗體注射(CD19-CD3)在研產品，用於治療B細胞淋巴瘤。K1932是一種結合人CD19和CD3的雙特異性抗體。K1932被推薦給復發或難治性B細胞白血病和淋巴瘤患者，彼等已接受至少兩次失敗的化療及／或至少一次失敗的CD20單克隆抗體聯合治療，或者推薦給準備接受CAR-T治療的患者，這或會大幅限制K1932的市場潛力。我們基於K193的分子結構開發K1932，其CD19和CD3 $\epsilon$ 的結合位點與K193相同。雙特異性抗體由特異性識別細胞膜抗原CD19的人IgG和識別CD3分子的單鏈抗體組成，CD3分子通過親水肽接頭連接到kappa鏈一致區的C—末端。

預計K1932將與K193聯合給藥，以治療復發性或難治性B細胞淋巴瘤，且預計不會與K193在治療B細胞白血病方面進行競爭，因為K1932不適用於白血病。在第一階段施用K193後施用K1932的患者經歷細胞因子風暴的風險較低，因而允許增加劑量。此外，與K193相比，K1932在人體中的半衰期更長。由於K193的半衰期較短，K193的治療需要持續使用注射泵輸液，這需要患者住院。K1932改善了患者的用藥體驗，因為它每週通過注射給藥且不需要住院。患者僅需返回醫院每週接受K1932注射。復發或難治性B細胞淋巴瘤患者可以選擇是否僅接受K193治療(這需要在整個治療過程中住院)，亦或接受K193治療，為期7至10天，隨後每週注射K1932，這使患者在K193的7到10天誘導期後有更多自由離開醫院。

對於選擇接受K193及K1932聯合治療的復發性或難治性B細胞淋巴瘤患者，患者將接受為期7天至10天的K193給藥，並且在K193治療過程中因需要連續使用注射器泵輸液而住院。在K193的誘導期後，患者每週給藥K1932並允許出院。然而，K1932不能在K193之前給藥，由於K1932的半衰期較長，這可能對患者有潛在的傷害。於誘導期內，K193逐漸殺死人體血液循環系統中與淋巴瘤相關的B細胞。在

## 業 務

誘導期結束時，血液循環系統中基本上沒有B細胞，K1932可以每週給藥。因此，大劑量半衰期較長的K1932不會引致B細胞的大量裂解，細胞因子風暴發生的可能性較小，大幅改善了B細胞淋巴瘤患者的用藥體驗。

K1932目前正在進行臨床前研究。從2022年3月到2022年10月，我們優化了細胞培養基和生物反應器培養條件，以提高我們的生產能力，將K1932的產量提高約600%。我們計劃於2024年下半年與國家藥監局就K1932申請IND前會議。

### 競爭優勢

K1932的半衰期預計比K193長。於K193第一階段給藥後注射K1932的患者經歷細胞因子風暴的風險較低，這允許增加劑量。半衰期長的大劑量K1932不會導致B細胞大量裂解，細胞因子風暴發生的可能性較小，這大幅改善了B細胞淋巴瘤的用藥體驗。此外，K1932通過注射給藥且不需要住院。由於K1932與K193互補，故K193和K1932的結合為患者提供了更多的治療選項，一旦K1932獲成功開發及商業化，預計K1932會與K193互惠互利，而非侵蝕K193的銷售。

### 許可、權利和義務

我們擁有開發和商業化K1932的全球權利。

我們最終可能無法成功開發及銷售K1932。

## 我們過往開發的其他產品

### 1. 腸道病毒71型滅活(「EV71」)疫苗

EV71滅活疫苗是我們自主開發的候選疫苗，是一種基於Vero細胞的滅活疫苗，用於預防手足口病。EV71滅活疫苗是通過將EV71 H9菌株接種到Vero細胞中生產。在培養基中培養EV71 H9後，收穫病毒，進行滅活和純化。加入氫氧化鋁佐劑以增強免疫原性。

我們於2007年7月開始開發滅活EV71疫苗，並分離出EV71H9菌株。於2008年3月至5月，我們建立EV71滅活疫苗種子庫。經過三年的開發，我們於2010年8月完成EV71滅活疫苗的生產工藝。我們不斷改進純化工藝，於2010年9月生產出高比活度滅活EV71疫苗原液。於2011年2月，我們製備一批EV71滅活疫苗，並進行動物試驗，包括BALB/c小鼠急性毒性試驗、食蟹猴反復給藥毒性試驗、豚鼠全身活性過敏試驗及家兔注射刺激試驗。在動物研究中，並無報告異常不良事件。於2011年7月，我們生產三批滅活EV71疫苗，以進行進一步動物研究。我們進行加速穩定性試驗，這表明這三個批次的穩定性良好，且質量穩定。

## 業 務

於2011年7月，我們與重慶智飛生物製品有限公司(一家在深圳證券交易所上市的生物技術公司，專注於研究、製造和銷售疫苗和生物製品)的全資附屬公司北京智飛綠竹生物製藥有限公司(「智飛生物」)簽訂了技術轉讓協議(「2011年智飛授權協議」)，內容有關EV71滅活疫苗於中國的資產及知識產權。我們訂立2011年智飛授權協議，以利用智飛生物的生產及強勁銷售能力，以確保成功商業化EV71滅活疫苗。當我們訂立2011年智飛授權協議時，EV71滅活疫苗正處於臨床前階段。根據2011年智飛授權協議，我們同意將EV71滅活疫苗的所有知識產權轉讓給智飛生物，並將所有與EV71滅活疫苗的臨床前研究有關的測試結果和研究資料、與EV71滅活疫苗中試規模生產和測試有關的專有技術以及發明專利中未公開的EV71滅活疫苗相關的檢測技術轉讓予智飛生物。我們與智飛生物共同擁有EV71滅活疫苗的發明專利。不論發明權、著作權或其他來源，智飛生物全權擁有來自智飛生物或我們的EV71滅活疫苗之所有權利、擁有權、於當中的利益，以及其所有相關的創新及改良技術。我們同意按智飛生物的要求向智飛生物的人員提供指引，以助彼等完全掌握有關EV71滅活疫苗的技術。轉讓予智飛生物的EV71滅活疫苗技術秘密的後續改進由智飛生物與我們共同完成，而後續改進成果則歸智飛生物所有。除非智飛生物事先獲得我們的書面許可，否則智飛生物只能將後續改進技術用於開發EV71滅活疫苗。此外，我們同意不向任何第三方披露有關EV71滅活疫苗的技術。與將轉讓予智飛生物的EV71滅活疫苗有關的貿易機密之保密期為2011年智飛授權協議的簽訂日期起計10年期間。智飛生物同意向我們支付人民幣19.0百萬元的里程碑付款(包括2011年10月的人民幣5.0百萬元、接納CTA後30天內的人民幣5.0百萬元、取得CTA批准後30天內的人民幣5.0百萬元及取得商業化EV71疫苗批准後30天內人民幣4.0百萬元)以及在獲得批准將EV71滅活疫苗商業化後的五年內，支付相當於銷售EV71滅活疫苗所得的銷售佣金3%的特許權使用費。智飛生物為一名獨立第三方。

我們將EV71滅活疫苗的所有資產轉讓給智飛生物，並與智飛生物共同擁有EV71滅活疫苗的知識產權。於簽訂2011年智飛授權協議，並將EV71滅活疫苗轉讓予智飛生物後，我們未有就EV71滅活疫苗產生任何開支，亦未有義務支付EV71滅活疫苗相關的任何開支。截至最後實際可行日期，智飛生物根據2011年智飛授權協議已向我們支付總額為人民幣15.0百萬元的款項，根據2011年智飛授權協議，智飛生物將在獲得滅活EV71疫苗的商業化批准後30天內進一步向我們支付里程碑付款人民幣4.0百萬元，並在滅活EV71疫苗商業化後的五年內支付低個位數百分比的特許權使用費。於往績記錄期間，我們並無根據2011年智飛授權協議收取任何付款。除中國外，我們具有全球權利開發及商業化EV71滅活疫苗。目前，就EV71滅活疫苗而言，我們概無全球商業化計劃，此乃由於我們並未於其他國家就EV71滅活疫苗擁有任何專利。

於2018年12月，國家藥監局的EV71滅活疫苗取得CTA批准。智飛生物於2020年9月在中國啟動EV71滅活疫苗單中心、隨機、雙盲、不同劑量、安慰劑對照的I期臨床試驗，並於2021年10月收到EV71滅活疫苗I期臨床試驗的臨床試驗統計報告。於2021年10月，

## 業 務

智飛生物在中國啟動EV71滅活疫苗的單中心、隨機、盲法、不同劑量、陽性對照的II期臨床試驗，目前正在進行中。我們與智非生物共同贊助EV71滅活疫苗於中國的I期臨床試驗及II期臨床試驗。於EV71滅活疫苗取得NDA批准後，預期智飛生物將成為EV71滅活疫苗的市場授權持有人。

### 2. K11

K11是我們自主開發的人源化抗血管內皮生長因數單克隆抗體注射液在研產品，是貝伐珠單抗的生物類似藥，主要用於治療結直腸癌、肺癌和其他癌症。K11由中國倉鼠卵巢(「CHO」)-K1細胞表達，該細胞在化學定義的細胞培養基中生長，不含動物或植物來源的蛋白質。K11與人類血管內皮生長因數(「VEGF」)結合，防止VEGF與內皮細胞表面的兩個VEGF受體(FMS樣受體酪氨酸激酶1(「FLT-1」)及激酶插入結構域受體(「KDR」))結合。這阻止了新血管的形成和生長，阻礙了腫瘤組織的血液供應，並導致了腫瘤的不可持續生長。與細胞毒性合成藥物相結合，K11可以顯著抑制腫瘤的生長，以及抑制現有惡性腫瘤的體積。

孔先生於2012年6月發起K11的開發，在基因合成、克隆篩選、建立細胞庫、生產放大、純化方法開發及質量控制測試等方面領導了K11的開發。孔先生作為總經理為向國家藥監局提交K11的CTA申請作出了貢獻，並於2017年4月取得國家藥監局的CTA批准。我們於2012年6月開始基於貝伐單抗的抗體結構開發K11。於2013年，我們創建細胞庫，進行了K11的純化方法開發，並探索了其產品配方。我們亦於2013年生產三批K11。我們將該三批K11在2-8°C及-20°C條件下儲存18個月，並進行了穩定性測試，結果表明該三批K11與貝伐單抗高度一致。於2014年，我們另行生產三批K11，並對K11進行臨床前評價，包括動物安全性評價及藥效學研究。我們將該另外三批K11在2-8°C條件下儲存14個月，並進行了穩定性測試，結果表明該另外三批表現穩定。於2015年，我們開始K11的臨床樣本生產，並於2015年9月完成臨床前研究。為利用北京賽升開發抗癌藥物的研發能力及其主要從事抗癌藥物銷售的商業化團隊以加快K11的研發及商業化，我們於2019年7月訂立北京賽升授權協議，並向北京賽升轉讓K11的所有資產及知識產權。不論發明權、著作權或其他來源，北京賽升全權擁有K11的所有權利、擁有權、於當中的利益，以及其所有相關的創新及改良技術。為將K11商業化，北京賽升同意向我們支付K11銷售純利8%的特許權使用費，或倘純利率低於15%，則在取得批准後的十年內向我們支付K11銷售純利的50%。由於我們並無與第三方就K11的開發訂立其他付款安排，因此K11於往績記錄期間之前及之內的預付款為零。據弗若斯特沙利文告知，訂約各方通過協商決定預付款金額和特許權使用費是行業慣例，K11於北京賽升許可

## 業 務

協議下的零預付款在商業上屬合理。當我們訂立北京賽升授權協議時，K11正處於臨床階段。於簽訂北京賽升授權協議，並將K11轉讓予北京賽升後，我們未有就K11產生任何開支，亦未有義務支付K11相關的任何開支。除中國外，我們具有全球權利開發及商業化K11。目前，就K11而言，我們概無全球商業化計劃，此乃由於我們並未於其他國家就K11擁有任何專利。有關與北京賽升訂立的北京賽升授權協議的條款之進一步詳情，請參閱本節「我們的產品和在研產品—我們的核心產品和臨床階段的在研產品—2. K3—許可、權利和義務」。

我們於2017年4月從國家藥監局取得K11的CTA批准。於取得CTA批准後，我們委聘CRO開始一項單中心、隨機、雙盲、單劑量、平行對照的I期臨床試驗，以在中國天津市腫瘤醫院研究我們的K11與F. Hoffmann-La Roche AG的Avastin®(貝伐單抗)在18至45歲健康男性中的藥代動力學、安全性及免疫原性，並於2018年1月開始招募受試者。我們贊助K11於中國的I期臨床試驗。然而，K11的I期臨床試驗因我們僅能招募到58名受試者而無法完成計劃招募96名受試者而暫停，該等情況不在我們的控制範圍內，且與我們的K11產品質素無關。根據弗若斯特沙利文的資料，按照行業慣例，受試者於中國就為腫瘤科藥物進行臨床試驗而登記的條件一般門檻較高，而患者可能因其私人理由或其他與藥物質素無關的理由拒絕登記，可能導致受試者登記率偏低，及臨床試驗因無法招募足夠受試者而暫停。於2019年7月，我們向北京賽升轉讓K11的所有資產及知識產權。於2020年1月至2020年6月，北京賽升篩選CRO及準備K11的I期臨床試驗。北京賽升於2020年4月取得一家臨床試驗機構的倫理委員會之臨床試驗方案批准。於2021年9月，北京賽升委聘CDMO生產K11。北京賽升於中國恢復I期臨床試驗。北京賽升計劃於中國啟動及贊助III期臨床試驗，以於2024年第四季度完成III期臨床試驗及於2026年第一季度向國家藥監局呈交BLA。於K11取得BLA批准後，預期北京賽升將成為K11的市場授權持有人。

### 3. 免疫試劑檢測試劑盒

我們獨立開發了五種免疫試劑檢測試劑盒(僅用於研究目的)，包括：A組腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒、C組腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒、Y組腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒、W<sub>135</sub>組腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒及流感嗜血桿菌b型多糖IgG抗體檢測試劑盒(「免疫試劑檢測試劑盒」)。我們的免疫試劑檢測試劑盒為酶聯免疫試劑盒及間接酶聯免疫檢測法，用於檢測人體血清及血漿中A組腦膜炎球菌多糖抗體(IgG)、C組腦膜炎球菌多糖抗體(IgG)、Y組腦膜炎球菌多糖抗體(IgG)、W<sub>135</sub>組腦膜炎球菌多糖抗體(IgG)及Hib多糖抗體(IgG)。我們於2003年開始開發免疫試劑檢測試劑盒。於開發A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗，我們首次開發C群腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒以檢測血清樣本。於2004年，我們從生物製劑標準品與管制國家實驗室(為世界衛生組織的參考標準品提供商)購買腦膜炎球菌多糖抗體參考標準品，以基於免疫試劑檢測試劑盒的腦膜炎球菌多醣抗體參考標準開發參考物質。此外，我

## 業 務

們於2004年亦開始向中國疾控中心提供免疫試劑檢測試劑盒，以釐定流行性腦脊髓膜炎於中國不同地區的普遍程度。我們的A群腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒、C群腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒、Y群腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒及W<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖IgG抗體檢測試劑盒為首批國內生產的試劑盒，供腦膜炎球菌多糖抗體的定量檢測之用。

於往績記錄期間，我們向製藥公司銷售免疫試劑檢測試劑盒(僅用於研究目的)產生收入人民幣4.7百萬元。

### 我們的商業化疫苗產品

我們已經開發了五種商業化疫苗產品，即(i) b型流感嗜血杆菌結合疫苗，(ii) ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗，(iii) AC群腦膜炎球菌(結合)b型流感嗜血杆菌(結合)聯合疫苗，(iv) A群C群腦膜炎球菌多糖疫苗，及(v) A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗(「細菌疫苗」)。

*b型流感嗜血杆菌結合疫苗*。為防止嬰兒及幼童患上b型流感嗜血杆菌(「Hib」)疾病，智飛生物與我們於2002年1月開始共同開發b型流感嗜血杆菌結合疫苗，並於2006年12月完成臨床前研究。智飛生物與我們於2008年7月取得b型流感嗜血杆菌結合疫苗的CTA批准。智飛生物於2008年11月完成I期臨床試驗及於2009年8月完成III期臨床試驗。智非生物贊助b型流感嗜血杆菌結合疫苗於中國的I期臨床試驗及III期臨床試驗。

*ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗*。為預防兩歲以上的人士患上A群、C群、Y群及W<sub>135</sub>群腦膜炎球菌疾病，智飛生物與我們於2002年3月開始共同開發ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗，並於2004年5月完成臨床前研究。智飛生物與我們於2005年3月取得ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗的CTA批准，並於2005年5月完成I期臨床試驗及於2005年12月完成III期臨床試驗。我們與智非生物共同贊助ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗於中國的I期臨床試驗及III期臨床試驗。我們於2007年11月從國家藥監局取得ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗的NDA批准。

*AC群腦膜炎球菌(結合)b型流感嗜血杆菌(結合)聯合疫苗*。為預防嬰兒患上A群C群腦膜炎球菌疾病及Hib疾病，智飛生物與我們於2002年1月開始共同開發AC群腦膜炎球菌(結合)b型流感嗜血杆菌(結合)聯合疫苗，並於2005年12月完成臨床前研究。智飛生物與我們於2007年2月取得AC群腦膜炎球菌(結合)b型流感嗜血杆菌(結合)聯合疫苗的CTA批准，並於2007年4月完成I期臨床試驗及於2008年1月完成II期臨床試驗。智飛生物於2011年4月完成III期臨床試驗。我們贊助AC群腦膜炎球菌(結合)b型流感嗜血杆菌(結合)聯合疫苗於中國的I期臨床試驗及II期臨床試驗，而智非生物贊助其於中國的III期臨床試驗。

## 業 務

*A群C群腦膜炎球菌多糖疫苗*。為預防兩歲以上的人士患上A群C群腦膜炎球菌疾病，智飛生物與我們於2002年1月開始共同開發A群C群腦膜炎球菌多糖疫苗，並於2006年2月完成臨床前研究。智飛生物與我們於2007年7月取得A群C群腦膜炎球菌多糖疫苗的CTA批准、於2007年9月完成I期臨床試驗及於2008年4月完成III期臨床試驗。我們與智非生物共同贊助A群C群腦膜炎球菌多糖疫苗於中國的I期臨床試驗及III期臨床試驗。

*A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗*。為預防嬰兒及幼童患上A群C群腦膜炎球菌疾病，我們於2002年3月開始獨立開發A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗，並於2003年2月完成臨床前研究。我們於2003年11月取得A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗的CTA批准、於2003年12月完成I期臨床試驗及於2004年9月完成III期臨床試驗。我們與智非生物共同贊助A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗於中國的I期臨床試驗及III期臨床試驗。我們於2006年5月從國家藥監局取得A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗的NDA批准。

於2008年10月，我們與智飛生物訂立技術轉讓協議（「**2008年智飛授權協議**」），以利用智飛生物的產能加快細菌疫苗的商業化。根據2008年智飛授權協議，我們向智飛生物轉讓細菌疫苗的知識產權，並向智飛生物轉讓生產細菌疫苗的技術數據及材料，合共為人民幣19.8百萬元（此乃一次性付款）。於往績記錄期間，我們並無根據2008年智飛授權協議收到任何付款且我們預期於將來不會根據2008年智飛授權協議收到任何進一步付款。我們同意根據轉讓的細菌疫苗相關技術數據，指導智飛生物製藥人員開展生產作業。不論發明權、著作權或其他來源，智飛生物全權擁有細菌疫苗的所有權利、擁有權、於當中的利益，以及其所有相關的創新及改良技術。與已轉讓予智飛生物的細菌疫苗有關的貿易機密之保密期為2008年智飛授權協議的簽訂日期起計10年期間。於我們訂立2008年智飛授權協議時，乙型流感嗜血桿菌結合疫苗、甲型及丙型腦膜炎球菌及乙型流感嗜血桿菌結合疫苗以及甲型及丙型腦膜炎球菌多糖疫苗處於臨床階段，而ACYW<sub>135</sub>組腦膜炎球菌多糖疫苗及腦膜炎球菌A群及C群多糖結合疫苗已商業化。目前，所有細菌疫苗均已商業化。於簽訂2008年智飛授權協議，並將細菌疫苗轉讓予智飛生物後，我們未有就細菌疫苗產生任何開支，亦未有義務支付細菌疫苗相關的任何開支。智飛生物為細菌疫苗的市場授權持有人。除中國外，我們具有全球權利開發及商業化細菌疫苗。目前，就細菌疫苗而言，我們概無全球商業化計劃，此乃由於我們並未於其他國家就細菌疫苗擁有任何專利。此外，細菌疫苗的全球市場已因存在大量類似產品而高度飽和，而因此，我們並不打算為細菌疫苗尋求於全球商業化。智飛生物為一名獨立第三方。

## 業 務

### 與智飛生物的關係

智飛生物(前稱為北京綠竹生物製藥有限公司)，是一家總部設在北京，專注於研發、生產及銷售疫苗和生物製品的生物科技公司，為深圳證券交易所上市生物科技公司重慶智飛生物製品股份有限公司的全資附屬公司。截至最後實際可行日期，智飛生物與重慶智飛生物製品股份有限公司均為獨立第三方。

自2001年起開始營運的首數個年度，我們專注於研發而非商業化，且並未建設我們擁有的商業生產設施。我們建造之北京的研發和中試生產設施產能有限，此乃由於向北京的研發和中試生產設施供應的工業蒸汽未能支援疫苗產品的商業生產。為了加快本公司細菌疫苗的商業化進度，於2003年10月，我們、孔健先生及另外一名獨立第三方共同成立了智飛生物，以從事A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗、ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗及其他疫苗的生產，初始註冊資本為人民幣2.0百萬元。截至成立日期，智飛生物為我們的附屬公司，由我們、孔先生及另一名獨立第三方分別持有80.0%、5.0%及15.0%的權益。智飛生物於2005年完成建造生產設施。智飛生物從重慶智飛生物製品有限公司獲得一系列增資以建造生產設施，亦因此重慶智飛生物製品有限公司為智飛生物的一名股東。

由於我們的創辦人決定尋求專注於研發的業務策略，而重慶智飛生物製品有限公司決定尋求專注於生產及商業化的業務策略，於2008年8月，智飛生物的股東達成協議，重慶智飛生物製品有限公司會向我們、孔先生、張琰平女士及蔣先敏女士(彼等為我們的創辦人，並於提案時間為智飛生物的股東)收購全數其他股份，以促進智飛生物及重慶智飛生物製品有限公司的生產及商業化能力發展，並向我們提供資本，以支援我們在研產品的研發。於2008年9月，重慶智飛生物製品有限公司收購智飛生物，而智飛生物成為重慶智飛生物製品有限公司的全資附屬公司。於重慶智飛生物製品有限公司收購智飛生物後及直至最後實際可行日期，我們、董事、孔先生、張女士及蔣女士不在持有智飛生物任何股份。於2008年10月，我們簽訂2008年智飛授權協議，以憑藉智飛生物的產能，加快細菌疫苗的商業化進度。於2011年7月，我們訂立2011年智飛授權協議，以利用智飛生物的生產和強大的銷售能力，確保滅活EV71疫苗的成功商業化。於2013年，智飛生物更名為北京智飛綠竹生物製藥有限公司。

## 業 務

### 研發

#### 內部研發

我們的內部研發團隊參與了新型疫苗和生物治療候選藥物開發的所有階段，從臨床前研究、實驗室研究，到臨床試驗、監管備案和製造工藝開發。我們已經建立了全方位的內部產品發現能力，包括重組蛋白設計和優化、擴增、培養和收穫。利用我們的Fabite®技術平台、我們的哺乳動物表達技術平台和對重組蛋白工程的深刻理解，我們專注於建立針對廣泛的傳染病、癌症、自身免疫性疾病和生物學靶點的新型疫苗和生物療法的多元化及先進發現管線。更多資料請參閱本節「—我們的研發平台」。

我們由管理團隊領導及獲內部研發團隊支援，並已採用有效方式識別於治療期間產生影響的經驗證目標(例如抗原)，以優化、轉化及開發成能提升我們治療癌症及自身免疫性疾病的在研產品。此外，我們考慮未滿足的醫療需要、科學原理、商業潛力、協同效應、與現有產品組合的協同效應、競爭、製造能力、商業化能力、時間表及成本，以評估是否繼續開發。就各項在研產品而言，我們謹慎設計詳細開發計劃，以高效動用我們的資源及有效完成開發過程。於臨床前階段，我們進行有關在研產品效用及安全性的廣泛早期調查。於開始臨床開發前，我們評估在研產品的臨床前數據以評估是否已符合監管規定及監管批准的可能性，並進行市場評估以透過風險利益評估衡量包括競爭、研究結果及市場預測等因素，以避免不必要成本、工作、延誤及市場營銷失敗。

我們致力於開發創新型人類疫苗和治療性生物制品，並通過創新型疫苗和治療性生物制品的有力產品管線以及豐富的研發經驗和創新型精確蛋白工程平台，展示了強大的研發能力。

我們已經形成多樣化和先進的創新型人類疫苗和治療性生物制品的產品管線。我們已經獨立開發出我們的核心產品LZ901，這是一種創新型人類疫苗和重組疫苗在研產品，具有特定的分子結構和機制，增強的免疫原性，並具有較高的安全性和穩定性。LZ901預計會成為世界上第一個具有四元分子結構的帶狀皰疹疫苗，用於預防年齡為50歲及以上成人由VZV引致的帶狀皰疹。我們已成功完成LZ901的臨床前研究和第一期臨床試驗，預計將在2024年第三季度向國家醫藥管理局提交LZ901的BLA。此外，我們正在為LZ901尋求全球備案，並於2022年7月獲得美國FDA對LZ901的IND批准，這表明我們是中國少數幾個可獲得FDA得IND批准的疫苗公司之一，具有優異的研發和產品開發能力，此已得到弗若斯特沙利文的確認。

## 業 務

我們產品管線中的其他創新型人類疫苗包括兩個處於臨床前階段的獨立開發重組疫苗在研產品，即重組水痘疫苗和重組狂犬病疫苗。[目前，中國還並無基於重組蛋白技術的水痘疫苗和狂犬病疫苗的臨床階段或商業化。]重組疫苗在誘導人體免疫反應的同時，避免了病原體的其他成分對人體造成的不良影響，對免疫系統較弱的人而言是安全的，這使得重組疫苗適合於兒童和成年人的免疫。重組水痘疫苗是LZ901的調整劑量，用於預防由VZV引起的水痘，預計將部分取代OKA株VZV的減毒活疫苗，成為一種替代性的疫苗接種方法，減少兒童患VZV感染的機會，並降低成人患帶狀皰疹的風險。不像其他已進入市場的減毒活疫苗含有弱化的VZV形式，其可能在患者體內休眠並重新激活導致帶狀皰疹，而重組水痘疫苗不含VZV，不存在發展為帶狀皰疹的風險。重組狂犬病疫苗是一種重組狂犬病糖蛋白G亞單位疫苗，用於預防人類狂犬病，是一種預防措施，在暴露前提供狂犬病保護，並簡化狂犬病暴露後的治療。重組狂犬病疫苗的純度高，適用於兒童和成人的免疫。

我們產品管線中的創新型治療性生物制品包括一個獨立開發的處於臨床階段的雙特異性抗體候選產品，即K193，以及兩個獨立開發的處於臨床前階段的雙特異性抗體候選產品，即K333和K1932。雙特異性抗體能識別並特異性地與兩種抗原或表位結合，以及同時阻斷兩種抗原／表位所介導的生物功能，或將兩種抗原的細胞拉近並加強相互作用。K193是一種雙特異性抗體，能與人類CD19和CD3結合，適用於治療B細胞白血病和淋巴瘤。K193的分子結構具有良好的熱穩定性，不易聚合，可保證K193的穩定性和出色的結合能力。K333是一種雙特異性抗體，與人類CD33和CD3結合，適用於治療骨髓性白血病。K1932是一種與人類CD19和CD3結合的雙特異性抗體，適用於治療B細胞淋巴瘤。與K193相比，K1932在人體內的半衰期長得多。在第一階段施用K193後，施用K1932的病人出現細胞因子風暴的風險較低，這使得劑量可以升級。在K193的誘導期之後，K1932可以每周給藥一次，大幅改善B細胞淋巴瘤患者的用藥體驗。

至於我們的研發經驗，我們過往已經開發出廣泛的人類疫苗和治療性生物制品，包括細菌疫苗、滅活疫苗和單克隆抗體。我們已經在細菌疫苗的研發方面取得各種突破，包括完成臨床前研究和臨床試驗並獲得NDA批准。我們的主要研發人員均具有豐富的生物制藥經驗，開發出全球首款液體配方的A群和C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗。全球首款A和C群及b型流感嗜血桿菌結合疫苗，中國首款磷酸鋁佐劑的b型流感嗜血桿菌結合疫苗，以及中國首款ACYW<sub>135</sub>群腦膜炎球菌多糖疫苗。我們自主開發細菌疫苗，且在2008年10月轉讓給智飛生物之時，細菌疫苗大多處於臨床後期或商業化階段。此外，我們獨立開發出人源化抗VEGF單克隆抗體注射液候選產品K11和貝伐珠單抗的生物仿制藥。K11主要用於治療結直腸癌、肺癌和其他癌症。我們於2012年6月啟動K11的開發工作，於2015年9月完成K11的臨床前研究，並於2017年4月獲得了國家藥監局對K11的CTA批准，其後於2019年7月將K11轉讓予北京賽升。

## 業 務

技術平台的研發耗費時間和資源，需要強大的研發能力。我們在內部開發出一個創新型精確蛋白工程平台，由五個技術平台組成(包括Fabite®技術平台、靶向重組抗原呈遞技術平台、多糖-蛋白共軛技術平台、蛋白純化技術平台和蛋白穩定性技術平台)。該等技術平台為藥物開發的整個周期賦能，以提高產品的效率、純度和穩定性，為人類疫苗、單克隆抗體和雙特異性抗體在研產品的開發提供堅實的基礎。從2001年到2008年，我們已經建立並完善多糖-蛋白共軛技術平台，開發出細菌疫苗。從2009年至最後可行日期，我們已經建立並完善Fabite®技術平台、靶向重組抗原呈遞技術平台、多糖-蛋白結合技術平台、蛋白純化技術平台和蛋白穩定性技術平台，開發出7款在研產品，包括三款處於臨床階段的在研產品和4款處於臨床前階段的在研產品。

截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由71名成員組成，當中大部分持有學士或更高學位，主要主修生物工程、生物學、有機化學、製藥工程及藥物科學。我們近三分之一的研究員具備超過十年的行業經驗，而接近一半的研究員具備最少五年的行業經驗。該團隊由我們的聯合創始人、執行董事、總經理兼首席科學家孔健先生領導，他擁有超過33年的生物製藥經驗。有關孔先生的背景詳情，請參見本文件的「董事、監事及高級管理層」。基於我們在研產品的開發及上市計劃，我們計劃於未來一至兩年將我們的研發團隊擴展至約80名至120名員工。截至最後實際可行日期，我們在美國並無研發人員，但我們當前在美國有一名行政人員，主要負責我們在海外的業務發展，並將監督LZ901在美國的I期臨床試驗。此外，自2022年11月以來，我們已聘請CRO支持LZ901在美國的研發。

我們的研發開支主要由員工成本(包括向我們的研發人員支付的薪金、福利及以股份為基礎的付款)、第三方承包成本、原材料成本以及折舊及攤銷組成。我們的研發開支從2021年的人民幣43.0百萬元增加至2022年的人民幣91.4百萬元，主要是由於(i)以股份為基礎的付款增加人民幣15.7百萬元，此主要由於我們向研發人員授出的購股權及獎勵所致及(ii)分包成本增加人民幣12.5百萬元，此主要由於LZ901的I期臨床試驗及II期臨床試驗所致。於2021年及2022年，就核心產品產生的研發開支(不包括以股份為基礎的付款)為人民幣6.2百萬元及人民幣38.2百萬元，由於自2021年至2022年我們就核心產品產生的研發開支(不包括以股份為基礎的付款)增加人民幣32.0百萬元(主要與我們於2022年在中國啟動LZ901的I期臨床試驗及II期臨床試驗有關)，故就核心產品產生的研發開支(不包括以股份為基礎的付款佔研發開支總額(不包括以股份為基礎的付款)的比例由2021年的38.3%上升至2022年的78.1%，而我們的總研發開支佔總經營開支\*的比例由2021年的41.7%增加至2022年的51.6%。研發成本總額(不包括以股份為基礎的付款)佔總現金運營成本的比例從2021年的80.0%增至2022年的82.6%。

附註：

\* 經營開支包括研發開支及行政開支。

## 業 務

### 我們的研發平台

#### ***Fabite***® 技術平台

我們自研的下一代Fab-scFv雙特異性抗體開發平台Fabite®(我們擁有該平台的知識產權)在開發治療復發性／難治性血液惡性腫瘤的雙特異性抗體產品方面具有競爭優勢。它利用人源化Fab片段與惡性腫瘤細胞膜表面的靶抗原結合，scFv融合蛋白與T細胞結合，從而啟動T細胞殺死惡性腫瘤細胞。人源化Fab片段與腫瘤靶蛋白牢固地結合，而scFv則與T細胞地薄弱地結合，確保與腫瘤靶蛋白結合。Fabite®技術平台開發的雙特異性抗體能夠結合兩個目標，其分子設計不僅確保了雙特異性抗體的靶向性，而且不會過度啟動T細胞。我們的Fabite®技術平台具有完全可控的作用原理和給藥方式，保證了患者的安全。它可用於各種基於啟動T細胞殺傷惡性腫瘤細胞的免疫療法。我們的Fabite®技術平台優化了雙特異性抗體的純化過程，使單體達到高純度。

我們利用Fabite®技術平台開發了三款雙特異性抗體注射在研產品(即K193、K333及K1932)，其生產工藝實現了穩定的品質和高雙特異性抗體產量和純度，具有良好的安全性和較少的副作用。

#### ***靶向重組抗原呈遞***技術平台

我們的靶向重組抗原呈遞技術平台形成表達抗原的RIC，並直接將病毒膜抗原呈遞給APC，其刺激自然人類免疫系統回應入侵的微生物。由我們的靶向重組抗原呈遞技術平台開發的重組蛋白在研疫苗具有包括基因工程靶病毒膜抗原(當中包含多個與APC結合的Fc區域)的分子設計。一經與APC結合，APC會吞噬抗原，其後將抗原呈遞予其他免疫細胞，並引發對目標病毒的免疫反應。我們的靶向重組抗原呈遞技術平台大幅提高了抗原的利用效率，可以誘導出高滴度的特異性抗體和細胞免疫。此外，我們的靶向重組抗原呈遞技術平台所表達的抗原含有多個Fc區，這是對只表達單一Fc區抗原的傳統融合蛋白技術的改進。

我們已使用靶向重組抗原呈遞技術平台開發三款重組蛋白在研疫苗，即LZ901、重組水痘疫苗及重組狂犬病疫苗。

#### ***多糖-蛋白共軛***技術平台

我們的多糖-蛋白共軛技術平台將細菌多糖與載體蛋白連接起來。這一技術平台可用於開發結合疫苗和抗體-藥物偶聯物。我們利用多糖-蛋白共軛技術平台開發了三種細菌多糖-蛋白結合疫苗，這些疫苗具有更強的免疫原性和穩定性，並且是易於服用的液體劑型。

## 業 務

我們過往使用多糖-蛋白共軛技術平台開發三款商業化疫苗產品，即(i) b型流感嗜血桿菌結合疫苗，(ii) AC群腦膜炎球菌(結合)b型流感嗜血桿菌(結合)聯合疫苗，及(iii) A群C群腦膜炎球菌多糖結合疫苗。

### 蛋白純化技術平台

我們開發了純化複雜重組蛋白(例如人源化單克隆抗體和複雜的糖基化蛋白)的技術。我們使用高速離心或深度過濾工作流程來分離細胞培養基中的蛋白，這在從可溶性蛋白質中去除細胞和細胞碎片方面非常有效。此外，我們在蛋白純化過程中採用了一系列色譜技術。首先，我們在構建設計期間將親和蛋白質標籤附著到相關蛋白上，並採用親和色譜法以純化及改善相關蛋白的溶解性。其次，我們進行額外的色譜步驟，如離子交換色譜法或疏水作用色譜法，以進一步提高純度。作為最後的精純步驟，我們採用尺寸排除色譜法，從而獲得高純度的相關蛋白。

由於蛋白質高度異質及純化不同類型的蛋白質時會使用不同技術，我們已使用我們的蛋白質純化技術平台，透過使用不同技術提升LZ901、K3、K193及K11的純度。

### 蛋白穩定性技術平台

我們開發了多種高度穩定的人源性單克隆抗體、雙特異性抗體和重組蛋白疫苗的液體製劑。我們的溶液中蛋白穩定劑通過延長抗體、抗原及其他重組蛋白在工作濃度下的有效期，提供持續時間更長的穩定性。此外，它們能在溶液中保持大多數單克隆抗體或雙特異性抗體的活性長達五年。我們的液體蛋白穩定劑亦為免疫分析開發提供了多種選擇。我們提供具有不同穩定機制的多種配方，以滿足不同的抗體或抗原要求。我們的配方不含蛋白質，能夠滿足人類藥物或特定檢測系統的背景要求，並在免疫檢測中，可以起到穩定酶及對照材料的作用。

我們所有候選人類疫苗、單克隆抗體在研產品及雙特異性抗體在研產品均動用使用蛋白穩定性技術平台開發的蛋白穩定劑提升穩定性。

### 哺乳動物表達技術平台

我們將Lonza的GS Xceed™表達系統與我們內部開發的重組蛋白純化工藝相結合，將蛋白表達的純度提高到領先水平。該系統涵蓋了廣泛的技術和工藝，如宿主細胞系、一系列載體、優化培養基和飼料的途徑以及詳細的系統知識，並為各種生物製藥提供高質量、高效率和高容量的生產服務。

我們已使用哺乳動物表達技術平台提升LZ901及K193的純度及表達水平。

## 業 務

### 臨床開發團隊

截至最後實際可行日期，我們的醫療事務及臨床營運團隊由十名成員組成。我們的醫療事務及臨床營運團隊由我們的聯合創始人、首席醫療官和副總經理蔣先敏女士領導，她在生物製藥研究和開發方面擁有超過37年的經驗。

臨床開發團隊負責管理臨床試驗的各個階段，包括臨床試驗設計、實施、藥品供應以及試驗資料的收集和分析。每個臨床開發項目都由一個項目負責人領導，其(i)制定臨床開發計劃，(ii)設計試驗方案，及(iii)監督試驗執行，所有這些都得到相關團隊成員的支援。我們採用適應性的臨床試驗設計策略，以實現產品開發過程的效率，並有可能加速在研產品的審批。我們的臨床開發部門還負責試驗地點的選擇。為了最大限度地提高試驗效率，我們根據其靠近主要大城市的位置、可解決的病人數量和主要研究人員來戰略性地選擇試驗地點，以優化試驗速度、成本效益和文化相容性。我們計劃與位於世界各地的醫院和主要研究人員簽訂協定，以支持各階段的臨床試驗和適應症。

### 在研發方面與第三方的關係

根據行業規範，我們將某些臨床前研究和臨床試驗相關活動外包給獨立於本集團的CRO及SMO。我們根據各種因素選擇CRO及SMO，包括它們在疫苗領域的品質、聲譽及研究經驗。CRO提供的服務包括說明我們選擇臨床試驗機構並與之合作，實施試驗方案和執行臨床試驗，以及為NDA申報準備材料。我們密切監測和管理這些CRO的活動，以確保其進度和品質，包括(i)要求CRO按照約定的方案和GCP要求進行臨床試驗；(ii)對臨床試驗的進展進行定期審查；以及(iii)要求CRO為審核臨床試驗提供幫助。我們還將某些臨床前研究活動外包給CRO。這些活動主要包括安全性和免疫原性評估。與CRO簽訂的這些協定的主要條款概述如下。

- **服務。**在臨床前研究方面，CRO主要通過動物試驗來幫助我們進行安全性和免疫原性評估。在臨床試驗方面，CRO負責協助準備臨床試驗方案和試驗計劃、臨床監測和檢查、臨床研究協調、資料管理和醫療監測。
- **期限。**對於臨床前研究，合同期限通常為一年或研究期限。臨床試驗的協定通常沒有固定期限，協議一般在相關臨床試驗完成並通過國家藥監局檢查後到期。
- **付款。**我們通常需要根據試驗和臨床研究期間相關服務的里程碑，分期向CRO付款。
- **知識產權。**由CRO進行的臨床前研究和臨床試驗所產生的所有知識產權均歸本公司擁有。

## 業 務

於往績記錄期間，我們亦委聘SMO協助研究人員完成與進行中的K193的I期臨床試驗相關的若干支援職責，其中包括收集源數據及提供進度報告。

於2021年及2022年，我們聘請了18家CRO及一家SMO來管理、進行和支持臨床試驗和臨床前研究，而我們分別向該等CRO及SMO支付服務費總計人民幣2.0百萬元及人民幣8.9百萬元。我們根據CRO及SMO預期或實際完成的工作，以及按小時、按月或按項目發生的估計或實際成本來確定該等CRO或SMO的服務費。下表載列於往績記錄期間我們委聘的主要CRO及SMO的詳細資料：

身份	背景	主要參與	我們於往績 記錄期間 支付的服務費 人民幣千元
CRO A	一家提供CRO服務的公司，包括大樣本、多中心臨床試驗運營、數據管理及統計分析	為LZ901的I期臨床試驗提供項目管理、臨床監督及醫學事務服務	4,050.1
CRO B	一家提供CRO服務的公司，包括臨床試驗運營、醫學寫作和翻譯、醫學註冊服務、統計分析、獨立審計和藥物警戒	提供LZ901和K193的I期臨床試驗的臨床前藥理學研究、臨床前安全性評價和受試者樣本檢測	2,274.7
杭州泰格醫藥科技股份有限公司*	一家為全球及中國醫藥及生物科技公司提供新藥研發及其他配套服務的公司	為LZ901的開發提供美國備案臨床註冊服務	1,696.2
CRO C	一家提供CRO服務的公司，包括臨床試驗數據管理及統計分析	為LZ901的I期臨床試驗提供數據管理及統計分析服務	794.0
CRO D/SMO A	一家提供CRO和SMO服務的公司，包括項目評估、研發、註冊管理、臨床試驗和上市後研究、臨床試驗現場管理	於開發K193期間提供臨床試驗項目管理、檢驗驗證服務、臨床試驗現場管理服務	75.8

附註：

\* 於往績記錄期間提供CRO服務。

## 業 務

於往績記錄期間，除杭州泰格醫藥科技股份有限公司(作為我們其中一名[編纂]投資者)外，我們的CRO及SMO(包括其董事、股東和高級管理人員)均未與本公司或本公司的附屬公司、股東、董事或高級管理人員，或彼等各自的任何聯繫人存在任何過去或現時的關係。有關杭州泰格醫藥科技股份有限公司的進一步詳情，請參閱本文件「歷史、發展及企業架構—[編纂]投資—[編纂]投資者的背景—5. 杭州泰銀」。

### 生產

#### 生產團隊

我們的生產團隊由副總經理兼生產和工程主管韓朝煒先生領導，他在生物製藥行業有21年的經驗。截至最後實際可行日期，我們有29名生產人員。我們會定期為生產人員提供培訓，以確保彼等擁有相關生產過程中所需要的技能和技術，並遵守我們的品質控制要求以及適用的法律和法規。

#### 北京研發和中試生產設施

我們在中國北京設有自身的研發和中試生產設施，為每種在研產品的臨床前研究和早期臨床試驗提供材料，該佔地面積約為27畝，研發和生產區的總建築面積約為3,757平方米。材料指在生物反應器中發酵培養及一系列色譜純化後可用於製備樣品以用於我們的在研產品的臨床前及臨床研究的散裝溶液。我們在北京的研發和中試生產設施擁有5L、10L、15L、40L、50L、75L和500L容量的不銹鋼生物反應器容量，以及一條中試規模的藥品(DP)灌裝線。我們已經利用北京的研發和中試生產設施，為我們的在研產品提供了臨床前研究和早期臨床試驗的材料，包括LZ901、K3、K193、重組水痘疫苗、重組狂犬病疫苗、K333及K1932。截至最後實際可行日期，我們擁有生產過程中使用的所有設備及機器。於往績記錄期間，我們並無將候選產品的任何生產業務外判予CDMO。

下表載列於所示期間我們北京研發及試點製造設施的製造能力、製造量及利用率。

	截至12月31日止年度	
	2021年	2022年
製造能力(批) <sup>(1)</sup>	40	40
實際產量(批)	24	30
利用率(%) <sup>(2)</sup>	60.0	75.0

附註：

- (1) 一批的生產意味着在選定的生物反應器中進行一次發酵。我們的北京研發和中試生產設施僅用於支持臨床前研究和早期臨床試驗以及I期和II期臨床研究。其擁有5L、10L、15L、40L、50L、75L及500L不銹鋼生物反應器的小體積生產能力。在中試生產過程中，我們根據在研產品的開發階段選擇適當規模的生物反應器進行中試生產。
- (2) 利用率乃按有關期間的實際產量除以有關期間的製造能力，再乘以100%計算得出。

## 業 務

### 北京研發及生產設施

我們計劃於2023年第二季度在北京開始建設新的研發及生產設施，並預期將於2025年第一季度完成建設新的北京研發及生產設施。預期新的北京研發及生產設施總產能為每年八百萬劑重組水痘疫苗及四百萬劑重組狂犬病疫苗。鑑於重組水痘疫苗和重組狂犬病疫苗的商业化，預計從2024年到2026年，新的北京研發及生產設施的利用率將從少於5%提高到2027年後的60%至90%。我們將根據我們的營銷計劃和市場環境調整我們的實際產能。

### 珠海商業生產設施

於2018年1月，我們開始在中國尋找多個地點用於建設生產設施，但直至2020年12月用於建設我們的一期及二期珠海生產設施的地塊投入使用時，方覓得合適的地塊來建設我們的生產設施。我們於2021年4月購得土地後，開始建設珠海一期及二期生產設施。我們的珠海一期生產設施已開始運營，並正在建設珠海的二期生產設施，以擴大產能，為管線在研產品的商业化做準備。目前，珠海現有生產設施的總建築面積約為8,000平方米，配備了多套500L不銹鋼生物反應器、淨化設備和一條高速小瓶灌裝聯動線。

我們於2022年4月開始建設二期生產設施，並預期於2023年第二季度完成珠海二期生產設施的建設，預計將在2023年第二季度投入運營。根據當地政府機構的規劃和批准，珠海一期及二期生產設施佔地約69,366平方米，生產區的總建築面積約為120,000平方米。珠海二期生產基地將配備多套2.5噸不銹鋼生物反應器及兩個抗體生物製藥生產車間。總體而言，珠海一期生產設施及珠海二期生產設施的年產能將為生產20百萬劑LZ901、三百萬劑K193及二百萬劑K3。

珠海的上述生產設施的建設標準乃根據國際標準設計，預期將達到國家藥監局、EMA、FDA及相關ICH指南的GMP要求。我們將於車間配備合適設施、設備及工具，以提升大規模生產的化學成分、生產及控制的質量管理制度。

## 業 務

下表載列每種產品類型的每個現有及計劃中的生產設施的開工及竣工時間以及(預期)製造能力及利用率。有關相關在研產品的開發現狀及商業化計劃，請參閱本節「我們的產品及在研產品—我們的核心產品和臨床階段的在研產品」及「商業化」。

生產設施		開工建設	建設竣工	產能 <sup>(1)</sup>	預期平均利用率 <sup>(5)</sup>	
					2025年至 2027年	2028年至 2030年
珠海生產設施	一期	2021年7月	2022年4月	LZ901：每年2000萬劑 <sup>(2)</sup>	~42%-47%	~89%
	二期	2022年4月	2023年第二季度	K193：每年300萬劑 <sup>(3)</sup> K3：每年200萬劑 <sup>(4)</sup>		

附註：

- (1) 產能代表珠海一期生產設施及二期生產設施生產最終產品的總產能。我們在研產品的產能是根據(i)生產工人生產或包裝和儲存一個單位的在研產品原液所需的工作時間數量；(ii)我們指定的在相關年份生產在研產品的生產工人人數；(iii)我們每名生產工人工作時間為每天8小時及每年250天；及(iv)我們的生產線按每天一個班次運作。
- (2) LZ901的生產過程包括原液生產、分裝、包裝和儲存。就LZ901的生產能力而言，珠海一期生產設施僅有每年生產14百萬劑LZ901的原液的能力，以支持LZ901的III期臨床試驗及商業化的初始階段，原因是珠海一期設施的生產面積及設備有限。珠海二期生產設施具有每年分裝、包裝及儲存20百萬劑LZ901的產能。珠海二期生產設施將保留產能為每年生產6百萬劑原液的生產線，以支持LZ901在國內和海外市場的進一步商業化。
- (3) 就K193的生產能力而言，珠海一期生產設施有能力每年生產1百萬劑K193的最終產品來支持K193的臨床試驗。珠海二期生產設施有能力每年生產2百萬劑K193的最終產品，以支持BLA的提交和K193的商業化。
- (4) 珠海二期生產設施有能力每年生產200萬劑K3的最終產品，以支持K3的臨床試驗及商業化。
- (5) 利用率乃根據平均生產量除以有關期間的生產能力再乘以100%計算。
- (6) 上述生產量和利用率乃基於我們的營銷計劃及市況而定，可能與有關期間的實際情況有所不同。

## 業 務

### 生產工藝

我們大規模生產不同疫苗的能力體現在每種疫苗產品的獨特生產工藝和技術上。以下是生產流程圖，強調了生產疫苗和治療性生物製品在研產品的關鍵步驟。

#### 疫苗的生產業工藝：

我們的疫苗生產工藝包括以下步驟：種子細胞擴增、發酵培養、深層過濾、澄清收穫、親和層析、滅活、陰離子交換層析、分子篩層析、納濾去除病毒、二乙氨基乙基(「DEAE」)陰離子交換層析(或超濾)交換緩衝液、滅菌和去除病毒過濾、原液儲存、佐劑製備、半成品製備、配方灌裝、包裝和貼標籤、裝箱和碼垛、成品儲存。以下是生產工藝圖，重點介紹生產我們的候選疫苗產品的關鍵步驟。



#### 抗體的生產業工藝：

我們的抗體藥物生產工藝包括以下步驟：細胞種子擴增、發酵培養、深層過濾(或高速離心)、澄清收穫、親和層析、低pH孵育及pH調整、陰離子交換色譜、陽離子交換色譜、納濾除病毒過濾、超濾及除菌過濾、原液儲存、半成品配製、製劑灌裝、包裝貼標、成品儲存。以下是生產工藝圖，重點介紹生產我們的候選抗體藥物產品的關鍵步驟。

## 業 務



### 品質控制及保證

疫苗和治療性生物製品的品質和安全是我們持續成功的關鍵。我們努力通過一套全面的品質管制系統來確保我們的運營品質。我們的品質管制體系是旨在遵守適用的國家標準制定，包括GMP標準，基本上涵蓋了運營的每一個方面，包括產品設計、原材料和製造等。

### 我們的品質控制體系

我們擁有一支經驗豐富的品質管制團隊，截至最後實際可行日期，該團隊由27名人員組成。珠海質量管理團隊的所有成員已接受法規、GMP標準和品質控制分析方法方面的專業培訓。於K3商業化後，我們計劃聘用10名額外人員，以擴大質量管理團隊及進一步提升質量管理制度。我們已經實施了符合國家法規和行業準則的品質管制體系，並採用了標準操作程序。我們所有的生產設施都是按照國家藥監局、EMA、FDA和相關的ICH指南採用的GMP標準來設計和維護的，並執行品質標準。GMP是藥品生產和品質管制的基本原則，用於確保產品在達到所需品質的同時能夠持續生產。

### 原材料品質控制

我們已經制定了詳細的內部規則，管理原材料供應商的選擇和原材料品質控制。我們只從經我們核實商業資格和產品品質的供應商那裡購買原材料。我們根據各種因素選擇供應商，包括資質、商業信譽、生產規模、技術實力、品質管制能力、售後服務和價格。經過採購部門的初步篩選，我們通常要求供應商提供產品樣本，由我們的品質管制團隊進行審查。審查結果為我們選擇供應商的決策提供了重要依據。此外，我們會對供應商的生產設施進行現場品質審核，並要求供應商與我們簽署一份品質保證

## 業 務

協議。我們採購的物資會受到檢查，沒有通過檢查的物料，將被轉移到我們的倉庫，根據我們關於不合格產品的協定，被歸類為不合格品。

### 生產品質控制

我們的品質管制團隊負責通過定期的現場檢查，確保製造過程始終符合適用標準。我們按照規定進行清潔和維護程序。每一批產品在批量放行檢查前均要接受嚴格的內部檢查，以確保產品符合質量要求。我們在生產的特定階段對某些在製品進行抽樣檢測。我們的品質保證部門還檢查與產品品質有關的文件，包括實驗室控制記錄和生產過程記錄。不符合我們品質標準的產品將被銷毀或按照相關處置要求進行處置。

### 商業化

根據弗若斯特沙利文的資料，我們的在研疫苗一旦獲得批准，就不太可能被納入國家免疫規劃，該規劃主要旨在保護中國的兒童。在確定納入國家免疫規劃的疫苗類型時，政府會考慮各種因素，例如傳染病的流行程度、疾病負擔、疫苗的有效性和安全性、疫苗製造商的供應能力、充足的政府資金及社會效益。LZ901主要面向50歲及以上的成人，因此，在可見未來，其不太可能被納入中國的國家免疫規劃或美國的類似計劃。人類狂犬病疫苗旨在幫助保護面臨狂犬病風險的人士(不論其年齡)，因此，重組人類狂犬病疫苗不太可能被納入中國的國家免疫規劃。對於水痘疫苗，雖然中國幾個經濟發達的城市，(如北京、天津和上海)，已經實施為兒童提供免費水痘疫苗接種的政策，但於未來三至五年內，其不太可能被納入國家免疫規劃，因為國家提供免費水痘疫苗接種的成本將非常高。美國疾控中心建議50歲及以上的成人服用兩劑Shingrix®，以預防帶狀皰疹和疾病併發症。在2018年中國帶狀皰疹專家共識\*中，曾提到帶狀皰疹疫苗可以顯著減輕帶狀皰疹的疾病負擔。阿達木單抗的生物類似藥K3很可能被納入國家醫保目錄，因為阿達木單抗以Humira®品牌被納入國家醫保目錄。然而，帶狀皰疹疫苗、水痘和狂犬病疫苗均為預防性疫苗，未納入國家醫保目錄。K193、K333、K1932是A類創新生物產品。國家醫保目錄沒有涵蓋此類別的類似產品。因此，我們的在研疫苗產品K193、K333和K1932不太可能被納入國家醫保目錄。未列入國家免疫規劃、區域等效免疫規劃或國家醫保目錄不會影響我們在研產品的定價，因為我們會以市場價格為在研產品定價。然而，如果同類產品被納入國家免疫規劃或區域等效免疫規劃，則同類

#### 附註：

\* 2018年帶狀疱疹中國專家共識(2018 Chinese Expert Consensus on Herpes Zoster)由中國醫師協會皮膚科醫師分會(CDA)撰寫，CDA獲國家衛生部及中華人民共和國民政部註冊及批准；而CDA為由執業醫師自願成立的國家、專業及非牟利學術團體。專家評估及分析於國內及國際發佈的文獻以進行全面分析，以供專家團隊重覆討論及修訂，繼而達致將引導帶狀疱疹的臨床標準化診斷及治療之共識，並向患者提供經濟及高效的診斷及治療計劃。因此，此共識的權威性及相關性獲廣泛認可。此共識並無規定的更新頻率。茲提供專家指引(為疾病診斷及治療的另一類似形式)，建議頻率為2至5年。

## 業 務

產品將在市場滲透中獲得市場競爭優勢，這將對我們的在研產品造成市場壓力。詳情請參閱本文件的「風險因素」、「監管概覽」及「行業概覽」。由於我們的部分在研產品不太可能被納入國家醫保目錄，我們計劃尋求與保險公司合作，將該等在研產品納入納入彼等的覆蓋範圍。根據弗若斯特沙利文的資料，中國的部分民營保險公司能夠為國家醫保目錄未涵蓋的疫苗提供保險。例如，泰康保險集團股份有限公司及安盛天平財產保險有限公司的若干高端醫療保險為疫苗提供保險。我們預計中國的部分民營保險公司未來將能夠把LZ901納入其承保範圍。此外，Shingrix®在美國由商業保險承保，因此，我們預計我們將能夠與保險公司合作，將LZ901也納入彼等在美國的承保範圍。

截至最後實際可行日期，我們並無商業化團隊。我們的海外業務發展主管於生物製藥行業具備逾17年經驗。我們正在執行上市準備計劃及制定銷售和行銷計劃，預計在未來幾年內將有多個潛在的產品上市。重點將放在產品準備、市場準備和組織準備上。由於我們預期我們的主要客戶 當地疾控中心、醫院及/或其他醫療機構，我們將專注於提高當地疾控中心、醫院及醫生對我們疫苗產品的認可。此外，由於當地疾控中心、醫院及/或其他醫療機構是否將購買我們的產品最終取決於個人的疫苗接種意願，我們亦將開展營銷活動，提高公眾對相關疾病的認識，以及接納我們疫苗產品的收益和成本。

我們計劃於在研產品上市前開始建立我們的商業化團隊。我們打算同時通過高效和專業的內部銷售和行銷團隊以及與CSO的外部行銷和分銷夥伴關係，建立我們的商業化能力，目標是在全球範圍內實現廣泛的產品准入，以惠及世界各地的患者。我們計劃在LZ901的BLA備案後在中國建立我們的商業化團隊。我們預計建立一個約300人的商業化團隊，由四個部門組成，包括銷售部、市場部、醫療部、倉儲運輸部。

於中國，我們計劃就銷售及營銷活動採取雙管齊下的方法。我們的商業化團隊將涵蓋北京、成都、廣州、上海、天津、武漢、西安、鄭州及中國其他省會。我們計劃聘請CSO以覆蓋中國主要省市，包括與商業化團隊相同的城市以及相鄰的二線及三線城市。我們將基於行業經驗及專業知識、產品銷售經驗、業務渠道、當地推廣能力、物流及經銷能力、冷鏈運輸能力、財務狀況、監管機關的合規記錄及管理能力和其他重要指標選擇CSO，以進一步提升客戶的體驗。

## 業 務

我們的商業化團隊將制訂篩選CSO的標準、釐定合作條件、選擇CSO、評估CSO的表現、參與CSO銷售策略的討論及為我們的在研產品進行全國推廣，同時不會參與終端銷售。將主要負責我們在研產品的地區推廣、建立銷售渠道及提供物流服務，並將向我們的商業化團隊定期匯報市場需求及其他回饋。我們並無打算對外授權我們於中國的核心產品及在研產品。

我們擬就中國各項在研產品制訂針對性商業化策略。

- *LZ901*。為支援*LZ901*的銷售及營銷工作，我們計劃於向國家藥監局呈交*LZ901*的BLA後，在2024年第三季度或前後建立*LZ901*的商業化團隊。此外，我們計劃與CSO合作，以提升*LZ901*的市場滲透率。我們聯合推廣*LZ901*的銷售及營銷策略包括選擇多個CSO，聯同我們的*LZ901*商業化團隊覆蓋四個地區(即華北、長三角、大灣區及中西部)，並就人口密度、消費水平、與帶狀疱疹有關的發病率及所覆蓋地區的其他因素為該等CSO提供銷售目標。該等CSO將負責於選擇彼等覆蓋的地區的城市及省份銷售*LZ901*。我們的銷售部及CSO將調查社區醫院或基層醫院醫生的需求，發現相關醫生對帶狀疱疹疫苗適用人群的認知弱點、不同帶狀疱疹疫苗的優缺點和其他關鍵資料，總結醫生對病例、文獻或其他疫苗推廣方法的偏好，並向我們的營銷部門提供反饋。我們計劃對我們的*LZ901*採取優惠及具競爭力的定價。*LZ901*預計將按每針約人民幣500至800元的零售價進行定價，每次治療共注射兩針且不需要第三劑加強注射，這較中國的其他市售帶狀疱疹疫苗的零售價更經濟實惠，*Shingrix*®定價為每針人民幣1,600元，每次治療共注射兩針。此外，我們還計劃為我們的CSO提供獎勵，以進一步激勵我們的CSO增加銷售額。

此外，我們計劃通過開展學術推廣及發表科學論文介紹*LZ901*的優勢來不斷教育和引導市場。我們將重點介紹*LZ901*與*Shingrix*®相比的優勢。我們的商業化團隊將負責在全國推廣*LZ901*(包括教育市場有關*LZ901*的優勢以及通過國家媒體廣告推廣*LZ901*)，並將與我們的CSO合作(包括舉辦學術會議及活動)以促進及提高彼等各自地區的*LZ901*市場知名度。我們的營銷部將與非營利組織和當地疾控中心合作，組織研討會和參加行業會議，向相關醫生和公眾介紹接種帶狀疱疹疫苗的重要性及*LZ901*的競爭力。我們將定制醫生教育的形式，包括但不限於學術講座和研討會，以加深醫生對*LZ901*的各

## 業 務

種優勢的理解。與此同時，我們的營銷部將分別針對中老年群體及其子女進行針對性營銷，通過對帶狀皰疹疫苗接種重要性及LZ901優勢的專業教育，打造質優價廉、接種體驗好的品牌形象。

我們的醫療部將負責收集不良反應資料和不良反應的治療。為保護患者的隱私，我們不負責收集、維護和存儲將施用LZ901的患者的疫苗接種資料以及支付相關費用，其由當地疾控中心及醫院負責。我們的儲存運輸部負責LZ901的儲存LZ901及冷鏈運輸管理。

- **K3**。為支援K3的銷售及營銷工作，我們計劃於向國家藥監局呈交K3的BLA後，在2024年第四季度或前後建立K3的商業化團隊。我們聯合推廣K3的銷售及營銷策略包括同時覆蓋四個地區(即華北、長三角、大灣區及中西部)的K3商業化團隊及CSO。該等CSO將負責於選擇彼等覆蓋的地區的城市及省份銷售K3。我們的商業化團隊將負責在全國推廣K3(包括教育市場有關K3的優勢以及通過國家媒體廣告推廣K3)，並將與我們的CSO合作(包括舉辦學術會議及活動)以促進及提高彼等各自地區的K3市場知名度。我們計劃就K3採納優惠及有競爭力的定價。K3的零售價預計定於每劑約人民幣400元至人民幣500元，與中國其他商業上可得的阿達木單抗生物類似藥之零售價每劑約人民幣700元至人民幣1,200元相比，價格更實惠。
- **K193**。為支援K3的銷售及營銷工作，我們計劃於啟動K193的II期臨床試驗完成後，在2027年建立K193的商業化團隊。

就海外市場而言，我們計劃根據市場狀況制訂國際商業化策略以推廣我們的產品。具體而言，我們計劃尋求與全球合作夥伴的合作機會，以利用彼等積累的銷售專業知識。我們目前在美國有一名行政人員，主要負責我們在海外的業務發展，且我們於未來三年並無計劃擴大海外市場的商業化團隊。就LZ901而言，我們計劃與具有強大銷售及營銷網絡的跨國醫藥公司合作，以令LZ901迅速於全球商業化，包括在美國和東南亞國家。在與該等跨國製藥公司合作後，我們計劃授權該等跨國製藥公司在議定的市場和國家生產及銷售LZ901。我們可能會制定相應的對外授權或合作策略。我們的國內商業化團隊將負責LZ901的對外授權。截至最後實際可行日期，我們已經探索與第三方討論在中國以外的市場對外授權LZ901的合作機會，但尚未找到任何合作夥伴，並可能在2025年第二季度於美國完成LZ901的II期臨床試驗後尋求該對外授權機會。在決定是否就在研產品進行對外授權之前，我們確定可能會更有能力加速或進一步研發或成功商業化在研產品的合作伙伴。我們根據合作伙伴的研發和商業化能力及經驗、管理和研究團隊、業務規模及聲譽評估和選擇合作伙伴。對於每個合作伙伴，我們將簽訂協議，訂明在特定地理區域內轉讓權利至知識產權、技術及資產進行開發或營銷、許可費、里程碑及許可期限。就其他產品而言，我們並無對外授權的計劃或意向。我們亦可能建設海外生產車間及建立我們自己的海外銷售團隊。此外，於LZ901成功於中國商業化及憑藉政府政策的支持實現商業機會後，我們將專注於中國一帶一路倡議項下的國家之佈局策略，集中於東南亞國家(包括新加坡及印尼)，並通過尋求與當

## 業 務

地合作夥伴(彼等應具有深入市場專業知識及熟悉相關司法權區的監管規定)合作以令我們的產品加快進軍相關城市。根據弗若斯特沙利文的資料，帶狀皰疹疫苗未納入包括新加坡和印度尼西亞在內的東南亞國家的報銷範圍內，我們或我們的當地合作伙伴可能會尋求機會與保險公司合作，將LZ901納入彼等的保險範圍。我們將授權當地合作伙伴在中國帶路倡議下的國家完成LZ901的商業化，我們將僅獲得里程碑付款和特許權使用費。LZ901在相關國家的定價將由當地合作伙伴和我們討論後共同決定或由當地合作伙伴自行決定。我們和我們的當地合作伙伴於將來會獲得相關許可證，並在LZ901的商業化過程中遵守相關要求。我們目前對其他在研產品沒有具體的海外商業化計劃。隨着其他在研產品的研發和商業化的推進，我們將相應地為其制定相關商業化策略。

為提升醫療保健專業人員對我們在研產品的採用及接受程度以及確保終端患者守規，我們計劃通過學術推廣提升患者、醫生、醫院、疾控中心及KOL的意識，包括就我們在研產品的安全性及效率進行現場培訓、學術研討會及活動以及定期溝通、探訪及隨訪。

### 供應商

於往績記錄期間，我們的主要供應商主要包括：(i)用於疫苗和治療性生物製品開發的原材料和消耗品供應商；(ii)建築服務供應商；(iii)物業租賃供應商；及(iv)為研發提供第三方承包服務的CRO。

我們根據產品開發計劃，從世界各地的眾多供應商處採購原材料。我們的在研產品的原材料主要包括生物和化學材料。大部分原材料都可以廣泛獲得。我們已經與合格的原材料供應商建立了穩定的合作關係，我們相信彼等有足夠的能力來滿足我們的需求。儘管如此，我們相信存在足夠的替代來源來供應這些材料。根據我們的管理賬戶及按採購價格計量，於2021年和2022年，來自海外供應商的原材料分別佔我們原材料總額約50.6%和42.1%。由於COVID-19的爆發，來自海外的原材料價格及其交貨時間有所增加。然而，於往績記錄期間，我們沒有經歷原材料供應短缺或延誤且採購自海外的原材料價格上漲對我們的成本影響不大，因為(i)研發階段使用的原材料數量較少，及(ii)我們的海外供應商(大部分是國內代理商)均與我們合作多年，貨源穩定且價格合理，以及(iii)中國有更多相同質量的替代原材料，這在一定程度上降低了來自海外的原材料比例。我們目前預計我們的供應鏈不會受到COVID-19的重大負面影響。我們的主要國內供應商於往績記錄期間至最後實際可行日期保持正常運營。我們在採購主要原材料方面沒有經歷過任何重大困難，且我們的供應價格沒有經歷重大波動。我們預計，隨着應對COVID-19爆發的遏制政策的持續實施，情況將繼續改善，我們可能根據

## 業 務

COVID-19全球爆發的狀況，對我們目前所覆蓋的多個司法權區的臨床發展計劃進行必要調整。目前，我們預計COVID-19爆發不會對我們臨床試驗的數據質量或我們的整體臨床發展計劃產生任何重大長期影響。

我們選擇供應商時會考慮供應商的資質、對相關法規和行業標準的遵守情況、生產設施、生產品質、價格、業務規模、市場份額、聲譽和售後服務品質。於往績記錄期間，我們並未遇到任何與供應商的重大糾紛、原材料採購過程中的困難、因原材料短缺或延誤而導致的運營中斷、或原材料價格的重大波動。

於往績記錄期間，我們每年從五大供應商所作的採購額分別為人民幣86.7百萬元及人民幣152.2百萬元，分別佔同期採購總額的66.3%及80.3%。於往績記錄期間，我們每年從最大供應商所作的採購額分別為人民幣26.4百萬元及人民幣127.1百萬元，分別佔同期我們總採購額的20.2%及67.1%。

我們一般通過電匯與我們的供應商結算。授予我們的信貸條款根據供應協議項下預期的里程碑付款逐項確定。下表列載列我們於往績記錄期間的五大供應商詳情。

截至2021年 12月31日						
止年度的 五大供應商	供應商背景	採購的 產品/服務	業務關係年限	所授信貸期及 結算資料	採購額	佔總採購額 的百分比
					人民幣千元	%
供應商A	廣東省地方土地局	土地使用權	自2021年起	通過電匯淨30天	26,364	20.2
供應商B	位於廣東省的物業 管理公司	物業租賃	自2020年起	通過電匯淨30天	23,546	18.0
供應商C	位於河北省的建築 服務供應商	建築服務	自2021年起	通過電匯淨30天	16,789	12.8
供應商D	位於上海的生物 工程產品及服務 供應商	生物反應器及 生產設備	自2021年起	通過電匯淨10天	13,404	10.3
供應商E	位於廣東省的建築 服務供應商	建築服務	自2021年起	通過電匯淨30天	6,556	5.0
總計					<u>86,659</u>	<u>66.3</u>

## 業 務

截至2022年 12月31日止 年度的						
五大供應商	供應商背景	採購的 產品/服務	業務關係年限	所授信貸期及 結算資料	採購額	佔總採購額 的百分比
					人民幣千元	%
供應商F	位於武漢的建築 服務提供商	建築服務	自2022年起	通過電匯淨30天	127,125	67.1
供應商D	位於上海的生物工程 產品及服務供應商	生物反應器及 生產設備	自2021年起	通過電匯淨10天	8,614	4.5
供應商G	湖北省的當地 公共衛生部門	臨床試驗服務	自2021年起	通過電匯淨10天	7,705	4.1
供應商H	位於上海的純化 產品及設備提供商	色譜柱	自2021年起	通過電匯淨7天	5,142	2.7
供應商I	位於瑞士的生物醫藥 綜合解決方案 提供商	專利表達技術	自2012年起	通過電匯淨360天	3,653	1.9
<b>總計</b>					<b>152,239</b>	<b>80.3</b>

於往績記錄期間，我們主要根據臨床前和臨床研究的需要，聘請了18家CRO及一家SMO。我們對CRO及SMO服務的採購將繼續取決於臨床和臨床前研究的節奏。在建設珠海生產設施和裝備研發設施的過程中，我們也有設備和生產線建設的供應商。

於往績記錄期間，我們所有五大供應商均為獨立第三方。我們的董事、監事、彼等各自的聯繫人或(據我們的董事所知)截至最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東於往績記錄期間並無於五大供應商中擁有任何權益。此外，我們認為該等供應存在足夠的替代來源，且我們已制定替代採購策略減少我們對現有供應商的依賴。我們將根據我們對供應連續性風險的評估與替代來源建立必要關係。

### 存貨

我們的存貨主要包括用於疫苗及治療性生物製劑開發以及免疫試劑檢測試劑盒的原材料及消耗品。我們定期監察我們的存貨，並努力保持最佳存貨水平與短期內的預期用途一致。我們已建立存貨管理系統，以監察倉儲過程的每個階段。倉庫人員負責原材料的檢驗、儲存及分銷。原材料根據儲存條件要求、用途及批號分別存放在倉庫的不同區域。

## 業 務

### 競爭

我們面臨著幾種不同形式的競爭。使用我們的Fabite®技術平台及其他蛋白質工程平台開發的在研產品面臨來自不同公司的實際或潛在競爭。我們的Fabite®技術平台及其他蛋白質工程平台亦面臨來自其他技術平台的實際或潛在競爭。

製藥和生物技術行業的特點是技術發展迅速，競爭激烈，而且非常強調專利產品。雖然我們的Fabite®技術平台、其他蛋白質工程平台、完善的管理團隊以及強大的臨床和臨床前階段在研產品管線將為我們提供競爭優勢，但我們面臨來自許多不同來源的實際或潛在競爭，包括大型製藥、專業製藥和生物技術公司、學術機構以及公共和私人研究機構。我們成功開發和商業化的任何在研產品將與現有產品和未來可能出現的新產品競爭。

我們在製藥、生物技術和其他相關市場的細分市場上經營，開發疫苗、腫瘤學或自身免疫性疾病療法。在這些領域，還有其他公司在努力開發類似的疫苗或療法。這些公司包括大型製藥公司的分部和不同規模的生物技術公司。其中許多公司和機構，無論是單獨還是與合作夥伴一起，都比我們擁有更多的財政資源和更大的研發部門。此外，在開發醫藥產品、進行臨床前測試和臨床試驗、獲得此類產品的相關監管批准以及此類產品的生產和商業化方面，其中許多的競爭對手，無論是單獨還是與彼等的合作夥伴一起，都比我們擁有更豐富的經驗。因此，我們的競爭對手可能比我們更快地成功地獲得專利保護、相關的市場批准和產品的商業化。

我們面臨著來自開發或測試與我們自己的管線所追求的相同或類似目標的在研產品的公司的競爭。有關我們主要競爭對手的進一步詳情，請參閱「我們的產品及在研產品」及「行業概覽」。此外，可能還有我們目前尚不知情的其他競爭者在攻克我們的關鍵項目的目標。

如果我們的競爭對手開發出比我們可能開發的任何藥物更有效、更安全、副作用更少、更方便或更便宜的產品並將其商業化，我們的商業機會可能會減少或消失。我們的競爭對手也可能比我們的藥物或疫苗更早獲得相關的監管批准，這可能導致我們的競爭對手在我們或我們的合作者能夠進入市場之前建立起強大的市場地位。如果我們的在研產品獲得批准，影響其成功的關鍵競爭因素可能包括它們的療效、安全性、便利性和價格，輔助診斷在指導相關治療方法使用方面的有效性，非專利競爭的水準，以及政府和其他第三方支付者的報銷情況。

## 業 務

### 知識產權

我們的持續成功取決於我們是否有能力為我們的疫苗產品、疫苗和治療性生物製劑在研產品以及我們的核心技術和其他專有技術獲得並保持專有或知識產權保護。我們還制定了內部規章，以確保我們的運作不侵犯、濫用或以其他方式侵犯他人的專有權利，並防止他人侵犯、濫用或以其他方式侵犯我們的專有或知識產權。我們通過許可或申請與我們的專有技術、發明和改進有關的專利等方法來保護我們的專有和知識產權地位。我們還依靠商業秘密、技術訣竅和持續的技術創新來發展和維護我們的專有和知識產權地位，我們通常通過與第三方的合同義務來保護該地位。

根據海華永泰律師事務所(我們的知識產權法律顧問)(「知識產權法律顧問」)對我們提交的專利申請的說明書和權利要求進行的全面審查，我們的核心產品LZ901的專利技術主題涵蓋生物大分子的表達基因且疫苗配方含有生物大分子。同時，專利的獨立和從屬權利要求的技術特徵分層次涵蓋LZ901的關鍵特徵，因此，LZ901通過專利從不同方面得到很好的分層保護。此外，我們的知識產權法律顧問從三個技術主題對LZ901進行FTO分析，包括生物大分子本身、其藥物配方和生物大分子的藥物用途。關於專利保護，上述三個技術主題涵蓋生物大分子藥品的常規和主要方面，因此，我們的核心產品侵犯第三方知識產權的風險甚低。

截至最後實際可行日期，我們在中國已獲授三項發明專利及八項註冊商標，於俄羅斯獲授一項發明專利，並於香港擁有一項註冊商標。截至同日，我們在全球範圍內提交了八項專利申請。下表列出了截至最後實際可行日期我們擁有的重要專利和專利申請。

編號	專利號	專利名稱	產品	司法管轄區	專利類別	專利申請日期	專利狀態	專利到期日	保護
1	ZL201010127032.X*	一種手足口病病毒疫苗	EV71滅活疫苗	中國	發明	2010年3月18日 (申請日期) 2012年7月25日 (授予日期)	生效	2030年 3月18日	保護本公司EV71產品中使用的疫苗、疫苗在製備EV71中的用途以及製備EV71中疫苗的病毒株
2	ZL201711131955.0	一種結合人CD19和CD3的雙特異性抗體	K193	中國	發明	2017年11月15日 (申請日期) 2021年1月29日 (授予日期)	生效	2037年 11月15日	保護本公司K193產品中使用的雙特異性抗體、K193中使用的雙特異性抗體的製備方法、K193中雙特異性抗體的用途及K193的藥物組合物
3	CN112870344B	一種重組水痘帶狀疱疹病毒疫苗	LZ901	中國	發明	2019年11月29日 (申請日期) 2022年7月19日 (授予日期)	生效	2029年 11月29日	保護LZ901疫苗製劑及LZ901融合蛋白重組基因

## 業 務

編號	專利號	專利名稱	產品	司法管轄區	專利類別	專利申請日期	專利狀態	專利到期日	保護
4	2021120973	一種重組水痘帶狀 疱疹病毒疫苗	LZ901	俄羅斯	發明	2020年5月14日 (申請日期) 2022年5月26日 (授予日期)	生效	2020年 5月14日	
5	17422835	一種重組水痘帶狀 疱疹病毒疫苗	LZ901	美國	發明	2020年5月14日	未決	-	保護LZ901疫苗製劑及 LZ901融合蛋白重組基因
6	3,125,908	一種重組水痘帶狀 疱疹病毒疫苗	LZ901	加拿大	發明	2020年5月14日	未決	-	
7	20891532.2	一種重組水痘帶狀 疱疹病毒疫苗	LZ901	歐盟	發明	2020年5月14日	未決	-	保護LZ901疫苗製劑及 LZ901融合蛋白重組基因
8	2108457.9	一種重組水痘帶狀 疱疹病毒疫苗	LZ901	英國	發明	2020年5月14日	未決	-	
9	2020391074	一種重組水痘帶狀 疱疹病毒疫苗	LZ901	澳大利亞	發明	2020年5月14日	未決	-	
10	10-2021-7021384	一種重組水痘帶狀 疱疹病毒疫苗	LZ901	韓國	發明	2020年5月14日	未決	-	
11	2021537120	一種重組水痘帶狀 疱疹病毒疫苗	LZ901	日本	發明	2020年5月14日	未決	-	
12	202210919694.3	一種低甘露糖型抗 人腫瘤壞死因子 - $\alpha$ 單抗及其用途	K3	中國	發明	2022年8月2日	未決	-	保護K3中使用的低甘露糖 型抗體及其製備方法

### 附註：

\* 與智飛生物共同擁有的專利。

有關我們其他知識產權的詳情，請參閱本文件附錄七。

根據我們的知識產權法律顧問，在對我們已提交的專利申請之規格及聲明作出徹底檢閱後，我們每項已提交並與LZ901及K193有關的專利申請並不存在實質性法律障礙，乃由於每項申請均極有可能滿足各自司法管轄區有關新穎性或創新步驟的專利申請要求，並將作出實質性評核。此外，我們就K3提交的專利申請獲授權不存在實質性的法律障礙，原因為其具有可被授權的必要內容，只要權利要求的保護範圍在審查程序中被釐定為屬適當，便可能取得授權。

倘該等審批中的專利申請最終被拒絕，則僅表示擬受該等專利申請覆蓋的技術不受專利權保護。更多詳情請參閱本文件「風險因素 — 與我們的業務及行業有關的風險 — 與我們的知識產權有關的風險 — 倘我們無法在全球範圍內為我們的在研產品取得及維持足夠的專利及其他知識產權保護，或倘取得的有關知識產權範圍不夠廣泛，則第三方可能直接與我們競爭，而我們成功開發及商業化任何在研產品的能力將受到

## 業 務

重大不利影響」。然而，事實上，損失專利保護將不會防礙我們利用該技術開發及商業化在研產品。在沒有專利保護的情況下，我們亦有開發在研產品的全面知識，讓我們在市場上保持競爭優勢。

個別專利期可能因獲授專利所在國家／地區而有所不同。專利所提供的實際保護因權利要求及國家而有所不同，並取決於多項因素，包括專利類型、覆蓋範圍、是否有任何專利期延長或調整、在特定國家／地區是否有法律補救措施以及專利的有效性及可強制執行性。我們無法保證我們的任何所擁有或許可在審專利申請或日後可能提交的任何相關專利申請將獲授專利，亦不能保證我們的任何所擁有、許可或獲授的專利或日後可能獲授的任何有關專利，在商業上有助保護我們的在研產品及製造相同產品的方式。

於2023年2月，我們的知識產權法律顧問就我們的核心產品(即LZ901)、以及K3及K193於目標國家及／或地區進行自由實施(「FTO」)搜查及分析，且並無發現我們的核心產品、K3及K193的所有目前主要技術及特點於該等國家及／或地區與有效專利存在任何重大侵權風險。

在若干情況下，我們或會依賴商業秘密及／或機密信息，為我們的技術提供各方面的保護。我們通過與核心研發團隊成員及CRO訂立保密協議來部分保護我們的專有技術和流程。我們已與我們的主要僱員和參與研發的僱員訂立保密和不競爭協議，據此，彼等在受僱期間構思及開發的知識產權屬於我們，彼等放棄對該等知識產權的所有相關權利或主張。我們亦制定對所有公司資料保密的內部政策。儘管我們已採取措施保護我們的知識產權，但我們的專有資料可能會被未獲授權方獲取。有關詳情，請參閱本文件「風險因素－與我們的業務及行業有關的風險－與我們知識產權有關的風險－我們可能無法保護我們的商業秘密的機密性，因為我們可能會面臨我們的僱員、顧問或諮詢人錯誤使用或披露其前僱主的聲稱商業秘密，或主張我們認為屬於我們自有知識產權的所有權的申索」。

該等協議未必能為我們的商業秘密及／或機密信息提供足夠的保護。該等協議亦或會遭違反，導致我們的商業秘密及／或機密信息被挪用，且我們未必有充分的補救措施應對任何相關違約行為。此外，我們的商業秘密及／或機密信息或會被第三方知曉或獨立開發，或被任何我們已對其披露有關信息的合作者或第三方濫用。儘管我們已採取一切措施來保護我們的知識產權，但是未獲授權人士可能還會在若干方面嘗試或成功複製我們的產品，或在未經我們同意的情況下獲取或使用我們認為屬專有的信息。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及獨有信息。

## 業 務

我們亦尋求通過維護我們場所的現場安全以及信息技術系統的電子安全，以保護數據及商業秘密的完整性及機密性。儘管我們已採取一切措施來保護我們的數據及知識產權，但是未獲授權人士可能還會嘗試或成功獲取並使用我們認為屬專有的信息。

我們亦擁有多項註冊商標及待批商標申請。截至最後實際可行日期，我們已為本公司在中國註冊八項商標及在香港註冊一項商標，且正在為本公司尋求商標保護。

截至最後實際可行日期，我們並未參與任何重大訴訟程序，亦未收到關於我們可能作為索賠人或被告侵犯任何知識產權的重大索賠的書面通知。然而，倘若我們將來不能保護我們的知識產權，則會存在風險。有關與我們知識產權相關的風險的說明，詳情請參閱本文件「風險因素—與我們的業務及行業有關的風險—與我們知識產權有關的風險」。

### 健康、安全、社會及環境事宜

我們努力以保護環境以及僱員、病人和社區的健康和安全的方式來經營我們的設施。我們已經實施了全公司範圍內的環境、健康和安全（「EHS」）手冊、政策和標準操作程序，涉及廢水處理、生物固體廢物管理以及應急回應和實踐。我們定期為我們的僱員提供EHS培訓。

我們的業務涉及使用危險和易燃材料，包括化學品和生物材料，也可能產生危險廢物。為了進一步確保我們遵守適用的環境保護和健康及安全法律和法規，我們(i)制定了各種準則，規範實驗室程序以及危險材料和廢物的處理、使用、儲存、處理和處置，以確保這些準則在處置實驗室材料和廢物時得到嚴格執行；(ii)定期檢查我們的設備和設施，以確定和消除安全隱患；(iii)定期為我們的僱員提供安全意識培訓；(iv)保存所有僱員的健康記錄，並在彼等在公司工作之前、期間和之後進行健康檢查，特別是對從事涉及職業危害的工作的僱員；及(v)定期進行消防安全檢查，維護消防設備並定期進行應急演習。

我們的EHS協調員負責實施和執行經營活動對環境、健康和安全的法律和法規的遵守情況。這一職責是通過監督和檢查環保工作及參與事故調查來執行。在本公司的過往運營中，我們並未發生過任何重大的工作場所事故。

我們相信，我們與生產設施周邊的社區一直保持著良好的關係。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均遵守了相關的環境和職業健康及安全法律和法規，我們在該期間未發生任何對我們的業務、財務狀況或業務運營產生重大不利影響的事件或投訴。截至2021年及2022年12月31日止年度，我們與環境保護有關的費用分別約為人民幣3,000元及人民幣13,000元。隨著我們推進研發工作及在監管部門批准後開始產品的商業化生產，我們預計遵守當前和未來的環境保護法律的成本日後會增加。

## 業 務

### 環境和社會事宜的治理

我們將可持續發展路徑納入我們的日常業務運營決策當中。我們的EHS部門負責制定、通過和審查我們的環境、社會及管治（「ESG」）政策、願景和目標，每年一次地評估、確定和解決我們的ESG相關風險。

我們受到與環境和社會相關的風險。請參閱本文件「風險因素－與我們的業務及行業有關的風險－與我們的一般營運有關的風險－倘我們未能遵守環境、健康及安全法律及法規，我們可能會遭受罰款或處罰或產生成本，從而可能對我們業務的成功造成重大不利影響」。我們可能採取更多與社會責任和內部治理有關的ESG政策，因為我們的EHS部門認為合適。我們的EHS部門對我們的ESG戰略和報告承擔全部責任。我們的EHS部門可能會評估或聘請獨立的第三方諮詢公司來評估ESG風險並審查我們現有的戰略、目標和內部控制。然後將實施必要的改進，以減輕風險。同時，我們致力於公司的可持續增長和長遠發展。

### 環境事宜

我們關注我們的業務對氣候和環境的影響。我們努力在業務經營過程中採取保護生態環境的措施，以盡量減少對環境的不利影響。我們所管理的項目受中國環境法律和法規以及地方政府頒佈的環境法規的約束，包括但不限於《中華人民共和國環境保護法》、《中華人民共和國環境影響評價法》、《建設項目環境保護管理條例》和《排污許可管理條例》。

我們的業務涉及使用危險和易燃材料，包括化學品和生物材料，也可能產生危險廢物。我們已經在全公司範圍內實施了EHS手冊、政策和標準操作程序，並定期向僱員提供EHS培訓，以確保遵守適用的環境保護、健康和安全管理法律及法規。參見本節中的「－健康、安全、社會及環境事宜」。具體而言，於2022年1月，我們成立有害廢物管理制度，據此，我們設立領導小組監察及協調我們的環保工作。此領導小組由孔先生領導，由七名成員組成。我們亦已自2022年1月起委聘第三方廢物管理公司，以協助編製有害廢物管理計劃及就有害廢物處理過程時產生的問題提供諮詢服務。於往績記錄期間，我們積極監測我們的製造部門的資源消耗。於截至2021年及2022年12月31日止年度，我們的耗水量分別約為5,096噸及18,843噸，耗電量分別為462.3千個千瓦時及1,485.0千個千瓦時。此外，我們營運所產生並排放至大氣中的氣體主要是氧氣及少量氮氣，不會對空氣造成污染，我們不存在任何與氣候相關的問題。

## 業 務

雖然我們的疫苗相關產品的生產過程中沒有使用病毒，但我們潛在的商業化產品的生產過程可能涉及使用不可降解的原材料，主要包括混合塑膠袋，並可能產生有害的廢物。根據我們的ESG政策，我們已經建立了有關生產程序和處理、使用、儲存、處理和處置危險材料的嚴格準則。作為僱員培訓計劃的一部分，我們向僱員提供有關這些準則和程序的定期培訓，以確保這些程序得到嚴格執行。此外，我們通過EHS部門監督ESG政策在生產過程中的每一環節的實施。我們的董事（負責監督集團的公司治理），在我們的法律顧問的幫助下，也將在[編纂]後定期審查我們對ESG政策的遵守狀況。在研產品實現商業化後，我們將繼續使用量化指標來評估、評價和管理污染物排放和資源消耗。我們可能委聘外部顧問或成立內部委員會，以於[編纂]後進一步評估本公司的ESG方針。

我們密切關注全球趨勢和中國應對氣候變化和生態環境保護的國家戰略，並將積極提高我們應對氣候變化的能力，配合中國有關未來碳排放的倡議和行動計劃。對於可能影響我們的與氣候變化有關的重大舉措或行動計劃，我們計劃在[編纂]後制定政策，以有系統地識別、評估和管理與氣候變化有關的風險，並制定相應的應對策略。

### 社會事宜

我們通過全面質量管理體系努力向社會提供安全的產品。截至最後實際可行日期，我們擁有一支由27名人員組成的經驗豐富的質量管理團隊。我們的聯合創始人兼副總經理張琰平女士在生物產品的質量控制、質量保證及臨床前安全性研究方面具有豐富經驗。我們珠海質量管理團隊的所有成員已接受有關法規、GMP標準和品質控制分析方法的專業培訓。我們的所有生產設施都經過精心設計和維護，且我們執行質量標準，符合國家藥監局、EMA、FDA和相關ICH指南採用的GMP標準。

此外，我們亦擁有有效的供應鏈管理，因為我們已經建立詳盡的內部規則來管理原材料供應商的選擇和原材料質量控制。我們僅從我們已經驗證業務資質和產品質量的供應商處購買原材料。我們根據資質、商業信譽、生產規模、技術優勢、質量管理能力、售後服務和價格等各種因素挑選供應商。在我們的採購部進行初步篩選後，我們通常會向供應商索取樣品，由我們的質量管理團隊進行檢查。檢查結果為我們選擇供應商提供了重要依據。此外，我們會對供應商的生產設施進行現場質量審計，且我們要求供應商與我們簽立質量保證協議。我們購買的供應品均經過檢查，對於未通過我們檢查的供應品，根據我們有關不合格產品的協議，其將被轉移至我們的倉庫，歸類為不合格供應品。因此，我們相信我們有能力確保我們的在研產品在達到規定質量和安全的同時也能始終如一的生產。

我們計劃通過採取商業化策略（包括LZ901及K3的中短期優惠和具競爭力的價格）來增加帶狀皰疹疫苗和自身免疫性疾病治療的公眾可及性及可負擔性。我們的定價政

## 業 務

策旨在向大眾提供廉宜的產品。LZ901的零售價預計按每針人民幣500元至人民幣800元人民幣進行定價，每次治療共注射兩劑且不需要第三針加強注射，其較中國其他市售帶狀皰疹疫苗的零售價更經濟實惠。K3的零售價預計按每針人民幣400元至人民幣500元進行定價，與中國的阿達木單抗其他市售生物類似藥零售價約人民幣700元至人民幣1,200元相比，其更經濟實惠。我們亦計劃尋求與保險公司合作的機會，將未納入國家醫保目錄的在研產品納入其保險範圍，這將使公眾更容易獲得相關疾病的治療。此外，我們努力通過建設我們的商業化能力，實現廣泛的產品准入，從而令患者受益，同時改善彼等獲得醫療保健的機會。例如，我們商業化團隊的營銷部門將與非營利組織和當地疾控中心合作，組織研討會及參加行業會議，向相關醫生和公眾介紹帶狀皰疹疫苗接種的重要性及LZ901的競爭力，以提高公眾對帶狀皰疹的認識。詳情請參閱本節「商業化」。

在數據安全和隱私保護方面，我們已採取多項措施維護我們收集的參與臨床試驗的受試者的醫療記錄和個人數據的機密性，包括制定內部規則，要求我們的員工和業務合作伙伴維護受試者醫療記錄的機密性。此外，我們選擇的CRO和SMO擁有專業的數據管理和完整的隱私保護政策。我們亦尋求通過維護我們場所的物理安全和信息技術系統的電子安全來保持我們數據和商業祕密的完整性和機密性。因此，我們相信我們已經實施有效的數據安全和隱私保護措施。在與CRO及SMO合作期間，我們亦已制定相關程序及控制措施來監督對適用反貪污法律的遵守情況，我們要求所有僱員(尤其是參與業務發展活動的僱員)遵守我們的反賄賂及反貪污合規要求以及適用的法律及法規，以消除賄賂及貪污風險。

我們制定了關於補償和解僱、平等機會和反歧視的政策。我們的僱員如果遇到任何不平等的歧視，應該立即向其部門主管、人力資源部門或我們的管理團隊尋求幫助。我們將立即跟進、調查，並在必要時向執法部門報告。我們的董事確認，於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並未違反任何適用的社會法律、法規和條例，亦未因該等法律、法規和條例而受到索賠或處罰。

我們已經採用並維持了一系列規則、標準操作程序及措施，以維持僱員的健康和安全環境。我們會確保安全儲存和處理生產過程中使用的易燃和腐蝕性材料。我們還配備了安全設備和儀器，而我們會定期檢測我們的水電設備及消防服務，以確保僱員安全。此外，我們建立了一個負責安全和應急問題的EHS部門，該部門由四名僱員組成，主要負責識別和減少安全風險，改進安全生產政策和程序，監督這些政策和程序的實施，制定應急計劃並為我們的僱員提供安全生產方面的培訓。此外，我們還為僱員提供各方面的培訓，以提高彼等的知識和技能。

## 業 務

### 僱員

截至最後實際可行日期，我們僱用了131名全職僱員。下表列出了截至最後實際可行日期，按職能劃分的全職僱員人數。

職能	全職僱員人數	百分比
管理及一般行政(包括財務部門)	39	29.8%
研發(包括製造部門和品質管制部門)	71	54.2%
醫療事務及臨床營運	10	7.6%
工程	11	8.4%
<b>總計</b>	<b>131</b>	<b>100.0%</b>

截至2021年及2022年12月31日止年度，本集團的員工成本總額(包括(i)薪金和其他津貼，(ii)退休福利，及(iii)以權益結算的股份付款開支)分別約為人民幣87.9百萬元及人民幣134.1百萬元。

我們依據多種因素招聘僱員，包括工作經驗、教育背景和相關空缺職位的要求。我們投資於管理人員和其他僱員的繼續教育和培訓計劃，以不斷提升彼等的技能和知識。我們還不時為僱員提供培訓和發展計劃，以確保彼等了解和遵守我們的各種政策和程序。我們為僱員提供定期的回饋，以及產品知識、項目開發和團隊建設等各方面的內部和外部培訓。我們還根據僱員的表現對彼等進行評估，以決定彼等的工資、晉升和職業發展。

我們要求所有僱員，特別是參與業務開發活動的僱員，遵守我們的反賄賂和反腐敗合規要求以及適用的法律和法規，以消除賄賂和腐敗風險。我們密切關注僱員對反賄賂和反腐敗政策的遵守情況。

在遵守相關的中國勞動法的前提下，我們與僱員簽訂了個人僱傭合同，內容包括條款、工資、獎金、保密義務、競業禁止和終止合同的理由等。此外，根據中國法律規定，我們必須按僱員工資的一定比例向法定的僱員福利計劃(包括養老金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險、生育保險和住房公積金)繳款，包括獎金和津貼，最高金額由當地政府規定。截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均未不遵守適用於我們的法定社保基金和住房基金義務的情況。

我們還受到中國安全法律和法規的約束。我們已經實施了各種內部職業健康和程序，以保持安全的工作環境，包括在我們的測試和生產設施採取保護措施，定期檢查設備和設施，以確定和解決安全隱患，並定期為僱員提供安全意識培訓。

## 業 務

截至最後實際可行日期，我們的一名僱員由工會代表。所有勞資糾紛均按照所有適用的法律、法規和規章進行處理。我們認為，我們與僱員一直保持著良好的工作關係。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們沒有受到任何與不遵守職業健康和安安全法律或法規有關的重大索賠、訴訟、處罰或行政行動，也沒有經歷任何對我們的業務產生重大影響的罷工、勞動爭議或工業行動。

### 物業

我們的總部設在中國北京，在此開展研發和生產經營。截至最後實際可行日期，我們在北京和珠海擁有三處物業，總佔地面積約為107,973平方米。我們已取得所有三幅土地的土地使用權證。截至最後實際可行日期，我們亦已獲得北京一處建築物的所有權證書，總建築面積約為3,757平方米。我們將該棟建築物用於研發產品。下表中列出了我們自有物業的概要。

編號	地址	用途	自有面積 (概約平方米)
1.	廣東省珠海市金灣區三灶鎮 翔天路東側、安灣路南側	生產	69,366
2.	北京市通州區通州工業開發區 廣通街3號	辦公室、實驗室和 中試生產設施	17,422
3.	北京市北京經濟技術開發區 X29號X29F2幢	辦公室、實驗室和 生產設施	21,185

截至最後實際可行日期，我們亦於珠海[及北京]租賃物業，主要用作辦公室、生產及/或研發。下表載列租賃物業的概要。

編號	地址	用途	租賃面積 (概約平方米)	期限
1	廣東省珠海市金灣區三灶鎮 機場西路628號珠海國際 健康港8號樓1至3層	生產、研發、 測試、實驗室 及辦公室	8,061	10年
2	廣東省珠海市金灣區三灶鎮 機場西路628號珠海國際 健康港A座302至303室	測試、實驗室 及辦公室	499	3年

## 業 務

編號	地址	用途	租賃面積	期限
			(概約平方米)	
3	北京大興區北京經濟技術 開發區西環南路18號C棟 5層C535室	辦公室	31	1年

根據上市規則第5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，由於我們有賬面值佔我們綜合總資產15%或以上的物業權益，我們須遵守有關《公司(清盤及雜項條文)條例》附表三第34(2)段《公司(清盤及雜項條文)條例》第38(1)條要求載列有關本集團於土地或樓宇所有權益的估值報告的規定。因此，我們已根據上市規則第5章就本集團自有物業編製物業估值報告。更多詳情請參閱本文件「附錄三—物業估值報告」。

### 保險

我們為我們的生產設施和設備購買了我們認為符合行業慣例的財產保險，並根據中國的相關法律和法規購買了社會福利保險。根據中國的行業慣例，我們選擇不維持某些類型的保險，如業務中斷保險或產品責任保險。我們對因產品缺陷使接種LZ901造成的任何不良事件或死亡負責。我們維持臨床試驗險，並計劃於LZ901在中國和海外獲得批准後，根據相關法律法規為LZ901獲得責任險，以支付產品責任索賠。關於與我們目前的保險範圍有關的風險的進一步詳情，請參閱本文件「風險因素—與我們的業務及行業有關的風險—與我們的一般營運有關的風險—我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的申索均可能導致我們產生巨額成本及分散資源」、「風險因素—與我們的業務及行業有關的風險—與我們在研產品的研發有關的風險—我們的在研產品可能會引起不良事件或不良副作用，其可能會中斷、延遲或停止臨床試驗、延遲或阻礙監管批准、限制經批准標籤的商業特性，或在任何監管批准後導致重大負面後果。」及「風險因素—與我們的業務及行業有關的風險—與我們在研產品的研發有關的風險—進行研發時，我們面臨潛在責任，尤其是可能導致我們承擔重大責任的產品責任申索或訴訟。」。我們的董事認為，我們目前的保險範圍符合行業慣例，對我們的運營來說是足夠的。

## 業 務

### 執照、許可證及批准

由於我們主要於中國從事疫苗及治療性生物製品的研發工作，我們須就我們的業務獲得必要的執照、許可證及證書。我們的中國法律顧問已告知我們，截至最後實際可行日期，我們已就我們的營運獲得中國法律及法規規定的所有必要及重要的執照、批准及許可證。下表載列我們所持有的與我們的業務有關的重要執照的相關詳情。

單位	執照、批准或 許可證的名稱	到期日	執照的描述
廣東省藥品監督 管理局	藥品生產許可證	2028年 1月12日	治療性生物製品(LZ901)的生 產
北京市公安局通州區 分局	易製爆危險化學品從業 單位備案證明	2023年 12月25日	危險化學品的使用，包括 高錳酸鉀、六亞甲基四胺、 硝酸銀、硝酸鉛、 硝酸、重鉻酸鉀、 雙氧水(>8%)
北京市通州區應急 管理局	安全生產標準化證書 (京AQBHQ)	2023年 11月30日	安全生產標準化三級 企業
北京市通州區水務局	城鎮污水排入排水管網 許可證	2024年 4月7日	污水排放許可證
中關村高新技術證書	中關村科技園區管理 委員會	2023年 8月16日	高新技術證書
北京市級企業科技 研究開發機構證書	北京市科學技術委員會	-	科技研究開發證書

## 業 務

### 獎項及認可

我們獲得多個獎項、榮譽及認可，包括：

獎項	年度	頒發組織
2022年粵港澳大灣區生物 科技創新企業50強	2022年	中創研究；廣東醫谷
北京市「專精特新」中小企業	2022年	北京市經濟和信息化局
北京市科學技術獎一二等	2017年	北京市人民政府
專利試點證書	2014年	北京市知識產權局

### 法律訴訟及監管合規

截至最後實際可行日期，我們未成為任何實際或威脅的重大法律或行政訴訟的一方，我們的董事也未參與任何該等訴訟。我們致力於在遵守適用於我們業務的法律和法規方面保持最高標準。然而，我們可能不時地受到在一般業務過程中產生的各種法律或行政索賠和訴訟的影響。

### 風險管理及內部控制

#### 風險管理

我們認識到，風險管理對我們的長期發展和成功至關重要。我們面臨的主要經營風險包括中國和全球生物製藥市場的總體市場條件和監管環境的變化，我們開發、生產和商業化我們的候選藥物和疫苗的能力，以及我們與其他疫苗、免疫腫瘤學和生物技術公司競爭的能力。有關我們可能面臨的各種風險的更詳細討論，請參閱本文件「風險因素」。

我們已經採用了一套綜合的風險管理政策，其中規定了一個風險管理框架，以持續識別、評估、評價和監測與我們的戰略目標相關的關鍵風險。我們的高級管理層，及最終而言董事會，對風險管理政策的實施進行監督。管理層確定的風險將在可能性和影響的基礎上進行分析，並由集團進行適當的跟蹤、緩解及糾正，並向董事會報告。

## 業 務

以下主要原則概述了集團的風險管理方法和擬實施的內部控制：

- 高級管理層監督和管理與業務運營相關的整體風險，包括(i)審查及批准風險管理政策，以確保其我們的企業目標相一致；(ii)監測與業務運營相關的最重大風險以及管理層對該等風險的處理；及(iii)確保我們的風險管理框架在整個集團內的適當應用；
- 執行董事、總經理兼首席科學家孔健先生負責(i)制定和更新我們的風險管理政策；(ii)審查和批准本公司的重大風險管理問題；(iii)頒佈風險管理措施；(iv)向本公司的相關部門提供風險管理方法的指導；(v)審查相關部門關於主要風險的報告並提供回饋；(vi)監督相關部門執行風險管理措施；(vii)確保整個公司有適當的結構、流程和能力；及(viii)向審計委員會報告重大風險；
- 本公司的相關部門，包括但不限於財務部門、總經辦和人力資源部門，負責執行風險管理政策和開展日常的風險管理實踐。為了使整個集團的風險管理正規化，並設定一個共同的透明度和風險管理績效水準，相關部門將(i)收集與其業務或職能有關的風險資料；(ii)進行風險評估，其中包括對所有可能影響其目標的關鍵風險進行識別、優先排序、衡量和分類；(iii)每年編寫一份風險管理報告，供行政總裁審查；(iv)持續監測與其業務或職能有關的主要風險；(v)在必要時實施適當的風險應對措施；及(vi)制定和維持適當的機制，以促進風險管理框架的應用。

我們認為，董事及高級管理層成員擁有必要的知識和經驗，能夠在風險管理和內部控制方面提供良好的公司治理監督。

### 內部控制

董事會負責建立內部控制體系並審查其有效性。於往績記錄期間，我們定期審查及加強我們的內部控制制度。以下是我們已經實施或計劃實施的內部控制政策、措施和程序的概要：

- 我們在業務運營的各個方面採取了各種措施和程序，如關聯方交易、風險管理、環境保護和職業健康與安全。更多資料，請參閱本文件「—健康、安全、社會及環境事宜」。例如，我們還採取了有關業務運作的各種措施和程序。我們的內部審計部門進行實地審計工作，以監測我們的內部控制政策的執行情況，向管理層和審計委員會報告所發現的任何弱點，並跟進整改行動。

## 業 務

- 我們提供各種培訓項目，使我們的僱員了解相關法律、法規和政策的最新情況。我們的新僱員在入職後不久即被要求參加合規培訓項目，並且必須通過測試，以檢查彼等對培訓項目所涉及的合規問題的理解。我們的僱員也被要求定期參加現場和線上培訓課程，以使彼等了解相關法律和法規的最新更新。
- 我們的董事(負責監督集團的公司治理)，在法律顧問的幫助下，也將在[編纂]後定期審查我們對所有相關法律和法規的合規狀況。
- 我們已經成立了審計委員會，該委員會(i)就外部審計師的任命和罷免向董事會提出建議；及(ii)審查財務報表並就財務報告提供意見，以及監督本集團的內部控制程序。
- 我們已聘請復星恆利資本有限公司作為我們的合規顧問，就與上市規則有關的事項向我們的董事和管理團隊提供意見，直至[編纂]後第一個財政年度結束。我們的合規顧問將確保我們在[編纂]後的資金使用符合本文件「未來計劃及[編纂]用途」一節，並及時提供有關監管機構要求的支持和建議。
- 我們已經聘請了一家中國律師事務所，在[編纂]後向我們提供有關中國法律和法規的建議和資料。我們將繼續安排外部法律顧問在必要時不時地提供各種培訓和/或任何適當的認可機構，以使我們的董事、高級管理人員和相關僱員了解最新的中國法律和法規。
- 我們堅持嚴格的反腐敗政策，因此我們相信我們將較少受到中國政府為糾正生物製藥行業腐敗行為所採取的日益嚴格的措施的影響。

此外，作為風險管理措施的一部分，我們已經實施了具體的反腐敗和反賄賂措施，包括為董事、監事和高級管理人員提供反腐敗和反賄賂合規培訓，以提高彼等對適用法律和法規的認識和遵守。我們要求我們的僱員，特別是參與採購以及其他更容易受賄賂和腐敗影響的業務職能的僱員，遵守我們的合規要求，並向本公司作出必要的陳述和保證。我們還建立了一個監督體系，允許向管理層提交有關我們內部僱員違規行為的投訴和報告。

於往績記錄期間，我們定期審查和加強內部控制體系。我們認為，我們的董事和高級管理層成員擁有必要的知識和經驗，能夠在風險管理和內部控制方面提供良好的公司治理監督。