

業 務

概覽

我們成立於2016年，是一家以科學為驅動、處於臨床階段的生物醫藥科技公司。我們建立了全面的研發能力，加速分子從研發到進入註冊試驗的進程。我們已就核心產品LAE002及LAE001啟動一項臨床試驗及另外五項臨床試驗。於該六個臨床試驗中，三個是國際多中心臨床試驗(MRCT)，旨在解決標準療法(SOC)療效有限的癌症所帶來的醫療需求。

我們的市場機遇

儘管癌症治療領域在過去十年中取得了長足的發展，仍有大部分癌症患者缺乏有效或安全的治療方法。這些患者的生活質量受到嚴重影響，主要由於SOC療效有限及／或毒性不耐受，導致存在大量未被滿足的醫療需求及產生社會經濟負擔。在這些醫療需求未得到滿足的癌症中，鉑耐藥卵巢癌(PROC)、轉移性去勢抵抗型前列腺癌(mCRPC)、HR+/HER2- 轉移性乳腺癌(HR+/HER2-mBC)及三陰性乳腺癌(TNBC)是SOC方案有限且療效不佳的疾病。

- PROC。根據弗若斯特沙利文的資料，全球及中國的卵巢癌發病人數預計將分別由2021年的31.98萬人及5.62萬人增至2030年的37.42萬人及6.27萬人。SOC主要包括減瘤手術和鉑類化療。儘管鉑類化療通常可有效誘導初始反應，但超過80%的上皮性卵巢癌患者經一線治療達到完全緩解後會出現複發。PROC被廣泛定義為在完成鉑類化療後六個月內複發的卵巢癌，而無論是原發性卵巢癌還是複發性卵巢癌。PROC通常與標準化療的低反應率相關，總緩解率(ORR)為10%至15%，中位無進展生存期(PFS)僅為3.5個月，有效的治療方案有限且預後不佳。
- mCRPC。根據弗若斯特沙利文的資料，全球及中國的前列腺癌發病人數預計將由2021年的145.15萬人及12.09萬人分別增至2030年的181.51萬人及19.93萬人。經局部治療後複發或向遠處轉移的前列腺癌患者通常對雄激素剝奪療法(ADT)有應答。然而，儘管接受了ADT，但該等患者中大多數最終病情仍會惡化並且在接受ADT後的中位數18至24個月內發展為去勢抵抗型前列腺癌(CRPC)。絕大多數CRPC均會發展成mCRPC。目前mCRPC的治療方案包括醋酸阿比特龍或恩扎盧胺，但醋酸阿比特龍需要與皮質類固醇聯合用藥以控制副作用。最終，絕大多數mCRPC患者均產生耐藥性，而且治療方案有限。

業 務

- HR+/HER2- mBC及TNBC。根據弗若斯特沙利文的資料，全球及中國的乳腺癌發病人數預計將由2021年的230.12萬人及33.63萬人分別增至2030年的266.64萬人及37.24萬人。估計中國60%的乳腺癌患者存在HR+/HER2-分子特徵。內分泌／抗雌激素療法聯合CDK4/6抑制劑已成為HR+/HER2-乳腺癌患者的一線及二線治療。然而，根據弗若斯特沙利文的資料，15%至20%的患者對治療產生原發生耐藥，而另外30%至40%的患者會隨時間對治療產生耐藥性。TNBC是一種基於免疫組織化學為雌激素受體陰性、孕激素受體陰性和人類表皮生長因子受體2陰性的乳腺癌，約佔全球乳腺癌總人口的15%。TNBC主要採用全身治療（化療）、免疫檢查點抑制劑（ICI）及其他標靶治療進行治療。然而，目前的治療方法預後相對較差，複發風險高且生存獲益不顯著，表明TNBC的治療存在巨大醫療需求缺口。

我們的研發方法

為了解決這些醫療需求，我們通過結合自主研發及資產授權引進工作，開發了我們的臨床及臨床前管線。根據我們以知識為基礎的研發方法，我們實施了由自主研發、業務發展及轉化研究組成的產品開發模式。

- 自主研發。我們的自主研發藥物的主要方向為治療癌症及肝纖維化謀求創新的免疫療法。LAE102是我們自主研發治療癌症的最成熟候選藥物，一種潛在強效及選擇性的ActRIIA mAb，已在臨床前動物模型中展示出抗腫瘤活性並可增加荷瘤動物體重。我們自主研發的最成熟肝纖維化候選藥物是LAE105，預期用於針對aHSC，並已進入機理驗證臨床前研究。
- 業務發展。我們採用嚴格的方法加強現有管線並擴大我們的能力。我們專注於癌症治療的臨床證明資產，我們從中積累了專業知識及經驗。因此，我們從Novartis Pharma AG（「諾華」）獲得四項已進行概念驗證臨床試驗的臨床階段候選藥物的全球權益，即LAE002、LAE001、LAE005及LAE003。我們將繼續擴大我們的藥物組合，並通過戰略合作方式探索夥伴關係，以最大限度地發揮我們管線價值。

業 務

- 轉化研究。我們投入大量資源對我們授權引進的候選產品進行轉化研究，以擴大其臨床應用範圍。我們的轉化研究包括透過聯合治療擴大適應症或透過患者分層提供靶向治療。具體而言，我們正針對耐藥mCRPC患者進行LAE001、潑尼松及LAE002聯合治療作為二至四線治療的I/II期試驗，以及針對TNBC患者進行LAE002及LAE005聯合治療的I/II期試驗。我們亦專門針對先前未接受過醋酸阿比特龍治療的mCRPC患者重新設計LAE001的I/II期臨床試驗。

我們相信，這種模式將使我們能夠有效及高效地配置資源，從而開發出具備臨床及商業潛力的避險產品管線。

我們的管線

我們已策略性地開發16款候選產品管線，包括我們的核心產品LAE002及LAE001。我們已開發或旨在開發單藥療法及聯合療法的候選藥物，專注用於治療各種癌症及肝纖維化疾病。根據我們與諾華的許可協議，我們獲得開發、製造及商業化LAE002、LAE001、LAE005及LAE003的全球獨家權益。下圖概述截至最後可行日期我們的臨床階段候選藥物和選定的臨床前階段候選藥物的開發狀況。

業務

候選藥物	靶點/機制	適應症	先導藥發現	機制驗證	CMC IND	日期	日期	商業權利	即將要取得的重要里程碑	許可方/合作夥伴
+ 紫杉醇 + LAE001 + 羧尼松	AKT + 化療 AKT + CYP17A	PROC (二至六線治療) SOC 治療後的mCRPC (二至四線治療)	MRCT (美國及中國) (註冊階段) ⁽¹⁾	MRCT (美國及中國) ⁽²⁾	全球			全球	於2023年第四季度向FDA及中國藥監局提交NDA	NOVARTIS
LAE002 + 信迪利單抗 + 化療	AKT + PD-1 + 化療	PD-1/PD-L1 耐藥實體瘤							於2023年下半年啟動III期	NOVARTIS
LAE005 + 白蛋白結合紫杉醇	AKT + PD-L1 + 化療	TNBC (二至三線治療)							於2023年第四季度取得中期數據	NOVARTIS INO/serT
+ 羧維司群	AKT + ER	局部晚期或轉移性HR+/HER2- 乳腺癌 (二至三線治療)	MRCT (美國及中國)						於2023年第四季度取得III期數據	NOVARTIS
LAE001	CYP17A/CYP11B2	mHSPC (一線治療)							於2023年第三季度取得III期數據	NOVARTIS
LAE102 ⁽⁸⁾	AcrR11A	癌症							於2024年上半年在美國啟動III期	
LAE109	NK/T 調節劑	癌症							於2024年第四季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
LAE111	NK/δ 調節劑	癌症							於2024年第二季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
LAE113	NK/T 調節劑	癌症							於2024年第二季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
LAE117	NK/T 調節劑	癌症							於2025年向FDA或中國藥監局提交IND申請	
LAE112	TAA	癌症							於2025年向FDA或中國藥監局提交IND申請	
LAE118	致癌信號	癌症							於2025年前向FDA或中國藥監局提交IND申請	
LAE119	合成致死	癌症							於2024年第四季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
LAE120	合成致死	癌症							於2024年第四季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
LAE104	aHSC 清除	肝纖維化							於2025年向FDA或TGA提交IND申請	
LAE105	aHSC 清除	肝纖維化							於2025年向FDA或TGA提交IND申請	
LAE106	選擇性TGFβ 阻斷劑	肝纖維化							於2025年向FDA或TGA提交IND申請	
LAE003 ⁽⁷⁾	AKT	HHT/普羅特斯特綜合症							於2023年第三季度向FDA及/或中國藥監局提交IND申請	NOVARTIS

核心產品



自主研發

獨家授權全球權益

標準

罕見藥物

罕見病

業 務

附註：

- (1) 全球MRCT II期試驗將為註冊試驗，適合作支持產品註冊。根據FDA於2019年2月及中國藥監局於2020年2月發出的書面確認，FDA及中國藥監局同意，如臨床結果顯示良好療效及安全性，該全球MRCT II期試驗將為註冊試驗，適合作支持藥物註冊。我們的目標是於2023年第四季度向FDA及中國藥監局提交NDA。
- (2) 試驗為一項覆蓋美國及韓國臨床地點的MRCT I/II期。I期研究於2021年2月於美國完成。我們於2023年3月在美國及韓國完成患者招募。此外，就同一適應症進行的III期註冊試驗為計劃於美國、亞洲及歐洲進行的MRCT，而我們預計在2023年下半年在美國啟動該MRCT，並於2025年向FDA及中國藥監局提交NDA。
- (3) 此為與中國的信達生物合作的I/II期研究，目前為I期階段，患者正在入組。我們計劃於2023年第四季度完成I期研究，並取得初步結果。
- (4) 此為中國一項I/II期研究，目前為I期階段，患者正在入組。我們計劃於2024年第一季度在中國開始II期研究，並於2025年第四季度完成II期研究。該研究計劃於註冊階段擴展至中國及美國的MRCT。
- (5) LAE002+ 氟維司群Ib/III期研究在開始註冊III期臨床試驗前不需要II期臨床試驗。此為中國及美國一項Ib/III期研究，目前於中國為Ib期階段，於美國則於患者入組階段。我們於2023年4月完成Ib期研究的患者招募，並計劃於2023年下半年在中國及美國啟動MRCT III期研究，預計於2025年上半年取得主要結果，並於2025年下半年向FDA及中國藥監局提交NDA。
- (6) 此為一項LAE001用於治療mCRPC的I/II期研究，目前僅於中國進行。我們於2021年9月13日完成LAE001用於治療mCRPC的I期研究。我們目前正在進行LAE001單藥療法用於治療mCRPC的II期臨床試驗。作為我們對LAE001用於治療前列腺癌的臨床開發策略一部分及根據mCRPC試驗的臨床數據，我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國啟動III期MRCT註冊試驗，並於2027年就mHSPC向中國藥監局及FDA申請NDA。
- (7) LAE003在我們獲得授權引進前已進行多項針對各種癌症適應症的I期、II期臨床試驗。我們計劃與合作夥伴將該藥物重新用於罕見疾病適應症。
- (8) 我們於2023年5月獲得LAE102的IND批准。

詞彙表及縮略語：

PROC：鉑耐藥卵巢癌；mCRPC：轉移性去勢抵抗型前列腺癌；mHSPC：轉移性激素敏感型前列腺癌；ER：雌激素受體；TNBC：三陰性乳腺癌；HHT：遺傳性出血性毛細血管擴張症

業 務

- 核心產品LAE002。LAE002是一種ATP競爭性AKT抑制劑。我們於2018年獲諾華授權引進LAE002。在我們獲得授權引進前，諾華及葛蘭素史克股份有限公司已對LAE002進行11項臨床試驗以證實其安全性及療效。在諾華進行的I/II期研究中，LAE002在PROC患者中顯示出潛在的抗腫瘤療效。在臨床前研究中，LAE002已證實其在PROC細胞系中恢復鉑／紫杉醇敏感性的能力。在授權引進後，我們亦留意到LAE002、潑尼松及LAE001的聯合治療潛力，並以其作為二至四線治療，觀察其對於mCRPC患者的協同抗腫瘤功效。根據弗若斯特沙利文的資料，全球有兩種AKT抑制劑已進入註冊臨床試驗。
- 核心產品LAE001。LAE001是雄激素合成抑制劑，可同時抑制CYP17A1及CYP11B2。我們於2017年獲諾華授權引進LAE001。根據弗若斯特沙利文的資料，LAE001是全球唯一一種用於治療前列腺癌的臨床試驗中的CYP17A1/CYP11B2雙重抑制劑。我們已完成的I期研究顯示出在不使用潑尼松（長期使用或高劑量潑尼松可能導致不良事件）下LAE001單藥療法的安全性、初步抗腫瘤功效及對mCRPC患者的潛在臨床益處。我們目前正進行LAE001單藥療法用於治療mCRPC的II期臨床試驗。作為我們對LAE001用於治療前列腺癌的臨床開發策略一部分及根據mCRPC試驗的臨床數據，我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國開始III期MRCT註冊試驗，並於2027年就mHSPC向中國藥監局及FDA申請NDA。
- LAE005。LAE005預期為一種高親和力、阻斷配體的人源化抗PD-L1 IgG4抗體。在臨床前研究及臨床研究中，LAE005證實了其對PD-L1的結合親和力並具有抗腫瘤活性。具體而言，我們正評估LAE002及LAE005聯合療法對TNBC患者的治療潛力。我們相信，LAE005與其他協同機制聯用，有可能成為治療TNBC的有效療法。
- LAE003。LAE003預期為一種ATP競爭性AKT強效抑制劑。在臨床前研究中，LAE003對AKT1、AKT2和AKT3表現出有效性及選擇性。LAE003目前處於臨床階段，用於治療癌症，而我們正在將其重新用於治療遺傳性出血性毛細血管擴張症和普羅特斯綜合症。我們預計LAE003將成為我們在罕見病治療領域的主要候選藥物。
- LAE102。LAE102是我們自主研發用作治療癌症的最成熟候選藥物。其獲開發為一種潛在強效及選擇性的activin受體IIA型(ActRIIA) mAb，在臨床前動物模型中展示出抗腫瘤活性及增加荷瘤動物體重的能力。

業 務

- LAE105。LAE105是我們自主研發用作治療肝纖維化的最成熟候選藥物，預期用於針對活化肝星狀細胞(aHSC)，並已進入機制驗證臨床前研究。

我們的團隊及願景

我們穩定且經驗豐富的核心管理團隊對我們的持續成長及發展發揮重要作用。核心管理團隊在其各自的領域擁有超卓往績、領導力及深厚知識。此外，彼等以發現及提供新療法造福全球病患為共同使命。我們的創始人兼首席執行官呂向陽博士、首席醫學官岳勇博士及首席科學官顧博士40多年前相識於同一所大學，後來又一起共事多年，為我們的研發及團隊內部的協同合作奠定堅實基礎。

以為全球患者提供新療法為願景，我們建立中美一體化團隊。此安排使我們能夠站在醫學研究和知識的前沿，有效地進行MRCT，及執行業務發展戰略。我們正在華東地區建立符合GMP的自主生產設施，旨在通過利用我們在美國以及其他地區的CMO合作夥伴構建供應鏈系統。我們亦建立了臨床開發及醫學事務部門，使我們能夠快速進行臨床試驗並全面了解全球監管環境，以縮短候選產品上市時間。自成立以來，我們已獲得FDA及中國藥監局逾八項IND批准，並已啟動六項臨床試驗，包括三項在中國、美國和其他司法管轄區進行的MRCT。

優勢

我們相信以下優勢將使我們從競爭對手中脫穎而出。

ATP競爭性AKT抑制劑LAE002於註冊臨床試驗中顯示具有潛在的更好臨床療效及良好安全性

我們的核心產品LAE002是一種ATP競爭性AKT抑制劑。根據我們與諾華的許可協議，我們擁有開發、製造及商業化LAE002的全球獨家權益。AKT通路活性的上調與許多癌症中的SOC耐藥性有關。AKT抑制劑已在眾多臨床研究中證實其逆轉耐藥性的能力，並展示其解決個別癌症中迫切的醫療需求缺口的潛力。憑借我們對AKT通路激活的充分了解及專業知識，我們已獨立啟動五項聯合療法臨床項目，以評估LAE002在各種耐藥癌症中的治療潛力，包括PROC、mCRPC、乳腺癌及PD-1/PD-L1耐藥實體瘤。根據弗若斯特沙利文的資料，AKT抑制劑在全球及中國的市場規模預計將在2030年分別達到12,154.0百萬美元及人民幣14,674.4百萬元。

業 務

在我們獲授權引進LAE002前，已進行11項臨床試驗以評估LAE002療效和安全性。具體而言，在諾華發起的LAE002聯合卡鉑和紫杉醇治療PROC的I/II期研究中，總緩解率(ORR)為32.1%，中位無進展生存期(PFS)為7.1個月。我們正在美國及中國進行一項LAE002聯合化療治療PROC的MRCT II期註冊試驗，初步數據顯示療效良好。截至數據截止日期(2022年2月13日)，共有44名受試者接受治療反應評估，包括第1組的30名受試者(LAE002加紫杉醇)及第2組的14名受試者(紫杉醇)。第1組及第2組的ORR分別為33%及14%。

此外，根據弗若斯特沙利文的資料，LAE002是目前全球僅有的兩種正在進行註冊臨床試驗的AKT抑制劑之一。與目前正在進行註冊臨床實驗的唯一其他AKT抑制劑capiwasertib相比，LAE002於早期臨床研究結果的非頭對頭比較顯示其可能具有更好的藥效、生物利用度及安全性。

於我們的臨床試驗中，我們亦探討及發現LAE002與LAE001聯合治療的潛力，並觀察其對治療耐藥性mCRPC的協同抗腫瘤功效。由於總生存期顯著提高，第二代雄激素受體拮抗劑恩扎盧胺已獲批用於治療mCRPC。不幸的是，並非所有mCRPC患者均對恩扎盧胺有應答，即使在反應者中，經過一至兩年的治療，其療效也因產生耐藥性而受限。我們正評估LAE002及LAE001聯合療法及化療對耐藥mCRPC患者的療效。在已完成的I期研究中，截至數據截止日期(2022年2月24日)，RP2D隊列可評估患者的中位及最長治療時間分別為8.6個月及15.6個月且無腫瘤擴散。14名可評估患者中，兩名患者有前列腺特異性抗原(PSA)應答。在五名具有可測量病灶的患者中，一名患者達至PR及兩名患者達至SD。該結果表明，與先前研究的結果相比，LAE002與LAE001及潑尼松的聯合療法對耐藥性mCRPC患者具有良好的療效，而一線至三線SOC失敗的mCRPC患者只有兩到四個月的無進展生存期。

我們相信LAE002有潛力成為未來耐藥性乳腺癌的有效療法並惠及大量患者。根據弗若斯特沙利文的資料，報告指出約60%的乳腺癌與AKT激活(如PTEN缺失及PI3KCA突變)有關。跨國製藥公司(包括羅氏及阿斯利康)進行的II期臨床研究已證明AKT抑制劑(即ipatasertib及capiwasertib)的聯合療法分別於治療HR+/HER2-mBC及TNBC療效良好。我們觀察到LAE002與LAE005的聯合療法對I期研究的TNBC患者具有初步抗癌作用。鑒於LAE002與ipatasertib及capiwasertib相比具有相似的作用機制及安全性，預計LAE002與氟維司群聯合治療HR+/HER2-mBC的另一項正在進行的Ib期聯合試驗將能產生類似的療效及安全性臨床結果。

業 務

CYP17A1/CYP11B2抑制劑LAE001，顯示其用於治療前列腺癌具有良好的療效

我們的另一個核心產品LAE001是CYP17A1/CYP11B2雙靶點抑制劑。根據弗若斯特沙利文的資料，LAE001是目前全球唯一處於臨床試驗用於治療前列腺癌的CYP17A1/CYP11B2雙靶點抑制劑候選藥物。根據我們與諾華的許可協議，我們擁有開發、製造及商業化LAE001的全球獨家權利。我們已完成I期研究並正在進行一項II期臨床試驗，以評估LAE001在中國治療mCRPC的療效及安全性。我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國開始III期MRCT註冊試驗，並於2027年就LAE001的mHSPC適應症向FDA及中國藥監局提交NDA。

目前mHSPC及mCRPC的SOC主要包括化學療法及抗雄激素療法，包括醋酸阿比特龍及恩扎盧胺。然而，醋酸阿比特龍和恩扎盧胺均有長期的副作用，且絕大多數mHSPC及mCRPC患者最終均會產生耐藥，使這些患者缺乏有效的治療方案。一種CYP17A1酶抑制劑醋酸阿比特龍目前僅獲批與潑尼松聯合使用。然而，潑尼松的長期給藥或即使短期接受高劑量可能引起嚴重不良事件。

由於醋酸阿比特龍是一種CYP17A1酶抑制劑，無法抑制CYP11B2酶，因此需要與皮質類固醇聯合用藥以控制鹽皮質激素過量相關的副作用。相比之下，LAE001在臨床前研究中表現出抑制CYP17A1及CYP11B2酶的高效及高選擇性。LAE001的CYP11B2抑制活性可能降低鹽皮質激素，證明在不與潑尼松聯合用藥的情況下作為單藥療法的潛力。

在我們發起的已完成I期臨床試驗中，於50 mg BID (RP2D)隊列中的20名可評估患者中，16名患者(80%)的PSA應答降低超過50%，12名患者(60%)的PSA應答降低超過90%。此外，LAE001單藥療法在避免醛固酮增多症相關症狀方面顯示出良好的安全性。

下表載列阿比特龍聯合療法、LAE001單藥療法對mCRPC的臨床結果。儘管這些並非頭對頭分析，但我們相信，從LAE001與阿比特龍治療的比較中，我們仍然可以獲得寶貴的見解。

試驗ID及階段	NCT00473512 II期	NCT00474383 II期	NCT00485303 II期	NCT03843918 I期
研究治療	Abi+地塞米松	Abi+潑尼松 /潑尼松龍	Abi+潑尼松 /潑尼松龍	LAE001
患者(n)	42	47	58	20
過往治療				
未使用Abi/Enza	是	是	是	是
未使用多西他賽	是	否 (47名患者全數 對多西他賽失效)	否 (58名患者全數 對多西他賽失效)	否 (4/20名患者對 多西他賽失效)
PSA進展的中位時間 (月)	7.4	5.6	5.6	12.9
PSA 應答				
較基準>50%	67%	51%	36%	80%
較基準>90%	19%	15%	16%	60%

業 務

附註：藥物之間並無進行頭對頭比較臨床研究。某種藥物的臨床試驗不能直接與另一種藥物的臨床試驗比較，且未必可以代表整體數據。

詞彙表及縮略語：

Abi：阿比特龍；Enza：恩扎盧胺

資料來源：本公司數據G Attard等人，2009年；AHM Reid等人，2010年；AC Danila等人，2010年

針對基礎疾病生物學和臨床實踐的深刻理解，為我們的自主研發、業務發展和轉化研究能力賦能

在強大的以科學驅動研發的理念支持下，我們旨在開發高度差異化的療法。我們審慎地選擇和評估具有強生物和疾病聯繫的潛在藥物靶點。我們實施了產品開發模式，發揮我們對疾病發病機制的深入了解、業務開發網絡及轉化研究能力。該戰略圍繞我們以科學為驅動的研發理念展開，由我們獨特的科學洞察力及對臨床實踐和未被滿足需求的深入了解所推動。

- 自主研發。我們擁有深厚的疾病生物學知識、豐富的前沿生物學研究經驗，以及對臨床實踐和醫療需求的深入了解。這使我們能夠在難治性疾病中確定治療領域，並建立一個具有避險產品管線，以解決臨床痛點。我們已組建一支經驗豐富的跨國研發團隊，以支持我們持續進行多源管線擴展。我們的早期自主研發由我們的首席科學官顧博士領導，顧博士是一名在跨國製藥公司擁有超過20年經驗的行業資深人士，在諾華（中國）生物醫學研究中心任職期間發現多款候選藥物。我們的自主研發藥物的主要方向是為治療癌症及肝纖維化謀求免疫療法。LAE102是我們自主研發用作治療癌症的最成熟候選藥物，這是一種潛在強效及選擇性的ActRIIA mAb，已在臨床前動物模型中展示出抗腫瘤活性並可增加荷瘤動物體重。LAE105是我們自主研發用作治療肝纖維化的最成熟候選藥物，預期用於針對aHSC清除，並已進入機制驗證臨床前研究。
- 業務發展。過去五年間，我們在建立全球網絡及創造價值的戰略夥伴關係及合作方面擁有良好往績記錄。我們與諾華及信達生物等領先的製藥公司建立多項全球及區域性合作夥伴關係。我們的合作夥伴關係涵蓋多種業務合作模式，包括授權引進及臨床協作。我們的業務發展及研發團隊密切協作，根據我們的產品開發戰略和研發方法，尋找具吸引力的商機，以優化

業 務

我們的管線結構。憑借我們對腫瘤生物學的了解及科學見解，我們成功從諾華授權引進四項經過臨床驗證且具備強大組合潛力的資產，以LAE002及LAE001為首。2021年，我們與信達生物簽署合作協議，探索並最大化LAE002與信迪利單抗組合對中國實體瘤患者的潛在價值。我們相信，與領先製藥公司的合作為我們強大研發能力的有力證明。

- 轉化研究。我們投入大量資源對我們的獲許可候選產品進行轉化研究，以擴大其臨床應用範圍。我們的轉化研究包括透過聯合治療擴大適應症或透過患者分層提供更精準的治療。我們正獨立探索LAE002的多種聯合療法（該等療法此前並未經過驗證）。所作努力包括研究LAE002聯合LAE001及潑尼松用於耐藥性mCRPC患者的二線至四線治療，及LAE002聯合LAE005用於TNBC的治療。此外，在授權引進LAE001後，我們與領先的主要研究人員(PI)及關鍵意見領袖(KOL)以及研究機構合作開展廣泛臨床前研究，以探索LAE001的單藥療法潛力。在取得良好的臨床前數據後，我們對專門針對未接受過醋酸阿比特龍酯治療的mCRPC患者的LAE001的I期臨床試驗進行重新設計。

憑借我們的產品開發模式，我們迅速建成廣泛且多元化的自主研發及授權引進候選藥物管線，重點關注癌症及肝纖維化疾病，有可能滿足大量未被滿足的醫療需求。

一體化的營運使我們作好準備把握國際商機

我們在中國及美國均已成立一體化研發部門。我們能夠一直處於生物及醫藥研究領域前沿，獲得具吸引力的業務發展機遇，執行並密切監控複雜的MRCT。具體而言，我們有六項針對耐藥癌症的臨床研究，其中三項是MRCT。對於其他三項，我們正在中國進行早期臨床研究，一旦早期臨床研究證明概念驗證結果，我們計劃擴大註冊試驗。

截至最後可行日期，我們在中國有82名僱員及在美國有10名僱員。我們在美國的臨床開發及業務開發團隊負責監督及協調CRO，以支持我們在美國的臨床研究（包括LAE002臨床研究），以及尋求潛在合作夥伴。我們的美國團隊亦於藥品資產收購、企業服務及一般職能方面獨立開展其日常運營。我們已投放大量資源（如管理時間及精力以及財務及人力資源），並採取若干整合措施以整合美國及中國業務。例如，我們在中

業 務

國和美國成立一個由高級管理人員組成的執行工作小組，以促進我們在戰略計劃和日常運營方面的密切溝通。為確保美國團隊能夠共享我們的資源和信息，我們舉辦了多個旨在加強中美員工溝通的活動，以及派遣人才到美國支持其運營。我們的美國及中國業務之間的互動屬於一種互惠的動態過程，旨在最大限度地提高本集團的整體表現。

我們的管理團隊使我們在醫藥行業網絡中站穩腳跟。我們的管理團隊與跨國製藥公司合作經驗總計逾60年，使得我們能夠成功從諾華授權引進四種候選藥物及我們能夠與信達生物進行臨床合作。憑借我們業務發展專長及網絡，我們能夠尋求對外授權機會，以優化我們的產品管線及增加我們投入資本的回報。憑借在主要醫藥市場佈局及通過多年營運積累的專業知識，我們已做好充分準備，以把握中國及全球強勁的行業增長機會。我們的臨床開發及監管團隊在為存在巨大需求缺口的適應症設計及執行各階段臨床試驗方面擁有豐富的知識及經驗。此外，我們的監管經驗使我們能夠提交IND申請並與藥品監管機構進行更有效地溝通。

憑借我們的一體化營運及與行業領先的CRO、SMO及CDMO合作，我們的專家團隊致力於加快藥物開發，為中國及全球帶來理想的療法。我們委託經驗豐富的臨床開發團隊及領先的當地臨床試驗合作夥伴迅速實施及執行臨床開發計劃，並開展MRCT。自成立以來，我們已於全球各地啟動六項臨床試驗並已完成兩項臨床試驗。此外，我們與PI、KOL及醫師在臨床研究及基礎研究領域進行合作。憑借前線研究人員的支持，我們努力識別及驗證新的生物標誌物，對患者群體進行分層，並為我們的候選藥物擴大可解決的適應症。我們亦可通過與世界各地領先的醫學科學家的交流獲得臨床實踐的第一手知識，使我們能夠在被忽視的疾病領域中識別未被滿足的需求。我們與美國和全球其他地區的領先CRO、CMO及CDMO建立了良好的業務合夥關係。此外，我們正在華東地區建設內部生產設施，以支持我們如期推出候選藥物。

管理團隊經驗豐富，以戰略投資者和醫療健康專家為後盾，具備彪炳的研發往績記錄

我們組建了一支資深管理團隊，團隊擁有豐富的經驗及專業知識，涵蓋從臨床前研究設計和臨床試驗執行到監管流程和製造的整個臨床開發週期。我們的核心管理團隊在各自的領域擁有超卓往績、領導能力及深厚知識。此外，彼等共同的使命是發現和提供新療法，以造福全球患者。

業 務

我們的創始人、董事長兼首席執行官呂向陽博士是一名資深的藥物研究專家，擁有超過20年行業經驗。彼在成功開發生物製劑和小分子的候選藥物方面具備良好的往績記錄。憑藉在疾病生物學、轉化研究和藥物開發方面的深厚科學知識及專有技術，彼共同發明了逾10款候選藥物，其中包括獲FDA授予「突破性療法」稱號的抗體藥物 bimagrumab。此外，呂博士在發起與醫院、學術機構和CRO的外部合作及有關管理工作方面亦擁有豐富經驗。彼曾任諾華（中國）生物醫學研究中心先導藥發現生物平台及肝病藥物發現的執行總監，以及惠氏製藥首席科學家及組長。呂博士撰寫或合作撰寫了20多篇經同行評審的刊物。

我們的首席醫學官岳勇博士於腫瘤臨床開發擁有超過20年的經驗，且在中國、歐洲及美國擁有豐富臨床實踐經驗。岳博士取得瑞士日內瓦大學醫學科學博士學位。岳博士撰寫及合作撰寫了20多篇經同行評審的刊物。

我們的首席科學官顧博士在生物技術和製藥公司擁有超過20年的藥物發現經驗，在癌症與肝病方面擁有深厚的科學背景。在加入我們之前，彼曾任諾華（中國）生物醫學研究中心先導藥發現總監。顧博士是一名經驗豐富的藥物獵手以及多個臨床前候選藥物的關鍵共同發明人，其中部分藥物已成功進入臨床研究。顧博士擁有俄亥俄州立大學博士學位，在加入醫藥行業前曾為麻省理工學院博士後研究員。

我們亦獲得我們強大的科學顧問委員會的支持，該委員會由領先的科學家、醫生和行業資深人士組成，彼等在制定我們的研發策略以及我們對醫療和行業社區的參與方面發揮了關鍵作用。我們得到了諾華及奧博資本等戰略和醫療健康專家投資者的進一步支持。該等投資者為我們提供了關於產品開發的寶貴指導、對戰略機遇的見解以及最新的生物醫學研究和臨床實踐。

策略

我們致力於成為一家生物製藥公司，為全球癌症及肝纖維化患者帶來新型療法。為實現我們的願景，我們計劃尋求以下重要機遇並相應執行我們的關鍵策略：

快速推進我們現有候選藥物和產品組合的商業化開發

憑借我們強大的臨床和開發能力，我們計劃繼續快速推進現有臨床階段和臨床前階段候選藥物，以實現全球商業化。為確保我們的研發過程順利執行並尋求高效的商業化時間表，我們已經並將繼續依托國內外龐大的患者人群。我們亦發揮通過我們與

業 務

其他跨國製藥公司的授權引進所獲得的已有臨床數據並鞏固我們與主要外部各方（包括PI、KOL、CRO、SMO、CDMO、醫院等）的關係，藉此繼續為我們的每款候選藥物執行創新且量身定製的臨床試驗設計。我們預計，在不久的將來，我們在PROC、mCRPC及肝纖維化治療方面的領先研究將繼續為我們的現有候選藥物帶來重要里程碑。

我們預計將繼續為其核心產品和關鍵候選藥物（包括LAE002、LAE001、LAE005及LAE003）實現及達致重要的發展里程碑，以進一步探索其潛力。具體而言，我們就其臨床階段候選藥物制定了下列計劃。

- LAE002。我們已在美國及中國啟動了針對LAE002聯合紫杉醇治療PROC的全球MRCT II期註冊試驗。截至最後可行日期，我們在美國及中國已有144名受試者入組。我們的目標是於2023年第四季度向FDA及中國藥監局提交NDA。

我們於2021年6月在美國啟動了一項針對LAE001及潑尼松加LAE002或多西紫杉醇／潑尼松加LAE002用於SOC治療後的mCRPC患者的MRCTI/II期研究的II期試驗。我們於2022年9月在韓國啟動了相同的研究。我們於2023年3月在美國及韓國完成患者招募。此外，就同一適應症進行的III期註冊試驗為計劃於美國、亞洲及歐洲進行的MRCT，而我們預計在2023年下半年在美國啟動該MRCT，並於2025年向FDA及中國藥監局提交NDA。

此外，我們也積極探索進一步擴大LAE002的適應症範圍。我們正與信達生物一起探索一種與信迪利單抗的聯合療法，針對先前接受過PD-1/PD-L1治療的實體瘤患者。我們於2022年1月獲得了中國藥監局對該I/II期研究的IND批准，並於2022年6月開始I期研究。我們計劃於2023年第四季度完成I期研究及初步結果分析。我們還在中國及美國進行LAE002聯合氟維司群治療局部晚期或轉移性HR+/HER2-乳腺癌的Ib/III期試驗。我們於2023年4月完成Ib期研究的患者招募，並計劃在2023年下半年啟動包括中國及美國在內的MRCT III期研究，預計在2025年上半年獲得主要結果，並在2025年下半年向FDA及中國藥監局提交NDA。

業 務

- LAE001。我們目前正進行LAE001單藥療法用於治療mCRPC的II期臨床試驗。作為我們對LAE001用於治療前列腺癌的臨床開發策略一部分及根據mCRPC試驗的臨床數據，我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國開始III期MRCT註冊試驗，並於2027年就mHSPC向中國藥監局及FDA申請NDA。
- LAE005。我們已於中國啟動聯合LAE002及白蛋白結合型紫杉醇用於治療TNBC的I/II期試驗，以繼續利用臨床價值及探索AKT的潛力。我們計劃於2023年第四季度取得I期數據、於2024年第一季度在中國啟動II期研究，並於2025年第四季度在中國完成II期研究。此研究計劃在註冊階段擴展至中國及美國的MRCT試驗。
- LAE003。我們正在將LAE003重新用於治療遺傳性出血性毛細血管擴張症及普羅特斯綜合症等罕見疾病。為進一步發掘LAE003的治療潛力，我們正與全球夥伴合作探索開發LAE003的潛在機會。

積極探索潛在聯合治療機會，以充分發揮我們產品管線的臨床價值

為肯定我們臨床藥物的獨特價值並充分發揮其臨床潛力，我們將繼續積極探索管線產品當中，與現有獲批藥物及傳統療法之間的潛在聯合治療機會。

我們在管線產品（如LAE002及LAE001）中執行及開發聯合療法治療第二代A/AR耐藥性mCRPC的經驗，充分證實我們有能力發揮我們管線產品的臨床價值。研究表明，前列腺癌進展與PTEN缺失頻率增加有關，這表明除雄激素／雄激素受體信號通路外，PTEN缺失會導致雄激素剝奪治療期間前列腺癌出現去勢抵抗。LAE002是一種強AKT抑制劑，可克服PTEN缺陷介導的AKT活性增加。我們假設將LAE002與LAE001和雄激素合成抑制劑聯合使用對PTEN缺陷型mCRPC患者產生治療作用。為證實我們的假設，我們設計並進行了LAE002及LAE001的一系列聯合試驗，最近的試驗為MRCT II期實驗，目前正在美國及韓國進行。我們預期將擴大我們藥物的適應症、透過協同作用提升療效及降低潛在毒性。此外，為補充我們的產品組合及通過聯合療法策略實現協同效應，我們預期將繼續開展授權引進活動，並尋求長期合作，以引進具有臨床價值及風險回報狀況具吸引力的高價值、顛覆市場的差異化產品。

業 務

此外，我們計劃持續探索與已上市藥物的聯合治療機會，以PD-1/PD-L1與傳統療法為代表。由於深知PD-1/PD-L1療法對一大群患者的耐藥性及療效有限，我們一直並將繼續通過利用我們經過清晰概念驗證的差異化小分子發現聯合療法。我們目前正在分別開展LAE002聯合信迪利單抗或LAE005治療曾經接受抗PD-1/PD-L1療法的TNBC及實體瘤的臨床研究。為推進我們當前有關LAE002聯合紫杉醇及多西他賽的研究，我們亦將繼續探索結合內分泌療法的聯合療法用於治療並無或無最佳解決方案的激素相關癌症的可能性。此外，我們亦計劃啟動有關HR+/HER2-乳腺癌的臨床開發。

通過自主研發不斷擴大我們的藥物管線，以服務更廣大的缺醫少藥患者

全球藥物臨床開發領域的競爭日益激烈。依託我們深厚的行業知識、豐富的研發經驗及成功臨床開發積累的專門技術，我們將繼續在存在大量醫療需求未獲滿足的癌症及肝纖維化領域探尋創新療法。為利用我們在該等疾病方面的知識並針對該兩類疾病之間創造協同效應，我們的研究專注於對癌症的免疫監測及肝纖維化的纖維化逆轉屬重要的免疫細胞。我們正在開發多種針對NK細胞及T細胞關鍵調控途徑的單克隆和雙特異性抗體，以及針對癌細胞和活化肝星狀細胞的雙功能NK銜接劑，均正處於藥物發現的不同階段，而我們計劃自2023年起，平均每年推動至少一個分子進入臨床階段。

- 癌症候選藥物。儘管ICI已在全球各地獲批准用於多種癌症適應症的一線及二線治療，但大部分的實體瘤患者對ICI療法並無反應或最終產生耐藥性。我們正在開發免疫腫瘤學藥物，該等藥物具有旨在緩解第一代ICI耐藥性的機制。其中，我們尤為關注癌症浸潤淋巴細胞表達的抑制性受體（即LAE102、LAE109、LAE111、LAE113及LAE117）及在癌細胞上表達或由癌細胞產生的配體／受體（即LAE112）。我們相信該等抑制途徑代表開發抗癌藥物的目標，該藥物可以逆轉對ICI的耐藥性。

我們最成熟的候選藥物是activin受體ActRIIA mAb LAE102。activin作為TGFβ家族的一員，因其在癌症發展中起到多種作用，特別是其免疫調節功能而受到越來越多的關注。在幾種癌症類型中，activin的高表達與較短的生存期有關。LAE102是一種潛在有效和選擇性的ActRIIA mAb，在臨床前動物模型中展示出抗腫瘤活性和增加荷瘤動物體重的能力。

業 務

- 肝纖維化候選藥物。除臨床前階段癌症候選藥物之外，我們亦就肝纖維化開發多項臨床前候選藥物，肝纖維化疾病代表了另一巨大的未被滿足醫療需求。近期證據表明，可以通過調節免疫系統逆轉肝纖維化。我們已建立了一個專有的aHSC清除平台，以去除aHSC以進行纖維化消退。我們已開發具有aHSC殺傷和抗纖維化活性的雙功能aHSC-NK接合劑或調節劑（即LAE104及LAE105）。我們還設計並驗證一種TGFβ抑制劑LAE106，其僅在纖維化組織中具有活性。所有該等分子均有可能減緩或預防肝纖維化的進展，且其效用可能擴展到其他纖維化疾病。

隨着我們臨床研究的推進及業務的發展，進一步增強我們的能力

憑借我們在中國及美國的現有業務，我們計劃通過構建全面覆蓋整個臨床開發週期的平台，並輔以具有協同效應的商業開發活動，進一步增強我們的能力。我們已採納並計劃完成以下多層次計劃以支持我們的全球性策略。

- 研發。我們致力於利用我們的專業知識，進一步增強我們的藥物發現及臨床開發能力。目前，我們在中國及美國設有兩個研發中心。我們會繼續擴充這兩項設施，利用在兩個地區吸納的人才、技術和信息以支持及維持我們管線的持續增長。此外，我們計劃積極與PI、KOL、CRO、SMO、CDMO及醫院合作，為我們現有的候選藥物開展及擴大全球多中心試驗，並最終推行全球註冊策略。
- 製造。我們計劃建立強大的製造能力，以支持我們近期推出候選產品。為實現此目標，我們計劃在華東建設符合cGMP的生產基地，專注於生產小分子產品。我們亦將與領先的CMO及CDMO合作，以補充我們內部的CMC能力。此外，我們還計劃實現設備和原材料供應鏈多元化發展，以降低成本並提高生產效率。
- 銷售及營銷。我們旨在結合內部策略以及與領先行業參與者（尤其是我們現有的授權及合作夥伴）合作以建立銷售及營銷能力。就內部工作方面，我們擬建立一支由約50人組成的銷售及營銷團隊，專門覆蓋中國一線城市的三甲醫院。在成功推出產品並持續滲透至上述目標醫院後，我們將進一步將業務範圍延伸至二、三線城市，最大限度地提高候選藥物的商業價值。就

業 務

外部合作方面，我們將特別在中國二、三線城市或其他主要全球市場探索對外許可機會。此外，我們將繼續積極尋求並保持與其他全球和本地頂級醫療健康公司、學術機構和科研中心的合作，以促進我們在歐洲、日本及其他地區的營銷活動。

- **業務發展。**我們將繼續尋求能夠為我們的管線帶來價值的戰略合作。我們計劃繼續通過授權引進安排，在臨床及臨床前階段爭取可以補足管線的資產。我們將繼續高度重視為我們帶來全球開發及商業化權利、有望與現有管線產生聯合協同效應及／或具有首創潛力的資產。隨著後期資產接近商業化，我們亦將爭取可與後期管線產生商業協同效應的資產。我們亦會考慮與其他全球合作夥伴進行業務合作，在國際市場共同開發及商業化我們的候選藥物。

持續吸引及保留頂尖人才，成為世界級組織

我們極其重視人才的招募及保留。我們深知人才是我們未來成功和可持續發展的關鍵。為支持我們成為世界級組織的願景，我們將繼續招聘和培養頂尖人才，尤其是具備大型跨國製藥公司經驗以及在候選藥物臨床開發、研發、CMC和商業化方面具有專業知識的人才。為達到此目的，我們將繼續培育我們的創新、協作及高效精神，並完善我們的組織結構，使我們的領導和團隊成員能夠掌握彼等各自的工作並就彼等的貢獻給予獎勵。我們亦竭力提供培訓，培養年輕成員成為未來製藥行業的主流。我們在中國和美國的高技能人才將密切合作，使我們蛻變成世界級組織。

候選藥物

截至最後可行日期，我們有策略地設計並開發出由16個研發且具有商業化權利項目組成的多樣化管線。我們的管線包括四項許可臨床階段資產及12項臨床前階段資產。

業務

下表總結截至最後可行日期我們臨床階段候選藥物及經甄選臨床前階段候選藥物的發展狀況：

候選藥物	靶點/機制	適應症	先導藥發現	機制驗證	CMC IND 啟動	I 期	II 期	商業權利	即將取得的重要里程碑	許可方/合作夥伴
腫瘤	+ 紫杉醇 + LAE001 + 潑尼松	PROC (二至六線治療)	MRCT (美國及中國) 註冊階段 ⁽¹⁾	MRCT (美國及中國) 註冊階段 ⁽¹⁾	啟動	II 期	全球	全球	於2023年第四季度向FDA及中國藥監局提交NDA	NOVARTIS
	+ 信迪利單抗 + 化療	SOC 治療後的mCRPC (二至四線治療)	MRCT (美國及韓國) ⁽²⁾	MRCT (美國及韓國) ⁽²⁾	啟動	II 期			於2023年下半年啟動III期	NOVARTIS
	+ LAE005 + 白蛋白結合 紫杉醇	PD-1/PD-L1 耐藥實體瘤			啟動	II 期			於2023年第四季度取得I期數據	NOVARTIS Innovent Pharmaceuticals
	+ LAE005 + 化療	TNBC (二至三線治療)			啟動	II 期			於2023年第四季度取得I期數據	NOVARTIS
	+ 羧維司群	局部晚期或轉移性HR+/HER2- 乳腺癌 (二至三線治療)	MRCT (美國及中國)	MRCT (美國及中國)	啟動	II 期			於2025年下半年向FDA及中國藥監局提交NDA	NOVARTIS
	★ LAE001	CYP17/A/CYP11B2 mHSPC (一線治療)			啟動	II 期			於2023年第三季度取得II期數據	NOVARTIS
	LAE102 ⁽⁸⁾	ActRIIA	癌症			II 期			於2024年上半年在美國啟動I期	
	LAE109	NK/T 調節劑	癌症			II 期			於2024年第四季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
	LAE111	NK/Ø 調節劑	癌症			II 期			於2024年第二季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
	LAE113	NK/T 調節劑	癌症			II 期			於2024年第二季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
甲纖維化	LAE117	NK/T 調節劑	癌症		II 期				於2025年向FDA或中國藥監局提交IND申請	
	LAE112	TAA	癌症		II 期				於2024年第三季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
	LAE118	致癌信號	癌症		II 期				於2025年前向FDA或中國藥監局提交IND申請	
	LAE119	合成致死	癌症		II 期				於2024年第四季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
	LAE120	合成致死	癌症		II 期				於2024年第四季度向FDA或中國藥監局提交IND申請	
	LAE104	aHSC 清除	肝纖維化		II 期				於2025年向FDA或TGA提交IND申請	
	LAE105	aHSC 清除	肝纖維化		II 期				於2025年向FDA或TGA提交IND申請	
	LAE106	選擇性TGFβ 阻斷劑	肝纖維化		II 期				於2025年向FDA或TGA提交IND申請	
	LAE003 ⁽⁷⁾	AKT	HHT/普羅特利綜合症		II 期				於2023年第三季度向FDA及/或中國藥監局提交IND申請	NOVARTIS
	罕見病									

★ 核心產品

自主研發

獨家授權全球權益

業 務

附註：

- (1) 全球MRCT II期試驗將為註冊試驗，適合作支持產品註冊。根據FDA於2019年2月及中國藥監局於2020年2月發出的書面確認，FDA及中國藥監局同意，如臨床結果顯示良好療效及安全性，該全球MRCT II期試驗將為註冊試驗，適合作支持藥物註冊。我們的目標是於2023年第四季度向FDA及中國藥監局提交NDA。
- (2) 試驗為一項覆蓋美國及韓國臨床地點的MRCT I/II期。I期研究於2021年2月於美國完成。我們於2023年3月在美國及韓國完成患者招募。此外，就同一適應症進行的III期註冊試驗為計劃於美國、亞洲及歐洲進行的MRCT，而我們預計在2023年下半年在美國啟動該MRCT，並於2025年向FDA及中國藥監局提交NDA。
- (3) 此為與中國的信達生物合作的I/II期研究，目前為I期階段，患者正在入組。我們計劃於2023年第四季度完成I期研究，並取得初步結果。
- (4) 此為中國一項I/II期研究，目前為I期階段，患者正在入組。我們計劃於2024年第一季度在中國開始II期研究，並於2025年第四季度完成II期研究。該研究計劃於註冊階段擴展至中國及美國的MRCT。
- (5) LAE002+氟維司群Ib/III期研究在開始註冊III期臨床試驗前不需要II期臨床試驗。此為中國及美國一項Ib/III期研究，目前於中國為Ib期階段，於美國則於患者入組階段。我們於2023年4月完成Ib期研究的患者招募，並計劃於2023年下半年在中國及美國啟動MRCT III期研究，預計於2025年上半年取得主要結果，並於2025年下半年向FDA及中國藥監局提交NDA。
- (6) 此為一項LAE001用於治療mCRPC的I/II期研究，目前僅於中國進行。我們於2021年9月13日於中國完成LAE001用於治療mCRPC的I期研究。我們目前正在進行LAE001單藥療法用於治療mCRPC的II期臨床試驗。作為我們對LAE001用於治療前列腺癌的臨床開發策略一部分及根據mCRPC試驗的臨床數據，我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國啟動III期MRCT註冊試驗，並於2027年就mHSPC向中國藥監局及FDA申請NDA。
- (7) LAE003在我們獲得授權引進前已進行多項針對各種癌症適應症的I期、II期臨床試驗。我們計劃與合作夥伴將該藥物重新用於罕見疾病適應症。
- (8) 我們於2023年5月獲得LAE102的IND批准。

詞彙表及縮略語：

PROC：鉑耐藥卵巢癌；mCRPC：轉移性去勢抵抗型前列腺癌；mHSPC：轉移性激素敏感型前列腺癌；ER：雌激素受體；TNBC：三陰性乳腺癌；HHT：遺傳性出血性毛細血管擴張症

業 務

臨床階段候選藥物

核心產品LAE002：一種ATP競爭性AKT抑制劑

概覽

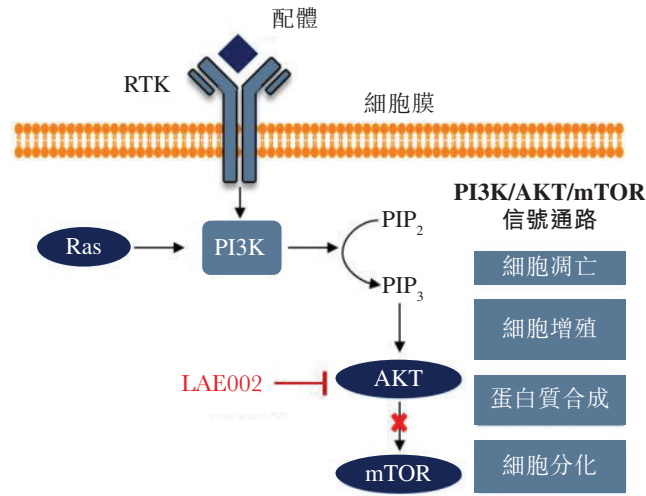
LAE002是一種ATP競爭性AKT抑制劑。我們於2018年獲諾華授權引進LAE002。在我們獲得授權引進前，諾華及葛蘭素史克股份有限公司已對LAE002進行11項臨床試驗以證實其安全性及療效。特別是，在諾華進行的I/II期研究中，LAE002在PROC患者中顯示出潛在的抗腫瘤療效。在臨床前研究中，LAE002已證實其在PROC細胞系中恢復鉑／紫杉醇敏感性的能力。在授權引進後，我們亦留意到LAE002及LAE001的聯合治療潛力，並以其作為二至四線治療，觀察其對於mCRPC患者的協同抗腫瘤功效。根據弗若斯特沙利文的資料，全球有兩種AKT抑制劑已進入註冊臨床試驗。

作用機制

AKT是一種絲氨酸／蘇氨酸蛋白激酶，具有三種亞型（AKT1、AKT2及AKT3），參與多種途徑調節多種細胞過程，包括存活、增殖、組織侵襲及代謝。AKT通路的異常激活幾乎發生在每種類型的人類惡性腫瘤中，表明該等通路的失調可能是癌變的必要條件。AKT介導的通路在腫瘤增殖和存活中的重要性使AKT激酶有望成為治療干預的靶點。PI3K/AKT信號通路的體細胞激活最常通過激活PIK3CA突變（編碼催化p110 α 激酶亞基）或通過腫瘤抑制基因PTEN（負調節因子PI3K）的功能喪失突變、缺失或啟動子甲基化沉默而發生。不太常見的是，AKT突變（例如AKT1 E17K）可能是跨各種實體瘤的轉化和潛在靶點事件。非臨床數據表明，阻斷AKT活性可以抑制腫瘤細胞的增殖，並可能誘導細胞凋亡反應或使腫瘤敏感，從而針對其他細胞毒劑而發生細胞凋亡。LAE002是一種口服、低納摩爾泛AKT激酶抑制劑，已被證明可抑制多種組織學的一系列腫瘤細胞系的增殖，包括乳腺、血液、結腸、卵巢和前列腺。對細胞毒性化療的抗性可能由多種機制介導，包括誘導AKT活性，從而導致促生存／抗凋亡狀態。

業 務

下圖闡述LAE002的作用機理。



附註：RTK受體蛋白酪氨酸激酶；mTOR：哺乳動物雷帕霉素靶蛋白；PIP₂：磷脂酰肌醇（4、5）二磷酸；PIP₃：磷脂酰肌醇-3、4、5-三磷酸

資料來源：弗若斯特沙利文分析

市場機會及競爭

LAE002與化療聯合治療PROC的市場機會

根據弗若斯特沙利文的資料，全球及中國的卵巢癌發病率預計將由2021年的31.98萬人及5.62萬人分別增加到2030年的37.42萬人及6.27萬人。目前的SOC主要包括減瘤手術和鉑類化療聯合或不聯合貝伐珠單抗或PARP抑制劑。儘管鉑類化療可有效誘導初始反應，但80%以上的初始反應腫瘤會複發，最終對鉑基治療產生耐藥性。PROC被廣泛定義為在完成鉑類化療後六個月內無論是原發性卵巢癌還是複發性卵巢癌的原發性卵巢癌複發，無論是在原發性還是複發性環境中。

許多患者繼續對二線鉑類化療產生緩解，且於緩解後，指南為多數患者推薦的療法為監察及監測患者的疾病進展及治療彼等的症狀。複發後，觀察到患者對後續化療緩解中等或較差，後續治療方案會逐漸縮短無治療間隔期。

我們正在評估LAE002與化療聯合治療PROC，其已展示良好的療效和安全性。我們認為LAE002與化療聯合治療有可能成為PROC二線治療的SOC。

業 務

LAE002與LAE001+潑尼松或化療聯合治療mCRPC的市場機會

根據弗若斯特沙利文的資料，預計全球和中國前列腺癌發病率將由2020年的141.43萬人及11.43萬人增至2030年的181.51萬人及19.93萬人。大多數接受雄激素剝奪治療的前列腺癌患者最終會在接受治療後的中位數18至24個月內出現病情惡化並發展成CRPC，且絕大多數CRPC將發展為mCRPC。

目前針對mCRPC的治療可根據其作用機理大致分為四類：(i)抗微管藥物，如多西紫杉醇。多西紫杉醇主要通過抑制微管動態聚合與分裂來發揮作用。多西紫杉醇作為化療藥物的副作用相對比較嚴重，包括過敏反應、骨髓抑制、消化道反應、體液滯留和血管性水腫、心血管毒性、乏力及淚溢；(ii)放射療法，例如xofigo (鏷223二氯)，一種 α 粒子發射藥物，是一種放射治療藥物，FDA僅批准其用於治療骨轉移mCRPC。可能不適合治療內臟轉移的mCRPC患者；(iii) CYP17A1酶不可逆抑制劑，例如阿比特龍；及(iv) AR抑制劑，例如恩扎盧胺。

由於總生存率顯著改善，第二代抗雄激素劑恩扎盧胺已獲批准用於治療mCRPC，無論是接受多西他賽治療後及多西他賽治療前的情況。最近，恩扎盧胺在治療患有非mCRPC的男性中也展示傲人成果。遺憾的是，並非所有mCRPC患者均對恩扎盧胺有反應，即使在反應者中，益處也可能因PTEN/PIK3CA/AKT改變引起的耐藥性發展而有限。我們正在評估LAE002聯合LAE001及潑尼松或LAE002聯合化療對耐藥mCRPC患者的療效，旨在使PTEN/PIK3CA/AKT改變的患者受益。

LAE002與免疫檢查點抑制劑(ICI)聯合治療多個實體瘤的市場機會

在癌症免疫循環中，免疫檢查點蛋白充當幫兇，幫助腫瘤抵抗免疫誘導的細胞凋亡並促進腫瘤進展。儘管ICI已在全球各地獲批用於治療多種癌症適應症，但只有一小部分的患者會對免疫療法產生反應。例如，PD-1/PD-L1療法的客觀緩解率在黑色素瘤中為30-45%，在NSCLC中為15-20%，在頭頸癌中為13%，在腎癌中為22-25%。這需要一種改進的免疫治療方案，可以進一步利用免疫系統進行癌症治療。作為一種絲氨酸／蘇氨酸激酶，AKT被視為癌症治療的潛在新靶點。多項臨床前研究結果表明，抑制AKT可以恢復癌細胞對腫瘤治療的敏感度。

業 務

在該等實體瘤中，TNBC是一種基於免疫組織化學(IHC)均為雌激素受體(ER)，孕激素受體(PR)及人類表皮生長因子受體2(HER2)陰性的乳腺癌。TNBC的特點是整體存活率較低及診斷後三年的遠處複發較早達到高峰。根據弗若斯特沙利文的資料，全球TNBC的發病率由2017年的30.67萬人增至2021年的34.52萬人，年複合增長率為3.0%，中國TNBC的發病率由2017年的4.73萬人增至2021年的5.04萬人，年複合增長率為1.6%。目前，TNBC主要採用全身治療(化療)、ICI和抗體偶聯藥物進行治療。在早期研究中，ICI治療PD-L1表達組(CPS \geq 10)的ORR僅為52.7%，表明仍有大部分患者對ICI無反應(初始耐藥)。儘管在PD-L1表達組中，派姆單抗治療改善了轉移性TNBC患者的中位PFS(派姆單抗治療群體的9.7個月對照安慰劑群體的5.6個月)，但初始應答者最終對ICI治療產生耐藥性(繼發性耐藥性)。因此，對ICI治療的原發性和繼發性耐藥佔TNBC患者的大多數。我們的LAE002及LAE005的聯合療法有望通過降低癌細胞的AKT活性，同時選擇性的激活T細胞提高ICI的臨床療效，從而抑制腫瘤生長並減少轉移瘤。

我們正在評估LAE002及信迪利單抗或ICI聯合治療對特定類型PD-1/PD-L1耐藥實體瘤患者的療效和安全性。我們相信我們的聯合療法將為對PD-1/PD-L1抑制劑治療具有耐藥性的實體瘤患者提供一種嶄新治療選擇。

LAE002聯合雌激素受體拮抗劑治療HR+/HER2-乳腺癌的市場機會

根據弗若斯特沙利文的資料，估計中國60%的乳腺癌患者具有HR+/HER2-分子特徵。HR+/HER2-乳腺癌的治療和管理在很大程度上依賴早期診斷和及時的醫療干預。內分泌/抗雌激素療法聯合CDK4/6抑制劑已成為HR+/HER2-乳腺癌患者的一線和二線治療。然而，15-20%的腫瘤本質上對治療有內在的抗性，另外30-40%的腫瘤會隨着時間過去對治療產生耐藥性。基於LAE002和雌激素受體拮抗劑的聯合療法正處於對各類耐藥HR+/HER2-乳腺癌患者進行臨床試驗。我們相信，新的治療方案將令我們處於有利地位，能夠把握巨大的治療潛力和機會，並滿足HR+/HER2-乳腺癌未滿足的醫療需求。

業 務

競爭格局

根據弗若斯特沙利文的資料，目前概無AKT抑制劑候選藥物獲准進行全球商業化。下文概述處於臨床開發用作治療癌症的AKT抑制劑的全球競爭格局及其適應症：

全球管線				
INN/藥物代碼	公司	期*	首次發佈日期**	適應症***
Capivasertib	阿斯利康	III期	2019年6月25日	前列腺癌 (III期, HSPC)、 局部晚期或轉移性乳腺癌 (III期)、 三陰性乳腺癌 (III期)、 非霍奇金淋巴瘤 (II期)、 子宮內膜癌 (II期)、腦膜瘤 (II期)
LAE002 (Aføresertib)	來凱醫藥	II期 (註冊性)	2020年5月5日	PROC (II期)、mCRPC (II期)、 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳腺癌 (Ib/III期)、 PD-1/PD-L1抑制劑 耐藥性實體瘤 (I/II期)
Ipatasertib	羅氏	II期	2020年7月13日	NSCLC (II期)、胃癌 (II期)、 卵巢癌 (II期, 複發性罕見上皮性卵巢癌)、 多形性膠質母細胞瘤 (I/II期)、 子宮內膜癌 (I/II期)
TAS-117	Taiho Oncology	II期	2021年2月25日	攜帶生殖系PTEN失活突變的晚期或轉移性 實體瘤 (不包括原發性腦腫瘤)
M2698	EMD Serono	I期	2013年10月29日	實體瘤
TAS0612	Taiho Oncology	I期	2020年10月14日	晚期或轉移性實體瘤
WGI-0301	海昶生物	I期	2022年3月7日	晚期實體瘤

附註：

- * 期指藥物正在進行的所有研究的最先進階段。
- ** 首次發佈日期指首次公開宣佈適應症臨床試驗處於最領先臨床階段的日期。資料截至2023年4月30日。
- *** 圖表僅顯示癌症適應症。

資料來源：ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文分析

下表載列中國臨床階段AKT抑制劑候選藥物的現狀：

中國管線				
INN/藥物代碼	公司	期*	首次發佈日期**	適應症***
Capivasertib	阿斯利康	III期	2020年10月9日	轉移性HSPC (III期)、轉移性CRPC (III期)、 TNBC (III期)、HR+/HER2-局部晚期 或轉移性乳腺癌 (III期)
LAE002 (Aføresertib)	來凱醫藥	II期 (註冊性)	2020年11月19日	PROC (包括輸卵管癌及原發性腹膜癌)(II期)、 TNBC (I/II期)、HR+/HER2-局部晚期或 轉移性乳腺癌 (Ib/III期)、 PD-1/P1-L1耐藥性實體瘤 (I/II期)
NTQ1062	正大天晴	I期	2021年8月18日	晚期實體瘤

附註：

- * 期指藥物正在進行的所有研究的最先進階段。

業 務

** 首次發佈日期指首次公開宣佈適應症臨床試驗處於最領先臨床階段的日期。資料截至2023年4月30日。

*** 圖表僅顯示癌症適應症。

資料來源：CDE、弗若斯特沙利文分析

下表載列我們核心產品LAE002的全球及中國競爭格局：

有關前列腺癌的AKT靶向藥物臨床數據

公司	藥物	NCT編號	期	適應症	患者人數	治療線數	干預/治療	中位隨訪時間(月)	中位總生存期(月)	中位無進展生存期(月)	客觀緩解率	不良事件發生率(≥G3)
羅氏	Ipatasertib	NCT01485861	I/II	CRPC	253	2L	Ipatasertib + 阿比特龍	不適用	400mg – 18.92 200mg – 21.5	400mg ipatasertib – 8.18 200mg ipatasertib – 8.31	400mg – 32.4% 200mg – 23.1%	400mg – 64.3% 200mg – 50.6%
阿斯利康	Capivasertib	NCT04493853 (正在進行)	III	HSPC	1000	1L	Capivasertib + 阿比特龍	不適用	不適用	不適用	不適用	不適用
		NCT02121639 (ProCAID)	II	mCRPC	150	≥1L	Capivasertib + 多西他賽	23.7	31.2	7.0	不適用	62.2%
		NCT02525068	I	mCRPC	15	≥2L	Capivasertib + 恩扎盧胺	不適用	不適用	不適用	20%	不適用
		NCT04087174	I	mCRPC	15	≥2L	Capivasertib + 阿比特龍	不適用	不適用	不適用	20%	不適用
來凱醫藥	LAE002 (Afuresertib)	NCT04060394*	I/II	mCRPC	15	≥2L	LAE001或多西他賽/潞尼松+ afuresertib	12.5	不適用	不適用	不適用	67%

附註：

* 結果來自已完成的I期研究，而II期研究正在進行中。

僅包括於2023年4月30日前公佈結果的試驗。試驗數據自文獻和公開資料取得，並非頭對頭試驗，且對比僅供參考用途。阿斯利康目前正就mHSPC進行capivasertib的III期臨床試驗。

有關PROC的AKT靶向藥物臨床數據

公司	藥物	NCT編號	期	適應症	入組患者人數	治療線數	干預/治療	中位隨訪時間(月)	中位總生存期(月)	中位無進展生存期(月)	客觀緩解率	不良事件發生率(≥G3)
來凱醫藥	LAE002 (Afuresertib)	NCT01653912	I/II	PROC	59	≥2L	Afuresertib + 卡鉑+ 紫杉醇	不適用	不適用	7.1	32.1% (RECIST) 52% (CA-125)	76%
		NCT04374630 (正在進行)	II	PROC	61	≥2L	Afuresertib + 紫杉醇	不適用	不適用	不適用	33%	不適用

附註：資料截至2023年4月30日。僅包括於2023年4月30日前公佈結果的試驗。試驗數據自文獻和公開資料取得，並非頭對頭試驗，且對比僅供參考用途。

NCT01653912 I/II期試驗由諾華基於成份藥物的初步良好療效使用LAE002聯合卡鉑和紫杉醇的三藥聯合進行。與用於聯合療法的紫杉醇相比，卡鉑通常會導致更嚴重的安全事件。因此，就PROC而言，鑒於「LAE002和紫杉醇」的雙藥聯合可能對患者具有更好的安全性及類似療效，我們在PROC的II期全球註冊試驗(NCT04374630)中選

業 務

擇了雙藥聯合。在與監管機構就II期全球註冊試驗設計進行溝通時，有關監管機構亦無表示反對選擇雙藥聯合療法。與諾華I/II期三藥聯合療法的整體反應率32.1%相比，II期臨床試驗的雙藥聯合療法的初步療效結果為整體反應率33%，確實報告達到類似療效。

有關TNBC的AKT靶向藥物臨床數據

公司	藥物	NCT編號	期	適應症	患者人數	治療線數	干預／治療	中位隨訪時間(月)	中位總生存期(月)	中位無進展生存期(月)	客觀緩解率	不良事件發生率(≥G3)
羅氏	Ipatasertib	NCT02162719 (LOTUS)	II	TNBC	166	1L	Ipatasertib + 紫杉醇	19.0	25.8m	6.2m	40%	28% (SAE)
		NCT02423603 (PAKT)	II	TNBC/mBC	140	1L/2L	Capivasertib + 紫杉醇	18.2	19.1	5.5 (具治療意向分組) 7.6 (PIK3CA/AKT1/PTEN改變分組)	34.8% (具治療意向分組) 35.3% (PIK3CA/AKT1/PTEN改變分組)	54%
阿斯利康	Capivasertib	NCT03742102 (BEGONIA)	I/II	mTNBC	220 (E)	1L	Capivasertib + 德瓦魯單抗+ 紫杉醇 (Arm2)	不適用	不適用	不適用	53.5%	73%
		NCT03997123 (CAPItello-290)	III	TNBC	800 (E)	≥1L	Capivasertib + 紫杉醇	不適用	不適用	不適用	不適用	不適用
來凱醫藥	LAE002 (Afuresertib)	NCT05390710	I/II	mTNBC	101(E)	≥1L	LAE005 + LAE002 + 白蛋白結合紫杉醇	不適用	不適用	不適用	不適用	不適用

附註：資料截至2023年4月30日。僅包括於2023年4月30日前公佈結果的試驗。試驗數據自文獻和公開資料取得，並非頭對頭試驗，且對比僅供參考用途。尚未公開披露capivasertib III期試驗及LAE002 (afuresertib) I期試驗的臨床試驗結果。

有關HR+／HER2-BC的AKT靶向藥物臨床數據

公司	藥物	NCT編號	期	患者人數	適應症	治療線數	干預／治療	中位隨訪時間(月)	中位總生存期(月)	中位無進展生存期(月)	客觀緩解率	不良事件發生率(≥G3)
羅氏	Ipatasertib	NCT03959891	Ib	60	HR+/HER2-mBC	≥2L	氟維司群 + Ipatasertib + 帕博西尼	不適用	不適用	不適用	17%	不適用
阿斯利康	Capivasertib	NCT04305496 (CAPItello-291)	III	834	HR+/HER2-mBC	≥1L	Capivasertib + 氟維司群	不適用	不適用	7.2	22.9% (AKT通路-改變人群中為28.8%)	腹痛-9.3%、 斑狀丘疹-6.2%、 丘疹-5.4%、 高血糖2.3%、 口腔炎2.0%
		NCT01992952	II	140	A1後ER+mBC	≥2L	Capivasertib + 氟維司群	4.9	23.7m	10.3m	29%	不適用
來凱醫藥	LAE002 (Afuresertib)	NCT04851613	Ib	20(E)	HR+/HER2-mBC	≥2L	LAE002 + 氟維司群	不適用	不適用	不適用	不適用	不適用

附註：資料截至2023年4月30日。僅包括於2023年4月30日前公佈結果的試驗。試驗數據自文獻和公開資料取得，並非頭對頭試驗，且對比僅供參考用途。用於治療HR+／HER2-的capivasertib的III期試驗正在進行以及尚未公開披露用於治療HR+／HER-BC的LAE002 (afuresertib)的Ib期臨床試驗結果。

資料來源：臨床試驗、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

業 務

AKT靶向藥物臨床數據 – 其他適應症

公司	藥物	NCT編號	期	患者人數	適應症	治療線數	干預/治療	中位隨訪時間(月)	中位總生存期(月)	中位無進展生存期(月)	客觀緩解率	不良事件發生率(≥G3)
		NCT01562275	Ib	66	實體瘤、PTEN不足擴展、TNBC或子宮內膜CA	≥1L	Ipatasertib + 卡比替尼	不適用	不適用	不適用	5%	不適用
羅氏	Ipatasertib	NCT01362374	I	122	實體瘤	≥1L	Ipatasertib + A多西他賽； B mFOLFFOX6； C紫杉醇； D恩扎盧胺	不適用	不適用	不適用	不適用	A – 77.8% B – 76.5% C – 51.9% D – 44.1%
		NCT01090960	I	52	實體瘤	≥2L	Ipatasertib	不適用	不適用	不適用	ORR 0% DCR 34%	總計：不適用；三級嚴重 – 17.2%
		NCT02338622	I	56	實體瘤	≥2L	Capivasertib + 奧拉帕利	不適用	不適用	不適用	25%	不適用
阿斯利康	Capivasertib	NCT02208375	I/II	30	TNBC、卵巢、原發性腹膜、輸卵管或子宮內膜	≥1L (轉移性疾病)； ≥2L (其他)	Capivasertib + 奧拉帕利	不適用	不適用	不適用	24% 整體； 50% 子宮內膜	不適用
		NCT01226316	I	A及B部分-90 C部分-59	實體瘤 + PIK3CA突變	≥2L	Capivasertib	不適用	不適用	不適用	ORR 0%； DCR 30%	總計：不適用； 20%高血糖
Taiho Oncology	TAS-117	NCT03017521	II	13	實體瘤	≥2L	TAS-117	6.6	4.8	1.4	8%	15%
EMD Serono	M2698	NCT01971515	I	101	實體瘤	≥2L	M2698 + 他莫昔芬	不適用	不適用	5.5	不適用	19%
來凱醫藥	LAE002 (Afuresertib)	NCT01476137	I	20	實體瘤 + 骨髓瘤	≥1L	Afuresertib + 曲美替尼	不適用	不適用	不適用	5%	不適用
		NCT00881946	I/II	73	AML、ALL/CLL、NHL、HL、LCH、MM	≥2L	Afuresertib	不適用	不適用	不適用	8.8% (MM)	不適用

附註：資料截至2023年4月30日。僅包括於2023年4月30日前公佈結果的試驗。試驗數據自文獻和公開資料取得，並非頭對頭試驗，且對比僅供參考用途。

資料來源：臨床試驗、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

競爭優勢

高效及高選擇性

LAE002是一種泛AKT強效抑制劑，抑制所有三種AKT亞型（AKT1、AKT2及AKT3）。目前，中國有兩種針對抗癌治療的AKT抑制劑正處於後期臨床開發階段，即LAE002及阿斯利康的capivasertib。下表載列LAE002、ipatasertib及capivasertib在臨床前研究中對AKI抑制的效力、PK/PD及體內功效的比較。結果顯示，與ipatasertib和capivasertib相比，LAE002對AKT的抑制效力更強。

	LAE002 afuresertib (ATP 競爭性) Laekna	GDC-0068 ipatasertib (ATP 競爭性) 羅氏	AZD-5363 capivasertib (ATP 競爭性) 阿斯利康
AKT 抑制(IC50)	0.08 nM (AKT1) 1.35 nM (AKT2) 16.67 nM (AKT3) 0.2 nM (AKT1E17K)	0.21 nM (AKT1) 26.73 nM (AKT2) 129.40 nM (AKT3)	0.25 nM (AKT1) 1.38 nM (AKT2) 41.59 nM (AKT3)
細胞效能(LNCAp, pPRAS40, IC50)	237 nM 104 nM	273 nM 157 nM	336 nM 220 nM
PK/PD (pPRAS40 減少、異種移植)	@ 100 mg/kg，減少60%	@ 100 mg/kg (~2.6 uM血漿濃度)，減少87%	@ 300 mg/kg，減少90%
體內異種移植模型功效	BT474: 61% TGI @ 100 mg/kg; HCC1954; >100% TGI @ 100 mg/kg; SKOV3: 97% TGI @ 100 mg/kg	PC3 xenograft, 79% TGI @ 100 mg/kg	BT474: 39% TGI @ 100 mg/kg, QD; 80% TGI @ 100 mg/kg, BID

業 務

附註：上述候選藥物之間並無進行頭對頭比較臨床研究。某種藥物的臨床試驗不能直接與另一種候選藥物的臨床試驗比較，且未必可以代表整體數據。

詞彙表及縮略語：

IC50：達到半最大抑制濃度；conc：濃度

資料來源：弗若斯特沙利文分析、本公司數據

在進一步研究LAE002對49種體外表達的人類蛋白激酶的抑制作用時，LAE002對其他12種激酶的抑制程度最低 (IC₅₀ = 1至10 μM)，並有效抑制另外四種激酶，包括：PKA (1.2 nM)、ROCK1 (110 nM)、p70S6K (200 nM)和RSK (320 nM)。當在另一項實驗中針對一組230種獨特激酶對LAE002進行評估時，0.5 μM的LAE002展示對18種激酶的抑制超過50%，包括(其中包括) AGC激酶家族成員，如PKA、PKC和PKG。在對PKC和PKG激酶同工型抑制的進一步研究中，LAE002抑制PKG1α、PKG1β、PKCη、PKCβ1、PKCθ和PKCδ，IC₅₀值分別為0.9、4.0、210、430、510和1,000 nM。該等臨床前結果支持LAE002的低脫靶效應，代表出現其他AKT抑制劑臨床試驗中通常報告的不良事件(如高血糖、腹瀉、皮疹等)發生率相對較低。

抗腫瘤療效及良好的安全性

根據弗若斯特沙利文的資料，在羅氏最近終止了ipatasertib的兩項III期臨床試驗研究後，全球有兩種AKT抑制劑(LAE002及capiwasertib)已進入註冊臨床試驗。與阿斯利康的capiwasertib及羅氏的ipatasertib(正在進行II期臨床試驗，但最近終止所有III期臨床試驗)的早期臨床試驗結果相比，根據公開數據(並非頭對頭研究)LAE002展示了幾個優勢，包括效力、腫瘤抑制暴露和毒性，表進一步詳述如下。

		LAE002 afuresertib (ATP 競爭性)	GDC-0068 ipatasertib (ATP 競爭性)	AZD-5363 capiwasertib (ATP 競爭性)
I期研究		25, 75, 100, 125, 150 mg QD	100, 200, 400, 600, 800 mg QD	80 - 600 mg BID 持續給藥 480, 640 mg BID 4天/7天給藥 640, 800 mg BID 2天/7天給藥
II期推薦劑量(RP2D)		125 mg QD	600 mg QD	480 mg BID 4/7天
癌症類型及已招募患者		血液腫瘤 73名患者	實體瘤 52名患者 (乳腺癌 - 31%、結腸直腸癌 - 27%、前列腺癌 - 12%、軟骨肉瘤 - 4%、卵巢癌 - 4%、其他 - 22%)	實體瘤 A及B部分 - 90名患者 (結腸直腸癌 - 29%、胸膜癌 - 8%、肺癌 - 7%、子宮頸癌 - 6%、結腸癌 - 6%、其他 - 45%) C部分 - 59名患者 (PIK3CA突變的實體瘤患者)
AUC0-24 ng-h/mL /峰濃度 ng/mL /谷濃度 ng/mL	初始狀態	AUC 2378/峰濃度175	AUC 2670/峰濃度488	不適用
	穩定狀態	AUC 7405/峰濃度531/ 谷濃度259 (第一週期第8天)	AUC 4450/峰濃度748 (第一週期第15天)	AUC 7952/峰濃度1426/ 谷濃度357 (4/7天的第4天)
主要不良事件 @RP2D ≥ G3		G3 (所有給藥水平) 6.8% 中性粒細胞減少 4.1% 皮疹 2.7% 咽喉痛 2.7% 疲勞 0% 高血糖	G3 17.2% 腹瀉 3.4% 高血糖 3.4% 高磷血症 3.4% 虛弱	G3 & G4 20% 高血糖 12% 腹瀉 10% 斑狀丘疹 7% 疲勞 7% 低鉀血症
療效 單藥		ORR 8.8%, DCR 63% 1 CR, 4 PR, 33 SD 均已確認	ORR 無法獲取, DCR 34% 16 SD	ORR 無法獲取, DCR 30% 27 SD ORR 5.6%，於PIK3CA變種患者

業 務

附註：上述候選藥物之間並無進行頭對頭比較臨床研究。某種藥物的臨床試驗不能直接與另一種候選藥物的臨床試驗比較，且未必可以代表整體數據。

於2021年及2023年，羅氏分別終止ipatasertib的兩項III期研究，一項針對乳腺癌，另一項針對前列腺癌。在針對乳腺癌的III期試驗中，ipatasertib及紫杉醇的聯合療法未能達到改善無進展生存期和客觀緩解率的主要終點。同樣，儘管針對前列腺癌的III期試驗在早期數據發佈時達到了PTEN缺失組放射學無進展生存期的兩個主要終點中其中一個終點，但該試驗未能達到總生存期終點。我們認為終止ipatasertib的III期臨床試驗對LAE002的臨床試驗並無影響，是基於以下原因：(i) LAE002的臨床試驗設計與已終止的ipatasertib III期臨床試驗在聯合療法的選擇、目標患者人群及給藥方案等眾多方面有所不同，而臨床試驗能否成功取決於該等方面。例如，AKT通路激活往往發生在SOC多線治療失敗的癌症患者身上，而AKT抑制劑顯示出其降低AKT活性並使患者對最初的耐藥性療法重新敏感的能力。因此，AKT抑制劑設計作為二線或後續治療（即LAE002）的臨床試驗的成功率可能會較高；(ii) LAE002與ipatasertib在AKT抑制、吸收、代謝及PK特性等特性方面亦有很大差異，可能導致不同的療效結果，並且如上表所概述，與ipatasertib相比，LAE002在非頭對頭研究中顯示其具有較好的藥效及藥物樣特性。

於ipatasertib的III期臨床試驗終止前，已停止另一種AKT抑制劑（Aeterna Zentaris的哌立福新）III期開發與硼替佐米－地塞米松聯合用於治療結腸癌及復發難治性多發性骨髓瘤。於2012年，由於主要終點（包括哌立福新治療組與安慰劑組的中位總生存期及中位無進展生存期）並無顯著差異，故宣佈哌立福新未能通過治療結腸癌的III期臨床試驗。於2013年，Aeterna Zentaris宣佈終止哌立福新用於治療復發難治性多發性骨髓瘤的III期臨床試驗，是由於該臨床試驗極不可能在無進展生存期的主要終點方面實現顯著差異。然而，我們認為這不會影響我們的LAE002臨床開發計劃，原因如下：(i) LAE002與哌立福新的作用機制不同。哌立福新在體外顯示出抗增殖活性，可降低細胞中磷酸化AKT的水平，但確切機制尚不清楚。相比之下，LAE002具有明確的機制，並被設計及優化為特定的AKT抑制劑。我們的臨床前研究亦顯示LAE002可在酶分析中直接抑制AKT，並可通過增強順鉑誘導的細胞毒性將細胞週期阻滯在G1期；(ii) 作為一種特異性AKT抑制劑，LAE002的選擇性遠高於哌立福新。較高的藥物選擇性通

業 務

常會帶來兩個主要好處：(1)較低劑量的藥物攝取以達到其治療效果，及(2)由於與不需要的靶點結合的藥物較少，故脫靶效應較少。因此，LAE002對AKT的更高選擇性表明對癌症可能具有更好治療效果；(iii)與periforine相比，LAE002具有不同的疾病適應症，而哌立福新的失敗對於預測LAE002在其疾病適應症上的治療效果可能不具有意義的指示價值。儘管由於上述差異，我們認為類似終止的風險不適用於我們的LAE002聯合研究，但我們的LAE002開發仍可能面臨其他開發風險。

下表載列就三種AKT抑制劑進行的選定I期臨床試驗的資料。我們認為，就比較而言，所選定的臨床試驗是最相關的臨床試驗，因為所選定的各項臨床試驗均使用相關的AKT抑制劑作為單一療法，並評估了廣泛的劑量，儘管該等試驗是針對不同的適應症進行的。作為LAE002、ipatasertib及capiwasertib的首次人體試驗，上述各U項臨床試驗的ORR及／或其他療效數據乃針對相關臨床試驗的整組入組患者，各癌症類型的有關數據正在研究中，尚未可知。

詞彙表及縮略語：Ph：期；Pts：患者；Cmax：峰濃度；Ctrough：谷濃度；DCR：疾病控制率

資料來源：弗若斯特沙利文分析、本公司數據、Spencer et al. 2014、BLOOD 124(14)、Saura et al, 2017、Cancer Discovery、Banerji et al、2018、Clin Cancer Res; 24(9)

與其他療法結合的協同效應

在多項臨床試驗中，LAE002與其他療法的組合亦展示良好的療效結果，如諾華發起的LAE002聯合卡鉑和紫杉醇治療PROC的已完成II期研究，以及我們發起的LAE002聯合紫杉醇治療PROC的註冊II期MRCT研究。有關療效詳情，請參閱下文「臨床試驗結果概要」。

由羅氏及阿斯利康等跨國公司進行的II期臨床研究證明，AKT抑制劑（即ipatasertib及capiwasertib）的聯合療法分別於治療HR+/HER2- mBC及TNBC療效良好。我們在I期研究中觀察到LAE002與LAE005及nab-紫杉醇的聯合試驗對TNBC具有正面的初步抗癌作用。鑒於LAE002與ipatasertib及capiwasertib相比具有相似的作用機理及安全性，預計LAE002與雌激素受體拮抗劑治療HR+/HER2- mBC的另一項正在進行的聯合試驗將能產生類似臨床療效及安全性臨床結果。

業 務

臨床試驗結果概要

下表載列LAE002的關鍵臨床研究概覽：

試驗名稱	試驗ID	發起人	地點	設計	研究組別	狀況	主管機構	適應症	計劃患者 入組人數	實際患者 入組人數
評估LAE002加紫杉醇 (對比紫杉醇)對PROC 患者的療效和安全性的註冊 II期MRCT研究	NCT04374630	本公司	美國及中國	開放性隨機 主動對照試驗	兩個組別(聯合 治療組和 紫杉醇治療組)， 以進行療效及 安全性評估	正在進行中	FDA及中國 藥監局	PROC	141	144(截至 最後可行日期)
LAE002聯合卡鉗和紫杉醇治療 PROC受試者的I/II期研究	NCT01653912	諾華	澳大利亞、 俄羅斯 聯邦及英國	開放性試驗	單組別聯合治療 (LAE002+卡鉗+ 紫杉醇)，以進行 安全性、耐受性 及療效評估	已完成	FDA	PROC	59	59(數據 截止日期為 2015年7月 1日)
SOC治療後，mCRPC患者的 LAE001/潑尼松加 LAE002 I/II期MRCT研究	NCT04060394	本公司	I期：美國； II期： 美國及韓國	開放性試驗	單組別聯合治療 (LAE001/潑尼 松+LAE002)，以 進行安全性及 耐受性評估	I期：已完成； II期： 正在進行中	I期：FDA， II期：FDA 及韓國食品 醫藥品安全處	SOC治療後的 mCRPC	I期： 24； II期： 40	I期：14 (數據截止 日期為 2021年2月)； II期：35 (於2023年3月 完成招募)
LAE002聯合信迪利單抗及 化療治療PD-1/PD-L1耐藥 實體瘤的I/II期臨床試驗	NCT05383482	本公司	中國	開放性試驗	兩個組別聯合治療 (LAE002+信迪利單抗 +nab-紫杉醇及 LAE002+信迪利單抗+ 多西他賽)，以進行療效 及安全性評估	正在進行中	中國藥監局	PD-1/PD-L1 耐藥實體瘤	I期：18至42 II期： 50至125	I期：12 (截至最後 可行日期)
LAE002聯合LAE005和nab- 紫杉醇治療TNBC的 I/II期臨床試驗	CTR20210500、 CTR20210475	本公司	中國	開放性隨機試驗	單組別聯合治療(LAE002 +LAE005+nab-紫杉 醇)，以進行療效及安全 性評估	正在進行中	中國藥監局	TNBC	I期：21 II期： 80	I期：22 (於2023年3月 完成招募)
評估LAE002加氟維司群治療 局部晚期或轉移性HR+/ HER2-乳腺癌患者的療效 和安全性的Ib/III期研究	NCT04851613	本公司	美國及中國	Ib期：開放性 試驗 III期：隨機 雙盲安慰劑 對照試驗	單組別聯合治療 (LAE002+氟維 司群)，以進行療效 及安全性評估	正在進行中	FDA及中國 藥監局	局部晚期或 轉移性HR+/ HER2- 乳腺癌	Ib期：20 II期： 80	Ib期：20 (於2023年4月 完成招募)

業 務

我們發起的評估LAE002加紫杉醇(對比紫杉醇)對PROC患者的療效和安全性的註冊II期MRCT研究

概述。本研究是一項開放性隨機主動控制註冊II期MRCT研究，旨在評估LAE002加紫杉醇(對比紫杉醇)對PROC患者的療效和安全性。主要終點是基於實體瘤療效評估標準的PFS。此項試驗受FDA及中國藥監局規管。

試驗設計。計劃招募約141名PROC患者，並以2:1的比例以開放性的方式隨機分配到兩組(聯合治療組94名患者和紫杉醇治療組47名患者)，以進行療效和安全性評估。該研究將包括三個階段。第一個階段是篩選期，在此期間，根據納入和排除標準對患者進行資格篩選。第二個階段是一個隨機、開放性、雙臂平行設計的治療評估階段(從開始研究治療直到患者出現疾病進展、不可耐受的毒性、死亡或撤回同意)。PK研究將應用於聯合治療組和對照組。第三個階段是隨訪階段。

試驗狀態。我們於2020年7月啟動該項研究。截至最後可行日期，我們已招募總共144名受試者，包括第1組的96名受試者(LAE002加紫杉醇)及第2組的48名受試者(僅紫杉醇)。截至數據截止日期(2022年2月13日)，共隨機抽出61名受試者，其中44名受試者接受了至少兩次腫瘤評估。在該等受試者中，第1組(LAE002加紫杉醇)有30人，第2組(僅紫杉醇)有14人。該研究目前正在進行中，並正積極招募患者。

安全數據。於數據截止日期(2022年2月13日)，兩組最常見的重度不良事件(報告 $\geq 10\%$ 患者)為中性粒細胞計數下降(24.4%相比33.3%)，而白細胞計數下降(19.5%相比16.7%)及貧血(9.8%相比11.1%)。

療效數據。於數據截止日期(2022年2月13日)，共有44名受試者接受治療反應評估。30名受試者屬於第1組(LAE002加紫杉醇)，而14名受試者屬於第2組(僅紫杉醇)。第1組及第2組的ORR分別為33%及14%，包括第1組的2名受試者出現CR，第1組及第2組分別有8名及2名受試者出現PR，第1組及第2組分別有15名及9名受試者出現SD，第1組及第2組分別有4名及2名受試者出現PD。

諾華發起的LAE002聯合卡鉑和紫杉醇治療PROC受試者的I/II期研究

概述。本研究是LAE002聯合卡鉑和紫杉醇在鉑類耐藥或難治性卵巢癌受試者中的開放性I/II期。該研究的主要目標是確定三聯療法的安全性、耐受性及療效。該試驗受澳大利亞治療用品管理局(TGA)、俄羅斯聯邦衛生部(Minzdrav)以及英國藥品及保健品管理局監管。

業 務

試驗設計。這是一項針對卵巢癌受試者的開放性研究。I期是3 + 3劑量遞增，以確定MTD，每天一次的LAE002聯合卡鉑曲線下面積(AUC) 5和紫杉醇175 mg/m²(每三週一次)。在確定新劑量和開始下一個隊列之前，需要評估至少三名已完成三週研究的受試者的可用安全性數據。II期是劑量擴充研究，而主要終點為ORR。

試驗狀態。諾華於2012年11月13日啟動該項研究，並於2015年7月1日完成該項研究。該項研究招募了59名患者，包括28名復發PROC患者。29名患者參與了I期研究，而30名患者參與了II期研究。

安全數據。於數據截止日期(2015年7月1日)，所有59名受試者的安全性數據均可用。所有59名受試者均出現至少一種與研究治療相關的不良事件，大多數不良事件為三級或以下。血液和淋巴(37.3%)、胃腸(22.0%)和皮膚(23.7%)系統器官類別佔該等高級TRAE的大多數。

療效數據。在28名復發PROC受試者中，所示ORR為32.1%。PFS為7.1個月。

我們發起的SOC治療後，mCRPC患者的LAE001／潑尼松加LAE002 I/II期MRCT研究

概述。I期研究評估LAE001／潑尼松加LAE002治療接受SOC治療(雄激素／雄激素受體及化療)後的mCRPC患者。I期研究的主要終點是LAE001／潑尼松及LAE002作為聯合治療的安全性和耐受性。I期試驗受FDA規管。

試驗設計。I期試驗為劑量遞增研究，以確定mCRPC患者中LAE001／潑尼松加LAE002的建議II期劑量(RP2D)。I期研究中有兩個隊列。在隊列1中，LAE001(75 mg，BID)加潑尼松(5 mg，BID)及LAE002(100 mg，QD)將以28天為週期給藥。在隊列2中，LAE001(75 mg，BID)加潑尼松(5 mg，BID)及LAE002(125 mg，QD)將以28天為週期給藥。

試驗狀態。我們於2019年12月啟動I期研究，並於2021年2月(此時已達到所有主要終點)完成I期研究。共有14名受試者入組。在該等受試者中，八人入組隊列1(LAE001 75 mg BID + 潑尼松5 mg BID + LAE002 100 mg QD)，及六人入組隊列2(LAE001 75 mg BID + 潑尼松5 mg BID + LAE002 125 mg QD)。I期研究的結果概述如下。FDA並無對我們在美國開展II期研究提出反對。我們亦取得IND批准於2022年3月在韓國開展II期研究。我們於2023年3月在美國及韓國完成患者招募，美國已有20名患者入組，且在韓國已有15名患者入組。II期試驗受FDA及韓國食品與藥品安全部(Ministry of Food and Drug Safety of South Korea)規管。

業 務

在II期試驗中，將在mCRPC患者中評估LAE001／潑尼松加LAE002的抗腫瘤療效，該等患者已經進展或不能耐受，不超過三種先前的mHSPC或nmCRPC或mCRPC標準治療，包括至少一種抗雄激素治療和不超過一種化療。患者將會招募入組進行II期研究，以使用I期研究中建立的RP2D接受 LAE001/潑尼松加LAE002。II期研究的主要終點是基於實體瘤反應評估標準的腫瘤變動和基於前列腺癌工作組3 (PCWG3)的放射學無進展生存期(rPFS)變化的放射學無進展生存期(rPFS)。

安全數據。就已完成I期研究而言，10名(71.4%)受試者報告三級或以上不良事件，及5名(35.7%)受試者報告與藥物相關的三級及以上不良事件(一名受試者有精神狀態變化，兩名受試者出現全身皮疹，一名受試者出現丙氨酸氨基轉移酶(ALT)／天門冬氨酸轉氨酶(AST)增加及一名受試者出現血小板減少症)。一名(7.1%)受試者報告血小板減少症的四級不良事件，並且與LAE002相關。LAE001 75 mg BID／潑尼松5 mg BID及LAE002 125 mg QD的劑量被確定為II期的RP2D。於RP2D隊列中，四名患者報告三級不良事件，其中一名患者與任何研究治療無關。RP2D隊列並無四級或五級不良事件報告。

療效數據。於數據截止日期(2022年2月24日)，14名患者接受I期研究治療。RP2D隊列可評估患者的中位及最長治療時間分別為8.6個月及15.6個月且無腫瘤擴散。兩名患者有前列腺特異性抗原(PSA)應答。在五名具有可測量病變的患者中，一名患者達至PR及兩名患者具有SD。

我們發起的LAE002聯合信迪利單抗及化療治療PD-1/PD-L1耐藥實體瘤的I/II期臨床試驗

概述。這是一項I/II期研究，旨在評估LAE002聯合信迪利單抗及化療治療中國部分PD-1/PD-L1耐藥實體瘤患者的安全性和療效。I期劑量遞增研究的主要終點是MTD和RP2D。II期的主要終點是ORR。此項研究受中國藥監局規管。

試驗狀態。我們於2022年1月獲得中國藥監局對該項研究IND批准。我們於2022年6月啟動I期研究。截至最後可行日期，已有12名患者入組。我們計劃於2023年第四季度完成I期研究並獲得初步結果。

業 務

我們發起的LAE002聯合LAE005和nab-紫杉醇治療TNBC的I/II期臨床試驗

概述。本研究是一項開放性隨機平行I/II期臨床試驗。I期劑量遞增研究旨在評估LAE002聯合LAE005和nab-紫杉醇在中國對晚期實體瘤的安全性和療效。II期研究旨在評估LAE002與LAE005和nab-紫杉醇對局部晚期或轉移性TNBC的安全性和療效。I期研究的主要終點是MTD和RP2D。II期研究的主要終點是ORR。此項研究受中國藥監局規管。

試驗狀態。我們於2021年7月啟動該項研究。於2023年3月完成I期研究患者招募，22名患者入組。我們計劃於2023年第四季度取得I期數據。

我們發起的評估LAE002加氟維司群治療局部晚期或轉移性HR+/HER2-乳腺癌患者的療效和安全性的Ib/III期研究

概述。這是一項Ib/III期研究，旨在評估LAE002加氟維司群聯合治療對經歷1至2線內分泌治療和CDK4/6抑制劑（至多1次治療）和化療（最多1次化療）失敗的HR+/HER2-乳腺癌患者的有效性及安全性。

試驗設計。Ib期部分是一項單組、開放標籤、概念驗證研究，旨在評估LAE002加氟維司群聯合療法的抗腫瘤療效、安全性、耐受性和藥代動力學。Ib期部分的主要終點是研究人員評估的LAE002加氟維司群聯合療法對HR+/HER2-乳腺癌的ORR。這部分將招募20名患者。前6名入組患者的前28天治療（第1週期）期間將有一個安全磨合期，旨在評估初始治療劑量的安全性。患者將在第1週期的第一天及第15天接受LAE002 125mg口服給藥(QD)聯合氟維司群500mg肌肉注射，並在每個後續週期每4週第一天接受氟維司群500mg肌肉注射。

III期部分是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照註冊研究，有兩個平行治療組，以進一步評估LAE002聯合氟維司群（實驗組）與安慰劑聯合氟維司群（對照組）對之前1至2線內分泌治療(ET)及／或CDK4/6抑制劑（最多1次治療）及／或化療（最多1次化療）失敗的HR+/HER2-乳腺癌患者的抗腫瘤療效和安全性。III期部分的主要終點是研究人員評估的實驗組和對照組的PFS。主要次要終點包括OS、ORR、DOR、DCR和安全性。共有252名患者將按1:1的比例隨機分配到兩個平行治療組，即LAE002加氟維司群和安慰劑加氟維司群。研究治療的劑量將基於Ib期部分確定的劑量和時間表。

試驗狀態。我們於2022年5月在中國及美國啟動Ib期研究。臨床試驗於2023年4月完成患者招募，20名患者入組。

業 務

許可後研發活動

在諾華發起的LAE002聯合卡鉑和紫杉醇治療PROC患者的I/II期研究中，於數據截止日期（2015年7月1日），所有59名受試者均出現至少一種與研究治療相關的不良事件，大多數不良事件為三級或以下。血液和淋巴(37.3%)、胃腸(22.0%)和皮膚(23.7%)系統器官類別佔該等高級TRAE的大多數。在28名複發PROC受試者中，所示ORR為32.1%，PFS為7.1個月。諾華獲得的臨床數據表明，LAE002對實體瘤具有可控的安全性和良好的安全性，與AKT通路抑制一致。基於諾華的研究，我們設計了註冊II期MRCT研究，以評估LAE002加紫杉醇與紫杉醇治療PROC患者的療效和安全性。基於羅氏針對mCRPC的AKT抑制劑研究和阿斯利康針對乳腺癌的AKT抑制劑研究的結果，我們分別設計了臨床研究，以評估LAE002對mCRPC和乳腺癌的治療潛力。我們亦正根據AKT通路的特徵評估LAE002對PD-1/L1耐藥實體瘤的治療潛力。

我們獲諾華授權引進LAE002時，諾華已進行多項臨床試驗，以評估LAE002的安全性及療效。在該等試驗中，LAE002在患者中總體耐受，並展示良好的療效證據。LAE002還正在與卡鉑和紫杉醇聯合用於PROC受試者的I/II期臨床試驗中進行評估。我們自諾華授權引進LAE002後，我們設計LAE001及潑尼松加LAE002或多西他賽／潑尼松加LAE002治療SOC治療後的mCRPC患者的I/II期研究。我們已在美國完成I期臨床試驗，並在美國及韓國啟動評估LAE002聯合其他療法作為各種適應症的二線治療的II期臨床試驗。我們亦在進行另外四項臨床試驗，有關進一步詳情，請參閱「一 臨床試驗結果概要」一節。我們進行的臨床研究的試驗設計與諾華的不同。對於我們就LAE002已啟動的有關臨床試驗及其他試驗，我們的研發團隊作為獨家發起人負責制定試驗設計和試驗實施的準備和管理，包括選擇供應商和臨床地點，擬定實踐標準、指南和其他文件，為研究人員提供培訓、篩選和招募患者、隨訪、收集、驗證和分析試驗數據。

許可、權利和義務

於2018年5月9日，我們與諾華簽訂許可協議。根據許可協議，諾華向我們授予有關許可專利和數據的一項獨家、含特許權使用費、可分許可和可轉讓的許可，以於全球各地開發、使用、製造或已製造及／或商業化LAE002，用於人類的任何及所有治療、預防及／或診斷用途。有關更多詳情，請參閱本節「一 合作及許可安排」與諾華合作－LAE002及LAE003許可協議」。

業 務

臨床開發計劃

我們已在美國及中國啟動了針對LAE002聯合紫杉醇治療PROC的全球MRCT II期註冊試驗。截至最後可行日期，我們在美國及中國已有144名受試者入組。我們的目標是於2023年第四季度向FDA及中國藥監局提交NDA。倘II期研究未能達成註冊目的，我們將會根據我們的臨床試驗結果及我們與中國藥監局及FDA的溝通進行隨機對照雙盲III期試驗或另一項等效試驗。

我們於2021年6月在美國啟動了一項針對LAE001及潑尼松加LAE002或多西他賽／潑尼松加LAE002用於SOC治療後的mCRPC患者的MRCTI/II期研究的II期臨床試驗。我們於2022年9月在韓國啟動了相同的研究。我們於2023年3月在美國及韓國完成患者招募。此外，我們計劃針對美國、亞洲和歐洲相同適應症根據II期臨床試驗結果及我們與中國藥監局的溝通設計一項隨機對照雙盲III期註冊MRCT或另一項等效MRCT。我們預計在2023年下半年在美國首次啟動該MRCT，並於2025年向FDA及中國藥監局提交NDA。

此外，我們也積極探索進一步擴大LAE002的適應症範圍。我們正與信達生物合作，共同探索一種與信迪利單抗的聯合療法，針對先前接受過PD-1/PD-L1治療的實體瘤患者。我們於2022年1月獲得了中國藥監局對該I/II期研究的IND批准，並於2022年6月啟動I期研究。我們計劃於2023年第四季度完成I期研究及初步結果分析。我們還在中國及美國進行LAE002聯合氟維司群治療局部晚期或轉移性HR+/HER2-乳腺癌的Ib/III期試驗。Ib期研究於2023年4月完成患者招募，20名患者入組。我們計劃在2023年下半年啟動包括中國及美國在內的MRCT III期研究，預計在2025年上半年獲得主要結果，並在2025年下半年向FDA及中國藥監局提交NDA。

我們獲悉，capivasertib（一種AKT激酶抑制劑）的III期臨床試驗已達到治療HR+HER2-晚期或轉移性乳腺癌的主要終點。雖然capivasertib在其註冊試驗中採用隨機對照雙盲法，但我們認為，被中國藥監局要求修改臨床試驗設計的風險較低，原因如下：(i)我們的試驗設計已獲中國藥監局批准用於註冊，且不遜於Capivasertib，及(ii)我們的初步臨床結果良好，很可能無需進行額外研究即可達到Ib/III期臨床研究的終點。截至最後可行日期，我們尚未收到中國藥監局因有關Capivasertib的更新而要求我們更改臨床試驗設計的任何質詢。我們認為這不會對我們的LAE002開發及商業化計劃產生重大影響，因為我們就LAE002制定有關計劃時已考慮到capivasertib的研發進展。

業 務

與主管部門的重大溝通

對於我們發起的評估LAE002加紫杉醇（與紫杉醇對比）治療PROC患者的療效和安全性的註冊II期MRCT研究，我們於2019年10月向FDA提交IND申請，並於30天的審查後獲得批准。我們於2020年6月向中國藥監局提交另一IND申請並於2020年8月收到其批准。根據FDA及中國藥監局於2019年2月及2020年2月發出的書面確認，FDA及中國藥監局同意，將此項全球MRCT II期試驗作為註冊的註冊試驗，基於：(i)我們的臨床前研究顯示，AKT活性的增加可能是對鉑及紫杉類治療產生耐藥性的主要機制，而這種耐藥性可以被AKT抑制劑逆轉；及(ii)在過往概念驗證臨床研究中，從接受紫杉醇、卡鉑及LAE002聯合治療PROC患者的初步療效，以及過往胃癌研究中紫杉醇LAE002聯合治療的治療效果，考慮到PROC患者的預後不佳，以及彼等對新療法的龐大迫切的醫療需求缺口，如果我們的II期臨床結果能夠證明在PFS方面較SOC更佳，則我們的II期研究適合支持加快產品註冊。

對於LAE001及潞尼松加LAE002或多西他賽／潞尼松加LAE002治療接受我們發起的SOC治療後的mCRPC患者的I/II期MRCT研究，我們於2019年5月向FDA提交I/II期研究的IND申請，並於30天的審查後獲得批准。我們於2021年2月完成I期研究。FDA並不反對我們在美國開展LAE001及潞尼松加LAE002或多西他賽／潞尼松加LAE002治療接受SOC治療後的mCRPC患者的II期MRCT研究。我們於2022年3月自韓國食品與藥品安全部(Ministry of Food and Drug Safety of South Korea)取得另一項批准，在韓國開展LAE001及潞尼松加LAE002或多西他賽／潞尼松加LAE002治療接受SOC治療後的mCRPC患者的II期MRCT研究。

對於我們發起的LAE002聯合信迪利單抗治療PD-1/PD-L1耐藥實體瘤的I/II期研究，我們於2021年11月就上述研究的試驗設計向中國藥監局提交IND申請，隨後於2022年1月自中國藥監局獲得其IND批准。

對於我們發起的LAE002聯合LAE005及nab-紫杉醇治療TNBC的I/II期研究，我們於2020年10月提交IND申請，並於2020年12月自中國藥監局獲得其IND批准。

對於我們發起的評估LAE002加氟維司群治療局部晚期或轉移性HR+/HER2-乳腺癌患者的療效和安全性的Ib/III期研究，我們於2021年5月向FDA提交IND申請。經過30天的審查後，FDA已批准該項研究。我們亦於2021年6月向中國藥監局提交MRCT的IND，並於2021年8月自中國藥監局獲得其IND批准。

截至最後可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們的臨床開發計劃的關注或反對，自LAE002相關監管批准發佈之日起，概無發生任何重大意外或不利變動。

業 務

我們最終可能無法成功開發及銷售LAE002。

核心產品LAE001：CYP17A1/CYP11B2雙靶點抑制劑

概述

LAE001是雄激素合成抑制劑，可同時抑制CYP17A1及CYP11B2。我們於2017年獲諾華授權引進LAE001。根據弗若斯特沙利文的資料，LAE001是全球唯一在臨床試驗中用於治療前列腺癌的CYP17A1/CYP11B2雙靶點抑制劑。LAE001是一種CYP17A1/CYP11B2雙重抑制劑，可同時阻斷雄激素和醛固酮的合成，及可以在沒有潞尼松的情況下給藥，短期大劑量或長期服用潞尼松可能引起各種不良事件。我們已完成的I期研究顯示出安全性、初步抗腫瘤功效及對mCRPC患者的臨床益處。我們目前正進行LAE001單藥療法用於治療mCRPC的II期臨床試驗。作為我們對LAE001用於治療前列腺癌的臨床開發策略一部分及根據mCRPC試驗的臨床數據，我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國開始III期MRCT註冊試驗，並於2027年就mHSPC向中國藥監局及FDA申請NDA。

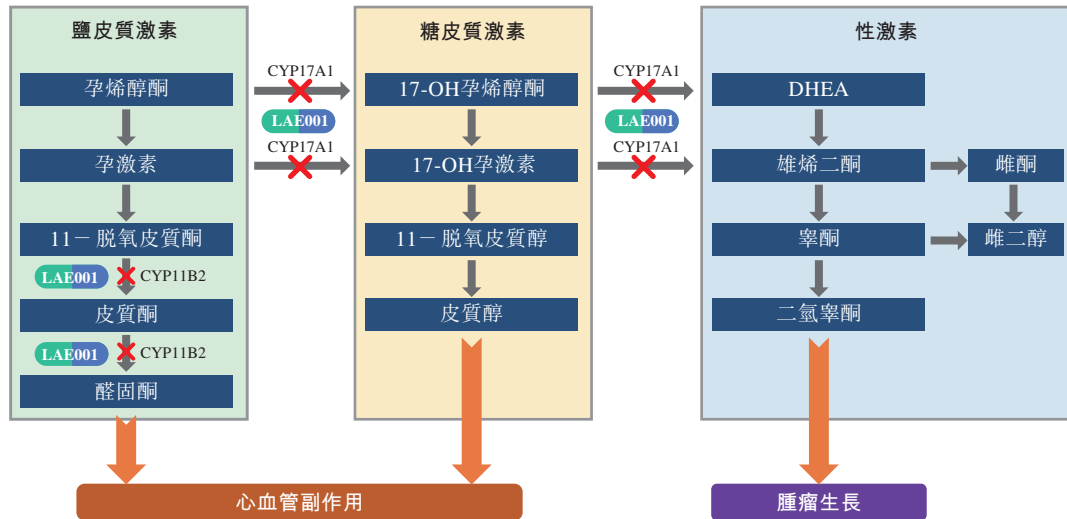
作用機制

雄激素與前列腺的生長和前列腺癌的發生密切相關。因此，內分泌治療已成為前列腺癌的有效治療方法。內分泌治療包括雌激素療法、促性腺激素釋放激素類似物療法、促性腺激素釋放激素拮抗劑療法和雄激素抑制療法，其中雄激素抑制療法可單獨用於早期前列腺癌的治療或聯合手術輔助治療。雄激素治療是前列腺癌臨床治療的主要方法之一，涉及干預雄激素信號通路。CYP11B2酶是類固醇生成途徑中的一種酶，負責催化醛固酮合成級聯的最後三個步驟。其由位於人類染色體8q21-22上的CYP11B2基因進行編碼。心血管疾病的遺傳因素已成為該等疾病進展的風險因素。在該等遺傳因素中，CYP11B2遺傳變異和單倍型在許多心血管疾病（如高血壓、冠心病、心房顫動、心肌病、心力衰竭和其他疾病）的易感性、進展、生存和治療反應中發揮註冊作用。

阿比特龍是一種CYP17A1酶抑制劑，可阻斷雄激素的合成，從而提高mCRPC和mHSPC患者的生存率。醋酸阿比特龍（一種CYP17A1酶抑制劑）目前僅獲准與潞尼松聯合使用。視乎使用時長及劑量，潞尼松可能會引起不良事件。潞尼松的長期給藥累計劑量或即使短期接受高劑量可能會引致骨代謝改變、免疫抑制、高血糖和糖尿病風險增加、肝毒性、情緒和認知功能下降以及肌肉無力。LAE001是一種CYP17A1和CYP11B2（醛固酮合酶）雙靶點抑制劑，可同時阻斷雄激素和醛固酮的合成，及可以在沒有潞尼松的情況下給藥減少潞尼松相關的副作用。

業 務

下圖說明LAE001的作用機制：



詞彙表及縮略語：

DHEA：脱氫表雄酮

資料來源：本公司數據

市場機會及競爭

LAE001 治療mHSPC的市場機會

根據弗若斯特沙利文的資料，全球和中國的前列腺癌發病率預計將分別由2021年的145.15萬人和12.09萬人增至2030年的181.51萬人和19.93萬人。局部治療後複發或遠處轉移的前列腺癌患者通常對雄激素剝奪治療(ADT)有反應。HSPC是前列腺癌患者對激素治療(通常是ADT)產生有效反應的階段。目前，治療mHSPC的SOC主要包括化學療法及抗雄激素療法組成，包括醋酸阿比特龍及恩扎盧胺。然而，醋酸阿比特龍和恩扎盧胺都有長期的副作用，幾乎所有的mHSPC患者最終均會產生獲得性耐藥，結果並無有效的治療選擇。

由於阿比特龍是一種CYP17A1酶抑制劑，不能應對CYP11B2酶，因此需要與皮質類固醇或GnRH類似物聯合用藥來控制副作用。相比之下，LAE001在臨床前研究中表現出對CYP17A1和CYP11B2酶的高效力和選擇性。LAE001的CYP11B2抑制活性有可能通過降低血漿醛固酮水平而降低阿比特龍觀察到的鹽皮質激素過量效應。目前，我們的臨床結果證明LAE001用於治療mCRPC的治療潛力。我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國開始LAE001的III期MRCT註冊試驗，並於2027年就mHSPC適應症向FDA及中國藥監局提交LAE001的NDA。

業 務

競爭格局

根據弗若斯特沙利文的資料，目前，全球只有一種CYP17A1抑制劑獲批進行商業化，即阿比特龍。全球有11款進入臨床試驗的抗雄激素藥物，而LAE001是唯一一款正在進行臨床開發的CYP17A1及CYP11B2抑制劑。在中國，有五款進入臨床試驗的抗雄激素藥物，而LAE001是唯一一款進入臨床試驗階段的CYP17A1抑制劑。

美國及中國上市的抗雄激素藥物								
獲批藥物	氟他胺	比卡魯胺	尼魯米特	阿比特龍	恩扎盧胺	阿帕他胺	達洛魯胺	瑞維魯胺
商品名	Fulgrel	Casodex	Nilandron	Zytiga	Xtandi	Erleada	Nubeqa	艾瑞恩
機理	AR抑制劑	AR抑制劑	AR抑制劑	CYP17A1抑制劑	AR抑制劑	AR抑制劑	AR抑制劑	AR抑制劑
公司	輝凌	阿斯利康	Concordia	楊森生物科技	安斯泰來	楊森生物科技	拜耳	恆瑞醫藥
美國批准時間	1989年	1995年	1996年	2011年	2012年	2018年	2019年	未獲批准
2020年全球收入 (百萬美元)	不適用	388.3	不適用	2,767.6	5,134.3	760.0	317.0	不適用
2022年美國市場價格 (美元)	不適用	115.0 (50mg)	285.8 (150mg)	94.8 (250mg)	113.8 (40mg)	117.8 (60mg)	106.7 (300mg)	不適用
2022年美國每月治療費用 (千美元)	不適用	3.5 (PFS:不適用)	3.5 (PFS:21.1)	11.4 (PFS:不適用)	13.6 (mCRPC PFS:19.5 nmCRPC PFS:36.6 mHSPC PFS:不適用)	14.1 (mHSPC PFS:不適用 nmCRPC PFS:40.5)	12.8 (PFS:40.4)	不適用
FDA批准適應症	B2-C期 前列腺癌、 D2期轉移性 前列腺癌	轉移性 前列腺癌	轉移性 前列腺癌	mCRPC、HSPC	CRPC、mHSPC	mHSPC、nmCRPC	nmCRPC、mHSPC	不適用
中國批准時間	2003年	1999年	未獲批准	2015年	2019年	2019年	2021年	2022年
中國藥監局批准適應症	前列腺癌	晚期前列腺癌	不適用	mCRPC、mHSPC	mCRPC、nmCRPC	nmCRPC、mHSPC	nmCRPC、mHSPC	mHSPC
獲納入中國國家醫保目錄	B類	B類	不適用	B類	B類	B類	B類	B類
中國仿製藥批准狀況	有	有	不適用	有	有	無	無	無
2020年中國收入 (人民幣百萬元)	20.5	776.6	不適用	1,614.3	141.5	38.9	不適用	不適用
2021年中國市場價格 (人民幣元)	不適用	31.0 (50mg)	不適用	108.5 (250mg)	69.6 (40mg)	332.5 (60mg)	196.7 (300mg)	不適用
2021年中國仿製藥市場價格 (人民幣元)	3.8 (250mg)	25.0 (50mg)	不適用	30.0 (250mg)	48.2 (40mg)	不適用	不適用	不適用
2021年中國每月治療費用 (人民幣千元)	不適用	0.9 (PFS:不適用)	不適用	13.0 (PFS:不適用)	8.4 (mCRPC PFS:19.5 nmCRPC PFS:36.6)	39.9 (mHSPC PFS:不適用 nmCRPC PFS:40.5)	23.6 (PFS:40.4)	不適用
2021年中國仿製藥每月治療費用 (人民幣千元)	0.3 (PFS:不適用)	0.8 (PFS:不適用)	不適用	3.6 (PFS:不適用)	5.8 (mCRPC PFS:19.5 nmCRPC PFS:36.6)	不適用	不適用	不適用

附註：

- 截至2023年4月30日，獲批准的抗雄激素藥物有超過15種仿製藥競爭對手。倘藥物的通用名被列入國家醫保目錄，則該通用名下的原研藥及仿製藥均會被納入國家醫保目錄並可報銷。一旦藥物被納入國家醫保目錄，在中國採購該藥物必須遵守帶量採購規定。
- 收入包括原研藥及仿製藥的收入。
- 該圖表不包括ADT藥物。
- 資料截至2023年4月30日。

資料來源：中國藥監局、FDA、弗若斯特沙利文分析

業 務

全球管線

藥物名稱	靶點	公司	適應症	期	首次發佈日期
SHR3680	AR抑制劑	恆瑞醫藥	HSPC、mCRPC、 晚期乳腺癌	III期	2018年5月9日
HC-1119	AR抑制劑	海創藥業	mCRPC	III期	2019年2月22日
Seviteronel/VT-464	CYP17A1及AR 雙靶點抑制劑	Innocrin Pharmaceuticals	CRPC、HR+ 乳腺癌、 TNBC	II期	2013年12月17日
普克魯胺/GT0918	AR抑制劑	開拓藥業	mCRPC	II期	2019年4月2日
TRC253	AR抑制劑	Tracon	mCRPC	I/II期	2016年12月9日
ODM-208	CYP11A1	Orion Corporation/Merck	mCRPC	I/II期	2018年2月19日
LAE001	CYP17A1及CYP11B2 雙靶點抑制劑	來凱醫藥	mHSPC*	II期	2019年2月18日
ODM-209	CYP11A1	Orion Corporation	轉移性/晚期 前列腺癌、 轉移性/晚期 乳腺癌	I/II期	2019年3月18日
EPI-7386	AR抑制劑	ESSA Pharmaceuticals	mCRPC	I/II期	2021年10月13日
TAS3681	AR抑制劑	Taiho Oncology	mCRPC	I期	2015年10月2日
ONC1-0013B	AR抑制劑	Avionco LLC	mCRPC	I期	2017年3月3日

附註：僅包括腫瘤藥物。該圖表不包括雄激素剝奪療法(ADT)藥物或PROTAC。首次發佈日期指首次公開宣佈適應症臨床試驗處於最領先臨床階段的日期。資料截至2023年4月30日。

- * 我們目前正進行LAE001單藥療法用於治療mCRPC的II期臨床試驗。作為我們對LAE001用於治療前列腺癌的臨床開發策略一部分及根據mCRPC試驗的臨床數據，我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國開始III期MRCT註冊試驗，並就mHSPC提交NDA。

中國管線

藥物名稱	機理/靶點	公司	適應症	期	首次發佈日期
普克魯胺	AR抑制劑	開拓藥業	mCRPC	III期	2018年7月2日
HC-1119	AR抑制劑	海創藥業	mCRPC	III期	2019年3月1日
ISIS560131/AZD5312	AR抑制劑	Pyramid Laboratories	AR-V7陽性 mCRPC	II期	2021年4月29日
LAE001	CYP17A1及CYP11B2 雙靶點抑制劑	來凱醫藥	mHSPC*	II期	2019年4月25日
TQB3720	AR抑制劑	正大天晴藥業	mCRPC	I期	2021年1月26日

附註：僅包括腫瘤藥物。首次發佈日期指首次公開宣佈適應症臨床試驗處於最領先臨床階段的日期。該圖表不包括ADT藥物或PROTAC。資料截至2023年4月30日。

- * 我們目前正進行LAE001單藥療法用於治療mCRPC的II期臨床試驗。作為我們對LAE001用於治療前列腺癌的臨床開發策略一部分及根據mCRPC試驗的臨床數據，我們計劃於2023年第四季度就mHSPC在中國及美國開始III期MRCT註冊試驗，並就mHSPC提交NDA。

資料來源：參考ClinicalTrials.gov的全球試驗、參考CDE的全球試驗、弗若斯特沙利文分析

業 務

競爭優勢

高效及高選擇性

LAE001是一種高效且可逆的CYP17A1和CYP11B2酶抑制劑。根據公開數據，其抑制幾種物種的CYP17A1，且作用於重組人酶，其效力與阿比特龍相當。此外，阿比特龍是一種並不抑制CYP11B2的不可逆甾體類CYP17A1抑制劑。LAE001同等抑制CYP17A1的17 α -羥化酶和17、20-裂解酶活性，從而降低血漿雄激素和皮質醇水平，如醛固酮。此外，LAE001的CYP11B2抑制活性有可能通過降低血漿醛固酮水平而降低阿比特龍觀察到的鹽皮質激素過量效應。此外，由於LAE001對CYP酶（3A4、2C9、2D6）具有高選擇性，故與阿比特龍相比，其為最佳的聯合治療夥伴。

治療mCRPC的安全性及療效良好

在獲得授權引進後，我們證實LAE001單藥治療mCRPC的療效。LAE001單藥治療表現出良好的安全性，避免了阿比特龍和潑尼松聯合治療中出現醛固酮增多症相關症狀的不良事件。視乎使用時長及劑量，潑尼松可能會引起不良事件。潑尼松的長期給藥累計劑量或即使短期接受高劑量可能會引致骨代謝改變、免疫抑制、高血糖和糖尿病風險增加、肝毒性、情緒和認知功能下降以及肌無力。下表載列阿比特龍及LAE001治療mCRPC的臨床療效。雖然並未對其進行頭對頭分析，但我們相信，從LAE001與阿比特龍療法的比較中，仍然可以獲得寶貴的見解。

試驗ID及階段	NCT00473512 II期	NCT00474383 II期	NCT00485303 II期	NCT03843918 I期
研究治療	Abi+地塞米松	Abi+潑尼松 /潑尼松龍	Abi+潑尼松 /潑尼松龍	LAE001
患者(n)	42	47	58	20
過往治療				
未使用Abi/Enza	是	是	是	是
未使用多西他賽	是	否 (47名患者全數 對多西他賽失效)	否 (58名患者全數 對多西他賽失效)	否 (4/20名患者對 多西他賽失效)
PSA進展的 中位時間 (月)	7.4	5.6	5.6	12.9
PSA應答				
較基準>50%	67%	51%	36%	80%
較基準>90%	19%	15%	16%	60%
主要不良事件	低鉀血症、 高血壓、 體液瀰留及 偏頭痛	高血壓、 低鉀血症、 水腫、 高血糖	疲勞、呼吸困難、 AST/ALT升高	血小板減少、 低鉀血症、 高血壓

業 務

附註：藥物之間並無進行頭對頭比較臨床研究。某種藥物的臨床試驗不能直接與另一種藥物的臨床試驗比較，且未必可以代表整體數據。

Abi：阿比特龍；Enza：恩扎盧胺；AST：天門冬氨酸轉氨酶；ALT：丙氨酸氨基轉移酶

資料來源：本公司數據G Attard等人，2009年；AHM Reid等人，2010年；AC Danila等人，2010年

臨床試驗結果概要

下表載列LAE001的關鍵臨床研究概覽：

試驗名稱	試驗ID	發起人	地點	設計	研究組別	狀況	主管機構	適應症	計劃患者	實際患者
									入組人數	入組人數
LAE001治療mCRPC的I/II期臨床試驗	NCT03843918	本公司	中國	開放性試驗	I期：單組別LAE001單藥療法治療，以進行安全性及耐受性評估	I期：已完成；II期：正在進行中	中國藥監局	mCRPC	I期：31；II期：40	I期：31(數據截止日期為2022年1月15日) II期：2(截至最後可行日期)
LAE001與潑尼松共同使用聯合治療mCRPC的I期臨床試驗	NCT01647789	諾華	美國、比利時、加拿大及西班牙	開放性試驗	單組別聯合治療(LAE001+潑尼松)，以進行療效及安全性評估	I期：已完成；II期：正在進行中	FDA、比利時聯邦藥品和保健品局、加拿大衛生部、西班牙藥品和醫療器械局	mCRPC	74	31(數據截止日期為2016年2月3日)

我們在中國發起的LAE001治療mCRPC的I/II期臨床試驗

概述。該項研究乃在中國治療mCRPC患者的I/II期研究。I期研究的目標是研究LAE001單一療法治療mCRPC患者的安全性和耐受性，並確定藥物的MTD和RP2D。I/II期臨床試驗的I期及II期部分為單獨及獨立的試驗。I期研究包括Ia期研究及Ib期研究。Ia期研究的主要終點是不良事件的頻率及強度，包括劑量限制性毒性(DLT)。Ib期研究的主要終點是PSA應答率。II期研究的主要終點是確定治療後前列腺特異性抗

業 務

原下降超過50%的受試者比例。I期研究的結果表明，使用LAE001單一療法足以治療mCRPC，而無需使用潑尼松，乃由於研究結果顯示，與諾華發起的LAE001聯合潑尼松治療mCRPC的I期臨床試驗結果相比，使用PSA應答所測量的療效更好。

試驗設計。I期研究是一項對從未接受過化療或接受過化療（化療失敗或不耐受）的mCRPC患者進行的劑量遞增研究，並優先招募化療失敗的患者。由於mCRPC的SOC是化療和雄激素／雄激素受體，假若使用LAE001治療的化療初期患者表現出良好的療效，將會進一步證明LAE001作為一線治療的市場潛力。Ia期是一項劑量遞增研究，以確定LAE001治療mCRPC患者的RP2D水平，而Ib期研究的目的是對LAE001單一療法治療mCRPC患者的安全性和抗癌療效進行概念驗證研究。Ia期研究建議的初始劑量為50mg BID，升級劑量分別為75mg BID、100mg BID和125mg BID。Ib期研究的劑量為50mg BID。RP2D將基於對劑量遞增的安全性、PK、PD和療效數據的綜合分析確定。II期研究的劑量將使用I期臨床試驗中確定的RP2D。II期研究是一項基於雄激素剝奪治療法治療的單組試驗，主要目的是評估LAE001對mCRPC患者的療效及安全性。II期研究計劃招募約40名患者。

試驗狀態。我們於2019年5月啟動I期試驗，並於2021年9月13日完成I期研究。17名受試者入組劑量遞增Ia期（50mg、75mg、100mg和125mg），並已選定50mg BID的劑量作為RP2D。另有14名受試者入組劑量擴展Ib期（RP2D：50mg）。I期臨床試驗已經完成（所有Ia及Ib期研究主要終點已達成），而我們已啟動II期研究，以進一步評估劑量於mCRPC患者中的安全性及療效。

安全數據。截至數據截止日期（2022年1月15日），最常見的不良事件為低鉀血症、高血糖、貧血、高血壓、外週水腫、血小板計數減少、天冬氨酸轉氨酶升高和心電圖QT延長。26名（83.9%）受試者報告低鉀血症，全部疑似與LAE001相關。15名（48.4%）受試者報告高血糖症，均為一級，其中三名與LAE001無關。12名（38.7%）受試者出現貧血，均為一級或二級，其中五名與LAE001無關。在10名（32.2%）受試者中觀察到高血壓，其中9名疑似與LAE001相關，而一名患有三級高血壓的受試者與LAE001無關。

療效數據。截至數據截止日期2022年1月15日，於27名可評估患者中，20名患者（74%）的PSA應答下降超過50%、14名患者（52%）PSA應答下降超過90%。於50mg BID RP2D隊列中的20名可評估患者，16名患者（80%）PSA應答下降超過50%、12名患者（60%）PSA應答下降超過90%。

業 務

諾華發起的LAE001聯合潑尼松給藥治療mCRPC的I期臨床試驗

概述。這是一項針對成年mCRPC患者的開放性、多中心I期研究。I期研究的主要目的是估計口服LAE001聯合潑尼松給藥治療成年mCRPC患者的MTD或RP2D。

試驗設計。I期劑量遞增研究的患者均連續接受每日口服LAE001膠囊與潑尼松聯合給藥，每天兩次，持續28日(4週)週期，週期之間並無中斷。LAE001的初始劑量為50mg BID，與5mg BID潑尼松聯合給藥，週期為28日。劑量遞增一直持續到估計MTD或RP2D。

試驗狀態。諾華於2012年12月4日啟動試驗，並於2016年2月3日完成I期研究。I期劑量遞增研究招募和治療31名患者。

安全數據。最常報告的不良事件包括全身性疾病及給藥部位各種反應(67.7%)、胃腸系統疾病(67.7%)、檢查(64.5%)、肌肉骨骼和結締組織疾病(61.3%)以及代謝和營養類疾病(51.6%)。總體而言，24名患者(77.4%)有3/4級不良事件及11名患者(35.5%)有疑似與研究藥物相關的3或4級不良事件。最常報告的疑似與研究藥物相關的3/4級不良事件包括血小板減少症(5名患者；16.1%)、血小板計數減少(3名患者；9.7%)、低鈉血症(2名患者；6.5%)和高鉀血症(2名患者；6.5%)。3/4級不良事件一般可通過使用調整或暫時中斷藥物劑量、合併用藥及/或住院或延長住院時間加以控制。

療效數據。總體而言，在治療12週時或之後，200 mg BID的4名患者、100mg BID的2名患者、50mg和150mg BID治療組各一名患者的PSA與基線相比降低了50%以上。50mg BID組的PSA與基線相比的最佳百分比變動中位數較高(-27.6%)，其次是200mg BID組(-11.9%)和100mg BID組(-10.7%)。LAE001的RP2D確定為100mg BID。

臨床開發計劃

我們已在中國完成I/II期研究的I期臨床試驗並啟動II期臨床試驗，以mCRPC的II期推薦劑量(RP2D)評估LAE001單藥療法的安全性及療效。我們預期將於2023年第三季度在中國完成II期研究並獲得初步結果。由於(i)抗雄激素療法通過阻斷mCRPC和mHSPC患者的雄激素合成，以兩者相同作用的用機制發揮抗腫瘤作用、(ii) mCRPC及mHSPC分別為前列腺癌的晚期及早期階段，倘藥物療效和安全性在mCRPC階段得到充分確立，則該藥物可能對治療mHSPC患者有效、(iii) mCRPC患者的治療選擇有限，

業 務

因此就患者招募而言，mCRPC更適合早期臨床研究及(iv)由於mCRPC患者處於癌症晚期，預期壽命較短，因此與mHSPC患者相比，mCRPC患者的治療效果可於較短隨訪期內觀察到，從而縮短藥物開發時間，我們計劃遵循前列腺癌抗雄激素療法的共同發展策略，利用在中國進行的LAE001單一療法治療mCRPC I/II期研究的臨床試驗結果，於2023年第四季度在中國及美國啟動mHSPC的隨機對照雙盲III期試驗或另一項等效MRCT，如隨機對照開放性試驗。我們將於2027年就mHSPC向中國藥監局及FDA申請NDA。

許可後研發活動

在諾華發起的LAE001聯合潑尼松給藥治療mCRPC的I期臨床試驗中，24名患者(77.4%)有3/4級不良事件。最常報告的疑似與研究藥物相關的3/4級不良事件包括血小板減少症(5名患者；16.1%)、血小板計數減少(3名患者；9.7%)、低鈉血症(2名患者；6.5%)和高鉀血症(2名患者；6.5%)。在治療12週時或之後，200mg BID的4名患者、100mg BID的2名患者、50mg和150mg BID治療組各一名患者的PSA與基線相比降低了50%以上。諾華獲得的臨床數據表明，LAE001具有可控的安全性。療效數據亦表明，LAE001對治療前列腺癌具有良好的療效。基於諾華的臨床結果，我們設計了LAE001單藥治療PROC的臨床研究，原因為其對CYP11B2具有額外的活性。我們預計，與醋酸阿比特龍或潑尼松相比，總體副作用會大幅改善，同時對前列腺癌保持類似甚至更好的療效。

我們獲諾華授權引進LAE001時，諾華已進行多項臨床試驗，以評估LAE001的安全性及療效。在該等試驗中，LAE001在患者中總體耐受，並展示良好的療效證據。具體而言，諾華已完成與潑尼松聯合治療mCRPC的I/II期臨床試驗。獲得授權引進後，我們重新制定並完成一項I/II期臨床試驗，以證明LAE001單藥療法治療mCRPC的療效。我們進行的臨床研究的試驗設計與諾華的不同。我們已在中國完成I期臨床試驗並啟動II期臨床試驗，以按LAE001治療mCRPC的RP2D獲取其作為單藥療法的安全性及療效。與諾華發起的LAE001聯合潑尼松治療mCRPC的I期臨床試驗相比，我們的LAE001單一療法臨床試驗在PSA應答方面的療效更好，且副作用可控，表明LAE001單一療法足以治療mCRPC，而無需使用潑尼松。我們還制定並完成LAE001及潑尼松

業 務

加LAE002或多西他賽／潑尼松加LAE002治療接受SOC治療後的mCRPC患者的I期劑量遞增及療效研究。我們開展臨床活動，包括(i)準備臨床試驗設計／框架及方案；(ii)與FDA協調審查及批准我們的臨床試驗；(iii)協調所有許可後的臨床開發活動；(iv)設計及協調甄選合資格CRO過程，以協助委聘臨床中心及協調臨床研究（一旦開始）；及(v)監督臨床研究。

許可、權利及義務

於2017年6月30日，我們與諾華訂立許可協議。根據許可協議，諾華向我們授予有關許可專利及數據的一項獨家、含特許權使用費、可再許可及可轉讓的許可，以於全球各地開發、使用、製造或已製造及／或商業化LAE001，用於人類的任何及所有治療、預防及／或診斷用途。有關更多詳情，請參閱本節「合作及許可安排－與諾華合作－LAE001許可協議」。

與主管部門的重大溝通

對於LAE001，我們於2018年10月向中國藥監局提交LAE001治療mCRPC的I/II期臨床試驗的IND申請，並於2019年1月獲得其IND批准。我們於2021年9月完成I期研究並獲得中國藥監局批准啟動治療mCRPC的II期試驗。我們將在啟動治療mHSPC的III期試驗前進一步諮詢中國藥監局，並獲得其批准。

根據IND批准以及我們與中國藥監局的持續溝通，截至最後可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們的臨床開發計劃的關注或反對，自相關監管發佈LAE001的批准之日起，概無發生任何重大意外或不利變動。

我們最終可能無法成功開發及銷售LAE001。

LAE005：一種潛在高親和力、阻斷配體的人源化抗PD-L1 IgG4抗體

概述

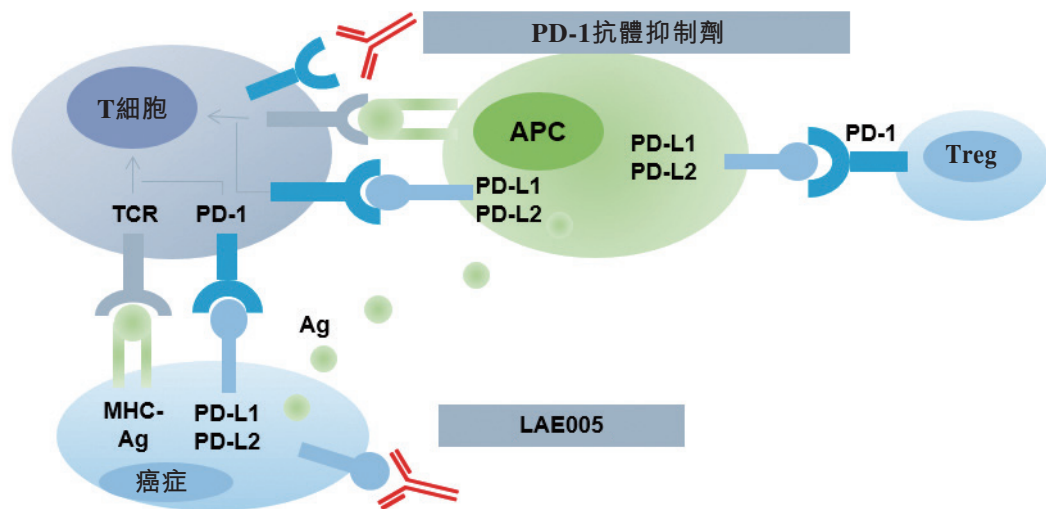
LAE005預期為一種高親和力、阻斷配體的人源化抗PD-L1 IgG4抗體。在臨床前研究及臨床研究中，LAE005證實其與PD-L1強大的結合親和力並具有顯著的抗腫瘤活性。具體而言，我們正評估LAE002及LAE005聯合療法對TNBC患者的治療潛力。我們相信，LAE005與其他協同機制聯用，有可能成為治療TNBC的有效療法。

業 務

作用機制

程序性死亡-1 (PD-1)是一種關鍵的免疫檢查點受體，激活後表達於T細胞上。PD-1通過其配體PD-L1及PD-L2參與，轉導抑制T細胞增殖、細胞因子產生及溶細胞功能的信號。在腫瘤發生過程中，來自多種腫瘤類型的癌細胞利用免疫檢查點通路，如PD-1/PD-L1，以避免被適應性免疫系統檢測到。免疫學單克隆抗體(mAb)抑制劑及其相應的配體，包括PD-1及PD-L1，已在各種實體瘤患者中展示顯著的抗腫瘤活性。LAE005與PD-L1特異性結合，可能導致PD-L1二聚化、構象變動及細胞表面內化，使PD-1不再能夠與PD-L1結合並激活下游信號傳導T細胞抑制。

下圖說明LAE005的作用機制：



詞彙表及縮略語：

PD-L2：程序性死亡配體-2；TCR：T細胞受體；APC：抗原呈遞細胞；Treg：調節T細胞；MHC：主要組織相容性複合體；Ag：抗原

資料來源：公司數據

優勢及市場機遇

LAE005在人或非人靈長類食蟹猴PD-L1轉染的300.19細胞的結合試驗中進行測試。在三個重複實驗中，LAE005與人PD-L1細胞系結合的KD為 0.265 ± 0.048 nM及非人靈長類PD-L1細胞系的KD為 0.559 ± 0.101 nM ($0.08 \mu\text{g}/\text{ml}$)。我們測試LAE005阻斷PD-1及B7.1與300.19細胞上表達的PD-L1結合的能力。LAE005阻斷PD-1配體的 IC_{50} 為 0.021 ± 0.145 nM ($0.003 \mu\text{g}/\text{ml}$)及阻斷B7-1配體的 IC_{50} 為 0.104 ± 0.030 nM ($0.015 \mu\text{g}/\text{ml}$)。

業 務

我們相信，PD-1/PD-L1類藥物在中國具有龐大商業機會。過去五年全球PD-1/PD-L1市場快速增長，由2017年的101億美元增至2021年的344億美元，年複合增長率為35.9%。目前可獲得的臨床數據表明，全球及中國部分最常見的癌症，如肺癌、胃癌、肝癌及食道癌，對PD-1/PD-L1類藥物有反應。考慮到對PD-1/PD-L1類也有反應的其他癌症類型（如膀胱癌、黑色素瘤及腎癌），2021年中國對PD-1/PD-L1抗體治療有潛在反應的癌症總體年發病率超過四百萬人。

儘管單藥療法的臨床結果令人鼓舞，但作為單藥療法的抗PD-1/PD-L1藥物並不總是有效。許多患者並無從抗PD-1/PD-L1治療中受益（原發性耐藥）。一些反應者在反應期後複發（獲得性耐藥）。由於免疫相關不良事件的發生，部分患者不得不暫停進行中的治療。因此，針對PD-1/PD-L1通路及耐藥機理的聯合療法為提高耐藥患者的敏感性提供依據。基於抗PD-1/PD-L1作為單藥療法的有限治療效果，迫切需要探索有效的組合方法來克服抗PD-1/PD-L1療法的耐藥性並為臨床應用提供見解。PD-1/PD-L1阻斷與輔助策略的聯合治療已顯示出提高臨床活動的概率、持續時間及效力的潛力。我們正在評估LAE005與AKT抑制劑LAE002聯合療法TNBC的治療潛力，以證明其療效。

目前，有七種獲FDA批准的PD-1/L1單克隆抗體。全球有超過30款進入臨床試驗的藥物。

獲FDA批准的PD-1/L1單克隆抗體

公司	通用名	品牌名稱	FDA批准月份	FDA批准適應症
Merck	帕博利珠單抗	可瑞達 [®]	2014年9月	黑色素瘤、NSCLC、HNSCC、cHL、PMBCL、泌尿上皮癌、胃癌、食道癌、子宮頸癌、HCC、MCC、RCC、MSI-H/dMMR CRC、MSI-H/dMMR CRC、子宮內膜癌、TMB-H癌、cSCC、TNBC
BMS	納武利尤單抗	歐狄沃 [®]	2014年12月	不可切除或轉移性黑色素瘤、NSCLC、惡性胸膜間皮瘤、晚期RCC、cHL、HNSCC、泌尿上皮癌、MSI-H/dMMR CRC、HCC、食道癌、胃食管結合部癌及食道腺癌
Regeneron/ 賽諾菲	西米普利單抗	LIBTAYO [®]	2018年9月	NSCLC、BCC、轉移性或局部晚期CSCC
葛蘭素史克	多塔利單抗	JEMPERLI [®]	2021年4月	dMMR復發或晚期子宮內膜癌或實體瘤

業 務

公司	通用名	品牌名稱	FDA批准月份	FDA批准適應症
羅氏	阿替利珠單抗	泰聖奇®	2016年5月	泌尿上皮癌、NSCLC、SCLC、HCC、黑色素瘤、腺泡狀軟組織肉瘤(ASPS)
Merck/輝瑞	阿維魯單抗	BAVENCIO®	2017年3月	轉移性默克爾細胞癌、局部晚期或轉移性泌尿上皮癌、晚期RCC
阿斯利康	度伐魯單抗	英飛凡®	2017年5月	NSCLC、ES-SCLC、晚期膽道癌

附註：資料截至2023年4月30日。

資料來源：FDA、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

在中國，有10種PD-1單克隆抗體及五種PD-L1單克隆抗體獲中國藥監局批准。中國有超過30款進入臨床試驗的藥物。

獲中國藥監局批准的PD-1單克隆抗體

INN	商品名稱	公司	批准日期	適應症	價格 (人民幣元)	劑量	注射方法	2020年收益 (百萬美元)	國家醫保 目錄狀況	納入PAP或 國家醫保目錄後 每年費用 (人民幣千元)
納武利尤單抗	歐狄沃	BMS	2018年6月	NSCLC、頭頸鱗狀細胞癌、胃或胃食管結合部腺癌、胸腺鱗狀細胞癌、結腸直腸癌、肝癌、TNBC、泌尿上皮癌	100mg： 人民幣9,250元； 40mg： 人民幣4,587元	3mg/kg， 每兩週一次	靜脈	6,992.0 (全球)	無	108.2
帕博利珠單抗	可瑞達	默沙東	2018年7月	黑色素瘤、NSCLC、食道鱗狀細胞癌、頭頸鱗狀細胞癌、結腸直腸癌、肝癌、TNBC	100mg：人民幣17,918元	2mg/kg， 每三週一次	靜脈	14,380.0 (全球)	無	93.2
特瑞普利單抗	拓益	君實生物	2018年12月	黑色素瘤、鼻咽癌、泌尿上皮癌、食管癌、NSCLC	80mg：人民幣906元	3mg/kg， 每兩週一次	靜脈	160.5	乙類	57.4
信迪利單抗	達伯舒	信达生物	2018年12月	典型霍奇金淋巴瘤、NSCLC、HCC、食管癌、胃癌、胃食管癌	100mg：人民幣1,080元	200mg， 每三週一次	靜脈	359.7	乙類	36.7
卡瑞利珠單抗	艾瑞卡	江蘇恒瑞	2019年5月	典型霍奇金淋巴瘤、HCC、NSCLC、食道鱗狀細胞癌、NPC	200mg：人民幣2,928元	200mg， 每兩週一次	靜脈	480.0	乙類	76.1
替雷利珠單抗	百澤安	百濟神州	2019年12月	典型霍奇金淋巴瘤、泌尿上皮癌、HCC、NSCLC、鼻咽癌、食管癌、MSI-H/dMMR實體瘤、胃或胃食管結合部(GGE)癌	100mg：人民幣1,450元	200mg， 每三週一次	靜脈	165.6	乙類	49.3
派安普利單抗	安尼可	正大天晴/ 康方生物	2021年8月	復發或難治性典型霍奇金淋巴瘤、NSCLC	100mg：人民幣4,875元	200mg， 每兩週一次	靜脈	不適用	無	19.5
賽帕利單抗	譽妥	藥明生物/ 譽衡生物	2021年8月	復發或難治性典型霍奇金淋巴瘤	120mg：人民幣3,300元	240mg， 每兩週一次	靜脈	不適用	無	171
斯魯利單抗	漢斯狀	復宏漢霖	2022年3月	MSI-H實體瘤、NSCLC、SCLC	100mg：人民幣5,588元	3mg/kg， 每兩週一次	靜脈	不適用	無	285
普特利單抗	普佑恒	樂普生物	2022年7月	MSI-H/dMMR實體瘤、晚期黑色素瘤	不適用	200mg， 每三週一次	靜脈	不適用	無	—

附註：資料截至2023年4月30日。

資料來源：中國藥監局、公司年度報告、弗若斯特沙利文分析

業 務

獲中國藥監局批准的PD-L1單克隆抗體

INN	商品名稱	公司	批准日期	適應症	價格 (人民幣元)	劑量	注射方法	2020年收益 (百萬美元) (全球)	國家醫保 目錄狀況	納入PAP後 每年費用 (人民幣千元)
阿替利珠單抗	泰聖奇	羅氏	2020年2月	SCLC、HCC	1,200mg： 人民幣32,800元	1,200mg， 每三週一次	靜脈	2,965.0 (全球)	無	295.2
度伐魯單抗	英飛凡	阿斯利康	2019年12月	NSCLC	120mg： 人民幣6,066元； 500mg： 人民幣18,088元	10mg/kg， 每兩週一次	靜脈	2,042.0 (全球)	無	217.1
恩沃利單抗	恩維達	思路迪醫藥/ 康寧保瑞生物製藥/ 先聲藥業	2021年11月	MSI-H/dMMR 晚期實體瘤	200mg： 人民幣5,980元	400mg， 每四週一次	皮下	不適用	無	71.8
舒格利單抗	擇捷美	基石藥業	2021年12月	NSCLC	600mg： 人民幣12,375元	1,200mg， 每三週一次	靜脈	不適用	無	420
Atebraclimab	艾瑞利	江蘇恒瑞	2023年3月	SCLC	不適用	不適用	靜脈	不適用	無	不適用

附註：資料截至2023年4月30日。

資料來源：中國藥監局、公司年度報告、弗若斯特沙利文分析

許可、權利和義務

於2020年2月4日，我們與諾華訂立許可協議。根據許可協議，諾華向我們授予獨家及可再許可的許可，在許可專有技術及專利方面踐行諾華及其聯屬公司的利益，在全球各地研究、開發及商業化LAE005。有關更多詳情，請參閱本節「一 合作及許可安排 — 與諾華合作 — LAE005 許可協議」。

臨床開發計劃

我們獲諾華授權引進LAE005時，諾華已在多項I期試驗中評估LAE005對癌症治療的安全性及療效。LAE005還處於作為單藥及與PDR001（諾華開發的抗PD-1單克隆抗體斯巴達珠單抗）聯合治療的I期試驗，專為患有晚期惡性腫瘤的成年患者而設。我們已於中國啟動聯合LAE002及白蛋白結合型紫杉醇用於治療TNBC的I/II期試驗，以繼續利用臨床價值及探索AKT的潛力。我們計劃於2023年第四季度取得I期數據、於2024年第一季度在中國啟動II期研究，並於2025年第四季度在中國完成II期研究。此研究計劃在註冊階段擴展至中國及美國的MRCT試驗。

截至最後可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們的臨床開發計劃的關注或反對，自相關監管發佈LAE005的批准之日起，概無發生任何重大意外或不利變動。

業 務

我們最終可能無法成功開發及銷售LAE005。

LAE003：一種潛在ATP競爭性AKT強效抑制劑

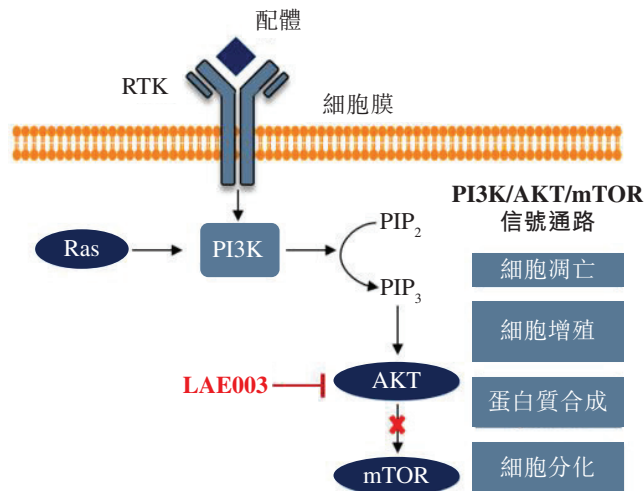
概述

LAE003預期為一種ATP競爭性AKT強效抑制劑。在臨床前研究中，LAE003對AKT1、AKT2及AKT3表現出高效及高選擇性。LAE003目前處於臨床階段，用於癌症治療，而我們正將其重新用於治療遺傳性出血性毛細血管擴張症及普羅特斯綜合症。我們預計LAE003將成為我們在罕見病治療領域的主要候選藥物。

作用機制

AKT是一個絲氨酸／蘇氨酸特異性蛋白激酶家族，在葡萄糖代謝、細胞凋亡、細胞分化及轉錄等許多生物過程中充當介質。迄今為止，AKT家族中的三個成員已被確定，即AKT1、AKT2及AKT3。雖然AKT2主要參與葡萄糖轉運，AKT3在腦組織中高度表達，但AKT1在細胞存活及代謝機理中起關鍵作用。LAE003是一種低納摩爾三磷酸腺苷競爭性AKT激酶抑制劑，可抑制桿狀病毒表達的全長人AKT1、2及3催化合成肽底物的磷酸化。

下圖說明LAE003的作用機制：



詞彙表及縮略語：

RTK：受體酪氨酸激酶；mTOR：哺乳動物雷帕霉素靶蛋白；PIP₂：磷脂酰肌醇(4、5)二磷酸；PIP₃：磷脂酰肌醇-3、4、5-三磷酸

資料來源：本公司數據

業 務

優勢及市場機遇

LAE003預期為一種潛在高效及高選擇性的AKT抑制劑。為表達LAE003的效力和選擇性，檢測LAE003抑制桿狀病毒表達的全長人源AKT1、2和3催化的合成肽底物磷酸化的能力。結果表明，LAE003抑制AKT1、2和3， IC_{50} 值分別為2、16和4 nM，接近激酶測定中使用的酶的標稱濃度(20 nM)。 Ki^* 值在使用較低酶濃度(人源AKT1、2和3分別為0.1、0.7和0.2 nM)的過濾器結合測定中進一步確定。在這種對AKT1、2和3更敏感的測定形式中， Ki^* 值分別為0.1、1.4和1.5 nM。為確認針對AKT1的 Ki^* 值，LAE003對AKT1的效力和結合動力學在使用Sox肽(Sox-AKT-tide)和進展曲線分析的連續熒光強度測定中確定。結果表明，LAE003抑制AKT1， Ki^* 值為0.066 nM。

遺傳性出血性毛細血管擴張症(HHT)是一種常染色體顯性遺傳血管病，其特徵是皮膚黏膜和內臟血管畸形，導致小動脈和小靜脈之間直接連通。此過程被認為是逐步發生，首先是毛細血管後小靜脈的擴張，其後是小動脈擴張，然後是介入的毛細血管床喪失。由於血管發育異常，HHT患者往往在靜脈和動脈之間形成龐大的血管網絡，包括毛細血管擴張、動靜脈畸形(AVM)和動靜脈瘻。儘管HHT無法治癒，但有針對HHT症狀的治療方法。HHT的原因是ALK1/ENG/SMAD功能喪失突變。研究表明，ALK1/ENG/SMAD突變導致內皮細胞中PI3K/AKT和VEGFR2通路的激活。近期研究顯示，PI3K-AKT信號在幾種HHT模型中被過度激活，且其抑制降低AVM。作為一種AKT抑制劑，我們相信LAE003可以減少AVM以緩解HHT的症狀。

普羅特斯綜合症是一種罕見的複雜綜合症，其臨床表現具有非典型骨骼生長。發病可能涉及身體的任何部位，通常發生在嬰兒期。這種疾病的治療僅限於支持性護理及手術干預。基因嵌合(例如激活的AKT1突變)顯示可能是導致普羅特斯綜合症的重要原因。由於LAE003可能有效抑制該等AKT突變，我們相信LAE003具有潛力成為普羅特斯綜合症的有效治療方法。

許可、權利和義務

於2018年5月9日，我們與諾華訂立許可協議。根據許可協議，諾華向我們授予有關許可專利及數據的一項獨家、含特許權使用費、可再許可及可轉讓的許可，以於全球各地開發、使用、製造或已製造及／或商業化LAE003，用於人類的任何及所有治療、預防及／或診斷用途。有關更多詳情，請參閱本節「合作及許可安排」與諾華合作－LAE002及LAE003許可協議」。

業 務

臨床開發計劃

我們獲諾華授權引進LAE003時，LAE003處於不同癌症適應症的多個I期、II期臨床試驗。我們正在將LAE003重新用於治療遺傳性出血性毛細血管擴張症及普羅特斯綜合症等罕見疾病。為進一步發掘LAE003的治療潛力，我們將繼續探索可能比單藥療法具有更好臨床結果的聯合療法。為此，我們正在探索與全球合作夥伴合作開發LAE003的潛在機會。

LAE002與LAE003的差異包括化合物組成及對AKT1、AKT2及AKT3的抑制效力。出於避免LAE003成為LAE002競爭產品的商業考慮因素，根據其不同的化合物組成及對AKT的抑制效力，LAE002用於癌症治療，而LAE003重新用於罕見疾病治療。為免日後出現潛在競爭，我們計劃要求潛在合作夥伴承諾不直接或間接參加、參與或協助參加或參與LAE003在癌症治療領域的任何開發、製造及商業化。儘管LAE002及LAE003根據同一許可協議獲得引進，我們LAE002及LAE003的許可後開發及商業化屬獨立進行。

我們最終可能無法成功開發及銷售LAE003。

臨床前階段的候選藥物

我們還開發豐富的臨床前候選藥物管線，具有強大的臨床前驗證及市場潛力。為利用我們在腫瘤學及肝纖維化方面的知識並建立這兩個領域的項目之間的協同效應，我們將研究重點放在對癌症免疫監測及肝纖維化逆轉至關重要的免疫細胞。我們正在開發針對NK細胞及T細胞的關鍵調控途徑的多種單克隆及雙特異性抗體，以及針對癌細胞及活化肝星狀細胞(aHSC)的雙功能NK接合劑，均處於藥物發現的不同階段，而我們計劃自2023年起，平均每年至少有一個分子進入臨床階段。

腫瘤候選藥物

儘管ICI已在全球各地獲批用於治療各種癌症適應症，但許多實體瘤患者對ICI治療並無反應或最終產生耐藥性。我們正在開發針對ICI耐藥性機制的免疫腫瘤藥物。我們尤為關注癌症浸潤淋巴細胞表達的抑制性受體（即LAE102、LAE109、LAE111、LAE113及LAE117）及在癌細胞上表達或由癌細胞產生的配體／受體（即LAE112）。我們相信，該等抑制途徑代表開發抗癌藥物的目標，該藥物可以逆轉對ICI的耐藥性。

業 務

我們內部研發最成熟的候選藥物是activin受體ActRIIA mAb LAE102。Activin作為TGFβ家族的一員，因其在癌症發展中的多功能作用，特別是其免疫調節功能而引起越來越多的關注。在幾種癌症類型中，activin的高表達與較短的生存期相關。LAE102是一種潛在有效且選擇性的ActRIIA mAb，在臨床前動物模型中展示出抗腫瘤活性。此外，其增加荷瘤動物的體重。我們於2023年5月獲得LAE102的IND批准，並計劃於2024年上半年在美國開展I期試驗。

肝纖維化候選藥物

除臨床前階段腫瘤候選藥物之外，我們亦就肝纖維化開發一系列臨床前候選藥物，肝纖維化代表另一巨大治療領域未被滿足的醫療需求。我們還設計並驗證一種TGFβ抑制劑LAE106，其僅在纖維化組織中具有活性。肝纖維化發生在慢性肝病中，是由包括膠原蛋白在內的細胞外基質蛋白的過度積累而引起。根據弗若斯特沙利文的資料，全球及中國的肝纖維化患病人數預計將由2021年的804.5百萬人及139.3百萬人分別增至2030年的966.5百萬人及152.3百萬人。患者在移除或消除病原體後控制或治癒病毒感染，已表明肝纖維化可逆轉，近期證據表明，可以通過調節免疫系統逆轉肝纖維化。目前並無全球公認有效的抗肝纖維化藥物。因此，對於防止肝病惡化的抗纖維化療法的醫療需求尚未得到滿足。

我們最終可能無法成功開發及銷售臨床前階段藥物。

合作及許可安排

與諾華合作

LAE001許可協議

於2017年6月30日，我們與跨國公司集團Novartis AG (紐約證券交易所：NVS)的附屬公司諾華訂立許可協議(「**LAE001許可協議**」)，該公司專門從事以創新藥物為主導的醫療健康產品的研究、開發、製造及銷售，當中亦包括高質量的仿製藥。其主要治療領域包括癌症、心血管、腎臟及代謝疾病、免疫學及皮膚病學、眼科、神經科學及呼吸道疾病。其主要營業地點位於瑞士巴塞爾。諾華是我們的股東之一。

諾華是LAE001知識產權的唯一獨家擁有人。根據LAE001許可協議，諾華向我們授予有關許可專利及數據的一項獨家、含特許權使用費、可再許可及可轉讓的許可，以於全球各地開發、使用、製造或已製造及／或商業化LAE001，用於人類的任何及所有治療、預防及／或診斷用途(「**LAE001領域**」)。諾華就製造或已製造LAE001的製造技術，向我們授予一項非獨家、可再許可及可轉讓的許可，以於全球各地在LAE001

業 務

領域內開發或商業化LAE001。諾華授予LAE001製造技術的非獨家許可符合市場慣例，而諾華於其生產的多項產品中採用了相同製造技術。由於我們擁有LAE001化合物的獨家專用生產權，其他公司均沒有生產LAE001的合法權利。

諾華應將與LAE001相關的所有數據及資料及／或據此製造的藥品轉移予我們，以用於諾華或其聯屬公司在全球擁有或控制的LAE001領域，並可在全球數據庫及檔案庫中獲得，包括LAE001製造及／或已製造藥品涉及的相關專有技術。截至最後可行日期，所有有關資料(包括專有技術)已轉移予我們。我們將是我們於協議項下活動所產生的由我們構思、創造、付諸實踐及／或開發的任何發明、專有技術或類似IP權利的唯一擁有者。

作為獲授許可及權利的代價，我們應付的預付款及最高里程碑付款合共為33.5百萬元，其中包括1.0百萬元不可退還的預付款及32.5百萬元里程碑付款，包括開發里程碑付款，分為5.0百萬元至10.0百萬元之間的單獨付款，前提是(a)收到中國兩種不同適應症的監管批准；(b)在美國獲得用於LAE001領域的監管批准；(c)在一個或多個主要歐盟市場獲得用於LAE001領域的監管批准；及(d)在日本獲得監管批准。我們還有義務支付分級特許權使用費，介乎LAE001年度淨銷售額的單位數百分比至低雙位數百分比。截至2022年12月31日，我們已根據LAE001許可協議支付1.0百萬元。

除非提前終止，LAE001許可協議將永久繼續具有十足效力及作用。諾華與我們可以在雙方書面同意後終止LAE001許可協議。根據LAE001許可協議授予我們的所有權利及許可將於任何一方終止後立即終止。僅於發生以下事件後，包括(i)我們未能支付並無爭議的預付款、里程碑費用及特許權使用費，且我們未能於收到諾華的書面通知(指明有關未能付款)30日內對未能付款進行補救；(ii)我們未能遵守或不遵守2017年股東協議，據此，(a)我們須向Novartis AG發行3,288股股份，致使Novartis AG於LAE001許可協議結束時可間接持有來凱醫藥科技的5%股權，及(b)Novartis AG於來凱醫藥科技的最終實益權益須保持於5%，直至來凱醫藥科技的估值達到70百萬元(在此之上，Novartis AG在來凱醫藥科技的最終實益權益將按比例稀釋)。來凱醫藥科技的估值乃考慮於投資時業務前景及候選藥物研發情況後於每輪[編纂]投資時釐定；(iii)我們未經諾華事先書面同意而改變我們的組織架構以致本公司、來凱香港及來凱醫藥科技不再為聯屬公司；(iv)發生「破產事件」，代表就任何一方(諾華或本公司)而言，發生以下任何情況：(a)訂約方是代表或針對來凱醫藥有限公司提起自願或非自願破產程序的主體(在120天內被駁回的非自願破產程序除外)；(b)任命行政接管人、接管人和管理人、臨時接管人、保管人、扣押人或類似人員負責訂約方的絕大部分資產；(c)

業 務

本公司已通過清盤決議案，惟訂約方的償債重建或重組決議案除外；或(d)訂約方董事會通過一項決議案，為其絕大部分資產申請管理令或申請委任管理人；或(v)具有司法管轄權的法院已裁定我們嚴重違反我們盡商業上合理努力在全球LAE001領域內開發、製造及商業化LAE001的義務，且未能於法院裁定後60天內糾正有關違規行為，諾華有權向我們發出書面通知以終止協議。僅發生以下事件，包括(a)諾華嚴重違反其在LAE001許可協議項下的義務且未能糾正有關違約；(b)發生破產事件；及(c)基於重大科學、技術或醫學原因發出45日書面通知後，我們也有權向諾華發出書面通知以終止許可協議。我們向Novartis AG及諾華授出776,437股普通股，以履行我們於2017年股東協議項下的責任，包括(i)於2017年7月向Novartis AG發行3,288股股份以於簽署LAE001許可協議後履行其股份認購義務，而Novartis AG已於2018年4月4日將其於來凱醫藥科技的所有實益權益轉讓予諾華，(ii)於2018年4月向諾華發行563,315股股份予諾華以履行本公司因種子輪融資的攤薄導致的反攤薄義務，及(iii)於2018年5月向諾華發行209,834股股份予諾華以履行本公司因A輪融資的攤薄導致的反攤薄義務。2017年股東協議已被2018年股東協議取代。

根據LAE001許可協議，我們將盡商業上合理努力開發、生產及商業化LAE001，成本和費用由我們自行承擔，並進行開發活動。根據LAE001許可協議，我們在開發LAE001方面的商業上合理努力包括(i)與前列腺癌相關的開發活動，及(ii)我們可能會尋求前列腺癌以外的其他適應症，例如雌激素依賴性子宮內膜癌。根據LAE001許可協議，我們將定期向諾華提供書面總結報告，總結我們進行的研發活動和預期的研發計劃。

董事認為我們一直盡商業上合理努力開發LAE001以及與諾華所訂立的LAE001許可協議終止風險較低，乃基於：(i)我們已完成LAE001治療mCRPC的I/II期研究的I期臨床試驗，並開始II期臨床試驗，符合LAE001許可協議項下規定的研發計劃。有關LAE001許可後研發活動的更多詳情，請參閱「— 臨床階段候選藥物 — 核心產品 LAE001：CYP17A1/CYP11B2雙靶點抑制劑 — 許可後研發活動」。於往績記錄期間，

業 務

LAE001應佔的實際研發費用為人民幣54.1百萬元；(ii)我們的LAE001註冊及商業化計劃已獲諾華批准；(iii)我們預計繼續盡商業上合理努力開發及商業化LAE001。例如，我們計劃繼續開發及商業化LAE005及LAE002，擬在其他應用中分別用作LAE001的聯合療法。有關LAE001開發計劃的更多詳情，請參閱「－臨床階段候選藥物－核心產品LAE001：CYP17A1/CYP11B2雙靶點抑制劑－臨床開發計劃」；(iv)我們計劃將部分[編纂][編纂]淨額用於LAE001的開發及商業化。進一步詳情請參閱本文件「未來計劃及[編纂]用途」；及(v)於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們定期向諾華提供一份書面總結報告，概述我們就LAE001進行的研發活動及預計研發計劃，且諾華並無對我們的臨床進展提出任何疑慮，亦無對我們的商業上合理努力提出質疑。

截至最後可行日期，我們並無意向或計劃在國內或海外市場對外授權LAE001。

LAE002及LAE003許可協議

於2018年5月9日，我們與諾華訂立許可協議（「**LAE002及LAE003許可協議**」）。諾華是LAE002及LAE003知識產權的唯一獨家擁有人。根據LAE002及LAE003許可協議，LAE002的權利及內容與LAE003的權利及內容相同。根據LAE002及LAE003許可協議，諾華向我們授予一項含特許權使用費、可再許可及可轉讓的獨家許可，以於全球各地開發、使用、製造或已製造及／或商業化LAE002及LAE003，用於人類的任何及所有治療、預防及／或診斷用途（「**LAE002及LAE003領域**」）。諾華就製造或已製造LAE002及LAE003的製造技術，向我們授予一項非獨家、可再許可及可轉讓的許可，以於全球各地在LAE002及LAE003領域內開發或商業化LAE002及LAE003。諾華授予LAE002及LAE003製造技術的非獨家許可符合市場慣例，而諾華於其生產的多項產品中採用了相同製造技術。由於我們擁有LAE002及LAE003化合物的獨家專用生產權，其他公司均沒有生產LAE002及LAE003的合法權利。

諾華應將與LAE002及LAE003相關的所有數據及資料及／或據此製造的藥品轉移予我們，用於諾華或其聯屬公司在全球擁有或控制的LAE002及LAE003領域，並可在全球數據庫及檔案庫中獲得，包括與LAE002及LAE003製造有關的相關IP及專有技術。截至最後可行日期，所有有關資料（包括專有技術）已轉移予我們。我們將是僅由我們、我們的聯屬公司或代表我們或代表我們行事的第三方在進行有關LAE002及

業 務

LAE003的開發、製造及／或商業化活動時發現、產生、開發、發明或創建的任何對許可專利及數據以及IP權利的改進的唯一擁有者，並將保留其所有權利、所有權及權益。我們將盡商業上合理努力開發、製造及商業化LAE002及LAE003，成本及費用由我們負擔，並開展開發活動。LAE002及LAE003許可協議中「商業上合理努力」的定義與LAE001許可協議所定義者相同。

作為根據協議獲授許可的代價，我們須支付不可退還的預付款5.0百萬美元及里程碑付款242.5百萬美元，其中包括(i)開發里程碑付款最高57.5百萬美元，分為2.5百萬美元至10.0百萬美元之間的單獨付款，前提是LAE002或LAE003(a)在首個III期註冊臨床試驗的第一次問診對首名患者給藥；(b) NDA首次接納；(c)在中國獲得三種不同適應症的監管批准；(d)在美國獲得三種不同適應症的監管批准；(e)在一個或多個歐盟市場獲得三種不同適應症的監管批准；及(ii)最高185.0百萬美元的銷售里程碑付款在實現四個不同銷售目標後分為單獨付款。每個里程碑於首次實現有關里程碑事件之時即被視作賺取，且僅須付款一次。我們還有義務支付分級特許權使用費，介乎LAE002及LAE003總年度淨銷售額的單位數百分比至低雙位數百分比。截至2022年12月31日，我們已根據LAE002及LAE003許可協議支付5.0百萬美元。

除非提前終止，LAE002及LAE003許可協議將永久繼續具有十足效力及作用。諾華與我們可以在雙方書面同意後終止LAE002及LAE003許可協議。根據LAE002及LAE003許可協議授予我們的所有權利及許可將於任何一方終止後立即終止。僅於發生以下事件後，包括(i)我們未能支付並無爭議的預付款、里程碑費用及特許權使用費，且我們於收到諾華的書面通知(指明有關未能付款)30日內未有對未能付款進行補救；(ii)我們未能遵守或不遵守2018年股東協議，據此，(a)我們須向諾華發行165,200股股份，致使諾華於LAE002及LAE003許可協議結束時可持有來凱醫藥科技的6%股權，及(b)諾華於來凱醫藥科技的最終實益權益須保持於6%，直至來凱醫藥科技的估值達到70百萬美元(在此之上，諾華於來凱醫藥科技的最終實益權益將按比例攤薄)。來凱醫藥科技的估值乃考慮於投資時業務前景及候選藥物研發情況後於每輪[編纂]投資時釐定；(iii)我們未經諾華事先書面同意而改變我們的組織架構以致本公司、來凱香港及來凱醫藥科技不再為聯屬公司；(iv)破產事件(定義與LAE001許可協議相同)；或(v)具有司法管轄權的法院已裁定我們嚴重違反我們盡商業上合理努力在全球LAE002及LAE003領域內開發、製造及商業化LAE002及LAE003的義務，且未能於法院裁定後60天內糾正有關違規行為，諾華有權向我們發出書面通知以終止協議。僅發生以下事件，包括(i)諾華嚴重違反其在該協議項下的義務；(ii)發生破產事件；及(iii)基於重大科學、技術或醫學原因發出45日書面通知後，我們也有權向諾華發出書面通知以終止

業 務

許可協議。我們於2018年5月簽署LAE002及LAE003許可協議後向諾華授出165,200股普通股，以履行我們於2018年股東協議項下的反攤薄責任。自B輪融資當日起，來凱醫藥科技的估值超過70百萬美元。由於2017年股東協議已被2018年股東協議取代，而2018年股東協議之後被D輪股東協議取代，即使來凱醫藥科技的估值隨後跌至70百萬美元以下，我們日後亦無義務向諾華發行額外股份以維持協定的股權比例。D輪股東協議並無載有相關反攤薄機制。

根據LAE002及LAE003許可協議，我們在開發LAE002方面的商業上合理努力包括(i)我們將在諾華I/II期LAE002研究的基礎上開展「LAE002聯合卡鉑和紫杉醇在PROC受試者中的開放性I/II期研究」，將LAE002推進到全球III期註冊試驗研究，初步專注於美國、歐盟及中國的市場批准；(ii)我們將開展臨床前及臨床試驗，評估單獨使用LAE002或與LAE001及潑尼松聯合使用對阿比特龍或恩扎盧胺後復發的mCRPC患者是否有益；(iii)我們將開展臨床前及臨床研究，評估LAE002及LAE001聯合內分泌療法是否能通過控制ER/PR及AKT活性有效治療攜帶PTEN突變的復發性乳腺癌；(iv)我們將尋求合作夥伴，結合免疫腫瘤療法，擴大LAE002的適應症；(v)我們將探索其他腫瘤適應症，如攜帶PTEN突變的胃癌、TNBC、肝癌及食道癌。如實現概念驗證，我們將啟動註冊研究以獲得NDA批准。我們在生產LAE002方面的商業上合理努力使我們能夠初期將與CMO合作生產臨床用LAE002及LAE003。長遠而言，我們基於質量及經濟考量可能會將生產技術轉讓予中國的CMO。

為證明我們的「商業上合理努力」，我們將定期向諾華提供一份書面總結報告，概述我們進行的研發活動及預計研發計劃。

董事認為我們一直盡商業上合理努力開發LAE002以及與諾華所訂立的LAE002及LAE003許可協議終止的相關風險較低，乃基於：(i)我們現時的LAE002臨床研究與諾華要求的研發計劃一致。有關LAE002許可後研發活動的更多詳情，請參閱「一 臨床階段候選藥物 – 核心產品LAE002：一種ATP競爭性AKT抑制劑 – 許可後研發活動」。於往績記錄期間，LAE002應佔的實際研發費用為人民幣271.7百萬元；(ii)我們的LAE002註冊及商業化計劃已獲諾華批准；(iii)我們預計繼續盡商業上合理努力開發及商業化LAE002。例如，我們計劃繼續開發及商業化LAE005及LAE001，擬在其他應用中分別用作LAE002的聯合療法。有關LAE002開發計劃的更多詳情，請參閱「一 核心產品LAE002：一種ATP競爭性AKT抑制劑 – 臨床開發計劃」；(iv)我們計劃將部分

業 務

[編纂][編纂]淨額用於LAE002的開發及商業化。進一步詳情請參閱本文件「未來計劃及[編纂]用途」；及(v)於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們定期向諾華提供一份書面總結報告，概述我們就LAE002進行的研發活動及預計研發計劃，且諾華並無對我們的臨床進展提出任何疑慮，亦無對我們的商業上合理努力提出質疑。

截至最後可行日期，我們並無意向或計劃在國內或海外市場對外授權LAE002。

LAE005許可協議

在2020年2月4日，我們與諾華簽訂許可協議（「**LAE005許可協議**」）。根據LAE005許可協議，諾華向我們授予獨家及可再許可的許可，在許可專有技術及專利方面踐行諾華及其聯屬公司的利益，在全球各地研究、開發及商業化LAE005。我們尚未獲得LAE005製造技術的許可，我們利用本身的製造過程製造LAE005。由於LAE005的製造並非完全依賴諾華的製造技術及且諾華已將分析製造方法轉讓予我們，我們於往績記錄期間與CDMO合作製造LAE005。截至最後可行日期，我們在製造LAE005方面並無遇到任何障礙。我們可隨時全權決定將許可再許可（通過多個層級）予我們的聯屬公司、CRO、CDMO、本地及區域分銷商或其他類似的收費服務提供商而無需另行通知諾華。截至最後可行日期，我們並無LAE005的再許可計劃。

除哈佛學院院長及研究員、丹娜法伯癌症研究院及Novartis AG共同擁有的一項同族專利外，諾華是LAE005知識產權的唯一獨家擁有人。詳情請參閱本節下文「一知識產權」。哈佛學院院長及研究員及丹娜法伯癌症研究院同意諾華向我們授權引進LAE005的共同擁有專利。諾華應將與LAE005相關的所有數據及資料轉移予我們。截至最後可行日期，所有有關資料（包括專有技術）已轉移予我們。由及代表我們、我們的關聯公司或代理人創造、構思或付諸實踐的所有專有技術及專利權，以及其後授予的許可實踐將歸我們所有。

諾華應繼續資助及管理與LAE005有關的臨床研究，該研究被確定為「LAE005單藥及聯合PDR001（諾華開發的抗PD-1單克隆抗體斯巴達珠單抗）治療晚期惡性腫瘤患者的研究(NCT02936102)」(「正在進行的臨床試驗」)，直到在諾華的正常運營過程中完成。概無IND或臨床試驗申請(「CTA」)將轉讓予我們。儘管如此，我們有權使用所有正在進行的臨床試驗相關監管文件內的數據及資料以及建立並向監管機構提交所有必要的文件，以支持我們自有的IND或CTA以及LAE005的進一步開發。除正在進行的臨床試驗外，我們將全權負責與開發LAE005相關的所有監管事宜，成本及費用由我們負擔。通過我們或通過我們的關聯公司或再許可人，我們將盡商業上合理努力開

業 務

發LAE005，並在以下至少一個市場（美國、歐盟主要國家之一、日本或中國）獲得監管批准。LAE005許可協議中「商業上合理努力」的定義與LAE001許可協議所定義者相同。

作為獲授許可及權利的代價，我們應付的預付款及最高里程碑付款合計為128.0百萬美元，其中包括10.0百萬美元不可退還的預付款和118.0百萬美元的里程碑付款，包括(i)最高28.0百萬美元的開發里程碑付款，分為2.0百萬美元至10.0百萬美元之間的單獨付款，前提是(a)第一個註冊試驗首名患者的第一次問診；(b)接受任何司法管轄區的一份生物許可申請或申請在美國以外的任何一個國家或多個國家授權銷售產品；(c)獲得三種不同適應症的監管批准；及(ii)最高90.0百萬美元的銷售里程碑付款在實現三個不同銷售目標後分為單獨付款。我們亦有義務支付分級特許權使用費，介乎LAE005年度淨銷售額的單位數百分比至低雙位數百分比。截至2022年12月31日，我們已根據LAE005許可協議支付10.0百萬美元。

假設諾華或我們嚴重違反任何重大義務，守約方可以向違約方發出書面通知，列明所聲稱的違約細節，如在收到通知後90天內該重大違約未得到糾正，守約方將有權通過向違約方發出書面通知立即終止協議。如發生破產事件（定義與LAE001許可協議相同），我們將立即通知諾華，諾華有權立即以書面通知終止該協議。我們亦可隨時毋需說明原因通過90天事先書面通知終止協議。根據LAE005許可協議授予我們的所有權利及許可將於任何一方終止後立即終止。

在我們獲授權引進LAE005後，我們設計一項臨床試驗，以探索LAE002及LAE005聯合療法對TNBC患者的治療潛力。我們開展許可後研發活動，包括(i)準備臨床試驗設計／框架及方案；(ii)與FDA協調審查及批准我們的臨床試驗，(iii)協調所有許可後的臨床開發活動，(iv)設計及協調甄選合格CRO過程，以協助委聘臨床中心及協調臨床研究（一旦開始）；及(v)監督臨床研究。於往績記錄期間，LAE005應佔的實際研發費用為人民幣32.0百萬元。我們計劃將部分[編纂][編纂]淨額用於LAE005的研發。進一步詳情，請參閱本文件「未來計劃及[編纂]用途」。

業 務

與信達生物合作

於2021年7月6日，我們與香港上市中國生物製藥公司信達生物製藥（香港：1801）的附屬公司信達生物製藥（蘇州）有限公司（「信達生物」）簽訂合作協議（「信達生物合作協議」）。信達生物為我們的獨立第三方。

根據信達生物合作協議，信達生物將與我們合作進行臨床聯合試驗，以評估LAE002及信迪利單抗注射液在實體瘤受試者中同時及順序給藥的安全性、藥代動力學、藥效動力學及初步療效（「研究」）。信達生物將免費提供信迪利單抗注射液，供我們在聯合療法研究中使用。信達生物繼續為信迪利單抗注射液開發所必需由信達生物控制的信迪利單抗注射液的所有專有技術和專利的唯一擁有人。在根據信達生物合作協議進行開發活動時由我們或信達生物創造、構思或轉化為實踐的專有技術，以及聲稱擁有該等專有技術的所有專利權（僅與信迪利單抗注射液或LAE002有關的專有技術除外）應由我們與信達生物共同擁有。

根據弗若斯特沙利文的資料，信迪利單抗是中國上市的抗PD-1單克隆抗體，而信達生物亦計劃在美國將信迪利單抗商業化。其已獲批准用於七種適應症，其中六種均已列入國家醫保目錄，包括：(i)用於治療接受系統化療的復發或難治性經典型霍奇金淋巴瘤；(ii)聯合培美曲塞和鉑類化療用於EGFR或ALK陰性的晚期非鱗狀非小細胞肺癌的一線治療；(iii)聯合吉西他濱和鉑類化療適用於鱗狀非小細胞肺癌的一線治療；(iv)聯合貝伐珠單抗用於既往未接受過系統治療的不可切除或轉移性肝細胞癌的一線治療；(v)聯合順鉑和紫杉醇或順鉑和5-氟尿嘧啶用於食管鱗癌的一線治療；及(vi)聯合含氟尿嘧啶類和鉑類藥物化療用於不可切除的局部晚期、復發或轉移性胃及胃食管結合部癌的一線治療。第七種已獲批准但尚未列入國家醫保目錄的適應症為聯合貝伐珠單抗生物類似藥及化療作為表皮生長因數受體酪氨酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)治療失敗的EGFR突變NSCLC患者的二線治療。截至最後可行日期，信迪利單抗在一項作為食管鱗狀細胞癌二線治療的II期研究及另一項作為鉑類化療後疾病進展的鱗狀NSCLC的二線治療的III期研究中達至主要終點。與化療相比，信迪利單抗聯合鉑類化療方案具有更佳的抗腫瘤療效及臨床益處，致使FDA對信迪利單抗在美國的生物許可牌照申請受理審評。然而，於2022年3月，FDA出具一份完整答覆函（完整答覆函），表示其無法批准將信迪利單抗與培美曲塞和鉑類化療聯合用於晚期NSCLC一線治療的生物製劑

業 務

許可證申請。FDA的結論是，III期臨床試驗（完全在中國進行）的支持數據無法應用於美國人口。彼等指出，與美國一般調查人群相比，該研究人群更年輕，以男性居多，且吸煙者比率較高。完整答覆函亦包括一項額外臨床研究的建議，特別是一項多區域臨床試驗，將轉移性NSCLC的一線標準護理治療與信迪利單抗及化療進行比較，採用非劣效設計，並作為終點的總體生存。截至最後可行日期，信迪利單抗並非獲美國批准的藥品。

我們認為，FDA就信迪利單抗作為晚期NSCLC的一線治療出具的完整答覆函將不會對研究產生重大影響，原因是：(i)聯合研究將在中國進行，且截至最後可行日期，我們並無計劃與信達生物合作在海外進行LAE002及信迪利單抗的聯合研究；或者，即使我們未來決定於中國境外開發LAE002與信迪利單抗的聯合使用，相關的II期或III期臨床試驗將可能被修改或設計為MRCT，以於美國進行足夠的招募，以減輕完整答覆函所述的風險；(ii)儘管有完整答覆函，但如果完整答覆函中的問題得到解決，信迪利單抗在未來仍可能獲FDA批准；及(iii)就有關信迪利單抗作為晚期NSCLC且先前並未接受過PD-1/PD-L1治療的一線治療發佈的完整答覆函，與該研究的適應症（PD-1/PD-L1耐藥性實體瘤）不同，即完整答覆函對研究並無直接指向性。因此，FDA就用於晚期NSCLC一線治療的信迪利單抗發佈的完整答覆函將不會影響我們用於治療PD-1/PD-L1耐藥性實體瘤的LAE002及信迪利單抗的臨床試驗。

我們將成為研究的發起人，負責獲得所有必要的批准及核准，包括監管及機構審查委員會（IRB）的批准及通關，以進行研究，包括向中國藥監局提交IND。信達生物將以適當方式與我們合作，向我們提供任何合理必要的信迪利單抗注射液信息，以使我們能夠履行作為研究發起人的義務。我們將進行研究並領導開發活動，並任用或挽留具有足夠技能及經驗的人員，以良好的科學方式迅速有效地完成研究。我們擁有決策權，全權負責日常經營活動。

各方應自行承擔與其開展或支持任何開發活動有關的內部成本及費用。我們將完全負責與進行研究的開發活動及研究所需的其他活動有關的所有成本及費用，信迪利單抗注射液的費用除外，信達生物將免費提供。

各方同意我們與信達生物共同擁有所有聯合協作技術。任何一方均有權在研究範圍內外使用及利用該聯合協作技術，而無需另一方的同意亦無需向另一方作出解釋。對於聯合協作技術的共同擁有者需要特定許可方能在某些國家／地區利用此類聯合協作技術的國家，各方根據該方對所有聯合協作技術的權利、所有權及利益授予另一方永久性、不可撤銷性、非獨家、全球性、免特許權使用費、悉數繳足、可轉讓及可再

業 務

許可的許可，以利用該聯合協作技術。雙方之間，所有僅與LAE002有關的協作技術的所有權歸我們所有，僅與信迪利單抗注射液相關的所有協作技術的所有權歸信達生物所有。

我們的合作屬非獨家合作，除此之外，於信達生物合作協議的期限內，(i)我們（包括透過我們的聯屬公司）不得與任何第三方合作在中國內地進行LAE002及任何抗PD-1抗體聯合療法的任何臨床試驗；及(ii)信達生物（包括透過其聯屬公司）不得與任何第三方合作在中國內地進行信迪利單抗注射液與任何AKT抑制劑聯合療法的臨床試驗。

我們的平台

我們相信，完全整合的內部研發能力對於我們取得成功至關重要。我們已經建立一個生物製藥平台，以識別針對循證及新靶點候選藥物，提高效率及成功的可能性，同時降低開發成本。我們的平台促進不同功能組之間的合作，並為早期發現及研究提供信息，以培養具有臨床及商業潛力的靶點。我們的平台整合所有必要的功能，以簡化我們從靶點到上市的時間表。我們的平台涵蓋研發、CMC、質量保證及控制、法規事務及商業化。

研發

我們相信研發對我們的未來增長以及我們在全球生物製藥市場保持競爭力的能力至關重要。利用我們的全球業務範圍，我們能夠站在全球生物學及藥物研究的前沿，尋找有吸引力的業務發展機會，執行及密切監控複雜的MRCT。在可預見的未來，隨着我們的所有候選產品享有全球權利，我們的目標是躋身中國及海外市場並獲得地域多元化的經濟回報。

我們致力通過利用我們強大的內部研發能力加強我們從早期藥物發現到臨床開發的管線。截至最後可行日期，我們的研發團隊由58名員工組成。我們亦與CRO合作，支援我們在中國及其他地區的臨床前及臨床研究。我們的研發團隊成員擁有豐富的臨床前及臨床開發經驗，專注於腫瘤及肝臟疾病。於2021年及2022年，我們的研發費用分別為人民幣173.3百萬元及人民幣313.4百萬元。

我們的研發團隊一般負責核心產品及其他管線產品的全球開發。就我們內部發現及開發的候選藥物而言，我們進行的臨床活動包括：(i)協調所有臨床開發活動；(ii)設計臨床研究的關鍵方面；(iii)設計及協調合格CRO的甄選進程，一旦開始便協助訂用

業 務

臨床地點並協調臨床研究；(iv)監督臨床研究；及(v)在中國及美國監督廣泛的監管外聯及協調。就授權引進核心產品而言，我們負責在我們的獲授權地區開發候選藥物。我們從授權合作夥伴授權引進候選藥物後立即開始研發活動。我們已投入大量時間及資源進行授權引進候選藥物的研發，該等努力包括但不限於：(i)設計將在我們獲授權地區實施的臨床試驗及與相關監管機構主動溝通以獲得批准；(ii)準備臨床試驗，包括篩選臨床CRO及臨床地點；及(iii)通過與CDMO合作製造臨床樣本。我們的藥物發現及臨床前研發、臨床開發、CMC及監管事務團隊於授權後期間一直致力於核心產品的開發。

藥物發現及臨床前開發

我們的藥物發現及臨床前開發團隊由顧博士領導，彼在早期藥物發現方面擁有超過20年的經驗。我們發現團隊的主要目標是在腫瘤學及肝纖維化疾病領域發現新靶點及新型候選藥物，主要活動涵蓋靶點發現、篩選化合物以致生成先導化合物、PCC選擇、作出達到IND要求的研究及進行IND備案。此外，我們的團隊亦進行臨床前轉化研究，以支持我們候選藥物的臨床開發。為補充我們的內部能力，該團隊與當地CRO緊密合作，大大提高我們內部發現工作的速度及效率。除LAE002、LAE001、LAE005及LAE003外，所有其他候選產品均由我們的研發團隊發現及開發。我們的主要研發人員於往績記錄期間及直至最後可行日期繼續任職。

截至最後可行日期，在我們的藥物發現及臨床前研發團隊成員中，超過40%已獲得研究生學位，彼等之中50%持有博士學位。我們的研發團隊已為數十項發現計劃作出貢獻。就我們的自行開發管線產品而言，在藥物發現階段，我們的藥物發現及臨床前研發團隊基於對疾病的生物學理解，探索新的化學特性、構效關係(SAR)分析，並就潛在候選藥物的靶分子進行合成及結構優化。在藥物評估階段，我們的藥物發現及臨床前研發團隊協調並完成臨床前研發活動，以評估候選產品的藥理學、藥代動力學及毒理學。憑藉我們的研發平台，我們能夠進行廣泛的臨床前研發活動，包括產品活性篩選、候選產品的細胞功能研究、產品生化研究、生物分子檢測及其他臨床前研發活動。以下為我們的藥物發現及臨床前開發能力的部分要點：

- 我們進行廣泛的生物信息學數據採擷，以確定腫瘤學及肝纖維化疾病的靶點及作用機制。我們設計並實施詳細的生化、細胞及動物研究，以識別靶標的信號通路並驗證其在疾病中的作用。我們試圖通過關注免疫細胞的調

業 務

節途徑以及在癌細胞或活化肝星狀細胞上選擇性表達的靶點，在腫瘤學及肝纖維化疾病領域建立協同作用。

- 利用我們內部的抗體發現專業平台並與CRO合作，我們進行廣泛的篩選，以確定針對選定靶點的新型、強效及選擇性mAb。其後我們基於我們在疾病生物學方面的深厚知識及抗體工程經驗構建雙特異性或雙功能抗體。
- 我們對我們的分子進行廣泛的體外功能研究，例如在調節免疫細胞功能及免疫細胞介導的癌細胞和aHSC細胞殺傷方面的作用。為此，我們建立全面的aHSC研究平台，使我們能夠快速、全面地評估我們的分子在體外對aHSC的影響。
- 我們在動物模型中進行廣泛的臨床前機制驗證研究，以建立PK/PD關係並評估我們候選藥物的抗腫瘤或抗纖維化效率。為此，我們根據候選藥物的作用機制使用各種不同的模型。免疫缺陷小鼠的異種移植模型通常用於評估抗腫瘤候選藥物。免疫活性小鼠的同系腫瘤模型是表徵免疫腫瘤候選藥物的常見選擇。對於抗纖維化候選藥物，我們使用化學或飲食誘導的纖維化模型。
- 候選藥物在機制驗證動物模型中顯示所需活性並符合臨床前候選藥物(PCC)的所有其他標準後，我們之後將候選藥物轉移至CMC及IND前毒性研究。我們的CMC團隊將與我們的CRO合作夥伴合作製造大量候選藥物。在提交IND申請之前，將在動物進行PK及長期毒性研究。

臨床開發

臨床開發團隊

我們的臨床開發團隊由岳勇博士領導，彼在癌症治療方面（尤其是肝癌）擁有超過20年經驗。臨床開發團隊涵蓋大部分關鍵職能，使我們能夠從臨床開發戰略、臨床開發規劃、建立質量保證及控制體系至臨床試驗設計、試驗操作、安全監測、數據管理、數據分析和編程、臨床供應及採購等得到有效執行。

業 務

臨床試驗設計及實施

我們的臨床開發團隊負責我們的試驗設計及執行，並在CRO及SMO的協助下管理臨床試驗程序。我們的快速試驗進展得益於我們(i)豐富的臨床開發經驗，(ii)精心設計的試驗方案，(iii)與試驗地點(即醫院)及相關主要研究人員(PI)密切合作的多中心試驗策略及(iv)高效及有效的試驗執行。

在核心產品及其他管線產品方面，作為我們臨床試驗的發起人，我們的臨床開發團隊負責啟動及資助試驗、制定試驗方案、在整個過程中按照試驗方案及GCP管理涉及多個臨床地點的試驗實施。我們的臨床開發團隊根據候選藥物的差異化概況及目標患者群體以及在中國及美國的臨床實踐，設計及制定試驗方案並準備研究人員手冊，以盡量提高候選藥物的臨床潛力並加快監管審批程序。試驗方案通常包括背景及基本信息、試驗目標及目的、試驗設計及實施方法。

我們的臨床開發團隊亦負責選擇試驗地點。我們根據多項因素選擇試驗地點。我們已與眾多試驗地點(即醫院)及PI建立合作關係，以支持我們進行不同階段的臨床試驗。我們相信，該等機構的規模及地域多樣性為我們在實施大規模臨床試驗方面提供顯著優勢，並使我們能夠同時進行多項臨床試驗。

於2021年及2022年，我們分別與七名及七名首席PI合作，開展候選藥物的臨床試驗。據我們所知，彼等過去或現時與本集團、董事、股東、高級管理層或彼等各自的任何聯繫人概無任何關係。作為我們臨床試驗的發起人，我們主要負責整個試驗的設計及執行。我們的臨床試驗團隊制定試驗方案，並選擇及聘用試驗地點和PI進行臨床試驗。PI主要負責根據我們的試驗方案並根據法律、法規及GCP指南(臨床試驗整體實施的質量標準)開展現場級臨床研究活動。PI定期與我們就試驗進展及觀察結果進行溝通，以評估我們候選藥物的有效性及安全性。每項試驗均有一名首席PI，主要負責確保在整個試驗中遵守試驗方案及良好的臨床實踐。通過試驗過程並在CRO或SMO的協助下，我們密切監控試驗活動，進行現場審核，進行持續的風險評估和安全性評估，審查偏離方案的案例並審查臨床數據，以保護受試者的安全並確保試驗結果的完整性。我們在最後一名受試者完成最後一次就診後收集及分析試驗數據，為候選藥物

業 務

獲得監管批准準備所需文件。我們臨床試驗中PI的角色及職責符合行業慣例。根據法律法規，我們與PI所屬的醫院簽訂協議，並向該等醫院結付費用和開支。為避免任何潛在利益衝突，我們與PI並無訂立任何協議或直接向PI支付任何款項。我們遵照中國相關法律法規進行臨床試驗，該等臨床試驗已按照行業慣例進行。

下表載列於往績記錄期間我們臨床試驗的首席PI的背景：

背景

PI A	泌尿生殖腫瘤多學科團隊主任及中國抗癌協會泌尿生殖腫瘤專業委員會會長。
Thomas Herzog 博士	辛辛那提大學癌症研究所副所長及加州大學醫學院婦產科教授。
William Edenfield 博士	位於卡羅來納州格林維爾的血液學和腫瘤學專家，在醫學領域擁有約30年經驗。彼於1992年畢業於邁阿密大學米勒醫學院。
吳令英博士	現任中國醫學科學院腫瘤醫院婦科腫瘤科主任，中國抗癌協會臨床腫瘤學協作中心常務常委，婦科腫瘤專業委員會委員。
沈琳博士	現任北京大學腫瘤醫院胃腸腫瘤科主任及北京腫瘤防治研究所副所長。
PI B	中國工程院院士，國家新藥（抗腫瘤）臨床研究中心主任，國家癌症中心第六屆學術委員會委員。
Sneha Phadke 博士	現任愛荷華大學健康中心內科－血液學、腫瘤學及血液和骨髓移植臨床副教授。

業 務

轉化研究

我們進行臨床前及臨床轉化研究，以評估候選藥物對特定患者群組的影響。患者一般界定為存在或不存在生物標誌物，或進行若干藥物治療後擴散。此轉化研究大大有助臨床試驗設計並使藥物充分發揮於患者身上令其獲得最大受益。該等見解有助於進一步引導我們走向發現藥物的新方向，並有效地獲得概念驗證結果。我們亦與醫生、科學家及關鍵意見領袖保持廣泛合作，並根據彼等對候選藥物的臨床反饋進一步開發產品（無論是在適應症或潛在治療組合方面）。我們已建立由一流CRO、SMO、研究機構及醫院組成的強大網絡，使我們的候選藥物能夠快速進入臨床階段。

與CRO合作夥伴(包括CRO及SMO)合作

我們與CRO合作夥伴(包括CRO及SMO)合作，根據行業慣例開展及支持我們的臨床前及臨床研究。我們通過權衡各種因素選擇我們的CRO合作夥伴，如彼等的資格、學術及專業經驗、行業聲譽及服務費用。據本公司所深知，彼等過去或現時與本集團、董事、股東、高級管理層或其各自的任何聯繫人概無任何關係。

臨床前CRO合作夥伴主要根據我們的研究設計並在我們監督下提供與我們的候選藥物的臨床前毒性及安全性評估相關的服務，如動物研究。臨床CRO合作夥伴根據我們的試驗設計並在我們監督下提供複雜臨床試驗所需的一系列服務。CRO合作夥伴通常提供整套綜合服務協助我們實施及管理臨床試驗，包括試驗準備、源數據驗證、臨床安全管理、數據管理及報告編製。我們根據特定試驗的複雜性及工作量選擇聘請CRO合作夥伴。我們密切監控CRO合作夥伴的工作，並提供具體指導以確保試驗執行的質量及效率。此方法使我們能夠利用我們內部團隊的經驗，更好地專注於關鍵的臨床試驗要素，如試驗設計、數據分析及決策制定。我們候選藥物的所有人體研究均按照適用的法律、法規及行業標準進行。我們相信，我們與CRO合作夥伴開展臨床前研究及臨床試驗並與之密切合作的能力使我們能夠通過可靠有效地生成必要的數據縮短藥物開發所需時間。

業 務

下表載列於往績記錄期間我們的主要CRO合作夥伴的背景以及其所佔費用：

	背景	截至12月31日止年度		於往績記錄
		2021年 人民幣千元	2022年 人民幣千元	期間總額 人民幣千元
CRO合作夥伴				
CRO A	總部位於美國，於2014年成立，其代表製藥客戶進行臨床試驗，以加快藥物審批流程。	20,533	19,465	39,998
GOG Foundation, Inc.	總部位於美國，於1970年成立，是一家提供婦科惡性腫瘤領域臨床試驗及研究服務的組織。	7,769	24,250	32,019
CRO B	總部位於美國，於1982年成立，提供生物製藥開發及商業外包服務，主要專注於I至IV期臨床試驗及相關實驗室及分析服務。該公司為一家在紐約證券交易所上市的公司。	15,227	12,767	27,994
CRO C	總部位於上海，於2010年成立，提供非臨床安全性評價、非臨床藥代動力學研究、臨床前及臨床生物標誌物分析以及藥物應用諮詢服務。	—	15,648	15,648
CRO D	總部位於上海，於2016年成立，是一個致力於幫助客戶加快向全球患者提供創新解決方案的臨床開發合作夥伴。	6,125	3,520	9,645
總計		49,654	75,650	125,304

業 務

於2021年及2022年，與CRO合作夥伴有關的費用計入我們的研發費用，分別為人民幣76.5百萬元及人民幣121.0百萬元。我們主要根據類似服務的當時市場價格、入組患者的數目、臨床試驗的時間、服務週期數目、所監察中心數目及所提供服務的質量及內容釐定與CRO合作夥伴有關的服務費。

化學、生產及控制及製造

*CMC*團隊

我們的化學、生產及控制（「CMC」）團隊由Feng Tao博士領導，彼在各種產品的藥物開發及製造方面擁有豐富經驗。截至最後可行日期，我們的CMC團隊由六名專業人士組成，彼等在知名生物製藥及製藥公司的工藝開發、生產及質量管理方面擁有豐富的經驗。我們的CMC團隊負責(i)工藝開發、擴大生產規模、優化、增強特性及驗證；(ii)建立分析方法及驗證；及(iii)臨床藥物製造及商業產品上市。

與CDMO合作夥伴(包括CMO及CDMO)的合作

我們與CDMO合作夥伴(包括CMO及CDMO)合作製造我們的部分候選藥物，以供應用於臨床前研究、臨床試驗並可能用於大分子藥物的商業規模生產。CDMO合作夥伴通常為主要從事藥物開發及製造的公司。我們根據其經營歷史、市場聲譽、相關專業知識、內部質量控制體系、生產技術、cGMP認證、生產能力及定價甄選CDMO合作夥伴。據本公司所深知，彼等過去或現時與本集團、董事、股東、高級管理層或其各自的任何聯繫人概無任何關係，且我們委聘的CMO及CDMO為獨立第三方。於往績記錄期間，我們並無就CDMO合作夥伴製造的產品遇到任何重大產品質量問題。我們相信，其他替代CDMO合作夥伴可以按可比價格滿足我們的質量標準。

根據我們與CDMO合作夥伴的協議，彼等須按照協議規定時間提供服務。通常，我們以較短的信用期一次性向CDMO合作夥伴付款。CDMO合作夥伴負責按照若干產品規格、符合cGMP要求及我們的質量標準製造我們所需的產品。我們保留所有知識產權，並授予CDMO合作夥伴在合約期內將我們的知識產權用於此類製造及包裝活動的權利。我們有權檢查及審核CDMO合作夥伴的製造過程。CDMO合作夥伴亦需要取得並持有一切相關的許可與證明。倘CDMO合作夥伴未能交付產品或遵守相關協議項下的實質性義務，我們有權終止協議或減少我們的訂單金額。CDMO合作夥伴根據協議中的價格表向我們收取加工費，該價格表就各自的產量設定單位費用。

業 務

下表載列於往績記錄期間CDMO合作夥伴的背景以及其所佔費用：

	背景	截至12月31日止年度		於往績記錄
		2021年 人民幣千元	2022年 人民幣千元	期間總額 人民幣千元
CDMO合作夥伴				
CDMO A	總部位於江蘇，於2000年成立，提供廣泛的研發及製造服務組合，使其製藥及醫療健康行業客戶能夠推進發現並為患者提供治療。該公司為一家在香港聯交所及上海證券交易所上市的公司。	27,721	80,430	108,151
HALO PHARMACEUTICAL, INC. D/B/A CAMBREX WHIPPANY	總部位於美國，於1981年成立。該領先的小分子CDMO提供藥物全生命週期的原料藥、藥物產品及分析服務。	7,475	8,325	15,800
CDMO B	總部位於上海，於2014年成立，為一個醫藥研發行業的雲供應鏈平台，具備基於SaaS的電商服務、耗材及工具採購整合。其服務範圍涵蓋醫藥研發全生命週期。	1,927	3,721	5,648
CDMO C	總部位於美國，於2007年成立，是幫助製藥、生物技術及消費者健康合作夥伴優化產品開發、推出及為全球患者提供全生命週期供應的全球領導者。	1,046	994	2,040
CDMO D	總部位於意大利，於2006年成立，是專注於開發、臨床及商業化生產並完全致力於抗癌藥物的領先CDMO之一。	–	1,434	1,434
總計		38,169	94,904	133,073

業 務

於2021年及2022年，與CDMO合作夥伴有關的費用計入我們的研發費用，分別為人民幣42.6百萬元及人民幣98.3百萬元。我們主要根據類似服務的當時市場價格、入組患者的數目、臨床試驗的時間、所製造產品的數量及所提供服務的質量及內容釐定與CDMO合作夥伴有關的服務費。

生產設施

為支持我們小分子產品的未來商業生產，我們計劃在華東地區建設新的口服固體製劑生產設施。我們的場所旨在符合中國藥監局、EMA及FDA的cGMP要求。我們的產能及生產線將因應產品互換。我們預期竣工後的生產設施將能夠支持我們未來三年在中國及海外的商業化需求。日後，我們可能會擴大或增加額外的生產設施以滿足我們的商業需求。

LAE002是我們預期首先商業化的候選藥物，最初將由CDMO在取得上市批准後生產，其後經主管監管部門批准後轉移至我們的生產設施。

質量保證及控制

截至最後可行日期，我們的質量保證及控制由具備約15年行業經驗的行業資深人士領導。我們的質量保證通過指定質量保證協定、生產現場監控及定期評估供應商，確保我們的供應商按照我們的產品質量要求及現行GMP法規交付產品。

法規事務

我們的法規事務團隊負責我們的候選藥物的監管審批程序，包括收集IND及NDA的申請材料、處理相關部門查詢以及監控我們的研發項目以確保其符合相關法規。法規事務團隊管理我們的候選藥物的監管提交流程，該流程需要在啟動臨床試驗及商業化之前向相關當局提交文件並獲得批准。法規事務團隊通過起草申報材料、解決監管問題以及對我們的候選藥物進行CMC及GMP準備情況評估編製及管理監管文件。我們在中國及美國的監管文件方面擁有豐富的知識和經驗。憑借我們在美國及中國的業務及專業知識，我們可以設計我們的臨床試驗以最大限度地提高營運效率。

業 務

商業化

我們計劃對國內外市場採用本地化商業化策略。截至最後可行日期，我們共有92名僱員，包括在中國的82名僱員及在美國的10名僱員。在國內市場，我們計劃與具有巨大行業影響力及專業知識的主要研究者合作，在醫學教學學術會議及期刊上發表我們的臨床試驗結果，招聘市場分析師及產品推廣專員為每個核心產品制定商業化策略，聘請醫院覆蓋範圍廣泛的分銷商及組建具有醫學、銷售及營銷、監管及供應鏈專業知識的成熟的內部商業化團隊。特別是考慮到中國腫瘤藥物市場的激烈競爭，我們計劃與當地有能力的夥伴進行商業化合作，並利用其銷售渠道進行營銷。我們亦計劃採納分層省級市場進入的方式，目標於中期內實現全國覆蓋。我們優先關注報銷覆蓋率高、患者數量多的一線省份。隨著向二線及以下省份擴張，我們計劃繼續投資建設當地業務及覆蓋範圍。我們將尋求加強與各省重要持份者的關係，以推動診斷與治療，並支持報銷談判將藥品納入省級醫保目錄。我們相信該等營銷及業務發展策略將有助我們在關注的適應症中獲得市場份額。在國外市場，我們計劃與當地製藥公司合作，利用彼等的當地銷售網絡及其他資源，實現互利互惠並將我們核心產品的商業價值最大化。

定價、招標及報銷策略

於往績記錄期間及截至最後可行日期，我們並無將任何核心產品商業化。我們尚未為核心產品制定任何明確的定價政策。倘日後我們的核心產品商業化，我們將根據核心產品優勢、成本及競爭產品的價格等多項因素定價，倘彼等納入國家醫保目錄，則將根據國家醫保目錄的參考價格定價。在為核心產品定價前，我們計劃與KOL、醫院、醫生及患者以及監管機構進行廣泛的市場研究，並擬考慮多項因素，例如從上述人士收集的反饋、生產成本、我們的核心產品於安全性和有效性方面的差異、對我們核心產品的估計需求，以及我們為患者帶來的臨床價值，以釐定核心產品的價格。

為從現有及未來的品牌及仿製藥競爭對手搶佔市場份額，我們亦考慮尋求將核心產品納入國家醫保目錄及其他報銷項目。納入國家醫保目錄由相關政府機構評估釐定，我們可能面臨成功納入的激烈競爭。納入國家醫保目錄或省醫保目錄的產品通常為仿製藥及基本藥物，過去亦有大量創新藥被納入國家醫保目錄。儘管我們認為核心產品於商業化後符合納入國家醫保目錄的標準，倘我們的核心產品商業化後未能納入國家醫保目錄，我們的銷售渠道可能受限，商業銷售收益將高度依賴患者自費，此將降低我們的產品競爭力。我們或需尋求替代方案（例如LAE001及LAE002的商業私人保險）及擴大銷售渠道，探索新的合作夥伴關係（例如於中國委聘分銷合作夥伴）以盡

業 務

量提高我們產品的銷售潛力及提高我們的商業化能力（特別是客戶拓展方面）。我們亦計劃擴大銷售網絡，通過臨床試驗合作和其他學術活動與知名綜合性醫院的醫生（特別是KOL）保持密切溝通。隨著我們擴大組合品類，我們相信我們能夠充分利用現有的銷售網絡快速推出和商業化新產品。

我們建立了廣泛的專利組合來保護我們的候選藥物，包括與其結構、治療方法／用途、組合及其他方面有關的專利。雖然與LAE002或LAE003的物質組合相關的專利可能在2028年到期，但我們計劃就LAE002或LAE003申請專利期限延長，以延長在中國、美國及其他司法管轄區的專利期限。此外，與候選藥物或產品相關的其他專利（如方法、用途或配方專利）可繼續保護我們在開發及商業化這些候選藥物或產品的排他性。儘管目前並無LAE002和LAE003的仿製藥競爭對手，相關專利到期後，我們可能面臨來自仿製藥或生物類似藥產品的激烈競爭，包括針對LAE002及LAE003的仿製藥或生物類似藥形式的ATK抑制劑，這可能對LAE002及LAE003的商業化以及我們的財務狀況產生負面影響。除上述商業化戰略努力外，我們可通過在相關專利到期前推出自有仿製藥來尋求優化我們的利潤。

此外，我們計劃建立一個專門的內部銷售及營銷團隊來覆蓋中國市場。我們的初始目標是在LAE002商業化時創建一個約60人的銷售團隊，覆蓋中國約50家頂級醫院，這些醫院配備LAE002給藥技術及醫生。特別是，我們計劃在目標醫院設立銷售及運營團隊，以促進我們產品的使用。這些團隊將確保我們的LAE002按照適用標準管理，並向醫院工作人員提供建議。隨著我們的業務在未來三年的增長，我們預計我們的銷售隊伍將擴大到約100人，以支持我們的LAE002在中國前100家腫瘤醫院的給藥。對於LAE003的商業化，我們計劃與合作夥伴合作在海外對其進行開發及商業化。

業務發展

為支持我們的長期業務策略並發揮公司資產潛力，我們的企業和業務發展小組採用全面的方法，不斷評估與生物製藥及生物科技行業的全球及地區不同持份者的合作機遇。該等機遇可能包括為我們的現有臨床階段管線共同開發新治療模式，以便為患者提供其他解決方案。此外，作為我們開發創新藥物推向市場的核心策略的一部分，我們繼續尋求研究合作夥伴關係，力求引進癌症及肝病藥物開發領域的尖端科學及技術。

業 務

我們的研發團隊與企業和業務發展小組密切合作，根據我們的產品開發策略及研發原則評估優化管線結構的商機。憑借我們對癌症疾病生物學（尤其是PI3K/AKT/mTOR通路）的瞭解及科學見解，我們成功從諾華獲得以LAE002及LAE001為首的四種在實體瘤中具有強大組合潛力的臨床驗證資產。

我們在我們的管線與全球製藥及生物科技公司合作方面往績驕人，且我們將繼續管理該等聯盟並將其轉化為成功案例。我們深知我們所建立的網絡對於推動戰略重點邁進的重要性。因此，我們繼續利用外部資源進行創新及發展，將努力化為商業成果。

知識產權

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

截至最後可行日期，我們持有174項專利及專利申請（包括具有全球權利的授權引進專利及專利申請），當中我們候選藥物的145項專利及專利申請乃從Novartis AG授權引進。下表載列截至最後可行日期我們就臨床及臨床前候選藥物獲授的重大專利及提交的專利申請的概覽：

產品	同族專利主題 ⁽¹⁾	司法管轄區	狀態	申請人/承讓人	預計專利到期 ⁽²⁾	本公司 的市場 商業權利
LAE002/ LAE003	物質組合	美國	已授權	Novartis AG	2031年	獨家許可權
		阿根廷、澳大利亞、巴西、加拿大、中國內地、EPO（奧地利、比利時、丹麥、法國、德國、希臘、香港、愛爾蘭、意大利、荷蘭、波蘭、葡萄牙、西班牙、瑞典、瑞士、土耳其、英國）、印度、以色列、日本、韓國、墨西哥、新加坡、南非	已授權	Novartis AG	2028年	獨家許可權

業 務

產品	同族專利主題 ⁽¹⁾	司法管轄區	狀態	申請人／承讓人	預計專利到期 ⁽²⁾	本公司市場商業權利
	用於治療癌症的組合及其用途	日本	已授權	Novartis AG	2034年	獨家許可權
		美國、中國內地、EPO、香港、日本	正在申請	Novartis AG	2034年	獨家許可權
	恩扎盧胺聯合afuresertib治療癌症	中國內地、EPO (法國、德國、英國)、日本	已授權	Novartis AG	2034年	獨家許可權
LAE002	結晶N-[(1)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基]-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1h-吡啶-5-yl)-2-噻吩甲酰胺鹽酸鹽	美國	已授權	Novartis AG	2031年	獨家許可權
		澳大利亞、巴西、加拿大、中國內地、以色列、日本、韓國、墨西哥、新加坡、南非、哈薩克斯坦	已授權	Novartis AG	2030年	獨家許可權
		EPO、香港	正在申請	Novartis AG	2030年	獨家許可權
	用於治療癌症的硼替佐米與afuresertib的組合及其用途	美國、中國內地、EPO (法國、德國、英國)、日本	已授權	Novartis AG	2032年	獨家許可權
LAE001	物質組合	美國	已授權	Novartis AG	2031年	獨家許可權
		澳大利亞、巴西、加拿大、中國內地、EPO (奧地利、比利時、法國、德國、希臘、意大利、荷蘭、波蘭、葡萄牙、西班牙、瑞士、土耳其、英國)、印度、日本、韓國、墨西哥	已授權	Novartis AG	2030年	獨家許可權
LAE005	PD-L1抗體分子及其用途	美國	已授權	哈佛大學；丹娜法伯癌症研究院(Dana Farber Cancer Inst. Inc.)；Novartis AG	2036年	獨家許可權
		澳大利亞、中國內地、以色列、日本、墨西哥、澳門、EPO (法國、德國、意大利、西班牙、英國)、韓國	已授權	哈佛大學；丹娜法伯癌症研究院(Dana Farber Cancer Inst. Inc.)；Novartis AG	2035年	獨家許可權

業 務

產品	同族專利主題 ⁽¹⁾	司法管轄區	狀態	申請人／承讓人	預計專利到期 ⁽²⁾	本公司市場商業權利
		美國、巴西、加拿大、中國內地、香港、印度、日本、新加坡、南非	正在申請	哈佛大學；丹娜法伯癌症研究院(Dana Farber Cancer Inst. Inc.)；Novartis AG	2035年	獨家許可權
	抗PD-L1抗體的劑量方案及其用途	美國、中國內地、EPO、日本、香港	正在申請	Novartis AG	2039年	獨家許可權
LAE002與LAE001的組合	治療癌症的方法	美國、澳大利亞、巴西、加拿大、中國內地、歐亞大陸、EPO、以色列、日本、韓國、墨西哥、新加坡、南非、香港	正在申請	本公司	2040年	擁有權
LAE002與LAE005的組合	afuresertib與抗PD-L1 mAb的組合	PCT	正在申請	本公司	2043年	擁有權
LAE104/LAE105	活化肝星狀細胞(HSC)的清除	PCT	正在申請	本公司	2042年	擁有權
LAE102	抗ACVR2A抗體及其用途	PCT	正在申請	本公司	2042年	擁有權
LAE111	抗lilrb1及／或抗lilrb2抗體及其用途	PCT	正在申請	本公司	2043年	擁有權
LAE118	多環化合物及其作為PI3K α 抑制劑的用途	PCT	正在申請	本公司	2043年	擁有權
LAE119	稠合多環化合物及其作為PARP1抑制劑的用途	PCT	正在申請	本公司	2042年	擁有權
LAE120	稠合雙環化合物及其作為USP1抑制劑的用途	PCT	正在申請	本公司	2042年	擁有權
	芳香雜環化合物及其作為USP1抑制劑的用途	PCT	正在申請	本公司	2043年	擁有權

縮略詞：EPO = 歐洲專利局；PCT = 專利合作條約。

附註：

- (1) 除非另有說明，否則同族專利申請相同，因此僅披露一次。
- (2) 預計專利到期日是在假設待決申請獲授專利的情況下根據當前的申請狀態估計，不考慮任何專利期限可能予以調整或延期的情況（除註明的美國專利外，其到期日考慮到美國專利商標局數據庫所示的專利期限調整及終止免責聲明），並假設已支付所有適當的維持費、續期費、年金及其他政府費用。

業 務

單個專利的期限可能因獲授所在的國家而異。在我們提交專利申請的大多數國家及地區，獲授專利的期限通常是從在適用國家或地區提出正式專利申請的申請日期起計為期20年。在美國，在若干情況下，可通過專利期限調整延長專利期限，專利期限調整准許延長專利期限，以計入美國專利及商標局 (USPTO) 的行政延誤 (超出申請過程中專利申請人自身導致的延誤)，或倘一項專利因具有較早到期日的共同擁有的專利而最終被拒絕受理，則專利期限可能會縮短。

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

我們尚未取得若干早期候選藥物的專利保障，原因是(i)我們需加大力度完成候選藥物的設計分子結構，並評估候選藥物的特性、功能及療效；及(ii)已提交的專利申請現正由專利局審查。截至最後可行日期，我們的非專利候選藥物當中，LAE102、LAE104、LAE105、LAE111、LAE118、LAE119及LAE120專利申請已提交予主要市場的專利局並已受理審查。就LAE106、LAE109、LAE113、LAE117及LAE112而言，當我們已決定用於臨床研究的最終候選藥物的分子結構，將迅速在中國、美國及其他相關司法管轄區申請專利。我們亦計劃設立專利組合以提供廣泛專利保障。

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

業 務

該等協議可能無法充分保護我們的商業秘密及機密信息。該等協議亦可能遭違反，導致我們的商業秘密及機密信息被濫用，而我們可能無法針對任何違規行為採取充分的補救措施。此外，我們的商業秘密及機密信息可能會被第三方知曉或獨立開發，或被我們向其披露該等信息的任何合作者濫用。儘管我們已採取任何措施保護知識產權，但未經授權各方可能會在未經我們同意的情況下試圖或成功複製我們產品的若干方面，或獲取或使用我們視為專有的信息。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。

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

我們以「LAEKNA」的品牌名稱開展業務。截至最後可行日期，我們在中國內地及香港擁有17個註冊商標。我們亦為三個域名的註冊所有者。

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

供應商

於往績記錄期間，我們主要向享有盛譽的製造商及供應商採購服務及原材料以開發候選藥物。我們的採購品主要包括對我們的候選藥物進行臨床前評估及臨床試驗的第三方承包服務、原材料及耗材。我們於往績記錄期間各個期間向五大供應商的採購總額為人民幣78.7百萬元及人民幣152.6百萬元，分別佔我們採購總額（不含增值稅）的63.4%及67.2%。我們於往績記錄期間各個期間向最大供應商的採購額為人民幣27.7百萬元及人民幣80.4百萬元，分別佔我們採購總額（不含增值稅）的22.3%及35.4%。

據我們所深知，於往績記錄期間我們的五大供應商均為獨立第三方。董事、彼等各自的聯繫人或據董事所知於最後可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東，於往績記錄期間概無於五大供應商中擁有任何權益。

此外，我們認為此類供應品存在足夠的替代來源，我們已就該等供應品制定替代採購策略。我們將根據供應連續性風險評估與替代來源建立所需關係。我們的信用期一般為期30天。

業 務

以下為與我們的CRO、SMO及CDMO簽訂的標準協議的主要條款概要。

- **服務。**CRO、SMO或CDMO為我們提供服務，如實施臨床研究項目、按主協議或工作指令的規定製造產品。
- **期限。**CRO、SMO或CDMO必須根據主協議或工作指令規定的時間框架執行其服務。
- **付款。**我們須按照雙方約定的付款時間表向CRO、SMO或CDMO付款。
- **保密。**我們與CRO、SMO或CDMO同意對與履行主協議有關的任何信息保密。
- **知識產權。**我們擁有來自臨床研究項目的所有知識產權，且我們有權就此類知識產權申請專利。

下表載列於往績記錄期間按採購總額計的五大供應商的若干資料：

供應商	關係年期	信用期	截至2021年12月31日止年度		
			所供應產品 或服務	採購額 (人民幣千元)	佔採購 總額百分比
供應商A (CDMO A)	2018年起	30天	CDMO服務、 臨床前 研究服務、 臨床研究 統籌服務	27,721	22.3%
供應商B (CRO A)	2019年起	30天	CRO服務	20,533	16.5%
供應商C (CRO B)	2018年起	30天	CRO服務	15,227	12.3%
供應商D	2019年起	30天	臨床研究服務	7,769	6.3%
供應商E	2019年起	不適用	CDMO服務	7,475	6.0%

業 務

供應商	關係年期	信用期	截至2022年12月31日止年度		
			所供應產品 或服務	採購額 (人民幣千元)	佔採購 總額百分比
供應商A (CDMO A)	2018年起	30天	CDMO服務、 臨床前 研究服務、 臨床研究 統籌服務	80,430	35.4%
供應商D	2019年起	30天	臨床研究服務	24,250	10.7%
供應商B (CRO A)	2019年起	30天	CRO服務	19,465	8.6%
供應商F (CRO C)	2021年起	30天	臨床前研究服務	15,648	6.9%
供應商C (CRO B)	2018年起	30天	CRO服務	12,767	5.6%

競爭

製藥及生物科技行業的特徵是技術快速革新、充滿競爭及高度重視專有藥物。雖然我們認為我們的臨床及臨床前階段專有資產管線、領先的研發能力、生物製藥平台及資深管理團隊為我們帶來競爭優勢，但我們面臨來自眾多不同來源（包括大型製藥公司、專業製藥公司及生物科技公司、學術機構以及公私營研究機構）的潛在競爭。

我們主要專注於小分子腫瘤靶向治療的研發，具體而言，我們的核心產品分別為LAE001（抗CYP17A1雄激素合成抑制劑）及LAE002（AKT抑制劑）。雖然現時並無AKT抑制劑獲准商業化，但已有七種AKT抑制劑正在進行全球臨床開發，這些抑制劑專注於治療各種實體瘤（如卵巢癌及乳腺癌）。抗雄激素藥物方面，批准全球（中國除外）商業化的抗雄激素藥物有七種，而中國批准的抗雄激素藥物也有七種。全球有11款進入臨床試驗的抗雄激素藥物，而在中國有五款進入臨床試驗的抗雄激素藥物。

我們亦面臨現有藥品及開發中候選藥品（即使類別或有不同）以及整個腫瘤市場中傳統療法的潛在競爭。雖然癌症治療領域已在過往十年間大幅拓展，但傳統療法（如手術、放療及化療）仍被廣泛用於治療癌症。一般而言，只有在其他治療方案不適合或

業 務

對患者無效的情況下，才使用腫瘤靶向治療及腫瘤免疫療法等替代治療。有關我們參與競爭的不同市場競爭格局的詳情，請參閱「行業概覽」。

政府資助、獎項及認可

我們屢獲資助及獎項。下表載列截至最後可行日期我們獲得的主要政府資助。

年份	資助類型	項目名稱	項目級別
2021年	科技項目資助	上海市科學技術委員會創新 產品攻關項目	省級
2020年	科技項目資助	張江科學城支持創新創業 環境細則政策	省級

下表載列截至最後可行日期中國相關部門及組織因認可我們的研發能力而授予我們的若干重要認證及獎項：

年份	認證／獎項	認證組織
2022年	2022中國醫藥種子企業創新100強	E藥經理人
2022年	2022科學家創業先鋒榜	科創版日報 (www.chinastarmarket.cn)
2022年	中國生物科技創新50企業	畢馬威
2021年	2021中國企業社會責任雲峰會 「社會責任優秀案例」	新華網(www.xinhuanet.com)

業 務

年份	認證／獎項	認證組織
2021年	2021中國科創好公司，生物醫療 Pioneer-10	科創版日報 (www.chinastarmarket.cn)
2021年	2021中國醫藥種子企業創新100強	E藥經理人
2021年	2021年度研發前沿獎	研發客
2021年	最具科技力量百強企業榜，最具 科技力量創新企業TOP50	弗若斯特沙利文
2020年	首屆腫瘤診療黑科技大會－ 暨腫瘤診療黑科技年度TOP20	良醫匯及北京市希思科臨床腫瘤學 研究基金會
2019年	中國醫療大健康產業投融資榮耀榜－ 醫療健康產業最佳新銳獎TOP20	CHC醫療傳媒及中信證券
2018年	洞見張江TOP100	張江科投及鯨準

保險

我們投購我們認為符合市場慣例並適合我們業務的保單。我們的主要保單涵蓋臨床試驗中的員工福利責任及不良事件。我們目前並無為環境責任或財產損失投保。請參閱本文件「風險因素－與我們的經營有關的風險－我們的投保範圍有限，任何超過我們投保範圍的索償均可能導致我們產生重大成本及分散資源」一節。

業 務

我們認為，我們投購的保單的承保範圍足以應付我們目前的經營，並符合行業規範。於往績記錄期間，我們並無提出或被提出任何重大保險索償。

僱員

截至最後可行日期，我們共有92名僱員。在92名僱員中，71名駐於上海總部。下表載列截至最後可行日期按職能劃分的僱員人數。

職能	人數	佔總數百分比
研發	58	63.0%
CMC及質量	7	7.6%
業務發展	2	2.2%
運營	25	27.2%
總計	92	100%

我們與僱員簽訂個人僱傭合約，內容包括薪金、花紅、員工福利、工作場所安全、保密責任、工作成果轉讓條款及終止理由。我們亦與我們的高級管理層、研發團隊的若干主要成員以及其他有權獲得有關我們業務的商業秘密或機密信息的僱員訂立單獨的保密及不競爭協議。

為保持我們員工的素質、知識和技能水平，我們提供繼續教育和培訓計劃（包括內部培訓），以提高員工的技術、專業或管理技能。我們亦不時向僱員提供培訓計劃，確保僱員在各方面了解並遵守我們的政策和程序。此外，我們向僱員（尤其是主要員工）提供各種激勵及福利，包括具競爭力的薪金、花紅及以股份為基礎的薪酬。

我們的僱員薪酬包括薪金、花紅、公積金、社保供款及其他福利金。我們已按照適用的法律法規向員工的社會保障基金（包括養老金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險和生育保險）及住房公積金作出供款。於往績記錄期間及截至最後可行日期，我們已在所有重大方面履行中國法律法規項下適用於我們的所有法定社會保障基金及住房公積金責任。請參閱本文件「風險因素－與在中國經營業務有關的風險－未能遵守有關社會保險及住房公積金的相關法規可能會令我們遭受處罰」一節。

業 務

土地及物業

截至最後可行日期，我們並無持有任何不動產。截至最後可行日期，我們在中國租賃四處物業，總建築面積約為5,493.3平方米。我們認為，我們現有設施足以滿足我們近期的需求，且可按商業上合理的條款獲得額外空間以滿足未來需求。我們預計在租約到期後續訂租約不會有太大困難。

下表載列截至最後可行日期我們的租賃物業詳情：

用途	地點	建築面積 (平方米)	租期
辦公及實驗室	上海	1,261.1	2021年9月16日至 2027年9月15日
辦公	北京	60	2022年9月1日至 2023年8月31日
研發	上海	4,042.2	2021年8月10日至 2030年11月30日
辦公	上海	130	2022年3月28日至 2023年3月31日； (已重續) 2023年4月1日至 2024年3月31日
辦公	美國洛杉磯	不適用*	2022年12月1日至 2023年11月30日

附註：

- * 我們在美國與10250 Constellation Tenant LLC (「WeWork」) 簽訂會員協議，為我們的辦公室運營提供五個會員資格。

業 務

環境、社會及管治

管治

我們深知我們的環境保護及社會責任，並知悉可能影響本集團業務運營的氣候相關問題。我們承諾[編纂]後遵守環境、社會及管治（「環境、社會及管治」）報告要求。

我們已制定一套符合相關國際標準的環境、社會及管治政策。我們通過致力於節能及可持續發展，努力減少對環境的負面影響。在環境事宜上，我們已採取與以下方面有關的政策：(i)減少溫室氣體排放；(ii)處理廢氣及固體廢物；(iii)採用盡可能減少環境問題的材料；及(iv)節約能源等。我們持續促進工作與生活的平衡，為所有僱員營造積極的工作環境。在社會事務方面，我們已採取與以下方面有關的政策：(i)產品質量與臨床試驗安全；(ii)僱員健康、晉升、薪酬及福利；(iii)僱員培訓、健康、專業及個人發展；及(iv)僱員投訴處理等。

我們的環境、社會及管治政策亦列明各方在管理環境、社會及管治事宜方面各自的責任及權力。董事會全面負責監督並確定影響本集團的環境、社會及氣候相關風險與機遇，制定及採納本集團的環境、社會及管治政策與目標，以及每年根據環境、社會及管治目標檢討本集團的表現並在發現與目標出現重大差異的情況下適當修訂環境、社會及管治策略。

本公司已成立環境、社會及管治委員會，詳情請參閱「董事及高級管理層－企業管治－環境、社會及管治委員會」。

環境、社會及管治相關風險的潛在影響

我們並無進行製造活動，因此沒有產生直接排放物及工業廢棄物。然而，我們須遵守諸多中國環境、社會及管治相關法律法規，而我們的營運定期接受地方政府部門檢查。有關進一步詳情，請參閱本文件「監管概覽－關於環境保護及消防的法規」。

於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們並無因違反任何環境法律或法規而被處以任何罰款或處罰。據董事所深知及確信，我們毋須承擔重大環境責任風險，日後亦不會產生巨額合規成本。

業 務

鑒於我們的業務性質，據董事所深知，氣候變化不會對我們的業務營運產生任何重大影響。如遇到極端自然天氣，我們將積極響應地方政府的相關政策，在本集團作出供款的人壽保險外制定應急計劃，以確保我們員工的安全。如出現極端天氣事件導致的資產直接損壞及供應鏈中斷的間接影響等嚴重實際風險，我們將制定相應的應急及備災計劃，我們相信我們有能力應對氣候危機。於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們並無因環境、社會及氣候相關問題而對我們的業務營運、策略或財務表現造成任何重大影響。

低碳經濟或會導致潛在轉型風險，其涵蓋氣候相關法例及政策以及聲譽風險變化。目前，國家發展和改革委員會及生態環境部聯合公佈《關於進一步加強塑料污染治理的意見》，分別制定了2020年、2022年及2025年限制使用、生產及銷售塑料製品的五年路線圖。本集團將與供應商合作遵守有關法規，且我們將監控範圍以確保我們的工作符合監管機構的期望。

	風險	潛在影響
短期 (本年度報告期)	<ul style="list-style-type: none">極端天氣情況，如洪水及暴風雨持續高溫	<ul style="list-style-type: none">因資產損壞、第三方物流提供商或第三方製造商中斷而令收入減少
中期(一至三年)		<ul style="list-style-type: none">經營費用增加
長期(四至十年)	<ul style="list-style-type: none">氣候相關法規變化客戶喜好轉變	<ul style="list-style-type: none">商品及服務的需求減少

應對環境、社會及管治相關風險的策略

我們已採取多項措施管理營運期間的廢氣及溫室氣體(「溫室氣體」)排放，包括但不限於：

- 要求僱員在設備不運作時及離開場所之前關掉燈光、設備及其他電子設備；

業 務

- 使用更節能的照明產品，如LED照明；
- 將空調設置並保持在24至26度左右的預設溫度；及
- 對車輛及設備進行定期檢查及維護。

於2021年及2022年，我們就遵守環保及健康與安全法律法規方面的總成本分別為人民幣95,000元及人民幣90,000元。我們預計日後就遵守當前及未來環保及健康與安全法律方面的成本不會顯著增加。

除環境保護外，我們亦採取一系列措施，通過(i)當我們的藥物獲批後遵守相關規定，包括但不限於(a)定期檢查監管發展及更新、(b)參考最新的臨床試驗安全法規及指引制定臨床試驗方案及(c)與相關僱員及CRO就監管合規更新及臨床試驗協議的執行進行溝通，及(ii)建立及執行有關臨床試驗安全的內部政策及程序，首先(a)從文獻、社交媒體、報告及臨床試驗監測藥物及候選藥物的不良事件，並制定安全管理計劃，且適當準確地記錄每項臨床試驗的臨床試驗安全事件、(b)對收集到的不良事件進行綜合分析，評估安全風險、(c)及時向監管機構報告嚴重不良事件及潛在的嚴重安全風險，並其後(d)修訂方案、研究人員手冊及知情同意書，並定期重新評估安全風險，以提高臨床試驗的安全性。

此外，我們將採取各種策略及措施以識別、評估、管理及減輕環境、社會及氣候相關風險，包括但不限於：

- 查閱及評估業內類似公司的環境、社會及管治報告，以確保及時發現所有有關環境、社會及管治相關風險。
- 管理層之間不時進行討論，以確保所有重要的環境、社會及管治範疇均得到確認及報告。
- 與主要利益相關者討論關鍵的環境、社會及管治原則及實踐，以確保涵蓋重要範疇。
- 組織特定的環境、社會及管治風險管理流程，將環境、社會及管治風險及機遇與其他業務風險及機遇區分並就此作出考慮。
- 為環境關鍵績效指標設定目標，包括有關排放、污染及對環境的其他影響的目標，以減少排放及自然資源消耗。

我們將採取綜合措施減輕我們近期、中期及長期的業務、策略及財務表現對環境的影響，概述如下：

重點領域	主要措施
廢氣管理	• 採用廢氣處理系統並安裝活性炭過濾器
溫室氣體管理	• 增加清潔能源的使用

業 務

重點領域	主要措施
	<ul style="list-style-type: none">• 使用節能設備
污水管理	<ul style="list-style-type: none">• 安裝污水處理系統
固體廢物管理	<ul style="list-style-type: none">• 要求正確處理及處置固體廢物• 按照相關標準設置有害廢棄物儲存場所，並建立標準化危險廢物管理系統• 聘請合資格第三方供應商處理固體廢物
節約能源及資源	<ul style="list-style-type: none">• 改善節能功能，如節能變壓器• 通過回收雨水及安裝低流量閥門節約用水

本集團將至少每年進行一次企業風險評估，以涵蓋本集團面臨的當前及潛在風險，包括但不限於來自圍繞氣候變化等破壞性力量之環境、社會及管治層面的策略風險。董事會將評估或聘請外部專家評估風險並審查本集團的現有策略、目標及內部控制，並進行必要改進以降低風險。董事會、審計委員會以及環境、社會及管治委員會將繼續監督本集團的風險管理方法，包括氣候相關風險及於標準運營流程中監察出的風險，確保定期管理審查的適當緩解措施到位。

減輕、轉移、接受或控制風險的決定受到政府監管、交通網絡及公眾認知等多項因素的影響。本集團將氣候相關問題（包括實際及轉型風險分析）納入我們的風險評估流程及風險偏好設定。倘風險及機遇被視為重大，本集團將在策略及財務規劃過程中加以考慮。就環境、社會及氣候相關風險以及本集團應對風險的表現進行年度審查後，我們可能會對環境、社會及管治策略作出適當修訂及調整。

業 務

指標及目標

我們自2021年起監察以下指標，以評估及管理我們的業務及製造業務產生的環境及氣候相關風險：

資源消耗

- **電力消耗**。我們自2021年起監察電力消耗水平，並實施措施以提高能源效益。於2021年及2022年，我們的電力消耗水平分別為0.2百萬千瓦時及0.2百萬千瓦時。我們擬通過(i)在未來裝修時安裝節能照明，並確保在不使用電燈時透過手動或自動感應器將其關閉，及(ii)在不使用若干資訊科技設備時將其關閉，或為若干系統及裝置設定不使用時自動關閉電源，以於2023年前將我們的人均電力消耗水平減少每千元研發費用約10%。
- **耗水量**。我們自2021年起監察耗水量水平，並實施措施以促進節約用水。於2021年及2022年，我們的耗水量水平分別為323噸及281噸。我們擬通過(i)選擇、安裝及維護節水裝置及器具以避免浪費，及(ii)於我們的辦公室張貼節約用水的標語，鼓勵僱員在日常生活（包括在辦公室工作時）中節約用水，以於2023年前將我們的人均耗水量減少每千元研發費用約10%。

排放管理

- **溫室氣體排放**。我們自2021年起定期監察溫室氣體排放水平。於2021年及2022年，我們的溫室氣體排放量分別約為117.86噸及126.43噸。我們擬通過(i)在選擇原材料和耗材供應商的過程中提出嚴格的環保要求；(ii)盡可能減少使用我們實驗室的空調（尤其冬天）；及(iii)限制商務航空旅行，並在可能的情況下以虛擬會議取代長途面對面會議，以於2023年前將我們的人均溫室氣體排放水平減少每千元研發費用約10%。
- **有害廢物排放**。我們自2021年起定期監察有害廢物排放水平。於2021年及2022年，我們的有害廢物排放水平分別約為2.12噸及1.97噸，且有關廢物均由合資格第三方處置。我們擬通過多項措施，包括但不限於(i)定期監察及評估有害廢物產生的源頭以及替換或優化通常非必要產生該等廢物的流程、項目、物料和設備，如以384孔板替換96孔板，以提高細胞增殖實驗的效能，減少實驗過程中產生的液態有害廢物，(ii)提高現場廢物處理能

業 務

力，包括安裝更多合適設備以減少污水的污染物集中，消除其毒性或減少其傷害，(iii)與專業廢物處理商(如專業污水處理中心)合作，去除有害廢料的毒性或減少其傷害，以及(iv)我們認為有助在未來減少有害廢物排放的其他措施，以於2023年前將我們的人均有害廢物排放水平減少每千元研發費用約10%。

[編纂]後，董事會將根據上市規則附錄二十七的披露要求以及其他相關規則及規例，於每個財政年度開始時就各項重大關鍵績效指標設定目標。重大關鍵績效指標的相關目標將每年檢討，以確保其仍然適合本集團的需要。在制定環境、社會及管治相關關鍵績效指標的目標時，我們已考慮到往績記錄期間的過往消耗或排放水平，從業務增長及環境保護之間取得平衡的角度出發，全面及審慎地考慮我們未來的業務擴展，以實現可持續發展。

工作場所安全

我們已採用並維持一系列規則、標準操作程序及措施，以維護僱員的健康及維持安全的環境。我們實施安全指南，以列明有關潛在安全隱患及在生產設施中操作的程序的資料。我們要求新僱員參加安全培訓，以熟悉相關的安全規則及程序。我們特別開展消防安全培訓課程，並定期進行應急疏散演練，以降低潛在火災事故的風險。此外，我們已制定政策並採取相關措施，確保我們工作環境的衛生及僱員的健康。

我們為所有新入職員工提供公司級別及部門級別的培訓，以便我們的僱員能夠熟悉彼此的職責。我們為中高級管理層提供系統化的管理理論、技術及應用技能培訓。財務和研發等專業部門的員工接受各自領域的基礎培訓並獲得最新的業務知識。我們建立僱員績效管理制度，定期對高績效員工的薪酬及發展進行評估。我們提供更佳的健康保險計劃等福利，為僱員帶來更好的福利體驗。我們以股權激勵作為長期激勵計劃，鼓勵僱員與公司一起創業、共同成長。

我們的中國法律顧問已確認，於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們並無因健康、工作安全、社會及環境保護而遭到任何重大索償或處罰，並在所有重大方面均符合中國相關法律法規。

業 務

許可證、執照及其他批文

截至最後可行日期，我們的中國法律顧問確認，我們已向中國相關當局取得對我們在中國的經營至關重要的必要執照、許可證及認證，且該等執照、許可證及認證仍在有效期內。有關我們須遵守的法律法規的更多詳情，請參閱本文件「監管概覽」一節。於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們在重續該等執照、許可證、批文及認證方面並無遇到任何重大困難，且我們目前預期在重續到期的執照、許可證、批文及認證（如適用）方面不會遇到任何重大困難。只要我們遵守適用的法律、法規及規則，日後在重續到期的此類執照、許可證、批文及認證時不存在重大法律障礙。於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們並無因任何與保有及重續我們的重要執照、許可證、批文及認證有關的重大違規行為而受到任何政府部門的處罰。

法律訴訟及合規情況

法律訴訟

於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們並非任何實際或構成威脅的法律或行政訴訟的一方。我們致力於保持遵守適用於我們業務的法律法規的標準。然而，我們可能會不時受到日常業務過程中出現的各種法律或行政索償及訴訟的約束。

法律合規情況

中國法律顧問確認，於往績記錄期間及直至最後可行日期，我們已在所有重大方面遵守中國的適用法律法規。董事確認我們並無牽涉任何重大或系統性的違規事件。

我們的合規團隊負責建立、開發及完善我們的合規管理系統，確保我們的合規文化融入日常工作流程。團隊為目標群體舉行合規培訓，並及時識別、評估及報告合規風險與期望。例如，我們在公司層面為員工提供正式及全面的法律講座，然後進行在職培訓，以便員工有效地熟悉自身職責及我們的合規要求。合規團隊亦將與高級管理團隊合力監控及評估我們的合規職能和結構的有效性，以確保我們遵守適用的法律法規。例如，我們將定期根據我們的內部合規標準對員工進行合規及績效檢討，確保員工的合規意識符合我們的要求。

業 務

風險管理及內部控制

風險管理

我們在業務運營中面臨各種風險，且我們認為風險管理對我們的成功至關重要。有關詳情，請參閱「風險因素－與我們的經營有關的風險」。董事監督及管理與我們的運營相關的整體風險。我們已根據上市規則第3.21條及上市規則附錄十四所載企業管治守則及企業管治報告編製書面職權範圍。

為在[編纂]後監控及持續執行風險管理政策及企業管治措施，我們已採取或將繼續採取（其中包括）以下風險管理措施：

- 成立審計委員會以審查及監督我們的財務報告流程及內部控制系統。
- 採取各種政策確保遵守上市規則，包括但不限於與風險管理、關連交易及信息披露有關的規定；
- 定期向高級管理層及員工提供反腐和反賄賂合規培訓，以提升彼等的知識及遵守適用法律法規；及
- 董事及高級管理層參加有關上市規則相關規定及香港[編纂]公司董事職責的培訓課程。

內部控制

我們已聘請獨立內部控制顧問評估我們與[編纂]有關的內部控制系統。內部控制顧問已在若干方面對我們的內部控制系統進行審查程序，包括財務報告及披露控制、公司層面控制、信息系統控制管理以及我們運營的其他程序。內部控制顧問並無在我們的內部系統發現任何重大缺陷。

我們亦已委任外部法律顧問就合規事宜向我們提供意見，例如遵守臨床研發的監管要求，且監管及質保團隊亦對合規事宜進行監督。我們還在員工手冊中制定反賄賂指引及合規要求。經考慮我們所採取的補救措施，董事認為內部控制系統對我們目前的經營而言實屬充分及有效。

業 務

我們計劃定期為董事、高級管理層及相關員工提供有關中國和美國相關法律法規的持續培訓計劃及最新資訊，藉以主動找出與任何潛在違規行為有關的任何關注事項及問題。

反賄賂

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

數據隱私保護

我們已制定程序以對患者個人資料保密。我們奉行的政策要求我們的人員接受收集及保護個人資料方面的培訓，並要求我們的CRO在我們與彼等訂立的協議中訂有數據保護條款。彼等負責保護其擁有的數據。根據GCP及相關法規，僅獲授權人員才有權限取用臨床試驗數據。

此外，我們要求參與臨床試驗的外部各方及內部僱員遵守保密規定。數據僅用於經患者同意且與知情同意書（「知情同意書」）一致的擬定用途。倘任何數據的使用超出知情同意書的範圍，我們須獲得患者的同意。

我們在中國和美國擁有多項進行中或計劃進行的臨床研究。與我們的產品開發工作和監管溝通相關的任何臨床試驗數據傳輸均受限於適用的地方數據和隱私保護法律，包括中國和美國的法律。我們與CRO和其他合作者共同實施控制和安排，旨在確保制定和實施的數據管理和傳輸計劃可規管所有臨床試驗數據或其他潛在敏感資料的傳輸。我們已採取相關措施以確保獲允許跨境傳輸臨床數據及資料，包括（如適用）根據相關法律法規（特別是有關中國和美國之間進行的傳輸）向主管當局妥為獲得任何必要的批准及進行適用的備案。儘管該領域的法律法規及我們潛在臨床研究的性質不斷變化，但迄今為止，我們在數據傳輸方面並無遭遇任何實質性困難，且我們相信我們在中國和美國之間傳輸相關臨床試驗數據及資料符合市場慣例。