

## 業 務

### 概覽

我們是一家致力於開發用於治療癌症相關併發症、癌症及老年性眼科疾病的基於BsAb療法的生物技術公司。

成立於2010年，我們已設計和開發了七種臨床階段候選藥物管線。截至最後實際可行日期，我們的七種臨床階段候選藥物中有五種為專門用於癌症治療或癌症相關併發症（如MA及MPE）的BsAb。尤其是，我們一直專注於開發與T細胞結合的BsAb，包括M701、M802及Y150，以及開發靶向TME的BsAb，包括Y101D及Y332。我們的核心產品M701是一種靶向人EpCAM表達的癌細胞及人CD3表達T細胞的重組BsAb。我們於2022年1月完成M701治療MA的I期臨床試驗，目前正在進行II期臨床試驗，以評估M701單一療法聯合系統性治療（包括靶向療法、免疫療法或化療）對MA患者的療效。此外，我們於2022年11月在中國開始M701治療MPE的Ib/II期臨床試驗。我們開發M701主要是用於MA及MPE（為癌症的嚴重併發症，液體在癌症患者的腹腔或胸腔中積聚）的緩解治療，而並非用於治療癌症本身。

我們可能無法成功開發或銷售我們的核心產品或任何管線產品。

### 我們的平台

藉助我們的平台技術及研發能力，我們正在發現和開發治療癌症和老年眼科病候選藥物。我們地開發了四個技術平台，包括自研的YBODY®平台、Check-BODY平台及Nano-YBODY™平台，以及我們與武漢病毒研究所合作開發的UVAX®平台。

- 我們的YBODY®平台是一個BsAb平台，專門開發單鏈可變片段－抗原結合片段－可結晶片段結構（scFv-Fab-Fc結構）的非對稱人免疫球蛋白G（IgG）類的BsAb。YBODY®平台開發的scFv-Fab-Fc結構的BsAb具有以下特徵，包括(i)安全性良好、其對人體免疫細胞的低親和力降低了細胞因子釋放綜合征相關毒性，(ii)藥物產品純度為99%，(iii)BsAb重鏈與輕鏈之間的錯配最小化，(iv)藥代動力學(PK)及藥效學(PD)狀況良好，及(v)穩定性高。我們基於YBODY®平台開發了三個T細胞接合的BsAb，即M701、M802和Y150。根據公開資料，在全球範圍內，有1種申請更新上市許可的

---

## 業 務

---

藥物及6條專門為治療MA或MPE而開發的臨床開發創新藥物管線，包括兩條BsAb、3條細胞療法管線、1條多肽管線以及1條其他蛋白管線；及Y150是中國唯一一款進入臨床開發的靶向CD38及T細胞接合的BsAb。

- 我們的Check-BODY平台專門用作開發對稱性四價BsAb。Check-BODY分子的Fab和Fv片段顯示出對靶點的高親和力。由於這些分子的對稱性結構，Check-BODY分子的純化過程與IgG類單克隆抗體(mAb)類似，因此更容易實現。我們能夠延續一貫的高品質標準分多批次開發Check-BODY分子，也可輕而易舉地擴大Check-BODY分子的生產規模。我們基於Check-BODY平台技術發現和開發了Y101D（一款PD-L1 × TGF-β BsAb）。
- Nano-YBODY™平台專門用作開發基於單域抗體的對稱型四價BsAb。與其他BsAb相比，該結構使Nano-YBODY™分子能夠實現更高的結合親和力、更穩定、更低的免疫原性及更高的產品收得率。我們基於Nano-YBODY™平台技術發現和開發了Y400和Y332。作為我們研發能力的證明，我們將Y400的所有權利及資產轉讓給康哲維盛。我們有權收取首付款、於若干事先約定的里程碑事件發生時收取的里程碑付款以及根據銷售淨額計算的分級許可費。我們已就Y400收到5百萬美元的全額首付款。有關更多詳情，請參閱本節「— 合作協議 — 與康哲維盛的合作」段落。
- 我們的UVAX®平台為開發重組蛋白疫苗的免疫原製備平台，其設計運用了我們的BsAb工程技術。我們利用UVAX®平台形成冠狀病毒的二聚體亞單位，憑藉高產的CHO表達和抗體樣純化系統生產疫苗免疫原。我們基於UVAX®平台的技術發現並開發了Y2019。

這些平台是我們持續努力提供全新候選藥物的引擎，我們未來可能利用平台的分子結構和CMC工藝開發的潛在候選藥物。為了保護我們的專有技術並保持我們的競爭優勢，我們為我們的平台建立了全面的專利組合。利用我們的平台技術，我們能夠設計和生成不同的抗體結構，因此可以快速擴展我們的研發管線，納入更多導向廣泛靶點和信號通路的BsAb。

---

## 業 務

---

### 我們的業務模式

除Y2019及UVAX®平台是與中國科學院武漢病毒研究所合作開發的之外，我們所有的候選藥物及平台技術均為自主研發。我們的核心業務模式是自主發現、開發及商業化BsAb靶向腫瘤免疫療法，以治療癌症相關併發症、癌症及老年性眼科疾病。

### 致力於BsAb療法

我們自2010年成立以來，一直致力於開發BsAb療法。截至最後實際可行日期，我們的七種管線候選藥物中有五種為BsAb結構，用於治療部分最嚴重的癌症類型以及癌症相關併發症，如MA和MPE。

我們為BsAb謹慎性地選擇了新興的靶點，並為我們的候選藥物採用了差異化臨床開發戰略。我們尤其專注於開發T細胞接合的BsAb，包括M701、M802和Y150。我們於2012年啟動M802的研發，並就M802獲得中國自主研發的BsAb首個IND批准。我們的核心產品M701於2013年開始研發，並就M701獲得中國自主研發的BsAb第二個IND批准。我們同時還專注開發腫瘤微環境(TME)靶向BsAb及開發Y101D及Y332。

有關我們用於治療癌症BsAb的主要開發里程碑，請參閱本文件「歷史、發展和企業架構－里程碑」各段。

於往績記錄期間，我們已投入大量精力及財務資源開發專為癌症治療設計的BsAb。於2021年、2022年及截至2023年5月31日止五個月，我們管線中的五種用於癌症及其併發症治療的BsAb的研發開支分別為人民幣58.2百萬元、人民幣78.5百萬元及人民幣49.4百萬元。

### 技術平台帶動的研發能力

我們設計和開發出BsAb的能力在很大程度上受我們技術平台（即YBODY®、Check-BODY及Nano-YBODY™）所帶動。M701、Y150及M802通過YBODY®設計生成，Y101D通過Check-BODY設計生成，而Y332及Y400通過Nano-YBODY™生成。我們利用平台技術，能夠設計並生成不同的抗體結構。

有關我們的研發能力及技術平台的更多詳情，請參閱本節「－我們的研發平台」各段。

---

## 業 務

---

### 戰略合作

為配合我們的內部工作，我們已就開發候選藥物與第三方訂立合作協議。有關更多詳情，請參閱本節「一 合作協議」各段。未來，我們會繼續我們積極尋求與資源豐富的合作夥伴達成戰略合作，亦可能建立其他戰略聯盟或其他合作關係。我們目前並無就戰略合作與第三方進行洽談。

### 應對定價壓力及競爭的業務策略

由於市場競爭激烈，我們的BsAb候選藥物將面臨定價壓力。此外，由於彼等高昂的開發及生產成本，我們還將會面臨來自BsAb候選藥物納入中國國家醫保目錄的定價壓力。對於擬納入國家醫保目錄的藥品，國家醫療保險項下對有關產品的補貼上限將由與政府進行的談判決定。此外，我們也許面臨來自國際及國內生物製藥跨國企業能基於自身的規模經濟以較低利潤運營的競爭。因此，我們在制定M701的定價策略時將考慮MA及MPE畫著的臨床要求、M701的臨床價值、我們的市場份額、競爭格局及相關市場上MA或MPE的其他可用治療方案的價格水平。

為在定價壓力及競爭中突破重圍，我們(i)開發我們的核心產品，M701，在治療MA及MPE方面具有不同的市場定位，(ii)維持我們候選藥物在微克級別或毫克級別的臨床劑量，確保每一療程需要最低用藥量，因此降低我們候選藥物的治療成本並在病人的負擔能力與我們的盈利能力中取得平衡，(iii)在我們的技術平台，包括YBODY®、Check-BODY及Nano-YBODY™開發穩定、高產出的加工技術以生產高純度的BsAb，及(iv)尋求策略合作及向CMO/CDMO外包我們部分的製造過程以減少前期投資成本。

---

## 業 務

---

### 候選藥物管線

我們設計和開發了七種臨床階段候選藥物管線。具體而言，

- 我們專注於開發T細胞接合的BsAb。我們已經開發了三種T細胞接合的BsAb，即M701、M802和Y150；
- 我們採用了一種治療策略來有效靶向TME。TME在腫瘤的發生、發展和進展中起著關鍵作用，因此成為一種新興的癌症治療靶點。我們正在開發兩種靶向TME的候選藥物，即Y101D和Y332；及
- 我們正在開發Y400，這是一種治療老年眼科病的靶向療法藥物。

## 業務

### 下列管線圖概述了我們選出的候選藥物的開發狀況：

候選產品	靶點	技術平台	劑型	治療方案	適應症	臨床前	IND	I期		II期	III期 / 關鍵臨床	商業權益	當前狀態 / 下一里程碑
								Ia期	Ib期				
★ M701	EpCAM × CD3	YBODY®	BsAb	單一療法	惡性腹水							全球	II期於2021年12月開始；預計於2024年第一季完成啟動III期 / 關鍵臨床試驗，並於2025年第一季提交BLA
				單一療法	惡性胸水							全球	III期於2023年11月開始；預計於2024年第三季完成啟動III期 / 關鍵臨床試驗，並於2025年第四季提交BLA
					實體瘤							全球	預計將於2024年第一季提交IND申請，並於2024年第二季完成啟動III期
				單一療法	實體瘤							全球	II期於2021年8月開始；預計於2023年第四季完成III期
Y101D	PD-L1 × TGF-β	Check-BODY	BsAb	聯合吉西他濱和 白蛋白紫杉醇	肝癌							全球	III期於2023年2月開始；預計於2024年第三季完成啟動III期，並於2024年第四季完成啟動III期
				聯合貝伐珠單抗	肝癌細胞瘤及其他晚期實體瘤							全球	III期於2023年3月開始；預計於2025年第二季完成啟動III期
				化療聯合用藥*	小細胞肺癌							全球	預計於2024年第一季提交IND申請
Y150	CD38 × CD3	YBODY®	BsAb	單一療法	復發或難治性多發性骨腫瘤							全球	II期於2021年8月開始；預計於2024年第二季完成III期
				聯合索拉度胺	復發或難治性多發性骨腫瘤							全球	預計於完成Y150單一療法治療mMM的III期臨床試驗中的III期部分後提交IND申請
Y2019*	SARS-CoV-2 RBD 同源二聚體	UVAX®	疫苗	單一療法	COVID-19							全球	II期於2021年8月開始；預計於2024年第二季完成III期
NR02	HER2 × CD3	YBODY®	BsAb	單一療法	HER2陽性實體瘤							全球	完成III期
Y332	VEGF × TGF-β	Nano-YBODY™	BsAb	單一療法	實體瘤							全球	於2023年4月獲得IND批准；預計於2023年第三季完成啟動III期
Y400	VEGF × ANG2	Nano-YBODY™	BsAb	單一療法	WAMD、DME及其他眼部 新生血管相關疾病							全球 / 康哲藥廠	於2023年4月獲得IND批准

★ 核心產品      橘色圖形：臨床試驗階段      藍色圖形：臨床前階段

#### 附註：

(1) 除Y2019外，我們的全部候選藥物均為內部研發。

(2) 試驗的具體聯合用藥將在試驗開始前決定。

(3) 我們已於2022年8月在中國完成Y2019的Ia期臨床試驗，以評估Y2019對健康成年人的安全性及耐受性，並已獲得IIa期臨床試驗的倫理委員會批准。隨著COVID-19疫情預防措施的放寬及於2022年年末中國因感染COVID-19而獲得免疫力的人數不斷增加，COVID-19疫苗的市場需求存在不確定性，因此我們將不會優先進行Y2019的臨床開發，且目前並無啟動Y2019的IIa期臨床試驗的近期計劃。

(4) 我們已將Y400的所有權利及資產轉讓予康哲維盛。我們有權收取首付款、於若干事先約定的里程碑事件發生時收取的里程碑付款以及根據銷售淨額計算的分級許可費。我們已就Y400收到5百萬美元的全額首付款及100萬美元的里程碑付款。根據藥品審評中心設立的準則及要求，我們負責Y400的(i)IND申請及(ii)III期臨床試驗（如有）所需的所有臨床前研究，費用由我們自己承擔。此外，尙康哲維盛提出要求，我們亦將負責在中國進行II期和III期臨床試驗所需的Y400非臨床毒理學研究以及III期臨床試驗的CMC研究，費用由康哲維盛承擔。有關更多詳情，請參閱本節「一合作協議－與康哲維盛的合作」各段。由於我們分別用於治療實體瘤、惡病質及惡性血液腫瘤的三種臨床前候選藥物Y180、Y224及Y229目前處於早期臨床前階段，故其均不納入管線圖中。我們計劃繼續該等候選藥物的臨床前研究並於接下來幾年內積極申請IND批准。

\* 縮寫：Mono指單一療法；Combo指聯合療法；EpCAM指上皮細胞黏附分子；CD3指分化簇3；PD-L1指程序性細胞死亡配體1；TGF-β指轉化生長因子-β；CD38指分化簇38；COVID-19指2019年冠狀病毒病；RBD指重組受體結合結構域；HER2指人表皮生長因子受體2；VEGF指血管內皮生長因子；ANG2指血管生成素-2；wAMD指濕性年齡相關性黃斑變性；DME指糖尿病性黃斑水腫。

---

## 業 務

---

### **M701**

我們的核心產品M701是一款重組BsAb，靶向EpCAM表達癌細胞及T細胞表面抗原CD3。我們目前正在開發的M701主要是用於惡性腹水(MA)和惡性胸水(MPE)（為癌症的嚴重併發症）的緩解治療，而並非用於治療癌症本身。M701腹腔注射大約需要一小時，符合行業標準。

MA療法的市場規模從2018年的人民幣99億元增至2022年的人民幣108億元，預計將增長至2026年的人民幣126億元及2030年的人民幣144億元。MPE療法的市場規模由2018年的人民幣109億元增長至2022年的人民幣117億元，預計將增長至2026年的人民幣135億元及2030年的人民幣151億元。

我們目前正在進行II期臨床試驗以評估M701單一療法聯合全身治療（包括靶向療法、免疫療法或化療）治療MA的療效。在該臨床試驗中，受試者接受全身療法治療癌症。由於該等受試者因癌症患有MA，彼等專用M701單一療法治療MA。據我們的中國法律顧問告知，根據藥品審評中心發佈的《抗腫瘤藥物聯合治療臨床試驗技術指導原則》，針對特定適應症／腫瘤類聯合療法的臨床試驗應收集療效優於該聯合療法中任何單一療法對同種適應症／腫瘤類的證據。表明應設計聯合療法中的各種單一療法治療同種適應症。由於M701及全身治療針對不同的適應症（即全身治療用於治療癌症，而M701專治MA），該試驗並非M701結合全身治療的聯合療法研究，而是M701治療MA的單一療法研究。我們亦預期在2024年第一季度開始M701治療MA的關鍵／III期臨床試驗。預期BLA提交時間為2025年第一季度，預期商業化上市時間為2025年第四季度。此外，我們還於2022年11月在中國開展了M701治療MPE的Ib/II期臨床試驗。我們亦預期於2024年第三季度開始M701治療MPE的關鍵／III期臨床試驗。預期BLA提交時間將為2025年第四季度，商業化上市時間為2026年第二季度。此外，我們預計將於2024年第二季度開始一項治療實體瘤的I/II期臨床試驗。

### **Y101D**

我們正在開發Y101D（一款重組抗PD-L1和抗TGF- $\beta$ 人源化BsAb）用於治療實體瘤。

## 業 務

根據藥品審評中心及ClinicalTrials.gov網站的資料，Y101D是唯一的PD-L1 × TGF-β對稱四價BsAb，已在全球進行臨床開發。中國目前有16條PD-1/PD-L1×TGF-β靶向管線處於臨床試驗階段，其中Y101D是唯一的PD-L1×TGF-β BsAb，其他15條管線為PD-1/PD-L1×TGF-β靶向雙功能抗體受體融合蛋白。暫無證據表明BsAb相較於融合蛋白抗體擁有任何顯著的臨床優勢。BsAb與融合蛋白抗體的可比性分析請參閱本文件中「行業概覽－全球和中國抗體藥物市場－概覽」各段。根據我們的臨床前研究結果，Y101D的抗TGF-β片段在體內較TGF-β陷阱具有更好的穩定性和生物活性。Y101D專門用於同時抑制PD-1/PD-L1軸和TGF-β信號通路，因此具有釋放協同抗腫瘤活性和緩解耐藥性的潛力。我們目前正在I期臨床試驗中評估Y101D治療轉移性或局部晚期實體瘤的數據，而該I期臨床試驗的中期結果顯示Y101D的安全性及療效令人鼓舞。我們亦於2023年2月開始一項Y101D聯合療法治療晚期／轉移性胰腺癌的Ib/II期臨床試驗。我們於2023年7月開始該Ib/II期臨床試驗的II期部分患者招募。我們於2023年3月開始Y101D聯合療法治療肝細胞癌(HCC)及其他晚期實體瘤的Ib/II期臨床試驗。此外，我們計劃於2024年第一季度提交Y101D治療SCLC的IND申請。

### **Y150**

Y150是一款重組抗CD38和抗CD3人源化BsAb。我們正在開發Y150用於治療rrMM，目前正處於I期臨床試驗中。我們計劃在中國開始Y150單一療法治療rrMM的II/III期臨床試驗。我們亦計劃於完成Y150單一療法治療rrMM的II/III期臨床試驗中的II期部分後啟動Y150聯合來那度胺作為rrMM二線治療的Ib/II期臨床試驗。

根據藥品審評中心網站的資料，Y150是中國唯一一款已進入臨床開發的靶向CD38及T細胞接合的BsAb。截至最後實際可行日期，全球(不包括中國)和中國分別有22種和九種用作治療MM的CD38靶向抗體候選藥物或融合蛋白處於臨床開發階段。暫無證據表明BsAb相較於融合蛋白抗體擁有任何顯著的臨床優勢。BsAb及融合蛋白抗體的可比性分析請參閱本文件中「行業概覽－全球和中國抗體藥物市場－概覽」各段。Y150通過精心設計同時結合多發性骨髓瘤(MM)腫瘤細胞上的CD38及T細胞上的CD3，誘導激活T細胞，提高已激活T細胞的靶向能力並令已激活T細胞殺傷目標腫瘤細胞。

---

## 業 務

---

### **Y2019**

Y2019是用於COVID-19的重組受體結合結構域(RBD)－二聚體亞單位SARS-CoV-2候選疫苗。

我們已於2022年8月在中國完成Y2019的Ia期臨床試驗，該試驗評估Y2019在18歲或以上健康成年人中的安全性及耐受性，並獲得了令人滿意的免疫後7天和90天安全性數據。隨著COVID-19疫情預防措施的放寬及於2022年年末中國因感染COVID-19而獲得免疫力的人數不斷增加，COVID-19疫苗的市場需求存在不確定性，因此我們將不會優先進行Y2019的臨床開發，且目前並無啟動Y2019的IIa期臨床試驗的近期計劃。

### **M802**

M802是一款抗HER2及抗CD3人源化BsAb。我們正在開發M802用作治療HER2陽性實體瘤。

我們已在中國完成M802的I期臨床試驗。我們將考慮探索M802對外許可的全球潛在機會。M802對某些赫賽汀耐藥性乳腺癌細胞(JIMT-1、MDA-MB-231)顯示出明顯細胞毒性，意味著為HER2陽性及／或赫賽汀耐藥性乳腺癌患者提供了一種新興療法。M802對HER2具有較高的親和力，對CD3受體具有較低的親和力，這可降低T細胞活化所引發的細胞因子釋放綜合征的毒性。M802的I期臨床試驗數據也表明M802具有良好的安全性。

### **Y332**

我們正在開發Y332(一款重組抗VEGF及抗TGF-β BsAb)用於治療多種實體瘤。我們於2023年4月獲得Y332用於治療轉移性或局部晚期實體瘤的IND批准。

Y332在臨床前研究中對VEGF和TGF-β的親和力較高，具有良好的生物活性和穩定性，並展現出振奮人心的抗腫瘤效用。Y332還可與免疫檢查點抑制劑聯合使用，抗腫瘤效果更加顯著。目前中國只有一款VEGF × TGF-β抗體融合蛋白(即ZGGS18)進入臨床開發階段。根據我們的內部臨床前研究，Y332顯示出良好的生物活性和穩定性。

---

## 業 務

---

### **Y400**

Y400是一款重組抗VEGF和抗ANG2 BsAb。Y400已完成CMC研究，而藥品審評中心已於2023年4月批准Y400的IND申請。

在我們的體外實驗中，Y400展示出振奮人心的效用。Y400還具有高濃度配方，這是該眼科藥物成功的一個重要因素。

作為我們研發能力的證明，我們已將Y400的所有權利及資產轉讓予康哲維盛。有關更多詳情，請參閱本節「－合作協議－與康哲維盛的合作」各段。

我們旨在治療癌症相關併發症、癌症及老年性眼科疾病。根據WHO網站的資料，癌症是全球第二大致死病因。在過去幾年，隨着癌症發病率不斷上升，對上市藥品的負擔能力日益提高加上治療模式的技術進步，中國腫瘤藥物市場顯著擴大。根據全球癌症監測站(GLOBOCAN)、國際癌症研究機構(IARC)及中國國家癌症登記中心(NCCR)的資料，中國的年度發病人數預期從2022年的約4.8百萬例增至2030年的約5.8百萬例。我們目前的候選藥物管線針對的是一些最重要的癌症類型以及MA和MPE等癌症相關併發症。因此，我們相信我們能夠抓住中國腫瘤藥物市場的市場機遇。

根據中國國家統計局的資料，中國65歲或以上的老年人口預期從2022年的約2.1億(約佔中國總人口的15%)增至2030的約2.73億(約佔中國總人口的22%)。中國已經成為全世界老齡化人口增長速度最快的國家之一，對老年眼科病預防和治療藥物的臨床需求不斷增加。

為實現我們研製創新藥物，捍衛人類健康的使命，我們致力於持續研發和商業化基於BsAb的療法。我們推進候選藥物的研發，積極部署創新投入，為患者福利與老年眼科病癌症作鬥爭，提高患者的生活質量和生存率。

---

## 業 務

---

### 我們的優勢

#### 專注於中國BsAb開發

我們專注於中國BsAb的開發。我們已開發出YBODY®，該平台為專門開發scFv-Fab-Fc結構的非對稱IgG類BsAb的BsAb平台。我們的核心產品M701為專注於治療MA和MPE的EpCAM × CD3 BsAb。根據公開資料，截至最後實際可行日期，在全球範圍內，有1種申請更新上市許可的藥物及六條專門為治療MA或MPE而開發的臨床開發創新藥物管線，包括兩條BsAb、三條細胞療法管線、一條多肽管線以及一條其他蛋白管線為Y150，根據藥品審評中心網站資料，這是唯一在中國進入臨床開發的靶向CD38及T細胞接合的BsAb。截至最後實際可行日期，全球（不包括中國）和中國分別有22種和九種用作治療MM的CD38靶向抗體候選藥物或融合蛋白處於臨床開發階段。暫無證據表明BsAb相較於融合蛋白抗體擁有任何臨床顯著的優勢。BsAb及融合蛋白抗體的可比性分析請參閱本文件中「行業概覽－全球和中國抗體藥物市場－概覽」各段。

我們打造我們的管線，專門開發新的BsAb藥物。近年來，BsAb治療癌症的科學和臨床研究中獲得關注越來越多。腫瘤細胞發展過程中涉及多種信號通路。即使突變激活的通路可被抑制劑阻斷，但腫瘤細胞可激活其他通路來逃避抑制劑。因此，靶向兩個不同抗原結合位點來阻斷兩個不同的信號通路，或增強親和力來防止腫瘤免疫流失，BsAb可具有強大、腫瘤特異性殺傷效用。BsAb（如T細胞接合的BsAb）的療效較mAb的療效強100至1,000倍。此外，BsAb廣泛用於腫瘤免疫療法。然而，與目前針對該等疾病的治療方法相比，BsAb在治療癌症及其併發症方面的安全性及有效性仍有待臨床應用證實。除癌症治療外，BsAb在治療眼科和血友病等其他疾病方面也有潛力。

我們謹慎選擇BsAb的潛在靶點，並為我們的候選藥物採用了差異化臨床開發戰略。我們專注於開發可以通過T細胞活化破壞腫瘤細胞的T細胞接合的BsAb，包括M701、M802和Y150。T細胞接合的BsAb是一類新型治療劑，旨在用於在免疫治療中通過腫瘤細胞特異性抗原同時結合T細胞和腫瘤細胞。此外，我們還專注於開發以TME為靶點的BsAb，包括Y101D和Y332。TME在腫瘤的發生、發展和進程中起着至關重要的作用，因此正在成為一個新興的癌症治療靶點。

## 業 務

我們設計和開發出BsAb的能力在很大程度上受我們技術平台（即YBODY®、Check-BODY和Nano-YBODY™）所帶動。由於存在BsAb特異性副產物，如錯配品、非所想的片段和較高水平的聚集體，而這些在mAb細胞中不存在或以較低水平存在，因此BsAb的設計和生產面臨一系列獨特的挑戰。憑藉我們的平台技術，我們能夠克服開發BsAb的技術難題且取得了下列成就：

- *錯配情況最少和純度高。* BsAb開發過程中遇到的主要挑戰是存在兩種鏈，即重鏈和輕鏈，防止錯配很困難，但至關重要。我們在BsAb設計中利用改進技術，使上述挑戰得到圓滿解決。例如，我們在Fc修飾中引進了Knobs-into-Holes和鹽橋技術，防止同源二聚體的形成，實現理想中的異二聚體BsAb。此外，我們利用scFv片段的專有設計，能夠完全避免YBODY®分子重鏈與輕鏈的錯配。我們可(a)基於YBODY®平台的技術，實現90%以上的重鏈配對準確率及(b)通過應用傳統的蛋白質純化工藝技術，消除重鏈中10%以下的錯配，從而讓YBODY®分子的產品純度達到99%。
- *穩定性高。* BsAb是人工製造的抗體，因此比mAb更不穩定。我們可通過利用抗體工程技術設計和優化BsAb結構，有效提高BsAb的穩定性。
- *免疫原性最低。* 隨着越來越多的BsAb進入臨床開發，最近的數據突顯了免疫原性是該等生物製劑開發中面臨的新挑戰。對免疫活性患者重複使用該等基於蛋白質的療法會引發抗藥抗體形式的免疫反應，從而影響其藥理特性並可能引發不良事件。我們已實施藥物特異性免疫原性風險評估策略，盡量降低候選藥物的免疫原性風險。通過體外及體內實驗，我們甄選免疫原性風險水平最低的候選藥物進行下一步研發。
- *有效的靶點選擇和結合。* 我們全面評估各種靶點，在開發BsAb時選擇具有臨床和商業潛力的最佳靶點。例如，我們對BsAb開發的重點之一是開發T細胞接合的BsAb，其在治療血液惡性腫瘤和實體腫瘤方面有潛力。該等BsAb的雙重靶向機制使其能夠同時靶向腫瘤細胞上的TAA及T細胞表面的CD3受體，將其橋接並激活T細胞以殺死癌細胞。

## 業 務

隨着中國人口老齡化趨勢的加劇及癌症發病率的上升，預期對有效抗腫瘤藥物的臨床需求將顯著增加。中國腫瘤市場的市場規模由2018年的約人民幣1,575億元增至2022年的約人民幣2,336億元，預計2030年將達到約人民幣5,866億元。尤其是，由於令人鼓舞的療效及可控的安全性，中國治療性抗體藥物的市場規模已從2018年的約人民幣160億元增至2022年的人民幣759億元，並預計2030年達到人民幣4,793億元。

### 技術平台推動我們候選藥物的研發

我們的技術平台讓我們能夠有效選擇新型靶點、優化分子結構設計及加快藥物開發過程。我們已成功搭建四個技術平台，包括自研的YBODY®、Check-BODY及Nano-YBODY™平台，以及我們與武漢病毒研究所合作開發的UVAX®平台。我們利用該等平台的技術，能夠設計並生成不同的抗體結構。因此，我們能夠選擇臨床發展具有商業價值的靶點和信號通路並設計和改造BsAb結構以與這些靶點相結合。故此，我們可以快速擴展我們的產品管線，以包括直接對標各種靶點和信號通路的其他BsAb，優化資源和專業知識的利用，實現管線候選產品的價值最大化。

### YBODY®平台

我們自主開發的YBODY®平台是一個BsAb平台，專門開發scFv-Fab-Fc結構的非對稱人免疫球蛋白G (IgG)類的BsAb。我們YBODY®平台的特點使我們能夠發現及開發靶向多種腫瘤細胞的TAA和人類免疫細胞（如T細胞、NK細胞和巨噬細胞）表面的受體的BsAb。我們基於YBODY®技術已發現並開發了三種T細胞接合的BsAb，包括M701（一款EpCAM × CD3 BsAb）、M802（一款HER2 × CD3 BsAb）和Y150（一款CD38 × CD3 BsAb）。

YBODY®的結構和IgG類似，因此具有良好的藥代動力學和藥效學特徵。非對稱YBODY®分子別出心裁的結構對人體免疫細胞具有適中的親和力，這降低了T細胞激活引起的細胞因子釋放綜合征的毒性。採用YBODY®分子獨有的scFv結構設計，避免重鏈和輕鏈錯配。此外，我們可以輕易通過分子量的不對稱來識別BsAb中錯誤組裝的雜質，從而通過分子電荷的非對稱性來去除雜質。藉此，我們提高了YBODY®分子的預期二聚作用和形成的效率。

## 業 務

### **Check-BODY平台**

我們內部研發的Check-BODY平台為免疫檢查點平台，旨在研發針對最常見靶點的對稱性四價BsAb，包括雙免疫檢查點、免疫檢查點和細胞因子、免疫檢查點和腫瘤微環境靶點。我們基於Check-BODY平台技術自主研發了Y101D。

Check-BODY分子由以下三個片段組成：抗體A到靶向TAA的兩個Fab片段、抗體B到靶向並激活T細胞殺傷腫瘤細胞的兩個可變片段和經改造或未經改造人源化IgG的Fc片段。我們應用基因工程技術，利用蛋白質接頭將Fab片段分別與Fv片段和Fc片段結合以獲得終極對稱性四價BsAb產品。Check-BODY分子的Fab片段和Fv片段均對靶點展示出高親和力。由於該等分子結構對稱，Check-BODY分子的純化過程與IgG類mAb的純化過程相似，故更易獲得。因此，通過一站式親和層析，Check-BODY分子的產品純度可高達90%以上。

### **Nano-YBODY™平台**

內部研發的Nano-YBODY™平台專為開發基於單域抗體的對稱型四價BsAb而設計。我們基於Nano-YBODY™平台技術研發了兩種處於IND階段的候選藥物，即Y400和Y332。我們應用基因工程技術將重鏈IgG mAb與重鏈可變區單域抗體（VHH）結合以獲得具有IgG-(VHH)<sub>2</sub>結構的終極對稱性四價BsAb。Nano-YBODY™分子對兩種靶點均表現出高親和力。該等分子在生產表達、純化收率、液體製劑濃度、穩定性、溶解度和保質期方面亦具有出色的表現。

### **UVAX®平台**

我們與武漢病毒研究所合作開發的UVAX®平台為開發重組蛋白疫苗的免疫原製備平台，其設計運用了我們BsAb工程技術。我們利用UVAX®平台，憑藉可靠、安全和高產的CHO表達和抗體樣純化系統有效形成冠狀病毒的二聚體亞單位並生產疫苗免疫原。我們基於UVAX®平台的技術發現並開發了Y2019。Y2019為一種同聚二聚體蛋白，其中兩個RBD單體通過S蛋白RBD的C末端的結構域間二硫鍵共價連接。根據設計，SARS-CoV-2 RBD基因（319至541個氨基酸）與人IgG Fc基因融合，並將該基因的DNA構建到載體中以表達RBD-Fc融合蛋白，然後通過凝血酶消化和純化去除融合蛋白的Fc片段以獲得RBD同源二聚體蛋白作為疫苗的免疫原。因此，UVAX®疫苗具有高生產表達、高純化率及穩定性。

## 業 務

### 全面的專利保護

為保護專有技術和維持競爭優勢，我們已為我們的核心技術平台建立專利組合。具體而言，截至最後實際可行日期，(a)我們為我們的YBODY®平台提交了兩項PCT申請，並已在主要市場進入國家階段，包括在中國、加拿大、美國和日本獲授七項專利，以及在中國、加拿大、歐洲、日本和韓國有六項專利申請正在審查中；(b)我們為我們的Check-BODY平台提交了一項PCT申請，並已在主要市場進入國家階段，包括在中國獲授一項專利，以及在中國、美國、加拿大、韓國、歐洲和日本有六項專利申請正在審查中；及(c)我們為我們的通用Fc突變技術提交了一項PCT申請，並已在主要市場進入國家階段，包括在中國獲授一項專利，以及在美國、歐洲和日本有三項專利申請正在審查中。我們將繼續為我們的核心技術平台和候選藥物尋求專利保護。

### 根據我們差異化的臨床開發策略，開發出具有市場潛力的候選藥物管線

我們採取差異化的臨床開發策略來實現候選藥物的臨床和商業價值最大化。我們為候選藥物選擇具有發展潛力的靶點。

### T細胞接合的BsAb

我們已經開發了三種T細胞接合的BsAb，即M701、M802及Y150。儘管CD3靶向BsAb在治療血液系統惡性腫瘤方面顯示出良好的療效，但BsAb在治療實體腫瘤方面存在若干限制。我們巧妙設計的T細胞接合的BsAb能夠突破這些限制。這些BsAb的雙靶點作用機制讓其能夠同時靶向實體腫瘤上的TAA和T細胞表面的CD3受體，將其連接在一起並激活T細胞來殺死癌細胞。

### M701 – 有望作為MA和MPE的標準緩解治療方法

我們的核心產品M701是一種目前正在開發中的EpCAM x CD3 BsAb，主要用於MA或MPE（為癌症的嚴重併發症）的緩解治療，而並非用於治療癌症本身。根據公開資料，截至最後實際可行日期，在全球範圍內，有1種申請更新上市許可的藥物及六條專門為治療MA或MPE而開發的臨床開發創新藥物管線，包括兩條BsAb、三條細胞療法管線、一條多肽管線以及一條其他蛋白管線。我們正在II期臨床試驗中評估M701治療MA，在Ib/II期臨床試驗中評估MPE。MA及MPE伴隨多種癌症類型出現，對治療提出了重大挑戰。

## 業 務

目前可用的治療方案包括多種不同的流程，療效有限，且存在一定程度的風險。例如，根據文獻，利尿劑療法對治療MA的有效率僅低於50%。對利尿劑治療及營養支持無效的患者需要通過開腹手術釋放液體。約90%的患者症狀會得以緩解，但平均僅維持約10天，通常需要重複治療。重複大量穿刺引流存在有效循環血容量減少、低鈉血症、腎功能障礙及低蛋白血症的風險。局部化療藥物治療MA的有效率僅為40%至60%。胸膜腔封閉引流30天內僅11%至40%有效控制MPE。胸膜腔閉鎖併發症的發生率高達40%以上。因此，MA和MPE患者對有效治療仍然存在。根據藥品審評中心網站資料，截至最後實際可行日期，中國尚無BsAb獲批用於治療MA或MPE。我們認為，M701有潛力抓住該市場機遇，解決醫療需求。

MA和MPE常見於各種癌症類型中。為了有效應對MA和MPE治療中的挑戰並抓住市場機遇，我們選擇了EpCAM作為腫瘤細胞靶點。根據相關研究報告，容易發展成MA和MPE的癌症患者常見EpCAM表達異常。EpCAM的表達具有高度的腫瘤特異性，因為腹腔室內正常細胞在其表面不表達EpCAM。根據相關研究論文，如Went, P.等人在British journal of cancer中發表的「Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target EpCAM in colon, stomach, prostate and lung cancers.」，在約90%的胃癌、約60%的肺癌、超過50%的卵巢癌及約50%乳腺癌中觀察到EpCAM高表達。因此，EpCAM可視作治療MA和MPE的特別合適的靶點。鑒於M701的作用機制明確且臨床結果令人鼓舞，我們認為M701有潛力成為MA和MPE的標準治療方案。

### *Y150—一款具有適用於rrMM患者的創新機制的候選藥物*

我們正在開發Y150，這是一款CD38 × CD3 BsAb，用於治療rrMM。我們正在評估Y150的I期臨床試驗。儘管採用了多種療法，MM仍然無法治癒，患者會經歷多次復發及／或現有的標準治療方法難治。CD38在MM細胞上高度表達，這讓其成為新型治療抗體的理想靶點。中國MM發病人數由2018年的2.01萬例增加到2022年的2.24萬例，預計在2030年進一步達到2.76萬例。MM患者的總生存期通常較長，由於耐藥性，此類患者需要具有不同作用機制的不同療法，代表了需要具有創新作用機制的新型療法。根據藥品審評中心網站，Y150是國內唯一一款已進入臨床開發的靶向CD38和T細胞接合的BsAb。截至最後實際可行日期，全球（不包括中國）和中國分別有22種和九種用作治療MM的CD38靶向抗體候選藥物或融合蛋白處於臨床開發階段。在中國境外，僅有一種CD38 × CD3 BsAb（即Ichnos Sciences的ISB-1342）處於I期臨床試驗

---

## 業 務

---

中。除此之外，賽諾菲正在開發的抗CD38/CD28/CD3抗體SAR442257亦處於臨床開發階段，證明了CD38及CD3的治療潛力。暫無證據表明BsAb相較於融合蛋白抗體擁有任何顯著的臨床優勢。BsAb及融合蛋白抗體的可比性分析請參閱本文件中「行業概覽－全球和中國抗體藥物市場－概覽」各段。

### *M802－靶向HER2陽性實體瘤，以滿足二線治療的巨大需求*

我們正在開發M802，一種HER2 × CD3 BsAb，最初用於治療HER2陽性實體瘤。我們已完成M802的I期臨床試驗。我們將考慮探索M802對外許可的全球潛在機會。中國乳腺癌發病人數從2018年的約32.07萬例上升至2022年的約34.10萬例，預計2030年將進一步達到約37.06萬例。乳腺癌患者總體生存期普遍較長，因此需要接受作用機制不同且創新的多種二線治療。此外，HER2在膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌和胃癌中也很常見，代表了一個存在需求的巨大市場。

### *以TME為靶點的候選藥物*

我們正在採用創新的治療策略，以有效靶向腫瘤微環境(TME)。腫瘤塊不僅由異種癌細胞群組成，還包括多種宿主和浸潤宿主細胞、分泌因子和細胞外基質蛋白，統稱為TME。TME通過與癌細胞產生動態相互作用，在腫瘤的起始、發展和治療耐藥性中發揮關鍵作用。

我們正在開發兩種靶向TME的候選藥物，即Y101D和Y332。

### *Y101D－克服了抗PD-L1抗體的局限性*

我們正在研發Y101D，這是一種PD-L1 × TGF-β BsAb，用於治療實體腫瘤。我們正在評估Y101D的I期臨床試驗。靶向PD-1/PD-L1軸的治療性抗體在多種實體腫瘤中可誘導有效持久的抗腫瘤反應。然而，只有一小部分患者受益於抗PD-1/PD-L1療法。例如，在PD-1/PD-L1批准的各種適應症中，頭頸部鱗狀細胞癌和肝癌的總緩解率(ORR)低於35% (即超過65%的患者為原發性難治性)。微衛星穩定型結直腸癌、胰腺癌及膽道癌不太可能受益於PD-1/PD-L1治療，且未獲批准用於PD-1/PD-L1治療；非鱗狀及鱗狀肺癌的中位無進展生存期(PFS)為8至9個月；小細胞肺癌的中位PFS僅為

## 業 務

5.2個月；食道鱗狀細胞癌的中位PFS僅為6.9個月，表明該等患者在治療5至9個月後將產生耐藥性。Y101D專門用於同時抑制PD-1/PD-L1軸和TGF- $\beta$ 信號通路，具有釋放協同抗腫瘤活性和緩解耐藥性的潛力。通過同時抑制PD-1/PD-L1軸和TGF- $\beta$ 信號通路，Y101D可恢復癌症患者失調的抗腫瘤免疫功能並建立免疫支持性TME。

### Y332－解鎖VEGF和TGF- $\beta$ 通路的治療潛力

Y332是一款用於治療實體瘤的VEGF  $\times$  TGF- $\beta$  BsAb。通過同時靶向VEGF和TGF- $\beta$ ，Y332解鎖兩種通路阻斷的治療潛力，協同轉化癌症患者的免疫抑制TME，恢復其失調的抗腫瘤免疫。我們於2023年4月獲得Y332用於治療轉移性或局部晚期實體瘤的IND批准。Y332也可與免疫檢查點抑制劑聯用以提高抗腫瘤效果。

### 專注於日益增加的老年眼科病

我們專注開發治療日益增長的老年眼科病的候選藥物。特別是，我們採用合作方法開發Y400(一款VEGF  $\times$  ANG2 BsAb)。藥品審評中心已於2023年4月批准我們Y400的IND申請。VEGF和ANG2是兩個重要的靶點，可促進新血管的增殖和滲漏，形成異常的血管結構，最終導致視力減退。與目前常用的抗VEGF療法相比，Y400(作為同時靶向VEGF和ANG2的BsAb)用於治療wAMD、DME及其他眼部新生血管相關疾病的前景廣闊。2022年中國wAMD及DME患者數量達到約4.0百萬例及7.3百萬例，約佔中國65歲或以上老年人的1.9%及3.5%。

### 符合GMP標準的CMC平台

我們利用我們在化學、製造及控制(CMC)方面的豐富經驗，針對各種結構的BsAb建立了一個符合GMP標準的CMC平台。我們相信，該平台將為我們日後大規模商業生產奠定基礎。CMC是指正確定義生產工藝、產品特性和產品測試、產品貯藏及臨床試驗用藥放行方法的活動，以確保不同批次藥品的安全性、有效性和均一性。雖然目前BsAb的研發和蛋白工程技術都比較先進，但與典型的mAb藥物開發相比，在CMC方面BsAb的發展仍面臨着諸多挑戰，包括BsAb表達滴度低、需清除的雜質更多、中間產物不穩定和工藝擴大困難。因此，執行一個適當界定的CMC開發策略對整個藥物開發計劃的成功至關重要。

---

## 業 務

---

我們採用的CMC策略包括在早期開發階段評估候選BsAb分子的穩定性，選擇具有高滴度和高純度的單克隆細胞生產BsAb，根據分子特徵定制純化方法，以及採用可持續的擴大策略進行大規模生產。

- *細胞系開發的高表達工藝*。我們利用世界領先的CHO GS-KO表達系統設計並生產不同類型的BsAb。因此，我們能夠獲得高表達的穩定細胞系。
- *上游可開發出高表達工藝*。為了提高靶向BsAb的滴度，我們採用了分批補料模式優化生產流程。通過優化技術，我們能夠使Check-BODY分子和Nano-YBODY™分子的平均表達水平分別約為6.0g/L及8.0g/L，遠超中國行業平均水平。
- *下游工藝開發實現產品高純度*。通過下游開發和優化，我們能夠獲得高純度的BsAb，從而為候選藥物提供良好的安全性。在我們的純化工藝中，BsAb的總收率可達75%，藥品的純度可達99%，雜質水平較低。
- *可開發高濃製劑*。我們能夠生產不同類型的製劑產品，如液體及凍乾劑型。通過製劑篩選和優化，我們的BsAb製劑能夠達到140mg/ml的濃度，且產品黏度低、穩定性好，超過了中國的行業平均水平。
- *建立了加速CMC過程的分析方法*。我們已經開發了30多種平台分析方法來支持我們的藥物開發。在藥物開發的初期階段，我們採用這些分析方法來分析分子特性和歸納分子結構，可以加快樣本檢測並提高我們的開發效率。在CMC階段，我們對分析方法進行了調整，以應用於涉及不同BsAb的項目。因此，我們能夠高效地支持並促進我們的產品開發以及製造流程。
- *符合全球監管標準*。隨着藥物開發從概念走向商業化，監管提交文件中要求的CMC文檔的廣度和深度也隨之增加。憑藉我們CMC平台，我們能夠符合GMP要求，並持續提供符合國家藥監局、FDA和EMA要求的BsAb。我們獲得了國家藥監局和FDA IND對若干候選藥物（即M701、M802、Y150和Y101D）的批准，這證明了我們的CMC能力，能夠符合全球監管標準。

---

## 業 務

---

- 已經投入使用且正在不斷擴大的生產設施。截至最後實際可行日期，我們擁有約1,400平方米的生產基地和規模為500升（兩個200升的生物反應器及兩個50升的生物反應器）的抗體生產。雖然我們已擁有足夠的生產能力滿足I期至II期臨床開發的需求，但我們計劃繼續提高我們的生產能力。

### 以執行為導向的管理和研發團隊

我們的核心管理團隊由具備十年以上經驗的行業資深人士組成，並在創新藥物的發現、開發和商業化方面有着良好往績記錄。我們作為由高級管理層領導的團隊，致力於交付創新藥物，以滿足大量醫療需求這一共同的目標。利用我們團隊的能力，持續推進候選藥物的開發，實施差異化但有效的臨床開發策略，加快CMC流程並實現穩定和高質量的生產，我們相信我們能夠持續開發創新藥物並完成我們的任務。

我們的聯合創始人Zhou Pengfei博士在醫療保健及製藥行業擁有33年以上的豐富經驗，專注於腫瘤治療及創新藥物研發。Zhou博士曾先後任職於多家領先的跨國公司，包括先靈葆雅公司、中美冠科生物技術（北京）有限公司、輝瑞－冠科亞洲腫瘤研究中心等。Zhou博士亦擁有8年以上的內科醫師經驗。Zhou博士獲得麥克馬斯特大學分子免疫學博士學位，並接受斯坦福大學免疫學博士後培訓。Zhou博士已提交專利申請80多項，其中包括PCT專利申請15項，已授權發明專利40多項。Zhou博士已發表學術論文50多篇。此外，Zhou博士是「十二五」計劃及「十三五」計劃「重大新藥創制」科技重大專項帶頭人。Zhou博士領導本公司在2015年亦榮獲國務院僑務辦公室認定的「重點華僑華人創業團隊」稱號。

我們吸引了大批人才。我們的團隊由在製藥行業具有豐富全球藥物開發經驗的專家組成。我們的部門負責人和其他關鍵技術人員曾在領先的跨國製藥公司擔任過各種職務，擁有涵蓋藥物產品整個開發生命週期各個階段的豐富經驗，包括臨床前研究、臨床開發、製造和商業化。

我們已建立一種具有凝聚力和活力的企業文化，能夠激勵和鼓勵創新，我們認為這有助於我們吸引、留住和激勵一支有抱負的團隊，以推動我們的快速發展。我們致力於建立一個年輕但經驗豐富的團隊，且這個團隊擁有豐富的藥物開發經驗、相輔相成的技能組合以及在工作方式上具有協同作用。截至最後實際可行日期，我們已建立一支129人的團隊，當中包括研發人員104人（研究生及以上學歷佔43.4%）。

---

## 業 務

---

我們認為，我們敬業的團隊及其深厚的行業專業知識是本公司的核心支柱，並將推動我們走向成功。

### 我們的策略

為實現我們的使命及進一步鞏固我們的市場地位，我們計劃實施以下策略：

#### 加速開發我們的候選藥物

加速我們候選藥物的研發進程是首要任務。我們將加快推進候選藥物的研發及在以下領域投入更多資源：(a)推進我們臨床階段候選藥物的臨床開發，以最大限度地提高其臨床和商業潛力；(b)探索我們的候選藥物與化療、放療及免疫療法聯合療法的潛力，以實現更高的療效及良好的安全性；(c)推進M701針對MA的臨床開發，加快推進M701上市，並積極推進M701在多中心臨床試驗中針對MPE等其他適應症的臨床開發；(d)推進Y101D的臨床開發，尤其是針對尚未批准免疫療法的適應症，包括微衛星穩定結直腸癌、胰腺癌、膽道癌、不能手術的晚期乳腺癌、子宮內膜癌、中樞神經系統腫瘤、肉瘤（包括骨肉瘤）、前列腺癌及神經內分泌腫瘤；(e)進一步開發我們的臨床前候選藥物，旨在推動更多新候選藥物進入臨床開發，及(f)積極尋求機會在重點海外市場開發我們的候選藥物。

#### 通過自主研發工作和外部合作繼續擴大我們的產品管線

我們相信，持續創新對我們的競爭力及可持續增長至關重要。我們將繼續致力於內部研製在各個門類的新型候選藥物。我們努力優化藥物開發過程，加速從科研到臨床應用的轉化，提高研發成本效益，同時我們保持較高的成功率。我們計劃進一步投資於我們的核心技術平台，設計並生成不同的抗體結構以結合不同的靶點，並進一步擴展我們的產品管線，加入針對廣泛靶點和信號通路的其他BsAb。我們將繼續專注於解決腫瘤學及老年眼科病領域的醫療需求以豐富我們的臨床前及臨床產品管線，納入針對該等領域的靶點的候選藥物，以把握市場機遇。此外，我們將繼續設計實施有效的、注重成本控制的臨床開發計劃，以縮短候選藥物的上市時間。

---

## 業 務

---

此外，我們將繼續與我們現有的戰略合作夥伴武漢病毒研究所及康哲維盛緊密合作，以幫助推進合作計劃。我們的專業團隊亦將繼續探索與跨國藥企及國內公司的其他或擴展的戰略關係及機會，以從我們的平台中獲得更多價值並充分挖掘候選管線的潛力。鑒於我們的技術及平台提供廣泛的機會，我們計劃繼續靈活發展各種形式的夥伴關係，包括共同開發及許可安排。憑藉我們合作夥伴的互補資源和專業知識，我們相信我們能夠進一步豐富我們的產品線，推進我們現有候選藥物的開發，並最大限度地提高我們產品線的商業價值。

### 繼續提升我們的生產能力

我們將憑藉我們強大的CMC能力繼續提升我們BsAb的生產能力。我們計劃進一步改良我們的技術，確保我們候選藥物保持一貫的高質量，並降低產品成本以與其他市場參與者有效競爭。

我們計劃通過採購新機器、儀器及設備進一步增強我們的CMC及製造能力，以提高我們的生產效率及產品質量。這包括：(a)購置灌注系統、全自動超濾系統、小型生物反應器及其他設備，以提高我們生產線單位時間及數量的抗體表達，從而提高製劑開發樣品製備的效率；(b)採購自動化灌裝設備以提高灌裝效率；(c)採購生物分子質譜儀、高效液相色譜儀、毛細管電泳儀等分析質量控制設備，對產品質量屬性進行更全面深入的表徵，從而簡化產品質量控制流程，及(d)升級相應的水系統、冷庫，以優化水系統與我們現有生產基地的兼容性。

我們亦將招募更多CMC專業人士及其他技術人員。隨著生產能力的提升，我們相信我們將能夠滿足未來對我們藥物的潛在增長需求。

### 繼續構建我們的商業化能力

為繼續提升我們臨床階段候選藥物的潛力，我們將繼續構建我們的商業化能力。我們計劃在中國建立自己的商業化團隊，初步專注於核心產品M701的銷售及市場推廣。我們擬主要通過以醫生為目標的營銷策略推廣M701及其他候選藥物，專注於與各治療領域的主要意見領袖及醫生進行直接及互動型溝通，以促進我們候選藥物在臨床方面的差異化，及提高本公司及我們藥物的品牌知名度及認可度。

---

## 業 務

---

我們亦計劃與合資格及經驗豐富的合作銷售組織合作，在中國獲批後推廣及營銷其他候選藥物。憑藉合作銷售組織在中國的經驗及銷售網絡，我們應該可以迅速實現藥物的廣泛市場覆蓋。我們亦計劃在未來主要通過對外授權安排及／或與當地合作夥伴合作來探索我們藥物在海外市場的潛力。

### 持續吸引、培養及留聘技能型人才

我們高度重視選拔、培養及留聘頂尖人才。憑藉我們在開發BsAb中的地位以及我們在中國的品牌知名度，我們已經能夠且亦將繼續吸引技能型人才。我們致力於為我們的團隊提供職業發展和學習機會、由團隊領導者提供的培訓和指導、有競爭力的薪酬以及支持性和專注的工作環境。

為支持我們的持續增長，我們將繼續留聘頂尖人才，同時擴大我們的人才庫。隨着更多候選藥物進入臨床階段，短期內我們擬通過吸引在中國臨床開發、監管事務及商業化方面具有豐富經驗的人才來加強我們的團隊。

## 業務

### 我們的候選藥物

我們為一家生物技術公司，利用我們的專有、綜合的研發平台，自主開發了所有候選管線。我們已針對具有市場潛力的治療領域，設計開發了七款臨床階段候選藥物管線。以下產品管線圖總結了我們選出的候選藥物的開發狀況：

候選產品 <sup>1</sup>	靶點	技術平台	類型	治療方案	適應症	臨床前	IND	I期		II期	III期 / 關鍵臨床	商業權益	當前狀態 / 下一里程碑
								Ia期	Ib期				
★ M701	EpCAM × CD3	YBODY®	BsAb	單一療法	惡性胸水							全球	II期於2021年12月開始；預計於2024年第一季啟動III期 / 關鍵臨床試驗，並於2025年第一季提交BLA
					惡性胸水							全球	III期於2022年11月開始；預計於2024年第三季啟動III期 / 關鍵臨床試驗，並於2025年第四季提交BLA
					實體瘤							全球	預計將於2024年第一季提交IND申請，並於2024年第二季啟動III期
				單一療法	實體瘤							全球	I期於2021年8月開始；預計於2023年第四季完成I期
Y101D	PD-L1 × TGF-β	Check-BODY	BsAb	聯合吉西他濱和 白蛋白紫杉醇	胰腺癌							全球	III期於2023年2月開始；預計於2024年第三季完成III期， 並於2024年第四季啟動III期
				聯合貝伐珠单抗	肝細胞癌及其他晚期實體瘤							全球	III期於2023年3月開始；預計於2025年第二季完成III期
				化療聯合用藥	小細胞肺癌							全球	預計於2024年第一季提交IND申請
Y150	CD38 × CD3	YBODY®	BsAb	單一療法	復發或難治性多發性骨腫瘤							全球	I期於2021年8月開始；預計於2024年第二季完成I期
				聯合來那那胺	復發或難治性多發性骨腫瘤							全球	預計於完成Y150單一療法治療mM的III期臨床試驗中的III期 部分後提交IND申請
Y2019*	SARS-CoV-2 RBD 同源二聚體	UVAX®	疫苗	單一療法	COVID-19							全球	完成Ia期
M802	HER2 × CD3	YBODY®	BsAb	單一療法	HER2陽性實體瘤							全球	完成I期
Y332	VEGF × TGF-β	Name-YBODY™	BsAb	單一療法	實體瘤							全球	於2023年4月獲得IND批准；預計於2023年第三季啟動III期
Y400	VEGF × ANG2	Name-YBODY™	BsAb	單一療法	wAMD、DME及其他眼部 新生血管相關疾病							全球 <sup>4</sup> 處方權	於2023年1月獲得IND批准

★ 核心產品

■ 臨床試驗階段

■ 臨床前階段

(1) 除Y2019外，我們的全部候選藥物均為內部研發。

(2) 試驗的具體聯合用藥將在試驗開始前決定。

(3) 我們已於2022年8月在中國完成Y2019的Ia期臨床試驗，以評估Y2019對健康成年人的安全性及耐受性，並已獲得IIa期臨床試驗的倫理委員會批准。隨著COVID-19疫情預防措施的放寬及於2022年年末中國因感染COVID-19而獲得免疫力的人數不斷增加，COVID-19疫苗的市場需求存在不確定性，因此我們將不會優先進行Y2019的臨床開發，且目前並無啟動Y2019的IIa期臨床試驗的近期計劃。

(4) 我們已將Y400的所有權利及資產轉讓予康哲維盛。我們有權收取首付款、於若干事先約定的里程碑事件發生時收取的里程碑付款以及根據銷售淨額計算的分級許可費。我們已就Y400收到5百萬美元的全額首付款及100萬美元的里程碑付款。根據藥品審評中心設立的準則及要求，我們負責Y400的(i)IND申請及(ii)III期臨床試驗（如有）所需的所有臨床前研究，費用由我們自己承擔。此外，康哲維盛提出要求，我們亦將負責在中國進行II期和III期臨床試驗所需的Y400非臨床毒理學研究以及III期臨床試驗的CMC研究，費用由康哲維盛承擔。有關更多詳情，請參閱本節「一合作協議 - 與康哲維盛的合作」各段。

\* 由於我們分別用於治療實體瘤、惡病質及惡性血液腫瘤的三種臨床前候選藥物Y180、Y224及Y229目前處於早期臨床前階段，故其均不納入管線圖中。我們計劃繼續該等候選藥物的臨床前研究並於接下來幾年內積極申請IND批准。

## 業 務

縮寫：Mono指單一療法；Combo指聯合療法；EpCAM指上皮細胞黏附分子；CD3指分化簇3；PD-L1指程序性細胞死亡配體1；TGF- $\beta$ 指轉化生長因子- $\beta$ ；CD38指分化簇38；COVID-19指2019年冠狀病毒病；RBD指重組受體結合結構域；HER2指人表皮生長因子受體2；VEGF指血管內皮生長因子；ANG2指血管生成素-2；wAMD指濕性年齡相關性黃斑變性；DME指糖尿病性黃斑水腫。

### M701(EpCAM × CD3 BsAb) – 我們的核心產品

M701是一種重組BsAb，靶向表達人上皮細胞黏附分子(EpCAM)的癌細胞和人分化簇3(CD3)的表達T細胞。M701旨在通過不同途徑殺死腫瘤細胞作用機制(如T細胞活化、抗體依賴性細胞毒性(ADCC)和補體依賴的細胞毒性作用(CDC))。根據Frontiers in Immunology刊發的相關研究報告，EpCAM是表達最頻繁和最強烈的腫瘤相關抗原之一，因此是腫瘤學，特別是各種起源癌抗體治療的有吸引力的靶點。我們目前正在開發M701，主要用於MA及MPE(為癌症的嚴重併發症)的緩解性治療，而並非用於治療癌症本身。

根據公開資料，截至最後實際可行日期，在全球範圍內，有1種申請更新上市許可的藥物及6條專門為治療MA或MPE而開發的臨床開發創新藥物管線，包括兩條BsAb、三條細胞療法管線、一條多肽管線以及一條其他蛋白管線，如下圖所示。我們於2022年1月在中國完成了M701單一療法EpCAM陽性癌患者MA的I期臨床試驗。我們目前在中國開展M701單一療法聯合全身治療(包括靶向療法、免疫療法或化療)治療EpCAM陽性腫瘤患者MA的II期臨床試驗。我們亦預期在2024年第一季度開始M701治療MA的關鍵/III期臨床試驗。預期BLA提交時間將分別為2025年第一季度及2025年第四季度的預期商業化上市時間。此外，我們還於2022年11月在中國開始M701治療MPE的Ib期/II期臨床試驗。我們亦預期於2024年第三季度開始M701治療MPE的關鍵/III期臨床試驗。預期BLA提交時間為2025年第四季度，商業化上市時間為2026年第二季度。此外，我們預計將於2024年第二季度開始一項治療實體瘤的I/II期臨床試驗。

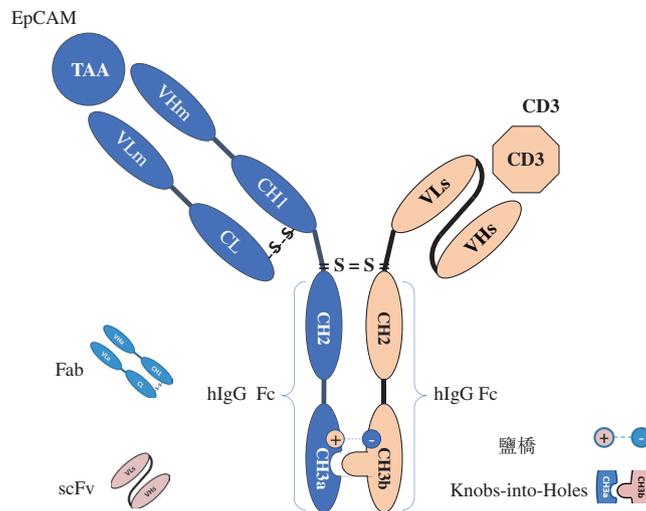
我們正在內部開發M701，並擁有其全球知識產權和商業權利。截至最後實際可行日期，我們擁有兩項與M701有關的PCT申請，包括一項普遍適用於我們的YBODY®分子(包括M701及M802)的PCT申請，以及一項專門與M701相關的PCT申請。截至同日，一項PCT申請已在主要市場進入國家階段，包括在中國、加拿大、美國及日本的五項獲批專利，以及在中國待批准的一項專利申請；且有其他PCT申請已公示。

## 業 務

我們正在開發M701，用於治療MA及MPE。初步臨床試驗結果表明，M701對MA及MPE（由腹膜及胸膜腔內的癌性沉積引致）和相關癌症具有臨床療效。我們計劃於2025年第一季度提交M701的BLA資料。儘管M701的設計目的為治療MA和MPE（而非誘發MA或MPE的相關癌症），我們收到M701的BLA批准的能力將不會受到不利影響。據中國法律顧問告知，根據藥品審評中心發佈的《以臨床價值為導向的抗腫瘤藥物臨床研發的指導原則》，臨床試驗終點應設立以患者需求為導向的研發立題，以及《晚期非小細胞肺癌臨床試驗終點技術指導原則》進一步規定，監管當局可能基於顯著的症狀改善（如惡性積液的控制、癌症相關性疲勞的改善和骨相關事件的改善等）批准新藥上市。另外，M701用於治療患有EpCAM陽性癌患者的II期臨床試驗方案經藥品審評中心批准，使用無穿刺生存期(PuFS)作為主要終點（為M701對MA（而非相關癌症）療效的指標）。根據上述法規，M701對誘發MA或MPE的相關癌症的臨床試驗方面的療效，並非刊發M701治療MA或MPE的BLA批准的必要條件，故將不會影響M701治療MA或MPE的BLA批准。

### 作用機制

M701是一種使用基因重組的中國倉鼠卵巢(CHO)細胞表達的重組BsAb。M701是根據YBODY®的分子結構設計的，主要由抗EpCAM重鏈、抗EpCAM輕鏈和抗CD3單鏈組成。下圖說明了M701的結構：



資料來源：公司數據

## 業 務

EpCAM是一種I型跨膜糖蛋白。EpCAM在上皮癌變過程中發揮其作用，並參與細胞週期進程、細胞增殖、分化、遷移以及免疫逃逸等多種生物學功能。在正常組織中，EpCAM僅在基底外側表達，並被限制其可獲得性的緊密連接所屏蔽。但EpCAM也在腫瘤細胞的整個細胞表面表達，因此更容易結合。

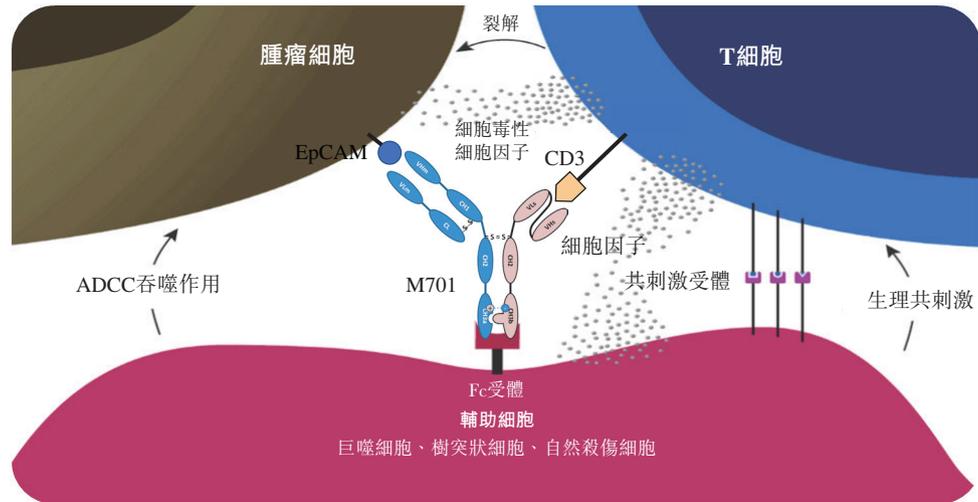
CD3在全部人T細胞上表達。CD3與T細胞抗原識別受體(TCR)共同構成TCR/CD3複合物，並介導TCR產生的激活信號的細胞內轉導，以激活T細胞並發揮效應功能。

M701以EpCAM為腫瘤細胞靶點，CD3為T細胞靶點，結合腫瘤細胞和T細胞。M701以人類IgG1恒定區為結構框架，其Fc片段可引發ADCC及CDC。同時，其提高了T細胞對腫瘤細胞的靶向能力和其免疫殺傷效果。M701與EpCAM結合以阻斷EpCAM下游信號並抑制腫瘤生長。M701通過與T細胞表面抗原CD3結合，促進T細胞活化和增殖，並釋出TNF $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、穿孔素和顆粒酶B等細胞因子殺死腫瘤細胞。此外，M701通過ADCC和CDC顯示出對腫瘤細胞的細胞毒性。

M701是一種利用YBODY®平台技術的不對稱BsAb，對人體免疫細胞具有中等親和力，可降低T細胞的非特異性激活及細胞因子釋放綜合征的毒性（其為部份基於CD3的抗體中常見的一種不良事件）。在一項涉及體內實驗的臨床前研究中，研究人員發現降低雙特異性抗體(bsAb)的CD3臂結合親和力仍可產生有效的抗腫瘤反應，同時限制系統性細胞因子水平（《科學報告》第11卷，文章編號：14397 (2021)）。另一項臨床前研究表明，與具有高CD3親和力(<1 nM)的BsAb相比，具有低CD3親和力(50 nM)的HER2xCD3 bsAb可避免被循環T細胞捕獲，減少其在富含T細胞的組織（如脾臟和淋巴結）中的分佈，並在具有高HER2表達的腫瘤組織中更加富集，從而降低脫靶毒性。（Mol Cancer Ther; 17(4) April 2018）。此外，在向FDA提交的BLA申請的多學科審查和評估中顯示，BsAb teclistamab及mosunetuzumab的CD3親和力分別為28.03 nM及40 nM，表明CD3親和力有所緩和。這些發現清楚地表明，CD3 bsAb的較低CD3親和力不會損害療效，但可以通過減少細胞因子釋放和脫靶毒性顯著提高安全性。

## 業 務

下圖說明了M701的作用機制：



資料來源：公司數據

### 市場機會和競爭

EpCAM是表達最頻繁、最強烈的腫瘤相關抗原之一。由於EpCAM在癌組織中頻繁過度表達，因此EpCAM作為癌症診斷和治療的靶點得到了廣泛的研究。

### EpCAM陽性的腫瘤

EpCAM過度表達廣泛存在於多種癌症中。根據相關研究論文，如Went, P.等人在British journal of cancer中發表的「Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target EpCAM in colon, stomach, prostate and lung cancers.」British journal of cancer，EpCAM可在約90%的胃癌和結直腸癌、約80%的前列腺癌、約60%的肺癌、超50%的卵巢癌、約50%的乳腺癌和腎癌以及約10%至15%的肝細胞癌(HCC)中高度表達。

### MA和MPE

MA及MPE是腫瘤的終末期表現。MA是腹膜原發性或轉移性惡性腫瘤生長引起的腹腔積液。MA最常見的病因是卵巢癌、HCC、胰腺癌、胃癌、食道癌、結腸癌和乳腺癌。中國MA的發病人數已從2018年的約547,600例增加至2022年的約606,900例，複合年增長率為2.6%。預計發病人數將在2026年增至約667,200例，在2030年增至726,600例，2022年至2026年和2026年至2030年的複合年增長率分別為2.4%和2.2%。

---

## 業 務

---

MA經常導致腹痛腫脹、呼吸困難、惡心、嘔吐、營養不良和厭食症。MA的病因與原發腫瘤的來源相獨立。腫瘤分泌因子導致腫瘤新生血管形成和毛細血管通透性增加，從而導致流入腹腔的血漿增加。腫瘤細胞阻礙淋巴引流，導致腹腔積液排出減少。MA具有頑固性、復發性、體積大等特點，給患者帶來巨大的痛苦。

MPE是惡性病引起的胸腔積液。惡性胸腔積液通常含有游離的惡性細胞。MPE最常見的病因是肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、卵巢癌和胃癌。在大約45%的肺癌患者、2%至11%的乳腺癌患者、41.6%的淋巴母細胞淋巴瘤患者和33%的卵巢癌患者中觀察到MPE。中國MPE的發病人數已從2018年的約553,100例增至2022年的約624,100例，複合年增長率為3.8%。預計發病人數將於2026年增至約699,400例，並於2030年增至775,400例，2022年至2026年及2026年至2030年的複合年增長率分別為2.2%及2.6%。

### *目前的治療方案和局限性*

約17.7%的MA患者及約21.3%的MPE患者可能選擇放棄治療。在願意接受任何治療的MA/MPE患者（即MA/MPE治療患者）中，約10%具有輕度MA/MPE症狀的患者僅需全身癌症療法，用以控制其腫瘤生長並間接控制由腫瘤引起的MA/MPE併發症。對於其他約90%的患者，僅旨在控制腫瘤的全身療法通常無法控制MA/MPE。因此，除全身癌症療法外，約90%的MA/MPE治療患者需要局部療法來治療MA/MPE。

### *目前的MA和MPE局部治療*

穿刺術是MA/MPE局部治療的基礎。通過穿刺術徹底排空胸腔及腹腔內的積液後，MA/MPE患者可進一步接受腹膜內或胸膜內輸注(a)化療藥物，(b)抗血管生成藥物，(c)免疫抑制劑，或(d)專門為治療MA及MPE而研發的創新藥物，包括M701，以控制MA/MPE。此外，患者亦可以在穿刺術的基礎上採用利尿劑來緩解MA/MPE的症狀。利尿劑是一種相對便宜的治療選擇，但療效有限。

在穿刺的基礎上使用四種藥物（化療藥物、抗血管生成藥物、免疫抑制劑、創新藥物）不會相互排斥。在穿刺後接受特定藥物的輸注後，患者可選擇另一種藥物來提高療效。

## 業 務

穿刺術是臨床指南所推薦採用以控制MA/MPE的唯一療法。然而，鑒於穿刺術僅能提供短期的症狀緩解，穿刺術需要頻繁入院。需要頻繁重複治療，通常每週一次至兩週一次，這可能會加劇營養惡化，並且由於大量的引流，可能面臨急性循環衰竭或腎衰竭的風險。此外，穿刺術伴隨若干問題，包括手術疼痛、蛋白質丟失導致低血容量、感染風險、腹膜炎和腸穿孔。因此，臨床醫生傾向於採用藥物輔助(化療藥物、抗血管生成藥物、免疫抑制劑及在研創新藥物)並配合穿刺術，以加強治療效果、減輕副作用。具有MA/MPE症狀的患者在服用化療藥物、抗血管生成藥物、免疫抑制劑或創新藥物並配合穿刺術後，可能會間隔較長時間才需要進行下一次穿刺術治療。換言之，他們所需要進行穿刺術的頻率可能會減少，表明他們的MA/MPE症狀得到成功控制。

化療藥物、抗血管生成藥物或免疫抑制劑配合穿刺術的腹膜內或胸膜內輸注均無受到任何臨床指南批准或推薦用以治療MA/MPE。該等療法歸屬於臨床實踐中的療法超適應症使用種類。其中，化療藥物的價格較低，每年需花費數千元，而抗血管生成藥物及免疫抑制劑的價格較高，每年花費分別約為人民幣30,000元及人民幣10,000元。儘管抗血管生成藥物及免疫抑制劑的價格高昂，但由於該兩種療法較單一採用穿刺術療法擁有改良後潛在卓療功效，故仍有相當大比例的病人選擇該兩種療法。然而，文獻表明抗血管生成藥物及免疫抑制劑控制MA/MPE的效力有限。

### MA和MPE創新藥物

截至最後實際可行日期，全球有一種藥物正在申請重續上市許可，有六種正在臨床開發中的創新藥物管線，該等藥物是為配合穿刺術專門治療MA或MPE而研發，包括兩種BsAb、三種細胞治療管線、一種多肽管線及一種其他蛋白質管線。M701腹腔給藥配合穿刺術可能對於使用靶向免疫療法治療腹腔內EpCAM腫瘤細胞(MA/MPE的主要原因)具有優勢。Catumaxomab(卡妥索單抗)(與M701具有相同靶點及作用機制的BsAb藥物，於2009年在歐洲獲批准，由於商業原因，於2017年退出市場，並於2022年申請重續上市許可)的臨床數據顯示，對比僅進行穿刺術，腹膜內輸注catumaxomab(卡妥索單抗)配合穿刺術，可顯著緩解惡性腹水及延長無穿刺生存期(無需進行穿刺的時間長度)。

## 業 務

### 競爭格局

根據公開資料，截至最後實際可行日期，共有一種藥物申請上市續期授權及六種專門為治療MA或MPE而開發的全球臨床開發創新藥物管線，包括兩種BsAb、三種細胞治療管線、一種多肽管線及一種其他蛋白質管線，如下圖所示。

全球管線							
產品	開發商	最高臨床階段	適應症	地區	藥物類型	靶向	首次發佈日期 <sup>(1)</sup>
Catumaxomab (卡妥索單抗)	TRION Pharma GmbH及 Neovii Biotech GmbH	2009年於 歐洲獲批、 2012年於 加拿大獲批、 2011年於 以色列獲批及 2013年於 俄羅斯獲批、 2017年退市、 2022年在 歐洲申請 重續上市許可	MA	最初於歐洲、 加拿大、 以色列及 俄羅斯獲批， 於歐洲申請 重續上市許可	BsAb	EpCAM、 CD3	-
	凌騰生物醫藥有限公司	III期	胃腫瘤、晚期 胃癌伴腹膜 轉移、 非肌肉浸潤性 膀胱癌、	中國	BsAb	EpCAM、 CD3	2020-07-17
		I/II期	非肌肉浸潤性膀胱癌	中國	BsAb	EpCAM、CD3	2021-04-12
	LINDIS Biotech	I期	膀胱腫瘤	德國	BsAb	EpCAM、 CD3	2020-07-07
ENDOSTAR™	江蘇先聲藥業有限公司	III期	MPE、惡性 腹腔積液	中國	其他蛋白	Endostatin	2021-05-27
M701	本公司	II期	MA	中國	BsAb	EpCAM、 CD3	2021-07-23
M701	本公司	Ib/II期	MPE	中國	BsAb	EpCAM、 CD3	2022-08-08
GAIA-102	Gaia BioMedicine Inc； Kyushu University Hospital	II期	MA、 胃腫瘤、胰腺腫瘤、 上皮癌、NSCLC	日本	細胞療法	-	2021-11-19
RSO-021	RS Oncology LLC	I/II期	MPE、 惡性胸膜間皮瘤、 間皮瘤、實體瘤	英國	多肽	-	2022-02-07
VAK	武漢濱會生物科技 股份有限公司	I期	MPE、惡性腹腔積液	中國	細胞療法	-	2022-09-29

資料來源：國家藥監局、藥品審評中心、FDA、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文分析

(1) 「全球首次發佈日期」指全球最高臨床階段（中國除外）的研究在美國國家醫學圖書館(NLM)質量控制(QC)審查結束後首次在ClinicalTrials.gov上發佈的日期。「中國首次發佈日期」指中國最高臨床階段的研究在藥品審評中心(CDE)審查結束後首次在chinadrugtrials.org.cn上發佈的日期。藥品審評中心(CDE)是國家藥監局(NMPA)的一個附屬機構。

## 業 務

其中，卡妥索單抗（由TRION Pharma GmbH及Neovii Biotech GmbH開發）是全球首個上市的BsAb，其具有與M701相同的兩個靶點，而卡妥索單抗於2009年獲批准用於治療MA。自從在2009年首次將商業性推出卡妥索單抗以來，基於公開資料，醫學界對免疫療法及BsAb的認識並未得到充分發展，這限制了對卡妥索單抗作用機制的理解，從而導致對該藥物的臨床應用相對審慎。此外，根據公開資料，卡妥索單抗的開發商未能制訂出以市場為導向的卡妥索單抗營銷策略，導致其上市後的銷售表現不佳，其後於2017年退出市場。卡妥索單抗在歐洲、加拿大、以色列及俄羅斯獲批上市，僅用於治療MA，卡妥索單抗的退出影響相關司法權區的MA市場。此外，與人源化的M701不同，卡妥索單抗是一種鼠源性抗體。研究表明，與人源化抗體相比，鼠源性抗體通常展現出更高的免疫原性，誘發人抗小鼠抗體(HAMA)反應的風險更高，這是一種對小鼠抗體的過敏反應，其範圍可以從輕微的形症狀（如皮疹）到更極端反應（如腎衰竭）。M701在I期臨床試驗中表現出可控的免疫原性。詳情請參閱本文件「— M701 (EpCAM × CD3 BsAb) — 我們的核心產品 — 臨床試驗結果概要 — M701單一療法完成了在中國治療EpCAM陽性癌患者MA的I期臨床試驗 — 免疫原性結果」各段。作為世界上第一種BsAb藥物，卡妥索單抗的退出確實在一段時間內影響了醫學界對BsAb的整體看法。然而，隨著上市BsAb藥物及其臨床使用的增加，這種看法已逐漸改善。因此，卡妥索單抗的開發商於2022年8月就該藥物向EMA申請續期上市許可，目前正在審查中。

此外，一家總部位於廣州的臨床階段的生物製藥公司凌騰生物醫藥有限公司正在評估卡妥索單抗在中國用於治療胃部腫瘤、出現腹膜轉移的晚期胃癌的III期臨床試驗以及用於治療非肌肉浸潤性膀胱癌的I/II期臨床試驗的效果。凌騰生物醫藥有限公司的合作夥伴LINDIS Biotech亦正在評估卡妥索單抗在德國用於治療膀胱腫瘤的I期臨床試驗的效果。在I期臨床試驗中，有6名參與者接受了卡妥索單抗治療，均獲得完全緩解，緩解持續時間為9.5個月。成功商業化後，卡妥索單抗預計將在中國及歐洲上市。

此外，與M701相同分子靶點的對等產品處於臨床開發階段。根據公開資料，下表載列目前在全球臨床開發中靶向EpCAM及CD3及mAb的BsAb管線，靶向EpCAM的抗體融合蛋白及CAR-T管線。

## 業 務

產品	開發商	藥物類型	靶向	最高臨床階段	地區	首次發佈日期	適應症
A-337	ITabMed Ltd.	BsAb	EpCAM、CD3	I期	中國	2023-08-02	實體瘤
BA3182	BioAtla	BsAb	EpCAM、CD3	I期	美國	2023-04-01	晚期腺癌
M701	本公司	BsAb	EpCAM、CD3	II期 Ib/II期	中國 中國	2021-07-23 2022-08-08	MA MPE
Catumaxomab (卡妥索單抗)	凌騰生物醫藥有限公司	BsAb	EpCAM、CD3	III期	中國	2020-07-17	胃腫瘤、 晚期胃癌伴腹膜轉移
Catumaxomab (卡妥索單抗)	凌騰生物醫藥有限公司	BsAb	EpCAM、CD3	I/II期	中國	2021-04-12	非肌肉浸潤性膀胱癌
Catumaxomab (卡妥索單抗)	LINDIS Biotech	BsAb	EpCAM、CD3	I期	德國	2020-07-07	膀胱腫瘤
AM-928	AcadeMab Biomedical	mAb	EpCAM	I期	美國	2023-01-07	實體瘤
VB4-845	齊魯製藥有限公司	抗體融合蛋白	EpCAM	III期	中國	2021-04-13	非肌肉浸潤性膀胱癌
TM4SF1陽性嵌合抗原 受體T細胞療法、 EpCAM陽性嵌合抗原 受體T細胞療法	上海科醫聯創生物 科技有限公司	CAR-T	EpCAM、TM4SF1	不適用	中國	2019-10-29	實體瘤

資料來源：*ClinicalTrials.gov*、弗若斯特沙利文分析

除上述管線外，Amgen Inc.於2008年開始了索利妥單抗（一種雙特異性EpCAM×CD3 T細胞銜接子BsAb）在難治性實體瘤患者中的多中心I期臨床試驗。根據公開資料，Amgen Inc.已去除索利妥單抗。從2015年起更新其產品線，顯示其可能已暫停該候選藥物的臨床開發計劃。我們並無從公開資料中了解到索利妥單抗存在安全或療效問題。Amgen暫停該管線可能是出於戰略考慮。

### M701市場潛力的限制及迫在眉睫的風險

我們就M701的市場潛力面臨以下限制及迫在眉睫的風險：

- M701的擬定適應症（MA及MPE）為腫瘤的併發症。早期腫瘤檢測方法、預防措施、非藥物治療方案的不斷改進，以及腫瘤治療方法的不斷創新，將降低腫瘤患病率並提高早期腫瘤治癒率，進而降低MA和MPE作為腫瘤併發症的發生率。
- 原發性及轉移性癌症的全身療法，包括但不限於全身化療、靶向療法及免疫療法，儘管並非直接靶向MA及MPE，但可幫助控制該等併發症。約10%的症狀較輕的MA/MPE治療患者僅需該等癌症全身療法來控制其腫瘤生長，從而間接控制腫瘤引起的MA/MPE併發症。與該等對癌症有療效的全身治療相比，M701主要用於改善癌症的症狀和併發症。這些針對癌症的療法進而間接限制了M701的市場規模。

## 業 務

- 目前針對MA/MPE的治療方法包括穿刺術、腹膜內/胸膜內輸注(a)化療藥物，(b)抗血管生成藥物，(c)配合穿刺術的免疫抑制劑以及利尿劑。有關更多詳情，請參閱本文件「行業概覽－靶向CD3的雙特異性抗體市場－靶向EpCAM × CD3的BsAb－MA和MPE在中國的治療模式」各段。作為一種創新療法，我們在穿刺術基礎上開發了M701，旨在提高MA和MPE目前治療方法的有效性並減少副作用。然而，這種方法較目前大多數的治療方法亦會更昂貴，包括穿刺術、利尿劑及配合穿刺術的腹膜內/胸膜內輸注化療藥物和免疫抑制劑，並與輸注抗血管生成藥物的費用大致一樣昂貴，一些患者可能無法負擔。
- 與腫瘤藥物市場相比，MA及MPE的市場規模相對有限。與中國的腫瘤藥物市場的快速增長相比，MA及MPE療法的中國市場規模的整體增長率相對穩定，這可能會進一步限制M701的市場潛力。

### **M701的競爭優勢**

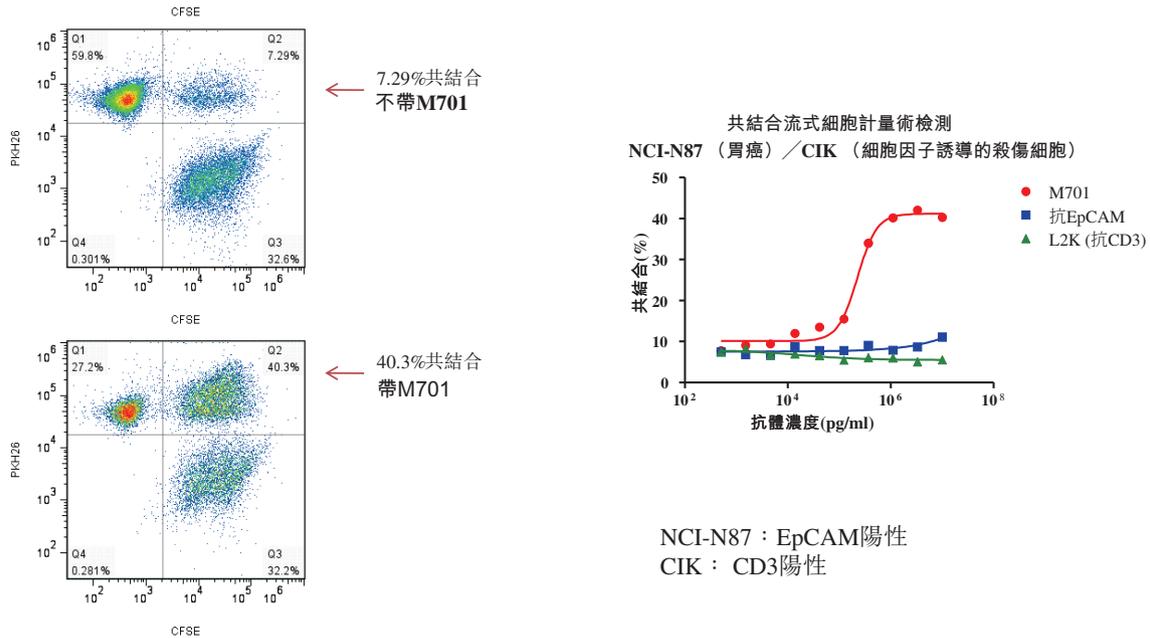
#### *專門用於結合EpCAM和CD3的優化結構*

M701是根據YBODY®的分子結構設計的，主要由抗EpCAM重鏈、抗EpCAM輕鏈和抗CD3單鏈組成。M701一端可特異性結合一種在腫瘤中高表達的EpCAM抗原，另一端可特異性結合人T細胞表面的CD3抗原。EpCAM是一種在腫瘤中高表達、在正常人上皮組織中低表達的抗原。因此，在正常細胞中，M701與EpCAM結合時產生的生物學效應非常有限。CD3是正常人T細胞的表面抗原，幾乎遍佈全身。M701能夠在人體內迅速與人T細胞表面的CD3抗原結合，導致游離M701的血漿濃度迅速下降；T細胞激活會誘導各種生物學效應，如T細胞增殖和細胞因子釋出，從而導致全身及短暫的細胞因子釋放綜合征。

在臨床前研究中，M701已證明對EpCAM具有高親和性和特異性。M701的專有結構使其能夠以高親和性結合EpCAM和以適中親和性結合CD3。此外，M701介導CD3陽性細胞與EpCAM陽性腫瘤細胞的连接，但並未介導與EpCAM陰性腫瘤細胞的连接，這表明M701介導的连接作用依賴於EpCAM，並且M701可將CD3陽性免疫細胞重新定向至靶向EpCAM陽性腫瘤細胞，如下所示：

## 業 務

### 與對照mAb相比，M701介導腫瘤細胞和免疫細胞之間的關聯



資料來源：公司數據

縮寫：FACS指熒光激活細胞分類器。

抗EpCAM (一種針對EpCAM的單抗) 及L2K (一種針對CD3的單抗) 以及M701均在上述共結合FACS測定中進行評估。在這三種分子中，僅M701可介導腫瘤細胞NCI-N87與免疫細胞CIK之間的相互作用，最高共結合百分比為42.1%。另外兩種mAb均不能介導腫瘤細胞與免疫細胞的相互作用。下表載列上述共結合FACS測定的結果。

樣本	共結合 (%)	EC50 (ng/mL)
M701	42.1	226.8
抗EpCAM	11.1	—
L2K	9.5	—

資料來源：公司數據

縮寫：EC50指半數最大有效濃度，即藥物、抗體或毒物在基線和最大濃度之間誘導反應的濃度。

### 振奮人心的控腹水能力

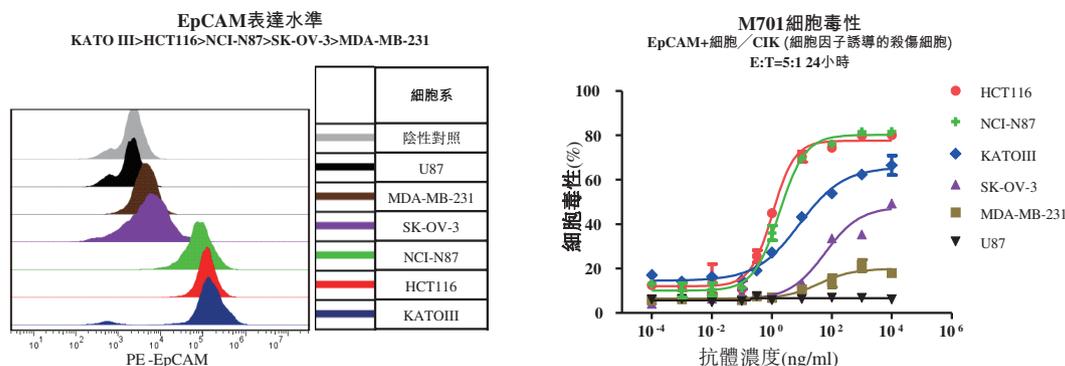
M701在體外研究和體內研究中以劑量依賴的方式對所有試驗的EpCAM陽性細胞均表現出較強的殺傷活性。

在體外藥效學研究中，EpCAM陽性細胞，包括HCT116 (結直腸癌細胞系)、OVCAR3 (卵巢癌細胞系) 和KATOIII (胃癌細胞系) 被用作靶細胞，而外周血單核細胞

## 業 務

(PBMCs)、細胞因子誘導的殺傷細胞(CIKs)或T細胞被用作效應細胞。使用原發性成膠質細胞瘤細胞系U87作為EpCAM陰性對照。在體外和體內檢查了M701介導的效應細胞對腫瘤細胞的殺傷活性。體外研究顯示，M701以劑量依賴的方式對所有試驗的EpCAM陽性細胞均表現出強烈的殺傷活性。體外研究發現，M701介導EpCAM陽性癌細胞與CD3陽性T細胞的连接，介導部分癌細胞的ADCC和CDC活性，並誘導癌細胞凋亡。最重要的是，M701激活T細胞，從而大幅增加T細胞上激活標記物的表達水平，誘導細胞因子的分泌，包括IFN- $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、穿孔素和顆粒酶，從而殺死癌細胞。

### M701對具有不同EpCAM表達水平的各種癌細胞的細胞毒性



資料來源：公司數據

下表載列在存在CIK的情況下，M701對EpCAM表達水平下降的不同腫瘤細胞的最大裂解百分比及EC50值。如下所示，EpCAM過度表達細胞系HCT116(結腸癌)、NCI-N87(胃癌)及KATOIII(胃癌)對M701介導的殺傷(如EC50的低水平所示)明顯比低水平表達細胞系SK-OV-3(卵巢癌)、MDA-MB-231(乳腺癌)和U87(神經膠質瘤)更敏感(如高水平EC50所示)。

EpCAM表達癌細胞	最大裂解(%)	EC50 (ng/ml)
KATOIII(胃癌)	66	8.5
HCT116(結腸癌)	78	1.1
NCI-N87(胃癌)	80	1.8
SK-OV-3(卵巢癌)	48	58.7
MDA-MB-231(乳癌)	20	37.8
U87(膠質母細胞瘤、陰性對照)	6	-

資料來源：公司數據

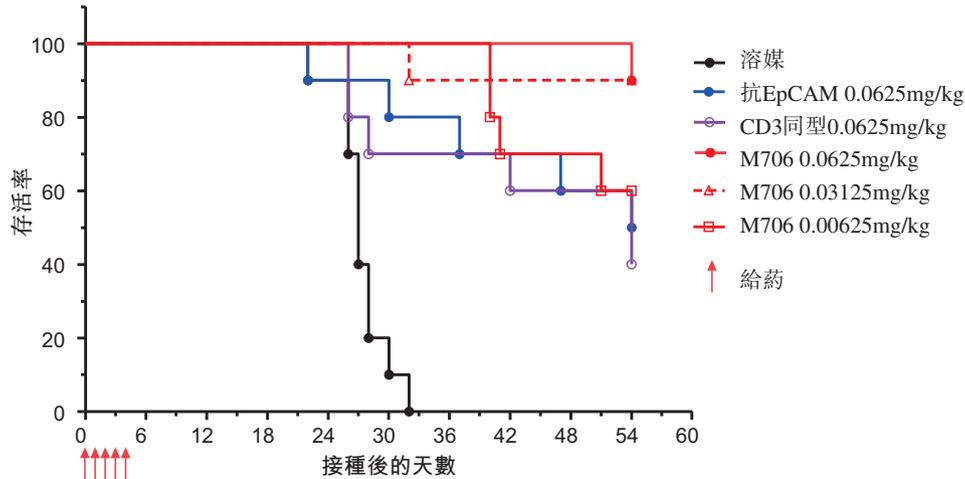
縮寫：EC50指半數最大有效濃度，即藥物、抗體或毒物在基線和最大濃度之間誘導反應的濃度。

如下所示，於接種54天后用抗EpCAM mAb治療的小鼠的存活率為50%，而用CD3同種型治療的小鼠的存活率為40%。相反，用相同劑量(0.0625mg/kg)的M706

## 業 務

(EpCAM×小鼠CD3 BsAb，M701的小鼠替代物) 治療的小鼠的存活率為90%，而用稍低劑量(0.03125mg/kg)的M706治療的小鼠的存活率亦為90%。此外，用最低劑量(0.00625mg/kg)的M706治療的小鼠的存活率為60%。該等結果表明M706療效視乎劑量，且療效顯著優於mAb對照組。

在CT26-hEpCAM腹水腫瘤模型中  
替代分子M706的功效顯著且劑量依賴性



資料來源：公司數據

下表表示列CT2-hEpCAM腹水腫瘤模型中於接種後54天用抗EpCAM mAb、CD3同種型及不同劑量的M706治療的小鼠的存活率。

樣本	劑量(mg/kg)	於接種54天后小鼠的存活率
溶媒	0	0
抗EpCAM mAb	0.0625	50%
CD3同型	0.0625	40%
M706	0.0625	90%
M706	0.03125	90%
M706	0.00625	60%

資料來源：公司數據

M701的結構設計優勢也轉化為臨床優勢。在完成核心治療期的18名患者中，3例患者達到完全緩解(CR)，即腹水完全消失至少4週，8例患者達到部分緩解(PR)，即腹水量至少4週減少至少50%。因此，臨床試驗結果顯示客觀緩解率(ORR)約為61.1%

---

## 業 務

---

(11/18)。此外，在劑量遞增階段接受至少四次治療的18名患者中，此次臨床試驗的中位總生存期(mOS)達到151.5天。

### *可控的安全性*

治療MA的I期臨床試驗獲得的數據表明，M701單一療法在400 $\mu$ g劑量範圍內具有良好的耐受性和安全性。僅在隊列7中觀察到兩名劑量限制性毒性(DLT)受試者(初始劑量水平為100 $\mu$ g，維持劑量水平為600 $\mu$ g)。因此，MTD確定為隊列6的劑量水平(初始劑量水平為50 $\mu$ g，維持劑量水平為400 $\mu$ g)。在35名入組受試者中，15名並無出現任何TRAE，而在試驗期間僅有5名患者出現3級TRAE，表明M701的安全可控性。有關更多詳情，請參閱本節「—M701(EpCAM  $\times$  CD3 BsAb) — 我們的核心產品 — 臨床試驗結果概要」。

### *引領中國的開發進程*

EpCAM是表達最頻繁、最強烈的腫瘤相關抗原之一。因此，EpCAM成為腫瘤(尤其是各種來源的癌)抗體治療的一個有吸引力的靶點。根據公開資料，截至最後實際可行日期，在全球範圍內，有1種申請更新上市許可的藥物及6條專門為治療MA及MPE而開發的臨床開發創新藥物管線，包括兩條BsAb、三條細胞療法管線、一條多肽管線以及一條其他蛋白管線，如下圖所示。目前，MA和/或MPE患者的治療方案選擇有限且預後較差。因此，我們認為M701有解決醫療需求的潛力。

### *臨床試驗結果概要*

我們於2018年2月12日從國家藥監局獲得M701的I期、II期及III期臨床試驗的IND批准。我們於2019年1月在中國開始M701單一療法治療EpCAM陽性癌患者的I期臨床試驗，並於2022年1月完成該臨床試驗。我們目前正在中國進行M701單一療法聯合全身治療(包括靶向療法、免疫療法或化療)治療EpCAM陽性癌患者MA的II期臨床試驗。截至2023年7月31日，共有85名受試者參與該II期臨床試驗。

## 業 務

M701單一療法完成了在中國治療EpCAM陽性癌患者MA的I期臨床試驗。

### 試驗設計

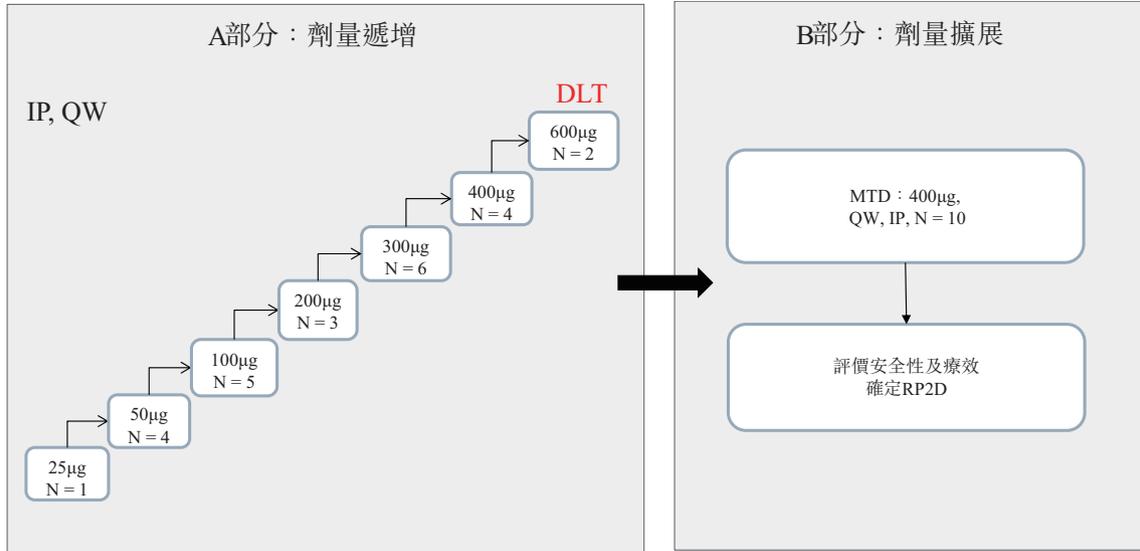
這是M701單一療法的I期、多中心、開放式標籤、多劑量遞增研究。本次試驗共招募了35名標準治療失敗且需要治療性穿刺的受試者。符合「標準治療失敗且需要治療性穿刺」的受試者為已完成至少一種全身標準治療方案但無法控制腹水產生及積聚的個體。該等個體可能會出現諸如腹痛、腹脹、食慾不振及腸梗阻的症狀。臨床醫生已確定該等症狀需要使用穿刺來緩解。此外，研究人員必須確定患者沒有有效的全身治療方案，或患者拒絕全身治療，或患者需要立即進行穿刺以緩解症狀。

鑒於穿刺術僅能提供短期的症狀緩解，穿刺術需要頻繁入院。因此需要頻繁重複治療，通常每週一次至兩週一次，這可能會加劇營養惡化，並且由於大量的引流，可能面臨急性循環衰竭或腎衰竭的風險。此外，穿刺術伴隨若干問題，包括手術疼痛、蛋白質丟失導致低血容量、感染風險、腹膜炎和腸穿孔。因此，我們研究了M701配合穿刺術的療效和安全性，以解決僅進行穿刺的問題。具有MA/MPE症狀的患者在服用化療藥物、抗血管生成藥物、免疫抑制劑或創新藥物（包括專門為治療MA及MPE而研發的創新藥物，如M701）並配合穿刺術後，可能會間隔較長時間才需要進行下一次穿刺術治療。換言之，他們所需要進行穿刺術的頻率可能會減少，表明他們的MA/MPE症狀得到成功控制。因此，我們研究了M701配合穿刺術的療效和安全性，以解決僅進行穿刺的問題。

患者將經歷2週的篩選期和4週的核心治療期（每週接受一次治療，持續4週）。核心治療期完成後，經影像學評估顯示出良好耐受性、未表現出腹水或全身腫瘤進展、亦有意願的患者，可繼續進入延長治療期（每週接受一次治療，共4週）直至疾病有進展或出現毒性不耐受。

25名受試者於劑量遞增階段進行穿刺術後，按7個隊列接受每週一次M701腹腔注射，相應的隊列分別招募1名、4名、5名、3名、6名、4名及2名受試者，其中維持劑量水平分別為25 $\mu$ g、50 $\mu$ g、100 $\mu$ g、200 $\mu$ g、300 $\mu$ g、400 $\mu$ g和600 $\mu$ g。10名受試者在劑量擴展階段進行穿刺術後，接受每週一次的M701腹腔注射，劑量水平為400 $\mu$ g，並評估M701的安全性及初步療效並確定RP2D。進一步詳情如下圖所示。

業 務



資料來源：公司數據

縮寫：IP指腹腔注射；QW指每週一次；DLT指劑量限制性毒性；MTD指最大耐受劑量；RP2D指建議II期劑量。

該I期臨床試驗的主要目的是評估M701的安全性和耐受性，次要目的是評估藥代動力學(PK)、藥效學(PD)和免疫原性，並初步評估治療患者腹水和腫瘤的療效。主要終點包括劑量限制性毒性(DLT)、最大耐受劑量(MTD)和不良事件發生率(AEs)等。次要終點包括藥代動力學(PK)、藥效學(PD)、免疫原性和初步療效。

試驗進展

我們於2019年1月開始該項試驗，並於2022年1月完成此次試驗，共招募了35名受試者。下表載列按癌症類型劃分的M701 I期臨床試驗招募的受試者數量。

癌症類型	I期臨床試驗 招募的 受試者數量
卵巢癌	14
結直腸癌	7
胃癌	6
原發性腹膜癌	4
其他類型的癌症	4
<b>總計</b>	<b>35</b>

## 業 務

### 安全性結果

此次試驗獲得的數據表明，M701單一療法在400 $\mu$ g劑量範圍內具有良好的耐受性和安全性。僅在隊列7中觀察到兩名DLT受試者（初始劑量水平為100 $\mu$ g，維持劑量水平為600 $\mu$ g）。因此，MTD確定為隊列6的劑量水平（初始劑量水平為50 $\mu$ g，維持劑量水平為400 $\mu$ g）。DLT（或劑量限制性毒性）是指臨床試驗方案中規定的3級或以上AE的發生，被認為可能或肯定與I期臨床試驗劑量遞增階段的藥物有關。通常，當DLT發生時，研究人員將擴大該劑量水平的參與者組別，以進一步評估毒性風險或確定劑量不可耐受。MTD（或最大耐受劑量）指在I期臨床試驗中未觀察到DLT的最高劑量組別。這是研究參與者可以耐受的劑量的藥物。在該試驗中觀察到的MTD（第6組，維持劑量水平為400 $\mu$ g）與行業標準相比被認為是可控的，並符合研究人員對公認的行業規範醫療標準的期望。

下表載列不同隊列中TRAE的患者數量。在35名入組受試者中，15名並無出現任何TRAE，而在試驗期間僅有5名患者出現6個3級TRAE，表明M701的安全可控性。

	1級TRAE	2級TRAE	3級TRAE
隊列1	1	0	0
隊列2	1	1	2
隊列3	3	1	0
隊列4	1	0	0
隊列5	2	1	1
隊列6	8	5	1
隊列7	1	1	2
總計	17	9	6

資料來源：公司數據

附註：試驗中每名患者均可能體驗不同級別的多種TRAE適應症。例如，出現1級及2級TRAE的患者將同時計入1級及2級TRAE的數量。因此，儘管在此試驗中出現TRAE的患者只有20名，但在本表中出現TRAE的患者人數為31人。

## 業 務

下表按不同隊列呈列TRAE的症狀。

	症狀
1級TRAE	低白蛋白血症、血小板減少、白細胞減少、貧血、低鉀血症、乳酸性酸中毒、發熱、腹痛、中性粒細胞增多、厭食、疲勞等。
2級TRAE	低氧血症、丙氨酸轉氨酶升高、貧血、胸悶、心搏過速、腹脹、便秘、腹痛、細胞因子釋放綜合征等。
3級TRAE	天冬氨酸轉氨酶升高、高血壓、貧血、腸梗阻及全身疲勞。

資料來源：公司數據

隊列2、5及6中3級TRAE的症狀為天冬氨酸轉氨酶升高、高血壓及貧血。在該試驗中，該等症狀均未導致患者退出。然而，隊列7中的兩名患者出現全身疲勞和腸梗阻，隨後退出該試驗。因此，隊列7的劑量水平（初始劑量水平為100 $\mu$ g，維持劑量水平為600 $\mu$ g）被確定為DLT劑量水平。因此，MTD按同期隊列6的劑量水平確定（初始劑量水平為50 $\mu$ g，維持劑量水平為400 $\mu$ g）。我們已就該試驗中發生的TRAE向藥品審評中心報告，而藥品審評中心並無就此提出任何疑問。

### 療效結果

從此次試驗獲得的數據顯示了M701單一療法的初步臨床療效。在35名入組患者中，其中18名在遞增階段已經完成了4週的核心治療期（每週接受一次治療，持續4週）。患者在擴展階段未完成4週核心治療期的原因主要是患者退出，其次是疾病進展、AEs和研究者的建議。若干受試者在臨床試驗中未完成治療在業內很常見。在這18名患者中，3例患者達到CR，即腹水完全消失至少4週（基於CT評估），8例患者達到PR，即腹水量至少4週減少至少50%（基於CT評估）。使用CT評估進行評估M701治療MA的初步療效符合WHO的指引。臨床試驗結果顯示客觀緩解率(ORR)約為61.1% (11/18)。ORR是根據臨床試驗方案中規定的成像標準，通過成像或其他客觀方法評估顯示腹水完全或部分緩解（CR或PR）的研究參與者比例。ORR是一個特定的數值，並不一定表明治療本身的療效。相反，它必須與當前標準治療方案的相應值或研究人員或審稿人的期望進行比較。如果結果顯示有統計學意義的增加，則新療法被認為是優越的。如果結果在統計學上不顯著，則認為新療法與當前標準療法的療效相似，但由於其在安全性或便利性方面的優勢而可能被批准。就MA的治療方法M701而言，目前

## 業 務

還沒有可以與之比較的標準治療方案。因此，通過將其與研究人員的期望進行比較來評估其相對於公認的醫學標準的ORR。M701的ORR數據，超出研究人員根據文獻中MA其他治療方法（包括貝伐珠單抗、順鉑化療、順鉑化療聯合恩度™，以及重組腫瘤壞死因子(rTNF)治療)的歷史數據和彼等自身的臨床治療經驗得出的預期，表明M701的初步療效。

若出於安全性考量，M701的I期研究的主要目的乃評估M701的安全性。基於I期數據的M701療效的初步申索僅基於限定數量的病人且可能無法代表未來臨床試驗結果。

下表載列按不同隊列劃分的ORR結果。

隊列	完成4週			
	核心治療期的受試者	PR	CR	ORR
隊列1	1	0	0	0
隊列2	3	2	0	66.70%
隊列3	3	2	1	100%
隊列4	3	2	0	66.70%
隊列5	4	0	2	50%
隊列6	4	2	0	50%
總計	18	8	3	61.10%

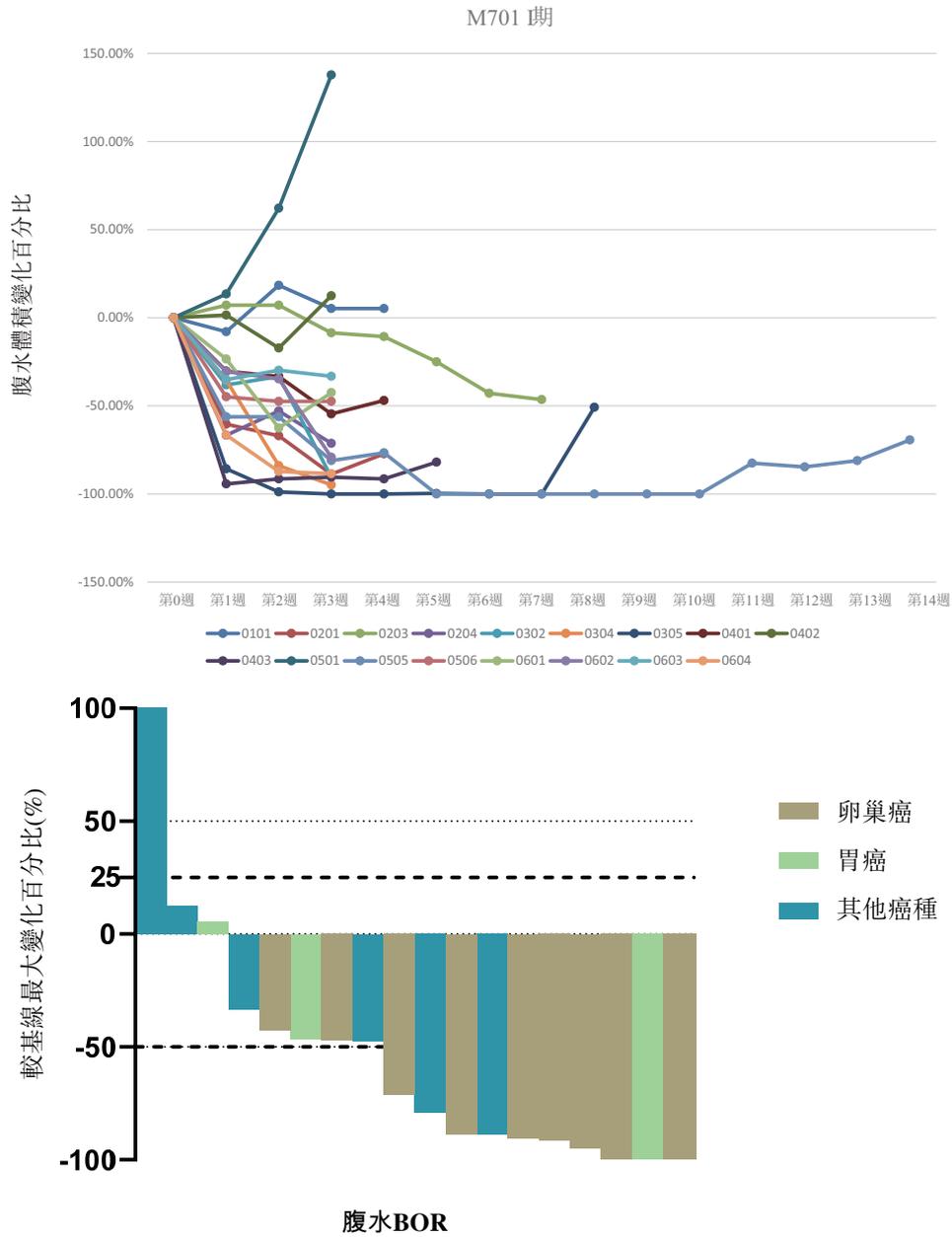
資料來源：公司數據

縮寫：PR指部分緩解；CR指完全緩解；ORR指客觀緩解率

在劑量遞增階段完成4週核心治療期的18名患者中，9例患者進入延長治療期。若干患者未進入延長治療期的主要原因是腫瘤進展，其次是不良事件和患者退出。進入延長治療期的患者將繼續接受M701治療，沒有固定的完成日期。整個試驗過程中，許多患者出現癌變或整體健康惡化，需要恢復進行腫瘤全身治療，使彼等無法完成試驗或按試驗方案進入延長治療期。

## 業 務

以下兩個圖表顯示在惡化階段已完成4週核心治療期的患者的療效結果：



資料來源：公司數據

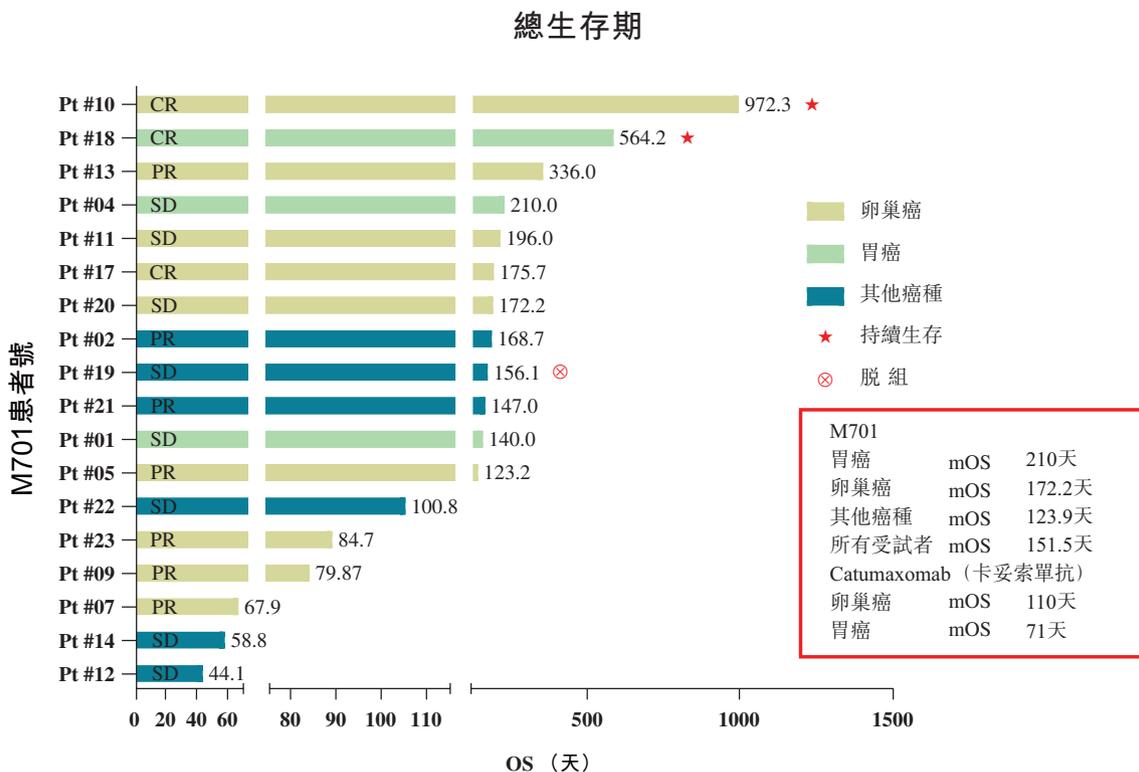
縮寫：BOR指最佳客觀反應；GC指胃癌；OVC指卵巢癌

## 業 務

最佳客觀反應(BOR)是根據臨床試驗方案中所述的影像學或其他客觀評估標準，在試驗過程中(從治療開始直至疾病進展或複發)記錄的最佳反應。由於目前沒有可供比較的MA標準治療方案，M701的BOR相對於公認的醫療標準的評估是通過將其與研究人員的期望進行比較來完成的。M701的BOR數據，超出研究人員根據文獻中MA其他治療方法的歷史數據和彼等自身的臨床治療經驗得出的預期，表明M701的療效。

此外，在劑量遞增階段接受至少四次治療的18名患者中，此次臨床試驗的中位總生存期(mOS)達到151.5天。mOS是所有受試者總生存時間的中位數，即受試者從參與到死亡或失訪到隨訪的時間間隔。由於目前沒有可供比較的MA標準治療方案，M701的mOS相對於公認的醫療標準的評估是通過將其與研究人員的期望進行比較來完成的。M701的mOS數據，超出研究人員根據文獻中MA其他治療方法的歷史數據和彼等自身的臨床治療經驗得出的預期，表明M701的初步療效。

下表載列有關18名患者截至2022年10月31日的總生存天數。



資料來源：公司數據；公開數據

縮寫：Pt指患者；OVC指卵巢癌；GC指胃癌。

## 業 務

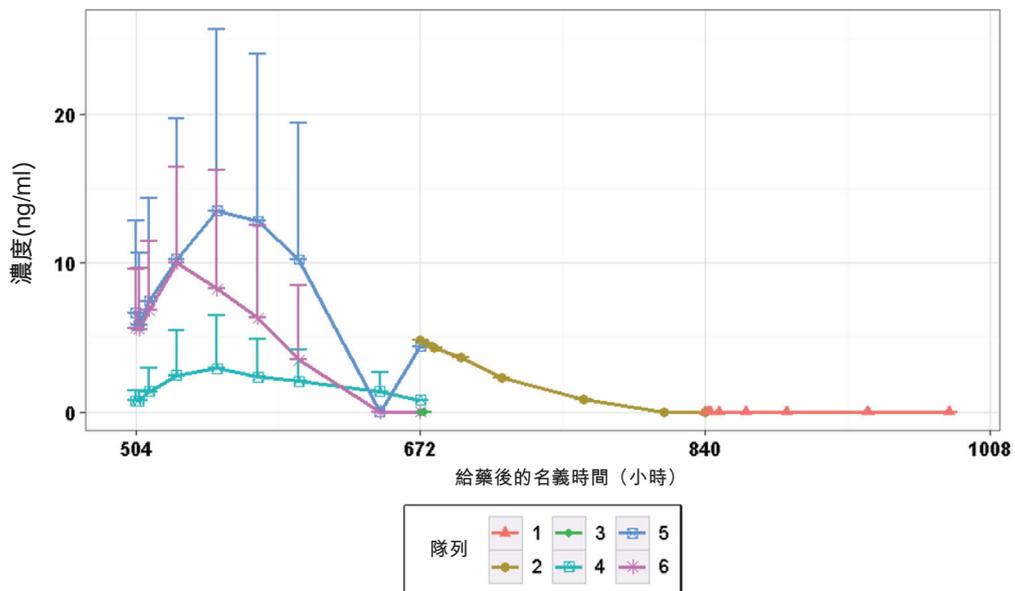
### PK/PD結果

#### PK結果

以下為M701在血液樣本及腹水樣本中的PK結果概要。數據以圖表形式呈現，x軸代表「給藥後的名義時間」，而y軸代表「M701的濃度」。該圖表提供了M701在血液中的整體PK特徵的直觀表示及隨時間推移的腹水樣本。

#### M701在血液樣本中的PK結果

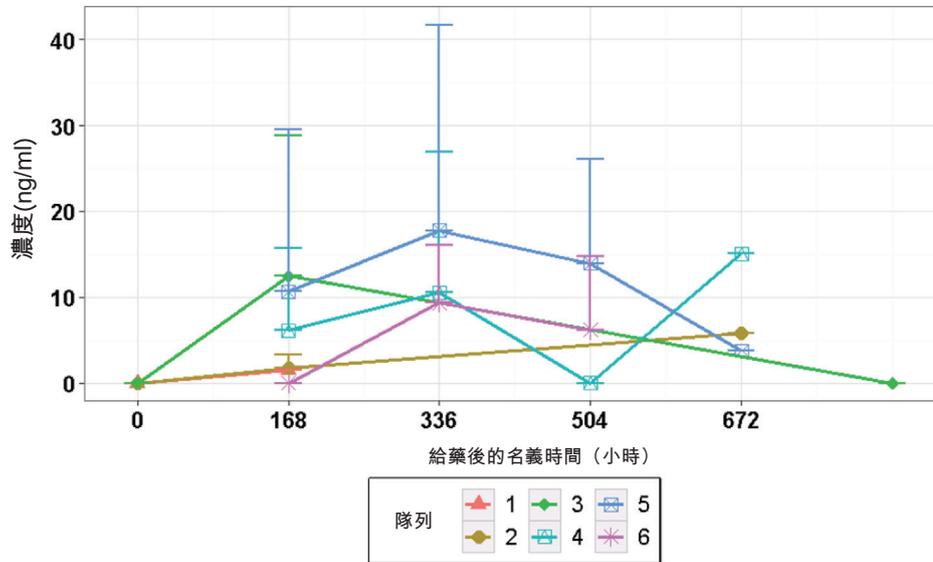
不同隊列受試者連續腹膜內輸注後M701的平均血清濃度－時間曲線



## 業 務

### M701在腹水樣品中的PK結果

#### M701的平均腹水濃度 – 不同隊列受試者在腹腔內輸注後M701的時間曲線



#### 細胞PD結果

腹腔給藥後，淋巴細胞的百分比和數量短暫下降，隨後迅速恢復，個體間差異顯著。淋巴細胞百分比及計數與給藥劑量之間並無顯著相關性。同樣地，單核細胞的百分比及數量亦出現短暫下降，隨後迅速恢復，具有顯著的個體差異，且單核細胞的百分比及數量與給藥劑量之間並無顯著相關性。此外，嗜中性粒細胞的百分比和數量短暫增加，隨後迅速恢復，具有顯著的個體差異，且嗜中性粒細胞的百分比和數量與給藥劑量之間沒有顯著的相關性。

## 業 務

下表顯示M701在I期臨床試驗中不同組別的細胞PD結果。

隊列 (劑量)	細胞PD結果
隊列1 (2-5-10-25 $\mu$ g)	首次給藥後，相對淋巴細胞計數顯著下降，但在下一次給藥前恢復至基線水平。後續變動穩定。
隊列2 (25-50 $\mu$ g)	首次給藥後，相對淋巴細胞計數顯著下降，但在下一次給藥前恢復至基線水平。後續變動穩定。
隊列3 (50-100 $\mu$ g)	首次給藥後，相對淋巴細胞計數顯著下降，但在下一次給藥前恢復至基線水平。後續變動穩定。
隊列4 (50-200 $\mu$ g)	首次給藥後，相對淋巴細胞計數並無顯著減少，但在下一次給藥前恢復至基線水平。第二次給藥後，淋巴細胞計數並無顯著減少，但再次恢復至基線水平。後續變動穩定。
隊列5 (50-300 $\mu$ g)	首次給藥後，相對淋巴細胞計數並無顯著減少，但在下一次給藥前恢復至基線水平。第二次給藥後，淋巴細胞計數並無顯著減少，但再次恢復至基線水平。後續變動穩定。
隊列6 (50-400 $\mu$ g)	首次給藥後，相對淋巴細胞計數並無顯著減少，但在下一次給藥前恢復至基線水平。第二次給藥後，淋巴細胞計數並無顯著減少，但再次恢復至基線水平。後續變動穩定。

### 細胞因子PD結果

此外，我們還分析了幾種細胞因子的水平，如IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 及IL-6。我們觀察到該等細胞因子水平存在顯著的個體差異。給藥後，IFN $\gamma$ 及TNF $\alpha$ 水平短暫下降，隨後迅速恢復。此外，與較低劑量隊列(1-2)相比，較高劑量隊列(3-6)的IFN $\gamma$ 及TNF $\alpha$ 水平較高。然而，這些細胞因子的水平與給藥劑量之間並無顯著相關性。此外，IL-6水平短暫下降，隨後迅速恢復，IL-6水平與給藥劑量之間並無顯著相關性。

## 業 務

下表顯示M701在I期臨床試驗中不同隊列的細胞因子PD結果。

隊列(劑量)	細胞因子PD結果
隊列1 (2-5-10-25 $\mu$ g)	給藥後IFN $\gamma$ 和TNF $\alpha$ 無明顯變化；第二次給藥後IL-6呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復且變化平穩。
隊列2 (25-50 $\mu$ g)	給藥後IFN $\gamma$ 無明顯變化；第一次給藥後和第二次給藥後TNF $\alpha$ 呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復，隨後變化平穩；首次給藥後IL-6呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復且變化平穩。
隊列3 (50-100 $\mu$ g)	首次給藥後，IFN $\gamma$ 升高，隨後恢復至基線並平滑後續變化；第一劑和第二劑後TNF $\alpha$ 呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復且變化平穩；首次給藥後IL-6呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復且變化平穩。
隊列4 (50-200 $\mu$ g)	第二次給藥後，IFN $\gamma$ 顯示短暫下降，隨後恢復至基線水平且平穩的變化。第二次給藥後，TNF $\alpha$ 顯示出短暫的下降趨勢，隨後迅速恢復且平穩變化。首次給藥後，IL-6在顯示出短暫的下降趨勢，隨後迅速恢復且變化平穩。
隊列5 (50-300 $\mu$ g)	第二次給藥後，IFN $\gamma$ 升高，隨後恢復至基線水平且變化平穩；第二次給藥後TNF $\alpha$ 呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復且後續變化平穩。首次給藥後，IL-6呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復並後續變化平穩。
隊列6 (50-400 $\mu$ g)	第二次給藥後，IFN $\gamma$ 升高，隨後恢復至基線水平且後續變化平穩；第二次給藥後TNF $\alpha$ 呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復並後續變化平穩。首次給藥後IL-6呈短暫下降趨勢，隨後迅速恢復並後續變化平穩。

資料來源：公司數據

## 業 務

### 免疫原性結果

下表顯示了M701在不同隊列中的免疫原性結果。儘管7個隊列中出現23例ADA陽性事件，但隨著時間的推移，該等事件對M701在血液和腹水樣本的濃度造成的影響甚微，意味著ADA的存在對M701達到其靶點位的影響有限。有關M701在血液和腹水樣本的PK結果詳情，請參閱本節「—M701 (EpCAM × CD3 BsAb)— 我們的核心產品 — 臨床試驗結果概要 — M701單一療法完成了在中國治療EpCAM陽性癌患者MA的I期臨床試驗 — PK/PD結果 — PK結果」。

隊列 (劑量)	可評估ADA的受試者數量	ADA檢測呈陽性的受試者人數 (以及佔可評估的ADA受試者人數的百分比)	ADA檢測呈隱性的受試者人數 (以及佔可評估的ADA受試者人數的百分比)
隊列1 (25 µg)	1	1 (100%)	0 (0)
隊列2 (50 µg)	4	3 (75%)	1 (25%)
隊列3 (100 µg)	4	3 (75%)	1 (25%)
隊列4 (200 µg)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)
隊列5 (300 µg)	4	4 (100%)	0 (0)
隊列6 (400 µg)	11	9 (81.8%)	2 (18.2%)
隊列7 (600 µg)	1	1 (100%)	0 (0)
總計	28	23 (82.1%)	5 (17.9%)

資料來源：公司數據

縮寫：ADA指抗藥抗體

正在中國進行的M701單一療法聯合全身治療對EpCAM陽性腫瘤伴MA患者的II期臨床試驗

### 試驗設計

這是一項在中國開展的多中心、隨機、開放標籤式、對照II期臨床試驗，旨在評估M701單一療法聯合全身治療（包括靶向療法、免疫療法或化療）對EpCAM陽性腫瘤伴MA患者的療效。在該臨床試驗中，受試者接受全身療法治療癌症。由於該等受試者因癌症患有MA，彼等專用M701單一療法治療MA。據我們的中國法律顧問告知，根據藥品審評中心發佈的《抗腫瘤藥物聯合治療臨床試驗技術指導原則》，針對特定適應

## 業 務

症／腫瘤類聯合療法的臨床試驗應收集療效優於該聯合療法中任何單一療法對同種適應症／腫瘤類的證據。表明應設計聯合療法中的各種單一療法治療同種適應症。由於M701及全身治療針對不同的適應症（即全身治療用於治療癌症，而M701專治MA），該試驗並非M701結合全身治療的聯合療法研究，而是M701治療MA單種適應症的單一療法研究。我們計劃招募合共91至111名受試者，要求為(a)對順鉑耐藥的晚期卵巢癌／原發性腹膜癌患者，或一線治療及二線治療失敗的晚期胃癌或結直腸癌患者，及(b)經CT評估，腹水量至少為1L的EpCAM陽性。

為明確上述「一線治療及二線治療失敗的晚期胃癌或結直腸癌患者」的招募標準，下表載列胃癌、結直腸癌患者的標準一線治療及二線治療。

癌症類型	一線治療	二線治療
胃癌	(1) FOLFOX/XELOX聯合PD-1抑制劑； (2) 奧沙利鉑／順鉑加氟嘧啶； (3) 伊立替康／伊立替康加氟嘧啶； (4) 赫賽汀聯合奧沙利鉑／順鉑加氟尿嘧啶／卡培他濱（僅用於HER2陽性患者）。	(1) 單藥化療（紫杉醇、伊立替康或vismodegib）； (2) 就MSI-H patients患者而言，使用派姆單抗單一療法。
結直腸癌	FOLFOX/CAPEOX/FOLFIRI化療聯合或不聯合貝伐珠單抗或西妥昔單抗。	(1) PD-1/PD-L1抑制劑； (2) 不同化療方案（如伊沙匹隆）聯合或不聯合貝伐珠單抗或沙妥昔單抗作為額外治療。

資料來源：公司數據

## 業 務

患者將按1:1的比例隨機分為兩組（治療組和對照組），每組歷經兩個治療週期。第一個治療週期持續18天，治療組接受四種穿刺術加M701腹腔（IP）灌注並聯合全身治療，初始劑量為50 $\mu$ g，維持劑量為400 $\mu$ g，而對照組則接受穿刺術聯合全身治療。下表載列於第1、4、8及18天內治療組及對照組的治療方案：

腫瘤類型	對照組	治療組
晚期胃癌	穿刺術聯合全身治療	穿刺術加M701 IP灌注聯合全身治療
晚期結直腸癌	穿刺術聯合全身治療	穿刺術加M701 IP灌注聯合全身治療
晚期卵巢癌／ 原發性腹膜癌	穿刺術聯合全身治療	穿刺術加M701 IP灌注聯合全身治療

資料來源：公司數據

我們預計，治療組的患者在第一個治療週期中接受四次M701輸注後，與對照組相比，治療組的患者將對MA擁有良好的可持續控制，我們希望在第二個治療週期中觀察到(i)治療組的患者將接受每兩週一次的M701輸注，以維持該藥物聯合系統治療的療效；(ii)對照組的患者將僅接受系統治療；及(iii)治療組及對照組的患者將不會再接受任何其他穿刺術至研究人員確定治療組或對照組患者的腹水發展至需要穿刺幹預的程度。需要穿刺術的標準包括出現明顯不耐受症狀的患者（包括缺氧、噁心、嘔吐、腹脹、腹痛、呼吸困難、腹部叩診出現移動性濁音、液波震顫、濁音等），以及通過超聲或CT掃描發現大量腹水的患者。研究人員進行全面評估後確定腹水程度不能耐受。此時，患者將接受穿刺，研究人員將記錄患者的無穿刺生存期的時間。

## 業 務

全身治療中所用藥物的詳情載列如下：

腫瘤類型	用於全身治療的藥物	藥物類型
晚期胃癌	Apatinib mesylate	靶向治療
	納武單抗 (前提是納武單抗將僅用於 抗PD-1抗體初治患者)	免疫療法
晚期結直腸癌	瑞戈非尼	靶向治療
	呋喹替尼	靶向治療
晚期卵巢癌/ 原發性腹膜癌	紫杉醇	化療
	鹽酸多柔比星脂質體	化療

資料來源：公司數據

該試驗的主要目的是評估治療MA的無穿孔生存期(PuFS)，而次要目的是評估其他療效指標、安全性、PK和免疫原性。主要終點為無穿孔生存期(PuFS)。次要終點包括ORR、PFS、OS、生活質量、不良事件、PK及免疫原性。

### 試驗進展

經藥品審評中心確認和倫理委員會批准後，我們於2021年12月開始該項試驗。截至2023年7月31日，共有85名受試者入組。下表載列截至2023年7月31日按癌症類型劃分的M701 II期臨床試驗招募的受試者數量。

癌症類型	截至2023年 7月31日為 II期臨床試驗 招募的 受試者數量
胃癌	43
卵巢癌(包括輸卵管癌)	30
結直腸癌	11
原發性腹膜癌	1
<b>總計</b>	<b>85</b>

## 業 務

### 中期安全性結果

截至2022年12月31日，安全性數據顯示M701聯合全身治療具有良好的耐受性。大部分不良事件為1級或2級不良事件。M701組出現3級或以上的治療緊急不良事件(TEAE)的發生率為38.9%，與對照組的38.5%相若。M701組的3級或以上TEAE包括低白蛋白血症、貧血、噁心、低鉀血症、食欲減退及嘔吐。僅有三例與M701有關的嚴重不良事件，其中兩例導致治療中止。這些M701相關嚴重不良事件包括厭食症、腸梗阻及多器官功能障礙綜合征。

### 正在中國進行的M701單一療法聯合全身治療對晚期非小細胞肺癌伴MPE患者的Ib/II期臨床試驗

#### 試驗設計

這是一項多中心、開放標籤式Ib/II期臨床試驗，旨在評估M701單一療法聯合全身治療對中國的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)伴MPE患者的PK/PD、安全性、耐受性及初步療效。全身治療的方案將由研究人員在化療、靶向治療及免疫治療中決定。在此臨床試驗中，受試者接受全身療法治療癌症。由於該等受試者因癌症患有MPE，彼等專用M701單一療法治療MPE。據我們的中國法律顧問告知，根據藥品審評中心發佈的《抗腫瘤藥物聯合治療臨床試驗技術指導原則》，針對特定適應症／腫瘤類聯合療法的臨床試驗應收集療效優於該聯合療法中任何單一療法對同種適應症／腫瘤類的證據。表明應設計聯合療法中的各種單一療法治療同種適應症。由於M701及全身治療針對不同的適應症(即全身治療用於治療癌症，而M701專治MPE)，該試驗並非M701結合全身治療的聯合療法研究，而是M701治療MPE的單一療法研究。我們計劃為Ib期招募22至36名受試者及為II期招募60名受試者。

Ib期包括劑量遞增階段及隊列擴展階段。劑量遞增階段將包括四個隊列。隊列1將遵循「1+5」設計，而隊列2至隊列4將遵循標準的「3+3」設計。各組的受試者將接受為期28天的DLT觀察期，在第1天接受25 $\mu$ g的M701初始劑量，並於第4天、第7天及第10天就隊列1、隊列2、隊列3及隊列4分別接受遞增劑量50 $\mu$ g、100 $\mu$ g、200 $\mu$ g及400 $\mu$ g的M701。我們計劃在劑量遞增階段招募10至24名患者。在劑量遞增階段確定RP2D後，RP2D組將擴大至包括另外三組受試者(A組、B組及C組)，每組有四名受試者。A組、B組及C組的受試者將每三天接受一劑M701，合共分別為三劑、四劑及六劑。

## 業 務

Ib期的主要目的是評估M701的安全性和耐受性，並確定M701單一療法聯合全身治療對晚期NSCLC伴MPE患者的RP2D及適當劑量頻率。

在第II期試驗中，患者將按1:1的比例隨機分為兩組（治療組和對照組）。治療組將以RP2D聯合全身治療接受M701胸腔內輸液加胸腔穿刺。對照組將僅接受胸腔穿刺引流或胸腔穿刺引流加胸腔灌注化療，兩者均與全身治療相結合。

II期試驗的主要目的為評估M701單一療法聯合全身治療對治療晚期NSCLC患者伴MPE的療效。

### 試驗進展

我們於2022年11月開始該試驗。截至2023年7月31日，該試驗已合共招募11名受試者。我們預期於2024年第三季度完成該試驗。

### 臨床開發計劃

#### MA

我們於2022年1月在中國完成M701單一療法治療MA的I期臨床試驗。我們已於2021年12月在中國啟動M701單一療法聯合全身治療用於MA的II期臨床試驗。我們預期於2023年第四季度完成該項II期試驗。有關更多詳情，請參閱本節「— 我們的候選藥物 — M701 (EpCAM × CD3 BsAb) — 我們的核心產品 — 臨床試驗結果概要 — 正在中國進行的M701單一療法聯合全身治療對EpCAM陽性腫瘤伴MA患者的II期臨床試驗」各段。該項II期試驗完成後，我們計劃於2024年第一季度在中國開展M701治療MA的關鍵／III期試驗並於2025年第一季度提交BLA進行備案。我們預期於提交相關資料後將會獲得使用M701單一療法治療MA的BLA批准。

我們亦於2019年10月就EpCAM陽性腫瘤伴MA患者的臨床研究取得FDA的IND批准。我們目前並無在美國啟動M701的臨床試驗的即時計劃。我們計劃日後利用我們的中國II期及關鍵／III期臨床試驗臨床結果在美國進行M701的進一步臨床開發。

我們認為，利用M701在中國的臨床結果在美國進行M701的後期臨床開發的計劃可行，因為FDA已發佈《行業和FDA員工指南／FDA接受未進行IND常見問答的海外臨床研究》(Guidance for Industry and FDA Staff/FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND Frequently Asked Questions)，為業內和FDA員工

## 業 務

提供有關接受海外臨床研究結果的指南。該指南明確申辦方和申請人可通過提交能證明海外臨床研究是根據藥物臨床實驗質量管理規範(GCP)進行的資料，證明其符合21 CFR 312.120的要求。由於我們已經並將繼續根據GCP進行M701的臨床試驗，故我們認為M701在中國的臨床試驗結果可用於申請FDA IND批准。

此外，人用藥品技術要求國際協調理事會(ICH)指南《E5 (R1)影響接受國外臨床數據的種族因素》(Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5 (R1))亦支持使用外國臨床數據作為基礎以支持司法權區IND申請批准的數據，而無需在新司法權區重複整個臨床藥物開發計劃。

此外，澤布替尼(Zebutinib) (由百濟神州開發)於2019年獲得FDA批准，其主要依據為在中國進行的關鍵II期臨床試驗的數據以及全球I/II期臨床試驗數據，開創了FDA接受在中國進行的臨床試驗產生的臨床數據的先河。

近期就有FDA拒絕批准中國測試藥物的例子，包括信迪利單抗(一種肺癌候選藥物)及索凡替尼(一種胰腺及胰腺外神經內分泌腫瘤候選藥物)。信迪利單抗尚未在美國進行任何臨床試驗，而索凡替尼僅在美國進行小規模橋接試驗。兩種藥物均未參與評估美國不同人群的關鍵臨床試驗，其關鍵臨床試驗方案亦未獲FDA審查或批准。

在中國完成M701的II期臨床試驗和Y101D的Ib/II期臨床試驗後，我們計劃將中國的臨床成果用作支撐美國後期臨床開發。我們計劃與海外合作夥伴合作，向FDA確認後期臨床試驗的設計，並在美國進行上述臨床試驗，將能使我們取得包括多個種族在內的療效數據，作為我們取得在美國和其他海外市場商業化M701的監管批准的理據。然而，我們無法保證FDA將會接納中國的臨床成果來幫助在美國進行關鍵臨床試驗，我們可能會因此面臨困難和產生其他成本。有關詳情，請參閱本文件「風險因素－與我們的候選藥物商業化有關的風險－我們將中國的候選藥物臨床成果應用到其他司法權區後期臨床開發時，可能面臨困難」一段。

### *MPE*

我們於2022年11月在中國啟動M701治療晚期NSCLC伴MPE患者的Ib/II期臨床試驗。該試驗專為評估M701治療MPE而非NSCLC的療效。我們預期於2024年第三季度完成該Ib/II期試驗。詳情請參閱本節「－我們的候選藥物－M701 (EpCAM × CD3 BsAb)－我們的核心理產品－臨床試驗結果概要－正在中國進行的M701單一療法聯合

---

## 業 務

---

全身治療對晚期非小細胞肺癌伴MPE患者的Ib/II期臨床試驗」各段。該Ib/II期試驗完成後，我們計劃於2024年第三季度在中國開展M701治療MPE（而非NSCLC）的關鍵／III期試驗並於2025年第四季度提交BLA進行備案。我們預期於提交相關資料後將會獲得使用M701單一療法治療MPE（而非NSCLC）的BLA批准。我們內部已起草該關鍵／III期臨床試驗的設計概要，並計劃於2024年第三季度向藥品審評中心提交有關設計的諮詢。我們預計MA的M701的III期試驗受試者招募的速度要快於其II期臨床試驗的速度，由於(i)III期臨床試驗劑量及頻率已確定，無需進行耗時的探索；及(ii)與II期相比，III期臨床試驗中心的數量顯著增加。

### 實體瘤

我們計劃於2024年第一季度向國家藥監局提交IND申請，並預計在2024年第二季度獲得IND准許。我們計劃於2024年第二季度在中國啟動及發起M701治療實體瘤的I/II期臨床試驗。我們預期將進行關鍵／III期臨床試驗，並在完成關鍵／III期臨床試驗及提交M701單一療法治療實體瘤的BLA申請後獲得使用M701單一療法治療實體瘤的BLA批准。

### 許可、權利和義務

M701由我們內部自主發現及開發，我們擁有該候選藥物在全球進行開發和商業化的權利。

### 與主管當局的重要溝通

就M701與有關主管當局的重要溝通如下：

- 我們於2016年8月9日向國家藥監局提交M701的傘式IND申請，並於2018年2月12日獲得國家藥監局的I、II及III期臨床試驗的IND批准。是項IND批准授權在中國設計M701單一療法治療EpCAM陽性癌伴MA患者的I期臨床試驗。該IND批准規定我們在計劃進行III期臨床試驗時，應就該III期臨床試驗的設計諮詢藥品審評中心。
- 我們於2019年10月2日向FDA提交M701的IND申請，並於2019年10月29日獲得FDA的M701的IND批准。

## 業 務

- 我們於2020年12月14日就M701單一療法聯合全身治療用於MA治療的II期臨床試驗向藥品審評中心提交諮詢意見。於本次諮詢期間，我們提交了截至2020年11月30日的M701治療MA的I期臨床試驗的中期安全性及療效數據。我們已於2021年1月8日接獲藥品審評中心確認臨床設計並開始該II期臨床試驗。該II期臨床試驗中，由於M701及全身治療針對不同的適應症（即全身治療用於治療癌症，而M701專治MA），該試驗並非M701結合全身治療的聯合療法研究，而是M701治療MA的單一療法研究。有關M701單一療法的II期臨床試驗設計的更多詳情，請參閱「我們的候選藥物－M701 (EpCAM×CD3 BsAb)－我們的核心產品－臨床試驗結果概要－正在中國進行的M701單一療法聯合全身治療對EpCAM陽性癌伴MA患者的II期臨床試驗」各段。除與主管部門進行上述溝通之外，於2021年5月28日，我們向倫理委員會提交截至2021年5月8日M701用於治療MA的I期臨床試驗的中期安全性及療效結果，且我們還取得倫理委員會批准，於2021年6月23日進行臨床設計並開始此項II期臨床試驗。根據《藥品註冊管理辦法》，臨床試驗的每一階段均須經倫理委員會審查批准後方可進行。除IND批准外，倫理委員會批准是進行臨床試驗階段的先決條件。根據M701的I期臨床試驗截至2021年5月8日的初步安全性及療效數據，我們有足夠的臨床理由在M701的I期臨床試驗完成前開始M701用於治療MA的II期臨床試驗，主要是M701用於MA的I期試驗的主要目的是確認M701的安全性並確定RP2D。截至2021年5月8日，我們已收到足夠的安全性數據，令倫理委員會滿意及確定II期臨床試驗的RP2D。如弗若斯特沙利文所告知，在I期臨床試驗完成前開始II期臨床試驗的情況並不少見。
- 我們於2022年4月19日向國家藥監局提交M701的IND申請，並於2022年7月4日獲得國家藥監局的Ib/II期、III期臨床試驗的IND批准。是項IND批准授權在中國設計M701單一療法聯合全身治療治療患有MPE的晚期NSCLC患者的Ib/II期臨床試驗。該Ib/II期臨床試驗中，由於M701及全身治療針對不同的適應症（即全身治療用於治療癌症，而M701專治MPE），該試驗並非M701結合全身治療的聯合療法研究，而是M701治療MPE的單一療法研究。有關M701單一療法用於MPE的Ib/II期臨床試驗設計的更多詳情，請參閱「我們的候選藥物－M701 (EpCAM × CD3 BsAb)－我們的核心產品－臨床試驗結果概要－正在中國進行的M701單一療法聯合全身治療對EpCAM陽性癌伴MPE患者的II期臨床試驗」各段。

## 業 務

M701的擬定適應症包括MA、MPE及實體瘤，被視為三種獨立適應症（而非適應症擴展），主要是由於(a)不同的給藥方法（例如，MA為腹腔輸液，而MPE為胸腔內輸液），及(b)每種適應症有不同的劑量水平及時間表。儘管如此，M701的一種適應症的臨床試驗中的安全性數據（PK/PD數據）可用作M701另一種適應症的臨床試驗的參考。然而，M701對不同適應症的療效將在不同的臨床試驗中獨立評估。

因此，我們預期將就MA、MPE及實體瘤分別獲得國家藥監局的三項獨立BLA批准。就M701治療MA的臨床試驗而言，儘管I期臨床試驗旨在評估M701單一療法治療MA，而II期臨床試驗評估M701單一療法聯合全身治療用於治療MA，但該等試驗被視為國家藥監局就M701單一療法治療MA的I、II及III期臨床試驗的傘式IND批准所涵蓋的相同的臨床項目，如上文所述。因此，我們將僅就MA的M701單一療法提交一份BLA申請，倘符合所有申請標準，我們將能夠獲得MA的BLA批准。

我們計劃於2024年第一季度在中國開展M701用於治療MA的關鍵／III期試驗，並於2025年第一季度提交BLA申請。我們預期於該提交後獲得用於治療MA的M701單一療法的BLA批准。M701用於治療MA的BLA批准將僅限於M701用於治療MA的關鍵／III期試驗中將予評估的癌症類型。根據我們在M701用於治療MA的I期及II期臨床試驗中評估的癌症類型，我們目前預期在M701用於治療MA的關鍵／III期試驗中包括以下癌症類型：胃癌、卵巢癌、結直腸癌及腹膜癌。因此，我們預期M701用於治療MA的BLA批准最初將限於由這四種癌症類型引起的MA。儘管如此，在M701商業化後，醫生可能會考慮使用M701治療其他癌症類型的MA，視乎M701對其他癌症類型引起的MA的臨床療效而定。此外，我們亦可能通過上市後IV期臨床研究或通過適應症擴展臨床試驗擴大M701在其他癌症類型中的臨床應用。

截至最後實際可行日期，我們並不知悉任何可能對我們的M701開發產生不利影響的法律申索或法律程序。截至最後實際可行日期，並無任何監管機構對我們的臨床開發計劃、已完成的MA臨床試驗或正在進行的MA及MPE臨床試驗提出任何問題或異議，自M701的相關監管批准發佈之日起，亦無發生任何重大意外或不利變化。

## 業 務

根據香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警告性聲明：

我們最終可能無法成功開發和銷售M701。

### Y101D (PD-L1 × TGF-β BsAb)

Y101D是一種重組抗程序性死亡配體-1(PD-L1)和抗轉化生長因子-β(TGF-β)人源化BsAb。根據藥品審評中心及ClinicalTrials.gov網站的資料，Y101D是全球唯一進入臨床開發的PD-L1 × TGF-β對稱四價BsAb。中國目前有16條PD-1/PD-L1×TGF-β靶向管線處於臨床試驗階段，其中Y101D是唯一的PD-L1×TGF-β BsAb，其他15條管線為PD-1/PD-L1×TGF-β靶向雙功能抗體受體融合蛋白。暫無證據表明BsAb相較於融合蛋白抗體擁有任何顯著的臨床優勢。BsAb與融合蛋白抗體的可比性分析請參閱本文件中「行業概覽－全球和中國抗體藥物市場－概覽」各段。靶向PD-1/PD-L1軸的治療性抗體可在多種實體瘤中產生強效且持久的抗腫瘤反應。然而，只有一部分患者受益於抗PD-1/PD-L1療法。Y101D經過設計，可同時抑制PD-1/PD-L1軸和TGF-β信號通路，從而具有釋放協同抗腫瘤活性並減輕耐藥性的潛力。在我們的臨床前研究中，Y101D已顯示出強效的抗腫瘤活性及良好的安全性特質，且Y101D的抗TGF-β部分在體內具有比TGF-β捕獲劑更好的穩定性和生物活性。Y101D在中國用於治療轉移性或局部晚期實體瘤患者的I期臨床研究的中期結果亦顯示出Y101D良好的安全性及療效。

我們目前正在中國進行一項I期臨床試驗，以評估Y101D對轉移性或局部晚期實體瘤患者的療效。我們亦於2023年2月開始一項Y101D聯合療法治療晚期／轉移性胰腺癌的Ib/II期臨床試驗。我們於2023年7月開始該Ib/II期臨床試驗的II期部分患者招募。此外，我們於2023年3月開始Y101D聯合療法治療肝細胞癌(HCC)及其他晚期實體瘤的Ib/II期臨床試驗。此外，我們計劃於2024年第一季度提交Y101D聯合化療治療SCLC的IND申請。

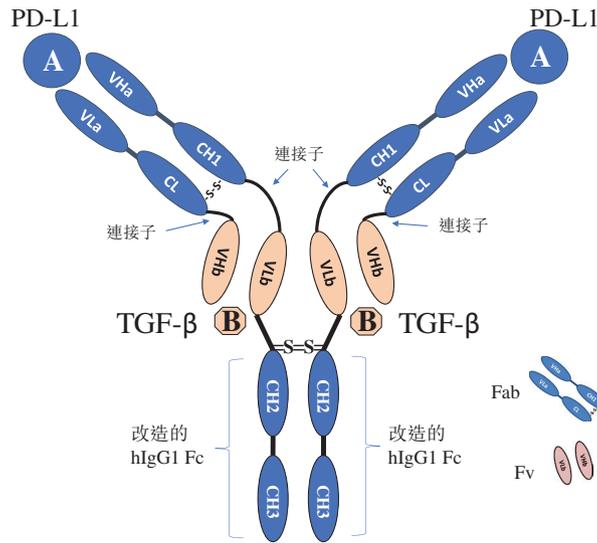
我們內部正在開發Y101D並擁有其全球知識產權及商業化權利。

### 作用機制

Y101D是一種重組IgG類BsAb，具有兩條相同的短鏈和兩條相同的長鏈，其中短長鏈配對及長長鏈配對。Y101D的短鏈由三個結構域組成：VL<sub>a</sub>、CL和VH<sub>b</sub>，其中CL和VH<sub>b</sub>通過連接子連接。VL<sub>a</sub>結構域來自抗PD-L1抗體的VL。VH<sub>b</sub>結構域來自抗TGF-β抗體的VH。Y101D的長鏈由五個結構域組成：VH<sub>a</sub>、CH1、VL<sub>b</sub>、CH2和CH3，其中CH1和VL<sub>b</sub>通過連接子連接。VH<sub>a</sub>域來自抗PD-L1抗體的VH，VL<sub>b</sub>結構域來自抗TGF-β抗體的VL。Y101D的Fc由hIgG1 Fc改造而來的CH2和CH3組成，以消除

## 業 務

與Fc $\gamma$ 受體(Fc $\gamma$ Rs)的結合。下圖說明了Y101D的分子結構。



資料來源：公司數據

PD-1是一種在T細胞上表達的抑制性細胞表面受體。PD-1與其配體PD-L1的結合傳遞抑制T細胞活性的負信號。PD-1的正常功能是調節T細胞介導的免疫反應，以防止免疫系統攻擊體內正常的健康組織。然而，癌細胞經常利用這種保護機制來逃避免疫監視。許多實體瘤細胞產生大量PD-L1以避免T細胞攻擊。

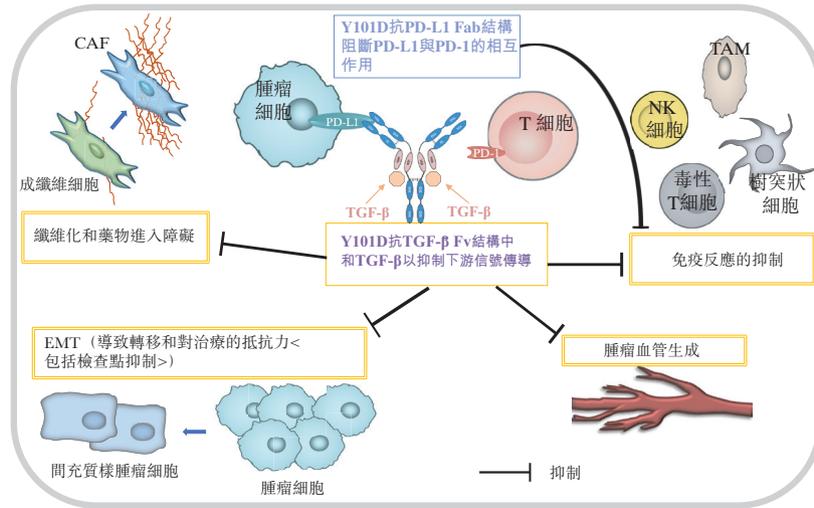
作為一種多功能細胞因子，TGF- $\beta$ 通常在晚期腫瘤中過度表達，並與該疾病的不良預後有關。TGF- $\beta$ 的作用視乎具體情況而定。就癌變前細胞而言，TGF- $\beta$ 通過抑制細胞增殖、誘導細胞凋亡及抑制炎症發揮腫瘤抑制劑的作用。然而，就晚期癌症而言，TGF- $\beta$ 促進遠處轉移、耐藥性和免疫逃逸。TGF- $\beta$ 可以調節多種免疫細胞的功能，如降低T細胞和自然殺傷細胞(NK細胞)的細胞毒性，誘導調節性T細胞(Tregs)的分化，以及抑制樹突狀細胞(DCs)的抗原呈遞活性。TGF- $\beta$ 還通過促進腫瘤周圍膠原蛋白的生成來限制免疫細胞的浸潤。

Y101D與PD-L1結合並阻止其與PD-1結合，從而恢復被阻斷的T細胞抗腫瘤免疫反應。Y101D還可以拮抗TGF- $\beta$ ，從而增強多種免疫細胞的腫瘤殺傷活性、通過抑制

## 業 務

腫瘤相關成纖維細胞(CAF)和膠原蛋白生成促進T細胞浸潤、抑制上皮間質轉化(EMT)和抑制腫瘤血管生成。因此，通過同時抑制PD-1/PD-L1軸和TGF- $\beta$ 信號通路，Y101D恢復了癌症患者失調的抗腫瘤免疫，並建立了免疫支持性腫瘤微環境(TME)。

下圖說明Y101D的作用機制：



資料來源：公司數據

縮寫：TAM指腫瘤相關巨噬細胞。

### 市場機遇及競爭

我們正在開發Y101D作為治療各類實體瘤的單一療法以及用於治療胰腺癌、HCC及其他晚期實體瘤的聯合療法。

中國胰腺癌的發病人數已由2018年的約104,900例增至2022年的約120,000例，預計到2026年將增至約137,100例，到2030年將增至約155,200例。根據中國國家癌症登記中心(NCCR)以及GLOBOCAN的資料，2021年中國HCC患者發病率排名第五。中國HCC發病人數已從2018年的約360,200例增至2022年的約397,500例，預計到2026年將進一步增至約435,500例，到2030年將增至約472,300例。

靶向PD-1/PD-L1軸的治療性抗體可在多種實體瘤中產生強效且持久的抗腫瘤反應。然而，只有一部分患者受益於抗PD-1/PD-L1療法。抗PD-1/PD-L1單抗在所有患者中的緩解率遠不能令人滿意，且多數患者對這些免疫檢查點抑制劑表現出原發性或獲得性耐藥性。例如，在PD-1/PD-L1批准的各種適應症中，頭頸部鱗狀細胞癌和肝癌的

---

## 業 務

---

總緩解率(ORR)低於35% (即超過65%的患者為原發性難治性)。微衛星穩定型結直腸癌、胰腺癌及膽道癌不太可能受益於PD-1/PD-L1治療，且未獲批准用於PD-1/PD-L1治療；非鱗狀及鱗狀肺癌的中位無進展生存期(PFS)為8至9個月。小細胞肺癌的中位PFS僅為5.2個月。食道鱗狀細胞癌的中位PFS僅為6.9個月，表明該等患者在治療5至9個月後將產生耐藥性。作為抗腫瘤免疫的負調節因子，TGF- $\beta$ 會削弱抗PD-1/PD-L1藥物的療效並產生耐藥性。在TGF- $\beta$ 信號過度活躍的TME中，抗PD-1/PD-L1療法的效果有限。此外，在接受抗PD-1/PD-L1治療後，無應答者腫瘤組織中的TGF- $\beta$ 1基因表達較高，導致其TME中的TGF- $\beta$ 水平升高，從而形成惡性循環。

相應地，PD-L1和TGF- $\beta$ 的雙重阻斷增強了抗PD-1/PD-L1療法的效果並減輕耐藥性，從而使(i)不符合資格接受PD-1/PD-L1單一療法的患者，(ii)PD-1/PD-L1單一療法失敗或對其產生耐藥性的患者，或(iii)對PD-1/PD-L1敏感但腫瘤具有高水平TGF- $\beta$ 的患者受益。此外，抗PD-L1和抗TGF- $\beta$  BsAb具有協同抗腫瘤活性，因此有可能比PD-1/PD-L1單一療法更有效，並可取代其作為實體瘤的一線治療。

### 競爭格局

概無PD-1/PD-L1  $\times$  TGF- $\beta$  BsAb藥物在全球或中國上市。根據藥品審評中心及ClinicalTrials.gov網站的資料，中國有16種PD-1/PD-L1  $\times$  TGF- $\beta$ 靶向管線處於臨床試驗階段，其中Y101D是唯一的PD-L1  $\times$  TGF- $\beta$  BsAb，而其他15種管線為靶向PD-1/PD-L1 $\times$ TGF- $\beta$ 的雙功能抗體受體融合蛋白。暫無證據表明BsAb相較於融合蛋白抗體擁有任何顯著的臨床優勢。BsAb與融合蛋白抗體的可比性分析請參閱本文件中「行業概覽－全球和中國抗體藥物市場－概覽」各段。

## 業 務

下表概述截至最後實際可行日期在中國處於臨床試驗階段的PD-1/PD-L1 × TGF-β管線的現狀：

中國管線						
產品	開發公司	靶點	藥品類型	適應症	最高臨床階段	首次發佈日期 <sup>(1)</sup>
M7824	Merck & Co., Inc.	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤（包括非小細胞肺癌、膽管癌、宮頸癌）	III	2022-04-21
SHR-1701	江蘇恒瑞醫藥股份有限公司、上海恒瑞醫藥有限公司、蘇州盛迪亞生物醫藥有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤（包括非小細胞肺癌、宮頸癌、胃癌）	III	2021-11-17
PM-8001	普米斯生物技術（珠海）有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤	I/II	2020-06-24
TQB2858	南京君欣醫藥科技有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期惡性腫瘤	I	2021-03-25
JS-201	上海君實生物醫藥科技股份有限公司	PD-1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤	I	2021-05-21
QLS31901	齊魯製藥有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤	I	2021-06-02
Y101D	本公司	PD-L1、TGF-β	BsAb	轉移性或局部晚期實體瘤、肝細胞癌、胰腺癌	Ib/II	2022-12-05
BR102	海正生物製藥有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期惡性腫瘤	I	2021-09-13
LBL-015	南京維立志博生物科技有限公司	PD-1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤	I	2021-09-22
TQB-2868	南京順欣製藥有限公司 正大天晴藥業集團	PD-1、TGF-β	融合蛋白	晚期惡性腫瘤	I	2022-02-14
BJ-005	博際生物醫藥科技（杭州）有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤； 晚期淋巴腺瘤	I	2022-03-09
GT-90008	開拓藥業（廣東）有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤	I	2022-05-31
TST-005	蘇州創勝醫藥集團有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	轉移性或局部晚期實體瘤（如HPV陽性、非小細胞肺癌）	I	2022-07-01
HB-0028	華博生物醫藥技術（上海）有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤	I	2022-08-09
LY01019	山東博安生物技術股份有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤	I	2022-08-30
6MW3511	邁威（上海）生物科技股份有限公司	PD-L1、TGF-β	融合蛋白	晚期實體瘤	I	2022-09-01

資料來源：國家藥監局、藥品審評中心、弗若斯特沙利文分析

(1) 就中國臨床試驗而言，「首次發佈日期」指中國最高臨床階段的研究在藥品審評中心(CDE)審查結束後首次在chinadrugtrials.org.cn上發佈的日期。藥品審評中心是國家藥監局的一個附屬機構。

有關該候選藥物的市場機遇及競爭格局的其他資料，請參閱本文件「行業概覽－靶向PD-1/PD-L1 × TGF-β的藥物的市場－靶向PD-1/PD-L1 × TGF-β的藥物的競爭格局」各段。

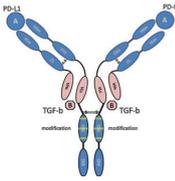
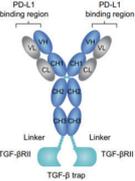
## 業 務

### 競爭優勢

#### 靶向PD-L1和TGF-β的優化結構設計

在TGF-β信號過度活躍的TME中，抗PD-1/PD-L1療法的效果有限。在接受抗PD-1/PD-L1治療後，無應答者腫瘤組織中的TGF-β1基因表達較高。相應地，PD-1/PD-L1和TGF-β的雙重阻斷具有協同抗腫瘤活性。鑒於PD-1/PD-L1軸和TGF-β具有獨立互補的免疫抑制作用，阻斷TGF-β信號以增強抗PD-1/PD-L1的療效並克服治療耐藥性是合理的做法。為提高抗PD-1/PD-L1療法的抗腫瘤活性，我們開發了Y101D，其可同時阻斷PD-1/PD-L1及TGF-β通路。

如下表所示，Y101D為BsAb，其抗TGF-β片段來自抗TGF-β抗體的Fv片段，而其他處於臨床試驗階段的PD-1/PD-L1 x TGF-β候選藥物（如M7824）是雙功能抗體受體融合蛋白，其結合TGF-β的片段是TGF-βRII的細胞外結構域。下表載列本公司Y101D的數據以及M7824的公開數據，並非Y101D與M7824的頭對頭研究。

	本公司 Y101D [1]	Merck M7824 [2]
結構		
技術	(Fab) <sub>2</sub> -(Fv) <sub>2</sub> -Fc, 對稱四價BsAb, hIgG1改造的Fc	IgG-trap, 雙功能抗體—受體融合蛋白, 具有野生型hIgG1的Fc
分子量	~200kDa	~180kDa
親和力	PD-L1: EC50=0.40nM, 細胞結合 TGF-β 1: EC50=0.73nM, ELISA TGF-β 2: EC50=0.56nM, ELISA TGF-β 3: EC50=0.72nM, ELISA	PD-L1: EC50=0.27nM, 細胞結合 TGF-β 1: EC50=1.20nM, ELISA TGF-β 2: EC50=0.14nM, ELISA TGF-β 3: EC50=3.62nM, ELISA
結合Fcγ受體	否	是
糖基化數目	1對	4對
穩定性	在2-8℃下穩定27個月, 評估仍在繼續	未獲得

資料來源： (1) 公司數據；

(2) 參考「Lan et al., *Sci. Transl. Med.* 10, eaan5488 (2018)」

縮寫：EC50指半數效應濃度。

#### 有效克服TGF-β通路的生物效應

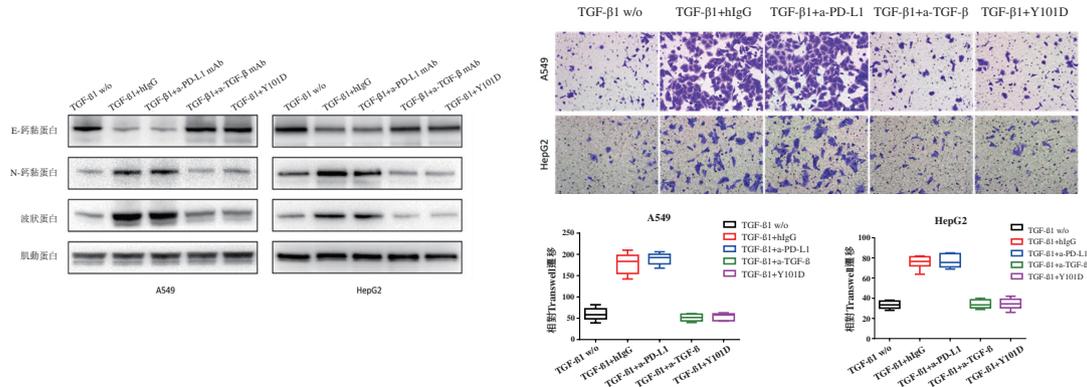
體外實驗表明，Y101D可有效克服TGF-β通路的生物效應，包括誘導EMT及免疫抑制。

Y101D可抑制TGF-β誘導的EMT和細胞遷移。TGF-β增強癌細胞的遷移能力並促進EMT。與先前的觀察結果一致，TGF-β1減少上皮標誌物的同時增加A549（人肺癌細胞）和HepG2（人HCC細胞）細胞中的間充質標誌物表達。Y101D在A549和HepG2細胞

## 業 務

中有效拮抗TGF-β1誘導的EMT：上調上皮標誌物（E-鈣黏蛋白）並下調間充質標誌物（N-鈣黏蛋白和波形蛋白）。同時，抗PD-L1抗體不會影響癌細胞中的EMT。

### Y101D抑制TGF-β1誘導的EMT及細胞遷移



資料來源：公司數據

縮寫：w/o指沒有。

該研究還表明，Y101D抑制TGF-β1增強的A549和HepG2癌細胞的遷移。下表表示列經不同測試樣本誘導的A549及HepG2癌細胞的遷移率：

樣本	A549細胞 遷移率 (%)	HepG2細胞 遷移率 (%)
TGF-β1 w/o	59.83	33.50
TGF-β1+hIgG	178.83	75.83
TGF-β1+抗PD-L1 mAb	189.83	76.83
TGF-β1+抗TGF-β mAb	51.33	34.17
TGF-β1+Y101D	54.33	34.50

資料來源：公司數據

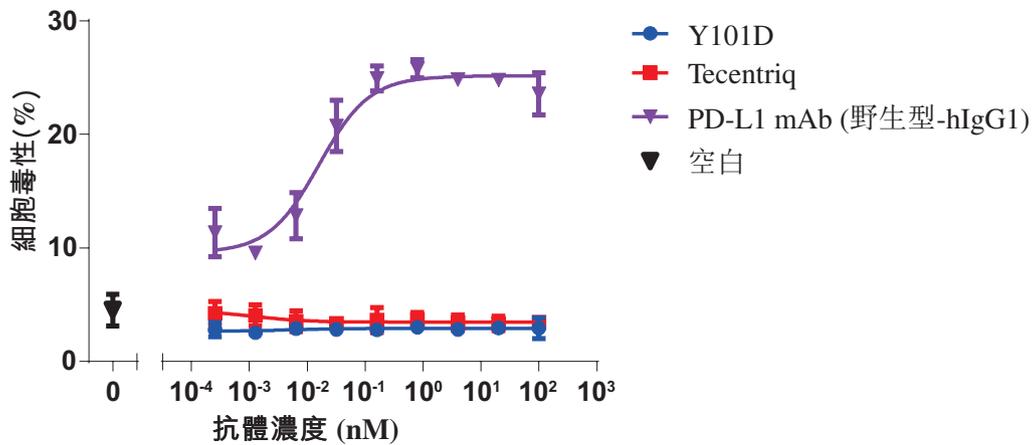
Y101D還可逆轉TGF-β誘導的免疫抑制。TGF-β協同IL-2誘導Foxp3表達，促進初始T細胞向Treg（一種免疫抑制T細胞）轉化。Y101D阻斷TGF-β1對T細胞的負面作用：逆轉增殖抑制，降低G1比例，克服細胞凋亡。此外，TGF-β1在T細胞激活過程中顯著重塑了細胞因子模式。多數細胞因子，如Th1相關細胞因子（IL-2）和促炎細胞因子（IFN-γ），都因外源性TGF-β1而下調。Y101D幾乎完全拮抗了TGF-β1引起的細胞因子釋放變化。

## 業 務

### 對表達PD-L1的T細胞無ADCC活性

通常情況下，抗體的Fc區與FcR結合，而FcR通常在NK細胞中高表達。由於PD-L1在活化T細胞上也表達，因此抗PD-L1抗體也可以通過ADCC殺死活化的T細胞，因為它可以同時結合T細胞上的PD-L1和NK細胞上的Fc $\gamma$ R。為解決這個問題，我們引入Y101D Fc區的若干突變，使其與Fc $\gamma$ R結合失效。利用設計良好的結構，Y101D不會在表達PD-L1的T細胞上引發ADCC、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)或CDC活性。如下圖所示，Y101D的Fc區經修改以消除與Fc $\gamma$ R的結合及ADCC功能。此外，Fc $\gamma$ R通過巨噬細胞等其他細胞介導的殺傷活性也被消除。

### 改造了Y101D的Fc，以消除與Fc $\gamma$ R的結合和ADCC功能



資料來源：公司數據

下表示列樣本對PD-L1陽性H358細胞的Fc介導ADCC作用（按最大裂解百分比及EC50值計算），其中NK細胞用作效應細胞。

樣本	最大裂解(%)	EC50 (nM)
Y101D	2.9	–
Tecentriq	3.5	–
PD-L1 mAb	25.1	0.01604

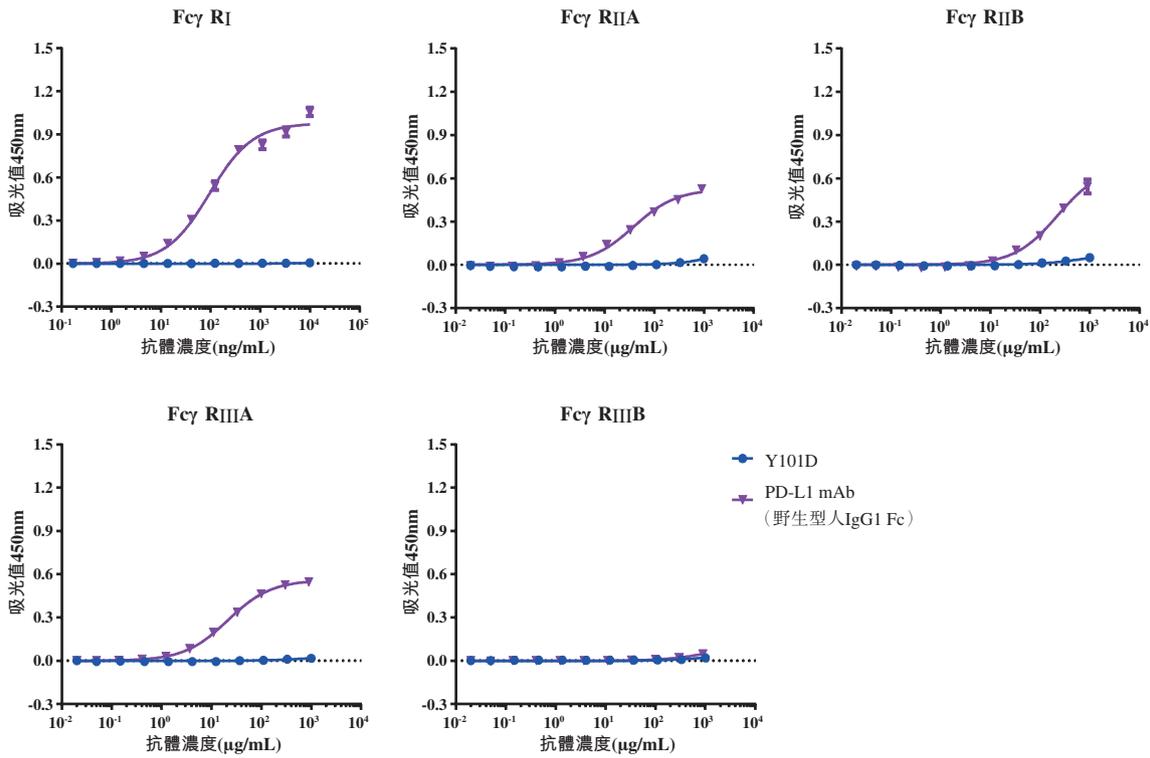
資料來源：公司數據

縮寫：EC50指半數最大有效濃度，即藥物、抗體或毒物在基線和最大濃度之間誘導反應的濃度。

在一項檢測Y101D的Fc介導效應功能的體外研究中，ELISA檢測Y101D並未與以下五種Fc $\gamma$ R（即Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RIIA、Fc $\gamma$ RIIB、Fc $\gamma$ RIIIA和Fc $\gamma$ RIIIB）中的任意一種結合，也無法誘導PD-L1陽性細胞系H358的ADCC活性。

## 業 務

以下圖表示列Y101D Fc及PD-L1 mAb對FcγR的結合效應。



樣本	FcγRI	FcγRIIA	FcγRIIB	FcγRIIA	FcγRIIB
Y101D	–	–	–	–	–
PD-L1 mAb	95.4ng/mL	38.3μg/mL	225.5μg/mL	21.27μg/mL	–

資料來源：公司數據

縮寫：EC50指半數最大有效濃度，即藥物、抗體或毒物在基線和最大濃度之間誘導反應的濃度。

### TGF-β和PD-1/PD-L1的雙重阻斷使其具有良好的抗腫瘤效用

免疫正常化策略旨在恢復被阻斷的抗腫瘤免疫反應。對某些患者而言，PD-1/PD-L1等單一重要途徑的正常化足以引起TME的重塑。但是對於大多數患者來說，TME中的免疫缺陷或調節失調往往具備多面性，糾正其他缺陷以克服抗PD-1/PD-L1治療的耐藥性可能是必要的。由於TGF-β是主要的抑制途徑，Y101D對TGF-β和PD-1/PD-L1的雙重阻斷可有效改變「癌症免疫設定點」，將免疫耐受性轉化為活化T細胞免疫。

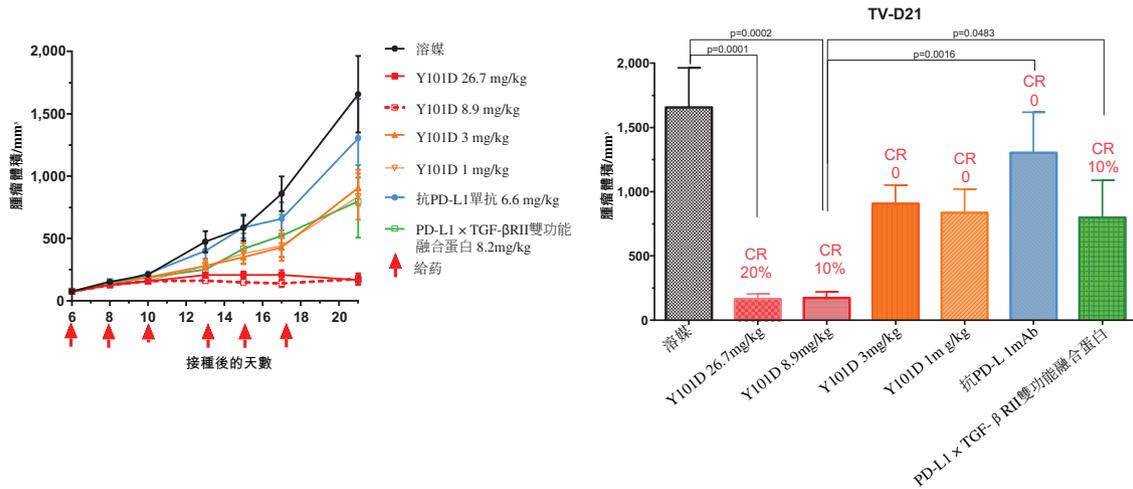
體內實驗表明，在EMT-6乳腺原位腫瘤模型中，Y101D的抗腫瘤活性優於抗PD-L1單一療法及PD-L1 × TGF-βRII雙功能融合蛋白。我們將Y101D (8.9 mg/kg)與其他對照物(包括溶媒、抗PD-L1單抗(6.6 mg/kg)及PD-L1 × TGF-βRII雙功能融合蛋白

## 業 務

(8.2 mg/kg) 的抗腫瘤作用進行了比較。在EMT-6原位腫瘤模型中，抗PD-L1抗體未顯示出明顯的抗腫瘤作用，Y101D的抗腫瘤活性優於溶媒(p = 0.0002)、抗PD-L1抗體(p = 0.0016)及PD-L1 × TGF-βRII雙功能融合蛋白(p = 0.0483)。Y101D的劑量越高療效越好。特別是，Y101D (26.7mg/kg)治療帶來20%的CR。

下表呈列在接種21天后抗PD-L1 mAb、PD-L1 × TGF-βRII雙功能融合蛋白及不同劑量的Y101D在抑制EMT-6乳腺原位腫瘤模型中腫瘤生長的藥效。

**在EMT-6乳腺原位腫瘤模型中  
Y101D的藥效優於PD-L1 × TGF-βRII雙功能融合蛋白**



資料來源：公司數據

藥物	劑量 (mg/kg)	CR	平均腫瘤體積 (mm <sup>3</sup> )	腫瘤生長抑制率	P值 (與溶媒組相比)
溶媒	—	0%	1,656.54	0.00%	—
Y101D	26.7	20%	166.17	89.97%	0.0001
Y101D	8.9	10%	175.40	89.41%	0.0002
Y101D	3	0%	907.20	45.23%	0.0405
Y101D	1	0%	835.40	49.57%	0.0343
抗PD-L1 mAb	6.6	0%	1,304.12	21.27%	0.4343
PD-L1 × TGF-βRII 雙功能融合蛋白	8.2	10%	798.31	51.81%	0.0574

資料來源：公司數據

---

## 業 務

---

### 良好的安全性

截至2022年12月31日，I期研究所獲得的數據表明Y101D具有良好的耐受性。MTD未達到30 mg/kg。大多數的不良事件是1級或2級不良事件。僅在兩名患者中觀察到兩個嚴重不良事件（均為出血）該等患者已經康復。

### 臨床試驗結果概要

我們於2021年8月在中國啟動了Y101D用於治療轉移性或局部晚期實體瘤患者的I期臨床試驗。該試驗目前正在進行中。

### 試驗設計

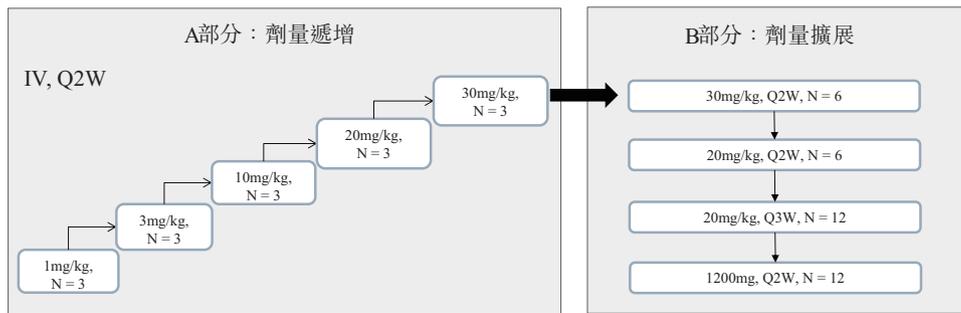
該試驗是一項多中心、開放式標籤、劑量遞增的I期試驗，主要目標是評估Y101D的安全性和耐受性（包括觀察DLT，確定MTD和RP2D）。次要目標是評估Y101D的PK/PD特徵、免疫原性和初步療效。主要終點包括安全性和耐受性，次要終點包括PK/PD特徵、免疫原性、ORR、治療範圍內的時間、DCR、DOR、PFS和OS。

該試驗包括劑量遞增階段和擴展隊列階段。劑量遞增階段遵循標準的「3+3」方案，五次遞增劑量水平分別為1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、20mg/kg和30mg/kg。每個隊列包括三名受試者。每個隊列中的受試者將在四週的DLT觀察期內接受每兩週一次的給藥。完成四週DLT觀察期的受試者可由研究者決定延長治療期，直到疾病出現進展或觀察到不可耐受的毒性。我們計劃在劑量遞增階段招募15到30名患者。

在確定劑量遞增階段的MTD後，MTD隊列將進行擴展，額外納入三至六名受試者。如果在隊列五(30mg/kg)沒有觀察到MTD，研究者可以決定繼續增加劑量，嘗試更高的劑量水平，或擴展特定劑量水平的隊列。此外，如果研究者觀察到對特定隊列中的受試者有臨床效用，研究者可以擴大此類隊列，納入具有1至3種不同腫瘤類型的受試者，但每個隊列至多擴展至30名受試者。

## 業 務

以下圖表說明Y101D的I期臨床試驗設計：



資料來源：公司數據

縮寫：IV指靜脈注射；Q2W指每兩週一次給藥。

### 試驗進展

我們於2021年8月啟動該項I期臨床試驗。截至2023年7月31日，在劑量遞增階段和隊列擴展階段，合共招募48名患者。我們預計在2023年第四季度完成此項I期臨床試驗。

### 中期安全性結果

截至2022年12月31日，I期研究數據表明，Y101D顯示出良好的耐受性。MTD未達到30mg/kg以上。MTD，即最大耐受劑量，是指在I期臨床試驗中未觀察到臨床試驗方案中規定的被認為可能或明確與藥物(DLT)相關的3級或以上不良事件的最高劑量組。這是研究參與者可以耐受的最高藥物劑量。該試驗仍處於劑量遞增階段，MTD尚未確定。

大多數的不良事件是1級或2級不良事件。僅在兩名患者中觀察到兩個嚴重不良事件(均為出血)，該等患者已經康復。

截至2022年12月31日，下表載列不同隊列中TRAE的患者數量。

	1級TRAE	2級TRAE	3級TRAE
隊列1	1	1	0
隊列2	2	1	0
隊列3	1	2	0
隊列4	3	2	0
隊列5	8	5	2
總計	15	11	2

資料來源：公司數據

## 業 務

附註：試驗中每名患者均可能體驗不同級別的多種TRAE適應症。例如，出現1級及2級TRAE的患者將同時計入1級及2級TRAE的數量。因此，儘管在此試驗中出現TRAE的患者只有18名，但在本表中出現TRAE的患者人數為28人。

下表呈列截至2022年12月31日按不同隊列劃分的TRAE症狀。

症狀	
1級TRAE	口腔黏膜炎、傳染性皮炎、牙齦出血、甲狀腺毒症、脂肪酶升高、腹瀉、口乾、蛋白尿症、鼻出血、肌肉疼痛、鹼性磷酸酶升高、甲狀腺素升高、疲勞加劇、噁心嘔吐、食欲不振等。
2級TRAE	皮疹、甲狀腺功能亢進、脂肪酶水平升高、QTc間期延長、血小板計數減少、貧血惡化、鈉水平低、丙氨酸轉氨酶水平升高、蕁麻疹引起的瘙癢、鼻出血等。
3級TRAE	$\gamma$ -谷氨酰轉肽酶水平升高，流鼻血。

資料來源：公司數據

### 中期療效結果

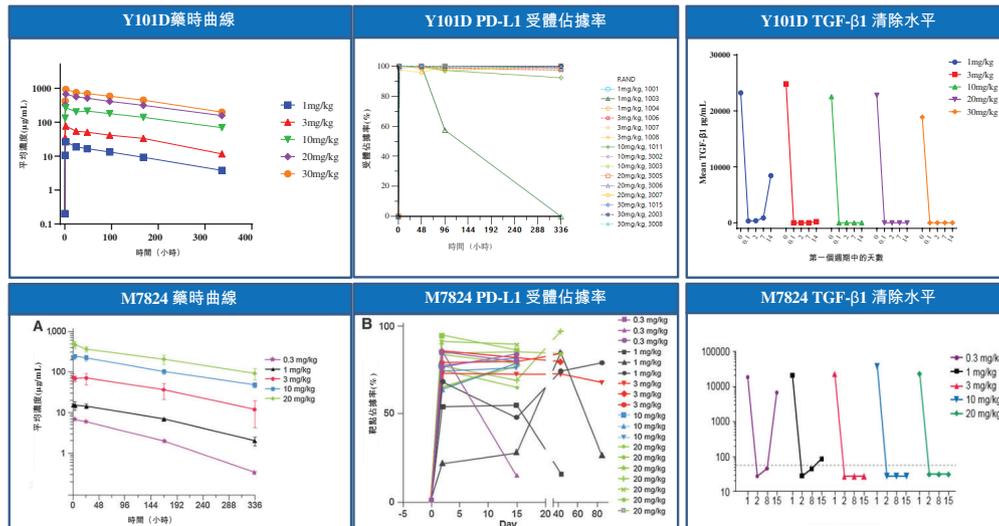
截至2022年12月31日，一名難治性腹膜間皮瘤患者的無進展生存期(PFS)為13個月，顯示出Y101D的初步抗腫瘤活性。PFS是指從治療開始至疾病進展或複發的總時長，由臨床試驗方案中規定的影像學或其他客觀評估標準確定。由於目前並無可用於比較的轉移性或局部晚期實體瘤的標準治療方案，因此通過將其與研究人員的期望進行比較來評估Y101D的PFS相對於公認的醫療標準。Y101D的PFS數據，超出研究人員根據文獻中轉移性或局部晚期實體瘤其他治療方法的歷史數據和彼等自身的臨床治療經驗得出的預期，表明Y101D的初步療效。

### 中期PK/PD結果

截至2022年12月31日，I期研究數據表明，Y101D具有良好的PK/PD特徵。C<sub>max</sub>及t<sub>1/2</sub>列示於下表。Y101D可以100%佔據PD-L1表位，並以3mg/kg的劑量完全(100%)消除TGF- $\beta$ 1/2/3。

## 業 務

以下圖表說明Y101D及M7824的PK/PD特徵。



資料來源： (1) 公司數據；  
(2) 已刊發的M7824 1期臨床數據(*Clin Cancer Res.* 2018 Mar 15;24(6):1287-1295.)

縮寫：RO指受體佔有率。

下表顯示了截至2022年12月31日Y101D在不同隊列中的免疫原性結果。

隊列 (劑量)	可評估 ADA的 受試者數量	ADA檢測呈陽性的 受試者人數 (以及佔 可評估的ADA受試者 人數的百分比)	ADA檢測呈隱性的 受試者人數 (以及佔 可評估的ADA受試者 人數的百分比)
隊列1 (1mg/kg)	3	2 (66.67%)	1 (33.33%)
隊列2 (3mg/kg)	3	3 (100%)	0 (0)
隊列3 (10mg/kg)	3	1 (33.33%)	2 (66.67%)
隊列4 (20mg/kg)	3	1 (33.33%)	2 (66.67%)
隊列5 (30mg/kg)	8	2 (25%)	6 (75%)
總計	20	9 (45%)	11 (55%)

資料來源：公司數據

縮寫：ADA指抗藥抗體

## 業 務

### 臨床開發計劃

#### *Y101D為中國治療轉移性或局部晚期實體瘤患者的單一療法*

我們預計將於2023年第四季度在中國完成Y101D治療轉移性或局部晚期實體瘤患者的I期臨床試驗。我們將繼續研究Y101D作為單一療法的潛力。

#### *Y101D聯合吉西他濱和白蛋白紫杉醇作為晚期／轉移性胰腺癌患者的一線療法*

我們分別於2022年11月和12月獲得Y101D聯合吉西他濱和白蛋白紫杉醇作為晚期／轉移性胰腺癌患者的一線治療的Ib/II期臨床試驗的倫理委員會批准和IND批准。我們在2023年2月開始該試驗及預期於2025年第一季度完成該試驗。我們於2023年7月開始該Ib/II期臨床試驗的II期部分患者招募。截至2023年7月31日，我們為該試驗的Ib期部分招募22名受試者及為該試驗的II期部分招募6名受試者。在完成該Ib/II期臨床試驗後，我們亦計劃於2024年第四季度開始III期臨床試驗，並預期於2026年第二季度之前完成該試驗。

這是一項多中心、開放標籤式的Ib/II期臨床試驗，旨在評估Y101D聯合吉西他濱及白蛋白紫杉醇作為中國晚期／轉移性胰腺癌患者的一線治療的安全性、耐受性及初步療效。Ib期包括劑量遞增階段及隊列擴展階段。劑量遞增階段包括兩個隊列，每個隊列均遵循標準的「3+3」設計，分別接受(a)兩次Y101D遞增劑量，即20mg/kg及30mg/kg(第1天，Q3W)，及(b)吉西他濱(由翰森製藥集團有限公司製造，售價為人民幣210元/g)1,000mg/m<sup>2</sup>(第1天，第8天，Q3W)及白蛋白紫杉醇(由石藥集團歐意藥業有限公司製造，售價為人民幣700元/100mg)125mg/m<sup>2</sup>(第1天，第8天，Q3W)。每個隊列的受試者將接受為期三週的DLT觀察期。完成隊列1及隊列2的安全性評估後，研究者可決定在一個或兩個隊列中進行劑量擴展研究。我們計劃招募12至36名受試者進行Ib期試驗。

#### *Y101D聯合貝伐珠單抗在中國治療HCC及其他晚期實體瘤*

我們已於2022年12月獲得Y101D聯合貝伐珠單抗在中國治療HCC及其他晚期實體瘤的Ib/II期臨床試驗的倫理委員會批准和IND批准。我們於2023年3月開始該試驗，並預期於2025年第二季度完成該試驗。截至2023年7月31日，我們為該試驗招募八名受試者。在完成該Ib/II期臨床試驗後，我們亦計劃於開始III期臨床試驗。

## 業 務

這是一項多中心、開放標籤式的Ib/II期臨床試驗，旨在評估Y101D聯合貝伐珠單抗在中國治療HCC及其他晚期實體瘤的安全性及初步療效。此項Ib期試驗包括劑量遞增階段及隊列擴展階段。劑量遞增階段將包括三個隊列，每個隊列遵循標準的「3+3」設計。該三個隊列的受試者將分別接受(a)遞增Y101D的劑量水平，分別為10mg/kg、20mg/kg及30mg/kg，Q3W，及(b)15mg/kg(Q3W)的貝伐珠單抗。各組的受試者將接受為期三週的DLT觀察期。在劑量遞增階段確定MTD後，研究人員可決定對一個或兩個隊列的HCC患者進行劑量擴展研究。我們計劃在Ib期招募29至38名受試者，包括20名處於隊列擴展階段的受試者。在Ib期試驗確定的Y101D的RP2D將用於II期試驗。II期試驗包括為期28天的篩選期、治療期及隨訪期。我們計劃招募47至82名受試者進行II期。

此項Ib期試驗的主要目的是評估Y101D聯合貝伐珠單抗（由羅氏製造，售價為人民幣2,050元／100mg）治療HCC及其他晚期實體瘤的安全性及耐受性，並確定RP2D。II期試驗的主要目的是評估Y101D聯合貝伐珠單抗治療HCC的療效。

### *Y101D聯合化療治療SCLC*

我們計劃於2024年第一季度向國家藥監局提交IND申請。試驗的具體聯合用藥將於試驗開始前決定。

### *FDA的IND批准*

此外，我們在2021年1月獲得了FDA關於開展Y101D治療實體瘤的臨床調查的IND批准。我們目前並無在美國啟動Y101D臨床試驗的即時計劃。我們計劃利用在中國獲得的Y101D臨床結果，用於日後在美國對Y101D進行進一步臨床開發。

我們認為，利用Y101D在中國的臨床結果在美國進行Y101D的後期臨床開發的計劃可行，因為(i) FDA已發佈《行業和FDA員工指南／FDA接受未進行IND常見問答的海外臨床研究》(Guidance for Industry and FDA Staff/FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND Frequently Asked Questions)，為業內和FDA員工提供有關接受海外臨床研究結果的指南；及(ii) ICH發佈指南《E5 (R1)接受國外臨床試驗數據的種族因素》(Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5 (R1))，該指南支持使用海外臨床數據作為在新司法權區批准IND申請的基礎，無需在新司法權區重複整個臨床藥物開發計劃。

近期就有FDA拒絕批准中國測試藥物的例子，包括信迪利單抗（一種肺癌候選藥物）及索凡替尼（一種胰腺及胰腺外神經內分泌腫瘤候選藥物）。信迪利單抗尚未在美

---

## 業 務

---

國進行任何臨床試驗，而索凡替尼僅在美國進行小規模橋接試驗。兩種藥物均未參與評估美國不同人群的關鍵臨床試驗，其關鍵臨床試驗方案亦未獲FDA審查或批准。

在中國完成M701的II期臨床試驗和Y101D的Ib/II期臨床試驗後，我們計劃將中國的臨床成果用作支撐美國後期臨床開發。我們計劃與海外合作夥伴合作，向FDA確認後期臨床試驗的設計，並在美國進行上述臨床試驗，將能使我們取得包括多個種族在內的療效數據，作為我們取得在美國和其他海外市場商業化M701的監管批准的理據。有關更多詳情，請參閱「—我們的候選藥物—M701 (EpCAM × CD3 BsAb)—我們的核心理產品—臨床開發計劃」各段的分析。然而，我們無法保證FDA將會接納中國的臨床成果來幫助在美國進行關鍵臨床試驗，我們可能會因此面臨困難和產生其他成本。有關詳情，請參閱本文件「風險因素—與我們的候選藥物商業化有關的風險—我們將中國的候選藥物臨床成果應用到其他司法權區後期臨床開發時，可能面臨困難」一段。

### 許可、權利和義務

Y101D由我們內部自主發現及開發，我們擁有該候選藥物在全球進行開發和商業化的權利。

### 與主管當局的重要溝通

就Y101D與有關主管當局的重要溝通如下：

- 我們於2021年2月24日向國家藥監局提交Y101D用於治療實體瘤的IND申請，並於2021年5月18日從國家藥監局獲得Y101D用於治療實體瘤的I、II及III期臨床試驗的傘式IND批准。
- 我們於2020年12月23日向FDA提交Y101D用於治療實體瘤的IND申請並於2021年1月21日從FDA獲得Y101D用於治療實體瘤的IND批准。
- 我們於2022年9月9日向國家藥監局提交了Y101D聯合吉西他濱與白蛋白紫杉醇用於治療晚期／轉移性胰腺癌的IND申請，並於2022年12月5日從國家藥監局獲得Y101D聯合吉西他濱與白蛋白紫杉醇治療晚期／轉移性胰腺癌的Ib/II期、III期臨床試驗的傘式IND批准。

## 業 務

- 我們於2022年10月19日向國家藥監局提交了Y101D聯合貝伐珠單抗治療HCC及其他晚期實體瘤的IND申請，並於2022年12月29日從國家藥監局獲得Y101D聯合貝伐珠單抗治療HCC及其他晚期實體瘤的Ib/II期、III期臨床試驗的傘式IND批准。

截至最後實際可行日期，並無任何監管機構對我們的臨床開發計劃或任何正在進行的臨床試驗提出任何問題或異議，自Y101D的相關監管批准發佈之日起，亦無發生任何重大意外或不利變化。

根據香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警告性聲明：

我們最終可能無法成功開發和銷售Y101D。

### Y150(CD38 × CD3 BsAb)

Y150是一個基於YBODY®平台由全人源抗CD38 Fab-Fc分子和人源化抗CD3 scFv-Fc分子組成的重組BsAb。根據藥品審評中心網站的資料，Y150是中國唯一一款進入臨床開發的靶向CD38及T細胞接合的BsAb。截至最後實際可行日期，全球(不包括中國)和中國分別有22種和九種用作治療MM的CD38靶向抗體候選藥物或融合蛋白處於臨床開發階段。暫無證據表明BsAb相較於融合蛋白抗體擁有任何顯著的臨床優勢。BsAb及融合蛋白抗體的可比性分析請參閱本文件中「行業概覽－全球和中國抗體藥物市場－概覽」各段。Y150同時與目標腫瘤細胞上的CD38抗原和T細胞上的CD3抗原結合，將T細胞招募至腫瘤細胞處，使激活的T細胞能夠攻擊目標腫瘤細胞。

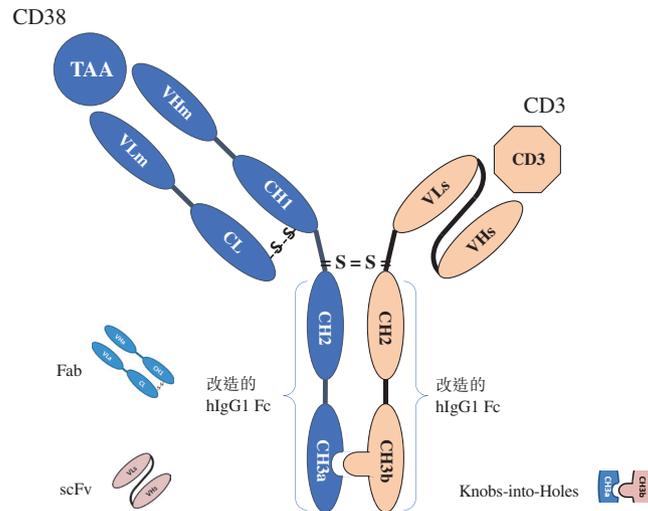
我們目前正在評估中國開展的Y150的rrMMI期臨床試驗。我們還將探索Y150作為單一療法治療rrMM患者的臨床療效和在聯合療法方面的潛力。我們計劃在中國開展Y150單一療法治療rrMM的II/III期臨床試驗。我們還計劃於完成Y150單一療法治療rrMM的II/III期臨床試驗中的II期部分後啟動Y150聯合來那度胺作為rrMM二線治療的Ib/II期臨床試驗。

我們內部正在開發Y150，並擁有其全球知識產權和商業權利。

## 業 務

### 作用機制

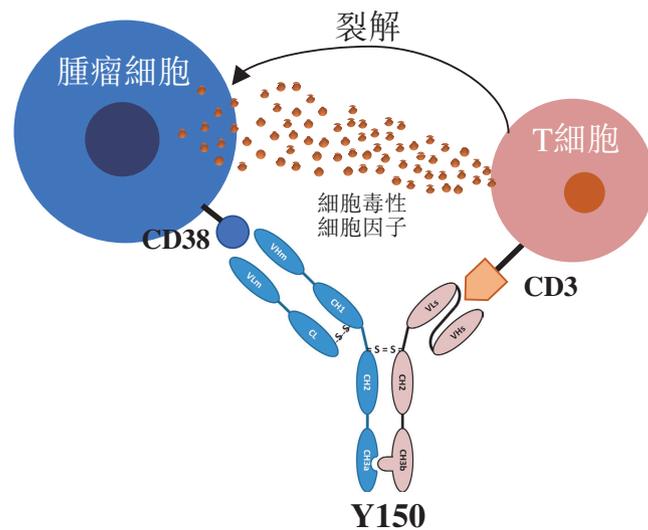
Y150是一種重組的IgG1類BsAb，由全人源抗CD38 Fab-Fc和人源化抗CD3 scFv-Fc組成，Y150的Fc區被改造以消除與FcγRs的結合。下圖說明Y150的分子結構。



資料來源：公司數據

CD38在正常健康組織上的表達水平很低，而在多發性骨髓瘤(MM)和淋巴瘤細胞上的表達水平很高，這表明它有可能成為血液系統惡性腫瘤(尤其是MM)治療中的腫瘤靶點。CD3是一種蛋白複合物和T細胞共受體，與T細胞抗原識別受體(TCR)聯合，直接激活細胞毒性T細胞和T輔助細胞。

Y150旨在同時靶向腫瘤細胞的CD38抗原和T細胞的CD3抗原。結合後，該抗體連接效應細胞和靶細胞，將T細胞帶至腫瘤細胞處以激活T細胞攻擊靶細胞，增強其抗癌活性。下圖說明了Y150的作用機制：



## 業 務

### 市場機會和競爭

MM指多發性骨髓瘤。漿細胞是產生抗體的白細胞，對免疫系統至關重要。當健康的漿細胞發生癌變並失控生長時，便會形成骨髓瘤。MM常常導致廣泛的骨骼破壞，出現溶骨性病變、骨質疏鬆症和／或病理性骨折。

中國的MM患病人數呈現加快的增長趨勢，部分是由於中國老齡人口快速增長所致。MM的發病人數從2018年的2.01萬例增加到2022年的2.24萬例，複合年增長率為2.8%。隨着中國老齡化人口的增加，預計2026年MM的發病人數將自2022年起按2.8%的複合年增長率增長到2.50萬例，並自2026年起按2.5%的複合年增長率進一步增至2030年的2.76萬例。由於診斷過程複雜和缺乏有效的診斷方法，中國的MM診斷率相對較低。

### 現有療法和限制

MM患者的預後異質性很大，受到遺傳學、體能狀態和疾病階段等各種因素影響，而這些因素又決定了疾病的治療和管理。目前的治療方案可以延長患者的生存期；然而，MM仍然是不治之症，患者最終會復發身亡，而對大多數患者而言，MM最終會發展成rrMM。因此，患者可能需要持續的治療，以便將MM作為一種慢性病來管理，而給藥方便的治療方案將是首選。現有的具有不同作用機制的治療方案通常在治療的早期就已經用盡，因為患者在早期治療線中使用雙聯和三聯的聯合治療方案。因此，對於那些復發或對現有藥物類別難治的患者，需要具有創新作用機制的新類別療法。目前有多種新的MM療法，例如靶向B細胞成熟抗原的抗體藥物偶聯物作為三線或後線治療，ORR可達到31%，對該療法有反應的73%的患者在第6個月仍有反應；以及選擇性核輸出抑制劑，如塞利尼索。然而，這類新的MM治療方法可能無法完全治癒MM。近年來，沙利度胺、來那度胺、硼替佐米及CD38 mAb的臨床應用顯著提高了多發性骨髓瘤的緩解率，但該等藥物仍無法完全消除微小殘留病引起的復發。該等患者仍無法獲得可使用的有效藥物。

鑒於2020年中國和全球分別有約1.62萬名和11.71萬名MM患者死亡，對於那些在現有MM療法後復發或難治的患者來說，仍然存在需求。Y150結構設計巧妙，可同時靶向腫瘤細胞的CD38抗原及T細胞的CD3抗原，我們認為Y150可作為一種治療復發性或難治性MM患者的療法。

## 業 務

### 競爭格局

CD38是治療MM的新興靶點。因此，目前正在開發多種用於治療MM的CD38靶向抗體。截至最後實際可行日期，全球（不包括中國）和中國分別有22種和九種用作治療MM的CD38靶向抗體候選藥物或融合蛋白處於臨床開發階段。

靶向CD38的BsAb的開發仍處於新興階段。然而，暫無證據表明BsAb相較於融合蛋白抗體擁有任何顯著的臨床優勢。BsAb及融合蛋白的可比性分析請參閱本文件中「行業概覽－全球和中國抗體藥物市場－概覽」各段。下表載列截至最後實際可行日期全球治療MM靶向CD38的BsAb的競爭格局：

全球管線						
產品	開發商	靶向	藥物類型	適應症	最高臨床階段	首次發佈日期 <sup>(1)</sup>
Y150	本公司	CD38、CD3	BsAb	多發性骨髓瘤	全球 FDA IND 批准 中國 I	\ 2021年5月28日
ISB 1442	Ichnos Sciences SA	CD38、CD47	BsAb	多發性骨髓瘤	全球	I/II 2022年6月14日
ISB 1342	Ichnos Sciences SA, Glenmark Pharmaceuticals S.A.	CD38、CD3	BsAb	多發性骨髓瘤	全球	I 2017年10月4日
SG2501	杭州尚健生物技術有限公司	CD38、CD47	BsAb	復發或難治性 血液惡性腫瘤 及淋巴瘤	全球	I 2022年3月1日
VP301	Virtuoso Therapeutics	CD38、ICAM1	BsAb	多發性骨髓瘤 淋巴瘤實體瘤	全球	I 2022年12月12日
IGM-2644	IGM Biosciences	CD38、CD3	BsAb	多發性骨髓瘤	全球	I 2023年5月26日

資料來源：國家藥監局、藥品審評中心、ClinicalTrials.gov、FDA、弗若斯特沙利文分析

(1) 就全球臨床試驗而言，「首次發佈日期」指全球最高臨床階段（中國除外）的研究在美國國家醫學圖書館質量控制審查結束後首次在ClinicalTrials.gov上發佈的日期；就中國臨床試驗而言，「首次發佈日期」指中國最高臨床階段的研究在藥品審評中心（CDE）審查結束後首次在chinadrugtrials.org.cn上發佈的日期。藥品審評中心是國家藥監局的一個附屬機構。

除CD38外，Y150的幾種競爭分子靶向CD47。CD38和CD47在多發性骨髓瘤細胞上均高表達，並作為免疫細胞的負調節性因子。然而，CD38具有酶活性，通過其代謝物調節免疫系統並傳遞信號，而CD47是一個免疫檢查點，其通過與巨噬細胞的相互作用抑制巨噬細胞吞噬作用和免疫應答。

## 業 務

有關該種候選藥物的市場機遇及競爭格局的其他資料，請參閱本文件「行業概覽－靶向CD3的雙特異性抗體市場－靶向CD38 × CD3的BsAb」各段。

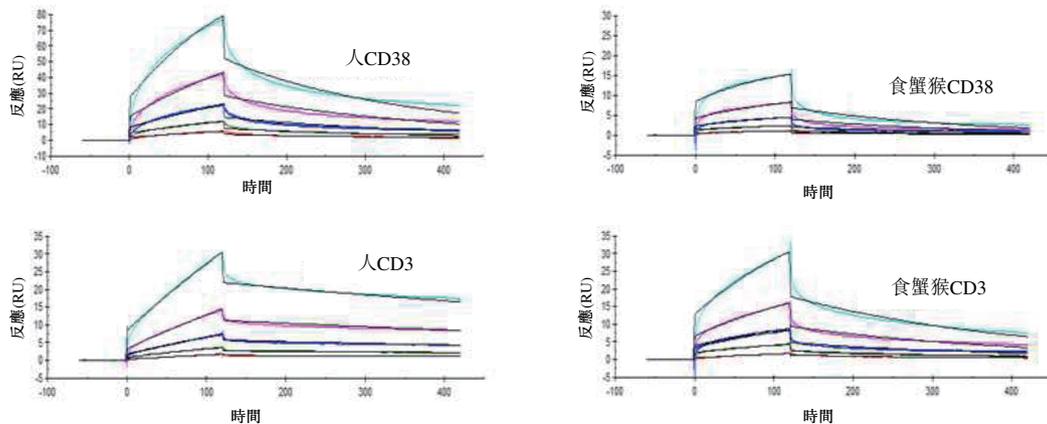
### 競爭優勢

巧妙設計的結構可避免誘導靶上非腫瘤毒性

CD38等腫瘤識別靶點不僅在腫瘤細胞上高度表達，而且在健康組織中也普遍能夠檢測到。因此，強效T細胞接合的BsAb通過攻擊正常健康細胞，具有誘導靶上非腫瘤毒性的風險，這限制了達到最佳抗腫瘤活性所需的劑量水平。

Y150是一種雙特異性單克隆抗體，由全人抗CD38 Fab-Fc和人造化抗CD3 scFv-Fc組成，Fc區由hIgG1改造而成。在Fc區中引入Knobs-into-Holes (KIH)突變，以最大限度地促進異質二聚體的形成。為了避免非特異性免疫活化，我們還將突變引入Fc區，降低FcγR結合活性。此外，我們還特地改造了Y150的CD38結合域，使其具有較低的CD38親和力，能夠選擇性地識別CD38陽性腫瘤細胞，而不攻擊CD38表達較低的正常健康細胞。

**Y150具有猴種交叉反應性，與人和食蟹猴抗原CD38和CD3結合，具有中等親和力**



資料來源：公司數據

## 業 務

下表呈列使用表面等離子共振(SPR)測定的Y150對人和猴CD38及CD3的結合親和力。結果顯示Y150對人和猴CD38和CD3均表現出中等結合親和力，結合常數為100nM。

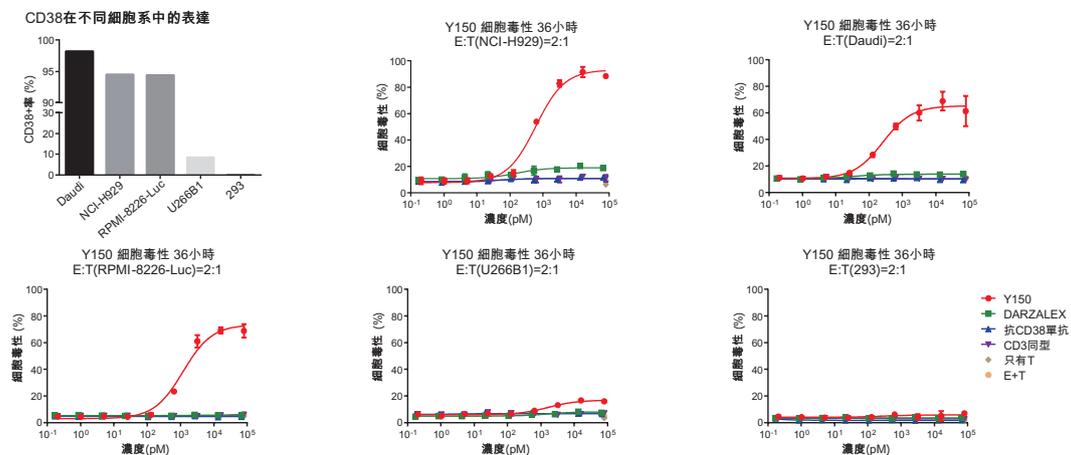
抗體	抗原	$k_a$ (1/Ms)	$k_d$ (1/s)	$K_D$ (M)
Y150	人CD38	9.447E+04	1.119E-02	1.184E-07
Y150	人CD3	5.161E+04	9.544E-03	1.849E-07
Y150	食蟹猴CD38	3.064E+04	4.568E-03	1.491E-07
Y150	食蟹猴CD3	1.058E+04	3.451E-03	3.262E-07

資料來源：公司數據

縮寫： $k_a$ 指縮合速率常數，分析物與配體結合的速率，以倒數毫秒(1/Ms)測量； $k_d$ 指解離速率常數，分析物從配體解離的速率，以倒數秒數測量(1/s)； $K_D$ 指平衡解離常數，解離常數與縮合常數的比率，以摩爾(M)測量。

如下所示，該研究已證明Y150對高表達的CD38細胞系（如RPMI-8226-Luc細胞、Daudi及NCI-H929細胞）具有顯著的細胞毒性，最大殺傷力分別為73.5%、65.3%及93.2%。Y150對低表達CD38的U266B1系的細胞毒性較低，最大殺傷力為16.9%。Y150在CD38陰性的HEK293細胞中並未形成任何顯著的細胞死亡效應。該等結果表明，Y150可能以劑量依賴性方式刺激T細胞介導的CD38表達細胞毒性。癌細胞對Y150的敏感性與CD38的表面表達水平息息相關。

### Y150介導的對具有不同CD38表達水準的各種靶細胞的細胞毒性



資料來源：公司數據

## 業 務

下表呈列在我們的頭對頭臨床前研究中Y150介導的對CD38表達水平下降的各種靶細胞的細胞毒性：

樣本	Daudi		NCI-H929		RPMI-8226-Luc		U266B1		293	
	最大裂解 (%)	EC50 (pM)	最大裂解 (%)	EC50 (pM)	最大裂解 (%)	EC50 (pM)	最大裂解 (%)	EC50 (pM)	最大裂解 (%)	EC50 (pM)
Y150	65.3	258.3	93.16	607.2	73.53	1,189	16.92	1,641	5.781	-
DARZALEX	13.94	-	18.97	156.4	5.572	-	7.966	1,481	3.506	-
抗CD38 mAb	10.21	-	10.79	-	4.422	-	6.818	4.339	1.817	-
CD3同型	10.28	-	11.05	-	7.154	-	-	-	2.908	-

資料來源：公司數據

縮寫：EC50指半數最大有效濃度，即藥物、抗體或毒物在基線和最大濃度之間引起反應的濃度。

### 體外療效和體內療效顯著

為了充分說明Y150的結合及相關功能特徵有助於激活T細胞和細胞毒性，我們進行了一系列體外研究。這些研究表明，(a) Y150可促進CD3陽性細胞與CD38陽性細胞結合，隨後激活的細胞毒性T細胞亞群顯著增加；(b) 存在CD3陽性效應子和各類CD38陽性癌細胞時，Y150表現出細胞毒性效應；及(c) Y150可通過激活T細胞而不是通過ADCC、ADCP、CDC或PCD的細胞毒性機制誘導其細胞毒性效應。

Y150的這些機制在人類惡性腫瘤異種移植小鼠模型的體內療效實驗中得到進一步證實，Y150能夠以劑量依賴性方式抑制預先設定的人類伯基特氏淋巴瘤和多發性骨髓瘤的生長。

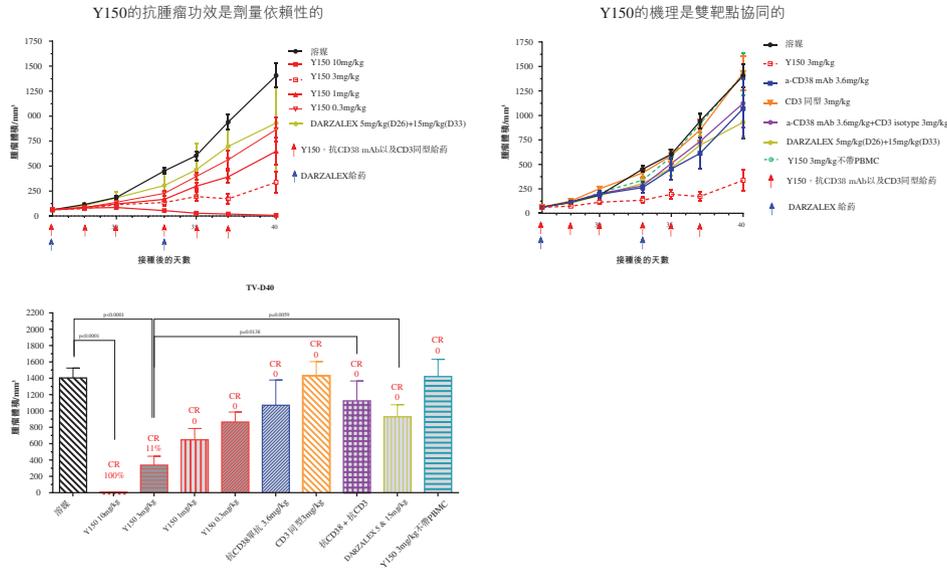
在評估Y150對預先設立CD38陽性人類伯基特氏淋巴瘤Daudi細胞在與人類外周血單個核細胞(PBMCs)重組的免疫缺陷NPG小鼠中的生長抑制作用的體內療效實驗中，我們觀察到Y150治療組的腫瘤生長抑制具有劑量依賴性。在試驗第40天，小鼠在0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg給藥劑量下的腫瘤生長抑制率分別為38%、54%、76%和100%。此外，Y150 (10mg/kg)治療組的CR為100%。劑量大於3mg/kg時，Y150比Darzalex (楊森生物技術開發的CD38抗體)、3.6mg/kg 抗CD38 mAb與3mg/kg CD3同型對照，或抗CD38 mAb與CD3同型的聯合治療更有效，這表明活化T細胞與CD38陽性靶細胞的物理緊密性非常重要。

## 業 務

下圖及下表呈列在我們的頭對頭臨床前研究中在接種40天后Y150、抗CD38 mAb、CD3同種型、抗CD38+CD3同種型及DARZALEX不同劑量在抑制Daudi皮下腫瘤模型中的腫瘤生長的藥效：

### 在人伯基特淋巴瘤Daudi皮下腫瘤模型

#### 在我們的頭對頭臨床前研究中Y150的療效優於Darzalex



資料來源：公司數據

藥物	劑量 (mg/kg)	CR	平均腫瘤體積 (mm <sup>3</sup> )	腫瘤生長抑制率	P值 (與融媒組相比)
溶媒	不適用	0%	1,404.92	0%	不適用
Y150	10	100%	6.74	100%	<0.0001
Y150	3	11%	337.6	76%	<0.0001
Y150	1	0%	648.26	54%	0.0006
Y150	0.3	0%	865.6	38%	0.0061
抗CD38 mAb	3.6	0%	1,070.3	24%	0.2936
CD3同型	3	0%	1,430.85	-2%	0.9037
抗CD38+CD3同型	3.6+3	0%	1,123.78	20%	0.3142
DARZALEX	5+15	0%	930.19	34%	0.0215
Y150 w/o PBMC	3	0%	1,421.09	-1%	0.9444

資料來源：公司數據

## 業 務

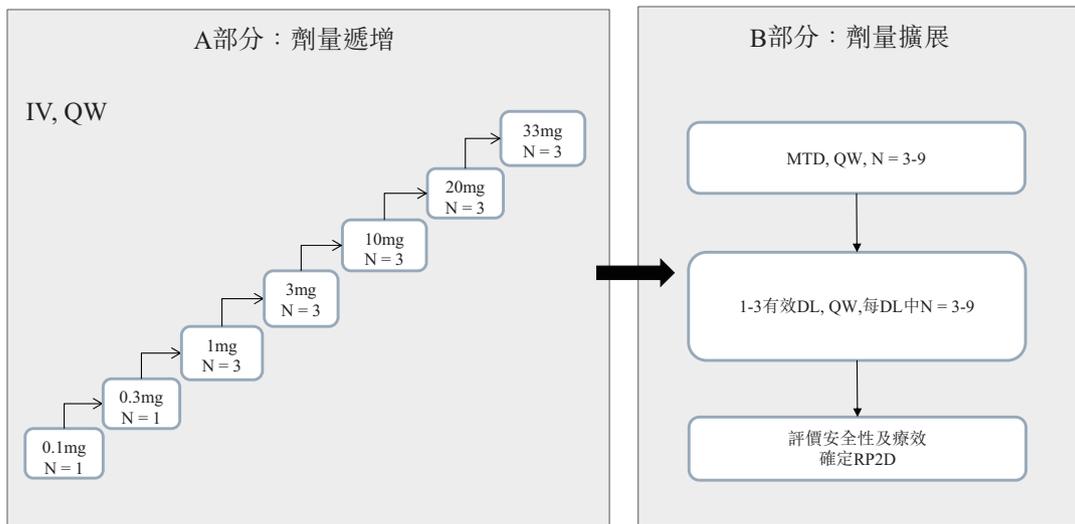
### 臨床試驗結果概要

我們於2021年8月在中國啟動了Y150治療rrMM的I期臨床試驗。我們目前正在招募患者。

### 試驗設計

這是一項多中心、開放式標籤、劑量遞增的I期試驗，旨在評估Y150在rrMM受試者中的安全性、耐受性、藥代動力學、免疫原性和初步療效。我們計劃在此次研究中共招募23到78例患者。本次試驗包括劑量遞增階段和擴大隊列階段。劑量遞增階段包括加速滴定階段和傳統的「3+3」劑量遞增階段。在加速滴定階段，患者將被納入兩個隊列，給藥劑量從0.1mg遞增到0.3mg。在傳統的「3+3」劑量遞增階段，患者將被納入五個劑量隊列（最大劑量分別為1mg、3mg、10mg、20mg和33mg）。若未達到MTD，最大給藥劑量(MAD)則為33mg。一旦達到MTD或MAD，將確定RP2D。在MTD/MAD下，可能再加入3至9名受試者，以確保隊列中至少有9名患者。

主要終點包括安全性和耐受性、MTD和RP2D的測定。次要終點包括PK/PD概況、療效評估和免疫原性。以下圖表說明Y150的I期臨床試驗設計：



資料來源：公司數據

縮寫：IV表示靜脈注射；QW表示每週一次給藥。

## 業 務

### 試驗進展

我們於2021年8月啟動了Y150的I期臨床試驗。截至2023年7月31日，劑量遞增階段的前5個隊列合共招募20名患者。我們預計在2024年第一季度完成I期臨床試驗。

### 中期安全性結果

截至2022年12月31日，從I期研究中獲得的數據表明，Y150的耐受性普遍良好。在1mg劑量下，我們只觀察到1例受試者出現DLT，且無需治療即已康復。Y150在其他13名招募的受試者中耐受性良好。MTD未達到3mg。MTD，即最大耐受劑量，是指在I期臨床中未觀察到臨床試驗方案中規定的被認為可能或明確與藥物治療(DLT)相關的3級或以上AE的最高劑量隊列審判。這是研究參與者可以耐受的最低藥物劑量。該試驗仍處於劑量遞增階段，MTD尚未確定。觀察到的TRAE大多為1級和2級。

截至2022年12月31日，下表載列不同隊列中TRAE的患者數量。

	1級TRAE	2級TRAE	3級TRAE	4級TRAE
隊列1	1	1	0	0
隊列2	1	1	1	0
隊列3	6	6	4	3
隊列4	3	3	2	1
總計	11	11	7	4

資料來源：公司數據

附註：試驗中每名患者均可能體驗不同級別的多種TRAE適應症。例如，出現1級及2級TRAE的患者將同時計入1級及2級TRAE的數量。

下表呈列截至2022年12月31日按不同隊列劃分的TRAE症狀。

症狀	
1級TRAE	膽絞痛、噁心、腹部腫塊、活化部分凝血活酶時間延長、局部水腫、凝血酶原時間延長、嘔吐、失眠、食慾減退、天冬氨酸轉氨酶升高、膽紅素升高、纖維蛋白原減少、白細胞減少、呼吸困難等。

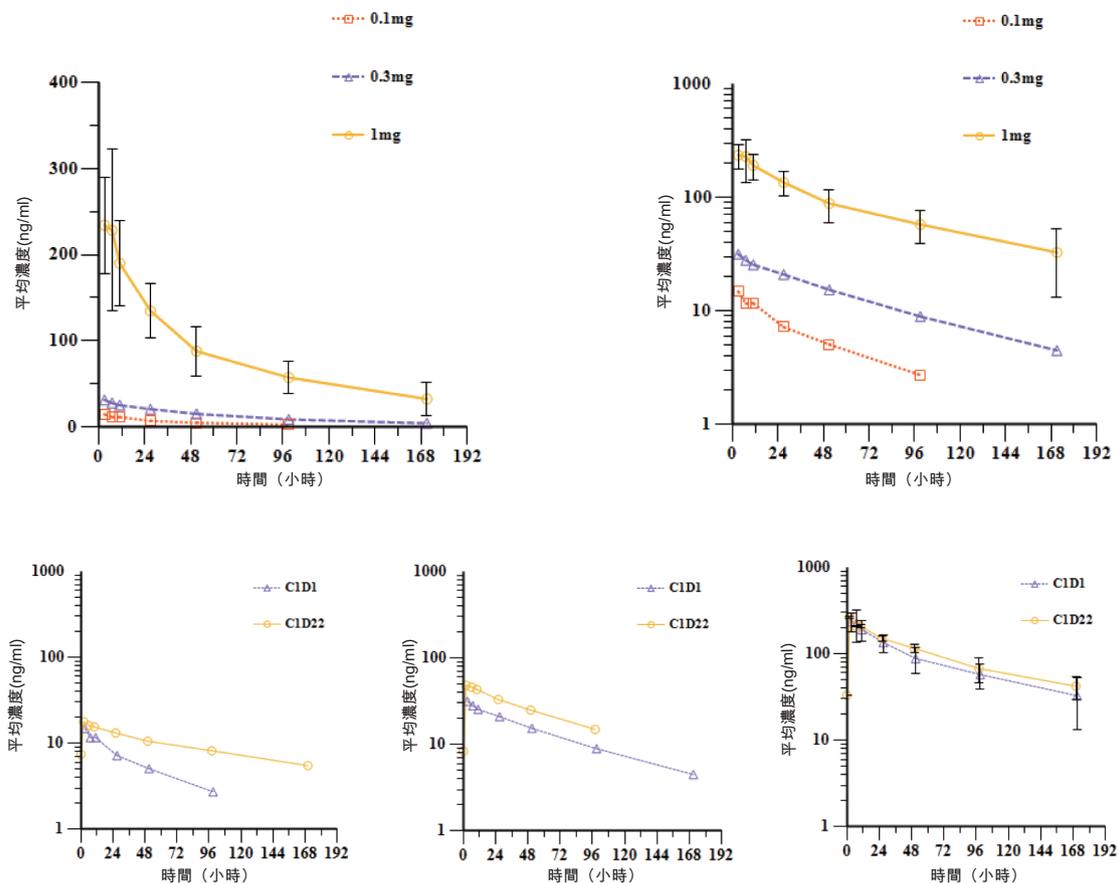
## 業 務

### 症狀

2級TRAE	胃腸擴張、膽絞痛、膽紅素升高、纖維蛋白原減少、鼻出血、心搏過速、咳嗽、血小板減少、低蛋白血症、中性粒細胞減少、白細胞減少、貧血、發熱、疼痛等。
3級TRAE	食慾減退、血小板減少、高血壓、低鉀血症、白細胞減少、貧血、天冬氨酸轉氨酶升高、心力衰竭、低蛋白血症、纖維蛋白原減少、中性粒細胞減少。
4級TRAE	心肌炎、白細胞計數減少、血小板計數減少、中性粒細胞計數減少、血小板計數減少。

資料來源：公司數據

以下Y150單次及多次劑量的Y150半對數平均濃度－時間曲線呈列Y150在I期臨床試驗中隨時間變化的中期PK結果。



## 業 務

下表呈列Y150在I期臨床試驗中不同隊列的中期PD結果。

隊列 (劑量)	細胞因子PD結果
隊列1 (0.1mg)	首次給藥後，IL-6、IL-8及IL-10水平較基線增加1至2倍。這些水平在給藥後8小時開始增加，在24小時達到峰值，並在48小時前恢復至基線水平。與基線相比，第二次給藥導致IL-6和IL-8水平增加2至3倍。這些水平在給藥後4到8小時開始增加，在24到48小時達到峰值，並在24到48小時恢復至基線水平。CD69+ T細胞活化不顯著，但CD38+ B細胞比例異常增加。
隊列2 (0.3mg)	首次給藥後，IL-6、IL-8及IL-10水平較基線增加1至2倍。這些水平在給藥後0到4小時開始增加，在24到48小時達到峰值，並在24到48小時恢復到基線水平。CD69+ T細胞的活化在給藥後24到48小時增加，而CD38+ B細胞的比例在給藥後24到48小時減少。
隊列3 (1mg)	在一名患者中，IL-6水平達到最大值40,000 pg/ml (基線水平的1280倍)，而在其他三名患者中，IL-6水平達到峰值700至1000 pg/ml (基線水平的235倍)。在其餘3名患者中，IL-6水平增加3至6倍，存在顯著的個體差異。細胞因子在首次給藥後釋放最顯著，在給藥結束後4小時達到峰值，並在24到48小時內恢復到基線水平。CD69+ T細胞的活化在給藥後24到48小時顯著增加，而CD38+ B細胞的比例在給藥後24到48小時顯著降低，具有顯著的個體差異。
隊列4 (3mg)	細胞因子IL-6的峰值在1420至3035pg/ml之間 (約150倍基線)。在其中一名患者中，IL-6的峰值為8150pg/ml (880倍基線)，活性相當明顯。在第一次給藥後，細胞因子在8至24小時內達到峰值水平，然後短暫釋放，並在48小時逐漸恢復。CD69+T淋巴細胞亞群在給藥後24小時顯著活化，而CD38+B細胞的比例在給藥後24至48小時顯著下降，具有較大的個體差異。

資料來源：公司數據

## 業 務

下表呈列Y150在不同隊列的免疫原性結果。

隊列 (劑量)	可評估的 ADA受試者 數量	ADA檢測 呈陽性的 受試者人數 (佔可評估ADA 受試者人數的 百分比)	ADA檢測 呈陰性的 受試者人數 (佔可評估ADA 受試者人數的 百分比)
1 (0.1mg)	1	0 (0)	1 (100%)
2 (0.3mg)	1	0 (0)	1 (100%)
3 (1 mg)	4	1 (25%)	3 (75%)
總計	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)

資料來源：公司數據

縮寫：ADA指抗藥物抗體

結果顯示，所有評估隊列中的ADA發病率均較低，且在不同隊列之間未觀察到ADA發病率的顯著差異。該等結果表明Y150具有良好的耐受性且具有較低的免疫原性，這是治療性BsAb的有利特徵。

### 臨床開發計劃

我們預計於2024年第一季度在中國完成Y150治療rrMM的I期臨床試驗。我們還將探索Y150作為單一療法治療rrMM患者的療效和在聯合療法方面的潛力。我們亦計劃在中國開展Y150單一療法治療rrMM的II/III期臨床試驗。我們計劃於2024年第二季度向國家藥監局提交IND申請，並預期於2024年第三季度獲得IND批准。此外，我們還計劃在完成Y150單一療法治療rrMM的II/III期臨床試驗中的II期部分後啟動Y150聯合來那度胺作為rrMM二線治療的Ib/II期臨床試驗。聯合藥物來那度胺的具體製造商將於試驗開始前確定。

此外，Y150治療rrMM的臨床研究於2020年8月獲得FDA的IND批准。我們目前並無計劃立即在美國啟動Y150臨床試驗。我們計劃利用我們在中國取得的Y150臨床成果，為日後Y150在美國的進一步臨床開發做準備。

我們認為，利用Y150在中國的臨床結果在美國進行Y150的後期臨床開發的計劃可行，因為(i)FDA已發佈《行業和FDA員工指南／FDA接受未進行IND常見問答的海外臨床研究》(Guidance for Industry and FDA Staff/FDA Acceptance of Foreign Clinical

## 業 務

Studies Not Conducted Under an IND Frequently Asked Questions)，為業內和FDA員工提供有關接受海外臨床研究結果的指南；及(ii)ICH發佈指南《E5 (R1)接受國外臨床試驗數據的種族因素》(Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5 (R1))，該指南支持使用海外臨床數據作為在新司法權區批准IND申請的基礎，無需在新司法權區重複整個臨床藥物開發計劃。有關更多詳情，請參閱本節「我們的候選藥物 – M701 (EpCAM × CD3 BsAb) – 我們的核心產品 – 臨床開發計劃」各段的分析。

### 許可、權利和義務

由於我們內部發現並開發了Y150，我們擁有該候選藥物在全球開發和商業化的權利。

### 與主管當局的重要溝通

就Y150與有關主管當局的重要溝通如下：

- 我們於2020年11月17日向國家藥監局提交了Y150治療rrMM的IND申請，並於2021年1月18日從國家藥監局獲得Y150治療rrMM的I、II及III期臨床試驗的傘式IND批准。
- 我們於2020年7月12日向FDA提交了Y150治療rrMM的IND申請，並於2020年8月12日從FDA獲得Y150治療rrMM的IND批准。

截至最後實際可行日期，並無任何監管機構對我們的臨床開發計劃或任何正在進行的臨床試驗提出任何問題或異議，自Y150的相關監管批准發佈之日起，亦無發生任何重大意外或不利變化。

香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警示聲明：

我們最終可能無法成功開發和銷售Y150。

### Y2019 (RBD二聚體亞單位SARS-CoV-2疫苗)

Y2019是用於COVID-19的重組受體結合域(RBD)二聚體亞單位候選SARS-CoV-2疫苗。

我們已於2022年8月在中國完成Y2019的Ia期臨床試驗，該試驗評估Y2019在18歲或以上健康成年人中的安全性及耐受性，並獲得了令人滿意的免疫後7天和90天安全性數據。隨著COVID-19疫情預防措施的放寬及於2022年年末中國因感染COVID-19而

## 業 務

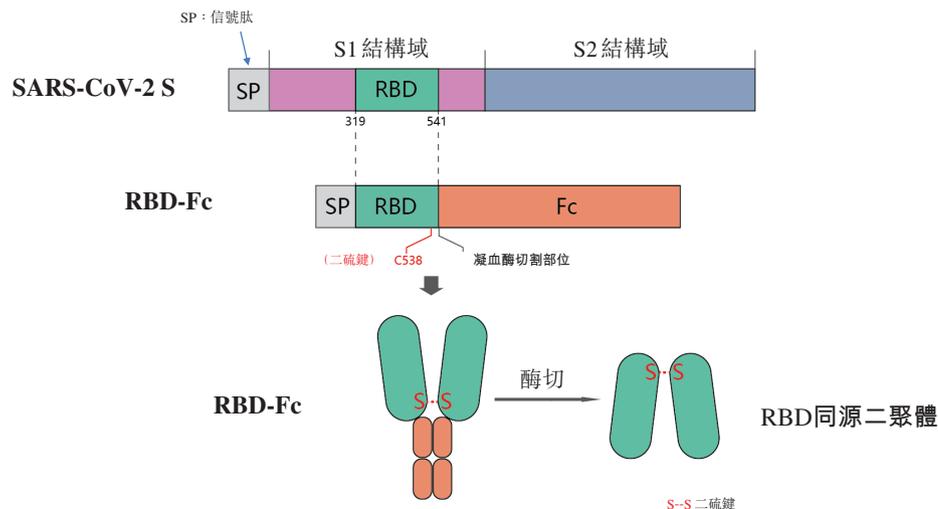
獲得免疫力的人數不斷增加，COVID-19疫苗的市場需求存在不確定性，因此我們將不會優先進行Y2019的臨床開發，且目前並無啟動Y2019的IIa期臨床試驗的近期計劃。

### 作用機制

SARS-CoV-2疫苗開發的主要靶點是病毒的刺突(S)蛋白，通過細胞受體ACE2附着和進入細胞。因此，所有COVID-19疫苗的目標都是誘導高滴度的S蛋白中和抗體，減少感染發生率。

Y2019由RBD同源二聚體蛋白和氫氧化鋁佐劑(AL)組成。RBD是SARS-CoV-2 S蛋白的核心區域，與宿主細胞表面的受體(人血管緊張素轉換酶II (hACE2))結合，介導病毒入侵過程。在RBD同源二聚體的開發過程中，將S蛋白的RBD與免疫球蛋白G(IgG)的Fc片段融合，生成帶有Fc標籤的RBD二聚體，然後通過凝血酶酶切和反覆親和層析去除Fc片段，獲得期望中的穩定RBD同源二聚體。佐劑是藥理學物質或免疫物質，可以添加到疫苗中的特定蛋白質中，幫助增強疫苗引發的免疫反應。

Y2019的結構如下圖所示：

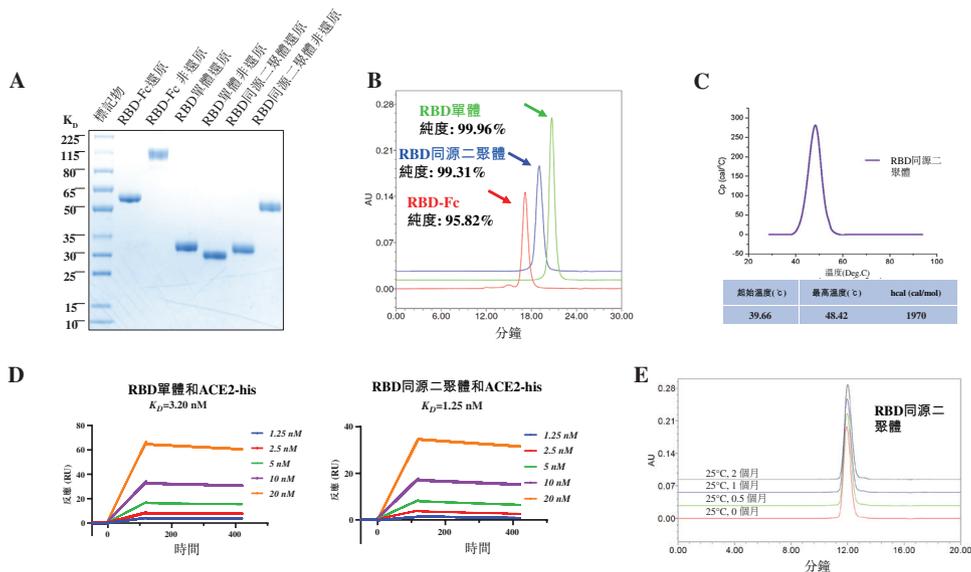


資料來源：公司數據

如下所示，RBD同源二聚體在兩個RBD單體之間具有二硫鍵。純化過程符合高純度RBD同源二聚體的藥用標準。RBD同源二聚體在室溫下擁有良好的熱穩定性。RBD同源二聚體對hACE2的親和力( $K_D$ )為1.25 nM，略高於單體RBD的 $K_D$  (3.20 nM)。

## 業 務

### RBD同源二聚體純度高，對hACE2具有高親和力，穩定性好



資料來源：公司數據

### 市場機會和競爭

COVID-19的傳播率極高，如果沒有得到充分有效的治療，大量患者會出現呼吸窘迫，這會對全球衛生醫療系統產生重負。

根據藥品審評中心及WHO網站的資料，截至最後實際可行日期，15種COVID-19疫苗已在中國獲批上市，包括五種滅活疫苗、三種以腺病毒為載體的重組疫苗、六種重組亞單位蛋白疫苗及一種mRNA疫苗。截至同日，中國正在開發32種臨床階段的COVID-19候選藥物管線，其中9種使用重組亞基蛋白途徑。

下圖說明截至最後實際可行日期在中國上市以及研發中的重組亞單位蛋白COVID-19疫苗：

中國上市產品				
產品	開發公司	藥品	適應症	批准時間
智克威得	安徽智飛龍科馬生物製藥有限公司	重組亞單位蛋白疫苗 (CHO細胞)	COVID-19	2022-03-01
麗康V-01	麗珠醫藥集團股份有限公司、健康元藥業集團股份有限公司	重組亞單位蛋白疫苗 (CHO細胞)	COVID-19	2022-09-14
SCTV01C	北京神州細胞生物技術集團股份公司	重組亞單位蛋白疫苗	COVID-19	2022-12-04 (應急用)
威克欣	四川大學華西醫院成都威斯克生物醫藥有限公司	重組亞單位蛋白疫苗 (SF9細胞)	COVID-19	2022-12-02 (應急用)
SCB-2019	四川三葉草生物製藥有限公司、GlaxoSmithKline Pharmaceuticals	重組亞單位蛋白疫苗 (CHO細胞)	COVID-19	2022-12-05 (應急用)

資料來源：上市醫藥公司年報、國家藥監局、藥品審評中心、弗若斯特沙利文分析



---

## 業 務

---

後肺部的病毒載量顯著降低。此外，與對照組的RM相比，Y2019疫苗顯著改善了接種Y2019的RM的肺部病理，這點可以從接種Y2019疫苗的RM的肺組織病變嚴重程度的降低得以證實。總而言之，Y2019疫苗刺激產生的中和抗體可保護免疫的RM免受SARS-CoV-2感染。

### *良好的安全性*

Y2019的Ia期臨床試驗數據顯示，Y2019總體來說安全性及耐受性良好。截至2022年6月27日，大多數的ADR都是1級或2級ADR。觀察到的ADR主要包括徵集性局部ADR，如疼痛、腫脹、硬結和瘙癢，以及徵集性全身ADR，如發熱和疲勞。我們於2022年7月獲得倫理委員會批准，依據從Ia期臨床試驗中獲得的令人滿意的Y2019免疫後七天安全數據，繼續進行Y2019的IIa期臨床試驗。

在臨床前研究中，我們對Y2019進行了體內安全性評估。在肌肉注射50 $\mu$ g和150 $\mu$ g RBD蛋白後，恒河猴(RM)未出現與Y2019疫苗接種相關的重大變化，表明Y2019疫苗接種對RM的心血管和呼吸系統無明顯影響。

### *穩定性高*

Y2019穩定性良好，適合儲運。穩定性試驗結果表明，Y2019在室溫下至少可以保持穩定30天，在冷藏條件下至少可以保持穩定6個月，適合長期儲存和長途運輸。

### *臨床試驗結果概要*

我們已於2022年4月於中國啟動Y2019的Ia期臨床試驗，並獲得了令人滿意的免疫後七天和90天安全數據。我們於2022年8月完成該Ia期臨床試驗。我們預期於2024年1月完成對所有入組受試者的隨訪現場觀察。

## 業 務

### 試驗設計

該試驗是一項Y2019在中國的隨機、雙盲、安慰劑對照的Ia期臨床試驗。我們計劃招募100名18歲或以上的健康受試者，包括18至59歲的健康受試者（成年受試者）50名和60歲或以上的健康受試者（老年受試者）50名。每位受試者將在第0天、第21天及第42天在上臂三角肌中給予一劑肌肉注射。受試者將被隨機分為四組，如下圖所示：

年齡段	計量	試驗疫苗組 受試者	安慰劑組 受試者	小計	總計
成年受試者	25µg/0.25mL (低劑量組)	20	5	50	100
	50µg/0.5mL (高劑量組)	20	5		
老年受試者	25µg/0.25mL (低劑量組)	20	5	50	
	50µg/0.5mL (高劑量組)	20	5		

資料來源：公司數據

該臨床試驗的主要目標是評估不同劑量的Y2019在18歲或以上的健康人群中的安全性和耐受性。該臨床試驗的次要目標是評估不同劑量的Y2019在18歲或以上的健康人群中的免疫原性。主要終點是在注射每劑Y2019後七天內不良事件的發生率。

### 試驗進展

我們在2022年4月啟動此項Ia期臨床試驗，並已於2022年8月完成該試驗。臨床試驗100名健康的受試者已全部入組，已全部完成Y2019三劑疫苗接種。我們已完成Y2019安全性及有效性的三個月初步評估，並獲得若干數據用於評估活性病毒中和抗體的免疫原性。我們對每位受試者開展為期14個月的隨訪現場觀察，預期將於2024年1月完成隨訪現場觀察。

### 安全性結果

安全性結果表明，Y2019總體安全且耐受性良好。截至2022年6月27日，大部分藥物不良反應（ADR）為1級或2級ADR。觀察到的大部分ADR主要包括徵集性局部ADR，如疼痛、腫脹、硬結和瘙癢，以及徵集性全身不良事件，如發熱和疲勞。觀察到14例3級以上ADR。高劑量組和低劑量組3級或以上ADR的發生率分別為7.5%（3名受試者，9例）和7.5%（3名受試者，5例）。症狀為：

- 接種部位腫脹，高劑量（7.5%，3例）及低劑量組（7.5%，3例）

---

## 業 務

---

- 在高劑量 (5.0% , 2例) 和低劑量組 (2.5% , 1例) 的接種部分發現有硬結
- 接種部分瘙癢，高劑量 (2.5% , 1例)
- 在高劑量 (5.0% , 2例) 和低劑量組 (2.5% , 1例) 發現接種部分發紅
- 接種部分皮疹，高劑量 (2.5% , 1例)

與藥物臨床試驗中的不良事件觀察結果相比，疫苗臨床試驗中的不良反應觀察結果遵循更嚴格的標準。相關標準明確概述了在疫苗臨床試驗中必須遵守的徵集性不良事件。具體而言，標準列出的徵集性局部不良事件，如腫脹和瘙癢，以及必須遵守的徵集性全身不良事件，如發熱和疲勞。這些較輕微的反應通常不被視為藥物臨床試驗中的不良事件。因此，不應將疫苗臨床試驗中的不良反應率與藥物臨床試驗中的不良反應率進行比較。如上所示，Y2019的3級或以上的不良反應主要包括可耐受的症狀，如接種部位的腫脹、硬結或瘙癢。Y2019的Ia期臨床試驗的3級或以上不良反應率與中國獲批的COVID-19疫苗的不良反應率相當。

### 免疫原性評價結果

活性病毒中和抗體的免疫原性結果顯示，免疫後第7天和第30天，低劑量組 (Y2019的每次劑量為25 $\mu$ g/0.25ml)的血清轉換率為100% (中和抗體增加4倍)。免疫後第7天和第30天，高劑量組 (Y2019的每次劑量為50 $\mu$ g/0.5ml)的活性病毒中和抗體血清轉換率達到95%。

按幾何平均滴度(GMT)衡量，Y2019疫苗誘導的抗體表現出時間依賴性。在病毒中和試驗中，GMT在最終疫苗接種後30天達到峰值(109.2)。幾何平均增量(GMI)分析顯示，Y2019疫苗誘導的抗體具有一致的時間依賴性趨勢。在病毒中和試驗中，GMI在最終接種疫苗後30天達到峰值(45.157)。

### 臨床開發計劃

我們已於2022年8月在中國完成Y2019的Ia期臨床試驗，並已獲得IIa期臨床試驗的倫理委員會批准。隨著COVID-19疫情預防措施的放寬及於2022年年末中國因感染COVID-19而獲得免疫力的人數不斷增加，COVID-19疫苗的市場需求存在不確定性，因此我們將不會優先進行Y2019的臨床開發，且目前並無啟動Y2019的IIa期臨床試驗的近期計劃。

---

## 業 務

---

### 許可、權利和義務

我們已經與中國科學院武漢病毒研究所(WIV)達成協議，就Y2019的研究和開發進行合作。更多詳情，請參閱本節「一 合作協議－與武漢病毒研究所的合作」各段。

### 與主管當局的重要溝通

相關主管部門就Y2019的重要溝通如下：

- 我們於2021年1月8日至2021年10月26日反覆向國家藥監局提交Y2019的IND申請並提交申請文件，並自國家藥監局獲得Y2019的Ia期、IIa期、IIIa期成人臨床試驗的傘式IND批准，及於2021年12月10日自國家藥監局獲得Y2019的Ib期、IIb期、IIIb期兒童及3至17歲青少年臨床試驗。
- 我們於2022年4月21日向藥品審評中心提交有關Y2019 IIa期臨床試驗的諮詢，並於2022年7月7日收到藥品審評中心的回覆，其接受了我們的IIa期臨床試驗方案並建議在IIa期臨床試驗階段：(1)我們將主要免疫原性標記明確定義為針對當前流行的活病毒株的中和抗體水平，尤其是Omicron亞變體；(2)我們進行了(a)實驗組針對VOC的抗體水平與對照組針對祖代病毒株的抗體水平比較及(b)免疫後實驗組和對照組中針對VOC的抗體水平的比較。藥品審評中心的該等建議反映其對Y2019抗VOC突變能力的認可。
- 除上述與相關主管部門的重要溝通外，我們亦已於2022年7月取得倫理委員會的批准在18歲或以上的健康人群中開展Y2019的IIa期臨床試驗。根據《藥品註冊管理辦法》，臨床藥物試驗各期均須經倫理委員會審查批准後方可開展。

截至最後實際可行日期，並無任何監管機構對我們的臨床開發計劃或任何已完成或正在進行的臨床試驗提出任何問題或異議，自Y2019的相關監管批准發佈之日起，亦無發生任何重大意外或不利變化。

## 業 務

根據香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警告性聲明：

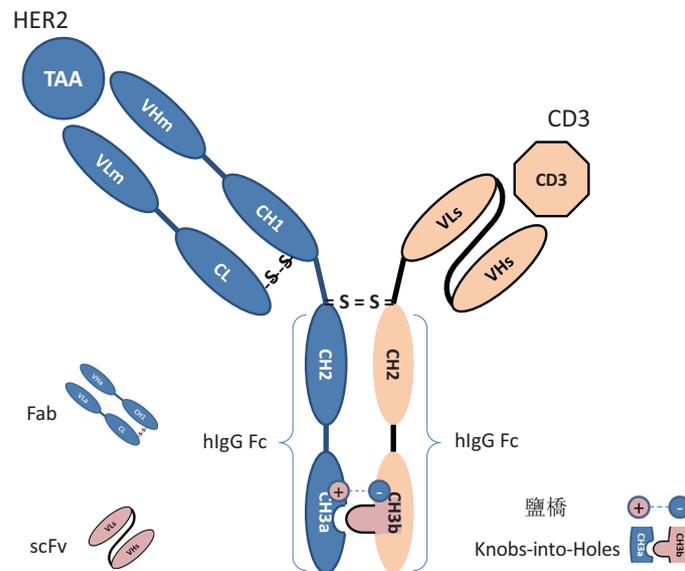
我們最終可能無法成功開發並銷售Y2019。

### M802(HER2 × CD3 BsAb)

M802是一種HER2 × CD3 BsAb。我們已於2022年5月在中國完成了M802治療HER2陽性實體瘤患者的I期臨床試驗。我們將考慮探索M802對外許可的全球潛在機會。

#### 作用機制

M802是一種重組抗HER2和抗CD3人源化BsAb，由一個特異性結合HER2的單價單元和一個結合CD3的單鏈單元組成。單價單元由Fab和Fc1組成，而單鏈單元由scFv和Fc2組成，其中Fc1和Fc2來自hIgG1，並突變形成鹽橋及KIH。下圖說明M802的結構：

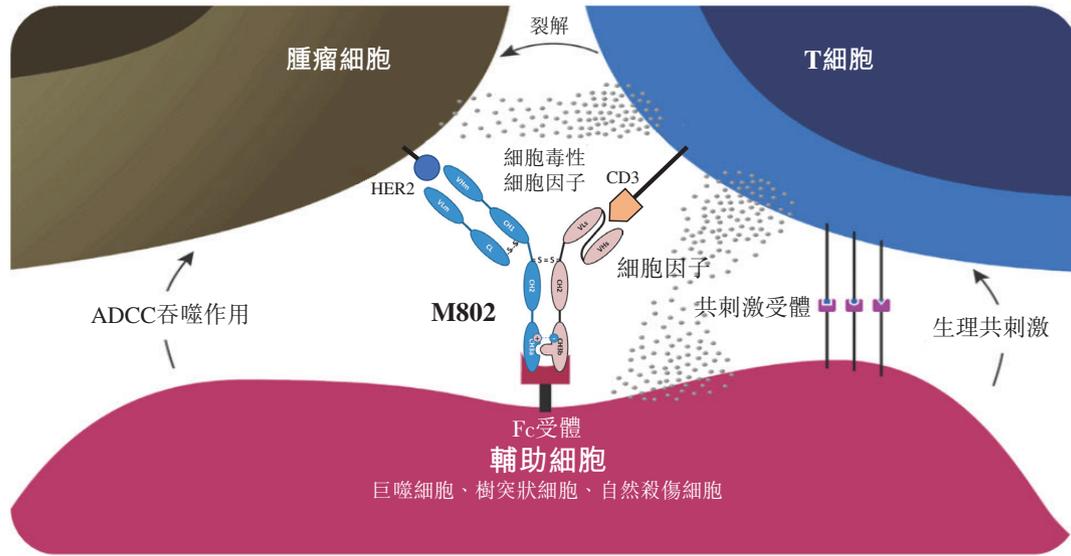


資料來源：公司數據

HER2在細胞增殖、存活、分化、血管生成、細胞遷移、轉移性生長和癌細胞侵襲中起着重要作用。HER2基因擴增或HER2蛋白過度表達在惡性腫瘤的形成中起着重要作用。憑藉其單價單元對HER2的親和力，M802可以優先與HER2陽性腫瘤細胞結合。它能調節腫瘤細胞的致瘤信號通路，抑制HER2陽性腫瘤細胞的增殖並促進其凋亡。M802通過其單鏈單元與CD3結合，可募集T細胞及將T細胞重定向到HER2陽性腫瘤細胞，並進一步激活T細胞殺死腫瘤細胞。

## 業 務

下圖說明了M802的作用機制：



### 市場機會和競爭

HER2過度表達常見於多種癌症中，如乳腺癌、胃癌、膀胱癌、胰腺癌和卵巢癌。中國乳腺癌、胃癌、膀胱癌、胰腺癌和卵巢癌的發病人數在2022年分別達到約341,000例、498,600例、91,500例、120,000例和57,000例，預計在2030年將分別增加到約370,600例、619,600例、117,200例、155,200例和62,400例。

HER2抗體（如曲妥珠單抗）聯合化療已被用作HER2陽性乳腺癌和胃癌的標準療法。儘管有目前的治療方案，但對於HER2陽性實體瘤治療領域仍存在巨大的需求，因為患者面臨着多種問題，如治療方案有限、復發率高和對目前治療的耐藥性。疾病發展的患者隨後可選的治療方案非常有限。

此外，根據實用腫瘤雜誌刊發的相關研究報告，HER2低表達患者對HER2抗體通常無應答。雖然HER2抗體－藥物結合物(ADC)在臨床試驗中證明對某些HER2低表達的腫瘤有活性，但它們往往與嚴重的不良反應有關，如間質性肺病，有時甚至會致命。此外，曲妥珠單抗（商品名：赫賽汀，羅氏開發的重組人源化抗HER2 mAb）被FDA批准用於治療HER2陽性晚期乳腺癌。然而，大約70%的患者對赫賽汀產生耐藥性，一些患者出現原發性耐藥性。這表明，對於HER2低表達的癌症和曲妥珠單抗耐藥性的患者，顯然有必要開發出更好地兼顧療效和安全性的新型療法。

HER2是癌症治療的一種新興靶點。截至最後實際可行日期，全球（不包括中國）有十種HER2靶向BsAb管線處於臨床開發中，而中國有13種靶向HER2的BsAb管

## 業 務

線處於臨床開發中。HER2 × CD3 BsAb的開發是一種新興的趨勢。截至最後實際可行日期，全球（包括中國）臨床開發囊括三種HER2 × CD3 BsAb，其中包含M802、RG6194、EX 101注射液及AMX 818，如下表所示：

全球管線							
產品	開發商	靶向	藥物類型	適應症	最高臨床階段	首次發佈日期 <sup>(1)</sup>	
Runimotamab (RG6194)	Genentech, Inc.	HER2、CD3	BsAb	晚期或轉移性HER2 表達癌症	全球	I	2018-02-27
M802	本公司	HER2、CD3	BsAb	晚期HER2表達實體瘤	全球	FDA IND 申請	\
EX101 注射液	Guangzhou AI Simai Biomedical Technology Co., Ltd.	HER2、CD3	BsAb	HER2陽性晚期實體瘤	中國	I	2018-07-26
AMX 818	Amunix Pharmaceuticals	HER2、CD3	BsAb	局部晚期或轉移性HER2 表達癌症	全球	I	2021-09-15
							2022-05-02

資料來源：國家藥監局、藥品審評中心、ClinicalTrial.gov、FDA、弗若斯特沙利文分析

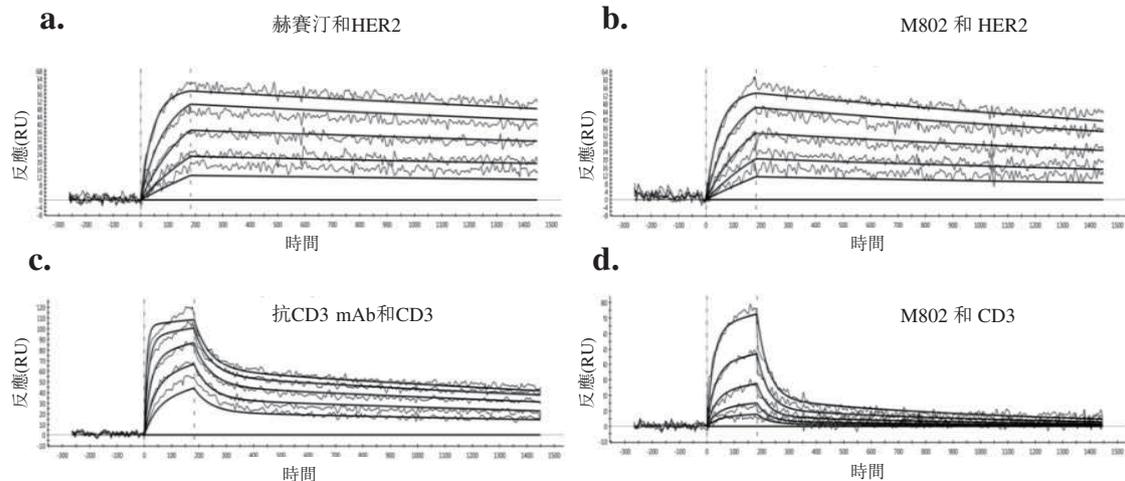
- (1) 就全球臨床試驗而言，「首次發佈日期」指全球最高臨床階段（中國除外）的研究在美國國家醫學圖書館質量控制審查結束後首次在ClinicalTrials.gov上發佈的日期；就中國臨床試驗而言，「首次發佈日期」指中國最高臨床階段的研究在藥品審評中心(CDE)審查結束後首次在chinadrugtrials.org.cn上發佈的日期。藥品審評中心是國家藥監局的一個附屬機構。

### 競爭優勢

#### 靶向HER2和CD3巧妙結構

與單特异性抗體相比，BsAb可同時結合兩種不同的抗原或表位，因而具備阻斷不同信號傳導通路的潛在優勢。M802單鏈與CD3結合，因此可以募集T細胞靶向HER2陽性腫瘤細胞，並誘導HER2依賴性T細胞活化和細胞因子釋放。

#### M802對HER2的親和力高，對CD3的親和力中等



## 業 務

### 抗體的親和力測量

	ka, 1/Ms	kd, 1/s	KD, M
M802和HER2相互作用	(4.29±0.17) E+05	(2.48±0.15)E-04	(5.78±0.12)E-10
赫賽汀和HER2相互作用	(1.12±0.035) E+06	(1.27±0.23)E-04	(1.14±0.23)E-10
M802和CD3相互作用	(3.45±0.191) E+05	(2.45±0.18)E-02	(7.12±0.91)E-08
抗CD3 mAb和CD3相互作用	(1.07±0.072) E+07	(1.31±0.19)E-02	(1.23±0.18)E-09

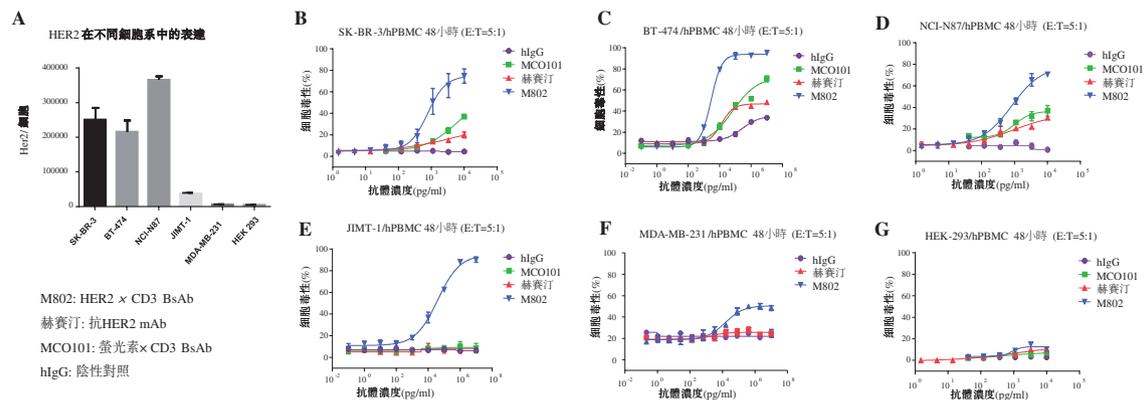
用PriteOn測量締合速率常數 (ka) 和解離速率常數 (kd)。平衡解離常數KD計算如下： $KD= Kd / Ka$ 。

資料來源：公司數據並發表於「Yu et al. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (2019) 38:355」

### 強大的抗腫瘤功效

我們的實驗表明，M802在體外和體內皆表現出強大的抗腫瘤功效。我們的體外實驗表明，M802對HER2陽性腫瘤細胞，包括部分赫賽汀耐藥的腫瘤細胞具有顯著的細胞毒性作用。M802對人乳腺癌細胞的生長抑制亦表現出明顯的劑量依賴效應，並會促進特定人乳腺癌細胞的凋亡。此外，M802對部分赫賽汀耐藥的乳腺癌細胞 (JIMT-1、MDA-MB-231) 顯示出明顯的細胞毒性。

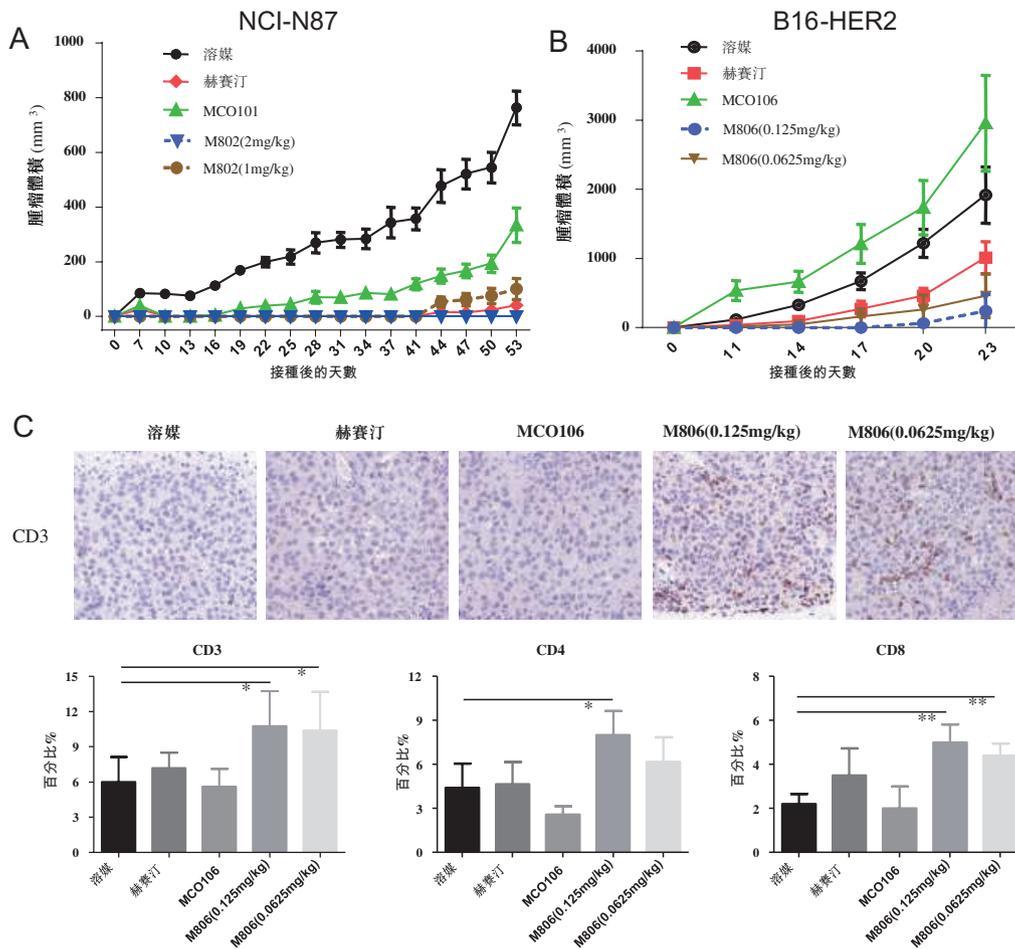
### M802介導的對具有不同HER2表達水平的各種靶細胞的細胞毒性



資料來源：公司數據並發表於「Yu et al. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (2019) 38:355」

## 業 務

在動物模型中，M802和M806在抑制人胃癌(NCI-N87)和  
小鼠黑色素瘤(B16-HER2)方面表現出優異的療效



資料來源：公司數據並發表於 [Yu et al. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* (2019) 38:355]

如上所示，相較於對照抗體（如A圖所示），M802在抑制NOD/SCID小鼠體內的人類胃癌細胞(NCI-N87)方面展現出優越效能。BsAb M806靶向免疫活性C57BL/6小鼠的人HER2及小鼠CD3。結果顯示M806(0.125 mg/kg和0.0625 mg/kg)顯著抑制了B16-HER2腫瘤在體內（如B圖所示）的生長，並把T淋巴細胞募集到腫瘤組織（如C圖所示）。MCO101與MCO106分別為人及小鼠的CD3的同型對照。

### 安全性良好

M802與CD3受體低親和力結合，從而降低由T細胞活化引起的細胞因子釋放綜合征的毒性。在臨床前研究中，M802具有良好的耐受性，總體上安全。M802的I期臨床試驗數據亦顯示M802通常具有安全性和良好的耐受性。

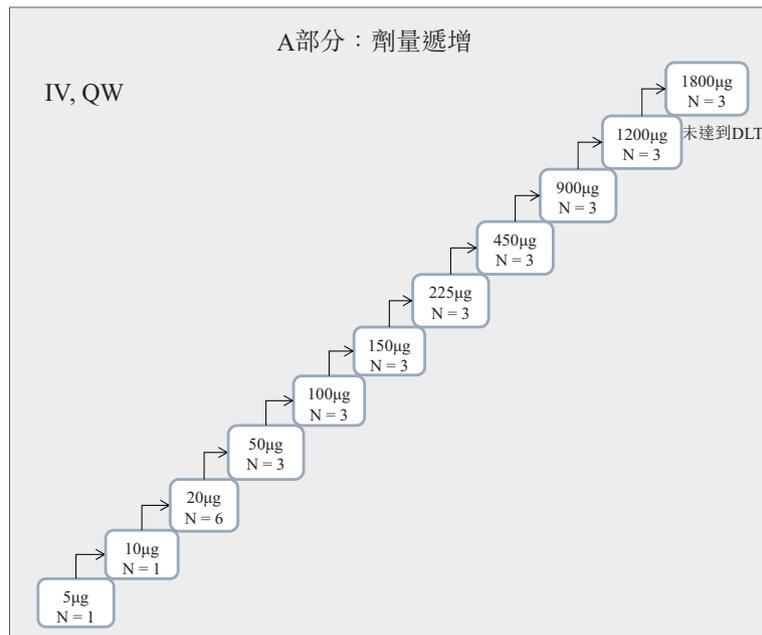
## 業 務

### 臨床試驗結果概要

我們已於中國完成M802用於治療HER2陽性實體瘤患者的I期臨床試驗。我們於2018年9月啟動I期臨床試驗，共招募了34名受試者。我們已經於2022年5月完成了這項臨床試驗。

該試驗是一項多中心、開放標籤式、劑量遞增的I期臨床試驗，旨在評估M802在中國HER2陽性實體瘤患者中的安全性及耐受性。受試者被隨機分配至11個隊列，並於第1天、第8天、第15天及第22天接受M802給藥。第1天的M802劑量範圍主要為第1隊列的2 $\mu$ g至第11隊列的100 $\mu$ g，並從第8天開始，受試者將接受M802的維持劑量，範圍為第1隊列的5 $\mu$ g至第11隊列的1,800 $\mu$ g。主要終點是不同劑量的M802在HER2陽性實體瘤患者中的安全性和耐受性，包括DLT、不良事件、嚴重不良事件、實驗室值、PK和生物標誌物等等，作為RP2D的基礎。次要終點是MTD、PK、PD、免疫原性和療效參數。

M802的I期臨床試驗中獲得的數據表明，M802總體上安全且耐受性良好。I期臨床試驗未探索到MTD。以下圖表展示了M802I期臨床試驗階段中的對象：



資料來源：公司數據

---

## 業 務

---

### 臨床開發計劃

我們已經在中國完成了M802單藥治療HER2陽性實體瘤患者的I期臨床試驗。

我們在2019年8月獲得FDA對開展HER2陽性實體腫瘤臨床調查的IND批准。我們將考慮探索M802對外許可的全球潛在機會。

### 許可、權力和義務

M802由我們內部自主發現及開發，我們擁有該候選藥物在全球進行開發和商業化的權利。

### 與主管當局的重要溝通

截至最後實際可行日期，並無任何監管機構對我們的臨床開發計劃或任何已完成的臨床試驗提出任何問題或異議，自M802的相關監管批准發佈之日起，亦無發生任何重大意外或不利變化。

根據香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警告性聲明：

我們最終可能無法成功開發和銷售M802。

### Y332(VEGF × TGF-β BsAb)

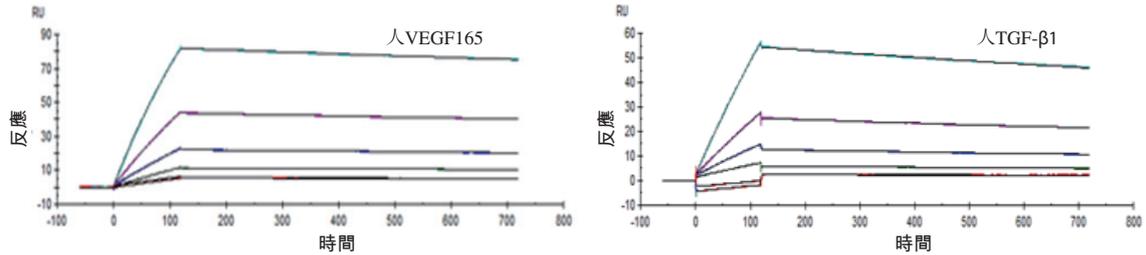
Y332是一種用於治療實體瘤的VEGF × TGF-β BsAb。我們於2023年4月獲得Y332用於治療轉移性或局部晚期實體瘤的IND批准。我們計劃於2023年第三季度開始I期臨床試驗，並於該I期臨床試驗完成後開始Y332的Ib/II期臨床試驗。

VEGF是一種在大多數實體瘤中過度表達的生長因子，是促成血管生成的重要驅動因子，即引致腫瘤內和周圍新血管形成的過程。通過阻斷VEGF/VEGF受體信號，Y332能抑制血管生成過程，破壞血管供應，使腫瘤缺乏營養和氧氣。除了刺激腫瘤血管生成外，VEGF還通過TME內的各種機制對腫瘤免疫起着負面作用。TGF-β負向調節多種免疫細胞，促進CAF的產生，並刺激腫瘤細胞的EMT過程，限制T細胞的浸潤。通過同時靶向VEGF和TGF-β，Y332釋放了阻斷這兩種通路的治療潛力，在協同效應下改變癌症患者的免疫抑制性TME，恢復患者失調的抗腫瘤免疫力。此外，TGF-β信號通路和TGF-β誘導的缺氧TME條件促進了腫瘤細胞中VEGF的表達。因此，Y332通過阻斷TGF-β降低了腫瘤細胞的VEGF表達，從而擴大了其自身對VEGF的抑制作用。

## 業 務

在臨床前研究中，Y332均對VEGF及TGF- $\beta$ 表現出高親和力，並表現出顯著的抗腫瘤作用，如下圖所示。

### Y332對VEGF和TGF- $\beta$ 的高親和力



### 抗體的親和力測量

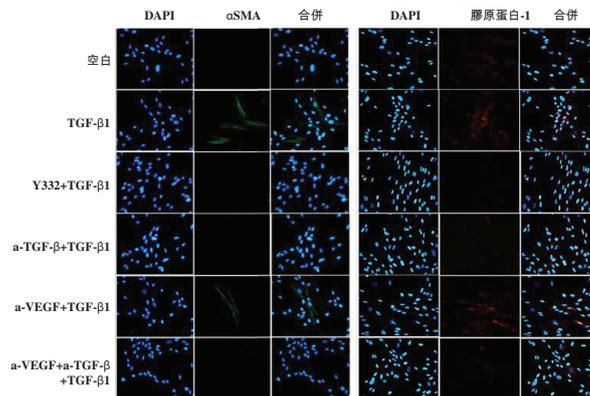
	$k_a$ , 1/Ms	$k_d$ , 1/s	$K_D$ , M
Y332與VEGF相互作用	8.363E+05	1.476E-04	1.764E-10
Y332與TGF- $\beta$ 1相互作用	6.904E+05	4.883E-04	7.072E-10

用PriteOn以倒數秒(1/s)或倒數毫秒(1/Ms)測量締合速率常數( $k_a$ )和解離速率常數( $k_d$ )。平衡解離常數 $K_D$ 計算如下： $K_D = K_d/K_a$ ，以摩爾(M)測量。

資料來源：公司數據

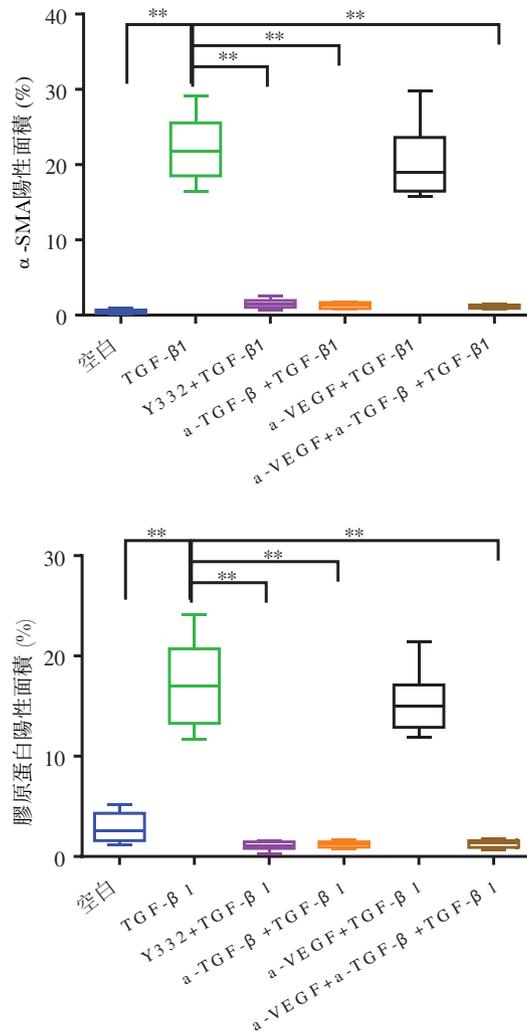
如下圖所示，Y332抑制TGF- $\beta$ 1誘導的癌症相關成纖維細胞：

### Y332抑制TGF- $\beta$ 1誘導的癌症相關成纖維細胞(CAF)活化



附註： $\alpha$  SMA和膠原蛋白-1都是成纖維細胞的生物標誌物；\*\*;  $p < 0.01$

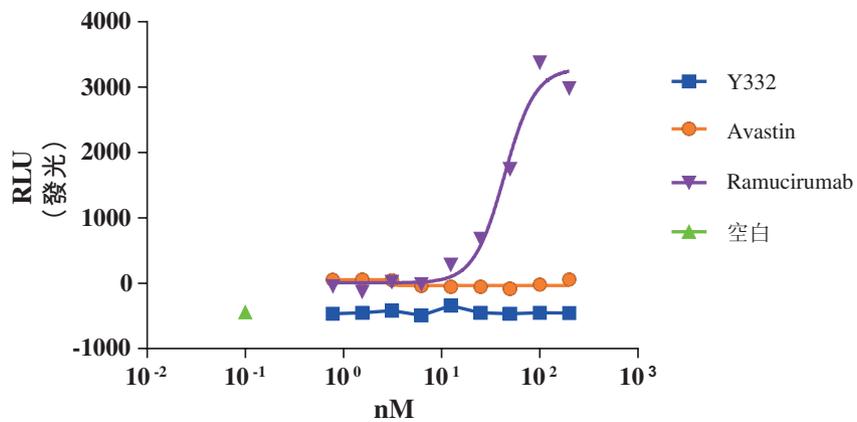
## 業 務



資料來源：公司數據

如下圖所示，Y332的Fc被改造以消除ADCC效應：

改造Y332的Fc，去除ADCC作用  
(Jurkat-Fc $\gamma$ RIII $\alpha$  : HUVEC=3:1)



資料來源：公司數據



## 業 務

在臨床上，抗VEGF mAb已顯示出可接受的安全性和有效性，而抗TGF- $\beta$ -mAb則顯示出毒副作用小，但有效性甚微。利用這兩個靶點的互補和擴增作用，Y332可能比抗VEGF或抗TGF- $\beta$  mAb更有效，並且具備可比的安全性。

截至最後實際可行日期，全球或中國均未上市任何靶向VEGF  $\times$  TGF- $\beta$ 的藥物。截至同日，在全球範圍內有一款靶向VEGF  $\times$  TGF- $\beta$ 的BsAb以及一款靶向PD-L1  $\times$  VEGF  $\times$  TGF- $\beta$ 的融合蛋白處於臨床階段。

### 全球管線

產品	開發公司	靶點	藥品類型	適應症	最高臨床階段	首次發佈日期 <sup>(1)</sup>	
PM8003	普米斯生物技術(珠海)有限公司	PD-L1、VEGF、TGF- $\beta$	融合蛋白	晚期實體瘤	中國	I	2021-07-30
ZGGS18	蘇州澤璟生物製藥股份有限公司	VEGF、TGF- $\beta$	融合蛋白	晚期實體瘤	全球	FDA IND 批准 I/II	\ 2022-10-20

資料來源：國家藥監局、藥品審評中心、FDA、弗若斯特沙利文分析

(1) 就全球臨床試驗而言，「首次發佈日期」指全球最高臨床階段（中國除外）的研究在美國國家醫學圖書館質量控制審查結束後首次在ClinicalTrials.gov上發佈的日期；就中國臨床試驗而言，「首次發佈日期」指中國最高臨床階段的研究在藥品審評中心(CDE)審查結束後首次在chinadrugtrials.org.cn上發佈的日期。藥品審評中心是國家藥監局的一個附屬機構。

我們內部發現並開發了Y332，並擁有該候選藥物在全球進行開發和商業化的權利。

根據香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警告性聲明：

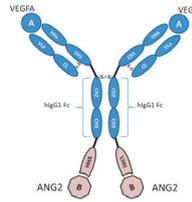
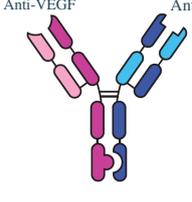
我們最終可能無法成功開發和市場化Y332。

### Y400(VEGF $\times$ ANG2 BsAb)

Y400是一種抗VEGF及抗血管生成素-2(ANG2)的BsAb。Y400已完成CMC研究，而藥品審評中心已於2023年4月批准Y400的IND申請。

在我們的體外實驗中，Y400顯示出良好的療效。Y400還具有高濃度配方，這是該等眼科藥物成功的重要因素之一。下表載列本公司Y400的數據以及法瑞西單抗的公開數據，並非Y400與法瑞西單抗的頭對頭研究。

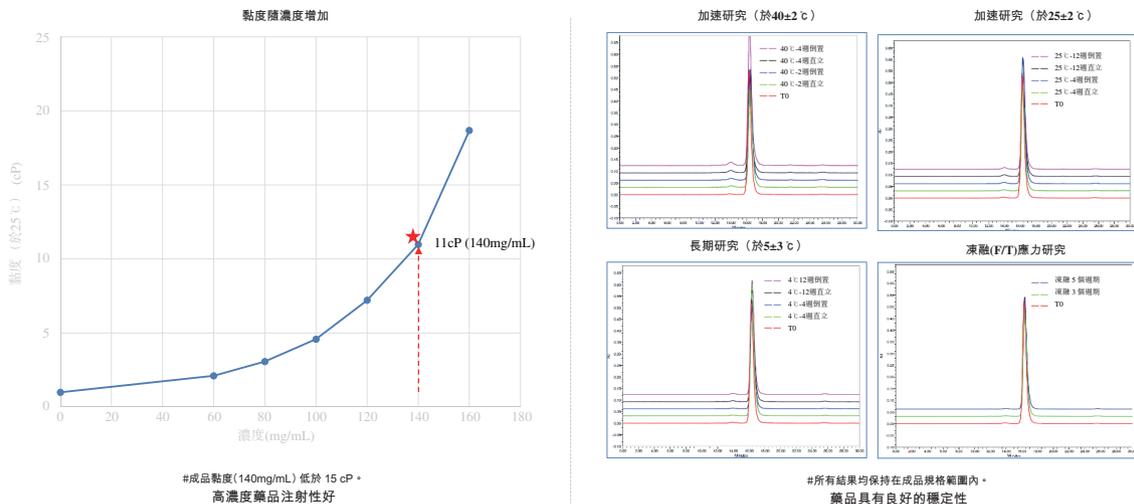
## 業 務

	本公司 Y400 <sup>[1]</sup>	羅氏 法瑞西單抗 <sup>[2]</sup>
		
技術	IgG-(VHH) <sub>2</sub> 、單域抗體	Cross-mAb、Knobs-into-Holes
價	抗VEGF 和抗ANG2 部分都是二價的	抗VEGF 和抗 ANG2 部分都是單價的
濃度	140mg/ml	120mg/ml
分子量	~175kDa	~145kDa
親和力	與VEGF: 0.03nM、SPR 與ANG2: 0.22nM、SPR	與VEGF: 3.5nM、SPR 與ANG2: 22nM、SPR

資料來源： (1) 公司數據；  
(2) *EMBO Mol Med* (2016) 8: 1265-1288

Y400是一種根據Nano-YBODY™技術研製出的BsAb，具有良好的藥物性能，包括高溶解度、低黏度、良好的分子穩定性，如下圖所示：

### Y400高濃度製劑在注射性和穩定性方面的性能

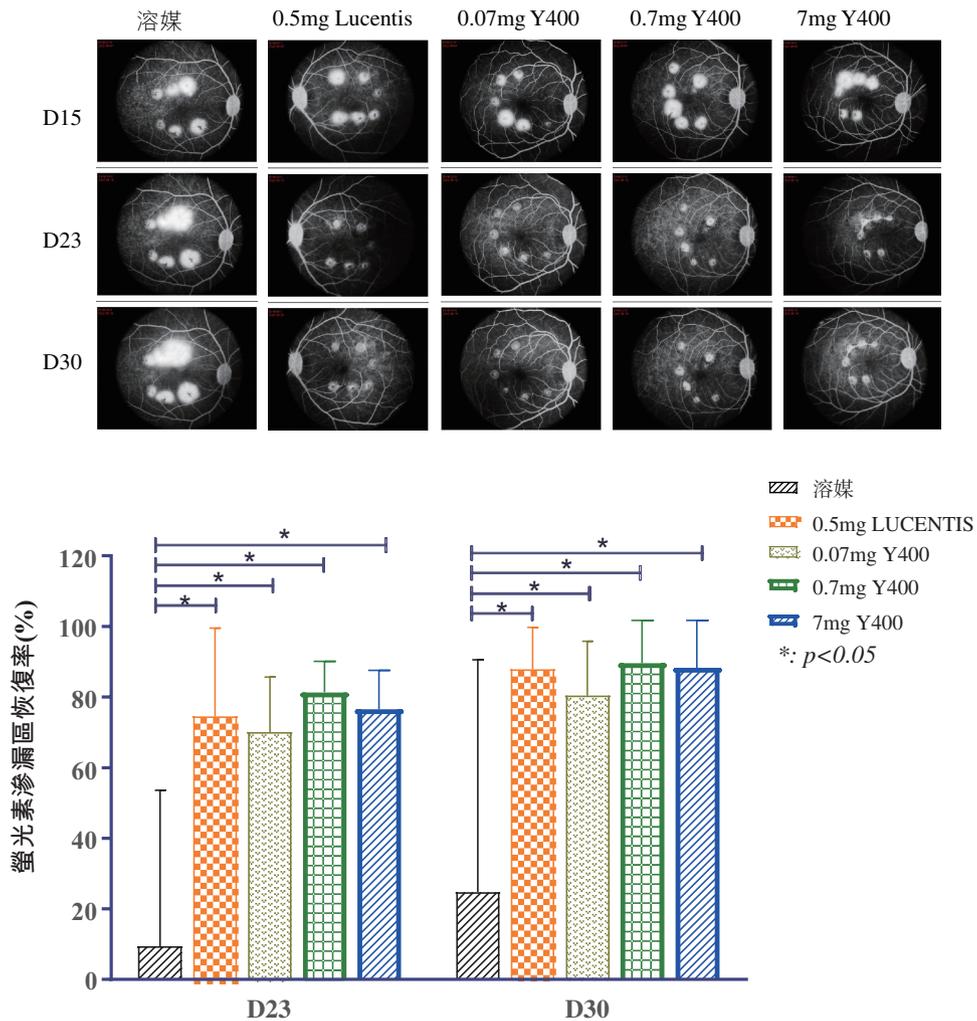


資料來源：公司數據

如下所示，猴子模型中，螢光素眼底血管造影(FFA)的結果表明，Y400的所有劑量(0.07、0.7、7mg/眼部)及LUCENTIS® (0.5mg/眼部)有效抑制第23天和第30天中螢光素滲透，Y400的所有劑量的效果等顯著。

業 務

Y400組4級病變滲漏區恢復率顯著高於溶媒對照組，與lucentis組相近

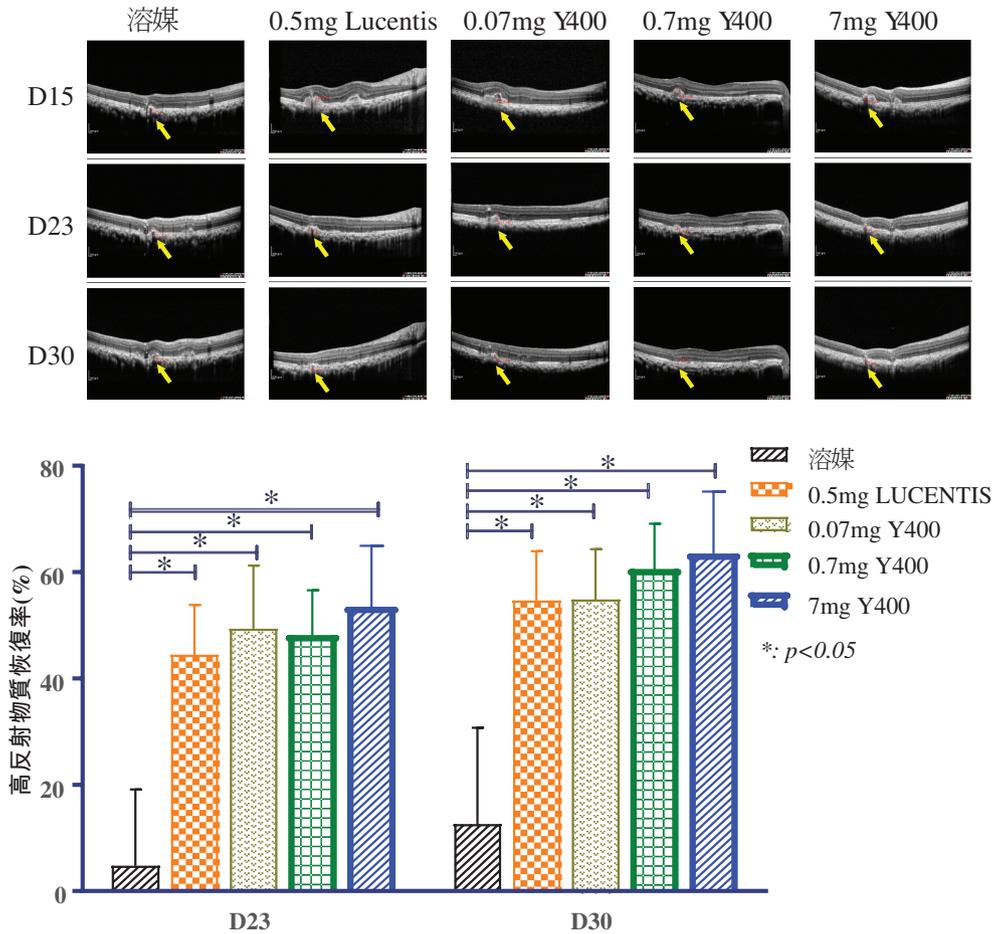


資料來源：公司數據

如下所示，猴子模型中，光學相干斷層掃描(OCT)的結果表明，Y400的所有劑量(0.07、0.7、7mg/眼部)及LUCENTIS®(0.5mg/眼部)均有效降低了第23天和第30天SHRM的厚度，Y400的所有劑量的效果均是顯著的。

## 業 務

Y400組4級病變視網膜下高反射物質(SHRM)恢復率顯著高於賦形劑對照組，與Lucentis組相似



資料來源：公司數據

為證明我們的研發能力，我們已向深圳市康哲維盛醫藥發展有限責任公司轉讓Y400的全球權利，該公司為康哲藥業控股有限公司(0867.HK)的附屬公司。有關進一步詳情，請參閱本節「— 合作協議 — 與康哲維盛的合作」段落。

年齡相關性黃斑變性(AMD)是一種不可逆的醫學症狀，表現為由視網膜色素上皮細胞和神經元視網膜的退行性病變引起的部分或完全視力喪失。AMD可分為干性(萎縮性)AMD及wAMD。DME是一種嚴重的眼部併發症，其特徵是視網膜中央部分出現異常腫脹(水腫)，由血管壁突出、液體和血液滲漏或滲入視網膜引起。

在wAMD、DME及其他眼部新生血管相關疾病中，黃斑下面由血管內皮生長因子(VEGF)刺激的血管異常生長導致血液和液體滲入視網膜。抗VEGF療法通過抑制新血管的增殖和滲漏來改善wAMD、DME及其他眼部新生血管相關疾病患者的視力。然

## 業 務

而，抗VEGF療法在消融血管生長方面的能力有限。因此，對於抗VEGF療法反應不完全的患者，仍有對具有多種促進血管生成靶點藥物的醫療需求。血管生成素-2(ANG2)促進血管滲漏，導致低血壓和血管結構異常。抑制ANG2的抗體可抑制新生血管和滲漏，並減輕炎症反應。

作為同時靶向VEGF和ANG2的BsAb，我們認為Y400在治療wAMD、DME及其他眼部新生血管相關疾病方面具有良好的前景。於2022年，中國的wAMD和DME患者人數達到約4.0百萬例和7.3百萬例，約佔中國65歲或以上老年人口的1.9%和3.5%。Y400在上下游工藝中均具有較高的表達水平，純度高，質量穩定。利用我們的CMC能力，我們還將在Y400配方中實現約99%以上的高產品純度，產品濃度達到140mg/ml。

截至最後實際可行日期，全球(不包括中國)有七種VEGF靶向融合蛋白獲批准用於治療wAMD及DME，其中三種在中國獲批准。全球(不包括中國)及中國分別有56種及16種用於治療wAMD及DME的VEGF靶向抗體或融合蛋白候選藥物處於臨床開發階段。在中國臨床開發中的16種用於治療wAMD和DME的VEGF靶向抗體或融合蛋白候選藥物中，八種處於III期臨床試驗階段，三種處於II期臨床試驗階段，五種處於I期臨床試驗階段。除VEGF靶向抗體或融合蛋白外，中國還有三種候選藥物採用不同的方法治療wAMD及DME，處於臨床開發階段，包括化學藥物及基因治療。

在所有的VEGF靶向藥物中，VEGF × ANG2候選藥物代表了一種新興的趨勢。截至最後實際可行日期，中國有四種處於臨床開發階段的治療新生血管性眼病VEGF×ANG2候選藥物：

中國管線							
產品	藥品名稱	開發公司	靶點	藥品類型	適應症	最高臨床階段	首次發佈日期 <sup>(1)</sup>
Y400	Y400	本公司	ANGPT2、VEGF	BsAb	新生血管性年齡相關性黃斑變性	I/II	2023-04
法瑞西單抗注射液	法瑞西單抗	F. Hoffmann-La Roche Ltd	ANG2、VEGF	BsAb	DME、RVO分支繼發黃斑水腫、wAMD、CRVO或半視網膜靜脈阻塞繼發黃斑水腫、息肉樣脈絡膜血管病變	III	2021-07-06
IBI324	IBI324	信達生物製藥(蘇州)有限公司	VEGF、ANG2	BsAb	DME	I	2022-06-17
ASKG-712	ASKG-712	蘇州奧賽康生物醫藥有限公司	ANG2、VEGF	融合蛋白	wAMD	I	2022-07-29

資料來源：國家藥監局、藥品審評中心、弗若斯特沙利文分析

## 業 務

縮寫：RVO指視網膜靜脈阻塞；CRVO指視網膜中央靜脈阻塞。

- (1) 就中國臨床試驗而言，「首次發佈日期」指中國最高臨床階段的研究在藥品審評中心(CDE)審查結束後首次在chinadrugtrials.org.cn上發佈的日期。藥品審評中心是國家藥監局的一個附屬機構。

由於Y400已於2023年4月取得IND批准，與其他靶向VEGF療法和ANG2靶向療法相比，其仍處於非常早期的臨床階段，在治療wAMD和DME方面面臨激烈的競爭。

根據香港聯交所上市規則第18A.05條規定的警告性聲明：

我們最終可能無法成功開發和市場化Y400。

### 我們的研發平台

我們相信，內部研究和開發能力是我們成功的關鍵要素。我們已建立一個綜合的研發平台，涵蓋三大職能：藥物發現和臨床前開發功能，CMC功能以及臨床開發功能。通過職能部門之間的合作，我們能夠形成從立項、開發、製造到商業化的創新藥管線。

我們致力於依靠內部研究和開發能力，不斷完善從早期藥物發現到臨床開發的產品管線。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由104名員工組成，其中43.4%具有碩士或以上學歷，且有24名為主要研發人員。我們還與CRO合作，支持我們在中國的臨床前和臨床研究。我們的研發團隊成員具有豐富的臨床前和臨床開發經驗，專注於腫瘤學和免疫學領域。於2021年、2022年及截至2023年5月31日止五個月，我們的研發費用總額分別為人民幣112.9百萬元、人民幣157.3百萬元及人民幣63.7百萬元。我們的核心產品M701應佔的研發開支分別為人民幣9.9百萬元、人民幣23.5百萬元及人民幣25.5百萬元，佔同年／期研發開支總額約8.7%、15.0%及40.1%。於2021年、2022年及截至2023年5月31日止五個月，我們的研發開支總額分別佔同年／期營運開支（即研發開支及行政開支）約78.2%、88.5%及90.3%。M701針對各種適應症和餘下候選藥物的研發開支詳情，和研發開支波動的闡述，請參閱本文件「財務資料－綜合損益及其他綜合收益表中經選定科目的說明－研發開支」各段。

---

## 業 務

---

我們的主要研發人員在生物製藥行業擁有平均13年的相關工作經驗且於往績記錄期間直至最後實際可行日期仍然在職。他們很多都曾在知名研究機構（如德克薩斯大學安德森癌症中心及中國科學院生物物理研究所）和公司（如美國BD公司及無錫藥明生物技術股份有限公司）從事生物技術及／或生物製藥研究，在藥物發現、臨床前和臨床開發、工藝開發和製造、質量控制和保證以及註冊管理方面積累了豐富的經驗。我們逾85%的主要研發人員擁有相關領域的碩士或以上學歷，包括但不限於醫學、癌症生物學、分子生物學、微生物學、生物技術、化學技術、生物化學和免疫學。我們90%以上的關鍵研發人員均從事M701研發的相關項目。約80%的該等關鍵研發人員曾從事Y332和Y400研發的相關項目，約60%的該等關鍵研發人員曾從事Y101D和Y150研發的相關項目。

與mAb相比，BsAb生產在上游表達、下游純化產量及產品穩定性方面面臨更大挑戰。通過技術積累和項目開發，我們在以下方面取得了突破。

- **表達。**生產中BsAb的表達水平通常較低。憑藉我們的技術平台，我們優化了BsAb生產中的載體構建、細胞系篩選和細胞培養流程，使Nano-YBODY™分子的表達水平達到8.0g/L以上，從而增強了我們產品的工業化競爭力。
- **純度及產量。**生產BsAb的另一個巨大挑戰是純度和產量通常較低。我們致力於下游純化策略的組合和優化，並已開發出高純度和高產量的純化工藝。在我們的純化過程中，BsAb的總收率可達到75%，原料藥的純度可達到99%且雜質含量較低。
- **穩定性。**BsAb的穩定性對其生產提出了挑戰。我們能夠通過大量的處方篩選和優化來滿足不同產品在儲存和運輸方面的穩定性要求。最終配方產品保持穩定超過三年。

---

## 業 務

---

### 藥物發現與臨床前開發

我們的藥物發現及臨床前開發職能由Zhou Pengfei博士及張敬先生領導。Zhou博士在醫療保健及製藥行業擁有超過33年經驗。彼於中國同濟醫科大學（現稱華中科技大學同濟醫學院）取得兒科學士學位及兒科外科（腫瘤科）碩士學位。彼亦取得加拿大麥克馬斯特大學醫學博士學位。有關Zhou博士背景及資質的更多詳情，請參閱本文件「董事、監事及高級管理層－董事－執行董事」各段。張先生在生物製藥行業擁有近15年的相關工作經驗。彼於武漢大學取得生物技術學士學位及於中國科學院研究生院（現稱中國科學院大學）取得生物化學及分子生物學碩士學位。有關張先生背景及資質的更多詳情，請參閱本文件「董事、監事及高級管理層－監事」各段。截至最後實際可行日期，我們的藥物發現及臨床前開發部門有22名成員。

我們的藥物開發和臨床前研發功能部分設三個部門，即抗體工程部、早期發現研究部和藥效藥代毒理部。

- 抗體工程部專注於抗體的發現、序列優化、結構設計、小量制備和早期穩定性評估。
- 早期發現和研究部負責目標研究和科學合作，啟動研究和開發項目。
- 藥效學、藥代動力學和毒理學部評估抗體的體內療效和作用機制，探索其毒性並審查正式的安全評估實驗方案。

### 我們的技術平台

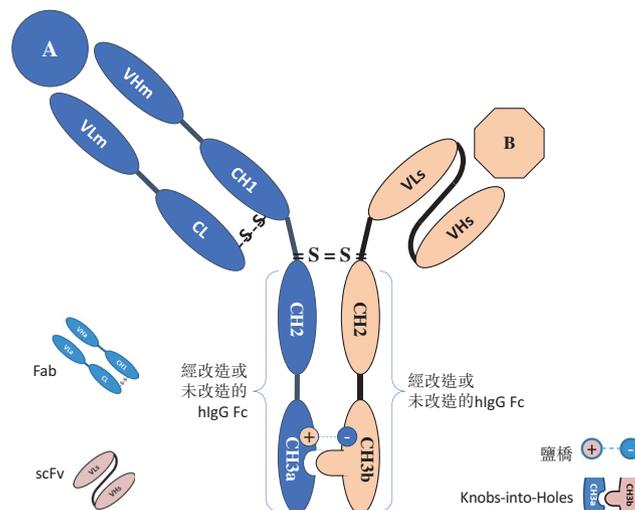
我們已經成功創建四個平台，包括自研的YBODY®平台、Check-BODY平台及Nano-YBODY™平台，以及我們與中國科學院武漢病毒研究所合作開發的UVAX®平台。這些平台是我們持續努力提供全新候選藥物的引擎，包括我們未來可能利用平台的分子結構和CMC工藝開發的其他潛在候選藥物。

## 業 務

### YBODY®平台

YBODY®平台是一個創新BsAb平台，是我們首個自主開發的非對稱BsAb平台。YBODY®平台專門開發scFv-Fab-Fc結構的非對稱人IgG類的BsAb。我們基於YBODY®平台技術已發現並開發出M701、M802和Y150。通過結合腫瘤相關抗原 (TAA) 和人類免疫細胞，利用YBODY®平台開發的分子可以識別、抑制和殺死腫瘤細胞。它們還可以刺激人類免疫系統，增加對腫瘤細胞的細胞毒性，並抑制腫瘤的復發和擴散。

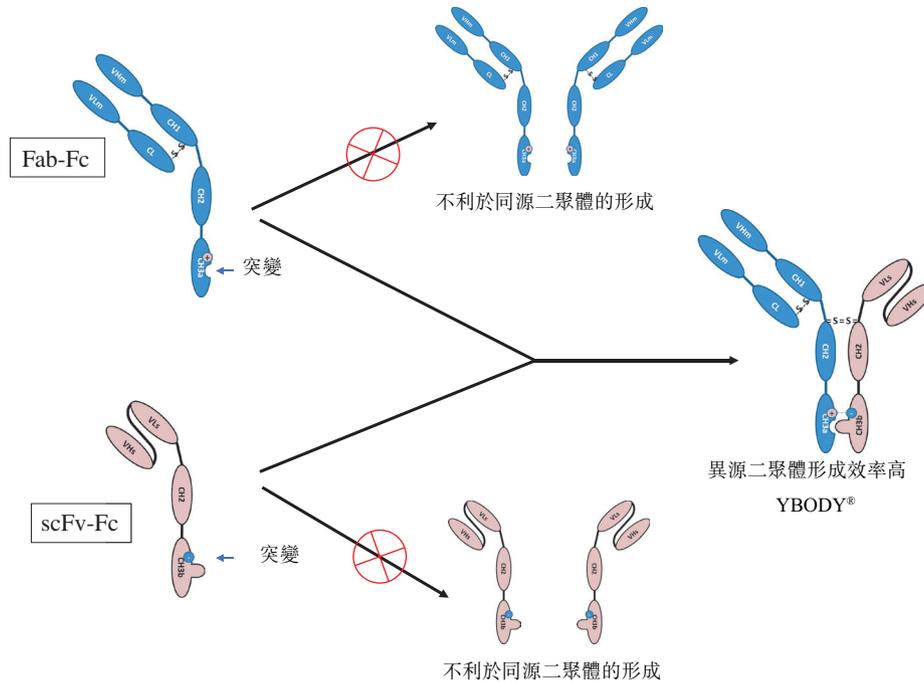
YBODY®的分子由三條多肽鏈組成，一條重鏈，一條輕鏈和一條單鏈，形成三個片段，如下圖所示。第一個結構域是靶向抗原A (如TAA) 的Fab片段。第二個結構域是靶向抗原B (如免疫相關抗原) 的scFv片段。第三個結構域是經改造或未改造的Fc區，作用是保留或消除與FcγR的結合。



資料來源：公司數據

如下圖所示，關於抗TAA Fab-Fc和抗CD3 scFv-Fc，我們在Fc段突變中利用了KIH和鹽橋技術，以抑制同源二聚體的形成，實現所需的異源二聚體BsAb。scFv的專有設計是用於避免重鏈和輕鏈的錯配。此外，我們可以通過分子量的不對稱性輕鬆識別BsAb錯配的雜質，從而通過分子電荷的不對稱性去除雜質。該等技術的整合確保了目標異源二聚體BsAb在CHO細胞中的良好成形，並通過傳統層析法對目標YBODY®產物的下游純化。

## 業 務



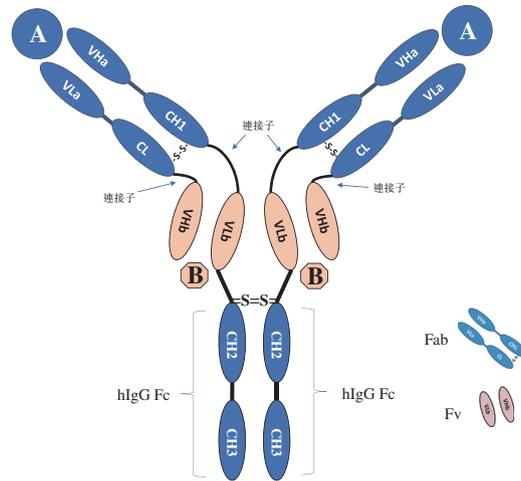
資料來源：公司數據

基於YBODY®平台的非對稱BsAb經過精巧的結構設計，對人免疫細胞的親和力適中，從而降低了T細胞被激活後引起的細胞因子釋放綜合征的毒性。通過BsAb分子量的非對稱性，可以很容易地識別出錯配的雜質，並通過分子電荷的非對稱性將其去除，從而提高了YBODY®分子的二聚體化和形成效率。憑藉我們完善的CMC平台的出色表現，我們能夠在多個批次中開發出質量穩定的BsAb，並輕鬆對YBODY®分子進行規模化生產。YBODY®分子具有接近普通mAb的穩定性和表達水平。在穩定性評估中發現，YBODY®分子在三年多的時間里保持穩定，可與全球上市的抗CD3 BsAb相媲美。

### Check-BODY平台

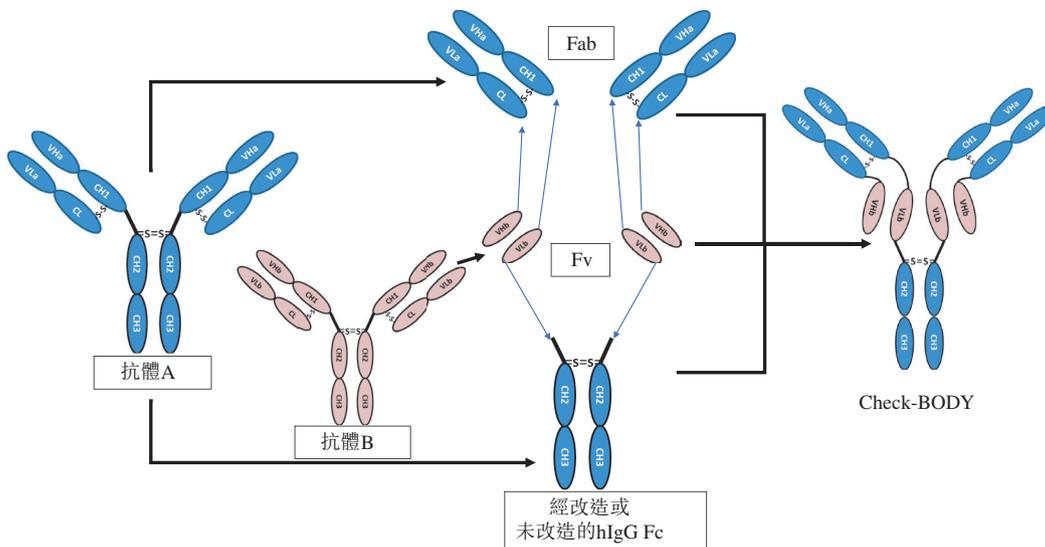
我們內部研發的Check-BODY平台專為開發四價對稱性BsAb而設計。我們在Check-BODY平台的技術基礎上發現並開發了Y101D。Check-BODY分子由三個部分組成，如下圖所示：(i)來自抗體A的兩個Fab片段，用於靶向抗原A；(ii)來自抗體B的兩個可變片段(Fv)，用於靶向抗原B；以及(iii)來自經改造或未改造的人IgG的Fc片段。

## 業 務



資料來源：公司數據

我們應用基因工程技術，用蛋白連接子將Fab片段與Fv片段和Fc片段分別連接起來，從而實現最終的四價對稱性BsAb產品-Check-BODY分子。



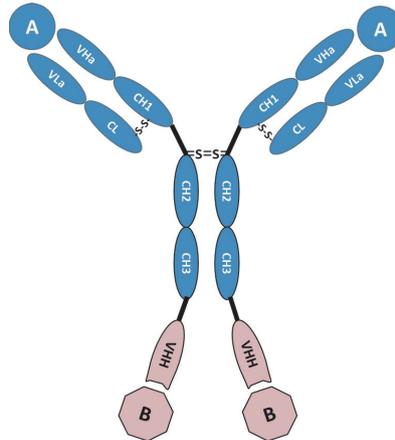
資料來源：公司數據

Check-BODY分子的Fab和Fv部分都顯示出對各自靶點的高親和力。由於這些分子的對稱性結構，Check-BODY分子的純化過程與IgG類mAb的純化過程類似，因此更容易實現。我們能夠在多個批次中開發出質量穩定的Check-BODY分子。在分批補料模式下，Check-BODY分子的平均表達水平接近6.0g/L，產率高於50%。

## 業 務

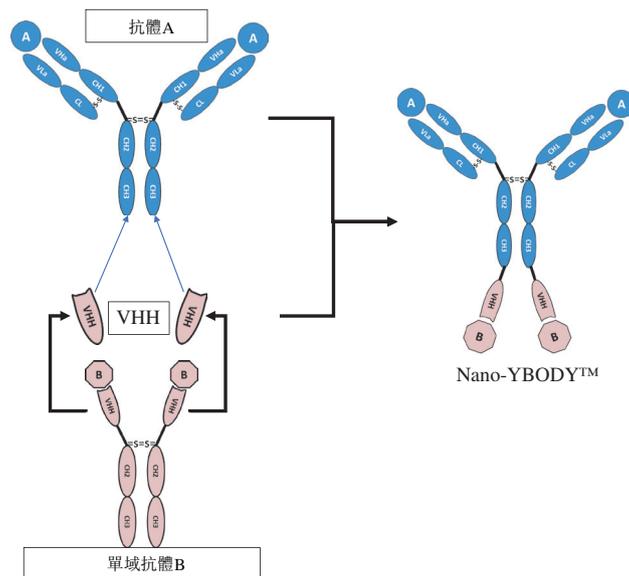
### Nano-YBODY™平台

我們內部研發的Nano-YBODY™平台專為開發四價對稱性BsAb而設計。我們已基於Nano-YBODY™平台的技術發現Y400和Y332。Nano-YBODY™分子由以下部分組成，如下圖所示：(i)具有兩個Fab部分的典型IgG抗體，及(ii)單域抗體(sdAb)的兩個重鏈可變域(VHH)。



資料來源：公司數據

我們應用基因工程技術，使用蛋白連接子將IgG抗體的兩個重鏈與sdAb的兩個VHH片段一一連接起來，如下圖所示。



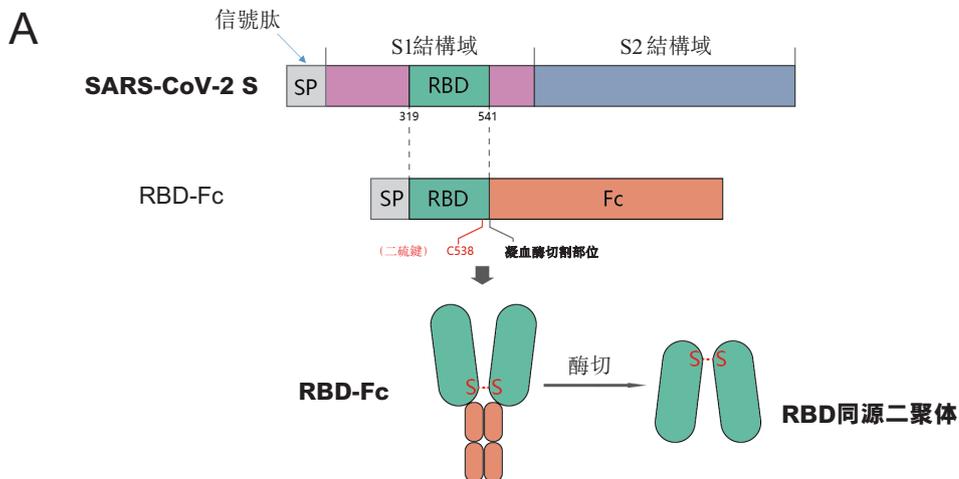
資料來源：公司數據

## 業 務

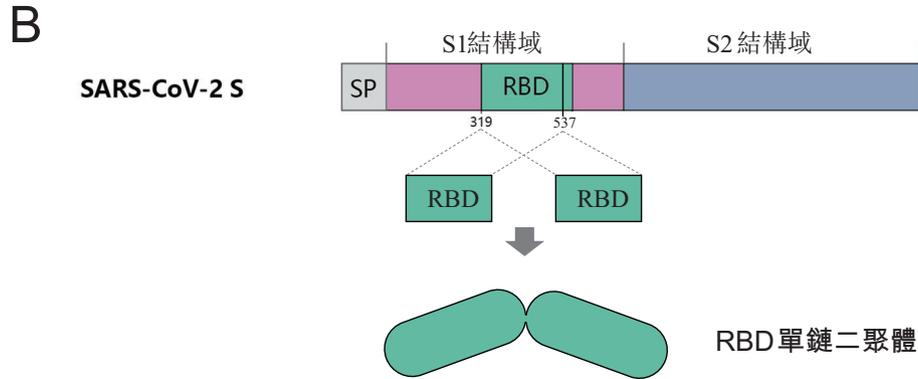
Nano-YBODY™分子的Fab和VHH部分都顯示出對各靶點的高親和力。Nano-YBODY™分子在表達水平、純化率、可溶性和穩定性方面都表現出卓越的成果。Nano-YBODY™分子的平均表達水平高於8.0g/L，回收率超過70%。我們已經開發了以Nano-YBODY™為基礎的分子，其產品純度約99%，在最高140 mg/mL的超高濃度下用於玻璃體腔注射。

### UVAX®平台

我們與武漢病毒研究所合作開發的UVAX®平台為開發重組蛋白疫苗的獨特免疫原製備平台，其設計運用了我們專有的BsAb工程技術。我們利用UVAX®平台有效形成冠狀病毒的二聚體亞單位，憑藉可靠、安全和高產的CHO表達和抗體樣純化系統生產疫苗免疫原。該平台令我們在開發Y2019冠狀病毒疫苗時取得重大進展。Y2019為一種同源二聚體蛋白，其中兩個RBD單體通過S蛋白RBD的C末端的結構域間二硫鍵共價連接。根據設計，SARS-CoV-2 RBD基因（319至541個氨基酸）與人IgG Fc基因融合，並將該基因的DNA構建到載體中以表達RBD-Fc融合蛋白，然後通過凝血酶酶切和純化去除融合蛋白的Fc片段以獲得RBD同源二聚體蛋白作為疫苗的免疫原。RBD同源二聚體的結構如下圖(A)所示，與已上市的疫苗ZF2001(智飛龍科馬)的結構(B)(RBD單鏈二聚體結構)類似：



## 業 務



資料來源：A，公司數據並發表於「*Pan et al. Cell Discovery (2021) 7:82*」

B，引述「*Dai et al., 2020, Cell 182, 722-733*」

我們的RBD同源二聚體是在達到行業標準的CHO細胞系統中生產的。我們擁有兩條200L的生產線，每年能夠以每劑50 $\mu$ g生產約4,000萬劑。我們的RBD同源二聚體能夠快速實現規模生產。此外，基於我們的UVAX<sup>®</sup>，SARS-CoV-2的VOC疫苗可在三個月內快速備妥。

### 臨床開發

#### 臨床開發團隊

我們的臨床開發團隊由黃劭毅博士領導。黃劭毅博士在臨床研發和產品開發方面擁有進10年的相關工作經驗。彼擁有武漢大學生物技術學士學位及微生物學碩士學位，以及美國休斯頓德克薩斯大學健康科學中心及德克薩斯大學安德森癌症中心癌症生物學博士學位。有關黃博士的背景及資歷的更多詳情，請參閱本文件「董事、監事及高級管理層－高級管理層」各段。截至最後實際可行日期，我們的臨床研發團隊擁有18名成員。

臨床開發團隊主要負責臨床試驗設計、文件準備、試驗操作（包括受試者招募）、臨床數據監測、項目管理、數據分析以及安全性管理等工作。

#### 臨床試驗設計及實施

截至最後實際可行日期，我們有七種藥物已進入臨床開發階段。我們的臨床試驗設計主要基於我們候選藥物的特點和市場需求，包括我們候選藥物的MOA和適用的靶點、靶點目前的臨床治療狀況以及合適的適應症遴選。我們亦會考慮參與臨床試驗的研究人員和CRO的意見。我們會考慮臨床試驗的目標癌症，並選擇最合適的研究中心和參與患者，以盡可能加快臨床試驗開展。我們還保持了候選藥物良好的安全性和療效，以確保受試者入組的意願和效率。

## 業 務

所有臨床試驗設計都需要得到臨床開發團隊負責人、我們的質量中心負責人和首席執行官Zhou Pengfei博士的批准。相關文件的印刷文本和電子版本均需存檔。我們已執行適應性臨床開發策略。臨床試驗的實際設計（包括臨床試驗招募受試者數量）對我們的臨床試驗實施至關重要。我們臨床試驗的受試者人數乃根據預期的試驗設計以及影響該等設計各種因素釐定。

下表載列釐定不同類型臨床試驗擬招募的受試者人數的方法。

臨床試驗	應用方法
(a) M701 治療MPE及實體瘤，(b) Y101D聯合吉西他濱和白蛋白紫杉醇治療轉移性或局部晚期實體瘤、晚期／轉移性胰腺癌、聯合貝伐珠單抗治療HCC及其他晚期實體瘤及聯合化療治療SCLC，(c) Y150作為單藥及聯合來那度胺治療rrMM，及(d) Y332作為單藥及結合聯合療法治療實體瘤的單臂I期／Ib期試驗（Ib/II期試驗的Ib期部分及I/II期試驗的I期部分）。	該等試驗擬招募的受試者人數取決於： (a)該等試驗的劑量遞增階段的隊列數量受初始劑量水平、預計MTD及隊列間的劑量遞增梯度，(b)任何隊列中發生DLT的可能性，這通常會導致在劑量遞增階段隊列中須招募額外受試者，及(c)隊列擴張階段的受試者人數，這取決於我們在進入II期之前對候選藥物的安全性和初步療效的深入了解。
M701用於治療MA的對照II期試驗及M701用於治療MPE的Ib/II期試驗的對照II期部分。	該等試驗包括對照組和治療組，每組招募等量的受試者，藥品審評中心建議每組至少招募30名受試者以免產生數據偏差。

## 業 務

### 臨床試驗

(a) M701用於治實體瘤，(b) Y101D聯合吉西他濱和白蛋白紫杉醇用於治療晚期／轉移性胰腺癌、聯合貝伐珠單抗用於治療HCC及其他晚期實體瘤、及聯合化療用於治療SCLC，(c) Y150聯合來那度胺治療rrMM，及(d) Y332結合聯合療法治療實體瘤的單臂II期試驗(I/II期試驗的II期部分或Ib/II期試驗的II期部分)。

(a) M701用於治療MA及MPE，及(b) Y101D聯合吉西他濱及白蛋白紫杉醇用於治療晚期／轉移性胰腺癌以及聯合貝伐珠單抗用於治療HCC及其他晚期實體瘤的III期對照試驗。

### 應用方法

該等試驗擬招募的受試者人數取決於我們對同一類型腫瘤適應症不同腫瘤亞型或不同腫瘤細胞基因表達亞型的候選藥物療效的研究計劃。試驗中我們計劃研究的每一亞型，我們通常為該等試驗中我們計劃研究的每種亞型招募25到30名受試者以盡量減少數據偏差。我們計劃對(a) M701治療實體瘤的I/II期試驗的II期部分，(b) Y101D聯合化療治療SCLC的Ib/II期試驗的II期部分，及(c) Y150聯合來那度胺治療rrMM的Ib/II期試驗的II期部分開展亞型研究。對於不涉及亞型研究的II期試驗，我們計劃每組招募30到50名受試者避免數據偏差。

該等試驗招募的估計受試者人數乃根據驗證治療組中候選藥物相對於對照組的優勢的統計要求而釐定。從統計上看，治療組相對於對照組的優勢越小，隨機干擾對這一微弱優勢的影響就越大，並且應招募更多的受試者以減輕隨機干擾的影響以取得具有統計學意義的結果。在確定該等試驗估計擬招募的受試者人數時，亦會考慮藥品審評中心的要求，即在所有臨床試驗階段和適應症中招募至少300名接受RP2D劑量的受試者，以評估候選藥物的安全性。

## 業 務

### 臨床試驗

### 應用方法

Y150用於治療rrMM的單臂II/III期試驗。

對於缺乏有效療法的罕見適應症，如rrMM，藥品審評中心並未要求在批准候選藥物前有至少300名受試者接受RP2D劑量。因此，我們計劃在Y150治療rrMM的II/III期試驗中招募約200名受試者，以加快試驗進程。

我們在釐定擬參加我們計劃的臨床試驗的受試者人數時遵守國家藥監局／藥品審評中心的要求，具體而言：

- (a) 國家藥監局／藥品審評中心並無指定I期試驗、Ib/II期試驗、I/II期試驗或II期試驗的最低受試者人數。
- (b) 在批准上市前，藥品審評中心通常要求總共不少於300名受試者在癌症候選藥物的所有臨床試驗階段及適應症中接受RP2D劑量以進行安全性評估。我們計劃為我們的四項對照III期臨床試驗招募比該最低要求更多的受試者，旨在滿足驗證候選藥物相對於對照治療的優勢的統計需求。
- (c) 對於缺乏有效療法的罕見適應症，如rrMM，藥品審評中心在批准候選藥物前並未要求至少要有300名受試者接受RP2D劑量。我們計劃在Y150治療rrMM的II/III期試驗中招募約200名受試者，以加快試驗進程，這符合藥品審評中心的要求。

我們各類臨床試驗預期招募的受試者人數與中國同行開發的處於類似臨床階段的類似候選藥物的人數一致。

### 與CRO、SMO、CMO/CDMO及其他第三方合作

根據製藥業慣例，我們委聘CRO、SMO、CMO/CDMO和第三方研究中心（即醫院及實驗室中心）開展和支持我們的臨床前研究和臨床試驗。我們密切監督該等第三方合作方的活動。我們在選擇這些機構時權衡了多項因素，例如其資質、專業知識、經驗、聲譽及成本。

## 業 務

下表載列我們於往績記錄期間委聘的CRO、SMO、CMO/CDMO、醫院及實驗室中心的數目：

	截至12月31日止年度		截至 5月31日 止五個月
	2021年	2022年	2023年
	合同研究機構(CRO)	28	27
SMO的產品	12	22	19
CMO/CDMO	3	1	2
醫院	33	37	57
實驗室中心	7	13	14

下表載列我們委聘的主要CRO、SMO、CMO/CDMO、醫院及實驗室中心的背景，以及上述各方對研發及臨床試驗的參與及貢獻：

	背景	參與事項
<b>CRO 1</b>	一家中國非臨床CRO，主要從事藥物安全性評估	提供臨床樣品的臨床前安全性評估及檢測工作
<b>CRO 2</b>	一家中國製藥公司，主要從事新藥及新技術研發	提供臨床前及臨床CRO工作，包括但不限於臨床操作、醫療監督、統計及藥物預警服務
<b>SMO 1</b>	一家中國生物技術公司，主要從事提供醫藥行業的技術開發、轉讓及諮詢服務	提供SMO工作，包括但不限於若干實驗室中心臨床試驗的項目審批、啟動、篩選及協調服務

## 業 務

	背景	參與事項
<b>SMO 2</b>	一家中國生物技術公司，主要從事提供醫療及臨床醫療技術行業的技術開發、轉讓及諮詢服務	提供SMO工作，包括但不限於若干實驗室中心臨床試驗的項目審批、啟動、篩選及協調服務
<b>CDMO</b>	一家中國生物醫藥公司，主要從事提供生物大分子藥物一站式服務	提供臨床樣品生產
<b>CMO</b>	一家中國生物技術公司，主要從事藥品生產、藥品委託生產及醫療器械生產	提供臨床樣品製劑生產
<b>醫院</b>	擁有臨床、科研、教學、培訓院部的中國三甲綜合醫院	提供臨床研究
<b>實驗室中心</b>	一家中國藥物研究公司，主要從事提供技術檢測及醫療技術推廣服務	提供臨床樣本檢測工作

在產品開發的過程中，負責分子設計及挑選所有候選藥物並聘請CRO完成部分管線的動物免疫及抗體發現，以及所有管線的臨床前安全性及藥代動力學評估。我們亦聘請CMO/CDMO完成臨床樣品的生產及供應，以及在我們的產能及檢測能力超負荷或尚未建立的部分非關鍵檢測項目能力時完成部分檢測工作。就臨床研究而言，我們負責臨床研究方案及策略以及監督臨床實施質量，而CRO、SMO、醫院及實驗室中心則負責臨床運營相關工作。我們聘請CRO、SMO、CMO/CDMO、醫院及實驗室中心因應不同項目參與我們的臨床前研究及臨床試驗。我們已採取多項措施確保該等機構按照適用法律法規的標準履行職責，以及符合我們的質量控制流程、協議及行業基準，

---

## 業 務

---

以保障從試驗及研究收集的數據的完整性。我們將提前檢查其資質，以確保其具備相應的試驗或研究能力。對於從事臨床試驗的機構，我們向其提供最終臨床試驗方案及一系列培訓，以確保其熟悉試驗。這些機構根據我們的方案進行臨床試驗，我們會指定內部人員監督實施階段。我們還聘請了一家外部獨立第三方公司來定期監控我們的臨床試驗，以及時發現實施過程中的任何不合規情況並監督整改。

於往績記錄期間，我們支付予CRO、SMO、CMO/CDMO、醫院及實驗室中心的服務費主要基於市場現行標準，並經參考服務範圍、臨床試驗類型、於該等地點招募的受試者人數等並經公平磋商後釐定。

以下是我們通常與我們的CRO、SMO、CMO/CDMO、醫院及實驗室中心訂立的協議關鍵條款概要：

- *服務*。我們的合作夥伴向我們提供優質的研發及技術服務，包括但不限於協議中規定的臨床前或臨床研究項目的實施及管理、臨床前安全性評估及PK/PD研究。
- *期限*。我們的合作夥伴必須於各協議所規定的期限內，或在雙方協商終止合作協議之前，履行其服務並完成臨床前或臨床研究項目。
- *支付*。我們須根據雙方協定的付款時間表向我們的合作夥伴付款。
- *知識產權*。我們擁有臨床前或臨床研究項目產生的所有知識產權。
- *保密*。我們的合作夥伴有義務對我們向其分發的與協議中所規定項目相關的所有數據、信息或內容保密，且該等義務在合作協議終止後仍然有效。
- *風險分擔*。訂約方之間的風險分擔及彌償保證有待雙方進一步協商。

---

## 業 務

---

### 化學、製造及控制(CMC)

#### *CMC團隊*

我們的CMC團隊為整個藥物開發過程中提供了支持。該團隊主要負責上游及下游工藝開發、配方開發、分析開發、工藝表徵和驗證、中試生產、質量研究、產品分析、質量控制(QC)及質量保證(QA)。

我們的生產中心均由楊彬博士帶領，彼為生產中心的副總裁。楊博士在CMC流程管理及藥物開發領域擁有逾10年經驗。楊博士擁有武漢大學藥學學士學位、瀋陽藥科大學微生物與生化藥學碩士學位及暨南大學生物學(生物醫藥)博士學位。有關楊博士背景及資歷的更多詳情，請參閱本文件「董事、監事及高級管理層—高級管理層」各段。截至最後實際可行日期，我們的生產中心擁有28名成員。

我們亦擁有一支註冊管理團隊，其主要負責管理研發項目、登記備案、政府研究項目申請、以及知識產權管理。我們的註冊管理團隊由Li Si先生領導。Li先生在研發項目管理及註冊備案方面擁有逾15年經驗。彼獲得華中農業大學獸醫學學士學位。截至最後實際可行日期，我們的註冊管理團隊由七名成員組成。

#### *CMC活動和能力*

CMC指正確定義生產工藝、產品特性和產品測試、產品貯藏及臨床試驗用藥放行方法的活動，以確保藥品的安全性、有效性和批次之間的均一性。由於治療性抗體的複雜程度高，CMC對於抗體藥物從細胞系開發、細胞培養工藝開發乃至純化和配方的開發都至關重要。

儘管BsAb的發現和蛋白質工程技術目前相對先進，但BsAb的開發在CMC中與典型mAb藥物的開發相比仍面臨許多挑戰，包括靶點BsAb的表達滴度低、雜質更多、中間產物不穩定和工藝擴大的障礙。

---

## 業 務

---

因此，除了在分子設計方面做出的特別努力外，實施適當的CMC開發策略對於整個藥物開發計劃的成功至關重要。我們的CMC策略包括在研發初期階段評估候選BsAb分子的穩定性，選擇具有高滴度和高純度的單克隆細胞用於BsAb生產，根據分子特徵定制純化方法，以及採用可持續擴大規模的策略進行大規模生產。

我們在開發各種結構的不同BsAb的CMC方面擁有豐富的經驗，並已建立了CMC能力。

### 工藝開發

BsAb的工藝開發一般可分為上游和下游工藝開發。上游工藝開發包括細胞系開發和克隆選擇、培養基優化、工藝策略開發和生物反應器系統優化等，側重於生產具有高產品滴度、高生產率和優質的產品。同時，下游工藝開發側重於成品率、工藝能力和產品以及產品純度，採用不同的色譜和非色譜技術提高純化效率。

基於我們的平台技術，我們的工藝開發能力確保為臨床前研究和臨床試驗提供穩定和高質量的BsAb：

- **細胞系開發。**我們的CMC團隊利用全球領先的CHO GS-KO表達系統，能夠設計和生產各種類型的不同結構的BsAb，以獲得高表達水平的穩定細胞系用於臨床前研究和臨床試驗。
- **上游工藝開發。**我們的CMC團隊確保在規模化生產中生產出穩定和高質量的產品。為了提高靶點BsAb的滴度，我們採用分批補料模式優化生產工藝，在無菌供應營養的反應器中維持半連續和半開放式培養系統。經過優化後，Check-BODY分子的平均表達水平接近6.0g/L，Nano-YBODY™分子的平均表達水平可達到約8.0g/L，遠超出中國的行業平均值。
- **下游開發。**我們的CMC團隊提高了BsAb的純度，確保了安全性。在我們的純化過程中，BsAb的總產率可達75%，原料藥的純度可達99%，雜質水平較低。

---

## 業 務

---

### 配方開發

我們的藥品配方團隊支持藥品配方和工藝開發。我們的開發能力包括開發液體劑型和凍干粉劑型。我們已經成功生產出了三種BsAb製劑，分別用於靜脈注射、腹腔注射和玻璃體腔注射。通過配方篩選和優化，我們的BsAb配方濃度可達140mg/ml，產品黏度低，穩定性好，超過了中國的行業平均水平。

### 分析開發

我們已經開發了30多種平台分析方法來支持我們的藥物開發。根據中國和美國藥典的規定的分析方法包括物理化學分析、蛋白質含量、純度和雜質分析以及安全性評估等。基於液相色譜質譜分析技術開發的分析方法包括分子量、糖基化、二硫鍵和肽圖譜分析等。該等分析方法用於在藥物開發的早期階段分析分子特性和歸納分子結構，從而加快樣本檢測速度並提高我們的開發效率。在CMC階段，我們優化分析方法，以適應涉及不同BsAb的項目。結合我們開發的其他特定分析方法，如電荷變體、等電點、結合活性和生物活性的分析，我們能夠高效支持並加快產品開發由藥物發現到工藝開發和生產過程這一過程。

### 符合GMP標準的生產

在質量中心的努力下，我們已建立符合GMP標準的質量體系，並在產品生產過程中嚴格執行GMP標準、中國及美國藥典以及其他相關法規及準則的要求。因此，我們同時獲得了國家藥監局和FDA的批准，以就我們的候選藥物M701、M802、Y150和Y101D進行臨床試驗。

### 生產設施及與CMO/CDMO的合作

截至最後實際可行日期，我們維持約1,400平方米的生產基地，規模為500升（兩個200升的生物反應器及兩個50升的生物反應器），最大年產能為20至24批次以及單個生物反應器，以滿足我們大部分候選藥物（包括M701、Y150、Y332及臨床前候選藥物）的臨床前研究及臨床試驗早期階段的生產需求。於2021年及2022年，按使用天數

---

## 業 務

---

計算，我們生產基地的利用率分別約為69.9%及84.4%。與根據連續訂單安排生產的商業化生產線不同，我們的生產計劃主要由臨床及臨床前管線的周期性要求決定。由於臨床前研究及臨床試驗的生產需求具有間歇性，我們的生產能力可能無法在一年中的各時間點得到充分利用。

除於我們自有設施進行生產外，我們目前亦委聘第三方CMO/CDMO，用於(i) M701關鍵臨床試驗的生產，(ii) Y101D臨床前研究及臨床試驗的生產，均需要更大規模的產量。我們負責候選藥物生產工藝的開發，而CMO/CDMO則負責生產。我們通過仔細審查及考慮各種因素，包括生產能力、資質、地理位置毗鄰、專業知識、聲譽及成本來選擇CMO/CDMO。我們已採用相關程序，以確保CMO/CDMO的資質、設施及工藝符合相關監管規定及我們的內部質量管理體系。

在產品商業化後，我們預計會聘請第三方CMO/CDMO來生產我們的某些產品。M701及Y101D是我們預期將首先商業化的候選藥物，將在產品上市獲批後由CDMO進行初步生產，隨後在獲得主管監管機構批准後轉移至我們的自有擴大的生產設施。我們目前預期M701商業化後的年產能將約為一百萬劑。

儘管我們目前的生產能力，連同我們目前將生產外包給CMO/CDMO的計劃，可滿足我們候選藥物的臨床試驗及商業推出的生產需求，但我們計劃通過新機器進一步提高我們的CMC及生產能力。儀器及設備，以提高我們的生產效率及產品質量。這包括：(a)購置灌注系統、全自動超濾系統、小型生物反應器及其他設備，以提高我們生產線單位時間及體積的抗體表達，從而提高製劑開發樣品製備的效率；(b)採購自動化灌裝設備以提高灌裝效率；(c)採購生物分子質譜儀、高效液相色譜儀、毛細管電泳儀等分析質量控制設備，對產品質量屬性進行更全面深入的表徵，從而簡化產品質量控制流程，及(d)升級相應的水系統、冷庫，以優化水系統與我們現有生產基地的兼容性。

---

## 業 務

---

### 生產工藝

我們的生產工藝分為三個階段，即細胞培養階段、純化階段和藥品生產階段，具體如下。

#### 細胞培養

細胞培養階段分為細胞復甦、細胞擴增及細胞培養，通常需要25至32天。

- *細胞復甦*。在液氮冷藏保存的細胞的復甦。
- *細胞擴增*。我們解凍細胞，並將種子細胞培養物從搖瓶中轉移到較大容器，直至生物反應器達到生產所需的活細胞數量。
- *細胞培養*。我們培養細胞以產生靶蛋白。

#### 純化

純化階段通常分為四個步驟，需要七至十天。

- *深層過濾*。通過深層過濾和過濾去除細胞及細胞碎片以進一步處理細胞培養物。深度過濾主要是去除培養液中的細胞，過濾主要是去除較小的細胞碎片，並在收獲期間控制生物負荷。
- *多步層析及除病毒*。通過多步層析法去除雜質。利用我們的蛋白質工程專業知識及平台，我們的BsAb候選藥物在純化工藝中表現穩定，因此我們的BsAb候選藥物的一般層析步驟與常規mAb相似。通過改變pH值、溫度及其他條件使病毒失去活性。
- *納濾和超濾*。通過納米尺寸的孔在納濾膜上過濾並去除各種大小的病毒。對於需要相對高濃度抗體溶液的產品，在納濾後使用超濾以達到最終所需的產品濃度。我們的大多數候選產品都需要超濾。
- *批量*。經超濾的原料藥裝入原料藥容器，可用於最終產品的生產。

---

## 業 務

---

### 藥品生產

藥品生產階段通常分為兩個步驟。

- **製劑**。藥物採用預先確定的配方生產。部分配方可能需要添加緩衝溶液。
- **罐裝及包裝**。最終產品將經過無菌過濾、灌裝、壓塞、封蓋、檢驗、貼標籤及包裝。

### 質量管理

QC和QA對我們至關重要。我們根據國家藥監局、FDA、ICH Q8和其他適用法規（包括GMP和中國、美國藥典的標準），致力通過全面的質量管理體系來確保產品的質量。該等法規涵蓋我們營運的各個方面，包括工藝開發、採購、產品生產、產品儲存和運輸。

我們的質量管理職能由質量中心高級副總裁Yi Jizu博士領導。Yi博士在生物製藥行業擁有逾25年的相關經驗。於加入本集團前，Yi博士於Becton, Dickinson and Company（全球最大的醫療技術公司之一）擔任首席科學家逾十年。Yi博士於中國中南大學取得分析化學學士學位及物理化學碩士學位，並於美國羅格斯州立大學(Rutgers the State University)取得生物化學博士學位。有關Yi博士背景及資歷的更多詳情，請參閱本文件「董事、監事及高級管理層－監事」各段。截至最後實際可行日期，我們的質量中心由29名成員組成。

我們已制訂QC和QA流程來監測營運，以確保符合相關監管和內部質量規定。我們的整個生產工藝採用QC措施，主要包括原材料控制和檢驗、生產工藝控制、中間物質和產品的檢驗、建立國際化的產品放行標準、產品穩定性研究、產品開發、生產過程中的偏差、變化和風評評估的管理。

**質量控制**：我們的QC團隊主要負責符合GMP標準的生產的質量檢測、分析方法驗證、產品質量標準的建立、產品放行測試和穩定性評估。我們的QC團隊還會檢驗原材料、中間產品、原液、成品，決定是否將該等材料用於生產。

---

## 業 務

---

**質量保證：**我們的QA團隊主要負責管理實驗性文件、出於臨床目的監督生產場地和最終產品、合規評估和外判供應商的檢驗和審計。我們對生產、中間產品、原液和緩衝液以及成品所用的原材料的接收和放行實施嚴格的程序。

我們已經建立各種內部程序和規章制度，包括生產工藝的質量管理、產品放行和穩定性研究的標準操作程序。同時，我們制訂了標準操作程序，來確保成品符合相關監管機構的工藝規定。上述程序可確保臨床試驗所用產品的質量一如既往的出色。

### 商業化

我們計劃招聘有能力的營銷專業人員，並培養我們的商業化能力。隨着我們現有的候選藥物管線進入市場，我們將組建一支具有醫學及科學背景的內部商業化團隊，以最大限度地擴大我們產品的覆蓋範圍，並加快我們產品在中國的市場接受度。我們計劃尋求合作及對外授權的機會，在海外市場推廣我們的候選藥物及品牌。

一旦M701獲得商業化的批准，我們的內部商業化團隊將首先專注於M701的市場推廣和銷售。我們計劃與中國一家規模為300人的專門銷售腫瘤藥物的合同銷售組織合作，並在其商業化後建立一支約20名僱員的內部銷售團隊以滿足M701的銷售需求。我們還計劃進一步擴大我們的銷售隊伍，以配合未來M701的銷售需求。我們計劃於2024年上半年開展合同銷售組織訂約協商並與合同銷售組織於年內訂立一項合作夥伴協議。M701在商業化發行之前，合同銷售組織及我們的銷售團隊將進行發行前的學術推廣、市場准入、關鍵意見領袖維護及其他準備工作，確保M701能夠迅速進入市場並在商業化前達到銷售業績目標。我們將考慮將M701納入國家醫保目錄(NRDL)及其他報銷計劃，以快速打入中國MA或MPE治療市場。M701已入選十二五計劃「國家重大新藥創製專項」，我們認為這將有利於其未來納入國家醫保目錄。利用我們商業化團隊的專業知識及行業人脈，我們計劃通過以醫生為導向的營銷策略來推銷M701，專注於與主要意見領袖及醫生進行直接及互動溝通，以推廣M701的臨床應用。我們打算確定多個專門治療MA或MPE的醫院、診所及醫生，並親自探訪有關地點及醫生進行啟動前培訓和聯絡。

---

## 業 務

---

我們還計劃與知名CSO合作，推廣其他候選藥物，尤其是那些面臨來自己批准和臨床後期階段候選藥物激烈市場競爭的候選藥物，這些候選藥物側重於相似的適應症和亞群。此外，我們認為以學術為導向的市場推廣工作將有利於提高專家對候選藥物意見的一致性，並促進該等藥物上市後的臨床使用。我們積極參與並將繼續參加和組織學術會議及研討會以公佈我們候選藥物的相關臨床數據及研究結果，從而提高我們的品牌知名度及認知度。我們還考慮支持頂尖的專家於國內外會議、座談會及其他知名活動上報告其研究結果，讓我們的品牌走在行業前列。

### 合作協議

我們積極尋求與資源豐富的合作夥伴達成戰略合作，以支持我們候選藥物的開發並使其商業價值最大化。該等合作使我們能夠利用合作夥伴的臨床、財務及商業資源，並為我們提供機遇以通過與其他創新藥物開發商合作，探索採用新機制的創新模式及療法。

### 與康哲維盛的合作

於2022年7月26日（「生效日期」），我們與康哲藥業控股有限公司(0867.HK，連同其附屬公司統稱「康哲集團」)的全資附屬公司深圳市康哲維盛醫藥發展有限責任公司（前稱深圳康哲醫藥發展有限公司）（「康哲維盛」）訂立資產轉讓協議（「康哲協議」），向康哲維盛轉讓Y400相關所有權利及資產。康哲集團是一家平台公司，依靠其強大的產品生命週期管理能力，致力於建立醫藥創新及商業化之間的聯繫。康哲集團已深耕多個醫療領域，包括心腦血管、消化、中樞神經系統、皮膚科及醫學美容、眼科及兒科等。

### 公司治理

訂約方應成立各方代表人數相同的聯合指導委員會（「JSC」）。JSC所有決策以全體一致表決方式作出，各方代表共同擁有一票表決權。倘出現任何無法通過協商解決的分歧，康哲維盛擁有Y400於地區（定義見下文）內有關開發、生產及商業化的所有事宜的最終決策權。

---

## 業 務

---

### 資產轉移具體安排

根據康哲協議，我們在遵守美國、歐洲及日本若干相關特別安排（「特別安排」）前提下同意向康哲維盛轉讓Y400在全球（「地區」）的所有適應症相關所有權利及資產，包括但不限於目前由我們及我們的聯屬人士所擁有或控制，或由我們及我們的聯屬人士即將擁有或控制的：(i)使用、開發、註冊、製造、已製造、出售、分銷、推廣及商業化Y400所需的所有權利、專有技術、監管批准、有形及無形資產；(ii)Y400相關所有知識產權，包括商標、專利、專有技術及其應用（「轉移知識產權」）；及(iii)Y400相關所有細胞庫、數據、資料、信息、備案及記錄，以及就Y400的申報及取得監管批准及知識產權而進行的所有臨床前研究、臨床研究、試驗所得權利或產生的其他權利。我們亦同意就從第三方轉授的Y400相關上游細胞系授予康哲維盛非獨家再授權。

我們已與康哲維盛就Y400在歐洲、美國及日本的權利達成特別安排。於中國收到Y400的IND批准後24個月內（「兩年期」），我們與康哲維盛共同擁有於該等司法權區出售Y400的權利。倘我們和康哲維盛同意向第三方許可、轉授、轉讓或以其他方式出售我們於美國、歐洲或日本對Y400的權利（「出售安排」），我們和康哲維盛將平分該安排產生的收益。在此情況下，康哲維盛不再負責在適用司法權區支付相應的里程碑付款及特許權使用費。然而，倘未能於兩年期內在美國、歐洲及日本的任何市場協定及達成出售安排，則將會終止特別安排，而康哲維盛將於相應司法權區（即美國、歐洲及／或日本，視情況而定）享有Y400的權利，猶如自康哲協議執行日期以來Y400的權利已轉移至康哲協議，前提是彼等支付康哲協議項下的相應里程碑付款及特許權使用費。

### 知識產權安排

我們將在康哲維盛要求的合理期限內，將在簽署康哲協議時並未披露的與Y400具體相關的所有知識產權（如有）或根據康哲協議研發Y400所產生的所有知識產權轉讓給康哲維盛。該等知識產權（如轉讓）將視為已轉讓的知識產權。

康哲維盛自費負責維護已轉讓的知識產權，而我們將提供必要的支持及協助。

---

## 業 務

---

### 研發

根據藥品審評中心設立的準則及要求，我們負責Y400的(i)IND申請及(ii)I期臨床試驗(如有)所需的所有臨床前研究，費用由我們自己承擔。該等研究包括但不限於藥理學、PK、毒理學、藥學、CMC研究以及活性藥物成分及製劑質量和工藝研究。此外，倘康哲維盛提出要求，我們亦將負責在中國進行II期和III期臨床試驗所需的Y400非臨床毒理學研究以及III期臨床試驗的CMC研究，費用由康哲維盛承擔。

康哲維盛自費負責在相關地區提交及取得IND，並進行Y400的臨床試驗，而我們將提供所有必要的支持及協助。

Y400的IND申請已於2023年1月向國家藥監局提交，而藥品審評中心已批准了Y400的IND申請。截至2023年5月31日，我們就康哲協議產生的研發活動成本及開支約為人民幣30.1百萬元。

### 生產

我們的庫存中有兩批試產品Y400及安慰劑。當相關臨床試驗開始時，我們將免費向康哲維盛交付用於中國I期及II期臨床試驗的兩批Y400及安慰劑。康哲維盛有權自行或委聘我們／CMO生產Y400作臨床用途，用於監管批准或商業銷售。倘康哲維盛決定自行或通過CMO生產Y400，我們會進行生產Y400相關所有技術及專有技術的技術轉讓(「技術轉讓」)。倘康哲維盛決定委聘我們生產Y400，則各方將會就有關權利及義務協商一份協議。

### 監管備案及商業化

康哲維盛自行承擔成本，負責(i)於地區內提交並獲得Y400的監管批准及上市許可，及(ii)Y400於地區內的商業化。康哲維盛將盡商業上合理的努力在地區內將Y400商業化。我們將提供必要的支持和援助。

## 業 務

### 付款

我們有權收取康哲協議項下首付款、里程碑付款及許可費。康哲維盛應向我們支付首付款5百萬美元，該筆款項已悉數收取。此外，康哲維盛有義務向我們支付以下款項：

- (i) 開發里程碑付款：
  - (a) 於中國獲得首個IND批准後，完成並交付首次擬定適應症的III期臨床試驗的臨床研究報告及取得首次擬定適應症的上市批准後，在中國總金額為9百萬美元；及
  - (b) 假設在美國獲得首個IND批准，完成並交付首次擬定適應症的III期臨床試驗的臨床研究報告及取得首次擬定適應症的上市批准後，特別安排終止，在美國總金額為16百萬美元；
- (ii) 銷售里程碑付款：根據特別安排，Y400的若干淨銷售額在特定歷年內在該地區達到3億美元至20億美元後，最高可達1.9億美元；及
- (iii) 地區內Y400年度銷售淨額的個位數百分比作為許可費。

### 不競爭承諾

我們承諾不會在地區內直接或間接進行任何競爭活動，或向任何競爭活動提供任何資金、技術或商業協助、服務或建議。就康哲協議而言，競爭活動指任何適應症內靶向VEGF及ANG2的任何藥物（Y400除外），或眼科中靶向VEGF或ANG2的任何藥物的研究、開發、生產及／或商業化。

### 終止及糾紛解決

康哲協議將繼續保持十足效力，因慣常終止事件而終止則另作別論，包括但不限於嚴重違反康哲協議。倘康哲協議出現任何無法通過公平協商解決的爭議，可交由深圳國際仲裁院仲裁。截至最後實際可行日期，我們與康哲維盛或康哲集團並無任何糾紛。

### 與武漢病毒研究所的合作

我們分別於2020年7月和2023年1月與中國科學院武漢病毒研究所（武漢病毒研究所）簽訂協議和補充協議，合作研發抗SARS-CoV-2病毒的RBD蛋白亞單位COVID-19

## 業 務

疫苗，即Y2019。武漢病毒研究所成立於1956年，一直致力於對中國新發傳染病的預防及控制的科學研究，並為確保國家生物安全提供技術支持。

根據我們與武漢病毒研究所訂立的協議，我們負責主持Y2019的臨床試驗，以及以雙方名義提交的IND及NDA文件。我們自主完成了Y2019的Ia期臨床試驗，費用由我們承擔費。

雙方達成協議後，武漢病毒研究所將在Y2019臨床開發期間進行抗體活性測定及動物研究，而我們將為該等活動提供報銷。在Y2019的臨床前研究中，我們自主或透過CRO對小鼠進行了療效評估（而非涉及活性SARS-CoV-2病毒的評估）、對獼猴的療效評估以及安全性評估。我們還生產並供應用於臨床前研究的疫苗。於Y2019的臨床前研究中，武漢病毒研究所對小鼠進行涉及活性SARS-CoV-2病毒的療效評估、對獼猴的體內療效評估（而非我們進行評估）和涉及活性SARS-CoV-2病毒的免疫原性評估，費用由我們承擔。我們分別於2021年及2022年向武漢病毒研究所支付人民幣0.7百萬元及人民幣0.5百萬元，以感謝其於同年對Y2019臨床前研究的貢獻。

根據我們與武漢病毒研究所訂立的協議，我們應為2020年8月14日提交的專利申請的唯一申請人和唯一擁有人，該項專利專門針對Y2019。我們和武漢病毒研究所將共同擁有是次合作產生的Y2019其他知識產權。如果任何一方擬利用是次合作的研究結果進行任何發表、備案任何專利申請、申請任何政府補貼，或申請任何研究項目，應由雙方共同進行並共同持有因此而產生的權利。我們與中國科學院武漢病毒研究所將共享我們合作所得Y2019的研究成果及成果相關權益。倘IND批准、NDA批准和／或共同擁有的知識產權被轉讓或授權予第三方，我們和中國科學院武漢病毒研究所分別有權獲得由此產生的收入的80%和20%。在實現Y2019的商業化後，武漢病毒研究所將有權獲得年銷售收入的4%。

我們與武漢病毒研究所之間的協議於雙方協定終止前一直有效。倘我們與武漢病毒研究所合作協議履行過程中出現任何爭議，雙方應通過協商及調解解決。協商及調解不能解決爭議的，任何一方均有權向原告方所在地法院起訴。截至最後實際可行日期，我們與武漢病毒研究所並無爭議。

### 知識產權

我們的知識產權是我們的業務的重要組成部分。我們依賴專利及其他知識產權以及保密程序、保密協議、員工發明轉讓協議及其他合約限制相結合的方式來建立及保護與我們業務相關的重要商業技術、發明及專有技術。儘管我們認為我們的知識產權及申請總體而言對我們的競爭地位至關重要，但並無任何單一知識產權或申請對我們的整體業務而言屬重大。

## 業 務

截至最後實際可行日期，我們(i)在中國擁有21項已頒發專利，(ii)在美國擁有八項已頒發專利，(iii)在其他司法權區擁有四項已頒發專利，及(iv)擁有45項專利申請，包括15項待批中國專利申請、五項待批美國專利申請、五項尚未進入國家階段的待批PCT專利申請以及其他司法權區的20項待批申請。我們認為，我們取得該等待批專利申請的批准並無重大法律障礙。截至最後實際可行日期，我們擁有所有重大專利及專利申請。我們擁有兩項與M701有關的PCT申請，包括一項通常適用於我們的YBODY®分子的PCT申請(含M701和M802)及一項特別針對M701的PCT申請。其中一項PCT申請已進入主要市場的國家階段，包括在中國、加拿大、美國及日本獲授的五項專利，以及一項在中國待批的專利申請；而另一項PCT申請已公示。

我們的關鍵平台技術和候選藥物擁有廣泛的專利保護。下表載列截至最後實際可行日期對我們業務營運而言屬重要的我們的平台技術和我們處於臨床階段的候選藥物的專利及專利申請組合(就各候選藥物及技術平台而言，其相關專利家族的所有對應藥物載列於下表)：

技術平台／

候選藥物	發明名稱	專利保護範圍	發明者 <sup>(4)</sup>	司法權區 <sup>(3)</sup>	專利申請號	狀態	專利到期
YBODY®平台； M802； M701；Y150	雙特异性抗體	YBODY的結構，包括靶向腫瘤細胞或微生物的輕重鏈對及靶向免疫細胞的scFv-Fc，製備方法及其用途	Zhou Pengfei、張敬、嚴永祥	PCT 中國 中國 美國 日本 美國 加拿大	PCT/CN2012/084982 201280065551.5 202010703147.2 14/119,179 2015543227 14/209,708 2892059	已國有 <sup>(1)</sup> 已授出 待批 已授出 已授出 已授出 已授出	不適用 2032年11月21日 不適用 2032年11月21日 2032年11月21日 2032年11月21日 2032年11月21日
	CD3抗原結合片段及其應用	靶向CD3的人源化抗體的發明及其用途	張敬、方麗娟、嚴永祥、曾亮、Zhou Pengfei	PCT 中國 中國 美國 歐洲 日本 韓國 加拿大	PCT/CN2019/075901 201980050849.0 202211447908.8 17/432,892 19915848.6 2023-70901 10-2021-7030408 3131036	已國有 <sup>(1)</sup> 已授出 待批 已授出 待批 待批 待批 待批	不適用 2039年2月22日 不適用 不適用 不適用 不適用 不適用 不適用

## 業 務

技術平台／

候選藥物	發明名稱	專利保護範圍	發明者 <sup>(4)</sup>	司法權區 <sup>(3)</sup>	專利申請號	狀態	專利到期
Check-BODY 平台； Y101D	四價對稱雙特異性抗體	Check-BODY的結構，包括兩條相同的融合在一起的重鏈及兩條相同的融合在一起的輕鏈及其用途	張敬、方麗娟、嚴永祥、曾亮、Zhou Pengfei	PCT	PCT/CN2019/095603	已國有 <sup>(1)</sup>	不適用
				中國	201980050120.3	已授出	2039年7月11日
				中國	202111190335.0	待批	不適用
				美國	17/573,559	待批	不適用
				加拿大	3146381	待批	不適用
				韓國	10-2022-7004772	待批	不適用
				歐洲	19936731.9	待批	不適用
Fc變異技術； Y150； Y101D； Y332	經改造的Fc片段，包含其抗體及其應用	具有Fc功能清除作用的Fc片段及其用途	張敬、方麗娟、嚴永祥、曾亮、Zhou Pengfei	PCT	PCT/CN2019/075881	已國有 <sup>(1)</sup>	不適用
				中國	201980003210.7	已授出	2039年2月22日
				美國	17/432,705	待批	不適用
				歐洲	19915620.9	待批	不適用
				日本	2021-549474	待批	不適用
M701	雙特異性抗體及其應用	M701序列及其用途	方麗娟、張敬、華珊、Zhou Pengfei	PCT	PCT/CN2021/131804	已接受 <sup>(2)</sup>	不適用
Y101D	四價對稱雙特異性抗體	Y101D的序列及其用途	張敬、方麗娟、嚴永祥、曾亮、Zhou Pengfei	中國	202111191003.4	待批	不適用
Y150	經改造的Fc片段，包含其抗體及其應用	靶向CD38 × CD3的抗體發明，包括具有Fc功能消除作用的Fc片段及其用途	張敬、方麗娟、嚴永祥、曾亮、Zhou Pengfei	中國 韓國 加拿大	202010977832.4 10-2021-7030413 3131033	已授出 待批 待批	不適用 不適用 不適用

## 業 務

技術平台／

候選藥物	發明名稱	專利保護範圍	發明者 <sup>(4)</sup>	司法權區 <sup>(3)</sup>	專利申請號	狀態	專利到期
Y2019	SARS-CoV-2	RBD融合蛋白和	方麗娟、張敬、	PCT	PCT/CN2020/109295	已國有 <sup>(1)</sup> 待批	不適用
	RBD融合蛋白	RBD二聚體的 結構和序列、 製備方法及其 用途	石劍、王鑫、 羅芳、周暹*、 雷傳飛*、 Zhou Pengfei、 Xiao Gengfu、 Pan Xiaoyan、 Gong Rui、 Zhang Zhe				
M802	雙特異性抗體 HER2 × CD3 的構建及應用	M802的結構及序 列、製備方法 及其用途	Zhou Pengfei、	中國	201510029954.X	已授出	2035年1月21日
			Wang Tao*、				
			方麗娟、				
			Yang Jinxia*、 Ma Yingying*、 Li Na*				
			Zhou Pengfei、	美國	14/803,278	已授出	2034年7月21日
			張敬、	美國	15/449,656	已授出	2034年7月21日
			胡伶俐*、				
			Wang Rui*、				
			周祥*、				
			Fan Kesuo*				

附註：

- (1) 已國有指PCT專利申請已進入相應國家進行後續國家審查的狀態，且特定司法權區的專利來自PCT專利的國有化。
- (2) 已接受指專利申請已獲適當專利審查機構接受進行後續審查的狀態。
- (3) 就同一司法權區授予的兩項專利而言，其對應於來自同一PCT專利申請的母專利及分案專利，具有相同的原始披露，但保護範圍不同。
- (4) 除Xiao Gengfu、Pan Xiaoyan、Gong Rui及Zhang Zhe外，我們所有重大專利及專利申請的發明者均為我們現任或前任研發團隊成員，且所有專利均根據相關協議授予我們。Xiao Gengfu、Pan Xiaoyan、Gong Rui及Zhang Zhe為致力於新發傳染病防控研究的研究人員，並為我們Y2019的臨床開發提供支持。合作過程中，我們的內部研發團隊在臨床試驗、IND及NDA申請方面發揮主導作用，且彼等各自確認我們為唯一申請人及唯一擁有人，且彼等不會質疑我們行使該等專利產生的任何知識產權。
- (5) 此表僅列出已提交PCT申請的主要司法權區，包括中國、美國、歐洲、日本、韓國及加拿大。

\* 我們的前僱員

## 業 務

我們的候選藥物是基於我們關鍵技術平台的技術開發的。該等候選藥物的結構及若干技術方面均來自技術平台。因此，涉及抗體分子結構及序列及其用途的若干專利或專利申請權利要求適用於若干候選藥物及技術平台。個別專利的期限可能因授出專利所在的國家而異。在我們提交專利申請的大多數國家（包括中國及美國），獲授專利的期限通常為20年，從該專利在適用國所依據的最早非臨時專利申請日期起計。在美國，專利期限在某些情況下可能會通過專利期限調整而延長，也就是延長專利期限以防美國專利及商標局（「美國專利商標局」）的行政延誤超過專利申請人自身在審查過程中的延誤，或因共有專利到期日較早而最終放棄一項專利，則可能會縮短專利期限。

此外，就任何在美國、中國以及若干其他外國司法權區頒發的專利而言，我們可能有權獲得專利期限的延長，前提是我們符合獲得該等專利期限延長的適用規定。例如，在美國，我們可根據1984年《藥品價格競爭和專利期恢復法案》（稱為Hatch-Waxman修正案）申請延長專利期限，延長期限不超過5年，作為對臨床試驗及美國FDA監管審查過程中損失的專利期限的補償。延長的確切期限取決於我們在臨床研究中以及獲得FDA的BLA批准所用的時間。然而，專利期限延長不得將專利的剩餘期限延長至自產品批准之日起共14年以上、僅可延長一次專利，且僅可延長涵蓋經批准藥物、其使用方法或製造方法的權利要求。此外，參照生物產品自產品首次獲得許可起獲授12年的數據獨佔期，且FDA將不會受理基於參照生物產品的生物類似藥或可互換產品的申請，直至參照產品的首次許可日期後四年。此外，在中國，《中華人民共和國專利法》對在中國推出的新藥專利引入了專利延期，這使已在中國獲得上市許可的創新新藥的專利所有人能夠提交申請，將其專利期限延長最多五年，以補償該創新新藥商業化所需的監管批准時間；惟該創新藥的專利期限合計不得超過14年。在若干其他外國司法權區，亦有類似的延期作為對監管延誤的補償。

專利所提供的實際保護因權利要求及國家不同而各異，並取決於諸多因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、任何專利期限延長或調整的可行性、特定國家的法律補救措施的可用性以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證我們擁有或獲許可的任何待批專利申請或日後可能提交的任何該等專利申請將獲發專利，我們亦無法保證我們擁有或獲許可頒發的任何專利或日後可能頒發的任何該等專利在商業上將有利於保護我們的候選藥物及其製造方法。

---

## 業 務

---

在某些情況下，我們可能依賴商業秘密及／或機密資料來保護我們技術的各個方面。我們尋求在某種程度上通過與顧問、科學顧問及承包商訂立保密協議以及與員工訂立發明轉讓協議來保護我們的專有技術及流程。我們已與我們的高級管理層及研發團隊的主要成員以及有權獲得有關我們業務的商業秘密或機密信息的其他員工訂立保密協議及不競爭協議。

這些協議可能無法充分保護我們的商業秘密及／或機密資料。該等協議亦可能被違反，導致我們的商業秘密及／或機密資料被盜用，而我們可能無法就任何此類違反行為採取足夠的補救措施。此外，我們的商業秘密及／或機密資料可能會被第三方知曉或獨立開發，或被我們向其披露有關資料的任何合作者濫用。儘管已採取任何措施保護我們的知識產權，但未經授權方可能會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的某些方面或獲取或使用我們視為專有的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有資料。

我們亦尋求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體和電子安全來保護我們數據和商業秘密的完整性和機密性。儘管已採取任何措施保護我們的數據及知識產權，但未經授權方仍可能嘗試或成功取得及使用我們視為專有的資料。有關更多詳情，請參閱本文件「風險因素－與知識產權有關的風險」一段。

我們亦擁有多個註冊商標及待批准的商標申請。我們已在中國為我們的企業標識標冊了商標，並在適用及適當的司法權區為我們的企業標識尋求商標保護。

我們與製藥公司及其他行業參與者訂立合作協議及其他關係，以利用我們的知識產權並獲得他人知識產權的使用權。有關更多詳情，請參閱本節「－合作協議」各段。

我們的知識產權法律顧問對我們的核心產品及主要管線產品進行了自由經營檢索及分析以及訴訟檢索，並認為本集團於往績記錄期間及直至最後實際可行日期牽涉侵犯第三方知識產權的法律、仲裁或行政程序。結合知識產權法律顧問的意見，董事認為，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期(i)我們並無牽涉任何有關第三方知識產

---

## 業 務

---

權侵權、盜用或其他侵權行為的法律、仲裁或行政訴訟，亦無收到任何有關索賠的通知；及(ii)我們並無牽涉任何可能受到威脅或待決且可能對我們作為原告或被告的任何候選藥物的研發造成影響的知識產權訴訟。

獨家保薦人已就本集團的知識產權開展了以下盡職調查工作，並無特別調查結果導致或質疑董事的上述確認：(i)就「自由使用權」分析及本集團侵犯第三方知識產權的任何情況與本公司管理層進行商討；(ii)與知識產權法律顧問展開盡職調查審閱，並審閱由知識產權法律顧問發出的有關本公司的知識產權盡職調查報告，當中載列自由使用權分析以及有關知識產權的訴訟搜索。獨家保薦人並未注意到任何令知識產權法律顧問上述觀點生疑的事宜；(iii)審閱由中國法律顧問向本公司發出的中國法律意見，當中載列本集團的知識產權、訴訟及合規資料，以及並無發現本集團成員公司於往績記錄期間及直至最後實際可行日期涉及因任何侵犯第三方知識產權而引起的訴訟、仲裁或行政處罰情形；(iv)委聘背景調查代理人針對本集團開展背景調查及訴訟調查，結果發現本集團在侵犯第三方知識產權方面並未涉及任何訴訟、不合規或負面新聞；及(v)連同獨家保薦人的中國法律顧問北京植德律師事務所針對本公司開展盡職調查，結果發現本公司並未有任何侵犯第三方知識產權的行為。

### 數據隱私及保護

我們定期接收、收集、生成、存儲、處理、傳輸及維護醫療數據、治療記錄及參與我們臨床試驗的受試者的其他個人詳細信息，以及其他個人或敏感信息。因此，我們須遵守我們當中經營及進行臨床試驗及有合約義務的司法權區的適用於收集、使用、保留、保護、披露、轉移及以其他方式處理個人數據的相關地方、州、國家及國際數據保護及隱私法律、指令法規及標準。

我們已制定程序以保護患者數據的機密性。我們制定政策，要求我們的員工接受收集及保護個人信息的培訓，並要求我們的CRO在與員工簽訂的協議中包含數據保護條款，負責保護其擁有的數據。根據GCP及相關法規，臨床試驗數據的獲取權限嚴格限於授權人員。

---

## 業 務

---

此外，我們要求參與臨床試驗的外部各方及內部員工遵守保密規定。數據僅可用於患者同意並與知情同意書（「ICF」）一致的擬定用途。倘任何數據使用超出ICF的範圍，我們將向患者取得同意。

我們在中國有多項正在進行或計劃進行的臨床研究，並可能於未來在美國進行臨床試驗。與我們的產品開發工作及監管溝通有關的任何臨床試驗數據轉讓均須遵守適用的當地數據及隱私保護法律，包括中國及美國的法律。我們已與我們的CRO及其他合作夥伴一起實施控制及安排，以確保制定並實施數據管理及傳輸計劃，以管理所有臨床試驗數據或其他潛在敏感信息的傳輸。相關措施包括（如適用）確保根據相關法律法規從主管部門獲得該臨床數據和信息的跨境轉讓許可，適當獲得主管部門的任何必要批准，並向主管部門適當登記備案（尤其是在中國與美國之間的任何轉讓的情況）。我們的董事確認，截至最後實際可行日期，我們並無因違反適用的中國數據隱私及保護法律法規而遭受任何重大申索、訴訟、處罰或行政訴訟。

### 競爭

生物製藥行業及BsAb市場不斷發展，競爭激烈。儘管我們相信我們的研發能力使我們能夠在業內處於有利地位，但我們仍面臨來自國內外生物製藥公司、各種規模的專業製藥及生物技術公司、學術機構及研究機構的競爭。有關我們候選藥物的競爭格局的更多資料，請參閱本文件「行業概覽」及本節「—我們的候選藥物」各段。

我們認為，我們市場上的主要競爭因素是確定潛力靶點、藥物開發機制和途徑、分子篩選和設計、候選藥物的療效和安全性、生產效率和商業化開發。隨着更多參與者進入該領域，我們預計未來競爭將更加激烈。我們成功開發及商業化的所有候選藥物將與現有藥物或未來可能出現的所有新藥物構成競爭。有關市場競爭的潛在影響，請參閱本文件「風險因素 — 與我們的候選藥物研發有關的風險 — 我們面臨激烈競爭，競爭對手可能會比我們更先發現、開發或商業化競爭藥物或較我們更為成功」各段。

---

## 業 務

---

### 原材料及供應商

於往績記錄期間，我們採購主要包括有關候選藥物的臨床前評估及臨床試驗的第三方承包服務、原材料、耗材、機器及設備。

我們的存貨包括用於候選藥物開發的原材料和消耗品。我們定期監控存貨，並努力保持最佳存貨水平，以符合近期的預期用途。我們建立了存貨管理系統，記錄存貨數據。我們的董事確認，我們的存貨控制系統及政策一直有效，並且於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無出現任何重大供應短缺或存貨積壓情況。

我們的主要供應商主要包括CRO、CDMO、CMO以及位於中國的設備、器械及耗材供應商。

我們通過考慮供應商的產品／服務質量、成本、交付標準、行業聲譽以及對相關法規及行業標準的遵守情況來選擇供應商。

截至2022年及2021年12月31日止年度以及截至2023年5月31日止五個月，我們五大供應商於各年度的採購總額分別為人民幣68.0百萬元、人民幣24.5百萬元及人民幣16.5百萬元，分別佔我們採購總額於同年／期的48.4%、37.7%及29.7%。我們單一最大供應商於各年度的採購額分別為人民幣50.0百萬元、人民幣9.0百萬元及人民幣5.4百萬元，分別佔我們採購總額於同年／期的35.3%、13.8%及9.6%。我們認為，我們與主要供應商之間的關係穩定。

## 業 務

下表載列截至2023年5月31日止五個月我們五大供應商的詳情：

排名	供應商	供應商背景	採購的 產品／服務	業務關係 年限	授出的 信貸期	採購金額	佔採購總額 百分比
						<i>(人民幣千元)</i>	
1	供應商A	一家主要提供生物大分子藥物一站式服務的中國生物醫藥公司	製造服務	自2020年起	5個工作日	5,371	9.6%
2	供應商B	一個綜合型醫藥研發服務平台	臨床研究服務	自2022年起	15至20個 工作日	3,648	6.6%
3	供應商C	中國臨床試驗基地	臨床研究服務	自2021年起	20個工作日	2,647	4.8%
4	供應商D	一家主要從事技術推廣及應用服務的中國醫藥公司	臨床研究服務	自2022年起	10個工作日	2,448	4.4%
5	供應商E	一家中國三甲醫院	臨床研究服務	自2020年起	不適用*	2,408	4.3%
<b>總計</b>						<b>16,522</b>	<b>29.7%</b>

\* 相關合約並未訂明信貸期。

## 業 務

下表載列截至2022年12月31日止年度我們五大供應商的詳情：

排名	供應商	供應商背景	採購的 產品／服務	業務關係 年限	授予的 信貸期	採購金額	佔採購總額 百分比
						(人民幣千元)	
1	供應商F	一家主要從事藥物安全性評估的中國非臨床CRO	臨床前藥物代謝及毒理學評價、臨床試驗服務	自2014年起	7至30個 工作日	49,666	35.3%
2	供應商G	一家主要從事技術推廣及應用服務的中國醫藥公司	臨床外包服務	自2020年起	20個工作日	5,873	4.2%
3	供應商H	一家主要提供測試及生產服務的英國公司	細胞庫檢測及病毒滅活去除工藝驗證服務	自2018年起	30天	4,640	3.3%
4	供應商I	中國臨床試驗基地	臨床研究服務	自2022年起	14天	4,021	2.9%
5	供應商AJ	一家主要提供生物大分子藥物一站式服務的中國生物醫藥公司	製造服務	自2020年起	5個工作日	3,848	2.7%
總計						68,048	48.4%

## 業 務

下表載列截至2021年12月31日止年度我們五大供應商的詳情：

排名	供應商	供應商背景	採購的 產品／服務	業務關係 年限	授予的 信貸期	採購金額	佔採購 總額百分比
(人民幣千元)							
1	供應商J	一家主要從事大型動物實驗、新藥研究及評估的中國生物科技公司	臨床前藥物代謝及毒理學評估服務	自2018年起	10個工作日	8,961	13.8%
2	供應商K	一家主要提供產品開發服務的瑞士化學及生物技術公司	原材料(宿主細胞)	自2018年起	30天	4,344	6.7%
3	供應商L	一家主要為生物製藥行業提供一站式服務的中國生物醫藥公司	製造服務	自2021年起	30天	4,228	6.5%
4	供應商M	一家主要從事新藥及新技術研發的中國製藥公司	臨床外包服務	自2018年起	22個工作日	4,045	6.2%
5	供應商H	一家主要提供測試及生產服務的英國公司	細胞庫檢測及病毒滅活去除工藝驗證服務	自2018年起	30天	2,930	4.5%
總計						<b>24,508</b>	<b>37.7%</b>

## 業 務

供應商J於2021年的採購金額為人民幣9.0百萬元，為我們同年度的最大供應商，這主要是由於COVID-19疫情的影響，我們研發所需的若干進口材料變得稀缺，而供應商J位於武漢，其能夠以較低的價格供應充足的研發所需材料。自2021年年底以來，隨著國內及全球逐步解除COVID-19相關的疫情控制措施，我們根據研發進程恢復並重新與供應商合作。我們於2021年末與供應商F就其於2022年提供的服務訂立協議。因此，供應商F於2022年應佔採購金額為人民幣50.0百萬元，而供應商F為同年度的最大供應商。

### 與供應商M的關係

截至最後實際可行日期，供應商M由石藥通過其附屬公司間接全資擁有，且被視為我們的關聯方及關連人士。我們因供應商M與主要研究中心的關係相對穩定而選擇其為我們的CRO，且合作乃經公平磋商後釐定。根據我們的合作協議，我們擁有所有知識產權和試驗結果，而供應商M須在臨床試驗期間對從我們獲取的資料進行嚴格保密。截至2021年及2022年12月31日止年度，供應商M應佔的採購總額分別為人民幣4.0百萬元及人民幣2.2百萬元。與供應商M的CRO合作已於2022年結束，而本公司無意於[編纂]後繼續該等合作。為便於利用原始數據庫進行相關臨床研究，本公司分別於2022年9月及2022年10月按照公平磋商基準與供應商M訂立獨立服務協議。根據有關服務協議，本公司須就使用供應商M提供的數據庫及其他輔助服務按季度向供應商M支付服務費。一份相應協議已於2023年6月到期及另一份協議將於2023年11月到期。本公司無意於此等協議屆滿後重續。截至2023年12月31日止年度，預期此等協議項下的服務費總額約為人民幣0.3百萬元。除與供應商M的上述交易外，我們與石藥及／或其聯繫人並無其他歷史交易且預計於截至最後實際可行日期無意與其訂立任何交易。董事確認，與供應商M的關係調整並無亦不會對我們的業務營運及財務表現產生重大不利影響。

於往績記錄期間，除供應商M外，我們的五大供應商均非我們的關聯方。於往績記錄期間，除供應商M外，概無董事或其聯繫人或據董事所知，擁有本公司股本5%以上的任何股東於我們的任何五大供應商中擁有任何權益。

此外，我們認為，該等供應品存在充足的替代來源，且我們已為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必要的關係。除與若干CRO及CMO訂立的協議外，我們按採購訂單訂購供應品及服務，且並無訂立長期專用產能或最低供應量安排。我們一般授予零至90天的信貸期。

## 業 務

### 員工

作為生物科技公司，員工為我們的寶貴資源。截至最後實際可行日期，我們共有129名全職員工，均在中國。下表列示截至最後實際可行日期按職能劃分的員工明細：

職能	人數	百分比
研發	104	80.6%
一般及行政	25	19.4%

我們還計劃發展內部銷售和市場推廣團隊，為日後候選藥物商業化作準備。

### 與主要管理層和研發人員訂立的聘用協議

我們與員工簽訂標準的勞動、保密性和競業禁止協議。競業禁止限制期通常在終止聘用關係後兩年期滿，我們同意在限制期內按員工離職前薪酬的一定比例給予補償。我們用來聘用每位員工的標準勞動合同包含轉讓條款，據此我們擁有員工在職期間所取得的所有發明、技術、專業技術和商業機密的所有權利。

我們招聘和挽留敬業愛崗、積極進取的團隊成員，以我們的使命為動力，樂於憑藉豐富的經驗，願意為下一代免疫療法的開發作貢獻。我們的成功很大程度上取決於所有員工的努力和專長，他們是我們業務中必不可少的一部分。由於我們致力擴大人才庫以支持我們的未來發展，因此我們的任何個別關鍵管理人員或研發人員離職將不會對我們的業務造成重大不利影響。我們相信，我們能夠在與員工保持良好的工作關係的同時，營造平等、包容和多元化的工作環境。截至最後實際可行日期，我們沒有出現任何重大的勞動糾紛。

### 培訓和發展

我們向員工提供各種專業發展機遇，鼓勵績效考核的環境。我們推崇企業文化，鼓勵員工留任和參與。由於我們注重一體化的自主研發實力，我們高度重視內部人才培養。我們會透過各種內外培訓和發展計劃不斷為員工提供晉升的機會，包括入職前培訓、在職實踐、交叉培訓、特別技能培訓和人才梯隊發展培訓。

---

## 業 務

---

### 員工福利

我們全力確保整個業務網絡內的工作環境安全，員工得到關懷和尊重。我們相信，我們為員工提供具有競爭力的薪酬待遇，突顯以利益相關者為中心的價值觀，促進公司持續、長期發展。按中國法規規定，我們須參與各種政府法定員工福利計劃，包括社會保險（即養老保險、醫療保險、失業保險、工傷保險、生育保險和住房公積金）。我們依照中國法律規定，按員工薪資、花紅及部分津貼的特定百分比，向員工福利計劃作出供款，最高金額由地方政府法規不時規定。我們的薪酬待遇還包括年終花紅、通信、交通和餐費補貼、員工宿舍、帶薪假期及節假日福利。此外，我們還會提供職業發展機會，營造創新、合作、高效的工作環境，我們相信這會為員工帶來強大、持久的上進精神。

於往績記錄期內，我們並未嚴格遵守有關部分中國員工的必要供款規定，我們相信該等規定將不會對我們的營運或財務狀況造成任何重大不利影響。截至最後實際可行日期，我們並未因未能遵守上述法規收到主管當局的任何整改令或任何罰款或處罰。我們已取得相關社會保險及住房公積金主管當局發出的若干確認函，確認本集團任何成員公司並無聘用因違反相關法律法規而受到有關部門行政處罰的僱員的記錄。據我們的中國法律顧問告知，根據與主管當局的面談，我們於往績記錄期間因未能為部分僱員足額繳納社會保險及住房公積金而須集中清繳歷史欠費及遭到嚴重處罰的可能性微乎其微。

### 土地和物業

#### 土地、在建工程及自有物業

截至最後實際可行日期，我們擁有位於湖北武漢的一幅地塊的土地使用權，地盤面積約為25,533.4平方米。截至最後實際可行日期，我們亦擁有十項物業的所有權，總建築面積為3,772.5平方米。

我們根據與武漢市自然資源和規劃局東湖新技術開發區分局（「武漢市自然資源和規劃局」）訂立的土地出讓合同（「土地出讓合同」）於2012年收購該地塊，用於建設我們的生產設施。根據土地出讓合同，該地塊的建設工程應自土地出讓合同日期起兩年內

## 業 務

完成。然而，我們在完成有關地塊的建設項目時經歷了若干延遲，主要是由於武漢市自然資源和規劃局延遲交付有關地塊以及我們現階段變更生產計劃，將M701的生產外包予合資格CMO，以及受COVID-19疫情的影響。

根據中國法律，倘公司無法在相關土地使用權出讓合同的規定時間範圍內完成建設工作，中國主管部門可自土地使用權出讓合同項下規定建設完成日期起向該公司徵收違約賠償金，且倘建設不符合相關資金投資要求，地塊可能被中國政府收回。有關更多詳情，請參閱本文件「風險因素－與我們的營運有關的風險－倘我們未能遵守土地出讓合同條款，中國政府可能會對我們處以罰款或其他處罰」各段。

我們已於2022年9月21日就我們在該地塊上的暫停建設諮詢了武漢市自然資源和規劃局。諮詢期間，武漢市自然資源和規劃局確認，(i)土地出讓合同項下的地塊未被確認為閒置土地；及(ii)[編纂]完成後，倘我們能夠根據土地出讓合同規定的建設標準完成有關地塊的建設工程，武漢市自然資源和規劃局將不會向我們收取任何罰款。經我們的中國法律顧問確認，武漢市自然資源和規劃局為開展有關諮詢的主管部門。根據上述，我們的中國法律顧問認為，[編纂]完成後，倘我們能夠根據土地出讓合同規定的建設標準完成有關地塊的建設工程，我們就該等地塊遭受處罰及被沒收的風險甚微。

下表概述截至最後實際可行日期我們擁有的物業：

位置	物業用途	建築面積(平方米)
湖北省武漢市東湖 新技術開發區	員工宿舍	81.2
	員工宿舍	81.2
	員工宿舍	81.2
	員工宿舍	81.0
	出租(給獨立第三方)	81.0
	員工宿舍	136.4
	辦公室	811.8
	研發	811.8
	研發	811.8
	研發	795.3

## 業 務

### 租賃

截至最後實際可行日期，我們向獨立第三方租賃了四處物業，總面積約1,295.1平方米，用作中國的辦公場所和研發中心；我們的一間附屬公司向本公司租賃一處物業，共約3,230.6平方米，作為該附屬公司的辦公場所及研發中心。我們相信，當前的設施足以滿足我們的短期需求，我們還可以按商業合理的條款取得其他場所來滿足日後需求。我們預期該等租約到期重續時不會面臨任何太多困難。

下表列示我們向獨立第三方租賃的物業的詳情：

地點	物業類型	地址	建築面積 (平方米)	租期	到期日
湖北武漢	辦公場所及 研發中心	湖北省武漢市東湖新 技術開發區高新 大道666號光谷生 物城C1棟D區3樓 301-307室	510	十三個月	2024年 6月9日
湖北武漢	辦公場所	湖北省武漢市東湖新 技術開發區高新大 道666號光谷生物 城C2-3棟1樓	120	一年	2023年 12月31日

## 業 務

地點	物業類型	地址	建築面積 (平方米)	租期	到期日
江蘇南京	辦公場所及 研發中心	江蘇省南京市江北新 區新錦湖路3-1號中 丹生態生命科學產 業園一期A座903至 909室、926至928 室	565	三年	2025年 12月19日
江蘇南京	辦公場所	江蘇省南京市江北新 區新錦湖路3-1號中 丹生態生命科學產 業園一期A座635室	100	一年	2024年 3月5日

向我們出租位於湖北武漢的建築面積約120平方米物業的出租人尚未向我們提供其物業所有權證或任何其他證明其有權擁有或租賃該物業的文件。據我們的中國法律顧問告知，缺乏該等文件可能導致我們與該出租人的租賃協議無效。考慮到我們有足夠的候選地點可供選擇且搬遷方便，我們認為該不足不會對我們的業務營運造成重大不利影響。

根據適用的中國法律法規，出租人及承租人均須將租賃協議向有關部門備案，且租賃須取得物業租賃備案證明。截至最後實際可行日期，我們尚未就六份租約向政府機構備案。就該六項租賃中的一項而言，本公司為出租人，而我們其中一間附屬公司為承租人。未能根據中國法律的規定就該六項租賃提交及取得物業租賃備案證明，可能會令我們被處以罰款，每一項未備案協議的罰款介乎人民幣1,000元至人民幣10,000元。若我們被處以罰款，我們可能須支付的最高罰金數額約為人民幣70,000元。有關未備案租賃協議的相關風險詳情，請參閱本文件「風險因素－與我們的營運有關的風

## 業 務

險－我們面臨租賃場所有關的風險」各段。於往績記錄期及直至最後實際可行日期，我們概無因租賃協議未備案而受任何罰款，亦無因我們的租賃物業或就此產生任何爭議。據我們的中國法律顧問告知，未備案租賃協議並不影響該等協議的有效性，且我們認為該等違規並不會對我們的業務經營及財務表現造成重大不利影響。我們會採取一切可行及合理的措施，確保未備案的租賃取得備案。

根據上市規則第五章及公司（豁免公司及招股章程遵從條文）公告第6(2)條，本文件獲豁免遵守公司（清盤及雜項條文）條例第342(1)(b)條有關公司（清盤及雜項條文）條例附表3第34(2)段的規定，該條規定我們須就我們於土地或樓宇的所有權益提供估值報告，原因是截至2023年5月31日，我們概無物業的賬面值佔我們綜合資產總值的15%或以上。

租約到期後，我們將需要磋商續約或搬遷事宜。雖然我們有足夠的替代地點可供選擇，但我們可能會因搬遷而產生額外成本。於往績記錄期間，我們沒有因租賃物業而捲入任何糾紛。

### 獎勵和表彰

我們的項目和實體獲得了各種獎勵和資質。下表列示截至最後實際可行日期我們獲得政府補助的主要經選定獎勵和資質：

授予年份	獎勵／表彰	頒發機構
2023年	湖北省科學技術進步獎 二等獎	湖北省人民政府
2022年	湖北省「專精特新」小巨人企業	湖北省經濟和信息化廳
2022年	國家科技型中小企業	中國科學技術部

## 業 務

授予年份	獎勵／表彰	頒發機構
2021年	「瞪羚企業」	武漢市東湖新技術開發區科技局
2021年	湖北省創新創業戰略團隊	湖北省科學技術廳
2020年	湖北省智能創新示範基地	湖北省科學技術廳
2018年	博士後研究站	中國人力資源和社會保障部
2018年	十大創新企業	武漢市東湖新技術開發區 光谷生物城
2017年	湖北省免疫靶向抗體藥物工程 技術研究中心	湖北省科學技術廳
2016年	湖北省雙特異性抗體藥物工程 技術研究中心	湖北省改革和發展委員會
2016年	知識產權先鋒	武漢市東湖新技術開發區 知識產權局

### 環境事宜及工作場所安全

我們深知環境保護和社會責任，意識到環境、能源、氣候相關和工作場所安全問題可能會對本集團的業務運作造成影響。我們承諾在[編纂]後遵守環境、社會和管治(「ESG」)申報規定。

董事會全權負責(i)監督和確定影響本集團的環境、社會和氣候相關風險和機遇；(ii)確立本集團的ESG相關目標；(iii)採納ESG相關政策；及(iv)檢討本集團在ESG事宜方面的表現。

---

## 業 務

---

### 環境保護

我們通過我們的節約能源和可持續發展承諾，努力減少對環境的負面影響。

截至最後實際可行日期，我們尚沒有商業化任何候選藥物，且未開始大規模商業化生產。我們目前僅生產我們的若干現有候選藥物用於研發目的。因此，我們產生有限的空氣污染、廢水、生物固體廢棄物或其他有害廢棄物。我們已採納內部環境風險預防政策，以確保遵守適用全國性、行業和當地標準、法律、法規和政策的規定，包括但不限於：(i)嚴格遵守GMP規範和相關污染物排放標準；及(ii)對廢氣檢測和排放、有害廢棄物排放、噪音排放和廢水檢測和排放的定期環境評價。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無就違反任何環境保護法律或法規而被處以任何罰款或懲罰。就董事所深知和確信，我們並無面臨任何重大環境保護責任風險，且未來將不會產生重大合規成本。

我們定期監控有害廢棄物，並不斷努力實現減少有害廢棄物排放的目標。我們與研究及測試相關的廢水排放水平由2021年的約1.7噸減少至2022年的0.9噸，而我們轉移至第三方的固體廢物則由2021年的10.9噸減少至2022年的7.4噸。截至2023年5月31日止五個月，我們與研究及測試相關的廢水排放水平及轉移至第三方的固體廢物分別為0.6噸及2.5噸。對於我們在研發活動中可能產生的任何有害廢棄物，我們與合格第三方簽訂處置有害材料和廢棄物的合同。於2021年、2022年及截至2023年5月31日止五個月，我們就此分別產生成本約人民幣217,333元、人民幣39,518元及人民幣66,450元。我們根據相關政府法律法規要求其出示營運資質。第三方廢棄物處置服務提供商向我們出具轉移有害廢棄物的書面記錄，而我們保存該記錄以供內部審查和合規使用。我們將努力不懈在業務運作中採取措施保護生態環境，以此將不良環境影響降至最低。

### 資源消耗

為實現我們的可持續發展目標，我們在各個方面監督我們的環保表現，例如資源使用效率及能源消耗。我們監控我們的耗電量和耗水量，並採取措施提高能源效率和節約用水。於2021年、2022年及截至2023年5月31日止五個月，我們的耗電總量分別

## 業 務

約為1.1百萬千瓦時、1.1百萬千瓦時及0.4百萬千瓦時，而我們的耗水總量分別達到約3,200噸、4,400噸及1,900噸。下表載列我們截至2021年及2022年12月31日止年度的環保表現分析和行業平均值：

	截至12月31日 / 截至該日止年度	
	2021年	2022年
<b>本公司</b>		
僱員人數	111	120
耗電量(千瓦時)	1,052,334	1,070,588
每名僱員耗電量(千瓦時)	9,480	8,922
耗水量(噸)	3,153	4,422
每名僱員耗水量(噸)	28	37
<b>同業*</b>		
耗電量(千瓦時)	5,165,192	6,172,679
每名僱員耗電量(千瓦時)	18,164	10,759
耗水量(噸)	41,258	50,294
每名僱員耗水量(噸)	83	97

資料來源：截至最後實際可行日期上市生物科技公司的已刊發年報或上市規則第十八A章下的ESG報告

根據中國ESG評價體系標準和行業先鋒的市場慣例，我們旨在避免或減少我們的運營和服務對環境造成的不利影響，制定環境管理計劃以不斷改善我們的能源消耗效率，並確保我們所有的營運符合政府環境相關法規及要求。我們當前的目標是要建立起本公司全面的ESG治理機制和體系，而往績記錄期間的歷史能源消耗水平將作為我們未來制定更多相關節能策略及設定適當減排目標的基礎。我們擬於2026年將每名僱員耗電量及耗水量減少10%，以平衡我們未來三年的研發及製造進度，並履行我們的環境承諾，在日常運營中通過流程優化最大限度地提高電力利用率及減少水資源浪費。

為實現我們的目標，我們已實施以下環保措施：

- 鼓勵全體員工減少紙張浪費，通過在醒目的位置張貼節水或節電標誌來培養僱員的環保意識，從而減少水資源及電器的消耗；

---

## 業 務

---

- 鼓勵僱員盡可能避免打印紙質文件並要求雙面打印；
- 鼓勵電話會議而非現場會議以減少差旅；
- 減少空調的使用，包括設定最低溫度要求；
- 定期對我們的實驗室設備進行檢查以排查異常情況，並及時報告以避免潛在損壞；
- 換班後進行人工檢查以避免不必要的照明；
- 推廣回收計劃，尋求以環保方式處理及減少廢棄物的替代方法；及
- 嚴格遵守及全面執行所有相關環境法律及法規。

於往績記錄期間，我們在所有重大方面均遵守相關環境法律及法規，且我們並無發生任何對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的事件或投訴。

### 氣候變化

由於我們業務的性質使然，據董事所知，氣候變化將不會對我們的業務運作造成任何重大影響。若遇到極端天氣狀況，我們將會積極響應地方政府的相關政策，做好應急預案，加上本集團投購的人壽保險，確保員工的安全。若遇到嚴重的實質風險（如直接對資產造成損害和極端天氣狀況引致的供應鏈中斷的間接影響），我們將會制定相應的應急和災備方案，我們相信有能力應對氣候危機。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，環境、社會和氣候相關問題沒有對我們的業務運作、策略或財務表現造成任何重大影響。

低碳經濟可能會帶來過渡風險，涉及氣候相關法規、政策變動和名譽風險。目前，國家發展和改革委員會和生態環境部聯合頒發《關於進一步加強塑料污染治理的意見》，制定了分別到2020年、2022年和2025年前限制使用、生產和銷售塑料產品的五年路線圖。本集團將攜手供應商遵守該等法規，我們將會監測有關範圍，確保我們的工作符合監管機構的預期。

---

## 業 務

---

### 工作場所安全

我們致力促進工作與生活均衡，並為所有員工創造積極的工作場所。

我們採納和維持各種規則、標準操作流程和措施（包括GMP標準所規定者），以確保員工的健康，且我們注重為員工及臨床試驗參與者提供安全的工作環境。我們實施安全指引，將有關潛在安全隱患、安全實踐、事故預防及事故報告的資料作為核心內容，並確保臨床試驗參與者在入組時及在必要時對安全問題有正確的認識和理解。我們確保安全儲存及處理我們生產過程中使用的易燃及腐蝕性材料。我們亦設有安全設備及儀器，並定期檢查公用設備及消防服務，以確保僱員的安全。

此外，我們已建立一個負責安全及應急事宜的環境、健康及安全（「EHS」）團體，該團體由九名僱員組成，主要負責識別及降低安全風險、改進安全生產政策及程序、監督該等政策及程序的實施、制定應急預案及為僱員提供安全生產培訓。此外，我們為僱員提供多個方面的培訓，以提升他們的知識及技能。此外，我們定期對實驗室及生產設施進行安全檢查，並要求新入職員工參加安全培訓，了解相關安全規則和流程。具體而言，我們開展防火安全培訓課程，定期舉行緊急疏散演習，降低潛在火災的風險。此外，我們還採取了有關職業健康和監測管理的措施，以保護員工的健康和權益，預防職業病，並為診斷患有職業病的員工提供適當的安置和補償。

同時，我們致力為所有員工提供公平、平等的待遇和就業機會。我們嚴禁在整個招聘過程中出於性別、家庭出身、殘疾、宗教信仰或種族進行任何形式的歧視。據董事所知及於往績記錄期間，我們並無遭遇任何重大工作場所安全事故。

### 生產及臨床試驗安全

我們與生產有關的環境、健康及安全的保護措施包括：(i)在實驗室及生產設施中就僱員健康及安全、環境保護以及營運及生產安全實施安全指引，並密切監測該等指

---

## 業 務

---

引的內部合規情況；(ii)於生產過程中遵守GMP標準規定及相關污染物排放標準以減少空氣及廢水等污染物的排放；及(iii)根據適用的法律及法規聘請合資格第三方處置我們所有研發生產活動中產生的危險廢物。

一旦我們的藥物獲批准，我們就會遵守相關法規並重視產品質量及臨床試驗安全。為提高臨床試驗安全，我們已採取一系列措施：

- 建立並執行有關臨床試驗安全的內部政策及程序；
- 定期檢查監管發展及更新；
- 參考最新的臨床試驗安全法規及指引制定臨床試驗方案；
- 就監管合規最新情況及臨床試驗方案的執行情況與相關僱員及CRO溝通；
- 修訂方案、研究者手冊及知情同意書，並定期重新評估安全風險；
- 監察文獻、社交媒體、報告及臨床試驗中的藥物及候選藥物的不良事件，並制定安全管理計劃，妥善及準確地記錄各項臨床試驗的臨床試驗安全事件；
- 對收集的不良事件進行全面分析並評估安全風險；及
- 及時向監管機構報告嚴重不良事件及潛在嚴重安全風險。

我們致力於透過全面的質量管理體系向社會提供安全的產品。我們擁有一支經驗豐富的質量管理團隊，截至最後實際可行日期，該團隊由29名人員組成。我們的質量中心高級總裁Yi Jizu博士於生物產品質量控制、質量保證及臨床前安全研究方面擁有豐富經驗。我們所有的質量管理團隊成員均曾接受有關法規、GMP標準及質量控制分析方法的專業培訓。我們所有的生產設施均按照國家藥監局、EMA、FDA採納的GMP標準及有關ICH指引進行設計及維護，並實施質量標準。我們亦將從臨床試驗中收集候選產品的不良事件，包括在候選產品獲得批准後遵循收集不良事件的相關規定，並監測文獻、社會媒體及報告中的藥品不良事件，以便向公眾提供安全的產品。

---

## 業 務

---

我們致力於開發可供患者使用且負擔得起的高質量藥物。在不同市場的銷售過程中，我們在制定產品營銷計劃時會考慮多項因素。在我們的核心產品M701等創新藥物推出後，我們將通過事先建立並不斷完善的營銷團隊及合作的CSO及時向各醫院推廣藥物。同時，在創新產品納入醫療保險之前，考慮到部分患者家庭可能負擔不起長期藥物治療，我們計劃開展短期及中期的優惠活動，提供有競爭力的價格及慈善藥品捐贈，以此來增加相關腫瘤患者的可及性及可負擔性。當然，我們亦將積極與國家醫療保障局磋商，尋求與保險公司的合作，並及時推進我們的創新藥物納入國家醫療保險或商業保險，讓公眾更容易獲得相關疾病的治療。

### 保險

我們投購我們認為符合市場慣例且對我們的業務而言屬足夠的保單，以針對風險和突發事件作出保障。我們的保單涵蓋臨床試驗中發生的不良事件。我們依照相關中國法律法規為員工購買保險。我們相信保單覆蓋範圍足以覆蓋我們的主要資產、設施和責任。

### 許可、執照和其他批文

中國法律顧問告知，截至最後實際可行日期，我們已從相關政府部門取得所有重要的執照、許可、批文和證書，該等文件對本集團的業務運作而言必不可少。

### 風險管理和內部控制

我們致力於打造和維持風險管理與內部控制制度，其中包括我們認為適合我們業務運作的政策和流程，並且我們努力不斷改善此等制度。

### 風險管理

我們的業務運作面臨各種風險，故我們認為風險管理對我們能否取得成功至關重要。有關更多詳情，請參閱本文件「風險因素」一節。我們在正常業務過程中還會面臨各種市場風險（貨幣及利率風險）、信貸風險和流動資金風險。有關更多詳情，請參閱本文件「財務資料－市場風險披露」各段。

---

## 業 務

---

為監察我們於[編纂]後持續實施的風險管理政策及企業管治措施，我們已採納或將繼續採納（其中包括）以下風險管理措施：

- 設立審計委員會，審閱及監督財務申報流程及內部控制系統；
- 採納各種政策，以確保遵守上市規則，包括但不限於有關風險管理、關連交易及信息披露等各方面；
- 定期向我們的高級管理層及僱員提供反賄賂合規培訓，以提高彼等對適用法律及法規的了解及遵守意識。

我們認為，董事和高級管理層成員具備必要的知識和經驗，可對風險管理和內部控制進行良好的企業管治監督。

### 內部控制

董事會負責設立內部控制系統和檢討其成效。我們已委聘內部控制顧問（「內部控制顧問」）對本公司的內部控制在若干方面（包括公司層面控制、財務報告和披露控制、銷售及收款管理、採購及付款管理、存貨管理、固定資產管理、人力資源和薪酬管理、IT系統的整體控制和業務的其他流程）執行特定的商定流程（「內部控制檢討」）。內部控制顧問執行內部控制檢討，發現存在內部控制缺陷和就此提供推薦建議。我們已採納對應的補救措施，提高內部控制系統的成效。內部控制顧問對我們採取的有關行動執行跟進檢討，且在跟進檢討過程中沒有發現其他重大發現。截至最後實際可行日期，本公司的內部控制並無任何重大未決問題。

經考慮我們已採取的補救措施後，董事認為我們的內部控制系統對我們目前的營運而言屬充分及有效。

我們計劃不時向董事、高級管理層及相關員工提供各類有關中國最新法律法規的持續培訓和最新資料，旨在主動識別與任何潛在不合規有關的任何疑慮和問題。

---

## 業 務

---

### 法律訴訟和合規

截至最後實際可行日期，並無針對本公司或任何董事且可能對我們候選藥物的研發、我們的財務狀況或經營業績造成重大不利影響的任何待決或可能提起的訴訟、仲裁或行政程序。日後潛在的訴訟或任何其他法律或行政程序，不論是非曲直或結果，極有可能導致巨額成本、分散我們的資源，對我們的聲譽及品牌形象產生負面影響，從而對我們業務、財務狀況和經營業績產生負面影響。有關法律或行政程序可能對我們造成的影響，請參閱本文件「風險因素－與我們的營運有關的風險－我們可能牽涉訴訟或其他法律程序，這可能對我們的業務、財務狀況、經營業績及聲譽造成不利影響」各段。

我們認為，於往績記錄期間至直至最後實際可行日期，我們在所有重大方面遵守我們營運所在司法權區的所有相關法律法規，董事確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們未曾且並無涉及任何個別或共同將導致罰款、強制執行或其他處罰的不合規事件，從而對本集團的業務營運造成重大不利影響。有關若干不合規事件對我們的潛在影響，請參閱本文件「風險因素－與我們的營運有關的風險－我們面臨租賃場所有關的風險」及「業務－員工－員工福利」各段。