
業 務

概覽

我們是誰

公司是一家位於中國，具有全球視野、全球運營及國內外合作，並已有首創新藥獲批的新藥開發公司。公司踐行創新發展戰略，公司的願景是「以科技驅動、打造具有國際競爭力的生物醫藥公司」。

公司秉承「急臨床未竟、創全球新藥」的企業使命：為腫瘤、自體免疫和炎症疾病領域帶來有效的新治療方案，構建並發揮可靠的一體化研發體系優勢，涵蓋靶點發現、分子發現及評估、轉化科學及臨床開發，以及包括製劑研究、工藝開發及質量分析在內的關鍵CMC方面。我們的技術能力包括新型分子類型、新型藥物模式的開發、分子工藝路線和質量標準的研究，以及差異化臨床開發策略及路徑的探索。結合我們內部積累的能力以及合作夥伴及服務提供商的外部資源，我們的管線產品已在中國和全球市場中名列前茅，為我們帶來潛在的重大市場機遇及商業價值。

受到科學進步的啟發及我們深厚研發能力的推動，截至最後實際可行日期，我們已建立出一條持續更新的產品管線，包括八款候選產品，其中五款處於臨床開發階段。我們自主發現的新藥品GFH925 (fulzerasib，以達伯特®的品牌名稱上市) 已在中國獲商業化批准，其用於治療晚期非小細胞肺癌（「NSCLC」）。我們認為我們具有競爭力、創新性及市場導向的產品管線。截至最後實際可行日期，我們共擁有72項已授權專利及117項正在申請中的專利申請（包括8項PCT申請），當中12項已授權專利及61項正在申請中的專利申請（包括2項PCT申請）與我們的核心產品有關，共同覆蓋支撐我們產品管線的關鍵發明。下圖概述截至同日我們管線產品的開發狀況。

業 務

化合物	靶點	給藥方式	適應症	臨床前	IND	1期	II期	III期	NDA	主要監管機構	預期未來里程碑	商業權利	合作夥伴
腫瘤：RAS為重點													
★GFH925	KRAS G12C	口服	晚期NSCLC (一線、聯合) ⁽¹⁾						FDA, EMA ⁽²⁾	2025年第4季度 進入III期	全球 (大中華地區以外)		Innovent 信達生物藥物
★GFH375	KRAS G12D	口服	晚期IPDAC、 NSCLC及CRC ⁽³⁾					國家藥監局	2025年第4季度 進入關鍵性臨床試驗	大中華地區		VIVERASTEM	
GFH276	泛Ras	口服	晚期實體瘤					/	2025年下半年 取得IND批准	全球			
GFS784	ADC (新有效載荷)	注射	晚期實體瘤					/	2026年第1季度 提交IND申請	全球			
腫瘤：其他													
GFS202A	GDF15/IL-6	注射	惡病質					國家藥監局	2026年 下半年進入III期	全球			
GFH009	CDK9	注射	晚期AML ⁽⁴⁾					國家藥監局	2025年下半年 進入關鍵性臨床試驗	大中華地區		TELLAS	
GFH018	TGF-β RI	口服	多種晚期實體瘤					國家藥監局、 台灣FDA-TGA ⁽⁵⁾	*	全球			
免疫													
GFH312	RIPK1	口服	PBC					國家藥監局	2026年 上半年進入III期 ⁽⁶⁾	全球			
			PAD伴PC					TGA、FDA ⁽⁷⁾	*	全球			

★ =核心產品

NSCLC：非小細胞肺癌
CRC：結直腸癌
AML：急性髓系白血病
PBC：外週動脈疾病
IC：間歇性跛行
PAD：原發性膽汁性膽管炎

ADC：抗體偶聯藥物
PDAC：胰腺導管腺癌

*：目前正評估競爭格局及制定未來臨床開發計劃。

業務

附註：

- (1) 根據默克協議，GFH925/cetuximab聯合療法的臨床試驗所用的cetuximab由默克免費提供。有關更多資料，請參閱「業務－主要合作及授權安排－默克協議」。默克協議僅規定供應用於歐盟臨床試驗的cetuximab。cetuximab於2004年在美國及歐盟獲得監管批准，用於治療EGFR表達、RAS野生型轉移性CRC患者。cetuximab分別於2006年及2004年在美國及歐盟獲得監管批准，用於治療頭頸部鱗狀細胞癌患者。
- (2) GFH925/cetuximab聯合療法的Ib期及II期臨床試驗已在歐盟進行。我們計劃在美國申請GFH925/cetuximab聯合療法的III期臨床試驗，並於2025年2月就我們計劃的IND申請與FDA召開IND前會議。我們亦計劃在EMA監管區域內的選定成員國提交GFH925/cetuximab聯合療法的III期臨床試驗的臨床試驗申請。
- (3) 我們授予Verastem選擇權，以在指定的選擇權行使期內獲得在大中華區以外地區開發和商業化GFH375的獨家許可。於2025年1月，Verastem行使選擇權，以獲得在大中華區以外地區開發和商業化GFH375的獨家許可。
- (4) 我們授予SELLAS獨家（包括我們）、可分授和須支付特許權使用費的權利及授權，以開發、製造和商業化GFH009，用於大中華區以外的全球所有治療和診斷用途。
- (5) GFH018的臨床試驗為單次試驗，採用單一方案並在不同地方進行。
- (6) 我們已經在中國完成GFH312在健康受試者中的I期臨床試驗。我們已於2025年3月向國家藥監局提交治療PBC的II期臨床試驗的IND申請，並於2025年5月獲得國家藥監局的批准。我們計劃於2026年上半年啟動GFH312治療PBC的II期臨床試驗。
- (7) 我們已經在澳大利亞完成GFH312在健康受試者中的I期臨床試驗，但並無計劃在澳大利亞進行後續臨床試驗。2022年7月，我們向FDA提交GFH312在患者中的II期臨床試驗（伴PAD伴IC）的IND申請（包括在澳大利亞的I期試驗結果）。FDA於2022年8月根據澳大利亞的I期試驗結果批准我們的IND申請。

業 務

我們的多樣化管線 – 針對RAS的全面創新藥物組合

我們的管線計劃中有相當一部分針對RAS家族成員，包括KRAS、HRAS及NRAS的療法，這些成員在細胞信號傳導過程中作為關鍵分子開關，在「活化」(GTP結合)及「失活」(GDP結合)狀態之間循環，以刺激或抑制下游蛋白質，從而實現對細胞生長、分化及存活的調節。導致RAS信號過度「活化」的突變可能會導致細胞分裂及生長失控，最終形成腫瘤。事實上，RAS基因的確是最常見的突變癌基因之一，RAS家族成員突變在約30%癌症中出現。弗若斯特沙利文的資料指出RAS靶向治療因此有可能呈現龐大的市場機會。

然而，數十年來一直缺乏針對RAS家族成員的選擇性抑制劑，RAS蛋白因此給予「不可成藥」的印象。這種看似不可克服的困難主要由於RAS蛋白表面比較光滑、對GTP/GDP的高親和力以及缺乏已知的小分子結合結構位點所致。2013年出現了突破性進展，當時開發出一種能夠結合於突變KRAS G12C蛋白小結合口袋的化合物，重新激活了此領域，推動我們開始著手RAS靶向療法的旅程。我們在靶向RAS療法的突破上取得重要進展，並致力開發相關的靶向療法。

GFH925 (又名**fulzerasib**)，在中國以**達伯特®**的商品名稱上市，是一款自主發現的小分子選擇性KRAS G12C蛋白抑制劑。這是我們正在開發的RAS靶向療法的先導管線產品。GFH925是中國第一款及全球第三種獲批上市的KRAS G12C選擇性抑制劑，於2024年8月在中國獲得國家藥監局作為一類新藥的NDA批准，用於晚期NSCLC的二線或後線治療。GFH925作為NSCLC單藥療法的臨床結果顯示出潛在的理想的安全性及療效特徵。例如，在支持NDA批准的單臂註冊性II期臨床試驗中，GFH925在攜帶KRAS G12C突變的NSCLC患者中整體耐受良好，並顯示出令人鼓舞的抗腫瘤活性。根據其在中國的批准標籤，截至數據截止日期2023年12月13日，確認的客觀緩解率（「**ORR**」）為49.1%，中位無進展生存期（「**PFS**」）為9.7個月。雖然未進行頭對頭臨床試驗，但這些數值似乎優於另外兩種FDA批准的選擇性KRAS G12C抑制劑 (sotorasib及adagrasib) 在治療NSCLC的表現，它們的ORR分別為37.1%及42.9%，中位PFS分別為6.8個月及6.5個月。

我們正在推進GFH925與cetuximab的聯合療法的海外臨床開發，包括在EMA監管區域內國家進行晚期NSCLC一線治療的Ib/II期臨床試驗，FDA亦批准了我們有關GFH925單藥用於治療難治性轉移性結直腸癌（「**CRC**」）的後線治療的III期臨床試驗的IND申請。在中國，我們負責監督GFH925的臨床前研究並於2021年7月獲得國家藥監局的IND批准，根據信達生物與本公司於2021年9月達成的協議，信達生物是GFH925

業 務

在大中華地區的藥品上市許可持有人（「MAH」）。當達到特定門檻時，我們有權獲得信達生物、其聯屬公司及其次級被授權人（儘管截至最後實際可行日期我們並不知悉任何有關次級被授權人）實現的介乎GFH925年度淨銷售額的個位數百分比至低十位數百分比不等的前期費用、開發及監管里程碑付款、商業化里程碑付款及特許權使用費。

GFH375是一款我們自主發現的具有強效、高選擇性，且口服生物利用度良好的小分子抑制劑，同時針對KRAS蛋白G12D突變的「活化」GTP結合狀態及「失活」GDP結合狀態。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，就開發狀態而言，GFH375是全球最先進的口服生物利用度良好的KRAS G12D抑制劑之一。我們目前正在中國進行GFH375的I/II期臨床試驗，以評估其在治療攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤中的安全性及療效。此外，我們已啟動另一項GFH375 II期臨床試驗，作為PDAC的二線治療方案。截至最後實際可行日期，I期臨床數據顯示GFH375具有良好的口服生物利用度及抗腫瘤活性，在治療包括PDAC及NSCLC在內的多種腫瘤類型方面具有潛在的令人鼓舞的療效。

憑藉我們對RAS家族成員的深入了解以及在GFH925及GFH375的藥物設計、分子機制及CMC方面獲得的經驗，我們已逐步拓展視野，建立一個產品候選矩陣，不僅涵蓋常見的突變型RAS蛋白，如同樣有可能具有顯著市場潛力的KRAS G12D，還旨在以泛RAS的方式抑制RAS蛋白的過度激活。由我們開發的這些針對RAS的療法不僅包括小分子（如非降解類分子膠（**GFH276**）），還包括功能性抗體協同偶聯物（「**FAScon**」）**GFS784**，這是一種差異化的抗體與小分子偶聯物，旨在實現兩個組成部分的協同效應。我們正在探索圍繞RAS家族藥物模式的多樣性，既展示了我們致力全面解決這類具有挑戰性靶點的決心，也能使針對克服特異突變治療產生耐藥後的後續治療變得可能，我們相信這將有助我們穩固根植於該領域點，並證明我們在掌握尖端技術方面的研究及開發能力。根據弗若斯特沙利文的資料，我們的RAS靶向產品候選矩陣也使我們成為全球擁有最全面針對RAS蛋白創新藥物組合的公司之一。

我們深入的研發能力、積累的知識及行業敏銳度亦使我們有能力追求多樣化的產品管線組合，涵蓋範圍超越RAS家族成員以至其他治療領域，如其他腫瘤及輔助療法（配合傳統療法使用的輔助治療方式）、自體免疫及炎症性疾病。例如，我們的候選產品**GFH312**是內部開發的RIPK1激酶抑制劑，這是一種細胞死亡及炎症的關鍵介質，可能在自體免疫、炎症及神經退行性疾病中具有廣泛應用。我們已在澳大利亞及中國完成GFH312在健康受試者中的I期臨床試驗，並已達到預定的安全性及藥代動力學目

業 務

標。GFH312亦顯示出穿透血腦屏障及其藥效動力學的差異化特徵。在審查澳大利亞I期臨床試驗結果後，FDA已允許我們開始針對外週動脈疾病（「PAD」）伴間歇性跛行（「IC」）的GFH312 II期臨床試驗。我們亦計劃在中國研究GFH312治療原發性膽汁性膽管炎（「PBC」），並於2025年5月獲得國家藥監局的批准，針對PBC開展GFH312的II期臨床試驗。根據弗若斯特沙利文的資料，我們是全球首家不僅將RIPK1抑制劑推進至II期臨床試驗準備階段以治療PAD伴IC，還尋求探索PBC作為潛在適應症的公司。

我們亦正在開發**GFS202A**，一種靶向GDF15及IL-6的新型雙特異性抗體，用於治療惡病質，惡病質為在大多數惡性腫瘤患者及其他幾種類型的慢性病患者中出現的綜合症，嚴重影響他們的治療耐受能力及生活質量並可能危及生命。在多個臨床前藥理模型中，每週一次注射GFS202A顯示出在治療惡病質方面具有統計學意義的顯著改善。截至最後實際可行日期，I期臨床試驗正在進行中，且尚無FDA或國家藥監局批准專門用於治療惡病質的藥物。最近GDF15獲認可為治療惡病質的關鍵靶點，並由輝瑞報告了其開發針對GDF15的單克隆抗體ponsegromab臨床研究的積極數據，突顯其治療潛力。我們相信GFS202A具有類似的作用機制，是一個有前景的治療惡病質療法，展現巨大的市場潛力。

我們的合作

為最大限度發揮我們管線產品的商業潛力並提高開發效率，我們積極尋求多元化的全球業務發展機會。我們策略性地選擇合作夥伴，不僅使我們的優勢能夠互補並相互加強以創造價值，同時確保我們管線產品的開發項目在合作中的優先度。過去，我們與信達生物合作，使GFH925得以順利開發並在中國獲得商業化批准。我們還與SELLAS (在血液惡性腫瘤及實體瘤方面具有豐富的專業知識)建立了合作關係，合作內容涉及GFH009，其為一款針對AML及某些淋巴瘤治療設計的小分子選擇性CDK9抑制劑。此外，我們還與Verastem (一家專注於驅動癌症的RAS通路的公司)合作，合作內容涉及我們某些針對RAS的管線產品。我們亦已自默克獲得cetuximab的供應，用於GFH925與cetuximab聯合作為晚期NSCLC一線治療的臨床試驗，證明了對我們臨床開發項目的信心。我們認為，建立互惠合作的往績是我們管線開發的重要驅動力及驗證依據。

業 務

我們的管理層

時至今日，我們的發展歷程由一支經驗豐富的管理團隊帶領，團隊由業內資深人士組成。我們的成就歸功於我們的聯合創始人呂博士及蘭博士的領導，他們在製藥行業擁有數十年的經驗及輝煌的往績記錄，包括曾在美國的諾華及中國的揚子江藥業擔任領導角色。呂博士亦在初創公司（如基石藥業）中積累了豐富的經驗。在那些有豐富實踐經驗的領導者帶領下，我們一直朝著正確的方向前進。管理團隊的其他主要成員亦協同努力，對我們長期以來所取得的成就作出不可或缺的貢獻。我們已建立一支全面的團隊以利暢順運營，團隊成員在我們業務的各個關鍵方面擁有深入的實踐經驗，涵蓋早期發現、臨床開發、CMC 及業務發展。

展望未來

憑藉我們成熟的研究能力及迄今取得的多項進展，我們的目標是加速核心產品的臨床開發，快速推進創新產品管線至開發的後期階段，並在其他腫瘤、自體免疫及炎症性疾病中擴大我們的產品組合。我們的另一個目標是通過廣泛及多元化的合作，持續推進我們的全球策略以最大化產品管線的商業價值，通過建立符合GMP標準的設施內化藥物生產各方面，並擴充我們的專業團隊，從而不斷推動自身成為全球具競爭力的生物製藥公司。

我們的優勢

中國首款獲批KRAS G12C選擇性抑制劑，具有良好的安全性及療效特徵，以及可觀的市場潛力

我們的核心產品GFH925（又名fulzerasib）在中國以達伯特®的品牌名稱上市，是一款自主發現的小分子選擇性KRAS G12C蛋白抑制劑。於2024年8月，獲得國家藥監局NDA批准作為一類新藥，用於攜帶KRAS G12C突變的NSCLC的二線或後線治療，這是中國首個、全球第三個獲批的選擇性KRAS G12C抑制劑。GFH925被認定為晚期NSCLC的突破性療法（「BTD」），並獲國家藥監局授予優先審評程序，於2021年7月獲得國家藥監局IND批准後僅約三年便獲得上市批准，突顯出其相較現有治療方案的競爭優勢。我們預期GFH925將符合2026年國家醫保藥品目錄的談判資格。GFH925亦於2023年5月獲國家藥監局授予用於治療攜帶KRAS G12C突變的晚期CRC的三線治療的BTD認定。截至最後實際可行日期，GFH925的專利期限尚餘超過15年，我們預期將從GFH925取得商業回報，以支持我們的未來增長。

業 務

GFH925作為單藥療法的臨床結果顯示出理想的安全性及療效特徵。例如，在支持NDA批准的單臂註冊性II期臨床試驗中，GFH925在攜帶KRAS G12C突變的NSCLC患者中整體耐受良好，並顯示出令人鼓舞的抗腫瘤活性。根據其在中國獲批的標籤，截至數據截止日期2023年12月13日，在116名患者中，確認客觀緩解率（「ORR」）為49.1%，疾病控制率（「DCR」）為90.5%。中位無進展生存期（「PFS」）為9.7個月，中位總生存期（「OS」）為13.3個月。中位持續緩解時間（「DoR」）尚未達到。雖然未進行頭對頭臨床試驗，但這些數值似乎優於其他兩款FDA批准的選擇性KRAS G12C抑制劑（sotorasib及adagrasib）治療NSCLC的表現，它們的ORR分別為37.1%及42.9%，中位PFS分別為6.8個月及6.5個月。根據報告數據，GFH925亦顯示出良好的整體安全性特徵，未出現在FDA批准的KRAS G12C抑制劑中觀察到的3級或以上的QT間期延長或腎功能損害，這些是心臟安全性及藥物清除的重要指標。

我們正在推進GFH925的海外臨床開發以釋出其治療潛力，包括在EMA監管區域內國家進行與cetuximab（一款靶向表皮生長因子受體（「EGFR」）的抗體藥物）聯用作為一線治療晚期NSCLC的聯合療法的Ib/II期臨床試驗。由於EGFR位於信號通路中RAS蛋白的上游並參與激活RAS蛋白，我們推斷聯合療法可能在抑制EGFR-RAS通路（對於細胞生長有關鍵作用）方面實現協同效應。

歐洲Ib/II期臨床試驗的中期結果提供了GFH925與cetuximab協同效應的初步證據，這種協同效應導致與單獨使用GFH925單藥療法或目前現有療法（化療藥物、PD-(L)1藥物單獨或與化療藥物聯合使用）相比，具有理想的抗腫瘤療效。根據臨床試驗方案，在完成Ib期安全確認試驗後，由主要研究者、CRO醫學監察員以及我們作為臨床試驗申辦人組成的所有數據審查小組成員共同審閱了Ib期臨床試驗的臨床數據，並共同確認所選GFH925劑量是安全的，並共同同意可以進行II期臨床試驗。截至2024年ASCO截止日期，在一群接受聯合療法並至少進行過一次治療後腫瘤評估的33名患者中，ORR為81.8%，DCR為100%。此外，GFH925/cetuximab聯合療法在十名腦轉移患者中有七名（70.0%）達到部分緩解（「PR」），顯示出其在應對這一具挑戰性的醫療狀況中的潛力，考慮到腦轉移是NSCLC中常見且致命的併發症，且通常與較差的預後相關。根據臨床試驗方案的要求，Ib期的主要終點已達到，且數據審查團隊已完成Ib期臨床試驗的安全性確認。我們預計於2025年第四季度完成II期臨床試驗。

業 務

GFH925在歐洲進行的Ib/II期臨床試驗的最新II期數據於2025年歐洲肺癌大會（「ELCC」）年會上公佈。截至2025年1月14日，共有47名患者入組，其中45名患者至少進行過一次治療後腫瘤評估：ORR達80%，DCR達100%。治療後評估顯示，3名患者實現完全緩解；另外33名患者實現部分緩解，其中1名患者腫瘤縮小100%；57.8%的患者腫瘤縮小≥50%。截至數據截止日期，中位隨訪時間為12.8個月，中位無進展生存期為12.5個月。入組患者中的34%存在基線腦轉移，在至少進行過一次治療後腫瘤評估的腦轉移患者中，根據RECIST 1.1，ORR為71.4%；腦轉移患者的所有非靶病灶在治療過程中消失或保持穩定，5名患者的腦靶病灶出現縮小。截至2025年1月14日，聯合療法顯示出良好的安全性／耐受性。87.2%的患者發生TRAES，且大多數TRAES為1-2級；14.9%的患者經歷至少一次3級TRAES；無4-5級TRAES。2名患者出現治療相關嚴重不良事件（「TRSAE」），且TRSAE被評估為僅與cetuximab相關；3名患者出現與fulzerasib無關的TRAES，從而導致停藥。KROCUS研究表明，於不同一線G12C突變NSCLC聯合研究中，停藥或減少劑量的發生率相對較低。與fulzerasib或cetuximab作為單一藥劑相比，未發現新的安全性信號。

我們計劃利用歐洲的臨床結果申請在美國及歐洲開展III期臨床試驗，以評估GFH925/cetuximab聯合療法的安全性及療效。於2025年2月，我們與FDA進行了IND前會議，在此次會議上，FDA針對fulzerasib聯合cetuximab作為局部晚期或轉移性KRAS G12C突變型NSCLC患者一線治療的臨床開發路徑提供了指引。在FDA批准IND之後，我們隨後計劃於2025年第四季度在美國啟動III期臨床試驗。我們亦計劃於2025年下半年向EMA監管區域內選定成員國提交GFH925/cetuximab聯合療法的III期臨床試驗申請。

除了NSCLC外，我們認為GFH925對其他難治癌症，如晚期CRC，可能是一個有價值的治療選擇。信達生物在中國對晚期CRC患者進行的GFH925X1101的I期結果及GFH925 Ib/III期臨床試驗的Ib期結果顯示，每天兩次600 mg的給藥方案的ORR為45.8%，DCR為89.6%。對於至少接受過兩線先前治療的患者，採用相同的給藥方案，ORR為63.0%，DCR為88.9%。大多數治療相關不良事件（「TRAES」）被分類為1級或2級。整體而言，Ib期臨床試驗結果在具有KRAS G12C突變的晚期CRC患者中顯示出令人鼓舞的療效及安全性特徵。我們計劃在美國研究GFH925單藥作為攜帶KRAS G12C突變的難治性轉移性CRC後線治療的安全性及療效。FDA於2024年4月批准我們III期臨床試驗的IND申請。

業 務

NSCLC及CRC均有龐大治療市場，我們認為GFH925已準備好把握龐大的市場機遇。NSCLC是最常見的肺癌亞型，佔全球所有肺癌病例的約85%。根據弗若斯特沙利文的資料，全球NSCLC的發病人數由2019年的1.9百萬人增加至2023年的2.2百萬人，預期到2032年將達2.7百萬人。KRAS G12C突變出現在約13%的NSCLC發病人數中，然而截至最後實際可行日期，全球僅有五款獲批的KRAS G12C選擇性抑制劑藥物，包括GFH925。根據同一資料來源，全球KRAS G12C抑制劑藥物市場2023年達到318.9百萬美元，預期2032年將達2,748.4百萬美元。鑑於KRAS G12C選擇性抑制劑的稀缺性及該突變的發病率，我們預計GFH925在商業化後不久便會在市場上站穩陣腳。根據弗若斯特沙利文的資料，KRAS G12C突變出現在約3至4%的CRC發病人數中，全球CRC發病人數由2019年的1.8百萬人增加至2023年的2.0百萬人，預期到2032年將達2.5百萬人，我們預期GFH925在治療晚期CRC的應用將為我們帶來可觀回報。

多樣化的創新型RAS靶向候選產品，以利用RAS通路的治療潛力

憑藉我們對RAS家族成員的深入理解以及在開發GFH925的藥物設計、分子機制及CMC的過程中獲得的經驗，我們逐漸擴展視野，建立了一套多樣化的創新型RAS靶向候選產品，統稱為我們的「RAS矩陣」。我們的RAS矩陣不僅涵蓋其他RAS突變，例如GFH375針對的KRAS G12D，還包括目標為以泛RAS的方式抑制RAS蛋白過度激活的候選產品，包括GFH276及GFS784，這些產品使針對克服特異突變治療產生耐藥後的後續療法變得可能。除了特定靶點外，我們的RAS矩陣的廣度及多樣性體現在我們所部署的模式中—從小分子化學藥物到非降解類分子膠以及大分子及小分子的偶聯。根據弗若斯特沙利文的資料，總體而言，我們在利用RAS通路的治療潛力方面處於前沿，並已成為全球擁有最全面創新藥物組合以應對RAS蛋白的公司之一。

GFH375：一款口服生物利用度好的小分子KRAS G12D抑制劑

KRAS G12D是最普遍的致瘤KRAS變異，缺乏獲批治療選擇。在各種癌症類型中發現，包括約35%的胰腺癌、12%的CRC及4%的NSCLC。根據弗若斯特沙利文的資料，2023年，胰腺癌、CRC及NSCLC的全球發病人數分別達到0.5百萬人、2.0百萬人及2.2百萬人。因此，我們相信針對KRAS G12D的藥物的可治療患者群體及市場機會重大。

業 務

然而，選擇性KRAS G12D抑制劑的開發存在重大挑戰。與KRAS G12C蛋白相比，KRAS G12D蛋白的GTP酶活性進一步削弱，這使得「活化」到「失活」狀態的轉換過程非常緩慢，繼而使KRAS G12D在腫瘤細胞中主要保持在「活化」狀態。因此，僅捕捉「失活」狀態的KRAS G12D，類似KRAS G12C抑制劑對KRAS G12C突變的作用，可能無法實現足夠的靶點抑制，所以需要針對「活化」活性來設計KRAS G12D抑制劑。

我們已克服技術挑戰，發現了GFH375，一款小分子抑制劑，能夠靶向「活化」及「失活」狀態的KRAS G12D，在臨床前研究中顯示出強勁的低納摩爾級結合親和力。GFH375在不同動物模型中也表現出臨床前的抗腫瘤活性，能控制腫瘤生長。截至最後實際可行日期，I期臨床數據顯示GFH375具有良好的口服生物利用度及抗腫瘤活性，在治療包括PDAC及NSCLC在內的多種腫瘤類型方面具有潛在的令人鼓舞的療效。此外，GFH375在給藥途徑方面有別於許多目前正在開發中的KRAS G12D其他候選產品。GFH375被配製為每日一次的口服治療方案，而非需要輸液，我們相信這樣可能會減輕重複給藥的負擔，提高患者的依從性，從而有望增加治療方案的整體療效。

我們正在中國開展GFH375的I/II期臨床試驗，以評估其在治療攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤中的安全性及療效。我們於2024年6月獲得國家藥監局的IND批准。我們已於2025年2月啟動II期部分。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，在全球開發狀況中，GFH375是研發進展最快的口服生物利用度好的KRAS G12D抑制劑之一。

GFH276：一種泛RAS(活化)的非降解類分子膠

對於大多數致癌RAS突變體及野生型RAS亞型來說，理論上泛RAS方法較其突變特異性產品更具優勢。首先，泛靶向方法有潛力阻斷野生型RAS蛋白的代償性激活，並克服對突變特異性抑制劑的獲得性耐藥。其次，泛RAS可能亦在多種類型的癌症中具有潛在的廣泛應用及持久的治療益處，例如胰腺癌，這些癌症具有顯著的醫療需求及龐大的市場機會。第三，我們相信泛RAS方法亦可提供適用於開發新興藥物模式的工具，此包括我們內部開發的生物偶聯物FAScon，其結合以同一信號通路下不同組成部分的抗體和小分子藥物。

業 務

我們相信，泛RAS方法與泛KRAS方法有區別，同時針對多種KRAS突變。截至最後實際可行日期，根據弗若斯特沙利文的資料，公開可得資料顯示若干泛KRAS抑制劑均僅針對KRAS蛋白的「失活」狀態，一般不影響NRAS及HRAS蛋白。因此，這些泛KRAS「失活」狀態抑制劑容易受到由上游受體酪氨酸激酶信號通過絲裂原活化蛋白激酶（「MAPK」）再激活引起的適應性耐藥影響，這會促使KRAS在其「活化」狀態下的再合成，或通過野生型NRAS及HRAS蛋白的信號旁路。此外，泛KRAS「失活」狀態抑制劑已發現對某些KRAS突變體無效，例如KRAS G12R或KRAS Q61X，這些突變體在腫瘤細胞中幾乎完全損害了GTP酶活性。因此，一款靶向多種KRAS突變體及野生型RAS變異體活性狀態的抑制劑，稱為泛RAS「活化」狀態抑制劑，可能涵蓋更大的患者人群，且與現有的泛KRAS「失活」狀態抑制劑相比產生更好的臨床效果。

GFH276是我們探索泛RAS方法的旗艦候選產品。其通過與伴護蛋白親環素A（「CypA」）形成二元複合物，作為非降解類分子膠，進而與在「活化」狀態的RAS（不論特定的RAS變體）相互作用。GFH276、CypA及RAS形成三重複合體，導致立體阻塞並防止下游效應蛋白與RAS結合，從而干擾驅動腫瘤細胞生長的信號通路。

GFH276在攜帶RAS家族成員各種突變的腫瘤細胞系或因各種機制而對sotorasib及adagrasib具有獲得性耐藥的KRAS G12C突變的細胞系中顯示出潛在抗增殖活性。此外，GFH276的活性不受上游受體酪氨酸激酶（「RTK」）激活影響，激活會導致對KRAS G12C共價抑制劑的適應性耐藥。GFH276在臨床前研究中展示出與全球唯一處於III期臨床階段、具有類似作用機制的泛RAS候選產品RMC-6236相當的抑制活性，與RMC-6236相比，GFH276顯示出生物利用度可能會增強、更低的有效劑量及在正常組織中的分佈較少。我們相信，這些特徵表明GFH276可能在人體中展示出可能更低的有效劑量及更好的耐受能力，這突顯了GFH276作為泛RAS抑制劑的競爭力及其惠及有需求的患者群體的潛力。我們已於2025年六月向國家藥監局提交進行GFH276的I/II期臨床試驗的IND申請。

GFS784：一種利用大小分子協同效應的新型藥物模式

生物製藥行業在生物偶聯物方面取得了顯著成功，以抗體偶聯藥物（「ADC」）為例，在癌症治療中改善治療效果，能夠精準地將藥物傳遞至癌細胞，同時將對健康組織的損害減至最低。ADC的設計通常具有一個抗體，該抗體可識別病變細胞，並攜帶具有細胞毒性的小分子載荷以殺死發現的細胞。

業 務

我們的目標是進一步突破界限，探索能夠實現大分子及小分子精確靶向及協同效應的生物偶聯物。為此，我們正在開發一種稱為「FAScon」的生物偶聯物，此生物偶聯物結合了抗體及小分子藥物，靶向同一信號通路的不同組成部分。FAScon的設計還結合了一種高度親水性的連接子，其足夠穩定以防止在血液中過早釋放有效載荷，並能夠在高藥物抗體比率下偶聯疏水性小分子。

GFS784是我們的領先FAScon候選藥物，由一種阻斷EGFR的抗體（RAS信號通路的上游細胞表面受體）及一種小分子泛RAS抑制劑組成。鑑於我們GFH925/cetuximab聯合療法的臨床開發取得令人鼓舞的結果，該聯合療法同時靶向EGFR及RAS變異，我們相信這個設計有望帶來理想的臨床效益。GFS784甚至可能超越GFH925/cetuximab的聯合療法，因為它並不是以突變特異性方式處理RAS，而是以更廣泛的覆蓋範圍，不易受到藥物耐藥性的影響。在我們的臨床前研究，無論小鼠模型對Dxd（ADC中常用的細胞毒性有效載荷）的敏感性如何，以腫瘤體積測量，GFS784在小鼠模型中顯示出持久的抗腫瘤活性。

差異化的臨床項目及超越我們RAS矩陣的市場潛力

我們的研發工作不單單局限於RAS家族，而且致力於建立多元化管線產品組合。GFH312乃自主研發的RIPK1激酶抑制劑，而GFS202A則是自主研發的針對GDF15及IL-6的雙特異性抗體。GFH312旨在解決某些自體免疫性和炎症性疾病，而GFS202A則是治療惡病質的潛在療法。

GFH312：一款RIPK1小分子抑制劑

RIPK1是細胞在炎症和促死亡刺激下決定生存與死亡的主要調控因子。RIPK1的變構調節結構域中的獨特疏水口袋促使了其激酶活性的高度選擇性小分子的開發。由於RIPK1在推動細胞死亡及炎症中起著重要作用，RIPK1抑制劑可能具有廣泛的治療應用，可用於治療多種人類疾病，例如自體免疫性疾病、炎症性疾病及神經退行性疾病。因此，RIPK1抑制劑有可能具有重大的市場機遇。根據弗若斯特沙利文的資料，全球RIPK1抑制劑藥物的可治療患者數目於2023年達到313.2百萬人，預期2032年將達367.9百萬人。

自成立以來，我們一直以創新開發策略開發GFH312。與大多數其他正在臨床開發階段的RIPK1靶向藥物相比，這些藥物主要集中於中樞神經系統疾病，如肌萎縮側索硬化症、多發性硬化症或阿爾茨海默病，或自體免疫性疾病，如炎症性腸病及銀屑病，我們追求GFH312的差異化臨床項目，針對那些可能嚴重影響患者生活質量但尚未

業 務

得到充分關注的疾病。為此，我們的目標是成為研究RIPK1抑制劑應用於治療PAD伴IC及PBC的先行者。就此而言，根據弗若斯特沙利文的資料，GFH312是首款進入臨床階段並由中國公司開發的RIPK1抑制劑候選藥物，且我們是全球最早將RIPK1抑制劑應用於治療PAD伴IC及PBC的藥物開發者之一。詳情請參閱「行業概覽－RIPK1藥物市場概覽－RIPK1藥物市場的競爭格局」。

PAD是一種常見狀況，其中動脈粥樣硬化導致動脈變窄，使流向手臂或腿部的血流減少。動脈粥樣硬化是動脈內斑塊的逐漸堆積，與炎症密切相關。根據弗若斯特沙利文的資料，估計全球有超過300百萬人受到PAD的影響。PAD的典型症狀IC的特徵是運動後會腿痛，休息後有所緩解，而根據弗若斯特沙利文的資料，估計約有5.5%新確診PAD患者及12.6%既往確診PAD患者會出現IC。PAD伴IC患者的步行能力受損，功能結果不佳且生活質量下降。然而，目前可用於治療PAD炎症機制的藥物治療選擇非常有限。根據弗若斯特沙利文的資料，預期2032年全球PAD藥物市場規模將達134億美元。

PBC是一種慢性、發展緩慢的自體免疫性膽汁淤積性肝病。其特徵為小膽管的漸進性炎症及破壞，導致纖維化、肝硬化，最終引發末期肝病的併發症及死亡。根據弗若斯特沙利文的資料，2023年全球PBC的患病率達到1.2百萬例，中國為287.3千例。截至最後實際可行日期獲批准的四個PBC治療方法各自有其限制。例如，根據弗若斯特沙利文的資料，雖然熊去氧膽酸（「UDCA」）是目前治療PBC患者的一線療法，但UDCA單藥治療對高達40% PBC患者未能完全發揮效果，PBC的新療法仍有大量未滿足醫療需求。

我們相信GFH312擁有根治PAD伴IC及PBC的治療潛力。在這兩種疾病中，炎症在疾病進展及／或表現中起著關鍵作用，而我們的臨床前研究顯示GFH312不僅對RIPK1具有強效及選擇性的抑制作用，還具有抗炎效果。例如，在全身性炎症反應模型中，接受0.1 mg/kg或1 mg/kg劑量GFH312的小鼠存活，而對照組的小鼠在48小時內全部死亡。我們的臨床試驗的藥效學生物標記顯示，GFH312能夠從低至5 mg的劑量抑制RIPK1的活化，至最高測試劑量500 mg，這可能使其具有廣闊的治療窗口。此外，GFH312亦展示出穿透血腦屏障的能力，使其適合用於治療中樞神經系統疾病及外週疾病。

業 務

我們已在澳大利亞及中國完成GFH312在健康受試者中的I期臨床試驗，達到預定的安全性及藥代動力學目標。審查澳大利亞I期臨床試驗結果後，FDA已批准我們開展GFH312治療PAD伴IC的II期臨床試驗。我們亦計劃在中國研究GFH312治療PBC，於2025年5月獲得國家藥監局的批准，針對PBC開展GFH312的II期臨床試驗。根據弗若斯特沙利文的資料，我們是全球首家不僅將RIPK1抑制劑推進至II期臨床試驗準備階段以治療PAD伴IC，還尋求探索PBC作為潛在適應症的公司。我們相信我們的臨床項目設計可能為我們在上述及其他RIPK1抑制劑獲批藥物稀缺的藍海市場中取得機會。

GFS202A：一種用於治療惡病質的新型雙特異性抗體

GFS202A是一種新型雙特異性抗體，靶向GDF15及IL-6，這兩種重要的細胞因子在炎症過程、代謝調節、癌症進展及惡病質中發揮關鍵作用。惡病質是一種常見且危及生命的消耗性疾病，大大影響癌症或其他類型慢性病患者的生活質量。超過50%惡性腫瘤患者經歷癌症惡病質，其特徵是在腫瘤進展期間食慾減退且肌肉及脂肪組織分解代謝加速，導致體重大幅下降。根據弗若斯特沙利文的資料，這些衰弱性症狀不僅影響患者對治療的耐受能力，還嚴重破壞他們的生活質量，約有30%癌症相關死亡與癌症惡病質有關。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，並無任何獲FDA或國家藥監局批准治療惡病質的專用藥物。

靶向GDF15治療惡病質證實為一種有前景的方法，在最近公佈輝瑞正在開發的GDF15抗體ponsegromab的II期結果呈現出來，結果顯示可改善癌症患者的體重、食慾、身體活動及肌肉量。由於GDF15及IL-6的過度表達與惡病質發展及低生存率相關，我們認為同時中和GDF15及IL-6可能比單獨靶向GDF15達到更好的活性。在多個臨床前藥理模型中，GFS202A每週一次給予劑量低至1.5至4 mg/kg，顯示出在惡病質伴體重下降方面的顯著改善。GFS202A在臨床前研究中亦顯示出良好的耐受能力特徵。

我們已於2024年12月向國家藥監局提交IND申請，並已於2025年3月獲得IND批准。我們於2025年4月啟動GFS202A單藥治療惡病質的I期臨床試驗。我們相信，GFS202A是一種有效的惡病質治療方案，並有潛力佔據大量市場份額。

業 務

擁有一套綜合研發平台、CMC專長及成熟業務發展能力的強大企業

由一套綜合技術平台驅動的強大研發能力

我們多元化的產品管線組合是我們的綜合研發平台自然得出的成果，平台涵蓋靶點發現、分子發現與評估、轉化科學及臨床開發，並輔以我們在包括配方研究及質量分析等關鍵CMC方面的專業知識。這些研發能力有機地構成了我們的藥物開發框架，使我們能夠在不同開發階段有效地推進管線項目。

- **靶點發現** 平台植根於我們根據臨床需求開發差異化療法的努力。我們專注於通過分析與疾病相關的因素，如地域變異、潛在生物機制、原發或繼發的藥物耐藥性，以及醫療治療方式的具體細節來解決臨床需求。我們亦考慮藥物作用機制及全球臨床戰略格局。我們運用計算生物學、生物信息學及人工智能，有系統地跟蹤、發現及評估基於臨床需求的新藥物靶點。通過分析此領域的文獻及正在進行的研究，我們能夠發現並優先考慮新穎且有潛力可成藥的靶點。在整合行業整體發展及未來預測的知識後，我們的靶點發現平台制定了針對特定疾病背景及治療領域的差異化臨床開發策略。
- **分子發現與評估** 平台是我們新藥開發過程中的關鍵組成部分，旨在提高我們藥物開發工藝的效率及成功率。此平台包括綜合分子設計、合成及優化技術、高質量的分子發現、高效的藥物代謝及藥代動力學研究技術、全面的生物及藥物機制評估技術，這些技術不僅加速了分子研究階段，還顯著提高了成功開發出藥物的可能性。
- **轉化科學及臨床開發** 平台涵蓋我們的生物標記臨床轉化技術、項目全生命週期的精準醫學技術、基於數據科學及定量分析的臨床開發技術。

我們積累的研發能力，通過這些技術平台的建立、持續優化及應用得以體現，使我們能夠追求創新及多元化的藥物開發機會。除了上述管線產品外，我們的管線產品還包括GFH018，一款靶向受體TGF- β R1的口服小分子抑制劑，以及GFH009，一款高選擇性CDK9抑制劑，兩者均已進入臨床階段。

業 務

我們亦因我們策略化及執行全球多中心臨床試驗的能力而獨樹一幟。我們採取策略，通過開展全球多中心臨床試驗來開發我們的許多管線產品，這顯著提升了推進我們產品管線的效率及成效。我們根據對產品靶點及適應症的豐富認知，以及對全球主要司法權區臨床及監管環境的深入了解，戰略性地設計及實施針對每項管線產品獨特需求的臨床計劃。我們能夠與各國及地區的主管監管機構保持有效的溝通與合作，並已在多個司法權區成功進行臨床試驗。

差異化的CMC專業知識以加快藥物開發並促進成本控制

自成立以來，我們努力建立可靠的內部CMC能力，以便在產品開發過程中不斷優化CMC各方面，從而建立最佳常規。經過漫長歲月，我們建立了綜合CMC能力，涵蓋從臨床前候選藥物的合成路徑設計到臨床開發及藥物商業供應中的工藝開發及質量控制等關鍵方面。我們累積了小分子工藝開發、劑型選擇、配方確定、配方工藝開發、藥物質量控制策略、質量控制方法的開發與驗證、非GMP千克級中試生產及NDA階段工藝驗證等領域的深入專業知識。此類內部及差異化的CMC專業知識使我們能夠加快藥物開發週期，並在藥物開發的每個階段更好地控制成本。

- **加快藥物開發**。我們的CMC職能使藥物開發順利進行，從而縮短整體開發時間。特別是，我們在產品開發的早期階段制定合適的工藝，並根據適用的藥品註冊法規確保質量控制。此策略使我們能夠避免在後續開發階段因CMC問題而產生的繞道，使這些問題可在早期過程中解決，從而提高我們研發工作的整體效率。我們相信，自GFH925項目開始以來，我們精心的CMC開發使GFH925在獲得IND批准後僅約三年內便在中國獲得上市許可。成立後短短七年內，我們的CMC職能亦支持我們迅速開發全面的RAS矩陣。
- **促進成本控制**。我們的CMC工藝開發能力使我們能夠設計高效的合成路徑，並建立措施以確保穩定可靠的生產，從而有助於成本控制和資源的有效利用。我們能夠主要通過優化工藝路徑及擴大生產規模，大幅降低GFH925的生產成本約30倍。我們能力可靠的一個例證是，我們將與信達生物合作，確保GFH925在中國的商業供應。我們擬進一步在CMC方面優化GFH925的商業化生產成本，這不僅是實現商業成功的關鍵因素，也是我們減輕有需要患者負擔的社會責任。

業 務

多元化合作以最大化我們管線計劃的價值

為最大限度發揮我們管線產品的商業潛力並提高開發效率，我們積極尋求多元化的全球業務發展機會。我們策略性地選擇合作夥伴，不僅使我們的優勢能夠互補並相互加強以創造價值，同時確保我們管線產品的開發項目在合作中的優先度。過去，我們與信達生物合作，使GFH925得以順利開發並在中國獲得商業化批准，因為我們認識到信達生物在推進臨床試驗、成熟的商業化團隊以及廣泛的營銷渠道等方面的優勢。我們還與SELLAS (在血液惡性腫瘤及實體瘤方面具有豐富的專業知識) 建立了合作關係，合作內容涉及GFH009，其為一款針對AML及某些淋巴瘤治療設計的小分子選擇性CDK9抑制劑。此外，我們還與Verastem (一家專注於驅動癌症的RAS通路的公司) 合作，合作內容涉及我們某些針對RAS的管線產品。我們亦已從默克獲得cetuximab的供應，用於GFH925與cetuximab聯合作為晚期NSCLC一線治療的臨床試驗，證明了對我們臨床開發項目的信心。這些合作經過策略性設計，旨在利用各方的優勢，結合我們自身的研發能力與此類合作夥伴廣泛的商業及開發專業知識。我們認為，建立互惠合作的往績是推動我們管線開發的重要驅動力。

資深的發現與開發領導團隊，具有成功的首次上市藥物經驗

我們的創辦人呂博士及蘭博士有互補的技術專長，而且同樣有組建一支世界級研發團隊的願景，此團隊能夠提供及交付具有顯著全球市場價值的首次上市候選藥物。

我們的董事長兼聯合創辦人呂博士的領導經驗涵蓋從早期研發項目及技術平台建設到執行產品管線策略，以及企業募資。創辦本公司之前，呂博士曾擔任基石藥業的營運高級副總裁，領導公司創建初期管線的推進。在此之前，他曾擔任揚子江藥業及譽衡藥業的首席科學官，負責投資組合策略及執行。呂博士曾擔任無錫藥明康德生物業務單元的創辦人，業務的一部分後來成為中國的藥明生物。呂博士在美國惠氏製藥展開職業生涯，擔任項目團隊負責人，隨後轉至諾華，在美國建立了一個新型技術平臺進行領先優化及化合物特性分析。

作為一名經驗豐富的化學家及我們的聯合創始人兼首席執行官，蘭博士在我們的營運、項目執行及組織建設中角色重大。蘭博士為我們帶來豐富的跨境研究與開發經驗，涵蓋多家大型製藥公司，如美國的諾華及中國的江蘇恆瑞醫藥。蘭博士與呂博士在中國的揚子江藥業保持長時間的工作關係，更重要的是，他們同樣有在中國建立具有全球競爭力的創新生物技術公司的願景。

業 務

自我們成立以來，隨著我們關鍵管線計劃發展成熟，核心團隊也成長並表現出色。特別是，我們的核心產品GFH925(fulzerasib)是中國首款KRAS G12C抑制劑，自項目啟動到NDA批准僅用時六年，其中包括了與信達生物合作後的兩年半內IND至NDA批准時間。我們已將團隊妥善地整合到我們的專有開發系統內，系統涵蓋從研發到商業化所有環節。這亦反映了企業追求卓越，專注於跨職能協作及持續工藝優化。

我們已組建出一支全面的發現及開發領導團隊，成員具備藥物開發工藝每個關鍵方面的強大技術專長，涵蓋從早期發現到臨床開發及CMC。

我們的策略

通過全球臨床開發推進核心產品及領先候選產品

憑藉我們強大的內部臨床及開發能力，我們旨在通過各種臨床開發項目繼續高效推進核心產品。我們亦計劃通過擴大候選產品的適應症數量及聯用組合，最大化我們資產的治療價值。我們預期在核心產品及其他領先候選產品的開發上取得重大里程碑。

- **GFH925**。我們正在歐洲進行GFH925/cetuximab聯合療法的Ib/II期臨床試驗，預期於2025年第四季度完成試驗。我們計劃利用歐洲試驗的臨床結果申請在美國進行同一聯合療法的III期臨床試驗。我們於2025年2月就該聯合療法開展III期臨床試驗的潛在IND申請而言，與FDA進行了IND前溝通。獲批准後，我們擬於2025年第四季度在美國開始III期臨床試驗。此外，FDA已批准GFH925作為攜帶KRAS G12C突變的難治性轉移性CRC後線治療的III期臨床試驗的IND申請。
- **GFH375**。我們正在中國進行GFH375的I/II期臨床試驗，以評估其治療KRAS G12D突變的晚期實體瘤的安全性與療效。我們於2024年6月獲得國家藥監局的IND批准。我們於2025年1月完成了臨床試驗的I期部分，並於2025年2月啟動了II期部分。此外，我們已啟動另一項GFH375二期臨床試驗，作為PDAC的二線治療方案。

業 務

- **GFH312**。我們已分別在澳大利亞及中國完成GFH312在健康受試者中的I期臨床試驗。我們在美國已獲得GFH312用於治療PAD伴IC的II期臨床試驗的IND批准，並預期啟動II期臨床試驗，以評估GFH312單藥治療對PAD伴IC患者的安全性及療效。此外，我們於2024年11月向國家藥監局提交GFH312治療PBC的II期臨床試驗申請並於2025年5月獲得國家藥監局批准。我們計劃於2026年上半年啟動臨床試驗。

聚焦全面的RAS通路產品矩陣，推進並補充我們其他創新產品管線

我們致力於未來數年實踐及交出我們的RAS矩陣管線產品的重大發展里程碑。我們相信，預期里程碑有助我們鞏固在RAS靶向療法領域的地位及競爭優勢。

截至最後實際可行日期，我們的其他RAS矩陣候選產品目前處於臨床前階段，我們計劃將其推進至臨床階段，準備就緒後便提交IND申請。

我們會密切關注市場環境的發展及技術進步，以制定或調整其他管線產品（包括GFH009及GFH018）的未來臨床開發計劃。有關更多資料，請參閱「—我們的產品管線」及「未來計劃及[編纂]用途」。我們還會探索更多具有顯著市場潛力的藥物開發機會，特別是腫瘤、自體免疫性疾病及炎症性疾病領域，以補充我們的產品管線。我們的管線產品在我們保留獨家商業化權利的市場接近商業化時，我們便會確定商業化安排，並在有需要時與戰略夥伴合作，以進行適當的推廣並做到順暢的市場滲透。

通過廣泛及多元化的商業化安排、業務開發及管線開發合作，執行全球戰略

為最大化我們候選產品的獨特價值並充分變現其臨床潛力，我們會繼續積極與現有及潛在合作夥伴合作，探索適應症擴展及我們管線候選產品之間及與其他可能療法的聯合療法的潛在機會。

展望未來，我們計劃繼續並進一步與國內外領先製藥公司建立戰略合作夥伴關係，以擴大我們的地理覆蓋範圍，積極探索全球業務佈局，加速我們候選產品的全球開發，最終目標是最大化我們產品管線的價值。我們亦可能會探索未來研發部分候選產品的合作機會，從而提高成功開發產品的機會及有效利用我們的資源。

業 務

我們計劃採取多層次開發策略，以配合候選產品的開發狀況。我們可能會尋求並建立與國內外領先製藥公司的戰略合作夥伴關係，以利用其早期藥物發現、臨床開發及製造方面的經驗，加快產品開發進程。隨著我們的候選產品邁向臨床試驗後期階段及／或接近商業化，我們可能會與大型跨國公司或本地享負盛名的製藥公司進行授權轉讓安排，以在可能早期階段變現我們候選產品的商業價值。

我們預期整體業務發展工作將圍繞並最終使本公司獲得良好的品牌形象及知名度，實現我們產品的全球市場潛力，並最大化我們產品組合的商業價值。

建立符合GMP標準的製劑製造設施

我們擁有多元化的產品管線，包括小分子、功能性抗體協同偶聯物以及非降解類分子膠。作為一家生物製藥公司，我們專注於整個生物製藥行業價值鏈的全面與均衡發展。我們管線產品的臨床開發及商業化需要大量的製劑生產。為了利用我們已有的CMC能力，包括藥品及製劑生產，降低營運成本並涵蓋臨床開發過程的全週期，除了繼續與現有CMO或CDMO合作外，我們計劃開始建設符合GMP標準的製劑製造設施，以符合國際標準並增強我們的生產能力，特別是在構思管線產品製劑的能力。

我們相信，建設這樣的設施並加強我們的內部生產能力可確保我們的產品符合監管機構的臨床及市場批准要求，並進一步確立我們在開發高難度產品方面的優勢。截至最後實際可行日期，我們正在仔細制定設施建設計劃。

吸引、挽留及激勵我們業務職能的高素質人才

我們是一家生物製藥公司，從事藥品的開發及商業化。僱員是我們增長策略及能否開發及商業化創新藥物的關鍵，因此，我們將繼續招聘、培訓、晉升及留在製藥及生物科技行業具有相關背景及經驗的人才。為全力支持我們的持續增長，我們會繼續加大投入以吸引及留住業務營運不同方面的全球頂尖人才，包括發現、研究與開發、製造及商業化。這個措施是我們豐富人才庫策略中的關鍵部分。此外，我們會繼續培養合作與效率的文化，並優化我們的組織結構，以賦能領導者及團隊成員負責工

業 務

作成果，並獎勵他們的貢獻。因此，通過投資於員工的高等教育，我們不僅提升他們的專業知識和技能，亦在我們的組織內培養持續學習及創新的文化。此舉確保我們的團隊在行業知識和專業技能方面保持領先地位，大大助益我們的研究、開發及整體業務表現。

我們的產品管線

截至最後實際可行日期，我們已建立一條多樣化及創新的管線，擁有八款管線產品。我們的管線計劃中有相當一部分圍繞針對RAS家族成員的療法，這些成員是細胞信號轉導過程中的關鍵調節者，通過刺激或抑制下游蛋白質來實現對細胞生長、分化及存活的調控。尤其是，我們的核心產品之一GFH925 (*fulzerasib*，以達伯特®的品牌名稱上市) 已在中國獲准商業化，用於治療NSCLC。截至最後實際可行日期，就開發狀態而言，我們的另一款核心產品GFH375是最先進的口服生物可利用KRAS G12D抑制劑之一。除了RAS，我們還探索自體免疫及炎症性疾病的治療選擇，包括我們的候選產品GFH312，以及其他癌症相關療法。我們相信，如此多樣化的管線產品線反映我們致力創新，並通過先進的治療方法滿足各種醫療需求。下圖概述截至最後實際可行日期我們的管線候選產品的開發狀態。

業 務

化合物	靶點	給藥方式	適應症	臨床前	IND	1期	II期	III期	NDA	主要監管機構	預期未來里程碑	商業權利	合作夥伴
腫瘤：RAS為重點													
★GFH925	KRAS G12C	口服	晚期NSCLC (一線、聯合) ⁽¹⁾						FDA, EMA ⁽²⁾	2025年第4季度 進入III期	全球 (大中華地區以外)		Innovent 信達生物藥物
★GFH375	KRAS G12D	口服	晚期IPDAC、 NSCLC及CRC ⁽³⁾					國家藥監局	2025年第4季度 進入關鍵性臨床試驗	大中華地區		VIVERASTEM	
GFH276	泛Ras	口服	晚期實體瘤					/	2025年下半年 取得IND批准	全球			
GFS784	ADC (新有效載荷)	注射	晚期實體瘤					/	2026年第1季度 提交IND申請	全球			
腫瘤：其他													
GFS202A	GDF15/IL-6	注射	惡病質					國家藥監局	2026年 下半年進入III期	全球			
GFH009	CDK9	注射	晚期AML ⁽⁴⁾					國家藥監局	2025年下半年 進入關鍵性臨床試驗	大中華地區		TELLAS	
GFH018	TGF-β RI	口服	多種晚期實體瘤					國家藥監局、 台灣FDA-TGA ⁽⁵⁾	*	全球			
免疫													
GFH312	RIPK1	口服	PBC					國家藥監局	2026年 上半年進入III期 ⁽⁶⁾	全球			
			PAD伴PC					TGA、FDA ⁽⁷⁾	*	全球			

★ =核心產品

NSCLC：非小細胞肺癌
CRC：結直腸癌
AML：急性髓系白血病
PBC：外週動脈疾病
IC：間歇性跛行
PAD：原發性膽汁性膽管炎

ADC：抗體偶聯藥物
PDAC：胰腺導管腺癌

*：目前正評估競爭格局及制定未來臨床開發計劃。

業務

附註：

- (1) 根據默克協議，GFH925/cetuximab聯合療法的臨床試驗所用的cetuximab由默克免費提供。有關更多資料，請參閱「業務－主要合作及授權安排－默克協議」。默克協議僅規定供應用於歐盟臨床試驗的cetuximab。cetuximab於2004年在美國及歐盟獲得監管批准，用於治療EGFR表達、RAS野生型轉移性CRC患者。cetuximab分別於2006年及2004年在美國及歐盟獲得監管批准，用於治療頭頸部鱗狀細胞癌患者。
- (2) GFH925/cetuximab聯合療法的Ib期及II期臨床試驗已在歐盟進行。我們計劃在美國申請GFH925/cetuximab聯合療法的III期臨床試驗，並於2025年2月就我們計劃的IND申請與FDA召開IND前會議。我們亦計劃在EMA監管區域內的選定成員國提交GFH925/cetuximab聯合療法的III期臨床試驗的臨床試驗申請。
- (3) 我們授予Verastem選擇權，以在指定的選擇權行使期內獲得在大中華區以外地區開發和商業化GFH375的獨家許可。於2025年1月，Verastem行使選擇權，以獲得在大中華區以外地區開發和商業化GFH375的獨家許可。
- (4) 我們授予SELLAS獨家（包括我們）、可分授和須支付特許權使用費的權利及授權，以開發、製造和商業化GFH009，用於大中華區以外的全球所有治療和診斷用途。
- (5) GFH018的臨床試驗為採用單一試驗方案、在多個地點進行的單一試驗。
- (6) 我們已在中國完成GFH312於健康受試者中的一期臨床試驗。2025年3月，我們向國家藥監局提交GFH312用於治療PBC的二期臨床試驗的IND申請，並於2025年5月獲得批准。我們計劃於2026年上半年啟動GFH312治療PBC的二期臨床試驗。
- (7) 我們已在澳大利亞完成GFH312於健康受試者中的一期臨床試驗，且無計劃在澳大利亞進行後續臨床試驗。2022年7月，我們向FDA提交二期臨床試驗的IND申請，內容包含GFH312在澳大利亞的一期臨床試驗結果，該試驗針對伴有IC的PAD患者。基於澳大利亞一期臨床試驗結果，FDA於2022年8月批准我們的IND申請。

業 務

我們的RAS矩陣管線產品

核心產品GFH925：KRAS G12C小分子抑制劑

概覽

GFH925（又名fulzerasib）在中國以達伯特®的品牌名稱上市，是一款自主發現的強效及高選擇性的小分子抑制劑，針對KRAS蛋白第12位甘氨酸至半胱氨酸突變（「G12C」）。它對KRAS G12C突變腫瘤顯示出顯著的活性。根據弗若斯特沙利文的資料，KRAS是人類癌症中最常見的突變癌基因之一，而G12C是KRAS基因中非常常見的突變，佔NSCLC中所有KRAS突變的40%。

GFH925單藥治療於2023年1月及2023年5月分別獲得國家藥監局授予兩項BTD，用於治療晚期KRAS G12C突變型NSCLC及CRC患者。2024年8月，國家藥監局批准了GFH925用於治療NSCLC的NDA，使之成為中國首款及全球第三款獲批的KRAS抑制劑。信達生物在獲批當月後即在中國內地開始GFH925的商業化銷售。根據信達生物與本公司的協議，信達生物是GFH925大中華區的MAH。有關更多資料，請參閱「—授權、權利及義務」。我們正在海外地區推進GFH925的臨床開發，以釋放其治療潛力，包括作為聯合cetuximab用於攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC的一線治療，目前於歐洲正處於Ib/II期臨床試驗階段。

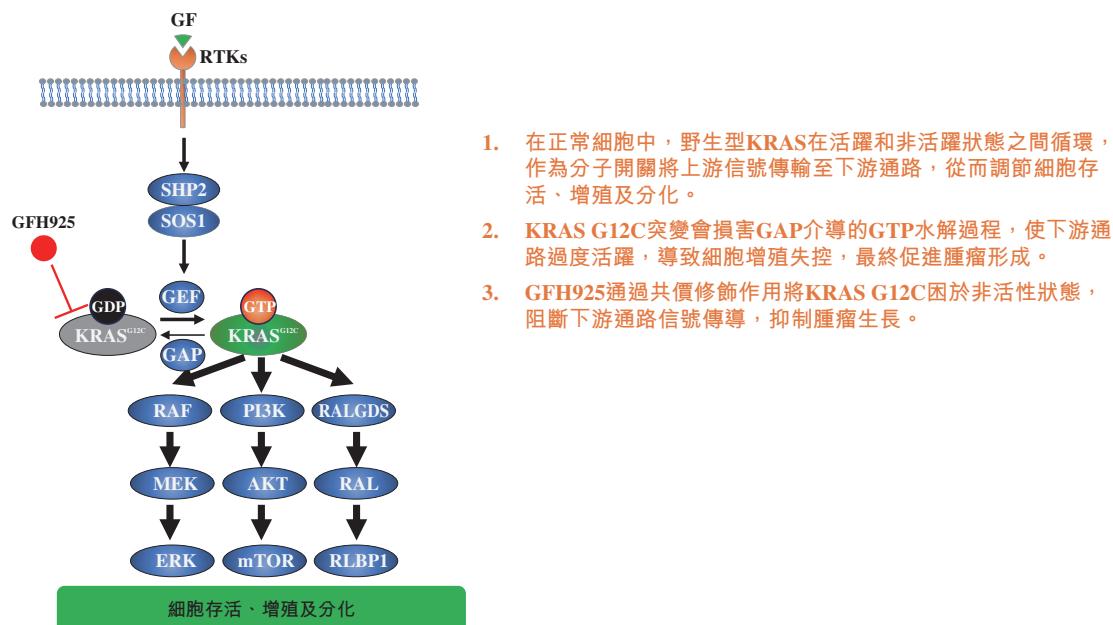
作用機制

RAS表現出三磷酸鳥苷酶（「GTPase」）活性。GTPase與核苷三磷酸鳥苷（「GTP」）結合，並在稱為水解的過程中從GTP中移除一個磷酸基團，以生成二磷酸鳥苷（「GDP」）。RAS在細胞信號轉導過程中於「活化」（與GTP結合）及「失活」（與GDP結合）狀態之間循環，以刺激或抑制下游蛋白，從而調節細胞的生長、分化及存活。三個RAS基因編碼蛋白異構體，即KRAS、Harvey Ras（「HRAS」）及神經母細胞瘤Ras（「NRAS」）。KRAS為人類癌症中最常見的突變癌基因之一。根據弗若斯特沙利文的資料，KRAS突變在接近90%的胰腺癌、30至40%的結腸癌及15至20%的肺癌患者中被檢測到。這些突變通常與對靶向療法的耐藥性及癌症患者的不良結果有關。根據弗若斯特沙利文的資料，G12C是KRAS基因中最常見的突變之一，約佔所有KRAS突變的15%，也是NSCLC中最普遍的KRAS突變。KRAS G12C變異促進腫瘤細胞擴散及存活。

業 務

GFH925是一種小分子，通過共價、不可逆地修飾KRAS G12C蛋白中的半胱氨酸殘基，對KRAS G12C突變位點表現出高度選擇性的抑制效果。與可逆抑制劑不同，GFH925通過與突變的半胱氨酸殘基形成化學鍵而發揮作用，該鍵一旦在細胞內形成便無法斷裂。以此方式，GFH925阻礙GTP/GDP交換，這是通路激活的關鍵步驟，並干擾突變KRAS蛋白與下游蛋白的相互作用。通過下調KRAS蛋白的活化水平，GFH925進而下調下游信號通路，有效誘導腫瘤細胞凋亡及細胞週期阻滯，達到高效的抗腫瘤效果。

下圖說明GFH925的作用機制：



資料來源：公司資料

縮寫：*ERK*：細胞外信號調節激酶；*GAP*：GTP酶激活蛋白；*GER*：鳥嘌呤交換因子；*GF*：增長因子；*MEK*：*MAPK/ERK*；*mTOR*：雷帕黴素機制靶點；*PI3K*：磷酸肌醇3-激酶；*RAF*：快速加速纖維肉瘤；*RALGDS*：*Ral*鳥嘌呤核苷酸解離刺激因子；*RLBP1*：視黃醛結合蛋白1；*RTK*：受體酪氨酸激酶；*SHP2*：*SH2*結構域磷酸酶2；*SOS1*：基因*SOS1*

業 務

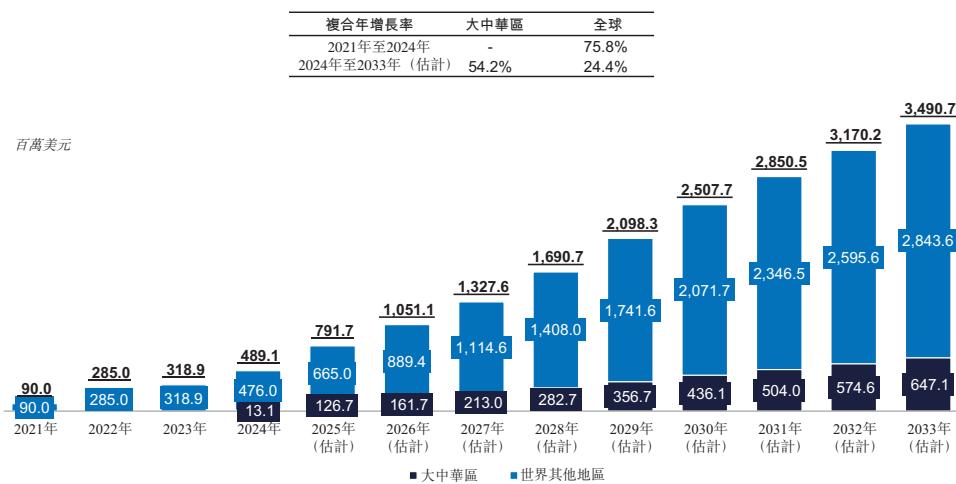
市場機遇及競爭¹

RAS藥物市場競爭日益激烈，主要參與者如Mirati（於2024年被百時美施貴寶（紐約證券交易所：BMY）收購）及Revolution Medicines（納斯達克：RVMD）正在積極擴展其RAS矩陣。KRAS基因中最常見的突變之一是G12C，約佔所有KRAS突變的15%，也是NSCLC中最普遍的KRAS突變變異。KRAS G12C突變在約13%的NSCLC及3%至4%的CRC以及其他實體瘤中發生。

GFH925(fulzerasib)是首種獲得中國商業化批准的KRAS G12C抑制劑藥物。截至最後實際可行日期，全球已有四種其他KRAS G12C抑制劑(adagrasib、sotorasib、garsorasib和glecirasib)藥物獲批。其中，garsorasib、glecirasib及fulzerasib已於同日獲得中國商業化批准。截至最後實際可行日期，全球有超過20種KRAS G12C抑制劑候選藥物正在進行臨床開發。

隨著已商業化的KRAS G12C抑制劑藥物持續進行市場滲透及新藥物開發，全球KRAS G12C抑制劑藥物市場預期將由2024年的489.1百萬美元迅速增長至2033年的3,490.7百萬美元，複合年增長率為24.4%。下圖載列2021年至2033年KRAS G12C抑制劑藥物全球市場規模的歷史及預測數據。

全球KRAS G12C抑制劑藥物市場，2021年至2033年（估計）



資料來源：弗若斯特沙利文分析

附註

1. 本分節載列的市場詳情及統計數據均摘自弗若斯特沙利文編製的一份報告。

業 務

我們正在推進GFH925的海外臨床開發，以釋放其治療潛力，包括作為一線療法與cetuximab聯合用於治療晚期NSCLC的Ib/II期臨床試驗，以及作為單藥療法用於治療難治性轉移性CRC的後期療法。

在NSCLC中已識別的常見驅動基因中，KRAS突變是最普遍的突變之一，約佔病例的20%，而單是KRAS G12C突變就存在於約13%的所有NSCLC病例。全球NSCLC的發病人數由2019年的1,937.6千人增加至2024年的2,203.5千人，預期到2032年將進一步增加至2,743.2千人。中國NSCLC的發病人數由2019年的830.2千人增加至2024年的946.7千人，預期到2033年將進一步增加至1,119.3千人。中國肺癌的五年生存率與美國相近，約為20%，顯著低於其他主要癌症的生存率。低生存率及治療不足突顯出改善治療方案的迫切需求。在現有的治療方案下，許多患者病情快速發展及結果未如理想，而且現時缺乏針對NSCLC中KRAS突變的靶向療法。GFH925(fulzerasib)成為中國首款商業化的KRAS G12C抑制劑藥物，為攜帶KRAS G12C突變的患者提供新的解決方案，並有可能填補該突變靶向療法的空白。然而，作為KRAS G12C抑制劑，GFH925並非設計或預期用於消除與其他已獲批的KRAS G12C抑制劑藥物有關的耐藥性或若干副作用(如胃腸道毒性)。有關GFH925與其他已獲批的KRAS G12C抑制劑藥物的比較，請參閱「行業概覽－KRAS G12C藥物概覽－對GFH925市場潛力及認可度的影響」。

RAS是CRC中最常見的突變癌基因之一，而單是KRAS G12C突變就出現在約3至4%的CRC發病人數中。全球CRC發病人數由2019年的1,849.1千人增加至2024年的2,005.2千人，預期到2033年將進一步增加至2,472.6千人。在中國，CRC的發病人數由2019年的477.1千人增加至2024年的542.4千人，預期到2033年將進一步增加至642.0千人。CRC是全球第二大致命及第三大最常確診的癌症。年輕人口CRC的發病人數亦正在上升。我們認為GFH925可能是晚期CRC中一個有價值的治療方案。

GFH925的優點

GFH925(fulzerasib)是中國第一款獲批用於治療NSCLC的KRAS G12C抑制劑。我們認為GFH925具有以下優點：

業 務

對KRAS G12C蛋白突變體的高選擇性抑制

在評估GFH925與人類KRAS重組蛋白結合的臨床前研究中，觀察到GFH925對KRAS G12C蛋白第12位半胱氨酸位點的選擇性共價修飾。值得注意的是，除了KRAS G12C中的G12C位點外，未在KRAS野生型蛋白的任何半胱氨酸位點檢測到共價修飾。此外，GFH925對人類KRAS G12C重組蛋白中的核苷酸交換呈劑量依賴性抑制作用，其半抑制濃度（「IC₅₀」）為 29 ± 3 nM。重要的是，GFH925對KRAS野生型蛋白未表現出抑制活性。我們相信在該等臨床前研究中，GFH925具有高效力，能夠選擇性地靶向KRAS G12C突變蛋白。

良好的安全性特徵

GFH925的良好安全性特徵已在臨床試驗中得到證實。例如，在支持GFH925 NDA批准的中國臨床試驗中，並無出現在FDA批准的KRAS G12C抑制劑觀察到的3級或以上的QT間期延長或腎功能損害，這些分別是心臟安全性及藥物清除的重要指標。根據報告數據，儘管並未在臨床試驗中進行頭對頭比較，也可得知治療相關不良事件的發生率也低於另一款FDA批准的KRAS G12C抑制劑。

在使用斯普拉格道利大鼠及比格犬模型的臨床前研究中，GFH925亦顯示出良好的安全性特徵。具體而言，GFH925對斯普拉格道利大鼠的中樞神經系統或呼吸系統沒有影響。在比格犬的28天重複劑量毒性測試中，此藥對心血管參數沒有影響，也不影響心電圖參數。

已證實的抗腫瘤作用

GFH925顯示出對攜帶KRAS G12C突變的NSCLC患者的抗腫瘤效果。例如，在支持NDA批准的單臂註冊性II期臨床試驗中，截至數據截止日期2023年12月13日，116名患者中確認的ORR為49.1%，DCR為90.5%。截至同日，中位PFS為9.7個月，中位OS為13.3個月。中位DoR尚未達到。雖然未進行頭對頭試驗，但這些數值似乎優於另外兩款FDA批准的選擇性KRAS G12C抑制劑(sotorasib及adagrasib)在治療NSCLC中的表現，其中ORR分別為37.1%及42.9%，中位PFS分別為6.8個月及6.5個月。

在臨床前小鼠異種移植腫瘤模型中，以腫瘤大小測量，GFH925在控制腫瘤生長方面表現出明顯活性。在臨床前研究中，GFH925的腫瘤抑制效果與FDA批准的KRAS G12C抑制劑相似或更佳。

業 務

聯合療法可能達到更佳臨床結果

雖然RAS是其相關細胞信號通路中的關鍵組成部分，但這些通路中還有其他潛在成藥靶點，與RAS聯合治療可能會產生更好的通路抑制效果，並可能帶來更有利的臨床結果。例如，在我們為評估GFH925/cetuximab聯合療法（作為攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC的一線療法）的安全性及療效於歐洲進行的Ib/II期臨床試驗中，截至2024年ASCO截止日期，33名患者的ORR為81.8%，DCR為100%。此外，聯合療法亦表現出良好的安全性，進一步顯示其作為具有競爭力及潛在優勢的治療方案的潛力。這些結果提供了GFH925與cetuximab協同效應的初步證據，與GFH925單藥療法或現有的PD-(L)1藥物單獨或聯合化療的治療方案相比，這種協同效應可能具有理想的抗腫瘤療效。根據弗若斯特沙利文的資料，按臨床開發狀態計，我們正在研究為治療NSCLC的GFH925與cetuximab的聯合療法是第一批同時靶向KRAS G12C及EGFR的療法之一。

臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們保留GFH925在大中華區以外司法權區的所有權利，並在歐洲進行GFH925與cetuximab聯合的臨床開發。在大中華地區，我們已將GFH925的開發、生產及商業化權利獨家授予信達生物。信達生物是GFH925在大中華區的MAH。然而，信達生物並未以任何角色參與或涉及GFH925在歐盟及美國的臨床試驗。有關更多資料，請參閱「—授權、權利及義務」。下表載列我們正在進行的GFH925臨床試驗以及支持NDA批准的GFH925在中國完成的臨床試驗概覽：

研究編號	期數	研究設計	地點	對象	狀態	實際患者入組
GFH925X0201 (由我們申辦)	Ib/II	評估GFH925與 cetuximab 聯合的 安全性、 耐受能力、 PK及療效	EMA監管區域 內的地點 (希臘、 意大利、 西班牙)	攜帶KRAS G12C突變的 晚期NSCLC 患者	II期臨床試驗 正在進行中 ¹	截至2024年 4月25日， Ib期臨床 試驗有六人， II期臨床試驗 有41人 ²

業 務

研究編號	期數	研究設計	地點	對象	狀態	實際患者入組
GFH925X1101 (由我們發起， 隨後由信達 生物申辦).....	I/II	評估GFH925的 安全性、 耐受性、 療效及PK	中國內地	攜帶KRAS G12C突變的 晚期實體瘤 患者	已完成	不少於293人 (基於 fulzerasib 標籤)

附註：

- (1) 資料審查小組審查Ib期數據，確認所選劑量的安全性，並允許II期根據已批准臨床試驗方案於2023年10月進行。
- (2) 理論上就2024年美國臨床腫瘤學會(「ASCO」)而言，截至2024年4月19日(即2024年ASCO截止日期)，Ib期臨床試驗有六名患者入組，而II期臨床試驗有40名患者入組。

以下載列GFH925關鍵臨床試驗的概覽：

GFH925X0201 (KROCUS)：一項Ib/II期臨床試驗，評估GFH925聯合cetuximab在未經治療攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者中的安全性、耐受性、PK及療效，由我們申辦

此試驗是一項多中心、開放標籤的Ib/II期臨床試驗。試驗包括兩部分：Ib期部分及II期部分。這兩個部分是有不同設計、目標及終點的獨立臨床試驗，而如何進行至II期部分的設計及機制(在GFH925與cetuximab聯合療法的安全性由Ib期部分確認後)則包含在同一臨床試驗方案中，該方案已獲得EMA監管區域內國家的相關衛生機構的批准。

Ib期部分是一項安全性確認試驗，評估特定劑量水平GFH925與cetuximab聯合使用的安全性及耐受性。Ib期部分產生的安全性數據會由數據審查小組審查，此小組由主要研究者、CRO醫學監察員及我們(作為臨床試驗申辦人)組成，以在開始II期部分之前確認安全性。Ib期聯合療法的安全性得到確認後，II期的患者入組便會啟動。

Ib期臨床試驗

試驗設計。在Ib期臨床試驗中，六名患者入組接受GFH925與cetuximab的聯合治療以確認安全性。根據其FDA批准的處方資料，cetuximab的推薦劑量為每兩週一次500 mg/m²。GFH925以600 mg劑量、每日兩次(「BID」)給藥，根據首次人體GFH925X1101臨床試驗，這個劑量已確定為GFH925單藥治療的II期推薦劑量

業 務

(「**RP2D**」)。治療週期定義為28天。第一週期產生的安全數據設計會由數據審查團隊審核。根據MSC相關衛生部門批准的KROCUS研究臨床試驗方案，本次Ib期臨床試驗是與主管部門監管的典型I期臨床試驗相當的獨立完整試驗。

雖然先前臨床試驗作為單一藥劑的結果促成了我們選擇的GFH925聯合療法初始劑量，但臨床試驗方案規定，如果Ib期臨床試驗的安全性結果顯示有需要，GFH925的劑量水平應予調低。特別是，如果GFH925在600 mg BID劑量水平的安全性未能確認，則可能在II期臨床試驗開始前探索低於600 mg BID的一個或多個GFH925劑量水平的聯合療法。因此，我們將此Ib期臨床試驗視為安全性確認試驗，同時也帶有劑量探索／確認的目的。

Ib期臨床試驗的主要目標是評估GFH925與cetuximab聯合用藥在晚期KRAS G12C突變型NSCLC患者中的安全性及耐受性。Ib期臨床試驗的次要目標是評估GFH925與cetuximab聯合使用的PK及初步療效。

Ib期臨床試驗的主要終點是評估不良事件(「**AE**」)、嚴重不良事件(「**SAE**」)的發生率，以及實驗室參數、生命體徵、體格檢查及心電圖的變化。Ib期臨床試驗的次要終點是評估GFH925的血漿濃度及PK參數，以及最佳總體緩解(「**BOR**」)、緩解持續時間(「**DoR**」)、緩解所需時間(「**TTR**」)、無進展生存期(「**PFS**」)及總生存期(「**OS**」)。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i)年齡18歲或以上的男性或女性患者；(ii)由研究者判斷預期壽命超過三個月的患者；(iii)組織學或細胞學認為KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者；(iv)器官功能充足的患者；及(v)先前抗腫瘤治療的毒性已恢復至基線水平或不良事件共同術語標準1級(神經毒性或脫髮不超過2級)的患者。此試驗的關鍵排除標準包括但不限於：(i)臨床顯著性心血管疾病患者；(ii)活動性中樞神經系統轉移及／或癌性腦膜炎患者；(iii)臨床顯著性胃腸道疾病患者；(iv)未受控制的全身性疾病患者；或(v)在治療開始前四週內接受過大手術的患者。

IND批准範圍。KROCUS研究——一項針對意大利、西班牙和希臘未經治療的攜帶KRAS G12C突變的晚期非小細胞肺癌患者，結合cetuximab進行的GFH925 Ib/II期試驗——已分別於2023年2月(意大利)、2023年2月(西班牙)和2023年6月(希臘)獲得相關監管機構的批准。根據批准的試驗方案，該聯合療法旨在作為一線治療進行評估。然而，主管機構未要求且試驗方案未包括在此Ib/II期研究中進行頭對頭比較。我們計劃在計劃中的關鍵試驗中進行頭對頭比較。

業 務

試驗狀態。Ib期臨床試驗於2023年4月啟動。第一名患者於2023年4月完成給藥。所有六名入組患者於2023年9月完成了一個28天的治療週期，且所有六名患者均可接受安全性評估。於2023年10月，根據臨床試驗方案的要求，Ib期的主要終點已達到，且數據審查團隊已完成Ib期臨床試驗的安全性確認。

以下概要簡述數據審查小組根據臨床試驗方案規定審查的安全性數據。

安全數據。在第一個治療週期中，一名患者出現與GFH925及cetuximab相關的3級乏力，符合臨床試驗方案中列出的預定毒性標準。未發生其他預定毒性。截至數據截止日期2023年10月10日，未曾發生致命的治療引發的不良事件或治療相關嚴重不良事件。四名患者(66.7%)至少發生一件治療相關不良事件，大部分不良事件為1級或2級。一例報告3級乏力及一例3級皮疹與GFH925及cetuximab有關。3級皮膚龜裂未被評估為與GFH925相關。除了那些3級治療相關不良事件外，未獲報告其他3級或更嚴重的治療相關不良事件。Ib期臨床試驗中並無發現任何意外的安全信號。整體而言，結果顯示聯合療法安全性良好。

對啟動II期臨床試驗無異議

根據EMA監管區域內相關衛生機構批准的臨床試驗方案，於2023年10月，由多數獨立方(包括五名主要研究者、一名CRO醫療監察員代表以及我們兩名代表(作為醫療及生物統計代表))組成的數據審查團隊審查了Ib期臨床試驗的結果，確認了聯合療法選定劑量的安全性，並同意可以進行II期臨床試驗。所有數據審查團隊成員均須投票。若無法達成一致意見，則按多數票原則作出決定；當成員數為偶數時，首席主要研究者可投兩票以打破僵局。我們相信，數據審查團隊具備相關經驗，以根據EMA監管框架就完成臨床試驗作出結論。同類數據審查團隊或數據監查委員會的授權，已獲ICH E6 (R3)指南關於藥物臨床試驗質量管理規範及《歐盟臨床試驗法規》認可。請參閱「法規－歐盟法律及法規概覽」。臨床試驗方案及所有後續修訂均已獲得相關衛生機構授權，且根據已授權的臨床試驗方案，數據審查團隊獲授權審查安全數據，並確認RP2D。因此，數據審查團隊的授權已獲得相關當局的認可。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，獲批臨床試驗方案並無要求我們在啟動II期臨床試驗前與相關衛生機構或EMA進行溝通，因此我們並未進行此類溝通，符合類似情況下的常見做法。於2024年6月，我們向EMA維護的臨床試驗信息系統（「CTIS」）提交了一份重大修改申請，其中包括研究人員製作的GFH925手冊最新版本，內容包含(1) Ib期臨床試驗的PK數據及(2)截至2024年1月31日27名接受GFH925/cetuximab聯合治療患者的最新結果，包括安全性結果。上述27名患者包括6名參與已完成Ib期臨床試驗的患者。截至最後實際可行日期，該等修改已獲授權進行，我們並未接到相關醫療機構或EMA對正在進行的II期臨床試驗的任何異議，亦未通過CTIS接到MSC對開始II期臨床試驗的任何異議或拒絕。

II期臨床試驗

試驗設計。最多45名患者接受GFH925的600 mg BID劑量，此劑量已在Ib期臨床試驗中確認安全，並與每兩週一次、每次500 mg/m²的cetuximab聯合使用，以28天為一個週期評估療效。II期臨床試驗的主要終點是評估總緩解率（「ORR」）。次要終點是評估(i)疾病控制率（「DCR」）、DoR、TTR、PFS及OS；(ii) AE及SAE的發生率；(iii) 實驗室參數、生命體徵、身體檢查及心電圖的變化；(iv) GFH925的谷濃度；及(v)接近最大濃度時間（「T_{max}」）的GFH925濃度。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i)年齡18歲或以上的男性或女性患者；(ii)由研究者判斷預期壽命超過三個月的患者；(iii)組織學或細胞學認為KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者；(iv)器官功能充足的患者；及(v)先前抗腫瘤治療的毒性已恢復至基線水平或不良事件共同術語標準1級（神經毒性或脫髮不超過2級）的患者。此試驗的關鍵排除標準包括但不限於：(i)臨床顯著性心血管疾病患者；(ii)活動性中樞神經系統轉移及／或癌性腦膜炎患者；(iii)臨床顯著性胃腸道疾病患者；(iv)未受控制的全身性疾病患者；或(v)在治療開始前四週內接受過大手術的患者。

試驗狀態。II期臨床試驗於2023年10月啟動。截至2024年ASCO截止日期，共有40名患者接受了GFH925/cetuximab聯合治療。我們預期於2025年第四季度完成II期臨床試驗。

業 務

療效數據。大部分患者(95.0%)診斷為IV期疾病，其中13名(32.5%)患者有腦轉移。截至2024年ASCO截止日期，共有33名患者至少接受過一次獲提供的治療後腫瘤評估。這33名患者的ORR為81.8%，其中一例為完全緩解，DCR為100%。十名腦轉移的患者中，七名(70.0%)獲得部分緩解。結果顯示GFH925聯合cetuximab作為KRAS G12C突變NSCLC一線治療具有良好療效。

截至2025年1月14日，共有47名患者入組，其中45名患者至少進行過一次治療後腫瘤評估：ORR達80%，DCR達100%。治療後評估顯示，3名患者實現完全緩解；另外33名患者實現部分緩解，其中1名患者腫瘤縮小100%；57.8%的患者腫瘤縮小≥50%。截至數據截止日期，中位隨訪時間為12.8個月，中位無進展生存期為12.5個月。入組患者中的34%存在基線腦轉移，在至少進行過一次治療後腫瘤評估的腦轉移患者中，根據RECIST 1.1，ORR為71.4%；腦轉移患者的所有非靶病灶在治療過程中消失或保持穩定，5名患者的腦靶病灶出現縮小。數據亦顯示，在一線KRAS突變的NSCLC治療中，聯合療法比免疫療法或化學免疫療法具有更優越的治療潛力：在KROCUS研究中，不同PD-L1表達的亞組均觀察到一致的緩解率；由於STK11及KEAP1已被確定與免疫療法反應較低及一線NSCLC SOC預後較差相關，值得注意的是，在KROCUS研究中，STK11或KEAP1野生型患者與STK11或KEAP1共突變患者之間發現了相似的反應。上述II期試驗結果在2025年ELCC年會的微型口頭報告環節以最新摘要的形式呈現。

安全數據。截至2024年ASCO截止日期，在接受GFH925/cetuximab聯合療法的40名患者中，35名患者(87.5%)發生各級TRAE。七名患者(17.5%)發生3級TRAE，而聯合療法的唯一治療相關嚴重不良事件評估為與GFH925無關。3級TRAE包括皮疹、乏力、瘙癢、眼部感染、皮膚乾燥、皮膚龜裂及輸液相關反應。分別有一名患者(2.1%)及四名患者(10.0%)因TRAE需要減少GFH925劑量或暫時中斷治療，但沒有患者永久終止GFH925治療。三名患者(7.5%)因TRAE而終止cetuximab治療。整體而言，結果顯示聯合療法具有良好的安全性。上述II期臨床試驗結果在2024年美國臨床腫瘤學會(「ASCO」)年會上以重磅口頭報告形式發表。

截至2025年1月14日，聯合療法顯示出良好的安全性／耐受性，治療二線及以上NSCLC時，其TRAE發生率低於fulzerasib單藥療法；且三級或以上TRAE發生率顯著低於fulzerasib療法。87.2%的患者發生TRAE，且大多數TRAE為1-2級；14.9%的患者經歷至少一次3級TRAE；無4-5級TRAE。2名患者出現治療相關嚴重不良事件

業 務

(「TRSAE」)，且TRSAE被評估為僅與cetuximab相關；3名患者出現與fulzerasib無關的TRAЕ，從而導致停藥。KROCUS研究表明，於不同一線G12C突變NSCLC聯合研究中，停藥或減少劑量的發生率相對較低。與fulzerasib或cetuximab作為單一藥劑相比，未發現新的安全性信號。上述II期試驗結果在2025年ELCC年會的微型口頭報告環節以最新摘要的形式呈現。

GFH925X1101：一項I/II期臨床試驗，評估在中國內地KRAS G12C突變晚期實體瘤患者的安全性、耐受性、PK及療效(由信達生物申辦並由我們最初啟動)

概覽。這項試驗是一項多中心、非隨機、開放標籤、單臂I/II期臨床試驗。Ia期臨床試驗的主要目標是評估GFH925在攜帶KRAS G12C突變的晚期實體瘤患者中的安全性及耐受性，並確定GFH925的最大耐受劑量（「MTD」）及／或RP2D。Ib期臨床試驗的主要目標是評估GFH925在晚期結直腸癌或其他KRAS G12C突變腫瘤患者中的療效。II期臨床試驗的主要目標是評估GFH925在攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者中的療效。

我們領導及負責GFH925的所有臨床前開發，並於2021年7月獲得國家藥監局對本公司GFH925X1101的IND批准。籌備臨床試驗及訂立GFH925授權協議前，我們積極與牽頭主要研究者識別及確定安排詳情。我們亦在中國多個省份安排了8個臨床試驗機構，並將其中一些臨床試驗機構的資料提交倫理委員會審批，於2021年8月啟動了一個臨床試驗機構。信達生物後來支持臨床合作，將試驗由我們最初安排8個臨床試驗機構擴大到總共55個臨床試驗機構。

簽署GFH925授權協議後，信達生物成為GFH925X1101試驗在中國的申辦人，全權負責GFH925在大中華地區的開發及商業化。然而，我們保留在管理CMC相關工藝中的重要角色，包括監督工藝開發、與主要利益相關者達成協議，以及選擇合適的供應商以確保試驗順利執行。信達生物將持續向本公司支付藥品供應的款項，付款金額將根據支持試驗開發需要的數量而定。有關信達生物協議的其他資料，請參閱下文「一授權、權利及義務」。

II期臨床試驗的臨床結果支持GFH925在中國獲得用於治療攜帶KRAS G12C的晚期NSCLC的NDA批准。

業 務

II期臨床試驗的設計。 II期臨床試驗共入組116名帶有KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者。所有患者接受GFH925治療，劑量為每次600 mg，每日兩次口服，直至出現不可耐受毒性或疾病進展。

II期臨床試驗的主要終點是ORR。次要終點包括：(i) DCR、DoR、TTR、PFS及OS，6個月及12個月的疾病無進展率，以及12個月的生存率；(ii) AE、SAE、導致治療暫停的AE及導致治療中止的AE的發生率及嚴重程度；及(iii)患者多次給藥後的血漿濃度，包括谷濃度。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i)在簽署知情同意書時年齡為18歲或以上的患者；(ii)至少有一個可測量病灶的患者；及(iii)預期生存時間為12週或以上的患者。試驗的關鍵排除標準包括但不限於：(i)具有顯著心血管系統疾病的患者；(ii)被研究人員斷定為不穩定的腦轉移患者；(iii)具有顯著胃腸道疾病的患者；(iv)具有顯著急性或慢性感染的患者；或(v)對該藥物或其製劑的任何成分過敏的患者。

II期臨床試驗的療效數據。 截至數據截止日期2023年12月13日，116名患者的確認ORR為49.1%，DCR為90.5%。中位DoR尚未達到，75.8%及53.7%患者分別在6個月及12個月時有DoR。中位TTR為1.38個月，中位PFS為9.7個月。中位OS為13.3個月，6個月及12個月的OS分別為81.8%及54.4%。

GFH925的安全性數據。 301名患者的結果被用於GFH925的安全性分析。92.2%患者出現TRAЕ。大多數TRAЕ為1級至2級。最常見的TRAЕ包括貧血、丙氨酸氨基轉移酶升高、天門冬氨酸氨基轉移酶升高、血膽紅素升高、乏力、蛋白尿、低蛋白血症、瘙癢、水腫及 γ -谷氨酰轉移酶升高。3級及以上常見的AE包括貧血、 γ -谷氨酰轉移酶升高、虛弱、肝功能障礙、血鹼性磷酸酶升高及淋巴細胞計數減少。14.0%的患者發生SAE，2.7%的患者出現導致停藥的AE。分別有32.6%及18.3%的患者經歷了導致停藥和劑量減少的AE。

以上臨床療效及安全性數據已列入GFH925在中國的藥品說明書。

臨床開發計劃

我們的GFH925海外臨床開發，一直聚焦於將GFH925/cetuximab聯合療法作為NSCLC的一線治療方法，而非將GFH925作為單藥療法。這是因為當我們啟動GFH925的臨床開發時，在美國等中國以外的多個地區，若干靶向KRAS G12C突變的藥物（如sotorasib及adagrasib）作為單藥療法已獲得監管批准，作為二線或後線治療的標準療法用於治療NSCLC，但一線治療的醫療需求尚未得到滿足。

業 務

我們選擇在歐盟開展KROCUS試驗，原因是歐盟的患者群體被認為具有全球代表性，且該試驗相對具備成本效益。在美國的計劃的III期臨床試驗被設計為美國及歐盟多區域研究的一部分，可為多個地區的未來全球註冊提供支持。在美國開展III期臨床試驗將使我們能夠受益於美國快速直接的IND流程，並能夠與FDA啟動溝通，以獲取FDA對研究設計的意見。FDA的意見可能有助於與歐盟和其他地區的監管機構進行進一步溝通。在歐盟，我們計劃在西班牙、意大利和希臘進行III期臨床試驗。我們也考慮在其他擁有豐富臨床試驗經驗和KRAS檢測能力的歐盟成員國進行III期臨床試驗。信達生物不會作為申辦者參與或共同領導此項III期臨床試驗。

我們將繼續推進核心產品GFH925癌症治療方面的臨床開發。我們預期將於2025年第四季度完成KROCUS II期臨床試驗。我們計劃利用KROCUS試驗的臨床結果申請在美國進行III期臨床試驗，以評估GFH925/cetuximab聯合療法作為攜帶KRAS G12C突變的NSCLC的一線療法的安全性及療效。我們於2025年2月就我們計劃的III期臨床試驗的IND申請與FDA召開IND前會議。在此次會議上，FDA針對fulzerasib/cetuximab聯合療法作為攜帶KRAS G12C突變的NSCLC的一線治療的臨床開發路徑提供了指引。具體而言，FDA就研究方案提出了要求和建議。具體而言，FDA建議我們在擬開展的III期臨床試驗中：(i)進一步優化劑量；及(ii)根據GFH925單藥療法中觀察到的顯著療效，評估GFH925及cetuximab在聯合療法中各自的作用。我們預計納入FDA的要求和建議，並為計劃的III期臨床試驗編製經修訂的研究方案。我們預計在2025年第三季度向FDA提交關於III期臨床試驗的IND申請，並於2025年第四季度啟動該試驗。根據我們與FDA的溝通，我們預計FDA於2024年8月發佈的《優化用於治療腫瘤疾病的人用處方藥和生物製品的劑量》指南不會對GFH925/cetuximab聯合療法於美國開發產生重大影響。我們預計在2028年第四季度向FDA提交關於GFH925/cetuximab聯合療法的NDA，並在2029年第四季度獲得NDA批准。我們亦計劃於2025年下半年向EMA監管區域選定成員國提交GFH925/cetuximab聯合療法的III期臨床試驗的臨床試驗申請。

除NSCLC外，我們認為GFH925可能是其他富挑戰性癌症（如晚期CRC）一個有價值的治療方案。FDA根據我們在2024年3月提交的經修訂方案、知情同意文件和研究者手冊，於2024年4月批准關於GFH925單藥療法作為攜帶KRAS G12C突變的難治性轉移CRC後線治療方法的III期臨床試驗的IND申請。然而，由於對GFH925於CRC藥物市場的商業考量及進一步研發的潛在巨額成本，出於商業考量，我們目前並無積極推進GFH925作為CRC潛在治療方法的臨床開發。我們目前正在評估競爭格局，並制定GFH925的未來臨床開發計劃。

業 務

我們在歐盟和美國獨立設計並開展了GFH925的臨床試驗。具體而言，在KROCUS試驗之前，我們於2021年12月至2022年3月期間在中國進行了兩項臨床前研究，以測試GFH925/cetuximab聯合用藥在人類NSCLC和PDAC細胞系異種移植小鼠模型中的抗腫瘤效果。兩項臨床前研究均顯示，與單藥療法相比，GFH925/cetuximab聯合用藥具有良好的耐受性和顯著的協同效應。我們是歐盟KROCUS研究的唯一申辦人，並有望成為美國GFH925/cetuximab聯合療法的計劃III期臨床試驗的唯一申辦人。信達生物並無且不會涉及該兩項海外研究。我們保留在海外市場開發及商業化GFH925的權利，而信達生物並未擁有該等權利。此外，我們(而非信達生物)擁有涵蓋GFH925的專利。因此，我們在歐盟及／或美國的研發及商業化工作乃獨立開展，而不依賴信達生物。

在我們的KROCUS研究臨床試驗申請中，我們按照相關法規的要求，加入了GFH925X1101研究產生的臨床數據摘要，包括對劑量和患者選擇的參考。KROCUS研究的Ib期階段中GFH925的初始劑量為600 mg BID，由信達生物GFH925X1101研究的I期階段中確定的RP2D得出。根據弗若斯特沙利文的建議，研究的申辦人通常會審查與研究性療法相關的可用臨床或非臨床研究數據，以設計自有的研究方案，包括劑量及患者篩選。GFH925X1101研究的I期臨床數據及根據FDA批准的處方資料確定的每兩週一次500 mg/m²的cetuximab給藥方案均為KROCUS研究在其規劃階段的現有知識。GFH925X1101研究得出的RP2D為KROCUS研究中GFH925的劑量選擇提供了起點。由於GFH925與cetuximab聯合使用的安全性得以確認：GFH925為600 mg BID；cetuximab為每兩週一次500 mg/m²，我們無需根據Ib期階段的劑量降階梯設計測試其他劑量水平，從而節省了大量劑量選擇的時間及成本。

我們目前專注於在中國以外地區對GFH925的研發，尚未制定詳細的商業化計劃。然而，憑藉我們第二代生產工藝預期的生產成本效率，我們目前預期GFH925將在海外市場採用具有競爭力的定價策略，與其他已批准的KRAS G12C抑制劑藥物競爭。有關歐盟和美國市場授權的監管途徑資訊，請參閱「法規－歐盟法律及法規概覽」和「法規－美國法律及法規概覽」。

業 務

授權、權利及義務

信達生物協議

於2021年9月1日，我們與信達生物訂立一項授權與選擇權協議（「**GFH925授權協議**」）。根據GFH925授權協議，我們授予信達生物(i)獨家、須支付特許權使用費及可分授的授權，以於中國內地、香港、澳門及台灣（「大中華區」）開發及商業化GFH925，用於治療、預防或診斷人類的任何疾病；及(ii)獨家選擇權（「中國境外選擇權」），以在大中華區以外的全球所有國家和地區（「中國境外地區」）開發及商業化GFH925。在訂立GFH925授權協議之前，我們主動與牽頭主要研究者確定並落實了安排細節。信達生物後來支持臨床合作，將試驗從我們最初安排的8個臨床試驗機構擴大至合共55個臨床試驗機構。簽署GFH925授權協議後，信達生物成為中國GFH925X1101試驗的申辦人，並自此全面負責GFH925在大中華地區的開發和商業化。然而，我們仍保留擔任管理CMC相關工藝的重要角色，包括監督工藝開發、與主要利益相關者敲定協議，以及選擇合適的供應商，以確保試驗順利執行。信達生物將持續向本公司支付藥品供應的款項，付款金額將根據支持試驗開發需要的數量而定。於2024年1月11日，我們與信達生物進一步訂立補充協議（「**GFH925補充協議**」，與GFH925授權協議合稱「信達生物協議」）。根據GFH925補充協議，雙方同意終止GFH925授權協議項下的中國境外選擇權。我們擁有在中國境外地區針對任何適應症開發、生產和商業化GFH925的獨家權利。更多詳情請參閱「－主要合作及授權安排－信達生物協議」。

我們與信達生物合作以促進GFH925在中國的快速開發及商業化審批。該合作利用了信達生物在推進臨床試驗方面的開發專長，以及其於中國的領先地位，其中包括成熟的商業化團隊及廣泛的營銷網絡。

業 務

表格列明由我們及信達生物在不同地區開展的GFH925重大臨床開發之年表。

	勁方			信達生物
	中國	歐洲	美國	中國
2018年	開始挖掘及發展 GFH925			
2021年	7月：獲得國家藥監局的IND批准對攜帶KRAS G12C突變的晚期實體瘤患者進行GFH925的I/II期臨床試驗；			9月：與本公司簽訂GFH925的臨床開發及商品化合作協議；
	9月：與信達生物訂立GFH925的臨床開發及商品化合作協議			9月：完成GFH925在中國實體瘤患者中進行I/II期臨床試驗的首名患者用藥
2022年	3月：完成GFH925/cetuximab聯合用藥在人類NSCLC及PDAC細胞系異種移植小鼠模型中的抗腫瘤效果；	6月：與Merck Healthcare KGaA訂立一項臨床試驗合作及供應協議，以保障KROCUS試驗中的cetuximab；		6月：GFH925作為單一療法的I期劑量遞增研究結果在ASCO的2022年週年大會上公佈；
		10月：向CTIS提交EMA要求的KROCUS試驗的研究性藥品檔案，該試驗為GFH925結合cetuximab的Ib/II期臨床試驗，評估聯合療法作為晚期NSCLC的一線治療		下半年：啟動針對KRAS G12C突變型癌症的IBI351聯合療法的Ib期研究；
				下半年：啟動IBI351用於治療二線KRAS G12C突變NSCLC的關鍵性II期研究

業 務

	勁方	信達生物
中國	歐洲	美國
2023年	3月：啟動在意大利、西班牙及希臘的KROCUS試驗；	1月及5月：GFH925單藥療法獲得國家藥監局的兩項突破性療法認定，治療晚期KRAS G12C突變NSCLC及CRC患者；
	10月：KROCUS Ib期臨床試驗達至主要終點，數據審查小組或相關醫療衛生部門對開始II期臨床試驗並無異議	6月：與Merck Healthcare KGaA訂立一項臨床試驗合作及供應協議，涉及GFH925/cetuximab (ERBITUX®)聯合療法在中國進行Ib期KRAS G12C突變NSCLC研究；
		11月：國家藥監局受理GFH925單藥治療的NDA，並授予優先審評程序，該申請針對曾接受至少一種系統性治療且攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者

業 務

	勁方			信達生物
	中國	歐洲	美國	中國
2024年	6月：於2024年美國臨床腫瘤學會年會上以口頭報告的形式報告了GFH925的KROCUS試驗結果	4月：FDA批准了我們GFH925用於治療難治性轉移性CRC患者的III期臨床試驗		啟動一項Ib/III期臨床試驗，研究IBI351/cetuximab對攜帶KRAS G12C突變的過往未經治療晚期NSCLC患者的聯合治療；
2025年	3月：於2025年歐洲肺癌大會的小型口頭簡報會上以口頭報告的形式報告了GFH925的KROCUS最新II期數據結果			8月：GFH925(達伯特®為商品名)通過國家藥監局的批准，用於治療至少接受過一種系統性治療的KRAS G12C突變型晚期NSCLC患者

默克協議

於2022年6月30日，我們與Merck Healthcare KGaA訂立一項臨床試驗合作及供應協議（「默克協議」），涉及GFH925/cetuximab聯合療法在歐盟進行Ib/II期臨床試驗（即GFH925X0201）的臨床開發。根據默克協議，默克有義務向我們提供最多3,500瓶的cetuximab用於臨床試驗，默克協議所述的時間表根據臨床試驗狀況由默克與本公司雙方協議確定。本公司須承擔與臨床試驗相關的所有其他費用。默克協議不影響我們作為KROCUS試驗的唯一申辦人的地位或我們進行KROCUS試驗的唯一責任。默克協議並無規定設立聯合指導委員會。

業 務

默克協議規定，所有與聯合療法及其變體相關的發明的所有權利(除僅與GFH925或cetuximab相關的發明外)由默克及本公司共同擁有僅與GFH925或cetuximab相關的發明應分別由勁方或默克單獨擁有。未規定與任何授權安排相關的付款義務。默克協議允許我們自由利用該等共同發明，並無規定與任何授權安排或默克提供cetuximab有關的付款義務。在需要許可的情況下，默克授予我們一項永久、不可撤銷、非獨家、全球性、免特許權使用費、全額支付的許可，以根據默克在所有共同發明中的權利、署名權及權益使用該等發明作任何用途，反之亦然。因此，倘未來與默克的潛在合作中研發出共同發明，則各方(即我們及默克)根據默克協議，均有權使用及自由利用該等共同發明，無需支付任何費用，亦無需獲得另一方的書面同意。默克協議授予我們提交、維護及辯護涉及共同發明的專利的優先權(但並非義務)。然而，倘我們不想提交涉及共同發明的專利申請，或不想分擔相關專利申請的費用，默克可自費繼續進行相關專利申請的提交、維護及辯護。此外，根據默克協議，我們在對公共發明向專利機構進行披露時，需獲得默克的同意。默克協議不影響我們對GFH925現有知識產權的所有權。截至最後實際可行日期，任何一方均未就默克協議項下的共同發明獲得任何專利或提交任何專利申請。

各方同意就其產品所造成的損失向對方提供慣常賠償，而就本公司而言，則由GFH925/cetuximab聯合治療試驗所引致的損失作出賠償。

默克與我們同意真誠地嘗試以友好方式解決因默克協議引起的所有爭議。若此類爭議無法如此解決，則應在瑞士日內瓦的有關法院最終解決。於往績記錄期間，我們與默克並無任何無法解決的糾紛。

默克協議的期限將持續至各方完成所有義務為止。任何一方均可於下列情況下終止默克協議：(i)當另一方嚴重違約且未能在指定期限內補救時；(ii)當一方在審查相關信息後合理真誠地確定試驗可能不合理地影響患者安全時；(iii)在特定事件中提供書面通知，包括監管行動或製造或供應鏈中斷；(iv)若研究未能達致其任何終點，則提供事先書面通知。倘默克合理且真誠地認為提供的cetuximab在試驗中被以不安全的方式使用或對患者存在緊急危險，而我們在收到默克通知後未能及時採取適當的改變以解決該問題，則默克可終止默克協議。

業 務

與主管機構的重大溝通

有關*KROCUS*試驗

EMA

EMA是歐盟的一個下屬機構，負責藥品的科學評估、監督及安全監控。EMA在確保良好臨床實踐標準的應用方面職責重大，與歐盟成員國合作管理在歐盟進行的臨床試驗的臨床試驗數據庫，包括CTIS。CTIS實施《歐盟臨床試驗法規》(《歐盟法規》第536/2014號)，並支持臨床試驗申辦人與歐盟成員國監管機構在整個臨床試驗生命週期中的互動。EMA評估通過集中程序提交的上市許可申請(「**MAA**」)，其評估為歐洲藥品的授權提供基礎。

根據EMA，其不評估臨床試驗的授權申請。相反，有關授權在歐盟成員國層面進行。《臨床試驗法規》使申辦人能夠通過由EMA維護的CTIS提交一份線上申請，通過此系統，各國的監管機構及部門可以協同處理臨床試驗申請、要求進一步資料、批准或拒絕試驗以及監督已批准的試驗。初步臨床試驗申請的評估過程包括三個主要階段：驗證、評估及決定。評估階段包括兩部分：第一部分及第二部分。

- 第一部分包括由報告成員國(「**RMS**」)領導有關成員國(「**MSC**」)進行共同評估，主要涉及科學文件、製造及進口要求、標籤要求以及研究人員手冊的完整性及充分性。
- 第二部分包括由每個**MSC**進行的單獨評估，每個評估均提交個別結論。第二部分評估的範圍在《臨床試驗法規》中列明，主要涉及知情同意、賠償、數據及樣本的保護、患者招募以及臨床試驗機構的適合性等方面。

資料要求(「**RFI**」)可由第一部分的RMS提出，或由第二部分的MSC提出。每個MSC決定申請是否完整及充分，因此決定臨床試驗是否可以在其區域內進行。

業 務

於2022年10月14日，根據《歐盟臨床試驗法規》第536/2014號，我們獨立籌備並向CTIS提交了KROCUS研究的臨床試驗申請。該申請包括IMPD、研究人員手冊（「IB」）、臨床研究方案（「方案」）及臨床試驗參與者的知情同意書。該IMPD呈列了有關GFH925生產工藝與製劑的詳細數據。該IB呈列了GFH925先前非臨床及臨床研究中產生的詳細數據，當中所述的唯一臨床研究為GFH925X1101研究。該方案闡述了KROCUS研究計劃的設計、程序及數據分析。該協議的緒言部分解釋了研究的科學基礎，並概括了GFH925X1101研究中產生的臨床數據（包括研究中GFH925的劑量和安全性概況）。此外，我們主動開展並負責草擬及主導IB的年度更新工作。

於2022年11月14日，我們的臨床試驗申請獲確認。於2023年2月20日，意大利衛生當局提交了第一部分評估報告，其中包括有利的結論。意大利及西班牙衛生當局分別於2023年2月20日及2023年1月12日提交了第二部分評估報告，得出有利的結論。隨後，兩國衛生當局於2023年2月23日在其各自的司法權區授權進行KROCUS研究。於2023年6月20日，希臘同意被新增為MSC。

法國當局於2023年6月拒絕授權我們的臨床試驗申請，指出當時缺乏可能保證KROCUS研究中GFH925/cetuximab聯合療法的良好效益／風險平衡的臨床數據。法國當局的決定不會對GFH925在EMA框架下其他成員國的正在進行的臨床開發、市場註冊申請及商業化計劃產生任何不利或連鎖影響。GFH925/cetuximab聯合療法作為用於治療癌症的新活性物質，其上市許可申請預計將遵循集中審批程序。因此，我們預計通過CTIS以集中審批程序提交該聯合療法的單一上市申請。根據EMA的集中審批程序，即使GFH925/cetuximab聯合療法的臨床試驗未在法國及其他成員國開展，或法國拒絕授權該聯合療法的臨床試驗申請，倘GFH925/cetuximab聯合療法獲得歐盟委員會批准，我們將獲得覆蓋所有歐盟成員國（包括法國及其他成員國）的單一上市許可。更多詳情，請參閱「法規－歐盟法律及法規概覽」。

我們最初選擇希臘、意大利、法國和西班牙作為KROCUS研究的地點，是因為這些歐盟成員國擁有相對較多的人口、發達的醫療體系及開展臨床試驗的豐富經驗。這些因素促進了患者招募，並使研究在當地醫院順利進行。此外，這些國家對歐盟內部的創新試驗設計相對更開放，例如我們正在進行的聯合研究。我們已經成功從希臘、意大利和西班牙招募了足夠數量的患者，以滿足獲批准的試驗方案規定的要求。因此，我們認為選擇歐盟的參與成員國足以滿足已獲批准的臨床開發目的。

業 務

在KROCUS試驗獲得授權後，我們通過CTIS進行了五項重大修改（「SM」），其中兩項涉及第一部分（下文的SM-3及SM-4）。根據《歐盟臨床試驗法規》，重大修改指對臨床試驗的任何方面進行的任何變更，這些變更可能對受試者的安全或權利或臨床試驗中產生的數據的可靠性及穩健性產生重大影響。重大修改僅在由MSC通過EMA維護的CTIS授權後方可實施。進行這些修改時，我們更新包括載有最新臨床試驗結果的研究人員手冊的資料，如此通過CTIS與EMA及MSC持續就正在進行的KROCUS試驗進行溝通。截至最後實際可行日期，我們尚未收到相關醫療機構、任何相關MSC或EMA對正在進行的II期臨床試驗提出的任何異議，且我們預計不會進行其他SM。

下表載列有關五項重大修改的資料，這些修改均已獲得相關MSC的授權。

主要目的／主要變更	最初提交日期	狀態
SM-1..... 我們在西班牙新增了六個臨床試驗機構。	2023年3月17日	建議修改於2023年4月27日由西班牙通過EMA維護的CTIS授權。各相關MSC提交評估報告後，EMA並未保留CTIS的其他意見／反饋。
SM-2..... 我們在意大利新增了四個臨床試驗機構。	2023年4月26日	建議修改於2023年6月21日由意大利通過EMA維護的CTIS授權。各相關MSC提交評估報告後，EMA並未保留CTIS的其他意見／反饋。

業 務

主要目的／主要變更	最初提交日期	狀態
<p>SM-3..... 我們更新了GFH925的協定，以包括(1)新的臨床前數據及(2)試驗結束定義及資格標準的變更。我們將定義從「最後一名入組患者接受研究治療至少1年或因任何原因停藥的時間(以較早者為準)」變更為「最後一名接受治療的患者接受研究治療至少1年或因任何原因停藥的時間(以較早者為準)」，因為於KROCUS研究期間，我們發現先前定義需要進一步細化，因此提交了SM-3來體現這一調整。我們亦更新了關於GFH925及其聯合療法的非臨床和臨床數據(包括來自KROCUS研究的臨床數據，以及GFH925X1101研究GFH925的劑量及安全性，以及GFH925研究人員手冊的參考安全性資料。</p>	2023年9月1日	建議修改於2023年11月6日、2023年11月2日及2023年11月7日分別由意大利、西班牙及希臘通過EMA維護的CTIS授權在協定及研究人員手冊進行。各相關MSC提交評估報告後，EMA並未保留CTIS的其他意見／反饋。

業 務

主要目的／主要變更	最初提交日期	狀態
<p>SM-4..... 我們更新了GFH925的研究人員手冊以包括(其中包括)：(1) I期試驗的PK數據；(2)截至2024年1月31日27名接受GFH925/cetuximab聯合治療的患者的最新結果，包括安全性結果；及(3)截至2023年12月13日GFH925X1101研究的最新安全性及療效結果。我們亦更新了知情同意書，其中提及了KROCUS研究的經更新安全性數據，以與新的研究人員手冊一致。SM-4為每年基於研究藥物的臨床及非臨床研究結果對研究人員手冊進行更新的常規流程。我們在沒有任何衛生機構要求的情況下進行更新。</p>	2024年6月20日	建議修改已於2024年9月11日、2024年8月27日及2024年9月12日分別由意大利、西班牙及希臘通過EMA維護的CTIS授權，在研究人員手冊及知情同意書進行修改。各相關MSC提交評估報告後，EMA並未保留CTIS的其他意見／反饋。具體而言，截至本文件日期，且自SM-4提交以來，我們尚未收到來自意大利、西班牙等成員國的進一步更新。
<p>SM-5..... 我們更改了西班牙臨床試驗機構的一名主要研究者，因為前主要研究者於2024年7月30日辭去於臨床試驗機構的職務。</p>	2024年10月3日	建議修改於2024年10月23日由西班牙通過EMA維護的CTIS授權。各相關MSC提交評估報告後，EMA並未保留CTIS的其他意見／反饋。

業 務

有關在中國的GFH925X1101試驗

我們進行了GFH925的所有臨床前開發，並於2021年5月向國家藥監局提交了GFH925X1101首次人體試驗的IND申請。我們負責試驗設計，設計於2021年7月獲得國家藥監局的批准，當中並無對本公司提出任何重大查詢或異議。籌備臨床試驗及訂立GFH925授權協議前，我們積極與牽頭主要研究者識別及確定安排詳情。我們亦在中國多個省份安排了8個臨床試驗機構，並將其中一些臨床試驗機構的資料提交倫理委員會審批，於2021年8月啟動了一個臨床試驗機構。信達生物後來支持臨床合作，將試驗由我們最初安排的8個臨床試驗機構擴大到總共55個臨床試驗機構。

簽署GFH925授權協議後，信達生物成為GFH925X1101試驗在中國的申辦人，全權負責GFH925在大中華地區的開發及商業化。然而，我們保留在管理CMC相關工藝中的重要角色，包括監督工藝開發、與主要利益相關者達成協議，以及選擇合適的供應商以確保試驗順利執行。信達生物將持續向本公司支付藥品供應的款項，付款金額將根據支持試驗開發需要的數量而定。有關信達生物協議的更多資料，請參閱上文「授權、權利及義務」。

於2024年8月20日，國家藥監局批准GFH925用於治療曾接受至少一次系統性治療的攜帶KRAS G12C的晚期NSCLC患者。

美國

我們於2024年3月18日向FDA提交一項III期臨床試驗的IND申請，以在美國研究GFH925單藥作為後線治療攜帶KRAS G12C突變的難治性轉移性CRC的安全性及療效。FDA於2024年4月4日與我們溝通其意見及並要求更多臨床資料。在其2024年4月4日的函件中，FDA要求我們(i)修改方案，要求暫停治療3級噁心、嘔吐或腹瀉並終止治療4級嘔吐或腹瀉；(ii)修改方案，加入不會導致就4級事項永久終止的AE；及(iii)就在中國進行的劑量探索研究提交最近期的方案副本。我們於2024年4月11日向FDA提交我們的回應，其中包括GFH925在GFH925X1101研究I期部分的劑量和安全性數據。我們並無重大查詢或未能回應意見。隨後，FDA於2024年4月17日發出「研究可進行」函件，允許我們開展擬議III期臨床試驗。然而，由於對GFH925於CRC藥物市場的商業考量及進一步研發的潛在巨額成本，出於商業考量，我們目前並無積極推進GFH925作為CRC潛在治療方法的臨床開發。我們目前正在評估競爭格局，並制定GFH925的未來臨床開發計劃。因此，在FDA發出「研究可進行」函件後，我們並未開展GFH925作為CRC潛在治療方法的研發活動，我們亦未開展GFH925靶向CRC的III期臨床試驗。

業 務

我們知悉，FDA於2024年8月發佈的《優化用於治療腫瘤疾病的人用處方藥和生物製品的劑量》指南。鑑於我們於該指南發佈前收到「研究可進行」函件，且我們於美國進行的III期臨床試驗並非劑量探索試驗，我們預計該指南不會對GFH925於美國開發產生重大影響。截至最後實際可行日期，我們無並接獲任何有關監管機構對我們臨床開發計劃的異議。

我們最終可能無法成功開發及上市GFH925**。**

核心產品**GFH375**：KRAS G12D的小分子抑制劑

概覽

GFH375是一款具有強效、高選擇性，且口服生物利用度良好的小分子抑制劑，同時針對KRAS蛋白G12D突變的「活化」GTP結合狀態及「失活」GDP結合狀態。KRAS G12D突變是人類癌症中發現的最常見的致癌KRAS變異，缺乏已獲批的治療選擇。臨床前結果顯示GFH375在實體瘤模型中具有低納摩爾結合親和力、良好的安全性、口服生物利用度良好及強效活性。我們目前正在中國進行I/II期臨床試驗，以評估GFH375在攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、PK及療效。PDAC已成為GFH375的主要適應症。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，全球尚無靶向KRAS G12D突變的藥物獲批上市，而GFH375在開發進度方面是全球最先進的口服生物利用度良好的KRAS G12D抑制劑之一。我們相信GFH375有潛力成為治療攜帶KRAS G12D突變的癌症的有效方法。

作用機制

KRAS是人類癌症中最常見的突變癌基因。KRAS G12D突變約佔所有KRAS突變的29%，使其成為人類癌症中最常見的變異。KRAS G12D突變特別常見於胰腺癌（約35%）、CRC（約12%）及NSCLC（約4%）。

與KRAS G12C突變相比，KRAS G12D突變對內在GTPase活性的破壞更為顯著，導致腫瘤細胞中活性GTP結合的KRAS比例更高。GFH375是一款KRAS G12D抑制劑，同時針對KRAS蛋白的「活化」GTP結合狀態及「失活」GDP結合狀態，從而能有效抑制KRAS蛋白功能。因此，GFH375阻斷GDP-GTP的交換，防止KRAS G12D在腫瘤細胞中的活化，隨後干擾其與下游蛋白（如RAF激酶）的相互作用。

業 務

GFH375的優點

我們認為GFH375具有以下優點：

高效雙重(「失活」與「活化」)KRAS G12D抑制劑

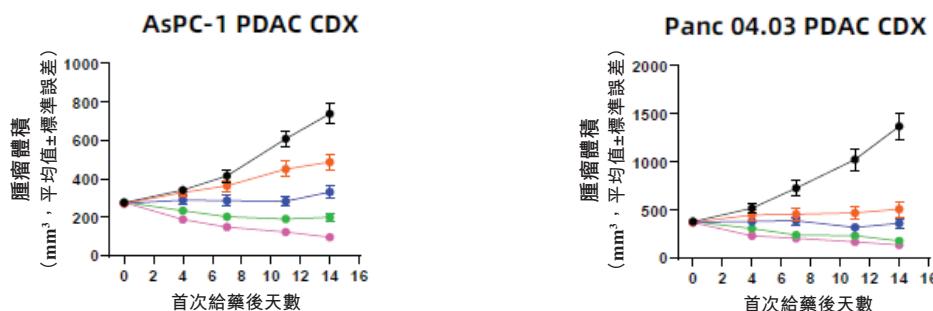
在臨床前研究中，GFH375證實其作為針對活性及非活性KRAS的特異性KRAS G12D抑制劑的潛力。核苷酸交換測定結果顯示，GFH375可抑制SOS1介導的GDP結合KRAS G12D突變型質轉換為GTP結合狀態， IC_{50} 值為6 nM。而在KRAS-RAF1結合測定中，GFH375可防止GTP類似物(GMPPNP)預載的KRAS G12D在重組環境中與其效應蛋白RAF1相互作用， IC_{50} 值為2 nM。

臨床前研究中良好的耐受性

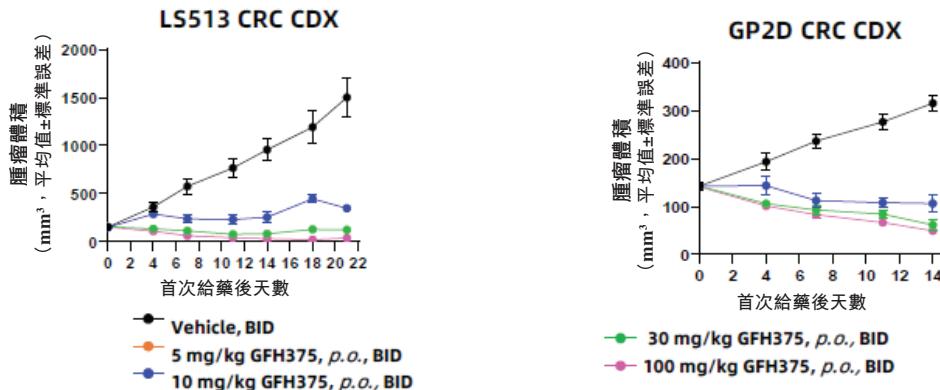
GFH375在臨床前研究中顯示出良好的耐受性。例如，GFH375在單次給藥後對斯普拉格道利大鼠的中樞神經及呼吸系統以及比格犬的心血管系統均無影響。此外，在對比格犬進行的28天重複給藥毒性研究中，未發生死亡事件。GFH375重複給藥亦顯示對比格犬的心電圖無影響。

臨床前研究中良好的活性

GFH375在不同的胰腺癌及CRC模型中顯示出臨床前抗腫瘤活性，能控制腫瘤的增長。下圖顯示GFH375在多種腫瘤模型中通過口服給藥的劑量依賴性抗腫瘤活性。



業 務



資料來源：公司資料

附註：AsPC-1 及 Panc04.03 是最初從不同胰腺癌患者衍生的細胞系。LS513 及 GP2D 是最初從不同結直腸癌患者衍生的細胞系。以上圖表顯示 CDX 實驗的結果，實驗涉及將人類癌細胞系植入免疫缺陷小鼠中，以研究腫瘤生長並測試潛在治療方法在減少腫瘤生長方面的活性。

在顱內腫瘤模型中亦觀察到 GFH375 顯著的抗腫瘤活性，表明 GFH375 具有抑制腦轉移的潛力。

差異化給藥途徑

GFH375 在給藥途徑方面有別於目前正在開發的其他 KRAS G12D 候選產品。在臨床前研究中，GFH375 顯示不同物種的絕對生物利用度為中至高，預期 GFH375 可以人體口服。臨床研究顯示，每日一次口服給藥後，GFH375 的暴露量以劑量依賴性方式增加。值得注意的是，於起始劑量中觀察到抗腫瘤活動。製定 GFH375 每日口服一次的治療方案，我們相信可能會減輕重複給藥的負擔，提高患者依從性，從而有望增加治療方案的整體療效。

臨床試驗摘要

我們在大中華區保留 GFH375 的所有權利，且正在中國進行 GFH375 的 I/II 期臨床試驗（即 GFH375X1101）。我們於 2024 年 6 月獲得國家藥監局的 IND 批准，啟動臨床試驗。我們於 2025 年 1 月完成了臨床試驗的 I 期部分，並於 2025 年 2 月啟動了 II 期部分。下文載有 GFH375 臨床試驗的概述。

業 務

GFH375X1101：一項由我們申辦在中國的I/II期臨床試驗，評估GFH375在攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性及初步療效

概覽。這是一項多中心、非隨機、開放標籤、單臂的I/II期臨床試驗，評估GFH375在攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、PK及療效。

I期試驗的主要目標是評估GFH375在晚期G12D突變實體瘤患者中的安全性及耐受性，並確定GFH375的MTD及RP2D。II期試驗的主要目標是評估GFH375在晚期實體瘤患者中的療效，包括胰腺導管腺癌、CRC、NSCLC及其他實體瘤。

I期試驗

試驗設計。I期試驗將招募約30名患者，以21天為一個治療週期，QD口服GFH375進行治療。患者將被分配至依序遞增的劑量組，劑量為100 mg、200 mg、400 mg、600 mg、750mg及900 mg，每個劑量水平入組三至六名患者。在該劑量遞增期間，患者可以BID給藥GFH375以進行劑量探索。在第一個治療週期，如果沒有發生DLT事件，患者會繼續接受治療，可能作出劑量調整，直至疾病進展、不可耐受毒性或因其他原因終止治療。I期臨床試驗的主要終點是評估(i) AE及SAE的發生率及嚴重程度；(ii) 實驗室檢查、生命體徵及心電圖的變化；及(iii) DLT的發生率。Ia期研究的次要終點包括評估(i) 血漿濃度及PK特徵；及(ii) ORR、DoR、DCR、TTR、PFS及OS。上述試驗設計與常規I期臨床試驗一致。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i)年齡介乎18至75歲的男性或女性患者；(ii)預期壽命為12週或以上的患者；(iii)經組織學或細胞學確認的攜帶KRAS G12D突變的晚期或轉移性實體瘤患者；及(iv)至少有一個可測量病灶的患者。試驗的主要排除標準包括但不限於：(i)具有活動性腦轉移的患者；(ii)心血管疾病控制不佳或嚴重的患者；(iii)具有活動性乙型肝炎或活動性丙型肝炎病毒的患者；(iv)具有合併重大急性或慢性感染性疾病的患者；或(v)在首次給藥前14天內完成姑息性放射治療的患者。

IND批准範圍。針對中國攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤患者的GFH375 I期和II期臨床試驗的「傘式」批准已於2024年6月由國家藥監局授予。截至最後實際可行日期，中國所有正在進行和計劃中的GFH375臨床試驗均在此「傘式」IND批准下進行。IND批准和批准的試驗方案未指定預定的治療線。關鍵試驗前無需且未計劃進行頭對頭比較。

業 務

狀況。I期臨床試驗於2024年7月啟動，且安全性評估已於2025年1月完成。根據試驗結果，我們確定RP2D為600毫克。

I期試驗的安全性資料。截至2025年1月17日的資料截止日期，試驗中未發生死亡或劑量限制性毒性事件。下表總結了不同劑量隊列中3級或以上TEAE/TRAES、SAE、治療相關SAE的發生率，以及這些AE導致的臨床試驗終止／劑量減少／暫停的情況。

	100毫克 每日一次 (n=1)	200毫克 每日一次 (n=1)	400毫克， 每日一次 (n=7)	600毫克， 每日一次 (n=10)	750毫克， 每日一次 (n=8)	900毫克， 每日一次 (n=3)	300毫克， 每日兩次 (n=3)	總計 (n=33)
3級或以上級別TEAE....	1(100.0%)	0	5(71.4%)	4(40.0%)	2(25.0%)	0	2(66.7%)	14(42.4%)
3級或以上級別TRAES....	1(100.0%)	0	3(42.9%)	3(30.0%)	1(12.5%)	0	2(66.7%)	10(30.3%)
SAE	1(100.0%)	0	1(14.3%)	2(20.0%)	1(12.5%)	0	1(33.3%)	6(18.2%)
治療相關SAE.....	1(100.0%)	0	0	1(10.0%)	0	0	1(33.3%)	3(9.1%)
因AE導致試驗終止.....	0	0	0	2(20.0%)	0	1(33.3%)	0	3(9.1%)
因TRAES導致試驗終止...	0	0	0	1(10.0%)	0	1(33.3%)	0	2(6.1%)
AE導致劑量減少	0	0	0	0	1(12.5%)	0	0	1(3.0%)
TRAES導致劑量減少....	0	0	0	0	1(12.5%)	0	0	1(3.0%)
AE導致試驗暫停	1(100.0%)	0	5(71.4%)	1(10.0%)	1(12.5%)	0	2(66.7%)	10(30.3%)
TRAES導致試驗暫停.....	1(100.0%)	0	4(57.1%)	1(10.0%)	0	0	2(66.7%)	8(24.2%)

共有10名患者出現3級或以上TRAES，包括腹瀉、天門冬氨酸氨基轉移酶升高、γ-谷氨酰轉移酶升高、疲勞、白血球數減少、中性粒細胞計數減少、肝功能障礙、貧血、低血鉀症和暈厥。

根據研究方案，可選擇一個或多個劑量組以招募額外的受試者作為填補隊列，接受已被證實安全且耐受性良好並已被研究者和申辦人評估為潛在臨床有益的GFH375單藥療法劑量，以更好地估計GFH375單藥療法的RP2D，並描述其安全性、耐受性、PK及有效性。因此，於達到I期的主要終點並確定600 mg的RP2D劑量後，我們自願選擇繼續入組400和600 mg QD劑量組的填補隊列，以更好地描述作為單藥治療的GFH375的藥代謝動力學、安全性和療效。因此，I期臨床試驗共入組62名患者，包括33名進行

業 務

主要安全性評估，以確定是否達到主要終點的患者，以及另外29名填補隊列患者。截至2025年3月31日的資料截止日期，在62名已入組的患者中，所有劑量水平(100-900 mg QD及300 mg BID)均未觀察到DLT，TRAES大多數為1/2級。至少20%的患者中發生的最常見TRAES為腹瀉、噁心、嘔吐和貧血。 ≥ 3 級TRAES主要包括中性粒細胞計數減少(8%)和腹瀉(5%)。未報告與TRAES相關的死亡。下表為截至2025年3月31日的資料截止日期觀察到的TRAES概述：

	所有患者(N=62)		400mg QD + 600mg QD + 300mg BID (N=49)	
	任何等級	≥ 3 級	任何等級	≥ 3 級
任何TRAES	62 (100%)	18 (29%)	49 (100%)	15 (31%)
於 $\geq 20\%$ 的患者中發生 的TRAES，n (%)				
腹瀉	43 (69%)	3 (5%)	34 (69%)	2 (4%)
噁心	42 (68%)	0 (0%)	34 (69%)	0 (0%)
嘔吐	38 (61%)	1 (2%)	29 (59%)	1 (2%)
貧血	32 (52%)	0 (0%)	26 (53%)	0 (0%)
食慾下降	24 (39%)	0 (0%)	20 (41%)	0 (0%)
中性粒細胞計數減少	21 (34%)	5 (8%)	17 (35%)	4 (8%)
白細胞計數減少	20 (32%)	1 (2%)	15 (31%)	1 (2%)
AST升高	20 (32%)	1 (2%)	16 (33%)	0 (0%)
低蛋白血症	17 (27%)	0 (0%)	12 (24%)	0 (0%)
乏力	17 (27%)	1 (2%)	15 (31%)	1 (2%)
ALT升高	15 (24%)	0 (0%)	13 (27%)	0 (0%)
TRAES導致劑量減少，n(%)	7 (11%)	3 (5%)	5 (10%)	1 (2%)
TRAES導致劑量中斷，n(%)	13 (21%)	7 (11%)	9 (18%)	6 (12%)
TRAES導致治療終止，n(%)	2 (3%) [#]	2 (3%)	2 (4%)	2 (4%)
治療相關SAE，n(%)	6 (10%)	5 (8%)	5 (10%)	4 (8%)

附註：

百分比(%)為約整至最接近的整數。

首次給藥至安全數據截止的時間至少為26天。中位治療時間為6.4周(範圍：0.1至38.0)。

[#]兩名患者因3/4級肝功能障礙終止治療，均接受600 mg QD治療。

業 務

截至2025年5月16日資料截止日期，在所有劑量水平及適應症中至少接受過一次治療後腫瘤評估(可評估)的52名患者中：整體ORR為38%，DCR為90%；其中38名患者靶病灶縮小、20名患者達到部分緩解。

截至2025年5月16日資料截止日期，在49名每日口服400或600 mg劑量的患者中：在至少進行過一次治療後腫瘤評估的43名患者中，ORR為42%，DCR為91%；在可評估PDAC的23名患者中，ORR為52%，DCR為100%；在可評估NSCLC的12名患者中，ORR為42%，DCR為83%。藥代動力學分析顯示，400 mg及600 mg QD的劑量可使藥物平均谷濃度在AsPC-1細胞中達到p-ERK抑制IC90值的三倍以上。此外，於2025年2月啟動的II期部分已確定600 mg QD為II期試驗推薦劑量(RP2D)。

II期試驗

試驗設計。II期試驗計劃選入約317名攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤受試者，接受GFH375的RP2D連續單藥治療21天。患者將接受GFH375單藥治療，直至疾病進展、不可耐受毒性或因其他原因終止。II期試驗的主要終點是評估ORR。II期試驗的次要終點是評估(i) DoR、DCR、TTR、PFS、最佳總體緩解率及OS；(ii) AE及SAE的發生率及嚴重程度；(iii) 實驗室檢查、生命體徵及心電圖的變化；及(iv) 血漿濃度。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i) 年齡介乎18至75歲的男性或女性患者；(ii) 預期壽命為12週或以上的患者；(iii) 經組織學或細胞學確診的攜帶KRAS G12D突變的晚期或轉移性實體瘤患者；及(iv) 至少有一處可測量病灶的患者。試驗的主要排除標準包括但不限於：(i) 具有活動性腦轉移患者；(ii) 心血管疾病控制不佳或嚴重的患者；(iii) 具有活動性乙型肝炎或丙型肝炎病毒患者；(iv) 具有合併重大急性或慢性感染性疾病的患者；或(v) 在首次給藥前14天內完成姑息放射治療的患者。

狀況。2025年2月25日，倫理委員會批准了我們的II期臨床試驗計劃，標誌著該試驗證實啟動。II期臨床試驗現已開始招募患者。我們預計將於2028年第四季度完成試驗。

業 務

I/II期試驗的安全性數據：

截至2025年7月17日的資料截止日期，共有142名患者入組，包括28名患有NSCLC的患者、85名患有PDAC的患者及29名患有其他實體瘤的患者，GFH375的中位暴露時間為2.2(範圍：0.2至11.3)個月。最常見的TRAE(≥20%的患者報告)為腹瀉、嘔吐、噁心、貧血、食慾下降、中性粒細胞計數減少、白細胞計數減少、天門冬氨酸氨基轉移酶升高、乏力、低白蛋白血症及丙氨酸氨基轉移酶升高。TRAE主要為1級或2級。27.5%(39/142)及7.7%(11/142)的患者發生3/4級TRAE及SAE。11名患者(7.7%)減少劑量，以及6名患者(4.2%)因TRAE終止治療。並無記錄與治療相關的死亡。

I/II期試驗的療效數據：

截至2025年7月15日的資料截止日期，在接受GFH375 600 mg QD治療的16名患者中，ORR為68.8%，DCR為93.8%。

在所有劑量水平下均觀察到腫瘤反應。在該研究招募的28名NSCLC患者中，中位隨訪時間為4.5(範圍：1.8至12.2)個月，且所有劑量水平下均觀察到腫瘤緩解。在26名可評估患者中，ORR為57.7%，DCR為88.5%。

GFH375X1201：評估GFH375用在KRAS G12D突變體轉移性胰腺癌患者中的II期研究

概覽。此項多中心、開放標籤的II期研究旨在探索GFH375在先前接受治療的KRAS G12D突變轉移性胰腺癌患者的療效、安全性／耐受性及PK。主要目的是評估GFH375在治療KRAS G12D突變體轉移性胰腺癌中的療效。次要目的是評估GFH375在治療KRAS G12D突變轉移性胰腺癌中的安全性、耐受性及PK參數。

試驗設計。招募約83名患者QD口服GFH375 600 mg，以21天為一個治療週期，直到疾病進展、不可耐受毒性或因其他原因終止研究治療。患者會在最後一次治療後約30天返回研究中心，以完成安全性隨訪，此後大約每90天進行生存隨訪。主要終點是通過盲態獨立中心來評估RECIST 1.1版ORR。次要終點是由研究人員評估(i)RECIST 1.1版ORR；(ii)DOR、DCR、TTR、PFS及OS；(iii)AES及SAE的發生率及嚴重性；及(iv)GFH375的血漿濃度。

業 務

試驗的關鍵入組標準包括：(i)介乎18至75歲的男性或女性；(ii)組織學或細胞學確認的攜帶KRAS G12D突變的轉移性胰腺癌；(iii)能夠提供符合要求的腫瘤組織樣本；(iv)根據RECIST 1.1至少有一個可測量病變；及(v)預期壽命為12週以上。試驗的主要排除標準包括：(i)具有活動性腦轉移；(ii)先前曾用KRAS G12D抑製劑或泛RAS/KRAS抑製劑作治療；(iii)心血管疾病控制不佳或嚴重；(iv)有活動性乙型肝炎或活動性丙型肝炎；及(v)已知對研究藥物或其成分過敏。

狀況。我們計劃在2025年第四季度啟動臨床試驗。

臨床開發計劃

GFH375X1101

我們已於2025年2月在中國啟動針對攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤患者的I/II期臨床試驗的II期部分。我們預計於2025年第三季度向國家藥監局提交關鍵性前研究溝通請求，並在2025年第四季度啟動GFH375作為胰腺導管腺癌（「PDAC」）治療方法的關鍵性臨床研究。我們預計於2027年第三季度向國家藥監局提交GFH375作為PDAC治療方法的NDA。此外，我們預計於2025年第四季度向國家藥監局提交關鍵性前研究溝通請求，並於2026年第一季度啟動GFH375作為NSCLC治療方法的關鍵性臨床研究。我們預計於2027年第三季度向國家藥監局提交GFH375作為NSCLC治療方法的NDA。我們亦預計於2025年第四季度啟動GFH375聯合其他藥物的臨床研究，用於治療曾接受治療的CRC、初治PDAC及NSCLC。

GFH375X1201

我們計劃於2025年第四季度啟動臨床試驗。

VS-7375的美國1/2a期研究

Verastem已於美國開展一項針對攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤患者的GFH375的I/IIa期臨床試驗。於2025年6月完成首名患者的給藥。

授權、權利及義務

我們與Verastem合作以促進GFH375在大中華區以外地區的快速開發及商業化審批，同時我們保留大中華區內的開發及商業化權利。Verastem是一家總部位於美國，且於納斯達克上市的生物製藥公司，致力於新藥的開發及商業化，以改善被診斷為驅動癌症的RAS/MAPK通路患者的生活。我們與Verastem的合作利用了後者在美國和其他國家進行RAS抑制劑候選藥物臨床試驗的專業知識，以及Verastem就RAS抑制劑藥物獲得FDA批准方面的成功經驗。

業 務

於2023年8月24日，我們與Verastem訂立合作與選擇權協議，據此，我們按項目逐一授予Verastem選擇權，以在指定的選擇權行使期限內獲得獨家授權，於大中華區以外地區開發及商業化包括GFH375在內的三種候選產品。Verastem同意分兩期支付前期付款、若干開發成本，以及規定的里程碑付款、選擇權行使費和未來年度淨銷售額的特許權使用費。GFH375由本公司獨立發現及開發，且Verastem並未參與其初始發現過程及任何與GFH375X1101試驗有關的臨床研發活動。有關更多資料，請參閱「—主要合作及授權安排—與Verastem的合作與選擇權協議」。於2025年1月，Verastem行使選擇權，以獲得在大中華區以外地區開發和商業化GFH375的獨家許可。

與主管機構的重大溝通

我們於2024年3月向國家藥監局提交GFH375X1101試驗的IND申請。於2024年6月，國家藥監局發出IND批准，當中並無重大查詢或異議。與國家藥監局藥品審評中心溝通的GFH375X1101臨床試驗方案涵蓋GFH375的Ia/Ib期和II期臨床試驗，Ia/Ib期和II期臨床試驗是兩個獨立的試驗，目標和終點不同。獲批准的臨床試驗方案不要求我們在II期試驗開始前與國家藥監局溝通，只需獲得倫理委員會對臨床試驗方案的批准即可開始II期試驗。於2024年9月，我們修訂臨床試驗方案設計，明確規定Ia期劑量探索中患者可應用的BID方案。BID的起始劑量將從五個劑量組(100mg、150mg、200mg、300mg及400mg)中選擇一個，每日總劑量將與已探索的QD劑量一致。於2024年11月，我們通過取消Ib期試驗，並修改要施加的QD劑量水平以及潛在填補隊列的規模，修訂有關I期的臨床試驗方案。於2025年1月22日，GFH375X1101試驗的申辦人及主要研究者就I期臨床試驗進行了討論，確認I期臨床試驗已達到主要終點且RP2D已經決定，因此，允許按照研究方案啟動II期臨床試驗。我們其後於2025年1月末修訂臨床試驗方案，以提供釐定RP2D的臨床依據，並修訂PDAC及NSCLC患者的入組標準。

上述各臨床試驗方案修訂已提交至臨床試驗管理系統，且截至最後實際可行日期，我們尚未收到藥品審評中心提出的任何異議或擔憂。我們的中國法律顧問已諮詢藥品審評中心，在此期間(i)藥品審評中心確認，只要受試者的安全不受影響，就允許作出對初始臨床試驗方案的所有修訂(包括取消先前計劃的Ib期臨床試驗)，而無需藥品審評中心的額外批准或審查；(ii)藥品審評中心並未就我們通過藥品審評中心臨床試驗管理系統提交的有關修訂臨床試驗方案的文件提出任何問題或疑問；及(iii)藥品審評

業 務

中心不反對我們在達到I期臨床試驗的主要終點後進行II期臨床試驗。根據國家藥監局對GFH375 I期和II期臨床試驗的「傘式」批准及前述與藥品審評中心的商討，GFH375 I/II期臨床試驗的I期臨床試驗是與主管部門監管的典型I期臨床試驗相當的獨立完整試驗。

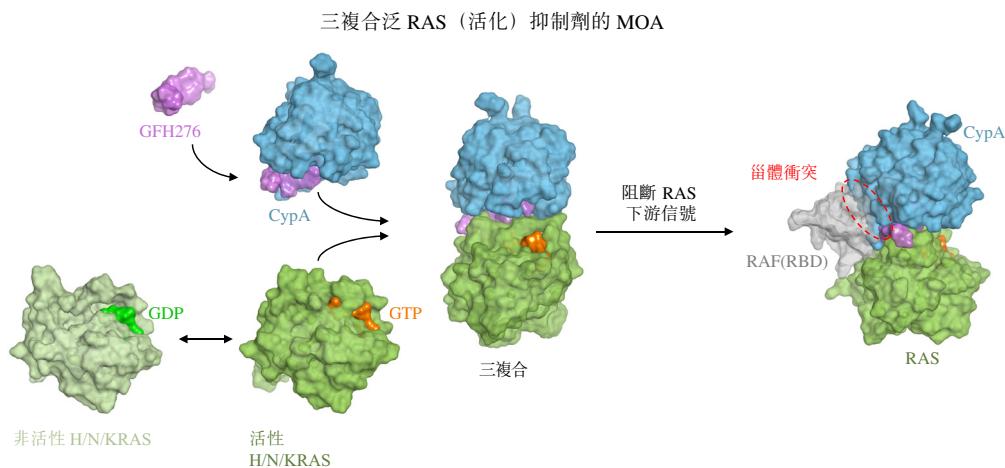
於2025年4月，FDA批准了Verastem的IND申請，以在美國針對攜帶KRAS G12D突變的晚期實體瘤患者開展GFH375的I/IIa期臨床試驗。

我們最終可能無法成功開發及上市**GFH375**。

臨床前RAS – 靶向候選藥物

GFH276：泛RAS非降解類分子膠

GFH276是我們探索泛RAS方法的旗艦候選產品。泛RAS方法可抑制所有突變型和野生型RAS亞型，理論上比突變型特異性方法更具優勢。GFH276通過與伴護蛋白CypA形成二元複合物，作為非降解類分子膠，進而與在「活化」狀態的RAS(不論特定的RAS變體)結合GFH276、CypA及RAS形成三重複合體，導致立體阻塞並防止下游效應蛋白與RAS結合，從而干擾驅動細胞生長的信號通路。下圖描述GFH276的作用機制。

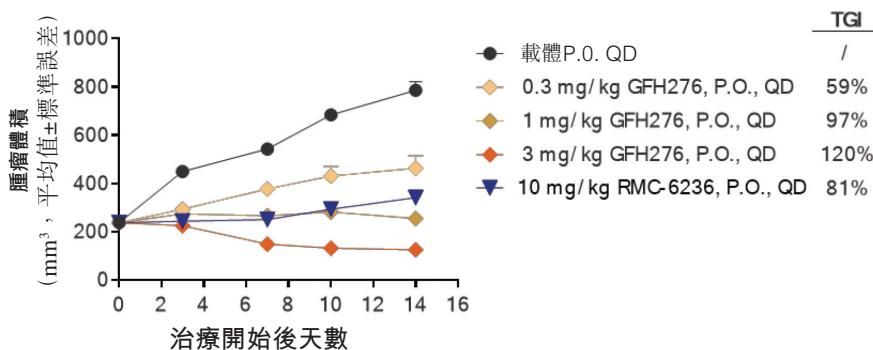


資料來源：公司資料

附註：CypA：親環素A；RAF：RAS通路中RAS下游的蛋白激酶家族，可通過與GTP結合型RAS結合而活化；PI3K：磷酸肌醇3-激酶，在細胞生長、增殖和存活等各種細胞功能中扮演重要角色，可通過其RAS結合域與RAS相互作用而活化。

業 務

RMC-6236是全球正在開發中的唯一一款處於III期臨床試驗階段的泛RAS候選藥物，其作用機制與GFH276相似，在早期臨床試驗中已展現出潛在的良好臨床療效。尤其是，GFH276的臨床前數據顯示，其在動物體內的療效優於RMC-6236，只需十分之一的劑量即可達到相當的腫瘤生長抑制效果。下圖所示AsPC-1 CDX胰腺導管腺癌模型中，劑量為1 mg/kg的GFH276的藥效勝過劑量為10 mg/kg的RMC-6236。



資料來源：公司資料

GFH276在攜帶KRAS單藥G12C變異或對adagrasib產生耐藥的額外KRAS變異的細胞中也顯示出潛在的抗增殖活性，這表明當獲得性耐藥使已批准的KRAS G12C抑制劑效果降低時，GFH276有可能控制腫瘤細胞生長。另外，GFH276在經sotorasib誘導耐藥的細胞中也顯示出潛在的抗增殖活性。

第二種KRAS突變對Ba/F3細胞株上的抗細胞增殖IC₅₀的影響(nM)

細胞株	GFH276	RMC-6236	Adagrasib
Ba/F3-KRAS-G12C	0.38	0.25	7.0
Ba/F3-KRAS-G12C-R68S	4.06	1.67	306
Ba/F3-KRAS-G12C-H95Q	0.27	0.21	549
Ba/F3-KRAS-G12C-Y96C	0.33	0.24	757

抗細胞增殖IC₅₀ sotorasib透導耐藥NCI-H358細胞株

No.	複合物	複合物類型	IC ₅₀ (nM)
1	GFH276	泛RAS (活化) 抑制劑	42
2	RMC-6236	泛RAS (活化) 抑制劑	46
3	Sotorasib	SIIP-基 KRAS G12C 抑制劑	4,396
4	Adagrasib	SIIP-基 KRAS G12C 抑制劑	2,177
5	Divarasib	SIIP-基 KRAS G12C 抑制劑	>10,000
6	Cyclosporin A	CypA抑制劑	>10,000

業 務

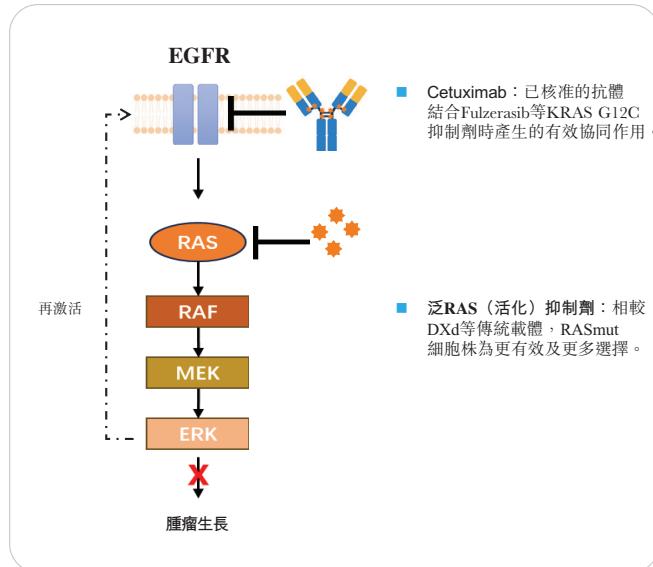
資料來源：公司資料

附註：FGFR2-TACC2：成纖維細胞生長因子受體2與轉化酸性捲曲螺旋蛋白-2的融合蛋白，出現在多種腫瘤類型中；PBS：磷酸鹽緩衝鹽水；IC₅₀：半數最大抑制濃度，濃度越低表示抑制效果越強。

我們相信GFH276令人鼓舞的臨床前研究活動突顯了其克服突變特異性KRAS抑制劑的限制並造福廣大有需要的患者的潛力。我們於2025年6月向國家藥監局提交有關開展GFH276的I/II期臨床試驗的IND申請。

GFS784：表皮生長因子受體－泛RAS功能性抗體協同偶聯物

GFS784是我們領先的功能性抗體協同偶聯物（「FAScon」）候選藥物。FAScon是一類生物結合物，其特點是結合了針對同一信號通路中不同部位的抗體和小分子藥物。FAScon的設計還結合了一種高度親水性的連接子，其足夠穩定以防止在血液中過早釋放有效載荷，並能夠在高藥物抗體比率下偶聯疏水性小分子。下圖展示了GFS784的作用機制。

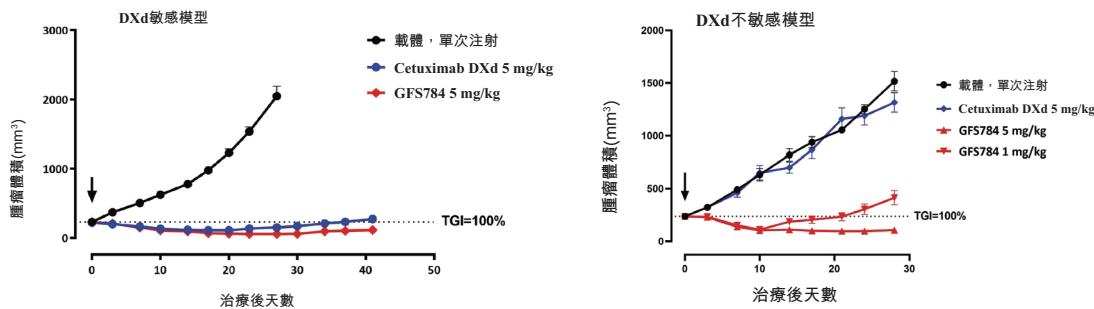


資料來源：公司資料

GFS784由阻斷EGFR（RAS的上游細胞表面受體）的抗體和小分子泛RAS抑制劑組成。鑑於我們的GFH925/cetuximab組合（也是針對EGFR和一種RAS變異體）的臨床開發結果令人鼓舞，我們相信這種設計有可能帶來臨床效益。在我們的臨床前研究中，GFS784在小鼠模型中顯示出持久的抗腫瘤活性（以腫瘤體積計算），如下圖所示。

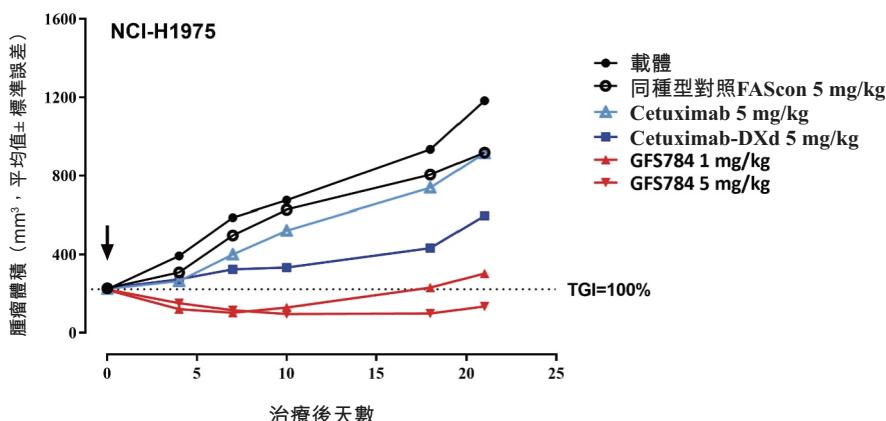
業 務

GFS784的抗腫瘤活性與EGFR-exatecan衍生物（「DXd」）的ADC在對DXd敏感的小鼠模型中類似。Dxd是ADC中常用的細胞毒性有效載荷。在DXd的不敏感模型中，雖然EGFR-DXd ADC的抗腫瘤活性顯著降低，但GFS784仍能持久抑制腫瘤生長，這突顯了GFS784的作用機制與一般ADC複合物不同。



資料來源：公司資料

在EGFRm KRAS野生型H1975 NSCLC異種移植模型中，GFS784的單次劑量給藥顯示出優於EGFR-DXd ADC的療效，如下圖所示，顯示了治療EGFRm NSCLC患者的潛力。



資料來源：公司資料

我們計劃在2026年第1季度完成GFS784的臨床前研究，並向國家藥監局提交IND申請。

我們最終可能無法成功開發及上市上述臨床前候選藥物。

業 務

其他管線產品

GFH312：一款RIPK1小分子抑制劑

GFH312是一款自主研發的強效小分子藥物，能針對RIPK1並抑制其激酶活性。RIPK1的活化在自體免疫疾病、炎症病症和神經退行中扮演重要角色。我們在澳大利亞完成了一項I期臨床試驗(GFH312X3101)，亦在中國完成了一項I期臨床試驗(GFH312X1102)，兩項臨床試驗均在健康受試者中進行。兩項臨床試驗均顯示出良好的安全性。我們獲得了FDA有關進行II期臨床試驗的IND批准，以評估GFH312治療PAD伴IC的安全性和有效性。我們亦已獲得國家藥監局的批准，開展GFH312用於治療PBC的II期臨床試驗。澳大利亞I期臨床試驗的結果支持了美國II期IND的批准。

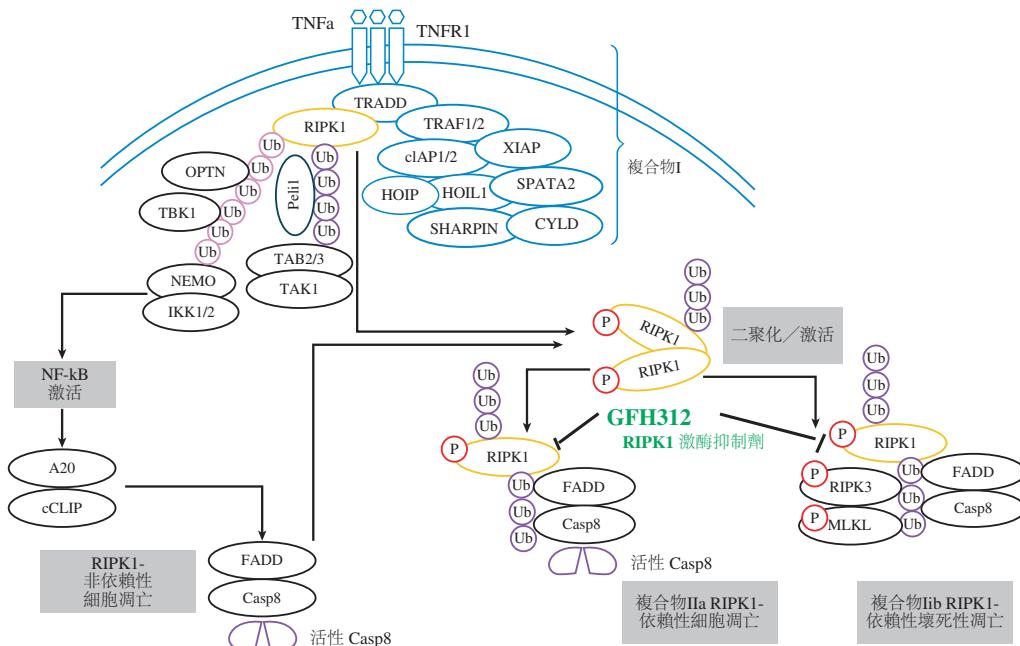
作用機制

RIPK1是細胞命運的主要調控因子，可平衡促生存核因子kappa B（「NF-κB」）信號傳導及細胞死亡，以響應人類疾病中各種炎症過程、細胞凋亡及壞死性凋亡。在自體免疫、炎症及神經退行性疾病的病理樣本中已觀察到RIPK1激酶的活化。此外，已知RIPK1調節因子的單基因及多基因變體均會導致炎症性及神經退行性疾病。此外，在TNF- α 激活腫瘤壞死因子受體1（「TNFR1」）後，RIPK1激酶活化在介導細胞壞死性凋亡中發揮核心作用，特別是在細胞凋亡減弱的情況下。

RIPK1抑制劑可下調RIPK1激酶活性，並有效抑制TNF- α 和胱天蛋白酶抑制劑誘導的細胞壞死。RIPK1的抑制作用在多種人類疾病中可能具有潛在療效，包括多種類型的神經退行性疾病和自體免疫疾病。GFH312可抑制RIPK1激酶活性、阻斷細胞死亡及相關炎症，使其成為自體免疫及炎症性疾病的的有效治療藥物。

業 務

下圖說明GFH312的作用機制：



資料來源：公司資料

縮寫：*Casp*：胱天蛋白酶；*cCLIP*：典型半胱天蛋白酶依賴性酯質相互作用蛋白；*CLAP*：類胱天蛋白酶凋亡蛋白；*CYLD*：去泛素化酶；*FDAA*：氟甲基酮修飾的二肽胺基酸；*HOIL*：*HOIP*相互作用蛋白；*HOIP*：含HECT結構域和鎚蛋白重複序列的E3泛素蛋白連接酶；*IKK*：*IκB*激酶；*NEMO*：核因子*KB*基本調製器；*OPTN*：視神經素；*SHARPIN*：*SHANK*相關*RH*結構域結合蛋白；*SPATA*：精子發生相關蛋白；*TAB*：*TAK1*結合蛋白；*TAK*：轉化生長因子*β*激活激酶；*TBK1*：*TANK*結合激酶1；*TNF*：腫瘤壞死因子；*TNFR*：腫瘤壞死因子受體；*TRADD*：腫瘤壞死因子受體相關死亡域蛋白；*TRAF*：腫瘤壞死因子受體相關因子；*Ub*：泛素；*XIAP*：*X*染色體相關凋亡抑制蛋白

市場機遇及競爭¹

截至最後實際可行日期，全球尚未有獲批准的RIPK1抑制劑藥物。截至最後實際可行日期，全球有七種RIPK1抑制劑候選藥物正在進行臨床開發，而GFH312是唯一一款用於治療PAD和PBC的候選藥物。

PAD是一種常見的病症，動脈粥狀硬化會造成動脈狹窄，導致流向手臂或腿部的血液減少。動脈粥狀硬化是動脈內斑塊的逐漸堆積，與炎症有密切的關係。根據弗若斯特沙利文的資料，估計全球有超過300百萬人受到PAD的影響。PAD的典型症狀是IC，其特徵是用力後腿部疼痛，休息後疼痛會消失，估計約有5.5%新確診PAD患者及12.6%既往確診PAD患者會出現IC。PAD伴IC患者的步行能力受損、功能結果不

附註

1. 本分節載列的市場詳情及統計數據均摘自弗若斯特沙利文編製的一份報告。

業 務

佳且生活質量下降。然而，目前針對PAD炎症機制的藥物治療方案寥寥可數。根據弗若斯特沙利文的資料，全球PAD藥物市場由2019年的81億美元增長至2024年的104億美元，並預計在2033年進一步增長至140億美元。由於在人類動脈粥樣硬化病變中觀察到RIPK1表達的提升，在減少冠心病及隨之而來的PAD高危患者的殘餘炎症方面，RIPK1被視為潛在治療靶點。

PBC是一種慢性、緩慢進展的自體免疫性膽汁淤積性肝病。它的特徵是小膽管進行性炎症和破壞，導致膽管纖維化、肝硬化，最後導致肝病末期的併發症和死亡。根據弗若斯特沙利文的資料，於2023年全球PBC患病率達120萬人，中國則有28.73萬人。截至最後實際可行日期，只有四種藥物獲FDA批准用於治療PBC。目前推薦的治療方法包括：一線治療藥物UDCA及二線治療藥物OCA。同樣，在中國UDCA通常是PBC的一線治療方案。然而，約40%的PBC患者對UDCA呈現不完全反應，因此對PBC的新療法仍有相當大的醫療需求。我們相信GFH312具備減輕PBC根源的治療潛力。

競爭優勢

我們相信GFH312具有下列競爭優勢：

在臨床和臨床前研究中證明具有耐受性

GFH312潛在的良好安全性特徵已在臨床試驗中得到證實。我們已在澳大利亞和中國完成兩項以健康受試者為對象的I期臨床試驗。所有報告的TEAE均分類為1級或2級。並無3級或以上的AE，也沒有SAE或死亡病例。GFH312的整體安全性及耐受能力在重複劑量高達200 mg QD時表現良好。

GFH312亦在大鼠和猴子模型的體內臨床前研究中顯示出良好的安全性。尤其是在大鼠身上進行的任何劑量測試中，GFH312對中樞神經系統或呼吸系統均無影響。對猴子進行的臨床前研究也顯示，在測試劑量下，GFH312對心血管功能並無影響。

在臨床前研究中具有良好的活性

在TNF- α 誘發的全身炎症反應綜合症和髓鞘少突膠質細胞糖蛋白誘發的實驗性自體免疫性腦脊髓炎小鼠模型中評估了GFH312的臨床前活性。在全身性炎症反應模型中，GFH312的單次口服劑量能以劑量依賴性的方式增加存活率。在實驗性自體免疫性腦脊髓炎小鼠模型中，以1 mg/kg和3 mg/kg的劑量口服GFH312，每天兩次，可以減緩實驗性自體免疫性腦脊髓炎的發展，以劑量依賴的方式顯著降低臨床評分、防止體重下降、減少炎性浸潤和脫髓鞘。

業 務

具有潛在良好的PK/PD特徵

GFH312 (GFH312X3101)在澳大利亞健康受試者身上進行的I期臨床試驗顯示，其PK/PD特徵潛在良好。在接受GFH312單次遞增劑量（「SAD」）的受試者中，於5 mg至360 mg的劑量範圍內，GFH312的平均血漿濃度隨劑量增加而增加，暴露量(AUC_{0 - t} 和C_{max}) 隨劑量增加而增加。在接受多次遞增劑量（「MAD」）治療的受試者中，血漿濃度在用藥後約七天接近穩態。給藥100 mg單次劑量後的GFH312 CSF濃度約為人類單核巨噬細胞壞死性凋亡半數最大抑制濃度的四倍，具有預期的中樞神經系統穿透力。GFH312在SAD和MAD治療中的所有劑量水平都會使磷酸-RIPK1水平從基線快速下降。給藥後，對SAD而言，這種降低持續24小時；對MAD而言，則持續到第1天到第14天。PD結果顯示，劑量低至5 mg的GFH312就足以產生有效且持續的磷酸-RIPK1抑制作用。

臨床試驗概要

截至最後實際可行日期，我們已在澳大利亞完成一項I期臨床試驗(GFH312X3101)，在中國完成一項I期臨床試驗(GFH312X1102)。我們也獲得FDA的IND批准進行一項II期臨床試驗，以評估GFH312用於治療PAD伴IC的安全性和療效。澳大利亞的I期臨床試驗結果支持美國的II期IND批准，也是我們提交予FDA考慮的唯一臨床結果。下表列出GFH312已完成臨床試驗的概況：

研究編號	期數	研究計劃	地點	受試者	狀況	計劃／實際患者 入組人數
GFH312X3101 ...	I	評估GFH312單次遞增劑量和多次遞增劑量的 安全性、耐受性和PK以及食物效果	澳大利亞	健康受試者	已完成	擬定：88； 實際：76
GFH312X1102 ...	I	評估單次和多次給藥後GFH312的PK特徵和 安全性	中國內地	健康受試者	已完成	擬定：26； 實際：26

業 務

IND批准／註冊範圍。GFH312在澳大利亞健康受試者的I期臨床試驗已於2021年2月在TGA註冊。GFH312在美國針對PAD和IC患者的II期臨床試驗已於2022年8月由FDA批准。GFH312在中國針對健康受試者潛在治療類風濕關節炎的I期臨床試驗已於2022年9月由國家藥監局批准。GFH312在PBC的II期臨床試驗已於2025年5月由國家藥監局批准。IND批准和批准的試驗方案未指定預定的治療線。關鍵試驗前無需且未計劃進行頭對頭比較。

以下載列GFH312主要臨床試驗的概況：

GFH312X3101：由我們贊助在澳大利亞進行的首次I期人體隨機、雙盲、安慰劑對照、兩部分研究，以評估GFH312在健康受試者中單次和多次遞增劑量的安全性／耐受性和PK，以及食物效應

概況。本試驗是一項首次在人體內進行的隨機、雙盲、安慰劑對照I期臨床試驗，以評估GFH312在健康受試者中SAD和MAD的安全性、耐受性和PK，以及食物效應。主要目的是評估GFH312在健康受試者中單次劑量（在飽食和禁食條件下給藥）和重複劑量的安全性、耐受性。次要目的是體現GFH312在健康受試者中單次劑量和重複劑量的PK特徵。

試驗設計。試驗分為兩部分：SAD（第Ia部分）與額外的食物效應隊列（第Ib部分），以及MAD（第II部分）。在第I部分中，52名受試者被隨機分配劑量，其中38人接受GFH312治療，14人接受安慰劑治療。GFH312的每個劑量包括六名受試者接受5 mg、15 mg、45 mg和200 mg的治療；五名受試者接受100 mg空腹劑量和360 mg劑量治療；而四名受試者接受500 mg劑量治療。在餵食療法中，6名受試者接受100 mg劑量的GFH312。在第II部分中，24名受試者接受劑量，其中19人接受GFH312治療，5人接受安慰劑治療。這部分包括6名受試者接受60 mg QD和200 mg QD劑量治療，以及7名受試者接受120 mg QD劑量。

第Ia部分的受試者治療時長最長為62天，並在第31天（ ± 3 天）進行隨訪。第Ib部分的受試者在2個週期內的治療時長最長為96天，中間有 ≥ 7 天的洗脫期。第Ib部分受試者完成第Ia部分的所有研究週期（最長為62天），隨後進入 ≥ 7 天的洗脫期，之後再進行最長34天的治療，包括第-1天的基線訪視、治療期內4天的評估、第8天（ ± 1 天）的研究完成訪視，及第31天（ ± 3 天）的隨訪。第II部分的受試者治療時長最長為75天，在第21天（ ± 1 天）進行研究完成訪視，並在最後一次治療後30天（ ± 3 天）進行隨訪。

業 務

主要終點是評估AE和SAE的發生率，以及實驗室數值、心電圖、生命體徵和身體檢查的變化。對於單次劑量的GFH312，次要終點是評估(i)於一個隊列中，GFH312的血漿濃度和衍生PK參數；及(ii) GFH312在腦脊液中的濃度和腦脊液／血漿濃度比。對於重複劑量的GFH312，次要終點是評估(i)於一個隊列中，GFH312的血漿濃度和衍生PK參數；及(ii)重複劑量後GFH312在腦脊液中的濃度和腦脊液／血漿濃度比。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i)年齡介乎18歲至55歲之間的健康男性和女性受試者；(ii)受試者的坐姿生命體徵在正常範圍內；及(iii)受試者體重至少50公斤，體質指數在18-32 kg/m²(含)之間。試驗的關鍵排除標準包括但不限於：(i)臨床上有顯著心電圖異常的受試者；(ii)罹患免疫缺陷疾病的受試者；(iii)長期感染乙型肝炎或丙型肝炎病毒的受試者；(iv)罹患顯著心血管、呼吸系統、腎臟或神經系統疾病的受試者；或(v)近期(過去三年內)及／或經常性自主系統功能障礙的受試者。

狀況。試驗於2021年4月在澳大利亞開展，並於2022年10月完成。試驗共招募76名受試者。

安全性數據。在SAD隊列中，接受GFH312治療的受試者之中，TEAE的發生率為42.1% (38人中有16人)(100 mg GFH312治療(餵食)隊列中為0；5 mg、45 mg、200 mg GFH312治療(空腹)隊列中為33.3%；360 mg GFH312治療(空腹)隊列中為40.0%；15 mg及500 mg GFH312治療(空腹)的隊列中為50%；及100 mg GFH312治療(空腹)的隊列中為60%)，而接受安慰劑的受試者之中，TEAE的發生率為42.9% (14人中有6人)。兩名接受GFH312治療的受試者(5.3%)及兩名接受安慰劑治療的受試者(14.3%)錄得TRAЕ。整體受試者中至少有5%出現TEAE，包括頭痛(GFH312的7.9%對比安慰劑的7.1%)、操作引起的疼痛(GFH312的7.9%對比安慰劑的7.1%)，以及肌肉抽搐(GFH312的5.3%對比安慰劑的7.1%)。GFH312治療隊列報告的TRAЕ為1例頭痛和1例肌肉抽搐，安慰劑治療隊列報告的TRAЕ為1例肌肉抽搐和1例腹瀉。根據CTCAE版本5.0，所有TEAE和TRAЕ均為1級。

在MAD隊列中，接受GFH312治療的受試者之中，TEAE的發生率為63.2% (19人中有12人)(60 mg GFH312治療隊列中為66.7%；120 mg治療隊列中為71.4%；200 mg GFH312治療隊列中為50.0%)，而接受安慰劑治療的受試者之中，TEAE的發生率為40.0% (5人中有2人)。接受GFH312治療的受試者中有21.1% (19人中有4人)報告有TRAЕ (120 mg和200 mg GFH312治療隊列中分別有14.3%和50.0%)，而接受安慰劑治療的受試者中有20.0% (5人中有1人)報告有TRAЕ。整體受試者中至少有10%報告出現TEAE，包括頭痛、術後併發症、操作引發的疼痛、背痛和噁心。根據CTCAE版本

業 務

5.0，除了三個2級事件 (60 mg GFH312治療隊列中的位置性眩暈、120 mg GFH312治療隊列中的背痛以及200 mg GFH312治療隊列中的血肌酐升高) 外，大部分TEAE均為1級。在接受GFH312治療的受試者中，報告的TRAE包括3名患者的頭痛(1級)和1名患者的血肌酐升高(2級，治療結束時恢復正常)。沒有報告有3級或以上的AE，也沒有SAE或死亡事件。在MAD治療隊列中，有3名受試者因TEAE而提早中止治療：2名受試者(10.5%)於GFH312治療隊列中；1名受試者(20.0%)於安慰劑治療隊列中。200 mg GFH312 MAD治療隊列中有一名受試者因血肌酐升高(2級)而提早停止治療，這與GFH312有關。所有TEAE均與任何特定系統器官類別或劑量水平無顯著相關性。

結果顯示，GFH312對健康受試者而言是安全且耐受性良好。每日一次120 mg劑量的GFH312治療具有良好的安全性。

GFH312X1102：由我們贊助的I期臨床試驗評估GFH312在中國內地健康受試者中單次和多次給藥後的安全性和PK特徵

概況。本試驗是一項隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組、單劑和多劑給藥的I期臨床試驗，以評估GFH312在健康受試者中的安全性和PK特徵。主要目的是評估GFH312在健康受試者中單次和多次給藥後的PK特徵。次要目標是評估健康受試者於單次和多次給藥後GFH312的安全性。

試驗設計。共有26名受試者被隨機分為三組，每天口服一次GFH312或安慰劑，連續14天：單劑隊列以100 mg GFH312治療；單劑隊列以200 mg GFH312治療；而多劑隊列則以120 mg GFH312治療。在各單劑隊列中，8名健康受試者被隨機分配接受GFH312或安慰劑治療，比例為3:1 (GFH312 : 安慰劑)。多劑隊列包括10位健康受試者，以4:1 (GFH312: 安慰劑) 的比例隨機分配接受GFH312或安慰劑治療。主要終點是評估GFH312的血液濃度與PK特徵。次要終點是評估AE和SAE的發生率和百分比，以及身體檢查、生命體徵、12導線心電圖和實驗室測試與基線相比的變化。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i)年齡介乎18至55歲之間的健康男性或女性受試者；(ii)體質指數介乎18-28 kg/m²(含)，且體重至少50kg的受試者；及(iii)在篩選期間及第1天的檢查結果正常或檢查發現有異常結果但無臨床意義的受試者。試驗的關鍵排除標準包括但不限於：(i)有臨床意義的心電圖異常的受試者；(ii)罹患免疫缺陷疾病的受試者，包括人類免疫缺陷病毒抗體測試呈陽性反應者；(iii)罹患重大心血管、呼吸系統或神經系統疾病的受試者；(iv)在過去五年內罹患任何類型惡性腫瘤的受試者；或(v)在開始給藥前兩週內尚未痊癒的重大疾病受試者。

業 務

狀況。試驗於2022年12月在中國內地啟動，並於2023年2月完成。

安全性數據。共有10名受試者(38.5%)發生16次TRAE。在單劑隊列中，有3名(25%)接受GFH312的受試者和2名(50%)接受安慰劑的受試者發生TRAE。在多劑隊列中，有5名(62.5%)接受GFH312的受試者發生TRAE，接受安慰劑的受試者並無發生TRAE。最常見的TRAE是血液中甘油三酯升高，發生於單劑組中1名(8.3%)接受GFH312的受試者和1名(25%)接受安慰劑的受試者，而在多劑組中，只有1名(12.5%)接受GFH312的受試者有此情況。所有TRAE的嚴重程度均為1級。在實驗室檢查結果、生命體徵、體重、體格檢查和心電圖方面，未發現劑量相關趨勢，也未發現與GFH312或安慰劑給藥相關的變化差異。總的來說，GFH312的整體安全性和耐受性在單次劑量100 mg或200 mg以及多次重複劑量120 mg時均表現良好。

GFH312X1102：由我們贊助的II期臨床試驗評估GFH312在中國內地對UDCA反應不足的PBC患者的安全性和療效

概況。這是一項隨機、雙盲、安慰劑對照、劑量探索的II期臨床研究，以評估GFH312在對UDCA反應不足的PBC患者中的安全性和療效。主要目標為評估GFH312在PBC患者中的療效、安全性和耐受性。次要目標為評估GFH312的PK特徵，以及PBC患者在肝功能、新陳代謝、瘙癢、總膽汁酸、炎症及代謝性骨病等參數的變化。

試驗設計。約100名患者將被隨機分為四組，每天口服一次GFH312或安慰劑，連續12週：安慰劑組；40 mg GFH312；80 mg GFH312；120 mg GFH312。主要終點為評估鹼性磷酸酶(「ALP」)與基線相比的百分比變化、不良事件，以及身體檢查、生命體徵、12導線心電圖和實驗室測試與基線相比的變化。次要終點包括GFH312的血漿濃度及PK特徵、總膽汁酸及炎症因子與基線相比的變化。

試驗的關鍵入組標準包括：(i)年齡介乎18至75歲之間的男性或女性；(ii)符合PBC的診斷標準，即滿足以下三項中至少兩項：(1)反映膽汁淤積的指標，如ALP升高，(2)抗線粒體抗體(「AMA」)或AMA-M2陽性，或若AMA陰性，則PBC特異性抗體(如抗gp210抗體或抗Sp100抗體)陽性，(3)肝活檢結果與PBC一致；及(iii)入組前已持續服用UDCA至少6個月(UDCA劑量穩定，不少於13-15 mg/kg／天，持續至少3個月)，但治療效果不佳。本試驗的關鍵排除標準包括：(i)患有以下疾病：活動性乙型肝

業 務

炎或活動性丙型肝炎病毒感染、原發性硬化性膽管炎、完全性膽道阻塞、急性膽囊炎或伴有明顯症狀（如膽絞痛）的膽結石、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、疑似或確診的原發性肝癌及膽管癌；(ii) ALB 低於3.5g/dL；(iii)血小板水平低於 $100*10^9/L$ ；及(iv)血糖控制不佳，即篩選時糖化血紅蛋白高於9.0%。

狀況。我們計劃於2026年上半年啟動臨床試驗。

臨床開發計劃

除GFH312X3101研究外，我們並無在澳大利亞進行後續臨床試驗的計劃。我們因成本效益因素和從不同人群的患者收集數據的機會而作出在澳大利亞進行I期試驗的決定。在澳大利亞進行I期臨床試驗是慣常做法，因為澳大利亞以其高品質的臨床試驗基礎設施（特別是在非癌症療法方面）而聞名。我們選擇在中國進行GFH312治療PBC的臨床試驗，並在美國進行GFH312治療PAD伴IC的臨床試驗，原因如下：在美國，招募PAD患者更可行，因為患者更有可能在疾病進展的早期尋求治療階段。相反，中國的患者往往會等到病情晚期才尋求治療。根據弗若斯特沙利文的資料，PAD伴IC在美國更廣為人知。我們目前正在評估不同市場的競爭格局，認識到不同地區的患者概況和特定適應症的患病率都不同。此外，我們正在收集來自不同患者人群的臨床數據。

我們已獲得FDA的IND批准，進行GFH312 (GFH312X2201)的II期臨床試驗。該II期臨床試驗的設計為多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照II期臨床試驗，以評估GFH312在PAD伴IC患者中多次口服後的安全性和療效。我們預計招募約100名患者，以1:1:1:1的比例隨機分為四組，在PAD標準治療的基礎上，每日一次口服劑量分別為40 mg、80 mg、120 mg的GFH312與安慰劑，為期12週。GFH312的建議劑量是根據在澳大利亞完成的首次人體試驗GFH312X3101的結果釐定。主要終點將包括評估(i)第12週最大步行距離自基線的絕對變化，以6分鐘步行測試評估；(ii) AE和SAE的發生率和嚴重性；及(iii)實驗室參數、生命體徵和心電圖的變化。截至最後實際可行日期，鑑於針對推進GFH312在美國市場的商業可行性正在進行的內部評估及整體預算考量，我們尚未開始在美國的II期臨床試驗。

此外，我們已於2025年3月向國家藥監局提交GFH312治療PBC的II期臨床試驗的IND申請，並於2025年5月獲得國家藥監局的批准。我們計劃於2026年上半年啟動臨床試驗。鑑於GFH312在針對炎症方面的潛力，我們相信GFH312可能是治療PBC的理想選擇，PBC是一種慢性、緩慢進展的自體免疫性膽汁淤積性肝病，其特徵為進行性炎症和小膽管的破壞。

業 務

與主管機關的重要溝通

於2021年2月，我們向澳大利亞醫療用品管理局（「TGA」）註冊GFH312X3101的研究方案。於2022年7月，我們向FDA提交了IND申請，其中包括澳大利亞I期臨床試驗的結果，以進行GFH312用於PAD伴IC患者的II期臨床試驗。

澳大利亞I期臨床試驗的結果是我們在II期IND申請資料中提交給FDA的唯一臨床結果。除臨床結果外，FDA並未要求本公司提供額外資料以獲得IND批准。FDA (1)審查並考慮了我們的IND申請資料，其中包括主要關於在澳大利亞進行的GFH312人體用藥安全性的I期臨床試驗的設計和結果；(2)特別聲明他們已完成對我們申請資料（如上文(1)項所述）的安全性審查；及(3)已作結論，指出我們可以繼續進行建議的II期臨床試驗。在2022年8月發出的「可進行研究」信函中，FDA並無對我們在澳大利亞進行的I期臨床試驗所獲得的安全性資料提出任何詢問或異議，而該等資料在當時是GFH312的首次人體臨床資料，也是唯一的人體臨床資料，FDA亦並無要求我們在美國展開建議的II期臨床試驗前，進行任何額外的I期臨床試驗或安全性評估。

「可進行研究」信函等同於FDA對傳統IND申請的批准，因該函允許申請人根據相同研究藥物的I期臨床試驗結果開展II期臨床試驗。在本案中，該函乃根據我們提交的IND申請，納入了GFH312在澳大利亞I期臨床試驗獲取的主要臨床結果。截至2022年8月，我們已獲得該澳大利亞I期臨床試驗的主要臨床結果。自此至今及直至2022年10月，該試驗處於收尾階段。於2022年10月，我們獲得了澳大利亞I期臨床試驗的最終臨床研究報告，我們認為這標誌著該試驗的最終完成。最終臨床研究報告中的臨床結果與先前為IND申請提交給FDA的結果相比，沒有實質性的變更。由於我們已獲得I期臨床試驗的所有主要臨床結果，FDA批准了我們II期臨床試驗的申請。FDA完成了對II期IND申請資料的安全性審查，包括澳大利亞I期臨床試驗唯一的人體安全性結果，沒有提出任何異議，並允許我們直接進行美國的II期臨床試驗，這表明FDA認可並接受澳大利亞I期臨床試驗的結果。FDA對IND的批准顯示，澳大利亞I期臨床試驗數據已獲FDA審閱並接納，且被視為等同於完成一項I期臨床試驗。

業 務

於2022年7月，國家藥監局接受我們為GFH312在中國進行IND的申請。國家藥監局隨後於2022年9月發出IND批准。我們已完成在中國健康受試者中進行的I期臨床試驗，以評估GFH312的安全性和PK特徵。於2024年11月，我們與藥品審評中心進行了IND前溝通，提議將PBC作為GFH312臨床試驗的目標適應症，對此藥品審評中心表示同意。應國家藥監局的要求，我們根據GFH312在中國及澳大利亞針對健康受試者進行的兩項I期臨床試驗結果，於2025年3月提交了就GFH312作為PBC的潛在治療方法的II期臨床試驗IND申請。於2025年5月，國家藥監局批准了該IND申請。

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的反對意見。

我們最終可能無法成功開發和營銷GFH312。

GFS202A：以GDF15和IL-6為靶向的新型雙特異性抗體藥物，可作為惡病質的潛在治療方法

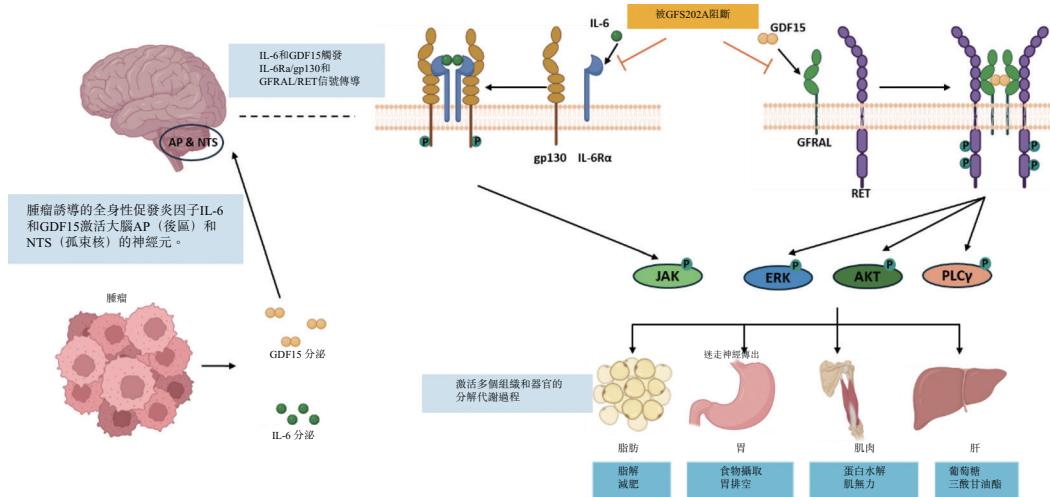
GFS202A是一款同時以GDF15和IL-6為靶向的新型雙特異性抗體藥物。GDF15和IL-6均是重要的細胞因子，在炎症過程、新陳代謝調節、癌症進程和惡病質中扮演關鍵角色。

惡病質是一種常見、危及生命的消瘦症狀，會嚴重影響癌症或其他類型慢性疾病患者的生活質量。超過50%的惡性腫瘤患者會出現癌症惡病質，其特徵為食慾減退、腫瘤發展過程中肌肉和脂肪組織加速分解，導致體重大幅下降。這些虛弱症狀不僅會影響患者對治療的耐受能力，還會嚴重惡化他們的生活質量，約30%的癌症相關死亡與癌症惡病質有關。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，尚未有專門用於治療惡病質的任何FDA或國家藥監局核准藥物。孕酮和糖皮質激素是臨床實踐中用於緩解惡病質症狀的主要藥物；但其療效不佳伴較多的不良藥物反應。

GDF15是TGF-β超家族的成員之一，與許多疾病有關，包括癌症、炎症和心血管疾病。以GDF15為靶向治療癌症惡病質已被證實是一種很有前景的方法，這從最近公佈的ponsegromab（輝瑞正在開發的一種GDF15抗體）在改善癌症病人體重、食慾、體能活動和肌肉量方面的II期研究結果可見一斑。截至最後實際可行日期，FDA已授予輝瑞批准，開展一項靶向治療胰腺癌患者惡病質的IIb/III期臨床試驗。結合RAS通路的產品，我們的管線展現出更廣泛的腫瘤治療覆蓋範圍，尤其是在胃腸道腫瘤（如胰腺癌及結直腸癌）等與惡病質高度相關的適應症方面。

業 務

下圖說明GFS202A的作用機制：



資料來源：公司資料

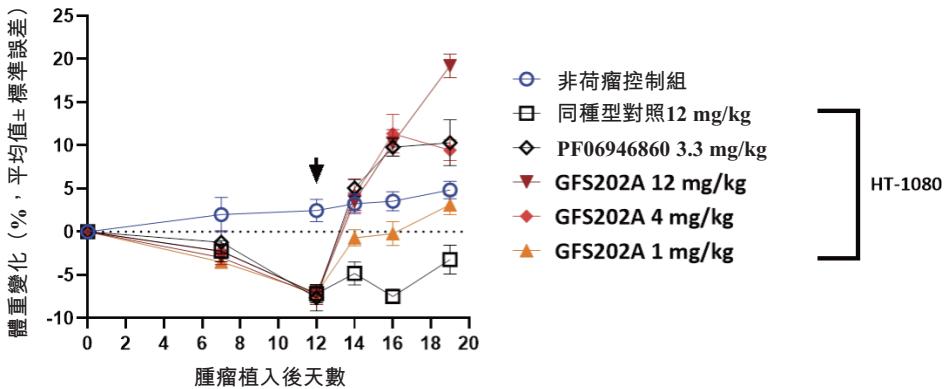
縮寫：*GFRAL*：膠質細胞源性神經營養因子家族 α 樣受體；*gp130*：糖蛋白130；*JAK*：Janus激酶；*PLC*：磷脂酶C；*RET*：轉染重排

GDF15信號通路與IL-6信號通路之間存在協同效應。GDF15-GFRAL通路與惡病質的產生有關，高水平的GDF-15與患者的體重、脂肪含量、體能表現、食慾及存活率呈負相關。同樣地，IL-6也會作用於神經元上的IL-6R以誘導惡病質。此外，這些神經元上的IL-6R表達與GFRAL表達重疊，抑制IL-6R表達會影響GFRAL陽性神經元的比例。鑑於GDF15與IL-6之間的互作關係，我們相信GDF15與IL-6的雙重中和可能比單獨靶向GDF15更有效。GFS202A能有效中和GDF15誘導和IL-6誘導的細胞株中的受體活化。

在多種臨床前藥理模型中，每週一次劑量低至1.5-4 mg/kg的GFS202A已顯著改善惡病質與體重減輕。在食蟹猴的重複劑量毒理研究中，GFS202A在20至300 mg/kg的劑量範圍內耐受性良好。此外，在HT-1080人類纖維肉瘤誘導惡病質小鼠模型中，以1 mg/kg至12 mg/kg的GFS202A、12 mg/kg同種型對照和3.3 mg/kg PF0694860（作為陽性對照）治療小鼠，其當量分子等同於4 mg/kg GFS202A。下圖顯示接受同種型對照治療的小鼠由於纖維肉瘤誘導的惡病質而經歷了顯著的體重減輕，但給予GFS202A以劑量依賴性方式逆轉了體重減輕。

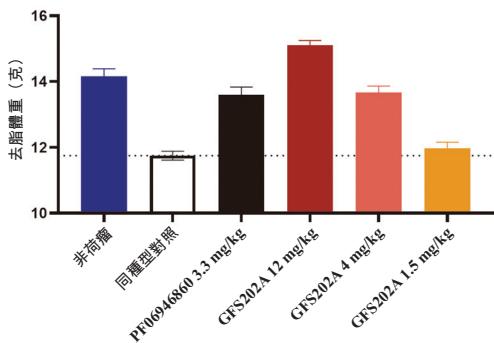
業 務

HT-1080腫瘤誘發的惡病質模型中的功效

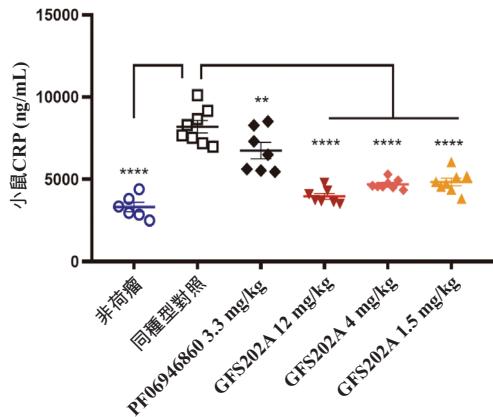


在臨床前TOV21G人類卵巢癌誘導的惡病質小鼠中也觀察到了類似的結果。下圖顯示，與同種型對照組相比，每週接受GFS202A治療的小鼠經歷了劑量依賴性的去脂體重損失逆轉。12 mg/kg GFS202A治療組的平均去脂體重甚至高於非荷瘤健康個體。此外，GFS202A治療後顯示炎症的C反應蛋白水平顯著降低，但在同種型對照治療的小鼠中仍保持在較高水平。

TOV21G腫瘤誘發的 惡病質模型中的功效



TOV21G誘發的 惡病質模型中C反應蛋白集中度



IND批准範圍。針對中國患有惡病質和前惡病質的癌症患者的GFS202A I期臨床試驗已於2024年12月向國家藥監局提交申請，並於2025年3月獲得批准。IND批准和批准的試驗方案未指定預定的治療線。關鍵試驗前無需且未計劃進行頭對頭比較。

業 務

截至最後實際可行日期，我們GFS202A單藥療法(治療惡病質前期及惡病質)的I期臨床試驗正在進行中。我們相信GFS202A是一款有效治療惡病質的藥物，具有搶佔大量市場份額的潛力。

GFS202AX1101：由我們贊助在中國內地進行的I期研究，以評估在患有惡病質前期或惡病質期的晚期實體腫瘤患者的GFS202A

概況。此項開放標籤、多中心I期研究旨在評估GFS202A在患有惡病質前期或惡病質期的晚期實體腫瘤患者的安全性／耐受性及藥代動力學。主要目的是評估GFS202A的安全性／耐受性，並確定其MTD及RP2D。此外，該研究將評估GFS202A的藥代動力學特徵及其對改善體重和食慾的影響。

試驗設計。至多36名受試者每3週一次(「Q3W」)靜脈輸註GFS202A，每21天為一個週期。治療時長為12週。受試者將按劑量遞增順序入組不同劑量組，起始劑量為5 mg Q3W。計劃評估6個劑量水平，包括5 mg Q3W、25 mg Q3W、100 mg Q3W、200 mg Q3W、400 mg Q3W及600 mg Q3W。主要終點將為AE/SAE的發生率及嚴重程度及DLT的發生率。次要終點將包括但不限於GFS202A的濃度及PK特徵、產生抗藥抗體的受試者例數及百分比、GDF-15和IL-6的濃度變化，以及體重較基線的變化。

試驗的關鍵入組標準包括：(1)年齡為18-80週歲的男性或女性；(2)經組織學或細胞學確診的實體瘤患者；(3)首次研究給藥前6個月內有體重下降，或基線體質指數低於21 kg/m²的惡病質前期及惡病質期患者；(4)持續合併與癌症相關的食慾／飲食問題；(5)具有足夠的器官功能；及(6)研究者判斷預期生存時間超過3個月。試驗的關鍵排除標準包括：(1)合併活動性腦轉移；(2)合併其他導致進食量減少或嚴重影響消化吸收的活動性疾病，或基線體質指數大於28 kg/m²；(3)合併感染性疾病；(4)合併具有臨床意義的嚴重心血管疾病；(5)合併其他控制不佳的代謝性疾病；(6)已知對抗體及輔料有臨床意義的嚴重過敏反應；及(7)合併藥物濫用史或有嚴重酗酒史。

狀況。試驗於2025年4月啟動。我們預計於2026年下半年完成試驗。

我們最終可能無法成功開發及上市GFS202A。

業 務

GFH009：可治療癌症的CDK9小分子抑制劑

概覽

GFH009是一種選擇性小分子化合物，以CDK9為靶點，抑制CDK9/cyclin T1複合物的活性。CDK9是一種絲氨酸／蘇氨酸激酶，在腫瘤生長過程中扮演關鍵角色。GFH009的設計乃作為多種血液惡性腫瘤的潛在治療藥物。其分別於2023年10月和2024年1月獲FDA頒發孤兒藥資格認定（「**ODD**」）和快速通道資格認定（「**FTD**」），用於治療急性髓系白血病（「**AML**」）。

作用機制

CDK是調節細胞增殖、分化和凋亡的絲氨酸／蘇氨酸激酶。作為一種轉錄調節因子，CDK9在腫瘤生長過程中扮演重要角色。CDK9與cyclin T結合時，會形成正性轉錄延長因子b（「**P-TEFb**」）複合物。此複合物可調控基因轉錄延伸和超級增強子調控基因的mRNA成熟，包括骨髓細胞瘤病癌基因（「**MYC**」）（一種涉及細胞生長和細胞週期進程的原癌基因）和骨髓細胞白血病1（「**MCL1**」）（一種抗凋亡基因）。這些基因共同調節癌細胞的增殖和存活。值得注意的是，CDK9相關通路的失調已在多種人類惡性腫瘤中出現，例如淋巴瘤、白血病、神經母細胞瘤、原發神經外胚層腫瘤、橫紋肌肉瘤和前列腺癌。這些研究結果顯示CDK9可成為癌症治療的潛在治療靶點。

GFH009是一種靶向CDK9的小分子化合物，可抑制CDK9/cyclin T1複合物的活性，其生化半最大抑制濃度為納摩爾級。因此，使用GFH009治療可導致MCL1和c-Myc蛋白水平下降，並誘導腫瘤細胞凋亡，降低腫瘤生長。

GFH009X2101：在中國內地和美國進行I期臨床試驗，以評估GFH009單藥療法的安全性和療效

概況。這是一項多區域、非隨機、開放標籤、單臂的I期試驗。

這是一項GFH009單藥療法用於治療復發／難治性血液腫瘤的開放標籤試驗。主要目的是評估GFH009在復發／難治性血液腫瘤（包括AML、CLL/SLL和淋巴瘤）患者中的安全性和耐受性；並確定GFH009的MTD和RP2D。本試驗的主要終點是：(i)評估DLT的發生率、所有AE和SAE的發生率和嚴重性，以及實驗室指標、生命體徵、體格檢查和心電圖的變化；及(ii)因毒性而造成的劑量中斷和減少。

業 務

我們贊助並最初完全負責I期臨床試驗。GFH009治療復發性或難治性血液腫瘤患者的I期臨床試驗已於2020年12月在中國獲得國家藥品監督管理局批准，並於2020年6月在美國獲得FDA批准。該IND批准及已獲批准的試驗方案均未明確預期治療線。在關鍵性試驗之前，無需或計劃進行頭對頭比較。I期臨床試驗分別於2020年11月在美國及於2021年4月在中國開始。我們於2022年3月與SELLAS訂立授權協議（「SELLAS授權協議」）後，SELLAS開始負責GFH009在大中華區以外地區的臨床開發。我們於2024年4月在中國完成I期臨床試驗。

本試驗的主要納入標準包括但不限於：(i)18歲或以上的男性或女性患者；(ii)經細胞學或組織學證實患有復發性或難治性血液腫瘤(AML、CLL/SLL和淋巴瘤)的患者；(iii)血清肌酸酐清除率高於60 mL/min的患者；及(iv)在首次使用GFH009治療之前，電解質和尿酸水平已穩定至少3天(允許介入治療)的患者。本試驗的關鍵排除標準包括但不限於：(i)需要接受細胞減抑療法的巨瘤症(10厘米或更大)患者；(ii)在首次給藥研究藥物前28天內接受過大劑量放射治療或之前7天內接受過姑息性局部放射治療的患者；(iii)患有有症狀的中樞神經系統轉移或原發性淋巴瘤、傳染性軟疣或脊髓壓迫症的患者；(iv)進入研究前6個月內有嚴重心血管疾病的患者；或(v)患有活動性乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染或有人類免疫缺陷病毒感染史或篩檢時人類免疫缺陷病毒呈陽性的患者。

合共86名患者參與I期臨床試驗，其中34名患者患有AML，52名患者患有淋巴瘤。入組患者均接受過大量的預先治療，且對先前的多種療法有耐藥性。

安全性數據。該試驗包括兩個疾病隊列：隊列1招募了34名AML患者，隊列2招募了52名淋巴瘤患者。在AML隊列中，34名患者接受了至少一劑GFH009，劑量為9 mg BIW、15 mg BIW、22.5 mg BIW、30 mg BIW、40 mg BIW，以及30 mg QW、45 mg QW和60 mg QW。劑量組中未觀察到DLT，且未達到MTD。所有AML患者均經歷至少1次TEAE，其中76.5%的患者(26/34)經歷至少1次3級或以上TEAE。64.7% (22/34)的患者至少有一次TRAЕ，其中41.2% (14/34)至少有一次3級或以上的TRAЕ。35.3% (12/34)的患者有SAE，其中14.7% (5/34)有與藥物相關的SAE。最常見的TRAЕ包括血小板計數減少(32.4%，11/34)、白血球計數減少(26.5%，9/34)、貧血(26.5%，9/34)、中性粒細胞計數減少(23.5%，8/34)、噁心(17.6%，6/34)、嘔吐(17.6%，6/34)、發熱(17.6%，6/34)、低蛋白血症(17.6%，6/34)及高氯血症(14.7%，5/34)。此外，在淋巴瘤隊列中，52名患者接受了至少一劑GFH009，劑量為2.5 mg BIW、4.5 mg BIW、9 mg BIW、15 mg BIW、22.5 mg BIW、30 mg BIW、30 mg QW、45 mg QW、60 mg QW、75 mg QW和100 mg QW。98.1% (51/52)的淋巴瘤患者至少發生一次TEAE，其中51.9% (27/52)發生過3級或以上TEAE。84.6% (44/52)的患者至少有一

業 務

次TRAE，其中38.5% (20/52)為3級或以上的TRAE。28.8% (15/52)的患者發生SAE，其中19.2% (10/52)為與藥物相關的SAE。最常見的TRAE包括白血球計數減少(48.1%，25/52)、中性粒細胞計數減少(42.3%，22/52)、貧血(40.4%，21/52)、血小板計數減少(34.6%，18/52)、高尿酸血症(17.3%，9/52)、低鉀血症(17.3%，9/52)、天門冬氨酸氨基轉移酶增加(13.5%，7/52)及膽紅素增加(11.5%，7/52)。對於AML和淋巴瘤患者來說，除了血液常規檢查中各類細胞減少外，GFH009對其他實驗室檢查指標無顯著影響。GFH009給藥後未觀察到對心電圖的顯著影響。對於AML和淋巴瘤，GFH009單藥治療的RP2D分別為60 mg QW和100 mg QW。

療效數據。 AML隊列和淋巴瘤隊列中均觀察到不同劑量水平的緩解。在AML隊列中，一名患者獲得完全緩解，完全緩解率為2.9% (90% CI : 0.15%至13.21%)。該患者的持續緩解時間為36.3週。中位PFS為4.3週 (80% CI : 4.29至4.57週)。在51例有基線靶病灶的淋巴瘤患者中，5例最佳總體緩解為PR，9例病情穩定，ORR為9.8% (90% CI : 3.94%至19.52%)；中位DoR為12.2週 (80% CI : 5.29週至NA)；中位PFS為8.3週 (80% CI : 8.14至8.43週)。

一項關於GFH009與其他藥物聯合治療AML的研究正於美國進行。FDA已授予GFH009治療AML的ODD和FTD。

臨床開發計劃

我們於2024年4月完成GFH009中國I期臨床試驗。我們亦於先前進行了臨床試驗，探索GFH009作為單藥療法治療復發或難治性PTCL以及作為與zanubrutinib聯合治療DLBCL的潛在應用（該試驗稱為「GFH009非AML中國試驗」）。截至最後實際可行日期，我們已策略性地決定將GFH009的重點放在AML上，因此目前暫不推進GFH009非AML中國試驗。然而，就於中國開發治療AML的GFH009而言，我們擬密切監測血液惡性腫瘤的治療模式以及圍繞CDK9抑制劑的行業格局，並制定適當的未來臨床開發計劃及／或評估有可能在未來最大化GFH009價值的業務發展機會。因此，截至最後實際可行日期，我們目前尚未於中國推動開發治療AML的GFH009。截至最後實際可行日期，我們尚未制定GFH009在大中華區的詳細臨床開發計劃。

截至最後實際可行日期，我們並無收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的反對意見。

業 務

授權、權利及義務

炯爍協議

於2018年5月23日，我們與上海炯爍醫藥科技有限公司（「炯爍」）就GFH009訂立技術轉讓協議。於2018年10月，我們與炯爍訂立補充協議，闡明我們將成為涵蓋GFH009的所有專利及專利申請的唯一擁有人，而炯爍應將一項特定專利申請（「項目專利」）的所有權轉讓予我們。炯爍為一家根據中華人民共和國法律註冊成立的公司，是我們的獨立第三方。

於2018年，當GFH009仍處於開發的臨床前階段時，我們購入GFH009，原因是其對CDK家族蛋白表現出高選擇性、強活性及良好的溶解性，使其適合開發為注射解決方案，用於治療AML及其他具有明確臨床需求和巨大市場潛力的血液惡性腫瘤。

根據上述與炯爍訂立的協議（「炯爍協議」），炯爍向我們轉讓與GFH009相關的指定藥理研究報告或原始記錄以及所有專利申請資料。炯爍協議設立「科學執行與監督委員會」，由雙方指定代表組成，每季度召開會議評估項目進展。委員會經協商一致可通過投票表決終止有關項目。根據炯爍協議，我們向炯爍支付一次性技術轉讓費人民幣6百萬元。炯爍協議允許我們尋求與第三方製藥公司合作，在獲得臨床開發的監管批准後，將項目專利的權利轉讓予其他第三方。若該等活動在項目專利期限屆滿前進行，我們同意分享我們從該等活動中獲得的部分費用，百分比金額根據該等活動進行時的開發階段而定，從中單位數到中雙位數不等。根據此義務，我們在訂立SELLAS授權協議（定義見下文）後，於2022年及2024年向炯爍支付合共人民幣9.9百萬元。

若我們將GFH009轉讓予第三方後，GFH009進入商業化階段，炯爍也可享有年度淨銷售額1%以下的特許權使用費；若本公司獨自將GFH009推出市場，炯爍也可享有年度淨銷售額個位數百分比的特許權使用費。

炯爍同意就我們因實踐根據炯爍協議轉讓的專利或技術而侵犯第三方合法權利所承擔的任何責任作出賠償。截至最後實際可行日期，炯爍的彌償義務尚未觸發。

業 務

炯爍與我們同意嘗試以友好方式解決因炯爍協議產生的所有爭議。倘有關爭議無法解決，雙方將爭議提交應訴諸於中國國際經濟貿易仲裁委員會，以在上海通過仲裁解決爭議。

炯爍協議的年期應持續到雙方履行所有義務為止。然而，任何一方均可在以下情況下終止炯爍協議，(i)當另一方嚴重違約行且未能在收到非違約方的通知後於30天內作出補救，(ii)通過與另一方簽立另一份書面協議以終止炯爍協議，或(iii)當不可抗力事件導致履行炯爍協議變得不切實際或不可能時，向另一方發出書面通知。

SELLAS授權協議

我們與SELLAS合作以促進GFH009在大中華區以外地區的快速開發及商業化審批，同時我們保留大中華區內的開發及商業化權利。SELLAS是一家總部位於美國且於納斯達克上市的公司，在AML、其他血液腫瘤和實體瘤的臨床開發方面擁有卓越的能力和資源。我們與SELLAS的合作利用了後者在美國針對血液惡性腫瘤及實體瘤進行候選藥物臨床試驗所累積的專業知識。

於2022年3月31日（「**SELLAS生效日期**」），我們與SELLAS訂立授權協議（「**SELLAS授權協議**」）。根據SELLAS授權協議，我們授予SELLAS獨家（甚至對我們自身而言）、可分授且須支付特許權使用費的權利及授權，以在大中華區（中國內地、香港、澳門及台灣）以外的地區開發、製造及商業化GFH009，作所有治療及診斷用途。詳情請參閱「一 主要合作及授權安排」。

SELLAS是一家總部位於美國且於納斯達克上市的公司，在AML、其他血液腫瘤和實體瘤的臨床開發方面擁有卓越的能力和資源。截至2022年，我們已獲得FDA及國家藥監局對GFH009的I期臨床試驗的IND批准。為加速GFH009的海外臨床開發，我們與SELLAS訂立了授權協議。

於2022年10月13日，我們與SELLAS訂立一份臨床供應總協議（「**SELLAS臨床供應協議**」），內容有關我們向SELLAS供應GFH009用於SELLAS授權協議所擬定大中華區以外的臨床用途及開發活動。根據SELLAS臨床供應協議，我們負責製造（由我們或指定CMO製造）及供應SELLAS所指定的適用配方及劑型的GFH009產品。SELLAS應每六個月向我們提供一份訂單，當中包含產品和交貨詳情。SELLAS應就我們供應的GFH009向我們支付每單位價格，該價格相等於每單位承擔全部製造成本的100%，

業 務

另加我們就製造管理的全職等值（「FTE」）成本中20%左右的百分比（以未計入承擔全部製造成本中者為限），並在SELLAS臨床供應協議簽立之日起三年內設定特定上限單價。除非提前終止，否則SELLAS臨床供應協議將一直有效，直至GFH009不再由SELLAS於大中華區以外地區開發為止。任何一方均可在另一方嚴重違反SELLAS臨床供應協議的情況下終止SELLAS臨床供應協議，詳情請參閱SELLAS臨床供應協議。SELLAS可隨時向我們發出書面終止通知，以終止SELLAS臨床供應協議，該通知須包括終止生效日期，該日期應為自通知日期起計至少60天。SELLAS臨床供應協議將於SELLAS授權協議終止時自動終止。

我們最終可能無法成功開發和營銷GFH009。

GFH018：作為治療癌症的潛在療法的TGF- β R1小分子抑制劑

概覽

GFH018是一款強效的TGF- β R1小分子抑制劑。TGF- β 信號基因的高表達與各種實體腫瘤有關。在中國內地進行的晚期實體腫瘤患者I期臨床試驗結果顯示，GFH018具有潛在的良好安全性和初步療效。

IND批准範圍。於2019年5月，國家藥監局批准了我們在晚期實體腫瘤患者中開展GFH018 Ib/II期臨床試驗的IND申請。於2022年6月，國家藥監局批准了我們的IND申請，允許開展GFH018與特瑞普利單抗聯合治療晚期實體腫瘤患者的Ib/II期臨床試驗。IND批准及獲批准的試驗方案沒有規定預期的治療線數。在關鍵性試驗之前無需或計劃進行頭對頭比較。

作用機制

TGF- β 是一種多功能細胞因子，可與細胞膜上的TGF- β 受體II（「TGF- β R2」）結合並活化。反過來，TGF- β R2磷酸化並活化TGF- β RI，TGF- β RI隨後磷酸化下游的Smad2/3，調節基因表達並促進各種生物功能。在癌細胞中，TGF- β 信號通路的活化可促進上皮至間質轉化和轉移，抑制抗腫瘤免疫反應，並增強腫瘤微環境中的血管生成和組織纖維化，從而推動腫瘤進展。此外，在各種實體腫瘤患者的血液和腫瘤中已觀察到TGF- β 信號通路基因的高表達，較高水平的TGF- β 表達也與較差的分化、腫瘤晚期和較差的預後呈現正相關。

業 務

GFH018是一款TGF- β R1的小分子抑制劑，旨在抑制TGF- β 信號通路，並通過多種機制抑制腫瘤生長與進展，包括減少腫瘤轉移、增強腫瘤微環境內的抗腫瘤免疫反應，以及抑制腫瘤內血管生成。此外，TGF β 1基因的表達水平與患者對PD-1/L1抗體治療的反應呈負相關。在動物模型中，TGF- β 信號通路抑制劑與免疫檢查點抑制劑結合時，可提高療效。這種方法顯示，當GFH018與PD-1/L1免疫檢查點抑制劑結合時，可能會產生協同抗腫瘤效果。

GFH018X1101：由我們贊助在中國內地進行的I期臨床試驗，以評估GFH018在晚期實體腫瘤患者中的安全性、耐受性及PK

概況。此項首次人體、非隨機、開放標籤、單臂I期臨床試驗旨在評估GFH018對晚期實體腫瘤患者單次或多次給藥後的安全性、耐受性及PK。主要目的是評估GFH018的安全性和耐受性，並確定其MTD及／或RP2D。

試驗設計。臨床試驗包括劑量遞增階段，以確定MTD及／或推薦擴展劑量（「RDE」）；以及劑量擴展階段，以確認RDE劑量的安全性和建立RP2D，並評估初步療效。在劑量遞增階段，共有47名患者入組。其中，41名患者接受5 mg至85 mg BID不等的劑量，遵循GFH018 14天給藥及14天停藥的計劃。6名患者接受85 mg BID，採用7天給藥及7天停藥的計劃。在劑量擴展階段，共有3名患者入組並接受85 mg BID劑量，以及遵循GFH018 14天給藥及14天停藥的計劃。

主要終點是評估(i) DLT；(ii) AE和SAE的發生率和嚴重性；及(iii)實驗室測試、生命體徵、心電圖和心臟超聲波檢查。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i)年齡介乎18至75歲（含）的男性或女性患者；(ii)預期壽命為12週或以上的患者；(iii)器官及骨髓功能健全，且無嚴重造血異常及心肺肝腎功能異常或免疫缺陷的患者；(iv)就第一個劑量遞增階段而言，有可評估病變的患者，或就第二個劑量擴展階段而言，至少有一個可測量靶病變的患者；及(v)經組織學或細胞學確診為晚期實體腫瘤，且無標準治療或標準治療後失敗或現階段不適合標準治療的患者。試驗的關鍵排除標準包括但不限於：(i)罹患心血管系統重大潛在疾病的患者；(ii)罹患重大胃腸道疾病的患者；(iii)臨床上無法控制的胸腔積液和腹腔積液患者；(iv)罹患活動性或曾罹患有復發可能的自體免疫疾病的患者；或(v)首次給藥前4週內曾接受重大器官手術的患者。

業 務

狀況。試驗於2019年8月在中國內地開始，並於2022年8月完成。劑量遞增及劑量擴展階段共有50名各種晚期實體腫瘤患者入組。

安全性數據。 GFH018在5 mg至85 mg BID給藥範圍內安全且耐受性良好，遵循14天給藥及14天停藥的計劃。未觀察到DLT，且未達到MTD。沒有發生藥物相關死亡或其他SAE。導致中止治療的TEAE發生率為4.0% (2/50)，沒有導致中止治療的TRAE。導致中止治療的TEAE和TRAE發生率分別為14.0% (7/50)和6.0% (3/50)。沒有TEAE或TRAE導致劑量減少。大多數TEAE和TRAE為1-2級，所有劑量組的發生率和嚴重性相似。

在遵循7天給藥及7天停藥計劃的GFH018 85 mg BID劑量組中，沒有發生與GFH018相關的死亡、其他SAE或導致治療終止、治療暫停或TEAE及TRAE減少的事件。與遵循14天給藥及14天停藥計劃的GFH018 85 mg BID劑量組相比，TEAE及TRAE沒有顯著差異。總體而言，GFH018在劑量範圍內表現出良好的安全性與耐受性。GFH018的RP2D為85 mg BID，遵循14天給藥及14天停藥的計劃。總體而言，GFH018表明具有良好的安全性。

GFH018X0201：由我們贊助在中國內地、台灣和澳大利亞進行的Ib/II期臨床試驗，以評估GFH018與特瑞普利單抗聯合治療晚期實體腫瘤患者的安全性、耐受性、PK和初步療效。

概況。這是一項多中心、非隨機、開放標籤、單臂Ib/II期臨床試驗，旨在評估GFH018與特瑞普利單抗聯合治療晚期實體腫瘤患者的安全性、耐受性、PK和初步療效。Ib期臨床試驗的主要目的是評估聯合治療的安全性和耐受性。II期臨床試驗的主要目的是評估聯合療法的療效。

試驗設計。臨床試驗包括劑量遞增的Ib期階段及適應症擴展的II期階段，前者針對晚期實體腫瘤患者，後者針對14種特定腫瘤類型的晚期實體腫瘤患者。II期臨床試驗的腫瘤類型包括肝細胞癌、膽管癌（壺腹癌除外）、胰腺癌、結直腸癌、尿路上皮癌、宮頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、鼻咽癌、胸腺癌、子宮內膜癌、骨肉瘤、三陰性乳腺癌及結外NK/T細胞淋巴瘤。Ib期臨床試驗的主要終點是評估(i) DLT事件的發生率；(ii) AE、SAE、特殊關注的不良事件（「**特殊關注的不良事件**」）、免疫相關不良事件（「**免疫相關不良事件**」）的發生率和嚴重性；及(iii)實驗室測試、生命體徵、身體檢查、心電圖的變化。Ib期臨床試驗的次要終點是評估(i) GFH018單劑量給藥的血漿藥物濃度和PK參數；(ii)特瑞普利單抗的C_{trough}以及產生抗特瑞普利單抗

業 務

抗體的患者數目和百分比；及(iii) ORR、DCR、TTR、DoR、PFS和OS。II期臨床試驗的主要終點為評估ORR、DCR、TTR、DoR、PFS及OS。II期臨床試驗的次要終點是評估AE、SAE、特殊關注的不良事件、免疫相關不良事件的發生率和嚴重性；(ii) GFH018的C_{trough}；及(iii)特瑞普利單抗的C_{trough}和產生抗特瑞普利單抗抗體的患者數目和百分比。

在Ib期階段，15名患者接受40 mg及80 mg BID的劑量，遵循GFH018 14天給藥及14天停藥的計劃，並每兩週靜脈注射3 mg/kg特瑞普利單抗。在II期階段，133名患者根據特定腫瘤類型被分為14組，接受80 mg BID劑量的GFH018治療14天，停藥14天，並每兩週靜脈注射3 mg/kg的特瑞普利單抗。

試驗的關鍵入組標準包括但不限於：(i)年齡在18歲或以上的患者；(ii)預期壽命為12週或以上的患者；(iii)器官功能健全的患者；(iv)對先前抗腫瘤治療的毒性反應已恢復至基線或CTCAE 一級水平的患者；及(v)經組織學或細胞學確認為晚期或轉移性腫瘤，且已至少有一線標準治療失敗、因毒性無法耐受標準治療或無標準治療可用的患者。II期階段的關鍵入組標準另外包括但不限於：(i)經組織學或細胞學診斷為特定類型的晚期或轉移性腫瘤患者；及(ii)至少有一個可測量病變的患者。試驗的關鍵排除標準包括但不限於：(i)心臟功能受損或有臨床顯著心臟病的患者；(ii)罹患急性或慢性感染的患者；(iii)罹患活動性中樞神經系統轉移的患者；(iv)罹患活動性自體免疫疾病或在入組前一年內有自體免疫疾病史的患者；或(v)罹患顯著胃腸道疾病的患者。

狀況。試驗分別於2022年6月在中國內地、2021年11月在台灣及2021年10月在澳大利亞啟動，並於2023年12月完成。

安全性數據。在Ib期臨床試驗中接受40 mg BID及80 mg BID與特瑞普利單抗聯合治療，遵循14天給藥及14天停藥的計劃的患者中，沒有患者出現DLT，且尚未達到MTD。GFH018與特瑞普利單抗聯合使用的RP2D為80 mg BID，遵循相同的14天給藥和14天停藥計劃。在這項研究中，73.6%的患者至少有一例TRAE與聯合療法有關，其中19.6%的患者發生至少一次3級或以上的TRAE。治療相關SAE的發生率為11.5%。最常見的TRAE包括皮疹26.4% (39/148)、疲勞14.2% (21/148)、貧血11.5% (17/148)、噁心11.5% (17/148)、瘙癢11.5% (17/148)及天門冬氨酸氨基轉移酶升高10.8% (16/148)。未觀察到其他安全性信號，GFH018與特瑞普利單抗的聯合使用並未增加毒性。整體安全性及耐受性良好。

業 務

療效數據。確認的最佳總體緩解為16.2% (90% CI : 11.44%至22.04%)，DCR為35.8% (90% CI : 29.25%至42.80%)。具體來說，在先前未接受任何免疫檢查點抑制劑治療的鼻咽癌患者(n=25)中，確認的ORR為40% (90% CI : 23.6-58.3%)，DCR為60% (90% CI : 41.7-76.4%)，中位PFS為9.0個月 (90% CI : 1.9-NR)，中位DoR均未達到。研究結果顯示，GFH018聯合特瑞普利單抗在鼻咽癌等實體腫瘤中表現出協同抗癌活性。

臨床開發計劃

除上述兩項臨床試驗外，過去我們在中國進行了一項II期臨床試驗，評估GFH018聯合特瑞普利單抗與同步放化療治療對不可切除的局部晚期III期NSCLC患者的療效和安全性。在啟動臨床試驗後，我們決定專注於其他更有前景的管線計劃，以充分利用我們有限的資源。我們將繼續評估GFH018的發展策略，並在未來制定適當的臨床發展計劃。

截至最後實際可行日期，我們尚未收到任何相關監管機構對我們臨床開發計劃的反對意見。

授權、權利及義務

藥明康德協議

於2017年6月，單一最大股東集團成員健發香港與上海藥明康德新藥開發有限公司（「上海藥明康德」）就開發一款TGF-β受體抑制劑（以下簡稱GFH018）訂立聯合開發協議（經修訂及補充，「**GFH018聯合開發協議**」）。於2017年9月至2018年12月期間，本集團成員公司與上海藥明康德就GFH018聯合開發協議訂立數份補充協議，據此，我們獲轉讓GFH018聯合開發協議項下與GFH018相關的所有權利、特權及義務。2020年3月，我們與上海藥明康德的一家聯屬公司訂立確認專利轉讓協議，該公司當時是GFH018若干專利申請的申請人。根據該確認專利轉讓協議，我們獲轉讓與GFH018項下所列相關的所有專利權。

業 務

根據上述協議（「藥明康德協議」），上海藥明康德負責進行GFH018的臨床前研究，而本公司則負責申請並獲得IND批准，以及進行後續臨床開發。藥明康德協議訂明各訂約方在IND前研發活動中的成本分擔。就臨床開發而言，我們須單獨承擔相關費用，而我們自2019年起為GFH018的臨床開發投入人民幣115.3百萬元。我們同意當我們將分子轉讓予其他第三方時，我們將分攤所獲得的部分費用（介乎低至中雙位數百分比），而百分比金額則按照發生有關轉讓時的開發階段而規定。一旦GFH018商業化，上海藥明康德有權按年度淨銷售額收取個位數百分比的特許權使用費。藥明康德協議設立「項目委員會」，由六名成員組成，雙方各委派三名代表。「項目委員會」對藥明康德協議項下研發項目的規劃與實施擁有決策權。

藥明康德與我們同意嘗試以友好方式解決因藥明康德協議產生之所有爭議。倘該等爭議無法如此解決，任何一方可將爭議提交至中國國際經濟貿易仲裁委員會，由該委員會以對雙方均具有法律約束力之仲裁裁決最終解決爭議。

藥明康德協議可經雙方同意終止，但不得於2018年3月30日前終止。藥明康德協議項下的GFH018研發活動已於2018年完成，且我們已履行藥明康德協議項下該等研發活動的付款義務。因此，上海藥明康德不再參與藥明康德協議項下GFH018研發活動的決策及進展事宜。

我們最終可能無法成功開發及上市GFH018。

下文載列我們處於臨床開發階段的候選藥物的臨床結果及開發狀況摘要。

化合物	臨床開發		主要安全性結果		主要療效結果	不良事件的影響 ⁽³⁾
	國家／地區	開發狀況	臨床試驗參與者	(3級或以上的AE)		
GFH925 + cetuximab ⁽¹⁾ ...	歐盟	正在進行 NSCLC的II期試驗	先前未經治療且攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者，包括6名I期患者及40名II期患者	總體而言，聯合療法顯示出良好的安全性和耐受性。87.2%的患者發生TRAE，且大多數TRAE為1-2級；14.9%的患者經歷至少一次3級TRAE；無4-5級TRAE。	中期II期結果顯示，在至少進行過一次治療後腫瘤評估的45名患者中，ORR為80%，DCR為100%。	個別參與者因TRAE而暫停／停止的情況包括：1名患者需要減少劑量；4名患者需要暫停GFH925治療；3名患者停止cetuximab治療。

業 務

化合物	臨床開發 國家／地區	開發狀況	臨床試驗參與者	主要安全性結果		不良事件的影響 ⁽³⁾
				(3級或以上的AE)	主要療效結果	
GFH925	中國內地	通過NSCLC監管認證	不少於293名有KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者，包括II期試驗中的116名患者	在II期中，14.0%患者出現SAE。	在II期中，ORR為49.1%，DCR為90.5%。	個別參與者因AE而暫停／停止的情況包括：2.7%的患者需要停藥；32.6%的患者需要中斷給藥；18.3%的患者需要減少劑量。
GFH375 ⁽²⁾	中國內地	正在進行實體腫瘤的I/II期試驗	在I/II期試驗中，62名有晚期實體腫瘤且攜帶KRAS G12D突變的患者，包括33名患有PDAC的患者，16名患有NSCLC的患者、8名患有CRC的患者及5名患有其他實體瘤的患者	在I期中，29.0%的患者出現3級TRAE，8.1%的患者出現與治療相關的SAE。	在49名每日給藥400或600 mg劑量的患者中：在進行過腫瘤評估的43名患者中，ORR為42%，DCR為91%；在可評估PDAC的23名患者中，ORR為52%，DCR為100%；在可評估NSCLC的12名患者中，ORR為42%，DCR為83%	個別參與者因TRAE而暫停／停止的情況包括：11%的患者需要減少劑量；21%的患者需要中斷給藥，3%的患者需要治療終止。
GFH312	中國內地及澳大利亞	正在進行PAD伴IC及PBC的I期試驗	在I期試驗中，中國有26名健康個人，澳大利亞有76名健康個人	結果顯示安全性良好，並無出現3級或以上的AE、SAE或死亡。	不適用	無

業 務

化合物	臨床開發 國家／地區	開發狀況	臨床試驗參與者	主要安全性結果 (3級或以上的AE)	主要療效結果	不良事件的影響 ⁽³⁾
GFH009	中國內地及 美國	中國AML的I期 試驗完成； SELLAS於 美國進行 的與其他藥 物聯合治療 AML的II期 試驗正在進 行	在I期試驗中，有34名 AML患者及52名淋 巴瘤患者	在I期中，26名AML 患者出現3級或以 上的TEAE。14名 AML患者出現3級 或以上的TRAE。 12名AML患者出現 SAE，其中5名與藥 物相關。	在I期中，1名 AML患者達 至完全緩解， 完全緩解率為 2.9%。	個別參與者因AE而暫 停／停止的情況包 括：對於AML患者， 9.1%的患者需要停 藥；29.4%的患者需 要中斷給藥。對於淋 巴瘤患者，9.6%的患 者需要停藥；21.2% 的患者需要中斷給 藥；8%的患者需要減 少劑量。
GFH018	中國內地、 台灣及澳 大利亞	II期試驗完成	有各種晚期實體腫 瘤的患者	整體安全性及耐受性 良好。	在II期中，ORR 為 16.2%， DCR為35.8%。 在II期中，19.6%的患 者出現3級或以上的 TRAE，11.5%出現 SAE。	無

附註：

- (1) 臨床試驗統計數據為截至2025年1月14日。
- (2) 主要安全性結果的臨床試驗統計數據為截至2025年3月31日及主要療效的臨床試驗統計數據為截至2025年5月16日。
- (3) 主管部門未因表中所示臨床試驗中發生的不良事件提出任何安全性擔憂或施加任何條件。該等不良事件大多發生在I期臨床試驗中，該試驗的主要目的之一是部分基於不良事件的發生情況來選擇合適的藥物劑量和目標患者群體。因此，在特定藥物劑量或目標患者群體中發生不良事件的頻率可能高於其他情況。該等不良事件導致個別患者的臨床試驗暫時暫停或停止，但並未導致整個臨床試驗停止。

主要合作及授權安排

我們已成功與國內外合作夥伴達成多項合作及授權協議，以拓展我們在全球市場的業務覆蓋範圍，並最大程度提升我們產品組合的商業價值。我們依據嚴苛標準和戰略協同性物色合作夥伴，以助力藥品研發。自達成該等協議起，我們與合作夥伴未發生過重大糾紛。

業 務

信達生物協議

於2021年9月1日，我們與信達生物訂立授權與選擇權協議（「**GFH925授權協議**」）。於2024年1月11日，我們與信達生物進一步訂立一項補充協議（「**GFH925補充協議**」，連同GFH925授權協議統稱「**信達生物協議**」）。

與信達生物的授權協議

於2021年9月1日，我們與信達生物（一家於開曼群島註冊成立的生物製藥公司，並於香港聯交所上市（股份代號：1801））訂立授權與選擇權協議（「**GFH925授權協議**」）。信達生物專注於腫瘤學、眼科、自體免疫疾病、心血管和代謝疾病等領域的單克隆抗體及其他藥物資產的開發和商業化。於2021年9月，信達生物將其在GFH925授權協議下在大中華區的所有權利、特權和義務轉讓予信達生物製藥（蘇州）有限公司（「**信達生物蘇州**」）。信達生物蘇州是一家根據中華人民共和國法律註冊成立的公司，並為信達生物的全資附屬公司。信達生物和信達生物蘇州各自均為我們的獨立第三方。

義務及責任

根據GFH925授權協議，我們向信達生物授予(i)由本集團擁有或控制或授權予本集團的所有勁方知識產權²項下的獨家、須支付特許權使用費及可分授的授權，以研究、進口、開發、製造（已製造）、生產（已生產）、³使用、商業化、銷售、要約銷售、分銷、營銷及推廣由GFH925授權協議中規定的靶向KRAS G12C突變的化合物（包括GFH925）（「**授權化合物**」）組成或含有該等化合物的藥品（「**授權產品**」），用於在中國

2 「勁方知識產權」是指我們以獨立於GFH925授權協議項下授權的方式獲得的任何及所有專有技術、商標、專利及專利申請的權益，從而使我們可以將該權益授權予信達生物或其關聯公司，且(1)該等專有技術對於在大中華區開發、商業化或以其他方式使用授權產品治療人類疾病而言屬必要或合理有用，(2)該等商標與授權產品有關、擬用於或採用於授權產品，以及(3)該等專利及專利申請在大中華區註冊，並涵蓋授權產品的成分或製造或使用方法。

3 「進口」是指將物品從其他國家／地區帶入某一國家／地區的行為。GFH925授權協議通過使用該詞彙，允許信達生物將授權產品從世界其他地區引入大中華區。「製造（已製造）」是指創造或形成某物品的行為（不論該行為是在簽立GFH925授權協議之前或之後完成）。GFH925授權協議通過使用該語句，允許信達生物在大中華區內創造或形成授權產品（不論該行為是在簽立GFH925授權協議之前或之後完成）。「生產（已生產）」是指涉及授權產品的生產、品質控制測試（包括製程中、發行及穩定性測試（如適用））、存儲、發行及包裝的所有操作（不論該等操作是在簽立GFH925授權協議之前或之後完成）。GFH925授權協議通過使用該語句，允許信達生物在大中華區內進行任何涉及授權產品的生產、品質控制測試（包括製程中、發行及穩定性測試（如適用））、存儲、發行及包裝的操作（不論該等操作是在簽立授權協議之前或之後完成）。

業 務

內地、香港、澳門和台灣（「大中華區」）治療、預防或診斷人類的任何疾病或病症；及(ii)獨家選擇權（「中國境外選擇權」），在大中華區以外的全球所有國家及地區（「中國境外地區」）開發授權產品並將其商業化。信達生物從未行使任何中國境外選擇權且已於2024年1月11日終止。有關其他資料，請參閱「—與信達生物的補充協議」。在中國境外選擇權終止前，我們並無將GFH925在中國境外地區的權利轉讓予信達生物，我們在同一期間進行了GFH925的海外臨床開發。

GFH925授權協議已成立聯合指導委員會，作為雙方根據協議進行活動的溝通和決策討論區。我們與信達生物應各自指派三名代表加入聯合指導委員會，並各自推選一名代表擔任聯合指導委員會的聯合主席。經雙方同意，聯合指導委員會可隨時變更其成員人數，但聯合指導委員會在任何時候都應由相同數目的雙方代表組成。就聯合指導委員會適當處理的任何事項進行表決時，每一方均有一票，由其各自的聯合主席投出。聯合指導委員會至少每季度舉行一次會議，並在聯合主席合理決定的其他時間舉行會議。聯合指導委員會內的所有決定均必須以共識為基礎。倘聯合指導委員會在某一事宜上陷入僵局而無法作出決定，該事宜可提交給訂約雙方的高級代表（即我們的首席醫學官及信達生物的總裁兼研發負責人）進行協商並作出決定。倘訂約雙方的高級代表仍無法解決該事宜，則信達生物就大中華區內的事宜擁有最終決策權，而我們就大中華區以外的事宜擁有最終決策權。

我們已進行GFH925的所有臨床前開發，並於2021年5月向國家藥監局提交GFH925X1101首次人體試驗的IND申請。我們負責的試驗設計於2021年7月獲國家藥監局批准，且我們已在並無任何重大詢問或異議的情況下獲發批准。在臨床試驗的準備過程及訂立GFH925授權協議前，我們積極與牽頭主要研究者識別及確定安排詳情。我們亦在中國多個省份安排了8個臨床試驗機構，向倫理委員會提交了其中多個臨床試驗機構的資料以供批准，並在2021年8月啟動一個臨床試驗機構。信達生物後來支持臨床合作，將試驗由我們最初安排的8個臨床試驗機構擴大至合共55個臨床試驗機構。

簽署GFH925授權協議後，信達生物成為中國GFH925X1101試驗的申辦人，並自此全面負責GFH925在大中華區的開發和商業化。然而，我們仍保留擔任管理CMC相關工藝的重要角色，包括監督工藝開發、與主要利益相關者敲定協議，以及選擇合適的供應商，以確保試驗順利執行。我們保留該關鍵角色有多個原因。第一，我們仍保留GFH925的中國境外權利，該藥物目前正在美國及歐洲等海外地區進行臨床開

業 務

發。作為該等海外臨床試驗的保薦人，我們有責任為該等試驗提供GFH925。因此，我們需要管理GFH925在海外市場的CMC相關流程。第二，雖然GFH925的大中華區使用權已授予信達生物，但在不同的目標市場保持GFH925在配方及品質上的一致性符合我們的利益。尤其是GFH925作為我們的核心產品，其任何品質問題均可能影響我們的商業聲譽。第三，我們擁有深厚的CMC專業知識（請參閱「－化學、製造及控制（「CMC」）」），有能力負責管理CMC相關流程。第四，管理GFH925及其他候選藥物的CMC相關製程與我們建立內部製造設施以支持管線產品配方生產的計劃相一致。GFH925授權協議並未要求信達生物向我們獨家採購GFH925。然而，倘我們的製造及供應條款與條件等同於或優於其他第三方向信達生物提供的條款與條件，則我們優先獲信達生物委任為GFH925的製造商及供應商。信達生物將持續向本公司支付藥品供應的款項，付款金額將根據支持試驗開發需要的數量而定。於2024年8月，在中國獲得GFH925的監管批准後，我們成為了信達生物的GFH925供應商。2024年，我們通過向信達生物供應GFH925產生銷售收入人民幣14.7百萬元。

此外，信達生物向我們授予所有信達生物知識產權⁴的獨家且可分授的授權，僅用於在中國境外地區開發和商業化授權產品。

知識產權

根據GFH925授權協議，我們仍為勁方知識產權的獨家擁有人。信達生物仍為信達生物知識產權的獨家擁有人。

此外，雙方將共同擁有由雙方共同努力所產生的知識產權，包括由信達生物和我們、彼等的聯屬公司及各自的次級被授權人及代表彼等在根據GFH925授權協議開發、製造或商業化授權化合物或授權產品的過程中共同產生、開發、構想或實踐（推定或實際）的任何發明。每一方均可自由利用該等共同發明，而毋須向另一方說明或取得另一方的同意，但每一方應在產生、開發、構思或實踐後立即以書面形式向另一方披露所有共同發明。然而，信達生物獲授予提交及維護涉及雙方共同開發的發明專利的優先權（但並非義務）。於2024年1月終止GFH925授權協議項下的中國境外選擇權後，我們

4 [信達生物知識產權]是指信達生物以獨立於GFH925授權協議項下授權的方式獲得的任何及所有專有技術、專利及專利申請，使信達生物可將該等權益授權予本公司，且(1)該等專有技術對於在大中華區開發、商業化或其他方式使用授權產品治療人類疾病而言屬必要或合理有用，以及(2)該等專利及專利申請涵蓋授權產品或授權化合物的成分或製造或使用方法。

業 務

和信達生物分別在各自區域（即信達生物在大中華區，我們在中國境外地區）開展了關於GFH925的研發活動。截至最後實際可行日期，雙方已根據GFH925授權協議在不同地理位置開展並預計將繼續開展有關GFH925的研發活動，因此，不可能出現有關共同發明。截至同日，任何一方均未就信達生物協議項下的共同發明獲得任何專利或提交任何專利申請。截至同日，據我們所知，我們尚不清楚信達生物有任何與GFH925相關的專利、專利申請或專有技術。

此外，我們有義務賠償信達生物因第三方於大中華區提出專利侵權的知識產權索賠而可能遭受的處罰。

付款

根據GFH925授權協議，信達生物同意向我們支付多項款項，包括但不限於前期費用、開發和監管里程碑付款、商業化里程碑付款、特許權使用費。信達生物將向我們一次性支付22.0百萬美元不可退還和不可抵扣的前期費用，其中包括8.5百萬美元的授權費用和13.5百萬美元的中國境外地區的中國境外選擇權費用。

當達到(i) GFH925在大中華區的特定臨床開發進度和監管備案所觸發的開發及監管的預定里程碑時，我們有資格向信達生物收取至多27百萬美元的里程碑付款；(ii) GFH925在大中華區的年銷售額達到至少數億美元後觸發的商業化預定里程碑時，我們有資格向信達生物收取至高105百萬美元的里程碑付款。信達生物也有義務在信達生物、其聯屬公司及其次級被授權人（儘管截至最後實際可行日期我們並不知悉任何有關次級被授權人）於各區域實現的GFH925年度淨銷售額達到特定門檻時，支付介乎GFH925年度淨銷售額的個位數百分比至低十位數百分比不等的分級特許權使用費。淨銷售額指開具的發票總額，減去適用折扣、運費及稅費並進行常規調整。淨銷售額應根據國際財務報告準則釐定。

截至最後實際可行日期，我們已根據GFH925授權協議收取37.6百萬美元，包括22.0百萬美元的預付款、15.0百萬美元的開發里程碑付款及0.6百萬美元的特許權使用費，而GFH925在大中華區的商業化里程碑尚未觸發。

業 務

解決爭議

GFH925授權協議受中國法律管轄，而不考慮其法律衝突的規定，並應最終由上海國際仲裁中心管理的仲裁解決。

終止條款

除非提前終止，否則GFH925授權協議應繼續完全有效及生效，直至GFH925授權協議項下的特許權使用費期限屆滿，特許權使用費期限按地區釐定，定義如下：自授權產品於某一地區首次商業銷售起，直至下列情形最終發生為止：(a)我們於該地區涵蓋該授權產品的專利的最後有效索賠到期；(b)於該地區該授權產品的首次商業銷售起計十年；及(c)於該地區適用監管機構賦予該授權產品的營銷或生產專有權到期。信達生物和我們可以通過雙方書面協議終止GFH925授權協議。當發生下列事件之一時，各方亦可以事先書面通知終止GFH925授權協議：(1)另一方嚴重違反GFH925授權協議；(2)另一方破產；(3)司法管轄區的主管監管機構要求撤回授權產品；及(4)不可抗力事件。此外，信達生物可(1)自授權產品的首個關鍵臨床試驗開始至主管監管機構頒發上市許可期間；或(2)於主管監管機構頒發授權產品的上市許可之後，提前書面通知終止GFH925授權協議的全部條款或與授權產品相關的條款。

與信達生物的補充協議

於2024年1月11日，我們與信達生物進一步訂立補充協議（「**GFH925補充協議**」）。訂立GFH925補充協議的決定乃基於一系列商業考量，且符合我們更廣泛的國際擴張策略。我們認為GFH925補充協議乃按公平基準磋商訂立的。作為我們日常業務的一部分，我們通常會制定戰略性的業務發展決策，包括終止中國境外選擇權（為眾多有關決策之一）。於作出該決定時，我們經考慮(i)我們自身對GFH925的治療潛力及其預期適應症的治療市場的評估，這亦於決策過程中發揮作用；及(ii)市場對GFH925的關注與日俱增，潛在[編纂]和合作夥伴對其反響良好，彰顯其商業吸引力，並支持我們為獲取額外融資所做的努力。

業 務

義務及責任

根據GFH925補充協議，所有訂約方同意終止GFH925授權協議項下的中國境外選擇權，包括但不限於中國境外選擇權、中國境外地區的開發里程碑付款以及中國境外選擇權相關付款。我們將保留在中國境外地區針對任何適應症開發授權產品及授權化合物並進行商業化的獨家權利。

我們可以在沒有信達生物書面同意的情況下，將中國境外的商業化權利及／或信達生物根據GFH925授權協議授出的授權通過多層級分授予任何第三方；但該等分授權不會免除我們在GFH925授權協議和GFH925補充協議下的任何義務，且每份分授權協議不得與GFH925授權協議和GFH925補充協議相抵觸。

所有訂約方同意，自GFH925補充協議生效之日起，我們對於在中國境外地區開發授權產品及授權化合物或將其商業化的活動擁有唯一的決定權。

GFH925補充協議規定了各方之間就中國境外地區進行授權產品相關活動所產生成本的責任分配。倘信達生物應我們的合理要求，為我們在中國境外地區開發授權產品或取得監管批准的活動提供支持，則我們應向信達生物彌償信達生物在提供該等支持時合理產生的內部成本及實付成本。截至最後實際可行日期，該等彌償尚未發生或觸發。

付款

作為終止的對價，我們須於2026年12月1日前分二期向信達生物支付合共20.0百萬美元的不可退還終止費用（「終止費用」）。終止費用金額高於信達生物於2021年就中國境外選擇權支付的原始費用，這已考慮到於該期間中國境外選擇權的貨幣價值增值，以及隨著時間推移，GFH925臨床開發確定性的提升。信達生物在GFH925臨床開發中所做的努力及取得的進展，為中國境外選擇權的附加值做出了貢獻。根據弗若斯特沙利文的資料，終止費的金額高於原購股權費用符合行業規範。尤其是，隨著候選藥物臨床階段開發的進展及正面臨床試驗結果的累積，候選藥物商業化的成功概率（「POS」）將有所提升。由於候選藥物的評估通常取決於POS，因此POS的提升將導致藥物估值的增加。截至最後實際可行日期，我們已根據GFH925補充協議向信達生物支付2.0百萬美元。餘下終止費用18.0百萬美元將於2026年12月前分兩期支付。倘我們從分授權交易中收取向第三方支付的任何款項以使用獲許可技術／權利來開發於分授權

業 務

地區的產品並將其商業化，我們須向信達生物蘇州支付該等分授權收入（包括任何預付款、里程碑付款、特許權使用費、許可維護費以及其他類似款項）的一個低雙位數百分比。我們還應根據在中國境外地區銷售的授權產品的年度淨銷售總額，向信達生物蘇州支付由個位數百分比至低雙位數百分比不等的收入分成款項。在中國境外選擇權終止後，我們有權向任何第三方（「受讓人」）出讓及／或轉讓在中國境外地區的任何勁方知識產權。倘我們從該等出讓及／或轉讓中支付並實際收到任何款項（「出讓收入」），我們應與信達生物蘇州分享出讓收入，金額由低雙位數百分比至中雙位數百分比不等，視授權產品在中國境外地區的開發階段以及該受讓人是否由信達生物或信達生物蘇州所推薦而定。與信達生物分享授權款項和出讓收入，表明我們進一步認可信達生物在中國的GFH925臨床開發中取得的進展，亦是對信達生物同意終止中國境外選擇權的進一步考量。在該出讓及／或轉讓時，倘中國境外地區的授權產品處於臨床開發後期階段，與信達生物蘇州分享的出讓收入將較低。此外，倘該出讓及／或轉讓由我們向信達生物蘇州提出建議，與信達生物分享的出讓收入將較高。在中國境外地區，我們對GFH925擁有完全的酌情決定權。具體而言，我們無需經信達生物的同意，信達生物亦無法（直接或間接）控制授權任何勁方知識產權的任何轉授交易、權利出讓及／或轉讓，及／或決定此類交易中涉及的任何費用。我們亦有完全酌情權決定是否接受信達生物推薦的次級被授權人／受讓人／承讓人。

解決爭議

GFH925補充協議受中國法律規管，而不考慮其法律衝突的規定。GFH925授權協議的爭議解決機制亦應適用於GFH925補充協議。

與信達生物的臨床供應協議

2022年12月，我們與信達生物就向其供應GFH925用於臨床試驗簽訂臨床供應協議，該協議的對價按公平原則確定。

價格條款：信達生物應根據臨床供應協議中確定的GFH925交付進度，以每片固定價格分批向我們支付GFH925的供應費用。

數量條款：我們應按照臨床供應協議中規定的時間安排，向信達生物供應固定數量的GFH925。

業 務

退貨政策：如果我們向信達生物供應的產品存在缺陷，我們有義務為信達生物更換缺陷產品。

期限：臨床供應協議在GFH925許可協議終止前有效，但如果信達生物在規定期限內未能支付無爭議款項，我們有權終止協議。

由於GFH925已在中國進入商業化階段，臨床供應協議已失效，無需任何一方終止。

與信達生物的藥物供應和解協議

2025年5月，我們與信達生物就向其商業供應GFH925簽訂藥物供應和解協議，該協議的對價按公平原則確定。

價格條款：信達生物應根據藥物供應和解協議中確定的GFH925生產及交付進度，以每公斤不可調整的固定價格分批向我們支付GFH925的供應費用。

數量條款：藥物供應和解協議並未規定最低購買金額，亦未規定任何一方的購買或供應義務。

退貨政策：藥物供應和解協議並未規定退貨政策。然而，在我們交付無缺陷產品後，信達生物的付款義務方會產生。

期限：藥物供應和解協議在GFH925許可協議終止前持續有效。

先前交付的活性藥物成分的結算：藥物供應和解協議亦列明在協議簽署前但商業化階段開始後交付的未付款活性藥物成分的結算條款，截至最後實際可行日期，所有該等款項已全數結清。

業 務

信達生物於GFH925的發展

簽立授權協議後，信達生物將GFH925更名為IBI351，並接管IBI351在大中華區的臨床開發及商業化。我們尚未獲悉信達生物的藥物項目存在任何可能對GFH925的開發及商業化前景產生不利影響的負面臨床結果。根據公開可得資料，信達生物在開發IBI351上取得的主要進展概要載列如下。

年份	重大事件
2021年	9月，信達生物與本公司就GFH925在大中華區的開發及商業化訂立獨家授權協議(即授權協議)。
	9月，信達生物完成IBI351在中國實體腫瘤患者中進行I/II期臨床試驗的首名患者用藥。
2022年	6月，IBI351作為單一療法的I期劑量遞增研究結果在ASCO的2022年週年大會上公佈。研究觀察到，對於曾接受治療且攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC及CRC，IBI351單藥治療具有良好的安全性和耐受性，以及有前景的抗腫瘤活性。
	2022年下半年，信達生物啟動針對KRAS G12C突變型癌症的IBI351聯合療法的Ib期研究。
	2022年下半年，信達生物啟動IBI351用於治療二線KRAS G12C突變NSCLC的關鍵性II期研究。
2023年	1月，IBI351獲得國家藥監局的BTD，用於治療攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者。
	4月，IBI351作為單一療法用於曾接受治療且攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者的I期研究的最新結果在2023年AACR上發表。
	5月，IBI351獲得國家藥監局的BTD，用於治療攜帶KRAS G12C突變的晚期CRC患者。
	6月，IBI351作為單一療法治療攜帶KRAS G12C突變的轉移性CRC患者的兩項I期研究的匯集分析初步結果在2023年ASCO週年大會上發表。
	6月，信達生物與默克集團訂立臨床試驗合作及供應協議，就IBI351與cetuximab (ERBITUX®)聯合治療KRAS G12C突變的NSCLC在中國進行Ib期研究。

業 務

年份	重大事件
	11月，國家藥監局受理IBI351單藥治療的NDA，並授予優先審評程序，該申請針對曾接受至少一種系統性治療且攜帶KRAS G12C突變的晚期NSCLC患者。
	12月，IBI351用於治療先前接受治療的KRAS G12C突變的NSCLC及CRC的II期關鍵性研究最新結果於ESMO Asia 2023上發表。
2024年	信達生物啟動了一項Ib/III期臨床試驗，研究IBI351/cetuximab對攜帶KRAS G12C突變的過往未經治療晚期NSCLC患者的聯合治療。
	8月，IBI351用於治療先前接受治療的KRAS G12C突變的NSCLC的II期關鍵性研究數據已全文發表在《胸腔腫瘤學期刊》上。
	8月，國家藥監局批准Dupert® (IBI351, fulzerasib)作為單一療法用於治療攜帶KRAS G12C突變且接受過至少一種全身療法的晚期NSCLC患者。Dupert成為信達生物商業化產品組合中的第11款產品。信達生物已在中國內地啟動Dupert®的商業化。

在我們與歐洲藥品管理局和美國食品藥品監督管理局就申請GFH925/cetuximab聯合療法的臨床試驗的溝通中，我們向這兩個監管機構提交了由信達生物在中國進行的GFH925X1101研究所產生的某些臨床數據（包括GFH925的劑量、安全性和療效概況，以及研究中的患者選擇），以及關於cetuximab的公開過去臨床試驗結果（安全性和療效概況）。除了將上述GFH925和cetuximab的資訊納入我們在中國以外地區的IND申請－根據歐洲藥品管理局和美國食品藥品監督管理局對聯合研究的監管框架要求外－我們未依賴信達生物或其他第三方進行的任何研發活動。此外，在推進GFH925在大中華區以外地區的研發過程中，我們未依賴或使用－亦無意依賴或使用－信達生物或其他第三方在中國對同一聯合療法進行的臨床研究數據。

默克協議

於2022年6月30日，我們與Merck Healthcare KGaA訂立一項臨床試驗合作及供應協議（「默克協議」），涉及GFH925/cetuximab聯合療法在歐盟進行Ib/II期臨床試驗（即GFH925X0201）的臨床開發。

業 務

義務與責任

根據默克協議，默克有義務向我們提供最多3,500瓶的cetuximab用於臨床試驗，默克協議所述的時間表根據臨床試驗狀況由默克與本公司雙方協議確定。本公司須承擔與臨床試驗相關的所有其他費用。默克協議不影響我們作為KROCUS試驗的唯一申辦人的地位或我們進行KROCUS試驗的唯一責任。默克協議並無規定設立聯合指導委員會。各方同意就其產品所造成的損失向對方提供慣常賠償，而就本公司而言，則由GFH925/cetuximab聯合治療試驗所引致的損失作出賠償。

此外，默克協議規定：(1)我們應為KROCUS研究的申辦人，並擁有和持有KROCUS研究的相應臨床試驗申請；(2)我們應確保遵循任何監管機構及／或倫理委員會對KROCUS研究的所有指示，該委員會對KROCUS研究具有司法權區；(3)我們應領導與任何監管機構關於KROCUS研究的所有討論；(4)我們和默克分別負責提供用於KROCUS研究的GFH925和cetuximab；(5)僅涉及GFH925或cetuximab的發明分別由我們或默克獨自擁有。

知識產權

默克協議規定，所有與GFH925/cetuximab聯合療法及其變體相關的發明的所有權利（除僅與GFH925或cetuximab相關的發明外）由默克及本公司共同擁有（「共同發明」）。僅與GFH925或cetuximab相關的發明應分別由勁方或默克單獨擁有。未規定與任何授權安排相關的付款義務。默克協議允許我們自由利用該等共同發明，並無規定與任何授權安排有關的付款義務。在需要許可的情況下，默克授予我們一項永久、不可撤銷、非獨家、全球性、免特許權使用費、全額支付的許可，以根據默克在所有共同發明中的權利、署名權及權益使用該等發明作任何用途，反之亦然。默克協議授予我們提交、維護及辯護涉及共同發明的專利的優先權（但並非義務）。然而，倘我們不想提交涉及共同發明的專利申請，或不想分擔相關專利申請的費用，默克可自費繼續進行相關專利申請的申請、維護及辯護。此外，根據默克協議，我們在對公共發明向專利機構進行披露時，需獲得默克的同意。默克協議不影響我們對GFH925現有知識產權的所有權。截至最後實際可行日期，任何一方均未就默克協議項下的共同發明獲得任何專利或提交任何專利申請。我們將成為GFH925/cetuximab聯合療法在所有大中華地區以外司法權區的唯一上市許可持有人。

業 務

默克協議進一步規定，在需要許可的情況下，默克授予我們一項永久、不可撤銷、非獨家、全球性、免特許權使用費、全額支付的許可，以根據默克在所有共同發明中的權利、署名權及權益使用共同發明作任何用途，反之亦然。

爭議解決

默克與我們同意真誠地嘗試以友好方式解決因默克協議引起的所有爭議。若此類爭議無法如此解決，則應在瑞士日內瓦的有關法院最終解決。於往績記錄期間，我們與默克並無任何無法解決的糾紛。

終止條款

默克協議的期限將持續至各方完成所有義務或任何一方終止為止。任何一方均可於下列情況下終止默克協議：(i)當另一方嚴重違約且未能在指定期限內補救時；(ii)當一方在審查相關信息後合理真誠地確定試驗可能不合理地影響患者安全時；(iii)在特定事件中提供書面通知，包括監管行動或製造或供應鏈中斷；(iv)若研究未能達致其任何終點，則提供事先書面通知。倘默克合理且真誠地認為提供的cetuximab在試驗中被以不安全的方式使用或對患者存在緊急危險，而我們在收到默克通知後未能及時採取適當的改變以解決該問題，則默克可終止默克協議。

與Verastem的合作與選擇權協議

於2023年8月24日（以下稱為「**Verastem生效日期**」），我們與Verastem訂立合作與選擇權協議（「**Verastem協議**」）。Verastem專門開發癌症治療方法，是納斯達克生物科技指數的成員。Verastem為我們的獨立第三方。

義務及責任

根據Verastem協議，我們授予Verastem獨家選擇權（「**Verastem選擇權**」），以獲得獨家（包括我們）、須支付特許權使用費及可分授的授權，以在中國內地、香港、澳門及台灣（「**大中華區**」）以外的地區（該等地區統稱「**Verastem地區**」）開發、製造、商業化及其他方式利用若干化合物及產品（詳情如下）。由於Verastem協議涉及三個項目，Verastem自我們獲得三項Verastem選擇權，而該等選擇權的行使則按個別項目而定。於我們向Verastem提供與該項目相關的產品和化合物的一系列文件或信息後45天

業 務

內，Verastem可行使該項目的選擇權。截至最後實際可行日期，勁方尚未編製有關就我們與Verastem選擇權項下的Verastem合作的產品及化合物的文件或資料。於2025年1月，Verastem行使選擇權，以獲得在大中華區以外地區開發和商業化GFH375的獨家許可。同月，根據Verastem協議，Verastem就其行使GFH375相關選擇權向我們支付選擇權行使費6百萬美元。

就Verastem選擇權而言，我們同意與Verastem合作推動三個腫瘤學合作項目，主要專注於驅動癌症的RAS通路，包括(i)靶向KRAS G12D的初始項目，包括GFH375；(ii)第一個額外項目；及(iii)第二個額外項目（各為「合作項目」），前提是第一個和第二個額外項目須以Verastem挑選的KRAS G12D（「兩(2)個額外項目」）以外的特定分子為靶點。該兩(2)個額外項目與我們的核心產品無關，且由於目前處於臨床前階段，因此未載列於我們的管線圖中。截至最後實際可行日期，兩(2)個額外項目已獲選定。

Verastem協議成立了聯合指導委員會，負責協調和監督協議項下的發現和開發活動。我們與Verastem應各自指派同等數目的（每方至少三名）僱員代表加入聯合指導委員會。Verastem或我們其中一方的代表將擔任聯合指導委員會的主席，該主席每年由Verastem及我們輪流擔任。第一任主席將由Verastem的代表擔任。聯合指導委員會至少每季度舉行一次會議，其他時間由聯合指導委員會決定。聯合指導委員會內的所有決定均必須以共識為基礎。倘聯合指導委員會在某一事宜上陷入僵局而無法作出決定，該事宜可提交給訂約雙方的行政人員（即我們的董事長及Verastem的首席執行官）進行協商並作出決定。倘訂約雙方的行政人員仍無法解決該事宜，則Verastem就大中華區以外已行使Verastem選擇權所涵蓋的事宜擁有最終決策權（就GFH375而言，指GFH375在大中華區以外地區的開發及商業化），而我們就大中華區內或未被任何已行使Verastem選擇權所涵蓋的事宜擁有最終決策權。倘該事宜屬於已行使Verastem選擇權的涵蓋範圍，且涉及大中華區及大中華區以外地區，屆時該事宜僅可通過訂約雙方一致同意的方式解決。

Verastem協議規定了各方之間就合作計劃活動所產生成本的責任分配。

知識產權

每一方將保留其在Verastem協議之前控制的所有專有技術、專利權和其他知識產權的所有權利、所有權和利益，或該方或其聯屬公司在執行Verastem協議項下的活動之外以其他方式構思、發現、開發、發明、創造或以其他方式製造或獲得的所有專有技術、專利權和其他知識產權的所有權利、所有權和利益，但該方根據Verastem協

業 務

議明確授予另一方的任何權利或授權除外。在不違反明確授予Verastem的任何權利或授權的情況下，對於在期限內僅由我們或代表我們在執行Verastem協議項下的活動時首次產生、構想、發現、創造、發明或以其他方式取得的合作專有技術和專利權，我們是唯一擁有人。在不違反授予我們的任何權利或授權的情況下，對於在期限內僅由Verastem或代表Verastem在執行Verastem協議項下的活動時首次產生、構想、發現、創造、發明或以其他方式取得的合作專有技術和專利權，Verastem是唯一擁有人。在一方授予另一方任何權利或授權的規限下，雙方將在平等和不可分割的基礎上共同擁有所有共同合作技術。

此外，我們有義務賠償Verastem因大中華區以外第三方提出的專利侵權或知識產權索賠而可能遭受的處罰。

付款

根據Verastem協議，Verastem已同意分兩期支付5.0百萬美元的前期付款，並將於Verastem協議的首三年內提供1.5百萬美元的研究支持。此外，根據Verastem協議，在GFH375 達到若干臨床開發進度和監管備案所觸發的預定開發及年銷售額達到至少數億美元所觸發的商業化里程碑後，以及Verastem行使所有三個Verastem選擇權後，我們將有權收到最多620.0百萬美元的付款(平均分配三個Verastem選擇權)，包括(i)三(3)個勁方選擇權每項行使後的6.0百萬美元；(ii)兩(2)個額外項目每項的預選開發里程碑付款2.0百萬美元；(iii)三(3)個授權項目每項達成預定開發及商業化里程碑後的至多49.0百萬美元；(iv)三(3)個授權項目每項達成預定銷售里程碑後的至多150.0百萬美元；及(v)製造授權化合物及許可產品的至多1.0百萬美元。Verastem亦同意就Verastem地區的許可產品年度淨銷售額(根據美國通用會計準則釐定)向我們支付中至高個位數的專利權使用費。倘Verastem在美國、歐盟(包括英國)或日本向第三方授予兩(2)個額外項目中任何一個的分授權，Verastem將向我們支付介乎任何前期付款的中個位數百分比至低雙位數百分比不等的款項。

截至最後實際可行日期，我們已收到Verastem支付的全額前期付款5.0百萬美元、首筆年度研發費用0.5百萬美元及與就Verastem於2025年1月行使其於Verastem協議項下的選擇權而言的GFH375有關的收入6.0百萬美元。

業 務

解決爭議

對於訂約方之間的任何爭議，除須由訂約雙方設立的聯合指導委員會解決的事項外，訂約雙方將首先嘗試以善意通過談判解決爭議。如果爭議未能在10天內非正式解決，任何一方均可將此事提交給訂約雙方的行政人員解決。行政人員其後將在接獲有關事宜後10個營業日內真誠地嘗試通過談判解決爭議。如果爭議仍未解決，一方可以書面通知另一方將爭議提交仲裁。在收到該通知後30天內，訂約雙方應以書面指定一名仲裁員。如果雙方無法在30天內就仲裁員達成一致，仲裁員應由美國仲裁協會－國際爭議解決中心新加坡辦事處選定。仲裁應受國際爭議解決中心的國際仲裁規則和程序規管。Verastem協議受特拉華州法律管轄、執行和解釋，不考慮其法律條款衝突。

終止條款

Verastem可以通過向我們提供90天的書面通知終止整份Verastem協議，或按逐個項目、逐個許可產品和逐個國家基準終止Verastem協議⁵。任何一方均可就另一方的重大違約行為發出60日書面通知，若該方未能補救違約行為，則可按整份或逐個項目及逐個國家基準終止Verastem協議。當另一方發生以下破產事件時，任何一方亦可終止整份Verastem協議：(a)申請破產；(b)為其債權人的利益作出轉讓，或與其債權人作出一般安排或債務重整；(c)為其全部或實質上全部財產指定審查員或接管人或受託人，或遭受該方的指定，且未在該申請或指定後60天內解除；(d)提出債務重整或延期的書面協議；(e)提出任何解散、清算或清盤，或成為其中一方；(f)遭受針對其提出的破產呈請，且未於60天內解除或駁回；或(g)以書面承認通常無力履行其於日常業務中到期的義務。

與SELLAS的授權協議

於2022年3月31日（以下稱為「SELLAS生效日期」），我們與SELLAS訂立授權協議（「SELLAS授權協議」）。SELLAS專注於開發針對廣泛癌症適應症的新型療法，包括血液惡性腫瘤及實體瘤。SELLAS是我們的獨立第三方。

5 以「逐款產品」、「逐個項目」、「逐個地區」及「逐個國家」為基準使某事物「繼續／終止／失效」的表述是指：某事物是否繼續／終止／失效乃按各特定產品、項目、地區或國家分別釐定。在此，該表述表明，Verastem協議僅可針對特定產品、項目或國家終止，而對不同的產品、項目或國家仍然有效。

業 務

義務及責任

根據SELLAS授權協議，我們在所控制的相關專利和專有技術下授予SELLAS一項獨家（甚至對於我們）、可分授、須支付特許權使用費的權利及授權，以開發、生產及商業化GFH009及任何相關備用分子或中間體，或SELLAS授權協議中指定的相關化合物或形式，從而用於大中華區（中國內地、香港、澳門及台灣）以外地區的所有人類及動物疾病的治療、診斷或預防用途。SELLAS將單獨承擔包括GFH009在內的化合物及產品在大中華區以外地區的開發、製造、監管批准及商業化的成本及費用，並單獨擁有開發、製造、監管批准及商業化權限及控制權。

根據SELLAS授權協議，各訂約方將成立聯合指導委員會，以審查及監督包括GFH009在內的化合物和產品的開發及商業化，並協調各訂約方在SELLAS授權協議下的活動。各訂約方應委任兩名代表加入聯合指導委員會，並從其代表中指定一名聯席主席。聯合指導委員會的目的僅為交換資料及進行討論。聯合指導委員會並無決策權。SELLAS就於大中華區以外包括GFH009在內的化合物和產品的開發及商業化的所有事宜擁有最終決策權。聯合指導委員會將由聯席主席合理決定每半年召開會議。

知識產權

各訂約方應保留其在SELLAS授權協議之前或獨立於SELLAS授權協議之時所擁有、授權或分授的任何知識產權中的一切權利、所有權及權益。根據SELLAS授權協議，在SELLAS生效日期之後及於期限內創建或開發的專利權的所有權將根據發明人資格釐定，而發明人資格將根據美國專利法的原則確定。

付款

根據SELLAS授權協議，SELLAS有義務向我們提供以下付款：(i)不可退還且不可抵扣的首期付款10.0百萬美元；(ii)於達成以下里程碑：在首個III期臨床試驗中對首位受試者進行首次給藥，針對第一個適應症、第二個適應症及第三個適應症向FDA或EMA提交申請並隨後獲得監管批准後，支付總額最多48.0百萬美元的開發及監管里程碑付款；及(iii)於達成特定年度淨銷售總額水平後，支付總額最多92.0百萬美元的銷售里程碑付款。此外，SELLAS應根據按逐項產品及逐個國家計算的年度淨銷售總額，向我們支付不可退還、不可抵扣的特許權使用費，費率介於低單位數百分比至高單位

業 務

數百分比之間。特許權使用費將根據SELLAS授權協議（定義見下文）在特許權使用費期限內支付。淨銷售額應按開具的發票總額計算，減去適用折扣、運費及稅費並進行其他常規調整。淨銷售額應根據美國通用會計準則釐定。

截至最後實際可行日期，我們已收到SELLAS的全額首期付款10.0百萬美元。

爭議解決

對於有關SELLAS授權協議的構建或任何一方的權利和責任的任何爭議，雙方將首先以誠意嘗試通過協商解決爭議。如爭議未能在10個工作日內非正式解決，任何一方可通過書面通知另一方，將爭議提交給另一方的行政人員，並在收到該通知後30天內嘗試通過誠意協商解決。如果爭議仍未解決，應以書面形式提交給另一方，並在美國紐約州紐約縣的美國仲裁協會辦公室根據當時有效的美國仲裁協會商業仲裁規則進行仲裁。

終止條款

SELLAS授權協議的有效期自SELLAS生效日期起開始，並將按逐項產品及逐個國家基準持續有效，直至SELLAS授權協議項下的特許權使用費期限屆滿，除非提前終止。SELLAS授權協議項下的權利金期限是依據產品與產品、國家與國家之間的差異釐定，定義如下：自GFH009產品於某一國家首次商業銷售起，直到下列較後者為止：(a)首次商業銷售日期後十年，或(b)於該國製造、使用、銷售、要約銷售或進口該產品不再侵犯我們有效的專利權（但獲SELLAS授權協議授權則除外）之日。於逐個產品及逐個國家的特許權使用費期限屆滿後，授予SELLAS的許可將按逐個產品及逐個國家成為非獨家、永久及已全額付費。

倘另一方嚴重違反任何重大義務，且未能於收到通知後90日內糾正有關重大違約，則任何一方均可在不損害其依法或按股權享有的任何其他補救措施的情況下，終止整份SELLAS授權協議。SELLAS可因以下條件終止SELLAS授權協議：(i)倘在SELLAS生效日期起滿一年至產品在大中華區以外任何國家首次獲得監管批准期間發生臨床失敗，則須事先180天發出書面通知；(ii)在收到產品的首次監管批准後的一年事先書面通知，並持續至年期結束；(iii)倘發生任何對人身有害的重大風險或發生導致FDA發出臨床擋置須上報的任何安全問題，或倘發生重大毒性或重大藥物安全事故或與GFH009合理相關的嚴重不良事件（於SELLAS生效日期並未公開），發出90日通

業 務

知時；或(iv)倘若我們根據任何破產或無力償債法提出申請，或為債權人的利益作出轉讓，或發生SELLAS授權協議中規定的任何其他無力償債事件時發出通知。我們可在以下情況下通過發出書面通知終止SELLAS授權協議：(i)倘SELLAS未能在收到我們的書面通知後於60日內支付所需款項；(ii)倘SELLAS未能在產品I期臨床試驗完成後12個月內達成包括但不限於II期臨床試驗中首例患者首次給藥的勤勉里程碑事件的截止日期；或(iii)倘SELLAS根據任何破產或無力償債法提出申請或為債權人的利益作出轉讓或發生SELLAS授權協議中規定的任何其他無力償債事件。

與SELLAS的補充協議

於2022年10月13日（「SELLAS補充生效日期」），我們與SELLAS進一步訂立一份補充SELLAS授權協議的臨床供應協議（「SELLAS補充協議」）。

義務及責任

根據SELLAS補充協議，我們已分別委任兩名領先CDMO公司製造API及GFH009藥品，並且我們作為非獨家供應商，應將按SELLAS的每筆採購訂單所規定的適用配方供應GFH009。我們將確保我們交付符合規格及監管標準（「製造規定」）的GFH009。SELLAS將每六個月向我們提供採購訂單，列明數量、配方及要求交付日期。SELLAS保留檢查貨物的權利，並可以在我們的選擇下，以及由我們承擔費用和開支的情況下，退回或銷毀任何不符合製造規定的產品（「不合格產品」）。屆時我們將(a)按SELLAS的選擇，或迅速(i)向SELLAS交付替代產品，費用由我們承擔；或(ii)就該等已支付的不合格產品對SELLAS進行付還；及(b)就交付不合格產品的運輸費用向SELLAS進行付還。

付款

SELLAS將就GFH009的臨床供應向我們支付每單位價格，相等於承擔每單位的全部製造成本，另加一定比例的FTE製造管理成本（「供應價」）。然而，不包括通脹，於與SELLAS訂立補充協議生效日期後三年內供應價將不超過每瓶特定金額。

業 務

於收到採購訂單後，SELLAS將向我們支付部分供應價，連同購買訂單所概述的任何適用稅項。於首批付運的GFH009交付後，SELLAS將向我們支付於採購訂單中所訂明的供應價及適用稅項餘額。

截至最後實際可行日期，根據SELLAS補充協議我們已收取0.2百萬美元。

爭議解決

SELLAS授權協議的爭議解決機制亦適用於SELLAS補充協議。

終止條款

SELLAS補充協議的期限將自SELLAS補充生效日期開始，及繼續至SELLAS不再於大中華以外的國家開發GFH009為止。

SELLAS補充協議將於以下情況予以終止(i)於SELLAS授權協議終止，或(ii)於任何一方提交破產訴訟時終止。倘SELLAS嚴重違反SELLAS補充協議，我們有權通過向SELLAS發出30天書面通知終止協議。此外，SELLAS可通過(i)為方便計，於生效終止日期前至少60日向我們發出書面通知，或(ii)倘我們嚴重違反協議，則可發出30天書面通知終止SELLAS補充協議。

研發

研發策略

我們渴望利用我們的行業經驗和既有的研發能力，為腫瘤、自體免疫和炎症疾病領域帶來創新有效的治療方案，構建並發揮可靠的一體化研發體系優勢，涵蓋靶點發現、分子發現及評估、轉化科學及臨床開發。我們的技術能力包括原創分子結構和新型分子類型的發現、分子工藝路線和質量標準的研究，以及臨床藥物聯合開發路徑的探索。結合我們內部積累的能力以及合作夥伴及服務提供商的外部資源，我們的管線產品已在中國和全球市場中名列前茅。

業 務

研發團隊

我們的研發團隊擁有強大的專業知識、對行業的深刻理解以及廣泛的開發經驗。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊中有48名成員獲得高等學位，其中13名成員擁有博士學位，35名成員擁有碩士學位。我們的研發團隊由一支擁有多年藥物開發經驗的世界級科學家團隊領導。我們的核心研發人員由六名成員組成，涵蓋化學、生物、藥理學及醫學領域。我們的核心研發人員均於製藥行業工作逾15年。參與核心產品開發的核心研發人員均仍受僱於我們。下表載列截至最後實際可行日期按職能劃分的研發團隊人數明細：

職能	按職能劃分的 僱員人數
早期研究與開發	37
臨床開發	16
CMC	15
總計	68

下表載列截至最後實際可行日期我們核心研發人員的身份、職務、專業技術及其截至同日對研發活動(包括我們的核心產品)的參與及貢獻。我們並無在研發活動中(包括核心產品的研發)遭遇任何重大困難。

身份	職務	專業知識	對研發活動(包括我們的核心產品)的參與及貢獻	加入本集團的日期
呂強博士.....	執行董事兼 董事長	逾20年生物製藥 行業經驗	為我們的研發工作提供 策略指導及監督	自我們成立以來
蘭炯博士.....	執行董事、 首席執行官 兼總經理	逾20年生物製藥 行業經驗	為我們的研發工作提供 策略指導及監督	自我們成立以來

業 務

身份	職務	專業知識	對研發活動(包括我們的核心產品)的參與及貢獻	加入本集團的日期
汪裕博士.....	首席醫學官	逾20年臨床開發經驗	制定策略並執行我們的臨床開發	2020年11月
李景榮博士.....	首席技術官	逾20年生物製藥行業經驗	完善我們管線產品的CMC方面，以推進藥物開發、優化成本並確保質量穩定	2022年1月
沈海戈博士.....	臨床開發 高級副總裁	逾15年藥物及臨床開發經驗	設計及監督我們的臨床開發項目	2020年11月
周福生博士.....	藥物發現部門 副總裁	逾15年藥物開發經驗	監督我們的臨床前研究及開發活動，特別是早期藥物發現工作	2018年4月

藥物發現

截至最後實際可行日期，本公司藥物發現部門有37名成員，分為專注於生物學、化學、藥物代謝和藥代動力學、藥理學、毒理學、大分子研發、項目管理、計算化學及專利資料等子部門。每個子部門由部門主管指揮。團隊成員大多在相關領域擁有高等學位。部門主管一般擁有逾10年的經驗，而實驗室員工一般擁有5年或以上的經驗。

我們的平台

我們已構建並發揮可靠的一體化研發藥物發現及開發體系優勢，涵蓋目標發現、分子發現及評估、轉化科學及臨床開發。我們的技術能力包括原創分子結構和新型分子類型的發現、分子工藝路線和質量標準的研究，以及臨床藥物組合開發路徑的探索。這些研發能力有機地構成我們的藥物開發框架，使我們能夠在不同開發階段有效地推進管線計劃。

業 務

靶點發現平台

靶點發現平台植根於我們根據臨床需求開發差異化治療方案的努力。我們通過分析疾病相關因素，例如地理差異、潛在生物機制、原發或繼發性耐藥性及醫療治療方式的具體細節，專注於應付臨床需求。我們亦考慮藥物作用機制及全球臨床戰略格局。通過分析該領域的文獻及持續研究，我們能夠識別出新型及潛在的可用藥靶點，並對其進行優先排序。在整合行業整體發展及未來預測的見解後，我們的靶點發現平臺針對特定疾病背景與治療領域，制定出差異化的臨床開發策略。

分子發現及評估平台

分子發現及評估平台是我們新藥開發過程中的關鍵組成部分，旨在提高藥物發現工作的效率及成功率。該平臺包括整合分子設計、合成及優化技術、高質量分子發現、高效藥物代謝及藥代動力學研究技術、綜合生物及藥物機制評估技術，結合這些技術不僅加快分子研究階段，還大幅提高藥物開發成功的可能性。

憑藉分子發現及評估平臺，我們能夠探索多樣化的技術及模式，應付靶點發現平臺所發現的具有挑戰性的靶點。例如，除了傳統的小分子藥物及抗體外，我們還在開發分子膠及生物偶聯物，即功能協同性偶聯分子(FAScon)，旨在實現大分子及小分子的精確靶向及協同效應。在此平臺上，我們還設計了一種特殊的連接子，其具有足夠穩定性，可防止有效載荷在血液中過早釋放，並能夠以高藥物抗體比率結合疏水性小分子。

與我們的分子發現和評估平臺相輔相成，我們相信多年來深厚的CMC經驗，構成我們藥物發現工作中不可或缺的一部分。有關我們CMC能力的更多資料，請參閱「－化學、製造及控制（「CMC」）」

轉化科學及臨床開發平臺

我們將早期藥物發現活動與後期臨床開發能力完美結合。例如，我們的早期藥物發現平臺可產生設計優化且有潛力促成IND結果的實質臨床前候選產品，加快推進臨床開發，而我們的臨床開發活動則可有助於我們改進在藥物發現過程中所專注的參數。我們的轉化科學及臨床開發平臺涵蓋我們的生物標記臨床轉化技術、整個項目生命週期的精準醫療技術、基於數據科學及定量分析的臨床開發技術。有關我們臨床開發能力的更多資料，請參閱下文「－臨床開發」。

業 務

外部合作

在臨床前研究方面，我們與全球的CRO及領先的研究機構合作進行臨床前開發。該等合作夥伴及合作方主要是在我們的監督下，按照協定的研究設計，為我們的候選產品提供蛋白質純化、建立酵素分析法、化合物與目標蛋白質的共結晶、臨床前毒性與安全性評估。我們揀選合作夥伴目的是推動我們的創新策略。

臨床開發

臨床開發團隊

截至最後實際可行日期，我們的臨床開發團隊由16名成員組成，包括具備豐富藥物開發經驗的科學家及醫生，參與臨床開發策略制定、臨床試驗方案設計、臨床試驗運作組織、藥物安全監測及臨床試驗質量控制。許多臨床開發團隊成員擁有豐富的相關工作經驗。在臨床開發團隊成員中，超過60%已取得研究生學位。臨床開發團隊通常負責我們核心產品及其他管線產品的臨床開發。

臨床試驗設計及實施

我們的臨床開發團隊管理臨床試驗的所有階段，從方案設計到監督臨床試驗的運作和執行。我們得到快速試驗進展乃因(i)我們根據被評估為有前景的臨床前結果作出戰略決策，開展臨床階段試驗；(ii)通過對整合數據的嚴格定量分析及全程監督，改善試驗設計；及(iii)與來自不同地區的多家醫院和主要研究者建立長期合作夥伴關係，以達到順利執行的目的。對於在若干司法權區授權予第三方的管線產品，我們的臨床開發團隊也會持續跟進其在該等司法權區的臨床開發，並參與分析臨床結果，並在需要時提供建議。

我們的臨床開發團隊亦負責選擇試驗地點。我們的選址標準包括地點的整體經驗、對疾病狀態的理解、相關專家和患者的可及性、地理覆蓋範圍、監管和質量管理、服務範圍、員工熟練度及技術。我們已與位於中國及海外的眾多醫院和主要研究者合作，其可以援助我們在不同適應症、不同階段及不同司法權區的臨床試驗。我們認為，這些場所的規模及地理多樣性為我們在中國內外實施大規模臨床試驗提供優勢，也使我們能夠同時進行多項臨床試驗。在我們合作醫院的支持下，我們能從特定群體中招募受試者，否則該等試驗將難以完成入組。

業 務

截至2023年及2024年12月31日止年度，我們分別與116名和122名主要研究者合作開展候選產品的臨床試驗。據本公司所深知，彼等均未與本集團、董事、股東、高級管理層或彼等各自的任何聯繫人存在任何過往或當前關係。主要研究者負責根據我們的試驗方案及法律、法規以及GCP指南（臨床試驗整體開展質量管理規範）開展臨床試驗地點層面的臨床研究活動。每個試驗均有一位牽頭主要研究者，主要負責確保整個試驗符合試驗方案及藥物臨床試驗質量管理規範。

與CRO的關係

我們與CRO合作，依照行業慣例開展及支持臨床前與臨床試驗。我們衡量多項因素來選擇CRO。在業務接洽時，我們會根據CRO的業務重點、能力及整體市場認可度進行評估。其次，我們亦重視CRO的研發能力及其領導者基於其經驗及過往的往績記錄所獲的管理技能。總體而言，我們旨在挑選與我們的臨床前及臨床開發項目具有最佳兼容性的CRO。在與CRO合作進行特定項目時，我們的內部項目團隊採取全面方法來管理該項目並密切監察進度，定期與CRO團隊溝通以了解項目里程碑、識別潛在風險及確保項目的交付。同時，項目／試驗負責人與本公司及CRO組織的財務部門保持緊密聯繫，在項目不同階段實施嚴格財務控制，確保其按時、高品質地完成。項目完成後，我們將徹底審查並提供反饋，提高未來與CRO組織合作的效率。

根據協定的試驗設計並在我們的監督下，臨床CRO向我們提供一系列複雜臨床試驗所需的服務，包括試驗準備、試驗管理、臨床安全管理、數據管理及報告編製。我們根據具體試驗的複雜性和工作量來選擇聘用CRO。在沈博士（我們的臨床開發高級副總裁）的領導下，我們已組建專門團隊，以監督CRO在不同地點開展的臨床試驗現場運營工作。我們密切監控CRO的工作，並提供明確方向，確保試驗執行的質量和效率。此方法可讓我們能夠利用我們內部團隊的經驗，更好地專注於關鍵臨床試驗要素，例如試驗設計、數據分析及決策。候選產品的所有人體研究均遵守適用法律法規及根據行業標準進行。我們認為，我們開展及與CRO緊密合作開展臨床前研究及臨床試驗的能力有助我們以可靠而有效的方式縮短產品開發所需的時間及生成必要數據。

業 務

我們主要根據類似服務的市場價格、入組患者人數、臨床試驗持續時間、試驗的複雜性（包括臨床試驗機構及司法權區的數量）及所提供之服務的質量和內容釐定支付予CRO的服務費。

監管事務

我們的監管事務團隊負責候選產品的監管程序，包括匯編IND及NDA的申請檔案、處理相關當局的查詢，及監督研發項目以確保其符合相關法規。監管事務團隊管理候選產品於多個主要司法權區（包括中國、美國、歐洲及澳大利亞）的監管提交程序，這要求在開始臨床試驗及商業化之前向相關當局提交申請並獲得批准。監管事務團隊通過協調文件檔案的草擬、解決監管問題及就候選產品進行CMC和GMP準備情況評估來準備及管理監管備案。我們在中國及海外的監管備案方面擁有豐富的知識和經驗。憑藉我們在中國及海外司法權區的業務佈局及專業知識，我們能夠設計臨床試驗，最大限度地提高營運效率。

化學、製造及控制（「CMC」）

CMC團隊

截至最後實際可行日期，我們的CMC團隊包括15名具備豐富的工藝開發、生產及質量管理經驗的專業人員，其均來自知名生物製藥及製藥公司。我們的CMC團隊成員平均具備約11年的經驗。我們的CMC團隊專門在整個藥物開發工藝中提供臨床前及臨床支持。本公司的CMC職能部門在藥物開發中發揮關鍵作用，負責為我們的藥物成分和藥品開發安全、耐用且經濟實惠的生產工藝，並確保其質量符合監管規定。

我們已建立CMC能力，涵蓋從臨床前候選產品合成路徑設計到臨床開發的工藝開發及質量控制等關鍵層面。我們在小分子工藝開發、劑型選擇、配方決定、配方工藝開發、藥物質量控制策略、質量控制方法的開發和驗證、非GMP公斤規模試產及NDA階段工藝驗證等領域擁有深厚的專業知識。

業 務

具體而言，我們CMC團隊的能力體現在以下方面。首先，我們的CMC團隊設計和開發生產工藝，包括但不限於工藝路線設計、工藝參數反應條件開發和生產規模設定。在GFH925的工藝開發中，我們的CMC團隊設計了工藝路線，並在其紹興研究工廠中以公斤級規模對其進行了驗證。我們的CMC團隊隨後將GFH925的生產工藝技術轉讓至CDMO，以在商業規模上驗證和實施該工藝路線。其次，我們的CMC團隊設計和開發質量控制方法，然後將質量控制技術轉讓至CDMO，以驗證該方法並設定質量標準。第三，我們的CMC團隊管理與其合作的CDMO。我們的CMC團隊不僅監控CDMO的工作進度，而且在出現技術問題時為CDMO提供解決方案。通過合作，我們的CMC團隊幫助CDMO提高其技術、合規和研究能力。

我們的CMC功能促進藥物開發順利進行並控制成本。特別是，我們在產品開發的早期階段，根據適用的藥品註冊法規，開發合適的工藝並確保質量控制。此策略使我們能夠避免在後續開發階段因CMC問題而產生的繞道，使這些問題可在早期過程中解決，從而提高我們研發工作的整體效率。此外，我們的CMC工藝開發能力使我們能夠設計高效的合成路徑，並建立措施以確保穩定且可靠的生產，從而有助於控制成本和有效利用資源。我們能夠通過優化工藝路徑大幅降低GFH925的生產成本，我們相信強大的CMC專業知識也有助於GFH925在獲得IND批准後僅約三年內便在中國獲得上市批准。我們亦正積極開發GFH925的第二代製造工藝，全權負責整個工藝，包括選擇供應商。我們已委聘兩家供應商合作參與此項計劃。該等供應商是中國領先的兩家CDMO，已通過國家藥監局和FDA的多輪現場檢查。截至2025年4月，兩家供應商已完成第二代製造工藝的工藝驗證及控制、方法驗證及控制，其生產許可證申請已提交中國主管部門並有待審批。我們預期第二代製造工藝將大幅提升藥物生產的成本效益。第二代製造工藝採用低成本起始物料，應用手性響應面法，並優化工藝步驟順序。這些改進降低了生產成本，提高了回收產率，從而為未來擴大生產規模奠定了堅實基礎。相較於第一代製造工藝，第二代製造工藝有望在產出相同質量產品的同時，實現成本降低超過50%。我們相信，擁有CMC專業知識的核心能力將使我們能夠確保藥物供應的安全和品質，同時使我們能夠獨立尋求中國以外的監管批准，並在獲得必要的監管里程碑後，充分利用GFH925的潛在商機。我們是GFH925第二代製造工藝所產生的專業技術或發明的唯一擁有者。

業 務

與CDMO合作夥伴合作

截至最後實際可行日期，我們並無內部製造設施。我們目前計劃建立自有的製造設施，以支持若干管線產品的製劑生產。我們計劃在中國浙江省建立成品劑量製造設施。儘管我們正在推進GFH925的第二代製造工藝，但我們計劃繼續與CDMO合作夥伴合作，生產GFH925的活性藥物成分，並履行GFH925的藥品供應責任，且我們將不再為該產品預留製造能力。我們認為，已簽約的CDMO服務提供商的產能足以滿足我們的需求。

未來三年，我們預計核心產品GFH375將進入商業化階段，並需要使用我們內部的生產設施。該設施的設計年產能為1億片。截至本文件日期，我們尚未計劃將內部生產設施用於其他臨床資產。預計該製造設施的面積約為5,000平方米。預計該製造設施包括口服固體製劑、藥片及膠囊的生產線（定制產能為億顆），以及液體劑生產線。建設製造設施的計劃時間表如下：2025年末前確定選址；2026年9月前完成建設和設備採購；2026年末前完成工廠調試和技術轉移，並開始設施操作試驗；2028年末前開始商業規模生產。我們與CDMO合作，依照行業慣例開展及支持臨床前與臨床試驗。就各主要CDMO合作夥伴對我們候選產品開發的參與及貢獻而言，我們與CDMO合作夥伴合作，製造若干原料藥，例如候選產品的活性藥物成分（「API」），以供臨床前研究及臨床試驗。我們認為，已簽約CDMO服務提供商的產能足以滿足我們的需求。

例如，在與信達生物的合作中，我們是GFH925的製造商和供應商。為支持此供應安排，我們獨立開發了適用且可擴充的GFH925製造流程，包括健全的品質控制規範。我們不自行生產活性藥品成分（「API」），而是委託聲譽良好且合格的CDMO依據我們專有的流程和規格生產API。我們持續監督生產流程，並確保API的持續、合規和優質供應。

一旦API已製造並發佈，信達生物將負責委聘自身的下游供應商，使用我們提供的API配製和生產藥物成品。這種責任分工確保GFH925整個生產和供應鏈的效率、成本控制和合規性。

業 務

於往績記錄期間，我們並未遭遇有關CDMO合作夥伴所製造產品的任何重大產品質量問題。根據我們與CDMO合作夥伴的協議，CDMO合作夥伴須根據協議規定的時限提供服務。通常，我們分期向CDMO合作夥伴付款，並訂明信貸期。我們的CDMO合作夥伴負責根據特定的產品規格製造我們所需的產品，並遵守cGMP要求（如適用）、我們的質量標準及其他適用法律法規。我們保留所有的知識產權，並授權CDMO合作夥伴在合約期間使用知識產權進行有關製造和包裝活動。我們有權檢查及審核CDMO合作夥伴的製造流程。我們主要根據類似服務的市場價格、製造產品的數量以及所提供的服務的質量和內容來釐定支付予CDMO的服務費。我們不會與CDMO分享我們的IP、專有技術及商業機密。

業務發展

為最大限度發揮我們管線產品的商業潛力並提高開發效率，我們積極尋求多元化的全球業務發展機會。過去，我們與信達生物合作以促進GFH925在中國的快速開發及商業化審批。該合作利用了信達生物在推進臨床試驗方面的強大開發專長，以及其於中國的領先地位，其中包括成熟的商業化團隊及廣泛的營銷網絡。我們還與SELLAS（在血液惡性腫瘤及實體瘤方面具有豐富的專業知識）建立了合作關係，合作內容涉及GFH009，其為一款針對AML及某些淋巴瘤治療設計的小分子選擇性CDK9抑制劑。此外，我們還與Verastem（一家專注於驅動癌症的RAS通路的公司）合作，合作內容涉及我們某些針對RAS的管線產品。有關我們業務發展工作的更多資料，請參閱「—主要合作及授權安排」。

今後，我們計劃繼續與領先的國際及國內製藥公司建立戰略合作夥伴關係，擴大我們的地理覆蓋範圍，並加速候選產品的開發，最終目標是將管線產品的價值最大化。我們將根據多項考量因素選擇潛在合作夥伴，包括潛在合作夥伴的品牌知名度、其研發能力及／或商業化網絡、成功開發及／或商業化製藥產品的往績記錄（如適用）。我們亦將尋找具備管線、研發及商業化能力，以及能為我們及管線帶來潛在協同效應的金錢資源的潛在合作夥伴。

於2024年8月，GFH925獲國家藥監局的NDA批准，用於治療已接受至少一次系統性治療的KRAS G12C突變的晚期NSCLC成年患者。根據GFH925授權協議，信達生物負責GFH925在大中華區的商業化。截至最後實際可行日期，我們保留商業化權利的管線產品均未獲准在中國或海外進行商業化。我們計劃積極參加學術推廣及行業研討會，使市場參與者（如患者、醫生及臨床試驗的主要研究者）熟悉我們管線產品的潛在

業 務

優勢，從而為未來的市場推廣及商業化工作奠定堅實基礎。我們相信，這些努力亦有助於我們獲得良好的品牌形象及知名度，從而可能有助於使產品組合的商業價值最大化。我們擬密切注意行業的最新動態，並在管線計劃推進到接近NDA提交階段時制定具體的商業化計劃。我們將評估並選擇適當的商業化模式，並在我們認為符合最佳利益的情況下可能尋求外部合作，包括聘用第三方合約銷售機構。

知識產權

知識產權是使我們業務成功的關鍵。我們的商業未來將部分取決於我們就商業上重要的技術、發明及專有技術獲得及保護知識產權的能力。這包括取得新專利、保護現有專利及保護我們的商業機密。我們還須在不侵犯、濫用或以其他方式侵犯第三方有效及可執行的知識產權的情況下營運。

截至最後實際可行日期，我們共擁有72項已授權專利及117項正在申請中的專利申請（包括8項PCT申請）。截至最後實際可行日期，我們(i)在中國、美國、歐盟和其他海外司法管轄區分別持有2項、1項、1項和8項與GFH925相關的已授權專利；及(ii)在中國、美國、歐盟、PCT和其他海外司法管轄區分別持有5項、4項、3項、1項和21項與GFH925相關的專利申請。截至同日，我們尚未獲得與GFH375相關的已授權專利，但在中國、美國、歐盟、PCT和其他海外司法管轄區分別持有2項、1項、1項、1項和22項與GFH375相關的專利申請。我們目前計劃於2025年下半年在香港提交與GFH375相關的專利申請，並在獲得中國專利授權後在澳門提交專利申請。截至最後實際可行日期，我們並無接獲相關主管機關提出的任何重大關注或查詢，使我們認為任何待批專利申請最終將被拒絕。下表載列截至最後實際可行日期，我們就臨床及臨床前候選產品獲授的重大專利及已提交的專利申請概覽：

產品	專利族名稱 ⁽¹⁾	司法權區	狀況	專利申請	授出日期	專利期限 ⁽²⁾	類型	擁有人／申請人	發明者 ⁽³⁾
GFH925	取代的雜環並環類化合物，其制法與醫藥上的用途	中國、美國、EPO	已授權	2020年 10月28日	中國： 2022年 8月5日； 美國： 2024年 8月6日； EPO： 2024年 10月9日	2040年 10月28日	發明	勁方、 勁方浙江	周福生、蔣濤、 林崇懶、蔡禮健、 何宛、蘭炯
KRAS抑制劑的多晶型物及其製備方法和用途	中國、美國、EPO	申請中	-	2022年 12月23日	-	-	發明	勁方、 勁方浙江	周福生、趙金柱、 曹煜東、熊倫、 石榮珍、蘭炯

業 務

產品	專利族名稱 ⁽¹⁾	司法權區	狀況	專利申請	授出日期	專利期限 ⁽²⁾	類型	擁有人／申請人	發明者 ⁽³⁾
	藥物組合物、其用途及癌症的治療方法	中國、美國、EPO	申請中	中國： 美國： EPO	- 2023年 3月30日； 美國： 2023年 3月31日	- -	發明	勁方、 勁方浙江 胡慧中、周福生、 汪裕、蘭炯、 呂強	唐麗莉、于巷、 張敬楊、 胡慧中、周福生、 汪裕、蘭炯、 呂強
	一種藥物組合物及其製備方法和用途	中國、美國、EPO	申請中	2023年 9月20日	-	-	發明	勁方	謝媛媛、齊莉娜、 黃燦、蘭炯、 呂強
	吡嗪併萘啶二酮類化合物的製備方法及其中間體	PCT	申請中	2024年 8月15日	-	-	發明	勁方	趙金柱、曹煜東、 熊倫、魏雄、 劉祥超、孟夢婷、 周福生、李景榮、 蘭炯、呂強
GFH375	噁啶並環類化合物及其制法和用途	中國、美國	申請中	2023年 9月25日	-	-	發明	勁方、 勁方浙江 梁濤、林崇懶、 蔡禮健、劉柱博、 徐曉明、馬凱、 張磊濤、李震、 蘭炯	蔣濤、周福生、 梁濤、林崇懶、 蔡禮健、劉柱博、 徐曉明、馬凱、 張磊濤、李震、 蘭炯
GFH312	二氫萘啶酮類化合物，其制法與醫藥上的用途	中國 美國	已授權	2021年 2月9日	2024年 2月9日	2041年 2月9日	發明	勁方、 勁方浙江 張磊濤、李鑫、 唐麗莉、蘭炯	周福生、徐曉明、 周福生、徐曉明、 唐麗莉、蘭炯
	RIPK1抑制劑的晶型及其酸式鹽和其酸式鹽的晶型	中國、美國	申請中	2022年 8月2日	-	-	發明	勁方、 勁方浙江 趙金柱、蘭炯	周福生、陶元志、 趙金柱、蘭炯
GFH276	大環化合物及其制法和用途	PCT	申請中	2024年 8月30日	-	-	發明	勁方	趙吉辰、周福生、 梁濤、盧彥冬、 蔣濤、林崇懶、 彭靈、蘭炯、 呂強

業 務

產品	專利族名稱 ⁽¹⁾	司法權區	狀況	專利申請	授出日期	專利期限 ⁽²⁾	類型	擁有人／申請人	發明者 ⁽³⁾
GFH009 ⁽⁴⁾	細胞週期蛋白依賴性 激酶CDK9抑制劑	中國、 美國	已授權	中國： 美國：	中國： 2017年 4月19日； 美國： 2018年 1月3日	中國： 2020年 6月19日； 美國： 2021年 3月23日	中國： 2037年 4月19日； 美國： 2038年 1月3日	發明 勁方、 勁方浙江	周罡 勁方浙江 孫飛、吳立方、 丁照中、 胡國平、黎健、 陳曙輝、 陸劍宇
GFH018 ⁽⁴⁾	作為TGF-βR1抑制劑的苯並 三氮唑衍生的α,β不飽和 醯胺類化合物	中國、 美國	已授權	2017年 6月8日	中國： 美國：	2037年 6月8日 2月26日； 2020年 2月4日	發明	勁方、 勁方浙江	

縮寫 : PCT = 專利合作條約 ; EPO=歐洲專利局

附註 :

- (1) 除另有指明者外，同系列專利及專利申請的名稱相同，故只披露一次。
- (2) 專利到期日根據當前申請狀況估算，不考慮任何潛在專利期限調整或延期，並假設已支付所有適當的維護費、重續費、年費及其他政府費用。
- (3) 本表所列專利和專利申請的所有發明人在相關發明構思完成時均為本集團員工，惟與GFH009和GFH018相關的專利除外，因為這些專利為第三方轉讓。我們與該等發明者在本表所列專利及專利申請的所有權和處置權方面不存在爭議。
- (4) 表中所列的與GFH009和GFH018相關的美國專利僅歸勁方所有。

個別專利的期限或會因授出該專利的國家／地區而異。專利所提供的實際保護會因權利要求及國家而各有不同，並取決於多項因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、是否可延長或調整專利期限、在特定國家／地區是否有法律補救措施以及專利的有效性及可執行性。我們無法保證我們的任何待批專利申請或未來可能提交的任何有關專利申請將獲授專利，亦無法保證我們擁有的或引入的已授權專利或未來可能獲授的任何有關專利在保護我們的候選產品及其生產方法方面具有商業用途。儘管如此，截至最後實際可行日期，我們尚未遇到第三方對我們已授權專利的有效性提出任何質疑；我們亦未發現任何現有技術或其他可能導致我們已授權專利無效的情況。我們有關中國和美國知識產權法的知識產權顧問以及有關EPC締約國國家法律方面的歐盟知識產權法律顧問，在獨立檢索和審查了上表所列的重大專利的法律狀態後，概不知悉與該等已授權專利的有效性、可執行性或範圍有關的任何申索、行動、訴訟或程序，亦不知悉與該等未決專利申請有關的任何事實或法律障礙，可能阻礙專利的授權。

業 務

我們的知識產權顧問已針對我們的核心產品GFH925及GFH375進行自由操作分析的專利檢索。專利檢索的範圍僅限於PCT申請，以及我們核心產品預計銷售的關鍵目標市場的專利和專利申請，就GFH925而言，即中國、美國和歐盟；就GFH312而言，即中國和美國；就GFH375而言，即中國和美國。因此，我們的自由實施分析不包括台灣、香港及澳門。截至最後實際可行日期，除下文所披露者外，在各自的主要市場，我們尚不知悉任何可能涵蓋該等候選產品的未到期專利。

我們發現，中國和美國已頒發的某些屬於第三方的專利似乎涵蓋GFH925的化學結構，並且可能不會在我們預計於中國和美國商業推出GFH925之前到期。為了主動管理這些專利的任何潛在風險，我們一直在監控這些專利及其相關專利申請的狀態；在我們認為必要的範圍內，我們已與此類專利的若干第三方持有人簽訂許可協定，以確保我們在目標市場與GFH925相關的活動不會受到這些專利的阻礙。具體而言，中國的第三方專利可能涵蓋GFH925的化學結構。該情況是由於先申請制度和出版延遲造成，其中第三方首先提交的專利申請經過一段等待期後才發佈，而在此期間我們提交了與GFH925相關的自有專利申請。因此，我們在其刊發之前並不知悉此類第三方專利申請，而相關第三方確認，我們獨立開發了涵蓋GFH925化學結構的自有專利權，但申索要求可能重疊。我們與這些第三方專利持有人簽訂了許可協議，以主動預防任何潛在的侵權風險。我們需向第三方專利持有人支付共計人民幣34.5百萬元，並向其中一家專利持有人支付與達成特定監管、商業化里程碑並收取特許權使用費掛鉤的中雙位數特許權使用費。有關中雙位數特許權使用費取決於我們收取監管、商業化里程碑付款及來自次級被授權人的特許權使用費（目前信達生物為唯一次級被授權人）。截至最後實際可行日期，我們已根據授權協議支付該人民幣34.5百萬元。我們預計「中雙位數特許權使用費」不會對我們的業務運營和財務狀況產生任何重大不利影響，原因是有關特許權使用費取決於我們收取監管、商業化里程碑付款及來自次級被授權人的特許權使用費（目前信達生物為唯一次級被授權人），且在我們將收取的監管、商業化里程碑及特許權使用費中僅佔相對較小的部分。根據我們有關中國知識產權法律的知識產權顧問的建議，由於訂立相關許可協議，我們已與這些第三方專利持有人預先解決GFH925在中國的潛在問題，其在中國的專利不會影響我們在中國自由實施GFH925及其未來商業化。上述第三方專利持有人持有的同一專利族的專利申請仍處於USPTO及EPO的未決及審查狀態，並且尚未確定美國或歐盟的專利申請能否以涵蓋GFH925的範圍獲批。

業 務

我們的知識產權顧問告知，該等未決專利申請不會對GFH925的自由實施分析造成重大影響。具體而言，現時未決的美國專利申請的未決權利要求經已修訂，以解決USPTO先前駁回後的新穎性及可實施性問題，其形式不再涵蓋GFH925的化學結構。相關許可協議的詳情，請參閱「風險因素－與我們的知識產權相關的風險－倘我們或我們的合作方不能為我們的管線產品在全球選定的市場取得及保有充足的專利及其他知識產權保障，我們將管線產品成功商品化的能力可能將受到不利影響」。

我們也獲悉一項權利要求範圍過於寬泛的美國專利，似乎涵蓋到GFH925與KRAS蛋白某些殘基結合形成的化學結構，這是GFH925所期望的功能特征。為進一步評估潛在風險，我們針對包括GFH925在內的核心產品在美國開展了全面的自由實施分析，並向有關美國知識產權法的法律顧問尋求建議。基於該分析，並考慮到美國關於申索有效性的法律標準（包括實施和書面描述要求），我們認為，這些僅基於功能特徵的廣義定義權利要求，而沒有具體說明其化學結構，由於不能夠實施及書面描述支持不足，可能會引起人們對其在美國法院的有效性和可執行性的擔憂。我們有關美國知識產權法的法律顧問進一步告知，該等廣義定義權利要求對GFH925在美國自由實施產生重大影響的可能性較低，因此該美國專利阻礙我們未來在美國商業化工作的風險微乎其微。有關美國專利的詳情，請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的風險－我們可能面臨侵犯知識產權申索，使我們承擔重大責任、損害我們的聲譽、限制我們的研發或其他業務活動，及／或損害我們將候選產品進行商業化的能力」。因此，截至最後實際可行日期，我們尚未嘗試聯繫涉及GFH925的美國專利持有人；據我們所知，持有人也沒有就GFH925與我們聯繫或採取任何行動。截至最後實際可行日期，我們或我們的知識產權顧問均不知悉在中國、美國或EPC締約國提起與GFH925相關的任何專利侵權法律程序。

鑑於上述情況，經我們的知識產權法律顧問審查和建議，截至最後實際可行日期，我們認為我們的核心產品在其各自的主要目標市場中擁有足夠的專利保護，且我們並不知悉任何事實導致我們認為我們核心產品的開發和商業化會侵犯任何第三方的已發行專利，我們的知識產權顧問認為，該等專利在其各自的主要目標市場有效且可執行。除上述與若干中國及美國專利相關的問題外，在自由實施分析中並未注意到其他可能影響我們在中國、美國及歐盟對GFH925，以及在中國及美國對GFH375進行研發、商業化和提交專利申請權利的問題。

業 務

在若干情況下，我們可能會依賴商業機密及／或機密資料來保護我們候選產品的某些方面。我們通過與顧問、科學顧問及承包商訂立保密協議，並與僱員訂立發明轉讓協議，藉此一定程度上保護我們的專利候選產品及流程。我們已與高級管理層及研發團隊的主要成員以及其他可獲取有關我們業務的商業機密或機密資料的僱員訂立保密協議。我們用來聘用僱員的標準僱傭合約中載有一項轉讓條款，根據該條款，我們擁有該僱員在工作過程中取得的所有發明、技術、專有技術及商業機密的所有權利。

該等協議可能無法充分保護我們的商業機密及／或機密資料。該等協議亦可能遭違反，導致我們的商業機密及／或機密資料被濫用，而我們或無法對任何有關違反行為採取充分補救措施。此外，我們的商業機密及／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方濫用。儘管我們已採取相關措施來保護知識產權，但未經授權人士可能會在未經我們同意的情況下，試圖或成功複製我們產品的某些方面，或獲取並使用我們視為專屬的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業機密及專有資料。

我們亦通過維護辦公場所的實體安全以及信息技術系統的實體及電子安全，竭力維護數據及商業機密的完整性及保密性。儘管我們已採取相關措施來保護我們的數據及知識產權，但未經授權人士可能會試圖或成功獲取並使用我們視為專屬的資料。有關知識產權的風險描述，請參閱本文件「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」。

我們以「GenFleet」及／或「勁方」的品牌名稱經營業務。截至最後實際可行日期，我們在中國內地持有五個註冊商標，並在香港持有三個註冊商標。我們亦擁有八個註冊軟件版權及一個域名。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，(i)我們並無涉及任何有關第三方知識產權的法律、仲裁或行政訴訟，且並無接獲任何有關侵犯、濫用或其他違反第三方知識產權的重大申索通知；及(ii)我們並無涉及任何可能構成威脅或待決且可能影響我們任何候選產品的研發的知識產權訴訟程序（不論我們是作為申索方或答辯方）。

業 務

我們的客戶

於2023年、2024年及2025年前四個月，我們的收入來自三名與多項履約責任有關的客戶，包括(1)授出知識產權的授權及(2)研發服務。我們一般向客戶授予自收到增值稅發票後次月第一日起計為期30天至60天的信貸期。該兩名客戶均非我們的供應商。

客戶	背景	所售產品／服務	信貸期	開始業務關係(自)	銷售金額 (人民幣千元)	佔該期間總收入的百分比
客戶B.....	成立於2011年，一家專注於腫瘤學、心血管及代謝疾病、自體免疫性疾病及眼科領域的生物製藥公司；註冊成立地點：開曼群島	授出知識產權的授權	30至45個營業日	2021年	71,779	97.3%
客戶A.....	成立於2012年，一家專注於開發癌症治療的後期臨床生物製藥公司；註冊成立地點：美國	授出知識產權的授權及研發服務	30天至60天	2022年	1,955	2.7%
總計.....					<u>73,734</u>	<u>100.0%</u>

業 務

客戶	背景	所售產品／服務	信貸期	開始業務 關係(自)	銷售金額 (人民幣千元)	佔該期間 總收入的 百分比
----	----	---------	-----	---------------	-----------------	---------------------

截至2024年12月31日止年度

客戶B.....	成立於2011年，一家專注於腫瘤學、心血管及代謝疾病、自體免疫性疾病及眼科領域的生物製藥公司；註冊成立地點：開曼群島	授出知識產權的授權及銷售商品	30至45個營業日	2021年	104,703	100.0%
總計.....					<u>104,703</u>	<u>100.0%</u>

客戶	背景	所售產品／服務	信貸期	開始業務 關係(自)	銷售金額 (人民幣千元)	佔該期間 總收入的 百分比
----	----	---------	-----	---------------	-----------------	---------------------

截至2025年4月30日止四個月

客戶B.....	成立於2011年，一家專注於腫瘤學、心血管及代謝疾病、自體免疫性疾病及眼科領域的生物製藥公司；註冊成立地點：開曼群島	授出知識產權的授權	30至45個營業日	2021年	4,310	5.2%
----------	--	-----------	-----------	-------	-------	------

業 務

客戶	背景	所售產品／服務	信貸期	開始業務關係(自)	銷售金額 (人民幣千元)	佔該期間總收入的百分比
客戶C.....	成立於2010年，一家專注於開發癌症治療的生物製藥公司；註冊成立地點：美國	授出知識產權的授權及研發服務	30天至60天	2023年	77,618	94.5%
總計					<u>81,928</u>	<u>99.7%</u>

就我們所深知，我們於往績記錄期間的兩名客戶均為獨立第三方。於往績記錄期間，概無董事、彼等各自的聯繫人或任何股東（就董事所知，截至最後實際可行日期擁有我們5%以上已發行股本）於該兩名客戶中擁有任何權益。

我們的供應商

於往績記錄期間，我們的主要供應商主要由CRO及CDMO組成，我們並無與供應商發生任何重大糾紛。此外，我們認為有關供應有充足的替代來源，也為此制定替代採購策略。我們將根據供應連續性風險評估與替代來源建立必要關係。我們的信貸期一般為30天。

我們與CRO及CDMO訂立的標準協議的關鍵條款摘要如下。

- **服務。** CRO或CDMO根據主協議的規定向我們提供服務，例如實施臨床研究項目、製造產品及／或提供材料，以及完成臨時工作訂單。
- **期限。** CRO或CDMO須根據主協議或工作訂單所載的規定時限內履行其服務。
- **付款。** 我們須根據各方協定的付款時間表向CRO或CDMO付款。

業 務

- **保密**。我們與CRO或CDMO同意對與履行主協議有關的任何資料保密。
- **信貸條款**。我們通常於收到CRO或CDMO的發票後一至三個月內安排付款。分期付款將根據協議中規定的里程碑付款安排進行。
- **知識產權**。我們擁有來自臨床研究項目的所有知識產權，並有權就有關知識產權申請專利。
- **醫療責任**。CDMO將就因CDMO所製造藥品的質量不符而導致的醫療事件及事故負責。
- **責任及終止**。CRO或CDMO應就未能根據協定的服務時間表提供服務負責，而我們應就未能根據信貸條款及時安排付款負責。倘任何一方因不可抗力因素而無法履行或延遲履行協議下的責任連續或累計超過60天，或任何一方違反協議且在非違約方發出通知後超過30天仍未能糾正其違約行為，則非違約方有權向有關違約方發出書面通知即時終止協議。

於2023年及2024年以及截至2024年及2025年4月30日止四個月，我們於各年度／期間向五大供應商進行採購的金額合共為人民幣94.1百萬元、人民幣108.5百萬元、人民幣26.9百萬元及人民幣34.0百萬元，分別佔我們於該期間的相應總採購額的44.4%、44.3%、47.5%及41.7%，而我們於各期間向最大研發供應商進行採購的金額分別佔我們相應總採購額的11.3%、12.7%、17.1%及11.6%。於往績記錄期間各年度／期間，五大供應商應佔開支的大幅增加與我們候選產品的臨床試驗進展一致。

業 務

下表載列於往績記錄期間各年度／期間我們五大供應商的詳情。

供應商	背景	主要採購	信貸期	開始業務關係(自)	採購額 (人民幣千元)	佔該期間 總採購額的 百分比
供應商F ...	成立於2006年，一家專門設計及 製造藥物分子的CDMO服務 提供商；註冊成立地點： 江蘇省	CDMO服務	30個 工作日	2021年	23,943.9	11.3%
供應商B ...	成立於2005年，向CRDMO提供 藥物開發及製造的端到端解決 方案；註冊成立地點：重慶	CDMO服務	30天	2020年	23,368.0	11.0%
供應商G ...	成立於1982年，利用數據、 技術及先進分析，提供臨床 研究服務；註冊成立地點：美國	CRO服務	30天	2022年	23,372.1	11.0%

業 務

供應商	背景	主要採購	信貸期	開始業務關係(自)	佔該期間 總採購額的 (人民幣千元)	
					採購額	百分比
供應商H...	成立於2015年，向CRDMO提供藥物開發及製造的端到端解決方案；註冊成立地點：上海	CDMO服務	30個工作日	2020年	12,998.6	6.1%
供應商I...	成立於2004年，提供綜合生物製藥研發服務平台，提供藥物開發週期內的研發解決方案；註冊成立地點：浙江省	CRO服務	45天	2018年	10,406.9	4.9%
總計					<u>94,089.5</u>	<u>44.4%</u>

業 務

供應商	背景	主要採購	信貸期	關係(自)	佔該期間 總採購額的 (人民幣千元)	
					開始業務	採購額 百分比

截至2024年12月31日止年度

供應商F ...	成立於2006年，一家專門設計及 製造藥物分子的CDMO服務提供 商；註冊成立地點：江蘇省	CDMO服務	30個工作日	2021年	31,063.5	12.7%
供應商B ...	成立於2005年，向CRDMO提供 藥物開發及製造的端到端解決方 案；註冊成立地點：重慶	CDMO服務	30天	2020年	27,349.8	11.2%
供應商G ...	成立於1982年，利用數據、技術 及先進分析，提供臨床研究 服務；註冊成立地點：美國	CRO服務	30天	2022年	21,880.0	8.9%

業 務

供應商	背景	主要採購	信貸期	開始業務 關係(自)	佔該期間 總採購額的 (人民幣千元)	
					採購額	百分比
供應商J....	成立於2011年，一家專注於化工產品、醫療器械及技術服務的貿易及進出口公司；註冊成立地點：浙江省橫店	CDMO服務	45天	2022年	14,508.7	5.9%
供應商K...	成立於2015年，一家專注於抗體、重組蛋白及ADC藥物開發及製造的CDMO服務提供商；註冊成立地點：浙江省杭州	CDMO服務	45天	2020年	13,733.8	5.6%
總計					108,535.7	44.3%

業 務

供應商	背景	主要採購	信貸期	關係(自)	採購額 (人民幣千元)	佔該期間 總採購額的 百分比
<i>截至2025年4月30日止四個月</i>						
供應商G ...	成立於1982年，利用數據、技術及先進分析，提供臨床研究服務；註冊成立地點：美國	CRO服務	30天	2022年	9,439.8	11.6%
供應商H ...	成立於2015年，向CRDMO提供藥物開發及製造的端到端解決方案；註冊成立地點：上海	CDMO服務	30個工作日	2020年	8,891.4	10.9%
供應商F ...	成立於2006年，一家專門設計及製造藥物分子的CDMO服務提供商；註冊成立地點：江蘇省	CDMO服務	30個工作日	2021年	7,233.3	8.9%

業 務

供應商	背景	主要採購	信貸期	關係(自)	佔該期間 總採購額的 (人民幣千元)	
					開始業務	採購額 百分比
供應商K...	成立於2015年，一家專注於抗體、重組蛋白及ADC藥物開發及製造的CDMO服務提供商；註冊成立地點：浙江省杭州	CDMO服務	45天	2020年	5,012.6	6.1%
供應商L...	成立於2006年，一家專注於小分子、生物制劑以及ADC/XDC、多肽及PROTAC等新模態藥物開發與製造的CDMO服務提供商；註冊成立地點：上海	CDMO服務	45天	2018年	3,455.0	4.2%
總計					<u>34,032.1</u>	<u>41.7%</u>

我們於往績記錄期間各年度／期間的五大供應商均為獨立第三方。於往績記錄期間各年度／期間，據董事所知，概無董事或任何緊隨[編纂]完成後擁有我們已發行股本超過5%的股東或彼等各自的聯繫人於我們五大供應商中擁有任何權益。

業 務

下表載列我們於往績記錄期間各年度／期間所委聘五大CRO的詳情。

CRO	背景	開始業務 關係(自)	採購額 (人民幣千元)	CRO提供 服務的 候選藥物
CRO A (即供應商G) .	成立於1982年，利用數據、技術及先進分析，提供臨床研究服務；註冊成立地點：美國	2022年	23,372.1	GFH925
CRO B (即供應商I) ..	成立於2004年，提供綜合生物製藥研發服務平台，提供藥物開發週期內的研發解決方案；註冊成立地點：浙江省	2018年	10,406.9	GFH018、 GFH925、 GFH009
CRO C	成立於2019年，專注於提供藥物及器械臨床研發的全方位服務；註冊成立地點：上海	2022年	7,950.3	GFH018、 GFH009、 GFH312
CRO D	成立於1997年，提供臨床試驗所有階段及治療領域的臨床開發服務；註冊成立地點：澳大利亞	2021年	7,451.9	GFH018
CRO E	成立於2014年，全球最大的CRO之一，提供全方位的I期至IV期臨床開發服務；註冊成立地點：愛爾蘭	2020年	3,560.3	GFH009

業 務

CRO	背景	開始業務關係(自)	採購額 (人民幣千元)	CRO提供服務的候選藥物
<i>截至2024年12月31日止四個月</i>				
CRO A (即供應商G) .	成立於1982年，利用數據、技術及先進分析，提供臨床研究服務；註冊成立地點：美國	2022年	21,880.0	GFH925
CRO B (即供應商I) ..	成立於2004年，提供綜合生物製藥研發服務平台，提供藥物開發週期內的研發解決方案；註冊成立地點：浙江省	2018年	6,804.7	GFH018、 GFH925、 GFH009、 GFH375、 GFS202A
CRO C	成立於2019年，專注於提供藥物及器械臨床研發的全方位服務	2022年	4,910.0	GFH018、 GFH009、 GFH375
CRO D	成立於1997年，提供臨床試驗所有階段及治療領域的臨床開發服務；註冊成立地點：澳大利亞	2021年	4,625.2	GFH018
CRO E	成立於2014年，全球最大的CRO之一，提供全方位的I期至IV期臨床開發服務；註冊成立地點：愛爾蘭	2020年	4,325.0	GFH009

業 務

CRO	背景	開始業務關係(自)	採購額 (人民幣千元)	CRO提供服務的候選藥物
<i>截至2025年4月30日止四個月</i>				
CRO A (即供應商G) .	成立於1982年，利用數據、技術及先進分析，提供臨床研究服務；註冊成立地點：美國	2022年	9,439.8	GFH925
CRO F.....	成立於2010年，提供篩選與發現服務、非臨床藥效學、非臨床藥代動力學、非臨床安全性評估、臨床樣本生物分析、生物標誌物及轉化研究服務；註冊成立地點：上海	2018年	1,609.3	GFH276、 GFS784、 GFH375、 GFS202A
CRO C	成立於2019年，專注於提供藥物及器械臨床研發的全方位服務	2022年	851.1	GFH018、 GFH375
CRO B (即供應商I) ..	成立於2004年，提供一體化生物製藥研發服務平台，提供藥物開發週期內的研發解決方案；註冊成立地點：浙江省	2018年	748.9	GFH009、 GFH375、 GFH925、 GFS202A
CRO D	成立於1997年，提供臨床試驗所有階段及治療領域的臨床開發服務；註冊成立地點：澳大利亞	2021年	236.8	GFH018

業 務

下表載列我們於往績記錄期間各年度／期間所委聘五大CDMO的詳情。

CDMO	背景	開始業務 關係(自)	採購額 (人民幣千元)	CRO提供 服務的 候選藥物
CDMO A (即供應商F) ...	成立於2006年，一家專門設計及製造藥物分子的CDMO服務提供商；註冊成立地點：江蘇省	2021年	23,943.9	GFH375、 GFH925、 GFH312
CDMO B (即供應商H) ...	成立於2015年，提供藥物化學SAR開發、合成路徑勘探、製程優化、多噸級規模生產的服務；註冊成立地點：上海	2020年	12,998.6	GFH925
CDMO C	成立於2004年，針對小分子、生物製劑及CGT產品，於藥物發現、臨床前、臨床開發及商業化過程中提供全面研究、開發及製造服務能力；註冊成立地點：北京	2019年	7,806.3	GFH018、 GFH375、 GFH925、 GFH009
CDMO D	成立於2007年，提供新藥研發及商業化生產的一站式服務，致力於新藥研發、製藥工藝研發、API及中間體的商業化生產；註冊成立地點：上海	2023年	3,669.8	GFH375
CDMO E (即供應商B)	成立於2005年，向CRDMO提供藥物開發及製造的端到端解決方案；註冊成立地點：重慶	2020年	3,259.7	GFH925、 GFH009

業 務

CDMO	背景	開始業務 關係(自)	採購額 (人民幣千元)	CRO提供 服務的 候選藥物
CDMO A (即供應商F) . . .	成立於2006年，一家專門設計及製造藥物分子的CDMO服務提供商；註冊成立地點：江蘇省	2021年	31,063.5	GFH375、GFH276、GFS784、GFH925
CDMO E (即供應商B) . . .	成立於2005年，向CRDMO提供藥物開發及製造的端到端解決方案；註冊成立地點：重慶	2020年	27,349.8	GFH925
CDMO F (即供應商J) . . .	成立於2011年，一家專注於化工產品、醫療器械及技術服務的貿易及進出口公司；註冊成立地點：浙江省橫店	2022年	14,508.7	GFH925
CDMO G (即供應商K) . . .	成立於2015年，提供穩定的細胞株開發服務，提供抗體、融合蛋白、ADC產品從蛋白工程、早期藥性評估、CMC工藝開發到商業化生產的一站式研發生產解決方案；註冊成立地點：浙江省	2020年	13,733.8	GFS202A
CDMO H	成立於2009年，提供API及製藥中間體從實驗室規模研發、製程開發、試產到商業化生產的CRO/CDMO服務；註冊成立地點：江蘇省	2020年	1,319.3	GFH925

業 務

CDMO	背景	開始業務 關係(自)	採購額 (人民幣千元)	CRO提供 服務的 候選藥物
截至2025年4月30日止四個月				
CDMO I (即 供應商H) ...	成立於2015年，提供藥物 研發與生產的CRDMO 端到端解決方案；註冊 成立地點：上海	2020年	8,891.4	GFH925
CDMO A (即 供應商F) ...	成立於2006年，一家專門 設計及製造藥物分子的 CDMO服務提供商；註 冊成立地點：江蘇省	2021年	7,233.3	GFH375、 GFH276、 GFH312
CDMO G (即 供應商K) ...	成立於2015年，一家專 注於抗體、重組蛋白及 ADC藥物開發及製造的 CDMO服務提供商；註 冊成立地點：浙江省杭 州	2020年	5,012.6	GFS202A、 GFS784、 GFS101A
CDMO J (即 供應商L) ...	成立於2006年，一家專注 於小分子藥物、生物製 劑及ADC/XDC、肽類及 PROTAC等新分子藥物 的研發與生產的CDMO 服務提供商；註冊成立 地點：上海	2018年	3,455.0	GFH276、 GFH375、 GFH925、 GFH312
CDMO H	成立於2009年，提供API 及製藥中間體從實驗室 規模研發、製程開發、 試產到商業化生產的 CRO/CDMO服務；註冊 成立地點：江蘇省	2020年	2,896.9	GFH925

業 務

我們計劃持續委聘該等主要的CRO/CDMO。於2023年，我們委聘5家CRO及15家CDMO，所產生的開支分別為人民幣52.7百萬元和人民幣86.1百萬元。於2024年，我們委聘5家CRO及10家CDMO，所產生的開支分別為人民幣42.5百萬元和人民幣89.4百萬元。於2025年前四個月，我們聘用了5家CRO及10家CDMO，所產生的開支分別為人民幣12.9百萬元和人民幣29.2百萬元。委聘CRO的開支及委聘CDMO的數量減少主要是由於我們許多研發項目的需求發生變化。

競爭

製藥及生物技術行業的特點是技術發展迅速、競爭激烈且非常重視專利藥物。儘管我們認為臨床及臨床前階段專利資產管線、領先的研發能力、技術平台以及經驗豐富的管理團隊為我們提供了競爭優勢，但我們仍面臨來自眾多不同來源的潛在競爭，包括大型製藥、專業製藥及生物技術公司、學術機構及公私立研究機構。我們成功開發和商業化的任何候選產品將與現有藥物和未來可能上市的新藥物競爭。

我們專注於利用我們的行業經驗和既有的研發能力，在腫瘤、自體免疫及炎症性疾病領域進行內部發現及開發差異化的治療藥物。我們面臨市場上現有產品及開發中候選產品的激烈競爭。有關我們競爭所在的各個市場競爭格局的更多詳情，請參閱「行業概覽」。我們面臨臨床試驗開發的不確定性，當中受到多種因素影響，包括臨床試驗的安全性及療效是否能取得滿意結果、能否成功招募患者，以及CRO和其他參與臨床試驗開發的各方的表現等。

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。我們的主要保單覆蓋臨床試驗中的不良事件。我們根據中國相關法律法規為僱員購買社會保險。我們還投購了財產保險，以防止財產損失。我們目前並無投購環境責任的保險。請參閱本文件「風險因素－與我們的經營有關的風險－我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的申索均可能導致我們產生高額費用及分散資源」。

我們認為，我們投購的保單的範圍對我們目前的營運而言屬足夠，且符合行業規範。於往績記錄期間，我們並無提出或被提出任何重大保險申索。

業 務

僱員

截至最後實際可行日期，我們共有90名僱員（不包括兩位聯合創始人）。下表載列截至最後實際可行日期我們按職能劃分的人數。

職能	按職能劃分的 僱員人數	百分比
研發	68	76%
業務策略及企業發展	3	3%
一般及行政	19	21%
總計	90	100.0%

我們預計將不時對包括研發團隊在內的人力資本進行常規調整，原因包括提升營運效率的策略性措施以及人員自願離職。於往績記錄期間負責核心產品臨床開發的研發人員數量大致保持穩定，我們目前預計關鍵研發人員不會發生任何重大變動，從而不會對我們的營運或核心產品的研發產生重大影響。

我們與僱員訂立獨立僱傭合約，涵蓋薪金、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密及不競爭、工作成果分配條款及合約終止理由。

為保持我們員工的質素、知識及技能水平，我們提供持續教育及培訓計劃，包括內部培訓，以提升其技術、專業或管理技能。我們亦不時為僱員提供培訓計劃，確保其在各個方面都了解並遵守我們的政策及程序。此外，我們為僱員提供各種激勵及福利，包括具競爭力的薪金、獎金及以股份為基礎的付款，特別是我們的關鍵僱員。

我們的僱員薪酬包括薪金、獎金、公積金、社會保險供款及其他福利金。我們根據適用法律法規為僱員繳納社會保險基金（包括退休金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險及生育保險）及住房公積金。於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們在所有重大方面遵守中國法律法規下適用於我們的所有法定社會保險基金及住房公積金責任，惟未能為部分非中國公民的僱員全額繳納社會保險供款，我們估計於往績記錄期間約為人民幣1.1百萬元。我們目前計劃於2026年作出該等全額供款。截至最後實際可行日期，(i) 僱員已確認該安排並對此無異議；(ii) 我們、相關僱員及／或第三方人力

業 務

資源機構對該安排並無爭議（視情況而定）；及(iii)我們並未因該安排或未向非中國居民僱員付款而收到相關政府機構的任何整改通知或受到任何行政處罰。據我們的中國法律顧問告知，經考慮上述情況，我們因未為非中國公民僱員繳納社會保險費，或通過第三方機構為相關僱員繳納社會保險費及住房公積金，而被處以重大處罰，進而對我們的整體財務狀況或經營業績產生重大不利影響的風險相對較低。請參閱本文件「風險因素－與於我們經營所在司法權區運營業務有關的風險－我們面臨與社會保險及住房公積金供款有關的風險。」一節。

工作場所安全

我們已採納並備有一系列規則、標準操作程序及措施，以維護僱員的健康及安全環境。我們實施安全指引，列出潛在安全隱患及程序的相關資料。我們要求僱員參加安全培訓，以熟悉相關安全規則及程序。此外，我們已制定政策並採納相關措施，確保工作環境的衛生及僱員的健康。

中國法律顧問確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未因健康、工作安全、社會及環境保護而受到任何重大處罰。

物業

截至最後實際可行日期，我們並無擁有任何房地產。我們在中國內地租賃了若干物業，總建築面積約為4,159.4平方米。我們並無在海外租賃任何物業。我們認為現有的設施足以滿足近期需求，且可按商業上合理的條款獲得額外的空間以滿足未來需求。

下表載列截至最後實際可行日期我們重大租賃物業的詳情：

用途	地點	建築面積 (平方米)	到期日
辦公、研發及一般 業務營運.....	中國上海	3,063.4	2028年10月31日
研發	中國紹興	1,000.0	2024年9月13日 (在重續中)

業 務

我們亦租賃了若干總建築面積約96平方米的物業，用作上海的衛星辦公室及紹興的員工宿舍。

我們計劃就租賃協議遵守租賃協議的登記要求。然而，租賃協議的備案需要出租人及承租人雙方的協調，出租人可能無法配合且及時完成登記。

截至最後實際可行日期，我們並無就中國物業的租賃協議向中國有關當局進行登記。中國法律顧問認為，未登記租賃協議不會影響租賃協議的有效性，但相關當地房屋管理機關可以要求我們在指定時限內完成登記。如我們未有糾正，則可能會就每項租賃物業被處以人民幣1,000元至人民幣10,000元的罰款。有關進一步詳情，請參閱「風險因素－與於我們經營所在司法權區運營業務有關的風險－我們面臨與我們的租賃物業有關的風險」。

截至最後實際可行日期，並無任何構成非物業活動部分的單一物業權益賬面值佔我們總資產的15%，亦並無任何構成物業活動部分的單一物業權益賬面值佔我們總資產的1%。因此，根據上市規則第5章及香港法例第32L章公司（豁免公司及招股章程遵從條文）公告第6(2)條的規定，本文件獲豁免而無需就公司（清盤及雜項條文）條例附表3第34(2)段符合公司（清盤及雜項條文）條例第342(1)(b)條的規定，即要求提供本集團土地或樓宇權益的估值報告的規定。

許可證、牌照及其他批文

截至最後實際可行日期，我們已從有關當局取得對我們在中國及美國的營運至關重要的所有必要牌照、批文及許可證，且該等牌照、許可證及證書均完全有效。有關我們須遵守的法律法規的更多詳情，請參閱本文件「法規」。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在重續該等牌照、許可證、批文及證書方面並無遇到任何重大困難，且我們目前預計於該等牌照、許可證、批文及證書到期時（如適用），在重續方面也不會遇到任何重大困難。只要我們遵守適用法律、法規及規則，未來該等牌照、許可證、批文及證書到期時，在重續方面並無重大法律障礙。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無因與維持及重續重要牌照、許可證、批文及證書有關的任何不合規行為而遭任何政府機關處罰。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期我們的重要牌照、許可證及批文的詳情：

牌照／許可證	簽發機關	持有者	授予日	到期日
高新技術企業認定	上海市科學技術委員會、上海市財政局、國家稅務總局上海市稅務局	本公司	2022年12月14日	2025年12月13日
質量管理體系認證 (ISO9001).....	漢德認證檢驗股份有限公司	本公司	2024年5月18日	2027年5月17日
上海病原微生物實驗室	上海市浦東新區衛生健康委員會	本公司	2019年12月31日	不適用
進出口貨物收發貨人	浦東海關	本公司	2022年1月20日	2068年7月31日

獎項及認可

自成立以來，我們利用我們的獨立研發能力及創新策略，取得多項認證及嘉許。我們自2024年以來所獲得的多個獎項，均為專門頒發予具有已商業化產品公司的獎項，彰顯了我們的規模增長、管線實力及商業化成功。

於2022年，我們首次申請即獲得國家級「高新技術企業」認定，並於2024年進一步榮獲「國家級專精特新『小巨人』企業稱號」。我們於成立三年內亦獲得「上海跨國公司研發中心」稱號，反映我們專注於全球創新產品及國際視野。

業 務

我們於過去兩年入選胡潤全球瞪羚企業排行榜，確認我們由「獵豹企業」晉升為「瞪羚企業」。隨著我們通過與合作夥伴合作而推出首項商業化產品，我們於本年度獲納入《財富》雜誌的IMPACT「中國最具社會影響力的創業公司」名單。

下表載列截至最後實際可行日期，我們獲得的若干獎項及嘉許的清單。

獎項	年份	授予機構
上海市科技小巨人培育企業.....	2024年	上海市科學技術委員會、上海市財政局及上海市經濟和信息化委員會
2024胡潤全球瞪羚企業榜	2024年	胡潤百富
國家級專精特新「小巨人」企業稱號.....	2024年	工業和信息化部(工信部)
全國生物醫藥企業平台理事單位 ...	2024年	全國生物醫藥企業平台
上海市重點服務獨角獸 (潛力) 企業.....	2024年	上海經濟信息化委中小企業服務中心
上海市企業技術中心稱號.....	2024年	上海市經濟和信息化委員會／上海市稅務局／上海市財政局／上海海關
《財富》中國最具社會影響力的創業公司Top 60	2024年	《財富》雜誌
福布斯中國最具影響力華人精英Top 100	2024年	福布斯

業 務

獎項	年份	授予機構
上海專精特新中小企業	2023年	上海市經濟和信息化委員會 (「上海經濟信息化委中小企 業服務中心」)
2023年中胡潤全球瞪羚企業	2023年	胡潤百富
國家級高新技術企業認定.....	2022年	上海市科學技術委員會／上 海市財政局／國家稅務總局上 海市稅務局
生物醫藥創新金芽獎	2022年	中國醫藥工業信息中心
2022年中胡潤全球瞪羚企業	2022年	胡潤百富
2021 VENTURE50風雲榜	2021年	投資界(PEDaily.cn)
上海跨國公司研發中心	2019年	上海市商務委員會

環境、社會及管治

公司治理

ESG管治架構

董事會充分認識到環境、社會及管治(ESG)管理對於本公司實現綠色、合規及可持續發展的重要性。因此，在本公司的管理與運營過程中，董事會積極推動ESG原則的實施，並將其融入本公司治理架構之中。董事會授權首席執行官成立ESG管理委員會，負責監督和研究公司ESG領域的法律、法規及政策，識別和管理對本公司業務有重大影響的ESG相關風險及機遇，評估本公司整體ESG表現，並提出相應建議。ESG管理委員會由一名主席組成，主席將擔任首席執行官，而首席執行官可任命另一名高級人員擔任ESG管理委員會執行主席。其餘成員由部門主管、董事及其他被認為有必

業 務

要納入的成員組成。主席及執行主席負責統一領導、審批各項ESG任務及監督相關信息披露。其他成員負責執行ESG管理委員會的指令，並監督ESG事宜的管理及落實。ESG委員會下設ESG工作組，推動ESG事宜的落實及執行，監督ESG事宜的落實情況，並定期收集、組織和報告與各責任部門所管理ESG事宜相關的進展、表現及案例研究。每項事宜均委派予一名指定負責人(來自多個職能部門的人員)。

董事會及全體員工已經學習了ESG的相關知識，並且正在積極地將ESG理念付諸實踐。展望未來，我們亦將考慮聘請外部專家對董事會及全體員工進行專業的ESG培訓。此舉旨在確保我們的董事會能夠持續更新並保持ESG知識的時效性，從而作出明智且有效的ESG相關決策。[編纂]後我們將根據需要進一步完善及加強我們的ESG管治架構。

ESG重要性議題

本公司在所有方面主動落實環境、社會及管治規定，履行作為[編纂]公司在ESG方面的基本義務，始終與政府及監管機構、股東和[編纂]、客戶、商業合作夥伴、員工和社會公眾等公司利益相關者保持良好的關係，堅持互惠互利的原則，貫徹履行我們的社會責任。

根據MSCI ESG產業重要性地圖(ESG Industry Materiality Map)，同時參考香港聯交所《環境、社會及管治報告指引》中醫療保健業重要性列表、SASB醫療保健業重要性地圖及行業領先ESG評級企業確定的主要重大ESG議題，並結合本公司實際情況，我們已初步確定下列重大ESG議題：

重要性議題	重要性	量化指標
商業道德與反貪污.....	非常重要	接受反貪污相關培訓的人均小時數(小時／人)
		提出及／或已審結的貪污訴訟案件的數目(件)
研發與創新.....	非常重要	研發開支佔營業收入百分比(%)
知識產權保護.....	比較重要	持有的知識產權數量(件)
發展與培訓.....	非常重要	員工培訓覆蓋率(%)

業 務

重要性議題	重要性	量化指標
職業健康與安全	非常重要	因工傷損失日數(天)
風險管理.....	非常重要	發生重大風險事件數量(件)
數據隱私與安全	非常重要	違反有關客戶隱私的法規及 自願性準則的事件總數(件)
氣候變化.....	比較重要	溫室氣體排放總量(噸) 因氣候變化造成的損失(人民幣萬元)
產品質量與安全	比較重要	已售或已運送產品總數中因安全 與健康理由而須回收的 百分比(%)
資源使用.....	比較重要	水資源使用(噸) 電使用(兆瓦時)
排放物管理.....	比較重要	危險廢棄物排放(噸)
供應鏈管理.....	比較重要	供應商數量(家)
平等僱傭.....	比較重要	女性員工比例(%)
客戶關係.....	比較重要	客戶投訴解決率(%)
社區貢獻.....	一般重要	社會公益投入金額(人民幣萬元)

[編纂]後，ESG工作組將進一步完善多元化的溝通機制，主動與利益相關方進行溝通，了解他們對於可持續績效與未來發展策略的意見和建議，對重要性議題持續進行審查，收集反饋信息得以整合並反映給董事會，以便董事會能夠及時評估各項議題對於利益相關方與企業的重要性，有利於制定更適用於本公司的重要性矩陣。

商業道德

勁方醫藥非常重視廉政建設，公司嚴格遵守《中華人民共和國公司法》《中華人民共和國反不當競爭法》《關於辦理商業賄賂刑事案件適用法律若干問題的意見》等相關法律法規，對貪污、賄賂、勒索、欺詐及洗錢行為持零容忍態度。我們要求全體員工遵守當地法律法規及本公司內部政策，不得利用職權或工作便利謀取不正當利益或損害本公司利益；此外，本公司加強與利益相關方的廉潔透明合作，進一步規範採購流程，推進廉潔採購。

業 務

職工權益保護

培訓與發展

我們的企業價值觀之一是「協作共生」：協同增效，跨界成長。多職能、多崗位協作，把事情做好，把企業做強的同時，每位員工也得到成長。本公司通過內部及外部培訓確保員工學習、提升與工作相關的綜合能力。為鼓勵員工技能提升，拓展員工的職業發展路徑，明確在職人員職級以及晉升通道，重點培養企業的核心骨幹，本公司根據員工的績效、潛力等各項發展要素，將提供給每位員工公開、公平、公正的自我發展機會和平臺。

健康與安全

員工的健康與安全是本公司的重中之重，本公司嚴格遵守《中華人民共和國安全生產法（2021版）》、《中華人民共和國職業病防治法》、《危險化學品安全管理條例》、《工傷保險條例》等相關法律法規，同時建立並不斷完善安全管理與職業健康管理體系，制定了一系列如《安全生產責任制》、《職業衛生（含工傷）管理制度》《危險化學品（含管制類）安全管理制度》、《個體防護裝備管理制度》等制度，結合本公司各部門職能特點，明確各部門在安全方面的管理職責以及員工在生產經營活動中的崗位職責和健康目標，以保障員工在生產過程中的安全與健康。安全管理部門負責組織有關部門對員工進行安全生產和遵章守紀教育、新員工三級教育、特殊工種上崗前的培訓取證教育等各項教育工作，積極落實企業職業健康和安全的主體責任。

綠色運營與應對氣候變化

我們將綠色化學理念貫穿勁方醫藥每個產品的研發、測試與生產，本公司始終致力於保障製藥原料的安全性，關注反應設計的原子經濟性和反應產物的環境友好性，持續改進工藝和推廣酶催化、結晶工程等前沿技術，減少危化物質使用和廢棄物生成，實現對環境安全和公眾健康的承諾。本公司嚴格執行製藥業生物、化學實驗體系

業 務

標準，踐行綠色化學設計和實驗廢棄物排放準則，保護環境和員工身心健康；與眾多企業攜手共進，以高科技驅動、環境友好型的經營發展模式，打造新時代張江總部園「一心三翼」創新樞紐。我們將持續發展、優化能源管理體系，建立內部環境風險評估制度以及廢水、廢氣處理系統，踐行節能減排的社會責任。

資源使用

我們遵守《中華人民共和國節約能源法》及《中華人民共和國循環經濟促進法》，以及其他相關法律法規。我們已發起「文明辦公倡議」，旨在通過各種措施減少資源的使用：

- 節約資源：僱員出差須使用車輛時，必須嚴格按照本公司程序進行申請及審批，有效節約汽油，降低公司成本。我們提倡無紙化辦公，採用黑白雙面默認打印設置，並要求打印前預覽，以確保打印前的準確性。
- 節約能源：我們合理管理空調使用，以避免不必要的使用造成資源浪費。我們對電氣設備實施詳細的管理，確保設備不會長時間處於待機狀態。
- 節約用水：我們張貼節水標識，並鼓勵僱員養成不使用時關掉水龍頭的習慣，培養節約用水的意識。

我們的主要能源消耗是汽油、電力和水資源。於2023年及2024年，消耗各種資源的總量及強度概述如下：

水資源消耗

	2023年	2024年
噸	1,752	1,255
(噸／人)	14.24	11.21

業 務

汽油消耗

	2023年	2024年
升	7,082	7,332
強度(升／人)	57.58	65.46

耗電

	2023年	2024年
兆瓦時	970.41	791.99
強度(兆瓦時／人)	7.89	7.07

污染物排放

本公司嚴格遵循《中華人民共和國大氣污染防治法》、《中華人民共和國水污染防治法》、《中華人民共和國固體廢物污染環境防治法》等國家及所在運營地的法律、法規，並建立了環保管理制度，涵蓋了廢氣、廢水、危險廢物處置等內容，並對相關人員進行培訓，以加強對本公司環境保護的管理；定期檢查環保設備；並聘請有資質的檢測單位定期對廢水、廢氣排放進行監測，確保日常運營中廢水、廢氣都達標排放以及固體廢物能夠規範化管理與處置。

我們目前仍專注於藥物研發，因此我們產生的危險廢物有限，主要為實驗廢液、實驗廢母液、實驗廢渣、實驗廢藥品、廢器皿、廢活性炭、廢HEPA濾芯等，我們設置了暫存區，用來存放危險廢物，並委託專業的第三方公司定期清運處理。一般廢物主要為生活垃圾，經收集後交由物業或環衛部門統一清運。所有固體廢棄物的處理處置措施均嚴格遵守環保要求。

業 務

我們採用少量多次的採購策略，以避免因庫存過多而累積過期或無法使用的危險化學品，從而減少危險廢棄物的產生。我們亦優先使用安全性更高的試劑，以減少產生有害廢物的風險。截至2023年及2024年12月31日止年度，我們產生的危險及非危險廢棄物的數量如下：

	2023年	2024年
危險廢棄物(噸)	15.55	14.62

為了有效緩解廢氣排放對環境造成影響，針對不同類型廢氣，我們設置了不同的處理措施。固體製劑粉塵由通風櫃和設備系統(密閉)收集；揮發性有機試劑及消毒劑產生的實驗室廢氣由專用通風管道集中收集，經配套活性炭吸附裝置處理後，通過所在建築樓頂的高排氣筒高空排放；生物氣溶膠經生物安全櫃內的HEPA過濾器處理後排入實驗室內。我們亦通過增加更換吸附裝置中活性炭材料的頻率來減少廢氣排放。截至2023年及2024年12月31日止年度，我們實驗室所產生的廢氣排放污染物總量如下：

	2023年	2024年
揮發性有機化合物(VOC)(噸)	0.37	0.43

公司的廢水主要來自於藥物研發活動中產生的廢水和生活污水等。對於研發產生的廢水，公司嚴格遵守適用法律法規控制排放，我們的實驗廢水主要為化學實驗室設備、器皿的清洗廢水、純水製備廢水、製冰廢水及蒸發冷凝排水，其中化學實驗清洗廢水的前兩道清洗採用潤洗方式，廢水中含試劑濃度較高，由第三方承包商作為危險廢物進行處置；後道清洗廢水純水製備廢水及製冰廢水集中收集，與生活污水一併納入市政污水管網。此外，我們亦採取多項措施，以盡量減少污水的產生，包括收集除濕器的水來沖洗廁所，以及設立集中洗碗區，以減少用水及污水排放，從而降低整體污水的產生量。截至2023年及2024年12月31日止年度，我們的廢水排放詳情如下：

	2023年	2024年
化學需氧量(kg)	106.47	72.35
氨氮(kg)	5.89	0.68

業 務

溫室氣體排放

截至2023年及2024年12月31日止年度，我們的二氧化碳排放量如下：

	2023年	2024年
範圍一(噸二氧化碳當量)	18.84	19.5
範圍二(噸二氧化碳當量)	533.42	451.67
溫室氣體排放總量(噸二氧化碳當量)	572.26	471.17
強度(噸二氧化碳當量／人)	4.65	4.21

目標與策略

外購電力所產生的範圍二碳排放是本公司碳排放的主要來源。因此，我們制定一系列環境管理計劃，以不斷提高我們的資源消耗效率，確保我們所有的運營符合政府環境相關法規及要求，旨在避免或減少對環境造成的不利影響。我們通過綠色照明管控、辦公設備省電設置、空調節能設定及會議室使用管理等舉措，持續減少日常辦公過程中的用電量。

為了降低範圍一的碳排放，我們實行嚴格的公務車管理，盡量減少公務車的使用。在公務車需要置換、以及需要新購置公務車的時候，優先考慮置換為電動車。

我們亦重視範圍三的碳排放。我們計劃啟動對第3類溫室氣體排放的評估，並針對該等排放實施一系列減排措施。我們的目標是在2024年至2025年初完成範圍三的數據收集，作為我們未來進行數據比較的基線。

為了減低範圍三的排放，我們制定了(其中包括)以下措施：

(i)在辦公室當眼處張貼節約用水及用電的標誌，提高員工的環保意識；(ii)鼓勵雙面列印及使用電子報表，以提倡無紙辦公環境；(iii)鼓勵電話會議或網上會議，以減少面對面會議的不必要商務差旅；(iv)要求員工在通勤和出差時優先使用公共交通工具，以實現更環保的交通方式；(v)在生產過程中盡量進行回收、重用和再製造，以提高固體廢物的利用率，減少廢物的產生；(vi)評估供應商在能源使用、生產過程及運輸方式等方面的環保表現，並鼓勵他們優化碳排放。

業 務

我們將繼續密切監控供應商及上下游運輸，以降低這些環節的碳排放。以2023年作為我們的基線，我們承諾到2030年在中國內地的用水強度降低10%，並確保危險廢棄物的處理100%合規。我們亦將定期檢討實現該等目標的進度，並根據本公司的持續發展調整和完善我們的策略。

董事會負責評估和管理與ESG相關的風險、機遇和目標，隨著我們業務的擴展，我們預計我們的總體資源消耗和排放量將會增加。我們致力於提高整個價值鏈的環境績效，包括辦公室運營、供應商選擇、原材料流入、實驗過程和廢物管理，以控制資源消耗強度和廢物水平。根據我們的歷史能耗水平和同行的平均水平，我們制定了以下具體的ESG相關目標：

	未來三年 (2025年至2027年)		
	2024年(實際)	各年目標	
溫室氣體排放量(範圍一+二)			
(噸二氧化碳當量／人)	4.21	不超過5	
耗電強度(兆瓦時／人).....	7.07	不超過8	

董事會將定期審查本集團在ESG目標方面的表現，如果發現與目標有重大偏差，將適當修訂ESG相關措施。我們的董事認為，這些措施不會在財務或非財務方面影響我們的運營。

應對氣候變化

隨著全球氣候變化範圍的不斷擴大，氣候變化正成為備受矚目的世界議題，近來多發的極端天氣和自然災難事件產生的影響，也在快速改變人們的認識，引起廣泛的關注；公司持續關注氣候變化對醫藥行業及公司業務運營產生的影響，為確保我們長期抵禦氣候風險的能力，我們參考TCFD的建議，評估並實施各種氣候變遷風險管理措施，以保持警惕，應對潛在的氣候相關影響和風險。

我們將至少每年一次在董事會會議上監管氣候相關風險和機遇，以確保我們的氣候議題進展順利且表現合規。ESG委員會負責制定並檢討氣候相關策略、協調氣候相關工作，以及就影響公司的最新議題與董事會溝通。為確保我們的董事會了解氣候相關風險和機遇的最新趨勢，我們提供每兩年一次的氣候相關培訓，並邀請外部專家來分享其見解。

業 務

鑑於當前我們的業務性質，氣候變化預計不會對我們的業務營運造成重大影響。然而，未來我們可能會面對颱風、洪水等極端天氣事件以及平均氣溫上升等急、慢性的實體風險，這可能會導致我們的財產與資產如建築物造成損壞，以及生產／供應鏈可能無法及時完成交付導致業務中斷。我們將通過購置財產保險、制定應急計劃並加強供應鏈管理等措施以便應對這些風險。

我們還可能會面臨環境監管日益嚴格導致的能源及原材料成本以及污染物或有害廢物處理成本上升、低排放技術轉型(如與綠色化學技術研究和開發)相關的費用、下游客戶選擇偏好轉變(如因碳中和目標與數據的披露不能滿足下游客戶的需求而造成的訂單損失與收入減少)等若干氣候相關轉型風險，我們將通過加強合規運營、信息披露、與利益相關者溝通、專業人才引進和培養及供應鏈管理力度，並主動推進綠色化學研發、加大節能降耗力度並提升能源使用效率，以應對這些風險。

法律訴訟及不合規事件

法律訴訟

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無牽涉任何實際或構成威脅的法律或行政訴訟。我們致力於維持遵守適用於我們業務的法律法規標準。然而，我們或會不時受到日常業務過程中產生的各種法律或行政索償及訴訟所影響。

法律合規

據中國法律顧問告知，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導致罰款、執法行動或其他處罰的重大不合規事件，而該等事件可能個別或整體對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響。董事確認，我們在中國及美國營運已遵守所有重大適用法律及法規，且我們在中國及美國並無涉及任何重大或系統性的不合規事件。

業 務

風險管理及內部控制

風險管理

我們在業務營運中面臨各種風險，我們相信風險管理對我們的成功至關重要。有關更多詳情，請參閱本文件「風險因素－與我們的經營有關的風險」。董事監督及管理與我們的經營有關的所有風險。我們已根據上市規則第3.21條及上市規則附錄C1所載企業管治守則及企業管治報告編製書面職權範圍。

為監察於[編纂]後我們風險管理政策及企業管治措施的持續實施情況，我們已採用或將繼續採用(其中包括)以下風險管理措施：

- 成立審計委員會，以審查及監督我們的財務報告程序及內部控制系統；
- 採取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、關連交易及資料披露的各個方面；
- 定期向我們的高級管理層及僱員提供反貪污及反賄賂的合規培訓，加強其知識及遵守適用法律法規；及
- 董事及高級管理層參加有關上市規則相關規定及香港[編纂]公司董事職責的培訓課程。

內部控制

我們已聘請獨立內部控制顧問評估我們與[編纂]有關的內部控制系統。內部控制顧問已在若干方面對內部控制系統執行審查程序，包括財務報告及披露控制、公司層面的控制、資訊系統控制管理及其他營運程序。我們已通過採用及實施相應的強化內部控制措施來改善內部控制系統。今後，我們將繼續定期審查及改善有關內部控制政策、措施及程序。

業 務

我們亦已委任外部法律顧問，就合規事宜向我們提供建議，例如遵守臨床研發的監管規定。根據舉報政策，我們開放內部舉報渠道，供僱員匿名舉報任何不合規事件及行為，包括賄賂及貪污。我們會調查被舉報的事件及人員，並對調查結果採取適當措施。我們亦已制定反賄賂指引及合規要求。經考慮我們已採取的補救措施後，董事認為，內部控制系統對目前的營運而言屬充分及有效。

我們計劃定期向董事、高級管理層及相關僱員提供持續培訓計劃，並提供相關法律法規的最新資料，主動識別任何與潛在不合規事件相關的疑慮及問題。

反賄賂

我們在僱員及第三方中維持嚴格的行為守則及反貪污政策。我們認為，中國政府為糾正醫藥行業的貪污行為而採取日益嚴格的措施對我們的影響將較小。我們嚴格禁止在我們業務營運中進行賄賂或其他不正當付款。此禁令適用於全球任何地方的所有商業活動，不論涉及政府官員或醫療保健專業人士。此政策禁止的不正當付款包括賄賂、回扣、過多送禮或款待，或為獲得不正當商業利益而進行或提供的任何其他付款。我們保留準確的賬簿及記錄，合理詳盡反映交易及資產處置情況。我們應當拒絕虛假發票或不尋常付款、過多或描述不足的開支請求並及時上報。我們絕不接受在賬簿及記錄中出現誤導、不完整或虛假的條目。我們亦將確保未來商業化團隊人員遵守適用的宣傳及廣告要求，包括限制就未經批准用途或患者群體宣傳藥物，並限制由行業贊助的科學及教育活動。

我們已採取全面的反貪污及反賄賂內部控制措施，通過(i)為高級管理層及員工提供定期的反貪污及反賄賂合規培訓，包括日常合規團隊會議、年度合規培訓及其他臨時合規培訓課程，加強其對適用法律法規的認識及遵守情況；(ii)監察有關供應商管理、招標及投標程序管理及財務付款管理的賬簿、記錄及賬目，識別任何虛假、誤導或未披露的條目；(iii)建立舉報機制，鼓勵所有僱員、供應商、客戶及其他第三方舉報可疑活動及違反政策的行為。

業 務

利益衝突及不競爭

我們的行為準則明確界定利益衝突的範圍，包括供應商與客戶關係、款待及禮物、財務利益及人事事宜。我們的僱員（包括但不限於董事及研發團隊成員）不得與供應商、客戶、競爭對手或分銷商在業務往來中擁有或涉嫌擁有個人利益；不得接受供應商、客戶、競爭對手或分銷商的金錢、財務或其他利益；不得有近親為供應商、客戶、競爭對手或分銷商工作；不得在同一市場或行業的協會或公司擔任顧問或董事。同時，僱員須嚴格保密機密資料，並議定機密資料的定義、涵蓋內容、知識產權的使用，包括但不限於任何轉讓專有技術、獲取技術及潛在違約責任。

本公司全體行政人員已於加入本公司時簽署不競爭協議，禁止彼等以任何方式從事與本公司業務構成競爭的業務，及以全職或兼職方式為任何第三方工作（獲本公司書面同意者除外）。未經本公司事先書面批准，任何僱員均不得擁有、管理、經營或控制任何與本公司競爭的其他實體。

數據私隱保障

我們已制定程序以保護患者數據的保密性。我們實施嚴格的內部政策，規管患者個人數據及醫療記錄的收集、處理、儲存、檢索及存取，並保護個人資料的安全性和保密性，確保遵守所有適用的國家或國際數據保護及隱私條例及法規。我們通常要求我們的人員收集及保護其擁有的個人資料。我們的信息技術網絡設有多重保護，確保數據庫及服務器的安全。我們亦實施多項協議及程序，保護數據資產及防止未經授權存取我們的網絡。根據GCP及相關規定，嚴格限制獲授權人員存取臨床試驗數據。為加強數據庫的管理、確保數據庫正常有效運作及確保數據庫的安全，我們已指定數據庫管理員執行數據庫的日常維護、權限控制、安全保護及其他管理職責。此外，我們要求參與臨床試驗的外部人士及內部僱員遵守保密規定。數據僅用於患者同意且符合知情同意書的擬定用途。

業 務

此外，我們與可存取上述任何隱私資料的僱員訂立保密協議。保密協議規定(其中包括)，該等僱員有法律責任於任職期間不得濫用保密資料，辭職時交出所有持有的保密資料，並於離職後繼續負有保密責任。我們亦實施一系列措施以確保僱員遵守數據安全措施。例如，我們為僱員提供有關數據安全政策的培訓。

我們重視資料保護、資料傳輸及資料安全，並採取了下列相關措施：

1. 我們建立了臨床試驗資料安全管理體系，規範內部資料安全管理；
2. 我們定期舉行員工培訓，增強全體員工的合規安全意識，確保資料處理的合規性與安全性；
3. 我們不斷升級信息安全技術並建立防火牆，以提升資料安全性；
4. 我們與合約研究組織和其他合作夥伴訂立包含資料保護條款的協議，規定了他們的資料保護責任。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無發生任何違反機密客戶資料或任何其他與客戶資料有關的事件而可能會對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。中國法律顧問確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未因數據隱私遭受任何重大處罰，並已就此在所有重大方面遵守相關中國法律及法規。於往績記錄期間，據中國法律顧問所告知，我們並未受到與數據傳輸相關的行政處罰，且在該方面的所有重大事項上均符合中國相關法律法規。