

業 務

公司概覽

我們是國內一家專注於創新藥開發、生產及商業化的領先生物製藥公司。創新深植於我們的基因之中。自2003年創立至今，在行業尚未朝着創新藥方向發生重大轉變時，我們就一直致力於研發創新藥，以解決肺癌等重大癌症適應症未被滿足的醫療需求。為實現該目標，我們建立並運營了業內集藥物發現、開發、生產及商業化功能與流程全方位能力於一體的領先藥物開發平台。透過該平台，我們已推進40多項創新藥物開發計劃，推出了兩款國內自主研發的癌症靶向創新藥，並積累了近十年的成功商業化經驗。在對中國現代生物技術產業的塑造和創新藥物開發的驗證貢獻了力量的同時，我們在中國脫穎而出，成為一家綜合性標桿旗艦生物製藥公司。

過往我們一直並將持續專注於藥物發現、研發及商業化針對肺癌的創新藥物，而目前我們已戰略性地將管線產品擴展至其他各種惡性腫瘤。在中國及世界範圍內，肺癌的發病率及死亡率一直在各類惡性腫瘤中高居榜首。儘管在科學及臨床上取得了長足進步，但全球晚期肺癌病人五年生存率仍不足20%。龐大的肺癌患者群體至今仍有極大的醫療需求未被滿足，因而療效更強、安全性更好且可改善現有藥物的肺癌創新藥有着廣闊的市場前景。在所有非小細胞肺癌(NSCLC)中，最常見的三種突變發生在表皮生長因子受體(EGFR)、克爾斯滕大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)及間變性淋巴瘤激酶(ALK)，合計佔所有NSCLC患者的約72% (EGFR突變在亞洲患者中尤為普遍)，這三種突變已廣泛成為藥物研發的靶點。對於沒有可檢測突變的肺癌，基於免疫療法的聯合治療已成為新的治療標準，成為傳統化療的替代療法。基於對這些模式轉變的深入了解，我們已建立豐富的肺癌藥物組合，以解決關鍵的治療靶點 (包括EGFR、ALK及KRAS突變)，並採用多種有效機制來治療各種肺癌適應症。特別是在解決EGFR突變方面，我們開發了多代酪氨酸激酶抑制劑(TKI)以及EGFR/c-MET雙特异性抗體，可用於序貫治療及聯合治療策略。此外，我們還開發了可在各種聯合用藥中用作骨幹藥物的免疫腫瘤學候選藥物。無論是作為單藥還是作為聯合用藥的一部分，這些藥物都可能是寶貴的新治療選擇，可以精確地滿足眾多肺癌患者的需求。基於我們在肺癌藥物研發方面的專業知識，我們亦投資及開發了可治療腎臟、乳腺及其他惡性腫瘤的管線產品，以解決其他患者群體大量未被滿足的醫療需求。

業 務

我們的首款上市藥物埃克替尼(凱美納®)是中國國內首款自主研发的小分子靶向抗癌創新藥，且是目前中國肺癌治療領域的暢銷創新藥品牌。作為一款口服的EGFR-TKI，埃克替尼已在臨床中廣泛應用於攜帶EGFR基因突變(EGFR陽性)的局部晚期或轉移NSCLC的一線及二線治療。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年中國及全球EGFR陽性NSCLC的發病率分別為302.9千例及582.8千例，估計於2030年分別增至414.6千例及783.0千例。由於填補了中國在靶向癌症藥物領域的長期空白，埃克替尼榮膺中國化學製藥行業第一個國家科技進步一等獎、第四屆工業大獎並兩獲中國專利金獎。埃克替尼亦得到了國際製藥業及科學界的高度評價。例如2012年，埃克替尼被列入Citeline發佈的《新藥研發年度報告》(Pharma R&D Annual Review)中，成為首款列入此報告中的中國研發的創新藥。2013年，《柳葉刀·腫瘤》雜誌發表了埃克替尼與吉非替尼的III期非劣效性臨床試驗的臨床研究結果，並附上了標題為「埃克替尼：開啟中國抗癌藥物產業的新篇章」的評論文章。我們的臨床研究結果已在美國臨床腫瘤學會(ASCO)、世界肺癌會議(WCLC)及歐洲腫瘤醫學學會(ESMO)等多個著名學術會議上發表。

憑藉大量的上市後臨床數據、現實證據、出色的商業化實力以及為中國患者群量身定制的營銷策略，我們繼續擴大埃克替尼的潛在市場，擴大其對患者的可及性，促使其持續取得商業化成功。根據弗若斯特沙利文的資料，按五年複合年增長率計算，2015年至2020年，埃克替尼在中國國內開發的靶向肺癌治療方法中排名第一，且按市場份額計算，自2015年起已超過兩款更早獲批的進口EGFR-TKI。自2011年投放市場以來，合計逾280,000名患者已接受埃克替尼治療，為所有肺癌靶向療法中最多接受治療的患者人數，並在80多項上市後臨床研究中獲得進一步驗證，以助力埃克替尼的治療適應症拓展，充分挖掘其臨床及商業潛力。近期，作為早期NSCLC患者術後輔助治療的埃克替尼的新藥上市申請已於2020年9月獲國家藥監局受理，並於次月被授予優先審評資格。根據針對當前護理標準的全面臨床試驗，如獲批准，埃克替尼有望成為中國第一個獲准用於肺癌患者術後輔助治療的靶向藥物，這不僅表明了埃克替尼優越的安全特性，還可能徹底改變以人口眾多、治療週期普遍較長為特點的早期肺癌患者的輔助治療策略，進一步擴大我們的潛在市場。

業 務

我們第二款擁有自主知識產權的小分子靶向藥物，恩沙替尼（貝美納®），也已於2020年11月獲得國家藥監局批准上市，成為中國公司第一款自主研發的用於治療攜帶ALK突變（ALK陽性）的晚期NSCLC的1類新藥。根據弗若斯特沙利文報告，2019年ALK陽性NSCLC在中國和全球的發病率分別約為45.7千例及109.8千例，預計於2030年將分別增加至62.5千例及147.5千例。在已完成的中國II期註冊類臨床試驗及進行中的全球多中心III期臨床試驗中，恩沙替尼已體現出較強療效及良好安全性。恩沙替尼有望成為同類最優的ALK抑制劑及肺癌治療領域的又一重磅產品。我們已於全國挑選出120名合資格分銷商，緊隨2020年11月恩沙替尼獲上市批准後，於2020年12月開始恩沙替尼商業化銷售。與此同時，我們正積極推進全球多中心臨床試驗並預計於2021年上半年同時為恩沙替尼向國家藥監局及美國FDA提交用於同適應症（具有ALK突變的晚期NSCLC）一線治療的新藥上市申請。一旦獲批，恩沙替尼將有望成為貝達第一個在全球多地上市的創新藥，也成為第一個在美國獲批的首款國內自主研發的肺癌靶向藥物。

除兩款上市產品外，我們還建立了國內最全面的肺癌治療創新藥產品管線。我們設計及研發的管線產品旨在解決關鍵治療靶點，以及採用各種有效機制治療多種肺癌適應症，產品不僅具有單藥治療的潛力，更有希望通過多種聯合用藥策略產生突破性的療效。

- 就治療EGFR突變的肺癌而言，我們正在評估處於註冊類臨床試驗階段的第三代EGFR-TKI(BPI-D0316)。我們亦已提交EGFR/cMET雙特異性抗體(MCLA-129)IND及第四代EGFR-TKI (BPI-361175) 申請。作為國內為數不多擁有第一、三、四代EGFR-TKI的公司之一，我們計劃開發埃克替尼（第一代TKI）與第三代、第四代EGFR-TKI的序貫用藥及／或聯合用藥，並結合EGFR/c-MET雙特異性抗體，以期發揮產品組合優勢，挖掘各個產品潛力，進一步克服肺癌患者的耐藥反應、延長患者的總體生存期。
- 就並無檢測到突變的癌症而言，我們戰略性地授權引進了可廣泛用於癌症患者群體的兩款晚期臨床階段的腫瘤免疫療法，balstilimab（抗PD-1抗體）及zalifrelimab（抗CTLA-4抗體）。我們還自主研發了處於臨床前階段的小分子PD-L1抑制劑(BPI-371153)。根據弗若斯特沙利文報告，約20至40%的

業 務

癌症患者對抗PD-1及／或抗CTLA4治療有應答。除作為單藥使用外，這些免疫檢查點抑制劑產品還可以彼此、或與我們其他的管線產品，如VEGF/VEGFR抑制劑，並借助我們強大的腫瘤商業化團隊惠及更多患者。

- 對於攜帶促使多種實體瘤生長的KRAS基因突變（KRAS陽性）的患者，我們正在推進KRAS G12C抑制劑BPI-421286、SHP2抑制劑BPI-442096及ERK 1/2抑制劑BPI-27336的臨床前開發，並已在臨床前的體內體外實驗中均展現出可見的優異及差異化的特性，有望對攜帶KRAS基因突變的NSCLC患者帶來新的治療選擇。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年中國及全球KRAS陽性NSCLC的發病率分別為190.2千例及457.5千例，估計於2030年分別增至260.4千例及614.6千例。KRAS突變亦分別約佔結直腸癌（CRC）及胰腺癌的40%及95%。我們還注意到該等候選藥物的聯合使用，以及與免疫檢查點抑制劑（BPI-371153）及其他管線產品的聯合使用都相當具有臨床開發的潛力。
- 針對其他重要致癌通路靶點開發的管線產品，包括已上市的抑制VEGF單克隆抗體貝伐珠單抗（安維汀®）的生物類似藥MIL60。我們已為用於中國NSCLC及CRC治療的MIL60向國家藥監局提交了新藥上市申請，我們預計會評估MIL60與免疫檢查點抑制劑聯合用藥用於NSCLC的一線治療，因為貝伐珠單抗（安維汀）已被證明在該聯合用藥的臨床潛力。我們的管線產品還包括TRK抑制劑（BPI-28592），目前正評估其對帶有NTRK突變的實體瘤（包括NSCLC）的療效。

憑藉我們行業領先的研發能力，我們已在中國及美國建立研發中心，並在過去的近二十年裡厚積薄發、建立了深厚的創新藥物管線。我們的藥物管線包括處於不同開發階段的小分子靶向藥物、單克隆抗體及雙特异性抗體產品。我們預期能為市場供應源源不斷的具競爭力產品，能夠解決長期未滿足的臨床需求。包括上述產品在內，我們目前有兩款已上市藥物，五款處於晚期臨床研究或已提交新藥上市申請的候選藥物，及其他逾二十款圍繞癌症的重要靶點及療法佈局的臨床早期及臨床前產品。

下表匯總了我們已上市及主要候選藥物截至最後實際可行日期的研發進度。

業 務

產品	靶點	類型	臨床前		劑量爬坡		劑量擴展			關鍵性試驗		新藥上市申請	上市	權益	合作方
			IND獲批後可直接進入臨床二期	IND獲批後可直接進入臨床二期	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III						
凱美納® (埃克替尼)	EGFR	小分子藥物	一線NSCLC	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市	中國				
			二線NSCLC NSCLC輔助治療							NDA於2020年10月獲國家藥監局優先審評	上市				
貝美納® (恩沙替尼)	ALK	小分子藥物	二線NSCLC	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
			一線NSCLC (中國) 一線NSCLC (美國)												
MIL60	VEGF	單克隆抗體	複發/難治性NSCLC	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-D0316	EGFR	小分子藥物	轉移性結直腸癌	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
CM082 (伏羅尼布)	VEGFR	小分子藥物	腎癌 wAMD	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
Balstilimab	PD-1	單克隆抗體	宮頸癌，單藥	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						agenus
Zalifrelimab	CTLA-4	單克隆抗體	宮頸癌，與Zalifrelimab聯合用藥	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						agenus
BPI-16350	CDK 4/6	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-27336	ERK 1/2	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-17509	FGFR 1/2/3	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-23314	BET	小分子藥物	AML 實體瘤 ⁴	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						Meryx
MRX-2843	MerTK/FLT3	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-28592	TRK	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-43487	FGFR4	小分子藥物	實體瘤 ⁴	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-361175	EGFR	小分子藥物	實體瘤 ⁵	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-421286	KRAS G12C	小分子藥物	實體瘤 ⁵	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-21668	PI3Kα	小分子藥物	實體瘤 ⁶	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
MCLA-129	EGFR/c-MET	雙特異性抗體	實體瘤 ⁵	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						Merus
BPI-442096	SHP2	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						
BPI-371153	PD-L1	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III						

IND獲批後可直接進入臨床二期

IND獲批後可直接進入臨床二期

IND獲批後可直接進入臨床二期

美國

中國

業 務

縮略語：ALK為間變性淋巴瘤激酶；AML為急性髓系白血病；BET為溴結構域和超末端結構域；CDK為週期蛋白依賴性激酶；CTLA-4為細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4；EGFR為表皮生長因子受體；ERK為細胞外信號調節激酶；FGFR為成纖維細胞生長因子受體；FLT3為纖維肌痛綜合徵酪氨酸激酶3；KRAS為Kirsten大鼠肉瘤2病毒癌基因同源物；MerTK為Mer酪氨酸激酶；NSCLC為非小細胞肺癌；PD-1為細胞程序性死亡蛋白1；PD-L1為細胞程序性死亡配體1；PI3K為p磷酸肌醇3-激酶；SHP2為含Src同源2結構域磷酸酶-2；VEGF為血管內皮生長因子；VEGFR為血管內皮生長因子受體；wAMD為濕性老年性黃斑部病變

附註：

1. 貝伐珠單抗（安維汀®）於2020年9月被國家藥監局批准用於治療一種新適應症復發性膠質母細胞瘤。MIL60作為貝伐珠單抗的生物類似藥可能被批准外推至貝伐珠單抗的其他已獲批適應症。
2. 我們正在進行BPI-D0316 II期臨床試驗的收尾工作，並計劃於2021年第一季度根據此項II期試驗的結果提交BPI-D0316的新藥上市申請。
3. 根據我們與益方生物訂立的合作安排，我們可以享有BPI-D0316在中國內地、香港及台灣以外銷售的一定比例經濟權的分成。
4. 我們已取得國家藥監局對BPI-23314和BPI-43487用於實體瘤臨床試驗的IND批准。
5. 國家藥監局已受理我們提交的BPI-361175、BPI-421286、BPI-21668和MCLA-129用於實體瘤臨床試驗的IND申請。

在持續高效地推進管線產品研發的同時，我們率先實踐了國內自主研發的創新藥品牌的生產及商業化。我們的端對端平台涵蓋了完整的藥物開發價值鏈，打通了從實驗室到臨床應用的完整產業鏈條。作為肺癌領域的首支國產創新藥，我們在商業推廣埃克替尼的過程中打造了具備紮實專業背景及豐富實戰經驗的商業化團隊。埃克替尼在2011年6月上市後僅九個月內銷售額就達到了人民幣1.23億元，一舉打破進口肺癌藥物長期壟斷中國市場的局面，創下了當時上市後最快突破人民幣1億元大關的銷售記錄。截至2020年9月30日止九個月，埃克替尼的銷售收入達到人民幣15億元，商業化上市以來累計銷售額達到人民幣87億元。埃克替尼在市場上的巨大成功用事實證明了我們商業化團隊及網絡的能力。

作為國內極少數商業化的創新藥企業，我們在創新藥研發、生產及商業化各方面領先的綜合實力已得到了市場的驗證，更是贏得了眾多國內外生物製藥企業的認可及信賴。我們已與包括Agenus、Merus、益方生物、天廣實及Meryx等在內的多家知名醫藥企業開展了專利許可及／或轉讓、臨床開發、市場推廣等方面的深入合作，進一步豐富了我們產品線的戰略佈局，與我們的自主研發工作形成了顯著的協同效應，也為我們未來進軍全球腫瘤藥物市場打下了堅實基礎。

我們是國內唯一一家至少為市場帶來一種創新藥物，且自產品上市以來每年均實現盈利的生物製藥企業。我們在中國相對新興市場條件下取得的成功證實了製藥商業模式的可行性。我們的總銷售額及淨利潤分別從2018年的人民幣1,224.2百萬元及人民幣163.6百萬元增長至2019年的人民幣1,553.9百萬元及人民幣225.8百萬元，增長率分

業 務

別為26.9%及38.0%。我們的總銷售額及淨利潤從截至2019年9月30日止九個月的人民幣1,251.5百萬元及人民幣200.8百萬元增長至2020年同期的人民幣1,514.5百萬元及人民幣547.1百萬元，分別增長了21.0%及172.5%。於2018年及2019年，我們的利潤率分別為13.4%及14.5%，及截至2020年9月30日止九個月，我們的經調整淨利潤率為19.2%。

我們計劃繼續加快上市產品及候選藥物的研發及商業化，進一步夯實我們的綜合實力，使我們始終處於創新藥行業的最前沿，以更好地完成我們提供更有效、更安全及更負擔得起的創新藥物、持續改善病人存活率及生活水平的使命，最終實現我們成為立足中國面向全球的創新生物製藥企業的願景。

競爭優勢

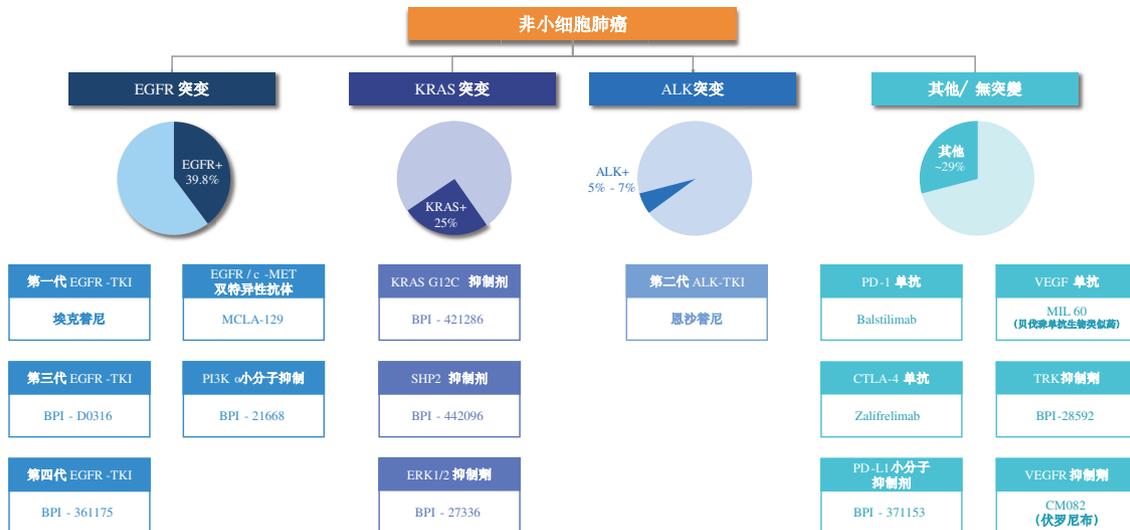
自我們成立至今，我們遠見卓識的管理層團隊已經帶領我們在研發、生產、商業化及對外合作方面打造了業內領先的能力，成為了中國癌症創新藥（尤其是肺癌藥）市場的踐行者及領跑者。我們相信以下這些核心競爭優勢是我們取得過往成功的基礎，也將繼續幫助我們穩固及提升我們在快速增長的中國創新藥市場中的領導地位：

擁有領先的肺癌藥物特許經營及完備的整合能力和全面的產品組合，涵蓋兩款成功的商業化產品及多款前景喜人的創新候選藥物

無論在中國還是全球，肺癌均為發病率及死亡率最高的癌症。儘管進行了大量科學及臨床努力，但目前仍有龐大的肺癌患者群體面臨大量醫療需求無法滿足的困境。根據弗若斯特沙利文報告，2019年肺癌在中國及全球的新增病例分別為895,300例及2.2百萬例。憑藉近二十年不懈的努力與積累，我們在肺癌創新藥領域的科研及商業化能力已得到市場的驗證及認可，並且打造了全面的肺癌創新藥物管線，全面覆蓋目前已知肺癌療法的主要細胞通路、分子靶標及作用機理。

憑藉數十年的長期研發努力和對肺癌腫瘤的深入了解以及多項具有戰略意義的授權引進交易及合作，我們開發出先進的多模式、多靶向肺癌產品組合。下圖列示在不考慮疾病適應症遺傳變異的情況下，我們肺癌藥物產品組合的戰略覆蓋方式，為整個肺癌患者群體提供服務。憑藉我們產品組合資產之間的潛在組合，我們在臨床及監管過程中享有優勢，可依靠其卓越能力來探索各種潛在的聯合用藥及其他創新治療方案，並有效地擴展我們管線產品的可治療適應症。

業 務



在解決中國肺癌治療領域患者需求的競賽中，我們在國內外競爭對手中脫穎而出，憑藉強大的創新藥組合以及獲得大量醫療機構及從業人員（包括關鍵意見領袖及首席研究員）認可及讚賞的肺癌藥物特許經營，我們牢牢佔據領先位置。我們的商業團隊擁有強大的專業背景及成熟的銷售網絡，且與一線從業者建有長期合作關係。借助領先的銷售及營銷網絡，我們能夠快速向全國各地醫院及藥店推廣新的肺癌藥物，並通過針對學術界及中國市場的營銷策略，逐步提高這些產品的可及性。特許經營方式使我們能夠經濟高效地啟動及管理產品銷售，並使我們成為中國肺癌治療領域的長期領導者。

- **埃克替尼（凱美納®，EGFR-TKI）** 是我們的第一款肺癌創新靶向藥，也是中國首個獲批的自主研發靶向創新藥。自上市以來，埃克替尼表現優異，其長期獲得的商業成功證明了我們在創新癌症藥物的開發及商業化方面的全面能力及領導地位。

埃克替尼是一款高效、高度選擇性的第一代EGFR-TKI，已獲批作為單藥用於EGFR陽性NSCLC患者的一線治療及既往接受過化療的NSCLC患者的二線治療。根據弗若斯特沙利文的報告，在中國約85%的肺癌患者為NSCLC患者，其中多達40%的患者有EGFR突變，這表明EGFR靶向藥物的巨大市場潛力。依據現實世界的充分證據以及臨床上的重大需求，埃克替尼成為

業 務

列入中國國家醫保目錄（「國家醫保目錄」）的首款國內自主研發創新抗癌藥，根據中國臨床腫瘤學會(CSCO)及國家衛生健康委（國家衛健委）頒佈的多個臨床實踐指南，已推薦將其作為治療EGFR陽性NSCLC患者的一線治療。

- **暢銷藥第一代EGFR TKI：**自2011年開始商業銷售以來，由於越來越多的證據表明埃克替尼具有令人信服的臨床價值，加上我們擁有強大的商業化能力，因此埃克替尼的銷售額及市場規模呈現出強勁的增長勢頭。儘管埃克替尼的上市時間晚於幾家跨國藥企開發的其他主要競爭產品（即阿斯利康的吉非替尼（易瑞沙®）及羅氏的厄洛替尼（特羅凱®）），但自2015年起埃克替尼已成為中國銷量最高的第一代EGFR-TKI，也成為了中國最暢銷的抗癌藥物之一。埃克替尼2019年的銷售額高達人民幣15億元，自2011年上市起銷售額的複合年均增長率高達42.8%。2019年，埃克替尼的銷售額佔到第一代EGFR-TKI總銷售額的40%以上，超過吉非替尼（易瑞沙®）及厄洛替尼（特羅凱®）的總市場份額。即使在吉非替尼的眾多仿製藥及阿斯利康的奧西替尼（泰瑞莎®）先後上市、以及同期吉非替尼及奧西替尼被納入國家醫保目錄後，雖然埃克替尼面臨的市場競爭更為激烈，但埃克替尼的銷售額仍然在2017年至2019年期間維持了高達23.0%的複合年增長率，超過化療成為EGFR陽性NSCLC一線治療的新標準。截至2020年12月31日，埃克替尼已在中國治療了超過280,000名患者，並且是唯一一款被納入國家醫保目錄後仍繼續提供患者輔助治療計劃的藥物。
- **廣泛的本土臨床證據：**隨着上市後80多項臨床試驗的開展，包括張力醫生及周彩存醫生在內的多位著名肺癌領域關鍵意見領袖及首席研究員均主導及參與了我們的臨床試驗，使得埃克替尼得到了醫藥行業及醫療從業者的廣泛認可。埃克替尼在術後輔助治療早期NSCLC患者、腦轉移患者及EGFR21外顯子L858R突變患者等廣大患者群體中均展現出優異的療效及安全性，這對於擴展臨床應用及其他適應症至關重要。目前，根據中國國家衛健委發佈的指引，埃克替尼被推薦為EGFR21外顯子L858R突變NSCLC患者的一線療法。
- **持續擴展適應症：**我們對埃克替尼的廣泛研究最終為NSCLC的輔助治療開闢了新篇章，證據顯示與傳統化療相比，埃克替尼對最常見的肺癌療效更好且不良反應更少。2020年9月，國家藥監局已受理我們就埃克替尼用於術後輔助治療提交的新藥上市申請，並於同年10月將其納入優先審評。我們預計於2021年第三季度獲得該適應症的

業 務

上市審批。如獲批，埃克替尼有望成為中國腫瘤切除術後的首款用於NSCLC II-III期患者的輔助靶向治療藥物。於2019年，或將有約56,600名NSCLC II-III期的患者開始使用埃克替尼，鑑於相關患者人數較多且治療時間較長，其將成為一個新的重要市場。

- **序貫／聯合潛力：**此外，我們還計劃探索埃克替尼與我們其它管線產品（如第三代、第四代EGFR-TKI、貝伐珠單抗生物類似藥(MIL60)及伏羅尼布 (CM082)）的序貫治療或聯合用藥，這將有潛力進一步拓展埃克替尼的可適用患者人群並且為患者帶來不同耐藥性及重大生存獲益的新治療方案。
- **恩沙替尼（貝美納[®]，ALK-TKI）**是我們的第二款肺癌靶向創新藥，已於2020年11月在中國獲批上市。恩沙替尼是一款高效、高選擇性的ALK-TKI，最近已被獲批為中國ALK陽性NSCLC患者的二線治療藥物，並在我們正在進行的全球III期臨床試驗中顯示出一線藥物潛力。除EGFR突變外，ALK是NSCLC中另一個重要的驅動基因。根據弗若斯特沙利文的資料，中國和全球約5-7%的NSCLC患者發現ALK突變。
- **被證實確有療效：**在臨床研究中，恩沙替尼在未接受過ALK-TKI治療或先前接受過ALK TKI治療的ALK陽性NSCLC患者中顯示出高緩解率(RR)及疾病控制率(DCR)的抗腫瘤活性。截至2019年5月31日，在中國II期註冊類臨床試驗中，恩沙替尼在克唑替尼耐藥的患者中的客觀緩解率(ORR)為51.9%，DCR達到87.3%及中位無進展生存期為11.2個月。此外，一系列常見的繼發抗藥性突變似乎也對恩沙替尼敏感，表明其在序貫治療中的潛力。同時，我們正在開展一項國際多中心III期臨床試驗，頭對頭比較恩沙替尼及克唑替尼用於ALK陽性NSCLC患者的一線治療。試驗結果已於2020年8月及2021年1月在世界肺癌大會(WCLC)上報告。截至2020年12月8日的臨時數據顯示，經獨立評審委員會(IRC)評估，意向治療(ITT)人群中，經IRC評估的恩沙替尼組中位無進展生存期為31.3個月，而克唑替尼組為12.7個月。在經修正的意向治療(mITT)人群（考慮到ALK假陽性篩查的病例）中，經IRC評估的恩沙替尼組中位無進展生存期未達致及經調查員評估的中位無進展生存期為33.2個月，而克唑替尼組為12.9個月。

業 務

- **高顱內應答率：**克唑替尼治療的患者中最常見的複發部位之一是中樞神經系統，因此第二代ALK-TKI的顱內應答在克唑替尼耐藥調節中尤其重要。在我們的中國註冊類試驗中，恩沙替尼在腦靶病變患者中的顱內ORR及DCR分別為68.2%及90.9%，在已上市第二代TKI中處於上限水平。截至2020年7月1日，在我們全球III期實驗中，恩沙替尼在腦轉移患者的顱內客觀緩解率達到了64%（克唑替尼為21%），與克唑替尼相比，使用恩沙替尼的無基線腦轉移瘤的患者的治療失敗時間也顯著降低，12個月時前者治療失敗率為24%，而後者為4%。這些結果表明，恩沙替尼有利於有腦轉移或無腦轉移患者的總體生存獲益。
- **良好且獨特的安全性：**在我們的臨床試驗中，最常見的恩沙替尼治療相關不良事件(TRAE)為皮疹，多數為輕度至中度，治療後通常可恢復或緩解。值得注意的是，其他獲批第二代ALK-TKI所報告的一些常見嚴重毒性，如胃腸道症狀、肺毒性和中樞神經系統毒性，在使用恩沙替尼時被觀察到的頻率極低。這些觀察結果表明，恩沙替尼具有出色的安全性，而這對於通常有較長生存和治療時間的ALK陽性肺癌患者尤為重要。其獨特的毒性和良好的耐受性亦表明，對其他不適應ALK TKI的患者而言，其可能是一項好的治療選擇。
- **有潛力成為同類最優：**與其他ALK-TKI在疾病控制及生存獲益方面的區別，顯示出恩沙替尼有潛力成為全球同類最優的一線治療藥物。根據III期試驗結果，我們預計在2021上半年同時向國家藥監局及美國FDA提交新藥上市申請。如獲批，恩沙替尼有望成為美國FDA批准的第一款中國企業研發的肺癌藥物。

憑藉在埃克替尼及恩沙替尼的研發過程中積累的專業知識及經驗，我們圍繞肺癌治療的治療靶點及作用機理，建立了一套候選藥物組合。為了進一步探索每種候選藥物作為單藥的潛力，我們準備好探索多代EGFR-TKI的序貫治療的潛力以及免疫療法的聯合用藥是我們肺癌藥物組合研發的兩個重要主題。

- 我們已經研制出多款第一代EGFR-TKI耐藥性靶向藥物，除了埃克替尼（第一代EGFR-TKI）以外，還包括BPI-D0316（第三代EGFR-TKI）、BPI-361175（第四代EGFR-TKI）、MCLA-129（EGFR/c-MET雙特異性抗體）及BPI-21668（PI3K α 抑制劑）。相較於單一EGFR抑制劑，我們的多代多模式

業 務

EGFR抑制劑可能可以提供多種序貫或聯合用藥的治療選擇，在解決耐藥性問題及延長生存期方面擁有更多元、更全面的治療方案。

BPI-D0316是一款第三代EGFR-TKI，有望用於治療具有T790M突變及其他突變的EGFR陽性肺癌患者。T790M突變相信是引起患者對第一或二代EGFR-TKI產生耐藥性的主要原因。BPI-D0316有可能被用作單藥，或與埃克替尼結合使用，以延遲耐藥性的發展並改善生存獲益。我們預計將於2021年第一季度在中國提交首個BPI-D0316新藥上市申請，並暫定於2022年上市。

BPI-361175是靶向C797S突變的第四代EGFR-TKI，有望可有效治療使用過第三代EGFR-TKI的患者。根據弗若斯特沙利文的報告，約15%的EGFR陽性NSCLC耐藥或第三代EGFR-TKI耐藥患者會出現C797S突變。此外，BPI-361175亦對多種原發性和繼發性EGFR突變（包括外顯子19和20突變後的C797S突變）有活性，因此有望用於一線治療，或與第一代或第三代TKI聯合使用。

MCLA-129是一款同時靶向EGFR及c-MET的雙特異性抗體。MCLA-129的臨床前研究表明，其在異種移植模型中可抑制抗酪氨酸激酶NSCLC細胞係及NSCLC腫瘤的生長。臨床前活性及雙重靶向機制表明其在治療EGFR-TKI耐藥癌症中的潛力。

BPI-21668是一款 α 選擇性磷脂酰肌醇3-激酶(P13K α)抑制劑，已在臨床前模型中顯示出有效的腫瘤抑制作用且較寬的安全窗口。我們擬開發BPI-21668用於治療PI3K突變癌症患者，包括獲得第三代EGFR-TKI耐藥性的患者。

- 除了針對EGFR靶點的靶向藥物外，我們的管線產品中還涵蓋了為有望解決KRAS突變（為並無有效藥物的NSCLC的第二大常見遺傳驅動因素）的SHP2/RAS通路突變靶向藥物。

我們靶向KRAS突變癌症的管線產品包括**KRAS G12C抑制劑(BPI-421286)**、**SHP2抑制劑(BPI-442096)**及**ERK1/2抑制劑(BPI-27336)**。該等分子均在臨床前實驗中展現出良好效果及PK特性。

- 除小分子靶向療法外，我們亦有已證明肺癌治療療效及作為多種聯合療法骨幹藥物的免疫檢查點抑制劑和抗血管生成治療。

業 務

我們的免疫檢查點抑制劑包括Balstilimab (抗PD-1抗體)、zalifrelimab (抗CTLA-4抗體)及BPI-371153 (PD-L1小分子抑制劑)。抗PD-1抗體已獲批作為單藥或與抗CTLA-4抗體聯合用於NSCLC的一線治療。抗PD-1單抗已獲批作為單藥及與貝伐珠單抗化療聯合用於NSCLC的一線治療。這幾種候選藥物都為我們的肺癌藥物組合增加了免疫腫瘤學選擇，大大擴展了我們可探索的聯合用藥選擇。

我們的VEGR/VEGFR抑制劑，MIL60 (貝伐珠單抗生物類似藥)亦可用於肺癌的治療。MIL60是靶向VEGF的貝伐珠單抗的生物類似藥，可抑制血管異常生長。貝伐珠單抗原研藥已在中國獲批聯合化療用於NSCLC、CRC及膠質母細胞瘤的一線治療。在美國，貝伐珠單抗亦獲批與阿特珠單抗(Tecentriq®) (一種抗PD-L1單抗) 聯合用於NSCLC的一線治療。我們於2020年6月向國家藥監局提交了MIL60聯合化療用於NSCLC及結直腸癌的新藥上市申請。我們預計於2021年第四季度獲得MIL60的上市審批。

憑藉我們在肺癌創新藥研發及商業化上已具備的超強實力及已上市產品的市場聲譽，我們有望繼續將管線候選藥物打造成肺癌領域的重磅產品，進一步夯實我們在肺癌市場的龍頭地位，為公司的快速增長不斷注入動力。

腫瘤創新藥先鋒，一絲不苟專注研發，建立了具有巨大潛力的強大產品管線管線

我們是中國第一批創新生物製藥公司。自2003年成立以來，我們一直致力於創新藥的研發，從不同程度上為患者帶來福音。為完成該目標，我們進行了持續的大量投資，並建立了強大的內部研發能力。在2018年、2019年及2020年前九個月，我們的研發投入(包括研究及開發費用及開發成本)分別高達人民幣581.0百萬元、人民幣678.0百萬元及人民幣545.9百萬元，分別佔我們同期收益的47.5%、43.6%及36.0%。2019年，我們的研發投入佔我們總收益的比例在所有中國生物製藥及製藥公司中名列第一，總收益超過人民幣15億元。

截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由507名科學家組成，彼等主要負責臨床前藥物發現、CMC、臨床開發以及監管和醫療事務。我們的研發人員擁有豐富的創新藥物研發專業知識及經驗。我們領導團隊中的五名人士及外聘顧問中的兩名人士均為國家級專家，均獲得國外知名學術機構的博士學位，並擁有多年在領先跨國藥企(包括Shering-Plough/默沙東、阿斯利康、強生公司及禮來製藥)主導藥物創新的經驗。截至最後實際可行日期，我們的藥物研發團隊已發表了206篇科學論文。我們亦打

業 務

造綜合研發實力可確保並持續改善分子從臨床前研究到上市成功的進展效率及成功可能。我們的學術研發能力已獲得眾多國家層面的認可，其中包括被評為「重大新藥創製」國家科技重大專項技術創新平台、國家學術成員示範基地及國家博士後研究基地。

我們的早期藥物研發團隊由王家炳博士領導，主要負責候選藥物的臨床前研究、CMC處理及早期臨床開發。我們的早期藥物研發團隊擅長發現及篩選有前景的靶向藥，並且在設計具有優化化學特性的新型分子方面具有強大的能力。例如，通過前導優化工作，我們設計了半衰期經延長的CDK4/6抑制劑(BPII-16350)，與同類藥物相比，導致人類PK及AE特性在臨床上出現有意義的改善，以及提高初步的單藥療效。又如我們的第二代NTRK抑制劑BPI-28592，不僅對原發性NTRK突變有活性，而且對第一代NTRK抑制劑產生耐藥性或難治性的突變亦有療效。我們的早期藥物研發團隊敬業且高效，在2017年至2020年共提交了十項新藥臨床試驗，其中七項進入臨床開發階段，並繼續通過內部創新來豐富我們的管線產品。

我們的臨床開發團隊由毛力博士領導，主要負責候選藥物的後期臨床開發。我們的臨床開發團隊在設計及有效執行適應性臨床試驗計劃方面擁有豐富經驗。對於恩沙替尼及BPI-D0316（第三代EGFR-TKI），我們的團隊僅在第一名患者進組後的10及19個月內就完成了這些藥物的註冊類試驗患者招募，這大大加快了這些候選藥物尋求上市的時間表。除了初步上市審批外，我們的臨床研究能力亦支持我們藥物的學術型市場推廣及生命週期管理。僅就埃克替尼而言，我們在其投入市場後啟動了近20項臨床研究，相關研究結果為臨床試驗中埃克替尼的廣泛應用及持續擴展其適應症提供了有利支持。對於輔助治療調節，我們正在並行開展多項研究，其中的數據有望為臨床應用提供更多有價值的指導。

此外，在創新藥研發領域的長期積累使我們與業內專家、從業者及監管機構建立了長期關係，使得我們能夠緊跟科研及醫學領域的最新進展及監管政策的最新變化。同時，我們廣泛而深入的銷售網絡也持續向藥物研發團隊提供市場反饋，為藥物研發團隊制定及調整研發計劃及戰略提供指引。

經過多年的大量研發投入及藥物研發團隊的不懈努力，我們已建立豐富的產品管線，覆蓋多種癌症治療的靶向藥／通路及作用機理，並具有巨大的聯合用藥潛力。我們的管線產品中包括30餘款小分子候選藥物及10餘款大分子候選藥物（包括未公開靶點的候選藥物）。在過去三年內，我們獲得了一項新藥上市審批，提交了三項新藥上市申請（包括埃克替尼（作為術後輔助治療）、恩沙替尼及MIL60的新藥上市申請），開展了40個臨床試驗，並且提交了九項新藥臨床試驗申請。

業 務

除肺癌藥物之外，我們還擁有多個可用於多種惡性癌症治療，且單藥療效顯著、聯用潛力巨大的臨床後期候選藥物，包括：

- **Balstilimab (抗PD-1抗體) 及Zalifrelimab (抗CTLA-4抗體)**：Balstilimab作為單藥及與zalifrelimab聯合使用正在美國難治性宮頸癌的註冊類臨床試驗中進行評估。抗PD-1抗體與抗CTLA-4抗體的聯用已經在美國獲批用於治療多個癌症適應症。目前國內尚無CTLA-4抗體獲批上市。我們計劃於2021年上半年就balstilimab作為單藥及與zalifrelimab聯合使用治療宮頸癌的臨床試驗提交新藥臨床試驗申請，並打算在中國尋求balstilimab與zalifrelimab聯合使用的快速審批。
- **伏羅尼布 (CM082 / 一種VEGFR/PDGFR雙重抑制劑) 及MIL60 (安維汀生物類似藥 / 抗VEGF抗體)**：伏羅尼布是針對VEGFR、PDGFR等多靶點的新一代激酶抑制劑，具有抑制腫瘤血管生成的顯著作用，目前正主要評估聯合依維莫司用於治療轉移性RCC的II/III期臨床研究。MIL60是貝伐珠單抗(安維汀®)生物類似藥，已在中國提交聯合化療用於一線治療NSCLC及結直腸癌的新藥上市申請。VEGF/VEGFR抑制劑與免疫治療聯用也已經被研究證實在多個癌症適應症中的療效好於現有的標準治療。因此，我們也將探索伏羅尼布及MIL60與免疫檢查點抑制劑聯合用藥的臨床療效，以充分釋放管線產品的組合潛力。
- **BPI-D0316 (第三代EGFR-TKI)**：BPI-D0316是一款在註冊類臨床試驗階段的第三代EGFR-TKI。除可單藥或聯合用藥治療肺癌外，可能也可以與VEGF/VEGFR抑制劑聯合用於治療多種癌症。

我們還擁有眾多具有不同特性和巨大市場潛力的早期臨床階段產品，包括：

- **BPI-16350 (CDK4/6抑制劑)**：BPI-16350是一款創新細胞週期蛋白依賴性激酶CDK4/6抑制劑。目前正在中國乳腺癌患者中進行I期臨床試驗。根據劑量遞增階段的早期數據，BPI-16350已顯示出出色的安全性和PK特徵以及喜人的初步療效，擁有同類最佳的潛力。
- **MRX-2843 (MerTK/FLT3抑制劑)**：MRX-2843是一款同時抑制腫瘤細胞及腫瘤微環境中的Mer酪氨酸激酶(MerTK)和FMS樣酪氨酸激酶3(FLT3)的創新分子。目前，MRX-2843正在中國及美國開展的實體瘤I期臨床試驗中進行評估，血液系統癌症的臨床試驗亦已計劃同時在中國及美國開展。

業 務

通過與Meryx的戰略合作，我們獲得了MRX-2843在中國（包括台灣、香港和澳門）的獨家開發和商業化許可。目前全球市場上尚無同時專門針對MerTK和FLT3雙靶點的獲批藥物，因此，MRX-2843有望成為同類首創的MerTK/FLT3雙重抑制劑。

- **BPI-23314 (BET抑制劑)**：BPI-23314是一款創新、強效、高選擇性的口服溴結構域和末端外結構域(BET)抑制劑，不同於其他BET抑制劑，其在臨床前研究中顯示出特有的靶蛋白抑制以及靶蛋白降解活性，可為臨床帶來更寬的安全窗口。目前正在具有良好安全性的血液系統惡性腫瘤患者的I期臨床試驗中進行評估，並有望作為獲得上市批准的首個能夠靶向蛋白降解的口服BET抑制劑。
- **BPI-28592 (TRK抑制劑)**：BPI-28592是一款創新的第二代口服原肌球蛋白受體激酶(TRK)抑制劑。在臨床前研究中，BPI-28592顯示出對TRK突變的腫瘤細胞的抗腫瘤活性，包括對第一代TRK抑制劑產生耐藥的突變，擁有同類最佳的潛力。全球目前尚無第二代TRK抑制劑獲批上市。BPI-28592目前正在多種實體瘤患者中進行I期臨床試驗。

我們還擁有具有廣闊市場和臨床潛力的眾多臨床前產品，其中包括(i)針對第一代和第三代EGFR-TKI耐藥的BPI-361175（第四代EGFR-TKI），(ii)在臨床前實驗中顯示出潛在同類最佳療效和PK特徵的BPI-421286 (KRAS G12C抑制劑)及BPI-442096 (SHP2抑制劑)，(iii)具有潛力成為中國同類首款且能夠改變免疫療法給藥路徑的PD-L1小分子抑制劑BPI-371153，及(iv)高選擇性、於臨床前模型中具有良好安全窗口的PI3K α 抑制劑BPI-21668。此外，我們的臨床前管線還包括十餘個大分子產品，包括涵蓋多個新穎靶點及雙重及多重特異性抗體的免疫腫瘤治療藥物。

憑藉我們在創新藥研發方面的先發優勢和積累的經驗，我們將持續向市場推出具有創新性和競爭力的藥物，使我們的業務獲得高速且可持續的增長。

行業領先的創新藥商業化平台，數一數二的團隊及差異化的方式

我們是中國最早實現商業化的生物製藥企業之一，並將繼續專注於創新腫瘤藥物的商業化。過去九年間，我們建立了專門的商業化團隊和行業領先的科室和醫院覆蓋營銷網絡，實施了我們獨特的商業化策略，並在創新腫瘤藥物市場上獲得了強大的競爭優勢。

業 務

截至最後實際可行日期，我們的商業化團隊共有593名專業人員致力於腫瘤創新藥物的推廣，是中國最大的創新藥物商業化團隊之一。我們的大多數團隊成員具有腫瘤治療領域和創新藥物方面的學術背景及／或工作經驗。我們的銷售網絡遍佈全國30多個省、市、自治區，覆蓋超過1,800家醫院，且我們與醫療領域的關鍵意見領袖和臨床專家保持密切而深入的溝通。我們還與中國的大型藥物分銷商建立了長期合作，以確保產品交付和質量。2019年，我們的商業化團隊單個成員的平均年銷售額約為人民幣3百萬元，位居中國生物製藥和生物技術公司之首。

憑藉強大的研發能力，我們的商業化團隊採用學術驅動的商業化策略，並擁有深入而廣泛的銷售網絡，與跨國藥企和中國的傳統藥企在營銷方式進行差異化競爭。我們已成立專職醫療事務部門，以支持商業化團隊的學術驅動營銷舉措。在內部，醫療事務部門消除我們藥物研發團隊與銷售及營銷人員之間的信息差異，並協助銷售及營銷團隊編製教學材料，以準確描述我們產品的差異性及優勢。在外部，醫療事務部門向關鍵意見領袖及醫師分享我們的研究數據及臨床證據，以支持學術推廣。

在銷售埃克替尼方面，一方面，我們的營銷和銷售團隊在醫療事務組的協助下可以深刻了解埃克替尼與其他EGFR-TKI相比的技術優勢，並與關鍵意見領袖和PI進行有意義的交流互動，以傳遞醫療和教育信息，通過與彼等的合作，我們可以將埃克替尼順利引入中國領先的醫院。另一方面，我們的藥物研發團隊和個人研究人員進行了廣泛的臨床研究，以產生大量與埃克替尼的臨床價值有關的證據，我們的醫療事務與銷售人員緊密合作，以確保所獲得的知識轉化為市場優勢。我們成熟的銷售和營銷網絡涵蓋了廣泛的醫院以及關鍵意見領袖和PI，可隨時用於推出新產品和擴大現有產品的新適應症。

我們的研發和商業化團隊正在建立牢固的關係，以更好地進行產品生命週期管理和開展上市後研究。隨着我們的商業化團隊從真實世界的角度確定必須滿足的科學需求，我們的藥物研發團隊將這些需求轉化為研究方案的要求。產生了涵蓋廣泛患者群體的大量中國本土患者的臨床數據，以驗證埃克替尼在大量人群（包括TKI初治和難治性患者、腦轉移患者、早期腫瘤切除後患者及EGFR外顯子21突變的患者）中的療效和安全性。此外，通過廣泛的上市後臨床研究，我們與參與研究的關鍵意見領袖和PI進行了頻繁而深入的學術交流，併發表了約186篇埃克替尼研究結果相關SCI研究論文，影響因子累計超過700分（在所有國內開發的創新藥中居於最高之列）。這些成就對提高埃克替尼的行業認可度和市場接受度做出了巨大貢獻。未來，我們將繼續通過臨床

業 務

研究來探索和拓展埃克替尼的臨床應用範圍，以滿足臨床需求。得益於我們在埃克替尼商業化方面的成功經驗，我們在恩沙替尼獲批上市之前已與關鍵意見領袖和PI開展了許多臨床研究，發表的學術成果影響因子累計已超過90，在行業內樹立了較高的知名度和認可度，這為日後的市場推廣打下了很好的基礎。

從超過280,000名國內患者中收集到的臨床數據和真實世界證據，都凸顯出埃克替尼在中國患者中令人信服的療效和高緩解率，給予了臨床醫生最有價值的用藥指導，開具埃克替尼處方為患者帶來額外的緩解。截至2020年12月31日，超過2,000名患者已接受埃克替尼治療至少五年。該等共同促使埃克替尼相較其他國內外醫藥企業生產的競爭性產品能在臨床實踐中得到更加廣泛的應用。雖然上市時間晚於阿斯利康的吉非替尼和羅氏的厄洛替尼，埃克替尼的市場份額在上市後就實現反超。即便近年來多款吉非替尼仿製藥上市並被納入國家醫保目錄，埃克替尼仍然在第一代EGFR-TKI銷售方面穩居領先地位。2019年，埃克替尼的市場份額超過第一代EGFR-TKI的40%，超過吉非替尼(Iressa®)及厄洛替尼(Tarceva®)市場份額的總和。

此外，作為紮根中國市場的創新藥物公司，我們對國內患者需求和負擔能力的洞見使我們能制定更符合國內市場的定價和銷售策略。埃克替尼上市後，我們與國家藥監局和醫療保險機構進行積極合作與溝通，並自2017年起率先降價成功進入國家醫保目錄。進入國家醫保目錄大幅提升埃克替尼在中國肺癌患者中的可及性，擴大整體市場份額。由於埃克替尼在臨床的廣泛應用及我們強大的商業化能力以及我們的社會責任感，埃克替尼是當時唯一一個參加國家醫保目錄談判的國內開發的創新癌症藥物。在進入國家醫保目錄的第二年，埃克替尼的銷售額就大幅增長，[2017]年達到人民幣10億元。此後，儘管面臨數個競品進入國家醫保目錄，我們的銷售額仍然在2017年至2019年之間維持高達23.0%的複合年增長率，並於2019年達到人民幣15億元。雖然埃克替尼進入國家醫保目錄，我們仍繼續為患者提供援助計劃，且亦深受患者的信任。未來，我們將繼續提高埃克替尼在中國低線城市的可及性及覆蓋範圍，並旨在滿足大量患者對於肺癌創新療法的未滿足需求。

業 務

過去十年中，埃克替尼巨大和持續的成功充分展現了我們強大的商業化能力，惠及的肺癌患者人數遠超於競爭性藥品。未來我們將繼續擴充商業化團隊，發揮商業化能力的優勢，最大程度地開發出我們深厚創新藥管線的商業潛力，尤其是近期上市的恩沙替尼和肺癌產品組合的候選藥物。

與精選合夥夥伴進行戰略業務合作，授權引進與我們產品管線具有顯著協同效應的項目

我們不僅擁有成熟的創新藥研發、生產和商業化能力，亦吸引了多家國內及跨國生物製藥企業並成為彼等首選的合作夥伴。該地位讓我們可選擇性地與極具資源戰略意義的合作夥伴達成合作及授權引進有價值的候選藥物，以豐富我們的產品組合及建立全球佈局。我們已與Agenus、Merus、益方生物、天廣實和Meryx達成合作，彼等均為以研發實力聞名的國內及跨國生物製藥公司。這些戰略合作項目將最大化我們管線產品的臨床和商業價值。

出色的業務拓展能力與我們的內部研發能力形成互補，成為我們管線產品的又一重要來源。我們積極尋找並有意識地評估可能補充及豐富我們現有產品管線的潛在產品，特別是在核心治療領域。憑藉我們全面整合的能力，使我們能夠在一眾擁有吸晴產品的競標者中脫穎而出。通過戰略合作和授權交易，我們可以緊跟科學技術的最新進展，並有選擇地高效及時完善我們的藥品組合。

- 我們與益方生物達成合作，共同擁有其在中國內地、香港及台灣（「該地區」）與BPI-D0316（第三代EGFR-TKI）相關的所有知識產權，並獲得在該地區進行開發、生產和商業化的獨家許可。同時，我們還將享有BPI-D0316於該地區以外銷售的一定比例經濟權利的分成。第三代EGFR-TKI和我們的第一代及第四代EGFR-TKI可形成多種組合療法，在臨床上有明顯的組合效果，此外，我們可以借助我們已有的商業化平台快速打開和佔領市場。目前我們已將BPI-D0316的開發快速推進到註冊臨床階段，並預期於2022年在中國上市。
- 我們亦與Merus達成戰略合作，獲得在中國大陸、香港及澳門獨家開發和商業化臨床前階段EGFR/c-MET雙特異性抗體MCLA-129的許可。MCLA-129

業 務

有望與我們其他靶向EGFR的管線產品形成協同作用，進一步豐富了可開發的療法組合。我們已快速完成MCLA-129的新藥臨床試驗申請，並於2020年12月向國家藥監局遞交新藥臨床試驗申請。

- 我們從Agenus授權引進了balstilimab（抗PD-1抗體）和zalifrelimab（抗CTLA-4抗體），獲得在大中華區（包括香港、澳門和台灣）的獨家開發及商業化許可，用於治療所有適應症（除膀胱內給藥外）。這一授權引進安排為我們[以小分子藥物為主的]產品管線補充了大分子免疫腫瘤療法，大大拓寬了管線內藥物聯合使用的潛力。
- 我們與天廣實就MIL60（貝伐珠單抗生物類似藥）達成戰略合作，獲得MIL60在中國進行開發和商業化的獨家許可。MIL60為我們的肺癌藥物管線補充了以抗血管生成為作用機理的大分子抗癌藥物，可用於與EGFR靶向抑制劑和免疫腫瘤療法聯合使用。目前我們已完成了MIL60在中國的臨床開發，並已於在中國向國家藥監局遞交了MIL60聯合化療用於NSCLC和結直腸癌的新藥上市申請。
- 我們與Meryx達成合作協議並獲得就MRX2843（MerTK/FLT3抑制劑）的所有適應症在大中華區（包括香港、澳門及台灣）開發、生產及商業化的獨家許可。MRX2843目前是臨床試驗中最先進的MerTK/FLT3雙重抑制劑。我們計劃開發該分子用於治療實體瘤及白血病。此次合作為我們提供良機，以自外部獲得及有望成為同類首創的候選藥物補充我們管線產品。

由於我們授權引進經審慎評估表現出與我們的管線產品具有潛在附加臨床效益的產品，我們已能夠快速推進獲許可產品的臨床前及臨床研究，自覺探索預期協同效應及利用我們的完備的藥品開發基礎設施持續實現臨床及監管里程碑。我們成功開發授權引進分子的往績記錄已確立並可吸引潛在未來合作夥伴。

此外，我們對於內部研發的大多數藥物在中國、美國及若干其他司法權區擁有知識產權及在全球擁有商業化權利。在深耕中國市場的同時，我們也致力於在全球範圍內實現候選藥物的臨床和市場潛力。為此，我們也將考慮與其他國際合作夥伴進行商業合作，共同在國際市場對我們的候選藥物進行開發及商業化。

業 務

遠見卓識的管理層，強大的人才團隊

我們的核心管理團隊由行業精英組成，平均從業經驗超過20年，並擁有經過驗證的創新藥發現、開發及商業化的成功過往記錄。

我們的創始人、首席執行官、總經理兼董事長丁博士（中國醫藥行業富有影響力的人物）自2003年創立貝達起的17年裡，帶領團隊成功研發出以埃克替尼為首的創新腫瘤藥管線，構建了中國領先的腫瘤靶向藥研發和商業化平台。丁博士已主持或參與國家「重大新藥創製」國際科技重大專項等課題13項國家級研發項目，發表或聯名發表41篇論文。為表彰其對科學及製藥行業的重大貢獻，丁博士獲得國家科學技術進步一等獎（第一完成人）、中國專利金獎、中國工業大獎等國家級榮譽。在其眾多職務中，彼為國家高層次人才計劃專家、國家「重大新藥創製」科技重大專項總體專家組成員、浙江省特級專家及浙江省醫藥行業協會會長。在丁博士的領導下，我們組建了一支高效、專業化的團隊，由具有長期經驗的過往業績記錄的行業領袖負責本公司的主要職能部門。

我們的資深副總裁兼首席運營官萬江先生負責領導我們的商業化團隊。萬先生在禮來、阿斯利康、默沙東等領先跨國藥企擔任[商業化團隊的]高管職務。憑藉多年經驗，萬先生在藥物銷售渠道的建設和藥物可及性的提升方面擁有專業知識及深度洞察力，彼尤其對腫瘤藥物在中國市場的臨床應用改善方面具有行業影響力。

我們的資深副總裁兼首席科學家王家炳博士領導早期創新藥研發團隊。王家炳博士在創新藥研發領域擁有超過20年的經驗，曾在默沙東和阿斯利康等多家領先跨國藥企任職。作為設計小分子靶向藥物的專家和眾多臨床前和臨床候選藥物的關鍵發明人，王家炳博士領導了十多個新藥研發項目，並成功推進多個項目進入臨床研究。彼還發表／聯名發表論文和獲得發明專利144篇（件），並受聘為國家高層次人才計劃專家。王家炳博士獲得威斯康星大學有機化學博學位。

我們的資深副總裁兼首席醫學官毛力博士負責臨床開發團隊和業務拓展團隊。毛博士是國家高層次人才計劃專家，美國約翰－霍普金斯大學醫學院博士後，美國德克薩斯大學安德森癌症中心終身教授和上海交通大學醫學院附屬第九人民醫院長江學者講座教授。在加入貝達前，毛博士曾擔任美國馬里蘭大學腫瘤和診斷學系系主任及美

業 務

國強生集團副總裁兼肺癌中心主任。作為腫瘤分子生物學和精準治療領域的先驅，毛博士率先進行了胸、頭頸癌的分化發病機理、分子分型和化學預放等領域的基礎和臨床研究，發表SCI論文200多篇。彼亦擔任多個國際學術雜誌編輯。

我們的首席行政官童佳女士負責統籌集團的業務運營。作為貝達藥業創始團隊成員之一，童女士從2003年起曾先後擔任集團內包括部門經理、總監、董秘、副總裁在內的多個高級管理職務，積累了豐富的企業運營管理經驗，並亦在資本市場品牌建設方面深有建樹。

我們的副總裁兼首席財務官范建勛先生分管集團的財務和投資。範先生擁有超過20年的金融行業管理經驗，曾擔任過中國建設銀行餘杭支行行長、中國建設銀行蕭山支行行長、上海浦東發展銀行餘杭支行行長等職位。彼在財務管理、風險投資、收購兼併、基金運作等領域擁有深厚積累和實踐經驗。

我們的董事長助理兼董事會秘書吳靈犀先生負責集團的資本運作。吳先生曾就職於國泰君安證券有限責任公司、瑞銀證券有限責任公司和華泰聯合證券有限責任公司，長期從事投資銀行業務。彼具有保薦代表人資格和豐富的境內外IPO、股權再融資、併購、債券融資等資本運作經驗。

我們的副總裁蔡萬裕先生分管我們的生產中心。蔡先生在醫藥行業具有30多年的豐富從業經驗，負責過大型藥企的生產、質量控制工作，具有強有力的項目計劃、組織能力和優秀的團隊建設能力。其系國家科技進步一等獎「鹽酸埃克替尼產業化項目」的核心成員，主持或參與國家「重大新藥創製」科技重大項目2項和國家工業轉型升級強基工程。其為浙江省科技專家庫技術專家成員，榮獲省級科技開發優秀成果獎。蔡先生畢業於廈門大學，為高級工程師和執業藥師。

業 務

我們的副總裁馬勇斌先生分管質量控制／質量保證部、註冊事務部、及埃克替尼的患者援助計劃。馬先生曾就職於浙江省藥品監督管理局，長期從事藥品註冊與質量管理工作。彼擁有醫藥行業質量控制／質量保證、GMP認證和註冊事務方面的豐富工作經驗，具有出色的項目管理、體系建設和團隊管理的能力。其參與了國家「重大新藥創製」科技重大項目三項和國家工業轉型升級強基工程。馬先生畢業於中國藥科大學。

我們的副總裁蘭宏博士為北京新藥研發中心主任。蘭博士擁有逾25年腫瘤與糖尿病領域科學經驗，其中逾15年於醫藥公司研發部門工作。加入我們之前，蘭博士曾在先靈葆雅、默克、禮來等多家領先的跨國製藥公司工作及任職，領導多個創新藥物研發計劃、協調來自不同職能部門的團隊以及管理外部合作。彼亦曾在威斯康星大學及萊斯特大學等著名學術機構做博士後研究。蘭博士撰寫或參與撰寫50多篇同行評審出版物，其中第一作者或通訊作者20餘篇。蘭博士入選浙江省「千人計劃」。蘭博士擁有復旦大學生物化學學士學位、中國科學院昆明動物研究所理科博士學位，並獲得威斯康星大學生物信息學的最高榮譽證書。

李盈博士任我們戰略合作部副總裁，帶領本公司透過授權引進、合作開發及戰略投資擴充創新產品管線。李博士擁有15年藥物研發、商務拓展及聯盟管理經驗。彼於2018年入選浙江省高層次人才計劃專家。加入貝達之前，他曾先後任職於默沙東、阿斯利康等全球領先的醫藥公司。自2017年加入我們至今，李博士帶領業務發展團隊，與超過10家國內外公司建立戰略夥伴關係，其中包括近期與Agenus金額為1.35億美元的交易。三項戰略合作項目目前正處於新藥上市申請審計或註冊類研究中，預計將於2022年前在中國上市。李博士獲得美國聖路易斯華盛頓大學化學博士學位。

我們的副總裁季東先生負責管理臨床試驗及醫療事務。季先生於臨床醫學領域擁有近30年經驗，並在多家領先製藥公司（包括諾華、西安楊森製藥有限公司及江蘇恒瑞醫藥股份有限公司）擔任高級經理。彼對在中國推廣藥品（例如與醫生建立學術交流、進行上市後臨床試驗及制定患者教育計劃）很有經驗。彼於建立和管理臨床開發及醫療事務團隊方面亦具有豐富經驗。季先生持有北京大學工商管理碩士學位。

業 務

我們出色的管理團隊吸引了大批專業人才的加入。我們共有507名研發人員，其中47.9%擁有碩士或以上的學位，包括37位博士。我們的核心研發職能依靠[七]位國家高層次人才專家，彼等在中國創新藥研發平台中的人才儲備處於領先地位。

戰略

我們致力於研發和商業化有效、安全和負擔得起的創新藥物，並最終成為以中國為總部的全球領先醫藥創新平台。為了實現我們的目標，我們計劃分別在近期和長期內實行以下發展戰略：

近期戰略 — 培育我們在肺癌治療領域的領導地位

繼續挖掘埃克替尼的臨床和商業潛力，夯實其在中國肺癌藥物第一品牌的市場地位

我們將積極配合國家藥監局，加快埃克替尼用於其他適應症的獲批上市。例如，我們埃克替尼作為術後輔助治療早期NSCLC的新藥上市申請已經在2020年9月獲得國家藥監局受理，並於2020年10月納入優先審評。我們預期於2021年第三季度獲批上市用於治療該其他適應症。如獲批，埃克替尼將進入患者人數更龐大、與更晚期肺癌患者人群相比通常用藥週期更長的早期肺癌市場，為早期肺癌患者提供新的治療選擇。

同時，我們將繼續開展埃克替尼的各項上市後臨床研究，挖掘埃克替尼在治療肺癌患者基因亞群的潛在差異化優勢，收集有關其對肺癌患者療效和安全性的更多臨床數據。這些研究和數據將為我們提供寶貴的指導，因為我們將繼續開拓和評估埃克替尼的其他適應症作為單一療法及聯合療法的組成部分。

此外，我們計劃專注於評估埃克替尼與第三代EGFR-TKI、第四代EGFR-TKI及EGFR/c-MET雙特異性抗體的序貫及聯合治療，且我們希望該等療法將為癌症患者帶來延長生存期和改善生存質量。

我們計劃透過差異化的商業化方式進一步提高埃克替尼的可及性並擴大其市場份額。我們還計劃拓寬和加深與相關治療領域的關鍵意見領袖和臨床專家之間的溝通交流，並讓彼等充分了解我們在開發埃克替尼方面的最新里程碑和成功經驗，展示其相對競爭性療法的差異性及／或優越性。再者，我們將繼續與擁有基因測序技術的公司

業 務

合作，以推廣臨床用臨床癌症基因檢測及物色對埃克替尼敏感突變的目標患者，從而進一步優化經改進個性化肺癌治療的子分類。此外，我們計劃投入更多資源將埃克替尼引入更多國內醫院，尤其是拓展到此前覆蓋率較低的低線城市。

實現恩沙替尼的快速商業化成功，打造其成為中國肺癌治療領域的又一重磅產品

我們計劃實現恩沙替尼的快速商業化成功，恩沙替尼是用於治療肺癌的又一創新靶向療法，也是我們第二款上市的藥物（已於2020年11月在中國獲批上市，用於ALK陽性NSCLC的二線治療）。憑藉已建成的商業化團隊和營銷網絡，我們已制定並計劃實施合理的價格策略（及患者援助計劃），並在全國範圍內甄選120多家合資格分銷商，以快速佔領市場。在其上市第一年，我們的專業商業化團隊將就證明恩沙替尼同類最優潛力的臨床數據積極與肺癌治療領域的關鍵意見領袖和臨床專家交流，並致力快速向超過100加頂級醫院推廣恩沙替尼，使其成為中國ALK陽性肺癌患者的主要治療選擇。根據藥物經濟學分析，我們將根據醫療保險系統就報銷設定其目標價，且我們將於2021年底之前進入國家醫保目錄，以提升恩沙替尼的可及性及擴大市場份額。於未來兩年，我們將致力使恩沙替尼成為診所治療ALK陽性肺癌的首選並超過競爭進口藥品的市場份額。

在恩沙替尼的商業化方面，我們將採取並堅持學術研究與商業推廣並重的策略。同時我們計劃繼續開展恩沙替尼的上市後臨床研究，挖掘其在更多適應症和肺癌患者人群基因亞組中的臨床應用潛力。

我們將繼續開展恩沙替尼作為ALK陽性NSCLC一線治療的與輝瑞的克唑替尼頭對頭比較的III期多區域臨床試驗。我們正積極準備基於該臨床研究結果在[中國及美國]同步提交恩沙替尼的新藥上市申請。我們還將積極探索與跨國藥企的合作機會，為恩沙替尼在美國乃至全球的上市銷售做好準備。

業 務

推進管線候選產品的臨床研究及商業上市進度，開展腫瘤治療領域的聯合用藥研究

我們計劃持續推進管線候選產品的研究和開發並充分挖掘管線產品序貫和聯合用藥的機會，抓住全球市場機遇並惠及全球患者。

- 對於MIL60（貝伐珠單抗生物類似藥），我們預期於2021年第四季度在中國就治療NSCLC及CRC取得上市批准，並將於其商業上市之前及為籌備其商業上市而充分制定其商業計劃。
- 對於BPI-D0316（第三代EGFR-TKI）及伏羅尼布(CM082)，我們正準備向國家藥監局提交NDA申請，並計劃分別於2021年第一季度及2021年第二季度提交申請。
- 對於臨床晚期階段的balstilimab（抗PD-1抗體）、zalifrelimab（抗CTLA-4抗體）等其他候選藥物，我們將積極推動其臨床試驗進展，與監管機構溝通尋求加速上市審批通道的機會。
- 對於臨床早期階段的管線產品，我們將透過臨床研究挖掘其差異性並評估其療效及安全性對於有待進一步開發的該等候選藥物，我們通過適應性的臨床設計使其早日進入註冊類臨床試驗階段。
- 對於臨床前管線候選產品，我們將繼續進行臨床前研究，在未來幾年內每年提交兩到三項新藥臨床試驗申請。

基於我們管線的戰略佈局，我們將繼續開發管線產品以涵蓋更廣泛的癌症適應症，並積極開展臨床研究以評估管線候選產品聯合用藥的功效，包括免疫治療與靶向治療的聯合用藥，大分子抗體藥物與小分子藥物的聯合用藥，代際產品的序貫治療，以探索實現最大臨床獲益的聯合療法。

此外，我們還將繼續以臨床需求為導向，圍繞重要的靶點、通路和作用機理，篩選和設計具有差異化特性的創新分子。我們相信，這些研發投入將提升我們在創新癌症療法的發現、開發和商業化中的競爭優勢並有助於我們抓住腫瘤藥物市場的更多機遇。

業 務

在戰略上尋求商業合作機遇，積極監控全球創新藥物市場的發展

我們計劃通過商業合作進一步強化我們的藥品組合。我們將透過許可授權安排或其他合作交易，繼續引入產品，尤其是具有同類首創潛力並與我們目前的產品管線具有聯合用藥潛力的產品。我們還將積極尋求與國內外創新藥企業的研發合作，尤其是研發諸如雙特異性抗體、ADC和細胞療法運用新型機制的創新模式和療法。

此外，我們還希望尋找最合適且富有資源的合作夥伴進行商業化的戰略合作，使我們候選藥物在全球的臨床和商業價值最大化。我們希望利用我們合作夥伴的銷售和營銷專長、業務網絡及富有經驗的團隊使我們的產品在海外市場取得成功。

長期戰略

立足本土，走向全球，讓中國創新藥惠及全球患者

我們的員工是我們能否開發和商業化創新藥物的關鍵，因此，我們將繼續招聘、培訓、提拔和留住業內人才。我們將繼續通過我們的綜合平台吸引所需的專業人才於公司運營各個方面（包括藥物發現和研發、CMC、臨床開發、監管事務、銷售和營銷及業務開發部）任職。同時，我們也將通過內部培訓和晉升計劃及舉措，在早期階段發現具有領導力的人才，培養彼等在自我成長的同時承擔更大的責任。通過這些舉措，我們計劃建立一個可持續人才庫來滿足我們的運營需求，提高留任率，繼續保持我們的行業標準制定地位。

我們將繼續深耕中國國內市場，並逐步進軍海外市場。在中國，我們將進一步擴建商業化團隊及提升銷售網絡的滲透，更好地覆蓋低線城市。在海外，我們將開展更多候選藥物的臨床研究並推動其早日在海外市場上市，逐步提升我們在國際社會的品牌認知度。

我們將不斷優化內部的生產和管理流程，強化平台的綜合能力。我們還計劃在[浙江省嵊州]建設符合國際GMP標準的生產體系和設施。詳情請參閱「一 內部生產設施及未來擴建」一段。我們相信，我們管理流程的優化和生產能力的擴充將為我們的候選藥物在全球的生產及商業化做好準備。

我們的商業化及管線產品

自成立以來，我們一直致力於創新腫瘤療法的發現、研發、生產和商業化。經過幾十年的努力，我們已成功推出兩款創新藥物，即埃克替尼（凱美納®）和恩沙替尼（貝美納®），並為候選藥物建立了豐富的渠道。我們的多模式、多目標管線戰略性地集中於具有巨大組合潛力的綜合肺癌產品組合，還包括為腎癌和其他惡性腫瘤的治療而開發的良好的候選藥物。下表總結了截至最後實際可行日期，我們的上市產品和關鍵候選藥物的開發狀況，其中包括我們的兩款商業化創新藥物、一款向國家藥監局(NMPA)提交新藥上市申請(NDA)的候選藥物、四款處於最後臨床階段的藥物、六種處於I期臨床試驗的藥物以及六個臨床前項目。

業 務

產品	靶點	類型	臨床前		劑量爬坡		劑量擴展			關鍵性試驗		新藥上市申請	上市	權益	合作方
			IND獲批後可直接進入臨床二期	IND獲批後可直接進入臨床二期	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III						
凱美納® (埃克替尼)	EGFR	小分子藥物	一線NSCLC	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市	中國				
			二線NSCLC NSCLC輔助治療							NDA於2020年10月獲國家藥監局優先審評	上市				
貝美納® (恩沙替尼)	ALK	小分子藥物	二線NSCLC	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
			一線NSCLC (中國) 一線NSCLC (美國)												
MIL60	VEGF	單克隆抗體	複發/難治性NSCLC 轉移性結直腸癌	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					百濟神州
BPI-D0316	EGFR	小分子藥物	二線NSCLC ³ 一線NSCLC	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					InventisBio 美方生物
CM082 (伏羅尼布)	VEGFR	小分子藥物	腎癌 wAMD	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
Balstilimab	PD-1	單克隆抗體	宮頸癌，單藥	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					agenus
Zalifrelimab	CTLA-4	單克隆抗體	宮頸癌，與Zalifrelimab聯合用藥	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					agenus
BPI-16350	CDK 4/6	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-27336	ERK 1/2	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-17509	FGFR 1/2/3	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-23314	BET	小分子藥物	AML 實體瘤 ⁴	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					Meryx
MRX-2843	MerTK/FLT3	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-28592	TRK	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-43487	FGFR4	小分子藥物	實體瘤 ⁴	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-361175	EGFR	小分子藥物	實體瘤 ⁵	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-421286	KRAS G12C	小分子藥物	實體瘤 ⁵	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-21668	PI3Kα	小分子藥物	實體瘤 ⁶	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
MCLA-129	EGFR/c-MET	雙特異性抗體	實體瘤 ⁵	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					Merus
BPI-442096	SHP2	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					
BPI-371153	PD-L1	小分子藥物	實體瘤	臨床Ia	臨床Ib	臨床IIa	臨床IIb	臨床III	臨床III	上市					

IND獲批後可直接進入臨床二期

IND獲批後可直接進入臨床二期

IND獲批後可直接進入臨床二期

美國

中國

業 務

縮略語：ALK為間變性淋巴瘤激酶；AML為急性髓系白血病；BET為溴結構域和超末端結構域；CDK為週期蛋白依賴性激酶；CTLA-4為細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4；EGFR為表皮生長因子受體；ERK為細胞外信號調節激酶；FGFR為成纖維細胞生長因子受體；FLT3為纖維肌痛綜合徵酪氨酸激酶3；KRAS為Kirsten大鼠肉瘤2病毒癌基因同源物；MerTK為Mer酪氨酸激酶；NSCLC為非小細胞肺癌；PD-1為細胞程序性死亡蛋白1；PD-L1為細胞程序性死亡配體1；PI3K為p磷酸肌醇3-激酶；SHP2為含Src同源2結構域磷酸酶-2；VEGF為血管內皮生長因子；VEGFR為血管內皮生長因子受體；wAMD為濕性老年性黃斑部病變

附註：

1. 貝伐珠單抗（安維汀®）於2020年9月被國家藥監局批准用於治療一種新適應症復發性膠質母細胞瘤。MIL60作為貝伐珠單抗的生物類似藥可能被批准外推至貝伐珠單抗的其他已獲批適應症。
2. 我們正在進行BPI-D0316 II期臨床試驗的收尾工作，並計劃於2021年第一季度根據此項II期試驗的結果提交BPI-D0316的新藥上市申請。
3. 根據我們與益方生物訂立的合作安排，我們可以享有BPI-D0316在中國內地、香港及台灣以外銷售的一定比例經濟權的分成。
4. 我們已取得國家藥監局對BPI-23314和BPI-43487用於治療實體瘤的IND批准。
5. 國家藥監局已受理我們提交的BPI-361175、BPI-421286、BPI-21668和MCLA-129用於治療實體瘤的IND申請。

我們的商業化產品

埃克替尼（凱美納®），EGFR抑制劑

埃克替尼（凱美納®）是一種強效和高選擇性、口服的第一代EGFR TKI。我們在中國擁有埃克替尼的專有知識產權和商業權利。埃克替尼最初於2011年6月獲得國家藥監局（前稱國家食品藥品監督管理總局（國家食藥監總局））的批准用於治療NSCLC，使其成為中國首個國內開發的小分子靶向癌症藥物。2014年，國家藥監局進一步批准了埃克替尼用於具有EGFR突變的局部晚期或轉移性NSCLC患者的一線治療。

根據弗若斯特沙利文的資料，自2011年在中國推出以來，埃克替尼已在臨床實踐中用於治療超過280,000名NSCLC患者，是2020年最大的肺癌靶向藥物患者群體之一。憑藉通過廣泛的臨床研究和現實證據所證實的其高功效和良好的毒性，埃克替尼被列入2017年國家醫保目錄和2018年國家基本藥物目錄，大大降低了中國患者的經濟負擔，並增加了埃克替尼的可及性。2018年，埃克替尼也被列入國家基本醫療保險藥品目錄。自2011年上市以來，埃克替尼的年銷售收入以42.8%的複合年增長率增長，並在2019年達到人民幣15億元，佔中國第一代EGFR TKI 40%以上的市場份額。

2020年9月，我們提交了針對埃克替尼作為EGFR突變NSCLC患者手術後的術後輔助治療的新藥上市申請，國家藥監局藥品審評中心於2020年10月對其進行了優先審查。我們預期在2021年第三季度獲得藥品上市批准。如果該新藥上市申請獲得批准，則埃克替尼有可能成為中國第一個被批准用於早期NSCLC輔助治療的靶向抗癌藥，這可能會大大增加其可治療的患者人數和市場份額。

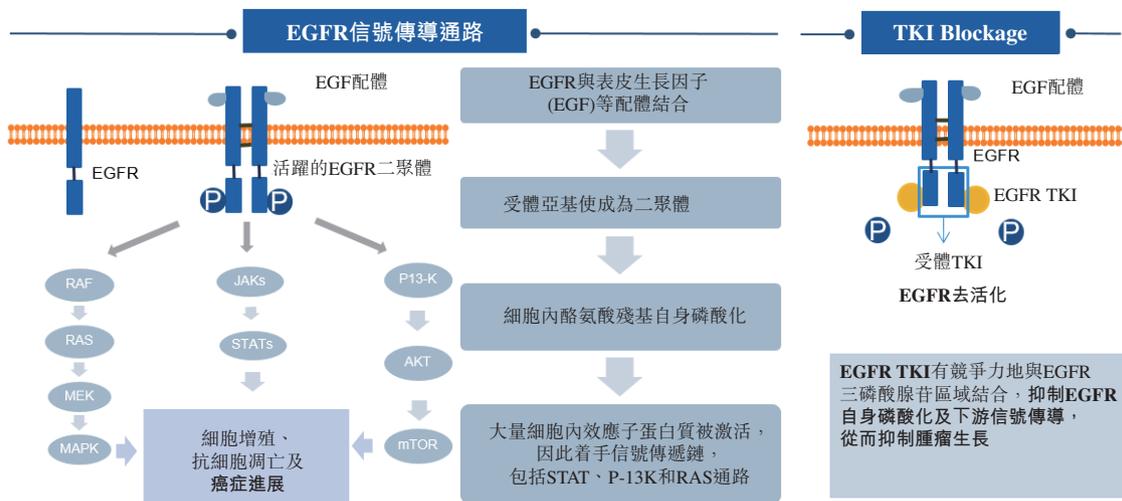
作用機理

細胞增殖、運動性和存活受到多種細胞內信號轉導途徑的調節，並且細胞信號傳導機制的改變與腫瘤細胞的生長有關。

EGFR是在所有細胞表面上發現的小蛋白質。EGFR結合血液中循環的蛋白質，稱為表皮生長因子。EGFR和表皮生長因子之間的結合作用以多種途徑刺激信號轉導，以嚴格控制的方式促進細胞的生長。然而，如果EGFR過度表達，或者正常刺激細胞生長的EGFR生物學過程持續活躍，則癌細胞可能會過度生長而失去控制。在所有癌症類型的三分之二以上都發現了EGFR突變。尤其是，EGFR是NSCLC最重要的分子生物標記物之一，其中其突變強烈預測了對EGFR TKI的功效和敏感性。

業 務

第一代EGFR TKI (如埃克替尼) 可特異性結合EGFR的ATP結合位點以防止其與生長因子結合，從而阻斷由EGFR誘導的下游信號傳導的激活。由於它們可以選擇性抑制帶有EGFR突變的腫瘤細胞的生長，因此與作為化療的EGFR突變 (EGFR陽性NSCLC) 晚期NSCLC患者的一線治療藥物相比，EGFR TKI具有更好的臨床療效和安全性。下圖說明埃克替尼的作用機理：



資料來源：弗若斯特沙利文

市場機會與競爭

在全球惡性腫瘤中，肺癌的發病率和死亡率最高。NSCLC佔所有肺癌的85%。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年全球NSCLC的患病人數約為1.8百萬人，到2030年估計將達到2.5百萬人。2019年，中國的患病人數達761,000人，估計2030年將達到約1.0百萬人。

EGFR突變發生在大約40%的中國NSCLC患者中，主要發生在腺癌患者和非吸煙者中。目前可獲得的臨床數據表明，對於具有EGFR突變的NSCLC患者，EGFR TKI比化療具有更高的療效和安全性，因此，當前推薦將EGFR TKI作為治療敏感EGFR突變晚期NSCLC (IIIB期或更高) 的一線治療藥物。根據弗若斯特沙利文的資料，2019年中國EGFR陽性NSCLC患者中EGFR TKI的市場規模為人民幣77億元，預計到2030年會增長到人民幣604億元。

對於早期 (I、II、IIIA期) NSCLC患者，手術被視為主要治療方式，輔助化療已成為術後早期NSCLC的護理標準。我們的臨床試驗和其他近期公開報道的研究表明，與化療相比，EGFR TKI作為具有EGFR突變的早期NSCLC的輔助治療更安全更有效。根據弗若斯特沙利文的資料，獲批後，埃克替尼有望成為中國首個早期肺癌患者腫瘤切除術後輔助靶向療法。於2019年，EGFR突變II至IIIA期NSCLC患者人數約

業 務

56,600人，倘彼等接受外科切除手術，彼等可能為埃克替尼的新受試者。奧西替尼於2020年12月在美國獲批作為早期NSCLC的輔助性療法。如果埃克替尼被批准用作早期NSCLC的輔助治療，其可治療的患者人群和潛在的市場價值將大大增加。儘管多款其他一代EGFR TKI已在臨床試驗中作為輔助性療法進行研究，但該等藥物的實驗結果對於尋求監管批文而言可能並不優於埃克替尼且部分該等試驗已終止。

鑑於現有競爭藥物和候選藥物數量眾多，中國EGFR TKI之間的競爭異常激烈。儘管市場競爭激烈，但埃克替尼在2019年的銷售收入達到了人民幣15億元，佔所有第一代EGFR TKI市場規模的40%以上。有關競爭格局的更多資料，請參閱「行業概覽－肺癌藥物市場概覽－EGFR陽性肺癌藥物市場概覽」。

競爭優勢

(1) 廣泛的臨床和現實證據驗證了高效和良好的安全性

埃克替尼已被批准並廣泛用於中國局部晚期或轉移性NSCLC的一線和二線治療。根據一項比較埃克替尼與吉非替尼在先前治療NSCLC(ICOGEN)中療效的III期非劣效性試驗的結果，埃克替尼最初於2011年獲批進入市場。在該試驗中，埃克替尼在無進展生存期(PFS)方面不遜於吉非替尼。埃克替尼在臨床前研究中對EGFR顯示出高特異性及選擇性，表明其在I期及II期試驗中有寬泛的治療窗口及在III期試驗中擁有優於吉非替尼的安全性。在ICOGEN非劣效性試驗中，患者對埃克替尼的耐受性一般良好，而最常見的治療相關不良事件(TRAЕ)是皮疹和腹瀉，多數為輕度或中度。接受埃克替尼的患者的治療相關不良事件低於接受吉非替尼的患者(60.5%對比70.4%)。《柳葉刀·腫瘤》雜誌發表了ICOGEN的臨床結果，並附有標題為「埃克替尼：啟動中國抗癌藥物產業」的評論。

於2011年獲得批准後，我們進行了為期五年的四期驗證性研究，以收集和分析現實中的患者數據。2014年，憑藉超過6,000名患者產生的大量數據的現實報告，埃克替尼被進一步批准用於晚期NSCLC的一線治療。從2011年8月到2016年8月，我們追蹤並收到了10,000多名患者的反饋，這些數據通常與我們在臨床試驗中的觀察結果一致。這些現實證據有助於我們彌合臨床試驗與臨床實踐之間存在的知識鴻溝，並提供有關患者特徵、疾病嚴重性和管理的重要見解。這些數據亦為埃克替尼在常規臨床實踐中改善患者生存及生活質量方面提供有效性的具體證據。

業 務

基於埃克替尼的大量臨床需求，其自2017年被納入國家醫保目錄並根據中國臨床腫瘤學會診斷及治療指引及國家衛健委發佈的原發性肺癌診斷和治療標準被推薦作為治療EGFR陽性NSCLC患者的一線治療。其亦根據中國國家衛建委發佈的指引被推薦作為EGFR外顯子21 L858R突變NSCLC患者的一線療法。截至2020年12月31日，埃克替尼已被用於治療超過280,000名患者及超過2,000名患者已接受埃克替尼治療至少五年。

(2) 系統性和多樣化上市後臨床研究計劃以延長生命週期

為了充分釋放其臨床潛力並延長其生命週期，我們對埃克替尼投放市場後的臨床研究採用了系統的方法。自從埃克替尼投放市場以來，我們已進行80多次臨床研究及發表了約186篇科學引文索引(SCI)論文，包括六篇累積影響因子超過10的論文，總累積影響因子超過700，在所有國內開發的創新藥物中居於最高之列。我們的臨床研究結果也已在國際會議上進行了報道和介紹，例如ASCO、WCLC及ESMO，這些會議提高了我們在國際學術界的聲譽和品牌知名度。

我們的臨床策略旨在從現實世界的角度解決醫療需求，並為臨床實踐提供有用的指導。在過去的十年中，從中國本地患者獲得了大量的臨床數據和現實證據，以驗證埃克替尼在廣泛的患者亞組中的臨床益處，這將我們與國際或國內競爭對手區分開來。在一系列投放市場後進行的研究中，埃克替尼進一步證明了其在不同特徵和不同環境下大量肺癌患者中的臨床益處。

- CONVINCe試驗和聯合化療試驗證實了一線治療的有效性。在CONVINCe試驗中，與標準化療加維護相比，一線埃克替尼治療可顯著改善無進展生存期（11.2個月對比7.9個月），表明其在EGFR突變肺腺癌患者中具有療效優勢。
- 由於腦轉移瘤在肺癌中尤為常見，並且發現其他多種第一代EGFR-TKI缺乏BBB通透性，因此進行了BRAIN試驗以確立埃克替尼在治療腦轉移瘤中的作用。BRAIN試驗發現，在患有腦轉移瘤和EGFR突變的患者中，與全腦放療相比，埃克替尼顯著改善了顱內無進展生存期（10.0個月對比4.8個月），表明埃克替尼具有穿越血腦屏障(BBB)並引起明顯的顱內反應的能力。
- 雖然發現與EGFR外顯子19缺失突變相比，EGFR外顯子21突變對EGFR-TKI不敏感，但INCREASE試驗證明了該患者亞組中埃克替尼的療效。在INCREASE試驗中，大劑量埃克替尼治療使EGFR外顯子21 L858R突變的患

業 務

者的中位無進展生存期達到12.9個月，與常規劑量埃克替尼對EGFR外顯子19缺失突變患者的療效相似。除外顯子19缺失突變外，外顯子21 L858R突變是另一種最常見的EGFR突變類型，並且發現其對EGFR-TKI的敏感性較低。INCREASE試驗結果表明，高劑量的埃克替尼可能是外顯子21突變患者的有效治療選擇。

- 儘管EGFR-TKI已成為晚期NSCLC的標準治療方法，但其在早期肺癌患者中的作用和功效仍有待探索。到目前為止，手術切除是NSCLC早期階段（一至三A）的主要治療方法。然而，這些患者中有40-75%的患者因複發而在手術切除後5年內死亡，這表明迫切需要建立適當的輔助療法。據報告，輔助性化療可將五年生存率提高4-5%並已確定為早期NSCLC患者接受切除術後的標準護理。輔助性靶向療法是否可進一步提高EGFR突變的早期NSCLC患者的生存率。因此，我們設計並進行了EVIDENCE試驗，這是中國第一個針對將EGFR-TKI適應症擴大到輔助治療的研究。為了更好地觀察埃克替尼的治療效果，我們精心設計了EVIDENCE試驗，以評估埃克替尼對於接受長達兩年手術切除治療期的II-III期患者的功效。

EVIDENCE試驗的結果表明，在切除後的EGFR突變早期NSCLC中，埃克替尼可能比輔助化療更有效。與標準化療相比，埃克替尼作為輔助療法顯著延長了患者的無病生存期(DFS) (47.0個月對比22.1個月，危害比為0.36)，而不良事件(AE)的發生率要低得多（3級以上不良事件：10.9%對比61.2%）。基於這些結果，我們於2020年9月向國家藥監局提交了埃克替尼的新藥上市申請以用作輔助療法，並於2020年10月獲得優先審查。一旦我們獲得該適應症的批准，埃克替尼有望成為中國被批准用於早期肺癌患者輔助治療的第一個靶向治療藥物，這將變革患者眾多和治療週期通常較長的早期肺癌患者的輔助治療策略。

廣泛的臨床研究結果為臨床醫生提供了最有價值的藥物指導，在為患者開處方藥埃克替尼時倍感放心。利用我們強大的研發能力，我們將繼續進行更多的臨床研究，以擴大埃克替尼的臨床應用，覆蓋更多可解決患者人數並最大程度地延長其生命週期。基於我們的綜合肺癌治療方案，我們還計劃利用第三代和第四代EGFR TKI探索埃克替尼的序貫治療，以及包括埃克替尼和大分子資產（例如抗VEGF抗體）在內的聯合療法。

業 務

(3) 由本地患者的臨床研究結果支持的以學術為導向的差異化營銷策略

基於我們廣泛的臨床研究項目，我們採用學術驅動的商業化戰略，由我們強大的商業化團隊和深入而廣泛的銷售網絡支持，這與跨國藥企和中藥製造商的營銷行動具有差異化競爭優勢。通過我們的臨床試驗，我們收集了來自具有不同特徵的本地患者的大量數據，這些數據提供了令人信服的證據，顯示了埃克替尼的差異性，並為臨床實踐提供了可靠的指導。這些試驗也為我們提供了機會，將肺癌治療領域有領導力的關鍵意見領袖(KOL)和首席研究員(PI)納入到埃克替尼的開發中，並與這些醫學專家建立長期合作關係。

憑藉我們的科學知識並將其轉化為市場優勢，我們建立了由市場營銷和銷售人員以及醫療事務團隊組成的商業化團隊。與彼等攜手合作，我們將營銷信息與臨床數據保持一致，從而以合規的方式提供全面的教育信息。通過我們覆蓋30多個省的銷售網絡，我們的專業團隊成員可以與醫生進行有意義的互動，以進行市場推廣及宣傳。醫生的認知對於成功引入新藥和未來的處方至關重要。我們的醫療事務團隊還不斷協助獨立研究人員進行埃克替尼的研究，並從現實角度為我們的藥物研發團隊收集臨床需求反饋，從而增強了我們在研發方面的實力。

此外，我們在中國創新藥物開發方面近二十年的經驗為我們提供了在中國市場上的獨特見解。我們從一開始就針對中國患者的需求和承受能力量身定制了定價和營銷策略。多年來，我們成功地加入了國家醫保目錄，並繼續提供患者協助計劃，這大大增加了我們產品的可及性。

我們差異化的營銷策略為埃克替尼的快速且持續增長的銷售做出了貢獻。雖然埃克替尼是在阿斯利康的吉非替尼和羅氏的厄洛替尼上市後推出的，但在其推出後其市場份額超過了其他兩種藥物。近年來，儘管已經發佈了許多吉非替尼仿製藥並將其納入國家醫保目錄，埃克替尼仍在第一代EGFR-TKI的銷售中佔據主導地位，2019年，埃克替尼的市場份額超過了第一代EGFR-TKI的40%，超過了吉非替尼（易瑞沙®）和厄洛替尼（特羅凱®）市場份額的總和。

臨床試驗數據概要

自2011年埃克替尼投放市場以來，進行了80多次臨床研究，以探索埃克替尼在不同治療方案（如一線及二線治療以及輔助治療）中對肺癌患者不同亞組（如腦轉移性肺癌、EGFR狀態不明肺癌和EGFR外顯子21突變型肺癌）的臨床益處，或與其他療法（如

業 務

標準化療或其他EGFR TKI) 進行頭對頭比較。這些投放市場後研究的廣泛臨床結果構成了埃克替尼適應症擴展的基礎，也有助於提高其在中國乃至全球的行業和學術認可度。以下我們總結了上市推廣許可後進行的埃克替尼關鍵臨床試驗的選定結果。

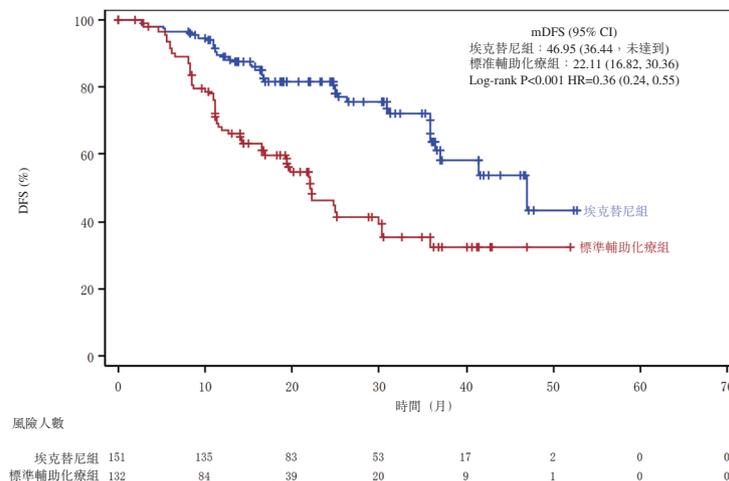
(1) 在具有EGFR突變的二至三A期NSCLC(EVIDENCE)中，埃克替尼作為輔助療法與標準化療比較(NCT02448797)

試驗設計：這是一項在中國進行的非盲、隨機、對照的III期臨床試驗。該試驗的主要目的是探索埃克替尼相對於標準化療作為輔助療法對切除的EGFR突變早期NSCLC患者的療效和安全性。

符合條件的患者是完全切除後具有敏感EGFR突變（外顯子19或外顯子21）的病理II至IIIA期NSCLC患者。術後患者被隨機分配接受埃克替尼（125mg，每天三次）或標準化療（鉑類雙聯）作為輔助治療。樣本人數按假設危害比(HR)為0.67而釐定，相當於DFC中位數由預期28個月（就化療而言）增加至42個月（就埃克替尼而言）。首要觀察終點是無病生存期(DFS)。另一個觀察終點是總體生存期。

試驗狀態：臨床研究報告已於2020年7月完成。共有322例患者入組。295名患者可評估安全性研究，包括埃克替尼組156名和化療組139名。283名患者被納入全分析集(FAS)，包括埃克替尼組151名和化療組132名。

療效結果：截至2020年3月31日，埃克替尼組的中位無病生存期為47.0個月，而化療組為22.1個月（HR為0.36）。埃克替尼組的三年無病生存期率為63.9%，化療組為32.5%。下圖顯示各組中無病生存期的生存曲線。



資料來源：公司數據

業 務

安全性結果：埃克替尼作為輔助療法在患者中耐受良好。埃克替尼組的不良事件發生率明顯低於化療組。埃克替尼組有10.9%的患者出現3級或以上不良事件，而化療組為61.2%。在埃克替尼組中僅有4.5%的患者經歷了3級或以上的治療相關不良事件，而在化療組中的59.7%患者經歷了3級或以上的治療相關不良事件。

結論：在該試驗中，對於具有敏感EGFR突變的NSCLC患者，與常規化療相比，埃克替尼具有更好的療效和安全性。埃克替尼作為輔助治療可顯著延長患者的無病生存期，而不良事件的發生率則低得多。根據該試驗的結果，我們於2020年9月向國家藥監局提交了作為NSCLC輔助療法的埃克替尼的新藥上市申請，並於接下來的一個月獲得優先審查。

(2) 埃克替尼對比EGFR陽性肺腺癌患者一線化療加維持治療(CONVINCE) (NCT01719536)

試驗設計：這是一項在中國進行的非盲、隨機對照的III期CONVINCE試驗。其目的是評估一線藥物埃克替尼與順鉑／培美曲塞加培美曲塞維持治療在EGFR突變肺腺癌患者中的療效和安全性。

符合條件的參與者是患有IIIB／IV期肺腺癌和19/21外顯子EGFR突變的成年人。參與者被隨機分配(1：1)接受口服埃克替尼(125 mg，每天3次)或3周週期的靜脈化療(一日75 mg/m²順鉑加500 mg/m²培美曲塞)並維持治療(培美曲塞)用於四個週期後的非進行性患者。首要觀察終點是由獨立反應評估委員會評估的無進展生存期(PFS)。其他觀察終點包括總體生存期(OS)和安全性。

試驗狀態：已於2017年2月結束臨床研究報告。共有296例EGFR突變的合資格患者入組。148例患者被隨機分配到埃克替尼治療組，148例患者被分配到化療組。在化療組的患者中，有11例未接受任何研究治療。因此，安全性和有效性集包括285例患者(埃克替尼組148例，化療組137例)。

療效結果：截至2016年3月9日，獨立緩解評估委員會評估的埃克替尼組的無進展生存期為336天，明顯長於化療組(HR為0.61)的237天。截至2017年3月10日，在總體人群或EGFR突變的亞組中，各治療組之間的總體生存期均未見明顯差異。

安全性結果：截至2016年3月9日，埃克替尼組中的不良事件及最常見的治療相關不良事件分別79.1%及54.1%，明顯低於化療組的94.2%及90.5%。最常見的治療相關不良事件為皮疹(14.9%)、谷草轉氨酶升高(8.1%)和腹瀉(7.4%)，大部分均為1至2及

業 務

不良事件。化療組中，最常見的治療相關不良事件為惡心(46.0%)、白血球(WBC)減少(43.8%)、中性粒細胞絕對計數減少(35.0%)、嘔吐(29.2%)、厭食(23.4%)、骨髓抑制(16.1%)、胃腸道疾病(16.1%)、疲勞(14.6%)、谷丙轉氨酶升高(13.9%)、貧血(12.4%)、肝功能異常(10.2%)、谷草轉氨酶升高(11.0%)及中性粒細胞減少症(7.3%)。

結論：與標準化療加後續維護相比，一線埃克替尼治療顯著改善了EGFR突變晚期肺腺癌患者的無進展生存期。患者對埃克替尼的耐受性良好，並且治療相關不良事件易於控制。埃克替尼應被視為該患者人群的一線治療藥物。

(3) 在先前治療的晚期NSCLC(ICOGEN)中，埃克替尼對比吉非替尼(NCT 01040780)

試驗設計：這是一項在中國進行的隨機、雙盲、3期非劣效性試驗。該試驗的主要目的是評估在NSCLC的二線治療中，與吉非替尼相比，埃克替尼的療效和安全性。

符合條件的患者指接受一種或多種鉑類化療方案出現疾病進展的患者。患者按1：1的比例隨機分配，接受埃克替尼(125 mg，每天3次)或吉非替尼(250 mg，每天1次)，直到疾病進展或出現不可耐受的毒性反應。首要觀察終點是無進展生存期。非劣效性優勢為1.14；如果吉非替尼與埃克替尼的危險比(HR)的95%CI的上限小於該範圍，則將確定為非劣效性。

試驗狀態：已於2010年6月結束該實驗的臨床研究報告。總共招募了400例患者。完整分析集共計395例患者，其中埃克替尼組為199例，吉非替尼組為196例。

療效結果：截至2010年5月，埃克替尼的中位無進展生存期為4.6個月，與吉非替尼的3.4個月相比屬非劣效性。

安全性結果：最常見的不良事件是皮疹，在埃克替尼組200例患者中出現81例(41%)，在吉非替尼組199例患者中出現98例(49%)，以及腹瀉，在埃克替尼組出現43例(22%)，在吉非替尼組出現58例(29%)。121例(61%)接受埃克替尼治療的患者出現治療相關不良事件(TRAE)，少於140例(70%)接受吉非替尼的患者，尤其是與藥物相關的腹瀉在37例(19%)接受埃克替尼的患者和55例(28%)接受吉非替尼的患者中出現。

結論：在該試驗中，就無進展生存期而言，埃克替尼不遜於吉非替尼，並且顯示出比吉非替尼更好的安全性。對於晚期NSCLC的預治療患者，這會是一種新的治療選擇。根據該試驗的結果，國家藥監局批准了埃克替尼用於NSCLC二線治療的上市推廣許可。

業 務

(4) EGFR突變非小細胞肺癌和多發性腦轉移(BRAIN)患者的埃克替尼對比全腦放療(NCT01724801)

試驗設計：這是一項在中國進行的非盲、隨機、對照的III期臨床試驗。對於患有NSCLC和多發性腦轉移瘤的患者，全腦照射(WBI)是一種護理標準治療方法，但其對神經認知的影響複雜且令人關注。該試驗的主要目的是比較EGFR突變型NSCLC和多發性腦轉移瘤患者中埃克替尼對比全腦照射聯合或不聯合化療的療效。

符合條件的參與者是患有EGFR突變的NSCLC患者，彼等未曾接受EGFR-TKI或放射療法治療，並且至少有3個轉移性腦病變。患者被隨機分配(1:1)接受口服埃克替尼(125 mg，每天3次)或全腦照射(30 Gy，分10次每次3 Gy)加上同時或序貫化療4-6個週期。首要觀察終點是顱內無進展生存期，定義為從隨機發生到顱內疾病進展或因任何原因死亡的時間。我們評估了意向性治療人群(所有接受了至少一劑研究治療的參與者)的療效和安全性，並假設與全腦照射相比，使用埃克替尼的顱內無進展生存期延長40%。

試驗狀態：2012年12月10日至2015年6月30日期間，總共招募了176例患者，其中85例分配給埃克替尼組，91例分配給全腦照射組。18例在治療前從全腦照射組退出，剩下73例待評估。該數據庫已於2017年9月關閉。因此，安全性和療效集包括158例患者(埃克替尼組85例，全腦照射組73例)。

療效結果：截至2016年9月14日，中位追蹤時間為16.5個月。埃克替尼組的中位顱內無進展生存期為10.0個月，而全腦照射組為4.8個月，相當於使用埃克替尼將顱內疾病進展或死亡事件的風險降低44%；HR為0.56。

安全性結果：截至2016年9月14日，在埃克替尼組的85例患者中的7例(8%)和在全腦照射組的73例患者中的28例(38%)報告了3級或以上的不良事件。兩組中任何級別的最常見不良事件均為丙氨酸轉氨酶和皮疹的濃度升高，每組中約有20%至30%的患者發生。最終分析時，埃克替尼組有42例(49%)患者，全腦照射組中有37例(51%)患者死亡。這些患者中有78例死於疾病進展，全腦照射組中有1例患者死於與化療有關的血栓形成。

結論：在EGFR突變NSCLC和多發性腦轉移瘤的患者中，與全腦照射加化療相比，埃克替尼與明顯更長的顱內無進展生存期有關，表明埃克替尼會是該患者人群更好的一線治療選擇。

業 務

- (5) 具有EGFR外顯子21-L858R突變的晚期NSCLC患者的常規劑量和大劑量埃克替尼與攜帶EGFR外顯子19缺失突變的晚期NSCLC患者的常規劑量埃克替尼(INCREASE)(NCT02404675)

*試驗設計：*這是一項在中國進行的非盲、隨機、對照的II期臨床試驗。該試驗的主要目的是評估大劑量埃克替尼與常規劑量埃克替尼在具有EGFR外顯子21（外顯子21）突變的NSCLC患者中的安全性和療效。外顯子19缺失（Del19）突變和L858R突變是兩種最常見的EGFR突變類型。儘管這兩個常見突變已成為臨床上對EGFR TKI反應最重要的決定因素，但先前的研究發現外顯子21突變對EGFR TKI的敏感性低於Del19突變。在較早的臨床研究中，在每天三次100至500 mg的劑量範圍內，埃克替尼具有良好的耐受性，增加埃克替尼的劑量似乎可以改善療效，而不會引起NSCLC患者異常的安全性問題。因此，進行該試驗的目的是探索使用大劑量埃克替尼治療外顯子21突變的NSCLC。

符合條件的患者是未經治療的EGFR突變NSCLC（外顯子21或Del19突變，比例為2：1）的患者。外顯子21突變的患者被隨機分配接受常規劑量的埃克替尼（125 mg，每天三次）或大劑量的埃克替尼（250 mg，每天三次），而Del19突變的患者僅接受常規劑量的埃克替尼（125 mg，每天三次）。首要觀察終點為中位無進展生存期。其他終點包括客觀緩解率(ORR)、疾病控制率、總體生存率、安全性和耐受性。

*試驗狀態：*該試驗已於2019年5月完成。共有253例患者入組，其中外顯子21常規劑量組為86例，外顯子21高劑量組為90例，Del19常規劑量組為77例。

*療效結果：*截至2019年5月15日，外顯子21高劑量組的中位無進展生存期為12.9個月，與Del19常規劑量組的12.5個月相近，並且大幅長於外顯子21常規劑量組的9.2個月。外顯子21高劑量組的客觀緩解率為73%，也與Del19常規劑量組的75%相似，並且大幅高於外顯子21常規劑量組的48%。

*安全性結果：*所有治療均耐受良好。在所有治療組中，不良事件和3/4級治療相關不良事件的發生率相似。截至2019年5月15日，在253例患者中，有13例報告了3/4級治療相關不良事件，包括4例外顯子21常規劑量組的患者，5例外顯子21高劑量組的患者和4例Del19常規劑量組的患者。最常見的3/4級治療相關不良事件是轉氨酶水平升高。

*結論：*高劑量埃克替尼改善了NSCLC攜帶外顯子21突變且耐受性可接受的NSCLC患者的中位無進展生存期和客觀緩解率，這會是該患者群體的新治療選擇。

業 務

臨床和商業發展計劃

為進一步解決未滿足的臨床需求並擴大埃克替尼的適應症，我們計劃繼續探索對具有不同疾病嚴重程度和耐藥性突變的患者進行埃克替尼治療，並積累更多的數據，增加其在肺癌患者治療中的差異性和優越性。

- 對於早期NSCLC，我們在以不同的試驗設計進行的幾項臨床試驗中，將埃克替尼評估為輔助靶向治療。我們預計這些試驗能夠傳達出2021年的初步頂線數據，並且我們期望這些試驗的結果將為臨床實踐提供更多見解。
- 此外，我們計劃探索我們的多代EGFR-TKI（包括埃克替尼、BPI-D0316（第三代EGFR-TKI）和BPI-361179（第四代EGFR-TKI））的序貫治療，有可能改變耐藥模式並帶來重大的生存效益。
- 我們也可能會探索將埃克替尼與大分子候選藥物（如MIL60（貝伐珠單抗生物類似藥）、MCLA-129（EGFR/c-MET雙特異性抗體）聯合使用的療效和安全性，以解決對當前治療方案無反應患者的問題。

根據我們的臨床研究，我們將積極尋求埃克替尼用於其他適應症的加速上市批准。我們於2020年9月向國家藥監局提交了用於早期NSCLC術後輔助治療的新藥上市申請，並於2020年10月獲得了優先審查狀態。我們預計在2021年第三季度獲得針對該額外適應症的上市批准。與更多晚期肺癌患者群體相比，埃克替尼在獲得批准後將可以面向更大的，通常需要更長治療時間的早期肺癌患者群體。

為改善埃克替尼的可及性，我們計劃投資資源以覆蓋中國其他醫院和醫療機構，尤其是提高在我們以前覆蓋率相對較低的低線城市的滲透率。我們還將繼續與醫生進行頻繁和實質性的交流，並使彼等了解埃克替尼的最新科學信息和臨床發展。通過學術研究和商業推廣的結合，我們的目標是進一步提高埃克替尼的銷售收入和市場份額。

恩沙替尼（貝美納®），ALK抑制劑

恩沙替尼（貝美納®）是一種有效且高度選擇性的第二代ALK TKI，在ALK陽性（ALK +）NSCLC患者中證明了其臨床活性和持久的疾病控制能力，包括未曾接受ALK TKI或以前曾接受ALK TKI並患有中樞神經系統（CNS）轉移瘤的患者。恩沙替尼由我們和我們的控股附屬公司Xcovery Holdings共同開發和共同擁有。

業 務

我們在中國進行的II期註冊臨床試驗中，面向克唑替尼難治性ALK陽性NSCLC患者（包括腦轉移瘤患者），恩沙替尼表現出令人鼓舞的療效和良好的耐受性。根據該試驗的結果，恩沙替尼已獲得國家藥監局的批准，是中國第一種國內開發的用於治療ALK陽性NSCLC的一類藥物。此外，我們正在進行一項全球多中心III期臨床試驗，以頭對頭比較一線治療中恩沙替尼與克唑替尼。該III期試驗的中期數據顯示，與接受克唑替尼的患者對照組相比，接受恩沙替尼的患者的無進展生存期(PFS)明顯更長。我們預計2021上半年年同時在美國和中國提交恩沙替尼的新藥上市申請用於ALK陽性NSCLC的一線治療。批准後，恩沙替尼有潛力成為中國公司開發的首個被美國FDA批准的肺癌靶向治療藥物。

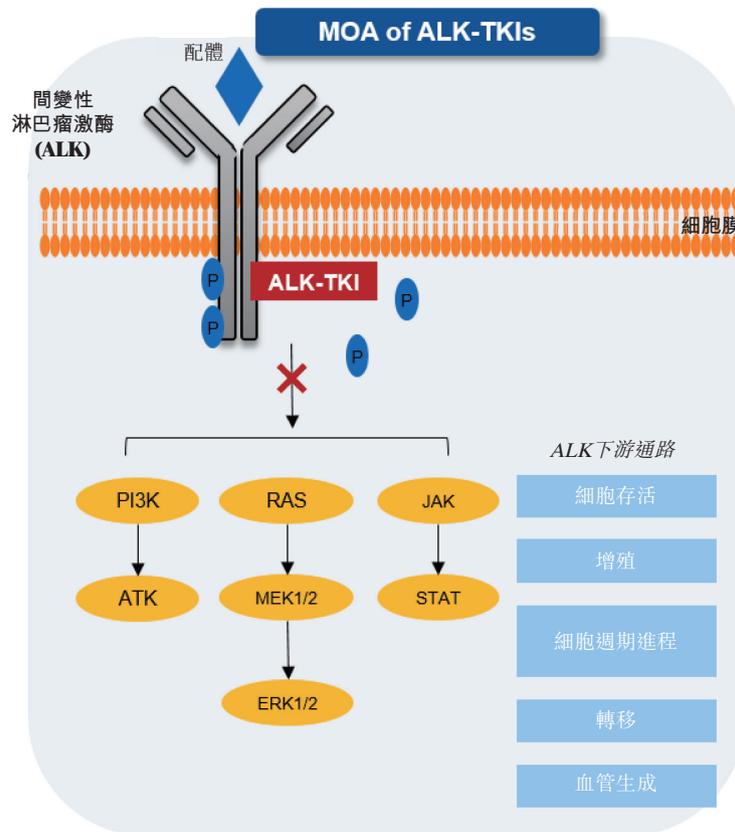
作用機理

ALK是跨膜受體酪氨酸激酶，屬於胰島素受體超家族。研究發現，NSCLC的一個重要子集帶有ALK基因改變。這些改變主要與ALK基因和另一個基因的融合有關。ALK陽性NSCLC中最常見的融合伴侶是微管相關類蛋白4(EML4)。結合的ALK基因產生一種致癌的ALK融合蛋白，EML4-ALK。當ALK融合蛋白成對結合時，該蛋白開啟。一旦該蛋白開啟，它就開始在細胞中發出信號。除非另一個分子與之結合，否則正常的ALK蛋白無法開啟。然而，在ALK陽性NSCLC中，融合的ALK蛋白對可以啟動細胞信號轉導過程。

活躍的ALK融合基因引發的信號通過細胞內激酶結構域與各種信號分子的直接相互作用傳遞給三個關鍵途徑，即Janus激酶－信號轉導子和轉錄激活子(JAK-STAT)，MAPK/ERK（促分裂原活化蛋白激酶／細胞外信號調節激酶）和磷脂酰肌醇3－激酶(PI3K)。所有這些途徑都是已知的細胞週期進程、增殖和存活的調節劑。這些途徑的失調導致癌細胞分裂、生長、增殖和存活，並最終變成腫瘤。EML4-ALK重排的出現似乎與KRAS和EGFR突變互斥，進一步支持了ALK在這些患者中作為惡性腫瘤唯一驅動器的作用。

業 務

具有陽性EML4-ALK基因融合的NSCLC被證明對旨在靶向酪氨酸激酶的ALK抑制劑高度敏感。恩沙替尼是一種新型有效的ALK抑制劑，特別針對ALK酪氨酸激酶受體。其針對ROS、TRKA、TRKC、EPHA2、MET、Ax1、MER和CSF1R/MS還顯示其他活性。通過與蛋白質對結合，恩沙替尼可以阻止ALK融合蛋白在細胞內開啟和發送信號。通過恩沙替尼關閉信號轉導，正常的細胞信號轉導過程可以再次開始，從而抑制癌細胞的增殖並導致癌細胞死亡。下圖說明恩沙替尼的作用機理：



資料來源：弗若斯特沙利文

市場機會與競爭

誠如「一埃克替尼(凱美納®)，EGFR抑制劑－市場機會與競爭」中所討論，在全球惡性腫瘤中，肺癌的發病率最高，並導致死亡人數最多。約85%的肺癌病例是NSCLC。ALK陽性NSCLC發生在約5-7%的NSCLC患者中，大多數發生在55歲以下且輕度或不吸煙的患者中。具有ALK突變的NSCLC患者發生腦轉移瘤的風險更高。

業 務

鑑於克唑替尼具有治療ALK陽性NSCLC的可靠功效，因此於2011年被美國FDA批准為第一代靶向小分子ALK TKI。臨床數據表明，接受ALK TKI治療的ALK陽性NSCLC患者的PFS和OS延長，且相對長於一般肺癌患者。不幸的是，對克唑替尼的抗藥性通常在初始治療後的9到12個月內出現。尤其是，使用克唑替尼治療的多達60%的ALK陽性患者由於藥物滲透性差或發生性耐藥而經歷CNS進展。中樞神經系統疾病可對生活質量和整體生存產生深遠的負面影響。儘管已經開發了一些第二代和第三代ALK TKI來解決這些問題，然而，與克唑替尼一樣，患者最終發展為發生性耐藥，伴隨繼發性ALK突變，約佔發生性耐藥的5%。因此，迫切需要能夠對克唑替尼耐藥性突變和繼發性耐藥突變的疾病有效的新一代ALK TKI。

恩沙替尼是一種有效的新一代ALK TKI，在未曾接受ALK TKI或曾接受其他ALK TKI治療的患者（包括腦轉移瘤）中均表現出抗腫瘤活性。截至最後實際可行日期，四款和五款ALK TKI分別在中國及美國獲批用於治療一線及／或二線NSCLC。有關競爭格局的更多資料，請參閱「行業概覽－肺癌藥物市場概覽－EGFR陽性肺癌藥物市場概覽」。

競爭優勢

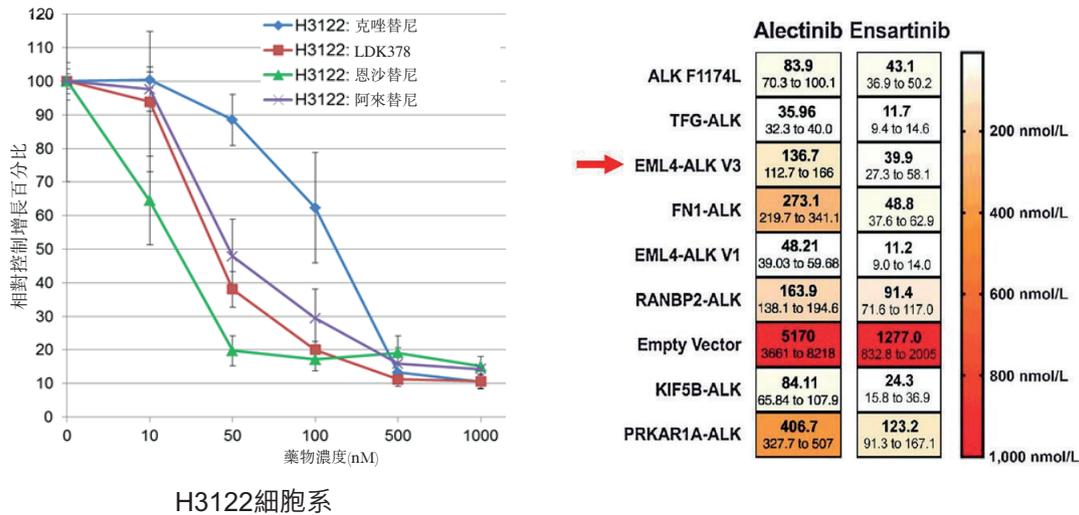
- (1) 在臨床前研究中具有比領先的ALK TKI更高的效力，並有可能克服對其他ALK TKI的耐藥性

恩沙替尼是一種新型的小分子ALK TKI，旨在用於治療ALK突變型NSCLC，無論之前是否曾接受ALK-TKI治療。對克唑替尼產生發生性耐藥的機制包括「靶點」基因組改變（包括ALK酪氨酸激酶結構域突變和ALK融合的增殖），以及旁路信號通路（包括EGFR、IGF-1R、c-KIT和SRC）的激活。此外，發現中樞神經系統是接受克唑替尼治療的患者最常見的進展部位。因此，新一代ALK抑制劑的開發主要集中在改善與ALK激酶結構域的結合和改善中樞神經系統活性上。

業 務

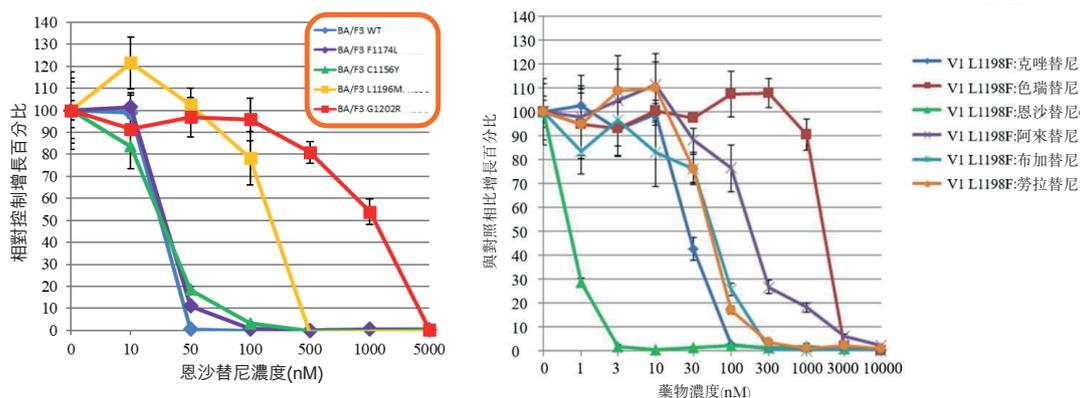
作為有效的ALK TKI，恩沙替尼在ALK陽性NSCLC的ALK-TKI初始模型和ALKTKI耐藥模型中均顯示出顯著的臨床前抗腫瘤活性。在抑制ALK陽性肺癌細胞系生長方面，恩沙替尼的體外效價比克唑替尼高10倍（見下文左圖）。如下文右圖所示，與阿來替尼相比，在對抗EML4-ALK V3突變方面，恩沙替尼顯示出特別高的效價。

恩沙替尼及其他ALK抑制劑的體外效價



在體外，恩沙替尼亦顯示出對克唑替尼、色瑞替尼和阿來替尼耐藥性機制的活性。在臨床濃度下(200 mg QD)，恩沙替尼能夠完全抑制F1174L、C1156Y、L1196M及G1202R耐藥突變，據報導，該等突變是在其他ALK TKI治療後經常獲得的，如下文左圖所示。值得注意的是，與其他ALK TKI相比，恩沙替尼對L1198F突變顯示出更強的效價（見下文右圖）。

恩沙替尼抗耐藥突變的活性



業 務

恩沙替尼的差異化臨床前性質表明，它有可能以更高的親和力靶向多種ALK突變，這可能為對當前可用的ALK TKI無反應或耐藥的患者提供新的選擇。

- (2) 在臨床試驗中作為一線和二線療法具有卓越的療效，包括EML4-ALK V3亞型患者

與我們的臨床前研究結果一致，恩沙替尼在未曾接受ALK TKI治療的ALK陽性NSCLC患者或之前曾接受ALK TKI治療的ALK陽性NSCLC患者中顯示出高緩解率(RR)和疾病控制率(DCR)的臨床活性。基於我們在中國的II期註冊類試驗中對克唑替尼難治患者有效的明確證據，恩沙替尼已被批准為中國ALK陽性NSCLC的二線治療藥物。在正在進行的全球III期試驗中，恩沙替尼與領先的第一代ALK TKI克唑替尼在頭對頭比較中進一步證明了其卓越的療效，表明其在一線治療中的臨床優勢。特別是，在這兩項試驗中，恩沙替尼在中樞神經系統轉移瘤患者中均實現了較高的顱內客觀緩解率。

在中國的II期註冊類試驗中，恩沙替尼在ALK陽性NSCLC的患者中具有良好的活性，該患者的病情在先前的克唑替尼治療後已進展。根據獨立評審委員會(IRC)的評估，截至2019年5月31日，有51.9%的患者具有系統性客觀緩解，而基線腦靶病變患者中的68.2%具有顱內客觀緩解。有趣的是，繼發性耐藥突變為F1174、G1269A、C1156Y和T1151的腫瘤對恩沙替尼特別敏感。研究表明，F1174和C1156Y是常見的耐色瑞替尼突變，而I1171T是常見的耐阿來替尼突變。這種針對幾種繼發性ALK突變的獨特活性譜表明，恩沙替尼可以擴大可用的第二代ALK TKI的活性譜，這對於後續治療策略很重要。因此，恩沙替尼可以成為耐克唑替尼患者以及顱內腫瘤控制的新治療選擇。

在美國的I/II期臨床試驗中，恩沙替尼對那些未曾接受ALK TKI (相對危險度(RR)= 80%)，曾接受克唑替尼作為其唯一的先前ALK TKI (相對危險度= 69%) 或接受克唑替尼後第二代ALK TKI (相對危險度= 25%，疾病控制率= 50%) 的患者具有良好的活性。基於此I/II期試驗的結果，我們在全球多個中心啟動了一項頭對頭的III期試驗，以比較恩沙替尼和克唑替尼作為治療ALK陽性NSCLC的一線靶向療法。分別於2020年8月及2021年1月舉行的WCLC上對該項試驗結果進行了說明。截至2020年12月8日，恩沙替尼在意向性分析(ITT)人群中的中位無進展生存期為31.3個月，而克唑替尼為12.7個月，mITT人群中的恩沙替尼組尚未達到經IRC評估的中位無進展生存期，而克唑替尼為12.7個月。在mITT人群中，經調查員評估，恩沙替尼的中位無進展生存期為33.2個月，而克唑替尼為12.9個月。總體而言，中期分析表明，恩沙替尼可以成為

業 務

ALK陽性NSCLC患者的一線治療新選擇。根據該試驗的最終數據輸出，我們預計2021年上半年會同時向國家藥監局和美國FDA提交作為一線治療藥物的恩沙替尼的新藥上市申請。

EML4-ALK融合基因是最常見類型的ALK融合基因。EML4-ALK變種3(V3)佔EML4-ALK融合患者的約45%並導致疾病惡化。在中國的註冊試驗中，恩沙替尼對EML4-ALK V3及V1亞型患者均顯示出良好的療效。

(3) 強烈的顱內抗腫瘤活性

在臨床試驗中，恩沙替尼在治療及預防肺癌腦轉移時顯示出令人欣喜的血腦屏障(BBB)穿透性及療效。在中國進行的II期註冊類試驗中，恩沙替尼與68.2%腦靶病變患者的顱內客觀緩解率相關，與90.9%患者的顱內疾病控制相關。無論有無先前顱內放療以及有無可檢測到的繼發性ALK改變的患者中，都有很大比例的客觀緩解，表明恩沙替尼可具有臨床活性，而與放射史和繼發性ALK改變無關，鑑於通常不可能進行腦轉移瘤的組織活檢，因此這一點很重要。此外，在全球III期試驗中，恩沙替尼在腦部的療效也優於克唑替尼。在可測量的腦轉移瘤患者中，恩沙替尼的顱內客觀緩解率64%顯著高於克唑替尼的21%。截至2020年7月1日，與克唑替尼相比，使用恩沙替尼的無基線腦轉移瘤的患者的治療失敗時間也顯著降低，12個月時前者治療失敗率為24%，而後者為4%。這些結果證實了恩沙替尼在控制顱內腫瘤和預防腦轉移瘤方面的有效性。

(4) 在臨床中具有良好的和差異化的安全性

在已完成和正在進行的臨床試驗中，恩沙替尼通常對患者具有良好的耐受性，這是由於不可接受的藥物相關毒性而終止研究的患者比例較低，並且大多數相關的不良事件為1至2級。與恩沙替尼相關的最常見的治療相關不良事件是皮疹，通常通過局部用藥治療皮疹，對於更嚴重的毒性，可保持劑量直至改善，然後以降低的劑量恢復治療。皮疹不是其他ALK TKI的常見治療相關不良事件。在中國進行的II期註冊類試驗中，分別有不足10%的患者出現了治療藥物相關的胃腸道症狀，例如腹瀉和惡心。相比之下，接受色瑞替尼的患者中有57-85%出現腹瀉，接受布加替尼的患者中有19-49%出現腹瀉，接受阿來替尼的患者中有19-45%出現腹瀉，而出現惡心的比例分別為42-69%、26-40%和23-48%。最後，使用布加替尼和色瑞替尼出現的早期肺毒性的發

業 務

生頻率和嚴重程度並未在使用恩格替尼時出現。儘管與其他ALK TKI進行比較時必須謹慎行事，因為其並非比較試驗，但可以從比較中得出有意義的見解。兩者合計，恩沙替尼似乎具有較其他第二代ALK TKI良好的安全性和不同的毒性，表明該藥物對於NSCLC患者，尤其是對其他ALK TKI不耐受的患者，會是一種安全的治療選擇。

臨床試驗結果概要

截至最後實際可行日期，我們已進行16項臨床試驗，以評估恩沙替尼的安全性和有效性。在這些試驗中，恩沙替尼在患者中一般耐受良好，並顯示出療效證據。我們在下文展示三項主要臨床試驗的試驗結果，包括在中國完成的註冊II期臨床試驗，在美國完成的I/II期試驗以及正在進行的全球III期臨床試驗。

(1) 比較恩沙替尼與克唑替尼在ALK陽性NSCLC中的全球III期臨床試驗(eXalt3) (NCT02767804)

*試驗設計：*這是一項非盲、隨機、對照的III期臨床試驗，其臨床站點位於美國、中國、歐盟和其他多個司法管轄區。該試驗的主要目的是評估與克唑替尼比較，恩沙替尼作為治療ALK陽性NSCLC的一線靶向療法的療效和安全性。

之前未曾接受ALK TKI或PD-1抑制劑治療且最多曾接受一種化療方案的ALK陽性NSCLC患者符合資格。患者將以1：1的比例隨機分配，以每天一次接受225 mg恩沙替尼或每天兩次接受250 mg克唑替尼。首要觀察終點是無進展生存期。次要觀察終點包括總體生存期、中樞神經系統緩解率、中樞神經系統進展時間和客觀緩解率。

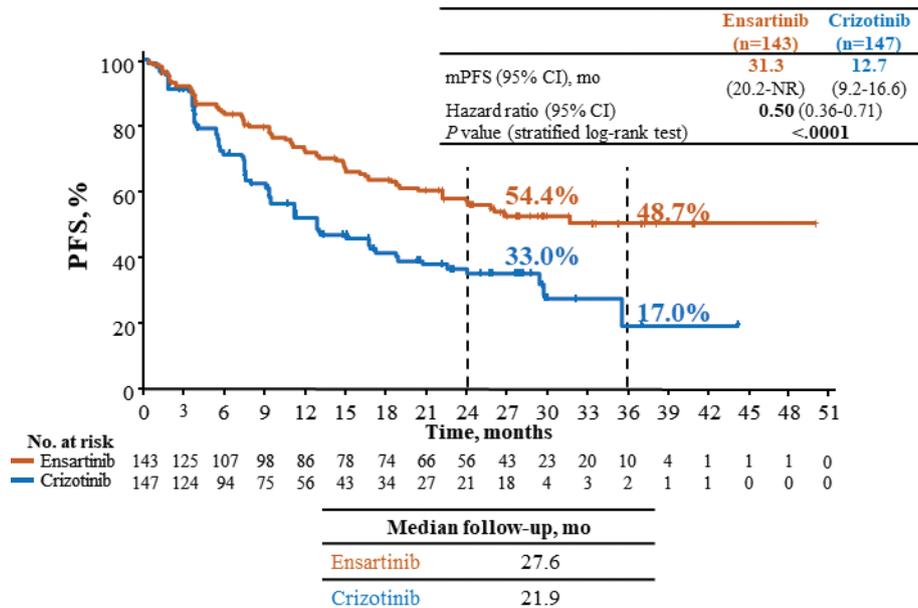
*試驗狀態：*該試驗仍在進行中。我們已經在該試驗中完成患者入組，患者仍在接受治療。共有290例患者入組，其中恩沙替尼治療組為143例，克唑替尼治療組為147例，使用當地確定的ALK陽性NSCLC治療的意向性分析(ITT)人群。改良ITT(mITT)人群（經中央Abbott FISH檢測確認為ALK陽性的預先指定患者人群）包括247例患者，其中121例接受恩沙替尼，126例接受克唑替尼。共有43例患者未集中確認為ALK陽性且未納入mITT人群中。

業 務

該試驗截止2020年7月1日的臨時數據於2020年8月在世界肺癌大會上報告，及截止2020年12月8日的經更新療效數據、探索性的生物標誌物分析及生活質量數據均已於2021年1月在世界肺癌大會上報告。

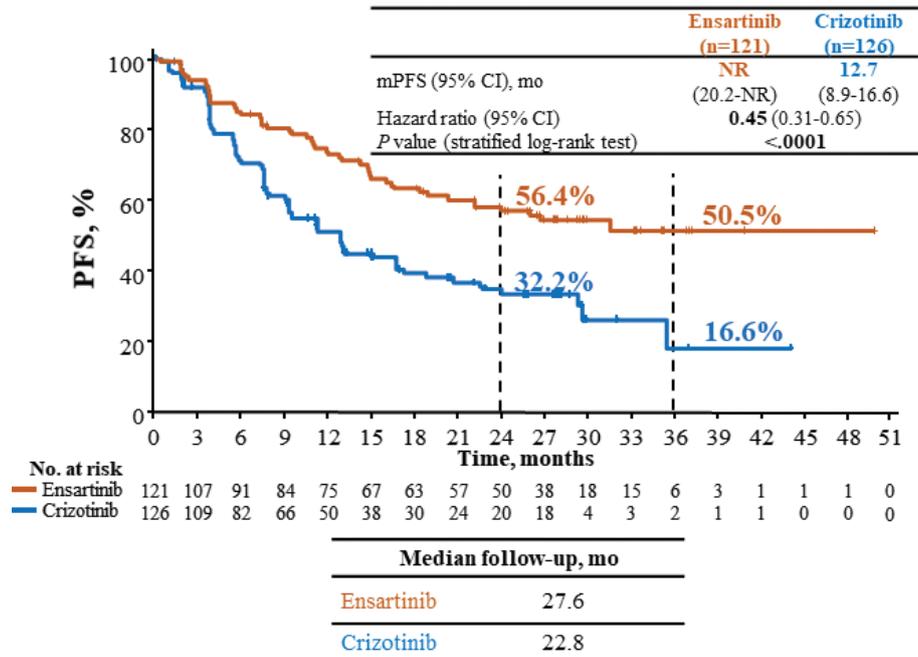
療效結果：截至2020年12月8日，經IRC評估，ITT人群中接受恩沙替尼的患者的中位無進展生存期為31.3個月，而克唑替尼為12.7個月 (HR=0.50)，中位追蹤時間分別為27.6個月及21.9個月。經IRC評估，在mITT人群中，恩沙替尼組的中位無進展生存期尚未達到，而克唑替尼組為12.7個月 (HR=0.45)。經調查員評估，在mITT人群中，恩沙替尼組的中位無進展生存期為33.2個月，而克唑替尼為12.9個月 (HR=0.45)。下圖顯示經IRC及調查員評估ITT和mITT人群中兩組的無進展生存期曲線：

IRC評估的PFS (ITT人群)

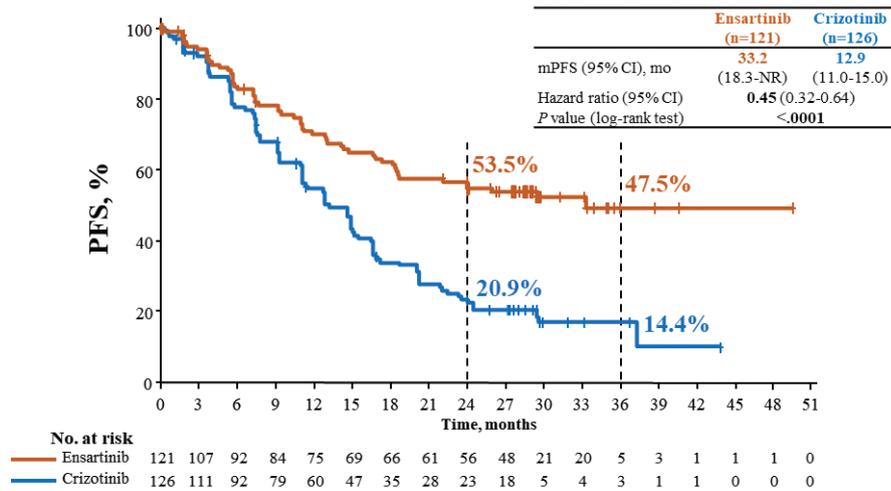


業 務

IRC評估的PFS (mITT人群)



INV評估的PFS (mITT人群)



資料來源：公司數據

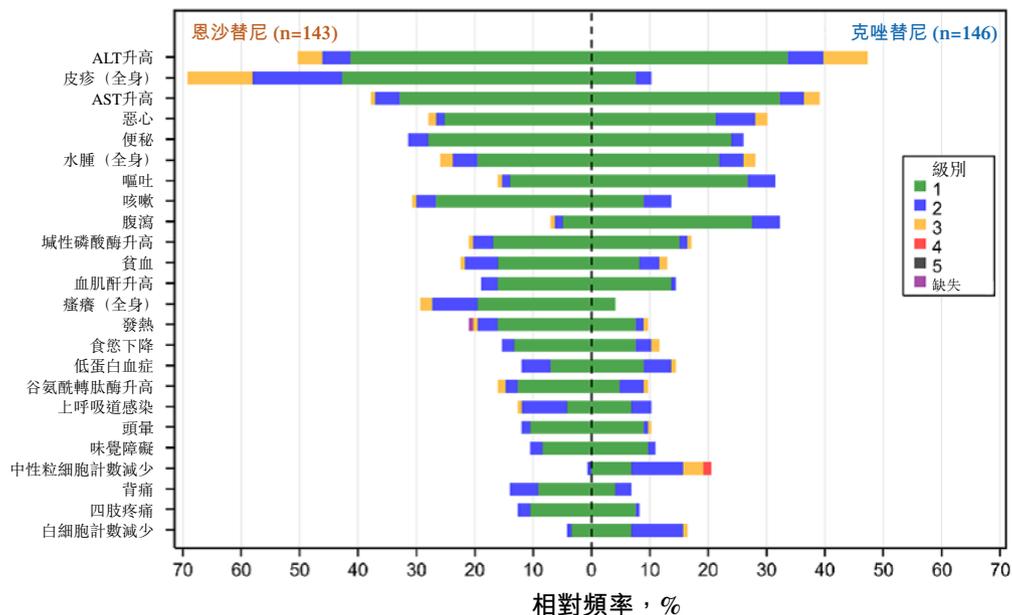
業 務

截至2020年7月1日，恩沙替尼組的總緩解率為75%，而克唑替尼組為67%。在具有可測量的腦轉移瘤的患者中，恩沙替尼的BIRC評審顱內總緩解率為64%，而克唑替尼為21%。與克唑替尼相比，使用恩沙替尼的無基線腦轉移瘤的患者的治療失敗時間也顯著降低（按12個月，4%對比24%）。

探索性生物標誌物分析顯示出恩沙替尼獨特的耐藥性，在疾病進展過程中出現E1210K及G1269A突變及低頻G1202R突變（僅在V3病例中見到）。ALK單核苷酸變異(SNV)乃採用新一代基因測序技術對流通中的腫瘤DNA進行測序而判定。在接受恩沙替尼治療過程中並在出現疾病進展時檢測到EML4-ALK基因融合的15名患者中，有7名(46.7%)發生抗ALK SNV。在發生ALK V1亞型的七名患者中，有兩名同時被檢測到發生G1269A及E1210K突變。在發生ALK V3亞型的八名患者中，分別有兩名及一名患者被檢測到發生G1202R及E1210K/F1174V併發突變。

此外，患者報告的結果測量指標顯示生存質量(QOL)改善且接受恩沙替尼治療的患者與接受克唑替尼治療的患者相比，生存質量惡化所需的時間更長。

療效結果：截至2020年7月1日，恩沙替尼組內11名患者(8%)出現嚴重的TRAE，而克唑替尼組內9名患者(6%)有嚴重的TRAE。TRAE導致恩沙替尼組及克唑替尼組分別有34名患者(24%)及29名患者(20%)藥物減量，及導致恩沙替尼組及克唑替尼組分別有13名患者(9%)及10名患者(7%)停藥。皮疹及ALT升高為使用恩沙替尼後最常出現的TRAE，其中大部分為1或2級。下圖列示在兩個治療組內出現的相同TRAE(≥10%)。



資料來源：公司數據

業 務

*結論：*這些結果表明在ITT人群中接受恩沙替尼的患者之間的統計學差異顯著，中位無進展生存期為31.3個月，而克唑替尼為12.7個月。經調查員評估，在mITT人群中，恩沙替尼組的中位無進展生存期為33.2個月，而克唑替尼為12.9個月（HR=0.45）。此外，與克唑替尼相比，恩沙替尼在腦轉移瘤患者中還顯示出優異的療效。此外，恩沙替尼顯示出良好的安全性，其中低級皮疹和轉氨酶升高是最常見的治療相關不良事件。根據中期數據，恩沙替尼是ALK陽性NSCLC患者一線治療的新選擇。

(2) 先前使用克唑替尼治療的ALK陽性NSCLC的II期註冊臨床試驗(NCT03215693)

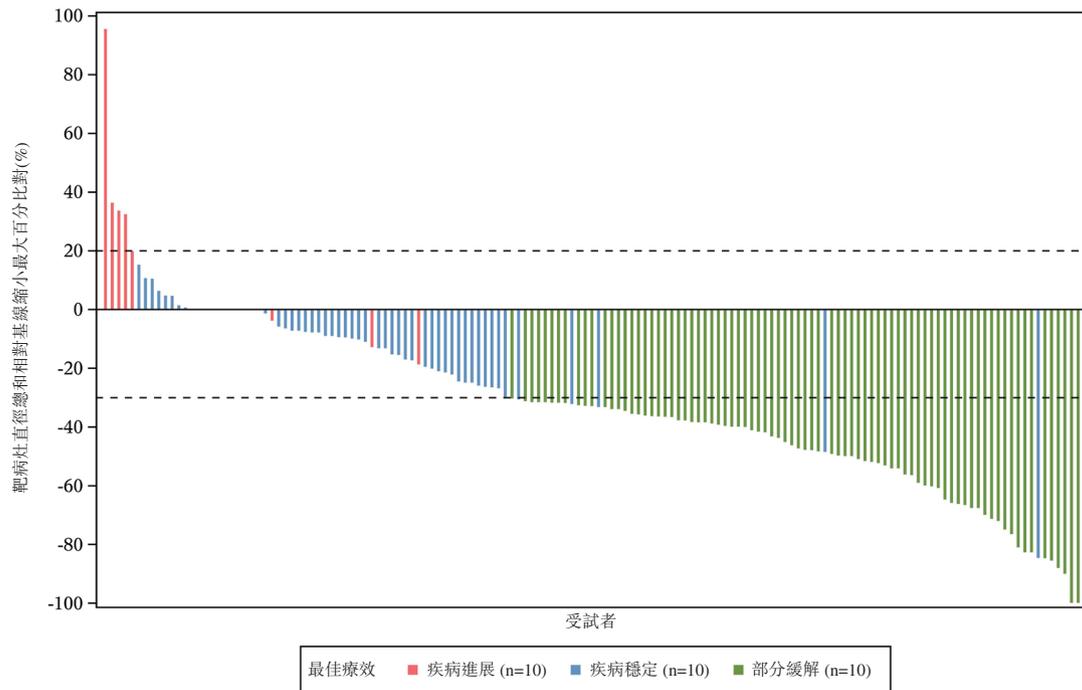
*試驗設計：*這是在中國進行的非盲、單臂、II期註冊臨床試驗。該試驗的主要目的是評估恩沙替尼在克唑替尼治療失敗的ALK陽性NSCLC患者中的療效和安全性。也對恩沙替尼療效與耐克唑替尼突變之間的關係進行探索。

符合條件的患者是在克唑替尼治療期間或之後進展的ALK陽性NSCLC患者，包括患有中樞神經系統轉移瘤的患者。所有患者按連續給藥方案每天口服一次225 mg恩沙替尼。首要觀察終點是基於獨立放射學審查的客觀緩解率。次要觀察終點包括基於研究者評估的客觀緩解率、無進展生存期和總體生存期。

*試驗狀態：*根據我們2018年10月的臨床研究報告，我們於2018年12月向國家藥監局提交恩沙替尼NDA。於提交NDA後，我們繼續滾動更新該試驗的臨床數據。截至2018年7月，已有160例患者入組，並接受至少一劑恩沙替尼（安全性分析集）。2例患者違反入選標準，被排除在療效分析之外，因此包括158名患者（完整分析集）。完整分析集中有99例(61.9%)患者患有腦轉移瘤，包括44（佔44.4%）患有腦靶病變。

業 務

療效結果：截至2019年5月31日，在完整分析集中的180例患者中，有82例出現客觀緩解，緩解可由獨立評審委員會(IRC)進行評估，客觀緩解率達到51.9%。138例患者出現疾病控制，即部分緩解或穩定的疾病，疾病控制率達到87.3%。完整分析集中的中位無進展生存期為11.2個月。以下瀑布圖顯示每個患者的最佳總體緩解情況。



附註：該數字包括接受至少一項基線後腫瘤評估的患者 (n =158)。20%和 - 30%的虛線分別代表疾病進展和 部分緩解的臨界值。

資料來源：公司數據

截至2019年5月31日，99例腦轉移患者中，在基線時44例有腦靶病變，其中30例確診為部分應答，顯示顱內應答率為72.2%。IRC評估的113例可測量的腦轉移瘤患者中，有68.2%產生客觀緩解。在40例腦轉移瘤患者中出現顱內疾病控制。腦轉移瘤患者的疾病控制率達到90.9%。

截至2019年4月29日，45例患者中有20例繼發性ALK改變（點突變或增殖）的患者中有20例(44%)，75例可檢測ALK融合中有43例(57%)，98例不可檢測耐藥機制中有56例(57%)對恩沙替尼產生客觀緩解。L1196M、C1156Y、F1174L/V和G1269A是最常見的點突變。伴隨繼發性耐藥突變F1174L/V（在有此突變的7例患者中，有5例(71%)出現客觀緩解）、G1269A（6例中有4例(67%)）、C1156Y（7例中有5例(71%)）和T1151（3例中有2例(67%)）的腫瘤對恩沙替尼特別敏感。

業 務

安全性結果：截至2018年7月31日，160例患者中有158例(98.8%)出現至少一種治療相關不良事件，大部分為1級或2級。最常見的治療相關不良事件(≥20%)是皮疹(55.6%)、ALT升高(43.1%)、AST升高(36.9%)。下表載列任何等級的常見治療相關不良事件(≥10%)。

治療相關不良事件(≥10%)	任何級別	3級以上
皮疹	89 (55.6%)	9 (5.6%)
ALT升高	69 (43.1%)	5 (3.1%)
AST升高	59 (36.9%)	2 (1.3%)
肌酐升高	29 (18.1%)	0
瘙癢	27 (16.9%)	1 (0.6%)
便秘	27 (16.9%)	0
面部水腫	25 (15.6%)	7 (4.4%)
γ-谷氨酰轉肽酶升高	18 (11.3%)	2 (1.3%)
嘔吐	18 (11.3%)	0

縮略語：ALT為谷丙轉氨酶；AST為谷草轉氨酶

資料來源：公司數據

結論：恩沙替尼具有活性，對克唑替尼難治性ALK陽性NSCLC患者（包括腦轉移瘤患者）具有良好的耐受性。恩沙替尼在治療其他第二代ALK TKI後進展的患者中的積極作用值得進一步研究。根據該試驗的結果，恩沙替尼於2020年11月在中國獲准用於ALK陽性NSCLC的二線治療。

臨床開發和商業化計劃

在恩沙替尼獲批進入市場之前，我們一直與關鍵意見領袖和首席研究員進行廣泛的臨床研究，並且已發表的學術成果的累積影響因子已超過90。根據全球III期臨床試驗的結果，我們預計在2021年上半年於美國和中國同時提交用於ALK陽性NSCLC一線治療的新藥上市申請。

在中國，恩沙替尼已於2020年11月獲准用於治療難治性ALK陽性NSCLC的二線治療，我們開始恩沙替尼的商業化銷售。憑藉我們成功實現將恩沙替尼商業化的往績記錄以及我們既有的銷售和營銷力量，我們將實施以學術為主導，以強力的市場推廣為支撐的商業化戰略。

業 務

一方面，我們將繼續推進正在進行的恩沙替尼試驗，並贊助眾多由研究人員主導的臨床試驗，以產生本地臨床證據並積累臨床經驗。例如，我們將啟動一系列投放市場後研究，以確認恩沙替尼的臨床益處，並探索其在更具體的患者亞組和場景中的應用。此外，我們將支持臨床試驗的頂尖學者在國際和國內的會議及座談會上報告其研究結果，以更新產品的最新科學和醫學信息，提高我們的品牌知名度和認可度。

另一方面，我們挑選了120多家合資格的分銷商，並建立了覆蓋全國（西藏除外）的分銷網絡。我們計劃從戰略上着眼於全國100家頂級醫院，我們的商業化團隊已制定定價和營銷策略，並將針對目標醫院執行具體的推廣計劃。此外，我們將提供患者援助計劃，並積極尋求將其納入國家醫保目錄中，以增加恩沙替尼在中國的可及性。

許可、權利及義務

我們與Xcovery Holding Company LLC（「Xcovery」）於2014年10月25日簽訂了合作協議（於2018年2月1日修訂），據此，我們獲得了在中國、香港、澳門和台灣（「該地區」）開發和商業化及製造恩沙替尼的獨家許可，以及在該地區使用Xcovery商標的非獨家且不可轉讓的權利。根據初始的合作協議，我們有義務基於產品的銷量支付分層特許權使用費。2014年和2017年，我們收購Xcovery共計86.2%的股份，並成為其控股股東。2018年2月1日，我們訂立該合作協議的修訂本，據此，Xcovery同意放棄特許權使用費，以換取305萬美元的一次性付款。我們已於2018年2月全額支付一次性付款，且並未就恩沙替尼向Xcovery進一步付款的義務。

我們已提交新藥上市申請的候選藥物

MIL60（貝伐珠單抗生物類似藥），抗VEGF抗體

MIL60是我們針對貝伐珠單抗（安維汀®）的生物仿制候選藥物，我們獲得了北京天廣實生物技術股份有限公司的獨家許可，可在中國、香港、澳門和台灣進行開發、製造和商業化。貝伐珠單抗在中國已被批准用於與化學療法聯合治療複發／難治性NSCLC、轉移性結直腸癌(CRC)及膠質母細胞瘤，並且已被美國FDA批准用於多種類型的實體瘤。2020年6月，我們向國家藥監局提交了MIL60的新藥上市申請用於複發／難治性NSCLC和轉移性CRC聯合化療的治療，已於2020年6月被接受。我們預計在2021年第四季度獲得MIL60的上市許可。

業 務

作用機理

MIL60是重組的人源化單克隆抗體，與貝伐珠單抗具有生物相似性。貝伐珠單抗可以選擇性地與血管內皮生長因子(VEGF)結合，並抑制VEGF與其細胞表面受體的結合。VEGF是一種刺激血管生長（稱為血管生成）的蛋白質，向腫瘤組織供應血液。貝伐珠單抗通過抑制VEGF的活性，可以阻斷血管生成途徑，從而抑制腫瘤的生長。

市場機會與競爭

羅氏的貝伐珠單抗（安維汀®）於2004年獲得美國FDA批准用於特定類型的癌症，並成為首個投放市場的抗血管生成劑。安維汀®是所有抗VEGF單克隆抗體中最暢銷的藥物。根據弗若斯特沙利文的資料，安維汀®的全球銷售額在2019年為71億美元。

在中國，貝伐珠單抗已於2010年在中國被批准用於晚期複發／難治性NSCLC和轉移性CRC，並已被納入國家醫保目錄。於2020年，國家藥監局亦批准貝伐珠單抗用於治療復發膠質母細胞瘤。截至最後實際可行日期，中國已批准兩種貝伐珠單抗生物類似藥進入市場，即齊魯製藥的安可達®和信達生物製藥的達攸同®。根據弗若斯特沙利文的資料，貝伐珠單抗（安維汀®）及其生物類似藥的中國銷售額在2020年為人民幣53億元，預計2022年將達到人民幣111億元，到2030年將達到人民幣179億元。有關競爭格局的更多詳情，請參閱「行業概覽－其他NSCLC藥物市場概覽－貝伐珠單抗市場概覽」。

與對照藥物的生物相似性

比較質量和臨床前研究

我們完成了廣泛的分析表徵，將MIL60與對照產品貝伐珠單抗比較進行體外和體內研究，結果表明MIL60與其對照藥物具有高度相似的結構和質量屬性。

通過Lys-C肽圖分析，我們已經確認MIL60的氨基酸序列與貝伐珠單抗的氨基酸序列相同。ELISA和Biacore研究表明，抗原的結合親和力和特異性方面，MIL60與貝伐珠單抗高度相似。在HUVVEC增殖測定中，MIL60和貝伐珠單抗顯示出相似的體外效價。在臨床前藥理學和毒理學研究中，MIL60顯示出類似於貝伐珠單抗的功效、毒性和PK/PD特性。這些結果證明了MIL60和貝伐珠單抗在結構、物理化學和生物學特性方面的相似性。

業 務

比較臨床研究

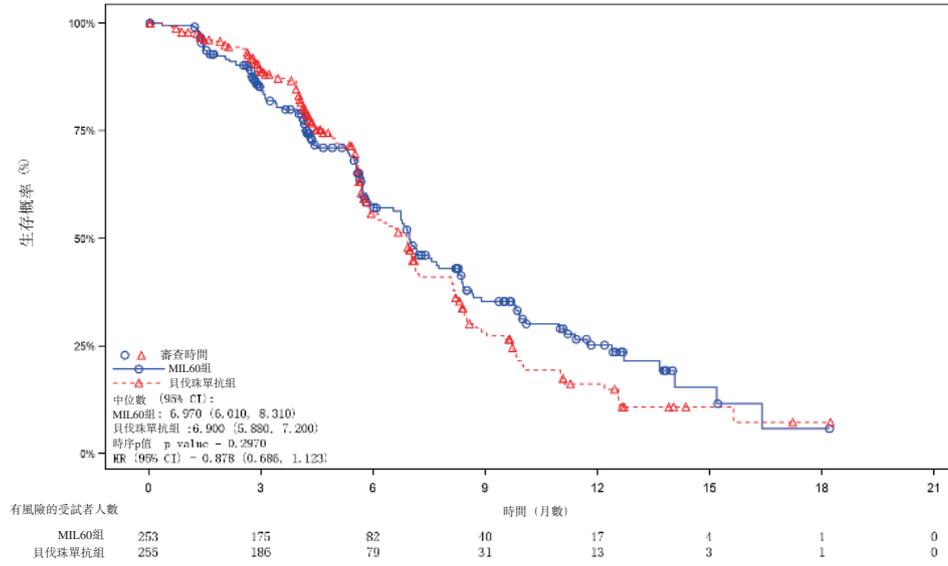
誠如臨床試驗中所評估，就產品的安全性、丙酮酸激酶和效力而言，MIL60和貝伐珠單抗之間在臨床上並無顯著差異。

我們已在中國完成了一項隨機、雙盲、多中心、陽性對照的III期臨床試驗，以評估MIL60聯合化療與貝伐珠單抗聯合化療相比在晚期或複發性非鱗狀NSCLC患者中的療效、安全性和免疫原性。共有517例患者參加該試驗。該試驗將患者以1：1的比例隨機分配至兩個治療組，接受15 mg/kg MIL60或貝伐珠單抗治療，每種情況下均需聯合化療。這項研究的首要觀察終點是12周的客觀緩解率(ORR¹²)。其他觀察終點包括18周的客觀緩解率(ORR¹⁸)、緩解持續時間(DOR)、無進展生存期、疾病控制率和總體生存期。

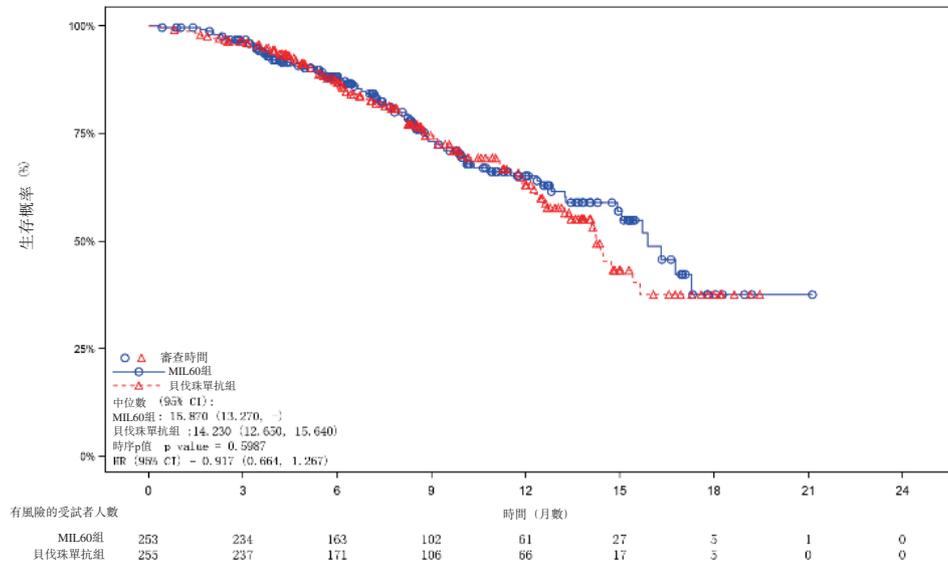
截至2019年8月1日，分別有257和260例患者被分配到MIL60和貝伐珠單抗治療組中。完整分析集(FAS)中總共包括508例患者。在獨立評審委員會(IREC)評估的完整分析集中，MIL60組的ORR¹²為48.6% (123/253)，貝伐珠單抗組的ORR¹²為43.1% (110/255)。對於ORR¹²，MIL60對貝伐珠單抗比率的90%置信區間(90%CI)完全包含在97%至132%之間。根據研究人員的評估，MIL60組和貝伐珠單抗組的ORR¹⁸分別為53.0% (134/253) 和48.6% (123/255)。MIL60組和貝伐珠單抗組的疾病控制率為92.9% (235/253) 和88.6% (226/255)。MIL60組和貝伐珠單抗組的中位無進展生存期分別為7.0和6.9個月，MIL60組和貝伐珠單抗組的總體生存期分別為15.9個月和14.2個月。下圖顯示兩組的無進展生存期和總體生存期曲線。這些結果證實MIL60和貝伐珠單抗之間的生物等效性。

業 務

PFS (FAS)



OS (FAS)



資料來源：公司數據

業 務

截至2019年8月1日，已有515例患者可進行安全性評估。在治療期間，MIL60和貝伐珠單抗組的治療相關不良事件率分別為78.9%和81.1%。MIL60和貝伐珠單抗患者中3級或以上治療相關不良事件的發生率分別為34.4%和39.0%。MIL60和貝伐珠單抗組中分別有15.2%和16.2%的患者經歷了與治療藥物相關的嚴重不良事件。由於治療相關不良事件，MIL60和貝伐珠單抗組的0.8%和1.5%終止了試驗。試驗數據表明，MIL60的安全性與報道的貝伐珠單抗安全性一致。在該試驗中，我們未見MIL60出現意外的不良事件。

根據該試驗的數據，我們於2020年6月在中國提交了MIL60的新藥上市申請用於聯合化療治療複發／難治性NSCLC和轉移性CRC。

許可、權利及義務

於2017年3月1日，我們與北京天廣實生物技術股份有限公司（「天廣實」）訂立合作協議，據此獲得在中國、香港、澳門和台灣（「該地區」）開發、製造和商業化MIL60的獨家、可次級授權及永久性許可。根據該協議，我們有義務支付人民幣1,500萬元的前期許可費和多達人民幣3,500萬元的里程碑款項。此外，天廣實有權在首次投放市場後的10年內根據產品的淨銷售額獲得個位數的特許權使用費。

我們的後期臨床階段候選藥物

BPI-D0316（第三代EGFR抑制劑）

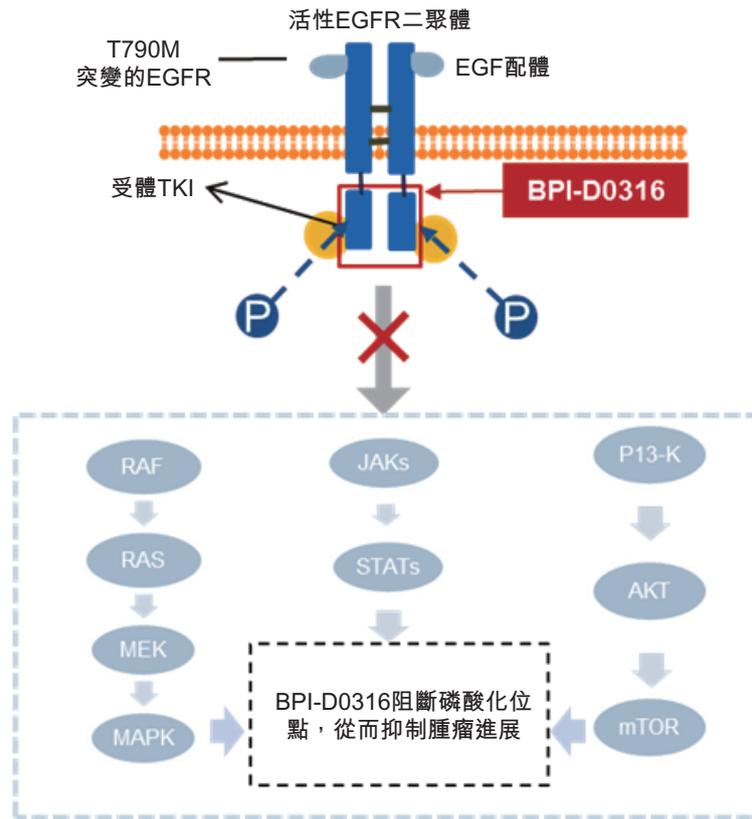
BPI-D0316是第三代表皮生長因子受體酪氨酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)，有望用於治療T790M基因突變的EGFR陽性肺癌患者。T790M突變被認為是對第一、二代EGFR-TKI產生耐藥性的主要原因。BPI-D0316目前正在註冊類臨床試驗中作為一、二線治療進行評估，可能被用作單藥或[繼埃克替尼後使用／與埃克替尼聯合使用]，以延緩耐藥性的形成及改善生存益處。通過與益方生物訂立合作安排，我們擁有BPI-D0316在中國大陸、香港、澳門及台灣)的所有知識產權。我們預計於2021年第一季度向中國國家藥監局提交BPI-D0316作為二線治療的首次新藥上市申請，並暫定於2022年上市。

作用機理

EGFR是存在於所有細胞表面的小分子蛋白。EGFR與血液中循環的稱之為表皮生長因子的蛋白質結合。EGFR與表皮生長因子之間的結合刺激信號以多種途徑轉導，以嚴格控制的方式促進細胞生長。但是，倘EGFR大量過度表達EGFR生物過程持續活躍，可能導致癌細胞過度生長及失控。

業 務

BPI-D0316特異性地結合並抑制包括T790M在內的EGFR突變（一種二次發生性耐藥突變），從而防止EGFR介導的信號傳導並致使表達EGFR T790M的腫瘤細胞死亡。與其他一些EGFR抑制劑相比，BPI-D0316可能對具有T790M介導的耐藥性的腫瘤有療效。下圖列示BPI-D0316的作用機理：



來源：弗若斯特沙利文

市場機遇與競爭

第一代EGFR-TKI（如吉非替尼和厄洛替尼）為EGFR突變NSCLC晚期患者帶來顯著的臨床效果。然而，雖然EGFR突變腫瘤患者通常對第一代TKI的初始應答良好，但大多數對治療有應答的患者最終出現疾病進展。

通過對從出現疾病進展的患者獲得的腫瘤組織進行臨床前建模及分析，發現了多種介導EGFR-TKI耐藥的機制。其中，已確定EGFR發生二次突變導致被T790M所取代是最常見的耐藥機制。根據弗若斯特沙利文的資料，52.9%的中國EGFR突變NSCLC患者在施用第一或第二代EGFR-TKI出現疾病進展後獲得T790M突變。T790M突變被認為通過對空間位阻和增加的三磷酸腺苷(ATP)親和力施加影響，使受體難以被此類可逆性EGFR TKI抑制。

業 務

目前針對發生性耐藥患者的靶向治療策略有限。第二代不可逆性EGFR TKI（如阿法替尼和達克替尼）對未經治療的EGFR突變肺癌有療效。然而，作為單藥治療，由於因與野生型EGFR的非選擇性抑制劑有關的劑量限制性毒性而無法在人體內達到該等不可逆性TKI在臨床試驗前克服T790M活性的濃度，故未能克服T790M對患者介導的耐藥性。此外，此類抑制劑可以通過在體外和患者體內獲得T790M而產生耐藥性，為其對T790M的低效價提供支持性證據。因此，對於可以更有效地靶向T790M腫瘤同時保留野生型EGFR活性的EGFR TKI藥物，仍有大量未獲滿足的需求。根據弗若斯特沙利文的資料，52.9%的中國EGFR突變NSCLC患者在施用第一或第二代EGFR-TKI出現疾病進展後獲得T790M突變，這導致了第三代EGFR TKI的開發，旨在較野生型EGFR更有選擇性地靶向T790M及EGFR TKI敏感突變。

BPI-D0316是第三代表皮生長因子受體酪氨酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)，可能用於治療T790M基因突變的EGFR肺癌患者。BPI-D0316因其耐受性良好並於臨床試驗中顯示出良好的抗腫瘤活性，預計將有很大潛力滿足未獲滿足的臨床需求。

截至最後實際可行日期，中國已有兩款獲批准及上市的第三代EGFR-TKI，即奧西替尼及almonertinib。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－肺癌藥物市場概覽-EGFR陽性肺癌藥物市場概覽」。

競爭優勢

(1) 第三代EGFR TKI可克服對已投入使用的EGFR TKI療法的獲得耐藥性

EGFR的異常激活與多種腫瘤（尤其是非小細胞肺癌）有關。含有EGFR激活突變（例如19外顯子缺失突變(19del)及L858R點突變）的腫瘤約佔非小細胞肺癌病例的90%。儘管該等EGFR突變對已投入使用的TKI療法（例如吉非替尼及埃羅替尼）的抑制很敏感，但幾乎所有的腫瘤最終均形成對該等EGFR TKI的發生性耐藥。最常見的TKI耐藥機制是EGFR激酶結構域的第二位點突變(T790M)，佔該等病例的50%以上。突變選擇性第三代EGFR TKI（例如BPI-D0316）已被開發，旨在克服T790M介導的耐藥性為目標。BPI-D0316為第三代抑制劑，並已在對前期使用EGFR-TKI治療後出現疾病進展且其腫瘤為T790M突變陽性的患者的臨床試驗中證明其療效。

業 務

(2) 令人鼓舞的療效和良好的安全性

BPI-D0316作為第三代EGFR TKI，被認為有望克服前代EGFR TKI的限制及顯著改善採用TKI療法因T790M突變出現疾病進展的患者的治療選擇。BPI-D0316在臨床試驗中已表現出令人鼓舞的療效。在對前期使用EGFR-TKI治療後出現疾病進展且其腫瘤為T790M突變陽性的局部晚期／轉移性NSCLC患者的II期臨床試驗中，觀察到的ORR為64.8%及DCR為95.2%，包括188例PR及88例SD。

前代EGFR TKI已徹底改變EGFRm + NSCLC的治療方法及在遺傳性腫瘤上證明精準醫學的作用。然而，與野生型EGFR有關的毒性及耐藥機制的出現限制了該等藥物的有效性。相反，BPI-D0316的臨床數據表明BPI-D0316對患者的耐受性良好及具有良好的安全性。在對前期使用EGFR-TKI治療後出現疾病進展且其腫瘤為T790M突變陽性的局部晚期／轉移性NSCLC患者的II期臨床試驗中，大多數不良事件為1或2級。最常見的不良事件為血小板減少症(57.2%)、頭痛(27.6%)、白細胞減少症(23.4%)、貧血(22.1%)及皮疹(20.7%)。

(3) 治療腦轉移患者的潛力

伴有EGFRm+ 突變腫瘤的患者在TKI治療過程中通常因發生繼發性腦轉移(BM)而出現疾病進展。儘管根據報告，TKI對治療EGFRm+ BM有益處，但現有TKI被認為通過血腦屏障(BBB)的穿透性一般較差，因此其活性將可變且劑量、BBB的破壞程度及外排性轉運體在各個體之間的表達等因素的影響。因此，EGFR TKI亦需具有良好的大腦滲透性。BPI-D0316顯示其有潛力可穿透大腦，因此有必要探索BPI-D0316的其他潛力。在EGFR陽性的局部晚期／轉移性NSCLC患者的II期臨床試驗中，在基線時有腦轉移的34名可評估患者中，觀察到的顱內ORR(iORR)為52.9%，包括18例PR。

(4) 與VEGF/VEGFR抑制劑或其他EGFR TKI聯合使用的潛力

BPI-D0316為處於註冊類試驗階段的第三代EGFR-TKI。除了單藥或聯合療法治療肺癌外，其亦可能用於與VEGF/VEGFR抑制劑聯合治療多種癌症。

VEGF通路已被認為是支持腫瘤形成的血管生成的關鍵介質。多種針對VEGF和VEGF受體的治療劑已被開發並獲批用於治療NSCLC。臨床前研究表明，VEGF和表皮生長因子受體(EGFR)通路共有共同的下游信號，並且這些通路在腫瘤形成過程中只能彼此獨立發揮作用。在EGFR突變型NSCLC中，上調EGFR信號通過缺氧非依賴機制增

業 務

加VEGF，而增加的VEGF則促使對EGFR TKI耐藥性的產生。在臨床試驗中，在EGFR TKI中添加抗VEGF治療可顯著改善臨床療效。例如，在大型隨機研究報道中，將貝伐珠單抗或雷莫蘆單抗添加到EGFR TKI中顯著延長未使用TKI的EGFR突變型NSCLC患者的無進展生存期。因此，BPI-0316亦具有與VEGF/VEGFR抑制劑（例如伏羅尼布）聯合使用的潛力。

此外，作為中國擁有所有一代、三代及四代EGFR-TKI的少數公司之一，我們計劃開發埃克替尼與三代及四代EGFR-TKI（如BPI-D0316）以及EGFR/cMET雙重特異性抗體的序貫治療及／或聯合使用，以釋放我們管線產品的組合潛力並進一步解決肺癌患者耐受性問題及延長其整體生存時間。

臨床試驗結果概要

目前，BPI-D0316臨床項目包括一項已完成的臨床試驗及三項進行中的臨床研究。我們呈報EGFR陽性的局部晚期或轉移性NSCLC患者的II期臨床試驗結果。

*試驗設計：*這是BPI-D0316作為單一藥物對前期使用EGFR-TKI治療後出現疾病進展且其腫瘤為EFGF突變及T790M突變陽性的局部晚期／轉移性NSCLC患者的非盲、單臂、多中心、II期試驗。該試驗旨在評估BPI-D0316的安全性及療效。BPI-D0316的初始劑量為一個週期口服75mg QD，然後在第一個週期內未出現CTCAE級別≥2頭痛或血小板減少症的情況下增加至口服100mg QD，否則繼續口服75mg QD直至疾病有進展或達到停藥標準。治療週期定義為每日治療一次，為期21日。主要終點包括ORR，次要後果指標主要包括PFS、OS、DOR、DCR、iORR、顱內PFS(iPFS)。

*試驗狀態。*截至數據截止日期（2020年10月18日），該試驗共290名患者已入組。共有290名患者被納入全分析集（FAS），並由獨立審查委員會進行評估。

業 務

療效結果。截至2020年10月18日，觀察到的ORR為64.8%，DCR為95.2%，包括188例PR及88例SD。在基線時有腦轉移的34名可評估患者中，觀察到的iORR為52.9%，包括18例PR。PFS、DoR及OS均不成熟。

安全性結果。大多數不良事件為1級或2級。截至2020年10月18日，最常見的不良事件為血小板減少症(57.2%)、頭痛(27.6%)、白細胞減少症(23.4%)、貧血(22.1%)及皮疹(20.7%)。

結論。BPI-D0316表現出令人滿意的抗腫瘤活性，包括針對在基線時有腦轉移的患者。BPI-D0316的良好耐受性，大多數不良事件為1級或2級，表明BPI-0316作為單一療法的安全性良好。

臨床開發計劃

目前評估BPI-D0316作為一線及二線療法的註冊類臨床試驗正在進行。除BPI-D0316作為單一藥物對前期使用EGFR-TKI治療後出現疾病進展且其腫瘤為EGFR突變及T790M突變陽性的局部晚期／轉移性NSCLC患者的II期試驗外，我們亦正在進行BPI-D0316作為治療局部晚期或轉移性NSCLC患者的一線療法的II/III期試驗。這是評估BPI-D0316(口服75mg QD，為期21日，然後增加至100mg QD)相較Icotinib(125mg，每日口服3次)針對局部晚期或轉移性NSCLC患者(屬於EGFR致敏性突變陽性、初治及合資格使用EGFR-TKI進行一線治療)的療效及安全性的非盲、隨機、II/III期研究。主要終點為PFS，次要終點主要包括ORR、iORR、iPFS、OS、DOR及DCR。該試驗的首名患者於2019年12月入組。截至2020年12月，該試驗所有362名患者均已入組。我們預計將於2021年第一季度向中國國家藥監局提交BPI-D0316作為NSCLC二線治療的首次新藥上市申請，並暫定於2022年上市。

許可、權利及義務

於2018年12月，我們與益方生物科技(上海)股份有限公司(「益方生物」)訂立合作協議，以共同擁有其在中國大陸、香港及台灣的知識產權或擁有在中國大陸、香港及台灣研究、開發、生產及商業化BPI-D0316的獨家權利。益方生物有資格獲得總計最高為人民幣230.0百萬元的前期付款及里程碑付款以及BPI-D0316產品在大中華區內特許權使用期間淨銷售額的分級特許權使用費。與此同時，我們亦可享有BPI-D0316在大中華區以外的銷售額若干百分比的經濟權利。

業 務

伏羅尼布(CM082)，VEGFR/PDGFR抑制劑

伏羅尼布(CM082)是一款針對人血管內皮生長因子受體(VEGFR)和血小板衍生生長因子受體(PDGFR)靶點的高蛋白、口服、小分子雙重特異性激酶抑制劑，具有抗血管生成和抗腫瘤活性。我們透過附屬公司在全球範圍內擁有伏羅尼布的所有知識產權。於2020年2月，我們向EyePoint授予使用EyePoint的專有局部給藥技術開發及商業化伏羅尼布的獨家許可，以預防或治療老年性黃斑部病變(AMD)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病視網膜病變(DR)。獲許可區域包括除大中華區之外的全世界。

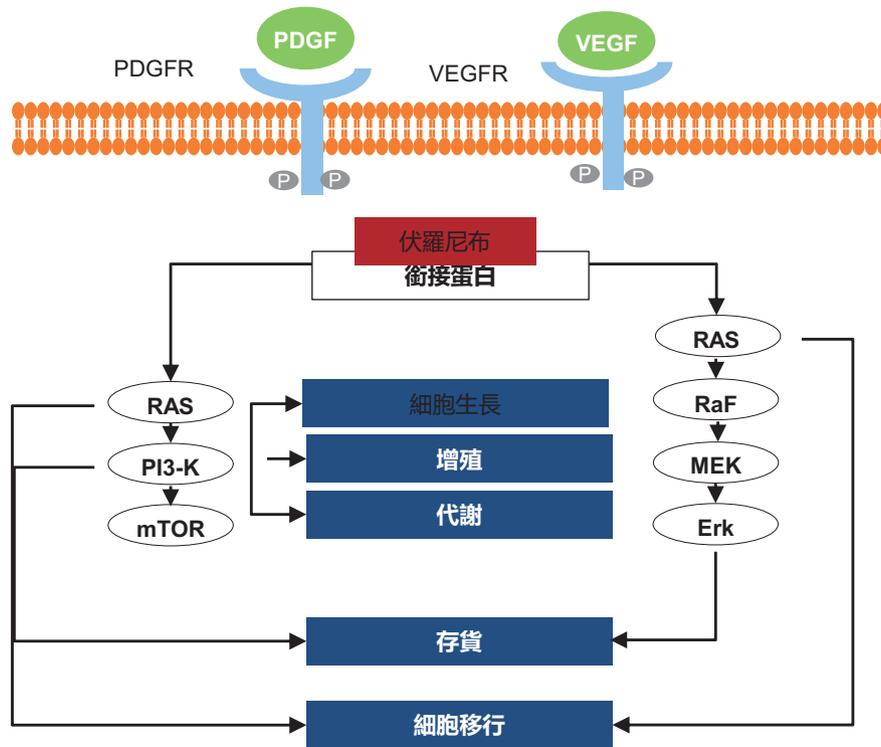
我們正在評估伏羅尼布在(i)伏羅尼布與依維莫司聯合使用以治療轉移性RCC的II/III期臨床試驗，及(ii)作為單一藥劑治療wAMD的II期臨床試驗中的效果。我們計劃於2021年第二季度就治療轉移性RCC提交新藥上市申請。

作用機理

血管生成，即新血管的形成，是實體瘤生長超過一定大小所必需的過程，並為隨後的轉移提供氧氣、營養和潛在途徑。腫瘤血管生成的過程涉及多個複雜的步驟。首先，缺氧會誘導血管內皮生長因子受體(VEGFR)激活腫瘤周圍血管中的血管內皮細胞。VEGF通過VEGF受體家族，尤其是幾乎完全位於內皮細胞內的VEGF受體2(VEGFR2)刺激內皮細胞增殖。隨着內皮細胞基底膜被蛋白酶降解，內皮細胞從現有血管向VEGF的源頭遷移，開始增殖，並與本體內腔組成血管。小血管形成後，需向不成熟的血管結構募集平滑肌細胞樣的周細胞，以穩定這些新血管。為了進行這一過程，內皮細胞會釋放PDGFs，尤其是PDGF-BB，它是周細胞表達PDGF β受體的有效的趨化因子和絲裂原。在小鼠模型中，PDGF-BB或PDGFβ受體的缺失導致微血管滲漏、出血和周細胞發育幾乎完全失敗。因此，PDGF信號在通過周細胞募集建立穩定的血管結構中具有重要作用。

業 務

伏羅尼布是一款針對VEGFR和PDGFR靶點的口服小分子雙重特異性激酶抑制劑，具有抗血管生成和抗腫瘤活性。伏羅尼布抑制所有亞型VEGFR和PDGFR，導致抑制腫瘤血管生成及腫瘤細胞增殖，並誘使腫瘤細胞死亡。下圖列示伏羅尼布的作用機理。



資料來源：弗若斯特沙利文

市場機會與競爭

截至最後實際可行日期，全球已有五款獲批准及上市的針對VEGFR和PDGFR靶點的雙重特異性抑制劑，包括索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、阿昔替尼及樂伐替尼。全球尚無獲批准的用於治療wAMD的VEGFR及PDGFR抑制劑。截至最後實際可行日期，全球亦有五款針對VEGFR和PDGFR靶點的用於治療RCC或wAMD的雙重特異性抑制劑正處於積極臨床開發階段。

業 務

治療RCC的市場機會

腎細胞癌(RCC)是最常見的腎癌之一，其中，腎透明細胞癌(ccRCC)佔所有RCC病例的70%至75%，並與von Hippel-Lindau(VHL)基因突變有關。了解VHL基因的重要作用及其對ccRCC中缺氧誘導因子1 α (HIF-1 α)和HIF-2 α 的細胞水平的調節已促使開發出能夠抑制HIF下游產物的藥物，包括多靶點TKI和哺乳動物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制劑。VHL基因失活和VEGF過度表達已被證實與RCC的腫瘤浸潤和低存活率相關。VEGF通過調節內皮細胞的增殖和遷移，在正常血管生成和腫瘤相關血管生成中發揮重要作用。目前用於治療轉移性RCC的二線方案僅包括阿昔替尼、卡博替尼、納武利尤單抗、樂伐替尼聯合依維莫司，及依維莫司，與4.8至14.6個月的中位PFS有關。亦嘗試按照通過反饋機制產生抗藥性的理念將VEGFR TKI (如舒尼替尼或索拉非尼) 與mTOR抑制劑 (如依維莫司或替西羅莫司) 聯合使用，而不同的藥物作用於同一途徑的兩個或多個不同水平上，則可抑制這種機制，如通過阻斷HIF-a的轉移及抑制HIF-a誘導的基因產物及其功能從而抑制HIF-a。在評估替西羅莫司／依維莫司與舒尼替尼或替西羅莫司與索拉非尼分別聯合使用的效果的多項I期研究中發現非耐受毒性，而依維莫司與索拉非尼聯合使用表現出良好的毒性特徵和初步的抗腫瘤活性。近期，樂伐替尼與依維莫司聯合使用獲批准用於治療晚期RCC患者。然而，值得注意的是，僅獲分配使用依維莫司的患者與指定樂伐替尼與依維莫司聯合使用(71%)或僅指定使用樂伐替尼(79%)的患者相比，出現3及4級不良反應的患者更少。此外，在聯合使用研究中，實質毒性一直是一項反覆觀察的指標，包括II期TORAVA和3期INTRACT研究中的貝伐珠單抗與替西羅莫司，或貝伐珠單抗與舒尼替尼或任何mTOR抑制劑與舒尼替尼。因此，具有良好的安全性和提高療效的新聯合治療藥物將為臨床醫生提供更多的選擇。

根據弗若斯特沙利文的資料，全球RCC患者於2019年的整體年發病人數達致約372,000人，並預計於2030年達致約482,600人。

業 務

治療wAMD的市場機會

AMD是一種以視網膜血管異常生長為特徵的醫學疾病。濕性AMD亦稱為新生血管滲出性AMD，是一種慢性眼病，其特徵是血管異常生長，液體和血液滲入負責中樞視覺的黃斑。濕性AMD是兩種類型的老年性黃斑部病變之一。而另一種類型的干性AMD會導致視力逐漸喪失，濕性AMD佔AMD病例總數的10%，會導致突然嚴重的視力喪失，是該疾病的最晚期形式。

此外，少數干性AMD患者病情最終會演變為濕性AMD。濕性AMD是最嚴重的形式，是中國及美國老年患者失明的主要原因。2019年，中國及美國濕性AMD患者人數分別超過3.6百萬人及3.0百萬人。估計到2030年中國有關人數將增加至4.8百萬人。平均約90%的濕性AMD患者發展為視力喪失的嚴重病情。隨着全球人口正步入老齡化，這一治療領域代表巨大的市場，具有巨大的增長潛力。在中國和美國，目前獲准用於濕性AMD的生物治療藥物包括雷珠單抗、阿柏西普、康柏西普及布羅魯珠單抗，所有這些都是VEGF單靶點生物藥。

競爭優勢

(1) VEGF和PDGF靶向雙重特異性激酶抑制劑

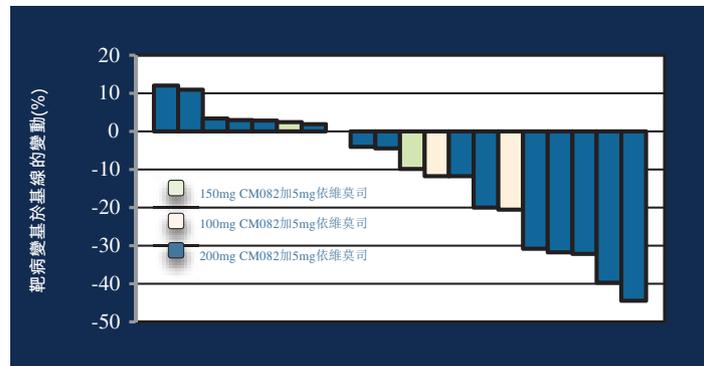
伏羅尼布是一款針對VEGF和PDGF受體所有亞型的雙重特異性激酶抑制劑。阻斷VEGF信號的臨床效果通過聯合使用貝伐珠單抗（一種針對VEGF的單克隆抗體）與化學療法得以證明。然而，部分臨床試驗結果表明，僅使用抗VEGF療法可能不足以有效阻斷腫瘤血管生成。並非所有腫瘤均對VEGF阻斷敏感，且部分最初敏感的腫瘤可變得對有關藥物耐受。周細胞越充裕的成熟腫瘤血管似乎對抗VEGF療法的敏感性越低。在發展成為耐受抗VEGF療法的腫瘤血管周圍檢測到PDGF-BB的表達增加。根據該等結果，通過抑制VEGFR和PDGFR激酶針對內皮細胞和周細胞的抗血管生成策略可能改善僅通過抗VEGF療法取得的應答。作為一款針對VEGF和PDGF受體所有亞型的雙重特異性激酶抑制劑，預計伏羅尼布將干擾腫瘤血管生成並對多種實體瘤有活性。伏羅拉尼作為單一療法和與依維莫司聯合使用，在臨床前研究和臨床試驗中顯示出其令人滿意的抗腫瘤活性效果，表明其有潛力解決未滿足的臨床需求。

業 務

(2) 在臨床試驗中令人滿意的抗腫瘤活性效果

轉移性RCC患者每日服用伏羅尼布加5mg依維莫司，已出現令人滿意的抗腫瘤活性效果。在評估伏羅尼布加依維莫司治療轉移性RCC的效果的I期臨床試驗中，劑量為200mg伏羅尼布加5mg依維莫司時，實現100%的疾病控制率，表明聯合機制在療效方面是令人信服的。具體而言，在19名可評估腫瘤應答的患者中，在6名患者中觀察到PR及在13名患者中觀察到SD，令ORR達31.6%及DCR達100%。以下瀑布圖列示該試驗中所有19名可評估患者靶病變基於基線的變動：

靶病變基於基線的變動瀑布圖，旨在研究CM082加5mg依維莫司
所有劑量水平的療效 (n=19)



此外，作為單一療法，伏羅尼布表現出令人滿意的單一藥物活性。在中國評估伏羅尼布作為單一藥物對晚期實體瘤患者療效的I期試驗中，在所有36名晚期RCC患者中，觀察到ORR達11.1%及DCR達80.6%。在美國評估伏羅尼布作為單一藥物對晚期實體瘤患者療效的I期試驗中，在兩名患者中觀察到ORR，包括一例CR及一例PR，及可評估的49名符合條件的患者中有51%實現SD。

(3) 有利的安全性及充裕的時間窗口

伏羅尼布是一種高效的VEGFR/PDGFR TKI，具有少量分佈和有限組織積累的特徵，其目的是在維持靶向效應的同時盡量減少副作用。根據已發表的文獻，早期的小分子VEGFR抑制劑，如舒尼替尼、索拉非尼和帕唑帕尼，激酶選擇性較差。事實上，其中多款抑制劑可抑制超過10多種具有相似效價的激酶。因此，由於對多個靶點的抑制，最大耐受劑量(MTD)下的藥物暴露量有限，從而導致對任何靶點（尤其是VEGFR）的抑制不太理想及／或持續時間短。相反，伏羅尼布是一款新型的吡啶酮激酶抑制劑，其靶向VEGFR、PDGFR和集落刺激因子1受體(CSF1R)等多種對RET或AMPK的實質性抑制作用較低的受體，可能有助於減少不良反應和拓寬治療窗口期。

業 務

伏羅尼布的半衰期相對較短且在人體內無累積，這可能有助於降低不良反應的發生率。伏羅尼布在所有臨床試驗中都具有良好的耐受性，與第一代激酶抑制劑相比，已被證明可降低95%的組織毒性。在I期首次人體試驗中，伏羅尼布在每日20至400mg的劑量範圍內的耐受性良好，但未達到MTD。最常見的治療相關不良事件是乏力、惡心、腹瀉、食欲不振和嘔吐。同樣，在中國進行的另一項I期研究亦證實伏羅尼布良好的安全性。未觀察到劑量限制性毒性(DLT)，最常見的TRAE為白細胞減少症、乏力、腹瀉、中性粒細胞減少和高血壓。

臨床試驗結果概要

我們於下文介紹伏羅尼布主要臨床試驗的試驗結果。

(1) 為評估伏羅尼布聯合依維莫司治療轉移性RCC進行的I期臨床試驗

試驗設計：這是一項單中心、非盲、I期研究，採用標準的3+3劑量遞增計劃以評估伏羅尼布加固定劑量的依維莫司的耐受性、安全性、PK和抗腫瘤活性，並制定其對中國ccRCC患者的RP2D。每組三至六名患者依次入組，連續四周同時口服伏羅尼布和依維莫司。伏羅尼布的劑量遞增方案設定為100mg、150mg和200mg。基於第一週期中的反應以決定繼續進行下一劑量組。主要終點是安全性和耐受性。在首個28天週期內會評估劑量限制性毒性(DLT)。最大耐受劑量(MTD)定義為6名患者中少於2名出現DLT的最高劑量水平。倘出現不超過1例DLT，則伏羅尼布的推薦劑量將為每天200mg，否則MTD將為推薦劑量。在確定MTD和推薦劑量後，入組額外患者(10-15人)進行研究的擴展階段，每日服用推薦劑量的伏羅尼布和5mg的依維莫司，直到出現疾病進展或出現不可耐受的毒性為止。

試驗狀況：本次I期臨床試驗共入組22名患者。本試驗已於2017年8月完成。

業 務

安全性結果：大多數患者在每日服用伏羅尼布≤200mg時耐受性良好。在200 mg伏羅尼布聯合組中，僅有一名患者出現劑量限制性毒性(DLT，4級血小板減少症)，且未達到最大耐受劑量(MTD)。推薦劑量設定為每日一次200mg伏羅尼布和5mg依維莫司，並在擴展階段作進一步評估。最常見的不良反應是蛋白尿(100.0%)、白細胞減少症(77%)、高膽固醇血症(77%)、低密度脂蛋白升高(68%)、高甘油三酯血症(64%)、高血糖(59%)和乏力(55%)。大多數的治療相關不良事件是1至2級，3級或更高級別的毒性大多出現在200mg組中。下表載列最常見(10%)的3至4級不良事件和不良反應：

	3至4級 不良事件(%)	3至4級 不良反應(%)
高血壓	3 (13.6 %)	3 (13.6 %)
貧血	2 (9.1%)	2 (9.1%)
白細胞減少症	2 (9.1%)	2 (9.1%)
蛋白尿	1 (4.6%)	1 (4.6%)
維甲酸激酶升高	1 (4.5 %)	1 (4.5 %)
食欲下降	1 (4.5 %)	1 (4.5 %)
血小板減少症	1 (4.5 %)	1 (4.5 %)
口腔炎	1 (4.5 %)	1 (4.5 %)
中性粒細胞減少症	1 (4.5 %)	1 (4.5 %)
高甘油三酯血症	1 (4.5 %)	1 (4.5 %)
總計	<u>14 (63.6%)</u>	<u>14 (63.6%)</u>

療效結果：總體而言，22名患者中有19名出現可評估的治療後腫瘤評估，68.4%的患者腫瘤負荷較基線有所減輕。在6名患者中觀察到PR及在13名患者中觀察到SD，令ORR達31.6%及DCR達100%。

結論：每日一次伏羅尼布加5mg依維莫司的耐受性良好。治療相關不良事件經劑量調整或輔助藥物治療後得到較好控制。僅有一名患者出現DLT，且未達到伏羅尼布聯合依維莫司的MTD。轉移性RCC患者每日服用伏羅尼布加5mg依維莫司，已出現令人滿意的抗腫瘤活性效果。劑量為200mg伏羅尼布加5mg依維莫司時，實現100%的疾病控制率。此劑量方案被選為中國RCC患者的推薦II期劑量。

業 務

(2) 為評估伏羅尼布作為單一藥物治療晚期實體瘤患者在中國進行的I期試驗

*試驗設計：*這項試驗是一項在中國進行的非盲、I期研究，旨在評估伏羅尼布作為單一藥物治療晚期實體瘤患者的安全性、耐受性和藥代動力學。這項試驗包括劑量遞增階段和劑量擴展階段。在劑量遞增階段，入組的晚期實體瘤患者按照3+3設計，每日服用一次從50mg至250mg遞增劑量的伏羅尼布。在劑量擴展階段，入組患者分為兩個小組，每日服用100mg或200mg的伏羅尼布。主要終點包括最大耐受劑量(MTD)測定及安全性評估。

*試驗狀況：*I期試驗共入組44例患者，其中19例患者處於劑量遞增階段及25名患者處於劑量擴展階段。本試驗已於2016年5月完成。

*安全性結果：*伏羅尼布耐受性良好，在劑量遞增階段並無觀察到劑量限制性毒性。在劑量遞增階段，最常見的不良事件是頭髮顏色變化(78.9%)、血清甘油三酯升高(63.2%)、蛋白尿(63.2%)、乏力(57.9%)和高血壓(52.6%)。在劑量擴展階段，最常見的不良事件是頭髮顏色變化(68.0%)、乏力(64.0%)、高血壓(52.0%)、丙氨酸轉移酶升高(48.0%)和血清甘油三酯升高(48.0%)。

*療效結果：*所有44例患者中，有41例患者被納入療效評估，其中17例患者處於劑量遞增階段，24例患者處於劑量擴展階段。在該項試驗中，觀察到41例可評估患者的ORR和DCR分別為9.8%和73.2%，包括4例PR和26例SD。在36例晚期RCC患者中，觀察到的ORR為11.1%，DCR為80.6%。

*結論：*作為單藥，伏羅尼布在中國晚期實體瘤患者中耐受性良好，而在晚期RCC患者中表現出令人滿意的單一藥物活性。伏羅尼布作為單一藥物用於晚期RCC患者的推薦劑量為200mg QD。

業 務

臨床開發計劃

伏羅尼布目前正在(i)伏羅尼布與依維莫司聯用治療轉移性RCC的II/III期臨床試驗及(ii)作為單一藥物用於治療濕性年齡相關性黃斑變性的II期臨床試驗中進行評估。以下載列該兩個進行中臨床試驗的試驗設計及試驗狀況：

- 評估伏羅尼布與依維莫司聯用治療轉移性RCC的II/III期臨床試驗：這是一項隨機、雙盲、多中心試驗，在先前經過治療但使用一線VEGFR TKI失敗的轉移性RCC患者中評估伏羅尼布與依維莫司的聯合用藥。患者按1:1:1比率隨機分組，分別施用伏羅尼布(200mg, QD)、依維莫司(10mg QD)或伏羅尼布(200mg QD)與依維莫司(5mg QD)聯合用藥。首要觀察終點是比較伏羅尼布、依維莫司及聯合用藥方案的無進展生存期。次要觀察終點包括三組的總體生存期、客觀緩解率、DCR、安全性及生存質量。該臨床試驗的患者招募已於2019年5月完成。共有399位患者入組。該臨床試驗的結果預計於2021年末或2022年初可獲得。
- 評估伏羅尼布用於治療濕性年齡相關性黃斑變性的II期臨床試驗。此II期隨機、雙盲、安慰劑對照試驗招募先前診斷為滲出性年齡相關性黃斑變性並已至少接受兩次玻璃體內注射抗VEGF藥物的受試者。受試者隨機平均分為四組，分別每日施用50mg、100mg或200mg劑量的伏羅尼布或安慰劑片劑。在為期52周的每次4周間隔訪視中，評估受試者以確定是否需要抗VEGF藥物進行搶救治療。截至最後實際可行日期，我們已招募4名中國患者。

我們計劃於2021年第二季度就伏羅尼布用於治療轉移性RCC提交新藥上市申請。

許可、權利及義務

我們通過全資附屬公司擁有伏羅尼布用於所有適應症的全球權利。於2020年2月3日，Equinox（我們的全資附屬公司及伏羅尼布在中國境外知識產權的持有人）與EyePoint Pharmaceuticals Inc.（「EyePoint」）訂立獨家許可協議，據此，Equinox授予EyePoint使用EyePoint專有局部遞送技術開發伏羅尼布用於預防或治療年齡相關性黃斑變性(AMD)、視網膜靜脈阻塞(RVO)及糖尿病性視網膜病變(DR)並將其商業化的獨家許可。許可地區包括除大中華區以外的全球各地。作為所授予許可的交換，Equinox有資格收取總額為1.0百萬美元的預付款。EyePoint亦有義務支付開發及監管里程碑款項及上市後特許使用費。

業 務

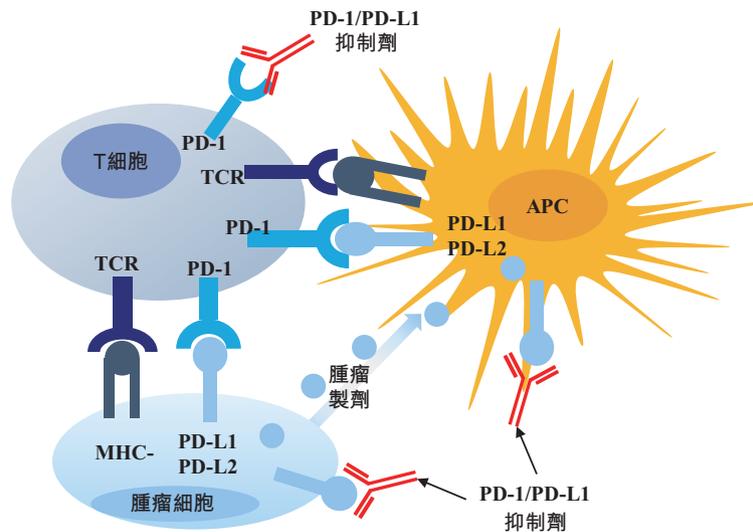
Balstilimab，抗PD-1抗體

Balstilimab是一種靶向程序性細胞死亡蛋白1(PD-1)的人源單克隆抗體。PD-1與其配體、程序性死亡配體(PD-L)1及PD-L2結合導致信號轉導，進而抑制T細胞功能的重要方面，包括增殖、細胞因子產生及溶細胞活性。鑑於晚期宮頸癌治療的巨大醫療需求缺口，Balstilimab已作為單藥與zalifrelimab聯合使用獲美國FDA授予審評快速通道資格，以治療復發性或難治性轉移性宮頸癌。通過與Agenus Inc.或Agenus訂立許可協議，我們擁有在大中華地區（包括香港、澳門及台灣）開發及商業化balstilimab的獨家權利。我們計劃(i)於2021年第一季度就進行balstilimab作為單藥治療宮頸癌的臨床試驗提交新藥臨床試驗申請及(ii)於2021年上半年就進行balstilimab與zalifrelimab聯合用藥治療宮頸癌的臨床試驗提交新藥臨床試驗申請，並打算在中國尋求balstilimab與alifrelimab聯合使用的快速批准。

作用機理

PD-1是T細胞表面的一種蛋白質，並被稱為「免疫檢查點」的蛋白質之一。PD-1消極地調節T細胞反應以維持外周耐受及免疫穩態。當正常細胞表面稱為PD-L1或PD-L2的若干蛋白質與其結合時，PD-1的正常功能是防止T細胞介導的免疫反應攻擊體內正常細胞。一些癌細胞可表達高水平的PD-L1及PD-L2以與T細胞上的PD-1結合，從而幫助癌細胞避開T細胞的攻擊。

如下圖所示，balstilimab有選擇地結合人源PD-1的細胞外域，因此有效地抑制了PD-1與PD-L1及PD-L2的結合，及其目標是在通過T細胞進行腫瘤免疫監視的情況下逆轉該信號傳導通道的免疫抑制作用。



資料來源：弗若斯特沙利文

業 務

市場機會與競爭

根據弗若斯特沙利文的資料，於2019年，中國宮頸癌患者的總體年發病人數達約117,100人，並預計到2030年達致約125,600人。

根據弗若斯特沙利文的資料，中國有8種抗PD-(L)1抗體獲批，包括納武單抗、帕博利珠單抗、阿替利珠單抗、度伐利尤單抗、特瑞普利單抗、信迪利單抗、替雷利珠單抗及卡瑞利珠單抗。該等PD-(L)1抑制劑獲批用於NSCLC、黑色素瘤、經典型霍奇金淋巴瘤（cHL）、SCLC、泌尿上皮癌、肝細胞癌及食道癌等七種適應症。

根據弗若斯特沙利文的資料，2019年，抗PD(L)1及抗CTLA-4抗體在全球及中國的銷售額分別達到247億美元及人民幣63億元。然而，許多癌症患者對PD-(L)1或CTLA-4抑制劑單藥療法的緩解療效有限。根據弗若斯特沙利文的資料，約20%至40%的癌症患者對抗PD-1及／或抗CTLA-4療法有應答。例如，目前已有的臨床數據表明，約15%的宮頸癌患者對PD-(L)1抑制劑有應答。作為具有預期療效的抗PD-1抗體與抗CTLA-4抗體聯合療法，預計balstilimab與zalifrelimab聯合用藥可佔領潛在市場及滿足臨床需求缺口。

競爭優勢

(1) 前景光明及具有可耐受安全特徵的客觀緩解率

根據兩項正在進行的獨立II期臨床試驗結果，Balstilimab作為單藥及與zalifrelimab聯合使用，無論PD-L1表達如何，均顯示出前景光明的ORR，且對複發或轉移性宮頸癌患者具有可耐受的安全特徵。

截至數據截止日期2020年7月31日（ESMO 2020），在經修訂意向治療mITT群體中，Balstilimab單藥療法的ORR為14%，其中包括3名完全緩解(CR)患者及20名部分緩解(PR)患者。與zalifrelimab聯合用藥時，ORR增至22%，具有8名CR患者及23名PR患者。此外，Balstilimab單藥療法的緩解持續時間中位數(DOR)為15.4個月（1.1+至15.4），而聯合用藥時未達到（1.3+至16.6+）。當按組織學分層時，接受聯合用藥的鱗狀細胞癌患者的ORR較高(27%)，而接受單藥療法的患者的ORR為18%。

業 務

	僅Balstilimab		Balstilimab + Zalizrelimab	
	mITT (N=160)	≥1種既往化療 (N=138)	mITT (N=143)	≥1種既往化療 (N=119)
客觀緩解率(ORR), n (%)				
完全緩解	23 (14%)	18 (13%)	31 (22%)	24 (20%)
部分緩解	3 (2%)	3 (2%)	8 (6%)	6 (5%)
緩解持續時間，中位數 (月)	20 (12%)	15 (11%)	23 (16%)	18 (15%)
[range obs]	15.4	15.4	NR	NR
	[1.1+,15.4]	[1.3+,15.4]	[1.3+,16.6+]	[1.3+,15.4+]
腫瘤組織學的ORR				
SCC#應答者 / # treated (%)	18/100 (18%)	13/83 (16%)	29/106 (27%)	22/82 (27%)
AdenoCa/AdnoSq #應答者 / #已治療(%)	5/59 (8%)	5/55 (9%)	2/37 (5%)	2/37 (5%)

資料來源：Agenus

數據截止日期：2020年7月31日

此外，在單藥療法研究中，PD-L1陽性疾病、PD-L1陰性疾病及PD-L1狀況未知患者的ORR分別為19%、10%及0%。在聯合用藥研究中，此等比率分別為27%、11%及21%。

此外，在兩項II期臨床試驗中發現該療法耐受性良好，且未發現新的安全性信號。在該等研究中，最常報告的治療相關TEAE胃腸道疾病及全身性疾病或給藥部位各種反應（如乏力）。大多數TEAE的強度為輕度或中度。]鑑於可供複發 / 轉移性宮頸癌患者採用的治療方案有限，Balstilimab單藥療法及與zalifrelimab聯合用藥均為此等患者提供了重要的治療選擇，具有前景光明的市場潛力。

(2) 抗PD-1與CTLA-4抗體聯合療法的協同抗腫瘤活性

PD-1信號傳導與CTLA-4協作以限制抗原呈遞細胞在引發期間的T細胞活化，從而降低增殖、細胞因子及趨化因子產生以及細胞存活率。阻斷PD-1及其配體之間相互作用的抗PD-1抗體單藥療法已顯示出持久的臨床獲益，尤其是與反抗CTLA-4的抗體聯用的情況。

抗PD-1抗體及抗CTLA-4抗體聯合療法已在臨床前小鼠腫瘤模型中顯示出強大的抗腫瘤療效，並在臨床上（如在轉移性黑素瘤、晚期SCLC及轉移性RCC患者中）提高了緩解率。因此，美國FDA批准同時使用nivolumab及ipilimumab治療晚期黑色素瘤

業 務

患者，且與僅接受單藥療法相比，其顯示受試者的無進展生存期明顯增加。此外，在令人鼓舞的臨床試驗結果支持下，該聯合療法已就治療更多癌症適應症獲得越來越多的上市批准。例如，於2018年4月百時美施貴寶(Bristol-Myers Squibb)的nivolumab與ipilimumab聯合用藥獲美國FDA批准用於腎細胞癌(RCC)的一線治療，並於2018年7月獲准用於高微衛星不穩定性(MSI-H)或dMMR (缺陷錯配修復) 轉移性結腸癌(CRC)的二線治療。

Balstilimab與zalifrelimab有效結合可進一步增強T細胞反應性。此外，balstilimab與zalifrelimab聯合用藥可促進食蟹猴的藥效學應答，包括短暫增加中樞記憶及效應記憶T細胞子集的增殖及ICOS (誘導型共同刺激分子) 表達。此外，臨床數據顯示，balstilimab與zalifrelimab聯合用藥具有強大而持久的活性。接受聯合療法治療的mITT群體的ORR為22%，這意味着腫瘤完全消失(8名患者)或部分消失(23名患者)，而截至數據截止日期(ESMO2020)尚未達到緩解持續時間中位數。

臨床試驗結果概要

目前，由Agenus進行的balstilimab臨床計劃包括在超過12個國家(包括美國)中正在進行的四項臨床研究。我們在下文介紹兩項主要臨床試驗的臨時試驗結果，即研究C-700-01及研究C-550-01。研究C-700-01及研究C-550-01是兩項獨立的平行單臂試驗，分別在複發／轉移性宮頸癌中測試balstilimab單藥療法及與zalifrelimab聯合用藥的療效。這兩項試驗已完成劑量遞增階段，且目前正在擴展研究隊列至二線宮頸癌群體。

- (1) 通過Agenus在轉移性或局部晚期實體瘤患者中進行的I/II期單藥試驗，並擴展至二線宮頸癌(研究C-700-01/NCT03104699)

試驗設計：研究C-700-01是balstilimab單藥療法的I/II期非盲試驗。I期試驗是針對轉移性或局部晚期實體瘤患者進行的劑量遞增研究，其無標準治療或標準治療失敗案例。II期試驗擴展評估了複發及／或轉移性宮頸癌且在鉑類化療後複發的患者的療效、安全性及PK。研究C-700-01的主要目標及結果指標是對安全性及耐受性的評估(I期)及評估客觀緩解率(ORR)(II期)。

截至2019年4月(SITC 2019)，I期劑量遞增研究共入組50名晚期實體瘤患者。此I期試驗包括標準的3+3劑量遞增，並具有以下遞增的劑量水平及時間表：(i)A1部分：每兩週一次(Q2W)按1、3及10mg/kg劑量靜脈注射balstilimab，及(ii)A2部分：每三週一

業 務

次(Q3W)按6及10mg/kg劑量靜脈注射balstilimab。為進一步描述安全性及有效性，將複發、不可切除或轉移性子宮頸癌受試者入組II期試驗，以接受每兩週一次(Q2W)按3mg/kg劑量靜脈注射balstilimab的RP2D。參加此I/II期臨床試驗的患者最長應接受24個月的balstilimab治療，或直到病情進展、出現不可接受的毒性或符合停止研究藥物或退出研究的任何標準為止。

截至數據截止日期 (ESMO 2020)，安全群體共有161名患者，經修訂意向治療群體有160名患者。138位患者先前曾接受一項或多項化療。中位年齡為53歲，47%患者的ECOG表現狀況為0。合共62%患者的CPS為1%或更高，鱗狀細胞組織學為63%，腺癌／腺鱗癌組織為37%。

安全性結果：在I期劑量遞增研究中，未報告劑量限制性毒性(DLTs)，也無達到最大耐受劑量，然而，SMC確定每兩週一次(Q2W)的3mg/kg劑量是擴張期的RP2D。下表載列截至數據截止日期在II期安全性評估人群的所有161名受試者中觀察到的最常見的治療相關不良事件(TRAE)，發病率≥5%。

	Bal (n=161)	
	任何級別	3級及以上
胃腸道	41 (25.5)	6 (3.7)
一般性疾病及給藥部位狀況	54 (33.5)	1 (0.6)
血液及淋巴系統疾病	23 (14.3)	3 (1.9)
肌肉骨骼及結締組織疾病	21 (13.0)	0 (0.0)
代謝和營養	18 (11.2)	2 (1.2)
實驗室異常	20(12.4)	4(2.5)
呼吸、胸及縱隔疾病	13 (8.1)	1 (0.6)
皮膚及皮下組織疾病	22 (13.7)	1 (0.6)
內分泌失調	15 (9.3)	0 (0.0)
神經系統疾病	7 (4.3)	1 (0.6)

資料來源：Agenus

業 務

免疫腫瘤治療藥物（如balstilimab）與irAEs相關。下表載列截至數據截止日期（ESMO 2020）在II期安全性評估人群的所有161名受試者中觀察到的免疫相關不良事件（irTRAE）。

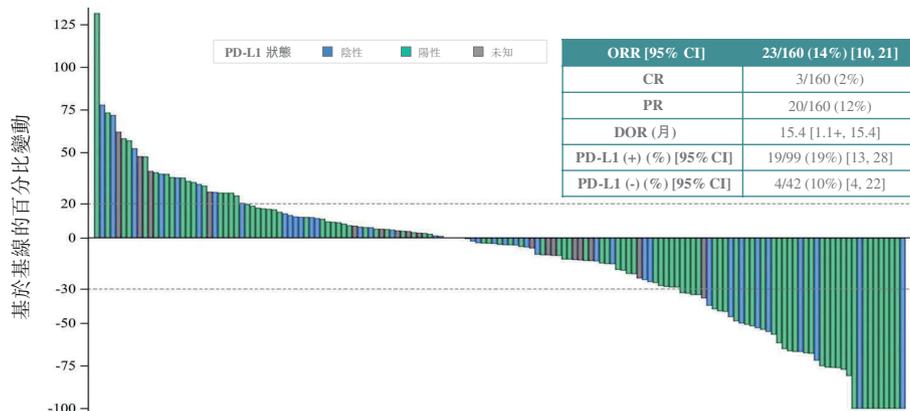
任何等級的irTRAEs，n (%)	Balstilimab (n=161)
胃腸道疾病	9 (5.6)
實驗室異常	9 (5.6)
內分泌失調	8 (5.0)
級別≥3的irTRAEs，n (%)	
胃腸道疾病	5 (3.1)
實驗室異常	2 (1.2)
皮膚及皮下組織疾病	1 (0.6)

資料來源：Agenus

療效結果：截至數據截止日期（ESMO 2020），在患有基線可測量疾病的所有患者或mITT群體（n=160）（無論PD-L1處於何種狀況）中觀察到，ORR達到14%，包括2%的CR及12%的PR。PD-L1陽性的mITT群體的ORR為19%。既往接受一種或多種化療（n=138）的患者中，ORR為13%，包括2%的CR及11%的PR。按組織學分層時，患有鱗狀細胞癌的經修訂意向治療群體的ORR較高(18%)。

此I/II期研究也顯示，不僅在患有PD-L1陽性腫瘤細胞的患者中觀察到ORR，且在腫瘤細胞上PD-L1陰性表達的患者中也觀察到ORR（如以下瀑布圖所示）：

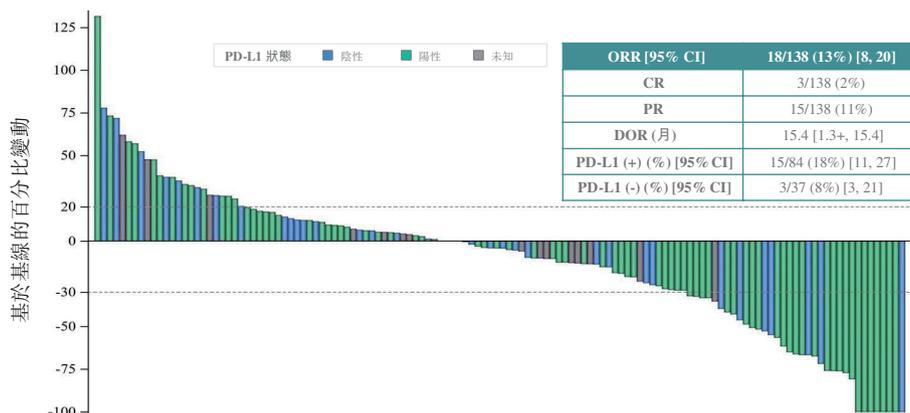
**靶病變及腫瘤應答的最大變化區 (Balstilimab單藥療法)
mITT人群**



資料來源：Agenus

業 務

靶病變及腫瘤應答的最大變化區 (Balstilimab單藥療法)
≥1先前化療



資料來源：Agenus

結論： Balstilimab是一種具有藥理活性、耐受性良好的抗PD-1抗體，該試驗的I期及II期部分顯示了包括宮頸癌在內的晚期難治性惡性腫瘤患者臨床活動的早期信號。

- (2) 在轉移性或局部晚期實體瘤患者中進行的I/II期聯合試驗，並通過Agenus擴展至二線宮頸癌 (研究C-550-01/NCT03495882)

試驗設計： 研究C-550-01是balstilimab與zalifrelimab (抗CTLA-4抗體) 聯合用藥的I/II期非盲試驗。I期試驗是針對局部晚期、復發及或轉移性實體瘤 (包括宮頸癌) 患者進行的劑量遞增研究，其無標準治療或標準治療失敗案例。II期試驗擴展評估了局部晚期、復發及／或轉移性子宮頸癌且在鉑類化療後病情復發的患者的療效、安全性及PK。I期的主要目標是評估balstilimab與zalifrelimab聯合用藥在局部晚期、復發及／或轉移性實體瘤患者中的安全性及耐受性，以確定II期試驗(RP2D)的劑量。II期的主要目標是評估鉑類化療後復發的轉移性或晚期宮頸癌患者的ORR。

截至數據截止日期2018年7月16日 (ASCO 2018)，合共20名晚期實體瘤患者入組I期劑量遞增研究。此I期試驗由標準的3+3劑量遞增設計組成，以評估balstilimab與zalifrelimab聯合用藥的不同組合劑量水平。患者入選以下小組之一：(i)聯合用藥劑量水平(CDL)1：zalifrelimab 1mg/kg Q6W與balstilimab 1g/kg Q2W聯合用藥，或(ii)

業 務

CDL2：zalifrelimab 1mg/kg Q6W與balstilimab 3mg/kg Q2W（最高計劃聯合用藥劑量水平）聯合用藥。在II期擴展隊列中，患者接受zalifrelimab 1mg/kg Q6W與balstilimab 3mg/kg Q2W聯合用藥。參加此I/II期試驗的患者最長應接受24個月的balstilimab治療，或直至病情進展，出現不可接受的毒性或停止研究藥物或退出研究的任何標準為止。

截至數據截止日期（ESMO 2020），安全群體中共有155名患者，其中119名接受了1種或多種化療方案。共有143位患者，包括患有基線可測量疾病的經修訂意向治療群體。中位年齡為50歲，57%患者的ECOG表現狀況為0。55%患者的CPS為1%或更高，70%患者為鱗狀組織學疾病。30%患者為腺癌／腺鱗癌組織學疾病。

安全性結果：I期劑量遞增研究的結果表明，對於患有選擇性的晚期／難治性實體瘤的成年人，Balstilimab(3mg/kg q2w)與zalifrelimab(1mg/kg q6w)聯合用藥通常是安全、耐受性良好及具有活性。因此，Balstilimab(3mg/kg q2w)與zalifrelimab(1mg/kg q6w)聯合用藥是擴展期的RP2D。下表列出於數據截止日期（ESMO 2020）在II期安全性評估群體的所有155名受試者中觀察到的最常見的治療相關不良事件(TRAE)，發病率≥5%。

	Bal/Zal (n=155)	
	任何級別	3級及以上
胃腸道	37 (23.9)	7 (4.5)
一般性疾病及給藥部位狀況	36 (23.2)	2 (1.3)
血液及淋巴系統疾病	15 (9.7)	5 (3.2)
肌肉骨骼及結締組織疾病	10 (6.5)	0 (0.0)
代謝和營養	10 (6.5)	1 (0.6)
實驗室異常	30 (19.4)	12 (7.7)
呼吸、胸及縱隔疾病	9 (5.8)	1 (0.6)
皮膚及皮下組織疾病	22 (14.2)	3 (1.9)
內分泌失調	32 (20.6)	1 (0.6)
神經系統疾病	8 (5.2)	0 (0.0)

資料來源：Agenus

業 務

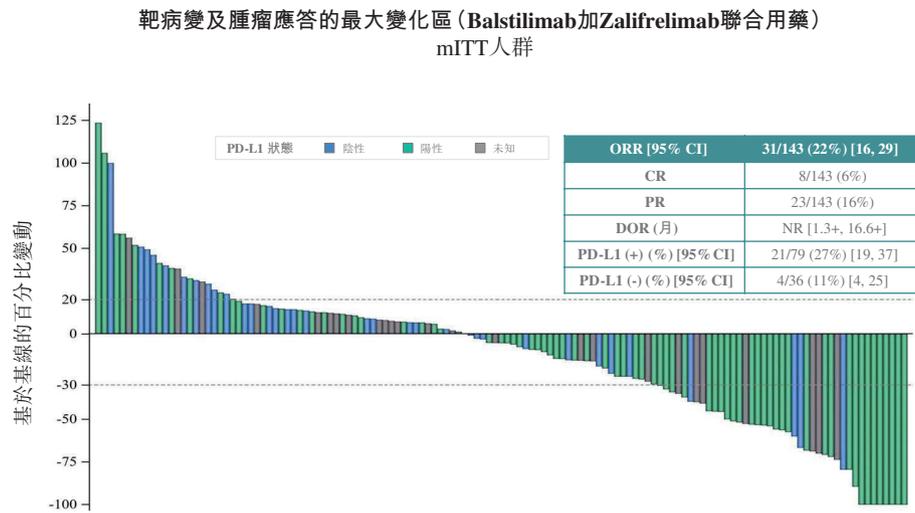
下表列出於數據截止日期 (ESMO 2020) 在II期安全性評估群體的所有155名受試者中觀察到的免疫相關不良事件(irTRAE)。

	Balstilimab與 zalifrelimab 聯合用藥 (n = 155)
任何等級的irTRAEs，n (%)	
胃腸道疾病	13 (8.4)
實驗室異常	18 (11.6)
內分泌失調	29 (18.7)
級別≥3的irTRAEs，n (%)	
胃腸道疾病	4 (2.6)
實驗室異常	6 (3.9)
皮膚及皮下組織疾病	3 (1.9)

資料來源：Agenus

療效結果：截至數據截止日期 (ESMO 2020)，在所有mITT群體 (n=143) 中觀察到的ORR為22%，與PD-L1狀況無關，具有8例CR患者及23例PR患者。既往接受一種或多種化療的患者 (n=119) 中，ORR為20%，具有6例CR患者及18例PR患者。按組織學分層時，鱗狀細胞癌的經修訂意向治療群體的ORR較高(27%)。

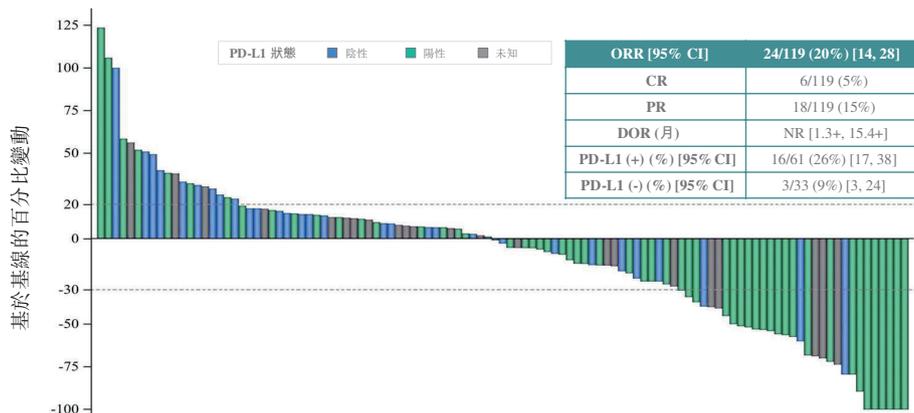
此I/II期研究也顯示不僅在PD-L1陽性腫瘤細胞的患者中觀察到ORR，且在腫瘤細胞上PD-L1陰性表達的患者中也觀察到ORR (如以下瀑布圖所示)：



資料來源：Agenus

業 務

靶病變及腫瘤應答的最大變化區 (Balstilimab加Zalifrelimab聯合用藥)
≥1種既往化療



資料來源：Agenus

結論： Balstilimab在肽刺激及T細胞抑制試驗中有效阻斷配體結合以增強T細胞活化並挽救T細胞反應性。balstilimab與zalifrelimab及其他免疫調節通道聯合用藥可進一步增強T細胞反應性。

臨床開發計劃

我們計劃(i)於2021年第一季度就進行balstilimab作為單藥治療宮頸癌的臨床試驗提交新藥臨床試驗申請及(ii)於2021年上半年就進行balstilimab與zalifrelimab聯合用藥治療宮頸癌的臨床試驗提交新藥臨床試驗申請，並打算在中國尋求balstilimab與zalifrelimab聯合使用的快速批准。除可能用作單藥療法及與zalifrelimab聯合用藥外，balstilimab也可與我們的其他管線產品（如VEGF/VEGFR抑制劑）聯合用藥。

許可、權利及義務

於2020年6月，我們與Agenus Inc. (Nasdaq：AGEN) 簽訂了協議，從而就作為單藥療法或聯合用藥治療所有適應症（膀胱內給藥除外）獲得在大中華地區（包括中國大陸、香港、澳門及台灣）開發及商業化balstilimab及zalifrelimab的獨家許可。此許可安排通過大分子免疫腫瘤療法補充了我們[基於小分子藥物及靶向療法]的產品線，極大地增加了我們管線藥物之間的聯合用藥潛力。根據該協議條款，我們向Agenus支付35百萬美元，包括15百萬美元的前期現金及20百萬美元的股權投資。該協議也包括100百萬美元的潛在里程碑款項。此外我們須按產品銷售支付分級遞增的特許權使用費。

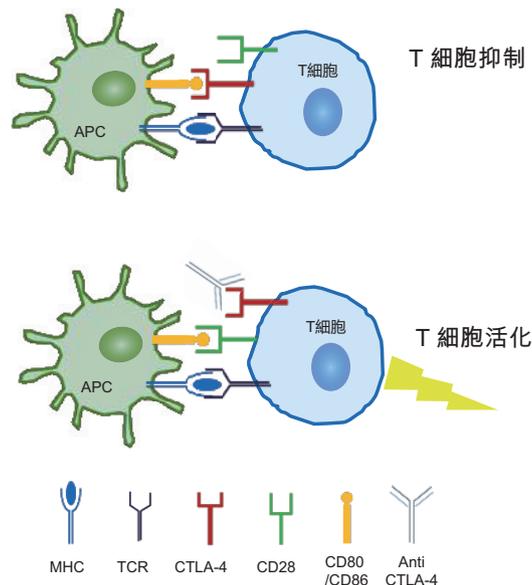
業 務

Zalifrelimab (抗CTLA-4抗體)

Zalifrelimab是一種人源化免疫球蛋白G1(IgG1)單克隆抗體，可有選擇地結合細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4 (CTLA-4，也稱為分化簇[CD]152)。預計Zalifrelimab通過拮抗CTLA-4所代表的抑制性信號通路來增強T細胞免疫。通過與Agenus訂立許可協議，我們擁有在大中華地區(包括香港、澳門及台灣)開發及商業化zalifrelimab的獨家權利。我們計劃於2021年第一季度就進行balstilimab與zalifrelimab聯合用藥治療宮頸癌的臨床試驗提交新藥臨床試驗申請，並打算在中國尋求balstilimab與zalifrelimab聯合使用的快速批准。

作用機理

CTLA-4是活化T細胞上的細胞表面共抑制受體，對T細胞功能起着消極調控作用。在活化T細胞上進行TCR刺激後，CTLA-4表達迅速增加。與抗原呈遞細胞(APC)表達的B7家族免疫調節配體(即B7.1(CD80)及B7.2(CD86))結合後，CTLA-4會減弱TCR信號傳導。相反，CD28與CD80/CD86的結合會共同刺激TCR所激活的T細胞，從而促進抗腫瘤T細胞反應。因此，CTLA-4通過固有地抑制TCR信號傳導並剝奪CD28共刺激信號傳導來抑制T細胞活性。CTLA-4也由活化Treg表達。據報道，它們通過CTLA-4介導的內吞作用(吞噬作用)從APC表面物理去除CD80及CD86配體，從而限制APC的免疫刺激能力。結果，CTLA-4是可潛在進行靶向治療的免疫抑制靶標的細胞標誌物。下圖列示受CTLA-4影響的通道：



資料來源：弗若斯特沙利文

業 務

Zalifrelimab是一種拮抗抗體，有望通過幾種機制增強腫瘤免疫監測及抗腫瘤免疫反應：(i)干擾CTLA-4與CD80及CD86的結合，從而使配體與CD28的結合發生轉移，共同刺激T細胞；(ii)通過CTLA-4所表達的Treg防止CD80及CD86的轉內吞作用；(iii)增強由APC至T細胞免疫突觸介導的信號傳導；及(iv)與人源IgG1 κ 骨架相稱，通過與激活Fc γ R表達的效應子細胞（如NK或髓樣細胞）的抗體共結合，有選擇地消耗CTLA-4所表達的腫瘤內Treg細胞。總而言之，提出此等機制旨在針對免疫原性腫瘤相關抗原、腫瘤相關自身抗原及／或體細胞錯義突變導致的潛在新表位增強腫瘤特异性CD4+及CD8+ T細胞免疫力。

市場機會與競爭

[目前抗CTLA-4抗體尚未獲准在中國上市。]截至最後實際可行日期，中國有一款抗CTLA-4抗體作為單藥及與抗PD-1抗體聯合用藥正進行宮頸癌臨床試驗評估。有關抗PD-(L)1抗體與抗CTLA-4抗體聯合用藥的市場機會及競爭的更多詳情，請參閱本節「我們的商業化及管線產品－我們的後期臨床階段候選藥物－Balstilimab，抗PD-1抗體－市場機會與競爭」。

競爭優勢

(1) 抗PD-1抗體與抗CTLA-4抗體聯合療法的協同抗腫瘤活性

PD-1信號傳導與CTLA-4協同起作用，以限制抗原呈遞細胞在引發期間的T細胞活化，從而導致增殖、細胞因子及趨化因子產生以及細胞存活率降低。Zalifrelimab與balstilimab有效結合可進一步增強T細胞反應性。臨床數據顯示zalifrelimab與balstilimab聯合用藥具有強大而持久的活性。截至數據截止日期（ESMO 2020），接受聯合療法治療的mITT群體的ORR為22%，這意味着腫瘤完全消失（8名患者）或部分消失（23名患者），而尚未達到緩解持續時間中位數。有關更多詳情，請參閱本節中「我們的商業化及管線產品－我們的後期臨床階段候選藥物－Balstilimab，PD-1抗體－競爭優勢－抗PD-1抗體與抗CTLA-4抗體聯合療法的協同抗腫瘤活性」各段。

(2) 以可控安全特徵有效及有選擇地拮抗CTLA-4通道

基於Zalifrelimab阻斷重組CTLA-4與CD80及CD86相互作用的能力，其從一組候選抗體中脫穎而出。類似地，zalifrelimab被確認能夠有效拮抗CD80及CD86與細胞表達CTLA-4的結合。

業 務

鑑於其對CTLA-4的選擇性，zalifrelimab未與其他CD28相關家族成員（包括CD28、PD-1、誘導型共刺激物(ICOS)或B及T淋巴細胞衰減劑(BTLA)）結合。儘管CTLA-4及CD28之間的總體序列同源性約為20%（在氨基酸水平上的同一性為31%），但兩種受體均具有MYPPPY基序，這對於與其共享配體（CD80及CD86）結合至關重要。因此，使用另外兩種正交方法進一步證實了zalifrelimab對CTLA-4與CD28的結合選擇性：(i)流式細胞術被用於評估zalifrelimab對表達CD28的T細胞系或經工程改造以共同表達CD28及CTLA-4的同一細胞系的劑量滴定結合；及(ii)通過表面等離振子共振 (SPR)來比較zalifrelimab與CTLA-4相對CD28的結合。在兩種測定條件下，zalifrelimab有選擇地識別CTLA-4，未檢測到與CD28的交叉反應性。

此外，在其正在進行的三項臨床試驗中，zalifrelimab的初步安全性結果表明，在入組該等研究的患者群體中，zalifrelimab的治療耐受性良好。根據最近披露的數據，無論與研究藥物的關係如何，最常報告的治療期間出現的不良事件(TEAE)是乏力、惡心、貧血、腹瀉及嘔吐。大多數TEAE嚴重程度屬於輕度或中度，可通過標準護理來控制。

(3) 罕見腫瘤的潛在臨床益處

據Agenus報告，於2020年11月單藥zalifrelimab在SITC（癌症免疫治療學會）的罕見腫瘤中顯示出臨床獲益。單藥zalifrelimab的I期臨床試驗首次證明了採用CTLA-4抑制單藥療法治療罕見惡性腫瘤的患者獲得完全緩解，即複發性皮膚血管肉瘤患者報告了持久的完全緩解。在Agenus就單藥Zalifrelimab用於先前接受抗PD-(L)1抗體治療後病情繼續進展的實體瘤患者進行的持續II期評估的罕見腫瘤類型中觀察到更多臨床獲益。

據Agenus在SITC作出的報告，正在進行的zalifrelimab的I/II期臨床試驗入組了5名被認為罕見的實體瘤患者（按照NIH的定義，每年每100,000人中少於15例新病例）。該子集包括皮膚血管肉瘤、轉移性胰高血糖素瘤、軟骨肉瘤、梭形細胞肉瘤及成纖維細胞肉瘤的個別病例。在兩名該等患者中，一名患有皮膚血管肉瘤，另一名患有胰高血糖素瘤，確診為PRs，兩者獲得緩解的時間較短。此外，各個PR具有持久性及持續性（> 45周及> 30周）。在患有梭形細胞肉瘤的罕見第三名腫瘤患者中，穩定的疾病被視為進展前的最佳緩解。

業 務

臨床試驗結果概要

目前，Agenus進行的zalifrelimab臨床計劃包括三項正在進行的臨床研究。我們介紹了兩項主要臨床試驗的試驗結果，即研究C-500-01（如下所示）及研究C-550-01。有關研究C-550-01的更多詳情，請參閱本節「我們的商業化及管線產品－我們的後期臨床階段候選藥物－Balstilimab，抗PD-1抗體－臨床試驗結果概要」各段。

複發或難治性實體瘤患者的I/II期試驗（研究C-500-01/NCT02694822）

試驗設計：研究C-500-01是單藥zalifrelimab的多中心、非盲、I/II期試驗。I期試驗是對複發或難治性癌症患者進行劑量遞增研究。II期試驗擴展評估其對複發性或難治性實體瘤患者以及以PD-1/PD-L1作為其近期療法治療期間出現疾病進展的患者的安全性及有效性。主要目標是評估zalifrelimab在晚期或轉移性癌症患者中的安全性、耐受性及其最大耐受劑量，並評估藥代動力學及藥效學參數。

此I期試驗包括從接近最低預期的生物學效應水平(MABEL)劑量開始的標準3+3劑量遞增，擴展隊列在前四個週期的Q3W為1.0mg/kg及3.0mg/kg。根據I期劑量遞增數據，通過靜脈輸註Q3W給藥的1mg/kg被選為推薦的II期劑量(RP2D)。

安全性結果：截至數據截止日期（SITC 2020），45名患者入組並納入II期安全性分析。Zalifrelimab單藥療法耐受性好。最常見的治療相關不良事件包括乏力、貧血、惡心及嘔吐；大部分病例屬輕症且可輕易通過適當支持性護理加以控制。

療效結果：截至數據截止日期（SITC 2020），有28名可評估疾病患者。一名患者已從療效分析中剔除，原因為該患者不符合緩解可評估疾病的標準。在療效可評估群體中觀察到的經確認ORR為11.1%（1例CR及2例PR）及DCR（CR、PR、SD）為51.9%。PD-1/PD-L1難治性HNSCC患者實現CR。

結論：Zalifrelimab的耐受性一般良好，並已顯示出初步的臨床活性，值得進一步開發Zalifrelimab]。

業 務

臨床開發計劃

我們計劃於2021年上半年就進行balstilimab與zalifrelimab聯合用藥治療宮頸癌的臨床試驗提交新藥臨床試驗申請，並打算在中國尋求balstilimab與zalifrelimab聯合使用的快速批准。除可能用作單藥療法及與balstilimab聯合用藥外，zalifrelimab也可與我們的其他管線產品（如VEG/VEGFR抑制劑）聯合使用。

許可、權利及義務

於2020年6月，我們自Agenus獲得就治療所有適應症（膀胱內給藥除外）獲得在大中華區（包括香港、澳門及台灣）開發、生產及商業化balstilimab及zalifrelimab的獨家許可。有關更多詳情，請參閱本節「—我們的商業化及管線產品—我們的後期臨床階段候選藥物—Balstilimab，抗PD-1抗體—許可、權利及義務」。

我們的早期臨床階段候選藥物

截至最後實際可行日期，除我們已上市的藥物及後期臨床階段候選藥物外，我們亦擁有超過六款處於早期臨床開發階段的候選藥物。

分子	療法	作用機理	適應症	狀況	計劃
BPI-16350	小分子	CDK4/6	BC及其他實體瘤	I期	於2021年第三季度完成I期
MRX2843	小分子	MerTK/FLT3	AML、EGFR突變NSCLC	I期	於2021年第四季度前完成I期
BPI-23314	小分子	BET	AML、MM、NHL及實體瘤	I期	於2022年第二季度完成I期
BPI-17509	小分子	FGFR1/2/3	FGFR1/2/3突變實體瘤	I期	於2022年第二季度完成I期
BPI-27336	小分子	ERK1/2	實體瘤	I期	於2022年第四季度完成I期
BPI-28592	小分子	TRK	NTRK突變實體瘤	I期	於2023年第四季度完成I期

縮略語： AML為急性髓細胞性白血病；BC為乳腺癌；CRPC為去勢抵抗性前列腺癌；MM為多發性骨腫瘤；NHL為非霍奇金淋巴瘤；NMC為NUT中線癌

業 務

我們認為該等選定的早期臨床階段資產已顯示出有望成為其競爭對手中首個上市的藥物或較可用療法提供更好治療選擇的潛力：

BPI-16350 (CDK4/6抑制劑)

BPI-16350為一種強效、高選擇性的細胞週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑，已在體內及體外顯示出抗腫瘤活性，目前正在中國進行I期臨床試驗評估。我們擁有BPI-16350的專有知識產權。

CDK4/6及D型細胞週期蛋白(CCND)是調節細胞週期的關鍵因子。CCND與多種CDK (包括CDK4/6) 的相互作用觸發細胞從細胞週期的G1期 (細胞生長) 向S期 (DNA合成) 轉變。因此，CCND-CDK4/6活性的過度激活可能導致不受控制的細胞增殖並導致腫瘤發生。通過靶向細胞週期機制，CDK4/6抑制劑可阻滯刺激惡性細胞增殖的細胞內及有絲分裂激素信號，從而抑制腫瘤的生長。

現正開發BPI-16350用於治療實體瘤，尤其是激素受體 (HR) 陽性、人表皮生長因子受體2 (HER2) 陰性 (HR陽性／HER2陰性) 乳腺癌。在中國，乳腺癌是最常見的癌症類型之一。根據弗若斯特沙利文的資料，於2019年，乳腺癌發病率達致326.2千例，為2019年所有癌症中的第六大癌症類型。CDK4/6抑制劑已成為功能強大的藥物類別，在HR陽性／HER2陰性乳腺癌中具有臨床活性，佔全部乳腺癌病例的約70%。截至最後實際可行日期，在中國僅有兩種CDK4/6抑制劑，即輝瑞的帕博西尼(Ibrance®) 和禮來的阿貝西利片 (唯擇)，已獲批用於治療HR陽性／HER2陰性晚期或轉移性乳腺癌。

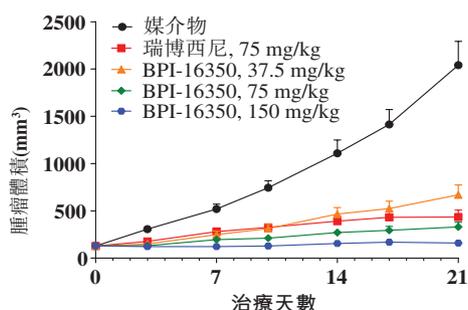
BPI-16350在體外顯示出高選擇性，並在多種Rb陽性異種移植模型中顯示出療效。如下文第一個圖表所示，在生化分析中，與阿貝西利相比，BPI-16350對CDK9具有更高的選擇性。如下文第二個圖表所示，在Rb陽性COLO 205 (結腸癌) 異種移植模型中，與瑞博西尼相比，BPI-16350在較低劑量下顯示出更強的抗腫瘤活性。由於公開報道的數據表明CDK4/6抑制劑與PD-1抑制劑具有潛在協同效用，我們亦可能會探索BPI-16350與其他藥物 (包括我們的BPI-371153 (PD-L1小分子抑制劑)) 聯合用藥的免疫腫瘤效益。

業 務

圖1：BPI-16350的體外效果

化合物	IC ₅₀ (nM)							
	CDK4	CDK6	CDK1	CDK2	CDK3	CDK5	CDK7	CDK9
BPI-16350	2.2	0.4	1,600	1,190	2,200	344	715	91.9
阿貝西利	1.0	0.2	447	347	454	227	1,930	6.7

圖2：體內抗腫瘤活性



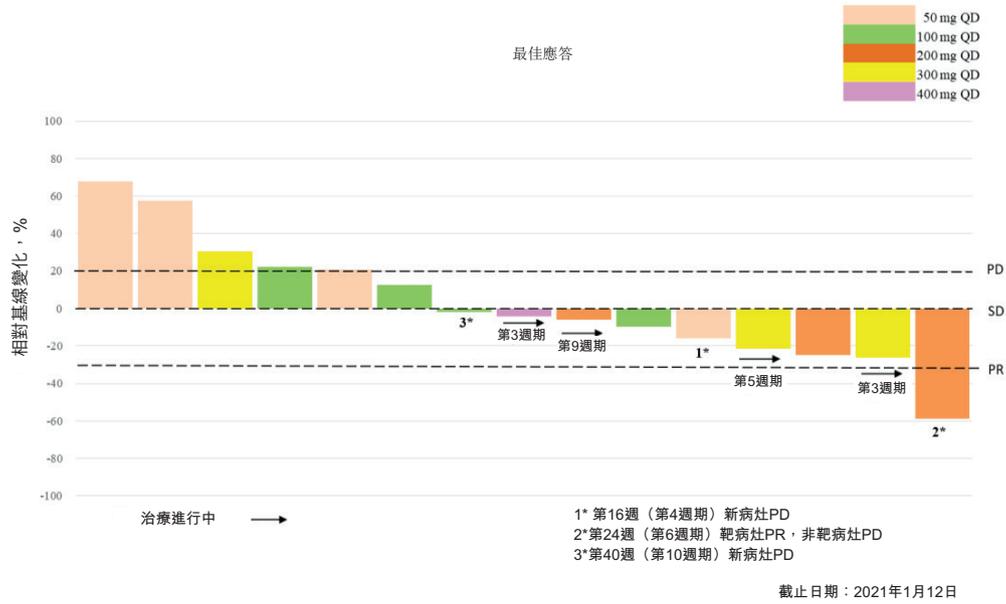
附註： 1) 阿貝西利 (Verzenio®) 是一種由Eli Lilly開發的CDK4/6抑制劑，在美國獲准用於治療HR陰性／HER2陽性晚期或轉移性乳腺癌。2) 瑞博西尼 (Kisqali®) 是一種由諾華及Astex Pharmaceuticals聯合開發的CDK4/6抑制劑，在美國及歐盟獲准用於治療HR陰性／HER2陽性晚期或轉移性乳腺癌。

資料來源：公司數據

於2019年6月，我們在中國啟動用於治療實體瘤的I期臨床試驗，以評估BPI-16350的安全性及耐受性及確定其最大耐受劑量(MTD)及劑量限制性毒性(DLT)。這是一項劑量遞增及劑量擴展研究，預計將合共入組50名患者。

截至2020年12月8日，我們已在該試驗招募16名患者。截至2020年11月13日，BPI-16350在該試驗中迄今顯示出令人鼓舞的療效、安全性及PK數據。下圖列示每個劑量組中患者的最佳應答。所有劑量組的患者均僅出現輕度不良事件，並未觀察到劑量限制性毒性且未達到最大耐受劑量。值得注意的是，BPI-16350在人體中表現出高暴露性及長半衰期，這可能實現每天一次給藥及改善患者依從性。從單劑量及連續劑量對人血漿進行初步PK分析的結果表明，BPI-16350在50至300 mg劑量範圍內表現出線性PK。值得注意的是，初步PK分析亦表明，與競爭性藥物（如阿貝西利）相比，BPI-16350的半衰期更長，這將能夠實現每天給藥一次，血液中藥物濃度的較低穩態波動及個人之間相對較小的差異。

業 務



資料來源: 公司數據

我們計劃於2021年第三季度完成I期試驗。根據I期試驗的結果，我們計劃進一步評估BPI-16350在二線及一線治療中作為單藥或與芳香酶抑制劑／氟維司群聯合用藥治療HR陽性／HER2陰性晚期乳腺癌。

MRX-2843 (MerTK/FLT3抑制劑)

MRX-2843是一種Mer酪氨酸激酶(MerTK)及FMS樣酪氨酸激酶3(FLT3)的強效雙重抑制劑。其已同時在體外及體內顯示出臨床前抗腫瘤活性。於2017年7月，我們與Meryx訂立合作協議，取得在大中華區(包括台灣、香港及澳門)開發MRX-2843用於所有適應症並進行生產及商業化的獨家許可。其目前正同時在中國及美國的I期臨床試驗中進行評估。

MerTK是TAM受體家族成員之一，在多種類型的實體瘤中過度表達。FLT3是急性髓細胞性白血病(AML)中常見的突變。MRX-2843是MerTK及FLT3的雙重抑制劑，可阻滯MerTK及FLT3的激活及其下游效應子，從而抑制涉及腫瘤生長的信號傳導通路或激活抗腫瘤先天性免疫應答。鑑於MRX-2843的獨特作用機理，我們計劃將MRX-2843開發用於治療表達MerTK的實體瘤及FLT3突變的白血病。

業 務

儘管FLT3靶向療法有望用於治療FLT3突變AML，但患者迅速發生耐藥性。需要降低AML患者的毒性及提高其生存率的新療法。鑑於MerTK亦被發現在80%至90%的AML中過度表達及促進白血病發生，MerTK/FLT3雙重抑制劑為AML患者提供一種前景良好的治療選擇。全球並無獲批上市的MerTK/FLT3選擇性雙重抑制劑。

MRX-2843在MerTK/FLT3細胞培養及動物模型中顯示出功能性抗腫瘤效用。MRX-2843治療可在AML細胞系及表達MerTK及／或FLT3突變的原發患者樣本中誘導細胞凋亡及抑制菌落形成，具有廣闊的治療前景。在鼠原位異種移植模型中，與媒介物治療對照組相比，每日一次口服治療可將生存期延長2至3倍。此外，MRX-2843保留對奎紮替尼耐藥的FLT3 ITD突變的活性，並在奎紮替尼耐藥的AML的異種移植模型中延長了生存期。總之，該等觀察結果證實了MRX-2843作為轉化試劑並支持其治療AML的臨床發展。

於2020年7月，我們在中國啟動I期臨床試驗，以探索MRX-2843在晚期實體瘤患者中的安全性及耐受性。該試驗亦旨在評估MRX-2843的PK、PD及初步療效，並確定II期臨床試驗的II期推薦劑量。該試驗包括兩個階段的劑量遞增，我們預計將招募約50名患者。截至2020年12月8日，該試驗招募了4名患者。不良反應可控。未觀察到劑量限制性毒性或嚴重不良反應(SAR)，亦未達到最大耐受劑量。

我們計劃於2021年第四季度之前完成I期試驗。我們亦計劃將MRX-2843推進到後期臨床開發，用於治療FLT3突變的AML患者。

BPI-23314 (BET抑制劑)

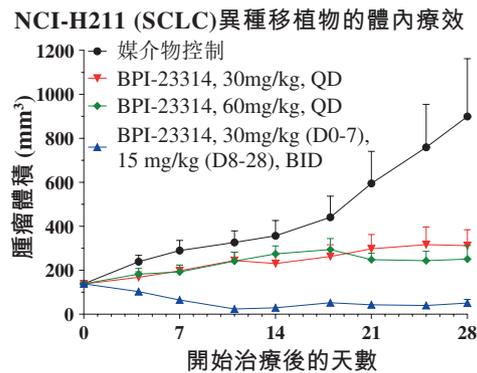
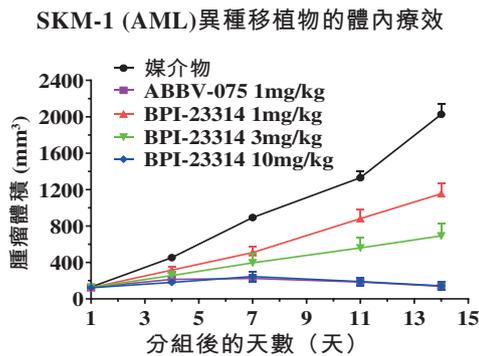
BPI-23314是一種強效、選擇性及口服的溴結構域和末端外結構域(BET)抑制劑，具有強大的靶標抑制作用及靶標蛋白降解活性。我們擁有BPI-23314的專有知識產權。

BET蛋白，包括BRD2、BRD3，尤其是BRD4，在許多癌基因（如MYC或BCL2）的轉錄調控中起着重要作用，因此使其成為治療癌症的備受關注的藥物靶點。BET抑制劑可特異性抑制BET蛋白的功能，調節癌基因的轉錄，從而抑制腫瘤細胞的生長。研究表明，BET抑制劑亦可調節PD-L1的轉錄。

儘管若干BET(BRD4)抑制劑在眾多MYC驅動的惡性腫瘤中顯示出其治療潛力，但最近多項研究表明，部分該等BET抑制劑會導致BRD4蛋白在多種癌症中產生顯著的代償性積累，這可能是其溫和的抗增殖活性的原因。截至最後實際可行日期，全球並無獲批上市的BET抑制劑。

業 務

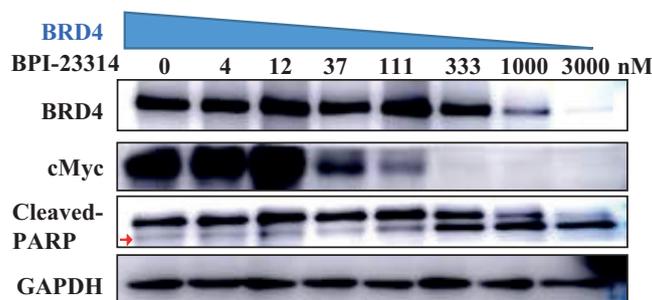
我們的BPI-23314在臨床前研究中顯示出靶蛋白的抑制活性。在體外，BPI-23314誘導了多種癌細胞系（包括AML、多發性骨髓瘤(MM)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、NSCLC、三陰性乳腺癌(TNBC)及去勢抵抗性前列腺癌(CRPC)）的劑量依賴性生長抑制。在體內，在AML、MM、CRPC及SCLC的多種異種移植模型中，口服BPI-23314導致腫瘤生長受到抑制或消退。



資料來源：公司數據

除靶蛋白抑制外，我們的BPI-23314亦旨在誘導選擇性靶蛋白降解。BPI-23314顯示可降低MV-4-11細胞及MV-4-11異種移植中腫瘤的BRD4蛋白。靶蛋白降解的特徵令BPI-23314從其他BET抑制劑中脫穎而出，與其他抑制劑相比，BPI-23314預計更加有效，且在未來的臨床開發中顯示出較低的耐藥性風險。

BPI-23314誘導BRD4降解



資料來源：公司數據

BPI-23314已獲得用於治療多種血液惡性腫瘤（包括AML、MM、非霍奇金淋巴瘤(NHL)）及實體瘤的新藥臨床試驗批准，目前正在血液惡性腫瘤的I期試驗中進行評估。我們計劃於2022年第二季度完成I期試驗。

業 務

BPI-17509 (FGFR1/2/3抑制劑)

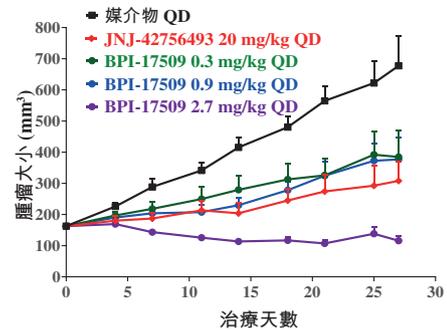
BPI-17509是一種新型、強效、高選擇性的成纖維細胞生長因子受體1/2/3(FGFR1/2/3)小分子抑制劑。FGFR在腫瘤增殖、血管生成、遷移和存活中起着至關重要的作用。BPI-17509擬用於FGFR1/2/3基因變異的癌症治療。在臨床前研究中，BPI-17509在體外表現出強效、高選擇性，在體內表現出較強的抗腫瘤活性（見下圖）。BPI-17509能特異性地抑制FGFR1/2/3，阻滯下游信號傳導途徑及細胞增殖、凋亡、遷移、新生血管生成等相關癌症病理過程，最終達到抑制腫瘤生長的目標。目前BPI-17509正在晚期實體瘤患者中進行I期臨床試驗評估。

圖1：BPI-17509 的體外效價

Kinase	Enzyme inhibition IC ₅₀ (nM)		
	BPI-17509	JNJ-42756493	BGJ398
FGFR1	0.7	1.8	0.8
FGFR2	0.3	0.9	0.8
FGFR3	1.4	2.3	1.8
FGFR4	32.0	4.4	77.3

資料來源：公司數據

圖2：BPI-17509的體外抗腫瘤活性
SNU-16 (FGFR2融合) 異種移植模型
(胃癌)



BPI-27336 (ERK1/2抑制劑)

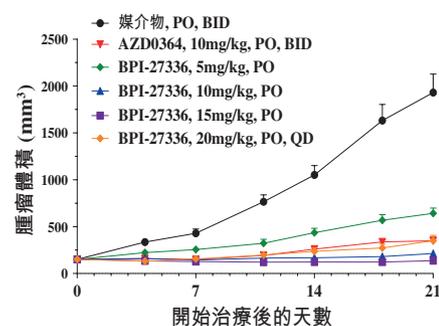
BPI-27336是一種RAS/MAPK通路中強效、選擇性ERK1/2蛋白抑制劑。BPI-27336在臨床前研究尤其是KRAS突變動物模型中顯示出優秀的抗腫效果，並具有良好的安全性和藥代動力學特性（見下圖）。

圖1：BPI-27336 的體外效價

Assay		AZD0364	BPI-27336
激酶 IC ₅₀ (nM)	ERK1	0.46	0.40
	ERK2	0.83	0.35
細胞 IC ₅₀ (nM)	HCT 116 (KRAS G13D)	83	6.0
	NCI-H727 (KRAS-G12V)	150	3.4
	A549 (KRAS-G12S)	1248	47

資料來源：公司數據

圖2：BPI-27336 的體外抗腫瘤活性
HCT116 (KRAS-G13D) 異種移植物
(結腸癌)



業 務

BPI-27336有望成為攜帶KRAS突變的癌症的潛在療法（作為單藥或聯合治療），這意味着巨大的未獲滿足的醫療需求。BPI-27336亦可用於治療對其他RAS/MAPK通路抑制劑耐藥或RAS/MAPK通路抑制難以治癒的癌症。BPI-27336目前處於I期臨床研究階段，2020年10月完成首例患者給藥。

BPI-28592 (TRK抑制劑)

BPI-28592是一種創新的下一代原肌球蛋白受體激酶(TRK)抑制劑，可有效抑制原發性及耐藥性TRK突變。我們擁有BPI-28592的專有知識產權。

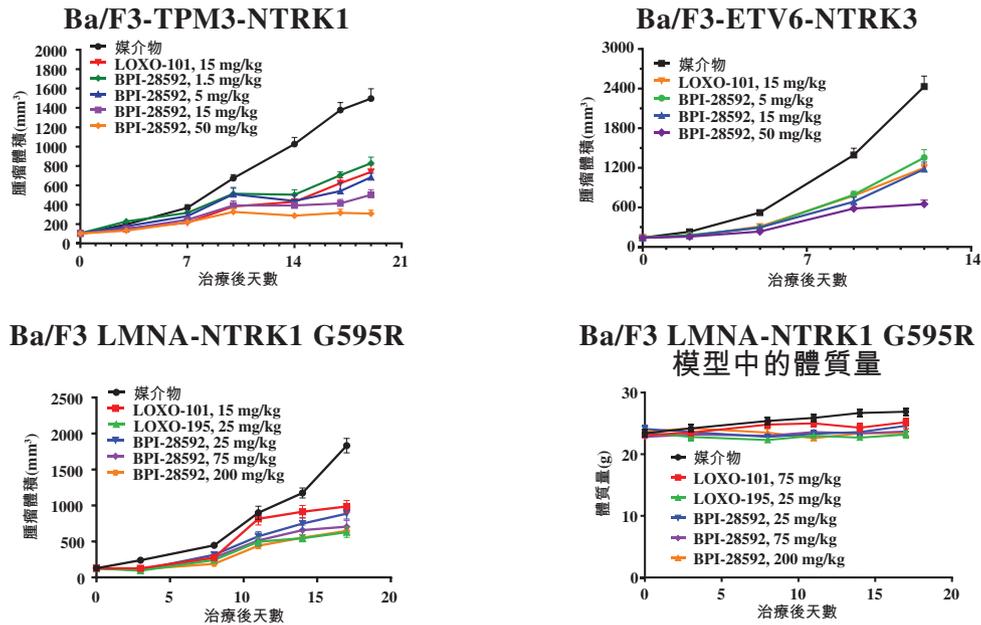
致癌性TRK，亦稱為神經營養蛋白受體激酶(NTRK)。基因融合在罕見腫瘤（包括兒童惡性腫瘤）中頻繁發生。第一代TRK抑制劑（例如拉羅替尼及恩曲替尼）已成功用於治療攜帶NTRK融合的癌症，應答率良好且持續時間長。儘管如此，應答的持續時間最終可能會受到發生性耐藥突變的限制。通過使用結構建模指導合理的藥物設計，我們設計了BPI-28592作為第二代抑制劑，可以涵蓋主要的TRK融合及解決由第一代TRK抑制劑誘導的常見耐藥突變。

截至最後實際可行日期，Array BioPharma/Loxo Oncology的拉羅替尼 (Vitrakvi®) 及Genentech的恩曲替尼 (Rozlytrek®) 是唯一兩款獲准在美國及全球銷售的TRK抑制劑。在中國有兩種TRK抑制劑已進入I期臨床試驗，包括我們的BPI-28592及Teligene的TL118。

BPI-28592在生化分析及動物中顯示出對野生型TRK激酶及關鍵抗性突變的活性，具有較高的選擇性。在體外，BPI-28592顯示出對TRK蛋白（如TRKA、TRKB及TRKC）的強效抑制作用，且對其他激酶或非激酶靶標具有高選擇性。BPI-28592亦顯示在源自原發耐藥TRK突變細胞的異種移植模型中腫瘤生長的強勁抑制作用（見下圖）。此外，其在動物中表現出良好的口服生物利用度、有利的PK數據及足夠的安全性。該等特性支持BPI-28592進一步臨床開發用於治療具有NTRK融合的腫瘤或使用第一代TRK抑制劑治療後有進展的患者。

業 務

BPI-28592在多個NTRK突變異種移植模型中的體內療效



資料來源：公司數據

BPI-28592已於2020年4月在中國獲得新藥臨床試驗批准，並已進入I期臨床試驗，以評估其在局部晚期或轉移性NTRK基因突變實體瘤中的安全性、耐受性、PK/PD及初步抗腫瘤療效及確定II期推薦劑量。該試驗包括劑量遞增及劑量擴展階段，我們計劃招募合共約40名患者。同時，我們亦計劃在美國提交新藥臨床試驗申請並進行臨床研究。

選定的已提交新藥臨床試驗申請及準備提交新藥臨床試驗申請的候選藥物

我們亦已開發豐富的臨床前候選藥物產品管線，具有強大的臨床驗證能力及市場潛力。下文為我們臨床前資產中的七種選定分子。截至最後實際可行日期，除下文所述項目外，我們亦擁有十餘個處於臨床開發的大分子候選藥物項目，包括抗體及雙特異性藥物。

分子	療法	作用機理	適應症	計劃
MCLA-129	雙特異性抗體	EGFR/c-Met	具有EGFR及/或c-MET突變的實體瘤 (包括NSCLC)	於2021年第三季度啟動I期試驗
BPI-361175	小分子	EGFR (第四代TKI)	晚期或難治性NSCLC	於2021年第三季度啟動I期試驗
BPI-421286	小分子	KRAS G12C	KRAS-G12C突變肺癌、CRC及其他實體瘤	於2021年第三季度啟動I期試驗

業 務

分子	療法	作用機理	適應症	計劃
BPI-21668	小分子	PI3K α	PI3K α 突變實體瘤 (包括難治性NSCLC)	於2021年第二季度啟動I期試驗
BPI-43487	小分子	FGFR4	實體瘤 (包括FGF19/FGF4改變的肝細胞癌)	待於2021年第二季度啟動I期試驗
BPI-442096	小分子	SHP2	KRAS通路突變或RTK改變的肺癌、 食道癌、CRC、PDAC及其他實體瘤	於2021年提交新藥臨床試驗申請
BPI-371153	小分子	PD-L1	肺癌及其他實體瘤	於2021年提交新藥臨床試驗申請

縮略語：CRC為結直腸癌；HCC為肝細胞癌；PDAC為胰腺導管腺癌

MCLA-129 (EGFR/c-MET雙特異性抗體)

MCLA-129是一種創新的全人源雙特異性抗體，可抑制實體瘤中的EGFR及c-MET信號通路。MCLA-129具有增強的抗體依賴性細胞介導的細胞毒作用(ADCC)，並顯示對抗腫瘤細胞系有效介導ADCC作用。我們計劃開發MCLA-129用於治療具有EGFR及／或c-MET突變的實體瘤，尤其是NSCLC。根據2018年12月的合作及許可協議，我們從Merus N.V. (納斯達克：MRUS) 獲得在中國大陸、香港及澳門(「中國」)開發MCLA-129並將其商業化的獨家許可。Merus在中國境外保留MCLA-129的所有權益。

EGFR-TKI被用於治療EGFR突變的NSCLC日益常見，但患者最終會複發。c-MET是耐藥患者中上調的最常見生長因子通路之一。在一線治療中對EGFR TKI產生抗性的腫瘤中5-15%發現MET擴增，而在隨後的治療中此比率進一步上升。臨床前研究表明，c-MET及EGFR的共抑制可抑制該等耐藥腫瘤的生長及存活。迄今為止，全球並無EGFR/c-MET雙特異性抗體獲批。截至最後實際可行日期，全球有兩種處於臨床開發階段的EGFR/c-MET雙特異性藥物，即Janssen的JNJ-61186372及EpimAb的EMB-01。

MCLA-129被設計為具有兩種互補的作用機理：阻斷EGFR及c-MET通路信號以抑制腫瘤的生長及存活，以及增進及增強ADCC作用以獲得更大的細胞殺傷潛力。在臨床前研究中，MCLA-129顯示，在NSCLC異種移植模型中，缺乏免疫細胞的EGFR抑制劑耐藥性肺癌模型的腫瘤體積顯著減少。我們已完成MCLA-129的新藥臨床試驗準備的研究，並已於2020年12月向國家藥監局提交進行多種實體瘤的I/II期試驗的新藥臨床試驗申請。

業 務

根據合作，我們負責MCLA-129在中國的臨床開發及商業化。我們亦負責委聘一家具有向美國提交新藥臨床試驗申請及向歐洲監管部門提交藥物臨床研究申請(CTA)經驗的合同研究組織，以生產臨床試驗材料用於在中國及世界其他地區進行銷售。我們將與Merus平攤轉讓製造技術予合同研究組織的成本。我們亦將促進監管備案及早期臨床試驗材料的供應，以供Merus可能用於在中國境外開發MCLA-129。除收取不可退款的預付款外，Merus亦將有資格根據我們在中國實現若干訂明的開發及商業化目標收取里程碑款項及就我們在中國的銷售收取分級特許權使用費。我們將有資格根據Merus實現若干訂明的開發及商業化目標收取里程碑款項，並將有資格就Merus在中國境外的銷售收取分級特許權使用費。

BPI-361175 (第四代EGFR-TKI)

BPI-361175是一種創新、高效價的第四代EGFR TKI，旨在靶向具有對第三代EGFR TKI治療產生抗藥性的常見突變的NSCLC。我們擁有BPI-361175的專有知識產權。

雖然第三代EGFR TKI (如奧西替尼及我們的BPI-D0316) 可有效治療第一／第二代EGFR-TKI進行性肺癌，但患者最終會對第三代抑制劑產生耐藥性。C797S突變是對奧西替尼最重要的靶向耐藥機制，可導致EGFR T790M/C797S雙重耐藥突變。根據弗若斯特沙利文的資料，約15%的EGFR陽性NSCLC患者在接受第三代EGFR TKI治療後發生C797S突變。這意味着具有大量醫療需求缺口。BPI-361175與C797S及其他EGFR突變結合，並阻斷促進癌細胞生長的異常信號通路。截至最後實際可行日期，全球並無獲批的第四代EGFR-TKI，中國僅有一款處於臨床開發的第四代EGFR TKI。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－肺癌藥物市場概覽－EGFR陽性肺癌藥物市場概覽」一段。

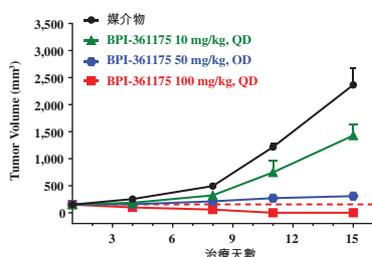
業 務

在臨床前研究中，BPI-361175已顯示出在源自細胞系的異種移植中對BaF3 EGFR^{Del19/T790M/C797S}、NCI-H1975 EGFR^{L858R/T790M}及HC827 EGFR^{Del19}的強效EGFR通路抑制作用，如下圖所示。鑑於其對突變EGFR的藥理活性及選擇性，BPI-361175具有治療一線及奧西替尼耐藥的EGFR突變NSCLC的潛力。我們已於2020年12月在中國向國家藥監局提交新藥臨床試驗申請，並預期於2021年第三季度中招募I期試驗的首名患者。

BPI-361175對EGFR突變的抑制

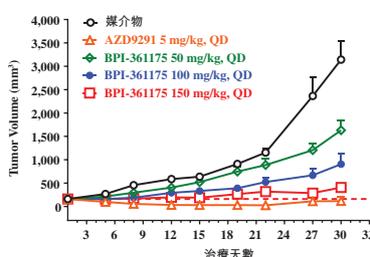
BaF3 Del19/T790M/C797S CDX

三重突變



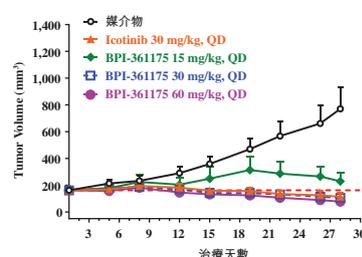
NCI-H1975 (L858R/T790M) CDX

雙重突變



HCC827 (Del19) CDX

單突變



資料來源：公司數據

BPI-421286 (KRAS G12C小分子抑制劑)

BPI-421286是一種創新的KRAS G12C抑制劑，在臨床前研究中已顯示出強大的功效及良好的PK特徵。我們計劃開發BPI-421286用於治療肺癌、CRC及具有KRAS-G12C突變的其他實體瘤。我們擁有BPI-421286的專有知識產權。

RAS長期以來被認為是人類腫瘤中最常見的突變致癌基因。RAS致癌基因編碼一種GTP結合蛋白，該蛋白充當許多關鍵信號通路（如控制細胞生長、增殖及分化的RAS/MAPK通路）的開關。KRAS是RAS基因家族成員之一，該家族最常與癌症發展有關。直至近期，由於蛋白質結構中沒有結合口袋，KRAS被認為屬「不可成藥」。BPI-421286被設計為與KRAS G12C上的胱氨酸12共價結合，並將GDP結合的KRAS鎖定為非活性狀態，從而阻斷RAS/MAPK通路的信號及抑制腫瘤生長。截至最後實際可行日期，全球並無獲批的KRAS G12C抑制劑。全球共有4款處於在臨床開發的KRAS G12G抑制劑，其中AMG 510是首款進入臨床階段的抑制劑。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－肺癌藥物市場概覽－其他NSCLC藥物市場概覽－KRAS突變肺癌藥物概覽」一段。

業 務

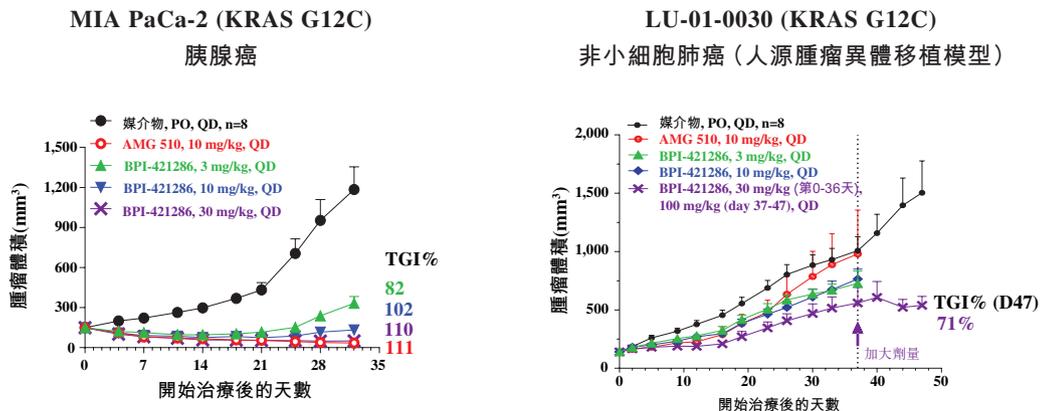
BPI-421286在我們的臨床前研究中顯示出不同的特性。如下圖1所示，與AMG 510（通過IC50測量）相比，BPI-421286在多種KRAS G12C突變細胞系中以十分之一的濃度表現出強大且高度選擇性的活性。此外，其在多種動物模型中按3 mg/kg一天一次可顯著抑制腫瘤的生長（見下圖2），且在大型動物中具有良好的耐受性，表明具有有利的PK特性及良好的安全性。此外，亦發現KRAS G12C抑制劑與許多靶向療法（包括SHP2、ERK、PI3K α 及我們產品管線的CDK4/6抑制劑）具有良好的協同效用。該等臨床前觀察結果保證了該候選藥物的進一步臨床開發。

圖1：KRAS G12C突變細胞系中BPI-421286的效價

KRAS突變	細胞系	IC ₅₀ (nM)	
		BPI-421286	AMG 510
KRAS-G12C	MIA PaCa-2	0.43	8.3
	NCI-H358	0.33	7.8
	NCI-H2030	1.2	4.7
	Calu-1	1.4	16
	NCI-H1373	3.5	14
	SW837	5.0	31
	NCI-H23	5.7	25
	SW1463	7.1	231
KRAS-G12D	LS513	>5,000	>5,000
KRAS-G12V	NCI-H727	>5,000	>5,000
KRAS-WT	A375	4,993	>5,000

資料來源：公司數據

圖2：KRAS G12C突變動物模型中的抗腫瘤活性



資料來源：公司數據

業 務

我們已於2020年12月在中國向國家藥監局提交BPI-421286單藥療法的新藥臨床試驗申請，並預計於2021年第三季度招募I期試驗的首名患者。假設I期試驗的結果屬積極，我們計劃進一步評估BPI-421286作為單藥及與其他靶向療法（尤其是SHP2抑制劑）聯合治療NSCLC及其他實體瘤。

BPI-21668 (PI3K α 小分子抑制劑)

BPI-21668是一種創新的 α 選擇性磷酸肌醇3激酶(PI3K α)抑制劑，在臨床前模型中顯示出有效的腫瘤抑制作用，且毒性較低。我們計劃開發BPI-21668用於治療PI3K α 突變型癌症的患者，包括對第三代EGFR TKI發生抗藥性的患者。我們擁有BPI-21668的專有知識產權。

PI3K屬磷脂激酶家族，根據結構、功能及底物特異性分為三類。PI3K信號通路調節多種生理細胞功能，包括細胞存活、生長及增殖。然而，pan-PI3K α 抑制劑的臨床開發尚未成功，這可能是由於較高的劑量限制性毒性及較溫和的抗腫瘤活性。PI3K α 抑制劑的近期開發喚起了針對具有PIK3CA突變的患者進行靶向治療的可能性。PIK3CA（在PI3K α （I類PI3K的亞型）上編碼p110 α 催化亞基的基因）是一種各類癌症中最常見的突變蛋白。PI3K α 信號調節異常通常與腫瘤發生及耐藥性有關。

根據弗若斯特沙利文的資料，約30%的乳腺癌、10%的胃癌、30%的卵巢癌及4%的肺癌發生PIK3CA突變，其中包括5-7%的肺癌患者在一線奧西替尼（第三代EGFR-TKI）治療有進展。儘管具有巨大的重要性，但直到最近FDA才批准首個PI3K α 抑制劑（諾華的alpelisib (Piqray®)）用於治療PIK3CA突變的HR陽性／HER2陰性乳腺癌患者。截至最後實際可行日期，全球有三種處於臨床階段的PI3K α 抑制劑。

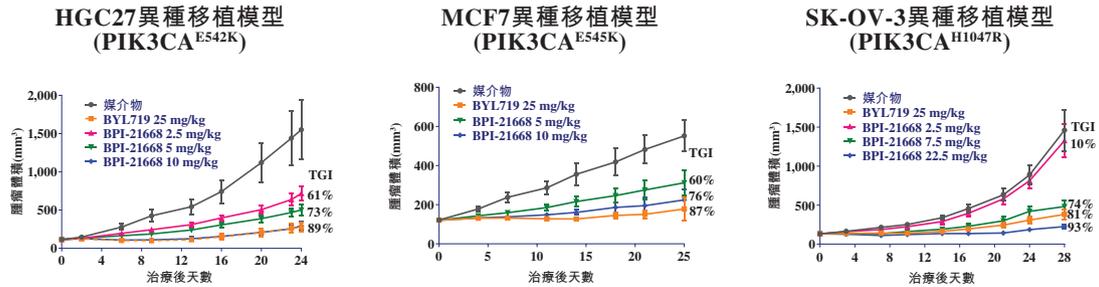
在我們的臨床前研究中，BPI-21668選擇性抑制PI3K α - 亞型，較 β - 亞型及 γ -i亞型具有高選擇性（其亦為I類PI3K的亞基）（見下圖1）。高同種型特異性可能導致較少的脫靶毒性及更好的安全性。在體內，BPI-21668的治療以劑量依賴性的方式在多個PI3KCA突變異種移植模型中抑制了腫瘤的進展（見下圖2）。根據令人鼓舞的臨床前數據，我們於2020年12月向國家藥監局提交BPI-21668的新藥臨床試驗申請，我們預計將於2021年第二季度在中國啟動I期臨床試驗。

業 務

圖1：BPI-21668的體外效價

		BPI-21668	BYL719
激酶 IC50 (平均值， nM)	PI3K α	0.8	2.7
	PI3K β	>1,000	1,409
	PI3K δ	17.0	75.3
	PI3K γ	910	244
細胞 IC50 (平均值， nM)	T-47D (乳腺, H1047R)	66	231
	MCF-7 (乳腺, E545K)	196	540
	NCI-H596 (肺, E545K)	125	659
	HGC-27 (胃, E542K)	50	168
	MDA-MB-231 (乳腺, wt)	>30,000	18,754
	HCC1428 (乳腺, wt)	>30,000	>30,000
thERG IC50 (μM)		>30	9.9

圖2：BPI-21668的體內抗腫瘤活性



資料來源：公司數據

業 務

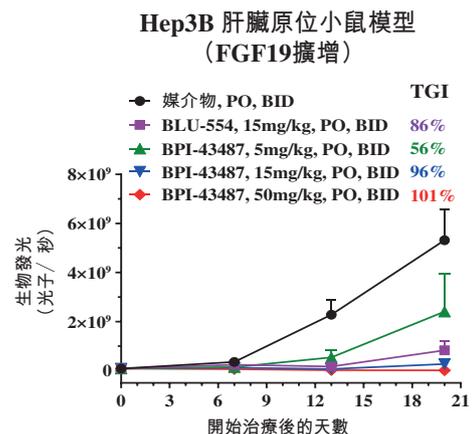
BPI-43487 (FGFR4抑制劑)

BPI-43487是一種強效、選擇性FGFR4共價非可逆抑制劑，擬用於FGF19/FGFR4信號通路改變所驅動的肝細胞癌、膽管細胞癌等實體瘤的治療。BPI-43487是我們自主研發的新分子實體。在臨床前研究中，BPI-43487顯示出對FGFR4的結合強，對其他FGFR激酶的選擇性高，表現出良好的體內代謝性質，實現了藥效和藥代動力學的良好平衡，安全性風險較小。BPI-43487的新藥臨床試驗申請已獲國家藥監局批准，我們計劃於2021年第二季度啟動I期臨床研究。

圖1：BPI-43487的體外效價

		BLU554	BPI-43487
激酶 IC ₅₀ (nM)	FGFR4	4.2	1.2
	Hep3B	58	3
(FGF19 ^{Amp}) 細胞係 IC ₅₀ (nM)	JHH	80	7
	Huh-7	117	5

圖2：BPI-43487的體外抗腫瘤活性



資料來源：公司數據

BPI-442096 (SHP2小分子抑制劑)

BPI-442096是一種創新、強效的含Src同源區2結構域的磷酸酶2(SHP2)抑制劑，已顯示出在體內及體外對KRAS突變癌細胞的強大抗腫瘤活性。我們計劃開發BPI-442096用於治療肺癌、食道癌、結直腸癌(CRC)、胰腺導管腺癌及其他具有KRAS G12突變、NF1功能喪失性突變或受體酪氨酸激酶(RTK)變異的實體瘤。我們擁有BPI-421286的專有知識產權。

SHP2在調節癌細胞的生長及存活中起着核心作用。其主要通過將細胞內信號從多個上游RTK傳導到RAS來激活RAS/MAPK信號通路，從而發揮調節功能。RAS/MAPK信號通路的過度激活已被認為是許多癌症類型的主要驅動因素。鑑於其是RAS/MAPK通路的中心節點，抑制SHP2可能抑制多種癌症類型（如NSCLC、食道癌、CRC及胰腺癌）中過多的RTK信號及／或特異性的KRAS及NF突變驅動的腫瘤生長。作為多種RTK（如EGFR）的下游節點，SHP2抑制劑亦被發現對EGFR-TKI耐藥患者有效。此外，SHP2亦是PD-1以及B和T淋巴細胞減毒劑(BTLA)免疫檢查點通路中的關鍵介

業 務

體，這表明SHP2抑制劑具有潛在的免疫調節作用。有關更多詳情，請參閱「行業概覽－肺癌藥物市場概覽－其他NSCLC藥物市場概覽－KRAS突變肺癌藥物概覽」一節。

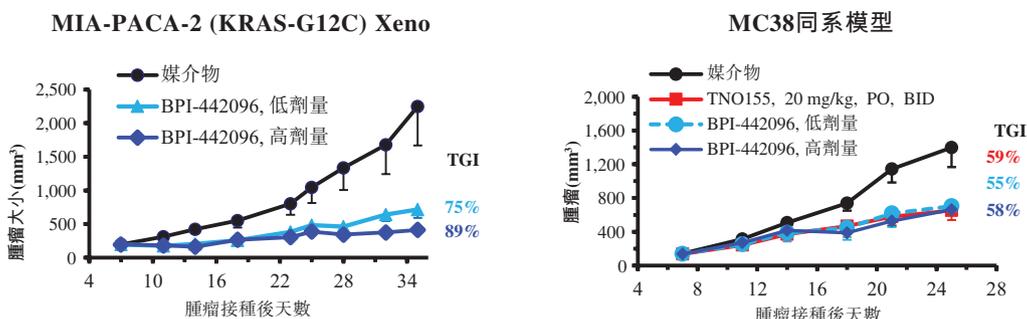
儘管SHP2長期以來一直被認為是癌症治療的潛在靶標，但由於在技術上難以特异性結合SHP2蛋白上高度保守且帶正電荷的「活性位點」，截至最後實際可行日期全球並無獲批上市的SHP2抑制劑。使用計算建模技術，我們使用結構活性關係篩選級聯設計了支架，併發現了具有新化學結構的新分子BPI-442096。其被設計成結合變構位點，即除活性位點以外的位點，從而使SHP2蛋白處於其非活性構象以抑制其活性。

根據我們的臨床前研究，BPI-442096在生物化學及動物模型中顯示出特异性抑制KRAS突變腫瘤的強大活性（見下圖）。值得注意的是，與TNO155相比，BPI-442096在KRAS-G12C/D/V/A突變細胞系中以更低的溶度（通過IC50測量）表現出較高的功效。此外，BPI-442096在動物中具有較好的耐受性，且在hERG分析中顯示出最低心臟安全風險，表明潛在的有利安全性及對人體具有廣泛的治療前景。BPI-442096的良好安全性可能使其成為多種聯合治療的理想支柱療法。

圖1：BPI-442096的體外效價

KRAS突變	Cell line	IC 50 (nM)	
		BPI-442096	TNO155
KRAS-G12C	MIA PaCa-2	1.1	31
	NCI-H358	5.5	104
KRAS-G12D	KP-4	3.1	66
	LS513	205	1,071
KRAS-G12V	NCI-H441	36	93
KRAS-G12A	NCI-H2009	15	66
KRAS-WT	NCI-H520	>10,000	>10,000

圖2：BPI-442096的體內抗腫瘤活性



資料來源：公司數據

業 務

我們計劃開展其他新藥臨床試驗準備研究，以評估BPI-442096並於2021年提交新藥臨床試驗申請。根據臨床結果，我們亦計劃探索BPI-442096與其他管線資產（如KRAS抑制劑、EGFR-TKI及PD-(L)1抑制劑）聯合用藥的潛在治療效用，以充分發揮其臨床潛力。

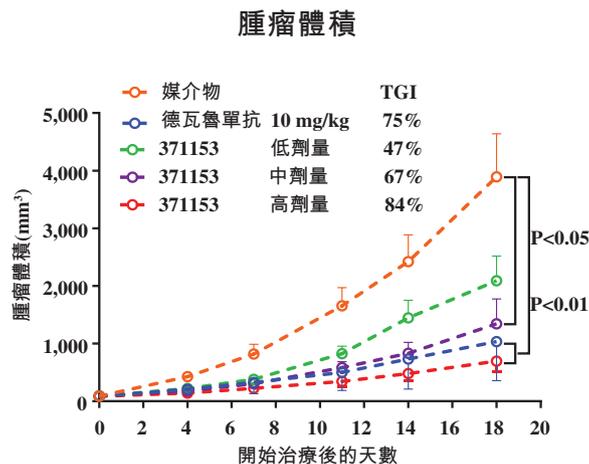
BPI-371153 (PD-L1小分子抑制劑)

BPI-371153是一種創新、口服的小分子PD-L1抑制劑，在臨床前研究中可實現與抗PD-L1抗體相當的抗腫瘤免疫應答。我們計劃開發BPI-371153用於治療對抗PD-(L)1治療有應答的多種癌症適應症。我們擁有BPI-371153的專有知識產權。

靶向PD-1/PD-L1免疫檢查點通路的多種抗體的批准已覆蓋了越來越多的適應症，這證明了近年來免疫檢查點阻斷已成為最有前景的癌症治療方案之一。儘管該等抗體顯示出良好的臨床活性，但生產成本較高，且由於半衰期長而經常造成免疫相關的不良事件。基於小分子的抗PD-1療法可能帶來與基於抗體的檢查點抑制劑相似的臨床益處，同時其生產具成本效益且免疫原性較低。目前，正在深入研究開發PD-(L)1小分子抑制劑。截至最後實際可行日期，全球並無獲批的PD-(L)1小分子抑制劑。

臨床前數據顯示，BPI-371153在刺激抗腫瘤免疫應答中具有良好的效用。在體外，BPI-371153釋放了PD-L1對T細胞的免疫抑制作用，因此恢復了T細胞的活化。在體內，BPI-371153在轉基因小鼠中顯示出與德瓦魯單抗（抗PD-L1抗體）相似的抗腫瘤活性（見下圖）。我們目前正在對BPI-371153開展新藥臨床試驗準備研究，並預計將於2021提交新藥臨床試驗申請。

BPI-371153的體內抗腫瘤活性



資料來源：公司數據

業 務

我們的研發

我們的研發平台及團隊

我們已建立全綜合能力，使我們能夠將戰略重點放在腫瘤治療領域的創新產品和候選藥物的研發上。我們包羅了所有關鍵的藥物開發功能和能力，這些功能和能力經過單獨優化並共同協同作用，以在候選藥物生命週期的各個關鍵節點實現多項功能整合。我們的研發活動主要包括通過對具有巨大市場潛力的候選藥物進行投資和授權許可及與CRO/CDMO在候選藥物從臨床前階段到商業化階段的研發進行合作的方式，改進與現有產品相關的技術及研發創新管線藥品。

截至最後實際可行日期，我們在一系列上市後研究中擁有兩款商業化產品，逾十款處於臨床開發階段的候選藥物及逾20款處於臨床前階段的開發中創新化合物。我們在北京和杭州設有兩個藥品研發中心。自設立以來，我們的研發中心廣泛吸引了來自國內外知名院校及機構的具有豐富藥物研發經驗的人才。我們亦將在美國聖地亞哥啟動我們的第三個研發中心，這將使我們能夠緊跟尖端藥物研發領域的國際發展，與海外生物醫藥公司及研究機構積極合作，同時鞏固並拓展我們的人才組合及增強我們的整體研發能力。我們是中國為數不多的能夠獨立完成研發過程各個階段的公司之一。我們的研發中心可在新藥的整個研發過程中開展臨床前研究，如新藥設計、化合物合成、活性篩選、藥理療效研究、安全性評估、專利申請，以及臨床研究、註冊事務及上市後研究。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊已發表了206篇科學論文。我們的綜合研發能力可確保並繼續提高將分子從臨床前研究推進到成功上市的效率和成功率。

我們採用臨床需求導向和市場驅動的方法開展研發工作。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由507名專業人員組成，彼等主要負責臨床前藥物發現、CMC、臨床開發以及監管和醫療事務。我們的研發人員在藥物開發領域具有豐富的從業經驗，其中47.9%擁有碩士或以上學位，包括37名擁有博士學位。我們亦擁有七位國家級知名專家作為我們的團隊成員或外聘顧問，彼等擁有跨國藥企藥物發現及開發的豐富經驗。我們經驗豐富的藥物研發團隊識別具有巨大市場潛力的創新分子，開展臨床前開發和臨床試驗及最終協助將該等產品進行商業化。我們通過平衡各種候選藥物的商業潛力與其成功開發的可能性，潛在競爭與市場規模來精選藥物開發項目。

業 務

我們的藥物開發流程及能力

借助完整的研發體系，我們的研發中心能夠完成項目備案、合成、篩選、分析、化學製備、藥理學、臨床研究和新藥註冊申請等關鍵任務，及高效地同時開展多個新藥研發項目。我們創新藥物的詳細研發流程載列如下：

- **靶標識別和驗證：**在此階段，我們尋求識別治療目標、作用機理和治療靶標。藥物靶標包括酶、受體、離子通道等。我們利用多種方法來識別靶標，例如使用基因重組技術建立轉基因動物模型或進行基因敲除以驗證與特定代謝途徑或表型有關的靶標，或使用反義寡核苷酸技術通過抑制特定信使RNA翻譯成蛋白質來識別新靶標。
- **試驗裝置：**識別靶標後，我們建立生物學模型以篩選及評估化合物的活性。我們亦制定篩選標準，通常包括化合物的體外活性強度、動物模型是否可以反映相應人體疾病狀態及劑量（濃度）－效應關係等。為避免藥物開發的任何後期風險，我們通常會同時進行藥物藥代動力學模型評估（ADME評估）和藥物穩定性測試。
- **先導化合物的發現：**我們通過篩選化合物庫或使用計算機輔助藥物設計來獲得新的先導化合物。先導化合物亦稱為新化學實體(NCE)，指通過各種方法獲得的具有若干生物學或藥理活性的化合物。
- **先導化合物的優化：**我們開展先導優化過程，此過程是基於相似原理製備一系列化合物的過程，並評估總體結構－活性關係以優化其理化和生化特性。優化完成後，將在反饋回路中開展體內和體外活性評估，直到最終獲得候選藥物。
- **臨床前研究：**我們進行臨床前研究，包括藥物合成過程、API的結構確認、晶型研究、劑型研究、檢驗方法、質量指標、穩定性研究、藥理實驗、安全性評估（急性毒性、長期毒性）、療效研究等。我們開展廣泛的臨床前試驗，以確保新藥對人體的安全性及有效性。臨床前研究完成後，將向國家藥監局提交IND及臨床試驗申請。

業 務

- **臨床開發：**我們按照藥物開發的順序進行臨床研究，即初步確定用於人體的藥物的安全性與耐受性，探索合適的劑量和給藥方法，逐步進展至驗證臨床前研究的結果及確認更大的樣本量下在指定人群中藥物的療效和安全性。在I期研究中，我們通常採用劑量爬坡研究設計，以初步研究候選藥物對人體的安全性和耐受性，檢查不同劑量藥物的臨床藥理學特徵及為即將開展的II期研究尋找推薦劑量。在II期研究中，我們通過採用單臂試驗或隨機對照試驗，確定推薦劑量下在指定人群中候選藥物的療效和安全性。在III期研究中，我們將基於II期研究數據，通過精心設計的大樣本對照研究，確認候選藥物的療效和安全性指標，並提交新藥上市申請。該藥物上市後，我們在IV期研究中以更大的樣本量評估其在廣泛的指定人群中的療效和安全性。

藥物發現及臨床前研究

我們的早期藥物研發團隊由王家炳博士領導，主要負責藥物發現和臨床前研究、CMC程序及創新候選藥物的前期臨床開發。我們的資深副總裁兼首席科學家王博士擁有威斯康星大學麥迪遜分校有機化學博士學位，在藥物開發和管理領域擁有約20年的經驗。我們的早期藥物研發團隊敬業且高效，2017年至2020年總共提交了十項IND申請，並繼續通過內部創新豐富我們的產品管線。

我們擁有強大的分子篩選及設計能力，提升將分子從臨床前研究成功推向市場的可能性，實現創新療法及支持圍繞關鍵通路和靶標構建的豐富管線資產。我們在杭州及北京的研發中心支持腫瘤方面靶向藥物發現和篩選平台，可高效完成靶標識別和驗證、化合物設計、先導化合物優化及新藥臨床試驗申請。

於藥物發現階段，我們探索新的研發機會，開展可行性研究及為這些機會提供評估。我們亦設計及準備新型化學化合物，對新藥的生產過程和質量管理進行系統性研究及開發技術平台來支持、管理及監督相關技術。我們目前的業務重點是發現和開發針對不同NSCLC的分子亞型的靶向療法，實現對NSCLC患者中已發現突變的全方位覆蓋。

業 務

臨床開發

我們在中國的臨床開發團隊由毛力博士領導，其持有醫學博士學位，是腫瘤分子生物學和精準治療領域的先驅。我們的臨床開發團隊主要負責我們候選藥物的後期臨床開發。

於臨床開發階段，我們管理臨床試驗及開展全面的臨床開發活動，包括臨床試驗設計、實施以及試驗數據的收集和分析。我們內部管理臨床試驗的幾乎所有階段，包括試驗方案設計、研究人員選定及選址及臨床試驗計劃的實施。我們的臨床開發團隊為設計及高效執行適應性臨床試驗計劃的專家。截至最後實際可行日期，我們已設計並實施超過60個臨床研究，包括七個II／III期註冊類試驗。對於恩沙替尼及BPI-D0316（第三代EGFR-TKI），我們的團隊僅在入組首名患者後的10個及19個月內完成了其各自註冊類試驗的患者招募，極大加速了該等候選藥物尋求上市批准的時間表。

憑藉在臨床試驗中廣泛的知識及經驗，我們的臨床開發專家尤其擅長根據試驗中觀察到的差異性為我們候選藥物識別獨特的治療機會，並改善我們產品的生命週期管理。通過與領先醫學專家的合作，我們在國際頂尖的同行評審期刊上發表了臨床研究結果，如《柳葉刀·腫瘤》及《柳葉刀·呼吸醫學》。我們已就埃克替尼開展超過80項上市後臨床試驗。大量處於不同疾病階段、具有不同基因突變的本土患者的臨床數據為我們產品推廣提供了獨特優勢，並有助於拓展埃克替尼的臨床應用和生命週期。

我們相信，該等設施的規模及地理多樣性為我們提供了實施大規模全球臨床試驗的顯著優勢，也使我們能夠同時進行多項臨床試驗。我們又與信譽卓著的CRO合作，支援我們的臨床前研究及臨床研究並提供監管及技術意見。有關詳情請參閱「原材料及供應商」一段。

業 務

醫療事務

我們於2019年專門為創新腫瘤藥物業務成立醫療事務團隊。在內部，醫療事務團隊彌合了我們的藥物研發團隊與銷售及營銷團隊之間的信息鴻溝，並協助銷售及營銷團隊準備教育材料，以準確地描述我們產品的差異性及優越性。在外部，我們的醫療事務團隊向關鍵意見領袖及醫生傳遞我們的研究數據及臨床證據以支持我們的學術推廣。

業務開發

我們出色的業務拓展能力與我們的內部研發能力形成互補，成為我們管線產品的又一重要來源。我們的業務開發團隊負責尋找互補有價值合作項目合作夥伴以授權引進項目，以補充我們的管線產品。通過戰略合作和授權交易，我們可以緊跟科學技術的最新進展，有選擇地高效及時完善我們的藥品組合。於過去數年，我們已與多家國內及跨國生物製藥企業（如Agenus、Merus、益方生物及天廣實）達成戰略合作，由於授權引進的資產與我們的管線資產具有顯著組合潛力，我們能夠利用我們的平台在臨床前及臨床資產中快速推進該等項目。

我們的銷售、營銷及分銷

我們實施符合我們在中國市場的創新產品的差異化和本地化的銷售及營銷策略。我們建立了一支強大的商業化團隊，截至最後實際可行日期共有593名成員，其中領導團隊成員於醫藥產品商業化方面平均擁有逾14年經驗。我們的商業化團隊由萬江先生領導，其在建立藥物推廣渠道及提升藥物可及性方面積累了豐富而獨有的經驗，尤其是對中國市場上腫瘤藥物的臨床應用和推廣的重大影響。我們的商業化團隊亦與研發團隊的醫療事務部門緊密合作，以合規的方式向目標醫生提供與我們的研究結果一致的營銷信息，並高效地將我們產品的獨有特性轉化為市場優勢。

商業化團隊

銷售及營銷團隊

我們擁有一支經驗豐富且專業的內部產品銷售及營銷團隊。截至最後實際可行日期，我們的銷售及營銷團隊由合共564名員工組成。我們的管理團隊在運營、管理和商

業 務

業化方面的豐富經驗、資源及專長，尤其是令人羨慕但不易複製的市場准入和分銷資源，使我們從中獲益匪淺。於2019年，我們商業化團隊平均每名成員的年銷售額為人民幣3百萬元，在中國的生物製藥及生物技術公司中排名首位。

我們的銷售及營銷團隊根據各自的市場狀況（例如競爭格局及監管環境）在各地區開展推廣活動。我們與醫院和其他衛生機構建立並保持關係，並通過學術營銷活動和其他推廣活動提高醫生對我們產品的認知度及認可度。我們亦將收集有關我們產品的反饋，以進一步改進。此外，我們在產品的推廣及分銷方面統籌協調分銷商。我們的管理層密切監督在主要市場的銷售活動及業績和確定各市場的銷售及定價政策。

我們為新加入的銷售及營銷人員組織培訓，然後再開始現場辦公。我們的培訓通常包括產品的背景介紹、產品銷售所在市場的狀況及對我們競爭性產品和競爭公司的深入分析，這使僱員能夠向醫生妥當介紹我們產品的應用和特性。我們亦安排培訓，向我們的團隊介紹市場的最新變化、競爭性產品的開發及我們產品在相關市場中的營銷進展。

我們的銷售及營銷模式

我們的銷售及營銷工作著重於學術宣傳，以促進及增強我們產品和品牌在醫學專業人士中的認知度和認可度。利用我們團隊的專長和行業人脈，我們通過參加各種學術會議和通過專業醫學媒體進行廣告宣傳，與獨立研究人員協調開展臨床研究，舉行學術會議以提高醫生對我們產品的認知度，協助醫院建立患者教育服務平台及建立患者諮詢機制，為患者提供產品諮詢推廣我們的產品。我們採用以醫生為目標的策略來推廣產品，重視與關鍵意見領袖及首席研究員以及目標醫院的團隊負責人和高級醫師的直接互動交流，以推進我們產品的差異化臨床。我們的商業化團隊組織推廣會議，從藥理學角度解釋我們產品的安全性和療效，以及與競爭性產品相比的差異化優勢，並幫助彼等在市場上的競爭性產品之間進行獨立比較。我們依賴關鍵意見領袖及首席研究員向醫生和醫院介紹和推薦我們的產品。我們主要根據彼等所擅長的治療領域、專業資格及在醫學界的聲譽來甄選關鍵意見領袖及首席研究員。

業 務

我們亦定期參加專業組織、學術協會及醫院資助各種學術會議、研討會及座談會，例如2019年舉行的中國臨床腫瘤學會，個體化肺癌治療大會和中國腫瘤內科大會，並支持頂級專家就我們產品臨床研究的最新進展發表演講及在學術會議上分享彼等的經驗。可能在學術期刊上發表或在會議和研討會上分享的對我們產品的獨立評審和研究，有助於提高我們產品在更廣泛的醫學界中的知名度。此外，我們亦在大型學術會議上設立展覽，以展示我們產品的創新及優勢特性。

通過臨床研究和市場推廣的商業化舉措，埃克替尼的年度銷售於2019年實現人民幣15億元的年銷售收益，覆蓋了中國30個省、市和自治區的超過1,800家醫院，惠及超過280,000名肺癌患者。

營銷支持

我們有專門部門負責管理分銷網絡及渠道。該部門與分銷商合作以確保通過我們的全國分銷網絡及時交付產品並維護相關系統以高效管理我們的供應鏈、存貨及物流。

我們還設有一個由經驗豐富，對醫療保險政策及法規有深入了解並對市場准入挑戰有切實理解的專家組成的市場准入團隊。該團隊為我們政府關係策略及補償策略的制定以及新產品定價評估提供支持。

分銷

分銷網絡

我們將全部產品銷售予分銷商，彼等為我們的客戶並將產品銷售予醫院、藥店及患者，此符合醫藥行業慣例。我們的分銷商包括(a)向醫院、藥店銷售我們產品的批發分銷商及(b)直接向患者銷售我們產品的藥店。據我們所知，我們並不透過子分銷商進行銷售。根據行業慣例，分銷商不從事為我們的產品提供營銷及推廣服務。我們擁有廣泛且不斷發展的分銷網絡。截至最後實際可行日期，我們擁有超過300名分銷商，遍及30多個省、市和自治區。我們認為，此種分銷模式有助以具成本效益的方式擴大我們的覆蓋範圍，同時維持對分銷網絡以及銷售及營銷流程的適當控制。通過與知名分銷商的合作，我們可保證在低線城市的產品交付及提高市場滲透率。於2018年及2019年以及2020年前九個月，我們幾乎全部的收益均來自分銷商的銷售收益。

業 務

下表列示於所示期間我們在中國的分銷商數目變動。於2018年及2019年以及2020年前九個月

	截至12月31日止年度		截至9月30日
	2018年	2019年	止九個月
	2018年	2019年	2020
分銷商數目			
期初	64	274	321
期內增加	210	47	10
期內減少	0	0	0
淨增加／(減少)	210	47	10
期末	274	321	331

於往績記錄期間，分銷商數目增加主要受(i)我們的品牌知名度提升、(ii)我們加強推廣力度及(iii)中國腫瘤藥物市場的增長所推動。於往績記錄期間，我們與新分銷商建立業務關係以擴大我們的分銷網絡。

截至最後實際可行日期，我們的分銷網絡覆蓋中國逾1,800家醫院。據我們所深知，我們的所有分銷商均為獨立第三方。

甄選及管理分銷商

我們通常基於分銷商的聲譽、與醫院的關係以及其認證及資質、市場覆蓋面、過往銷售業績、銷售經驗及售後服務，評估及甄選分銷商。為分銷我們的產品，分銷商必須在指定區域內持有相關執照和許可證以及擁有廣泛的客戶覆蓋面。對於負責存儲和交付產品的分銷商，彼等亦應具有在適當條件下存儲和交付產品的能力。訂立分銷協議之前，我們亦對各分銷商進行信用評估。

我們同時物色與頂級醫院有穩固關係並有銷售人員向頂級醫院營銷的新分銷商及現有分銷商。我們擬加強國內分銷商網絡，在我們目前營銷產品的地區擴大我們的醫院覆蓋範圍，同時在全國拓展我們的整體醫院覆蓋面。

業 務

我們定期檢討分銷商的表現，積極管理分銷商網絡。我們的分銷協議通常為期一年，從而確保我們能夠按年檢討我們的合約關係。此外，我們的分銷協議通常規定分銷商在分銷產品時承諾遵守所有適用的法律法規，如反賄賂、反回扣等法律法規，並取得相關的醫療器械銷售、流通許可證。我們可向分銷商授予返利，視乎分銷商是否遵守協議、存貨管理及付款時間表的承諾。我們亦已採取若干措施以盡量降低分銷商互相蠶食的風險，例如限制同一地區內的授權分銷商數量及監控醫院確定其是否從授權分銷商採購。

於往績記錄期間，我們通常維持對分銷商的有效管理及控制。我們定期與分銷商溝通並進行審查，主要涉及其存貨水平、銷售量和營銷活動（如適用）。我們已採取各種措施來避免渠道阻塞。分銷商必須嚴格按照先進先出的原則管理產品及在270天內向我們報告任何過期的產品。我們有權在分銷商的倉儲地點檢查產品的數量和質量。若(i)分銷商的實際存貨與其報告的存貨之間出現三次或以上不一致事件，或(ii)分銷商的存貨管理不符合協議規定的標準且未能在指定時間內解決問題，我們亦可終止協議。所有該等措施使我們能夠減少渠道阻塞的風險，同時還可以檢討我們分銷商們的表現。我們對分銷商活動以及我們分銷商及藥店的存貨水平的監控使我們能夠在分銷商與我們之間合理地分配和轉移我們的產品，有助於避免產品積壓及確保產品在當地市場上的充足供應和流通。

由於對分銷商及其存貨水平的有效管理，分銷商並無嚴重違反我們的合約條款，且於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們亦無與分銷商發生任何有關貿易應收款項結算的重大糾紛。截至最後實際可行日期，我們並不知悉分銷商可能濫用或不當使用我們的名號，這可能會對我們的聲譽、業務經營或財務貢獻產生不利影響。

業 務

分銷協議的主要條款

我們通常與分銷商訂立書面協議。下表載列與分銷商訂立的協議的主要典型條款。

主要條款

年期	通常為一年。
指定分銷區域	分銷商僅可在指定區域銷售我們的產品。
合規	分銷商必須遵守所有適用法律法規。
與分銷商的關係	買方及賣方；非獨家分銷關係。當我們的產品交付予分銷商並經其驗收時，我們會確認收益。
銷售及定價政策	分銷商根據市場需求預訂訂單，我們將在考慮分銷商的信用、應付賬款及我們的供應後於10天內作出回應。我們在協議的附錄載列產品的價格，且可在協議期限內調整價格。我們可向分銷商授予返利，視乎分銷商是否遵守協議、存貨管理和付款時間表的承諾。我們未對分銷商設定最低購買額或最低銷售目標。
支付及信用條款	分銷商在收到產品後須在收據訂明的期限內全額付款。我們可能會釐定在協議期限內是否向分銷商授予任何信用期。
退貨／換貨	除存在質量問題的產品外，我們不接受產品退貨或換貨，此符合行業慣例。

業 務

主要條款

- 存貨管理** 分銷商負責在指定條件下存儲產品，並向我們報告任何風險。分銷商必須嚴格按照先進先出的原則管理產品，及在270天內向我們報告任何過期的產品。我們有權在分銷商的存儲地點檢查產品的數量和質量。若(i)分銷商的實際存貨與其報告的存貨之間出現三次或以上不一致事件，或(ii)分銷商的存貨管理不符合協議規定的標準且未能在指定時間內解決問題，我們可終止協議。
- 向次級分銷商的銷售** 未經我們的同意，分銷商不得將其協議下的義務轉讓予任何其他分銷商、次級分銷商、代理商或第三方。
- 運輸及交付** 分銷商或其指定方從我們的設施或指定目的地取貨。或者，我們委聘運輸代理商將產品運送至分銷商。具體安排載於協議的附錄。
- 終止** 協議可(i)在雙方同意情況下終止，(ii)因不可抗力而由一方終止，(iii)在一方違反協議項下的任何承諾且在收到另一方通知後30天內並未解決問題的情況下終止，或(iv)在一方進行重組、清盤或破產情況下終止。

產品定價

集中招標程序、醫療保險及患者援助

我們及我們在中國的分銷商通常須參與集中招標程序，以將我們的產品出售予中國的公立醫院和醫療機構。中國政府繼續主要通過集中招標程序、醫療保險報銷標準及對醫療和定價慣例的監管來規範價格。於往績記錄期間，國家發改委的價格調整、集中招標程序或國家醫保藥品目錄的納入並無對我們的經營業績造成重大不利影響。

業 務

我們首個上市產品埃克替尼（凱美納®）自2017年起已被納入國家醫保目錄，根據與政府的談判確定投標價格，亦為國家醫療保險允許報銷的最高價格。各公共醫療機構必須通過集中招標程序採購絕大部分藥品。集中招標程序在中國不同省市開展，其條款、程序及偏好各不相同，通常在國家、省或市級組織。根據集中招標程序藥品需要重新提交招標的頻次在不同省份存在差異，通常介乎兩至三年之間。有關中國集中招標程序的進一步詳情，請參閱「監管環境－中國法律法規概覽－與製藥行業有關的其他法規－國家基本藥物目錄」。中標者的選定基於多項標準，包括投標價格、產品質量、臨床有效性、製造商的資格和聲譽以及售後服務。集中招標程序的中標價格決定分銷商將相關產品出售予相關公共醫療機構的價格。若我們在集中招標程序中成功中標，我們的產品將以招標價格出售予公共醫療機構，招標價格主要決定我們向分銷商出售產品的價格。

我們通常根據生產成本、競爭性產品的價格及我們的市場地位來設定直接售予中國公立醫院和藥店的產品的招標價格。我們通常會考慮我們的成本、競爭性產品的價格、招標過程中設定的建議價格或價格範圍、我們的市場地位及分銷商的反饋來釐定售予分銷商的产品價格。

監管政策已發生可能會影響我們產品價格的若干變化。中國政府於2018年11月啟動了以最低採購量進行招標的國家試點計劃，旨在降低藥品價格。儘管為試點計劃，這種以最低採購量進行招標的計劃給我們帶來了更大的定價壓力。有關與價格管制有關風險的進一步詳情，請參閱「風險因素－與我們的業務及行業有關的風險－與銷售及分銷我們產品有關的風險－我們若干產品的零售價受有關政府部門的價格控制或下調或其他定價壓力影響」。

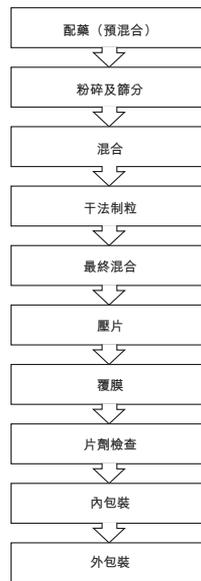
我們的商業化團隊密切關注影響中國藥品定價的新政策，並制定策略以保持競爭力和盈利能力。我們不同地區的專責銷售人員與負責公開招標流程的地方部門進行積極溝通，按不同省份研究招標方案，包括最低招標要求（如有）、我們產品和競爭對手產品每種強度和規格的定價趨勢，以形成報價。我們的商業化團隊亦制定並執行總體計劃，以應對不同省份的競爭，旨在保持我們產品的價格水平並盡可能提高我們在中國的整體銷售額。

業 務

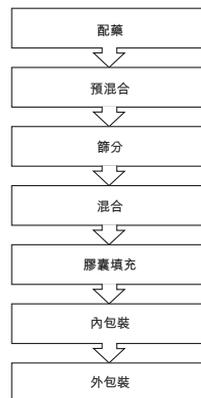
生產及質量控制

生產流程及產能

我們內部擁有生產產品和候選藥物的能力，且我們採用先進技術來合成複雜的藥物化合物。埃克替尼是一種以鹽酸埃克替尼為原料生產的固體片劑產品，其強度為125mg。製造一批鹽酸埃克替尼片的平均時間約為230小時。下圖概述埃克替尼的生產流程：



恩沙替尼是一種以鹽酸恩沙替尼為原料生產的硬膠囊產品，其強度分別為25mg及100mg。製造一批鹽酸恩沙替尼片的平均時間約為644小時（25mg強度）及約為310小時（100mg強度）。下圖概述恩沙替尼的生產流程：



業 務

下表載列於所示期間我們埃克替尼及恩沙替尼生產設施的年度產能、產量及利用率。

單位	截至12月31日止年度						截至9月30日止九個月			
	2018年			2019年			2020年			
	產能 ⁽¹⁾	產量	利用率 ⁽²⁾	產能 ⁽¹⁾	產量	利用率 ⁽²⁾	產能 ⁽¹⁾	產量	利用率 ⁽²⁾	
	(以千計)									
產品										
埃克替尼(片劑)	片	60,000	43,744	72.9%	60,000	51,170	85.3%	60,000	36,523	60.9%

附註：

- (1) 對於埃克替尼(片劑)，其產能按每週五天實際生產天數及每天八小時計算。
- (2) 使用率等於實際產量除以設計產能。

內部生產設施及未來擴建

目前，我們的大部分製造活動在杭州設施開展。於2019年，我們銷售的所有產品均由杭州設施生產。我們的製造設施的設計及運行符合GMP標準。

我們的杭州設施有兩個主要工廠基地。第一個工廠基地擁有負壓稱量罩、移動式提升機、料斗提升給料機、高效覆膜機、圓錐篩磨機、塔式料斗攪拌機、包裝機及X射線檢查機等生產設備。該基地主要用於生產鹽酸埃克替尼片、鹽酸恩沙替尼膠囊及BPI-D0316膠囊。第二個工廠基地擁有反應釜和配置釜、離心機、過濾乾燥機、單錐乾燥機、破碎機、封口機、冰櫃、冷水機組、空氣壓縮氮氣發生器、水淨化系統及空氣淨化系統等生產設備。第二個基地主要用於生產鹽酸埃克替尼API、鹽酸恩沙替尼API、CM082API及其他製劑產品。

我們的關鍵製造流程高度自動化，且我們能夠根據市場需求及銷售目標調整產量以滿足市場需求。我們按照適用的GMP要求定期開展保養及維修。

業 務

我們的製造設施配備了來自全球行業領先、信譽卓著的製造商及供應商的系統及設備。我們的質量控制系統已通過監管機構的多次驗證／審查，並符合中國標準的嚴格而全面要求。我們獲得了浙江省藥品監督管理局頒發的藥品生產許可證。

為擴大生產能力以滿足不斷增長的市場需求，我們計劃在浙江省嵊州市興建一個新的生產基地。於2020年9月，我們與嵊州市政府訂立投資協議，以興建一個新的生產基地來生產API及藥品。對於該基地的I期，我們預期將投入人民幣10億元，在建築面積為143,333.4平方米的土地上興建製造設施，並預計於2023年底前完成建設並投入使用。

我們亦計劃採用符合cGMP的生產系統集設施來提升我們在浙江省杭州市的製造基地，以滿足嚴格的全球標準，以及啟用新的生產車間來提高鹽酸恩沙替尼膠囊及BPI-D0316膠囊的產能。我們相信，製造程序及產能的進一步提升將使我們為候選藥物的生產及其不久將來在全球範圍內的商業化做好準備。

與CDMO夥伴的合作

我們與CDMO夥伴合作生產一部分候選藥物，供應臨床試驗使用。我們通常與獨立第三方（作為CDMO夥伴）訂立合同技術服務及購買協議。我們的CDMO夥伴通常為主要從事藥物開發及製造的公司。我們根據各種因素甄選CDMO夥伴，如其經營歷史、市場聲譽、相關專長、內部質量控制體系、生產技術、cGMP認證、產能及定價。於往績記錄期間，我們並無就CDMO夥伴生產的產品遇到任何產品質量問題。我們相信有其他CDMO夥伴可以可比的價格滿足我們的質量標準。

根據我們與CDMO夥伴訂立的協議，我們負責支付加工費。我們的CDMO夥伴負責根據cGMP要求及我們的質量標準，按若干產品規格製造我們所需的產品。我們於合同期內授予CDMO夥伴使用我們知識產權進行有關製造及包裝活動的權利。我們有權檢查及審查CDMO夥伴的製造流程。於合同期內，我們的CDMO夥伴亦須獲得並保持所有相關的許可證及證書。若我們的CDMO夥伴未能交付產品或未能履行相關協議下的實質義務，我們有權終止協議或調減我們的訂單量。我們的CDMO夥伴按照協議中的價格表收取加工費，協議中設定各個產量的單價。

業 務

質量管理

我們將嚴格的產品質量視為客戶購買決策的重要因素，並投入大量資源進行產品質量管理。截至最後實際可行日期，我們的質量管理團隊由49名僱員組成。

我們的質量管理團隊根據國家藥監局的規定監察我們運營的每個階段。我們在整個生產過程中執行質量管理措施，包括供應商檢查、原材料檢驗、過程控制及產品檢查。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無收到任何有關產品質量的重大投訴，我們的產品亦無遭受任何重大索賠、訴訟或調查。此外，同期，我們並無發生任何與產品有關的重大產品召回或致命事故。

採購及實驗室樣本質量控制

在與原材料供應商訂立採購訂單之前，我們對潛在供應商名單的經營歷史、過往業績及市場聲譽進行背景核查，並從潛在供應商採購不同的產品樣本，以供質量控制團隊進行檢查及測試。收到供應品後，我們保留根據我們的檢驗及檢查結果拒收或退貨的權利。

生產過程質量控制

我們的質量管理團隊負責通過定期的現場檢驗，確保在整個製造過程中遵守適用的監管及行業標準。在完成生產過程的每個步驟後，我們將執行維護程序以防止污染或交叉污染，然後再進入下一個生產週期。我們的每批產品在售前均經過嚴格檢驗。我們於生產的特定階段對若干在製品及半成品進行樣品測試。不符合質量標準的產品將被銷毀或按照相關的處置要求進行處置。

成品質量控制

我們的存貨（包括成品）須在訂明的溫度及濕度下存儲。我們指派倉庫人員嚴格按照我們的方案來監察我們的存貨及定期檢查設施及存貨。

業 務

運輸及售後服務

我們的質量管理團隊監察運輸過程及管理運輸記錄，我們的商業化團隊提供技術支持。我們根據信譽、過往業績及經驗水平甄選運輸合作方，以確保我們的產品能夠安全送達目的地。

物流與配送管理

我們追蹤銷售予終端客戶的產品，以降低安全風險及保護患者安全。若我們根據相關法規確定涉及我們產品的事件構成重大不良事件，我們將向國家藥監局等政府部門報告有關事件，並分析有關事件的預期性、嚴重性及因果關係。

我們亦將分析分銷商及醫院的反饋及處理有關產品質量的任何客戶投訴。口頭及書面質量投訴均按照標準程序進行記錄及調查。我們設有專責僱員負責回應投訴電話。若由於我們的失誤而導致任何產品不符合相關質量標準，我們將更換有瑕疵的產品，費用由我們自行承擔。

存貨管理

我們的存貨包括原材料、在製品及成品。我們已採用存貨管理系統，以監察我們倉儲流程的各個階段。我們通常就埃克替尼及恩沙替尼維持三個月的存貨。我們通常保持三個月的原材料供應，特別是我們的主要原材料。我們通常按先進先出的原則銷售產品。截至2018年及2019年12月31日以及2020年9月30日，我們的存貨分別為人民幣145.0百萬元、人民幣134.6百萬元及人民幣154.5百萬元。

我們已採取存貨管理政策，以盡可能減少存貨積壓過多的風險。根據該等政策，我們定期檢查我們的存貨水平，監察我們的存貨變動及根據需要調整我們的採購或生產計劃，以保持合理的存貨水平並確保將成品及時交付予客戶。我們亦不時進行實物盤點及存貨檢查，以識別損壞產品或陳舊或即將過期產品，並處置有關產品或就其計提撥備。於2018年及2019年以及2020年前九個月，存貨撇銷為零。

董事確認，我們的存貨控制系統及政策屬有效，且於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無出現任何供應嚴重短缺或存貨積壓的情況。

業 務

客戶

於2018年及2019年以及2020年前九個月，我們五大客戶產生的總收入分別為人民幣237.3百萬元、人民幣249.0百萬元及人民幣263.8百萬元。於2018年及2019年以及2020年前九個月，我們五大客戶合共分別佔我們收入的19.4%、16.0%及17.4%，而我們的最大客戶分別佔我們收入的4.7%、4.0%及4.8%。我們通常給予大多數情況下通過銀行匯款的方式進行付款的客戶45天的信貸期。概無我們的五大客戶為我們的供應商。有關更多資料，請參閱「風險因素－與我們的業務及行業有關的風險－與銷售及分銷我們產品有關的風險－於往績記錄期間，我們的五大客戶佔我們總收入的絕大部分，若該等任何客戶所產生的收入減少，則可能會對我們的業務、經營業績及財務狀況造成重大不利影響」。

據我們所知，我們往績記錄期間的五大客戶全部為獨立的第三方。董事、其各自的聯繫人或據董事所知截至最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東概無於我們往績記錄期間的任何五大客戶中擁有任何權益。

下表載列有關按於2018年及2019年以及2020年前九個月產生的收入（按降序排列）計我們五大客戶的若干資料：

客戶	關係年期	業務活動	所售產品	銷售金額	佔收入百分比
截至2018年12月31日止年度					
<i>(人民幣千元，百分比除外)</i>					
客戶A	8年	藥品分銷	埃克替尼片劑	57,542	4.7%
客戶B	6年	藥品分銷	埃克替尼片劑	51,899	4.2%
客戶C	2年	藥品分銷	埃克替尼片劑	47,390	3.9%
客戶D	1年	藥品分銷	埃克替尼片劑	40,418	3.3%
客戶E	8年	藥品分銷	埃克替尼片劑	40,089	3.3%
總計				237,338	19.4%

業 務

客戶	關係年期	業務活動	所售產品	銷售金額	佔收入 百分比
截至2019年12月31日止年度					
<i>(人民幣千元，百分比除外)</i>					
客戶A	9年	藥品分銷	埃克替尼片劑	62,147	4.0%
客戶C	3年	藥品分銷	埃克替尼片劑	60,035	3.9%
客戶B	7年	藥品分銷	埃克替尼片劑	46,596	3.0%
客戶D	2年	藥品分銷	埃克替尼片劑	40,675	2.6%
客戶F	1年	藥品分銷	埃克替尼片劑	39,526	2.5%
總計				<u>248,979</u>	<u>16.0%</u>

客戶	關係年期	業務活動	所售產品	銷售金額	佔收入 百分比
截至2020年9月30日止九個月					
<i>(人民幣千元，百分比除外)</i>					
客戶C	4年	藥品分銷	埃克替尼片劑	73,062	4.8%
客戶A	10年	藥品分銷	埃克替尼片劑	67,412	4.5%
客戶F	3年	藥品分銷	埃克替尼片劑	43,086	2.8%
客戶B	8年	藥品分銷	埃克替尼片劑	41,892	2.8%
客戶D	3年	藥品分銷	埃克替尼片劑	38,360	2.5%
總計				<u>263,812</u>	<u>17.4%</u>

原材料及供應商

我們主要向中國亦向美國、荷蘭及德國等全球行業領先、信譽卓著的生產商及供應商採購用於開發及生產我們產品及候選藥物的原材料及設備。我們的採購主要包括原材料、包裝材料、第三方研發承包服務、機器及設備。

對於我們從第三方採購的主要包裝材料及原材料，我們依照產品質量、聲譽及業務規模作出選擇。採購價格主要基於類似質量材料的現行市價。我們通常就各種主要材料與一家以上的供應商訂立合約。截至最後實際可行日期，我們在維持可靠的供應來源方面並無遭遇重大困難，預期未來仍將能夠保持充足的優質供應來源。

業 務

我們通常與化學試劑及溶劑供應商訂立採購訂單，當中載列供應商須遵守的產品規格及質量標準。所有供應商均有責任按照相關要求（如cGMP標準）開展生產，且其製造設施及流程須不時經過我們的審查。

於往績記錄期間，除本文件所披露者外，原材料成本的波動並無對我們的經營業績或毛利率產生重大影響。有關詳情，請參見「財務資料」一節。

於2018年及2019年以及2020年前九個月，我們向五大供應商的採購分別合共佔我們同期總採購額（包括增值稅）的26.3%、26.4%及27.0%及我們向最大供應商的採購分別佔我們同期總採購額（包括增值稅）的8.0%、7.5%及8.4%。

據我們所知，我們往績記錄期間的五大供應商全部為獨立第三方。董事、其各自的聯繫人或據董事所知截至最後實際可行日期擁有我們已發行股本5%以上的任何股東概無於我們往績記錄期間的任何五大供應商中擁有任何權益。

下表載列有關按於2018年及2019年以及2020年前九個月產生的收入（按降序排列）計我們五大供應商的若干資料：

供應商	關係年期	業務活動	所供應的產品或服務	採購金額	佔總採購額百分比
截至2018年12月31日止年度					
(人民幣千元，百分比除外)					
供應商A	3年	CRO	CRO	76,890	8.0%
供應商B	2年	項目施工	工藝安裝項目施工	71,525	7.5%
供應商C	3年	CRO	採購參比藥物及CRO	39,042	4.1%
供應商D	2年	項目施工	園林及市政配套工程施工	32,857	3.4%
供應商E	2年	項目施工	翻新	30,890	3.2%
總計				<u>251,204</u>	<u>26.3%</u>

業 務

供應商	關係年期	業務活動	所供應的產品或服務	採購金額	佔總採購額百分比
截至2019年12月31日止年度					
<i>(人民幣千元，百分比除外)</i>					
供應商E	3年	項目施工	翻新	58,450	7.5%
供應商F	4年	項目施工	建設及安裝項目	58,368	7.5%
供應商A	4年	CRO	CRO	40,351	5.2%
供應商D	4年	CRO	採購參比藥物及CRO	26,570	3.4%
供應商G	4年	項目施工	建設及安裝項目	21,810	2.8%
總計				<u>205,549</u>	<u>26.4%</u>

供應商	關係年期	業務活動	所供應的產品或服務	採購金額	佔總採購額百分比
截至2020年9月30日止九個月					
<i>(人民幣千元，百分比除外)</i>					
供應商A	5年	CRO	CRO	46,264	8.4%
供應商E	4年	項目施工	翻新	43,938	8.0%
供應商H	3年	CDMO； CRO	S35706、S28004、委託技術服務	26,811	4.9%
供應商I	6年	CRO	BPI-2009-04	16,779	3.0%
供應商J	2年	CRO	CRO	15,321	2.8%
總計				<u>149,113</u>	<u>27.0%</u>

知識產權

知識產權包括專利、商業秘密、商標及版權，對我們的業務至關重要。我們的成功部分取決於我們能否對我們的候選藥物、新發現、產品開發技術、發明及專門知識獲得並維持專有知識產權及專有保護權。我們的成功還部分取決於我們能否捍衛和執行我們的專利（包括我們擁有或可能從我們的專利申請中授權的任何專利）、將我們的商業秘密保密以及在不侵犯、盜用或以其他方式侵犯其他方的有效及可執行的專利及專有權的情況下運作。

業 務

我們擁有廣泛的專利組合，以保護我們的產品及候選藥物和技術。截至最後實際可行日期，我們就若干候選藥物及技術(i)在中國擁有約29項已授權專利、(ii)在美國擁有約14項已授權專利、(iii)在其他司法權區擁有約180項已授權專利及(iv)擁有約220項待決專利申請，包括38項中國專利申請、6項美國專利申請、73項《專利合作條約》(「PCT」)下的專利申請及其他司法權區的103項專利申請。有關我們的重大知識產權的進一步資料，請參閱本文件附錄六「法定及一般資料－有關我們業務的進一步資料－我們的重大知識產權」一段。

截至最後實際可行日期，就埃克替尼而言，我們擁有十項已授權中國專利，一項待決中國專利申請，四項已授權美國專利，六項待決PCT申請，在其他司法權區(包括歐盟)擁有60項已授權專利及六項待決專利申請。已授權專利以及該等申請或主張優先於該等申請的申請所涉及的任何專利(倘獲授予)預計將於2023年至2041年期間屆滿，不包括就潛在專利期限調整或延期的任何額外期限。就恩沙替尼而言，我們擁有兩項已授權中國專利，一項待決中國專利申請，兩項已授權美國專利，兩項待決美國專利申請，兩項待決PCT申請，在其他司法權區(包括歐盟)擁有12項已授權專利及19項待決專利申請。已授權專利以及該等申請或主張優先於該等申請的申請所涉及的任何專利(倘獲授予)預計將於2031年至2038年期間屆滿，不包括就潛在專利期限調整或延期的任何額外期限。

單個專利的期限可能因獲授所在的國家不同而有所不同。在我們提交專利申請的大多數國家(包括中國和美國)，獲授專利的期限通常是從在適用國家提出非臨時專利申請的最早申請日期起計為期20年。在美國，在若干情況下，可通過專利期限調整延長專利期限，專利期限調整准許延長專利期限，以解決美國專利及商標局(「USPTO」)的行政延誤(超出申請過程中專利申請人自身導致的延誤)，或倘一項專利因具有較早到期日的共同擁有的專利而最終被拒絕受理，則專利期限可能會縮短。

此外，對於在美國及歐洲獲授的任何專利，只要我們符合獲得此類專利期限延期的適用要求，我們或有權延長專利期限。例如，在美國，對於包含FDA批准藥物的專利，我們可以申請將一項專利期限延期長達五年，作為對1984年《藥物價格競爭和專利期恢復法》(簡稱哈奇維克斯曼修正案)下FDA監管審查程序期間損失的專利期限的補償。延期的確切時間取決於藥物監管審查所需時長。然而，專利期限延長的餘下期限不得超過自產品獲批日期起計總共14年期限，一項專利僅可延期一次，僅聲明覆蓋獲批藥品、其使用方法或製造方法的專利方可延期。在若干其他國外司法權區，也可獲得類似的延期作為對監管延誤的補償。未來，倘我們的產品接獲FDA或類似外國批

業 務

准，我們預計將就涵蓋該等產品的專利申請延長專利期限（倘適用）。然而，無法保證適用機關（包括美國FDA）將同意我們對於是否應批准延期的評估，亦無法保證倘批准延期情況下的延期時長。例如，由於未能於測試階段或監管審查過程中進行盡職審查，未能於適用截止日期內申請，未能於相關專利屆滿前申請或因其他原因未能符合適用規定，我們未必可獲批准延期。

專利提供的實際保護因索償類型及國家不同而有所不同，並取決於多種因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、可獲得的任何專利期限延期或調整、在特定國家可獲得的法律補救措施以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證能就任何我們自有或經授權而待批准專利申請或將來可能提交的任何該等專利申請獲授專利，我們亦不能保證我們的任何自有或經授權獲授專利或將來可能獲授的任何專利可在商業方面用於保護我們產品及候選藥品和該等產品及候選藥品的製造方法。

在若干情況下，我們可能會倚賴商業秘密保護、技術知識及其他機密或專有信息來保護我們技術的各個方面。我們力求保護我們的專有技術和程序，部分通過與我們的僱員、諮詢人、科學顧問及承包商訂立保密協議及與僱員訂立發明轉讓協議。我們與高級管理層及藥物研發團隊的主要成員以及可獲取有關我們業務的商業秘密或機密信息的其他僱員訂立了保密協議和不競爭協議。我們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、專有技術及商業秘密的所有權利。

我們無法保證我們已與可或已獲得我們的商業機密或專有信息的各方訂立有關協議。該等協議可能無法為我們的商業秘密及其他機密或專有信息提供充分保護。該等協議亦可能遭違反，導致濫用我們的商業秘密及其他機密或專有信息，而我們無法對於該等違約採取充分補救措施。此外，我們的商業秘密及其他機密或專有信息可能會被第三方知曉或獨立開發或被我們對其披露有關信息的合作夥伴濫用。儘管我們為保護我們的知識產權已採取相關措施，然而未經授權方可能會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的某方面內容或獲取或使用我們認為屬專有信息的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。

我們亦通過維持我們處所的實體安全以及我們信息技術系統的實體及電子安全，竭力維護我們數據及商業秘密的完整性及機密性。儘管我們為保護我們的數據及知識產權已採取相關措施，然而未經授權方可能會嘗試或成功獲取並使用我們認為屬專有信息的資料。有關與我們知識產權有關的風險的概況，請參閱「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」一節。

業 務

我們以「Betta」（「貝達」）的品牌名稱經營我們的業務。截至最後實際可行日期，我們在中國已註冊198個商標及在中國提交19項商標申請。我們亦在其他司法權區擁有兩項待決商標註冊。我們亦是七個域名的註冊擁有人，並不可撤銷地擁有七個域名的授權。

我們與製藥公司及行業其他參與者訂立合作協議並建立其他關係，從而利用我們的知識產權並獲得其他方的知識產權。請參閱「—我們的商業化及管線產品」一段。

截至最後實際可行日期，我們並無捲入任何可能遭威脅或待決的有關任何知識產權的訴訟，亦無收到侵犯任何知識產權的任何申索通知，該等訴訟及申索可能對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。

競爭

製藥及生物製藥行業競爭激烈，且正在迅速發生重大變化。儘管我們相信我們強大的創新產品及候選藥物管線、強大的研發能力、全面綜合平台及世界級領導團隊為我們帶來競爭優勢，但我們面臨來自諸多不同來源的潛在競爭，彼等致力於開發針對與我們開發的候選藥物所治療的相同適應症的療法，特別在肺癌領域。該等競爭對手包括大型製藥公司、不同規模的專業製藥及生物技術公司、學術機構、政府機構及研究機構。我們成功開發及商業化的任何候選藥物均將與現有藥物以及將來可能推出的任何新藥進行競爭。有關我們候選藥物競爭格局的更多資料，請參閱「行業概覽」及「—我們的商業化及管線產品」一段。

我們的產品主要與適用於治療類似病症的其他產品在療效、價格及醫療專業人員和醫院的普遍市場接受度等方面展開競爭。我們的不同產品或候選藥物有不同的主要競爭對手，而在若干情況下，我們的競爭對手或較我們擁有更雄厚的財務資源及更好的研發、製造、臨床前測試、開展臨床試驗、取得監管批准及營銷獲批藥品的專長。

我們相信持續的成功將主要取決於開發創新產品及先進技術的能力、將技術應用到所有產品線的能力、持續開發廣泛產品組合及管線的能力、有效商業化及推銷現有及未來產品的能力、擴張分銷網絡及維持客戶關係的能力、吸引及留住資深及優秀技術開發人員的能力、保持高質量標準的能力、維持高效運營模式的能力以及取得及維持監管批准的能力。

業 務

僱員

截至最後實際可行日期，我們共擁有1,491名僱員。下表載列截至最後實際可行日期按職能劃分的僱員人數。

職能	人數	佔總數百分比
研發	507	34.0%
商業化	593	39.8%
製造	161	10.8%
一般及行政	230	15.4%
總計	1,491	100.0%

在1,491名僱員中，我們的657名僱員位於浙江省杭州市，266名僱員位於北京，553名僱員位於其他32個城市(包括天津及哈爾濱)及15名僱員位於美國。

我們與僱員簽訂個人僱傭合同，內容涵蓋薪金、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密責任、工作產品分配條款及終止理由等事項。我們亦與高級管理人員及臨床開發團隊的若干關鍵成員及有權訪問有關我們業務的商業秘密或機密資料的其他僱員簽訂單獨的保密協議。

為保持僱員的素質、知識及技能水平，我們為僱員提供持續的教育及培訓計劃(包括內部及外部培訓)以提高彼等的技術、專業或管理技能。我們亦不時為僱員提供培訓計劃，以確保彼等知悉及遵守我們各個方面的政策及程序。

我們向僱員提供各種激勵及福利。我們向僱員(特別是關鍵僱員)提供有競爭力的薪金、獎金及以股份為基礎的薪酬。在中國，我們已根據適用的中國法律為僱員的社保基金(包括養老金計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險及生育保險)及住房公積金作出供款。截至最後實際可行日期，我們已根據中國法律在所有重大方面遵守我們適用的有關社保基金及住房公積金的所有法定責任。亦請參閱「一法律訴訟及合規情況」一段。

我們認為我們與僱員保持着良好關係。僱員由工會代表。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無經歷對我們業務具有重大影響的任何罷工或勞資糾紛。

業 務

土地及物業

我們在浙江省杭州市擁有佔地154,712.7平方米的主設施，並在其上建造了總建築面積為86,647.3平方米的製造、研發、行政及配套樓宇。我們現有製造設施的建築面積為45,791.8平方米。我們主設施的實驗室及辦公室的總建築面積為40,855.5平方米。截至最後實際可行日期，我們亦在中國擁有總建築面積為29,319.8平方米的租賃物業。

下表概述截至最後實際可行日期我們為進行經營所擁有的主要物業：

實體	位置	土地使用權或物業	
		所有權及建築面積	用途
本公司	中國北京經濟及技術開發區	建築面積4,010.6平方米的物業所有權	研發
本公司	中國杭州餘杭區	總地盤面積約97,741.3平方米的 土地使用權；建築面積82,636.7平方米的 物業所有權	製造實驗室； 辦公室
本公司	中國杭州餘杭區	總地盤面積約33,333.60平 方米的土地使用權。 該等物業現時正在申請業 權證。	製造

此外，我們已將位於中國杭州餘杭區總建築面積約23,637.8平方米的物業出租予一名第三方承租人用於營運。

截至最後實際可行日期，我們已就投入生產及使用的絕大部分自有物業取得房屋所有權證及相關土地使用權證。

截至最後實際可行日期，概無我們持有或租賃的物業賬面值佔我們綜合總資產的15%或以上。因此，根據上市規則第五章及公司（豁免公司及招股章程遵從條文）公告

業 務

(第32L章)第6(2)條，本文件獲豁免遵守公司(清盤及雜項條文)條例第342(1)(b)條有關公司(清盤及雜項條文)條例附表三第34(2)段的規定，其規定須就本集團於土地或樓宇的所有權益作出估值報告。

環境事宜、工作場所安全及社會責任

我們致力於以保護環境、為僱員提供安全工作場所及履行社會責任的方式經營業務。我們須遵守中國國家及地方環境法律及法規。於我們的製造過程中，我們必須遵守有關大氣、水及固體廢物排放以及噪音控制的中國法律及法規。有關我們須遵守的中國環境法律及法規的詳情，請參閱本文件「監管環境－中國法律法規概覽－環境法規」一節。

我們的運營涉及使用危險化學品。我們實施了載有潛在安全隱患資料及生產設施操作程序的安全指引，並在生產設施內安裝了視頻監控系統以監視營運過程。我們的運營亦產生廢水及化學廢物。我們在生物廢物處理設施中處理生物反應器內的廢水，並將危險廢棄物存儲於專用倉庫。我們亦與第三方簽約處理危險物質及廢棄物。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無在遵守相關環境保護法律法規方面產生重大成本。

此外，我們須遵守各種有關職業健康與安全的中國法律及法規。我們致力於遵守中國的監管要求，預防及減少與我們運營相關的危害及風險，及確保僱員及周邊社區的健康與安全。我們已採取並維持一系列規則、標準操作程序及措施，為僱員維持健康安全的環境。我們要求新僱員參加安全培訓，以熟悉相關的安全規則及程序。尤其是，我們邀請消防安全專家進行培訓，並定期進行緊急疏散演習，以減少與潛在火災事故相關的風險。此外，我們已制定政策及採取相關措施，確保工作環境的衛生及僱員的健康。

中國法律顧問已確認，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、社會及環保而遭受任何重大申索或處罰，亦未涉及任何事故或傷亡，且在所有重大方面一直遵守相關中國法律及法規。

業 務

保險

我們認為我們所投購的保險符合市場慣例且對我們的業務而言屬充分。我們的主要保單包括臨床試驗不良事件保險及核心人員保險。目前我們並無投購因事故或自然災害造成的財產損失保險、僱員福利責任保險及人身傷害保險。目前我們並無投購產品責任保險。請參閱「風險因素－與我們的業務及行業有關的風險－與我們一般營運有關的風險－我們的保險範圍有限，任何超出我們保險範圍的索賠都可能導致我們產生巨額成本和資源分散」一節。隨着我們業務的擴展，我們將定期審查和評估我們的風險組合，並根據我們的需求和行業慣例調整投保慣例。

獎項及認可

我們因創新藥物開發成就榮獲眾多獎項及認可。我們榮獲的部分重要獎項及認可載於下表：

獎項／認可名稱	獲獎公司	年份	頒發機構
國家科學技術進步獎一等獎	本公司	2015年	中國國務院
第四屆中國工業大獎	本公司	2016年	中國工業經濟聯合會
中國專利金獎	本公司	2012年、2014年	國家知識產權局
2015年度工業轉型升級強基工程	本公司	2015年	中國工業和信息化部
十三五「重大新藥創制」 科技重大專項：埃克替尼 用於EGFR敏感突變患者 術後輔助治療的III期臨床研究	本公司	2016年	中國國家衛生健康委員會

業 務

獎項／認可名稱	獲獎公司	年份	頒發機構
十三五「重大新藥創制」科技 重大專項：一類新藥第二代 ALK抑制劑恩沙替尼用於 晚期非小細胞肺癌治療的臨床研究	本公司	2018年	中國國家衛生健康委員會
十三五「重大新藥創制」科技 重大專項：一類新藥 VEGFR／PDGFR抑制劑 CM082治療腎癌的II／III期臨床研究	本公司	2018年	中國國家衛生健康委員會
2019年製造業高質量發展專項	本公司	2019年	中國工業和信息化部
「重大新藥創制」科技重大專項藥物 技術創新平台	本公司	2019年	中國國家衛生健康委員會－ 重大新藥創制科技 重大專項實施管理辦公室
國家企業技術中心	本公司	2020年	中國國家發展和改革委員會
十三五「重大新藥創制」科技 重大專項：一類新藥第三代 EGFR抑制劑D-0316用於 晚期非小細胞肺癌治療的臨床研究	本公司	2020年	中國國家衛生健康委員會

業 務

許可、執照及其他批文

截至最後實際可行日期，我們已自有關部門取得對我們營運屬重要的所有必要執照、批文及許可。下表載列我們就在中國營運而持有的重要執照的相關詳情：

執照／許可	持有人	頒發機構	頒發日期	到期日期
新藥註冊批文（鹽酸埃克替尼）	本公司	國家藥監局	2011年6月7日	不適用
新藥註冊批文（鹽酸埃克替尼片劑）	本公司	國家藥監局	2011年6月7日	不適用
藥物註冊證書（25mg鹽酸恩沙替尼）	本公司	國家藥監局	2020年11月17日	2023年11月16日
藥物註冊證書（100mg鹽酸恩沙替尼）	本公司	國家藥監局	2020年11月17日	2023年11月16日
藥物註冊證書（鹽酸埃克替尼）	本公司	浙江藥監局	2016年5月31日	2021年5月30日
藥物註冊證書 （125mg鹽酸埃克替尼片劑）	本公司	浙江藥監局	2016年5月31日	2021年5月30日
藥品生產許可證	本公司	浙江藥監局	2020年11月6日	2025年11月5日
GMP證書（片劑（腫瘤藥物））（中國）	本公司	浙江藥監局	2017年8月30日	2022年8月29日
GMP證書（AIP（鹽酸埃克替尼， 片劑（腫瘤藥物）））（中國）	本公司	浙江藥監局	2016年4月21日	2021年4月20日
GMP證書（AIP（鹽酸埃克替尼） （中國）	本公司	浙江藥監局	2019年11月30日	2024年11月29日

業 務

執照／許可	持有人	頒發機構	頒發日期	到期日期
GMP證書 (AIP (鹽酸埃克替尼) (中國))	本公司	浙江藥監局	2017年5月3日	2022年5月2日

我們擬於上述主要執照、許可及證書各自到期日期前申請重續。上述主要執照、許可及證書將於到期日期前六個月辦理續期手續。董事並不知悉任何會引起或導致該等執照、許可及證書無法續期的原因。我們的中國法律顧問確認，截至最後實際可行日期，只要我們遵守相關法律、法規及規定，重續相關執照、許可及證書對本公司而言不存在法律障礙。

法律訴訟及合規情況

法律訴訟

截至最後實際可行日期，我們並無牽涉對我們的業務、財務狀況或經營業績具有重大不利影響的實際或構成威脅的任何法律或行政訴訟。

合規

我們致力於遵守適用於我們業務的法律及法規的最高標準。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無發生董事認為可能個別或共同對我們的整體業務有重大營運或財務影響的任何不合規事件。

以下載列本公司認為屬不重大且並無構成重大或系統性不合規情形的若干事件。

未能全額繳納社保及住房公積金供款

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並未根據中國有關法律法規為我們的僱員全額繳納社保及住房公積金供款。根據相關中國法律法規，未按時足額繳納社會保險費的，按日向我們加收欠繳數額0.05%的滯納金；逾期仍不繳納的，由有關行

業 務

政部門處欠繳數額一倍至三倍的罰款。根據相關中國法律法規，少繳住房公積金的，由住房公積金管理中心責令限期繳存；逾期仍不繳存的，可以申請中國法院強制執行。

截至最後實際可行日期，相關監管機構並無就我們的社保及住房公積金供款對我們施加行政訴訟或處罰，我們亦無接獲任何清繳不足金額指令。此外，截至最後實際可行日期，我們並不知悉已由我們僱員提出有關社保及住房公積金政策的任何投訴。

根據人力資源和社會保障部於2018年9月21日頒佈的《關於貫徹落實國務院常務會議精神切實做好穩定社保費徵收工作的緊急通知》，嚴禁行政執法部門自行組織對企業歷史社保欠費進行集中清繳。

我們已加強內部控制措施，包括指定人力資源部定期審查及監察社保及住房公積金申報及供款情況，而我們將會定期諮詢中國法律顧問有關相關中國法律法規的意見，以緊貼相關監管發展的最新情況。

我們的董事認為，基於以下原因，上述不合規情況不會對我們的業務及經營業績造成重大不利影響：(i)於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無被處任何行政處罰；(ii)於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並不知悉任何僱員向我們提出有關社保及住房公積金的投訴，亦無因社保及住房公積金而與僱員發生勞資糾紛；(iii)截至最後實際可行日期，我們並無收到相關中國部門的通知，要求我們補繳有關社保及住房公積金的欠款或任何逾期費用；及(iv)我們的中國法律顧問表示，考慮到相關監管政策及上述事實，我們因未能為僱員足額繳納社保及住房公積金供款而被責令集中補繳歷史欠費及被相關中國機關處以重大處罰的可能性甚低，且有關不合規情況將不會對我們的整體財務狀況或經營業績造成重大不利影響。因此，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無就該等不合規情況作出任何撥備。

業 務

通過第三方代理繳納社保及住房公積金以及未開立登記賬戶

於往績記錄期間，本公司及我們的部分中國附屬公司委聘第三方人力資源機構為我們若干員工支付社會保險費及住房公積金，我們部分中國附屬公司並未開立社保及住房公積金登記賬戶。有關安排（即使在中國並不少見）並無嚴格遵守相關中國法律及法規。根據本公司或我們的相關中國附屬公司與有關第三方人力資源機構訂立的協議，有關人力資源機構須代表我們為我們的相關員工支付社會保險費及住房公積金。該等第三方人力資源機構已書面確認其已按照我們與彼等訂立的協議支付有關供款。截至最後實際可行日期，我們或我們的中國附屬公司概無因有關代理安排而遭受任何行政處罰或接獲其任何僱員提出的勞動仲裁通知。

然而，倘地方政府認為委聘第三方機構支付社會保險費及住房公積金不合規或該等人力資源機構未能按照適用中國法律法規的要求為及代我們的員工支付社會保險費或住房公積金，我們可能會因未能履行作為僱主支付社保及住房公積金的義務而被中國有關當局徵收額外的供款、滯納金及／或罰款或被責令改正。請亦參閱「風險因素－與我們一般營運有關的風險－任何未能遵守中國社會保險法及住房公積金管理條例的行為或會令我們遭受罰金及其他法律或行政制裁」。

據我們的中國法律顧問告知，考慮到上述事實，(i)我們因未開立登記賬戶而可能會遭受的處罰將不重大；(ii)我們因通過第三方機構繳納社會保險費或住房公積金而受到重大處罰的風險甚微；及(iii)該等不合規事項將不會對我們的整體財務狀況或經營業績造成任何重大不利影響。

風險管理及內部控制

風險管理

我們在業務運營中面臨各種風險，且我們意識到風險管理對我們的成功至關重要。有關對我們所面臨的各種營運風險及不確定因素的討論，請參閱「風險因素」一節。我們也面臨各種市場風險，尤其是在正常業務過程中產生的信貸、流動資金、利率及貨幣風險。有關該等市場風險的討論，請參閱「財務資料－關於市場風險的定性及定量披露」。

業 務

我們已採納一系列風險管理政策，訂明風險管理框架，以按持續基準識別、評估、鑑定及監察與我們的戰略目標有關的主要風險。管理層識別出的風險將根據可能性及影響進行分析，由本公司妥善跟進、降低及改正，並向董事報告。我們的審計委員會及董事最終監督風險管理政策的實施。

為監察[編纂]後風險管理政策及企業管治措施的持續執行，我們已採取或將繼續採取（其中包括）以下風險管理措施：

- 我們的審計委員會將審查及管理與我們的業務營運有關的整體風險，包括：(i)檢討及批准風險管理政策，確保與我們的企業目標一致；(ii)檢討及批准我們的企業風險承受能力；(iii)監察與我們業務營運有關的最大風險並由管理層處理相關風險；(iv)根據我們的企業風險承受能力檢討企業風險；及(v)監察並確保於本集團內恰當應用風險管理框架。
- 董事會負責：(i)制訂風險管理政策及審閱本公司的主要風險管理事項；(ii)向本公司的相關團隊提供風險管理方法指引；(iii)審閱相關團隊有關主要風險的報告並提供反饋；(iv)監督相關團隊實施風險管理措施的情況；及(v)向審計委員會呈報重大風險。
- 本公司相關團隊負責實施風險管理政策及執行日常風險管理常規。為正式確定本公司的風險管理並設定一套通用的透明度及風險管理績效水平，相關團隊將(i)收集涉及彼等營運或職能的風險的信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響彼等目標的所有主要風險進行識別、優先排序、計量及分類；(iii)每年編製風險管理報告供首席執行官審閱；(iv)持續監察與彼等營運或職能有關的主要風險；(v)必要時實施適當的風險應對；及(vi)制定及維持恰當機制，促進風險管理框架的應用。

我們認為，董事及高級管理層成員擁有就風險管理及內部控制提供良好企業管治監督的必要知識及經驗。

業 務

內部控制

董事會負責設立內部控制系統並檢查其成效。我們已聘請一名獨立內控顧問（「內控顧問」）就本公司及主要營運附屬公司於2020年1月1日至2020年12月31日期間在若干方面的內部控制執行若干商定程序（「內部控制審查」），包括我們營運的財務報告及披露控制、公司層面控制、人力資源及工資管理、資訊技術系統整體控制及其他程序。內控顧問於2020年11月及12月進行了內部控制審查，於2021年1月作了跟進審查。截至最後實際可行日期，概無有關本公司內部控制的重大未決事項。

於往績記錄期間，我們定期檢討及加強內部控制系統。下文概述我們已經實施或計劃實施的內部控制政策、措施及程序：

- 我們已採納若干與業務營運各個方面有關的措施及程序，諸如關連方交易、風險管理、保護知識產權、環境保護及職業健康與安全。有關更多資料，請參見「一知識產權」及「一環境事宜、工作場所安全及社會責任」一段。作為僱員培訓項目的一部分，我們定期向僱員提供有關該等措施及程序的培訓。我們的內部審計團隊進行現場審計工作，以監督我們內部控制政策的執行情況，並向我們的管理層及審計委員會報告發現的弱點及跟進整改行動。
- 負責監察本集團企業管治的董事在法律顧問的幫助下也會定期審閱我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們已設立審計委員會，其(i)就外部核數師的委任及免職向董事作出推薦建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見以及監督本公司的內部控制程序。
- 我們已聘請新百利融資有限公司為我們的合規顧問，自[編纂]後首個財政年度結束前就有關上市規則事宜向董事及管理團隊提供意見。預期合規顧問將確保[編纂]後我們根據本文件「未來計劃及[編纂]用途」一節使用融資，並就相關監管機構的規定及時向我們提供支持及意見。

業 務

- 我們計劃提供各種持續培訓以不時使董事、高級管理層及相關僱員了解最新的中國法律法規，從而積極地發現與任何潛在不合規有關的任何問題及事項。
- 我們擬在銷售及市場推廣活動中的銷售人員及經銷商中維持嚴苛的反貪污政策，且因此相信我們將不易受中國政府為糾正醫藥行業腐敗行為而採取日益嚴厲措施的影響。我們也確保我們的銷售及市場推廣人員遵守適用的推廣及廣告規定，包括推廣有關藥物用於未獲批准用途或患者群體（又稱為非適應症使用）方面的限制以及行業贊助科教活動方面的限制。