

業 務

本節載有源自各種政府刊物及其他公開來源的資料。我們認為，該等資料的來源屬適當，且已合理審慎摘錄及轉載該等資料。我們並無理由認為該等資料屬虛假或具誤導成分或遺漏任何事實致使該等資料在任何重大方面屬虛假或具誤導成分。本公司、聯席保薦人、[編纂]、[編纂]、[編纂]、[編纂]及我們或他們各自的任何董事、高級人員或代表，或參與[編纂]的任何其他人士或各方並未對本節所載資料進行獨立核實，亦不對該等資料的準確性、完整性或公平性發表任何聲明。該等資料及統計數據未必與於中國境內外編製的其他資料及統計數據一致。該等出版物及來源中的統計數據同時包括基於若干假設作出的估計及未來預測。如後續發現與市場數據相關的任何一項或多項假設不準確，則實際結果可能與基於該等假設作出的預測存在差異。因此，切勿過度依賴該等資料。

概覽

我們是一家處於研發後期、產品接近商業化的生物製藥公司，專注於在中國（包括香港、澳門及台灣）提供特定內分泌疾病的治療方案。

我們的核心產品。我們的核心產品隆促生長素(lonapegsomatropin)是我們研究的一款候選藥物，該藥物已在中國完成3期關鍵性試驗，用於治療3至17歲兒童生長激素缺乏症患者，其中每位受試者均接受了52週的治療。經已完成的中國3期關鍵性試驗所驗證，隆促生長素(lonapegsomatropin)為唯一一款在與短效（每日注射）人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中顯示出優效性及同等安全性的LAGH。於此項試驗中，於52週時，隆促生長素(lonapegsomatropin)的AHV為10.66厘米／年，而短效（每日注射）人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。隆促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.01，短效（每日注射）人生長激素組則增加了0.83，p值為0.0015，且從13週（含）開始，身高標準差評分較基線變化（ Δ 身高標準差評分）的統計學顯著差異在隆促生長素(lonapegsomatropin)組中得到證實。試驗所公佈的結果表明了與已完成的全球3期關鍵性試驗（該試驗支持了FDA及EMA對其治療PGHD的上市批准）的一致性，並證明了隆促生長素(lonapegsomatropin)與短效（每日注射）人生長激素相比的優效性以及同等安全性。於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA申報已獲國家藥監局受理。

與每日一次人生長激素相比，隆促生長素(lonapegsomatropin)提供了方便的給藥方案，注射頻率為每週一次，這可能會提高兒童患者在日常生活中給藥的依從性。因此，在實際情況中，與短效（每日注射）人生長激素相比，其有可能進一步改善治療效果和延長治療時間。憑藉其新穎的分子設計，我們的核心產品是唯一一款於每週給藥之間在體內穩定釋放未經修飾的人生長激素的LAGH，為我們的核心產品在未經修飾的LAGH療法方面提供了先發優勢。該未經修飾的人生長激素的分子構成與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。

業 務

內分泌學概覽。內分泌學是一個廣泛的治療領域，包含170多種疾病，其中79種（近一半）仍缺乏針對性藥物，表明有龐大的醫療需求未被滿足。從新生兒到老年患者的各年齡段人群均可能罹患內分泌疾病，且通常伴有重大的疾病及社會經濟負擔且須接受終身治療。

兒童及成人內分泌學。根據發病年齡，內分泌疾病可分為兒童內分泌疾病及成人內分泌疾病，兩者均有其獨特的特點。作為成長中的個體，兒童患者具有與生長發育有關的特殊需求，因此他們往往面臨著有限的治療窗口，且迫切需要及時治療。治療中的不適和疼痛可能會影響兒童的依從性，造就了開發簡化藥物和優化治療體驗的便捷治療方案的巨大需求。成人內分泌失調往往需要接受終身治療，治療方案需要減少依從性負擔且確保其長期的安全性。

市場潛力。根據弗若斯特沙利文的資料，除糖尿病外，中國的內分泌藥物市場規模預計到2030年將增至人民幣742億元，自2023年起的年複合增長率為19.9%。值得注意的是，受到包括內分泌藥物創新、患者群日益增加、健康意識日益提高及利好的醫療健康政策等多重綜合因素的驅動，該市場在中國的增長率一直並預計將繼續顯著高於同期該市場的全球增長率。

利好的醫療健康政策。中國國務院將內分泌疾病指定為國家高度重視的一類慢性病。此外，《健康中國行動（2019-2030年）》宣佈一項國家目標，即到2022年和2030年，5歲以下兒童生長遲緩率由2013年的8.1%降至分別低於7%及5%，充分顯示了中國專注於促進兒童健康及鼓勵兒童用藥的開發。詳情請參閱「行業概覽－非糖尿病內分泌藥物市場概述－利好的醫療健康政策」。

中國研發後期產品。我們利用自身的臨床開發能力，為中國（包括香港、澳門及台灣）患者提供以下內分泌解決方案：(i)我們用於治療PGHD的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)已在中國完成對人體受試者的3期關鍵性試驗；BLA已於2024年1月18日提交，隨後於2024年3月7日獲國家藥監局受理；(ii)那韋培肽(navepegritide)在中國已經完成用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗的雙盲期試驗，並於2024年4月完成該項試驗開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視；及(iii)帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)目前正在中國進行用於治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者的3期關鍵性試驗的開發；其已於2023年1月完成雙盲期試驗，且預計將於2025年向國家藥監局提交NDA。詳情請參閱下文及「我們的藥物產品管線」。

業 務

產品管線。下圖為載有我們候選藥物的管線圖：



* 維昇已獲得在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化內分泌學領域的所有候選藥物的獨家許可權。

附註：

- (1) 維昇於2022年4月在中國完成了用於治療PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)的3期關鍵性試驗，已公佈的結果顯示該試驗已達到主要終點。我們於2024年1月18日向國家藥監局提交用於治療PGHD的核心產品的BLA，其隨後於2024年3月7日獲國家藥監局受理。
 - (2) 那韋培肽(navepegritide)用於治療軟骨發育不全的中國2期臨床試驗的雙盲期試驗的主要分析已於2023年11月完成，關鍵數據結果顯示該試驗已達到主要終點。我們於2023年1月成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方，並於2024年4月完成開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視。
 - (3) 維昇於2023年1月在中國完成了對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的3期關鍵性試驗的主要分析，關鍵數據顯示該試驗已達到主要療效終點及關鍵次要終點。
- **隆培促生長素(lonapegsomatropin)**是我們的核心產品，是我們研究的一款候選藥物，該藥物已在中國完成3期關鍵性試驗，用於治療3至17歲兒童生長激素缺乏症患者，其中每位受試者均接受了52週的治療。我們於2018年11月自Ascendis Pharma授權引入隆培促生長素(lonapegsomatropin)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在三個3期項目中對300多位兒童生長激素缺乏症患者進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)研究。經已完成的中國3期關鍵性試驗所驗證，隆培促生長素(lonapegsomatropin)為唯一一款在與短效（每日注射）人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中顯示出優效性及同等安全性的LAGH。於此項試驗中，於52週時，隆培促生長素(lonapegsomatropin)的AHV為10.66厘米／年，而短效（每日注射）人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。隆培促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.01，短效（每日注射）人生長激素組則增加了0.83，p值為0.0015，且從13週（含）開始，身高標準差評分較基線變化（ Δ 身高標準差評分）的統計學顯著差異在隆培促生長素(lonapegsomatropin)組中得到證實。試驗所公佈的結果表明了與已完成的全球3期關鍵性試驗（該試驗支持了FDA及EMA對其治療PGHD的上市批准）的一致性，並證明了隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效（每日注射）人生長激素相比的優效性以及同等安全性。

業 務

憑藉其新穎的分子設計，隆培促生長素(lonapegsomatropin)是唯一一款於每週給藥之間在體內持續釋放未經修飾的人生長激素的LAGH，為我們的核心產品在未經修飾的LAGH療法方面提供了先發優勢。該未經修飾的人生長激素的分子構成與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。這種療法不同於中國處於開發階段及／或已投入商用的其他LAGH療法，這些LAGH療法的活性成分為已經過修飾的蛋白或多肽，可能會改變人生長激素效價、藥代動力學效果或藥效動力學效果、組織滲透和受體結合，並可能對藥物療效及安全性產生不良影響。

與每日一次人生長激素相比，我們的核心產品提供了方便的給藥方案，注射頻率為每週一次，這可能會提高兒童患者在日常生活中給藥的依從性。因此，在實際情況中，與短效（每日注射）人生長激素相比，其有可能進一步改善治療效果和延長治療時間。FDA和EMA批准該產品時也同時批准了一款便捷的用於隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療PGHD的自動注射器。

於2023年，中國在全球人生長激素市場佔據最大份額，超過美國，佔全球市場的34%。根據弗若斯特沙利文的資料，中國的人生長激素市場規模於2023年為人民幣116億元，預計到2030年將增至人民幣286億元，自2023年至2030年的年複合增長率為13.7%。

於2023年5月，我們根據《藥物研發與技術審評溝通交流管理辦法》（該辦法要求治療用生物候選藥物在提交BLA之前原則上應作出申請）向國家藥監局藥審中心提交了正式的溝通交流申請文件。於2023年6月，我們收到了國家藥監局藥審中心的正式書面答覆，確認(i)核心產品的3期關鍵性試驗已完成；(ii)試驗的主要終點顯示：(a)就52週AHV而言較短效（每日注射）人生長激素具有優效性，這與全球臨床試驗結果一致；及(b)安全性與每日生長激素產品相似；及(iii)基於所提供數據，國家藥監局藥審中心同意我們繼續提交用於治療PGHD的核心產品的BLA。我們於2024年1月18日向國家藥監局提交用於治療PGHD的核心產品的BLA，之後我們應國家藥監局藥審中心的要求提交補充行政材料，BLA隨後於2024年3月7日獲國家藥監局受理。

- **那韋培肽(navepegritide)**是我們研究的一款用於治療中國2至10歲軟骨發育不全兒童患者的疾病修復療法，而中國目前尚無有效的疾病修復療法獲批。我們於2018年11月自Ascendis Pharma授權引入那韋培肽(navepegritide)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在1期全球試驗中對45位健康成人男性受試者進行那韋培肽(navepegritide)研究。那韋培肽(navepegritide)旨在以安全和方便的每週一次給藥來優化療效，根據弗若斯特沙利文的資料，是中國迄今為止第一款正在進行臨床開發的軟骨發育不全療法。

業 務

那韋培肽(navepegritide)在中國已經完成用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗的雙盲期試驗。我們於2023年1月成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方，並於2024年4月完成開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視。於該2期試驗中，受試者接受52週的指定劑量（或安慰劑），之後他們將繼續參與為期約52週的開放標籤階段，在該期間所有受試者都將接受那韋培肽(navepegritide)治療。我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗的主要分析已於2023年11月完成。主要終點（52週AGV）的關鍵數據結果顯示，劑量為100μg/kg/週的隊列的那韋培肽(navepegritide)的AGV（5.939厘米/年）較安慰劑（4.760厘米/年）高。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。

- **帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)**是我們研究的一款用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的治療方法。我們於2018年11月自Ascendis Pharma授權引入帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在1期試驗中對健康成人志願者進行帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)研究。甲狀旁腺功能減退症目前的療法因治療效果有限、需高劑量慢性給藥補鈣以及相關併發症風險增加而並不充足。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)旨在每天24小時恢復甲狀旁腺激素的生理水平和活性，從而應對疾病各個方面的問題，包括使血鈣、尿鈣以及血磷恢復正常水平。

我們正在中國進行一項帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) 3期關鍵性試驗，並已於2023年1月完成該試驗的雙盲期試驗。受試者在雙盲期試驗中接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)或安慰劑治療26週，之後他們將繼續參與該試驗，作為長達156週的長期開放標籤階段的一部分。77.6%（58位中有45位）接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點（界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣（即服用鈣補充劑≤600mg/天），在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量），而對照組中0.0%（22位中有0位）的患者達到了主要終點（p值<0.0001）。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。

業 務

暫時連接技術。我們的藥物產品管線基於暫時連接技術(TransCon)而開發，該技術使以非活性形式保護原型藥物的前藥在輸送到體內後能夠以可預測的方式釋放未經修飾的原型藥物並恢復其生理活性。FDA及EMA批准隆促生長素(lonapegsomatropin)用於PGHD(由這種暫時連接技術(TransCon)生產的藥物首次獲得上市批准)，證明了這種技術的有效性和巨大潛力。

研發執行能力。自成立以來，我們的管理層和內部研發團隊開展了廣泛的研發活動。在開展臨床開發業務方面，我們的研發團隊審核了由我們的合作夥伴Ascendis Pharma進行的三款候選藥物全球臨床試驗產生的所有相關臨床數據，並完成了在中國啟動臨床試驗的準備工作。憑藉在特定疾病流行病學、疾病特徵、本地臨床實踐以及該等候選藥物針對的適應症市場現況方面豐富的專業知識，我們的研發團隊為中國的臨床試驗設計了研究方案並付諸實施，大大推動了三款候選藥物的臨床開發。詳情請參閱「—我們的藥物產品管線」及「—研究及開發」。

商業化計劃。由於預期我們的候選藥物即將商業化上市，我們開始打造一支專注及專業且擁有豐富內分泌學專業知識的商業化團隊。針對每款在研藥物的具體特點及其各自的市況，我們已為商業化、患者認知及市場准入設計了量身定制的方案。針對隆促生長素(lonapegsomatropin)，我們計劃部署一支兒童內分泌醫藥代表團隊覆蓋公立醫院、與廣泛的私人診所網絡建立合作，並提供一個全面的服務方案以覆蓋隆促生長素(lonapegsomatropin)的大部分潛在市場。就那韋培肽(navepegritide)(針對軟骨發育不全的疾病修復藥物)而言，我們計劃利用隆促生長素(lonapegsomatropin)團隊的商業覆蓋範圍，提高對軟骨發育不全的認知程度，確立那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的標準治療，並參與《國家醫保目錄》談判以最大化患者對該藥物的可及性。針對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)(針對甲狀旁腺功能減退症的甲狀旁腺激素替代療法)，我們計劃部署一支單獨的成人內分泌醫藥代表團隊，建立甲狀旁腺功能減退症治療中心，通過「中心輻射」模式覆蓋廣闊的地域及廣大患者群，並參與各種活動以提高對該疾病的認知度，推進甲狀旁腺功能減退症診斷和治療，並參與《國家醫保目錄》談判以最大化患者對該藥物的可及性。此外，我們已與上藥控股訂立戰略合作協議，旨在建立符合GSP的必要管理框架。

商業化供應及本地生產能力。我們計劃實施一項分三步走的計劃，以盡早獲得商業化隆促生長素(lonapegsomatropin)的商業化供應來源，有效地應對中國(包括香港、澳門及台灣)巨大的境內市場潛力，並確保為本地患者持續供應藥物。於短期內，我們計劃首先從我們的合作夥伴Ascendis Pharma處獲得商業化藥物供應。我們已於2023年10月就Ascendis Pharma對核心產品的商業化供應成功達成商業化供應協議。於中期內，我們將與藥明生物進行合作，於中國(包括香港、澳門及台灣)生產用於商業化供應的隆促生長素(lonapegsomatropin)。從長遠來看，我們計劃建立內部生產能力。

業 務

CMC研發及地產化產品BLA。根據獨家許可協議，我們擁有從Ascendis Pharma處獲得核心產品藥物原液生產技術的全部知識的合約權利。為實現我們核心產品的本地化生產，我們於2023年7月與Ascendis Pharma訂立了雙邊核心產品技術轉移總計劃，這標誌著Ascendis Pharma開始向我們進行有關核心產品生產的技術轉移（「技術轉移」），並規定了雙方在獨家許可協議項下就技術轉移承擔的義務。技術轉移完成後，我們將掌握核心產品藥物原液生產技術的全部知識，以與藥明生物或任何其他選定中國CDMO展開獨立合作。此外，我們於2023年12月與藥明生物訂立了雙邊合作協議，據此，藥明生物將作為技術轉移的本地CDMO進行工藝開發和驗證，實現生產技術的本地化（與技術轉移統稱「技術轉移及本地化」）。技術轉移及本地化預計將於2027年完成，屆時將賦予我們與藥明生物合作生產核心產品藥物原液的技術能力。我們亦在開發預充式注射器形式的DCD技術，作為核心產品藥物原液的給藥系統。一旦該開發完成，藥明生物將有能力生產核心產品。一旦我們獲得地產化產品BLA批准，由藥明生物生產的核心產品將開始商業化，預計將於2028年實現。詳情請參閱「一 研究及開發—CMC開發計劃」。於獲得BLA批准後在2025年底預期的商業化上市之後直至2028年，我們預計將向Ascendis Pharma採購核心產品以進行商業化供應。

許可協議。根據我們與Ascendis Pharma訂立的各獨家許可協議的條款，我們被授予在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化內分泌學領域適用候選藥物的獨家許可。根據獨家許可協議，我們並無義務以初始預付款、特許權使用費或與發展里程碑有關的里程碑付款的名義來支付現金。此外，在獨家許可協議期限內，我們擁有優先談判權以獲得在中國（包括香港、澳門及台灣）開發和商業化Ascendis Pharma基於經驗證技術開發的內分泌藥物的權利。詳情請參閱「一 合作」。

股東構成。我們的創始股東包括Ascendis Pharma（通過其附屬公司）、Vivo Capital及Sofinnova。自成立以來，我們已從創始股東處籌資約40百萬美元，且隨後又從一眾專注於生命科學且支持我們使命的戰略機構投資者處額外籌資150百萬美元，該等戰略機構投資者包括我們的創始股東、HongShan Growth、奧博資本、Sherpa Healthcare Partners、Cormorant、HBM Healthcare Investments、Pivotal bioVenture Partners China、Logos Capital及CRF Investment。

業 務

我們的優勢

我們認為以下優勢有助於我們取得成功並從競爭對手中脫穎而出。

基於經驗證技術的研發後期管線，擁有快速接近創收的高度確定性

憑藉基於經驗證技術及進入後期臨床開發階段的治療管線，我們擁有快速接近創收的高度確定性。

我們的藥物產品管線是基於暫時連接技術(TransCon)而產生的。暫時連接分子由三部分構成：已有原型藥物、為其提供保護的惰性載體以及將二者暫時結合的連接體。結合時，載體可以使原型藥物失去活性並保護其不被人體清除。進入體內後，暫時連接使未經修飾的原型藥物以可預測的方式釋放並保持生理活性。總體而言，暫時連接技術(TransCon)旨在將具有已知生物學優勢的前藥與持續釋放技術相結合，以潛在優化治療效果，這可能意味著會提高療效、增強耐受性及便利性或減輕照料者的負擔。

我們認為其他長效藥物釋放技術存在局限性，表明該技術領域有較高的准入壁壘。例如，長效藥通常採用聚乙二醇化與融合蛋白等永久修飾技術開發，但存在改變藥效及對藥物療效及安全性產生負面影響的風險。對於長效技術在人生長激素產品中的應用，在曾經處於臨床階段甚或已獲批准的全球近20款LAGH候選藥物中，主要由於臨床試驗數據問題（包括注射部位脂肪萎縮率高、IGF-1水平的峰值及持續時間未達預期以及預計風險和收益比不令人滿意），多數未進入商業化階段；而主要由於市場開發策略、成本考量、產品的競爭優劣勢等相關因素，部分雖進入商業化階段，但隨後撤市。所有已商業化的LAGH藥物或處於臨床階段的LAGH候選藥物中，極少能夠在與短效（每日注射）人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中證實具有非劣效性或優效性。

憑藉我們的臨床開發能力，我們的三款在研候選藥物均已在中國完成或正在進行關鍵／臨床試驗，很快將進入商業化上市階段。

- 隆促生長素(*lonapegsomatropin*)。我們於2019年10月獲得國家藥監局的IND批准，在中國啟動我們核心產品用於治療PGHD的隆促生長素(*lonapegsomatropin*)的3期關鍵性試驗。IND批准後不久，我們於2019年12月以有效的方式完成了首個研究中心的啟動工作。我們於2020年1月在

業 務

中國隨機入組了首位患者，儘管遭遇了COVID-19疫情導致的中斷及臨床研究中心的封鎖，我們依然於2021年3月按照原目標時間表完成了該試驗的患者入組，且我們的臨床試驗並無任何提前終止或暫停。在對人體受試者的試驗中，我們在中國多個臨床研究中心評估了該候選藥物的功效、群體藥代動力學效果、安全性及耐受性，並入組了154位及治療了153位*未接受過治療的青春前期兒童生長激素缺乏症患者。每名參與者於52週內每週接受一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)或每日接受一次人生長激素。於2022年4月，我們完成該試驗。根據已公佈的結果，隆培促生長素(lonapegsomatropin)被證明為在主要終點(52週AHV)上較短效(每日注射)人生長激素具有非劣效性及優效性；且與短效(每日注射)人生長激素相比，其具有良好的耐受性及顯示出同等的安全性，與該候選藥物的全球試驗中報告的全球數據一致。於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA申報已獲國家藥監局受理。

- **那韋培肽(navepegritide)**。那韋培肽(navepegritide)在中國已經完成用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗的雙盲期試驗。我們於2023年1月成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方，並於2024年4月完成開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視。我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗的主要分析已於2023年11月完成。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為100μg/kg/週的隊列的那韋培肽(navepegritide)的AGV(5.939厘米/年)較安慰劑(4.760厘米/年)高。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。
- **帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)**。我們於2021年5月獲得國家藥監局的IND批准，在中國啟動帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的3期關鍵性試驗。該試驗旨在評估帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在中國多個臨床研究中心的76位甲狀旁腺功能減退症成人患者中的有效性、安全性及耐受性。每名參與者將接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)或安慰劑治療26週，之後他們將繼續參與該試驗，作為長達156週的長期開放標籤階段的一部分，在該試驗中，所有參與者都將接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療，並根據個人需求調整劑量。我們於2021年11月進行了首位患者的篩查並於2022年6月完成了患者入組。我們於2023年1月完成該試驗的雙盲期試驗。77.6%(58位中有45位)接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點，而對照組中0.0%(22位中有0位)的患者達到了主要終點(p值< 0.0001)。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。我們預計計劃於2025年向國家藥監局提交NDA。

* 一名兒童在接受治療前因與臨床試驗無關的原因而退出試驗。

業 務

我們已開始為以患者支援和市場准入為支撐的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業化能力做準備工作。我們預計，我們的兩款關鍵候選藥物帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)和那韋培肽(navepegritide)的NDA批准將在未來幾年內獲得，屆時我們所有的管線候選藥物將達到商業化階段。詳情請參閱「— 我們的戰略」及「— 商業化計劃、患者支援及市場准入」。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)於全球最大且快速增長的中國人生長激素市場中，是用於PGHD的長效人生長激素替代療法

我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)是一款同時獲得FDA及EMA批准上市用於治療PGHD每週一次的生長激素替代療法，且是唯一一款在與PGHD的現有療法短效(每日注射)人生長激素的比較中具有優效性及同等安全性的LAGH。我們於2018年11月自Ascendis Pharma授權引入隆培促生長素(lonapegsomatropin)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在三個3期項目中對300多位兒童生長激素缺乏症患者進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)研究。

PGHD是一種由於生長激素不足而導致兒童身高明顯偏矮的病況。PGHD的現有療法是每日皮下注射人生長激素。經證明，短效(每日注射)人生長激素療法可促進兒童生長並改善兒童體內的代謝功能。然而，2021年的一項研究證實，每日給藥的負擔往往導致患者依從性低。根據弗若斯特沙利文的資料，82%的患者每週至少遺漏一次每日給藥。低依從性可能導致治療效果不佳。在另一項針對110名兒童的研究中，三分之二的患者平均每週遺漏一次以上的注射，與平均每週漏針不超過一次的患者相比，每週漏針超過一次的患者均觀察到生長效果不佳。

中國的人生長激素市場規模由2018年的人民幣40億元快速增至2023年的人民幣116億元，年複合增長率為23.9%。人生長激素療法可用於治療PGHD和其他矮小症。於2023年，中國PGHD的患病人數為3.4百萬例，而同年18歲以下的矮小症患病人數為8.1百萬例。根據弗若斯特沙利文的資料，自2018年至2023年，中國人生長激素市場規模的年複合增長率高於美國人生長激素市場規模。於2023年，中國在全球人生長激素市場佔據最大份額，超過美國，佔全球市場的34%。中國人生長激素市場規模預計將於2030年達到人民幣286億元。根據弗若斯特沙利文的資料，由於短效(每日注射)人生長激素注射的負擔以及所導致的低依從性和欠佳的治療效果，該市場正在經歷從短效(每日注射)人生長激素治療到LAGH療法的模式轉變，與2023年預計市場份額的25.0%相比，預計於2030年，LAGH佔中國整體人生長激素市場的市場份額將為73.8%。除了藥物創新外，利好的政府舉措預期將進一步推動中國人生長激素市場的發展。例如，國家衛生健康委員會於2019年9月發佈了《健康中國行動(2019-2030年)》，宣佈一項國家目標，即到2022年和2030年，5歲以下兒童生長遲緩率由2013年的8.1%降至分別低於7%及5%。

業 務

隆促生長素(lonapegsomatropin)是中國用於治療PGHD的候選藥物。憑藉暫時連接技術(TransCon)，隆促生長素(lonapegsomatropin)設計為每週一次給藥方案，並在體內釋放未經修飾的人生長激素，其分子構成與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。由於這些獨特的特性，隆促生長素(lonapegsomatropin)克服了短效(每日注射)人生長激素治療方案的缺點，特別是需要日常給藥及所導致的低依從性和欠佳的治療效果。根據弗若斯特沙利文的資料，與經修飾的LAGH相比，其亦顯示出潛在優勢，其中一些經修飾的LAGH由於高劑量以及注射部位活性分子長時間的暴露，出現了嚴重的注射部位反應甚或出現脂肪萎縮。

已完成的中國3期關鍵性試驗所公佈的結果持續支持隆促生長素(lonapegsomatropin)與短效(每日注射)人生長激素相比的優效性以及同等安全性。於此項試驗中，於52週時，隆促生長素(lonapegsomatropin)的AHV為10.66厘米／年，而短效(每日注射)人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010，使其成為首款具數據證實優效性的每週一次LAGH(相較於短效(每日注射)生長激素)，及迄今為止唯一一款在關鍵性試驗中取得該優效性的LAGH。隆促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.01，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.83，p值為0.0015，且從13週(含)開始，身高標準差評分較基線變化(Δ 身高標準差評分)的統計學顯著差異在隆促生長素(lonapegsomatropin)組中得到證實。

一款便捷的自動注射器引入到用於PGHD的隆促生長素(lonapegsomatropin)全球臨床開發中，這可進一步將隆促生長素(lonapegsomatropin)與其他人生長激素療法區分開來。為方便使用，該自動注射器設計具有注射簡易、隱藏針頭、注射量小及6個月室溫儲存等特點。根據弗若斯特沙利文的資料，該自動注射器被納入隆促生長素(lonapegsomatropin)的FDA及EMA批准，且是獲FDA批准的第一款亦是獲EMA批准的第一款向兒童患者每週輸送一次生長激素的自動注射器。

有關隆促生長素(lonapegsomatropin)在中國的臨床開發的詳情，請參閱「我們的優勢－基於經驗證技術的研發後期管線，擁有快速接近創收的高度確定性」。

那韋培肽(navepegritide)是中國(包括香港、澳門及台灣)用於治療軟骨發育不全的疾病修復療法

那韋培肽(navepegritide)是中國(包括香港、澳門及台灣)一款處於開發階段的用於治療兒童軟骨發育不全的CNP的長效前藥及疾病修復療法。我們於2018年11月自Ascendis Pharma授權引入那韋培肽(navepegritide)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在1期全球試驗中對45位健康成人男性受試者進行那韋培肽(navepegritide)研究。

業 務

軟骨發育不全是最常見的一種侏儒症，會導致嚴重的骨骼併發症及合併症。患者往往需要進行多次手術，以緩解與軟骨發育不全相關的諸多併發症。於2023年，中國軟骨發育不全的患病人數為5.12萬例。目前，中國並無獲批准用於治療軟骨發育不全基因基礎的療法，醫學及手術干預僅限於治療若干症狀，包括椎管狹窄、腦積水及阻塞性睡眠呼吸暫停。迄今為止，那韋培肽(navepegritide)是中國第一款正在進行臨床開發的軟骨發育不全療法，其旨在以安全和方便的每週一次給藥來優化療效。那韋培肽(navepegritide)可為CNP提供有效防護，避免在皮下組織及血管中發生中性肽鏈內切酶降解；最大限度減少CNP與利鈉肽受體C（「NPR-C受體」）的結合，降低清除率；減少CNP與心血管系統中利鈉肽受體B（「NPR-B受體」）的結合，避免低血壓；以及釋放尺寸小到足以有效滲入生長板的未經修飾的CNP。

那韋培肽(navepegritide)在中國已經完成用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗的雙盲期試驗。我們於2023年1月成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方，並於2024年4月完成開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視。我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗的主要分析已於2023年11月完成。主要終點（52週AGV）的關鍵數據結果顯示，劑量為100µg/kg/週的隊列的那韋培肽(navepegritide)的AGV（5.939厘米/年）較安慰劑（4.760厘米/年）高。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。

有關那韋培肽(navepegritide)在中國臨床開發的詳情，請參閱「— 我們的優勢 — 基於經驗證技術的研發後期管線，擁有快速接近創收的高度確定性」。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)是中國（包括香港、澳門及台灣）針對甲狀旁腺功能減退症的根本病因的甲狀旁腺激素替代療法

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)是一款處於開發階段的長效甲狀旁腺激素前藥，為治療患有甲狀旁腺功能減退症的成人患者而開發。我們於2018年11月自Ascendis Pharma授權引入帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在1期試驗中對健康成人志願者進行帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)研究。

甲狀旁腺功能減退症是一種由甲狀旁腺激素分泌減少或功能缺陷所引起的鈣磷代謝異常綜合症。於2023年，中國甲狀旁腺功能減退症的患病人數為41.01萬例。傳統療法包括鈣與活性維生素D的結合，有時還包括其他補充劑，雖然可提高血清鈣水平，但很難將血清鈣水平恢復到正常範圍。此外，傳統療法通常需要使用極高劑量的鈣及活性維生素D，這將導致血清鈣波動、高尿鈣及高血清磷酸鹽，可能使甲狀旁腺功能

業 務

減退症患者面臨腎功能受損及異位鈣化等多種併發症的風險。某些個體即使在使用傳統療法治療後仍有症狀或未能達到治療目標，而某些個體需要多次住院以治療低鈣血症或甲狀旁腺功能減退症併發症。甲狀旁腺激素療法作為傳統療法的一款可行替代療法，經證明可以維持正常血鈣濃度，並無（或減少）對聯用鈣和活性維生素D類似物的劑量需求。然而，目前唯一可用的甲狀旁腺激素療法(i)由於半衰期短，無法達到甲狀旁腺激素的生理水平及活性；及(ii)與傳統療法相比，治療患者後尚未證實能夠降低高鈣血症（血清鈣濃度升高）、低鈣血症（血清鈣過低）或高鈣尿症（尿鈣升高）。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)為每日一次的甲狀旁腺激素替代療法，半衰期長，通過將全天24小時的甲狀旁腺激素恢復至穩定生理水平來解決甲狀旁腺功能減退症的病因，從而應對疾病各個方面的問題，包括使血鈣、尿鈣以及血磷恢復正常水平。通過這樣的方式，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為甲狀旁腺激素替代療法和有潛力解決甲狀旁腺功能減退症的短期症狀及長期併發症，包括腎結石，腎臟疾病及腦鈣化，並因此改善生活質量。

我們正在中國進行一項帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) 3期關鍵性試驗，並已於2023年1月完成該試驗的雙盲期試驗。基於中國3期關鍵性試驗的關鍵數據，77.6% (58位中有45位) 接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點（界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣（即服用鈣補充劑 $\leq 600\text{mg}/\text{天}$ ），在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量），而對照組中0.0% (22位中有0位) 的患者達到了主要終點（ p 值 <0.0001 ）。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。

有關帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在中國臨床開發的詳情，請參閱「我們的優勢－基於經驗證技術的研發後期管線，擁有快速接近創收的高度確定性」。

在開發我們的候選藥物管線產品方面的強大臨床及藥政事務能力有良好的往績記錄

我們利用自身對中國監管環境的了解，加快每一款候選藥物的批准及商業化上市。憑藉在內分泌學領域的洞見及專業知識，我們能夠在中國的開發、監管及商業化領域順利發展，並在尋求機遇，將我們每款候選藥物全部價值最大化的同時，快速向患者推出我們的候選藥物。

業 務

在運營方面，我們的研發團隊管理試驗的所有關鍵方面，包括臨床試驗設計、實施、試驗數據收集及分析、監管提交及溝通等。我們的研發團隊由臨床開發部、註冊事務部、醫學事務部及CMC部組成，而臨床開發部、註冊事務部、醫學事務部及CMC部分別由王燕博士、喻秋偉先生、顧青先生及朱靜博士領導。詳情請參閱「一 研究及開發 – 研發團隊及能力」。截至最後實際可行日期，本公司的研發團隊由31名全職僱員組成，約45%擁有博士學位或醫學博士學位。隨著我們繼續進行開發活動，我們預期將擴大研發團隊。幾乎所有研發團隊成員均擁有精深的行業知識及在跨國企業從事臨床開發的經驗。我們的研發團隊在藥物及／或內分泌療法的臨床開發方面平均擁有超過14年經驗，其中部分人員在內分泌學及相關領域擁有豐富的專業知識，並從事過其他內分泌藥物的臨床開發工作。我們的研發能力也得到了由三名在內分泌學及兒科學領域聲譽良好的關鍵意見領袖組成的科學顧問委員會、我們在中國開展的PGHD 3期關鍵性試驗的指導委員會（由關鍵意見領袖、海外臨床專家和生物統計學家組成），以及那韋培肽(navepegritide)在中國軟骨發育不全兒童患者中的2期臨床試驗的數據監察委員會（由經驗豐富的關鍵意見領袖和來自世界各地知名醫療機構的成員組成）的支持。

迄今為止，我們的團隊已在優化中國的研究設計及開發戰略方面展現出了強大的能力，這使得我們能夠在中國利用經驗證的終點，如群體藥代動力學，將我們的候選藥物直接推進至關鍵研究階段。我們以一種有效率的方式開展臨床執行工作。有關用於中國PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)的臨床開發，我們已於授權引入該候選藥物後11個月獲得了IND批准，且於獲得IND批准後三個月內完成了對首例患者的給藥。儘管遭遇了COVID-19疫情導致的中斷及研究中心的封鎖，我們依然按照原目標時間表完成了全部患者入組，且我們的臨床試驗並無任何提前終止或暫停。

作為中國專注於研究內分泌學的開創性生物製藥公司之一，我們積極尋求機會參與中國醫療保健生態系統的發展，包括疾病認識及診斷的科學交流、HCP教育及藥品監管。我們於2019年6月支持成立由中國罕見病聯盟顧問委員會管理的軟骨發育不全顧問委員會，隨後與中國罕見病聯盟就中國軟骨發育不全的全國患者登記及診斷共識達成了為期五年的戰略合作。於2022年1月，我們也與北京大學醫學部合作啟動PaTHway R研究，這是中國首個關於甲狀旁腺功能減退症患者的登記研究，也是全球關於該疾病的最大的隊列研究之一。我們計劃繼續積極參與推動內分泌藥物政策及治療指南的出台。

業 務

具有深厚的商業化能力的一流管理團隊及股東和投資者的鼎力支持

我們的管理團隊由經驗豐富的行業領導者組成，他們對中國（包括香港、澳門及台灣）的臨床開發、商業化及監管環境有深刻的了解。我們認識到，要想在中國（包括香港、澳門及台灣）獲得最佳藥物產品並有效執行候選藥物的臨床開發，我們需要一個值得信賴的、擁有良好往績記錄的團隊，而我們一直專注於發現及培養頂級人才。我們的管理團隊具備藥物研發、生產、商業化及業務拓展等多種能力，同時擁有在跨國公司工作並從事針對內分泌適應症的藥物的經驗，平均行業經驗17年。我們的管理團隊由以下人士領導：

- 盧安邦先生，我們的首席執行官兼執行董事，負責本集團的總體發展戰略及業務方向。盧先生擁有超過31年的全球生物製藥開發經驗，在中國擁有良好的商業化及運營成功記錄。在加入我們之前，盧先生曾於2010年至2017年間擔任全球性生物製藥公司武田藥品工業株式會社的總經理、總裁及大中華區總裁。於盧先生任職期間，盧先生見證了武田的關鍵成長，武田於中國的銷售收入增長十倍以上。加入武田之前，盧先生曾擔任施維雅（天津）的總經理，負責中國大陸業務的總體發展。
- 陳軍博士，我們的首席商務官，整體負責本集團藥品商業化。陳博士在中國及美國全球製藥行業擁有超過25年的經驗。陳博士曾於2018年7月至2021年3月間擔任禮來中國糖尿病產品事業部副總裁。自2016年5月至2018年7月，其擔任美敦力中國的中國（包括香港、澳門及台灣）糖尿病事業部副總裁。自2002年1月至2016年4月，陳博士曾擔任諾和諾德美國公司及諾和諾德中國的多個管理職務，其最近擔任諾和諾德中國市場部營銷副總裁。自2000年至2002年，其在麥肯錫公司擔任諮詢顧問。在此之前，陳博士自1997年至2000年為Merck & Co.及其聯屬公司Merck Ltd.的藥劑研究員。於其任職期間，陳博士商業化了多款暢銷的內分泌學產品，並管理一家擁有1,000多名員工的大型商業機構。

我們的管理團隊還包括其他高級成員，他們的監督職能包括臨床科學、註冊事務工作、商業化、臨床運營、質量保證、生物統計、CMC及項目管理，他們在各自領域擁有豐富的專業知識。

業 務

我們得到了認同我們價值觀及使命的股東及投資者的支持，包括我們的創始股東（即Ascendis Pharma、Vivo Capital及Sofinnova）以及一眾專注於生命科學的戰略機構投資者，即HongShan Growth、奧博資本、Sherpa Healthcare Partners、Cormorant、HBM Healthcare Investments、Pivotal bioVenture Partners China、Logos Capital及CRF Investment。我們相信，我們與該等投資者的關係將進一步推動我們成功發展可創造價值的合作夥伴關係。

我們的戰略

迅速推進我們核心產品監管審批及其他管線候選藥物的臨床開發和監管審批

我們在中國完成了我們用於治療PGHD的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)的3期關鍵性試驗後，專注於迅速推進該候選藥物的監管審批。於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA申報已獲國家藥監局受理。

我們亦打算利用我們自身的臨床開發能力以及與Ascendis Pharma的聯合全球性研究，迅速推進我們的關鍵候選藥物那韋培肽(navepegritide)和帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的臨床開發和監管審批。具體而言，那韋培肽(navepegritide)在中國已經完成用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗的雙盲期試驗。我們於2023年1月成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方，並於2024年4月完成開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視。

我們正在進行一項帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的3期關鍵性試驗，並已於2023年1月完成該試驗的雙盲期試驗。我們預計在中國提交帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) NDA的時間將與該候選藥物的全球監管狀態保持一致，旨在利用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的全球數據及監管狀態，來促進國家藥監局的審批流程。就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的全球監管狀態而言，Ascendis Pharma於2023年11月獲得EMA批准並於同月再次向FDA提交NDA。根據Ascendis Pharma的公開信息，處方藥使用者付費法案日期（即FDA應對NDA作出回應的截止日期）原定於2024年5月，後由於Ascendis Pharma為回應FDA對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)正在進行的NDA審查而提交的資料構成了對NDA的重大修訂，因此延長至2024年8月。於2024年8月，Ascendis Pharma獲得FDA批准。我們預計將於2025年向國家藥監局提交NDA。

我們的核心產品商業化上市前，建立以患者支援和市場准入為支撐的商業化能力，並為未來候選藥物的商業化奠定基礎

由於預期我們的候選藥物即將商業化上市，我們已增聘陳軍博士為首席商務官，並開始打造一支專注及專業且擁有豐富內分泌學專業知識的商業化團隊。我們預計將對每款候選藥物的商業化實施以下戰略。

業 務

隆培促生長素(lonapegsomatropin)

隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業目標分為兩方面：(i)加速市場從短效生長激素每日給藥到長效生長激素每週給藥的轉變；及(ii)確立隆培促生長素(lonapegsomatropin)在LAGH中的領先地位。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)的定位體現了其對患者的價值定位。我們計劃部署一支兒科醫藥代表團隊，以覆蓋隆培促生長素(lonapegsomatropin)的大部分市場潛力。我們計劃與私立醫院／診所建立廣泛的合作關係，為患者補充處方藥物及持續服務提供便捷通道。此外，我們計劃提供多個患者支援項目，包括全面的患者入門套件、專業服務團隊的協助以及數字化的患者服務平台，為患者提供附加價值。通過傳達優於其他上市生長激素產品的獨特產品優勢及價值定位，我們有望於中國快速增長的人生長激素大市場中建立領先市場地位。

那韋培肽(navepegritide)

一旦那韋培肽(navepegritide)商業化上市，我們的主要商業目標為提高主要相關方對軟骨發育不全的認知程度，確立那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的標準治療，並建立患者對該藥物的可及性。該商業戰略的成功實施將使那韋培肽(navepegritide)的收入快速增長。

我們已啟動一系列活動以開發軟骨發育不全市場，包括支持將產生中國特有軟骨發育不全流行病學數據的ApproaCH登記研究，支持制定中國首個軟骨發育不全診斷及治療專家共識，並推動將軟骨發育不全納入中國罕見病目錄。產品上市後，我們計劃參與《國家醫保目錄》的談判，以最大化患者對該藥物的可及性。隆培促生長素(lonapegsomatropin)及那韋培肽(navepegritide)之間的協同作用使我們共享一支醫藥代表團隊。我們預計那韋培肽(navepegritide)將實現快速的收入增長。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的商業目標包括市場開發、患者教育、患者可及性及建立甲狀旁腺功能減退症治療中心。

我們計劃參與各種活動，以提高對該疾病的認知度及推進診斷和治療，如促進更新甲狀旁腺功能減退症診斷及治療指南及啟動中國首個甲狀旁腺功能減退症患者登記研究—PaTHway R研究。此外，我們計劃通過患者宣傳及社交媒體進行廣泛的患者教育活動。產品上市後，我們計劃參與《國家醫保目錄》的談判，以最大化患者對該藥物的可及性。我們計劃部署一支單獨的成人內分泌醫藥代表團隊及「中心輻射」模式，以具成本效益的方式覆蓋甲狀旁腺功能減退症的市場潛力。

業 務

建立本地化的生產能力，確保我們的核心產品及未來潛在候選藥物在中國（包括香港、澳門及台灣）的供應

我們計劃在中國建立隆促生長素(lonapegsomatropin)的本地化生產能力，以有效地應對中國（包括香港、澳門及台灣）巨大的境內市場潛力，並確保為本地患者持續供應藥物。我們計劃實施一項分三步走的藥物採購與生產計劃，以盡早實現隆促生長素(lonapegsomatropin)的商業化，有效地應對中國（包括香港、澳門及台灣）巨大的境內市場潛力，並確保為本地患者持續供應藥物。於短期內，我們計劃首先從我們的合作夥伴Ascendis Pharma處獲得商業化藥物供應。我們已於2023年10月就Ascendis Pharma對核心產品的商業化供應成功達成商業化供應協議。詳情請參閱「關連交易」。於中期內，我們將與藥明生物進行合作，生產用於商業化供應的隆促生長素(lonapegsomatropin)。為實現該目標，我們於2023年7月與Ascendis Pharma訂立核心產品的技術轉移總計劃，這標誌著Ascendis Pharma開始向我們進行有關核心產品生產的技術轉移，並規定了雙方在獨家許可協議項下就技術轉移承擔的義務。技術轉移完成後，我們將掌握核心產品藥物原液生產技術的全部知識，以與藥明生物或任何其他選定中國CDMO展開獨立合作。此外，於2023年12月，我們與藥明生物訂立了合作協議，據此，藥明生物將作為技術轉移的本地CDMO進行工藝開發和驗證，實現生產技術的本地化。技術轉移及本地化預計將於2027年完成，屆時將賦予我們與藥明生物合作生產隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的技術能力。我們亦在開發預充式注射器形式的DCD技術，作為核心產品藥物原液的給藥系統。一旦該開發完成，藥明生物將有能力生產核心產品。有關DCD的詳情，請參閱「－研究及開發－CMC開發計劃－雙腔裝置技術開發」。一旦我們獲得地產化產品BLA批准，由藥明生物生產的核心產品將開始商業化，預計將於2028年實現。從長遠來看，我們計劃建立內部生產能力。

擴大我們核心產品、兩款關鍵候選藥物及基於暫時連接技術(TransCon)的潛在新藥所涵蓋的內分泌疾病適應症

除了快速推進三款候選藥物的臨床開發外，我們將進一步開發我們的核心產品隆促生長素(lonapegsomatropin)以覆蓋更多可能適合人生長激素治療的適應症，包括特發性矮小症等其他兒科病理性矮小症。

業 務

此外，根據與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議，我們擁有Ascendis Pharma未來若干產品在中國（包括香港、澳門及台灣）內分泌疾病領域的優先談判權。這將使我們能夠採購、開發及商業化更多基於獨特暫時連接技術(TransCon)的候選藥物，並有望成為高度差異化的內分泌療法。我們擬與Ascendis Pharma合作評估未來潛在候選藥物，並就滿足尚未被滿足的醫療需求及在中國（包括香港、澳門及台灣）擁有強大商業潛力的產品行使我們的權利。詳情請參閱「－合作－與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

通過戰略性授權引入、合作及夥伴關係，進一步擴展我們的產品管線組合，引進尋求進入中國（包括香港、澳門及台灣）的內分泌療法

我們將繼續甄選、開發並推廣有潛力的顛覆式治療藥物以滿足目前尚未被滿足的醫療需求。我們旨在為全球創新搭建橋樑，從而為中國患者帶來內分泌療法，以實現更好的治療過程和效果，並計劃成為中國（包括香港、澳門及台灣）內分泌學領域的首選合作夥伴。我們計劃充分利用我們在內分泌學領域的豐富知識及對醫療需求和技術的深度理解，並通過發現及落實有吸引力的許可和合作機會，或通過併購，與其他擁有可能與我們的產品組合具有協同效應或互補作用的內分泌藥物、候選藥物或技術的潛在生物製藥企業合作，尋求業務拓展機會，從而進一步擴展我們的產品管線。

我們的規模化運營及平台，結合一支針對同一批內分泌專業醫生和拜訪對象的商業團隊，具有高度協同性和強大運營槓桿，可將尋求進入中國（包括香港、澳門及台灣）的其他內分泌產品的價值最大化：

- *頗具潛力的協同臨床階段產品。*我們根據藥物或候選藥物臨床概況、新穎性及有效性程度、技術差異及目標疾病尚未被滿足的醫療需求以及各自在中國（包括香港、澳門及台灣）的商業潛力，優先引進藥物或候選藥物。
- *僅需少量商業化投入且擁有具吸引力現金流或利潤率的已上市內分泌產品。*我們從戰略上尋求授權引入或獲取在美國及歐盟等受監管市場已上市或處於開發後期階段藥物的權利，這可能與我們的產品組合具有協同效應或互補作用。

業 務

作為補充措施，當產品的目標或作用機制符合我們的整體產品管線並具有龐大的目標市場機遇時，我們將在本地CDMO的支持下或通過併購以研究為導向的生物技術公司，就頗有前景的療法擇機建立內部開發管線。

打造中國（包括香港、澳門及台灣）內分泌學領域內公認和領先的企業

我們專注於中國（包括香港、澳門及台灣）市場，我們在其中看到了巨大的市場潛力、大量未開發的患者群體及各種內分泌疾病尚未被滿足的醫療需求。此外，最近的國家藥監局監管改革預計將繼續加快藥物開發及審批（特別是經海外驗證的候選藥物），並推動中國新療法的發展及需求。我們認為，該等優惠藥物政策及潛在市場機遇將繼續推動中國（包括香港、澳門及台灣）的創新及市場增長。

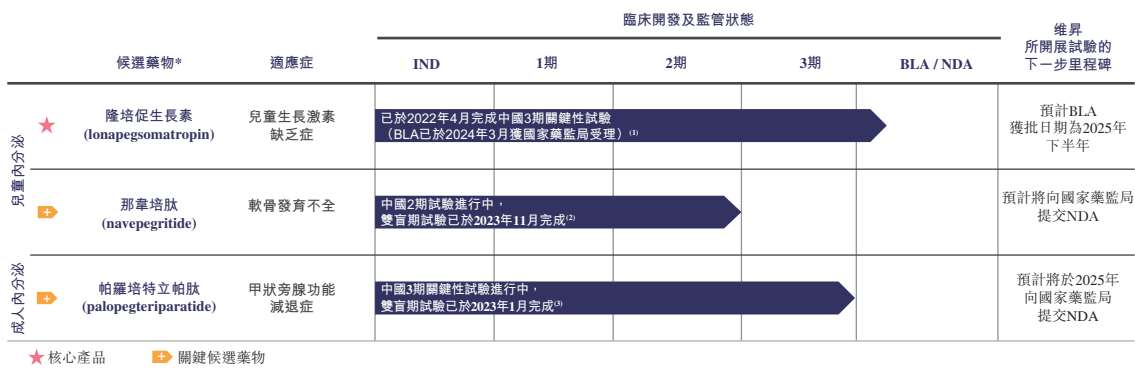
自公司成立以來，我們已建立一支內部運營團隊，其核心職能涵蓋臨床科學、註冊事務工作、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計數據及醫學事務並迅速推進了我們在研藥物的臨床開發，且我們將利用自身在中國的藥政事務能力，加快每一款候選藥物的批准及商業化上市。隨著我們發展為擁有候選藥物準備上市的商業化公司，我們正在擴展我們在藥物註冊、患者支援及市場准入方面的整體能力，並計劃建立一支由直銷及分銷合作夥伴組成的強大商業團隊，以實現我們資產的價值最大化。從長遠來看，我們計劃進一步加強我們具有供應鏈能力的平台，包括建立我們自有的GMP生產設施用於內部商業化供應。

我們產品組合戰略的特點是引進海外開發療法，使中國患者能從新療法及其臨床開發成果中受益，且我們將繼續進一步擴展我們的治療產品，以此作為改善內分泌疾病患者的臨床結果及治療標準的方式。通過開發整合內分泌療法的藥物研發、臨床開發、商業化、生產及業務拓展的端到端能力，我們力求成為中國（包括香港、澳門及台灣）公認的領先者，並最大化我們作為內分泌學領域專營品牌的價值。

業 務

我們的藥物產品管線

我們的藥物產品管線目前包括針對內分泌適應症的長效療法，有潛力滿足龐大的中國市場。我們專注於兒童內分泌疾病及成人內分泌疾病，兩者都有其獨特的特點。在內分泌失調及治療方面，兒童並不是成年人的小型翻版。作為成長中的個體，兒童患者具有與生長發育有關的特殊需求，因此他們往往面臨著有限的治療窗口，且迫切需要及時治療。影響生長或發育的激素問題可能會對兒童終身的身心健康產生重大影響。此外，兒童的治療依從性往往需要父母的監督，治療中的不適和疼痛可能會影響兒童的依從性，造就了開發簡化藥物和優化治療體驗的更便捷治療方案的需求。成人內分泌失調往往需要接受終身治療，治療方案需要減少依從性負擔且確保其長期的安全性。下圖為載有我們候選藥物的管線圖：



* 維昇已獲得在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化內分泌學領域的所有候選藥物的獨家許可權。

附註：

- (1) 維昇於2022年4月在中國完成了用於治療PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)的3期關鍵性試驗，已公佈的結果顯示該試驗已達到主要終點。我們於2024年1月18日向國家藥監局提交用於治療PGHD的核心產品的BLA，其隨後於2024年3月7日獲國家藥監局受理。
- (2) 那韋培肽(navepegritide)用於治療軟骨發育不全的中國2期臨床試驗的雙盲期試驗的主要分析已於2023年11月完成，關鍵數據顯示該試驗已達到主要終點。我們於2023年1月成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方，並於2024年4月完成開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視。
- (3) 維昇於2023年1月在中國完成了對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的3期關鍵性試驗的主要分析，關鍵數據顯示該試驗已達到主要療效終點及關鍵次要終點。

業 務

我們於2018年11月以免特許權使用費的方式從Ascendis Pharma獲得三款候選藥物的授權，並擁有在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化所有候選藥物的獨家權利。有關我們候選藥物所依賴的暫時連接技術(TransCon)的詳情，請參閱「一暫時連接技術(TransCon)」。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)－用於治療PGHD的長效人生長激素替代療法

概覽

我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)是一款同時獲得美國及歐盟批准用於治療PGHD的每週一次LAGH替代療法，為一款新型分子實體，擁有一種已獲美國、歐盟和中國授予知識產權的新型組合物。根據世界衛生組織的相關程序，我們的核心產品獲分配推薦的國際非專利名稱為「隆培促生長素(lonapegsomatropin)」。

這種每週一次的治療可以減輕治療負擔，並有可能取代30多年來一直作為主流療法的短效（每日注射）人生長激素療法。

在隆培促生長素(lonapegsomatropin)於全球取得臨床成功的基礎上，憑藉我們的獨立研發實力和藥政事務能力，我們正在中國開發用於治療PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)，根據研究方案，我們已於2022年4月完成3期關鍵性試驗。已完成的中國3期關鍵性試驗持續支持隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效（每日注射）人生長激素相比的優效性以及同等安全性，隆培促生長素(lonapegsomatropin)於52週時AHV為10.66厘米／年，而短效（每日注射）人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。該等試驗證明相較於短效（每日注射）生長激素，每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)是首款具數據證實優效性的LAGH。在中國，隆培促生長素(lonapegsomatropin)是唯一一款在體內釋放未經修飾的人生長激素的LAGH，其分子構成與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制，為我們的核心產品在未經修飾的LAGH療法方面提供了先發優勢。

於2023年5月，我們根據《藥物研發與技術審評溝通交流管理辦法》（該辦法要求治療用生物候選藥物在提交BLA之前原則上應作出申請）向國家藥監局藥審中心提交了正式的溝通交流申請文件。於2023年6月，我們收到了國家藥監局藥審中心的正式書面答覆，確認(i)核心產品的3期關鍵性試驗已完成；(ii)試驗的主要終點顯示：(a)就52週AHV而言較短效（每日注射）人生長激素具有優效性，這與全球臨床試驗結果一致；及(b)安全性與每日生長激素產品相似；及(iii)基於所提供數據，國家藥監局藥審中心同意我們繼續提交用於治療PGHD的核心產品的BLA。

業 務

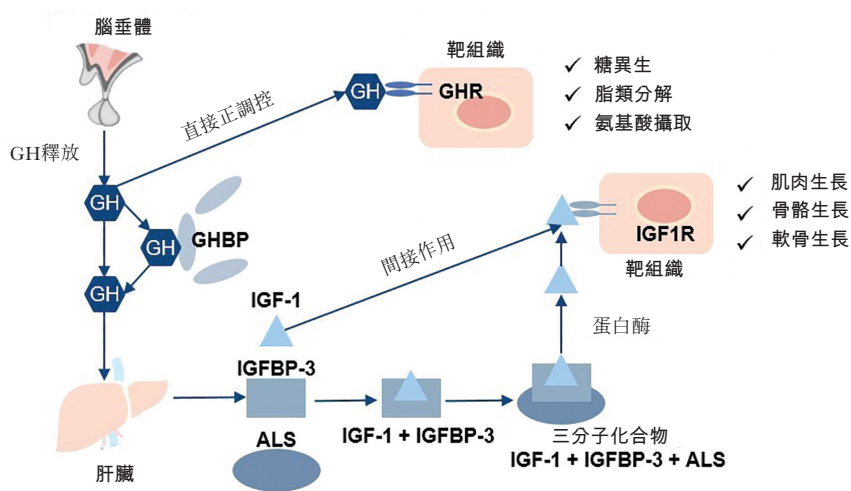
於2024年3月7日，我們用於治療PGHD的核心產品的BLA申報已獲國家藥監局受理，且我們預計於2025年下半年獲得BLA批准。在香港，我們於2023年8月與外部服務提供者簽署註冊事務服務協議，並預計將於2025年提交BLA及於2026年獲得BLA批准。

生長激素缺乏症的病因學及隆培促生長素(lonapegsomatropin)的作用機制

PGHD是一種由於生長激素不足而導致兒童身高明顯偏矮的病況。PGHD可分為(i)由基因突變或大腦結構缺陷引起的先天性生長激素缺乏症；(ii)因創傷、感染、放射治療或腦內腫瘤生長而獲得的後天性生長激素缺乏症；或(iii)病因不明或無法診斷的特發性生長激素缺乏症。PGHD帶來的負擔巨大，且不限於矮小症。PGHD對兒童影響的嚴重程度是多樣的且因人而異，但盡早確診和生長激素治療可減少長期併發症。

如下圖所示，生長激素可直接作用於軟骨細胞及脂肪細胞等周邊組織，也可通過刺激局部及肝臟IGF-1的產生，間接發揮作用。生長激素與IGF-1協同工作，IGF-1可增強生長激素的合成代謝作用，同時對抗生長激素的升血糖和脂解作用。

生長激素的功能



資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

人體內生長激素分泌不足將削弱這些代謝效應，限制肌肉及骨骼的生長。由於與生長激素的相互作用，IGF-1是生長激素活性的一種公認的藥效動力學替代終點，也是生長激素有效性的主要生物標誌物。隆培促生長素(lonapegsomatropin)旨在作為一款LAGH療法，保留短效(每日注射)人生長激素的作用機制，包括對周邊組織的直接作用及通過刺激IGF-1產生對組織起到的間接作用並保持短效(每日注射)人生長激素的安全性、有效性及耐受性等特性，包括無免疫原性。

業 務

於2023年，中國PGHD的患病人數為3.4百萬例，意味著這是一個巨大市場，特別是因為缺乏方便及有效的人生長激素療法。目前可用於PGHD的治療手段為短效（每日注射）人生長激素療法或LAGH療法，經估算中國目前可用LAGH療法的每年平均治療費用為人民幣121,333元。根據弗若斯特沙利文的資料，中國的人生長激素市場規模從2018年至2023年幾乎增長了兩倍，且預計到2030年將持續增至人民幣286億元，自2023年起的年複合增長率為13.7%。根據弗若斯特沙利文的資料，自2018年至2023年，中國人生長激素市場規模的年複合增長率高於美國人生長激素市場規模。於2023年，中國在全球人生長激素市場佔據最大份額，超過美國，佔全球市場的34%。

市場對高價LAGH的接受度不斷提高，將推動治療模式向LAGH轉變，促進中國人生長激素藥物市場規模的自身增長。此外，隨著平均治療時間延長和患者滲透率的提高，中國人生長激素市場處於優勢並享有強勁的增長潛力。利好的政府舉措亦有望進一步推動中國人生長激素市場規模的增長。例如，國家衛生健康委員會於2019年9月印發《健康中國行動（2019-2030年）》，宣佈一項國家目標，即到2022年和2030年，5歲以下兒童生長遲緩率由2013年的8.1%降至分別低於7%及5%。

已在中國上市的治療PGHD的人生長激素療法多為短效（每日注射）人生長激素治療方案，現有療法為每日皮下注射人生長激素。然而，由於短效（每日注射）人生長激素的治療負擔以及所導致的低依從性和欠佳的治療效果，市場日益接納從短效（每日注射）人生長激素治療到LAGH療法的模式轉變。根據弗若斯特沙利文的資料，LAGH市場規模預計將繼續顯著增長，並將超過短效（每日注射）人生長激素市場規模。

如下表所概述，目前僅有一款LAGH療法在中國獲得上市批准，幾款LAGH療法目前正處於臨床開發階段。在中國唯一上市的LAGH及所有處於臨床開發階段的LAGH候選藥物中，隆培促生長素(lonapegsomatropin)為唯一一款在與短效（每日注射）人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中顯示出優效性及同等安全性的LAGH。此外，隆培促生長素(lonapegsomatropin)是唯一在體內釋放未經修飾的人生長激素的LAGH，其分子形式與腦垂體分泌的內源性生長激素相同，並保留了其原始的作用機制。這種療法不同於中國處於開發階段及／或已投入商用的其他LAGH療法，該等LAGH療法的活性成分為已經過修飾的蛋白或多肽，可能會改變人生長激素效價、其藥代動力學效果或藥效動力學效果、組織滲透和受體結合，並可能對藥物療效及安全性產生不良影響。

業 務

中國已上市的LAGH療法（截至最後實際可行日期）*

商標名稱	公司	劑型	開發方法	國家藥監局 批准時間	適應症
金賽增 ⁽¹⁾	金賽藥業	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	2014年	PGHD

中國處於臨床階段的在研LAGH療法（截至最後實際可行日期）*

研究性藥物	藥物劑型	開發方法	公司	全球現狀	中國現狀	日期**	適應症
隆培促生長素 (lonapegsomatropin)	暫時連接 人生長激素	未經修飾的 人生長激素	維昇 ⁽²⁾	已獲FDA及 EMA批准 ⁽³⁾	BLA	2024年3月7日	PGHD
Y型聚乙二醇化 生長激素	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	廈門特寶	尚未啟動	BLA	2024年1月11日	PGHD
Somapacitan-beco	附在白蛋白親 和標記物上 的突變 人生長激素	經修飾的 人生長激素	諾和諾德	已獲FDA及 EMA批准	BLA	2024年9月5日	PGHD
PEG-重組人生長激素	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	安徽安科	尚未啟動	3期	2017年11月23日	PGHD
Eftansomatropin GX-H9/TJ101	Hy-Fc (Fc融 合蛋白)	經修飾的 人生長激素	Genexine/ 天境生物	已完成 2期	BLA	2024年12月7日	PGHD
HSA-重組人生長激素	HSA/重組 人生長激素	經修飾的 人生長激素	優諾金	尚未啟動	3期	2024年5月22日	PGHD
QHRD211/ZHB111	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	千紅製藥	尚未啟動	2/3期	2024年8月13日	PGHD
AK2017	Fc融合蛋白	經修飾的 人生長激素	安徽安科	尚未啟動	2期	2023年12月27日	PGHD
F-899 (Fc融合蛋白)	Fc融合蛋白	經修飾的 人生長激素	億帆	尚未啟動	1期	2021年5月28日	不適用
GB08	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	科興製藥	尚未啟動	1期	2024年6月7日	PGHD

* 所有已上市及處於臨床階段的在研LAGH療法均已及／或正在通過與短效（每日注射）人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較進行研究。中國已上市LAGH的價格信息因地區不同而存在差異，同時取決於患者體重。目前尚無法獲得中國正在進行臨床開發的LAGH療法的價格信息。中國所有已上市及處於臨床階段的LAGH療法的給藥途徑均為注射形式。

** 指臨床試驗資料首次公開發佈的日期。

業 務

附註：

- (1) 於2023年，金賽增在中國的中位單價為人民幣3,500元／(1ml:54IU)。截至最後實際可行日期，金賽增尚未納入《國家醫保目錄》。
- (2) 維昇已獲得在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma擁有在中國（包括香港、澳門及台灣）境外開發、生產和商業化的權利。
- (3) 隆培促生長素(lonapegsomatropin)是第一款同時獲得FDA及EMA批准用於治療PGHD的每週一次的LAGH。

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

有關中國LAGH市場的詳情，請參閱「行業概覽－人生長激素－中國人生長激素市場格局」。

現有療法的局限性以及隆培促生長素(lonapegsomatropin)的潛在優勢

PGHD的現有療法是每日皮下注射人生長激素。經證明，短效（每日注射）人生長激素療法可促進兒童生長並改善兒童體內的代謝效應，包括減脂及改善心血管健康。然而，短效（每日注射）人生長激素要求患者（其中約93%為兒童）在多年治療過程中接受數千次注射。2021年的一項研究證實，每日給藥的負擔往往導致患者依從性低。根據弗若斯特沙利文的資料，82%的PGHD患者每週至少遺漏一次每日給藥。低依從性可能導致治療效果不佳。在另一項針對110名兒童的研究中，三分之二的患者平均每週遺漏一次以上的注射，與平均每週漏針不超過一次的患者相比，每週漏針超過一次的患者均觀察到生長效果不佳。

為克服現有療法相關的局限性，LAGH被引入，旨在減少注射次數，從而改善依從性及治療效果。由於LAGH在提高患者接受度、耐受性及治療靈活性方面比短效（每日注射）人生長激素具有潛在顯著優勢，預計LAGH將逐漸取代短效（每日注射）人生長激素作為治療PGHD的標準療法。儘管LAGH具有潛在顯著優勢，但LAGH的開發仍具有顯著的技術准入壁壘。在曾經處於臨床階段甚或已獲批准的近20款LAGH中，主要由於臨床試驗數據問題（包括注射部位脂肪萎縮率高、IGF-1水平的峰值及持續時間未達預期以及預計風險和收益比不令人滿意），多數未進入商業化階段，如使用聚乙二醇化人生長激素劑型的PHA-794428（由輝瑞開發）和NNC126-0083（由諾和諾德開發）及使用生長激素融合蛋白的TV-1106（由梯瓦開發）；而主要由於市場開發策略、成本考量及產品的競爭優劣勢等因素，部分雖進入商業化階段，但隨後撤市，如使用儲庫劑型的Nutropin Depot（由Genentech開發），且在全球範圍內，只有少數在與短效（每日注射）人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中證實具有非劣效性或優效性。由於技術限制，對安全有效的LAGH療法及長效技術尚存在需求。

業 務

憑藉靈活、多變及可靠的暫時連接技術(TransCon)，隆促生長素(lonapegsomatropin)是第一款用於治療PGHD的每週一次LAGH替代療法，分別於2021年8月25日及2022年1月12日獲FDA及EMA的上市批准。隆促生長素(lonapegsomatropin)基於暫時連接技術(TransCon)設計，這能夠延長半衰期，也因此實現了每週一次給藥方案及在血液中釋放未經修飾的人生長激素，其成分和內源性生長激素相同。中國唯一上市的LAGH及所有正在進行臨床開發的LAGH候選藥物（除隆促生長素(lonapegsomatropin)外）均使用經修飾的人生長激素研發。由於其獨特的特性，隆促生長素(lonapegsomatropin)保留了與內源性生長激素相同的作用機制及相同生理學分佈量。內源性生長激素具有雙重作用機制，通過將生長激素輸送至靶組織直接作用，及通過於肝臟局部產生的IGF-1間接作用（通過生長激素受體），然而經修飾的人生長激素通常會大幅改變其分子大小，從而改變了其與受體結合的親和力以及到達靶組織的能力，最終影響其療效。隆促生長素(lonapegsomatropin)的活性成分是釋放的內源性生長激素，其安全性已被臨床證實近40年。相較之下，經修飾的LAGH是一種新的活性藥物分子，除其臨床試驗外，先前概無任何臨床安全經驗。內源性生長激素在血液中釋放前，隆促生長素(lonapegsomatropin)以一款非活性前藥存在，因此，其不具生物活性且在注射部位皮下組織有良好的耐受性。相較之下，一些經修飾的LAGH由於高劑量以及注射部位活性分子長時間的暴露，出現了嚴重的注射部位反應甚或出現脂肪萎縮。由於隆促生長素(lonapegsomatropin)的設計優點，在全球及中國3期陽性藥物對照及平行組試驗比較中，其已證明較短效（每日注射）人生長激素更具有優效性，且亦表現出與短效（每日注射）人生長激素相似的安全性。此外，隆促生長素(lonapegsomatropin)與自動注射裝置配合使用，可實現注射簡易、隱藏針頭、注射量小及6個月室溫儲存等特點，這些特點均可顯著改善患者注射體驗及依從性，有助我們形成競爭優勢。憑藉隆促生長素(lonapegsomatropin)的差異性設計特點，我們可以通過降低患者的注射次數需求，同時利用未經修飾的短效（每日注射）人生長激素產品建立的安全性及有效性數據庫，於中國推出每週一次長效人生長激素替代療法，滿足對生長激素療法的醫療需求。有關人生長激素開發的詳情，請參閱「行業概覽－人生長激素－中國人生長激素市場規模」及「行業概覽－人生長激素－中國人生長激素市場格局」。

業 務

臨床結果概要

下表載列核心產品的主要臨床研究概況：

試驗	主辦方／ 受試者／試驗狀態	主要終點	次要終點	試驗主要概況
3期中國關鍵性試驗* (2020年1月－2022年4月) (NCT04326374) (治療期52週)	- 本公司 - 兒童生長激素缺乏症患者 - 已完成	於52週時的AHV，且進行一次非劣效性分析，以比較兩個治療組之間的差異。若非劣效性成立，則再開展優效性檢驗	52週內的AHV、52週內身高標準差評分以及較基線的變化、IGF-1/IGF-1標準差評分以及較基線的變化，及IGF-1標準差評分正常化 安全性終點：不良反應、局部耐受性、血糖代謝參數和血脂參數、激素水平、其他血液學和生化血液參數、心電圖、生命體徵、骨齡 群體藥代動力學／藥效動力學	154位青春前期兒童生長激素缺乏症初治患者入組試驗。已完成3期關鍵性試驗的結果顯示每週一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)在主要終點(52週AHV)上較每日一次人生長激素具有非劣效性及優效性。隆培促生長素(lonapegsomatropin)於52週的經調整ANCOVA的最小二乘平均AHV為10.66厘米／年，而短效(每日注射)人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。估計治療差異為0.91厘米／年，95%置信區間為0.37至1.45厘米／年。
3期heIGH試驗(關鍵性試驗) (2016年12月－2019年1月) (NCT02781727) (治療期52週)	- Ascendis Pharma - 兒童生長激素缺乏症患者 - 已完成	於52週時的AHV，且進行一次非劣效性分析，以比較兩個治療組之間的差異。若非劣效性成立，則再開展優效性檢驗	後續訪視時的AHV、身高標準差評分變化、血清IGF-1和IGFBP-3、IGF-1標準差評分及IGF-1標準差評分正常化、IGFBP-3標準差評分 安全性終點：不良反應、臨床實驗室調查、生命體徵、心電圖、骨齡 藥代動力學／藥效動力學終點	來自15個國家73個研究中心的161位兒童生長激素缺乏症初治受試者入組試驗。試驗達到AHV方面的非劣效性主要目標，並進一步表明，在兒童生長激素缺乏症初治患者中，隆培促生長素(lonapegsomatropin)較短效(每日注射)生長激素更優效，且安全性相似。(Paul S. Thornton, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106(11): 3184-3195)
3期heIGH試驗(轉變試驗) (2017年11月－2019年3月) (NCT03305016) (治療期26週)	- Ascendis Pharma - 兒童生長激素缺乏症患者 - 已完成	安全性終點：不良反應、局部耐受性、抗體、IGF-1標準差評分>2.0、經確認>3.0、HbA1c和血脂、激素水平、其他血液學和化學參數、生命體徵	於每週使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的26週療效終點包括下列各項：AHV、ΔHSDS、IGF-1標準差評分、IGFBP-3標準差評分 藥代動力學／藥效動力學終點 其他	來自4個國家28個研究中心的146位兒童生長激素缺乏症患者(其中143位經過短效(每日注射)生長激素治療)入組試驗。隆培促生長素(lonapegsomatropin)在各個年齡段和有既往治療史的患者中取得符合預期的治療效果。改用隆培促生長素(lonapegsomatropin)的不良反應特徵與短效(每日注射)生長激素療法相似。(Aristides K Maniatis, et al. Horm Res Paediatr 2022;95:233-243)
3期enliGHten試驗(長期擴展試驗) (2017年12月－2023年2月) (NCT03344458) (治療期長達4年)	- Ascendis Pharma - 兒童生長激素缺乏症患者 - 已完成	長期安全性：不良反應、抗體、IGF-1標準差評分>2.0、經確認>3.0、HbA1c和血脂、激素水平、其他血液學和化學參數、生命體徵	長期療效終點： • AHV • ΔHSDS • IGF-1標準差評分為0到+2.0的受試者比例 • IGF-1標準差評分 • IGF-1標準差評分 • IGFBP-3標準差評分 患者報告結同 藥效動力學終點	幾乎所有完成heIGH試驗或enliGH試驗的受試者均已轉入enliGHten試驗接受長期擴展研究。美國受試者在提供自動注射器的條件下轉而使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)自動注射器。長期數據顯示，隆培促生長素(lonapegsomatropin)仍然安全且耐受性良好，身高標準差評分在治療的第二年持續改善，骨齡沒有過度增長。(Aristides K Maniatis, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(7):e2680-e2689)

附註： * 我們於2018年11月自Ascendis Pharma授權引入隆培促生長素(lonapegsomatropin)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在三個3期項目中對300多位兒童生長激素缺乏症患者進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)研究。在中國對健康成人進行初步安全性或耐受性評估的1期試驗及進行概念驗證研究的2期試驗已獲國家藥監局豁免。

業 務

於2020年1月至2022年4月維昇藥業已完成兒童(3歲至17歲)生長激素缺乏症患者3期關鍵性試驗

我們在中國進行了將隆促生長素(lonapegsomatropin)用於PGHD的3期關鍵性試驗。該項試驗旨在評估與現有療法短效(每日注射)人生長激素相比，隆促生長素(lonapegsomatropin)用於未接受過治療且患有生長激素缺乏症的青春期前兒童受試者中的有效性、群體藥代動力學效果、安全性及耐受性，以支持向國家藥監局提交用於PGHD的隆促生長素(lonapegsomatropin)的BLA。我們於2020年1月在中國隨機入組了首位患者，於2021年3月完成了目標患者入組，並於2022年4月完成該項試驗。

研究設計。3期關鍵性試驗是一項多中心、隨機、開放標籤、陽性藥物對照的試驗，已入組154位並治療了153位*未接受過治療的青春期前兒童生長激素缺乏症患者。主要入選標準包括(i)青春期前兒童生長激素缺乏症患者(單獨的或作為多種垂體激素缺乏症的一部分)，處於Tanner 1階段，年齡在3歲至17歲；(ii)根據中國2005年標準，身高受損，定義為身高低於相同生理年齡、同性別正常兒童平均身高參考值2.0個標準差；(iii)體質指數在相同骨齡、同性別正常兒童體質指數均值的 ± 2.0 個標準差範圍內；(iv)骨齡比生理年齡至少小六個月；及(v)根據中心檢驗室的參考值，IGF-1基線水平較相同年齡同性別正常兒童IGF-1水平平均水準至少低1.0個標準差。主要排除標準包括(i)患兒體重不足12kg；(ii)曾接受過重組人生長激素或IGF-1治療；及(iii)篩檢時經腦鞍部核磁共振掃描證實患兒顱內過去曾或目前正有腫瘤生長。在這153位隨機給藥的受試者中，1位受試者因研究人員判斷與隆促生長素(lonapegsomatropin)無關的不良事件而退出研究，1位受試者自願退出，結果共有151位受試者完成了試驗。

研究處置概要

	隆促生長素 (lonapegsomatropin) (N=101) n (%)	每日重組 人生長激素 (N=53) n (%)	總計 (N=154) n (%)
隨機給藥受試者人數	100 (99.0)	53 (100)	153 (99.4)
研究完成狀態			
已完成	98 (97.0)	53 (100)	151 (98.1)
已終止	3 (3.0)	0	3 (1.9)
不良事件	1 (1.0)	0	1 (0.6)

業 務

	隆培促生長素 (lonapegsomatropin) (N=101) n (%)	每日重組 人生長激素 (N=53) n (%)	總計 (N=154) n (%)
失訪	0	0	0
醫生決定	0	0	0
申辦方終止試驗中心	0	0	0
申辦方終止研究	0	0	0
父母或監護人要求受試者			
退出研究*	1 (1.0)	0	1 (0.6)
受試者退出	0	0	0
療效不足	0	0	0
自願退出	1 (1.0)	0	1 (0.6)

* 一名兒童在接受治療前因與臨床試驗無關的原因而退出試驗。

受試者按 2:1 的比例隨機分為兩個治療組，即每週注射一次隆培促生長素(lonapegsomatropin) (0.24mg/kg/週) 治療組及每日注射重組人生長激素(Norditropin®) (34µg/kg/天，相當於0.24mg/kg/週) 治療組。該試驗的主要終點是證明與短效(每日注射) 人生長激素相比，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在52週AHV上的非劣效性及(倘達到主要終點) 優效性。該試驗的次要終點是評估隆培促生長素(lonapegsomatropin)在患有生長激素缺乏症的兒童受試者中的安全性、耐受性、群體藥代動力學效果及藥效動力學效果。基於隆培促生長素(lonapegsomatropin)的低免疫原性(可由其作用機制支持及全球試驗證明)，於中國3期關鍵性試驗中並未評估免疫原性。

豁免了個體的藥代動力學研究。此項3期關鍵性試驗研究設計的獨特之處在於豁免了試驗方案中的個體藥代動力學研究，並引入群體藥代動力學作為次要終點，以研究接受每週注射一次隆培促生長素(lonapegsomatropin)的研究組內人生長激素濃度。由於具備採樣稀疏、採樣時間靈活、可計算異構數據及可識別可變性來源的潛力，群體藥代動力學已成為一種流行的方法，特別是在兒童中。本設計使我們能夠利用從不同兒童受試者中收集的藥代動力學數據，並以數學模型模擬藥代動力學效果。

業 務

有效性結果。已完成3期關鍵性試驗的結果顯示每週一次隆促生長素(lonapegsomatropin)在主要終點(52週AHV)上較每日一次人生長激素具有非劣效性及優效性。隆促生長素(lonapegsomatropin)於52週的經調整ANCOVA的最小二乘平均AHV為10.66厘米／年，而短效(每日注射)人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。估計治療差異為0.91厘米／年，95%置信區間為0.37至1.45厘米／年。從13週(含)開始，治療差異達到身高標準差評分較基線變化(Δ 身高標準差評分)的統計學顯著差異。多項預先指定的敏感性分析已完成，並鞏固了該等結果的穩健性。

52週主要療效終點

	隆促生長素 (lonapegsomatropin) (N=100)	每日重組 人生長激素 (N=53)
AHV(厘米／年)		
最小二乘均值(標準誤差)	10.66 (0.22)	9.75 (0.26)
最小二乘均值差異(標準誤差)	0.91 (0.28)	
差異(95%的置信區間)	(0.37, 1.45)	
P值	0.0010	

隆促生長素(lonapegsomatropin)組於52週時的身高標準差評分較基線增加了1.01，短效(每日注射)人生長激素組則增加了0.83，p值為0.0015，且從13週(含)開始，身高標準差評分較基線變化(Δ 身高標準差評分)的統計學顯著差異在隆促生長素(lonapegsomatropin)組中得到證實。該等結果與Ascendis Pharma進行的支持FDA及EMA批准的隆促生長素(lonapegsomatropin)全球3期項目的有效性結果一致。

52週身高標準差評分改善

	隆促生長素 (lonapegsomatropin) (N=100)	每日重組 人生長激素 (N=53)
較基線的身高標準差評分變化		
最小二乘均值(標準誤差)	1.01 (0.04)	0.83 (0.05)
P值	0.0015	

結果顯示，於52週內，隆促生長素(lonapegsomatropin)及短效(每日注射)人生長激素的平均IGF-1標準差評分均在正常範圍內普遍增加，而隆促生長素(lonapegsomatropin)的平均IGF-1標準差評分相對高於短效(每日注射)人生長激素(於52週內為0.76至1.45對比-0.3至0.3)，這似乎與隆促生長素(lonapegsomatropin)相較於短效(每日注射)人生長激素所觀察到的優效性結果一致。

業 務

受試者52週內的平均IGF-1標準差評分

	隆培促生長素 (lonapegsomatropin) (N=100)	每日重組 人生長激素 (N=53)
最小二乘均值 (標準誤差)		
平均IGF-1標準差評分		
5週	0.76 (0.12)	-0.27 (0.15)
13週	1.52 (0.10)	-0.03 (0.12)
26週	1.31 (0.12)	0.09 (0.14)
39週	-0.11 (0.10)	0.30 (0.13)
52週	1.45 (0.14)	0.17 (0.16)

安全性及耐受性結果。結果表明，隆培促生長素(lonapegsomatropin)總體安全且耐受性良好，不良事件與使用短效（每日注射）人生長激素療法所觀察到的類型及頻次一致，且試驗組之間具有可比性。隆培促生長素(lonapegsomatropin)組與每日重組人生長激素組之間的不良事件發生率相似（98.0%對比94.3%）。大多數治療後出現的不良事件為輕度（總計88.2%）至中度（總計7.2%），隆培促生長素(lonapegsomatropin)組僅發生2例嚴重不良事件（支氣管炎和細菌性扁桃體炎）。研究人員判斷該2例嚴重不良事件均與隆培促生長素(lonapegsomatropin)無關。在使用隆培促生長素(lonapegsomatropin)或短效（每日注射）人生長激素的患者中發生的最常見不良事件為上呼吸道感染。報告的嚴重不良事件及與隆培促生長素(lonapegsomatropin)及短效（每日注射）人生長激素有關的嚴重不良事件並不常見，且各試驗組之間的情況類似。兩位患者出現了導致停用隆培促生長素(lonapegsomatropin)的不良事件，但據研究人員判斷，僅有一位患者（皮下膿瘍）可能與隆培促生長素(lonapegsomatropin)有關。兩組均無死亡報告。因此，我們認為，發生嚴重不良事件不會對核心產品的臨床開發和未來商業化產生重大不利影響。在整個試驗過程中，血糖大致穩定，且兩組均保持在正常範圍內。其他實驗室參數於試驗組之間亦類似。此項中國3期關鍵性試驗的安全性及耐受性結果與支持其FDA及EMA批准的隆培促生長素(lonapegsomatropin)全球3期項目的安全性及耐受性結果一致。

治療後出現的不良事件總體概述

	隆培促生長素 (lonapegsomatropin) (N=100) n (%)	每日重組 人生長激素 (N=53) n (%)	總計 (N=153) n (%)
治療後出現的不良事件	98 (98.0)	50 (94.3)	148 (96.7)
輕度	89 (89.0)	46 (86.8)	135 (88.2)
中度	7 (7.0)	4 (7.5)	11 (7.2)
嚴重	2 (2.0)	0	2 (1.3)

業 務

未來臨床開發計劃

根據相關獨家許可協議，我們能夠選擇在中國（包括香港、澳門及台灣）開發隆培促生長素(lonapegsomatropin)所針對的適應症。因此，除了快速推進三款候選藥物的臨床開發外，我們將進一步開發我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)以覆蓋更多可能適合人生長激素治療的適應症，包括特發性矮小症等其他兒科病理性矮小症。正如下文所詳細討論的，我們擬開展一項多中心、隨機、開放標籤、陽性藥物對照、平行組2b/3期試驗，以考查核心產品在患有特發性矮小症的兒童中的有效性和安全性，並持續更新試驗方案。

特發性矮小症被定義為一種身高較同年齡、性別及人群的相應平均身高低兩個標準差以上且無潛在疾病跡象的病症。患有特發性矮小症的兒童佔矮小症患者的約38.8%，表明大多數患者需要非傳統使用人生長激素。鑒於該情況，我們計劃於中國內地進行一項2b/3期試驗，對我們的核心產品隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於治療特發性矮小症進行研究。該試驗的目的將為評估核心產品對促進患有特發性矮小症兒童生長產生的效果及其安全性，以支持特發性矮小症適應症的應用。計劃將2b/3期試驗設計為一項多中心、隨機、開放標籤、陽性藥物對照及平行組試驗，無縫整合劑量探索及療效驗證階段，旨在有效確定後續3期療效評估的最佳劑量。於特發性矮小症2b/3期試驗中，本地生產的隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物製劑將被用作研究性藥物產品。我們計劃於[編纂]完成後籌備研究設計、制定研究方案概要、生產用於臨床試驗的研究性藥物產品、進行必要的CMC及非臨床研究，並申請與國家藥監局進行IND前溝通。

許可、權利及義務

我們擁有在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化隆培促生長素(lonapegsomatropin)的獨家權利，且無須繳納任何特許權使用費。有關我們與Ascendis Pharma訂立的獨家許可安排的詳情，請參閱「一 合作 — 與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

我們的研發工作

自授權引入隆培促生長素(lonapegsomatropin)以來，我們一直是中國臨床研究的獨家申辦方並始終負責中國的臨床開發進程。如下文進一步披露，我們全權負責在中國開發隆培促生長素(lonapegsomatropin)的以下方面的研發活動：(i) IND準備；(ii) IND前溝通及IND批准；(iii)研究中心篩選試驗準備；(iv)臨床試驗人員培訓；(v)醫學審核及數據管理；(vi)統計管理；(vii)患者入組；及(viii) BLA準備，並在對臨床研究中心的監督以及外部供應商的協調方面具有獨家控制權。我們擁有開發隆培促生長素(lonapegsomatropin)所需的研究專業知識或獲得該等研究專業知識的途徑，包括臨床科學、監管、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計學及醫學事務等方面。

業 務

於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，我們在開發用於治療PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)方面產生的研發開支分別為人民幣106.2百萬元、人民幣28.7百萬元及人民幣24.4百萬元，分別佔我們同期研究及開發成本總額的59.1%、49.8%及41.4%。詳情請參閱「財務資料」。我們預期將就下文所討論的未來研發工作產生額外成本及開支。

於往績記錄期間，我們向Ascendis Pharma採購研發諮詢服務，該等服務主要用於藥物警戒及生物統計（包括數據分析的統計編程和統計分析），以及監管策略建議及文件支持，以準備我們向國家藥監局提交的進口BLA申報材料，而據弗若斯特沙利文告知，此符合行業慣例。於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，Ascendis Pharma就隆培促生長素(lonapegsomatropin)提供的研發諮詢服務金額分別為人民幣7.0百萬元、人民幣6.3百萬元及人民幣5.3百萬元。

IND準備

在收到Ascendis Pharma的相關臨床數據後，我們審核了隆培促生長素(lonapegsomatropin)全球試驗產生的所有數據，並快速開始準備在中國啟動臨床活動。我們結合特定疾病流行病學、疾病特徵、國內臨床實踐以及中國人生長激素市場現狀，制定了研究方案。

為確保合理科學研究的順利開展及運作，我們成立了一個由關鍵意見領袖、海外臨床專業專家及生物統計學家組成的指導委員會。指導委員會有三名研究人員，包括於華南科技大學同濟醫學院附屬同濟醫院擔任多個職位的羅小平教授、來自浙江大學醫學院附屬兒童醫院的傅君芬教授以及來自北京兒童醫院的鞏純秀教授。來自中日友好醫院的孫瑞華教授及來自英國倫敦的Martin O. Savage教授分別擔任指導委員會的生物統計學專家及顧問。自2019年1月至3月，我們的研發團隊與關鍵意見領袖舉行了多次會議，以優化隆培促生長素(lonapegsomatropin)的研究設計。該研究設計已同時考慮(i)科學原理（如作用機制、臨床前數據、可用的全球臨床數據及發展機遇）；以及(ii)中國的市場機遇（如隆培促生長素(lonapegsomatropin)的目標患者群體、產品定位及競爭格局）。

IND前溝通及IND批准

2019年4月1日，我們與藥審中心進行了IND前溝通，並徵求其對我們研究設計的意見，包括患者入組的規模，選擇進行群體藥代動力學研究，請求豁免個體藥代動力學研究及免疫原性試驗，以及在中國選擇將隆培促生長素(lonapegsomatropin)直接推進到針對兒童生長激素缺乏症患者的3期關鍵性試驗（無需展開1期試驗對健康成人

業 務

進行初步安全性及耐受性評估或在2期試驗進行概念驗證研究)。該直接推進是基於Ascendis Pharma於隆促生長素(lonapegsomatropin)的全球臨床試驗所產生的臨床數據。為了支持我們請求豁免個體藥代動力學研究的提議，我們從一項Ascendis Pharma開展的1期臨床試驗中分析得到亞裔人群的生物等效性，並在IND前溝通中表明在亞裔人群和非亞裔人群中並沒有觀察到藥代動力學效果的差異。於IND前溝通期間，藥審中心亦接受豁免免疫原性試驗。經過與藥審中心的數輪溝通，我們考慮了藥審中心的所有建議並於2019年7月提交了IND申請，該申請於2019年8月9日獲國家藥監局受理。2019年10月25日，國家藥監局批准了我們對於隆促生長素(lonapegsomatropin)擬定的臨床開發計劃和3期關鍵性試驗的試驗設計IND申請且沒有負面反饋。

研究中心篩選試驗準備

我們進行了多項與試驗準備和研究中心篩選有關的活動，包括：

- 制定和批准試驗相關文件，包括但不限於最終方案、知情同意書、病例報告表；
- 評估研究行為的潛在挑戰和風險以及其他醫學考慮因素；
- 制定運營戰略，包括入組戰略；
- 評估研究中心可行性並編製向中國人類遺傳資源管理辦公室提交的相關材料；及
- 確保所有研究準備工作（包括研究性藥物和臨床用品）在隨機入組首位患者前已準備就緒。

憑藉在內分泌學領域的洞見及專業知識，我們設法獲得了中國人類遺傳資源管理辦公室的批准，並以有效的方式及創記錄的速度完成了臨床研究中心啟動工作：2019年11月26日（在獲得IND批准的31天後），我們獲得了中國人類遺傳資源管理辦公室開展3期關鍵性試驗的批准。隨後於2019年12月23日，我們完成了首個臨床研究中心的啟動工作。總體而言，我們為3期關鍵性試驗共委聘17個獲得GCP認證的兒童內分泌學研究中心。

業 務

臨床試驗人員培訓

為了順利、高質量地完成3期關鍵性試驗，我們針對該3期關鍵性試驗所使用的設備設計了系統的培訓計劃，包括：

- 測量患者身高的人體測量儀，用於評估本試驗的主要終點（52週AHV）；
- 電子數據採集（「EDC」）系統，以電子格式收集臨床數據；
- 交互式響應技術（「IRT」），自動隨機入組患者、自動分配試劑盒、自動供應藥物及自動管理庫存；
- 採集血樣的中心實驗室系統；及
- 測量骨齡的中心影像系統。

我們還在每個臨床研究中心的中心啟動訪視中對研究人員及助理研究人員進行了培訓。

醫學審核及數據管理

我們制定了一項全面的醫學審核及數據管理計劃，包括以下內容：

- **每月醫學數據審核。**我們的醫療和臨床開發團隊與CRO每月審查一次醫學數據，結合研究方案分析受試者的入組情況、入選和排除標準、隨訪信息及安全性信息。3期關鍵性試驗採用Medidata的Rave EDC系統在研究中心收集臨床試驗數據。指定的研究中心員工使用具有電子認證的單一數據輸入將數據從源文件輸入到電子病例報告表（「eCRF」）。一般而言，查詢是使用電子數據查詢系統發送給研究中心，該系統對指定的研究中心員工所做的校正進行自動審計跟蹤。實驗室數據將在中心實驗室本身的系統上傳且數據將定期進行傳輸。輸入和保存數據後，會進行多種邏輯核查以確保所收集數據的準確性、完整性及有效性。根據我們的標準，關鍵安全性及療效（關鍵）變量要求100%的質量控制（「QC」）檢查及0%的錯誤率。在試驗期間，我們持續審核CRO提供的數據錄入服務的質量，包括進度報告、數據錄入率、源數據驗證（「SDV」）率、開放查詢率、缺失的頁碼、醫學編碼的正確性、外部數據傳輸、安全性數據與藥物警戒數據庫的一致性。

業 務

- **數據監測及數據試運行。**為確保數據錄入的質量及盡早發現任何安全性和試驗過程中的信號，我們已分別在患者入組20%及50%時完成了兩輪數據監測，且在患者分別入組80%、100%、100%及100%後及數據庫鎖定前每三個月進行數據試運行，分別於2021年3月8日、2021年6月4日、2021年9月6日及2021年12月6日進行四輪數據試運行。於數據監測及數據試運行過程中，概無發現任何有關數據質量或錄入的重大問題。
- **實時溝通不良事件。**我們的臨床運營團隊及時與CRO溝通臨床試驗中的不良事件。我們的臨床運營團隊和醫療團隊討論不良事件的類型，及時按照運營流程完成報告，並分析不良事件的嚴重程度及其與隆促生長素(lonapegsomatropin)的相關性。對於報告的嚴重不良事件，CRO藥物警戒人員和醫學負責人以及我們的臨床運營團隊向研究人員作出問詢。研究人員隨後填寫隨訪報告表格，記錄受試者的隨訪信息。
- **實時溝通偏離方案的案例。**我們的醫療和臨床開發團隊主導了隆促生長素(lonapegsomatropin)臨床研究方案的執行及方案修訂、管理CRO的整體運營和報告，並為CRO的日常工作和開發提供指導。我們的醫療和臨床開發團隊及時與CRO溝通，對偏離方案的案例進行討論，分析每個案例的原因和解決方案，並向臨床主管和主要研究者提供反饋，以避免此類事件再次發生。

統計管理

在Ascendis Pharma的支持下，我們成立了專門的團隊負責研究的統計分析。療效分析（包括主要終點的主要療效分析）乃基於意向治療群體展開。主要終點的敏感性分析乃基於符合研究方案群體展開，且符合研究方案群體乃根據實際提供的治療方案分析。隆促生長素(lonapegsomatropin)於52週時的AHV較短效（每日注射）人生長激素具有非劣效性，非劣效界值為2.0厘米／年。一旦確定了AHV的非劣效性，隨後即進行優效假設檢驗。對於主要療效分析，已計算兩個治療組之間最小二乘均值的差異（即隆促生長素(lonapegsomatropin)治療組的52週AHV減去短效（每日注射）人生長激素治療組的AHV）的雙側95%區間。已完成3期關鍵性試驗的結果顯示每週一次隆促生長素(lonapegsomatropin)在主要終點（52週AHV）上較每日一次人生長激素具有非劣效性及優效性。

業 務

患者入組

2020年1月，我們在中國隨機入組了首位患者參加3期關鍵性試驗。2020年初，中國為應對COVID-19疫情，關閉了兒科門診，患者入組工作因此被暫時擱置至少四個月。在醫院於2020年4月重新運營後，我們利用我們強大的研究中心合作和臨床開發能力，在36天內完成了當時選定的其餘9個中心的啟動工作，展示了強大的執行效率。自2020年10月起，我們已實施策略以實現患者入組目標，包括增加新的中心、改善研究中心篩選流程、高效獲得中國人類遺傳資源管理辦公室的批准及完成中心啟動活動。儘管遭遇了COVID-19疫情導致的中斷及臨床研究中心的封鎖，我們依然於2021年3月31日按照原目標時間表完成了隆培促生長素(lonapegsomatropin) 3期關鍵性試驗的患者入組，且我們的臨床試驗並無任何提前終止或暫停，這突顯我們的管理層及臨床研發團隊強大的執行能力。

試驗完成

我們開展了多項與臨床試驗執行相關的研發活動，包括但不限於臨床試驗人員培訓；研究中心啟動、管理及監測；醫療及安全監測；數據管理；藥物警戒；質量保證以及臨床數據收集及供應商管理。我們於2022年4月獨立完成了核心產品的3期關鍵性試驗。

數據分析及臨床研究報告 (主要CSR及群體藥代動力學／藥效動力學報告)

在3期關鍵性試驗完成後，我們開展了與臨床試驗數據分析、數據報告及臨床研究報告(「CSR」)編製相關的多項研發活動，包括但不限於臨床數據清理、臨床數據核對、臨床數據庫鎖定、統計分析、數據解讀及CSR編製。繼2022年4月29日實現臨床數據鎖定後，在3期關鍵性試驗完成後的一個月內(當地市場表現最佳)，遵照人用藥品註冊技術要求國際協調理事會(「ICH」)發佈的ICH E3臨床研究報告的結構和內容－科學指南(「ICH E3指南」)及當地法規，我們進行了統計分析及數據解讀，並起草了CSR。根據藥審中心及倫理委員會批准的3期中國研究設計，我們編製了兩份CSR，以納入中國患有PGHD人群的主要臨床研究結果(「主要CSR」)及群體藥代動力學及藥效動力學分析結果(「群體藥代動力學／藥效動力學報告」)。群體藥代動力學／藥效動力學報告旨在根據傳統的全球群體藥代動力學模型來描述藥代動力學效果及藥效動力學效果。在對2022年4月最後一位患者的最後一次訪視期間採集的血樣本進行檢測後，3期關鍵性試驗的藥代動力學樣本分析於2022年4月底前結束。隨後，所有藥代動力學數據均轉移至第三方機構進行藥代動力學及藥效動力學建模及分析。主要CSR為一份完整的綜合報告，根據ICH E3指南，其將臨床及統計描述、演示及分析合併為一份文件，並在正文中或末尾加入表格、圖表及附錄。群體藥代動力學／藥效動力學報告及主要CSR分別於2022年11月17日及2023年3月29日完成。

業 務

鑒於上述情況，國家藥監局同意豁免在中國進行個體1期藥代動力學研究及2期研究（概念驗證）的要求，並確認包括群體藥代動力學及藥效動力學在內的确證性3期研究在中國註冊程序中的充分性。核心產品的研發過程快於行業內的正常水平。藥物開發過程通常在臨床前及臨床數據的支持下從一個階段發展至另一個階段。即使是海外進口藥品，中國監管部門通常亦要求進行獨立的1期藥代動力學研究及3期研究以進行註冊。然而，考慮到核心產品的整體研發工作，我們已設法加快該進程。

BLA申報材料製備

ICH和國家藥監局要求持續整合BLA申報材料，據此，我們基於全球和本地研究數據按四個類別編製了大量文件，包括臨床文件、非臨床文件、CMC文件及行政文件。BLA適用於已在海外獲批及商業化上市的進口藥品。根據在領域內發揮關鍵作用的國際公認指導原則ICH M4E人用藥物註冊通用技術文檔：有效性部分（「ICH M4E(R2)指導原則」），如果該藥物已經上市，則應將可獲得的上市後數據（包括安全性報告）進行總結。《新藥臨床安全性評價技術指導原則》亦提及就其他臨床安全性原則參考ICH M4E(R2)指導原則的必要性。

根據該指導原則，我們決定將與向FDA提交的截至2023年8月25日最新全球安全性報告相符的全球安全性數據納入BLA申報材料，原因如下：(i)中國的BLA備案申報材料應載入最新、最準確的數據；及(ii)此為可惠及中國PGHD人群的負責任及道德的方式。這需要額外的時間進行數據收集、分析和比較，以確保在2023年8月25日（最新定期安全性報告的資料收集截止日期）之後納入準確且全面的數據。自2023年11月以來，我們根據全球安全性數據更新了BLA申報材料，並於2024年1月完成了該更新。

與國家藥監局進行的重要溝通及提交BLA

3期關鍵性試驗完成前的重要溝通

2019年4月1日，我們開始與國家藥監局進行IND前溝通，徵求國家藥監局對我們研究設計的意見。有關IND前溝通的詳情，請參閱「我們的藥物產品管線－隆培促生長素(lonapegsomatropin)－用於治療PGHD的長效人生長激素替代療法－我們的研發工作－IND前溝通及IND批准」。我們並未收到國家藥監局有關我們擬定試驗設計的任何負面反饋。

業 務

2019年8月9日，我們的IND申請獲國家藥監局受理。隨後我們於2019年10月25日獲得國家藥監局的IND批准，直接將隆培促生長素(lonapegsomatropin)推進到用於兒童生長激素缺乏症患者的3期關鍵性試驗。

3期關鍵性試驗完成後的重要溝通

於2023年3月31日，我們通過藥物臨床試驗登記與信息公示平台（據我們的中國法律顧問告知，這是由藥審中心（國家藥監局的下屬機構，其職能包括藥物臨床試驗與藥品上市許可申請的受理和技術審評）運營的官方試驗登記與公示平台）向國家藥監局通報我們的3期關鍵性試驗的完成狀態及結果摘要。隨後於2023年4月4日，該平台上的試驗狀態顯示為「已完成」，據我們的中國法律顧問告知，這表明藥審中心已審查我們提交的材料，並同意將我們的3期關鍵性試驗狀態顯示為「已完成」，以供公眾審查。

3期關鍵性試驗完成後，我們根據《藥物研發與技術審評溝通交流管理辦法》與國家藥監局進行了以下正式溝通。

根據該等辦法，擬為治療用生物製品提交BLA的公司（「BLA申請人」），原則上須向國家藥監局藥審中心提交溝通申請，與監管機關討論現有研究數據是否滿足提交BLA的技術要求。國家藥監局藥審中心在收到申請後，需進行雙重審查：首先初步核實申請中的資料是否符合要求，隨後對收到的文件進行完整審查。國家藥監局藥審中心將安排與申請人的溝通會議，除非其已提供書面答覆或申請人所提出的問題已得到解決。由於隆培促生長素(lonapegsomatropin)符合上述措施中定義的治療用生物製品，我們已完成詳情載列如下的所需溝通流程。

2023年5月31日，我們向國家藥監局藥審中心提交了正式的溝通交流申請文件，就（其中包括）於中國開展用於治療PGHD的核心產品的3期關鍵性試驗的完成情況及核准提交BLA相關事宜徵求國家藥監局的意見。

2023年6月19日，我們收到了國家藥監局藥審中心的正式書面答覆，確認(i)核心產品的3期關鍵性試驗已完成；(ii)試驗的主要終點顯示：(a)就52週AHV而言較短效（每日注射）人生長激素具有優效性，這與全球臨床試驗結果一致；及(b)安全性與每日生長激素產品相似；及(iii)基於所提供數據，國家藥監局藥審中心同意我們繼續提交用於治療PGHD的核心產品的BLA。

業 務

向國家藥監局提交BLA

我們於2024年1月18日向國家藥監局提交用於治療PGHD的核心產品的BLA，之後我們應國家藥監局藥審中心的要求提交補充行政材料，BLA隨後於2024年3月7日獲國家藥監局受理。於2022年4月完成核心產品的中國3期關鍵性試驗後，我們將向國家藥監局提交BLA的時間推遲至2024年1月，主要是由於以下原因：(i)我們觀察到將Ascendis Pharma最新定期安全性報告中的全球安全性數據（資料收集截止日期為2023年8月25日）納入我們向國家藥監局提交的BLA申報材料中的必要性，我們認為這將使我們與國際慣例及國內指南保持一致，並可推動BLA審批流程。詳情請參閱「我們的藥物產品管線－隆培促生長素(lonapegsomatropin)－用於治療PGHD的長效人生長激素替代療法－我們的研發工作－BLA申報材料製備」；(ii)為確保符合獲藥審中心及倫理委員會批准的我們核心產品的中國3期研究設計，我們已於2022年11月進行並完成群體藥代動力學及藥效動力學分析；及(iii)鑒於市況嚴峻，我們於2023年第一季度啟動重組並減少員工人數，這暫時延遲了我們提交BLA的工作流。

我們並不知悉任何可能對我們於中國開發用於治療PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin)產生不利影響的法律申索或訴訟。截至最後實際可行日期，我們尚未收到有關我們於中國開展隆培促生長素(lonapegsomatropin)臨床開發計劃的監管審查或批准流程的反對意見。

BLA批准分析

考慮到以下因素，我們預計核心產品會在2025年下半年獲得用於治療PGHD的BLA批准，且我們合理相信，在核心產品於中國獲得BLA批准之前，國家藥監局不太可能要求進行額外的臨床試驗：

- 核心產品預計於2025年下半年獲得BLA批准，符合當前行業慣例。據弗若斯特沙利文告知，根據國家藥監局的歷史數據，自2020年以來，3.1類生物製品新藥（已獲准在境外上市但尚未在中國獲批）自收到國家藥監局的上市申請受理通知到獲得國家藥監局的新藥批准的平均時間約為445天（對於與我們情況類似的全新申請（不包括增加新適應症的申請））及376天（對於包括增加新適應症在內的申請）。此外，如涉及額外的樣品測試和規格驗證工作，則藥審中心審查所需時間可能會根據相關規定額外延長最多90個工作日。2024年3月7日，用於治療PGHD的核心產品BLA申請（3.1類生物製品新藥申請）已獲國家藥監局受理，2024年10月11日，我們收到藥審中心要求提供補充資料的通知，其中並未要求提供補充臨床數據，且我們於2025年1月向藥審中心如期提交該補充資料。鑒於上述情況，我們認為在2025年下半年獲得國家藥監局批准的時間表符合國家藥監局審核流程方面的當前行業慣例。

業 務

- 人生長激素產品 (尤其是LAGH) BLA申報後的批准率很高。據弗若斯特沙利文告知，國家藥監局對已提交新藥申請的人生長激素產品 (包括已退出市場的產品) 的批准率超過90%。在所有人生長激素產品中，僅有1款LAGH藥物已提交新藥申請並獲得上市批准，因此LAGH產品批准上市成功率為100%。據弗若斯特沙利文進一步告知，就該等已獲批准的人生長激素產品而言，國家藥監局並無要求在審核過程中進行額外的臨床試驗，並且國家藥監局在首次新藥申請時已批准該等藥物。
- 國家藥監局對3.1類新藥申請的批准率很高。據弗若斯特沙利文告知，自2020年以來，國家藥監局對已在境外獲批並在中國開展相應臨床試驗的3.1類生物製藥新藥申請的批准率為100%，且此類3.1類生物製藥在首次新藥申請時即會獲批，這表明國家藥監局要求進行大量額外臨床試驗的可能性很小。
- 我們合理相信，在核心產品BLA申請的審核過程中，不太可能需要進行額外的新臨床試驗，因為：(i)核心產品在中國的3期關鍵性試驗研究方案 (包括研究終點) 已獲得國家藥監局批准；(ii)我們在中國開展的3期關鍵性試驗遵循經國家藥監局及倫理委員會批准的研究方案；(iii)在中國開展的3期關鍵性試驗的設計遵循且符合國家藥監局藥審中心於2024年2月發佈的《生長激素製劑用於生長激素缺乏症臨床試驗技術指導原則》中概述的要求；(iv)在中國進行的3期關鍵性試驗的結果已達到主要終點及次要終點，表明核心產品總體安全且耐受性良好，並且與支持其FDA及EMA批准的全球3期計劃的療效、安全性及耐受性結果一致；及(v) 2023年6月19日，我們收到國家藥監局藥審中心的正式書面答覆，確認(a)核心產品的3期關鍵性試驗已完成；(b)試驗的主要終點表明：(1) 52週AHV的療效優於短效 (每日注射) 人生長激素，與全球臨床試驗的結果一致；及(2)與每日生長激素產品相比，具有相似安全性；及(c)根據提供的數據，國家藥監局藥審中心同意我們繼續提交核心產品用於治療PGHD的BLA。

考慮到(i)弗若斯特沙利文關於人生長激素產品及LAGH藥物批准上市成功率的觀點，以及國家藥監局在審核過程中未要求開展進一步臨床試驗，且國家藥監局在上述首次新藥申請中已批准此類藥物；及(ii)上文所述我們預計核心產品將會獲得用於治療PGHD的BLA批准的各项依據，董事認為，在核心產品BLA申請的審核過程中，不太

業 務

可能需要進行額外的新臨床試驗，我們預計核心產品會在2025年下半年獲得用於治療PGHD的BLA批准。聯席保薦人根據上述內容及進行的獨立盡職調查認為，在核心產品BLA申請審核過程中，不太可能需要進行額外的新臨床試驗。

我們的未來研發工作

我們預計將針對在中國的監管申報從事更多的研發工作，其中包括與驗證隆促生長素(lonapegsomatropin)有關的產品註冊檢驗，以支持我們用於治療PGHD的BLA批准。根據獨家許可協議，我們全權負責於中國（包括香港、澳門及台灣）獲得及維持隆促生長素(lonapegsomatropin)的監管批准。就該等監管申報準備而言，我們預期獲得Ascendis Pharma的諮詢服務，主要用於(i) Ascendis Pharma向我們進行隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的技術轉移；及(ii)諮詢涉及擴大隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液生產規模的技術本地化流程。

在國家藥監局批准BLA（如已獲得）後，我們預計將向國家藥監局提交一份獨立的BLA（地產化產品BLA），以便未來於中國進行隆促生長素(lonapegsomatropin)的本地化生產。地產化產品BLA不同於進口BLA批准，進口BLA批准僅允許公司進口及商業化在海外生產的藥物製劑。據中國法律顧問告知，進口BLA僅允許我們在中國進口及商業化隆促生長素(lonapegsomatropin)，而地產化產品BLA將允許我們在中國本地生產及商業化隆促生長素(lonapegsomatropin)。據弗若斯特沙利文告知，在地產化產品BLA之前獲得進口BLA亦是一種慣例，以便在建立本地生產能力的同時於近期内產生收入收益。作為地產化產品BLA備案的一部分，我們須提供藥品生產許可證等材料，以證明生產設施的本地生產能力。根據《藥品管理法》，由於我們持有藥品批准許可證，我們亦將獲得上市許可持有人身份。有關進口BLA及地產化產品BLA的詳情，請參閱「風險因素－與我們的業務、業務營運、知識產權、我們的候選藥物的監管批准、商業化及財務前景有關的主要風險－根據中國的監管框架，除獲得商業化進口藥物製劑的上市許可外，將本地生產的藥物製劑商業化還需獲得國家藥監局的單獨上市許可。倘我們無法獲得將本地生產的藥物製劑商業化的上市許可，我們的業務前景將受到不利影響，這將最終影響我們的長期盈利能力」及「監管環境－中國關於藥品開發、批准及登記的規定－有關藥品臨床試驗和註冊的法規－藥品上市註冊」。

業 務

為準備提交地產化產品BLA，我們預計從事與以下各項有關的進一步研發工作：

- 於2024年及2025年的工藝開發、優化研究、分析方法及為驗證已轉讓工藝和方法而進行的驗證研究。該等工藝建立了從實驗室規模到生產規模的藥物原液及藥物製劑開發藍圖；
- 於2026年的工程批生產，包括(i)藥物原液工程批生產；及(ii)藥物製劑工程批生產。該等批生產將確保藥物原液及藥物製劑生產工藝的可放大性；及
- 於2026年的工藝性能鑒定批生產，包括(i)藥物原液工藝性能鑒定批生產；及(ii)藥物製劑工藝性能鑒定批生產。該等批生產將確保藥物原液及藥物製劑的商業化生產過程能夠在設定的參數範圍內穩定運行，進而持續生產商業化隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液及藥物製劑。

詳情請參閱「－研究及開發－CMC開發計劃」及「未來計劃及[編纂]用途－[編纂]用途」。

我們最終可能無法於中國（包括香港、澳門及台灣）成功開發並推廣隆培促生長素(lonapegsomatropin)。

那韋培肽(navepegritide)－軟骨發育不全的疾病修復療法

概覽

那韋培肽(navepegritide)是一款處於開發階段的用於治療兒童軟骨發育不全的CNP的疾病修復長效前藥，而中國（包括香港、澳門及台灣）目前尚無有效的疾病修復療法獲批。那韋培肽(navepegritide)旨在以安全和方便的每週一次給藥來優化療效。那韋培肽(navepegritide)的設計旨在為CNP提供有效防護，避免在皮下組織及血管中發生中性肽鏈內切酶降解；最大限度減少CNP與NPR-C受體的結合，降低清除率；減少CNP與心血管系統中NPR-B受體的結合，避免低血壓；以及釋放尺寸小到足以有效滲入生長板的未經修飾的CNP。

那韋培肽(navepegritide)在中國已經完成用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗的雙盲期試驗，關鍵數據結果顯示雙盲期試驗已達到主要終點。我們於2023年1月成為該項試驗開放標籤階段的獨家申辦方，並於2024年4月完成開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視。我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗的主要分析已於2023年11

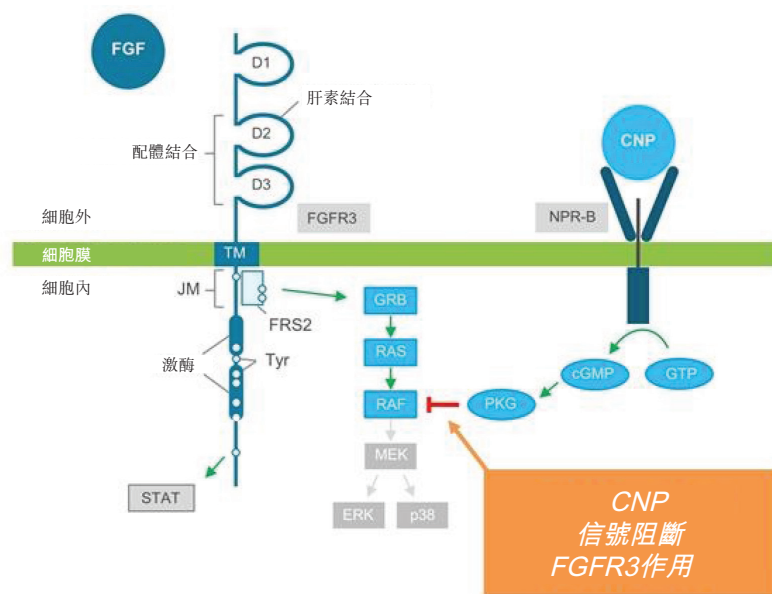
業 務

月完成。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為 $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的隊列的那韋培肽(navepegritide)的AGV(5.939厘米/年)較安慰劑(4.760厘米/年)高。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。

軟骨發育不全的病因學及那韋培肽(navepegritide)的作用機制

軟骨發育不全起因於FGFR3發生常染色體顯性激活突變，該突變導致FGFR3及CNP信號通路作用失衡。眾所周知，FGFR3信號通路缺陷可導致軟骨發育不全。如下圖所示，FGFR3負向調控軟骨細胞增殖及分化，從而影響骨骼生長。軟骨發育不全由FGFR3突變引起，該等突變使得受體持續性活化。CNP可抑制FGFR3通路，促進軟骨細胞增殖及分化，從而恢復骨骼生長。

FGFR3信號通路



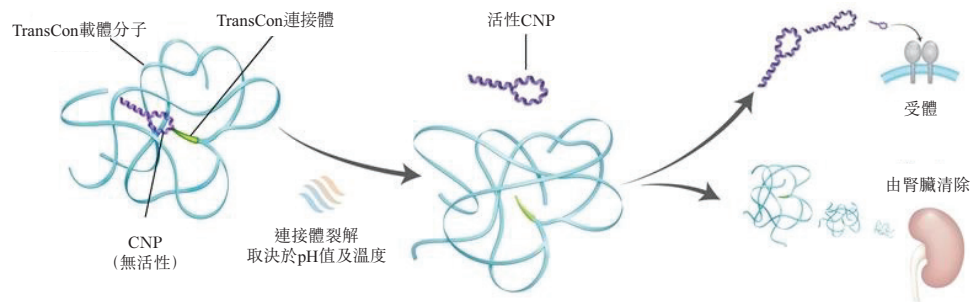
資料來源：Ascendis Pharma®

臨床前及臨床數據顯示，CNP通路可刺激生長，且CNP增加有助於抵銷下游FGFR3突變的作用。此外，CNP不改變成纖維細胞生長因子(「FGF」)受體的功能，亦不會改變內源性FGF配體水準，因此降低了干擾正常FGF生物學的風險。由於軟骨發育不全是長期抑制生長的FGFR3突變所引起，預期在較低 $C_{\max}$ 水準下提高CNP暴露的持續性可改善治療結果並降低心血管風險。

業 務

那韋培肽(navepegritide)具有良好的耐受性並提供方便的每週一次給藥，持續提供治療水平的CNP暴露，從而持續抑制異常FGFR3信號，恢復軟骨細胞增殖及分化，重新平衡骨骼生長。

那韋培肽(navepegritide)的作用機制



資料來源：Ascendis Pharma®

如上圖所示，那韋培肽(navepegritide)是一款由CNP-38和載體分子暫時結合而形成的基本無活性的前藥，其中CNP分子26位賴氨酸ε氨基通過暫時連接體與2支鏈20 kDa甲氧基聚乙二醇(mPEG)相結合。CNP-38與人CNP的未經修飾的羧基末端氨基酸殘基89至126相同。載體分子mPEG充當化學惰性載體，通過最大限度地減少那韋培肽(navepegritide)前藥的腎臟清除以延長CNP-38在體內的循環時間，保護CNP分子免於蛋白水解降解，免於與其主要活化及清除受體、NPR-B受體及NPR-C受體結合，並在很大程度上使CNP-38失活，直至其被釋放。那韋培肽(navepegritide)通過暫時連接體的自動裂解，以基於pH值及溫度的一級動力學的可控方式釋放活性CNP-38。在生理pH值及溫度下暫時連接體斷裂後，活性CNP-38多肽將持續緩慢釋放，並由於多肽尺寸較小，也將遵從內源性CNP相同的分佈及藥效動力學機制。因此，暫時連接技術(TransCon)旨在持續提供活性CNP-38暴露，從而為軟骨發育不全的兒童及青少年患者提供最佳藥代動力學效果，1期試驗TCC-101中觀察到成人受試者的有效平均排除半衰期為120小時，為每週一次的給藥方案提供了支持。這與內源性CNP在人體內僅有2至3分鐘的短系統半衰期(Hunt 1994)以及vosoritide約45分鐘的半衰期(BioMarin 2012)形成對比。有關暫時連接技術(TransCon)的詳情，請參閱「一 暫時連接技術(TransCon)」。

業 務

市場機遇及競爭格局

軟骨發育不全是最常見的一種侏儒症，會導致嚴重的骨骼併發症及合併症，包括枕骨大孔及椎管狹窄、睡眠呼吸暫停及慢性耳部感染。患者往往需要進行多次手術，以緩解與軟骨發育不全相關的諸多併發症。

於2023年，中國軟骨發育不全的患病人數為5.12萬例。軟骨發育不全是具有迫切醫療需求的未開發的市場，因為中國目前尚無已獲批的針對軟骨發育不全的有效的疾病修復療法。下表載列在中國進行臨床開發的軟骨發育不全療法。

於中國進行臨床活動的軟骨發育不全療法（截至最後實際可行日期）

產品	藥物結構	公司	開發狀態
那韋培肽 (navepegritide)	CNP前藥	維昇 ⁽¹⁾	2期
SAR442501	FGFR3抗體	賽諾菲	2期

附註：

- (1) 維昇已獲得在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma保留在中國（包括香港、澳門及台灣）境外開發、生產和商業化的權利。

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

有關軟骨發育不全市場的詳情，請參閱「行業概覽－軟骨發育不全－中國軟骨發育不全市場的競爭格局」。

現有療法的局限性及那韋培肽(navepegritide)的潛在優勢

目前，中國並無獲批准用於治療軟骨發育不全基因基礎的療法，醫學及手術干預僅限於治療若干症狀，包括椎管狹窄、腦積水及阻塞性睡眠呼吸暫停。給軟骨發育不全的患者及軟骨發育不全的動物模型服用CNP已被發現可以刺激生長。已開發的CNP類似物－Vosoritide可提供更好的CNP穩定性，且獲得FDA批准可在美國用於治療軟骨發育不全。然而，Voxzogo (Vosoritide)是一款短效CNP-39類似物，其半衰期為20至45分鐘，且需每日注射。除療效有限外，產生高C_{max}水準的短效CNP及CNP類似物還可導致不良心血管事件。由於軟骨發育不全是由長期抑制生長的FGFR3突變所引起，我們預期在較低C_{max}水準下提高CNP暴露的持續性可改善治療結果並降低心血管風險。那韋培肽(navepegritide)是CNP的一款研究性長效前藥，具有良好的耐受性並提供方便的每週一次給藥，持續提供治療水平的CNP暴露。

業 務

臨床結果概要

下表載列那韋培肽(navepegritide)的主要臨床研究概況：

試驗	主辦方／受試者／試驗狀態	主要終點	次要終點	試驗關鍵概要
2期ACcomplish China試驗* (2021年9月至今) (NCT05246033)	Ascendis Pharma作為雙盲期申辦方；本公司作為開放標籤階段申辦方	安全性：不良事件、臨床實驗室調查、生命體徵、心電圖、影像學表現、抗藥物抗體(ADA)	有效性：改變身體比例(上下身比例)	共有24位患有軟骨發育不全的青春期前男童和女童被納入兩個劑量遞增隊列，即隊列1C (50µg CNP/kg/週)及隊列1D (100µg CNP/kg/週) (各包含最多12位兒童)。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為100µg/kg/週的隊列的AGV (5.939厘米/年)較安慰劑隊列 (4.760厘米/年) 高。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。
(52週雙盲期試驗，隨後是52週開放標籤階段)	- 患有軟骨發育不全的兒童 - 正在進行	有效性：52週AGV	藥代動力學終點	
3期關鍵性試驗 (2023年3月至今) (NCT05598320)	- Ascendis Pharma - 患有軟骨發育不全的兒童 - 正在進行	52週AHV	52週時的身高Z分數	全球3期關鍵性試驗的目的是評估與安慰劑組相比，對經基因確診患有軟骨發育不全的2至11歲兒童在經過52週隨機治療期後每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下給藥100µg/kg就AHV而言的療效和安全性。共有84位患有軟骨發育不全的青春期前兒童已入組，並按照2:1的比例隨機分配至52週每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下注射組或安慰劑組。該試驗已達到主要終點，表明100µg/kg/週的那韋培肽(navepegritide)在主要療效終點(52週AGV，最小二乘均值治療差異為1.49厘米/年)上較安慰劑具有優效性 (AGV為5.89厘米/年，與4.41厘米/年相比，p<0.0001) 及普遍耐受性良好。
(52週雙盲期試驗，隨後是52週開放標籤階段)	- Ascendis Pharma - 患有軟骨發育不全的兒童 - 正在進行	52週AHV	52週時的身高Z分數	
2期ACcomplishH試驗 (2020年6月至今) (NCT04085523)	- Ascendis Pharma - 患有軟骨發育不全的兒童 - 正在進行 (於2022年9月初步完成)	確定每週一次那韋培肽皮下給藥的安全性 評估每週一次那韋培肽皮下給藥對AHV的影響	患有軟骨發育不全的青春期前兒童 52週時的身體比例 (上下身比例) 藥代動力學(PK) 免疫原性反應	42位經基因確診患有軟骨發育不全的合格參與者已入組，並按照3:1的比例隨機分配至52週每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下注射組 (6、20、50或100µg CNP/kg/週) 或安慰劑組。該試驗已達到主要終點，表明100µg/kg/週的那韋培肽(navepegritide)在主要療效終點 (52週AHV) 上較安慰劑具有優效性及一般耐受性，支持正在進行的關鍵性試驗中按100µg CNP/kg/週的選定劑量繼續開發那韋培肽(navepegritide)。(Ravi Savarivayan, et al. Lancet 2023; 65:102258)
(52週雙盲期試驗，隨後是104週開放標籤階段)	- Ascendis Pharma - 患有軟骨發育不全的兒童 - 正在進行 (於2022年9月初步完成)	確定每週一次那韋培肽皮下給藥的安全性 評估每週一次那韋培肽皮下給藥對AHV的影響	患有軟骨發育不全的青春期前兒童 52週時的身體比例 (上下身比例) 藥代動力學(PK) 免疫原性反應	

附註： * 我們於2018年11月自 Ascendis Pharma授權引入那韋培肽(navepegritide)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在1期全球試驗中對45位健康成人男性受試者進行那韋培肽(navepegritide)研究。對健康成人進行初步安全性或耐受性評估的1期試驗已獲國家藥監局豁免。

業 務

由維昇药业進行及由Ascendis Pharma申辦的一項軟骨發育不全的觀察性研究試驗，即在中國的ACHieve研究

ACHieve研究，一項由Ascendis Pharma申辦的縱向觀察性全球研究，於2020年11月啟動患者入組，並於2021年3月結束入組，在六個中心入組了83位受試者。於2023年11月，Ascendis Pharma通知我們，其已決定於2023年底開始終止這項研究的程序，指出由於這項研究中的部分患者已轉入那韋培肽(navepegritide)的研究中，其他患者則因其他原因已終止參與，因此正在進行這項研究的參與者越來越少。作為這項全球研究的一部分，我們在中國進行了ACHieve研究，以收集軟骨發育不全患者的基線數據，為軟骨發育不全的自然史提供了寶貴的資料來源。此外，我們已將中國ACHieve研究中的逾24位患者轉入中國2期試驗，推進該試驗的快速啟動。

正在進行的由維昇药业進行及由Ascendis Pharma作為雙盲期申辦方以及由維昇药业作為開放標籤階段申辦方的於中國（包括香港、澳門及台灣）針對患有軟骨發育不全的2至10歲兒童的中國2期試驗（ACcomplisH China試驗）

ACcomplisH China試驗(TCC-204)是一項多中心2期臨床試驗，每週給患有軟骨發育不全的兒童皮下注射那韋培肽(navepegritide)。請參閱上文「— 我們的藥物產品管線 — 那韋培肽(navepegritide) — 軟骨發育不全的疾病修復療法 — 臨床結果概要」。我們一直是由Ascendis Pharma就雙盲期申辦的中國2期試驗的獨家許可代理，且我們成為該項試驗（於2023年1月開始）開放標籤階段的獨家申辦方，並於2024年4月完成開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視。中國2期試驗的主要目的是確定對患有軟骨發育不全的兒童每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下劑量給藥的安全性，並評估對患有軟骨發育不全的兒童每週一次那韋培肽(navepegritide)皮下劑量給藥對12個月AGV的影響。我們於2021年1月6日獲得國家藥監局的IND批准，於2021年9月啟動中國2期試驗，現已完成患者入組。

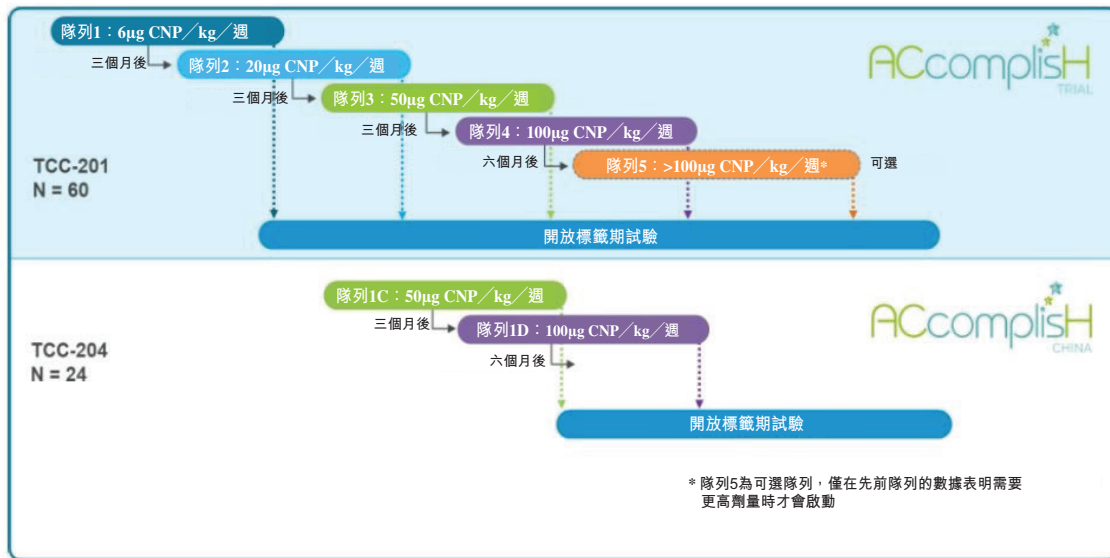
研究設計。中國2期試驗旨在入組年齡為2至10歲的參與者，與全球2期試驗的年齡範圍相同，並給予與全球2期試驗相同的劑量水平。共有24名患有軟骨發育不全的青春期前男童和女童將被納入篩查隨訪範圍。中國2期試驗包括兩個劑量遞增隊列，即隊列1C (50µg CNP/kg/週) 及隊列1D (100µg CNP/kg/週) (各包含最多12名兒童)。

中國2期試驗為雙盲和安慰劑對照試驗。各隊列患者將被隨機分配，按3:1的比例接受那韋培肽(navepegritide)或安慰劑，並將遵循全球2期試驗概述的劑量遞增計劃。每名參與者將接受52週的指定劑量（或安慰劑），之後他們將繼續參與為期約52週的開放標籤階段，在該期間所有參與者都將接受那韋培肽(navepegritide)治療。在開放標籤階段，參與者可能接受最高劑量水平的那韋培肽(navepegritide)，該劑量水平已獲全球2期試驗及中國2期試驗的數據監察委員會（「DMC」）審查並提出建議。

業 務

當中國2期試驗開始入組參與者時，全球2期試驗的隊列1及隊列2有足夠的數據供DMC審查並就開始向隊列3施以下一更高劑量水平提出建議。來自全球2期試驗的該等盲態數據為中國2期試驗隊列1C和隊列1D的50及100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的劑量選擇提供依據。下圖概述了中國2期試驗的研究設計及其與全球2期試驗的關係。

中國2期試驗研究設計



* 隊列5為可選隊列，僅在先前隊列的數據表明需要更高劑量時才會啟動。根據全球2期試驗的數據審查，截至最後實際可行日期，概無計劃尋求高於100 $\mu\text{g CNP}/\text{kg}/\text{週}$ 的劑量。

資料來源：Ascendis Pharma[®]；公司資料

我們正在進行的中國2期試驗的雙盲期試驗的主要分析已於2023年11月完成。主要終點(52週AGV)的關鍵數據結果顯示，劑量為100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 的隊列的那韋培肽(navepegritide)的AGV(5.939厘米/年)較安慰劑(4.760厘米/年)高。關鍵數據結果亦表明，那韋培肽(navepegritide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國2期試驗的關鍵數據結果顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球2期試驗保持一致。

軟骨發育不全ApproaCH登記研究及與中國罕見病聯盟的合作

除中國2期試驗外，2019年6月在中國罕見病聯盟的顧問委員會的領導下，我們通過提供資金的方式支持成立了軟骨發育不全顧問委員會，隨後於2020年12月在中國與中國罕見病聯盟就全國軟骨發育不全患者登記及診斷共識訂立了為期五年的戰略合作以啟動ApproaCH項目，我們負責為該項目提供資金。作為ApproaCH項目的一部分，中國首個軟骨發育不全診斷及治療專家共識於2021年7月發表在《中華兒科雜誌》上；全國患者登記研究(ApproaCH登記研究)於2021年4月啟動，並於2021年10月實

業 務

現了首批篩查和入組，最終合共建立了14個中心，以便進一步了解目前疾病標準治療和患者的經濟負擔；將在醫療專業人士及患者中間開展額外的教育活動以加強他們對疾病的認知和治療。截至2024年12月，ApproaCH登記研究已達到480位患者的入組總人數，並完成了214位首年隨訪、100位第二年隨訪及59位第三年隨訪。該研究預計於2025年完成，將在中國軟骨發育不全患者的人口統計學和臨床特徵方面提供有價值的科學數據。

未來臨床開發計劃

於2023年3月，所有24位患者均已完成雙盲治療期並繼續至開放標籤階段。於2024年4月，開放標籤階段最後一位患者的最後一次訪視完成。根據研究方案，我們擬使用雙盲期試驗及開放標籤階段的數據，以支持就那韋培肽(navepegritide)用於治療患有軟骨發育不全的兒童向國家藥監局提交NDA。

許可、權利及義務

我們擁有在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化那韋培肽(navepegritide)的獨家權利，且無須繳納任何特許權使用費。有關我們與Ascendis Pharma訂立的獨家許可安排的詳情，請參閱「—合作—與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

我們的研發工作

自2023年1月起，我們的角色由獨家代理轉變為獨家申辦方：自2023年1月開始的中國2期試驗的開放標籤階段，我們負責中國的臨床開發進程。作為獨家申辦方及按照適用的研究及技術開發計劃，我們現在全權負責在中國開發那韋培肽(navepegritide)的以下方面的研發活動：(i) IND準備；(ii) IND前溝通及IND批准；(iii) 研究中心篩選試驗準備；(iv) 臨床試驗人員培訓；(v) 醫學審核及數據管理；(vi) 統計管理；及(vii) 患者入組，並在對臨床研究中心的監督以及外部供應商的協調方面具有獨家控制權。我們擁有開發那韋培肽(navepegritide)所需的研究專業知識或獲得該等研究專業知識的途徑，包括臨床科學、監管、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計學及醫學事務等方面。

於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，我們在開發那韋培肽(navepegritide)方面產生的研發開支分別為人民幣17.8百萬元、人民幣9.4百萬元及人民幣15.2百萬元。我們預期我們將就下文所討論的未來研發工作產生大量額外成本及開支。

業 務

於往績記錄期間，我們向Ascendis Pharma採購研發諮詢服務，該等服務涉及用於數據分析的藥物警戒及生物統計，而據弗若斯特沙利文告知，此符合行業慣例。於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，Ascendis Pharma就那韋培肽(navepegritide)提供的研發諮詢服務金額分別為人民幣0.1百萬元、人民幣3.0百萬元及人民幣6.3百萬元。

IND準備

自授權引入那韋培肽(navepegritide)以來，我們的高級管理層一直領導內部研發團隊，並與Ascendis Pharma、科學顧問委員會及行業領先的CRO緊密合作開展研發活動。在收到Ascendis Pharma的相關臨床數據後，我們的研發團隊審核了那韋培肽(navepegritide)全球2期試驗產生的所有數據，並完成了在中國啟動臨床試驗的準備工作。此外，於2019年10月，我們的研發團隊與關鍵意見領袖組織召開了一次科學顧問委員會會議，以優化那韋培肽(navepegritide)的研究設計。該研究設計已同時考慮(i)科學原理（如作用機制、臨床前數據、可用的全球臨床數據及發展機遇）；以及(ii)中國的市場機遇（如那韋培肽(navepegritide)的目標患者群體、產品定位及競爭格局）。Ascendis Pharma亦成立了數據監察委員會並獲得我們支持，旨在基於對非盲數據的審查，就擬採取的行動提出建議（例如繼續進行試驗（包括計劃的劑量遞增）而不作修改；繼續試驗並作修改；或者終止試驗），該數據監察委員會由經驗豐富的關鍵意見領袖和來自世界各地知名醫療機構的成員組成，其成員包括Erin Nissen Castelleo（醫學博士）、Bradley S. Miller（醫學博士、博士）、Eric T. Rush（醫學博士、FAAP及FACMG）及朱惠娟（醫學博士）。

IND前溝通及IND批准

我們於2021年1月6日獲得國家藥監局的IND批准，於2021年9月啟動中國2期試驗，這展現了我們先進的研發能力。

研究中心篩選試驗準備

我們進行了多項與試驗準備和研究中心篩選有關的活動，包括：

- 制定和批准試驗相關文件，包括但不限於最終方案、知情同意書、病例報告表；
- 評估研究行為的潛在挑戰和風險以及其他醫學考慮因素；
- 制定運營戰略，包括招募戰略；

業 務

- 評估研究中心可行性並編製向中國人類遺傳資源管理辦公室提交的相關材料；及
- 確保所有研究準備工作（包括研究性藥物和臨床用品）在隨機入組首位患者前已準備就緒。

憑藉我們在兒童內分泌學領域的洞見及專業知識，我們設法獲得了中國人類遺傳資源管理辦公室的批准，並以有效的方式完成了臨床研究中心啟動工作。於2020年11月17日及2021年9月10日，我們分別完成了ACHieve中國研究和中國2期試驗首個研究中心的啟動工作。總體而言，我們為ACHieve研究和中國2期試驗共委聘六個獲GCP認證的兒童內分泌學研究中心。

臨床試驗人員培訓

為了順利、高質量地完成中國2期試驗，我們針對該試驗所使用的設備設計了系統的培訓計劃，包括：

- 測量患者人體測量參數的設備，以評估該試驗主要和次要終點；
- 電子數據採集（「EDC」）系統，以電子格式收集臨床數據；
- 交互式響應技術（「IRT」），自動隨機入組患者、自動分配試劑盒、自動供應藥物及自動管理庫存；
- 採集血樣的中心實驗室系統；及
- 測量骨齡的中心影像系統。

我們還在每個臨床研究中心的中心啟動訪視中對待認證的人體測量學家以及研究人員及助理研究人員進行了培訓。

醫學審核及數據管理

我們制定了一項全面的醫學審核及數據管理計劃，包括以下內容：

- 每月醫學數據審核。我們的醫療和臨床開發團隊與Ascendis Pharma每月審查一次醫學數據，結合研究方案分析受試者的入組情況、入選和排除標準、隨訪信息及安全性信息。中國2期試驗採用OmniComm系統在研究中心收集臨床試驗數據。指定的研究中心員工使用具有電子認證的單一數據輸入將數據從源文件輸入到eCRF。一般而言，查詢是使用電子數據查詢

業 務

系統發送給研究中心，該系統對指定的研究中心員工所做的校正進行自動審計跟蹤。實驗室數據將在中心實驗室本身的系統上傳且數據將定期進行傳輸。輸入和保存數據後，會進行多種邏輯核查以確保所收集數據的準確性、完整性及有效性。根據我們的標準，關鍵安全性及療效（關鍵）變量要求100%的質量控制（「QC」）檢查及0%的錯誤率。在試驗期間，我們持續審核數據錄入的質量，包括進度報告、數據錄入率、源數據驗證（「SDV」）率、開放查詢率、缺失的頁碼、醫學編碼的正確性、外部數據傳輸、安全性數據與藥物警戒數據庫的一致性。

- **實時溝通不良事件。**我們的臨床運營團隊及時與CRO溝通臨床試驗中的不良事件。我們的臨床運營團隊和醫療團隊討論不良事件的類型，及時按照運營流程完成報告，並分析不良事件的嚴重程度及其與那韋培肽(navepegritide)的相關性。對於報告的嚴重不良事件，CRO藥物警戒人員和醫學負責人以及我們的臨床運營團隊將向研究人員作出問詢。研究人員隨後填寫隨訪報告表格，記錄受試者的隨訪信息。
- **實時溝通偏離方案的案例。**我們的醫療和臨床開發團隊主導了那韋培肽(navepegritide)臨床研究方案的執行及方案修訂、管理整體運營和報告，並為日常工作和開發提供指導。我們的醫療和臨床開發團隊亦及時與Ascendis Pharma溝通，對偏離方案的案例進行討論，分析每個案例的原因和解決方案，並向臨床主管和主要研究者提供反饋，以避免此類事件再次發生。

未來研發工作

我們預計將針對正在進行的那韋培肽(navepegritide)用於治療軟骨發育不全的中國2期試驗從事更多的研發工作。就該等更多的研發工作而言，我們預計將自Ascendis Pharma獲得諮詢服務，以支持我們的臨床數據及統計管理。

與國家藥監局進行的重要溝通

於2020年10月19日，我們向國家藥監局提交了IND申請以啟動那韋培肽(navepegritide)用於治療患有軟骨發育不全的青春前期兒童的中國2期試驗。我們於2021年1月6日獲得國家藥監局的IND批准，啟動用於治療軟骨發育不全的中國2期試驗。

業 務

截至最後實際可行日期，我們尚未收到有關我們於中國開展那韋培肽(navepegritide)臨床開發計劃的監管審查或批准流程的反對意見。

我們最終可能無法於中國（包括香港、澳門及台灣）成功開發並推廣那韋培肽(navepegritide)。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)－針對甲狀旁腺功能減退症根本病因的甲狀旁腺激素替代療法

概覽

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)是一款處於開發階段的長效甲狀旁腺激素前藥，是甲狀旁腺功能減退症的一款在研新型每日一次甲狀旁腺激素替代療法。甲狀旁腺功能減退症目前的療法因治療效果有限、需高劑量慢性給藥補鈣以及相關併發症風險增加而並不充足。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)旨在成為一款有可能通過每天24小時持續釋放血清甲狀旁腺激素以恢復甲狀旁腺激素生理水平及活性來解決甲狀旁腺功能減退症的短期症狀及長期併發症的標準治療。根據世界衛生組織的相關程序，該候選藥物獲分配推薦的國際非專利名稱為「帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)」。

於2021年5月收到國家藥監局的IND批准後，我們正在中國進行帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的臨床試驗。我們已於2023年1月完成中國3期關鍵性試驗的雙盲期試驗。基於中國3期關鍵性試驗的關鍵數據，77.6% (58位中有45位) 接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點（界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣（即服用鈣補充劑≤600mg／天），在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量），而對照組中0.0% (22位中有0位) 的患者達到了主要終點（p值<0.0001）。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。

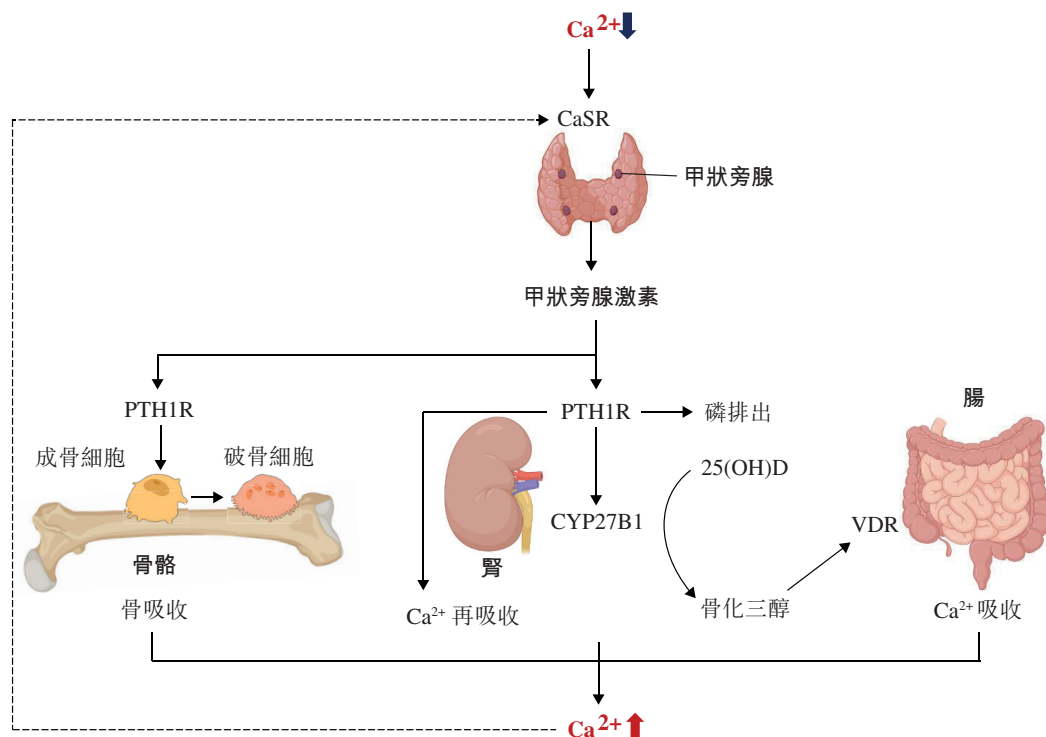
甲狀旁腺功能減退症的病因學及帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的作用機制

甲狀旁腺功能減退症是一種由甲狀旁腺激素分泌減少或功能缺陷所引起的鈣磷代謝異常綜合症，是以低鈣血症、高磷血症及血清甲狀旁腺激素水平過低為特徵的疾病。甲狀旁腺功能減退症可能為先天性，亦可能為後天性疾病所致。甲狀旁腺功能減

業 務

退症最常見的病因為頸部手術，佔有關病例的75%。在甲狀腺切除術和甲狀旁腺切除術後，由於甲狀旁腺及／或其血液供應受損，會引發術後甲狀旁腺功能減退症。餘下25%的病例為非手術原因，包括自身免疫性疾病或遺傳異常、侵襲性甲狀旁腺疾病以及甲狀腺疾病的外照射治療和放射性碘治療。功能正常的甲狀旁腺通過關閉或打開甲狀旁腺激素分泌來維持鈣及磷的正常水準。如下圖所示，甲狀旁腺激素對骨骼（即刺激鈣的釋放）、腎臟（即增加血清鈣水準）及小腸（即刺激一種酶的產生，這種酶可催化合成在鈣的吸收中發揮作用的活性維生素D）有直接及間接的影響。當血液中的鈣含量過低時，甲狀旁腺會分泌足夠的甲狀旁腺激素，通過從骨骼中釋放鈣，及增加小腸對鈣的吸收來恢復平衡。當血鈣水準升高，甲狀旁腺激素分泌減弱時，會形成負反饋回路。

功能正常的甲狀旁腺對細胞外鈣內穩態的調控



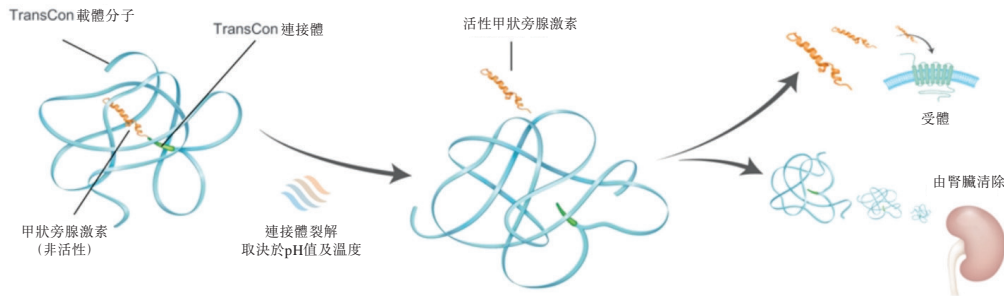
資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

受損或切除的甲狀旁腺（例如接受過甲狀腺或甲狀旁腺手術）不能產生足夠的甲狀旁腺激素，甚至可能根本無法產生甲狀旁腺激素，從而破壞破骨細胞的活性，導致低鈣血症，並增加尿鈣排出及抑制腎中骨化三醇的合成，導致骨骼中鈣流出減少，從而損害腸道對膳食鈣的吸收。甲狀旁腺激素缺乏還會由於腎小管對磷酸鹽的再吸收增加導致高磷血症。

業 務

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)旨在將血液中甲狀旁腺激素的濃度達到並維持在與健康人體中所觀察到水準相似的穩定水準。利用暫時連接技術(TransCon)將未經修飾的原型藥物生成長效前藥的能力，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)旨在恢復全天24小時的甲狀旁腺激素生理水平及活性，從而解決症狀潛在的根本問題。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的作用機制



資料來源：Ascendis Pharma®

如上圖所示，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)包含一款原型藥物(甲狀旁腺激素(1-34))，通過專有連接體暫時與惰性載體(40 kDa mPEG)鏈接在一起。該載體使原型藥物失去活性，並保護其不被受體結合、腎臟清除及酶促降解。進行單次皮下注射及暴露在生理pH值及溫度後，連接體開始裂解，以可控方式釋放活性甲狀旁腺激素，使得接下來幾天的甲狀旁腺激素暴露。有關暫時連接技術(TransCon)的詳情，請參閱「一暫時連接技術(TransCon)」。

市場機遇及競爭格局

於2023年，中國甲狀旁腺功能減退症的患病人數為41.01萬例，市場潛力巨大。中國尚無獲批准用於治療甲狀旁腺功能減退症的甲狀旁腺激素替代療法，且帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)是唯一一款已在中國開始臨床開發的甲狀旁腺激素替代療法。下表載列在中國進行臨床開發的甲狀旁腺激素替代療法。

於中國進行臨床活動的甲狀旁腺激素替代療法(截至最後實際可行日期)

研究性藥物	藥物結構	公司	研發狀況
帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)	甲狀旁腺激素 前藥	維昇 ⁽¹⁾	3期

附註：

- (1) 維昇已獲得在中國(包括香港、澳門及台灣)開發、生產和商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma保留在中國(包括香港、澳門及台灣)境外開發、生產和商業化的權利。

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

業 務

有關甲狀旁腺功能減退症市場的詳情，請參閱「行業概覽－甲狀旁腺功能減退症－中國甲狀旁腺功能減退症市場的競爭格局」。

現有治療方案的局限性以及帕羅培特立帕肽(*palopecteriparatide*)的潛在優勢

甲狀旁腺功能減退症的治療目標是糾正低鈣血症及高磷血症、減輕症狀及預防由該疾病或其治療引起的慢性併發症。由於現有治療方案的局限性，甲狀旁腺功能減退症患者普遍接受的目標血清鈣濃度處於不常發生低鈣血症症狀的正常血清鈣範圍的下限。全球現有療法大致分為兩類：傳統療法及甲狀旁腺激素療法。

- **傳統療法。**傳統療法包括鈣與活性維生素D的結合，有時還包括其他補充劑。雖然傳統療法可提高血清鈣水平，但很難將血清鈣水平恢復到正常範圍的下限。此外，傳統療法通常需要使用極高劑量的鈣及活性維生素D，這將導致血清鈣波動、高尿鈣及高血清磷酸鹽，可能使甲狀旁腺功能減退症患者面臨腎功能受損及異位鈣化等多種併發症的風險。某些個體即使在使用傳統療法治療後仍有症狀或未能達到治療目標，而某些個體需要多次住院以治療低鈣血症或甲狀旁腺功能減退症併發症。
- **甲狀旁腺激素療法。**甲狀旁腺激素療法作為傳統療法的一款可行替代療法，經證明可以維持正常的血鈣濃度，並無（或減少）對聯用鈣和活性維生素D類似物的劑量需求。到目前為止，每日一次Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）是唯一一款同時獲得美國及歐盟批准的甲狀旁腺激素療法，雖然只是用於輔助鈣和維生素D控制甲狀旁腺功能減退症患者的低鈣血症。Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）分別於2015年和2017年獲得FDA的上市批准和EMA的有條件上市許可，但隨後從美國市場召回。由於Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）被批准作為鈣及維生素D的補充療法，並不能消除與傳統療法相關的固有風險。此外，甲狀旁腺激素(1-84)不能顯示對低鈣血症或高鈣血症的臨床發作或對24小時尿鈣排泄的作用有顯著效益。

根據弗若斯特沙利文的資料，Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）是目前唯一可用的甲狀旁腺激素療法，但由於半衰期短，無法達到甲狀旁腺激素的生理水平及活性，因此不具有理想的藥代動力學效果。與傳統療法相比，Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）治療患者後尚未證實能夠降低高鈣血症（血清鈣濃度升高）、低鈣血症（血清鈣過低）或高鈣尿症（尿鈣升高）的發生率。與甲狀旁腺激素(1-84)不同的是，帕羅培特立帕肽(*palopecteriparatide*)為每日一次的甲狀旁腺激素療法，半衰期長，通過將全天24

業 務

小時的甲狀旁腺激素恢復至穩定生理水平，從而解決甲狀旁腺功能減退症的病因。Ascendis Pharma對健康受試者進行的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) 1期臨床試驗的多次劑量遞增試驗隊列的藥代動力學數據顯示半衰期約為60小時，模擬游離甲狀旁腺激素持續輸注的特性。甲狀旁腺激素半衰期顯著延長更能密切反映於健康人體內觀察到的甲狀旁腺激素生理水平，表示維持了正常的血鈣濃度、尿鈣排泄恢復正常、臨床高鈣血症及臨床低鈣血症有所減少且血清磷酸鹽濃度及骨轉換恢復正常。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的上述持續輸注藥代動力學效果轉化為可預測的血清鈣反應，表明滴定給藥能使甲狀旁腺功能減退症患者恢復至正常血鈣範圍。通過在生理範圍內提供穩定水平的甲狀旁腺激素，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)有潛力解決甲狀旁腺激素(1-84)及甲狀旁腺激素(1-34)等短效甲狀旁腺激素分子的基本限制，並成為甲狀旁腺功能減退症的高度差異化療法。

業務

臨床結果概要

下表載列帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 的主要臨床研究概況：

試驗	申請方／受試者／試驗狀態	主要終點	次要終點	試驗關鍵概要
3期PaTHway China試驗* (2022年6月至今) (NCT05387070)	- 本公司 - 甲狀旁腺功能減退症成人患者 - 正在進行 (於2023年1月初步完成)	多複合終點：界定為在盲態治療第26週時符合以下標準的參與者比例： - 在26週隨訪時及之前的4週內，經白蛋白校正血清鈣濃度處於正常範圍；及 - 在26週隨訪前的4週內，停用活性維生素D (骨化三醇及阿法骨化醇)；及 - 在26週隨訪前的4週內，停用治療劑量的鈣；及 在26週隨訪前的4週內，未增加研究藥物的劑量	安全性及耐受性、HPES、PD標記 (血清鈣) 以及活性維生素D及鈣劑量、擴展期間的治療效果、BMD、骨轉換標記 (血清PINP及CTX)、患者報告的健康相關QoL及臨床醫生報告結果 (ClimRO) 評估	81位受試者入組並於試驗中對80位受試者給藥。77.6% (58位中有45位) 接受帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 治療的患者達到了主要終點 (界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣，在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量)，而對照組中0.0% (22位中有0位) 的患者達到了主要終點 (p值<0.0001)。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。
(26週雙盲期試驗，隨後是3年的長期擴展試驗)				
3期PaTHway試驗 (2021年2月至今) (NCT04701203)	- Ascendis Pharma - 甲狀旁腺功能減退症成人患者 - 正在進行 (於2022年1月初步完成)	多複合終點：界定為在盲態治療第26週時符合以下標準的參與者比例： - 在26週隨訪時及之前的4週內，經白蛋白校正血清鈣濃度處於正常範圍；及 - 在26週隨訪前的4週內，停用活性維生素D (骨化三醇及阿法骨化醇)；及 - 在26週隨訪前的4週內，停用治療劑量的鈣；及 在26週隨訪前的4週內，未增加研究藥物的劑量	安全性及耐受性、HPES、PD標記 (血清鈣) 以及活性維生素D及鈣劑量、抗藥物抗體 (ADA)、擴展期間的治療效果、BMD、骨轉換標記 (血清PINP及CTX)、患者報告的健康相關QoL及臨床醫生報告結果 (ClimRO) 評估	82位患有慢性甲狀旁腺功能減退症的成人患者入組並於試驗中給藥。試驗達到了主要及所有關鍵的次要終點：78.7% 接受帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 治療的患者達到了主要終點 (界定為血清鈣水平在正常範圍內(8.3-10.6mg/dL)，停用傳統療法 (活性維生素D和>600mg/天的鈣補充劑)，且在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量)，而對照組只有4.8% 的患者達到了主要終點 (p值<0.0001)。且與對照組相比，所有關鍵的預設次要終點 (即HPES及SF-36) 均觀察到了統計學意義上的顯著改善。此外，全球3期關鍵性試驗在52週 (開放標籤階段) 的關鍵數據結果顯示，用帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 進行治療的患者狀況於52週內有待續改善，安全性和耐受性也與該試驗最初26週的雙盲期試驗相似。(Aliya A Khan, et al. J Bone Miner Res. 2023;38 (1): 14-25)
(26週雙盲期試驗，隨後是3年的長期擴展試驗)				
2期PaTH Forward試驗 (2019年8月至今) (NCT04009291)	- Ascendis Pharma - 甲狀旁腺功能減退症成人患者 - 正在進行 (於2020年3月初步完成)	評估每日TransCon PTH對血清及尿鈣水平 (FECa) 以及治療4週時的活性維生素D及鈣劑量的有效性	安全性及耐受性、HPES、血清及尿鈣水平 (FECa)、每日藥物負荷 (維生素D及鈣)、血清磷酸鹽、血清鎂及鈣x磷酸鹽產品 (sCa x sP 產品)	59位甲狀旁腺功能減退症患者入組，並接受為期4週的TransCon PTH 15、18或21µg甲狀旁腺激素(1-34)/天或安慰劑治療，隨後延期22週，期間滴定TransCon PTH的劑量 (6-60µg甲狀旁腺激素(1-34)/天)。PaTH Forward試驗的開放標籤階段於26週、58週、84週及110週時的初步數據支持帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 作為潛在激素替代療法治療甲狀旁腺功能減退症成人患者。(Aliya A Khan, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(1): e372-e385)
(4週雙盲期試驗，隨後是不超過210週的長期擴展試驗)				

附註： * 我們於2018年11月自Ascendis Pharma授權引入帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)。在我們授權引入之前，Ascendis Pharma已在1期試驗中對健康成人志願者進行帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 研究。在中國對健康成人進行初步安全性和耐受性評估的1期試驗及進行概念驗證研究的2期試驗已獲國家藥監局豁免。

業 務

維昇药业正在進行甲狀旁腺功能減退症中國3期關鍵性試驗 (PaTHway China試驗)

我們正在中國進行用於成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 的中國3期關鍵性試驗。該項試驗旨在評估帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 對甲狀旁腺功能減退症成人患者的有效性、安全性及耐受性，以支持向國家藥監局提交用於成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 的NDA。我們於2021年11月進行了中國首位患者的篩查並於2022年6月完成了患者入組。我們於2023年1月完成該試驗的雙盲期試驗，而該項試驗的長期開放標籤擴展研究部分截至最後實際可行日期仍在進行中。

研究設計。中國3期關鍵性試驗是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，旨在入組76位甲狀旁腺功能減退症成人患者。主要入選標準包括：(i)年滿18歲或以上的男性和女性患者；(ii)患有術後慢性甲狀旁腺功能減退症，或自身免疫性、遺傳性或特發性甲狀旁腺功能減退症至少26週的受試者；及(iii)傳統療法劑量（例如骨化三醇、阿法骨化醇、鈣補充劑）達到或高於最低閾值（即在篩查前已接受骨化三醇 $\geq 0.5\mu\text{g}/\text{天}$ ，或阿法骨化醇 $\geq 1.0\mu\text{g}/\text{天}$ 及鈣（元素） $\geq 800\text{mg}/\text{天}$ 治療至少12週）。主要排除標準包括：(i)對甲狀旁腺激素的反應性受損，特徵為甲狀旁腺激素抗性，在低鈣血症的情況下甲狀旁腺激素水平升高；(ii)患有任何可能影響鈣代謝或磷酸鈣內穩態或甲狀旁腺激素水平（甲狀旁腺功能減退症除外）的疾病，例如活動性甲狀腺功能亢進；及(iii)兩年內患有高危的甲狀腺癌。

於試驗的前26週期間，受試者將按3:1的比例隨機分至兩個治療組中的其中一組——每日注射劑量為 $18\mu\text{g}/\text{天}$ 的帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)，或帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 的安慰劑（輔料溶液），與傳統療法共同施用。隨機分組將根據甲狀旁腺功能減退症的病因學（術後對比其他）進行分層。所有受試者將開始使用研究藥物（ $18\mu\text{g}/\text{天}$ ），並將分別逐步滴定至最佳劑量，劑量增量為 $3\mu\text{g}/\text{天}$ 。帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 或安慰劑將使用預充式注射筆進行皮下注射給藥。試驗參與者及其醫生均不知曉分配到每組的人員。26週後，作為一項長達156週的長期開放標籤階段研究的一部分，參與者將繼續進行試驗。在3年的擴展期間，所有參與者都將接受帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 治療，並根據個人需求調整劑量，以便為未來的科學交流增強當地的長期數據。

本試驗的主要終點是在治療第26週時，受試者比例符合白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣（即服用鈣補充劑 $\leq 600\text{mg}/\text{天}$ ）。本試驗的關鍵次要終點是治療26週時甲狀旁腺功能減退症患者體驗量表（「HPES」）基線變化，以及36項健康調查簡表（「SF-36」）基線變化。HPES是一種發展成熟並可針對具體疾病的PRO量表，用於評估成人甲狀旁腺功能減退症相關的症狀和影響。⁴ HPES症狀量表從患者的角度評估甲狀旁腺功能減退症相關的關鍵

4 <https://jpro.springeropen.com/articles/10.1186/s41687-021-00320-2>

業 務

生理機能和認知症狀。HPES影響量表評估該等症狀對患者功能和健康的關鍵影響，包括生理機能、日常生活、心理健康以及社會生活和關係。36項健康調查簡表(SF-36)為一項設有36個問題的多用途健康調查簡表，由此產生八個量表，包括功能健康和一般健康，以及兩個基於心理測量學的身心健康概述測量和一個基於偏好的健康效用指數。36項健康調查簡表(SF-36)是一項實用、可靠、有效的身心健康指標。主要和關鍵的次要療效終點將在長期開放標籤階段的預定時間點進行測量。

便利預充式注射筆。根據研究方案，一種單患者使用的預充式注射筆將被納入此項正在進行的施用帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)和安慰劑的試驗中。使用這種便利預充式注射筆，受試者可以在接受簡短訓練後自行注射研究藥物。根據這項3期關鍵性試驗(中國3期關鍵性試驗)的研究方案，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為濃度為0.3mg 甲狀旁腺激素(1-34)/mL的溶液，在單患者使用的預充式注射筆中用於皮下注射。輔料包括間甲酚、甘露醇、琥珀酸和氫氧化鈉／(鹽酸)。在首次使用之前，預充式注射筆會存放在冰箱裡；於使用預充式注射筆給藥時，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)藥物製劑在低於86°F (30°C)的室溫下，於14天的使用期保持穩定。含有帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)藥物製劑的預充式注射筆有三種呈現方式可供選擇，分別為6μg／天、9μg／天和12μg／天；15μg／天、18μg／天和21μg／天；以及24μg／天、27μg／天和30μg／天。於雙盲治療期間，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)藥物製劑的安慰劑(注射筆中的輔料溶液)有三種注射筆呈現方式，類比劑量範圍分別為6μg／天、9μg／天和12μg／天；15μg／天、18μg／天和21μg／天；以及24μg／天、27μg／天和30μg／天。我們擬將該注射筆設備作為我們向國家藥監局提交NDA的一部分，以便向使用我們上市藥物的患者提供便利預充式注射筆。

基於中國3期關鍵性試驗的關鍵數據，77.6% (58位中有45位) 接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者達到了主要終點(界定為在治療第26週時，符合下列要求的受試者比例：白蛋白校正血清鈣濃度在正常範圍內，停用骨化三醇或阿法骨化醇活性維生素D，且停用治療劑量的鈣(即服用鈣補充劑≤600mg／天)，在26週隨訪前的4週內未增加研究藥物的劑量)，而對照組中0.0% (22位中有0位) 的患者達到了主要終點(p值<0.0001)。89.7%接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者實現了停用傳統療法，與對照組相比，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療在26週時，在HPES症狀量表生理機能領域得分(P=0.022)方面展現出了統計學上的顯著改善。在接受帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療的患者中，平均觀察到的24小時尿鈣值已恢復正常(164.9mg／天)，而對照組患者的尿鈣值尚未恢復(253.2mg／天)。此外，經帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療後，骨轉換標記升高於基線抑制水平。正如甲狀旁腺功能減退症中預期的那樣，骨密度在基線時處於正常範圍的上限，而經帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)治療後，骨密度降至趨於正常範圍的中間值。關鍵數據亦表明，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)普遍耐受性良好，並無與藥物相關的嚴重不良事件，亦無導致受試者停藥的不良事件。中國3期關鍵性試驗的關鍵數據顯示，在主要終點和安全性方面，其與全球3期關鍵性試驗保持一致。

業 務

甲狀旁腺功能減退症的PaTHway R研究

除了中國3期關鍵性試驗外，我們於2021年7月與北京大學醫學部訂立戰略合作協議，以啟動PaTHway R研究，以增強對甲狀旁腺功能減退症在中國的實際疾病管理臨床實踐的了解。於2022年1月啟動的PaTHway R是中國首個關於甲狀旁腺功能減退症的登記研究，也是全球關於該疾病的最大的隊列研究之一。本研究預計將在八家作為研究地點的頂級醫院招募至少500位患者，目的是提供甲狀旁腺功能減退症患者的診斷、治療、經濟負擔和生活品質的證據。截至2022年12月23日，該研究已完成共計526位受試者的患者入組。我們預計該項研究的數據可以幫助科學協會制定白皮書並更新甲狀旁腺功能減退症的治療指南，以及生成數據以支持通過談判將帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)列入《國家醫保目錄》的報銷範圍。

未來臨床開發計劃

我們於2021年5月成功獲得了國家藥監局的IND批准，並於2021年11月通過篩查首位患者，在中國啟動了治療成人甲狀旁腺功能減退症的中國3期關鍵性試驗。根據研究方案，我們擬使用雙盲期試驗的數據，以支持就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)用於成人甲狀旁腺功能減退症向國家藥監局提交NDA，同時我們繼續進行該試驗的開放標籤擴展研究部分。

許可、權利及義務

我們擁有在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的獨家權利，且無須繳納任何特許權使用費。有關我們與Ascendis Pharma訂立的獨家許可安排的詳情，請參閱「一 合作 — 與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

我們的研發工作

自授權引入帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)以來，我們一直是中國臨床研究的獨家申辦方並始終負責中國的臨床開發進程。如下文進一步披露，我們全權負責在中國開發帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的以下方面的研發活動：(i) IND準備；(ii) IND前溝通及IND批准；(iii)研究中心篩選試驗準備；(iv)臨床試驗人員培訓；(v)醫學審核及數據管理；(vi)統計管理；及(vii)患者入組，並在對臨床研究中心的監督以及外部供應商的協調方面具有獨家控制權。我們擁有開發帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)所需的研究專業知識或獲得該等研究專業知識的途徑，包括臨床科學、監管、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計學及醫學事務等方面。

業 務

於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，我們在開發帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)方面產生的研發開支分別為人民幣55.5百萬元、人民幣19.6百萬元及人民幣19.3百萬元。我們預期我們將就下文所討論的未來研發工作產生大量額外成本及開支。

於往績記錄期間，我們向Ascendis Pharma採購研發諮詢服務，該等服務涉及藥物警戒及生物統計，例如數據分析的統計編程和統計分析，而據弗若斯特沙利文告知，此符合行業慣例。於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，Ascendis Pharma就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)提供的研發諮詢服務金額分別為人民幣0.9百萬元、人民幣0.7百萬元及人民幣0.1百萬元。

IND準備

自授權引入帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)以來，我們的高級管理層已領導內部研發團隊，並與科學顧問委員會及行業領先的CRO緊密合作開展研發活動。在收到Ascendis Pharma的相關臨床數據後，我們的研發團隊審核了帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)全球試驗產生的所有數據，並完成了在中國啟動臨床試驗的準備工作。考慮到特定疾病流行病學、疾病特徵、本地臨床實踐以及中國甲狀旁腺激素市場現狀，我們籌備於中國開展帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)臨床研究方案，以證明帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)對中國人群的療效及安全性，以支持帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)在中國的未來臨床開發及監管申報。

此外，於2020年12月，我們的研發團隊與科學顧問委員會的關鍵意見領袖舉行了一次會議，以優化帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)中國獨立試驗的研究設計。該研究設計已同時考慮(i)科學原理（如作用機制、成熟的臨床前數據、最新全球臨床數據、全球研究方案及本地臨床實踐）；以及(ii)中國的市場機遇（如帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的目標患者群體、產品定位及競爭格局）。

IND前溝通及IND批准

於IND前溝通期間，藥審中心已接受豁免進行1期及2期試驗和免疫原性試驗。於現行的中國3期關鍵性試驗中，我們使用生活質量問卷對患者的生活品質進行評估。我們於2021年5月獲得國家藥監局的IND批准，可在中國開發用於治療成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)。

業 務

研究中心篩選試驗準備

我們進行了多項與試驗準備和研究中心篩選有關的活動，包括：

- 制定和批准試驗相關文件，包括但不限於最終方案、知情同意書、病例報告表；
- 評估研究行為的潛在挑戰和風險以及其他醫學考慮因素；
- 制定運營戰略，包括招募戰略；
- 評估研究中心可行性並編製向中國人類遺傳資源管理辦公室提交的相關材料；及
- 確保所有研究準備工作（包括研究性藥物和臨床用品）在隨機入組首位患者前已準備就緒。

憑藉在內分泌學領域的洞見及專業知識，我們設法獲得了中國人類遺傳資源管理辦公室的批准，並以有效的方式完成了臨床研究中心啟動工作。我們於2021年10月15日完成了首個研究中心的啟動工作。最後一個研究中心已於2022年3月24日竣工。總體而言，我們為此項3期關鍵性試驗於全中國共委聘14個獲得GCP認證的內分泌學研究中心。

臨床試驗人員培訓

為了順利、高質量地完成3期關鍵性試驗，我們針對該試驗所使用的設備設計了系統的培訓計劃，包括：

- 中心影像系統雙能X線骨密度儀（「DXA」），用於評估該試驗的次要療效終點中測量骨密度（「BMD」）和骨小梁評分（「TBS」）；
- 電子數據採集（「EDC」）系統，以電子格式收集臨床數據；
- 交互式響應技術（「IRT」），自動隨機入組患者、自動分配試劑盒、自動供應藥物；及
- 採集血樣的中心實驗室系統。

業 務

醫學審核及數據管理

我們制定了一項全面的醫學審核及數據管理計劃，包括以下內容：

- **每月醫學數據審核。**在試驗過程中，我們持續審核數據錄入的質量，包括進度報告、數據錄入率、源數據驗證（「SDV」）率、開放查詢率、缺失的頁碼、醫學編碼的正確性、外部數據傳輸及安全性數據與藥物警戒數據庫的一致性。
- **實時溝通不良事件。**對於報告的嚴重不良事件，藥物警戒人員和醫學負責人以及我們的臨床運營團隊向研究人員作出問詢。研究人員隨後填寫隨訪報告表格，記錄受試者的隨訪信息。
- **實時溝通偏離方案的案例。**我們的醫療和臨床運營團隊對偏離方案的案例進行討論，分析每個案例的原因和解決方案，並向臨床主管和主要研究者提供反饋，以避免此類事件再次發生。

未來研發工作

我們預計將在中國針對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)正在進行的中國3期關鍵性試驗及監管申報籌備從事更多的研發工作。就我們預期將就帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)向國家藥監局提交的NDA而言，我們預計將自Ascendis Pharma獲得諮詢服務，以支持我們的生物統計活動，包括數據編程和統計分析，此乃符合行業慣例。

與國家藥監局進行的重要溝通

於2021年3月22日，國家藥監局接受了我們向其提交的IND申請，以在中國啟動用於治療甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的中國3期關鍵性試驗。

於2021年5月31日，我們獲得IND批准以啟動該3期關鍵性試驗。

截至最後實際可行日期，我們尚未收到有關我們於中國開展帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)臨床開發計劃的監管審查或批准流程的反對意見。

業 務

我們最終可能無法於中國（包括香港、澳門及台灣）成功開發並推廣帕羅培特立帕肽（*palopecteriparatide*）。

暫時連接技術(TransCon)

我們的藥物產品管線是基於由Ascendis Pharma開發的暫時連接技術(TransCon)而產生的。暫時連接分子由三部分構成：已有原型藥物、為其提供保護的惰性載體以及將二者暫時結合的連接體。結合時，載體可以使原型藥物失去活性並保護其不被人體清除。進入體內後，暫時連接使未經修飾的原型藥物以可預測的方式釋放並保持生理活性。總體而言，暫時連接技術(TransCon)旨在將具有已知生物學優勢的前藥與持續釋放技術相結合，以潛在優化治療效果，這可能意味著會提高療效、增強耐受性及便利性或減輕照料者的負擔。

暫時連接體。暫時連接體是可逆性連接體，能夠使包括蛋白質、多肽及小分子在內的多款治療藥物與暫時連接載體分子暫時連接。暫時連接體能夠用於不同類型的原型藥物；且能夠定制，從而延長半衰期，實現每日、每週、每月及半年給藥；也能夠為每款候選藥物定制藥代動力學效果，從而有可能優化療效。暫時連接體通過一種分子內輔助的裂解過程進行自裂解，從而使連接體按照由生理pH值及溫度條件控制預先確定的速率釋放未經修飾的原型藥物，該過程在體內受到了嚴格調控。因此，以暫時連接平台為基礎設計的前藥能夠按照可預測的速率釋放未經修飾的原型藥物。

暫時連接載體分子。暫時連接載體分子是自分解水凝膠，能夠通過包裹使藥物失去活性，且為其提供保護，從而防止原型藥物快速排泄及降解，且具有增強注射部位耐受性，減少系統性不良反應及降低免疫原性等益處。我們的候選藥物隆促生長素(lonapegsomatropin)、那韋培肽(navepegritide)及帕羅培特立帕肽(palopecteriparatide)是基於系統性載體而設計，且在給藥後易於吸收進入血液，因此能夠最大限度減少皮下組織與活性藥物的接觸，從而有可能增強注射部位耐受性。

原型藥物。暫時連接技術(TransCon)可應用於廣泛的治療類別，且目前用於開發長效候選藥物，該等候選藥物以蛋白質、多肽及小分子為基礎。由於原型藥物未經修飾，因此，其原始的作用機制預期會得到保持，這可能會帶來我們的候選藥物較開發無既定生物學技術的藥物化合物更高的開發及監管成功率。

業 務

暫時連接技術(TransCon)旨在將具有已知生物學優勢的傳統前藥與持續釋放技術相結合，以解決其他為延長藥物在體內作用時間的方法所面臨的基本限制。FDA及EMA批准隆培促生長素(lonapegsomatropin)用於PGHD，這是暫時連接技術(TransCon)生產的藥物獲得的首個上市批准，亦是一個證明暫時連接技術(TransCon)有效性和巨大潛力的重要里程碑。

研究及開發

我們致力於在中國（包括香港、澳門及台灣）建立內分泌療法管線。我們認為，成功的臨床開發執行對我們未來的增長及於中國生物製藥市場保持競爭力的能力至關重要。

研發團隊及能力

我們擁有一支強大的由經驗豐富的管理團隊領導的中國內部臨床研發團隊，他們於全球生物製藥開發、醫療實踐及戰略規劃方面具有豐富的治療領域專業知識及經驗。我們已組建在臨床開發、註冊事務工作、醫學事務及CMC方面擁有豐富專業知識的高級研發人員，他們分別由王燕博士、喻秋偉先生、顧青先生及朱靜博士領導。我們的研發團隊由上述四位部門負責人共同領導。我們的研發能力還得到了由內分泌學及兒科領域的知名關鍵意見領袖組成的科學顧問委員會的支持。

以下載列截至最後實際可行日期，在領導開發我們每款候選藥物及本地生產項目中發揮關鍵作用的研發團隊負責人的資料：

- **臨床開發負責人王燕博士。**王博士於全球製藥行業（益普生、輝瑞、施維雅）及本土創新生物技術公司（華輝安健、Beijing HAFO Biomedical Research & Development Co., Ltd.）擁有逾19年的藥物開發經驗，涵蓋內分泌代謝、兒科、罕見病、腫瘤、心血管疾病、心理學、神經病學及肝病學等治療領域。王博士於研究生期間擁有三年肺病學和腸胃病學的行醫經驗，以及六年肝病學和肝炎的研究經驗。王博士於1995年7月獲得中國北京醫科大學（現稱北京大學醫學部）的臨床醫學學士學位。王博士分別於2001年6月及2004年6月進一步獲得中國北京大學內科學碩士學位及傳染病學博士學位。

業 務

- **註冊事務負責人喻秋偉先生。**喻先生於處理試驗性新藥申請、生物製品上市許可申請及國內和進口產品（涵蓋生物製品及化學品）的新藥申請方面擁有逾20年經驗。加入本公司之前，其曾擔任上藥集團創新藥註冊的註冊事務負責人。於從事註冊事務工作期間，喻先生亦曾擔任百時美施貴寶及精鼎醫藥CRO中國的註冊領導職務。喻先生於1999年7月獲得中國北京大學醫學部藥學學士學位，並於2011年6月獲得中國北京第二外國語學院經濟學碩士學位。
- **醫學事務負責人顧青先生。**顧先生於全球製藥行業（西安楊森製藥、葛蘭素史克、諾和諾德、阿斯利康及禮來中國）擁有逾22年經驗，擔任產品經理、市場經理及總監、品牌總監，並擁有四年的執業醫師經驗。顧先生於1995年7月獲得中國南京鐵道醫學院（後併入東南大學）預防醫學學士學位。
- **CMC負責人朱靜博士。**朱博士在生物製藥CMC工藝開發及生產方面擁有約14年的研究和工作經驗，主要從事CMC技術管理以及開發及生產生物藥物製劑。在加入我們之前，朱博士曾在天境生物及藥明生物工作。朱博士於2009年7月獲得天津大學藥學碩士學位，並於2015年3月獲得諾丁漢大學藥學博士學位。

以下為截至最後實際可行日期我們正在研發的三款候選藥物的研發人員明細。

部門	僱員人數*	研發職務及職責
臨床開發主管	1	監督及協調臨床運營、臨床科學、質量GCP、數據經理、藥物警戒及統計師
臨床科學	2	方案制定、醫學審核、企業社會責任
數據經理	1	數據管理
統計師	1	統計規劃、統計分析
臨床運營	6	臨床研究實施、藥物供應
藥物警戒	1	藥物安全性、藥物警戒

業 務

部門	僱員人數*	研發職務及職責
質量GCP	1	質量保證（遵循GxP指引）
註冊事務工作	3	有關中國當局的監管活動 （如IND／BLA／ 質量控制檢測）
醫學事務	7	疾病流行病學數據收集、溝通以及 就產品及疾病僱用關鍵意見領袖
CMC	8	CMC相關的活動，包括工藝、分析及 劑型開發，以及臨床前、臨床及 商業化供應生產支持
合計	31	

附註：

- * 於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們的研發人員均未曾受僱於Ascendis Pharma，且Ascendis Pharma並無專職負責與我們合作的研發人員。

我們的研發團隊在臨床科學、監管、臨床運營、質量保證、藥物警戒及數據管理、統計學及醫學事務等方面擁有豐富的專業知識，從而使我們能夠更高效且有效地領導及指導外部CRO及合作夥伴。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊由31名全職僱員組成，約45%擁有博士學位或醫學博士學位。隨著我們繼續進行開發活動，我們預期將擴大研發團隊。幾乎所有研發團隊成員均擁有精深的行業知識及在跨國企業從事臨床開發的經驗。我們的研發團隊在藥物及／或內分泌療法的臨床開發方面平均擁有超過14年經驗，其中部分人員在內分泌學及相關領域擁有豐富的專業知識，並從事過其他內分泌藥物的臨床開發工作。儘管有僱員流失（在合理範圍內，主要因退休或個人原因辭任，且並未對我們的研發能力或未來的業務營運產生任何重大影響），但我們仍維持了強大且相對全面的研發組織架構（正如我們於往績記錄期間已實現的一系列研發里程碑所證明）。

迄今為止，我們的研發團隊已在優化中國的研究設計及開發戰略方面展現出了強大的能力，這使得我們能夠將我們的候選藥物直接推進至關鍵研究階段，與我們的合作夥伴無縫合作，並以一種有效率的方式開展臨床執行工作。具體而言，我們於2022年4月完成了核心產品的中國3期關鍵性試驗；我們於2023年1月完成了正在進行的帕

業 務

羅培特立帕肽(palopegteriparatide)中國3期關鍵性試驗的雙盲期試驗；以及於2023年3月，那韋培肽(navepegritide)在中國已經完成用於治療軟骨發育不全的2期臨床試驗的雙盲期試驗。由於核心產品的適應症預期將擴展至特發性矮小症，我們計劃就自2026年開始的臨床運營擴大研發團隊。我們亦計劃根據技術轉移及本地化以及與藥明生物合作的相應預期時間表建立CMC領域的研發團隊，如藥物製劑開發科學家及質量保證經理。正如我們於往績記錄期間及直至最後實際可行日期所實現的一系列研發里程碑所證明，我們相信，隨著未來研發時間表的確定，我們內部研發團隊的人才庫將不斷擴大，足以讓我們在沒有Ascendis Pharma協助的情況下獨立開展研發活動。此外，在2024年至2026年期間，我們預計繼續進行與隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液技術轉移及本地化相關的研發活動，這涉及將核心產品藥物原液的專有技術和本地化生產技術從Ascendis Pharma轉移至我們指定的本地CDMO（藥明生物）。同期，我們將為藥物製劑開發雙腔裝置(DCD)技術並進行比較研究，以證明本地生產的藥物製劑與進口藥物製劑具有可比性。於完成相關研發活動並獲得地產化產品BLA註冊後，我們將能夠在沒有Ascendis Pharma協助的情況下獨立生產核心產品。憑藉在內分泌學領域的洞見及專業知識，我們相信我們能夠主導在中國的研究、開發、監管及商業化格局，並尋求機遇，將我們各項管線資產及未來內分泌候選藥物的全部價值最大化。有關我們迄今為止進行的研發活動的詳情，請參閱「我們的藥物產品管線－隆培促生長素(lonapegsomatropin)－用於治療PGHD的長效人生長激素替代療法－我們的研發工作」、「帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)－針對甲狀旁腺功能減退症根本病因的甲狀旁腺激素替代療法－我們的研發工作」及「那韋培肽(navepegritide)－軟骨發育不全的疾病修復療法－我們的研發工作」。有關隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液技術轉移及本地化以及DCD技術開發的詳情，請參閱「研究及開發－CMC開發計劃」。

臨床開發計劃

自我們從Ascendis Pharma授權引入候選藥物以來，我們的高級管理層一直領導內部臨床研發團隊，並與科學顧問委員會及行業領先的CRO緊密合作開展研發活動。我們的研發團隊審核了由Ascendis Pharma進行的三款候選藥物全球臨床試驗產生的所有相關臨床數據，並完成了在中國啟動臨床試驗的準備工作。憑藉在特定疾病流行病學、疾病特徵、本地臨床實踐以及該等候選藥物針對的適應症市場現況方面豐富的專業知識，我們的研發團隊為中國的臨床試驗設計了研究方案並付諸實施，並已成功完成了用於PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin) 3期關鍵性試驗、用於成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) 3期關鍵性試驗的雙盲期試驗及用於軟骨發育不全的那韋培肽(navepegritide) 2期試驗的雙盲期試驗。

業 務

該研究設計已同時考慮(i)科學原理(如作用機制、成熟的臨床前數據、最新全球臨床數據、全球研究方案及本地臨床實踐)；以及(ii)中國的市場機遇(如每款候選藥物的目標患者群體、產品定位及競爭格局)。我們的臨床研發團隊與科學委員會的關鍵意見領袖舉行了多次會議，以優化針對候選藥物的研究設計。此外，我們的研發團隊與國家藥監局進行了IND前溝通，並向國家藥監局提交多項IND申請，且就全部候選藥物獲得了IND批准。

我們的研發團隊管理我們試驗的所有關鍵方面，監督臨床開發工作，並履行以下職能：(i)臨床開發戰略；(ii)市場評估及需求分析；(iii)試驗建議及方案設計，包括研究目標及主要／次要終點；(iv)臨床研究中心篩選、啟動、管理及監測；(v)生物統計學，包括數據管理及程序設計；(vi)藥物警戒；(vii)質量保證；(viii)研究人員與研究中心合同；(ix)醫療及安全監測；(x)臨床數據收集及統計分析；及(xi)監管提交及溝通。此外，我們利用我們的外部CRO進行臨床試驗。我們採取多項措施以指導CRO，包括試驗執行前整體計劃、定期溝通及工作進展質量檢查、基於質量保證檢查的里程碑項目及供應商管理體系。

有關我們迄今為止進行的研發活動的詳情，請參閱「—我們的藥物產品管線—隆培促生長素(lonapegsomatropin)—用於治療PGHD的長效人生長激素替代療法—我們的研發工作」、「—我們的藥物產品管線—帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)—針對甲狀旁腺功能減退症根本病因的甲狀旁腺激素替代療法—我們的研發工作」及「—我們的藥物產品管線—那韋培肽(navepegritide)—軟骨發育不全的疾病修復療法—我們的研發工作」。關於我們根據適用的獨家許可協議進行並負責的研發活動的詳情，請參閱「—合作—與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

CMC開發計劃

隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液技術轉移及本地化

根據獨家許可協議，我們擁有從Ascendis Pharma處獲得核心產品藥物原液生產技術的全部知識的合約權利。為實現隆培促生長素(lonapegsomatropin)的中期商業化供應，我們於2023年7月與Ascendis Pharma訂立了雙邊核心產品技術轉移總計劃，這標誌著Ascendis Pharma開始向我們進行有關核心產品生產的技術轉移，並規定了雙方在獨家許可協議項下就技術轉移承擔的義務。技術轉移完成後，我們將掌握核心產品藥物原液生產技術的全部知識，以與藥明生物或任何其他選定中國CDMO展開獨立合

業 務

作。此外，我們於2023年12月與藥明生物訂立了雙邊合作協議，據此，藥明生物將作為技術轉移的本地CDMO進行工藝開發和驗證，實現生產技術的本地化。技術轉移及本地化預計將於2027年完成，屆時將賦予我們與藥明生物合作生產核心產品藥物原液的技術能力。

為實施技術轉移，藥明生物已根據我們的要求編製一份技術轉移方案，當中概述技術轉移的工作範疇、工藝流程和預期時間表。該技術轉移方案已由Ascendis Pharma與我們共同確認，以規範轉移單位與接收方之間的技術轉移流程。我們預計不會就核心產品的技術轉移及本地化流程與Ascendis Pharma和藥明生物訂立三方合約安排。

下表載列我們與Ascendis Pharma訂立的技術轉移總計劃以及我們與藥明生物訂立的合作協議的詳情。

	技術轉移總計劃 (本公司、Ascendis Pharma)	合作協議 (本公司、藥明生物)
簽署日期	2023年7月	2023年12月
工作範圍	Ascendis Pharma應將(i)專業技術及文件；(ii)生產工藝，包括人生長激素中間體、隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液和UBP2酶促試劑；及(iii)人生長激素中間體、隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液和UBP2酶促試劑的分析方法轉移至本公司及選定的本地CDMO。	藥明生物將作為技術轉移及本地化的本地CDMO，並對核心產品的隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液及雙腔裝置開發進行工藝開發、工藝驗證以及BLA支持。 我們將委託藥明生物進行核心產品的本地商業化供應。
付款方式	無須付款。	我們須根據雙方商定的付款明細表向藥明生物進行付款。

業 務

技術轉移總計劃

(本公司、Ascendis Pharma)

合作協議

(本公司、藥明生物)

保密性 為確保技術信息的保密性，本公司、我們及藥明生物商定對與履行協議有關的 Ascendis Pharma及藥明生物 (即選定的 任何被合理視為機密的信息進行保密。 CDMO) 已簽署三方保密協議。

雙腔裝置技術開發

除技術轉移及本地化外，我們亦在開發預充式注射器形式的內部DCD技術，作為自隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液製成的凍干粉的給藥系統，原因在於目前在海外用於隆培促生長素(lonapegsomatropin)的給藥系統的一部分知識產權歸一家海外藥物製劑合同生產機構所有，該生產機構無法向我們轉移該技術，同時亦不擁有中國 (包括香港、澳門及台灣) 允許的相關專利，因此，據我們的知識產權法律顧問告知，我們可以開發內部DCD技術，避免與合同生產機構發生潛在的專利侵權行為。

DCD系統解決了傳統給藥系統所面臨的局限性，包括製備耗時且給藥易受污染。DCD系統將兩個獨立的藥物組件集成在一個裝置中，在給藥之前保持腔室分離，以確保藥物的穩定性及完整性直至可供使用。DCD的核心技術涉及設計及開發容器密封系統，該系統具有兩個獨立的腔室，可在使用前進行連接，從而能夠在單一裝置中儲存及複溶藥物及稀釋劑，同時還採用了超越傳統給藥系統的先進灌裝及冷凍乾燥生產。

由CMC團隊負責人朱靜博士領導的高級研發人員，具備生物製劑藥品開發方面的專業知識，致力於開發內部DCD技術。截至本文件日期，我們已成功實現DCD產品的實驗室規模生產。我們預計會將由本公司在實驗室規模階段已開發的DCD產品生產工藝轉移至藥明生物。我們將進行工藝表徵研究以分析關鍵工藝參數，從而建立一個嚴格控制的關鍵質量屬性清單。詳情請參閱「— 商業化供應及生產 — 第2步：與本地CDMO合作進行本地化生產」。

地產化產品BLA

技術轉移及本地化安排以及DCD開發為我們獲得地產化產品BLA批准及實現核心產品在商業化規模上的本地化生產合作鋪就了道路，詳情如下。

業 務

時間表	隆促生長素(lonapegsomatropin) 藥物原液技術轉移及本地化(本公司、 Ascendis Pharma及藥明生物)	雙腔裝置(DCD)開發 (本公司及藥明生物)
2023年至 2027年(估計)	- 技術轉移及本地化以及實驗室規模隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液生產。技術文件及專有技術從Ascendis Pharma轉移至我們及選定CDMO，以實施實驗室規模研究，例如向將進行實驗室研究、差距分析、工藝設施適宜性研究、方法轉讓及實驗室驗證以及本地工藝鎖定的藥明生物轉移原材料、方法參照標準及技術資料。 - 將生產規模從實驗室規模擴大到藥品生產質量管理規範(GMP)生產。 - GMP生產準備：設備、設施及材料。 - 工程批生產，以證明可成功擴大本地工藝規模並做好工藝性能鑒定(PPQ)批生產準備。 - 工藝性能鑒定(PPQ)批生產，以證明可複製商業化生產能力。	- 內部實驗室規模開發。截至最後實際可行日期，通過運用前道工藝性能鑒定藥物原液，我們已內部開發預充式注射器形式的DCD技術，作為實驗室規模隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的給藥系統，包括開發DCD容器密封系統、證實藥品工藝、評估與容器密封系統的兼容性與評估設備及基礎設施要求。 - 預計將DCD專有技術從本公司轉移至藥明生物及工藝表徵。我們預計會將由本公司在實驗室規模階段已開發的DCD產品生產工藝轉移至藥明生物。我們將進行工藝表徵研究以分析關鍵工藝參數，從而建立一個嚴格控制的關鍵質量屬性清單。 - 擴大生產規模。我們計劃開展工程批生產以將生產工藝從實驗室規模擴大到規模生產，確保DCD產品質量的一致性。 - 工藝驗證。隨後將開展驗證研究，以確保生產工藝始終如一地生產出符合預先設定的質量標準的DCD產品。

由於核心產品是一款結合TransCon技術的生物製品，其生產工藝涉及眾多步驟及嚴格的質量控制。據弗若斯特沙利文告知，耗時約三年完成隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液技術轉移及DCD技術開發符合行業慣例，屆時我們將具備在中國獨立生產核心產品的技術及能力，並且不需要額外的技術。上述項目的成本主要包括全職人力工時費用、從實驗室規模到商業化規模的各批次的材料成本及CDMO費用。我們已為上述項目撥款約[編纂]百萬港元(佔[編纂]的[編纂]%)。詳情請參閱「未來計劃及[編纂]用途」。

業 務



時間表

地產化產品BLA準備及提交

2027年(估計) 隨著隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液技術轉移及DCD技術開發的完至2028年(估計)成，我們計劃就BLA準備及提交達成下列各項：

- 進行工藝性能鑒定批次樣本的穩定性研究
- 進行本土產品與進口產品的比較研究，以提供本土產品與進口產品具有相似質量屬性的分析確認，包括CMC實驗室比較及動物研究比較
- 製備BLA申報材料
- 向國家藥監局提交地產化產品BLA
- 準備國家藥監局的批准前檢查



2028年(估計)

預計地產化產品BLA批准及開始本地化生產合作

根據獨家許可協議，我們已就[編纂]順利完成後技術轉移及本地化預期所需材料與Ascendis Pharma訂立購買協議制定初步框架。目前，僅在該框架下作出初步安排，且現階段尚未採取其他行動。鑒於(i)該協議將遵循一般商業條款，且符合雙方的共同利益；及(ii)原材料採購是技術轉移及本地化必不可少的一部分，而Ascendis Pharma應根據與我們訂立的獨家許可協議，秉誠合作，促成技術轉移及本地化，因此我們認為很有可能與Ascendis Pharma達成該協議。

科學顧問委員會

我們的研發團隊得到了由中國內分泌學及兒科領域的知名關鍵意見領袖組成的科學顧問委員會的支持。我們的科學顧問委員會就我們的產品組合戰略提供專業知識及建議，包括就我們的開發計劃提供意見、執行我們的在研候選藥物並管理其生命週期，同時協助全面監督產品組合的開發及完善。

業 務

科學顧問委員會成員並非本集團僱員，且根據他們與本公司訂立的諮詢服務協議，於一年期限內，我們基於小時費率按市場公允價值就其提供上述服務支付報酬，惟受服務費上限規限，並就其出席諮詢會議安排差旅及住宿。

科學顧問委員會的兩名前任成員擔任我們臨床項目的主要研究者（「重疊成員」），一名成員在中國擔任我們已完成的用於PGHD的隆培促生長素(lonapegsomatropin) 3期關鍵性試驗的主要研究者，另一名成員在中國擔任用於成人甲狀旁腺功能減退症的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的中國3期關鍵性試驗的主要研究者。主要研究者指在研究中心領導臨床試驗開展的醫生。根據GCP，主要研究者負責確保研究按照監管要求及GCP進行。遵守GCP能夠確保試驗參與者的權利、安全及健康得到保護，並確保臨床試驗的結果屬可信且準確。根據他們各自的諮詢服務協議，於一年期限內，各重疊成員有權就最多40個小時的服務按每小時人民幣3,000元的費率獲得最高人民幣120,000元，該收費乃按照現行市價公平釐定。截至2021年12月31日止年度，重疊成員就他們根據各自的諮詢服務協議提供的服務分別獲得人民幣3,000元及人民幣32,000元，該收費在相關諮詢服務協議規定的服務費上限內。

我們的主要研究者為試驗中心的僱員，他們與試驗中心簽訂合同並由試驗中心支付報酬，負責監督我們的臨床試驗。他們並非本集團僱員，我們亦未就擔任我們臨床試驗的主要研究者而與他們簽訂合同。我們根據他們的資質及經驗選擇合資格的臨床試驗中心，與該等中心簽訂合同進行我們的臨床試驗，並報銷該等中心進行試驗所產生的費用（包括僱員成本）。主要研究者與試驗中心簽訂合同並由試驗中心支付報酬，作為試驗中心的僱員負責監督我們的臨床試驗。此外，其中一名重疊成員曾自2019年10月起擔任我們隆培促生長素(lonapegsomatropin)研究的指導委員會成員。截至2020年及2021年12月31日止兩個年度，他根據與本公司訂立的相關諮詢服務協議，就提供與隆培促生長素(lonapegsomatropin)的研究設計相關的諮詢服務而分別獲得若干報酬，該報酬乃按照現行市價按小時費率公平釐定。

業 務

我們的中國法律顧問確認，我們與重疊成員的諮詢服務安排符合中國法律，國家藥監局或其他中國主管部門並無要求：(i)我們向兼任我們主要研究者的科學顧問委員會成員支付報酬；及(ii)披露我們支付的上述報酬。

我們認為我們已採取足夠措施，以確保我們臨床研究的完整性和臨床試驗主要研究者意見的獨立性，依據如下：(i)我們用於治療PGHD的核心產品的3期關鍵性試驗乃按照適用的方案及法律、監管及科學標準專門設計，以確保一旦制定方案和開始試驗，任何個人均不能影響研究結果。我們並不知悉任何導致我們的主要研究者在提供與我們的臨床試驗有關的服務時違反適用標準或法律的事件或利益衝突；(ii)根據諮詢服務協議，若重疊成員根據他們各自的諮詢服務協議提供的服務涉及直接與患者接觸，則他們必須申報本公司的申辦方身份，並承諾他們會於作出藥物選擇相關的所有決定時始終保持獨立；(iii)我們的主要研究者須就我們臨床開發中的所有候選藥物遵守GCP、GVP及由國家藥監局及類似監管機構強制執行的其他監管規例及指引，以及其工作單位的內部政策，該等規例、指引及政策訂明確保試驗得以妥善進行及生成可靠數據的程序；及(iv)我們設有一支合資格及經驗豐富的質量保證團隊，負責確保我們及我們的研究人員和CRO始終遵守所有適用的規例、標準、方案及內部政策。

PGHD中國3期關鍵性試驗指導委員會

為確保合理科學研究的順利開展及運作，我們成立了一個由關鍵意見領袖、海外臨床專業專家及生物統計學家組成的指導委員會。指導委員會有三名研究人員，包括於華南科技大學同濟醫學院附屬同濟醫院擔任多個職位的羅小平教授、來自浙江大學醫學院附屬兒童醫院的傅君芬教授以及來自北京兒童醫院的鞏純秀教授。來自中日友好醫院的孫瑞華教授及來自英國倫敦的Martin O. Savage教授分別擔任指導委員會的生物統計學專家及顧問。指導委員會提供專業知識和建議，以監督試驗的進展、定期審查所有可能影響研究開展的相關資料，以及批准及支持符合相關指南的患者入組目標。

業 務

那韋培肽(navepegritide)在軟骨發育不全兒童中的2期臨床試驗數據監察委員會

我們為全球2期試驗和中國2期試驗（這兩項試驗均為針對那韋培肽(navepegritide)在軟骨發育不全兒童中的臨床試驗）成立了一個數據監察委員會（「DMC」）。DMC召開會議，基於對非盲數據的審查，就擬採取的行動提出建議（即繼續進行試驗（包括計劃的劑量遞增）而不作修改；繼續試驗並作修改；或終止試驗）。在全球2期試驗中，一旦隊列中的所有參與者接受了至少12週的治療，DMC將審查所有可用數據，並就啟動下一個更高劑量隊列提出建議。在中國2期試驗中，DMC將根據全球2期試驗和中國2期試驗的劑量遞增數據釐定開放標籤期試驗的劑量水平。DMC的主席是Erin Nissen Castelloe（醫學博士），其為美國加利福尼亞州的一名醫藥顧問。DMC亦包括在內分泌學和兒科學領域享有聲譽的另外三名成員。Bradley S. Miller（醫學博士、博士）擔任明尼蘇達大學共濟會兒童醫院兒科、兒童內分泌學教授。Eric T. Rush（醫學博士、FAAP、FACMG）擔任臨床遺傳學部門臨床遺傳學家、堪薩斯城兒童慈善醫院教務及發展辦公室醫學主任、密蘇里大學堪薩斯城分校兒科副教授以及堪薩斯大學醫學中心內科義務臨床副教授等多個職務。朱惠娟（醫學博士）擔任中國北京的北京協和醫院內分泌科主任醫師。

與CRO及SMO的關係

我們根據行業慣例與信譽良好的CRO及SMO合作，以支持我們的臨床試驗。我們通過客觀的招標流程並考慮專業經驗、資質、質量評估及服務費等多項因素篩選CRO及SMO。CRO根據商定的試驗設計並在我們的監督下提供複雜的臨床試驗所需的全面服務，而SMO則提供廣泛服務以協助我們執行及監督臨床試驗，包括試驗準備、臨床安全管理、數據管理及報告編製。我們選擇根據具體試驗要求的複雜度、靈活度及工作量聘用CRO及SMO，這使我們能夠利用內部團隊在處理關鍵要素，諸如臨床科學、新研究中心篩選及早期設立方面的經驗及專長，而將其他任務分派給CRO及SMO。我們密切監控我們的CRO及SMO，以幫助確保他們的表現符合所有適用法律法規，並遵循我們的方案，從而保障我們的臨床試驗及研究數據的完整性和真實性。通過與CRO及SMO合作及我們目前已取得的多個里程碑，我們已證實自身有能力以可靠高效的方式開展臨床試驗。

業 務

我們與CRO及SMO合作進行臨床試驗，包括隆促生長素(lonapegsomatropin)的臨床試驗。例如，根據我們分別與CRO及SMO就隆促生長素(lonapegsomatropin)的臨床試驗達成的協議，我們負責方案制定及醫學審核，而CRO及SMO負責臨床監測、項目管理、數據管理及臨床研究報告。作為對他們服務的回報，我們按協議約定按期付款。我們與CRO及SMO被允許通過簽發多個工作訂單來簽訂多個項目的合同，而無需重新商定協議所載基本條款，這將產生額外的費用。根據協議，所有知識產權及試驗結果歸我們所有，CRO及SMO必須對他們在臨床試驗期間從我們獲得的資料嚴格保密。

於往績記錄期間，我們分別委聘了4個CRO及3個SMO。下表載列於往績記錄期間我們委聘的主要CRO及SMO的詳情。

主要CRO 及SMO	背景	參與及貢獻	截至		
			截至12月31日		9月30日
			年度交易金額		止九個月 交易金額
			2022年	2023年	2024年
			人民幣千元	人民幣千元	人民幣千元
供應商C	一家總部位於杭州， 為臨床開發提供完 整價值鏈的CRO	- 核心產品：安全性評價、臨床試 驗執行及中心影像、CSR準備 - 帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)：協助我們 進行數據管理、安全信息收集和 生物統計學分析 - 那韋培肽(navepegritide)：涉及 安全性評價的藥物警戒服務	5,355	1,413	1,638

業 務

			截至		
			9月30日		
			止九個月		
主要CRO 及SMO	背景	參與及貢獻	截至12月31日 年度交易金額		交易金額
			2022年	2023年	2024年
			人民幣千元	人民幣千元	人民幣千元
SMO A	一家總部位於上海， 提供全方位醫療研 究服務的SMO	在中國實施和管理帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)核心生產的臨床 試驗，包括試驗準備、臨床安全管 理、數據管理和報告編製	1,860	935	297
SMO B	一家總部位於杭州， 提供全方位醫療研 究服務的SMO	在中國實施和管理我們三種候選藥物 核心生產的臨床試驗，包括試驗準 備、臨床安全管理、數據管理和報 告編製	1,062	595	61
SMO C	一家總部位於北京， 提供全方位醫療研 究服務的SMO	在中國實施和管理那韋培肽 (navepegritide)核心生產的臨床試 驗，包括試驗準備、臨床安全管 理、數據管理和報告編製	267	33	209
總計			8,544	2,976	2,205

業 務

研發開支

截至2022年及2023年12月31日止年度各年以及截至2024年9月30日止九個月，我們的研發開支總額分別為人民幣179.5百萬元、人民幣57.7百萬元及人民幣58.9百萬元。詳情請參閱「財務資料」。我們預計，隨著未來臨床及開發項目的推進，我們的研發開支將普遍增加。

於往績記錄期間，我們向Ascendis Pharma採購研發諮詢服務，主要用於以下活動：(i)就隆培促生長素(lonapegsomatropin)而言，(a)藥物警戒及生物統計，包括數據分析的統計編程和統計分析；及(b)監管策略建議及文件支持，以準備我們向國家藥監局提交的進口BLA申報材料；(ii)就那韋培肽(navepegritide)和帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)而言，藥物警戒及生物統計，包括數據分析的統計編程和統計分析。於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，Ascendis Pharma就我們的三款候選藥物提供的研發諮詢服務金額分別為人民幣8.0百萬元、人民幣10.0百萬元及人民幣11.7百萬元。就我們三款候選藥物的預期研發及監管活動而言，我們預計將向Ascendis Pharma採購研發諮詢服務，主要用於以下活動：(i)就隆培促生長素(lonapegsomatropin)而言，(a) Ascendis Pharma向我們進行隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的技術轉移；及(b)諮詢涉及擴大隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液生產規模的技術本地化流程；(ii)就那韋培肽(navepegritide)和帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)而言，數據編程及統計分析支持，以及與我們預期向國家藥監局提交的NDA相關的監管策略建議及文件支持。詳情請參閱「關連交易－非豁免及部分豁免持續關連交易－獨家許可協議」。

商業化計劃、患者支援及市場准入

我們全權負責並完全控制核心產品及兩款候選藥物在中國（包括香港、澳門及台灣）的商業化。我們根據我們候選藥物管線的整體研發及商業化時間表打造內部商業化團隊。在過去幾年中，我們已打造一支專業且擁有豐富內分泌學專業知識的商業化團隊，以根據地方規則及規例推動中國（包括香港、澳門及台灣）市場的醫藥活動。於2021年4月，陳軍博士加入我們的管理團隊擔任首席商務官，以加強我們的商業化能力。陳博士在醫療保健行業擁有超過25年經驗及在內分泌產品（包括生長激素）商業化方面擁有超過20年經驗。截至最後實際可行日期，陳博士的加入使我們能夠啟動由十名僱員組成的產品上市團隊的建設（包括醫學事務及商業戰略發展等方面）。除陳博士外，我們的產品上市團隊還包括主要領導成員，例如醫學事務及市場部負責人顧青先

業 務

生（在醫療行業擁有18年的營銷經驗），以及商業戰略發展負責人潘海風先生（在內分泌產品的商業化方面擁有22年經驗）。我們認為，我們的主要商業化領導成員具備與我們在研候選藥物相關的豐富經驗及卓越往績記錄，能夠利用其專業知識在中國（包括香港、澳門及台灣）推出內分泌藥物。

隨著預期我們的核心產品可能於2025年下半年獲得BLA批准及隨後在同年晚些時候進行商業化上市，我們計劃自2025年開始擴大我們的商業團隊，配備現場銷售、區域營銷、醫學事務及客戶服務職能部門。我們亦計劃基於帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)及那韋培肽(navepegritide)各自的預期商業化上市時間表，為之建立商業化基礎設施。我們認為，內部商業化團隊加上擴充的人才庫將足以執行我們的商業化計劃。此外，我們已與上藥控股訂立戰略合作協議，旨在建立符合GSP的必要管理框架。我們亦與和睦家醫療達成戰略合作，共同發展針對有生長發育醫療需求的兒童的診療及服務能力。

下文載列我們的產品上市團隊為中國（包括香港、澳門及台灣）市場的三款候選藥物制定的商業化計劃及策略。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)

隆培促生長素(lonapegsomatropin)擁有在具高度吸引力的中國人生長激素市場獲得可觀份額的潛力。於2023年，中國在全球人生長激素市場佔據最大份額，於2023年達到人民幣116億元，2018年至2023年的年複合增長率為23.9%。受不斷提高的患者滲透率、平均治療時間延長及LAGH治療接受度日益提高所推動，中國人生長激素市場預計繼續保持快速增長，於2030年達到人民幣286億元。LAGH市場規模佔中國人生長激素市場規模總值的比例預計將由2023年的約25.0%增至2030年的約73.8%。中國人生長激素市場的特點是費用主要由患者自付，銷量主要來自私立醫院及診所，致使人生長激素產品價格不易受到各種降價措施（比如《國家醫保目錄》價格談判、集中帶量採購削價）的影響。由於目前推出了一款LAGH產品且僅有幾款在研產品，LAGH的未來競爭格局預計不太激烈。隆培促生長素(lonapegsomatropin)憑藉其療效、安全性及便利性特徵，是一款於潛在競品中頗有前景的候選藥物。通過重點關注以下領域：(i)深明了解市場及患者需求的重要性，並開展必要的市場調研及可行性研究，以確保我們的產品滿足市場需求；(ii)確保向目標市場清晰傳達我們產品的裨益；及(iii)建立有效的銷售渠道及分銷網絡，並確保供應能力滿足市場需求，我們的商業化策略將與人生長激素及LAGH市場規模的預期增長保持一致。

業 務

我們商業化初步重點鎖定矮小症患者及PGHD的確診患者。隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業目標分為兩方面：(i)加速市場從短效生長激素每日給藥到長效生長激素每週給藥的轉變；及(ii)確立隆培促生長素(lonapegsomatropin)在LAGH中的領先地位。

為實現我們的商業目標，我們制定了一項具有競爭力且富有成效的推廣方案。中國人生長激素市場高度集中，大多數PGHD由中國約200家頂級醫院的兒童內分泌醫生作出診斷。為了最大限度地覆蓋到我們的目標客戶細分市場，我們已經鎖定約1,000家公立醫院作為我們的目標市場，包括所有主要兒童醫院、主要的三級醫院及部分兒科規模可觀的二級醫院。我們計劃在我們首次商業化上市後的前幾年內建立相對較小的精英商業團隊，以覆蓋頂級醫院及確立品牌地位，隨後擴大團隊以覆蓋大部分目標市場。對於我們目標市場以外的醫院，我們計劃與分銷商及／或CSO建立對外合作關係，通過擴大在全中國的覆蓋範圍，拓寬患者可及性。除專注於處理大部分PGHD診斷的目標公立醫院外，我們還計劃建立廣泛的網絡以覆蓋私立醫院／診所，該等私立醫院／診所約佔人生長激素銷售的67%，其藥品上架相對簡單，且患者可便捷地進行起始治療、處方續藥，亦可獲得優質的客戶服務。

我們亦計劃針對正在接受隆培促生長素(lonapegsomatropin)治療的患者開展一系列項目。該等項目包括提供全面的患者入門套件、提供來自專業服務團隊的協助，以及開發數字化的患者服務平台，以提升患者體驗及便利性。數字化的患者服務平台包括社交媒體及應用程序，提供注射指導、常見問題解答、處方藥物補充服務及虛擬教室等功能。該平台創建了一個連接患者、照料者和醫生的生態系統，旨在改善治療體驗，並優化依從性及治療效果。相較於許多常見的慢性疾病，PGHD患者的年度治療費用更高，治療時間更長，我們預計該等項目將富有成效。

我們預計我們核心產品的定價將由多種因素決定，例如(i)我們商業化上市時目標市場的競爭格局；(ii)我們核心產品的價值定位，包括藥物療效和安全性以及給藥便利性；(iii)供應和生產成本；及(iv)我們的定價策略。由於國家藥監局目前正對核心產品進行BLA審查，我們現階段尚未制定具體的定價策略，但我們預計核心產品的定價相比中國（包括香港、澳門及台灣）的競爭對手將有合理溢價，以反映其價值定位。由於中國人生長激素市場的特點是費用主要由患者自付，銷量主要來自私立醫院及診所，因此我們計劃在進行核心產品商業化時主要著重於自費市場。我們計劃主要通過我們的內部銷售及營銷團隊開展各種營銷活動（著重於宣傳我們核心產品的臨床效益和可及

業 務

性)來推廣我們的核心產品。我們亦可能聘請合同銷售組織，在我們的內部銷售及營銷團隊未以其他方式覆蓋的周邊城市或區域推廣我們的核心產品。我們將與分銷商合作，建立有效的核心產品分銷網絡。為此，我們已與上藥控股訂立戰略合作協議，旨在建立符合GSP的必要管理框架。

我們計劃通過加強關鍵產品的以下四個優勢來為特定內分泌疾病提供治療方案：

(i)隆培促生長素(lonapegsomatropin)通過釋放未經修飾的人生長激素來保護內源性生長激素的自然雙模作用機制，這將同時包括於骨板的直接效果及於肝臟由IGF-1緩解的間接影響。憑藉此優勢，經已完成的中國3期關鍵性試驗所驗證，隆培促生長素(lonapegsomatropin)為唯一一款在與短效(每日注射)人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較中顯示出優效性及同等安全性的LAGH，並可能使患有PGHD的兒童在有限的治療時間窗口內更有效地達到治療目標；(ii)隆培促生長素(lonapegsomatropin)展現關鍵的藥理作用，包括活性藥物原液的分子結構、與受體結合的親和力、血漿濃度、組織分佈及與短效(每日注射)人生長激素可比的安全性，且已被臨床醫生使用逾30年，對其安全性有很高的信心。相反，其他LAGH會永久性地改變人生長激素的分子結構，導致新的活躍藥物分子的藥理性質與短效(每日注射)人生長激素之間存在巨大差異，臨床效果有限；(iii)與短效(每日注射)人生長激素相比，隆培促生長素(lonapegsomatropin)每年有逾300天不用進行注射，這可能顯著提高治療依從性及治療效果；及(iv)隆培促生長素(lonapegsomatropin)可在2至8攝氏度的環境中儲存54個月，或在室溫30攝氏度或以下的環境中最多儲存6個月，這一儲存要求相較於通常需要恒定儲存在2至8攝氏度的環境中且儲存時長不超過24個月的其他生長激素產品更易於患者接受。這一優勢為患有PGHD的兒童及其照料者提供了極大的靈活性，方便了藥物的運輸及使用。通過向HCP有效宣傳隆培促生長素(lonapegsomatropin)的價值定位，我們預計將成功說服開具處方的醫生了解該產品的益處，並在市場上佔據有利地位。

根據Ascendis Pharma的年報，自Ascendis Pharma於2021年第四季度將隆培促生長素(lonapegsomatropin)商業化上市以來，於2021年、2022年及2023年，Ascendis Pharma已分別錄得隆培促生長素(lonapegsomatropin)銷售收入0.9百萬歐元、35.7百萬歐元及178.7百萬歐元。

那韋培肽(navepegritide)

軟骨發育不全為一種獲廣泛確診的疾病，有經驗的兒科醫生可迅速診斷該疾病，使得該疾病廣為人知且診斷率高。軟骨發育不全患者的智力發育正常，迫切需要在進入青春期前得到治療。中國暫無針對軟骨發育不全的疾病修復藥物。那韋培肽(navepegritide)是中國唯一處於臨床開發階段的疾病修復藥物，在臨床試驗中具備積極療效結果。一經批准，那韋培肽(navepegritide)預計將被用於2至15歲、在未來數年內處於發育期的患者。此外，那韋培肽(navepegritide)的半衰期長達120小時，為每週一次的給藥方案提供了支持。

業 務

一旦那韋培肽(navepegritide)商業化上市，我們的主要商業目標為提高主要相關方對軟骨發育不全的認知程度，確立那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的標準治療，並建立患者對該藥物的可及性。該商業戰略的成功實施或可使那韋培肽(navepegritide)產生的收入快速增長。

為提高主要相關方對該疾病的認知度，我們已於2020年與中國罕見病聯盟成立戰略聯盟，並支持其ApproaCH登記研究，該研究於2021年4月啟動，旨在獲得中國特有的軟骨發育不全流行病學數據，包括疾病患病率、疾病負擔以及當前診斷和治療狀況。該研究將幫助主要相關方了解患者負擔，並有望協助將那韋培肽(navepegritide)納入《國家醫保目錄》，最終使中國大部分軟骨發育不全患者受益。我們積極支持將10月3日立為中國的軟骨發育不全日，並在過往數年參與組織眾多與這一重要日子相關的患者活動。

為規範軟骨發育不全診斷及治療，我們支持制定中國首個軟骨發育不全診斷及治療專家共識，該專家共識於2021年7月發表在《中華兒科雜誌》上。一旦那韋培肽(navepegritide)獲批准，我們計劃與學術協會、中國罕見病聯盟及臨床專家合作，更新中國軟骨發育不全治療指南，並確立那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的標準治療。

為實現那韋培肽(navepegritide)獲批後的市場准入，我們倡導將軟骨發育不全納入國家衛生健康委員會於2023年9月發佈的中國第二批罕見病目錄，凸顯了衛健委致力於改善軟骨發育不全的疾病治療及提高病人用藥可及性。那韋培肽(navepegritide)作為軟骨發育不全的潛在藥物，可在臨床開發、藥品註冊、定價和市場准入等方面享受罕見病的多重優惠政策。一旦該產品獲批，我們將利用軟骨發育不全的罕見病鑒定和ApproaCH登記研究的成果，將那韋培肽(navepegritide)納入《國家醫保目錄》，並建立廣泛的患者可及性。

我們預計，在與相關政府當局進行定價磋商獲得批准後，那韋培肽(navepegritide)將很快被納入《國家醫保目錄》。為了優化資源且最大限度地提高我們對那韋培肽(navepegritide)商業投入的有效性，我們制定了一個全面且富有成效的計劃。鑒於專門從事治療軟骨發育不全的內分泌學或遺傳病的HCP群體很大程度上與隆培促生長素(lonapegsomatropin)的目標HCP重疊，我們計劃利用那韋培肽(navepegritide)與隆培促生長素(lonapegsomatropin)之間的推廣協同作用。這包括利用同領域醫藥代表團隊、患者服務基礎設施、渠道和分銷網絡，從而最大限度地減少那韋培肽(navepegritide)所需的推廣資源。

業 務

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)

甲狀旁腺功能減退症是一種表現為缺乏甲狀旁腺激素的慢性病，對鈣磷代謝有重要作用。甲狀旁腺功能減退症折磨著大量患者群體，2023年約有41.0萬位患者。甲狀旁腺功能減退症患者每天都遭受著身心健康挑戰，且通常需要接受終身治療。控制甲狀旁腺功能減退症的最佳方法包括補償體內不足的甲狀旁腺激素生理水平的甲狀旁腺激素替代療法。目前，由於固有甲狀旁腺激素的半衰期極短，僅持續幾分鐘，故並無可用的甲狀旁腺激素替代療法治療甲狀旁腺功能減退症。利用暫時連接技術(TransCon)將未經修飾的原型藥物生成長效前藥的能力，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)成功將甲狀旁腺激素的半衰期延長至60小時，且有望成為治療多年甚至終生治療甲狀旁腺功能減退症的首款甲狀旁腺激素替代療法。3期臨床試驗證明，與傳統療法相比，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)擁有多項優勢，且是中國最先進的處於臨床開發階段的甲狀旁腺激素替代藥物，於中國鮮有競爭產品。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的商業目標包括市場開發、患者可及性及建立甲狀旁腺功能減退症治療中心。一旦商業化，我們預計帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)產生的收入將快速增長。

為了開發甲狀旁腺功能減退症市場，我們已為PaTHway R研究提供了支持，PaTHway R研究於2022年1月啟動，是中國首個關於甲狀旁腺功能減退症的登記研究。這項研究旨在生成甲狀旁腺功能減退症在中國的流行病學數據，包括疾病患病率、疾病負擔以及當前的診斷和治療情況。該研究將幫助主要相關方了解患者負擔及擴大疾病認知。我們亦已計劃通過患者宣傳及社交媒體進行廣泛的患者教育活動，以提高對甲狀旁腺功能減退症及其疾病負擔的認知，最終提高診斷率及治療率。我們已經開始在微信上運營一個甲狀旁腺功能減退症的疾病教育平台，該平台已經吸引了約5,000名訂閱者，這是繼帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)推出後的一個潛在患者庫。我們積極支持將6月1日設立為中國的甲狀旁腺功能減退症日，並在過去的幾年裡參與組織了各種與這一重要日子相關的活動。我們還計劃與學術協會及臨床專家合作，以更新甲狀旁腺功能減退症診斷和治療指南，將帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為甲狀旁腺功能減退症的甲狀旁腺激素替代療法。

為實現帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)獲批後的市場准入，我們倡導將遺傳性甲狀旁腺功能減退症納入國家衛生健康委員會於2023年9月發佈的中國第二批罕見病目錄，凸顯了衛健委致力於改善遺傳性甲狀旁腺功能減退症的疾病治療及提高病人用藥可及性。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)作為甲狀旁腺功能減退症(包括遺傳性甲狀旁腺功能減退症)的潛在治療藥物，可受益於罕見疾病在臨床開發、藥品註冊、定價和市場准入等方面的多項優惠政策。一旦產品獲得批准，我們將利用遺傳性甲狀旁腺功能減退症的罕見疾病名稱、PaTHway登記研究的結果以及臨床價值，將帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)納入《國家醫保目錄》，並建立廣泛的患者可及性。我們亦制定了一個樣本計劃，為患者提供更容易獲得的療法。

業 務

我們預計，在與相關政府當局進行定價磋商獲得批准後，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)將很快被納入《國家醫保目錄》。我們計劃針對帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)部署一個有效且富有成效的商業項目。我們計劃以「中心輻射」模式部署我們的商業資源。我們計劃憑藉甲狀旁腺功能減退症治療專業知識為數十家大型醫院提供支持，以建立甲狀旁腺功能減退症卓越中心，作為全中國的「樞紐點」。甲狀旁腺功能減退症患者能夠在這些「樞紐點」得到高質量的診斷及關鍵治療決策。此外，我們計劃覆蓋數百家地區醫院作為「輻條」。「輻條」醫院能夠辨別潛在甲狀旁腺功能減退症患者，引導他們前往「樞紐點」獲取關鍵治療決策，同時為患者補充處方藥物及持續的甲狀旁腺功能減退症管理提供便捷通道。由於大多數甲狀旁腺功能減退症患者接受成人內分泌專科醫生的治療，我們計劃部署一支單獨的成人內分泌醫藥代表團隊及MSL團隊以覆蓋這些醫院。「中心輻射」模式使我們能夠利用一支小型但精英的醫藥代表團隊及富有成效的推廣項目來覆蓋廣闊的地理區域及龐大的患者群。

商業化供應及生產

我們計劃實施一項分三步走的計劃，以盡早獲得商業化隆促生長素(lonapegsomatropin)的商業化供應來源，有效地應對中國（包括香港、澳門及台灣）巨大的境內市場潛力，並確保為本地患者持續供應藥物。

第1步：通過進口採購商業藥物

於短期內，我們計劃從我們的合作夥伴Ascendis Pharma處獲得核心產品的商業藥物供應。由於我們預期核心產品將獲得BLA批准及隨後將進行商業化上市，我們已於2023年10月與Ascendis Pharma訂立商業化供應協議。我們同意購買且Ascendis Pharma同意銷售隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物套裝、自動注射器及演示產品。擬向Ascendis Pharma支付的金額應按Ascendis Pharma可能產生的生產成本另加20%的加價釐定。商業化供應協議將確保在就核心產品於中國前期商業化上市獲得預期BLA批准後的進口藥供應。根據我們的商業化計劃，我們預計相關產品數量足以進行前期商業化上市。我們可能於2028年建立預期的本地化生產能力之前，根據市場需求動用[編纂]為Ascendis Pharma對額外核心產品的商業化供應提供資金。

核心產品按預期在中國進行前期商業化上市後，進行進口核心產品給藥的患者將須購買(i)隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物套裝，包括(a)雙腔卡式瓶注射形式的核心產品，及(b)一次性注射針頭；及(ii)獨立自動注射器，可重複使用且改善患者的注射體驗和依從性。核心產品僅能使用自動注射器。在短期內，我們將根據商業化供應協議向Ascendis Pharma採購隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物套裝和自動注射器。

業 務

隆促生長素(lonapegsomatropin)獲FDA及EMA批准，該批准包括自動注射器和藥物套裝，首次從冰箱中取出後，允許家庭在室溫下儲存長達6個月。這是首款獲得FDA批准的用於兒童的每週一次生長激素自動注射器。這種先進的自動注射器是在enliGHten試驗中首次推出的，旨在方便用戶使用，提高生長激素缺乏症兒童的治療依從性。自動注射器可對凍乾藥物產品進行全自動複溶，隨後再進行由設備控制的手動步驟。該設備操作簡單，對大多數患者來說，單次注射量小於0.6毫升，只需使用長度僅為4毫米的31號小針頭，與用於注射短效(每日注射)人生長激素的針頭相當。當注射針頭插入皮膚時，設備會自動輸送藥物。內置電子設備及軟件可在整個準備和注射過程中為用戶提供幫助，並確認已注射足量劑量。

根據中國相關法律法規，自動注射器根據國家藥監局頒佈的《免於臨床評價醫療器械目錄》分類為豁免遵守臨床試驗規定的醫療器械，並須於提交PGHD核心產品BLA時，另外向國家藥監局提交註冊申報材料。該自動注射器的進口醫療器械註冊申請已於2023年6月由第三方藥品上市許可持有人向國家藥監局提交，並已於2024年4月獲得批准，早於PGHD核心產品預計於2025年下半年獲得BLA批准的日期。由於核心產品只能與該藥品上市許可持有人生產的自動注射器配合使用，我們預計在與本地CDMO建立本地化生產能力之前，將依賴其自動注射器供應。請參閱「— 商業化供應及生產 — 第2步：與本地CDMO合作進行本地化生產」。



資料來源：Ascendis Pharma®

業 務

就商業化供應協議而言，我們於2024年6月與Ascendis Pharma訂立一份質量協議，該協議對商業化供應協議進行詳細的闡述，以確保核心產品的生產符合GMP及其他相關法律法規指引。此外，我們可能會根據市場需求，動用[編纂]為Ascendis Pharma對隆促生長素(lonapegsomatropin)的額外商業化供應提供資金。詳情請參閱「未來計劃及[編纂]用途」。即使上述額外商業化供應協議未能執行，我們仍可根據與Ascendis Pharma的現有合同安排於中國（包括香港、澳門及台灣）商業化我們的候選藥物。因此，我們認為任何未能執行上述額外商業化供應協議的情況將不會直接影響我們的業務、財務狀況或經營業績。

就我們產品管線中的其他候選藥物而言，根據監管審核的進度及我們的商業化計劃，我們未來可能會決定從Ascendis Pharma處獲得那韋培肽與帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的商業化藥物供應。

第2步：與本地CDMO合作進行本地化生產

就中期而言，我們將與藥明生物合作進行隆促生長素(lonapegsomatropin)的商業化生產。預計於2028年完成CMC研發工作並獲得地產化產品BLA批准後，我們將開始對本地CDMO藥明生物生產的核心產品進行產品供應及商業銷售。

據弗若斯特沙利文告知，在新藥開發成本快速增長、開發流程日益複雜、競爭更加激烈的背景下，跨國製藥和生物技術公司不斷增加對CDMO的外包以及對CDMO服務的依賴符合行業規範。我們日後將依據準時交付、產品質量及成本效益等指標定期評估CDMO的表現。我們將透過透明的溝通及合作確保與CDMO建立信任及承諾，我們相信這將有助於更好地承擔風險和解決問題。長遠而言，我們將建立內部生產產品的能力，以減少對CDMO的依賴。請參閱「— 商業化供應及生產 — 第3步：內部生產」。

第3步：內部生產

從長遠來看，我們計劃建立內部生產能力。

我們致力於打造內分泌學領域內公認和領先的企業，整合藥物研發、臨床開發、商業化、生產及業務拓展，並成為尋求進入中國（包括香港、澳門及台灣）的內分泌治療方案的首選合作夥伴，我們相信，這將使我們能夠更加深入地探索中國人生長激素市場，截至2023年，該市場規模已經超過人民幣116億元，過去五年內的年複合增長率超過23.9%。

業 務

有關商業化藥品採購安排的策略轉變

就核心產品供應而言，我們與Ascendis Pharma訂立三項協議，詳情如下。詳情請參閱「關連交易」。

	成本分攤及 產量承諾協議	承諾及 預付款項協議 ⁽¹⁾	商業化供應協議
簽署日期	2021年12月	2022年8月	2023年10月
期限	2021年12月 – 2026年12月	2022年8月 – 於履行 協議項下義務後	不適用
描述	成本分攤及產量承諾協議規定，我們有權向Ascendis Pharma預定海外CDMO B (定義見下文附註(1)) 生產的隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液，直至2026年為止，用於核心產品(將由Ascendis Pharma供應)的未來生產。	承諾及預付款項協議乃根據成本分攤及產量承諾協議訂立，且我們與Ascendis Pharma確認，將預定海外CDMO B生產的兩批隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液(「儲備藥物原液」)，用於核心產品(將由Ascendis Pharma供應)的未來生產。	商業化供應協議乃在預期核心產品將獲得BLA批准及隨後將進行商業化上市的情況下訂立。我們同意購買，且Ascendis Pharma同意銷售隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物套裝(定義見下文)、自動注射器及演示產品(定義見下文)。
產品	隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液	隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液	- 藥物套裝，包括(i)含有隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的雙腔卡式瓶；及(ii)注射針頭(「藥物套裝」)。 - 自動注射器 - 擬用於市場演示的演示產品項目(「演示產品」)。

業 務

	成本分攤及 產量承諾協議	承諾及 預付款項協議 ⁽¹⁾	商業化供應協議
產品數量	不超過Ascendis Pharma在海外CDMO B預留的隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液產能的25%。	不適用 ⁽¹⁾	- 藥物套裝：於我們通知Ascendis Pharma開始生產後的四個批次，通知訂明各批次獲分配的數量。 - 自動注射器：於我們的約束性採購訂單後將交付予我們的四個批次，訂單訂明所需數目。 - 演示產品：規定數目。
對價	擬向Ascendis Pharma支付的金額應按Ascendis Pharma在海外CDMO B建立隆培促生長素(lonapegsomatropin)產能所產生的實際成本的25%釐定，且未經我們事先書面同意，我們的總付款不超過成本分攤及產量承諾協議中估計總成本的25%。	不適用 ⁽¹⁾	擬向Ascendis Pharma支付的金額應按Ascendis Pharma可能產生的生產成本另加20%的加價釐定。

業 務

	成本分攤及 產量承諾協議	承諾及 預付款項協議 ⁽¹⁾	商業化供應協議
狀態	於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，我們根據成本分攤安排向Ascendis Pharma支付的金額分別約為人民幣21.6百萬元、人民幣8.5百萬元及零。作為交換，我們從Ascendis Pharma獲得了一定數量的前道工藝性能鑒定隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液⁽²⁾的所有權。由於該項目已經完成，我們預計於該成本分攤安排下不會招致更多成本。	由於策略轉變⁽¹⁾，我們於2023年2月行使權利取消採購儲備藥物原液（定義見下文）的承諾。	- 藥物套裝：我們於2023年11月就藥物套裝支付人民幣39.2百萬元（5.0百萬歐元）。根據我們的商業化計劃，藥物套裝的剩餘採購價格將於後期分兩期支付。 - 自動注射器：我們於往績記錄期間並未作出任何付款。 - 演示產品：我們於往績記錄期間並未作出任何付款。

業 務

	成本分攤及 產量承諾協議	承諾及 預付款項協議 ⁽¹⁾	商業化供應協議
對商業化計劃的 影響	成本分攤及產量承諾協議並未給我們帶來商業化供應。然而，其已在海外CDMO B獲得了隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的備用供應商，以備需要，並使我們能夠獲得一定數量的前道工藝性能鑒定隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液⁽²⁾，用於本公司正在進行的和未來的研發活動。	不適用⁽¹⁾	商業化供應協議將確保在就核心產品於中國前期商業化上市獲得預期BLA批准後的進口藥供應。根據我們的商業化計劃，我們預計商業化供應協議下的相關產品數量足以進行前期商業化上市。我們可以根據市場需求，動用[編纂]為Ascendis Pharma對隆培促生長素(lonapegsomatropin)的商業化供應提供資金。詳情請參閱「未來計劃及[編纂]用途」。

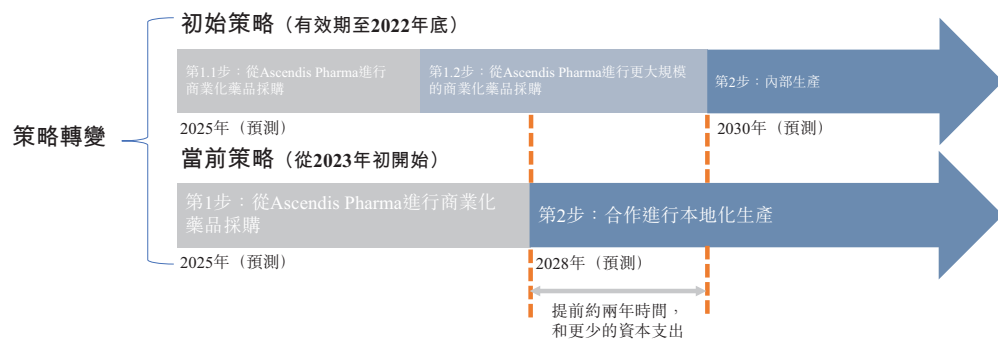
業 務

附註：

(1) 與隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥品採購及本地生產計劃有關的策略轉變

鑒於我們專注於資本效益及可持續發展，以及資本市場及相關影響的不確定因素，我們就隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥品採購及本地生產計劃進行了策略轉變（「策略轉變」）。最初，我們計劃(i)使用海外CDMO A（「CDMO A」）生產的藥物原液銷售Ascendis Pharma供應的進口藥，並根據預計的市場需求，過渡到(ii)使用能夠比CDMO A以更大規模生產藥物原液的海外CDMO B（「CDMO B」）生產的藥物原液銷售Ascendis Pharma供應的進口藥；及(iii)最終通過建立我們自己的生產設施銷售本地生產的藥品（統稱「初始策略」）。根據當前的策略，(i)於短期內，我們將使用CDMO A生產的藥物原液銷售Ascendis Pharma供應的進口藥；及(ii)就中期而言，我們將與選定本地CDMO藥明生物合作，以實現核心產品的本地化生產，而非建立我們自己的生產設施（統稱「當前策略」）。

下圖說明了我們從初始策略過渡到當前策略的情況：



作為策略轉變的一部分，我們採取了以下策略：

取消承諾及預付款項協議項下保留的隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液

根據我們的初始策略，我們先前已訂購由CDMO B計劃於2023年初生產的儲備藥物原液。為確保獲得該等批次，我們已根據承諾及預付款項協議作出預付款項，該款項僅為預計總成本的一小部分。如果生產繼續進行，我們將面臨額外的大量付款義務，這將大大消耗我們當年的財務資源。此外，由於含有CDMO A生產藥物原液的核心產品用於在中國進行的關鍵臨床試驗，且根據相關監管要求，在BLA批准後，僅含有同一製造商生產且經臨床試驗測試的藥物原液的藥物製劑方可獲准進行銷售，我們因此需要額外的監管審查時間，以確保含有CDMO B生產藥物原液的核心產品獲得單獨的進口BLA。

考慮到我們的現金狀況、即將到期的重大財務義務、融資環境的不可預測性和挑戰性，以及就含有CDMO B藥物原液的核心產品尋求單獨的BLA所涉及的時間和開支，我們認為取消擬由CDMO B生產的儲備藥物原液乃屬必要，且符合本公司的最佳利益。於2023年2月，我們行使權利取消根據承諾及預付款項協議採購儲備藥物原液的承諾。因此，我們須根據相關協議彌補Ascendis Pharma的損失，惟Ascendis Pharma須盡商業上合理的努力減少損失且有關損失由證明文件證實並於發票中詳細說明。截至2023年12月31日止年度，我們錄得與上述取消相關的已終止採購合約損失人民幣109.0百萬元。詳情請參閱「財務資料－節選損益及其他綜合收益表項目的說明－其他收益及虧損淨額」。

業 務

土地使用權出讓合同的終止

根據我們計劃建立內部生產能力的初始策略，我們於2022年1月與蘇州工業園區規劃建設委員會訂立土地相關協議，據此，我們支付了人民幣9.2百萬元（包括人民幣1.8百萬元的土地保證金）並於蘇州獲得約25,000平方米的土地使用權。通過施行策略轉變，我們相信我們能夠提早實現與本地CDMO合作進行本地化生產，同時大幅減少初始資本投入。因此，我們根據土地使用權出讓合同行使了終止權，並向蘇州工業園區相關政府當局提交了土地歸還申請，請求終止土地相關協議並將土地使用權歸還蘇州工業園區管理委員會。

關於土地歸還，經相關政府當局批准土地歸還後，我們可能因土地保證金的不可退還性產生約人民幣1.8百萬元的終止損失，而在溝通後，相關政府當局告知我們，取得土地歸還批准需進行土地復墾。我們於2024年7月與一名供應商就土地復墾訂立施工協議，並截至2024年12月完成實質工程，已產生成本約人民幣8.2百萬元。我們預計可能會因土地復墾而產生估計總成本約人民幣8.3百萬元。土地復墾的結果須經相關政府當局審核，方可獲准歸還土地。據我們的中國法律顧問告知，上述土地歸還將不會影響我們未來向政府當局申請土地使用權的合法權利。詳情請參閱「風險因素－與我們的業務營運有關的風險－我們未來在日常業務過程中可能會面臨爭議、法律訴訟或仲裁申索，而法院裁決或仲裁裁決可能對我們不利」。

在全球財務狀況趨緊、前景不明朗的情況下，我們有理由認為，我們已經通過取消承諾及預付款項協議下儲存的隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液和終止土地使用權出讓合同做出了積極的適應，我們認為這可以產生超過成本的收益。展望未來，我們將定期評估各種變化驅動因素（如經濟、環境和社會因素）帶來的風險和脆弱性，以實施主動調整舉措，防止潛在虧損。

- (2) 根據成本分攤及產量承諾協議獲得的前道工藝性能鑒定隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液（「前道工藝性能鑒定藥物原液」）

我們計劃將前道工藝性能鑒定藥物原液用於正在進行的及未來的研發工作，包括但不限於(i)我們已採用前道工藝性能鑒定藥物原液，用於內部開發預充式注射器形式的雙腔裝置(DCD)技術，作為隆培促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的給藥系統，其中包括測試多種工藝條件及參數以創建本地生產範例；及(ii)我們將利用前道工藝性能鑒定藥物原液來測試分析方法，確保我們有能力對本地生產的藥物製劑進行質量控制；及(iii)我們將把前道工藝性能鑒定藥物原液用作本地生產的藥物原液對比研究的參考樣本。詳情請參閱「－商業化供應及生產－第2步：與本地CDMO合作進行本地化生產」。

業 務

合作

與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議

背景

於2018年11月，我們分別就隆培促生長素(lonapegsomatropin)、那韋培肽(navepegritide)及帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)與Ascendis Pharma訂立三份獨家許可協議，由於有必要反映雙方在技術轉移及聯合商業化委員會方面不斷取得的合作進展，該等協議隨後於2021年1月進行了修訂。根據各協議的條款，Ascendis Pharma就其擁有的適用專利及其他知識產權授予我們獨家（包括就Ascendis Pharma而言）免特許權使用費許可，以於中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產和商業化內分泌學領域適用的候選藥物。此外，於獨家許可協議期限內，在就Ascendis Pharma或其聯屬人士授予第三方許可，獲授權於中國（包括香港、澳門及台灣）開發或商業化相關獨家許可協議涵蓋的內分泌藥物（我們稱之為ROFN機遇）其與該第三方進行實質性討論之前，Ascendis Pharma必須先通知我們。倘我們告知Ascendis Pharma，我們有意就該ROFN機遇磋商協議，則Ascendis Pharma與我們應進行真誠協商以最終確定相關許可協議。根據相關獨家許可協議，我們並無義務支付任何特許權使用費或里程碑付款，而是向Ascendis Pharma發行了合共40,000,000股A輪優先股作為Ascendis Pharma訂立該等協議的對價。Ascendis Pharma為我們的創始股東之一。詳情請參閱「歷史、發展及公司架構－本集團的主要公司發展及股權變動」。由於該安排，Ascendis Pharma的利益與我們在將內分泌候選藥物應用於中國（包括香港、澳門及台灣）及其他地區的患者以及使本公司獲得財務成功方面的利益緊密相關。有關該許可安排代替現金支付作為應付Ascendis Pharma對價的裨益詳情，請參閱「與控股股東的關係－獨立於控股股東－經營及行政獨立性－互惠關係終止或發生任何重大不利變動的風險微乎其微」。

權利及義務

各項協議均要求我們勤勉努力地在中國（包括香港、澳門及台灣）開發及商業化隆培促生長素(lonapegsomatropin)、那韋培肽(navepegritide)及帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)（如適用）。我們全權負責在中國（包括香港、澳門及台灣）開展的有關前述許可產品的任何臨床試驗活動，且負責為中國（包括香港、澳門及台灣）的每款許可產品獲得監管批准。我們與Ascendis Pharma應各自按照適用的研究及技術開發計劃開展分配給各方的研發活動。我們應就Ascendis Pharma與其僱員及批准的服務供應商產生的有關費用作出補償。

業 務

Ascendis Pharma必須根據與各項獨家許可協議同時訂立的單獨的臨床供應協議，向我們提供用於在中國（包括香港、澳門及台灣）開展臨床試驗的產品。此外，我們與Ascendis Pharma將就商業化供應給我們的每款許可產品真誠地協商條款及條件。

根據各項獨家許可協議，Ascendis Pharma（作為許可方）同意不在中國（包括香港、澳門及台灣）直接或通過第三方研究、開發、生產或商業化適用的競爭產品，特別是用於所有人體適應症（不包括糖尿病（及若干相關的代謝紊亂）、肥胖症及眼底病）而正在開發及／或商業化的含有人生長激素、CNP或甲狀旁腺激素（視情況而定）的長效產品或候選產品。除非根據授予我們的許可明確允許，否則我們（作為獨家許可協議下的被許可方）同意不使用或利用由Ascendis Pharma控制的專利及技術信息（如專業技術、發現、技能），且不會就根據獨家許可協議(i)在中國（包括香港、澳門及台灣）境外開發及／或商業化用於治療內分泌失調的任何產品；及(ii)在中國（包括香港、澳門及台灣）境外出於任何目的就Ascendis Pharma平台技術（包括Ascendis Pharma的專有化學、材料及方法，用於通過暫時連接體將目標底物暫時共價偶聯到各載體上，從而允許以可控方式隨時間推移釋放該暫時連接的底物，以產生治療或預防作用）而開展的活動產生的任何發明或知識產權中的權益向第三方授出任何許可（統稱「被許可方受限制活動」）。

我們與Ascendis Pharma將各自獨自擁有因我們各自按照各項協議獨自開展的活動而產生的發明及相關知識產權，且將共同擁有任何共同開發的發明及相關知識產權。許可產品在中國（包括香港、澳門及台灣）首次獲得監管批准後，如果我們要求，Ascendis Pharma須根據各項獨家許可協議在不產生額外成本的情況下將中國（包括香港、澳門及台灣）的許可產品專利轉讓予我們（或我們指定的一家或多家獲得從屬許可證的聯屬公司），惟須根據我們經修訂及重述的股東協議獲得股東的批准（如適用）。為促進我們相關候選藥物的商業化，一經批准，我們目前預計於獲得相關監管批准後，要求Ascendis Pharma在中國將該等許可產品專利轉讓予我們。我們按照我們在任何該等發明中的權利，授予Ascendis Pharma一項非獨家、免特許權使用費、全部付訖、永久且不可撤銷的許可，以使其能夠在中國（包括香港、澳門及台灣）境外開發及商業化產品。Ascendis Pharma有權按照雙方真誠協商的條款將該非獨家許可轉換為獨家許可。在Ascendis Pharma於許可產品在中國（包括香港、澳門及台灣）獲得監管批

業 務

准後將許可專利轉讓予我們（倘我們要求），而我們本應在就許可專利提起訴訟方面享有優先權的情況下，Ascendis Pharma在就許可專利提起訴訟方面享有優先權。我們在中國（包括香港、澳門及台灣）自己的許可領域內有實施許可專利的優先權，Ascendis Pharma在世界其他地區或中國（包括香港、澳門及台灣）我們的許可領域以外的地區具有該等優先權。

只要於中國（包括香港、澳門及台灣）存在對適用許可專利的有效權利要求，則各項獨家許可協議將繼續有效。隆培促生長素(lonapegsomatropin)、那韋培肽(navepegritide)及帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的適用許可專利的當前有效權利要求預計將分別於2035年、2040年及2037年到期。適用許可專利的有效期限預計將於許可產品目前待決專利申請及未來新專利申請獲批准後進一步延長。詳情請參閱「一知識產權」。為方便起見，在提前90天向Ascendis Pharma發出書面通知後，或Ascendis Pharma在涉及已經持續60天尚未駁回、無擔保及未獲解除的破產或資不抵債相關事件時通過向Ascendis Pharma發出通知，我們即可終止各項獨家許可協議。此外，若Ascendis Pharma發生嚴重違反其應履行或遵守的各項獨家許可協議的任何條款的行為，則我們有權通過提前60天向Ascendis Pharma發出書面通知，全部或部分終止該協議，除非該重大違約行為在通知期內得到糾正。

另一方面，倘我們嚴重違反了各獨家許可協議（包括進行上述被許可方受限制活動、未能償還Ascendis Pharma因研發活動而產生的費用）項下的重大義務，且該重大違約導致Ascendis Pharma蒙受超過20百萬美元的重大損失，則Ascendis Pharma有權提前90天向我們發出書面通知，全部或部分終止該協議，除非在通知期限內該重大違約行為得到糾正或Ascendis Pharma蒙受的損失降至約定金額以下。此外，倘我們對根據有關協議許可予我們的任何專利提出異議，且涉及已經持續60天尚未駁回、無擔保及未獲解除的破產或資不抵債相關事件，則Ascendis Pharma可提前30天發出通知終止獨家許可協議。倘我們控制權發生變更，並且該變更有利於(i)截至該控制權變更之日在中國（包括香港、澳門及台灣）境內及境外進行與隆培促生長素(lonapegsomatropin)、帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)或那韋培肽(navepegritide)（如適用）競爭的長效產品商業化的醫藥或生物技術公司；或(ii)就隆培促生長素(lonapegsomatropin)而言，正在進行與隆培促生長素(lonapegsomatropin)競爭的長效產品臨床開發及／或商業化的特定大型醫藥行業參與者，則Ascendis Pharma亦可立即向我們發出書面通知終止相關獨家許可協議。

業 務

爭議解決

與許可產品開發重大方面的事項有關的爭議、爭論或申索應由聯合開發委員會通過一致表決的方式解決，Ascendis附屬公司及本公司可各投一票。倘於聯合開發委員會合理討論及考慮各方對具體事項的意見後，聯合開發委員會無法通過一致表決就該事項達成決定，則本公司應擁有最終決策權，惟該單方面決定（其中包括）將不會對Ascendis附屬公司的任何權利或資產造成重大損害，亦不會導致分配至Ascendis附屬公司進行的活動大幅增加。

與許可產品商業化重大方面的事項有關的爭議、爭論或申索應由聯合商業化委員會通過一致表決的方式解決，Ascendis附屬公司及本公司可各投一票。倘於聯合商業化委員會合理討論及考慮各方對具體事項的意見後，聯合商業化委員會無法通過一致表決就該事項達成決定，則應將爭議事項升級為各方首席執行官之間的討論。倘有關討論在未解決的情況下終止，則本公司應擁有最終決策權並真誠行事，惟該單方面決定（其中包括）將不會對Ascendis附屬公司於中國（包括香港、澳門及台灣）境外開發、生產或商業化許可產品產生負面影響。

對於因遵守獨家許可協議或因獨家許可協議的有效性、違約、終止或解釋而引起或與之有關的任何爭論、申索或其他爭議，應首先將該爭議提交各方的首席執行官解決。倘首席執行官於收到有關書面通知後三十(30)天內無法解決該爭議，則任何一方均可根據加利福尼亞州舊金山國際商會當時現行的仲裁規則，在國際商會的支持下發起具約束力的仲裁，仲裁適用美國特拉華州的實體法，而不考慮其法律衝突原則，且不受《聯合國國際貨物銷售合同公約》（《維也納公約》）的管轄。本公司與Ascendis附屬公司訂立的其他合同安排，包括成本分攤及產量承諾協議、承諾及預付款項協議以及商業化供應協議，同樣適用上述爭議解決機制。

儘管有上述規定，對於涉及專利的有效性、侵權或權利要求解釋的任何爭議：(a)如屬於美國發佈的專利，則應向美國專利及商標局提起訴訟及／或僅提交至任何被告居住地司法管轄區的聯邦法院；及(b)如屬於任何其他國家發佈的專利，則應交由該國適當的監管或行政機構或法院處理。

業 務

有關中國2期試驗的進一步書面協議

於2021年8月，在不損害我們對那韋培肽(navepegritide)在中國（包括香港、澳門及台灣）的開發和商業化的獨家權利及責任的前提下，我們與Ascendis Pharma訂立一份書面協議，指明了雙方在預計即將進行的中國2期試驗中的角色及責任。根據該書面協議，兩家公司將共同進行中國2期試驗，Ascendis Pharma作為試驗申辦方，而我們則作為獨家許可代理人。於2022年11月，兩家公司訂立一份該書面協議的修訂協議，據此，我們成為中國2期試驗開放標籤階段的獨家申辦方，以反映當我們代替Ascendis Pharma成為中國2期試驗開放標籤階段的申辦方後，雙方的新角色及新責任（該書面協議及隨後的修訂協議統稱為「書面協議」）。根據書面協議，我們和Ascendis Pharma應在進行中國2期試驗的過程中合理相互合作及協調。我們和Ascendis Pharma應建立一個聯合工作組，由雙方各派一名平等代表組成，聯合工作組應定期開會，以討論中國2期試驗的策略並審查其進展。我們與Ascendis Pharma須承擔根據書面協議所載分配進行中國2期試驗所產生的部分費用，其中Ascendis Pharma須承擔研究性藥物產品的費用，而我們將報銷Ascendis附屬公司包裝、貼標籤及運往中國的費用。訂立上述修訂協議後，我們成為於2023年1月開始的中國2期試驗開放標籤擴展研究部分的獨家申辦方。

與中國罕見病聯盟戰略合作，就中國軟骨發育不全進行全國患者登記及診斷共識研究

我們通過與全國非營利性罕見病合作交流平台中國罕見病聯盟訂立捐贈協議，於2019年6月支持成立了軟骨發育不全顧問委員會。該委員會由中國罕見病聯盟管理。根據捐贈協議，我們捐贈的資金將納入中國罕見病聯盟的罕見病管理專項基金管理並用於預定用途，主要包括罕見病相關醫務人員培訓、學術會議、專家講座、罕見病登記制度推廣、罕見病相關健康教育、中國罕見病聯盟的運營開支及其他相關用途。基金的具體用途應每年由中國罕見病聯盟和我們共同協商。中國罕見病聯盟負責為軟骨發育不全顧問委員會的運營提供支持，所有運營開支應由罕見病管理專項基金資助。

於2020年12月，根據我們和中國罕見病聯盟於2020年12月簽署的出資協議（「ApproaCH協議」），我們與中國罕見病聯盟進行為期五年的戰略合作，於中國進行軟骨發育不全的全國患者登記及診斷共識研究，即ApproaCH項目。在ApproaCH項目下，全國患者登記研究（ApproaCH登記研究）於2021年4月啟動，並於2021年10月實現了首批篩查和入組，截至2024年12月31日，已達到入組總人數（480位患者），並完

業 務

成了214位首年隨訪、100位第二年隨訪及59位第三年隨訪。根據ApproaCH協議，我們為ApproaCH登記研究提供資金，目的是通過分析中國已登記的軟骨發育不全患者的流行病學資料，評估與軟骨發育不全患者相關的生長發育指標、自然疾病過程和併發症，以及評估軟骨發育不全患者的生活質量和經濟負擔。ApproaCH登記研究的目標是建立中國軟骨發育不全患者隊列及建立軟骨發育不全數據平台或系統以進一步了解目前疾病標準治療，並發表研究報告和論文。中國罕見病聯盟負責ApproaCH登記研究的籌備、規劃和實施，包括不時安排研究員會診、研究會議，並在項目實施期間與中國罕見病聯盟的軟骨發育不全專家和全國17家醫院合作。中國罕見病聯盟還負責設計和制定研究方案，建立和管理軟骨發育不全數據庫，並確保數據收集的合規性。中國罕見病聯盟擁有獲得來自軟骨發育不全患者隊列和經濟負擔研究的原始數據的權利。中國罕見病聯盟是ApproaCH項目產生的所有數據、研究結果及知識產權的唯一所有者，未經中國罕見病聯盟的書面同意，我們不得使用該項目產生的知識產權。未經中國罕見病聯盟的書面同意，不得公開研究數據和發表基於ApproaCH項目的研究論文。

與北京大學醫學部戰略合作，就甲狀旁腺功能減退症進行隊列研究

於2021年7月，我們與北京大學醫學部訂立戰略合作協議，以啟動PaTHway R研究，這是中國首個關於甲狀旁腺功能減退症患者的登記研究，也是全球關於該疾病的最大的隊列研究之一。PaTHway R研究旨在增強公眾及專業人士對於甲狀旁腺功能減退症的病因學、治療方案及疾病負擔的了解，該研究已於2022年1月啟動。根據戰略合作協議，北京大學醫學部負責研究方案設計、項目管理和執行、數據管理、統計分析等。研究方案應獲得項目專家委員會批准，患者數據應收集來自500位甲狀旁腺功能減退症患者，而該等患者乃來自中國八個地區並根據研究方案入組研究。研究應當根據研究方案及標準操作程序開展並將由我們審核，以支持最終的研究報告。北京大學醫學部應確保研究項目符合法律法規，並應負責取得相關監管部門的必要批准及進行必要的備案。我們負責為資金、監督和管理提供支持，並應協助確定清晰明確的研究目標、研究背景資料和研究方案初稿。北京大學醫學部為該項目所涉及所有知識產權的所有者，但將向我們提供和授權該項目產生的脫敏數據，用於我們的產品研究、開發及其他商業用途。

業 務

與核心產品本地生產能力有關的主要安排

我們於2023年7月與Ascendis Pharma訂立核心產品的技術轉移總計劃，這標誌著Ascendis Pharma開始向我們進行有關核心產品生產的技術轉移，並規定了雙方在獨家許可協議項下就技術轉移承擔的義務。於2023年12月18日，我們與藥明生物（即我們的指定本地CDMO）訂立了合作協議，以加強我們的商業化能力，並建立可確保我們核心產品供應的本地化生產能力。根據該協議，藥明生物將作為生產技術的本地CDMO參與技術轉移及本地化，且我們將委託藥明生物進行隆促生長素(lonapegsomatropin)藥物原液的本地商業化供應。藥明生物將利用其技術及專業知識就核心產品向我們提供高效且具成本效益的本地生產解決方案。技術轉移及本地化預計將於2027年完成，屆時將賦予我們與藥明生物合作生產核心產品藥物原液的技術能力。一旦我們獲得地產化產品BLA批准，由藥明生物生產的核心產品將開始商業化，預計將於2028年實現。

與上藥控股訂立戰略合作協議

於2023年10月30日，為推進我們核心產品及其他產品的預期商業化，我們與上藥控股訂立戰略合作協議。根據該協議，上藥控股將利用其專業知識和能力幫助我們建立符合GSP的必要管理框架。

業務拓展

我們將繼續甄選、開發並推廣有潛力的顛覆式治療藥物以滿足目前尚未被滿足的醫療需求。我們旨在為全球創新搭建橋樑，從而為中國患者帶來內分泌療法，並計劃成為中國（包括香港、澳門及台灣）內分泌學領域的首選合作夥伴。迄今為止，我們與Ascendis Pharma的合作往績已經獲得驗證，突顯我們在全球生物製藥及生物技術公司中的信譽，並為長期合作奠定基礎。我們計劃通過與Ascendis Pharma及其他生物製藥公司的戰略性授權引入、合作和夥伴關係擴展產品管線組合。根據與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議，我們擁有Ascendis Pharma未來若干產品在中國（包括香港、澳門及台灣）內分泌疾病領域的優先談判權。這將使我們能夠採購、開發及商業化更多基於獨特暫時連接技術(TransCon)的候選藥物，並有望成為高度差異化的內分泌療法。

業 務

我們擬與Ascendis Pharma合作評估未來潛在候選藥物，並就滿足尚未被滿足的醫療需求及在中國（包括香港、澳門及台灣）擁有強大商業潛力的產品行使我們的權利。詳情請參閱「－合作－與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

除Ascendis Pharma以外，我們計劃利用本身的平台及網絡，致力與其他擁有可能與我們的產品組合及／或能力具有協同效應或互補作用的內分泌藥物、候選藥物或技術及平台的潛在生物製藥企業合作，尋求業務拓展機會。我們認為與股東及一眾專注於生命科學的戰略資深投資者的關係，將有助於我們成功建立可創造價值的合作夥伴關係。從長遠來看，我們計劃利用我們在內分泌學領域的基礎設施，成為尋求進入中國（包括香港、澳門及台灣）的內分泌治療方案的首選合作夥伴。

我們計劃充分利用我們在內分泌學領域的豐富知識及對醫療需求和技術的深度理解，並通過發現及落實有吸引力的許可和合作機會，或通過併購，與其他擁有可能與我們的產品組合具有協同效應或互補作用的內分泌藥物、候選藥物或技術的潛在生物製藥企業合作，尋求業務拓展機會，從而進一步擴展我們的產品管線。

我們的規模化運營及平台，結合一支針對同一批內分泌專業醫生和拜訪對象的商業團隊，具有高度協同性和強大運營槓桿，可將尋求進入中國（包括香港、澳門及台灣）的其他內分泌產品的價值最大化：

- *頗具潛力的協同臨床階段產品。*我們根據藥物或候選藥物臨床概況、新穎性及有效性程度、技術差異及目標疾病尚未被滿足的醫療需求以及各自在中國（包括香港、澳門及台灣）的商業潛力，優先引進藥物或候選藥物。
- *僅需少量商業化投入且擁有具吸引力現金流或利潤率的已上市內分泌產品。*我們從戰略上尋求授權引入或獲取在美國及歐盟等受監管市場已上市或處於開發後期階段藥物的權利，這可能與我們的產品組合具有協同效應或互補作用。

作為補充措施，當產品的目標或作用機制符合我們的整體產品管線並具有龐大的目標市場機遇時，我們將在本地CDMO的支持下或通過併購以研究為導向的生物技術公司，就頗有前景的療法擇機建立內部開發管線。

業 務

僱員

截至最後實際可行日期，我們共僱用了52名全職僱員，全部位於中國，其中擁有博士或醫學博士學位的僱員共15名。下表載列截至最後實際可行日期按職能劃分的僱員明細：

職能	人數	佔總人數%
臨床研發	16	31
生產（包括生產相關研發）	8	15
商業化（包括醫學事務）	10	19
其他	18	35
合計	52	100

與主要管理及研究人員的僱傭協議

我們與主要管理及研究人員訂立標準保密及僱傭協議。與我們主要人員簽訂的該等合同一般包括一項標準的競業禁止協議，禁止僱員在其受僱期間和終止僱傭關係後兩年內直接或間接與我們競爭。合同通常還包括轉讓其在受僱期間的發明及發現的承諾。有關與我們主要管理人員簽訂的保密及僱傭協議的條款詳情，請參閱「董事及高級管理層」。

截至最後實際可行日期，本公司及我們的任何附屬公司均無任何工會。我們認為，我們與僱員維持著良好的工作關係，且我們並無發生任何重大勞資糾紛，或在為運營招募員工方面遇到任何重大困難。

招募、培訓及發展

我們基於資質及潛力招募僱員。我們為僱員提供入職培訓及定期在職培訓，以提高我們僱員的技能及知識。

僱員福利

我們的僱員薪酬方案包括薪金、福利、獎金及激勵型購股權。我們的薪酬方案旨在根據僱員的績效，按規定客觀標準進行衡量，為僱員提供薪酬。根據中國法律法規的要求，我們加入了由省市級政府組織的各種僱員社會保障計劃，包括住房公積金、

業 務

養老保險、醫療保險及失業保險等。根據中國法律，我們須按僱員薪金、獎金及若干津貼的特定百分比對僱員福利計劃作出供款，最高金額不超過地方政府不時規定的上限。

知識產權

我們擁有可在中國（包括香港、澳門及台灣）獨家開發、生產和商業化我們的核心產品及其他候選藥物的知識產權。我們根據獨家許可協議獲授予獨家免特許權使用費許可（以及授予分許可的權利），可於中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產（即許可產品或其成分的任何生產活動，包括作臨床前或臨床用途，或為商業銷售、測試、處理、包裝及儲存、正在進行的穩定性測試及與前述任何一項相關的監管活動而進行的生產）、製造、使用、銷售、要約出售、進出口或以其他方式商業化我們內分泌學的在研候選藥物。我們在商業上的成功部分取決於我們為我們的候選藥物以及我們的核心技術及其他專業技術獲得並保持專有權利或知識產權保護，及在不侵害、不盜用或不以其他方式侵犯他人的專有權利及知識產權的情況下運營，及防止他人侵害、盜用或以其他方式侵犯我們的專有權利或知識產權的能力。為保護我們的專有權利及知識產權地位，我們已在中國內地、香港、澳門及台灣獲得與對我們的業務拓展及實施至關重要的候選藥物相關的已發佈專利及專利申請的獨家許可權。我們還依靠商業秘密、專業技術及持續的技術創新來發展及保持我們一般通過與第三方的合同責任來保護的專有權利及知識產權地位。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未涉及任何侵犯知識產權的申索或訴訟。

截至本文件日期，我們於中國（包括香港、澳門及台灣）擁有自Ascendis Pharma獲得的41項已發佈專利及40項待決專利申請的獨家許可。此外，截至本文件日期，我們持有兩項與隆培促生長素(lonapegsomatropin)相關的獨有待決專利申請，並於中國共同擁有與容器密封系統的開發相關的兩項已發佈專利及九項待決專利申請。我們的專利及專利申請組合包括下列各項：

隆培促生長素(lonapegsomatropin)。我們於中國（包括香港、澳門及台灣）擁有自Ascendis Pharma獲得的與隆培促生長素(lonapegsomatropin)相關的七項已發佈專利及三項專利申請的獨家許可，現時亦於中國持有兩項與隆培促生長素(lonapegsomatropin)相關的獨有專利申請。該等已發佈專利預計將於2035年到期。

業 務

那韋培肽(navepegritide)。我們於中國（包括香港、澳門及台灣）擁有自Ascendis Pharma獲得的與那韋培肽(navepegritide)相關的16項已發佈專利及13項專利申請的獨家許可。該等已發佈專利預計將於2040年到期。

帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)。我們於中國（包括香港、澳門及台灣）擁有自Ascendis Pharma獲得的與帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)相關的14項已發佈專利及19項專利申請的獨家許可。該等已發佈專利預計將於2037年到期。

自動注射器。我們於中國（包括香港、澳門及台灣）擁有自Ascendis Pharma獲得的與自動注射器相關的四項已發佈專利及五項專利申請的獨家許可。該等已發佈專利預計將於2038年到期。

容器密封系統。我們目前於中國共同擁有與容器密封系統相關的兩項已發佈專利及九項專利申請。該等已發佈專利預計將於2034年到期。

下表載列截至本文件日期與我們的候選藥物相關的重大已授權專利概要。詳情請參閱「附錄四 — 法定及一般資料 — B.有關我們業務的進一步資料」。

專利申請號／公開號	保障範圍	司法管轄區	申請人	申請日期	狀態	到期日	本公司權利
隆培促生長素(lonapegsomatropin)							
CN102014965B	PEG化的重组人生長激素化合物	中國	Ascendis Pharma Endocrinology Division	2009年4月29日	已授權	2029年4月29日	本公司獲申請人授予本專利獨家免特許權使用費許可（有權授予分許可），
CN102989001B	人生長激素前藥	中國	Ascendis Pharma Endocrinology Division	2009年4月29日	已授權	2029年4月29日	以開發、生產、製造、使用、銷售、
HK1179899B	人生長激素前藥	香港	Ascendis Pharma Endocrinology Division	2009年4月29日	已授權	2029年4月29日	要約出售、進出口或以其他方式商業化許可產品，用
HK1240819B	聚合人生長激素前藥	香港	Ascendis Pharma Endocrinology Division	2015年11月17日	已授權	2035年11月17日	以在中國（包括香港、澳門及台灣）
HK1152239B	生長激素(rhGH)	香港	Ascendis Pharma Endocrinology Division	2009年4月29日	已授權	2029年4月29日	治療及／或預防任何人類適應症（排除的適應症除外）
HK1244227B	含有長效生長激素的藥物製劑	香港	ASCENDIS PHARMA ENDOCRINOLOGY DIVISION A/S	2015年11月20日	已授權	2035年11月20日	的任何疾病、病症或紊亂。
HK1209445B	含有長效生長激素(hGH)的藥物製劑	香港	Ascendis Pharma A/S	2013年10月8日	已授權	2033年10月8日	

業 務

專利申請號／公開號	保障範圍	司法 管轄區	申請人	申請日期	狀態	到期日	本公司權利
<i>那韋培肽(navepegritide)</i>							
CN107405409B	CNP前藥或其醫藥學上可接受的鹽	中國	Ascendis Pharma Growth Disorders	2016年 1月8日	已授權	2036年 1月8日	本公司獲申請人授予本專利獨家免特許
HK1246666B	CNP前藥或其醫藥學上可接受的鹽	香港	Ascendis Pharma Growth Disorders	2016年 1月8日	已授權	2036年 1月8日	權使用費許可(有權授予分許可)，
CN108472380B	控制釋放CNP激動劑	中國	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	以開發、生產、製造、使用、銷售、
CN114306629B (CN108472380B的分案專利)	控制釋放CNP激動劑	中國	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	要約出售、進出口或以其他方式商
HK40069215B	控制釋放CNP激動劑	香港	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	業化許可產品，用以在中國(包括香
J/7651	控制釋放CNP激動劑	澳門	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	港、澳門及台灣)治療及／或預防任
HK1259384B	控制釋放CNP激動劑	香港	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	何人類適應症(排除的適應症除外)
CN108472383B	具有低NPR-C結合的控制釋放CNP激動劑	中國	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	的任何疾病、病症或紊亂。
HK1257769B	具有低NPR-C結合的控制釋放CNP激動劑	香港	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	
J/6504	具有低NPR-C結合的控制釋放CNP激動劑	澳門	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	
CN109843295B	CNP組合療法	中國	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	
HK40008972B	CNP組合療法	香港	Ascendis Pharma Growth Disorders	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	
CN113423384B (2020800134620)	含有CNP綴合物的藥物製劑	中國	Ascendis Pharma Growth Disorders	2020年 2月10日	已授權	2040年 2月10日	
HK40052552B	CNP綴合物的乾燥藥物製劑	香港	Ascendis Pharma Growth Disorders	2020年 2月10日	已授權	2040年 2月10日	
HK1262548B	CNP前藥	香港	ASCENDIS PHARMA GROWTH DISORDERS A/S	2017年 1月5日	已授權	2037年 1月5日	
J/7895	CNP綴合物的乾燥藥物製劑	澳門	ASCENDIS PHARMA GROWTH DISORDERS A/S	2020年 2月10日	已授權	2040年 2月10日	

業 務

專利申請號／公開號	保障範圍	司法管轄區	申請人	申請日期	狀態	到期日	本公司權利
<i>帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)</i>							
CN101980725B	環己酰亞胺橋接劑	中國	Ascendis Pharma A/S	2009年 1月30日	已授權	2029年 1月30日	本公司獲申請人授予 本專利獨家免特許
HK1152240B	環己酰亞胺橋接劑	香港	Ascendis Pharma A/S	2009年 1月30日	已授權	2029年 1月30日	權使用費許可(有 權授予分許可)，
CN109069659B	甲狀旁腺激素前藥	中國	Ascendis Pharma	2017年 2月28日	已授權	2037年 2月28日	以開發、生產、製 造、使用、銷售、
HK40000751B	甲狀旁腺激素前藥	香港	Ascendis Pharma	2017年 2月28日	已授權	2037年 2月28日	要約出售、進出 口或以其他方式商
J/6258	甲狀旁腺激素前藥	澳門	Ascendis Pharma	2017年 2月28日	已授權	2037年 2月28日	業化許可產品，用 以在中國(包括香
CN109789221B	藥物組合物	中國	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	港、澳門及台灣) 治療及／或預防任
HK40007777B	藥物組合物	香港	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	何人類適應症(排 除的適應症除外)
CN109789188B	具有低峰－谷比 的甲狀旁腺激素 化合物	中國	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	的任何疾病、病症 或紊亂。
HK40007965B	具有低峰－谷比 的甲狀旁腺激素 化合物	香港	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	
CN109789189B (剛收到核准通知)	控釋化合物	中國	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	
HK40007776B	控釋PTH化合物的 劑量方案	香港	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	
HK40011848B	控釋化合物	香港	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	
J/6797	含有長效生長激素 的藥物製劑	澳門	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	
J/7897	控釋PTH化合物的 劑量方案	澳門	Ascendis Pharma	2017年 9月28日	已授權	2037年 9月28日	

業 務

專利申請號／公開號	保障範圍	司法 管轄區	申請人	申請日期	狀態	到期日	本公司權利
<i>自動注射器</i>							
CN110769873B	自動注射器	中國	Ascendis Pharma GmbH	2018年 5月23日	已授權	2038年 5月23日	本公司獲申請人授予 本專利獨家免特許
CN115154759B	自動注射器	中國	Ascendis Pharma GmbH	2018年 6月29日	已授權	2038年 6月29日	權使用費許可(有 權授予分許可)，
CN110809484B	自動注射器	中國	Ascendis Pharma GmbH	2018年 6月29日	已授權	2038年 6月29日	以開發、生產、製 造、使用、銷售、
HK1262144B	自動注射器	中國	Ascendis Pharma A/S	2016年 12月29日	已授權	2036年 12月29日	要約出售、進出 口或以其他方式商 業化許可產品，用 以在中國(包括香 港、澳門及台灣) 治療及／或預防任 何人類適應症(排 除的適應症除外) 的任何疾病、病症 或紊亂。
<i>容器密封系統</i>							
CN222062820U	組合瓶蓋及雙腔卡 式瓶	中國	供貨商A；維昇上海	2024年 4月24日	已授權	2034年 4月24日	共同擁有
CN220975146U	瓶蓋及雙腔卡式瓶	中國	供貨商A；維昇上海	2023年 10月11日	已授權	2033年 10月11日	

根據獨家許可協議，內分泌學領域的許可產品在中國(包括香港、澳門及台灣)首次獲得監管批准後，我們有權要求Ascendis Pharma在不產生額外成本的情況下向我們轉讓相應許可產品在中國(包括香港、澳門及台灣)的相關專利所有權。因此，我們享有在自行承擔費用的情況下，全權酌情提交、起訴、維護及捍衛該等專利的優先權利。我們擬行使該選擇權，預計於2025年下半年獲得BLA批准後要求Ascendis Pharma轉讓與核心產品相關的專利所有權。有關我們預期要求Ascendis Pharma向我們轉讓許可產品在中國(包括香港、澳門及台灣)的專利的詳情，請參閱「附錄四－法定及一般資料－B.有關我們業務的進一步資料－2.本集團知識產權」。即使沒有此類

業 務

所有權轉讓，我們仍將保持對許可產品在中國（包括香港、澳門及台灣）的專利權的有效控制，並根據獨家許可協議獲得獨家許可，使我們能夠在中國（包括香港、澳門及台灣）開發、生產、製造、使用、銷售、要約出售、進出口或以其他方式商業化我們內分泌學的在研候選藥物。因此，我們認為，未能從Ascendis Pharma獲得相關專利的所有權不會直接妨礙我們的業務、財務狀況或經營業績。目前，我們並無在中國（包括香港、澳門及台灣）境外任何司法管轄區擁有或持有任何有關隆促生長素(lonapegsomatropin)、那韋培肽(navepegritide)及帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的專利或專利申請的任何獨家許可。有關我們與Ascendis Pharma訂立的獨家許可安排的詳情，請參閱「－合作－與Ascendis Pharma訂立的獨家許可協議」。

在與Ascendis Pharma訂立許可協議之前，我們對他們的知識產權進行了盡職調查，但我們不能保證該等權利不會受到質疑，亦不能保證該等權利將提供有意義的排他性或競爭優勢，或者能使我們成功地開發許可的候選藥物。請參閱「風險因素－與我們的業務、業務營運、知識產權、我們的候選藥物的監管批准、商業化及財務前景有關的主要風險－我們授權引入的專利及專利申請或我們未來擁有或授權引入的任何專利及專利申請可能會面臨優先權糾紛或發明權糾紛及類似訴訟。如果我們或我們的授權方於該等訴訟中的任何一項敗訴，我們或需自第三方處獲得授權，惟可能無法按商業上合理的條款取得該等授權甚至可能根本無法取得授權，或者導致停止開發、生產和商業化我們的一款或多款候選藥物」。

專利期限取決於其發佈國的法律。專利期限通常為自非臨時專利申請的最早申請日起20年。根據《中華人民共和國專利法》，專利保護的期限自申請日起計算。發明專利權的期限為二十年，實用新型專利權的期限為十年，外觀設計專利權的期限為十五年，均自申請日起計算。專利補償制度於2021年6月1日開始實施，中國已發佈專利可從中受益。為補償新藥上市審評審批佔用的時間，對在中國獲得上市許可的新藥相關發明專利，專利主管部門應專利權人的請求給予專利權期限補償，補償期限不超過五年，新藥批准上市後總有效專利權期限不超過十四年。

為了降低專利到期風險並獲得必要的知識產權保護，以支持在中國（包括香港、澳門及台灣）開發及商業化我們的候選藥物，一旦相關候選藥物在中國獲得上市許可，我們將根據相關專利法通過專利補償制度申請專利期限延長。對每一個候選藥物產品，我們除了擁有其在中國（包括香港、澳門及台灣）已授權專利的權利外，還擁有對尚未授權的專利申請的權利。該等專利申請如獲批准，將使我們獲得有關適用候選藥

業 務

物額外的專利保護。此外，根據獨家許可協議，我們將擁有由本公司或聯屬公司的僱員、代理或服務供應商單獨構思或產生的所有權利、所有權及權益以及任何及所有專利。因此，於專利期限期間及期後，我們可能會開展並繼續我們的研發工作，並對自主開發的專利擁有所有權，從而創建一個專利組合，在中國（包括香港、澳門及台灣）全程提供可持續的專利保護。即使已發佈的專利無法獲得專利期限延長及專利補償制度，根據目前待決專利申請及潛在的自主開發專利申請將予發佈的專利所賦予的獨家身份，我們可繼續開發、生產和商業化候選藥物。此外，根據獨家許可協議，我們亦掌握開發、生產和商業化候選藥物所需的技術信息（即任何及所有專業技術、數據、發明、創造、發現、方法、專有信息、工藝、技術、材料以及其他信息及技術），且只要獨家許可協議未終止，該等技術信息的許可使用將繼續有效。

我們主要以「维昇药业」為品牌名稱開展業務。截至最後實際可行日期，我們於中國（包括香港、澳門及台灣）擁有125個註冊商標及兩個待決商標申請。我們擁有一個域名，即 www.visenpharma.com。

下表載列我們認為對我們的業務而言屬重大的註冊商標。

序號	商標	擁有人	類別	註冊地點	到期日	註冊編號
1	VISEN	維昇上海	35	中國	2033年 9月6日	46448849
2	VISEN	維昇上海	35	中國	2032年 4月13日	50914244
3	VISEN	維昇上海	5	中國	2031年 10月6日	51329106
4	VISEN	維昇上海	10	中國	2032年 2月6日	58107493
5	维昇	維昇上海	10	中國	2033年 9月13日	63503436
6	维昇	維昇上海	5	中國	2032年 10月27日	54815389
7	维昇	維昇上海	35	中國	2033年 1月6日	54827259
8	维昇	維昇上海	35	中國	2032年 5月20日	54836276
9	维臻高	維昇上海	5	中國	2032年 1月27日	58118622

業 務						
序號	商標	擁有人	類別	註冊地點	到期日	註冊編號
10	維昇筆	維昇上海	10	中國	2032年 1月27日	58120354
11	VISENPHM	維昇上海	35	中國	2029年 8月6日	35290153
12	VISENPHM	維昇上海	5	中國	2029年 8月6日	35301061
13	VISENMED	維昇上海	5	中國	2029年 8月20日	35440861
14	VISENMED	維昇上海	35	中國	2029年 8月13日	35444832
15		維昇上海	10	中國	2034年 5月13日	75054451
16		維昇上海	5	中國	2034年 11月6日	77141005
17	VISEN	VISEN HK	5、10及35	香港	2031年 7月27日	305701509
18	維臻高(系列)	VISEN HK	5	香港	2031年 7月27日	305701383
19	維昇(系列)	VISEN HK	5、10及35	香港	2031年 7月27日	305701491

有關與我們的知識產權有關的其他風險，請參閱「風險因素 — 與我們的知識產權有關的其他風險」，有關我們知識產權的詳情，請參閱「附錄四 — 法定及一般資料 — B.有關我們業務的進一步資料」。

據有關知識產權法律的法律顧問告知，在可於中國（包括香港、澳門及台灣）對我們的核心產品及其他候選藥物進行的自由實施檢索及分析的支持下，(a)沒有任何特定的發現導致或令他人對我們根據獨家許可協議擁有足夠權利以在中國（包括香港、澳門及台灣）製造、進口、商業化、使用或銷售核心產品及其他藥物候選產品產生懷疑；(b)就核心產品及其他候選藥物在中國（包括香港、澳門及台灣）的生產、進口、商業化、使用或銷售而言，未發現會被我們侵犯的第三方已發佈專利；(c) Ascendis Pharma 為中國（包括香港、澳門及台灣）核心產品及其他候選藥物的專利及專利申請的註冊擁有人；及(d)現有註冊專利已在中國（包括香港、澳門及台灣）對核心產品及其他候選藥物提供了足夠的保護，不論與核心產品及其他候選藥物有關的專利申請的待決狀態為何。經考慮上述原因，董事認為，有關知識產權法律的法律顧問亦同意，就中國（包括香港、澳門及台灣）核心產品及其他候選藥物而言，我們擁有重要的專利權及擁有充足的知識產權保護。

業 務

基於與上述相同的基準及聯席保薦人進行的獨立盡職調查，聯席保薦人並未注意到任何將合理導致其對董事觀點產生懷疑的事項。

許可證、執照及其他批文

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們已從有關部門取得對我們的業務有重大影響的所有必需執照、批文及許可證。截至最後實際可行日期，我們的三款候選藥物均已收到國家藥監局發出的臨床試驗通知書。

法律訴訟及合規

董事確認，截至最後實際可行日期，我們並非任何與知識產權或其他事宜有關的重大法律或行政訴訟的當事方，我們亦不知悉任何由政府當局或第三方擬提出可能會對我們的業務產生重大不利影響的申索或訴訟。此外，截至最後實際可行日期，除董事及高級管理層其他部分所披露者外，董事概不涉及任何實際或可能的重大申索或訴訟。

供應商

我們的主要供應商主要向我們提供(i)內分泌候選藥物的臨床供應品；(ii)患者登記等運營服務；(iii)我們外包給第三方CRO的若干研發服務；及(iv)租賃物業的出租人。我們已與許多主要供應商建立了穩定關係。

於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，我們向五大供應商採購的金額分別為人民幣87.4百萬元、人民幣30.0百萬元及人民幣22.4百萬元，佔相應期間總採購成本的53%、45%及54%。於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，我們向最大供應商採購的金額分別為人民幣63.5百萬元、人民幣17.7百萬元及人民幣6.7百萬元，佔相應期間採購成本的39%、26%及16%。

於往績記錄期間，除Ascendis Pharma外，我們的五大供應商均為獨立第三方，且據董事所知，董事、他們各自的聯繫人或於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往績記錄期間於我們的任何五大供應商中擁有任何權益。

業 務

此外，我們認為有足夠的替代供應來源，我們已為該等替代供應制定了替代採購戰略。我們將根據供應連續性風險評估，與替代來源建立必要的關係。除與若干CRO訂立的協議外，我們基於採購訂單訂購供應品及服務，並建立了CRO招投標及管理流程，以使我們能夠獲得更好的條款及條件。

下表載列於往績記錄期間我們五大供應商的若干資料：

截至2024年						
9月30日止九個月		所採購的	業務關係	一般信貸期		佔總採購額
的五大供應商	供應商背景	產品／服務	起始時間	及付款方式	採購額	的百分比
					人民幣千元	
Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S	一家總部位於丹麥，專 注於內分泌罕見病的 全球製藥公司，由 Ascendis Pharma A/S 全資擁有	核心產品臨床供應、臨 床諮詢及核心產品成 本分攤	2018年	30-60天， 電匯	6,688	16%
Ascendis Pharma Growth Disorders A/S	一家總部位於丹麥，專 注於發育失調疾病的 全球製藥公司，由 Ascendis Pharma A/S 全資擁有	那韋培肽(navepegritide) 臨床供應、臨床諮詢	2018年	30-60天， 電匯	6,253	15%
供應商A	一家總部位於中國上 海，提供建築服務的 公司。其註冊資本為 人民幣60百萬元	與蘇州工業園區有關的 建築單元	2024年	30天， 電匯	4,433	11%
Ascendis Pharma Bone Diseases A/S	一家總部位於丹麥， 專注於骨科疾病的 全球製藥公司，由 Ascendis Pharma A/S 全資擁有	帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)臨 床供應、臨床諮詢	2018年	30-60天， 電匯	3,408	8%

業 務

截至2024年						
9月30日止九個月		所採購的	業務關係	一般信貸期	佔總採購額	
的五大供應商	供應商背景	產品／服務	起始時間	及付款方式	採購額	的百分比
人民幣千元						
供應商B	一家總部位於杭州，可為全球生物製藥及醫療器械行業提供全方位服務的領先CRO。根據其年報，2023年，其收入約為人民幣7,384.0百萬元，員工人數超過9,500名	- 核心產品：安全性評價、臨床試驗執行及中心影像、CSR準備 - 帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)：協助我們進行數據管理、安全信息收集和生物統計學分析 - 那韋培肽 (navepegritide)：涉及安全性評價的藥物警戒服務	2019年	60天，電匯	1,638	4%
合計					22,419	54%

業 務

2023年的 五大供應商	供應商背景	所採購的 產品／服務	業務關係 起始時間	一般信貸期 及付款方式	採購額 (人民幣千元)	佔總採購額 的百分比
Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S	一家總部位於丹麥， 專注於內分泌罕 見病的全球製藥 公司，由Ascendis Pharma A/S全資擁 有	核心產品臨床供 應、臨床諮詢 及核心產品成 本分攤	2018年	30-60天， 電匯	17,712	26%
供應商C	一家總部位於中國 上海的公司。其業 務範圍包括物業租 賃、物業信息諮詢 及企業投資。該公 司提供與物業租賃 相關的服務，為尋 求租賃物業的個人 和企業提供解決方 案。其註冊資本約 為100.9百萬美元	與上海辦公室有 關的辦公租賃	2021年	不適用， 電匯	4,092	6%
Ascendis Pharma Growth Disorders A/S	一家總部位於丹麥， 專注於發育失調 疾病的全球製藥 公司，由Ascendis Pharma A/S全資擁 有	那韋培肽 (navepegritide) 臨床供應、臨 床諮詢	2018年	30-60天， 電匯	3,301	5%
供應商D	一家從事房地產物 業開發的公司。該 公司專注於各類物 業的開發，包括住 宅、商業或混合用 途項目。其註冊資 本約為78.0百萬美 元	與北京辦公室有 關的辦公租賃	2021年	不適用， 電匯	2,480	4%

業 務

2023年的 五大供應商	供應商背景	所採購的 產品／服務	業務關係 起始時間	一般信貸期 及付款方式	採購額	佔總採購額 的百分比
(人民幣千元)						
供應商E	一家大學附屬的結構完善、多學科、綜合性醫學教育中心，截至2023年9月1日擁有10家大學附屬醫院及11家教學醫院	甲狀腺功能減退症患者的患者登記研究	2021年	30天， 電匯	2,378	4%
合計					29,963	45%
2022年的 五大供應商	供應商背景	所採購的 產品／服務	業務關係 起始時間	一般信貸期 及付款方式	採購額	佔總採購額的 百分比
(人民幣千元)						
Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S	一家總部位於丹麥，專注於內分泌罕見病的全球製藥公司，由Ascendis Pharma A/S全資擁有	核心產品臨床供應、臨床諮詢及核心產品成分分攤	2018年	30-60天， 電匯	63,499	39%
Ascendis Pharma Bone Diseases A/S	一家總部位於丹麥，專注於骨科疾病的全球製藥公司，由Ascendis Pharma A/S全資擁有	帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide) 臨床供應、臨床諮詢	2018年	30-60天， 電匯	6,576	4%
供應商E	一家大學附屬的結構完善、多學科、綜合性醫學教育中心，截至2023年9月1日擁有10家大學附屬醫院及11家教學醫院	甲狀腺功能減退症患者的患者登記研究	2021年	30天， 電匯	6,440	4%

業 務

2022年的 五大供應商	供應商背景	所採購的 產品／服務	業務關係 起始時間	一般信貸期 及付款方式	採購額 (人民幣千元)	佔總採購額的 百分比
供應商F	一家總部位於蘇州，提供建築服務的公司。其註冊資本為人民幣50百萬元	與蘇州工業園區有關的建築單元	2022年	60天， 電匯	5,503	3%
供應商B	一家總部位於杭州，可為全球生物製藥及醫療器械行業提供全方位服務的領先CRO。根據其年報，2023年，其收入約為人民幣7,384.0百萬元，員工人數超過9,500名	- 核心產品：安全性評價、臨床試驗執行及中心影像、CSR準備 - 帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)：協助我們進行數據管理、安全信息收集和生物統計學分析 - 那韋培肽 (navepegritide)：涉及安全性評價的藥物警戒服務	2019年	60天， 電匯	5,355	3%
合計					87,353	53%

客戶

迄今為止，我們尚未從產品銷售中產生任何收入，亦未期望於一款或多款候選藥物商業化前從產品銷售中獲得任何收入。

競爭

製藥行業競爭激烈且可能迅速發生重大變化，我們預計，其他組織將會直接競爭開發LAGH療法及其他內分泌療法。其中包括Novo Nordisk A/S、安徽安科生物工程（集團）股份有限公司、長春金賽藥業有限責任公司、廈門特寶生物工程股份有限公司、上海聯合賽爾生物工程股份有限公司、I-Mab Biopharma Co., Ltd.，以及其他大型跨國

業 務

製藥公司、立足中國的創新型生物製藥公司、老牌生物技術公司、專業製藥及仿製藥公司、高等院校及其他研究機構。我們的許多競爭對手擁有更多的資源、更大的研發職能部門以及更有經驗的市場及生產組織。因此，如果該等公司的候選藥物正處於臨床開發階段，其可能會比我們更有效地銷售及推廣其產品，或者更快地獲得監管部門的批准。

此外，我們的競爭對手可能成功開發、獲得或授權引入的技術及藥物製劑，或會較我們目前處於開發階段或可能開發的候選藥物療效更佳、營銷更有效，從而可能導致我們的產品過時及失去競爭力。有關可能與我們目前處於開發階段的候選藥物形成競爭的公司的附加資料，請參閱「—我們的藥物產品管線」。如果我們的競爭對手開發或推廣的產品或療法比我們目前或未來的候選藥物更有效、更安全或更低成本，或者比我們的候選藥物更快地獲得監管部門對其產品的批准，我們的商業機會可能會減少或消失。

質量管理體系

我們相信有效的質量管理體系對於確保我們的產品質量、維持我們的聲譽及成功都是至關重要的。我們的高級管理團隊積極參與制定內部質量控制政策，並監督我們的整體質量控制流程。我們已經建立了涵蓋整個臨床開發生命週期的全面質量控制程序及方案。

我們已經建立了獨立的質量管理體系，並高度重視候選藥物臨床開發中的質量控制及保證。我們的質量管理團隊監督及推動我們的質量績效，分配足夠的資源以實施質量管理體系，並建立質量治理機制。我們亦進行定期培訓，以便我們的質量管理團隊了解我們的業務經營適用的監管要求。

我們質量管理團隊的主要職責包括以下各項：

- 為我們的業務職能建立穩健的質量管理體系，以確保我們所有的經營活動符合全球及當地監管要求；不斷評估體系，以進行優化及改進；
- 制定並實施審計計劃，以進行調查人員現場審計、內部流程審計及供應商審計，從而確保我們符合適用的監管要求；

業 務

- 建立及維護綜合風險質量審核評估戰略及指標，協調及執行本公司及個別項目的風險評估，以確保具有足夠的質量指標，並及時向我們的高級管理團隊報告；
- 維護我們的供應商管理體系，包括建立適當程序對供應商進行評估、監督供應商的績效、審查及批准質量協議及其他職責；及
- 確保患者在臨床試驗期間的安全及健康以及臨床試驗數據的可信度。

風險管理

我們意識到風險管理對我們業務營運的成功至關重要。我們面臨的主要營運風險包括整體市況及中國和全球醫藥市場的監管環境的變化、我們開發、生產和商業化候選藥物的能力以及我們與其他製藥公司競爭的能力。有關我們所面臨的各種風險及不確定因素的討論，請參閱「風險因素」。我們亦面臨各種市場風險。具體而言，我們面臨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－財務風險披露」。

我們已採納一整套風險管理政策，訂明風險管理框架，以持續識別、評估、評價及監察與我們的戰略目標相關的主要風險。我們風險管理政策的實施先經我們的審計委員會並最終由董事監督。管理層識別出的風險將根據可能性和影響進行分析，並將由我們妥善跟進和緩解，並向董事匯報。

以下主要原則概述我們有關風險管理及內部控制的方法：

- 由高級管理層及部門主管組成的管治委員會將監督和管理與我們的業務營運相關的整體風險，包括(i)審查及批准我們的風險管理政策，確保其與我們的企業目標一致；(ii)審查及核准我們的企業風險承受能力；(iii)監控與我們業務營運有關的最大風險及管理層對有關風險的處理；(iv)根據我們的企業風險承受能力審查我們的企業風險；及(v)監控和確保我們的風險管理框架在本公司內得到恰當應用。

業 務

- 我們的首席執行官負責(i)制定及更新我們的風險管理政策及目標；(ii)審查及批准本公司重大風險管理事項；(iii)發佈風險管理措施；(iv)為本公司相關部門提供風險管理方法指導；(v)審查相關部門對主要風險的報告並提供反饋意見；(vi)監督相關部門執行我們的風險管理措施；(vii)確保本公司具備適當的架構、流程及能力；及(viii)向董事報告我們的重大風險。
- 本公司的相關部門（包括但不限於財務部、法務合規部及人力資源部）負責實施我們的風險管理政策並執行日常風險管理常規。為將本公司的風險管理正式化，並設定通用的透明度及風險管理績效級別，相關部門將(i)收集有關其運營或職能的風險信息；(ii)進行風險評估，包括對可能影響其目標的所有主要風險的識別、優先級劃分、計量及分類；(iii)每年擬備一份風險管理報告，供首席執行官審查；(iv)持續監控與其運營或職能有關的主要風險；(v)必要時採取適當的風險應對措施；及(vi)制定及維持適當的機制，以促進風險管理框架的應用。

我們認為董事和高級管理層擁有必要的知識和經驗，可在風險管理和內部控制方面提供良好的企業管治監督。有關他們的資質及經驗的詳情，請參閱「董事及高級管理層」。

內部控制

我們已聘請獨立的內部控制顧問，對我們的內部控制和風險管理進行審查並提供補救建議。內部控制顧問從若干方面（包括財務報告和披露控制、公司層面的控制、信息系統控制管理及我們運營的其他程序）對我們的內部控制系統執行了一套審查程序。內部控制顧問於2023年6月及7月開展工作，於審查中並無發現在我們的風險管理及內部控制系統中存在將對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的任何缺陷。

董事負責制定並確保有效的內部控制，以隨時保障股東的投資。我們的內部控制政策列明框架以持續識別、評估、評價及監察與我們的戰略目標相關的主要風險。

業 務

於往績記錄期間，我們定期審查及強化內部控制系統。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：

- 我們針對業務營運的各個方面（如合同管理政策、風險管理及知識產權保護）採取了各種措施及程序。作為僱員培訓計劃的一部分，我們定期向僱員提供有關該等措施及程序的培訓。此外，我們監察該等措施及程序的實施情況。
- 負責監察本公司企業管治的董事亦將在法律顧問的幫助下定期審查我們[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們已成立[編纂]後生效的審計委員會，(i)就任免外聘核數師向董事提出建議；及(ii)審閱財務報表並就財務報告提供意見，並監督本公司的內部控制程序。
- 我們在僱員中維持嚴格反腐敗政策，因此我們相信，中國政府為糾正製藥行業的腐敗行為而採取的日益嚴格的措施對我們的影響甚微。我們嚴格禁止在我們的任何業務營運中出現賄賂或其他不正當的支付行為。此項禁令適用於世界任何地方的所有商業活動，無論是涉及政府官員還是醫療專業人士。本政策所禁止的不正當支付包括賄賂、回扣、過度饋贈或款待，或為獲得不正當商業利益而支付或提供的任何其他款項。我們保存準確的賬簿及記錄，合理詳細地反映交易及資產處置情況。對於虛假發票或異常、過度或描述不充分的費用支付要求，我們會拒絕並及時報告。在我們的賬簿和記錄中，絕不接受誤導性、不完整或虛假條目。我們亦將確保任何未來的商業化團隊人員遵守適用的法律要求，其中包括對就未經批准的用途或患者群體推廣藥物的限制，以及對行業申辦的科學及教育活動的限制。
- 我們已制定程序保護利益相關方（包括但不限於僱員及醫療專業人士）個人信息的機密性。一般而言，我們無法接觸到患者的個人資料。我們堅持要求我們的人員接受收集、處理及保護個人信息的培訓政策，並要求我們的CRO在與其訂立的協議中加入適當的資料保護措施及相關條款，根據該等條款，他們有責任保護所掌握的資料。根據GCP及相關法規，對臨床試驗數據的訪問僅嚴格限制於獲授權人員。此外，我們要求參與臨床試驗的外

業 務

部人員及內部僱員遵守保密要求。資料僅用於經患者同意並符合同意書規定的預期用途，在未獲得患者同意的情況下，不允許使用同意書範圍以外的資料。

- 我們已聘請若干中國的律師事務所為我們提供有關中國法律法規的建議，並幫助我們及時了解中國的法律法規。我們將繼續在必要時安排外部法律顧問及／或任何適當的認證機構不時提供各種培訓，以向董事、高級管理層及相關僱員介紹最新的中國法律法規。
- 董事認為，合規為我們創造可持續價值，並致力於在全體僱員中培養合規文化。為確保該合規文化融入日常工作流程，並在整個組織內為個人行為設定期望，我們定期進行內部合規檢查及檢驗、採取嚴格的內部問責制度，並開展合規培訓。

土地及物業

我們的總部位於上海，我們在北京、蘇州及台北亦設有辦事處。截至本文件日期，我們已在中國（包括香港、澳門及台灣）租賃及使用約893.07平方米的辦公空間。相關租賃協議的租賃屆滿日期為2025年3月31日至2026年8月28日。我們預計於租約屆滿後續期將不會有較大困難，倘我們未能續期任何租約，亦將不會對我們的營運造成任何重大影響。

下表載列我們截至最後實際可行日期的租賃物業及土地使用權的概要。

所在地	物業類型	建築面積 (平方米)	租賃物業／ 土地使用權	屆滿日期
中國北京	辦公室	266.46	租賃	2026年6月14日
中國上海	辦公室	482.04	租賃	2025年9月30日
中國上海	辦公室	64.49	租賃	2025年12月14日
中國上海	倉庫	45	租賃	2025年9月30日

業 務

所在地	物業類型	建築面積 (平方米)	租賃物業／ 土地使用權	屆滿日期
中國上海	註冊地址	/	租賃	2026年8月28日
中國蘇州	辦公室	10	租賃	2025年12月26日
中國台灣	辦公室	25.08	租賃	2025年3月31日

保險

我們維持我們認為符合市場慣例且對我們的業務而言屬充足的保險單。我們的保險單涵蓋我們臨床試驗中發生的不良事件，包括由本公司進行或資助的任何臨床試驗中產生的人身傷害及財產損失。請參閱「風險因素－我們的投保範圍有限，任何超過我們投保範圍的申索均可能導致我們產生大量成本及分散資源」。

社會、健康、工作安全和環境事宜

我們須遵守各類社會、健康、安全和環境法律法規，我們的營運定期接受當地政府部門的檢查。我們認為我們的政策和標準操作程序足以確保遵守所有社會、健康、安全和環保法規。特別是，我們認為，我們的持續增長依託於將社會價值觀融入我們的業務中。我們擬對我們未來的客戶、供應商和我們的營運可能影響的更廣泛的社區產生持久、積極的環境、社會及管治（「環境、社會及管治」）影響。我們承認我們在環境保護方面的責任和社會責任，並意識到可能對我們的業務產生影響的氣候相關問題。我們致力於在[編纂]後遵守環境、社會及管治報告要求。

董事會共同整體負責制定、採納和檢討本集團的環境、社會及管治願景、政策和目標，並至少每年一次評估、確定和解決環境、社會及管治相關風險。董事會可評估環境、社會及管治風險，檢討我們現有的策略、目標及內部控制，並就改善我們的環境、社會及管治管理計劃提出建議。我們的管理團隊一般負責在開展本公司業務營運時執行環境、社會及管治政策。此外，我們將成立一個環境、社會及管治工作組，負責處理供應商的環境、社會及管治要求，包括優先考慮提供環保產品和服務的供應商。我們的環境、社會及管治工作組亦會密切監察供應鏈中的環境及社會風險。最後，董事會還將聘請獨立第三方評估本公司面臨的潛在環境、社會及管治風險，就我們的環境、社會及管治政策和策略提供意見，並設定目標，以便環境、社會及管治政策能夠及時更新。

業 務

我們監控可能影響我們業務、策略和財務表現的與環境、社會及管治相關的風險和機遇，並考慮《上市規則》附錄C2所規定的相關事項以及適用法律、法規和行業標準，評估受影響程度。我們亦將環保視為僱員培訓的重要一環，不斷提高本集團全體僱員的節能環保意識，幫助我們實現綠色、健康、可持續發展。

我們在業務營運中的環境、社會及管治重點詳情載列如下：

- **生產活動。**我們致力於將環境、社會及管治原則融入預期的生產活動中，尤其是在與CDMO合作時。在選擇由藥明生物籌備預期的生產活動時，我們會考慮其採納的環境、社會及管治管理政策，包括生產措施及程序。我們緊跟環境、社會及管治目標，並與藥明生物及任何其他CDMO密切合作，確保我們的生產活動符合可持續發展原則並遵循環境、社會及管治標準。
- **臨床試驗。**我們致力於有效管理臨床試驗中的化學廢物。我們遵循標準協議，確保廢物以對環境影響最小化的方式得到處理。我們亦確保我們的臨床試驗符合道德規範，以患者安全為重。
- **產品安全。**對於將投入商業化的候選藥物，我們將高度重視產品安全，恪守嚴格的檢測和質量控制措施以確保產品安全有效，並奉行透明的報告慣例，令利益相關方及時獲悉產品安全問題。
- **藥物定價。**我們深明公平藥品定價在環境、社會及管治政策中的重要性。對於將投入商業化的候選藥物，我們力求根據藥物為患者提供的價值並兼顧開發成本、藥物的療效、可及性和可負擔性等因素為藥物定價。
- **供應鏈管理。**我們致力於將環境、社會及管治原則融入我們的供應鏈管理中。對於將投入商業化的候選藥物，我們將與供應商密切合作，確保他們符合共同的商業道德和可持續發展準則。

我們致力於為僱員提供安全的工作環境。我們已實施工作安全指引，對安全實踐、事故預防和事故報告作出規定。在我們日後開展生產活動時，我們將在全公司範圍內實施環境、健康及安全政策及操作程序。隨著我們實施該等政策及程序，我們預計日後有關環境合規事宜的開支將會增加。

業 務

企業社會責任也是我們核心發展理念的重要組成部分，該責任預計將與我們對可持續發展、多元化和公眾利益的注重一起為股東創造價值。因此，我們致力於將企業社會責任原則納入我們的運營決策及實踐。例如，於2020年，我們與中國罕見病聯盟（一個全國非營利性罕見病合作交流平台）簽署了一份為期五年的戰略合作出資協議，以支持成立軟骨發育不全顧問委員會。我們亦投資於其他各種企業社會責任工作，包括向防治COVID-19的醫院、大學及基金會等組織捐贈及贊助醫學會議。於2022年、2023年及截至2024年9月30日止九個月，我們於上述企業社會責任活動方面分別花費了約人民幣2.5百萬元、人民幣1.9百萬元及人民幣0.3百萬元。

我們須遵守中國的環境保護及職業健康與安全法律法規。倘我們未能遵守環境、健康及安全法律法規，則我們可能會面臨罰款、處罰或損害賠償，或產生可能對我們業務的成功造成重大不利影響的成本。有關該等風險的潛在影響，請參閱「風險因素－與我們候選藥物的監管批准的獲取以及其他法律合規事項有關的其他風險－倘我們未能遵守環境、健康及安全法律法規，則我們可能會面臨罰款、處罰或損害賠償，或產生可能對我們業務的成功造成重大不利影響的成本」。然而，由於我們專注於為特定內分泌疾病提供治療方案，且於往績記錄期間尚未開始商業化生產，我們於該期間並未產生重大環境合規開支，且我們預計該等合規開支於未來亦不屬重大。我們將繼續努力，通過限制溫室氣體的排放、呼籲僱員環保生活等方式，為改善環境做出貢獻。

據我們的中國法律顧問告知，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們概無發生或收到任何對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的事件或投訴，且在中國開展日常業務營運的過程中，在所有重大方面均遵守了與環境、社會及管治、安全和環境保護有關的法律、規則或法規，包括但不限於《藥物臨床試驗質量管理規範》、《關於發佈藥物臨床試驗機構管理規定的公告》、《中華人民共和國環境保護法》、《建設項目環境保護管理條例》、《中華人民共和國環境影響評價法》、《排污許可管理辦法（試行）》、《排污許可管理條例》、《中華人民共和國消防法》等。