

業 務

概覽

我們是一家生物製藥公司，致力於發現、開發和商業化生物製劑，通過直接調節先天和適應性免疫系統來調節免疫微環境。憑藉我們在免疫學方面的專業知識，我們開發了各種類型的免疫療法，包括用於治療癌症和自身免疫性疾病的抗體細胞因子。我們擁有三種核心產品，即IAH0968、IAP0971及IAE0972，均為內部研發。IAH0968是一種抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（「ADCC」）增強型單克隆抗體（「mAb」），我們已啟動針對膽道癌（「BTC」）及結直腸癌（「CRC」）的II期臨床試驗。IAP0971及IAE0972均為抗體細胞因子，我們已完成針對晚期實體瘤（包括非小細胞肺癌（「NSCLC」）及CRC）的I期臨床試驗。根據弗若斯特沙利文的資料，我們在抗體細胞因子產品開發方面的專精和專業知識令我們脫穎而出，我們的IAP0971及IAE0972是臨床進展最快的抗體細胞因子候選產品。我們旨在開發創新免疫療法，克服目前可用療法的缺點，包括低緩解率和耐藥性，並為全球患者帶來顯著益處和經濟可負擔的藥物。

自2018年成立以來，我們已建立完全一體化的端到端自主研發能力，涵蓋所有關鍵的生物藥物開發功能，包括發現、抗體和蛋白質工程、工藝開發、臨床前藥理學研究、臨床開發和符合良好生產規範（「GMP」）的生產。通過我們的自主知識產權技術平台，我們已識別並開發9個管線產品，其中6個處於臨床階段。根據弗若斯特沙利文的資料，作為探索基於抗體－細胞因子融合蛋白藥物的領先企業，我們對我們的抗體細胞因子產品實施全球戰略，並從中國和美國的監管部門獲得進行所有三個抗體細胞因子的研究性新藥申請（「IND」）的批准。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，該三種候選產品是全球治療癌症患者臨床進展最快的抗體細胞因子。

我們的研發能力包括開發mAb、雙特異性抗體（「bsAb」）和融合蛋白等形式的候選藥物，其中一些藥物的適應症擴展到腫瘤學以外的治療領域。我們的核心產品IAH0968是一種ADCC增強抗體，靶向人表皮生長因子受體2（「HER2」），100%敲除岩藻糖，大大增強了其可結晶片段（「Fc」）與受體FcγRIIIa的結合親和力。臨床前研究的數據顯示，IAH0968與曲妥珠單抗或赫賽汀相比，結合親和力提高至20倍，曲妥珠單抗是一種並無增強ADCC活性的抗HER2抗體。I期臨床數據顯示，使用IAH0968單一療法治療接受過多種前線療法均失敗的轉移性BTC和CRC患者的客觀緩解率（「ORR」）為40%，疾病控制率（「DCR」）為80%。目前，我們正在對不可手術HER2+晚期或轉移性BTC和HER2+轉移性CRC患者進行II期臨床試驗（作為一線治療）。

業 務

我們的主打產品抗體細胞因子，是利用我們核心研發團隊通過我們專有的自主研發強化抗體細胞因子平台（「**AIC™**平台」）設計研究抗體－細胞因子融合蛋白。該等細胞因子通過不同的作用機制發揮作用，但具有類似結構，即包括靶向腫瘤並阻斷調節腫瘤生長和增殖的信號通路的抗體或准抗體基團，以及激活腫瘤微環境（「**TME**」）內免疫系統的細胞因子有效載荷。該設計預期將克服傳統細胞因子藥物的缺點，如半衰期短、系統性細胞毒性和因細胞因子多效性和脫靶效應而導致療效不高。預期將通過抗體和細胞因子有效載荷之間的協同作用實現增強的抗腫瘤效果，而這將有可能解決因免疫抑制性TME和耐藥性而導致疾病進展的癌症患者的市場需求。

我們已就核心產品IAP0971（PD-1/IL-15）及IAE0972（EGFR/IL-10）獲得國家藥監局及美國食品藥品監督管理局（「**FDA**」）對晚期實體瘤患者進行I期及II期臨床試驗的IND批准，並於2023年7月完成I期臨床試驗。I期臨床數據顯示，我們的核心抗體細胞因子產品IAP0971和IAE0972作為單一療法在化療、靶向治療、免疫治療及／或聯合療法失敗的多種前線療法失敗的患者中的耐受性良好，並表現出令人鼓舞的初步抗腫瘤活性。

業 務

下圖概述截至最後實際可行日期我們核心產品和其他選定候選藥物的開發狀況。

候選產品*	Moa	平台	治療方案	適應症 (治療線)	臨床前	I期	II期	III期	商業化權利	即將到來的里程碑
★ IAH0968	HER2 (ADC 雜質強抗體)	AEA™	+CapeOX +GC	HER2+ CRC (1L) HER2+ BTC (1L)	■	■	■		全球性	2024年Q4完成Ib中期 2025年Q3完成II期
★ IAP0971	PD-1/IL-15 (四聯一類融合蛋白)	AIC™	Mono +Chemo +BCG	NSCLC (2L) 非鱗狀 NSCLC (1L)*** BCG 無緩解 高危 NMIBC (2L/3L)	■	■	■		全球性	2024年Q2進入II期 2024年Q3進入II期 2024年Q4完成I期
★ IAP0971	PD-1/IL-15 (四聯一類融合蛋白)	AIC™	+核苷類似物	HBV	■				全球性	2024年Q3進入I期
★ IAE0972	EGFR/IL-10 (四聯一類融合蛋白)	AIC™	Mono +Chemo	HNSCC (2L) 及 CRC (3L) 鱗狀 NSCLC (2L)***	■	■	■		全球性	2026年1H完成II期 2024年Q3進入II期 2024年Q2進入II期
IBB0979	B7H3/IL-10 (四聯一類融合蛋白)	AIC™	Mono	B7H3-高表達 實體瘤 (≥2L)	■	■	■		全球性	2024年Q4完成I期
IBC0966	PD-L1/SIRPα (雙特異性抗體)	bsFp 平台	Mono	實體瘤 (≥2L)	■	■	■		大中華區**	2024年Q2進入II期
IBD0333	4-1BB/CD24 (雙特異性 免疫調節抗體)	bsAb 平台	Mono	實體瘤 (≥2L)	■	■	■		全球性	2025年Q3完成I期
IAN0982	保密 (多特異性 免疫調節 療法類)	ADMT™	Mono	實體瘤	■				全球性	2024年Q2提交IND申請
ISH0988	保密 (非免疫及組織保護)	AIC™	Mono	IBD	■				全球性	2024年Q2提交IND申請
ISH0613	保密 (非免疫及組織保護 及PD-1/CTLA-4)	AIC™	Mono	SLE	■				全球性	2024年Q2提交IND申請

★ 核心產品 ■ 國家藥監局 ■ FDA ■ 臨床前階段

業 務

縮略語：1L=一線；2L=二線；3L=三線；ADCC=抗體依賴性細胞介導的細胞毒性；AEA™=ADCC增強抗體平台；AIC™=強化抗體細胞因子平台；AIM™=強化天然免疫細胞多抗平台；BCG=卡介苗；bsAb=雙特異性抗體；bsFp=雙特異性融合蛋白；CapeOX=卡培他濱及奧沙利鉑；Chemo=化療；FDA=美國食品藥品監督管理局；GC=吉西他濱和順鉑；IND=研究性新藥申請；mAb=單克隆抗體；Mono=單一療法；NMPA=國家藥品監督管理局；NSCLC=非小細胞肺癌；NMIBC=非肌層浸潤性膀胱癌；BTC=膽道癌；CRC=結直腸癌；HBV=乙型肝炎病毒；HNSCC=頭頸部鱗狀細胞癌；HCC=肝細胞癌；IBD=炎症性腸病；Q1=第一季度；Q2=第二季度；Q3=第三季度；Q4=第四季度；IH=上半年；SLE=系統性紅斑狼瘡。

附註：

* 除IAP0971用於治療2L/3L NMIBC (將通過膀胱內灌注給藥)及IAP0971用於治療NSCLC (將通過皮下注射給藥)外，所有候選產品均通過靜脈注射給藥。

** 我們已從宜明昂生物醫藥技術(上海)股份有限公司獲得在大中華區(包括中國內地、香港、澳門和台灣地區)開發、生產及商業化IBC0966的獨家權利，以及獲得IBC0966海外權利中7.5%的權益。有關更多資料，請參閱本節「合作安排—就IBC0966的開發與宜明昂科達成的合作協議」。

*** 我們已完成相關產品作為單一療法的I期臨床試驗，並計劃利用各試驗中收集的數據向主管監管機關直接申請進行相關產品作為聯合療法II期臨床試驗的IND批准。

業 務

我們的管線產品包括三個核心產品：一個ADCC增強抗體及兩個抗體細胞因子。ADCC增強抗體IAH0968乃基於我們的ADCC增強抗體平台（「AEA™平台」）開發。兩個抗體細胞因子IAP0971和IAE0972乃基於我們的AIC™平台開發。

- **IAH0968**是一種處於臨床階段的ADCC增強抗HER2抗體，100%敲除岩藻糖。Fc區域和其受體FcγRIIIa之間的結合使抗體能夠激活免疫系統。研究顯示，岩藻糖會干擾抗體的Fc區域與FcγRIIIa之間的結合。因此，完全去除岩藻糖可以增加結合親和力，這預期將提高抗體的抗腫瘤活性。IAH0968的Fc區域通過我們的AEA™平台（其為自主研發的專有FUT8片段敲除細胞系）生產，岩藻糖為0%。臨床前數據顯示，IAH0968對HER2+腫瘤細胞SKBR3、BT474和SKOV2的ADCC殺傷毒性比抗HER2抗體強。此外，IAH0968在BT474腫瘤細胞皮下小鼠模型中顯示出100%的TGI，優於未去除岩藻糖修飾的抗HER2抗體。

IAH0968單一療法治療多種前線治療失敗的晚期HER2+惡性實體瘤患者（包括曲妥珠單抗耐藥和無效的患者）的I期臨床試驗，顯示出令人鼓舞的臨床益處和良好的安全性。數據顯示，在10mg/kg的劑量下僅發現一種劑量限制性毒性（「DLT」），沒有達到最大耐受劑量（「MTD」）。對於既往接受過多種前線療法失敗的轉移性CRC和BTC患者，ORR為40%，DCR為80%。基於該等令人鼓舞的結果，我們已經從國家藥監局獲得IND批准，於2022年9月28日進行了IAH0968與吉西他濱和順鉑聯合療法治療不能手術的HER2+晚期或轉移性實體瘤和BTC的II期臨床試驗，並於2022年9月28日進行了IAH0968與CapeOX聯合療法治療HER2+轉移性CRC的II期及III期臨床試驗。我們已於2024年3月完成CRC的IIa期試驗，並於2024年1月啟動CRC的IIb/III期試驗。我們預期於2024年第四季度完成CRC的IIb期試驗。此外，我們於2023年8月啟動BTC的II期試驗，並預期於2025年第三季度完成II期試驗。

- **IAP0971**是一種處於臨床階段的雙基團抗程序性死亡-1（「PD-1」）抗體-白細胞介素-15（「IL-15」）／其受體（「IL-15R α 」）異源二聚體雙T細胞/NK（「NK」）細胞激動劑。其預期靶向PD-1／其配體（「PD-L1」）信號通路，緩解TME的免疫抑制，同時將IL-15輸送到腫瘤，從而局部激活並增強CD8+ T細胞和NK細胞的抗腫瘤功能。與已上市的細胞因子療法相比，IAP0971可通過IL-15的靶向遞送改善安全性，並通過IL-15和抗PD-1抗體之間的順式協同作用改善療效狀況。此外，其採用我們內部設計和開發的新結構，

業 務

將IL-15異源二聚體嵌入到抗PD-1抗體的「鉸鏈」區域，以平衡IL-15的活性，保護IL-15不被降解，進一步延長IAP0971的半衰期。我們的臨床前研究顯示，在靈長類動物模型中，IAP0971的良好耐受劑量高達1.2mg/kg，比IL-15-Fc融合蛋白高約40倍。在我們的臨床前研究中，其取得卓越的腫瘤抑制率（用0.5mg/kg的IAP0971治療時為110.47%，而用0.5mg/kg的抗PD-1抗體治療時為74%）和腫瘤完全消退率（用0.5mg/kg的IAP0971治療時為90%，用0.5mg/kg的抗PD-1抗體治療時為50%）。

我們對IAP0971採取了全球註冊策略，並獲得了國家藥監局及FDA就晚期實體瘤進行I期及II期臨床試驗的IND批准。I期研究表明，IAP0971在多種前線療法失敗的晚期惡性腫瘤患者中耐受性良好，劑量最高為皮下注射200ug/kg Q2W。在多名多種前線療法失敗的患者中觀察到初步療效，包括兩名NSCLC患者，彼等分別在接受120μg/kg和200μg/kg IAP0971單一療法後達到病情穩定（「SD」）。截至最後實際可行日期，我們完成了IAP0971的I期研究且並未收到國家藥監局就我們進行IAP0971的II期臨床試驗的反對意見，並預期於2024年第二季度在中國進入II期臨床階段。

- **IAE0972**是一種處於臨床階段的雙基團抗表皮生長因子受體（「**EGFR**」）抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白，用於激活免疫細胞。其被設計為與EGFR結合，觸發阻斷有助於細胞死亡抑制和促進細胞增殖的下游信號通路，並輸送IL-10以激活TME中的CD8+ T細胞。IAE0972旨在解決目前基於PD-1/PD-L1的免疫療法的免疫細胞衰竭問題，並解決目前基於EGFR的mAb的局限性。通過特異性地將IL-10富集在EGFR過度表達的癌症上，IAE0972預期將恢復衰竭T細胞的抗腫瘤活性。IAE0972的不對稱結構採用一個單價抗EGFR抗體片段，以減少其對皮膚的毒性。臨床前研究表明，IAE0972在靈長類動物模型中的耐受性良好，最高可達6mg/kg，約為IL-10細胞因子療法安全劑量的300倍。沒有觀察到明顯的EGFR相關皮膚毒性，無明顯器官變化，細胞因子水平亦無明顯變化。研究顯示，IAE0972在小鼠模型中的腫瘤生長抑制（「**TGI**」）率為83%，明顯高於抗EGFR抗體。

我們亦遵循全球策略，獲得國家藥監局及FDA就晚期實體瘤進行I期及II期臨床試驗的IND批准。I期試驗的臨床數據表明，IAE0972可以安全地以每週2.5mg/kg的劑量對受試者給藥。此外，初步療效結果顯示，當用於治療既往接受過多種前線療法失敗的腫瘤類型（包括兩種直腸癌）時，IAE0972單一療法顯現出令人鼓舞的抗腫瘤活性。截至最後實際可行日期，我們已完成IAE0972的I期研究且並未收到國家藥監局就我們進行IAE0972的II期

業 務

臨床試驗的反對意見。我們已在中國啟動IAE0972作為單一療法的II期臨床試驗，並分別於2023年7月及2023年12月招募首名HNSCC患者及首名CRC患者。此外，於2023年11月，我們亦獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAE0972聯合樂伐替尼作為一線療法治療局部晚期或轉移性HCC患者的II期及III期臨床試驗。

除上述的核心產品外，我們正在開發其他六種候選產品：臨床階段產品IBB0979、IBC0966及IBD0333，臨床前階段產品IAN0982、ISH0988及ISH0613。

- IBB0979(我們基於AIC™平台開發的另一種抗體細胞因子，其已獲得FDA及國家藥監局的IND批准，可用於進行B7H3高表達實體瘤的臨床試驗)是一種用於免疫細胞激活的抗B7同源物3蛋白(「**B7H3**」)抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白，旨在與B7H3結合，並觸發下游信號通路(其參與TME形成及發展)的阻斷，並遞送IL-10以激活TME中的CD8+ T細胞。
- IBC0966是一種臨床階段的抗PD-L1抗體-信號調節蛋白 α (「**SIRP α** 」)雙功能融合蛋白。它是一種可以刺激先天性和適應性免疫，從而產生強大的協同效應和持久的腫瘤特異性免疫反應的療法。
- IBD0333已獲得FDA及國家藥監局的IND批准，是一種4-1BB/CD24 bsAb，可同時靶向CD24過度表達的腫瘤細胞，並激活CD8+ T細胞中4-1BB的刺激信號，以在靶向腫瘤組織中誘導T細胞介導的抗腫瘤免疫。
- 臨床前候選藥物，即IAN0982、ISH0988和ISH0613，目前正處於IND申請階段。IAN0982正在開發用於腫瘤學，而ISH0988和ISH0613則是主要用於自身免疫性疾病的免疫抑制劑。

我們對創新的不懈投入得到我們自主知識產權技術平台的證明和支持，其中包括(1)AIC™平台，一個主要專注於抗體－細胞因子融合蛋白開發的可擴展平台；(2)AEA™平台，一個為增強抗體的細胞毒性而構建的FUT8片段敲除細胞系；及(3)強化天然免疫細胞多抗平台(「**AIM™**平台」)，一個專注於開發基於先天免疫刺激物的雙特異／多特異抗體的平台。該等平台的設計目的均為解決在開發免疫療法時面臨的技術難題和耐藥性問題，實現優化的治療效果。自推出以來，我們已經開發了基於AIC™平台的IAP0971、IAE0972、IBB0979、ISH0988和ISH0613，基於AEA™平台的IAH0968，以及基於AIM™平台的IAN0982。

業 務

我們已經建立符合GMP標準的生產設施，這加強了我們產品的質量保證和控制，並以具有成本效益的方式滿足我們候選藥物的臨床和潛在商業需求。我們的原液生產設施目前配備四條生產線，總生物反應器容量為1,600升，我們已完成5,000升生物反應器產能的生產線安裝，並已於2023年11月完成資質認證。我們的製劑設施包括一條液體注射劑灌裝生產線和一條凍乾粉劑生產線，這使我們能夠根據臨床和商業階段的不同需要，將生物產品製備成各種劑型。憑藉我們GMP合規生產的能力，截至最後實際可行日期，我們已成功完成至少30個批次的生產，成功率達到100%。

我們由一支管理團隊領導，彼等擁有豐富的研發經驗和良好往績表現。我們的執行董事、首席執行官兼首席科學官殷劉松博士在抗體及細胞因子開發和管線管理方面擁有超過16年的經驗，並領導了超過600個抗體藥物的發現和優化項目，進入臨床試驗的項目多達數十個。我們的董事會主席兼執行董事張峰先生為一名醫藥行業資深人士，在業內擁有逾20年經驗，精通研發、臨床開發、產品上市及營銷。我們的管理團隊在生物製品開發及工商管理方面平均擁有超過15年的行業經驗，涵蓋抗體發現和工程、工藝開發、GMP生產、臨床運營和監管事務等領域。彼等的遠見和洞察力亦為我們成功的關鍵動力。

我們的優勢

自主研發的抗體細胞因子管線具有新型作用機制

根據弗若斯特沙利文的資料，我們在探索調節TME的抗體細胞因子方面處於領先地位，並在克服開發過程中的技術挑戰方面擁有豐富的經驗。由於細胞因子在調節免疫系統方面往往是一把雙刃劍，我們通過對序列、空間結構和蛋白質修飾的精妙設計，旨在使細胞因子在安全性和有效性上達到更優平衡。目前，我們的抗體細胞因子管線產品包括IAP0971、IAE0972和IBB0979，均為具有新型作用機制的候選藥物。所有三種抗體細胞因子均已獲得FDA及國家藥監局的IND批准。目前，我們已完成IAP0971及IAE0972的I期研究。IAE0972已進入II期臨床階段，IAP0971預計將於2024年第二季度進入II期臨床階段。截至最後實際可行日期，IBB0979處於I/II期臨床階段。

作為在控制免疫系統細胞的生長和活性方面發揮重要作用的強效免疫介質，細胞因子長期以來一直被研究人員視為開發治療藥物的富有前景的候選者。然而，像傳統藥物一樣使用細胞因子的嘗試並不成功，主要有兩個原因：第一，細胞因子對許多不同的細胞類型和組織均有活性，可以引起全身性而非局部性的活性；第二，細胞因子會被生物降解，而且其大多數在體內的半衰期非常短。因此，具有靶向特異性和延長治療窗口的細胞因子療法成為研究熱點。

業 務

我們開發了將抗體和細胞因子共同表達成一個融合蛋白的抗體細胞因子，預期將克服傳統細胞因子藥物的缺點，提供更強的抗腫瘤活性和良好的安全性。一方面，融合蛋白的抗體部分可以增加細胞因子的半衰期和特異性，從而增加治療窗口，減少全身性毒性。另一方面，融合蛋白的細胞因子部分可以局部激活免疫系統，將「冷」或免疫抑制性腫瘤變成「熱」或免疫炎症性腫瘤，從而克服原發性和獲得性耐藥性。

IAP0971 – 抗PD-1抗體-IL-15/IL-15R α 異源二聚體融合蛋白

我們的核心產品IAP0971是一種自主研發的雙基團抗PD-1抗體-IL-15/IL-15R α 異源二聚體雙T細胞和NK細胞激動劑。IAP0971預期通過阻斷PD-1/PD-L1信號通路和在靶向腫瘤部位積累IL-15來激活其附近的免疫細胞（包括CD8+ T細胞和NK細胞），直接激活先天和適應性免疫系統，從而協同加強抗腫瘤活性。我們分別於2022年1月和2021年12月從國家藥監局和FDA獲得在晚期實體瘤患者中進行I期及II期臨床試驗的批准。

IL-15有效載荷和PD-1靶點的選擇乃基於有利的個體特徵和結合後巨大順式協同作用的潛力。IL-15可以促進CD8+ T細胞和NK細胞的激活和增殖，同時其不會誘發調節性T細胞（「Treg」）相關的免疫反應抑制，這一點在基於IL-2的細胞因子藥物中經常出現。此外，IL-15亦可抑制IL-2誘導的T細胞死亡。因此，IL-15可以更長期地刺激CD8+ T細胞和NK細胞，並誘導相對較快和強大的免疫反應，而不會激活Treg或誘導活化T細胞的凋亡，而這些是基於IL-2療法的常見副作用。

抗PD-1抗體的選擇乃基於多個因素，包括其能夠像IL-15一樣作用於T細胞和NK細胞的相同位置，以及與外周血和外周淋巴器官相比，PD-1在TME的CD8+ T細胞上的表達明顯更高。因此，IL-15和抗PD-1抗體的組合可以顯示出順式協同作用，並具有較低的系統性細胞毒性。此外，考慮到PD-1抗體和IL-15細胞因子之間的平衡活性和劑量，IAP0971被設計為採用完整的二價抗PD-1抗體與單價IL-15的組合結構。因此，這種組合可以直接向TME輸送靶向、可控數量的IL-15，從而有效地召集、激活和重振免疫細胞，導致抗腫瘤免疫力明顯增強。

IAP0971的結構也得到優化，以提高生物活性、可開發性和生產率。IAP0971的細胞因子基團被設計為採用IL-15與其受體IL-15R α 結合的結構，形成類似於其自然狀態的異源二聚體。一方面，IL-15與IL-15R α 之間天然的高親和力避免了IL-15同源二聚體和半抗體片段的形成，減少了抗PD-1抗體的兩個不同重鏈的錯配，提高了IAP0971

業 務

的生產率。另一方面，IAP0971中採用的IL-15/IL-15R α 複合物在刺激記憶表型CD8+ T細胞的增殖和存活方面比單獨的IL-15更有效。此外，IAP0971的空間結構也通過將IL-15/IL-15R α 異源二聚體嵌入到抗PD-1抗體的「鉸鏈」區域而得到優化。該結構可以平衡IL-15細胞因子與PD-1抗體的劑量，也可以防止IL-15的降解，從而延長IL-15的半衰期。

臨床前數據顯示，IAP0971在MC38同源小鼠模型中皮下注射時，耐受性良好，最高可達1.0mg/kg。在食蟹猴的重複劑量毒性研究中，IAP0971即使在1.2mg/kg時也表現出良好安全性，比IL-15-Fc融合蛋白高約40倍。此外，在藥代動力學分析中，IAP0971顯示出15.7小時的半衰期，比重組IL-15長約15倍，比IL-15-Fc融合蛋白長約2倍。此外，在我們的臨床前研究中，IAP0971取得卓越的腫瘤抑制率（用0.5mg/kg的IAP0971治療時為110.47%，用0.5mg/kg的抗PD-1抗體治療時為74%）和腫瘤完全消退率（用0.5mg/kg的IAP0971治療時為90%，用0.5mg/kg的抗PD-1抗體治療時為50%）。

於2023年7月，我們已完成IAP0971用於治療晚期惡性腫瘤的I期臨床試驗。數據顯示，IAP0971在晚期實體瘤患者中表現出良好的安全性，劑量高達200 μ g/kg，並無發現DLT及MTD。在四名接受IAP0971作為後線治療的患者中觀察到初步的抗腫瘤療效。該四名患者包括一名CRC患者、一名宮頸癌患者及兩名NSCLC患者，而該等患者均接受多輪治療，包括化療、靶向治療、免疫治療及／或聯合療法，並經歷疾病進展及轉移。在接受IAP0971的兩個治療週期後，全部四名患者均達到疾病穩定（「SD」）。特別是，一名腎上腺及其他轉移的NSCLC患者對先前的幾種治療方法具有耐藥性，包括化療方案（例如多種含紫杉醇的聯合療法），以及靶向療法和免疫療法的聯合療法（例如厄洛替尼、卡瑞利珠單抗、信迪利珠單抗和貝伐珠單抗）。該患者接受120 μ g/kg IAP0971治療兩個治療週期並達到SD。另一名胸膜或胸腔積液轉移的NSCLC患者對先前的幾種治療具有耐藥性，在200 μ g/kg IAP0971給藥兩個週期後亦達到SD。基於令人振奮的I期結果且在無國家藥監局反對的情況下，我們預期於2024年第二季度在中國開始IAP0971的II期臨床試驗。

IAE0972 – 抗EGFR抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白

我們的核心產品IAE0972是一種自主研發的雙基團抗EGFR抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白，用於免疫細胞活化。與IAP0971一樣，IAE0972亦預期將利用抗體細胞因子的優勢，通過不同的抗體靶點和細胞因子載荷組合實現協同抗腫瘤活性。

業 務

其旨在阻斷EGFR信號通路，特異性地將IL-10傳遞到靶向腫瘤部位，以激活CD8+ T細胞，並可能激活NK細胞。我們分別於2021年12月和2022年1月獲得FDA和國家藥監局的批准，可對晚期實體瘤患者進行I期及II期臨床試驗。

IAE0972的開發旨在解決目前基於PD-1/PD-L1的免疫療法中的免疫細胞衰竭問題，並克服目前基於EGFR的mAb的局限性。IL-10是TME中腫瘤浸潤性記憶細胞毒性抗原特異性CD8+ T細胞的有效激活劑，可以恢復腫瘤浸潤性終末衰竭T細胞的腫瘤殺傷活性。由於抗EGFR抗體片段可以在TME中特異性地富集IL-10，IAE0972可以通過重新激活抗原特異性CD8+ T細胞並促進其增殖來有效地及特異性地激活免疫系統，並通過阻斷EGFR信號通路來抑制腫瘤生長，從而殺死EGFR陽性腫瘤細胞。因此，預期其將解決抗EGFR抗體普遍存在的低ORR和耐藥性問題。

與IAP0971一樣，IAE0972亦採用IL-10的天然結構，即同源二聚體形式，因此IL-10分子之間的天然配對將提高IAE0972的可開發性和生產率。但與IAP0971不同，IAE0972採用的是不對稱結構，由一個單價抗EGFR抗體片段和IL-10的同源二聚體組成。該設計預期會降低抗EGFR抗體在EGFR低表達正常細胞上的結合活性，同時保留對EGFR高表達腫瘤細胞的生物活性，從而降低EGFR相關的皮膚毒性。此外，IAE0972的空間結構採用Fc中的杵臼結構，以促進不對稱的形成，提高其可開發性。該等結構優化延長了IL-10的半衰期，提高了其治療效果。

臨床前研究的體內數據顯示，IAE0972在食蟹猴體內的耐受性良好，最高可達6mg/kg，是IL-10細胞因子治療安全劑量的300倍。同時，在食蟹猴的重複劑量毒性研究中，沒有觀察到明顯的EGFR相關皮膚毒性，而肝臟、胸腺、腎上腺和甲狀腺沒有明顯的器官變化，以及IL-2、腫瘤壞死因子- α （「TNF α 」）和干擾素- γ （「IFN γ 」）的水平並無明顯變化。研究表明，IAE0972在MC38-hEGFR同源小鼠模型中的TGI率為83%，該比率明顯高於抗EGFR抗體的水平。

在IAE0972用於治療晚期實體瘤的I期臨床試驗中，我們招募了14名晚期食管鱗狀細胞癌、直腸癌、胃癌、胰腺癌、SCLC或NSCLC患者，該等患者至少接受過一線治療。我們完成了1 μ g/kg、10 μ g/kg、100 μ g/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg及2.5mg/kg的IAE0972的劑量遞增，僅觀察到1例3級不良事件。未出現DLT，亦未達到MTD。截至

業 務

最後實際可行日期，我們已在數名既往接受過多種前線療法失敗的患者中觀察到初步療效。一名既往接受過包括標準mFOLFOX6(5-氟尿嘧啶、亞葉酸鈣和奧沙利鉑)及CapeOX(卡培他濱和奧沙利鉑)方案在內多線治療的合併肺轉移的CRC患者，在給予10µg/kg IAE0972兩個週期的治療後達到SD。另一名在接受兩次切除手術後復發的直腸癌及肺轉移及淋巴結轉移患者在接受1.0mg/kg IAE0972單一療法兩個週期後達到SD。I期臨床試驗已於2023年7月完成。基於令人振奮的I期結果且在無國家藥監局反對的情況下，我們已在中國啟動IAE0972作為單一療法的II期臨床試驗，並分別於2023年7月及2023年12月招募首名HNSCC患者及首名CRC患者。

IBB0979 – 抗B7同源3蛋白 (「B7H3」) 抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白

IBB0979是我們開發的另一種抗體細胞因子，其是一種臨床階段的抗B7H3抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白，用於激活免疫細胞。其旨在與B7H3結合，觸發阻斷參與TME形成和發展的下游信號通路，並傳遞IL-10以激活CD8+ T細胞來對抗腫瘤。臨床前研究表明，IBB0979對這兩個靶點均有很高親和力，在攜帶MC38-hB7H3細胞系的C57BL/6J小鼠中表現出強效的TGI，用藥0.3mg/kg、1mg/kg及3mg/kg時TGI達到100%。一項對食蟹猴的體內研究表明，每週一次靜脈注射1mg/kg、2mg/kg和6mg/kg的IBB0979，持續29天(共5次，分別在第1、8、15、22和29天給藥)後，6mg/kg以下未達到MTD。並無出現與給藥有關的死亡，亦無觀察到與供體有關的變化。

我們分別於2022年10月及2022年11月自FDA及國家藥監局獲得對晚期實體瘤患者進行I期及II期臨床試驗的批准。I期臨床試驗目前正在進行中，並於2023年7月對第一例患者進行給藥。由於B7H3在多種癌症中過度表達，包括膠質瘤、甲狀腺癌、肺癌、頭頸癌、直腸癌、前列腺癌、乳腺癌、皮膚癌、腎細胞癌和卵巢癌，其有可能成為緩解癌症患者T細胞衰竭的下一代療法。

利用我們對免疫學和抗體工程的見解，開發出具有差異化的產品

除了我們的抗體細胞因子管線外，我們還利用我們對免疫學的見解以及我們在生物製劑設計和抗體工程方面的重要專業知識，開發出可通過新型作用機制發揮抗腫瘤活性的免疫療法。該等候選藥物旨在實現較目前已批准藥物更好的結果。IAH0968及IBD0333乃基於我們對免疫學作用機制及生物製劑空間結構的理解以及我們實現這一構思的工程能力而研發，是我們藥物設計路線圖的典範。

業 務

IAH0968

我們的核心產品IAH0968是我們自主研發的首個100%去除岩藻糖的臨床階段抗HER2抗體。其設計目的為實現較當前抗HER2抗體更強的ADCC活性。儘管並無進行頭對頭研究，但I期臨床數據顯示，與目前治療的歷史數據相比，IAH0968在既往接受過多種前線療法失敗的轉移性CRC和BTC患者中實現了ORR和DCR的明顯改善。我們從國家藥監局獲得進行IAH0968與吉西他濱和順鉑聯合療法治療不能手術的晚期或轉移性腫瘤和BTC的HER2+患者的II期臨床試驗的IND批准，以及從國家藥監局獲得進行IAH0968與CapeOX聯合療法治療HER2+轉移性CRC患者的II期及III期臨床試驗的另一項IND批准。

抗體由兩個結構區域組成，即抗原結合片段（「Fab」）和Fc。與Fab區域不同，Fab區域標出了抗體的特定靶點，而Fc區域則通過與各種Fc受體結合來激活免疫系統，從而介導ADCC。目前已採取不同的方法來增強ADCC，主要包括Fc點特異性突變，如通過改變氨基酸（例如瑪格妥昔單抗和inetetamab）和去除岩藻糖。去除岩藻糖可以通過酶解的表達後修飾或通過構建新細胞系來實現。對抗體的Fc區域及其受體FcγRIIIa複合物結構的研究發現，Fc區域的核心岩藻糖所在位置會干擾Fc區域與FcγRIIIa之間的結合，從而降低兩者之間的親和力，導致ADCC活性降低。因此，去除岩藻糖的修飾乃屬可取，可以更好地召集免疫細胞，從而增強ADCC活性。因此，該方法已經在生物製藥行業中被廣泛嘗試。然而，儘管多個參與者多次嘗試通過各種方法來修飾抗體，但得到的大多數抗體仍然含有一定比例的核心岩藻糖。

我們通過構建一種帶有突變FUT8片段的新細胞系解決了這一技術難題，突變FUT8片段會編碼一種可催化岩藻糖殘基從其供體轉移至其靶標的酶。經過生物工程改造後，新細胞系無法將岩藻糖附著在其產生的任何蛋白質上。通過該方式，我們已成功製備出首個潛在從其Fc區域100%去除岩藻糖的抗HER2抗體，即IAH0968。這一成就已經通過糖蛋白檢測和糖基化定量分析得到驗證。

臨床前研究顯示，通過我們的AEA™平台生產的IAH0968與其Fc受體之間的親和力是未修飾或其他ADCC增強抗HER2抗體的10至20倍（尤其是FcγRIIIa 158F多態性）。體外試驗表明，與曲妥珠單抗相比，IAH0968對HER2+腫瘤細胞SKBR3、BT474及SKOV2介導更強的ADCC殺傷毒性。此外，IAH0968在BT474腫瘤細胞皮下小鼠模型中顯示出100%的TGI，優於曲妥珠單抗（一種不經過岩藻糖去除的抗HER2抗體）。在食蟹猴體內，IAH0968顯示出令人鼓舞的安全性，且在劑量超過100mg/kg時並未觀察到不良反應。

業 務

I期臨床試驗表明，IAH0968在對曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、西妥昔單抗、多西他賽、奧沙利鉑、卡培他濱、伊立替康、白蛋白結合型紫杉醇及阿帕替尼或抗PD-1單抗具有耐藥性的晚期HER2+惡性實體瘤(包括乳腺癌、胃癌、CRC及BTC)患者中具有較好的耐受性和抗腫瘤活性。數據顯示，在10mg/kg的劑量下，僅出現了一次DLT，且未達到MTD。對於既往接受過多種前線療法失敗的轉移性CRC及BTC患者而言，ORR為40%，DCR為80%。截至2022年9月28日，我們獲得了國家藥監局的IND批准，以進行將IAH0968聯合化療用於HER2+晚期或轉移性CRC及BTC患者的一線治療的II期及III期臨床試驗。我們已於2023年5月的一次II期試驗中完成首例患者給藥，以評估IAH0968聯合化療對HER2+轉移性CRC的療效，於2024年3月完成IIa期試驗，並於2024年1月進入IIb/III期試驗。於2023年8月，我們亦已於一次II期試驗中完成首例患者給藥，以評估IAH0968聯合吉西他濱及順鉑治療不能手術的HER2+晚期或轉移性BTC的療效。我們預期於2024年第四季度完成CRC的IIb期臨床試驗，並於2025年第三季度完成BTC的II期臨床試驗。

IBD0333

IBD0333是我們自主研發的臨床階段4-1BB/CD24 bsAb，可同時靶向CD24過度表達的腫瘤細胞，並激活CD8+ T細胞中4-1BB的刺激信號，從而誘導靶向腫瘤組織中T細胞介導的抗腫瘤免疫。IBD0333由我們的專有雙特異性抗體平台開發，體現了我們在設計和開發雙特異性抗體方面的研究能力。

IBD0333可能是首個同時靶向4-1BB和CD24的bsAb。CD24在許多癌症(如卵巢癌和乳腺癌)中高表達，其高表達通常與不良預後有關。表達於腫瘤細胞表面的CD24及表達於免疫細胞的唾液酸結合Ig樣凝集素10(「**Siglec-10**」)作為介導抗腫瘤免疫所必需的先天免疫檢查點。兩者之間的相互作用會促進腫瘤免疫逃逸。通過特異性靶向CD24，IBD0333不僅能夠靶向過度表達CD24的癌細胞，還能夠阻斷CD24/Siglec-10相互作用以防止免疫逃逸。4-1BB是一種在免疫細胞(包括CD8+ T細胞以及DC細胞、單核細胞、B細胞、肥大細胞、NK細胞及嗜中性粒細胞)上表達的共刺激分子。4-1BB的激活會觸發先天性及適應性免疫系統的信號級聯，導致抗凋亡分子上調、細胞因子分泌及效應器功能增強。由於已知抗4-1BB抗體具有肝毒性，因此靶向腫瘤相關抗原(「**TAA**」)以特異性激活TME中的免疫細胞預期將提高其安全性。

除靶點選擇外，IBD0333具有額外的結構設計，旨在提高安全性及療效。例如，抗4-1BB部分被設計為僅當IBD0333與過度表達CD24的腫瘤細胞結合時激活4-1BB信

業 務

號通路，這可進一步降低產品的全身毒性。IBD0333的抗體骨架為IgG4，其與受體的結合親和力較低(FcRI除外)，對Fc介導的效應器功能誘導性較差。通過採用IgG4作為其骨架抗體，IBD0333可進一步降低抗4-1BB抗體的安全風險。通過靶向遞送抗4-1BB部分及特異性激活TME中免疫細胞的刺激信號，與抗4-1BB mAb相比，IBD0333不僅可提高安全性，而且可提高療效。

臨床前數據顯示，IBD0333具有出色的安全性和療效。對IBD0333在小鼠及食蟹猴體內的毒理學研究未發現用藥IBD0333的小鼠或食蟹猴出現明顯異常。MTD估計大於200mg/kg，且在研究中未觀察到嚴重的副作用。基準抗4-1BB mAb(來自輝瑞的Utomilumab及來自BMS的Urelumab)在III期試驗中分別在30mg/kg及0.3mg/kg的劑量下出現全身毒性或肝毒性。與該等mAb相比，根據臨床前數據，IBD0333的MTD為200mg/kg，表明IBD0333在實現顯著改善安全性方面擁有巨大潛力。就療效而言，IBD0333在小鼠模型中顯示出優異的腫瘤抑制作用，在1mg/kg及3mg/kg劑量下的腫瘤生長抑制率分別為99%及100%，呈現出劑量依賴性。我們已於2023年6月2日獲得FDA及於2023年7月10日獲得國家藥監局的IND批准，於2024年3月完成I期臨床試驗的首例患者給藥，並計劃於2025年第三季度完成I期試驗。

旨在解決當前免疫療法瓶頸的專有平台繼續推動差異化生物產品的開發

我們的AIC™平台、AEA™平台及AIM™平台是我們研發能力的驅動力量。我們主要基於該等平台以及我們對免疫微環境的深入了解建立起我們的管線。

AIC™平台

我們的AIC™平台在細胞因子選擇與優化、抗體選擇與工程、結構設計與工程以及細胞系定製生產等抗體細胞因子開發領域中的多個方面具有突出優勢。該平台是綜合性的研究引擎，不僅包括完整的免疫球蛋白G(「IgG」)抗體及細胞因子庫，還包括功能性抗體片段及其他類型的免疫系統調節劑，可生成從抗體細胞因子到其他雙功能融合蛋白的各種產品。我們基於AIC™平台開發出了臨床階段候選藥物IAP0971、IAE0972及IBB0979，以及臨床前階段候選藥物ISH0988及ISH0613。

我們的AIC™平台已成功解決抗體細胞因子開發的技術難題。這些困難包括抗體與細胞因子選擇及優化，以及最終藥物的生產。

業 務

- 抗體／細胞因子選擇。由於空間結構不同，不同類型細胞因子在與靶向不同抗原的抗體融合時表現亦大不相同。
- 結構設計。所選抗體及細胞因子之間的劑量比及活性需要達到平衡，才能實現所期望的作用機制（「**MoA**」）和協同效應。
- 製造能力。由於抗體細胞因子分子的結構複雜，特別是考慮到細胞因子容易降解的特性，開發及製造抗體細胞因子分子極具挑戰性。

AIC™平台的核心能力包括基於MoA的抗體細胞因子選擇、生物學定向結構設計及蛋白質工程以及細胞系定製生產。

- 基於MoA的抗體細胞因子選擇是實現抗體與細胞因子之間所期望的協同效應的基石。例如，依據相同T/NK細胞上的共同作用靶標選擇用於開發IAP0971的抗PD-1抗體及IL-15細胞因子，可產生巨大的順式協同效應。選擇抗EGFR抗體聯合IL-10的依據是其可以產生潛在接合器效應。具體而言，IAE0972可以通過IL-10與CD8+ T細胞接合，同時通過EGFR抗體配基靶向腫瘤細胞。
- 結構設計及蛋白質工程模塊使我們能夠對產品進行結構設計及修改，以提高安全性和功效，同時降低製造成本並提高產品質量的可管理性。我們能夠通過AIC™平台進行的結構修飾包括抗體及細胞因子工程、去糖基化、連接基／間隔區設計及優化以及三級結構改造。特別是，通過AIC™平台開發的IAP0971採用IL-15/IL-15R α 自然配對，使二聚作用更有效，並消除IL-15同源二聚體及半抗體片段的形成。此外，在抗PD-1抗體的Fc區域引入杵臼結構，可減少兩種不同重鏈的錯配。這些結構設計可提高IAP0971的生產率。此外，還通過重組部分嵌入抗PD-1抗體「鉸鏈」區的IL-15/IL-15R α 異源二聚體對IAP0971進行修飾。根據弗若斯特沙利文的資料，我們的候選藥物是該結構首個進入臨床試驗的藥物。這種結構可以通過在抗體中「隱藏」大部分細胞因子來提高細胞因子的穩定性，從而保護其免受蛋白酶的水解，亦可通過向細胞因子引入空間位阻來平衡細胞因子與抗體的活性，同時保留細胞因子與其受體結合的特異性和親和力，並使其能夠介導免疫反應。

業 務

- 細胞系定製生產是我們AIC™平台執行的另一項重要功能。我們為產生抗體細胞因子及其他雙功能融合蛋白所構建並經過多輪代謝及生長優化後才獲得的細胞系具有高表達能力及優異的提純率。根據弗若斯特沙利文的資料，這一細胞系配以獨特的細胞因子特異性密碼子優化、具有優化表達盒的穩定表達載體以及我們的高通量篩選系統，能夠達到4g/L的表達水平及86%的一步親和層析純度，在國內外競爭對手中處於頂尖水平。

AEA™平台

我們的AEA™平台是一種經過生物工程改造的中國倉鼠卵巢（「CHO」）細胞系，其中的FUT8片段被敲除，從而產生具有增強ADCC及更高抗腫瘤活性的抗體。通過這種生物工程改造，CHO細胞系將不能催化岩藻糖殘基從其供體轉移到其靶標，因此不能產生任何攜帶岩藻糖的抗體。由於經證明Fc區域缺失核心岩藻糖會增加Fc區域與其免疫效應細胞上存在的受體FcγRIIIa的結合親和力（高達100倍），因此，預期將通過更好地激活免疫效應細胞來增強岩藻糖陰性抗體的ADCC活性。

與旨在通過從抗體中去除岩藻糖來實現增強ADCC的其他平台相比，AEA™平台預期將生產岩藻糖含量為0%的抗體，從而快速、穩定及徹底地增強抗體的ADCC，並簡化產品的質量控制。不同的平台採用了不同的生物工程改造。然而，很少有平台能實現100%岩藻糖去除。根據弗若斯特沙利文的資料，截至最後實際可行日期，我們的AEA™平台及來自協和麒麟的POTELLIGENT是僅有的兩個可實現100%岩藻糖去除率的平台。

IAH0968是通過AEA™平台開發出的首個完全去除岩藻糖的臨床階段抗HER2抗體，其已經證明AEA™平台所具有的可行性及優勢。我們已經通過糖蛋白檢測及糖基量化證實IAH0968不含任何岩藻糖。此外，體外及體內試驗表明，IAH0968與其Fc受體之間的親和力是未經修飾或其他ADCC增強抗HER2抗體的10至20倍，從而更大程度增強ADCC活性及抗腫瘤療效。

AIM™平台

我們的AIM™平台專注於通過結合先天免疫系統來設計用於癌症免疫治療的多功能生物產品。其選擇用於癌症靶向的腫瘤相關抗原抗體、用於天然效應器激活的受體激動劑抗體以及用於免疫調節的細胞因子和其他TME因子來設計多特異性抗體融合蛋白，並從表達、靶結合、體內及體外生物活性以及成藥性等方面對這些蛋白進行評

業 務

估。目前，我們已經開發出幾類我們的專有AIM™平台，使我們能夠探索具有不同類型和數量靶點的先天免疫刺激物結合體，這為我們針對不同臨床適應症進行各類TME調節提供了充足的靈活性和多樣性。

通過靶向先天免疫刺激因子而非被認為更具細胞毒性且更容易受到腫瘤免疫逃逸及免疫抑制TME抑制的適應性免疫刺激因子，我們AIM™平台開發出的產品預期將實現所期望的臨床安全性和療效。我們的臨床前產品IAN0982乃基於AIM™平台開發。

全面整合的端到端內部藥物開發能力，集所有關鍵生物藥物開發功能於一身

我們已經並將繼續構建關鍵能力與基礎設施，使我們能夠將各類項目組合推向臨床。自我們成立以來的五年內，我們已建立起全面整合的端到端內部藥物開發能力，涵蓋藥物發現及臨床前研究、工藝開發、GMP合規生產、臨床開發及質量控制等功能。憑藉該等能力及通過有效執行我們的研發策略，我們已開發多個自主知識產權技術平台，並從中產生了九種候選產品，其中六種處於臨床階段。

我們的成就很大程度上歸功於我們在細胞因子作用機制、抗體藥物發現、蛋白質工程及抗體工程以及生物製藥項目管理等領域擁有深厚行業經驗的研發團隊。我們的核心研發團隊成員均為擁有豐富製藥行業經驗的項目負責人，彼等在我們開發專有研發平台及候選藥物的過程中貢獻了各自的知識並提供了指導。截至最後實際可行日期，我們擁有一支專業的自主研發團隊，其中57.5%的團隊成員擁有生物學或醫學相關專業的碩士或博士學位。

我們擁有涵蓋中國及美國的臨床開發及監管事務處理能力，這使我們能夠採用全球戰略來開發我們的候選產品。截至最後實際可行日期，除IBC0966外，我們持有我們所有管線產品的全球商業化權利。我們的臨床開發團隊負責管理我們的臨床試驗，並開展大量臨床開發活動，包括臨床試驗設計、實施，試驗數據收集及初步分析，以及與監管機構的溝通等。截至最後實際可行日期，憑藉我們的臨床執行能力以及經過我們的監管事務團隊成員與FDA法規方面的臨床開發專家進行廣泛密切溝通後，我們成功從FDA取得五項IND批准。

業 務

我們的化學、製造及控制（「**CMC**」）團隊在遵守藥品生產質量管理規範（**GMP**）開展製藥活動方面擁有豐富的經驗。我們已遵照國家藥監局、FDA及歐洲藥品管理局（「**EMA**」）規定的國際**GMP**標準在中國南京建立自有生產設施，可同時滿足我們候選藥物的臨床和商業化生產需求。我們目前已投入運營的原液生產線有四條，生物反應器總容量為1,600升，並成功完成了30多批抗體細胞因子、mAb、雙特異性抗體（bsAb）及融合蛋白的生產，滿足了臨床前研究、抗體藥物中試生產和早期臨床試驗的需要。我們已完成一條容量為5,000升的生物反應器生產線的安裝，並已於2023年11月完成資質認證。該生產線投入運營後，我們將能夠在自行生產用於III期臨床試驗的候選藥物並進行商業化。我們的製劑生產設施包括一條商業規模的注液灌裝生產線和一條商業規模的凍乾粉生產線，這使我們能夠根據不同的需求將生物製品製備成各種劑型。

由過往成就斐然的行業資深人士所組成的經驗豐富的管理團隊

我們組建了一支由行業資深成功人士組成的經驗豐富的管理團隊，這些人士平均擁有超過十年的國內外知名生物製藥公司藥物開發或製造或工商管理經驗，並領導了多靶點療法、生物製劑和生物仿製藥的發現、開發和營銷工作。

我們的執行董事、首席執行官兼首席科學官殷博士擁有16年的免疫學和生物製劑開發經驗，其中八年出任領導職務。彼領導了600多個抗體藥物發現和優化項目，其中許多項目已進入臨床階段，被提名為70多項創新生物製劑相關專利的發明人，10多個項目已對外授權給聲譽良好的生物技術公司。截至最後實際可行日期，殷博士所發表的16篇研究論文已被科學文獻索引（「**SCI**」）收錄，論文引用量超過500次。除擔任行業領導者外，彼還擔任中國科學院微生物研究所的客座教授。殷博士獲得中國科學技術大學生物科學理學學士學位及馬薩諸塞大學陳曾熙醫學院生物醫學科學博士學位。

我們的董事會主席兼執行董事張先生擁有豐富的研發、臨床開發、產品發佈和營銷經驗，是一位連續創業者和資深製藥專業人士，擁有逾20年的行業經驗。此外，張先生已成功獲得近20種藥物的上市批准，30多種藥物的生產證書，並參與了50多種臨床和臨床前產品的開發，根據國家藥監局發佈的藥物分類標準，其中有15種屬於1類

業 務

或2類新藥。除出任製藥行業領導職位外，張先生還在學術界和行業組織中擔任多個職位。特別是，彼目前為《藥學進展》第六屆編委會成員、中國藥學會抗腫瘤藥物專業委員會委員、江蘇省醫藥行業協會副會長。

我們的高級管理團隊成員均為務實且經驗豐富的行業領導者，在藥物開發方面成就斐然。研發部門負責人姜曉玲女士擁有超過15年的藥物（包括生物類似藥和抗體藥物）研發經驗，領導了約20種創新生物製劑和六種生物仿製藥的開發。我們的製造團隊負責人姜東成先生擁有10年的GMP製造經驗，直接參與了十多種候選藥物的GMP製造、擴產和驗證工作。

我們的策略

我們立志成為一家專注於抗體及細胞因子治療的全球領先生物製藥公司。我們的使命是為中國乃至全球患者提供顯著益處和經濟可負擔的藥物。為實現我們的願景與使命，我們計劃執行以下策略。

專注於抗體細胞因子的開發，加強我們在這一藥物開發領域中的地位

我們計劃充分探索我們在抗體細胞因子開發領域的知識和經驗，並迅速推進IAP0971、IAE0972和IBB0979等抗體細胞因子候選產品的臨床開發。我們還將繼續開發並進一步探索我們的AIC™平台，豐富我們的抗體細胞因子管線。

快速推進抗體細胞因子的臨床開發

- **IAP0971**。我們於2023年7月已完成IAP0971皮下注射治療晚期惡性腫瘤的I期臨床試驗，並計劃於2024年第二季度啟動對2L晚期NSCLC患者的II期臨床試驗。此外，我們分別於2023年5月及2023年8月獲得了國家藥監局及FDA的IND批准，將進行IAP0971靜脈給藥治療復發性或轉移性非肌層浸潤性膀胱癌（「NMIBC」）的患者的I期及II期臨床試驗。我們預期於2024年第四季度完成I期研究並進入關鍵性II期試驗。此外，PD-1或PD-L1在慢性乙型肝炎患者的肝臟中顯著上調，使免疫反應偏向於循環幼稚T細胞的耐受誘導，並削弱肝臟浸潤細胞毒性T淋巴細胞的效應功能。為充分探索IAP0971的臨床潛力，我們還計劃於2024年第三季度提交IND，以進行IAP0971治療慢性HBV感染的臨床試驗。

業 務

- **IAE0972**。我們已於2023年7月完成IAE0972用於治療局部晚期或轉移性實體瘤的I期臨床試驗，在中國啟動了IAE0972作為單一療法的II期臨床試驗，並分別於2023年7月及2023年12月招募了首名HNSCC患者及首名CRC患者。此外，我們於2023年11月獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAE0972聯合樂伐替尼作為一線療法治療局部晚期或轉移性HCC患者的II期及III期臨床試驗。我們預期將於2024年第二季度開始HCC的II期臨床試驗。此外，我們亦計劃於2024年第三季度提交IND申請並啟動IAE0972聯合多西他賽治療NSCLC的II期臨床試驗。
- **IBB0979**。我們目前正在進行IBB0979用於治療局部晚期或轉移性實體瘤的I期臨床試驗，並已獲得FDA和國家藥監局的IND批准。我們預期於2024年第四季度完成I期臨床試驗，並進入廣泛期小細胞肺癌（「ES-SCLC」）及轉移性去勢抵抗性前列腺癌（「mCRPC」）的II期臨床階段。

繼續開發AIC™平台，並借此豐富我們的管線

我們將繼續擴大我們的AIC™平台，以設計並開發出具有創新機制和新靶點的新分子，並將我們抗體細胞因子的適應症範圍擴展到腫瘤學之外。利用我們AIC™平台的技術優勢，除抗體細胞因子外，我們還計劃且有能力和能力開發出含有與細胞因子的調節炎症信號通路功能類似的官能基的產品。IBC0966是一種抗PD-L1抗體-SIRPα融合蛋白，是我們首次嘗試開發的攜帶與細胞因子具有相似作用的免疫系統調節劑的抗體融合蛋白。自獲得IBC0966以來，我們已對其進行臨床前研究，完成了IBC0966的I期試驗，預計將於2024年第二季度進入II期臨床階段。

此外，我們的AIC™平台還使我們能夠設計出抑制免疫反應的候選產品。目前，強效免疫刺激劑是我們的抗體細胞因子管線產品，可直接激活先天免疫和適應性免疫。我們的AIC™平台具有可擴展性，可開發出免疫抑制劑等免疫調節劑，這使我們能夠豐富我們的管線，為自身免疫性疾病的治療和細胞因子風暴的緊急護理提供候選藥物。我們已經基於AIC™平台開發出ISH0988（一種具有抗炎及組織保護的雙功能融合蛋白，目前正處於用於治療炎症性腸病（「IBD」）的臨床前研究階段）及ISH0613（一種治療系統性紅斑狼瘡（「SLE」）的雙功能抗體融合蛋白，可同時抑制B細胞激活和IFN α 分泌）。未來，我們計劃利用AIC™平台開發出抗體細胞因子或其他類型的融合蛋白，靶向與自身免疫性疾病相關的促炎信號通路。

業 務

探索新的抗體細胞因子開發平台

除繼續開發我們的AIC™平台外，我們還計劃開發一種新型抗體細胞因子前藥平台，該平台使我們能夠設計出無藥理活性而在其進入人體後代謝為活性藥物的前藥。這一平台預期將提供安全性更高、治療窗口更長、療效與安全性更加平衡的產品，從而進一步提升我們在抗體細胞因子開發領域的當前地位。

繼續推進具有巨大臨床價值和商業化潛力的精選管線產品

除我們的特色抗體細胞因子候選產品外，我們還計劃繼續推進精選產品的進展並擴大適應症覆蓋範圍。

繼續推進精選管線產品

- **IAH0968**。我們目前正在進行IAH0968聯合CapeOX治療HER2+轉移性CRC的II期臨床試驗以及IAH0968聯合吉西他濱和順鉑治療不能手術的HER2+晚期或轉移性BTC的II期臨床試驗。我們已於2024年3月完成CRC的IIa期臨床試驗，於2024年1月開始CRC的IIb/III期臨床試驗，並計劃於2024年第四季度完成IIb期試驗。我們亦計劃於2025年下半年向國家藥監局提交IAH0968用於治療1L HER2+晚期BTC的BLA。
- **IBD0333**。我們已分別於2023年7月及2023年6月自國家藥監局及FDA獲得進行IBD0333治療局部晚期或轉移性實體瘤臨床試驗的IND批准。我們於2024年3月啟動針對局部晚期／轉移性實體瘤患者的I期臨床試驗。我們預計於2025年第三季度完成I期研究。
- **IBC0966**。我們已於2021年3月自國家藥監局獲得進行IBC0966治療晚期惡性腫瘤的I期及II期臨床試驗的IND批准。我們已於2023年12月完成非霍奇金淋巴瘤（「NHL」）的I期研究，並預期於2024年第二季度進入II期臨床試驗。

繼續推進並豐富我們在自身免疫性疾病及病毒感染領域的產品管線

憑藉我們強大的自主研發能力，我們已開發出ISH0988及ISH0613兩種候選產品，適用於自身免疫性疾病IBD及SLE。ISH0988既能抑制上游抗自身抗體活化B細胞，亦能抑制下游免疫細胞產生INF α ，提供精確的免疫療法來治療疾病，而ISH0613則可實現抗炎及組織保護功能。我們將繼續推進該等臨床前產品進入臨床階段，並預計於2024年第二季度向國家藥監局及FDA提交IND申請。

業 務

我們將繼續發現並開發主要候選藥物，以豐富我們的早期產品管線，其中包括針對自身免疫性疾病新靶點或經驗證靶點的創新候選藥物。我們計劃繼續設計並開發出諸如ISH0988及ISH0613等用於調節免疫反應的雙功能生物製劑，並優化這些生物製劑以提高其療效、安全性和藥代動力學特性，而這涉及序列優化、空間結構修飾以及調整對不同靶標的結合親和力。

我們將通過兩種方法繼續開發病毒感染的治療方法。第一種方法是開發針對病毒感染的免疫療法。目前，我們計劃開發用於治療HBV感染的IAP0971，並於2024年第二季度提交IND申請進行I期試驗。我們將繼續探索通過調節對微生物病原體的先天性或適應性免疫反應來治療病毒感染的免疫治療方案，以促進抗病原體免疫反應或預防免疫病理學。第二種方法是利用我們的長效多價廣譜中和性抗體平台開發多價中和性抗體。

繼續開發我們的AIM™平台，進一步探索天然效應器的成藥性

我們將繼續開發我們的AIM™平台，利用天然效應器在癌症治療中的潛力。我們將重點開發針對不同腫瘤相關抗原的抗體，並將不同的細胞因子及其他免疫調節劑結合到多特异性分子中，以進一步增強天然效應器細胞的功能。我們還將探索不同的結構模型，並從表達、靶點結合、體外及體內生物活性以及可開發性方面對這些模型進行評估。

擴大我們符合GMP的生產設施，提高我們的生產能力，並開始組建我們的商業團隊

截至最後實際可行日期，我們已有三條200升的生產線以及一條1,000升的生產線，用於生產符合GMP的原液，以進行臨床前研究、試生產及早期臨床試驗，以及用於生產不同劑型注射液及凍乾粉的商業規模製劑生產線。我們已完成一條容量為5,000升的生物反應器生產線的安裝，並已於2023年11月完成資質認證。該生產線投入運營後，我們將能夠自行生產用於III期臨床試驗的候選藥物並進行商業化生產。

我們的商業化策略是，首先在中國佔據市場份額，隨後逐步滲透到美國等其他目標市場。隨著我們的候選藥物接近後期臨床和商業化階段，我們計劃招聘在我們專注的治療領域具有豐富經驗的高級銷售和營銷人員，組建我們內部的核心商業化和分銷團隊。我們還可能會為了在中國實現我們候選藥物的商業化而尋求戰略合作機會。特別是，我們可能會選擇性地對外授權、建立合資企業或通過其他形式的合作夥伴關係與領先的生物製藥公司合作，以開展後期臨床試驗及／或我們候選藥物的營銷工作。預期合作關係將帶來強大的分銷渠道、出色的銷售團隊以及與國內參與者的長期業務關係。

業 務

積極尋求國際合作機會，最大化我們的資產價值，提升品牌的全球知名度

我們正在為我們的抗體細胞因子候選藥物執行全球註冊戰略，並將繼續為我們的候選產品實施全球註冊計劃。我們認識到，合作夥伴關係將是為我們的內部資源提供補充的重要方式，並將使我們能夠充分執行我們的全球戰略。因此，我們將積極尋求與國際領先製藥公司的合作機會，通過對外授權安排推進我們產品的海外臨床試驗。我們還將擴大我們的國際註冊團隊，以確保進行我們的全球臨床開發及註冊計劃，並鞏固我們的特色產品，特別是IAP0971、IAE0972和IBB0979等抗體細胞因子管線產品的領先臨床開發階段。

我們已成功搭建起我們的技術平台，並通過我們自身的研發能力將多種候選藥物推進臨床階段。未來，我們計劃繼續利用我們完全整合的端到端自主研發能力，主要通過內部發現工作開發生物製劑來豐富我們的藥物組合。我們將繼續專注於內部發現，開發新的免疫療法，特別是抗體細胞因子，以進一步提升我們在這一治療開發領域的當前地位。我們還將組建一支內部銷售及營銷團隊，專注於我們的產品經國家藥監局批准在中國上市後的商業化。

同時，我們的目標是積極提升品牌在全球的知名度，從而為推動我們的候選產品和技術進入全球市場鋪平道路。我們認為，提高我們品牌的全球知名度是推動我們的候選產品和技術進入全球市場的重要途徑。截至最後實際可行日期，我們已在全球主要司法管轄區申請119項專利申請。截至最後實際可行日期，我們已在重量級期刊上發表六篇論文和摘要，並參加了超過十次有關癌症治療的國際會議。除了不斷努力提高我們的國際影響力外，與世界知名的製藥公司合作亦將進一步證明我們的研發能力，從而提高我們在製藥行業中的知名度。我們現有的資產已引起多家跨國公司的關注，我們將積極與彼等溝通以尋求潛在的合作。

為促進創新繼續注重頂尖人才的選拔與留聘

創新是我們業務的核心增長動力，而人才則是創新驅動發展策略的基石。我們高度重視頂尖人才的選拔、招聘與留用。為全力支持我們的持續增長，我們將持續投入，以吸引並留聘藥物發現、CMC、臨床開發、監管事務以及銷售及營銷等運營各個方面的頂尖人才。

業 務

特別是，我們計劃招聘更多的創新療法臨床開發、銷售及營銷專業人才。我們卓越的藥物發現及開發專業知識是我們強大產品管線的根基。為進一步強化這一競爭優勢，我們計劃繼續提高我們臨床開發團隊在中國境內外的臨床開發實力及能力，以推進我們的臨床開發工作，並支持我們目標市場的監管事務。

此外，我們致力於持續培育具有凝聚力和活力的企業文化，以激發並鼓勵創新。我們將繼續為員工提供具有競爭力的薪酬待遇、更加完善的績效評估系統以及包括內部和外部培訓機會在內的各種各樣的員工發展項目，從而幫助員工進一步提高技術與管理技能。

候選藥物

截至最後實際可行日期，我們已經確定並開發九款產品的管線。我們的管線以我們自主研發的直接調節先天和適應性免疫系統的抗體細胞因子為特色。我們的抗體細胞因子管線包括(1)核心產品IAP0971，一種雙基團抗PD-1抗體-IL-15/IL-15R α 異源二聚體雙T細胞/NK細胞激動劑；(2)核心產品IAE0972，一種雙基團抗EGFR抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白，用於激活免疫細胞；及(3)IBB0979，一種雙基團抗B7同源3蛋白(「**B7H3**」)抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白，用於激活免疫細胞。這三種產品均處於臨床開發階段，並已獲得國家藥監局及FDA的IND批准，其中IAP0971及IAE0972已於2023年7月完成I期臨床試驗，而IBB0979則處於I/II期臨床階段。基於I期臨床數據，IAP0971和IAE0972在晚期實體瘤患者中的耐受性及初步抗腫瘤活性良好。我們已於中國啟動IAE0972作為單一療法的II期臨床試驗，並分別於2023年7月及2023年12月招募首名HNSCC患者及首名CRC患者。就IAP0971而言，我們計劃於2024年第二季度開始II期臨床試驗。對於另一種抗體細胞因子IBB0979，我們已於2023年7月在中國完成B7H3高表達實體瘤的I期試驗的首例患者給藥，並預計將於2024年第四季度在中國完成IBB0979的I期臨床研究。

除抗體細胞因子外，我們開發了處於臨床和臨床前開發等各個階段的單克隆抗體(「**mAb**」)、bsAb和融合蛋白形式的候選藥物。我們的核心產品IAH0968是一種抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(「**ADCC**」)增強mAb，靶向人表皮生長因子受體2(「**HER2**」)，100%敲除岩藻糖。目前，我們正在對不能手術的HER2+晚期或轉移性BTC及HER2+轉移性CRC患者進行II期臨床試驗(作為一線治療)。

業 務

除了上述產品外，我們還在開發其他五個候選產品，即IBC0966、IBD0333、IAN0982、ISH0988和ISH0613。IBC0966是一種臨床階段的抗PD-L1抗體-信號調節蛋白 α （「SIRP α 」）雙功能融合蛋白，可以同時刺激先天性和適應性免疫，從而產生強大的協同效應和持久的腫瘤特異性免疫反應。截至最後實際可行日期，我們已於2023年12月完成IBC0966作為治療晚期惡性腫瘤單一療法的I期臨床試驗。我們預計將在2024年第二季度進入II期臨床試驗。IBD0333是抗CD24-抗4-1BB bsAb，可同時刺激先天性及適應性免疫。我們已分別於2023年6月2日及7月10日獲得FDA及國家藥監局的IND批准。我們預期於2025年第三季度完成I期研究。IAN0982、ISH0988及ISH0613目前處於臨床前階段。我們預期於2024年為其提交IND申請。下圖概述截至最後實際可行日期我們核心產品和其他選定候選藥物的開發狀況。

業 務

精選產品*	MoA	平台	治療方案	適應症 (治療線)	臨床前	I期	II期	III期	商業化權利	即將到來的里程碑
★ IAH0968	HER2 (ADC 增強劑)	AEA™	+CapeOX	HER2+ CRC (1L)					全球性	2024年Q4完成IND申請
			+GC	HER2+ BTC (1L)					全球性	2025年Q3完成IND申請
	PD-1/IL-15 (抗腫-抑制因子 聯合蛋白)	AIC™	Mono	NSCLC (2L)					全球性	2024年Q3進入II期
			+Chemo	非鱗狀 NSCLC (1L)**					全球性	2024年Q3進入II期
★ IAP0971	PD-1/IL-15 (抗腫-抑制因子 聯合蛋白)	AIC™	+BCG	BCG無緩解高危 NMIBC (2L/3L)					全球性	2024年Q4完成IND申請
			+核苷類藥物	HBV					全球性	2024年Q3進入II期
★ IAE0972	EGFR/IL-10 (抗腫-抑制因子 聯合蛋白)	AIC™	Mono	HNSCC (2L)及 CRC (3L)					全球性	2026年1H完成IND申請
			+Chemo	鱗狀 NSCLC (2L)**					全球性	2024年Q3進入II期
			+Chemo	HCC (1L)**					全球性	2024年Q2進入II期
IBB0979	B7H3/IL-10 (抗腫-抑制因子 聯合蛋白)	AIC™	Mono	B7H3-高表達 實體瘤 (≥2L)				全球性	2024年Q4完成IND申請	
IBC0966	PD-L1/SIRPα (抗腫-抑制因子 聯合蛋白)	bsFp 平台	Mono	實體瘤 (≥2L)					大中華區**	2024年Q2進入II期
IBD0333	4-1BB/CD24 (多特異性天然殺菌器 免疫調節劑)	bsAb 平台	Mono	實體瘤 (≥2L)					全球性	2025年Q3完成IND申請
IAN0982	保密 (多特異性天然殺菌器 激活劑)	AIM™	Mono	實體瘤					全球性	2024年Q2提交IND申請
ISH0988	保密 (補充及組織保護)	AIC™	Mono	IBD					全球性	2024年Q2提交IND申請
ISH0613	保密 (中斷細胞增殖 及PSC分化)	AIC™	Mono	SLE					全球性	2024年Q2提交IND申請

★ 核心產品 國家藥監局 FDA 臨床前階段

業 務

縮略語：1L=一線；2L=二線；3L=三線；ADCC=抗體依賴性細胞介導的細胞毒性；AEATM=ADCC增強抗體平台；AICTM=強化抗體細胞因子平台；AIMTM=強化天然免疫細胞多抗平台；BCG=卡介苗；bsAb=雙特異性抗體；bsFp=雙特異性融合蛋白；CapeOX=卡培他濱及奧沙利鉑；Chemo=化療；FDA=美國食品藥品監督管理局；GC=吉西他濱和順鉑；IND=研究性新藥申請；mAb=單克隆抗體；Mono=單一療法；NMPA=國家藥品監督管理局；NSCLC=非小細胞肺癌；NMIBC=非肌層浸潤性膀胱癌；BTC=膽道癌；CRC=結直腸癌；HBV=乙型肝炎病毒；HNSCC=頭頸部鱗狀細胞癌；HCC=肝細胞癌；IBD=炎症性腸病；Q1=第一季度；Q2=第二季度；Q3=第三季度；Q4=第四季度；1H=上半年；SLE=系統性紅斑狼瘡。

附註：

* 除IAP0971用於治療2L/3L NMIBC（將通過膀胱內灌注給藥）及IAP0971用於治療NSCLC（將通過皮下注射給藥）外，所有候選產品均通過靜脈注射給藥。

** 我們已從宜明昂科生物醫藥技術（上海）股份有限公司獲得在大中華區（包括中國內地、香港、澳門和台灣地區）開發、生產及商業化IBC0966的獨家權利，以及獲得IBC0966海外權利中7.5%的權益。有關更多資料，請參閱本節「合作安排—就IBC0966的開發與宜明昂科達成的合作協議」。

*** 我們已完成相關產品作為單一療法的I期臨床試驗，並計劃利用各試驗中收集的數據向主管監管機關直接申請進行相關產品作為聯合療法II期臨床試驗的IND批准。

業 務

我們的管線產品可調節先天性及適應性免疫，在調節免疫微環境方面發揮協同作用。

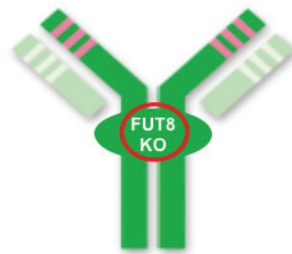
先天免疫和適應性免疫簡介

免疫系統包括兩個主要組成部分：先天性免疫系統和適應性免疫系統。其是兩個不同的免疫系統，其合作構成綜合的免疫反應。先天免疫是一種人們與生俱來的非特異性防禦系統。其保護宿主免受所有抗原的侵害，但沒有免疫記憶。其包括物理屏障（如皮膚和黏膜）、先天免疫細胞（如吞噬細胞和NK細胞）以及免疫分子（如細胞因子）。而適應性免疫則是一種依賴抗原的特異性防禦機制，是人體為對抗外來分子而形成。其能夠創造免疫記憶，使免疫系統能夠更迅速和有效地應對以前遇到過的病原體。其包括適應性免疫細胞（如T細胞和B細胞）以及免疫分子（如免疫球蛋白）。

同時刺激先天免疫和適應性免疫可以達到協同效應，這將導致對病原體的高效識別和清除。細胞因子由各種先天性效應細胞或適應性免疫細胞產生，對調節先天性及適應性免疫系統至關重要。抗原呈遞細胞（「APC」）是這兩個系統之間的橋樑。其主要包括樹突細胞和巨噬細胞，可以吞噬抗原，將其降解為肽，並將處理後的抗原肽顯示在細胞表面供T細胞識別，並分泌細胞因子，從而啟動適應性免疫反應。反過來，T細胞可以通過釋放細胞因子刺激巨噬細胞和NK細胞，來直接殺死病原體。因此，當先天免疫和適應性免疫同時被激活時，與任何單獨的免疫反應相比，將產生更強、更持久的免疫反應。

核心產品：IAH0968(ADCC增強型抗HER2抗體)

IAH0968是一種處於臨床階段的ADCC增強型抗HER2抗體，可完全去除岩藻糖。從抗HER2抗體基團的Fc區域去除岩藻糖，使IAH0968能夠以更高的親和力與受體FcγRIIIa結合，這將比未修飾的抗HER2抗體更有效地激活免疫系統。下圖說明IAH0968的結構：



資料來源：公司數據

業 務

我們已於2020年10月自國家藥監局取得進行IAH0968的I期及II期臨床試驗的IND批准，於2021年8月開始I期臨床試驗，並於2023年3月完成IAH0968作為單一療法治療既往接受過多種前線療法失敗的晚期HER2+惡性實體瘤患者的I期臨床試驗。2022年9月28日，我們獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAH0968聯合吉西他濱和順鉑治療不能手術的HER2+晚期或轉移性BTC的II期臨床試驗（作為一線治療），以及IAH0968聯合CapeOX（卡培他濱+奧沙利鉑）治療HER2+轉移性CRC的II期及III期臨床試驗（作為一線治療）。我們於2023年5月完成了II期臨床試驗的首例患者給藥，以評估IAH0968治療HER2+轉移性CRC的療效，亦於2023年8月完成了II期臨床試驗的首例患者給藥，以評估IAH0968治療HER2+晚期BTC的療效。我們於2024年3月完成CRC的IIa期試驗，於2024年1月開始CRC的IIb/III期試驗，並預期於2024年第四季度完成IIb期試驗。此外，我們亦預期於2025年第三季度完成BTC的II期試驗。

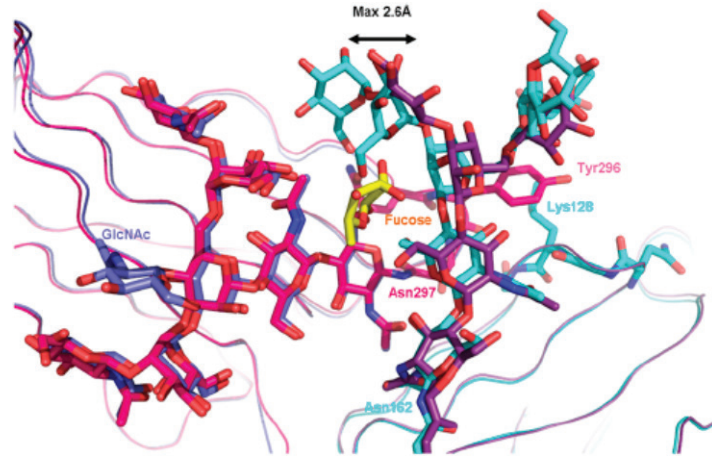
作用機制

抗體由兩個結構區組成，即Fab和Fc。與界定特定病原體靶點的Fab區域不同，Fc區域與細胞膜上的FcR結合，可啟動和控制細胞介導的效應功能，如ADCC、抗體依賴性細胞吞噬（「ADCP」）和補體依賴性細胞毒性反應（「CDC」）。Fc區域與FcR的親和力越高，細胞介導的效應功能活性便越高。

我們已經採用各種方法來實現增強型ADCC，主要包括Fc工程，例如通過氨基酸改變（例如瑪格妥昔單抗）及岩藻糖去除，來增強Fc區域與FcR的親和力。對抗體Fc區域及其受體FcγRIIIa複合物結構的研究發現，Fc區域的核心岩藻糖位於干擾Fc區域與FcγRIIIa結合的位置，從而降低兩者之間的親和力，導致ADCC活性降低。因此，為了更好地補充免疫細胞，需要進行修飾以去除岩藻糖，從而增強ADCC的活性。因此，該方法已在生物製藥行業得到廣泛嘗試。岩藻糖去除既可以通過酶消化的表達後修飾，也可以通過構建新細胞系來實現。然而，儘管很多公司嘗試通過各種方法來修飾抗體，但產生的抗體大多數仍然含有一定比例的核心岩藻糖。

業 務

抗體核心岩藻糖加大了Fc和Fc受體之間的結合距離



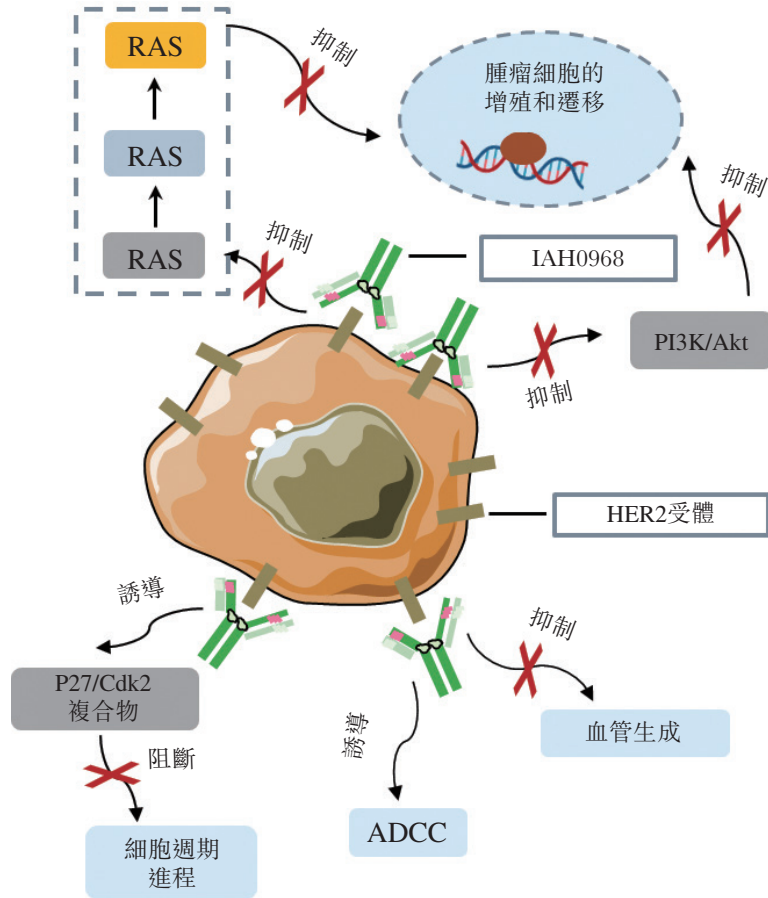
附註：右邊的藍色抗體是去核心岩藻糖的抗體，紫色抗體是核心岩藻糖未經修飾的正常抗體。

資料來源：Ferrara et al.、PNAS

HER2是有效的癌症治療分子靶點。在許多癌症類型（包括BTC和CRC）中均觀察到HER2的過度表達。研究表明，HER2在促進細胞增殖和抑制細胞凋亡方面起著重要作用。HER2的擴增和其產物的過度表達可能導致細胞過度或不受控制的生長和腫瘤發生。靶向HER2的抗體可誘導HER2內吞，隨後受體降解，並因此結構性地抑制HER2信號網絡的激活，從而抑制血管生成並誘導ADCC。

IAH0968由我們專有的AEA™平台生產。該平台是一個內部構建的細胞系，具有突變的FUT8片段，可編碼 α -1,6-岩藻糖基轉移酶。 α -1,6-岩藻糖基轉移酶催化岩藻糖通過 α 1-6連鎖從GDP-岩藻糖轉移到複雜N-聚糖的天冬酰胺連接GlcNAc殘基上。通過對FUT8片段進行生物工程改造，細胞系將不能表達 α -1,6-岩藻糖轉移酶，因此通過該細胞系產生的蛋白質不攜帶任何岩藻糖。通過這種方式，我們已成功生產潛在首個完全去除岩藻糖的抗HER2抗體。由於位於Fc區域的岩藻糖殘基也被去除，IAH0968預期會對HER2+腫瘤細胞具有增強的ADCC作用。

業 務



資料來源：弗若斯特沙利文分析

以下為IAH0968與其他獲批抗HER2抗體的比較：

業 務

類別	IAH0968	曲妥珠單抗	帕妥珠單抗
相似性			
MoA	與腫瘤細胞表面的HER2蛋白結合，阻斷腫瘤細胞生長，同時通過ADCC活性殺死腫瘤細胞。		
子類型類	IgG1	IgG1	IgG1
體內腫瘤細胞增殖抑制活性	根據我們對人乳腺癌細胞系SKBR3和BT474以及人卵巢癌細胞系SKOV-3進行的臨床前研究，IAH0968和曲妥珠單抗實現了類似的腫瘤細胞增殖抑制作用。		弱於曲妥珠單抗 ¹
表位	IAH0968與曲妥珠單抗在HER2上的結合表位與帕妥珠單抗不同。		
差異性			
岩藻糖修飾比率	0%	76% ²	97.4% ³
Fc受體親和力： CD16a (V158)	25.9 nM	275 nM	類似於曲妥珠單抗 ⁴
Fc受體親和力： CD16a (F158)	79.3 nM	1560 nM	不適用
BT474 158V/V ADCC活性	強(EC ₅₀ : 17.75ng/ml)	弱(EC ₅₀ : 343.7ng/ml)	類似於曲妥珠單抗 ⁵
BT474 158F/F ADCC活性	是(EC ₅₀ : 63.25ng/ml)	否	類似於曲妥珠單抗 ⁵
腫瘤生長抑制率為5mg/kg	106%	51%	類似於曲妥珠單抗 ⁵
食蟹猴的MTD	>100mg/kg	>25mg/kg ⁶	15至50mg/kg ⁷

縮略語：NA = 不適用。

附註：

- 1 Brockhoff et al., Cell Prolif. 2007, 40, 488-507 ;
- 2 Junttila et al., Cancer Res; 70(11) June 1, 2010 ;
- 3 Yao et al., BioMed Research International 2022 ;
- 4 Boesch et al., MABS 2017, VOL. 9, NO. 3, 455-465 ;
- 5 Scheuer et al., Cancer Res 2009; 69: (24) ;
- 6 Japan Pharmacology Reviews ;
- 7 FDA Pharmacology Reviews, 2012 。

資料來源：公司數據

市場機會及競爭

我們目前正在研究IAH0968用於治療BTC和CRC，並計劃進一步探索其在該等適應症中的潛力。

業 務

BTC

BTC是全球第二大流行性肝膽癌，主要包括膽管癌（「CCA」）和膽囊癌。根據弗若斯特沙利文的資料，於2018年至2022年，BTC藥物的全球市場規模由5億美元增加至7億美元，複合年增長率為10.7%。預計於2026年該數字將達到15億美元，2030年將達到25億美元，2022年至2026年以及2026年至2030年的複合年增長率分別為21.7%和13.3%。在中國，於2018年至2022年，BTC藥物市場規模由2億美元增長至3億美元，複合年增長率為7.9%。預計於2026年該數字將達到8億美元，2030年將達到16億美元，2022年至2026年的複合年增長率為28.2%，2026年至2030年的複合年增長率為17.9%。

在臨床實踐中，指南中缺乏針對HER2+ BTC患者（約佔BTC患者的20%）標準化的治療建議。在BTC患者的一線治療中，沒有針對HER2+ BTC患者的特定藥物推薦，這表明這些患者的治療選擇明顯缺乏。雖然HER2靶向療法（包括帕妥珠單抗聯合曲妥珠單抗療法）已被推薦用於BTC患者的二線治療，但HER2靶向治療的耐藥性發展和疾病進展仍然是不可避免的挑戰。

因此，我們迫切需要全新的治療方案來加強目前的BTC治療格局。通過ADCC增強免疫系統的參與在改善HER2靶向治療療效方面具重要前景，應作為一種潛在的推進途徑進行探索。更多詳情，請參閱本文件「行業概覽－免疫腫瘤學藥物概述－免疫腫瘤治療的主要適應症－BTC」。

CRC

大腸癌（「CRC」），也稱為腸癌、結腸癌或直腸癌，是指發生在結腸或直腸的癌性生長。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年至2022年，全球CRC藥物市場規模由162億美元增至206億美元，並預計於2026年及2030年將分別達到309億美元及437億美元。2018年至2022年，中國CRC藥物市場規模由15億美元增至26億美元，並預計於2026年及2030年將分別達到50億美元及78億美元。

由於中國缺乏早期癌症篩查和診斷，在臨床診斷的CRC患者中，有89%的患者已經處於疾病的晚期。目前，對於晚期CRC（轉移性疾病），建議將單獨化療或與貝伐珠單抗和西妥昔單抗（抗EGFR抗體）等靶向療法聯合使用作為一線治療。PD-1/PD-L1抑制劑，如Keytruda，僅推薦用於一線和二線治療中的MSI-H/dMMR亞型的一小部分患者。

業 務

然而，隨著時間的推移，貝伐單抗和西妥昔單抗等靶向治療與化療聯合使用的治療效果會逐漸減弱。這些治療的中位無進展生存期（「**mPFS**」）在一線治療中為8.9至10.6個月，在二線治療中下降到4.1至7.5個月。如果貝伐單抗、西妥昔單抗和化療的初始治療因耐藥而失敗，則患者的有效選擇非常有限。此外，PD-1抑制劑雖然為一些CRC患者提供了另一種治療選擇，但只被批准用於極小比例（5%）的MSI-H/dMMR患者，而且由於臨床試驗中總緩解率不足10%，因此沒有被批准在CRC中普遍使用。因此，需要新型免疫腫瘤療法來改進針對腫瘤細胞的免疫反應，以解決治療轉移性CRC的醫療需求，特別是通過增強T細胞和NK細胞的活性。更多詳情，請參閱本文件「行業概覽－免疫腫瘤學藥物概述－免疫腫瘤治療的主要適應症－CRC」。

競爭格局

根據弗若斯特沙利文的資料，全球範圍內有三種抗HER2單克隆抗體正處於癌症治療的臨床開發階段。其中，進展最快的產品處於II/III期臨床階段。在中國，有四種產品處於臨床開發階段，其中進展最快的產品亦處於II/III期階段。IAH0968表現出色，成為中國乃至全球唯一且臨床進展最快的通過去除岩藻糖修飾的ADCC增強型抗HER2單克隆抗體，目前處於II/III期臨床階段。

競爭優勢

IAH0968可能是世界上首個基於我們的AEA™平台開發的100%岩藻糖去除的HER2抗體。這種抗體表現出更強的腫瘤殺傷能力，有可能被用於治療更廣泛的HER2+腫瘤。

在分子設計方面的優勢

IAH0968基於AEA™平台製造，該平台是我們自主研發的專有FUT8敲除細胞系，其可產生核心岩藻糖含量為0%的抗體。因此，由於在抗體的Fc區域沒有岩藻糖，該抗體將具有增強的ADCC。相反，目前的HER2靶向療法，如在FUT8野生型細胞中表達的曲妥珠單抗，在Fc區域有超過90%的核心岩藻糖殘基。

有利的安全性組合

食蟹猴中進行的毒理學研究表明，IAH0968單劑量的最大耐受劑量為618mg/kg，重複劑量（第一劑量的兩倍）的未觀察到不良反應水平為200/100mg/kg。這些數值大大超過IAH0968在小鼠中的有效數據轉換劑量，彰顯該候選產品令人鼓舞的安全特徵。

業 務

有利的安全性狀況已在I期及II期臨床試驗中得到驗證。具體而言，在接受最高20mg/kg的IAH0968單一療法的18名患者中，所有患者均出現治療相關不良事件 (TRAE)，其中大多數為1至2級。只有四名受試者出現3級不良事件(AE)。此外，未達到最大耐受劑量(MTD)。觀察到IAH0968聯合療法具有類似的安全性狀況。在9名接受IAH0968 (最高15mg/kg) 聯合CapeOX治療的患者中，我們觀察到大多數TRAE為1至2級。未出現劑量限制性毒性(DLT)，且尚未達到MTD。

卓越的療效組合

在臨床前研究中，我們證明IAH0968和曲妥珠單抗對表達HER2抗原的腫瘤細胞具有相似的結合活性，表明100%去除岩藻糖不會影響IAH0968的靶點識別。在本研究中，我們將IAH0968與不同HER2表達水平的腫瘤細胞 (SKBR3、BT474、SKOV3和A549) 共培養，並使用APC抗人源IgG Fc熒光抗體作為二抗，以研究藥物與腫瘤細胞的結合活性。數據顯示IAH0968對腫瘤細胞的結合活性與曲妥珠單抗對腫瘤細胞的結合活性相似。

與腫瘤細胞表面抗原 HER2結合。 (EC ₅₀ (µg/ml))	細胞類型	IAH0968	trastuzumab
	SKBR3	2.315	1.893
	BT474	2.732	2.661
	SKOV3	1.465	1.370
	A549	未結合	未結合

資料來源：公司數據

- 與曲妥珠單抗相比，IAH0968對FcγRIIIa的親和力高10至20倍，使其對HER2+腫瘤細胞的ADCC的殺傷活性提高了5至20倍。在小鼠皮下腫瘤模型中，IAH0968實現了100%的腫瘤生長抑制率，儘管劑量較低，但有效性優於曲妥珠單抗。
- IAH0968的ADCC療效不受NK細胞中FcγR多態性的影響，對80%人口中普遍存在的158V/F和158F/F多態性有顯著療效。I期臨床試驗表明，對曲妥珠單抗產生耐藥性的乳腺癌和胃癌患者，IAH0968仍然有效。此外，用於對既往治療產生耐藥性的膽管癌和結直腸癌終末期患者，IAH0968的ORR達到40%，DCR達到80%。
- 在II期臨床試驗中，IAH0968聯合CapeOX用於治療HER2+晚期或轉移性CRC及惡性實體瘤受試者 (對多種前線療法失敗或耐藥) 顯示出令人鼓舞的初步抗腫瘤活性，ORR達到50%，DCR達到75%。

業 務

在生產方面的優勢

- IAH0968的生產是由FUT8敲除細胞系實現，其顯示特殊的宿主細胞生長和表達特性。該細胞系可以達到 3×10^7 cell/mL的最大細胞密度。其可以長時間保持穩定的抗體表達，並達到約4g/L的高細胞表達水平。由此產生的純化效率也明顯很高，確保IAH0968的商業可擴展性，同時保持穩定的質量。
- IAH0968的製造工藝將採用5,000升不銹鋼生物反應器進行商業生產，進一步降低了生產成本，提升了其市場競爭力。

臨床試驗結果概要

對HER2+晚期／轉移性CRC患者進行II期臨床試驗

試驗設計。這是一項有關IAH0968用於治療HER2+轉移性CRC患者的開放標籤II期研究。該試驗在中國進行。該研究的IIa期旨在評估IAH0968聯合CapeOX治療HER2+晚期或轉移性惡性實體瘤的安全性和耐受性，並確定聯合療法的MTD及／或RP2D。該研究的IIb期旨在根據RECIST 1.1，通過PFS評估IAH0968聯合CapeOX對HER2+轉移性CRC的療效。

IIa期試驗的主要目標是安全性和耐受性。次要目標包括PK、抗藥抗體（「ADA」）、ORR和PFS。IIb期研究的主要目標是PFS。次要目標包括ORR、OS、一年生存率、DCR、AEs、SAEs和ADA。

試驗狀態。IAH0968用於治療1L HER2+轉移性CRC患者的IIa期臨床試驗已於2024年3月完成。我們已於2024年1月啟動IIb期研究。

安全性狀況。截至數據截止日期（2024年3月11日），已完成IAH0968聯合療法10mg/kg及15mg/kg劑量組的患者招募工作。在研究期間，共有九名受試者接受了IAH0968聯合CapeOX給藥，並進行了安全性觀察。並無發生DLT，且尚未達到MTD。

所有九名受試者(100.00%)於研究期間均出現治療相關不良事件（「TRAE」），其中大部分為1至2級。最常見的TRAE為低白蛋白血症(9/9)，最高為2級。八名受試者(8/9)出現3級TRAE，包括腹瀉(3)、中性粒細胞計數減少(2)、血小板計數減少(2)、虛弱(1)、白細胞計數減少(1)、貧血(1)及低鉀血症(1)。

業 務

療效狀況。截至數據截止日期（2024年3月11日），八名受試者進行了療效評估。其中，一名受試者在最佳緩解評估中達到完全緩解（「**CR**」），三名受試者在最佳緩解評估中達到部分緩解（「**PR**」），因而ORR為50%(4/8)。此外，兩名受試者達到SD，導致DCR達到75%(6/8)。該等結果證明了IAH0968聯合CapeOX對多種前線療法失敗或耐藥的HER2+晚期或轉移性CRC及惡性實體瘤受試者的初步臨床療效。IAH0968聯合療法於IIa期研究期間的療效概述於下表：

組別	適應症	先前治療	療效
10mg/kg	結腸癌伴肝轉移、腹腔轉移及鎖骨上淋巴結轉移	採用奧沙利鉑+卡培他濱；曲妥珠單抗；雷替曲塞+吡羅替尼；帕妥珠單抗+曲妥珠單抗+伊立替康+亞葉酸鈣+氟尿嘧啶；DP303c；瑞戈非尼；呋喹替尼+曲妥珠單抗+信迪利單抗；維迪西妥單抗；曲妥珠單抗+瑞戈非尼；卡多尼單抗+貝伐珠單抗+氟尿嘧啶+替比西爾治療；均耐藥	SD。在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到SD，並持續6個週期
10mg/kg	胃癌伴淋巴結轉移	採用曲妥珠單抗+奧沙利鉑+卡培他濱，隨後採用卡培他濱維持治療方案；紫杉醇+卡瑞利珠單抗+阿帕替尼；維迪西妥單抗治療；均耐藥	SD，仍在接受12個週期的治療。在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到SD，並持續10個週期
10mg/kg	乳腺癌伴右胸壁、胸骨、腋窩、左鎖骨上窩淋巴結轉移及肺轉移	採用多西他賽+表阿黴素+環磷酰胺；多西他賽+橙皮苷；蓋諾；橙皮苷；他莫昔芬；維迪西妥單抗；吡羅替尼+卡培他濱；曲妥珠單抗+帕妥珠單抗+吉西他濱+順鉑；吡羅替尼+伊尼妥單抗+紫杉醇；呋諾酮+阿昔單抗+伊尼妥單抗治療；均耐藥	PR。在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到PR，並持續4個週期

業 務

組別	適應症	先前治療	療效
15mg/kg	結腸癌伴肝轉移	採用奧沙利鉑+氟尿嘧啶+亞葉酸鈣治療，耐藥	CR，仍在接受10個週期的治療。 在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到PR，並持續6個週期；在第四次療效評估中達到CR，並持續2個週期
15mg/kg	結腸癌伴肝轉移、肺轉移及腹膜淋巴結轉移	採用奧沙利鉑+卡培他濱治療，耐藥	PR，仍在接受10個週期的治療。 在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到PR，並持續8個週期
15mg/kg	乳腺癌伴左胸壁、左內乳淋巴結、右腋窩淋巴結及左胸壁復發性皮膚轉移	採用環磷酰胺+表阿黴素；阿那曲唑+來曲唑；帕羅替尼片／安慰劑+曲妥珠單抗+多西他賽；卡培他濱；長春瑞濱+赫賽汀+帕妥珠單抗；TDM-1；TPK-1+阿帕替尼；曲妥珠單抗+氟維司群+Ibex；阿貝西利治療；均耐藥	PR。在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到PR，並持續4個週期

附註：截止日期：2024年3月11日。根據RECIST 1.1進行療效評估。

資料來源：公司數據

結論。上述研究結果表明，IAH0968聯合CapeOX療法安全且耐受性良好。結果亦證明對標準療法失敗的HER2+晚期或轉移性CRC及惡性實體瘤患者的初步療效。RP2D確定為15mg/kg。可根據本公司的建議臨床開發計劃開始IIb/III期臨床研究。

業 務

在標準治療失敗的晚期HER2+成年實體瘤患者和未經治療的晚期／轉移性HER2+BTC患者中進行II期臨床試驗

試驗設計。II期試驗是IAH0968對HER2+轉移性BTC患者進行的一項開放標籤、隨機、雙盲研究。該試驗在中國進行。該試驗的IIa期研究是針對標準治療失敗的晚期HER2+實體瘤的成年患者。該研究旨在確定靜脈注射IAH0968聯合GC方案（吉西他濱+順鉑）對標準治療失敗的晚期HER2+實體瘤成人患者的MTD、DLT及／或RP2D。本試驗的IIb期研究將在未經治療的晚期／轉移性HER2+BTC患者中進行。該研究旨在根據IIa期研究確定的RP2D，研究IAH0968在未經系統治療的晚期或轉移性HER2+ BTC患者中的一線應用，並根據RECIST 1.1比較IAH0968聯合GC方案與安慰劑聯合GC方案的ORR療效。

IIa期試驗的主要目標是安全性和耐受性。次要目標包括PK、ADA、ORR和PFS。IIb期試驗的主要目標是ORR。次要目標包括一年生存率、PFS、OS、CRR、DCR、AE、SAE和ADA。

試驗狀態。我們於2023年8月完成首例患者給藥。

針對HER2+晚期實體瘤患者的I期臨床試驗

試驗設計。I期試驗是IAH0968對HER2+晚期實體瘤患者進行的一項開放標籤研究。該試驗在中國進行。共有18名患者參加這項研究。每個治療週期定義為3週，在此期間，IAH0968將於每個週期的第1天進行靜脈注射(IV)。腫瘤評估將每6週進行一次（即在第3、5、7等週期給藥之前進行）。參加本項研究的患者，如果沒有經歷DLT或其他不可接受的毒性而需要永久停止使用試驗藥物，則可以繼續接受治療，直至疾病進展、開始替代抗癌治療、失訪、撤回知情同意書、患者死亡或研究結束。

該研究包括兩個階段：劑量遞增及劑量擴展。劑量遞增研究遵循3+3方案。一名受試者納入6mg/kg劑量組，隨後三至六名標準治療無效的HER2+晚期實體瘤患者納入10mg/kg、15mg/kg及20mg/kg三個固定劑量組。RP2D/MTD劑量水平確定後，我們即刻額外招募患者以確認未能接受標準治療的HER2+患者中的RP2D/MTD。從0劑量水平（10mg/kg Q3W）開始給藥，依次遞增至10mg/kg Q3W、15mg/kg Q3W及20mg/kg Q3W的劑量水平。

業 務

I期試驗的主要目標是確定IAH0968的MTD、RP2D以及DLT、AE及SAE。次要目標包括評估PK組合及IAH0968的免疫原性。

試驗狀況。該試驗的I期研究已於2023年3月10日完成，截至截止日期（2023年6月12日），我們正在進行隨訪觀察。然而，該等隨訪觀察將不會影響該試驗的主要研究者（「PI」）在臨床研究報告中報告的I期臨床試驗的結果及結論，亦不會改變已完成的I期臨床試驗的事實。

安全性狀況。已從IAH0968 I期入組的18名受試者概述出安全性分析。在18名受試者中，所有患者均出現TRAE，但大多數不良反應為1至2級。僅有4名受試者出現3級或以上不良反應。此外，未達到MTD。

10% 或以上的患者發生TRAE或TRAE為3級或以上

	所有患者 (人數=18)	
	所有級， 數量 (%)	3級或以上， 數量 (%)
任何TRAE	18(100)	4(22.22)
按首選術語，10%或以上的患者發生TRAE		
貧血症	13(72.22)	0
低蛋白血症	9(50.00)	0
高尿酸血症	9(50.00)	0
輸液相關反應	9(50.00)	1(5.56)
高甘油三酯血症	6(33.33)	0
丙氨酸氨基轉移酶升高	6(33.33)	0
血液鹼性磷酸酶升高	5(27.78)	0
白細胞計數減少	4(22.22)	1(5.56)
血小板計數減少	4(22.22)	0
天冬氨酸轉氨酶升高	4(22.22)	0
低鈣血症	3(16.67)	0
低鉀血症	3(16.67)	1(5.56)
高血糖症	3(16.67)	0
低鈉血症	3(16.67)	0
腹瀉	3(16.67)	0
γ-谷氨酰轉移酶升高	2(11.11)	0
高膽固醇血症	2(11.11)	0
中性粒細胞計數減少	2(11.11)	1(5.56)
結性心動過速	2(11.11)	0
高磷酸鹽血症	2(11.11)	0
發熱	2(11.11)	0
室上性心動過速	1(5.56)	1(5.56)
心律失常	1(5.56)	1(5.56)
心電圖QT延長	1(5.56)	1(5.56)

業 務

縮略語：TRAE = 治療相關不良事件。

附註：截止日期為2023年6月12日。AE根據NCI CTCAEv.5.0進行分級。

資料來源：公司數據

療效狀況。截至數據截止日期(2023年6月12日)，已基於從IAH0968 I期臨床試驗入組的18名受試者收集的數據概述出療效分析，其中15名受試者可進行療效評估。可評估的受試者被定義為至少進行過一次基線後腫瘤評估的受試者。在15名可評估的受試者中，有2人顯示出PR(部分緩解)，而6名受試者顯示出SD。經計算，ORR為13.3%，DCR為53.3%。當考慮到多種前線療法失敗的轉移性CRC和BTC患者時，ORR增加到40%，DCR為80%。下表載列在I期研究中接受IAH0968治療的15名可評估受試者中觀察到PR及SD的最佳反應摘要。

適應症	組別	患者	先前治療	療效
CRC、CCA	10mg/kg	結腸癌、 腹膜轉移	採用奧沙利鉑、 卡培他濱、 曲妥珠單抗、 伊立替康、 雷替曲塞治療， 均耐藥	SD，仍在治療中。採用2個 週期的IAH0968治療後 首次療效評估達到SD， 持續時間超過12個月
	15mg/kg	直腸癌、 肺轉移、 盆腔轉移	採用EGFR單克隆 抗體、伊立 替康、亞葉 酸鈣、氟尿嘧啶 治療，均耐藥	PR，仍在治療中。採用2個 週期的IAH0968給藥後， 受試者在首次療效評估中 達到部分緩解(PR)。PR 持續時間超過12個月， 腫瘤體積持續縮小

業 務

適應症	組別	患者	先前治療	療效
		CCA、肝轉移	採用白蛋白結合型紫杉醇、卡培他濱治療，均耐藥	PR。受試者在採用2個週期的IAH0968給藥後的首次療效評估中達到SD，然後在第四個週期的評估中達到PR。DCR持續時間為3個月，腫瘤體積持續縮小
		直腸癌、肝癌、肛周轉移	採用放療、奧沙利鉑、卡培他濱、赫賽汀、伊立替康、雷替曲塞、吡咯替尼治療，均耐藥	SD。受試者在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到SD，並持續5個月
BC、GC	10mg/kg	BC、肝、肺、淋巴結轉移	採用多西他賽、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗治療，均耐藥	SD，仍在治療中。受試者在2個週期的IAH0968給藥後首次療效評估中達到SD，並持續20多個月，腫瘤體積持續縮小
		GC、肺、淋巴結轉移	採用奧沙利鉑、卡培他濱、曲妥珠單抗、伊立替康、阿帕替尼、SHR-1701、白蛋白結合型紫杉醇治療，均耐藥	SD。受試者在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到SD並持續5個月，腫瘤體積持續縮小

業 務

適應症	組別	患者	先前治療	療效
	20mg/kg	GC、肝轉移	採用曲妥珠單抗、奧沙利鉑、卡培他濱、替加氟、白蛋白-紫杉醇治療，均耐藥	SD。受試者在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到SD，並持續4個月，腫瘤體積持續縮小
		BC、肺轉移	採用吡咯替尼片、曲妥珠單抗、多西他賽治療，均耐藥	SD。受試者在採用2個週期的IAH0968治療後首次療效評估中達到SD，並持續4個月

資料來源：公司數據

結論。 IAH0968作為一種單一療法，在6mg/kg至20mg/kg劑量範圍內，對患有HER2+晚期實體瘤且既往多次治療失敗的患者中顯示出良好的安全性及令人鼓舞的初步療效。

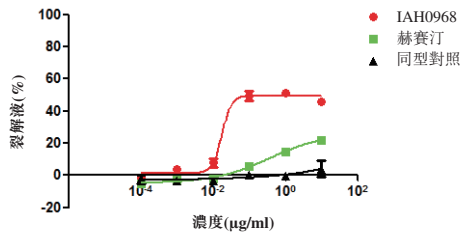
臨床前數據摘要

體外試驗表明，與曲妥珠單抗相比，IAH0968對HER2+腫瘤細胞SKBR3、BT474及SKOV3介導更強的ADCC殺傷毒性。選擇HER2高表達的乳腺癌細胞系BT474作為靶細胞。FcγRIIIa-158V-F多態性位於細胞外膜近端結構域，被認為對抗體結合至關重要。過度表達CD16a 158V/V (Fc高親和力受體)的NK-92MI-CD16a或過度表達158F/F (Fc低親和力受體)的細胞為效應細胞。收集BT474細胞並放入96孔板，然後在每孔中加入過度表達CD16a 158V/V或CD16a 158F/F的NK-92MI-CD16a細胞。將IAH0968或曲妥珠單抗(赫賽汀)串聯稀釋後加入板中。

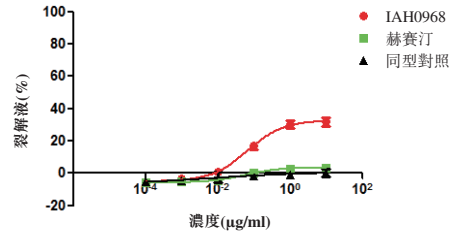
結果表明，IAH0968在效應細胞NK-92MI-CD16a(158V/V)或NK-92MI-CD16a(158F/F)存在的情況下，可以對BT474介導ADCC活性。其ADCC活性比曲妥珠單抗或赫賽汀強。赫賽汀在效應細胞NK-92MI-CD16a(158F/F)存在的情況下，不能介導對BT474的ADCC活性。

業 務

過度表達CD16a 158V/V的 NK細胞對腫瘤細胞的裂解作用



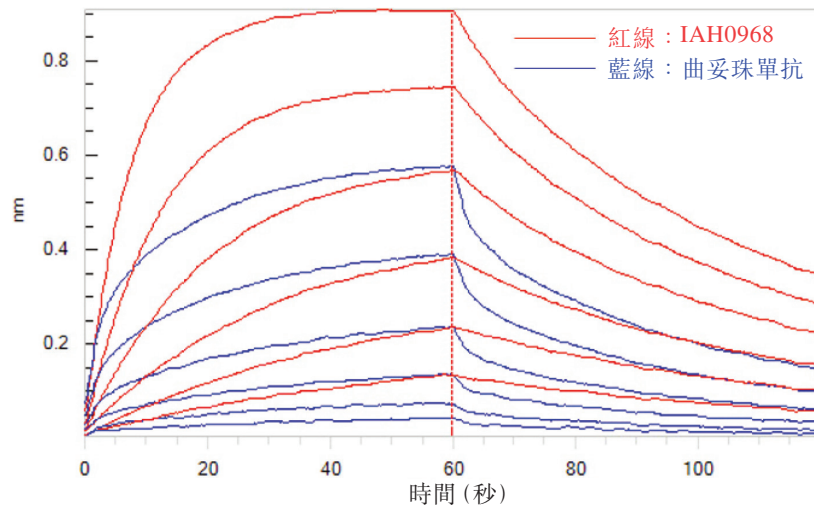
過度表達CD16a 158F/F的 NK細胞對腫瘤細胞的裂解作用



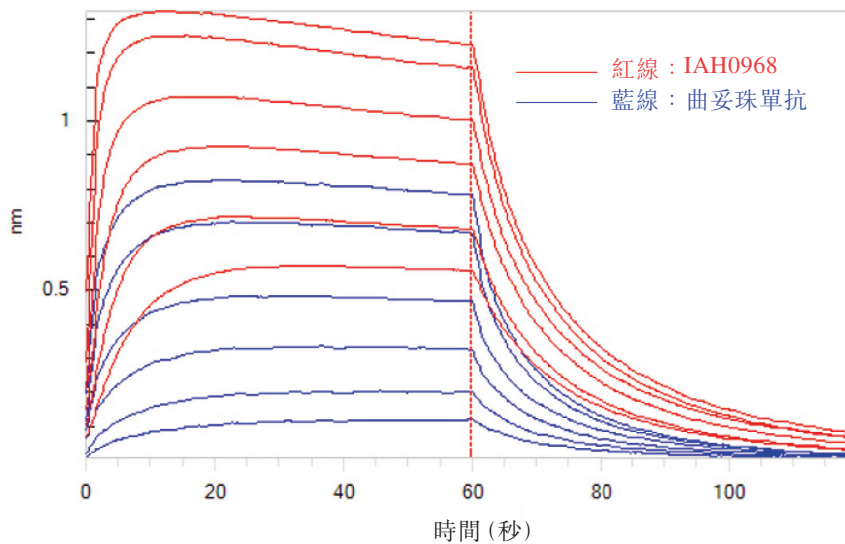
資料來源：公司數據

已測量IAH0968及曲妥珠單抗對FcγRIIIa同種異型(158-V及158-F)的結合親和力。結果顯示，與曲妥珠單抗相比，IAH0968的結合親和力增加了20倍。

IAH0968和曲妥珠單抗與人體CD16a (158-V)的親和力測定結果



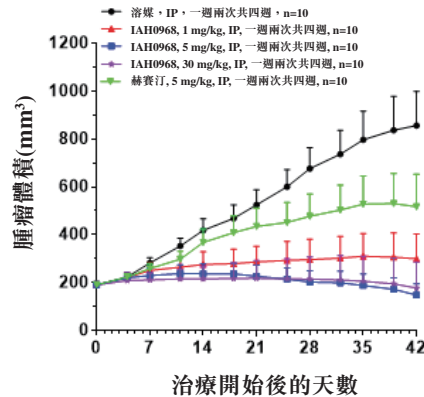
IAH0968和曲妥珠單抗與人體CD16a (158-F)的親和力測定結果



資料來源：公司數據

業 務

已進行一項體內藥效學研究，以評估IAH0968對使用人乳腺癌細胞系BT474的移植腫瘤模型的影響。研究獲得的數據表明，IAH0968在所有三個劑量水平上都能有效地抑制BT474 Balb/c皮下移植腫瘤小鼠的腫瘤生長，並且觀察到明顯的劑量依賴效應。特別是在5mg/kg的劑量甚至更低的劑量(1mg/kg)下，IAH0968在抑制腫瘤生長方面表現出比用曲妥珠單抗治療的對照組更優越的療效。



資料來源：公司數據

安全性藥理試驗表明，單次靜脈注射IAH0968，劑量在30至120mg/kg之間，對Sprague Dawley大鼠的中樞神經系統功能沒有明顯影響。同樣地，以30至200mg/kg的劑量靜脈注射IAH0968，對食蟹猴的體溫、呼吸參數、心電圖和血壓沒有任何藥物相關的影響。

此外，在IAH0968單次給藥後，在食蟹猴（劑量為618mg/kg）和大鼠（劑量為824mg/kg）中沒有觀察到藥物相關的毒性。在重複不同劑量給藥的情況下，沒有觀察到食蟹猴的免疫毒性、局部刺激性或免疫毒性。IAH0968重複給藥的無觀察不良反應水平被確定為200/100mg/kg（初始劑量的兩倍），這大大超過了IAH0968在小鼠中的同等有效劑量。

臨床開發計劃

我們正在實施一項全面的臨床開發計劃，重點是我們的IAH0968廣泛的癌症適應症。

業 務

快速上市戰略

我們對IAH0968的業務發展計劃包括快速上市戰略，即進行治療HER2+晚期實體瘤的IAH0968 II期臨床試驗，該等實體瘤的有效治療選擇很少或很有限，尤其是BTC。我們作出這些戰略選擇的理由是為了加快監管部門的批准程序，並促進IAH0968的商業化。

- 1L HER2+ BTC

根據弗若斯特沙利文的資料，2022年全球約有6.35萬例1L HER2+晚期BTC新發病例，預計於2030年該數字將達到8.42萬例。2022年中國約有2.51萬例1L HER2+晚期BTC新發病例，預計於2030年該數字將達到3.31萬例。就晚期BTC而言，五年存活率可能會極低，約為2%。

由於BTC轉移廣泛，復發率高，故預後較差。手術是主要的治癒性治療方案，但根據原發腫瘤的位置，它只適合一小部分患者（約30%）。患有晚期或無法切除的疾病的患者則依靠化療、靶向治療和免疫治療。在臨床實踐中，指引中缺乏有關HER2+ BTC的系統性治療建議，HER2+ BTC患者約佔BTC患者的20%。在BTC的一線治療中，並無針對HER2+ BTC的特定藥物推薦，表明缺乏針對HER2+ BTC患者的治療方案。

我們的I期臨床試驗表明，IAH0968單一療法在一名多種前線療法失敗的BTC患者中獲得PR。即，一名多種前線療法失敗的肝轉移CCA患者在IAH0968給藥兩個週期後的首次療效評估中達到SD，並於第四個週期的評估中達到PR。DCR持續時間為三個月，腫瘤體積持續縮小。

鑒於HER2靶向藥物對BTC治療需求未得到滿足及IAH0968的潛力，我們於2023年8月完成II期試驗的首例患者給藥，以評估IAH0968聯合吉西他濱+順鉑作為HER2+晚期BTC的一線治療方法。我們計劃在2025年下半年向國家藥監局提交IAH0968用於治療1L HER2+晚期BTC的BLA。

主要適應症

除了在BTC中的潛在應用外，我們正在積極評估IAH0968在治療其他各種主要的HER2+晚期實體瘤（尤其是CRC）中的療效。

業 務

• 1L HER2+ CRC

CRC是全球第三大最常見的癌症，也是癌症相關死亡的第二大原因。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年全球約有5.05萬例1L HER2+晚期CRC新發病例，預計於2030年該數字將達到6.46萬例。2022年中國約有1.23萬例1L HER2+晚期CRC新發病例，預計於2030年該數字將達到1.60萬例。儘管轉移性CRC治療取得了進展，但五年存活率仍然很低。就晚期CRC而言，五年存活率約為16%。化療是主要的治療方法，而靶向治療有限。約有5%的轉移性CRC病例發生HER2擴增，臨床試驗表明HER2阻斷療法對這些患者有明顯的益處。

2023年1月19日，FDA批准了圖卡替尼和曲妥珠單抗聯合療法用於RAS野生型、HER2+不可切除或轉移性CRC的成年患者，這些患者在之前接受了基於氟嘧啶、奧沙利鉑和伊立替康的化療後出現了進展。然而，目前並無推薦特定藥物作為HER2+ CRC的標準療法或一線治療。在我們的I期臨床試驗中，IAH0968單一療法顯示了一例PR和兩例SD，使多種前線療法失敗的CRC患者的DCR達到75%。

考慮到CRC未滿足的需求和IAH0968的潛力，我們在2023年5月完成II期試驗的首例患者給藥，以評估IAH0968與CapeOX（卡培他濱+奧沙利鉑）（作為一線治療）在HER2+晚期CRC患者中的聯合療法，並於2023年10月完成了患者入組。我們於2024年3月完成IIa期試驗，並於2024年1月啟動IIb/III期試驗。我們計劃於2024年第四季度完成IIb期試驗，並於2026年上半年完成III期試驗。

全球戰略

我們已經為IAH0968的臨床開發制定了全面的全球戰略。利用從I期及II期試驗收集的數據，我們計劃於2024年第四季度向FDA提交IAH0968治療選定適應症的IND申請。這一關鍵步驟將標誌著我們致力於推進IAH0968的開發，並為全球患者帶來潛在的治療選擇。

許可、權利及義務

IAH0968由我們開發，且我們保留開發及商業化該候選藥物的全球權利。

業 務

與主管部門之間的重要溝通

就核心產品IAH0968的所有正在進行及已完成的臨床試驗與相關主管部門進行的重要溝通如下：

- 於2020年10月，我們獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAH0968用於治療晚期HER2+ 惡性實體瘤患者的I期及II期臨床試驗的IND批准。
- 於2022年9月，我們獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAH0968聯合吉西他濱和順鉑治療不能手術的HER2+晚期或轉移性BTC的II期臨床試驗（作為一線治療）。
- 於2022年9月，我們獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAH0968聯合CapeOX（卡培他濱+奧沙利鉑）治療HER2+轉移性CRC的II期及III期臨床試驗（作為一線治療）。
- 於2023年9月，我們與國家藥監局的一名高級審查員進行了一次由專業人士出席的訪談，再次確認了（其中包括）IAH0968的I期臨床試驗已完成，並基於來自I期臨床試驗的安全性及療效數據，國家藥監局並無反對我們開展上述IAH0968的II期臨床試驗。
- 於2023年12月，我們在專業人士的參與下，與江蘇省藥品監督管理局（受國家藥監局監管的省級分支機構）南京檢查分局局長進行了電話訪談（「**監管電話訪談**」）。於監管電話訪談期間，局長確認藥品批准由批准文號管理，批准文號與藥品註冊證相對應，且批准將涵蓋獲批准上市的任何不同適應症或聯合療法。此外，倘已上市藥品出現新的適應症或聯合療法，公司亦可提出補充申請，但不會就相同藥品獲得新的批准文號。因此，用於不同適應症的單一療法及聯合療法的相同藥品一旦獲國家藥監局批准，在中國將受相同藥品證書的監管。

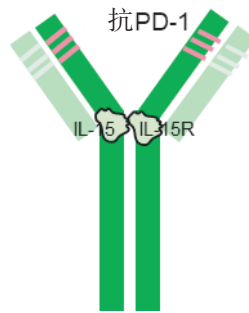
截至最後實際可行日期，我們並未收到國家藥監局關於我們獲得IND批准、進行II期臨床試驗或執行任何其他臨床開發計劃的任何擔憂或反對意見。

業 務

我們可能無法最終成功開發並銷售IAH0968

核心產品：IAP0971(PD-1/IL-15抗體-細胞因子融合蛋白)

IAP0971是一種處於臨床階段的雙基團抗PD-1抗體-IL-15/IL-15R α 異源二聚體雙T細胞/NK細胞激動劑。其預期靶向PD-1/PD-L1信號通路，緩解腫瘤微環境（「TME」）的免疫抑制，同時將IL-15輸送到腫瘤，從而局部激活並增強CD8+ T細胞和NK細胞的抗腫瘤功能。下圖說明IAP0971的結構：



資料來源：弗若斯特沙利文報告

我們對IAP0971採取全球註冊策略。IAP0971已分別於2022年1月及2021年12月獲得國家藥監局及FDA針對晚期惡性腫瘤患者進行I期及II期臨床試驗的IND批准。針對中國晚期惡性腫瘤患者的I期臨床試驗於2022年6月開始，並於2023年7月結束。此外，我們分別於2023年5月及2023年8月從國家藥監局及FDA獲得了IAP0971的IND批准，以使用IAP0971單一療法或與卡介苗（「BCG」）聯合療法進行高風險BCG無緩解性NMIBC的I期及II期臨床試驗。我們計劃於2024年第二季度開始2L NSCLC的一項II期臨床試驗並於2024年第四季度進入BCG無緩解性NMIBC的關鍵性II期臨床階段。

作用機制

*PD-1 免疫療法*是許多癌症類型的一線治療方法，但對免疫抑制腫瘤的療效並不理想

免疫系統的一個重要功能是區分正常細胞和外來物（如病菌和癌細胞）的能力，以便免疫系統只攻擊外來物而不傷害正常細胞。免疫系統做到此點的部分方法是利用免疫細胞上的「檢查點」蛋白。檢查點的作用類似開關，需要打開或關閉來啟動免疫反應。

業 務

PD-1是T細胞、NK細胞及其他類型免疫細胞上的檢查點蛋白。其通常充當一種「關閉開關」，幫助防止T細胞攻擊體內的正常細胞。當其附著於PD-L1(一種通常在抗原遞呈細胞上發現的蛋白質)時，其會停止免疫系統的攻擊。當PD-1與PD-L1相互作用時，其基本上是向T細胞發出信號不要攻擊鄰近細胞。但癌細胞有時也在其細胞表面大量表達PD-L1，這有助於其躲避免疫系統的攻擊。靶向PD-1或PD-L1的mAb可以阻斷這種結合，提高對癌細胞的免疫反應。

目前有數種PD-1抑制劑獲FDA批准，包括Keytruda、Opdivo和Libtayo。儘管在治療某些癌症方面具有相當大的潛力，但靶向PD-1的藥物仍然存在缺點，包括大量無緩解的患者和病情復發的患者，表現為總緩解率相對較低。這些缺點凸顯出進一步改進抗PD-1療法的必要性。

細胞因子單一療法對人體有很大毒性，而抗體細胞因子可能會降低細胞因子的全身毒性

細胞因子是由廣泛的細胞產生的小型免疫調節蛋白，在細胞信號傳遞中發揮著調節人類免疫系統的重要作用。長期以來，其一直被視為開發可逆轉免疫抑制性TME的免疫療法的潛在候選者。然而，有幾個主要技術障礙極大地阻礙了其成藥性，包括因其相對較低的分子量和快速降解(通常低於30kDa)而導致的短半衰期，因強激動劑效應而導致的狹窄治療窗口，以及因脫靶傳遞而導致的全身性毒性。因此，為了解決該等困難，出現了工程化的細胞因子，以提高治療效果和安全性。

抗體細胞因子顯示出克服這些挑戰的潛力。其結構形式是抗體-細胞因子融合蛋白，由細胞因子基團與單克隆抗體或抗體片段融合組成。因此，其能夠發揮雙重功能，即將細胞因子優先定位在腫瘤病灶上，在疾病部位激活抗腫瘤免疫力，同時通過與抗體基團的連接增加細胞因子的半衰期。因此，這種設計可以潛在地增加治療窗口，減少細胞因子的全身毒性。

IAP0971(一種基於IL-15的抗體細胞因子)可能提供更好的抗腫瘤活性，並具有更低的安全風險

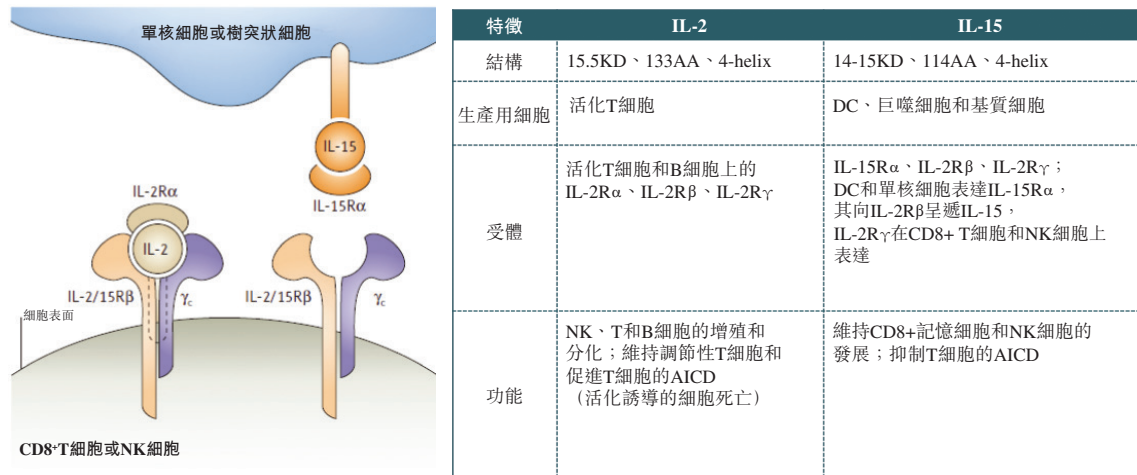
細胞因子包括數個亞類，包括干擾素、白介素和淋巴因子。IL-15是一種白介素。其特別是以IL-15/IL-15R α 複合物的形式在淋巴細胞的調節中起著重要作用。其可促進NK/T細胞的增殖，抑制T細胞活化誘導的細胞死亡，這可以改善T細胞在腫瘤組織中的浸潤，從而潛在地解決免疫荒漠化和免疫治療的內在阻力問題。IL-15會與其受

業 務

體IL-15R α 結合，這有利於IL-15通過細胞質的轉運和IL-15/IL-15R α 複合物在細胞表面的呈現。然後，其與IL-2/IL-15R β / γ 亞基組成的受體複合物（其在CD8+ T細胞和NK細胞上高度表達）結合，以促進NK或T細胞的增殖。

IL2是腫瘤免疫治療中最初採用的細胞因子，其已被開發成基於細胞因子的療法並上市出售，如Ontak[®]和Proleukin[®]，在早期的臨床試驗中顯示出良好的結果。然而，其有效性和安全性與其高親和力受體IL2R α 密切相關。這種受體主要存在於調節性T細胞中，與T細胞競爭IL-2的結合。因此，IL2在低劑量時療效有限，在高劑量時可誘發血管滲漏綜合征的副作用。

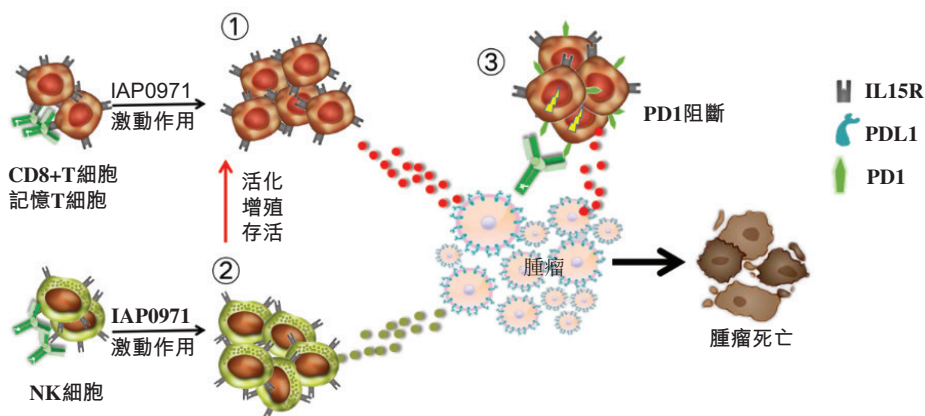
與IL-2相比，IL-15或基於IL-15的療法尚未獲批准作為用於不同臨床用途的獨立藥物。然而，IL-15與IL-2具有結構上的相似性，同時具有一些獨特優勢，使其成為開發基於細胞因子療法的潛在更好的候選藥物。除了通過誘導T細胞的增殖和存活來刺激免疫反應，並促進NK細胞的增殖和分化外，與IL-2不同的是，其不會促進T細胞活化誘導的細胞死亡，也不會促進調節性T細胞的維持，其起到抑制免疫反應的功能，從而維持體內平衡和自身耐受性。這些優勢使IL-15在美國國家癌症研究所於2008年列出的在癌症免疫治療方面潛力最大藥物中排名第一。



資料來源：Thomas Waldmann、Nature Review Immunology及公司數據

業 務

IAP0971 是一種抗PD-1抗體-IL-15/IL-15R α 異源二聚體雙T細胞和NK細胞激動劑。其由一個完整的PD-1抗體和一個IL-15/IL-15R α 異源二聚體組成，其中IL-15/IL-15R α 異源二聚體被設計為部分嵌入到抗PD-1抗體的「鉸鏈」區域。部分嵌入設計預期將平衡PD-1和IL-15之間的活性並防止降解。IL-15/IL-15R α 的異構體利用了IL-15和IL-15R α 的自然配對，同時在Fc區域採用杵臼結構，以更好地形成異構體。因此，抗PD-1抗體可以保護IL-15不被蛋白酶水解，通過空間位阻作用降低IL-15的活性，並延長IL-15的半衰期而不干擾其靶專一性。除了這種特殊的「保護」功能外，抗PD-1抗體發揮其作為免疫檢查點抑制劑的作用，阻斷PD-1/PD-L1信號通路，使T細胞能夠識別並殺死腫瘤。通過抗PD-1抗體特異性地靶向腫瘤細胞，IL-15預期會刺激局部TME中的CD+8 T細胞和NK細胞，而不會引起全身性的細胞毒性。因此，IAP0971預期將成為強效免疫系統刺激器，可以激活先天和適應性免疫。



資料來源：公司數據

IAP0971 抗體部分與已上市的抗PD-1/PD-L1 抗體的異同

IAP0971 作為抗體-細胞因子融合蛋白，包含抗PD-1抗體部分及IL-15/IL-15R α 複合物。就作用機製而言，IAP0971的抗PD-1抗體部分通過阻斷PD-1/PD-L1信號通路緩解T細胞免疫抑制，發揮與已上市的抗PD-1/PD-L1抗體相似的作用。然而，在結構上，IAP0971因其重鏈不同而出現差異，通過自然配對形成異源二聚體，每條重鏈容納IL-15或IL-15R α 以形成複合物，並通過Fc區域的杵臼結構突變，這與市場上的同源二聚體單克隆抗體不同。在功能上，IAP0971與其他抗PD-1/PD-L1抗體相比，其抗PD-1抗體部分與IL-15/IL-15R α 複合物順式合作，不僅可以緩解免疫抑制，還可以擴增

業 務

和激活T細胞和NK細胞，而其他抗PD-1/PD-L1抗體僅可減輕免疫抑制，而不會誘導免疫細胞擴增，這可能使其對「冷」腫瘤無效。有關IAP0971抗體部分與已上市抗PD-1/PD-L1抗體的異同的詳情，請參閱下表：

IAP0971的抗體部分與已上市的抗PD-1及抗PD-L1抗體的比較

類別	IAP0971	已上市的抗PD-1抗體			已上市的抗PD-L1抗體		
	IAP0971的抗PD-1抗體部分	派姆單抗	納武單抗	西米普利單抗	阿特珠單抗	阿維魯單抗	德瓦魯單抗
相似性							
抗體或抗體部分的MoA	與PD-1蛋白結合，阻斷PD-1/PD-L1信號通路，恢復免疫抑制狀態下的T細胞功能。				與PD-L1蛋白結合，阻斷PD-1/PD-L1信號通路，恢復免疫抑制狀態下的T細胞功能。		
子類型類	IgG4	IgG4	IgG4	IgG4	糖基化突變的IgG1	IgG1	具有氨基酸改變的IgG1
ADCC效應	無	無	無	無	無	強	無
差異性							
結構	異源二聚體：兩條重鏈均包含IL-15分子或IL-15R α 分子，其將自然形成IL-15/IL-15R α 複合物。重鏈亦有「杵臼結構」氨基酸變化。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。
抗腫瘤機制	除了通過阻斷PD-1/PD-L1通路發揮抗腫瘤作用外，抗PD-1抗體部分預期與IL-15/IL-15R α 複合物具有順式協同作用，擴大及活化T細胞及NK細胞。	無T細胞及NK細胞擴增功能	無T細胞及NK細胞擴增功能	無T細胞及NK細胞擴增功能	無T細胞及NK細胞擴增功能	無T細胞及NK細胞擴增功能	無T細胞及NK細胞擴增功能
體內藥效比較	在MC38-hPD-L1 C57BL/6 hPD1小鼠模型的頭對頭體內研究中，IAP0971顯示出顯著改善的抗腫瘤作用。	尚無可比較的頭對頭研究					

資料來源：公司數據

業 務

市場機會及競爭

基於I期臨床試驗獲得的療效數據，我們相信IAP0971作為非小細胞肺癌（「**NSCLC**」）的一種可行治療方案的潛力。因此，我們正積極推進針對NSCLC患者的II期臨床試驗。此外，我們還在開發IAP0971，用於治療非肌肉浸潤性膀胱癌（「**NMIBC**」），並分別於2023年5月及2023年8月從國家藥監局及FDA獲得了該適應症的IND批准。此外，我們亦計劃將IAP0971的適應症從腫瘤領域擴展至抗病毒感染領域，尤其是用於治療HBV。因此，倘IAP0971獲得上市批准，其有可能在上述適應症中創造重大市場機會。

NMIBC

NMIBC指局限於膀胱黏膜和膀胱固有層而不侵犯肌肉的膀胱乳頭狀惡性腫瘤。2018年全球膀胱癌藥物市場規模為34億美元，預計到2026年及2030年將分別達到90億美元及139億美元。在中國，2018年膀胱癌藥物市場規模為2億美元，預計2026年將增至9億美元並於2030年進一步增至22億美元。

就高危NMIBC患者術後經尿道膀胱腫瘤切除術（「**TURBT**」）而言，中國及美國的一線治療為BCG膀胱內灌注或根治性膀胱切除術。儘管BCG治療可以控制腫瘤進展，但五年復發率高達66%。此外，BCG治療的不良反應發生率高，62.8%至75.2%的患者出現尿頻、尿急、血尿、膀胱炎等局部併發症，以及發熱、腹瀉等全身性併發症。

PD-1/PD-L1抑制劑等免疫療法已被證明在治療BCG治療失敗或復發的NMIBC患者方面具有顯著療效，而Keytruda或派姆單抗單一療法已獲FDA批准用於治療BCG無緩解的高危NMIBC。然而，中國並無前述獲批准的藥物，患者面臨根治性膀胱切除術的風險。不可避免的是，對於因BCG短缺而無法接受BCG治療的患者，或對現有療法無緩解或復發／難治（「**復發性／難治性**」）的患者，治療方案有限。此顯示巨大的需求缺口。有關進一步詳情，請參閱本文件「行業概覽－免疫腫瘤學藥物概述－免疫腫瘤治療的主要適應症－NMIBC」。

NSCLC

NSCLC是指除小細胞肺癌以外的任何類型的上皮性肺癌。根據弗若斯特沙利文的資料，全球NSCLC藥物市場經歷大幅增長，由2018年的447億美元增長至2022年的729億美元。預測顯示市場將進一步大幅增長，預計於2026年及2030年將分別達到1,204億美元及1,682億美元。同樣，中國的NSCLC藥物市場經歷顯著擴張，從2018年的39億美元激增至2022年的80億美元。預測顯示市場將持續增長，預計於2026年及2030年將分別達到171億美元及238億美元。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，目前的治療方法無法滿足NSCLC治療的巨大需求。對於EGFR突變的NSCLC患者，需要解決對靶向治療的耐藥性。對於EGFR野生型NSCLC患者，目前的治療方案主要包括單獨化療或聯合抗血管生成藥物（如貝伐珠單抗）或PD-1/PD-L1抑制劑（如派姆單抗）治療。然而，總體而言，對於一線治療失敗的NSCLC患者並無推薦治療方法。儘管PD-1/PD-L1抑制劑已成為大多數EGFR野生型NSCLC患者的一線治療方法，但由於緩解率低，仍然存在醫療需求。更多詳情，請參閱本文件「行業概覽－免疫腫瘤學藥物概述－免疫腫瘤治療的主要適應症－NSCLC」。

HBV感染

HBV是一種以肝臟炎症為特徵的傳染病。臨床症狀包括食慾不振、肝痛及虛弱。慢性HBV感染可導致嚴重的健康問題，如肝硬化或肝癌。根據弗若斯特沙利文的資料，由於疫苗接種計劃，感染HBV的人數正在逐漸減少。2022年，全球HBV感染患者人數達到2.847億人，預計到2026年將下降至2.737億人。同樣地，中國HBV感染人數也在逐步下降。2022年，中國HBV感染患者人數達到6,920萬人，預計到2026年將下降至6,510萬人。然而，由於HBV感染仍影響大量患者，因此仍需要大量治療以控制疾病的進展。

根據弗若斯特沙利文的資料，全球HBV藥物市場規模由2018年的156億美元增至2022年的192億美元，2018年至2022年的複合年增長率為5.3%。預計到2026年及2030年，該數字將分別達到268億美元及459億美元，2022年至2026年及2026年至2030年的複合年增長率分別為8.7%及14.4%。由於常用HBV藥物的價格大幅下降及COVID-19疫情的影響，中國HBV藥物市場整體由2018年的19億美元下降至2022年的16億美元。然而，於2026年，該數字預計將達到29億美元，2022年至2026年的複合年增長率為15.5%。中國HBV藥物市場預計於2030年將達到74億美元，2026年至2030年的複合年增長率為27.0%。

競爭格局

根據弗若斯特沙利文的資料，在全球範圍內，目前尚無用於治療癌症的基於IL-15的免疫療法獲准上市。在全球範圍內，有14種產品處於臨床開發階段。在該等產品中，IAP0971及其他七種候選產品為基於IL-15的抗體細胞因子。在中國，目前有七種產品處於臨床開發階段，其中臨床進展最快的產品處於I/II期階段。只有包括IAP0971在內的三種產品是基於IL-15的抗體細胞因子，而IAP0971是中國臨床進展最快的抗體細胞因子。

業 務

競爭優勢

在分子設計方面的優勢

IAP0971代表新一代細胞因子抗體療法，即通過我們AIC™平台開發的抗體細胞因子，其具有抗PD-1抗體IL-15/IL-15R α 細胞因子融合蛋白結構。與現有的PD-1抗體和基於細胞因子的治療領域不同，IAP0971具有幾個明顯優勢：

- **細胞因子選擇。**IL-15是一種天然存在的人類免疫系統調節劑。與IL-2不同，IL-15的有效受體只在CD8+ T細胞和NK細胞上表達，其具有更直接的免疫細胞激活和增殖活性。

IL-2通過與效應T細胞和NK細胞上與IL-15共有的IL-2/15R β 和IL-2/15R γ 受體結合而發揮其抗腫瘤作用。由於其與調節性T細胞的競爭性結合，低劑量的IL-2療效有限。高劑量的IL-2有毒副作用，如血管滲漏綜合征。因此，由於該等限制，IL-2的臨床應用受到很大限制。

與IL-2相比，IL-15具有更強的抗腫瘤作用。這是由於IL-15R α 不在調節性T細胞上表達，且因此IL-15無法激活調節性T細胞或引起T細胞的凋亡。此外，IL-15通過與位於單核細胞及DC上的受體IL-15R α 相結合，可以作用於CD8+ T及NK細胞。這使得IL-15成為開發抗腫瘤療法的優先候選方案。最新的臨床試驗結果支持IL-15對NMIBC的治療潛力和成藥性。Anktiva (N-803)，一種IL-15超激動劑加BCG，在BCG無緩解的NMIBC的II/III期試驗中對其進行了評估。數據表明，在一組既往治療失敗的原位癌患者中，CR率為71% (95% CI, 59.6%-80.3%)。

- **IL-15的結構和位置。**IL-15/IL-15R α 複合物可被用來增強IL-15的組織分佈，形成抗PD-1抗體/IL-15抗體細胞因子，優先靶向TME中的T細胞。相反，單獨的IL-15主要與表達IL-15R α 的樹突細胞結合，導致受體下沉效應，並使IL-2/15R $\beta\gamma$ 高表達的NK細胞得到更大激活。因此，通過採用IL-15/IL-15R α 複合物，IAP0971的安全性預期將提高。

通過在抗體中間嵌入IL-15/IL-15R α ，將一個完整的二價抗PD-1抗體與IL-15/IL-15R α 融合，來優化IL-15異源二聚體的空間阻斷，降低其生物活性。這種抗PD-1抗體和IL-15異源二聚體的生物活性的平衡改善了IAP0971的治療窗口。正如IAP0971 PBMC增殖實驗結果所證明，單獨的等摩爾IL-15/

業 務

IL-15R α 異源二聚體和IAP0971使CD8+ T和NK細胞增殖的速度相似，但IAP0971的增殖能力下降5至10倍。這表明IAP0971保留了IL-15/IL-15R α 的功能，但活性進一步降低，治療窗口得到改善。

通過將IL-15/IL-15R α 異源二聚體分別置於抗PD-1抗體的兩條重鏈上，IAP0971可以利用細胞因子和細胞因子受體的自然配對，避免抗體的重鏈錯配。將IL-15/IL-15R α 異源二聚體置於抗PD-1抗體的「鉸鏈」區，可提高其穩定性，減少蛋白酶的降解。IAP0971表達量高達4g/L，12個月的穩定性數據證明這種結構在成藥性方面的優勢。

- **抗體的選擇和抗PD-1抗體與IL-15之間的順式協同作用。**抗PD-1抗體的活性取決於IL-15的信號傳導。抗PD-1抗體和IL-15協同工作，對免疫細胞產生順式協同作用。該方法不僅能有效緩解TME中的免疫抑制，而且還能增強淋巴細胞的活化和增殖。IAP0971比單獨使用抗PD-1抗體更有效，並能克服與抗PD-1抗體相關的原發性和繼發性耐藥性。

PD-1+ CD8+ T細胞在TME中很豐富，使IAP0971中的抗PD-1抗體特別有用。其不僅延長了IL-15的半衰期，亦提供靶向給藥，以提高IL-15的安全性和療效，同時減少副作用。另一方面，PD-L1主要存在於腫瘤細胞或DC和骨髓細胞中，而IL-15則在CD8+ T和NK細胞上發揮作用。因此，只有抗PD-1抗體和IL-15的融合蛋白才能在同一位置和同一類型的細胞上發揮作用，產生協同效應。相反，無論是抗PD-1抗體和IL-15的聯合療法，抑或抗PD-L1/IL-15的抗體細胞因子，均無法作用於同一位置和同一類型的細胞，不能實現順式協同作用。此外，抗PD-1抗體阻斷PD-1/PD-L1信號傳導，有效緩解了TME的免疫抑制。我們的臨床前研究表明，與IL-15融合蛋白相比，IAP0971的治療窗口期延長40倍。

綜上所述，IAP0971的抗PD-1抗體基團是一種人源化變體，構建基於IL-15的抗體細胞因子的戰略選擇由以下幾個關鍵因素驅動：首先，抗PD-1抗體與IL-15的組合在順式中產生協同作用，有效地激活並擴增CD8+ T細胞。其次，由於PD-1+ T細胞主要位於TME，抗PD-1抗體在靶向腫瘤病灶內的效應T細胞方面表現出更高的功效，從而發揮更有效的抗腫瘤作用。第三，通過加入抗PD-1抗體，可以解決IL-15半衰期短的問題，從而延長其活性。

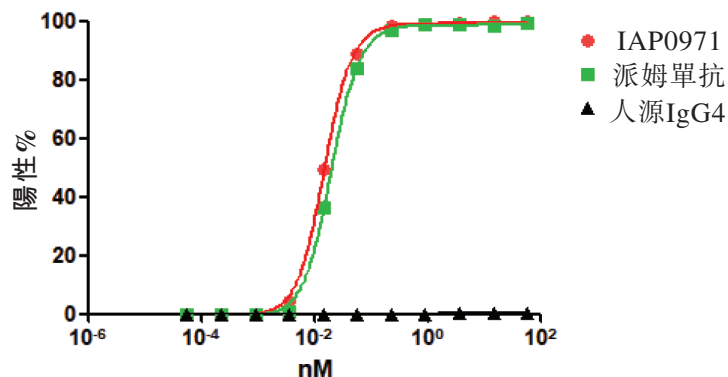
業 務

- **結構優化。** IAP0971 採用 IL-15/IL-15R α 自然配對，使二聚作用更高效，並消除 IL-15 同源二聚體及半抗體片段的形成。此外，在抗 PD-1 抗體的 Fc 區域引入杵臼結構，可進一步減少兩種不同重鏈的錯配。這些結構設計可提高 IAP0971 的生產率。

我們的臨床前研究表明，IAP0971 的療效優於獨立的抗 PD-1 抗體，為與後者相關的耐藥性和低效挑戰提供了潛在的解決方案，其功能通過大量臨床前研究得到廣泛驗證。該等研究包括評估 IAP0971 與 PD-1 蛋白及 PD-1 過度表達細胞系的體外結合效率、PD-1/PD-L1 阻斷試驗、PBMC 刺激試驗、ADCC 試驗及體內抗腫瘤療效評估。

在一項體外臨床前研究中，通過流式細胞術評估 IAP0971 及派姆單抗與 PD-1 過度表達的 CHO 細胞系的結合。結果表明，IAP0971 和派姆單抗對 PD-1 的結合親和力相當。

IAP0971 與 CHO-PD-1 結合

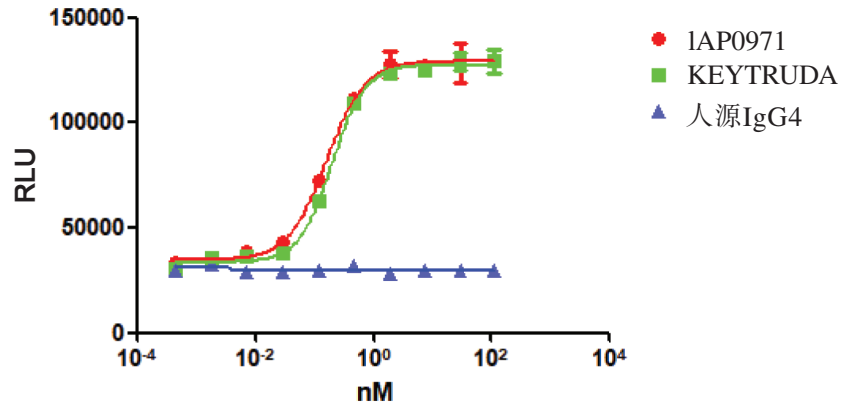


資料來源：公司數據

在另一項體外臨床前研究中，熒光素酶報告基因測定用於檢測 IAP0971 的 PD-1/PD-L1 阻斷活性。結果表明，IAP0971 可有效阻斷人源 PD-1 與人源 PD-L1 的結合，並傳遞 T 細胞的激活信號。IAP0971 的阻斷活性與派姆單抗相似。該等結果表明 IAP0971 可解除 PD-1/PD-L1 軸的免疫抑制並激活免疫效應細胞以發揮抗腫瘤活性。

業 務

熒光素酶報告的PD-1/PD-L1阻斷試驗

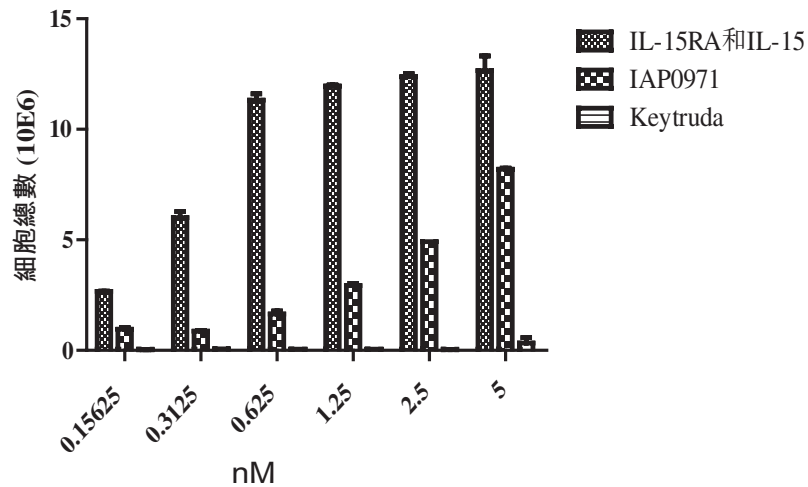


樣本	IAP0971	派姆單抗 (KEYRUDA)
EC ₅₀ (nM)	0.16	0.20

資料來源：公司數據

我們的臨床前研究亦顯示IAP0971具有PBMC增殖功能。用抗CD3抗體預激活PBMC後，通過細胞計數法檢測IAP0971對PBMC增殖的刺激。結果表明，IAP0971和IL-15/IL-15R α 複合物可通過濃度依賴性方式刺激PBMC增殖，而未觀察到派姆單抗出現這種情況，表明IAP0971對PBMC增殖的刺激取決於分子中的IL-15/IL-15R α 複合物。

PBMC增殖－第12天



資料來源：公司數據

此外，我們的臨床前研究表明，IAP0971在MC38-hPD-L1 C57BL/6 hPD1小鼠模型中具有良好的耐受性並表現出優異的TGI，優於目前最暢銷的抗PD-1抗體Keytruda。有關詳情，請參閱本節「－候選藥物－核心產品：IAP0971 (PD-1/IL-15抗體-細胞因子融合蛋白)－臨床前數據概要」。

業 務

儘管並非頭對頭研究，I期數據亦顯示，IAP0971可能具有優於N-803(一種與Fc區域融合的重組IL-15融合蛋白)的安全性及療效，適用於皮下注射治療晚期實體瘤。

N-803與IAP0971的I期數據比較

		N-803 ¹	IAP0971
在ClinicalTrials.gov上之註冊		NCT01727076	NCT05396391
適應症		晚期實體瘤	晚期實體瘤
給藥途徑		皮下注射	皮下注射
劑量範圍		6、10、15、20µg/kg	0.5、5、20、60、120、200µg/kg
給藥頻率		每週	每兩週
患者人數		13	15
安全性	注射部位反應／ 輸液相關反應	85%	66.7%
	低蛋白血症	46%	20%
	貧血症	38%	33.3%
	發熱	38%	33.3%
	淋巴細胞計數減少	31%	46.7%
PK		不適用	37.08-49.16小時
療效	臨床益處	未觀察到N-803的 單藥臨床益處	疾病控制率(DCR) 為36.4%
	NK細胞增加	2.3-7.9倍	22.3-73.7倍
	CD8 T細胞增加	2.7-6.6倍	9.1-92.3倍
	CD4 T細胞增加	1.6-3.0倍	4.1-65.4倍

縮略語：NA = 不適用。

附註：

1. N-803的數據來自已發表的論文：Clin Cancer Res；2018年11月15日第24(22)號。

資料來源：公司數據

業 務

因此，IAP0971經過精心設計，能增強其生物活性，擴大其治療窗口，優化其成藥性並提高其生產率。IAP0971中的抗PD-1抗體與IL-15協同作用，緩解TME中的免疫抑制，並進一步激活和增殖淋巴細胞，從而獲得比單獨使用抗PD-1抗體更有效的治療。此外，IAP0971的皮下給藥具有更好的耐受性，比IL-15/IL-15R α 複合物Fc融合蛋白(N-803)具有更長的半衰期，並解決了抗PD-1抗體耐藥和無效的問題。總體而言，IAP0971是一種癌症新療法，可能比現有療法具有顯著優勢。

有利的安全狀況

根據對食蟹猴的臨床前研究，IAP097半衰期為10.5至15.7小時，最高約為IL-15/IL-15R α 複合物Fc融合蛋白(即N-803)半衰期的2倍。在涉及按1.2mg/kg反復皮下給藥的臨床前研究中，IAP0971表現出優異的耐受性，劑量超過N-803近40倍。I期劑量遞增試驗表明，按0.5至200 μ g/kg進行IAP0971皮下給藥對患者具有良好的耐受性，其臨床劑量達到N-803的約10倍。

卓越的初步療效

抗PD-1抗體的耐藥性主要歸因於TME中免疫細胞的損耗，而IL-15的加入有效增強了該環境中淋巴細胞的浸潤和數量。體內療效數據表明，相同劑量下，在同源小鼠模型中，IAP0971的療效明顯高於抗PD-1抗體，在PD-1耐藥的轉移性黑色素瘤模型中仍然有效。在I期臨床試驗中，四名多種前線療法失敗的患者(其中兩名NSCLC患者治療失敗且對先前所有化療、靶向療法、免疫療法及／或其聯合療法產生耐藥性)均達到SD。

與抗PD-1抗體相比，療效可能有所提高

抗PD1抗體的成藥性已得到徹底驗證，通過釋放免疫檢查點的制動，有效提高了對多種腫瘤的療效。然而，PD1靶向抗體藥物仍存在一些局限性，其在各種腫瘤類型中的療效僅限於約20%，並面臨原發性和獲得性耐藥性的問題。原發性耐藥性主要歸因於TME的免疫細胞荒漠化，而獲得性耐藥性主要歸因於免疫細胞耗竭。另一方面，IL-15可有效解決這兩個問題。其可有效擴增及激活CD8+ 免疫細胞，從而解決免疫細胞荒漠化引起的原發性耐藥性問題。在我們對MC38-hPD-L1 C57BL/6 hPD1小鼠模型的臨床前研究中，IAP0971在我們的臨床前研究中實現了優異的腫瘤抑制率(使用0.5mg/kg IAP0971治療時為110.47%，而使用0.5mg/kg抗PD-1抗體治療時為74%)及腫瘤完全消退率(使用0.5mg/kg IAP0971治療時為90%，而使用0.5mg/kg抗PD-1抗體治療時為50%)。

業 務

	IAP0971	一種抗PD-1抗體
PD-1結合活性	相似	相似
PD-1/PD-L1阻斷活性	相似	相似
ADCC活性	無	無
CD8+ T細胞及NK細胞刺激活性	有	無
腫瘤生長抑制率為0.5mg/kg	110.47%	74%
腫瘤完全消退率	90%	50%

資料來源：公司數據

儘管基於作用機制、藥物設計、臨床前研究及初步臨床數據具有潛在競爭優勢，但IAP0971的成功開發仍存在高度不確定性，主要是由於缺乏獲批准的基於IL-15的抗體細胞因子。此外，以抗體細胞因子的形式使用抗PD-1抗體的預期臨床益處是否會在目標患者中實現，仍需在II期或後續階段的臨床試驗中進行進一步評估和驗證。

臨床試驗結果概要

於2022年1月29日及2021年12月30日，我們分別獲得國家藥監局和FDA的IND批准，獲批對晚期惡性腫瘤患者進行I期及II期臨床試驗。我們於2023年7月完成I期臨床試驗。基於I期臨床試驗結果，經與主要研究者溝通且並未收到國家藥監局反對的情況下，我們計劃於2024年第二季度在中國啟動IAP0971用於治療NSCLC的II期臨床試驗。此外，我們亦分別於2023年5月及2023年8月獲得國家藥監局及FDA的IND批准，以開展IAP0971治療NMIBC的I期及II期臨床試驗，並於2024年3月在中國完成首例患者給藥。

IAP0971用於治療PD-L1陽性初治晚期或轉移性NSCLC的II/III期臨床試驗

試驗設計。該研究包括三個階段：IIa期，以評估IAP0971用於治療晚期惡性腫瘤受試者的安全性、耐受性及療效；IIb期，以評估IAP0971對驅動基因陰性及PD-L1陽性(TPS \geq 50%)的初治晚期或轉移性NSCLC受試者的療效；III期，以評估IAP0971與派姆單抗相比，用於治療驅動基因陰性及PD-L1陽性(TPS \geq 50%)的初治晚期或轉移性NSCLC受試者的療效。

該研究的IIa期為劑量遞增實驗。我們計劃將起始劑量設定為400 μ g/kg IAP0971，每三週給藥一次。最大遞增劑量估計約為3000 μ g/kg。在3000 μ g/kg劑量組中完成DLT觀察後，我們將與PI合作，根據是否達到MTD（考慮到所收集的初步安全性數據）來決定下一步臨床試驗設計。

業 務

該研究的IIb期為一項單臂、開放標籤、多中心的研究。20至30名未經治療、驅動基因陰性及PD-L1陽性(TPS \geq 50%)的晚期或轉移性NSCLC受試者將按IIa期確定的RP2D劑量入組。每個治療週期將持續三週，直至停藥或終止治療。

該研究的III期為一項隨機、平行對照、開放標籤、多中心的研究。驅動基因陰性及PD-L1陽性(TPS \geq 50%)的晚期或轉移性NSCLC受試者將按IIa期確定的RP2D劑量入組接受IAP0971治療。每個治療週期將持續三週，直至停藥或終止治療。

該研究IIa期的主要終點為安全性。IIb/III期的主要終點為PFS。IIa期的次要終點包括藥代動力學(「PK」)組合、免疫原性、生物標誌物及初步療效。IIb/III期的次要終點包括ORR、疾病控制率(「DCR」)、OS、不良事件(「AE」)及嚴重不良事件(「SAE」)及ADA。

試驗狀態。我們計劃於2024年第二季度啟動II期臨床試驗。

進行晚期惡性腫瘤患者的I期臨床試驗

試驗設計。該試驗是I期、開放標籤研究，旨在描述IAP0971對晚期惡性腫瘤患者的安全性、耐受性和初步有效性。該試驗乃根據國家藥監局及FDA批准的方案在中國進行。該項研究包括兩個階段：劑量遞增，然後參照劑量遞增研究中取得的MTD劑量進行劑量擴展。

截至截止日期(2023年6月29日)，共有18名患者入組。劑量遞增研究從0.5 μ g/kg、5 μ g/kg和20 μ g/kg開始，並從60 μ g/kg開始轉為3+3方案，隨後為每隔一週(「Q2W」)皮下給藥120 μ g/kg及200 μ g/kg。I期試驗的主要目標是確定MTD、DLT以及AE和SAE的發生率和頻率。次要目標包括評估IAP0971的PK組合和免疫原性。

試驗狀態。我們已於2023年7月完成IAP0971的I期臨床試驗。

安全狀況。截至截止日期(即2023年6月29日)，15名可評估患者中有12名出現TRAE，比重為80.0%。這些不良事件中的大多數被歸類為1至2級，即嚴重性為輕度至中度。據報告，7名患者出現3至4級TRAE，佔入組患者的46.7%。該等不良事件中包括淋巴細胞減少症(七名患者)、發熱(一名患者)、高膽紅素血症(一名患者)、腸道感染(一名患者)及澱粉酶升高(一名患者)。就所有淋巴細胞減少症患者而言，彼等均在觀察一段時間後康復，而無需任何藥物治療。此外，並未觀察到DLT，亦未達到MTD。

業 務

10% 或以上的患者發生TRAE或TRAE為3級或以上

	所有患者 (人數=15)	
	所有級， 數量 (%)	3級或以上， 數量 (%)
任何TRAE	12(80)	7(46.7)
按首選術語，10%或以上的患者發生TRAE且 TRAE為3級或以上		
輸液相關反應	10(66.7)	0
淋巴細胞減少症	7(46.7)	7(46.7)
白細胞減少症	5(33.3)	0
貧血症	5(33.3)	0
發熱	5(33.3)	1(6.6)
血小板減少症	4(26.6)	0
AST升高	3(20)	0
ALT升高	3(20)	0
低蛋白血症	3(20)	0
CRS	2(13.3)	0
中性粒細胞減少症	2(13.3)	0
高膽紅素血症	2(13.3)	1(6.6)
γ-GT升高	2(13.3)	0
咳嗽	2(13.3)	0
澱粉酶升高	1(6.6)	1(6.6)
腸道感染	1(6.6)	1(6.6)

縮略語：TRAE = 治療相關不良事件；CRS = 細胞因子釋放綜合征。

附註：數據截止日期為2023年6月29日；AE根據NCI CTCAEv.5.0進行分級。

資料來源：公司數據

療效狀況。截至2023年6月29日，在該研究中共評估十五名受試者，其中十一名受試者被視為可評估的療效分析對象。可評估受試者定義為在基線評估後至少接受過一次腫瘤評估的受試者。初步療效發現表明，在十一名可評估受試者中，四名多種前線療法失敗的患者（先前的所有化療／免疫療法均失敗並產生耐藥性，包括一名結直腸癌（「CRC」）患者，一名宮頸癌患者，兩名NSCLC患者）病情穩定。這導致DCR為36.4%。

業 務

取得SD最佳反應的患者的先前治療狀況詳情概述如下。

組別	患者	先前治療	療效
20µg/kg	CRC合併肺轉移、骨轉移及胸腔積液	在一線治療及隨後使用伊立替康+雷替曲塞+貝伐單抗+西妥昔單抗的治療中對奧沙利鉑和卡培他濱耐藥	在IAP0971給藥兩個週期後的第一次評估中達到SD
120µg/kg	宮頸癌合併盆腔轉移	對放療聯合奈達鉑化療、紫杉醇脂質體聯合卡鉑化療、紫杉醇脂質體聯合信迪利珠單抗療法、多西他賽聯合信迪利珠單抗、多西他賽聯合順鉑化療、口服阿帕替尼聯合卡培他濱治療以及特瑞普利聯合安洛替尼和替吉奧膠囊耐藥	在IAP0971給藥兩個週期後的第一次評估中達到SD
120µg/kg	NSCLC伴肺、腎上腺和其他（腹膜後／右腹溝）轉移	對培美曲塞+洛鉑+恩度化療、培美曲塞+奈達鉑+恩度化療、紫杉醇脂質體+吉西他濱+恩度化療、卡瑞利珠單抗+紫杉醇脂質體+吉西他濱、卡瑞利珠單抗+多西他賽+吉西他濱、卡瑞利珠單抗+白蛋白紫杉醇、卡瑞利珠單抗+吉西他濱、卡瑞利珠單抗聯合厄洛替尼、信迪利珠單抗+伊立替康+順鉑+貝伐珠單抗、信迪利珠單抗+伊立替康+貝伐珠單抗+卡鉑、信迪利珠單抗+貝伐珠單抗與長春瑞濱的聯合用藥耐藥	在IAP0971給藥兩個週期後的第一次評估中達到SD

業 務

組別	患者	先前治療	療效
200µg/kg	右肺腺癌伴肺及其他(胸膜、胸腔積液)轉移	對胸腔內輸注貝伐珠單抗具有耐藥性；培美曲塞聯合順鉑及貝伐珠單抗；吉非替尼聯合貝伐珠單抗，後改為白蛋白紫杉醇聯合奈達鉑化療；厄洛替尼，然後是奧希替尼	在IAP0971給藥兩個週期後第一次療效評估達到SD

縮略語：CRC=結直腸癌；NSCLC=非小細胞肺癌；SD=病情穩定。

附註：

數據截止日期為2023年6月29日。

資料來源：公司數據

結論。根據這項臨床試驗的數據，IAP0971在多種前線療法失敗的晚期惡性腫瘤患者中顯示出良好的安全性及初步療效。我們的安全性數據還顯示，每兩週向受試者皮下注射最高200ug/kg的IAP0971具有安全性。

BCG治療失敗且被認為不適合進行根治性膀胱切除術或選擇不接受手術的NMIBC患者的I期臨床試驗

試驗設計。這是一項單臂、開放標籤、多中心的I期臨床試驗，旨在評估IAP0971單一療法或與BCG聯合療法的安全性及療效。該臨床試驗將根據國家藥監局及FDA批准的方案在中國進行。該研究的Ia期旨在評估IAP0971單一療法的療效，其採用經典的「3+3」劑量遞增設計，每組包括三至六名對BCG治療無緩解或復發的可評估NMIBC患者。該研究的Ib期採用類似設計，以評估IAP0971聯合BCG療法的療效。兩個階段的給藥方法均為膀胱內灌注。

該研究的主要終點為AE及DLT的發生。次要終點包括CR率、DoR、無病生存期、PFS、膀胱切除術時間及根治性膀胱切除術率。

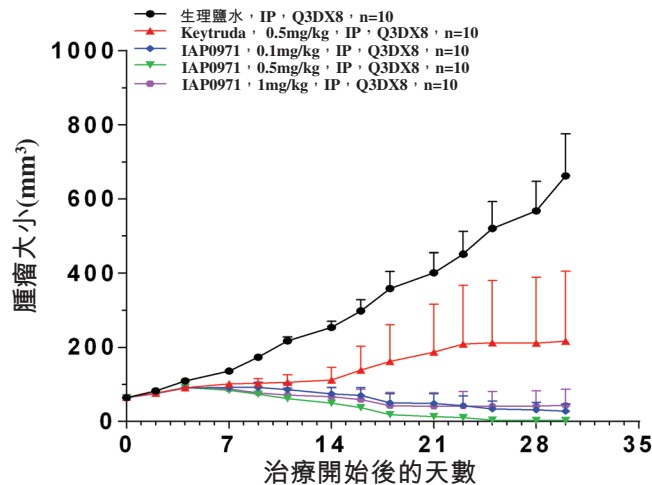
試驗狀態。我們分別於2023年5月及2023年8月獲得國家藥監局及FDA的IND批准，並於2024年3月在中國完成首例患者給藥。

業 務

臨床前研究概要

在藥代動力學分析中，IAP0971的半衰期為15.7小時，比重組IL-15長約15倍，比IL-15-Fc融合蛋白長約2倍。此外，IAP0971在小鼠模型中皮下給藥時亦耐受性良好，最高可達1.0mg/kg。在食蟹猴的重複劑量毒性研究中，IAP0971即使在1.2mg/kg的劑量下也顯示出良好的安全性，比IL-15-Fc融合蛋白高約40倍。

我們的臨床前研究表明，IAP0971在MC38-hPD-L1 C57BL/6 hPD1小鼠模型中具有良好耐受性並表現出優異的TGI。在小鼠模型中，IAP0971被證明比Keytruda更有效地抑制腫瘤的生長。當每三天（「Q3D」）腹腔注射0.1mg/kg、0.5mg/kg和1mg/kg的IAP0971時，MC38-hPD-L1 C57BL/6 hPD1小鼠與Q3D單獨腹腔注射0.5mg/kg Keytruda的相比，TGI明顯改善。數據顯示，在0.1mg/kg、0.5mg/kg和1mg/kg劑量下，IAP0971的TGI率分別為106.13%、110.47%和103.56%。具體而言，在0.1mg/kg組中，8隻動物在IAP0971治療後腫瘤完全消退，在0.5mg/kg組中，9隻動物在IAP0971治療後完全緩解，在1mg/kg組中，9隻動物腫瘤完全消退。與Keytruda 0.5mg/kg組相比，IAP0971 0.5mg/kg組表現出卓越的腫瘤抑制作用(0.5mg/kg IAP0971組為110.47%，0.5mg/kg Keytruda組為75%)和腫瘤完全消退率(0.5mg/kg IAP0971組為90%，0.5mg/kg Keytruda組為50%)。

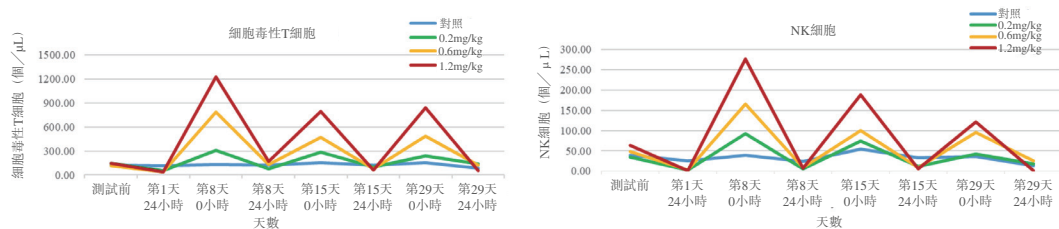


資料來源：公司數據

業 務

在另一項食蟹猴臨床前研究中，我們專門研究了IAP0971對免疫細胞增殖活性的影響。收集的數據顯示，IAP0971在不同劑量下對CD8+ T淋巴細胞和NK細胞的增殖有促進作用。在初步給藥後7天依然能維持淋巴細胞的升高水平。

IAP0971給藥後細胞毒性T細胞和NK細胞的增殖情況



資料來源：公司數據

結論。臨床前研究表明，IAP0971不僅展現出靶向單一通路的生物活性，而且具有優勢雙靶點協同效應。它不僅能激活T細胞，還能刺激NK細胞的活化，從而有效抑制腫瘤細胞的生長。

臨床開發計劃

我們正在中國和美國執行一項針對IAP0971一系列癌症適應症的全面臨床試驗開發計劃。我們的IAP0971臨床開發計劃首先針對重大未滿足醫療需求的適應症，以便在中國市場快速推出，然後進一步將其潛在應用擴展至主要適應症及其他治療領域，以充分發掘其潛力。

快速上市戰略

- 2L/3L BCG無緩解的高危NMIBC

根據弗若斯特沙利文的資料，於全球範圍內，2022年約有11.89萬例2L BCG無緩解的高危NMIBC新發病例，預計於2030年該數字將達到15.55萬例。2022年有6.42萬例3L BCG無緩解的高危NMIBC新發病例，預計於2030年將增至8.40萬例。於中國，2022年約有2.57萬例2L BCG無緩解的高危NMIBC新發病例，預計於2030年該數字將達到3.41萬例。2022年有1.39萬例3L BCG無緩解的高危NMIBC新發病例，預計於2030年將增至1.84萬例。BCG無緩解的高危NMIBC的五年存活率為72%。

業 務

膀胱內灌注BCG已成為NMIBC的一種既定輔助治療方法。目前，在經尿道切除膀胱腫瘤後進行膀胱內靜脈注射BCG是對診斷為高危NMIBC患者進行標準治療的一個重要組成部分。儘管BCG對高危NMIBC患者比化療更有效，但進行BCG治療的患者人群中40%沒有得到緩解，其中15%的患者會進展為肌肉浸潤性疾病。

免疫療法一直被認為是治療NMIBC的可行方法。根據弗若斯特沙利文的資料，抗PD-1抗體被認為是治療2L/3L BCG無緩解的高危NMIBC的一種前景可觀療法，完全緩解率（「CRR」）約為41%。於2020年1月，Keytruda單一療法獲FDA批准用於BCG無緩解原位癌（「CIS」）高危NMIBC患者。此外，N-803（一種與IgG1 Fc融合的IL-15/IL-15R α 複合物）結合膀胱內灌注BCG的療法通過檢測，並取得了令人鼓舞的臨床結果，作為對BCG無緩解的NMIBC的潛在療法。儘管FDA於2023年5月9日的完整回覆函中並無批准N-803的BLA，但其缺陷本質上不屬於安全性或有效性問題，而是與第三方合約生產組織及CMC問題有關。此外，FDA於2023年10月接受重新提交的N-803的BLA，並將新的《處方藥使用者費用法案》日期定為明年4月。

鑒於Keytruda已獲FDA批准，且N-803聯合BCG已證明其在治療BCG無緩解的高危NMIBC患者方面的潛力，且基於IAP0971結合了這兩種藥物的靶點，相應地預期將發揮這兩種藥物的全部潛力，我們計劃在中國開展2L/3L BCG無緩解的NMIBC的I期試驗。我們分別於2023年5月及2023年8月就進行I期及II期臨床試驗獲得了國家藥監局及FDA的IND批准，於2024年3月在中國完成I期臨床研究的首名患者招募，並預期於2024年第四季度開始關鍵性II期試驗。

主要適應症

- 1L/2L晚期NSCLC

我們目前正在評估IAP0971作為單一療法治療高發癌症類型的潛力。近年來，抗PD-1抗體已成為各種腫瘤類型的標準治療方法。可以預見，針對PD-1/PD-L1復發性／難治性腫瘤的有效治療將有迫切的醫療需求。鑒於PD-1免疫治療後，PD-1和IL-15聯合療法在不同腫瘤類型中的療效得到證實，我們預計IAP0971作為一種PD-1/IL-15抗體細胞因子，在治療具有重大未滿足醫療需求的癌症類型，特別是PD-1/PD-L1復發性／難治性腫瘤方面具有臨床潛力。

根據弗若斯特沙利文的資料，於全球範圍內，2022年約有132.96萬例1L晚期NSCLC新發病例，預計於2030年該數字將達到170.93萬例。2022年有93.07萬例2L晚期NSCLC新發病例，預計於2030年將增至119.65萬例。於中國，2022年約有56.17萬

業 務

例1L晚期NSCLC新發病例，預計於2030年該數字將達到73.36萬例。2022年有39.32萬例2L晚期NSCLC新發病例，預計於2030年將增至51.35萬例。有關1L晚期非鱗狀NSCLC及2L晚期鱗狀NSCLC患者人群的進一步資料，請參閱本文件「行業概覽－免疫腫瘤學藥物概述－免疫腫瘤治療的主要適應症－NSCLC」。就晚期NSCLC而言，五年存活率極低，約為9%。抗PD-1抗體被認為是治療1L/2L NSCLC的一種前景可觀療法。對於1L晚期NSCLC，PD-1表達低至1%的腫瘤的ORR為27%，即腫瘤比例評分（「TPS」） $\geq 1\%$ 。對於2L晚期NSCLC，TPS $\geq 1\%$ 的PD-1陽性腫瘤的ORR為18%。

在治療NSCLC方面，我們計劃探索單一療法和聯合療法，並研究IAP0971皮下注射療法。在單一療法方面，我們的重點是研究IAP0971作為治療2L晚期NSCLC療法的潛力。我們計劃在局部晚期不可切除或轉移性NSCLC患者中開展IAP0971的II期臨床試驗（作為二線治療），並於2024年第二季度招募首位NSCLC患者。

此外，我們計劃探索IAP0971聯合培美曲塞和鉑類用於治療1L非鱗狀NSCLC（作為一線治療）。IAP0971的I期臨床試驗所顯示的療效及安全性，以及抗PD-1/PD-L1抗體與化療結合的試驗取得令人鼓舞的結果，均為我們的方法提供了支持。我們計劃於2024年第三季度提交IND申請，並於獲得批准後就IAP0971的II期臨床試驗招募首名患者。

適應症擴增至抗病毒感染

- 慢性HBV感染

根據國家衛生健康委員會的資料，除探索IAP0971在腫瘤學方面的潛力外，我們還計劃檢驗IAP0971作為治療病毒性感染性疾病尤其是乙型肝炎（其為中國最普遍的感染性疾病之一）的免疫療法。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年全球約有897.83萬例慢性HBV感染新發病例，預計於2030年該數字將達到2,150.32萬例。2022年中國約有218.23萬例慢性HBV感染新發病例，預計於2030年該數字將達到499.30萬例。慢性HBV感染的五年存活率約為89%。

在慢性病毒性肝炎中，PD-1和CTLA-4的上調與T細胞耗竭和持續的病毒感染有關，有利於病毒性疾病的慢性化，但限制了免疫發病機制。因此，ICI（包括抗PD-1抑制劑）可通過阻斷PD-1介導的信號傳導（已確認在誘導T細胞耗竭中起重要作用）來潛在地改善T細胞功能。根據弗若斯特沙利文的資料，目前並無獲批准的PD-(L)1抑制劑適用於HBV。然而，ASC22（一種PD-L1抗體）已顯示出治愈慢乙肝患者的潛力。IIa

業 務

期臨床試驗數據顯示，單次服用ASC22後，乙肝表面抗原呈劑量依賴性下降。此外，N-803用於HIV感染的探索性I期臨床試驗顯示，N-803與CD4+及CD8+ T細胞及自然殺傷細胞的增殖及／或活化有關。因此，IAP0971可以通過激活慢性HBV感染患者的先天性和適應性免疫來緩解T細胞衰竭。我們計劃於2024年第三季度提交IND申請以進行慢性HBV感染的I期臨床試驗，以探索IAP0971的抗病毒感染的潛力。

全球戰略

我們正在實施IAP0971臨床開發的全球戰略。在美國，我們已於2021年12月獲得了研究IAP0971單一療法用於治療晚期惡性腫瘤的IND批准。由於國家藥監局及FDA批准的I期及II期臨床試驗設計（包括臨床試驗的地點（位於中國）和PI）相同，我們計劃利用從中國I期試驗中收集的臨床數據，審慎決定我們在美國的臨床開發計劃，就II期臨床試驗設計與FDA進行溝通，並在與FDA就試驗設計達成協議後，根據FDA批准的臨床試驗設計自行或通過國際合作在美國啟動選定腫瘤類型的II期臨床試驗。或者，視乎我們日後審慎決定的具體臨床階段及治療方案，我們將於需要新IND批准時向FDA提交新IND申請。考慮到成本，我們決定首先在中國進行臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們尚未在美國開始臨床試驗，亦未計劃在未來六個月內在美國開始試驗。

儘管FDA已發出IND批准，並接受IAP0971的I期及II期臨床試驗可在中國進行，但我們無法保證FDA將接受我們在中國產生的臨床結果以支持未來在美國的臨床試驗，且我們可能面臨困難及產生額外成本。有關詳情，請參閱本文件「風險因素－與政府監管有關的風險－我們主要在中國進行候選藥物的臨床試驗，而FDA或同類外國監管機構可能不會接受來自該等試驗的數據」。

許可、權利和義務

IAP0971由我們開發，我們擁有開發和商業化該候選藥物的全球權利。

業 務

與主管部門之間的重要溝通

就核心產品IAP0971的所有進行中及已完成臨床試驗與相關主管部門的重要溝通如下：

- 於2021年12月，我們自FDA獲得對IAP0971用於治療晚期惡性腫瘤患者進行I期及II期臨床試驗的IND批准。
- 於2022年1月，我們自國家藥監局獲得對IAP0971用於治療晚期惡性腫瘤患者進行I期及II期臨床試驗的IND批准。
- 於2023年5月，我們自國家藥監局獲得對IAP0971的IND批准，以使用IAP0971單一療法或BCG聯合療法進行高危BCG無緩解的NMIBC的I期及II期臨床試驗。
- 於2023年8月，我們自FDA獲得對IAP0971的IND批准，以使用IAP0971單一療法或與BCG聯合療法進行高危BCG無緩解的NMIBC的I期及II期臨床試驗。
- 於2023年9月，我們與國家藥監局的一名高級審查員進行了一次由專業人士出席的訪談，再次確認（其中包括）IAP0971的I期臨床試驗已完成，並基於來自I期臨床試驗的安全性及療效數據，國家藥監局不反對我們計劃開展IAP0971作為局部晚期不可切除或轉移性NSCLC的單一療法的II期臨床試驗。
- 於2023年12月，我們在專業人士的參與下，與江蘇省藥品監督管理局（受國家藥監局監管的省級分支機構）南京檢查分局局長進行了電話訪談（「**監管電話訪談**」）。於監管電話訪談期間，局長確認藥品批准由批准文號管理，批准文號與藥品註冊證相對應，且批准將涵蓋獲批准上市的任何不同適應症或聯合療法。此外，倘已上市藥品出現新的適應症或聯合療法，公司亦可提出補充申請，但不會就相同藥品獲得新的批准文號。因此，用於不同適應症的單一療法及聯合療法的相同藥品一旦獲國家藥監局批准，在中國將受相同藥品證書的監管。

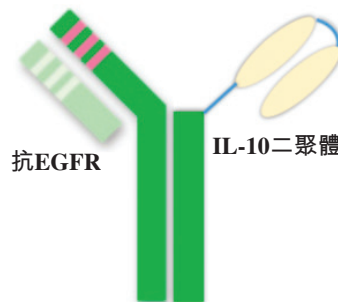
截至最後實際可行日期，我們尚未收到國家藥監局或FDA對於我們獲得IND批准、開展II期臨床試驗或執行我們臨床開發計劃的任何擔憂或反對意見。

業 務

我們可能無法最終成功開發和銷售IAP0971

核心產品：IAE0972（EGFR/IL-10抗體-細胞因子融合蛋白）

IAE0972是一種處於臨床階段的雙基團抗EGFR抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白，用於免疫細胞激活。其被設計為與EGFR結合，觸發阻斷有助於細胞死亡抑制和促進細胞增殖的下游信號傳導途徑，並遞送IL-10以激活TME中的CD8+ T細胞。下圖說明IAE0972的結構：



資料來源：公司數據

我們實施IAE0972的全球註冊戰略。我們分別於2022年1月及2021年12月獲得國家藥監局及FDA對中國晚期實體瘤患者進行IAE0972的I期及II期臨床試驗的IND批准，並於2022年6月開始I期臨床試驗。於2023年7月，我們在中國完成了IAE0972對晚期實體瘤患者的I期臨床研究。我們已在中國啟動IAE0972作為單一療法的II期臨床試驗，並分別於2023年7月及2023年12月招募首名HNSCC患者及首名CRC患者。此外，我們於2023年11月獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAE0972聯合樂伐替尼作為一線療法治療局部晚期或轉移性HCC患者的II期及III期臨床試驗。我們預期將於2024年第二季度開始HCC的II期臨床試驗。

作用機制

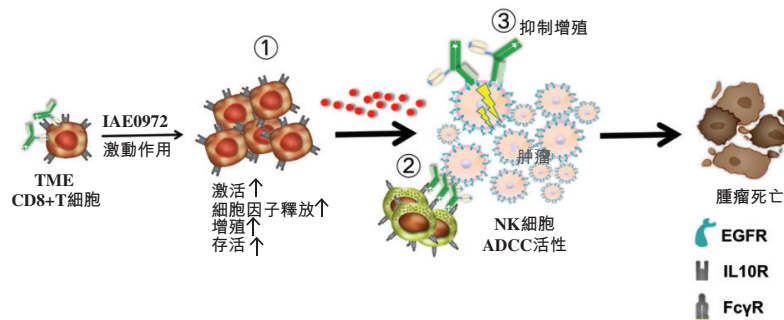
IL-10是主要由活化的巨噬細胞及若干T淋巴細胞產生的一組細胞因子。其在自然狀態下是一種非共價的同源二聚體。IL-10與其受體IL-10R相互作用，後者表達在大多數造血細胞的表面，包括T細胞、B細胞和巨噬細胞。一旦結合，IL-10將能夠激活腫瘤浸潤記憶殺傷性CD8+ T細胞，甚至重新激活終末衰竭的T細胞及潛在的NK細胞，從而將免疫抑制性TME轉化為促炎症性TME。此外，IL-10具有強大的抗腫瘤活性，

業 務

主要作用於TME，可降低全身性細胞毒性，被認為是細胞因子中相對安全的一種，可激活免疫細胞並顯著改變宿主的生理機能。這是因為外周的幼稚T細胞的IL-10R表達很低，而TME中的抗原特異性腫瘤浸潤和記憶T細胞的IL-10R表達很高。因此，涉及IL-10的治療策略可能代表對免疫療法存在原發性或獲得性耐藥的患者的潛在解決方案，特別是由T細胞耗盡引起的對免疫檢查點抑制劑的獲得性耐藥。

EGFR是一種參與癌細胞增殖和生存的受體酪氨酸激酶，其在許多癌症類型中過度表達，包括頭頸部、乳腺、肺、結直腸、前列腺、腎、胰腺、卵巢、腦和膀胱癌。EGFR通過細胞外配體結合被激活，誘發EGFR特定殘基的磷酸化。這進而會激活多個下游信號通路，最後促進或調節細胞增殖、分化、侵襲、血管生成和避免凋亡。

IAE0972是一種抗體細胞因子，由一個抗EGFR抗體片段和一個IL-10同源二聚體組成。其採用不對稱結構，由一個單價抗EGFR抗體片段和一個IL-10的同源二聚體組成。這樣的設計預期將降低抗EGFR抗體對EGFR低表達的正常細胞的結合活性，同時保留對EGFR高表達的腫瘤細胞的生物活性，從而降低與EGFR相關的皮膚毒性。抗EGFR抗體片段靶向EGFR，並通過阻斷EGFR信號通路來抑制腫瘤的生長。其還作為腫瘤相關抗原，用於腫瘤靶向輸送IL-10到EGFR陽性的腫瘤細胞。因此，IAE0972激活CD8+ T細胞和潛在的NK細胞，將其引導至靶向局部腫瘤病灶，並減少了基於IL-10的治療通常觀察到的皮膚毒性。通過與IL-10同源二聚體的連接，抗體片段部分也延長了IL-10的半衰期，因此延長了IAE0972的治療窗口。



資料來源：公司數據

業 務

IAE0972的抗體部分與已上市的抗EGFR抗體或臨床試驗中抗體的異同

IAE0972作為抗體-細胞因子融合蛋白，將抗EGFR抗體與IL-10同源二聚體結合。與已上市的抗EGFR抗體或處於臨床試驗的抗體相比，IAE0972具有相似的作用機制，即抗EGFR抗體靶向並阻斷腫瘤細胞上的EGFR蛋白，從而抑制其生長。然而，IAE0972的不同之處在於其抗EGFR抗體為單價，旨在降低皮膚毒性的風險。在結構上，其使用「杵臼結構」結構形成異源二聚體，而目前的抗EGFR抗體，無論是上市還是臨床試驗，均為同源二聚體。此外，IAE0972中的IL-10可作為EGFR特異性T細胞激活劑，增強其抗腫瘤功效。如下表所述，該等差異突顯了IAE0972的獨特屬性。

臨床試驗中IAE0972的抗體部分與已上市的抗EGFR抗體及選定抗體的比較

類別	IAE0972	已上市的抗EGFR抗體或臨床試驗中的選定抗體			
	IAE0972的抗EGFR抗體部分	西妥昔單抗	馬妥珠單抗	帕尼單抗	耐昔妥珠單抗
相似性					
抗體或抗體部分的MoA	與腫瘤細胞表面的EGFR蛋白結合，阻斷腫瘤細胞生長信號；靶向腫瘤微環境				
子類型類	IgG1	IgG1	IgG1	IgG2	IgG1
差異性					
抗體價	單價降低對皮膚的毒性	二價	二價	二價	二價
結構	異源二聚體。重鏈具有「杵臼結構」氨基酸變化。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。	同源二聚體。無「杵臼結構」突變。
抗腫瘤機制	同時結合EGFR和IL-10以激活TME中的T細胞	無TME特異性T細胞激活	無TME特異性T細胞激活	無TME特異性T細胞激活	無TME特異性T細胞激活
體內效應	在C57BL/6小鼠同種異體移植腫瘤模型的頭對頭體內研究中，IAE0972顯示出顯著改善的抗腫瘤作用。		尚無可比較的頭對頭研究		

業 務

市場機會及競爭

根據從我們I期臨床試驗中獲得的初步療效數據，我們計劃開展IAE0972治療CRC的II期臨床試驗。考慮到其他研究人員的EGFR靶向治療的作用機制及臨床數據，我們亦計劃探索IAE0972在治療HNSCC、HCC及NSCLC方面的潛力。

頭頸部鱗狀細胞癌

頭頸癌是一組產生於口腔、鼻子、喉嚨、喉部、鼻竇或唾液腺的癌症。頭頸部鱗狀細胞癌（「HNSCC」）是最常見的亞型，佔頭頸癌的90%以上。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年至2022年，全球頭頸癌藥物市場規模由29億美元增至46億美元，複合年增長率為12.3%，預計2026年及2030年將分別達到64億美元及87億美元。2018年至2022年，中國頭頸癌藥物市場規模由3億美元增至6億美元，複合年增長率為18.6%，預計2026年及2030年將分別達到12億美元及18億美元，2022年至2026年及2026年至2030年的複合年增長率分別為19.2%及11.1%。

雖然PD-1靶向免疫療法已被確立為轉移性HNSCC的首選一線治療方法，超過了化療聯合西妥昔單抗的療效，但有相當一部分患者並沒有從這種療法中獲益。例如，Keytruda與化療聯合使用時，在表現出PD-L1陽性表達（聯合陽性評分，CPS \geq 1）的患者中，ORR並不高，只有36%。此外，如果患者對一線治療沒有反應，那麼有效的後續治療方案就非常少了。具體而言，儘管PD-1抑制劑被推薦為二線治療，但其在管理疾病進展的HNSCC患者方面的療效仍不令人滿意，產生的ORR從13.3%到16%不等。因此，人們迫切需要能夠提高PD-1靶向免疫療法的緩解率並實現更有效地根除腫瘤的新型治療方案。更多詳情，請參閱本文件「行業概覽－免疫腫瘤學藥物概述－免疫腫瘤治療的主要適應症－HNSCC」。

CRC

請參閱本節「－候選藥物－核心產品：IAE0972(EGFR/IL-10抗體-細胞因子融合蛋白)－市場機會及競爭－CRC」，了解與市場機會相關的信息。

HCC

肝癌是肝臟中不健康細胞的生長和擴散。肝細胞癌（「HCC」）是最常見的原發性肝癌類型（約90%），是肝硬化患者最常見的死亡原因。根據弗若斯特沙利文的資料，

業 務

全球HCC藥物市場由2018年的17億美元增至2022年的31億美元，期間複合年增長率為16.5%。預測顯示，該數字將於2026年達到66億美元，並於2030年達到112億美元，預計2022年至2026年及2026年至2030年的複合年增長率分別為21.0%及14.0%。同樣，中國HCC藥物市場由2018年的7億美元增至2022年的15億美元，2018年至2022年的複合年增長率為21.7%。預計到2026年將達到37億美元，並於2030年達到62億美元，預計2022年至2026年及2026年至2030年的複合年增長率分別為24.4%及14.2%。

HCC的治療方案通常根據疾病階段確定。就晚期HCC而言，主要推薦用於一線及二線治療的全身療法，其中兩大類為小分子靶向藥物，如多吉美®(索拉非尼)、樂衛瑪®(樂伐替尼)及免疫檢查點抑制劑(如PD-1/PD-L1抑制劑)。靶向藥物或免疫檢查點抑制劑的相應聯合療法亦常用於一線及二線治療。

由於與小分子靶向藥物相關的臨床結果有限，近年來已將PD-1/PD-L1抑制劑引入一線及二線環境以改善HCC患者的治療結果。然而，目前的腫瘤免疫治療方案仍無法產生實質性的無進展及總體生存益處。例如，儘管PD-1/PD-L1抑制劑與抗VEGF療法(如阿特珠單抗或辛蒂利單抗加貝伐單抗)的聯合療法已顯示出一定的療效(整體mPFS約為4個月)，但仍有改進的空間，這表明需要更有效的戰略。

NSCLC

請參閱本節「一 候選藥物 — 核心產品：IAP0971 (PD-1/IL-15抗體-細胞因子融合蛋白) — 市場機會及競爭 — NSCLC」中與市場機會有關的信息。

競爭格局

根據弗若斯特沙利文的資料，目前並無獲批用於治療癌症的基於IL-10的免疫療法。在全球及中國，目前有三種基於IL-10的免疫療法正處於臨床開發階段，其中兩種來自我們，即IAE0972及IBB0979。截至最後實際可行日期，我們的IAE0972處於II期臨床階段及IBB0979處於I/II期臨床階段，IAE0972及IBB0979均為中國臨床進展最快的基於IL-10的抗體細胞因子。

業 務

競爭優勢

IAE0972是由我們的AIC™平台開發的另一種抗體細胞因子。其是第一個獲得國家藥監局和FDA的IND批准的抗EGFR抗體／IL-10抗體細胞因子。通過同時與EGFR和IL-10受體結合的獨特機制，IAE0972激活了TME中的抗原特異性CD8+ T細胞，使衰竭的T細胞恢復了殺傷腫瘤的活性。

在分子設計方面的優勢

IAE0972可有效靶向EGFR和IL-10受體，促進TME內CD8+ T細胞的激活。IAE0972的抗EGFR抗體組分特異性地將IL-10引導到腫瘤組織，減輕IL-10的全身毒性。這種靶向方法使IAE0972的安全劑量顯著提高，約為聚乙二醇化IL-10臨床劑量的300倍。通過與EGFR特異性CD8+ T細胞上的IL-10R結合，IL-10可促進其擴增和活化，從而有效消除EGFR高表達的腫瘤細胞並克服通常與EGFR單克隆抗體相關的耐藥性。

- **不對稱結構設計。**IAE0972的抗EGFR抗體組分的單價設計，不僅使IL-10特異性靶向腫瘤組織，亦降低了與抗EGFR抗體有關的皮膚毒性。因此，它能夠大幅擴展藥物的治療窗口。

為了解決重鏈錯配問題，IAE0972在Fc區域採用了不對稱的異源二聚體結構，採用杵臼結構結構設計。這種獨特的設計不僅可增強藥物的穩定性，還可確保其療效。

- **細胞因子結構設計。**最新研究表明，IL-10可作為TME中抗原激活的CD8+腫瘤浸潤淋巴細胞的特異性激活劑。由於IL-10R在外周血中的幼稚T細胞中的表達極低，這種特異性激活僅限於TME，需要將靶向腫瘤相關抗原的抗體與IL-10融合，以將IL-10特異性靶向TME。IAE0972的IL-10有效載荷自然採用同源二聚體結構，這可提供增強的免疫細胞激活活性和良好的CMC成藥性，該特徵使其成為藥物開發的理想候選藥物。
- **抗EGFR抗體與IL-10之間的協同效應。**EGFR蛋白在各種腫瘤細胞中高度表達。選擇抗EGFR抗體並將其與IL-10融合可通過抗EGFR抗體在各種腫瘤的TME中富集IL-10，從而可能擴大該候選藥物的適應症。IAE0972的抗

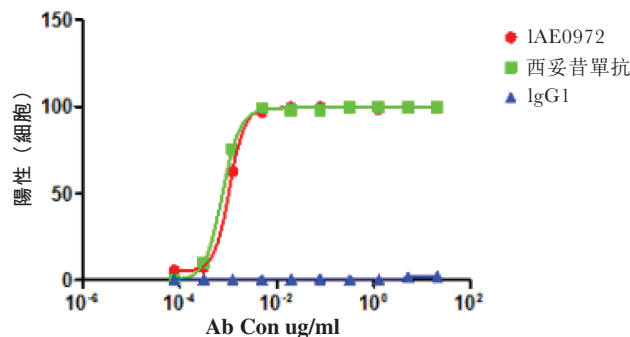
業 務

EGFR抗體部分為嵌合抗體。其與表達IL-10受體的抗原特異性CD8+ T淋巴細胞結合，促進其增殖和活化，從而提高藥物的安全性和療效。IAE0972的抗EGFR抗體部分的作用包括：1)使用抗EGFR抗體富集TME中的細胞因子；2)IAE0972可同時與腫瘤細胞和T細胞特異性結合，抑制EGFR過度表達。

我們已通過與EGFR過度表達腫瘤細胞系結合、雙靶點結合試驗、體外CD8+ T細胞活化試驗、體外ADCC試驗及體內抗腫瘤療效試驗等多項臨床前研究，驗證了IAE0972的功能。

在臨床前研究中，我們證實IAE0972中的抗EGFR抗體與已上市的抗體西妥昔單抗具有相同的腫瘤靶向作用。在該研究中，IAE0972與EGFR陽性腫瘤細胞A549共孵育，並使用PE-F(ab')₂羊抗人IgG Fc γ 抗體作為二抗，以西妥昔單抗作為陽性對照，檢測IAE0972與A549的結合能力。數據顯示IAE0972與A549的結合能力與西妥昔單抗的結合能力相同。

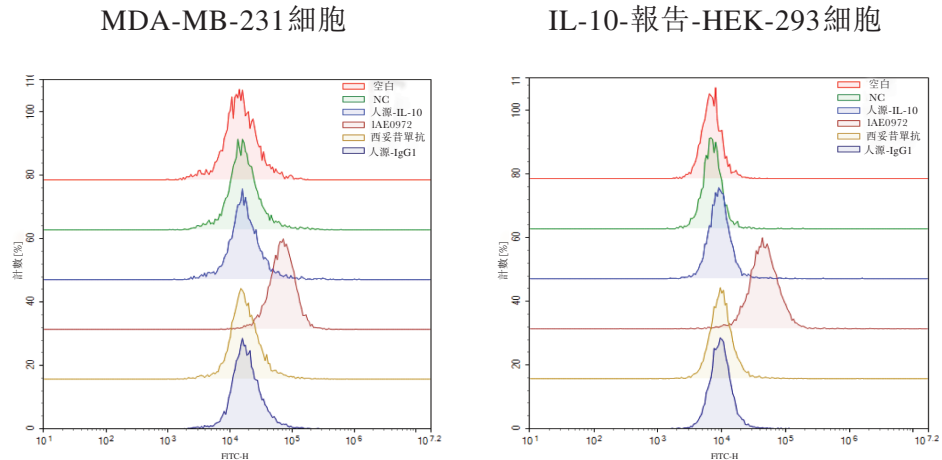
IAE0972與A549的結合



資料來源：公司數據

在另一項臨床前研究中，我們發現IAE0972可同時與EGFR及IL-10R受體結合，而西妥昔單抗則不能。具體而言，在將IAE0972與IL-10RA蛋白一起孵育後，使用流式細胞術檢測IAE0972的IL-10同源二聚體複合物與EGFR陽性MDA-MB-231細胞的結合。同樣，在IAE0972與EGFR蛋白結合後，使用流式細胞術評估其與IL-10-Reporter-HEK-293細胞的結合。數據顯示IAE0972可同時與EGFR及IL-10R結合，而對照組西妥昔單抗則不與IL-10R結合。

業 務



資料來源：公司數據

進一步的臨床前研究結果表明，IAE0972對IL-10R表現出與IL-10類似的等摩爾結合能力，並可以選擇性地激活IL-10/IL-10R信號通路。此外，IAE0972在C57BL/6小鼠同種異體移植腫瘤模型中亦顯示出優異的腫瘤抑制作用，優於西妥昔單抗。有關詳情，請參閱本節「一 候選藥物 — 核心產品：IAE0972(EGFR/IL-10抗體-細胞因子融合蛋白) — 臨床前數據概要」。

良好的臨床前和臨床數據

IAE0972中的IL-10有效載荷增強了免疫細胞對EGFR陽性腫瘤細胞的殺傷作用。用IAE0972治療的小鼠腫瘤生長抑制率達到了驚人的83%，顯著優於抗EGFR mAb (20%)。此外，食蟹猴的耐受劑量達到6mg/kg，沒有觀察到皮膚毒性，超過了抗EGFR mAb的耐受劑量。

IAE0972的潛在毒性作用已在多次劑量試驗中充分顯露，藥物相關的變化亦在食蟹猴重複劑量毒性研究中顯示。我們關注抗EGFR抗體片段的皮膚毒性和IL-10同型二聚體的血液學毒性。試驗數據顯示，IAE0972在6mg/kg重複劑量和10mg/kg單次劑量時未觀察到藥物相關的皮膚毒性，而文獻數據顯示，西妥昔單抗在相同劑量下已表現出輕度皮膚毒性。該安全狀況符合我們的結構設計預期，即IAE0972的抗EGFR抗體為單價，在保證抗體靶向性的同時，進一步降低其皮膚毒性，提高給藥安全性。

與IL-10細胞因子產品相比，IAE0972展現出卓越的結構穩定性、更強的靶向能力和更長的半衰期以及更寬的治療窗口。在食蟹猴測試中，IAE0972展現出6mg/kg的耐

業 務

受劑量，顯著高於IL-10細胞因子產品在文獻記載的臨床試驗中的15至20 μ g/kg劑量。因此，IAE0972的IL-10治療窗口拓寬了300倍。

我們在一項針對局部晚期實體瘤患者的I期臨床試驗中對IAE0972進行了評估。在該試驗中，我們對IAE0972的安全性以預先規定的劑量進行了評估：0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg及2.5mg/kg，每組1至6例患者。截至最後實際可行日期，IAE0972 I期臨床試驗已在2.5mg/kg劑量組完成，並且在所有先前劑量組中觀察到良好的患者耐受性。

與目前的抗EGFR抗體相比，安全性和療效可能有所提高

EGFR在各種腫瘤中過度表達，並與HNSCC、CRC及NSCLC等惡性腫瘤的預後相關。mAb主要針對蛋白質的細胞外結構域，其不太可能發生突變，因此mAb的抗腫瘤作用可能較少受細胞內氨基酸突變引起的耐藥性影響。然而，其有效性及安全性仍構成挑戰。目前的抗EGFR mAb (如西妥昔單抗) 的主要抗腫瘤機制包括阻斷細胞生長及誘導ADCC介導的腫瘤細胞殺傷，並在高劑量下觀察到皮膚毒性。通過將二價EGFR抗體還原為單價並將抗體與IL-10融合，IAE0972可通過抗EGFR抗體在TME中有效富集IL-10，進一步激活抗原特異性CD8+ T淋巴細胞，並顯著提高該藥物的安全性及療效。

IAE0972 一種抗EGFR抗體

結合活性	相似	相似
體外腫瘤細胞增殖抑制作用	相似	相似
EGFR/IL10R雙重靶點結合活性	有	無
CD8+ T細胞刺激活性	有	無
皮膚毒性	低	高
腫瘤生長抑制率為5mg/kg	83%	20%

資料來源：公司數據

業 務

生產率高且穩定

公司的不對稱抗體細胞因子細胞系技術使IAE0972的表達量達到2.9g/L，一步親和層析的純度約為85%。最終產出率約為50%，表明具有良好的商業可擴展性。

儘管基於作用機制、藥物設計、臨床前研究及初步臨床數據具有潛在競爭優勢，但IAE0972的成功開發仍存在高度不確定性，主要是由於缺乏獲批准的基於IL-10的抗體細胞因子。此外，以抗體細胞因子的形式使用抗EGFR抗體的預期臨床益處是否會在目標患者中實現，仍需在II期或後續階段的臨床試驗中進行進一步評估和驗證。

臨床試驗結果概要

我們已於2023年7月完成IAE0972在中國晚期惡性腫瘤患者中的I期臨床試驗。基於I期試驗的臨床結果，在與主要研究者溝通後，我們已在中國啟動IAE0972作為單一療法的II期臨床試驗，並分別於2023年7月及2023年12月招募首名HNSCC患者及首名CRC患者。截至最後實際可行日期，我們尚未收到國家藥監局關於進入II期臨床試驗的反對意見。

標準治療失敗的復發性或轉移性HNSCC和轉移性CRC患者的II期臨床試驗

試驗設計。該研究為一項單臂、開放標籤、多中心的II期臨床研究，旨在評估靜脈注射IAE0972作為單一療法對標準治療失敗的復發性或轉移性HNSCC和轉移性CRC受試者的安全性和療效。該研究將分為兩組：A組將包括標準治療失敗的復發性或轉移性HNSCC受試者；B組將包括標準治療失敗的轉移性CRC受試者。參與研究的受試者將繼續接受IAE0972的靜脈注射，直至出現疾病進展、開始接受新的抗腫瘤治療、研究者判斷不適合繼續參與、失訪、自願退出、死亡或研究終止／暫停。在研究期間，受試者將每六週（±7天）接受一次腫瘤評估。不良事件將在研究中通過受試者的臨床觀察、生命體徵監測及實驗室測試進行評估。

該研究的主要終點為ORR。次要終點包括PFS、DCR、DoR、6個月無進展生存率、12個月無進展生存率及12個月生存率、AE及SAE以及主要PK參數及免疫原性。

試驗狀態。我們已啟動該試驗並分別於2023年7月及2023年12月招募首名HNSCC患者及首名CRC患者。

業 務

我們對晚期HCC或晚期實體瘤患者進行的II期臨床試驗

試驗設計。這是IAE0972聯合樂伐替尼用於治療晚期HCC或晚期實體瘤患者的II期、開放性、多中心臨床研究。該研究將分兩個階段進行：IIa期及IIb期。IIa期採用經典的「3+3」劑量遞增設計。每組將包括三至六名標準治療失敗，或沒有標準治療方案，或在此階段標準治療不適用的患有局部晚期／轉移性實體瘤的受試者。靜脈注射IAE0972的起始劑量將為2.5mg/kg QW，而樂伐替尼將根據受試者的體重口服12mg或8mg。遞增劑量將根據本研究中獲得的安全性及療效數據確定。每個治療週期定義為3週。IIb期將在獲得IIa期研究的RP2D後開始。我們預期招募不適合接受手術及／或局部治療或在接受手術及／或局部治療後出現疾病進展的未接受系統治療的局部晚期／轉移性HCC受試者。受試者將繼續接受IAE0972聯合樂伐替尼，直至發生任何終點事件。

IIa期研究的主要目標包括安全性、耐受性、DLT及／或RP2D。次要目標包括PK、免疫原性及初步療效。IIb期研究的主要目標包括初步療效。次要目標包括安全性、耐受性及免疫原性。

試驗狀態。我們已於2023年11月取得國家藥監局的IND批准以進行該臨床試驗。

在中國進行的晚期或轉移性實體瘤患者的I期臨床試驗

試驗設計。本試驗為IAE0972在選定的晚期或轉移性實體瘤患者中的開放標籤I期研究。該試驗乃根據國家藥監局及FDA批准的方案在中國進行。I期臨床試驗旨在顯示IAE0972在先前曾接受治療的晚期或實體瘤患者中的安全性、耐受性、PK、免疫原性和初步抗腫瘤活性。每個治療週期為4週，在此期間，IAE0972已於第1、8、15及22天靜脈注射(IV)。腫瘤評估每8週進行一次，在第3、5、7週期給藥之前進行，以此類推。沒有經歷DLT或任何其他不可接受的毒性而需要永久停藥的患者有資格繼續治療。停止治療可能發生在疾病進展、開始替代抗癌治療、失訪、撤回知情同意書、患者死亡或研究結束時。

具體而言，DLT評估期包括靜脈給藥第一劑IAE0972後的28天（第1週期）。已基於預先規定的劑量水平對IAE0972進行評估：0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg、

業 務

0.3mg/kg、1.0mg/kg及2.5mg/kg，每組1至6例患者。此外，可以探索較低、中等或較高的劑量水平。在最後一劑IAE0972給藥之後將監測每位患者的總生存期（「OS」），每隔12週進行一次評估。

主要目標包括安全性及耐受性。次要目標包括PK組合及IAE0972的免疫原性。

試驗狀況。我們於2023年7月完成IAE0972的I期臨床試驗。

安全性。截至截止日期（2023年6月29日），對參加IAE0972劑量遞增研究的總共14名受試者進行了安全性評估。大多數患者出現1或2級TRAE，僅有1例（7.1%）出現3級TRAE（厭食）。未出現4至5級TRAE。未出現DLT，亦未達到MTD。

10% 或以上的患者發生TRAE或TRAE為3級或以上

	所有患者（人數=14）	
	所有級， 數量（%）	3級或以上， 數量（%）
任何TRAE	14(100.0)	1(7.1)
按首選術語，10%或以上的患者發生TRAE且TRAE為3級或以上		
貧血症	6(42.9)	0
IL升高	6(42.9)	0
疲勞	3(21.4)	0
膽紅素升高	3(21.4)	0
厭食	3(21.4)	1(7.1)
低蛋白血症	2(14.3)	0
低蛋白血症	2(14.3)	0
噁心	2(14.3)	0
嘔吐	2(14.3)	0

縮略語：TRAE = 治療相關不良事件。

附註：數據截止日期為2023年6月29日；AE根據NCI CTCAEv.5.0進行分級。

資料來源：公司數據

療效狀況。下文載列的療效分析包含IAE0972劑量遞增研究的數據，共涉及14名登記受試者，其中9名截至數據截止日期可評估。可評估受試者定義為在基線後至少接受過一次腫瘤評估的受試者。在9名可評估受試者中，四名多種前線療法失敗的患者（對之前的所有化療／免疫療法均告失敗並產生耐藥性，包括2名直腸癌患者、1名胃癌患者及1名膠質母細胞瘤患者）表現出SD，第4組中1名胃癌患者的腫瘤體積縮小了20%。計算得出的DCR為44.4%。

業 務

組別	患者	先前治療	療效
0.01mg/kg	直腸癌合併肺轉移	對標準mFOLFOX6方案和CapeOX方案耐藥，之後用藥伊立替康+雷替曲塞+ 貝伐珠單抗；呋喹替尼，瑞戈非尼靶向藥物	採用2個週期的IAE0972後首次療效評估達到SD
0.1mg/kg	膠質母細胞瘤合併胸膜、骨和胸腔積液轉移	對替莫唑胺的放療產生耐藥性，之後用藥貝伐珠單抗+ 替莫唑胺	採用2個週期的IAE0972後首次療效評估達到SD
0.3mg/kg	胃癌合併肝轉移	對納武單抗聯合特吉歐+奧沙利鉑耐藥，其後改為選擇性腫瘤動脈持續灌注紫杉醇聯合雷替曲塞（後改為奧沙利鉑）聯合納武單抗免疫治療；出院時口服阿帕替尼，期間接受順鉑全身化療，但疾病進展；給藥多西他賽聯合奈達鉑化療	採用2個週期的IAE0972後首次療效評估達到SD，腫瘤縮小20%
1.0mg/kg	直腸癌合併肺轉移及淋巴結轉移	第一次切除後復發；第二次切除後，疾病進展為肺部、淋巴結轉移	採用2個週期的IAE0972後首次療效評估達到SD

縮略語：SCLC = 小細胞肺癌；PR = 部分緩解；SD = 病情穩定；PD = 疾病進展；NA = 不適用。

附註：

數據截止日期為2023年6月29日。

資料來源：公司數據

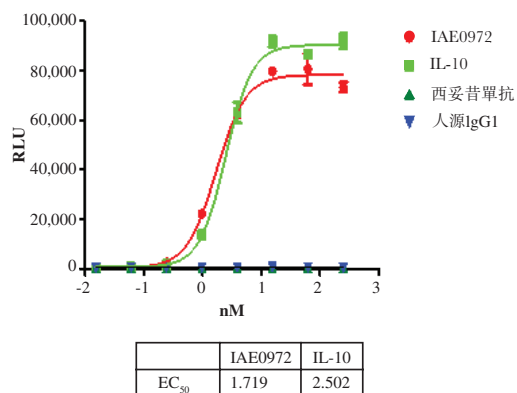
業 務

結論。初步療效結果顯示，IAE0972作為單一療法給藥時顯現出令人鼓舞的抗腫瘤活性，即使對多種前線療法失敗的腫瘤類型亦如是。此外，我們的安全性數據表明，IAE0972可以安全地以每週2.5mg/kg的劑量對受試者給藥。

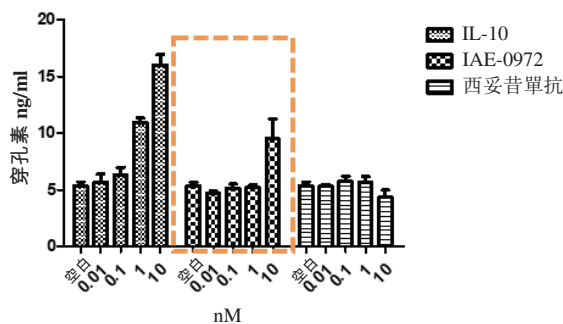
臨床前數據總結

臨床前研究結果表明，IAE0972對IL-10R具有與IL-10類似的等摩爾結合能力，可選擇性激活IL-10/IL-10R信號。使用外周血單個核細胞的體外研究表明，IL-10以濃度依賴的方式顯著刺激CD8+ T細胞分泌穿孔素。穿孔素是一種在細胞毒性T淋巴細胞和NK細胞顆粒中發現的形成孔的細胞溶解蛋白，在顆粒酶介導的程序性細胞死亡和對腫瘤細胞的防禦中起關鍵作用。在高濃度時，IAE0972抗體也能顯著刺激CD8+ T細胞分泌穿孔素，而西妥昔單抗不能誘導這種分泌。

IAE0972激活IL-10報告HEK-293細胞熒光素酶表達



CD8+ T細胞的穿孔素細胞因子分泌量



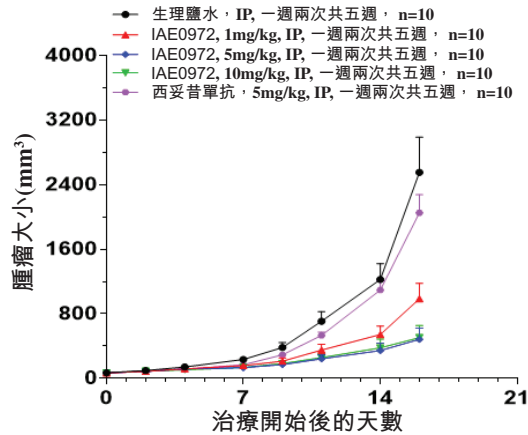
資料來源：公司數據

臨床前研究的體內數據顯示，IAE0972在食蟹猴中的耐受良好劑量可達6mg/kg，是IL-10細胞因子療法安全劑量的300倍。此外，食蟹猴的重複劑量毒性研究中，無明顯的EGFR相關皮膚毒性，脾臟、胸腺、腎上腺、腋下淋巴結和甲狀腺亦無明顯的器官變化，且IL-2、腫瘤壞死因子 α (「TNF α 」)和干擾素 γ (「IFN γ 」)水平無明顯變化。

IAE0972在C57BL/6小鼠同種異體移植瘤模型中也顯示了出色的腫瘤抑制效果。具體而言，其TGI率為83%，顯著高於西妥昔單抗。研究獲得的體內數據顯示，IAE0972在劑量為1mg/kg、5mg/kg和10mg/kg時具有顯著的腫瘤抑制作用，TGI率分別為63.05%、83.26%和82.46%。5mg/kg劑量的IAE0972與10mg/kg劑量的TGI效應

業 務

相當。與對照組相比，西妥昔單抗5mg/kg組沒有表現出顯著的TGI效應，而IAE0972 1mg/kg組儘管使用的劑量要低得多，但與西妥昔單抗相比，TGI效應明顯優於西妥昔單抗。



資料來源：公司數據

臨床開發計劃

我們目前正針對我們的候選產品IAE0972的廣泛癌症適應症，在中國和美國實施一項全面的臨床試驗開發計劃。

快速上市策略

我們已戰略性地選擇進行IAE0972治療兩種癌症適應症（即HNSCC及CRC）的II期臨床試驗，這兩種癌症適應症對於多種前線療法失敗的患者並無或幾乎沒有有效的治療選擇。我們相信，這些戰略選擇將加快監管審批程序，並促進IAE0972的商業上市。

• 2L HNSCC

根據弗若斯特沙利文的資料，2022年全球約有29.22萬例2L晚期HNSCC新發病例，預計於2030年該數字將達到35.86萬例。2022年中國約有4.47萬例2L晚期HNSCC新發病例，預計於2030年該數字將達到5.30萬例。晚期HNSCC的五年存活率約為40%。在大多數HNSCC病例中一直觀察到EGFR過表達，導致對細胞毒性藥物和放療產生耐藥性，最終導致預後不良。因此，EGFR靶向治療作為二線治療選擇頗具前景。

業 務

雖然免疫檢查點抑制劑在美國等主要司法管轄區已成為一線治療選擇的前沿，但EGFR抑制劑（尤其是西妥昔單抗）仍是免疫檢查點抑制劑進展患者的可行二線選擇。儘管如此，由於化療仍然是重要的一線治療選擇，大多數患者接受免疫檢查點抑制劑和化療的聯合療法。這突顯了為免疫檢查點抑制劑聯合化療無效或不能耐受的患者開發治療方法的現有醫療需求。截至最後實際可行日期，儘管抗EGFR抗體表現出積極的療效，但在免疫檢查點抑制劑聯合化療失敗後，它們都沒有獲得國家藥監局或FDA等監管機構的二線治療批准。

鑒於EGFR抑制劑的前景，我們計劃啟動一項II期試驗，旨在評估IAE0972作為接受過包括免疫療法等一線治療晚期HNSCC患者的單一療法的療效。我們已在中國啟動IAE0972作為單一療法的II期臨床試驗，並於2023年7月招募首名HNSCC患者。

- 3L CRC

根據世界衛生組織GLOBOCAN數據庫的報告，CRC是全球第三大最常診斷的癌症，也是癌症相關死亡的第二大原因。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年全球約有35.33萬例3L晚期CRC新發病例，預計於2030年該數字將達到45.22萬例。2022年中國約有8.60萬例3L晚期CRC新發病例，預計於2030年該數字將達到11.18萬例。晚期CRC的五年存活率低至16%。這種疾病的嚴重性和有限的治療選擇突出了迫切需要新的治療方法來解決CRC患者的重大未滿足的醫療需求，特別是那些在接受三線或以上的治療（包括基於EGFR抗體的治療）後經歷了疾病進展的轉移性CRC患者。

西妥昔單抗或帕尼單抗等抗EGFR單克隆抗體越來越多地用於RAS野生型轉移性CRC患者的一線或二線治療。然而，當患者進展至超過二線治療時，一些個體可能由於表現不佳或個人偏好而不再適合額外的化療。然而，儘管標準治療方案的可用性有限，但仍有相當一部分患者有資格接受進一步的抗EGFR治療。人們經常考慮再次接受抗EGFR治療的潛作用，特別是對於先前表現出積極反應的患者。對於先前在循環腫瘤DNA檢測中顯示野生型RAS的有反應的患者，在間隔超過8個月後再次使用抗EGFR治療代表了一種有希望的治療方法。

業 務

雖然EGFR抗體總體上顯示出令人鼓舞的療效信號，但尚未有EGFR抗體獲得監管機構（如國家藥監局或FDA）專門針對結直腸癌再挑戰的上市批准。IAE0972是一種EGFR/IL10抗體細胞因子，預期將在RAS野生型CRC患者的二線治療後表現出更高的緩解率。為了評估其作為單一療法晚期CRC患者（作為三線或延緩治療）的療效，我們已在中國啟動IAE0972作為單一療法的II期臨床試驗，並於2023年12月招募首名CRC患者。

主要適應症

我們目前正在探索擴大IAE0972適應症的可能性，以覆蓋更廣泛的患者群體，例如診斷為2L鱗狀NSCLC和1L HCC的患者。

- 2L鱗狀NSCLC

根據弗若斯特沙利文的資料，肺癌是中國所有癌症類型中發病率最高的癌症，其中非小細胞肺癌約佔肺癌病例的85%。2022年全球約有32.85萬例2L晚期鱗狀NSCLC新發病例，預計於2030年該數字將達到42.23萬例。2022年中國約有13.88萬例2L晚期鱗狀NSCLC新發病例，預計於2030年該數字將達到18.12萬例。晚期NSCLC的五年存活率極低，約為9%。

臨床數據表明，包含抗EGFR抗體耐昔妥珠單抗的聯合化療對肺癌患者具有抗腫瘤效果。因此，FDA批准了品牌名稱為Portrazza的耐昔妥珠單抗與吉西他濱和順鉞一起用於治療先前未經治療的轉移性鱗狀NSCLC。我們的IAE0972是一種針對攜帶IL-10有效載荷的EGFR的抗體細胞因子，與耐昔妥珠單抗相比，具有更高的療效，同時保持可控的安全性。

NSCLC的一線治療包括化療和PD-1免疫治療的聯合療法。但遺憾的是，對PD-1治療的原發性和獲得性耐藥最終會導致疾病進展，使NSCLC患者的選擇有限。截至最後實際可行日期，目前尚無用於免疫檢查點抑制劑聯合化療治療NSCLC失敗後的二線治療的靶向療法或免疫療法獲得監管機構批准。由於我們的IAE0972具有同時模擬對免疫療法產生原發性或獲得性耐藥性的患者的先天性和適應性免疫的潛力，尤其是由T細胞耗竭引起的對免疫檢查點抑制劑的獲得性耐藥性，我們的IAE0972可以潛在地解決該等醫療需求。

業 務

在中國，我們即將開展的計劃包括啟動針對鱗狀NSCLC患者的IAE0972聯合多西他賽的II期臨床試驗（作為二線治療）。我們計劃於2024年第三季度提交IND申請，並於獲得批准後招募首名患者參加試驗。隨後，於2026年下半年，我們打算開始對IAE0972進行III期試驗。這些舉措表明我們致力於推進IAE0972的開發和評估，使其成為中國肺癌患者的一種治療選擇。

• 1L HCC

根據弗若斯特沙利文的資料，HCC是中國第二大致命癌症及第四大流行性惡性腫瘤。在大多數科學研究中，已在約40%至70%的傳統HCC中觀察到EGFR的過度表達。根據弗若斯特沙利文的資料，2022年全球約有71.61萬例1L晚期HCC新發病例，預計於2030年該數字將達到89.72萬例。2022年中國約有33.19萬例1L晚期HCC新發病例，預計於2030年該數字將達到40.95萬例。就晚期HCC而言，五年存活率極低，約為4%。

對於晚期HCC，一線治療主要推薦全身療法，其中兩大類是小分子靶向藥物，如多吉美®（索拉非尼）、樂伐替尼®（樂伐替尼）及免疫檢查點抑制劑（如PD-1/PD-L1抑制劑）。索拉非尼已成為晚期HCC患者以及局部治療後出現疾病進展的患者的標準療法。索拉非尼為一種抑制劑，據報導稱，該藥物具有針對Raf-1、B-Raf、VEGFR2、PDGFR、c-Kit受體的活性，並靶向EGFR-Ras-MAPKK信號通路。

通過在攜帶IL-10有效載荷的同時靶向EGFR，與目前的一線治療相比，IAE0972可提供更高的療效和更好的安全性。我們計劃在中國開展一項II期及III期臨床試驗，以評估IAE0972聯合化學療法的療效，並與樂伐替尼（作為晚期HCC的一線治療方案）的療效進行比較。於2023年11月，我們獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAE0972聯合樂伐替尼作為一線療法治療局部晚期或轉移性HCC患者的II期及III期臨床試驗。II期試驗的首位患者入組計劃於2024年第二季度進行。在此之後，我們預計將進行一項III期試驗，進一步深入研究IAE0972在治療HCC中的潛力。

全球戰略

我們正在實施IAE0972臨床開發的全球戰略。在美國，我們已於2021年12月獲得了研究IAE0972作為單一療法用於作為晚期惡性腫瘤I期及II期臨床試驗的IND批准。由於國家藥監局及FDA批准的I期及II期臨床試驗設計（包括臨床試驗的地點（位於中國）和PI）相同，我們計劃利用從中國I期試驗中收集的臨床數據，審慎決定我們在美

業 務

國的臨床開發計劃，就II期臨床試驗設計與FDA進行溝通，並在與FDA就試驗設計達成協議後，根據FDA批准的臨床試驗設計自行或通過國際合作在美國啟動II期臨床試驗。我們可自行或通過第三方CRO或國際合作者進行臨床試驗。或者，視乎我們日後審慎決定的具體臨床階段及治療方案，我們將於需要新IND批准時向FDA提交新IND申請。考慮到成本，我們決定首先在中國進行臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們尚未在美國開始臨床試驗，亦未計劃在未來六個月內在美國開始試驗。

儘管FDA已發出IND批准，並接受IAE0972的I期及II期臨床試驗可在中國進行，但我們無法保證FDA將接受我們在中國產生的臨床結果以支持未來在美國的臨床試驗，且我們可能面臨困難及產生額外成本。有關詳情，請參閱本文件「風險因素－與政府監管有關的風險－我們主要在中國進行候選藥物的臨床試驗，而FDA或同類外國監管機構可能不會接受來自該等試驗的數據」。

許可、權利和義務

IAE0972由我們開發，我們擁有開發和商業化該候選藥物的全球權利。

與主管部門之間的重要溝通

就核心產品IAE0972的所有正在進行及已完成的臨床試驗與相關主管部門進行的重要溝通如下：

- 於2021年12月，我們獲得FDA的IND批准，可進行IAE0972用於治療晚期實體瘤的I期及II期臨床試驗。
- 於2022年1月，我們獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAE0972用於治療晚期實體瘤的I期及II期臨床試驗。
- 於2023年9月，我們與國家藥監局的一名高級審查員進行了一次由專業人士出席的訪談，確認（其中包括）IAE0972的I期臨床試驗已完成，並基於來自I期臨床試驗的安全性及療效數據，國家藥監局不反對我們計劃開展IAE0972作為2L HNSCC及3L CRC的單一療法的II期臨床試驗。

業 務

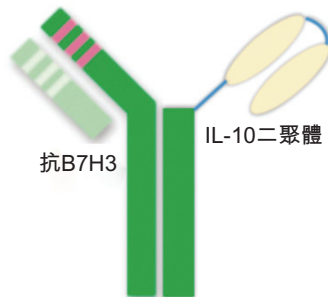
- 於2023年11月，我們獲得國家藥監局的IND批准，可進行IAE0972聯合樂伐替尼用於治療局部晚期或轉移性HCC的II期及III期臨床試驗。
- 於2023年12月，我們在專業人士的參與下，與江蘇省藥品監督管理局（受國家藥監局監管的省級分支機構）南京檢查分局局長進行了電話訪談（「**監管電話訪談**」）。於監管電話訪談期間，局長確認藥品批准由批准文號管理，批准文號與藥品註冊證相對應，且批准將涵蓋獲批准上市的任何不同適應症或聯合療法。此外，倘已上市藥品出現新的適應症或聯合療法，公司亦可提出補充申請，但不會就相同藥品獲得新的批准文號。因此，用於不同適應症的單一療法及聯合療法的相同藥品一旦獲國家藥監局批准，在中國將受相同藥品證書的監管。

截至最後實際可行日期，我們尚未收到國家藥監局及FDA對於我們獲得IND批准、進行II期臨床試驗或執行任何其他臨床開發計劃的任何擔憂或反對意見。

我們可能無法最終成功開發和銷售IAE0972

臨床階段產品IBB0979(B7H3/IL-10抗體-細胞因子融合蛋白)

IBB0979是一種處於臨床階段的雙基團、用於免疫細胞激活的抗B7同源物3蛋白（「**B7H3**」）抗體-IL-10同源二聚體雙功能融合蛋白，旨在與B7H3結合，並觸發下游信號通路（其參與TME形成及發展）的阻斷，並遞送IL-10以激活TME中的CD8+ T細胞。IBB0979的結構說明如下圖：



資料來源：公司數據

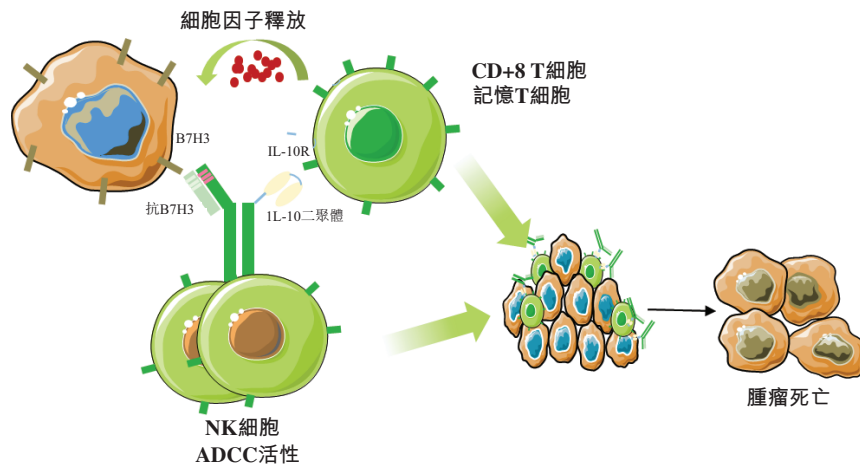
業 務

我們已分別於2022年11月2日和2022年10月27日獲得國家藥監局及FDA的IND批准，以進行IBB0979用於治療局部晚期或轉移性實體瘤的I期及II期臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們在中國I期臨床試驗中研究IBB0979，評估IBB0979在局部晚期或轉移性實體瘤患者中的安全性、耐受性和初步療效。我們預計將在2024年第四季度完成I期臨床研究並於2025年第一季度進入II期階段。

作用機制

B7H3，亦稱為CD276，是一種新發現的B7家族免疫檢查點蛋白，由於在腫瘤組織中過度表達並參與TME的形成與發展，同時又由於受到微小核糖核酸的轉錄後調控而在正常組織中表達有限，因此，B7H3是一個普遍的癌症免疫治療靶點。其在許多癌症類型中過度表達，且通常與患者的不良預後及不良臨床結局相關。研究表明，在惡性組織中，B7H3在抑制腫瘤抗原特異性免疫反應中發揮著重要作用。

IBB0979由抗B7H3抗體片段及IL-10同源二聚體組成。抗B7H3抗體片段通過B7H3靶向阻斷TME中的免疫抑制信號通路，並在靶向腫瘤病變處富集IL-10。IL-10將激活B7H3特異性CD8⁺ T細胞對抗腫瘤。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

市場機遇及競爭

我們認為IBB0979具有治療SCLC及mCRPC的潛力，並計劃就該產品進行II期臨床試驗。

業 務

SCLC

肺癌大致可分為兩類：小細胞肺癌（「**SCLC**」）和非小細胞肺癌。SCLC是一種異源性高、侵襲性強的惡性腫瘤，佔肺癌的15%。在中國，預計2026年SCLC病例數將增加到16.65萬例，2022年至2026年的複合年增長率為3.2%，到2030年將增加到18.57萬例，2026年至2030年的複合年增長率為2.8%。從2018年至2022年，全球新發SCLC病例數從31.41萬例增加到34.96萬例，複合年增長率為2.7%。預計到2026年和2030年，全球SCLC病例數將分別達到38.99萬例和43.27萬例。目前中國SCLC的藥物治療模式是將EP/EC用於LS SCLC及將EP/EC/IP/IC用於ES SCLC作為一線治療，酪氨酸激酶抑制劑（「**TKI**」）藥物僅在中國被推薦為三線治療。

由於SCLC的無症狀性和快速進展，大多數SCLC患者診斷為廣泛期（ES，即晚期SCLC遠處轉移），預後較差。ES-SCLC推薦使用特異性藥物治療，如單獨化療或聯合PD-1/PD-L1抑制劑（如阿特珠單抗、德瓦魯單抗及斯魯利單抗）。

雖然化療聯合PD-L1抑制劑（阿特珠單抗、德瓦魯單抗）已獲批准用於治療ES-SCLC，但其臨床獲益有限，與單獨化療相比，中位總生存期僅改善2個月（12.3-13.0個月 vs 10.3個月）。此外，斯魯利單抗（一種PD-1抑制劑）聯合化療目前僅限於治療MSI-H SCLC，這表明ES-SCLC的免疫治療選擇較少。因此，許多患者無法從目前的治療中獲益，並且復發和耐藥性很常見，復發性／難治性SCLC的治療選擇僅限於化療，中位總生存期僅為4至5個月。因此，迫切需要更有效的治療方法來改善ES-SCLC的原發性和繼發性治療的生存結果。

mCRPC

前列腺癌是一種上皮惡性腫瘤，通常出現在前列腺，是男性泌尿生殖系統最常見的惡性腫瘤。它主要影響65歲以上的個體，其進展緩慢，早期階段大多無症狀。然而，一旦出現轉移，病情會變得更為嚴重，使人虛弱，並給患者帶來沉重的疾病負擔。

僅在中國，2022年前列腺癌新發病例就達到12.79萬例，預計2026年將增加到14.78萬例，到2030年將進一步增加到17.06萬例，2026年至2030年的複合年增長率為3.7%。在全球範圍內，前列腺癌是最常見的癌症類型之一，2022年估計有149.72萬新發病例，預計到2026年將增加到168.86萬例，到2030年將增加到189.23萬例。

業 務

對於mCRPC，一線治療主要推薦內分泌藥物治療（如莫替司他）和化療。PD-1抑制劑等免疫治療方案，如派姆單抗，已獲批准用於MSI-H/dMMR腫瘤的mCRPC患者。然而，在mCRPC領域，對療效更好、能夠使更多患者受益的有效療法臨床需求仍未得到滿足。因此，需要緊急戰略。

競爭格局

根據弗若斯特沙利文的資料，目前尚無B7H3靶向免疫療法獲批用於治療癌症。在全球範圍內，有16種產品正處於不同的臨床開發階段，其中進展最快的候選藥物正在進行III期臨床試驗。在中國，目前有十種B7H3靶向產品正處於臨床開發階段，其中進展最快的產品處於II期。在全球範圍內，在所有B7H3靶向的候選產品中，IBB0979是目前唯一正在進行臨床試驗研究的抗體細胞因子。

競爭優勢

IBB0979是一種基於我們的AIC™平台開發的B7H3/IL-10抗體細胞因子，與IAE0972具有相同的協同機制及結構設計。在擴大我們產品在實體瘤中的適應症範圍方面，IBB0979提供的雙重靶向具有巨大治療潛力。

分子設計優勢

IBB0979採用一種新的癌症治療方法，即腫瘤相關抗原結合免疫檢查點的機制。

- B7H3在各種癌症中呈異常高表達，而在正常人體組織中則呈低水平表達。免疫組織化學分析的現有數據表明，B7H3在乳腺癌、腦癌、直腸癌、腎癌、肺癌及胰腺癌的腫瘤細胞及血管中呈高表達，而在正常組織及血管中則呈較低表達，這使其成為開發癌症治療的理想靶點。
- 作為免疫調節蛋白B7-CD28家族的一員，B7H3在腫瘤發展及免疫逃逸中發揮著至關重要的作用。其在腫瘤組織中的高表達通常與腫瘤生長、腫瘤區域浸潤淋巴細胞減少以及T細胞與NK細胞介導的抗腫瘤免疫抑制有關。現已證明B7H3與黑色素瘤、神經膠質瘤、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌及結腸癌等各種類癌症的發生及進展有關，並與這些腫瘤的不良預後有關。

業 務

- 雖然目前正在開發幾種B7H3靶向的藥物，但尚未獲得上市許可。正在開發的藥物類型包括單克隆抗體、雙抗體、抗體-藥物偶聯物（「ADC」）和嵌合抗原受體T細胞（「CAR-T」）療法。其中，DS-7300A（一種B7H3 ADC）是研究最廣泛的藥物，已經顯示出有希望的初步療效，有10個確認部分緩解，5個待確認部分緩解。

IBB0979的不對稱異源二聚體結構設計能有效解決重鏈錯配及成藥性問題。

- IBB0979在抗體端具有單價設計，而IL-10表現出天然存在的同源二聚體結構，提供天然的免疫細胞激活活性。
- 此外，IBB0979採用杵臼結構，有效解決了重鏈不匹配問題，從而增強了其在CMC方面的成藥性。
- IBB0979通過非對稱抗體細胞因子細胞系技術開發，表達量達到4g/L。通過一步親和層析，其純度達到約86%，最終收率約為60%，突出了其強大的商業可擴展性。

基於臨床前研究的安全性和有效性方面的優勢

- IBB0979在一系列腫瘤模型中顯示出完全的腫瘤緩解，達到0.3至1mg/kg的劑量。在食蟹猴中，表現出6mg/kg的耐受劑量，與其他B7H3靶向的藥物相比，顯著擴大了安全性和有效性窗口。
- 與IL-10細胞因子產品相比，IBB0979結構穩定，具有優越的靶向能力和更長的半衰期。食蟹猴對IBB0979的耐受劑量為6mg/kg，顯著高於IL-10細胞因子單獨耐受劑量10至20 µg/kg。這意味著治療窗口期至少顯著增加了300倍。

臨床試驗結果概要

晚期實體瘤患者I期臨床試驗

試驗設計。這是一項I期臨床試驗，旨在表徵IBB0979在局部晚期或轉移性實體惡性腫瘤患者中的安全性、耐受性和初步有效性。該試驗獲得了國家藥監局和FDA的IND批准。該試驗目前正在中國進行。該研究包括劑量遞增階段（Ia期），以確定IBB0979劑量遞增的MTD，以及劑量擴展階段（Ib期），以進一步確定IBB0979在Ia期劑量下的安全性和初始有效性。研究的每個階段包括：篩選期（受試者簽署知情同意書

業 務

後第一次給藥前28天)、治療期(第一次給藥直至任何終點事件發生)和隨訪期。對於劑量遞增階段，有八個給藥組，靜脈注射的劑量水平範圍為0.01mg/kg QW至10.0mg/kg QW。

試驗狀態。我們已於2023年7月在中國啟動患者入組，並計劃在2024年第四季度完成I期研究。

臨床發展計劃

我們正在中國和美國執行一項全面的臨床試驗開發計劃，針對我們的IBB0979的一系列癌症適應症。

快速進入市場戰略

- 2L ES SCLC

ES-SCLC是一種極具侵襲性的癌症，儘管最初對一線治療的緩解率很高，但疾病通常在短短6個月內就會進展。此外，對於復發性SCLC的治療選擇非常有限，這突出了對更有效的治療方法的迫切醫療需求，這些治療方法可以在二線治療之外提供持久的益處。

B7H3是一種有前景的研究途徑，這種蛋白在包括SCLC在內的各種癌症中過度表達，並且與預後不良有關。DS-7300是一種由人源化抗B7H3抗體和德魯德康組成的ADC，在一項涉及19例SCLC患者的正在進行的I/II期研究中顯示出巨大的潛力。初步結果顯示，ORR和DoR令人鼓舞。這些發現為DS-7300的臨床活性提供了有希望的證據。

在這一成功的基礎上，IBB0979，一種B7H3靶向和IL-10的抗體細胞因子，預期將進一步提高ORR，同時可能提供更高的安全性。為了評估IBB0979單獨治療晚期(≥2L) ES-SCLC患者的有效性，我們計劃在中國啟動一項II期試驗。第一位患者的入組預計將在2025年第一季度進行。

主要適應症

考慮到B7H3單克隆抗體(如enoblituzumab (MGA271))與B7H3靶向的ADC(如MGC018和DS-7300)的聯合療法已顯示出良好的初步療效，我們正在評估IBB0979對一些最常見的癌症類型(如mCRPC)的治療效果。

業 務

- 1L mCRPC

前列腺癌是全球男性第二大最常見的癌症，也是第六大癌症相關死亡原因。儘管雄激素剝奪治療對晚期前列腺癌有初步療效，但幾乎所有患者最終都會出現耐藥性，導致出現表明治療失敗的生化和臨床證據。這種狀態稱為去勢抵抗性前列腺癌（「**CRPC**」）。在過去的十年中，研究人員已經確定了多種類型的CRPC治療方法，包括化療、新型激素藥物、免疫和靶向治療。

B7H3是一種在許多前列腺癌中高表達的蛋白，影響抗腫瘤免疫反應調節，並與不良預後相關。MacroGenics的MGC018是一種B7H3靶向的單抗，目前正在進行針對mCRPC及ES-SCLC的II期研究。此外，DS7300a和MGC018(抗B7H3 ADC)在涉及mCRPC受試者的I期試驗中呈現出令人鼓舞的結果。B7H3靶向已成為治療mCRPC的一種創新治療方法。

IBB0979是一種結合B7H3和IL-10的抗體細胞因子，預期將成為進一步提高mCRPC預後的治療選擇。我們計劃於2025年第一季度在中國招募IBB0979與恩雜魯胺聯合療法的II期研究的第一位患者。

全球戰略

我們正在實施IBB0979臨床開發的全球戰略。在美國，我們已於2022年10月獲得IBB0979用於進行實體瘤I期及II期臨床試驗的IND批准。由於國家藥監局及FDA批准的臨床試驗設計相同，我們預期利用在中國收集的I期臨床數據在美國進行臨床開發。我們將自行或通過與第三方合作在美國進行臨床開發。截至最後實際可行日期，我們尚未在美國開始臨床試驗，亦未計劃在未來六個月內在美國開始試驗。

許可、權利和義務

IBB0979由我們開發，我們擁有開發和商業化這種候選藥物的全球權利。

與主管部門之間的重要溝通

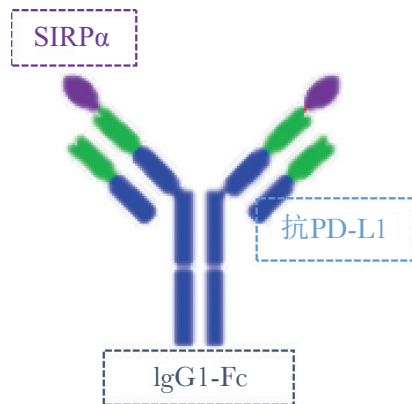
截至最後實際可行日期，我們尚未收到國家藥監局及FDA對於我們臨床開發計劃的任何擔憂或反對意見。

業 務

我們可能無法最終成功開發並銷售IBB0979

臨床階段產品IBB0966(PD-L1/SIRP α 抗體融合蛋白)

IBB0966是一種臨床階段的抗PD-L1抗體-SIRP α 雙功能融合蛋白，能同時刺激先天免疫及適應性免疫，實現強大的協同效應，並誘導持久的腫瘤特異性免疫反應。其設計目的是結合PD-L1並觸發PD-1/PD-L1信號通路的阻斷，使T細胞識別並殺死靶向癌症細胞，同時將SIRP α 傳遞到靶向TME，與CD47相互作用，阻斷巨噬細胞的「別吃我」信號，從而殺死腫瘤細胞。IBB0966的結構說明如下：



資料來源：公司數據

2021年3月17日，我們獲得國家藥監局的IND批准，對IBB0966進行I期及II期臨床試驗。我們已於2023年12月完成IBB0966作為晚期惡性腫瘤單一療法的I期研究，並預期於2024年第二季度進入II期臨床階段。

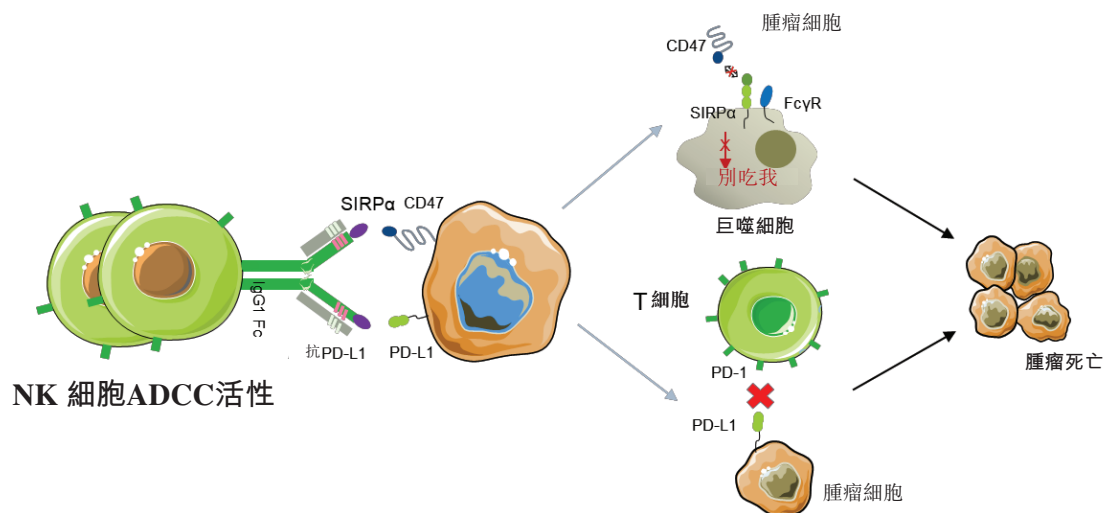
作用機理

SIRP α 是一種調節性膜蛋白，屬於SIRP家族。其與CD47相互作用，而CD47通常在腫瘤細胞上呈過度表達，並觸發一種稱為「別吃我」的信號通路。這種相互作用對先天免疫細胞的功能產生負面調節。具體而言，SIRP α 在巨噬細胞膜上橫向擴散，並積累吞噬細胞的突觸以結合CD47並發出「自己」信號，從而抑制巨噬細胞進行吞噬作用中的細胞骨架密集過程。因此，阻斷SIRP α 與CD47的結合將激活針對CD47高表達腫瘤細胞的巨噬細胞介導破壞，並呈遞腫瘤抗原以激活適應性免疫系統。

業 務

PD-1/PD-L1 通路指腫瘤細胞響應內源性免疫抗腫瘤活性而表現出的適應性免疫抵抗機制。PD-1 在激活過程中被所有 T 細胞表達，其在持續接觸抗原期間通常表現出高且持續的表達水平。其配體 PD-L1 在腫瘤細胞上表現出廣泛的表達。其參與信號可以阻止免疫系統攻擊腫瘤細胞。阻斷 PD-1/PD-L1 通路的抑制劑可以防止癌症逃避免疫系統攻擊。

IBC0966 是一種同時靶向 PD-L1 及 CD47 的雙功能抗體。其採用對稱的 mAb-Trap 2+2 分子結構，因此可以避免輕鏈與重鏈之間的潛在錯配，而這可以提高表達及提純率，因此適合工業化大規模生產。IBC0966 的 SIRP α 基團完全不與人紅細胞結合，這使我們能夠通過 ADCC 和 ADCP 活性採用具有增強抗腫瘤活性的 IgG1 結構。IBC0966 的低全身性血液毒性也有助於抗 PD-L1 基團，其以 SIRP α 對其靶向 CD47 的 45 倍親和力與 PD-1 結合。通過這種設計，IBC0966 能夠阻斷「別吃我」信號及 PD-1/PD-L1 通路，從而同時刺激先天免疫及適應性免疫，並增強對腫瘤細胞的抗腫瘤活性。



資料來源：弗若斯特沙利文分析

市場機遇

我們計劃進行 IBC0966 用於治療 NHL 的 II 期臨床試驗。

NHL

淋巴瘤為一類影響淋巴細胞（免疫系統的細胞）的血液癌。淋巴瘤主要有兩類：霍奇金淋巴瘤及 NHL。非霍奇金淋巴瘤約佔所有淋巴瘤病例的 90%，包括各種亞型。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，於2022年，全球新增NHL病例達致約56.94萬例。預計於2026年將增至約62.42萬例，及於2030年將增至68.20萬例。於2022年，中國NHL的發病率約為9.76萬例。預計於2026年將增至約10.73萬例，及於2030年將增至11.70萬例。

NHL治療方案(如放射治療、化療、干細胞移植及生物製品)，可能因耐藥性而失去有效性，導致發展為復發性／難治性NHL，這在有限的治療方案下帶來了巨大挑戰。在復發性／難治性B細胞NHL的情況下，通常推薦CD20靶向治療，但該方案的療效有限，且容易出現耐藥性及輸液相關反應。儘管已就復發性／難治性T細胞NHL開發了新的免疫療法(如PD-1/PD-L1抑制劑)及靶向療法(如布倫妥昔單抗)，但化療仍然為主要的治療方案，因而對更特定的治療方案有高需求。同樣，PD-1抑制劑(辛蒂利單抗)已經過試驗可用於復發性／難治性NKTCL，但其7.1%的完全緩解率表明療效有限。因此，亟需引入新的治療方案來滿足復發性／難治性NHL的醫療需求。例如，採用新方案靶向SIRP α 可能成為T細胞NHL的治療解決方案，通過增強先天免疫及通過激活的巨噬細胞促進T細胞反應來解決目前未令人滿意的治療效果。

競爭優勢

IBC0966是全球首個獲准進入臨床階段的PD-L1/SIRP α 雙靶點mAb-Trap分子。其能夠實現兩個靶點的差異結合，並避免與紅細胞結合，因此與其他CD47靶向療法相比，其安全性更佳。其靶向兩種具有協同作用機理的信號通路，從而激活先天免疫及適應性免疫。基於卓越的安全性、功效及質量可控性，IBC0966目前正在進行I期臨床試驗，並已證明其初步具備安全性及功效。IBC0966具有在臨床實踐中成為一種更安全、更有效分子的潛力，可解決目前實體瘤及血液系統腫瘤的耐藥性及無效性問題。

在分子設計方面，IBC0966採用對稱mAb-Trap雙靶分子結構，避免了輕鏈及重鏈之間的錯配，具有高表達及高提純率，適合工業化大規模生產。此外，對SIRP α 結構進行生物工程改造，使某些氨基酸發生突變，以進一步優化產品質量及分子穩定性。

IBC0966表現出對PD-L1的高結合親和力，因此安全性更佳。IBC0966不與人紅細胞結合，因此不會引起紅細胞凝集或T細胞凋亡。研究表明，PD-L1結合端與CD47結合端之間的親和力相差45倍，使抗PDL1抗體基團能夠進一步將IBC0966分子靶向TME，降低全身性細胞毒性的血液毒性，並提供良好的安全性。臨床前數據顯示，食蟹猴對IBC0966的耐受性良好，單次劑量的最大耐受劑量為50mg/kg，重複劑量為5mg/kg。

業 務

此外，IBC0966可阻斷CD47及PD-L1-PD-1信號傳導，激活巨噬細胞及CD8+ T細胞，從而激活腫瘤特異性T細胞。其採用藥效更強的IgG1同種型作為ADCC和ADCP，介導殺死CD47/PD-L1陽性腫瘤細胞，並防止由於單靶脫落而導致的腫瘤逃逸。腫瘤細胞死亡釋放出大量腫瘤相關抗原，後者由抗原呈遞細胞呈遞給適應性免疫系統，使TME從「冷」腫瘤變為「熱」腫瘤，並激活免疫系統更有效地殺死腫瘤細胞。IBC0966可達到91%的體內腫瘤生長抑制率，明顯優於抗PD-L1 mAb及其聯合療法。

臨床試驗結果概要

晚期惡性腫瘤患者的I期臨床試驗

試驗設計。這是一項I期開放性研究，旨在評估IBC0966對標準治療失敗的晚期惡性腫瘤患者的安全性、耐受性、PK、免疫原性和初步療效。研究包括兩個階段：劑量遞增階段(Ia)及劑量擴展階段(Ib)。每個治療週期定義為四週。DLT評估期定義為靜脈注射第一劑IBC0966(第1週期)後28天。在DLT評估期間，IBC0966每週靜脈注射一次(「QW」)，劑量為0.025mg/kg、0.05mg/kg和0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg，及Q2W劑量為0.8mg/kg、1.6mg/kg和3.2mg/kg。每八週進行一次腫瘤評估(即第3、5、7週期給藥之前)。已入組的患者如果未經歷過DLT或其他不可接受的毒性而需要永久停用研究產品，則可繼續治療，直至疾病進展、開始替代抗癌治療、失訪、撤回知情同意、死亡或研究結束。

該試驗Ia/Ib期研究的主要目標為安全性和RP2D。次要目標包括評估PK組合、免疫原性和初步療效。次要目標包括PFS、OS、DCR、安全性和免疫原性。

試驗狀態。我們已於2023年12月完成I期研究。

安全性。在入組I期研究的21名受試者中，全面出現不良事件，其中大多數為1至2級。在21名受試者中，僅有12名受試者出現3至4級不良事件，乃主要與血小板計數減少有關(9/12)。其他受試者出現疲勞(1/12)、腹脹(1/12)、肺炎(1/12)、淋巴細胞計數減少(1/12)及低鉀血症(1/12)。

業 務

療效。截至截止日期(2023年9月5日)，15名受試者可進行療效分析評估。可評估受試者被定義為至少進行過一次基線後腫瘤評估的受試者。在15名可評估受試者中，一名患有肺癌的受試者達到了PR及六名受試者(一名患有乳腺癌，一名患有霍奇金淋巴瘤，一名患有黑色素瘤，一名患有卵巢癌及兩名患有肺癌)達到了SD。DCR為46.7%。

下表顯示達到最佳PR及SD患者的既往治療詳情。

組別	患者	既往治療	療效
0.05mg/kg	非霍奇金淋巴瘤	對硫酸長春花鹼聯合表柔比星和天冬酰胺酶和強的松+甲氨蝶呤+甲氨蝶呤和6-硫鳥嘌呤+長春新鹼聯合柔紅霉素、強的松和L-天冬酰胺酶(VDPL)+胞嘧啶聯合胞嘧啶阿糖胞苷和6-硫代鳥嘌呤(CTA)+甲氨蝶呤硫鳥嘌呤和6-硫鳥嘌呤+複方斑蝥膠囊具有耐藥性	經過IBC0966給藥兩個週期後的首次評估時達到SD
0.4mg/kg	霍奇金淋巴瘤	對表柔比星聯合博來霉素和達卡巴嗪(ABVD)+替雷利珠單抗+信迪利單抗具有耐藥性	經過IBC0966給藥兩個週期後的首次評估時達到SD
1.6mg/kg	黑色素瘤	對多西紫杉醇和卡鉑+多西紫杉醇和順鉑+多西紫杉醇+多西紫杉醇和順鉑+特瑞普利單抗具有耐藥性	經過IBC0966給藥兩個週期後達到SD
1.6mg/kg	卵巢癌	對多西他賽和卡鉑+多西他賽和順鉑+多西他賽+依託泊苷和環磷酰胺+吉西他濱和順鉑+奧拉帕利+尼拉帕利+貝伐珠單抗和紫杉醇+貝伐珠單抗和多柔比星+貝伐珠單抗和白蛋白結合型紫杉醇+貝伐珠單抗+貝伐珠單抗以及尼拉帕利+尼拉帕利具有耐藥性	經過IBC0966給藥兩個週期後達到SD
1.6mg/kg	肺癌	對奈達鉑和白蛋白結合型紫杉醇以及卡瑞利珠單抗+ BC3402具有耐藥性	經過IBC0966給藥一個週期後達到SD
3.2mg/kg	肺癌	對培美曲塞和卡鉑聯合療法、克唑替尼及臨床試驗產品具有耐藥性	經過IBC0966給藥後兩個週期後達到PR

業 務

組別	患者	既往治療	療效
3.2mg/kg	卵巢癌	對紫杉醇和卡鉑聯合療法、繼發性和轉移性腫瘤的放療、奧拉帕利、氟唑帕利和貝伐珠單抗和替利珠單抗聯合療法具有耐藥性	經過IBC0966給藥後兩個週期後達到SD

結論。IBC0966在患有晚期或轉移性腫瘤的受試者中表現出良好的安全性，初步療效結果顯示，IBC0966單一療法在多種前線療法失敗的患者中具有令人鼓舞的抗腫瘤活性。

臨床開發計劃

我們將戰略性地進行II期臨床試驗，爭取IBC0966有條件地獲得批准，用於治療復發性／難治性非霍奇金淋巴瘤（「NHL」）。我們相信，這些戰略選擇將加快IBC0966的監管審批流程和商業上市。

- 復發性／難治性NHL

復發性／難治性NHL持續構成一項重大臨床挑戰。雖然自體幹細胞移植可以治癒部分患者，但後續治療的ORR並不理想，患者面臨的選擇往往有限。CAR-T療法儘管可能對部分患者長期有益，但其影響仍然受到毒性、成本、可及性和復發等因素的限制。儘管檢查點抑制劑在復發性／難治性霍奇金淋巴瘤中顯示出令人印象深刻的活性，但在NHL中的結果卻令人失望。中位ORR約為20%，除原發性縱膈B細胞淋巴瘤外，罕見完全或持久反應。

在抗CD47 Magrolimab的II期研究中，復發性／難治性NHL（包括彌漫性大B淋巴瘤（「DLBCL」）或濾泡性淋巴瘤）患者接受了magrolimab（抗-CD47抗體）與利妥昔單抗（抗-CD20抗體）聯合用藥，以評估安全性和療效。在所有患者中，觀察到DLBCL患者及濾泡性淋巴瘤患者的客觀緩解和完全緩解率令人鼓舞。因此，magrolimab聯合利妥昔單抗療法似乎是安全的，並能誘導患者出現持久的完全緩解。

IBC0966是一種阻斷CD47/SIRP α 和PD-1/PD-L1信號通路的雙功能抗體融合蛋白，預期將提供更好的臨床效益。我們的計劃是在2024年第二季度啟動II期試驗，並評估IBC0966聯合療法治療復發性／難治性NHL的療效和安全性。

業 務

許可、權利及義務

我們已從宜明昂科生物製藥(上海)股份有限公司獲得在大中華區(包括中國內地、香港、澳門和台灣地區)開發、生產及商業化IBC0966的獨家權利，以及獲得IBC0966海外權利中7.5%的權益。有關詳細資料，請參閱本節「合作安排」就IBC0966的開發與宜明昂科達成的合作協議。

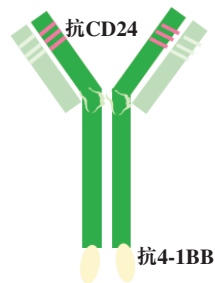
與主管部門之間的重要溝通

截至最後實際可行日期，我們尚未收到國家藥監局對於我們臨床開發計劃的任何擔憂或反對意見。

我們可能無法最終成功開發並銷售IBC0966

臨床階段產品IBD0333 (4-1BB/CD24 BsAb)

IBD0333是一種處於臨床階段、4-1BB及CD24 bsAb，可同時刺激先天性及適應性免疫，以實現強大的協同作用，並降低肝毒性。其設計目的是與4-1BB(一種由CD8+ T細胞以及DC細胞、單核細胞、B細胞、肥大細胞、NK細胞及嗜中性粒細胞表達的強效免疫細胞激活劑)以及CD24(一種在CD24-Siglec-10軸的腫瘤逃逸中起關鍵作用的靶點，因此在許多癌症類型中高度表達)結合。IBD0333的結構說明如下圖：



資料來源：弗若斯特沙利文分析

我們已分別於2023年6月2日及2023年7月10日獲得FDA及國家藥監局的IND批准。我們已於2024年3月在中國啟動I期臨床試驗，以評估其在局部晚期／轉移性實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學特徵及初步療效。我們預計於2025年第三季度完成I期研究。

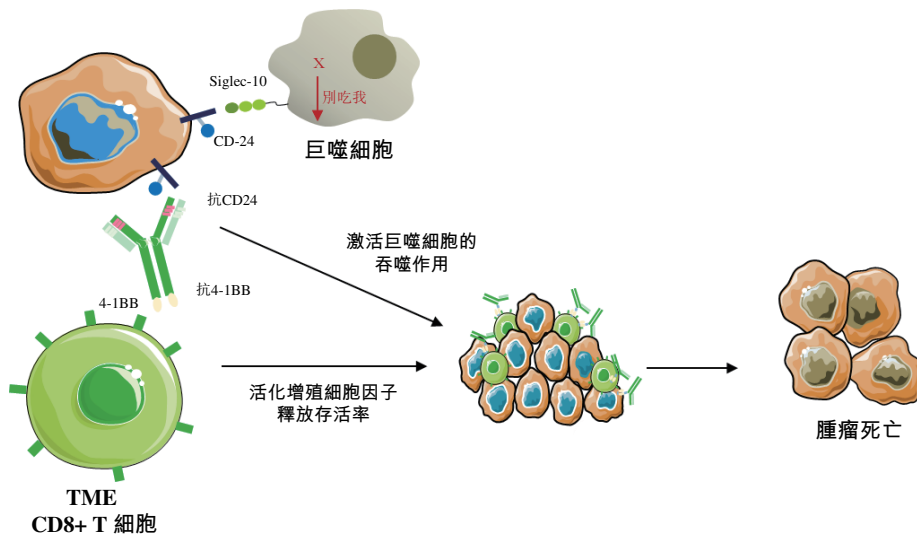
業 務

作用機制

4-1BB是免疫細胞的共刺激分子。其在活化的CD8+ T細胞上表達，並與天然配體4-1BBL形成六元複合物以刺激T細胞增殖及活化。4-1BB亦在NK細胞上表達，增強NK細胞的ADCC作用，促進活化NK細胞的增殖，最終導致腫瘤細胞凋亡。此外，4-1BB也在DC細胞、單核細胞、B細胞、肥大細胞和嗜中性粒細胞上呈高表達，可在所有這些細胞類型中觸發激活信號。然而，4-1BB單克隆抗體具有肝毒性，需要TAA靶向以更安全地激活免疫微環境中的免疫細胞。

CD24是一種高度糖基化的蛋白，具有通過糖基－磷脂酰肌醇錨連接質膜的小蛋白核心。CD24主要由免疫細胞表達，但通常在人類腫瘤中過度表達。在癌症中，CD24是細胞遷移、侵襲和增殖的調節劑。其表達與不良預後有關，並被用作癌症幹細胞標記。CD24可以通過與腫瘤相關的巨噬細胞上的抑制性受體Siglec-10相互作用來促進免疫逃逸。

IBD0333是一種4-1BB/CD24 bsAb。其採用將抗CD24以及抗4-1BB部分分別連接至IgG4抗體骨架兩條重鏈的Fab區域及Fc區域的對稱結構。抗CD24部分識別靶腫瘤上表達的CD24，並將抗4-1BB末端富集到TME中。因此，IBD0333可特異性激活腫瘤組織中的免疫系統並降低4-1BB的全身毒性。



資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

競爭優勢

目前，市場上並無靶向4-1BB信號通路的藥物，但有多種藥物正在臨床開發中，包括靶向4-1BB的mAb、bsAb及CAR-T免疫療法。其中，Urelumab (BMS-663513)和Utomilumab (PF-05082566)是取得相對較快進展的兩種4-1BB激動劑mAb。然而，這兩種藥物都有一定的局限性。換言之，觀察到Urelumab具有劑量限制性肝毒性，且在安全劑量下療效可能非常有限。Utomilumab在較高劑量下相較Urelumab表現出更好的安全性和耐受性，但其療效有限，在實體瘤患者中的整體ORR僅為3.8%。

除了將IBD0333專門富集到TME中以降低肝毒性外，IBD0333具有其他獨特的結構設計，可能使其實現卓越的安全性和療效：

1. **獨特的抗4-1BB抗體設計。**4-1BB信號通路通過與4-1BB結合並形成4-1BB三聚體而被激活。IBD0333中的抗4-1BB抗體是一種靶向獨特表位的激動劑抗體，因此在缺乏TAA時，抗4-1BB抗體無法刺激4-1BB三聚體的形成。該結構將降低4-1BB對正常體細胞（尤其是肝細胞）的毒性。
2. **CD24的雙重作用。**當與CD24過度表達的腫瘤細胞結合時，IBD0333的抗CD24抗體可將抗4-1BB抗體富集至靶點，以誘導抗4-1BB抗體之間的交聯作用。交聯作用將使抗4-1BB抗體識別4-1BB並形成4-1BB三聚體以激活T細胞及其他免疫細胞，殺死腫瘤細胞。

腫瘤細胞上表達的CD24通過與巨噬細胞上表達的Siglec-10相互作用，觸發「別吃我」信號，促進腫瘤細胞免疫逃逸。通過靶向CD24，IBD0333的抗CD24抗體阻斷CD24/Siglec-10的信號通路，使巨噬細胞能夠識別並殺死腫瘤細胞。

3. **優選IgG4抗體骨架。**IBD0333是一種基於IgG4的bsAb。一般而言，IgG4以其較低的親和力與其受體結合（FcγRI除外），其是Fc介導的效應功能的不良誘導物。儘管抗4-1BB抗體的存在可在一定程度上阻斷Fc區域與其受體的相互作用，但抗體的Fc區域仍可與其靶點結合以系統性地激活攜帶其受體的免疫細胞。通過採用IgG4作為其骨架抗體，IBD0333進一步降低了4-1BB的安全風險。

利用抗CD24部分和抗4-1BB部分之間的協同作用，IBD0333經設計特異性地觸發免疫細胞的激活，尤其是靶向腫瘤組織TME中的CD8+ T細胞，這或會提高安全性和療效。

業 務

臨床試驗結果概要

局部晚期／轉移性實體瘤或非霍奇金淋巴瘤患者的I期臨床試驗

試驗設計。該研究為一項開放性標籤、劑量遞增及拓展性的I期臨床研究，旨在評估IBD0333靜脈注射對局部晚期／轉移性實體瘤或非霍奇金淋巴瘤受試者的安全性、耐受性、PK特性、免疫原性及初步療效，分為劑量遞增及劑量擴展兩個階段。劑量遞增使用加速滴定結合「3+3」設計進行研究，起始劑量為0.05mg/kg。劑量擴展擬招募六名患有局部晚期／轉移性實體瘤或非霍奇金淋巴瘤的受試者，該等受試者標準治療失敗或無標準治療可用或標準治療不適用。

該研究的主要終點為DLT、MTD、RP2D及AE。次要終點包括PK特性、ADA評估、ORR、DoR、PFS及OS。

試驗狀態。我們已於2023年6月2日獲得FDA的IND批准，並於2023年7月10日獲得國家藥監局的IND批准。我們已於2024年3月在中國啟動I期臨床試驗。截至最後實際可行日期，我們尚未在美國開始臨床試驗，亦未計劃在未來六個月內在美國開始試驗。

臨床開發計劃

我們正在中國及美國執行針對IBD0333用於一系列癌症適應症的快速上市臨床開發策略。我們計劃就治療多種前線療法失敗的患者幾乎沒有或完全沒有有效治療方案的癌症適應症(包括卵巢癌(「OC」))進行IBD0333的II期臨床試驗。我們認為，該戰略選擇將有助於加快IBD0333的監管審批流程及商業化上市。

- $\geq 2L$ OC

OC治癒率低，在女性癌症死亡率中排名第五。約75%的新診斷患者被發現處於疾病的晚期階段，這部分解釋了這種癌症的高死亡率。即使採用結合化療和減瘤手術的積極治療，晚期疾病的五年生存率仍低於30%。

業 務

由於免疫檢查點抑制劑(ICI)在多種癌症中顯示出顯著的成功，免疫療法已成為一種有前景的新選擇。然而，與其他免疫反應性癌症不同，在使用抗PD-1/PD-L1及抗CTLA-4治療的各種臨床試驗中，OC對免疫療法的緩解率僅為10%至20%。該等不良結果凸顯了對新型免疫治療策略的需求。

對卵巢癌患者的4-1BB+T細胞亞群的研究表明，該細胞亞群分佈於三個不同位置：TME、腹水及外周血。4-1BB+T細胞在外周血中含量較低，但主要存在於腹水中，甚至更多見於腫瘤內。此外，一名OC患者在GEN1046 (PD-L1/4-1BB)的I期臨床試驗中達到PR。此外，一項研究顯示，在使用靶向CD24的單克隆抗體治療後，A2780和HO-8910 PM OC細胞系的細胞凋亡率顯著上升。

我們於2024年3月在中國啟動IBD0333用於治療晚期惡性實體瘤的I期試驗，並預期於2025年第三季度完成該試驗。基於上述科學發現及臨床數據，我們擬於2025年第三季度開始II期試驗，以評估IBD0333作為單一療法治療OC患者的效果。

許可、權利及義務

IBD0333由我們開發，且我們保留開發及商業化該候選藥物的全球權利。

與主管部門之間的重要溝通

截至最後實際可行日期，我們尚未收到國家藥監局及FDA對於我們臨床開發計劃的任何擔憂或反對意見。

我們可能無法最終成功開發並銷售IBD0333。

處於IND申請階段的管線產品

除我們的臨床階段候選藥物外，我們在開發一些已處於IND申請階段且我們認為商業可行性高的候選藥物。截至最後實際可行日期，我們正在使用體外及體內實驗室動物測試技術，在各種臨床前研究中評估我們三種已申請IND／已處於IND申請階段的候選藥物的藥代動力學及毒代動力學，且該等候選藥物在我們的臨床前研究中顯示出令人鼓舞的初步效果。

IAN0982: IAN0982是一種基於我們的AIM™平台自主研发的多特异性先天效應激活劑。我們正在開發IAN0982作為單一療法或與其他療法(包括化學治療及免疫療法)聯合用於治療晚期實體瘤。預計我們將於2024年第二季度向國家藥監局及FDA提交IAN0982的IND申請。我們保留開發並商業化IAN0982的全球權利。

業 務

ISH0988: ISH0988是一種基於我們的AIC™平台自主研發的抗炎及組織保護性雙功能融合蛋白。我們正在將ISH0988開發為治療炎症性腸病（「**IBD**」）的單一療法。預計我們將於2024年第二季度向國家藥監局及FDA提交ISH0988的IND申請。我們保留開發並商業化ISH0988的全球權利。

ISH0613: ISH0613是一種基於我們的AIC™平台自主研發的同時抑制B細胞活化和IFN α 分泌的雙功能抗體融合蛋白。我們正在將ISH0613開發為治療SLE的單一療法。預計我們將於2024年第二季度向國家藥監局及FDA提交ISH0613的IND申請。我們保留開發並商業化ISH0613的全球權利。

合作安排

於2019年，憑藉我們的平台能力及管線進展，我們計劃進一步深入研發領域，尤其專注於同時激活先天性及適應性免疫系統。我們對雙靶向PD-L1和CD47的協同潛力進行了初步研究，結果顯示我們的探索之路大有可為。了解到宜明昂科生物醫藥技術（上海）股份有限公司（「**宜明昂科**」）在CD47配體SIRP的差異化研究方面中取得了一定進展，我們被其候選藥物IBC0966所深深吸引。該PD-L1/SIRP α 雙功能融合蛋白與我們設想的分子設計相符。著眼於實現一個更明確的藥物特徵，並利用IBC0966與我們其他管線藥物的潛在協同效益，我們開始與宜明昂科合作。

就IBC0966的開發與宜明昂科達成的合作協議

我們於2019年10月就IBC0966的技術轉讓、開發、製造及商業化與宜明昂科訂立合作協議（「**IBC0966協議**」）。宜明昂科是一家主要從事免疫腫瘤療法開發的生物技術公司，是我們的獨立第三方。有關IBC0966的詳情，請參閱本節「— 候選藥物 — 臨床階段產品IBC0966（PD-L1/SIRP α 抗體融合蛋白）」。

根據IBC0966協議，宜明昂科向我們轉讓(i)其在中國內地、香港、澳門及台灣地區（「**授權區域**」）與IBC0966有關的所有權利及權益，包括但不限於開發、生產、監管備案及商業化權利及權益；(ii)在授權區域內註冊的所有相關專利（如適用）；(iii)與IBC0966開發相關的所有技術數據及分析方法。因此，宜明昂科已將其在中國內地有關IBC0966的發明專利（專利號：CN111278865B）轉讓予我們，該發明專利涵蓋了IBC0966的所有關鍵特徵，且我們已完成該轉讓的行政登記。該專利已於2018年10月24日提交專利申請且專利將於2038年10月24日到期。

業 務

我們有權在授權區域享有IBC0966的所有權利及權益，並繼續開發IBC0966，包括（其中包括）在授權區域進行IBC0966的臨床前及臨床研究、註冊申請、製造及商業化，費用由我們承擔，而宜明昂科則保留在授權區域以外區域開發、註冊及商業化IBC0966的權利。我們並無與宜明昂科分攤任何研發開支。我們將協助宜明昂科向監管機構提交有關IBC0966在授權區域以外區域的IND及NDA申請。具體而言，我們將向宜明昂科提供在授權區域與IBC0966有關的臨床試驗材料以及與化學、製造及控制以及臨床前研究有關的申請材料。作為我們為宜明昂科在授權區域以外區域進行有關IBC0966的IND及NDA申請將作出的上述努力及協助的回報，經雙方商業協定，我們將有權在授權區域以外區域享有IBC0966的7.5%權益。此外，倘宜明昂科將其於授權區域以外區域的IBC0966權利轉讓或授出許可予第三方，則我們有權從宜明昂科由此所得的收益中獲得7.5%的分成。

為換取我們的權利，我們須分期支付人民幣20.0百萬元的轉讓費。截至最後實際可行日期，宜明昂科已向我們正式轉讓IBC0966的權益以及相關文件及材料，且我們已向宜明昂科支付人民幣10.0百萬元的轉讓費。剩餘人民幣10.0百萬元將於我們自國家藥監局取得IBC0966營銷許可後支付。此外，宜明昂科有權根據IBC0966於授權區域的年度淨銷售額獲得低個位數百分比的特許權使用費，直至IBC0966首次上市後第十年或IBC0966分子序列專利到期（以較早者為準）為止。截至最後實際可行日期，我們並未向宜明昂科支付或欠付任何特許權使用費。

IBC0966協議自簽立之日起直至協議終止之日止有效。倘一方違反本協議項下的義務，且於非違約方發出30天書面通知後仍未採取整改措施，則另一方可終止IBC0966協議。倘IBC0966因成藥性相關原因而未能獲得IND批准或達到臨床終點，則IBC0966協議亦可於雙方同意後終止。此外，倘發生導致IBC0966失敗的若干安全問題，我們有權於IBC0966協議終止後獲得50%的付款返還，而宜明昂科則有權收回IBC0966的轉讓權利及權益。本協議的終止並不免除任何一方在終止前在本協議項下已產生的任何義務或責任，亦不妨礙任何一方主張其根據本協議或在法律上可能享有的任何權利及補救措施。

除IBC0966協議項下的權利及義務外，我們向宜明昂科採購有限數量的原材料（即細胞培養基）。除上述者外，本集團與宜明昂科、彼等各自的主要股東、董事或高級管理層或彼等各自的任何聯繫人之間於過往或現時並無關係或交易（包括家族、業務、僱傭、信託、融資或其他）。

業 務

研發

我們持續投入研發資源，為長期增長鋪平道路。我們認為，通過自主研發和外部合作實現產品管線多元化及擴張，對我們的長期競爭力及成功至關重要。於2022年及2023年，我們的研發開支分別為人民幣53.2百萬元及人民幣43.0百萬元。

我們完全一體化的生物治療平台涵蓋所有關鍵的生物藥物開發功能，使我們能夠在開發過程的早期識別並解決潛在臨床及製造問題，從而使我們能夠將精力投向最有可能成為具備臨床活性、成本效益及商業可行性的藥物的生物製劑。我們的平台涵蓋從早期階段的需求識別、核心技術開發、臨床試驗管理及產品註冊到產品製造和營銷等各階段。我們認為，我們的綜合能力使我們能夠靈活制定創新、註冊、商業化和產品優化策略，引領我們應對快速變化的市場需求，使我們能夠提高管線可行性，並以更低的成本加快產品開發週期。

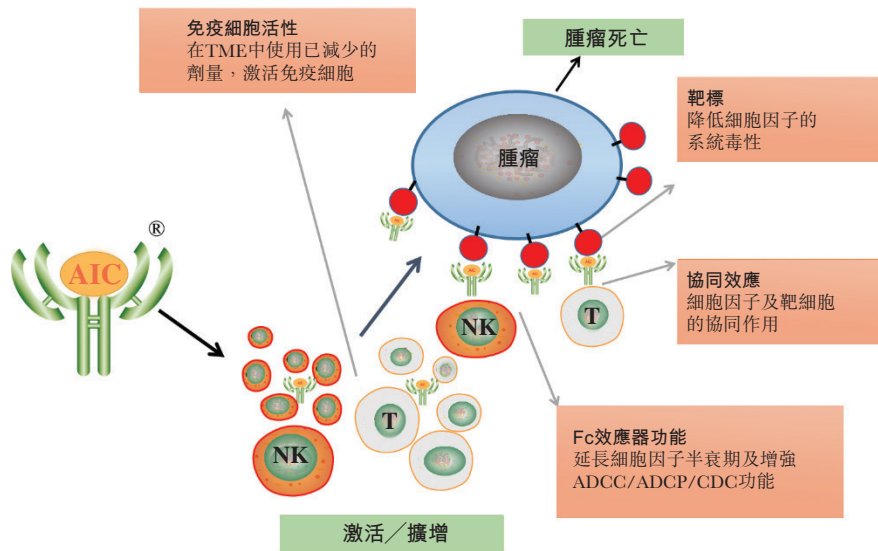
研發平台

我們已打造出完全一體化的平台，使我們能夠進行免疫學及腫瘤學領域的深入研發。我們的核心平台包括AIC™平台、AEA™平台及AIM™平台。我們的平台實現了無縫整合，以支持抗體篩選、功能評估、體內臨床前研究和生物標誌物鑑定等主要藥物開發功能。我們擁有獨立完成從藥物發現到臨床前研究再到臨床開發及NDA/BLA申請等整個藥物開發過程的專業知識及能力。

強化抗體細胞因子平台AIC™

我們的AIC™平台在抗體細胞因子開發領域，包括細胞因子選擇及優化、抗體選擇及工程、結構設計及工程以及細胞系定製生產等多個方面，均處於顯著地位。該平台是綜合性的研究引擎，不僅包括完整的免疫球蛋白(IgG)抗體及細胞因子庫，還包括功能性抗體片段及其他類型的免疫系統調節劑，可生成從抗體細胞因子到雙功能融合蛋白的各種產品。AIC™平台設計的產品可能不僅包括直接激活先天性和適應性免疫的免疫刺激劑，還包括能降低免疫系統過度活躍的免疫抑制劑。因此，AIC™平台使我們能夠豐富我們治療癌症及病毒感染的候選產品管線，亦能夠豐富治療自身免疫性疾病及針對細胞因子風暴的緊急護理的候選產品管線。我們基於AIC™平台開發出了用於癌症免疫療法的臨床項目IAP0971、IAE0972及IBB0979以及用於治療自身免疫性疾病的臨床前項目ISH0988及ISH0613。

業 務



資料來源：公司數據

我們的AIC™平台已成功解決抗體細胞因子開發的技術難題。這些困難包括抗體與細胞因子選擇及優化，以及最終的藥物生產。

- 抗體／細胞因子選擇。由於空間結構不同，不同類型細胞因子在與靶向不同抗原的抗體融合之時表現出很大的不同。
- 結構設計。所選抗體與細胞因子之間的劑量比及活性需要達到平衡，才能實現所期望的作用機制（「MoA」）和協同效應。
- 製造能力。由於抗體細胞因子分子的結構複雜，特別是考慮到細胞因子容易降解的特性，開發及製造抗體細胞因子分子具有挑戰性。

AIC™平台的核心能力包括基於MoA的抗體－細胞因子選擇、生物學定向結構設計及蛋白質工程以及細胞系定製生產。

- 基於MoA的抗體－細胞因子選擇是實現抗體與細胞因子之間所期望的協同效應的基礎。例如，依據相同T/NK細胞上的共同作用靶標選擇用於開發IAP0971的抗PD-1抗體及IL-15細胞因子，可產生巨大的順式協同作用。選擇抗EGFR抗體聯合IL-10的依據是其可產生潛在接合器效應。具體而言，IAE0972可以通過IL-10與CD8+ T細胞接合，同時通過EGFR抗體基團靶向腫瘤細胞。

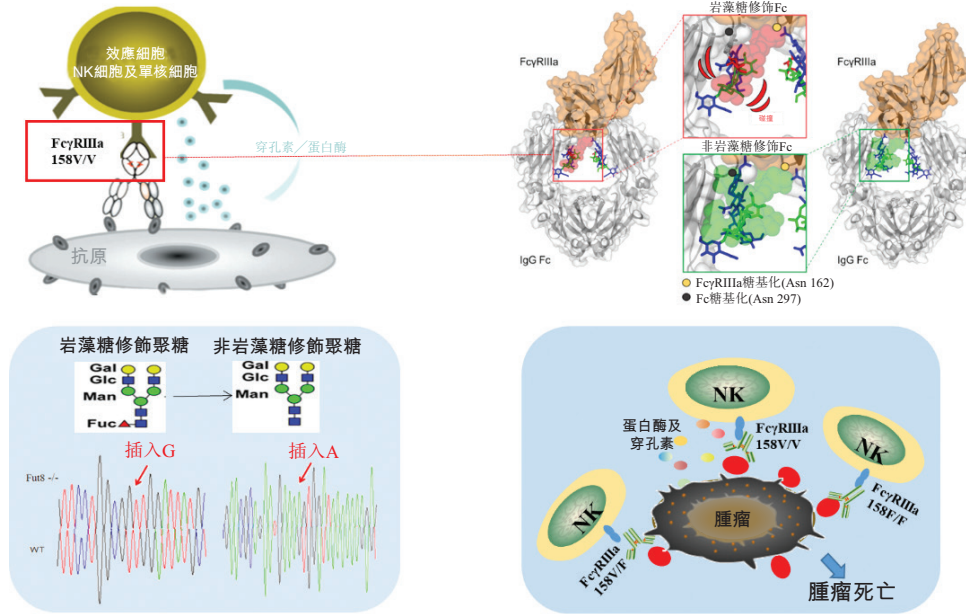
業 務

- 結構設計及蛋白質工程模塊使我們能夠對產品進行結構設計及修改，以提高安全性和功效，同時降低製造成本並提高產品質量的可管理性。我們能夠通過AIC™平台進行的結構修飾包括抗體及細胞因子工程、去糖基化、連接基／間隔區設計及優化以及三級結構改造。特別是，通過AIC™平台開發的IAP0971採用IL-15/IL-15R α 自然配對，使二聚作用更有效，並消除IL-15同源二聚體及半抗體片段的形成。此外，在抗PD-1抗體的Fc區域引入杵臼結構，可減少兩種不同重鏈的錯配。這些結構設計可提高IAP0971的生產率。此外，還通過將IL-15/IL-15R α 異源二聚體部分嵌入抗PD-1抗體「鉸鏈」區對IAP0971進行修飾。我們是首家設計並開發這一結構的公司。這種結構可以通過在抗體中「隱藏」大部分細胞因子來提高細胞因子的穩定性，從而保護其免受蛋白酶的水解，並通過向細胞因子引入空間位阻來平衡細胞因子與抗體的活性，同時保留細胞因子與其受體結合的特異性和親和力，並使其能夠介導免疫反應。
- 細胞系定製生產是我們AIC™平台執行的另一項重要功能。我們為產生抗體細胞因子及其他雙功能融合蛋白所構建的細胞系經過多輪代謝及生長優化後才獲得，具有高表達能力及優異的提純率。根據弗若斯特沙利文的資料，這一細胞系配以獨特的細胞因子特異性密碼子優化、具有優化表達盒的穩定表達載體以及我們的高通量篩選系統，能夠達到4g/L的表達水平及86%的一步親和層析純度，在國內外競爭對手中處於頂尖水平。

ADCC增強抗體平台AEA™

我們的AEA™平台是一種生物工程改造的中國倉鼠卵巢（「CHO」）細胞系，其中的FUT8片段被敲除，以產生具有增強型ADCC及更高抗腫瘤活性的抗體。通過這種生物工程改造，CHO細胞系將不能催化岩藻糖殘基從其供體轉移到其靶標，因此不能產生任何攜帶岩藻糖的抗體。由於經證明Fc區域缺失核心岩藻糖會增加Fc區域與其免疫效應細胞上存在的受體Fc γ RIIIa的結合親和力，因此，預期將通過更好地激活免疫效應細胞來增強岩藻糖陰性抗體的ADCC活性。因此，AEA™平台預期將產生不含任何岩藻糖的抗體，可快速、穩定、徹底地增強抗體的ADCC，並簡化產品的質量控制。因此，AEA™平台使我們能夠將生物製劑的任何抗體或抗體部分（包含Fc區域）設計成ADCC增強型產品，以增強免疫效應細胞活性。

業 務



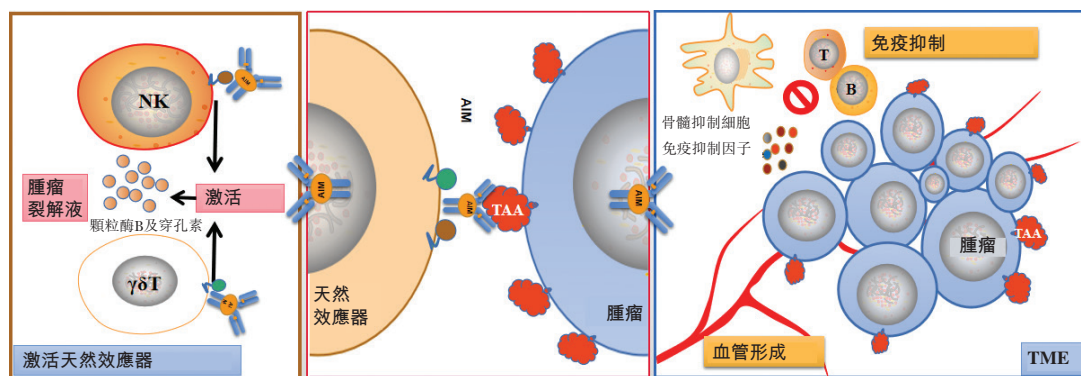
資料來源：左上：Kubota et al, *Cancer Sci* (2009)；右上：Yu et al, *BioDrugs* (2017)；左下和右下：公司數據

IAH0968是通過AEA™平台開發出的第一種潛在完全去除岩藻糖的臨床階段抗HER2抗體，其已經證明AEA™平台所具有的可行性及優勢。我們已經通過糖蛋白檢測及糖基化量化證實IAH0968不含任何岩藻糖。此外，體外及體內測試表明，IAH0968與其Fc受體之間的親和力是未修飾或其他ADCC增強型抗HER2抗體的10至20倍，從而提高增強型ADCC活性及抗腫瘤功效。

強化天然免疫細胞多抗平台AIM™

我們的AIM™平台專注於通過結合先天免疫系統來設計癌症免疫治療的多功能生物產品。其選擇用於癌症靶向的腫瘤相關抗原抗體、用於天然效應器激活的受體激動劑抗體以及用於免疫調節的細胞因子和其他TME因子來設計多特异性抗體融合蛋白，並從表達、靶結合、體內及體外生物活性以及成藥性等方面對這些蛋白進行評估。目前，我們已經開發出幾類專有AIM™平台，使我們能夠探索具有不同類型和數量靶點的先天免疫刺激物結合體，這為我們針對不同臨床適應症進行各類TME調節提供了充足的靈活性和多樣性。換言之，AIM™平台可通過不同先天免疫刺激物的組合設計並產生大量潛在的候選產品，這將使我們能夠持續開發新的管線產品。

業 務



資料來源：公司數據

通過靶向先天免疫刺激物而非被認為更具細胞毒性且更容易受到腫瘤免疫逃逸及免疫抑制TME抑制的適應性免疫天然效應器，我們AIM™平台開發出的產品預期將實現所期望的臨床安全性和療效。我們的臨床前產品IAN0982乃基於AIM™平台開發。

研發團隊

我們的核心研發團隊由八名成員組成，每名成員均擁有逾4至16年的行業經驗。我們團隊成員的專業知識涵蓋整個生物製藥開發，包括藥物發現、臨床前藥物研究、分子結構設計、藥物測試及純化、配方開發、臨床研究、監管提交及平台建設。截至最後實際可行日期，我們的研發團隊有43名成員。其中，29名成員專注於核心產品，其中約82.8%擁有相關領域的碩士或博士學位。

我們的研發團隊由我們的執行董事、首席執行官兼首席科學官殷劉松博士領導。殷博士於抗體及細胞因子開發及管線管理方面擁有逾16年經驗。殷博士在期刊上發表的超過16篇研究論文已被SCI收錄，論文引用量超過500次。殷博士獲得馬薩諸塞大學陳曾熙醫學院生物醫學博士學位。監督我們研發工作的為執行董事兼副總裁姜曉玲女士。姜女士於藥物（包括生物類似藥和抗體藥物）研發方面擁有逾15年經驗，領導了約20種創新生物製劑和六種生物仿製藥的開發。姜女士獲得南京大學生物化學及分子生物學碩士學位。我們經驗豐富的自主研發團隊成員擁有各種醫學背景、豐富而深入的知識，而這些背景及知識對於加強我們的研發能力至關重要。

除殷博士及姜女士外，我們的核心研發團隊亦由六名在藥物開發方面具有不同專業知識的經理組成。我們的藥物研究經理WU Chongbing先生於2018年加入本集團，於蛋白質工程、結構設計、表達純化及CMC研究方面擁有逾12年經驗。彼負責管理我們

業 務

項目的藥物研究，以確保順利及按時進行IND申請。Wu先生為多個技術平台的建立、配方及純化工藝開發以及抗體及融合蛋白的結構設計作出了貢獻，並被評為30多項專利的發明人。我們的項目評估及管理經理ZHOU Chong女士亦於2018年加入我們，並在細胞系工程及改造方面擁有逾五年經驗。彼主要專注於及負責抗體工程，包括細胞系構建、抗體糖基化工程修飾及多特异性抗體設計。研發團隊的核心成員亦包括質量分析經理ZHOU Ying女士、細胞系及上游工藝開發經理ZHU Yanan女士、下游及製劑開發經理GU Haitao先生以及體外藥理學經理HUANG Zhenzhen女士。憑藉我們核心研發團隊的全面專業知識，我們已成功啟動及推進我們的核心產品。

自2018年開展業務以來，我們一直致力於研發平台的開發及建設，促進我們管線組合的發現及開發。在殷博士及姜女士加入本公司前，AIC™及AIM™平台的設計及建立主要由Wu先生領導，彼已完成這兩個平台的初步建立。憑藉AIC™平台的初步模型，Wu先生亦啟動了IAP0971及IAE0972的研發項目，並領導各自的初始分子結構設計。AEA™平台的設計及初步建立由ZHOU Chong女士領導，彼設計了AEA™平台的FUT8敲除策略，並驗證及構建了FUT8完全敲除細胞系。此外，彼啟動了基於AEA™平台的IAH0968研發項目。

自2020年11月加入本集團以來，殷博士憑藉其深厚的專業知識及對抗體及細胞因子作用機制的了解，通過各種抗體細胞因子的結構設計及活性驗證，進一步完善了AIC™平台的細胞因子選擇系統。彼亦利用其對天然免疫細胞激活劑及腫瘤相關抗原協同作用機制的了解，完善AIM™平台的靶點選擇機制，以提高生成的候選產品的潛在療效。此外，彼通過優化IAP0971及IAE0972各自的結構設計推進其臨床前研究，從而推動其臨床過程的進展。具體而言，就IAP0971而言，彼提出了形成IL-15與IL-15R α 的前複合物可有效避免IL-15在DC細胞中被其受體抑制，將IL-15/IL-15R α 複合物置於抗體中間有助於調節細胞因子活性。就IAE0972而言，彼提出了可能降低EGFR的皮膚毒EGFR抗體的單價設計，並通過形成IL-10同源二聚體來維持IL-10的天然活性。此外，彼亦根據藥物的作用機制及現有適應症的競爭格局釐定核心產品的臨床開發策略，並管理及監察臨床進展。

業 務

自2020年2月加入本集團以來，姜女士進一步完善了AEA™平台。具體而言，彼領導了AEA™平台的宿主細胞篩選以確保AEA™平台宿主細胞的生長和代謝正常，並通過小規模工藝研究確認每個細胞系。彼亦領導了AEA™平台宿主細胞產生的多種抗體藥物的驗證，以確保宿主細胞的表達不受生物改造工程影響，並驗證抗體的ADCC活性以確定AEA™平台的最終細胞系。此外，姜女士領導了IAP0971及IAE0972的臨床前藥物研究。彼確定了食蟹猴的臨床前研究方案，及用於研究體內有效性和體外作用機制驗證的臨床研究方案。此外，彼管理IAH0968、IAP0971及IAE0972的IND申請。

藥物發現及臨床前開發

利用我們的專有研發平台AIC™、AEA™和AIM™，我們能夠進行藥物活性篩選、藥物細胞功能研究、藥物生化研究及生物分子檢測等臨床前研發活動。我們的候選靶點的蛋白質結構包括單次跨膜蛋白、多次跨膜蛋白、具有依賴性分子伴侶的結構蛋白以及複雜糖基化蛋白。我們的研發路徑涵蓋蛋白質、全細胞及病毒樣顆粒免疫。我們亦完全有能力進行細胞活性檢測、酶聯免疫吸附試驗、分子克隆、流式細胞術、體外及體內試驗等常見分子及細胞生物學實驗研究。

- **候選序列發現及篩選。**我們通常通過我們的發現平台從候選序列中篩選出新靶標。我們已搭建兩個發現平台，即一個用於生產全長抗體的小鼠雜交瘤平台以及一個用於生產納米抗體的羊駝抗體噬菌體展示篩選平台，這使我們能夠構建多靶點抗體。
- **發現平台的支持性基礎設施。**我們的發現平台配備了全面的基礎設施，包括用於培養及融合骨髓瘤與雜交瘤細胞的雜交瘤細胞培養室；用於篩選蛋白質及細胞結合的物理化學實驗室；以及用於培養腫瘤細胞及體外活性評估的功能細胞的細胞培養室。
- **候選序列的功能及生物活性評估。**我們將進一步評估所選候選抗體的功能及生物活性。在候選發現及篩選階段的早期，我們已確定量身定製的方法來評估候選抗體的靶結合親和力、競爭性抑制活性及生物功能，並借此確定具有體外功能的候選序列。

業 務

- **嚙齒動物體內療效及代謝評估。**我們通過腫瘤或自身免疫性疾病模型進一步評估分子對實驗室嚙齒動物的體內療效。根據療效測試結果，我們選擇兩到三種具有臨床潛力的分子，進一步研究嚙齒動物體內代謝。
- **人源化及蛋白質工程。**我們從各種形式的抗體中選擇最佳種系，並將非人源化抗體的互補決定性區移植到人源化框架中，隨後進行恢復突變以確保抗體親和力。然後，我們通過蛋白質翻譯後修飾來增強靶抗體的成藥性。

憑藉我們的臨床前研究能力及研發平台，我們可以高效地完成靶標確定、篩選優化及IND申請，從而不斷豐富我們的管線組合。我們擁有獨立完成從藥物發現到臨床前研究再到臨床開發及NDA/BLA申請等整個藥物開發過程的專業知識及能力。

臨床開發

臨床試驗設計及實施

我們的醫學及臨床開發團隊在CRO的協助下協調我們的試驗設計及執行，並管理我們的臨床試驗程序，包括實施、藥物供應、試驗數據收集及分析以及試驗報告編製。我們的試驗有所進展得益於我們的臨床開發經驗、精心設計的試驗方案、與主要臨床試驗機構密切合作的多中心試驗策略以及高效的試驗執行力。我們在研發工作中採用以臨床需求為導向的方法。我們戰略性設計候選藥物的臨床試驗，嚴格選擇登記路徑，努力開展臨床試驗，確保執行速度及數據質量，並與監管部門保持建設性對話，以實現最佳臨床療效，並加快候選藥物的審批進程。

我們的團隊還負責試驗場所的選擇。我們根據多種因素選擇試驗場所。我們定期與能夠為我們不同階段各種適應症的臨床試驗提供支持的合作醫院及主要研究人員溝通。我們認為，這些機構的規模及地理多樣性為我們實施大規模臨床試驗提供顯著優勢，亦使我們能夠同時進行多項臨床試驗。

與CRO及合同服務提供商的合作

我們牽頭進行臨床前研究，並自主設計臨床試驗及方案。我們按照製藥行業慣例，委聘CRO及第三方合同服務提供商進行及支持我們的臨床前研究及臨床試驗。彼等主要通過執行一系列支持性任務（如毒理測定、藥物代謝及藥代動力學（「DMPK」）研究、管線潛力的早期探索及現場監督）協助我們的研發工作，從而提升我們研究措施

業 務

的效率及效果。我們密切監督這些第三方合作者的活動。我們對彼等的工作進度進行監控，確保其按照我們的協議標準及行業基準履職，從而保障試驗及研究所收集數據的完整性。

我們基於具體項目委聘CRO及其他合同服務提供商及研究中心參與我們的臨床試驗。我們已採取多項舉措，以確保這些機構遵照我們的協議及適用法律履行職責，並保護臨床數據的完整性。我們為這些機構提供最終臨床試驗方案以及一系列培訓，確保其熟悉試驗。這些機構根據我們的方案進行臨床試驗，且我們會指定內部人員監督實施階段。我們於往績記錄期間所聘主要合同服務提供商的詳情如下：

身份	背景	主要服務	我們於 往績記錄期間 的採購金額 (人民幣千元)
CRO A	一家位於上海的藥物臨床前綜合研發服務CRO，主要從事臨床前藥代動力學及安全性評價研究	毒理測定及DMPK評估	13,822
CRO B	一家位於上海的公司，主要從事技術開發、技術諮詢以及臨床試驗數據管理及統計分析服務	臨床數據管理	2,175
CRO C	一家位於蘇州的生物科技公司，主要從事CRO服務	合同研究服務及測試	1,038

業 務

身份	背景	主要服務	我們於 往績記錄期間 的採購金額 (人民幣千元)
CRO D	一家位於南京的CRO，主要從事與醫藥及生物製品相關的研究及技術開發	樣本檢測	1,711
CRO E	一家位於廣州的製藥公司，主要從事CRO及CDMO服務	細胞保存及檢測， 病毒清除驗證	2,538
			<u>21,284</u>

我們通常與CRO或合同服務提供商所訂協議的主要條款概述如下：

- **服務**。我們的合作夥伴提供我們所需的研發及技術服務，包括但不限協議規定的臨床前或臨床研究項目的實施及管理、臨床前安全性評估、PK/PD研究及臨床樣本檢測。
- **期限**。我們的合作夥伴須在各份協議規定的期限內履行其服務並完成臨床前或臨床研究項目，或履行其服務或項目直至雙方協議、任何一方事先書面通知或因協議規定的重大違約而終止協議。
- **付款**。我們須按照雙方協定的付款時間安排向合作夥伴付款。
- **知識產權**。我們擁有臨床前或臨床研究項目產生的所有知識產權。

業 務

- **保密**。對於我們分發給合作夥伴的與協議規定項目有關的所有數據、信息或內容，我們的合作夥伴有義務保密，且有關義務可能在協議終止後繼續存續。
- **風險分擔**。訂約方之間的風險分擔及賠償則根據訂約方的進一步協商而定。

我們與合同服務提供商根據預期或實際完成的工作以及項目產生的估計或實際成本來確定其服務費。於往績記錄期間，我們的CRO或其他合同服務提供商，包括其董事、股東及高級管理層，與我們或我們的附屬公司、股東、董事或高級管理層或彼等任何緊密聯繫人概無任何過往或現時關係。

我們認為，與CRO及合同服務提供商進行合作，可以可靠、有效地生產所需數據，從而縮短藥物開發所需的時間。

CMC及生產

化學、製造及控制(「CMC」)團隊

我們的CMC團隊在整個藥物開發過程中提供了強有力的支持。我們的CMC團隊由副總裁兼生產主管姜東成先生領導，彼於GMP生產方面擁有十年經驗。我們的CMC團隊主要負責細胞系開發、上下游工藝開發、製劑開發、GMP合規生產及質量管理。

生產設施

我們已在中國南京建立符合全球GMP標準的生產設施，以滿足臨床和商業生產對候選藥物的數量、質量和劑型的需求。我們目前擁有四條在產原液生產線，總產能達1,600升(包括三個200升及一個1,000升的一次性生物反應器)。我們已成功完成30多批抗體細胞因子、mAb、bsAb及融合蛋白的生產，滿足了臨床前研究、抗體藥物中試生產及早期臨床試驗的需求。此外，我們已完成5,000升生物反應器產能生產線的安裝，並已於2023年11月完成資質認證。投入運營後，其將使我們能夠自主生產用於III期臨床試驗及商業化的候選藥物。我們的製劑設施包括一條液體注射劑灌裝生產線

業 務

和一條商業規模凍乾粉劑生產線，這使我們能夠將生物製劑製備成各種劑型。憑藉我們行業資深人士在藥品製造方面的豐富經驗，我們有策略地將產能基礎設施以相對具成本效益的方式前置。與生產外包相比，我們強勁的獨立產能確保穩定充足的藥物供應，生產成本更易於管理及質量更有保證。

下表載列截至最後實際可行日期我們管線產品的生產詳情：

管線產品	劑型	截至最後	臨床用途	非臨床用途	產品發佈 成功率
		實際可行 日期的總產量	生產的批次數	生產的批次數	
IAH0968	凍乾粉	1,200升	3	3	100%
IAP0971	凍乾粉	600升	1	2	100%
IAE0972	凍乾粉	800升	2	2	100%
IBB0979	凍乾粉	400升	1	1	100%
IBC0966	凍乾粉	800升	2	2	100%
IBD0333	凍乾粉	400升	1	1	100%

憑藉我們的製造能力，我們有時提供合同生產服務，主要包括細胞系開發、工藝開發、GMP/cGMP生產、樣品檢驗及穩定性研究。我們對CMC流程進行監控及測量，確保有足夠的生產能力為臨床試驗提供支持。於往績記錄期間，我們向安徽省合肥一家生物技術有限公司提供合同生產服務，以生產符合GMP/cGMP標準的單克隆抗體藥物。合同生產服務協議規定了服務的確切範圍，以及每種類型服務的詳細規範、標準、要求及時間安排。服務費主要根據我們所提供服務的數量及類型以及原材料與耗材成本確定。有關更多詳情，請參閱本文件「財務資料－經營業績主要組成部分說明－其他收益」。隨著我們的臨床試驗進程及開始商業化後，我們預期會將生產力投入到我們的候選藥物及產品上。該生物技術公司為獨立第三方。於往績記錄期間，董事、其緊密聯繫人或據董事所知截至最後實際可行日期持有我們已發行股本5%以上的任何股東，概未在該生物技術公司中擁有任何權益。

業 務

CMC

CMC活動和能力

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

我們的CMC平台，包括我們專有的生產工藝和相關分析，有助於提高候選產品的效力和安全性。我們努力逐漸增加我們的CMC專業知識，並創建專有的端到端生產工藝，以生產優質的、耐受良好的和強效的候選產品。我們認為，形成我們CMC能力的工藝、分析、專有技術和對生物免疫療法的了解的組合在行業內具有競爭力。我們的專有工藝是通過一系列關鍵的內部能力（從工藝開發到分析能力、生產、質量控制和質量保證）實現的。我們的平台和產品特徵的模塊化使我們能夠有效地利用我們從現有項目中獲得的知識來優化新項目的開發。

細胞系開發

我們的生產流程始於細胞系開發。在此階段，我們利用我們的研發平台，採用先進的生物工程技術，創建能夠生產所需治療蛋白的細胞系，如CHO和FUT8片段敲除細胞系。該等細胞系一經建立，即成為我們生產流程的基礎。

工藝開發

工藝開發一般可分為上游和下游工藝開發。基於我們先進的平台技術，我們的工藝開發能力確保為我們的臨床前研究和臨床試驗提供生物製劑：

- *上游工藝開發*。上游工藝開發包括（其中包括）細胞解凍、細胞增殖、培養基優化，並專注於生產高滴度、高產能及高質量的產品。
- *下游工藝開發*。下游工藝開發採用各種色譜和非色譜技術提高純化效率，從而提高生物製劑的純度，保證安全性。

業 務

配方開發

通過潛心研究抗體蛋白質的穩定性、滲透調節過程、蛋白質結構、表面張力及藥物配方流程中的其他方面，我們已獲得藥物配方開發的專業知識，對不同的抗體蛋白質進行了十餘項配方研究。同時，我們已設立橫跨凍乾、小瓶灌裝和預灌裝注射器的生產線。通過配方篩選和優化，我們的液體灌裝能力達到150瓶／分鐘，而我們的凍乾產品灌裝能力可達到40,000瓶／批。

我們根據多種候選藥物作用機制及預期臨床用途確定最佳劑型。下表載列確定及開發劑型的一般時間表：

開發階段	關鍵步驟	大約耗時
候選藥物表徵	液體注射劑及凍乾粉劑型的初步選擇	四週
細胞系構建	配方及製備工藝的初步篩選	八週
實驗室開發	處方核查及配方工藝開發	八週
中試規模生產	處方及配方工藝確認	四週
早期臨床研究	在劑型、濃度、處方及規格方面進一步開發配方	一至兩年
關鍵性臨床研究	最終確定劑型、濃度及處方	兩至三年

符合GMP標準的生產

我們擁有符合全球GMP標準的生產設施，並在產品生產過程中嚴格執行GMP/cGMP標準、中國及美國藥典以及其他相關法規及準則的要求。我們已完成5,000升生物反應器產能生產線的安裝，並已於2023年11月完成資質認證。投入運營後，其將使我們能夠自主生產用於III期臨床試驗及商業化的候選藥物。我們的生產能力在我們的藥物研發中發揮關鍵作用，並為我們未來的商業化鋪平道路。

業 務

質量管理

質量控制（「QC」）和質量保證（「QA」）對我們至關重要。我們根據國家藥監局、FDA的規定以及其他適用法規（包括GMP/cGMP標準和中國及美國藥典的標準），致力於通過全面的質量管理體系來確保產品的質量。

我們已制訂QC和QA流程來監控運營，以確保符合相關監管法規和內部質量規定。我們在開發和生產流程中採用QC措施，主要包括原材料控制和檢驗、開發和生產流程中每個步驟的管理、樣品檢驗、建立國際化的產品放行標準、產品開發及生產期間的風險評估。

質量控制：我們的QC團隊主要負責符合GMP標準的生產的質量檢測、分析方法驗證、產品質量標準的建立、產品放行測試和穩定性評估。我們的QC團隊還會檢驗原材料、中間產品、原液、成品，決定是否將該等材料用於生產。工藝驗證通常在關鍵性臨床階段開始後進行，關鍵步驟主要包括(i)工藝驗證計劃的最終確定耗時約一個月；(ii)驗證材料的準備耗時約一個月，及(iii)三批原液及藥物製劑的驗證過程耗時約四個月。BLA申請的分析方法驗證通常使用工藝驗證的第一批原液進行，整個過程通常需要約兩至四個月。

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

我們已經建立各種內部程序和規章制度，包括生產工藝的質量管理、產品放行和穩定性研究的標準操作程序。同時，我們制訂了標準操作程序，以確保成品符合相關監管機構的工藝規定。上述程序可確保臨床試驗所用產品的高質量。一般而言，國家藥監局食品藥品檢驗中心將在我們提交候選產品BLA申請時進行現場GMP合規檢查，或可能選擇在產品上市後進行抽查。我們預期於提交候選產品的BLA申請時接受GMP合規檢查。截至最後實際可行日期，在我們的生產過程中並無發現任何缺陷。

業 務

存貨管理

我們的存貨包括用於原液生產的原材料及耗材。截至2022年及2023年12月31日，我們的存貨分別為人民幣0.9百萬元及人民幣0.8百萬元。我們通常根據藥物發現及管線候選產品的研發計劃維持原材料的存貨水平，以支持我們的臨床前及臨床需求。為確保我們的存貨質量及防止因儲存不當而造成的存貨損失，我們會定期檢查我們的倉庫，確保存貨處於適當的狀態並能夠滿足我們的運營需求。

監管事務

我們的監管事務團隊負責我們候選產品的知識產權註冊備案及管理。為確保符合有關臨床試驗及商業化的申請及註冊要求，我們的監管事務團隊負責收集IND及NDA/BLA的申請檔案，回覆相關部門的詢問，對候選產品進行CMC和cGMP合規評估，以確保其符合相關法規。我們在中國和美國的監管申報方面擁有知識和經驗。

商業化

目前，我們尚無任何藥物獲得批准或進入商業化階段。然而，自從我們的管線候選藥物進入臨床試驗後，我們一直在增強我們的商業規劃和組合管理能力。當候選藥物進入後期開發階段並越來越臨近NDA或BLA申請時，我們擬通過招聘在我們專注的治療領域擁有豐富經驗的資深銷售及營銷人員，組建我們的內部營銷團隊。我們的營銷及銷售團隊將負責市場戰略、產品定位、市場准入、市場滲透、推廣活動和患者支持。彼等將協助腫瘤學家、免疫學家和其他相關行業專家了解我們產品的MoA、臨床數據和差異性。我們將促進醫學科學交流，包括與KOL互動合作、醫學教育、醫學會議管理、研究者發起的 research 支持，並促進產品差異化。我們還可能為我們的候選藥物在中國進行的商業化尋求戰略合作機會。特別是，我們可能會選擇性地實施對外授權，設立合營企業或通過其他形式的合夥關係與領先的生物製藥公司合作，以執行後期的臨床試驗及／或推銷我們的候選藥物。

業 務

定價

當我們的核心產品及其他候選產品進入商業化階段時，我們將主要根據多項因素釐定其價格，包括我們的生產成本、競爭藥物的價格（如適用）、我們的藥物與競爭藥物之間的特性差異、衛生經濟學、市場趨勢及供需水平的變化。考慮到部分癌症患者（尤其是晚期癌症患者）可能不願意支付高價藥物來治療絕症或致命疾病，除上述主要因素外，我們在釐定價格時亦可能會考慮晚期癌症患者的治療需求及付款偏好。我們計劃在該等候選藥物進入商業化進程時制定詳細的定價策略。

截至最後實際可行日期，中國政府並無對我們的候選產品設定定價指引或集中採購要求。為了從現有及未來的專利藥及仿製藥競爭對手手中獲得市場份額，我們將通過與相關機構進行積極磋商，將我們的核心產品及其他候選產品納入國家醫保藥品目錄及其他報銷計劃。然而，納入國家醫保藥品目錄由相關政府部門評估及決定，我們可能面臨激烈競爭方能成功納入。

供應商及原材料

供應商

於往績記錄期間，我們的採購主要包括為我們的臨床前及臨床研究提供支持的合同服務、物業租賃及設備採購，以及與監管備案及臨床試驗申請有關的申請費。就我們購買CRO服務及其他合同研究服務而言，我們通常須於達成相關協議規定的若干里程碑時付款。

業 務

下表載列我們於2023年的五大供應商的詳情：

五大 供應商	業務關係		主要採購	信貸期	採購金額 <i>(人民幣千元)</i>	佔總採購額 的百分比 <i>(%)</i>
	開始年份	背景				
供應商A	2021年	一家位於上海的藥物臨床前綜合研發服務CRO，主要從事臨床前藥代動力學及安全性評價研究	合同研究服務及測試	於里程碑完成後分期付款(如適用)	2,729	12.0
供應商B	2022年	一家位於廣州的製藥公司，主要從事CRO及CDMO服務	合同研究服務及測試	於里程碑完成後分期付款(如適用)	2,538	11.2
南京博德	2018年	一家位於南京的公司，主要從事小分子活性藥物成分的研發、製造及銷售	物業租賃	下一個租期之前付款	2,433	10.7
供應商C	2022年	一家位於濟南的臨床試驗機構，提供臨床試驗相關服務	臨床試驗	於里程碑完成後分期付款(如適用)	1,964	8.6
供應商D	2011年	一家位於上海的公司，主要從事臨床階段CRO服務	合同研究服務	於里程碑完成後分期付款(如適用)	1,674	7.4
總計					11,338	49.9

業 務

下表載列我們於2022年的五大供應商的詳情：

五大 供應商	業務關係		主要採購	信貸期	採購金額 <i>(人民幣千元)</i>	佔總採購額 的百分比 <i>(%)</i>
	開始年份	背景				
供應商A	2021年	一家位於上海的藥物臨床前綜合研發服務CRO，主要從事臨床前藥代動力學及安全性評價研究	合同研究服務及測試	於里程碑完成後分期付款(如適用)	11,093	35.2
南京博德	2018年	一家位於南京的公司，主要從事小分子活性藥物成分的研發、製造及銷售	物業租賃	下一個租期之前付款	2,224	7.1
供應商E	2020年	一家位於上海的醫療及食品工程公司，主要從事醫療設備的研究、開發、製造及銷售	設備購置	收貨後12個月內分期付款	1,679	5.3
供應商F	2021年	一家位於蘇州的生物科技公司，主要從事測試服務	合同研究服務及測試	於里程碑完成後分期付款(如適用)	1,038	3.3
國家藥監局	2020年	負責中國市場醫療器械註冊的國家藥品監督管理局	臨床試驗申請	接受申請後15天	1,008	3.2
總計					17,042	54.1

業 務

於2022年及2023年，我們各年度的五大供應商應佔的總採購額分別佔我們總採購額的54.1%及49.9%。各年度的單一最大供應商應佔的採購額分別佔我們總採購額的35.2%及12.0%。我們認為，該等供應品存在充足的替代來源，並且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。

據我們所深知，我們於往績記錄期間各年度的五大供應商均為獨立第三方（南京博德生物製藥有限公司（「南京博德」）除外），其於往績記錄期間為我們的關聯方，而後自2023年7月起成為獨立第三方。有關其進一步詳情，請參閱本文件「與控股股東的關係—業務的明確界定—南京博德」。

於往績記錄期間，我們於日常業務運營過程中按公平基準向南京博德租賃物業及購買設備。在建立生產線的初期階段，我們選擇向南京博德租賃物業及購買設備，因為其具有可租賃的物業及符合我們特定製造需求且質量可靠的即用型機械設備。該安排促使我們生產設施快速、高效部署。我們認為，與南京博德的交易不存在集中風險，因為(i)有大量具有有效業權的替代地點可供我們選擇，且我們預計在需要時搬遷不會產生困難或行政負擔；及(ii)購買機器及設備屬非經常性。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無向南京博德採購任何其他機器及設備。

於往績記錄期間，我們向若干CRO購買了大部分合同研究服務及測試服務。我們根據各種因素選擇我們的CRO合作者及第三方服務提供商，包括但不限於彼等的質量標準、監管合規、技術專長、生產能力、地理鄰近性、往績記錄及行業聲譽，以及在滿足交付時間表方面的可靠性。有關我們合作的詳情，請參閱本節「—研發—臨床開發—與CRO及合同服務提供商的合作」。我們認為與CRO及其他提供商保持良好的業務關係很重要，並在可能的情況下應將我們的供應商基礎多樣化，以避免服務供應中斷。董事確認，於往績記錄期間及於最後實際可行日期：(i)我們在及時獲得臨床服務方面並無遇到任何重大困難；(ii)我們與主要供應商並無任何重大糾紛；(iii)經弗若斯特沙利文確認，在我們專注的領域內，有大量經驗豐富的合資格服務供應商；及(iv)隨著更多候選產品進入臨床試驗、其適應症擴展，我們的臨床試驗需求也隨著候選產品的開發而擴大，因此我們計劃與更多服務提供商合作來獲取支持。

業 務

原材料

於往績記錄期間，我們已採購用於生產候選藥物及我們的合同生產服務的原材料和耗材。於往績記錄期間，我們未遭遇任何對我們的經營業績或財務狀況具有重大影響的原材料價格波動或延誤。我們用於臨床試驗的候選藥物的原材料以及我們實驗室使用的材料一般可通過多家供應商隨時在市場上採購。

知識產權

知識產權（包括專利、商業秘密、商標和版權）對我們的業務至關重要。我們的成功在一定程度上取決於我們為我們的候選藥物、新發現、產品開發技術、發明和專有技術獲得及維持知識產權保護的能力。我們的成功亦部分取決於我們捍衛和執行我們的專利（包括我們擁有的或可能從我們的專利申請中獲得的專利）、保護我們商業秘密的機密性以及在不侵犯其他方的有效可執行專利和其他專有權利的情況下運營的能力。

我們已採取策略開發全球專利組合，以保護我們的候選藥物及產品開發技術。截至最後實際可行日期，我們擁有與我們若干候選藥物及產品開發技術有關的14項已發佈專利及124項專利申請，包括54項於中國的專利申請、9項於美國的專利申請及61項專利合作條約（「PCT」）項下的專利申請。

截至最後實際可行日期，(i)就我們的核心產品IAH0968而言，我們擁有3項於中國獲授的重大專利及3項於中國的重大專利申請，以及2項PCT項下的重大專利申請；(ii)就我們的核心產品IAP0971而言，我們擁有1項於中國獲授的重大專利，5項於中國的重大專利申請，及1項於美國的重大專利申請；及(iii)就我們的核心產品IAE0972而言，我們擁有5項於中國的重大專利申請及1項PCT項下的重大專利申請。下表概述本公司有關核心產品的重大專利之詳情：

核心產品	專利/專利		司法				商業			
	申請編號	保護範圍	管轄區	狀態	申請日期	批准日期	屆滿日期	權利	申請者	發明者
IAH0968	202110589738.6	一種CHO細胞 培養方法	中國	已批准	2021年 5月28日	2023年 10月24日	2041年 5月28日	所有權	盛禾(中國)生物 製藥	ZHU Yanan、 姜曉玲、 CHEN Jun、 DING Liangliang

業 務

核心產品	專利／專利		司法				商業			
	申請編號	保護範圍	管轄區	狀態	申請日期	批准日期	屆滿日期	權利	申請者	發明者
IAH0968	202110520687.1	一種CHO細胞培養方法	中國	已批准	2021年 5月13日	2024年 1月12日	2041年 5月13日	所有權	盛禾(中國)生物製藥	姜曉玲、 ZHU Yanan、 WANG Xiyuan ⁽³⁾
IAH0968	202011532430.X	一種去岩藻糖基化的抗HER2抗體凍乾粉針劑的製備方法	中國	已批准	2020年 12月23日	2024年 1月2日	2040年 12月23日	所有權	盛禾(中國)生物製藥	姜曉玲、 WU Chongbing
IAP0971	202010534034.4	一種多功能抗體，其製備及其應用	中國	已批准	2020年 6月12日	2023年 3月21日	2040年 6月12日	所有權	盛禾(中國)生物製藥	姜曉玲 ⁽²⁾ 、 姜東成、 WU Chongbing

下表概述本公司就核心產品提交的重大專利申請的詳情：

核心產品	專利／專利		司法		申請日期	商業權利	申請者	發明者 ⁽¹⁾
	申請編號	保護範圍	管轄區	狀態				
IAH0968	202310193170.5	一種抗HER2抗體在製備治療癌症的藥物中的用途	中國	待批准	2023年 3月3日	所有權	盛禾(中國)生物製藥	殷劉松、 姜曉玲、 XU Tie
	202310193224.8	一種抗HER2抗體在製備治療癌症的藥物中的用途	中國	待批准	2023年 3月3日	所有權	盛禾(中國)生物製藥	殷劉松、 姜曉玲、 XU Tie
	202011244613.1	一種敲除FUT8片段的方法	中國	待批准	2020年 11月10日	所有權	盛禾(中國)生物製藥	姜曉玲、 ZHOU Chong、 WU Chongbing
	PCT/CN2024/079489	一種抗HER2抗體在製備癌症治療藥物中的用途	中國	待批准	2024年 3月1日	所有權	盛禾(中國)生物製藥	殷劉松、 姜曉玲、 XU Tie

業 務

核心產品	專利／專利		司法		申請日期	商業權利	申請者	發明者 ⁽¹⁾
	申請編號	保護範圍	管轄區	狀態				
	PCT/CN2024/079492	一種抗HER2抗體在製備癌症治療藥物中的用途	中國	待批准	2024年 3月1日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	殷劉松、 姜曉玲、 XU Tie
IAP0971	US17/633,477	一種多功能抗體，其製備及其應用	美國	待批准	2020年 7月9日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲 ⁽²⁾ 、 姜東成、 WU Chongbing
	202310171538.8	一種多功能抗體，其製備及其應用	中國	待批准	2020年 6月12日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲 ⁽²⁾ 、 姜東成、 WU Chongbing
	202110010966.3	一種靶向PD-1的多功能抗體組合	中國	待批准	2021年 1月6日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 WU Chongbing、 ZHU Cailin、 DU Wuchen ⁽³⁾
	202110010974.8	一種多功能的抗體組合	中國	待批准	2021年 1月6日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 WU Chongbing、 ZHU Cailin、 DU Wuchen ⁽³⁾
	202110329842.1	一種融合蛋白的快速分析方法	中國	待批准	2021年 3月29日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 ZHOU Ying、 WU Huimin、 LIU Mengting ⁽³⁾
	202211293585.1	一種融合蛋白的快速分析方法	中國	待批准	2022年 10月21日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 WU Chongbing、 GU Haitao

業 務

核心產品	專利／專利		司法		申請日期	商業權利	申請者	發明者 ⁽¹⁾
	申請編號	保護範圍	管轄區	狀態				
IAE0972	202110141918.8	一種穩定的抗EGFR抗體組合物	中國	待批准	2021年 2月2日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 WU Chongbing、 ZHU Cailin、 DU Wuchen ⁽³⁾
	202110497420.5	抗EGFR融合蛋白或其抗原結合片段的組合物及其應用	中國	待批准	2021年 5月8日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 WU Chongbing、 ZHOU Ying、 DU Wuchen ⁽³⁾
	202110264314.2	一種融合蛋白的快速分析方法	中國	待批准	2021年 3月11日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 WU Chongbing、 ZHOU Ying、 WU Huimin、 LIU Mengting ⁽³⁾
	202210424493.6	一種純化非對稱融合蛋白的方法	中國	待批准	2022年 4月21日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 殷劉松、 WU Chongbing、 GU Haitao
	202211220978.X	一種純化融合蛋白的方法	中國	待批准	2022年 10月8日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 殷劉松、 GU Haitao
	PCT/CN2023/123701	一種異源二聚體融合蛋白及其應用	PCT	待批准	2023年 10月10日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	姜曉玲、 殷劉松、 WU Chongbing

附註：

- (1) 我們所有重大專利及專利申請的發明者均為我們現任或前任的研發人員。
- (2) 憑藉姜曉玲在學術研究和過往工作經驗中積累的生物技術、生物化學、細胞系構建及生物類似藥領域的知識，姜曉玲參與了與(其中包括)WU Chongbing就IAP0971初始階段的研發項目進行的討論，並於其在南京優科製藥有限公司(南京優科的全資附屬公司)工作期間，在工作時間之外就IAP0971的表達和純化等若干特性提供了建議。為表彰其對IAP0971研發項目的貢獻及參與，姜曉玲亦被列為本集團編號201910776848.6的專利申請(「專利申請」)(該專利申請隨後成為本集團另一項編號為202010534034.4的專利的優先權)及本集團編號分別為202310171538.8及US17/633,477的其他兩項專利申請的發明人之一。經南京優科確認，姜女士並無就其上述參與使用南京優科的任何資源及技術，且該專利申請並非南京優科擁有任何權益的職務發明創造。此外，誠如本公司知識產權法律顧問競天公誠律師事務所及Venture Partner, LLC所告知，因專利申請的所有權而產生糾紛的風險相對較小。
- (3) 我們的前僱員。

業 務

截至最後實際可行日期，我們擁有與AIM™平台有關的3項於美國的重大專利申請及3項於中國的重大專利申請，有關AIC™平台的4項於中國的重大專利申請及1項PCT項下的重大專利申請，以及有關AEA™平台的1項於中國的重大專利申請。下表概述本公司就我們的研發平台提交的重大專利申請詳情：

平台/ 候選產品	專利/ 專利申請編號	保護範圍	司法 管轄區	狀態	申請日期	商業權利	申請人	發明者 ⁽¹⁾
AIM™	US18/569,320	一種多特异性抗原結合 蛋白及其應用	美國	待批准	2022年 6月13日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲
	US18/293,500	一種多特异性抗原結合 蛋白及其應用	美國	待批准	2022年 7月27日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲
	US18/293,515	一種多特异性抗原結合 蛋白及其應用	美國	待批准	2022年 7月27日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲
	202280052098.8	一種多特异性抗原結合 蛋白及其應用	中國	待批准	2022年 6月13日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲
	202280052163.7	一種多特异性抗原結合 蛋白及其應用	中國	待批准	2022年 7月27日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲
	202280052131.7	一種多特异性抗原結合 蛋白及其應用	中國	待批准	2022年 7月27日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲

業 務

平台/ 候選產品	專利/ 專利申請編號	保護範圍	司法 管轄區	狀態	申請日期	商業權利	申請人	發明者 ⁽¹⁾
AIC™	202110972207.50	一種多功能融合蛋白及其應用	中國	待批准	2021年 8月24日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 WU Chongbing、 殷劉松、 姜曉玲、 WANG Yizhen ⁽²⁾
	202110971791.20	一種多功能融合蛋白及其應用	中國	待批准	2021年 8月24日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 WU Chongbing、 殷劉松、 姜曉玲、 WANG Yizhen ⁽²⁾
	202210801304.20	一種二聚體融合蛋白及其應用	中國	待批准	2022年 7月8日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲
	202210853460.30	一種二聚體融合蛋白及其應用	中國	待批准	2022年 7月8日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	WU Chongbing、 殷劉松、 姜曉玲
	PCT/CN2023/105535	一種異源二聚體融合蛋白及其應用	PCT	待批准	2023年 7月3日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲
AEA™	202110752316.60	一種敲除FUT8的方法及其獲得的抗體	中國	待批准	2021年 7月2日	所有權	盛禾(中國) 生物製藥	ZHOU Chong、 殷劉松、 姜曉玲

附註：

- (1) 我們所有重大專利及專利申請的發明人均為我們現任或前任的研發人員。
- (2) 我們的前僱員。

我們的IAH0968具有完全去岩藻糖基化的抗HER2抗體及適應症，其已被專利編號CN202110589738.6及專利申請編號CN 202310193170.5、CN 202310193224.8所涵蓋。

我們的IAP0971具有兩個主要組成部分。各部分由成對的重鏈及輕鏈組成。這兩對鏈旨在與免疫療法的關鍵靶點PD-1抗原結合。此外，我們產品中的一條重鏈由細胞因子IL-15片段及免疫球蛋白Fc部分組成，而另一條重鏈則由細胞因子IL-15受體及免疫球蛋白Fc部分組成。這些元素旨在相互作用，增強產品的功能。專利編號CN 112409484B及專利申請編號CN 202310171538.8以及US 17/633,477已涵蓋IAP0971的特徵。

我們的IAE0972由第一條重鏈、輕鏈及第二條重鏈組成。第一條重鏈具有與IL10融合的Fc區域。相反，第二條重鏈與輕鏈相互合作，形成了與EGFR特異性結合的靶向部分。這些鏈協同作用形成異源二聚體融合蛋白。專利申請編號PCT/CN2023/123701已涵蓋IAE0972的特徵。

業 務

鑒於上文所述，我們得出結論認為，我們目前的專利及專利申請已涵蓋核心產品的所有主要特徵或特性。

基於對以下事實的全面審查，我們預計在獲得涵蓋我們核心產品的主要特徵或特性的專利申請的相關批准方面不會有困難。我們的專利及專利申請涵蓋了我們內部發現及開發的候選藥物。直至最後實際可行日期，我們的專利申請均未被中國及美國的專利局駁回。我們對專利申請中定義的發明進行了競爭對手狀況搜索，以確定我們的發明是否被任何先前技術所涵蓋，以及它們是否具有新穎性和潛在的創造性，搜索結果表明我們的核心產品獲得專利的可能性很高。我們的行業顧問弗若斯特沙利文亦認為，在製藥行業，競爭對手狀況搜索是估計獲得專利可能性的常用且可靠的方法。此外，我們想強調生物藥物（如我們的核心產品）在獲得專利保護方面的固有優勢。鑒於每種生物藥物（包括我們的核心產品）的結構及序列的複雜性和特異性，其本身具有的獨特性通常會簡化專利審批流程。小分子藥物可能因存在大量類似化合物而面臨挑戰，而生物藥物則不同，其獨特的序列及結構使其易於區分，從而降低了與現有專利重疊的可能性。基於我們核心產品的固有特性，我們認為我們在取得重大專利申請批准方面不會遇到任何可預見的困難或法律障礙，這亦符合生物製劑專利申請的整體趨勢。即使本集團未能取得相關專利，這僅意味著該等專利申請所涵蓋的技術不受專利權保護，而我們相信失去專利保護將不會阻礙我們使用該技術以及我們開發候選藥物的專有技術及商業機密來開發及商業化候選藥物。因此，對本集團的業務、財務狀況或經營業績並無重大影響。然而，我們無法保證任何待決專利申請或日後可能提交的任何該等專利申請將獲授專利。有關倘我們最終未能取得相關專利對我們業務、財務狀況或經營業績的影響，亦請參閱本文件「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」。

我們的知識產權法律顧問，競天公誠律師事務所及Venture Partner, LLC已檢查並審查在國家知識產權局及世界知識產權組織的公共在線數據庫、一些其他公共專利數據庫、以及我們提供的有關待決專利申請的資料中重大專利申請的法律狀態，告知彼等並不知悉我們在取得重大專利申請的相關批准方面有可預見的困難或法律障礙，惟該等專利申請在該等專利申請的普通待審及審查期間仍須接受適用專利審查機構的審查意見（如有）。

業 務

誠如法律顧問就知識產權法所進一步建議，鑒於獲得相關專利並非我們未來研發或商業活動的先決條件，失去專利保護（如有）將不會阻礙我們利用開發候選藥物的相關技術、專有技術及商業秘密開發及商業化候選藥物。

此外，根據競爭對手狀況搜索結果，我們並無發現我們核心產品侵犯其他主要市場參與者的專利或專利申請的任何可預見風險。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無接獲任何知識產權侵權投訴，且我們的候選產品並無因任何知識產權問題而遭受任何索償、訴訟或調查。此外，我們的知識產權法律顧問已進行自由操作檢索及分析，未發現我們核心產品的任何現有關鍵技術或特徵存在侵犯中國及美國任何有效專利的實質性風險。

個別專利的期限可能會因獲取該專利所在的國家不同而異。在我們提交專利申請的大多數國家（包括中國和美國），一項獲頒佈的專利的期限一般為20年，自該項正式專利於適用國家提交申請的最早日期起計。在美國，在若干情況下，可通過專利期限調整延長專利期限，專利期限調整准許延長專利期限，以計及美國專利及商標局（「USPTO」）的行政延誤超出檢控程序中專利申請人自身延誤的部分，或者，倘一項專利因具有較早屆滿日期的共同擁有專利而最終被拒絕受理，則美國專利的期限可能會縮短。

此外，對於任何在美國、中國以及若干其他外國司法管轄區獲頒佈的專利，倘我們滿足獲得專利延期的適用要求，我們有權獲得專利延期。例如，在美國，我們最多可申請延期5年，作為臨床試驗期以及FDA根據1984年《藥品價格競爭與專利期補償法案》（又稱《哈奇－韋克斯曼修正案》）進行監管審查所佔用專利期的補償。具體延期取決於我們臨床試驗的時間以及從FDA獲得BLA批准的時間。然而，專利延期不能令自產品獲批之日起計的剩餘專利延期超過合計14年，且一項專利僅可延期一次，並只能對涉及批准藥物、使用方法或生產方法的權利要求進行延期。此外，參比生物產品可獲授12年（自首次獲得產品許可時起）的數據專有權，而FDA在參比產品首次獲得許可之日起4年內不再接受基於參比生物產品的生物仿製藥或可互換產品的申請。此外，在

業 務

中國，《中華人民共和國專利法》就在中國上市的新藥專利規定了專利延期，這可以在中國獲得上市許可的創新型新藥的專利所有者提交最長為5年的專利延期申請，以補償該創新型新藥商業化的監管審批所需的時間；但該創新型新藥的專利期限合計不得超過14年。在其他一些外國司法管轄區，對監管延誤也可獲得類似的期限補償。

專利提供的實際保護因素賠償類型及國家不同而不同並取決於多種因素，包括專利類型、其覆蓋範圍、可獲得的任何專利期限延期或調整、在特定國家可獲得的法律救濟以及專利的有效性和可執行性。我們無法保證能就任何我們待批准專利申請或將來可能提交的任何該等專利申請獲授專利，我們亦不能保證我們的任何獲授專利或將來可能獲授的任何專利可在商業方面用於保護我們候選藥物及該等藥物的製造方法。

我們可能在部分情況下依賴商業機密及／或機密信息保護我們的技術。我們尋求保護我們的專有技術及工藝，及在部分情況下通過與我們的顧問、科學顧問及承包商訂立保密協議及與我們的僱員訂立發明轉讓協議。我們亦與我們的高級管理層、研發團隊的關鍵成員以及其他可獲得有關我們業務的商業機密或機密信息的僱員簽訂了保密協議和不競爭協議。

該等協議可能無法為我們的商業秘密及／或機密信息提供足夠保護。該等協議也可能遭違反，導致濫用我們的商業秘密及／或機密信息，而我們可能無法就該等違約採取足分的補救措施。此外，我們的商業秘密及／或機密信息可能會被第三方知曉或獨立開發或被我們對其披露有關信息的合作夥伴濫用。儘管我們為保護我們知識產權已採取相關措施，然而未經授權方可能會在未經我們同意的情況下嘗試或成功複製我們產品的某些方面的內容或獲取或使用我們認為屬專有信息的資料。因此，我們可能無法充分保護我們的商業秘密及專有信息。

我們亦尋求通過維持我們經營場所的物理安全及我們信息技術系統的物理和電子安全來保護我們數據和商業秘密的完整性和機密性。儘管我們已採取措施保護我們的數據及知識產權，未經授權方可能試圖或成功獲取並使用我們視為專有的信息。更多詳情請參閱本文件「風險因素－與我們的知識產權有關的風險」段落。

我們還擁有一些註冊商標和待批准的商標申請。我們已在中國為我們的企業徽標註冊了商標，並正在司法管轄區為我們的企業徽標尋求商標保護（於可獲取及屬適當時）。

業 務

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，(i)我們並無牽涉任何有關侵犯、挪用或以其他方式侵害第三方知識產權的法律訴訟、仲裁程序或行政訴訟，也未收到任何有關上述違規行為的索賠通知；及(ii)我們並無牽涉任何有關我們可能成為索償人或被告的任何可能進行的或懸而未決的、可能影響我們的候選藥物研發的知識財產權方面的訴訟程序。

競爭

生物製藥市場，尤其是抗體產品和融合蛋白，正在不斷發展且競爭激烈。雖然我們相信我們的研發能力使我們能夠在行業中處於有利地位，但我們面臨來自國內外生物製藥公司、不同規模的專業製藥及生物技術公司、學術機構和研究機構的競爭。

我們認為，我們的主要競爭優勢是專有研發平台整合、前景良好的靶點識別、藥物開發的機制和途徑、分子篩選及設計、候選藥物的療效和安全性，以及生產效率。我們預計，隨著更多的參與者進入製藥領域，未來的競爭將變得更加激烈。我們成功開發和商業化的任何候選藥物將與現有藥物或未來可能出現的任何新藥競爭。有關候選藥物的競爭格局的更多信息，請參閱本文件的「行業概覽」和本節的「一 候選藥物」。

保險

我們投購我們認為符合市場慣例及對我們的業務而言屬充足的保險單。我們投購財產保險，承保我們設備的有形損壞；僱主責任保險，承保僱員身亡或工傷；以及臨床試驗保險，承保我們在臨床試驗中由於嚴重不良事件導致任何試驗對象受傷時的責任。詳情請參閱本文件中的「風險因素－與我們的營運有關的風險－我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索償均可能導致我們產生大量費用並分散資源」。

我們認為，我們所投購的保險單的承保範圍對我們目前的運營而言是足夠的，並且符合行業規範。於往績記錄期間，我們並未提出任何重大保險索賠或成為任何重大保險索賠的對象。

業 務

僱員

截至最後實際可行日期，我們在中國共有118名僱員。下表載列截至最後實際可行日期按職能部門分類的本公司僱員人數。

職能部門	人數	佔總人數 的百分比
研發部	40	33.9%
CMC及法規事務部	57	48.3%
常規行政部	21	17.8%
總計	118	100.0%

我們與我們的僱員訂立個人僱傭合同，內容包括工資、獎金、僱員福利、工作場所安全、保密義務、工作成果分配條款和終止理由。我們也與我們的高級管理層及研發團隊的若干關鍵成員以及其他可獲得有關我們業務的商業機密或機密信息的僱員簽訂了單獨的保密和不競爭協議。

為了維持我們全體員工的素質、知識和技能水平，我們亦根據不同部門僱員的需求提供定期及專門的培訓。我們定期組織由高級僱員或第三方顧問進行的培訓課程，課程涵蓋我們業務運營的各個方面，包括整體管理、項目執行及技術知識。我們還不時為我們的僱員提供培訓方案，以確保彼等了解和遵守我們有關各個方面的政策和程序。

我們致力於確保整個業務網絡中工作條件的安全，並確保員工得到關懷和尊重。我們的僱員薪酬包括工資、獎金、住房公積金、社會保險費和其他福利金。此外，我們向僱員（尤其是主要僱員）提供各種獎勵及福利，包括花紅及以股份為基礎的薪酬。我們已根據適用的法律法規為僱員繳納了社會保險費（包括養老計劃、醫療保險、工傷保險、失業保險和生育保險）和住房公積金。我們的若干做法並不完全符合中國法律下適用於我們的相關法定社會保險費及住房公積金義務。有關更多資料，請參閱本文件「風險因素－與我們的營運有關的風險－未能遵守中國有關繳納社會保險費或住房公

業 務

積金的法規可能令我們遭受罰款及其他法律或行政措施」。截至最後實際可行日期，我們尚未收到主管部門就此類事項作出的任何責令整改或任何罰款或處罰。我們已取得相關社會保險及住房公積金主管部門發出的若干確認函，確認本集團有錄用僱員的任何成員公司沒有因違反相關法律法規而受到有關部門行政處罰的記錄。誠如我們的中國法律顧問所告知，我們可能因於往績記錄期間未能為部分僱員足額繳納社會保險費及住房公積金而被要求結清所有過往社會保險費及住房公積金並面臨重大行政處罰的可能性相對較低，前提是現行監管政策及環境並無重大不利變動，且並無發生重大僱員投訴。

截至最後實際可行日期，我們的僱員由一個工會代表。我們認為，我們與僱員保持著良好的工作關係。於往績記錄期間，我們沒有發生任何可能對我們的業務及形象產生重大影響的罷工、抗議或其他重大勞資衝突。

土地及物業

截至最後實際可行日期，我們已就一幅總佔地面積約26,524.8平方米的土地與南京市規劃和自然資源局訂立國有建設用地使用權出讓合同。我們正在辦理有關土地的土地使用權證。截至最後實際可行日期，我們已租賃兩處總建築面積約為8,070.6平方米的物業，主要用於辦公、研發和生產。我們認為我們目前的設施足以滿足我們的短期需求，並且可按商業上的合理的條款獲得額外的空間。我們預計在租約到期後，續租不會出現太大的困難。

下表載列截至最後實際可行日期，我們的租賃物業的詳情：

地點	物業類型	建築面積	租賃期限
		(平方米)	
南京	辦公室／研發中心／生產廠房	8,000	2023年4月1日至 2028年3月31日
湖州	辦公室	70.6	2023年10月15日至 2026年10月14日

截至最後實際可行日期，我們於湖州的租賃物業尚未向政府主管部門備案。有關我們租賃物業的風險詳情，請參閱本文件「風險因素－與我們的營運有關的風險－我們並不擁有我們目前主要營運地點的不動產，並面臨與租賃場所有關的風險」一節。

業 務

截至2023年12月31日，我們並無任何賬面價值佔我們合併資產總額15%或以上的物業權益。因此根據上市規則第5章和香港法例第32L章公司條例[編纂] (豁免公司及招股章程遵從條文) 公告，本文件獲豁免遵守公司 (清盤及雜項條文) 條例第342(1)(b) 條有關公司 (清盤及雜項條文) 條例附表3第34(2)段的規定，無需就我們所有的土地和樓宇權益提交估值報告。

獎項和表彰

我們的項目和實體獲得了各種獎項和表彰。下表載列截至最後實際可行日期的部分獎項和項目：

授予年度	項目／實體	獎勵／表彰	頒發機關
2023年	盛禾(中國) 生物製藥	2023年中國生物製劑研發實力 排名前50名	2023年健康產業 高質量發展大會
2021年	IAH0968	省級重點研發計劃(社會發展) 項目(項目公告第168號)	江蘇省科學技術廳
2021年	IAP0971	南京市生命健康科技專項項目 — 臨床前沿技術突破	南京市科學技術局

職業健康、安全及環境事宜

總覽

我們致力於以環保的方式開展業務，並為僱員提供健康安全的工作場所。

我們將於[編纂]後遵守環境、社會及管治(「ESG」)報告規定，並有責任根據上市規則附錄C2每年刊發ESG報告。我們將重點關注上市規則附錄C2所載列的各方面，以分析及披露重要ESG事宜、風險管理及績效目標的達成情況，尤其是可能對我們業務的可持續性產生重大影響且與我們股東的利益相關的環境及社會問題。具體而言，我們已就有害廢物排放採取以下措施：(i)要求妥善處理及處置廢棄物；(ii)根據相關標準

業 務

設置有害廢棄物儲存場所，並建立規範的有害廢棄物管理體系；及(iii)聘請合資格的第三方供應商處置廢棄物。此外，我們將採取以下措施，以減輕我們的業務、戰略及財務表現對環境的近期、中期及長期影響，概述如下：

領域	關鍵舉措
能源及資源節約	<ul style="list-style-type: none">• 引進新的環保設備並逐步淘汰高耗能設施• 更新節能環保技術• 改善能源循環利用
污水及固體廢棄物管理	<ul style="list-style-type: none">• 回收包裝材料• 改進污水處理模式
溫室氣體管理	<ul style="list-style-type: none">• 增加清潔能源的使用• 使用節能設備
廢氣管理	<ul style="list-style-type: none">• 採用廢氣處理系統並安裝活性炭過濾器

我們已在全公司範圍內實施環境、健康及安全（「EHS」）手冊、政策和標準操作程序。具體而言，我們的EHS保護措施包括：(i)在生產過程中嚴格遵守GMP資格規定、相關污染物排放標準及污染物管理政策，以減少廢氣、污水及危險固體廢棄物的污染物排放；(ii)就僱員健康及安全、環境保護以及實驗室及生產設施的運行及製造安全實施安全指引，並密切監察內部遵守該等指引的情況；(iii)將危險物質儲存在專門倉庫並與合資格第三方訂立危險物資及廢棄物的處理合同；(iv)定期對廢氣檢測及排放、有害廢棄物處置、噪音排放及廢水檢測及排放進行環境評估，以確保所有運營均符合適用的法律及法規；及(v)實施資源保護政策，降低資源消耗水平。

由於我們目前處於實驗室運營的早期階段，並且部分依賴CRO進行測試、臨床試驗及其他活動，因此我們目前的業務性質不會令我們面臨環境、健康或工作安全事宜的重大風險，並且我們預期該等事宜的潛在風險不會對我們的業務運營及財務表現產生重大不利影響。

業 務

環境保護

我們在生產流程中產生的污染物主要包括過濾後的發酵液、純化後的緩衝溶液、一次性細胞培養袋、深層過濾膜袋和使用過的固體廢棄物。過濾後的發酵液和純化後的緩衝溶液本身不含任何有毒物質，可安全地排入污水處理廠進行處理。依靠成熟的污水處理技術，我們已將污水處理作為生產流程中的常規部分。固體廢棄物由有合資格第三方廢棄物回收機構進行處理。當地環保部門定期檢查我們的生產活動和廢棄物排放情況，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，概無發現對我們施加可能對我們的業務運營產生重大不利影響的重大行政處罰。

我們致力於節能和可持續發展，盡量減少對環境造成不利影響。我們積極倡導無紙化工作場所的理念，並鼓勵在辦公室雙面打印文件。隨著我們未來業務的擴張，我們側重於業務增長與ESG需求之間的平衡，以實現可持續發展。我們將定期審查資源消耗的相關重要指標，以確保它們仍然適合本集團的需求。雖然我們知曉ESG相關問題的識別和優先次序是一個動態和持續的過程，但我們將設定以下目標作為我們的初始關注點：

- 降低水電消耗密度水平；
- 倡導綠色辦公，充分利用自然採光，並為空調提供節能方案；
- 嚴格遵守實驗室「三廢」處理實施標準；
- 為我們的職員提供與ESG相關的培訓，每人每年至少接受兩個工作日的培訓。

於不久的將來，我們有關環境、社會及氣候問題的相關開支估計會隨著我們的整體業務發展而增加，然而，該等開支佔我們總收入的比例估計會呈下降趨勢。

業 務

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未遭受與違反任何環境法律或法規有關的任何罰款或處罰。據董事所深知及確信，我們並無重大環境責任風險，將來也不會產生重大合規成本。

資源消耗及污染物處理

我們監控以下指標，以評估及管理我們業務及製造業務產生的環境及氣候相關風險：

- **耗電量**。我們已監控耗電量水平並採取措施。於2022年及2023年，我們的耗電量水平分別為100萬千瓦時及140萬千瓦時。
- **耗水量**。於往績記錄期間，我們一直監控耗水量水平並採取措施以提倡節約用水。於2022年及2023年，我們的耗水量水平分別為7,000噸及18,000噸。
- **有害廢棄物排放**。我們設有一名安全管理員，負責監控及管理我們的有害廢棄物的儲存及處置。我們亦與合資格第三方廢棄物處理公司訂約處置有害物質及廢棄物。截至最後實際可行日期，我們的倉庫共儲存了0.1噸有害廢棄物，並由我們的安全管理員監管。考慮到我們的儲存能力及成本效益，一旦我們累積了大量的廢棄物，我們會將有害廢棄物轉移至廢棄物處理公司。

在設定ESG相關關鍵績效指標的目標時，我們將考慮我們於往績記錄期間各自的歷史消耗或排放水平，並以全面審慎的方式考慮我們的未來業務擴張，以平衡業務增長及環境保護，實現可持續發展。我們將繼續付諸行動，爭取在2024年實現將每千元研發開支的耗電量、耗水量以及有害廢棄物排放量減少5%的目標。

溫室氣體排放

我們的目標是減少溫室氣體（「**溫室氣體**」）的排放，並為向低碳經濟轉型作出貢獻。我們在業務運營中堅持「3R」環保方針，即盡可能減少廢棄物、資源再利用及廢舊材料循環利用。各範圍的溫室氣體排放分別來自本集團車輛的燃料消耗量（範圍1）、耗電量（範圍2）、耗水量、廢棄物排放量、紙張消耗量及員工在業務運營期間因公出差所

業 務

產生的溫室氣體排放(範圍3)。本集團的溫室氣體排放主要來自範圍2能源間接溫室氣體排放(即支持我們營運的電力消耗)及範圍3其他間接排放。

我們將實施減少溫室氣體排放的措施，包括(i)提供培訓及教育僱員有關能源效益的概念；(ii)在醒目的位置張貼節水或節電標誌，以培養員工的環保意識；(iii)提倡無紙化環境，鼓勵使用電子本代替印刷本、雙面打印，在沒有機密資料的情況下使用單面打印紙；(iv)要求僱員關閉所有不使用的電器；及(v)實施有關廢棄物管理的政策。

氣候相關風險

我們面臨的環境及氣候相關風險可分為兩大類：實體風險及過渡風險。我們將實體風險定義為與氣候變化的實體影響有關的風險，包括(i)急性實體風險，如颱風或洪水的嚴重程度增加；及(ii)受氣候模式(如年平均降雨量或溫度變化)長期變化影響的慢性實體風險。我們將過渡風險定義為從依賴化石燃料向低碳經濟的轉型，這可能涉及政策、法律、技術市場以及社會文化的變化，如可能的碳稅、合規披露以及企業及家庭對新能源的使用增加。

我們已制定了應對極端事件的備災計劃，並將密切監控我們的業務運營情況，以減少實體及過渡風險的可能影響。我們將環境風險分析納入風險評估流程及風險偏好設定中。倘風險及機遇被視為重大，我們會將其納入我們的戰略及財務規劃流程中，並採取適當的緩解措施。由於我們的業務性質，我們不易受到慢性實體風險或過渡風險的重大影響。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們的業務、營運及財務狀況並無受到任何氣候相關事件的重大影響。

僱員健康及安全

我們還強調為僱員及臨床試驗受試者提供安全的工作環境。我們將有關安全實踐、事故預防及事故報告的工作安全指南納入僱員培訓及上崗流程的核心範圍，並確保臨床試驗受試者在入組時及必要時持續妥當了解安全事宜。此外，我們已採納並維持一系列規則、標準操作程序及措施，為我們的僱員維持健康及安全的環境，包括符

業 務

合GMP標準要求的規則、標準操作程序及措施。此外，我們定期對實驗室及生產設施進行安全檢查。最後但同樣重要的是，我們設立職業健康及監察管理系統，以保護僱員的健康及權利、預防職業病以及妥善安排被診斷患有職業病的僱員就業及提供補償。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無涉及任何有關環境及職業健康與安全法律及法規的重大不合規事件，而該等事件已導致可能個別或共同對我們的業務、財務狀況及經營業績產生重大不利影響的罰款或處罰，且並無發生任何工作場所事故。

員工福利及多元化

在我們的組織內，我們致力於創建一個開放、包容、促進平等的工作場所。我們擇優聘用僱員，且我們的公司政策是為僱員提供平等機會，而不論其性別、年齡、種族、宗教或任何其他社會或個人特徵。截至最後實際可行日期，我們共有118名僱員，其中超過60%為女性。此外，超過40%的僱員年齡在30歲以上，超過5%的僱員年齡在50歲以上。我們的僱員擁有不同的經驗及專業背景，涉及生物醫學、生物化學、製藥工程、食品質量與工程、免疫學、遺傳學、財務管理、人力資源、知識產權及國際貿易等領域。我們堅持公平透明的僱員管理制度，努力提高員工隊伍的性別及年齡多樣性。

我們制定了人力資源管理政策，系統地概述了招聘流程、晉升流程、解僱／辭職流程、績效評估方法、挽留策略、薪酬福利程序、僱員培訓等。我們尤其堅持「重視人才、吸引人才、培養人才、合理用才」的公司治理理念。我們實行擇優錄用的方法，確保我們的招聘遵循公開、公平及公正的原則。

供應鏈管理

我們的供應商主要包括原材料供應商及合同服務供應商。我們對供應鏈的考慮包括技術質量、成本效益、交付效率及可靠性。因此，我們將與供應鏈相關的風險界定為原材料短缺、員工健康及安全事故、有害廢棄物的妥善處置以及貪污及賄賂的內部控制。

業 務

為識別及應對任何潛在風險，我們制定了採購管理政策，明確界定供應商的整體審查及定期評估流程，並據此編製合資格供應商名單且不時對此進行更新。此外，我們制定了有關技術合同服務採購的管理政策，該政策明確了服務提供商（包括CRO、測試機構、臨床試驗中心等）的責任，並概述了盡職調查程序、甄選標準、審批流程、表現管理及付款結算。此外，我們傾向於選擇自身為上市公司且具規模的供應商，因為我們認為該等合作夥伴須遵守更嚴格的合規標準，並能夠提供更環保的產品及服務。我們亦實施嚴格的反貪污及反賄賂政策，以防止勾結及貪污。

管理EHS事宜

我們於集團層面設有專門的EHS團隊，其在高級管理層的監督下，負責監察我們遵守EHS相關法規及政策的情況，並監督相關內部措施的實施，例如：(i)在我們的設施採取適當的安全措施並實施最佳操作流程；(ii)對我們的僱員進行定期安全意識培訓；(iii)定期檢查我們的設施，以識別及消除任何潛在的安全隱患；(iv)採用適當的流程（例如廢棄物管理流程）處理任何有害廢棄物，旨在有效管理正常業務過程中所產生的廢棄物，根據相關法律及法規將廢棄物規範分類至固體廢棄物及有害廢棄物，並相應棄置廢棄物以減少環境污染；(v)維護記錄及處理我們設施發生事故的系統；及(vi)與監管機構合作開展定期環保合規監督工作。我們的EHS團隊可能會評估或委聘獨立第三方來評估ESG風險，並至少每年一次檢討我們的現有策略、目標及內部控制。其後將實施必要的改進措施，以降低風險。

我們的EHS部門貫徹實施國家及自身安全生產及環境保護指引，並及時跟進本地部門有關消防、安全監督及環境保護的指示或通知，以及制定本公司的安全生產政策及運營程序。各級管理人員及全體僱員將根據EHS相關法規及政策以及相關內部措施執行工作責任制。

社會責任

就社會責任而言，我們的企業政策是為我們的僱員提供平等機會，而不論性別、年齡、種族、宗教或任何其他社會或個人特點。我們致力以保護環境及我們的僱員以及社區的健康及安全的方式運營我們的設施。

業 務

執照、許可證及其他批准

據我們的中國法律顧問所告知，截至最後實際可行日期，我們已從相關中國政府部門獲得了對我們在中國的運營至關重要的所有許可證、執照、批准和證書。下表載列我們在中國的運營所持有的重要許可證的相關詳情。

許可證	許可證號	屆滿日期	頒發機構
藥品生產許可證	蘇20180566	2025年12月20日	江蘇省藥品監督管理局

法律程序及合規性

我們可能不時牽涉日常業務過程中或根據政府或監管執法行動產生的合約糾紛或法律訴訟。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們或我們的任何董事概無涉及或遭受任何會對我們的業務、財務狀況或整體經營業績造成重大不利影響的訴訟、仲裁、行政程序、申索、損害賠償或損失。截至最後實際可行日期，我們並不知悉有任何針對我們或我們的任何董事的未決或可能面臨的重大訴訟、仲裁或行政訴訟，而該等訴訟個別或整體會對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們在所有重大方面均已遵守我們經營所在司法管轄區的所有相關中國法律和法規，且並無對我們施加的重大行政處罰。

風險管理及內部控制

風險管理

我們在業務運營中面臨各種風險，我們認同風險管理對我們的成功至關重要。詳情請參閱本文件中的「風險因素－與我們的營運有關的風險」。此外，我們還面臨信用風險、流動性風險和市場風險，包括貨幣風險、信用及利率風險，所有此等風險均是我們的正常業務過程中固有的風險。詳細討論請參閱本文件「財務資料－市場風險披露」。我們已經採取一系列風險管理政策，其載明風險管理框架，以持續識別、評估、

業 務

評價和監控與我們的戰略目標有關的主要風險。管理層發現的風險將基於可能性及影響進行分析，並由本公司妥善跟進、減輕及糾正，並向董事報告。由審核委員會並最終由董事監督我們的風險管理政策的實施。

為監察風險管理政策及[編纂]後企業管治措施的持續實施，我們已採納或將採納(其中包括)下列風險管理措施：

- 設立審核委員會審閱及監督我們的財務匯報過程及內部控制系統；
- 採納各項政策以確保遵守上市規則，包括但不限於有關風險管理、關連交易及信息披露的各個方面；及
- 參加有關上市規則相關規定及香港[編纂]公司董事職責的培訓課程。

知識產權風險管理

我們已設計並採用了嚴格的內部程序，以確保我們的業務運營符合相關規則和法規，並保護我們的知識產權。

根據該等程序，我們的法律顧問履行基本職能，即審查和更新我們與客戶和供應商訂立的合同範本。在訂立任何合同或業務安排之前，我們的法律顧問及業務運營團隊會檢查合同條款並審查與我們的業務運營有關的所有文件，包括交易對手方或我們為履行合同義務所獲得的許可證和執照以及所有必要的基本盡職調查材料。

在向公眾提供產品及服務之前，我們的監管事務團隊會審查我們的產品和服務(包括對現有產品的升級)是否符合監管要求。我們的監管事務團隊負責獲得任何必要的政府預先批准或同意，包括製備並提交所有必要的文件，以便在規定的監管時限內向相關政府部門提交文件，並確保就商標、版權及專利註冊及時向主管部門提出所有必要的申請，進行所有必要的續期或備案。

內部控制

董事會負責建立我們的內部控制系統並審查其有效性。我們已聘請一位獨立內部控制顧問(「**內部控制顧問**」)，就內部控制的某些方面執行若干商定程序(「**內部控制審查**」)，包括實體層面的控制、財務報告及披露控制、人力資源及薪資管理、信息技術

業 務

系統的一般控制以及本公司運營的其他程序。內部控制顧問進行了內部控制審查，並確定了內部控制的不足並提供了相應的建議。我們已經採取相應的補救措施，以提高內部控制系統的有效性。內部控制顧問就我們採取的行動進行了跟蹤審查，且在跟蹤審查過程中並無其他重大發現。截至最後實際可行日期，概無與本公司內部控制有關的重大未決問題。

於往績記錄期間，我們定期審查和加強我們的內部控制系統。以下是我們已實施或計劃實施的內部控制政策、措施和程序的概要：

- 我們已就我們業務運營的各個方面（如相關的風險管理、知識產權保護、環境保護和職業健康與安全）採取各種措施和程序。作為僱員培訓計劃的一部分，我們定期向僱員提供有關這些措施和程序的培訓。我們監察內部控制政策的實施情況，向我們的管理層和審核委員會報告所發現的不足，並跟進整改行動。
- 董事（負責監督本集團的企業管治）在我們的法律顧問的幫助下，也將定期審查我們在[編纂]後對所有相關法律法規的遵守情況。
- 我們[已成立]審核委員會，該委員會（其中包括）(i)就外部審計師的任命和罷免向董事會提供建議；及(ii)審查本公司的財務報表和內部控制系統。
- 我們已聘請新百利融資有限公司作為我們的合規顧問，在我們分發[編纂]後第一個完整財政年度的財務業績年度報告之前，向董事和管理團隊提供與上市規則相關事宜的建議。倘我們建議在[編纂]後採用與本文件中「未來計劃及[編纂]用途」中載明的計劃不同的方式使用[編纂]，則我們必須諮詢我們的合規顧問，並在必要時徵求其意見。我們的合規顧問也將及時就相關監管部門的要求提供支持和建議。
- 我們計劃提供各種持續的培訓，使董事、高級管理層和相關僱員不時了解最新的中國法律法規，以便積極主動地發現與任何潛在違規行為有關的任何重要事項和問題。

業 務

- 我們擬維持嚴格的反貪污及反賄賂政策，因此我們認為我們將較少受到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的影響。

我們計劃定期為董事、高級管理層和相關僱員提供有關相關適用法律和法規的持續的培訓項目和最新規定，並在適當時更新我們的內部控制政策。

數據隱私保護

我們已建立程序保護試驗參與者數據的機密性。我們要求所有參與臨床試驗的各方，無論是外部還是內部，均遵守保密義務。我們要求我們的員工收集和保護其所擁有的個人信息。我們的CRO和其他合作夥伴有義務根據我們與其簽訂的合同保護此類信息的機密性。遵守GCP和相關規則確保只有經批准的人員才能訪問臨床試驗數據。數據的使用嚴格限於患者同意後使用，這符合知情同意書（「ICF」）。對於超出ICF範圍的任何數據使用，我們確保獲得患者的進一步同意。

任何與我們的產品開發計劃和監管溝通相關的數據傳輸均須遵守相關的當地數據保護和隱私法律。因此，我們實施了一系列的控制措施和結構。這些措施包括確保跨境數據傳輸的合法性，獲得必要的監管批准，並根據適用的法律法規向主管部門提交適當的文件（特別是在中國和美國之間的任何傳輸）。這對於中美之間的數據傳輸尤其重要。儘管這些法律和我們潛在臨床試驗的性質不斷變化，但到目前為止，我們並未遇到數據傳輸的重大問題。我們認為，我們在中美之間傳輸臨床試驗數據的做法符合行業標準。

誠如我們的中國法律顧問所確認，根據適用中國法律及法規，我們並無就數據隱私及保護而遭受任何對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的重大索償、訴訟、處罰或行政行動。