

概覽

我們是一家RNA療法生物製藥公司，候選產品處於臨床前及臨床階段，專注於探索及開發創新藥物，用於治療存在醫療需求及龐大市場機會的適應症。我們是首家為核心產品STP705的RNAi療法在腫瘤學領域取得積極IIa期臨床結果的公司，且為在中國及美國均佔有重要市場地位的首家臨床階段RNA療法公司。本公司於2007年成立美國Sirnaomics之時宣告成立，目前在中國及美國均佔有市場地位，於這兩個國家均設有研發中心。我們的核心產品STP705在非黑色素瘤皮膚癌的腫瘤學I/II期臨床試驗中證實有效性及安全性，我們進一步推進STP705用於IIb期臨床試驗的原位鱗狀細胞癌(isSCC)、用於治療皮膚基底細胞癌(BCC)的II期臨床試驗、治療癩痕疙瘩的II期臨床試驗以及治療增生性癩痕(HTS)的I/II期臨床試驗。此外，根據美國FDA獨立IND批准，我們已啟動應用STP705經局部注射給藥治療肝細胞癌(HCC)的I期臨床試驗。

我們基於RNA治療用於給藥的專有遞送平台乃我們產品管線之基礎，包括可優化用於RNAi療法的局部或全身給藥並靶向肝臟肝細胞以外細胞的多肽納米顆粒(PNP)遞送平台，用於全身給藥及肝靶向RNAi療法的基於GalNAc的遞送平台，以及可用於mRNA疫苗及療法給藥的多肽—脂質納米顆粒(PLNP)遞送平台。FDA將遞送平台(包括我們的專有遞送平台)視為RNAi治療藥品配方中的賦形劑或非活性成分。與使用遞送平台的藥品所需的監管批准不同，遞送平台無需額外的監管批准。

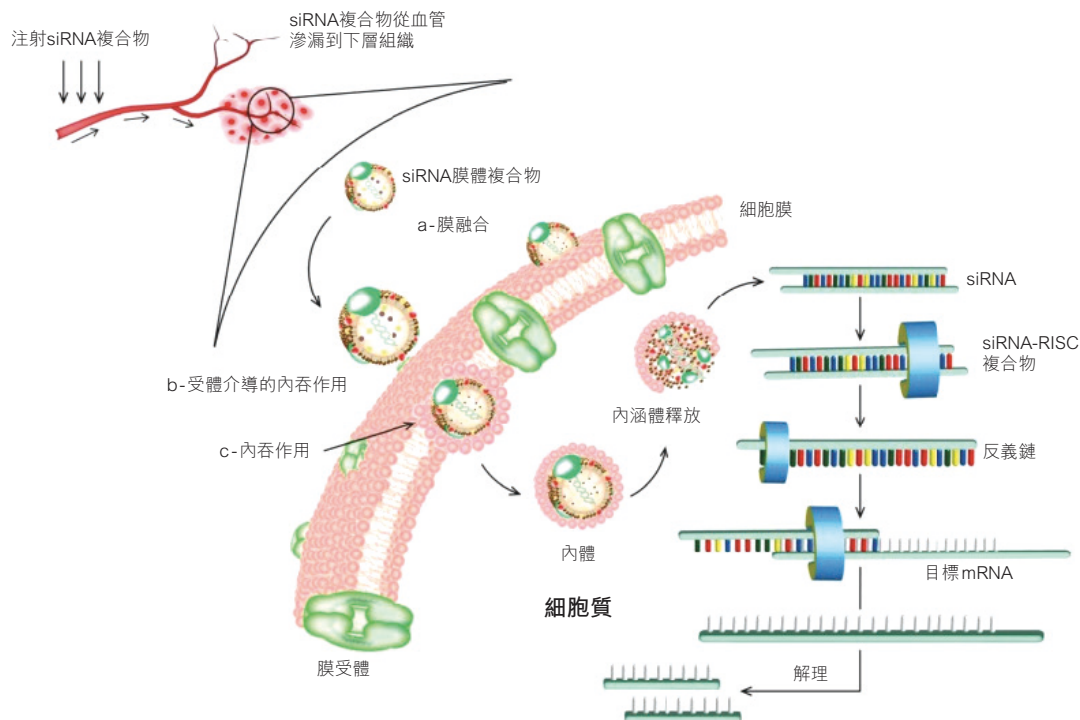
我們的產品線有十多種候選產品，適用於罕見及擁有較大市場潛力的疾病等一系列治療適應症，其目前的候選產品涉及臨床前研究與I期及II期臨床試驗的IND準備研究之間的所有階段，創建了候選產品的擴展時間表。通過利用美國FDA及國家藥監局加速監管審批的協同效應及利用於中國臨床試驗獲得的美國臨床試驗結果，我們戰略性地將我們的產品開發工作重點放在具有不斷增長需求及加速開發市場機會的適應症上。根據適合我們遞送平台的目標所依據的明確科學原理，我們戰略性地選擇抗病毒及心血管代謝疾病管線產品。我們最初的目標是NMSC及皮膚纖維化，兩者使用非手術治療的療效有限。我們正在應用我們針對局部給藥優化的PNP遞送平台開發治療NMSC、皮膚纖維化及實體肝腫瘤的STP705。截至最後實際可行日期，我們擁有兩項於美國發佈的專利及七項待批專利申請，包括中國兩項、美國五項，涵蓋我們的核心候選產品STP705，而其他臨床階段候選產品STP707被一

項已發行美國專利(該專利亦涵蓋STP705)及13項待批專利申請(該等專利並不涵蓋STP705, 包括中國一項、美國兩項、歐洲一項及其他司法權區九項)涵蓋。我們應用針對全身給藥優化的PNP遞送平台開發STP707。三項包含我們PNP遞送平台各個方面的待批專利申請亦涵蓋STP705及STP707。

- **STP705**。我們的核心候選產品STP705是一種雙重TGF- β 1/COX-2抑制劑。TGF- β 1及COX-2是在科學文獻上被稱為腫瘤學及纖維化疾病藥物開發的守門人靶點。TGF- β 1調節廣泛的細胞過程, 包括細胞增殖、分化、凋亡、細胞外基質產生、血管生成、炎症及免疫反應, 而COX-2為促炎及增殖介質。STP705在局部給藥配方中利用我們的PNP遞送平台直接給藥於患病組織。我們正在開發治療NMSC、皮膚纖維化及實體肝腫瘤的STP705。我們正在就開發STP705及其他候選產品進行臨床試驗。臨床試驗通常分為三個不同階段, 但於某些情況下經與美國FDA協商後可適當合併(例如合併I/II期)或細分(例如IIa或IIb期)。IIa期臨床試驗通常指定為證明臨床療效或生物活性的試點研究, 而IIb期臨床試驗用於釐定藥物展示最低副作用的生物活性的最佳劑量。請參閱「監管概覽—美國法律法規概覽—新藥相關法律法規」。

作用機制。STP705由兩種不同的siRNA寡核苷酸(其被設計為TGF- β 1及COX-2基因片段的同源序列, 靶向其中的每一個基因)及組氨酸—賴氨酸多肽(HKP)組成。HKP自組裝成多肽納米顆粒(PNP), 該顆粒包裹siRNA, 並確保siRNA物質不會被核酸酶降解, 且不會在到達體內目標組織之前被腎臟過濾。如下圖所示, 含有藥物的siRNA通過RNA干擾靶向TGF- β 1及COX-2基因。當全身給藥時, PNP-siRNA分子通過內吞作用逐漸被靶細胞吸收, 而內吞作用是物質進入細胞的細胞過程。PNP最初被包裹在細胞質內的內涵體中, 但HKP會破壞內涵體以幫助siRNA逃逸到細胞質中。其後siRNA激活RNA誘導沉默複合物或RISC。RISC處理雙鏈siRNA以釋放一條鏈, 並使用另一條鏈作為指導定位TGF- β 1及COX-2基因中的mRNA。最終, TGF- β 1及COX-2基因中全部的mRNA被切割, 本應由mRNA產生的蛋白質並未產生, 從而使基

因「沉默」。TGF- β 1及COX-2表達的沉默導致多種促腫瘤和促纖維化因子的下調。重要的是，與單獨沉默任一基因相比，在同一細胞中同時沉默TGF- β 1及COX-2可提高療效。



資料來源：Draz, M. et al. *Theranostics*, 2014;4(9), 872–892。

NMSC。於2020年10月，STP705在美國成功完成一項用於治療NMSC (尤其是isSCC)的I/II期聯合臨床試驗，而我們臨床試驗的II期部分為IIa期臨床試驗。我們於2021年5月在美國啟動isSCC的IIb期臨床試驗，預計將於2022年上半年取得中期結果。isSCC的IIb期臨床試驗為一項獨立試驗，意味著美國FDA不會要求根據IIb期臨床試驗結果修改就已完成的I/II期臨床試驗發佈的臨床試驗報告。我們亦根據對涉及isSCC的IND的補充於2020年12月在美國啟動非黑色素瘤基底細胞癌(BCC)治療的II期臨床試驗。我們於中國就isSCC的IIb期臨床試驗提交一項IND，而該試驗將會是全球多中心臨床試驗之部分，這意味著該項研究由多個地點進行的臨床試驗組成。我們目前正等待國家藥監局批准該IND。

NMSC，包括鱗狀細胞癌(SCC)及BCC，是美國最常見的腫瘤形式。BCC及isSCC的常規及標準治療是標準手術切除、莫氏顯微手術、外用乳膏治療、冷凍手術、激

光療法、電乾燥及放射療法。目前，美國FDA批准了兩種用於轉移前BCC患者的藥物，該兩種藥物都用於轉移前SCC患者的標示外：5'-氟尿嘧啶和咪喹莫特外用乳膏。根據灼識諮詢報告，兩者都會導致部分患者產生皮膚反應。根據灼識諮詢報告，於2015年至2020年，BCC及SCC新病例的年發病率增長了33%，預計到2030年新增患者將超過十百萬例，極大地增加美國財政負擔。該等發病率增加與若干因素有關，包括對NMSC的認識提高、登記改善、患者人群向老年人的轉變、暴露於紫外線輻射的增加、以及對SCC的診斷提高。NMSC治療在美國的市場規模預計將由2020年的65億美元(isSCC分部為15億美元，即超過20%)增加至2030年的220億美元。在中國，NMSC治療於2020年的市場規模為38百萬美元(isSCC分部為4.3百萬美元，即約11%)，並預計在未來數年亦將加速增長，於2030年將達至149百萬美元。STP705對isSCC及BCC的價值主張為用STP705治療在美容外觀上顯示出優勢，尤其是對於頭部、面部或頸部有病變的患者，臨床結果表明，與目前可用的局部治療相比，STP705具有較高的組織學清除率。根據灼識諮詢報告，於預期推出年份2023年，僅就isSCC而言，STP705在美國的估計需求預計約為43百萬美元，且於預計推出年份2024年，就包括isSCC、BCC、HTS及癬痕瘤等多種適應症而言，在中國的估計需求將達到約68百萬美元。請參閱「行業概覽 — 非黑色素瘤皮膚癌、肝癌及非小細胞肺癌藥物市場 — 非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)」。

皮膚纖維化。關於皮膚纖維化，我們於2021年4月在美國啟動STP705治療癬痕瘤無疤痕癒合的I/II期臨床試驗，並預計在中國提交II期臨床試驗的IND。我們已於2017年在美国啟動用於治療HTS的I/II期臨床試驗。然而，建議修改臨床試驗方案後，我們選擇將資金轉移至其他項目，計劃在以後推進HTS的II期臨床試驗。我們預計於2022年下半年在中國提交HTS的II期臨床試驗的IND。我們於美國對癬痕瘤無疤痕癒合及HTS的研究乃基於對涵蓋NMSC研究的同一IND(IND-124844)的補充開展。HTS及癬痕瘤是常見皮膚病，每年影響美國及中國超過16百萬名患者，可導致永久功能喪失及毀容疤痕。儘管HTS及癬痕瘤的治療並無標準，但可用的治療選擇是病灶內注射、冷凍療法、博來黴素、激光療法及手術切除。預計HTS及癬痕瘤治療

在美國的綜合市場規模將由2020年的103億美元增至2030年的186億美元，在中國則由2020年的29億美元增至2030年的59億美元。STP705對HTS及癥痕瘤的價值主張是目前尚未完全治愈HTS及癥痕瘤，臨床試驗結果表明STP705抑制TGF- β 1及COX-2表達，激活癥痕內成纖維細胞凋亡，可有效降低HTS。

肝癌。除我們最初的目標適應症外，我們亦正開發STP705，用於治療肝細胞癌及膽管癌(HCC/CCA)。我們已於2021年3月在美國啟動開發STP705的I期臨床試驗，通過計算機斷層掃描引導治療，使用腫瘤內注射治療HCC/CCA。我們對肝癌的研究乃基於與涵蓋NMSC及皮膚纖維化適應症不同的IND開展。我們亦正開發STP705與免疫檢查點抑制劑聯合治療肝癌的療法，其中建議療法將涉及STP705與免疫檢查點抑制劑藥物產品的單獨給藥。截至最後實際可行日期，美國FDA批准約13種用於治療HCC或CCA的藥物；然而，中國及美國的肝癌五年存活率分別為12%及18%。此外，眾多患者因獲批准的藥物而遭受全身副作用。肝癌的其他可用治療選擇是手術切除、肝移植、消融療法、栓塞療法、靶向治療、免疫療法及放射療法。根據灼識諮詢報告，僅中國就佔過半的全球肝癌病例，每年新發HCC/CCA患者超過500,000例。預計HCC/CCA醫藥在中國的綜合市場規模將由2020年的15億美元增至2030年的85億美元，而在美國則由2020年的22億美元增至2030年的63億美元。STP705對肝癌的價值主張有三點：第一，晚期CCA並無標準的靶向治療，因此晚期CCA的全身治療存在大量需求；第二，STP705在CCA腫瘤細胞系異種移植模型中表現出抑制腫瘤生長，有望滿足CCA治療的需求；第三，臨床前研究結果表明，與化療相比，STP705顯示出抑制腫瘤而不減輕體重。

- **STP707**。我們的主要候選產品STP707與STP705相似，是一種使用我們PNP遞送平台的雙重TGF- β 1/COX-2抑制劑。STP705使用我們為局部給藥(即直接到疾病部位)優化的PNP遞送平台的配方，而STP707使用我們為全身給藥優化的PNP遞送平台的配方。因此，STP707可以靜脈內給藥進行全身治療，包括肝或肺的實體瘤或纖維化組織。我們正開發STP707用於通過全身給藥治療肝癌及其他癌症，以及肝和肺的纖維化。我們對非人類靈長類動物進行的臨床前研究表明，在令靶基因沉默方

面具有明顯的功效，並證明了良好的安全性及耐受性。從此研究中觀察到的安全窗口為建議的臨床劑量提供三十倍的安全裕度。我們於2021年11月在美國啟動實體瘤I期臨床試驗並計劃於中國提交IND進行HCC的I期臨床試驗，作為全球多中心臨床試驗之部分。我們亦於11月於美國提交PSC（肝纖維化罕見形式）的IND。根據我們在實體瘤籃式研究I期臨床試驗中觀察到的反饋以及在多種腫瘤模型的臨床前研究中獲得的療效數據，我們或會針對多種腫瘤類型開展I期臨床試驗及II期臨床試驗，包括轉移性皮膚鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、HCC及CCA。纖維化疾病幾乎影響所有組織及器官系統。2020年中國NSCLC年發病率（約757,000新增病例）大於美國（約176,000新增病例），而預計未來十年NSCLC靶向藥物市場將分別增長13.9%及13.1%，屆時中國將為121億美元及美國為261億美元。2020年，中國及美國的PSC患者分別為194,000人及45,000人。我們亦正開發與STP707及免疫檢查點抑制劑以及目前用於治療肝癌、轉移性cSCC及NSCLC的其他新型腫瘤藥物的聯合療法。

- **STP122G**。另一個主要候選產品STP122G乃使用我們的GalAhead™平台及靶向因子XI配製，我們正就抗凝治療開發靶向因子XI用於需要抗血栓治療的許多不同醫療環境。我們計劃於2022年上半年向美國FDA提交IND。
- **RIM730**。上述候選產品運用RNAi技術，而RIM730則由RNAimmune開發作為預防性mRNA候選疫苗，使用LNP技術靶向SARS-CoV-2病毒的某些突變來預防新冠病毒。
- **其他管線候選產品**。除該等關鍵產品外，我們亦擁有至少12種目前正在進行臨床前研究的其他產品管線，涵蓋廣泛的治療適應症，包括治療流感、乙型肝炎、HPV及新冠病毒感染；心血管代謝疾病的治療；胰腺癌、結腸癌及其他癌症治療；及醫美脂肪塑性。基於公司的戰略規劃，我們正嘗試與跨國公司及中國製藥公司建立許可合作夥伴關係。於2021年4月，我們與沃森就我們的siRNA候選產品STP702（包括靶向流感病毒保守基因序列的siRNA）的中國獨家授權簽訂許可協議。我們產品線中的多個RNAi治療項目目前正處於潛在許可合作夥伴關係談判階段。

業 務

下圖闡述我們的產品線，並概述截至最後實際可行日期我們的臨床階段候選藥物及選定的IND準備階段候選藥物的開發狀態：

候選藥物	基因靶向	適應症	遞送平台	臨床前	IND準備	IND	I期	II期	III期	權利			
腫瘤學	STP705*	isSCC	PNP-IT	美國	中國 (MRCT) ²	美國				全球			
		BCC									美國	全球	
		肝癌(籠式)**									中國 (MRCT) ³	美國	全球
		肝癌，與抗PD-(L)1聯合 ¹									美國	全球	
	STP707	TGF-β1/COX-2	多發質體瘤	PNP-IV	美國	中國 (MRCT) ⁴	美國	美國	美國		全球		
			cSCC									美國	全球
			NSCLC									美國	全球
	STP355	TGF-β1/VEGFR2	泛癌	PNP-IT	美國					全球			
	STP369	BCL-xL/MCL-1	頭頸癌/BC	PNP-IT / IV	美國					全球			
	STP779	TGF-β1/SULF-2	肝癌/肺癌/胰腺癌	PNP-IV	美國					全球			
STP302	mir-150	大腸癌	PNP-IT / IV						全球				
STP902	RAF-1	乳腺癌	PNP-IT / IV						全球				
纖維化	STP705*	癩痕疙瘩無疤癒合	PNP-IT	美國	中國 (MRCT)	中國				全球			
		HTS									美國	中國	全球
	STP707	TGF-β1/COX-2	肝纖維化(PSC) 肺纖維化	PNP-IV	美國	中國 (MRCT)	美國			全球			
醫美	STP705*	TGF-β1/COX-2	脂肪塑性	PNP-IT	美國					全球			
抗病毒藥物	STP702	M1/PA	流感	呼吸道/ PNP-IV	美國					OL China			
	STP908	ORF1Ab / N蛋白	新冠病毒	PNP-IV	美國					全球			
	RIM730 ⁶	SARS-CoV-2	新冠病毒疫苗	LNP 肌肉注射	美國					全球			
	STP909	VP16/18-E7	HPV/宮頸癌	PNP-IV / 局部	美國					全球			
GalNAc-RNAi觸發器	STP122G	因子XI	血栓性疾病		美國					全球			
	STP133G	PCSK9/ApoC3	心臟代謝	GalAhead™ 皮下						全球			
	STP144G	補體因子B	補體介導的疾病							全球			
	STP135G	PCSK9	高膽固醇血症	PDov-GalNAc 皮下						全球			
	STP155G	HBV序列	乙型肝炎							全球			

附註： *指我們的核心產品

** 指孤兒藥

縮寫：isSCC=鱗狀細胞原位癌；BCC=基底細胞癌；cSCC = 轉移性皮膚鱗狀細胞癌；NSCLC=非小細胞肺癌；CRC=結直腸癌；BC = 膀胱癌；PSC=原發性硬化性膽管炎；PNP=我們的多肽納米顆粒 (PNP) RNAi遞送平台；PNP-IT=用於瘤內給藥而配製的PNP平台；PNP-IV=用於靜脈內給藥而配製的PNP平台；GalAhead™=我們將GalNAc基團與RNAi觸發器偶聯的GalNAc RNAi遞送平台；PDov-GalNAc=我們將GalNAc基團與肽對接載體(PDov)肽接頭偶聯並將多達兩個siRNA與肽偶聯的GalNAc RNAi遞送平台；LNP=用於遞送mRNA的脂質納米粒(LNP)製劑；HPV=人乳頭瘤病毒；HBV=乙型肝炎病毒；OL China = 根據與沃森的協議對外許可於中國內地、香港、澳門及台灣的權利，但保留於全球其他國家的權利；及MRCT=多區域臨床試驗，在其中我們將為所有臨床試驗點的贊助者。

1. 肝癌(籠式)包括膽管癌、肝細胞癌、肝轉移癌等。

業 務

2. 我們於2021年6月在中國提交IND，目前正等待國家藥監局批准位於中國的研究點。該等研究點將作為isSCC的IIb期臨床試驗的全球多中心臨床試驗之部分。
3. 我們預計在中國提交IND作為全球多中心臨床試驗之部分。
4. 我們預計僅為HCC在中國提交IND作為全球多中心臨床試驗之部分。
5. 根據與信達及上海君實合作開展的與抗PD-(L)1抑制劑聯合的研究。
6. 由我們的附屬公司RNAimmune進行的研發。

RNA療法包括快速擴增及破壞性的藥物類別，通過採用各種方法以靶向信使核糖核酸(mRNA) (DNA編碼的基因與該基因編碼的蛋白質之間的中間體) 抑制或增強基因的表達，從而有望戲劇性地重塑治療干預。抑制基因表達的方法之一是RNAi療法，其包括小分子干擾核糖核酸(siRNA)，通過靶向mRNA減少或抑制與疾病相關基因的表達。傳統療法通常直接靶向引起疾病的蛋白質而發揮療效，而RNAi療法則令編碼蛋白質的基因沉默而發生作用，從而防止產生與疾病相關的蛋白質，並最大限度地減少或消除其潛在的不利影響。我們領先的管線候選藥物主要針對RNAi療法方法。另一方面，mRNA療法及疫苗旨在將mRNA遞送至細胞進行表達，以補償缺陷基因或提供治療性蛋白質。透過我們的附屬公司RNAimmune，我們亦正為廣泛的傳染病、罕見病及腫瘤適應症開發mRNA療法及疫苗。

儘管1998年發現了基於RNAi療法的RNA干擾生物機制，但廣泛開發RNAi療法一直受到多種因素的限制，包括低效的生物分佈、細胞攝取不足及脫靶效應。裸露的RNAi觸發器更易於受到核酸酶降解，並可激活免疫系統，同時應體積大並帶有負電荷而能夠被動地穿過細胞膜，因此，必須藉助其他的細胞進入方式進入細胞質。

創建有效的RNAi及mRNA療法及疫苗的主要挑戰是制定一個有效平台，將相應RNA遞送至目標細胞類型及該細胞內的作用位點，並保護RNA在到達目標細胞之前不被降解。根據灼識諮詢報告，部署LNP遞送平台開發適用於多種適應症的藥物存在困難。此外，LNP是化學合成的脂質製劑，其製造需要多種基礎成分，並受複雜的製造工藝所限。GaiNAc RNAi平台基於GaiNAc或N-乙酰半乳糖胺(一種可與肝細胞上的細胞表面受體結合的單糖)。與LNP遞送平台相比，GalNAc RNAi平台的遞送效率更高、副作用更少且製造更簡單，惟僅限於遞送至肝細胞。

根據灼識諮詢報告，預計涵蓋全部適應症的RNAi療法的全球市場規模將由2020年的362百萬美元增至2030年的250億美元。根據灼識諮詢報告，除我們之外，RNAi療法的主要全

球參與者包括Alnylam Pharmaceuticals、Arrowhead Pharmaceuticals、Dicerna Pharmaceuticals、Silence Therapeutics、Sylentis、Quark及Brii Biosciences。該等競爭對手大部分依賴GalNAc遞送平台，惟Alnylam同時使用脂質納米粒(LNP)及GalNAc遞送平台除外。Alnylam是唯一擁有商業化產品的開發者，其於美國商業化的三款產品乃針對罕見疾病，而一款授權予Novartis並在歐洲商業化的產品乃用於治療膽固醇水平升高。首個RNAi療法於2018年獲批。截至最後實際可行日期，並無商業化的RNAi療法於中國商業化。

我們認為我們的專有多肽納米顆粒(PNP)及新型GalNAc RNAi遞送平台與競爭對手使用的遞送平台相比具有明顯競爭優勢。我們的PNP遞送平台允許通過局部或全身給藥，以毒性低、易製造及觸達除肝臟外靶器官的能力的顯著優點將siRNA及mRNA遞送至患病細胞，而我們的新GalNAc RNAi遞送平台能夠實現對肝細胞的高效能特定遞送。我們的PNP及新型GalNAc RNAi遞送平台的獨特之處在於它們能夠擊倒兩個不同的靶基因以產生協同效應，從而提高對抗疾病的治療潛力。我們用於藥物遞送、藥物發現及藥物開發的技術驅動平台使我們能夠為RNA療法創造新的機會。我們目前正在開發潛在的非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)、肝癌、其他實體瘤及皮膚纖維化首創療法，其產品線包括廣泛的適應症，包括廣泛的腫瘤學及纖維化相關疾病以及抗病毒及心血管代謝疾病。

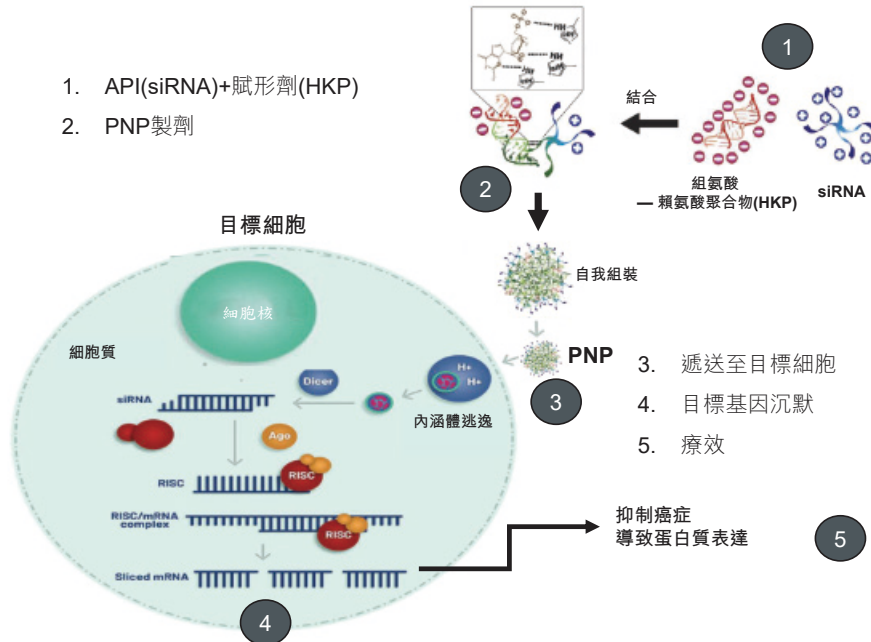
我們專有的PNP遞送平台旨在解決LNP及傳統GalNAc RNAi遞送平台的瓶頸，並用於我們的STP705及STP707候選產品，且有可能擴大RNAi技術的範圍。我們在腫瘤學研究中的IIa期臨床試驗結果驗證了我們PNP遞送平台的有效性及其對isSCC的治療目標，使我們能夠擴大產品管線，並使用相同的PNP遞送平台促進我們研發該等管線產品。我們認為，我們由PNP配製的siRNA因其有效的細胞攝取及高效的內涵體釋放到細胞質中而提高了遞送效率，這是RNAi遞送平台的關鍵特點。

PNP由實驗室隨時可合成的支鏈組氨酸賴氨酸多肽(HKP)構成。HKP用作賦形劑，是一種可促進siRNA活性成分遞送的非活性成分，包裹在siRNA周圍，通過靜電和氫鍵的相互作用纏繞siRNA，自我組裝形成PNP。每個PNP可封裝多個不同的siRNA，單個100納米的PNP中有數千個siRNA。PNP-siRNA製劑可用於局部給藥注射，例如，皮膚或腫瘤，或全身給藥，如靜脈或皮下注射或吸入。PNP在血液中保護siRNA免受周圍環境的影響，包括免受核酸酶

業 務

及免疫系統激活的影響。PNP通過內涵體途徑藉助受體介導或非特異性的內吞作用進入細胞以到達目標細胞，PNP最初存在於內涵體中。進入目標細胞後，組氨酸群體將siRNA有效載荷質子化，並將其從內涵體釋放到siRNA可能會引起基因沉默的細胞質中。逃離的siRNA會進一步由切丁酶蛋白加工，因而雙鏈siRNA的反義鏈摑住並激活細胞內蛋白質複合體(指RNA誘導沉默複合物或RISC)。RISC利用反義序列定位靶向mRNA的互補序列，吸收RNA核酸酶來切割及分解mRNA，阻止mRNA分子轉換成蛋白質，從而致使目標基因沉默或抑制。

RNAi療法的PNP遞送系統運作機制



資料來源：本公司

我們的PNP遞送平台力求克服開發有效RNAi療法的挑戰。我們的生產工藝利用微流控技術，在確定的規模下以既定的工藝混合siRNA活性成分及HKP賦形劑。微流控技術可使PNP納米顆粒大小一致，使這些納米顆粒與siRNA裝載一致，以實現批次間藥物濃度一致。PNP於到達目標細胞前能夠有效保護siRNA免受核酸酶的影響。當向動物進行靜脈注射時，可迅速在肝臟中觀察到PNP，具體來說，PNP在星型細胞及肝細胞等細胞內化中有重要的纖維化治療和腫瘤適應症(即我們正在開發的核心產品STP705及與STP707緊密關聯的適應症)。研究表明PNP可透過增強滲透性和滯留(EPR)效應鎖定腫瘤並遞送siRNA組織腫瘤增長，其特點是腫瘤中而非正常組織中的脂質體、藥物及NP等大分子不斷積聚。

另外，我們亦藉助PNP遞送平台尋求解決腫瘤學中靶點選擇的問題。例如，癌症可以通過調節其他途徑，對僅靶向單一分子靶點的藥物產生耐藥性。我們的PNP遞送平台可以在同一個顆粒中攜帶多個siRNA，以便同時遞送到同類細胞，從而使多個靶基因沉默。多個siRNA的同時遞送可以在癌細胞中產生協同效應，提供更好的治療能力並降低癌細胞逃逸治療壓力的可能性。我們的PNP遞送平台由在遞送siRNA後可在細胞內生物降解的多肽組成，因此毒性較低。我們的PNP遞送平台可用於局部遞送或全身遞送，以選擇性地靶向多種組織及細胞類型。我們的核心候選產品STP705以及其他臨床階段候選產品STP707及至少八種其他臨床前候選產品均應用我們的PNP遞送平台。RNAimmune亦應用我們創新的PNP遞送平台以及基於多肽—脂質納米粒子(PLNP)的相關專有遞送平台配製基於mRNA的療法及疫苗。RNAimmune的新型PLNP平台已在若干應用中呈現毒性較低及效率更高等優勢。

我們的新型GalNAc偶聯物遞送平台依賴肽偶聯物及／或獨特的RNA結構，可擊倒單個或多個不同的mRNA靶標。我們的GalAhead™遞送平台將GalNAc部分與可同時靶向一種或多種基因的獨特RNAi觸發結構結合。與傳統的GalNAc RNAi觸發器相比，該等結構的特殊性亦使製造的複雜性降低。我們有三個利用我們GalAhead™平台的管線產品快速實現IND準備研究。在我們的PDoV-GalNAc RNAi平台，GalNAc與肽對接載體(PDoV)肽接頭偶聯，且多至兩個siRNA也與同一肽偶聯。雖然GalNAc直接遞送至肝臟，但與傳統的GalNAc RNAi平台相比，PDoV肽旨在改善細胞攝取及內涵體逃逸。PDoV肽接頭通過偶聯兩個siRNA實現雙基因靶向。相對於傳統的GalNAc RNAi平台，每個分子遞送多個siRNA的能力可以使遞送效率更高，或者當兩種不同的siRNA用於靶向多個基因時，可以實現協同治療效果。我們正積極為與我們在美國、中國、歐洲及其他潛在重要市場內部開發的專有GalNAc RNAi平台結合的新型結構尋求專利保護，倘獲得批准，保護期到2039年。

除我們的PNP及新型GalNAc RNAi遞送平台外，我們認為，目前正在開發的許多創新遞送平台使我們獲得增長潛力，包括siRNA／化學藥物偶聯物的不同方法、肽配體腫瘤靶向以及通過氣道遞送進行呼吸道病毒治療。我們的技術平台包括一種專有算法，用於推動早期發現工作以識別有潛力的siRNA候選序列，以及用於設計、篩選及嚴格測試未來管線產品的高通量流程。我們致力於在遞送平台上投資研發，以擴大及完善我們的管線產品可以靶向的器官及組織範圍，並推動未來增長機會。

業 務

在推進我們的候選產品及平台技術的同時，我們開發了能夠對我們的候選產品進行大商業規模GMP合規製造的製造工藝。我們的製造技術使用微流控技術，可從研發層面擴展至商業化，以低成本提供高質量產品。我們在美國通過我們的合約製造商成熟完備的網絡擁有足夠產能滿足我們當前及預期的需求，並已於廣州建立一個製造工廠以進一步強化我們內部產能及通過調整生產以滿足我們當時的需求，靈活優化我們在中國的臨床戰略。我們的廣州製造工廠將於2022年第一季度開始運營。我們的廣州製造工廠將能夠生產符合GMP標準的管線候選產品，包括用於臨床應用的配方、灌裝及成品、檢測及放行。該工廠的供應將足以支持我們於中國的II期臨床試驗，並有可能為我們在中國的III期臨床試驗及全球臨床試驗提供支持。

我們的臨床開發策略是主要以全球多中心研究的形式啟動開展臨床試驗，這意味著該項研究由多個地點進行的臨床試驗組成。就我們目前的產品線而言，包括STP705、STP707、STP122G及RIM730以及其他候選產品，我們計劃主要依靠美國試驗的臨床數據進行進一步開發，我們亦將依靠在其他國家及地區(包括中國)的臨床點獲得的結果。就STP705而言，我們就治療isSCC的I/II期臨床試驗於美國開展，而治療isSCC的IIb期臨床試驗、BCC的II期臨床試驗、治療癥痕瘤無疤痕癒合的I/II期臨床試驗以及實體肝腫瘤的I期臨床試驗均在美國啟動。就STP707而言，我們亦計劃首先在美國啟動I期臨床試驗。在適合特定適應症的情況下，我們計劃首先在中國啟動臨床試驗，並可能主要依靠中國臨床試驗點的臨床試驗數據。例如，中國對治療HTS的需求強勁，因此我們的臨床試驗策略是在中國啟動由中國主要研究員帶領的臨床試驗。

我們是在中國及美國均有強大研發能力的RNA治療公司，候選產品處於臨床前及臨床階段。我們旨在抓住全球最大的市場(美國)及全球增長最快的市場之一(中國)(就人類疾病的治療收入而言)。我們於中國及美國的雙重市場地位讓我們在美國FDA的批准加快中國國家藥監局審查的情況下，能夠利用互補的監管體系快速積攢市場優勢。由於我們的執行領導人及科學顧問董事會成員均為中國及美國的頂尖科學家及生物製藥專家，故我們能夠於市場吸引高端人才並打造強大的團隊。

我們的優勢

我們相信以下優勢使我們有別於其他生物製藥公司。

在迅速發展及具變革性的RNA療法市場中的主要參與者，且在中美兩地均擁有穩健市場地位

根據灼識諮詢報告，RNAi療法有可能通過治療曾經被認為無成藥性的疾病，將全球醫療保健轉變為與小分子及抗體一起存在的新一類重要藥物。與小分子療法及抗體藥物相比，RNAi有若干先天優勢：

- **靶點範圍廣。**由於RNAi直接靶向mRNA以調節靶蛋白的表達，因此RNAi可以到達體內範圍廣泛的蛋白質靶標(即通常無法「靶向」小分子或抗體治療的細胞內蛋白質靶標及該等傳統療法通常達致的細胞外蛋白質靶標)，從而為體內幾乎任何具有已知mRNA序列的內源性蛋白質提供治療途徑。
- **精確及個性化的治療。**RNAi通過與靶點mRNA的簡單鹼基配對發揮功能，而小分子及抗體藥物通常需要通過某些蛋白質的複雜空間構象進行結合。可以通過算法設計具有高特異性的RNAi療法，以靶向任何已知基因進行抑制，從而以較低的脫靶率獲得更高的成功率。因此，RNAi療法或可能治療許多小分子及抗體藥物無法治療的疾病，因為尚未鑒定出具有高活性、親和力及特異性的靶分子，或者無任何小分子或抗體藥物被設計或可傳遞給目標蛋白。
- **良好的安全性。**由於RNAi療法利用自然生物過程，因此其免疫原性低於抗體，與一些小分子藥物相比毒性較低。
- **效果持久。**與小分子或抗體療法相比，通過RNAi進行基因沉默的效果可以在施用治療劑後持續數天至數月，而小分子療法持續數小時或數天，抗體則持續數週。因此RNAi療法非常適合各種慢性疾病的治療。
- **更快更高的開發成功率及相對較低的製造成本。**雖然小分子及抗體療法是通過篩選潛在候選藥物池進行開發，但使用RNAi療法，至少在理論上，可以靶向任何基

因，因為只需選擇靶向mRNA的適當核苷酸序列，從而可能令完成新產品設計的批准率及時間相較於小分子或抗體藥物更高更短。RNAi療法因製造複雜度的減少可能令其製造成本相對較低且RNAi治療公司與眾多競爭對手相比擁有更高的毛利率。

除RNAi之外，我們亦正開發其他RNA療法，包括mRNA疫苗。mRNA疫苗比傳統疫苗有優勢，其已經新冠病毒疫苗的成功證實，可以實現精確的療法、範圍廣泛的潛在靶點，且開發成功率較快較高。與常規開發的疫苗相比，mRNA疫苗同時具有以下優勢：

- **快速流程開發。**mRNA疫苗通過遞送編碼抗原或免疫原的RNA轉錄本生效。只要獲得預期序列，mRNA轉錄本的合成即可通過使用現有技術完成。該過程簡單可塑且毋須細胞支持，僅需於mRNA生成及製造時對遞送平台稍作變動。
- **更簡單的製造。**生產要求針對目標抗原的單個mRNA序列，由於不需要細胞培養、病毒／抗原提取或純化步驟，因此可顯著節省時間及成本，從而提高產能。
- **簡化生產過程中的質量控制。**由於mRNA疫苗是通過酶促體外轉錄進行生產，而非通過活細胞培養物生長及擴增，除簡化的製造程序節省時間之外，質量控制也顯著簡化。
- **高效免疫反應。**mRNA疫苗能夠同時誘導體液免疫及細胞免疫，通過多種機制提供身體防護。
- **良好的安全性。**由於mRNA疫苗在細胞質中表達靶蛋白且不進入細胞核，因此mRNA核整合或插入突變的風險減少，且由於mRNA疫苗不包括整個病毒基因組，因此潛在的副作用較少，不具有傳染性，在生產過程中並無蛋白質及病毒來源的污染。mRNA可在免疫後傳染細胞的細胞質中快速降解，從而減少其安全問題風險。

業 務

技術突破(包括由我們的研發團隊進行者)正在增加RNAi療法及mRNA疫苗的適應症數量，包括通過改進的RNA遞送平台實現高效遞送，以及識別眾多基因靶點以實現快速開發的高度特異性療法。相關政府監管部門採取的行動也為RNAi療法的發展創造有利環境，例如國家藥監局發佈指導方針將RNAi療法列入生物產業發展「十三五」規劃重點發展領域，以及近年來美國FDA對RNAi藥物的批准。具體而言，RNAi療法的全球市場規模從2018年的12百萬美元增長至2020年的362百萬美元，年複合增長率為449%，預計到2030年將達至210億美元。全球領先製藥公司對RNAi治療公司的投資及合作日益增加，累計投資由2017年的85億美元增至2020年的350億美元。儘管目前專注治療罕見病，但是預計到2030年，常見病及腫瘤學的RNAi療法市場規模將增加並佔市場總規模的49%。

我們是全球首家以RNAi療法在腫瘤學領域取得積極IIa期臨床結果的公司。我們相信，與我們的競爭對手相比，我們新型創新的遞送平台擁有創造更好療效及更簡易製造的潛力，並使我們於競爭中領跑、快速擴張、牢抓市場機遇。

作為中國RNA療法市場的早期進入者及領導者，特別是作為唯一一家同時在中國及美國經營業務的臨床階段RNA治療公司，我們有能力獲得進入全球最大、發展最快市場的商業性。我們利用中國及美國的互補監管體系加速開發並獲得監管批准，包括尋求可在美國實現孤兒藥認證的候選藥物及適應症，這可以讓中國國家藥監局加強優先審查而將審查週期從1至2年縮短至6至12個月，即使該適應症在中國不符合孤兒藥地位認證。因為國家藥監局就IND而言認可美國FDA批准，故審查週期可進一步縮短，進而避免繁冗的問答過程。此外，美國FDA批准藥物可於若干定點醫院於中國批准前配方；而真實世界數據(RWD)可源自試點配方計劃，從而加快醫院藥物註冊流程。我們的定位使我們能夠更好地接觸兩國研究生態系統中的人才。

憑藉我們領先的行業地位及獨特的地理足跡，我們與中國的生物製藥及生物技術公司以及中國及美國學術研究機構有著良好的合作往績。我們正與信達及上海君實合作開發使用STP705及免疫檢查點抑制劑的聯合療法，其中建議療法將涉及STP705與免疫檢查點抑制劑藥物產品的單獨給藥。我們與沃森簽訂協議，共同開發抗流感療法，其中包括中國內地、

香港、澳門及台灣若干權利的外許可。我們亦受益於與著名大學的合作，包括馬里蘭大學在增強我們的技術方面以及波士頓大學在臨床前研發方面的合作。

我們正籌備日後的商業化。我們目前的內外部承包製造能力足以支持目前計劃規模的臨床試驗及啟動我們候選產品的商業化。我們已在美國與獲得美國FDA認可的合約製造商建立了符合GMP合規的製造流程，且該等合約製造商每年將為我們的製造流程貢獻合共至少2百萬瓶的年產能。例如，這足以為isSCC至少提供2,000,000劑STP705。我們最近於廣州建立了自有製造工廠，這將是能夠生產符合GMP合規製造的基於PNP的RNAi療法的製造工廠。我們的廣州工廠計劃於2022年初提供我們的臨床試驗，我們相信根據我們以往的經驗擴大生產規模不會有難度。我們正計劃建立國內銷售及營銷團隊，一旦批准便將我們的產品商業化。

RNA遞送平台，包括解決RNAi療法主要挑戰的經充分驗證平台，以及具有巨大潛力替代mRNA療法及疫苗的平台

我們相信我們高度創新的RNAi遞送平台讓我們獨樹一幟。開發RNA療法的主要挑戰及成功的關鍵是用於保護RNA在血液中不被降解並將RNA遞送到目標細胞的遞送平台。我們專有的PNP及新型的GalNAc遞送平台較傳統的遞送平台更具優勢。

我們專有的PNP遞送平台是我們STP705及STP707候選產品的基礎，基於一種能夠自組裝成納米顆粒、包裹siRNA的肽，以保護血液中的siRNA並促進細胞攝取及遞送至細胞內的靶點。RNAi療法的早期工作利用LNP技術進行封裝及傳遞siRNA，惟難以用其生產應對廣泛適應症的藥物且所需基礎成分更為多種、製造更為複雜，且在若干情況下已證明具有相對較高的毒性。另一方面，我們專有的PNP遞送平台生產的產品免疫毒性低且能高效遞送至細胞進行治療，其製造工藝與LNP製造工藝相比更簡單、更可控。例如，我們的PNP遞送平台需要更少的成分及步驟，並具有水溶性，可實現高效凍乾。我們的PNP還具有非常高的RNA有效載荷包裝效率(>97%)，且可以攜帶針對不同靶點的多個RNA分子。GalNAc RNAi遞送平台

是我們競爭對手使用的主要遞送平台，雖然其與傳統LNP遞送相比毒性低且製造更為簡易，但範圍有限，因為GalNAc RNAi平台僅將RNAi觸發器遞送至肝臟中的肝細胞。相比之下，我們的PNP遞送平台可用於局部遞送至皮膚或腫瘤，以及用於全身遞送的其他腸胃外給藥途徑，以靶向各種細胞及除肝臟外更多器官的組織類型，包括腫瘤細胞、肺細胞及非肝細胞。與高度複雜的LNP合成過程不同，我們的PNP遞送平台的合成過程相對簡單、可控且可擴展。我們能夠在單個PNP中裝載多種RNAi療法，這意味著我們可以同時靶向多個靶基因以獲得協同效應並提高治療效果。

我們使用微流控技術為我們專有的PNP遞送平台自主開發製造工藝，該技術已成功支持我們以商業規模按GMP合規標準製造候選產品。我們的製造工藝產生高質量產品。我們已證明用siRNA加載納米顆粒的一致性及納米顆粒尺寸的均勻性。一致的納米顆粒RNA加載導致批次之間的藥物濃度一致，即使在使用多種不同siRNA的產品中也是如此。FDA強調窄粒徑分佈是納米顆粒產品穩定性研究的關鍵質量屬性及其重要組成部分。

我們相信，我們正於主要司法權區就其積極尋求專利保護的GalNAc RNAi遞送平台，就肝臟遞送而言具備潛在競爭優勢，該創新平台允許雙基因及多基因靶向。我們的GalAhead™平台將GalNAc糖基與獨特的RNA結構結合，能夠提供一種或多種不同的RNAi觸發器。我們的GalAhead™平台使用較其他GalNAc RNAi平台更小的RNAi觸發器，合成及製造的潛在難度低於其他GalNAc RNAi平台。我們的PDoV-GalNAc平台利用一種與單靶向及雙靶向siRNA兼容並通過提高內涵體逃逸效率增強基因抑制效力的獨特結構肽接頭。

我們亦啟動對mRNA的PLNP及PNP製劑的研究，該兩種製劑的獨家許可權已授予我們的附屬公司RNAimmune，以促進mRNA治療的開發及疫苗應用。我們專有的PLNP平台結合多肽和脂質，產生納米顆粒以提供非擴增及自擴增mRNA的封裝，通過更好的內涵體逃逸為新型mRNA疫苗及療法創造高效的細胞遞送。由於成分較少，我們的PLNP平台的生產複雜性低於LNP遞送平台，且不包括聚乙二醇(PEG)，聚乙二醇(PEG)用於當前的LNP遞送平台，並被認為會對部分患者造成嚴重的不良反應。使用我們的PLNP平台配製的產品在環境溫度下穩定，從而消除與基於LNP的產品冷鏈存儲相關的分銷成本。

我們對進一步開發新型RNAi遞送技術的投資為我們提供未來增長的潛力。我們目前正開發siRNA化學藥物偶聯物和肽藥偶聯物，以研究siRNA與小分子藥物的組合能力，從而增強

各自的抗腫瘤活性。我們正開發新型靶向siRNA平台，利用我們的PNP遞送平台靶向腫瘤細胞以及呼吸道遞送的改良脂質體，用於吸入給藥至肺部。我們專注於開發新型遞送平台，這表明我們對RNA治療領域未來增長的承諾以及我們實現並保持該領域卓越地位的決心。

廣泛而深入的產品管線，旨在突破常規RNAi適應症的限制，以進一步解決現時的臨床需求

利用我們在藥物發現及開發方面的專有技術及專業知識，我們已經發現並正開發創新的候選產品管線。該等候選產品目前涉及臨床前研究與I期及II期臨床試驗的IND準備研究之間的所有階段，創建了候選產品的擴展時間表。已被批准用於商業化或處於後期臨床試驗階段的常規RNAi療法針對具有遺傳病因的疾病或病症，且通常限於遞送至肝臟中的肝細胞。我們的候選產品組合旨在滿足更廣泛的臨床需求，尤其是我們針對腫瘤學及皮膚纖維化的初始目標適應症。

我們戰略性地選擇RNAi療法靶向具有治療多種適應症及疾病潛力的基因。我們的主要候選產品STP705的適應症之一是針對腫瘤適應症NMSC，而根據灼識諮詢報告，在目前的實踐中無法通過手術以外的方式有效進行。美容外觀仍然是NMSC的關鍵需求，手術、刮除術及電乾燥是NMSC治療的基礎，因此疤痕形成的風險仍然較高。NMSC在美國的發病率很高，2020年新增患者超過五百萬人。根據灼識諮詢報告，由於中國分子靶向藥物和生物製劑上市相對較晚，包括NMSC在內的大量癌症患者，不能通過使用常規化療藥物得到充分治療。我們使用STP705治療NMSC的IIa期臨床試驗的成功驗證了我們的PNP遞送平台在治療腫瘤適應症方面的成效。STP705以及我們的臨床階段關鍵候選產品STP707均包含針對TGF- β 1及COX-2的雙靶向siRNA，其在腫瘤類型及纖維化疾病中具有廣泛的適用性。我們正進行STP705用於NMSC適應症的II期臨床試驗。我們已於美國開始STP705治療肝癌的I期臨床試驗並計劃於中國提交IND。我們於2021年11月在美國啟動一項STP707治療實體瘤的I期臨床試驗。我們的STP355候選產品包括針對TGF- β 1及VEGFR2（一種經充分驗證參與腫瘤血管生成及轉移的靶基因）的雙siRNA，該基因正在IND準備研究中進行，用於治療多種腫瘤類型。STP705、STP707及我們的其他腫瘤候選產品均有能力，可以滿足對新的及更好的癌症治療方法的需求。

業 務

我們已將我們的平台技術應用於選擇其他非腫瘤目標適應症。我們正研究其他候選產品用於治療存在臨床需求的其他疾病。我們亦正開發STP705及STP707用於治療纖維化適應症。我們已啟動STP705治療皮膚纖維化適應症的II期臨床試驗，包括HTS及癩痕癩無疤痕癒合。我們已完成STP707用於肝纖維化(PSC)的IND準備階段研究並於2021年11月於美國提交IND。我們亦正探索治療肺纖維化的STP707。我們正開發STP122G候選產品用於抗凝治療，並正進行STP144G及STP133G分別用於補體介導的疾病及心臟代謝疾病的臨床前研究。

除我們的RNAi研究項目及候選產品外，我們的附屬公司RNAimmune正開發若干臨床前mRNA候選產品，包括針對新冠病毒的疫苗。我們臨床前候選產品RIM730包含編碼SARS-CoV-2病毒蛋白的mRNA，使用LNP遞送技術配製，用於肌肉注射作為預防新冠病毒的預防性疫苗。RNAimmune亦正開發其他針對傳染病以及若干腫瘤適應症及罕見病的mRNA候選產品。

我們的產品線包括在短長期內上市的产品。STP705及STP707體現了我們的近期戰略，即專注於孤兒藥認證可用或可以通過使用I/II期聯合試驗加速早期臨床試驗的治療適應症。我們正同時推進STP705及STP707用於更廣泛腫瘤學適應症的I期及IND前研究的開發。我們也正於臨床前試驗中開發STP705，用於脂肪塑性醫美市場。我們亦正尋求使用PCSK9 siRNA對用於心臟代謝適應症的其他候選產品進行臨床前研究，包括血脂異常及高膽固醇血症，以及補體介導的疾病及病毒性疾病，包括新冠病毒、流感及乙型肝炎。在長期臨床試驗中，我們專注於可以首先在具有孤兒藥認證或其他加快監管途徑的適應症中實現概念驗證的適應症，使我們能夠將資源轉向最有希望的候選產品。

我們使用能夠同時靶向多個基因的候選產品，並探索與既有免疫腫瘤療法的組合潛力，進一步推動我們管線的實力及多樣性。我們目前正探索STP705聯合抗PD-1靶向治療以及我們的其他主要候選產品STP707聯合抗PD-1/PD-L1靶向治療肝癌、轉移性cSCC及NSCLC的功效。

潛在的首創雙靶向RNAi療法，可同時抑制TGF-β 1及COX-2，從而在皮膚癌、肝癌及纖維化適應症中發揮較高治療效力

STP705及STP707是以我們十多年研究TGF-β 1的經驗及其與COX-2結合時對腫瘤抑制及成纖維細胞凋亡(即程序性細胞死亡的一種形式)協同作用為基礎的雙靶向RNAi療法。成纖維細胞導致皮膚外部瘢痕形成及各種組織的纖維化疾病，包括導致可以使腫瘤對常規治療產生抗性的纖維化腫瘤微環境。減少腫瘤微環境中的纖維化可以使腫瘤對治療更敏感。TGF-β 1及COX-2在腫瘤生物學及纖維化疾病中的作用機制已被廣泛認可。兩者均充當看門人基因，其抑制作用可阻止會導致腫瘤細胞增殖、存活、侵襲、血管生成及免疫逃避的下游級聯事件。儘管TGF-β 1是抗腫瘤藥物的有吸引力靶點，但由於其產生全身毒性，因此參與全身正常細胞的過程限制了小分子及抗體療法的發展。我們的PNP遞送平台使我們的候選產品能夠局部攝取或在肝臟中優先攝取，以創建細胞及組織選擇性靶向siRNA治療劑提供的TGF β 1/COX2抑制活性並避免全身暴露。目前並無上市藥物產品利用此分子靶向方法。

雖然單獨抑制TGF-β 1及COX-2會誘導纖維化活性下降，但使用STP705同時靶向TGF-β 1及COX-2可以產生協同反應，導致成纖維細胞凋亡及改變腫瘤微環境。此外，在我們的STP705臨床試驗中，STP705同時擊倒TGF-β 1及COX-2導致CD4受體+及CD8受體+T細胞向腫瘤微環境的浸潤增加，表明T細胞反應增加及使用免疫檢查點抑制劑的聯合療法的潛力。此外，通過同時抑制TGF-β 1及COX-2，我們的候選產品比單獨抑制任何一種均具有更高的效力。我們成功的IIa期結果證實了STP705的治療效果。

自主研發能力驅動的全面知識產權組合

自成立以來，我們已將戰略重點放在開發創新技術及尋求採用綜合策略申請跨市場及跨技術領域的專利保護。我們主要在位於美國及中國的研究中心內部開發所有的管線產品，因此我們候選產品的開發由我們的內部團隊發起及指導，且我們不依賴第三方對我們產品管線的授權。截至最後實際可行日期，我們已獲授20項專利(中國九項、美國九項及歐洲兩項)，並提交119項目前待批的專利申請(中國19項、美國43項、歐洲六項、專利合作條約項

業 務

下八項及其他司法權區43項)。我們的專利覆蓋我們管線產品中的siRNA及mRNA藥物成分、遞送平台、管線產品的遞送方式、製造技術以及在各種治療領域的使用方法。高級管理層及經驗豐富的外部知識產權顧問共同制定我們的全球一體化知識產權戰略，著眼於在中國、美國、歐洲及其他主要司法權區的廣泛保護。

我們的內部研發團隊已進行PNP遞送平台的大量研發，擴大我們最初於十多年前由馬里蘭大學醫學院的教授A. James Mixson博士獨家授權的在學術領域取得了可喜結果的技術，以開發對藥物製劑有用及有效的遞送平台。我們致力於創新開發，已建立高純度製造工藝及醫藥級配方技術，允許大規模生產大小均勻且含有一種以上siRNA製成的納米顆粒，其包括通過利用微流控技術。通過我們的研發工作，我們已將PNP遞送平台開發為可用於新型RNAi療法並經大規模生產及人體臨床測試證實的製藥級賦形劑系統，包括：

- 提高了組氨酸—賴氨酸聚合物(HKP)產品的純度，從在大學實驗室達到50%–60%的純度到在大規模工業生產中達到大於99%。
- 制定了獲取PNP凍乾藥品的工藝。
- 制定了HKP及siRNA水溶液本地可注射製劑(STP705)的工藝，成功進行非人類靈長類動物GLP藥理學／毒性研究，並進入了II期臨床研究。
- 制定了HKP(+H)及siRNA水溶液全身可注射製劑(STP707)的工藝，完成為期4週的非人類靈長類動物GLP藥理學／毒性臨床前研究獲得通過並進入了I期臨床研究。
- 完成了七輪STP705及STP707藥品的大規模(約3,000小瓶)GMP生產。
- 用於治療isSCC的基於PNP的STP705製劑於2a期研究中的臨床數據顯示為陽性。
- 將化療藥吉西他濱與HKP結合，用作siRNA遞送的雙重功能藥物及賦形劑。
- 通過HKC設計操控HKP，用於使用RGD肽的腫瘤靶向siRNA遞送。

業 務

- 完成了對可能長期使用STP707治療肝肺纖維化等慢性疾病而進行的為期13週的非人類靈長類動物GLP藥理學／毒性臨床前研究。
- 於廣州建立了一家擁有設施的試點工廠生產PNP-siRNA製劑，用於我們的臨床試驗應用。

儘管我們的PNP遞送平台不再受初始專利保護(已於近期屆滿)(而該等專利的標的事宜已進入公域供任何人包括我們使用)，但我們在研發上所付出的努力帶來了原本授權技術的改進及提升，因此這些初始專利對我們不斷研發PNP遞送平台而言不再重要。我們對PNP遞送平台的保護依賴於最近提交的專利申請以及涵蓋了專有的相關製造及藥物製劑技術的商業秘密保護，尤其是與我們的核心產品及其他候選產品相關的商業秘密。我們擬繼續提交專利申請，適當保護PNP遞送平台的新成果。

我們已發佈的專利及待批專利申請保護我們的核心產品STP705及相關的主要候選產品STP707的關鍵特性，包括包含藥物特質的靶向TGFβ1及COX2的RNA序列，包含該等RNA序列的藥物製劑方面，以及使用靶向TGFβ1及COX2基因的RNA序列組合治療各種治療應用的方法，包含我們目前正在開發的癌症治療，包括皮膚癌，及纖維化治療，包括HTS及癩痕癬無疤痕癒合。STP705亦受益於用於STP705配方的PNP遞送平台的知識產權保護，包括針對製造方法的專利申請以及涵蓋製造及藥物製劑技術的專有技術及商業秘密。我們認為針對STP705及PNP遞送平台的專利保護以及我們製造過程中的商業秘密及專有技術相結合，提供足夠保護，以防止競爭對手開發及商業化包含相同siRNA序列及／或相同配方技術的RNAi療法。

我們穩固的知識產權地位得益於我們對內部研發的投入，並由我們的創始人、總裁兼首席執行官陸博士、首席科學官David Mark Evans博士(自2003年開始從事RNAi領域)、首席技術官Dmitry Samarsky博士(自2001年開始從事RNAi領域的科學研究)及首席醫務官Michael V. Molyneaux博士領導。截至最後實際可行日期，我們的中國研發團隊由87名僱員及顧問組成，其中十一名持有博士學位，22名持有碩士學位，而我們的美國團隊由32名僱員及顧問組成，包括18名博士及七名碩士。David Mark Evans博士帶領我們的團隊專注於靶基因發現、

siRNA治療設計、開發以及體外及體內測試和毒理學。Dmitry Samarsky博士的團隊專注於我們新型GalAhead™平台技術及治療計劃。Michael V. Molyneaux博士的團隊專注於臨床管線開發。

我們在中國蘇州及馬里蘭州蓋瑟斯堡設有研究實驗室設施。我們在蘇州的設施包括約1,800平方米的租賃實驗室及辦公室，包括多個生物實驗室、一個化學實驗室及一個GLP測試實驗室。我們在蓋瑟斯堡的設施包括約1,280平方米的租賃實驗室及辦公室，實驗室及辦公室各佔一半面積。實驗室空間包括一個主要的生物實驗室、一個組織培養實驗室及一個化學實驗室。

經驗豐富的管理團隊及世界一流的行業專長

我們由管理團隊領導，該團隊在發現、開發及商業化RNA療法方面擁有豐富的經驗及能力。此外，我們的管理團隊及科學顧問委員會在中國及美國世界領先製藥公司及研究機構擁有平均超過20年的藥物研發經驗。我們的管理團隊建立了一種以科學推動的協作文化，這種文化跨越國界並促進靈活及理性的決策。

陸博士，創始人、董事會主席、總裁兼首席執行官，於中國及美國生物醫藥研發方面擁有逾28年經驗。於諾華基因治療分部任職七年後，陸博士於2001年於美國共同成立Intradigm Corp.，擔任該公司執行副總裁並領導該公司siRNA療法研發直至2007年初為止。於Intradigm離任後，陸博士於2007年春天建立美國Sirnaomics，隨後建立蘇州Sirnaomics (2008年)及廣州Sirnaomics (2012年)。陸博士帶領我們團隊，搭建扎實的技術平台並豐富RNA治療產品管線。陸博士已著作超過55期科學書刊，發明53項專利且因其創新研究及企業精神於中國及美國獲認可及授予多個獎項。

Michael V. Molyneaux博士，我們的首席醫務官，於臨床醫藥及生物製藥行業擁有逾20年經驗，現時擔任MacroCure (上市公司)的首席醫務官。Molyneaux博士擁有臨床前IND準備活動及臨床階段生物製藥公司的候選產品開發、臨床手術、醫療事務及監管事務的專業知識。Molyneaux博士目前負責本公司的醫療事務、臨床手術及監管事務事宜且將領導多種治療靶點的IND及NDA申請及管線開發的臨床活動。

業 務

David Mark Evans博士，我們的首席科學官，擁有逾25年藥物發現經驗（主要為腫瘤科）。Evans博士自2003年起便效力於RNAi領域，於加入本公司前，擔任Translational Genomics Research Institute (TGEN)及Dharmacon, Inc. (ThermoFisher Scientific, Inc.)的高級管理層職位。

Dmitry Samarsky博士，我們的首席技術官，擁有逾20年研發經驗。Samarsky博士自2001年起於開創RNAi技術及藥物開發以來便於Seqitur（隨後被Invitrogen收購）任職，隨後於Dharmacon/ThermoFisher（美國）、RXi Pharma（美國）及RiboBio（中國）任職，負責更多事宜。近來，彼擔任Silence Therapeutics的首席科學官。Samarsky博士已著作超過40篇科學論文、文章、專書章節、專利及專利申請，且為100多場國際會議的受邀講話人。

龍志峰博士，我們的的首席開發官，擁有逾30年生物製藥行業經驗，包括轉化研究、藥物開發、動物藥理學及毒理學研究以及臨床前及臨床研究。龍博士在美國、歐洲及日本進行的不同治療領域的逾20次I期至III期的臨床試驗中擔任重要角色，包括腫瘤、心血管、炎症、遺傳病及傳染病。

王永祥博士，我們的首席製造官，擁有逾25年研究經驗。王博士於生物製藥研究及IND及NDA流程擁有深刻理解。

我們的科學顧問委員會由關鍵意見領袖及具有豐富行業經驗的知名科學家組成。我們的科學顧問委員會包括來自中國、美國及歐洲的成員，且彼等具備藥物遞送及聚合物設計、監管策略、腫瘤及腫瘤臨床試驗設計、肝臟疾病、皮膚病、心血管代謝疾病及外科治療的經驗。

我們的策略

我們矢志成為一家全面整合的國際生物製藥公司，利用我們在RNA療法及新型遞送平台技術方面的豐富經驗，為患有多種罕見病及具有龐大市場的疾病的患者快速發現、開發及商業化（倘獲批）一系列變革性療法及疫苗。我們擬通過擴展專有遞送平台的能力鞏固我們在RNA治療領域的領先地位，以克服目前遞送RNAi觸發器及mRNA的障礙並釋放其治療潛力。我們的目標是最初專注於腫瘤學及纖維化並拓展抗凝療法、心血管代謝疾病及病毒感染，並最終釋放RNA療法的全部潛力，以滿足盡可能多的患者群。

達致我們使命的關鍵策略如下：

增強及應用我們的專有遞送平台，推動開發創新治療方式以治療廣泛的疾病並加強我們的知識產權地位

我們的目標是通過改進並超越傳統的GalNAc RNAi遞送平台到肝臟肝細胞的成功，釋放RNAi療法的全部潛力抑制基因靶點，從而專門到達更廣泛的組織及細胞類型。我們目前的候選藥物管線驗證了我們專有的PNP遞送平台在實現此目標方面的成功效用。值得注意的是，我們專有遞送平台的價值及承諾已得到我們的第三方臨床前研究合作夥伴、當前的開發合作夥伴的認可，並有望繼續吸引潛在合作夥伴的興趣。

我們的PNP遞送平台有效地封裝siRNA，以保護血流中的siRNA，並將siRNA遞送至細胞及組織，從而讓siRNA抑制靶基因。該平台已應用於我們的兩個主要候選產品STP705及STP707，以及我們的其他腫瘤學及纖維化候選產品，包括STP355及STP369（作為示例）。我們的GalAhead™平台具有新穎的RNA結構，已應用於我們三個臨床前階段項目，用以開發治療血栓、心臟代謝及補體介導疾病的藥物。我們的PDoV-GalNAc平台亦正實施臨床前階段計劃改善內涵體逃逸以增強療效。我們相信，我們的創新GalNAc平台將讓我們進一步增強肝臟肝細胞靶向RNAi療法的療效。RNAimmune已開發一個PLNP平台，該平台具有獨特的肽脂質納米顆粒結構，用於遞送mRNA療法及疫苗。我們擬推進我們候選產品進行臨床試驗，以持續向我們遞送平台增加新靶標，從而進一步於廣泛適應症中有效應用我們的平台。

我們亦打算通過繼續投資我們早期發現項目中的其他新型遞送平台，使項目處於RNAi遞送的前沿，這將擴大選擇性靶向更廣泛組織類型的能力。我們對新型及創新技術的持續研發將進一步增強我們的知識產權地位。我們的早期發現項目包括研究RNA藥物偶聯物、PLNP mRNA製劑或腫瘤靶向遞送工具。通過繼續該等活動，我們希望使候選產品及遞送平台對新適應症及新靶點的合作機會更具吸引力。我們亦打算繼續改進GMP流程並進一步增強專有微流控技術平台以開發強大的大規模生產工藝、疾病和組織特異性配方及多樣化臨床應用。

通過臨床試驗快速推進主要候選產品STP705的開發，以獲得中國及美國廣泛適應症的市場批准

我們相信STP705在多種腫瘤學及纖維化適應症中具有巨大的治療潛力，並計劃尋求潛在的加速上市途徑，包括利用美國FDA的孤兒藥認證。我們在美國的非黑色素瘤isSCC的IIa期臨床試驗中取得了首次成功的腫瘤學II期臨床結果，25名患者中有19名顯示腫瘤細胞完全清除，驗證了我們的方法及藥物遞送平台的效力。我們於2021年5月在美國啟動針對isSCC的IIb期臨床試驗，預計將於2022年上半年取得中期結果及我們已在中國提交isSCC的IIb期臨床試驗的IND。我們亦啟動一項II期臨床試驗，以開發用於治療BCC的STP705，以及治療HCC/CCA的I期臨床試驗（我們已就此獲得美國FDA的孤兒藥認證）。對於纖維化適應症，我們已於美國啟動治療癍痕瘤無疤痕癒合及HTS的I/II期臨床試驗。我們亦正開發STP705與常規化療藥物的聯合療法，以及針對實體瘤的免疫檢查點抑制劑等新型腫瘤藥物。

在廣泛治療領域（包括罕見病及擁有大量患者群體的疾病）開發及商業化多種轉化RNA產品組合

我們正加強多樣化的候選產品組合，我們相信這會增加通過開發及商業化（如獲批准）成功引入新型RNA產品及遞送方式的可能性。我們產品線（STP705除外）的主要亮點包括：

- **STP707（腫瘤學及纖維化）**。我們的候選產品STP707利用全身性PNP製劑，該製劑具有與STP705相同靶向siRNA的雙重TGF- β 1/COX-2抑制劑。我們正開發STP707用於治療肝癌、多種實體瘤及肝纖維化適應症以及肺癌及肺纖維化適應症。我們於2021年11月啟動實體瘤I期臨床試驗。我們亦於2021年11月在美國提交PSC（一種罕見的肝纖維化形式）的IND。根據我們劑量遞增I期臨床試驗結果以及在多種腫瘤模型的臨床前研究中獲得的療效數據，我們或會於2022年上半年在美國進行STP707在多種腫瘤類型中的I期臨床試驗及II期臨床試驗，包括但不限於轉移性皮膚鱗狀細胞癌、NSCLC、HCC及CCA。我們亦正開發STP707治療肝癌、轉移性cSCC及NSCLC的聯合療法及其他腫瘤療法。
- **STP702（抗病毒）**。我們的候選產品STP702專為全身遞送而配製，包含靶向流感病毒的siRNA。我們於2021年4月與沃森簽訂許可協議，根據該協議，我們授出STP702

業 務

在中國內地、香港、澳門及台灣的商業化權利。我們預計將在2022年下半年成功完成毒理學及非臨床研究之前在美國提交IND。

- **STP122G (抗凝劑)**。我們正開發用於抗凝治療的候選產品STP122G。該產品利用我們的GalAhead™遞送平台，與我們其他臨床前階段的GalAhead™候選產品一樣，專為皮下遞送而配製。我們預計將在2022年上半年在美國提交IND。
- **其他RNAi療法**。我們打算繼續推進其他候選產品(五種腫瘤學、三種抗病毒藥物及兩種心血管代謝疾病)，並將新的候選產品添加至持續增長的管線的臨床概念驗證研究中。
- **mRNA療法**。RNAimmune正推進我們用於遞送mRNA的PLNP及PNP製劑的開發，與旨在減少或消除靶基因序列表達的siRNA相比，該製劑旨在使所需基因在目標組織中表達。RNAimmune從事流感及新冠病毒預防性疫苗以及若干腫瘤適應症及罕見病療法及疫苗的臨床前研發。

通過提高產品開發能力、擴大內部GMP製造能力及發展商業化能力(若候選產品獲批)建立一家全面整合的生物製藥公司

為實現成為一家全面整合的生物製藥公司的長遠目標，我們正擴大研發中心、廣州的製造工廠及業務發展辦公室。我們通過為RNA創造創新的遞送能力，以及開發微流控制劑工藝及GMP製造能力，積累了重要的專長及專業知識。我們計劃繼續投資於技術及製造工藝，旨在進一步確立作為開發及生產RNA療法以及開發創新遞送平台領導者的地位。具體而言，我們打算進一步提高從工藝開發到臨床級及商業規模GMP製造的製造工藝的穩健性，以支持後期臨床計劃及適應症的擴展以及未來我們的產品的商業化。未來我們打算建立商業化能力，包括銷售及營銷。

憑藉在中國及美國的重要領導地位及運營影響力，我們相信我們有能力利用研發及製造優勢、加快上市效率以及全球最大及增長最快的醫療保健治療市場的巨大市場潛力。在

業 務

國家藥監局的指導下，我們將繼續在美國尋找可以實現孤兒藥認證的候選產品及適應症，其批准可能會加強國家藥監局的優先審查，並將審查週期從1至2年縮短至6至12個月，以更快地達致中國市場批准。

為準備STP705及STP707的預期商業化，我們計劃建立內部銷售及營銷團隊，以商業化我們的產品。我們計劃根據我們的管線產品臨床開發進度招聘及培訓我們的銷售及營銷團隊，旨在確保我們一旦獲得相關批准便及時商業化我們的管線產品。RNA療法是一種全新的綜合治療方法，不同於目前市場上批准的任何其他治療方法。因此，我們預計需要作出重大努力幫助醫生及患者了解RNA療法的潛在益處。

有選擇地尋求協同合作機會，以最大限度地發揮臨床候選產品的潛力

雖然我們渴望開發全面整合的端到端生物製藥業務，但近期目標是盡快使候選獲得批准及商業化。我們目前保留所有候選產品的全球開發及商業化權利，惟我們已與沃森就此建立合作夥伴關係關於STP702治療流感的中國內地、香港、澳門及台灣權利除外。根據我們與潛在合作夥伴就部分管線候選項目(包括我們均在PDoV遞送平台上開發的PCSK9及乙型肝炎項目)的討論，我們相信早期項目對合作具有吸引力。

我們擬透過投資於中國或其他全球市場合適公司的潛在選擇性收購並授權引進合適產品權或新技術探索業務增長。我們擬探索產品權或新技術的投資機會，該等技術具有廣泛的適應症，具有良好的療效及安全性，經過充分驗證的作用機制，進入生產或劑量的高壁壘，及／或並無負擔能力問題的強大需求。

正如我們對當前產品管線所做的努力，我們將繼續尋求確定並啟動針對具有臨床需求的適應症的靶點的研究，以於臨床前研究中證明概念。根據已證實的可行性結果，我們計劃擴大研究範圍，以納入我們認為對潛在合作夥伴有吸引力的其他治療計劃。我們計劃有選擇地為我們認為可以補充我們專長或有助於我們未來商業化努力地理覆蓋的現有及新候選產品評估合作機會。

我們的業務模式

基於我們專有的藥物遞送技術平台，我們已建立一個國際化的專業團隊，用於探索及開發RNAi療法以及mRNA疫苗及療法。我們的目標市場為全球，目前我們特別專注於美國及中國市場，我們在這兩個國家的研發設施及生產能力可為市場提供支持。基於兩個市場的不同醫療需求，我們正在採取臨床開發策略，最初在美國為我們的候選產品進行臨床試驗，其後將該等試驗擴展至中國，例如，美國的部分孤兒藥適應症在中國人群中更為普遍。

我們最初專注於腫瘤學及纖維化產品，以及抗病毒產品及利用肝臟靶向給藥的產品。我們已經自主開發並擁有主要候選產品STP705及STP707的全球權利，這表明我們有能力基於專有的遞送平台設計新型RNA療法，並將其開發成藥物以滿足醫療需求。我們的專有遞送平台包括我們的PNP遞送平台(可用於將RNAi療法局部或全身給藥至肝細胞)、GalNAc RNAi遞送平台(用於將RNAi療法全身給藥至肝臟)以及PLNP遞送平台(用於mRNA疫苗及療法給藥)。我們在早期階段獨家授權引進覆蓋我們PNP遞送平台的核心專利，並進行自主研發，以提升PNP遞送平台，將其用於制定新型RNA療法，從而治療一系列治療適應症。我們已經在內部開發並擁有GalNAc RNAi遞送平台的全球權利。我們的GalAhead™遞送平台將GalNAc基團與獨特的RNAi觸發器結構偶聯，而我們的PDoV-GalNAc遞送平台將GalNAc基團與肽對接載體(PDoV)肽接頭偶聯並將多達兩個siRNA與肽接頭偶聯。我們的PNP及GalNAc RNAi遞送平台是我們擴大早期候選產品管線的基礎。我們的附屬公司RNAimmune開發基於mRNA疫苗及療法，包括我們利用LNP遞送配方使用Delta變體刺突蛋白編碼mRNA作為抗原的mRNA SARS-CoV-2疫苗計劃(該計劃正與美國FDA進行IND前討論)以及使用我們自主開發且擁有全球權利的專有PLNP遞送平台的mRNA腫瘤疫苗及治療計劃。

我們在美國及中國的長期(自2008年起)及同時立足使我們能夠在兩個國家的監管體系之間運行。鑒於我們同時在兩個國家立足，我們受美國及中國主管機構的監管。在中國，國家藥監局為製藥產品及企業的主要監管機構，對藥品的整個生命週期進行監管。在美國，FDA為國家藥監局的對應機構，監管藥物及生物製品。有關相關監管機構的詳情，請參閱「監管概覽—中國法律法規概覽」及「監管概覽—美國法律法規」。截至最後實際可行日期，我們的監管及臨床團隊在美國有五名成員及在中國有六名成員，彼等於管理美國及中國監

業 務

管提交流程的兩國監管備案方面擁有豐富的知識及經驗。我們計劃於2022年在中國開始針對isSCC、HTS及肝癌的臨床試驗。

我們的候選藥物

我們利用在RNA藥物發現及開發方面的專有遞送平台技術及專業知識，建立了一條創新的候選產品管線。該等候選產品在治療適應症上具有廣泛的適用性，從而使我們能夠降低開發創新藥物候選產品的固有風險。截至最後實際可行日期，我們的主要候選產品載列如下：

候選藥物	基因靶向	適應症	遞送平台	臨床前	IND準備	IND	I期	II期	III期	權利
STP705*	TGF-β1/COX-2	isSCC	PNP-IT					美國		全球
		BCC						中國 (MRCT) ²		全球
		肝癌 (籃式)**						美國		全球
		肝癌，與抗PD-(L)1聯合 ³						中國 (MRCT) ³		全球
STP707	TGF-β1/COX-2	多發實體瘤	PNP-IV					美國		全球
		cSCC						中國 (MRCT) ⁴		全球
		NSCLC						美國		全球
		肝癌、cSCC、NSCLC、與抗PD-(L)1聯合 ³						美國		全球
STP355	TGF-β1/VEGFR2	泛癌	PNP-IT			美國			全球	
STP369	BCL-xL/MCL-1	頭頸癌/BC	PNP-IT / IV			美國			全球	
STP779	TGF-β1/SULF-2	肝癌/肺癌/胰腺癌	PNP-IV			美國			全球	
STP302	mir-150	大腸癌	PNP-IT / IV						全球	
STP902	RAF-1	乳腺癌	PNP-IT / IV						全球	
STP705*	TGF-β1/COX-2	癩痕疙瘩無疤癒合	PNP-IT					美國		全球
		HTS						中國 (MRCT)		全球
								中國		全球
STP707	TGF-β1/COX-2	肝纖維化(PSC)	PNP-IV					美國		全球
		肺纖維化						中國 (MRCT)		全球
STP705*	TGF-β1/COX-2	脂肪塑性	PNP-IT			美國			全球	
STP702	M1/PA	流感	呼吸道/			美國			OL China	
STP908	ORF1Ab/N蛋白	新冠病毒	PNP-IV			美國			全球	
RIM730 ⁶	SARS-CoV-2	新冠病毒疫苗	LNP 肌肉注射			美國			全球	
STP909	VP16/18-E7	HPV/宮頸癌	PNP-IV/局部						全球	
STP122G	因子XI	血栓性疾病				美國			全球	
STP133G	PCSK9/ApoC3	心臟代謝	GalAhead™ 皮下						全球	
STP144G	補體因子B	補體介導的疾病							全球	
STP135G	PCSK9	高膽固醇血症	PDov-GalNAc 皮下						全球	
STP155G	HBV序列	乙型肝炎							全球	

附註： *指我們的核心產品

** 指孤兒藥

縮寫：isSCC=鱗狀細胞原位癌；BCC=基底細胞癌；cSCC=轉移性皮膚鱗狀細胞癌；NSCLC=非小細胞肺癌；CRC=結直腸癌；BC=膀胱癌；PSC=原發性硬化性膽管炎；PNP=我們的多肽納米顆粒(PNP) RNAi遞送平台；PNP-IT=用於瘤內給藥而配製的PNP平台；PNP-IV=用於靜脈內給藥而配製的PNP平台；GalAhead™=我們將GalNAc基團與

RNAi觸發器偶聯的GalNAc RNAi遞送平台；PDoV-GalNAc=我們將GalNAc基團與肽對接載體(PDoV)肽接頭偶聯並將多達兩個siRNA與肽偶聯的GalNAc RNAi遞送平台；LNP=用於遞送mRNA的脂質納米粒(LNP)製劑；HPV=人乳頭瘤病毒；HBV=乙型肝炎病毒；OL China = 根據與沃森的協議對外許可於中國內地、香港、澳門及台灣的權利，但保留於全球其他國家的權利；及MRCT=多區域臨床試驗，在其中我們將為所有臨床試驗點的贊助者。

1. 肝癌(籃式)包括膽管癌、肝細胞癌、肝轉移癌等。
2. 我們在中國提交IND，目前正等待國家藥監局批准位於中國的研究點。該等研究點將作為isSCC的IIb期臨床試驗的全球多中心臨床試驗之部分。
3. 我們預計在中國提交IND作為全球多中心臨床試驗之部分。
4. 我們預計僅為HCC在中國提交IND作為全球多中心臨床試驗之部分。
5. 根據與信達及上海君實合作開展的與抗PD-(L)1抑制劑聯合的研究。
6. 由我們的附屬公司RNAimmune進行的研發。

我們的核心候選藥物

STP705

STP705由兩種靶向TGF- β 1及COX-2 mRNA的siRNA核苷酸組成，配製成納米顆粒使用我們的PNP遞送平台進行局部腫瘤內遞送。TGF- β 1是一種被公認為纖維化關鍵驅動因素的細胞因子，可以促進腫瘤生長、血管生成、免疫逃逸及轉移。眾所周知，COX-2與炎症有關，且其在許多腫瘤組織及纖維化組織中的表達升高。STP705同時抑制TGF- β 1及COX-2的表達，以協同促進腫瘤抑制及下調參與纖維化作用的基因。STP705有能力滿足非手術治療NMSC及皮膚纖維化適應症的醫療需求，並為肝癌提供有效治療。

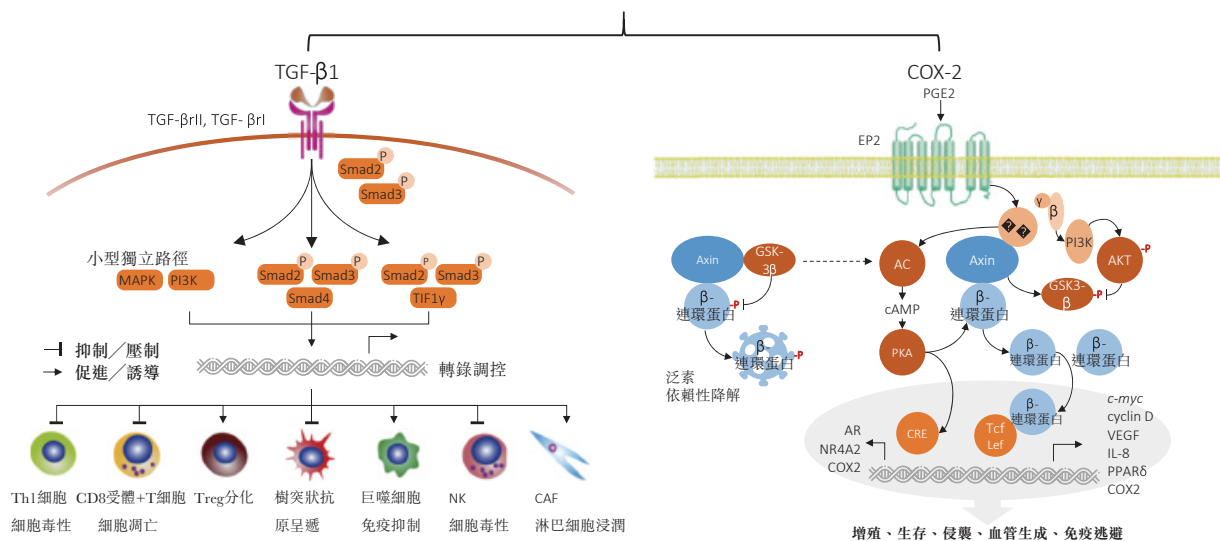
我們目前正評估STP705用於NMSC及皮膚纖維化適應症的II期試驗，並已在美國開始用於肝癌治療的I期試驗。STP705已獲得美國孤兒藥認證，用於治療某些肝癌及肝纖維化，包括：原發性硬化性膽管炎(PSC)、膽管癌(CCA)及肝細胞癌(HCC)。2017年，我們獲得增生性癍痕(HTS)的IND批准，此為中國首款用於RNAi療法的1.1類藥物，儘管我們並未於中國開始臨床試驗。基於我們運用中國及美國協同監管的雙向發展方法，我們在戰略上選擇於美國進行HTS的I/II期臨床試驗，而非於中國開展I期臨床試驗，故我們令於中國的HTS的IND失效。儘管我們已在美國啟動用於治療HTS的I/II期臨床試驗，但在建議修改臨床試驗方案後，我們選擇將資源集中於NMSC並於日後重新就HTS啟動臨床試驗。在我們最近完成的非黑色素瘤鱗狀細胞原位癌(isSCC)的位於美國的IIa期臨床試驗中，STP705顯示出令人鼓舞的療效及安全性結果。我們已於2021年5月在美國啟動isSCC的IIb期臨床試驗，並亦於中國就作為全球多中心研究一部分的IIb期臨床試驗提交IND。

我們在美國、中國及其他市場擁有與STP705相關的專利及專利申請。我們擁有在全球開發及商業化STP705的權利。

作用機制

TGF-β1信號調節廣泛的細胞過程，包括細胞增殖、分化、凋亡、細胞外基質產生、血管生成及炎症以及免疫反應。COX-2是一種有效的促炎和增殖介質。COX-2是前列腺素合成的限速酶，包括主要的前列腺素(前列腺素E2(PGE2))。眾所周知，PGE2與腫瘤生長、抗凋亡、免疫抑制及血管生成有關。STP705抑制TGF-β1及COX-2基因的表達，導致多種促纖維化及促腫瘤因子的下調。重要的是，與單獨抑制任一細胞相比，在同一細胞中同時抑制TGF-β1及COX-2可提高療效。如下圖所示，STP705旨在通過抑制TGF-β1及COX-2在受影響組織中的表達來減少其在腫瘤學及纖維化中的不利影響。

TGF-β1及COX-2通路



資料來源：Bai, X., et al. *OncoTargets and Therapy*, 2019; 12, 9527-9538。

Hashemi Goradel N, et al. *J Cell Physiol*. 2019; 234, 5683-5699。

腫瘤學

TGF-β1已被確定為促進上皮細胞增殖的主要因素，且是人類某些癌症發展及進展的關鍵調節劑。TGF-β1的細胞表面受體是TGF-β1 I型及II型跨膜受體(TβRI及TβRII)的複合物，兩者均為絲氨酸蘇氨酸激酶。TGF-β1的結合將TβRI聚集到異源四聚體複合物中，導致TβRI的胞質域被TβRII激酶磷酸化及激活，從而激活TβRI對其底物R-(受體激活的)Smad

的激酶活性，就TGF- β 1而言即為Smad2及Smad3。一旦磷酸化，Smad2或Smad3與co-Smad、Smad4形成複合物，並通過特定的Smad結合元件、其他抑制元件或通過與其他轉錄因子的相互作用轉移到細胞核以調節TGF- β 反應基因。TGF- β s還可以激活絲裂原活化蛋白(MAP)激酶信號分子，包括JNK、p38、ERK及PI3 K/AKT通路。

據指，TGF- β 1在各種癌症中過度表達，包括皮膚癌及肝癌。據指，TGF- β 1的慢性升高導致慢性肝臟炎症、肝纖維化及肝硬化，且被認為是肝臟中主要的促纖維化細胞因子，通過激活肝星狀細胞(HSC)誘導纖維化。此外，目前的數據表明，若TGF- β 1在表皮／腫瘤上皮的增殖細胞中過表達，即使在皮膚癌發生的早期階段，TGF- β 1過表達也可能具有促腫瘤作用。TGF- β 的表達與腫瘤進展、腫瘤侵襲性、淋巴結轉移、遠處轉移及腫瘤復發以及癌變後期的上皮間質轉化密切相關。促腫瘤作用與TGF- β 1對上皮細胞黏附喪失、細胞外基質重塑及增強血管生成的影響有關。鑒於其在腫瘤進展中的關鍵作用，TGF- β 1已被公認為是針對NMSC及肝癌發展的預防及治療方法的有吸引力靶點。

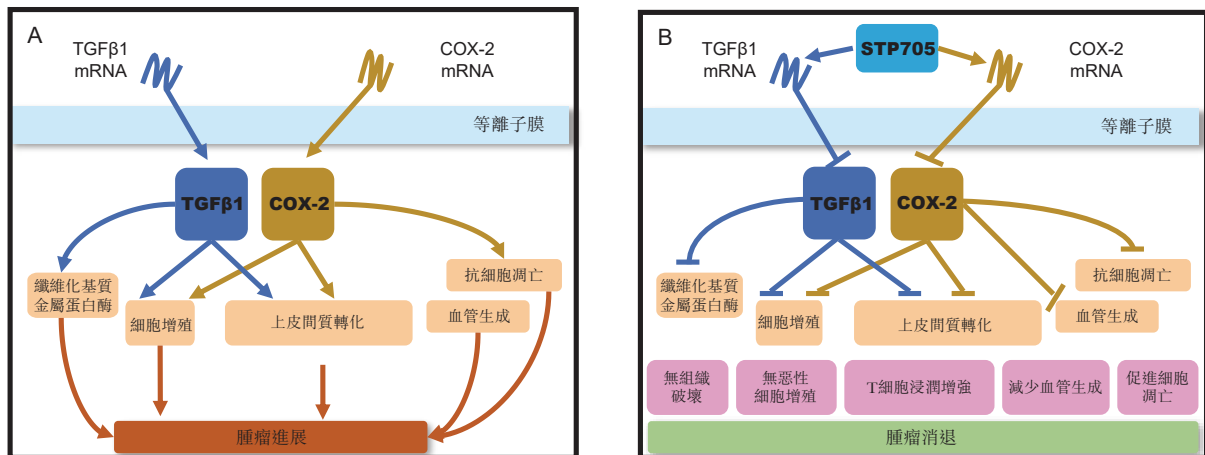
TGF- β 1亦為眾所周知的免疫細胞調節劑。TGF- β 1已被證明對T細胞增殖、活化及效應子功能具有抑制作用。腫瘤部位的TGF- β 1水平升高與T細胞對腫瘤的反應能力降低有關。在已發表的小鼠模型研究中，觀察到腫瘤T細胞排斥，同時抑制TGF- β 及PD-1或PD-L1導致腫瘤T細胞浸潤改善。因此，證據強烈表明抑制TGF- β 1可能會提高免疫檢查點抑制劑(如抗PD-1/PD-L1抗體)作為癌症治療劑的療效。

環氧合酶(COX)，亦稱為前列腺素內過氧化物合酶(PTGS)，是一種負責形成前列腺素(包括血栓素及前列腺素(例如前列環素))的酶。COX-2是PTGS家族成員之一。COX-2在多種類型的癌症中表達，並在促進腫瘤發生及癌細胞對治療的抗性方面發揮多方面的作用。據報導，COX-2的慢性升高會導致慢性肝臟炎症、肝纖維化及肝硬化，且在皮膚癌(SCC及BCC)患者中也報導了其過度表達。雖然COX-2的精確分子機制仍在研究中，但推測COX-2的若干可能機制可能在癌症的發展中發揮作用。COX-2可通過促進前列腺素E2(PGE2)的合成，作為惡性細胞的增殖因子。COX-2還通過誘導Mcl-1及Bcl-2表達介導對細胞的抗凋亡作用。Bcl-2是一種眾所周知的抗凋亡因子，Mcl-1上調參與c-Myc及IL-6介導的凋亡作用。骨髓抑制細胞

也需要COX-2來產生免疫抑制分子精氨酸酶-1，從而促進人類癌細胞的侵襲及血管生成。此外，研究報告稱，COX-2可以促進上皮間質轉化(即削弱細胞間黏附)，從而增強癌細胞的運動能力，使癌細胞能夠穿透周圍組織並轉移。已顯示抑制COX-2可抑制細胞遷移並誘導細胞凋亡。事實上，術前使用COX-2抑制劑可能會降低癌症患者轉移的風險，且COX-2抑制劑也可能使癌細胞對化療及放療敏感。臨床及臨床前研究表明，在因大量光化性角化病而處於患皮膚癌高風險或已經患有一種或多種皮膚癌的受試者中，COX-2抑制劑塞來昔布在預防NMSC方面非常有效。流行病學研究還表明，COX-2抑制劑與皮膚SCC風險降低有關。體外細胞培養研究及體內小鼠研究表明COX-2表達增加與細胞凋亡抗性、血管生成誘導之間存在關聯。總而言之，與COX-2過表達以及NMSC和肝臟炎症及纖維化的正相關使其成為有吸引力的治療靶點。

下圖顯示STP705的假設作用模式，表明STP705療法通過壓制TGF-β 1及COX-2促進腫瘤抑制。(A)概述癌細胞中TGF-β 1及COX-2的作用機制，其通過促進組織破壞、細胞增殖、上皮間質轉化、血管生成及抗細胞凋亡誘導腫瘤進展。(B)概述STP705介導的抑制癌細胞中TGF-β 1及COX-2的作用機制，其通過(i)抑制組織破壞、細胞增殖和血管生成；(ii)維持健康細胞的細胞完整性；及(iii)促進癌細胞凋亡，從而抑制腫瘤進展。總而言之，該圖表明STP705療法通過抑制TGF-β 1及COX-2表達促進腫瘤抑制。

STP705的作用機制



資料來源：本公司

纖維化

纖維化指受損組織內部及周圍細胞外基質(ECM)的過度積累，從而導致永久性疤痕。癍痕瘤疤痕及HTS均由皮膚傷口癒合過程中ECM蛋白沉積及降解之間的平衡破壞而引起，其特徵是持續炎症。長期的炎症會導致血管化增加、細胞過多及膠原蛋白沉積過多。癍痕瘤被認為是良性腫瘤。同時抑制TGF- β 1及COX-2導致 α —平滑肌肌動蛋白(α -SMA)、羥脯氨酸、一型膠原蛋白及三型膠原蛋白等纖維化標誌物以及成纖維細胞的促凋亡作用下調。同時抑制TGF- β 1及COX-2的協同效應可以通過減少炎症及激活成纖維細胞凋亡來逆轉纖維化癍痕形成。

市場機遇與競爭

非黑色素瘤皮膚癌的治療

我們已完成STP705治療鱗狀細胞原位癌(isSCC)的IIa期臨床試驗，並已啟動治療基底細胞癌(BCC)的II期臨床試驗。BCC及鱗狀細胞癌(SCC)是非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)的兩種主要亞型，這是美國最常見的癌症形式。SCC起源於毛囊幹細胞，佔所有皮膚癌的16%。與BCC相比，SCC更具侵襲性且可能發生轉移。皮膚鱗狀細胞癌(皮膚鱗狀細胞癌，或SCC)的特徵是由稱為光化性角化病變(AK)的前體病變發展而來，這種病變最常見於因長期暴露於紫外線而受損的皮膚上。雖然少數AK被認為會發展為皮膚癌，但大多數SCC是由AK發展而來。isSCC是SCC的早期形式，局限於皮膚表面，尚未擴散到更深的組織或其他器官。

根據灼識諮詢報告，2020年美國被確診患有BCC及SCC的人數分別為240萬及320萬，而2020年中國被確診患有BCC及SCC的人數分別為7.6萬及2.8萬。2020年全球NMSC患者死亡人數近6.4萬人，其中亞洲NMSC患者的死亡率佔全球總數的43.6%，明顯高於北美(8.4%)。2015年至2020年美國BCC及SCC的發病率增加33%，使NMSC成為越來越沉重的經濟負擔。該等增加與若干因素有關，包括提高對NMSC的認識、改進登記、患者人群向老年人轉變以及暴露於紫外線輻射的增加。SCC被認為正以更快的速度增加。過去，許多鱗狀細胞原位癌(isSCC)可能被誤診為AK(美國有超過6,000萬人患有AK病變)，而現在，isSCC的「診斷缺失」可能導致SCC發病率增加。

根據灼識諮詢報告，預計日後美國SCC及BCC治療轉移前患者的市場規模將加速增長，由2020年的65億美元增至2030年的221億美元，年複合增長率為13.0%，主要受可治療患者數

量增加及新治療方法的出現推動。在美國，SCC治療的市場規模增速將快於BCC增速。預計中國SCC及BCC治療的市場規模也將加速增長，由2020年的38百萬美元上升至2030年的149百萬美元，年複合增長率為14.6%。

目前對轉移前高危isSCC及BCC患者的標準護理是手術切除病變。越來越多的證據表明手術切除後殘留BCC及SCC的發生率很高，且由於切除部位形成疤痕的風險較高，患者對手術治療不滿意。在一項對233例BCC或SCC組織活檢組織的研究中，58%的BCC標本有殘留腫瘤，27%的SCC標本有殘留腫瘤。此外，手術使患者面臨感染、血腫和疤痕形成的風險，且通常不是免疫功能低下患者的治療選擇。其他治療選擇包括藥物療法、冷凍療法、光動力療法、激光及放射療法。然而，文獻中有證據表明當前的非手術選擇會導致產生耐藥性，因為該等方式通常需要多次給藥。對包括光動力療法、手術切除、冷凍療法、咪喹莫特、放療和5-氟尿嘧啶在內的數種NMSC治療的薈萃分析表明，就療效及安全性而言，手術切除是NMSC的最佳治療選擇。外觀仍是NMSC治療中的關鍵需求之一，且對患者的偏好有很大影響，尤其是對於頭部或頸部有病變的患者。由於疤痕形成的風險很高，目前專注於手術切除的治療無法滿足此特殊需求。

截至最後實際可行日期，美國FDA批准了兩種用於轉移前BCC患者的藥物，該兩種藥物都用於轉移前SCC患者的標示外：5'-氟尿嘧啶和咪喹莫特。兩者都是局部給藥，且根據灼識諮詢報告，兩者都會導致部分患者皮膚反應。此外，就療效及安全性而言，兩者均非手術切除的首選。

獲批准用於轉移前BCC的藥品療效及副作用

藥物名稱	通用名稱	獲批市場	適應症	療效	副作用
Adrucil	5'-氟尿嘧啶	中國、美國	BCC	對於單獨的、易於接觸的基底細胞癌，使用氟尿嘧啶乳膏及溶液的成功率約為93%	灼傷、結痂、過敏性接觸性皮炎
艾達樂	咪喹莫特	中國、美國	BCC	淺表性BCC咪喹莫特相比對照組清除率為75%比2%	頭痛、背痛、灼傷

資料來源：灼識諮詢報告

對於有效治療疾病、具有良好安全性及低疤痕風險的轉移前NMSC新療法，仍然存在需求。雖然手術治療在治療疾病方面有效，但治療有較高的感染、出血及疤痕風險，這對早期疾病患者，尤其是頭部、面部或頸部有病變的患者尤其重要。儘管多年來生物製藥公司在NMSC療法的開發方面進行了大量交易活動及投資，但許多候選藥物未能顯示出顯著的臨床療效。

癩痕瘤無疤癒合及增生性癩痕的治療

我們正評估STP705用於治療癩痕瘤無疤癒合的I/II期臨床試驗。癩痕瘤疾病構成異常的纖維增生性傷口癒合級聯反應，其中凸起的疤痕組織過度及侵入性生長超出原始傷口邊界。癩痕瘤是纖維化疾病的一種，還包括皮膚增生性癩痕形成以及肝、肺和腎纖維化。局部癩痕瘤及隆起的增生性疤痕可能代表對皮膚損傷的過度組織反應，其特徵是局部成纖維細胞增殖及膠原基質過度產生。增生性癩痕形成是發展中國家及工業化國家的主要臨床問題。燒傷、外傷及外科手術會產生大量疤痕，導致永久功能喪失及毀容。每年在美國進行約4,200萬次外科手術，造成約6,200萬個疤痕。此外，許多患者在手術後會出現增生性癩痕及癩痕瘤，這一比例在發展中國家更高。過度疤痕會引起疼痛、瘙癢及攣縮，顯著影響患者的身心生活質量。

根據灼識諮詢報告，2020年中國有超過七百萬患者而美國有八百萬患者受到HTS或癩痕瘤的影響。雖然創傷性皮膚損傷後HTS的發生率尚不清楚，但這一結果造成巨大的問題。根據灼識諮詢報告，預計2020年至2030年期間，中國增生性癩痕形成及癩痕瘤治療的市場規模將由29億美元增至59億美元，而美國則由103億美元增至186億美元。

纖維化疾病(包括肝、肺及腎纖維化)，以及癩痕瘤及皮膚增生性癩痕形成，是治療選擇有限的疾病。皮損內注射皮質類固醇是癩痕瘤的一線治療方法及增生性癩痕的二線治療方法。同時進行皮質類固醇與手術、光動力療法和冷凍療法的聯合療法。皮質類固醇治療的常見副作用包括皮膚及皮下脂肪萎縮及毛細血管擴張，或蜘蛛靜脈。同時使用冷凍療法、疤痕修復、放射療法及激光療法進行治療。大多數治療方法在減少或預防癩痕瘤或增生性癩痕形成方面在臨床上仍不能令人滿意。

肝癌的治療

我們正通過計算機斷層掃描(CT)引導療法使用腫瘤內注射評估STP705治療肝癌，尤其是肝細胞癌及膽管癌(HCC/CCA)的I期臨床試驗。肝癌是一個全球性的健康問題，肝臟腫瘤是癌症相關死亡的第二大常見原因。肝癌有多種類型，包括HCC、CCA、肝血管肉瘤、肝母細胞瘤等。此外，肝臟是非常易於發生轉移的器官，是最常受轉移影響的器官，肝轉移比原發性肝腫瘤更常見。肝臟獨特的生物學特性使其本質上容易發生轉移。這包括(i)肝臟在循環系統中的重要作用及肝臟特異性微循環為血液中攜帶的播散性腫瘤細胞提供了更多的通道，(ii)再生能力為腫瘤細胞的生存及生長創造了有利的環境，及(iii)持續暴露於炎症刺激而產生區域免疫抑制導致耐受性微環境允許腫瘤細胞存活及生長。肝臟參與轉移經常被忽視及調查不足，因為病變通常無症狀，即使轉移性腫瘤的廣泛浸潤也可能直到疾病晚期才改變肝功能或體內平衡。肝轉移的真實患病率未知，但30%至70%死於癌症的患者有肝轉移，大多數肝轉移患者將死於疾病。

根據灼識諮詢報告，僅中國就佔全球肝癌病例過半，2020年新發HCC患者超過400,000例，新確診CCA患者超過100,000例。截至2016年，中國每年有超過279,000人死於肝癌。2020年，美國有約36,000名新發HCC患者及5,000名新發CCA患者。根據灼識諮詢報告，預計美國HCC及CCA的市場規模將由2020年的22億美元攀升至2030年的63億美元，而預計中國HCC及CCA的市場規模將由2020年的15億美元增至2030年的85億美元。

肝癌的一線療法療效均有限。根據灼識諮詢報告，肝癌是中國及美國常見癌症中存活率最低的癌症之一，五年存活率分別為12%及18%。早期階段HCC通常通過手術治療，而晚期HCC通常使用化學栓塞及放射栓塞、靶向治療及免疫治療。目前早期CCA的治療標準包括手術及放射治療，晚期CCA通常採用吉西他濱及順鉑化療、靶向治療及免疫治療。為解決有效治療(包括溶瘤病毒及RNAi療法)的需求而進行的新治療方式的研發引起了極大關注。

業 務

獲批准用於HCC及CCA的藥品療效及副作用

藥物名稱	通用名稱	獲批市場	適應症	療效(實驗隊列、安慰劑或其他隊列)	副作用(對照:佔所有級別的百分比、佔3-4級的百分比;安慰劑:佔所有級別的百分比、佔3-4級的百分比)
泰聖奇	阿特珠單抗	中國、美國	HCC	中位OS (NE, 13.2; 風險率, 0.58)	高血壓(泰聖奇聯合貝伐珠單抗: 30%、15%; 索拉非尼: 24%、12%)
				中位PFS (泰聖奇聯合貝伐珠單抗: 6.8、4.3; 風險率, 0.59)	疲勞/虛弱(泰聖奇聯合貝伐珠單抗: 26%、2%; 索拉非尼: 32%、6%)
					蛋白尿(泰聖奇聯合貝伐珠單抗: 20%、3%; 索拉非尼: 7%、0.6%)
安維汀	貝伐珠單抗	中國、美國	HCC	中位OS (安維汀聯合阿特珠單抗: NE, 索拉非尼: 13.2; 風險率, 0.58)	高血壓(安維汀聯合阿特珠單抗: 30%、15%; 索拉非尼: 24%、12%)
				中位PFS (安維汀聯合阿特珠單抗: 6.8, 索拉非尼: 4.3; 風險率, 0.59)	疲勞/虛弱(安維汀聯合阿特珠單抗: 26%、2%; 索拉非尼: 32%、6%)
					蛋白尿(安維汀聯合阿特珠單抗: 20%、3%; 索拉非尼: 7%、0.6%)
Cabometyx	蘋果酸卡博替尼	美國	HCC	中位OS (10.2、8.0; 風險率, 0.76)	腹瀉(54%、10%; 19%、2%) 疲勞(45%、10%; 30%、4%) 食慾下降(48%、6%; 18%、<1%)

業 務

藥物名稱	通用名稱	獲批市場	適應症	療效(實驗隊列、安慰劑或其他隊列)	副作用(對照：佔所有級別的百分比、佔3-4級的百分比；安慰劑：佔所有級別的百分比、佔3-4級的百分比)
可瑞達	派姆單抗	中國、美國	HCC	單臂，ORR 17%	疲勞、皮疹、白斑、關節痛、腹水(3-4級：8%)
樂衛瑪	甲磺酸侖伐替尼	中國、美國	HCC	中位OS(樂衛瑪：13.6，索拉非尼：12.3；風險率：0.92)	免疫介導的肝炎(2.9%) SAE總計(樂衛瑪：43.07%，索拉非尼：30.32%) 高血壓(45%、24%) 心臟功能障礙(不適用、3%)
歐狄沃	納武單抗	中國、美國	HCC	隊列4(聯合易普利姆瑪)，ORR 33%	動脈血栓栓塞(2%、不適用) 隊列4(聯合易普利姆瑪)： 皮疹(53%、8%)；瘙癢(53%、4%)；
Pemazyre	培米替尼	美國	CCA	單臂，ORR 36%	肌肉骨骼疼痛(41%、2%) 高磷血症(60%、0%) 脫髮(49%、0)
Cyramza	雷莫盧單抗	美國	HCC	中位OS(8.5、7.3；風險率0.71) PFS(2.8、1.6；風險率0.45)	腹瀉(47%、2.7) 疲勞(36%、5%；20%、3%) 外周水腫(25%、2%；14%、0%)，
Stivarga	瑞戈非尼	中國、美國	HCC	中位OS(10.6、7.8；風險率0.63) PFS(3.4、1.5，風險率0.43)	食慾下降(23%、2%；20%、1%) 皮膚和皮下組織疾病(51%、12%；7%、<1%) 疼痛(55%、9%；44%、8%) 虛弱/疲勞(20%、0%；7%、0%)

業 務

藥物名稱	通用名稱	獲批市場	適應症	療效(實驗隊列、安慰劑或其他隊列)	副作用(對照:佔所有級別的百分比、佔3-4級的百分比;安慰劑:佔所有級別的百分比、佔3-4級的百分比)
多吉美	甲苯磺酸索拉非尼	中國、美國	HCC	中位OS (10.7、7.9; 風險率0.69)	胃腸道(98%、45%; 96%、32%), 疲勞(46%、10%; 45%、13%), 腹瀉(55%、<11%; 25%、2%)
Truseltiq	磷酸鹽英菲格拉替尼	美國	CCA	單臂, ORR 23%	指甲毒性(57%、2%), 口腔炎(56%、15%), 乾眼症(44%、0)
吉西他濱	鹽酸吉西他濱注射液	中國、美國	HCC	單臂, 所有30名患者的中位存活期為6.9個月(95%置信區間, 4.5-13.5)及一年存活率為40%	10%的患者經歷3-4級不良反應; 7%的患者情況變為4級嗜中性白血球減少症; 及3%的患者經歷3級血小板減少症。
Platinol	順氯氨鉑	中國、美國	HCC	(順氯氨鉑、索拉非尼)中位存活期: 14.0及12.3個月	幾乎沒有明顯的不良事件導致治療停止。一名患者有過敏性休克的不良事件導致治療停止。

縮寫: NE為不可估計

資料來源: 灼識諮詢報告

競爭優勢

我們認為STP705具有以下主要競爭優勢:

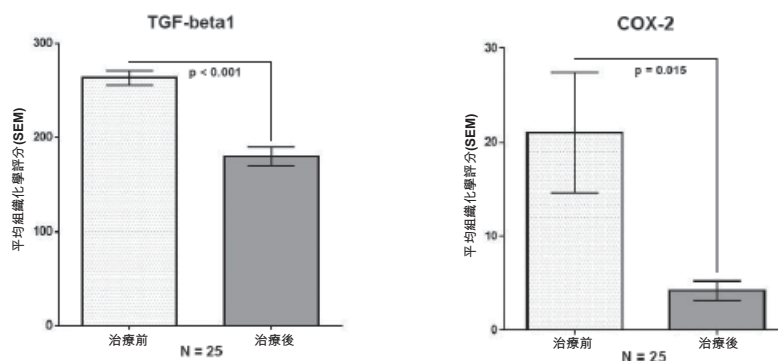
在癌症中靶向TGF-β1及COX-2的首個臨床概念驗證

我們的臨床試驗結果表明STP705具有良好的治療效果, 證明TGF-β1及COX-2的雙重靶向相當有潛力有效治療某些癌症。我們的isSCC的IIa期臨床試驗結果顯示治療非黑色素瘤皮膚癌的積極療效結果, 顯示腫瘤的組織學清除率很高, 25名受試者中有19名實現病變的組織學清除, 受試者給予局部皮膚反應(LSR)改善的客觀評分, 這表明皮膚外觀改善。STP705

的給藥實現了對TGF-β1及COX-2 (STP705的直接分子靶標)的擊倒，以及對腫瘤細胞增殖、進展及侵襲性的分子生物標誌物的下調。

我們的臨床試驗結果顯示，治療完成後TGF-β1及COX-2均受到顯著抑制，如下圖所示。在治療前及最後一次治療後七天，對所有25名受試者的殘留腫瘤或表面上皮以及相鄰的非腫瘤／疤痕組織進行免疫組織學分析。

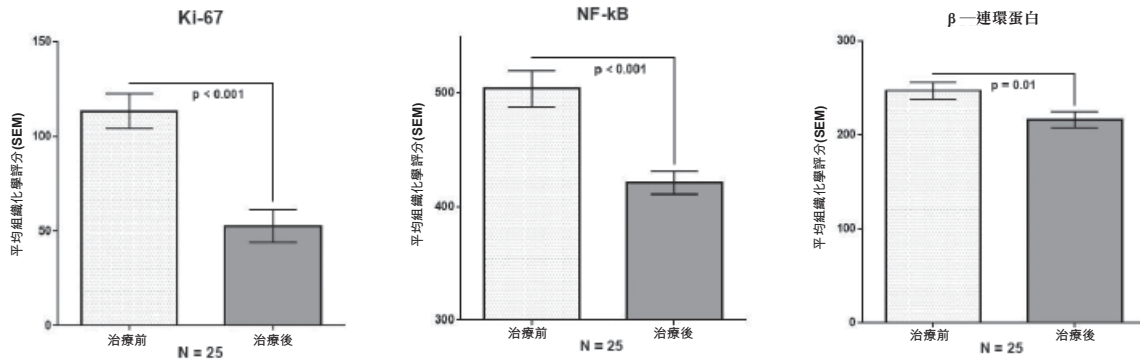
STP705對TGF-β1及COX-2表達的抑制



資料來源：公司數據

我們對臨床試驗患者中STP705下游生物學效應的生物標誌物進行的免疫組織學分析顯示，STP705抑制多種癌症相關因素，包括Ki-67、NF-κB及β-連環蛋白，如下圖所示。Ki-67是細胞增殖及腫瘤生長的蛋白質標誌物，與治療前相比，用STP705治療後其表達降低表明STP705顯著抑制細胞增殖。NF-κB表達在癌細胞中經常增強，它也是炎症及腫瘤進展的標誌物。NF-κB的高表達與某些癌症患者的總體存活率較差有關，而其抑制可能會抑制腫瘤細胞遷移、侵襲及增殖。β-連環蛋白是腫瘤侵襲性的標誌物。尤其在給予較高劑量STP705的患者中觀察到β-連環蛋白的抑制。

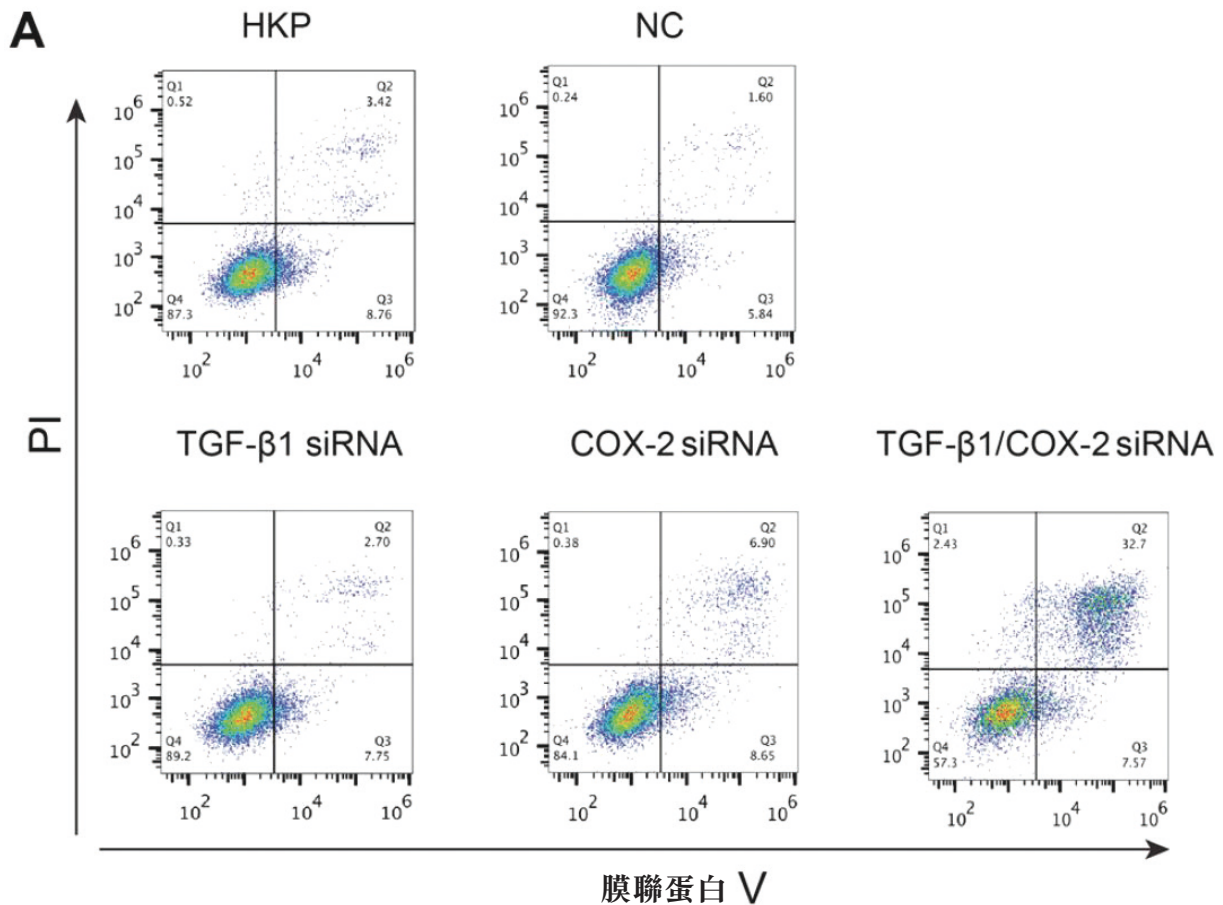
注射STP705後對下游癌症生物標誌物的抑制



資料來源：公司數據

TGF-β1及COX-2雙重抑制對腫瘤抑制及成纖維細胞凋亡的協同作用

STP705在同一細胞中同時抑制TGF-β1及COX-2的能力的協同作用顯著提高了治療能力。STP705在實現腫瘤的組織學清除方面具有明顯的治療優勢。體外研究表明，同時抑制TGF-β1及COX-2較單獨抑制任一靶標更有效。在使用從HTS組織中分離出來的人成纖維細胞的研究中，細胞被單獨或組合靶向TGF-β1或COX-2的siRNA轉染，這種組合產生了累加效應。單獨靶向TGF-β1或COX-2導致促纖維化因子α-SMA、一型膠原蛋白、三型膠原蛋白及羧脯氨酸的下調；然而，沒有觀察到細胞凋亡的誘導。僅結合靶向TGF-β1及COX-2誘導成纖維細胞凋亡，如下圖所示，該圖顯示用TGF-β1/COX-2 siRNA組合處理的成纖維細胞的FACS分析結果與用單獨靶向TGF-β1或COX-2的siRNA處理者。使用人皮膚鱗狀癌細胞的類似研究顯示了類似的結果，其中單獨抑制TGF-β1或COX-2導致促纖維化標誌物下調，但同時抑制TGF-β1及COX-2可顯著增加細胞凋亡。



資料來源：Zhou, J. et al.. *Oncotarget*, 2017: 8(46), 80651–80665。

人類成纖維細胞於TGF-β1及COX-2受同時抑制時被誘導進行凋亡活動。與TGF-β1單獨靶向siRNA (左下) 或COX-2單獨靶向siRNA (下中) 處理的人類成纖維細胞相比，右下嵌板中同時使用TGF-β1及COX-2靶向siRNA的人類成纖維細胞的凋亡細胞群有大幅轉變。細胞亦於PNP平台上使用及不使用非靶向siRNA (作為控制組) 處理 (最上一行)。

聯合療法是癌症治療中對抗腫瘤細胞產生耐藥性的關鍵策略。一種分子途徑的抑制對腫瘤細胞施加壓力以上調替代途徑。通過同時提供抑制同一細胞中兩個不同靶點的siRNA，腫瘤細胞逃避STP705治療作用的機會減少。同時抑制TGF-β1及COX-2導致凋亡細胞增加，通過顯示由同時雙重抑制產生的協同效應 (在個體靶向中觀察不到)，從而進一步驗證聯合療法方法。

良好的安全性

我們的IIa期臨床試驗結果及我們在小鼠及非人類靈長類動物中的臨床前研究顯示出有利的毒性數據及低免疫原性驗證STP705良好的安全性。參見「— 我們的核心候選藥物 — STP705 — 臨床試驗結果摘要」。目前可用於治療SSC及BCC的藥物產品均與周圍正常皮膚組織的高反應風險相關。同樣，手術切除形成疤痕的風險較高。我們使用STP705治療的臨床結果表明，給藥耐受性良好，大多數受試者沒有或出現輕微的局部皮膚反應。此外，沒有發生劑量依賴性模式的不良事件，這表明與較低劑量的STP705相比，較高劑量不會對受試者造成更大的安全風險。組織學分析表明，治療增加了殘留腫瘤組織內的免疫細胞浸潤，沒有腫瘤的組織沒有表現出任何免疫細胞浸潤增加。此外，每日對非人類靈長類動物進行皮下給藥一次，GLP重複28天，給藥毒性未觀察到任何異常，因此證明重複給藥STP705沒有明顯的免疫毒性。雖然在少數動物中檢測到抗藥物抗體，但對安全性或基因抑制並無影響。

降低製造成本及複雜性

與基於蛋白質的生物藥物(包括抗體藥物、其他已上市的基於siRNA的藥物產品以及在某些情況下的小分子藥物)的製造相比，STP705製造工藝的複雜性相對較低，故有減少製造成本的潛力。基於蛋白質的生物製劑需要從活生物體中生產蛋白質，並要求嚴格的質量控制措施。小分子製造的成本及複雜性會因小分子及其製劑的複雜性而有很大差異。雖然siRNA療法通常比基於蛋白質的生物製劑簡單，但STP705的製造過程比基於LNP藥物siRNA療法的複雜性更低，故有更低成本的潛力。STP705的製造過程依賴於兩種成分—核酸和肽，兩者均可通過常用的化學合成過程生成，而無需化學修飾。相比之下，基於LNP的產品是多種成分及複雜過程的結果。STP705受益於簡單、可控及可擴展的製造過程。此外，用於STP705的PNP遞送平台可冷凍成品製劑並可在室溫下保持穩定，而無需冷鏈儲藏，因此減少儲藏及分銷成本。

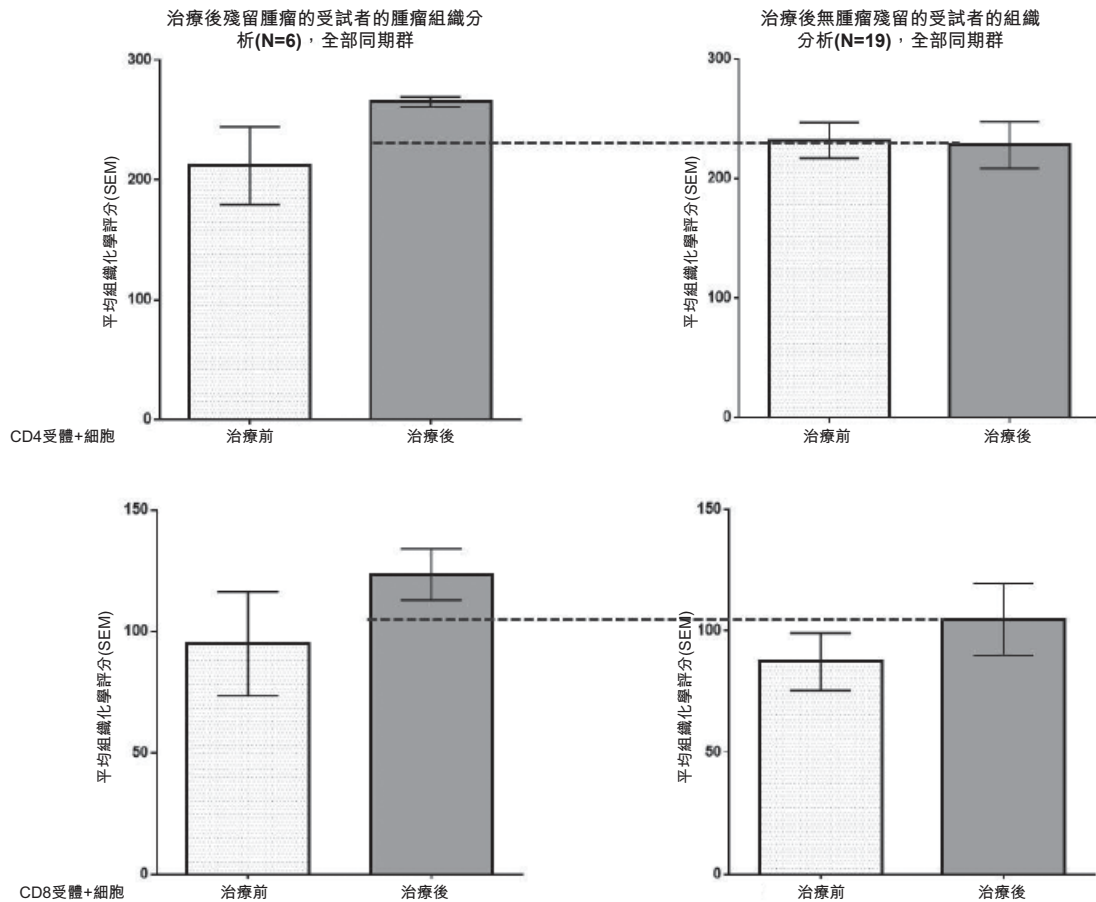
與免疫檢查點抑制劑聯合療法的潛力

STP705具有通過聯合療法在癌症治療中利用免疫檢查點抑制劑市場的巨大潛力。免疫檢查點蛋白在正常組織中發揮作用，以防止可能破壞健康組織的過度免疫反應，但當在腫

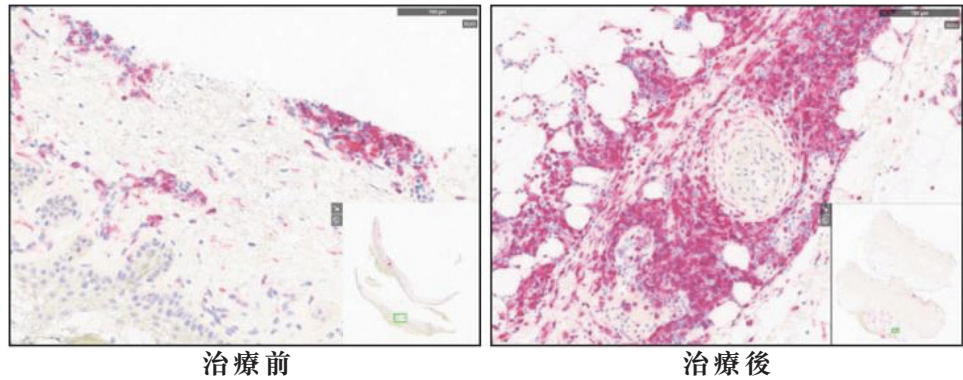
瘤微環境中升高時，可防止T細胞攻擊癌細胞。免疫檢查點抑制劑藥物已被批准用於治療多種癌症類型的患者。文獻中也證實TGF-β 1對腫瘤中的T細胞活性具有抑制作用，使其有望成為與免疫檢查點抑制劑藥物聯合療法的候選藥物，以增強T細胞對腫瘤細胞的反應。

在腫瘤中單獨施用STP705可增強免疫系統對腫瘤細胞的殺傷。在我們用於治療isSCC的IIa期臨床試驗中，在施用STP705後顯示了腫瘤的T細胞浸潤。用STP705治療後有和無殘留腫瘤患者組織的CD4受體+和CD8受體+免疫細胞浸潤的組織學分析表明，與治療前組織或無腫瘤組織相比，治療後殘留腫瘤的患者的CD4受體+和CD8受體+免疫細胞浸潤增加。

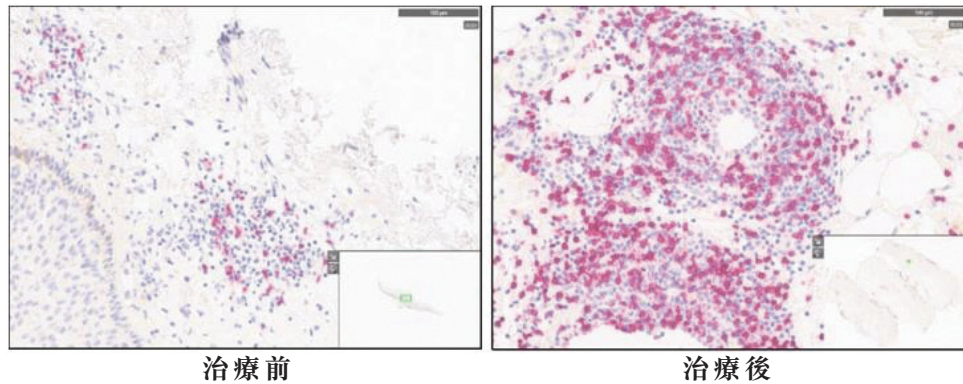
腫瘤微環境T細胞浸潤增加



CD4受體+細胞：



CD8受體+細胞：



資料來源：公司數據

STP705治療增加的T細胞浸潤活性強烈表明，STP705與免疫檢查點抑制劑的聯合療法可能受益於協同效應。通過互補途徑改善T細胞反應的不同療法的聯合給藥可能比單獨使用一種療法更能改善T細胞反應。此外，增加的T細胞浸潤表明STP705可能導致最初對免疫檢查點抑制劑無反應的腫瘤變得敏感，從而提高免疫檢查點抑制劑療法的療效。

臨床試驗結果摘要

我們目前正在一系列臨床試驗中評估STP705，以探索其解決多種適應症的潛力，試圖解決多個治療領域服務不足的醫療需求。截至最後實際可行日期，我們已在已完成的isSCC I/II期臨床試驗中評估了STP705的安全性及療效，並正進行五項涵蓋各種適應症的試驗。

isSCC的I/II期聯合臨床試驗符合傳統I期臨床試驗的安全性，因此以完成isSCC的I/II期聯合臨床試驗為依據，以及FDA審閱我們的臨床數據並未對我們對isSCC的IIb期臨床試驗的計

劃提出反對，而該試驗已於2021年5月啟動，我們已達到I期的安全目的，而根據指引信92-18第3.3(b)段，STP705的isSCC適應症符合核心產品的要求。

概覽 — STP705用於isSCC的I/II期臨床試驗

我們在2019年3月至2020年10月期間進行了使用STP705治療isSCC的I/II期臨床試驗，在安全性及有效性方面取得了令人鼓舞的結果，表明在應對NMSC療法的龐大且不斷增長的市場方面具有廣闊的商業及治療潛力。

試驗設計

該I/II期臨床試驗旨在評估不同劑量的STP705皮損內注射給藥於患有皮膚鱗狀細胞原位癌(isSCC)的受試者的安全性、耐受性及有效性。為確定治療患者isSCC的最佳劑量，該研究是一項開放標籤、劑量遞增試驗，使用10微克、20微克、30微克、60微克及120微克劑量的STP705，用於直接病灶內注射，每週給藥一次，最多給藥6週。劑量遞增基於之前給藥隊列中沒有不良事件。該研究的主要終點是在治療結束(EOT)時組織學清除經治療isSCC病變的參與者比例，組織學清除被定義為不存在由病理學檢查中心實驗室確定的isSCC腫瘤細胞巢的可檢測證據。次要終點包括(i)在6週治療期內經治療的isSCC病變組織學清除時間及(ii)基於治療結束(EOT)時的研究人員評估，經治療的isSCC病變完全臨床清除的參與者比例。組織學清除是完全緩解的衡量標準，FDA將其定義為沒有可檢測到的腫瘤跡象。完全緩解被廣泛用作局部皮膚癌臨床試驗的終點，而非客觀緩解率。通常，FDA將客觀緩解率定義為腫瘤縮小的患者比例，或更簡單地定義為完全緩解及部分緩解的總和。對於局部、低風險的NMSC，部分緩解不是可接受的終點，因為這意味著癌細胞仍然存在，因此不足以作為治療選擇。相反，臨床上可接受的結果是完全緩解或病灶清除。完全清除低風險、局部化NMSC符合市場慣例，而非部分緩解(客觀緩解率之部分)。我們的臨床顧問在制定FDA接納的臨床試驗方案時確認使用完全緩解測量組織學清除。通過測量組織學清除使用完全緩解已於編製臨床試驗計劃過程中與KOL進行商討，而我們決定使用獲FDA接納的臨床試驗計劃的衡量標準。

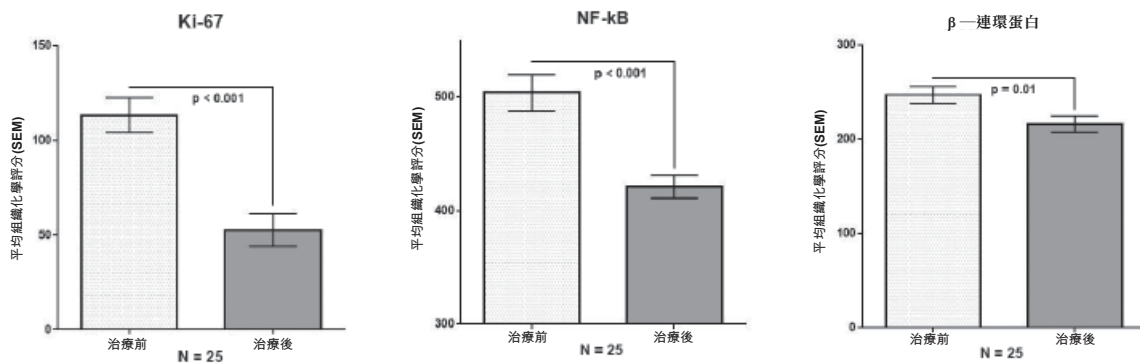
試驗狀態

該試驗於2020年10月完成，我們於2020年12月完成分析。

療效數據

療效結果表明STP705治療isSCC病變有效。各劑量組中的大多數受試者及該研究中的大多數受試者(76%，19/25)在EOT時實現了病變的組織學清除，此乃該研究的主要療效終點。推薦的IIb期劑量水平實現了90%(9/10)的組織學清除率，展示了出色的安全性，沒有與藥物相關的AE或SAE，並展示了局部皮膚評分改善，這表明並改善了治療前後的美容外觀。對治療病變的組織學分析顯示多種癌症相關標誌物被顯著抑制。如下圖所示，Ki-67、NF-κB及β—連環蛋白均表現出降低的表達。

下調多個癌症相關生物標誌物



資料來源：公司數據

安全數據

此項研究的安全結果表明，STP705是isSCC患者的安全治療選擇。治療緊急不良事件(TEAE)的發生率很低，僅在五(5)名受試者中報告了任何TEAE(20%，5/25)。僅一(1)名受試者報告了中度TEAE，其餘報告的TEAE為輕度。沒有TEAE導致死亡、治療停止或治療中斷。沒有與研究治療相關的TEAE，沒有報告嚴重的不良事件(SAE)。此外，注射本身具有良好的耐受性，大多數受試者沒有或出現低度局部皮膚反應(LSR)。除了30微克劑量組的紅斑從給藥前T1時的3級變為給藥後T1時的4級外，在任何訪問中，LSR在給藥前後之間均未發生臨床上顯著的變化。在給藥前T1時，10微克、20微克、30微克、60微克及120微克劑量組的皮膚反應結果的平均總和分別為3.6、3.2、3.6、4.2及2.8。EOT時，在10微克、20微克、30微克及60微克劑量組中觀察到皮膚反應結果的平均總和降低。安全性參數沒有以劑量依賴性模式出現，這表明與較低劑量的STP705相比，較高劑量不會對受試者造成更大的安全風險。

概覽 — STP705用於治療基底細胞癌的II期臨床試驗

我們為治療BCC正進行II期臨床試驗，於2021年1月為我們首位患者開展劑量給藥。我們已於2021年9月獲得初始臨床試驗數據。

試驗設計

本次II期臨床試驗為開放標籤、劑量遞增研究，旨在評估向BCC患者局部注射STP705給藥各劑次的安全性、耐受性及有效性。最初，臨床試驗旨在評估合共15名受試者（每隊列5例），獲安排接受皮內注射30微克、60微克及90微克的STP705劑量治療。第四隊列研究對象將加入接受STP705 120微克劑量的研究。所有受試者將接受每週一次直接病灶內注射，最長可達六週。該研究的主要終點是在EOT時組織學清除經治療BCC病變的參與者比例，組織學清除將定義為不存在由病理學檢查中心審閱釐定的BCC細胞巢的可檢測證據。次要終點包括確定治療BCC安全有效的STP705推薦劑量以及與BCC形成路徑相同的生物指標分析，包括TGF- β 1及COX-2。

試驗狀態

該臨床試驗正在進行中。

療效數據

初始療效結果表明經治療BCC病變劑量響應組織學清除，如下表所示。我們目前正在等待完成一隊列4名受試者接受90微克劑量及全隊列接受120微克劑量的給藥。

BCC病變的給藥響應組織學清除

	A隊列：30微克 (N=5)	B隊列：60微克 (N=5)
組織學清除	1/5 20%	3/5 60%
平均皮膚反應評分		
治療前	3.2	2.8
治療後	2.4	2.6

資料來源：公司數據

安全數據

本次臨床試驗的初始結果顯示，並無嚴重皮膚反應，亦無所報告的AE及SAE相關治療。皮膚反應評分顯示並無局部反應，截至目前亦無發現劑量限制性毒性。

概覽 — STP705用於治療HTS的I/II期臨床試驗

我們已於2017年1月在美國啟動用於治療HTS的I/II期臨床試驗。來自初始患者隊列的臨床數據表明存在多種注射部位反應，是許多局部注射部位方案中的預期AE。由於此等發現，我們與獨立數據安全監測委員會(DSMB)協商，該委員會是我們在觀察到第一隊列臨床試驗受試者經歷不良皮膚事件後出於謹慎考慮召集的由專家臨床醫生組成的獨立委員會。DSMB是獨立委員會，既不隸屬於任何監管機構，亦不隸屬於臨床試驗發起人。並非FDA下所有臨床試驗均需召集DSMB，DSMB提出的建議均不具約束力。DSMB在審查數據後建議減少劑量及減少注射頻率進行試驗。當時，我們做出了戰略決策，將資金轉移至其他項目上，計劃後續在有更多資金可用時推進HTS項目。我們的決定以我們當時有限的資源、無法同時推進所有項目及我們NMSC項目的潛在前景為基礎。我們將於2021年下半年在美國提交HTS的經修訂方案，該方案將因應DSMB的建議減少劑量及降低注射頻率。有關修改旨在減少患者注射部位的反應。我們預計將在2022年下半年在中國提交治療HTS的II期臨床試驗的IND。儘管我們最初於2017年在美国開始我們的HTS臨床試驗計劃，因為FDA允許我們進行I/II期聯合臨床試驗而非I期臨床試驗(當時國家藥監局要求)，惟因與美國相比，中國潛在的臨床試驗受試者群體更大，因此我們選擇在中國重新啟動我們的HTS臨床試驗計劃。

試驗設計

該I/II期臨床試驗旨在評估不同劑量的STP705皮內注射給藥於患有線性HTS的受試者的安全性及有效性。最初，計劃參加該研究(每隊列8名)的24名受試者被安排接受給藥劑量為20、30或40微克/平方厘米/天的皮內注射治療。每名受試者計劃接受活性成分(STP705)及對照組(安慰劑)治療，每週兩次共四週。線性HTS的總長度平均分配分別予以STP705及安慰劑治療。STP705及安慰劑以HTS皮內每隔1cm注射。該研究的主要終點是三個劑量組別基於使用有效疤痕測算工具所評估之底線的疤痕外形差異。次要終點包括基於使用有效疤痕測算工具所評估之底線的疤痕外形變化。

試驗狀態

參加第一隊列的八名受試者於四週內每週接受兩次注射(20微克/平方厘米/天)。來自初始患者隊列的臨床數據表明存在多種注射部位反應，是許多局部注射部位方案中的預期AE。獨立數據安全監測委員會建議我們於2017年6月啟動修改臨床試驗方案，增加注射間隔及/或減少STP705劑量以減輕注射位點反應。由於此等發現，初始臨床方案不會繼續進行，待未來分配資源重新啟動。

安全數據

於該臨床試驗中並未報告死亡、SAE或劑量限制性毒性事件。所有受試者均經歷AE，大部分受試者伴有注射位點反應(疼痛、觸痛、腫脹、硬化及血腫等)。注射位點反應嚴重性通常為輕度或中度，並不需進一步處理。體檢或心電圖結果並無報告重大臨床發現。

臨床開發計劃

我們已於2021年5月在美國啟動STP705用於isSCC的IIb期臨床試驗。我們已於中國就針對isSCC的IIb期臨床試驗提交IND，該試驗為全球多中心臨床試驗之部分。我們已於2020年12月啟動BCC的II期臨床試驗，並於2021年4月在美國啟動癥痕瘤切除術後癥痕瘤癥痕復發的I/II期臨床試驗。我們於美國就HTS啟動I/II期臨床試驗且預期於2022年下半年於中國提交進行II期臨床試驗的IND。由於中國對治療HTS的需求較美國強勁，我們計劃於中國啟動由中國主要研究員帶領的臨床試驗。我們計劃於2021年下半年向FDA提交新的臨床試驗方案，而在中國的臨床試驗將成為全球研究的站點。我們亦於2021年3月於美國啟動STP705用於對標準治療無效的晚期/轉移性或無法手術切除實體瘤患者的CCA、HCC胞癌或肝轉移的I期臨床試驗且預期於中國提交IND作為全球多中心臨床試驗之部分。

我們的STP705用於isSCC的IIb期臨床試驗將在一項隨機、雙盲、安慰劑對照研究中進一步評估我們在IIa期臨床試驗中確定的兩種最有效的給藥方案，該研究在多達100名成年isSCC患者中進行。該試驗的主要終點是在治療結束時組織學清除經治療isSCC病變的參與者比例。組織學清除將定義為不存在由病理學檢查中心實驗室確定的isSCC腫瘤細胞巢的可檢測證據。我們於2021年6月為我們在美國的首位患者進行了劑量給藥。我們預計在2022年上半年發佈中期數據。

業 務

完成使用STP705以治療isSCC的IIb期試驗後，取決於我們先前isSCC研究所見的持續療效及安全性結果，我們預期參與跟FDA間的會議，以獲取FDA對我們進一步臨床開發計劃的指引，包括但不限於FDA對NDA申請及後續批准所要求的療效終點的期望，以及NDA註冊所要求的有關使用STP705以治療isSCC的III期試驗的次數和規模。

STP705預防癍痕瘤疤痕的I/II期臨床試驗將在一項對50名患者進行的隨機、雙盲、多臂、對照研究中評估將不同劑量的STP705皮內注射到癍痕瘤切除部位以防止成人患者癍痕瘤復發的安全性及有效性。該試驗的主要終點是測量僅接受癍痕瘤切除術(接受安慰劑)與手術和STP705給藥的患者在手術切除後三個月、六個月及12個月的復發率。我們於2021年5月為在美國的首位患者進行了劑量給藥。我們預計將在2022年上半年報告初始臨床數據。

我們的STP705用於BCC的II期臨床試驗將在一項針對至少15名患者的開放標籤、劑量遞增研究中評估皮損內注射對經活檢樣本證實的皮膚BCC成年患者的安全性及有效性。參與者將每週接受一次STP705注射，最長可達六週。該研究的主要終點是評估患者在治療BCC病變內腫瘤細胞的完全組織學清除率，次要終點是評估受試者的研究產品治療相關不良事件，以及嚴重不良事件及皮膚反應。我們於2021年1月對我們在美國的首位患者進行了劑量給藥。

我們針對STP705治療肝癌的I期臨床試驗將在一項針對CCA、HCC或其他癌症肝轉移患者或標準治療難治的晚期／轉移性或手術無法切除的實體瘤患者的「籃式研究」中評估STP705瘤內給藥的安全性、耐受性、藥代動力學及抗腫瘤活性。本研究的受試者先前未能通過多輪標準護理療法，包括新型腫瘤藥物及傳統化療，因此，代表一種非常耐藥的腫瘤。該研究為多達50名患者的開放標籤，劑量遞增研究。為確定耐藥劑量的最大值(MTD)，最多30名患者(每隊列6例)將會參加該試驗遞增階段，在此期間，受試者將通過瘤內注射在28天週期的第1天、第8天及第15天安排接受STP705給藥20微克、40微克、80微克、160微克及320微克劑量。MTD確定後，將納入最多20名受試者，以確認安全性及探索抗腫瘤活性。主要終點為(i)確定STP705通過瘤內注射給藥的MTD以及(ii)為日後II期臨床試驗制定通過瘤內注射STP705給藥的建議劑量。次要終點包括確定STP705藥代動力學(PK)、評估STP705給藥位點的腫瘤浸潤淋巴細胞及觀察STP705給藥位點及疾病其他位點的初步抗腫瘤活性。

業 務

於2021年6月為我們的首位患者進行肝癌試驗劑量給藥。倘受試者的腫瘤表現穩定或情況有所改善，他們隨後將按治療週期進行治療。倘受試者病況加劇，將對他們停止研究。我們已對首個受試者完成20微克隊列的第四個週期，該名受試者治療的腫瘤病情表現穩定，將繼續進行第5週期。我們已對首個受試者完成40微克隊列的第3個週期，該名受試者治療的腫瘤病情表現穩定，但肝外出現了新的病變，因此將停止對該名受試者的研究。該等受試者分別患有HCC及轉移性結腸癌。並無與AE或SAE相關的治療。我們預期將於2022年上半年完成劑量遞增階段。

我們正在開發STP705的聯合療法和肝癌的免疫檢查點療法，其中建議療法將涉及STP705與免疫檢查點抑制劑藥物產品的單獨給藥。我們目前正在臨床前研究中探索與STP705及抗PD-L1靶向療法聯合治療的療效。我們正與信達合作在美國進行臨床前研究，針對使用STP705及sintilimab（一種新型抗PD-1單克隆抗體，該單克隆抗體已獲國家藥監局批准用於治療晚期癌症，如NSCLC）進行聯合療法。我們亦與上海君實合作在美國開展針對使用STP705和上海君實新型抗PD-1單克隆抗體（該單克隆抗體已獲國家藥監局批准用於治療晚期黑色素瘤、鱗狀細胞癌等適應症）聯合療法的臨床前研究。STP705及各免疫檢查點抑制劑產品的臨床試驗可能需要單獨的IND申請。我們預計使用STP705的任何聯合療法是否與STP705分開監管將由美國FDA按案例基準確定。

下表載列我們STP705臨床開發計劃的詳情。

適應症	臨床試驗標識符(FDA)	臨床階段	位置及主管部門
皮膚鱗狀細胞原位癌	NCT04844983	II(美國/中國)	美國/FDA 中國/國家藥監局*
基底細胞癌	NCT04669808	II(美國)	美國/FDA
瘢痕瘤切除術後瘢痕瘤復發	NCT04844840	II(美國)	美國/FDA
增生性瘢痕	NCT02956317	II(美國/中國)	美國/FDA 中國/國家藥監局**
膽管癌、肝細胞癌或肝轉移	NCT04676633	I(美國/中國)	美國/FDA 中國/國家藥監局**

* IND尚未獲批

** IND尚未提交

許可、權利及義務

我們擁有在全球開發及商業化STP705的權利。

與主管部門的重大溝通

截至最後實際可行日期，我們並不知悉任何可能對我們的STP705開發產生不利影響的法律索賠或訴訟。截至最後實際可行日期，我們未收到對我們與STP705的監管審批程序相關的臨床開發計劃的反對意見，且STP705的監管審批程序未發生重大不利變化。

香港聯交所上市規則第18A.05條要求的警告聲明：我們可能無法最終成功開發及銷售STP705。

臨床候選藥物

STP707

STP707是STP705的全身製劑。STP707是一種通過採用我們自改良STP705配方中的PNP用於全身給藥的雙重TGF- β 1/COX-2抑制劑。我們正開發STP707用於治療實體瘤，包括但不限於肝癌及肺癌以及肝及肺纖維化。我們於2021年11月啟動實體瘤I期臨床試驗。如「— 我們的候選藥物 — STP705 — 作用機制」所述，TGF- β 1/COX-2的雙重擊倒具有顯著的抗腫瘤及抗纖維化作用。

競爭優勢

根據我們的臨床前數據，我們相信STP707與標準護理相比具有潛在的競爭優勢。STP707是STP705中包含的針對TGF- β 1及COX-2的相同siRNA觸發器的全身製劑，因此與STP705具有大部分相同的競爭優勢，包括實現同時抑制兩種基因的協同效應的能力，潛在較低的製造成本及通過聯合療法利用免疫檢查點抑制劑市場的潛力。此外，STP707是為全身給藥而配製。

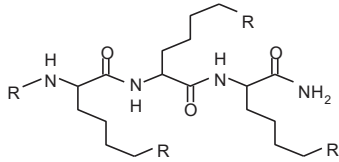
為全身給藥而配製

STP705及STP707均使用我們的PNP遞送平台配製；然而，STP707中使用的多肽(組氨酸—賴氨酸—組氨酸多肽；HKP+H)與STP705中使用的多肽(HKP；組氨酸—賴氨酸多肽)的區別在於額外的組氨酸。兩種多肽都包含具有四個分支的賴氨酸核心，該等分支包含組氨酸和賴氨酸的多個重複，通過STP707全身製劑中的額外組氨酸區分，如下表所示。此外，

業 務

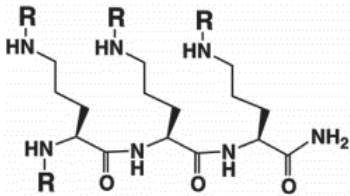
siRNA與肽的比例因製劑而異。STP707製劑中額外的組氨酸殘基導致內涵體釋放速率增加，從而使siRNA寡核苷酸更快地釋放到靶細胞的細胞質中，優選用於全身給藥而非優選用於局部給藥的緩解皮質。

HK多肽



R=KHHHKHHHKHHHKHHHK，

H=組氨酸；K=賴氨酸



R=KHHHKHHHKHHHHKHHHK

應用

H3K4b，支鏈，可用於 siRNA 的局部遞送，及於STP705內使用

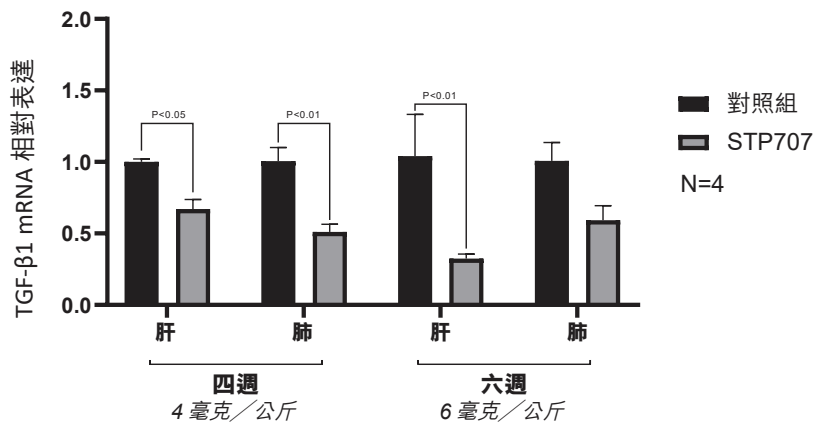
H3K(+H)4b，支鏈，可用於 siRNA 及mRNA 的系統遞送，及於 STP707內使用

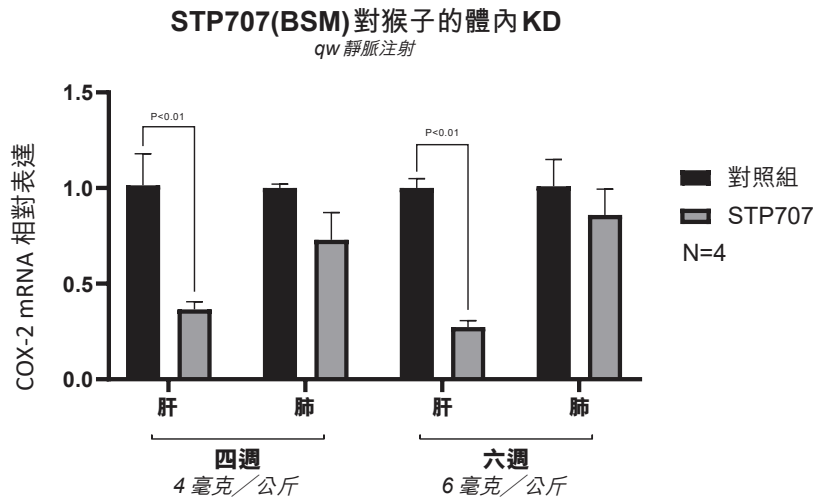
我們的臨床前研究表明，靜脈注射STP707會導致肝以及脾、肺及腎組織多種細胞類型被攝取。我們在非人類靈長類動物中的GLP研究表明，靜脈注射STP707在肝臟及肺中實現了TGF-β 1和COX-2擊倒，如下圖所示，證明在肺組織中實現治療效果的強大潛力。

對非人類靈長類動物注射STP707後抑制肝臟及肺中的TGF-β 1及COX-2

STP707(BSM)對猴子的體內KD

qw 靜脈注射





資料來源：公司數據

此外，不同於GalNAc調解siRNA平台（僅限於靶向肝臟肝細胞），我們於肝纖維化小鼠模型使用標誌siRNA的臨床前研究表明，於使用我們PNP遞送平台進行標誌siRNA靜脈給藥，Kupffer細胞及肝竇內皮細胞以及肝細胞均展現高比例攝取PNP-siRNA。

我們相信，STP707的全身製劑將使STP707通過減少促纖維化及促炎細胞因子TGF-β1及COX-2，廣泛用於治療廣泛的腫瘤及纖維化適應症。

良好的安全性

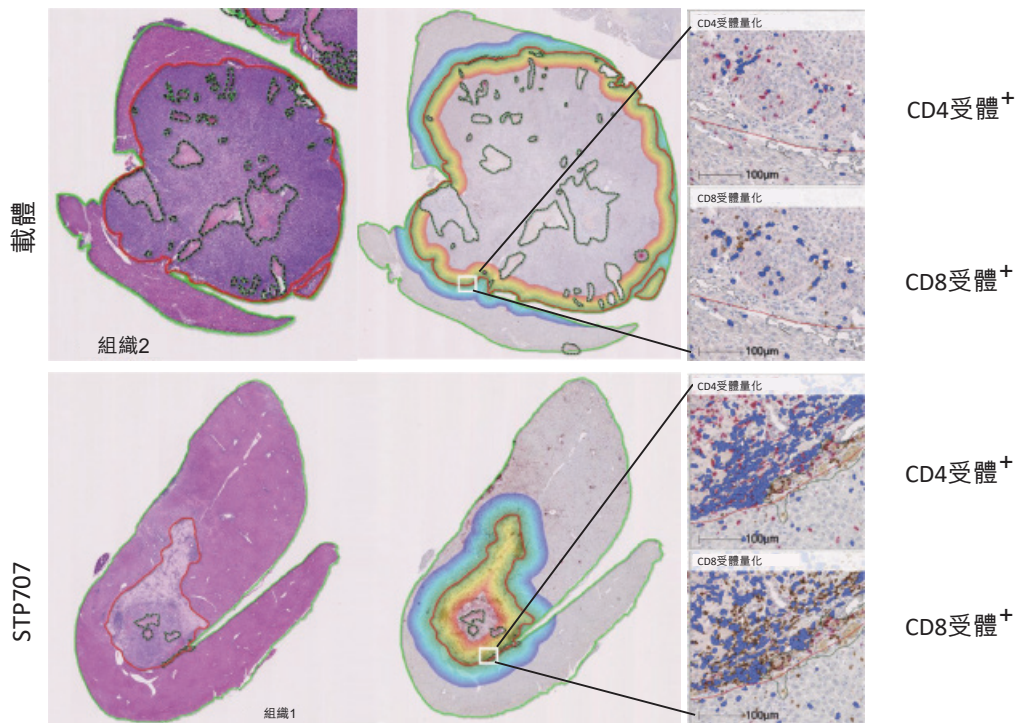
我們最近完成了一項GLP臨床前非人類靈長類動物研究，評估了STP707的安全性，該研究在所有治療組中均表現出良好的安全性。長期毒性研究涉及在食蟹猴中進行4週重複靜脈給藥：0.5毫克/千克/週(N = 10)、1.5毫克/千克/週(N = 10)、5.0毫克/千克/週(N = 10)及載體對照組(N = 10)。我們還完成了GLP安全藥理學研究，單次給藥0.25毫克/千克(N = 8)、0.75毫克/千克(N = 8)、2.5毫克/千克(N = 8)及載體對照組(N+8)。治療組未發現具有臨床意義的藥物相關不良毒理學，包括病理學、顯微組織學檢查、臨床觀察、心電圖、血液學、凝血、臨床化學和T淋巴細胞亞群無顯著異常。安全藥理學研究發現，猴子注射STP707的劑量約為人體臨床試驗劑量建議的人體等效起始劑量的30倍，未發現心血管及呼吸功能受損。我們還完成了4週、5毫克/千克/週(每週給藥兩次)的重複劑量研究，截至最後實際可行日期止正在編製13週、5毫克/千克/週(每週給藥兩次)的重複劑量研究的研究報告。

與免疫檢查點抑制劑聯合療法的潛力

如上文「我們的候選藥物 — STP705 — 競爭優勢 — 免疫檢查點抑制劑聯合療法的潛力」所述，STP705具有利用免疫檢查點抑制劑藥物市場的巨大潛力，其可根據顯示TGF-β1及COX-2的抑制促進以STP705治療的腫瘤T細胞浸潤的結果，通過聯合療法增強腫瘤中的T細胞反應性。STP707同時靶向TGF-β1及COX-2，有望成為與免疫檢查點抑制劑藥物聯合療法的候選藥物。在原位HCC小鼠模型中，其中注射STP707 (1毫克/千克，3次劑量)，肝臟的組織學分析表明，注射STP707顯著減少了腫瘤體積，且與包括相同PNP遞送平台載體的非沉默siRNA的對照相比，T細胞 (CD4受體+和CD8受體+) 在腫瘤與正常組織界面周圍的滲透顯著增加，如下圖所示。該等結果表明，STP707的給藥通過抑制TGF-β1及COX-2改善了T細胞在腫瘤微環境中及周圍的滲透，進一步支持聯合療法阻斷與PD1相互作用和維持T細胞抗腫瘤活性的潛力。

注射STP707後腫瘤微環境的T細胞浸潤增加

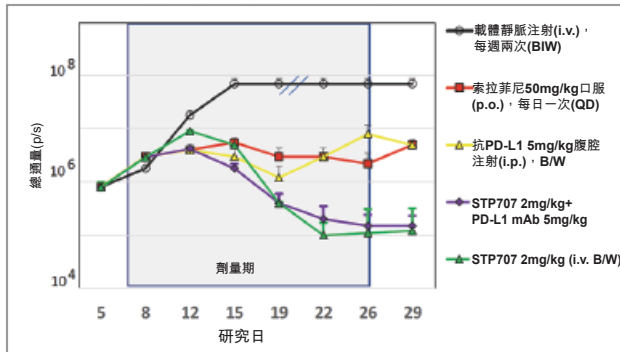
CD8受體+及CD4受體+T細胞浸潤



資料來源：公司數據

我們在一項使用原位HCC小鼠模型的臨床前研究中評估了STP707及抗PD-L1單克隆抗體的聯合療法，其中STP707單獨(2毫克/千克)或與抗PD-L1單克隆抗體(5毫克/千克)聯合靜脈內給藥。下圖顯示測量腫瘤相關生物發光的腫瘤生長曲線，並表明該STP707及抗PD-L1抗體組合可有效根除腫瘤，28天後沒有再生長。

腫瘤生長曲線



已完成對照組的p值

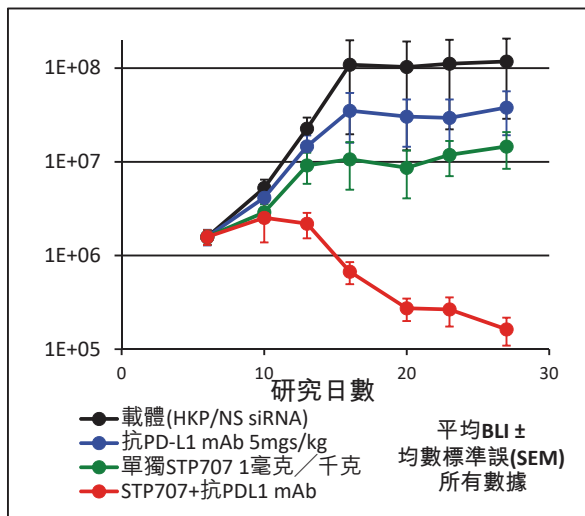
	索拉菲尼	抗PD-L1	STP707 + 抗PD-L1	STP707 (2毫克/千克)
第15日	0.0254	0.0228	0.022	0.0262
第19日	0.022	0.016	0.0076	0.0076
第22日	0.022	0.022	0.0082	0.007
第26日	0.021	0.035	0.008	0.0073
第29日	0.03	0.03	0.0073	0.0071

資料來源：公司數據

在同一小鼠模型的進一步研究中，以較低劑量(1毫克/千克)與抗PD-L1單克隆抗體聯合注射STP707顯示出比單獨使用STP707或抗PD-L1單克隆抗體更有效的活性及協同活性，如下圖所示。該等數據共同為基於協同活性和增強免疫檢查點抑制劑功效的聯合療法提供了強大的支持。

腫瘤生長曲線

資料來源：公司數據



STP707+抗PD-L1 相比對照組的p值

對照組 (處理的載體)

第12日	0.035
第15日	0.02
第19日	0.006
第22日	0.006
第26日	0.003

臨床開發計劃

我們於2021年11月在美國啟動一項實體瘤籃式試驗的I期臨床試驗。籃式研究將使我們能夠研究不止一種腫瘤類型，除了幫助評估安全性及劑量外，我們亦將能夠收集各種腫瘤類型的有價值的療效數據，這將更好地指導我們未來的臨床開發。我們計劃向國家藥監局提交IND以在中國進行HCC的I期臨床試驗作為全球研究之部分。對於我們在中國的提交，我們將為中國站點制定一份僅限於HCC的方案。HCC在中國很普遍，且引起中國研究人員的極大興趣，即使隨開發進行數據對於與我們的美國臨床試驗數據整合很有價值。該方案將針對中國患者而非健康志願者進行I期臨床試驗，招募與我們在美國的研究同時進行。我們亦於2021年11月在美國提交PSC（一種罕見的肝纖維化形式）的IND以及計劃於較後日期在中國提交PSC的IND。根據我們在劑量遞增I期臨床試驗中觀察到的反饋以及在多種腫瘤模型的臨床前研究中獲得的療效數據，我們或會於2022年下半年在美國進行用於肝癌、非小細胞肺癌、轉移性皮膚鱗狀細胞癌及其他潛在實體瘤的STP707 I期臨床試驗及II期臨床試驗。我們亦希望啟動聯合STP707及其他腫瘤療法治療可觀適應症臨床試驗。

許可、權利及義務

我們擁有在全球開發及商業化STP707的權利。

臨床前候選藥物

我們正在豐富的管線中開發眾多IND準備及臨床前研發候選產品。截至最後實際可行日期，我們正在評估IND準備臨床前研究的七種創新候選產品，並評估早期研究的逾七種候選產品。

我們正在為腫瘤適應症開發的臨床前候選藥物包括：

STP355

STP355包含同時靶向TGF- β 1及VEGFR2的siRNA，siRNA是一種經過充分驗證參與腫瘤血管生成及轉移的靶基因，使用我們的PNP遞送平台配製用於全身給藥。我們正在開發用於治療多種癌症類型的STP355，包括乳腺癌、黑色素瘤及結直腸癌。我們計劃於2022年上半年在美國提交STP355的IND。

作用機制

血管生成是正常的生理過程，主要(但並非唯一)受血管內皮生長因子(VEGF)家族的調控。VEGF蛋白的主要靶細胞類型為內皮細胞，其中VEGF通過與細胞膜上的受體結合而發揮作用。與VEGFR2結合後，VEGF觸發一系列信號轉導通路，刺激內皮細胞增殖、遷移及新血管生成。

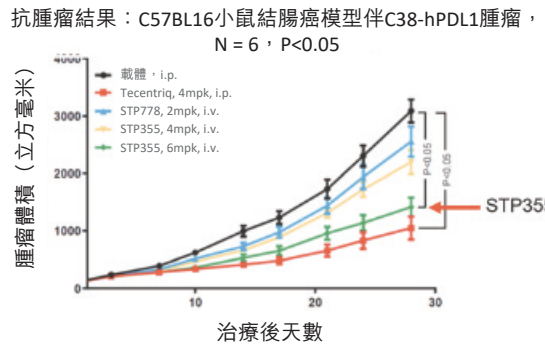
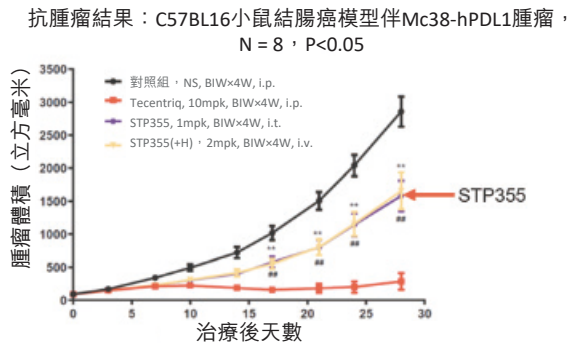
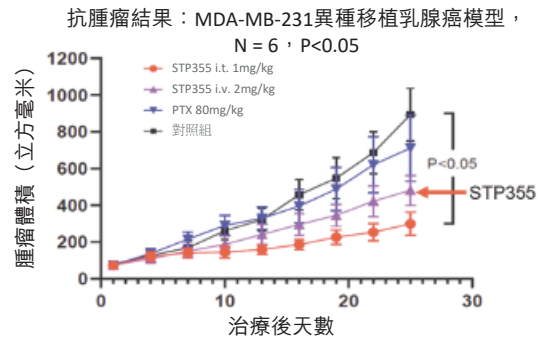
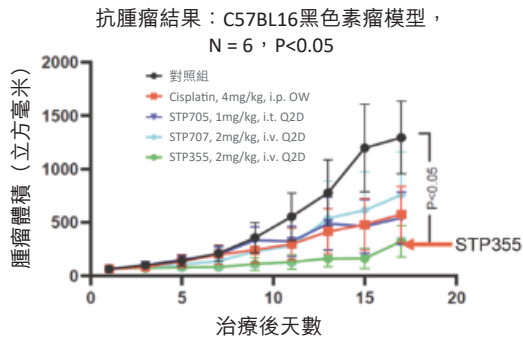
在大多數癌症中發現了VEGF過度表達。當過表達時，VEGF會在腫瘤及周圍組織內引起異常的新血管生成(即新血管的生長)，以滿足腫瘤不受控制的增殖營養需求。VEGF作用的研究導致針對VEGF/VEGFR信號通路的治療策略，包括單克隆抗體阿瓦斯汀(貝伐珠單抗)，該抗體已廣泛應用於眾多不同的癌症治療。臨床前研究一致表明，VEGF抑制劑與細胞毒劑的聯合具有疊加或協同效應。潛在的聯合合作目標為TGF-β1，詳述於「我們的候選藥物 — STP705 — 作用機制」。

競爭優勢

我們認為，STP355與標準護理相比具有潛在的競爭優勢。我們預計在單一療法中同時靶向TGF-β1及VEGFR2相比單獨抑制VEGF/VEGFR2通路的抗腫瘤作用更有效，此乃由於靶向互連通路中多個點的組合效應，以及阻礙補償途徑的上調。此外，我們預計在同一藥品中加入抗TGF-β1及VEGFR2的siRNA相比同時施用靶向TGF-β1及VEGF/VEGFR2通路的兩種不同方式具有優勢，原因為其確保兩者同時靶向同一細胞。

我們於多種小鼠腫瘤模型的臨床前結果表明STP355作為一種抗腫瘤劑治療多種癌症類型的潛力。

STP355於多種小鼠(異種移植)腫瘤模型中的臨床前結果



資料來源：公司數據

許可、權利及義務

我們擁有於全球開發及商業化STP355的權利。

STP369

STP369包含靶向BCL-xL及MCL-1的siRNA，彼等均為經過驗證的腫瘤發生相關基因，使用我們的PNP遞送平台配製用於靜脈或瘤內注射給藥。我們正在開發用於治療頭頸癌及膀胱癌的STP369。由於STP369廣泛用於治療患者，我們亦在探索STP369與鉑類化療(順鉑)的聯合療法，以評估STP369提高順鉑療效或替代其使用的潛力。我們預計於2022年下半年在美國提交IND。

作用機制

BCL-2家族的若干蛋白質，包括BCL-2、BCL-xL、BCL-w、BFL-1/A1及MCL-1，其作用是抵銷BCL-2家族中其他蛋白質(如BAX及BAK)的促凋亡作用。根據各種應激信號，促凋亡家

族成員中和抗凋亡蛋白質，或直接激活效應蛋白質BAX及BAK，最終導致正常細胞凋亡。癌細胞可通過過度表達BCL-xL及MCL-1等BCL-2抗凋亡蛋白質來避免藥物治療引發的細胞凋亡。BCL-xL及MCL-1已在公共文獻中被證實為使用小分子抑制劑進行癌症治療的有希望的靶點，原因為結合小分子抑制劑對抗該兩種靶點已在多種癌症類型中顯示出治療效果，包括宮頸癌、肺癌鱗狀細胞癌及頭頸癌，及聯合抗BCL-xL及抗MCL-1 siRNA對卵巢腫瘤及胰腺腫瘤具有抗腫瘤活性。

競爭優勢

根據我們的臨床前數據，我們認為STP369與標準治療相比具有兩個潛在優勢：(1)在抗腫瘤作用方面具有強大的潛在功效及(2)與經驗證的化療藥物(如順鉑)的顯著聯合潛力。我們的臨床前研究表明，STP369同時抑制BCL-xL及MCL-1可抑制其他癌症類型的腫瘤生長，包括膀胱癌及頭頸癌異種移植研究。與單獨使用順鉑相比，我們亦評估STP369與順鉑(膀胱癌及頭頸癌的一線癌症治療劑)聯合的抗腫瘤活性。在這項研究中，STP369與順鉑聯合顯示出癌細胞對順鉑的反應顯著改善。

許可、權利及義務

我們擁有於全球開發及商業化STP369的權利。

STP779

STP779包含靶向TGF- β 1及SULF-2(另一種經驗證的腫瘤發生相關基因)的siRNA，使用我們的PNP遞送平台配製用於全身給藥。我們正在開發STP779，用以治療肝癌、肺癌及胰腺癌。我們擁有於全球開發及商業化STP779的權利。

STP302

STP302包含使用我們的PNP遞送平台配製的miR-150 miRNA，用於靜脈或瘤內注射給藥。我們正在開發STP302以單獨治療結直腸癌以及STP302與吉西他濱的聯合療法。我們擁有於全球開發及商業化STP302的權利。

STP902

STP902包含靶向RAF-1(一種經驗證的腫瘤發生相關基因)的siRNA，使用我們的PNP遞

送平台配製用於靜脈及瘤內注射給藥。我們正在開發STP902用於治療乳腺癌。我們擁有於全球開發及商業化STP902的權利。

我們正開發用於醫美的臨床前候選藥物包括：

STP705

誠如「— 我們的候選藥物 — STP705」所述，STP705是一種雙重TGF- β 1/COX-2抑制劑，通過使用我們的PNP遞送平台製成，用於局部給藥。除我們不斷增加的用於腫瘤學及纖維化適應症的先進開發項目，我們還在開發用於脂肪塑性局部治療的STP705。

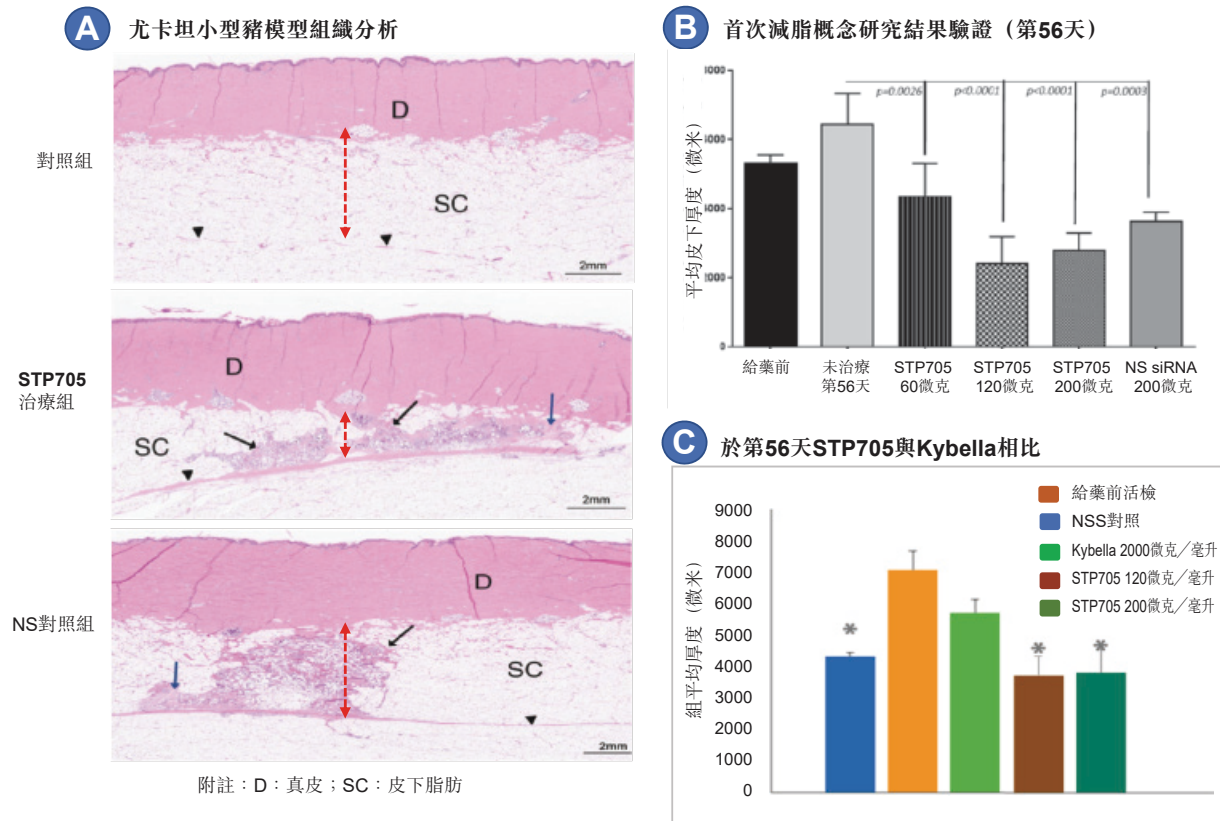
作用機制

基於我們STP705臨床研究，我們知曉STP705局部給藥的一個生物效應是降低局部脂肪。

競爭優勢

我們認為，STP705較可獲得的脂肪塑性醫美治療具有潛在優勢。我們的尤卡坦小型豬模型臨床前結果顯示，皮下脂肪組織有所減少。下文(A)圖顯示，尤卡坦小型豬模型較STP705皮下給藥後56天的劑量前活檢的皮下脂肪有所減少。相同PNP遞送平台製劑的非靶向siRNA (NS)用作對照。在第56天，與測驗品給藥有關的調查結果是伴有皮下脂肪壞死及皮下纖維化／纖維增生的肉芽腫性炎症。表皮表層的真皮炎症細胞浸潤及血清細胞結痂等其他調查結果零星出現，並顯示出小豬皮膚中典型背景細胞浸潤的變異性。下文(B)圖顯示了不同組別皮下脂肪層的量化測量。經STP705治療的組別顯示出皮下脂肪大幅減少。經試驗品處理過的樣品中減少的皮下厚度(至淺層筋膜)要少於未經治療或劑量前樣品中減少的皮下厚度。減少的皮下厚度與該區域的炎症及纖維化增生有關。STP705亦與Kybella (脫氧膽酸，一種獲FDA批准可用於改善頰下脂肪中度至重度豐滿的外觀及輪廓，亦稱為雙下巴的藥物)的治療進行比較。相比於在第0天及第30天使用雙倍劑量的Kybella，在第0天使用120微克或200微克單劑量STP705使得第56天的皮下厚度更多。

STP705臨床前結果表明脂肪塑性的療效



許可、權利及責任

我們持有可在全球開發及商業化STP705的權利。

我們正在開發用於抗病毒適應症的臨床前候選藥物包括：

STP702

STP702包含同時靶向M1及PA流感病毒基因序列的siRNA，使用我們的PNP遞送平台配製。我們正在開發STP702用於治療流感。我們預計在2022年下半年在美國提交IND。

作用機制

甲型流感病毒傳播會導致呼吸道感染，從而使人虛弱並可能導致死亡。新出現的毒株，如H5N1及H7N9，死亡率較高，而疫苗開發反應一直非常緩慢。在開發及分發疫苗或其他預防性或治療性藥物之前，可能對現有療法反應不佳的新型毒株的迅速出現可能加大死亡率。可預防及／或減少耐藥變異出現並可增加跨多種毒株療效廣度的治療策略包括：(1)靶向高度保守的核心病毒基因區域，及／或(2)同時靶向兩類或多類病毒基因。雖然針對特定流感基因的單類siRNA已被證明可以抑制病毒，但我們相信針對流感基因組中兩個最保守片段的siRNA組合將增加對多種流感毒株的覆蓋率。我們使用來自流感數據庫的病毒基因的生物信息學方法，預測針對M1、NP及PA基因片段以選定的成對組合設計的siRNA序列，從而提供對超過95%已證明可感染人類的流感病毒株的覆蓋率，包括H1N1、H3N2、H5N1及H7N9的大多數流感病毒株。

競爭優勢

針對該等病毒靶基因的兩種siRNA組合的體外測試確定了兩種siRNA對多種流感毒株效力增加的協同作用。我們的臨床前結果表明，結合兩種siRNA（靶向M1及PA）提供了一種能夠顯著降低三種病毒株（H1N1、H3N2及H5N2）病毒滴度的有效治療方法。納米顆粒介導的siRNA對體內給藥（10毫克／千克）顯示出相當於達菲（25毫克／千克）的抗病毒活性。STP702比達菲更有效表明STP702可能比神經氨酸酶抑制劑具有更好的功效及覆蓋範圍，後者已被證明對最新的禽流感毒株（H5N1及H7N9）無效。

siRNA組合的納米顆粒給藥可以提供針對新出現的流感毒株的快速治療反應，靶向病毒內的多個片段可提高跨毒株的覆蓋率，此外，通過降低病毒逃避治療壓力的能力提高毒株內的功效。

許可、權利及義務

我們授予沃森在中國內地、香港、澳門及台灣的開發及商業化特許權，並保留在世界其他地區的開發及商業化權利。請參閱「合作及許可安排」與沃森訂立的許可協議。

STP908

STP908由應用PNP遞送平台配製的靶向SARS-CoV-2 ORF1Ab及N蛋白基因的siRNA組成。我們正在開發STP908，用以靜脈注射及吸入給藥治療新冠病毒以及因SARS冠狀病毒引發的其他疾病。STP908旨在為未感染的人群提供預防選擇，並為患者提供治療選擇，以免於住院或治療住院患者。我們先前已與波士頓大學國家新興傳染病實驗室的研究人員合作開展與STP908相關的臨床前研究。我們預期於2022年下半年在美國提交IND。

作用機制

沉默SARS-CoV-2的ORF1Ab及N蛋白基因抑制病毒在宿主細胞內複製的能力。

競爭優勢

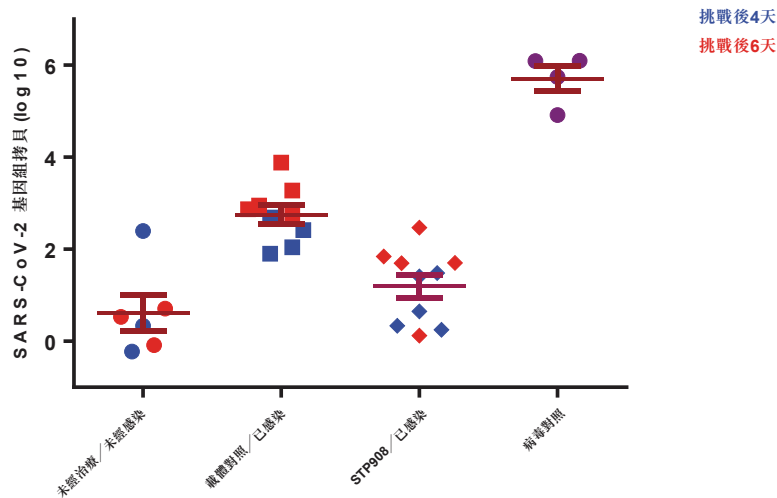
我們認為，相較於治療新冠病毒或其他SARS冠狀病毒感染的現有療法，STP908具備潛在競爭優勢。STP908在體外活病毒感染性試驗中展現出良好的效價。ORF1Ab及N蛋白的各個siRNA於41pM的濃度下分別產生>75%的病毒抑制。兩者聯合時，聯合物展現出更大的效力。STP908中的siRNA針對SARS-CoV-2及其他病毒(包括SARS與幾種特定的蝙蝠毒株)的保守區域研發。

靶向適應症為感染SARS-CoV-2或SARS病毒的患者。我們擬開發STP908作預防及治療用途。靜脈注射給藥可使已有呼吸困難的病人免於吸入產品；但是，氣霧劑送藥將可充當預防藥物。

通過靶向SARS-CoV-2病毒基因組中的兩組不同基因片段，可對病毒產生極大的特異性，我們預計其在最大程度地弱化病毒通過突變逃避治療壓力的能力的同時亦可抑制病毒，原因在於病毒不僅需要同時在兩組不同基因片段上發生突變，亦需要在各個siRNA靶向的確切序列上發生突變。我們利用SARS家族中諸多病毒的高度保守區域研發siRNA，以靶向我們預計不會輕易發生突變的區域。

我們在小鼠模型中的臨床前結果顯示出預防及治療功效。我們在預防性模式下使用在其肺部表達人類ACE2的小鼠(乃由於ACE2是病毒進入的接受體)來評估STP908對意大利SARS-CoV-2毒株亞致死劑量的影響。在第0天，病毒通過鼻內注射。STP908(2毫克/千克)在第5天及第2天(病毒給藥前)以及第1天及第3天通過鼻內注射。治療方案中的小鼠在第4天及第6天死亡，其肺部被移除，我們使用量化RT-PCR來確定那些時間點出現的病毒量。使用STP707治療的動物作為對照來展示未經過治療的動物存在的病毒量。我們觀察到使用STP908治療的動物中的病毒低度降至接近底線。我們認為這些結果表明STP908能夠壓制病毒基因，阻止病毒在肺部生長。

肺部組織病毒量(STP908)



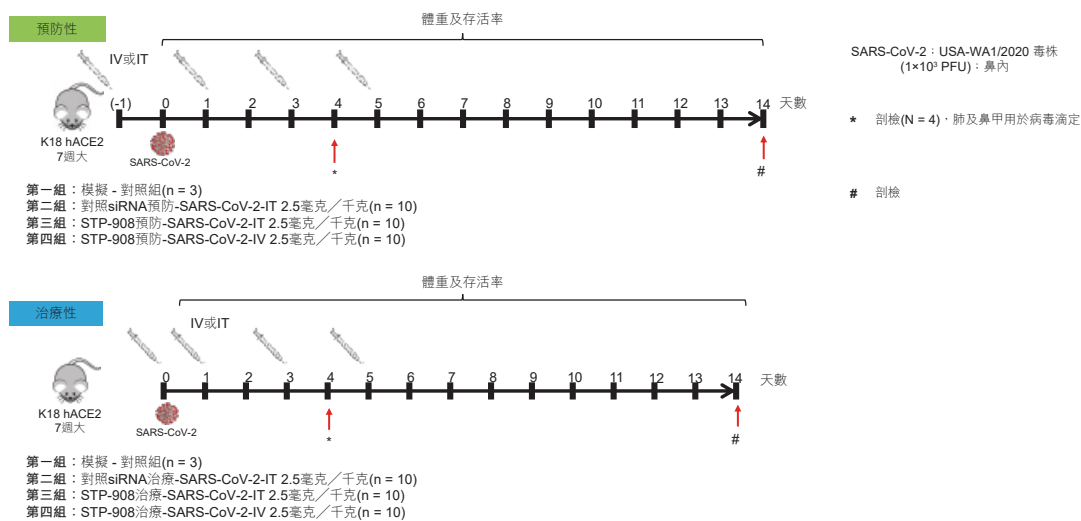
資料來源：公司數據

我們亦使用華盛頓SARS-CoV-2菌株進行實驗，以該菌株的致死量於表達人類ACE2的小鼠肺部給藥。我們分析了STP908的兩種給藥方案(於下圖A列示)：第一，預防性方案，其中STP908在病毒給藥前1天(第1天)，然後再於第1、3及5天再次給藥；第二，治療性方案，於第0天給藥，並於感染後1小時第一次注射STP908，並於第1、3及5天再次注射。我們亦對於氣管及靜脈內的STP908給藥進行比較。我們的結果表明，所有受感染病毒的動物於起初的5至7天內的體重有顯著減輕，且以接受治療的動物的體重恢復情況釐定STP908的效用。對照組動物(未使用STP908治療)於給藥後第7至8天全部死亡。如下圖B列示，在預防性模型中，

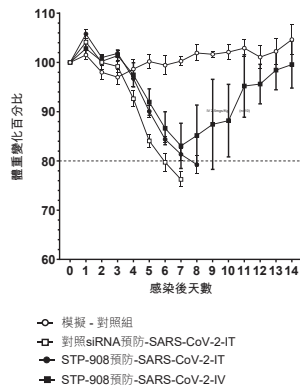
STP908的對照組動物(未感染)於第14天體重減輕至95%。在治療性模型(於下圖C列示)中,STP908的對照組動物(未感染)於第9天體重減輕至100%。治療性方案及預防性方案均顯示,50%的動物於第14天並未死亡(於下圖D列示)。於氣管內給藥與於靜脈內給藥的比較中,我們觀察到,以2.5毫克/千克於氣管(肺)內給藥STP908的動物於6至7天內涵體重減輕20%以上,且進行安樂死。相反,以2.5毫克/千克於靜脈內注射STP908的動物體重於7至9天內出現顯著恢復。於實驗結束時,50%的動物於第14天並未死亡。我們堅信,我們的臨床前結果表明,預防性及治療性給藥方案均可與STP908共同用於治療由SARS-COV2引起的感染。

STP908對SARS-CoV-2的預防及治療效力

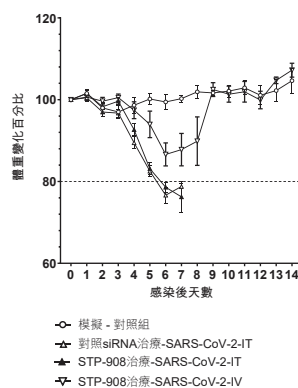
A. 預防性及治療性方案



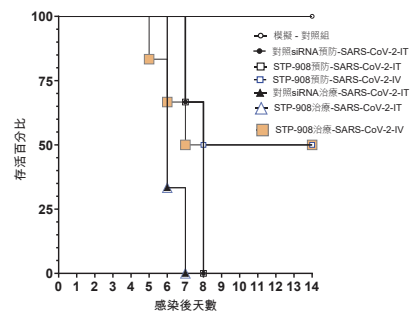
B. 發病數據 (預防性)



C. 發病數據 (治療性)



D. 死亡數據 (預防性及治療性)



許可、權利及義務

我們擁有在全球開發及商業化STP908的權利。

RIM730

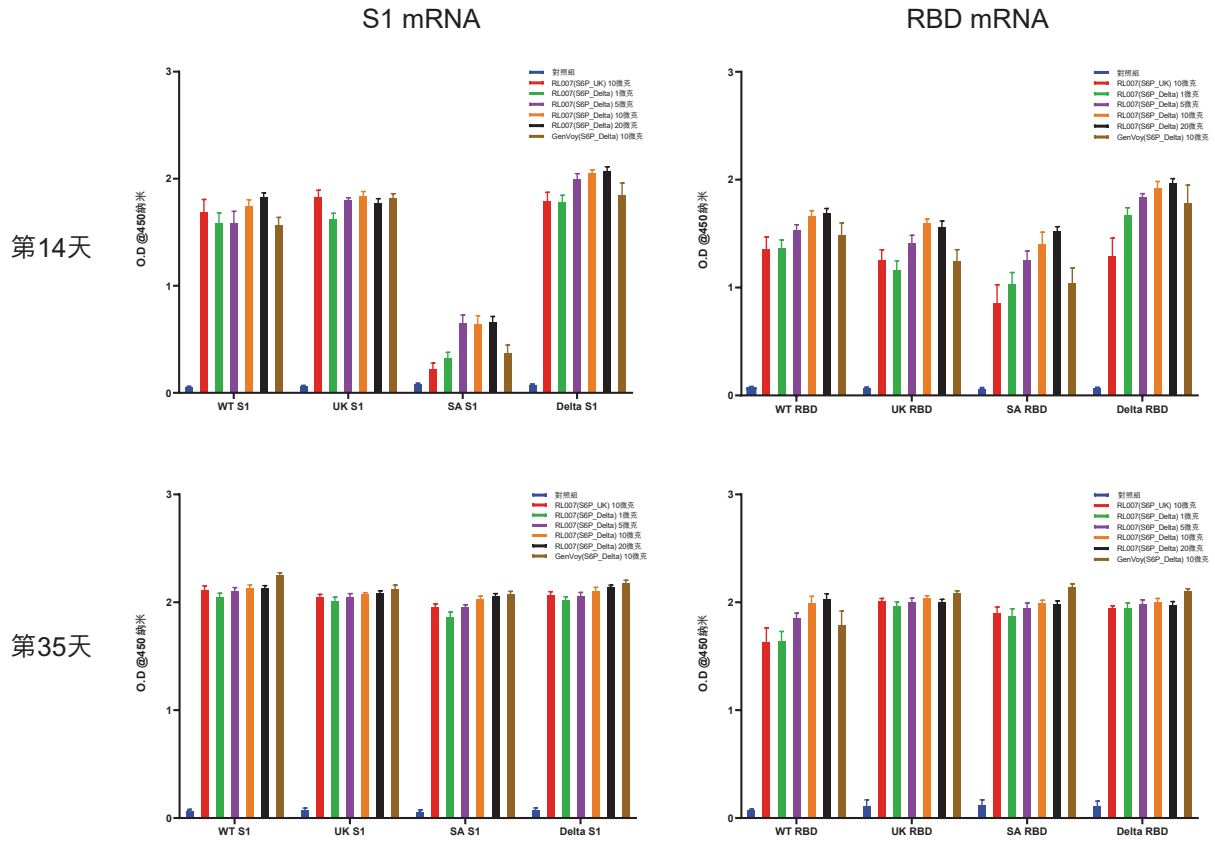
RIM730由應用LNP遞送技術配製的編碼Delta變體SARS-CoV-2全長刺突蛋白的mRNA組成，用於肌肉注射給藥。我們目前開發RIM730作為預防新冠病毒的預防性疫苗。我們已於2021年10月1日向美國FDA提交pre-IND申報文件包。我們擁有在全球開發及商業化RIM730的權利。

我們於體內小鼠模型中的臨床前結果表明RIM730誘導強烈的免疫反應。雌性Balb/c小鼠於第0天及第21天使用LNP mRNA遞送技術 (RL007) 配製的Alpha(UK)變體S mRNA (10微克) 及Delta變體S mRNA(1微克、5微克、10微克、20微克)免疫，並使用市售GenVoy LNP (精密納米系統) 配製的Delta變體S mRNA (10微克) 免疫。每次注射(第14天及第35天採血) 14天後使用刺血針刺穿下頷收集血液。

下圖(A-C)顯示，每次給藥(第14天及第35天) 14天後，就多種SARS-CoV-2病毒變體而言，包括全長刺突蛋白(S1)及野生型、Alpha、Beta(南非)及Delta變體的受體結合域(RBD)，其抗體滴度強烈。此外，如(C)所示，在所有SARS-CoV-2變體測試中，針對SARS-CoV-2假病毒粒子的中和抗體效價顯示，RIM730引發強烈的IgG中和滴度。

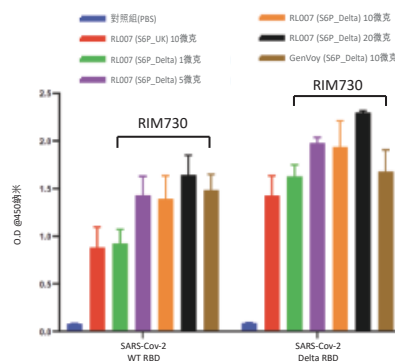
RIM730 為一種攜帶Delta S抗原的新冠病毒mRNA疫苗：
以RL007 LNP配製的全長S蛋白mRNA

A. RIM730誘導的抗體在變體中展現廣泛的活性



資料來源：公司數據

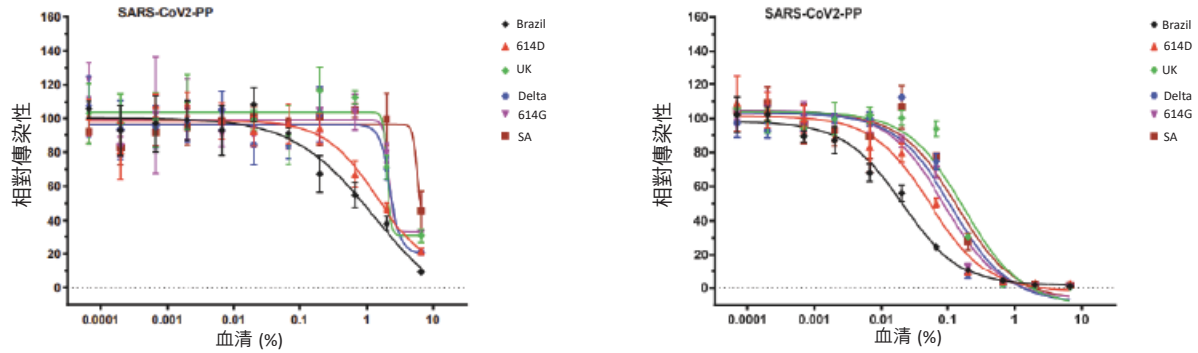
B. RIM730誘導的抗體與RBD結合



C.RIM730誘導的抗體阻斷病毒感染

第14天

第35天



WT = 野生型，S1 = 全長刺突蛋白，RBD = 刺突蛋白的受體結合蛋白，UK = UK 或 alpha 變體，SA = 南非或 beta 變體，Brazil = 巴西或 gamma 變體，Delta = delta 變體，614G = D614G 錯義突變變體，614D = 武漢野生型。

資料來源：公司數據

STP909

STP909由應用PNP遞送平台配製的靶向人乳頭瘤病毒(HPV)序列的siRNA組成，用於靜脈注射及局部給藥。我們目前開發STP909作為預防宮頸癌及HPV引發的其他疾病的預防性疫苗。我們擁有在全球開發及商業化STP909的權利。

我們目前應用GalNAc遞送平台開發的臨床前候選藥物包括：

STP122G

STP122G包含靶向因子XI的RNAi觸發器，並與我們的GalAhead™ (基於GalNAc) 遞送平台一起配製用於皮下給藥。我們正開發STP122G抗凝治療劑。我們預計在2022年上半年在美國提交STP122G的IND。

作用機制

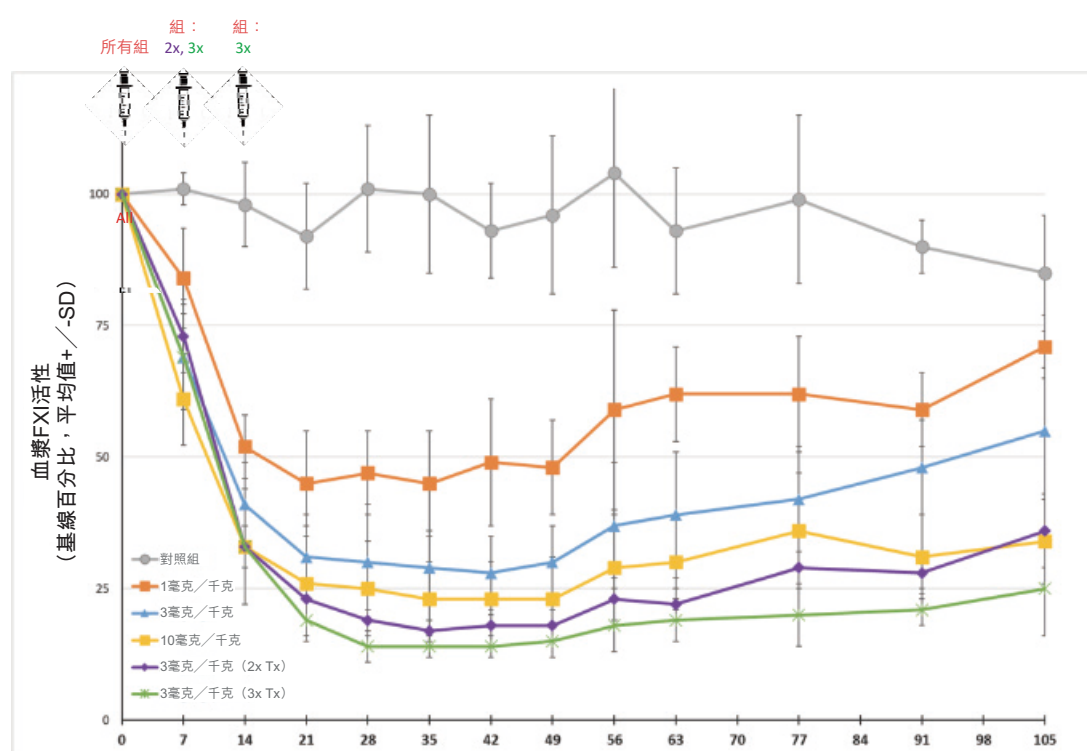
STP122G包含靶向因子XI的RNAi觸發器。因子XI是一種主要在肝臟中合成的血漿糖蛋白，是凝血級聯反應的部分，在凝塊穩定及擴張中發揮作用。因子XI是抗凝治療的一個有吸引力目標，因為雖然缺乏因子XI的個體降低了血栓相關事件的風險，但出血幾乎沒有增加，因此具有區分抗血栓活性與出血風險的潛力。

競爭優勢

我們認為STP122G與其他抗凝療法相比具有潛在競爭優勢。基於因遺傳疾病而缺乏因子XI的患者出血增加的低風險，我們認為STP122G可能具有更好的安全性。此外，我們認為STP122G可能在需要抗凝治療的不同治療環境中廣泛使用。

我們在非人類靈長類動物中開展的13週臨床前延長研究的結果表明，根據我們的結果顯示，STP122G在整個13週持續擊倒靶基因，具有產生持久療效的潛力。持續擊倒作用是治療慢性病的潛在優勢。

STP122G臨床前結果表明持久的擊倒作用



資料來源：公司數據

許可、權利及義務

我們擁有在全球開發及商業化STP122G的權利。

STP133G

STP133G包含同時針對PCSK9和ApoC3的RNAi觸發器，採用我們的GalAhead™遞送平台

業 務

配製，用於皮下給藥。我們正在開發STP133G作為我們心血管代謝疾病計劃的一部分。我們預計在2022年下半年在美國提交STP133G的IND。

作用機制

前蛋白轉化酶枯草溶菌素9，或PCSK9，在肝臟中表達，參與調節LDL-膽固醇。ApoC3載脂蛋白C-3亦在肝臟中表達，參與調節三酸甘油酯代謝。

競爭優勢

我們認為STP133G相比其他研發治療心血管代謝疾病的藥物具有競爭優勢，由於其能通過靶向LDL膽固醇及三酸甘油酯調節途徑達到添加效應。

許可、權利及義務

我們擁有在全球開發及商業化STP133G的權利。

STP144G

STP144G包含以補體因子B為靶點的RNAi觸發器，採用我們的GalAhead™遞送平台配製，用於皮下給藥。我們正在開發用於治療補體介導的疾病的STP144G。我們擁有在全球開發和商業化STP144G的權利。我們預計在2022年下半年在美國為STP144G提交IND。

作用機制

補體因子B在肝臟中表達，並在全身循環。補體因子B是先天免疫系統的關鍵組成部分；它的失調可能引起多種疾病，包括年齡相關性黃斑變性、陣發性夜行性血紅蛋白尿和C3腎小球病。

競爭優勢

我們認為STP144G相比許多商業化藥物具有潛在競爭優勢。STP144G的使用頻率可能遠低於小分子療法，因為RNAi療法比小分子療法表現出更長的半衰期。我們認為STP144G在許多不同的治療環境中可能對補體介導的疾病的治療有用。請參閱「— 我們的研發平台 — 我們的GalNAc RNAi平台」。

許可、權利及義務

我們擁有在全球開發及商業化STP144G的權利。

STP135G

STP135G包含靶向PCSK9的siRNA，採用我們的PDoV-GalNAc RNAi遞送平台配製，用於皮下給藥。我們正開發STP135G作為我們心血管代謝疾病計劃的一部分。

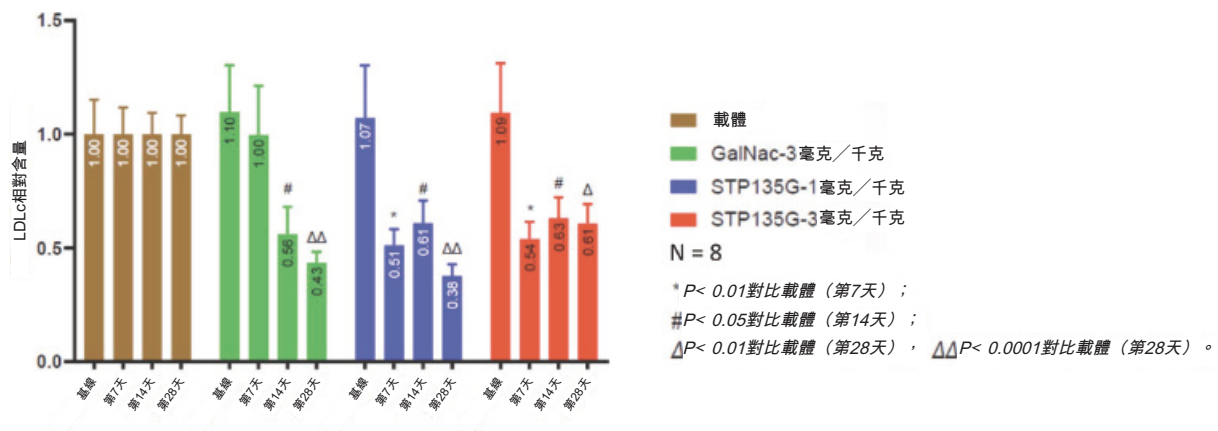
作用機制

前蛋白轉化酶枯草溶菌素9，或PCSK9，在肝臟中表達，參與調節LDL—膽固醇。

競爭優勢

我們認為STP135G療效具有潛在競爭優勢。STP135G利用PDoV-GalNAc遞送平台，該平台具有PDoV肽提供的優勢，於酸性核內涵體環境中進行質子化及促進釋放siRNA內涵體逃逸。誠如「—我們的研發平台—GalNAc肽對接載體(PDoV)遞送平台」所述，兩個siRNA可以偶聯到PDoV主鏈上，因此每個分子引入兩倍的功能性siRNA，每個治療劑量所需數量減半。誠如下圖所示，我們觀察到PDoV主鏈產生的促進內涵體逃逸的優勢，並觀察到比直接與siRNA結合的GalNac（綠條）更快速的沉默效應（藍及紅條）。這意味著療效的觀察比標準的GalNac偶聯物快得多，後者需要21天展示最大沉默。與傳統的GalNac（結合單一siRNA）於本實驗使用的28天相比，PDoV構建物僅7天就觀察到最大沉默效應。

STP135G臨床前結果表明LDLc的治療性降低



於小鼠LDLc模型經皮下注射單劑量STP135G。於第7、14及28天測量血漿LDLc。

資料來源：公司數據

許可、權利及義務

我們擁有在全球開發及商業化STP135G的權利。

STP155G

STP155G包含靶向乙型肝炎病毒序列的siRNA，採用我們的PDoV-GalNAc RNAi遞送平台配製，用於皮下給藥。我們正開發STP155G用於治療乙型肝炎。我們擁有在全球開發及商業化STP155G的權利。

研發

我們致力於利用我們的新型遞送平台開發創新的生物製藥藥物，用於多種疾病適應症，包括腫瘤學、纖維化疾病及病症、病毒性疾病及心血管代謝疾病。我們專注於為RNA療法開發新的遞送平台，以維持及擴大我們產品線的範圍，並克服傳統RNA遞送工具的局限性。一旦我們根據明確的科學原理選擇了我們的目標，我們就會根據我們對RNA干擾所涉及的生化機制的理解，應用專有算法識別針對所選目標基因的有潛力RNAi候選觸發器序列，並採用高通量過程設計、篩選及嚴格測試未來的管線產品。我們於2019年及2020年的研發費用分別為10.2百萬美元及14.9百萬美元，而截至2020年及2021年9月30日止九個月分別為9.8百萬美元及22.0百萬美元。

我們的研發平台

我們已建立我們的生物製藥研發能力，使我們能夠將戰略重點放在構建RNA療法的遞送平台上，從而研究、開發及商業化覆蓋廣泛治療適應症的創新基於RNA療法（包括RNAi觸發器及mRNA）。我們的平台包括RNA遞送技術的研究及開發、用於候選產品的RNAi觸發器及mRNA的設計及選擇、臨床前開發、臨床開發及製造。

我們確定與驅動疾病有關的目標，並使用我們的設計算法進行預測，然後快速測試多個RNAi觸發器在抑制基因表達方面的效力。我們選擇最有效的序列，然後使用該等序列檢

查將針對首個目標基因的RNAi觸發器與針對第二個目標基因的第二個RNAi觸發器組合的效果，以鑒定在組合時表現出改進效力或功效的RNAi觸發器。在治療癌症時，提供同時靶向的能力是一個重要的優勢，因為癌症通常會上調阻止單一藥物作用的耐藥途徑。然後在體外在多種細胞類型（來自相同及不同的腫瘤類型）中測試表現出改善功效及效力的兩種RNAi觸發器組合，以確定功效的廣度。在大量腫瘤細胞中表現出效力的細胞隨後通過體內測試進行，以驗證其在適當環境中發揮作用的能力。

RNA干擾(RNAi)是一種天然的細胞防禦機制，可因外源基因(如病毒DNA或RNA)的入侵而被激活。RNAi療法利用這種自然機制，旨在使用雙鏈RNA寡核苷酸、小分子干擾核糖核酸(siRNA)或單鏈RNA寡核苷酸，例如microRNA(miRNA)，激活細胞內酶複合物，即RNA誘導沉默複合物，或RISC。寡核苷酸被設計為一個已被靶向沉默的基因的mRNA片段的同源序列。一旦傳遞到相關組織或細胞，siRNA就會被加載到RISC中。雖然是單鏈，但miRNA寡核苷酸自身雙迴形成雙鏈區域，首先被加工成雙鏈RNA寡核苷酸，然後加載到RISC中。然後RISC處理雙鏈寡核苷酸以釋放一條鏈，通常被稱為「有義」鏈，該鏈與相應的靶基因mRNA具有相同的序列。RISC使用反義鏈作為指導定位mRNA及靶向沉默且最終導致整個目標mRNA裂解的互補序列。目標mRNA裂解的結果是，本來可以從目標mRNA轉譯產生的蛋白質沒有被轉譯產生，從而使基因「靜默」。

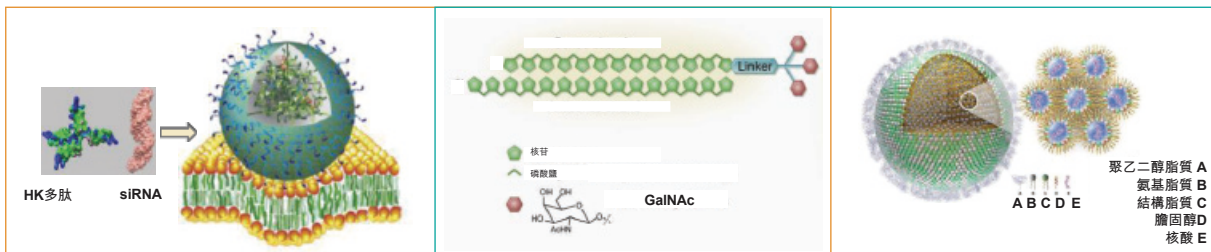
除常規小分子及抗體藥物外，採用siRNA或miRNA配製到藥物中的RNAi療法有可能形成第三類主要藥物。與必須通過與蛋白質的物理相互作用中和與疾病有關的蛋白質的功能發揮作用的小分子或抗體不同，RNAi療法首先阻止該等蛋白質的產生。RNAi療法是根據靶蛋白的基因序列而設計，因此能夠抑制曾經被認為無法成藥的致病蛋白質。序列水平靶向使蛋白質亞型特異性擊倒成為可能。使用RNAi療法開發藥物的速度顯著加快，因為開發新產品是根據寡核苷酸的設計及合成而非篩選小分子或生成針對蛋白質的抗體而開發。

利用RNAi創造治療方法的主要挑戰之一是配製siRNA(或miRNA)以保護其在施用於患者時免遭降解，同時還允許有效攝取到靶細胞並遞送至需要作用於目標mRNA的細胞質中。裸

業 務

露的RNA容易被核酸酶降解，可能會激活免疫系統，而且體積過大且帶負電，無法被動穿過細胞膜。遞送平台保護RNA，可以選擇性地將其遞送至選擇性靶向組織或細胞類型，且可以改善細胞質的攝取。我們的競爭對手目前銷售的RNAi療法使用脂質納米粒(LNP)或GalNAc配製siRNA。LNP技術可用於通過肌肉內、靜脈內或皮下給藥的方式將RNA靶向多個器官及組織。製造基於LNP的療法非常複雜，需要使用多種成分，且成品劑型的穩定性有限，約為六個月，需要冷鏈儲存及運輸。GalNAc RNAi技術將N-乙醯半乳糖胺(GalNAc)分子化學連接至RNAi寡核苷酸觸發器，並主動靶向遞送至肝細胞，其中GalNAc單糖與脫唾液酸糖蛋白受體(ASGPR)結合。GalNAc RNAi藥物可以皮下或靜脈內給藥。製造基於GalNAc的RNAi療法不如基於LNP的療法複雜，且成品劑型可以凍乾以提高穩定性，無需冷鏈儲存及運輸。我們的創新及專有遞送平台包括多肽納米顆粒(PNP)技術及改進的GalNAc RNAi技術平台。

RNAi遞送平台對比



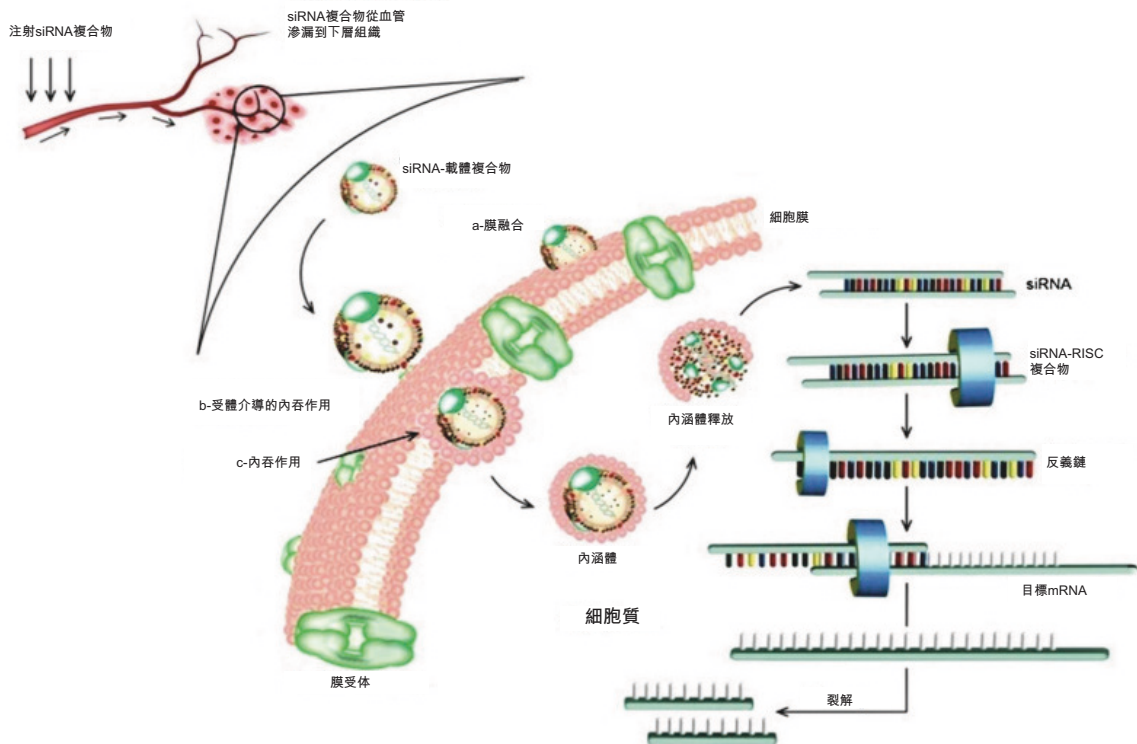
PNP 遞送平台

GalNAc RNAi 技術

LNP RNAi 技術

資料來源：Chou, S.-T. et al. *Biomaterials*, 2014: 35, 846-855; Arrowhead Pharmaceutical; Samaridou, E. et al. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020: 154-155, 37-63。

siRNA遞送機制



資料來源：Draz, M. et al.. *Theranostics*, 2014 : 4(9), 872-892。

我們的多肽納米顆粒(PNP)遞送平台

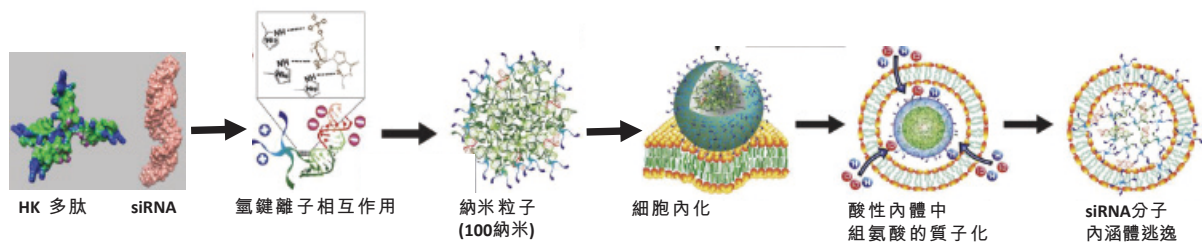
我們的PNP遞送平台基於一種天然可生物降解的多肽分子，即組氨酸—賴氨酸(HK)聚合物。HK聚合物在重複組氨酸及賴氨酸的模式上有所不同，且可能是支鏈。當以適當的比例與RNA混合時，HK聚合物會自組裝成包裹RNA的納米顆粒。siRNA、miRNA及mRNA均可與我們的PNP遞送平台一併使用。重要的是，納米顆粒一次捕獲及封裝多個RNA分子，因此PNP內可以攜帶不止一種不同的RNA寡核苷酸。我們利用PNP遞送平台在開發工作中攜帶不同RNA寡核苷酸的能力，重點是識別在同時靜默兩個不同的靶基因時會產生協同效應的siRNA(或miRNA)。我們估計單個100納米PNP中可能有數千個RNA分子。HK肽的賴氨酸成分對於將HK聚合物與核酸的帶負電荷的磷酸鹽結合至關重要，而組氨酸不僅在一定程度上使核酸縮合，而且一旦PNP進入細胞，還將促進RNA釋放到細胞質中。PNP配方旨在確保RNA物質

在到達其預定目標組織之前全身給藥時既不會被核酸酶降解，也不會被腎臟過濾。PNP在局部給藥時可被給藥部位的靶細胞逐漸吸收，或全身給藥時被血液循環中的靶細胞吸收。

內吞作用是細胞外物質跨細胞膜運動的主要機制。一旦被內吞，物質會被包裹在一個內涵體中，並被隔離在細胞內。在正常情況下，內涵體最終會與溶酶體融合，從而為內涵體內的物質降解創造酸性微環境。隨著內涵體中組氨酸的pKa達到6.3或更低，我們推測酸性內涵體中質子化時組氨酸之間的靜電排斥在破壞及／或解包PNP多聚體中起著主導作用。多聚體或會隨著多聚體進一步被破壞而分裂成更小、密度更低的多聚體而解包，其中單體HK siRNA單元作為連續體之部分。在解開多聚體後，質子化的HK肽或會與帶負電荷的內涵體膜相互作用，從而起到類似洗滌劑的作用，幫助siRNA從內涵體中逃逸。一旦RNA有效載荷被釋放，HK聚合物就會分解成多肽鏈，並很容易被細胞中的蛋白酶分解成天然氨基酸。

有兩種主要機制通過內吞作用介導PNP進入細胞。首先，PNP可以通過非網格蛋白介導的內吞作用進入細胞。其次，HK多肽被細胞表面的神經甓蛋白-1(NRP1)受體識別，正如實驗所證明，當細胞NRP1受體被抗體掩蓋時，PNP進入細胞就會被阻斷。

PNP遞送平台架構及遞送機制



資料來源：Chou, S.-T. et al. *Biomaterials*, 2014: 35, 846–855。

我們的PNP遞送平台通過全身給藥可有效地將PNP封裝的RNA遞送至多種腫瘤細胞類型，包括乳腺癌腫瘤(MDA-MB-231細胞)、膽管癌腫瘤(HuCCt細胞)、小鼠原發性肝癌腫瘤(Hepal-6細胞)，以及人原代肝星狀細胞、人原代腦細胞、小鼠肺泡表皮細胞、肺細胞等。迄今為止，我們的STP705候選產品在治療isSCC、BCC、癩痕疙瘩及HTS方面的積極結果證明了PNP配製的RNA療法的局部給藥也是有效的。肝星狀細胞的轉染效率最高(優於脂質體)，

腫瘤細胞也以相對較高的效率將其吸收。我們認為，經上調的NRP1受體或其他受體，PNP優先被腫瘤新生血管內皮細胞及肝纖維化血管內皮細胞等活化的內皮細胞吸收。

我們的PNP遞送平台的安全性非常令人鼓舞。數年來，我們在哺乳動物中進行了大量體外及體內研究，證實了HK肽在遞送RNA方面非常有效，且毒性很低。我們針對STP705治療isSCC的IIa期臨床試驗證明了對人類的安全性及有效性。我們的候選產品STP707在使用非人類靈長類動物靜脈注射PNP配製的siRNA的GLP毒性研究中表現出良好的安全性。在任何劑量組中均未觀察到藥物相關毒性。在治療組中未發現與藥物相關的不良事件。安全藥理學研究未發現注射STP707的猴子的心血管及呼吸功能受損。在非人類靈長類動物中未觀察到劑量限制性毒性，劑量約為就靜脈給藥治療實體瘤的臨床試驗提出的人類等效劑量的30倍，從而證明我們的PNP遞送平台能夠開發具有廣泛治療窗口的藥物。

我們的PNP遞送平台可生成高度穩定的基於RNA的藥品，並使用相對低複雜性、可控和可擴展的工藝製造。該藥品使用合成寡核苷酸和合成肽兩種成分製造。我們使用微流控平台，使肽納米顆粒以高包裝效率封裝RNA，負載量超過97%。我們的微流控工藝可以在狹窄的分佈範圍內產生一致的PNP粒徑（靜脈內給藥的納米顆粒藥物的一個重要特徵）。在凍乾粉末狀態下，PNP製劑可在36個月內保持穩定，水溶液可六個月內保持穩定，無需冷鏈運輸或儲存。

我們的GalNAc RNAi遞送平台

N-乙酰半乳糖胺(或GalNAc)是將RNAi藥物遞送至肝內肝細胞的首選配體，也是我們競爭對手使用的常規遞送平台的基礎。GalNAc配體與脫唾液酸糖蛋白受體或ASGPR結合，後者優先在肝臟的肝細胞中表達。我們開發了兩種新穎的專有siRNA遞送平台，以改進傳統的GalNAc RNAi遞送平台。

GalAhead™遞送平台

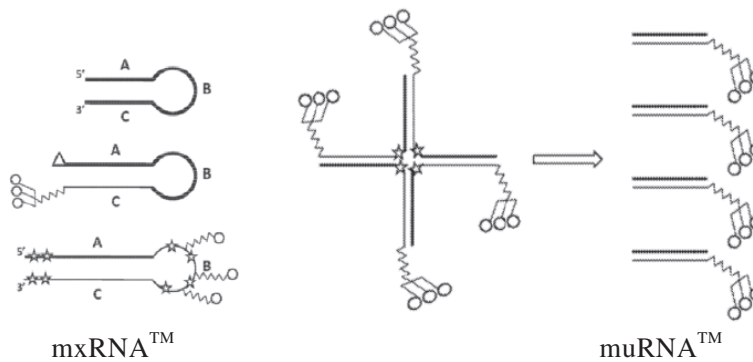
我們專有的GalAhead™遞送平台使用兩項技術：旨在下調單類基因的mxRNA™(小型化RNAi觸發器)及旨在同時下調多類基因的muRNA™(多單位RNAi觸發器)。

mxRNAs™由長度約為32個核苷酸的單鏈寡核苷酸組成，形成小髮夾結構。GalNAc部分可以共價連接在寡核苷酸的一個或多個位置。我們相信mxRNAs™是使用的最小RNAi觸發器

之一。由於每個RNAi觸發器只需合成一種寡核苷酸，而非傳統GalNAc-siRNA藥品中使用的兩種寡核苷酸，因此其相較傳統GalNAc-siRNA更容易製造。

muRNA™分子由多條長度約為32個核苷酸的單鏈寡核苷酸組成，帶有共價連接的GalNAc單糖。當混合時，寡核苷酸自組裝成多重結構。在暴露於細胞內及／或細胞外生物流體後，寡核苷酸顆粒可控地分解，產生多個單獨的RNAi觸發器，從而允許同時擊倒多個目標。使用單一藥物分子進行多靶點治療可能會打開廣闊的治療視野。

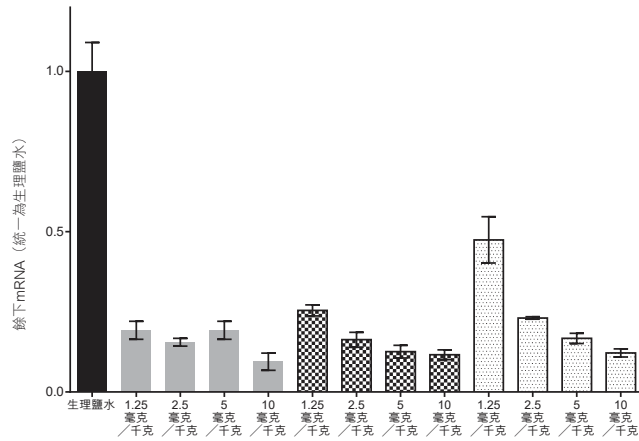
GalAhead™遞送平台的原理圖



資料來源：本公司

mxRNA™及muRNA™分子均表現出與傳統GalNAc-siRNA相當或超過其活性的出色體內活性。在下圖中，使用mxRNA™顯示小鼠體內的活性，其中在給藥後五天的分析中以劑量響應方式觀察到肝臟中靶基因的靜默。在此項研究中，將具有相同靶向序列但使用略有不同的化學修飾模式的三種分子施用於小鼠。即使在最低測試劑量(1.25毫克／千克)下，構建體也能夠產生超過80%的目標mRNA擊倒。

使用GalAhead™遞送平台的基因表達擊倒

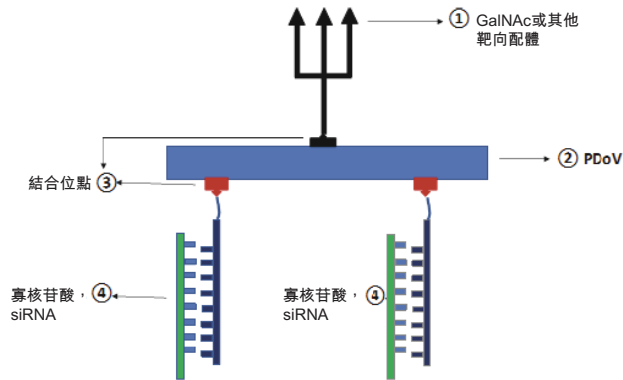


資料來源：公司數據

GalNAc 肽對接載體(PDoV)遞送平台

我們亦已開發一種由組氨酸—賴氨酸序列(與我們的PNP遞送平台中使用的肽類似)組成的肽對接載體(PDoV)遞送平台，在一個位置用GalNAc修飾，在其他位置用一至兩個siRNA序列通過其有義鏈與肽的骨架偶聯。下圖闡述我們的GalNAc-PDoV平台。

GalNAc-PdoV遞送平台的原理圖



資料來源：本公司

雖然GalNAc配體將載體靶向肝細胞，但我們相信，一旦載體被內化到細胞及內涵體中，PDoV部分就會增強siRNA的內涵體逃逸過程。正如我們的PNP遞送平台，PDoV部分中的組氨酸具有在酸性環境中質子化的能力，從而誘導質子介導的排斥，導致內涵體的內容物釋

放到細胞質中，使siRNA誘導靜默。我們預料我們的GalNAc-PDoV平台能夠基於肽部分產生的增強內涵體逃逸提高向細胞內靶標的遞送效率，因此預計與傳統GalNAc平台相比，增加濃度的siRNA將到達細胞質以影響靶基因靜默。此外，正如我們的其他遞送平台，我們的PDoV-GalNAc RNAi遞送平台能夠通過同時向細胞遞送兩個siRNA來利用靜默兩個不同靶標的協同作用。

PLNP遞送平台及其他遞送平台

我們繼續投資於新遞送平台技術的研發。RNAimmune正開發一種新型PLNP遞送平台，該平台改進了我們的PNP遞送平台，將專有的HK肽與可電離化氨基脂質相結合，用於新型mRNA疫苗及療法的mRNA封裝。我們相信，一旦PLNP進入細胞，HK多肽和脂質體成分在PLNP中的組合通過更好的內涵體逃逸提高了mRNA物質的細胞遞送效率。此外，應用PLNP遞送平台製造產品所需的成分更少，因此較應用LNP平台製造產品更為簡便，且與目前的LNP平台不同，我們的PLNP遞送平台不使用被認為會對部分接種基於LNP的mRNA疫苗的患者造成嚴重不良反應的聚乙二醇(PEG)。我們的PLNP遞送平台產出的產品可在環境溫度下保持穩定且無需冷鏈儲存及運輸。我們的新型PLNP-mRNA平台已經在體外研究及臨床前體內小鼠和非人類靈長類動物研究中得到驗證。

我們正開發siRNA與藥物的先進偶聯物以及肽藥偶聯物，其中藥物與PNP中的HK聚合物偶聯，以增強聯合治療。此外，我們正通過研究及開發靶向腫瘤細胞的PNP進一步增強我們的PNP遞送平台。我們亦正研究用於治療呼吸道病毒的氣道輸送新配方。

我們的研發團隊

我們的研發部門由我們的創始人、總裁兼首席執行官陸博士、首席科學官David Mark Evans博士及我們的首席技術官Dmitry Samarsky博士領導。陸博士擁有逾25年核酸藥物開發經驗，帶領我們研發團隊致力於早期開發工作到目前的臨床階段項目。David Mark Evans博士擁有逾25年藥物開發(主要是在腫瘤學領域)工作經驗，自2003年起一直在RNAi領域工作。Dmitry Samarsky博士自2001年起一直參與RNAi領域的科學研究。David Mark Evans博士帶領我們團隊專注於目標基因發現、siRNA治療設計、開發以及體外和體內測試和毒理學。Dmitry Samarsky博士帶領我們團隊專注於我們的新型GalAhead™(基於GalNAc的RNAi遞送)平台技

業 務

術及治療計劃。我們的首席開發官龍志峰博士領導我們團隊專注於臨床前研究，我們的首席製造官王永祥博士領導我們團隊專注於製造及法規遵從性。

我們在中國蘇州及馬里蘭州蓋瑟斯堡設有研究實驗室設施。我們在蘇州的設施覆蓋約1,800平方米的實驗室及辦公空間。實驗室空間包括多個生物實驗室、一個化學實驗室及一個GLP測試實驗室。我們在蓋瑟斯堡的設施覆蓋約1,280平方米的租賃實驗室及辦公空間，每個空間各佔一半空間。實驗室空間包括一個主要生物實驗室、一個組織培養實驗室、一個化學實驗室共享實驗室空間。我們的蓋瑟斯堡實驗室空間還包括一個冷藏室及一個中央空間以及實用和存儲空間。

利用該等內部實驗室，我們擁有研究能力並從事研究活動，例如針對選定目標在體外快速設計及測試siRNA，然後將該等產品遷移至體內測試。我們亦與CRO密切合作，大規模生產我們的治療候選藥物，驗證我們的產品在體內對抗一系列腫瘤類型的功效，並在適當的動物模型中進行毒性測試。我們的臨床開發職能由我們的首席醫務官Michael V. Molyneaux博士領導，並建立在Michael V. Molyneaux博士的專業知識及對臨床階段生物製藥公司臨床前、臨床運營、醫療事務及監管事務各個方面的熟悉之上。截至最後實際可行日期，我們的臨床運營及監管團隊由11名僱員及顧問組成，其中五名位於美國，六名位於中國。我們的臨床運營團隊確保及時執行所有臨床試驗可交付成果，並對我們的CRO及供應商選擇及管理進行詳細監督。我們的臨床運營團隊監督臨床試驗地點的選擇及管理以及我們臨床試驗的實施。我們的監管團隊負責臨床試驗協議及其他關鍵文件的制定及管理全球監管提交流程。我們的監管團隊與各種利益相關者合作，為我們的候選產品提供優質及時的監管提交，這需要在啟動臨床試驗及商業化之前向相關當局提交並獲得批准。我們擁有中國及美國監管備案方面的豐富知識及經驗。

業 務

截至最後實際可行日期，我們的中國研發團隊(包括臨床前研究、臨床及製造，但不包括RNAimmune)包括87名僱員及顧問，其中十一名成員獲得博士學位，22名成員獲得碩士學位，美國團隊包括32名僱員及顧問，其中18名成員獲得博士學位，七名成員獲得碩士學位。下表載列根據職能部門呈列的於往績記錄期間中國及美國研發團隊的成員(包括僱員及顧問)：

	於12月31日		於9月30日
	2019年	2020年	2021年
臨床前研究	37	33	66
臨床	1	2	8
製造	8	15	27

2020年至2021年的臨床前及臨床活動涉及的僱員及顧問人員變動反映我們的候選產品管線擴大及我們該時期的臨床試驗增加以及因2020年完成D系列融資令資金增加。製造涉及的僱員及顧問人員變動反映IND準備開發階段的候選產品增加以及進行中的臨床試驗增加以及我們的廣州工廠建成。我們的臨床前研究人員主要負責內部設計、規劃及進行研究實驗以及管理及監督相關CRO、CDMO及研究及醫療機構在識別新型siRNA及RANi觸發器、開發遞送平台及利用我們遞送平台的候選產品方面的情況。我們的臨床研究人員主要負責監管備案及規劃臨床試驗及方案以及管理及監督相關CRO及研究及醫療機構。我們的製造人員主要負責完善我們PNP遞送平台納米顆粒的製造、質量控制及質保管理、我們遞送平台及候選產品的製造過程開發以及管理及監督CDMO及CMO。

業 務

於往績記錄期間核心產品及其他產品的研發現金運營成本載列於下表。

	截至12月31日止年度		截至 9月30日止 九個月
	2019年	2020年	2021年
	千美元	千美元	千美元
核心產品的研發成本			
臨床前測試開支	679	583	284
化學、生產及控制開支	1,909	2,795	708
臨床試驗開支	1,264	1,572	3,388
耗材	509	611	701
董事酬金及員工成本	1,520	1,538	2,143
諮詢費	702	721	696
其他	536	412	250
其他產品的研發成本			
臨床前測試開支	90	1,026	3,537
化學、生產及控制開支	995	631	4,796
臨床試驗開支	—	—	—
耗材	271	371	2,301
董事酬金及員工成本	2,057	2,054	3,154
諮詢費	212	264	483
其他	582	328	1,348
總計	11,326	12,906	23,789

我們的研發成本反映我們的研發項目穩步推進及候選產品管線擴大。就我們核心產品STP705的研發成本而言：

- 臨床前測試開支反映於往績記錄期間核心產品STP705的活動隨著多個項目逐步進入臨床階段而減少。
- 我們核心產品的化學、生產及控制開支於2019年至2020年有所增加，乃為STP705的多項臨床試驗準備藥物材料。
- 臨床試驗開支反映isSCC的IIa期臨床試驗於2019年開始並於2020年完成，其後的IIb期臨床試驗於2021年開始。自2020年開始開支有所增加，因為我們啟動了癩痕疙瘩無疤癒合、BCC及肝癌的多項試驗。
- 2019年至2020年的耗材開支隨著我們的研發計劃以及化學、生產及控制團隊的擴大而有所增加。

業 務

- 我們在2020年獲得D系列融資的資金後，於2021年產生董事薪酬及員工成本，以擴大我們的研發及臨床項目。
- 2019年至2020年間的諮詢費增加與我們的研發項目擴大相符。
- 餘下經營成本包括但不限於我們核心產品應佔的設備租金、實驗室空間租金及公用事業開支。

就我們其他產品的研發成本而言：

- 臨床前測試開支反映於2019年啟動GalNAc遞送平台項目的開發並於2020年擴大。2021年前九個月之開支乃我們自2020年D系列融資取得資金後產生。
- 2019年的化學、生產及控制現金運營成本高於2020年，此乃由於年內為2020年履行的合同多次支付預付款。2021年前九個月產生的開支主要用於支持我們其他產品的安全性研究。
- 除STP705外，其他產品尚未進入臨床階段。
- 我們自2020年D系列融資取得資金後，於2021年產生董事薪酬及員工成本，以擴展我們的研發計劃。
- 2019年至2020年間的耗材及諮詢費增加與我們的研發項目擴大相符。
- 餘下經營成本主要包括設備租金、空間租金及公用事業開支、許可費及差旅費。

第三方參與研發

我們聘請信譽良好的CRO、CDMO、CMO及研究及醫療機構管理及支持我們的臨床試驗及臨床前研究。CRO為我們提供臨床前實驗及複雜臨床試驗所需的一系列產品及服務。我們通過審查各種因素選擇CRO，包括其專業資格、研究經驗及行業聲譽。我們已選擇具有

業 務

為大型國際製藥公司服務經驗的CRO。為保護我們的試驗及研究數據的完整性及真實性，我們密切監督我們的CRO，確保其以符合我們的協議及適用法律的方式履行其義務。

我們CRO負責提供服務，包括產品的體內測試以驗證其在合適模型中的功效，並在兩個物種(通常是小鼠及NHP)的毒性測試中測試我們後期產品。我們亦聘請CRO提交臨床試驗的倫理文件、數據管理及統計分析。我們將在相關協議項下的某些里程碑完成後付款。我們通常與我們CRO簽訂的協議的主要條款概述如下：

- **服務。**CRO為我們提供與協議或工作訂單中指定的臨床前或臨床研究項目相關的服務。
- **期限。**CRO須在規定時限內完成臨床前或臨床研究項目。
- **付款。**我們須根據雙方商定的付款時間表向CRO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。

CDMO負責製造臨床前研究所用的候選藥物，並提供製造工藝開發及優化服務。

CMO負責製造臨床前研究及臨床試驗所用的候選藥物。

研究及醫療機構包括為我們進行臨床前研究的學術及其他研究機構以及提供臨床試驗設施及相關服務的醫療機構。

我們為候選藥物的擁有人及相關臨床開發活動的發起人。我們負責候選藥物的整個生命週期管理，包括研發、製造及未來的商業化。我們做出有關整體開發方向、臨床試驗計劃及程序的主要決策，並提供資金。

第三方服務提供商於開發新型候選藥物過程中的參與度及角色於不同項目中通常為標準化且類似。該等第三方於開發我們的候選藥物過程中的工作範圍可能會輕微變動，視乎我們的整體管理及指示而定。

業 務

下表載列我們於往績記錄期間委聘的獨立CRO、CDMO、CMO以及研究及醫療機構的數目：

	截至12月31日止年度		截至2021年 9月30日止 九個月
	2019年	2020年	
CRO	16	23	26
CDMO	9	7	5
CMO	5	8	8
研究及醫療機構	4	7	7

下表載列於往績記錄期間我們引致的與所有CRO、CDMO、CMO及研究及醫療機構有關的費用總額：

	截至12月31日止年度		截至 9月30日 止九個月
	2019年	2020年	2021年
	<i>千美元</i>	<i>千美元</i>	<i>千美元</i>
CRO	1,329	2,459	5,067
CDMO	1,393	3,972	3,991
CMO	679	978	1,373
研究及醫療機構	270	236	775

於往績記錄期間，CRO、CDMO、CMO及研究及醫療機構應佔開支有所增加，反映了我們研發實力增強、臨床前產品管線擴大、臨床試驗啟動增加以及我們專有的遞送平台的成功，其產生新候選藥物以供於臨床階段進一步開發。

業 務

下表載列我們委聘的於往績記錄期間已產生總開支超過500,000美元的CRO、CDMO及CMO的身份及背景。我們獲悉，任何研究及醫療機構於往績記錄期間引致的開支總額均不超過500,000美元。

名稱／背景	我們於往績記錄期間 已產生的開支 (千美元)	
CRO	一家位於馬里蘭州的臨床研究服務公司	2,126
	一家位於北京的臨床研究服務公司	1,862
	一家位於亞利桑那州的臨床研究服務公司	1,293
	一家位於馬薩諸塞州的臨床研究服務公司	865
CDMO	一家位於馬薩諸塞州的製造及開發服務公司	3,462
	一家位於廣州的寡核苷酸製造及開發服務公司	2,172
	一家位於瑞士的肽製造及開發服務公司	1,154
	一家位於美國的寡核苷酸製造及開發服務公司	1,633
CMO	一家位於英國的製造服務公司	978
	一家位於加拿大的製造服務公司	700

就董事所知，於往績記錄期間，除日常業務關係外，我們所委聘的CRO、CDMO及CMO以及研究及醫療機構(包括其董事、股東及高級管理層)過往或現時與本集團、我們股東、董事、高級管理層或彼等各自的任何聯繫人概無關係(包括但不限於業務、僱傭、家族、信託、財務或其他方面的關係)。

合作及許可安排

與信達的合作

2020年1月，美國Sirnaomics與信達簽訂合作協議(「信達協議」)，以在美國開發由STP705及sintilimab(一種抗PD-1單克隆抗體)組成的聯合療法，用於晚期癌症，包括NSCLC(「聯合療法」)。聯合療法的商業化將成為雙方協商的單獨最終協議標的。信達為一家生物製藥公司，開發及商業化用於治療腫瘤、自身免疫、代謝和其他重大疾病的藥物。美國Sirnaomics基於自主的STP705臨床前研究及對sintilimab的作用機制學習了解後，與信達接洽進行潛在合作。在雙方簽訂信達協議之前進行的臨床前研究顯示，美國Sirnaomics的siRNA雙靶向(TGF-β 1

及COX-2) 候選產品STP705與抗PD-L1抗體結合時能夠增強人膽管小鼠異種移植瘤模型及小鼠肝癌原位模型的抗腫瘤活性。基於美國Sirnaomics的siRNA治療候選藥物及免疫檢查點抑制劑抗體結合所顯示的抗腫瘤活性，信達及美國Sirnaomics訂立協議以評估使用雙方產品的聯合療法的科學原理及潛在的臨床價值。訂約各方均無信達協議項下的付款責任。自2020年初，美國Sirnaomics已完成多項動物肝癌模型的臨床前結合研究，這些研究均顯示出強效的抗腫瘤活性。各方分別推進各自產品的臨床試驗，其必然成為日後評估聯合療法的臨床試驗根據。截至最後實際可行日期，尚未啟動合作項下的臨床試驗。

聯合開發委員會：美國Sirnaomics與信達將成立由各方的三名代表組成的聯合開發委員會。委員會應審查、討論及通過任何擬議的開發計劃，或對任何開發計劃的修訂。開發計劃列出使用sintilimab及STP705進行的臨床前研究及臨床試驗活動，該等活動對於獲得聯合療法監管批准而言屬必要。委員會應監督開發計劃下的所有重大活動，討論並批准終止任何開發計劃，並為各方制定、促進及批准監管策略，以獲得聯合療法的監管批准。若初始開發計劃的結果符合預定及規定的成功標準，則美國Sirnaomics擁有批准啟動初始開發計劃及啟動後續開發計劃的最終決策權。若不符合標準，則需雙方達成一致。若聯合開發委員會未能達成一致意見，爭議將提交雙方的首席執行官，若爭議不能通過善意協商解決，任何一方均可尋求通過仲裁解決爭議。

各方義務：美國Sirnaomics負責制定發展計劃並監督發展計劃下的活動，並接受聯合開發委員會的監督。美國Sirnaomics及信達各自有義務自費提供STP705或sintilimab的臨床供應。美國Sirnaomics應盡商業上合理的努力開展和領導開發計劃下的臨床前及臨床試驗，並須負責編製及向監管機構提交其協作分子的通信、備案及其他呈交文件。若信達進行聯合療法的臨床試驗更可取，則雙方將相互協調以獲得在該司法權區進行臨床試驗的監管批准。一方授予另一方在其控制的領土內的監管提交及監管批准中包含的所有數據的參考權，以用

於獲得聯合療法臨床試驗的監管批准。在提前60天書面通知另一方的前提下，各方均擁有與任何其他第三方共同開發sintilimab及STP705的非獨家權利。

知識產權所有權：美國Sirnaomics與信達應共同擁有所有由任何一方單獨或共同在信達協議項下與聯合療法的使用方法相關或由臨床數據或結果組成的開發活動中創造、構想或實施的知識產權（「聯合技術」），惟美國Sirnaomics將擁有的任何由美國Sirnaomics通過與聯合療法相關的臨床試驗（包括臨床數據）創建、構思或簡化為實踐的所有聯合技術（「聯合臨床試驗技術」）除外。美國Sirnaomics應擁有任何一方在履行信達協議項下的開發活動時單獨或共同創建、構思或簡化為實踐的並非聯合技術且僅與STP705相關的所有知識產權。信達應擁有任何一方在履行信達協議項下的開發活動時單獨或共同創造、構想或簡化為實踐的並非聯合技術且僅與sintilimab相關的所有知識產權。

權利性質：根據信達協議，

- a) 信達根據信達擁有或控制的知識產權授予美國Sirnaomics非專屬、免版稅、可再許可的許可，該等許可對於使用sintilimab進行信達協議下的開發活動而言屬必需，僅用於使用sintilimab履行美國Sirnaomics將根據相關開發計劃進行的開發活動。
- b) 美國Sirnaomics根據美國Sirnaomics擁有或控制的知識產權授予信達非專屬、免版稅、可再許可的許可，該等許可對於使用STP705進行信達協議下的開發活動而言屬必需，僅用於使用STP705履行信達將根據相關開發計劃進行的開發活動。
- c) 美國Sirnaomics授予信達非專屬、免版稅、不可轉讓、不可再許可（授予信達的聯屬公司及禮來公司（「禮來」）次許可除外，前提是禮來保留對sintilimab的權利並且此類次許可符合信達與禮來之間當時有效的協議）使用及訪問聯合臨床試驗技術的永久及不可撤銷許可。

次許可：雙方均有權僅向其聯屬公司及根據信達協議開展開發活動的第三方進行次許可。

期限及終止：信達協議將維持有效，直至開發計劃項下的開發活動完成或無進行中開發計劃且聯合開發委員會未在上個開發計劃終止後60日內採用任何新開發計劃時（以較早者為準）止。各方均享有因另一方未糾正重大責任違約及破產而終止的權利。

與上海君實的合作

2020年1月，美國Sirnaomics與上海君實簽訂合作協議（「上海君實協議」），以在中國內地、香港、澳門、台灣及美國開發由STP705及上海君實抗PD-1單克隆抗體toripalimab（「上海君實產品」）組成的聯合療法用於晚期黑色素瘤、鱗狀細胞癌及其他協定臨床應用（「聯合療法」）。聯合療法的商業化將成為雙方協商的單獨最終協議標的。上海君實是一家開發及商業化治療腫瘤等重大疾病藥物的生物製藥公司，主要從事治療性抗體的研發。美國Sirnaomics基於其自主臨床前研究及對上海君實產品的學習，在了解STP705的作用機制後，與上海君實接洽進行潛在合作。在雙方簽訂上海君實協議之前進行的臨床前研究顯示，美國Sirnaomics的siRNA雙靶向（TGF- β 1及COX-2）候選產品STP705與抗PD-L1抗體結合時能夠增強人膽管小鼠異種移植瘤模型及小鼠肝癌原位模型的抗腫瘤活性。基於美國Sirnaomics的siRNA治療候選藥物及免疫檢查點抑制劑抗體結合所顯示的抗腫瘤活性，上海君實及美國Sirnaomics簽訂協議以評估使用雙方產品的聯合療法的科學原理及潛在的臨床價值。訂約各方均無上海君實協議項下的付款責任。自2020年初，美國Sirnaomics已完成多項動物肝癌模型的臨床前結合研究，這些研究均顯示出強效的抗腫瘤活性。各方分別推進各自產品的臨床試驗，其必然成為日後評估聯合療法的臨床試驗根據。截至最後實際可行日期，尚未計劃或啟動合作項下的臨床試驗。

聯合開發委員會：美國Sirnaomics與上海君實將成立由各方的三名代表組成的聯合開發委員會。委員會應審查、討論及通過任何擬議的開發計劃，或對任何開發計劃的修訂。開發計劃列出使用上海君實產品及STP705進行的臨床前研究及臨床試驗活動，該等活動對於獲得聯合療法監管批准而言屬必要。委員會應監督開發計劃下的所有重大活動，討論並批准終止任何開發計劃，並為各方制定、促進及批准監管策略，以獲得聯合療法的監管批准。

業 務

若初始開發計劃的結果符合預定及規定的成功標準，則美國Sirnaomics擁有批准啟動初始開發計劃及啟動後續開發計劃的最終決策權。若不符合標準，則需雙方達成一致。若聯合開發委員會未能達成一致意見，爭議將提交雙方的首席執行官，若爭議不能通過善意協商解決，任何一方均可尋求通過仲裁解決爭議。

各方義務：美國Sirnaomics負責制定開發計劃並監督開發計劃下的活動，並接受聯合開發委員會的監督。美國Sirnaomics和上海君實各自有義務自費提供STP705或上海君實產品的臨床供應。美國Sirnaomics應盡商業上合理的努力開展和領導開發計劃下的臨床前及臨床試驗，並負責與監管機構的所有重要溝通。若上海君實進行聯合療法的臨床試驗更可取，則雙方將相互協調以獲得在該司法權區進行臨床試驗的監管批准。一方授予另一方在其控制的領土內的監管提交及監管批准中包含的所有數據的參考權，以用於獲得聯合療法臨床試驗的監管批准。在提前60天書面通知另一方的前提下，各方均擁有與任何其他第三方共同開發上海君實產品及STP705（如適用）的非獨家權利。

知識產權所有權：美國Sirnaomics與上海君實應共同擁有所有由任何一方單獨或共同在履行上海君實協議項下與聯合療法的使用方法相關或由臨床數據或結果組成的開發活動中創造、構想或簡化為實踐的知識產權（「聯合技術」）。美國Sirnaomics應擁有任何一方在履行上海君實協議項下的開發活動時單獨或共同創建、構思或簡化為實踐的並非聯合技術且僅與STP705相關的所有知識產權。上海君實應擁有任何一方在履行上海君實協議項下的開發活動時單獨或共同創造、構想或簡化為實踐的並非聯合技術且僅與上海君實產品相關的所有知識產權。

權利性質：根據上海君實協議，

- a) 上海君實根據上海君實擁有或控制的知識產權授予美國Sirnaomics非專屬、免版稅、可再許可的許可，該等許可對於使用上海君實產品進行上海君實協議項下的開發

活動而言屬必需，僅用於使用上海君實產品履行美國Sirnaomics將根據相關開發計劃進行的開發活動。

- b) 美國Sirnaomics根據美國Sirnaomics擁有或控制的知識產權授予上海君實非專屬、免版稅、可再許可的許可，該等許可對於使用STP705進行上海君實協議項下的開發活動而言屬必需，僅用於使用STP705履行上海君實將根據相關發展規劃進行的開發活動。

次許可：雙方均有權僅向其聯屬公司及根據上海君實協議開展開發活動的第三方進行次許可。

期限及終止：上海君實協議將維持有效，直至開發計劃項下的開發活動完成或無進行中的開發計劃且聯合開發委員會未能在上個開發計劃終止後60天內採用任何新的開發計劃時(以較早者為準)止。各方均享有因另一方未糾正重大責任違約及破產而終止的權利。

與沃森的許可安排

2021年4月，蘇州Sirnaomics、美國Sirnaomics(蘇州Sirnaomics及美國Sirnaomics合稱「Sirnaomics Party」)與沃森簽訂共同開發許可協議(「沃森協議」)，共同開發針對流感病毒的siRNA藥物(「目標藥物」)。沃森為一間專注於研發、製造及分發疫苗的生物製藥公司，為我們2020年的D系列融資的投資者。於雙方科學團隊的項目評審會議期間，雙方管理團隊就流感病毒項目合作達成共識，結合Sirnaomics Party的RNAi研發專業知識及沃森的生產與營銷能力，用於新型抗流感RNAi治療產品(STP702)。由於Sirnaomics Party在RNAi療法研發方面的專業知識以及沃森在中國大規模製藥產品生產及抗病毒疫苗／藥物的營銷能力，雙方同意將STP702用於治療普通流感病毒感染的大中華區許可授權予沃森，而沃森承諾支付預付款項加里程碑付款。Sirnaomics Party負責所有臨床前研發運營，而沃森將適時接管所有臨床相關責任。截至最後實際可行日期，STP702的合作工作正在進行中。Sirnaomics Party的科學團隊負責所有臨床前相關研究，並已啟動IND準備研究，大量的藥品及賦形劑正在生產中。已確

業 務

定GLP藥理學／毒性安全性研究的供應商並參與合同協商。截至最後實際可行日期，概無關於STP702臨床試驗的計劃或啟動與之相關的臨床試驗。

權利性質：根據沃森協議，Sirnaomics Party授予沃森對目標藥物在中國內地、香港、澳門及台灣（「領土」）的專有權，包括不限於臨床開發、註冊、製造及商業化。Sirnaomics Party保留對在目標藥物相關領域開發的相關技術的非專屬權利，並僅為研究目的將該等技術應用於領土。Sirnaomics Party保留目標藥物在領土以外的專有權。

若Sirnaomics Party選擇外包藥物製造，沃森有權優先匹配任何第三方向Sirnaomics提出的要約，以獲得目標藥物在領土之外的製造權。若Sirnaomics Party選擇外包產品銷售及營銷，沃森亦擁有優先權將任何第三方要約匹配給Sirnaomics Party，以獲得各目標藥物在領土以外的銷售及營銷權。

次許可：沃森可在提交IND後將其在領土內的目標藥物的權利再許可給第三方。次許可人不得進一步授出次許可。Sirnaomics Party應具有優先權匹配第三方獲得次許可權的要約。Sirnaomics Party可於提交IND後向第三方再許可其對目標藥物在領土以外的權利。沃森應有優先權匹配第三方獲得領土以外次許可權的要約，包括製造及營銷權。

雙方的義務：Sirnaomics Party負責在領土內開展所有符合臨床備案規定的臨床前研究及開發研究，費用將由沃森承擔。沃森將自費負責領土內目標藥物的所有臨床備案、臨床試驗及新藥申請。雙方可合作申請國際多中心臨床試驗，領土外的臨床費用由Sirnaomics Party承擔。沃森將允許Sirnaomics Party將目標藥物的所有臨床前研究數據用於國際多中心聯合臨床申請或領土以外的單獨臨床試驗申請，Sirnaomics Party將允許沃森將所有臨床研究數據用於在領土內提交BLA備案的目標藥物。Sirnaomics Party將在目標藥物的II期臨床試驗完成後，向沃森啟動該目標藥物的生產技術、製劑工藝和製造技術的技術轉讓。

雙方將在單獨的協議中同意Sirnaomics的義務及預算，以協助製造用於I期及II期臨床試驗的目標藥物。

業 務

項目管理委員會：Sirnaomics Party將與沃森成立項目管理委員會，負責項目開發計劃的制定、項目進度審查、項目管理、溝通與協調。

知識產權所有權：與目標藥物相關的臨床前結果及由此產生的任何知識產權均由雙方共同擁有，無論是雙方自主開發還是共同開發，除非Sirnaomics擁有所有獨立開發的臨床前結果及於簽署協議前提交的相關知識產權。項目轉讓予沃森後，沃森將擁有目標藥物商業化所產生的全部知識產權，包括但不限於產品技術及製劑工藝，並有權申請專利。

付款：沃森將向Sirnaomics Party支付：(i)一次性預付款人民幣5百萬元；(ii)達到某些開發及監管里程碑(包括提交、接納及／或批准監管及營銷申請以及完成臨床試驗)後的里程碑付款總計人民幣136.5百萬元；及(iii)中間單位數特許權使用費佔目標藥物總銷售額的百分比。特許權使用費將支付給蘇州Sirnaomics，並於目標藥物在領土內上市後十年內或於覆蓋該目標藥物的領土相關許可專利到期前(以較晚者為準)支付。根據沃森協議，Sirnaomics Party對沃森無付款責任。

期限及終止：協議在終止前一直有效。任何一方均可因另一方未糾正的重大違約、另一方破產或虛假陳述或違反任何一方的保證而終止沃森協議。若雙方共同努力後臨床前研究結果不理想或臨床試驗結果不符合預期，且雙方同意終止某項目或整個協議，則Sirnaomics同意將所有與相關項目或整個協議有關的未使用研發資金退還予沃森。

與馬里蘭大學的許可安排

2020年12月，美國Sirnaomics與馬里蘭大學(「該大學」)簽訂一項專利許可協議(「馬里蘭大學協議」)，向美國Sirnaomics授予與臨時專利申請相關的若干專利權，以改進其交付帶有聚合物的mRNA(「專利權」)。

權利性質：根據馬里蘭大學協議，該大學授予美國Sirnaomics獨家、全球、可再許可的許可，在期限內製造、使用、銷售、要約銷售及進口一項或多項專利權覆蓋的任何產品、服務或流程(「許可產品」)並行使專利權。

業 務

該大學保留為非商業目的行使專利權的免版稅權利，並向其他政府、學術及非營利組織授予此類權利許可用於非商業目的。

知識產權所有權：根據發明人身份擁有對專利權的改進。美國Sirnaomics有權選擇獲得該大學單獨擁有的任何改進或該大學在任何共同擁有的改進下的獨家許可權，惟受第三方所持該等改進的任何權利約束。美國Sirnaomics授予該大學非專屬、不可轉讓、不可撤銷、不可再許可及免版稅的許可，以實踐由美國Sirnaomics僅出於非商業目的而開發的改進。

次許可：美國Sirnaomics可向第三方授予次許可，惟須向該大學支付任何次許可收入的部分費用。

勤勉義務：美國Sirnaomics有義務實現商業化計劃中規定的某些勤勉里程碑，包括在生效日期後一年內完成動物疾病模型的臨床前安全性及有效性研究，兩年半內完成GMP生產及首個許可產品的動物試驗，三年半內為首個許可產品提交IND（或外國等效者），五年內對首個許可產品的I期臨床試驗中的首名患者給藥，七年內對首個許可產品的II期臨床試驗中的首名患者給藥，八年半內為首個許可產品提交NDA（或外國等效者），十年內首次商業銷售首個許可產品。

付款：美國Sirnaomics應向該大學支付：(i) 一次性預付款20,000美元；(ii) 在任何國家發佈首項專利後的里程碑付款30,000美元；(iii) 實現首個許可產品的某些開發、監管及商業里程碑後的里程碑付款合共不超過1.65百萬美元；及(iv) 較低單位數特許權使用費佔淨收入的百分比，前提是美國Sirnaomics有義務支付最低年度特許權使用費。美國Sirnaomics亦應就次許可收入向該大學支付特許權使用費。美國Sirnaomics於2021年2月已支付一次性預付款，惟尚未實現任何里程碑觸發進一步付款。我們預計我們RNAimmune候選產品的開發可能觸發向該大學進一步付款。

期限及終止：期限一直有效直至提前終止或到期。馬里蘭大學協議按照許可產品及國家分別逐個到期，直至(i) 在該國家涵蓋此許可產品的專利權的最後一個到期日到期，(ii) 任何營銷或監管獨佔權到期或(iii) 許可產品在該國家首次商業銷售後十年（以較遲者為準）為止。若於任何國家(a) 從未有任何專利權，(b) 從未有任何營銷或監管獨佔權或(c) 不曾有許可產品

的首次商業銷售，則馬里蘭大學協議於生效日期後15年到期。該大學可就美國Sirnaomics未糾正重大違約或美國Sirnaomics破產或資不抵債而終止馬里蘭大學協議。為方便起見，美國Sirnaomics可終止與一個或多個國家有關的馬里蘭大學協議。

與Mixson的許可安排

於2015年及2019年，美國Sirnaomics與A. James Mixson（「Mixson」）簽訂專利許可協議（「Mixson協議」），向美國Sirnaomics授予與美國Sirnaomics的PNP配方所用聚合物相關的部分專利權（「專利權」）許可。Mixson協議替代各方就相同標的事宜於2007年至2009年訂立的早期協議。Mixson博士為馬里蘭大學醫學院的教授，並作為獨立第三方任職於美國Sirnaomics的科學顧問委員會。美國Sirnaomics最初通過Mixson博士於學術藥物發現及開發領域的學術出版物及聲譽與之結識。美國Sirnaomics基於Mixson博士開發的組氨酸-賴氨酸遞送技術的潛力，決定授權Mixson博士開發的知識產權，以提供優於當時最先進技術的優勢。Mixson博士目前的顧問職責包括幫助我們加強了解與組氨酸賴氨酸共聚物用於siRNA及mRNA遞送至細胞有關的理論及實踐問題，並監督與馬里蘭大學合作的研究項目。據董事所知，於往績記錄期間，除上述業務關係外，Mixson博士過去或現時與本集團、我們的股東、董事、高級管理人員或彼等各自的任何聯繫人並無任何關係（包括但不限於業務、僱傭、家族、信託、融資或其他關係）。

權利性質：於2015年Mixson授予美國Sirnaomics獨家、全球性、可再許可的許可，以在許可領域實施專利權，包括製造、已經製造、使用、銷售、要約銷售、進口及以其他方式利用專利權涵蓋的任何產品（「許可產品」），許可領域為所有治療及非治療應用，用於治療、預防、防止或診斷眼部疾病、皮膚傷口癒合及疤痕、呼吸系統疾病、中樞神經系統疾病、腫瘤及癌症、器官纖維化、代謝疾病及器官移植，惟以下治療及非治療應用除外：(1)基因治療；(2)histidine-lysine (HK)聚合物單獨或與非核酸（如兩性黴素）組合用於抗微生物及抗感染用途；及(3)HK聚合物在腫瘤及癌症領域用於遞送非核酸的用途。於2019年，Mixson與美國Sirnaomics擴大許可領域，以包含上述第(1)及(3)條界定的領域。

於期限的首十年內，Mixson可授予第三方在其他領域的專利權項下的專屬許可，惟倘Mixson未與第三方達成協議，美國Sirnaomics將擁有優先權拒絕相關其他領域的許可機會。

根據專利權，Mixson保留非專屬、不可轉讓的權利，用於Mixson本身的學術及教育目的。於期限的首十年內，Mixson有權在許可領域行使專利權，該權利包括但不限於製造及銷售註明用於其他領域實驗室及商業目的的動物模型試劑盒的權利。

知識產權所有權：儘管Mixson擁有專利權，Mixson協議並未提及專利權改進的所有權，且並不阻止美國Sirnaomics開發改進。根據美國專利法，在無相反的合約條款時，改進的所有權歸發明人所有。因此，經與法律顧問就知識產權進行商討後，本公司認為，正如Mixson及美國Sirnaomics，美國Sirnaomics擁有美國Sirnaomics發明的任何知識產權所有權利，包括專利，無論該知識產權是否符合資格作為Mixson擁有的專利改進。

付款：美國Sirnaomics應向Mixson支付：(i)預付款125,000美元；(ii)實現各許可產品的某些開發、監管及商業里程碑後的里程碑付款總額400,000美元；(iii)低於銷售淨額百分之一的特許權使用費；及(iv)某些非法定且完全歸屬的普通股期權。美國Sirnaomics於2019年5月已支付一次性預付款，惟尚未實現任何里程碑觸發進一步付款。我們預期將在2021年下半年或2022年第一季度基於達致的產品開發里程碑向Mixson支付50,000美元。

期限及終止：Mixson協議的期限一直持續直至專利權的最後一個有效要求屆滿。任何一方均有權因另一方未糾正的重大違約行為而終止Mixson協議。美國Sirnaomics有權為方便起見終止Mixson協議。

與廣州香雪的合作協議

於2010年10月，蘇州Sirnaomics及美國Sirnaomics與廣州香雪就聯合開發用於治療增生性癍痕(HTS)的小分子干擾核糖核酸藥物(STP705)，並在大中華地區(包括中國內地、香港、澳門及台灣)擁有市場權訂立合作協議。根據合作協議，廣州香雪承諾向該項目投資人民幣15.0百萬元，而蘇州Sirnaomics同意提供價值合計人民幣7.0百萬元的相關知識產權及研發團隊支持。因此，廣州香雪及蘇州Sirnaomics分別於該合作中擁有68.18%及31.82%的權益。

於2013年11月，在對合作投資人民幣12.0百萬元後，廣州香雪決定以墊款人民幣4.8百萬元(相當於約0.7百萬美元)的形式，按訂約方各自於合作中的權益比例增補資金。因此，蘇

業 務

州Sirnaomics及美國Sirnaomics與廣州香雪簽訂補充協議，利用該等墊款為該項目提供資金。於2014年10月，廣州香雪與蘇州Sirnaomics共同向國家食品藥品監督管理總局（國家食藥監總局）遞交使用STP705治療HTS的IND申請。2017年4月，廣州香雪與蘇州Sirnaomics獲國家食藥監總局批准於中國開展使用STP705治療HTS的I期臨床試驗。

與此同時，美國Sirnaomics於2016年10月獨自向美國FDA遞交一項使用STP705治療HTS的臨床試驗的IND申請，並於2016年11月接獲一項IIa期臨床試驗的IND批准。此後，美國Sirnaomics推進該項IIa期臨床試驗，並將其擴展至治療皮膚癌。由於較早接獲美國FDA對STP705治療HTS的IND批准，並允許STP705直接進入IIa期臨床試驗，我們決定允許經國家食藥監總局批准的I期臨床試驗的IND於2020年4月失效。

為戰略性地尋求全權控制STP705在中國的項目權，並全面結束蘇州Sirnaomics與廣州香雪之間的合作，於2020年10月，我們與廣州香雪訂立終止協議，廣州香雪同意交出有關治療HTS的STP705在中國內地、香港、澳門及台灣的所有相關項目權利。根據終止協議，我們同意向廣州香雪支付總額為人民幣57.8百萬元（相當於約8.5百萬美元），因此，我們現在擁有協議項下治療HTS的STP705在中國內地、香港、澳門及台灣的全部權益。人民幣57.8百萬元涵蓋我們結算補充協議項下廣州香雪於2013年作出的墊款人民幣4.8百萬元。訂約方各自的開發責任於與廣州香雪的合作協議及補充協議終止後不再存續。

於人民幣57.8百萬元的代價中，蘇州Sirnaomics同意(1)向廣州香雪支付現金人民幣12.0百萬元；及(2)於2020年發行人民幣45.8百萬元的可轉換貸款，隨後轉換為D系列優先股。

我們認為，蘇州Sirnaomics與廣州香雪先前的合作為Sirnaomics的早期成長提供了強有力的支撐。終止此次合作系一項戰略舉措，使Sirnaomics能夠完全控制STP705的研發計劃及相關權利。我們相信，前述終止對我們的業務運營、財務業績、知識產權狀況或未來發展並無重大不利影響。此外，根據我們與廣州香雪的溝通，彼等一致認為終止合作是實現雙方利益最大化的最佳方式，並竭力與我們合作完成關聯交易。

知識產權

知識產權包括專利及商業秘密，對我們的業務及生物技術整體而言至關重要。我們的成功部分有賴於我們為我們的候選藥物、發現、產品開發技術、發明、改進及專有技術獲得及維護專有知識產權保護的能力，無論是內部開發或從第三方獲得或許可者。我們的成功亦部分有賴於我們捍衛及執行我們專利(包括我們擁有或可能自我們的專利申請中發佈的任何專利)、保護我們的商業秘密及其他機密或專有信息的機密性以及在不侵權、盜用或以其他方式侵犯其他方知識產權情況下經營的能力。

我們依賴中國及美國的專利及其他知識產權保護法，包括商業秘密及公平貿易慣例以及保密程序及合約條款，保護我們在候選藥物及技術方面的知識產權。儘管我們已採取預防措施，第三方仍可能侵犯我們的知識產權。第三方未經授權使用我們的知識產權以及我們為保護我們的知識產權免遭此類未經授權使用而可能產生的費用可能會對我們的業務及經營業績產生不利影響。請參閱「風險因素 — 與我們的知識產權有關的風險 — 我們亦可能提起訴訟以保護或執行我們的專利及其他知識產權，訴訟可能耗費、耗時且敗訴」。

生物技術中的專利及其他知識產權領域是一個不斷發展的領域，具有許多風險及不確定性。我們無法確定我們的任何待批專利申請或我們未來提交的任何專利申請是否會被授予專利，亦不能確定我們的任何現有專利或我們日後可能獲授予的任何專利在保護我們的任何平台、候選產品、發現程序及流程方面將具有商業價值。此外，個別專利的期限取決於獲得專利所在國家的專利法律期限及根據專利申請的提交日期或專利授權日期的不同延期。在我們提交申請的大多數國家，發明專利期限為自最早非臨時申請日起計20年。因此，專利的有效期及其提供的保護是有限的，一旦我們已發佈專利的專利有效期屆滿，我們可能面臨競爭，包括來自其他競爭技術的競爭。在中國，發明專利的有效期為自申請日起計20年，實用新型專利的有效期為自申請日起計十年，而工業外觀設計專利的有效期為自其申請日起計15年。中國專利法修正案對在中國上市的新藥的專利引入了專利延期，這可能使專利權人能夠提交專利期限延長申請。儘管延長期限最長為五年，但任何延長的確切期限尚不確定。有關與我們知識產權相關的風險的更多資料，請參閱「風險因素 — 與我們的知識產權有關的風險」。

根據對我們的核心產品(STP705)的自由實施(FTO)分析，我們並無知悉任何獲批專利可能影響我們在中國或美國進行核心產品的研發或商業化的權利。FTO分析是一種基於檢索專利數據庫的專利調查，通常用於確定任何現有專利是否涵蓋一家公司的產品，以及該產品是否會侵犯任何現有專利。然而，我們無法保證所識別的所有相關第三方專利或有利益衝突的專利日後不會獲批。有關更多資料，請參閱「風險因素 — 與我們的知識產權有關的風險」。

自本公司早期建立起，我們根據馬里蘭大學醫學院教授A. James Mixson博士（現亦作為獨立第三方任職於我們的科學顧問委員會）的專利權，授予了一項全球獨家專利許可，協議期間授出的三項專利均在美國授出，而其中兩項現已屆滿。該等專利的標的事宜作為我們PNP遞送平台進一步開發的起點。兩項已屆滿的專利廣闊涵蓋：(i)包含有高比例組氨酸殘餘的支鏈運輸聚合物；(ii)包含有聚合物及一種藥劑如核酸的藥物組成物；及(iii)通過注射藥物組成物的體內療法。屆滿的專利亦涵蓋用於我們臨床開發中的產品的特定聚合物。這些屆滿的專利對通常使用特定聚合物進行核酸遞送有一些要求。將於2026年屆滿的第三項專利的權利要求書列出利用包含siRNA和特定HKP分子的組成物轉染細胞的方法（即遞送核酸至細胞中或利用核酸傳染細胞）。專利屆滿後不可延長。儘管我們可能在今後的產品中選擇使用HKP分子，但我們目前在開發的產品不包含權利要求書裡面列出的特定HKP分子。為加強對我們PNP技術平台的保護，我們提交了多項專利申請，使用靶向配體、化學藥物、其他氨基酸和改進的製劑方法對多肽聚合物進行改良。我們亦提交了許多專利申請並已獲批該等專利，專門用於特定治療領域的siRNA療法，如抗癌、抗纖維化、抗病毒等。儘管已屆滿專利現涵蓋形成PNP遞送平台基準的成分，鑒於該等專利如今已在公域且我們已提交我們自己的專利申請以保護基於並促進屆滿專利覆蓋的原有技術的新發展及進展情況，但這些屆滿的專利因此對我們現通過研發而改善的PNP遞送平台而言並不重要。我們的專利申請概無與我們的任何合作及許可安排（包括與Mixson博士的許可安排）發生衝突或將發生衝突。

我們用於 STP705、STP707 及我們其他候選產品的 PNP遞送平台是一個建立在 Mixson 博士所授權技術之上的增強型遞送平台。我們的研發工作建立在授權技術的基礎上，以將其開發成為有效藥物遞送平台。本質上，對授權技術的主要改進是對有用技術作為一項實驗

室工具並將其發展為可與siRNA結合的醫藥遞送平台，使其能夠給人類安全給藥以達到醫藥產品的治療效果。我們已建立高純度製造工藝並開發醫藥級配方技術，其包括通過利用微流控技術。我們已開發用於局部給藥(包括局部、皮內及瘤內給藥)以及全身給藥(包括靜脈內、皮下及氣道給藥)的具體配方。我們將研發上付出的努力投入於開發改良版的包含了現已屆滿的專利內容中聚合物的藥物組合物，以及製作該等組合物的改良方法。更具體而言，我們所付出的努力已經實現(其中包括)開發將siRNA製成具有目標徑分佈及zeta潛力的納米顆粒方法，其影響了組合物的藥物屬性。該等方法包括：(i)優化配製納米顆粒所使用的HKP：siRNA比率；(ii)確定製備組合物所需的額外賦形劑；及(iii)如何調配各類組合物的成分以生產藥物層面上有效的、具備目標粒子大小、徑分佈及zeta潛力的PNP組合物。此外，我們已開發可避免納米顆粒聚合的PNP組合物製備方法，避免因納米顆粒聚合而導致的嚴重毒性。該等開發涵蓋PNP遞送平台本身(無關任何特定產品或產品家族)，並由三項我們已於2021年遞交的待批專利申請所涵括，且由我們獨家擁有。我們相信，每項該等改進均較Mixon專利內容中的技術有重大進步。

除我們的專利及專利申請外，我們亦依賴機密及專有技術以及商業秘密保護製造及醫藥配方技術的專有權，我們亦就我們認為具有戰略價值的專利保護方面提交進一步專利申請。我們遞交的申請包括與我們PNP遞送平台相關的改良製造方法及改良醫藥配方的申請。涵蓋我們PNP遞送平台若干藥物組合物的授權專利已於2021年到期(且第三項授權專利將於2026年到期)，因此已經進入公域。任何公眾(包括我們)無須Mixon博士的同意便可使用該等專利的發明。根據灼識諮詢報告，截至最後實際可行日期，並無其他生物製藥公司使用先前受兩項已屆滿專利保護的技術從事RNA療法的研發。由於我們享有兩項現已到期專利的獨家許可，未經我們授權，任何第三方不得根據該等專利開展任何活動。截至最後實際可行日期，我們未授權任何第三方根據該等專利開展任何活動。我們不再依靠屆滿的專利

對PNP遞送平台進行進一步的研發，而是依靠我們就PNP遞送平台的新進展及發展情況而提交的待批專利申請。我們預期該等專利的到期不會對本集團的業務運營、財務業績及未來前景產生重大不利影響，因為我們繼續有權製造及使用現已到期的專利所涵蓋的技術（並將於2026年第三項授權專利到期後繼續）且我們的業務及產品，包括我們的核心產品依賴於自有專利及專利申請以及其他知識產權保護法，包括商業秘密及公平貿易慣例。我們認為針對各候選產品的專利保護及PNP遞送平台的專利保護、商業秘密及專有技術相結合將提供足夠保護，以防止競爭對手將來開發及商業化我們候選產品的副本。

我們擁有全面專利組合保護我們的候選藥物及技術。截至最後實際可行日期，我們擁有(i)九項在中國發佈的專利；(ii)九項在美國發佈的專利；(iii)兩項在歐洲發佈的專利（分別於11個及八個國家生效）；及(iv)119項待批專利申請，包括19項中國專利申請，43項美國專利申請（包括32項美國臨時專利申請），八項專利合作條約下的專利申請、在歐洲的六項專利申請及43項其他司法權區的專利申請。我們的專利及專利申請涵蓋向細胞遞送RNAi觸發器及mRNA的方法、我們的RNAi及mRNA遞送平台中使用的物質及設備的組成、siRNA或RNAi觸發器的組成、製造工藝、使用及適應症。預期我們擁有的已發佈專利及我們待批專利申請中發佈的任何專利將於2024年至2042年期間的不同日期屆滿，不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用。我們專利組合中若干部分的更多詳情如下。

PNP遞送平台

我們獲得James Mixson博士獨家許可的一項已發佈專利及擁有覆蓋我們PNP遞送平台的三項待批申請專利。截至最後實際可行日期，我們的授權專利組合包括一項在美國發佈針對成分及使用方法的專利，我們擁有三項針對製造藥物成分方法的待批美國臨時專利申請。更具體而言，該等專利及專利申請乃涉及包含組氨酸-賴氨酸聚合物的藥劑遞送組合物，配製及遞送組合物的方法；使用組氨酸-賴氨酸聚合物載體將siRNA遞送至細胞的方法。預期已發佈專利將於2026年屆滿，而可能由當前待批專利申請發佈的任何專利將於2042年屆滿。

GalAhead™遞送平台

就我們的GalAhead™遞送平台(包括GalNAc配體)而言，截至最後實際可行日期，我們擁有26項專利申請，包括兩項在中國的待批專利申請、兩項在美國的待批專利申請及22項在其他司法權區的待批專利申請，乃針對成分、使用方法及配製成分流程。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預期可能由當前待批專利申請發佈的任何專利將於2039年屆滿。

PDoV-GalNAc RNAi遞送平台

就我們的PDoV-GalNAc RNAi遞送平台(包括GalNAc配體)而言，截至最後實際可行日期，我們擁有兩項待批專利申請，包括一項美國待批專利申請及一項專利合作條約下的專利申請，乃針對成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預期可能由當前待批專利申請發佈的任何專利將於2040年屆滿。

STP705/707

就我們的STP705/707候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有兩項於美國發佈的專利及20項待批專利申請，包括三項中國專利申請、七項美國專利申請(包括五項美國臨時專利申請)、一項歐洲專利申請以及九項其他司法權區專利申請。我們涵蓋STP705/707的專利及專利申請乃針對藥品成分及其使用方法。更具體而言，我們的專利及專利申請乃針對包含原料藥(兩個同族專利*)的RNA序列、含有該等RNA序列(七個同族專利)的藥物製劑、使用方法靶向TGFβ1及COX2基因組合的RNA序列組合(用於治療HTS、癩痕疙瘩無疤癒合(兩個同族專利)等傷口癒合)及癌症治療(例如isSCC等皮膚癌)(兩個同族專利)。上述所有內容均涵蓋我們認為與PNP遞送平台獨立的STP705及STP707的關鍵特性。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預期已發佈專利及任何可能由待批專利申請發佈的專利將於2029年至2042年期間屆滿。

STP355

就我們的STP355候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有一項中國專利申請及一項美國臨時專利申請。我們涵蓋STP355的專利申請乃針對藥物成分、藥物產品成分及使

* 多項專利及專利申請包括重疊一個種類以上的標的事宜。

用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計任何可能由待批專利申請發佈的專利將於2041年至2042年間屆滿。

STP369

就我們的STP369候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有一項待批的美國臨時專利申請。我們包括STP369的專利申請乃針對藥物成分、藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計任何可能由待批專利申請發佈的專利將於2042年屆滿。

STP779

就我們的STP779候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有一項待批的美國臨時專利申請。我們包括STP779的專利申請乃針對藥物成分、藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金和其他政府費用的情況下，預計可能由待批專利申請發佈的任何專利將於2042年屆滿。

STP302

就我們的STP302候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有一項在歐洲已發佈的專利(於八個國家生效)及兩項待批專利申請，包括一項中國待批專利申請及一項美國待批專利申請。我們包括STP302的已發佈專利及待批專利申請乃針對藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計已發佈專利及任何可能由待批專利申請發佈的專利將介於2035年至2036年屆滿。

STP902

就我們的STP902候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有一項已發佈的美國專利。我們包括STP902的專利乃針對藥物成分及藥物產品成分。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金和其他政府費用的情況下，預計該專利將於2030年屆滿。

STP702

就我們的STP702候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們在美國擁有一項已發佈專利及一項中國待批專利申請。我們包括STP702的專利乃針對藥物產品成分及其使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延期並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預期已發佈專利及待批專利申請將於2033年至2041年期間屆滿。

STP908

就我們的STP908候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有三項待批專利申請，包括兩項美國待批專利申請(包括一項美國臨時專利申請)及一項專利合作條約下的專利申請。我們包括STP908的專利申請乃針對藥物成分、藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計任何可能由當前待批專利申請發佈的專利將於2041年屆滿。

RIM730

就我們的RIM730候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有三項待批美國專利申請(包括兩項美國臨時專利申請)及一項專利合作條約下的專利申請。我們包括RIM730的專利申請乃針對藥物成分、藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計任何可能由待批專利申請發佈的專利將於2041年屆滿。

STP909

就我們的STP909候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有一項已發佈美國專利及一項在中國的待批專利申請。我們包括STP909的已發佈及待批專利申請乃針對藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計已發佈專利及任何可能由待批專利申請發佈的專利將於2031年至2041年屆滿。

STP122G

就我們的STP122G候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有兩項待批的美國臨時專利申請。我們包括STP122G的專利申請乃針對藥物成分、藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延期並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計任何可能由待批專利申請發佈的專利將於2042年屆滿。

STP133G

就我們的STP133G候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有三項待批的美國臨時專利申請。我們包括STP133G的專利申請乃針對藥物成分、藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延期並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計任何可能由待批專利申請發佈的專利將於2042年屆滿。

STP135G

就我們的STP135G候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有兩項待批專利申請，包括一項中國待批專利申請及一項美國臨時專利申請。我們包括STP135G的專利申請乃針對藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計可能由待批專利申請頒發的任何專利將於2041年至2042年期間屆滿。

STP144G

就我們的STP144G候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有一項待批的美國臨時專利申請。我們包括STP144G的專利申請乃針對藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計可能由待批專利申請發佈的任何專利將於2042年屆滿。

STP155G

就我們的STP155G候選產品而言，截至最後實際可行日期，我們擁有兩項待批專利申請，包括一項中國待批專利申請及一項美國臨時專利申請。我們包括STP155G的專利申請乃針對藥物產品成分及使用方法。在不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用的情況下，預計可能由待批專利申請發佈的任何專利將於2041年至2042年期間屆滿。

業 務

下表概述我們擁有或許可我們的臨床階段候選產品及若干臨床前候選產品的重大獲授專利及提交的專利申請詳情(除非另有說明，所有專利及專利申請均為發明專利或申請)：

學科領域	名稱	國家	狀態	屆滿日期 ¹	申請人
PNP遞送平台	高度支化的HK肽作為siRNA的有效載體	美國	已發佈	2026年	A. James Mixson
PNP遞送平台	組氨酸-賴氨酸共聚物納米顆粒組合物的改進製備方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
PNP遞送平台	納米顆粒粒徑減小、多分散性指數提高的納米顆粒藥物組合物	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
PNP遞送平台	改進的組氨酸-賴氨酸共聚物納米顆粒配方	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
GalAhead遞送平台	由多種寡核苷酸組成、通過與靶標的互補相互作用調節基因表達的多靶向核酸構建體	中國、美國、澳大利亞、巴西、加拿大、歐洲專利局、以色列、印度、日本、韓國、新西蘭、俄羅斯、南非	待批	2039年	美國Sirnaomics
GalAhead遞送平台	微型髮夾RNAi觸發器(mxRNA)及其使用方法	中國、美國、澳大利亞、巴西、加拿大、歐洲專利局、以色列、印度、日本、韓國、新西蘭、俄羅斯	待批	2039年	美國Sirnaomics
PDoV-GalNAc遞送平台	用於靶向核酸遞送的肽對接載體	美國、專利合作條約	待批	2040年	美國Sirnaomics
STP705	用於皮膚無疤痕癒合的多靶向RNAi療法	美國	已發佈	2029年	美國Sirnaomics

業 務

學科領域	名稱	國家	狀態	屆滿日期 ¹	申請人
STP705、 STP707	TGF β 及COX-2抑制劑的組合及其治療應用方法	美國	已發佈	2031年	美國Sirnaomics
STP705、 STP707	用於人成纖維細胞和肌成纖維細胞凋亡激活的藥物組合物及使用方法	美國、中國	待批	2037年	美國Sirnaomics 及上海交通大學醫學院附屬第九人民醫院
STP707	使用與免疫檢查點抑制劑聯合提供的siRNA靜默TGFβ1及Cox2以治療癌症	美國、中國、歐洲專利局、南非	待批	2039年	美國Sirnaomics
STP705	用RNAi療法治療皮膚癌的物質組成及方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP705、 STP707	一種用於治療皮膚癌的siRNA藥物組合物及製劑	中國	待批	2041年	美國Sirnaomics； 蘇州Sirnaomics； 廣州Sirnaomics
STP705	siRNA-Copolymer組合物及用於治療肝癌的方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP707	使用針對TGFβ1及Cox2的siRNA的2019-nCoV預防及治療方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP705	使用RNAi療法誘導脂肪組織重塑的方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP705	使用RNAi療法誘導脂肪組織重塑的方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics

業 務

學科領域	名稱	國家	狀態	屆滿日期 ¹	申請人
STP355	於聯合療法中的組合物及使用針對VEGFR2及TGF-beta1的siRNA治療癌症	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP355	包含治療多種腫瘤的藥物組合物小干擾核糖核酸	中國	待批	2041年	蘇州Sirnaomics
STP369	通過使用多肽納米顆粒遞送針對BCLxL及MCL1的siRNA治療癌症的方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP779	針對SULF2或GPC3的siRNA與siRNA組合物，用於治療癌症	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP302	一種藥物組合物及其治療應用	中國	待批	2035年	蘇州Sirnaomics
STP302	藥物組合物及其應用	美國 比利時、丹麥、德國、法國、瑞士、西班牙、意大利、英國	待批 已發佈	2036年	美國Sirnaomics
STP902	使用siRNA分子和siRNA雞尾酒治療乳腺癌的組合物及方法	美國	已發佈	2030年	美國Sirnaomics
STP702	用於流感的「抗性」siRNA療法的組合物及方法	美國	已發佈	2033年	美國Sirnaomics

業 務

學科領域	名稱	國家	狀態	屆滿日期 ¹	申請人
STP702	siRNA藥物、醫藥成分、siRNA小分子藥物輓合物及其應用	中國	待批	2041年	蘇州Sirnaomics；廣州Sirnaomics
STP908	用於治療由2019年新型冠狀病毒(2019-nCoV)引起的嚴重急性呼吸道感染的RNAi預防劑及治療劑的組成及方法	美國、專利合作條約	待批	2041年	美國Sirnaomics
STP908	使用針對ORF1AB及N蛋白的siRNA的2019-nCoV預防及治療方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
RIM730	抗新型冠狀病毒感染的mRNA疫苗的組成及方法	美國、專利合作條約	待批	2041年	RNAimmune
RIM730	抗新型冠狀病毒感染的mRNA疫苗的組成及方法	美國 ²	待批	2041年	RNAimmune
RIM730	抗新型冠狀病毒感染的mRNA疫苗的組成及方法	美國 ²	待批	2042年	RNAimmune
STP909	用於治療HPV及其他感染的siRNA組合物及方法	美國	已發佈	2031年	美國Sirnaomics
STP909	一種用於治療及預防HPV感染的核酸多肽納米藥物	中國	待批	2041年	美國Sirnaomics；蘇州Sirnaomics；廣州Sirnaomics

業 務

學科領域	名稱	國家	狀態	屆滿日期 ¹	申請人
STP122G	產品及組合物	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP122G	產品及組合物	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP133G	產品及組合物	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP133G	產品及組合物	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP133G	產品及組合物	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP144G	產品及組合物	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP135G	用於抑制PCSK9表達的組合物及方法	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP135G	用於抑制PCSK9 表達的組合物和方法	中國	待批	2041年	美國Sirnaomics； 蘇州Sirnaomics
STP155G	乙型肝炎靶向核酸治療	美國 ²	待批	2042年	美國Sirnaomics
STP155G	一種靶向HBV的藥物組合物及製劑	中國	待批	2041年	美國Sirnaomics； 廣州Sirnaomics

1 專利屆滿日期乃按當前審批情況估計，不考慮任何可能的專利期限調整或延長，並假設支付所有適當的維護、續展、年金及其他政府費用。

2 臨時專利申請。

截至最後實際可行日期，我們的董事確認，我們概無牽涉任何與受威脅或未決的第三方知識產權有關的任何訴訟，亦無收到任何關於侵犯任何第三方知識產權的索償通知。

採購

我們自合資格供應商採購我們業務營運所需的原材料以及技術服務、設備及基礎設施建設服務。我們為製造及臨床試驗採購的主要原材料包括寡核苷酸和多肽。截至最後實際可行日期，我們的臨床試驗候選產品由第三方CMO提供。

此外，我們自信譽良好的製造商及供應商處採購設備以開發及製造我們的候選產品。

我們亦採購技術服務，例如CRO服務以及支持我們的臨床試驗及臨床前研究的諮詢服務。請參閱「—研發—第三方參與研發」。

我們聘請經驗豐富且合資格的第三方（如CRO、CDMO及顧問）支持我們的研究及臨床試驗。我們密切監督該等第三方服務提供商，確保其遵守我們的質量控制程序及適用法律，以及我們的試驗及研究產生的數據的完整性。請參閱「—供應商」。

生產及質量控制

化學、生產及控制

自成立以來，我們已建立一個內部CMC團隊，目前由我們的首席開發官龍志峰博士領導。我們的CMC能力包括以下功能：(i)遞送平台研發及優化；(ii)製劑開發；(iii)分析科學：我們的分析科學團隊採用科學驅動、適用階段及商業導向的方法，在每個候選產品的整個開發生命週期開發及應用經典及最先進的分析技術及工具，包括但不限於原料藥及藥品分析方法的開發及驗證、工藝及分析方法的技術轉讓、規格的建立、每批藥品的測試及放行；及(iv)質量控制及保證：質量控制及保證團隊擁有完善的成文及全面的質量體系，負責按照預先界定的標準測試及驗證產品質量，確保在生產／加工原料藥及藥品各階段製造的所有批次的質量。

我們現時與合資格CMO合作，為臨床前及臨床供應生產候選產品。我們已在美國建立符合GMP的製造流程，擁有獲得美國FDA認可的CMO，且該等CMO每年將為我們的製造流程貢獻總共至少2百萬瓶的年產能。我們已採取程序確保我們的CMO的生產資質、設施及流程符合相關監管要求及我們的內部指南。我們通過審查多項因素選擇我們的CMO，包括其資質、相關專業知識、產能及產品質量。截至最後實際可行日期，我們在聘用我們的CMO方面並無遇到任何困難。由於我們與合作的CMO保持良好關係，且相關CMO有足夠的替代來源，因此我們預計日後在聘請合資格CMO方面不會遇到任何困難。為監察及評估我們CMO執行的服務，我們已設置一系列關於流程控制及放行測試的預定義規範，並審查製造相關文件，包括批次記錄及質量控制測試結果，確保符合規範。

我們的生產設施

我們最近完成廣州試生產設施的建設，預計年產能為50,000瓶注射用凍乾劑，我們預計該等凍乾劑足以支持我們目前計劃中的所有臨床試驗。我們於往績記錄期間尚未開始生產，但預計於2022年第一季度開始GMP生產。

我們的廣州工廠將能夠按照GMP規範生產我們的管線產品，包括配方、灌裝及成品、檢測及放行，並將足以支持我們在中國臨床試驗，且日後有可能為我們在全球進行的臨床試驗提供商品。我們目前正計劃在中國建立一個商業規模的生產工廠，為未來的商業化需求提供產品。截至最後實際可行日期，我們在廣州的生產團隊由18名僱員及顧問組成，包括用以支援GMP製造的質量控制及質量保證職能。我們的生產設施配備來自世界各地行業領先、信譽良好的製造商及供應商的系統及設備。

我們預計於2022年上半年之前擁有自主生產我們候選藥物的能力。我們預計在可預見的未來，我們在廣州的生產設施將有足夠的能力滿足我們的臨床生產需求。

為確保我們的產品供應並滿足潛在增長的業務需求，我們未來亦或會採用混合生產模式，主要利用我們的內部生產能力，同時採用CMO生產我們的候選藥物。我們預期我們新設施的產能及我們與合資格CMO的合作可為我們的臨床試驗提供充足的供應並滿足我們候選藥物的商業銷售需求。

商業化及業務發展

商業化

我們認為，我們商業經營規模及成效將對我們業務至關重要。我們打算利用直銷團隊及戰略合作夥伴關係商業化我們的候選藥物(如獲批)，實現地域及渠道覆蓋。

我們將於中國及美國進行營銷活動。我們預期在臨床試驗、研發合作及學術會議方面與KOL、醫院及知名醫生建立關係，從而促進我們產品的學術投入及教育。我們亦計劃與在銷售及營銷網絡中具有優勢的生物製藥公司建立戰略合作夥伴關係。我們計劃招聘具備豐富行業知識及生物醫藥營銷技能的專業人士以建立銷售及營銷團隊，從事我們管線產品的

業 務

學術推廣、營銷、商業化及渠道管理。儘管我們的候選產品代表一類相對較新的療法，即RNAi療法，但我們的銷售及營銷團隊將由醫學主任及醫學科學聯絡官組成，彼等將負責醫學教育、醫學會議管理及研究者發起的 research 支持，這有助於宣傳我們的候選產品作為RNAi療法。團隊成員亦應負責探索合作模式並促進與戰略合作夥伴的合作，以及將我們的產品向醫院及醫生進行學術推廣，這有助於擴大我們的分銷渠道以將我們的產品商業化。隨著管線產品的臨床開發，我們將根據管線產品的臨床開發進度安排銷售及營銷團隊的招聘、培訓及評估，旨在確保我們獲得相關審批時及時商業化管線產品。

我們亦評估合夥關係的選擇，最大限度激活我們產品的市場潛力。我們擬通過設立全面的甄選標準物色合夥人，主要包括具備豐富的生物製藥行業背景、擁有卓越商業化合夥往績且認可我們管線產品的願景及承諾的商業化團隊。我們旨在憑藉我們當前及日後的業務合夥人的知識經驗及業務網絡，擴大市場覆蓋面。

業務發展

我們的戰略及業務發展團隊探索與其他行業參與者的全球及本地合作機會。該等機會可能包括共同開發、內許可及外許可安排。我們擁有與全球生物製藥及生物技術公司的良好合作往績，彰顯我們的行業認可並為長期合作奠定基礎。請參閱「— 合作及許可安排」。

供應商

我們的供應商主要為信譽良好的CRO、CMO、CDMO及研究及醫療機構，我們在中國及海外與其合作進行臨床前及臨床試驗，我們從自該等供應商採購原材料及設備以支持我們的藥品生產。我們在選擇供應商時會考慮多項因素，包括其資質、行業聲譽、成本競爭力以及對相關法律法規的遵守情況。於2019年、2020年及截至2021年9月30日止九個月，我們自五大供應商的採購總額分別佔我們採購總額的35.3%、42.7%及38.5%，而每個期間自我們最大供應商的採購額分別佔我們採購總額的11.2%、16.7%及12.0%。

業 務

下表載列於往績記錄期間各期我們五大供應商的若干資料：

供應商	供應商類型	採購額 (千美元)	佔總採購額 的百分比
截至2019年12月31日止年度			
供應商A	CRO	704	11.2%
供應商B	CDMO	523	8.4%
供應商C	CDMO	385	6.2%
供應商D	實驗室設備及 消耗品供應商	318	5.1%
供應商E	CMO	276	4.4%
總計		2,206	35.3%
截至2020年12月31日止年度			
供應商F	CDMO	1,907	16.7%
供應商C	CDMO	1,160	10.2%
供應商B	CDMO	621	5.4%
供應商G	CRO	618	5.4%
供應商H	生產設備供應商	571	5.0%
總計		4,877	42.7%
截至2021年9月30日止九個月			
供應商I	CDMO	2,028	12.0%
供應商F	CDMO	1,539	9.1%
供應商G	CRO	1,199	7.1%
供應商A	CRO	901	5.3%
供應商J	CRO	846	5.0%
總計		6,513	38.5%

我們於往績記錄期間的所有五大供應商均為獨立第三方。董事、彼等各自的聯繫人或據董事所知擁有我們已發行股本5%以上的任何股東，概無於往績記錄期間於我們任何五大供應商擁有任何權益。

此外，我們相信該等供應品存在充足的替代來源，且我們已為該等供應品制定替代採購策略。我們將根據供應連續性風險評估與替代來源建立必要的關係。除與若干CRO、CDMO及CMO達成協議外，我們以訂購單為基準訂購供應品及服務，而不訂立長期專用產能或最低供應量安排。

客戶

於往績記錄期間及截至最後實際可行日期，我們並無自產品銷售中產生任何收入，且預計在我們的一種或多種候選藥物商業化之前不會自產品銷售中產生任何收入。

競爭

生物製藥行業的特點是市場增長快、競爭激烈、高度重視專利藥。雖然我們相信我們強大的研發能力使我們能夠在行業中建立有利地位，但我們面臨來自國際及中國生物製藥公司、各種規模的專業製藥及生物技術公司以及學術機構及研究機構的競爭。我們成功開發及商業化的任何候選藥物均將與現有藥物或未來可能上市的任何新藥物競爭。請參閱「行業概覽」。

土地及物業

我們的總部辦公室位於401 Professional Drive, Gaithersburg, Maryland, U.S.。我們在中國及美國租賃物業。截至最後實際可行日期，我們持有或租賃的物業的賬面值概無佔我們合併總資產的15%或以上。根據公司條例(豁免公司及招股章程遵從條文)公告第6(2)條，本招股章程獲豁免遵守公司(清盤及雜項條文)條例第342(1)(b)條有關將土地或建築物的所有權益納入公司(清盤及雜項條文)條例附表三第34(2)段所述估值報告的規定。

自有物業

截至最後實際可行日期，我們在中國及美國並無擁有任何物業。

租賃物業

截至最後實際可行日期，我們在中國租賃12項物業，總建築面積約為5,923.36平方米，主要用於辦公及研發。其中，我們已就總建築面積約5,923.36平方米(佔我們租賃物業總建築面積的100%)的12項租賃物業自相關業主取得有效產權證。此外，截至最後實際可行日期，我們於美國租賃四項物業，總佔地面積約69,884可出租平方英尺，主要作辦公室及實驗室設施用途。

業 務

截至最後實際可行日期，我們尚未向相關監管機構完成部分租賃協議的租賃登記。根據中國法律，租賃協議未登記不影響租賃協議的有效性，但當地相關房屋管理部門可要求我們在規定時間內完成登記，對於延遲登記的每項租約，我們可能會被處以人民幣1,000元至人民幣10,000元的罰款。截至最後實際可行日期，我們並未因未登記租賃協議而遭受任何處罰。於往績記錄期間，我們並無因租賃物業而發生任何爭議。

內部控制及風險管理

我們致力於建立及維護風險管理及內部控制體系，包括我們認為適合業務營運的政策、程序及風險管理方法，我們竭力不斷改進該等體系。我們已在財務報告、信息系統、質量控制及人力資源管理等業務經營的各方面採用並實施全面的內部控制及風險管理政策。

財務報告風險管理

我們已制定一套與財務報告風險管理相關的會計政策，例如財務報告管理政策及預算管理政策。我們已制定各項流程實施會計政策，我們的財務部根據該等流程審查我們的管理賬目。

信息系統風險管理

充分維護、存儲及保護用戶數據及其他相關信息對我們的成功至關重要。我們已實施相關的內部程序及控制措施，確保用戶數據受到保護，並避免相關數據洩漏及丟失。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無發生任何重大信息洩露或用戶數據丟失的情況。我們為僱員提供信息安全培訓，並進行持續培訓，不時討論任何問題或必要更新。

質量控制風險管理

我們的質量控制系統是我們風險管理及內部控制系統的重要組成部分。我們的質量控制措施覆蓋我們生產業務的所有方面，包括生產設施的設計及建造、生產設備的安裝及維

業 務

護、原材料及包裝材料的採購、原材料、在製品及製成品的質量檢查、監測藥物不良反應及驗證文件。我們質量控制系統的程序及方法基於GMP標準及其他適用的國內及國際標準。

人力資源風險管理

我們根據未來的業務計劃制定下年的招聘計劃，不斷改進我們的招聘流程。我們已制定反賄賂及腐敗政策，確保我們的僱員在反賄賂及腐敗政策方面的技能及知識保持最新狀態。

法律程序及合規

法律程序

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並未牽涉任何可能對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的實際或可能發生的法律或行政訴訟，就我們所知，概無針對我們或我們董事的任何未決或面臨威脅的法律、仲裁或行政訴訟而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。

合規

我們的董事確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們未曾亦無涉及任何可能個別或共同對我們的業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的導致罰款、執法行動或其他處罰的違規事件。我們的中國法律顧問確認，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們已在所有重大方面遵守適用的中國法律及法規。

牌照及許可證

我們已獲得對我們的業務營運至關重要的所有重要牌照、許可證、批文及證書，且該等牌照、許可證、批文及證書屬有效及存續。

業 務

下表載列我們於最後實際可行日期持有的主要證書、許可證、牌照及其他批文：

證書／牌照／許可證	持有人	頒發機構	授予日期	屆滿日期
固定污染源排污登記證	蘇州Sirnaomics	中華人民共和國 生態環境部	2020年 3月31日	2025年 3月30日
固定污染源排污登記證	廣州Sirnaomics	中華人民共和國 生態環境部	2020年 6月9日	2025年 6月8日
高新技術企業證書	廣州Sirnaomics	廣東省科學技術 廳、廣東省財政 廳、國家稅務總 局廣東省稅務局 聯合	2020年 12月9日	2023年 12月8日
蒙哥馬利郡，MD 有害材料使用 證書編號41296	Sirnaomics, Inc.	蒙哥馬利郡、馬 里蘭州應急管理 和國土安全部辦 公室	2020年 12月20日	2022年 9月1日 ⁽¹⁾
處理、處置和銷毀證	Sirnaomics, Inc.	環保企業合併	2020年 12月18日	不適用 ⁽²⁾

附註：

- (1) 我們最初於2020年12月獲得證書，該證書於2021年9月到期。此後我們申請更新證書，並於2021年12月收到續新證書。續新的許可證期限為2021年9月至2022年9月。據我們的美國法律顧問告知，在2021年9月至2021年12月的限期內未能獲得證書不會對我們的業務產生重大不利影響。
- (2) 環保企業合併(「EEI」)進行抽樣檢查，確保證書持有人遵守廢物處理、處置及銷毀服務。我們的處理、處置和銷毀證將仍然有效，除非我們未能通過檢查。

我們擬於上述核心許可證屆滿前申請續期。我們能否成功為現有牌照、許可證及證書續期將取決於我們是否滿足相關要求。就我們董事所知，概無任何會導致或致使牌照、許

業 務

可證及證書不予續期的原因。截至最後實際可行日期，只要我們遵守相關法律規定，我們更新牌照、許可證及證書並無法律障礙。

僱員

截至最後實際可行日期，我們有157名全職僱員。

下表載列截至最後實際可行日期按業務職能劃分的僱員明細：

	<u>僱員數目</u>
管理層	9
研究	76
製造	29
臨床及規定	10
一般及行政	<u>33</u>
總計	<u><u>157</u></u>

本公司領導層高度重視挽留主要僱員及人才。我們致力於通過向僱員提供購股權及僱員福利(包括但不限於醫療計劃、口腔保健計劃及其他福利)、提供學費援助及培訓機會、提供靈活的工作地點安排以及通過提供基於績效的花紅及現金獎勵獎金以及基於年度績效評估流程的晉升認可僱員的承諾及成就以吸引及挽留僱員。利用新藥方式(如RNAi療法)的新型治療產品的研發是一個複雜的過程，需要具備一系列專長及知識的專業及科學人員於藥物開發及生產過程的每個步驟中共同努力。本公司領導層認識到，擁有獨有技能及專業知識的本公司主要成員是我們業務增長的重要資產。

我們與我們的主要管理人員及研究人員訂立標準的保密及僱傭協議。與我們主要人員的合約通常包括禁止僱員直接或間接與我們競爭的標準不競爭協議。合約通常還包括在受僱期間就發明及發現轉讓作出的承諾。

我們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涵蓋整體管理、項目執行及專有技術等我們業務營運各個方面的培訓課程。

業 務

根據中國法律法規規定，我們為僱員參加由地方政府管理的各項僱員社會保障計劃，包括住房公積金、養老保險、醫療保險、生育保險、工傷保險及失業保險。

我們為僱員提供各項獎勵及福利。僱員通常享受的福利待遇包括醫療、養老、工傷保險及其他雜項福利。

我們相信我們與僱員保持良好的工作關係。於往績記錄期間，我們並無發生任何可能對我們的業務及形象造成重大影響的罷工、抗議或其他重大勞資糾紛。截至最後實際可行日期，我們尚未成立任何工會。

保險

我們維持我們認為符合市場慣例且適合我們業務的保單。我們的主要保單覆蓋我們在臨床試驗中的主要人員及AE。請參閱「風險因素 — 與我們經營有關的風險 — 我們的投保範圍有限，任何超出我們投保範圍的索賠均可能導致我們產生大量費用及分散資源」。

環境問題、社會責任及工作場所安全

我們致力於以保護環境並為我們僱員提供健康安全的工作場所的方式經營我們的業務。我們已實施一套環境、僱員福利及企業管治政策，我們認為該等政策符合行業標準及上市規則規定。

為確保我們的營運符合適用的法律法規，我們已實施集團範圍內的環境、健康與安全政策及標準操作程序，主要包括與廢水產生及處理、流程安全及有害物質管理、僱員健康與安全要求、第三方安全管理以及應急計劃及響應有關的管理系統及程序。我們進行環境評估並採取與廢棄排放以及廢水產生及處理相關的環境保護措施。尤其是，為管理及降低氣候相關風險，我們在生產過程中嚴格遵守GMP資質要求及相關污染物排放標準。我們已實施安全指引，列出有關實驗室及生產設施操作潛在安全危害及程序的信息。我們亦將有害物質儲存於特殊倉庫，並與合資格第三方就處置有害物質及廢物簽訂合約。誠如我們的中國法律顧問所告知，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遵守相關中國環境及職業健康與安全法律法規，且我們於中國並無發生任何重大工作場所事故。

業 務

在社會責任方面，我們已根據適用的中國法律法規與僱員簽訂僱傭協議。我們根據僱員的資質及經驗聘用僱員，我們的企業政策是為我們僱員提供平等機會，無論其性別、年齡、種族、宗教信仰或任何其他社會或個人特徵。我們致力於以保護環境以及僱員及社區健康與安全的方式營運我們的設施。

此外，我們已採取措施識別及解決與環境、健康與工作安全相關的潛在風險。該等措施包括持續進行僱員培訓以提高僱員對環境、健康與工作安全問題的意識，提升技能以遵守安全及操作指引，及時為僱員提供防護設備，定期檢查營運設施，對可能受到危害的僱員進行特殊健康檢查，對僱員進行體檢，並建立妥善處理生產安全事故的程序。我們已在我們的設施內安裝視頻監控系統以監督操作過程。

我們的安全委員會負責監督及使我們的營運遵守環境、健康與安全法律法規。一旦發現任何環境、健康與安全風險，我們的安全委員會將於當地法律法規要求時向當地政府部門備案，並採取一切適用措施降低該等風險的影響或減少該等事件。

獎項及認可

我們的研發成果已獲得認可。下表載列截至最後實際可行日期我們的選定獎項及認可。

年份	獎項或認可名稱	頒獎機構
2017年	2016年度廣州市科技創新小巨人企業	廣州市科技創新委員會
2017年	第六屆中國創新創業大賽生物醫藥行業成長組三等獎	中國創新創業大賽組委會
2017年	國家高新技術企業	全國高新技術企業認定管理工作領導小組辦公室
2020年	國家高新技術企業	全國高新技術企業認定管理工作領導小組辦公室