

**亞盛医药**

**专注细胞凋亡研发创新药物**

**2021年4月**

# 投资者材料免责声明

通过参加包含本次演示的会面，或通过阅读演示材料，阁下同意受以下限制约束：

本次演示所涉及的信息由Ascentage Pharma Group International（“公司”，与其子公司合称“集团”）的代表为集团在投资者会面中的演示而准备，旨在提供信息。本次演示所含任何部分不得构成或作为任何合同、承诺或投资决定的基础或者依据。中文版本依据英文翻译，若存在差异以英文版为准。

任何人均未对本材料所包含的任何信息或意见的公正性、准确性、完整性或正确性做出任何明示或者默示的陈述或保证，任何人也不应依赖本材料所包含的任何信息。无论公司或其任何董事、监事、管理人员、合伙人、雇员、附属人士、代理人、顾问或代表，均无须为由本次演示或其内容引起的或其它与本次演示相关的任何损失承担义务或责任（不论基于疏忽或其他原因）。本演示材料所载的信息可能会更新、完善、修改、验证和修正，且此信息可能会进行重大更改。

本次演示基于现行有效的经济、法律、市场及其他条件。阁下应当理解，后续发展可能会影响本次演示中包含的信息，而公司或其董事、监事、管理人员、合伙人、雇员、附属人士、代理人、顾问或代表均无义务对其予以更新、修订或确认。

在本次演示中传达的信息包含一些具有或可能具有前瞻性的陈述。这些陈述通常包含“将要”、“可能”、“期望”、“预测”、“计划”和“预期”及类似含义的词汇。前瞻性陈述就其性质而言包含风险和不确定性，因为其涉及并依赖于将在未来发生的事件和情况。可能另有一些重大风险尚未被公司认为构成重大风险，或公司及其顾问或代表尚未意识到该等风险。针对这些不确定因素，任何人不应依赖这些前瞻性陈述。公司没有责任更新前瞻性陈述或修订其以反映未来的事件或发展。

本次演示及于此所载资料并不构成或组成任何对公司证券的出售要约或发行或对公司或归属于任何司法管辖区的任何子公司或关联方的证券的购买或认购要约的招揽或邀请的一部分。本次演示及于此所载资料仅提供给阁下作为参考，应严格保密，且不得被全部或部分的以任何形式复制或以任何方式分发给其他任何人。特别是，在本次演示中出现的任何信息或本次演示材料的任何副本均不能在美国、加拿大、澳大利亚、日本、香港或任何有相关禁止性规定的其他司法管辖区直接或间接地复制或传播给任何人。任何对以上限制的违反都可能构成对美国或其他国家证券法律的违反。本演示材料及其所载的任何信息不构成对任何的金钱、证券或其他对价的招揽，且任何基于本演示材料及其所载的任何信息而提供的金钱、证券或其他对价均不会被公司接受。

通过参加本次演示，阁下确认您将完全自行负责对集团市场地位以及市场的评估，并且阁下将自行进行分析并对集团业务的未来表现形成自己的观点或看法。任何基于某拟议证券发售而购买证券的决定（如有）应当仅仅基于为该发售而准备的发售通函或招股说明书中的信息而做出。

通过审阅本演示材料，阁下将被视为已表示并认同阁下及阁下代表的客户(i)为《1933年美国证券法》（经修订）144A规则定义下的合格机构买家，或(ii)位于美国境外。阁下并将被视为已表示并认同阁下及阁下代表的客户是《证券及期货条例》（香港法例第571章）及该等条例下制定的规则所定义之向专业投资者。

# 亚盛医药 – 打造全球领先的创新型生物医药企业

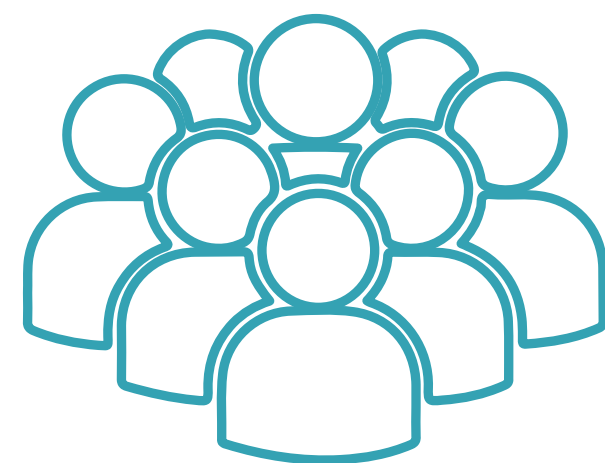


## 专利性技术

**110** 已授权专利

**450+** 申请中专利

**100+** 出版文献



## 丰富产品线

**12** 个创新药物

**33** 项临床试验批件

**40+** 临床试验

**10+** 适应症



## 专业化团队

**1** 愿景：中国领先、世界一流的原创新药企业

**20+** 年专注于细胞凋亡领域药物开发

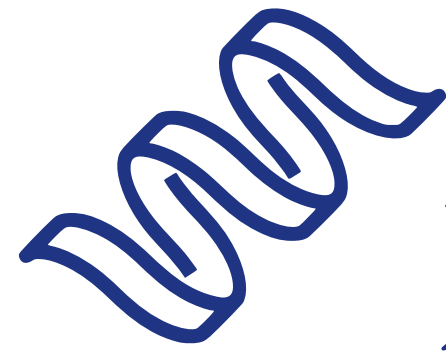
**450+** 员工



## 国际化运营

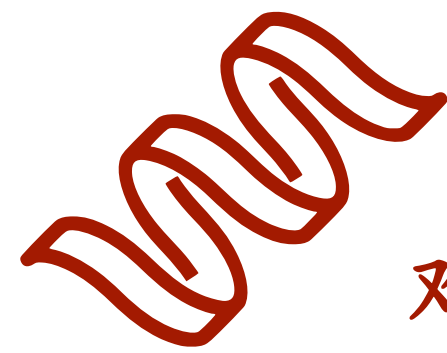
**中国、美国和澳大利亚**  
一体化的管理组织

# 蛋白-蛋白相互作用小分子抑制剂全球研发领导者



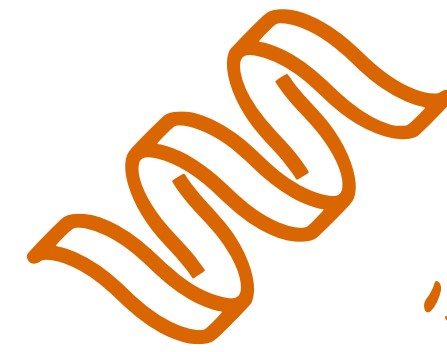
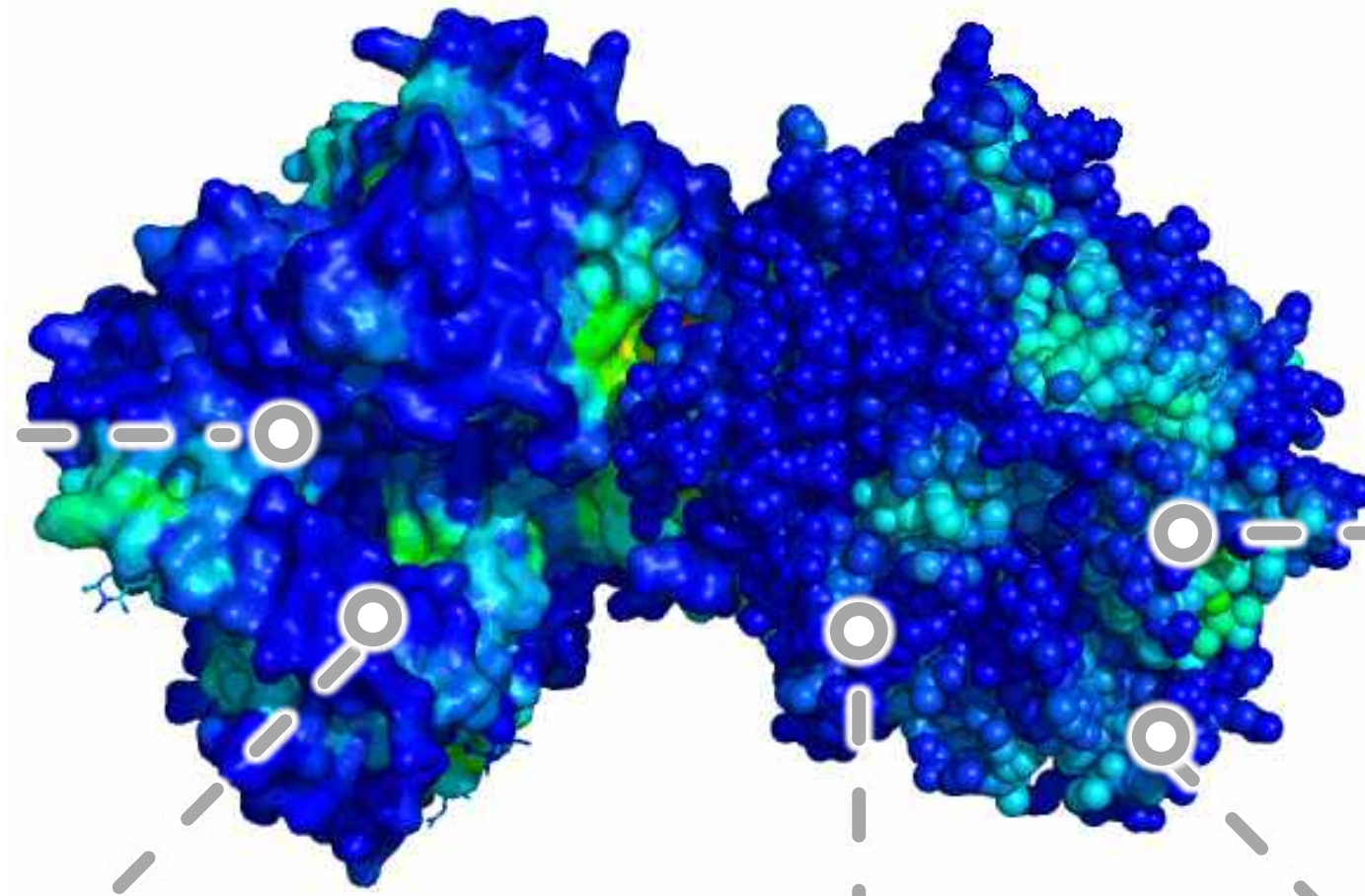
## 蛋白-蛋白相互作用

蛋白-蛋白相互作用(PPIs) 在细胞过程中至关重要，并涉及癌症及病毒感染等多种疾病



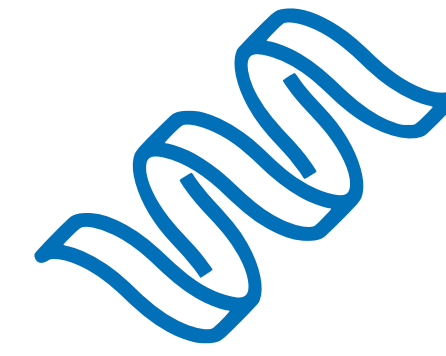
## 难以成药

PPI 的结合位点宽而浅，且相对无特征，一直以来被业界认为“难以成药”，目前Venetoclax 是唯一获批的关于PPI的靶向肿瘤药物



## 小分子药物

PPI 靶点无法被大分子穿透，小分子成为相关药物开发的唯一可行选择



## 专注细胞凋亡领域

通过清除衰老和受损的细胞，细胞凋亡在发展和维持身体健康中发挥着至关重要的作用。

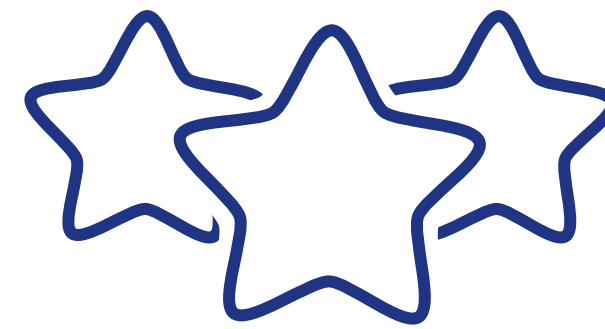
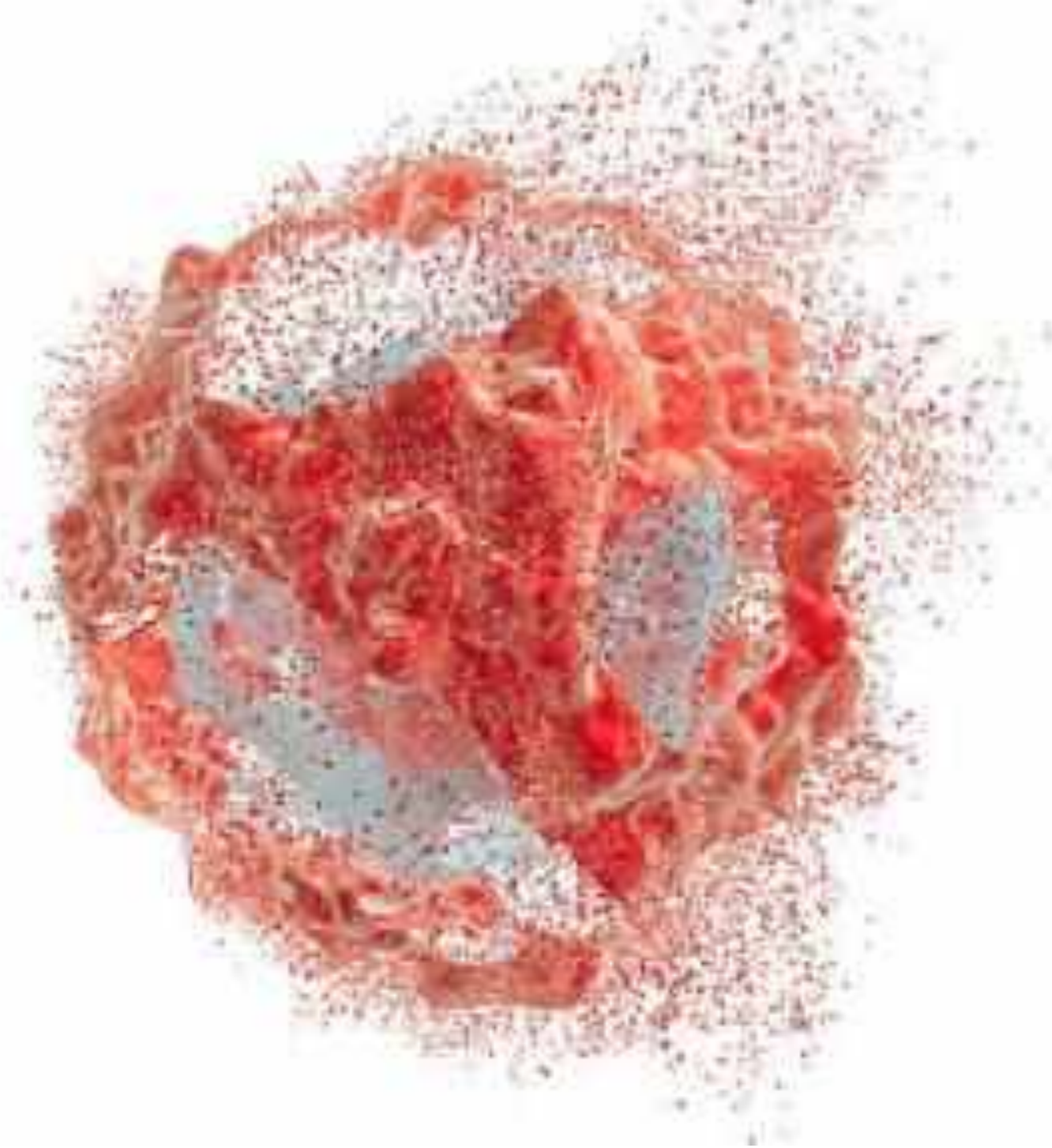


## 靶向 Bcl-2, MDM2-p53, IAP

四款潜在“同类最优”，“同类第一”候选药物，靶向对诱导凋亡至关重要的三种不同类别的蛋白，Bcl-2, MDM2-p53 和 IAP..



# 2020年主要进展



在中国递交HQP1351的新药上市申请，并被CDE  
纳入**优先审评**，被纳入**“突破性治疗品种”**



APG-2575在复发/难治r/r CLL中达到  
临床**概念验证**



APG2575在全球开展 **13 项  
Ib/II期临床试验**(CLL,  
AML, MM等); 首次在欧洲开  
展临床试验



从美国FDA获得  
**11 项孤儿药资格认定  
1 项快速审评资格认定**



与阿斯利康、默沙东达成  
**2 项国际临床合作**

# 未来12个月研发里程碑预期



**HQP1351** 在中国附条件批准上市, 递交完全批准上市申请; 完成美国Ib期桥接试验, 开始与FDA协商关键II期临床试验事宜



**APG-2575** 单药治疗复发/难治慢淋白血病/小淋巴细胞淋巴瘤关键II期临床试验于2021年年底获得CDE批准



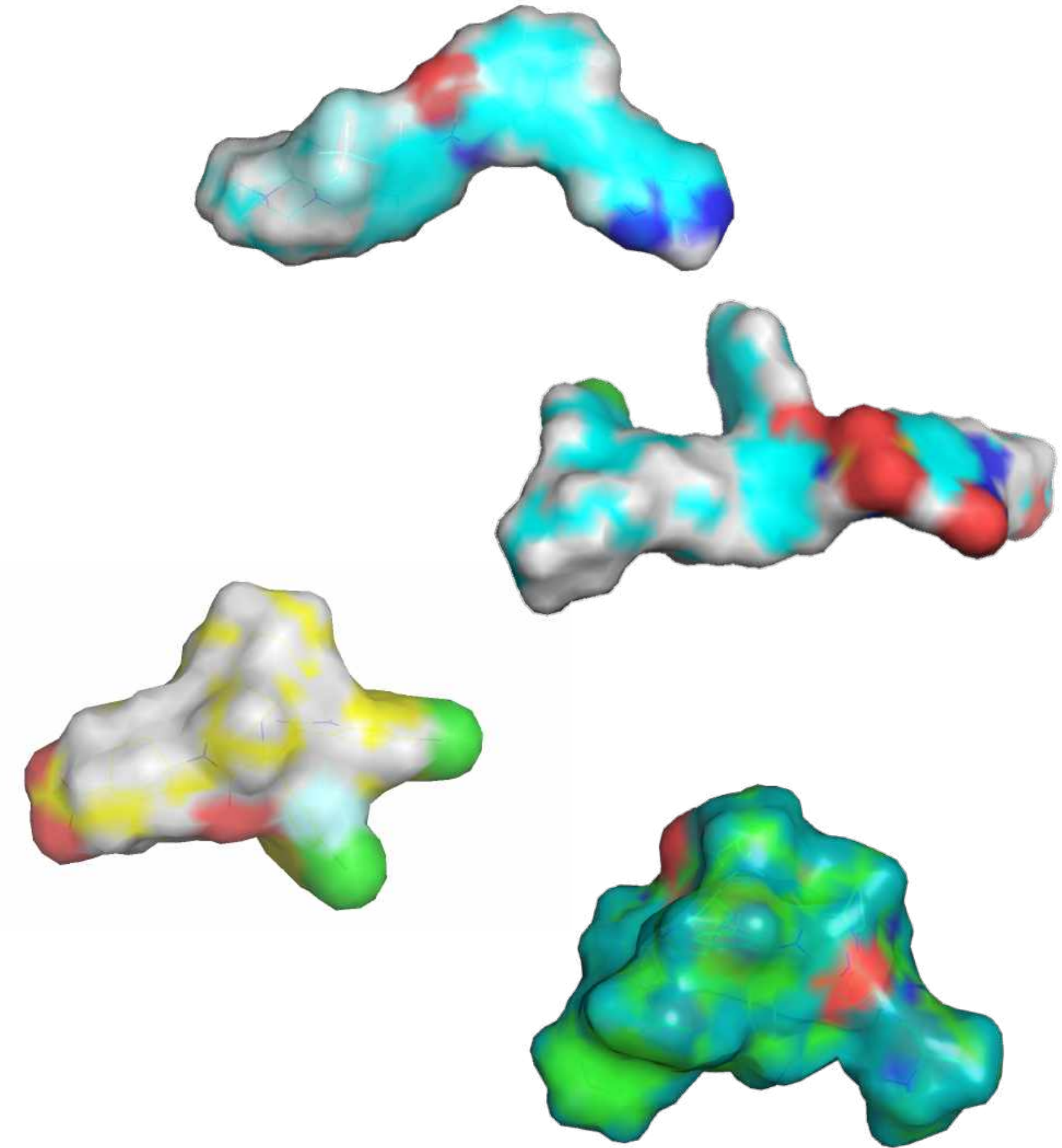
MDM2-p53抑制剂 **APG-115** 与帕博利珠单抗 (Keytruda®) 治疗耐药/复发的非小细胞肺癌 (NSCLC) 或黑色素瘤患者达到临床概念验证



IAP/XIAP 二聚体 **APG-1387**与帕博利珠单抗 (Keytruda®) 治疗癌症达到临床概念验证



FAK/ALK 抑制剂 **APG-2449** 在非小细胞肺癌上达到临床概念验证





# 亚盛医药在全球获得33项新药临床试验批件，40+临床试验稳步推进



<b>APG-2575</b>	慢淋白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, 华氏巨球蛋白血症, 多发性骨髓瘤, T细胞幼淋巴细胞白血病, 血液肿瘤
<b>APG-115</b>	AML, 晚期实体瘤
<b>APG-1387</b>	实体瘤
<b>HQP1351</b>	耐药性慢粒白血病
<b>APG-1252</b>	小细胞肺癌, 非小细胞肺癌, 骨髓纤维化

<b>APG-2575</b>	慢淋白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
-----------------	----------------

<b>HQP1351</b>	耐药性慢粒白血病, 胃肠间质瘤
<b>APG-2575</b>	慢淋白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, 血液肿瘤, 华氏巨球蛋白血症, 多发性骨髓瘤, T细胞幼淋巴细胞白血病
<b>APG-115</b>	急性髓性白血病, 肉瘤
<b>APG-1387</b>	胰腺癌, 实体瘤, 慢性乙型肝炎
<b>APG-1252</b>	小细胞肺癌, 非小细胞肺癌
<b>APG-2449</b>	非小细胞肺癌
<b>HQP8361</b>	cMET+相关肿瘤

<b>APG-2575</b>	慢淋白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, 血液肿瘤, 华氏巨球蛋白血症
<b>APG-1387</b>	晚期实体瘤
<b>APG-1252</b>	小细胞肺癌, 非小细胞肺癌



# 孤儿药数量创中国药企历史之最

**4**  
突破性疗法

 BeiGene  
Zanubrutinib  
1 项

 君实生物  
TopAlliance  
JS001  
1 项

 基石药业  
CSTONE  
PHARMACEUTICALS  
Sugemalimab  
1 项

 荣昌制药  
RONGCHANG  
RC48-ADC  
1 项

**39**  
孤儿药资格认定

 亞盛醫藥  
Ascentage Pharma  
APG-115, APG-1252,  
APG-2575, HQP1351  
**11 项**

 BeiGene  
Zanubrutinib,  
Tislelizumab  
4 项

 君实生物  
TopAlliance  
JS001  
3 项

 依生生物  
YISHENG BIOPHARMA  
YS-ON-001  
3 项

 CARSGEN  
 XWPharma  
 Gan & Lee  
REGIMMUNE  
 Jacobio  
 I-MAB  
 康宁杰瑞  
HIGHTIDE  
INNOCARE  
 基石药业  
CSTONE  
PHARMACEUTICALS  
 CHI-  
MED

**15**  
快速通道审评资格认定

 亞盛醫藥  
Ascentage Pharma  
HQP1351  
1 项

 XYNOMIC  
Pharma  
Abexinostat  
2 项

 CHI-  
MED  
Fruquintinib Surufatinib  
2 项

 HIGHTIDE  
HTD1801  
2 项

 KBP  
BIOSCIENCES  
 泽生科技  
 Akesobio  
 阿诺医药  
 Adlai Nortye  
阿诺医药  
 荣昌制药  
RONGCHANG

# 商业化进展

## 建立商业化团队

- 商业化团队招募如期进行
- 90% 关键岗位人员到位
- 销售团队招募计划：6月超过50%人员到位，8月100%人员到位
- 进医保前覆盖60%潜在市场，进医保后覆盖80%潜在市场


HQP1351 进入医  
保前计划

  
66位全职销  
售人员

  
350 家医院

HQP1351 进入医  
保后计划 & 筹备  
APG-2575商业化

  
140位全职  
销售人员

  
800+ 医院

## HQP1351商业化进程

- 由商业团队领导开始进行HQP1351跨部门商业化销售准备工作
- 重要的商业化策略将于4月底完成，包括品牌策略，定价策略和渠道管理方案等

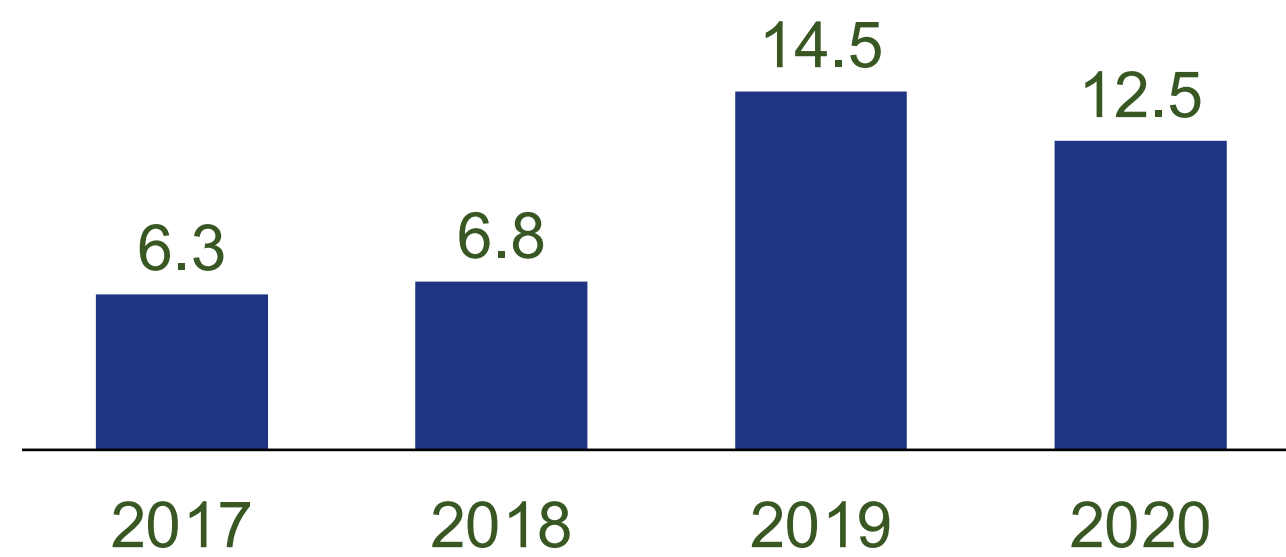
### 亚盛医药高级管理团队



# 2020年关键性财务数据

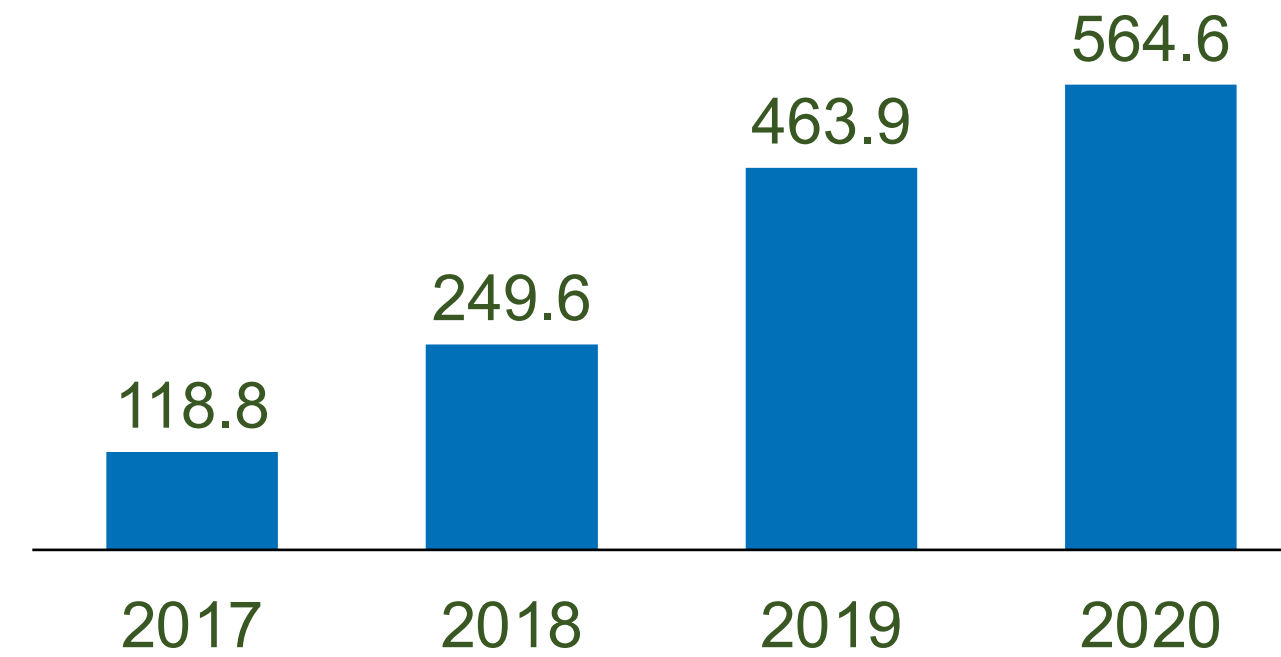
## 收入<sup>1</sup>

(百万元人民币)



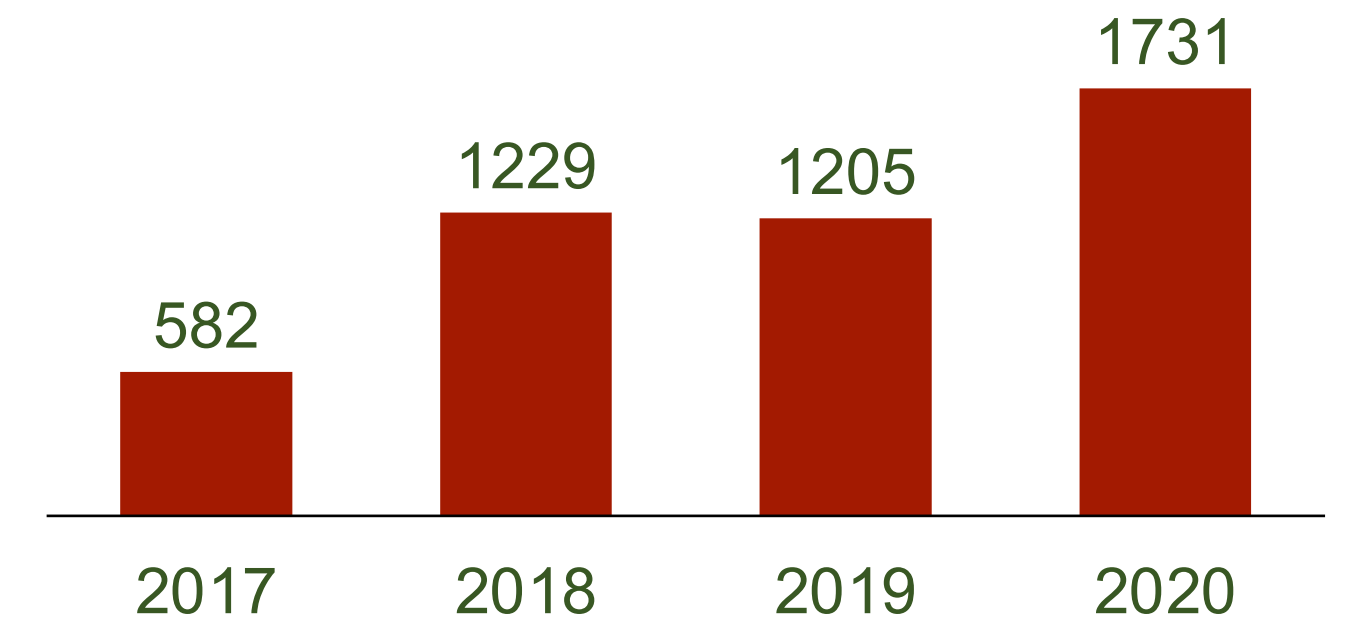
## 研发开支

(百万元人民币)



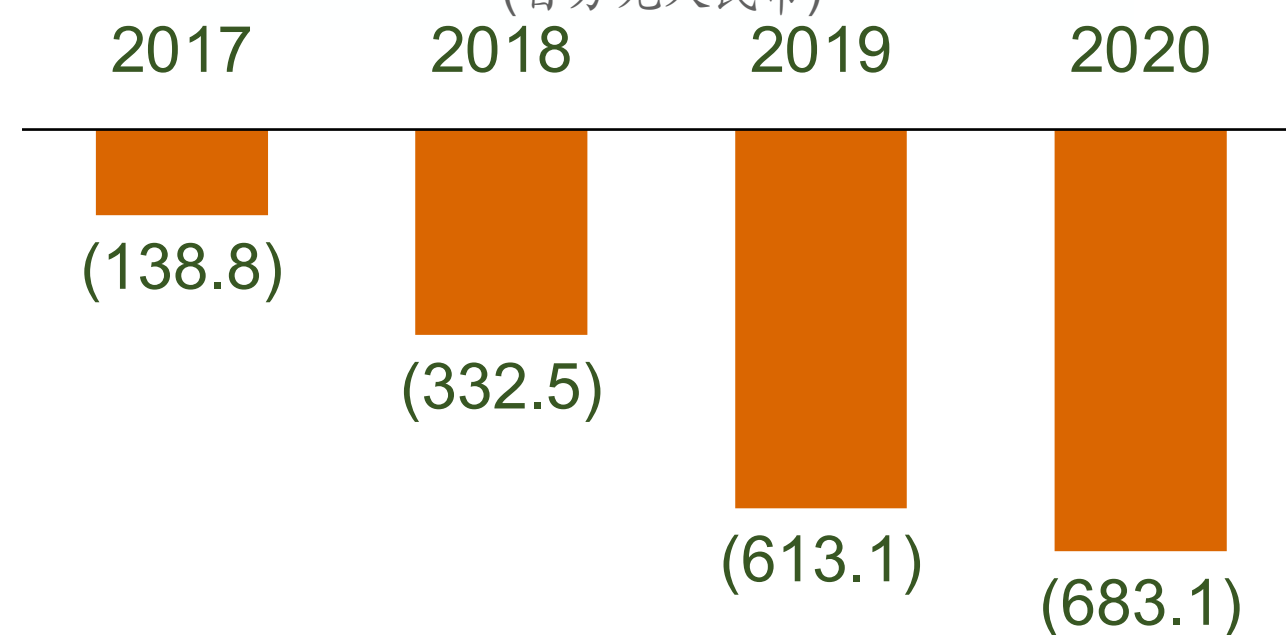
## 总资产

(百万元人民币)



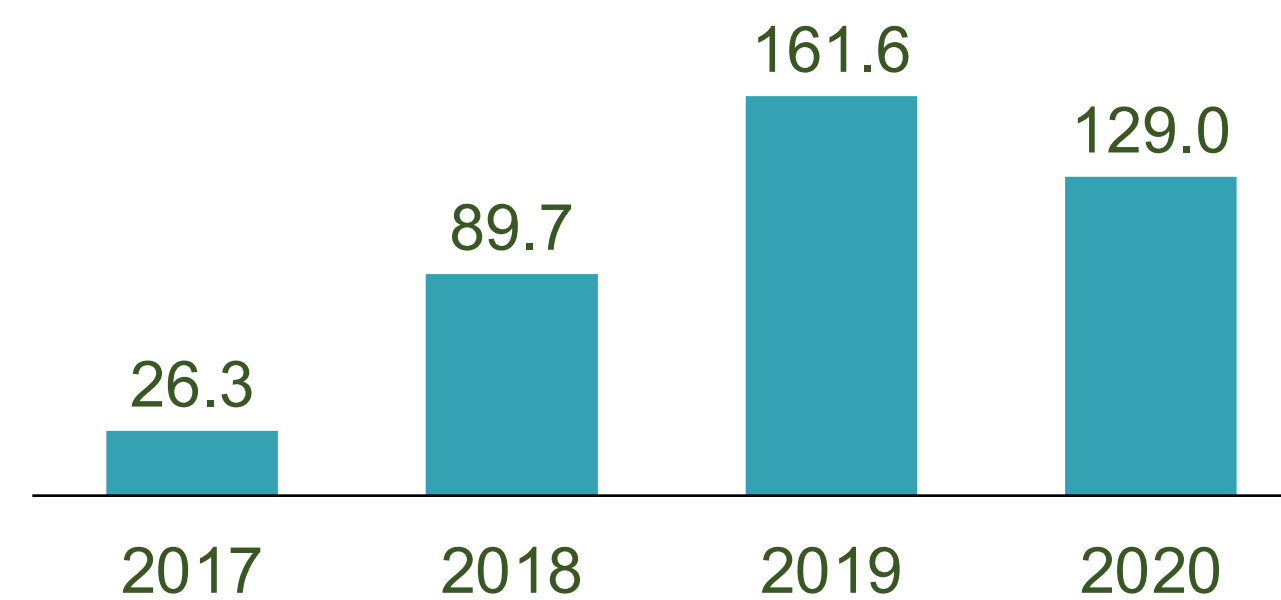
## 经调整息税前净利润<sup>2</sup>

(百万元人民币)



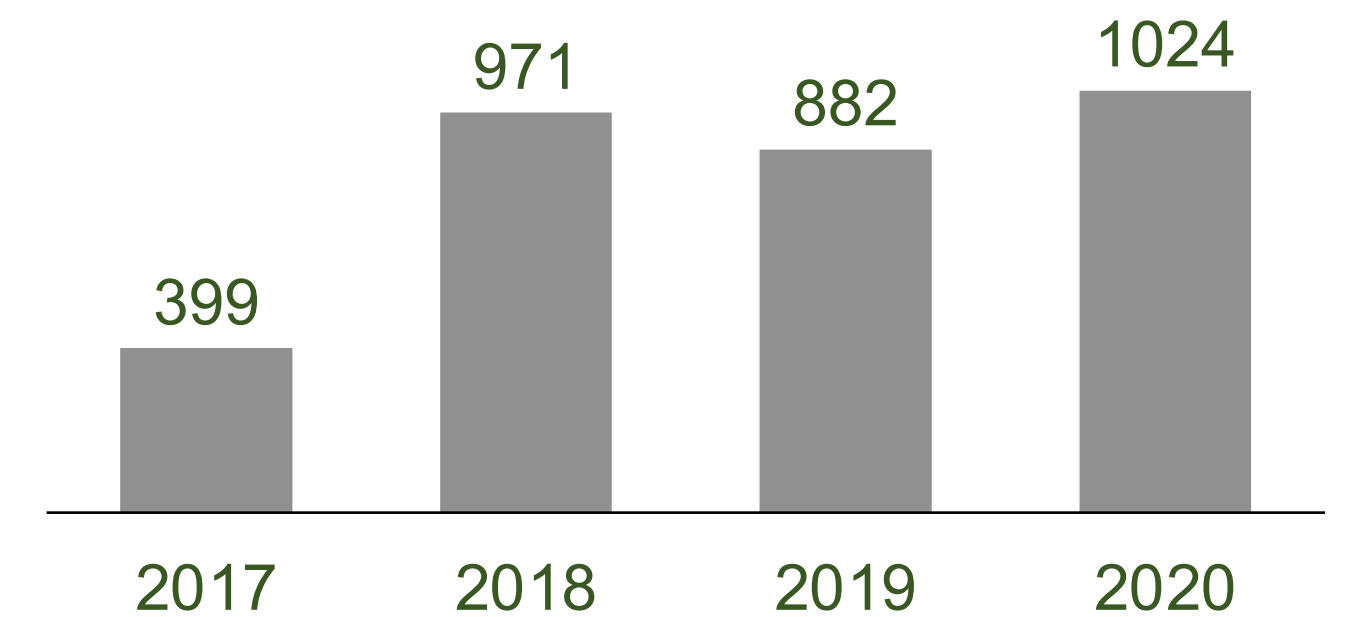
## 管理费用

(百万元人民币)



## 现金及现金等价物<sup>3</sup>

(百万元人民币)

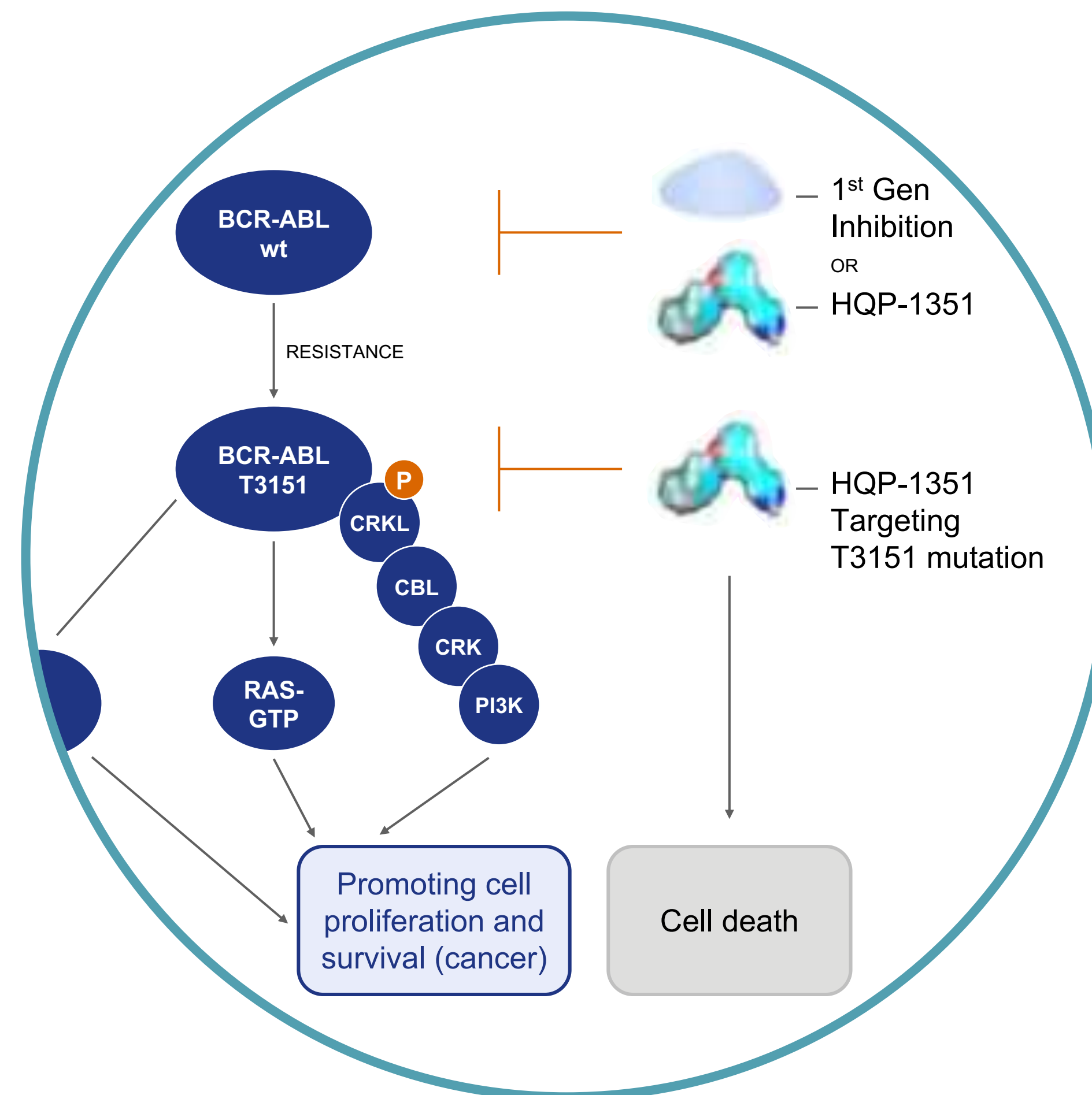


1) 收入主要来源于研发服务及知识产权许可费收入; 2) 经调整息税前净利润=毛利润+其他收入及开支(不计其他损益)-研发开支-行政开支(不计上市开支); 3) 现金及现金等价物包含现金及银行存款以及其他金融资产, 主要包括短期金融产品投资。

# HQP1351 Olverembatinib 概述

3代 BCR-ABL/KIT

奥瑞巴替尼（耐克替尼）  
多激酶抑制剂



# 慢粒白血病领域存在大量未被满足的医疗需求

## CML患者人群

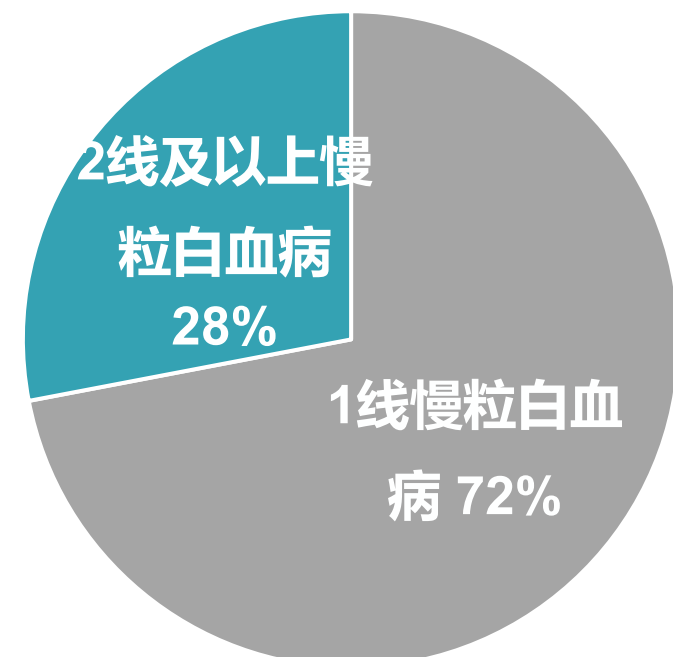
**51,000+**  
美国CML患者



**75,000+**  
中国CML患者



## 中国CML患者(按治疗方案划分)



虽然酪氨酸激酶抑制剂(TKI)对慢粒白血病领域带来革命性的改变，仍有大量患者对现有TKI疗法耐药 或不耐受；

### 1代TKI

伊马替尼 (格列卫)

由于BCR-ABL耐药性突变，不耐受和/或对治疗方案的依从性欠佳，导致一代TKI在多达40%的患者无法继续产生疗效。

### 2代TKI

达沙替尼、尼洛替尼

由于T315I或其他突变，导致二代TKI在大量患者中无法产生疗效。在37%-52%的患者中，第2代TKI的治疗失败，预后效果不良<sup>1</sup>

### 唯一的3代TKI

帕纳替尼

帕纳替尼是全球唯一能抑制T315I突变的TKI

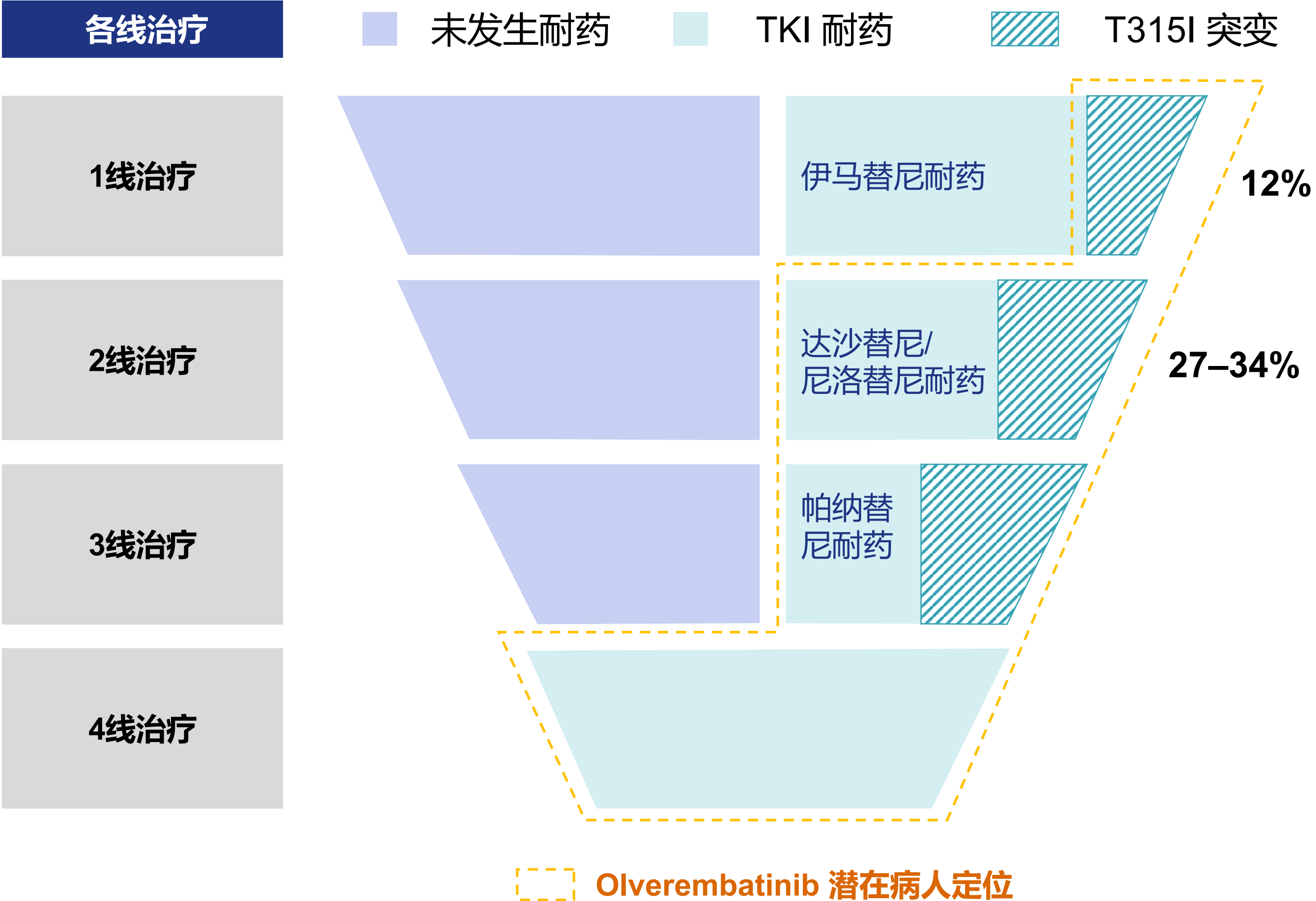
帕纳替尼(Ponatinib)是全球唯一抑制T315I突变的TKI，因其药物导致的不良心血管副作用获得黑框警告

上述TKI均未能在部分复合突变上产生疗效

**HQP1351 (耐克替尼)**：中国**首个**3代BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂  
全球**第2个**进入新药上市阶段

# 中国CML TKI耐药患者池

## CML 病人经过TKI治疗可能会产生耐药



## TKI 耐药 & T315I 突变病例市场份额

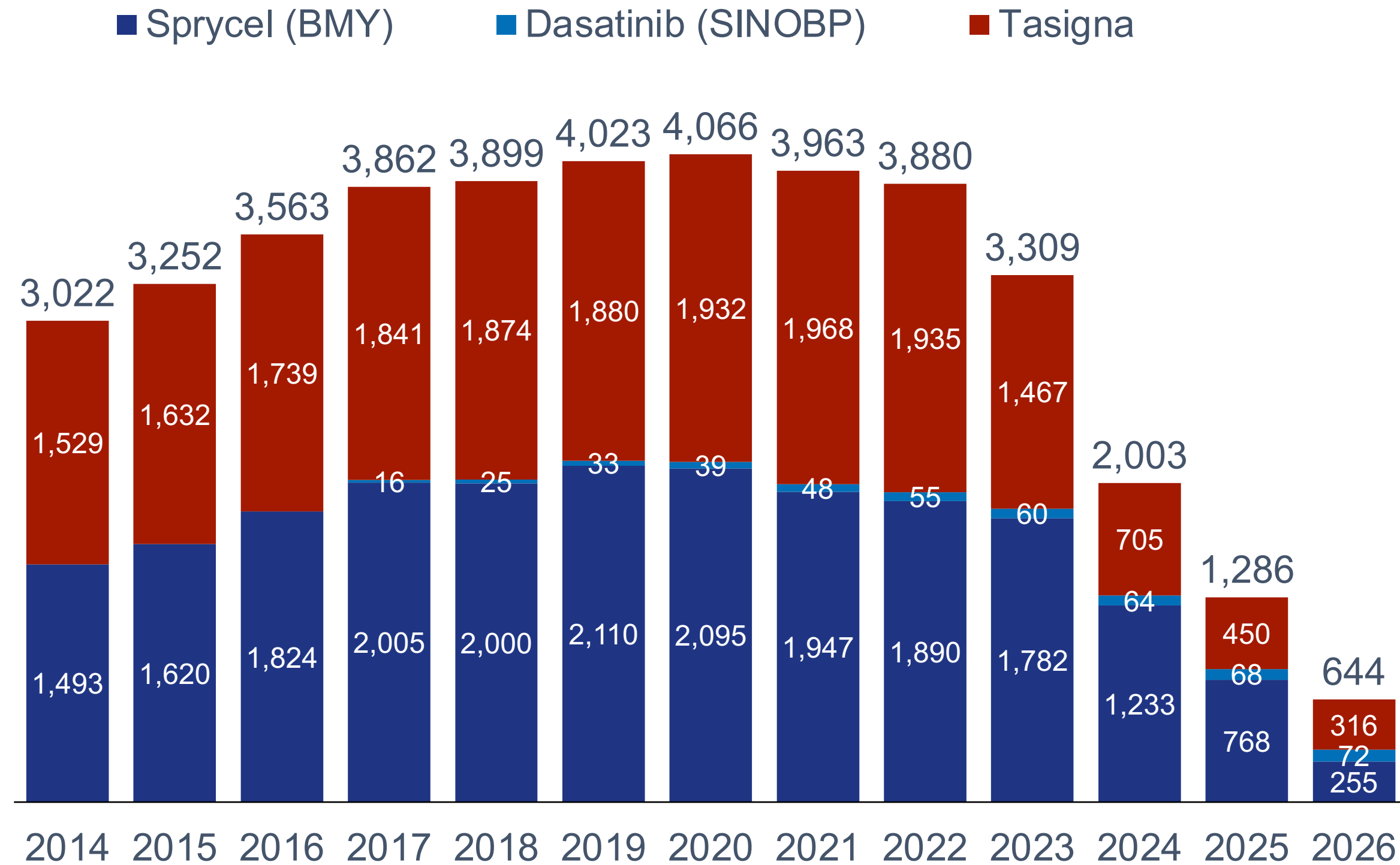
- 据中华血液学杂志分析, 分别有52.7%, 21.8%, 25.5% 的病人会产生对伊马替尼, 尼洛替尼和达沙替尼的耐药反应<sup>1</sup>。
- 超过**50%**的伊马替尼、尼洛替尼及达沙替尼耐药病人会产生BCR-ABL 突变<sup>1</sup>
- T315I突变** 是伊马替尼, 尼洛替尼及达沙替尼耐药病人中产生的最常见的突变, 发生比例分别为 12.3%, 27.3%, 和34.1%<sup>1</sup>

仅供解释预计患者群体规模使用

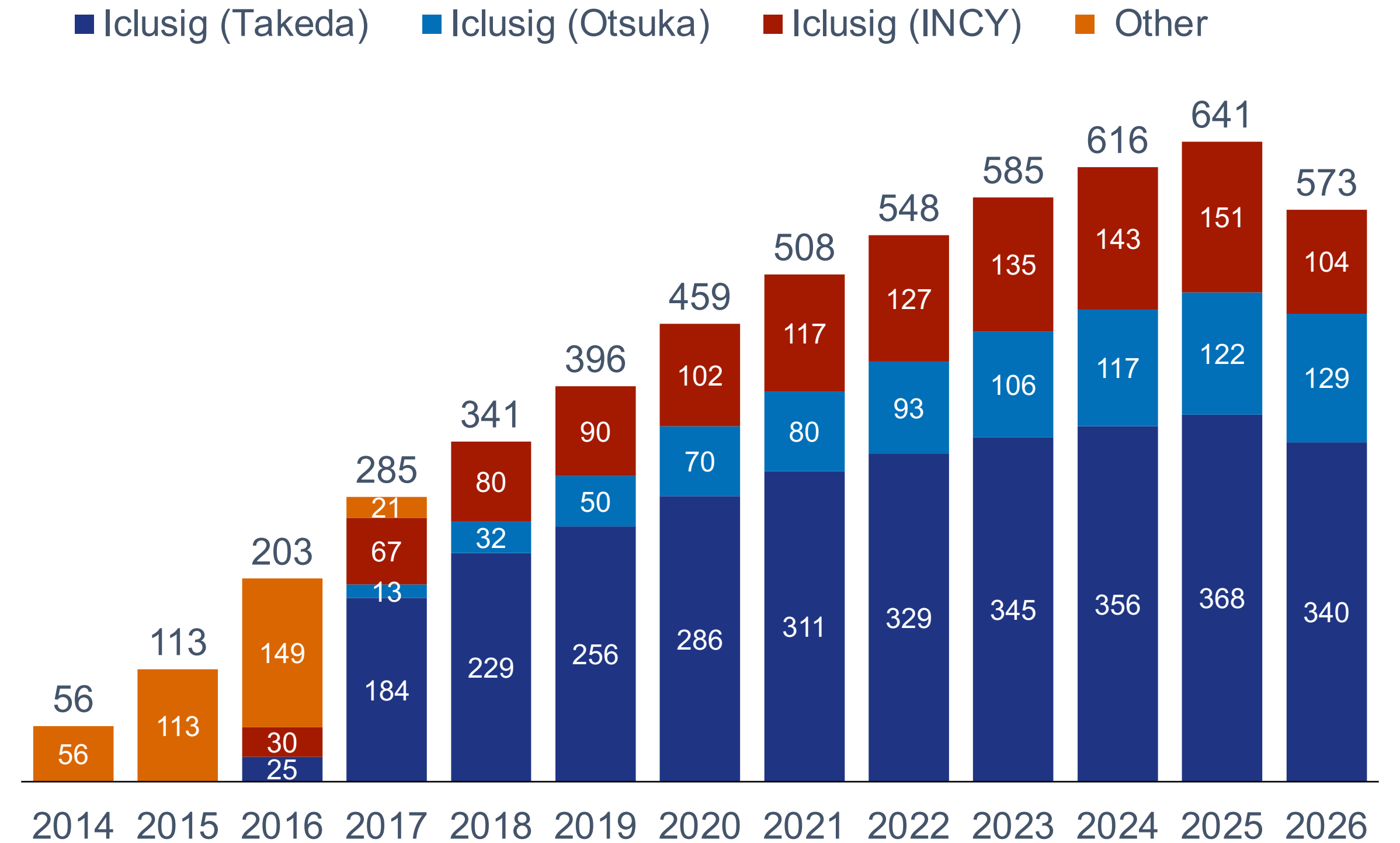
数据来源:1. Chin J Hematol, 2020,41(06): 469-476

# 3代BCL-ABL抑制剂市场前景广阔

## 全球销售额(百万美元)



## 全球销售额(百万美元)



**达沙替尼及尼洛替尼的全球销售额在2020年达到40.66亿美元**

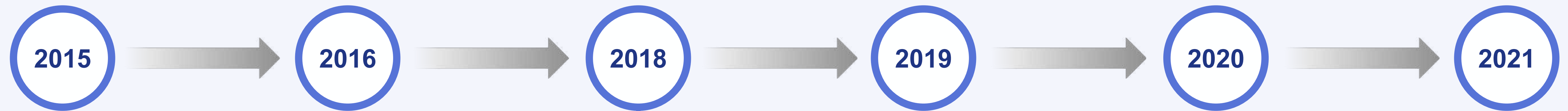
**帕纳替尼的全球销售额预计将会于2025年达到6.41亿美元**

# 4年发展里程碑: 从IND至NDA

- 2015.04: 递交耐药性慢粒白血病新药临床试验申请至国家药品监督管理局

- 2019.01: 获得“国家重大新药创制”科技重大专项支持
- 2019.07: FDA批准Ib期TKI耐药性慢粒白血病的新药临床试验申请
- 2019.09: 完成2项关键II期试验病人入组
- HQP1351治疗慢性期及加速期TKI 耐药或不耐受CML病人的I期结果于2018、2019、2020年在美国血液年会 (ASH) 年会被**选为口头报告**，并在**2019年被提名为ASH“最佳研究”**

- 2021.03, 被纳入**“突破性治疗品种”**



- 2016.02: 国家药品监督管理局对临床试验给予**“一次性伞式批准”**

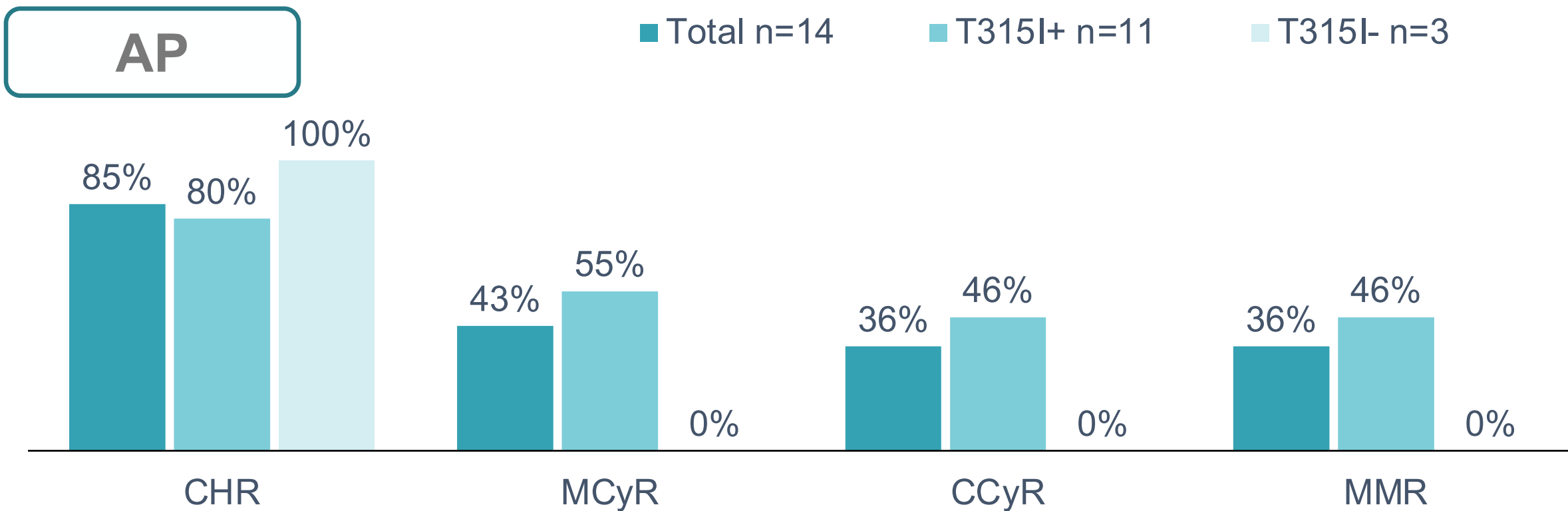
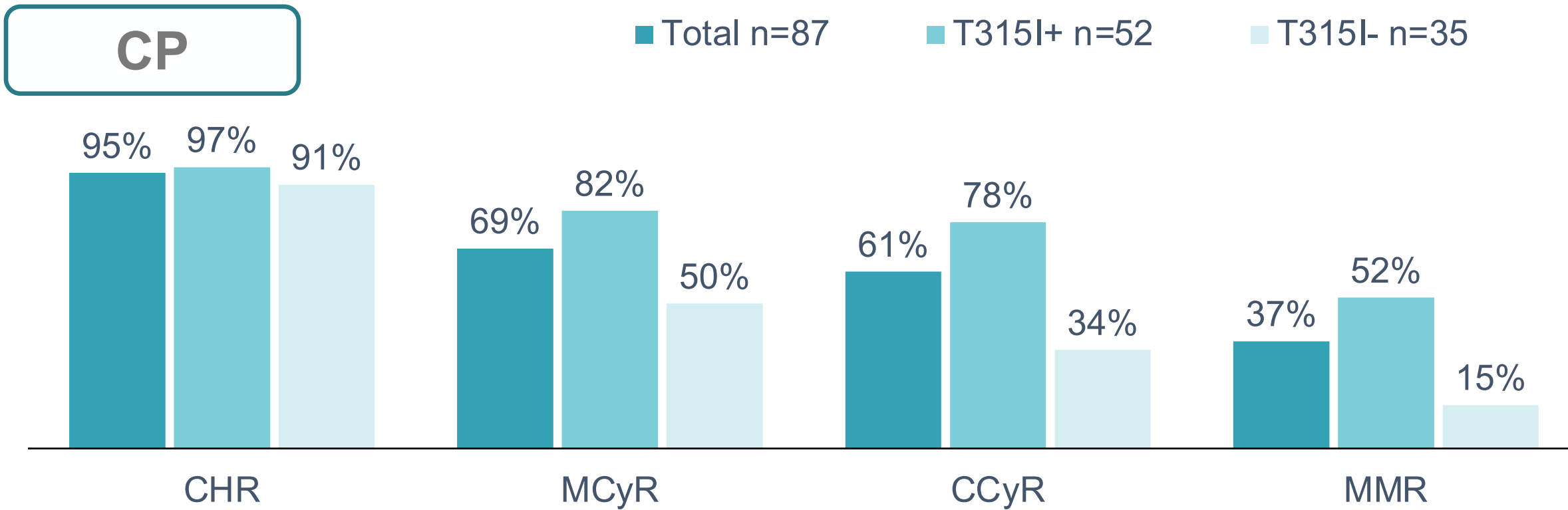
- 2018.07: 与主要研究者开启启动会

- 2020.05: 获得美国FDA**孤儿药资格认定和审批快速通道**
- 2020.06: 向中国国家药品监督管理局药品审批中心提交**新药上市申请**
- 2020.10: 被药品审批中心纳入**“优先审评”**



# I期临床试验数据

## 在TKI 耐药CML病人中疗效显著



CML 应答标准: 完全血液反应 (CHR), 骨髓; 主要细胞遗传学反应((MCyR\*) 完全细胞遗传学反应(CCyR), 主要分子学反应(MMR^)) | \* 完全血液反应 (CHR) 是已经验证的试验终点, ^ 主要分子学反应(MMR) 定义为体内白血病细胞经PCR检测小于1/1000。

## 良好的耐受性及最大程度降低用药中断

### 治疗持续时间长

- 最长的治疗持续期为**50月**
- I期临床试验平均观察期超过**2年**; 平均暴露时长 **30.0月**, 中位暴露时长 **30.8月**
- 20例病人 治疗持续时间超过**3年**
- 66例病人 治疗持续时间为**2-3年**.

### 很少脱落受试者

- 101例入组患者中, **82例**患者仍在持续接受治疗 (自2016年)
- 大部分治疗相关不良事件为**轻度或中度**

### 低心血管不良事件

- 低心血管不良事件发生
- 没有心血管、脑血管或周围血管血栓形成包括致命的心肌梗死或中风。帕纳替尼在临床试验中在**35%**的受试患者中观察到的严重动脉闭塞。

### 极少肝脏毒性

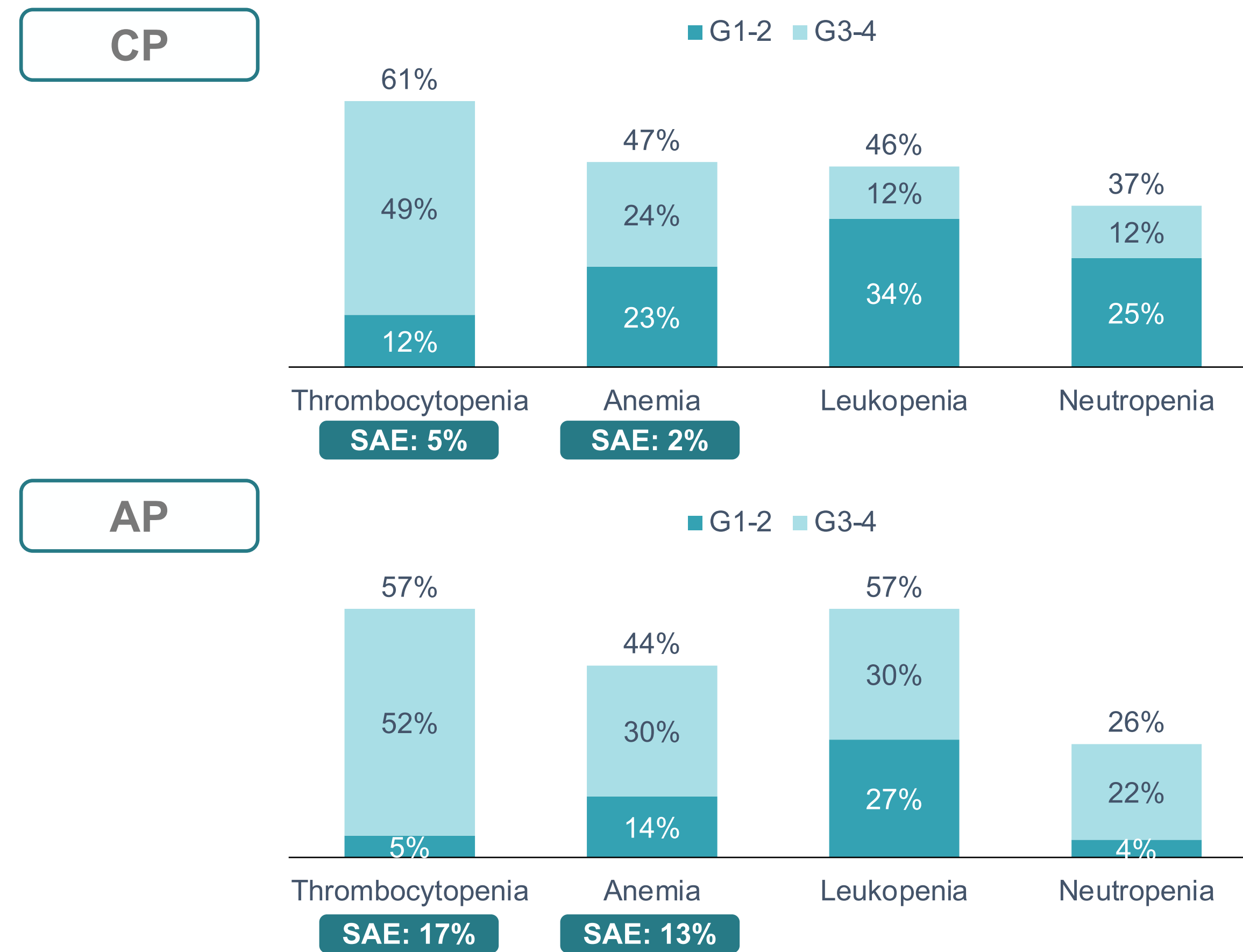
- 帕纳替尼治疗后**56%**的患者出现所有级别的ALT或AST升高, **8%**的患者出现3或4级的ALT或AST升高。
- HQP1351相比极少出现肝脏毒性, 所有不良事件均为轻度或中度。

# 关键II期临床试验数据

## 伴随T315I突变患者中疗效显著



## 与治疗相关的血液学不良反应



CML 应答标准: 完全血液反应 (CHR), 骨髓: 主要细胞遗传学反应((MCyR\*) 完全细胞遗传学反应(CCyR), 主要分子学反应(MMR^)) | \* 完全血液反应 (CHR) 是已经验证的试验终点, ^ 主要分子学反应(MMR) 定义为体内白血病细胞经PCR检测小于1/1000。

# HQP1351 临床发展计划

产品	靶点	地区	适应症	临床试验	I期	Ib期	II期	关键期	新药上市申请	上市批准	
HQP1351	BCR-ABL /KIT	中国	抗药性慢粒白血病	SJ-0002		●					
				CC201	TKI 耐药 CML-CP			●			
				CC202	TKI 耐药CML-AP			●			
		美国		CC203	TKI 耐药 CML-CP			◐	病人入组将在近期完成	★	2021年获得附条件批准
			CU101	PK 桥接试验			◐	9位病人入组，可评估受试者中获得100% 应答率			★
		关键期试验					●	筹备中	★	2023年获得批准	
		中国	费城染色体阳性(Ph+)急性淋巴细胞白血病	CC204				●	临床试验协议提交CDE		

● 病人入组完成

◐ 病人入组将在短时间内完成

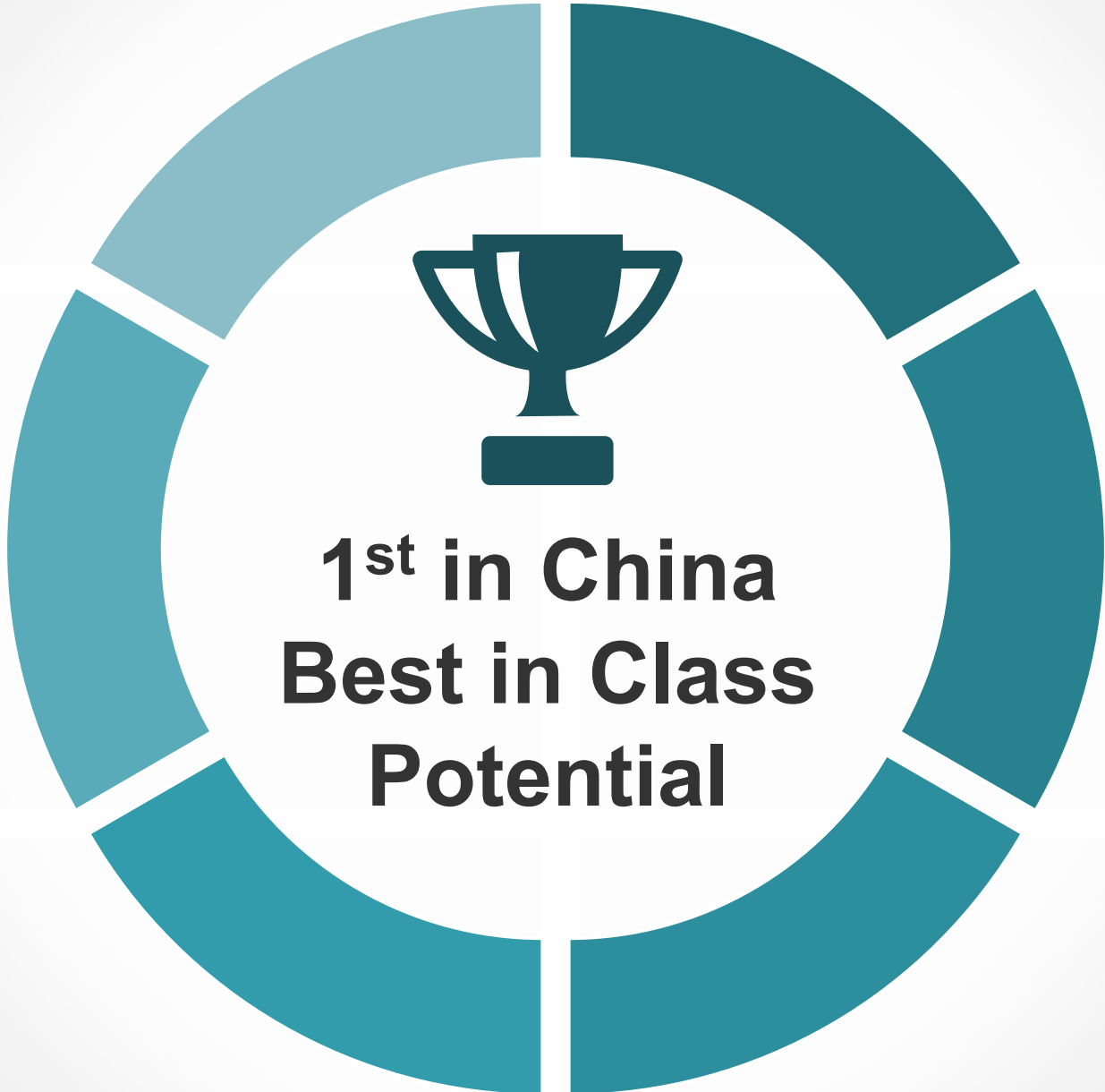
● 病人入组未开始

# HQP1351:T315I突变及其他可能性

第一个在中国研发的3代BCR-ABL TKI

新药上市申请于2020年6月15日如期递交 中国国家药品监督管理局药品审批中心，并在10月被药品审批中心纳入“优先审评”，于2021年3月被纳入“突破性治疗品种”

基于300+HQP1351治疗临床试验病例，HQP1351或拥有潜在优于帕纳替尼的药物安全性



II期关键临床试验，治疗TKI耐药急变期慢粒白血病，费城染色体阳性 (Ph+)急性淋巴细胞白血病

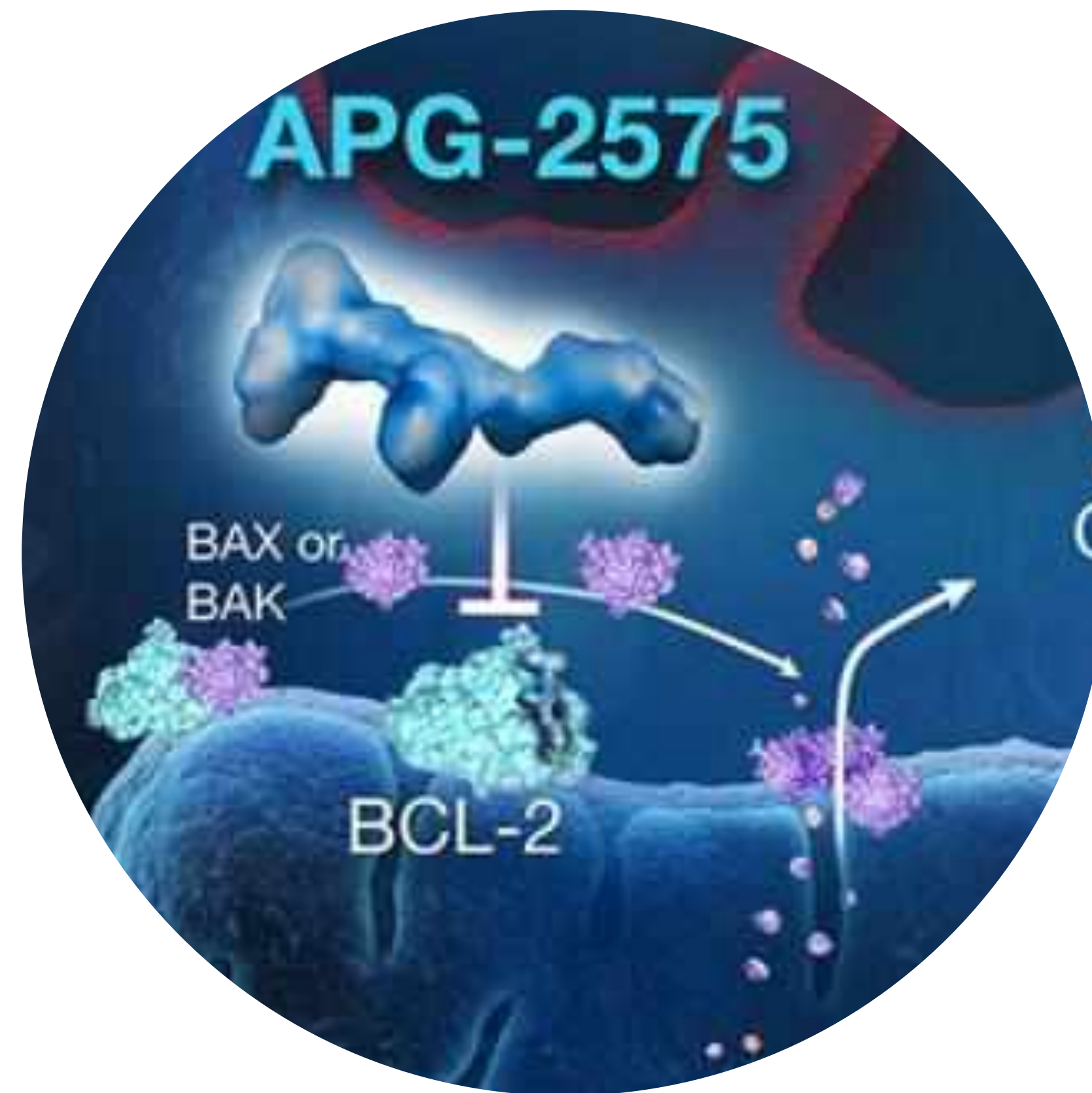
证明在帕纳替尼治疗失败的CML患者及帕纳替尼无效的复合突变患者中具有疗效

美国关键II期试验预期针对帕纳替尼耐药和多种突变

# APG-2575 概述

Venclexta®

之后的新型口服BCL-2 选择性抑制剂



# BCL-2: 已验证靶点

## BCL-2 抑制剂



- 肿瘤细胞存活依赖于Bcl-2
- 抑制Bcl-2释放促凋亡蛋白，其通过凋亡复合体触发凋亡

## Bcl-2 选择性抑制剂



化合物	APG-2575	Venetoclax (ABT-199)
药物作用机制	口服Bcl-2选择性抑制剂	口服Bcl-2选择性抑制剂
临床阶段	Ib/II期临床试验	市场化(CLL, AML)
适应症	CLL, AML, WM, MM, T-PLL	CLL, AML, MM, MCL, MDS, NHL, ALL, Bcl-2 选择性抑制剂
联合用药	BTK, CD20, MDM2, BCR-ABL TKI	BTK,CD20,CDK9,Pi3K, MDM2,JAK,PD-(L)1, FLT-3,IDH,CD33,CD38, CDK4/6, CD47 等.
进展及评价	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 每日剂量爬坡，病人用药友好</li> <li>• 没有或低水平 TLS</li> <li>• 药物-药物相互作用(DDI)风险更小</li> <li>• 中性粒细胞减少症的可能性降低</li> <li>• 与公司自主研发的MDM2-p53抑制剂 APG-115有协同作用</li> <li>• 计划专注于中国市场</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2016年4月批准新药上市申请</li> <li>• 同类首创Bcl-2抑制剂</li> <li>• 5项FDA 突破性疗法认定</li> <li>• 4项CLL、AML适应症</li> <li>• 250+ 临床试验在中国、美国、欧洲、日本等地进行</li> <li>• 10,000+ 入组病人</li> </ul>

# 3年内从IND审批到13项全球Ib/II临床试验

• 美国FDA审批APG-2575用于血液肿瘤患者IND申请

- 
- 
- 

• APG-2575 用于血液肿瘤的I期临床试验在澳大利亚获批

- 
- 

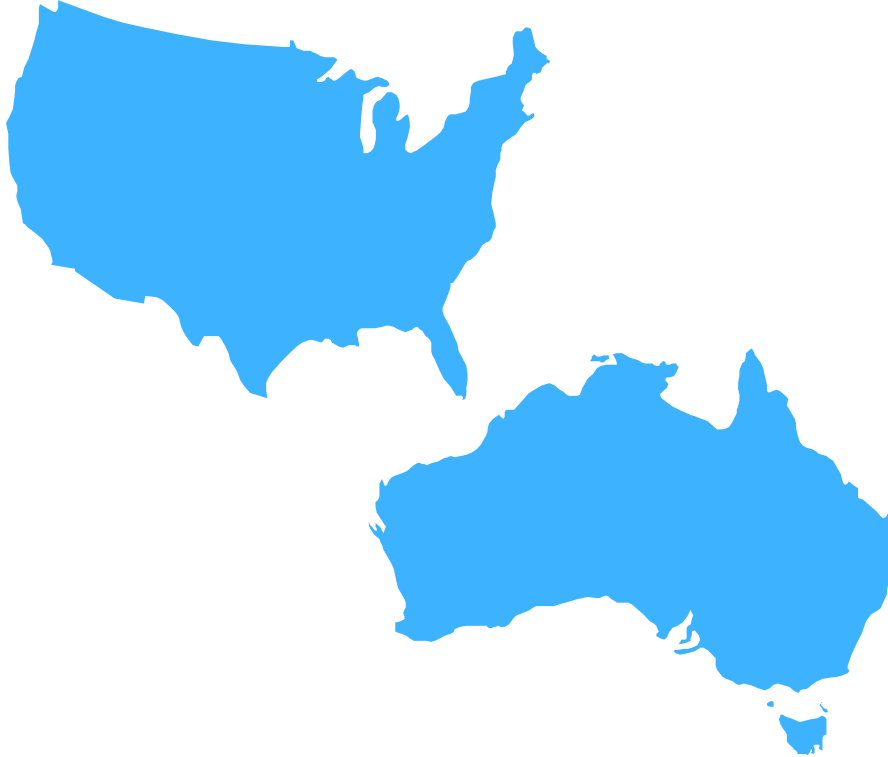
• 中国NMPA 审批通过: APG-2575 用于治疗血液肿瘤IND申请

- 
- 

- 2项I期临床试验用于治疗血液肿瘤在美国和澳大利亚开始入组病人
- 13项Ib/II临床试验用于治疗r/r AML, r/r CLL, r/r MM, r/r WM, T-PLL, HCL, DLBCL, MCL, FL
- 获得 5项在AML, CLL, MM, WM, FL孤儿药资格
- 在欧洲首例患者入组



**1** 项在欧洲进行的Ib/II期临床试验



**1** 项在美国/澳大利亚的I期临床试验  
**5** 项在美国/澳大利亚开展的 Ib/II期临床试验 ( r/r CLL/SLL, MM AML, T-PLL, WM )



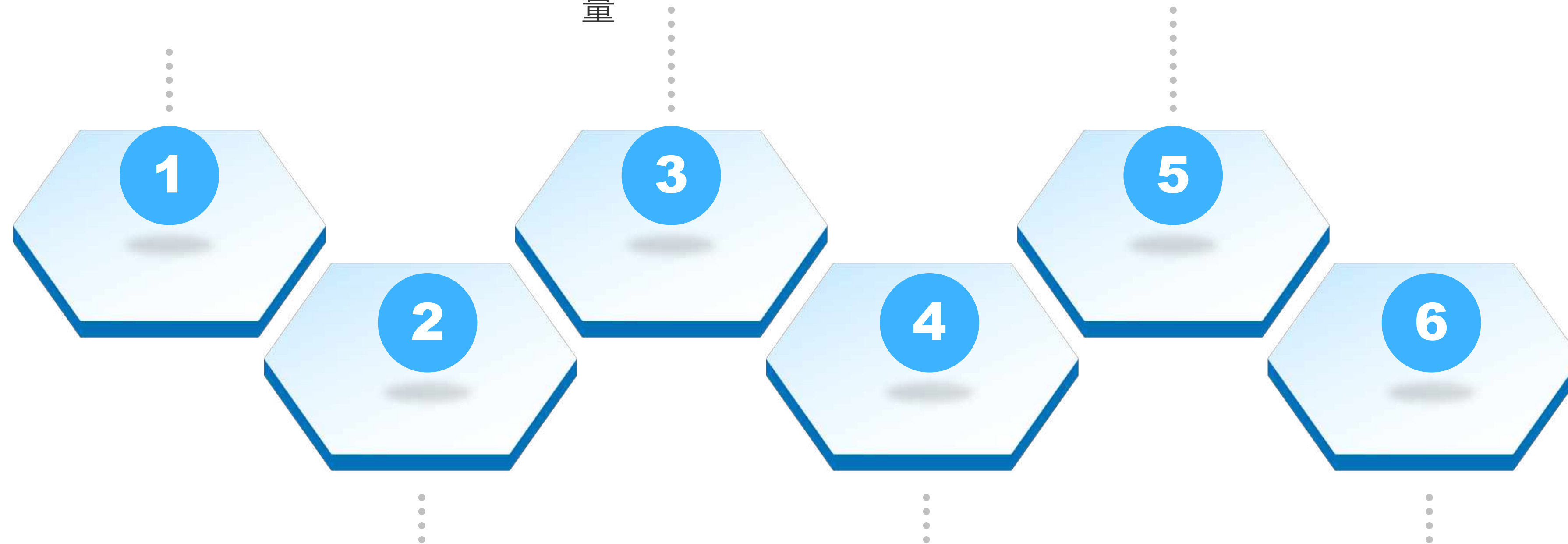
**1** 项在中国的I期临床试验  
**5** 项在中国开展的 Ib/II期临床试验 ( r/r AML, r/r CLL/SLL, WM ,MM ,T-PLL )

# APG-2575:取得一项临床概念验证，具有同类最优安全性潜力

超过**150**位患者入组临床试验，包括 R/R CLL，FL，MCL，DLBCL，WM，MM，AML 以及HCL患者，剂量范围在20毫克至1200毫克

**潜在同类最优安全性**：更少临床肿瘤溶解综合症，无剂量限制毒性，尚未达到最大耐受剂量

预计在2021年第一季度申报雌激素受体阳性乳腺癌和其他实体瘤临床试验



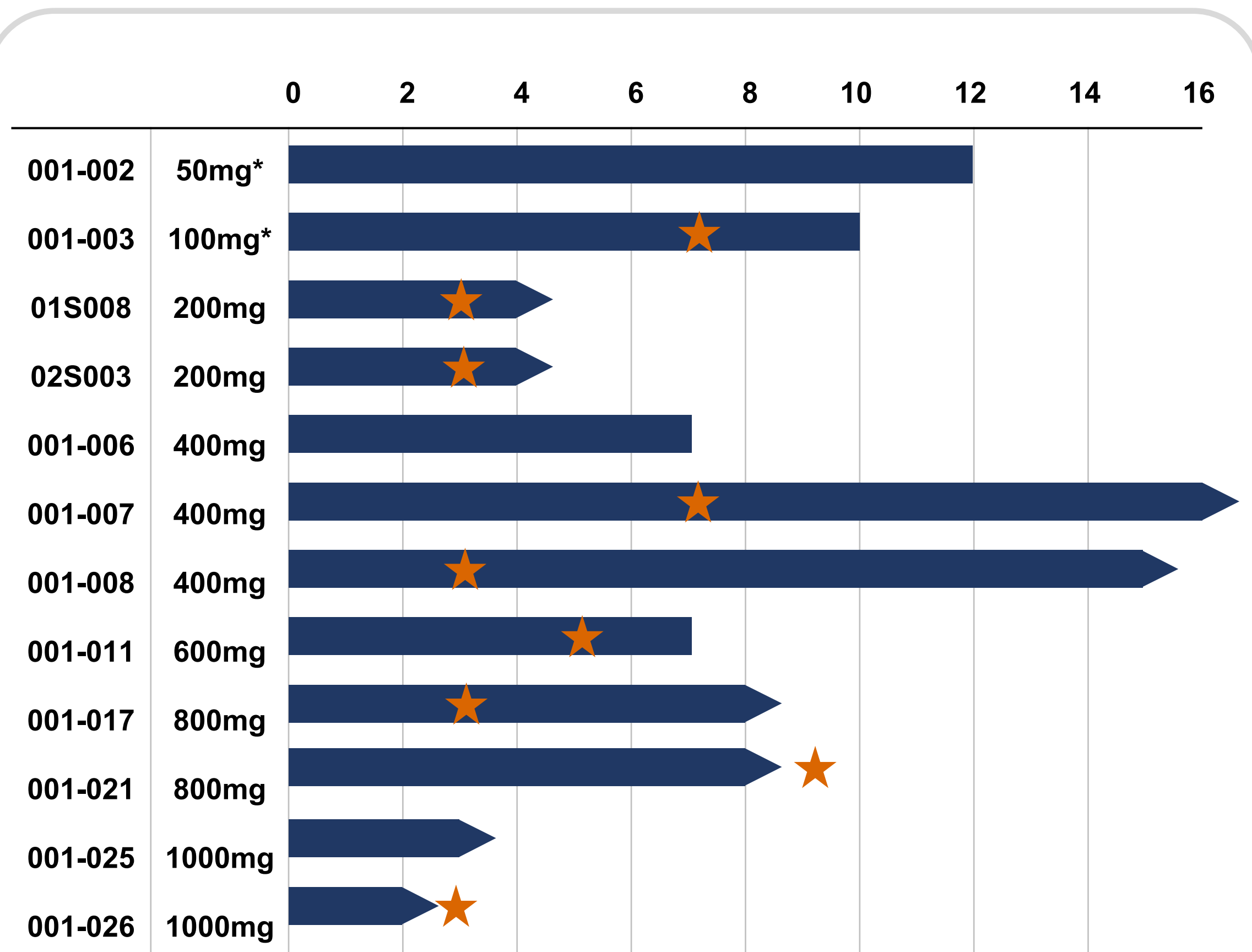
在CLL适应症上取得**临床概念性验证**：超过**50位**患者入组；在可评估患者中取得**70%PR**

**5项孤儿药资格认证(ODD)**：CLL，WM，MM，AML，FL

预计在2021年第4季度获得CDE批准单臂治疗复发/难治CLL患者的关键注册性II期临床试验

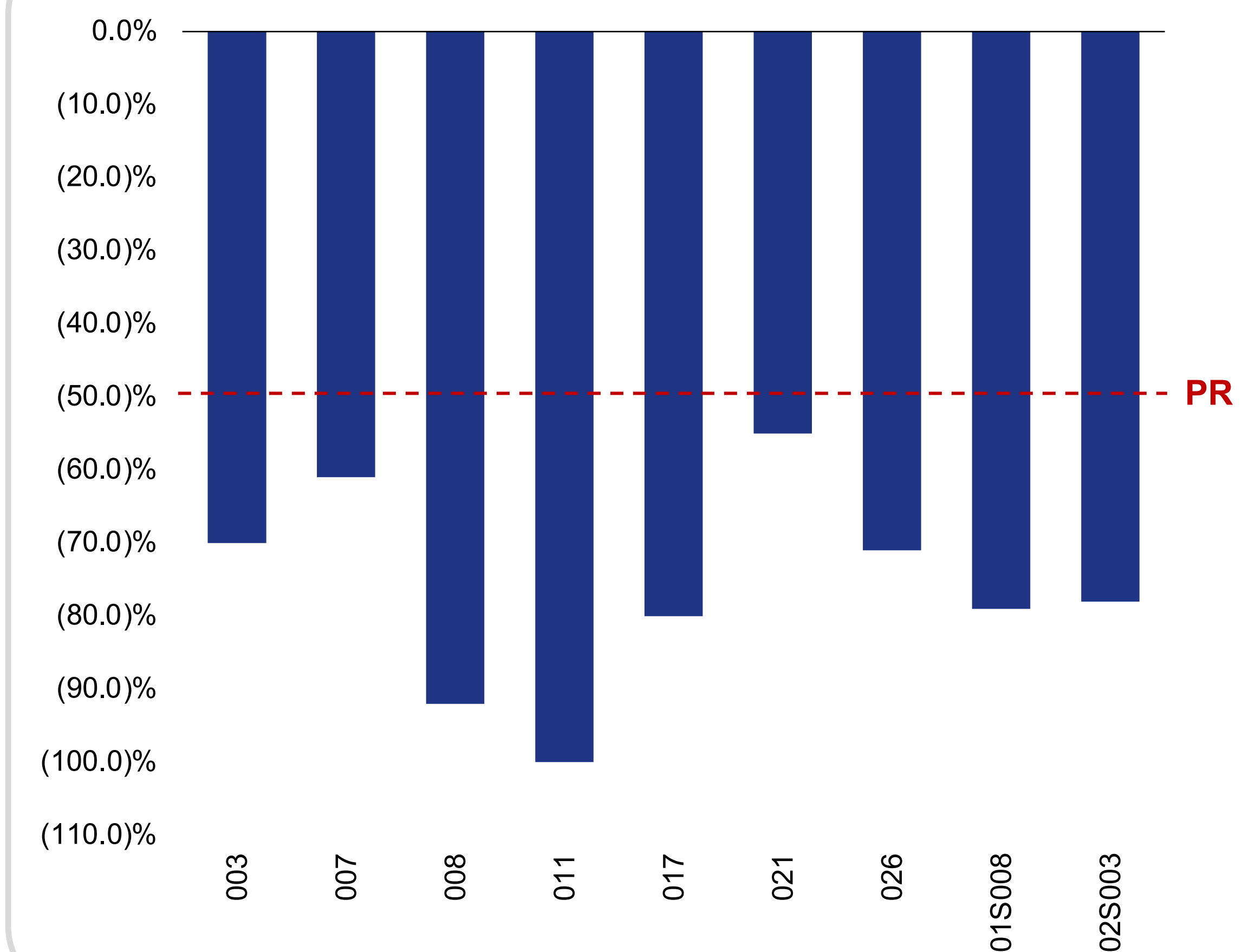


# 在可评估的复发/难治CLL/SLL患者中取得70%PR



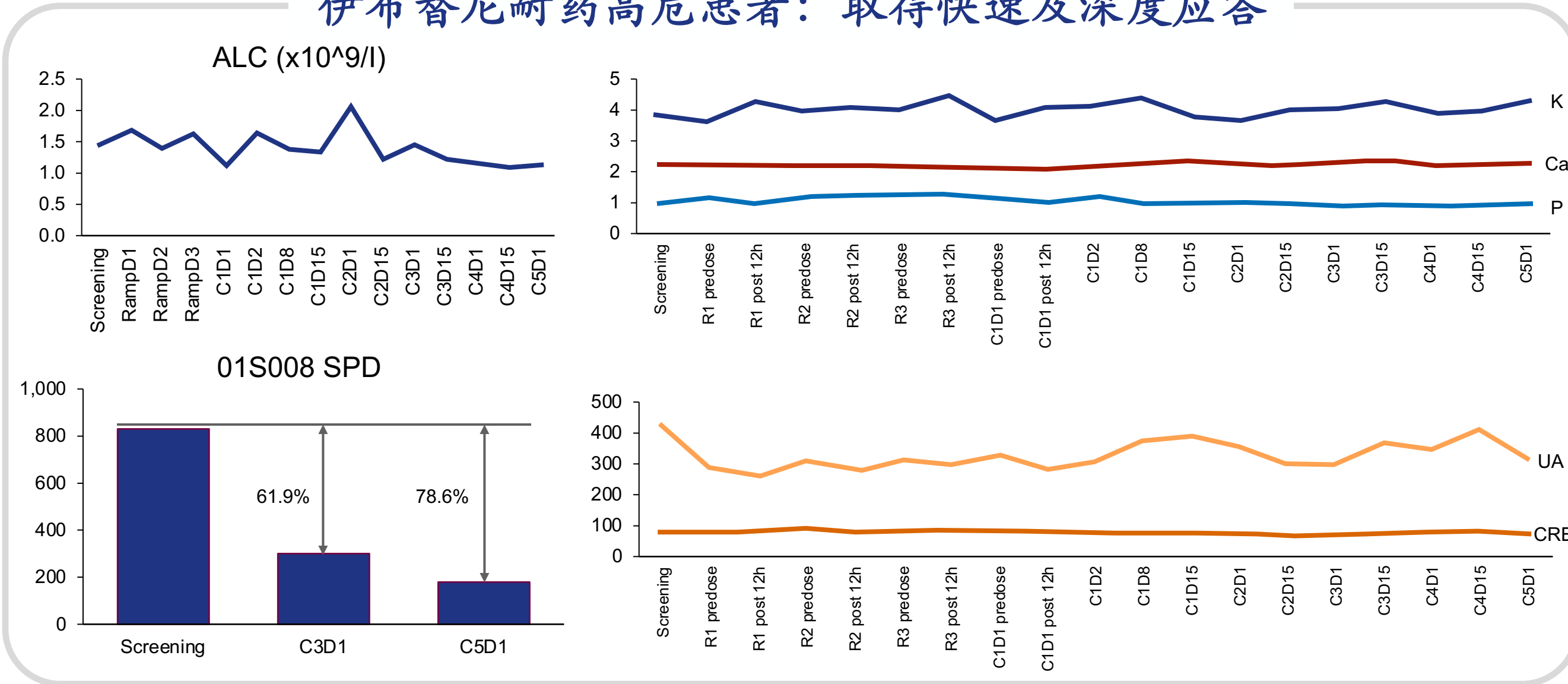
\*001-002 and 001 003 underwent inpatient dose escalation to 400mg.

相对于基线的淋巴结尺寸变化%



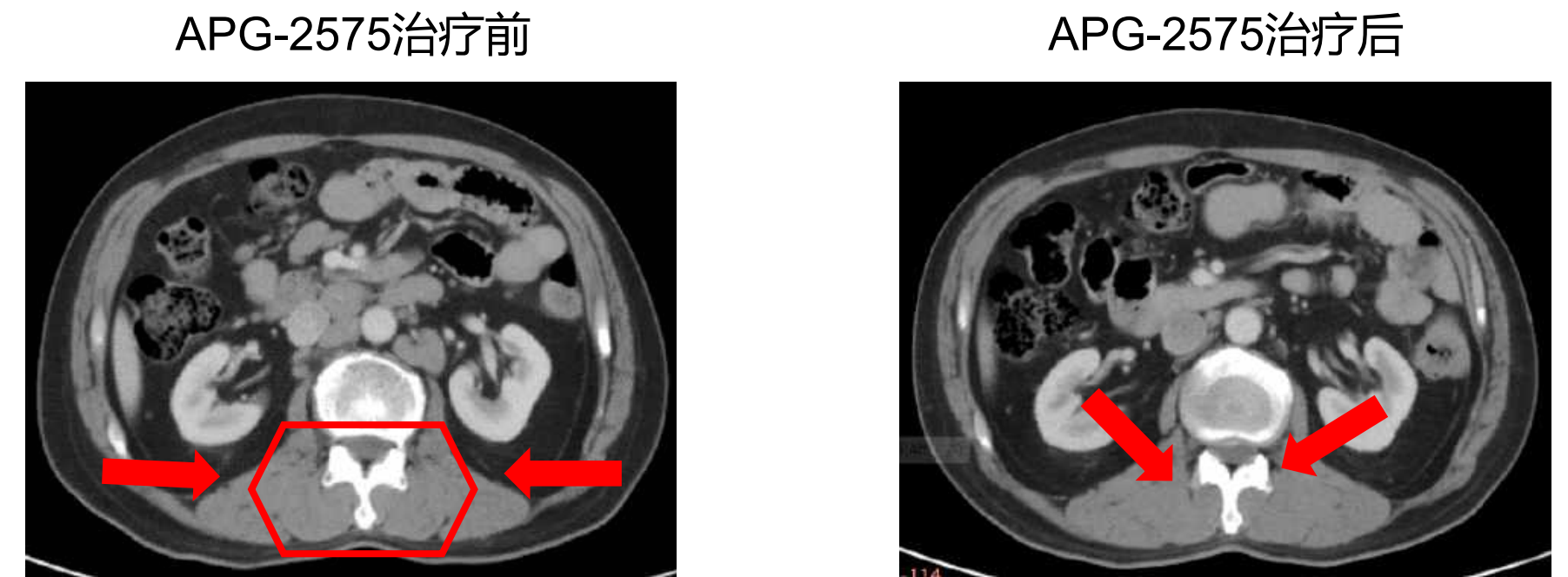
# APG-2575病人数据

## 伊布替尼耐药高危患者：取得快速及深度应答



## 1S008患者：-78.6% 淋巴应答

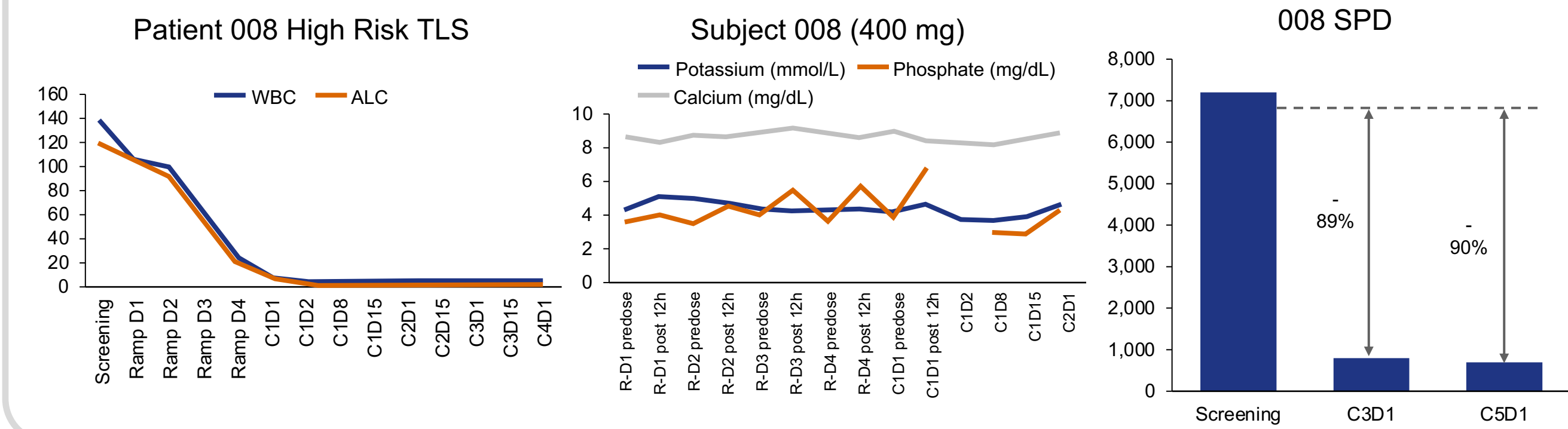
PR in r/r CLL (IgVH突变, 无TP53)



淋巴结应答: C3D1 **-62%**; C5D1 **-78.6%**

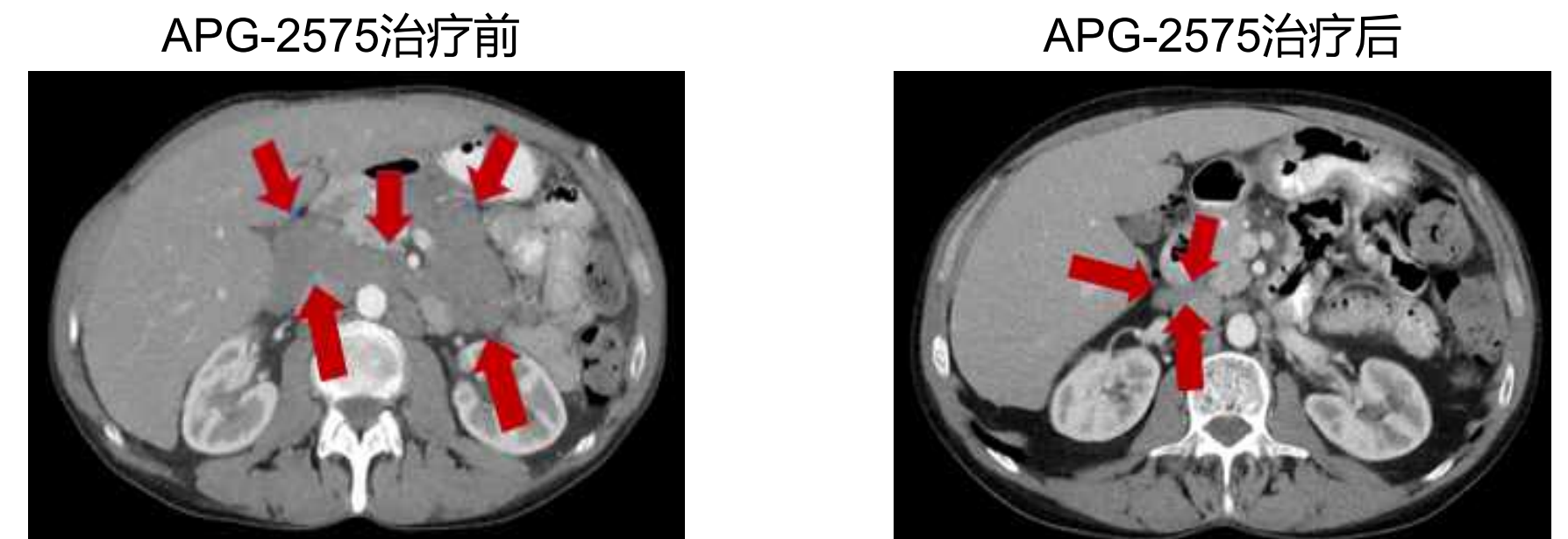
## 17p缺失CLL患者肿瘤溶解综合征高危患者：快速及深度应答

患者008: 相关数据



## 在一例复发/难治CLL患者取得可持续的PR

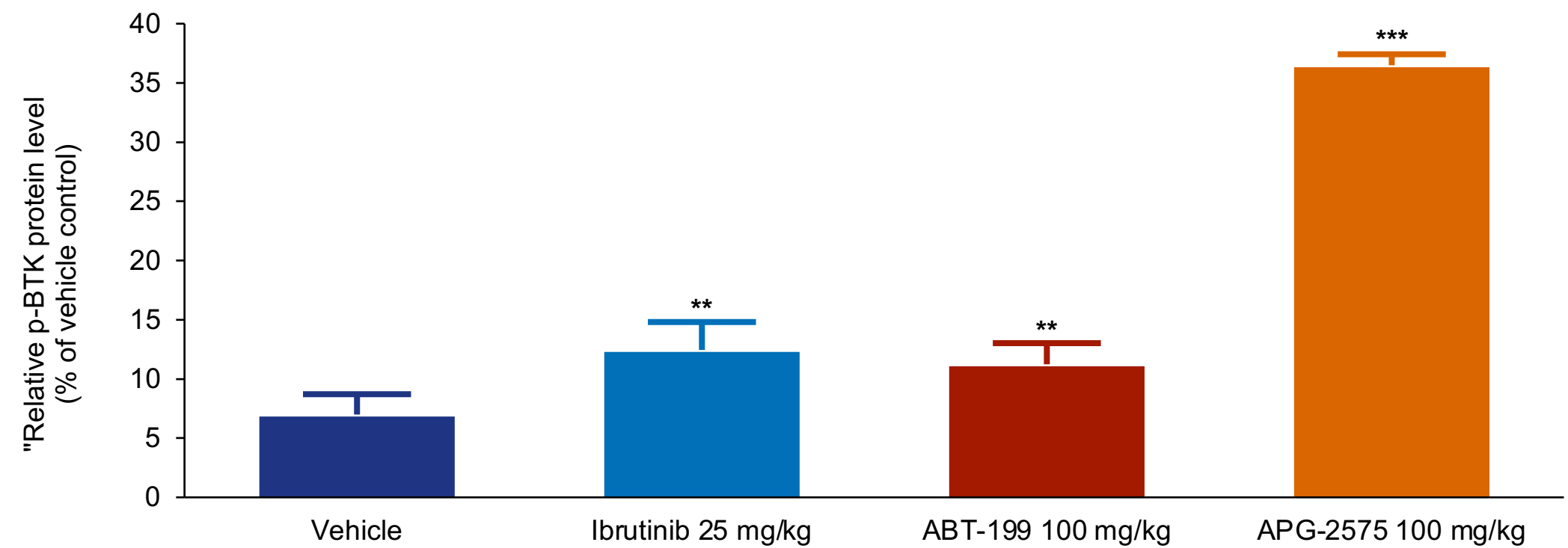
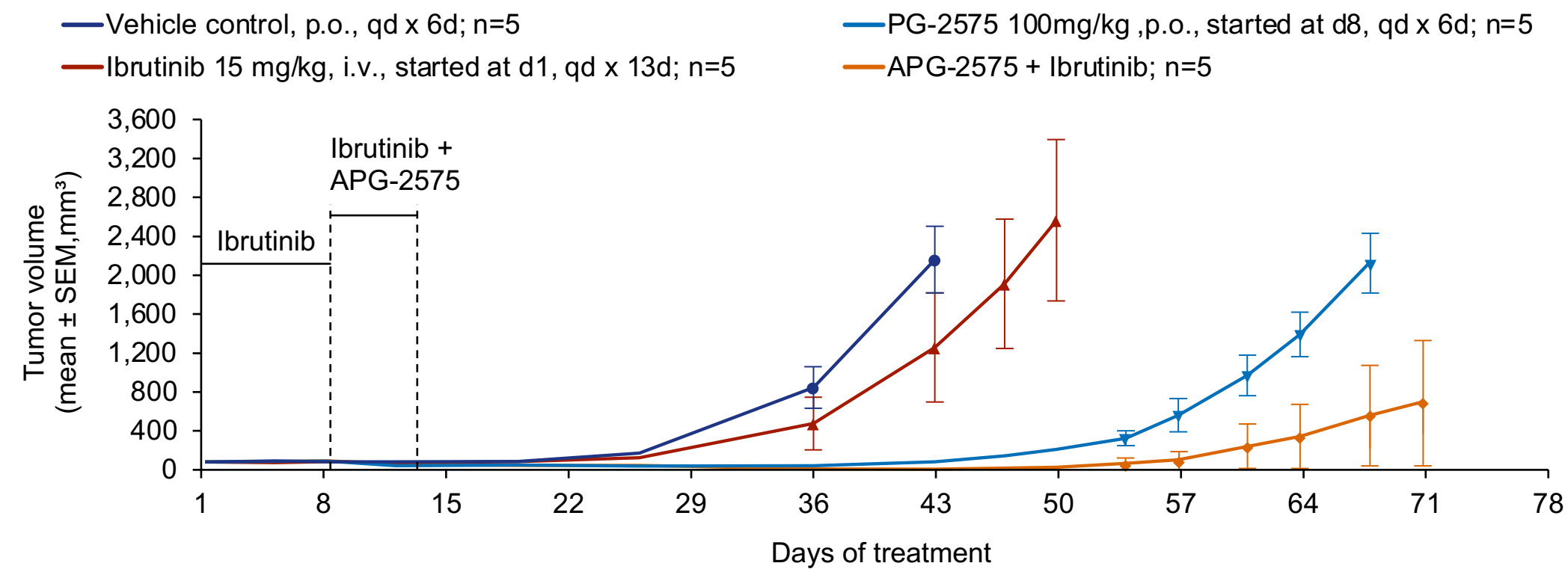
患者008: -90% 淋巴应答



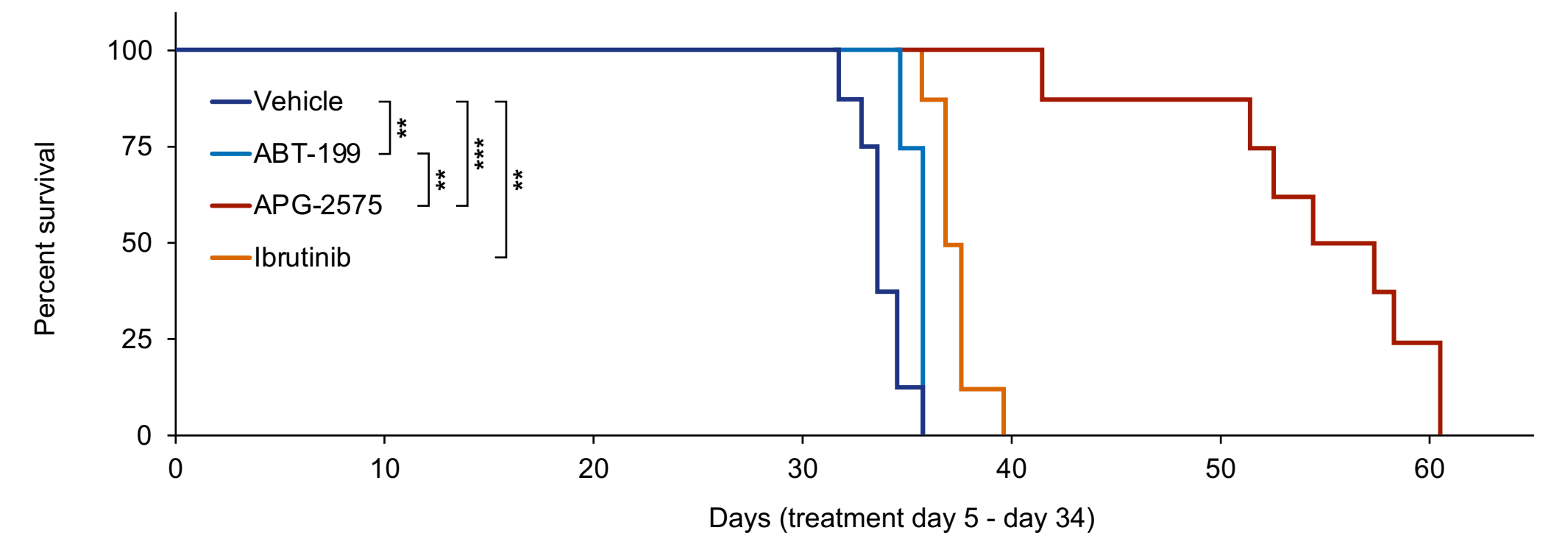
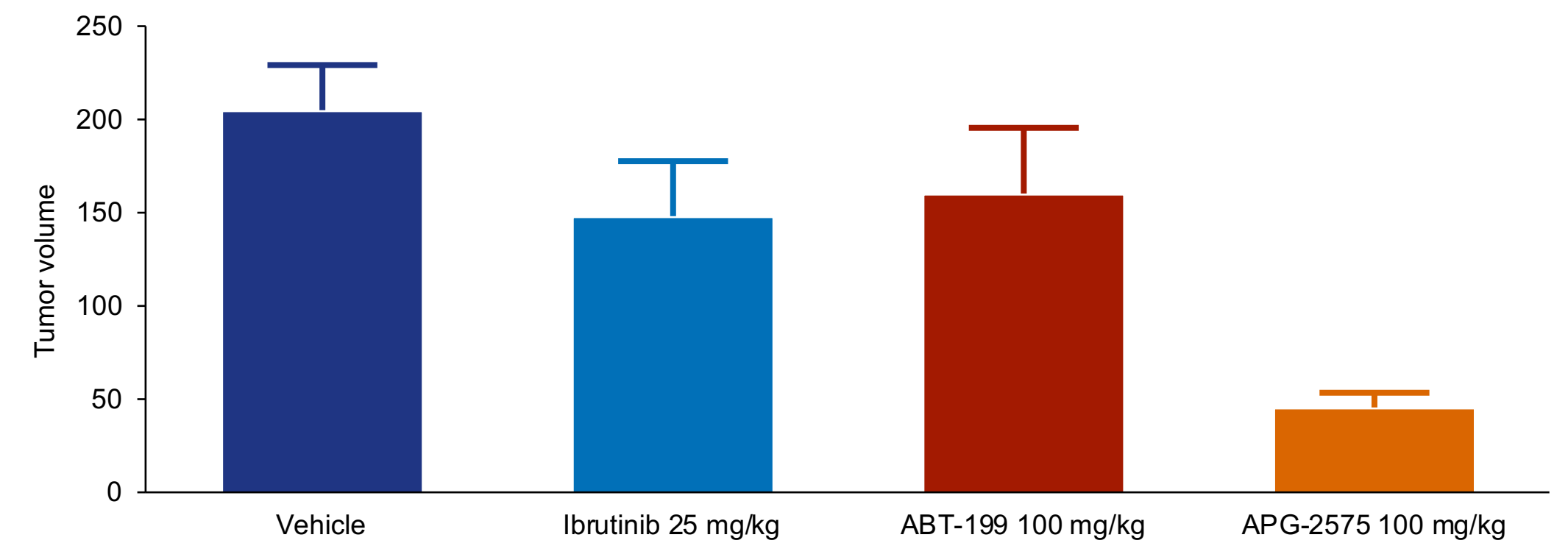
淋巴应答: C3D1-89% | C5D1-90%

# 在BTK联用及BTK耐药中显示有效的临床前数据

## APG-2575与伊布替尼联用产生协同效应



## 在Venetoclax无效的BTK耐药WM PDX模型中，APG-2575有效



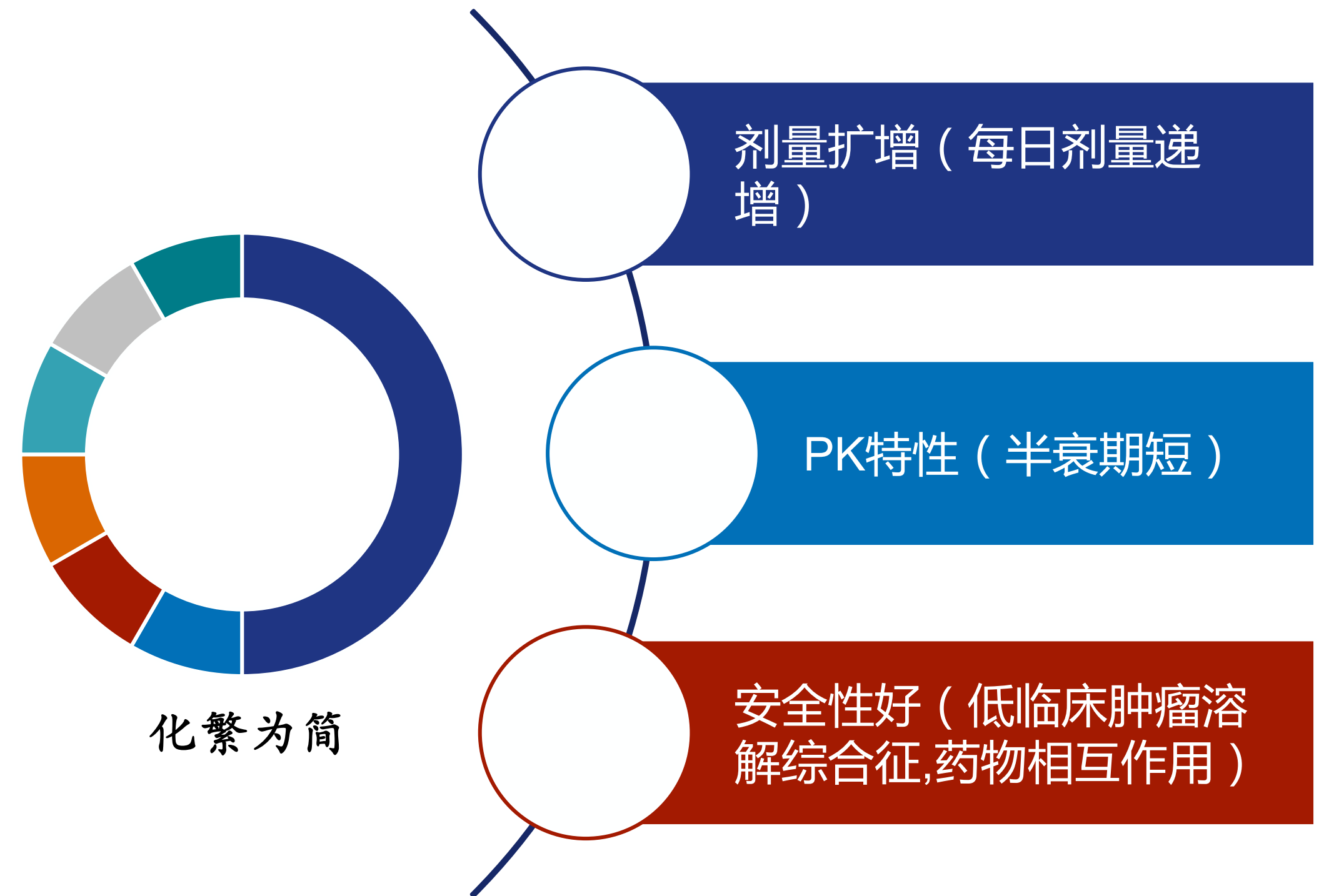
# APG-2575 与Venetoclax的差异性

## 与Venetoclax相较：

- 在Venetoclax无效的BTK耐药WM PDX模型中，APG-2575有效
- 每日剂量爬坡 vs.每周剂量爬坡 ( Venetoclax )
- 低临床及实验室肿瘤溶解综合征
- 更少的中性粒细胞减少症和血小板减少症
- 半衰期更短& 药物暴露量更少—潜在降低肿瘤溶解综合征风险，安全性更强

## 结论：

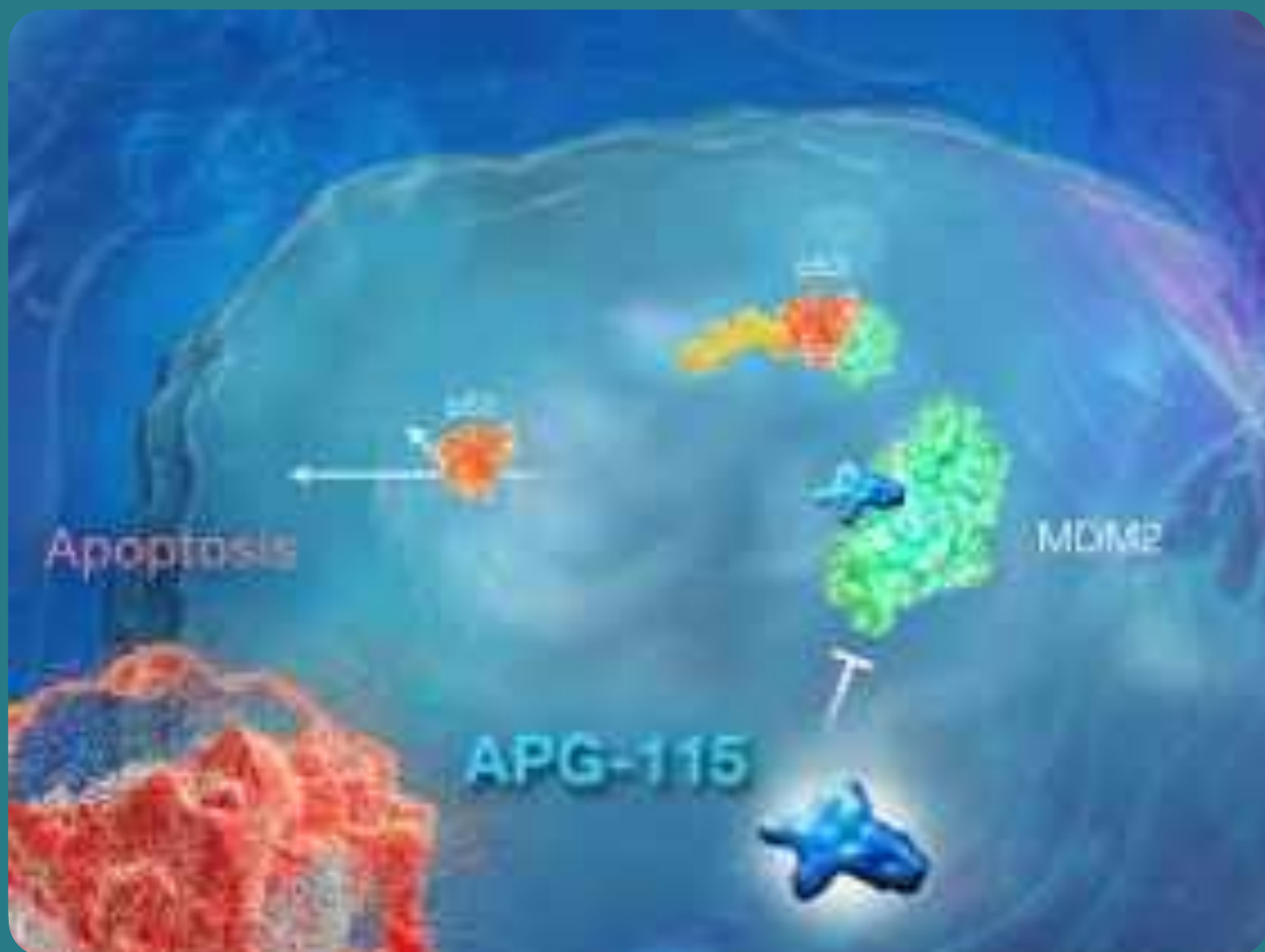
### Bcl-2选择性靶向抑制剂



# APG-115 Overview

MDM2-p53抑制剂

通过阻断 MDM2-p53 蛋白-蛋白相互作用激活 p53 肿瘤抑制活性



## 里程碑 & 临床进展

临床开发中最具有疗效的 MDM2-P53抑制剂，拥有同类最优潜力

中国: 第一个进入临床阶段的MDM2-p53抑制剂，目前在治疗实体瘤和血液肿瘤方面正在进行多项临床研究。

美国: 正在招募3项APG-115临床试验患者

美国: 与KEYTRUDA® 联用的IbI临床试验的完整注册 | II期临床试验与帕博利珠单抗联合治疗对IO耐药的实体瘤患者；与MSD合作进行

一项I/II期与化疗联合治疗AML的试验

I / II期研究作为单一药物或与化学疗法联合用于治疗唾液腺癌。

计划在中国和美国递交进行其他联合试验的IND申请

## APG-115：一种新型有效的MDM2-P53抑制剂

临床开发中最具有疗效的MDM2-P53抑制剂，拥有同类最优潜力

阻断MDM2-P53 PPI，并激活肿瘤抑制蛋白 P53

直接调节肿瘤微环境 ( TME ) 中的宿主免疫反应并可能克服 IO疗法耐药

有效地诱导细胞凋亡，具有同类最优的潜力

与PD-1抑制剂联用，在TP53野生型和TP53突变肿瘤中具协同作用

MDM2扩展与PD-1治疗后的超进展有关 ( Kato et al , 2017 )

# IO 联用显示初步疗效

## Ib期肿瘤免疫难治/复发患者 | 与帕博利珠单抗联用

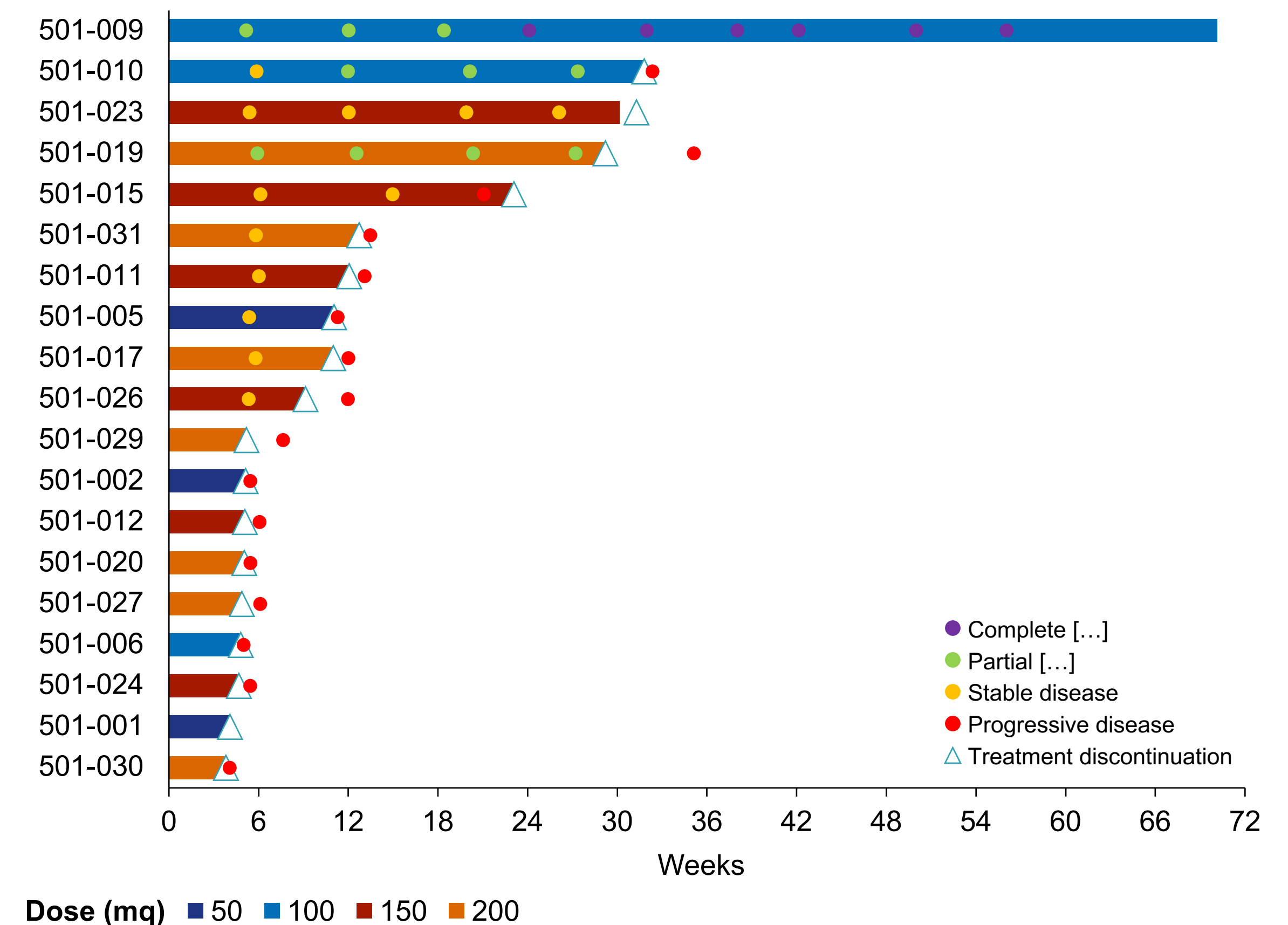
### 概况 & 安全性

#### 根据首选术语的治疗相关不良事件 (第3级别及以上)

	50 mg (n=3)	100 mg (n=3)	150 mg (n=6)	200 mg (n=7)	Overall (n=19)
Any drug-related AEs with severity Grade at least 3, n (%)	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (42.9)	6 (31.6)
Platelet count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (21.1)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (15.8)
Adrenal insufficiency	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (5.3)
Anemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (5.3)
Febrile neutropenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (5.3)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (5.3)

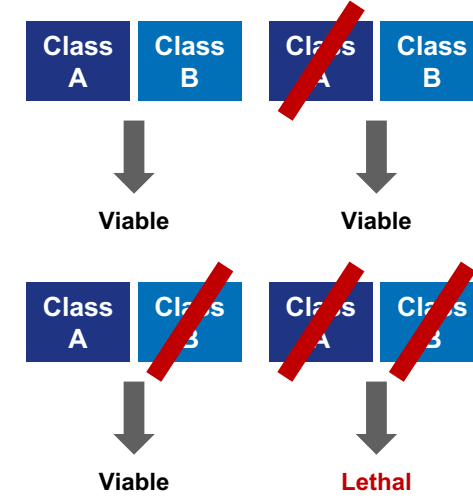
- 未达到最大耐受剂量，未观察到剂量限制毒性
- 确定II期临床推荐剂量为**150mg**，隔天服药
- 与帕博利珠单抗联合使用时未发现新的安全性事件
- 药代动力学: AUC和C-max通常在50-200 mg的剂量范围内按比例增加
- 药效学: MIC-1 ( TP53活化的生物标志物 ) 血清浓度在剂量范围内与暴露有关
- 疗效: **ORR:16.7% (1 CR | 2 PR) + 7 SD= DCR:55.5%**
- 卵巢癌-CR | 非小细胞肺癌-PR, Appen. Adeno. | **7 SD | 8 PD**

### 概览 & 治疗时长

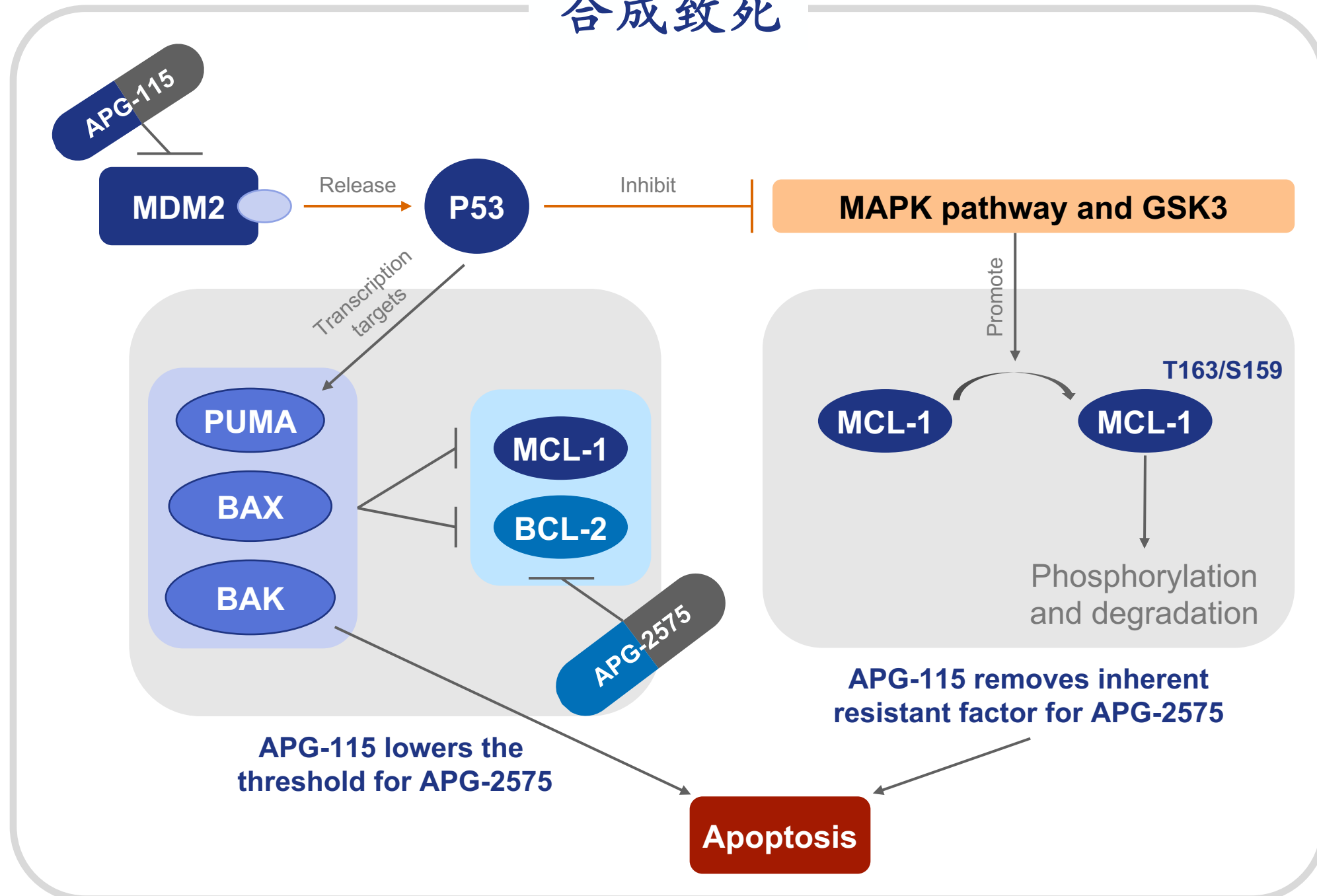


# APG-115+APG-2575: 合成致死

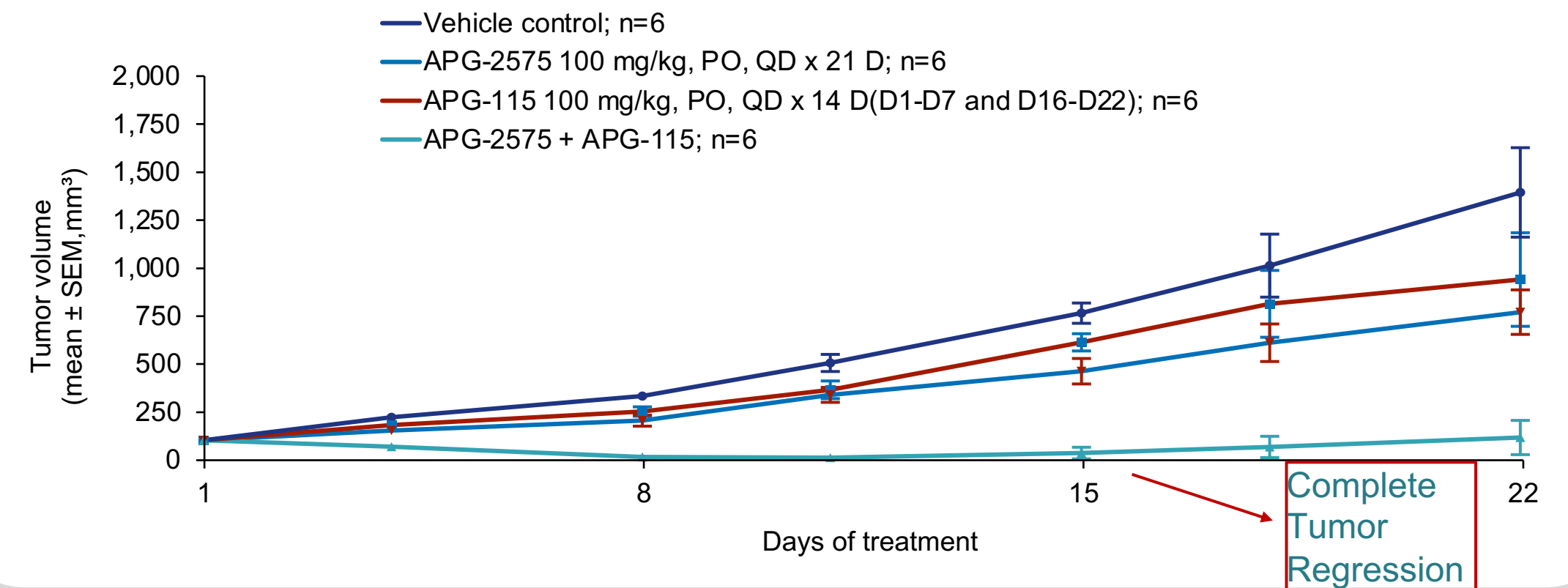
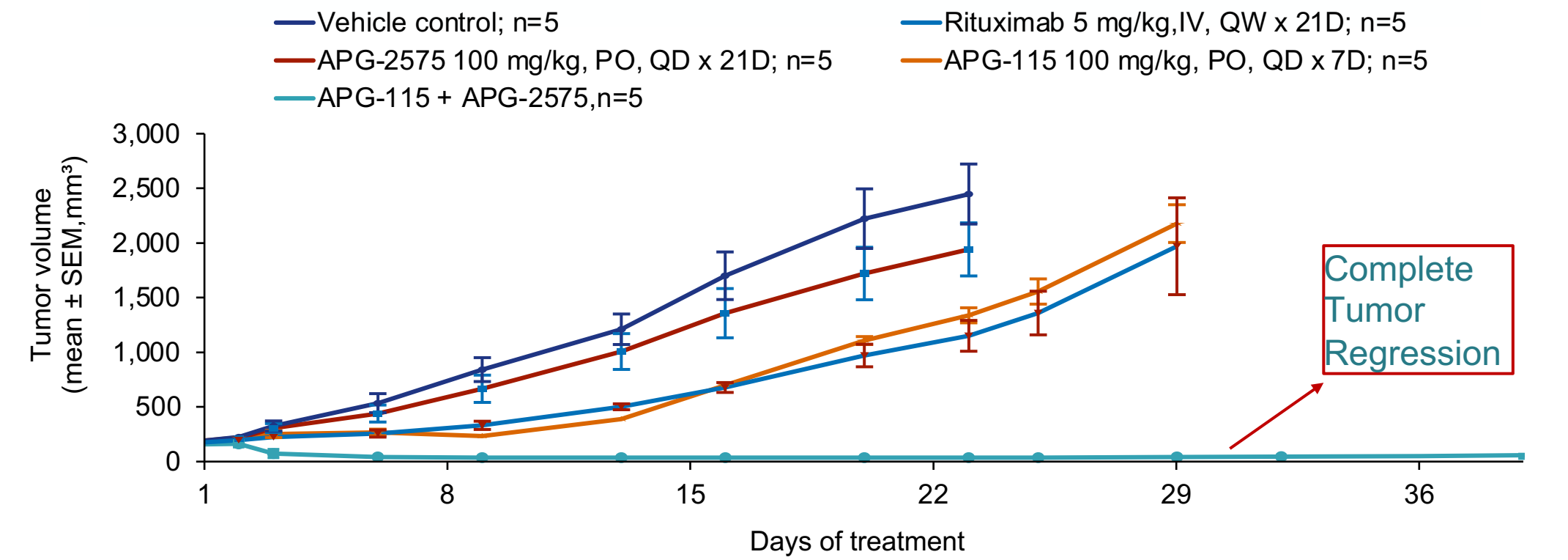
- “合成致死”描述了一种策略，即阻止两个突变导致细胞死亡。通常来说，癌细胞仅具有一种突变，通过人工诱导第二种突变，该药物可以诱导癌细胞死亡。



## 合成致死



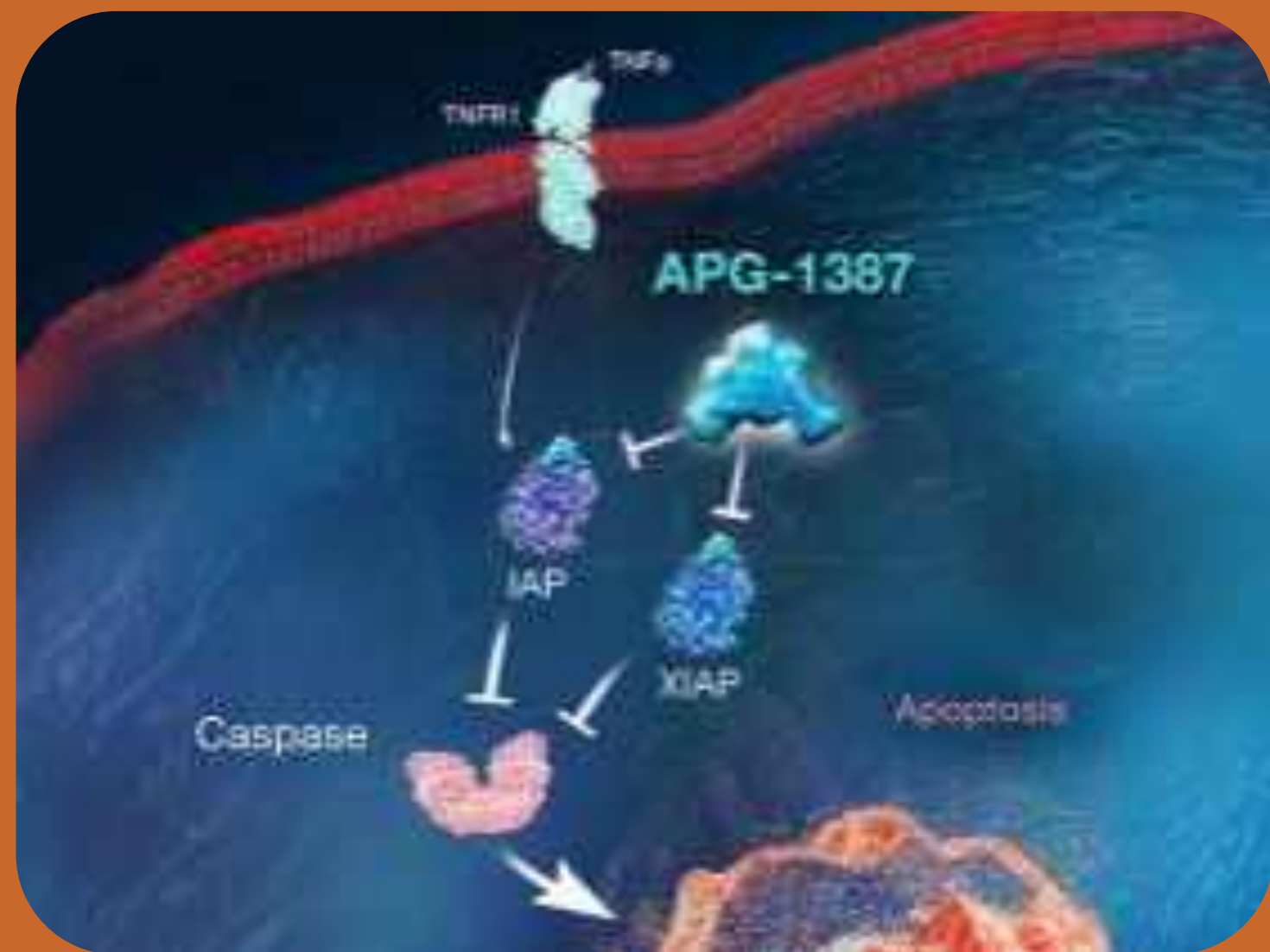
## APG-115+APG-2575: 在动物模型上达到完全缓解



**血液及实体瘤均有疗效，口服，无需化疗，1 + 1 > 2!**

# APG-1387

IAP / XIAP (SMAC模拟物) 的拮抗剂



## 肿瘤研发进展

- 临床上唯一同时抑制IAP1 / 2和XIAP的SMAC模拟物
- 完成了3项癌症的I期剂量递增试验；MTD和RP2D已知；不良事件均为轻度到中度，可控和可逆
- 在与 pembrolizumab 联用试验中显示初步疗效，无累加毒性
- 2项 Ib/II期临床试验联合免疫检查点抑制剂或联合化疗治疗晚期实体瘤正在进行

## 乙肝研发进展

- Ib/II期治疗慢性乙肝临床试验完成患者招募，试验正在进行
- 一项与核苷酸联用的II期全球临床试验正在进行

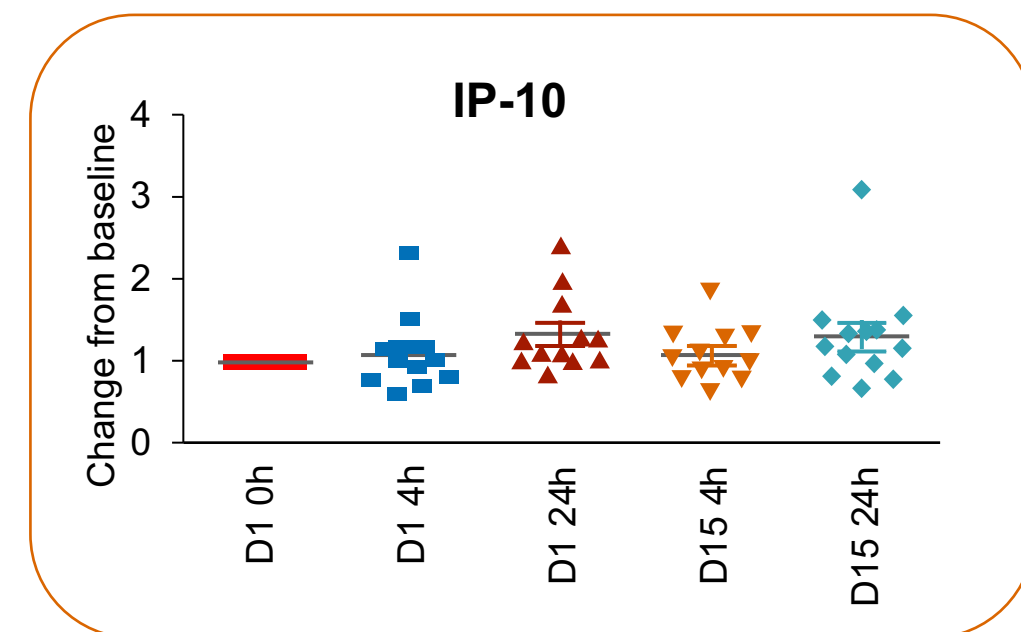
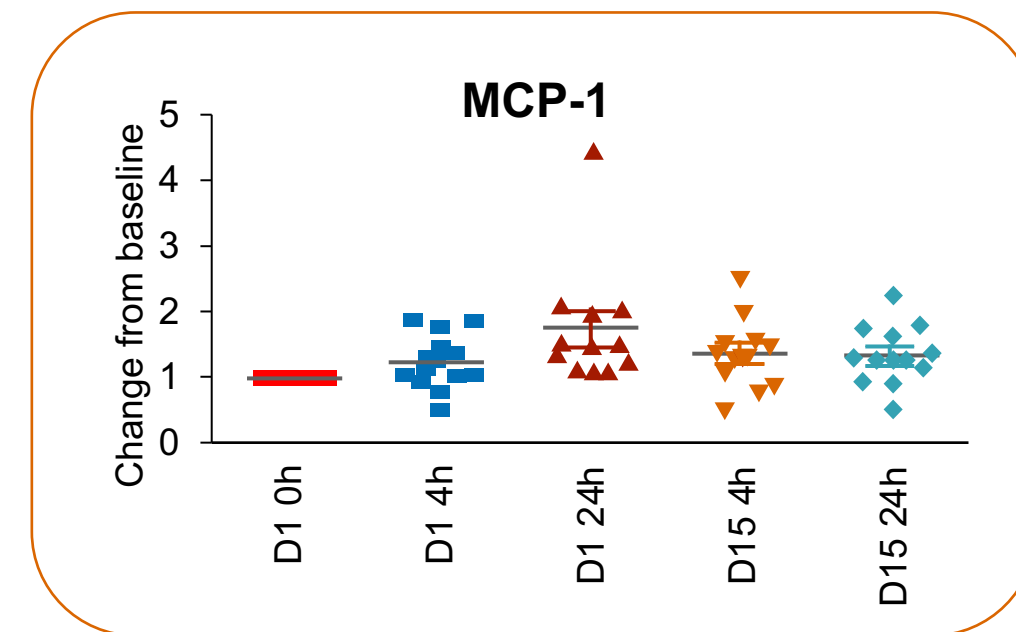
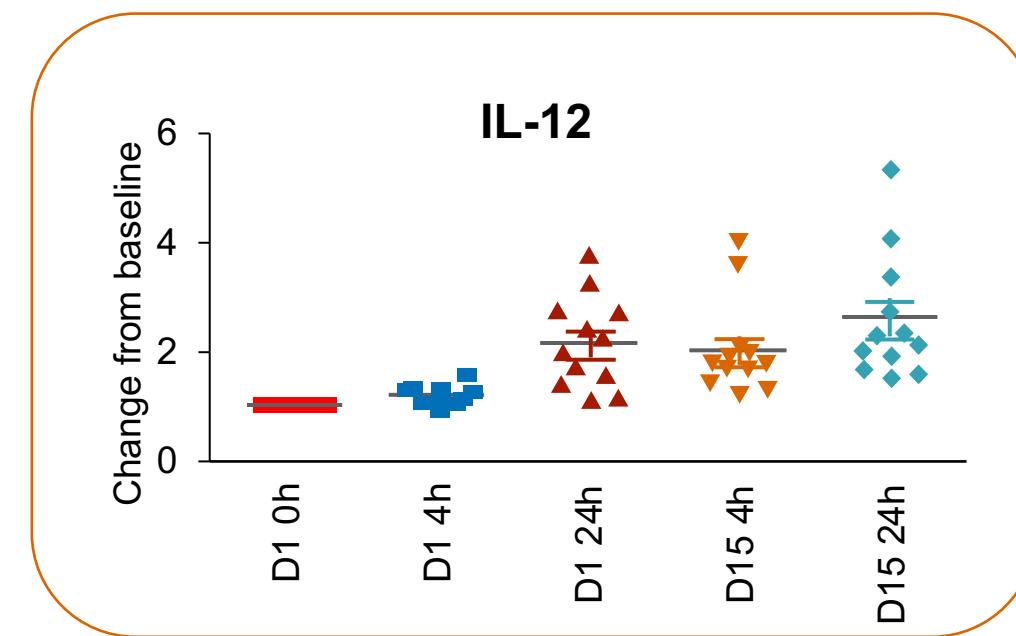


# IO 联用显示初步疗效

## Ib期 | 免疫调节与抗肿瘤活性 | 联合帕博丽珠单抗

### 潜在宿主免疫调节剂

Plasma was collected from patients pre- & post- APG-1387 treatment at 4 & 24 hours on Day 1 & Day 15



- 人体细胞因子30分析显示APG-1387治疗后24小时血浆内IL-12, IP-10和MCP-1增加
- 观察到IL-12随着时间和剂量变化而增加

### 抗肿瘤活性

Response	All tumor types (N=56)	NSCLC (n=16)	Colorectal cancer (n=9)	Breast cancer (n=10)	HNSCC (n=3)	Ovarian cancer (n=7)	Pancreatic (n=7)	Others (n=4)
ORR (objective response rate, CR+PR)	12.0% (6/50)	15.4% (2/13)	11.1% (1/9)	11.1% (1/9)	33.3% (1/3)	16.7% (1/6)	0	-
DCR (disease control rate, SD and above)	50.0% (25/50)	92.3% (12/13)	44.4% (4/9)	33.3% (3/9)	33.3% (1/3)	50% (3/6)	16.7% (1/6)	-
<b>Best overall response, n</b>								
CR	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	6	2	1	1	1	1	0	0
SD	20	10	3	2	0	2	1	2
PD	24	1	5	6	2	3	5	2
Non-evaluable	5	2	0	1	0	1	1	0
Not assessed	1	1	0	0	0	0	0	0

### 50例可评估患者中;

- ORR 12% | 6-PR (2 NSCLC | 1 CRC | 1 BC | 1 HNSCC | 1 卵巢癌)
- DCR 50% | 20- SD
- 所有不良事件均为3级. 未观察到4级及以上不良事件

# APG-1252 pelcitoclax

BCL-2/BCL-xL抑制剂

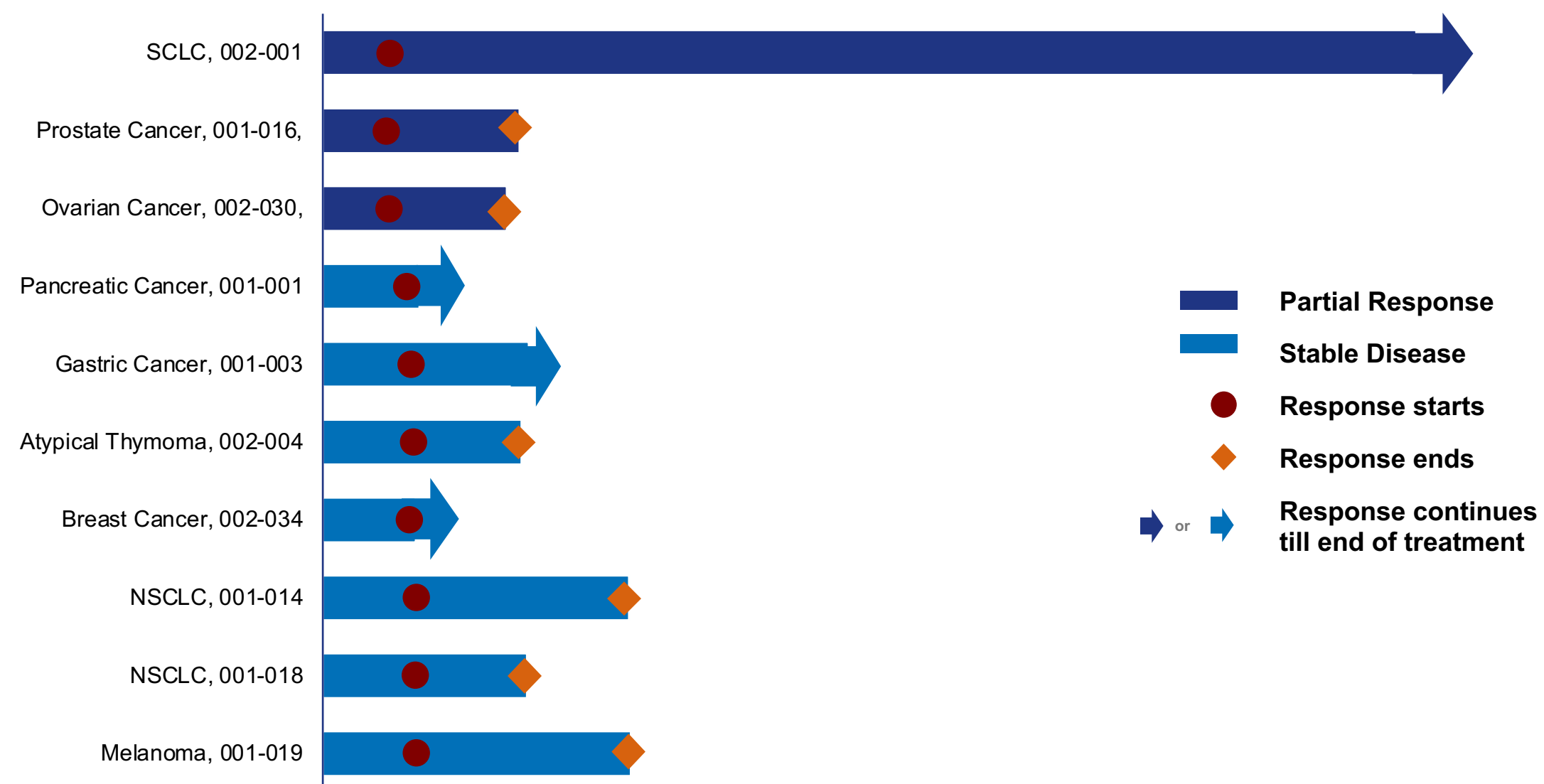


## 里程碑事件&临床研发进展

- 潜在同类最优Bcl-2/Bcl-xL 抑制剂，在实体瘤及血液肿瘤中有新型联用
- 3 项用于晚期癌症治疗I期剂量递增/扩展试验在中国、美国、澳大利亚进行
- 进入 3 项联合治疗试验
  - I项Ib/II期APG-1252联用paclitaxel治疗SCLC的Ib/II期试验在美国/澳洲进行
  - I项Ib/II期APG-1252联用ruxolitinib 治疗myelofibrosis的Ib/II期试验在美国进行
  - I项APG-1252联用osimertinib 治疗NSCLC 的Ib期试验在中国进行
- 135位患者接受APG-1252治疗
- 于2020年9月被授予孤儿药资格认证，治疗SCLC

# APG-1252 I期临床中期疗效数据 :单药疗效

单药治疗晚期实体瘤具有良好的抗肿瘤疗效(n=42)



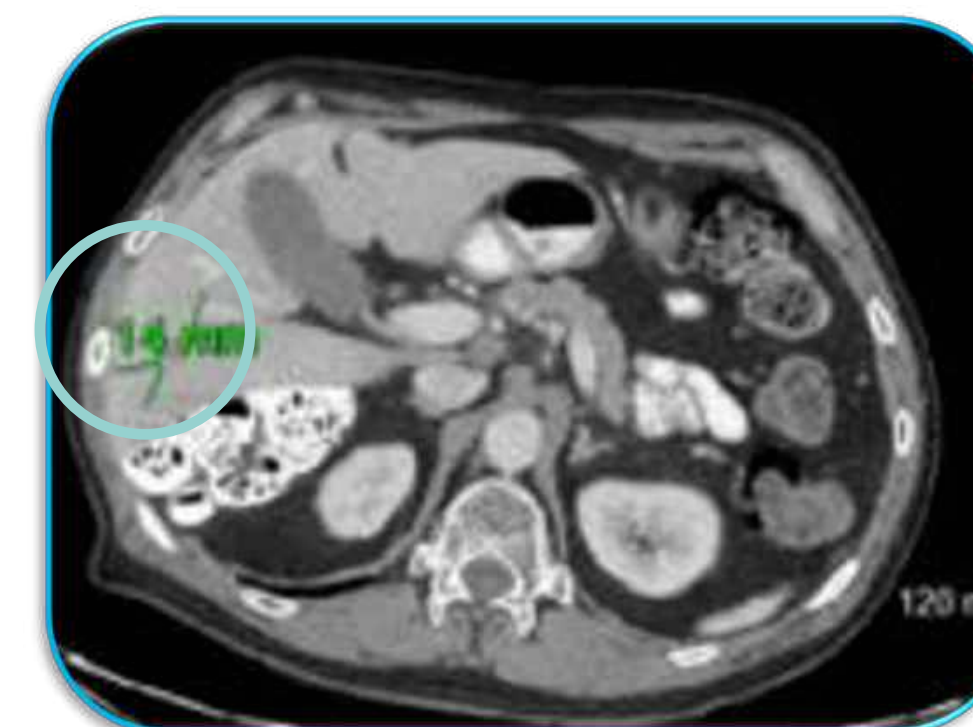
- 7名患者取得SD, 其中4名剂量为10mg, BIW; 20mg, BIW, 40mg, BIW and 240mg, BIW (患者#001-001, 001-003, 002-004 and 002-034).
- 3名SD患者剂量在 320mg, BIW or QW cohort.(患者 #001-014, 001-018 和001-019).
- 5名患者SD疗效维持patient ≥4 周期, 其中2名患者 SD疗效维持 ≥ 6治疗周期

## 1名SCLC患者获得持续性PR

APG-1252治疗前



After APG-1252



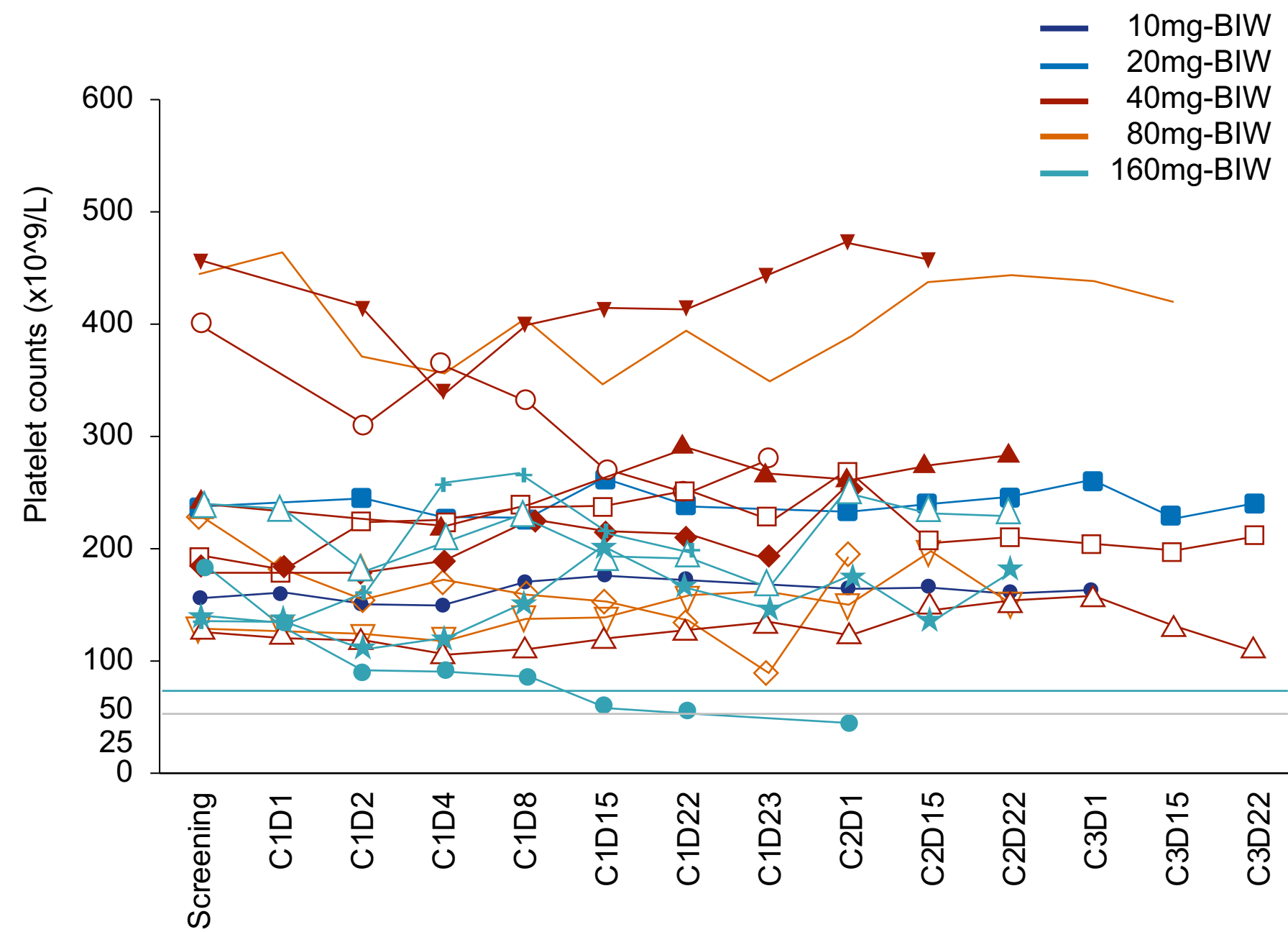
肝部肿瘤缩小44%

疗效维持 > 20个用药周期

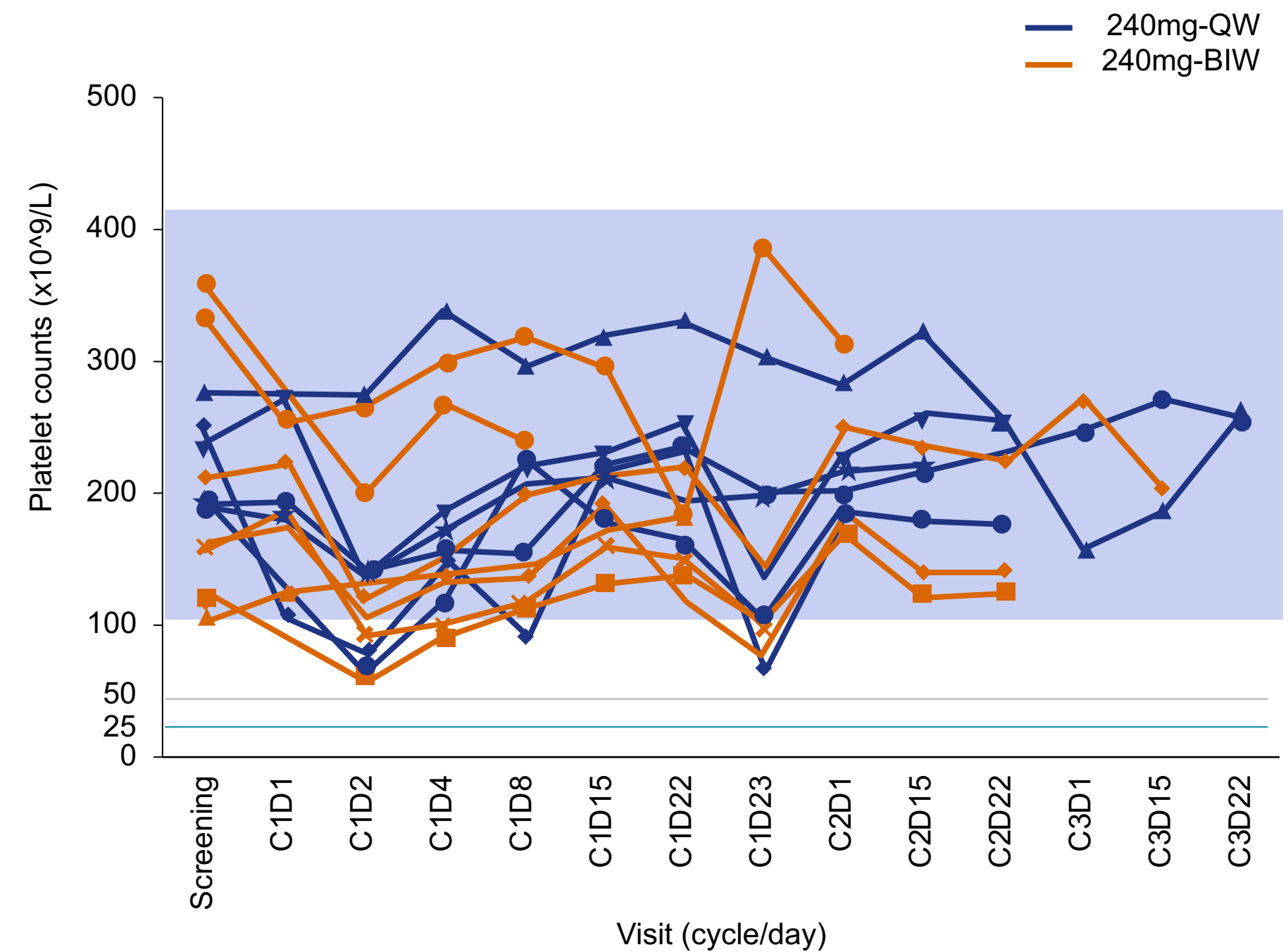
# APG-1252 I期安全性数据 | 可控的血小板毒性

APG-1252 设计上解决血小板毒性; 240mg每周一次用药 推荐2期临床剂量

APG-1252  
10-160mg 剂量组



240mg 剂量组  
(N=13)



# 临床前候选药物

EED/ KRAS/BCR-ABL选择性抑制剂

重点关注具有明确生物标志物，临床适应症和能够快速经过监管批准的经过验证的靶标



高度未满足的临床医学需求

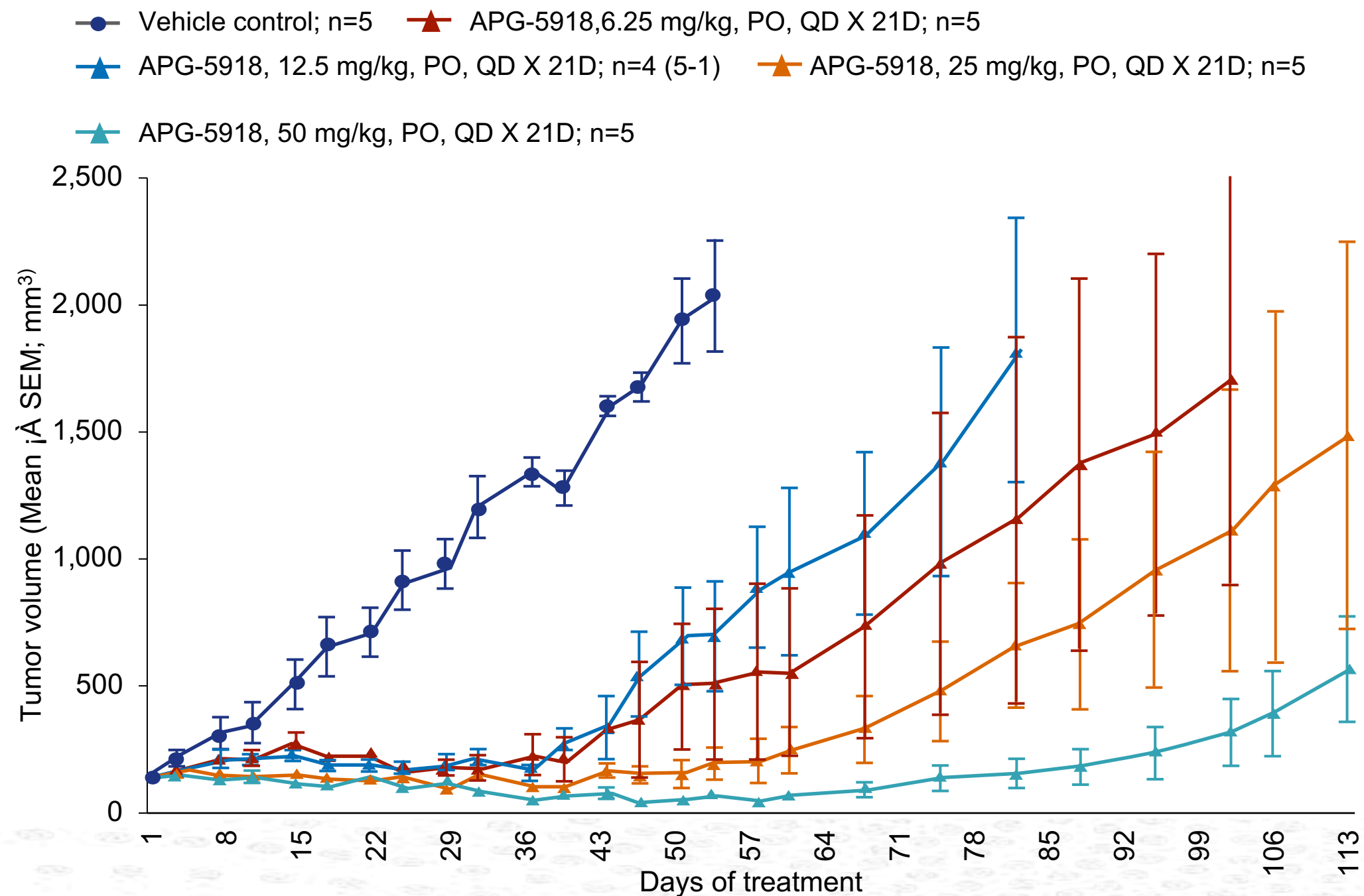
同类最优或同类首创潜力

革命性新技术

# APG-5918 : 临床前研究中的最优EED抑制剂

项目	APG-5918	MAK683 (诺华)
与EED蛋白的结合亲和力 (IC <sub>50</sub> (nM))	1.2	34 ± 18 (EED226)
细胞生长抑制测定(IC <sub>50</sub> , nM)	Karpas422	3.3
	Pfeiffer	0.7

## In vivo activity (KARPAS-422 xenograft)

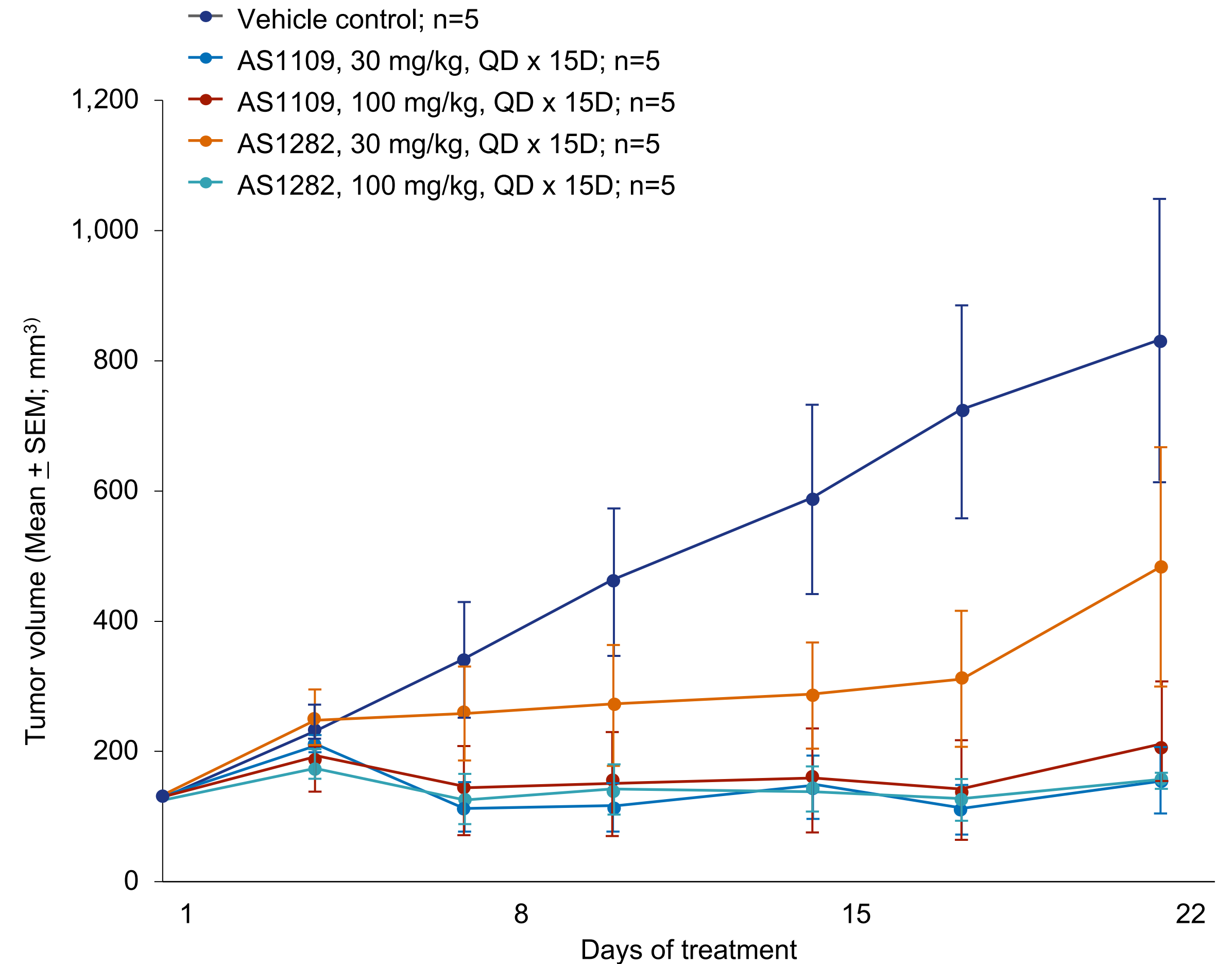


## APG-5918

- 一种具有高度活性的EED抑制剂;
- 优异的ADME和口服PK特性;
- 通过口服给药实现肿瘤消退;
- 在动物中耐受良好;
- 同类最优潜力;
- **IND-enabling研究正在进行;**

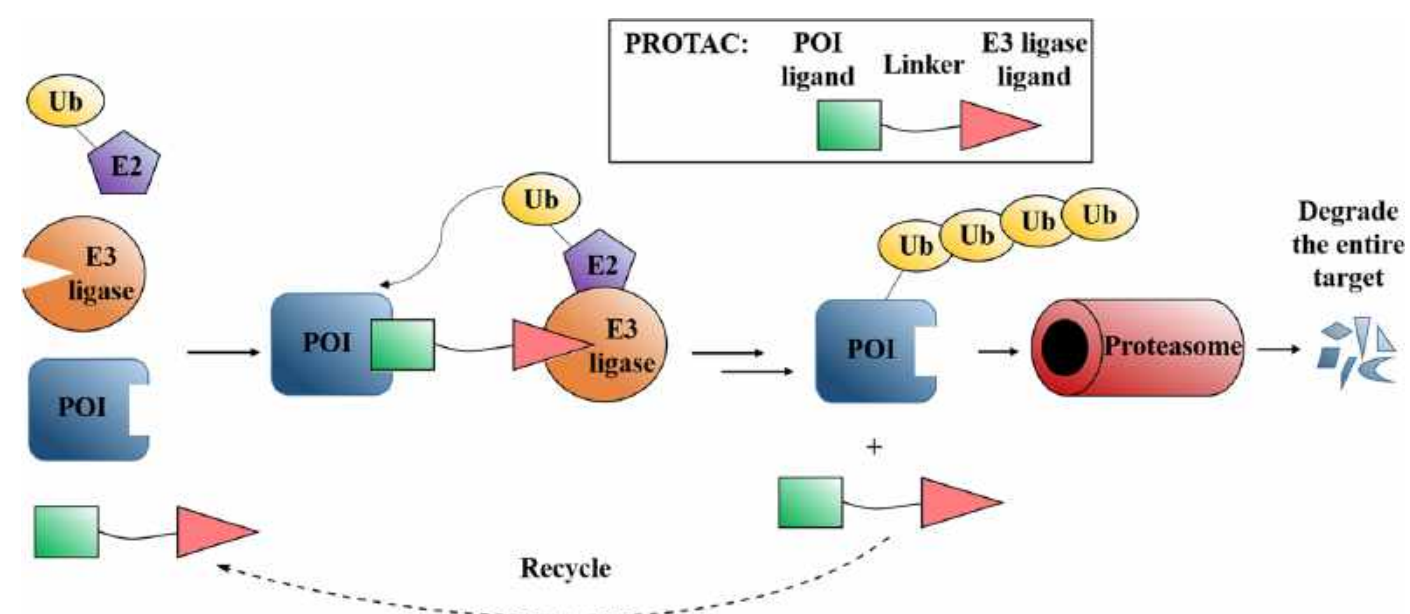
# KRAS G12C 项目

- 亚盛医药已开发出多种高活性的KRAS G12C突变体特异性抑制剂；
- 先导化合物已证明具有优于AMG-510和MRTX849的，对具有KRAS G12C突变的癌细胞有效的体外活性；
- 先导化合物已显示出优异的口服药代动力学，优于AMG-510和MRTX849。
- 先导化合物已在动物模型中显示出强大的抗肿瘤活性，优于AMG-510；



# PROTAC：诱导蛋白降解的变革性治疗策略

## PROTAC (靶向蛋白水解的嵌合体)



### PROTAC: 一种创新型变革性治疗策略:

- 降解引起疾病的蛋白质，而非抑制蛋白质的活性;
- 实现极高活性及选择性;
- 相较于传统药物拥有更好活性(克服耐药);
- 降低脱靶毒性;
- 显著扩展可成药基因组;



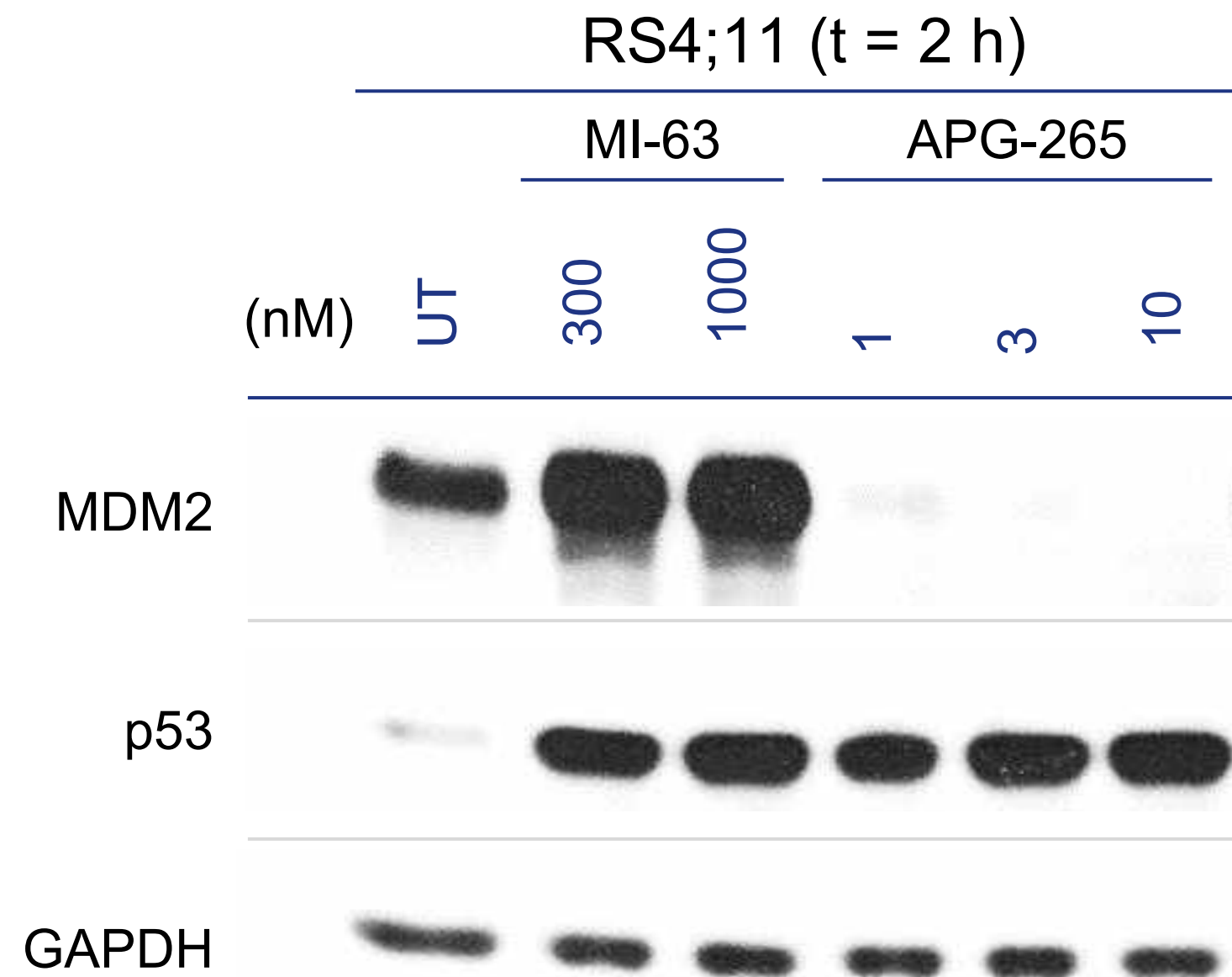
### PROTACs MDM2 降解剂

- 该化合物在小鼠，大鼠和狗中具有良好的耐受性；
- 该化合物在啮齿动物和非啮齿动物中具有出色的药代动力学

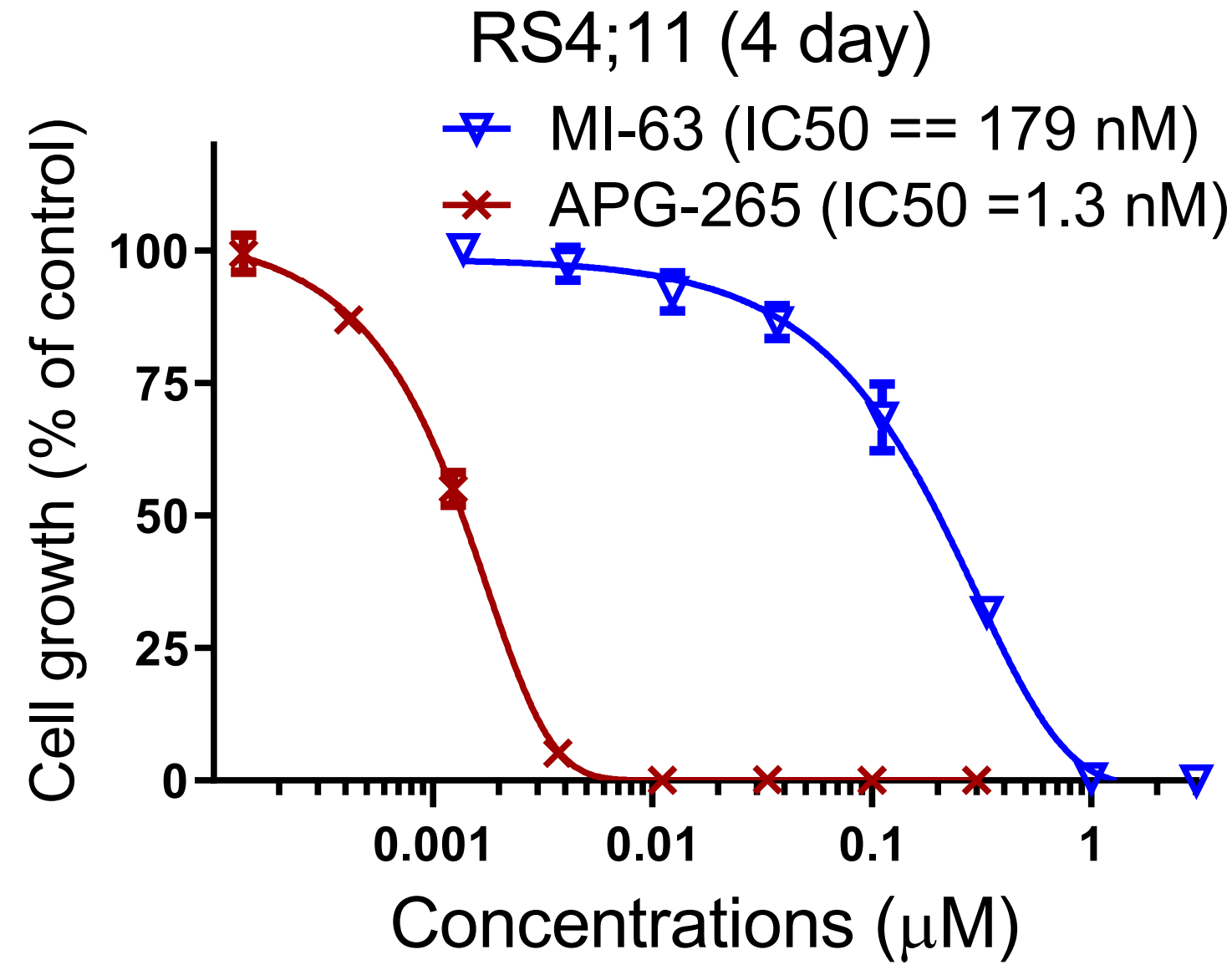


# PROTAC平台的MDM2靶向蛋白降解剂

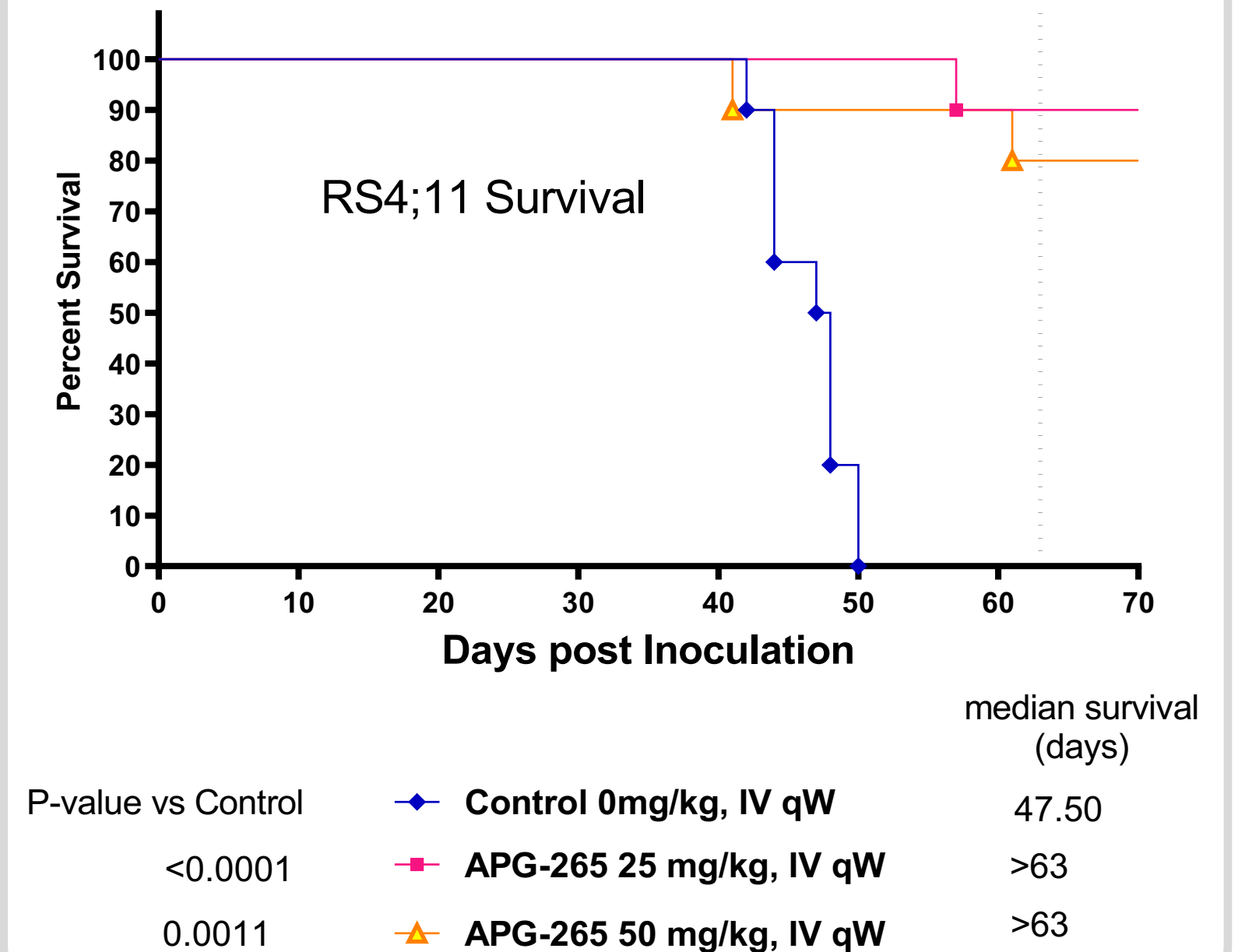
Potent and complete degradation of MDM2 protein in acute leukemia cells



>100-fold improved cell growth inhibition activity by the molecule over MDM2 inhibitor MI-63



Dramatic survival benefit in disseminated leukemia mouse model



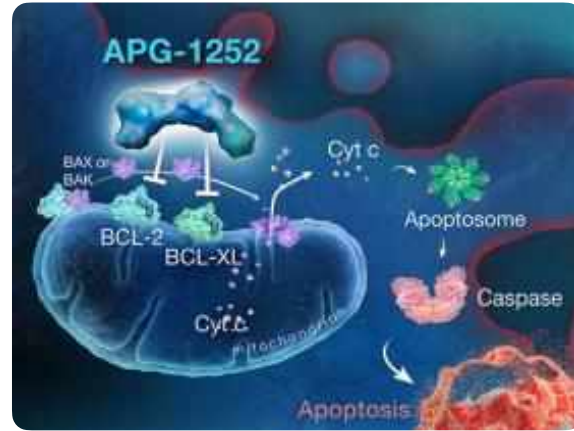
## • 该化合物:

- 较MDM2抑制剂在100+p-53 野生型AML病人中的有效性超过百倍
- APG-265在小鼠，大鼠和狗中具有良好的耐受性；
- APG-265在啮齿动物和非啮齿动物中具有出色的药代动力学

# 战略合作伙伴



UNITY  
BIOTECHNOLOGY



## BCL-xL

- 公司全球战略合作伙伴UNITY Biotechnology ( NASDAQ:UBX ) 在研药物UBX1325治疗糖尿病性黄斑水肿 ( DME ) 的I期临床研究已在美国完成首例患者给药。
- 该临床进展已触发此前双方达成的授权许可协议的里程碑付款。
- 亚盛医药拥有该化合物的大中华地区权益，未来计划和UNITY成立合资公司，共同开发中国市场。

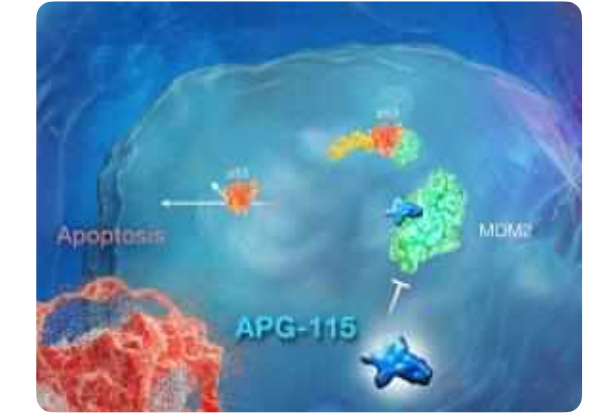
AstraZeneca



## BCL-2

- 与阿斯利康血液研发卓越中心Acerta制药达成全球临床研究合作
- 亚盛医药将支持APG-2575与BTK抑制剂阿卡替尼® acalabrutinib的联合治疗展开的临床研究，以评估该联合用药在复发难治慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者中的临床效果和安全性
- 试验已在美国开展并完成首例患者给药，并拟扩展欧洲及澳大利亚

MSD



## MDM2-p53

- 与默沙东达成全球临床研究合作
- 根据协议，公司将赞助一项开放标签、多中心、Ib/II期研究NCT03611868，评估APG-115与Keytruda联合治疗多种实体瘤的疗效和安全性，例如：非小细胞肺癌 ( NSCLC )、黑色素瘤等
- 该研究的II期临床试验已开始，预期将会在美国不同的研究地点招募80例病人



THE UNIVERSITY OF TEXAS  
MD Anderson  
Cancer Center



# 经验丰富的管理团队



**杨大俊博士**  
共同创始人  
董事长兼CEO




**郭明博士,**  
共同创始人  
总经理兼COO




**翟一帆博士**  
首席医学官




**祝刚**  
首席商务运营官




**Jeff Kmetz**  
首席商务官




**Thomas Knapp**  
高级副总经理, 法律总顾问




**张甦**  
首席财务官




**James (Jim) Tripp**  
高级副总经理, 项目组合管理及美国运营负责人



# 全球知名的科学顾问委员会



王少萌博士

- 密歇根大学医学院教授
- 《药物化学》杂志总编



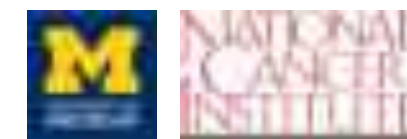
Journal of Medicinal Chemistry



Allen S. Lichter

医学博士, FASCO

- 2006-2016年, 曾任美国临床肿瘤学会 CEO
- 1998-2006年密歇根大学医学院院长
- 美国国家癌症研究所放射肿瘤科放射治疗科主任



Jedd D. Wolchock

医学博士, FASCO

- 美国纪念斯隆-凯特琳 (MSK) 癌症中心 黑素瘤和免疫治疗部 主任
- MSK帕克癌症免疫疗法研究所所长
- 美国康奈尔大学威尔康奈尔医学研究院 免疫学和微生物病理学教授



Paul A. Bun Jr.

医学博士

- ASCO主席, IASLC 和AACI主席
- 科罗拉多大学肿瘤中心创始主任&肺癌研究所James Dudley 教授



James O. Armitage

医学博士

- 前ASCO主席
- 内布拉斯加大学医学中心Joe Shapiro主席
- Tesaro董事会成员



Arul Chinnaiyan

医学博士

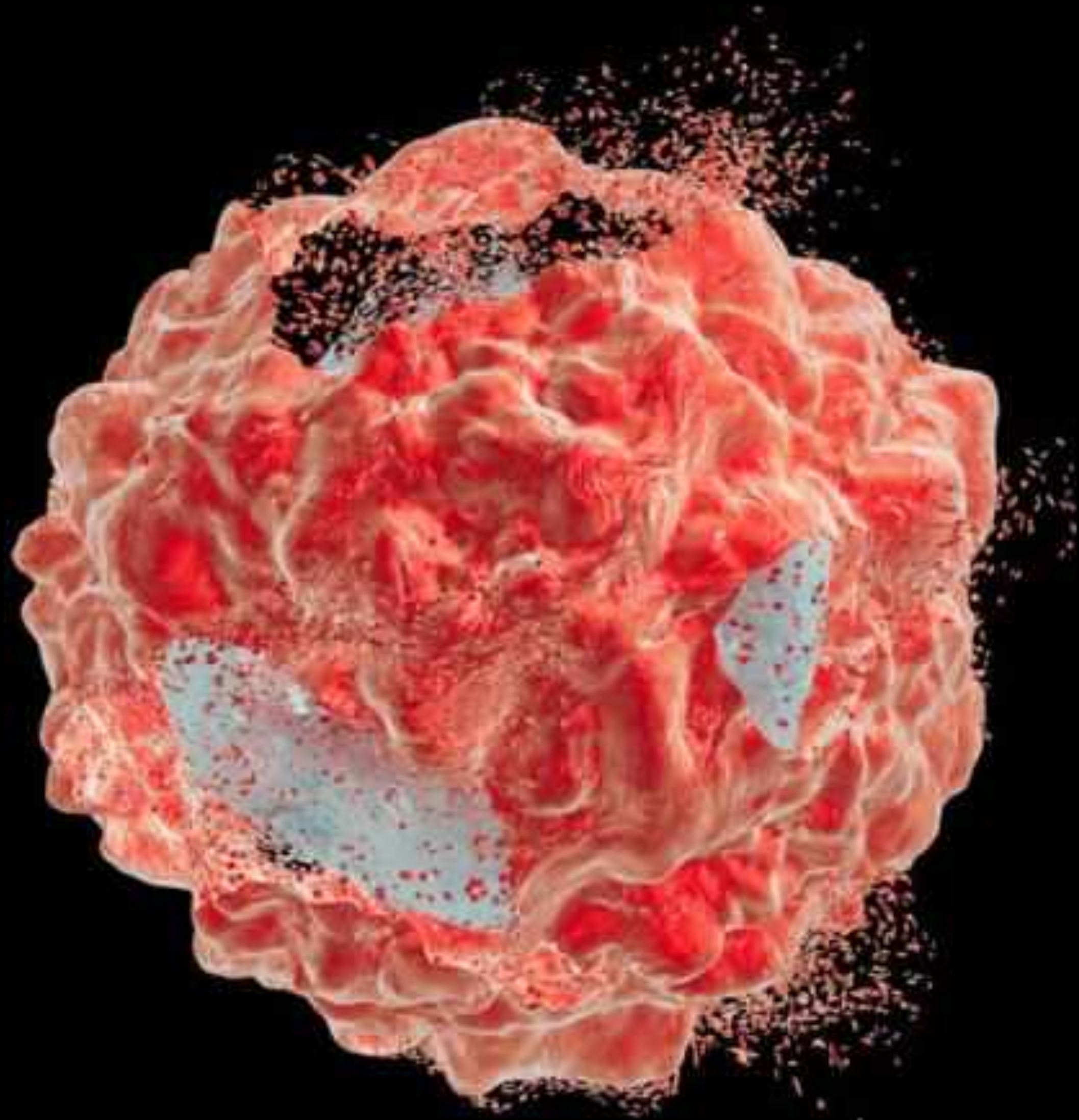
- 霍华德休斯医学研究所研究员
- 密歇根大学S.P. Hicks Endowed教授



# 临床阶段主要产品的专利布局

核心化合物	专利类型	核心化合物专利到期年份
APG-1252	产品 (核心化合物结构) ; 制备工艺; 制剂; 联合用药; 用途	2034-2039/40*
APG-2575	产品 (核心化合物结构); 联合用药	2037-2039/40*
APG-115	产品 (核心化合物结构); 制备工艺; 联合用药; 用途	2035-2039/40*
APG-1387	产品 (核心化合物结构); 新适应症; 联合用药; 用途	2033-2039/40*
HQP1351	产品 (核心化合物结构); 制备工艺; 联合用药; 用途; 制剂	2031-2039/40*

\*部分专利申请仍在审核当中



**亚盛医药**

**专注细胞凋亡  
研发创新药物**