

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的全部內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示概不就因本公告全部或任何部分內容而產生或因倚賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



ASCENTAGE PHARMA GROUP INTERNATIONAL

亞盛醫藥集團

(在開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：6855)

自願公告

亞盛醫藥於63屆美國血液學會(American Society of Hematology, ASH) 年會公佈三個在研新藥(奧雷巴替尼、APG-2575、APG-1252) 六項研究的最新研究進展

亞盛醫藥集團(「本公司」或「亞盛醫藥」)欣然宣佈，公司在第63屆美國血液學會(American Society of Hematology, ASH)年會已公佈三個在研新藥(奧雷巴替尼、APG-2575、APG-1252)的六項研究進展。北京大學人民醫院血液科黃曉軍教授和江倩教授是原創1類新藥耐立克®(奧雷巴替尼片)相關研究的主要研究者，其中一項研究由江倩教授在會議期間作口頭報告。耐立克®相關臨床研究已連續四年入選ASH年會口頭報告，充分顯示了國際血液學界對其療效和安全性的認可。

每年一度的ASH年會是全球血液學領域規模最大、涵蓋最全面的國際學術盛會之一，匯聚該領域最新、最前沿的研發進展。今年，亞盛醫藥共有三個原創新藥(耐立克®、APG-2575、APG-1252)的六項研究進展在本屆ASH年會上獲得展示。

其中，耐立克®為亞盛醫藥原創1類新藥，剛剛於今年11月獲得中國上市批准，用於治療酪氨酸激酶抑制劑(TKI)耐藥，並伴有T315I突變的慢性髓細胞白血病(CML)慢性期(CP)或加速期(AP)的成年患者，是國內首個獲批上市的第三代BCR-ABL靶向耐藥CML治療藥物。

此外，公司細胞凋亡品種在研原創1類新藥Bcl-2選擇性抑制劑lisaftoclax(APG-2575)和Bcl-2/Bcl-xL雙靶點抑制劑pelcitolax(APG-1252)以壁報展示形式，分別公佈了兩項臨床數據和一項臨床前研究結果。

值得關注的是，APG-2575治療血液腫瘤的多中心、開放標籤I期單藥研究的數據顯示，APG-2575具有良好的耐受性，無任何腫瘤溶解綜合症(TLS)發生。截止數據分析截點(2021年7月27日)，在25例至少完成了一次腫瘤評估的患者中(共入組31例)，有9例獲得了完全緩解(CR)或部分緩解(PR)。接受200mg及以上劑量治療的6例慢性淋巴細胞白血病(CLL)受試者均獲益，為1例CR和5例PR。

耐立克®在2021 ASH年會展示的研究數據如下：

新型第三代BCR-ABL酪氨酸激酶抑制劑(TKI)奧雷巴替尼(HQP1351)對TKI耐藥的慢性髓細胞白血病(CML)受試者I期研究的安全性和有效性的最新結果

- 展示形式：口頭報告
- 摘要編號：311
- 分會場：632. Chronic Myeloid Leukemia：Clinical and Epidemiological：Mechanisms of resistance and expanded therapies (慢性髓性白血病：臨床及流行病學進展：抗藥機制及新興療法)
- 核心要點：
 - 這項在中國進行的開放性、多中心的I期臨床試驗評估了奧雷巴替尼對處於慢性期(CML-CP)或加速期(CML-AP)的成人CML受試者的安全性和有效性。符合條件的受試者包括對第一代或第二代TKIs耐藥或不耐受的CML-CP或CML-AP患者。奧雷巴替尼的使用方式為口服、隔天給藥、28天為一個週期，總共探索的劑量範圍從1mg至60 mg共11個劑量組。本研究報告了有長期隨訪記錄的受試者數據。
 - 2016年10月26日至2021年9月27日(數據截止日期)期間，101例CML-CP(n=86)和CML-AP(n=15)受試者被納入研究並接受奧雷巴替尼的治療。71例(70.3%)受試者為男性，中位(範圍)年齡為40(20-64)歲。從診斷為CML到第一次服用奧雷巴替尼的中位(範圍)時間為6.0(0.3-15.2)年。84例(83.2%)受試者之前接受過≥2種TKI-治療，63例(62.4%)受試者存在T315I突變。11例(10.9%)受試者在基線時被檢測出有復合突變，其中7例(63.6%)具有BCR-ABL1T315I的基因突變。共20例(19.8%)受試者有2個(n=13)或≥3個(n=7)突變。中位隨訪時間為39(1.2-58.6)個月。至數據截止

日，在101例受試者中有77例(77%)繼續接受治療，24例終止治療，其中包括疾病進展9例(9%)，不良事件6例(6%)，研究者評估治療失敗4例(4%)，撤出知情4例(4%)，死亡1例(1%)。

- 在CML-CP受試者中，基線未獲得緩解的可評估受試者中，完全血液學緩解率(CHR)為100%，完全細胞遺傳學緩解率(CCyR)為70%，主要分子學緩解率(MMR)為55%。
 - 攜帶僅T315I突變的可評估的CP受試者中CHR率為100%，MCyR率為90%，CCyR率為84%，MMR率為78%，MMR4.0率為68%，MR4.5率為58%；
 - 攜帶T315I+其他突變的可評估的CP受試者中，CHR率為100%，MCyR率為64%，CCyR率為55%，MMR率為58%，MMR4.0率為25%，MR4.5率為25%；
 - 攜帶其他突變的可評估的CP受試者中，CHR率為100%，MCyR率為89%，CCyR率為67%，MMR率為64%，MMR4.0率為46%，MR4.5率為27%；
 - 無突變的可評估的CP受試者中，CHR率為100%，MCyR率為64%，CCyR率為55%，MMR率為9%，MMR4.0率為5%；
- 在CML-AP受試者中，基線未獲得緩解的可評估受試者中，CHR為92%，CCyR為43%，主要分子學緩解率(MMR)為43%。
 - 攜帶僅T315I突變的可評估的AP受試者中CHR率為67%，MCyR率為60%，CCyR率為60%，MMR率為60%，MMR4.0率為60%，MR4.5率為40%；
 - 攜帶T315I+其他突變的可評估的AP受試者中，CHR率為100%，MCyR率為60%，CCyR率為60%，MMR率為60%，MMR4.0率為60%，MR4.5率為60%；
 - 攜帶其他突變的可評估的AP受試者中，CHR率為100%，細胞遺傳學及分子學目前尚無療效獲得；
 - 無突變的可評估的AP受試者中，CHR率為100%，細胞遺傳學及分子學目前尚無療效獲得；

- 至數據截止日期，CML-CP和CML-AP受試者的無進展生存(PFS)率分別為 92.7%(84.5%-96.7%)和 56.3%(27.2%-77.6%)，總生存期(OS)分別是 94.1%(86.4%-97.5%)和71.4%(40.6%-88.2%)；

奧雷巴替尼具有良好的耐受性以及持久有效的抗CML腫瘤作用，包括T315I突變以及復合突變。帶來的緩解是持久的，且不受基線BCR-ABL1突變狀態的影響。

- 大部分與治療相關的不良事件為1級或2級。
 - 最常見的非血液學不良事件(大部分為1或2級)是皮膚色素沉着(86.1%)；3級或以上的非血液學不良事件包括高甘油三酯血症(10.9%)、發熱(6.9%)和蛋白尿(5.0%)。
 - 最常見的與治療相關的血液學不良事件包括血小板計數減少(77.2%)，其中51.5%為≥3級不良事件；白細胞計數減少(23%)，其中21%為≥3級不良事件；貧血(46%)，其中17%為為≥3級不良事件。

以上不良事件經過暫停給藥、降低治療劑量或給予支持治療後均可恢復正常。
- 結論：奧雷巴替尼對TKI耐藥的CML-CP或CML-AP受試者均有良好的耐受性和較強、較持續的抗腫瘤作用。

奧雷巴替尼(HQP1351)治療酪氨酸激酶抑制劑(TKI)耐藥的BCR-ABL1T315I突變的慢性髓細胞白血病慢性期和加速期(CML-CP和CML-AP)受試者的關鍵性II期試驗的最新結果

- 展示形式：壁報展示
- 摘要編號：3598
- 分會場：632. Chronic Myeloid Leukemia：Clinical and Epidemiological：Poster III(慢性髓細胞白血病：臨床及流行病學進展：壁報展示III)
- 核心要點：
 - HQP1351-CC201和HQP1351-CC202是在中國進行的開放性、單臂、多中心的關鍵性註冊II期臨床研究，分別評估了奧雷巴替尼對TKI耐藥(BCR-ABL1T315I突變)的CML-CP和CML-AP成人受試者的安全性和有效性。奧雷巴替尼的使用方式為40mg口服、隔天給藥、28天為一個週期。

- 截至2021年9月30日，HQP1351-CC201共入組41例CML-CP患者，其中32例(78%)完成了≥12個週期。基線時沒有反應的受試者在≥12個治療週期後，CHR達到100%。MCyR為81%，CCyR率為68%，MMR率為56%。至數據截止日期，CML-CP受試者PFS率為91.9%(76.9%-97.3%)，總生存(OS)率為95%(81.5%-98.7%)。
- 截至2021年9月30日，HQP1351-CC202共入組23例CML-AP患者，其中14例(61%)完成了≥12個週期，基線時沒有反應的受試者在≥12個治療週期後，血液學深度緩解率(MaHR)達到74%，CHR率為70%，MCyR率為52%，CCyR率為52%，MMR率為48%。至數據截止日期，CML-AP受試者PFS率為61.8%(37.6%-78.9%)，OS率為69.1%(45.8%-83.9%)。
- 在HQP1351-CC201中最常見的3級／4級治療相關不良反應(TRAЕ)是血小板減少(48.8%)，沒有治療相關性死亡發生。
- 在HQP1351-CC202中最常見的3級／4級TRAЕ是血小板減少(56.5%)。
- 結論：奧雷巴替尼單藥治療在TKI耐藥的CML-CP和CML-AP以及BCR-ABL1T315I突變的CML受試者中均有良好的療效和耐受性。

研究進展：口服奧雷巴替尼(HQP1351)治療難治性慢性髓系白血病(CML)和費城染色體陽性急性淋巴細胞白血病(Ph+ ALL)的藥代動力學(PK)、安全性和有效性的1b期橋接研究

- 展示形式：壁報展示
- 摘要編號：2551
- 分會場：632. Chronic Myeloid Leukemia：Clinical and Epidemiological：Poster II (慢性髓性白血病：臨床及流行病學進展：壁報展示II)
- 核心要點：
 - 這項在美國開展的開放性的橋接試驗旨在評估奧雷巴替尼對伴有或不伴有T315I突變的慢性期、加速期或急變期CML (CML-CP、CML-AP或CML-BP) 和Ph+ ALL的成人受試者的藥代動力學(PK)、安全性和有效性。奧雷巴替尼的使用方式為口服、隔天給藥。
 - 目前，這項研究正在招募受試者，篩選合格的受試者將被隨機分配到3個劑量組：30、40或50mg。研究終點包括PK，抗腫瘤活性和安全性。

新型BCL-2抑制劑lisaftoclax(APG-2575)治療血液系統腫瘤(HMs)的安全性、藥代動力學(PK)、藥效動力學(PD)的I期臨床研究

- 展示形式：壁報展示
- 摘要編號：3730
- 分會場：642. Chronic Lymphocytic Leukemia：Clinical and Epidemiological：Poster III (慢性淋巴細胞白血病：臨床和流行病學進展：壁報展示III)
- 核心要點
 - 這是一項在中國進行的多中心、開放性I期單藥研究，旨在評估lisaftoclax治療復發／難治性成人CLL或非霍奇金淋巴瘤(NHL)的安全性(包括劑量限制毒性DLT和最大耐受劑量MTD)、PK、PD以及初步療效。
 - 截止2021年7月27日，本研究入組的31例受試者分別接受了lisaftoclax治療，劑量水平從最低20mg至最高800mg，接受治療的中位週期數為4個週期(1-14)，共包括9例CLL/SLL、6例套細胞淋巴瘤(MCL)、3例邊緣區淋巴瘤(MZL)、8例濾泡淋巴瘤、2例瀰漫性大B細胞淋巴瘤、1例淋巴漿細胞樣淋巴瘤／華氏巨球蛋白血症(LPL/WM)、1例血管免疫母細胞性淋巴瘤(AITL)和1例蕈樣黴菌病(MF)。無DLT發生，無實驗室和臨床TLS發生，未達MTD。II期推薦劑量(RP2D)為600mg。
 - lisaftoclax的耐受性良好。28例受試者中觀察到的治療相關不良事件(TRAЕ)大多數為1-2級。常見TRAЕ(>10%)包括血小板計數降低(34.4%)、貧血(28.1%)、中性粒細胞計數降低和白細胞數降低(均為21.9%)、高尿酸血症和腹瀉(均為15.6%)、高磷血症和高甘油三酯血症(均為12.5%)。7例受試者發生了3-4級TRAЕ，包括血小板計數降低(18.8%)、中性粒細胞計數降低(12.5%)、白細胞數降低(9.4%)、貧血(6.3%)。1例受試者發生2項藥物相關(嚴重不良事件)SAE，分別為貧血和血小板計數減少(均為3.1%)。

- 共有25例受試者至少完成了一次腫瘤評估，其中9例獲得了CR或PR，中位起效時間為2個治療週期。CLL/SLL獲得最高緩解率(66.7%)，接受200mg及其以上劑量lisaftoclax治療的所有6例CLL受試者均獲益，包括1例CR和5例PR。2例MZL(66.7%)和1例MCL(25%)獲得PR。1例MF受試者在經過1個週期lisaftoclax治療後，皮膚腫瘤包塊表現出不同程度的縮小。100mg及其以上劑量組可觀察到不同程度的淋巴細胞絕對值(ALC)下降。
- 初步PK結果顯示lisaftoclax暴露量隨著20mg至800mg劑量水平的增加而不斷增高，平均半衰期為4-6小時。lisaftoclax作為BH3類似物能夠快速觸發CLL/SLL受試者血標本中BCL-2複合物變化，從而快速降低患者外周血ALC水平。
- 結論：lisaftoclax耐受性良好，每日口服劑量最高可達800mg。即使是TLS中高危受試者接受每日劑量遞增給藥方案進行快速爬坡至治療劑量，無任何TLS發生。與venetoclax相比，亦未觀察到任何新的或不可控的TRAE。因此，lisaftoclax為R/R HMs患者提供了一項安全且有效地新的治療選擇。

lisaftoclax (APG-2575) 單藥或聯合治療復發／難治性慢性淋巴細胞白血病／小淋巴細胞淋巴瘤(R/R CLL/SLL)的Ib期臨床研究

- 展示形式：壁報展示
- 摘要編號：1554
- 分會場：642. Chronic Lymphocytic Leukemia：Clinical and Epidemiological：Poster I (慢性淋巴細胞白血病：臨床和流行病學：壁報展示I)
- 核心要點：
 - 這是一項全球多中心、開放性Ib期研究。該研究分為兩個階段，第一階段為lisaftoclax單藥治療，第二階段為lisaftoclax聯合治療階段，研究主要目的是評估安全性和耐受性。
 - 第一階段採用標準的3+3爬坡設計，lisaftoclax每日口服給藥，連續28天。探索治療劑量包括400mg、600mg、800mg。為了降低TLS的風險，lisaftoclax採用更為便利的每日劑量梯度遞增給藥方案。

- 第二階段為lisaftoclax聯合利妥昔單抗或阿卡替尼的3+3爬坡設計的劑量遞增階段，之後在RP2D上進行擴展
- 截止2021年7月19日，71例患者完成入組(研究計劃的入組總例數為144例)。

APG-1252在2021 ASH年會展示的研究數據如下：

**BCL-2/BCL-xL雙靶點抑制劑pelcitoclax(APG-1252)
的抗自然殺傷/T細胞淋巴瘤(NK/TCL)活性**

- 展示形式：壁報展示
- 摘要編號：2062
- 分會場：203. Lymphocytes and Acquired or Congenital Immunodeficiency Disorders：Poster II (淋巴細胞和先天性或獲得性免疫缺陷：壁報展示II)
- 核心要點：
 - 這是一項旨在評估APG-1252在NK/TCL臨床前模型中的潛在抗腫瘤作用的研究。基於細胞的抗增殖研究顯示，APG-1252及其更有效的代謝物APG-1252-M1對過表達BCL-xL的NK/TCL細胞系有抗增殖活性。APG-1252在SNK-1、SNK-6和SNK-8 (EBV陽性NK/TCL)細胞系中IC50分別為 $2.652 \pm 2.606 \mu\text{M}$ 、 $1.568 \pm 1.109 \mu\text{M}$ 和 $0.557 \pm 0.383 \mu\text{M}$ 。APG-1252-M1的相應IC50分別為 $0.133 \pm 0.056 \mu\text{M}$ 、 $0.064 \pm 0.014 \mu\text{M}$ 和 $0.020 \pm 0.008 \mu\text{M}$ 。
 - 機理研究表明，APG-1252和APG-1252-M1破壞了SNK-6細胞中BCL-XL與BAX或BAK的複合物，從而釋放這些促凋亡蛋白，並通過切割PARP-1和caspase-3進一步激活下游凋亡途徑。在SNK-6異種移植模型中，以每週兩次65mg/kg或每週一次100mg/kg給藥，APG-1252表現出顯著的抗腫瘤作用，腫瘤生長速率(T/C%)為13.7%至30.7%。

- 此外，APG-1252與HDAC抑制劑西達本胺或DDGP(地塞米松、順鉑、吉西他濱和門冬酰胺酶)的化療組合聯用顯示出協同效應。小鼠藥代動力學評估顯示APG-1252在血漿和腫瘤組織中具有較長半衰期，分別為127小時和25.2小時。重要的是，APG-1252給藥後，腫瘤組織中APG-1252向APG-1252-M1的轉化率比血漿中的轉化率高16倍(22%對1.3%)，提示APG-1252可降低血漿中APG-1252-M1引起的血小板毒性。
- 結論：無論是作為單一藥物還是與HDAC抑制劑或化療聯合，APG-1252在NK/TCL中具有良好的抗腫瘤作用。這些發現為進一步評估APG-1252作為NK/TCL的潛在治療方案提供了證據。

關於亞盛醫藥

亞盛醫藥是一家立足中國、面向全球的生物醫藥企業，致力於在腫瘤、乙肝及與衰老相關的疾病等治療領域開發創新藥物。2019年10月28日，亞盛醫藥在香港聯交所主板掛牌上市，股票代碼：6855.HK。

亞盛醫藥擁有自主構建的蛋白-蛋白相互作用靶向藥物設計平台，處於細胞凋亡通路新藥研發的全球最前沿。公司已建立擁有8個已進入臨床開發階段的1類小分子新藥產品管線，包括抑制Bcl-2、IAP或MDM2-p53等細胞凋亡路徑關鍵蛋白的抑制劑；新一代針對癌症治療中出現的激酶突變體的抑制劑等，為全球唯一在細胞凋亡路徑關鍵蛋白領域均有臨床開發品種的創新公司。目前公司正在中國、美國、澳大利亞及歐洲開展40多項I/II期臨床試驗。用於治療耐藥性慢性髓細胞白血病的核心品種奧雷巴替尼(商品名：耐立克®)曾獲中國國家藥品監督管理局(NMPA)新藥審評中心(CDE)納入優先審評和突破性治療品種，並已在中國獲批，是公司的首個上市品種。該品種還獲得了美國FDA審評快速通道、孤兒藥資格認定、以及歐盟孤兒藥資格認定。截至本公告日期，公司共有4個在研新藥獲得12項FDA和1項歐盟孤兒藥資格認定。公司先後承擔多項國家科技重大專項，其中「重大新藥創製」專項5項，包括1項「企業創新藥物孵化基地」及4項「創新藥物研發」，另外承擔「重大傳染病防治」專項1項。

憑借強大的研發能力，亞盛醫藥已在全球範圍內進行知識產權佈局，並與聯合生物科技公司(UNITY)、MD安德森癌症中心、梅奧醫學中心和Dana-Farber癌症研究所、默沙東、阿斯利康等領先的生物技術及醫藥公司、研究機構達成全球合作關係。公司已建立一支具有豐富的原創新藥研發與臨床開發經驗的國際化人才團隊，同時，公司正在高標準打造後期的商業化生產及市場營銷團隊。亞盛醫藥將不斷提高研發能力，加速推進公司產品管線的臨床開發進度，真正踐行「解決中國乃至全球患者尚未滿足的臨床需求」的使命，以造福更多患者。

香港聯合交易所有限公司證券上市規則第18A.05條規定的警示聲明：我們無法保證奧雷巴替尼最終能夠成功開發及營銷，我們亦無法保證APG-2575, APG-1252能夠成功獲得進一步批准或最終成功地營銷APG-2575, APG-1252。

承董事會命
亞盛醫藥集團
主席兼執行董事
楊大俊博士

中華人民共和國蘇州，2021年12月14日

於本公告日期，本公司董事會包括主席兼執行董事楊大俊博士；非執行董事王少萌博士、田源博士、呂大忠博士及劉騫先生；以及獨立非執行董事葉長青先生、尹正博士、任為先生及David Sidransky博士。