

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

亞盛醫藥共六項臨床前進展亮相2022年美國癌症研究協會年會

亞盛醫藥集團(「本公司」或「亞盛醫藥」)欣然宣佈，本公司在剛剛舉行的2022年美國癌症研究協會(AACR)年會上公佈了六項最新臨床前研究結果，包括本公司細胞凋亡管線的兩個重要品種Bcl-2抑制劑lisafoclax(APG-2575)、MDM2-p53抑制劑alrizomadlin(APG-115)，FAK抑制劑APG-2449，EED抑制劑APG-5918，KRAS抑制劑APG-1842五個在研品種。

AACR年會是全球歷史最悠久、規模最大的腫瘤研究學術會議之一。會議關注高質量腫瘤研究及創新的各個方面，是全球腫瘤研究的焦點，將匯集腫瘤領域的最前沿的研究成果。

亞盛醫藥在本屆AACR年會上展示了以下壁報信息：

雙重靶向MDM2-p53和BCL-2細胞凋亡通路可克服臨床前模型中獲得性BCL-2基因突變導致的耐藥

摘要編號：3964

研究背景：

BCL-2抑制劑venetoclax在慢性淋巴細胞白血病患者中具有顯著療效，但它的臨床效益受到獲得性BCL-2基因突變帶來的耐藥性限制。在獲得性突變中，BH3結合基序鄰近的突變(如G101V、D103E和V156D)對BCL-2與BH3-only促死亡蛋白和BH3模擬物(如venetoclax)的結合影響最大。因此，為這一尚未滿足的臨床需求尋求新的治療手段是非常重要的。

結論：

該研究表明，APG-2575(lisaftoclax)聯合APG-115(alrizomadlin)可協同抑制攜帶BCL-2突變的RS4:11細胞的增殖及其在活體異種移植瘤模型中的生長。聯合靶向BCL-2和MDM2-p53細胞凋亡通路為克服由BCL-2突變所導致的獲得性耐藥性提供了一種有效的全新策略。

Alrizomadlin (APG-115)對於MDM2-p53相互作用的抑制可誘導gasdermin E (GSDME)陽性癌細胞的焦亡性細胞死亡

摘要編號：2998

研究背景：

MDM2-p53抑制劑APG-115(alrizomadlin)是一種可誘導tp53野生型癌細胞凋亡的在研藥物(Aguilar et al, J Med Chem 2017)。更多證據表明，APG-115激活p53也能促進腫瘤微環境中的抗腫瘤免疫(Fang et al, JTC 2019; Zhou et al, Nat Immunol 2021)，但這些過程之間的關係尚未被完全了解。焦亡指的是炎性程序性細胞死亡。這一過程的核心是gasdermin家族蛋白，它可以在細胞膜上形成孔隙，導致免疫刺激物的裂解和釋放。在表達這些蛋白的細胞中，GSDME可以被caspase-3切割，將非炎性細胞凋亡轉化為焦亡(Zhang et al., Nature 2020)。在這種情況下，caspase-3/GSDME代表了凋亡和焦亡之間的切換。鑒於大蒜素主要通過激活caspase-3來激發其凋亡活性，我們假設MDM2-p53抑制劑也可能通過裂解caspase來誘導GSDME陽性癌細胞的凋亡。

結論：

該研究表明，除細胞凋亡外，MDM2-p53抑制劑APG-115誘導caspase介導的GSDME陽性癌細胞焦亡。本研究首次揭示了APG-115在表達GSDME的癌細胞中能誘導細胞凋亡和焦亡。GSDME依賴性焦亡是APG-115除抗腫瘤免疫外的一種未被認識的作用機制，這對MDM2-p53抑制劑臨床研究具有潛在的重要意義。

MDM2抑制劑arizomadlin (APG-115)可穩定多發性骨髓瘤中的p53並與蛋白酶體抑制劑產生協同作用

摘要編號：5439

研究背景：

在美國，多發性骨髓瘤(MM)約佔所有腫瘤的2%和所有血液惡性腫瘤的18%。新開發的治療方法(如免疫調節劑、蛋白酶體抑制劑、單克隆抗體)顯著改善了治療結果，但MM不可避免地復發，被認為是不可治癒的。基因組分析顯示，TP53編碼腫瘤抑制蛋白p53在MM患者中很少發生突變，這些患者中約有82%為TP53野生型。MDM2是一種可通過蛋白酶體降解抑制p53的E3泛素連接酶。蛋白酶體抑制劑可能有助於穩定p53並與MDM2抑制劑發揮協同作用。因此，可激活p53的MDM2抑制劑可能是治療MM的一種有吸引力的藥物。APG-115是一款作用於p53/MDM2相互作用的在研新型小分子藥物，目前正在接受用於治療實體瘤和血液腫瘤的臨床開發。本研究旨在評估APG-115是否能增強蛋白酶體抑制劑在MM中的抗腫瘤作用。

結論：

該研究表明，MDM2抑制劑APG-115與蛋白酶體抑制劑聯合應用對TP53野生型的MM具有協同抗腫瘤作用，這些數據為在難治性MM患者中進一步評估該新型藥物的臨床研究提供了證據支持。

FAK抑制劑APG-2449與CDK4/6抑制劑palbociclib通過誘導自噬達到對間皮瘤生長的協同抑制

摘要編號：2563

研究背景：

惡性間皮瘤是一種罕見且高度致命的惡性腫瘤，其5年生存率低於10%。其中最常見的基因組異常是週期蛋白依賴性激酶抑制劑2A/B (CDKN2A/B)和神經纖維蛋白2 (NF2)的變異。研究表明，缺乏CDKN2A/B或NF2表達的間皮瘤細胞對CDK4/6或局灶性黏附激酶(FAK)抑制敏感。在本研究中，APG-2449作為一種臨床階段的FAK/ALK/ROS1多激酶抑制劑，與CDK4/6抑制劑palbociclib聯合使用表現出抗腫瘤活性。

結論：

該研究表明，APG-2449聯合palbociclib可通過誘導自噬和增強細胞衰老的方式協同抑制間皮瘤的腫瘤生長。臨床前研究顯示，APG-2449聯合CDK4/6抑制劑可能對於間皮瘤具有治療潛力，也為相關臨床試驗的設計提供理論依據。

抗腫瘤藥物EED抑制劑APG-5918/EEDi-5273的臨床前研究

摘要編號：3939

研究背景：

PRC2是一種多蛋白複合物，可催化組蛋白H3在賴氨酸27位點的甲基化(H3K27me3)。該複合物由Zeste基因增強子人類同源物2 (EZH2)、胚胎外胚層發育蛋白(EED)和Zeste 12同源物1抑制因子2 (SUZ12)等核心亞單位組成。PRC2的功能失調與多種癌症的出現有關。使用EZH2抑制劑他澤司他抑制PRC2功能已被證明是一種成功的癌症治療策略。儘管如此，EZH2的二次突變可產生獲得性耐藥，且其同源物EZH1也具有甲基轉移酶活性，以上原因一定程度上導致EZH2抑制劑活性受限。由於EED與H3K27me3結合是激活EZH2甲基轉移酶活性的先決條件，變構靶向EED是抑制PRC2的一種新方法。已有研究發文報道，APG-5918/EEDi-5273是一種新型的、具有生物活性的、強效的EED抑制劑。在本研究中，我們對APG-5918這一潛在的腫瘤治療藥物進行了進一步臨床前研究。

結論：

APG-5918的臨床前表徵結果表明其具有強效的EED蛋白結合活性、體外抗增殖活性和體內抗腫瘤活性。APG-5918在體外和體內均表現出明確的靶點結合作用和靶點相關的抗腫瘤活性。APG-5918在KARPAS-422異種移植瘤小鼠中顯示出很強的PD/PK相關性。較MAK683這款正處於臨床開發階段的EED抑制劑，APG-5918顯示了相當或更優的生物化學特性以及體外和體內活性。總之，我們的研究結果表明，APG-5918在腫瘤治療中具有潛在的應用價值，值得進一步的臨床研究。

KRAS^{G12C}共價抑制劑APG-1842用於治療實體瘤的臨床前開發

摘要編號：2664

研究背景：

KRAS基因在人類癌症中經常發生突變。KRAS^{G12C}突變的發生率在非小細胞肺癌(NSCLC)大約為13%，在結直腸癌和其他實體腫瘤中約為1%至3%。KRAS^{G12C}小分子抑制劑AMG510和MRTX849已經成為KRAS^{G12C}突變實體腫瘤的治療選擇。本研究報道了APG-1842作為一個強效、高選擇性的KRAS^{G12C}共價抑制劑，可有效阻斷KRAS信號傳導通路，並在KRAS^{G12C}突變的細胞和小鼠腫瘤模型中顯示出高效的抗腫瘤活性。

結論：

本研究結果表明，APG-1842是一個強效且具有高生物利用度和高選擇性的KRAS^{G12C}抑制劑。同時我們的數據也為APG-1842進一步應用於針對KRAS^{G12C}突變實體瘤患者的臨床研究提供了有力的臨床前證據。

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等細胞凋亡通路關鍵蛋白的抑制劑；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通路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50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快速通道資格、孤

兒藥資格認定、以及歐盟孤兒藥資格認定。截至目前，公司共有4個在研新藥獲得15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UNITY、MD Anderson、梅奧醫學中心和Dana-Farber癌症研究所、默沙東、阿斯利康、輝瑞等領先的生物技術及醫藥公司、學術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APG-2575、APG-115、APG-2449、APG-5918及APG-1842能夠成功獲得進一步批准或最終成功地營銷APG-2575、APG-115、APG-2449、APG-5918及APG-1842。

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，2022年4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。