

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，概不對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)

自願性公告

**亞盛醫藥多項最新臨床前進展亮相2021美國癌症研究協會(AACR)年會，
呈現多種聯合治療潛力**

亞盛醫藥集團(「本公司」或「亞盛醫藥」)欣然宣佈，公司在2021美國癌症研究協會(AACR)年會上展示了五個在研原創新藥的七項最新臨床前進展，涉及多個癌種，並呈現多種聯合用藥的潛力。

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。

亞盛醫藥共有七項研究成果入選本次AACR年會壁報展示：

新藥	標題	摘要編號
HQP1351	FMS樣酪氨酸激酶3 (FLT3)抑制劑奧瑞巴替尼 (HQP1351)通過下調MCL-1與BCL-2抑制劑APG-2575在FLT3突變型急性髓系白血病(AML)的臨床前模型中的協同作用	1096
	ATP結合位點抑制劑olverembatinib (HQP1351)增強變構抑制劑對BCR-ABL複合突變引起的耐藥的作用	1463
APG-2575	BCL-2抑制劑APG-2575和高三尖杉酯鹼(HHT)在急性髓系白血病(AML)和骨髓增生異常綜合症(MDS)臨床前模型中誘導細胞凋亡和抑制腫瘤生長的協同作用	981
	BCL-2抑制(APG-2575)與CDK4/6抑制協同誘導ER乳腺癌細胞的周期阻滯和細胞凋亡	976
APG-1387	凋亡抑制蛋白(IAP)抑制劑APG-1387聯合DR5激動劑CTB-006單克隆抗體(mAb)在實體瘤臨床前模型中的治療潛力研究	1924
APG-1252	APG-1252 (pelcitoclax)抑制BCL-xL克服神經內分泌腫瘤(NEN)細胞的凋亡阻斷研究	984
APG-2449	局灶粘附激酶(FAK)抑制劑APG-2449通過下調CD44增強卵巢癌對化療的敏感性	968

FMS樣酪氨酸激酶3 (FLT3)抑制劑奧瑞巴替尼(HQP1351)通過下調MCL-1與BCL-2抑制劑APG-2575在FLT3突變型急性髓系白血病(AML)的臨床前模型中的協同作用

➤ 摘要編號：1096

➤ 背景：

AML佔成年人急性白血病的80%，其中大約30%的AML患者攜帶FLT3基因突變，且預後不良。儘管選擇性FLT3抑制劑具有抗腫瘤作用，但對這些藥物的耐藥性是臨床上AML治療的巨大挑戰。抗凋亡蛋白BCL-2在AML中的表達經常失調，是對FLT3抑制劑的耐受的主要原因之一。在這項研究中，我們在臨床前模型中，探索了多激酶抑制劑HQP1351通過抑制FLT3與BCL-2選擇性抑制劑APG-2575聯合用藥在FLT3突變的AML的療效和作用機制。

➤ 結論：

臨床前研究數據表明，HQP1351通過抑制FLT3蛋白及其下游信號通路，下調MCL-1蛋白的表達，從而與BCL-2抑制劑APG-2575協同增強FLT3-ITD突變的AML細胞的凋亡。該結果為HQP1351和APG-2575聯合用藥在FLT3-ITD突變AML患者中的臨床開發提供了科學依據。

ATP結合位點抑制劑olverembatinib (HQP1351)增強變構抑制劑對BCR-ABL複合突變引起的耐藥的作用

➤ 摘要編號：1463

➤ 背景：

利用酪氨酸激酶抑制劑靶向BCR-ABL的ATP結合位點是治療Ph+白血病的有效手段。然而，看門位點的T315I突變以及複合突變會導致對酪氨酸激酶抑制劑的耐藥。變構抑制劑asciminib (ABL001)可以通過結合到BCR-ABL的肉豆蔻醯基結合位點，有效地抑制其激酶活性。Asciminib和ponatinib聯合使用僅可以克服部分由複合突變導致的耐藥。Olverembatinib (HQP1351)是新一代的靶向BCR-ABL的酪氨酸激酶抑制劑，目前這正開發用於治療難治和復發的慢性髓性白血病。本研究的目的是評估通過聯合使用olverembatinib和asciminib，同時靶向BCR-ABL的ATP結合口袋和變構位點，是否可以抑制攜帶複合突變的激酶活性。

➤ **結論：**

臨床前研究數據表明，ATP結合位點抑制劑olverembatinib與變構抑制劑聯合使用對攜帶BCR-ABL單突變或複合突變的腫瘤細胞具有協同抗腫瘤作用。該新策略有助於克服酪氨酸激酶抑制劑治療後的繼發性複合突變。

BCL-2抑制劑APG-2575和高三尖杉酯鹼(HHT)在急性髓系白血病(AML)和骨髓增生異常綜合症(MDS)臨床前模型中誘導細胞凋亡和抑制腫瘤生長的協同作用

➤ **摘要編號：981**

➤ **背景：**

在過去的十年中，隨著多款靶向治療藥物的批准，AML的治療狀況得到了顯著改善，客觀緩解率和總體生存率均有所提高。BCL-2抑制劑與去甲基化藥物或低劑量阿糖胞苷(Ara-C)聯合用藥也可有效用於治療先前未接受過治療，不適合接受標準先導治療的老年AML患者。但是，如果腫瘤細胞表達了較高水平的抗凋亡蛋白MCL-1，BCL-2抑制劑的作用通常會減弱。因此，引入聯合療法以抑制MCL-1水平是一種新的治療策略。HHT是一種蛋白合成抑制劑，可抑制MCL-1的合成。高三尖杉酯鹼(HHT)已經在中國AML患者中廣泛使用了30年。本研究探索了處於臨床階段的選擇性BCL-2抑制劑APG-2575與HHT聯合用藥在AML和MDS細胞以及小鼠異種移植腫瘤模型中的協同抗腫瘤作用。

➤ **結論：**

臨床前研究數據表明，在臨床前AML/MDS模型中，APG-2575與HHT聯合用藥具有協同抗腫瘤作用。HHT抑制MCL-1蛋白，阻止或消除MCL-1：BIM，MCL-1：PUMA和MCL-1：BAK複合物的形成，從而促使凋亡蛋白充分參與腫瘤細胞凋亡的誘導。這些結果為APG-2575與HHT聯合用藥的臨床開發提供了科學依據。

BCL-2抑制(透過APG-2575)與CDK4/6抑制協同誘導ER⁺乳腺癌細胞的周期阻滯和細胞凋亡

➤ 摘要編號：976

➤ 背景：

雌激素受體表達陽性(ER⁺)／人類表皮生長因子受體2表達陰性(HER2-)的乳腺癌約佔所有乳腺癌病例的75%，是最常見的乳腺癌亞型。內分泌治療和細胞周期蛋白依賴性激酶4/6抑制劑(CDK4/6i)聯合治療是早期轉移性ER⁺乳腺癌標準治療方案。然而聯合治療後患者仍不可避免耐藥復發。研究發現，80%原發性和轉移性ER⁺乳腺癌中存在抗凋亡蛋白BCL-2過表達。既往研究顯示，正在惡性血液腫瘤中進行臨床試驗的BCL-2選擇性抑制劑APG-2575聯合FDA批准用於ER⁺乳腺癌治療的CDK4/6抑制劑帕博西尼(Palbociclib)在ER⁺乳腺癌異種移植模型中協同增強抗腫瘤活性，其中包括對他莫西芬(Tamoxifen)耐藥或CDK4/6i治療後復發進展的惡性腫瘤模型。本研究體外探索APG-2575單藥及聯合CDK4/6抑制劑在ER⁺／HER2-乳腺癌細胞MCF-7中誘導凋亡作用及其作用機制。

➤ 結論：

臨床前研究數據表明，帕博西尼通過誘導細胞周期阻滯從而導致細胞衰老，而APG-2575不僅誘導細胞周期阻滯，而且還可以觸發細胞凋亡。BCL-2抑制劑APG-2575和CDK4/6抑制劑帕博西尼聯合用藥能進一步協同誘導細胞周期阻滯，最重要的是有效地清除了由帕博西尼誘導產生的衰老細胞，誘導癌細胞凋亡。我們的研究數據結果為進一步研究APG-2575單藥及與CDK4/6抑制劑帕博西尼聯合用藥以改善ER⁺／HER2-乳腺癌患者治療效果提供了強有力理論依據。

凋亡抑制蛋白(IAP)抑制劑APG-1387聯合DR5激動劑CTB-006單克隆抗體(mAb)在實體瘤臨床前模型中的治療潛力研究

➤ 摘要編號：1924

➤ 背景：

TNF相關凋亡誘導配體(TRAIL)受體(DR4或DR5)激動劑可以選擇性的誘導癌細胞凋亡，是潛在的癌症治療藥物。然而，其在臨床研究中，其效果受到原發性或獲得性耐藥的限制。第二種線粒體衍生caspase激活物(SMAC)模擬物，可以拮抗IAP，通過caspase-8通路增強TRAIL誘導癌細胞凋亡的敏感性。在臨床前模型中我們評估IAP小分子拮抗劑APG-1387聯合DR-5抗體激動劑CTB-006藥效。其中APG-1387和CTB-006兩種藥物均處於實體瘤臨床I／II期開發階段。

➤ 結論：

臨床前研究數據表明，APG-1387聯合CTB-006具有協同抗腫瘤活性，該結果為APG-1387聯合CTB-006在實體瘤治療的臨床開發上提供了科學依據。

APG-1252 (pelcitoclax)抑制BCL-xL克服神經內分泌腫瘤(NEN)細胞的凋亡阻斷研究

➤ 摘要編號：984

➤ 背景：

在神經內分泌腫瘤的治療方面，目前的靶向療法如VEGFR抑制劑舒尼替尼和mTOR抑制劑依維莫司雖然可以延長G1和G2級神經內分泌腫瘤(NET)患者的無進展生存(PFS)，但客觀應答率仍較低。另外，以鉑類為基礎治療的晚期神經內分泌癌(NEC)患者的中位PFS也只有3-4個月。因此，需要更加有效的治療方案來改善臨床結果。本研究探討了BCL-2家族抗凋亡蛋白是否在NEN腫瘤的發生中發揮作用，以及目前處於臨床階段的BCL-2/BCL-xL雙靶點抑制劑APG-1252是否可能克服NEN的內在凋亡阻滯。

➤ **結論：**

臨床前研究數據表明，BCL-xL在NEN中起著重要作用。細胞對BCL-2/BCL-xL抑制劑APG-1252-M1的敏感性與BCL-xL複合物的本底水平相關。在NEN患者樣本中，MCL-1也出現高表達，這意味著它可能對APG-1252的敏感性產生負調控作用。BCL-xL和MCL-1蛋白的同時高表達提示針對這兩種蛋白的聯合治療可能對NEN更有效。我們的研究結果為開發用於NEN治療的BCL-2/BCL-xL抑制劑提供了依據。

局灶粘附激酶(FAK)抑制劑APG-2449通過下調CD44增強卵巢癌對化療的敏感性

➤ **摘要編號：968**

➤ **背景：**

卵巢癌是女性最致命的惡性腫瘤之一，高達70%的卵巢上皮癌患者存在FAK過表達、擴增或激活。同時，FAK在細胞遷移、生長因子信號轉導、細胞周期運轉、細胞的存活和化療藥物的耐藥等方面也發揮著重要作用。FAK作為生物標誌物也與卵巢癌患者腫瘤分期、腫瘤轉移和縮短總生存期顯著相關。因此，在卵巢癌治療中FAK為一個有前景的作用靶點。APG-2449是由亞盛醫藥自主研發的FAK/ALK/ROS1多酶抑制劑，目前處於臨床一期。在本研究中，我們評價了APG-2449與標準化療藥物聯合治療卵巢癌的抗腫瘤活性。

➤ **結論：**

臨床前研究數據表明，在臨床前卵巢癌腫瘤模型中，APG-2449通過抑制FAK的功能從而使卵巢癌對化療藥物再次敏感。藥物的聯合通過減少腫瘤幹細胞的數量並顯示協同抗腫瘤活性。以上結果將有助於推動APG-2449聯合化療藥物在治療卵巢癌上的臨床進展。

關於亞盛醫藥的信息

亞盛醫藥是一家立足中國、面向全球的處於臨床開發階段的原創新藥研發企業，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有限公司主板掛牌上市，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，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綫，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、美國及澳大利亞開展40多項I/II期臨床試驗。用於治療耐藥性慢性髓性白血病的核心品種HQP1351已在中國遞交新藥上市申請，並獲納入優先審評。該品種還獲得了美國FDA審評快速通道及孤兒藥認證資格。截至目前，公司共有4個在研新藥獲得11項FDA孤兒藥資格認證。

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HQP1351、APG-2575、APG-1387、APG-1252、APG-2449能夠成功獲得進一步批准或最終成功地營銷HQP1351、APG-2575、APG-1387、APG-1252、APG-2449。

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4月13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、趙群先生、呂大忠博士及劉騫先生；及獨立非執行董事葉長青先生、尹正博士及任為先生。