

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份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

亞盛醫藥在美國肝病研究學會年會口頭報告 IAP拮抗劑APG-1387臨床進展，呈現功能性治癒慢性乙肝潛力

亞盛醫藥集團（「本公司」或「亞盛醫藥」）欣然宣佈，公司在第73屆美國肝病研究學會年會(AASLD 2022)上以口頭報告形式公佈了其在研凋亡蛋白抑制因子(IAP)拮抗劑APG-1387針對中國慢性乙型肝炎(CHB)患者的I期臨床試驗的研究結果。這是全球層面首次公佈的IAP靶點拮抗劑在CHB領域的臨床探索結果，並呈現初步的有效性和安全性。

這項臨床數據顯示，APG-1387在12 mg和30 mg劑量下呈現明顯的抗乙型肝炎病毒(HBV)活性，且與核苷(酸)類似物(NA)序貫治療具有積極的協同作用。這將支持亞盛醫藥進一步推進APG-1387與其他藥物聯合治療實現功能性治癒CHB的臨床開發。

HBV感染呈現世界性流行。世界衛生組織(WHO)估計，全球有約三億人患有乙肝，每年有約一百一十萬人因乙肝、丙肝及肝癌、肝硬化在內慢性病毒性肝炎所導致的併發症死亡¹。

目前中國一般人群乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)流行率為5%~6%，慢性HBV感染者約7,000萬例，其中CHB患者約為2,000萬~3,000萬例²。肝硬化和原發性肝癌患者中分別有77%和84%是由HBV所致³。目前指南推薦的標準抗HBV治療藥物包括恩替卡韋、替諾福韋、磷丙替諾福韋和長效干擾素等，但這些藥物的長期治療只能使少部份的患者獲得HBsAg陰轉以及停藥後的持續免疫應答，大部份患者仍然需要長期甚至終身用藥。因此，在有限的療程內獲得安全有效治癒乙型肝炎的藥物，最大限度地降低疾病進展的風險，仍是巨大的、尚未滿足的臨床醫療需求。

由亞盛醫藥自主開發的APG-1387是首個在中國進入臨床階段的、具有全球知識產權的新一代高效特異性IAP拮抗劑，臨床前數據呈現清除HBV的巨大潛力，正在中國進行針對CHB的II期臨床試驗。APG-1387通過拮抗IAP靶點誘導HBV感染的肝細胞產生凋亡以及免疫調控機制，有可能成為功能性治癒乙肝的一種革命性方法。

APG-1387入選AASLD 2022口頭報告的摘要信息如下：

凋亡蛋白抑制因子拮抗劑APG-1387治療慢性乙型肝炎的首次人體試驗

- 摘要編號：32
- 分會場標題：分會2－旨在功能性治癒乙型肝炎及丁型肝炎的新型療法

核心要點：

- APG-1387是一種二價IAP拮抗劑，可增強HBV特異性T細胞反應，誘導HBV抗原表達的肝細胞凋亡。
- 本項試驗首次評估了APG-1387在中國CHB患者中的安全性、耐受性、藥代動力學(PK)和藥效學(PD)。
- 初治患者接受連續4周、每週1次的劑量遞增(7、12、20和30 mg)的APG-1387靜脈注射給藥，隨後進入12周的觀察期。隨訪期間根據臨床指南開始NA治療。
- 本項試驗共入組49例患者，其中33例男性患者，29例HBeAg陽性，中位年齡為31歲。基線HBV DNA和HBsAg的中位值分別為7.07 (4.59, 8.87) log₁₀ IU/mL和3.91 (2.64, 5.27) log₁₀ IU/mL。在觀察期間，14例患者接受了NA治療，被歸為序貫NA組；其餘35例患者被歸為單藥治療組；兩組之間的基線特徵無顯著差異。
- PK分析表明，血漿暴露量在7-30 mg劑量範圍內與劑量成比例增加，平均終末半衰期範圍為3.01 ~ 5.17小時，且多次給藥後無累積。
- 30例患者發生被認為與研究治療相關的不良事件(AE；最常見的是一過性天門冬氨酸氨基轉移酶(ALT)／谷丙轉氨酶(AST)升高(9/49 18.4%)和可逆性貝爾氏麻痺(7/49 14.3%)。

- 病毒學應答情況
 - 第28天，12,mg組和30mg組的HBV DNA，HBsAg和HBeAg較基線值均顯著下降，其中位下降值(範圍)依次分別為-0.38 (-2.02, 0.09)和-0.38 (-1.13, 0.39) log₁₀ IU/mL, -0.14 (-0.71, 0.14)和-0.04 (-0.79, 0.09) log₁₀ IU/mL，及-0.06 (-0.41, 0.01)和-0.04 (-0.42, 0.03) log₁₀ S/CO。
 - 第112天，單藥組與序貫組的HBV DNA，HBsAg和HBeAg較基線的中位下降值(範圍)依次分別-0.18 (-3.16, 0.81)和-4.69 (-6.46, -2.51) log₁₀ IU/mL，0.02 (-1.06, 0.38)和0.02 (-1.06, 0.38) log₁₀ IU/mL，及-0.03 (-2.34, 0.10)和-1.73 (-2.49, -0.04) log₁₀ S/CO。
 - 第112天，序貫組中HBV DNA，HBsAg和HBeAg的下降幅度均顯著高於單藥組(p<0.05)。
 - 多元回歸分析顯示，基線HBeAg陽性，ALT水平驟升(ALT flare)和序貫NA治療是獲得HBsAg >0.5 log₁₀ IU/mL的獨立影響因素。
- APG-1387首次給藥24小時後，IL-12呈劑量依賴性升高，其他細胞因子如IFN- γ 、IL-2R α 和MCP-1等的水平均升高，提示APG-1387具有免疫調節功能。

結論：

- APG-1387治療慢乙肝患者整體是安全且可耐受的。
- 在7mg~30mg劑量範圍內，APG-1387的暴露量呈劑量依賴性，多次給藥後無累積現象。
- APG-1387在12 mg和30 mg劑量下具有明顯的抗HBV活性，且停藥後仍有持續的抗病毒效應，甚至與NA序貫治療具有協同作用。
- APG-1387治療後，細胞凋亡標誌物M30/M65及細胞因子如IL-12, IFN- γ 等生物標誌物均有升高，提示APG-1387誘導凋亡和免疫調控的雙重作用機制。
- 這些初步的安全性和有效性數據支持繼續開發APG-1387與其他藥物聯合用於慢性HBV感染的功能性治癒。目前一項APG-1387聯合恩替卡韋的II期臨床研究(NCT04568265)正在進行。

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-1387能夠成功獲得進一步批准或最終成功地營銷APG-1387。

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11月7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及呂大忠博士；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。

參考文獻：

1. WHO Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
2. Liu, J., et al., Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China. Bull World Health Organ, 2019. 97(3): p. 230-238.
3. 中華醫學會感染病學分會，中.，慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中華臨床感染病雜誌，2019. 12(6): p. 401-428.