

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。



**康宁杰瑞**

ALPHAMAB ONCOLOGY

**ALPHAMAB ONCOLOGY**

**康寧傑瑞生物製藥**

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：9966)

## 自願公告

### 於2022年ASCO年會上展示KN046及KN026的最新研究情況

本公告由康寧傑瑞生物製藥（「本公司」，連同其附屬公司統稱「本集團」）自願作出，以告知本公司股東及潛在投資者本集團最新業務進展。

本公司董事會（「董事會」）宣佈，將於2022年ASCO年會發佈(i) KN046單藥作為不可切除局部晚期或轉移性PDAC二線及以上治療方案的II期臨床試驗研究結果（摘要編號：e16305），(ii) KN046聯合侖伐替尼用於治療晚期不可切除或轉移性HCC的II期臨床試驗（「**KN046-IST-05**」）最新研究結果（摘要編號：4115），(iii) KN046（本集團研發的一種重組人源化PD-L1/CTLA-4雙特異性抗體）聯合白蛋白紫杉醇／吉西他濱治療晚期胰腺癌的III期關鍵臨床試驗設計（摘要編號：TPS4189，壁報編號：159b），(iv)在免疫檢查點抑制劑方面治療失敗的胸腺癌患者的KN046 II期研究（摘要編號：TPS8607，壁報編號：223b），及(v) KN026（本集團研發的一種HER2靶向雙特異性抗體）單藥治療以往曾接受治療的晚期HER2表達GC/GEJ患者的II期研究結果（摘要編號：4040，壁報編號：28）。摘要自2022年5月26日下午五時正（東部夏令時間）公佈，壁報展示將於2022年6月4日上午八時正至上午十一時正（中部夏令時間）進行，並將於本公司網站 <http://www.alphamabonc.com> 公佈。摘要概要載列如下：

### **KN046單藥作為不可切除局部晚期或轉移性PDAC二線及以上治療方案的II期研究**

該臨床試驗目前正在中國開展，旨在評估KN046治療不可切除局部晚期或轉移性PDAC的療效及安全性。該項臨床試驗入組曾患有組織學或細胞學確認的不可切除局部晚期或轉移性PDAC的患者，ECOG PS為0或1，且至少經歷過一次的系統性抗腫瘤治療失敗。為該等患者注射單劑量KN046（5mg/kg，每兩週一次），直至出現疾病進展或不耐受毒性。腫瘤應答乃根據RECIST v1.1每八週進行評估。主要終點是研究者評估的ORR，及次要終點包括DCR、PFS、OS及安全性等。

截至2022年1月10日，年齡中位數為57歲的21名患者（51歲至64歲）已入組，其中14例（66.7%）患者的ECOG PS為1，16例（76.2%）患者存在遠處轉移，及11例（52.4%）患者已接受過二線或以上系統性治療。KN046中位暴露時間為4.1週（介乎2.1至6.4週）。

- 療效：9例（42.9%）患者已計入療效分析，其中1例達到PR，2例達到SD。ORR為11.1%（95% CI：0.28至48.25），DCR為44.4%（95% CI：13.7至78.8）。中位PFS為2.1個月（95% CI：1.6至7.29），6及9個月的PFS率分別為31.4%及21.0%。中位OS為7.5個月（95% CI：3.02至NR），6及9個月的OS率分別為61.3%及49.5%。
- 安全性：21例患者均已納入安全性分析，15例（71.4%）患者至少經歷過一次KN046相關的TRAE，其中3例（14.3%）患者經歷過3級或以上TRAE及兩例患者經歷過導致休克的TRAE。最常見的TRAE（10%或以上）為皮疹（28.6%）、谷丙轉氨酶增加（14.3%）、發冷（14.3%）、 $\gamma$ -谷氨酰轉移酶增加（14.3%）及血小板參數降低（14.3%）。概無發生TRAE造成死亡的情況。

**結論：**KN046作為治療不可切除局部晚期或轉移性PDAC的二線或以上療法顯示出良好的PFS及OS效用及可接受的安全性，為KN046聯合化療作為一線治療方案提供了支持。

## **KN046聯合侖伐替尼用於治療晚期不可切除或轉移性HCC的II期研究的最新療效及安全性結果**

KN046-IST-05是一項KN046治療不可切除或轉移性HCC患者的開放、單臂、多中心II期臨床試驗。入組的不適用於手術治療或局部療法的BCLC B或C期患者已在21天週期中的第1天口服侖伐替尼12mg/kg（BW $\geq$ 60kg）或8mg/kg（BW $<$ 60kg）並靜脈注射5mg的KN046，直至出現疾病進展或不耐受毒性或進行兩年期治療。主要終點為研究者根據RECIST v1.1評估的安全性及ORR。

截至2022年1月7日，55例患者已接受聯合療法，中位時間為25週。

- 療效：就可評估療效的52例患者而言，根據RECIST v1.1，ORR為51.9%（95% CI：37.6至66.0）及DCR為86.5%（95% CI：74.2至94.4）。中位PFS為9.3個月（95% CI：7.0至NE），而患者的中位OS及DOR均未達到。

**結論：**KN046聯合侖伐替尼療法在晚期不可切除或轉移性HCC的一線治療中的ORR及PFS方面顯示出顯著的療效及可控的安全性，為KN046聯合侖伐替尼作為該類人群的潛在新治療選擇提供了支持。

**一項多中心、隨機、雙盲III期臨床研究，用以評估KN046聯合白蛋白紫杉醇及吉西他濱對比安慰劑聯合白蛋白紫杉醇及吉西他濱治療晚期胰腺癌患者的療效及安全性(ENREACH-PDAC-01)**

在KN046的II期臨床試驗中，截至2021年8月10日，53名不可切除的晚期胰腺癌患者接受了一個週期的KN046聯合白蛋白紫杉醇／吉西他濱治療，31名受試者接受了至少一次基線後腫瘤評估。ORR為45.2% (95% CI：27.3至64.0)，DCR為93.5% (95% CI：78.6至99.2)。基於該等良好的初步結果，目前正在中國進行KN046的III期關鍵研究(ENREACH-PDAC-01)，以驗證KN046聯合白蛋白紫杉醇和吉西他濱一線治療晚期胰腺癌的療效及安全性。

ENREACH-PDAC-01入組經組織學或細胞學證實的不可切除局部晚期或轉移性PDAC患者 (ECOG PS為0或1，預期生存期超過3個月)。

符合條件的患者將按照1:1的比例隨機分配至治療組或對照組，接受4至6個週期的KN046 (5mg/kg，每兩週一次) 或安慰劑聯合白蛋白紫杉醇 (初始劑量：125mg/m<sup>2</sup>，第1、第8及第15天，每4週一次) 和吉西他濱 (初始劑量：1000mg/m<sup>2</sup>，在第1、第8及第15天，每4週一次) 的聯合治療，隨後進行KN046 (5mg/kg，每兩週一次) 或安慰劑聯合吉西他濱 (1000mg/m<sup>2</sup>，三週內每週一次，休一周) 的維持治療。治療將持續至出現疾病進展或不可耐受毒性、撤回知情同意、失訪或死亡或研究結束，以先發生者為準。

主要研究終點是OS，關鍵次要終點是ORR和PFS。PFS和ORR將在篩選時根據RECIST v1.1獨立評估，一年內每八週評估一次，之後每12週評估一次，直至出現疾病進展。將在基線和研究治療期間收集腫瘤和血液樣本，用於藥代動力學、免疫原性和生物標誌物評估。2022年2月初完成首例患者入組。

## **KN046用於免疫檢查點抑制劑治療失敗的胸腺癌患者的II期研究**

該研究是一項II期臨床試驗，以評估KN046用於治療經免疫檢查點抑制劑治療後疾病進展的晚期胸腺癌患者的療效及安全性。

在這項臨床試驗中，關鍵入組標準包括經免疫檢查點抑制劑治療後出現進展的胸腺癌 (治療線數不限)，足夠的器官功能及體能狀態。既往或目前患有自身免疫性疾病，或基線AChR自身抗體陽性的患者不允許入組本研究。KN046按每兩週一次5 mg/kg的劑量靜脈給藥，直至疾病進展或毒性不可耐受，最長治療時間2年。一個週期持續28天，進行兩次治療。



該臨床試驗的主要目標是評估KN046在胸腺癌患者中的抗腫瘤活性，根據RECIST v1.1標準定義的ORR來衡量。次要目標是評估KN046的安全性及耐受性，包括通過不良事件數（根據CTCAE 5.0）、從首次記錄的反應到首次記錄的疾病進展日期的DOR（RECIST v1.1）、PFS及OS。探索性目標包括生物標誌物（PD-L1表達、由多重IHC確定的腫瘤免疫微環境、腫瘤突變負荷、T細胞炎症基因表達譜）與臨床療效參數的關聯。該臨床試驗亦將描述表徵安全性實驗室結果（AChR自身抗體及肌酐激酶）及重要性不良事件的發生。將採用Simon的兩階段設計。原假設的真實客觀緩解率為5%，備擇假設的真實客觀緩解率為20%，進行單側假設檢驗。

在第一階段，將招募十名患者。倘在此階段沒有緩解，研究將停止，否則將增加19名患者，總計29名患者。假如29例受試者中有4例及以上客觀緩解的受試者，則在一類錯誤水平為0.05，成功拒絕原假設的統計檢驗效能為80%。該研究於2021年12月在Weill Cornell Medicine啟動。

## 評估KN026作為單藥用於既往接受過治療的晚期HER2表達GC/GEJ的II期研究

該研究是KN026的一項單臂、開放、多中心II期臨床試驗，旨在評估KN026用於HER2表達GC/GEJ後線治療的安全性及有效性。在本次臨床試驗中，既往接受過治療的晚期GC/GEJ成年患者被分配至HER2高表達隊列（隊列1：IHC3+或IHC 2+ ISH+）或HER2中低表達隊列（隊列2：IHC1+/2+，ISH-或IHC 0/1+ISH+）。KN026按每週一次10 mg/kg、每兩週一次20 mg/kg或每三週一次30 mg/kg的劑量水平靜脈注射給藥。主要終點為研究人員根據RECIST v1.1評估的ORR及DOR。次要終點為PFS、OS及安全性結果。

截至2021年10月29日，有45名患者入組並接受KN026治療，其中39名符合條件進行反應評價（隊列1中有25名患者及隊列2中有14名患者）。

- **療效：**在隊列1中，ORR為56%（95% CI：35至76），其中PR為14例，中位DOR為9.7個月（95% CI：4.2至NE）。在中位隨訪時間為14.7個月（95% CI：9.4至16.5）的背景下，中位PFS為8.3個月（95% CI：4.2至11.4），中位OS為16.3個月（95% CI：11.0至NE）。在隊列2中，ORR為14%（95% CI：2至43），中位DOR為6.2個月（95% CI：3.2至NE）。在中位隨訪時間為27.5個月（95% CI：4.1至NE）的背景下，中位PFS為1.4個月（95% CI：1.4至4.1），中位OS為9.6個月（95% CI：3.5至14.9）。
- **安全性：**在37名（82%）患者中觀察到與KN026相關的TRAE。最常見的TRAE包括天冬氨酸轉氨酶升高（27%，12名患者）、丙氨酸轉氨酶升高（20%，9名患者）、皮疹（16%，7名患者）、貧血（16%，7名患者）及輸液相關反應（16%，7名患者）。在4名患者中觀察到5例3級TRAE，包括輸液相關反應、腎積水、輸尿管狹窄、血壓升高及肝功能異常。未觀察到4或5級TRAE。

**結論：**KN026單藥對既往接受過治療的晚期GC/GEJ患者表現出良好療效和可控安全性。

## 關於KN046

KN046是本集團自主研發的全球性首創PD-L1/CTLA-4雙特異性抗體，同時靶向具有明顯結構差異的PD-L1及CTLA-4，可改變腫瘤微環境的定位及減少脫靶毒性。目前，KN046在中國、美利堅合眾國和澳大利亞已開展覆蓋非小細胞肺癌、三陰乳腺癌、食管鱗狀細胞癌、HCC、PDAC、胸腺癌等10餘種腫瘤的近20項不同階段臨床試驗。該等臨床試驗的結果初步顯示KN046在治療中具有良好安全性和顯著療效。其中，中國II期臨床試驗的初步結果顯示KN046作為單一療法以及聯合化療在治療非小細胞肺癌、PDAC及三陰乳腺癌方面具有良好活性。本集團已發佈KN046在治療既往免疫檢查點抑制劑治療失敗患者中的初步良好安全性和療效數據。本集團已啟動2項治療非小細胞肺癌的關鍵性臨床試驗，1項治療PDAC的關鍵性臨床試驗及1項治療胸腺癌的關鍵性試驗。本集團亦正在探索開展KN046聯合其商業合作夥伴之候選藥物的臨床試驗合作機會，從而實現更好的療效。本集團在選擇適應症時已採用快速／率先上市方法，且本集團計劃於2022年中在中國提交KN046的首個生物許可證申請。

KN046的臨床前及臨床試驗結果顯示出前景良好的療效，並表明KN046可大幅減少對人體外圍系統的毒性。本公司相信KN046有潛力被開發為突破性腫瘤免疫特效藥。

## 關於KN026

KN026旨在成為全球性新一代HER2靶向療法。憑藉其創新的結構，可同時結合至兩種不同的經臨床驗證的HER2表位（表位II及IV），並保留野生型Fc區。這使得KN026能夠(i)雙重阻斷HER2相關信號通路；(ii)增強與HER2受體的結合；(iii)減少細胞表面的HER2蛋白；及(iv)通過完整的抗體依賴性細胞介導的細胞毒性增強對腫瘤的殺傷效果。該等結合機制使KN026表現出卓越的腫瘤抑制作用。KN026的數項I/II期臨床試驗已在晚期HER2陽性乳腺癌及GC/GEJ患者中表現出良好的初步療效。目前，KN026聯合化療治療一線治療失敗的HER2陽性胃癌（包括GEJ）患者的關鍵性臨床試驗正在中國進行。

## 關於本公司

本公司是一家中國領先的生物製藥公司，在雙特異性及蛋白質工程方面擁有全面整合的專有生物製劑平台。本公司高度差異化的腫瘤藥物管線中，包括一種已獲中國國家藥品監督管理局批准上市、三種處於臨床後期及三種已獲得新藥臨床試驗批准或計劃提交新藥臨床試驗的候選藥物。本公司已發展基於抗體的腫瘤療法各項相關技術與平台及相關專業知識。憑藉本公司專有的蛋白質工程平台及結構導向分子建模專業知識，本公司有望創造令全球患者受益的新一代多功能生物新候選藥物。

## 釋義及技術詞彙

「AChR」	指	抗乙酰膽鹼受體
「BCLC」	指	巴塞羅那診所肝癌(BCLC)分期系統，被廣泛用於對原發性肝癌進行分期，以預測患者的康復幾率並規劃治療方案
「BW」	指	體重
「CTCAE v5.0」	指	不良事件通用術語標準(CTCAE)，為癌症治療、臨床試驗及其他腫瘤學環境中公認的不良事件的標準化分類及嚴重程度分級標準。5.0版本為最新版本
「CTLA-4」	指	細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白4
「DCR」	指	疾病控制率
「DOR」	指	緩解持續時間
「ECOG PS」	指	ECOG活動狀態評分範圍，一種描述患者在自理能力、日常活動能力和身體能力(行走、工作等)方面的功能水平的規範標準。ECOG PS 0代表患者活動能力完全正常，能夠不受限制地進行所有患病前的活動。ECOG PS 1代表患者不能從事劇烈體力活動，但可以走動及能夠從事輕度或久坐性質的工作，如輕度的家務、辦公室工作
「GC」	指	胃癌
「GEJ」	指	胃食管結合部癌
「吉西他濱」	指	用於治療胰腺、肺部、卵巢及乳腺癌症的藥物
「HCC」	指	肝細胞癌

「HER2」	指	人表皮生長因子受體2
「HER2陽性」	指	HER2 IHC 3+或HER2基因擴增
「IHC」	指	免疫組織化學染色法，用於檢測癌細胞表面是否附有HER2受體及／或激素受體
「ISH+」	指	原位雜交擴增，可用於確定HER2的狀態
「倫伐替尼」	指	一種用於治療若干類型癌症的激酶抑制劑
「白蛋白紫杉醇」	指	用於治療乳腺癌的紫杉烷類化療藥品
「NE」	指	不可評估
「NR」	指	未達到
「ORR」	指	客觀緩解率，等於完全緩解與PR之和
「OS」	指	總生存期，指從隨機化開始至因任何原因引起死亡的時間
「PDAC」	指	胰腺導管腺癌
「PD-L1」	指	程序性死亡配體1，一種位於正常細胞或癌細胞表面上的蛋白，其可附著於T細胞表面的程序性細胞死亡蛋白1上，導致T細胞關閉其殺死癌細胞的能力
「PFS」	指	無進展生存期，患者在治療期間和之後病情沒有惡化的時間長度
「PR」	指	部分緩解
「RECIST v1.1」	指	實體瘤療效評價標準，一種評價腫瘤對治療反應的標準方式
「SD」	指	疾病穩定
「Simon兩階段設計」	指	一類II期臨床試驗，可靈活處理無效及替代假設，同時亦可停止無用假設
「TRAE」	指	治療相關不良事件
「Weill Cornell Medicine」	指	一所頂尖醫學及研究生院，致力於在紐約市及全球的患者護理、科學發現及未來醫生的培養方面有所建樹

「2022年ASCO年會」	指 2022年美國臨床腫瘤學會(ASCO)年會，ASCO為醫生及腫瘤學專業人士關愛癌症患者的世界領先專業機構，該年會將於2022年6月3日至7日同時以線上及線下的方式舉行
「95% CI」	指 95%置信區間，生物統計學中常用的概念，指區間將有95%的概率包含真參數值

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：本公司無法確保其將能成功開發或最終成功上市KN046及KN026。本公司股東及潛在投資者在買賣本公司股份時務請審慎行事。

承董事會命  
**康寧傑瑞生物製藥**  
 董事長兼執行董事  
 徐霆博士

香港，2022年5月30日

於本公告日期，董事會包括董事長兼執行董事徐霆博士及執行董事劉陽女士；非執行董事許湛先生及裘育敏先生；及獨立非執行董事郭子建博士、蔚成先生及吳冬先生。