

業 務

概覽

我們為一間放眼全球的臨床階段生物醫藥科技公司，從事開發治療癌症、乙型肝炎病毒及衰老相關疾病的創新藥物。憑藉在基於結構的藥物設計及創新藥物發現引擎方面的技術專長，本公司已研發出八項處於臨床階段的小分子候選藥物。我們的產品管線包括新型小分子候選藥物。該等候選藥物可破壞複雜且難以標靶的蛋白-蛋白相互作用(PPI)，並研發出下一代酪氨酸激酶抑制劑(TKI)。我們的PPI候選藥物能透過修復Bcl-2/Bcl-xL、MDM2-p53及IAP途徑等關鍵固有細胞凋亡路徑的正常功能來治療癌症及其他疾病，上述途徑在調控細胞凋亡方面起關鍵作用。本公司亦正研發多種新一代TKI，以滿足急需解決的疾病要求。目前本公司正在研發的藥物可單獨使用或與其他療法聯合使用。我們的新療法牽涉目前很少獲准使用針對新作用機制的新分子實體的藥物。截至2018年12月31日，我們於美國、澳洲及中國進行20項I或II期臨床試驗，以評估我們的八項候選藥物。此外，我們在藥物發現計劃中發展及實施生物標記策略，以提高臨床試驗的成功率。

細胞凋亡是細胞程序性死亡的過程，在此過程中，一系列受控序列的特定生物化學反應最終可導致細胞的凋亡。在癌症和其他疾病中，正常的細胞凋亡過程發現被中斷。研究發現多個細胞內PPI在調節細胞凋亡中起關鍵作用。因此，在凋亡途徑中靶向選擇PPI是治療源自細胞凋亡過程失調的癌症和其他疾病的新治療方法。venetoclax是一個成功的範例，它是一種靶向Bcl-2蛋白與其結合體的PPI的小分子抑制劑，其市場認為此方法提供臨床驗證。

我們相信，本公司在發現和開發靶向細胞凋亡路徑中的PPI的小分子新藥走在世界的前沿。我們是唯一一家擁有靶向藥物平台覆蓋三條關鍵細胞凋亡通道的研發管線的公司。具體而言，我們目前的在研項目包括三種靶向針對Bcl-2家族蛋白的臨床開發化合物：APG-1252（適應小細胞肺癌(SCLC)、實體瘤病症和淋巴瘤，目前處於I期）；APG-2575（適應血癌，目前處於I期）及AT-101（適應慢性淋巴細胞白血病(CLL)，目前處於II期）。另外，還有兩項細胞凋亡靶點藥物正處於I期或II期臨床試驗階段，即APG-1387（泛IAP抑制劑）及APG-115（MDM2-p53抑制劑）。除腫瘤適應症外，本公司亦正在中國研究用APG-1387治療HBV的I期臨床評估。

TKI是一類經臨床驗證和批准的抑制酪氨酸激酶的靶向藥物。酪氨酸激酶在調節細胞功能中起著不可或缺的作用，並且當失調時，其促進包括癌症在內的疾病的發展和惡化。本公司亦正在開發用於治療癌症的新一代TKI。HQP1351是在研TKI藥物中領先的候選藥物。它是第三代BCR-ABL抑制劑，靶向不同種類的BCR-ABL突變體，包括具有T315I突變的類型。我們在中國進行HQP1351的II期臨床試驗，以治療TKI抗藥性CML患者，乃基

業 務

於對過往治療並無反應的CML患者在I期令人振奮的數據而進行。我們相信HQP1351有潛力成為TKI抗藥性CML的同類最優藥物。由於HQP1351亦是KIT受體酪氨酸激酶的有效抑制劑，本公司同時也在研究治療對現行療法並無反應的耐藥胃腸道間質瘤(GIST)患者。我們也在開發用作單一療法的TKI藥物，以及將其與現有療法合併用於治療無藥可用的癌症患者。

根據弗若斯特沙利文的資料，於2018年，全球共有18.1百萬宗新癌症病例，相當於每天平均約49,500個新的癌症診斷。預期新癌症病例將以複合年增長率2.4%增加至2030年的24.1百萬宗。相應的，全球抗癌藥物市場預計將從2017年的1,281億美元增長到2030年的3,904億美元，主要受創新靶向治療推動。在中國，2018年新癌症病例達到430萬宗，或佔全球癌症患者人口的23.7%。弗若斯特沙利文的研究表明，由於獲得新藥的機會有限，中國的腫瘤藥物市場已經落後於其他主要工業國家。隨著引進國內外創新抗癌藥物的監管支持不斷增加，預計中國腫瘤市場將從2018年的238億美元增加至2030年的998億美元。

除了開發新療法治療癌症外，我們的創新藥物開發亦看似針對無藥可醫的HBV和衰老相關疾病，此乃患者數目龐大及不斷增長的全球醫藥市場。HBV是中國常見的流行病。弗若斯特沙利文估計，2018年全球有超過2.6億人感染HBV，約有三分之一居住在中國。2018年全球HBV治療藥物市場價值為35億美元，預計到2023年將以4.7%的複合年增長率增長至44億美元，並到2030年進一步增長到83億美元。另外，除該等治療領域外，我們相信衰老相關疾病(如衰老相關黃斑病變(乾性AMD))是龐大未滿足的醫療需求。截至最後實際可行日期，尚無乾性AMD有效治療方法，反映此乃尚未開發的大型市場，於2018年全球患者人數為1.795億。

知識產權對本公司業務至關重要。憑藉強大的研究與開發(研發)能力及密切學術研究合作，本公司已有計劃地開發全球知識產權組合，並在全球範圍內擁有候選產品的已頒發專利或專利申請的獨家許可，包括APG-1252、APG-2575、AT-101、APG-1387、APG-115及APG-2449。就HQP8361項目而言，我們在澳洲、日本及中國等地的已頒發專利及專利申請擁有獨家許可。就HQP1351項目而言，本公司全資附屬公司順健生物醫藥已自中國科學院廣州生物醫學與健康研究院取得若干相關專利權。基於完整及不斷鞏固的知識產權組合，我們能在全球範圍內做新藥研發並準備充分發揮全球市場潛力。

業 務

本公司與領先的生物技術公司及學術機構(例如密歇根大學、Unity、默沙東、MD Anderson及君實生物醫藥)已建立合作或許可關係。在長期學術合作的基礎上，本公司與密歇根大學簽立研究合作和獨家許可協議。學術合作使我們能攻破具挑戰性的治療靶點，大幅加快研發進程。此外，本公司與Unity建立企業夥伴關係開發細胞凋亡標靶治療法針對衰老相關疾病；並就涵蓋c-Met抑制劑(即HQP8361)的若干技術及相關專利在澳州、日本及中國和默沙東簽署獨家許可協議。

自成立以來，本公司已組建一支經驗豐富的管理團隊，並招聘具有良好往績的行業人才。管理團隊於生物技術行業擁有豐富經驗及知識，對推動業務成功必不可少。截至2018年12月31日，本公司於中國、澳洲及美國共有303名僱員，其中大部分於研發部門任職，擁有藥物開發及製造專長及經驗。本公司計劃在全球範圍內在整個價值鏈發展業務，為全球市場帶來創新藥品。

本公司的在研項目

憑藉在基於結構的藥物設計及創新藥物發現引擎方面的技術專長，本公司已發展多種候選藥物的在研項目。截至2018年12月31日，在全球範圍內有八個候選藥物進入臨床發展、20個正在進行臨床試驗和18個在全球範圍內提交的IND。根據上市規則第18A章，HQP1351是我們唯一的核心產品，而其餘的候選藥物仍處於臨床開發的早期階段。其中，我們的主要產品包括APG-1252、APG-2575、APG-115及HQP1351。下表為目前在研項目的概覽：

候選產品	機制	適應症	臨床前	I期	II期	市場權益
細胞凋亡標靶藥物						
APG-1252	Bcl-2/Bcl-xL	癌症(SCLC,淋巴瘤)				全球
APG-2575	Bcl-2 選擇性	血癌				
AT-101 ⁽¹⁾	Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1	CLL				
APG-1387	IAP 二聚物	實體瘤				
		IO combo				
		乙型肝炎				
APG-115	MDM2-p53	實體瘤				
		化療組合 唾液腺癌				
		IO combo				
		乾性 AMD				
下一代激酶抑制劑						
HQP1351	BCR-ABL 突變體	抗藥性 CML				全球
	KIT	GIST				
HQP8361 ⁽²⁾	c-Met選擇性	癌症 (c-Met+)				澳州、日本及大中華
APG-2449	FAK	癌症 (FAK, ALK, Ros)				全球
衰老相關疾病						
Bcl-2 相關	本公司與Unity已建立與研發抗衰老藥物有關的戰略關係					大中華的合營企業

- (1) AT-101 於2015年由美國密歇根大學授權。
- (2) HQP8361 (又稱MK-8033)由我們的全資附屬公司順健生物醫藥開發，由默沙東授權。請參閱「合作與許可協議—本公司與默沙東簽訂的許可協議」。

業 務

我們目前正在美國、澳大利亞及中國的多個地點為我們八種候選藥物進行臨床試驗。我們根據主要調查員的經驗及專業知識，以及於腫瘤領域機構的聲譽挑選臨床試驗地點。下表載列主要臨床試驗場所的位置：

候選藥物	主要臨床試驗場所的位置
APG-1252	中國：廣州 美國：德州聖安東尼奧市；密歇根州大急流城 澳洲：悉尼
APG-2575	中國：天津 美國：佛羅裡達州傑克遜維爾；德州休斯頓；明尼蘇達州羅切斯特；亞利桑那州鳳凰城 澳洲：墨爾本；新南威爾士
AT-101	中國：北京；蘇州
APG-1387	中國：廣州 美國：德州聖安東尼奧市 澳洲：新南威爾士
APG-115	中國：廣州 美國：德州聖安東尼奧市；密歇根州大急流城
HQP1351	中國：廣州；北京
HQP8361	中國：廣州
APG-2449	中國：廣州

APG-1252：Bcl-2/Bcl-xL 雙重抑制劑，適應 SCLC、淋巴瘤和實體瘤，處於 I 期

APG-1252 為新型高效小分子藥物，可透過選擇性抑制 Bcl-2 及 Bcl-xL 蛋白修復細胞凋亡從而治療 SCLC，淋巴瘤及其他實體瘤。報告顯示，Bcl-xL 基因突變和過表達在包括 SCLC 在內的眾多腫瘤類別中出現。在臨床前腫瘤模型中，APG-1252 對廣泛腫瘤類型均有抵抗活性，包括 SCLC、淋巴瘤、結腸癌 (CRC) 及轉移性乳腺癌 (mBC)，並具有更安全的聯用耐受性。因對 Bcl-2 家族蛋白的高效及亞納摩爾級的結合親和力，APG-1252 經過設計可減少血小板毒性，具有良好藥代動力學/藥效學 (PK/PD) 效果，及與其他臨床開發中的 Bcl-2/Bcl-xL 抑制劑相比，安全治療時間窗可能更寬。

業 務

目前，我們在美國及澳洲對晚期癌症患者進行兩項I期劑量遞增試驗。在中國對SCLC患者同時進行APG-1252的一項I期劑量遞增／擴展試驗(作為單一療法)。在中國進行臨床試驗的中期I期資料顯示，在19名SCLC患者中，有1名患者的部分緩解(PR)時間較長(持續20個月)，另4名患者病情穩定(SD)。此外，在澳洲的臨床試驗中，5名患有其他晚期腫瘤類型的患者表現出長期穩定的病況。截至2019年1月31日，APG-1252耐受性良好。待I期結果公佈後，本公司計劃在美國和中國進行複發／難治性SCLC(復發／難治性SCLC)的II期試驗。此外，我們將進行APG-1252聯合標準方法的臨床實驗，以治療SCLC、淋巴瘤及其他實體瘤患者。

SCLC是最具侵略性及致命的一類肺癌，與吸煙高度相關，佔全球肺癌個案總數約15%。根據弗若斯特沙利文的資料，估計於2017年全球共有312,400宗新症，預期該數字將於2030年增加至444,600宗。由於過去三十年來並無有效的新療法獲批准，故SCLC又稱為「被遺忘的癌症」。現時，晚期SCLC患者的治療方法是系統性化療，常見於一年內復發，於五年內的存活率低於10%。考慮到未獲滿足的巨大需求以及新標靶治療藥物面世，根據弗若斯特沙利文的資料，全球SCLC藥物市場將由2017年的15億美元增加至2030年逾109億美元。

APG-2575：Bcl-2選擇性抑制劑，適應B細胞惡性腫瘤，處於I期

APG-2575為新型口服Bcl-2選擇性抑制劑，專為治療Bcl-2過表達引起的血液惡性疾病(包括白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤(MM))而研發。我們計劃尋求批准的初步適應症是CLL及AML。APG-2575在臨床前研究中單獨使用，以及與自有的MDM2-p53抑制劑、APG-115、布魯頓氏酪氨酸激酶抑制劑(BTK抑制劑)、CD20單抗單克隆抗體及磷脂酰肌醇-3激酶抑制劑(PI3K抑制劑)聯合使用時，對多種B細胞惡性腫瘤均具有抗腫瘤活性。我們就血液系統惡性腫瘤患者口服APG-2575提交的IND已於2018年1月獲美國食品及藥物監督管理局接納及於2018年6月獲澳洲Bellberry人類研究倫理委員會批准。本公司於2018年8月在美國及澳洲啟動APG-2575的一項多中心I期劑量遞增研究，其中，APG-2575作為單一藥劑用於治療多種血液惡性疾病。於2018年6月，我們亦就治療血液惡性疾病的APG-2575在中國提交試驗性新藥申請，並於2018年10月獲批准。於2018年，全球共有47.30萬名白血病患者，估計於2030年全球將有55.18萬名白血病患者，2018年至2030年的複合年增長率為2.0%。

根據弗若斯特沙利文的資料，2018年治療白血病、淋巴瘤和MM藥物的全球銷售額分別為115億美元、135億美元和188億美元，預計到2030年將進一步增長至505億美元、631億美元和472億美元。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年CLL藥品銷售額達到42億美元，到2030年將達到102億美元。

業 務

AT-101：泛Bcl-2抑制劑，適應CLL及MM，處於II期

AT-101為本公司正就CLL及MM開發的泛Bcl-2抑制劑，以阻斷Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w及髓樣細胞白血病基因-1(MCL-1)蛋白。自2005年以來，已在美國、俄羅斯及烏克蘭等數個國家進行AT-101的14項I和II期臨床試驗。在該等試驗中，700多名患有不同種類實體瘤或血癌的患者接受AT-101治療。中國患者亦參與了非小細胞肺癌(NSCLC)的國際、多中心、隨機、雙盲II期試驗。該等試驗結果顯示，AT-101耐受性良好。AT-101單獨使用或與其他抗癌治療藥物聯合時，對CLL或激素難治性前列腺癌患者具有抗腫瘤活性。

目前，本公司在中國對復發／難治性CLL患者進行AT-101聯合來那度胺或利妥昔單抗的II期試驗。此外，我們在美國進行由研究者發起的I/II期試驗，研究AT-101對復發／難治性CLL或復發／難治性多發性骨髓瘤(復發／難治性MM)患者的療效及安全性。本公司預期到2021年公佈該等II期試驗的初期數據。

APG-1387：泛IAP抑制劑，適應實體瘤及HBV，處於I期

APG-1387為細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP蛋白)的新型小分子抑制劑，用於治療晚期實體瘤及慢性HBV感染。IAP蛋白高度表達已與多種癌症相聯，包括肺癌、頭頸癌、乳腺癌、胃腸癌，以及黑色素瘤和MM。與其他僅結合IAP單體的在研IAP抑制劑不同，APG-1387的主要優勢在於其專為結合至IAP蛋白二聚體而設。本公司認為，此雙重抑制法不論單獨使用或與其他標靶藥物(例如TKI)或IO療法聯合使用，可提升各種不同疾病的活性。在癌症和HBV臨床前研究中，APG-1387已顯示出強效抗腫瘤活性，並能消除HBV表面抗原(乙肝表面抗原)。

APG-1387為首個進入中國臨床試驗階段的IAP標靶藥物，並在澳洲及中國作為實體瘤的單一藥劑完成I期臨床試驗。截至最後實際可行日期，APG-1387經證明具有良好的耐受性。本公司目前在美國進行I期臨床試驗，試驗APG-1387與帕博麗珠單抗(「Keytruda」)(一種抗PD-1單克隆抗體)的聯合使用。此外，本公司已對中國HBV患者啟動單一藥劑APG-1387的I期試驗。根據弗若斯特沙利文，2018年全球HBV市場的價值為35億美元，到2030年將達59億美元。

APG-115：MDM2-p53抑制劑，處於轉移性黑色素瘤及其他實體瘤的Ib／II期聯合研究

APG-115為抑制MDM2-p53 PPI的口服、選擇性小分子抑制劑。p53蛋白在預防癌症形成及發展起重要作用，且p53功能障礙可導致各種癌症。APG-115旨在透過阻斷

業 務

MDM2-p53 PPI以激活p53腫瘤抑制活性。APG-115可作為單一製劑治療腺樣囊狀癌(ACC)及肉瘤，並與IO、化療或標靶療法合併使用治療實體瘤或惡性血液病的患者。

臨床前研究顯示，APG-115對MDM2具有很強的結合親和力，並具有激活p53的能力。我們相信APG-115擁有可以克服其他開發中MDM2-p53抑制劑的化學穩定性問題的潛力。目前我們正在中國針對肉瘤及其他實體瘤患者進行I期臨床試驗(最大耐受劑量組別)，我們亦已完成美國I期臨床試驗的患者編組。於2018年6月，我們已向美國食品及藥物監督管理局提交新的臨床試驗方案修訂，內容有關APG-115及Pembrolizumab用於美國轉移性黑色素瘤或其他實體瘤患者的Ib/II期聯合臨床試驗，並於2018年9月獲美國食品及藥物監督管理局接納。於2019年2月，我們於歐洲腫瘤醫學學會靶向抗癌治療國際會議作出口頭演講。

此外，於2018年11月，在美國單獨使用APG-115或結合化療以治療唾液腺癌(或稱SGC)的Ib/II期臨床試驗的新修訂已提交予美國食品及藥物監督管理局。於2018年12月，美國食品及藥物監督管理局已就此接納。此外，我們已於2019年2月向美國食品及藥物監督管理局的孤兒藥開發辦公室提交孤兒藥指定申請，現正有待美國食品及藥物監督管理局審查。

HQP1351：第三代BCR-ABL/KIT多激酶抑制劑，在中國進入抗藥性CML的關鍵II期的臨床試驗

HQP1351為第三代BCR-ABL/KIT抑制劑，靶向BCR-ABL突變，包括具有T315I突變的多種突變。本公司正研發HQP1351(作為單一療法)，以治療抗藥性CML及GIST。本公司已在中國完成對耐藥性CML患者的劑量遞增I期臨床試驗，而有關試驗的數據顯示，HQP1351對耐藥性CML患者具有顯著抗腫瘤活性，且具高安全性。本公司於2018年12月在美國血液學會年會上發佈本I期試驗的初期耐受性及療效數據。

臨床數據令人欣喜，符合I期臨床試驗主要及次要目標的所有指標，我們在中國對TKI抗藥性CML患者進行關鍵II期臨床試驗。於2018年7月，我們與來自中國五間知名機構的七名首席研究員舉行II期臨床試驗啟動會議。憑著首席研究員的推薦，於2018年7月，我們向北京大學人民醫院臨床試驗主要臨床地點的獨立倫理委員會提交建議方案。於2018

業 務

年8月，我們向中國藥品審評中心(CDE)呈交I期臨床試驗結果與建議關鍵II期臨床試驗方案，要求召開會議，討論有關關鍵II期臨床試驗方案設計，加快NDA備案及監管審批的時間。於2018年10月，我們出席與藥品審評中心的面對面會議，會中討論I期臨床試驗的結果與建議的關鍵II期臨床試驗方案。於2018年11月，我們向CDE提交根據其意見而經修訂方案。於2018年12月，CDE與我們確認，經修訂關鍵II期臨床試驗方案獲得原則上接納，於中國開展關鍵II期臨床試驗，而於2019年2月，有關方案獲北京大學人民醫院獨立倫理委員會批准。

我們亦計劃於2019年二季度，提交在美國進行Ib/II期臨床試驗的IND以治療T315I突變或TKI抗藥性CML患者。此外，我們於2018年開始在中國對GIST患者進行I期試驗。

根據弗若斯特沙利文的資料，2018年治療CML藥物的全球銷售額為55億美元，而GIST全球市場的價值為3.5億美元。估計2018年全球共有33,300宗CML新病例，全球發病率為13.56萬。GIST是胃腸(或胃腸道)中最常見的間充質腫瘤。估計到2030年全球將有10.94萬宗GIST新病例。

HQP8361：c-Met選擇性抑制劑，已完成I期實體瘤研究

c-Met抑制劑HQP8361於2013年在美國獲默沙東授權，並已於美國完成I期試驗。共有47名患者已接受HQP8361的治療。研究結果表明，HQP8361對晚期癌症患者具有良好的耐受性和療效。

本公司近期在中國完成I期臨床試驗，患者患有晚期實體腫瘤，RP2D為770 mg。本公司計劃根據I期臨床試驗完整結果的分析及對市場的評估，在中國開展有關生長因子受體(EGFR)抑制劑及／或Bcl-2抑制劑的II期聯合研究。

APG-2449：FAK／ROS1／ALK激酶抑制劑，獲准進行I期臨床試驗

APG-2449為本公司正研發治療癌症具有高效口服生物利用度的強效黏著斑激酶(FAK)、ROS1及間變性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑。APG-2449在多個異種移植腫瘤模型中顯現抗腫瘤活性。臨床前腫瘤模型研究表明，APG-2449可克服第一代ALK抑制劑產生的耐藥性，並且在EGFR T790M突變NSCLC異種移植腫瘤模型中展示出與EGFR抑制劑(特別是新批准的第三代AZD9291/osimertinib)的協同作用。本公司已於2018年10月在中國遞交APG-2449試驗性新藥申請，並已於2018年12月獲批准。

業 務

主要臨床前資產(Mcl-1 抑制劑)

Mcl-1 是調控細胞凋亡的 Bcl-2 蛋白家族的另一成員。Mcl-1 蛋白的過表達發生於各類人類癌症當中，有助於癌細胞躲避細胞凋亡，並且是抵抗許多化學療法的主要機制之一。我們領先的 Mcl-1 抑制劑候選藥物已在動物模型中顯示出顯著的抗腫瘤活性。本公司計劃選取一至兩項候選藥物，以編入進行試驗性新藥申請所需的系列臨床前研究，並於 2019 年遞交美國試驗性新藥申請。

本公司競爭優勢

我們處於為全球患者開發新型細胞凋亡標靶療法的最前沿

直接標靶細胞凋亡路徑的療法(細胞凋亡標靶療法)是透過修復正常的細胞凋亡過程來治療癌症和其他疾病的有效方法。此外，有臨床資料支持細胞凋亡療法與化學療法、標靶療法及 IO 療法等其他療法的協同作用。鑑於細胞凋亡在許多疾病的發展中起重要作用，細胞凋亡標靶療法可用於除癌症之外的多種適應症。

細胞凋亡標靶療法通常標靶通過 PPI 起作用的細胞內蛋白。與標準治療方案相比，標靶該等細胞內 PPI 的藥物可能具有更好療效及安全性，原因是其具有有效的細胞穿透性、高靶點特異性和人體穩定性。鑑於其過往被視作「不可成藥」，研發 PPI 標靶藥物是藥物設計和研發領域的重大突破。

本公司創辦人及研發團隊已累積對細胞凋亡領域的深刻理解，並自設計和研發 PPI 標靶細胞凋亡候選藥物獲取豐富經驗。本公司已成功發現並正在開發一種創新及全面的專利小分子藥物組合，涵蓋 Bcl-2、IAP 和 MDM2-p53 這三種關鍵的細胞凋亡路徑。根據弗若斯特沙利文，在目前幾家對發現和研發細胞凋亡標靶相關途徑的藥物的公司中，本公司是唯一一間對標靶所有三類主要細胞凋亡調節劑積極進行臨床試驗的公司。

尤其是，本公司認為其在基於結構的藥物發現和設計方面具有強大實力，從而使我們在競爭對手中脫穎而出，成為創新開發標靶 Bcl-2 蛋白家族藥物的佼佼者。根據弗若斯特沙利文的資料，Bcl-2 標靶藥物市場預計到 2030 年將達 217 億美元。截至最後實際可行日期，全球共有五項標靶 Bcl-2 家族的候選藥物正進行臨床試驗，其中 3 項自本公司發展。本公司的候選藥物已展示出令人鼓舞的臨床前或臨床數據，本公司認為，該等候選藥物將使我們能夠充分發揮在這龐大且不斷增長的市場中的領導地位。

業 務

擁有同類首發或最佳潛力的全面並且創新的產品管線

本公司擁有由八種創新候選藥物組成的多樣化產品線，該等藥物已成功進入試驗性新藥階段，可用於治療癌症、HBV、乾性衰老相關黃斑病變(乾性AMD)以及其他衰老相關疾病。我們相信，大部分候選藥物可能成為全球同類首發或同類最優的產品。

根據弗若斯特沙利文的資料，目前並無同時擁有與本公司APG-1252 (Bcl-2 / Bcl-xL) 及APG-1387(IAP)相同標靶藥物的市場競爭對手。我們相信，該等候選藥物可能成為全球市場同類首發藥物。根據臨床前數據，我們認為APG-2575 (Bcl-2 選擇性) 單獨使用及與其他療法聯合使用均表現出其成為同類最優的潛力。

為了建立平衡產品線，本公司亦研發多種TKI，該等抑制劑專注於已經臨床驗證及上市批准標靶：HQP1351，其為第三代BCR-ABL及KIT抑制劑，標靶對其他療法產生抗藥性的CML及GIST患者；HQP8361，其為有效的選擇性c-Met抑制劑；以及APG-2449，其為有效、可逆ATP競爭性FAK / ROS1 / ALK激酶抑制劑。我們認為該等候選藥物各自均具有成為同類最優的潛力，並進一步加強本公司的在研項目的實力。

此外，我們相信，APG-1252、APG-2575及HQP1351在主要市場區域(包括中國、美國及歐盟)可能符合資格參與特殊快速審查及批准計劃。倘我們的一項或多項候選藥物獲批快速審查，我們將可開展關鍵性試驗，準備於得出正面的耐藥性試驗結果後直接提交NDA。因此，可加速一項或多項該等候選藥物的監管審批程序，以加快新藥進入市場的時間。

在中國，本公司有多項候選藥物已獲中國政府認可，此有利於我們發佈產品及進軍市場。例如，APG-1387、APG-1252、APG-115及HQP1351均獲國家「重大新藥創製」科技重大專項支持。

拓展與其他療法聯合應用，發掘巨大新藥潛力

臨床前研究表明，本公司大部份候選藥物與其他療法聯用時有很好的互補增強的作用。根據目前已有的臨床前及臨床數據，該等候選藥物與其他療法聯合使用時具有良好活性，且毒性低。臨床前研究還顯示，部分候選藥物還具有調節免疫抗癌的功能，因此可以嘗試和免疫治療結合。此外，在臨床前進行的廣泛測試研究中，TKI與其他療法的聯合用藥在多種適應症有著互補的顯著療效。

業 務

在臨床前研究中發現，部分候選藥物單獨使用時已表現出顯著的抗腫瘤活性，當與其他療法(包括化療、標靶療法及IO療法)聯合使用時顯示出更強的抗癌活性。例如，APG-2575與APG-115、BTK抑制劑、CD20單抗單克隆抗體及PI3K抑制劑聯用時，對多種類型的B細胞惡性腫瘤顯示出更強的臨床效用。APG-1387與腫瘤壞死因子相關凋亡誘導配體(TRAIL)或PD-1單克隆抗體聯合使用、APG-115與抗PD-1/L1單克隆抗體聯合使用時，亦具有互補協同活性。

本公司計劃利用候選藥物的聯合潛力，選擇性為部分聯合療法啟動先進的臨床試驗計劃，例如在美國進行APG-115聯合黑色素瘤中的PD-1單抗單克隆抗體的Ib/II期試驗，而首名患者已於2018年9月用藥。我們希望藉助聯合用藥，建立可應對多種適應症的研發平台，充分發揮潛在市場機遇及產生重大優勢。

擁有全面並且不斷加強的全球化知識產權組合以充分挖掘市場潛力

知識產權對我們的業務至關重要，我們會投入大量時間及資源對其加以開發和保護。我們已有計劃地開發全球專利和知識產權組合。在全球範圍內，本公司對候選藥物APG-115、APG-1252、APG-1387、APG-2575、AT-101及APG-2449的已頒發專利及專利申請擁有獨家許可。就HQP8361項目而言，我們在澳洲、日本及中國已頒發專利及專利申請擁有獨家許可。就HQP1351項目而言，我們的全資附屬公司順健生物醫藥自中國科學院廣州生物醫學與健康研究院取得若干相關專利。該許可及擁有專利或專利申請包括針對物質組成、使用方法及／或製造等。

我們相信利用我們獨有的研發平台，本公司能繼續創新、發現及研發候選藥物，並進一步完善知識產權組合。本公司已開發一種基於結構的創新藥物設計方法，可優化許多強效及選擇性的小分子藥物，以用於細胞凋亡標靶治療。這一方法運用有關蛋白質結構的資料合理設計及開發可與標靶蛋白的獨特結構元素結合的小分子藥物。我們經驗豐富的研發團隊物色具備龐大市場潛力的創新候選產品，進行臨床前開發及臨床試驗，最終旨在將該等候選產品商品化(倘獲監管當局批准)。

管理團隊及人才具有豐富的經驗和遠見和良好的業界口碑

本公司高級管理團隊在生物技術行業擁有豐富的經驗及專業知識，為推動業務成功起了至關重要作用。領導團隊包括楊大俊(科研型醫學博士、本公司共同創辦人、董事會主席兼首席執行官)、郭明(博士、本公司共同創辦人、總經理兼首席運營官)、王少萌(博士，

業 務

本公司共同創辦人，董事兼科學顧問委員會主席)及翟一帆(科研型醫學博士、本公司首席醫學官)。同時我們高級管理團隊在藥物發現及開發、臨床試驗、美國食品及藥物監督管理局和CNDA監管事宜以及知識產權和許可管理方面擁有豐富經驗和廣泛專業知識。

我們的高級管理層團隊對發展小分子藥物有深入認識及可靠的往績記錄。截至2018年12月31日，本公司有55名高級僱員，在相關領域平均擁有15至20年的經驗。本公司已向美國食品及藥物監督管理局遞交多項IND申請，並在中國完成相關研究。高級管理團隊已成功研發候選藥物，並在先前的企業中與若干世界領先的生物技術公司達成交易，例如與賽諾菲進行最多3.98億美元的許可交易。我們執行團隊的豐富經驗對本集團的成功至關重要。

此外，我們已成立一個備受尊重的科學顧問委員會，成員包括醫學博士Allen Lichter、王少萌博士、醫學博士Paul A. Bunn、醫學博士James Armitage以及科研型醫學博士Arul Chinnaiyan等著名科學家，均為腫瘤領域的專家。高級管理團隊友獲強大的僱員團隊支持，當中約16%人員擁有博士學位，而另外30%人員則擁有醫學、生物技術、生物、化學、化學工程或其他研發相關領域的碩士學位。過去兩年，研發團隊的員工存留率約為90%，這有利於公司的機構知識庫發展。除了進行最前線科學項目的機會，我們提供一個合作互助的優良工作環境、具競爭力的薪酬及獎勵計劃，在全球積極招募人才。完善的員工福利政策使我們能夠快速推進產品線，並有效地在高速發展的生物技術行業中保持必不可少的競爭力。

與領先的生物技術及醫藥公司和學術機構的全球合作

除強大的內部研發團隊外，我們亦與領先的生物技術及醫藥公司及學術機構建立全球合作關係，例如密歇根大學、Unity、默沙東、MD Anderson及君實生物醫藥。

建立在長期學術關係的基礎上，本公司與密歇根大學簽署了研究合作和獨家許可協議。根據該許可協議，密歇根大學授予本公司與PPI及細胞凋亡相關的若干專利權的全球獨家許可。本公司與密歇根大學的學術合作使我們能應對具有挑戰性的治療目標、獲得最新技術，並增強臨床前及臨床研究能力，從而大大加快研發進度。密歇根大學亦向本公司提供與臨床服務相關的寶貴資源。

業 務

此外，本公司與Unity已建立戰略關係，據此，Unity正在探究我們Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1抑製劑庫的分子開發，治療衰老相關疾病。透過與Unity合作，本公司能藉化合物庫協議驗證專利組合、增強研究能力，並擴大對其他治療領域的商業化權利。此外，本公司還與默沙東簽署專門在澳洲、日本及中國獨家授權若干技術和相關專利的協議，涵蓋HQP8361(MK-8033)（一種c-Met靶向TKI）。

於2018年10月，本公司與MD Anderson訂立戰略合作協議，據此，MD Anderson將對APG-1252、APG-2575、APG-1387、APG-115、HQP1351以及我們正在開發的其他化合物進行臨床前及臨床研究。此外，我們與君實生物醫藥達成臨床合作協議，以探討在中國臨床試驗中使用APG-1387及君實生物醫藥的抗PD-1療法、toripalimab的協同作用。

此外，我們與腫瘤學、HBV及衰老相關疾病領域的頂級科學家和外部專家密切合作，並聘請他們擔任顧問或主要試驗主持人以開展臨床試驗項目，從而使我們能快速推進臨床試驗。本公司亦與頂級醫學和學術機構進行臨床合作，從而讓我們可獲取快速發展的科學資訊。該等合作使我們能夠提高研發速度及增強我們進行臨床研究的能力。例如，我們與澳洲Chris O' Brien Lifehouse正合作進行一項APG-1252的I期試驗。

我們相信，全球協作網絡不僅可為我們提供全球認可及提升品牌知名度，亦可提供獲取主要藥物及候選藥物的更佳途徑，並可能提供額外資金來源，以促進產品開發。

本公司的策略

我們致力於發現及開發具同類首發及最優潛力的創新療法，以解決全球範圍內無藥可用的醫療需求。為實現這一使命，本公司計劃專注於以下策略：

快速發展現有候選藥物

憑藉於全球生物技術行業的豐富經驗，公司計劃快速推進在廣泛臨床產品管線中候選藥物的開發。迄今為止，我們在臨床前及臨床試驗中已獲得令人鼓舞數據，為我們進入下一階段提供了堅實基礎。根據臨床前或臨床數據，大多數候選藥物單獨使用時具有臨床效用，這首先能使我們尋求單一製劑監管批准，隨後能為聯合療法尋求進一步批准，最終將使我們能夠把握更多的商業化機遇。

業 務

我們將發現工作重點放在解決目前並無有效治療的適應症上。透過解決該等未滿足的醫療需求，我們相信，部分候選藥物可能符合資格參與美國食品及藥物監督管理局特殊快速審查及批准計劃或由CND A授出的1類類別。在獲得積極的安全性結果後，我們可能直接進行關鍵性試驗並快速推進臨床試驗進程。在合適情況下，我們擬於主要市場(包括美國、日本、歐盟及中國)申請有關候選藥物的快速批准及註冊。

我們亦計劃利用生物標記物(Biomarker)對臨床患者進行選擇，我們會在初始劑量遞增／安全試驗期完成後，於II期臨床試驗中投入應用。本公司預計，該策略將縮短臨床試驗期、降低成本並增加創新在研藥物獲得監管批文的可能性。Biomedtracker所進行最大有關臨床藥物開發成功概率(PoS)的研究及2006-2015年檢查數據表明，當使用選擇患者生物標記時，每個階段的PoS會增加。此外，使用生物標記導致I期至美國食品及藥物監督管理局最終批准的整體PoS大幅增加，由不到十分之一(8.4%)增至四分之一(25.9%)。

基於上述的臨床策略，我們預計將在短期內，多個針對大未獲滿足需求的關鍵產品完成關鍵的里程碑。就HQP1351而言，我們已在中國進行關鍵I／II期臨床試驗以治療TKI抗藥性CML患者，並計劃於2019年提交在美國進行II期臨床試驗的IND以治療TKI抗藥性CML患者。就APG-1252而言，我們計劃於2019年在美國及中國開展II期臨床試驗以治療SCLC及其他惡性腫瘤患者。

透過標靶關鍵的細胞凋亡路徑和解決未滿足的醫療需求，持續建立具有高度差異化的新型臨床產品管線

至今為止，我們已有處於臨床產品管線的八種在研藥物，覆蓋標靶關鍵的細胞凋亡路徑和強效可成藥酪氨酸激酶。我們的宗旨是基於開發細胞凋亡靶向療法的全面而獲證實為有效的平台上，建立一個高度差異化的產品線，以滿足廣泛的未滿足的醫療需求。

根據臨床前及臨床數據，細胞凋亡標靶療法具有較高開發潛力，可作為單一藥物或與如癌症擴展適應症中的治療標準或IO療法相結合。利用PPI藥物技術和細胞凋亡平台，我們計劃在腫瘤以外的其他適應症中發現其他新療法。細胞凋亡標靶治療的作用機制與各種疾病相關，例如HBV及衰老相關疾病。因此，本公司計劃將研發計劃擴展至HBV及衰老相關疾病等腫瘤以外的領域。

業 務

我們亦計劃進一步建立合作夥伴關係和全球合作，使我們能夠標靶其他疾病。對於治療衰老相關疾病，我們打算利用與Unity的關係。根據與Unity訂立的協議，我們計劃成立合營企業，針對大中華市場，Unity利用我們Bcl-2／Bcl-xL／Mcl-1抑制劑庫的分子開發抗衰老藥物，以治療衰老相關疾病。此外，我們將評估及推選選定的引進授權機會，從而可為我們提供相信可令我們的在研項目脫穎而出的候選藥物的全球及／或區域權益。

全球佈局，為全球市場提供創新藥品

作為一間立足全球的生物技術公司，我們正在世界範圍內投資研發。我們預期選擇地擴充臨床試驗團隊、在全球市場推進臨床試驗以申請新藥上市許可，並策略性地在全球尋求對外授權機會。我們設有臨床業務，並正在美國、中國及澳洲為多個候選產品進行臨床試驗。我們的多種候選藥物(包括APG-1252、APG-2575、APG-1387及APG-115)有潛力成為其類別的同類首發的新藥，針對的適應症是目前尚無標準療法。我們相信這是我們設立全球據點的黃金機會。

美國市場是創新藥物的最大商機，可為我們長期增長提供潛在的合作及戰略資源。我們亦預計將進入歐盟和日本市場(最大的腫瘤藥物市場之一)。我們亦計劃透過當地合作夥伴關係將該等市場的產品商業化。

擴大及加強本公司綜合知識產權組合

我們繼續尋求候選產品全面的專利權，包括臨床產品的生產程序及額外特徵(包括物質成分、使用方法、製造方法、藥物配方及其他治療性適應症)。我們預期透過積極尋求產品引擎及候選藥物前景廣闊方面的專利權來繼續擴大知識產權組合。就各個計劃而言，我們尋求將覆蓋範圍擴大到其他適應症，並獲取計劃用候選藥物專利的新方法(如適用)。根據候選產品上市許可的時間、期限及條件，我們計劃利用不同司法權區的專利期恢復(如有)以補償產品開發及監管審查過程中丢失的有效專利期。

透過有機增長及合作夥伴關係成立一間全球綜合生物技術公司

我們的研發總部位於中國蘇州，目前在中國、美國及澳洲設有研發及製造業務。我們計劃成為一間針對全球的綜合生物技術公司，擁有核心研發能力以外的綜合能力。我們擬透過開發價值鏈各項職能的能力以實現這一目標，同時有效及細緻地優化時間、實施情況和位置，從而令投資回報最大化。

業 務

我們計劃建立符合全球標準的中國製造工廠，以服務全球市場。憑藉內部能力及與優質承包商的合作，本公司將能更好地管理交付時間及品質，並繼續遵守日益嚴格的監管規定。我們已組建一支經驗豐富的製造團隊，並已開始在中國蘇州建造一個新的研發和製造中心。

為未來候選藥物的潛在商業化做準備，我們計劃組建一個完全整合的內部團隊，該團隊具備研究、臨床開發、製造、銷售和營銷能力，以捕捉及完善價值鏈，並為全球擴展服務。我們正積極就在研藥物資產與全球生物技術和製藥公司建立戰略合作夥伴關係。

繼續吸引、挽留及激勵優秀人才

我們繼續吸引及挽留有才幹的優秀科學家和其他僱員，我們認為這對成功至關重要。我們旨在營造協作及研究驅動文化，強調系統培訓和發展。我們將在全球範圍內繼續推行招聘、培訓、晉升及挽留人才的策略，提供具競爭力的薪酬方案以反映僱員績效，並實施僱員購股權計劃，以使其長期利益與本公司及本公司股東保持一致。

我們計劃將招募研發、銷售及推廣、業務發展、項目規劃及管理職能部門經驗豐富的人才，以滿足持續增長的業務營運需求。僱員總數在2018年12月31日為303人，我們計劃在2019年底增至約400人，並維持較高的僱員留存率。其中大部分新僱員將擔任研發職位。

在研產品

一、BCL-2 家族抑制劑

Bcl-2 家族蛋白與癌症

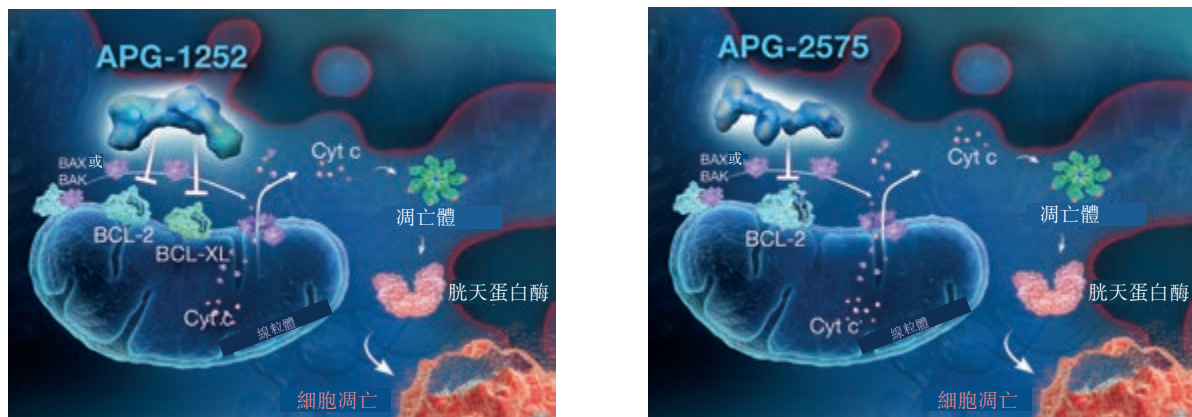
B細胞淋巴瘤2(Bcl-2)是Bcl-2蛋白家族的創始成員，以其在線粒體中調節細胞凋亡(一種程序性細胞死亡形式)中的關鍵作用為人所知。基於它們的功能，Bcl-2家族蛋白分為促細胞凋亡(促死亡)和抗細胞凋亡(抗死亡)成員。抗死亡Bcl-2蛋白包括Bcl-2、特大型B細胞淋巴瘤(Bcl-xL)、Bcl-w、Mcl-1和Bcl-2相關蛋白A1。通過形成具有促凋亡Bcl-2蛋白的異二聚體，該等抗凋亡Bcl-2蛋白通過控制線粒体外膜透化和調節線粒體內容物(例如細胞

業 務

色素 c 和第二線粒體衍生的凋亡酶活化劑 (或 SMAC) (蛋白質) 的釋放來調節細胞凋亡。從線粒體向細胞溶質釋放細胞色素 c 和 SMAC 蛋白導致大量凋亡酶的活化，其活性對於最終執行細胞凋亡十分重要。

在癌症中，Bcl-2 及／或 Bcl-xL 蛋白廣泛表達，阻止癌細胞的凋亡。使用小分子抑制劑阻斷 Bcl-2 及／或 Bcl-xL 與促凋亡蛋白的 PPI 的作用預期可恢復癌細胞中的正常凋亡過程，並且一直被認為是一種新的癌症治療策略。下圖說明雙重 Bcl-2/Bcl-xL 小分子抑制劑 APG-1252 和選擇性 Bcl-2 抑制劑 APG-2575 的作用機制 (MOA)。

APG-1252 及 APG-2575 的藥物作用機制



附註：APG-1252 (Bcl-2/Bcl-xL 雙重抑制劑) 或 APG-2575 (Bcl-2 選擇性抑制劑) 可以競爭促死亡蛋白與 Bcl-2 或 Bcl-xL (僅雙重抑制劑) 的結合，因此觸發 BAX/BAK 寡聚化的下游級聯、細胞色素 c (Cyt c) / SMAC 從線粒體釋放和凋亡酶活化，導致癌細胞死亡 (細胞凋亡)。

資料來源：本公司

在眾多不同類型的人類癌症中，經常檢測到 Bcl-2 及／或 Bcl-xL 蛋白的過表達，包括但不限於非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)、CLL、急性骨髓性白血病 (或 AML)、神經母細胞瘤和 SCLC。Mcl-1 或 Bcl-xL 基因擴增於肺癌、乳腺癌及骨巨細胞瘤中亦較普遍。

Bcl-2 家族蛋白是癌細胞對治療反應的主要決定性因素。抗凋亡 Bcl-2 蛋白的高表達與對常規癌症療法或分子標靶抗癌藥物的抗藥性相關。例如，淋巴瘤細胞中 Bcl-2 或 Bcl-xL 蛋白的過表達致使對 γ - 輻射以及依託泊苷和糖皮質激素等化學治療藥物產生抗藥性。

業 務

鑒於 Bcl-2 家族蛋白在調控細胞凋亡中發揮重要作用，且規避細胞凋亡是腫瘤形成或對腫瘤藥物產生耐藥性的常見原因，因此，已有很多試驗試圖開發一類標靶 Bcl-2 和／或 Bcl-xL 的新型抗癌療法。Bcl-2 家族蛋白在線粒體膜上的細胞內定位阻止了抗體和其他大分子發揮標靶該等抗凋亡 Bcl-2 家族蛋白的作用。Bcl-2 PPI 的大表面積亦令開發以 Bcl-2 家族蛋白為靶標的小分子藥物更為困難。由於 Bcl-2 及／或 Bcl-xL 阻斷細胞凋亡，所以本公司已經作出大量努力以開發小分子抑制劑，阻斷 Bcl-2/Bcl-xL 蛋白其與結合體的 PPI。然而，該等 PPI 中非常大且疏水的介面令設計具有合適的物理化學和藥理學性質的有效及選擇性小分子抑制劑非常困難。儘管如此，本公司從我們的研究中證明，可以實現具有合適的物理化學和藥理學性質的高效和選擇性 Bcl-2/Bcl-xL 抑制劑的設計。除了本公司的 Bcl-2 抑制劑外，僅有少數 Bcl-2 標靶藥物已推出市場或進行積極臨床開發，包括 venetoclax (ABT-199/GDC-0199, AbbVie/Genetech)，navitoclax (ABT-263, Abbvie)，以及 BCL-201 (諾華)。

美國食品及藥物監督管理局於 2016 年 4 月批准 venetoclax 用於治療 CLL，已證實 Bcl-2 蛋白能夠成功成為臨床治療靶點。美國食品及藥物監督管理局亦授予 venetoclax 治療目前正在開發的其他適應症 (包括其他形式的 CLL 和 AML) 的突破性療法認定。截至最後實際可行日期，本公司有三種臨床開發中的 Bcl-2 標靶劑：APG-1252，一種 Bcl-2/Bcl-xL 雙重抑制劑；APG-2575，一種 Bcl-2 選擇性抑制劑；以及 AT-101，一種泛 Bcl-2 抑制劑。APG-2575 及 APG-1252 處於 I 期臨床試驗階段，而 AT-101 正處於 II 期臨床試驗階段。下表概述我們三種 Bcl-2 系列抑制劑臨床計劃的狀況。

本公司三種臨床 Bcl-2 抑制劑計劃概要

計劃	APG-1252	APG-2575	AT-101
靶點	Bcl-2/xL	Bcl-2	Bcl-2/xL, Bcl-w/ Mcl-1
臨床階段	I 期	I 期	II 期
主要適應症	SCLC、淋巴瘤	白血病	CLL, MM
研究地點	美國、澳洲、中國	美國、澳洲、中國	美國、中國
患者人數	每個研究包括 30-50 人	每個研究包括 50-90 人	美國 60 人／中國 92 人

資料來源：公司資料

APG-1252：一種 Bcl-2/Bcl-xL 雙重抑制劑，對 SCLC 患者具有抗腫瘤活性

APG-1252 是一種新型高效小分子藥物，旨在透過選擇性結合及抑制 Bcl-2 及 Bcl-xL 蛋白來恢復細胞凋亡。在 SCLC 和瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 中發現 Bcl-2 過表達。在許多腫瘤類型中亦出現 Bcl-xL 基因擴增和蛋白過表達，包括 SCLC。

業 務

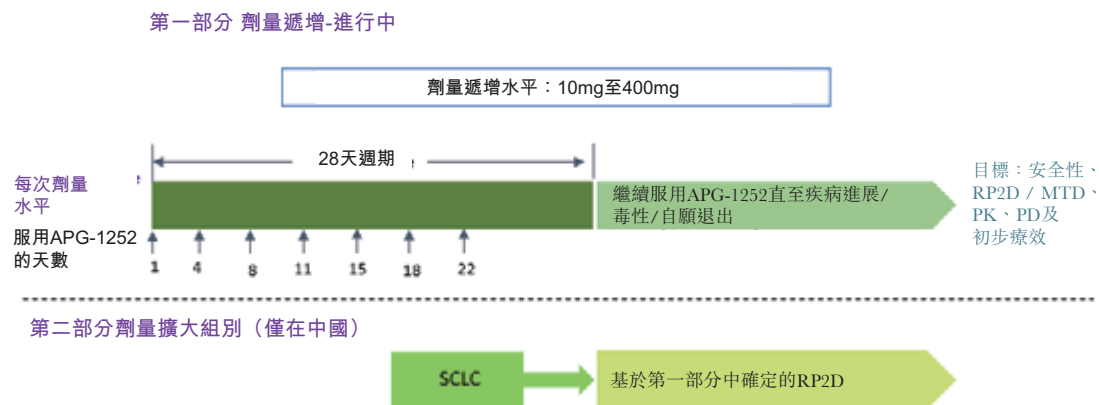
在臨床前腫瘤模型中，無論作為單一藥劑或與其他療法(包括TKI)聯合使用，APG-1252在多種癌症類型中均表現出強效的抗腫瘤活性，包括SCLC、淋巴瘤、乳腺癌、結腸癌、胃癌和肝癌。特別是，臨床前研究已顯示若干類型實體瘤，包括SCLC及若干淋巴瘤亞型，依賴Bcl-2及Bcl-xL兩者存活。因此，我們相信，Bcl-2/Bcl-xL雙重抑制劑APG-1252較可能擁有較佳成效及保證就該等適應症進一步臨床研究。

隨著IND於美國、澳洲及中國獲得接納，本公司目前正在美國及澳洲對各種晚期實體瘤患者進行兩項I期劑量遞增試驗。與此同時，將APG-1252作為單一藥物治療SCLC患者的I期劑量遞增／擴展試驗正在中國進行。

臨床發展概要

研究設計。美國及澳洲的I期劑量遞增臨床試驗是針對晚期實體瘤患者進行的研究，而中國的I期臨床試驗僅招募SCLC患者。該等開放性研究將會評估安全性、藥代動力學(PK)、藥效學(PD)及初步療效，並用於確定APG-1252單一藥劑的最大耐受劑量(MTD)或II期推薦劑量(RP2D)。在兩項試驗中，APG-1252靜脈內給藥，每週兩次，每給藥三週後停藥一週。在劑量遞增試驗，患者將接受不同劑量水平的APG-1252，劑量範圍為10mg至400mg。此外，於中國的臨床試驗將包括劑量擴大組別以進一步探索SCLC患者單獨使用APG-1252的成效。研究設計如下圖所示。

APG-1252 I期試驗研究設計



附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同

資料來源：公司資料

業 務

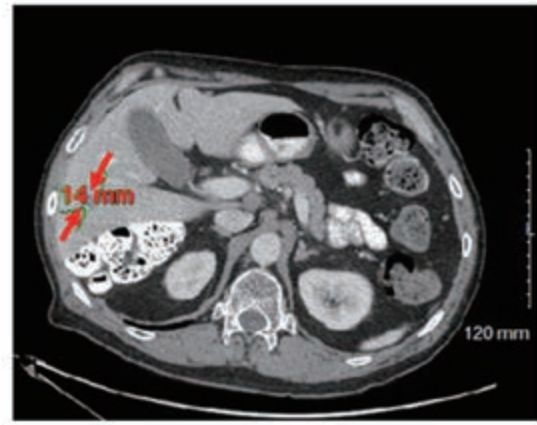
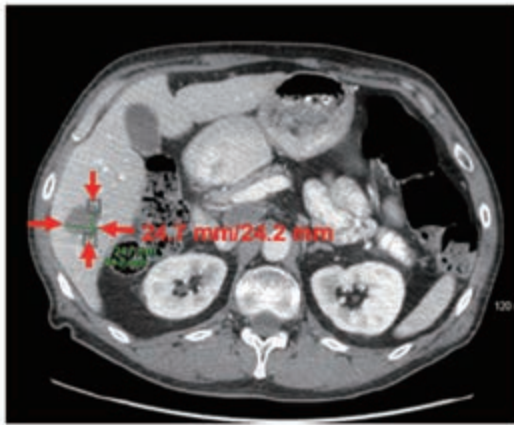
研究現狀。截至2019年1月31日，44名患者(包括19名SCLC患者)已在7個組別中接受APG-1252治療。目前正在研究的劑量水平為320mg(每週兩次)。

中期療效數據。截至2019年1月31日(最新數據分析的截止日期)，在治療後至少經過一次腫瘤評估的19名可評估的SCLC患者中，一名患有轉移性SCLC的患者依照RECIST標準在40mg的劑量水平下獲得了確認的部分緩解或PR。該患者之前的治療包括化療和nivolumab(「Opdivo」)(一種PD-1單抗)。經過2個治療週期後，該患者的肝臟和淋巴結病變縮小。在用APG-1252治療6個週期後，肝臟中的靶病灶的最長直徑的總和(RECIST標準)減少44%，並且腫瘤的縮小維持多達20個治療週期。在2個治療週期後，中國4名患者在80mg及160mg劑量水平下出現疾病穩定(SD)。此外，澳洲臨床試驗觀察到5名其他類型腫瘤患者出現疾病穩定(SD)。值得注意的是，在進入當前研究之前，其中一名患者在接受nivolumab治療後不久就出現疾病復發。

獲部分緩解(PR)的SCLC患者肝臟中的靶病灶

治療前

六個治療週期後(腫瘤縮小44%)



資料來源：公司資料

中期安全性數據。已發現APG-1252在所有測試的劑量水平下均具有良好的耐受性。尚未達到MTD。大多數不良事件(AE)嚴重程度為輕度或中度。截至2019年1月31日，尚未報告導致停藥的不良事件。不論與APG-1252的關係，最常見的不良事件(逾20%患者呈報的情況)包括：疲勞、AST/ALT增加、嘔吐、咳嗽、低蛋白血症、噁心、食慾下降及低鉀血症。大多數所觀察到的不良事件分為等級1或2，並無發現與藥物相關及導致停藥的不良事件。最常見的等級3/4不良事件為：低鈉血症(11.4%)、淋巴細胞計數減少(6.8%)及脂肪肽增加(6.8%)。只有一名患者出現嚴重不良事件(SAE)，即在接受160mg劑量的APG-1252治療一個週期後血小板數量下降。此次血小板計數減少為短暫的一過性，患者在該事件發作的72小時內完全恢復，而未接受任何治療或停藥。

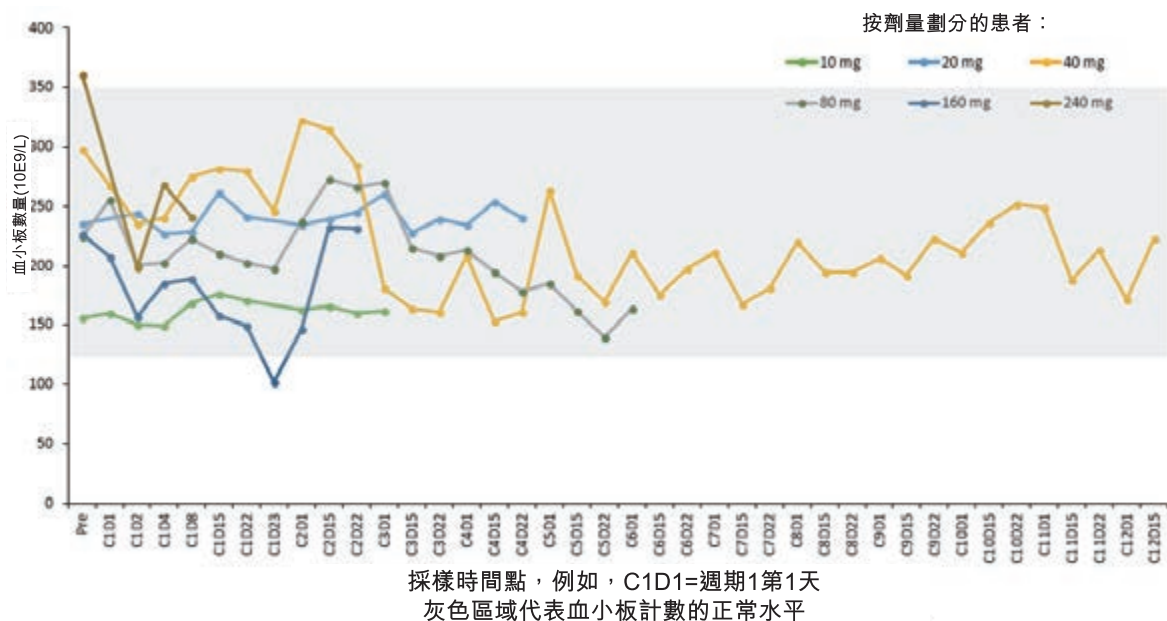
業 務

與研究藥物相關的不良事件概述

	與研究藥物相關的不良事件	
	n (患者)	% (n = 44名患者)
出現3-4級不良事件的患者.....	7	15.9
出現任何嚴重不良事件的患者.....	3	6.8
出現任何導致永久性治療中斷的不良事件的患者.....	0	0
出現任何導致死亡的不良事件的患者.....	0	0

與本公司的臨床前研究結果和藥物設計一致的是，在目前測試的任何劑量水平下，未觀察到患者血小板數量的顯著降低。血小板數量水平隨劑量水平的時間變化如下圖所示。

不同劑量水平下血小板數量值的時間變化



資料來源：公司資料

後續。在I期結果出來之前，本公司正在計劃可能於2019年在美國及中國進行II期試驗。本公司將嘗試結合標準療法，進行APG-1252的臨床開發，以治療SCLC、淋巴瘤和其他實體瘤患者。

假設臨床數據令人滿意和獲監管批准，我們最快可於2021年將此候選藥物商業化。候選藥物的開發和藥物開發時間表可能變更和具有不確定因素。我們無法保證將能夠最終成

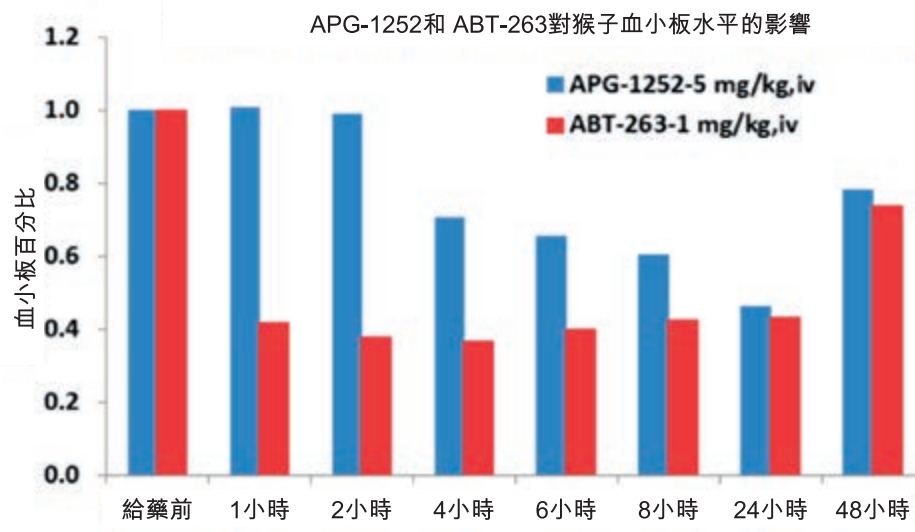
業 務

功開發 APG-1252 並推出市場。有關更多候選藥物監管批准的資料，請參閱「風險因素－為候選藥物取得監管批准的相關風險」、「風險因素－候選藥物臨床開發的相關風險」及「法律及法規」。

優點及成為同類最優的潛力

- 大幅減低血小板毒性。

APG-1252 為相當高效的 Bcl-2 和 Bcl-xL 蛋白抑制劑，在生物化學分析中對 Bcl-2 及 Bcl-xL 蛋白具有亞納摩爾級親和力。Bcl-xL 不僅在腫瘤細胞中過度表達，同時亦在成熟的血小板中表達。血小板毒性是 Bcl-xL 抑制的標靶副作用，並已在第一代 Bcl-2/Bcl-xL 抑制劑 navitoclax (ABT-263) 中觀察到。為將血小板毒性減至最低，本公司設計了細胞滲透性經改良的 APG-1252。APG-1252 含有帶負電荷的磷酸基團，經靜脈注射後，可大幅降低其血小板滲透性。我們從臨床前數據得出，在大鼠、狗和猴實驗動物中，即使 APG-1252 劑量提高 5-10 倍，APG-1252 引起的血小板毒性仍明顯低於 navitoclax。下圖說明 APG-1252 和 navitoclax 對猴子血小板數量的影響。以 5 mg/kg APG-1252 靜脈內給藥可適度降低血小板水平，並在 48 小時內恢復。與 navitoclax 相比，於用藥後首 8 小時，APG-1252 在 5mg/kg 劑量下產生的血小板毒性顯著低於 1mg/kg 劑量的 navitoclax，並在 24 小時時間點處於相若水平。



註：與 ABT-263(navitoclax) 相比，APG-1252 的血小板毒性(血小板減少症)顯著降低。將指定劑量的 APG-1252 或 ABT-263 經靜脈注射(iv) 一次給予猴子(普遍用於非臨床研究的常見物種)。在給藥後的不同時間點測量血小板數量。血小板百分比代表治療後的血小板水平。

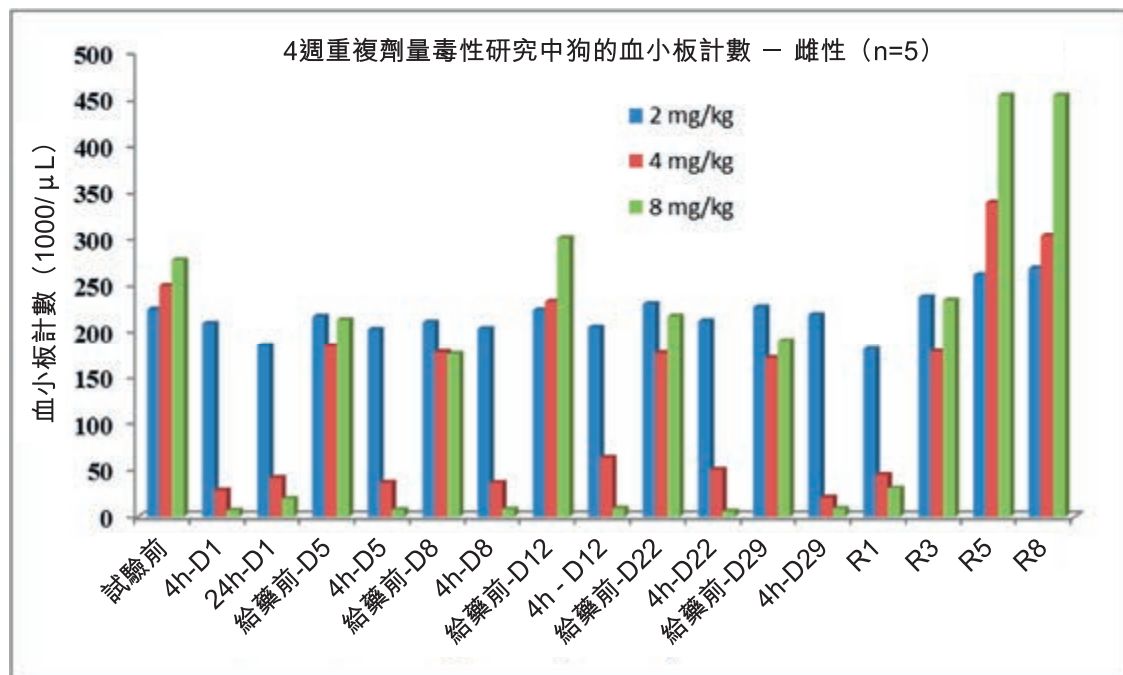
資料來源：公司資料

業 務

- 良好的PK-PD特性，因而可每週一次或兩次給藥。

navitoclax需採用每日口服方案方可見效，其被發現會持續抑制患者的血小板數量，阻止了其單獨使用作癌症治療的進一步臨床發展。相比之下，APG-1252具備改良的細胞滲透性和經改進的PK-PD特性，因此，在臨床前腫瘤模型中展示使用間歇性每週兩次或一次靜脈給藥方案的有效抗腫瘤活性。

在臨床前研究中，使用間歇性給藥方案，可有效地控制APG-1252對血小板數量的影響。第一次給藥後72小時內，動物顯示正常的血小板水平，並且在四週重複給藥的72小時恢復期結束時，已具備接受第二次給藥的條件。以上結果表明，使用間歇性給藥方案，可進一步減輕APG-1252的標靶血小板毒性。下圖顯示在4週劑量毒性研究中對狗使用每週兩次給藥方案時的血小板數量：



註：在狗的四週重複劑量毒性研究中，血小板毒性(血小板減少症)在給藥後72小時內逆轉。將指定劑量的APG-1252靜脈注射至動物體內，每週兩次。在給藥前(試驗前)和給藥後的不同時間點(例如首次用藥後四小時)測量血小板數量。在每次給藥後觀察到劑量依賴性血小板數量降低，但血小板數量在給藥後72小時內完全恢復。在最後一次給藥後，血小板數量於3天(R3，恢復第3天)後恢復至正常水平。

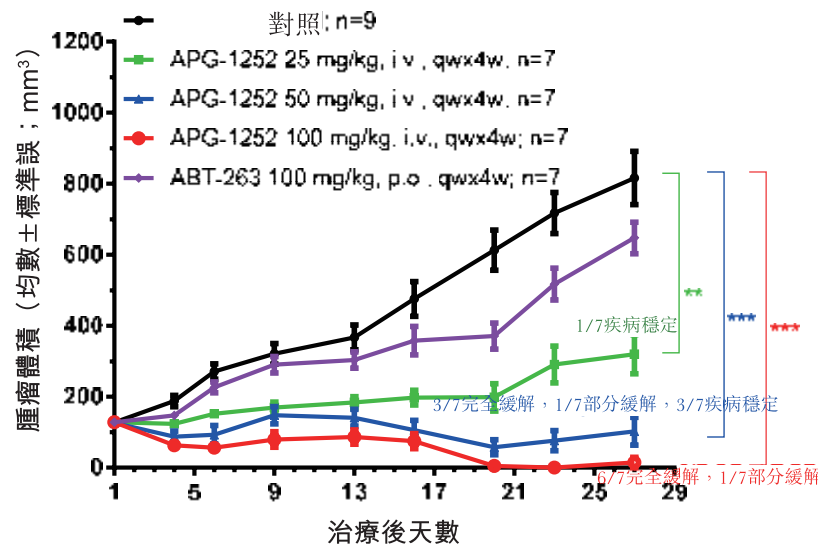
資料來源：公司資料

業 務

- 在廣泛的腫瘤類型中觀察到抗腫瘤活性，並且在聯合使用的情況下具有更佳的耐受性。

APG-1252在多種人類癌症異種移植模型中顯示出相當強的時間及劑量依賴性抗腫瘤活性。在一項臨床前異種移植研究中，按每週給藥方案靜脈注射施用APG-1252，可實現腫瘤完全緩解(CR)；而按相應的給藥方案使用navitoclax卻未能達到這一效果。下圖顯示在SCLC的異種移植腫瘤模型中每週施用APG-1252或Navitoclax的抗腫瘤活性：

SCLC 異種移植模型中的抗腫瘤活性



註：在人類SCLC(NCI-H146)的異種移植腫瘤模型中，使用每週一次(qw)給藥方案，持續4週(4w)對白老鼠靜脈注射(i.v.)APG-1252所產生的抗腫瘤活性。為進行對比，ABT-263(navitoclax)以口服(p.o.)給藥。為對照組動物施用同時用於APG-1252和ABT-263的載體。每個治療組包含7或9隻白老鼠(n = 7或n = 9)。SD，病情穩定；PR，部分(腫瘤)緩解；CR，完全(腫瘤)緩解。** p < 0.01，*** p < 0.001。於統計假設測試中，p-值是特定統計模型的機率，當零假設為真實時，統計概要相等於或高於實際觀察結果的數值。SEM指均數標準誤。

資料來源：公司資料

除SCLC之外，在人類結腸癌、三陰性乳腺癌(TNBC)和急性淋巴細胞白血病(ALL)的模型中，在臨床前研究中按照耐受良好的給藥方案並作為單一藥劑施用時，我們亦觀察到APG-1252的抗腫瘤活性。另外，在臨床前研究中，已發現APG-1252能夠增強乳腺癌、前列腺癌、胃癌和結腸癌中其他化學治療劑的抗腫瘤活性。該等臨床前發現表明，在多種類型的實體瘤的治療當中，APG-1252有潛力發展作為單一藥劑或與各種化學治療劑和標靶藥劑組合。

業 務

潛在適應症的市場機遇及競爭格局

小細胞肺癌

SCLC是最具侵襲性的肺癌亞型，佔全世界所有肺癌病例的約15%。由於過去30年，美國食品及藥物監督管理局僅曾批准拓撲替康用於治療SCLC，故SCLC亦稱為「被遺忘的癌症」。目前，晚期SCLC患者以全身化學療法作為主要或輔助治療方式。依託泊昔與鉑劑的聯合，是目前針對SCLC的一線標準治療方法。大部分SCLC患者在接受化學療法後一年內復發，且病情進展迅速，五年生存率低於10%。

根據弗若斯特沙利文的數據，2018年全球新增SCLC病例估計為314,100例，2030年新增SCLC病例將增加至433,900例，2018年至2030年的複合年增長率為2.7%。弗若斯特沙利文估計，隨著新標靶療法的開發，全球SCLC藥物市場將由2018年的16億美元，增長到2030年將達到109億美元。

下表載列我們SCLC的候選產品與經美國食品及藥物監督管理局或藥監局批核的藥物之間的比較：

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-1252	亞盛醫藥	請參閱本文件第199頁以取得APG-1252的中期療效數據。	請參閱本文件第199至200頁以取得APG-1252的中期安全數據。	待於推出市場前釐定
已投入市場	Opdivo (Nivolumab)	BMS	ORR：12%	在45%的患者中出現嚴重不良反應。最常見(≥2%)的嚴重不良反應為肺部感染、呼吸困難、肺炎、胸腔積液及脫水。	每100毫克/ 10毫升的藥瓶 約為2,700美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良事件及定價乃參考自美國食品及藥物監督管理局資料庫的產品更新記錄。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

淋巴瘤

除 SCLC 外，本公司有意開發 APG-1252，用於治療淋巴瘤。淋巴瘤是一種影響免疫系統細胞的血液腫瘤。根據弗若斯特沙利文的數據，2018 年全球淋巴瘤的發病例數估計為 589,600 例，預計 2030 年新發病例數將增加至 763,300 例。最常見的淋巴瘤類型是 NHL，而 B 細胞淋巴瘤是最常見的 NHL 類型。根據弗若斯特沙利文的數據，大約 77% 的淋巴瘤患者患有 B 細胞淋巴瘤。最具侵襲性的 NHL 類型（例如 DLBCL 和套細胞淋巴瘤 (MCL)）佔 B 細胞淋巴瘤的 36%。

目前，治療 NHL 的主要方法是利妥昔單抗加化學療法。最近批准的依魯替尼 (ibrutinib)、acalabrutinib 和 copanlisib 為 NHL 患者提供了額外的治療選擇。Bcl-2 抑制劑代表了一種新的作用機制和淋巴瘤聯合治療的潛在新選擇。根據弗若斯特沙利文的數據，隨著 NHL 發病率增加，NHL 藥物於 2018 年的全球市場估計為 95 億美元，預期到 2030 年將增長到 269 億美元，複合年增長率為 9.1%。

APG-2575：I 期臨床開發中的有效和選擇性 Bcl-2 抑制劑

APG-2575 是一種新型口服 Bcl-2 選擇性抑制劑。本公司正在開發的 APG-2575 主要用於治療 Bcl-2 過度表達的血液系統惡性腫瘤，例如 CLL、NHL、AML 和 MM。本公司的 IND 已於美國食品及藥物監督管理局生效，並已取得澳洲的倫理委員會批准。

在 APG-2575 I 期臨床試驗中，本公司設計了一個縮短的 APG-2575 劑量上升計劃，以便快速地達到潛在治療劑量。本公司計劃開展針對各種血液系統惡性腫瘤患者的 APG-2575 單一藥物治療 I 期試驗。除此之外，本公司亦有意探索 APG-2575 聯合其他治療劑（例如 BTK 抑制劑和 CD20 單抗）在臨床相關適應症（包括 NHL、AML 和 MM）中的應用。

臨床開發概要

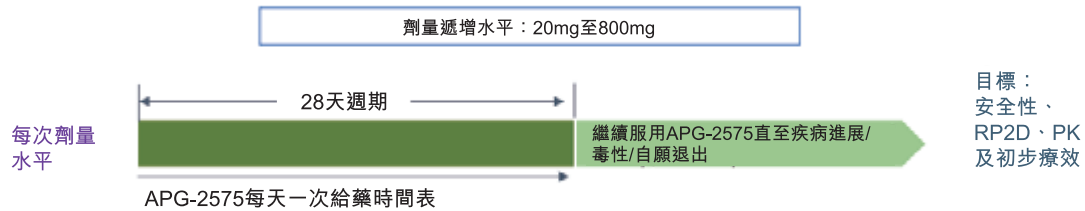
在美國和澳洲進行的 I 期臨床試驗

研究設計。該 I 期試驗旨在評估 APG-2575 在血液腫瘤（包括 CLL、NHL、MM 和 AML）患者中的安全性、PK 特性和初步療效。I 期試驗包括劑量遞增（第 1 部份）和劑量擴大（第 2 部份）兩個階段。APG-2575 將以口服途徑給藥，每日一次，每個週期連續 28 天，劑量範圍為 20mg 至 800mg。為快速安全達到潛在治療劑量，本公司設計了縮短的 APG-2575 給藥劑量上升計劃，我們相信與 venetoclax 比較，將提供足夠益處予診所的醫生及患者。在 I 期臨床試驗中，本公司計劃招募 90 名患者。研究設計說明如下。

業 務

APG-2575 I期試驗研究設計

第一部分 劑量遞增



第二部分 劑量擴大組別

基於第一部分中確定的RP2D

附註： 僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同

資料來源： 公司資料

研究現狀。本公司已於2018年8月在美國及澳洲啟動APG-2575作為單一藥劑治療血液系統惡性腫瘤患者的開放性、多中心I期試驗。首名患者已於2018年三季度用藥。目前正在研究的劑量水平為200mg。中期數據顯示APG-2575的耐受性良好。

在中國進行的I期臨床試驗

本公司已於2018年6月提交一項劑量研究I期試驗IND申請，該試驗將針對中國患有各種血液系統惡性腫瘤的患者進行，有關申請已於2018年10月獲批准。首名患者預計於2019年第二季用藥。

聯合試驗

除APG-2575作為單一藥劑給藥的兩個I期試驗外，本公司亦計劃於2019年啟動與標靶藥物的聯合試驗，例如治療血液癌症(包括AML、CLL、MM和NHL)的CD20單抗、BTK抑制劑及PI3K抑制劑。

假設臨床數據令人滿意和獲監管批准，我們最快可於2023年將此候選藥物商業化。候選藥物的開發和藥物開發時間表可能變更和具有不確定因素。我們無法保證將能夠最終成功開發APG-2575並推出市場。有關更多候選藥物監管批准的資料，請參閱「風險因素－為候選藥物取得監管批准的相關風險」、「風險因素－候選藥物臨床開發的相關風險」及「法律及法規」。

業 務

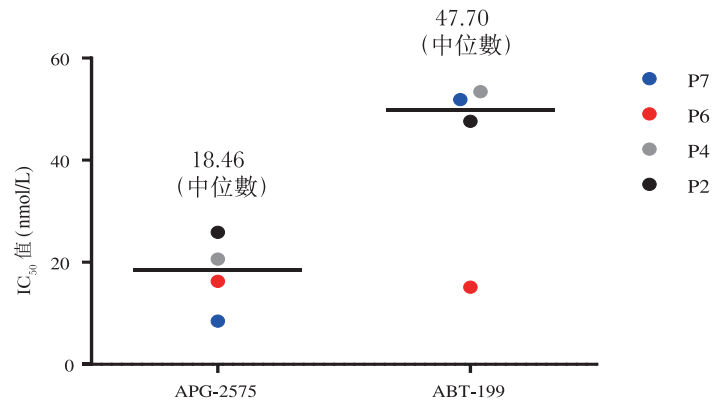
優點及成為同類最優的潛力

在臨床前研究中，已發現 APG-2575 不僅作為單一藥劑極具活性，並且在結合 BTK 抑制劑、CD20 單抗、本公司的 MDM2 抑制劑 APG-115 或 PI3K 抑制劑使用，以治療多種類型 B 細胞惡性腫瘤時，亦極具活性。

- APG-2575 是針對人源 CLL 細胞中比 venetoclax 更有效的抑制劑

在體外研究中，APG-2575 對 Bcl-2 具有極高親和力及選擇性，並且在血液惡性細胞中展示有效的抑制效用。在體外研究中，在四位 CLL 患者中，APG-2575 在抑制患者的新分離人類主要 CLL 細胞存活方面比 venetoclax 更有效，如下所示。

與 Venetoclax(ABT-199) 相比，APG-2575 具有優異的抗增生活性



註：與 ABT-199(venetoclax) 相比，APG-2575 對離體主要 CLL 細胞活性的影響。細胞活性測定使用源自四位患者 (P 指患者，而 P2、P4、P6 及 P7 指細胞適合用於實驗的四名患者) 的主要 CLL 細胞。經 APG-2575 治療 4 小時的中位數 (50%) 抑制濃度 (IC₅₀) 值為 18.46 nM (範圍為 8.48 至 25.89 nM)，而 ABT-199 的 IC₅₀ 值的中位數為 47.70 nM (範圍為 15.15 至 53.42 nM)。較低的 IC₅₀ 值指具有較佳抑制特定生物或生物化學功效的物質。

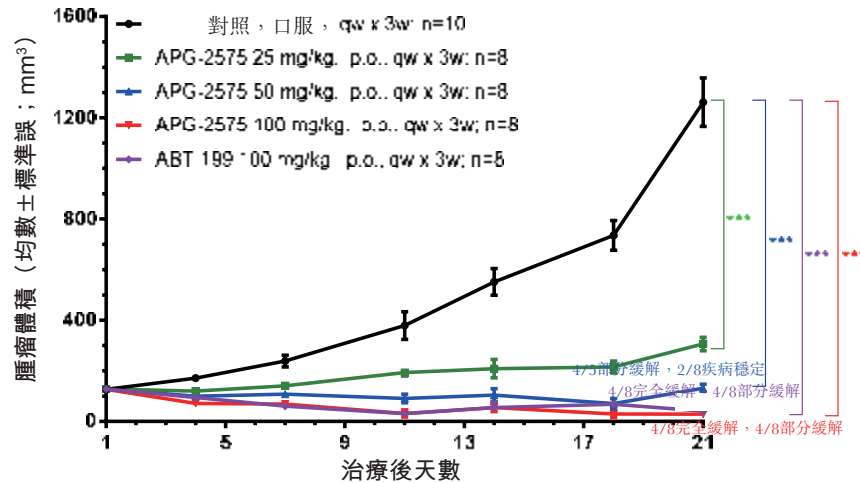
資料來源：公司資料

業 務

- 臨床前模型中可見的單一藥劑抗腫瘤活性

作為單一藥劑，使用各種給藥方案，包括每日一次、每3天一次和每週一次，在小鼠的人類ALL異種移植中，APG-2575均顯示出時間及劑量依賴性抗腫瘤活性。下圖顯示每週一次給藥ALL異種移植時，APG-2575的抗腫瘤活性與venetoclax的抗腫瘤活性相當：

APG-2575在RS4; 11人類ALL異種移植模型中的抗腫瘤活性



註：APG-2575、ABT-199(venetoclax)或用於溶解(對照)藥物的載體口服(p.o.)給藥，每週一次(qw)並持續3週(3w)。每組包括8或10隻動物(n=8或n=10)。SD，病情穩定；PR，部分(腫瘤)緩解；CR，完全(腫瘤)緩解。*** P < 0.001，SEM指均數標準誤。

資料來源：公司資料

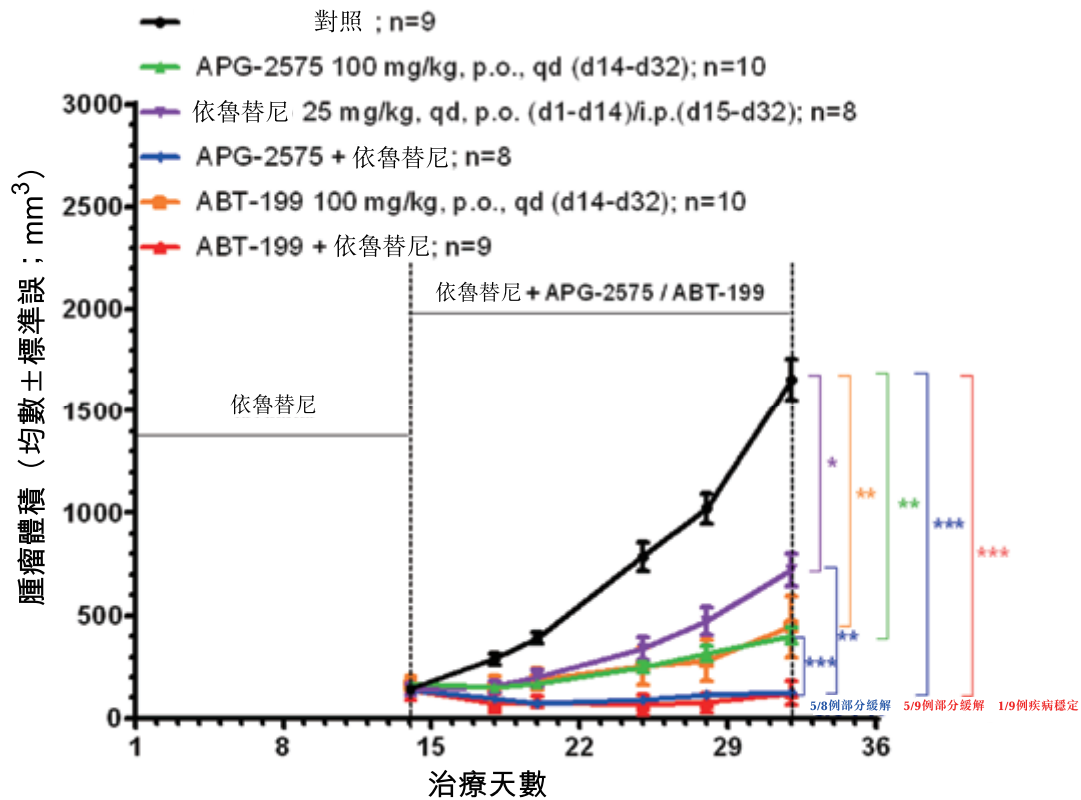
臨床前PK/PD相關性研究顯示，使用APG-2575治療荷瘤小鼠導致半凋亡酶-3和PARP-1差異活化的劑量依賴性增加，這兩種蛋白質均為該等腫瘤細胞凋亡的生化標記物。

- 宜與化學治療和其他標靶藥物聯合使用

在DLBCL或FL異種移植模型中，通過APG-2575聯合依魯替尼(BTK抑制劑)及多種其他抑制劑的治療，或在SCLC異種移植模型中，聯合化學治療劑拓撲替康的治療，或在ALL模型中，聯合MDM2抑制劑APG-115的治療，均可增強抗腫瘤活性，通常可達部份緩解及完全緩解。下圖說明於異種移植模型中APG-2575和依魯替尼聯合的協同作用。

業 務

APG-2575 聯合 BTK 抑制劑依魯替尼的增強抗腫瘤作用



註：在人類 FL 異種移植腫瘤模型中。荷瘤小鼠每日一次 (qd) 灌胃 (p.o.) 依魯替尼 14 天後，與 APG-2575 聯合灌胃，每日一次，連續給藥 18 天。研究結束時，服用 APG-2575 聯合依魯替尼治療的 8 隻動物中有 5 隻顯示 PR，同樣地，服用 ABT-199 (venetoclax) 聯合依魯替尼治療的 9 隻動物中，有 5 隻顯示 PR，1 隻顯示 SD。在本研究中，APG-2575 的效果與 ABT-199 相當。* p < 0.05，** p < 0.01，*** p < 0.001。SEM 指均數標準誤。

資料來源：公司資料

綜上所述，APG-2575 作為單一藥劑或與其他治療藥物聯合口服，已以時間劑量依賴性方式證明在多種人類癌症異種移植模型（包括血液系統 ALL、DLBCL、FL 和 SCLC 人類癌症）的臨床前研究中具有顯著的抗腫瘤活性。

潛在適應症的市場機遇及競爭格局

白血病是人體白血球的癌症。AML 和 CLL 在所有類型的成人白血病中發病率最高，各佔所有白血病病例約 30%。根據弗若斯特沙利文，於 2018 年，全球共有 437,000 名新白血病患者，估計於 2030 年全球將有 551,800 名新白血病患者，2018 年至 2030 年的複合年增長率為 2.0%。2018 年白血病藥物銷售額為 115 億美元，預計到 2030 年將增長到 505 億美元。

業 務

AML

AML是一種快速發展的血液腫瘤，多見於老年患者。根據弗若斯特沙利文的資料，預計2018年全球共有139,900宗新增病例。根據弗若斯特沙利文的資料，預計AML市場全球銷售額將從2018年的4億美元增長至2030年的180億美元。

AML一線治療通常先使用阿糖胞苷和道諾黴素／艾達黴素作為誘導治療，隨後使用高劑量阿糖胞苷作為鞏固治療。在復發病例中使用包含FLAG-Ida、MEC或去甲基化劑的聯合方案。截至最後實際可行日期，若干用於一部分伴有IDH2、FLT3或CD33基因突變的AML患者的若干獲批藥物及若干其他針對AML開發的標靶藥物已推出市場。

下表載列我們AML的候選產品與經美國食品及藥物監督管理局或藥監局批核的藥物之間的比較：

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-2575	亞盛醫藥	未有資料	未有資料	待於推出市場前釐定
臨床	APG-115	亞盛醫藥	未有資料	請參閱本文件第223頁以取得APG-115的中期安全數據。	待於推出市場前釐定
	Idhifa (Enasidenib)	Celgene	對於復發或難治性AML患者，CR(完全緩解)：19%	最常見(≥20%)的不良反應包括噁心、嘔吐、腹瀉、膽紅素增高及食慾下降。接受Idhifa治療後出現分化綜合症症狀的患者如未獲治療，足以致命。	每30粒(100毫克) 約為26,700美元
已投入市場	Xospata (Gilteritinib)	Astellas	對於復發或難治性AML患者，CR：21%	最常見(≥20%)的不良反應為肌痛／關節痛、轉氨酶增加、疲勞／不適、發燒、非感染性腹瀉、呼吸困難、水腫、皮疹、肺炎、噁心、口腔炎、咳嗽、頭痛、低血壓、頭暈及嘔吐。	每90粒(40毫克) 約為23,000美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Tibsovo (Ivosidenib)	Agius Pharmaceuticals	對於復發或難治性 AML患者，CR： 24.7%	最常見(≥20%)的不良 反應為疲勞、白細胞增 多、關節痛、腹瀉、呼 吸困難、水腫、噁心、 粘膜炎、心電圖QT延 長、皮疹、發熱、咳嗽 及便秘。接受Tibsovo 治療後出現分化綜合症 症狀的患者如未獲治 療，足以致命。	每60粒(250毫克) 約為27,000美元
已投入市場	Rydapt (Midostaurin)	Novartis	對於新診斷的FLT-3突 變AML患者，在OS 中，Rydapt加上標準 化療優於安慰劑加上 標準化療。分析顯示， Rydapt加上標準化療的 無事存活(EFS)中位數 為8.2個月，而安慰劑 加上標準化療的中位數 為3.0個月，在數據上 有顯著改善。	AML：最常見 (≥20%)的不良反應為 發熱性中性粒細胞減 少、噁心、粘膜炎、嘔 吐、頭痛、瘀斑、肌肉 骨骼疼痛、鼻出血、設 備相關感染、高血糖和 上呼吸道感染。	每56粒(25毫克) 約為8,800美元
已投入市場	Venclexta (Venetoclax)	Abbvie	對於剛診斷的AML 患者，Venclexta配 合Azacitidine治療， CR：37%；Venclexta 配合Decitabine治療， CR：54%；Venclexta 配合低劑量Cytarabine 治療，CR：21%	根據CLL/SLL單藥 治療研究，最常見 (≥20%)的不良反應為 中性粒細胞減少、腹 瀉、噁心、上呼吸道感 染、貧血、疲勞、血小 板減少、肌肉骨骼疼 痛、水腫及咳嗽。	每60粒(100毫克) 約為5,900美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Daurismo (Glasdegib)	輝瑞	對於55歲或以上剛診斷的AML患者，存活的中位數為8.3個月(Daurismo加上低劑量Cytarabine)、4.3個月(低劑量Cytarabine)；CR：18.2%(Daurismo加上低劑量Cytarabine)、2.6%(低劑量Cytarabine)	最常見(≥20%)的不良反應為貧血、疲勞、出血、發熱性中性粒細胞減少、肌肉骨骼疼痛、噁心、水腫、血小板減少、呼吸困難、食慾減退、味覺障礙、粘膜炎、便秘和皮疹。向孕婦注射Daurismo會導致胚胎或胎兒死亡，或出現嚴重的先天性缺陷。在動物中，Daurismo具胚胎毒性、胎兒毒性及致畸性。	每28粒(100毫克)約為16,000美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良事件及定價乃參考自美國食品及藥物監督管理局資料庫的產品更新記錄。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

CLL

CLL是一種緩慢發展的血液腫瘤，可導致骨髓、血液、肝臟和脾臟中的白血球過多。目前CLL的治療方法包括化學療法，使用CD20單抗、BTK抑制劑、PI3K抑制劑和Bcl-2抑制劑。一線標準治療為利妥昔單抗或阿托珠單抗／化學療法組合或依魯替尼（一種BTK抑制劑）。獲美國食品及藥物監督管理局批准的艾代拉裡斯片（一種PI3K抑制劑）和venetoclax為治療復發／難治性CLL患者提供新選擇。越來越多證據表明，CD20、BTK和Bcl-2標靶藥物的雙藥或三藥組合可能提供更深入和更持久的MRD陰性反應緩解。根據弗若斯特沙利文的資料，估計2018年全球共有111,700宗CLL新病例，全球發病率為512,000宗。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年CLL藥品銷售額估計為42億美元，到2030年將達到102億美元，主要受新藥推出及阿托珠單抗、依魯替尼和venetoclax的標籤擴展所致。

下表載列我們CLL／SLL的候選產品與經美國食品及藥物監督管理局或藥監局批核的藥物之間的比較：

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-2575	亞盛醫藥	未有資料	未有資料	待於推出市場前釐定
已投入市場	Rituxan (利妥昔單抗)	Roche/ Genentech	對於以前未經治療的 CLL患者： PFS中位數： 39.8個月(R+FC)； 31.5個月(FC) RR： 86%(R+FC)； 73%(FC) 對於以前已獲治療的 CLL患者： PFS中位數： 26.7個月(R+FC)； 21.7個月(FC) RR： 54%(R+FC)；45%(FC) R：Rituxan FC：Fludarabine及環 磷酰胺	在臨床試驗中，CLL最 常見(≥25%)的不良反 應為：輸液相關反應及 中性粒細胞減少症。 輸注Rituxan出現輸液 相關反應，於24小時 內致命；約80%的致 命反應於首次輸注時發 生。 嚴重的皮膚粘膜反應， 部份反應足以致命。 乙型肝炎病毒(HBV)再 生，並在某些情況下導 致暴發性肝炎、肝功能 衰竭，甚至死亡。 進行性多灶性白質腦病 (PML)，可導致死亡。	每100毫克／10毫升 約為1,000美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Arzerra (Ofatumumab)	Novartis	對於以前未經治療的 CLL 患者： PFS 中位數： 22.4 個月 (Arzerra)； 13.1 個月 (Chlorambucil) OR： 82.4% (Arzerra)； 68.6% (Chlorambucil) CR： 12% (Arzerra)； 1% (Chlorambucil)	對於以前未經治療的 CLL 患者： 最常見 (≥ 25%) 的不良反應為輸液反應及中性粒細胞減少症。 乙型肝炎病毒 (HBV) 再生，並在某些情況下導致暴發性肝炎、肝功能衰竭，甚至死亡。 進行性多灶性白質腦病 (PML)，可導致死亡。	每 100 毫克 / 5 毫升 約為 600 美元
已投入市場	Gazyva (Obinutuzumab)	Roche/ Genentech	對於以前未經治療的 CLL 患者： PFS 中位數： 27.2 個月 (Gazyva + Chlorambucil)； 11.2 個月 (Chlorambucil) OR： 78.2% (Gazyva + Chlorambucil)； 33.1% (Chlorambucil) CR： 28.2% (Gazyva + Chlorambucil)； 0% (Chlorambucil) PFS 中位數： 26.7 個月 (Gazyva + Chlorambucil)； 14.9 個月 (利妥昔單抗 產品 + Chlorambucil) OR： 79.6% (Gazyva + Chlorambucil)； 66.3% (利妥昔單抗產 品 + Chlorambucil) CR： 2.1% (Gazyva + Chlorambucil)； 1.5% (利妥昔單抗 產品 + Chlorambucil)	對於以前未經治療的 CLL 患者： 最常見 (≥ 10%；已 使用 Gazyva 治療的， ≥ 2%) 的不良反應為： 輸液反應、中性粒細胞 減少、血小板減少及腹 瀉。 乙型肝炎病毒 (HBV) 再 生，並在某些情況下導 致暴發性肝炎、肝功能 衰竭，甚至死亡。 進行性多灶性白質腦病 (PML)，可導致死亡。	每 1000 毫克 / 40 毫升 約為 6,900 美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Imbruvica (Ibrutinib)	AbbVie/ Johnson & Johnson	對於CLL/SLL患者而言： PFS中位數： 44.1個月 (Imbruvica)； 8.1個月(Arzerra) ORR： 87.2%(Imbruvica)； 22.4%(Arzerra)	B細胞惡性腫瘤(MCL、CLL/SLL、WM及MZL)患者最常見的不良反應(≥20%)為血小板減少、腹瀉、貧血、中性粒細胞減少、肌肉骨骼疼痛、皮疹、瘀傷、噁心、疲勞、出血及發熱。	每90粒(140毫克) 約為13,400美元
已投入市場	Zydelig (Idelalisib)	Gilead Sciences	對於復發的CLL患者而言： PFS中位數： 19.4個月(Zydelig + 利妥昔單抗)； 6.5個月(Placebo + 利妥昔單抗) ORR： 83.6%(Zydelig + 利妥昔單抗)； 15.5%(Placebo + 利妥昔單抗) 對於復發的SLL患者而言： ORR：58%	在單藥治療試驗中，接受Zydelig治療的患者最常見(≥20%)的不良反應為腹瀉、疲勞、噁心、咳嗽、發熱、腹痛、肺炎及皮疹。 接受Zydelig治療的患者中，16%至18%出現可致命及/或嚴重的肝毒性；14%至20%出現可致命及/或嚴重的腹瀉或結腸炎；4%出現可致命及/或嚴重的肺炎；21%至48%出現可致命及/或嚴重的感染。 在整個臨床試驗中，接受Zydelig治療的患者可能發生致命及嚴重的腸穿孔。	每60粒(150毫克) 約為10,600美元
已投入市場	Venclaxta (Venetoclax)	Abbvie	對於以前已獲治療的CLL患者： ORR：80% CR：6% 初時出現反應的時間中位數為0.8個月。	根據CLL/SLL單藥治療研究，最常見(≥20%)的不良反應為中性粒細胞減少、腹瀉、噁心、上呼吸道感染、貧血、疲勞、血小板減少、肌肉骨骼疼痛、水腫及咳嗽。	每60粒(100毫克) 約為5,900美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Copiktra (Duvelisib)	Verastem	先前至少接受2次 CLL/SLL治療的患 者： PFS中位數： 16.4個月 (Copiktra)； 9.1個月(Arzerra) ORR： 78%(Copiktra)； 39%(Arzerra)	最常見(≥25%)的不 良反應為腹瀉或結腸 炎、中性粒細胞減少、 皮疹、疲勞、發熱、咳 嗽、噁心、上呼吸道感 染、肺炎、肌肉骨骼疼 痛及貧血。 接受Copiktra治療的患 者中，31%出現致命及 /或嚴重感染；18%出 現致命及/或嚴重腹瀉 或結腸炎；5%出現致 命及/或嚴重皮膚反 應；5%出現致命及/ 或嚴重肺炎。	每56粒(25毫克) 約為12,000美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良事件及定價乃參考自美國食品及藥物監督管理局資料庫的產品更新記錄。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

NHL

NHL的主要類型彌漫性大B細胞淋巴瘤中約30-40%出現t(14;18)易位，導致在IgG重鏈啟動子下Bcl-2蛋白高度表達。因此Bcl-2選擇性抑制劑，例如APG-2575可能用於治療NHL患者。

弗若斯特沙利文估計，2017年全球NHL發病率約為477,000宗，並預計到2030年達690,700宗。而2017年全球NHL藥品市場預計為83億美元，預計到2030年將達到269億美元。

下表載列我們NHL的候選產品與經美國食品及藥物監督管理局或藥監局批核的藥物之間的比較：

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-2575	亞盛醫藥	未有資料	未有資料	待於推出 市場前釐定
已投入市場	Calquence (Acalabrutinib)	AstraZeneca	就MCL而言： ORR：80% CR：40% 取得最佳反應的時間中 位數為1.9個月	最常見(≥20%的患者) 的不良反應為：貧血、 血小板減少、頭痛、中 性粒細胞減少、腹瀉、 疲勞、肌痛及瘀傷。	每60粒(100毫克) 約為14,600美元
已投入市場	Aliqopa (Copanlisib)	Bayer	就復發性濾泡性淋巴瘤 而言： ORR：59% CR：14% 取得反應的時間(介乎 1.3至9.7個月)中位數 為1.7個月	最常見(≥20%的患者) 的不良反應為：高血 糖、腹瀉、一般力量和 能量下降、高血壓、白 細胞減少、中性粒細胞 減少、噁心、下呼吸道 感染、血小板減少症	每注射60毫克 約為4,700美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Yescarta (Axicabtagen Ciloleucel)	Gilead Sciences/ Kite Pharma	就復發或難治性大B細胞淋巴瘤而言： ORR：72% CR：51%	最常見的非實驗室不良反應(發生率大於或等於20%)為：細胞因子釋放綜合症、發熱、低血壓、腦病、心動過速、疲勞、頭痛、食慾減退、畏寒、腹瀉、發熱性中性粒細胞減少、感染(病原體不明)、噁心、缺氧、震顫、咳嗽、嘔吐、頭暈、便秘及心律不正。 發生在接受Yescarta的患者身上的細胞因子釋放綜合徵(CRS)，包括致命或危及生命的反應。 接受Yescarta治療(包括同時接受CRS或接受CRS治療後)的患者發生神經系統毒性，包括致命或危及生命的反應。	約373,000美元 [▲]
已投入市場	Beleodaq (Belinostat)	Spectrum Pharmaceuticals	就復發或難治性外周T細胞淋巴瘤(PTCL)而言： CR：10.8% PR：15.0%	最常見的不良反應(>25%)為噁心、疲勞、發熱、貧血及嘔吐。	每500毫克的藥瓶 約為1,950美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Velcade (Bortezomib)	Takeda/ Janssen	<p>就未經治療的套細胞淋巴瘤而言：</p> <p>PFS： 25個月 (VcR-CAP) 14個月 (R-CHOP)</p> <p>CRR： 44% (VcR-CAP) 34% (R-CHOP)</p> <p>ORR： 88% (VcR-CAP) 85% (R-CHOP)</p> <p>VcR-CAP： Velcade 與利妥昔單抗、環磷酰胺、阿黴素及潑尼松聯合使用</p> <p>R-CHOP： 與利妥昔單抗、環磷酰胺、doxorubicin、vincristine 及潑尼松聯合使用</p> <p>對於先前治療後復發的套細胞淋巴瘤而言：</p> <p>ORR：31%， CR：8%</p>	<p>臨床研究中最常見的不良反應(發生率\geq20%)包括噁心、腹瀉、血小板減少、中性粒細胞減少、周圍神經病變、疲勞、神經痛、貧血、白細胞減少、便秘、嘔吐、淋巴細胞減少、皮疹、發熱及厭食。</p>	<p>每注射3.5毫克 約為1,680美元</p>

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Copiktra (Duvelisib)	Verastem	就復發或難治性FL而言： ORR：42% CR：1%	最常見的不良反應 (>20%) 為腹瀉或結腸炎、中性粒細胞減少、皮疹、疲勞、發熱、咳嗽、噁心、上呼吸道感染、肺炎、肌肉骨骼疼痛和貧血。 接受Copiktra治療的患者中，31%曾發生致命及/或嚴重感染；18%曾發生致命及/或嚴重腹瀉或結腸炎；5%曾發生致命及/或嚴重皮膚反應；5%曾發生致命及/或嚴重肺炎。	每56粒(25毫克) 約為12,000美元
已投入市場	Keytruda (Pembrolizumab)	MSD	就原發性縱隔大B細胞淋巴瘤而言： ORR：45% CR：11%	Keytruda作為單一藥物，最常見(≥20%的患者)的不良反應是：疲勞、肌肉骨骼疼痛、食慾減退、瘙癢、腹瀉、噁心、皮疹、發熱、咳嗽、呼吸困難、便秘、疼痛及腹痛。	每注射50毫克 約為2,300美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Kymriah (Tisagenlecleucel)	Novartis	就復發或難治性 DLBCL而言： CRR：32%	最常見的不良反應 (發生率大於20%)是 CRS、不明感染病原 體、發熱、腹瀉、噁 心、疲勞、低血壓、水 腫及頭痛。 接受Kymriah的患者發 生細胞因子釋放綜合症 (CRS)，包括致命或危 及生命的反應。 接受Kymriah治療後 (包括與CRS同時進 行)可能出現嚴重或危 及生命的神經毒性。	約373,000美元 [▲]
已投入市場	Imbruvica (Ibrutinib)	AbbVie/ Johnson & Johnson	就MCL患者而言： ORR：65.8% CR：17.1%	B細胞惡性腫瘤 (MCL、CLL/SLL、 WM及MZL)患者最常 見(≥20%)的不良反 應為血小板減少、腹 瀉、貧血、中性粒細胞 減少、肌肉骨骼疼痛、 皮疹、瘀傷、噁心、疲 勞、出血及發熱。	每90粒(140毫克) 約為13,400美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Zydelig (Idelalisib)	Gilead Sciences	就復發性濾泡性淋巴瘤而言： ORR：54% CR：8%	在單藥治療試驗中，接受Zydelig治療的患者最常見(發生率≥20%)的不良反應為腹瀉、疲勞、噁心、咳嗽、發熱、腹痛、肺炎及皮疹。 在Zydelig治療的患者中，16%至18%發生致命及/或嚴重肝毒性；14%至20%出現致命及/或嚴重的腹瀉或結腸炎；4%出現致命及/或嚴重肺炎；21%至48%出現致命及/或嚴重感染。在整個臨床試驗中，Zydelig治療的患者可能發生致命和嚴重的腸穿孔。	每60粒(150毫克) 約為10,600美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Rituxan (Rituximab)	Roche/Genentech	就復發性或難治性、低級或濾泡性、CD20陽性的B細胞NHL而言： ORR：36%-57%，3%-14%。 就以前未經治療、低級或濾泡性、CD20陽性的B細胞NHL而言： 中位數PFS： 2.4年(R-CVP) 1.4年(CVP) 對於DLBCL，總生存率為2年： 74% (R-CHOP) 63% (CHOP) CVP： 環磷酰胺、vincristine及潑尼松 CHOP： 環磷酰胺、阿黴素、vincristine及潑尼松	在臨床試驗中，CLL最常見(≥25%)的不良反應為：輸液相關反應及中性粒細胞減少症。 輸注Rituxan出現輸液相關反應，於24小時內致命；約80%的致命反應於首次輸注時發生。 嚴重的皮膚粘膜反應，部份反應足以致命。 乙型肝炎病毒(HBV)再生，並在某些情況下導致暴發性肝炎、肝功能衰竭，甚至死亡。 進行性多灶性白質腦病(PML)，可導致死亡。	每100毫克/10毫升 約為1,000美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良事件及定價乃參考自美國食品及藥物監督管理局資料庫的產品更新記錄。

▲ CAR-T療法及劑量數據並不適用

資料來源：弗若斯特沙利文報告

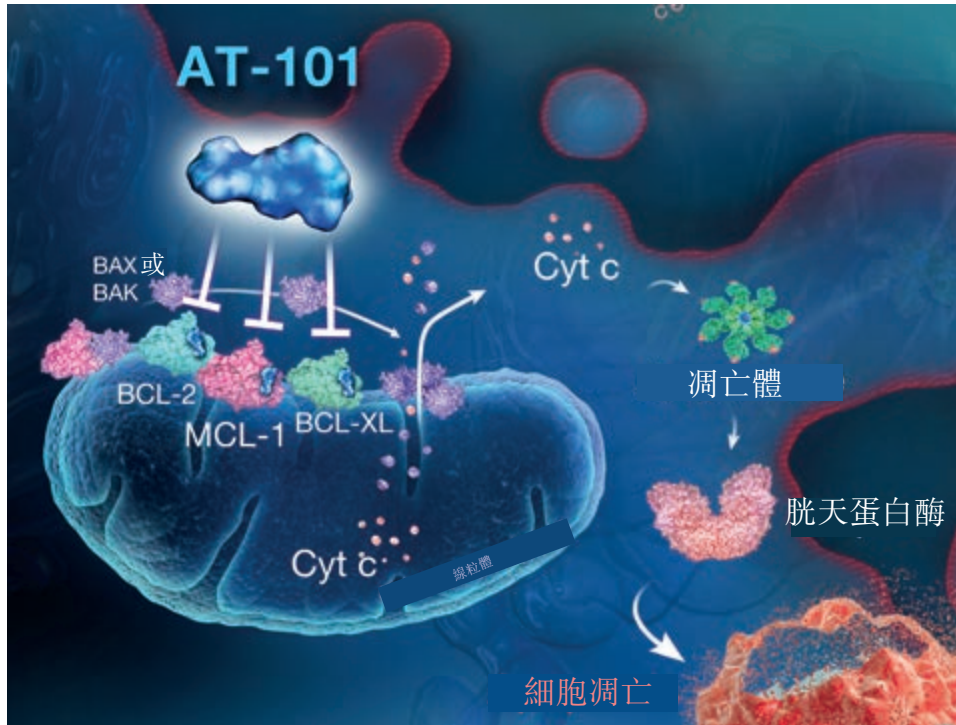
AT-101：處於II期臨床試驗的泛Bcl-2家族抑制劑

在研究中顯示，AT-101可與Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w和Mcl-1蛋白結合，因此可作為該等抗死亡Bcl-2蛋白的泛抑制劑。由於AT-101對主要的Bcl-2家族蛋白具有更廣泛的抑制作用，因此人們對AT-101的臨床應用具有濃厚的興趣。在臨床前研究中，AT-101可以增強來那度胺和地塞米松在MM和CLL細胞中的細胞毒性作用。

業 務

下表展示 AT-101 的機制：

AT-101 的作用機制



附註：AT-101 為泛 Bcl-2、Bcl-xL 及 Mcl-1 泛抑制劑，可中和該等蛋白的抗細胞凋亡作用及觸發 BAX/BAK 寡聚化的下游級聯、細胞色素 c (Cyt c) / SMAC 從線粒體釋放和凋亡酶活化，導致癌細胞死亡 (細胞凋亡)。

資料來源：公司資料

臨床開發概要

逾 700 名身患各種晚期實體瘤或血液系統惡性腫瘤的患者已在 14 項 I 至 II 期試驗中接受 AT-101 治療，顯示出 AT-101 可管理的耐受性特徵及抗腫瘤活性。根據該等試驗的臨床數據，本公司正與梅奧診所合作開展一項由研究者發起的試驗，即 AT-101 聯合來那度胺及利妥昔單抗分別在美國治療 CLL 患者的 I/II 期臨床試驗。近來，研究治療 MM 患者的療效及安全的新組別納入美國的 I/II 期臨床試驗。此外，我們正於中國進行聯合利妥昔單抗治療復發／難治性 CLL 患者的 II 期臨床試驗 II 期臨床試驗。

業 務

當我們繼續推進AT-101的臨床開發，與AT-101相比，我們已投入更多研發資源於主要產品。因此，我們並不視AT-101為上市規則第18A章項下的核心產品。於2010年，Ascenta Therapeutics對AT-101進行II期臨床試驗。Ascenta Therapeutics此後停止營運，而我們於2015年從美國密歇根大學取得AT-101全球權利。根據當時適用中國國家食品藥品監督管理總局監管政策，我們須於中國重新製造AT-101以申請中國IND及放緩臨床開發。此外，相關專利的期限將於2025年屆滿。

AT-101 聯合利妥昔單抗治療復發／難治性CLL患者的過往臨床發展概要

根據公開可得資料的其他機構曾於臨床試驗中將AT-101用於治療復發／難治性CLL患者。以下載列根據公開可得資料的過往臨床發展概要：

根據2007年ASH年度會議簡報的摘要，於II期臨床試驗中，12名復發／難治性CLL患者接受AT-101聯合利妥昔單抗治療。於三個28天周期21或28天內，AT-101每日口服30 mg。利妥昔單抗於每個周期首周第1、3及5日服用375 mg/m²。主要報告毒性包括噁心、嘔吐及疲倦。於評估最終成效的8個患者中，ORR為38%，2名未確定CR及1名PR。三名患者有SD，以及2名有進展。大幅降低周邊淋巴細胞數目及脾腫大分別於50%及63%患者中出現。於兩次AT-101聯合利妥昔單抗治療復發／難治性CLL患者的口服療程評估。進行AT-101間歇治療，每28天周期於1-3天及15-17天服用80 mg/d，聯合每周利妥昔單抗，每周375 mg/m²。於6名接受AT-101「pulse」的患者中，截至發表時，3名患者取得部分反應(PR)，而其他3名仍然接受治療。腸胃毒性是每日服用AT-101最顯著的不良反應，顯示降低間歇AT-101。間歇服用AT-101加「pulse」治療與每日用藥比較，顯示與在活的有機體內支持凋亡效果上升及較高血漿濃度相關，並且降低毒性。

在美國進行的由研究者發起的AT-101聯合來那度胺治療復發性CLL患者的I/II期臨床試驗

研究設計。本公司正與梅奧診所合作開展由研究者發起的I/II期臨床試驗。II期臨床試驗旨在評估AT-101聯合來那度胺治療復發性CLL患者的療效和安全性。試驗初期，患者將在第1-21天每天口服一次來那度胺。從第3週期開始，患者將在第1-3天每天兩次口服AT-101。在沒有疾病進展或未出現不可接受毒性的情況下，治療週期每28天重複一次，最多12個週期。完成研究治療後，對患者進行30天隨訪，之後每三個月一次，最多隨訪二年。最近，已新增一個組別用於招募復發／難治性MM患者。

業 務

研究現狀。 臨床試驗正在進行中。基於初步療效結果，AT-101 在 MM 患者中表現出有效的抗癌活性。初步安全數據並未公開。

後續。 根據的試驗讀數，本公司可對復發／難治性 MM 患者進行進一步臨床開發。

在中國進行 AT-101 聯合利妥昔單抗治療復發／難治性 CLL 患者 II 期臨床試驗

研究設計。 本公司已在中國開展一項 AT-101 聯合利妥昔單抗治療復發／難治性 CLL 患者的開放性、多中心、非對照、兩階段的 II 期臨床試驗。在每個週期(28 天)中，患者將被隨機分為兩組：(i) 在第 1-21 天每天接受一次標準治療利妥昔單抗加 20 毫克 AT-101，或 (ii) 在第 1-3 天和第 15-17 天接受標準治療利妥昔單抗加 80 毫克 AT-101。每組將分為兩個階段。本公司計劃在每組的第一階段招募 15 名患者，根據第一組的結果，「有條件地」在每組的第二階段中再招募 31 名患者。

研究現狀。 截至 2018 年 12 月 31 日，共招募四名患者。臨床試驗持續，初步安全及成效數據並未公開。

後續。 本公司預計到 2021 年報告該等 II 期試驗的初期數據。

二、IAP 抑制劑

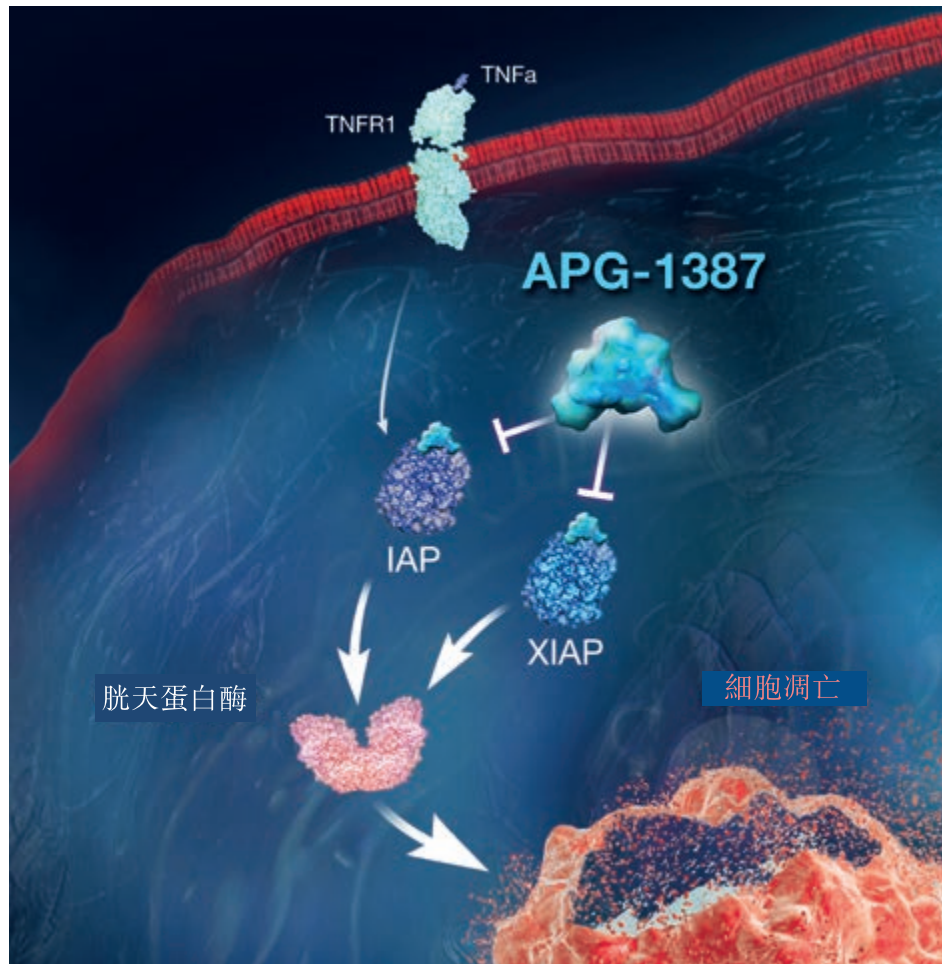
IAP 及癌症

細胞凋亡抑制蛋白是一類阻斷細胞凋亡的蛋白質。在八種已知的 IAP 蛋白中，XIAP、cIAP1 和 cIAP2 作用為關鍵細胞凋亡調節劑。該等 IAP 蛋白通過抑制凋亡酶(一種作為細胞凋亡途徑中心部分的蛋白家族)來防止程序性細胞死亡。XIAP 是最佳表徵的 IAP 蛋白，其通過直接結合並抑制凋亡酶-3，-7 和 -9 來阻斷細胞凋亡。SMAC 蛋白通過發揮 IAP 蛋白的內源性抑制劑(包括 cIAP-1/2 和 XIAP)而從線粒體釋放並促進細胞凋亡。SMAC 蛋白形成同源二聚體並與 XIAP 中的兩個不同結構域相互作用。SMAC 蛋白與 cIAP1 的結合誘導細胞中 cIAP1 蛋白的降解。APG-1387 旨在模擬 SMAC 蛋白的二聚體形式。

業 務

下圖說明 APG-1387 作為 SMAC 模擬物的作用機制：

SMAC 模擬物 APG-1387 的作用機制



附註：APG-1387 是 SMAC 模擬物，可以拮抗 cIAP 或 XIAP 的功能，其觸發凋亡酶活化並導致癌細胞死亡（細胞凋亡）。

資料來源：公司

目前的抗癌藥物部分透過誘導癌細胞凋亡起作用；然而，IAP 蛋白通過阻止細胞死亡來降低這些藥物的有效性。IAP 蛋白在各種癌症中表達，並且 IAP 蛋白的表達或過表達與腫瘤生長和對化學療法及放射誘導的細胞凋亡的抗性相關。例如，cIAP-1 擴增經常在原發性腫瘤中觀察到，並且是體內腫瘤模型中腫瘤形成必不可少的過程。因此，抑制 IAP 蛋白是一種透過克服癌細胞對化學療法及其他療法的抵抗性來治療癌症的極具吸引力的方法。

根據可獲得的體外和體內數據，抑制 IAP 蛋白與不同類別的細胞毒性藥物（包括多西紫杉醇、吉西他濱和阿霉素）組合，促使各種癌症（包括乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌和前列腺癌）對化學療法產生敏感。

業 務

APG-1387：在 I 期臨床試驗中在潛在同類最優 IAP 抑制劑

治療癌症的 APG-1387

APG-1387 是一種新型的 IAP 蛋白小分子抑制劑，開發用於治療晚期實體瘤和 HBV。APG-1387 與 IAP 蛋白家族的關鍵成員結合，包括 cIAP-1/2 和 XIAP。在臨床前研究中，我們觀察到 APG-1387 恢復凋亡酶 -9 和凋亡酶 -3 活性並誘導細胞凋亡。IAP 蛋白的表達增加與肺癌、頭頸癌、乳腺癌和胃腸癌以及黑素瘤和 MM 有關。APG-1387 為通過模擬 SMAC 蛋白的二聚體與 XIAP 中的兩個不同結構領域結合而設。相比之下，目前正在開發的若干其他 IAP 抑制劑模擬 SMAC 的單體形式，並且作用主要作為 cIAP-1/2 的抑制劑。因此，我們預期 APG-1387 可以作為單一藥劑或與其他治療劑組合，展示更強的抗腫瘤活性。

APG-1387 單一藥劑在多種人類癌症的異種移植模型中表現出有效的抗腫瘤活性，包括乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌和膀胱癌。在臨床前研究中，APG-1387 還顯示出能與腫瘤模型中的常規化學治療劑和標靶劑產生協同作用。在臨床前研究中，在各種腫瘤類型中可見的抗腫瘤活性和優異的耐變性使 APG-1387 在與化學療法和 TNF 相關凋亡誘導配體 (TRAIL) 藥劑聯合使用時成為理想的標靶藥物。於臨床前研究，我們亦發掘 APG-1387 與免疫檢查點抑制劑聯合療法的協同作用。結果顯示 APG-1387 提升人體 CD3 單抗及 CD28 單抗，以及在生物體外 T 細胞繁殖的 PBMC 共同刺激作用。於協同腫瘤組織，APG-1387 及 PD-1 單抗聯合療法導致 CD3+ 及 CD8+ T 細胞數目增加及 Treg 細胞數目減少。APG-1387 與 PD-1 阻斷劑的協同作用為本公司與 PD-1 單抗的 I 期聯合試驗提供了科學依據。

此外，在 APG-1387 的臨床前研究中，已觀察到具有有效的抗病毒活性，可消除 HBV 表面抗原 (乙肝表面抗原)。

目前有數種用於癌症適應症的 IAP 抑制劑結合 IO 治療正在全球臨床開發中，包括 AGP-1387、Debio 1143、LCL161、ASTX660 和 birinapant。APG-1387 是首個在中國進入臨床試驗的 IAP 標靶藥物，已在中國完成了 I 期臨床試驗。最近，APG-1387 的 IND 申請在美國食品及藥物監督管理局生效。本公司已在美國啟動針對卵巢腫瘤和實體瘤的 I 期耐受性和聯合試驗，並在中國啟動 HBV 治療的 I 期試驗。APG-1387 擁有高效力且有利的 PD-PK 特性，這令其能夠透過每週靜脈給藥實現癌症治療。

業 務

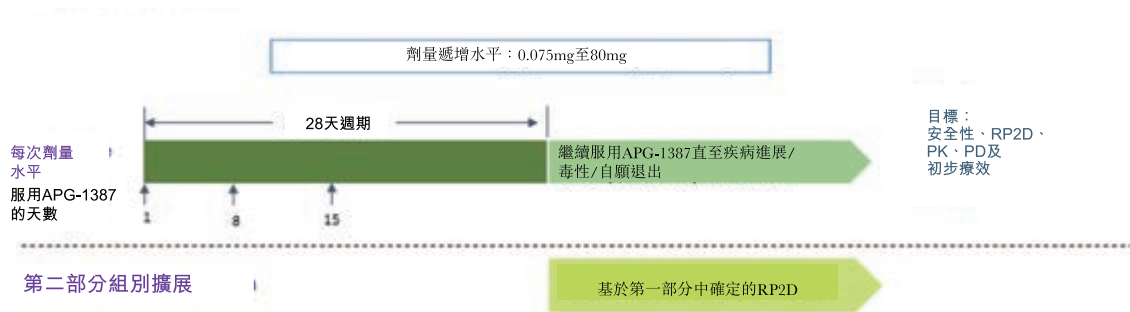
臨床開發概要

在每週一次靜脈給藥方案中，APG-1387可能擁有廣泛抗癌活性。APG-1387分別在中國和澳洲的晚期實體瘤患者中作為單一藥物進行了兩項I期試驗研究。本公司還在美國進行APG-1387作為單一藥劑或聯合PD-1單抗的I期試驗。

研究設計，單一療法。本公司在澳洲和中國進行的I期臨床試驗均為開放性試驗，以評估單藥APG-1387在晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、PK、PD和初步療效。患者在每個週期(28天)的第1、8和第15天接受劑量範圍為0.075毫克至80毫克的APG-1387。研究設計說明如下。

APG-1387單一療法 I 期試驗研究設計

第一部分劑量遞增

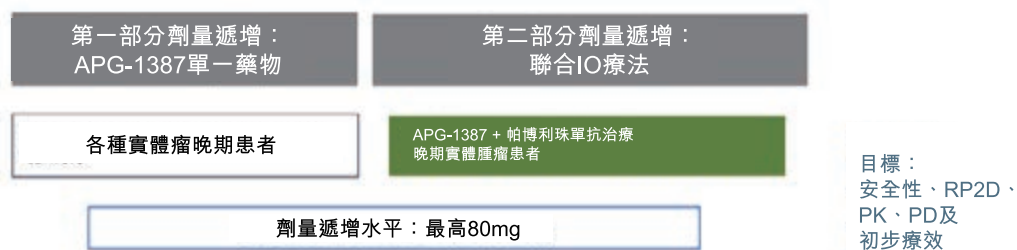


附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同。

資料來源：公司資料

研究設計，聯合療法。於2017年10月，美國食品及藥物監督管理局確認我們可進行一項多中心、開放性、劑量遞增I期試驗，以確定APG-1387作為單一藥劑或聯合IO療法的MTD、PK、PD和初步抗腫瘤活性。該試驗將在美國的三個研究地點共招募和治療70-90名患者。研究設計如下所示。

APG-1387聯合療法 I 期試驗研究設計



附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同。

資料來源：公司資料

業 務

研究現狀。截至2019年1月4日，我們已於澳洲及中國完成針對實體瘤的單一藥劑I期臨床試驗，該試驗評估APG-1387，在澳洲和中國的研究中共給藥37名患者，劑量範圍為0.075mg至60mg。此外，在美國研究的單藥劑量遞增階段，23名患者已獲治療，劑量範圍為30mg至60mg。鑑於類似的設計，澳洲和中國研究的數據以及美國研究將在以下章節中一起討論。

安全性數據。截至2019年1月4日，中國、澳洲及美國的三次臨床試驗中共有60名患者已獲治療，劑量範圍由0.075mg至60mg。

在美國，23名患者已接受4組APG-1387 (20mg、30mg、45mg、60mg) 的治療。在60mg的劑量水平觀察到兩個DLT個案，包括脂肪肽增加及貝爾麻痺。MTD釐定為45mg。在23名患者中，19名患者經歷至少一次TEAE (治療突發不良事件)。最常見的TEAE為噁心、疲勞、食慾減退及腹痛。在45mg及60mg的水平錄得三次等級3的TEAE個案，包括膽紅素升高、脂肪肽增加及呼吸急促。

在中國的臨床試驗中，不論與APG-1387的關係，最常見的AE (逾10%患者所呈報) 包括：貧血、腹痛、疼痛、頭痛及嘔吐。大多數的AE屬溫和至中等嚴重 (等級1或2)，並且與APG-1387無關。概無出現與APG-1387有關的SAE個案。與使用IAP單體抑制劑LCL161治療的患者中觀察到的CRS病例相比，概無出現細胞因子釋放綜合症 (或稱CRS) 的個案。曾接受45mg劑量的三名患者出現輕度至中度 (等級1或2) 的貝爾麻痺。彼等均於護理支持或停藥後康復。接受60mg劑量水平的任何患者均無出現貝爾麻痺。MTD釐定為45mg。

與藥物相關的重大臨床事件安全概覽列於下表。

與研究藥物相關的不良事件概述

	與研究藥物相關的不良事件	
	N (患者)	% (N = 60名 患者)
出現3-4級不良事件的患者.....	3	5.0
出現任何嚴重不良事件的患者.....	0	0
出現任何導致永久性治療中斷的不良事件的患者.....	2	3.3
出現任何導致死亡的不良事件的患者.....	0	0

從這三個I期臨床試驗中得出的中期結果可見，迄今為止，APG-1387在劑量水平上具有良好的耐受性，因大多數遇到的AE嚴重程度為輕度至中度，並與APG-1387無關。概無出現與APG-1387相關的SAE。

業 務

療效數據。作為單一藥劑施用的 APG-1387 在已研究的小群體中具有有限的抗腫瘤活性，與其他 IAP 抑制劑的大多數 I/II 期臨床試驗數據一致。然而，在六名 mPC 患者中，三人出現 SD，其中一名患者已經治療超過 7 個週期，且確診為 SD。三名接受 APG-1387(20mg) 結合 Pembrolizumab 治療的患者在第 1 週期並無出現 DLT。APG-1387 的初步 PK 數據顯示，在 20mg 至 60mg 的劑量範圍內，接觸劑量成比例。

後續。本公司預計 APG-1387 作為單一藥劑的 I 期臨床試驗正式報告將在 2019 年公佈。APG-1387 聯合 PD-1 單抗的 II 期臨床試驗預計將在 2019 年第二季度在中國及美國開始進行。

優點及成為同類最優的潛力

- 高效的 IAP 蛋白抑制劑，具高親和力及較長半衰期

APG-1387 以低納摩爾親和力結合 XIAP、cIAP1 及 cIAP2，並且比模仿單體 SMAC 蛋白的第一代 IAP 抑制劑更有效。半調亡酶-3 功能測定顯示 APG-1387 可以劑量依賴性方式阻斷 XIAP 並恢復調亡酶活性。APG-1387 在逆轉 XIAP 對半調亡酶-3 的抑制作用方面比其相應單體 IAP 抑制劑 AT-406 強 100 至 1000 倍。

在攜帶人乳腺癌細胞的小鼠中靜脈內施用 APG-1387 顯示，APG-1387 在腫瘤組織中具有較長的半衰期並且在血液中的停留時間較短。儘管 APG-1387 具有相對高的清除率和較短的循環半衰期，但在單次靜脈內給藥後一週內可在腫瘤樣本中檢測到。APG-1387 的高腫瘤保留率使得每週給藥方案可用於臨床環境。

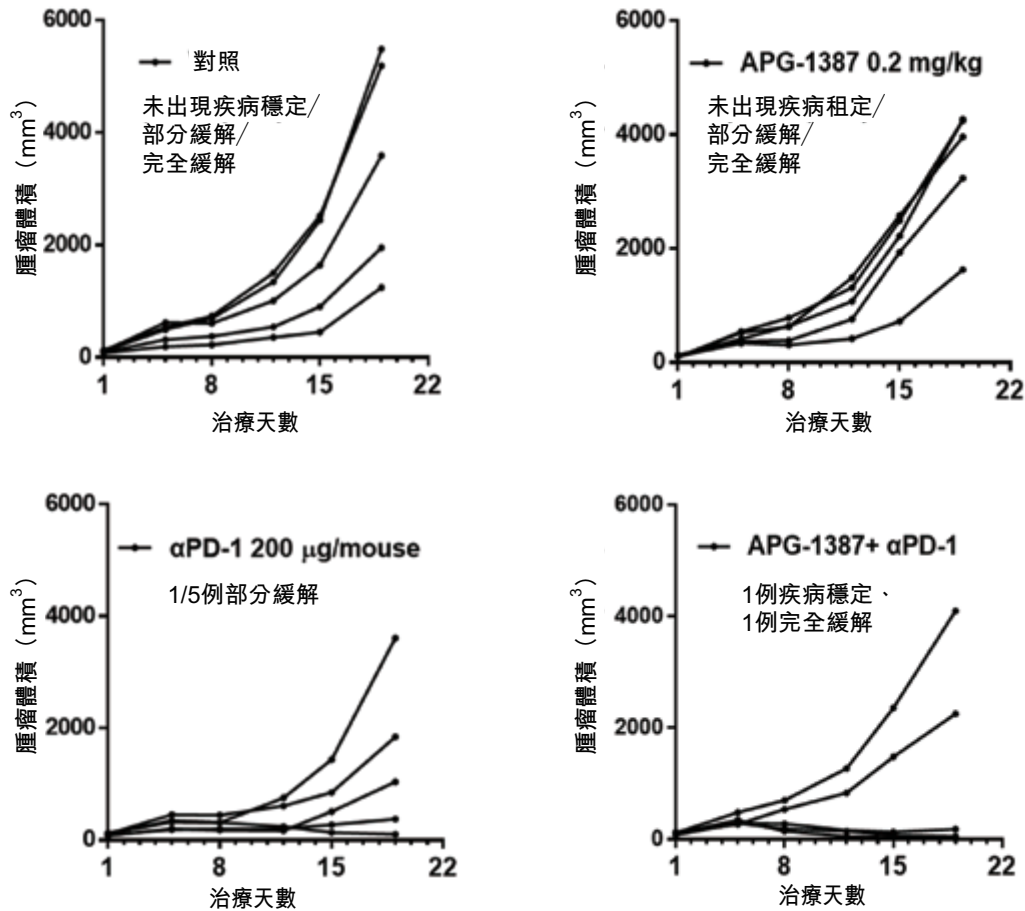
- 適合與 IO 療法和其他藥物聯合使用

本公司觀察到，APG-1387 在若干人類癌症的異種移植模型(包括乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌)中作為單一藥物使用時，已顯示出劑量依賴性和時間依賴性的抗腫瘤活性。然而，作為單一藥劑施用的 IAP 抑制劑在人體測試中顯示出的抗腫瘤活性不明顯。這些觀察結果進一步強調 IAP 抑制劑需要與其他藥劑聯合使用以克服腫瘤中發生的調亡途徑阻斷。

在同源腫瘤模型中，APG-1387 與 PD-1 單抗產生協同效果時抗腫瘤活性。在臨床前研究中，APG-1387 和抗 PD-1 IO 療法聯合方案顯示出較強的抗腫瘤活性，引起臨床相關的反應，例如完全緩解。該等結果表明聯合治療可以增強 PD-1 阻斷治療的活性，並且確保對人類的進一步研究。

業 務

APG-1387 聯合 PD-1 單抗的協同效果



附註：在小鼠同源腫瘤模型 CT026 中，每週兩次靜脈注射 0.2 毫克／公斤的 APG-1387，並且於每隻動物的腹膜內施用 PD-1 單抗 200ug。5 隻帶有腫瘤的動物經結合治療後，1 隻病情穩定，另 1 隻的腫瘤完全緩解，而 PD-1 單抗作為單一藥物時僅錄得 1 個部分緩解個案。這裡是一項具代表性的研究。

資料來源：公司數據

APG-1387 在癌症的市場機會

APG-1387 的潛在適應症之一是頭頸癌(或 H&N 癌症)。根據弗若斯特沙利文的估計，於 2018 年，全球的頭頸癌新症已達 887,700 宗，並預期將於 2023 年達到 994,500 宗，及於 2030 年達到 1,150,500 宗，複合年增長率為 2.1%。用於治療頭頸癌的新療法包括西妥昔單抗、納武單抗和帕博利珠單抗。未來的主要競爭對手是 duvalumab、avelumab 及 afatinib。

業 務

根據弗若斯特沙利文的資料，於2018年，全球頭頸癌的市場價值達到10億美元。頭頸癌市場預期將持續增長，於2030年達到41億美元，由2018年至2030年的複合年增長率為12.2%。預期市場規模的增長主要受到IO治療(尤其是納武單抗及帕博利珠單抗)推動。

APG-1387用於治療乙型肝炎(HBV)

宿主特異性免疫反應對於清除HBV至關重要。HBV特異性T淋巴細胞的反應是消除肝細胞中HBV感染的最重要特徵。HBV經細胞表面受體感染肝細胞，之後病毒進入肝細胞核並利用宿主細胞的DNA聚合酶複製病毒基因組，產生一種穩定的共價閉合環狀DNA(或稱cccDNA)。由於這種細胞內cccDNA具有難治性，目前罕見有治療方法能夠治癒HBV感染。HBV效應性T細胞可以透過殺滅顆粒酶、穿孔素或透過誘導肝細胞凋亡直接殺死感染的肝細胞，然後消除cccDNA和其他病毒產物。此外，效應T細胞分泌的細胞因子還可以誘導感染的肝細胞中細胞內抗病毒基因的表達，從而抑制病毒複製和cccDNA合成。

與正常組織相比，cIAP的表達水平在具有炎症活性的HBV感染患者中大幅增加。HBV或炎性細胞因子可在慢性HBV感染期間促進肝細胞cIAP表達，從而抑制細胞凋亡並促進已感染的肝細胞存活，進而導致持續感染。因此，透過抑制cIAP蛋白，APG-1387有可能被開發為一種治療HBV的新型療法。

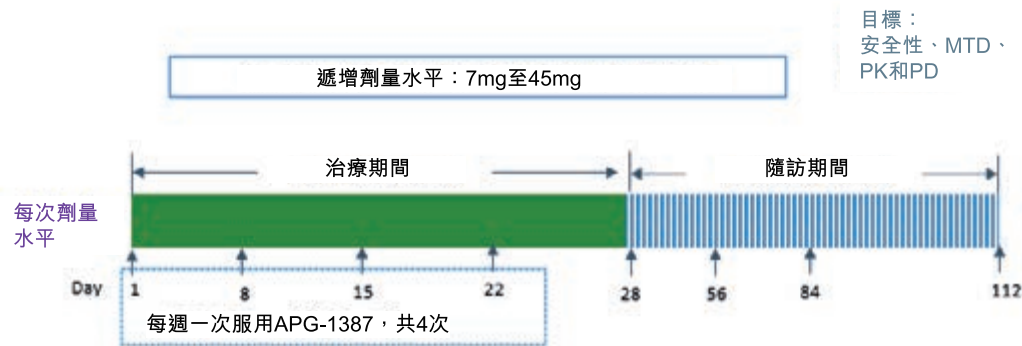
於臨床前研究，APG-1387按照視乎劑量及時間方式大幅抑制cIAP1、cIAP2及XIAP表達，得以感應TNF、TRAIL或NK細胞引發體內及體外細胞凋亡及壞死性凋亡。臨床前數據顯示APG-1387治療通過優先引發HBV受感染肝細胞凋亡，於多個老鼠模型安全清除長期HBV感染。

臨床發展概要

研究設計。本公司於2016年12月已提交在中國進行APG-1387的慢性HBV患者I期試驗的IND申請，並於2017年11月獲得批准。該試驗是多中心、單一藥物、開放標籤、I期劑量遞增研究。主要目的是評估APG-1387作為單一藥物的安全性及耐受性，包括測定對慢性HBV患者進行靜脈注射的MTD。次要目的是評估單藥APG-1387對慢性HBV患者的PK及PD組合的影響。合共24名乙型肝炎合資格對象將參與研究。初期劑量為7mg，其後劑量相應為12mg、20 mg、30 mg及45 mg。APG-1387通過於第1天、第8天、第15天及第22天靜脈注射服用；四次用藥後，將於第28天、第56天、第84天及第112天進行跟進探訪。研究設計如下圖所示。

業 務

APG-1387 治療 HBV 的 I 期試驗研究設計



附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同。

資料來源：公司資料

研究現狀。APG-1387單藥治療的I期劑量遞增試驗已在中國進行。在2018年7月對首名患者給藥。截至2019年3月1日，12名患者已獲治療，劑量從7mg到20mg不等。

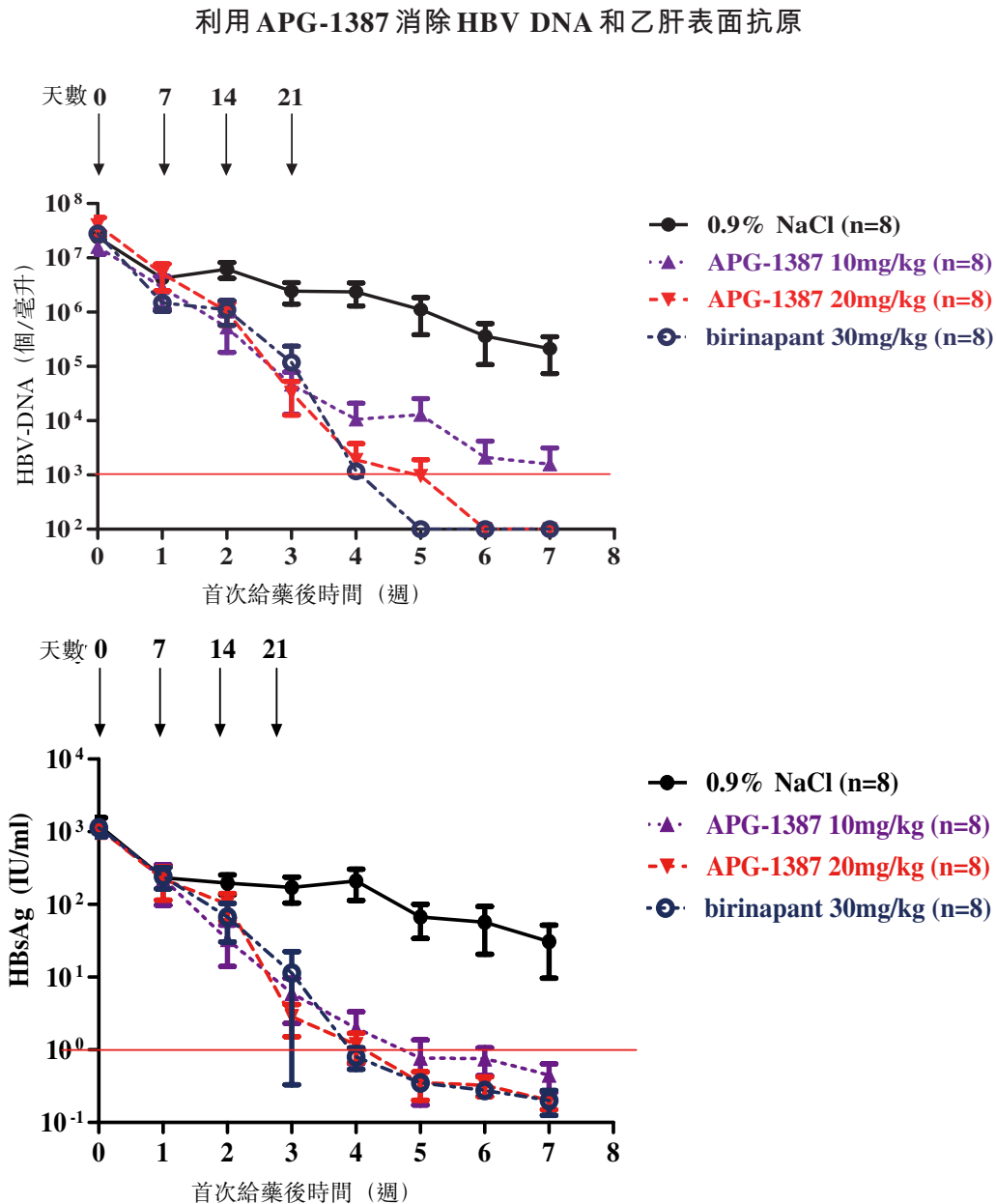
安全數據。尚未斷定MTD，亦無DLT數據。所有AE屬溫和至中等嚴重(等級1或2)，且大多數與APG-1387無關。並無出現與APG-1387相關的SAE。

成效數據。與基線價值相比，12名患者中10名HBV DNA水平下降，於完成4次治療後，12名患者中8名HBsAg水平下降。其中，6名患者的HBV DNA水平及HBsAg水平一同下降。據觀察所得若干患者的HBV DNA水平及HBsAg水平於跟進期間並無任何治療的情況下持續下降。6名完成D112跟進期(7mg及12 mg 批次)的患者中，2名患者的ALT值下降至正常範圍，而彼等的ALT值分別為基線的290 IU/ml及134 IU/ml。初步數據顯示肯定的安全數據。

業 務

HBV 的臨床前結果

下圖顯示 APG-1387 治療有效地消除 HBV 動物模型中的 HBV DNA (上圖) 和乙肝表面抗原 (下圖)。



附註：在 HBV 動物模型中，如圖所示，在第 0、7、14 和 21 天靜脈內施用 10mg/kg 或 20mg/kg 的 APG-1387。與參照 SMAC 模擬物 IAP 抑制劑 birinapant 相比，APG-1387 在清除 HBV DNA (上圖) 及乙肝表面抗原 (下圖) 方面具有同等效力。

資料來源：公司數據

業 務

APG-1387 在 HBV 的市場機遇

隨著口服核苷類似物(NA)、聚乙二醇化干擾素(PEG-IFN)的開發，HBV的治療情況在過去十年中得到顯著改善。根據弗若斯特沙利文的數據，在慢性HBV中實現長期免疫治療的可能性很低。

2018年，中國有96.5百萬HBV感染者和1.0百萬新感染的HBV患者。在美國、中國、日本、英國、意大利、德國、法國及西班牙，由於HBV的低診斷率，2018年新確診HBV患者有35百萬人。根據弗若斯特沙利文的資料，全球HBV感染患者數量預計將從2018年的267.1百萬增加到2030年的296.2百萬，複合年增長率為0.87%。

弗若斯特沙利文估計2018年全球HBV治療藥品銷售額為35億美元，到2030年銷售額將達到59億美元。於2018年，中國和美國是兩個最大的藥品銷售市場。據弗若斯特沙利文估計，2018年中國HBV治療藥品銷售額達到14億美元，佔HBV治療全球藥品銷售額的40%以上。

三、MDM2-p53 抑制劑

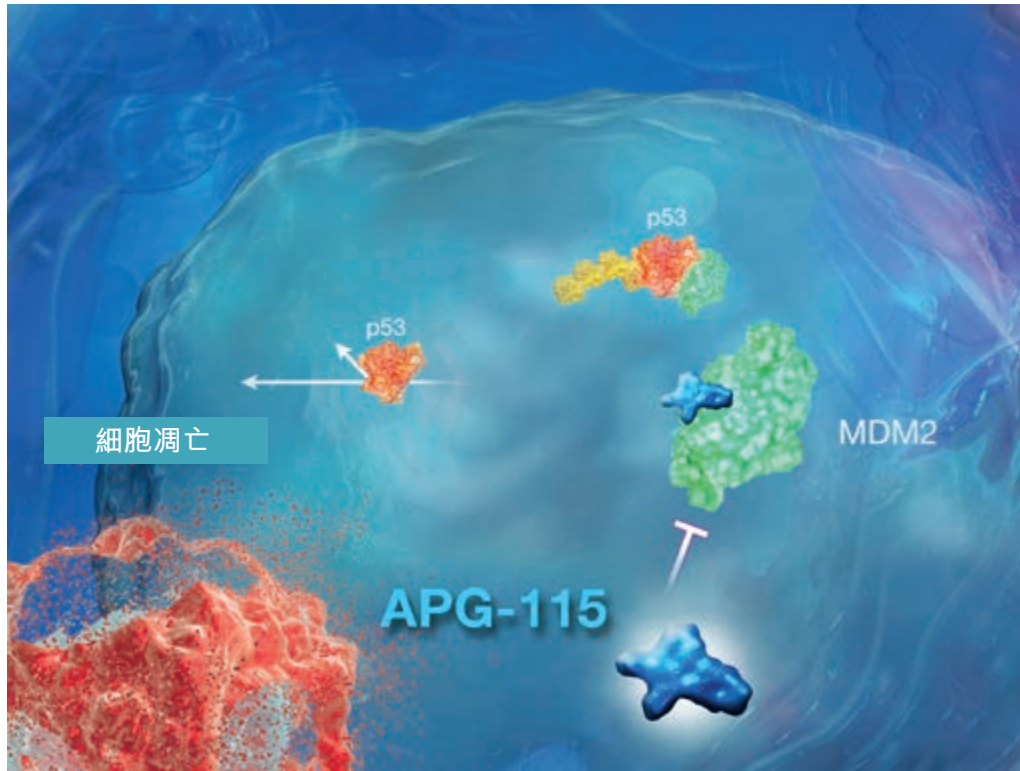
MDM2-p53 蛋白家族與癌症治療

另一種在癌症凋亡過程中扮演主要作用的蛋白是鼠雙微體2蛋白(MDM2)及p53蛋白。轉錄因子p53可調節基因表達並在重要細胞活動的調節中發揮不可或缺的作用，包括細胞週期、細胞凋亡、衰老和DNA修復過程。p53可作為腫瘤抑制劑，在預防癌症的形成和發展中起著至關重要的作用。p53的功能障礙可導致各種惡性腫瘤，包括肝癌、原發性胃癌、神經母細胞瘤和肉瘤。據報告的資料顯示，p53的腫瘤抑制功能在幾乎所有癌症中均受損。在大約一半的人類癌症中，p53的編碼基因TP53發生突變或缺失，導致p53喪失功能。在剩下的一半癌症中，p53保留了廣泛類型狀況，但其腫瘤抑制功能受MDM2蛋白等多種機制抑制。MDM2已識別為p53的主要抗劑，在直接PPI限制p53腫瘤抑制劑功能上扮演主要角色。我們對MDM2-p53 PPI的認識已經頗充分，並因此令其成為治療癌症時具吸引力的目標。

MDM2直接通過PPI抑制p53的功能。MDM2與p53的N末端結合，阻止p53與DNA結合並促進p53的降解。導致MDM2基因擴增或過度表達的突變可以抑制p53的正常功能，從而造成腫瘤發展和對當前癌症療法反應不良。MDM2在大約7%的整體人類癌症中出現擴增，但已發現在特定腫瘤類型中以更高的頻率擴增，例如脂肪肉瘤(超過80%)、軟組織腫瘤(20%)、骨肉瘤(16%)和食道癌(13%)等。最近，MDM2擴增與接受PD-1/PD-L1阻斷IO治療的患者的過度進展有關。因此，MDM2-p53途徑在免疫調節中的作用及其與IO療法聯合治療的潛在作用引起了MDM2抑制劑開發者的關注。

業 務

APG-115 的作用機制



附註：APG-115 是第二代MDM2 抑制劑，可以阻斷MDM2-p53 的相互作用，從而穩定p53 蛋白並使其恢復其對細胞週期和細胞凋亡的轉錄調節功能。

資料來源：公司

鑑於MDM2 抑制p53 在癌症的發展和進展中起重要作用，破壞MDM2-p53 相互作用是一種新的癌症治療好方法。通過阻斷MDM2-p53 相互作用，MDM2 抑制劑可以重新激活野生型p53 並恢復正常的細胞凋亡路徑以去除腫瘤細胞。設計用於阻斷MDM2-p53 相互作用的幾種肽和非肽小分子藥物正在臨床開發中，包括Idasanutlin、HDM201、AMG-232、DS-3032 和ALRN-6924。儘管該等藥物與MDM2 具有高親和力並能有效激活p53，但仍需要具有改善的PK 特性的新MDM2 抑制劑來獲得比目前MDM2 抑制劑更好的功效及／或治療指數。

業 務

目前在全球尚無經批准的MDM2抑制劑，截至2019年2月底，目前只有一種MDM2抑制劑即我們的APG-115正在中國進行臨床試驗。此外，施用APG-115作為單一療法或與抗PD1抗體或化療藥物聯合治療晚期實體腫瘤或淋巴瘤患者的三項臨床試驗正在美國進行。基於目前註冊狀況，APG-115可能在中國成為同類首發的MDM2抑制劑。

APG-115：標靶含有野生型p53的腫瘤的MDM2抑制劑

APG-115是一種口服生物可利用的、高選擇性的小分子MDM2-p53 PPI抑制劑。APG-115旨在通過阻斷MDM2-p53相互作用來激活p53。臨床前研究表明，APG-115對MDM2具有高結合親和力並可激活p53。本公司認為APG-115具有潛力可克服目前在研的其他MDM2-p53抑制劑所遇到的化學穩定性問題。本公司目前正在中國和美國進行針對晚期實體瘤或淋巴瘤患者的I期臨床試驗。

涉及大蛋白的PPI(例如MDM2-p53相互作用)是小分子藥物的挑戰性靶標。使用基於結構的方法，本公司設計了一類新的有效、選擇性、細胞滲透性、非肽類、小分子的MDM2-p53複合物抑制劑。從這類抑制劑中，選擇APG-115作為具備口服活性、高效、小分子的MDM2抑制劑。APG-115是第二代MDM2抑制劑，具有穩定的化學結構、高細胞滲透性和良好的PK特性。該等特徵允許間歇性、每隔一天給藥方案。此外，I期耐受性試驗表明，APG-115在200mg的高劑量下具有良好的耐受性。APG-115可能與多種癌症治療聯合使用，包括化學療法、IO和標靶治療。

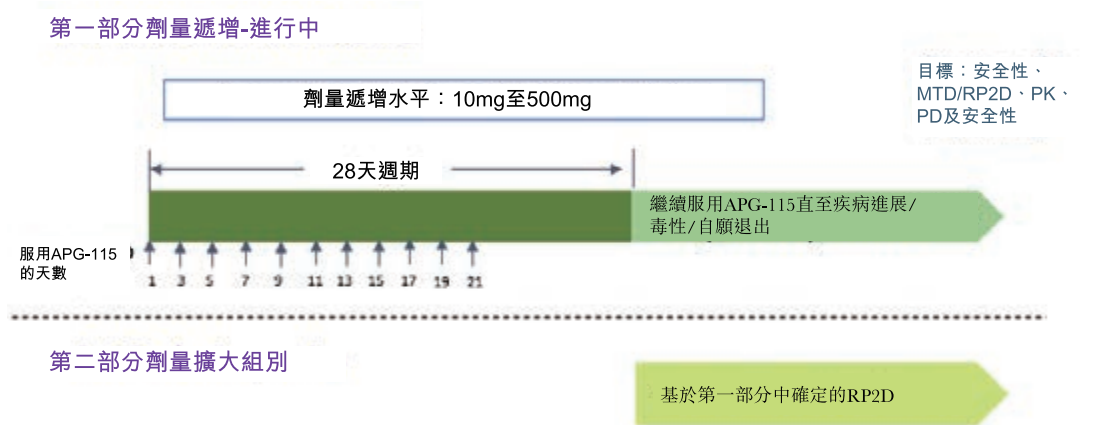
臨床開發概要

本公司目前正在美國和中國進行兩項以APG-115單一治療針對晚期實體瘤或淋巴瘤患者的I期臨床試驗。此外，於2018年9月，我們已在美國為身患不可切除或轉移性黑色素瘤的患者展開APG-115聯合帕博利珠單抗聯用的Ib/II期試驗。

業 務

I期研究設計。本公司在美國展開APG-115治療晚期實體瘤或淋巴瘤患者的I期臨床試驗開放性劑量遞增組別，患者每隔一天口服給藥，連續三週，每個週期28天。同時，在中國也開展了具有類似研究設計的I期試驗。這兩項I期試驗的研究設計如下所示。

APG-115 I期試驗研究設計



附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同。
資料來源：公司資料

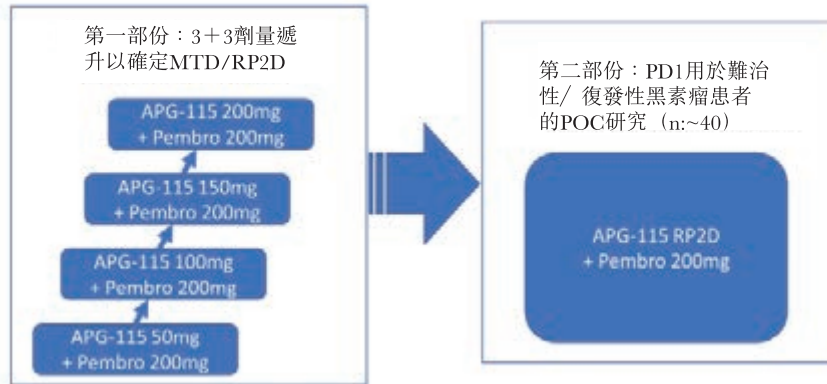
研究現狀。截至2019年2月28日，本公司已完成美國I期臨床試驗6個劑量遞增組別的編組，從10mg到300mg。

安全數據。所有患者患有嚴重的晚期腫瘤且先前已接受過多線治療。截至2019年1月4日(最新數據分析的截止日期)，共有41名患者接受了不同劑量的APG-115治療。在美國的試驗中，在第1週期中出現DLT，包括於200mg劑量水平錄得第2級血小板減少1例，於300mg劑量水平錄得第3級血小板減少1例，於100mg及300mg劑量水平錄得第3級疲勞1例。最常見的治療相關AE或TRAE是疲勞及血小板減少症。在中國的試驗中，一名患者在200mg劑量水平時出現DLT兩例，包括血小板減少症及發熱性中性粒細胞減少症。最常見的TRAE是貧血、血小板減少、白細胞減少及中性粒細胞減少症。APG-115耐受性良好，AE可控制。

功效數據。在150mg組中，MDM2-擴增及TP53-野生型的脂肪肉瘤患者中出現一部分反應，5名患者(3名STS及2名ACC)在中國的試驗中出現的最佳總體反應為SD。6名患者經兩個週期的治療後病情穩定(SD)，其中兩例仍在研究中。PK分析顯示，隨著劑量水平從20mg增加到300mg，接觸量通常會增加。初步PD數據顯示，血清MIC-1的增加取決於測試劑量範圍內的接觸量。初步數據顯示，APG-115在治療MDM2擴增及TP53-WT脂肪肉瘤患者中具有有良好的抗腫瘤活性。安全性及PD效應與其他MDM2抑製劑一致。

業 務

Ib/II期研究設計。此項試驗包括兩部份。第一部份是結合應用APG-115與帕博利珠單抗的劑量遞增階段。第二部份是II期臨床試驗設計，在患有PD1/PD-L1難治性／復發性黑色素瘤的患者中，按RP2D結合帕博利珠單抗施用APG-115。研究設計如下圖所示。



附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同。

資料來源：公司資料

研究現狀。2018年9月，我們在美國Ib／II期臨床試驗中，對第一例r/r型黑色素瘤患者進行了藥物治療。截至2019年2月28日，已有9名患者曾接受APG-115配合Pembrolizumab治療，劑量為3組(50 mg、100 mg及150 mg)，聯合製劑耐受性良好，並無出現DLT。1名接受100 mg治療的卵巢癌患者已經接受5個週期的治療，確診PR。因此，可見存在抗腫瘤活性的證據。

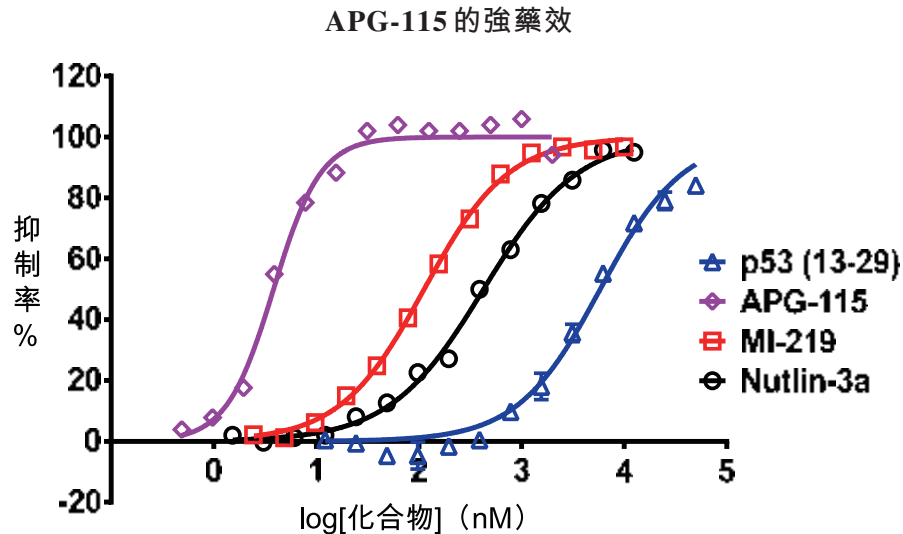
後續。於2018年11月，我們向美國食品及藥物監督管理局提交了一個APG-115的Ib／II期臨床試驗的IND，用於治療罕見癌症及唾液腺癌患者。美國食品及藥物監督管理局確認，試驗可於2018年12月進行。我們計劃在2019年6月前提交用於治療AML患者的Ib／II期臨床試驗，以及其他在中國和美國進行聯合試驗的IND。

業 務

優點：

- 可能是目前最有效的在研MDM2抑制劑

根據臨床前數據，本公司認為我們的複合物APG-115是目前最有效的在研MDM2抑制劑。結合數據顯示APG-115的效力比天然p53肽高出超過1000倍，並且比上一代MDM2抑制劑Nutlin-3和MI-219更有效。下圖說明APG-115與p53、Nutlin-3a和MI-219的效力對比：



附註：透過在基於競爭性熒光偏振(FP)的測定中，與熒光標記、高親和力、改善的p53肽進行對比，評估APG-115和參照藥物(即p53、Nutlin-3a、MI-219)對人重組MDM2蛋白(殘基1-118)的結合親和力。與參照藥物相比，APG-115顯示出優異的親和力。

資料來源：公司資料

臨床前研究表明，APG-115在多種癌細胞系中誘導野生型p53再激活和抗增生活性。本公司於該等研究發現，在納摩爾濃度範圍內，APG-115可抑制腫瘤細胞在攜帶野生型p53的細胞內的增生，如神經母細胞瘤、乳腺癌、胃癌、結腸癌、前列腺癌、骨肉瘤和T細胞急性淋巴細胞白血病。然而，I期試驗患者對單一藥劑抗腫瘤活性的反應有待進一步評核。

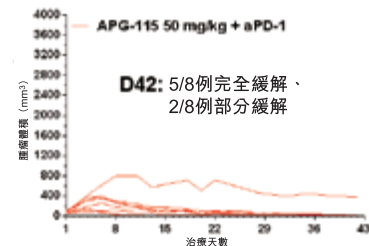
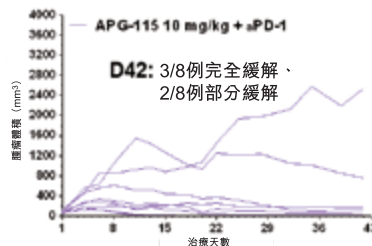
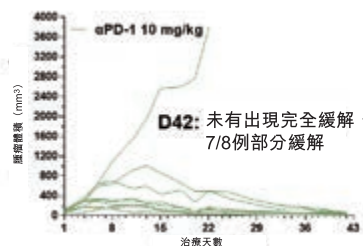
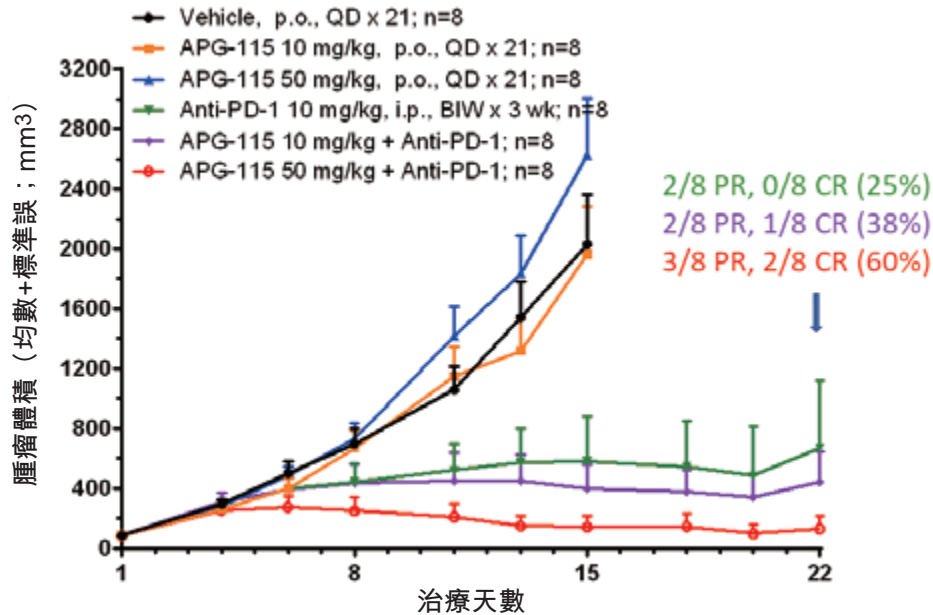
- 適合用作聯合療法

總體而言，APG-115可能適用於與化療和標靶藥物的聯合方案。本公司計劃在實體瘤和血液惡性腫瘤中採用APG-115與Bcl-2抑制劑、其他標靶藥物、化學療法和IO療法聯合的方法。APG-115最適宜用於治療攜帶野生型p53的癌症，例如ACC、AML、MDS、脂肪肉瘤、乳腺癌和結腸直腸癌。

業 務

新出現的證據表明 APG-115 聯合 IO 療法發生協同作用，以提高標準治療效果，標準治療包括免疫檢查點抑制劑，例如 PD-1/PD-L1 單抗。在本公司的臨床前研究中，已觀察到在同源腫瘤模型中 APG-115 與 PD-1 單抗的協同作用。協同作用的機制包括：(1) APG-115 治療導致 T 細胞活化增加和 T 細胞中細胞因子釋放增加；(2) 腫瘤浸潤中的細胞毒 CD8 + T 細胞顯著增加及 (3) 腫瘤浸潤性 NK 細胞及 M1 巨噬細胞增加，以及 M2 巨噬細胞減少。

APG-115 與 PD-1 單抗在 MH-22A 肝癌 p53^{wt} 同源腫瘤模型中的協同作用

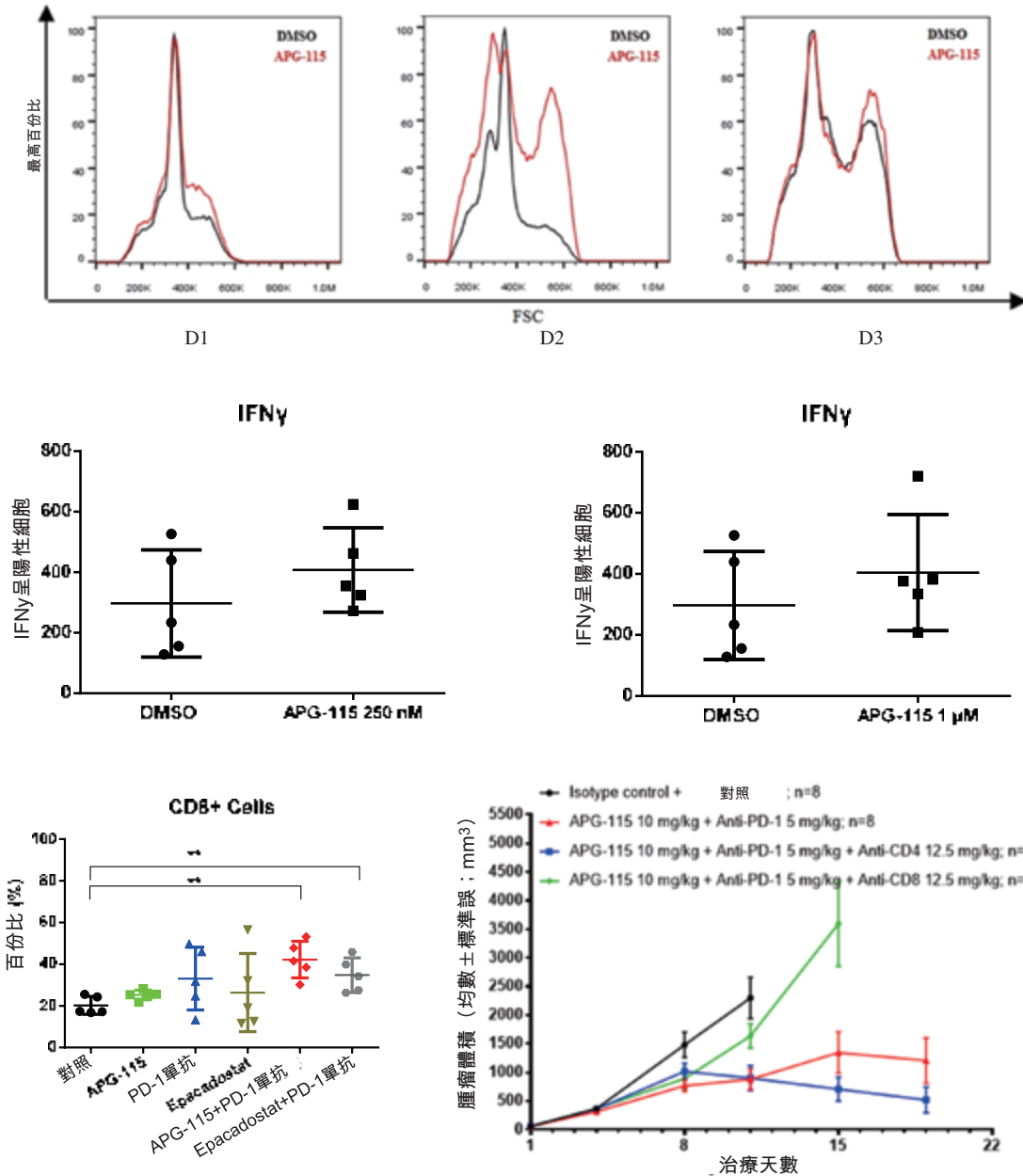


附註：帶有野生型 p53 同源腫瘤（源自 MH-22A 肝癌細胞）的動物使用載體 APG-115、PD-1 單抗或如上圖詳述的結合治療。在第 22 天，在 8 隻已接受治療的動物中，單獨使用抗 PD-1 藥物的結果是 2 PR（反應率為 25%）；結合使用 10mg/kg 的 APG-115 則取得 2 PR 及 1 CR；結合使用 50mg/kg 的 APG-115 則取得 3 PR 及 2 CR。該組合的協同效應持久，並且持續到第 43 天（見下圖）。QD 即每日；BIW 即每週兩次；p.o. 即口服；i.p. 即腹腔注射；N 即動物數量。SEM 指均數標準誤。

協同作用可歸因於 (1) APG-115 引起的 T 細胞活化及細胞因子的增加；及 (2) 細胞毒 CD8+T 細胞於腫瘤微環境中顯著增加。

資料來源：公司數據

業 務

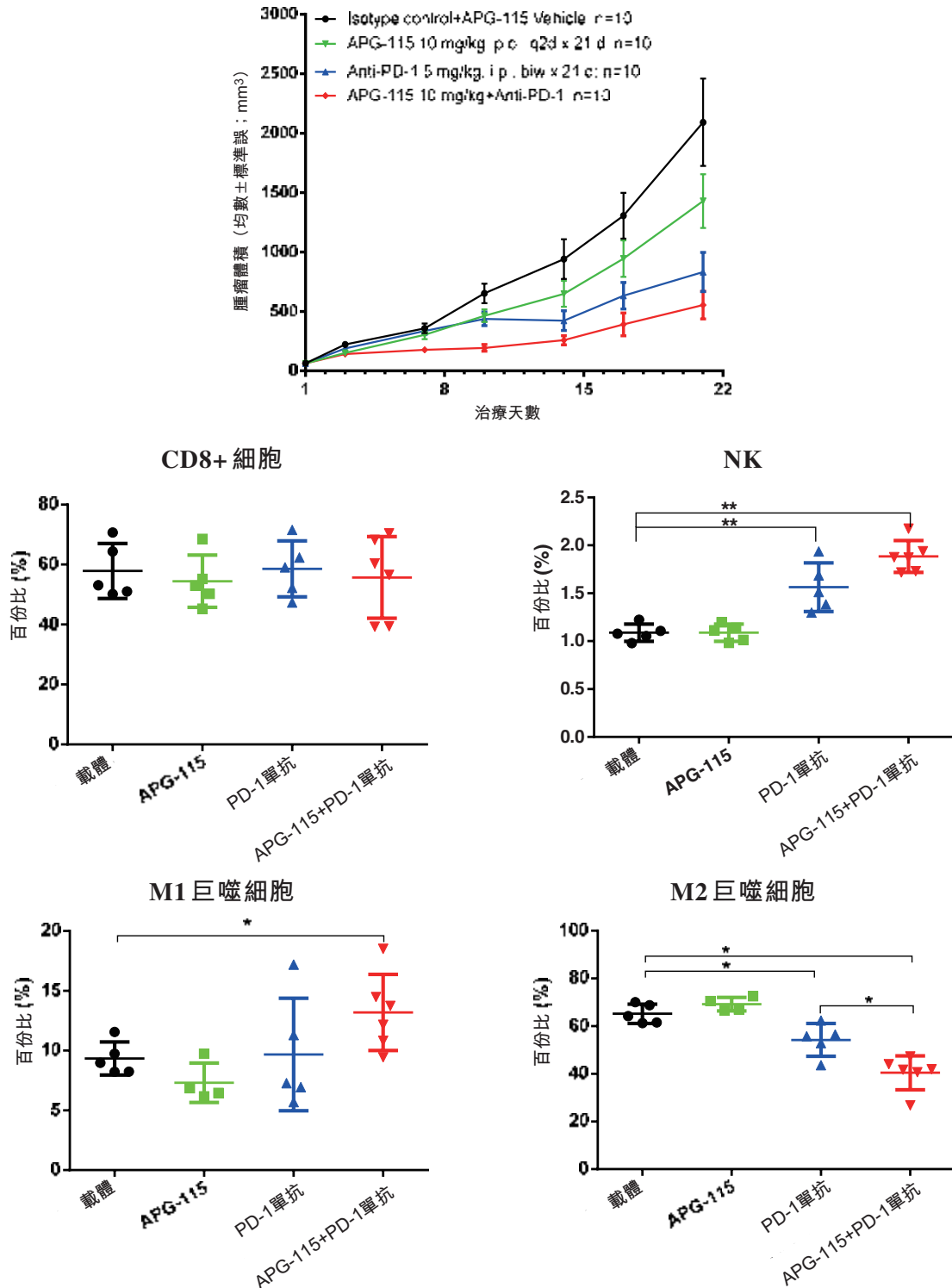


附註：APG-115 增強T細胞活化(上圖)。於實驗鼠脾臟中正向篩選CD4+T細胞並在DMSO或APG-115存在的情況下，於所示的治療時間以培養盤吸附抗CD3及抗CD28抗體按nM加以刺激。然後，使用抗CD25和CD62L抗體將細胞染色，以檢測T細胞活化(CD25^高、CD62L^低)。在所示APG-115或DMSO劑量存在的情況下，以磁珠抗CD3/28對實驗鼠脾細胞加以刺激，持續24小時。ELISpot(中圖)測量細胞活素。流式細胞術分析顯示，在APG-115和PD-1單抗聯合治療後，腫瘤微環境中細胞毒CD8 + T細胞顯著增加(左下圖；圖中載入IDO1抑制劑epacadostat以作比較)。透過使用抗CD8單抗，消耗細胞毒性CD8+T細胞後，消除了聯合治療的抗腫瘤活性(右下圖)。干擾素伽瑪(IFN- γ)是主要由T細胞製造的主要免疫調節因子，及由抗原、促分裂原或異體抗原激活的自然殺手細胞。IFN- γ 於抗癌免疫中扮演重要角色。

資料來源：公司數據

業 務

APG-115 聯合PD-1 在同基因MC83 實驗鼠結腸癌模型中的增強性抗腫瘤活性NK 細胞和M1 巨噬細胞的潛在角色。



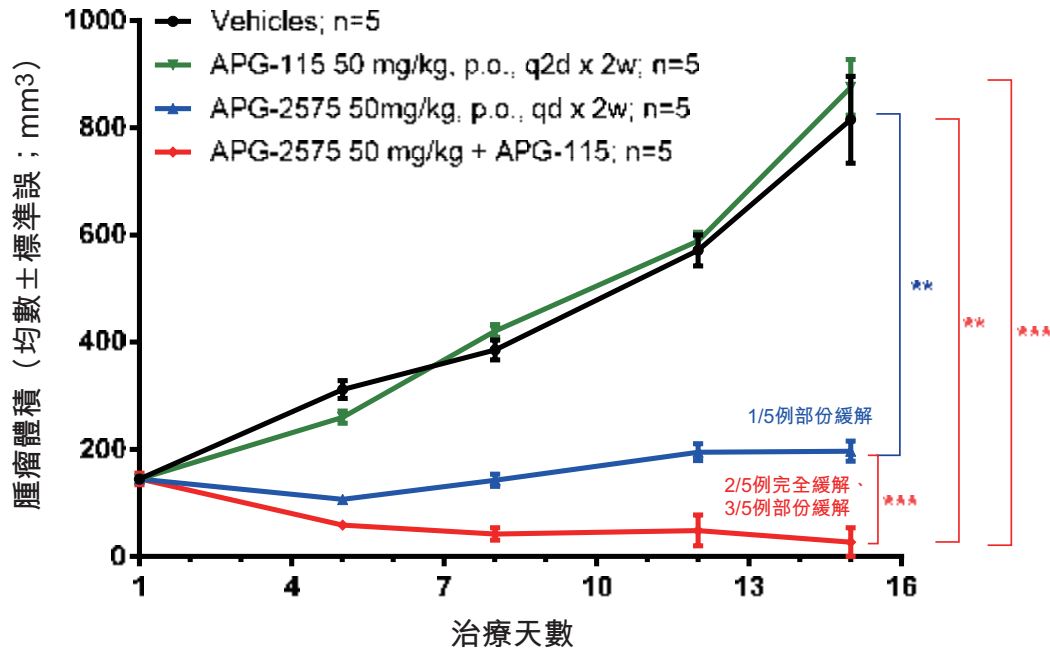
附註：在源自MC83結腸癌細胞的p53突變同源腫瘤模型中也觀察到APG-115與PD-1單抗聯合治療的抗腫瘤活性增加(上圖)。此外，在源自MC83結腸癌細胞的腫瘤微環境中並無發現細胞毒性CD8+T細胞出現變化，但發現NK細胞和M1巨噬細胞顯著增加，以及M2巨噬細胞的減少，這很可能有助在結合治療中對抗腫瘤的活性(下圖)。SEM指均數標準誤。

資料來源：公司數據

業 務

在本公司的臨床前研究中，本公司觀察到 APG-115 與本公司的 Bcl-2 抑制劑 APG-2575 具有協同活性。單獨口服施用 APG-115 不產生抗腫瘤活性，而 APG-2575 作為單一藥劑施用時始終顯示出效強的抗腫瘤活性。下圖顯示 APG-2575 與 APG-115 聯合應用於 RS4;11 異種移植瘤 (ALL) 的協同作用：

APG-115 與 APG-2575 聯合治療的協同作用



註：在 RS4;11 的異種移植模型中，APG-115 以 50mg/kg 口服 (p.o.) 給藥，每 2 天一次，持續 2 週 (2w)。APG-2575 以 50mg/kg 口服給藥，每日一次，持續 2 週。將 APG-115 加入 APG-2575 給藥後，誘導 40% 接受治療的小鼠出現 CR，表現出強烈的協同效應。SEM 指均數標準誤。

資料來源：公司資料

- 潛在的罕見病適應症

APG-115 與化療的聯合可能導致有效和持久的 ACC 腫瘤消退。ACC 是一種罕見但致命的唾液腺癌形式。ACC 的惰性通常導致延誤診斷，在腫瘤處於晚期並且已經轉移後才被確診。因此，ACC 患者通常採用手術和放射治療。目前，ACC 並無 NCCN 標準治療指引，亦無為其指定特定藥物。傳統化學療法普遍用於 ACC 治療，但患者經常會對化學療法產生抗性。

ACC 中的化學抗性機制尚不清楚。最近研究發現，MDM2 表達水平在 ACC 中升高，並且與腫瘤進展和不良預後相關。另外，越來越多證據表明 p53 腫瘤抑制基因在晚期 ACC 和侵襲性 ACC 中滅活。最近的臨床前研究發現，結合第一代 MDM2 抑制劑及化療，通過重新激活 p53 及使腫瘤細胞凋亡，可促使腫瘤有效及持久地消退，展示了作為 ACC 更佳療法的潛力。我們正在積極進行臨床試驗，以研究 APG-115 (第二代 MDM2 抑制劑) 對 ACC 患者的作用。

業 務

潛在適應症的市場機遇及競爭格局

ACC

根據弗若斯特沙利文的資料，2017年全球約有9,600例ACC新病例，預計新病例數量將在2030年增加至約12,700例。ACC的特徵是頻繁複發和轉移到諸如腦、肺、肝和骨的部位。根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年，ACC藥物的全球銷售為3億美元，預期將於2030年前增長至16億美元。

MDS

根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年，全球約有368,800宗MDS的新症，估計新症數目於2022年將增加至388,200宗，並於2030年增加至417,100宗，2022年至2030年的複合年增長率為0.9%。根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年，MDS藥物的全球銷售為12億美元，並預期於2022年達到18億美元，進一步於2030年達到30億美元。

下表載列我們NHL的候選產品與經美國食品及藥物監督管理局或藥監局批核的藥物之間的比較：

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-115	亞盛醫藥	未有資料	未有資料	待於推出市場前釐定
已投入市場	Revlimid (Lenalidomide)	Celgene	就MDS而言： 在試驗中，觀察到67% (99/148)的患者對RBC輸液的獨立反應。RBC輸液反應期為44週(介乎0至> 67週)。在接受調查的患者中，90%在完成三個月的研究後獲得輸液的好處。	就MM而言： 最常見(≥20%)的不良反應包括腹瀉、疲勞、貧血、便秘、中性粒細胞減少、白細胞減少、外周性水腫、失眠、肌肉痙攣/攣、腹痛、背痛、噁心、虛弱、發熱、上呼吸道感染、支氣管炎、鼻咽炎、腸胃炎、咳嗽、皮疹、呼吸困難、頭暈、食慾減退、血小板減少和震顫。 如果在懷孕期間使用lenalidomide，可能會導致出生缺陷或胚胎死亡。	每28粒(10毫克) 約為21,000美元

業 務

附註：已投入市場藥物的療效、不良事件及定價乃參考自美國食品及藥物監督管理局資料庫的產品更新記錄。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

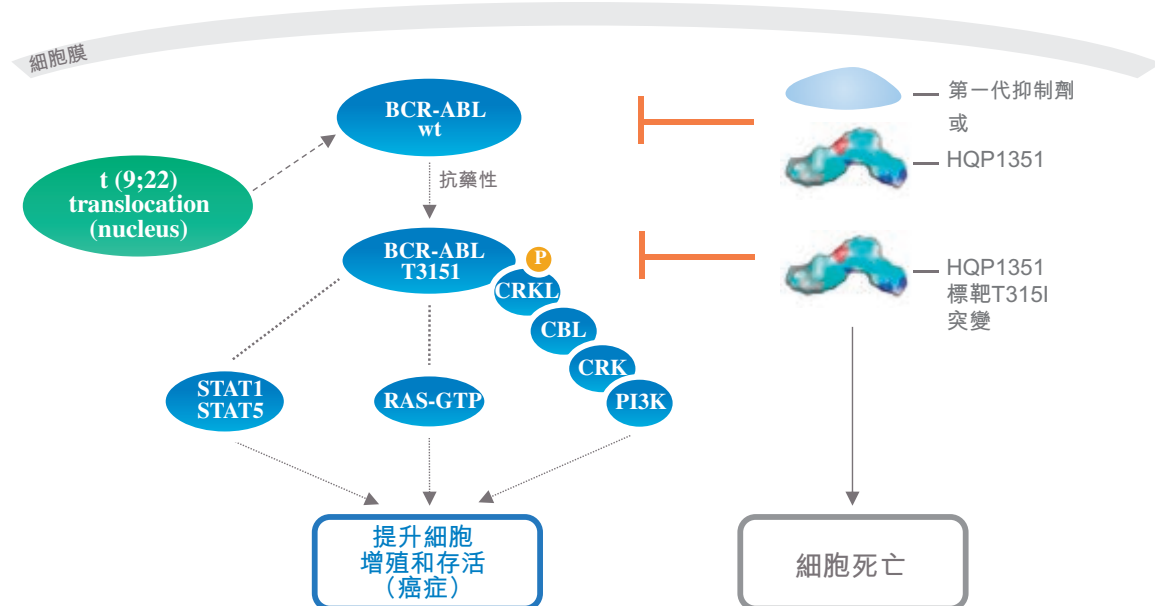
四、酪氨酸激酶抑制劑

HQP1351：第三代BCR-ABL及KIT抑制劑

HQP1351是一種標靶突變形式BCR-ABL蛋白的，新型的口服生物可用抑制劑，其中包括T315I突變。HQP1351對多項酪氨酸激酶的功效予以強效抑制。HQP1351作為第三代BCR-ABL抑制劑，與BCR-ABL^{WT}和BCR-ABL^{T315I}及其他突變BCR-ABL蛋白緊密結合抑制其活性。T315I突變發生於對第一代TKI伊馬替尼具有抗藥性的4-15%的患者。KIT酪氨酸激酶的突變與若干類型癌症有關，包括GIST。

為克服患者對第一代TKI產生的抗藥性，若干二代BCR-ABL激酶抑制劑(例如達沙替尼及尼羅替尼)已經研製成功。雖然二代抑制劑能夠有效抵抗大多數形式的BCR-ABL突變，攜帶BCR-ABL^{T315I}突變的患者對於二代TKI抑制劑並無反應。目前已設計出HQP1351(GZD824或者D824)以攻克當前TKI治療中的T315I突變及其他抗藥性問題。

HQP1351的作用機制(CML)

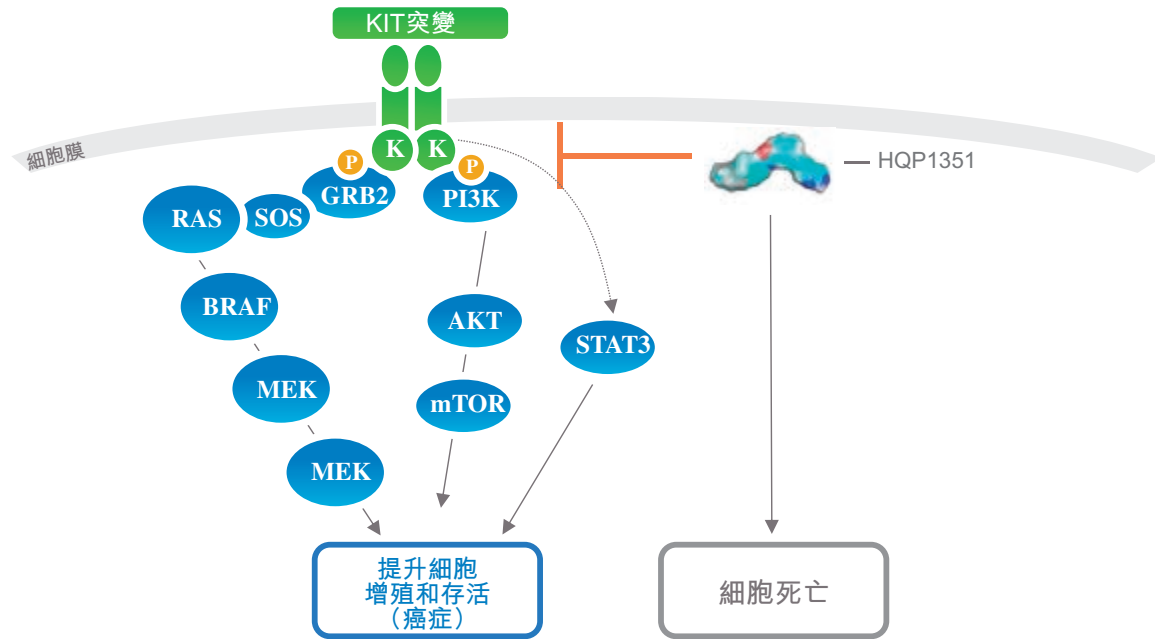


附註：HQP1351是第三代BCR-ABL激酶抑制劑，可抑制野生型(wt)和T315I突變型，其通常在CML癌症患者進行第一代抑制劑療法時發生。BCR-ABL抑制劑阻斷下游激酶級聯激活並導致細胞死亡。

資料來源：公司

業 務

HQP1351 的作用機制 (GIST)



附註：HQP1351 是一種多激酶抑制劑，可以拮抗 cKIT 的功效。cKIT 是一種受體酪氨酸激酶，通過 GIST 癌症患者的突變激活。cKIT 的抑制劑阻斷下游激酶級聯激活並導致細胞死亡。

資料來源：公司

臨床研發概要

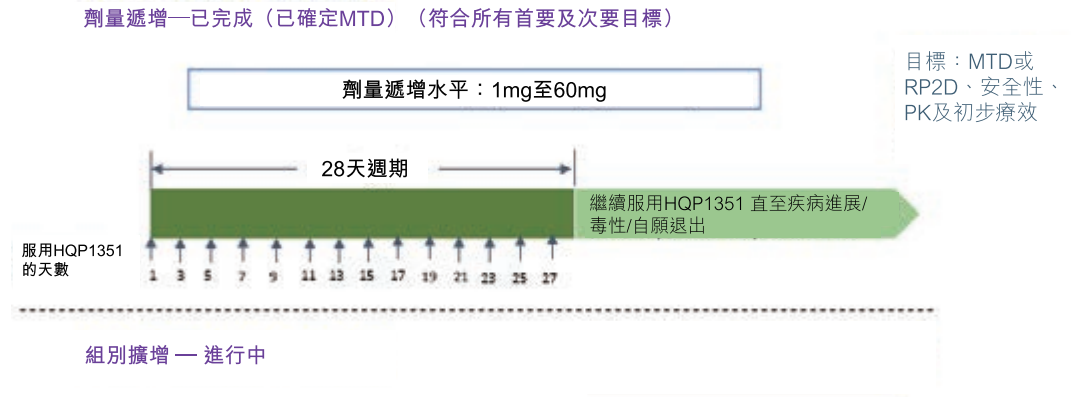
於中國取得 HQP1351 的「一次性傘式批准」後，本公司目前正研發 HQP1351 作為針對治療 TKI 抗藥性或 T315I 突變的 CML 患者和 TKI 抗藥性／難治性 GIST 患者的單一療法。HQP1351 於 CML 的 I 期臨床試驗的結果令人鼓舞。

CML 臨床試驗

研究設計。本公司於中國的 I 期試驗針對 TKI 抗藥性 CML 患者採用開放性、劑量遞增的臨床試驗，以評估 HQP1351 的安全性、功效性及 PK 特性。I 期臨床試驗的主要目標為確認 MTD 或 RP2D，而 I 期臨床試驗的次要目標為評估以下各項：(i) HQP1351 對抗藥性 CML 患者的安全性；(ii) HQP1351 的 PK 特性；及 (iii) HQP1351 對抗藥性 CML 患者的初步療效。在劑量遞增階段，33 名患者透過口服方式於 11 個劑量組（該等 11 個劑量組中的劑量範圍介乎於 1mg 至 60mg 之間）中按照 28 天的服用週期每隔一天服用一次 HQP1351。除傳統的劑量遞增 I 期臨床試驗外，在劑量擴大組別中額外 68 名患者將按 MTD 等多種劑量服用 HQP1351，以探討療效從而向藥監局就治療 T315I 突變的 TKI 抗藥性 CML 患者申請快速 NDA 審批。該研究設計詳情如下：

業 務

HQP1351 針對 CML I 期試驗研究設計



附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同。

資料來源：公司資料

研究現狀。截至2018年12月31日，I期臨床試驗(包括劑量遞增和劑量擴增)已經完成，數據符合I期臨床試驗的所有主要及次要終極目標。招募患者人數為101名，當中96名患者已完成三個週期的治療。此外，我們在中國進行一項關鍵II期臨床試驗。於2018年7月，我們與來自中國五間知名機構的七名首席研究員舉行II期臨床試驗啟動會議。憑著首席研究員的推薦，於2018年7月，我們向北京大學人民醫院臨床試驗主要臨床地點的獨立倫理委員會提交建議方案。於2018年8月，我們向中國藥品審評中心(CDE)呈交I期臨床試驗結果與建議關鍵II期臨床試驗方案，要求召開會議，討論有關關鍵II期臨床試驗方案設計，加快NDA備案及監管審批的時間。於2018年10月，我們出席與藥品審評中心的面對面會議，會中討論I期臨床試驗的結果與建議的關鍵II期臨床試驗方案。於2018年11月，我們向CDE提交根據其意見而經修訂方案。於2018年12月，CDE與我們確認，經修訂關鍵II期臨床試驗方案獲得原則上接納，於中國開展關鍵II期臨床試驗，而於2019年2月，有關方案獲北京大學人民醫院獨立倫理委員會批准。

療效數據。截至2018年12月31日(最新數據截止日期)，可獲得的資料顯示HQP1351對於針對若干其他TKI有抗藥性的CML患者療效顯著。對於CML慢性期(CP-CML)的患者，98%可評估患者達到完全血液學反應(CHR)，66%達到主要細胞遺傳學反應，而28%達到主要/完全分子學反應。在具有T315I突變的CP-CML患者中，98%達到完全血液學反應，79%達到主要細胞遺傳學反應，及38%達到主要/完全分子學反應。具有CP-CML的患者其病情緩解效果持久。對於CML加速期(AP-CML)的患者，86%顯示CHR，而43%達到主要細胞遺傳學反應。隨著治療時長的增加，還將觀察到更多病情緩解的情況。

業 務

HQP1351 CML I 期試驗：療效概要

變量	CP-CML 患者			AP-CML 患者		
	所有患者	T315I 突變	沒有 T315I 突變	所有患者	T315I 突變	沒有 T315I 突變
血液學反應¹ - n (%)						
可評估受試者人數 - n.....	85	51	34	14	11	3
完全血液學反應 - n (%).....	83(97.6%)	50(98.0%)	33(97.1%)	12(85.7%)	9(81.8%)	3(100.0%)
細胞遺傳學反應² - n (%)						
可評估受試者人數 - n.....	79	48	31	14	11	3
主要細胞遺傳學反應 - n (%).....	52(65.8%)	38(79.2%)	14(45.2%)	6(42.9%)	6(54.5%)	0
完全細胞遺傳學反應 - n (%).....	41(51.9%)	33(68.8%)	8(25.8%)	5(35.7%)	5(45.5%)	0
分子學反應³						
可評估受試者人數 - n.....	77	47	30	13	10	3
主要/完全分子學反應 - n (%).....	22(28.6%)	18(38.3%)	4(13.3%)	4(30.8%)	4(40.0%)	0
完全分子學反應 - n (%).....	8(10.4%)	8(17.0%)	0	0	0	0

1 僅包括研究治療後接受至少一次血液系統評估的受試者。

2 僅包括研究治療後接受至少一次細胞基因評估的受試者。

3 僅包括研究治療後接受至少一次分子級評估的受試者。

資料來源：截至 2018 年 12 月 31 日的公司資料

安全性數據。 HQP1351 耐受性良好。截至 2018 年 12 月 31 日，101 名患者當中有 96 人仍然在接受治療，最長治療期限為 26.4 個月。十名受試者按照 30mg 至 60mg 劑量水平出現了治療相關的嚴重不良事件 (SAE)。大多數治療相關的不良事件表現為輕度或中度的嚴重性。在 101 名患者中僅 1 人因 AE 而中止治療。在以任何劑量水平接受 HQP1351 治療的患者當中均未出現心血管病或外周血管血栓形成方面的病症，包括致命性心肌梗死，而採用帕納替尼接受臨床試驗的患者當中有 16% 出現嚴重的動脈血栓形成。HQP1351 導致肝毒性的不良事件很少出現，或表現為輕到中度 (第 1 或第 2 級) 的嚴重性，而採用帕納替尼接受治療的患者當中分別有 56% (所有等級) 和 8% (第 3 或第 4 級) 出現 ALT 或 AST 偏高的表現。並無任何 AE 患者導致死亡。接受 HQP1351 治療的患者與採用帕納替尼接受治療的患者出現 3 級或 4 級的血小板減少症的頻率相同。

業 務

與研究藥物相關的不良事件概述

全部3及4級AE及SAE於整體對象中概要

AE (超過10% 患者)	3、4級 n(%)	SAE n(%)
血小板減少症	49 (48.5)	5 (5)
白血球減少症	21 (20.8)	0 (0)
貧血	11 (10.9)	2 (2)
高三酸甘油酯血症	5 (5)	0 (0)
ALT上升	2 (2)	0 (0)
AST上升	2 (2)	0 (0)
高膽紅素血症	1 (1)	0 (0)
蛋白尿	1 (1)	0 (0)
CPK上升	1 (1)	0 (0)
發熱	5 (5)	1 (1)
皮疹	2 (2)	0 (0)
皮膚腫塊	1 (1)	0 (0)

資料來源：公司資料

後續。本公司已於2018年12月在美國血液學會年會上呈報此I期試驗的初期耐受性及藥效資料。本公司在中國進行TKI抗藥性CML患者的關鍵II期試驗。此外，我們計劃在2019年為美國的TKI耐藥CML患者提交多中心臨床試驗的IND。請參閱「與主管機構的重要溝通情況」。假設臨床數據令人滿意和獲監管批准，我們最快可於2021年將此候選藥物商業化。候選藥物的開發和藥物開發時間表可能變更和具有不確定因素。我們無法保證將能夠最終成功開發HQP1351並推出市場。有關更多候選藥物監管批准的資料，請參閱「風險因素－為候選藥物取得監管批准的相關風險」、「風險因素－候選藥物臨床開發的相關風險」及「法律及法規」。

GIST 臨床試驗

研究設計。本公司針對患有復發或難治性GIST的患者按照28天(一個週期)的期限每隔一天口服HQP1351的形式於中國啟動開放性、劑量遞增的I期試驗。該試驗的受試者需要接受HQP1351安全性、PK、PD及抗腫瘤活性評估，並確定建議的II期劑量(RP2D)。

研究現狀。於2018年7月對首位患者給藥，而基於CML I期研究觀察所得的良好耐受性，本公司計劃進行II期試驗，以評估HQP1351在中國作為GIST的單一藥劑的成效。

業 務

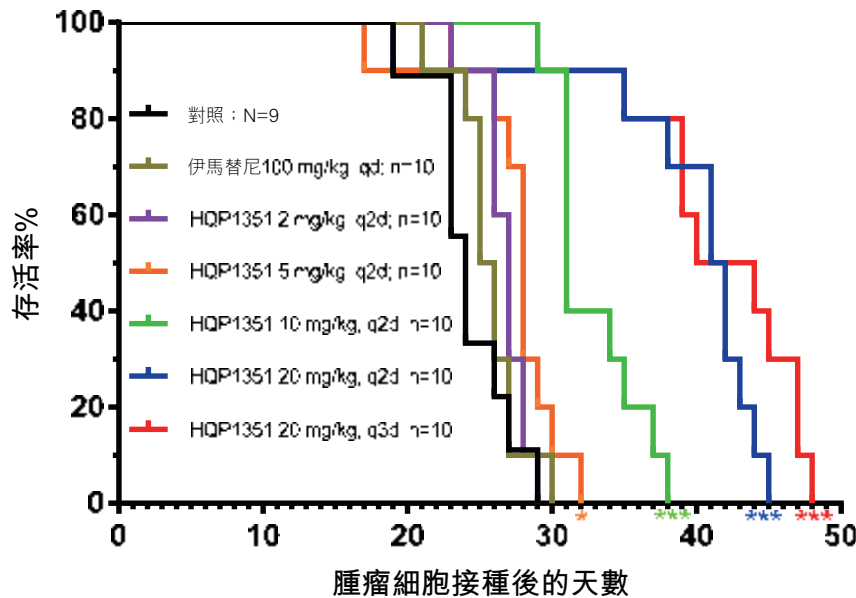
優點

- 針對對上代TKI具有抗藥性的患者

第一及第二代TKI已將CML的治療轉化為相對可以管控的疾病。目前，T315I突變是臨床和商業上最具吸引力的突變類型。這些突變可自發地出現於接受TKI治療的患者，對於市場上六種TKI中的五種均產生抗藥性。因此，具有T315I突變和其他可導致抗藥性突變的患者相應成為藥品行業鎖定的研發對象。第三代TKI（包括我們的HQP1351）的發展應對了前代TKI的抗藥性問題。

在臨床前體內實驗中，HQP1351能夠在人體CML異種移植模型及同基因模型（源於以BCR-ABL^{WT}或BCR-ABL^{T315I}突變體表達的實驗鼠Ba/F3細胞）中皮下腫瘤的完全緩解，並可顯著提高患有同基因白血病（源於以BCR-ABL^{WT}或BCR-ABL^{T315I}表達的Ba/F3宿主細胞）實驗鼠的存活率。誠如下圖所示，HQP1351以劑量依靠方式大幅延長帶有BCR-ABL^{T315I}（以Ba/F3腫瘤表達）實驗鼠的存活期。

HQP1351對於帶有Ba/F3腫瘤試驗鼠的存活期的影響（顯示BCR-ABL^{T315I}）



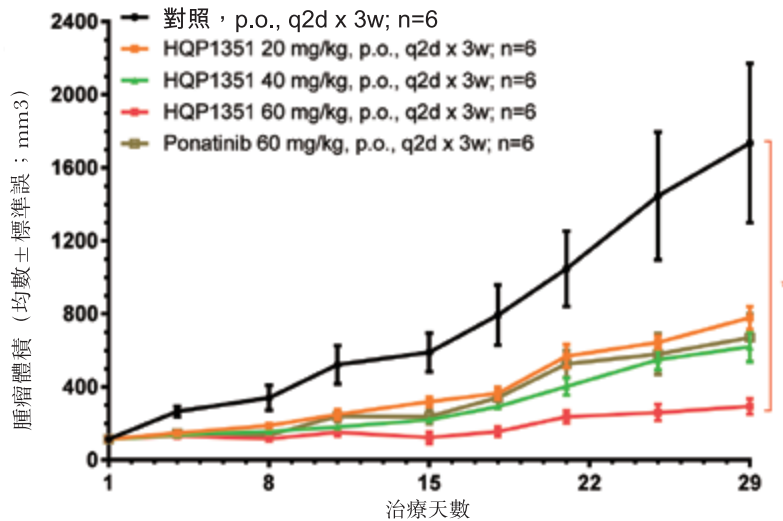
註：每隔2天（q2d）或每隔3天（q3d）一次依照指定劑量口服HQP1351進行治療後，觀察到帶有原位癌（源自表達BCR-ABL^{T315I}突變激酶的Ba/F3細胞）的實驗鼠的存活率延長。同時每天一次（qd）服用伊馬替尼用於比較。*p<0.05, ***p<0.001。

資料來源：公司資料

基於對KIT激酶的強效抑制功效，HQP1351還被研製用於針對抗藥性，例如伊馬替尼抗藥性GIST患者。在臨床前研究中，本公司發現HQP1351於多個帶有抗藥性突變的GIST異種移植腫瘤模型中展現出抗腫瘤活性。

業 務

HQP1351 對相比帕納替尼在伊馬替尼具抗藥性 GIST 腫瘤模型中的強效抗腫瘤活性替尼的強效抗腫瘤活性



附註：在 GIST 人類異種移植腫瘤模型中，HQP1351 表現出優於帕納替尼的依賴劑量抗腫瘤活性。
p.o.= 口服，q2d= 每隔 2 天一次，SEM 指均數標準誤

資料來源：公司資料

潛在適應症的市場機遇及競爭格局

CML

CML 是一種與白細胞有關的罕見癌症，表現為骨髓中骨髓細胞劇增或不受控增長及侵入血液並有可能侵入其他器官。基於臨床特徵及試驗結果，CML 可劃分為三個階段：慢性期、加速期及急變期。患有 CML 的大多數患者均於慢性期確診。

隨著 TKI 的上市，CML 的治療方式得以革新；儘管如此，BCR-ABL T315I 突變導致患者時現有 TKI 產生耐藥，並導致大多數出現突變的患者出現抗藥反應及疾病復發等問題。帕納替尼是唯一於中國境外獲得批准可抑制 T315I 突變的 BCR-ABL TKI；然而，有報道稱帕納替尼可導致嚴重的血栓症（目前正受美國食品及藥物監督管理局規定的黑危警告 (Black Box warning)）。HQP1351 的研發得以攻克當前藥劑的缺陷，包括阻礙第一代和第二代 TKI 功效的 T315I 抗藥性突變及帕納替尼導致的血栓症。本公司認為如獲批，HQP1351 可成為 CML 患者最受歡迎的治療藥物。

業 務

CML的發病率佔所有成人白血病患者的15%。一旦CML復發，當前治療中的標準療法為在其他TKI治療復發後採用伊馬替尼。根據弗若斯特沙利文的資料，2017年所有新病例中，全球CML抵抗和復發率為55.1%。據弗若斯特沙利文估計2017年全球有32,800例CML新增病例，於2017年的全球發病率為13.19萬。根據弗若斯特沙利文調查研究，2017年全球CML市場的市場規模為56億美元，而到2030年將增至58億美元。關於CML市場價值預測的低增長率主要是由於格列衛、施達賽和達希納喪失了市場獨佔性所致。

下表載列我們CML的候選產品與經美國食品及藥物監督管理局或藥監局批核的藥物之間的比較：

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
臨床	HQP1351	亞盛醫藥	請參閱本文件第231頁以取得HQP1351的療效數據。	請參閱本文件第232a頁以取得HQP1351的安全數據。	待於推出市場前釐定
已投入市場	Gleevec (Imatinib)	Novartis	在ITT人口中，84個月的無進展生存率估計在Gleevec組中佔81.2%，在IFN組中佔60.6%。 在Gleevec組中，84個月的無進展至加速期(AP)或急變期(BC)的患者估計率為92.5%，而IFN組為85.1%。	最常報告(大於或等於30%)的不良反應是水腫、噁心、嘔吐、肌肉痙攣、肌肉骨骼疼痛、腹瀉、皮疹、疲勞及腹痛。	每90粒(100毫克)約8,700美元(相同規格的同類藥物最低價格約為630美元)
已投入市場	Sprycel (Dasatinib)	BMS	就新診斷的成人慢性期CML而言： 證實 在12個月內完成細胞遺傳學反應(CCyR)： 76.8% (Dasatinib) 66.2% (Imatinib) 12個月的主要分子反應(MMR)： 52.1% (Dasatinib) 33.8% (Imatinib)	接受Sprycel作為單藥治療的患者中，最常見(≥15%)的不良反應包括：骨髓抑制、液體滯留、腹瀉、頭痛、皮疹、出血、呼吸困難、疲勞、噁心及肌肉骨骼疼痛。	每30粒(100毫克)約為14,000美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Tasigna (Nilotinib)	Novartis	就新診斷的成人Ph + CML-CP： MMR為12個月： 44% (Nilotinib) 22% (Imatinib) CCyR為12個月： 80% (Nilotinib) 65% (Imatinib)	成人及兒童患者中最常見(≥20%)的非血液學不良反應為噁心、皮疹、頭痛、疲勞、瘙癢、嘔吐、腹瀉、咳嗽、便秘、關節痛、鼻咽炎、發熱和盜汗。血液學不良反應包括骨髓抑制、血小板減少、中性粒細胞減少及貧血。	每28粒(150毫克) 約為3,500美元
已投入市場	Bosulif (Bosutinib)	輝瑞	就新診斷的CP Ph + CML： MMR在第12個月： 47.2%(Bosutinib) 36.9%(Imatinib) CCyR在第12個月： 77.2%(Bosutinib) 66.4%(Imatinib)	CML患者對過往治療耐藥或不耐受的最常見(≥20%)不良反應是腹瀉、噁心、腹痛、皮疹、血小板減少、嘔吐、貧血、疲勞、發熱、咳嗽、頭痛、丙氨酸氨基轉移酶以及浮腫	每120粒(100毫克) 約為15,500美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Iclusig (Ponatinib)	Takeda	對於耐藥或不耐受的慢性期CML患者： MCyR在第12個月： 55% CCyR在第12個月： 46% 至少一次MMR(開始研究治療後)：39%	最常見(≥20%)的非血液學不良反應是腹痛、皮疹、便秘、頭痛、皮膚乾燥、疲勞、高血壓、發熱、關節痛、噁心、腹瀉、脂肪酶增加、嘔吐、肌痛及四肢疼痛。至少有35%的Iclusig治療患者出現動脈閉塞，包括致命性心肌梗死、中風、大腦動脈血管狹窄、嚴重的外周血管疾病以及急需血運重建術的需要。Iclusig治療患者中有6%曾發生靜脈血栓栓塞。Iclusig治療的患者中有9%曾發生心力衰竭，包括死亡。Iclusig治療的患者曾出現肝毒性、肝功能衰竭及死亡。	每30粒(45毫克) 約為17,000美元

附註：

- 將在第1代和第2代TKI的治療中獲得Bcr-Abl T315I突變，這可導致耐藥性。
- 已投入市場藥物的療效、不良事件及定價乃參考自美國食品及藥物監督管理局資料庫的產品更新記錄。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

GIST

GIST可發生於胃腸道的任何位置，但多數情況下發生於胃部或小腸。弗若斯特沙利文估計，在2017年全球範圍內有109,200例新增病例，並預計到2030年新增病例的數量將增至125,400例。

伊馬替尼是針對高階KIT+GIST的標準化前沿治療方案。一般而言，對於使用伊馬替尼而腫瘤病情仍在惡化的患者，可開始服用舒尼替尼，且倘若患者的病情復發，可選擇使用瑞格拉非尼。對當前經批准的TKI的治療方案無緩解的患者一般會經歷病情快速惡化，因此未滿足的需求仍然很大。除了主要靶向作用，在臨床前研究中，BCL-ABL、HQP1351還顯示出可抑制其他酪氨酸激酶，包括KIT和PDGFR。本公司認為，對於當前可利用的TKI具有抗藥性的GIST患者，HQP1351是一種前景樂觀的新型藥劑。並且，如經批准，有可能緩解GIST復發患者當前未滿足的需求。按照弗若斯特沙利文的資料，2017年GIST全球市場規模為3億美元，並預計在複合年增長率為9.9%的情況下將於2030年增至10億美元。

下表載列我們GIST的候選產品與經美國食品及藥物監督管理局或藥監局批核的藥物之間的比較：

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
臨床	HQP1351	亞盛醫藥	未有資料	未有資料	待於推出市場前釐定
已投入市場	Gleevec (Imatinib)	Novartis	無法切除及/或惡性轉移性GIST 對於每天口服400mg的患者： PFS：18.9個月； OS：49.0個月；CR：5.3%；PR：46.1%。 對於每天口服800mg的患者： PFS：23.2個月； OS：48.7個月；CR：5.0%；PR：48.9%。	最常見(大於或等於30%)的不良反應是水腫、噁心、嘔吐、肌肉痙攣、肌肉骨骼疼痛、腹瀉、皮疹、疲勞及腹痛。	每90粒(100毫克)約8,700美元(相同規格的同類藥物最低價格約為630美元)

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Sutent (Sunitinib)	輝瑞	PFS 中位數： 24.1 週 (Sutent) 6.0 週 (安慰劑) 客觀反應率 (PR)： 6.8% (Sutent) 0% 週 (安慰劑)	最常見的不良反應 (≥ 25%) 是疲勞 / 虛弱、腹瀉、粘膜炎 / 口腔炎、噁心、食慾減退 / 厭食、嘔吐、腹痛、手足綜合症、高血壓、出血事件、味覺障礙 / 味覺改變、消化不良和血小板減少症。在臨床試驗和上市後經驗中曾觀察到肝毒性。肝毒性可能很嚴重、在某些情況下足以致命。	每 28 粒 (50 毫克) 約為 18,200 美元
已投入市場	Stivarga (Regorafenib)	Bayer	PFS 中位數： 4.8 個月 (Stivarga) 0.9 個月 (安慰劑)	最常見 (≥ 20%) 的不良反應是疼痛 (包括胃腸和腹痛)、HFSR、虛弱 / 疲勞、腹瀉、減少食慾 / 食物攝入、高血壓、感染、發音困難、高膽紅素血症、發熱、粘膜炎、體重減輕、皮疹、噁心。臨床試驗中發生嚴重且有時致命的肝毒性	每 84 粒 (40 毫克) 約為 17,500 美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良事件及定價乃參考自美國食品及藥物監督管理局資料庫的產品更新記錄。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

業 務

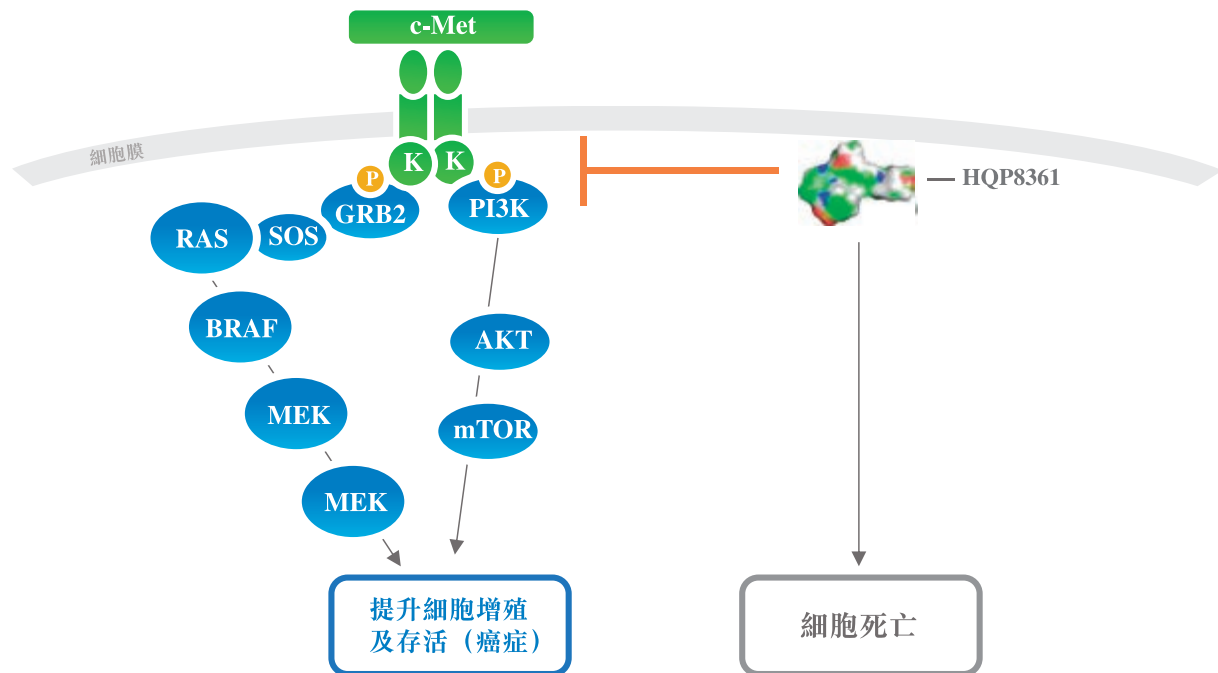
HQP8361: 針對 NSCLC 的 c-Met 激酶抑制劑

HQP8361 是靶向針對 c-Met 激酶的二代 TKI，目前正在研發其用於治療胃癌、NSCLC 和肝癌的過程中。2013 年，本公司經默沙東授權許可 HQP8361 在亞太市場的營銷權(包括日本、澳洲及中國)，而此前默沙東已在美國完成 I 期臨床試驗。請參閱「合作與許可協議—本公司與默沙東簽訂的許可協議」。HQP8361 目前在中國開展 I 期臨床試驗。本公司目前正計劃針對 c-Met 擴增的實體瘤(例如，NSCLC、胃癌及肝細胞癌)進行 HQP8361 作為單一療法的 II 期試驗，以及聯合某種 EGFR 抑制劑在 EGFR TKI 抗藥性 NSCLC 患者的療效進行 II 期試驗。

HQP8361 (此前稱之為 MK-8033) 是一種強效和高選擇性 c-Met 激酶抑制劑，其於體內阻礙 c-Met 途徑啟動及腫瘤生長。當作為單一口服藥劑使用於實驗鼠時，HQP8361 依賴於劑量和時間 c-Met 磷酸化抑制作用。在為期 21 天的口服 MK-8033 功效試驗中(按照一天兩次，每次 100mg/kg 的良好耐受性測試方案)，該治療幾乎完全抑制了裸鼠體內胃癌移植瘤的生長。

在默沙東於美國開展的 I 期試驗結果實驗中，HQP8361 在 47 名實體瘤的患者中進行測試。研究觀察到 1 例持續時間長達 846 天的 PR (子宮內膜癌) 及 7 例 SD (包括 2 NSCLC)。HQP8361 耐受性良好，未發現任何顯著毒性。

HQP8361 的作用機制



附註：HQP8361 可拮抗 c-Met 的功能。c-Met 是一種受體酪氨酸激酶，可通過肺癌患者的擴增激活。c-Met 的抑制阻斷下游激酶級聯激活並導致細胞死亡。

資料來源：公司

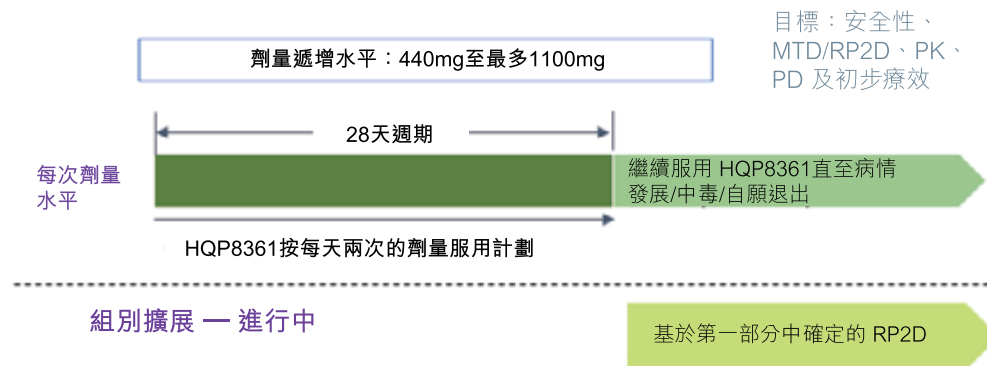
業 務

臨床研發概要

研究設計。本公司已針對罹患晚期實體瘤的患者於中國完成一項為期28天(一個週期)的開放性、劑量遞增的臨床試驗，其中患者每天口服兩次HQP8361。本次研究的目標是評估HQP8361的安全性、PK、PD及抗癌活性，並確定MTD或RP2D。研究設計說明如下。

HQP8361 I期實驗的研究設計

劑量遞增—已完成 (已確定RP2D) (符合所有目標)



附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同。

資料來源：公司資料

研究現狀。截至2018年12月31日，I期臨床試驗的患者編組已完成，22名患者已接受為期28天(一個週期)的HQP8361單一療法。本公司目前在進行劑量擴大組別實驗，主要關注出現c-Met擴增或突變的患者。

安全性數據。觀察到兩個DLT：於770mg劑量，第3級皮疹一例；於1100mg劑量，第4級中性粒細胞減少一例。每天兩次770mg的劑量水平被確定為該研究的MTD。5名(23%)患者經歷了第3級或更高的治療後出現的AE，其治療相關的AE包括皮疹、高鈣血症、中性粒細胞減少症及口腔黏膜炎。在1100mg劑量組，第4級中性粒細胞減少症及第3級口腔黏膜炎中，同一患者出現2項SAE。該病人於停止治療後完全康復。

功效數據。在所有劑量組中，均未觀察到PR或CR，6名患者的最佳總體反應為病情穩定(SD)(440mg組中有2名患者；550mg組及770mg組中各有1名患者；1100mg組中有2名患者)。HQP8361耐受性良好，沒有明顯的毒性問題。觀察到的HQP8361的有限抗腫瘤活性可能是參與該研究的c-Met改變的少數患者。

後續。本公司預期於2019年第二季前完成臨床試驗報告。我們計劃根據I期臨床試驗完整結果的分析及對市場的評估開展II期臨床試驗。

業 務

優點

HQP8361 是特製的 c-Met/Ron 雙重激酶抑制劑，對 c-Met 的活性狀態具有優先親和力。在一組 221 種激酶中，只有 c-Met 與 Ron 被 HQP8361 抑制逾 90%，及只有其他 4 種激酶被抑制逾 50%。此外，HQP8361 不是具時間依賴性的 CYP3A4 酶抑制劑，後者代謝逾 50% 的藥物。高濃度的使用對抑制細胞色素 P450 的能力弱小。因此，HQP8361 不存在藥物之間的相互作用問題。相比其他 c-Met 抑制劑，由於 HQP8361 對 c-Met 活性狀態具有高選擇性和優先親和力，其可能在進行中的臨床試驗中展示出潛在治療優勢。

潛在適應症的市場機遇

c-Met 是一種腫瘤標靶，其在人體腫瘤形成及腫瘤發展方面起著重要作用。針對個性化癌症治療的相關靶向是基於許多腫瘤疾病中(包括 NSCLC、胃癌、肝癌、結直腸癌、食道癌及腎癌惡性腫瘤)高頻出現的 c-Met 過表達、突變、擴大。c-Met 的異常活化顯著影響到癌症的發病機理，包括腫瘤的生長，存活，入侵，轉移，抑制細胞死亡以及腫瘤血管生成。因此，c-Met 成為近年來廣泛研究的抗癌靶向，並且，儘管至今尚未收獲規管相關批准，但若干 c-Met 抑制劑目前正在研發當中。我們使用 c-Met 擴增及其他基因改造作為生物標記挑選 HQP8361 潛在適應症。以下所列表格載列弗若斯特沙利文估計於 2017 年在不同的主要腫瘤疾病情況下 c-Met 異常活化的發生幾率以及按照腫瘤類型劃分的新型癌症病例的發病幾率(全球及中國範圍)。

c-Met 異常活化發生幾率

適應症	c-Met			新病例 (2018 年)	
	擴大	突變	過表達	全球	中國
胃癌	10%	1%	41%	1,033,700	442,300
非小細胞肺癌	4%/14%/				
	28%*	2%*	39%	1,779,800	737,400
頭頸	17-39%	11%*	46%*	887,700	137,000
結直腸癌	10%	3%	65%	1,801,000	426,700
乳突狀腎細胞癌	64%	70-100%*	55%	45,400	3,700
透明細胞癌型腎細胞癌	54%	不適用	35%	281,300	57,500
食道癌	8%	不適用	92%	572,000	271,600
前列腺癌	不適用	不適用	54%/83%*	1,276,100	99,300

資料來源：弗若斯特沙利文

* 遺傳性乳突腎細胞癌

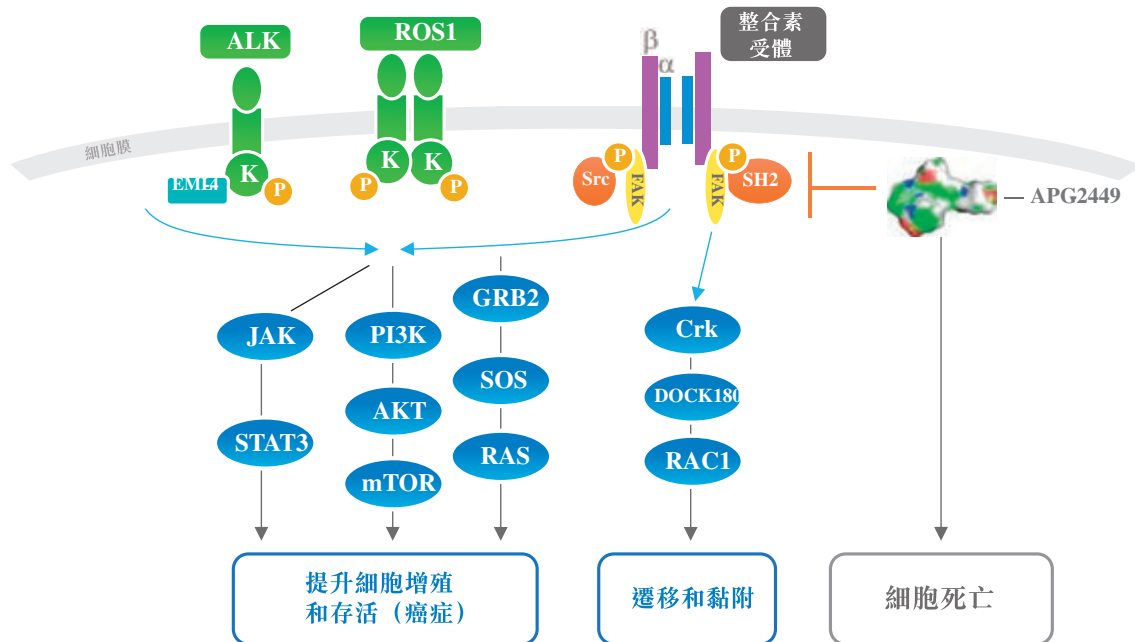
業 務

APG-2449：FAK激酶抑制劑

APG-2449是本公司研發的一種強效口服FAK抑制劑。FAK是一種過表達的胞質蛋白酪氨酸激酶，其可於若干晚期實體腫瘤中被激活。FAK還可引致炎症基因的表達即在腫瘤微環境下抑制抗腫瘤免疫性。例如，FAK在胰腺導管腺癌中被激活，但由於對胰線癌缺乏有效的療效，其仍然具有未被滿足的醫療需求。在臨床前模型中，FAK抑制可實現腫瘤生長抑制及轉移減少之功效。

研究狀況。我們於2018年10月在中國向藥監局提交了APG-2449的IND，已於2018年12月批出。該研究已獲得IRB批准，並於2019年2月開始。

APG-2449的作用機制



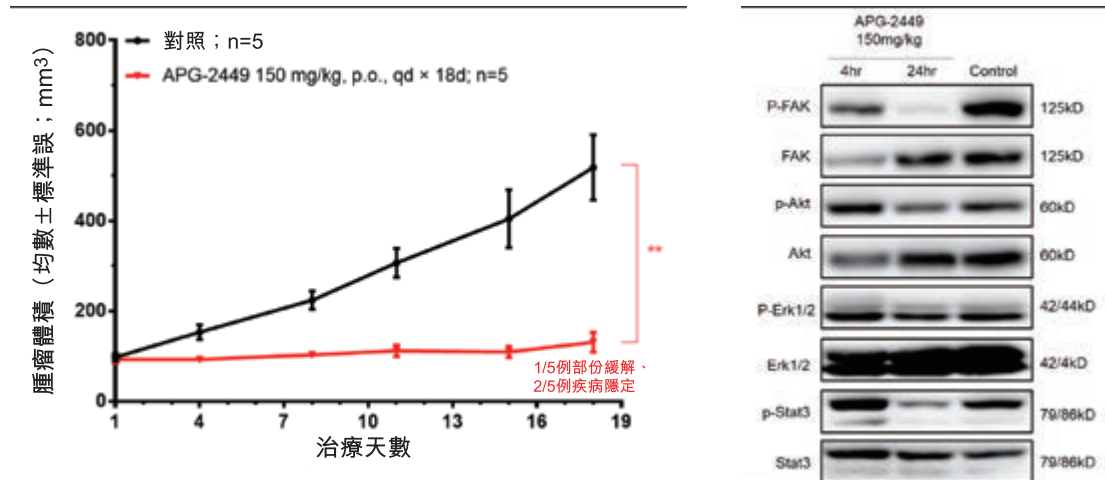
附註： APG-2449是一種多激酶抑制劑，可拮抗受體酪氨酸激酶ALK和ROS1或細胞內激酶FAK的功能。該等激酶可以通過不同的機制在各種類型的癌症中上調。APG-2449的抑制阻斷下游激酶級聯激活並導致細胞死亡。

資料來源： 公司

業 務

在人類卵巢的異種移植腫瘤模型中，APG-2449展現出了有效的抗癌活性，在某些接受抗癌治療的實驗動物體內實現病情穩定(SD)或病情部分緩解(PR)的表現。該療效由於FAK的磷酸化作用下調而促成，如下圖所示：

APG-2449 顯著的抗腫瘤活性



附註：APG-2449在PA-1卵巢癌異種移植模型中抑制腫瘤生長(左圖)。通過FAK抑制介導該作用，正如於APG-2449治療後FAK(P-FAK)的磷酸化下調(右圖)。橫帶顏色的深度代表相應蛋白的表達水平。橫帶愈淺色，則代表出現愈少量蛋白。腫瘤組織乃於最後一次用藥後4小時及24小時收集，並曾進行免疫印跡分析。PR，部分緩解；SD，病情穩定。** p < 0.01。

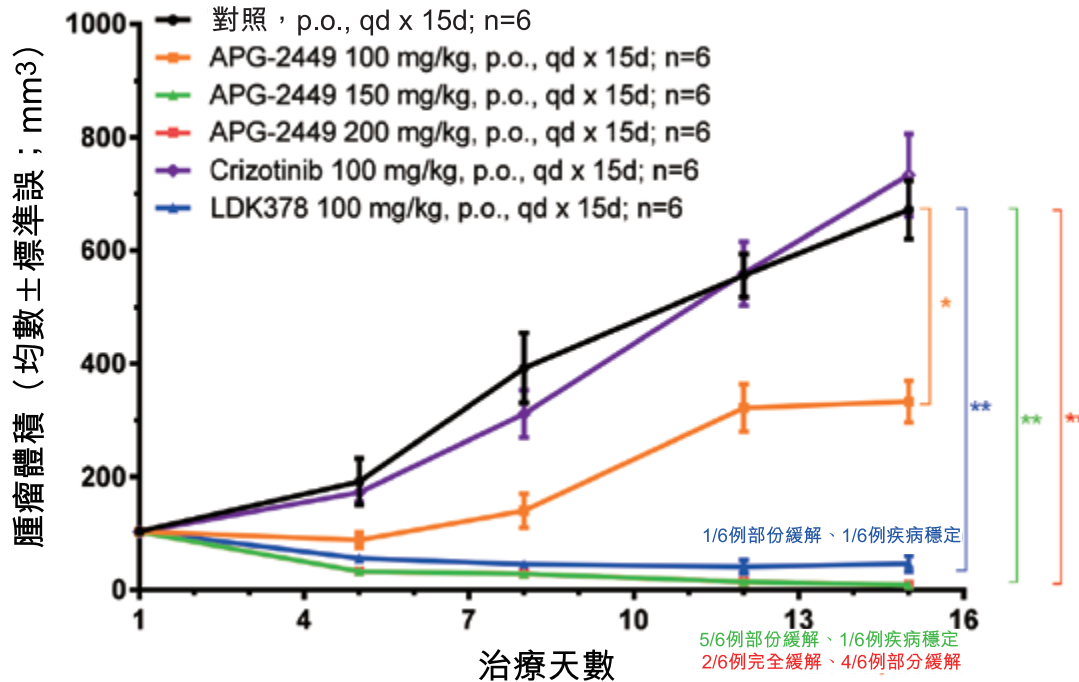
資料來源：公司數據。

作為多重酪氨酸激酶抑制劑，APG-2449同樣靶向針對ALK和ROS1激酶。克唑替尼是一種小分子MET、ALK及ROS1酪氨酸激酶抑制劑，對於ALK或ROS1染色體重排肺癌(NSCLC~10%)極為有效。在使用克唑替尼的復發患者身上觀察到若干抗藥性機制。約30%的克唑替尼頑固性腫瘤已顯示出在ALK激酶領域攜帶抗藥性突變因素。近期，第二代ALK抑制劑色瑞替尼(Ceritinib)和艾樂替尼(Alectinib)已經批准分別在美國用於克唑替尼復發性ALK融合蛋白呈陽性NSCLC患者的治療，以及在日本用於ALK融合蛋白呈陽性克唑替尼初治NSCLC患者。雖然兩種ALK抑制劑在上述病例情況下均表現出療效，第一代及第二代ALK靶向試劑的抗藥性已出現。以色瑞替尼(Ceritinib)和艾樂替尼(Alectinib)為例，復發腫瘤通常表達為ALK突變G1202R。據報道，具有G1202R ALK突變的腫瘤對於所有臨床可利用的ALK抑制劑均產生了高度抗藥性。

業 務

在生物化學實驗中，APG-2449是一種針對野生型及若干不同突變ALK激酶(包括G1202R)的強效抑制劑。臨床前研究顯示，通過靶向定位G1202R突變，APG-2449具有其作為新一代ALK抑制劑的潛在優勢。

Ba/F3細胞穩定表達EML4-ALK L1196M突變的鼠 試驗模型中的抗癌活性



附註：在以EML4-ALK L1196M突變形式穩定表達源於Ba/F3細胞的實驗鼠模型中，相較於LDK378而言，APG-2449顯示出顯著的抗癌活性。相反，第一代ALK抑制劑克唑替尼，未能於該等突變模型中展現出抗藥活性。所有試劑均按照指定的劑量於15天的週期內按照每日一次(qd)的頻率採用口服(p.o.)進行實驗。SD，表示病情穩定；PR，表示部分緩解；CR，表示完全緩解；*p<0.05; **p<0.01. SEM指均數標準誤

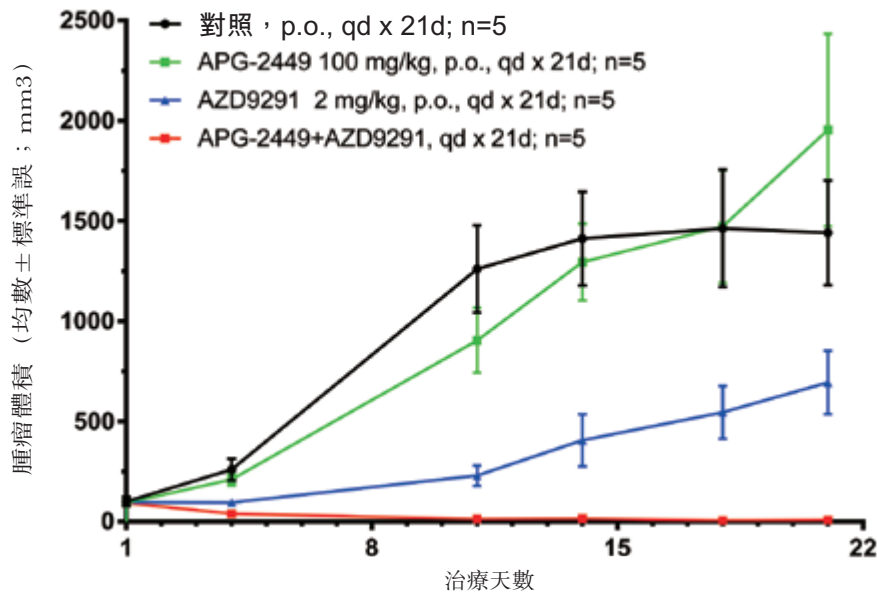
資料來源：公司資料。

除了FAK和ALK激酶，APG-2449還可對ROS1 (2% of NSCLC)產生抑制。

重要的是，在EGFR^{T790M} NCI-H1975 NSCLC異種移植腫瘤模型中，結合APG-2449與第三代EGFR抑制劑AZD9291/osimertinib (獲中美兩國批准)的治療取得協同效應。該等臨床前結果表明，這種組合可以延長藥效反應持續時間、改善無進展生存期和總生存期，並且可能克服臨床中觀察到此對osimertinib抗藥性的產生。

業 務

聯合應用 APG-2449 與第 3 代 EGFR 抑制劑 AZD9291/Osimertinib (攜帶 EGFR^{T790M} 突變的 NSCLC 異種移植) 的協同作用



附註：使用上述用藥方案，聯合 APG-2449 及 AZD9291/osimeritinib 的治療使全數 5 隻實驗鼠的病情得到部分緩解(PR)。p.o.=口服，qd=每天一次，SEM 指均數標準誤

資料來源：公司數據

V. 臨床前資產

本公司的研究和藥物研製策略是為我們研發產品線提供高價值的臨床候選藥物，以強化我們在細胞凋亡領域的主導地位，並拓展至全新及極富發展前景的領域，例如免疫腫瘤學和表觀遺傳學領域。目前，本公司已開展 IND 申請階段的若干臨床前先導藥物優化項目以及在藥物發現不同階段的若干其他項目。

進行臨床前研究的 Mcl-1 抑制劑

在臨床前研究中，本公司在研 Mcl-1 抑制劑已於異種移植腫瘤模型中展現出極強的抗癌活性。Mcl-1 是 Bcl-2 家族蛋白中的成員之一，負責調節細胞凋亡。在癌症中，Mcl-1 屬於十大最頻繁擴大的基因範疇之一。Mcl-1 的過表達是造成規避細胞凋亡的原因所在，並且是諸多類型化療(包括維奈托克(venetoclax)化療)的主要抗藥性機制之一。Mcl-1 主要透過與促進凋亡的含 BH3 蛋白發生作用來發揮其作用，並且從傳統意義上而言其在 PPI 領域屬於較難對付的靶點。目前，僅有三種 Mcl-1 抑制劑已進入到 I 期臨床研發階段。

業 務

本公司的先導化合物藥劑 AS00491 對 Mcl-1 展現出高度結合親和力，並在細胞相關實驗中亦展現出抗腫瘤細胞增殖的活性。在體內進行的移植瘤模型研究中，AS00491 進一步於人體 AML MV-411 模型中展現出顯著的抗癌活性。相較於參照物 AZD-5991，採用 AS00491 療法在人體癌症 AML MV-4-11 移植腫瘤模型中產生顯著的抗癌活性。在進行單次靜脈注射 AS00491 之後實現了完全緩解的療效。

與主管機構的重要溝通情況

中國

於 2012 年 12 月，我們就 AT-101 治療 CLL、GBM 或其他實體瘤患者的 II 期臨床試驗研究方案向藥監局遞交 IND 申請，並於 2014 年 10 月獲批准。

於 2013 年 5 月，我們就 APG-1387 治療晚期實體瘤或血液系統惡性腫瘤患者向藥監局遞交 IND 申請，並於 2014 年 11 月獲批准。

於 2014 年 8 月，我們就 HQP8361 治療惡晚期實體瘤患者向藥監局遞交 IND 申請，並於 2016 年 1 月獲批准。

於 2015 年 4 月，我們向 NMPA 提交以 HQP1351 治療 TKI 對抗性 CML 患者的 IND。2016 年 2 月，NMPA 就中國對抗性 CML 患者的 HQP1351 的臨床試驗發出「一次性傘式批准」，容許我們在中國進行 I 期至 III 期臨床試驗而毋須就展開下一階段的臨床試驗取得更多批准。於 2018 年 7 月，我們與來自中國五間知名機構的七名首席研究員舉行 II 期臨床試驗啟動會議。憑著首席研究員的推薦，於 2018 年 7 月，我們向北京大學人民醫院臨床試驗主要臨床地點的獨立倫理委員會提交建議方案。於 2018 年 8 月，我們向中國藥品審評中心 (CDE) 呈交 I 期臨床試驗結果與建議關鍵 II 期臨床試驗方案，要求召開會議，討論有關關鍵 II 期臨床試驗方案設計，加快 NDA 備案及監管審批的時間。於 2018 年 10 月，我們出席與藥品審評中心的面對面會議，會中討論 I 期臨床試驗的結果與建議的關鍵 II 期臨床試驗方案。於 2018 年 11 月，我們向 CDE 提交根據其意見而經修訂方案。於 2018 年 12 月，CDE 與我們確認，經修訂關鍵 II 期臨床試驗方案獲得原則上接納，於中國開展關鍵 II 期臨床試驗，而於 2019 年 2 月，有關方案獲北京大學人民醫院獨立倫理委員會批准。

於 2016 年 9 月，我們就 APG-1252 治療 SCLC 患者向藥監局遞交 IND 申請，並於 2017 年 6 月獲批准。

業 務

於2016年11月，我們就APG-115治療晚期實體瘤患者向藥監局遞交IND申請，並於2017年7月獲批准。

於2016年12月，我們就APG-1387治療慢性HBV患者向藥監局遞交IND申請，並於2017年11月獲批准。

於2017年8月，我們就HQP1351治療TKI抗藥性／難治性GIST患者向藥監局遞交IND申請，並於2018年2月獲批准。

於2018年6月，我們就APG-2575治療血液系統惡性腫瘤患者向藥監局遞交IND申請，申請已於2018年10月獲批准。

於2018年10月，我們就APG-2449治療NSCLC患者、卵巢癌及食道癌向藥監局遞交IND申請，已於2018年12月獲批准。

美國

於2015年12月，我們就注射APG-1252治療SCLC及其他實體瘤向美國食品及藥物監督管理局遞交IND申請。美國食品及藥物監督管理局確認，研究可於2016年12月進行。

於2016年4月，我們就APG-115治療晚期實體瘤或淋巴瘤患者向美國食品及藥物監督管理局遞交IND申請。美國食品及藥物監督管理局確認，研究可於2016年6月進行。

於2017年9月，我們就注射APG-1387作為單一藥劑或聯合全身性抗癌藥劑針對晚期實體瘤或血液系統惡性腫瘤向美國食品及藥物監督管理局遞交IND申請。美國食品及藥物監督管理局確認，研究可於2017年10月進行。

於2017年12月，我們就口服APG-2575治療血液系統惡性腫瘤患者向美國食品及藥物監督管理局遞交IND申請。美國食品及藥物監督管理局確認，研究可於2018年1月進行。

於2018年8月，我們就為身患不可切除或轉移性黑色素瘤或晚期實體瘤的患者進行的APG-115聯合帕博利珠單抗聯用的Ib/II期臨床試驗向美國食品及藥物監督管理局遞交一項新的臨床試驗研究方案修訂。美國食品及藥物監督管理局確認於2018年10月對方案概無其他意見。美國食品及藥物監督管理局確認，研究可於2018年9月進行。

於2018年12月，我們向美國食品及藥物監督管理局提交於美國為唾液腺癌患者進行APG-115單獨或聯合化療Ib/II期臨床試驗的新研究方案。美國食品及藥物監督管理局確認，研究可於2018年12月進行。

於2019年2月，我們向美國食品及藥物監督管理局轄下的孤兒藥產品開發辦公室就APG-115提交孤兒藥資格申請，正待美國食品及藥物監督管理局審批。

業 務

澳洲

於2013年11月，我們就APG-1387治療晚期實體瘤及淋巴瘤患者向Bellberry人類研究倫理委員會遞交I期臨床試驗研究方案，並於2013年12月獲批准。

於2016年6月，我們就APG-1252治療SCLC或其他實體瘤患者向悉尼地方衛生局倫理委員會遞交I期臨床試驗研究方案，並於2016年12月獲批准。

於2018年5月，我們就APG-2575治療血液系統惡性腫瘤患者向Bellberry人類研究倫理委員會遞交I期臨床試驗研究方案，並於2018年6月獲批准。

截至最後實際可行日期，我們就開展臨床試驗解答中國、美國及澳洲相關主管機關的問題或意見時並無面對任何重大困難，亦無接獲該等機構的反對。截至最後實際可行日期，我們已就所有向中國、美國及澳洲相關主管機關遞交的IND及CTA獲得批文。

合同研究機構(「合同研究機構」)

為遵循行業慣例，本公司還採用了若干獨立第三方合同研究機構的做法，於截至2016年、2017年及2018年12月31日止年度進行臨床試驗。本公司與合同研究機構均維持著約三年的穩定關係。本公司基於各種因素選擇合同研究機構，包括其質素、聲譽和在腫瘤和肝炎領域的科研經驗。一般而言，本公司就各項臨床試驗或服務與合同研究機構單獨訂立協議。本公司亦與合同研究機構訂立主合約服務協議，並就每一項臨床試驗訂立工作說明書。

本協議及工作說明書之關鍵條款概要如下：

- **服務。**合同研究機構提供臨床試驗服務，包括臨床監控及審查服務、臨床研究協調服務、資料管理服務、醫療監控服務、藥物安全監視服務、中央實驗室服務及管理，以及對本公司提供生物樣本及藥物運輸服務。
- **期限。**合同研究機構需要在規定的時限內完成臨床試驗。
- **付款。**本公司需於臨床試驗期間按照各項服務的里程碑透過分期付款的方式向合同研究機構付款。

業 務

- **醫療糾紛**。如果在臨床試驗期間因不良反應事件而引起任何醫療糾紛，雙方應先友好協商解決。
- **知識產權**。所有因臨床試驗而產生的知識產權應歸本公司擁有。

知識產權

對於本公司候選產品專有性質及對候選產品的保護及其使用方法乃屬本公司開發新型藥物及將其商業化的策略中的重要部分。本公司已獲得與本公司若干候選產品相關的專利，且尋求對於已獲專利及本公司其他候選產品及技術的額外保護。本公司亦依賴於商業機密以保護本公司未能經受或本公司認為不適用於專利保護的商業內容。另外，本公司擁有註冊及未經註冊的商標(包括及不限於本公司的名稱以及包含某些或所有該等商標的網域名稱)。

本公司將極大地依賴於本公司獲得及維護與本公司業務相關的專利及針對商業上乃屬重要的產品、技術、發明及專有知識進行其他專有保護的能力以及在不侵犯第三方有效及可執行專利及專有權利的情況下保護本公司專利及使其有效、維護本公司商業機密的機密性以及經營的能力。本公司亦依賴於專有知識、持續的技術創新及引進授權機遇發展、強化及維持本公司研發項目的專有地位。

截最後實際可行日期，本公司持有的與候選產品相關的專利權包括如下：

就 APG-1252 而言，本公司擁有一項獲批美國專利的獨家許可，一項於中國正在申請的專利的獨家許可，以及一項針對藥物成分正在申請相應國際專利的獨家許可。本公司預計相關獲批專利及申請專利(如獲批)概將於 2034 年到期。

關於 APG-2575，本公司擁有一項針對藥物成分及使用方法的獲准美國專利及正在申請的國際專利的獨家許可。如果本公司繼續尋求專利保護，且如果任何基於此專利保護的專利獲批，本公司預計該等專利均於 2037 年到期。

關於 AT-101，本公司擁有針對藥物成分及使用方法的兩項經獲批美國專利、一項經獲批的中國專利及相關經獲批及申請中的國際專利擁有獨家許可。本公司預計相關專利於 2025 年到期。

業 務

關於 APG-1387，本公司擁有一項獲批美國專利的獨家許可，一項於中國正在申請的專利的獨家許可，以及一項針對藥物成分正在申請相應專利及國際專利的獨家許可。本公司預計相關獲批專利及申請專利(如獲批)概將於 2033 年到期。

關於 APG-115，本公司擁有一項獲批美國專利的獨家許可，一項於中國正在申請的專利的獨家許可，以及一項針對藥物成分正在申請相應專利及國際專利的獨家許可。本公司還就一項針對藥物成分共同擁有的額外專利族(包括一項已獲批的美國專利、一項已獲批的中國專利及相應申請中及已獲批的國際專利)擁有獨家許可。本公司預計相關獲批專利及申請專利(如獲批)概將於 2032 年至 2035 年之間到期。

關於 HQP1351，本公司擁有針對藥物成分及生產方法的四項中國專利、一項經獲批的美國專利及其他國際專利及申請中專利，以及針對使用方法的一項申請中的 PCT 專利及相關申請中的中國專利。本公司預計相關獲批專利及申請專利(如獲批)概將於 2030 年至 2038 年之間到期。

關於 APG-2449，本公司擁有一項針對藥物成分及使用方法正在申請的美國專利的獨家許可、一項中國專利申請，以及相應的國際專利申請，而本公司對此計劃於美國、中國及其他司法權區申請國內專利。如果本公司繼續尋求專利保護，且如果任何基於此專利保護的專利獲批，本公司預計該等專利均於 2037 年到期。

關於 HQP8361，本公司擁有兩項獲批中國專利的獨家許可，以及針對藥物成分於日本和澳洲分別獲批專利的獨家許可權，以及針對化合物構成分別於日本和澳洲獲批專利的獨家許可權。相關專利預計於 2026 年至 2030 年之間到期。

關於其他化合物，本公司對於其他美國及中國專利及申請中專利以及其相關經獲批及申請中的國外對等物(一般與本公司研發其他小分子藥物相關)擁有獨家許可。

本公司無法預測本公司尋求批准的相關申請專利是否可於任何特定司法權區獲批，亦無法預測任何已經獲批的專利項是否可提供防止競爭的專利保護。即便本公司申請中的專利經獲批，該等經獲批的專利及本公司透過第三方授予許可的任何其他專利概有可能面臨源於第三方挑戰、欺詐或令相關專利失效的風險。

有關我們的重大專利及其來源的列表，請參閱「附錄四—法定及一般資料—B. 有關本公司業務的其他資料—2. 本集團的知識產權—(ii) 專利」一節。

業 務

單項專利的期限依賴於其獲批所在國家／地區的專利相關法律期限規定。在我們申請專利的大多數國家中，專利的期限一般為其申請日起的20年期限。若干司法權區以延長專利期限作為監管一方延誤的補償。例如，在美國，專利的期限可經專利期限調整而延長，並將由美國專利商標局針對批准的專利向專利持有人予以行政延遲彌償，或者如果針對一項較早申報的共有專利最終放棄專利期則該專利期可縮短。另外，在若干情況下，專利期可予以延展以彌補由於美國食品及藥物監督管理局監管審核期導致的專利期實際損失的部分。儘管如此，恢復期不得超逾五年且包括相關恢復期的整個個專利期不得超過於美國食品及藥物監督管理局批准後的14年時間。在若干外國司法權區，類似延期作為監管延遲的補償的情況亦會存在。就每項適用的產品而言，對相關專利的實際保護視乎不同專利項及不同國家／地區而有所差異，且依賴於諸多因素，包括專利的類型、司法權區的就專利的法律保護範圍、監管相關的延期可利用性、在特定國家／地區的法律補救措施的可利用性以及專利的可執行性及有效性。

另外，諸如本公司計劃研發及使其商業化的生物技術及藥物產品及過程的專利地位一般不確定且涉及複雜的法律及實際問題。關於就相關專利允許的專利項廣度目前尚無一致的政策。專利法出現變更或者就美國、中國及其他國家／地區的專利法的解釋出現的變更均可降低本公司保護本公司發明及執行本公司知識產權的能力，並且更普遍地，可能影響相關知識產權的價值。因此，本公司無法預測本公司專利或第三方專利中可被允許或可執行的專利項的廣度。

生物技術與藥物行業的特點是關於專利和其他知識產權方面廣泛的訴訟類型。本公司對於本公司候選產品及技術中專利地位的維護及鞏固將取決於本公司獲得有效專利項及執行這些一旦獲批的專利項的成功與否。本公司概無從知曉本公司可能申報或從第三方許可的任何專利申請是否可成功獲批。本公司擁有或可於今後接受的獲批專利可能面臨挑戰、欺詐或令相關專利失效的風險，而在任何獲批專利中所賦予的權利可能不會提供本公司專利保護或防止遭遇同類技術競爭的競爭優勢。另外，本公司競爭者可能能夠獨立研發類似藥物並使其商業化或複製本公司技術、商業模式或策略而並未侵犯本公司相關專利。由於本公司可能研發藥物的臨床研發及監管審查需要較長時間，因此有可能在本公司任何候選產品可執行商業化之前，相關專利就已過期或僅可於商業化之後維持較短的有效專利期，從而減少該等專利的優勢。

本公司可在某些情況下依賴商業機密及未申請專利的專業知識來保護本公司技術。儘管如此，商業機密可能不易於保護。其中，本公司透過與本公司顧問、科研顧問及承包商訂立保密協議並與本公司僱員訂立發明轉讓協議的方式來尋求保護本公司專利技術與工藝

業 務

流程的途徑。本公司還透過維持本公司經營位址的物理安全性及本公司資料技術系統的物理及電子安全性來尋求保護本公司資料及商業機密的完整性與機密性。儘管本公司對於相關個人、企業機構及系統充滿信心，但仍有可能出現協議或安全措施遭至違反的情況，且對於相關違反本公司可能不具備適當的補救能力。另外，本公司商業機密可能被獲悉或經競爭對手獨立研發獲得。就本公司顧問、承包商或合作者於其各自工作中使用他人所擁有的知識產權為本公司服務而言，可能引致相關或所獲專業知識及發明的相關權利糾紛。

本公司商業成功還將部分依賴於不對任何第三方的專利權造成侵犯。對於任何第三方專利是否可致使本公司必須變更本公司的研發或商業策略、或本公司的候選產品或工藝流程，或促使本公司獲得許可或停止某些活動。若本公司違反任何許可協議或未能獲取本公司必需的研發候選產品或使其商業化的某些專利權的許可，可對本公司造成嚴重不利影響。

另外，本公司已於專注的研發領域進行了多年及大量的科研及商業研究，這可導致第三方就上述相關領域擁有本公司一定數量的獲批專利及申請中的專利。美國及其他地區的專利申請一般僅於請求專利的優先日開始18個月之後發佈。科研成果或專利文獻資料的發佈將於實現主要科研成果之日以後頻繁及大量出現。因此，與本公司目前候選產品及本公司可於日後研發的任何未來藥物、獲得的科研成果或技術相類似的藥物相關的專利申請可能已由他人在本公司不知情的情況下作出。

如需獲得關於該等及其他與知識產權有關的其他風險的更多詳情，請參見「風險因素－與知識產權相關風險」。

合作與許可協議

本公司與密歇根大學的獨家許可

2010年12月，我們與密歇根大學的董事會簽訂許可協議，該協議分別於2013年5月、2016年2月、2017年5月、2017年6月及2018年8月進行了修訂。根據該協議，密歇根大學授予我們一項全球獨家許可，以製造、已製造、進口、使用、推廣、提呈發售及出售與Bcl-2/Bcl-xL、IAP及MDM2-p53抑制劑有關的部分專利權所涵蓋的產品及操作流程。根據許可條款，我們有權在若干限制規限下向第三方授予分許可。

業 務

作為根據許可協議授予的權利的代價，我們已向密歇根大學支付 15,000 美元的許可證發放費用並對密歇根所產生的專利費用作出補償。我們還向密歇根大學發行 2,167,884 股普通股。在將我們使用許可專利權的任何產品或流程商業化後，我們將有義務向密歇根大學支付一定比例的淨銷售額作為專利權費，直至該產品的任何專利到期為止。此專利權費隨淨銷量變化，介乎從低至中間個位數。我們亦須向密歇根大學支付一定百分比，即我們透過將本協議項下的權利進行分許可而獲得的收入的低雙位數。我們需要向密歇根大學支付最低年度專利權費，這可以抵銷根據淨銷售額及分許可收入根據許可協議所欠的專利權費。這些最低年度專利權費從 2018 年開始，為 50,000 美元，並將增加至最高 250,000 美元。我們亦同意支付範圍介乎 10,000 美元到 1,000,000 美元的若干開發階段性付款。

於 2016 年 12 月，我們自一名第三方取得一份額外與密歇根大學訂立的許可協議，使我們在若干額外專利權下取得獨家、全球性及可分授的許可權，其範圍涵蓋使用 Bcl-2/Bcl-xL 抑制劑製造、已製造、進口、出口、使用、已使用、推廣、要約發售及出售許可產品及進行許可流程。該許可協議於 2018 年 8 月經修訂。根據此許可協議，我們須按銷售淨額的百分比(低至中的個位數不等)向密歇根大學支付分層特許權使用費。我們亦須向密歇根大學支付我們將本協議項下權利分授所獲收入的百分比(低位兩位數)，直至許可專利權屆滿為止。我們須向密歇根支付最低年度特許權使用費 2,500 美元，可計入根據許可協議按銷售淨額和分授權收入計算的所欠特許權使用費。我們亦同意作出若干開發里程碑付款，金額為 50,000 美元到 1,000,000 美元。

根據各許可協議，本公司須盡商業上合理的努力將已獲許可產品推向市場或將許可程序引入商業用途，並在許可協議有效期內保持積極、勤勉營銷效能。本公司已承擔各許可協議項下若干發展里程碑義務，若本公司未能達到該等里程碑義務，密歇根大學有權終止該等許可協議。

各許可協議允許本公司提前以書面通知終止許可協議。若本公司未能在適用補救期內補救重大違約問題或遭遇破產，各許可協議允許密歇根大學可提前終止協議。若本公司於連續兩的的期間內多於兩次未能根據有關許可協議支付任何款項予密歇根大學，除非密歇根大學以書面形式明確延長款項到期日，否則各許可協議將在密歇根大學向我們提出書面通知後可予自動終止。若協議在專利權到期前終止，本公司須根據該許可協議立即停止任何許可產品的製造、銷售及分銷。

業 務

本公司與默沙東簽訂的許可協議

2013年4月，我們與默沙東簽訂許可協議，據此，我們獨家授權某些默沙東技術及相關專利，涵蓋一種c-Met受體酪氨酸激酶抑制劑MK-8033。根據協議條款，我們獲得使用默沙東專利權的獨家許可，並獲得一項(與默沙東合作的)共同獨家許可，使用默沙東的專有技術研究、開發和商業化MK-8033及含有MK-8033的產品，於中國、日本及澳洲用於人體治療及預防用途。我們全權負責該產品在該地區的開發、製造及商業化，包括所有相關成本。我們需要使用商業上合理的努力以及履行產品的若干特定勤勉義務。

根據協議，默沙東擁有獨家權利，可在其選擇的任何國家／地區共同推廣任何產品。倘若默沙東決定授權第三方將產品商業化以在該地區境外的國家銷售，我們將擁有優先談判權，而倘若我們有意訂立與MK-8033或該區域內的產品相關的交易，默沙東將有權擁有優先談判權。

我們已預付50萬美元的預付款。我們已對默沙東承擔若干開發和商業階段性付款義務。該等階段性付款將按產品逐項支付，我們有義務向默沙東支付階段性付款，總金額最高約為8百萬美元，用於特定產品的首個適應症，以及特定產品的每個後續適應症約4.5百萬美元。就階段性付款而言，金額最高可達4.5百萬美元，用於特定產品的首個適應症，以及每個後續適應症可達3百萬美元，前提是須取得協定地區某一特定國家對該產品給予的准許，而其餘則毋須視乎能否取得准許。我們還需向默沙東支付特定產品淨銷售額的專利權費。專利權費乃分層計算，介乎中間個位數至略高於10%的水平。該專利權費義務於有關產品並無面臨有效索償或產品首次商業銷售後10年之較遲日期按逐個產品及國家／地區為基準屆滿。

根據許可條款，我們有權在若干限制規限下向第三方授予分許可。倘若我們收到與此分許可相關的任何收入，我們須向默沙東支付一定比例的收入，取決於訂立分許可時產品的開發階段介乎略高於10%至略高於30%的水平。

我們可以隨時通過向默沙東發出事先書面通知終止協議。倘若未提前終止，協議將在協議規定的專利權費義務屆滿後自動到期。到期後，對我們授予的許可將變為足額支付、非獨家、不可撤銷及永久。倘若協議因任何原因提前終止，則授予我們的許可將告終止。

業 務

我們與中國科學院廣州生物醫學與健康研究院訂立的技術轉讓協議

於2013年6月，順健生物醫藥與中國科學院廣州生物醫學與健康研究院(GIBH)訂立技術轉讓協議。根據此協議，GIBH已向順健生物醫藥轉讓若干與HQP1351相關的專利權及技術知識。

根據技術轉讓協議，順健生物醫藥同意支付GIBH人民幣35百萬元，作為專利權轉讓、專利相關開支、開發成本及諮詢費用的現金代價。順健生物醫藥亦同意於在中國完成III期試驗及HQP1351在中國、美國、日本及歐盟商業化後向GIBH支付里程碑付款。付款里程碑詳情載列如下：

付款里程碑	代價
專利指讓及專利相關費用.....	人民幣2,200,000元
開發成本－於技術轉讓協議生效日期起計3年內應付.....	人民幣4,000,000元
開發成本－於II期試驗開始後30日內應付.....	人民幣1,000,000元
開發成本－於III期試驗開始後30日內應付.....	人民幣2,000,000元
諮詢費－於技術轉讓協議生效日期起計3年內應付.....	人民幣900,000元
於III期試驗完成後30日內應付.....	人民幣2,000,000元
於中國獲批商業化後30日內應付.....	人民幣4,000,000元
於美國獲批商業化後30日內應付.....	人民幣6,133,333元
於歐洲獲批商業化後30日內應付.....	人民幣6,133,333元
於日本獲批商業化後30日內應付.....	人民幣6,133,333元
總計.....	人民幣34,499,999元

順健生物醫藥須向GIBH支付銷售和分許可的年度特許權使用費，金額為銷售額的1%至5%，視付總銷售額及特許權使用費而定視乎開發階段，界乎技術轉讓到中國境外第一期所得款項淨額10%至50%。

業 務

順健生物醫藥從GIBH收購專利HQP1351的代價基準乃經順健生物醫藥與獨立第三方GIBH公平磋商釐定，計及(其中包括)涉及臨床前小分子腫瘤資產的當時現行交易。

本公司與Unity的戰略夥伴關係

於2016年2月，本公司與Unity訂立若干協議，當中涵蓋若干Bcl-2/Bcl-xL抑制劑(包括APG-1252)的開發和商業化。該等協議包括2018年3月修訂的化合物庫和選擇權協議、2018年3月修訂的APG-1252許可協議及同為2018年3月修訂的研究服務協議。於2016年10月及2018年12月，Unity自我們的化合物庫中提名APG-1197入圍為進一步評估的重要化合物，推選其為正式開發產品。在2019年1月，我們與Unity簽訂涵蓋一種名為APG-1197化合物的許可協議。

化合物庫和選擇權協議

根據化合物庫和選擇權協議(或化合物庫協議)的條款，Unity有權篩選和評估本公司現有和未來的Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1抑制劑化合物的庫藏，以確定進一步開發治療衰老相關適應症(不包括腫瘤適應症)的候選藥物。根據化合物庫協議，Unity可獲得最多五種此等化合物和五種備用化合物的專有權，以進一步開發和商業化。就Unity選擇的每種化合物而言，Unity必須以化合物庫協議中包含以化合物許可協議格式所載的條款訂立單獨許可協議。根據化合物許可協議格式的條款，本公司將授予Unity獨家許可，以於全球(不包括大中華區(中國大陸，香港，澳門和台灣))開發和商業化Unity選擇用於治療非腫瘤適應症的化合物。就各個已簽立的化合物許可而言，我們將保留開發含有腫瘤適應症許可化合物產品的專有權，而我們亦擁有製造和供應Unity許可化合物的專有權。化合物庫協議規定，須與Unity成立合資企業，以在大中華區實現許可化合物的商業化。本公司和Unity均不得通過該合營企業以外的方式在大中華區開發，生產或商業化含有許可化合物的產品。

關於化合物庫協議，本公司收到Unity 393,335股普通股的前期費用，而本公司有資格於簽立化合物許可協議後就Unity指定的首兩個化合物獲得額外393,335股股份。Unity亦購買1,000,000美元本公司優先股。根據化合物許可協議格式的條款，就各已簽立的化合物許可協議而言，本公司將有資格以Unity普通股股份的形式獲得開發和商業化里程碑付款，每個許可產品最高為38百萬美元現金，我們亦有資格以低個位數獲得Unity銷售額的分層特許權使用費，但需要按慣例減少。根據化合物庫協議向我們授予的股權、涵蓋APG-1252的

業 務

許可協議以及任何其他已簽立的化合物許可協議，如果僅開發一種許可產品，則累計上限為2,753,345股Unity股份；如果開發兩種或以上許可產品（根據股份分析、反向股份分析、股息、資本重組等進行調整），則為1,333,338股股份。此外，Unity作為我們與密歇根的獨家許可的分許可方，直接向密歇根發行股份，以履行我們向密歇根支付密歇根所欠的分許可收益百分比的義務，因此，本公司沒有義務向密歇根支付一定比例由Unity直接向本公司發行的股份。

化合物庫協議的年期乃基於下文所述的研究服務協議的時期，並隨之變化。化合物庫協議於研究服務協議屆滿或提前終止後的6至24個月屆滿，除非提前終止化合物庫協議的原因是出現不能糾正的重大違反。

為完善化合物庫協議，我們與Unity簽訂了一項與其並行的研究服務協議，據此Unity為我們發現與衰老疾病相關的Bcl-2/Bcl-xL抑制劑化合物的研究提供資金。根據研究服務協議的條款，Unity同意向我們支付每年500,000美元的預付款，並按季度增加。研究服務協議自生效日期起四年後自動終止，除非根據其條款提前終止。

APG-1252 許可協議

除化合物庫協議外，我們簽訂了涵蓋APG-1252的許可協議，條款與上述化合物許可協議的形式條款大致相同。根據APG-1252許可協議，我們已授予Unity開發和商業化APG-1252以治療全球（惟不包括大中華區）非腫瘤適應症的獨家許可。我們保留權利開發和商業化含有APG-1252的腫瘤適應症產品，且我們有權在化合物庫協議所述合資企業以外的大中華區開發和商業化此類產品。關於APG-1252許可協議，我們已收到1,573,340股Unity普通股的前期費用。在Unity實現若干里程碑後，我們有資格獲取Unity普通股的額外股份（受上述股權上限限制），以及就每個包含APG-1252的許可產品收取高達3800萬美元的現金款項。我們亦有資格以低個位數收取Unity銷售的分層特許權使用費（須按慣例減少）。

Unity可隨時透過向本公司事先書面通知終止APG-1252許可協議，且若出現不可補救之重大違約行為，任何一方可以終止本協議。若未提前終止，則APG-1252許可協議將在本協議所有專利權費義務到期後自動終止。Unity的專利權費支付義務的終止日期，以各產品和國家為單位，取下列時間的較晚者：(i)該產品不再具有有效專利項的時候；(ii)該產品的監管或市場獨家權到期之日；或(iii)該產品依據本協議在任何國家（大中華以外）首次商業銷售之日起十年後。

業 務

APG-1197 許可協議

我們於2019年1月簽訂了涵蓋APG-1197的許可協議，條款與上述化合物許可協議的形式條款大致相同。根據許可協議，我們授予Unity在大中華區(中國大陸，香港，澳門和台灣)以外地區所有以APG-1197治療非腫瘤適應症的獨家開發及商業化權和非獨家製造權。於大中華區，Unity將有義務通過與我們設立合資企業以開發、製造和商業化APG-1197。涵蓋APG-1197的許可協議還授予Unity使用另一種江蘇亞盛控制的Bcl-2抑製劑化合物作為APG-1197備用品繼續其臨床前開發工作的權利。根據化合物庫協議的條款，Unity將有義務發行133,333股普通股作為APG-1197權利的前期許可費用。其中80%將發行予我們，而20%將發行予密歇根大學，以履行我們要向密歇根大學支付相關若干分許可費用的義務。Unity還有義務以Unity普通股的形式向我們和密歇根大學支付若干里程碑付款，但根據所有Unity協議應支付的股權支付總股本上限為1,333,338股(根據股份分析、反向股份分析、股息、資本重組等進行調整)。Unity還將有義務在實現若干臨床和商業里程碑後，以及支付包含APG-1197產品淨銷售額的低單個位數使用費時，以現金形式向我們支付金額不超過3,800萬美元的里程碑付款。Unity的專利權費支付義務的終止日期，以各產品和國家為單位，取下列時間的較晚者：(i)此類許可產品在該國家專利的最後有效索償日期；(ii)該許可產品在該國家的監管專營權到期日，以及(iii)該許可產品在任何國家首次商業銷售十週年。Unity將有權以對我們的專利權費責任抵免所欠某些特許產品的第三方專利權費。任何一方可能因另一方造成不可補救之重大違約行為而終止許可協議。

MD 安德森策略合作

於2018年10月，我們與MD安德森訂立策略合作協議。根據協議條款，MD安德森將就APG-1252、APG-2575、APG-1387、APG-115、HQP1351及我們開發的其他化合物進行臨床前及臨床研究。我們將就研究向MD安德森提供資金10,000,000美元，分五期每年支付，每期2,000,000美元。本協議可由任何一方就不可補救之重大違約行為提出三十天通知提早終止。除非協議提早終止，否則協議將生效五年或直至完成持續研究為止，以較遲者為準。

君實生物醫藥臨床合作

於2019年4月，我們與君實生物醫藥訂立臨床合作協議，以探索在中國進行我們的IAP抑制劑APG-1387及君實生物醫藥的抗PD-1(Toripalimab)治療實體及血液學腫瘤臨床試驗的協同效益。訂約雙方將於獨立倫理委員會及機構評審局批准後展開臨床研究，並與NMPA評估IND的應用。

業 務

研究與開發(研發)

本公司已進行重大投資，以物色、開發及商業化市場潛力巨大的生物科技候選產品，主要集中於本公司核心治療領域，包括癌症、HBV及衰老相關疾病。

本公司於研究、開發及商業化生技物醫藥已有卓越往績記錄，並計劃透過內部研發、與生物科技、製藥公司及學術機構合作，繼續多樣化及擴大本公司在研產品系列。我們擁有經驗豐富的科學顧問委員會，由共同創辦人王少萌博士擔任主席。科學顧問委員會成員是擁有癌症研究及開發專業知識的著名科學家。他們并非我們的僱員，但將不時應我們要求提供協助。

截至2018年12月31日，本公司研發人員由255名僱員組成，包括超過70名醫學博士或博士及超過60名碩士學位持有者，其中大多數均在研究機構、醫院及美國食品及藥物監督管理局藥物審批流程方面擁有工作經驗。

經驗豐富的科學顧問委員會成員

- **Allen S. Lichter, M.D., FASCO**，是腫瘤學領域的傑出領導者，曾於2006年至2016年擔任美國臨床腫瘤學會(ASCO)及ASCO Conquer Cancer Foundation的首席執行官。他自1980年以來一直是ASCO的成員，並在該會擔任過許多重要職位，包括CancerLinQ-ASCO健康信息技術平台的主席和董事會創始主席。在ASCO任職之前，Lichter博士是密歇根大學醫學院院長(1998年至2006年)和放射腫瘤學主席和教授(1984年至1998年)。他亦在密歇根大學綜合癌症中心擔任乳腺腫瘤學項目主任(1984年至1991年)，並且是第一位擔任放射腫瘤學的Isadore Lampe教授、傑出主席以及放射腫瘤學Newman Family教授。在其事業早期階段，Lichter博士擔任國家癌症研究所放射腫瘤科放射治療科主任。Lichter博士對三維治療計劃的研究和開發獲得美國放射腫瘤學會的金獎，他亦是美國國家科學院的當選成員。
- **王少萌, Ph.D.**，是亞盛醫藥的共同創辦人，及自2010年起獲委任為科學顧問委員會主席。王博士於2001年7月加入密歇根大學，任職終身制教職員，現為安娜堡密歇根大學Warner-Lambert/Parke Davis醫學院教授，兼任密歇根大學綜合癌症中心(羅傑癌症中心)實驗治療計劃聯席總監，以及密歇根創新治療中心總監。

業 務

王博士亦自2011年起獲委任為《Journal of Medical Chemistry》主編，並於2015年獲重新委任擔任該職位。有關王博士於其他公司的職位，請參閱「與控股股東的關係」。王博士於1986年7月取得北京大學化學學士學位，並於1993年1月取得美國凱斯西儲大學化學哲學博士學位。

- **Paul A. Bunn, Jr., M.D.**，是丹佛科羅拉多大學醫學院肺癌研究的James Dudley主席，亦是科羅拉多大學癌症中心的創始主任。他在腫瘤學研究方面擁有30多年經驗，他在肺癌方面的研究(特別是在確定預後和治療選擇的生物標記方面)有助治療疾病。在其職業生涯中，Bunn博士一直擔任ASCO、IASLC和AACI的主席、美國食品及藥物監督管理局腫瘤藥物諮詢委員會主席和IASLC執行主任。他曾撰寫多篇文章、書籍章節、評論及社論，以及許多國家和地方治療試驗以及享有盛譽的肺癌SPORE資助的首席研究員。
- **James O. Armitage, M.D.**，是奧馬哈的內布拉斯加大學醫學中心(UNMC)腫瘤學研究和臨床研究的Joe Shapiro主席。Armitage博士在推進骨髓移植領域方面扮演重要角色，在UNMC推出世界上最成功的治療血液腫瘤UNMC移植治療方案之一。他曾在UNMC擔任過許多領導職務，包括醫學系副主席、內科醫學系Henry J. Lehnhoff主任和醫學院院長。Armitage博士目前是Tesarro董事會董事，也是眾多專業組織的成員，曾擔任ASCO總裁和美國血液和骨髓移植協會(ASBMT)主席。他撰寫或合著了許多文章、書籍章節和摘要，目前為多家同行評審期刊的編輯委員會任職。
- **Arul Chinnaiyan, M.D., 博士**，是霍華德休斯醫學研究所研究員、密歇根大學醫學院病理學S.P. Hicks Endowed教授、病理學和泌尿外科教授，以及綜合癌症中心和生物信息學項目的成員。他是一名經過委員會認證的臨床病理學家，目前擔任病理學研究信息部主任和癌症生物信息學主任。他在研究癌症的功能基因組學、蛋白質組學和生物信息學方法方面的開創性研究驗證了前列腺癌的幾種重要生物標記，並有助重新定義前列腺和其他常見上皮癌分子基礎。Chinnaiyan博士獲得多個著名獎項，包括由密歇根大學醫學院院長辦公室頒發的基礎科學研究獎和AMGEN傑出研究員獎，亦是美國臨床調查協會和美國醫學協會的當選成員。

業 務

本公司的研究與開發過程概述

本公司以市場為導向進行研究與開發。經驗豐富的研發團隊物色市場潛力巨大的創新型候選產品，進行探究、臨床前開發及臨床試驗(對該等產品的潛在商業化而言屬必要)。每個產品開發項目在啟動前均須經過項目委員會審查。該項目委員會由來自不同內部部門的研究人員及主管組成，含研發、製造、監管、臨床及業務拓展部門。若某開發項目獲批准，則會委任項目管理小組監督項目技術進展及預算。

本公司的藥物發現及臨床研究含以下一般性從苗頭化合物至甄選臨床候選物的進展級聯，該等步驟與本公司各平台開發的候選產品相似：

本公司的內部完全一體化藥物發現及臨床前發展能力



資料來源：公司文件

我們在小分子實體的發現和臨床前開發中有以下主要決策點：新靶點確認或靶點評估；命中藥物初篩；先導化合物的發現；先導化合物的優化；新藥臨床試驗申請及選擇臨床候選。在選擇臨床藥物之前，我們建立了從分子設計、體外和體內研究到PK/PD和CMC等的主要開展路徑。除此之外，我們還使用許多關鍵的項目特定研究來確保我們的藥物能夠滿足預先定義的目標產品特徵或TPP。

業 務

目前，本公司一般依靠內部研發人員對化學製藥候選產品進行發展及臨床前研究，並將GLP毒性研究外包予合同研究機構。

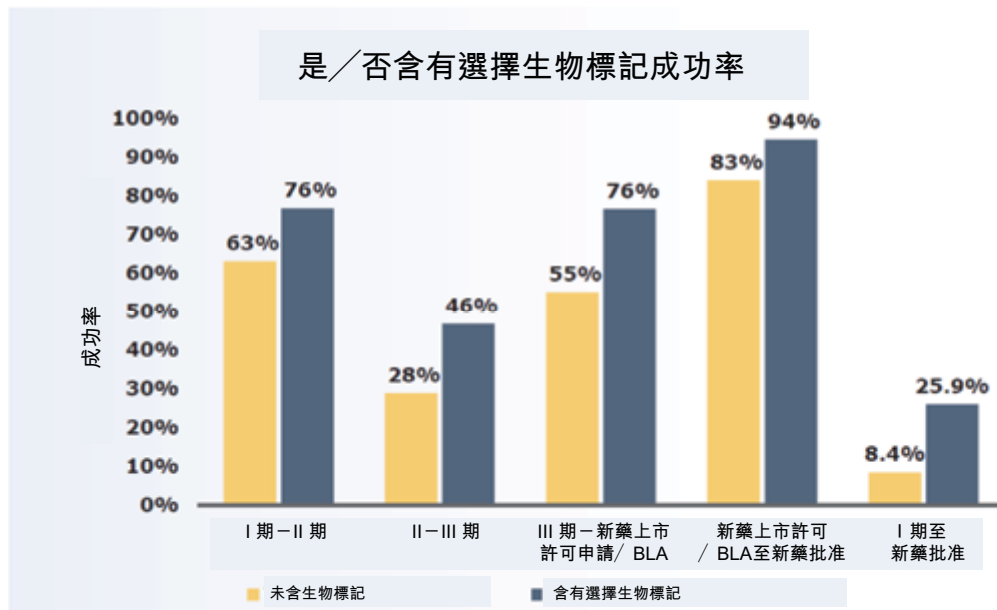
本公司研發策略 1 – 生物標記驅動臨床發展方法

本公司的研發產品多元化靶向細胞凋亡路徑，該途徑在許多癌症類型中失調，包括透過Bcl-2上調及腫瘤抑制因子TP53失活。因此，利用本公司化合物重新激活細胞凋亡途徑可引發腫瘤細胞死亡，並使癌症患者受益，其為癌症靶向療法的新策略。

自十多年前EGFR抑制劑在NSCLC中取得突破以來，靶向治療成功僅限於或定義為選擇合適患者人群(如，僅15%NSCLC患者攜帶EGFR突變)。1期難治性惡性腫瘤抗癌藥物試驗綜合分析(2011年1月1日至2013年12月31日列載於PubMed)，已揭示基於生物標記的治療策略與響應率(RR)及PFS間關聯，當中，相較於沒有選擇的患者人群，該個性化方式與顯著較高中值RR(30.6%對比4.9%， $P<.001$)及較長中值PFS(5.7對比2.95個月， $P<.001$)獨立相關。

更重要的是，就臨床開發而言，使用患者生物標記選擇可使各階段臨床試驗成功概率(PoS)增加，整體試驗成功概率由8.4%增加至25.9%。下表比較使用及未使用生物標記的PoS：

選擇生物標記階段轉變成功率及批准可能性(LOA)



資料來源：BIO、BioMedTracker及Amplion 2006至2015年臨床研發成功率數據

業 務

為縮短臨床試驗持續時間、降低成本並增加本公司候選產品的成功率，本公司已開發用於患者選擇的生物標記策略，該策略將在初始劑量遞增／安全試驗期已完成時應用於Ib/II期。

本公司成熟的臨床前數據確定本公司核心在研化合物的標靶切實可行。基於該等研究，生物標記物選擇將專注於兩大領域。首先，本公司將採用二代測序(NGS)等組學技術鑒別試驗患者是否發生基因組突變(反映出癌細胞呈穩定狀態)。就此而言，我們識別MDM2-p53抑制劑APG-115治療MDM2基因擴增及p53野生狀態、HQP8361的c-Met基因擴增或過表達狀態、多激酶抑制劑APG-2449的FAK基因過表達及ALK/ROS基因重排狀態以及Bcl-2家族蛋白(包括Bcl-2、Bcl-xL和Mcl-1)的擴增／易位狀態。因測序成本大幅下跌，生物標記物選擇變得切實可行，且此類檢測已成為現代化醫院的常規項目。

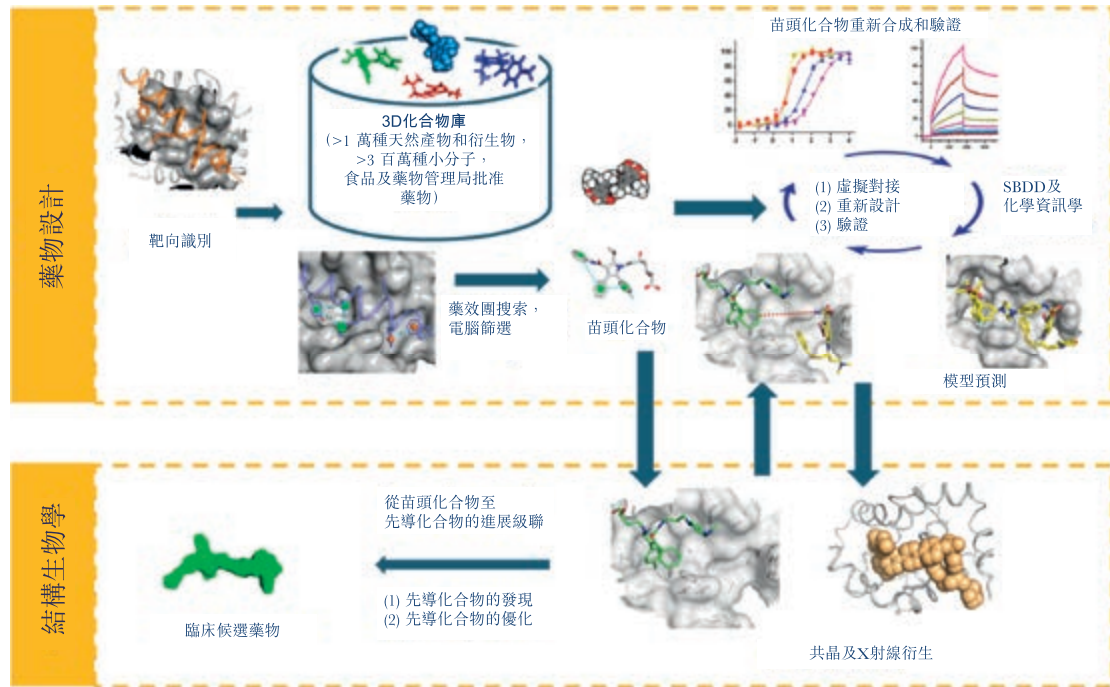
其次，本公司將進一步分析Bcl-2家族蛋白之間的動態交互作用，Bcl-2家族蛋白是誘發細胞死亡的關鍵調節因子，並且先前已在預測性生物標記物研究與Venetoclax(唯一獲批准的Bcl-2選擇性抑制劑)臨床試驗中得到證明。為此，本公司採用經驗證的蛋白質複合體測定法或動態BH3分析法(測量觸發凋亡性細胞死亡的細胞上限)來篩選接受Bcl-2選擇性抑制劑APG-2575或Bcl-2/Bcl-xL雙重抑制劑APG-1252的適當患者。憑藉生物標記物選擇，本公司將能夠篩選合適的患者接受合適的藥物，並迅速將臨床試驗推進到下一階段並可能獲得監管審批。

研發策略2－電腦輔助藥物發展中藥物設計及結構性生物學

我們與密歇根大學的團隊合作，使用電腦輔助藥物設計(CADD)以及結構生物學技術，從目標識別到創新小分子藥物的先導化合物優化促進藥物發現。CADD是一種高效的技術，做法是透過X射線晶體照相術及同源建模等方法獲取與複雜標靶蛋白候選藥物三維結構有關的資訊，以研究其形狀和化學特徵如何釐定與生物目標交互的特定方式。當將計算模型、生化分析和晶體結構測定結合在先導化合物發現與先導化合物優化的互惠過程中進行從頭設計並有效優化苗頭化合物的效力和分子特性時，CADD和結構生物學非常有效。尤須說明的是，CADD及結構性生物學有助於科學家優化藥物的結合親和力，增加可結合擬定靶向的藥物的選擇性，同時可透過消除藥物的不良屬性，並因此降低引發副作用的風險。

業 務

我們使用CADD及結構性生物學方法成功優化有關主要細胞凋亡路徑的多種有效、選擇性、細胞可滲透、非肽類及療效顯著的小分子化合物。此方法利用對蛋白質結構的了解，理性設計並開發可與目標蛋白質的獨特結構要素結合的小分子化合物，詳見下圖所示。

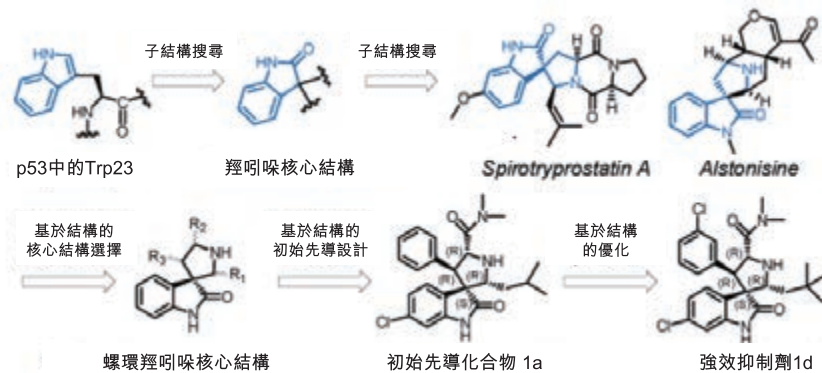


資料來源：公司文件

值得注意的是，Bcl-2 蛋白過表達已證明會促進腫瘤發展，並導致治療抵抗效應。而本公司的 Bcl-2 抑制劑已證明能阻止抗凋亡 Bcl-2 蛋白與其促凋亡結合蛋白之間的交互作用。特別是，Bcl-2 抑制劑旨在與抗凋亡 Bcl-2 蛋白中的疏水凹槽結合，從而可維持良好的化學穩定性並抑制腫瘤生長，且納摩爾活性低。此外，MDM2-p53 交互作用亦已被證明會導致腫瘤發展及惡化。MDM2-p53 交互作用的結構基礎是透過 X 射線晶體學建立，由此得出 MDM2 與 p53 之間的交互作用主要是因 p53 的三個疏水殘基 (Phe19、Trp23、Leu26) 和 MDM2 中一個小而深的疏水空腔結合。本公司發現，此疏水空腔是設計可阻止 MDM2-p53 交互作用的小分子 MDM2 抑制劑的最佳位置，並因此成為設計 MDM2 抑制劑的目標位置。經過反覆修改，在臨床前模型中，本公司發現 MDM2-p53 抑制劑能展現與 MDM2 的極高結合親和性 ($K_i < 1 \text{ nM}$) 並能有效激活野生型 p53，從而抑制腫瘤細胞生長且人體癌細胞系中納摩爾 IC50 值較低。

業 務

採用基於結構的策略設計新型MDM2抑制劑



資料來源：J. Am. Chem. Soc. 127, 29, 10130-10131

一體化組織

本公司總部位於中國蘇州，目前在中國、美國及澳洲擁有研發及製造業務。本公司的策略乃成為一間完全一體化的全球性生物技術公司。除配有一支經驗豐富的內部研發團隊外，本公司已建成一間符合優良生產規範及支持新藥臨床試驗申請工作及初期臨床試驗材料生產的小分子製藥廠，並已計劃開始在蘇州建造一間符合優良生產規範及支持候選藥物在中國的關鍵臨床試驗材料生產及商業化的製藥廠。該製藥廠預期將於2019年建成。此外，為支持預期商業化生產候選藥物，本公司已制定一項目標明確的銷售及市場推廣策略，並計劃打造一支專業銷售團隊覆蓋大中華區各大醫療中心，以及透過自身商業化推廣或倚靠合作夥伴實現藥物的全球商業化。

製造

現時方法及策略

本公司在中國江蘇省泰州市中國醫藥城租賃一間面積約4,480平方米的研發及製造設施，我們利用該設施為本公司若干候選藥物生產並供應臨床前測試物及臨床試驗材料。此外，本公司預期在中國江蘇省蘇州市建造一間面積約10,000平方米的設施作研發及製造用途。本公司擬將在新蘇州設施生產用作臨床或未來商業用途的藥品。我們預期該製造廠將包含兩條口服固體劑生產線（片劑生產線和膠囊配方生產線）和兩條注射液／凍乾粉針劑生產線。本公司亦向有限數量的外部服務供應商外包若干藥物及藥品的生產，且預期將繼續以有關做法來滿足候選藥物的臨床前及臨床需求。我們已與大多數外部服務提供商訂立框架協議，據此，外部服務提供商一般按項目向本公司提供短期服務。截至目前，我們與該等第三方沒有訂立任何長期協議，但可能會根據業務需要在未來訂立協議。

業 務

目前，我們從多個供應商採購製造活動所需的藥物原材料，本公司認為該等供應商具備充分能力滿足本公司需求。此外，我們認為自身具備充分的備用供貨來源。然而，本公司亦存在供貨若中斷可能嚴重影響業務的風險。我們通常基於採購訂單訂購原材料及服務，且並未訂立長期專供或最低供應量安排。

製藥活動受廣泛監管，包括有關記錄維持、製造流程及控制、人員、品質控制及保證等方面的程序及文件規定。本公司的製造廠及為本公司製造臨床試驗候選藥物的訂約製造公司均依照優良生產規範營運。優良生產規範乃為針對生產人體用醫藥的監管規定。就大多數臨床試驗材料製造流程而言，本公司在中國和美國均有或輕易找到遵循優良生產規範的後備製造商。

原材料及 API 供應

原材料及供應均基於本公司現時的臨床藥物需求及預測訂購，且一般可從內部營運及多個第三方供應商獲得足以滿足本公司需求的數量。我們購買原材料的國家主要包括中國。雖然原材料價格偶有波動，但本公司過往並未發生原材料供應嚴重中斷的情形。就小分子藥物供應而言，我們一致認為無法確保重大原材料供應來源、供應中斷或價格大幅波動，均可能對製造藥物產品的能力造成不利影響，但此將不會頻繁發生。

本公司與若干主要供應商維持穩定關係。於往績記錄期間，五大供應商各自己與本公司維持若干年關係。於2016年、2017年及2018年，五大供應商合共分別佔本公司總採購量的27.7%、28.8%及27.7%，而最大供應商分別佔本公司總採購量的9.1%、9.7%及8.6%。於往績記錄期間，五大供應商中大部分為合約研究組織及合約製造組織。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司概無與供應商產生任何重大糾紛，亦無嚴重違反任何供應合約或協議。就本公司所知，截至最後實際可行日期，本公司並不知悉任何訊息或安排可能導致本公司與任何主要供應商關係終止。於往績記錄期間，董事及彼等各自的聯繫人或擁有本公司5%或以上已發行股本的股東概無於本公司五大供應商中擁有任何權益。於往績記錄期間，概無任何主要供應商亦為本公司客戶。

業 務

若上述任一供應安排或協議終止或上述任一供應商於適用協議下的履約能力受到重大不利影響，我們認為自身將有能力及時找到新供應商，並符合資格與其訂立協議。本公司預期現有製造廠及亞盛醫藥集團目前處於建造設計階段的新製造廠加上外部來源，將足以確保本公司滿足潛在商業產品及處於臨床試驗階段的其他候選藥物產品的近期製造需求。

內部製造及研發設施

本公司目前在泰州和蘇州營運兩間大型研發製造廠，總佔地面積約6,000平方米。我們已獲得蘇州一幅新公司用地的土地使用權及房產所有權證，該用地將包括新建製造廠。

本公司位於泰州的製造業務包括作API大量製造的Kg實驗室及配製、灌裝及封裝口服固體製劑的試運行製造廠，以生產用於全球新藥IND許可活動及早期(POC前)全球臨床試驗的產品及候選藥物。近期，本公司位於蘇州的自主品牌產品GMP製造產能將達到大約10,000平方米的大型營運規模。同時，本公司將調整候選藥物POC階段以外大規模API製造業務的MAH策略，以避免中國EHS問題日益增多的潛在風險。

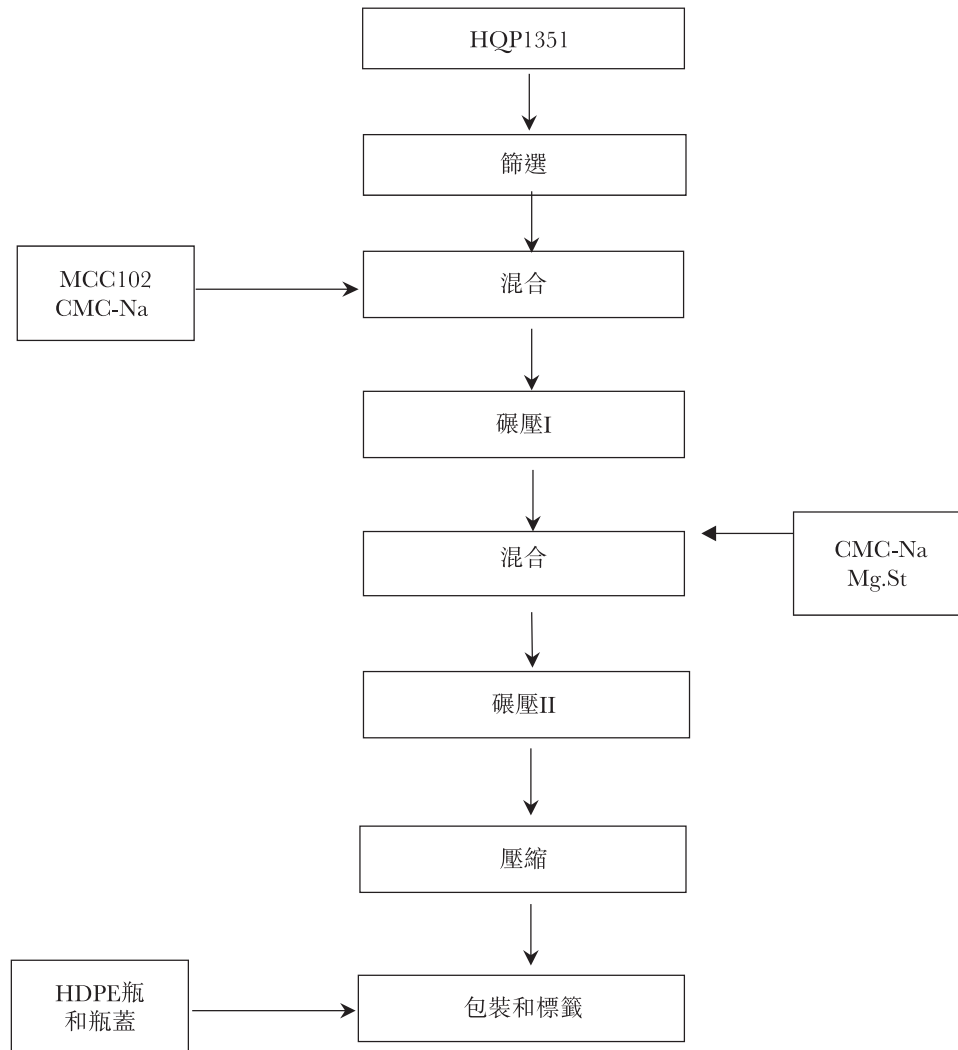
此外，本公司在上海租賃並營運一間佔地約690平方米的藥理實驗室，並在上海、廣州和北京設有辦事處(面積分別約為1,460、1,048及629平方米)，負責臨床及監管事宜。

業 務

代表性藥品製造流程

下圖說明本公司兩種臨床階段候選藥物HQPI351和APG-1387的製造流程，作為整個開發流程的示例。

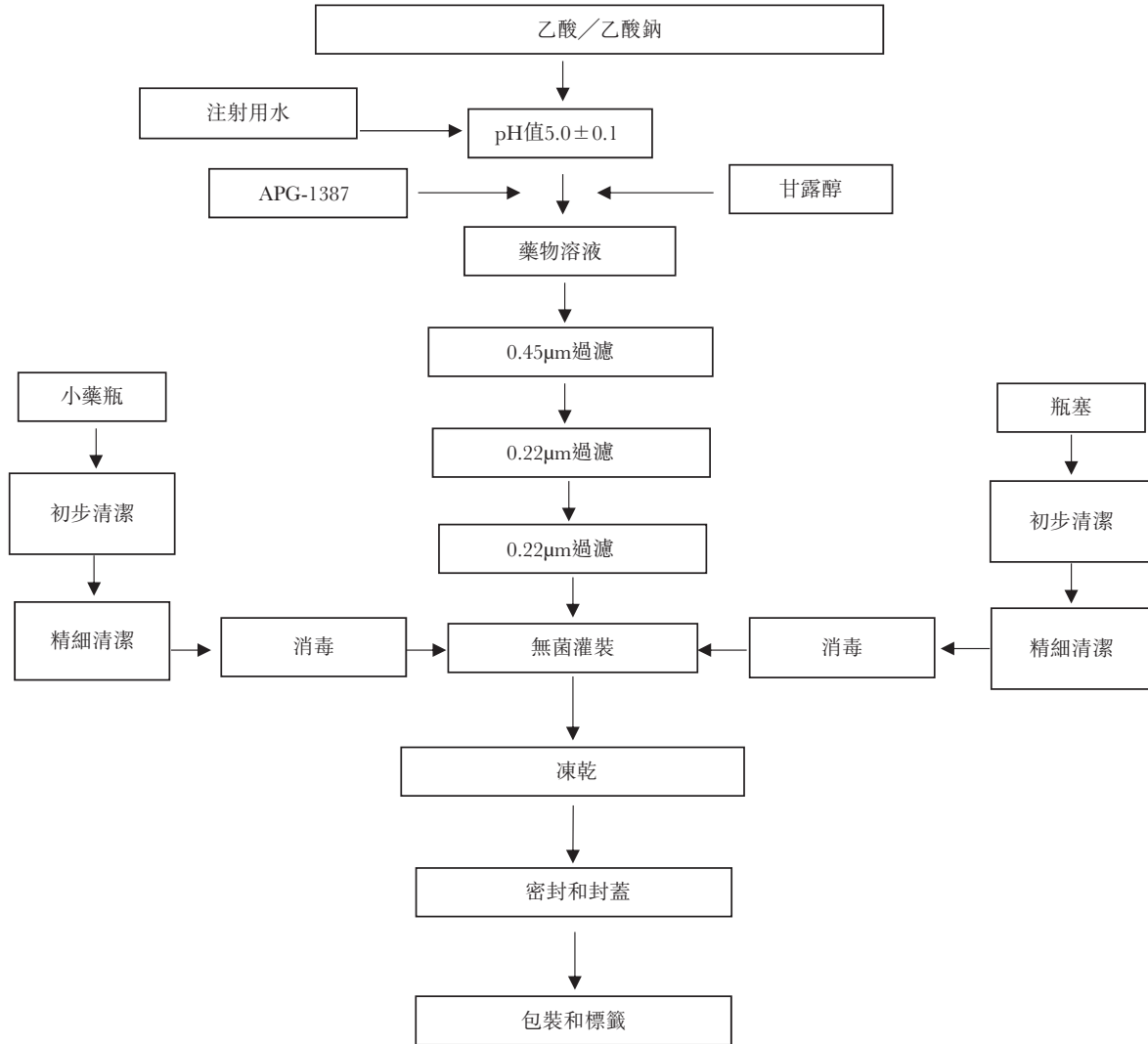
HQPI351 藥片的製造流程圖



資料來源：公司資料

業 務

APG-1387 凍乾注射的製造流程圖



資料來源：公司資料

業 務

品質控制及保證

本公司擁有有關產品設計、製造和試驗的獨立品質保證及品質控制系統並投入大量精力於處理及產品品質。我們位於泰州的分析實驗室獲得CNAS認證。本公司已依照國家藥監局及美國食品及藥物監督管理局條例設立嚴格品質系統。實驗室配備高學歷且能力出眾的技術人員，可確保所有批次發佈產品的品質。從原材料及輔助材料檢查、製造、交付藥成品到醫院臨床試驗，本公司實時監測整個生產流程的運作。我們的品質保證及品質控制團隊亦負責確保遵守所有適用法規、標準及內部政策。本公司的高級管理團隊積極參與制定品質政策及管理內外部品質表現。

競爭

本公司所處行業競爭激烈，並經歷快速及重大變革。雖然我們深信憑藉自身在開發及商業化方面的經驗、科學知識及行業關係，本公司擁有一定競爭優勢，但本公司仍面臨大量來自腫瘤、HBV及衰老相關疾病療法的製藥及生物技術公司的競爭。請參閱「行業概覽」一節以了解更多詳情。

本公司在現有候選產品方面及將在未來候選產品方面面臨來自製藥、生物技術及尋求標靶方法以解決癌症中活化分子變異的其他相關市場行業的競爭。就Bcl-2家族抑制劑而言，AbbVie正開發navitoclax/ABT-263，在治療骨髓纖維化方面處於II期臨床發展，而於其他適應症(例如卵巢癌及ALL)方面則處於六個其他I期試驗。Abbvie向CLL 17p缺失患者推出市場的Bcl-2抑制劑venetoclax/ABT-199於2016年4月獲美國食品及藥物監督管理局批准，其亦於其他血液惡性疾病方面處於臨床發展。Novartis目前正在對獲得Servier/Vernalis許可的BCL-201 (S-55746)開展I期試驗。就IAP抑制劑而言，Debiopharm Group正在對Debio 1143(由亞盛的前身公司Ascenta，AF406授予許可開展IIB期試驗。Novartis正在對其LCL161開展II期試驗，Astex Pharmaceuticals正在對ASTX660化合物開展I/II期試驗，以及Medivir正在對其Birinapant化合物開展I/II期試驗。就MDM2抑制劑而言，Roche正在對其indasanutlin/RG7388開展III期MIRROS研究，以治療復發／難治性AML患者，Novartis正在對其HDM201化合物開展II期試驗及對其CGM097開展I期試驗，Amgen正在對其AMG232化合物開展I/IIa期試驗，以及Daiichi-Sankyo正在對其DS-3032化合物開展I期試驗。

業 務

本公司的核心競爭優勢是創新和差異化的候選產品線，包括針對關鍵凋亡途徑中難以靶向的PPI和新一代TKI的化合物。我們耗用超過10年研究和開發PPI靶向藥物發現技術，本公司有超過70項已發佈專利，專利到期日介乎2025年至2037年，本公司亦有超過40項待審查專利申請。憑藉經驗豐富的研發團隊，本公司可以有效地競爭並就生物技術領域的發展迅速作出回應。

醫藥、醫療裝置及生物技術行業的併購可能導致較多資源集中於較少量競爭對手手中。若競爭對手開發或推廣的產品或其他新型療法比本公司現有或未來開發的候選產品更有效、更安全或更實惠，或者比本公司更快速獲得候選產品的監管審批，本公司的商機可能受到威脅。本公司的成功將部分取決於識別、開發及管理相比競爭產品更安全及更有效的候選產品組合的能力。請參閱「風險因素—我們面臨巨大競爭，可能導致他人搶先發現、開發或商業化競爭藥物，或比我們做得更成功。」一節，以了解有關本公司所面臨競爭的風險。

僱員

截至2018年12月31日，本公司擁有303名全職僱員，包括逾共70名擁有醫學博士或博士學位的僱員。其中，255名僱員從事全職研發及實驗室工作，而48名僱員從事全職一般行政職能工作。本公司僱員分佈在中國蘇州、中國上海、澳洲及美國。本公司亦聘請並可能持續聘請獨立承包商協助本公司的業務營運。本公司未曾發生停工事件，且概無任何僱員是由勞工組織代表或存在任何集體議價安排。本公司認為與僱員關係良好。

下表載列本公司截至2018年12月31日按職能劃分的僱員人數：

職能	員工人數	僱員總數 %
研發	255	84.2%
行政	48	15.8%
總計	303	100.0%

本公司的成功取決於吸引、挽留及激勵優秀人才的能力。作為本公司人力資源策略的一部分，本公司向僱員提供具競爭力的薪酬方案。依照中國內地法規的規定，本公司參與相關當地市政府及省政府組織的多項僱員社保計劃，包括住房、養老、醫療、工傷及失業

業 務

福利保險，本公司在該等計劃下按照指定比率的僱員工資供款。獎勵通常是酌情發放，金額部分基於僱員表現及部分基於本公司業務的整體業績計算。本公司已授予並計劃於未來繼續向僱員授予股份激勵獎勵，以激勵僱員為本公司發展作出貢獻。在中國內地以外，本公司依照當地法律法規向僱員提供福利。

截至最後實際可行日期，我們尚未設立工會組織。於往績記錄期及截至最後實際可行日期，我們未曾遇到任何可能會對我們業務、財務狀況或經營業績產生重大不利影響的重大勞資糾紛或罷工。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，江蘇亞盛、蘇州亞盛及順健生物醫藥並無為若干僱員作出社會保險計劃及住房公積金的全數供款。董事認為，向社會保險計劃及住房公積金供款不足的有關情況對本公司而言並不重要。我們已就中國有關社會保險及住房公積金的相關法律及法規規定向中國法律顧問進行諮詢，並正為全體中國僱員向社會保險計劃及住房公積金作出相關期間和未來的全數供款。

保險

本公司購有財產險，涵蓋本公司設施及其改良物、設備、辦公室傢俬及存貨的實質損壞或損失；僱主責任險，通常涵蓋僱員身亡或工傷；產品責任及專業失誤與疏忽保險，涵蓋因使用或運用我們小分子化合物引起的產品責任索償及因我們向客戶提供服務時的疏忽引起的索償；公共責任保險，涵蓋本公司物業之上發生且涉及第三方的若干事故；機器損壞保險，涵蓋機器的不可預見及突發性實質損失或損壞；貨物保險，涵蓋貨物於運輸途中的實質損失或損壞；董事及高級管理人員責任險。本公司並無為高級管理層人員或其他重要人員投購要員壽險或業務中斷險。儘管我們認為我們的保險範圍足夠並符合中國與美國行業規範，其或不足以涵蓋對產品責任或我們固定資產損壞的所有索償。請參閱「風險因素－與我們業務和行業有關的風險－我們的保險範圍有限」，以了解更多詳情。

物業

本公司主營業務的總部位於中國江蘇省蘇州，在此本公司租賃面積大約1,652平方米的辦公樓、實驗室及製造廠。該設施租期將於2020年1月31日屆滿。本公司亦於中國江蘇省泰州、中國上海、美國馬裏蘭羅克維爾租賃研發及製造設施。我們認為現有設施足以滿足本公司需求。

業 務

下表載列截至最後實際可行日期本公司所租賃物業之摘要：

地點	物業類型	總建築面積 (平方米)	屆滿日期	租期
中國江蘇省蘇州市	租賃	1,652	2020年 1月31日	2016年12月1日至 2020年1月31日
中國江蘇省蘇州	轉讓國有土地 使用權	60,871	2048年 6月3日	2018年6月4日至 2048年6月3日
中國江蘇省泰州	租賃	4,480	2023年 3月1日	2018年3月2日至 2023年3月1日
中國北京	租賃	526	2022年 12月31日	2018年1月1日至 2022年12月31日
中國北京	租賃	104	2020年 5月7日	2017年5月8日至 2020年5月7日
中國廣東省廣州	租賃	64	2019年 12月31日	2017年12月8日至 2019年12月31日
中國廣東省廣州	租賃	829	2023年 10月14日	2019年1月1日至 2023年10月14日
中國廣東省廣州	租賃	156	2019年 12月31日	2018年10月16日至 2019年12月31日
中國上海	租賃	660	2021年 1月1日	2016年12月19日至 2021年1月1日
中國上海	租賃	1,490	2021年 2月10日	2019年2月11日至 2021年2月10日
美國馬里蘭州羅克維爾	分租	902	2022年 6月30日	2019年2月1日至 2022年6月30日

截至最後實際可行日期，尚未就上文其中兩項上海的租賃協議於相關監管機關完成租賃登記。我們的中國法律顧問認為，未登記租賃協議將不會影響有關租賃協議的有效性，但相關的地方樓房管理機關可以要求我們於指定時限內完成登記，且我們可能須就逾期登

業 務

記繳付每份租賃人民幣1,000元至人民幣10,000元的罰款。因此，我們有權根據租賃協議使用有關物業，但如果我們未按照相關地方樓房管理機關要求完成租賃登記，我們須面對被處以罰款的風險。截至最後實際可行日期，我們未曾因未登記租賃協議而被處罰。於往績記錄期，我們未曾遇上因租賃物業產生的糾紛。

根據《公司(豁免公司及招股章程遵從條文)公告》第6(2)條，本文件獲豁免遵守公司(清盤及雜項條文)條例附表三第342(1)(b)條就本集團於土地或樓宇的所有權益給予估值報告的規定，原因是我們截至2018年12月31日並無任何賬面值超逾我們資產總值15%的單一物業。

健康、安全及環境事宜

本公司業務經營及設施須遵守廣泛環保及健康與安全法律及法規。該等法律及法規監管(其中包括)危險物質的產生、儲存、處理、使用及運輸以及本公司設施所產生危險及生物性危害廢物的處理與處置。除非法律界定予以豁免，該等法律及法規一般不考慮責任方的疏忽或過失規定須承擔的責任。該等法律及法規亦要求本公司就若干經營業務向政府機關獲取許可證。請參閱「法律及法規」了解更多詳情。

本公司已設立環境、健康及安全部(或EHS部)，負責監管本公司措施及程序的實施，以確保本公司遵守適用的環保及健康與安全法律及法規以及本公司僱員的健康與安全。該等措施及程序包括(i)於本公司設施採取保護措施；(ii)頒佈有關本公司一站式服務各個方面(如化學品的使用及儲存以及設備的操作)的安全操作程序；(iii)定期檢查本公司設備及設施以發現及消除安全隱患並委聘第三方諮詢公司進行現場安全評估及危害鑒定；(iv)頒佈有關危險物質的購買、儲存、處理、使用及運輸以及本公司設施所產生危險及生物性危害廢物的處理與處置的具體規則；(v)委聘專業廢物處理公司管理危險及生物性危害廢物的處置；(vi)向本公司僱員提供定期安全意識培訓；及(vii)維持事故記錄與處理以及實施相關政策及健康與工作安全合規記錄的系統。

本公司預期遵守現有及未來環保及健康與安全法律及法規的成本今後不會大幅增加。然而，由於該等法律及法規的規定或會變動，本公司或無法準確預測遵守該等法律及法規的成本。有關詳情，請參閱「風險因素－與我們的行業、業務及營運有關的風險－倘我們或我們的合約研究組織未能遵守環境、健康及安全法律及法規，我們或會面臨罰款或處罰或招致成本而可能對公司業務成功造成重大不利影響。」。

業 務

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司於經營過程中並無發生任何重大事故，亦無針對本公司提出任何與環保、健康或工作安全有關的重大人身或財產損害申索。

證書、許可證及牌照

本公司須就提供服務取得及重續若干證書、許可證及牌照。請參閱「監管」，以了解有關本公司在中國進行業務經營所需取得之重要證書、許可證及牌照的更多詳情。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司已取得對本公司經營至關重要的所有必要證書、許可證及牌照，且所有該等證書、許可證及牌照均處於其各自的有效期內。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司概無於重續該等證書、許可證及牌照方面遭遇任何重大困難，且目前本公司預期於該等證書、許可證及牌照到期時重續(如適用)不會存在任何重大困難。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司並無就任何與維持及重續重要證書、許可證及牌照有關的不合規事宜而受到有關政府處罰。

據本公司中國法律顧問告知，直至最後實際可行日期，本公司已從相關政府機構取得對在中國進行業務經營至關重要的所有必要證書、許可證及牌照。

下表載列本公司持有的主要牌照及許可證詳情：

牌照／許可證／證書	持有人	範圍	頒發機構	頒發日期
國產藥註冊 2017L05040 (藥物臨床試驗批准)	由順健生物醫藥和 江蘇亞盛聯合申請及持有	APG-1387：注射	CFDA	2017年 11月22日
藥物註冊 2014L02235 (藥物臨床試驗批准)	江蘇亞盛	APG-1387： 活性藥物成分	CFDA	2014年 11月25日
藥物註冊 2014L02236 (藥物臨床試驗批准)	江蘇亞盛	APG-1387：注射	CFDA	2014年 11月25日
新藥 2014L01945 (藥物臨床試驗批准)	江蘇亞盛	R-(-)- 醋酸 棉酚： 活性藥物成分	CFDA	2014年 10月14日

業 務

牌照／許可證／證書	持有人	範圍	頒發機構	頒發日期
新藥2014L01944 (藥物臨床試驗批准)	江蘇亞盛	R-(-)- 醋酸 棉酚片	CFDA	2014年 10月14日
國產藥註冊 2018L03188 (藥物臨床試驗批准)	蘇州亞盛	APG-2575 片劑	NMPA	2018年 10月15日
國產藥註冊 2018L03189 (藥物臨床試驗批准)	蘇州亞盛	APG-2575 片劑	NMPA	2018年 10月15日
國產藥註冊 CXHL1800180 (臨床試驗通知).....	蘇州亞盛	APG-2449 膠囊	NMPA	2018年 12月10日
國產藥註冊 CXHL1800181 (臨床試驗通知)	蘇州亞盛	APG-2449 膠囊	NMPA	2018年 12月10日
國產藥註冊 2017L04447 (藥物臨床試驗批准)	蘇州亞盛	APG-115 膠囊	CFDA	2018年 7月6日
國產藥註冊 2017L04446 (藥物臨床試驗批准)	蘇州亞盛	APG-115 膠囊	CFDA	2017年 7月6日
國產藥註冊 2017L04445 (藥物臨床試驗批准)	蘇州亞盛	APG-115：活性 藥物成份	CFDA	2017年 7月6日
國產藥註冊 2017L04172 (藥物臨床試驗批准)	蘇州亞盛	APG-1252：注射	CFDA	2017年 7月7日

業 務

牌照／許可證／證書	持有人	範圍	頒發機構	頒發日期
國產藥註冊 2017L04171 (藥物臨床試驗批准)	蘇州亞盛	APG-1252：活性 藥物成份	CFDA	2017年 6月7日
國產藥註冊 2018L02143 (藥物臨床試驗批准)	順健生物醫藥	HQP1351片劑	CFDA	2018年 2月9日
國產藥註冊 2018L02142 (藥物臨床試驗批准)	順健生物醫藥	HQP1351片劑	CFDA	2018年 2月9日
國產藥註冊 2016L02011 (藥物臨床試驗批准)	順健生物醫藥	HQP1351片劑	CFDA	2016年 2月1日
國產藥註冊 2016L02010 (藥物臨床試驗批准)	順健生物醫藥	HQP1351：活性 藥物成分	CFDA	2016年 2月1日
國產藥註冊 2016L02009 (藥物臨床試驗批准)	順健生物醫藥	HQP1351片劑	CFDA	2016年 2月1日
國產藥註冊 2016L01729 (藥物臨床試驗批准)	順健生物醫藥	HQP8361：活性 藥物成分	CFDA	2016年 1月27日
國產藥註冊 2016L01691 (藥物臨床試驗批准)	順健生物醫藥	HQP8361膠囊	CFDA	2016年 1月27日

業 務

風險管理和內部控制

本公司深知，風險管理對於業務營運的成功至關重要。本公司面臨的主要營運風險包括全球小分子藥物的整體市場狀況及監管環境的變化、提供優質研發、開發及製造服務的能力及管理預期增長以及執行增長戰略的能力。有關所面臨的各種風險和不確定性的討論，請參閱「風險因素」一節。本公司亦面臨各種市場風險。特別是，我們面臨於正常業務過程中出現的信用、流動性、利率和貨幣風險。

本公司致力建立和維護風險管理和內部控制系統(包括我們認為適合業務營運的政策、程序和風險管理方法)，亦致力於不斷對其進行改進。

本公司於財務報告、資訊系統、內部控制及人力資源管理等業務營運的各個方面採取並實施全面的風險管理政策。

財務報告風險管理

本公司已制定一套與財務報告風險管理相關的會計政策，例如財務報告管理政策、預算管理政策、財務報表編製政策、財務部門和僱員管理政策。本公司設有各種程序來實施會計政策，而財務部門根據該等程序審查管理賬戶。我們亦為財務部門的僱員提供定期培訓，以確保其了解財務管理和會計政策，並在日常營運中予以實施。

信息系統風險管理

對用戶資料和其他相關資訊的充分維護、存儲和保護對於我們的成功至關重要。本公司已實施相關的內部程序和控制措施，以確保妥善保護用戶資料，並避免相關資料洩漏和丟失。於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司並無任何重大信息洩漏或用戶資料丟失。

本公司已制定一系列備份管理程序。本公司為僱員提供資訊安全培訓，並不時開展持續培訓及討論任何問題或必要更新。本公司亦設有應急響應機制，以評估關鍵風險、制定災難應對計劃並定期進行應急演練。

業 務

內部控制風險管理

本公司制定並採取嚴格的內部程序，以確保業務營運符合相關規則和法規。本公司內部審計團隊與業務部門密切合作，以(i)進行風險評估並就風險管理策略提供建議，(ii)提升業務流程效率和監督內部控制的有效性，及(iii)提高本公司內部的風險意識。

跟據本公司的程序，管理層審查合約條款並審閱有關業務營運的所有文件，包括交易對手為履行於業務合約下的義務而取得的許可和許可證，以及於訂立任何合約或業務安排前的所有必要的相關盡職調查材料。

監管事宜部門與本公司全體緊密合作，共同審查產品和服務，以便在提供予公眾之前遵守監管規定。監管事宜部門亦負責獲取任何必要的政府預先批文或同意書，包括編製和提交所有必要文件，以在規定的監管時間表內向相關政府部門登記備案。

就知識產權相關事宜而言，本公司亦聘有專門的外部知識產權法律顧問，協助進行知識產權的相關專利和商標權的註冊、申請和審查。

本公司持續檢討風險管理政策和措施的實施情況，以確保政策和實施有效和充分。

人力資源風險管理

本公司已制定僱員手冊和經管理層批准的行為守則，並將其分發給予所有僱員。僱員手冊中列出各種內部規則和指引。本公司為僱員提供定期培訓和資源，讓彼等了解僱員手冊所載指引的最新資訊。本公司根據當前的流動率和未來業務計劃制定來年的招聘計劃，並利用資訊科技不斷改進招聘流程。我們亦設有針對即將入職僱員的嚴格背景調查程序。

此外，本公司根據不同部門僱員的需求提供定期和專業培訓。本公司定期組織高級職員或外部顧問就對業務營運至關重要的主題進行內部培訓課程。透過此類培訓，我們可確保僱員掌握最新的技能。

本公司亦已制定反貪污政策，以防止本公司出現貪污行為。我們設有內部報告渠道，讓僱員能夠報告任何可疑的貪污行為。僱員亦可向內部反貪污部門提供匿名報告。

業 務

本公司的審計委員會和持續合規

審計委員會負責監督和管理與業務營運相關的整體風險。審計委員會(i) 審查並批准風險管理政策，以確保其符合公司目標；(ii) 審查並批准企業風險承受能力；(iii) 監察與業務營運及管理層處理該等風險有關的最重大風險；(iv) 根據企業風險承受能力檢討企業風險；及(v) 監督並確保本公司內部適當採用風險管理框架。審計委員會和高級管理層共同監督風險管理政策的實施，以確保政策和實施有效和充分。

獎項和認可

下表概述於往績記錄期間取得的主要獎項和認可：

獎勵／認可名稱	授予日期	授予機構
2016生物產業創新突破企業.....	2017年2月	易貿醫療及易企說
2016生物醫藥年度最佳投資案例	2017年4月	浩悅資本
江蘇省創新爭先團隊獎	2017年5月	<ul style="list-style-type: none">江蘇省人力資源和社會保障廳江蘇省科學技術協會江蘇省科技廳江蘇省國有資產監督管理委員會
2017年度研發成就獎	2017年11月	百花協會

業 務

獎勵／認可名稱	授予日期	授予機構
2017 德勤中國醫藥健康明日之星	2017 年 11 月	德勤中國
2017 年度生命科學領域最具 創新力企業	2018 年 1 月	生物探索
蘇州 2018 重大創新團隊	2018 年 6 月	蘇州市政府
獨角獸培育企業	2018 年 6 月	蘇州市工業園區區政府

合規和法律程序

本公司可能不時涉及法律訴訟或面臨於日常業務過程中產生的索賠。無論結果如何，由於辯護和解決成本、管理資源的轉移及其他因素，訴訟可能對我們產生不利影響。

於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，本公司或任何附屬公司並無面臨任何法律訴訟，而在此類法律訴訟中如作出對我們不利的判決，將個別或共同地對我們的業務、經營業績、財務狀況或現金流量產生重大不利影響。截至最後實際可行日期，本公司並不知悉任何針對我們或董事的未決或威脅作出且有可能會對我們的業務、財務狀況或經營業績造成重大不利影響的訴訟、仲裁或行政訴訟。

誠如中國法律顧問所告知，於往績記錄期間及直至最後實際可行日期，我們並無發生董事認為個別或共同地對本公司整體的營運或財務產生重大影響的不合規事件。