

業 務

概覽

我們為一間放眼全球的臨床階段生物科技公司，從事開發治療癌症、HBV及衰老相關疾病的新型療法。憑藉在以結構為本的藥物設計及創新藥物發現引擎方面的技術專長，本公司已研發出包括八項處於臨床階段的小分子候選藥物在內的豐富在研產品。我們的在研產品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)，以及下一代酪氨酸激酶抑制劑(TKI)。我們的PPI候選藥物旨在透過修復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，以治療極需治療的疾病。目前本公司正在研發的化合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少數獲准使用針對新作用機制的新分子實體的藥物。截至2019年6月30日，我們於美國、澳洲及中國進行28項I或II期臨床試驗，以評估我們的八項候選藥物。此外，我們在藥物發現中制訂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，一系列按受控序列運作的特定生物化學反應最終導致細胞的凋亡。許多不同癌症和其他疾病中，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某些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是一種靶向Bcl-2蛋白與其結合體的PPI的小分子抑制劑，其上市許可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的小分子療法方面走在世界的前沿。根據弗若斯特沙利文對美國食品及藥物管理局/藥監局/PMDA/歐洲藥品管理局的註冊臨床數據庫進行搜尋的結果，我們相信，截至最後實際可行日期，我們是唯一一家擁有針對所有三種已知關鍵細胞凋亡調節因子的積極臨床計劃的公司。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（針對小細胞肺癌(SCLC)、其他實體瘤和淋巴瘤，目前處於I期）；APG-2575（針對血癌，目前處於I期）及AT-101（針對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向化合物正處於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，本公司亦在中國進行的I期臨床試驗中對APG-1387用於治療HBV進行評估。

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藥物中最重要的候選藥物。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

業 務

突變的類型。我們正在中國進行HQP1351的關鍵II期臨床試驗，以治療TKI抗藥性CML患者，此前針對過往治療並無反應的CML患者的I期試驗數據令人鼓舞。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極需治療的癌症患者。

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。估計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。相應地，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，由於可供使用的新藥有限，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，預計中國腫瘤藥物市場將從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設法滿足極需治療的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，其中約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，預測到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。除該等治療領域外，我們相信衰老相關疾病(例如乾性衰老相關黃斑病變(乾性AMD))是龐大未滿足的治療需求。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治療市場，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)平台及研究合作，本公司已策略性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，我們擁有澳洲、日本及中國已頒發專利及專利申請的獨家許可。就HQP1351項目而言，本公司全資附屬公司順健生物醫藥已自GIBH取得若干相關專利。我們全面且不斷增長的知識產權組合使我們能夠把握全球市場潛力。

業 務

本公司已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 安德森及君實生物醫藥)建立合作或許可關係。在長期學術關係的基礎上，本公司已與密歇根大學訂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針對衰老相關疾病的細胞凋亡標靶治療法；並就涵蓋c-Met抑制劑(即HQP8361)的若干技術及相關專利在澳洲、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2019年6月30日，本公司於中國、澳洲及美國共有358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

憑藉在以結構為本的藥物設計及創新藥物發現引擎方面的專長，本公司已開發多種候選藥物。截至2019年6月30日，在全球範圍內有八款候選藥物進入臨床開發、正在進行28項臨床試驗和21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。我們目前正在美國、澳洲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，以及機構於腫瘤領域的聲譽挑選臨床試驗地點。下表為目前在研項目的概覽：

業 務

候選產品	機制	主要適應症	臨床前	I期	II期	市場權	主要臨床測試場所的位置
APG 1252	Bcl-2/Bcl-xL	癌症(SCLC、淋巴瘤)					中國：廣州 美國：德克薩斯州聖安東尼奧； 密歇根州大急流城 澳洲：悉尼
APG 2575	Bcl-2 選擇性	血癌					中國：天津 美國：佛羅里達州傑克遜維爾； 德克薩斯州休斯敦； 明尼蘇達州羅切斯特； 亞利桑那州鳳凰城 澳洲：新南威爾士州墨爾本
ATI1010	Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1	CLL				全球	中國：北京；蘇州
APG 1287	IAP 二聚物	實體瘤 IO 組合					中國：廣州 美國：德克薩斯州聖安東尼奧 澳洲：新南威爾士州
APG 145	MDM2-p53	乙型肝炎 實體瘤 化療組合 (哌拉西嗪)					中國：廣州 美國：德克薩斯州聖安東尼奧； 密歇根州大急流城
下一代激酶抑制劑							
HQP1351	BCR-ABL 突變體 KIT	抗藥性 CML GIST				全球	中國：廣州；北京
HQP8361⁽²⁾	c-Met選擇性	癌症 (c-Met+)				澳洲、日本及大中華	中國：廣州
APG 2449	FAK	癌症 (FAK, ALK, Ros)				全球	中國：廣州
衰老相關疾病							
Bd 相關	本公司與Unity已建立與Unity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 年由密歇根大學授權。雖然我們繼續透過使用來自 AT-101 臨床試驗超過 700 名患者的歷史臨床數據進行 AT-101 的臨床開發，我們不再對有關試驗的臨床進展賦予策略重要性，且並無計劃於不久將來增加有關試驗的臨床試驗場地數目。相反，誠如「業務」一節的「策略」所載，我們的策略重點為將研發資源優先用於包括主要產品在內的其他候選藥物，而有關決定主要受以下各項所推動：(i) 我們已經開發出在研項目中針對 Bcl-2/Bcl-xL 路徑的新一代候選藥物 (即 APG-1252 及 APG-2575)；(ii) AT-101 的臨床開發可能無法在其專利權於 2025 年到期前取得突破；及 (iii) 當我們從密歇根大學獲得 AT-101 的全球權利時，CFDA 當時要求在中國製造 AT-101 以在中國申請 IND。然而，由於我們無法預測 AT-101 的臨床試驗會否出現令人鼓舞的數據而可能致使董事重新將本集團研發資源優先用於 AT-101 的臨床開發乃符合本集團的利益，我們並無終止 AT-101 的臨床開發，但與此同時，由於上文所載原因，我們目前並不認為 AT-101 屬上市規則第 18A 章項下的核心產品。

(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」一節中與默沙東簽訂的許可協議。

★ 根據上市規則第 18A 章為核心產品。

業 務

核心產品HQPI351：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期臨床試驗

HQPI351為第三代BCR-ABL/KIT抑制劑，靶向BCR-ABL突變體，包括具有T315I突變的多種突變體。本公司正研發HQPI351（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，HQPI351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公佈該I期試驗的初步耐受性及療效數據。

臨床數據令人鼓舞，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試驗主持人舉行II期臨床試驗啟動會議。憑著首席試驗主持人的推薦，於2018年7月，我們向臨床試驗主要臨床地點北京大學人民醫院的獨立倫理委員會提交建議方案。於2018年8月，我們向藥品審評中心(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期臨床試驗方案的設計，加快NDA提交及監管審批的時間。於2018年10月，我們出席與CDE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的方案。於2018年12月，CDE向我們確認，經修訂關鍵II期臨床試驗方案原則上獲得接納，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。關鍵II期臨床試驗仍在進行中，而我們計劃於2020年中在中國遞交NDA。

除此以外，於2019年7月，美國食品及藥物管理局確認我們可以在美國進行治療T315I突變或TKI抗藥性CML患者Ib期臨床試驗的IND。我們正進行於美國取得有關IRB批准的程序。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，全球患病率為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。

HQPI351在臨床試驗耐受性良好。截至2019年5月27日(最後參與I期試驗的患者接受首次治療後六個月之日，為試驗方案的有關數據截止日期)，101名患者當中有92人仍然在接受治療，最長治療期限為31個月。九名受試者按照30mg至60mg劑量水平出現了治療相關的SAE。大多數治療相關的AE程度為輕度或中度的嚴重性。在101名患者中僅2人因AE

業 務

而中止治療，且概無患者因AE導致死亡。最常見的3級及4級AE為血小板減少症、白細胞減少症及貧血，分別於49.5%、19.8%及11.9%的患者上出現。接受HQP1351治療而出現第3或第4級血小板減少症的患者宗數，與採用帕納替尼治療的患者相同。出現的SAE僅包括血小板減少症、貧血及發熱，分別於5.9%、2%及1%的患者上出現。

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蛋白恢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基因突變和過度表達在包括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、結直腸癌(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經過設計可最大限度減少血小板毒性，具有良好藥代動力學／藥效學(PK/PD)效果，且與其他臨床開發中的Bcl-2/Bcl-xL抑制劑相比，治療範圍可能更廣。

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)。臨床試驗的中期I期資料顯示，在29名可評估的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SD。截至2019年8月10日，APG-1252直至320mg劑量組別的耐受性良好。待I期結果公佈後，本公司計劃在美國和中國進行復發／難治性SCLC (r/r SCLC)的II期試驗。此外，我們將進行APG-1252結合標準治療的臨床開發，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學療法，通常於一年內復發，五年存活率低於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過度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、

業 務

APG-115、布魯頓氏酪氨酸激酶抑制劑(BTK抑制劑)、抗CD20單抗及磷脂酰肌醇-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疾病患者口服APG-2575提交的IND已於2018年1月獲美國食品及藥物管理局接納及於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IND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，估計到2030年將分別進一步增長至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藥品銷售額為42億美元，到2030年將達到102億美元。

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-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)的跨國、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單獨使用或結合其他抗癌治療時，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結合來那度胺或利妥昔單抗的II期試驗。此外，我們現正在美國協調由試驗主持人發起的I/II期試驗，研究AT-101對r/r CLL或復發／難治性多發性骨髓瘤(r/r MM)患者的療效及安全性。本公司預期到2021年公佈該等II期試驗的初步數據。

APG-1387：泛IAP抑制劑，適應實體瘤及HBV，處於I期

APG-1387為本公司開發的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的主要優點在於其專為結合IAP蛋白二聚體而設。本公司認為，此雙重抑制

業 務

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，可提升多種不同疾病的活性。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單抗)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的資料，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進程起重要作用，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、化學療法或標靶療法合併使用治療實體瘤或血液系統惡性腫瘤的患者。

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擁有可以解決其他開發中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(MTD)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就初步結果作出口頭報告。

此外，於2018年11月，在美國單獨使用APG-115或結合化學療法以治療唾液腺癌(SGC)的Ib／II期臨床試驗的新臨床試驗方案已提交予美國食品及藥物管理局，並於2018年12月獲接納。此外，於2019年7月，藥監局已批准於中國進行APG-115聯同化學或其他標靶藥劑的Ib／II期臨床試驗方案，以治療血液系統惡性腫瘤患者。我們亦於2019年2月向美國食品及藥物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管理局審核。

業 務

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，建議 II 期劑量 (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，在中國開展有關表皮生長因子受體 (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可利用的黏著斑激酶 (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/奧希替尼) 的協同作用。本公司已於 2018 年 10 月在中國遞交 APG-2449 的 IND 申請，並已於 2018 年 12 月獲批准。

主要臨床前資產 (Mcl-1 抑制劑)

Mcl-1 是調控細胞凋亡的 Bcl-2 家族蛋白的另一成員。Mcl-1 蛋白的過度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，並且是許多化學療法出現抗藥性的主要機制之一。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種候選藥物，以編入進行 IND 所需的臨床前研究，並於 2019 年在美國遞交 IND 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，有臨床結果支持細胞凋亡標靶療法與化學療法、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多種適應症。

業 務

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」，開發PPI標靶藥物是藥物設計和開發領域的重大突破。

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，並在設計和開發PPI標靶細胞凋亡候選藥物方面獲取豐富經驗。本公司已成功發現並正在開發一批創新及全面的專利小分子藥物，涵蓋Bcl-2、IAP和MDM2-p53這三種關鍵的細胞凋亡路徑。在眾多現正投資於發現及開發針對該等路徑藥物的公司之中，根據弗若斯特沙利文對美國食品及藥物管理局／藥監局／PMDA／歐洲藥品管理局的註冊臨床數據庫進行搜尋的結果，我們相信，截至最後實際可行日期，我們是唯一一家擁有針對所有三種已知關鍵細胞凋亡調節因子的積極臨床計劃的公司。

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家族蛋白藥物的佼佼者。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項由本公司開發。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。

擁有同類首發或最佳潛力的廣泛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IND階段。我們相信，我們的候選藥物可用於治療癌症、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，我們的許多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批准的標靶：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，故可進一步加強本公司的在研項目的實力。

業 務

此外，我們相信，APG-1252、APG-2575及HQP1351在主要地域(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均獲國家衛生健康委員會批准為有關「創新藥物開發」的「國家科技重大專項」。

拓展與其他療法聯合應用，發掘巨大市場潛力

臨床前研究表明，本公司大部分候選藥物與其他療法聯用時可發揮協同效應。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，因此可與免疫治療產生協同作用。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。

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(包括化學療法、標靶療法及IO療法)聯合使用時許多藥物時顯示出更強的抗癌活性。例如，APG-2575與APG-115、BTK抑制劑、抗CD20單抗及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)或抗PD-1單抗聯合使用、APG-115與抗PD-1/L1單抗聯合使用時，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聯合黑色素瘤中的抗PD-1單抗的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，建立可應對多種額外適應症的研發平台，充分發揮我們獲得的潛在市場機遇及產生重大優勢。

擁有全面並且不斷增長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，我們投入大量時間及資源對其加以開發和保護。我們已策略性地開發全球知識產權組合。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，我們對在澳洲、日本及中國已頒發的專利及專利申請擁有獨家

業 務

許可。就HQP1351項目而言，我們的全資附屬公司順健生物醫藥自GIBH取得若干相關專利。該等許可及擁有的專利或專利申請包括針對物質組成、使用方法及／或製造等。

我們專有的研發平台讓本公司能繼續創新、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化合物，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化合物。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及遠見和良好的往績記錄

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，在推動業務成功方面起了至關重要作用。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、總裁兼首席運營官)、王少萌(博士，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、美國食品及藥物管理局和藥監局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。

截至2019年6月30日，本公司有82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，並在先前業務拓展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，均為腫瘤領域的佼佼者。高級管理團隊獲強大的僱員團隊支持，當中約17%人員擁有博士學位，而另外48%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，員工留任率約為92%，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工作環境、具競爭力的薪酬及高效的獎勵計劃，在全球積極招募人才。這使我們能夠快速擴大產品線，並有效地在高速發展的生物技術行業中競爭。

業 務

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安德森及君實生物醫藥。

建立在長期學術關係的基礎上，本公司與密歇根大學訂立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。

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抑制劑庫的分子開發，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。本公司還與默沙東訂立專門在澳洲、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安德森訂立戰略合作協議，據此，MD安德森將對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，我們已與君實生物醫藥訂立臨床合作協議，以研究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、特瑞普利單抗的協同作用。

此外，我們與腫瘤學、HBV及衰老相關疾病領域的權威科學家和外部專家密切合作，他們擔任我們的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。本公司亦與頂尖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，我們現在與澳洲Chris O' Brien Lifehouse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。

業 務

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，以滿足全球範圍內未獲滿足的治療需求。為實現這一使命，本公司計劃專注於以下策略：

快速推進現有候選藥物

憑藉於全球生物技術行業的豐富經驗，本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奠定了堅實基礎。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，這首先使我們能尋求單一製劑監管批文，隨後能為聯合療法尋求更多批文，最終將使我們能夠把握更多的商業化機遇。

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管理局特殊快速審查及批准計劃或由藥監局授出的1類類別。在獲得積極的安全性數據後，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。

我們亦已就患者選擇制訂生物標記物(Biomarker)策略，我們計劃在初始劑量遞增／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年至2015年檢查數據顯示，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公佈多個針對龐大未獲滿足需求的關鍵產品的重大里程碑。就HQP1351而言，我們已在中國進行關鍵II期臨床試驗以治療TKI抗藥性CML患者。於2019年6月，我們提交在美國進行治療TKI抗藥性CML患者的I／II期臨床試驗的IND，於2019年7月獲美國食品及藥物管理局批准。就APG-1252而言，我們計劃於2019年在美國及中國開展治療SCLC及其他惡性腫瘤患者的II期臨床試驗。

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

在過去的幾年中，我們已經建立了八種藥物的臨床管線，該等藥物標靶關鍵的細胞凋亡途徑和有效且經驗證的酪氨酸激酶。憑藉全面和經證明的細胞凋亡靶向療法開發方法，我們的目標是繼續建立高度差異化的管線，以滿足廣泛的未獲滿足的治療需求。

業 務

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標準治療或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。

我們亦計劃進一步建立合作夥伴關係和進行全球合作，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，我們將評估及把握選定的引進授權機會，從而可為我們提供相信有助於我們的差異化在研產品的候選藥物的全球及/或區域權利。

加大全球佈局，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。我們預期選擇性地擴充臨床試驗團隊、在全球市場推進臨床試驗以申請NDA，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)有潛力成為其各自類別的同類首發的新藥，針對擁有龐大未滿足需求的領域。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。

擴大及加強本公司全面知識產權組合

我們繼續尋求候選產品各個方面的專利權，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、化合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的專利權，從而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，並就候選藥物獲取新的專利使用方法(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失去的有效專利期。

業 務

透過內部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。

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。我們於2018年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

我們擬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，強調系統培訓和開發。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待遇以反映僱員績效，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。

我們將繼續招募研發、銷售及推廣、業務發展、項目規劃及管理等多個部門經驗豐富的人才，以滿足持續增長的業務營運需求。僱員總數截至2019年6月30日為358人，我們計劃到2019年底增至約400人，並維持較高的僱員留任率。其中大部分新僱員將擔任研發職位。

核心產品

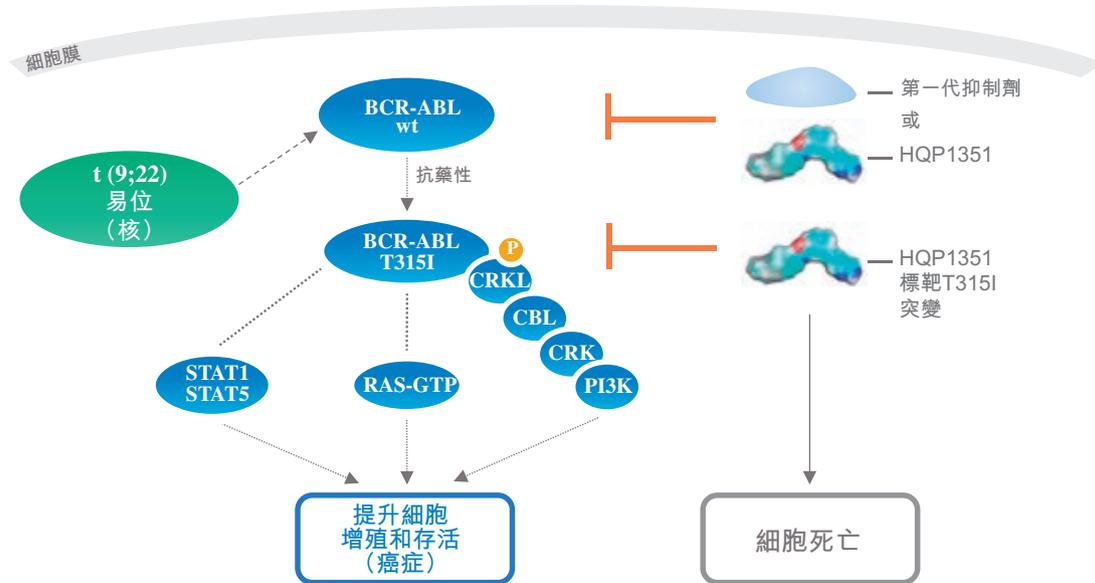
HQP1351是一種標靶突變形式BCR-ABL蛋白的新型口服生物可用抑制劑，其中包括T315I突變。HQP1351對多項酪氨酸激酶的功效予以強效抑制。HQP1351作為第三代BCR-ABL抑制劑，與BCR-ABL^{WT}和BCR-ABL^{T315I}及其他突變BCR-ABL蛋白緊密結合抑制其活性。T315I突變發生於對第一代TKI伊馬替尼具有抗藥性的4-15%的患者。KIT酪氨酸激酶的突變與若干類型癌症有關，包括GIST。

為克服患者對第一代TKI產生的抗藥性，若干第二代BCR-ABL激酶抑制劑(例如達沙替尼或尼羅替尼)已經研製成功。雖然第二代抑制劑能夠有效抵抗大多數形式的BCR-

業 務

ABL突變，攜帶BCR-ABL^{T315I}突變的患者對於該等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。

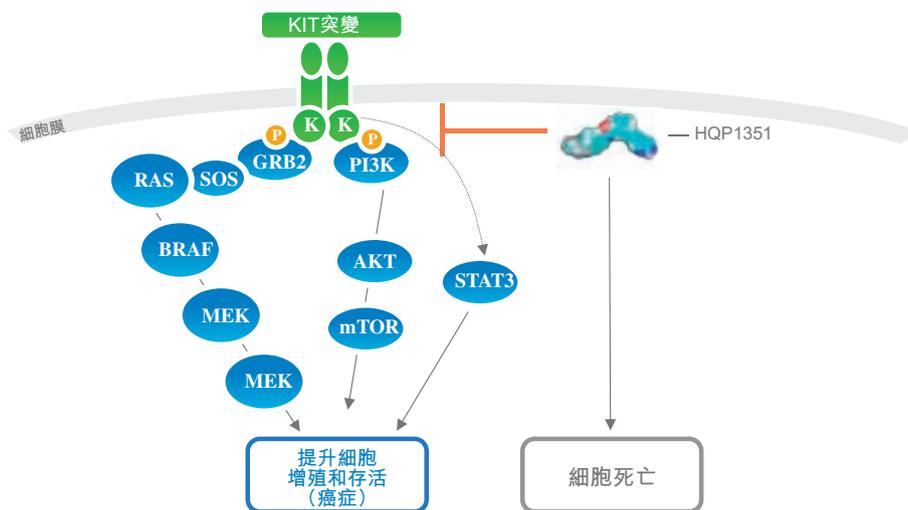
HQP1351的作用機制(CML)



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： 本公司

HQP1351的作用機制(GIST)



附註： HQP1351是一種多激酶抑制劑，可以抵抗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： 本公司

業 務

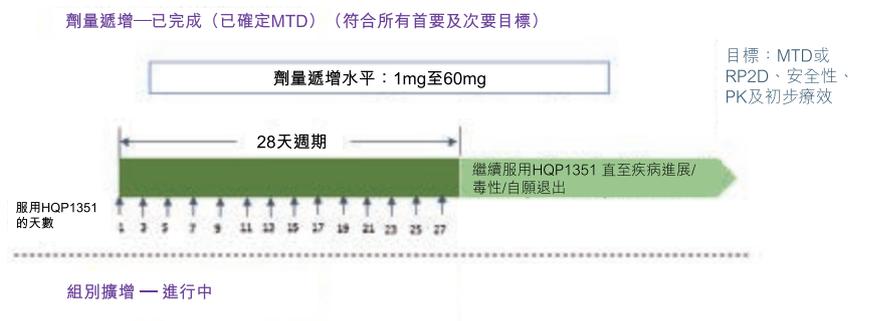
臨床開發概要

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

於中國的I期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，45名患者透過口服方式於11個劑量組(該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66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。該研究設計說明如下。

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：本公司數據

研究現狀。本公司已於2018年12月在美國血液學會年會上呈報HQP1351 I期試驗的初期耐受性及藥效資料。截至2019年5月27日(最後參與I期試驗的患者接受首次治療後六個月之日，就試驗方案而言為數據截止日期)，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最終目標。招募患者人數合共為101名，當中96名患者已完成三個週期的治療。I期臨床試驗的平均觀察期超過一年。

業 務

療效數據。截至2019年5月27日，可獲得的資料顯示HQP1351對於針對多項其他TKI有抗藥性的CML患者療效顯著。對於CML慢性期(CP-CML)的患者，94.5%可評估患者達到完全血液學反應(CHR)，69.1%達到主要細胞遺傳學反應，而37.2%達到主要或完全分子學反應。在具有T315I突變的CP-CML患者中，97.0%達到CHR，81.3%達到主要細胞遺傳學反應，及52.9%達到主要或完全分子學反應。具有CP-CML的患者的反應持久。對於CML加速期(AP-CML)的患者，84.6%顯示CHR，而42.9%達到主要細胞遺傳學反應。在具有T315I突變的AP-CML患者中，80.0%顯示CHR，54.5%達到主要細胞遺傳學反應，而45.5%達到主要或完全分子學反應。隨著治療時長的增加，可能觀察到更多反應。

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
人數	87	51	36	14	11	3
血液學反應 ¹ -n (%)						
可評估受試者人數-n.....	55	33	22	13	10	3
完全血液學反應-n (%).....	52 (94.5%)	32 (97.0%)	20 (90.9%)	11 (84.6%)	8 (80.0%)	3 (100.0%)
細胞遺傳學反應 ² -n (%)						
可評估受試者人數-n.....	81	48	33	14	11	3
主要細胞遺傳學反應-n (%).....	56 (69.1%)	39 (81.3%)	17 (51.5%)	6 (42.9%)	6 (54.5%)	0
完全細胞遺傳學反應-n (%).....	49 (60.5%)	37 (77.1%)	12 (36.4%)	5 (35.7%)	5 (45.5%)	0
分子學反應 ³						
可評估受試者人數-n.....	86	51	35	14	11	3
主要/完全分子學反應-n (%).....	32 (37.2%)	27 (52.9%)	5 (14.3%)	5 (35.7%)	5 (45.5%)	0
完全分子學反應-n (%).....	18 (20.9%)	15 (29.4%)	3 (8.6%)	2 (14.3%)	2 (18.2%)	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2019年5月27日的本公司資料

安全性數據。除60mg劑量外，HQP1351耐受性良好。截至2019年5月27日，101名患者當中有92人仍然在接受治療，最長治療期限為31個月。九名受試者按照30mg至60mg劑量水平出現了治療相關的SAE。大多數治療相關的AE程度為輕度或中度的嚴重性。在101名患者中僅2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，包括致命性心肌梗塞，而採用帕納替

業 務

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導致肝毒性很少出現，嚴重程度為輕到中度(第1或第2級)，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。並無任何患者因AE而導致死亡。接受HQP1351治療而出現第3或第4級血小板減少症的患者的宗數，與採用帕納替尼治療的患者相同。

與藥物相關的臨床重大事件的安全概覽

整體受試者中出現的全部第3及4級AE及SAE概要

	第3、4級 n(%)	SAE n(%)
獲治療患者	101	101
血小板減少症	50 (49.5)	6 (5.9)
白細胞減少症	20 (19.8)	0 (0)
貧血	12 (11.9)	2 (2)
高三酸甘油酯血症	8 (7.9)	0 (0)
ALT上升	2 (2)	0 (0)
AST上升	3 (3.0)	0 (0)
高膽紅素血症	1 (1)	0 (0)
蛋白尿	5 (5)	0 (0)
CPK上升	2 (2)	0 (0)
發熱	7 (6.9)	1 (1)
皮疹	2 (2)	0 (0)
皮膚腫塊	1 (1)	0 (0)

資料來源：本公司資料

中國的關鍵II期CML臨床試驗

研究設計。該等試驗為多中心、開放性的關鍵II期臨床試驗，將評估HQP1351對具T315I突變或對所有可用第一代及第二代TKI產生抗藥性/不耐受的CP-CML或AP-CML患者在各種情況下的療效及安全性。該等獨立關鍵II期臨床試驗有三：(i)有關治療具T315I突變的CP-CML患者；(ii)有關治療具T315I突變的AP-CML患者；及(iii)有關治療對所有可用TKI產生抗藥性或不耐受的CML患者。HQP1351將每兩天一次口服40mg，以28天為一周期。療效評估包括血液學反應、細胞遺傳學反應及分子學反應。

該等關鍵II期臨床試驗各自的首要目標為：(i)釐定HQP1351對具T315I突變的CP-CML患者的療效，透過6個治療周期後計量主要遺傳細胞學反應；(ii)透過計量主要血液學反應釐定HQP1351對具T315I突變的AP-CML患者的療效；及(iii)透過計量無事件生存率並與對照組比較，釐定HQP1351對所有可用TKI產生抗藥性或不耐受CML患者的療效。II期臨床試驗將包括合共40名CP-CML患者、20名AP-CML患者及140名CML-r/r TKI患者。關鍵II期臨床試驗的觀察期預期為六個月。

業 務

研究現狀。我們於2019年8月完成治療AP-CML患者的臨床試驗的招募，預期於2019年9月完成治療CP-CML患者的臨床試驗的招募。關鍵II期臨床試驗持續，我們計劃於2020年中在中國遞交NDA。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。我們無法保證最終將能夠成功開發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」。

與主管機構的重要溝通情況。

於2015年4月，我們向藥監局提交以HQP1351治療TKI抗藥性CML患者的IND。2016年2月，藥監局就中國對抗性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主要試驗主持人舉行關鍵II期臨床試驗啟動會議。憑著主要試驗主持人的推薦，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申請及監管審批的時間。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。關鍵II期臨床試驗仍在進行中，而我們計劃於2020年中在中國遞交NDA。

於2019年6月，我們就在美國進行治療TKI抗藥性CML患者的多中心Ib期臨床試驗提交IND。於2019年7月，美國食品及藥物管理局確認可進行研究，而我們正進行取得有關IRB批准的程式。

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)。

業 務

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的單一治療的成效。

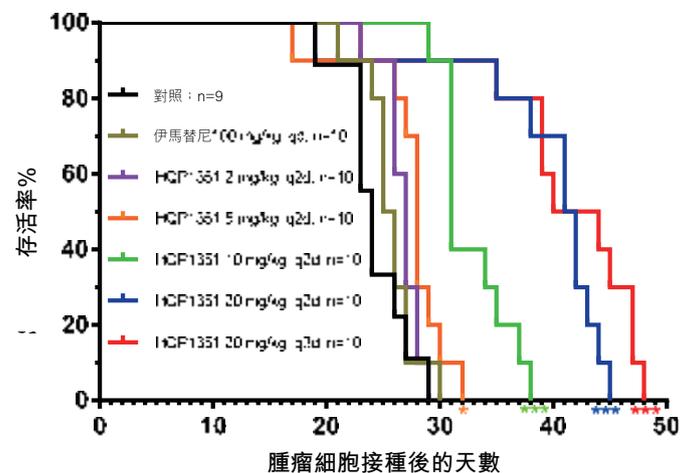
優點

- 針對對上一代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治療的患者身上，對於市場上五種TKI中的其中四種均產生抗藥性。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製藥行業鎖定有利可圖的潛力板塊。第三代TKI(包括我們的HQP1351)的開發應對了上一代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)中引發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以視乎劑量方式大幅延長帶有BCR-ABL^{T315I}(以Ba/F3腫瘤表達)實驗鼠的存活期。

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



註：以視乎劑量方式用HQP1351治療後，觀察到帶有原位癌症(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。每隔2天(q2d)或每隔3天(q3d)一次依照指定劑量口服HQP1351。進行治療後每天一次(qd)服用伊馬替尼亦納入用於比較。*p<0.05, ***p<0.001。

資料來源：本公司資料

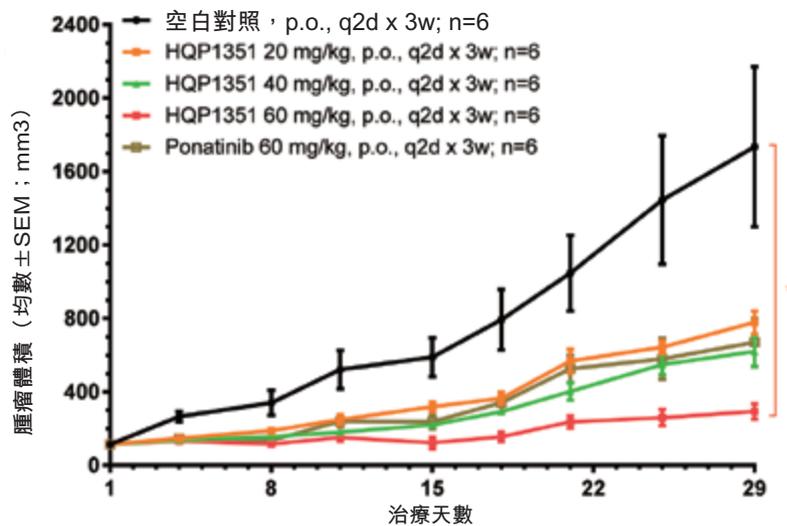
業 務

截至2019年5月27日可得的臨床試驗數據顯示，HQP1351在對多種其他TKI出現抗性的CML患者中呈現高度活性。

此外，截至2019年5月27日可得的數據顯示，除60mg劑量水平外，HQP1351的耐受性良好，101名患者中有92名仍在接受治療。

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患者，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。

HQP1351對相比帕納替尼在伊馬替尼具抗藥性GIST腫瘤異種移植模型中的強效抗腫瘤活性



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：本公司資料

業 務

潛在適應症的市場機遇及競爭格局

CML

CML是一種與白血球有關的罕見癌症，表現為骨髓中骨髓細胞劇增及不受控增長，該等細胞繼而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突變對現有TKI產生抗藥性，並導致大多數出現該突變的CML患者出現抗藥反應及疾病復發等問題。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HQP1351如獲批，可成為CML患者偏好的治療藥物。

帕納替尼為一種第三代酪氨酸激酶抑制劑，對過往服用TKI失敗且具T315I突變的患者有高活性。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，目前附有美國食品及藥物管理局規定的黑危警告(Black Box warning)。其療效與過高的血管事件率有關(>25%)。相較之下，在以任何劑量水平接受HQP1351治療的患者當中，現時均未出現心血管病或外周血管血栓形成方面的病症，包括致命性心肌梗塞。

CML的發病率佔所有成人白血病患者15%。一旦CML復發，當前的治療標準為在採用伊馬替尼後採用其他TKI治療。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年所有新病例中，全球CML抗藥性和復發率為55.1%。據弗若斯特沙利文估計，2018年全球有33,300宗CML新增病例，於2018年的全球發病率為13.56萬。根據弗若斯特沙利文的資料，於2018年，中國抗藥性CML患病率為2.14萬，預計到2030年將達3.85萬，複合年增長率為5.0%。於2018年，全球抗藥性CML患病率為7.47萬，預計到2030年將達11.09萬，複合年增長率為3.3%。根據弗若斯特沙利文的資料，2018年全球CML市場的市場規模為55億美元，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Gleevec、Sprycel和Tasigna不再獨佔市場所致。HQP1351為第三代BCR-ABL抑制劑，靶向BCR-ABL突變體。就CML患者的治療而言，當患者因抗藥性而未能對第一代及第二代TKI治療產生反應，HQP1351的需求將會上升(為全球CML市場的一部分)。

業 務

下表載列我們CML的候選產品與經美國食品及藥物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 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
臨床	HQP1351	亞盛醫藥	截至2019年5月27日，對於CML慢性期(CP-CML)的患者，94.5%可評估患者達到完全血液學反應(CHR)，69.1%達到主要細胞遺傳學反應，而37.2%達到主要或完全分子學反應。在具有T315I突變的CP-CML患者中，97%達到完全血液學反應，81.3%達到主要細胞遺傳學反應，及52.9%達到主要或完全分子學反應。具有CP-CML的患者的反應持久。對於CML加速期(AP-CML)的患者，84.6%達到CHR，而42.9%達到主要細胞遺傳學反應。在具有T315I突變的AP-CML患者中，80.0%顯示CHR，54.5%達到主要細胞遺傳學反應，而45.5%達到主要或完全分子學反應。隨著治療時長的增加，可能觀察到更多反應。	截至2019年5月27日，101名患者當中有92人仍然在接受治療，最長治療期限為31個月。九名受試者按照30mg劑量水平至60mg劑量水平出現了治療相關的SAE。大多數治療相關的AE程度為輕度或中度的嚴重性。101名患者中僅有2名因不良反應事件導致治療中斷。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，包括致命性心肌梗塞。HQP1351導致肝毒性很少出現，嚴重程度為輕到中度(第1或第2級)的嚴重性。	待於推出市場前釐定

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Gleevec (Imatinib)	諾華	<p>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%。</p> <p>在Gleevec組中，84個月的無進展至加速期(AP)或急變期(BC)的估計患者比率為92.5%，而IFN組為85.1%。</p>	<p>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。</p>	<p>每90粒(100mg)約8,700美元(相同規格的非專利藥物最低價格約為630美元)</p>
已投入市場	Sprycel (Dasatinib)	BMS	<p>就新診斷的成人慢性期CML而言：</p> <p>證實在12個月內完成細胞遺傳學反應(CCyR)：</p> <p>76.8% (Dasatinib) 66.2% (Imatinib)</p> <p>12個月的主要分子反應(MMR)：</p> <p>52.1% (Dasatinib) 33.8% (Imatinib)</p>	<p>接受Sprycel作為單一療法的患者中，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。</p>	<p>每30粒(100mg)約為14,000美元</p>

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Tasigna (Nilotinib)	諾華	就新診斷的成人Ph + CP-CML： 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。血液學不良藥物反應包括骨髓抑制、血小板減少症、中性粒細胞減少及貧血。	每28粒(150mg) 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) 完全CCyR在第12個月： 77.2%(Bosutinib) 66.4%(Imatinib)	CML患者對過往治療抗藥或不耐受的最常見(≥20%)不良反應是腹瀉、噁心、腹痛、皮疹、血小板減少症、嘔吐、貧血、疲勞、發熱、咳嗽、頭痛、丙氨酸氨基轉移酶以及水腫	每120粒(100mg) 約為15,500美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Iclusig (Ponatinib)	Takeda	對於抗藥或不耐受的CP-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%的接受Iclusig治療的患者出現動脈閉塞，包括致命心肌梗塞、中風、腦大動脈血管狹窄、嚴重的外周血管疾病以及急需血運重建手術的情況。 接受Iclusig治療的患者中有6%曾發生靜脈血栓塞；9%曾發生心臟衰竭，包括死亡。接受Iclusig治療的患者曾出現肝毒性、肝功能衰竭及死亡。	每30粒(45mg) 約為17,000美元

附註：

- 在第一代和第二代TKI的治療中出現BCR-ABL T315I突變，可導致抗藥性。
- 已投入市場藥物的療效、不良反應事件及定價乃參考自美國食品及藥物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2018年全球範圍內有96,500宗新增病例，並預計到2030年新增病例的數量將增至109,400宗。

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的治療方案無反應的患者一般會經歷病情快速惡化，因此治療需求仍然高企。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。我們認為，對現有TKI出現抗藥性的GIST患者，HQP1351是一種前景樂觀的新藥，倘獲批核，便可減少GIST復發患者的治療需求。按照弗若斯特沙利文的資料，2018年GIST全球市場規模為3.5億美元，並預計按複合年增長率10.0%於2030年增至11億美元。

下表載列我們GIST的候選產品與經美國食品及藥物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 (不良反應事件)	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)	諾華	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(100mg)約8,700美元(相同規格的非專利藥物最低價格約為630美元)

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全 (不良反應事件)	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、食慾下降 / 厭食、嘔吐、腹痛、手足口病、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、在某些情況下可以致命。	每 28 粒 (50mg) 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、食慾 / 食物攝入下降、高血壓、感染、發音困難、高膽紅素血症、發熱、粘膜炎、體重減輕、皮疹及噁心。臨床試驗中發生嚴重且有時致命的肝毒性	每 84 粒 (40mg) 約為 17,500 美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良反應事件及定價乃參考自美國食品及藥物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

在研產品

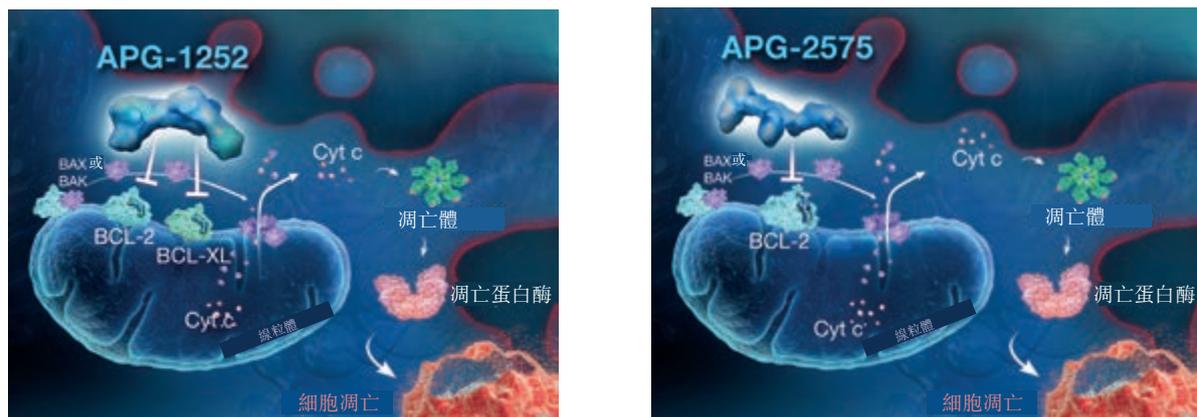
一、Bcl-2 家族抑制劑

Bcl-2 家族蛋白與癌症

B 細胞淋巴瘤 2(Bcl-2) 是 Bcl-2 家族蛋白的創始成員，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物(例如細胞色素 c 和第二線粒體衍生的凋亡蛋白酶活化劑(或 SMAC)蛋白)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 蛋白廣泛過度表達，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，並且一直作為一種新的癌症治療策略而被採取。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蛋白酶活化，導致癌細胞死亡(細胞凋亡)。

資料來源：本公司

業 務

在眾多不同類型的人類癌症中，經常檢測到 Bcl-2 及／或 Bcl-xL 蛋白的過度表達，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 蛋白的過度表達致使對 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。

鑒於 Bcl-2 家族蛋白在調控細胞凋亡中發揮關鍵作用，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，已有很多嘗試擬開發一類標靶 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 家族蛋白為標靶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 蛋白與其結合體的 PPI。然而，該等 PPI 中非常大且疏水的介面令設計具有合適的生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生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) 及 BCL-201 (諾華)。

美國食品及藥物管理局於 2016 年 4 月批准 venetoclax 用於治療 CLL，已證實 Bcl-2 蛋白能夠成為臨床治療靶點。美國食品及藥物管理局亦授予 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 家族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	B 細胞惡性腫瘤	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：本公司資料

業 務

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 過度表達。在許多腫瘤類型中亦出現 Bcl-xL 基因擴增和蛋白過度表達，包括 SCLC。

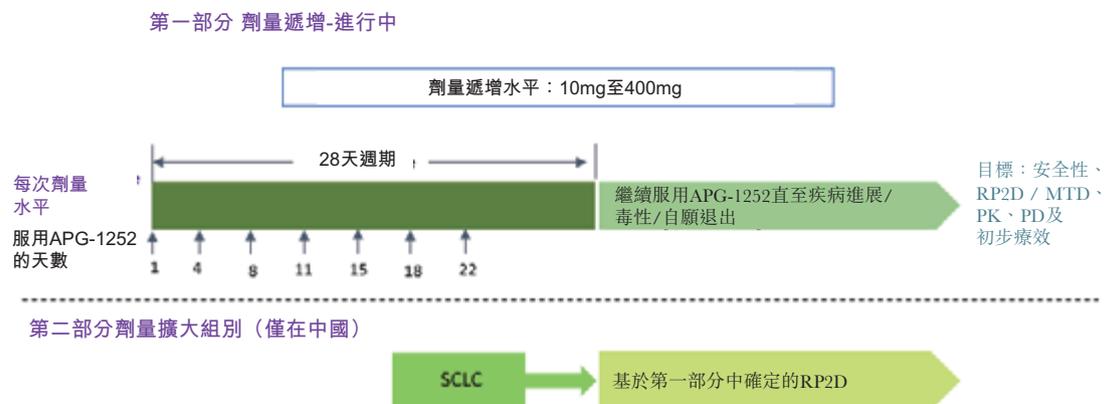
在臨床前腫瘤模型中，無論作為單一藥劑或與其他療法 (包括 TKI) 聯合使用，APG-1252 在多種癌症類型中均表現出強效的抗腫瘤活性，包括 SCLC、淋巴瘤、乳腺癌、結直腸癌、胃癌和肝癌。特別是，臨床前研究已顯示若干類型實體瘤，包括 SCLC 及若干淋巴瘤亞型，依賴 Bcl-2 及 Bcl-xL 兩者存活。因此，我們相信，Bcl-2/Bcl-xL 雙重抑制劑 APG-1252 較可能擁有較佳療效及保證就該等適應症作進一步臨床研究。

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。該等開放性標籤研究將會評估安全性、PK、PD 及初步療效，並用於確定 APG-1252 單一藥劑的 MTD 或 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。在劑量遞增試驗中，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研究 SCLC 患者單獨使用 APG-1252 的功效。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：本公司資料

業 務

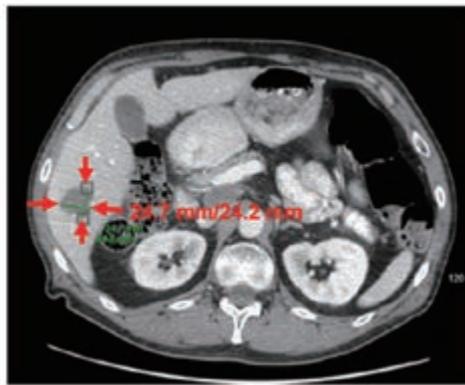
研究現狀。截至2019年8月10日，65名患者已在8個劑量組別(10mg、20mg、40mg、80mg、160mg、240mg、320mg及400mg)中接受APG-1252治療。目前正在研究的劑量水平為400mg(每週兩次及每週一次)。

中期療效數據。截至2019年8月10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29名可評估的SCLC患者中，一名患有復發進行性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(PR)。該患者之前的治療包括化學療法和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%，並且腫瘤縮小的情況維持多達20個治療週期。中國4名患者在80mg及160mg劑量水平下SD，其中兩名患者維持SD超過4個治療週期。此外，澳洲臨床試驗觀察到5名其他類型腫瘤患者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治療後不久就出現病情復發情況。

獲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：本公司資料

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。未達到MTD。大多數所觀察到的AE分為等級1或2，並無發現與藥物相關及導致停藥的AE。合共發現6個DLT：第2級(在40mg下AST增加)、第3級(在240mg下出現疲倦)、第3級(在240mg下出現虛弱)及3宗第4級(在400mg下出現血小板減少症)。最常見的治療相關AE(TRAЕ)(在≥10%的患者中可見)包括：AST增加(43.1%)／ALT增加(47.7%)、嘔吐(15.4%)、膽紅素增加(13.8%)、疲倦(13.8%)、噁心(15.4%)、食慾下降(13.8%)、穀氨醯轉移酶增加(10.8%)及血小板數目減少(10.8%)。最常見的第3及第4級AE為：血小板減少症(7.7%)、ALT增加(4.6%)、AST增加(3.1%)、低鈉血症(3.1%)及淋巴細胞增加(3.1%)。兩名每周兩次接受400mg的APG-1252的患者出現包括血小板數目減少在內的第4級SAE。血小板數目減少為暫時性，並已於72小時內改善為第1級，在停止用藥一次後劑量降至320mg。

業 務

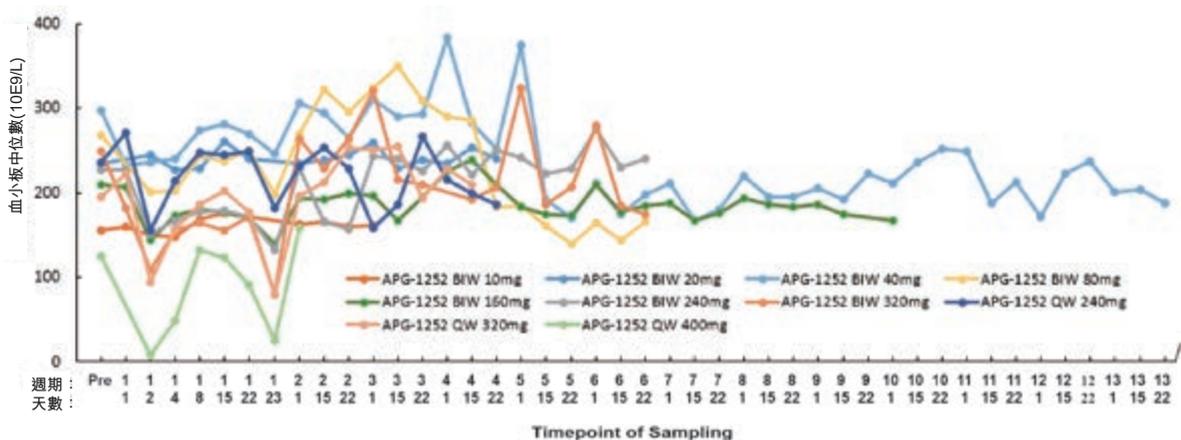
藥物相關臨床重大事件的安全性概述

藥物相關臨床重大事件

	n (患者)	% (n = 65名患者)
出現3-4級AE的患者	14	21.5
出現SAE的患者	4	6.2
出現任何導致永久性治療中斷的AE的患者	0	0
出現任何導致死亡的AE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隨時間而變化



資料來源：本公司資料

後續。在I期結果出來之前，本公司正在計劃於2019年及2020年在美國及中國進行多個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。

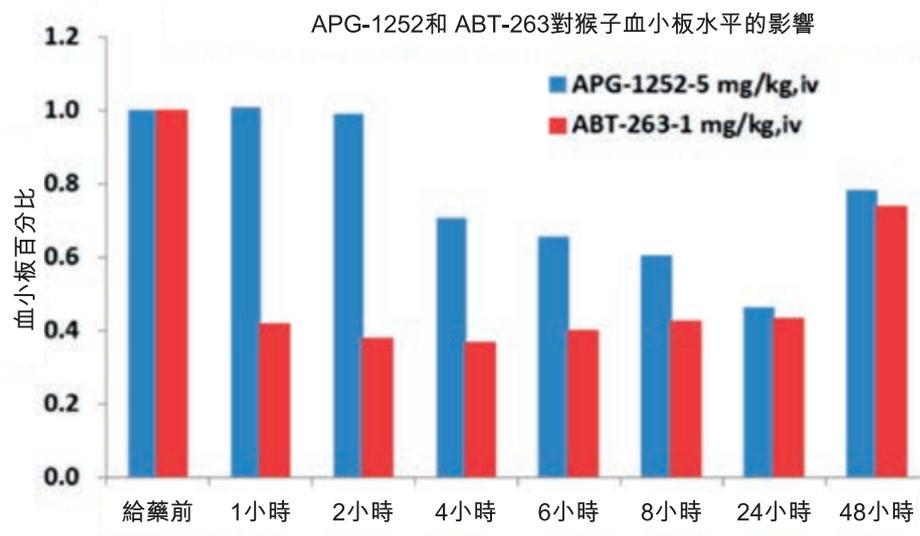
假設臨床數據令人滿意和獲監管批文，我們最快可於2021年將此候選藥物商業化。候選藥物的開發和藥物開發時間表可能變更和受不確定因素影響。我們無法保證最終能夠成功開發APG-1252並推出市場。有關候選藥物監管批文的更多資料，請參閱「風險因素－與為候選藥物取得監管批文的相關風險」、「風險因素－候選藥物臨床開發的相關風險」及「法律及法規」。

業 務

優點及成為同類最優的潛力

- 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，在生物化學檢驗中對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。因此，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，本公司設計了經改良細胞滲透性的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。我們從臨床前數據觀察到，在大鼠、狗和猴子中，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：本公司資料

- 良好的PK-PD特性，因而可每週一次或兩次給藥。

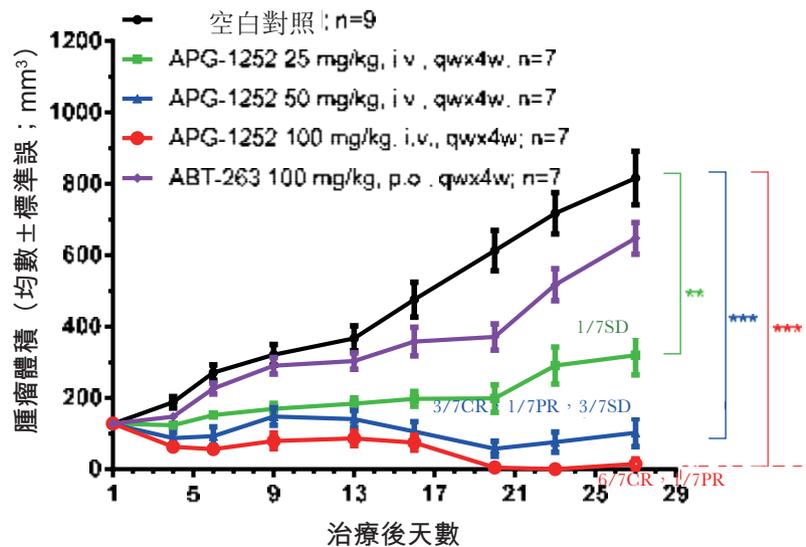
navitoclax需採用每日口服方案方可見效，其被發現會持續抑制患者的血小板數量，阻止了其單獨用於治療癌症的進一步臨床開發。相比之下，APG-1252具備改良的細胞滲透性和經改進的PK-PD特性，因此，在臨床前腫瘤模型中展示使用間歇性每週兩次或一次靜脈給藥方案的強大抗腫瘤活性。

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)；而按相同的給藥方案使用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。每個治療組包含七或九隻白老鼠(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：本公司資料

除SCLC之外，在人類結直腸癌、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、胃癌和結直腸癌中其他化學治療劑的抗腫瘤活性。該等臨床前結果表明，在多種類型的實體瘤的治療當中，APG-1252有潛力開發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。依託泊昔聯合鉑劑，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資料，2018年全球新增SCLC病例估計為314,100例，估計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，增長至2030年的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	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-1252	亞盛醫藥	APG-1252的中期療效數據請參閱本文件第230頁。	APG-1252的中期安全性數據請參閱本文件第230至231頁。	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100mg/ 10ml的藥瓶 約為2,700美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Tecentriq (Atezolizumab)	Roche	擴散期 SCLC 的 PFS 中位數：5.2 個月 (Tecentriq 聯合 Carboplatin 與 Etoposide) 4.3 個月 (安慰劑聯合 Carboplatin 與 Etoposide) OS 中位數：12.3 個月 (Tecentriq 聯合 Carboplatin 與 Etoposide) 10.3 個月 (安慰劑聯合 Carboplatin 與 Etoposide)	在 37% 服用 Tecentriq 的患者中出現嚴重不良反應。嚴重不良反應 (>2%) 為胸部感染 (4.5%)、嗜中性白血球低下症 (3.5%)、嗜中性球低下發燒 (2.5%) 及血小板減少症 (2.5%)。	每 840mg/ 14ml 的藥瓶約為 6,600 美元
已投入市場	Keytruda (Pembrolizumab)	默沙東	作三線 SCLC 治療的單一藥劑的 ORR：19%	Keytruda 作為單一藥物，最常見 (≥ 20% 的患者匯報) 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 50mg 的藥瓶約為 2,200 美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良反應事件及定價乃引用美國食品及藥物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癌。根據弗若斯特沙利文的資料，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資料，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資料，隨著 NHL 發病率不斷增加，NHL 藥物於 2018 年的全球市場估計為 95 億美元，預期到 2030 年將增長至 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 劑量增加計劃，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，本公司亦有意研究 APG-2575 聯合其他治療劑（例如 BTK 抑制劑和抗 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

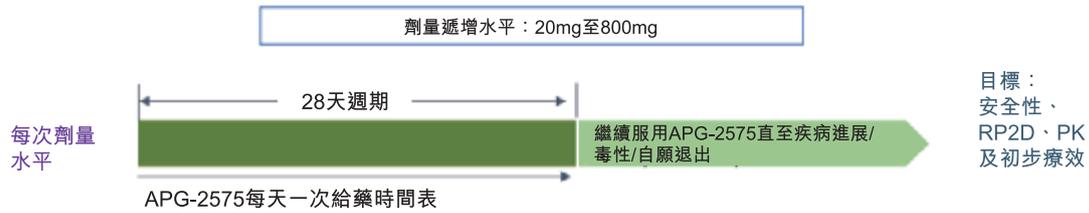
在美國和澳洲進行的 I 期臨床試驗

研究設計。該 I 期試驗旨在評估 APG-2575 在血癌（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 部分）和劑量擴大（第 2 部分）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 給藥劑量增加計劃，我們相信與 venetoclax 比較，這將為診所的醫生及患者帶來顯著益處。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： 本公司資料

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10月用藥。截至2019年8月13日，8名血液系統惡性腫瘤患者已按五種劑量(20mg、50mg、100mg、200mg及400mg)接受APG-2575治療。由於兩名患者在第一治療週期後病情惡化，彼等停止參與研究。三名患者完成最少兩個治療週期。

中期療效數據。截至2019年8月13日(最新數據分析的截止日期)，在6名可評估的血液系統惡性腫瘤患者中，兩名SD。五名CLL患者完成每日劑量遞增後並未發現任何TLS。400mg劑量組的三名CLL患者尚未完成評估完全療效所需的兩個治療週期。然而，400mg劑量組的三名CLL患者在第一週期末對APG-2575出現顯著療效。該3名患者的淋巴細胞絕對數達至CR條件。於第六週期對一名於50mg劑量組的患者的淋巴結體積評估顯示，腫瘤體積與基準值相比減少超過60%，符合PR條件。該患者於C7D1進行患者間劑量遞增至200mg。另一名100mg劑量水平的患者SD，並於C6D1進行患者間劑量遞增至200mg。

中期安全性數據。APG-2575於全部5個已測試劑量組中的耐受性良好，出理一宗DTL及並未達至MTD。在28天的DLT觀察期(第一週)中，生命體徵、ECG或臨床測試(包括血小板數量)並未出現任何臨床重大變化的。概無觀察到實驗室TLS或TLS。所有TRAE均為1級或2級。概無出現第3級或4級事件。由於出現皮膚敏感痕癢惡化的TRAE，一名患者終止治療。一名按50mg劑量接受APG-2575治療的患者出現急性闌尾炎的SAE，與研究藥物無關。兩名患者病情惡化並中止研究，其中分別包括一名接受20mg劑量的患者及一名接受400mg劑量的患者。

在中國進行的I期臨床試驗

本公司已於2018年6月提交一項劑量確定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。截至2019年8月13

業 務

日，兩名血液系統惡性腫瘤患者已完成20mg劑量的第一週期APG-2575治療，其中一名患者退出試驗。

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，例如治療血癌(包括AML、CLL、MM、WM和NHL)的抗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文，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受不確定因素影響。我們無法保證將能夠最終成功開發APG-2575並推出市場。有關我們候選藥物監管批文的更多資料，請參閱「風險因素－與為候選藥物取得監管批文的相關風險」、「風險因素－候選藥物臨床開發的相關風險」及「法律及法規」。

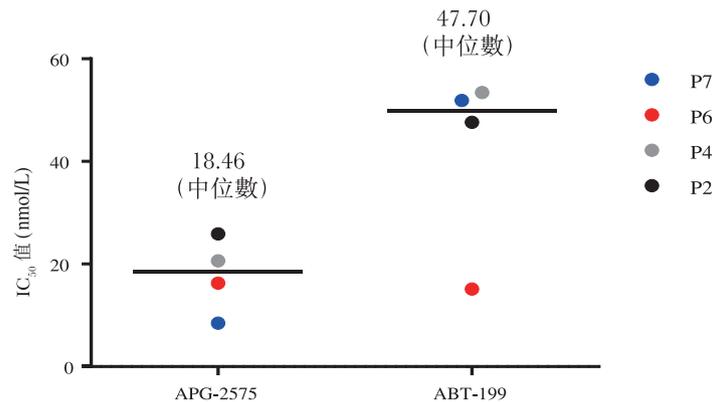
優點及成為同類最優的潛力

在臨床前研究中，已發現APG-2575不僅作為單一藥劑具高度活性，並且在結合BTK抑制劑、抗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，亦具高度活性。

- APG-2575是針對患者來源CLL細胞中比venetoclax更有效的抑制劑

在體外研究中，APG-2575對Bcl-2具有極高結合親和力及選擇性，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原始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對離體原始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)的原始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能效力的物質。

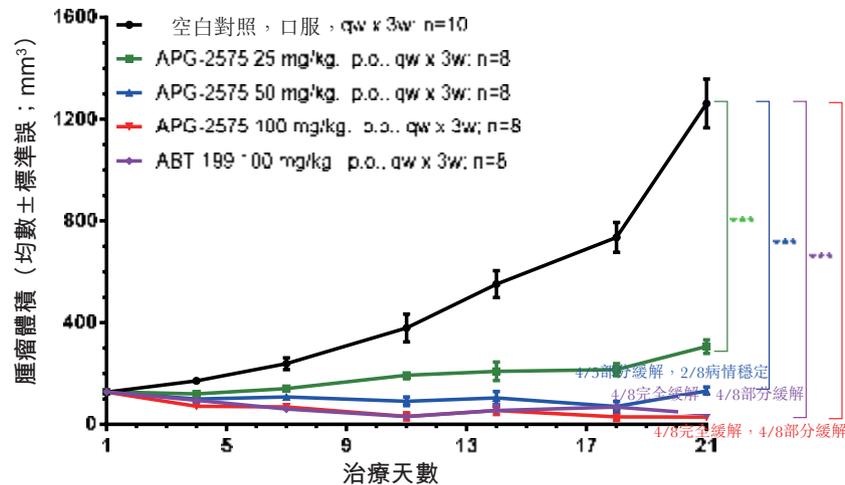
資料來源：本公司資料

業 務

- 臨床前模型中可見的單一藥劑抗腫瘤活性及 I 期臨床試驗

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 異種移植模型中，APG-2575 均顯示出顯著時間及劑量依賴性抗腫瘤活性。下圖顯示每週一次給藥 ALL 異種移植模型時，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) 或用於溶解藥物的載體(對照)口服(p.o.)給藥，每週一次(qw)並持續 3 週(3w)。每組包括八或十隻動物(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：本公司資料

臨床前 PK/PD 相關性研究顯示，使用 APG-2575 治療荷瘤小鼠導致胱天蛋白酶-3 和 PARP-1 分裂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。

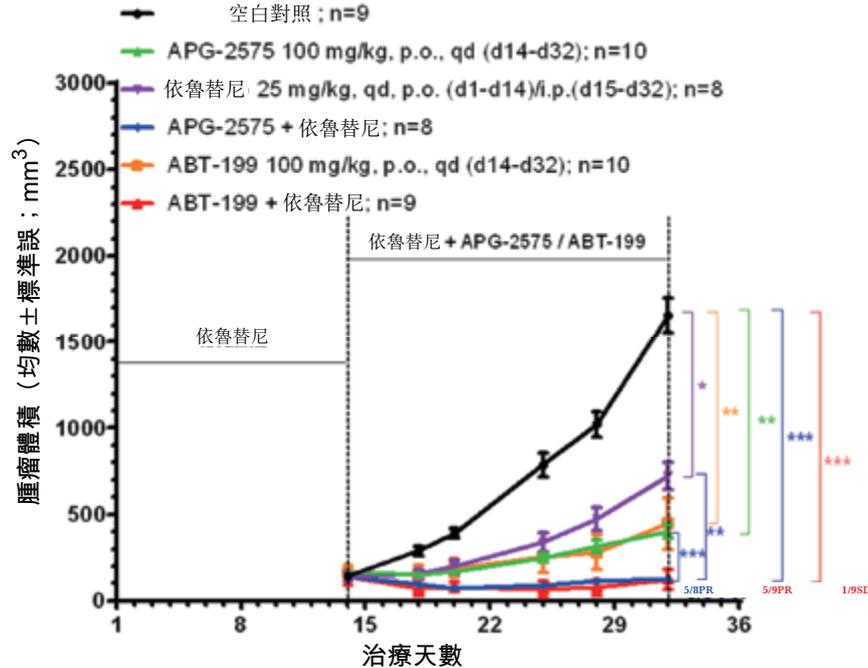
截至 2019 年 8 月 13 日可得的 I 期臨床試驗數據顯示，在 6 名可評估血液系統惡性腫瘤患者中，兩名為 SD。400mg 劑量組的三名 CLL 患者在首個治療週期末對 APG-2575 出現嚴重反應，該 3 名患者的淋巴細胞絕對數達至 CR 條件。此外，於第 6 週期對一名於 50mg 劑量組的患者的淋巴結體積評估顯示，腫瘤體積與基準值相比減少超過 60%，符合 CR 條件。

- 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，通常可達部分緩解及完全緩解。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)口服(p.o.)依魯替尼14天後，與APG-2575聯合口服，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：本公司資料

綜上所述，APG-2575作為單一藥劑或與其他治療藥物聯合口服，已以時間及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的資料，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，估計到2030年將增長至505億美元。

業 務

AML

AML是一種快速發展的血癌，多見於老年患者。根據弗若斯特沙利文的資料，估計2018年全球共有139,900宗新增AML病例。根據弗若斯特沙利文的資料，估計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、米托蒽醌+依托泊苷+阿糖胞苷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	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-2575	亞盛醫藥	APG-2575的療效請參閱本文件第238頁。	APG-2575的安全性數據請參閱本文件第238頁。	待於推出市場前釐定
臨床	APG-115	亞盛醫藥	APG-115的療效請參閱本文件第269至270頁。	APG-115的安全性數據請參閱本文件第269頁。	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，可以致命。	每30粒(100mg) 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(40mg) 約為23,000美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Tibsovo (Ivosidenib)	Agiros 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，可以致命。	每60粒(250mg) 約為27,000美元
已投入市場	Rydapt (Midostaurin)	諾華	對於新診斷的FLT-3突變AML患者，在OS中，Rydapt加上標準化學療法優於安慰劑加上標準化學療法。分析顯示，Rydapt加上標準化學療法的無事存活(EFS)中位數為8.2個月，而安慰劑加上標準化學療法的中位數為3.0個月，在統計數據上有顯著改善。	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(25mg) 約為8,800美元
已投入市場	Venclexta (Venetoclax)	Abbvie	對於新診斷的AML患者，Venclexta聯合Azacitidine治療，CR：37%；Venclexta聯合Decitabine治療，CR：54%；Venclexta聯合低劑量Cytarabine治療，CR：21%	根據CLL/SLL單一療法研究，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、血小板減少症、肌肉骨骼疼痛、水腫及咳嗽。	每60粒(100mg) 約為5,900美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Daurismo (Glasdegib)	輝瑞	對於55歲或以上新診斷的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、血小板減少症、呼吸困難、食慾減退、味覺障礙、粘膜炎、便秘和皮疹。孕婦服用Daurismo可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(100mg) 約為16,000美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良反應事件及定價資料乃引用美國食品及藥物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癌，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，使用抗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)。獲美國食品及藥物管理局批准的艾代拉裡斯片(一種PI3K抑制劑)和venetoclax為治療r/r/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的標籤擴展所帶動。

下表載列我們CLL／SLL的候選產品與經美國食品及藥物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	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-2575	亞盛醫藥	APG-2575的療效請參閱本文件第238頁。	APG-2575的安全性數據請參閱本文件第238頁。	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，部分反應可以致命。 HBV再激活，並在某些情況下導致暴發性肝炎、肝功能衰竭及死亡。 進行性多灶性白質腦病(PML)，可導致死亡。	每100mg／10ml 約為1,000美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Arzerra (Ofatumumab)	諾華	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 (≥ 10%) 的不良反應為輸液反應及中性粒細胞減少症。 HBV 再激活，並在某些情況下導致暴發性肝炎、肝功能衰竭及死亡。 進行性多灶性白質腦病 (PML)，可導致死亡。	每 100mg / 5ml 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 (發生率 ≥ 10%)；已使用 Gazyva 治療，≥ 2%) 的不良反應為：輸液反應、中性粒細胞減少、血小板減少症及腹瀉。 HBV 再激活，並在某些情況下導致暴發性肝炎、肝功能衰竭及死亡。 進行性多灶性白質腦病 (PML)，可導致死亡。	每 1000mg / 40ml 約為 6,900 美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	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%)為血小板減少症、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(140mg) 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(安慰劑 + 利妥昔單抗) ORR： 83.6% (Zydelig + 利妥昔單抗)； 15.5% (安慰劑 + 利妥昔單抗) 對於復發的SLL患者而言： ORR：58%	在單一療法試驗中，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(150mg) 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% 初次出現反應的時間中位數為0.8個月。	根據CLL/SLL單一療法研究，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、血小板減少症、肌肉骨骼疼痛、水腫及咳嗽。	每60粒(100mg) 約為5,900美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Copiktra (Duvelisib)	Verastem	先前至少接受兩次 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(≥20%)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(25mg) 約為12,000美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良反應事件及定價資料乃引用美國食品及藥物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)具潛力用於治療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，並估計到2030年達690,700宗。而2017年全球NHL藥品市場估計為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	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-2575	亞盛醫藥	APG-2575的療效請參閱本文件第238頁。	APG-2575的安全性數據請參閱本文件第238頁。	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%的患者匯報)的不良反應為：貧血、血小板減少症、頭痛、中性粒細胞減少、腹瀉、疲勞、肌痛及瘀傷。	每60粒(100mg) 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、白細胞減少症、中性粒細胞減少、噁心、下呼吸道感染、血小板減少症	每注射60mg 約為4,700美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel)	Gilead Sciences/ Kite Pharma	就復發或難治性大B細胞淋巴瘤而言： ORR：72% CRR：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治療的患者身上的細胞因子釋放綜合症(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治療或接受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500mg的藥瓶 約為1,950美元
已投入市場	Velcade (Bortezomib)	Takeda/ Janssen	就未經治療的套細胞淋巴瘤而言： PFS： 25個月(VcR-CAP) 14個月(R-CHOP) CRR： 44%(VcR-CAP) 34%(R-CHOP) ORR： 88%(VcR-CAP) 85%(R-CHOP) VcR-CAP： Velcade與利妥昔單抗、環磷酰胺、阿黴素及潑尼松聯合使用 R-CHOP： 與利妥昔單抗、環磷酰胺、阿黴素、vincristine及潑尼松聯合使用 對於先前治療後復發的套細胞淋巴瘤而言： ORR：31%， CR：8%	臨床研究中最常見的不良反應(發生率≥20%)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、白細胞減少症、便秘、嘔吐、淋巴細胞減少、皮疹、發熱及厭食。	每注射3.5mg 約為1,680美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	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(25mg) 約為12,000美元
已投入市場	Keytruda (Pembrolizumab)	默沙東	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%的患者匯報)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50mg 約為2,200美元
已投入市場	Kymriah (Tisagenlecleucel)	諾華	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治療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治療後可能出現嚴重或危及生命的神經毒性(包括同時出現CRS)。	約373,000美元 [▲]

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
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症、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(140mg) 約為13,400美元
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%	在單一療法試驗中，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。 在接受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，接受Zydelig治療的患者可能發生致命和嚴重的腸穿孔。	每60粒(150mg) 約為10,600美元

業 務

階段	專利名稱 (通用名稱)	公司	療效	安全性 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
已投入市場	Rituxan (Rituximab)	Roche/Genentech	<p>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%。</p> <p>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)。</p> <p>對於DLBCL，整體生存率為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</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>嚴重的皮膚粘膜反應，部分反應可以致命。</p> <p>HBV再激活，並在某些情況下導致暴發性肝炎、肝功能衰竭及死亡。</p> <p>進行性多灶性白質腦病(PML)，可導致死亡。</p>	每100mg/10ml 約為1,000美元
已投入市場	Polivy (Polatuzumab Vedotin-piiq)	Roche/Genentech	<p>就復發性或難治性DLBCL而言：ORR：45% (Polivy+BR) 18% (BR)，CR：40% (Polivy+BR) 18% (BR)</p> <p>BR：Bendamustine與一款Rituximab產品</p>	<p>最常見(≥20%)的不良反應是：嗜中性白血球低下症、血小板減少症、貧血、周邊神經病變、疲勞、腹瀉、發熱、食慾減退及肺炎。</p>	每140mg的藥瓶約為 15,700美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良反應事件及定價資料乃引用美國食品及藥物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

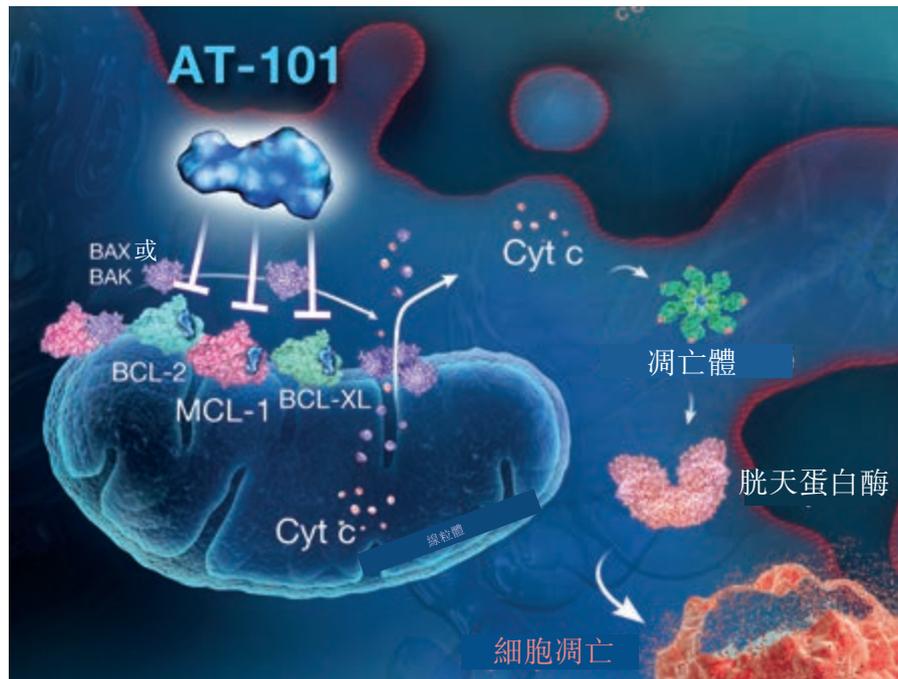
業 務

AT-101：處於II期臨床試驗的泛Bcl-2家族抑制劑

研究顯示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，已觀察到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。

下圖說明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從線粒體釋放和胱天蛋白酶活化，導致癌細胞死亡(細胞凋亡)。

資料來源：本公司

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可控制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試驗主持人發起的試驗，即AT-101聯合來那度胺及利妥昔單抗在美國治療CLL患者的I/II期臨床試驗。近來，研究治療MM患者的療效及安全性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r/rCLL患者的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其後停止營運，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CFDA監管政策，我們須於中國製造AT-101以申請中國IND並自此放緩臨床開發。此外，相關專利的期限將於2025年屆滿。我們會繼續與有意根據現有數據研究AT-101的研究人員合作，同時推進用於治療中國r/r CLL患者的AT-101聯合利妥昔單抗治療的臨床試驗。我們可進行r/r MM患者臨床發展，視乎試驗的讀數而定。

AT-101聯合利妥昔單抗治r/rCLL患者的過往臨床開發概要

過往，其他機構曾研究於臨床試驗中將AT-101用於治療r/rCLL患者。以下載列基於公開可得資料的過往臨床開發概要：

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週第1、3及5日及其後兩個月每週服用375 mg/m²。主要報告毒性包括噁心、嘔吐及疲倦。於可評估療效指標的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名惡化。周邊淋巴細胞數目大幅降低及脾腫大分別於50%及63%患者中出現。於AT-101聯合利妥昔單抗治療復發／難治性CLL患者的兩劑療程評估。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，聯合每週服用利妥昔單抗，每週375 mg/m²。於6名接受「脈衝」AT-101的患者中，截至發表時，3名患者取得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，而間歇服用AT-101顯示有關毒素會有所降低。間歇服用AT-101結合「脈衝」劑量療程與每日用藥比較，顯示與體內促凋亡作用增強及血漿濃度升高以及毒性降低有關。

在美國進行的由試驗主持人發起的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試驗主持人發起的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天每天口服來那度胺一次。從第3週期開始，患者將在第1-3天每天口服AT-101兩次。在沒有病情惡化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，

業 務

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r/r MM患者。

*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。初步安全性數據並未公開。

*後續。*根據試驗讀數，本公司可對r/r 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r/r 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r/r 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20mg 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80mg 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2019年6月30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

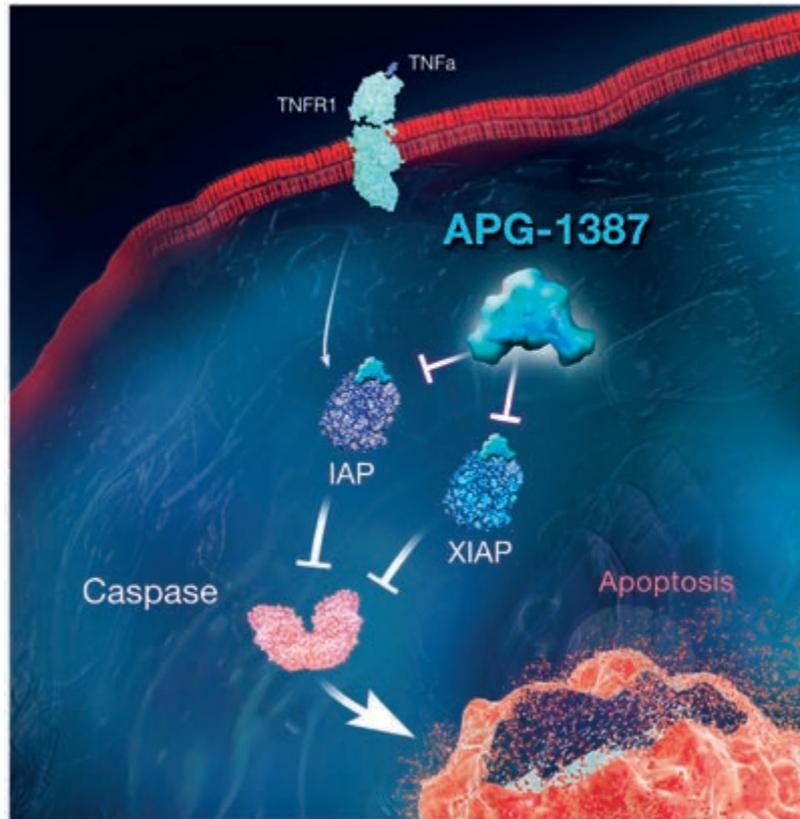
IAP及癌症

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

業 務

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。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：本公司

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 蛋白的表達或過度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治療劑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 及抗 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 療法正在全球臨床開發中，包括 APG-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

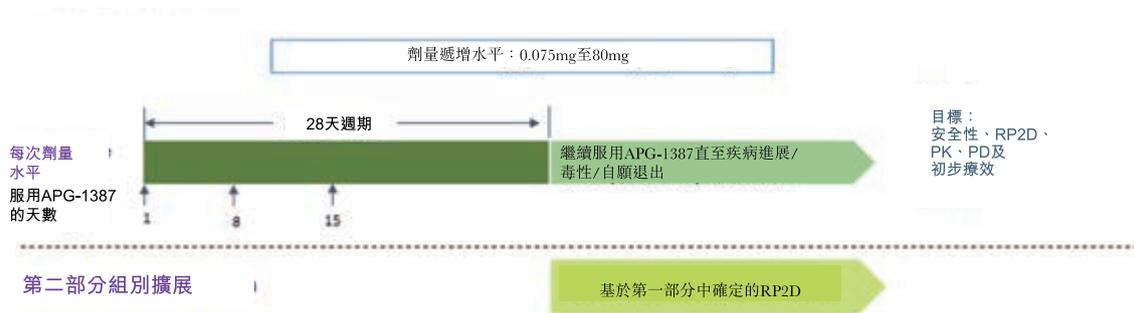
臨床開發概要

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抗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，以評估單一藥物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0.075mg至80mg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

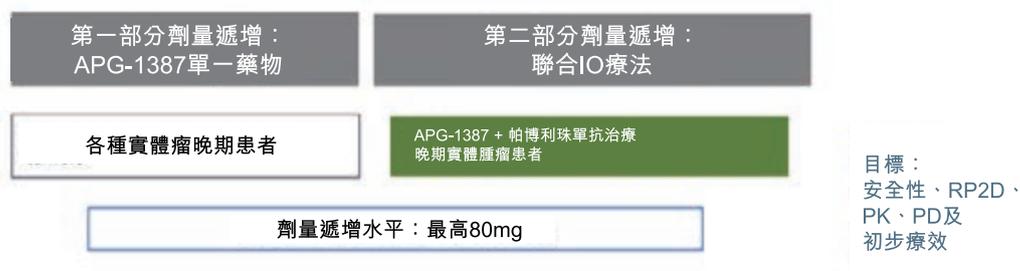


附註：僅供說明用途，實際臨床試驗的設計可能與此說明圖表不同。

資料來源：本公司資料

研究設計，聯合療法。於2017年10月，美國食品及藥物管理局確認我們可於美國進行一項多中心、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：本公司資料

業 務

研究現狀。截至2019年8月10日，合共74名患者在該三次臨床試驗中接受介乎0.075mg至60mg的治療。在美國，合共39名患者參與該等研究(男/女：17/22)，年齡中位數為67歲，介乎35至88歲。我們已於澳洲及中國完成針對實體瘤的APG-1387單一藥劑I期臨床試驗。此外，在美國研究的單一藥物劑量遞增階段，27名患者已獲治療，劑量範圍為30mg至60mg，12名患者已接受APG-1387加pembrolizumab的治療。鑑於類似的研究設計，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8月10日，中國、澳洲及美國的三次臨床試驗中共有74名患者已獲治療，劑量範圍由0.075mg至60mg。

在美國，39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39名患者中，23名患者經歷至少一次治療突發不良反應事件(TEAE)。最常見的TEAE為噁心、疲勞及食慾減退。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細胞因子釋放綜合症(CRS)病例相比，概無出現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。彼等均於支持性治療或停藥後康復。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。

與藥物相關的重大臨床事件的安全概覽

	與藥物相關的重大臨床事件	
	N(患者)	% (N = 74名 患者)
出現3-4級AE的患者	3	4.1
出現任何SAE的患者	0	0
出現任何導致永久性治療中斷的AE的患者	3	4.1
出現任何導致死亡的AE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，因大多數出現的AE嚴重程度為輕度至中度，並與APG-1387無關。概無錄得與APG-1387相關的SAE。

業 務

療效數據。作為單一藥劑施用的 APG-1387 在已進行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 13 名 mPC 患者中，4 名出現 SD，其中一名患者已經治療超過 11 個週期，且確診為 SD。合共 12 名接受 APG-1387 結合 pembrolizumab 治療的患者在第 1 週期並無出現 DLT。在 10 名可評估患者中，1 名已確診為 PR，而 3 名則觀察到 SD。一名過往接受多種治療且難以治癒的晚期乳癌患者在 6 個治療週期後確診為 PR (-79.3%)，並正繼續進行治療。APG-1387 的初步 PK 數據顯示，在 20mg 至 45mg 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 期臨床試驗報告將在 2019 年公佈。APG-1387 聯合抗 PD-1 單抗的 II 期臨床試驗預計將在中國開始進行。

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。

在攜帶人類乳腺癌細胞的小鼠中靜脈注射 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 在腫瘤中的高保留率使得每週給藥方案可用於臨床環境。

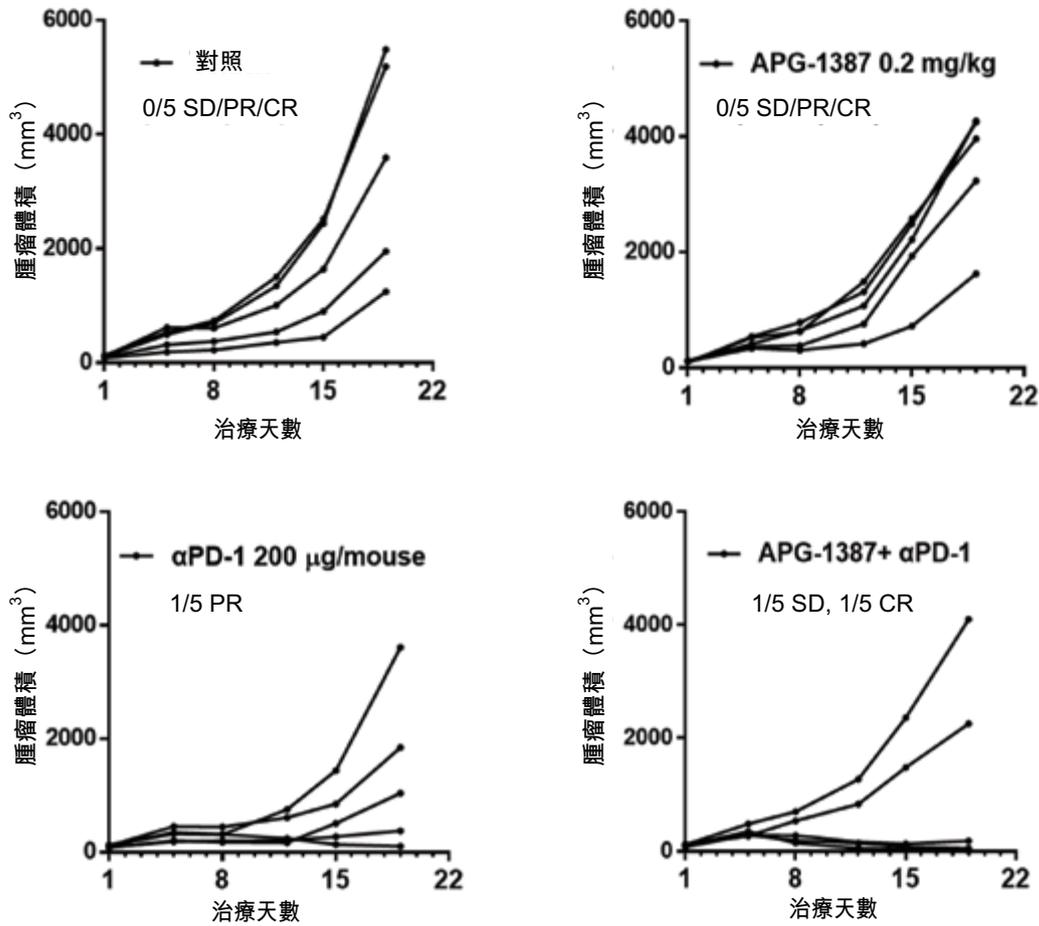
- 適合與 IO 療法和其他藥物聯合使用

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，作為單一藥物施用的 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 與抗 PD-1 單抗結合使用在抗腫瘤活性方面產生協同效應。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 CR。該等結果顯示聯合治療可以增強 PD-1 阻斷治療的活性，有理由進一步研究於人類應用。

業 務

APG-1387 聯合抗PD-1單抗的協同效應



附註：在小鼠同源腫瘤模型CT026中，每週為每隻動物進行兩次靜脈注射0.2mg/kg的APG-1387，及腹腔注射200ug的抗PD-1單抗。5隻帶有腫瘤的動物經結合治療後，錄得1隻SD，另1隻CR，而抗PD-1單抗作為單一藥物時僅錄得1個PR個案。由此可見該項研究具有代表性。

資料來源：本公司數據

APG-1387在癌症方面的市場機遇

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durvalumab、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將主要受到IO療法(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

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。

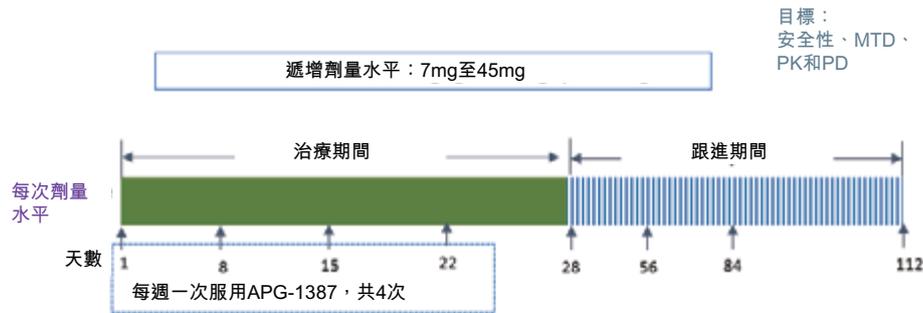
於臨床前研究中，APG-1387可大幅抑制cIAP1、cIAP2及XIAP表達(取決於劑量及時間)，並能夠感應TNF α 、TRAIL或NK細胞引發的體內及體外細胞凋亡及壞死性凋亡。臨床前數據顯示APG-1387治療通過優先引發受HBV感染的肝細胞凋亡，於多個老鼠模型安全清除慢性HBV感染。

臨床發展概要

研究設計。我們於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。次要目的是評估單一藥物APG-1387對於慢性HBV患者的PK及PD特性。合共24名慢性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、20mg、30mg及45mg。APG-1387通過於第1天、第8天、第15天及第22天靜脈注射給藥；四次給藥後，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：本公司資料

研究現狀。 APG-1387 單一療法的 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 31 日，共 12 名患者已獲治療，劑量從 7mg 到 20mg 不等。

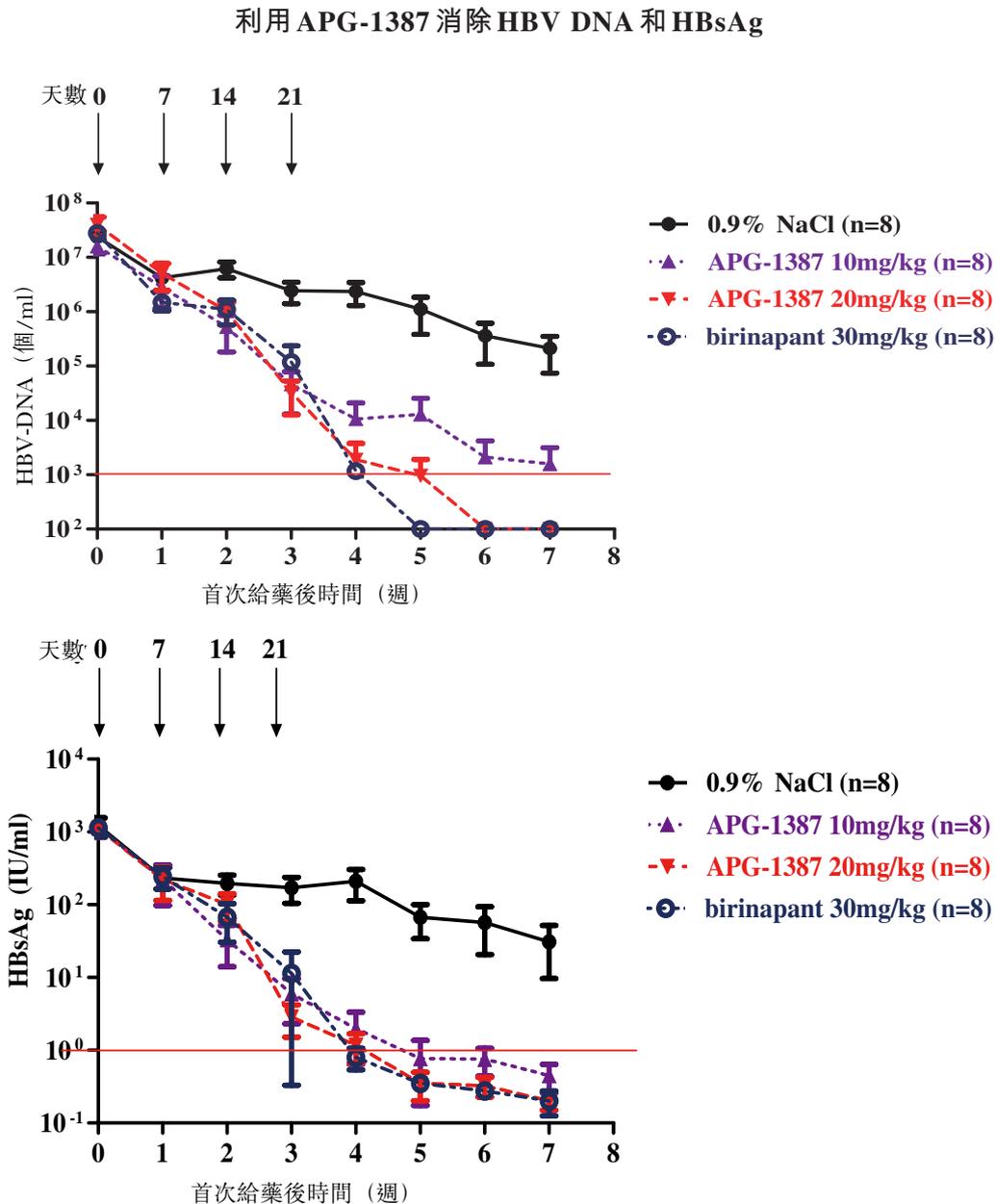
安全性數據。 尚未斷定 MTD，亦無 DLT 數據。所有 AE 屬溫和至中等嚴重程度 (等級 1 或 2)，且大多數與 APG-1387 無關。並無出現與 APG-1387 相關的 SAE。初步數據顯示良好的安全特性。

成效數據。 於完成 4 次治療後，與基準值相比，12 名患者中 10 名的 HBV DNA 水平下降，12 名患者中 8 名的 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 APG-1387 於患者體內的抗病毒及免疫調節活性，有可能作為該等患者的功能性治療。

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 HBsAg (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 在消除 HBV DNA (上圖) 及 HBsAg (下圖) 方面具有同等效力。

資料來源：本公司數據

業 務

APG-1387在HBV方面的市場機遇

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96.5百萬名HBV感染者和1.0百萬名新感染的HBV患者。在美國、中國、日本、英國、意大利、德國、法國及西班牙，2018年新確診HBV患者有35百萬人，診斷率較低。根據弗若斯特沙利文的資料，全球HBV感染人數預計將從2018年的267.1百萬名受感染患者增加到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治療藥品全球銷售額的40%以上。

三、MDM2-p53抑制劑

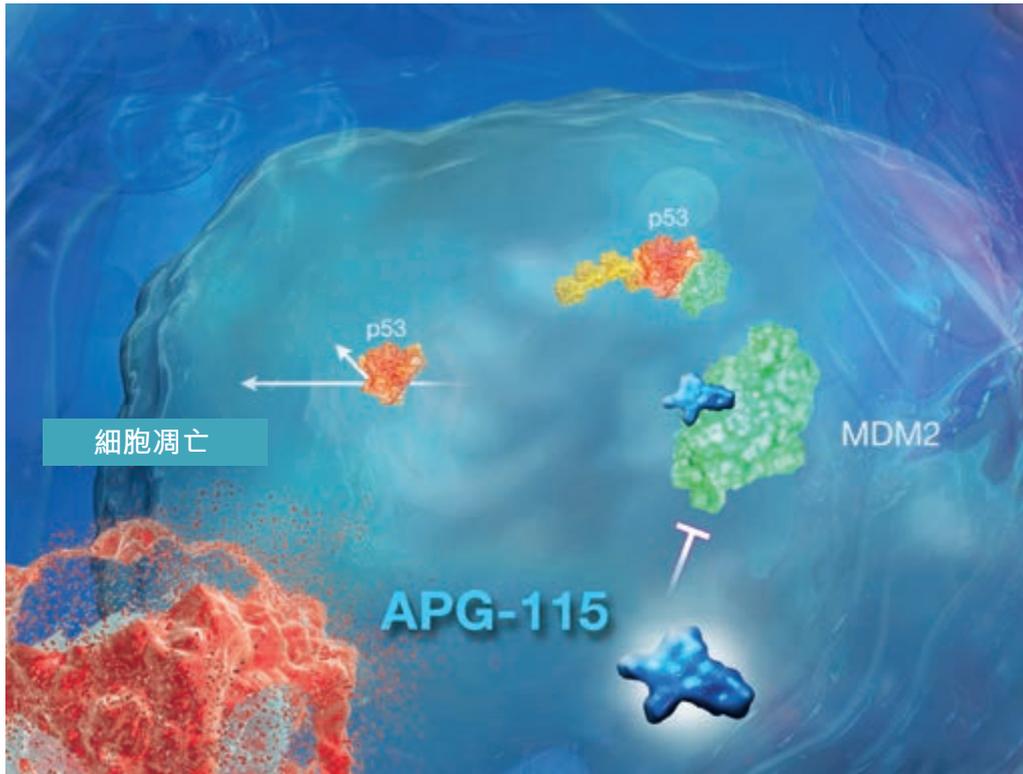
MDM2-p53蛋白家族與癌症治療

另一種在癌症凋亡過程中扮演主要作用的調節因子是MDM2蛋白及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到損害。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保留了野生型狀況，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的主要拮抗劑，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的認識已頗為充分，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的氨基端結合，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會抑制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%的人類癌症中出現擴增，但已發現在特定腫瘤類型中擴增的頻率更高，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，有資料顯示MDM2擴增與接受PD-1/PD-L1阻斷IO療法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：本公司

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相互作用是一種具吸引力的癌症治療新方法。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，但仍需要具有經改善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，只有一種MDM2抑制劑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抗體或化學療法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：以含有野生型p53的腫瘤為靶標的MDM2抑制劑

APG-115是一種口服給藥，為高選擇性的小分子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。我們認為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。我們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。

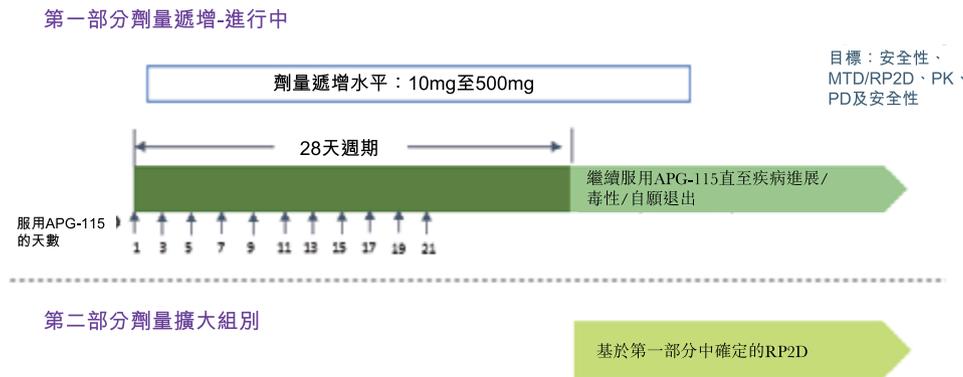
臨床開發概要

我們目前正在美國和中國進行兩項以APG-115單一療法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或其他實體瘤的患者展開APG-115與帕博利珠單抗聯用的Ib/II期試驗。

業 務

I期研究設計。我們在美國展開 APG-115 治療晚期實體瘤或淋巴瘤患者的開放性劑量遞增組別 I 期臨床試驗，患者每隔一天口服給藥，連續三週，每個週期 28 天。亦已在中國展開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：本公司資料

研究現狀。截至2019年8月7日，我們已完成美國 I 期臨床試驗 6 個劑量遞增組別，從 10mg 到 300mg。

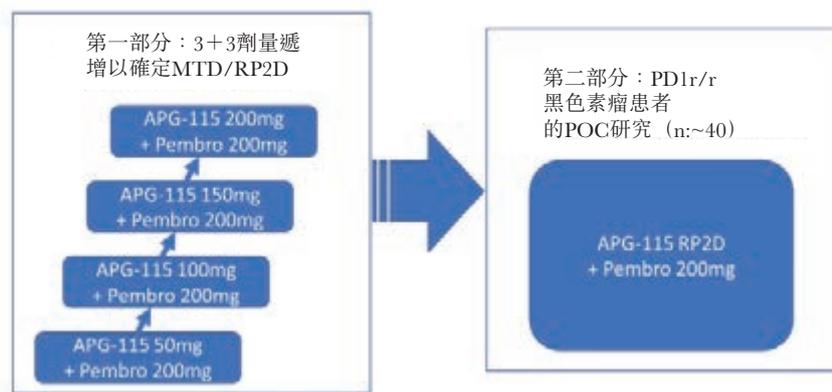
安全性數據。所有患者患有嚴重的晚期腫瘤且先前已接受過大量治療。截至2019年8月7日(為美國及中國的試驗的最新數據分析的截止日期)，共有 63 名患者接受了不同劑量的 APG-115 治療。在美國的試驗中，在第 1 週期中出現 DLT，包括於 200mg 劑量水準錄得第 3 級噁心一例，於 300mg 劑量水準錄得第 3 級血小板減少症一例，於 100mg 及 300mg 劑量水準錄得第 3 級疲勞一例。最常見的 AE 是疲勞、噁心、嘔吐、食慾減退、腹瀉、中性粒細胞減少症、血小板減少症、白細胞減少症減少、腫瘤疼痛、貧血及低鉀血症。最常見的第 3 或第 4 級 TRAE 為中性粒細胞減少症及血小板減少症。在中國的試驗中，一名患者在 200mg 劑量水準時出現兩種 DLT，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、血小板減少症、白細胞減少症及中性粒細胞減少症。最常見的第 ≥ 3 級 TRAE 為嘔吐、血液學毒性、貧血、血小板減少症、中性粒細胞減少症、白細胞減少及發熱性中性粒細胞減少症，特別是血小板減少症，其可以透過骨髓中 p53 的啟動預測。APG-115 耐受性良好，所有已測試的劑量水準都具有可控制的 AE，MTD 釐定為 150mg，由於出現遲發性血小板減少症，100mg 劑量水準正在進行安全性擴張。APG-115 單藥治療用藥方案為連續投藥 3 週(每兩天一次)後停藥一週，其 MTD/RP2D 釐定為 100mg。

功效數據：在 150mg 組別中，出現 MDM2-擴增及 TP53-野生型的脂肪肉瘤患者觀察到一次部分反應，即使治療終止後 4 個月，反應持續仍超過 10 個月。六名患者(四名 STS 及兩名 ACC)在中國的試驗中出現的最佳總體反應為 SD。在美國的試驗中，24 名反應可評估

業 務

患者中有 14 名反應可評估患者達到 SD，其中有 62%(8/13) 患者在 MTD 組別達到 SD。六名患者經兩個週期的治療後趨於 SD，其中兩例仍在研究中。PK 分析顯示，隨著劑量水準從 20mg 增加到 300mg，接觸量通常會增加。初步 PD 數據顯示，血清 MIC-1 的增加與測試劑量成正比。初步數據顯示，APG-115 在治療出現 MDM2 擴增及 TP53-WT 的脂肪肉瘤患者中具有良好的抗腫瘤活性。安全性及 PD 效應與其他 MDM2 抑制劑一致。

Ib/II 期研究設計。此項試驗包括兩部分。第一部分是 APG-115 與帕博利珠單抗聯用的劑量遞增階段。第二部分是 II 期臨床試驗設計，在患有 PD1/PD-L1 r/r 黑色素瘤的患者中，按 RP2D 與帕博利珠單抗聯用 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：本公司資料

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 黑色素瘤患者進行了藥物治療。截至 2019 年 8 月 7 日，已有 19 名患者曾接受 APG-115 聯合 Pembrolizumab 治療，最高達 200mg 的第三組，聯合製劑耐受性良好，並無出現 DLT。在 14 名可評估療效的患者中，一名確診為 CR，並觀察到兩名 PR，而 6 名患者的最佳反應為 SD。疾病控制率（或 DCR）為 64%，ORR 則為 21%。1 名接受 100mg 治療的卵巢癌患者已經接受 13 個週期的治療，確認 CR。另一名過往接受多種治療（包括 PD-1 單抗 Nivolumab）且難以治癒的晚期乳癌 NSCLC 患者在 12 個週期後確診為 PR。一名過往接受多種治療且難以治癒的闌尾腺癌患者在 4 個治療週期後於靶病灶出現 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管理局提交了一份 APG-115 治療罕見癌症及唾液腺癌患者的 Ib/II 期臨床試驗的 IND。美國食品及藥物管理局確認，試驗可於

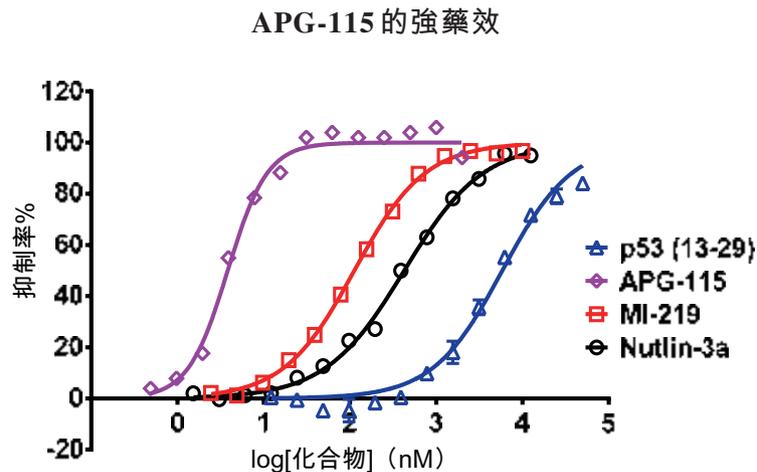
業 務

2018年12月進行。我們在2019年5月提交治療血液系統惡性腫瘤患者的Ib/II期臨床試驗的IND，並於2019年7月獲批准。在中國和美國進行其他聯合試驗的IND將於2019年遞交。

優點：

- 可能是目前在研最有效的MDM2抑制劑

根據臨床前數據，我們認為我們的化合物APG-115是目前在研最有效的MDM2抑制劑。結合數據顯示APG-115的效力比天然p53肽高出超過1,000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的藥效對比：



附註：透過在基於熒光偏振(FP)的競爭性測定中與熒光標記、高親和力、經過改善的p53肽進行對比，評估APG-115和參照藥物(即p53、Nutlin-3a、MI-219)對人類重組經過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：本公司資料

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。我們於該等研究發現，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的細胞內增生，如神經母細胞瘤、乳腺癌、胃癌、結直腸癌、前列腺癌、骨肉瘤和T細胞急性淋巴細胞白血病。然而，患者對單一藥物抗腫瘤活性的反應有待於I期試驗進一步評核。

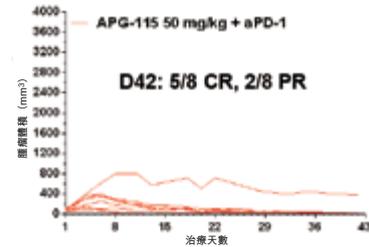
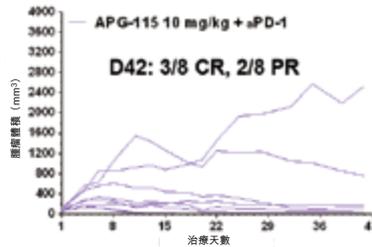
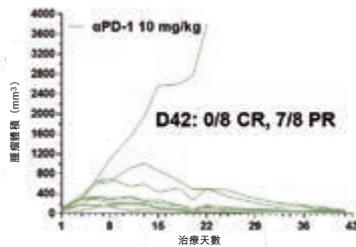
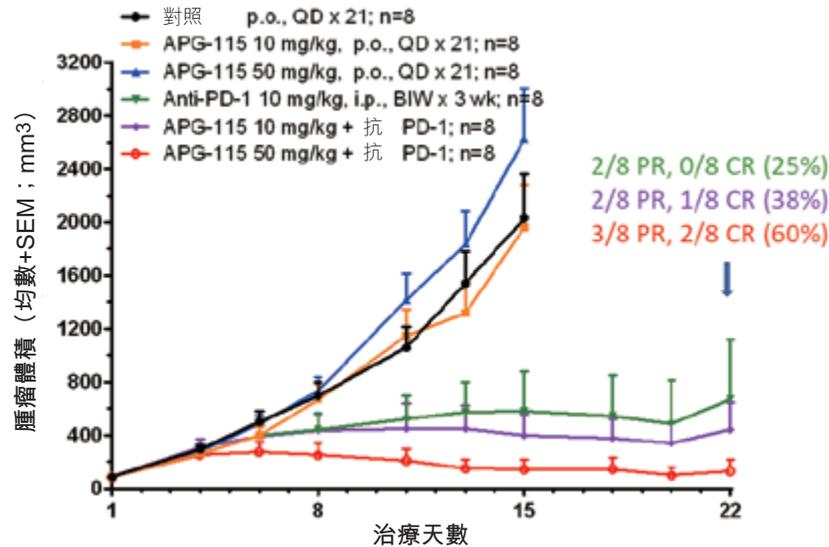
- 適合用作聯合療法

總體而言，APG-115可能適用於與化學療法和標靶藥物的聯合方案。我們計劃針對實體瘤和血液惡性腫瘤採用與Bcl-2抑制劑、其他標靶藥物、化學療法和IO療法聯用的方法。APG-115可能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、乳腺癌和結直腸癌。

業 務

新出現的證據表明 APG-115 聯合 IO 療法可產生協同作用，以提高標準治療效果，其中包括免疫檢查點抑制劑，例如抗 PD-1/PD-L1 單抗。在我們的臨床前研究中，已觀察到在同源腫瘤模型中 APG-115 與抗 PD-1 單抗聯用的協同作用。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 與抗 PD-1 單抗在 MH-22A 肝癌 p53^{wt} 同源腫瘤模型中聯用的協同作用

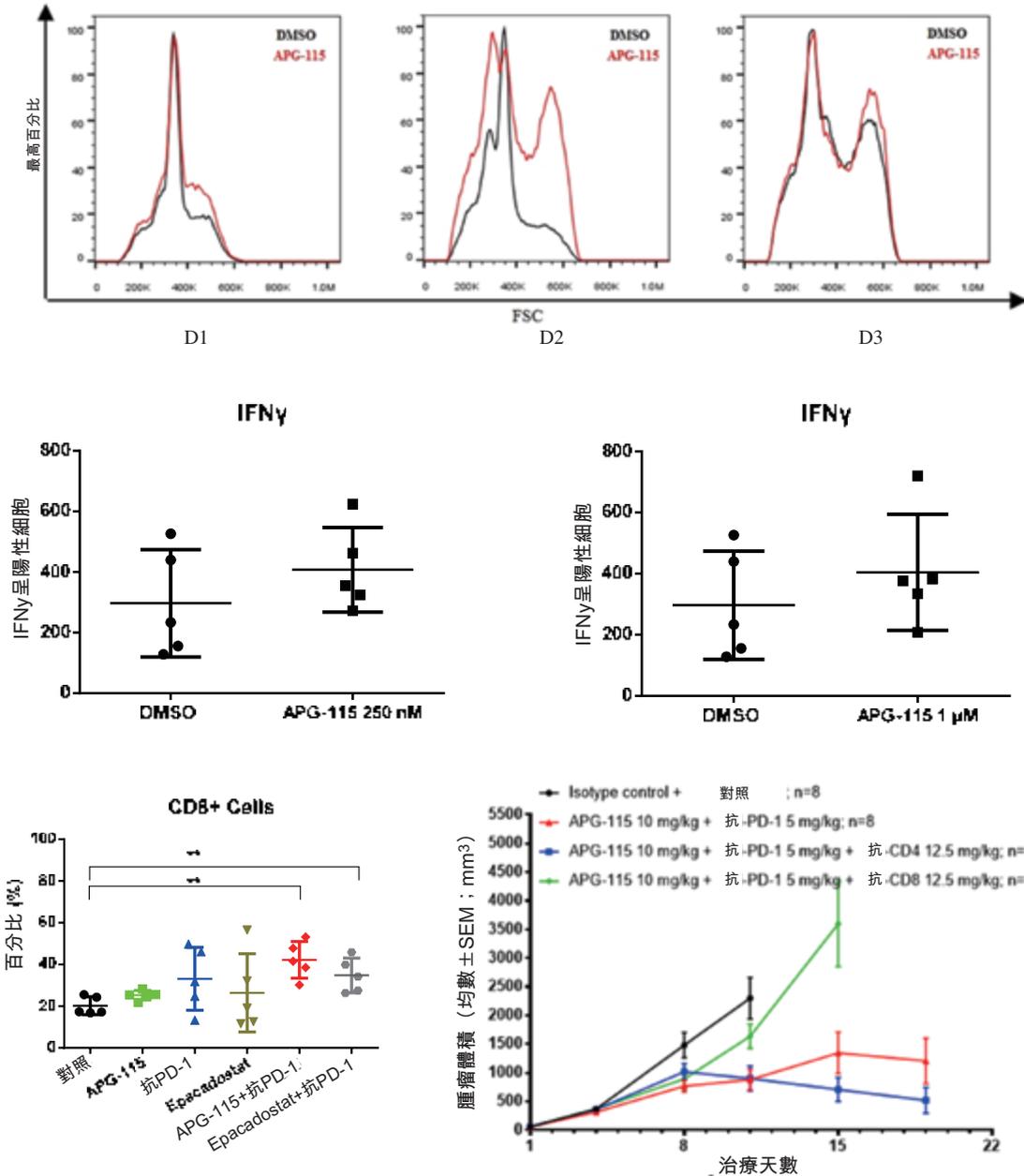


附註：帶有野生型 p53 同源腫瘤 (源自 MH-22A 肝癌細胞) 的動物與對照、APG-115、抗 PD-1 單抗或如上圖詳述的方式聯用治療。在第 22 天，在 8 隻已接受治療的動物中，單獨使用抗 PD-1 藥物的結果是 2 例 PR (反應率為 25%)；聯合使用 10mg/kg APG-115 則取得 2 例 PR 及 1 例 CR；聯合使用 50mg/kg APG-115 則取得 3 例 PR 及 2 例 CR。聯用的協同效應持久，並且持續到第 43 天 (見下圖)。QD 即每日；BIW 即每週兩次；p.o. 即口服；i.p. 即腹腔注射；N 即動物數量。SEM 即均數標準誤。

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：本公司數據

業 務

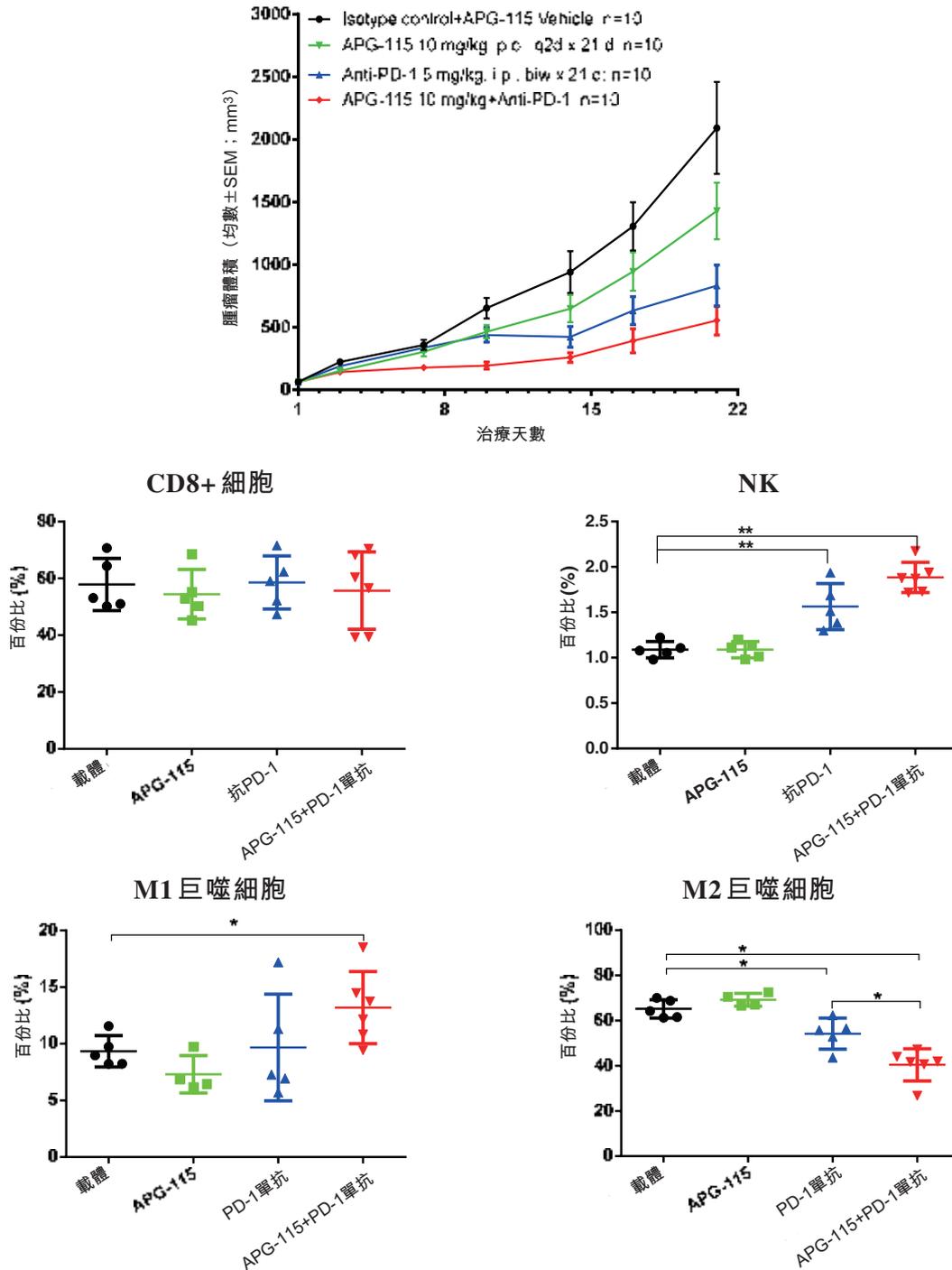


附註：APG-115 增強 T 細胞活化(上圖)。於實驗鼠脾臟中正向篩選 CD4⁺T 細胞，並於存在 DMSO 或 APG-115 時，於所示的治療時間以培養盤吸附抗 CD3 及抗 CD28 抗體按 nM 加以刺激。然後，使用抗 CD25 和 CD62L 抗體將細胞染色，以檢測 T 細胞活化 (CD25^高、CD62L^低)。在所示 APG-115 或 DMSO 劑量存在的情況下，以磁珠抗 CD3/28 對實驗鼠脾細胞加以刺激，持續 24 小時。ELISpot (中圖) 測量細胞活素。流式細胞術分析顯示，在 APG-115 和 PD-1 單抗聯合治療後，腫瘤微環境中細胞毒 CD8⁺ T 細胞顯著增加(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：本公司數據

業 務

APG-115 聯合抗 PD-1 單抗在同基因 MC83 實驗鼠結直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。

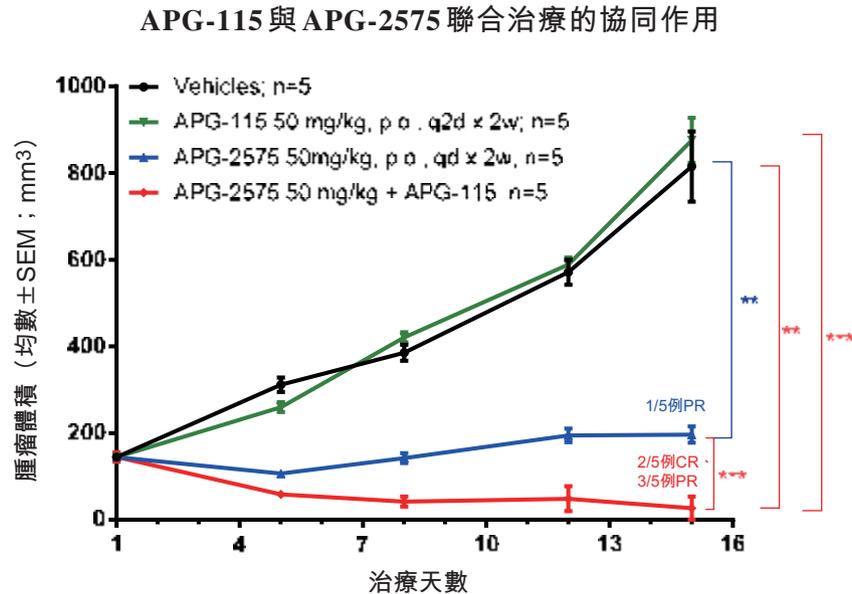


附註：在源自 MC83 結直腸癌細胞的 p53 突變同源腫瘤模型中也觀察到 APG-115 與抗 PD-1 單抗聯合治療的抗腫瘤活性增加(上圖)。此外，在腫瘤微環境中並無發現細胞毒性 CD8+T 細胞出現變化，但發現 NK 細胞和 M1 巨噬細胞顯著增加，以及 M2 巨噬細胞的減少，這很可能有助在結合治療中對抗腫瘤的活性(下圖)。SEM 指均數標準誤。

資料來源：本公司數據

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一直顯示出強效的抗腫瘤活性。下圖顯示 APG-2575 與 APG-115 聯合應用於 RS4;11 異種移植 (ALL) 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：本公司資料

- 潛在的罕見病適應症

APG-115 與化學療法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。ACC 的惰性病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藥性。

ACC 中的化學抗性機制尚未被充分理解。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，越來越多證據顯示 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 抑制劑及化學療法，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年將增加至約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MDS的候選產品與經美國食品及藥物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 (不良反應事件)	在美國的 單位售價
臨床	APG-115	亞盛醫藥	APG-115的療效請參閱本文件第269至270頁。	APG-115的療效請參閱本文件第269頁。	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、血小板減少症和震顫。 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(10mg) 約為21,000美元

附註：已投入市場藥物的療效、不良反應事件及定價乃參考自美國食品及藥物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

四、酪氨酸激酶抑制劑

HQP1351: 第三代BCR-ABL及KIT抑制劑

HQP1351為第三代BCR-ABL/KIT抑制劑，靶向BCR-ABL突變體，包括具有T315I突變的多種突變體。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公佈該I期試驗的初步耐受性及療效數據。有關HQP1351的詳情，請參閱「業務－核心產品」。

HQP8361: 針對NSCLC的c-Met激酶抑制劑

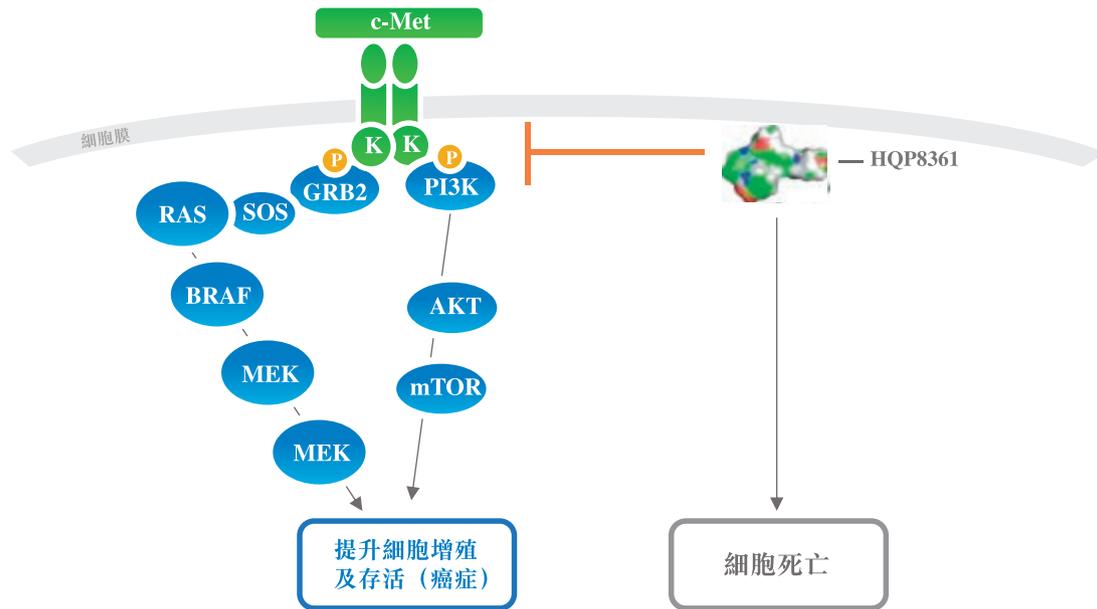
HQP8361是靶向針對c-Met激酶的第二代TKI，目前正在研發其用於治療胃癌、NSCLC和肝癌。2013年，我們經默沙東授權許可HQP8361在亞太市場的營銷權（包括日本、澳洲及中國），而此前默沙東已在美國完成I期臨床試驗。請參閱「一合作與許可協議－本公司與默沙東簽訂的許可協議」。HQP8361目前在中國開展I期臨床試驗。本公司目前正計劃針對c-Met擴增的實體瘤（例如，NSCLC、胃癌及肝細胞癌）進行HQP8361作為單一療法的II期試驗，以及聯合某種EGFR抑制劑在EGFR TKI抗藥性NSCLC患者的療效進行II期試驗。

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路徑活化及腫瘤生長。當作為單一口服藥劑使用於實驗鼠時，HQP8361引發視乎劑量和時間的c-Met磷酸化抑制作用。在為期21天的口服MK-8033療效試驗中（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期試驗結果試驗中，HQP8361在47名實體瘤的患者中進行測試。研究觀察到1宗持續時間長達846天的PR（子宮內膜癌）及7宗SD（包括2宗NSCLC）。HQP8361耐受性良好，未發現任何顯著毒性。

業 務

HQP8361 的作用機制



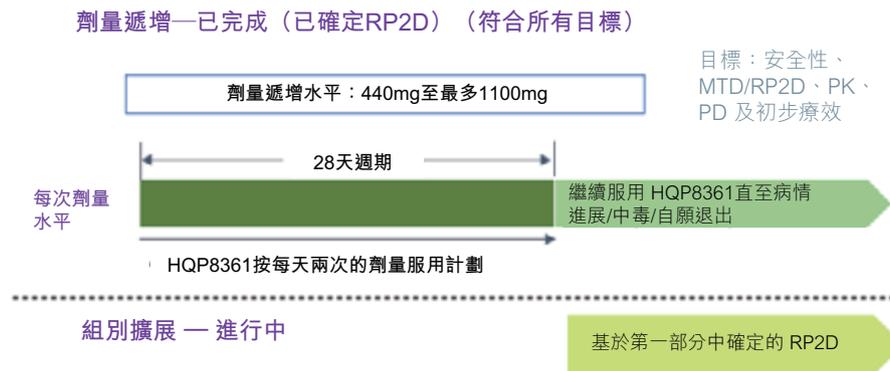
附註：HQP8361可拮抗c-Met的功能。c-Met是一種受體酪氨酸激酶，可通過肺癌患者的擴增激活。c-Met的抑制阻斷下游激酶級聯激活並導致細胞死亡。

資料來源：本公司

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及抗腫瘤活性，並確定MTD或RP2D。研究設計說明如下。

HQP8361 I期試驗的研究設計



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：本公司數據

業 務

研究現狀。截至2018年12月31日，I期臨床試驗的患者招募已完成，22名患者已接受為期28天(一個週期)的HQP8361單一治療(440mg至1100mg，每日兩次)。本公司目前在進行劑量擴大組別實驗，集中研究出現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級中性粒細胞減少症一例。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。

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種其他激酶被抑制逾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的能力薄弱。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進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)經常出現的c-Met過度表達、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，儘管至今尚未獲得規管相關批

業 務

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 異常活化的發病率以及按照腫瘤類型劃分的新型癌症病例的發病率(全球及中國範圍)。

c-Met 異常活化發病率

適應症	c-Met			新病例(2018年)	
	擴大	突變	過度表達	全球	中國
胃癌	10%	1%	41%	1,033,700	442,300
非小細胞肺癌 (NSCLC)	4%/14%/				
	28%*	2%*	39%	1,779,800	737,400
頭頸癌	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 (PRCC)	64%	70-100%*	55%	45,400	3,700
透明細胞癌型腎細胞癌 (CCRCC)	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

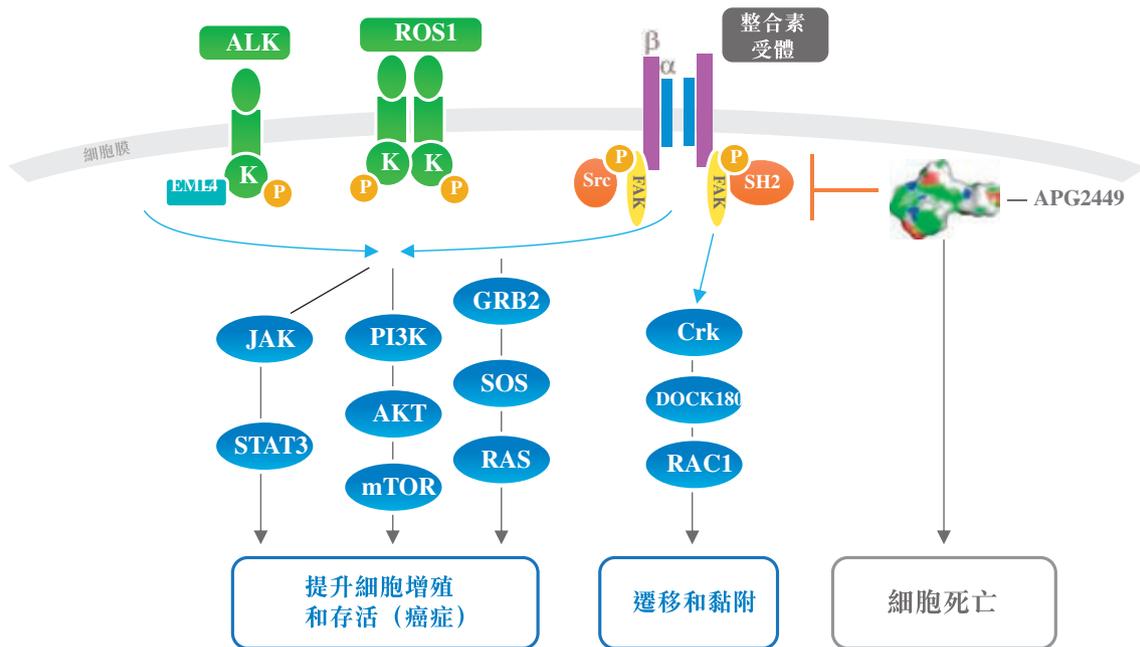
APG-2449：FAK 激酶抑制劑

APG-2449 是本公司研發的一種強效口服生物有效的 FAK 抑制劑。FAK 是一種過度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，其仍然有治療需求。在臨床前模型中，FAK 抑制可減少腫瘤生長及轉移。

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。I 期研究已於 2019 年 2 月獲得 IRB 批准，並開始進行至今。

業 務

APG-2449 的作用機制

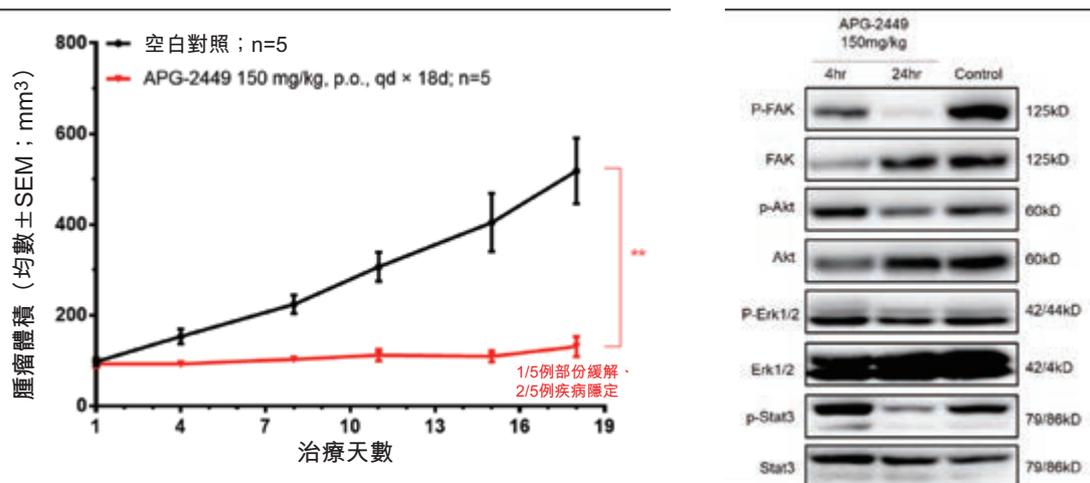


附註： APG-2449 是一種多激酶抑制劑，可拮抗受體酪氨酸激酶 ALK 和 ROS1 或細胞內激酶 FAK 的功能。該等激酶可以通過不同的機制在各種類型的癌症中上調。APG-2449 的抑制阻斷下游激酶級聯激活並導致細胞死亡。

資料來源： 本公司

在人類卵巢的異種移植腫瘤模型中，APG-2449 展現出有效的抗癌活性，在某些接受治療的帶腫瘤實驗動物體內實現 SD 或 PR。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。

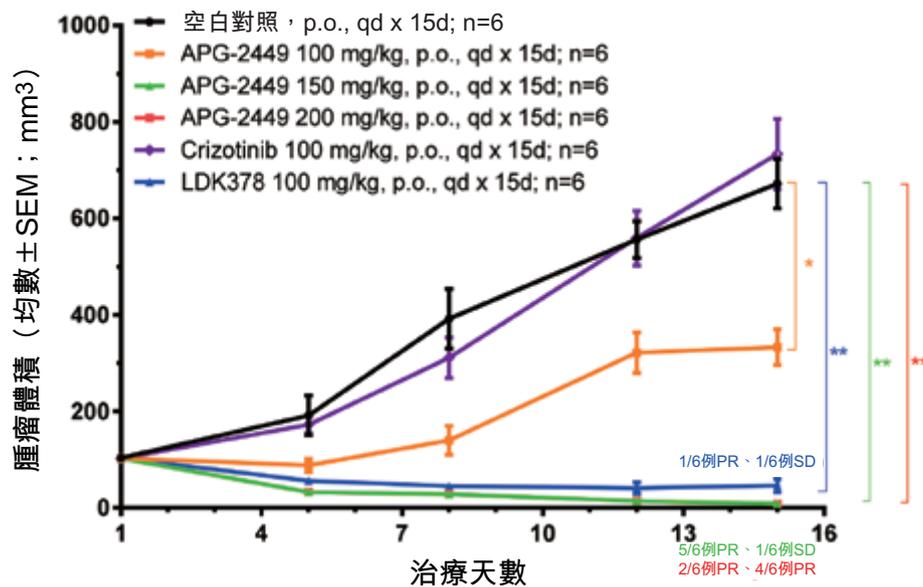
資料來源： 本公司數據。

業 務

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%的克唑替尼難治腫瘤已顯示出在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)已經獲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。

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突變的實驗鼠
試驗模型中的APG-2449抗腫瘤活性



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顯示出顯著的抗瘤活性。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腫瘤活性。所有藥物均按照指定的劑量於15天內每日一次(qd)口服(p.o.)。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

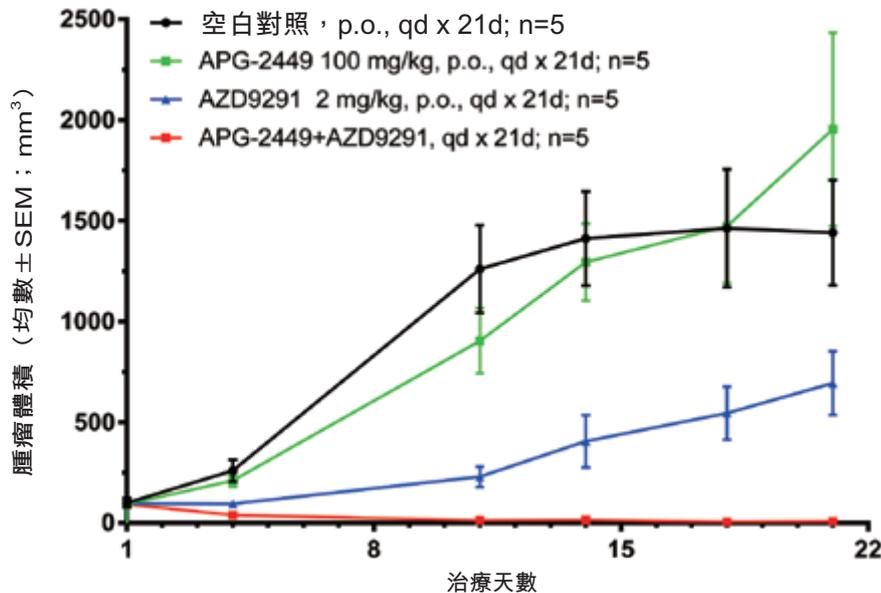
資料來源：本公司數據。

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

業 務

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/osimeritinib（獲中美兩國批准）的治療取得協同效應。該等臨床前結果顯示，聯合使用可以延長藥效反應持續時間、改善無惡化生存期和整體生存期，並且可能克服臨床中觀察到對osimeritinib的抗藥性。

聯合使用APG-2449與第三代EGFR抑制劑AZD9291/奧希替尼 （攜帶EGFR^{T790M}突變的NSCLC異種移植植物）的協同作用



附註：使用上述用藥方案，聯合使用APG-2449及AZD9291/osimeritinib的治療使全部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：本公司數據

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，我們已開展IND申請階段的若干臨床前先導藥物主要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，本公司的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的過度表達是造成規避細胞凋亡的原因所在，並且是

業 務

多種類型化學療法(包括維奈托克(venetoclax)化學療法)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。

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腫瘤活性。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(IND編號：2014L01944-45)。

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(IND編號：2014L02235)。

於2014年8月，我們就HQP8361治療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(IND編號：2016L01729)。

於2015年4月，我們向藥監局提交以HQP1351治療TKI抗藥性CML患者的IND(IND編號：2016L02009-11)。2016年2月，藥監局就中國抗藥性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主要試驗主持人舉行II期臨床試驗啟動會議。憑著試驗主持人的推薦，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申請及監管審批的時間。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。

業 務

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(IND編號：2017L04171-72)。

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(IND編號：2017L04445-47)。

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(IND編號：2017L05040)。

於2017年8月，我們就HQP1351治療TKI復發／難治性GIST患者向藥監局遞交IND申請，並於2018年2月獲批准(IND編號：2018L02142-43)。

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(IND編號：2018L03189)。

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(IND編號：CXHL1800180)。

於2019年3月，我們就APG-1252聯同奧希替尼治療NSCLC患者向藥監局遞交IND申請，已於2019年6月獲批准(IND編號：CTR20191220)。

於2019年5月，我們就APG-115治療復發／難治性AML患者向藥監局遞交IND申請，已於2019年7月獲批准(IND編號：CXHL1900165)。

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管理局遞交IND申請。美國食品及藥物管理局確認，研究可於2016年12月進行(IND編號：128858)。

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管理局遞交IND申請。美國食品及藥物管理局確認，研究可於2016年6月進行(IND編號：130282)。

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管理局遞交IND申請。美國食品及藥物管理局確認，研究可於2017年10月進行(IND編號：136506)。

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管理局遞交IND申請。美國食品及藥物管理局確認，研究可於2018年1月進行(IND編號：137639)。

業 務

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管理局遞交一項新的臨床試驗研究方案修訂(IND編號：130282)。美國食品及藥物管理局確認，研究可於2018年10月進行。

於2018年12月，我們向美國食品及藥物管理局提交於美國為唾液腺癌患者進行APG-115單獨或聯合化學療法Ib/II期臨床試驗的新研究方案的IND。美國食品及藥物管理局確認，研究可於2018年12月進行(IND編號：141514)。

於2019年2月，我們向美國食品及藥物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管理局審批。

於2019年6月，我們就HQP1351治療難治CML患者的Ib期臨床試驗新臨床方案向美國食品及藥物管理局遞交FDA。美國食品及藥物管理局於2019年7月確認可進行研究(IND編號：139644)。

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(ACTRN12614000268640)。

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(ACTRN12616001597482)。

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(NCT03537482)。

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提交的IND及CTA獲得批文。截至2019年6月30日，我們在全球範圍內提交了21個IND。

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日止年度及截至2019年6月30日止六個月進行臨床試驗。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。

業 務

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。
- **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)。

本公司將大幅依賴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。

截至最後實際可行日期，本公司持有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。

業 務

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獲批美國專利、一項獲批的中國專利及相關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。

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)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)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。相關專利及專利申請(如獲批)預期將於 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、一項待批的中國專利申請，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將於 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，以及針對化合物配方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專利申請以及其相關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。

業 務

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。

單項專利的期限依賴於其獲批所在國家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USPTO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專利期不得超過於美國食品及藥物管理局批准後的14年。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而有所差異，且依賴於諸多因素，包括專利的類型、保護範圍、監管相關的延期可利用性、在特定國家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範圍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，並且更廣泛而言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範圍。

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、失效或被規避的風險，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。

業 務

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及本公司資訊科技系統的物理及電子安全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侵犯任何第三方的專利權。無法確定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可能需要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大學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。在將我們使用引進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百分比(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 美元的若干開發里程碑付款。

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專利權費。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。我們須向密歇根大學支付最低年度專利權費 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專利權費。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。若本公司於連續兩年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，我們獲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里程碑付款義務。該等里程碑付款將按產品逐項支付，我們有義務向默沙東支付里程碑付款，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。就里程碑付款而言，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專利權費，金額為銷售額的1%至5%，視乎總銷售額及專利權費而定，而專利權費則視乎開發階段，介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分別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及推選其為正式開發產品。在2019年1月，我們與Unity簽訂涵蓋APG-1197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成立合營企業，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銷售額的分層專利權費，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

業 務

2,753,345股Unity股份；如果開發兩種或以上許可產品(根據股份分拆、反向股份分拆、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營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。我們亦合資格以低個位數收取Unity銷售的分層專利權費(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，取下列日期的較晚者：(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營企業以開發、製造和商業化APG-1197。涵蓋APG-1197的許可協議還授予Unity使用另一種亞盛控制的Bcl-2抑制劑化合物作為APG-1197的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(根據股份分拆、反向股份分拆、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專利權費時，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，以各國家和產品為單位，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(特瑞普利單抗)治療實體及血液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審查委員會批准後展開臨床研究，並與藥監局評估IND申請。

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。他們並非我們的僱員，但將不時應我們要求提供協助。

截至2019年6月30日，本公司研發人員由293名僱員組成，包括85名醫學博士或博士及超過140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。王博士亦自2011年起獲委任為《Journal of Medicinal Chemistry》主編，並於2015年

業 務

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中心的James Dudley教授，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TesarO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., Ph.D.**，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前研究含以下從化合物篩選至甄選臨床候選物的進程，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；苗頭化合物初篩；先導化合物的發現；先導化合物的優化；IND申請研究及選擇臨床候選。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等的為項目訂製的流程表。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。

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。

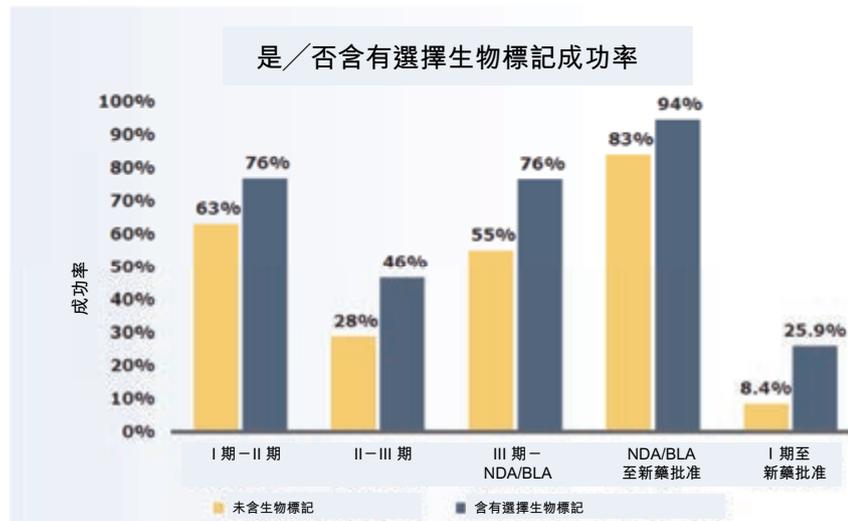
本公司研發策略 1 – 生物標記驅動臨床發展方法

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)。I期難治性惡性贅生物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間的關聯，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基因擴增或過度表達狀態、多激酶抑制劑APG-2449的FAK基因過度表達及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。

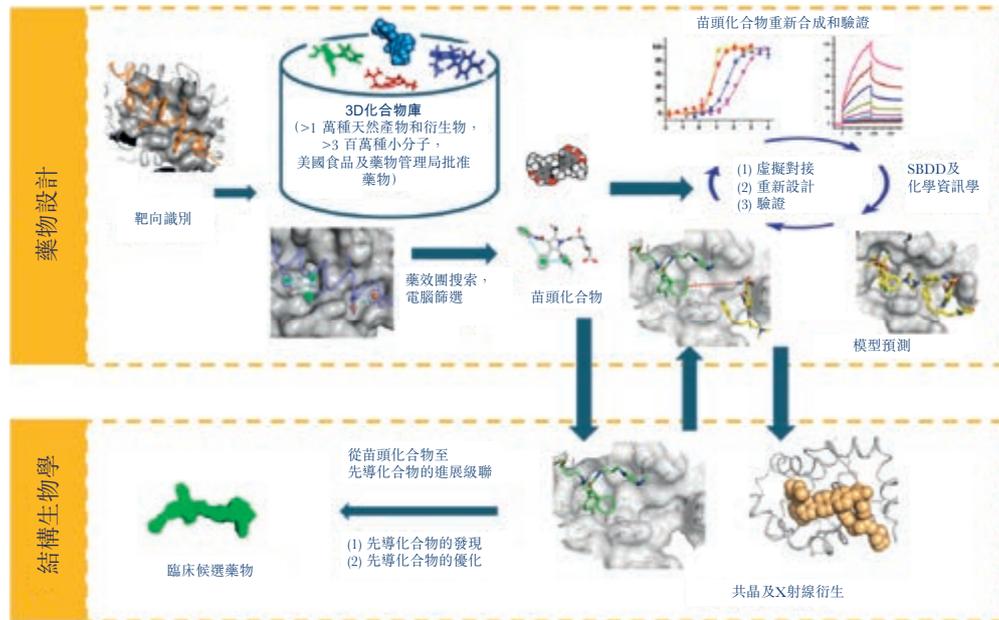
其次，本公司將進一步分析Bcl-2家族蛋白之間的動態交互作用，Bcl-2家族蛋白是誘發細胞死亡的關鍵調節因子，並且先前已在預測性生物標記物研究與Venetoclax(唯一獲批准的Bcl-2選擇性抑制劑)臨床試驗中得到證明。為此，本公司採用經驗證的蛋白質複合體測定法或動態BH3分析法(測量觸發凋亡性細胞死亡的細胞上限)來篩選接受Bcl-2選擇性抑制劑APG-2575或Bcl-2/Bcl-xL雙重抑制劑APG-1252的適當患者。憑藉生物標記物選擇，本公司將能夠篩選合適的患者接受合適的藥物，並迅速將臨床試驗推進到下一階段並可能獲得監管審批。

研發策略2－電腦輔助藥物發現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。

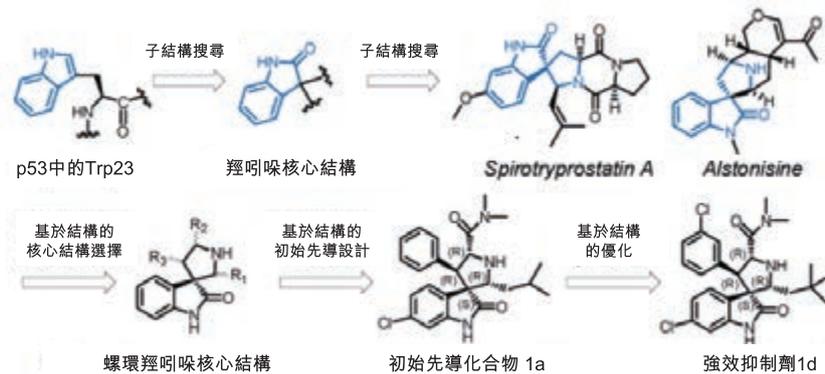


資料來源：公司文件

值得注意的是，Bcl-2 蛋白過度表達已被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IND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，我們認為有關材料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。

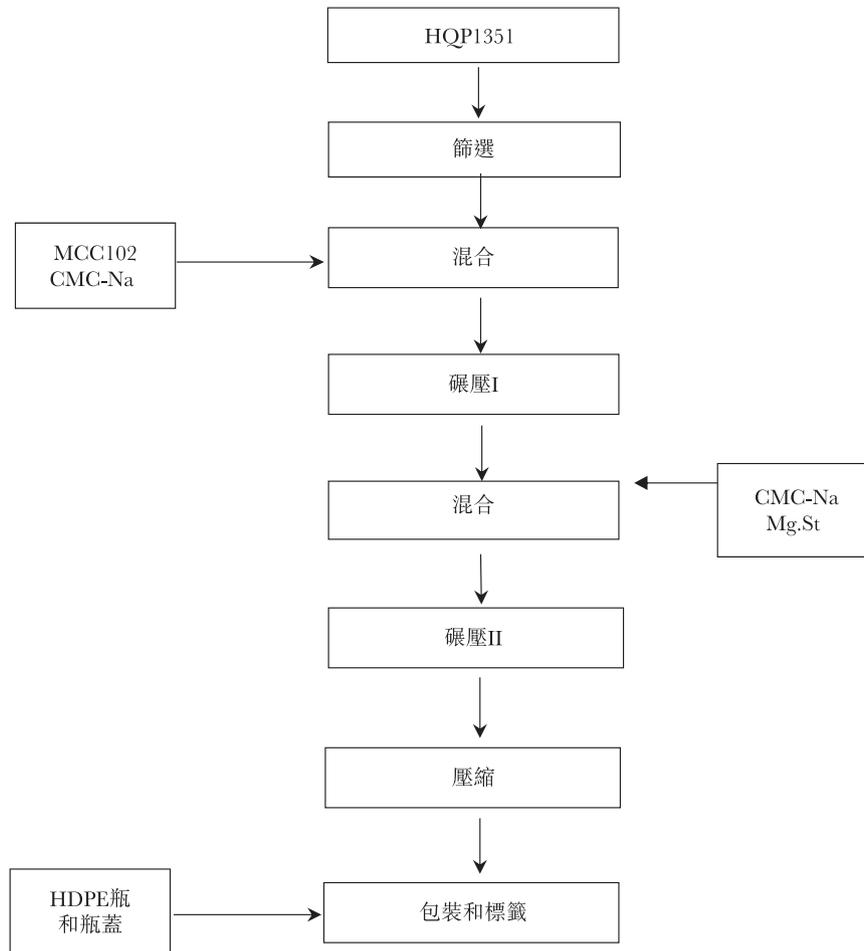
此外，本公司在上海租賃並營運一間佔地約690平方米的藥理實驗室，並在上海、廣州和北京設有辦事處(面積分別約為1,460、1,048及629平方米)，負責臨床及監管事宜。

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HQP1351和APG-1387的製造流程，作為整個開發流程的示例。

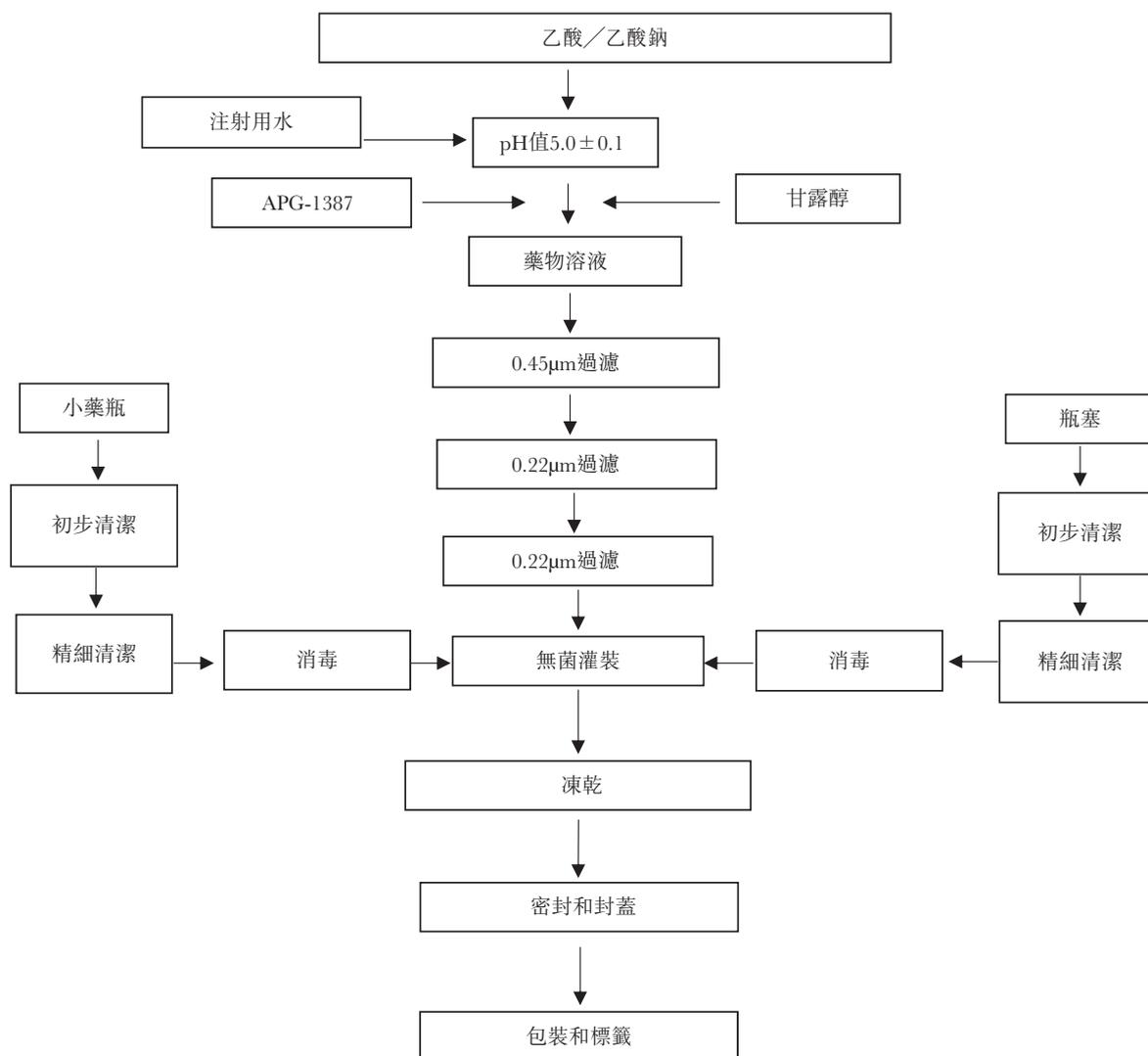
HQP1351 藥片的製造流程圖



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。本公司已依照藥監局及美國食品及藥物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已推出市場的CLL 17p缺失患者Bcl-2抑制劑venetoclax/ABT-199於2016年4月獲美國食品及藥物管理局批准，其亦於其他血液惡性疾病方面處於臨床發展。諾華目前正在對獲得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授予許可，AT-406)開展IIB期試驗。諾華正在對其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，諾華正在對其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，包括針對主要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6月30日，本公司擁有358名全職僱員，包括合共85名擁有醫學博士或博士學位的僱員。其中，293名僱員從事全職研發及實驗室工作，而65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2019年6月30日按職能劃分的僱員人數：

職能	員工人數	僱員總數 %
研發	293	81.8%
行政	65	18.2%
總計	358	100%

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。於往績記錄期間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；及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、美國馬里蘭州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	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	租賃	1,487	2022年 6月15日	2019年5月16日至 2022年6月15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	2018年10月26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
中國廣東省廣州	租賃	97.8	2020年 8月15日	2019年8月16日至 2020年8月15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

業 務

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。於往績記錄期間，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

業 務

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。」。

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

業 務

牌照／許可證／證書	持有人	範圍	頒發機構	頒發日期
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
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	藥監局	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	藥監局	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	藥監局	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	藥監局	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

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 2017L04172 (藥物臨床試驗批准)	蘇州亞盛	APG-1252：注射	CFDA	2017年 6月7日
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審查材料。

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指引。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。