

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不就因本公告全部或任何部分內容所產生或因依賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



Ascletis Pharma Inc.
歌禮製藥有限公司
(於開曼群島註冊成立的有限公司)
(股份代號：1672)

自願性公告

甘萊宣佈每日一次ASC41片治療經肝穿活檢證實的 非酒精性脂肪性肝炎患者52周II期臨床試驗取得積極期中結果

- 經肝穿活檢證實的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者服用ASC41片12周後，肝臟脂肪含量較基線的相對降幅平均值高達68.2%
- 第12周時，高達93.3%的患者肝臟脂肪含量較基線相對降低30%及以上
- 第12周時，經安慰劑校正後的丙氨酸氨基轉移酶(ALT)和天冬氨酸氨基轉移酶(AST)較基線相對降幅平均值分別高達37.8%和41.5%
- 第12周時，經安慰劑校正後的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、總膽固醇(TC)和甘油三酯(TG)較基線相對降幅平均值分別高達27.7%、23.4%和46.5%
- 服用ASC41片患者與服用安慰劑患者中的不良事件(AE)相似，包括胃腸道(GI)相關不良事件

本公告乃歌禮製藥有限公司(「本公司」或「歌禮」，連同其附屬公司稱為「本集團」)自願作出，以使本公司股東及潛在投資者了解本集團的最新業務發展。

本公司董事會(「董事會」)宣佈本公司全資附屬公司甘萊製藥有限公司(「甘萊」)的候選藥物甲狀腺激素受體 β (THR β)激動劑ASC41片用於治療經肝穿活檢證實的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者的52周II期臨床試驗取得積極期中結果。ASC41具有肝臟靶向性和高度的THR β 選擇性。一日服用一次的ASC41片劑由歌禮專有製劑技術開發。ASC41片劑製劑專利已在美國獲得授權。

該項隨機、雙盲、安慰劑對照及多中心的II期臨床試驗(ClinicalTrials.gov: [NCT05462353](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05462353))正在中國開展，預計入組約180名經肝穿活檢證實的NASH患者，以1:1:1的比例隨機分配進入兩個ASC41片治療隊列(2毫克或4毫克，一日一次)和一個安慰劑對照隊列，治療52周並隨訪4周。預設的期中分析在42名入組患者完成為期12周的ASC41片或安慰劑治療後進行。

期中結果：

第12周肝臟脂肪含量較基線降低

經磁共振成像質子密度脂肪分數(MRI-PDF)評估，服用ASC41片的患者肝臟脂肪含量降低與服用安慰劑的患者相比具有統計學顯著性差異(表1)。在服用ASC41片的患者中，高達93.3%的患者肝臟脂肪含量較基線相對降低30%及以上，肝臟脂肪含量降低30%及以上與患者實現NASH組織學改善高度相關，尤其是對THRβ激動劑治療的患者而言。

表1. 經MRI-PDF評估的第12周肝臟脂肪含量降低

	安慰劑 (n = 14)	ASC41片	
		2毫克，每日一次 (n = 13)	4毫克，每日一次 (n = 15)
基線肝臟脂肪含量 平均值	18.2%	17.8%	18.9%
肝臟脂肪含量較基線的 相對變化平均值	-13.1%	-55.0% (p =0.0001對比安慰劑)	-68.2% (p <0.0001對比安慰劑)
肝臟脂肪含量較基線的 相對變化中位數	-5.8%	-48.8%	-70.1%
肝臟脂肪含量較基線相對降低 ≥30%的患者比例	21.4%	92.3% (p =0.0002對比安慰劑)	93.3% (p <0.0001對比安慰劑)

第12周肝臟炎症生物標誌物較基線降低

ASC41片隊列和安慰劑隊列的基線平均丙氨酸氨基轉移酶(ALT)和天冬氨酸氨基轉移酶(AST)範圍分別為65.9至84.8 U/L和44.2至53.8 U/L。第12周時，經安慰劑校正後的ALT和AST較基線絕對下降的平均值分別高達34.2 U/L和21.4 U/L。第12周時，經安慰劑校正後的ALT和AST較基線相對降幅的平均值分別高達37.8%和41.5%。此外，經安慰劑校正後，ALT平均下降大於17 U/L的患者比例高達51.9%。上述ASC41片隊列所有ALT和AST變化與安慰劑隊列相比均具有統計學顯著性差異。

ALT和AST是評估肝損傷和肝功能異常的重要生物標誌物。NASH患者血清ALT的下降與肝臟組織學的改善有關。與安慰劑對比，在服用ASC41片的患者中觀察到具有統計學顯著性差異且具有臨床意義的ALT和AST降低，這是ASC41片與其他正在臨床或註冊階段THRβ激動劑的顯著差異。

第12周血脂較基線降低

與之前的研究結果一致，經安慰劑校正後，服用ASC41片的患者低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、總膽固醇(TC)和甘油三酯(TG)較基線平均降幅分別高達27.7%、23.4%和46.5% (表2)，具有統計學顯著性差異且具有臨床意義。服用ASC41片或安慰劑的隊列的高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)較基線保持不變。經安慰劑校正後，服用ASC41片的患者脂蛋白(a) (Lp(a)) 下降平均值具有統計學顯著性差異。這些血脂的降低可改善患者的整體心臟代謝狀況，並可能降低心血管相關事件的風險。

表2. 第12周血脂較基線降低

	安慰劑 (n = 14)	ASC41片	
		2毫克，每日一次 (n = 13)	4毫克，每日一次 (n = 15)
LDL-C，較基線變化平均值	4.3%	-19.4% (p =0.0002對比安慰劑)	-23.4% (p <0.0001對比安慰劑)
TC，較基線變化平均值	3.4%	-16.8% (p <0.0001對比安慰劑)	-20.0% (p <0.0001對比安慰劑)
TG，較基線變化平均值	3.9%	-30.6% (p =0.0001對比安慰劑)	-42.6% (p <0.0001對比安慰劑)

安全性和耐受性

ASC41片顯示出了良好的安全性和耐受性。ASC41片總體耐受性良好，各隊列 (包括安慰劑隊列) 的不良事件(AE)大部分為1級 (表3)。在服用ASC41片的患者中，只有兩名患者(2/28,7.1%)報告了與藥物相關的2級治療期出現的不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAE)。在服用ASC41片的患者中，未觀察到與藥物相關的3級或更高級別的TEAE。在所有服用ASC41片的患者中，只有一名患者(1/28,3.6%)因藥物相關的1級TEAE而退出研究。服用ASC41片或安慰劑的患者均未報告與治療相關的嚴重不良事件(SAE)。與之前的研究一樣，ASC41片顯示出了良好的胃腸道(GI)耐受性。在服用ASC41片的患者中，惡心、嘔吐、腹瀉、腹脹、腹痛 (上腹部)、便秘、消化不良和頻繁排便的發生率低 (表3)。ASC41片治療隊列與安慰劑隊列的甲狀腺軸激素水平較基線都相對不變，包括促甲狀腺激素(TSH)、游離三碘甲狀腺原氨酸(fT3)和游離甲狀腺素(fT4)。服用ASC41片的患者與服用安慰劑的患者在生命體徵和心電圖(ECG)的變化相似。

表3. 安全性和耐受性數據

	安慰劑 (n = 14)	ASC41片	
		2毫克，每日一次 (n = 13)	4毫克，每日一次 (n = 15)
TEAE ^[1] 受試者數量(%)	13(92.9%)	13(100%)	15(100%)
藥物相關TEAE ^[2]	6(42.9%)	7(53.9%)	7(46.7%)
1級	6(42.9%)	7(53.9%)	7(46.7%)
藥物相關的GI不良事件	2(14.3%)	3(23.1%)	1(6.7%)
惡心	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
嘔吐	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腹瀉	1(7.1%)	3(23.1%)	1(6.7%)
腹脹	1(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腹痛(上腹部)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
便秘	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
消化不良	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
頻繁排便	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

註：

安全性研究群體，定義為所有被隨機分組並接受至少一劑研究藥物的患者。

^[1] 數據截至2023年11月22日。

^[2] 研究者認為可能、大概或肯定與研究藥物相關。

研究設計

該項隨機、雙盲、安慰劑對照及多中心的II期臨床試驗旨在評估ASC41片治療經肝穿活檢證實的NASH患者的療效和安全性。入組包括經MRI-PDFP評估基線肝臟脂肪含量為7.5%及以上的，以及肝臟纖維化為F2和F3的患者。該研究允許入組至多15%的肝臟纖維化為F1的患者。約180名患者將以1:1:1的比例隨機分配進入兩個治療隊列和一個安慰劑對照隊列，並接受一日一次口服ASC41片(2毫克或4毫克)或安慰劑，治療52周，並隨訪4周。在基線和52周治療結束時將進行兩次肝穿活檢。在基線、第12周和第52周將進行MRI-PDFP評估。預設的期中分析將在約45名入組患者完成12周的ASC41片或安慰劑治療後進行。

香港聯合交易所有限公司證券上市規則第18A.05條規定的警示聲明：我們無法保證我們將能夠最終令ASC41成功商業化。

承董事會命
歌禮製藥有限公司
主席
吳勁梓

中華人民共和國杭州市
二零二四年一月二日

於本公告日期，本公司董事會包括執行董事吳勁梓博士及何淨島女士；及獨立非執行董事魏以楨博士、顧炯先生及華林女士。