

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



SINO BIOPHARMACEUTICAL LIMITED 中國生物製藥有限公司

(於開曼群島註冊成立之有限公司)

網站：www.sinobiopharm.com

(股份編號：1177)

自願公告

**「鹽酸安羅替尼膠囊」、「TQB2916(CD40激動劑)」、「FHND6091(蛋白酶體抑制劑)」
共6項研究數據在2024 AACR公佈**

中國生物製藥有限公司(「本公司」，連同其附屬公司統稱「本集團」)董事會(「董事會」)宣佈，本集團開發的三款創新藥「鹽酸安羅替尼膠囊」、「TQB2916(CD40激動劑)」、「FHND6091(蛋白酶體抑制劑)」已在2024年美國癌症協會年會(「AACR」)公佈6項研究成果。

臨床研究

1. 安羅替尼：消化道腫瘤

編號：CT213/13

摘要標題：Anlotinib plus chemotherapy as first-line therapy for gastrointestinal tumor patients with unresectable liver metastasis: Updated results from a multi-cohort, multi-center phase II trial ALTER-G-001-cohort C

內容概要：ALTER-G-001是一項多隊列、多中心的II期研究，本次會議公佈了隊列C的更新結果。隊列C患者接受安羅替尼(12mg，口服(po)，每日一次(qd)，1-14日(d1-14)，每三周為一個治療周期(q3w))+標準化療治療6週期(每週期3周)，如肝轉移灶經影像評估未轉化為可切除，治療6個療程後，療效評估為完全緩解(CR)/部分緩解(PR)/疾病穩定(SD)的患者使用安羅替尼聯合卡培他濱節拍化療(500 mg，po，bid，d1-21，q3w)維持治療，直至疾病進展或不可耐受。主要終點為客觀緩解率(ORR，RECIST v1.1)，次要終點包括無進展生存期(PFS)、總生存期(OS)、疾病控制率(DCR)、疾病緩解持續時間(DOR)、肝轉移灶的轉化率和安全性。

研究結果：截至2023年11月13日，隊列C共納入41例患者，其中包括胰腺癌(PC，n=29)、胃癌(GC，n=6)、膽道癌(BTC，n=5)、十二指腸癌(n=1)，誘導治療後，4例患者接受手術(1例PC、2例GC、1例BTC)；38例患者療效可評估，ORR達到42.1%，DCR為86.8%(16例PR，17例SD，其中14例SD患者腫瘤減小)。26例胰腺癌患者療效可評估，ORR為42.3%，DCR為88.5%；PR患者中位緩解深度(DpR)為52.1%；中位DOR為4.1個月(95%CI：3.5-4.6)，中位PFS為5.8個月(95%CI：5.2-6.3)，中位至緩解時間(TTR)為1.7個月(95%CI：0.8-3.5)。≥3級TEAEs發生率53.7%，主要包括中性粒細胞計數降低(19.5%)、白細胞計數降低(14.6%)和血小板計數降低(9.8%)。

研究表明，安羅替尼聯合化療一線治療伴不可切除肝轉移消化道腫瘤，尤其是胰腺癌，響應良好，有望為患者提供一種新的治療策略。

2. 安羅替尼：小細胞肺癌

編號：5098/20

摘要標題：Second-line treatment outcomes in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) patients after first-line immuno-chemotherapy

內容摘要：一線使用免疫檢查點抑制劑(ICI)顯著改善了ES-SCLC的OS。然而，二線治療方案仍存在爭議，總生存期獲益有限。本研究旨在評估一線免疫聯合化療後復發的ES-SCLC接受不同二線方案的治療數據，回顧性分析了2019年1月至2022年12月在中國醫學科學院腫瘤醫院接受一線免疫聯合化療的96例ES-SCLC患者。臨床數據來自電子病歷。採用Kaplan-Meier方法和標準log-rank檢驗評估ORR、PFS和OS等臨床結局。

研究結果：2019年1月4日至2022年12月18日，本中心共有96例ES-SCLC患者接受一線免疫聯合化療，其中49例繼續接受二線治療。患者特徵如下：中位年齡63歲(31-79歲)，男性76例(79.2%)，重度吸煙者59例(61.5%)，肝轉移40例(41.7%)，腦轉移33例(34.4%)，難治性復發58例(60.4%)。二線治療方案包括交叉免疫治療和聯合化療(n=40)、安羅替尼聯合或不聯合化療(n=5)、單獨化療(n=4)。接受二線治療的患者ORR為22.4%。中位PFS為3.23個月(95%CI: 1.96-4.50)。與未接受ICI的患者相比，免疫跨線治療未能改善復發性ES-SCLC患者的生存期(中位PFS：3.23個月vs. 3.13個月，p=0.829)。與未接受安羅替尼治療的患者相比，接受安羅替尼治療的患者PFS在數值上更優(中位PFS：6.00個月vs. 3.13個月，p=0.089)。

本項回顧性研究結果表明ICI跨線治療未能改善復發性ES-SCLC的臨床結局，提示安羅替尼作為二線治療方案可能為ES-SCLC患者帶來獲益。

3. TQB2916：晚期惡性腫瘤

編號：CT192/20

摘要標題：A first-in-human phase I study of TQB2916, a novel CD40 agonist antibody for advanced malignancies

內容摘要：本臨床研究採用貝葉斯最優區間 (BOIN) 設計，評估最大耐受劑量 (MTD) 和II期臨床研究推薦劑量 (RP2D)。

研究結果：2022年4月到2023年11月，研究共入組18例實體瘤和2例淋巴瘤受試者，接受TQB2916單藥治療直至疾病進展或毒性不耐受。I期臨床研究結果提示：TQB2916在藥代動力學方面表現良好，暴露量與劑量成比例增加，多次給藥後無蓄積；在0.5mg及以上劑量組均檢測到CD40受體佔有率劑量依賴性增加，給藥後也可觀察到外周血B細胞減少和細胞因子分泌增加；根據iRECIST和LYRIC評估標準，可評價的16例受試者中，3例最佳療效達到SD，最長受試者在組3.7個月。研究有3例受試者發生劑量限制性毒性 (DLT)：400 mg組1例受試者發生3級肺炎、1例發生4級脂肪酶／澱粉酶升高，300mg組1例受試者發生3級胰腺炎。最常見的TRAE為脂肪酶升高、澱粉酶升高、淋巴細胞計數降低、丙氨酸氨基轉移酶升高、鹼性磷酸酶升高，天門冬氨酸氨基轉移酶升高、低白蛋白血症和食慾減退。大多數TRAE為1-2級且可控。

研究表明，TQB2916能夠與CD40結合，增加細胞因子釋放，激活免疫，起到抗腫瘤作用。200 mg被確定為初步拓展劑量，TQB2916與其他抗腫瘤藥物聯合治療的探索臨床研究正在開展中。

4. FHND6091：膽管癌

編號：7271/8

摘要標題：Proteasome inhibitor FHND6091: A potent oral therapeutic candidate for PTEN-Deficient Cholangiocarcinoma

內容摘要：在膽管癌 (CCA) 治療領域，FHND6091憑借其不可逆性、高效性和優異的口服生物利用度，成為一項臨床突破性的候選口服藥物。在超過一半的CCA臨床樣本中，發現腫瘤抑制基因PTEN發生突變。PTEN缺失增強了蛋白酶體亞基的表達和蛋白酶體的蛋白水解活性，並促進了蛋白酶體抑制劑在CCA治療中的潛在療效。經過一系列體內外評估，包括酶活性和細胞活性測試，以及CCA PDX模型和組織分佈研究，FHND6091的藥理屬性得到了全面驗證。

關於FHND6091：FHND6091已於2021年2月和2024年3月獲得中國國家藥品監督管理局的臨床試驗批准，分別用於治療多發性骨髓瘤和膽管癌。FHND6091不僅在膽管癌治療中展現出巨大潛力，在卵巢癌、前列腺癌和其他消化系統惡性腫瘤等治療領域也存在應用前景，為廣泛的實體瘤治療開闢了新途徑，有望為廣大癌症患者帶來新的希望。

基礎研究

5. 安羅替尼：甲狀腺髓樣癌

編號：4665/18

摘要標題：USP18 promotes anlotinib resistance in medullary thyroid carcinoma by stabilizing aurora B kinase

內容摘要：靶向治療耐藥是晚期甲狀腺髓樣癌(MTC)疾病進展的主要原因。然而，其關鍵分子機制尚不清楚。既往使用CRISPR-dCas9-SAM系統在人MTC細胞系TT中進行了安羅替尼耐藥相關基因的全基因組體外篩選，明確泛素特異性蛋白酶18(USP18)是介導MTC安羅替尼耐藥的關鍵分子。但其下游信號機制有待進一步闡明。

研究結果：基於對照組和安羅替尼篩選組的高通量DNA測序結果，通過MAGeCK算法和安羅替尼篩選組sgRNA的富集比率篩選出一組MTC中與安羅替尼耐藥相關的關鍵基因。其中USP18在富集結果中排名第一。分析MTC患者樣本USP18的表達水平與生存期的相關性發現，腫瘤細胞USP18高表達的患者預後較差。MTC腫瘤細胞中USP18的過表達顯著促進了安羅替尼治療組NOD/SCID小鼠皮下移植瘤的生長。體外細胞實驗結果也顯示，USP18的過表達促進了MTC腫瘤細胞的增殖，顯著抑制了安羅替尼治療後細胞凋亡的比例。進一步研究發現，USP18作為一種去泛素化酶，可以特異性清除底物蛋白中的ISG15樣泛素樣蛋白，通過去除ISG15樣泛素修飾提高Aurora B激酶的穩定性，並通過激活Aurora B激酶調控的PI3K-Akt信號通路促進MTC腫瘤細胞增殖。在安羅替尼耐藥的MTC細胞系中應用Aurora B激酶抑制劑可顯著抑制腫瘤細胞增殖，Aurora B激酶抑制劑可顯著增加過表達USP18的MTC腫瘤細胞的凋亡比例。在NOD/SCID小鼠MTC皮下移植瘤模型中，安羅替尼聯合Aurora B激酶抑制劑治療組移植瘤的生長也受到明顯抑制。

綜上，過度表達的USP18可以激活PI3K-Akt信號通路，增加Aurora B激酶的穩定性進而促進腫瘤細胞增殖，最終導致MTC患者安羅替尼耐藥。聯合使用Aurora B激酶抑制劑是安羅替尼耐藥MTC患者潛在有效的聯合治療策略。

6. 安羅替尼：晚期卵巢癌

編號：3997/6

摘要標題：PARP inhibitors plus anlotinib as bridging therapy for TGF β -insensitive CAR-T cell therapy targeting MSLN and CD19 in advanced ovarian cancer

內容摘要：本研究在晚期卵巢癌臨床前模型中評估了PARP抑制劑聯合安羅替尼作為靶向MSLN和CD19的TGF β 不敏感的CAR-T細胞治療的橋接治療的潛力。免疫功能正常的ID8荷瘤小鼠接受尼拉帕利(21天)聯合安羅替尼(14天)給藥，並在不同時間點(停藥後0、7或14天)實施安樂死，對腫瘤浸潤T細胞進行定量並分析T細胞功能。

研究結果：尼拉帕利聯合安羅替尼可增加腫瘤浸潤性T細胞且不損害T細胞的功能。在停藥後14天，促進T細胞浸潤的作用仍然較強，可能與cGAS-STING通路的持續激活和下游趨化因子(CXCL10和CCL5)的分泌，並且腫瘤血管正常化促進更好的灌注和減少滲漏有關。改造後的CAR-T細胞可以抵抗TGF β 引起的免疫抑制，並在CD19刺激下促進細胞增殖、增強細胞毒性、促進細胞因子釋放和增強體內抗腫瘤活性。此外，橋接治療顯著增加了CAR-T細胞浸潤，遏制了腫瘤生長，延長了SKOV3 CDX、HRD陰性PDX和另一種多藥耐藥PDX荷瘤小鼠的生存期。PET成像顯示橋接治療增加了腫瘤浸潤的CAR-T細胞，並增強了腫瘤殺傷能力。

PARP抑制劑聯合安羅替尼作為橋接治療可促進CAR-T細胞浸潤，並在多個晚期卵巢癌臨床前模型顯示可增強抗腫瘤活性，目前評價PARP抑制劑聯合安羅替尼作為難治性MSLN陽性卵巢癌患者CAR-T細胞治療的橋接治療的一項早期I期試驗(NCT05141253)正在進行中。

承董事會命
中國生物製藥有限公司
主席
謝其潤

香港，2024年4月10日

於本公告日期，本公司董事會包括七位執行董事，即謝其潤女士、謝炳先生、鄭翔玲女士、謝承潤先生、謝忻先生、田舟山先生及李名沁女士以及五位獨立非執行董事，即陸正飛先生、李大魁先生、魯紅女士、張魯夫先生及李國棟醫生。