

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全部內容概不負責，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。



ASCENTAGE PHARMA GROUP INTERNATIONAL

亞盛醫藥集團

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：6855)

自願公告

亞盛醫藥耐立克®、lisaftoclax、APG-5918及APG-2449的多項臨床進展將在2024年美國血液學會年會(ASH)展示，其中兩項獲口頭報告

亞盛醫藥集團(「本公司」或「亞盛醫藥」)欣然宣布，公司共有4個在研新藥(耐立克®、lisaftoclax、APG-5918及APG-2449)的多項臨床及臨床前研究入選第66屆美國血液學會(American Society of Hematology, ASH)年會展示，其中2項獲口頭報告。其中，本公司原創1類新藥奧雷巴替尼(商品名：耐立克)有多項臨床進展獲選第66屆美國血液學會(American Society of Hematology, ASH)年會，其中1項獲口頭報告。這是該品種的臨床進展連續第7年入選ASH年會口頭報告，充分體現國際血液學界對其療效和安全性的認可。此外，本公司重點品種APG-2575(Lisaftoclax)共有3項臨床進展獲選第66屆美國血液學會(American Society of Hematology, ASH)年會，其中一項獲口頭報告。這是該品種的臨床進展連續第3年入選ASH年會。

耐立克®是亞盛醫藥自主研發的藥物，為中國首個獲批上市的第三代BCR:ABL抑制劑，該品種在中國的商業化推廣由亞盛醫藥和信達生物製藥共同負責。公司將在此次ASH年會上，口頭報告其用於慢性期慢性髓細胞白血病(CP-CML)患者二線治療的研究最新進展，該研究主要研究者為武漢協和醫院黎緯明教授。此外，耐立克®全球多中心臨床研究的最新進展、以及該品種聯合公司另一重磅品種Bcl-2抑制劑APG-2575治療復發／難治性(R/R)費城染色體陽性急性淋巴細胞白血病(Ph+ ALL)兒童患者的研究數據也將以壁報展示形式公布。耐立克為一種正處於臨床研究階段的化合物，且尚未在美國獲得批准。

APG-2575 (Lisafoclax) 是亞盛醫藥自主研發的新型口服Bcl-2選擇性抑制劑，在多種血液腫瘤和實體瘤治療領域具備廣闊的治療潛力。亞盛醫藥將在此次ASH年會上，口頭報告該品種治療復發／難治 (R/R) 多發性骨髓瘤 (MM) 或免疫球蛋白輕鏈 (AL) 澱粉樣變性患者的I/II期臨床研究最新進展。此外，其聯合治療慢性淋巴細胞白血病／小淋巴細胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 患者、骨髓增生異常綜合徵 (MDS) 患者的最新數據也將以壁報展示形式公布。Lisafoclax為一種正處於臨床研究階段的化合物，且尚未在美國獲得批准。

一年一度的ASH年會是全球血液學領域規模最大的國際學術盛會之一，全面涵蓋了血液疾病的病因研究和治療研究。第66屆ASH年會將於當地時間2024年12月7日至2024年12月10日間在美國加州聖地亞哥以線下結合線上的形式舉行。

以下載列ASH 2024亞盛醫藥產品相關研究：

展示形式	品種	摘要標題	編號
口頭報告	奧雷巴替尼 (HQP1351)	奧雷巴替尼用於慢性期慢性髓細胞白血病 (CP-CML) 患者的二線治療	480
	APG-2575 (Lisafoclax)	Lisafoclax (APG-2575) 聯合新型治療方案用於復發／難治性多發性骨髓瘤 (R/R MM) 或免疫球蛋白輕鏈 (AL) 澱粉樣變性患者 (pts)	1022
壁報展示	奧雷巴替尼 (HQP1351)	奧雷巴替尼 (HQP1351) 可克服經深度治療的慢性期慢性髓細胞白血病 (CP CML) 患者對Asciminib和Ponatinib的耐藥／不耐受：來自1.5年隨訪的最新數據及綜合暴露－反應 (E-R) 分析	3151
	APG-2575 (Lisafoclax)	Lisafoclax (APG-2575) 在快速劑量遞增給藥後與阿可替尼或利妥昔單抗聯合治療在慢性淋巴細胞白血病／小淋巴細胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 患者中的安全性和抗腫瘤活性，包括既往接受維奈克拉治療的患者	4614

展示形式	品種	摘要標題	編號
	APG-2575 (Lisafoclax)	新型Bcl-2抑制劑Lisafoclax (APG-2575) 聯合阿扎胞苷治療骨髓增生異常綜合徵 (MDS)	3202
	奧雷巴替尼 +APG-2575	奧雷巴替尼 (HQP1351) 聯合Lisafoclax (APG-2575) 治療復發／難治性費城染色體陽性急性淋巴細胞白血病 (R/R Ph+ALL) 兒童及青少年患者的安全性和療效：一項I期臨床研究的首次報告	1443
	APG-2575 +APG-2449	新型局灶性黏附激酶 (FAK) 抑制劑APG-2449在急性髓系白血病 (AML) 中顯示了抗白血病活性並強化了由Lisafoclax (APG-2575) 誘導的細胞凋亡	4150
	APG-5918	胚胎外胚層發育蛋白 (EED) 抑制劑APG-5918在T細胞淋巴瘤 (TCL) 臨床前模型中顯示了強效的抗腫瘤活性	1415
在線發布	奧雷巴替尼 +APG-2575	奧雷巴替尼 (HQP1351) 聯合Lisafoclax (APG-2575) 可在急性髓系白血病 (AML) 臨床前模型中克服Venetoclax耐藥	5777

耐立克®及APG-2575入選2024 ASH年會的研究摘要如下：

口頭報告

奧雷巴替尼用於慢性期慢性髓細胞白血病 (CP-CML) 患者的二線治療

展示形式：口頭報告

摘要編號：480

分會場：632. 慢性髓細胞白血病：新型藥物的臨床應用

報告時間：

2024年12月8日，星期日，上午9:30 – 11:00 (美國西部時間) / 2024年12月9日，星期一；凌晨1:30 – 3:30 (北京時間)

第一作者：武漢協和醫院黎緯明教授

核心要點：

研究背景：奧雷巴替尼是第三代酪氨酸激酶抑制劑 (TKI)，在耐藥和 (或) 不耐受至少2種TKI或伴有T315I突變的CML患者中顯示出突出的療效和良好的安全性。本研究旨在評估奧雷巴替尼二線治療無T315I突變的CP-CML患者的療效和安全性。

研究介紹：這是一項針對既往使用過一種TKI治療後耐藥或不耐受 (包括伊馬替尼、氟馬替尼、尼洛替尼及達沙替尼等) 的CML-CP患者的開放性、單臂、多中心臨床研究，旨在評估隔日口服40mg奧雷巴替尼在一種TKI治療耐藥 / 不耐受的非T315I突變CML-CP患者中的療效、安全性及患者生活質量。

入組患者和研究方法：截至2024年7月29日，共入組非T315I突變的CML-CP患者42例。奧雷巴替尼採用隔日給藥 (QOD) 的方式，28天為一個周期。

療效數據：

- 截至2024年7月29日，33例 (78.6%) 患者接受了至少1次療效評估，28例 (66.7%) 接受了至少2次療效評估，23例 (54.8%) 接受了至少3次療效評估。3例患者尚未進行首次療效評估。
- 至截止日期，75.0% (24/32) 的患者獲完全細胞遺傳學反應 (CCyR)，40.6% (13/32) 獲主要分子學反應 (MMR)。第6、9、12、18個周期評估的CCyR率和MMR率分別為53.4%和28.6%、64.8%和32.5%、69.1%和32.5%、77.7%和43.9%，提示療效隨用藥時間延長而改善。
- 在32例療效可評估的患者中，有23例曾以第二代TKI作為一線治療，其中19例 (82.68%) 獲CCyR，10例 (43.5%) 獲MMR；在既往接受伊馬替尼治療的9例患者中，5例獲CCyR (55.6%)，3例獲MMR (33.3%)。

安全性數據：中位（區間）治療時間16.0（1~18）個月。共有37例（88.1%）患者發生了任何級別的治療相關不良事件（TRAEs），其中19例（45.2%）發生了≥3級TRAEs，5例（11.9%）發生了與奧雷巴替尼相關的嚴重不良事件（SAEs）。非血液學TRAEs包括皮膚色素沉着（38.1%）、高尿酸血症（23.8%）和肌酸磷酸激酶升高（21.4%）。TRAE多為1~2級。≥3級血液學不良反應包括血小板減少（38.1%）、中性粒細胞減少（21.4%）和貧血（7.1%）。與奧雷巴替尼可能相關的任何級別心血管事件包括高血壓（4.8%）和房性心動過速（2.4%），所有這些事件均為1級或2級。奧雷巴替尼相關SAEs包括血小板計數減少（7.1%）、貧血、骨髓抑制和發熱（各2.4%）。無死亡報告。

結論：奧雷巴替尼可能為二線CP-CML患者提供一種安全有效的治療選擇，尤其是對於一線使用二代TKIs治療失敗的患者。

Lisaftoclax (APG-2575) 聯合新型治療方案用於復發／難治性多發性骨髓瘤 (R/R MM) 或免疫球蛋白輕鏈 (AL) 澱粉樣變性患者 (pts)

展示形式：口頭報告

摘要編號：1022

分會場：654. 多發性骨髓瘤：藥物療法：未來展望：用於治療多發性骨髓瘤的新藥和聯合療法

報告時間：

2024年12月9日，星期一，下午16:45（美國西部時間）

2024年12月10日，星期二，上午8:45（北京時間）

第一作者：梅奧醫學中心Sikander Ailawadhi教授

核心要點：

研究背景：

- MM的特徵是異常漿細胞克隆增殖，導致破壞性骨病變、腎損傷、貧血和高鈣血症。MM的治療方法包括使用免疫調節劑、蛋白酶體抑制劑和抗CD38單克隆抗體，以達到疾病緩解的目的。
- AL澱粉樣變性是一種細胞外錯誤折疊蛋白異常沉積於各器官並造成損害的疾病，主要治療策略是推遲器官功能障礙的時間或逆轉器官功能障礙。然而，許多患者在接受標準的三聯或四聯療法後會出現復發，這就需要採用具有新作用機制的其他療法。
- APG-2575 (Lisafoclax) 是一種新型Bcl-2抑制劑，在前期研究中顯示出很強的抗腫瘤活性。在此，我們報告了APG-2575 (Lisafoclax) 聯合新型治療方案在R/R MM或R/R AL澱粉樣變性患者中的臨床試驗數據。

研究介紹：這是一項多中心、開放性I/II期臨床研究。

入組患者和研究方法：

- 符合條件的患者需ECOG評分 ≤ 2 ，既往接受過 ≥ 1 種治療，且器官功能正常。R/R AL澱粉樣變性患者已確診有症狀的器官受累。APG-2575 (Lisafoclax) 每日口服，以28天為周期重複給藥。泊馬度胺、達雷妥尤單抗和來那度胺按說明書用法給藥。地塞米松40mg (20mg，年齡 >75 歲) 在28天周期的第1、8、15和22天給藥。
- 這項研究評估了APG-2575 (Lisafoclax) 聯合泊馬度胺和地塞米松治療R/R MM患者 (Pd；治療組A)；聯合達雷妥尤單抗、來那度胺和地塞米松治療R/R MM患者 (DRd；治療組B)；聯合Pd方案治療R/R AL澱粉樣變性 (治療組C) 患者的安全性和有效性。

- 截至2024年5月29日，共有52例患者入組，其中包括42例R/R MM患者和10例AL澱粉樣變性患者。所有患者的年齡中位數（範圍）為69.5（24-88）歲，其中63.5%為男性，63.5%的患者年齡≥65歲。入選患者既往均接受過深度治療，既往治療線數的中位數（範圍）為3（1-19）線。
- 在A組（n=35）中，APG-2575（Lisafoclax）按指定劑量口服給藥：400mg（3例）、600mg（4例）、800mg（15例）、1,000mg（7例）和1,200mg（6例）。在B組（n=7）中，所有患者都接受了600mg APG-2575（Lisafoclax）的治療。在C組（n=10）中，給藥劑量分別為400mg（1例）、600mg（4例）、800mg（3例）和1,000mg（2例）。

療效數據：

- A組31例可評估患者中，有3例（9.7%）達到了完全緩解（CR），7例（22.6%）達到很好的部分緩解（VGPR），9例（29.0%）達到部分緩解（PR）。總反應率（ORR）為61.3%（19例），10例（32.3%）達到≥VGPR。
- B組4例可評估患者中，有2例（50%）達到CR，2例（50%）達到≥VGPR。
- C組7例接受評估的患者中，1例（14.3%）達到CR，4例（57.1%）達到VGPR，1例（14.3%）達到PR，5例（71.4%）達到≥VGPR，ORR為85.7%（6例）；2例獲得心臟反應。

安全性數據：在49例被納入安全性評估的患者中，有34例（69.4%）報告了任何級別的APG-2575（Lisafoclax）治療相關不良反應（TRAEs；發生率≥5%），包括中性粒細胞減少症（20.4%）、血小板減少（6.1%）、白細胞減少（10.2%）、惡心（16.3%）、腹脹（10.2%）、腹瀉（12.2%）和便秘（8.2%）。共有11例患者出現了≥3級的TRAEs，包括中性粒細胞減少（14.3%）和發熱性中性粒細胞減少（2%），3例患者出現了與APG-2575（Lisafoclax）相關的嚴重AEs，分別為發熱性中性粒細胞減少、急性腎損傷和腹瀉伴電解質失衡（各1例）。在B組中，1例患者出現了劑量限制性毒性（QT間期延長）。藥代動力學分析表明，在3個治療組中，所有患者在接受所指定劑量的APG-2575（Lisafoclax）聯合其它治療藥物治療時均未發生藥物相互作用（DDI）。

結論：研究結果表明，APG-2575 (Lisafoclax) 聯合Pd或DRd方案可提高R/R MM或AL澱粉樣變性患者的緩解深度。這些聯合療法顯示出良好的安全性，尤其是血液學不良反應方面，且無藥物相互作用。

壁報展示：

奧雷巴替尼 (HQP1351) 可克服經深度治療的慢性期慢性髓細胞白血病 (CP-CML) 患者對Asciminib和Ponatinib的耐藥／不耐受：來自1.5年隨訪的最新數據及綜合暴露－反應 (E-R) 分析

展示形式：壁報展示

摘要編號：3151

分會場：632. 慢性髓細胞白血病：臨床及流行病學研究：壁報展示II

報告時間：2024年12月8日，星期日，下午6:00 – 8:00 (美國西部時間)／2024年12月9日，星期一，上午10:00 – 12:00 (北京時間)

第一作者：MD安德森癌症中心 (MD Anderson Cancer Center) Elias Jabbour教授

核心要點：

研究介紹：對第三代 (3G) TKI Ponatinib和／或Asciminib (一種特異性靶向ABL肉豆蔻酰 (STAMP) 的抑制劑) 耐藥／不耐受的CP-CML患者亟需新的治療選擇。奧雷巴替尼是一種耐受性良好的TKI，具有克服其他TKI耐藥的潛力，本次更新介紹了奧雷巴替尼在反覆經治的CP-CML患者中的療效和安全性數據。

入組患者和研究方法：

- 入組條件為既往接受過≥2種TKIs和／或一種STAMP抑制劑治療、入組時器官功能良好充足、且既往治療未達到MMR的成人CP-CML患者。
- 截至2024年7月28日，共有67例CP-CML患者入組，中位 (範圍) 隨訪時間為74.3 (0.1-217.1) 周；中位 (範圍) 年齡為50 (21-80) 歲；其中38 (56.7%) 例患者為男性。
- 這些患者被隨機分配到奧雷巴替尼治療組，隔天口服一次 (QOD)，28天為一個周期，劑量為30，40或50mg。同時根據T315I突變狀態進行分層，並進行全面的E-R分析。

療效數據：

- 共60例患者療效可評估，所有患者均為基線時無療效，其中35例(58.3%)患者入組治療後達到CCyR，29/64 (45.3%) 例達到MMR。12個月時，整體MMR率為61.4% (27/44)，其中T315I突變患者的CCyR率為66.7%，而沒有T315I突變患者的CCyR率為54.8%，MMR率分別為50.0%和43.5%。
- 在28例Ponatinib治療失敗的細胞遺傳學反應可評估的CP-CML患者中，有15例 (53.6%) 達到CCyR，23例既往Ponatinib耐藥患者的CCyR率為52.2% (12/23)，4例既往Ponatinib不耐受患者的CCyR率為75.0% (3/4)。30例先前接受過Ponatinib治療的分子學緩解可評估患者中，共有40.0% (12/30) 達到MMR，其中23例既往Ponatinib耐藥患者的MMR率為47.8% (11/23)，既往6例Ponatinib不耐受患者的MMR率為16.7% (1/6)，所有患者均為基線時無療效。
- 在Asciminib治療失敗的可評估患者中，37.5% (6/16) 達到CCyR，30% (6/20) 達到MMR，其中既往Asciminib耐藥的患者的CCyR率為30.8% (4/13)、MMR率為26.7% (4/15)；既往Asciminib不耐受患者的CCyR率為50.0% (1/2)，MMR率為25.0% (1/4)，所有患者均為基線時無療效。
- 先前同時接受過Ponatinib和Asciminib治療患者的CCyR率和MMR率分別為30%和25%，所有患者均為基線時無療效。

安全性數據：在66例患者中，62 (93.9%) 例報告了任何級別的治療期間出現的不良事件 (TEAEs)，其中44 (66.7%) 例經歷了 ≥ 3 級的TEAEs。共60 (90.9%) 例報告了任何級別的與治療相關的不良事件 (TRAEs)，常見TRAEs (發生率 $\geq 20\%$) 為肌酸激酶升高 (37.9%)、血小板減少 (24.2%) 和谷丙轉氨酶升高 (22.7%)。

結論：奧雷巴替尼耐受性良好，在反覆經治的CP-CML患者中顯示出顯著而持久的抗白血病活性。目前該品種的註冊III期研究正在招募中。

奧雷巴替尼 (HQP1351) 聯合Lisafoclax (APG-2575) 治療復發／難治性費城染色體陽性急性淋巴細胞白血病 (R/R Ph+ ALL) 兒童及青少年患者的安全性和療效：一項I期臨床研究的首次報告

展示形式：壁報展示

摘要編號：1443

分會場：613. 急性淋巴細胞白血病：同種移植以外的療法：壁報展示I

報告時間：2024年12月7日，星期六，下午5:30 – 7:30 (美國西部時間)／2024年12月8日，星期日，上午9:30 – 11:30 (北京時間)

第一作者：中國醫學科學院血液病醫院張婧嫻教授

核心要點：

研究背景：奧雷巴替尼是新型三代TKI，具有良好耐受性，並在已接受深度治療的CP-CML患者中（無論是否有T315I突變）表現出強大且持久的抗白血病活性。Lisafoclax是一種新型Bcl-2抑制劑，在多種血液惡性腫瘤中顯示出抗腫瘤效果。目前，R/R Ph+ ALL兒童患者尚無有效治療選擇。本研究旨在探索奧雷巴替尼單藥或聯合Lisafoclax在R/R Ph+ ALL兒童患者中的安全性、有效性及藥代動力學（PK）特徵。

研究方法：

- 這是一項開放標籤的Ib期研究，入組的為年齡小於18歲的R/R Ph+ ALL兒童患者，這些患者對至少一種TKI耐藥或不耐受（如果患者攜帶T315I突變，則不考慮既往TKI使用情況）。患者需具備足夠的Karnofsky/Lansky功能狀態評分和器官功能。患有與Ph+ ALL無關的症狀性中樞神經系統疾病或顯著出血的患者被排除在外。
- 奧雷巴替尼以成人等效劑量（AED）40mg口服，隔日一次，持續2周（第1-14天）。然後同劑量的奧雷巴替尼聯合Lisafoclax，後者的指定劑量為200/400/600mg（AED），每日一次（QD），第13-42天（第13-15天需3天劑量遞增）。地塞米松以6mg/m²／天的劑量從第15-42天每日口服一次。主要終點包括奧雷巴替尼單藥／聯合APG-2575的安全性評估、總反應率（ORR）、可測量的殘留疾病（MRD）陰性率、以及PK特徵。

入組情況：從2022年9月至2024年6月，共入組了10例患者。中位年齡（範圍）為13.0（11-15）歲，其中6例為男性。中位體重（範圍）為49.85（35.9-86.0）kg。9例（90.0%）患兒表達p190轉錄本；1例（10.0%）表達p210轉錄本。基線時，3例患兒攜帶BCR-ABL1突變，包括2例T315I突變和1例F317L突變。1例患兒因在第1療程第1天（C1D1）發生癲癇而退出試驗，9例患兒被納入3+3劑量遞增模型：每組（A、B和C組）各3例患兒，分別接受200、400和600mg（AED）指定劑量的Lisafoclax。這些患兒完成了42天的治療，並接受了主要終點評估。

療效數據：在6例形態學反應可評估的患兒中，在奧雷巴替尼單藥治療結束時（EOM），2例達到CR伴不完全血細胞恢復（CRi），2例達到部分緩解（PR），ORR為66.7%；在奧雷巴替尼和Lisafoclax聯合治療結束時（EOC），5例（83.3%）達到完全緩解（CR）；在7例分子學可評估的患兒中，有5（71.4%）例達到了MRD陰性，其中1例在EOM達到，4例在EOC達到。

安全性數據：10例患兒中有6例經歷了3級的血液學治療期間出現的不良事件，包括貧血（3/10）、中性粒細胞減少（7/10）和血小板減少（3/10）；1例患兒因3級丙氨酸氨基轉移酶升高而停止治療，另1例患兒在第1療程第1天（C1D1）發生癲癇並退出試驗。

PK：初步PK分析顯示，奧雷巴替尼和Lisafoclax在兒童和成人中具有相似的PK特徵和可比的藥物暴露，經過多次給藥後未見顯著蓄積。且奧雷巴替尼和Lisafoclax之間未觀察到藥物相互作用。

結論：初步數據表明，奧雷巴替尼聯合Lisafoclax為R/R Ph+ ALL患兒提供了一種安全且有效的治療選擇。該方案在無需強化療或免疫治療的情況下，實現了83.3%的CR率和71.4%的MRD轉陰率。目前，該研究正處於劑量擴展階段。

Lisafoclax (APG-2575) 在快速劑量遞增給藥後與阿可替尼或利妥昔單抗聯合治療在慢性淋巴細胞白血病／小淋巴細胞淋巴瘤（CLL/SLL）患者中的安全性和抗腫瘤活性，包括既往接受維奈克拉治療的患者

展示形式：壁報展示

摘要編號：4614

分會場：642. 慢性淋巴細胞白血病：臨床及流行病學研究：壁報展示III

報告時間：

2024年12月9日，星期一，下午18:00 – 20:00 (美國西部時間)

2024年12月10日，星期二，上午10:00 – 12:00 (北京時間)

第一作者：丹娜法伯癌症研究院 (Dana-Farber Cancer Institute) Matthew S. Davids 博士

核心要點：

研究背景：維奈克拉 (ven) 對Bcl-2的抑制是CLL治療的重大進展，但為減輕腫瘤溶解綜合徵和藥物相互作用 (DDI) 風險而進行的5周劑量遞增給藥的治療方式亟待優化。APG-2575 (Lisafoclax) 是一種在研的口服Bcl-2抑制劑，其半衰期短，可每日劑量遞增給藥。

研究介紹：

- 本次公布了APG-2575 (Lisafoclax) 單藥或聯合阿可替尼或利妥昔單抗治療初治 (TN；APG-2575[Lisafoclax]-acalabrutinib組)、復發／難治性 (R/R) 或既往接受過維奈克拉 (ven-treated) 治療的CLL/SLL的最新臨床數據。

入組患者和研究方法：

- 從2020年3月20日至2024年6月27日，共入組176例患者：單藥組46例，聯合利妥昔單抗組39例；聯合阿可替尼組91例；R/R佔87.5% (154/176)，TN佔12.5% (22/176)，中位 (範圍) 年齡63 (34-80) 歲；67%為男性；25.6%伴有del (17p) 和／或TP53突變；70.6%伴有IGHV未突變。
- APG-2575 (Lisafoclax) 的中位 (範圍) 持續治療時間分別為16.5 (1-54；單藥組) 個月，24 (3-39；聯合利妥昔單抗組) 個月和27 (1-43；聯合阿可替尼組) 個月。在R/R患者中，先前的中位 (範圍) 治療線數為2 (1-15)，14例 (9%) 患者曾接受過維奈克拉治療。既往接受過維奈克拉治療的患者中位 (範圍) 年齡為65歲 (51-78歲)，79%為男性。
- 在可評估的患者中，50%的患者有del (17p)，36%的患者有TP53突變，64%的患者有del (11q)，38%的患者有複雜的核型 (≥3種異常)，92%的患者有未突變的IGHV；57%的患者既往未接受過BTK抑制劑治療；既往治療的中位數 (範圍) 線數為3 (1-6)。

- 患者每天單獨口服APG-2575 (Lisafoclax) 或與阿可替尼 (持續治療) / 利妥昔單抗 (6個療程) 聯合治療，每28天為一療程。APG-2575 (Lisafoclax) 採用4-6天每天梯度遞增給藥的方式，從20mg開始，4-6天後可達到最終的目標劑量 (400、600或800mg)。聯合治療組中的患者從第1周期的第8天 (C1D8) 開始加入阿可替尼 / 利妥昔單抗治療，直至進展或第24個周期實現完全緩解 (CR) 或者觀察到不可耐受的毒性。

療效數據：

在87例接受APG-2575 (Lisafoclax) 聯合阿可替尼治療的患者中，ORR為96.6%，中位緩解持續時間 (DOR; 95% CI, 23-NR) 和中位無進展生存期 (PFS; 95% CI, 34-NR) 均未達到。12個月和18個月的PFS率分別為89%和86%。

聯合阿可替尼治療組中，有14例曾接受過維奈克拉治療：

- 其中9例在既往維奈克拉治療中進展，3例在完成維奈克拉治療後復發，2例因維奈克拉不耐受而停藥。中位 (範圍) 治療持續時間為16 (3-25) 個月。安全性與其他研究隊列相似；
- 在既往接受過維奈克拉治療的患者中，ORR為85.7% (12/14)；
- 在既往接受過維奈克拉但未接受過BTK抑制劑治療的患者中，ORR為100% (8/8)；
- 在既往接受過維奈克拉以及BTK抑制劑治療的患者中，ORR為66.7% (4/6)；
- 中位DOR和PFS未達到。12個月和18個月的PFS率分別為84%和73%。

安全性數據：

- 各隊列TEAEs的發生率和嚴重程度相似。
- 所有隊列中常見的 (>10%) 任意級別TEAEs為中性粒細胞減少 (59例 [33.5%])、腹瀉 (38例 [21.6%])、貧血 (27例 [15.3%]) 和血小板減少 (26例 [14.8%])。≥3級TEAEs在單藥組、聯合利妥昔單抗組和聯合阿可替尼組中分別為中性粒細胞減少15例 (32.6%)、10例 (25.6%) 和22例 (24%)，貧血10例 (21.7%)、5例 (12.8%) 和12例 (13.2%)。綜合E-R分析表明，APG-2575 (Lisafoclax) 作為單藥治療或聯合阿可替尼或利妥昔單抗治療時有相似的全身暴露；APG-2575 (Lisafoclax) 與阿可替尼或利妥昔單抗聯合使用時無DDI。

- 沒有與APG-2575 (Lisafoclax) 相關的TRAEs導致停藥。44例 (95.7%) 接受單藥治療的患者停止了治療。主要停藥原因是疾病進展 (41例[23.3%]) 和AE (13例[7.4%])；9例 (5.1%) 患者撤回知情同意；7例 (4%) 在第24個周期及以後獲得完全緩解或MRD陰性；死亡5例 (2.8%)；18例 (10.2%) 因其他原因停藥。5例 (2.8%) 接受APG-2575 (Lisafoclax) 治療的患者觀察到臨床 (n=2) 和實驗室 (n=3) TLS (根據Howard/Cairo-Bishop標準)，這些患者迅速恢復並繼續安全接受APG-2575 (Lisafoclax) 治療。

結論：此次研究數據表明，APG-2575 (Lisafoclax) 聯合阿可替尼對既往接受過維奈克拉治療的患者有效，包括在維奈克拉治療中進展的患者。這項隨訪時間較長的更新分析顯示，在接受APG-2575 (Lisafoclax) 單藥治療／聯合治療的初治或R/R CLL/SLL患者中未觀察到DDI或新的安全性問題。我們會繼續積累既往接受過維奈克拉治療的患者數據來進一步證實這一鼓舞人心的結果。APG-2575 (Lisafoclax) 的全球註冊III期臨床研究目前正在入組中。

新型Bcl-2抑制劑Lisafoclax (APG-2575) 聯合阿扎胞苷治療骨髓增生異常綜合徵 (MDS)

展示形式：壁報展示

摘要編號：3202

分會場：637. 骨髓增生異常綜合徵：臨床及流行病學研究：壁報展示II

報告時間：

2024年12月8日，星期日，下午18:00 – 20:00 (美國西部時間)／

2024年12月9日，星期一，上午10:00 – 12:00 (北京時間)

第一作者：王華鋒教授，浙江大學醫學院附屬第一醫院

核心要點：

研究背景：去甲基化藥物 (HMA) 仍然是高危MDS的標準治療，但臨床療效欠佳。而HMA治療失敗／耐藥的MDS患者，預後很差，這些高危MDS患者亟需新的治療方案。

研究介紹：臨床前數據顯示，新型的Bcl-2抑制劑APG-2575 (Lisafoclax) 與HMA聯合可協同誘導AML和MDS腫瘤細胞的凋亡。此次會議報告的是一項Ib/II期臨床試驗的安全性和有效性隨訪數據，重點評估APG-2575 (Lisafoclax) 聯合阿扎胞苷治療成人MDS患者的療效。

入組患者和研究方法：

- 該研究納入高危MDS患者 (IPSS-R評分>3.5；骨髓原始細胞>5%)，包括初治 (TN) 和R/R MDS患者。APG-2575 (Lisafoclax) 使用指定劑量 (400mg, 600mg或800mg)，每天一次，第1天至第14天使用；在第1天至第7天聯合使用阿扎胞苷 (75mg/m²/天)，每28天為一個治療周期。在第一個治療周期中，APG-2575 (Lisafoclax) 採用每日劑量遞增方案以預防腫瘤溶解綜合徵 (TLS)。該研究的主要目的是評估此聯合療法治療MDS患者的有效性和安全性，並確定APG-2575 (Lisafoclax) 的推薦III期劑量。根據2006年國際工作組 (IWG) 標準評估完全緩解 (CR) 和骨髓完全緩解率 (mCR)。
- 截至2024年7月1日，共有49例患者入組：8例為R/R MDS (APG-2575[Lisafoclax]600mg[n=5]和800mg[n=3])，41例為TN MDS (APG-2575[Lisafoclax]400mg[n=16]、600mg[n=23]和800mg[n=2])。中位 (範圍) 年齡為66 (22-83) 歲，55.1%的患者為男性。IPSS-R風險分級為中危 (12/49[24.5%])、高危 (24/49[49.0%]) 和極高危 (13/49[26.5%])。39例有基因突變譜數據的患者中，9例 (23.1%) 有TP53突變；11例 (28.2%) 有TET2突變；10例 (25.6%) 有ASXL1突變；10例 (25.6%) 有RUNX1突變。基線時，70.8%的患者報告了≥3級貧血；54.2%報告了≥3級中性粒細胞減少；45.8%報告了≥3級血小板減少症。

療效數據：

- 4例 (8.2%) 患者曾因不良事件引起APG-2575 (Lisafoclax) 減量。60天死亡率和TLS發生率均為0。在8例R/R MDS患者中，中位治療時間 (DOT) 為3.2 (1.2-9.4) 個月。總反應率 (ORR=CR[12.5%]+mCR[62.5%]) 為75.0% (95% CI, 34.9-96.8)。在40例可評估療效的TN MDS患者中，中位DOT為4.5 (0.5-12.1) 個月；根據IWG 2006標準，ORR率為77.5% (95% CI, 61.5-89.2)，CR率為25.0%。此外，23例接受APG-2575 (Lisafoclax) 600mg聯合阿扎胞苷治療的TN MDS患者中，ORR和CR率分別為73.9%和30.4%；由於這些患者的中位治療時間相對較長 (6.01個月)，我們根據IWG 2023標準進行了進一步分析，複合CR率 (CR₂₀₂₃=CR[52.2%]+ CRL[17.4%]) 為69.6%，中位達到CR時間 (範圍) 為2.84 (1.1~8.7) 個月。中位無進展生存期和中位總生存期均未達到。

安全性數據：

- 所有接受APG-2575 (Lisafoclax) 聯合阿扎胞苷治療的患者均報告了治療中出現的不良事件 (TEAEs)，其中93.8%為≥3級不良事件，35.4%為嚴重不良事件。常見的≥3級非血液學TEAEs (發生率≥10%) 包括肺炎 (24.4%) 和低鉀血症 (10.2%)。常見的≥3級血液學TEAEs包括白細胞計數減少 (75.5%)、中性粒細胞減少 (69.4%)、血小板減少 (65.3%)、貧血 (24.5%) 和發熱性中性粒細胞減少 (18.4%)。
- 46.9%的患者報告≥3級感染，其中26.5%與治療相關。11例 (22.4%) 患者發生了因不良事件導致的周期間治療延遲，中位延遲時間 (範圍) 為12 (1-63) 天。
- 共有95.9%的患者報告了與治療相關的不良事件 (TRAEs)，其中87.8%為≥3級AEs，28.6%為嚴重AEs。常見的≥3級血液學TRAEs包括白細胞計數減少 (71.4%)、中性粒細胞減少 (65.3%)、血小板減少 (65.3%)、貧血 (20.4%) 和發熱性中性粒細胞減少 (12.2%)。

結論：以上臨床數據表明，APG-2575 (Lisafoclax) 聯合阿扎胞苷在高危TN或R/R MDS患者治療中具有重要作用。該聯合治療呈現良好的有效性和耐受性，60天死亡率為0，需要APG-2575 (Lisafoclax) 減量的患者少，感染率低，支持該聯合治療在高風險MDS患者的進一步臨床開發。

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APG-2575、APG-5918及APG-2449能夠成功獲得進一步批准或最終成功地營銷APG-2575、APG-5918及APG-2449。

承董事會命
亞盛醫藥集團
主席兼執行董事
楊大俊博士

中華人民共和國蘇州，2024年11月6日

於本公告日期，本公司董事會包括主席兼執行董事楊大俊博士；非執行董事王少萌博士及呂大忠博士；以及獨立非執行董事葉長青先生、任為先生及David Sidransky博士。