

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

歌禮宣布同類首創、每日一次、口服脂肪酸合成酶抑制劑ASC40痤瘡II期臨床試驗達到終點

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」）宣布，同類首創、每日一次、口服脂肪酸合成酶（FASN）抑制劑ASC40（Denifanstat）治療痤瘡II期臨床試驗達到主要及關鍵次要終點。

ASC40是一種口服、選擇性小分子FASN抑制劑。ASC40治療痤瘡的機制是：(1) 通過抑制人皮脂細胞的脂肪酸從頭合成(DNL)，直接抑制面部皮脂生成；和(2) 通過減少細胞因子分泌和Th17分化來抑制炎症。

該項II期研究是一項在中國開展的隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心的臨床試驗，旨在評估ASC40治療中度至重度痤瘡患者的安全性和有效性。入組的180名患者被按照1:1:1:1的比例隨機分配進入三個活性藥物組和一個安慰劑對照組，並接受每日一次口服ASC40（25毫克、50毫克或75毫克）或安慰劑治療，為期12周，其中179名患者至少服用了一次ASC40或安慰劑。

表1總結了頂線療效數據。

表2比較了使用50毫克ASC40口服、每日一次的治療與外用1%的clascoterone乳膏（Winlevi®），每日兩次的治療。Clascoterone是一種外用的雄激素受體抑制劑，於2020年8月獲美國食品藥品監督管理局批准上市。

表1. 口服25毫克、50毫克和75毫克ASC40，每日一次、用藥12周（對比安慰劑）的主要和關鍵次要療效終點（n=179）

療效終點	口服25毫克ASC40， 每日一次、用藥12周 (n=45)	口服50毫克ASC40， 每日一次、用藥12周 (n=44)	口服75毫克ASC40， 每日一次、用藥12周 (n=45)	口服安慰劑， 每日一次、用藥12周 (n=45)
第12周總皮損計數相對基線的百分比變化（主要終點） [§]	-53.1	-61.3	-53.1	-34.2
<i>P</i> 值（對比安慰劑）	0.006	0.008	0.008	NA
第12周總皮損計數相對基線的絕對變化（關鍵次要終點） [§]	-56.0	-60.5	-46.0	-37.0
<i>P</i> 值（對比安慰劑）	0.024	0.030	0.083	NA
第12周炎性皮損計數相對基線的百分比變化（關鍵次要終點） [§]	-54.4	-65.0	-60.0	-31.4
<i>P</i> 值（對比安慰劑）	0.006	0.003	0.029	NA
第12周炎性皮損計數相對基線的絕對變化（關鍵次要終點） [§]	-25.0	-26.0	-22.0	-13.0
<i>P</i> 值（對比安慰劑）	0.007	0.003	0.032	NA

註釋：[§] 數據為中位數。

表2. 口服50毫克ASC40，每日一次、用藥12周對比外用1%的clascoterone乳膏（Winlevi®），每日兩次、用藥12周（非頭對頭比較）

類別	ASC40或安慰劑，每日一次、用藥12周			外用Clascoterone乳膏或安慰劑(vehicle)，用藥12周					
	II期			II期*			III期**		
	50毫克， 口服 (n=44)	安慰劑， 口服 (n=45)	安慰劑 校准後的 療效	1%， 外用 (n=70)	安慰劑， 外用 (n=75)	安慰劑 校准後的 療效	1%， 外用 (n=722)	安慰劑， 外用 (n=718)	安慰劑 校准後的 療效
基線特徵									
總皮損計數***	101.1	105.0	NA	75.8	74.4	NA	103.6	104.1	NA
炎性皮損計數***	43.4	43.7	NA	28.6	30.5	NA	42.7	42.1	NA
IGA = 3 (中度)，%	65.9	71.1	NA	45.7	70.7	NA	82.7	84.1	NA
IGA = 4 (重度)，%	34.1	28.9	NA	28.6	14.7	NA	17.3	15.9	NA
療效									
第12周總皮損計數相對基線的百分比變化	-61.3	-34.2	-27.1	NA	NA	NA	-37.2	-25.3	-11.9
第12周總皮損計數相對基線的絕對變化	-60.5	-37.0	-23.5	NA	NA	NA	-39.6	-26.2	-13.4
第12周炎性皮損計數相對基線的百分比變化	-65.0	-31.4	-33.6	-41.8	-28.4	-13.4	-45.9	-33.1	-12.8
第12周炎性皮損計數相對基線的絕對變化	-26.0	-13.0	-13.0	-12.3	-9.1	-3.2	-19.7	-14.1	-5.6
第12周治療成功的百分比****	19.4	5.1	14.3	10.9	3.4	7.5	19.4	7.8	11.6

註釋：

IGA：研究者整體評估。

* 表2中clascoterone乳膏(1%)的II期數據出自www.clinicaltrials.gov網站上的NCT01631474的研究結果。除了中度和重度痤瘡患者外，該項II期臨床試驗還分別入組了25.7%和14.7%的輕度痤瘡患者 (IGA = 2) 至clascoterone乳膏(1%)組和安慰劑組。

** 表2中clascoterone乳膏(1%)的III期數據結合或平均了發表在以下文章中的兩項III期臨床試驗的數據：Hebert A, Thiboutot D, Gold L S, et al. Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients with Facial Acne: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials[J]. JAMA Dermatology, 2020, 156(6)。

*** 數據為平均值。

**** 治療成功是指第12周時IGA評分較基線至少降低2分且IGA評分為0或1。

ASC40在口服12周、每日一次的所有劑量下的安全性和耐受性良好。25毫克(1級 = 28.9%；2級 = 20.0%)、50毫克(1級 = 36.4%；2級 = 11.4%)、75毫克(1級 = 44.4%；2級 = 17.8%) ASC40和安慰劑(1級 = 35.6%；2級 = 13.3%)的試驗藥物相關不良事件發生率相當。在所有治療組中，與試驗藥物相關的最常見的不良事件是眼睛乾澀，其發生率在25毫克(1級 = 17.8%；2級 = 6.6%)、50毫克(1級 = 22.7%；2級 = 2.3%)、75毫克(1級 = 15.5%；2級 = 11.1%) ASC40和安慰劑(1級 = 28.9%；2級 = 6.6%)中相似。無與ASC40相關的3級和4級不良事件，且無與ASC40相關的嚴重不良事件。無死亡病例報告。

根據療效和安全性評估，口服50毫克，每日一次為III期臨床試驗的推薦劑量，該III期臨床試驗預計將於2023年下半年啟動。仍在進行評估另外兩種劑量是否為III期試驗的劑量。

在此前開展的治療非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者的IIa期臨床試驗中，50毫克ASC40，口服、每日一次、用藥12周後，61%的患者顯示出具有臨床意義和統計學上顯著的肝臟脂肪降低。此外，在第12周還觀察到統計學上顯著的相對基線的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)和谷丙轉氨酶(ALT)／丙氨酸轉氨酶(AST)的降低¹。

痤瘡是全球第八大常見疾病，影響全球超過6.4億人²。與口服藥物相比，外用療法的依從性更低：據估計，約有30%至40%的患者不能遵醫囑完成外用治療³。目前，有效的口服痤瘡藥物主要是異維A酸，其可能會導致許多嚴重的不良事件，如肝毒性、聽力障礙和抑鬱症等。ASC40有望成為同類首創、每日一次、療效顯著、患者依從性高、安全性好的口服痤瘡藥物。

- ¹ Loomba R, Mohseni R, Lucas K J, et al. TVB-2640 (FASN inhibitor) for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: FASCINATE-1, a randomized, placebo-controlled Ph2a trial[J]. Gastroenterology, 2021.
- ² Tan J K, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne[J]. Br J Dermatol 2015, 172 Suppl 1(3-12). DOI: 10.1111/bjd.13462.
- ³ Purvis CG, Balogh EA, Feldman SR. Clascoterone: How the Novel Androgen Receptor Inhibitor Fits Into the Acne Treatment Paradigm. Ann Pharmacother. 2021;55(10):1297-1299. doi:10.1177/1060028021992055.

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ASC40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
二零二三年五月二日

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。