

## 亿帆医药股份有限公司

# 关于控股子公司在研产品F-652中国II期临床试验结果达到预期目标的公告

本公司及董事会全体成员保证信息披露的内容真实、准确、完整，没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

亿帆医药股份有限公司（以下简称“公司”）控股子公司亿一生物医药开发（上海）有限公司（以下简称“上海亿一”）于2023年12月21日完成在研品种重组人白介素22-Fc融合蛋白（以下简称“F-652”）在中国开展的适应症为慢加急性肝衰竭（以下简称“ACLF”）的II期《临床试验总结报告》，根据临床试验数据分析，证明F-652在乙肝并发ACLF的病人中安全性和PK/PD特征良好，同时也显示了F-652能产生比现有治疗手段更显著或者更重要临床疗效的趋势。这标志着上海亿一自主研发的F-652在慢加急性肝衰竭中国II期临床试验结果达到预期目标。现将相关情况公告如下。

### 一、F-652基本情况

F-652 是利用基因工程技术通过 CHO 细胞表达的重组人白介素 22-Fc(IgG2) 融合蛋白，是公司拥有自主知识产权 Di-Kine™ 双分子技术平台继艾贝格司亭 $\alpha$ 注射液后开发的全球首创（1 类创新）生物药。F-652 在活性机理上完全模拟人体白介素 22 的活性机理，Fc 片段大大延长了白介素 22 的半衰期，从而显著提升药物的疗效。

ACLF 是在慢性肝病基础上，由各种诱因引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的综合征，可合并包括肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征等并发症，以及肝外器官功能衰竭。根据亚太肝病学会(APASL)2019 年共识建议，ACLF 是一种慢性肝病基础上出现的急性肝损伤症候群，表现为 4 周内出现黄疸[血清胆红素(TBil) $\geq 5\text{mg/dl}$ ]、凝血异常[国际标准化比值(INR) $\geq 1.5$  或凝血酶原活动度 (PTA)  $< 40\%$ ]，伴随腹水和（或）肝性脑病，具有 28 天高病死率。

临床前研究表明，F-652 可通过逆转肝内 STAT1/STAT3 激活失衡，促进肝脏再生和减少细菌感染从而改善 ACLF 小鼠存活率，研究结果发表于国际肝病知名杂志《Journal of Hepatology》上。已有的临床数据显示 F-652 能够高效地改善中重度肝功能损伤、降低炎症标志物、升高肝再生标志物，且安全性良好，该研究成果已经发表于国际知名肝病杂志《Hepatology》上，为 ACLF 临床有效性研究提供了坚实的基础。

ACLF 是肝衰竭的主要形式，即在慢性肝病基础上短期内发生肝功能急性失代偿甚至多器官功能衰竭。中国及欧美的诊断标准有比较大的差异，中国侧重于早发现早治疗。在中国，ACLF 诊断主要基于急性肝功能失代偿；在欧美，急性肝功能失代偿基础上的多器官功能衰竭是判断 ACLF 的标准。目前，中国慢加急性肝衰竭的病人数远多于欧美，治疗手段主要是激素，病因治疗以及对症治疗（比如中国 ACLF 以乙肝病人为主，治疗方法主要以抗病毒治疗+并发症治疗），临床治疗需求远远没有得到满足。

## 二、本次临床试验情况

### 1、本次 II 期临床试验基本情况

本次开展的临床试验为 F-652 联合常规方案治疗慢加急性肝衰竭安全性和有效性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、两阶段的 II 期临床研究。在独立的数据监查委员会(IDMC)评估后，按计划依次对 30 $\mu$ g/kg、45 $\mu$ g/kg、60  $\mu$ g/kg 3 个剂量进行探索研究。每个剂量组各入组约 20 例受试者，按照 15: 5 比例接受每周 1 次、连续 4 周的 F-652 或安慰剂治疗研究。

### 2、本次临床试验结果

结合安全性、PK/PD 和有效性的总体研究结果：每周 1 次、连续 4 周静脉滴注 F-652 后，30、45 和 60 $\mu$ g/kg 组在 ACLF 患者中均显示出良好的安全性和耐受性。F-652 血药浓度的升高与给药剂量呈现一定程度的量效关系，可以满足按体重给药的需要。与现有治疗手段相比，F-652 显著升高与组织再生相关的生物标志物 REG-3A 的浓度并降低与组织损伤相关的生物标志物 IL-8 的浓度，这些变化与 IL-22 的生理作用相吻合。

在部分疗效指标上，F-652 导致的变化比现有治疗手段更明显，如升高纤维蛋白原浓度，降低 INR、AARC 评分和 MELD 评分等，这些变化与 F-652 的暴

露量有依赖性关系。提示 F-652 改善凝血功能和肝功能的作用强于现有治疗手段。

综上所述，本次临床试验中剂量探索研究证明F-652在乙肝并发慢加急性肝衰竭的中国病人中安全性和PK/PD特征良好，同时也显示了F-652能产生比现有治疗手段更显著或者更重要临床疗效的趋势。

### 三、F-652其他相关情况

截至本报告披露日，F-652 共进行了 6 项临床试验，其中 3 项 I 期临床试验，3 项 IIa 期临床试验。已经完成的 6 项临床试验分别为在美国开展的急性移植物抗宿主病（aGVHD）和酒精性肝炎（AH）两个适应症的 IIa 期临床试验，在中国开展的治疗 ACLF 的 II 期临床试验，以及在澳大利亚，中国和美国分别开展的三个 I 期临床试验，结果表明 F-652 具有良好的安全性、耐受性和初步有效性，临床试验均达到预设目标。其中，美国开展的 aGVHD 和 AH 两项临床试验，以及中国开展的 ACLF 临床试验结果均表明，F-652 在抗中重度组织炎症、修复器官损伤等方面具有突出的疗效。2019 年 10 月 F-652 被 FDA 授予治疗 aGVHD 的孤儿药资格，详见公司于 2019 年 10 月 23 日在巨潮资讯网上披露的《关于控股子公司在研产品获得美国 FDA 孤儿药资格认定的公告》（公告编号：2019-062）；AH 临床试验结果也在国际知名肝病杂志《Hepatology》上刊发，研究显示 F-652 治疗中，重度酒精性肝炎具有良好的安全性和耐受性，并显示出初步的疗效：F-652 治疗后可显著改善 Lille 评分和 MELD 评分，降低血液炎症标志物水平，增加再生标志物表达。具体信息可参阅杂志电子期刊 <https://doi.org/10.1002/hep.31046>。

截至本报告披露日，全球暂无批准的针对 ACLF 的特异性治疗药物，根据 ClinicalTrials.gov 显示慢加急性肝衰竭适应症共有 10 多个在研产品进入临床试验阶段，其中大多为干细胞疗法的早期临床试验。

截至本报告披露日，公司对 F-652 ACLF 适应症的研发投入约为人民币 2,842.85 万元（未经审计）。

### 四、影响

本次F-652慢加急性肝衰竭适应症中国II期临床试验结果达到预期目标，再次验证了F-652在改善肝功能上的疗效，是F-652项目取得的又一项重要进展，为F-652慢加急性肝衰竭及其他适应症的后续临床开发提供了数据支持和参考。本次

F-652慢加急性肝衰竭适应症中国II期临床试验结果达到预期目标,对公司近期业绩不会产生重大影响,未来F-652一旦获批上市销售将对公司的业绩产生较大的积极影响。

## 五、风险提示

根据国家相关法规要求, F-652尚需在中国境内开展一系列临床研究并经国家药品审评部门审批通过后方可上市。由于医药产品具有高科技、高风险、高附加值的特点, 药品的前期研发以及产品从研制、临床试验报批到投产的周期长、环节多, 后续能否获得国家药品监督管理局的批准上市尚存在诸多不确定性, 公司将按国家有关规定积极推进上述研发项目, 并及时对项目后续进展情况履行信息披露义务, 敬请广大投资者谨慎决策, 注意投资风险。

特此公告。

亿帆医药股份有限公司董事会

2023年12月22日