

## 武汉海特生物制药股份有限公司

### 关于取得国家 I 类新药重组变构人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体

### III 期临床试验总结报告的提示性公告

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

武汉海特生物制药股份有限公司（以下简称“公司”）参股公司北京沙东生物技术有限公司已于日前取得重组变构人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（以下简称“CPT”）治疗多发性骨髓瘤的 III 期临床试验总结报告。根据《深圳证券交易所创业板行业信息披露指引第 2 号——上市公司从事药品、生物制品业务》（2019 年修订）的有关规定，现将有关内容进行公告。

#### 一、基本情况

药物名称：重组变构人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体

研究标题：比较 CPT 或安慰剂联合沙利度胺和地塞米松治疗复发或难治的多发性骨髓瘤患者的多中心、随机、双盲、对照的 III 期临床试验

研究适应症：复发或难治的多发性骨髓瘤

研究编号：CPT-MM301

研究分期：临床 III 期

临床研究批件号：2012L02741

研究开始日期：2015 年 3 月 4 日

研究完成日期：2020 年 1 月 3 日

药品注册申请人：武汉海特生物制药股份有限公司

注册分类：治疗用生物制品第 1 类

研究参与单位：首都医科大学附属北京朝阳医院（组长单位）等 36 家医院

#### 二、研究药物的其他情况

CPT 是由公司与北京沙东生物技术有限公司联合开发的具有完全自主知识产权的抗肿瘤生物制品，属于全球创新的 I 类治疗用生物制品。检索发现同靶点

药物国内外目前均无产品上市，多数处在临床前或临床 I/II 期阶段。

CPT 是由大肠杆菌表达的基因重组的蛋白类生物制品，单体分子量约 20KD，以同源三聚体为活性形式。在表达死亡受体 4 (Death Receptor 4, DR4) 和/或死亡受体 5 (Death Receptor 5, DR5) 的肿瘤细胞，CPT 激活 DR4/DR5 受体，通过外源性凋亡途径诱导细胞凋亡。DR4 或 DR5 受体在多种肿瘤细胞上高表达，正常细胞虽有表达但对凋亡不敏感，提示该靶点药物具有潜在广谱抗肿瘤活性和良好安全性。

CPT 项目于 2005 年获得国家食品药品监督管理局批准的 I、II 期新药临床研究批件 (2005L00147)，至 2012 年已完成 I、II 期临床研究，结果提示 CPT 治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 具有良好的安全性和有效性。2012 年通过新药审评快速通道获得 III 期临床研究批件 (2012L02741)，2015 年 3 月 4 日启动 CPT-MM301 试验的首例患者入组，目前已完成全部 417 例患者的数据分析，并形成临床研究总结报告。

### 三、临床研究结果主要数据及结论

CPT 联合沙利度胺和地塞米松治疗组为本研究的试验组，安慰剂联合沙利度胺和地塞米松治疗组为本研究的对照组，以下分别简称“试验组”和“对照组”。本公告的有效性数据均基于全分析集 (415 例)，除总体存活时间 (OS) 之外，有效性数据均是基于独立评价委员会 (IAC) 的独立评价结果。

依据本研究临床研究总结报告，主要数据及结论如下：

#### 1. 有效性

- (1) **无进展生存期 (PFS)**：本研究的主要疗效终点指标，试验组中位 PFS 较对照组显著延长 (5.5 个月 vs. 3.1 个月, HR=0.619; 95% CI=0.489, 0.782; P<0.0001)，疾病进展或死亡的风险降低了约 38.1%。不同时间点 (6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年) 的无进展生存概率，试验组明显高于对照组，均高出 70% 以上；随着访视时间的延长，PFS 的改善更加明显，试验组 75% 分位的 PFS 比对照组延长 7.3 个月。
- (2) **总体存活时间 (OS)**：本研究的关键次要终点指标，试验组中位 OS 显著延长 (21.8 个月 vs. 17.0 个月, HR=0.723; 95% CI=0.555, 0.943; P=0.0166)，死亡的风险降低了约 27.7%。

(3) **最佳疗效和总体反应率 (ORR: PR 或更好疗效的发生率):** 本研究的关键次要终点指标, 试验组完全缓解 (CR)、非常好的部分缓解 (VGPR) 和部分缓解 (PR) 患者的百分率分别为 2.2%、12.0% 和 16.3%, 明显高于对照组的 0.7%、1.4% 和 11.5%。VGPR 或更好疗效的发生率 (14.1% vs. 2.2%) 的组间差异有统计学意义, 表明 CPT 有效改善了患者的缓解深度; ORR 试验组显著高于对照组 (30.4% vs. 13.7%,  $P=0.0002$ ); 试验组的临床获益率 (MR 或更好疗效的百分率) 也有显著提高 (45.3% vs. 29.5%,  $P=0.0021$ )。

(4) **其他次要终点指标:**

疾病进展时间 (TTP), 试验组比对照组中位 TTP 显著延长 (5.8 个月 vs. 3.5 个月,  $HR=0.612$ , 95%  $CI=0.480, 0.779$ ;  $P<0.0001$ ), 疾病进展的风险降低了约 38.8%; 缓解维持时间 (DOR), 试验组中位 DOR 比对照组延长 5.4 个月 (15.2 个月 vs. 9.8 个月,  $HR=0.549$ ; 95%  $CI=0.287, 1.050$ ;  $P=0.0698$ )。VGPR 或更好疗效的维持时间, 试验组优势更加明显, 延长 10 个月 (17.1 个月 vs. 7.1 个月,  $HR=0.480$ ,  $P=0.3573$ ); 缓解出现时间 (TTR), 试验组和对照组中位 TTR 均为 1.9 个月, 差异无统计学意义, 但首次 VGPR 或更好疗效出现时间, 试验组较早 (2.8 个月 vs. 3.6 个月,  $HR=0.617$ ,  $P=0.4432$ ), 表明试验组深度缓解的获益时间更早。

EORTC QLQ-C30 调查问卷评分, 包括总体健康状况、功能领域、症状分数等, 从趋势上看, 试验组表现出生活质量较对照组改善的趋势, 尤其是情绪领域、社会活动领域、总功能领域、经济困难、疲倦、眩晕呕吐方面改善明显。

EORTC QLQ-MY20 调查问卷评分, 这是针对多发性骨髓瘤患者的生活质量评分, 结果表明, 功能领域、症状分数评分, 试验组总体趋势好于对照组, 某些访视点或治疗结束时两组差别有统计学意义。其中未来期望、疾病效应评分, 治疗后试验组总体好于基线期, 治疗结束时试验组好于对照组, 有统计学意义。

**CPT 联合 TD 在预先设定的患者亚组和有效患者中的治疗优势:**

本研究就 14 个预后影响因素预先设定了 30 个亚组, 亚组分析结果显示, 绝大多数亚组都表现了试验组 PFS、OS 和 ORR 的明显获益, 提示几乎所有亚组患者都可以在 CPT 联合 TD 的治疗中获益, 即使在经过重度治疗或难治

的患者中也显示了显著疗效，特别是在有效的患者中，试验组的 PFS 和 OS 获益仍然具有显著的优势（见以下亚组分析）。

- (1) **在既往接受过蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗的患者中，CPT+TD 治疗表现出更显著的疗效：**这些患者绝大多数对蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂耐药，而且经过了多个方案的治疗，属于晚期难治的患者，临床面临无药可治的困境。针对这组患者，CPT+TD 治疗仍然显示了显著好于对照组的改善：中位 PFS（4.7 个月 vs. 2.1 个月，HR=0.550，P<0.0001），中位 OS（21.8 个月 vs. 16.4 个月，HR=0.611，P=0.0058）和 ORR（26.0% vs. 13.3%，P=0.0245）均有显著改善。PFS 和 OS 在这组患者中无论是延长的绝对值还是风险比(HR)的降低都好于在全部患者中的改善。随着访视时间的延长，PFS 的改善更加明显，6 个月和 1 年的无进展生存概率是对照组的 2~3 倍。
- (2) **CPT+TD 治疗效果在难治性多发性骨髓瘤患者中表现更佳：**在该亚组患者中，CPT+TD 治疗显示了显著好于对照组的改善，疾病进展和死亡的风险降低 41.5%，中位 PFS 延长 2.7 个月（6.4 个月 vs. 3.7 个月，HR=0.585，P=0.0132），随着访视时间的延长，PFS 的改善更加明显，试验组 75%分位的 PFS 比对照组延长 10.7 个月（18.2 个月 vs 7.5 个月）；死亡风险降低 37.3%，中位 OS 延长 11.3 个月（26.3 个月 vs. 15.0 个月，HR=0.627，P=0.0443）；总体反应率 ORR 提高近 2 倍（36.5% vs. 12.5%，P=0.0030）。
- (3) **在遗传学高危人群中表现了良好远期改善趋势：**细胞遗传学高危人群属于公认的最难治的人群，CPT+TD 治疗虽然对随访早期的疗效提高有限，但随着访视时间的延长，PFS 和 OS 相比对照组均有大幅度改善，75%分位 PFS 延长 6.3 个月（12.2 个月 vs. 5.9 个月），75%分位 OS 延长 17.6 个月（39.4 个月 vs. 21.8 个月），2 年以后的总体存活概率是对照组的 2.5 倍以上。由于高危患者例数较少，改善虽无统计学意义，但远期疗效有明显的临床意义。
- (4) **在既往经过重度治疗的患者中，CPT+TD 治疗仍表现出显著的疗效：**本试验有 46.3%患者既往治疗的方案数>3，即至少经过 4 种方案的治疗，参加本试验为至少 5 线治疗，该人群属于经过重度治疗的患者，预示更难治疗。经过本研究治疗后，试验组的疾病进展和死亡的风险比对照组降低了 37.8%，中位 PFS 延长 1.9 个月（延长 95%），有显著的统计学意义（PFS：3.9 个月 vs. 2.0 个月，HR=0.622，P=0.0047），随着访视时间的延长，PFS 的改善更

加明显, 试验组 75%分位的 PFS 比对照组延长 3 个月(8.4 个月 vs. 5.4 个月); 更重要的是试验组的总体生存也表现出明显改善, 中位 OS 延长 8.7 个月(OS: 20.9 个月 vs. 12.2 个月, HR=0.685, P=0.05), 该亚组患者的 OS 获益明显好于试验组的 4.8 个月的生存获益。此外, 总体反应率 ORR 提高 2.23 倍(26.2% vs. 8.1%, P=0.0036)。结果提示经过重度治疗的患者, 接受 CPT+TD 治疗后仍然具有显著的获益。

(5) **在既往蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂双药难治性亚组疗效明显:** 该双药难治性亚组人群也是最难治的人群之一。对照组的总体反应率为 0 (无 1 例 PR 或更好的缓解), 而试验组为 26.8%; 对照组中位 PFS 只有 1.8 个月, 而试验组为 3.7 个月, HR=0.358, 疾病进展和死亡风险降低 64.2%。试验组 ORR 和 PFS 的改善有显著的统计学意义。随着访视时间的延长, PFS 和 OS 的改善更加明显, 试验组 75%分位的 PFS 比对照组延长 4.4 个月(6.4 个月 vs. 2.0 个月), 6 个月和 1 年的无进展生存概率是对照组的 3 倍以上; 试验组 75%分位的 OS 比对照组延长 19.9 个月(43.1 个月 vs. 23.2 个月), 2 年以上的生存概率是对照组的 1.75 倍以上。

(6) **在获得 PR 或更好疗效的人群中, 试验组比对照组 PFS 和 OS 的改善更加显著:** 获得 PR 或更好疗效的例数试验组为 84 例, 远高于对照组的 19 例; 试验组比对照组中位 PFS 延长 6.9 个月(17.6 个月 vs. 10.7 个月, HR=0.584), 2 年以上无进展生存概率高出 88% 以上; 中位 OS 延长 11.3 个月(42.9 个月 vs. 31.6 个月, HR=0.406, P=0.03), 死亡风险降低了 59.4%, 3 年以上总生存概率是对照组的 3 倍以上。结果表明, 即使对照组获得了相同程度的临床缓解, 但其 PFS 和 OS 获益仍然小于试验组。

## 2. 安全性

CPT 治疗比较明确的不良反应主要是肝毒性, 主要表现为 ALT、AST 和 LDH 升高, 最常见的 3 级以上的异常为 ALT 和 AST 的升高, 发生率为 10% 左右且可逆可控, 而且部分一过性 AST 升高与疗效反应有关; 其次为轻度发热; 再次为肿瘤溶解综合征、过敏反应。其它, 如高血糖症、上呼吸道感染、高甘油三酯血症、高胆固醇血症等, 仅表现为发生率或程度略有增加, 研究者判断这些主要与使用大剂量地塞米松有关, 也可能与 CPT 有关, 尚有待进一步临床研究。

本研究无明确证据显示与 CPT 有关的明显的血液学毒性、肾脏毒性、心脏毒性及继发性肿瘤，这对治疗本就有血液学异常及肾功能不全的多发性骨髓瘤患者而言具有较大的安全性优势。

在免疫原性分析中，CPT 抗药抗体和中和抗体阳性率低，滴度低，多为瞬时的，提示 CPT 抗药抗体的产生可能对安全性、有效性以及继续用药没有明显影响。

### 3. 结论

本研究结果表明 CPT 联合 TD 治疗 RRMM，在 PFS、OS、ORR、临床缓解深度、TTP 等主要或关键的疗效终点指标方面均显著优于对照组或有明显的改善趋势，上述改善无论在全分析集还是符合方案集、基于独立评价委员会的结果还是基于研究者的结果、基于主分析还是敏感性分析，均是一致的。

除肝脏毒性外（多为轻度、可逆、可控），CPT 总体安全性良好。对经过多次治疗的 RRMM 患者而言，接受 CPT 联合 TD 方案治疗获益明显大于风险。鉴于接受 CPT 治疗的患者例数有限，尚不能充分暴露发生率较低的不良反应，其安全性将在未来的临床研究或临床实践中持续跟踪研究。

### 四、后续工作及风险提示

CPT 新药上市注册申请的各项准备工作一直在与 CPT-MM301 研究的临床研究报告的撰写工作平行进行，后续将对各项工作进行补充完善，尽快与国家有关药监部门沟通交流，依据我国药品注册相关法律法规要求准备并递交申报材料。在提交新药注册申报材料后，还需在国家相关部门的技术审评、临床试验数据现场核查、生产现场检查等程序通过后，方能获得药品注册批件。新药研发受到技术、审批、政策等多方面的影响，相关研发进展及未来产品市场竞争形势等均存在诸多不确定性风险，敬请广大投资者注意投资风险。

本次结果公开不会对公司近期业绩产生重大影响。公司董事会将密切关注该项目的后续进展，并严格按照相关法律法规及时履行信息披露义务。

特此公告。

武汉海特生物制药股份有限公司

董事会

2020 年 10 月 14 日