

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佈之內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並表明概不就因本公佈全部或任何部分內容而產生或因倚賴是次內容而引致之任何損失承擔任何責任。



CHINA MEDICAL SYSTEM HOLDINGS LIMITED

康哲藥業控股有限公司*

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號: 867)

酪絲亮肽III期臨床試驗第一例受試者成功入組

本公佈乃根據香港聯合交易所有限公司證券上市規則(「上市規則」)第 13.09 條而發表。

康哲藥業控股有限公司(「本公司」及其附屬子公司,「本集團」)欣然宣佈,一種用於治療原發性肝癌的三肽化合物酪絲亮肽III期臨床試驗第一例受試者已於二零一一年十一月十一日成功入組。

本公佈乃根據香港聯交所上市規則第 13.09 條而發表。

誠如本公司二零一一年中期業績公佈所披露,於二零一一年上半年,本公司已全面啟動酪絲亮肽III期臨床試驗受試者入組前的各項工作。於二零一一年十一月十一日,本公司已成功入組該臨床試驗的第一例受試者。

酪絲亮肽III期臨床試驗由湯釗猷院士(中國工程院院士、復旦大學肝癌研究所所長)和吳孟超院士(中國科學院院士、第二軍醫大學上海東方肝膽外科醫院院長)聯合發起,牽頭單位為復旦大學附屬中山醫院,樊嘉教授將擔任是次臨床研究的牽頭研究者。經過充分的病例資源和機構資質調研,是次臨床研究將納入 26 家肝癌治療領域處於中國國內領先水準的三甲醫院,具體如下:

* 僅供識別

城市	研究中心 ^①	計劃入組例數(年) ^②	調研每年肝癌手術例數 ^③	比例
上海	復旦大學附屬中山醫院	50	1,000	5.0%
	第二軍醫大學上海東方肝膽外科醫院	50	3,000	1.7%
廣州	中山大學腫瘤防治中心	18	500	3.6%
成都	四川大學華西醫院	16	800	2.0%
杭州	浙江大學醫學院附屬第一醫院	16	600	2.7%
北京	中國人民解放軍總醫院（301 醫院）	10	500	2.0%
福州	福建醫科大學附屬第一醫院	10	486	2.1%
天津	天津市腫瘤醫院 （天津醫科大學附屬腫瘤醫院）	10	302	3.3%
重慶	第三軍醫大學第一附屬醫院（西南醫院）	10	302	3.3%
杭州	浙江大學醫學院附屬第二醫院	10	300	3.3%
濟南	山東省立醫院	10	300	3.3%
武漢	湖北腫瘤醫院	10	300	3.3%
長沙	中南大學湘雅醫院	10	270	3.7%
哈爾濱	哈爾濱醫科大學第一附屬醫院	8	250	3.2%
南京	南京鼓樓醫院	7	200	3.5%
成都	四川省醫學科學院四川省人民醫院	7	200	3.5%
南京	江蘇省人民醫院 （南京醫科大學第一附屬醫院）	7	200	3.5%
西安	西安交通大學醫學院第一附屬醫院	5	150	3.3%
	西京醫院（第四軍醫大學第一附屬醫院）	5	150	3.3%
北京	北京協和醫院	5	150	3.3%
福州	福建醫科大學附屬協和醫院	5	150	3.3%
	福建省腫瘤醫院	5	140	3.6%
長春	吉林大學第一醫院	4	102	2.5%
濟南	山東省腫瘤醫院	4	100	4.0%
長沙	湖南省人民醫院 （湖南師範大學第一附屬醫院）	4	100	4.0%
武漢	華中科技大學同濟醫學院附屬協和醫院	4	100	4.0%
總計	/	300	10,652	2.8%

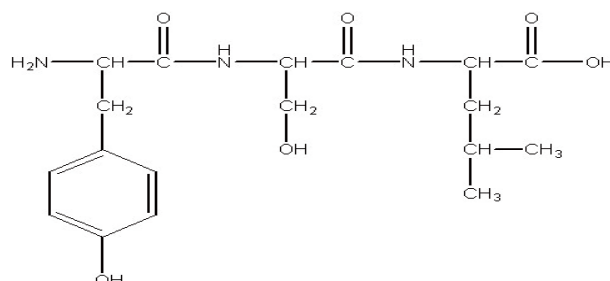
注：

- ① 試驗過程中可以根據需要調整參加試驗的研究中心及加入新的研究中心。
- ② 是次臨床研究採取全國競爭性入組方式，每個研究中心可以在試驗進行中根據進度適當調整入組計劃。
- ③ 每年肝癌手術例數乃本集團之調查所得，與實際發生的數據可能會有差異。

一、酪絲亮肽綜述

1. 關於酪絲亮肽

酪絲亮肽（通用名，又稱「CMS024」或「YSL」）是具有活性的超短肽類化合物，從豬脾臟水解液中分離純化得到的，結構簡單，活性高，毒副作用小。酪絲亮肽現可通過化學合成獲得，其化學名稱為 L-酪氨酸-L-絲氨酸-L-亮氨酸，結構式如下：



酪絲亮肽歷時十多年自主研發而得，與傳統的細胞毒類化學治療藥物不同，酪絲亮肽是具有自主知識產權的全新分子化學治療藥物，用於治療原發性肝癌。酪絲亮肽於二零零二年申請了中國專利保護。截止至目前，酪絲亮肽已獲得了三項中國發明專利，包括物質、藥物組合物和應用以及製備工藝和基因檢測。

2. 關於酪絲亮肽的產品權利

酪絲亮肽的研究工作於二零零零年開始進行。二零零四年二月十六日，本集團全資附屬子公司深圳市康哲藥業有限公司（「康哲藥業」）根據轉讓協議（經日期為二零零四年十一月二日的補充協議及日期為二零零七年十二月十六日的另一份協議所補充，以下統稱「轉讓協議」），向 Healthlink Consultancy Inc.的全資附屬子公司康哲醫藥研究（深圳）有限公司（「康哲研究」）購買了酪絲亮肽的新藥權、生產權、營銷及銷售權和相關的中國專利權。根據轉讓協議，康哲藥業向康哲研究支付的對價包括康哲研究有關酪絲亮肽的所有實際承擔的研發費用 3.1 百萬美元，及酪絲亮肽成功上市後，康哲藥業所獲得的季度銷售收益的 13% 的專利提成費。

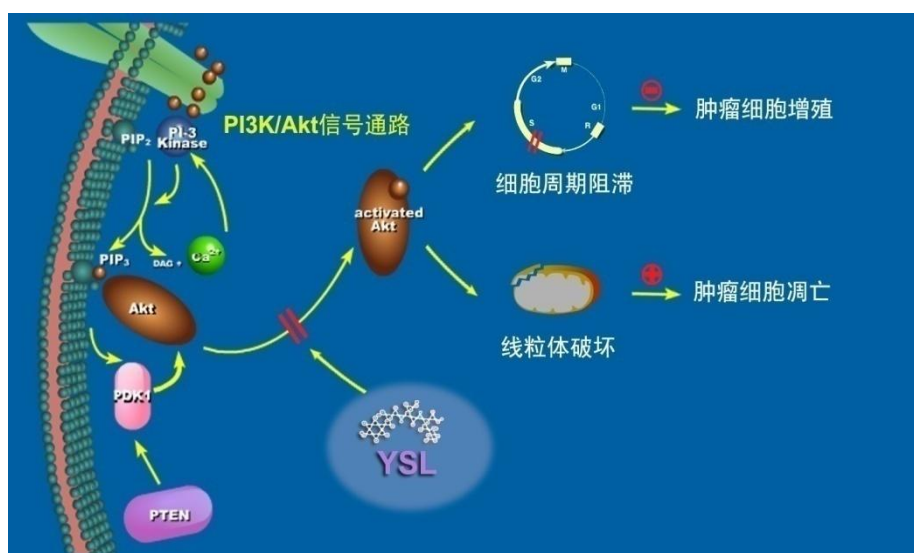
二零零九年底，本公司針對集團業務從戰略角度考慮，決定出售非核心的研發業務，並以實物分派 **Healthlink Consultancy Inc.**全部已發行股份予其股東的派發股息方式將研發業務剝離。分派後，本公司不再持有 **Healthlink Consultancy Inc.**及其附屬公司（主要附屬公司為康哲研究）的任何權益。但，根據轉讓協議，康哲藥業已委託康哲研究對酪絲亮肽做進一步的研發，康哲研究承諾完成所有的臨床試驗，並協助康哲藥業申請酪絲亮肽上市批准的工作。根據轉讓協議，康哲藥業不會再向康哲研究支付臨床研究費用及其他任何費用，直到開始銷售酪絲亮肽為止。

該等轉讓協議保證了本集團擁有酪絲亮肽在中國市場上完整的產品權利，包括產品的新藥權、生產權、營銷及銷售權和相關的中國專利權等權利，并同時保證本集團在正在實施的III期臨床試驗中，無需支付任何的臨床研發費用，也無需承擔任何研究中的經濟損失。

3. 酪絲亮肽研發歷史簡介

自二零零零年起，酪絲亮肽的相關動物實驗研究相繼展開，包括藥效學、藥理學、毒理學、化學合成、製劑工藝、長期穩定性研究等。

多項體內或體外實驗證實，酪絲亮肽抗腫瘤作用機制可能是通過影響腫瘤細胞的 **PI3K/Akt** 信號轉導通路，改變其在癌症狀態下的異常活性狀態，阻止 **Akt** 所傳遞的細胞增殖信號，並藉此影響該通路的下游事件：阻抑細胞週期，抑制腫瘤細胞增殖；損傷腫瘤細胞線粒體，誘導凋亡（見下圖）。



上述體內或體外實驗還證實，酪絲亮肽具有減輕化療藥毒性，增強治療肝癌效果的作用，還能通過抑制上皮-間質轉化，從而抑制腫瘤細胞的轉移和侵襲，以及能夠明顯促進小鼠 T 淋巴細胞轉化，調節實驗動物的免疫功能，延長實驗動物的生存時間。

同時展開的臨床前動物實驗，如一般藥理學、急毒、長毒、致突變等實驗，則證實了酪絲亮肽良好的安全性，例如劑量範圍廣，耐受性良好，無異常毒副反應發生。

從二零零三年至今，酪絲亮肽合共開展並完成了以靜脈滴注給藥的 I 期、II a 期和 II b 期，以及以便攜式輸液泵給藥的 I 期、II 期共 5 項臨床試驗。

二零零三年十月，本集團在天津市腫瘤醫院（又稱為「天津醫科大學附屬腫瘤醫院」）（觀察耐受性）和復旦大學附屬中山醫院（觀察耐受性及初步療效）分別進行了注射用酪絲亮肽靜滴 I 期和 II a 期臨床試驗。是次臨床試驗共選取了 71 名受試者入組進行臨床觀察，其臨床試驗結果表明注射用酪絲亮肽單次靜脈給藥和連續 30 天靜脈給藥均安全耐受。

在酪絲亮肽靜滴 II a 期臨床試驗結果的基礎上，確定了酪絲亮肽 II b 期臨床推薦給藥劑量，並確定繼續採用靜脈滴注為 II b 期臨床推薦給藥方式。二零零四年五月，本集團在中國 14 家研究中心啟動了“注射用酪絲亮肽治療手術不能切除的原發性肝癌的隨機、雙盲、劑量對照、多中心 II 期臨床試驗”。是次臨床試驗選取了 324 例手術無法切除的肝細胞癌患者進行臨床觀察，試驗結果顯示，連續靜脈滴注酪絲亮肽安全耐受，且能顯著延長手術不能切除的肝細胞癌患者的 6 個月中位生存期，詳細見圖 1、圖 2。

圖 1 中/高劑量組與低劑量組 6 個月生存曲線比較

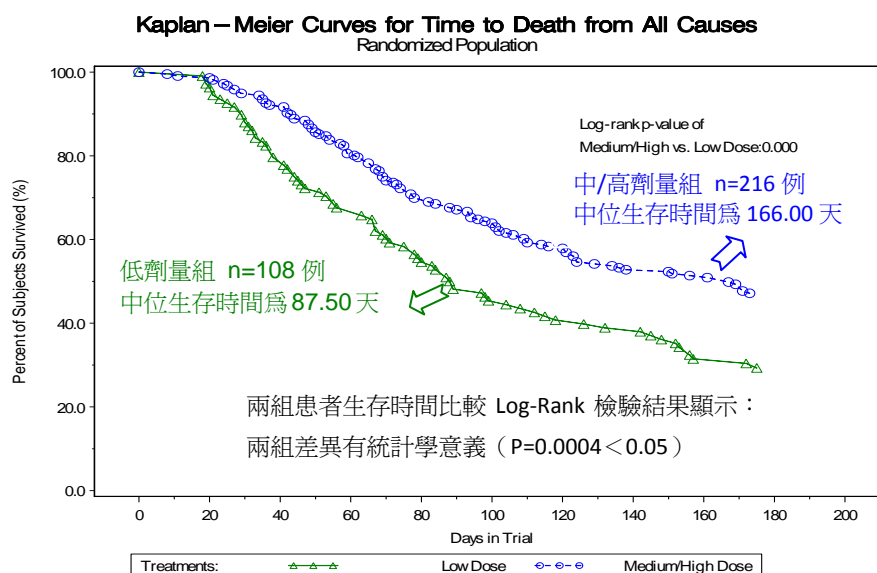
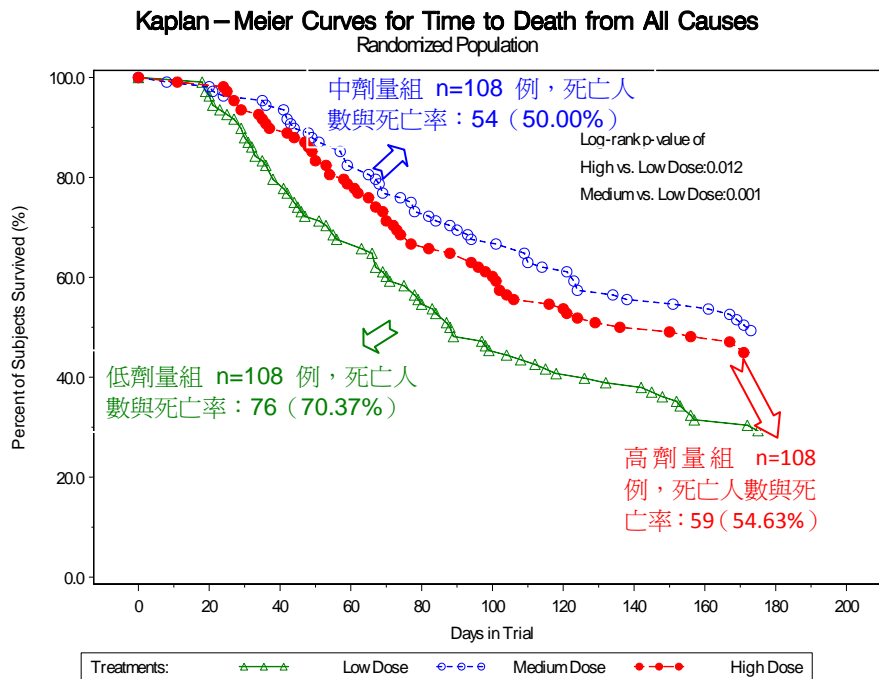


圖 2 中、高劑量組與低劑量組 6 個月生存曲線比較



為了增加酪絲亮肽對病人用藥的依從性及擴大適應症範圍，自二零零六年起，本集團還進行了通過輸液泵給藥的臨床試驗。

二零零六年六月，本集團在華中科技大學同濟醫學院附屬同濟醫院啟動了“便攜式輸液泵持續靜注射用酪絲亮肽 I 期安全耐受性和初步療效觀察臨床試驗”。是次臨床試驗選取了 40 例繼往治療後存在腫瘤客觀反應進展的原發性肝細胞癌的患者進行臨床觀察，試驗安全性結果顯示受試者安全耐受，且對無有效治療方法的中晚期原發性肝癌患者初步顯示出一定的療效。

在酪絲亮肽 I 期耐受性試驗安全性和初步療效結果獲得肯定的基礎上，二零零七年十二月，本集團在中國 13 家醫院開展“隨機、雙盲、安慰劑對照評價注射用酪絲亮肽治療肝細胞癌的安全性和有效性 II 期多中心臨床研究”，其牽頭單位為華中科技大學同濟醫學院附屬同濟醫院。是次臨床研究選取了 100 例手術根治性切除的肝細胞癌患者進行臨床觀察，其安全性結果顯示使用便攜式輸液泵持續輸注射用酪絲亮肽 6 個月未見明顯臨床毒副作用，且耐受性較好。療效分析也表明注射用酪絲亮肽有抑制肝細胞癌切除術後患者復發轉移、提高總體生存期的趨勢，詳見圖 3、圖 4。

圖3 四組受試者6個月無瘤生存狀況（DFS）的Kaplan-Meier曲線（FAS）

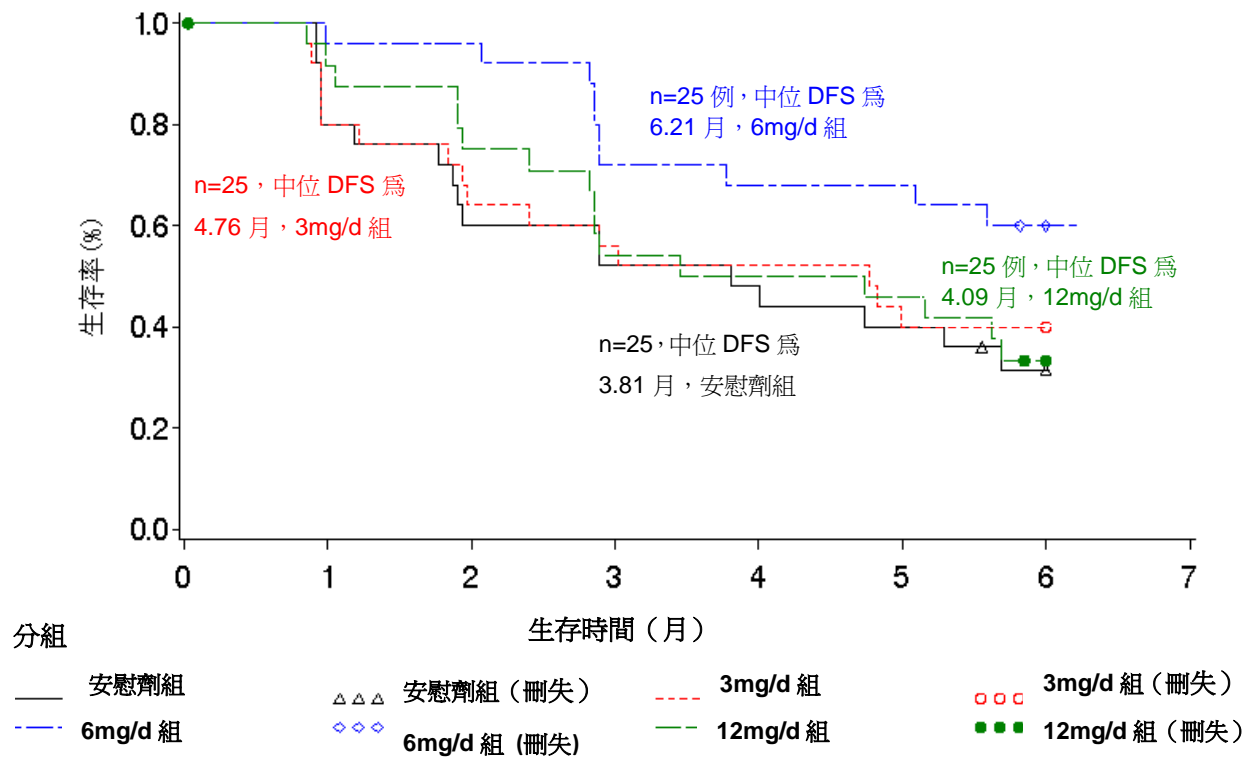
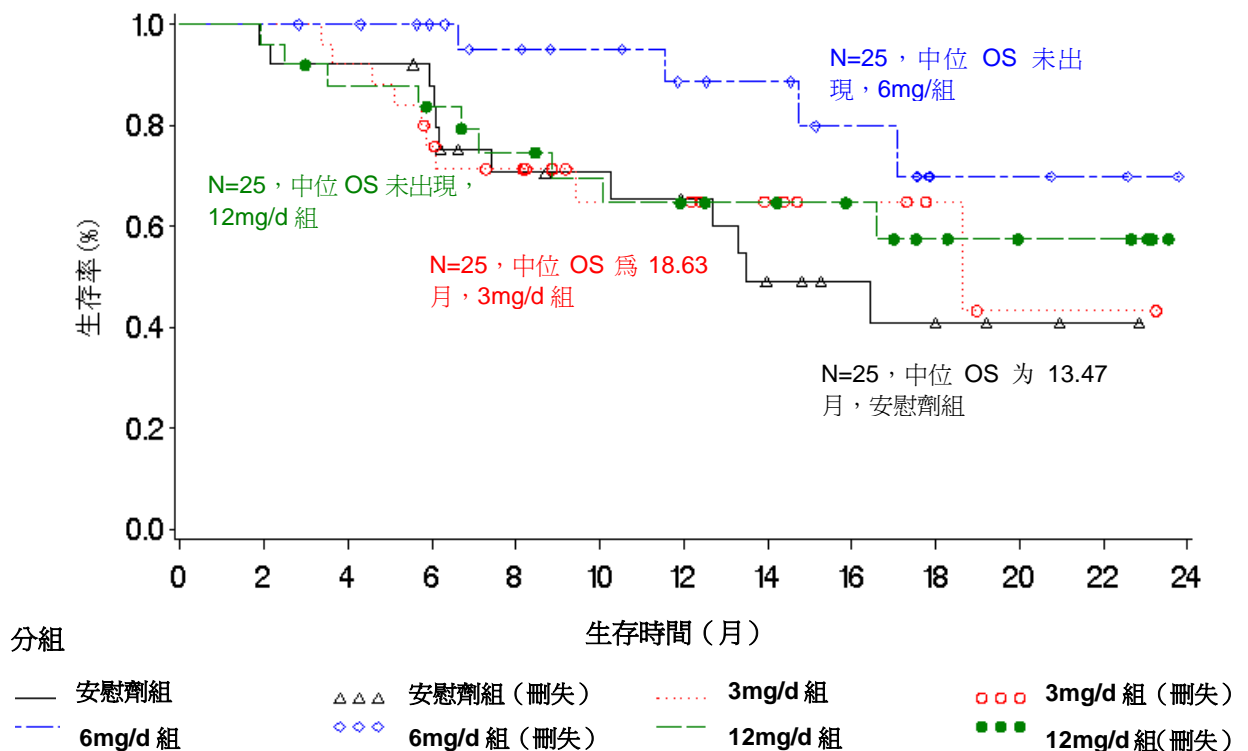


圖4 四組受試者總體生存狀況（OS）的Kaplan-Meier曲線（FAS）



二零一零年十月十三日，本集團與中國國家食品藥品監督管理局（「SFDA」）的審評中心人員召開了主題為“注射用酪絲亮肽既往臨床研究結果回顧及III期方案討論”的圓桌會議。雙方就酪絲亮肽III期臨床試驗方案設計的多個關鍵性問題進行了深入溝通，並根據SFDA審評中心人員在本次会议給予的明確建議和指導，形成了酪絲亮肽最終的III期臨床試驗方案。是次會議紀要表示：法規要求III期臨床試驗組病例不能低於300例是出於藥物安全性考慮，而對於重大疾病如晚期腫瘤治療藥物安全性評估不一定需要硬性規定達到300例，具體樣本量要結合療效確證的統計學要求、安全性擔憂、適用人群疾病嚴重程度、臨床獲益大小等綜合考慮。酪絲亮肽作為治療重大疾病的藥物，既往的臨床研究中通過大樣本的安全性評估已提示了該藥物在人體上是安全耐受的，故同時根據酪絲亮肽便攜式輸液泵給藥的多中心II期臨床試驗療效數據的提示，在行雙側Log-Rank檢驗，顯著水平為0.05、把握度90%的情況下估算出總共300個病例（試驗組和對照組各150人）即可滿足預期的組間統計學差異；另外，試驗方案確定以觀察酪絲亮肽對於控制肝癌根治術後復發來進行設計，療效指標以無復發生存時間（RFS）為主要觀察指標，以總生存時間（OS）為第一次要觀察指標。是次酪絲亮肽III期臨床試驗方案關鍵性問題的確定，大大縮短了本集團此前對酪絲亮肽III期臨床試驗完成時間的預期，將很可能加快酪絲亮肽的上市進程。

4. 酪絲亮肽III期臨床方案

已在實施的酪絲亮肽III期臨床試驗的研究題目為“隨機、雙盲、安慰劑對照評價注射用酪絲亮肽治療肝細胞癌的安全性、有效性III期多中心臨床研究”，其主要目的是明確酪絲亮肽提高肝細胞癌患者的無復發生存期和總體生存期的有效性。是次臨床研究將入組 300 例可實施根治肝細胞癌手術及有高危復發因素的肝細胞癌患者。患者於術中埋置門靜脈化療泵後，需進行病理檢查以及術後 25±5 天的基線檢查，符合入排標準的受試者將通過 IVRS/IWRS 隨機化「隨機化」入組，入選和排除標準詳見 ClinicalTrials(<http://clinicaltrial.gov> 輸入「Tyroserleutide」查詢即可)。

在隨機化後的 6 個週期內每 4 周（±3 天）進行一次試驗給藥，6 個週期後每 8 周（±3 天）進行一次給藥直至研究結束，預測估算一個受試者將可能平均進行 5 個週期用藥，最多則可接受 14 個週期。每週試驗給藥包括了化療藥（氟尿嘧啶 40ml+絲裂霉素 10mg）和研究藥（酪絲亮肽或安慰劑），化療藥於每週期用藥首日通過門靜脈化療泵推注，研究藥（每次 5 支，每支 6mg，溶於 100ml 生理鹽水）則通過輸液泵持續輸注，速率為 1ml/hr。每個治療週期用藥前後，受試

者均需進行相關影像學檢查和實驗室檢查，來評估安全性事件和疾病進展情況。

本研究設立兩次分析，第一次研究分析必須滿足三個條件：i) 入組300例；ii) 137 例復發/ 轉移/ 死亡事件；iii) 所有試驗中的受試者（即沒有退出試驗的受試者）在隨機化後觀察最少3個月，第一次分析僅有統計方進行揭盲和分析，而申辦方、研究者和受試者等均在盲態下繼續進行試驗。第二次研究分析必須滿足兩個條件：i) 已達到第一次研究分析的標準；ii) 出現57例死亡事件，第二次分析為整個臨床研究的終點。

二. 酪絲亮肽擁有廣闊的市場潛力

原發性肝癌，主要為肝細胞癌，是世界第五大多發癌症，死亡率居世界第三位，中國第二位。據統計全球每年新發人數 62.6 萬人，中國約占 55%，即 34.4 萬。肝癌主要的治療方法為手術切除，但其發病隱匿，早期難以發現，70%-85%的患者確診時已屬中晚期，失去手術切除的機會。有文獻表明，病人從發現到死亡，平均生存期為 5.8 個月。此外，手術切除後的復發和轉移一直是影響病人療效和獲得長期生存的主要障礙，肝癌切除術後 5 年復發轉移率為 40%-60%，而有研究表明 90%以上腫瘤病人的死亡與腫瘤的轉移和復發有關。

目前全球市場上，除索拉非尼(多吉美)一拜爾公司的分子靶向藥物批准可用於治療無法手術或遠處轉移的肝細胞癌(「HCC」)可延長晚期 HCC 患者的總體生存期外，全球各國尚未批准可預防肝癌術後復發轉移的藥物上市。

酪絲亮肽從研發初期就根植於本土，是完全由中國人自主研發，由中國醫生全程參與研發的國家一類新藥。通過臨床試驗，本集團與全國肝癌領域的權威專家及主要治療醫生已建立了持久有效的合作關係，參與臨床試驗的醫生都直接感受了酪絲亮肽的臨床療效，為酪絲亮肽上市後推廣的迅速啟動打下堅實的基礎。

三. 籌建酪絲亮肽生產基地

二零一零年一月十五日，本公司已於在中國深圳市坪山新區購得一塊面積約為36,422.4 平方米的土地（地屬中國深圳國家生物醫藥產業基地），擬在該土地上興建生產廠房，用於酪絲亮肽及其他藥品的生產。

根據中國深圳市規劃與國土資源委員會坪山管理局與康哲藥業於二零一零年一月十五日簽訂的國有土地使用權出讓合約，本集團以人民幣 1,930.05 萬元的對價獲得該土地 50 年的使用權，自二零一零年一月十五日起至二零六零年一月十四日止。

該項目 I 期工程預計總投資約 1.96 億元人民幣，建設內容主要包括原料藥車間、製劑車間、集團藥品物流中心、辦公大樓、質檢科研大樓、化學品庫以及污水處理站等相關公用配套設施。I 期工程完成後，計劃可年產酪絲亮肽原料藥 100 千克、注射用酪絲亮肽 1,500 萬瓶，可滿足每年 20 萬以上的病人使用。

四. 關於康哲藥業控股有限公司

康哲藥業控股有限公司是一家立足於中國的面向醫院全部科室的醫藥服務公司，專注於處方藥品的營銷、推廣及銷售。本集團成立於一九九五年，二零零七年六月於倫敦證券交易所另類投資市場掛牌（交易代碼：CMSH），並於二零一零年九月二十八日轉至香港聯合交易所主板市場上市（股份代號：867），同時在倫敦證券交易所另類投資市場退市。本集團擁有中國醫藥行業普遍採用的兩種業務模式：直接學術推廣模式和代理商推廣模式，以及兩個不同特質的第三方推廣網絡：直接學術推廣網絡（「直接網絡」）和代理商推廣網絡（「代理商網絡」），在中國醫藥市場具有領先地位。截止至二零一一年六月三十日，本集團直接網絡下的專業營銷、推廣和銷售人員超過1,000人；代理商網絡下的獨立第三方銷售代表或經銷商近1,000個。本集團的產品銷售覆蓋中國13,000多家醫院，其中直接網絡為中國超過7,400家醫院提供了優質的服務。

五. 風險提示

雖然酪絲亮肽III期臨床試驗的第一例受試者已於二零一一年十一月十一日成功入組，但仍可能出現因III期臨床實驗失敗而導致該產品未能上市的風險，或未通過SFDA的審批而導致該產品無法上市銷售的風險以及III期試驗進程超過公司的預期或因SFDA審批的時間超出法律法規規定的時限而導致該產品推遲上市的風險。

六. 免於追究聲明

本公佈所闡明的事項，除已正式披露的資料外，均屬於前瞻性陳述，存在各種風險和不確定因素，或會影響預期業績表現。有關影響本公司業務運作的風險因素已在本公司向香港聯交所提交的聲明中詳細說明，並已刊載於本公司的招股說明書內。

承董事會命
康哲藥業控股有限公司
林剛
主席

香港，二零一一年十一月十六日

於本公告日期，董事會成員包括(i)執行董事：林剛先生、陳洪兵先生、陳燕玲女士及許祺發先生；(ii)非執行董事：侯瀟璇女士；以及(iii)獨立非執行董事：張錦成先生、彭懷政博士及胡志強先生。