

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該等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)

內幕消息及恢復買賣

一、 重要提示

1. 本公佈乃康哲藥業控股有限公司（「本公司」或「康哲藥業」，連同其附屬公司稱為「本集團」）根據香港聯合交易所有限公司（「聯交所」）證券上市規則（「上市規則」）第 13.09 條及香港法律第 571 章證券及期貨條例第 XIVA 部下之內幕消息條文（定義見上市規則）而作出。

2. 本公佈所披露的信息為一項主題為“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”（「CMS024 臨床試驗」）的有效性分析的初步結果。注射用酪絲亮肽（CMS024）是本集團自主研發的國家 1.1 類新藥。本公佈所披露的統計數據乃由獨立的統計機構截至本公佈日止向本集團所提供。

3. 應本公司要求，本公司股份已於 2014 年 3 月 3 日上午 9 時起於聯交所暫停買賣，以待發出本公告。本公司已向聯交所申請恢復股份在聯交所的買賣，該申請將於 2014 年 3 月 5 日上午 9 時起生效。

4. 本公佈分別以中、英文兩種語言編制，兩種語言若出現歧義時，以中文版本為準。

二、 關於是次 CMS024 臨床試驗的執行摘要

背景介紹：

是次臨床試驗由復旦大學附屬中山醫院牽頭。參與單位包括：上海東方肝膽外科醫院、四川大學華西醫院、華中科技大學同濟醫學院附屬協和醫院等 23 家臨床試驗機構。Medpace Inc.（美國）和北京大學臨床研究所合作開展了是次臨床試

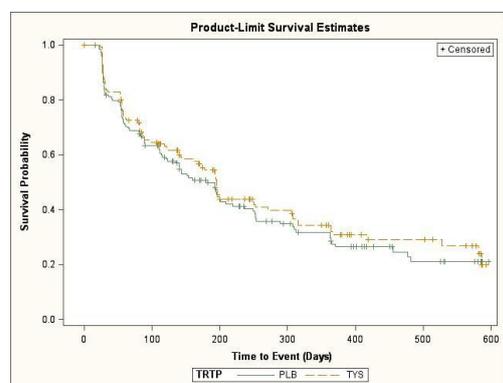
驗的監查、數據管理及統計分析。全部數據庫存放於 Medpace Inc. (美國) 的服務器，嚴格按照國際 GCP 標準執行。

是次臨床試驗的主題為隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心原則評價注射用酪絲亮肽治療肝細胞癌的有效性和安全性，試驗方案設計採用氟尿嘧啶 (40ml) + 絲裂霉素 (10mg) 門靜脈化療作為基礎治療，其主要療效評價指標為無復發生存期 (RFS)，次要療效評價指標為總生存期 (OS)。隨機分組應用了 IVRS 系統，分支癌栓 (有/無) 及腫瘤數目 (單/多) 作為分層因素，保證其基線平衡。統計計劃書內也預先規定對這兩個分層因素做亞組分析。

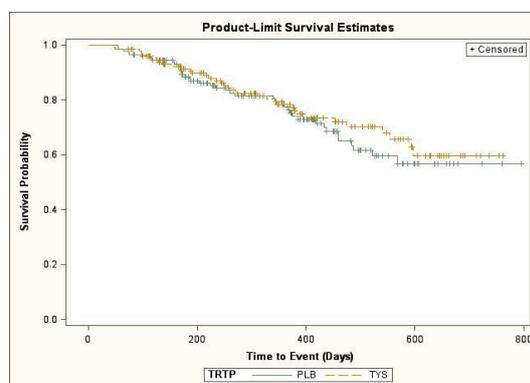
是次 CMS024 臨床試驗於 2011 年 11 月 11 日入組第一例受試者，並於 2013 年 10 月 23 日完成 300 例受試者入組。2014 年 2 月 25 日鎖定數據庫。2 月 28 日下午，主要研究者、臨床專家、統計學專家、申辦方、臨床監查單位在上海富豪環球東亞酒店參與了是次 CMS024 臨床試驗的數據盲態審核會，並進行揭盲和初步統計分析。

療效分析主要結果：

1. 在全數據分析集 (FAS) 298 例受試者中，試驗組和安慰劑組的主要療效指標無復發生存期 (RFS) 未達到統計學顯著差異 ($p=0.40$)，次要療效指標總生存期 (OS) 未達到統計學顯著差異 ($p=0.58$)，如下圖 1.1 (RFS) 和圖 1.2 (OS) 所示：

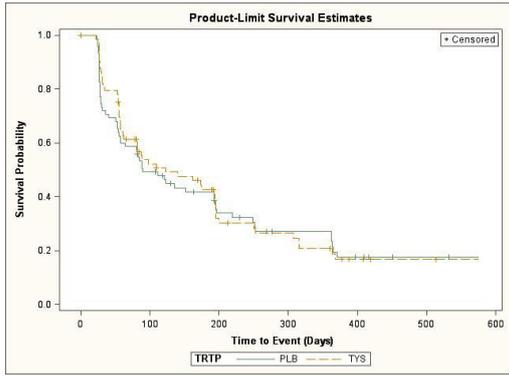


(圖 1.1)

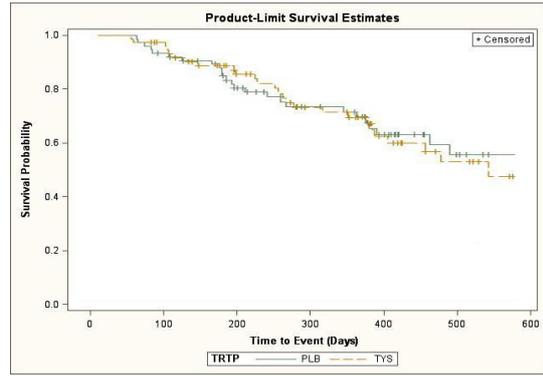


(圖 1.2)

2. 有分支癌栓亞組 (149 例) 分析顯示，試驗組和安慰劑組的無復發生存期 (RFS) 曲線與總生存期 (OS) 曲線基本重合，如下圖 2.1 (RFS) 和圖 2.2 (OS) 所示：

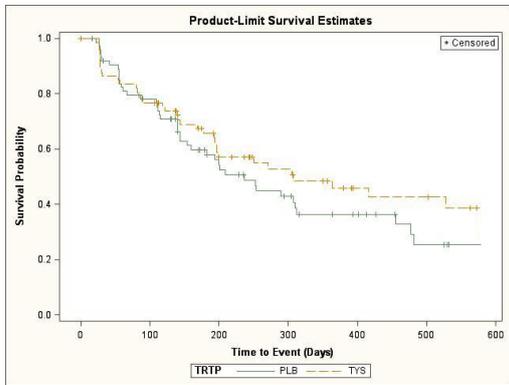


(圖 2.1)

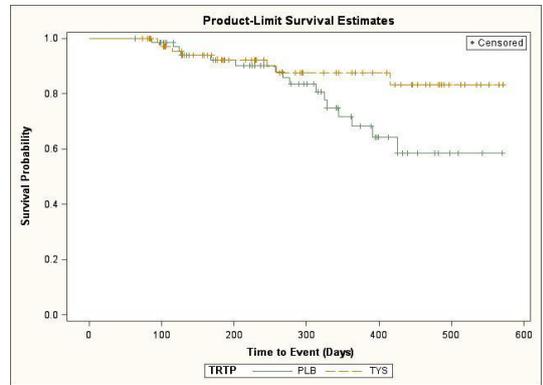


(圖 2.2)

3. 無分支癌栓亞組(149 例)分析顯示, 試驗組與安慰劑組在無復發生存期(RFS)和總生存期(OS)的組間差別趨勢較明顯, 如下圖 3.1 (RFS) 和圖 3.2 (OS) 所示:



(圖 3.1)



(圖 3.2)

亞組分析提示:

1. 有無分支癌栓兩個亞組復發率存在明顯差異。

是次 CMS024 臨床試驗的全數據分析集 (FAS) 包含 298 例受試者, 其中有無分支癌栓兩個亞組各 149 例。有分支癌栓表示腫瘤嚴重侵犯血管, 醫學界公認預後極差, 而無分支癌栓預後相對較好。是次臨床研究數據顯示, 有分支癌栓安慰劑組 (75 例) 中位無復發生存時間 (Median RFS) 為 90 天, 入組後 100 天的復發率約 50%。由於疾病進展迅猛, 導致大部分受試者在未得到充分藥物暴露時已發生復發; 無分支癌栓安慰劑組 (75 例) 中位無復發生存時間 (Median RFS) 為 236 天, 入組後 100 天的復發率約 25%。這表明了有無分支癌栓受試者的復發相差非常明顯。

亞組	中位無復發生存時間 (Median RFS)	入組後 100 天復發率 (約)
有分支癌栓安慰劑組 (75 例)	90 天	50%
無分支癌栓安慰劑組 (75 例)	236 天	25%

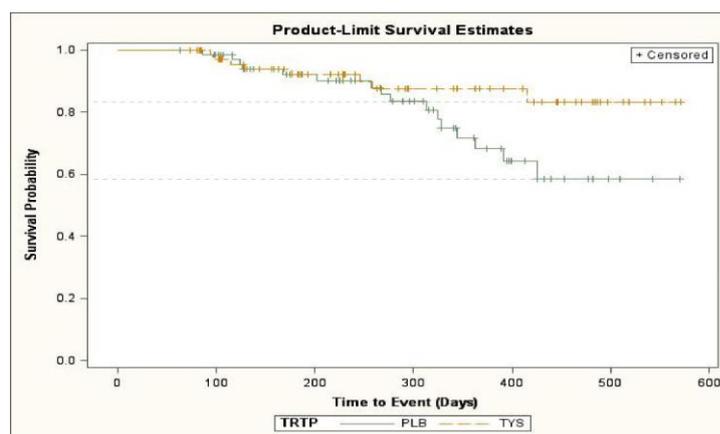
2. 有無分支癌栓兩個亞組藥物暴露時間存在明顯差異。
 因有分支癌栓亞組病情嚴重，可能導致藥物尚未起效受試者就已復發，而復發後，絕大部分受試者停止用藥。在該亞組，用藥 3 個週期或以下的受試者佔 51.7% (77/149)，用藥週期中位數為 3 週期。由於平均用藥暴露時間較短，可能導致藥物療效不明顯。

無分支癌栓亞組相對病情較輕。在該亞組，用藥 3 個週期或以下的受試者佔 24.8% (37/149)，用藥週期中位數為 6 週期，是有分支癌栓組的 2 倍。由於平均用藥暴露時間較長，藥物起效可能性更大。在該亞組中，試驗組比安慰劑組的復發率有明顯減少 ($p=0.37$ ，見圖 3.1)，生存改善趨勢更加明顯 ($p=0.08$ ，見圖 3.2)。

亞組	用藥≤3 個週期比例	用藥週期中位數
有分支癌栓亞組(149 例)	51.7%	3
無分支癌栓亞組(149 例)	24.8%	6

3. 有無分支癌栓嚴重干擾了主要療效評估。
 有分支癌栓患者病情嚴重，復發快，藥物暴露時間短，可能是導致該亞組療效不明顯的主要原因。且該亞組占整體人群的 50%，極大的影響了主要療效評價，應該是主要療效分析未達到統計學顯著意義的主要原因。

4. 無分支癌栓亞組療效趨勢明顯。
 無分支癌栓亞組 (149 人)，由於患者病情輕，復發較慢，藥物暴露時間較長。試驗組較安慰劑組在復發及總體生存都有較明顯的改善趨勢，這一趨勢在總生存期 (OS) 上更為明顯 ($p=0.08$)，如下圖所示：



綜合前期多個臨床研究，本集團認為是次 **CMS024** 臨床試驗結果明確提示，針對病情較輕的人群（如無分支癌栓的受試者）、以總生存期 (OS) 作為主要療效指標的進一步臨床研究，是很有價值的。

三、關於本集團對 CMS024 臨床試驗的下一步安排

本集團已就是次 CMS024 臨床試驗的初步結果和康哲醫藥研究（深圳）有限公司（「康哲研究公司」）進行了緊急磋商。本集團認為是次臨床試驗明確提示了 CMS024 下一步的發展方向。本集團就 CMS024 下一步安排如下：

1. 是次臨床試驗結果觀察到，在無分支癌栓亞組中的總生存期（OS）已接近顯著性差異（ $p=0.08$ ，圖 3.2），隨機後 600 天的生存率差異超過 20%。因總生存期（OS）是公認的腫瘤療效評價金標準，總生存期（OS）改善的意義巨大，本集團認為有責任向國家食品藥品監督管理總局（CFDA）及時溝通；
2. 針對無分支癌栓亞組，其生存信息將被繼續隨訪，並將更新的生存分析報告及時提交 CFDA。病人的隨訪生存信息亦為下一步臨床方案設計提供了更為明確的指導；
3. 本集團和康哲研究公司擬開展 CMS024 下一步臨床試驗，康哲研究公司將繼續承擔臨床試驗的費用。同時，本集團已就該趨勢同研究者和統計方進行了緊急磋商，其均表示願意和本集團合作再次開展 CMS024 下一步的臨床試驗。本集團還需同研究者和統計方對本次試驗的數據及下一步臨床試驗的安排做進一步的溝通，並將根據與其溝通及分析調研的結果對 CMS024 下一步臨床研究的方案進行設計。本集團期望 CMS024 下一步臨床試驗將於本年度內開啟。

四、風險提示

1. 本集團計劃與 CFDA 就是次 CMS024 臨床試驗的結果及下一步的臨床試驗方案進行討論。若 CFDA 不支持本集團開展 CMS024 下一步臨床試驗，本集團將遵從 CFDA 的決定。
2. 本公佈所披露的信息僅為是次 CMS024 臨床試驗的初步分析結果，統計分析有關部門還需嚴格按照標準流程對數據分析做最後核對。若發現一些對繼續開展下一步臨床試驗的不利提示，本集團或將終止其下一步的臨床研究。
3. 本集團不排除下一步的臨床試驗方案未能通過各臨床機構倫理委員會的審核而導致臨床研究終止的可能性。

本公司將繼續密切關注 CMS024 臨床試驗的有關進展，並及時履行信息披露的義務。

承董事會命
康哲藥業控股有限公司
林剛
主席

香港，二零一四年三月五日

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、許祺發先生及撒曼琳女士；(ii)獨立非執行董事：張錦成先生、黃明先生及胡志強先生。