

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，概不對因本公告全部或任何部份內容而產生或因倚賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



# 廣州白雲山醫葯集團股份有限公司

**GUANGZHOU BAIYUNSHAN PHARMACEUTICAL HOLDINGS CO., LTD.**

(於中華人民共和國註冊成立之股份有限公司)

(H股股份代碼：0874)

## 內幕消息

### 重要提示：

- 1、 本公告乃廣州白雲山醫葯集團股份有限公司(「本公司」)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、 2014年3月9日,治療性雙質粒HBV DNA疫苗項目(以下簡稱「本臨床研究項目」)在北京東方花園飯店召開II b期臨床試驗總結會(以下簡稱「總結會」),根據總結會會議紀要,本公司刊登本公告。
- 3、 本公司將儘快與相關方及專家進行溝通,並在綜合權衡後決定下一步是上報國家食品藥品監督管理局申請III期臨床試驗,還是繼續II期臨床試驗,或者是終止本臨床研究項目等。
- 4、 新葯研製具有高風險、高投入、週期長的特性。本臨床研究項目為II b期探索性臨床試驗,是否進行後續研究或繼續推進存在重大不確定性和重大風險,本公司謹請投資者注意投資的風險,買賣本公司股份時務請審慎行事。
- 5、 本公告分別以中、英文兩種語言編制,兩種文體若出現歧義時,以中文版本為準。

本公司曾於2013年12月13日在聯交所網站(<http://www.hkex.com.hk>)上刊登了一則關於內幕消息的公告。

2014年3月9日，本臨床研究項目在北京東方花園飯店召開II b期臨床試驗總結會。會議由本期臨床研究組組長主持，北京大學第一醫院等14家臨床研究單位的代表、臨床統計單位的代表、項目研發單位的代表、藥物導入儀單位的代表、臨床監查單位的代表、申辦方代表等共計44人參加本次會議。與會專家根據臨床試驗情況對臨床數據及臨床過程中的問題進行了認真討論，主要內容如下：

- 1、 本期臨床試驗是按照GCP原則開展的規範研究，實施多中心、隨機、雙盲、對照的臨床方案，由專業的第三方CRO公司監查整個臨床試驗過程，由專業的臨床統計單位進行臨床數據的統計分析，臨床數據真實可靠，統計分析客觀詳實。
- 2、 從整個臨床過程和結果來看，治療性雙質粒HBV DNA疫苗安全性和耐受性良好，受試者依從性良好，脫落率低。
- 3、 免疫治療是病毒類疾病未來的發展趨勢，CHB的治療目前正處於由非特異性治療到特異性治療的階段，腫瘤的治療亦是經歷了同樣的研究發展歷程。本期臨床試驗看到了疫苗增強CHB的免疫應答和病毒學應答的有效結果。

同時，通過本期臨床試驗，也觀察到本疫苗對HBV病毒本身變異影響不大，故將YMDD作為免疫治療的主要觀察指標是否合理還值得商榷。在治療過程中還應考慮到本疫苗表達的HBsAg對檢測結果的影響。本疫苗為特異性免疫治療藥物，在臨床試驗過程中應增加一些相關免疫指標的檢測。目前分子生物學檢測技術已經較成熟，建議通過PCR、基因快速測序的方法來觀察受試者進行疫苗注射後免疫指標的變化。

- 4、 建議對臨床試驗數據進行更細的分層分析，比如從受試者年齡段、病理炎症等級、性別、血清學指標等不同方面進行分組分析，找出本疫苗最佳適用人群。
- 5、 本期臨床試驗的聯用藥物為拉米夫定，而目前臨床醫生幾乎都不把該藥作為治療CHB患者的首選用藥，若下階段臨床研究不調整聯用藥物，估計入組難度會較大。
- 6、 應考慮本期臨床試驗入選受試者用藥史的因素，不排除部分受試者為了參加本臨床試驗隱瞞長期進行抗病毒治療的病史，從而對其治療效果產生影響。

- 7、 下一階段的臨床試驗在方案設計和臨床開展方面應考慮受試者入選時的年齡、病理狀況、血清學指標、用藥史等因素的影響，優化入選標準和檢測指標，調整聯合用藥和給藥方案(劑量、時機、療程)。
- 8、 應將本臨床試驗已經取得的成果整理成文章，在高水準的雜誌上發表，既是對本研究團隊工作成績的肯定，且對下一步申報新藥證書有很好的促進作用。
- 9、 各臨床單位對本疫苗的臨床研究非常感興趣，並表示將一如既往的支持和參與本疫苗的後期臨床研究及產品上市推廣工作。

總結會最終得出本次試驗結果(摘要)為：

#### (一) 療效指標評價為有效的數據

以下臨床指標的觀察中，試驗組均優於對照組，且差異具統計學顯著性( $P < 0.05$ )。

##### 1、 HBV DNA 下降 2 個對數級的結果

- (1) 試驗組與對照組 48 周相對 12 周 HBV DNA 滴度下降 2 個對數級的受試者比例：

FAS 集分析結果：試驗組(11 例/107 例=10.28%)優於對照組(4 例/115 例=3.48%)，經卡方檢驗，組間差異有統計學意義(P 值為 0.044)；

PPS 集分析結果：試驗組(11 例/96 例=11.46%)優於對照組(4 例/106 例=3.77%)，經卡方檢驗，組間差異有統計學意義(P 值為 0.037)。

- (2) 試驗組與對照組 64 周相對 12 周 HBV DNA 滴度下降 2 個對數級的受試者比例：

PPS 集分析結果：試驗組(13 例/70 例=18.57%)優於對照組(6 例/84 例=7.14%)，經卡方檢驗，組間差異有統計學意義(P 值為 0.032)。

## 2、 HBV DNA 轉陰的結果

試驗組與對照組第 64 周 HBV DNA 陰轉率 (乙肝病毒 (HBV DNA) 定量檢測不到的百分率) :

PPS 集分析結果 : 試驗組 (29 例 / 70 例 = 41.43%) 優於對照組 (20 例 / 84 例 = 23.81%), 經卡方檢驗, 組間差異具有統計學意義 ( $P=0.019$ )。

## 3、 HBeAg 下降至 300COI 的結果

試驗組與對照組 24 周 HbeAg 下降至 300COI 的比例 :

FAS 集分析結果 : 試驗組 (83 例 / 107 例 = 77.57%) 優於對照組 (75 例 / 115 例 = 65.22%), 經卡方檢驗, 組間差異有統計學意義 ( $P$  值為 0.042)。

## 4、 免疫學應答檢測結果

最後一次疫苗注射結束後 50 周至 70 周的 45 例受試者免疫細胞的記憶功能檢查結果 :

- (1) ELISA 檢測 HBsAg 體外刺激 9 天受試者 PBMC 分泌 IFN- $\gamma$  應答陽性結果, FAS 集分析結果 : 試驗組 (19 例 / 22 例 = 86.36%) 優於對照組 (13 例 / 23 例 = 56.52%), 差異具顯著性 ( $P=0.047$ ); PPS 集分析結果 : 試驗組 (16 例 / 17 例 = 94.12%) 優於對照組 (10 例 / 19 例 = 52.63%), 差異具顯著性 ( $P=0.008$ )。
- (2) 抗原體外刺激 6-8 小時 FACS 檢測 CD3+CD8+IFN- $\gamma$  + T 細胞應答結果 : FAS 集分析結果 : 試驗組 (17 例 / 22 例 = 77.27%) 優於對照組 (10 例 / 23 例 = 43.48%), 差異具顯著性 ( $P=0.021$ )。

## (二) 療效指標評價為有效趨勢的數據

以下療效指標觀察中，治療組優於對照組，統計學差異顯著性介於臨界 ( $0.05 < P < 0.1$ )。

### 1、 HBV DNA 載量下降結果

- (1) 試驗組與對照組 40 周相對 12 周 HBV DNA 滴度下降 2 個對數級的受試者比例：

FAS 集分析結果：試驗組 (11 例/107 例=10.28%) 優於對照組 (5 例/115 例=4.35%)，經卡方檢驗，P 值為 0.088。

- (2) 試驗組與對照組 56 周相對 12 周 HBV DNA 滴度下降 2 個對數級的受試者比例：

PPS 集分析結果：試驗組 (12 例/87 例=13.79%) 優於對照組 (6 例/97 例=6.19%)，經卡方檢驗，P 值為 0.083。

- (3) 第 64 周與第 12 周試驗組與對照組組間 HBV DNA 載量差值：

PPS 集分析結果：試驗組 (下降  $0.49 \pm 1.89$ ) 優於對照組 (上升  $0.05 \pm 1.79$ )，經 Wilcoxon 符號秩和檢驗，P 值為 0.072；

- (4) 第 64 周與第 12 周試驗組與對照組組間 HBV DNA 載量前後變化率：

PPS 集分析結果：試驗組 (下降  $0.14 \pm 0.54$ ) 優於對照組 (上升  $0.05 \pm 0.75$ )，經 Wilcoxon 符號秩和檢驗，P 值為 0.089。

- (5) 試驗組與對照組第 64 周 HBV DNA 陰轉率 (乙肝病毒 (HBV DNA) 定量檢測不到的百分率)：

FAS 集分析結果：試驗組 (30 例/107 例=28.04%) 優於對照組 (20 例/115 例=17.39%)，經卡方檢驗，P=0.058。

## 2、耐藥變異生存分析的比較結果

FAS集分析結果：阿德福韋酯181位點試驗組與對照組耐藥變異分別發生，9例/109例=8.26%和19例/116例=16.38%，經Cox回歸檢測，P值為0.105。

PPS集分析結果：阿德福韋酯181位點試驗組與對照組耐藥變異分別發生，8例/102例=7.84%和9例/113例=16.81%，經Cox回歸檢測，P值為0.080。

FAS集分析結果：阿德福韋酯181\*236位點試驗組與對照組耐藥變異分別發生，9例/109例=8.26%和19例/116例=16.38%，經Cox回歸檢測，P值為0.105。

PPS集分析結果：拉米夫定173位點試驗組與對照組耐藥變異分別發生，4例/102例=3.92%和12例/113例=10.62%，經Cox回歸檢測，P值為0.095。

## 3、耐藥變異發生率的比較結果

(1) 第48周阿德福韋酯181位點試驗組與對照組耐藥變異累積發生率：

PPS集分析結果：試驗組(7例/96例=7.29%)優於對照組(16例/107例=14.95%)，經卡方檢驗，P為0.086。

(2) 第48周阿德福韋酯181\*236位點試驗組與對照組耐藥變異累積發生率：

PPS集分析結果：試驗組(7例/96例=7.29%)優於對照組(16例/107例=14.95%)，經卡方檢驗，P為0.086。

(3) 第72周訪視結束拉米夫定173位點試驗組與對照組耐藥變異累積發生率：

PPS集分析結果：試驗組(1例/61例=1.64%)優於對照組(8例/79例=10.13%)，經卡方檢驗，P為0.077。

(4) 第72周訪視結束拉米夫定173\*180位點試驗組與對照組耐藥變異累積發生率：

PPS集分析結果：試驗組(10例/61例=16.39%)優於對照組(23例/79例=29.11%)，經卡方檢驗，P為0.079。

#### 4、 HbeAg 水準下降一個對數級

- (1) 試驗組與對照組 72 周 HbeAg 相對第 0 周下降一個對數級的受試者比例：

PPS 集分析結果：試驗組 (47 例/61 例=77.05%) 優於對照組 (49 例/78 例=62.82%)，經卡方檢驗，P 值為 0.072。

- (2) 試驗組與對照組 24 周 HbeAg 相對第 12 周下降一個對數級的受試者比例：

FAS 集分析結果：試驗組 (11 例/107 例=10.28%) 優於對照組 (5 例/115 例=4.35%)，經卡方檢驗，P 值為 0.088。

- (3) 試驗組與對照組 72 周 HbeAg 相對第 12 周下降一個對數級的受試者比例：

FAS 集分析結果：試驗組 (37 例/107 例=34.58%) 優於對照組 (27 例/115 例=23.48%)，經卡方檢驗，P 值為 0.068。

PPS 集分析結果：試驗組 (29 例/61 例=47.54%) 優於對照組 (25 例/78 例=32.05%)，經卡方檢驗，P 值為 0.063。

#### (三) 療效指標評價為陰性或無效的數據

本期探索研究擬定的病毒學突破的生存分析，試驗組好於對照組，但經 Cox 回歸檢測，組間差異無統計學意義。

本期探索研究擬定的病毒耐藥變異的生存分析，如拉米夫定 80 位點、拉米夫定 173 位點、拉米夫定 180 位點、拉米夫定 204 位點，試驗組優於對照組，但經 Cox 回歸檢測，組間差異均無統計學意義；第 72 周訪視結束試驗組與對照組拉米夫定 80 位點、拉米夫定 173 位點、拉米夫定 180 位點、拉米夫定 204 位點耐藥變異累積發生率，試驗組優於對照組，但經 Cox 回歸檢測，組間差異均無統計學意義。

## 本次治療性疫苗 II b 期探索研究價值

根據《慢性乙型肝炎防治指南 2010 年》：免疫調節治療有望成為治療慢性乙型肝炎的重要手段，但目前尚缺乏療效確切的乙型肝炎特異性免疫療法。探索和研發增強 CHB 患者自身特異性免疫功能的治療性疫苗，是該領域研究的熱點和難點。

儘管本期研究擬定的耐藥變異和病毒學突破指標未見顯著統計學意義，但是在免疫治療結束後 12 周、28 周見到病毒學應答，試驗組優於對照組且具有顯著統計學意義，提示治療性雙質粒 HBV DNA 疫苗聯合拉米夫定在一定的治療階段中提高了 CHB 患者病毒學應答，為進一步深入臨床探索研究提供了依據。”

**特別風險提示：**由於本次臨床試驗僅為 IIb 期探索性臨床試驗，國家有關部門就本次臨床試驗的批復情況、行業政策變化等因素都將影響後續的臨床試驗計畫，敬請投資者留意投資風險。

廣州白雲山醫藥集團股份有限公司  
董事會

中國廣州，2014 年 3 月 13 日

於本公告日，本公司董事會成員包括執行董事李楚源先生、陳矛先生、劉菊妍女士、程寧女士、倪依東先生、吳長海先生與王文楚先生，及獨立非執行董事黃龍德先生、邱鴻鐘先生、房書亭先生與儲小平先生。