

香港交易及結算所有限公司、香港聯合交易所有限公司及香港中央結算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，概不就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。



## CARsgen Therapeutics Holdings Limited

科濟藥業控股有限公司

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：2171)

### 自願公告

## 於2021年ESMO年會上呈列的CT041的研究結果

本公告由科濟藥業控股有限公司（「本公司」，連同其附屬公司統稱「本集團」）自願作出，以告知本公司股東及潛在投資者本集團最新業務發展。

本公司董事會（「董事會」）宣佈，本公司已於2021年歐洲腫瘤內科學會大會（「2021年ESMO大會」）以口頭報告形式呈列發佈CT041（一種靶向CLDN18.2自體CAR-T候選產品）研究者發起的試驗的進展。研究結果概要載列如下：

### 靶向CLDN18.2 CAR-T細胞對消化系統腫瘤患者的治療

Claudin18.2 (CLDN18.2)是一種泛癌症靶點，在近60%的胃癌患者中有中、高表達。CT041是一種人源化靶向CLDN18.2的CAR-T細胞，在臨床前研究中顯示出抗原特異性抗腫瘤作用。

該研究是一項正在中國開展的、多中心、開放標籤的研究者發起的臨床試驗，以CT041治療CLDN18.2表達陽性 ( $\geq+$ ,  $\geq 10\%$ ) 的消化系統腫瘤患者。該臨床試驗分為劑量遞增階段和劑量擴展階段，主要目的是觀察CT041的安全性和耐受性，次要目的是觀察療效和藥代動力學。

截至2021年4月8日，37例患者接受CT041輸注並完成至少12周的評估，包括28例胃癌／胃食管結合部癌、5例胰腺癌和4例其他類型的消化系統腫瘤，評估的細胞劑量水平分別為 $2.5 \times 10^8$ ， $3.75 \times 10^8$ 和 $5.0 \times 10^8$  CAR-T細胞。約84%的患者既往至少接受過2線治療，轉移器官中位數為3個。

28例胃癌／胃食管結合部癌患者的基線特徵見下表。其中67.9%的患者有腹膜轉移，42.9%和35.7%的患者分別曾暴露於抗PD-(L)1單抗和多激酶抑制劑。

胃癌／胃食管結合部癌患者特徵	合計(N=28)
<b>組織學分類 (WHO分類)，n(%)</b>	
黏液腺癌	1 (3.6)
印戒細胞癌	12 (42.9)
其他	14 (50.0)
<b>腫瘤組織中CLDN18.2的表達強度和表達率，n(%)</b>	
低	2 (7.1)
中	7 (25.0)
高	19 (67.9)
<b>轉移器官的數量</b>	
中位數	2.5
最小值，最大值	1.0, 7.0
<b>腹膜轉移，n(%)</b>	19 (67.9)
<b>肝轉移，n(%)</b>	10 (35.7)
<b>Lauren分型，n(%)</b>	
腸型	10 (35.7)
彌漫型	9 (32.1)
混合型	7 (25.0)
<b>既往系統性治療，n(%)</b>	
氟尿嘧啶	28 (100)
鉑劑	27 (96.4)
紫杉烷類	21 (75.0)
紫杉醇	18 (64.3)
白蛋白紫杉醇	7 (25.0)
抗PD-(L)1單抗	12 (42.9)
多激酶抑制劑	10 (35.7)
<b>HER2表達，n(%)</b>	
陰性	27 (96.4)
未知	1 (3.6)

#### 安全性：

CT041總體耐受性良好。未發生治療相關死亡或免疫細胞治療相關神經系統毒性綜合徵(ICANS)。約95%的患者發生CRS，所有CRS均為1級或2級。1例在 $5 \times 10^8$ 細胞劑量組的患者因為腫瘤快速縮小而導致胃腸出血，6例患者報告胃黏膜損傷（只有1例達到3級），經對症治療後均已恢復。所有患者均發生3/4級血液學不良事件，通常是由於清淋預處理治療所致，在2周內恢復。

## 療效：

- 在36例具有腫瘤靶病灶的患者（胃癌／胃食管結合部癌、胰腺癌和其他類型的消化系統腫瘤）中，31例患者觀察到不同程度的目標病灶縮小，ORR為48.6%，疾病控制率(DCR)為73%。
- 在既往接受至少2線治療失敗、接受II期推薦劑量(RP2D)  $2.5 \times 10^8$  CAR-T細胞治療的18例胃癌／胃食管結合部癌患者中，8例(44%)患者既往接受過抗PD-(L)1單抗治療。ORR為61.1%，DCR為83.3%，中位PFS為5.6個月，中位DOR為6.4個月，中位OS為9.5個月，中位隨訪時間為7.6個月。
- 在28例胃癌／胃食管結合部癌患者中，亞組分析顯示ORR在不同基線特徵均可維持在50%或以上，例如，CLDN18.2表達水平和既往抗PD-(L)1單抗治療。詳見下表：

	患者數	ORR
<b>CLDN18.2表達水平</b>		
高表達( $\geq 2+$ , $\geq 70\%$ )	19	57% (37.2, 75.5)
中表達( $\geq 2+$ , $\geq 40\%$ 且 $< 70\%$ )	7	58% (33.5, 79.7)
低表達(+ or $< 40\%$ )	2	50% (1.3, 98.7)
<b>既往抗PD-(L)1單抗治療</b>		
未接受	16	63% (35.4, 84.8)
接受	12	50% (21.1, 78.9)
<b>腹膜轉移</b>		
是	19	58% (33.5, 79.7)
否	9	56% (21.2, 86.3)
<b>WHO分類</b>		
印戒細胞癌	12	58% (27.7, 84.8)
其他	15	60% (32.3, 83.7)
<b>Lauren分型</b>		
腸型	10	70% (34.8, 93.3)
彌漫／混合	16	50% (24.7, 75.3)

## 結論：

CT041在難治性CLDN18.2+消化系統腫瘤患者中顯示出可接受的安全性特徵和有前景的抗腫瘤活性。在既往接受至少2線治療失敗的GC患者中，CT041的療效與歷史數據相比有顯著的改善。

此臨床試驗的更多數據後續計劃在學術期刊或學術會議中進行披露。

## 關於CT041

CT041是一種潛在全球同類首創的、靶向CLDN18.2自體CAR-T候選產品，經開發用於治療CLDN18.2陽性實體瘤，主要治療胃癌／胃食管結合部癌及胰腺癌。截至本公告之日，CT041為全球唯一靶向CLDN18.2的且已獲得美國FDA和國家藥監局的IND批准並正在進行臨床試驗研究的CAR-T細胞免疫治療方法。CT041在正在進行的臨床試驗中表現出前景光明的治療效果及良好的安全性。本公司認為，CT041有可能在未來成為胃癌和胰腺癌的骨幹療法並惠及全球大量患者群體。

除了在中國的研究者發起的試驗外，我們還在中國啟動了一項針對晚期（不可切除或轉移性）胃癌／胃食管結合部癌和胰腺癌的Ib/II期臨床試驗，以及在美國啟動了一項針對晚期（不可切除或轉移性）胃癌或胰腺癌的Ib期臨床試驗。CT041於2020年獲得美國FDA授予「孤兒藥」認定，用於治療胃癌／胃食管結合部癌，並於2021年獲得EMA授予「孤兒藥產品」認定，用於治療胃癌。我們已在中國向國家藥監局申請啟動關鍵II期臨床試驗所需的監管批准。我們亦擬於2022年在美國啟動關鍵II期臨床試驗。

## 關於本公司

本公司是一家在中國及美國擁有業務的生物製藥公司，專注於治療血液惡性腫瘤和實體瘤的創新CAR-T細胞療法。我們建立了一個綜合細胞治療平台，其內部能力涵蓋從靶點發現、抗體開發、臨床試驗到商業規模生產。我們通過自主研發新技術以及擁有全球權益的產品管線，以解決CAR-T細胞療法的重大挑戰，比如提高安全性，提高治療實體瘤的療效和降低治療成本。我們的使命是成為能為全球癌症患者帶來創新和差異化的細胞療法並使癌症可治癒的全球生物製藥的領導者。

## 釋義及科技詞彙

「CAR-T」	指	嵌合抗原受體T細胞
「CLDN18.2」	指	Claudin18.2，治療某些實體瘤（例如胃癌和胰腺癌）的有吸引力的靶點
「CRS」	指	細胞因子釋放綜合征，一種全身炎症反應綜合徵，為若干疾病或感染的併發症，亦為若干單克隆抗體藥物以及過繼性T細胞療法的副作用

「DOR」	指	緩解持續時間
「EMA」	指	歐洲藥品管理局
「FDA」或「美國FDA」	指	美國食品藥品監督管理局
「IND」	指	試驗用新藥或試驗用新藥申請，在中國亦稱為臨床試驗申請
「研究者發起的試驗」	指	由獨立研究者發起及開展的臨床試驗
「多激酶抑制劑」	指	一種抑制多個激酶的藥物
「神經毒性」	指	T細胞療法的可能不良副作用，可能引致錯亂、失語症、腦病、顫抖、肌肉無力及昏睡
「國家藥監局」	指	國家藥品監督管理局，即國家食品藥品監督管理總局(國家食品藥品監管總局)、國家食品藥品監督管理局(國家食品藥品監管局)及國家藥品監督管理局(SDA)的繼任部門
「ORR」	指	客觀緩解率
「OS」	指	總生存期
「PD-1」	指	程序性細胞死亡蛋白1或程序性細胞死亡受體1，在T細胞、B細胞及巨噬細胞上表達的免疫檢查點受體
「PD-(L)1」	指	PD-1配體1，一種位於正常細胞或癌細胞表面的蛋白質，其附著於T細胞表面的PD-1上，導致T細胞關閉其殺死癌細胞的能力
「PFS」	指	在疾病(例如癌症)治療期間和之後，患者並無腫瘤進展或死亡而生存的時間長度
「Ib期」	指	II期臨床試驗或III期臨床試驗開始前的一個臨床試驗階段，此階段中參與者接受多次遞增劑量試驗以主要評估不同劑量水平的安全性、耐受性及PK/PD

「關鍵試驗」	指	為證明申報藥物上市批准之前所需臨床效果及安全性證據而進行的最終試驗或研究
「實體瘤」	指	組織的異常腫塊，通常不包含囊腫或液性暗區
「美國」	指	美利堅合眾國、其領土、屬地及受其司法管轄的所有地區

承董事會命  
科濟藥業控股有限公司  
董事長  
李宗海博士

香港，2021年9月20日

於本公告日期，本公司董事會包括執行董事李宗海博士及王華茂博士；非執行董事郭炳森先生、郭華清先生、謝榕剛先生及趙雅超女士；獨立非執行董事樊春海博士、顏光美博士及蘇德揚先生。