

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分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。



BeiGene

BeiGene, Ltd.

(於開曼群島註冊成立的有限公司
及以「百濟神州」或「百濟神州有限公司」的名義交易)
(股份代號：06160)

業務發展最新情況

百濟神州在第60屆美國血液學協會(ASH)年會上公佈兩項zanubrutinib治療套細胞淋巴瘤患者的臨床研究數據

BeiGene, Ltd. (「百濟神州」或「本公司」)，是一家處於商業階段的生物醫藥公司，專注於用於癌症治療的創新型分子靶向和腫瘤免疫藥物的開發和商業化。公司於2018年12月1日在第60屆美國血液學協會(ASH)年會上的公佈了其在研BTK抑制劑zanubrutinib治療套細胞淋巴瘤(MCL)患者的兩項臨床研究數據。ASH年會於12月1日至4日在美國聖地牙哥市舉行。

Zanubrutinib作為單藥治療中國復發／難治性(R/R)MCL患者的關鍵性2期臨床研究(ClinicalTrials.gov登記號：NCT03206970)數據以口頭報告形式公佈；zanubrutinib作為單藥治療包括初治(TN)及R/R MCL的多種亞型B細胞淋巴瘤患者的全球1期臨床研究(ClinicalTrials.gov登記號：NCT02343120)的更新數據以海報形式公佈。

百濟神州血液學首席醫學官黃蔚娟醫學博士表示：「這兩項臨床研究提供了令人鼓舞的數據，支援zanubrutinib作為治療MCL的潛在療法。從今天在ASH上公佈的有86位中國R/R MCL患者參與的關鍵性2期臨床研究結果中，可以詳盡地看到我們之前在中國遞交的zanubrutinib治療此適應症的新藥上市申請(NDA)的數據。此外，

有48位MCL患者參與的全球1期臨床研究數據也證明其在中國以外患者中得到了一致的結果。我們對zanubrutinib作為一款能夠達到深入和持續緩解的差異化BTK抑制劑治療MCL乃至其他B細胞惡性腫瘤患者的治療方案的前景感到興奮。」

Zanubrutinib由百濟神州的科學家自主研發，正在全球範圍內開展作為單藥及與其他療法聯合用藥以治療多種血液惡性腫瘤的臨床開發。作為廣泛的全球開發專案中的一部分，目前針對zanubrutinib的多項臨床試驗正在進行中。Zanubrutinib早先獲得美國食品藥品監督管理局(FDA)授予的快速通道資格，用於治療華氏巨球蛋白血症(WM)患者。百濟神州計畫將於2019年或2020年初向FDA遞交zanubrutinib在美國的首個NDA。Zanubrutinib用於治療R/R MCL以及用於治療R/R慢性淋巴細胞白血病(CLL)/小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)的NDA已被中國國家藥品監督管理局(NMPA)接受，其中針對MCL的NDA已被納入優先審評。

北京大學腫瘤醫院淋巴瘤內科副主任、主任醫師、副教授兼本次關鍵性2期臨床研究治療中國患者的數據報告者宋玉琴醫學博士，理學博士表示：「本項臨床試驗達到了較高的以PET掃描為依據的完全緩解率(CR)，這也進一步體現了zanubrutinib在治療中國R/R MCL患者上的高度活性。數據同時顯示zanubrutinib總體耐受性良好。我們希望zanubrutinib成為中國MCL患者和其他B細胞淋巴瘤患者的新治療方案。」

澳大利亞St. Vincent醫院血液學主任，Peter MacCallum癌症中心低級別淋巴瘤和慢性淋巴細胞白血病血液組組長兼本次全球1期臨床研究的報告者Constantine Tam醫學博士說道：「面向除中國外全球患者的臨床試驗結果與治療R/R MCL中國患者的臨床數據大體一致。重要的是，在本項研究中，zanubrutinib治療的高緩解率同時體現在了治療TN和R/R MCL患者中。」

在中國患者中開展的關鍵性2期臨床研究數據概述

口頭報告結果被納入百濟神州在中國遞交的zanubrutinib治療MCL患者的NDA數據

這項單臂、開放性、多中心的zanubrutinib作為單藥治療R/R MCL中國患者的關鍵性2期臨床研究共入組86位患者。患者中先前接受MCL治療方案的中位數為2(1-4)。所有患者都接受了劑量為每次160 mg、每日兩次口服給藥(BID)的zanubrutinib治療。本次試驗的主要研究終點為總緩解率(ORR)，數據由獨立評審委員會(IRC)根據Lugano(2014年)標準基於PET掃描檢測結果評估。

截至2018年3月27日，85位R/R MCL患者符合療效評估條件，65位患者(75.6%)仍在接受研究治療。針對這些患者的中位隨訪時間為35.9周(1.1-55.9)。數據包括：

- 基於IRC評估的ORR為83.5%(71/85)；其中CR率為58.8%(50/85)，部分緩解率(PR)為24.7%(21/85)。
- 24周無進展存留期(PFS)估計值為82%。中位PFS尚未達到。
- 在中位隨訪時間24.1周(0.1-41.1)時，中位緩解持續時間(DOR)尚未達到，90%的已緩解患者在24周的時間點仍持續緩解。
- Zanubrutinib總體耐受性與先前報導的用於治療多種B細胞惡性腫瘤患者的數據一致。多數不良事件(AE)為一級或二級，其中最常見的任何歸因的AE包括中性粒細胞減少(31.4%)、皮疹(29.1%)、上呼吸道感染(29.1%)及血小板減少(22.1%)。
- 三級及以上的最多報導(在多於5%的患者中出現)的AE包括中性粒細胞減少(11.6%)以及肺部感染(5.8%)。
- 四位患者(4.7%)由於治療期間出現的不良事件(TEAE)死亡(原因包括交通事故、腦出血、肺炎及不明原因，每項一例)。
- 在通常與BTK抑制劑相關的AE中，九位患者觀察到(10.5%)出現腹瀉，均為一或二級；顯著性出血事件出現在一位母細胞型MCL患者，該出血事件為實質性腦出血；本次研究未報告出現心房顫動／撲動的事件。

在全球患者中開展的1期臨床試驗更新數據概述

這項開放性的zanubrutinib作為單藥治療多種B細胞亞型淋巴瘤(包括MCL)患者的1期臨床試驗在全球多個國家開展，包括澳大利亞、紐西蘭、美國、義大利和韓國。截至2018年7月24日，48位TN(n=9)或R/R(n=39)MCL患者入組了本項研究，中位隨訪時間為12.7個月(0.7-38.0)。根據Lugano(2014年)標準，45位患者符合療效評估條件，包括六位TN及39位R/R患者。截至數據截點為止，26位患者仍在接受治療。更新數據包括：

- 基於研究者評估的ORR為88.9%(40/45)，CR為26.7%(12/45)，PR為62.2%(28/45)。大部分患者的緩解率根據CT掃描結果評估，根據試驗規定，PET掃描檢測為非必須。
- 中位DOR為16.2個月，R/R患者的中位PFS為18.0個月(0.7-30.7)。
- Zanubrutinib的耐受性與先前報導的治療多種B細胞惡性瘤患者的數據一致。多數AE為一級或二級，其中最常見的為任何歸因的AE為瘀點／紫癍／挫傷(33.3%)、腹瀉(33.3%)、上呼吸道感染(29.2%)、乏力(25.0%)及便秘(18.8%)。
- 三至五級AE出現在56.3%的患者中，這其中在三位及以上患者中被報導的任何歸因的三至五級AE包括貧血(8.3%)、顯著出血(6.3%)、蜂窩組織炎(6.3%)、肌痛(6.3%)、中性粒細胞減少(6.3%)、肺炎(6.3%)及血小板減少(6.3%)。
- 18.8%的患者(九位患者)由於AE中斷治療，其中只有一例(外周性水腫)與試驗用藥有關。
- 四位患者由於AE死亡；根據研究者判斷，均與zanubrutinib治療無關。

關於套細胞淋巴瘤

淋巴瘤是一組起源於B、T或NK細胞的含多種亞型的惡性腫瘤。套細胞淋巴瘤(MCL)通常是侵襲性的非霍奇金淋巴瘤(NHL)，起源於「套區」的B細胞。2013年，中國大陸的淋巴瘤的發病率為每10萬人中4.2例，死亡率為每10萬人中2.2例ⁱ，在最常見癌症中排名第十一位，在癌症死亡主要原因中排名第十ⁱⁱ。2014年，美國預計有70,800新增NHL病例，其中MCL新增病例為總數的6% (約4,200起)ⁱⁱⁱ。雖然偶爾患者病程呈惰性進展，但是套細胞淋巴瘤通常預後很差，中位存留期為三至四年^{iv}。套細胞淋巴瘤在診斷時通常已經處於疾病晚期。

關於 Zanubrutinib

Zanubrutinib 是一款在研的布魯頓氏酪氨酸激酶 (BTK) 小分子抑制劑，目前正在全球進行廣泛的關鍵性臨床試驗專案，作為單藥和與其他療法進行聯合用藥治療多種淋巴瘤。

百濟神州針對 zanubrutinib 開展廣泛的臨床研究包括一項全球 1 期臨床研究，一項已完成患者入組的針對 WM 患者對比伊布替尼的全球 3 期臨床研究；一項針對先前未經治療的 CLL 患者的全球 3 期臨床研究；一項與 GAZYVA® (奧比妥珠單抗) 聯合用藥治療復發／難治性濾泡性淋巴瘤的全球關鍵性 2 期臨床研究；一項針對 R/R CLL/SLL 患者對比伊布替尼的全球 3 期臨床研究。在中國，百濟神州已經完成了其他兩項 zanubrutinib 的關鍵性 2 期臨床試驗患者招募，分別用於治療 MCL 患者，CLL/SLL 患者和 WM 患者。Zanubrutinib 正接受中國國家藥品監督管理局藥品審評中心 (NMPA, 前身為 CFDA) 的用於治療 R/R MCL (被納入優先審評) 和 R/R CLL 的新藥上市審評。

百濟神州在第 60 屆美國血液學協會 (ASH) 年會上公佈替雷利珠單抗治療復發／難治性經典型霍奇金淋巴瘤患者的臨床研究數據

BeiGene, Ltd. (「百濟神州」或「本公司」)，是一家處於商業階段的生物醫藥公司，專注於用於癌症治療的創新型分子靶向和腫瘤免疫藥物的開發和商業化。公司於 2018 年 12 月 3 日在第 60 屆美國血液學協會 (ASH) 年會上的一項口頭報告中公佈其在研 PD-1 抗體替雷利珠單抗治療復發／難治性 (R/R) 經典型霍奇金淋巴瘤 (cHL) 中國患者的關鍵性 2 期臨床研究的數據。其結果是百濟神州在中國遞交的替雷利珠單抗治療 cHL 患者的新藥上市申請 (NDA) 數據一部分。ASH 年會於 12 月 1 日至 4 日在美國聖地亞哥市舉行。

百濟神州血液學首席醫學官黃蔚娟醫學博士表示：「我們的目的是為了滿足那些先前接受自體造血幹細胞移植 (ASCT) 治療失敗、病情進展或不適合此療法的 R/R cHL 患者的醫療需求，由於這些患者的治療效果通常欠佳。這款潛在的差異化的 PD-1 抗體的第一項註冊臨床研究的數據包括較高的完全緩解率 (CR)，十分令人振奮。」

替雷利珠單抗由百濟神州的科學家自主研發，正在全球範圍內及中國開展作為單藥及聯合療法治療一系列實體瘤和血液腫瘤的臨床開發，目前有共計11項正在或即將開展的3期或潛在的註冊臨床試驗。替雷利珠單抗作為治療R/R cHL患者的NDA已被中國國家藥品監督管理局(NMPA，前身為CFDA)接受並納入優先審評。

北京大學腫瘤醫院淋巴瘤內科副主任、主任醫師、副教授兼本次數據報告者宋玉琴醫學博士、理學博士也表示：「替雷利珠單抗於此項臨床研究中展示了86%的總緩解率(ORR)，包括60%的CR。數據同時表明替雷利珠單抗在R/R cHL患者中總體耐受性良好。我們為替雷利珠單抗的臨床活性備受鼓舞，也相信其可以為中國乃至全世界的患者帶來潛在的新免疫療法。」

臨床研究數據概述

這項單臂、開放性、多中心的替雷利珠單抗作為單藥治療R/R cHL中國患者的關鍵性2期臨床研究(ClinicalTrials.gov登記號：NCT03209973)共入組70位先前接受ASCT治療失敗、病情進展或先前接受至少兩項cHL系統治療且不適合ASCT的患者。所有患者都接受了劑量為每次200 mg，每三週一次靜脈注射給藥的替雷利珠單抗治療。本次試驗的主要研究終點為ORR，將由獨立評審委員會(IRC)根據Lugano(2014年)標準基於PET掃描檢測結果評估。

截至2018年5月25日，所有70位R/R cHL患者符合療效評估條件，53位患者(17.7%)仍在接受研究治療。13位患者先前接受了ASCT治療，其餘57位不適合ASCT治療，其中包括53位接受補救性化療未能達到客觀緩解、兩位幹細胞採集不足或無法採集幹細胞及兩位存在共病的患者。患者先前接受的系統治療方案中位數為3，範圍為2至11。中位隨訪時間為7.85個月(3.4-12.7月)。臨床研究數據包括：

- 基於IRC評估的ORR為85.7%(60/70)；其中CR為61.4%(43/70)，部分緩解率(PR)為24.4%(17/70)。先前接受過ASCT治療的患者中，92.3%(12/13)都達到了客觀緩解，其中有九位病人(69.2%)達到了CR。

- 中位緩解持續時間(DOR)尚未達到。在九個月時，DOR無事件率估計值為84%。
- 無進展生存期(PFS)初步數據顯示，六個月PFS估計值為80%。中位PFS尚未達到。
- 多數不良事件(AE)為一級或二級，其中患者最常報導的治療期間出現的不良事件(TEAE)包括發熱(52.9%)、甲狀腺功能減退(30.0%)、體重增加(28.6%)、上呼吸道感染(27.1%)、咳嗽(17.1%)、白細胞減少(14.3%)及瘙癢(14.3%)。
- 三級及以上TEAE出現在21.4%的患者中，包括最常報導的上呼吸道感染(2.9%)及肺組織炎症(2.9%)。
- 四位患者(5.7%)由於TEAE中斷研究治療，包括肺炎(n = 2)、局灶性節段性腎小球硬化(n = 1)及機化性肺炎(n = 1)。未出現導致死亡的TEAE。
- 與免疫相關的(在多於5%的患者中出現)的AE包括甲狀腺疾病(18.6%)、肺炎(5.7%)及皮膚不良反應(5.7%)。

關於經典型霍奇金淋巴瘤

經典型霍奇金淋巴瘤(cHL)是淋巴瘤的兩種主要類型之一，起源於淋巴結和淋巴系統組織。所有其他的淋巴瘤都被歸類為非霍奇金淋巴瘤。cHL是霍奇金淋巴瘤中最常見的一種，約佔霍奇金淋巴瘤患者的95%。cHL的特徵是存在一種被稱為裡德-斯德伯格氏細胞(裡-斯氏細胞)的體積較大的瘤巨細胞。在2012年，中國大約有2,100例新診斷霍奇金淋巴瘤病例^v。儘管霍奇金淋巴瘤在成人和兒童中都可能發生，但最常見於15到35歲之間的年輕人和50歲以上的老年人。

關於替雷利珠單抗

替雷利珠單抗(BGB-A317)是一款在研的人源性Igg4抗程序性死亡受體1(PD-1)單克隆抗體，設計目的為最大限度地減少與巨噬細胞中的Fc受體結合。臨床前數據表明，巨噬細胞中的Fc受體結合之後會激活抗體依賴細胞介導殺傷T細胞，從而降低了PD-1抗體的抗腫瘤活性。

替雷利珠單抗由百濟神州的科學家自主研發，正作為單藥療法及聯合療法開發針對一系列實體瘤和血液腫瘤治療適應症。替雷利珠單抗作為治療復發／難治性經典型霍奇金淋巴瘤患者的新藥上市申請(NDA)已被中國國家藥品監督管理局(NMPA，前身為CFDA)接受並納入優先審評。百濟神州與新基公司達成全球戰略合作關係，在亞洲(除日本)以外開發替雷利珠單抗治療實體瘤。

香港聯合交易所有限公司證券上市規則第18A.05條規定的警示聲明：我們最終可能無法成功開發及銷售zanubrutinib或替雷利珠單抗。

前瞻性聲明

根據《1995年私人證券訴訟改革法案》(Private Securities Litigation Reform Act of 1995)以及其他聯邦證券法律要求，該公告包含前瞻性聲明，包括有關百濟神州對zanubrutinib和替雷利珠單抗相關的進展計畫、預期的臨床開發計畫、藥政註冊里程碑及zanubrutinib和替雷利珠單抗的商業化等。由於各種重要因素的影響，實際結果可能與前瞻性聲明有重大差異。這些因素包括了以下事項的風險：百濟神州證明其候選藥物功效和安全性的能力；候選藥物的臨床結果可能不支援進一步開發或上市審批；藥政部門的行動可能會影響到臨床試驗的啟動、時程表和進展以及產品上市審批；百濟神州的上市產品及藥物候選物(如能獲批)獲得商業成功的能力；百濟神州對其技術和藥物智慧財產權保護獲得和維護的能力；百濟神州依賴協力廠商進行藥物開發、生產和其他服務的情況；百濟神州有限的營運歷史和獲得進一步的營運資金以完成候選藥物開發和商業化的能力；以及百濟神州在最近季度報告的10-Q

表格中「風險因素」章節裡更全面討論的各類風險；以及百濟神州向美國證券交易委員會期後呈報中關於潛在風險、不確定性以及其他重要因素的討論。本公告中的所有資訊僅及於公告發佈之日，除非法律要求，百濟神州並無責任更新該些資訊。

承董事會命
BeiGene, Ltd.
主席
歐雷強先生

香港，2018年12月7日

於本公告刊發日期，本公司董事會包括主席兼執行董事歐雷強先生、非執行董事王曉東博士及獨立非執行董事陳永正先生、Donald W. Glazer 先生、Michael Goller 先生、Ranjeev Krishana 先生、Thomas Malley 先生、蘇敬軾先生及易清清先生。

ⁱ Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer Statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin. 2016;66(2):115-32

ⁱⁱ Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer Statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin. 2016;66(2):115-32

ⁱⁱⁱ [HTTPS://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/mantlecelllymphoma.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/mantlecelllymphoma.pdf)

^{iv} Philip J. Bierman, James O. Armitage, in Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition), 2012

^v [HTTP://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations](http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations)