

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，並明確表示概不就因本公告全部或任何部分內容而產生或因依賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



BeiGene

BeiGene, Ltd.

百濟神州有限公司

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：06160)

## 自願性公告－業務發展最新情況

### 百濟神州與SpringWorks Therapeutics宣佈成立 MapKure專注開發在研高選擇性的 新一代RAF激酶抑制劑BGB-3245

百濟神州(「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免疫腫瘤藥物的開發和商業化。SpringWorks Therapeutics, Inc.是一家處於臨床階段的罕見病和腫瘤醫藥公司，專注於為治療缺乏的患者群體尋找和開發創新型治療方案。兩家公司於2019年6月18日宣佈成立MapKure, LLC，由雙方共同擁有。MapKure的創立旨在開發BGB-3245——一款針對特定單聚體和二聚體B-RAF啟動突變型的在研口服高選擇性小分子抑制劑。BGB-3245抑制的B-RAF突變包括B-RAF V600突變型，B-RAF非V600突變型和RAF融合——這些突變在包括非小細胞肺癌(NSCLC)、結直腸癌(CRC)、甲狀腺癌及腦腫瘤的多項實體瘤中被認為腫瘤的生長提供了動力。

BGB-3245由百濟神州科學家自主研發，目前處於臨床前開發階段。根據合作條款，SpringWorks已對MapKure進行股權投資；百濟神州則貢獻了在亞洲以外國家和地區(包括日本)開發及商業化BGB-3245的獨家版稅和里程碑授權，以換取MapKure的多數擁有權。MapKure將成立聯合科學委員會負責監管BGB-3245的臨床開發及運作以及董事會；聯合科學委員會及董事會都將由百濟神州和SpringWorks成員以及MapKure的首席執行官組成。協定其他條款未被公開。

紀念斯隆－凱特琳癌症中心的機理研究藥物中心主任及臨床腫瘤學 Enid A. Haupt 主席 Neal Rosen 醫學博士、理學博士應邀成為 MapKure 科學顧問委員會的創始成員。

Rosen 博士評論道：「現有的針對 B-RAF 的療法未能滿足攜帶非 V600 B-RAF 突變或 RAF 融合的患者以及其所代表的巨大醫療需求。臨床前數據表明，BGB-3245 具有彌補這一空缺的潛力。此外，BGB-3245 在臨床前腫瘤模型中針對 V600 B-RAF 突變的活動也表明其成為這類患者潛在的治療方案來減輕二聚體帶來的耐藥。我十分期待參與此項目並進一步評估 BGB-3245。」

根據百濟神州與 SpringWorks 的計畫，MapKure 預計將啟動 BGB-3245 的自我調整性 1 期劑量遞增和擴展的臨床研究，在攜帶特定 B-RAF 突變型和 RAF 融合的實體瘤患者和對一代 BRAF 抑制劑產生抗性的患者中開展。MapKure 計畫與百濟神州和 SpringWorks 進行服務合作用於開展此項研究和其他的活動以支援 MapKure 的運營。BGB-3245 下一步的臨床開發活動可能會包括依據機理設計的聯合療法，譬如包括與 SpringWorks 開發的 PD-0325901 的 MEK 抑制劑聯合用藥。

百濟神州聯合創始人、董事長兼首席執行官歐雷強先生表示：「這次與 SpringWorks 再度聯手進一步證明了我們的承諾－為治療方案和管道有限的癌症患者開發創新型藥物。我們很高興能與 SpringWorks 繼續拓展合作，將這款潛在的同類第一候選藥物帶入臨床研究。」

SpringWorks Therapeutics 首席執行官兼 MapKure 董事會成員 Saqib Islam 評論道：「SpringWorks 堅守為治療缺乏的患者群體尋找和開發藥物的承諾。我們很高興與百濟神州再度聯手，也期待多位分子靶向治療領域的專家加入 MapKure 科學顧問委員會。」

百濟神州負責外部創新的高級副總裁羅侶松博士將擔任 MapKure 的執行首席執行官和 MapKure 董事會成員。

羅侶松博士評論道：「BGB-3245 在多個臨床前腫瘤模型中展示了抗腫瘤活性，包括那些帶有 BRAF 二類突變、RAF 融合以及接受 BRAF V600 治療後產生的間接 BRAF 抗性突變。目前市場上還沒有針對攜帶這些突變的患者的治療方案，我期待可以帶領 BGB-3245 進入臨床研究以改善這一局面。」

百濟神州和 SpringWorks 於 2018 年 9 月達成了一項全球臨床合作協定，評估百濟神州的在研 RAF 二聚體抑制劑 lifirafenib(BGB-283) 與 SpringWorks 的在研 MEK 抑制劑 PD-0325901 聯合用藥在晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性和初步療效。根據合約條款，百濟神州於近期啟動了一項評估此項聯合用藥針對攜帶 RAS、RAF 突變和其他 MAPK 通路異常的晚期實體瘤患者的 1b 期臨床研究。

## 關於 MapKure

成立於 2019 年，MapKure 是一家處於研究階段的公司，致力於開發精準醫學以說明患有危及生命疾病的患者，初期的重點方向為癌症。MapKure 專注於開發治療由基因定義的疾病，目的是為廣大無藥可醫的患者以及他們所代表的巨大的未滿足醫療需求提供變革型的藥物。MapKure 由百濟神州有限公司和 SpringWorks Therapeutics, Inc. 共同擁有，目前正在開發 BGB-3245 — 一款針對特定 B-RAF 突變型的在研口服高選擇性小分子抑制劑。BGB-3245 抑制的兩項 B-RAF 突變型 — B-RAF 非 V600 突變型和 RAF 融合 — 在多項實體瘤中被認定為腫瘤的生長提供了動力。除了作為單藥治療多項基因變異導致的實體瘤之外，BGB-3245 有望用於合理的聯合療法。

## 關於 SpringWorks Therapeutics

SpringWorks Therapeutics 是一家處於臨床階段的罕見病和腫瘤公司，專注於為治療缺乏的患者群體探索和開發創新型治療方案。自 2017 年成立以來，SpringWorks 致力於尋找和開發有根據的科學，從最初就擁有輝瑞公司多項臨床治療方案的授權。其戰略模式為通過與患者群體、學術夥伴、投資人及生物製藥合作夥伴合作，為有前景的在研治療提供新的開發途徑。Nirogacestat 是一款  $\gamma$ -分泌酶抑制劑，目前正在開展一項 3 期臨床研究。SpringWorks Therapeutics 預計將於 2019 年第三季度啟動一項 MEK 1/2 抑制劑 PD-0325901 用於治療的 1 型神經纖維瘤叢狀神經纖維瘤亞型患者的 2b 期臨床研究。PD-0325901 在多項聯合療法中被研究用於治療轉移性實體瘤。欲了解更多信息，請訪問 [www.springworkstx.com](http://www.springworkstx.com)。

## 百濟神州在第15屆國際惡性淋巴瘤會議(ICML)上公佈兩項正在開展的澤布替尼用於治療套細胞淋巴瘤患者的臨床試驗更新結果

百濟神州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。百濟神州於2019年6月19日在第15屆國際惡性淋巴瘤會議(ICML)上公佈兩項正在開展的在研BTK抑制劑用於治療套細胞淋巴瘤(MCL)患者的臨床研究更新結果。本次ICML於2019年6月18日至20日在瑞士盧加諾舉行。

百濟神州血液學首席醫學官黃蔚娟醫學博士表示：「隨著隨訪時間的增加，澤布替尼在MCL患者中觀察到的臨床結果仍然令人振奮。從ICML大會上的兩項展示中可以看到澤布替尼深入、持久的緩解，這也為我們在中國正在接受優先審評的MCL新藥上市申請提供了額外的支援。我們希望澤布替尼能成為一項治療MCL和其他B細胞惡性腫瘤患者的有影響力的療法。」

### 在中國開展的關鍵性2期臨床試驗更新結果概述

這項單臂、開放性、多中心的澤布替尼作為單藥治療復發／難治性(R/R)MCL中國患者的關鍵性2期臨床試驗([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 登記號：NCT03206970)入組了86位患者，這些患者先前接受的治療方案中位數為2(1-4)。患者接受了劑量為每次160mg、每日兩次口服給藥(BID)的澤布替尼治療。本項研究的主要終點為由獨立評審委員會(IRC)根據Lugano(2014年)標準基於PET掃描結果評估的總緩解率(ORR)。

截至2019年2月15日數據截點，52位患者(60.5%)仍在接受試驗治療。在入組患者中的中位隨訪時間為18.4個月(0.3-23.5)。結果包括：

- 由研究者評估(INV)的ORR為83.7%(72/86)；完全緩解(CR)率為77.9%(67/86)，部分緩解(PR)率為5.8%(5/86)；以先前報導的截至2018年3月數據截點(8.2個月隨訪時間)的數據為參照，INV評估的ORR為84.7%，CR為72.9%，PR為11.8%；而IRC評估的ORR為83.5%，CR為58.8%，PR為24.7%；

- 研究者評估的15月無進展生存期(PFS)估計值為72.1%；中位PFS隨訪事件為19.1個月(0.0-22.3)；
- 在中位隨訪時間為16.4個月時(2.3-19.5)，研究者評估的15個月緩解持續時間(DOR)為67.4%；
- 澤布替尼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。多數治療期間出現的不良事件(TEAE)為一級或二級，最常報導的為中性粒細胞計數下降(44.2%)、上呼吸道感染(34.9%)、皮疹(33.7%)、白細胞計數減少(31.4%)以及血小板計數減少(25.6%)；
- 三級及以上TEAE在36位患者(41.9%)中出現，其中最常見的為中性粒細胞計數下降(18.6%)、肺部感染(7.0%)、白細胞計數減少(5.8%)以及貧血(5.8%)；
- 共有五例(5.8%)TEAE導致的死亡事件，分別為肺炎、腦出血、交通事故(每項一例)以及不明原因(兩例)；以及
- 在通常與BTK抑制劑相關的TEAE中，13位患者(15.1%)觀察到高血壓，四位患者(4.7%)觀察到瘀點／紫癍／挫傷，三位患者(3.5%)觀察到顯著出血；本項試驗中尚未觀察到心房顫動／撲動、繼發性惡性腫瘤或腫瘤溶解綜合徵。

北京大學腫瘤醫院淋巴瘤內科副主任、主任醫師、副教授兼本次中國關鍵性2期臨床試驗報告者宋玉琴醫學博士、理學博士評論道：「澤布替尼在MCL患者中展現了高度的活性，84%的患者中達到了客觀緩解，由研究者評估的完全緩解率也達到78%，並且總體耐受。」

### 在全球開展的1/2期臨床試驗更新結果概述

這項開放性、多中心的澤布替尼作為單藥用於治療包括MCL在內多種B細胞惡性腫瘤患者的1/2期臨床試驗(clinicaltrials.gov登記號：NCT02343120)正在美國、澳大利亞、義大利、韓國、新西蘭和英國開展。



截至2018年12月13日數據截點，53位MCL患者(16初治[TN]；37 R/R)入組了本項試驗，中位隨訪時間為15.4個月(0.1-38.2)。根據Lugano(2014年)標準，48位患者(37 R/R；11 TN)符合療效評估，中位隨訪時間為16.7個月(1.6-38.2)。截至數據截點，27位患者(13 TN；14 R/R)仍在接受研究治療。更新結果包括：

- 有研究者評估的ORR為85.4%(41/48)；CR為29.2%(14/48)，PR為56.3%(27/48)。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；
- 在所有患者中的中位DOR為16.2個月(0.03-28.2)；在R/R MCL患者中的中位PFS為17.3個月；
- 多數不良事件(AE)為一級或二級，最常報導的為挫傷(39.6%)、腹瀉(34.0%)、上呼吸道感染(26.4%)、便秘(22.6%)、乏力(22.6%)以及皮疹(18.9%)；
- 三級及以上AE在54.7%的患者中出現，最常見的為貧血(9.4%)、肌痛(5.7%)、蜂窩織炎(5.7%)、胸腔積液(5.7%)以及肺炎(5.7%)；以及
- 由於AE導致的治療中斷出現在18.9%的患者，其中僅有兩例與研究藥物相關(外周性水腫、硬腦膜下血腫，每項一例)。

澳大利亞St. Vincent醫院血液學主任，Peter MacCallum癌症中心低度淋巴瘤和慢性淋巴細胞白血病血液組組長兼本次1/2期試驗結果海報第一作者Constantine S. Tam醫學博士說道：「這項1/2期全球臨床試驗的更新結果表明澤布替尼在MCL患者中總體耐受並且活性顯著。這些數據為在臨床後期研究中進一步評估澤布替尼提供了有力的支援。」

## 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。2015年，中國大陸預計有88,200新增病例，淋巴瘤導致的死亡人數為52,100，在最常見癌症中排名第12位，也是癌症死亡主要原因的第11位<sup>1</sup>。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）<sup>2</sup>。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，中位生存期為三至四年。套細胞淋巴瘤在診斷時通常已經處於疾病晚期。<sup>3</sup>

## 關於澤布替尼

澤布替尼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。百濟神州針對澤布替尼開展廣泛的臨床研究包括一項已完成患者入組的針對華氏巨球蛋白血症(WM)患者對比伊布替尼的全球3期臨床研究；一項針對初治慢性淋巴細胞白血病(CLL)／小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)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(R/R)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；一項全球1期臨床研究。在中國，百濟神州已經完成了兩項澤布替尼的關鍵性2期臨床試驗，分別用於治療R/R MCL患者和R/R CLL/SLL患者；還完成了澤布替尼用於治療WM患者的關鍵2期臨床試驗患者入組。

美國食品藥品監督管理局(FDA)已授予澤布替尼用於治療WM患者的快速通道資格(Fast Track designation)以及用於治療先前至少接受過一種治療的成年MCL患者的突破性療法認定(Breakthrough Therapy designation)。中國國家藥品監督管理局(NMPA)藥品審評中心(CDE)正在對澤布替尼用於治療R/R MCL和R/R CLL/SLL的新藥上市申請(NDA)進行審評，兩者均被納入優先審評。百濟神州計畫將於2019年或2020年初在美國遞交首項澤布替尼NDA。

1 CA CANCER J CLIN 2016;66:115-132

2 [HTTPS://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/mantlecelllymphoma.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/mantlecelllymphoma.pdf)

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

## 百濟神州在第15屆國際惡性淋巴瘤會議(ICML)上公佈一項澤布替尼用於治療復發／難治性慢性淋巴細胞白血病或小淋巴細胞淋巴瘤患者的關鍵性2期臨床研究結果

百濟神州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。百濟神州於2019年6月20日在第15屆國際惡性淋巴瘤會議(ICML)上以口頭報告的形式公佈了一項正在中國開展的在研BTK抑制劑澤布替尼用於治療復發／難治性(R/R)慢性淋巴細胞白血病(CLL)或小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)患者的關鍵性2期臨床研究更新結果。本次ICML於2019年6月18日至20日在瑞士盧加諾舉行。

百濟神州血液學首席醫學官黃蔚娟醫學博士表示：「這項澤布替尼治療復發／難治性CLL或SLL患者的試驗結果是我們在中國新藥上市申請的一部分。相較西方國家的患者，中國患者在這項疾病上的治療方案選擇十分有限。百濟神州致力於為全世界患者帶來療效更佳、更可及的治療方案。」

### 在中國開展的關鍵性2期臨床研究更新結果概述

這項澤布替尼作為單藥治療R/R CLL/SLL患者的單臂、關鍵性2期臨床研究(clinicaltrials.gov 登記號：NCT03206918)為百濟神州針對此適應症目前正在接受中國國家藥品監督管理局(NMPA)審評的新藥上市申請(NDA)提供了基礎。這項試驗正在中國開展，11所研究中心的91位患者入組了本項研究，包括82位CLL患者和9位SLL患者。這些患者接受了劑量為每次160mg、每日兩次口服給藥(BID)的澤布替尼治療。這項研究的主要終點為由獨立評審委員會(IRC)評估的總緩解率(ORR)，基於iwCLL(2018年)標準針對CLL進行評估，基於Lugano(2014年)標準的CT掃描結果對SLL進行評估。

截至2018年12月14日數據截點，75位患者(82.4%)仍在接受研究治療。在入組患者中的中位隨訪時間為15.1個月(0.8-21.2)。結果包括：

- 由IRC評估的ORR為84.6%(77/91)；完全緩解(CR)率為3.3%(3/91)；部分緩解(PR)率為59.3%(54/91)，伴有淋巴細胞增多的PR為22.0%(20/91)。由IRC評估的ORR在不同亞組中總體一致；



- 12個月無進展存留期(PFS)估計值為87.2%；在中位PFS隨訪為12.9個月時(0.8-20.4)，中位PFS尚未達到；
- 澤布替尼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。多數在治療期間出現的不良事件(TEAE)為一級或二級，其中最常報導的TEAE為中性粒細胞計數下降(68.1%)、上呼吸道感染(45.1%)、紫癍(34.1%)以及血小板計數減少(33.0%)；
- 三級及以上的TEAE在75.8%患者中被報導，最常見的為中性粒細胞計數下降(44.0%)、肺部感染(9.9%)、上呼吸道感染(9.9%)、血小板計數減少(8.8%)以及貧血(8.8%)；以及
- 三位患者由於TEAE死亡，分別為肺部感染、心肺衰竭、疾病進展情況下出現的多器官功能障礙綜合徵，每項一例；評估決定均與澤布替尼治療不太可能有關聯或者不相關。

中國南京醫科大學第一附屬醫院血液內科副主任兼本項研究報告者徐衛醫學博士，理學博士評論道：「本項研究在2017年完成患者入組，我們對患者持續進行隨訪以評估澤布替尼在CLL或SLL患者中的療效。我們很高興能看到由IRC評估的ORR高達85%並且耐受性也與先前報導的一致。」

關於慢性淋巴細胞白血病(CLL)和小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)

慢性淋巴細胞白血病(CLL)和小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)屬於起源於B淋巴細胞的非霍奇金淋巴瘤(一種血液腫瘤)。本質上來說，CLL和SLL屬於同一種疾病，區別僅在於腫瘤最初發生的位置。<sup>1</sup>當大部分腫瘤細胞分佈在血液和骨髓時為CLL，即使淋巴結和脾臟也經常被發現有腫瘤細胞分佈。當大部分腫瘤細胞分佈在淋巴結時，腫瘤被定義為SLL。<sup>2</sup>

1 「Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma」Fact Sheet, Lymphoma Research Foundation. Accessed at: [HTTPS://WWW.LYMPHOMA.ORG/WP-CONTENT/UPLOADS/2018/04/LRF\\_FACTSHEET\\_CLL\\_SLL.pdf](https://www.lymphoma.org/wp-content/uploads/2018/04/LRF_FACTSHEET_CLL_SLL.pdf)

2 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma」Lymphoma Research Foundation. Accessed at: [HTTPS://WWW.LYMPHOMA.ORG/ABOUTLYMPHOMA/CLL/](https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/cll/)

## 關於澤布替尼

澤布替尼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。百濟神州針對澤布替尼開展廣泛的臨床研究包括一項已完成患者入組的針對華氏巨球蛋白血症(WM)患者對比伊布替尼的全球3期臨床研究；一項針對初治慢性淋巴細胞白血病(CLL)／小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)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(R/R)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；一項全球1期臨床研究。在中國，百濟神州已經完成了兩項澤布替尼的關鍵性2期臨床試驗，分別用於治療R/R MCL患者和R/R CLL/SLL患者；還完成了澤布替尼用於治療WM患者的關鍵2期臨床試驗患者入組。

美國食品藥品監督管理局(FDA)已授予澤布替尼用於治療WM患者的快速通道資格(Fast Track designation)以及用於治療先前至少接受過一種治療的成年MCL患者的突破性療法認定(Breakthrough Therapy designation)。中國國家藥品監督管理局(NMPA)藥品審評中心(CDE)正在對澤布替尼用於治療R/R MCL和R/R CLL/SLL的新藥上市申請(NDA)進行審評，兩者均被納入優先審評。百濟神州計畫將於2019年或2020年初在美國遞交首項澤布替尼NDA。

**百濟神州在第15屆國際惡性淋巴瘤會議(ICML)上公佈一項澤布替尼聯合GAZYVA®(奧比妥珠單抗)治療慢性淋巴細胞白血病／小淋巴細胞淋巴瘤患者或濾泡性淋巴瘤患者的1b期臨床研究結果**

百濟神州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。百濟神州於2019年6月20日在第15屆國際惡性淋巴瘤會議(ICML)上以口頭報告的形式公佈了一項正在開展的在研BTK抑制劑澤布替尼聯合GAZYVA®(奧比妥珠單抗)用於治療復發／難治性(R/R)或初治(TN)慢性淋巴細胞白血病(CLL)或小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)患者以及R/R濾泡性淋巴瘤(FL)患者的一項1b期臨床研究結果。本次ICML於2019年6月18日至22日在瑞士盧加諾舉行。

百濟神州血液學首席醫學官黃蔚娟醫學博士表示：「這些更新數據為澤布替尼與奧比妥珠單抗的聯合用藥提供了證據，也進一步支援了我們正在全球範圍內開展的澤布替尼聯合奧比妥珠單抗對比奧比妥珠單抗作為單藥治療R/R濾泡性淋巴瘤患者的關鍵性2期臨床試驗。我們希望能夠在這些患者中繼續看到深入、持續的緩解。」

澳大利亞St. Vincent醫院血液學主任，Peter MacCallum癌症中心低度淋巴瘤和慢性淋巴細胞白血病血液組組長兼本次1/2期試驗結果海報第一作者Constantine S. Tam醫學博士說道：「這組數據證明了澤布替尼與抗CD-20單克隆抗體奧比妥珠單抗的聯用用藥總體耐受，大多不良事件為一級或二級。此外，在六位CLL/SLL患者中，三位的外周血MRD呈現陰性，這也鼓勵我們對此進行進一步的研究。」

### **聯合奧比妥珠單抗用於治療TN或R/R CLL/SLL患者和R/R FL患者1b期臨床試驗更新結果概述**

這項開放性的澤布替尼聯合奧比妥珠單抗用於治療B細胞惡性腫瘤患者的1b期臨床試驗([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 登記號：NCT02569476)正在澳大利亞、美國和韓國進行，試驗由劑量遞增階段和在特定疾病分組中的劑量擴展階段組成，其中包括TN或R/R CLL/SLL患者以及R/R FL患者。在劑量遞增階段，患者在每28天週期中接受了劑量為每次320mg、每日一次(QD)或者劑量為每次160mg、每日兩次(BID)的澤布替尼治療，與奧比妥珠單抗聯用；患者按照治療CLL的標準劑量接受奧比妥珠單抗注射治療，即為每週一次接受三劑1000mg的奧比妥珠單抗治療，在第二至第六週期的第一天接受1000mg治療。入組1b期劑量擴展階段的患者在每28天週期中接受了每次160mg、BID的澤布替尼治療，與奧比妥珠單抗聯用；患者按照治療CLL的標準劑量接受奧比妥珠單抗注射治療，即為每週一次接受三劑1000mg的奧比妥珠單抗治療，在第二至第六週期的第一天接受1000mg治療。截至2019年2月28日數據截點，共有81位CLL/SLL或FL患者入組了本項試驗，包括45位CLL/SLL患者和36位FL患者。擴展試驗的主要終點為由研究者根據2007年國際工作組標準評估的總緩解率(ORR)和緩解持續時間(DOR)。

截至數據截點，51位患者(62.9%)仍在接受研究治療，包括33位CLL/SLL患者(73.3%)以及18位FL患者(50%)。CLL/SLL患者中的中位隨訪時間為28.9個月(7.9-36.9)，FL患者中的中位隨訪時間為20.1個月(2.3-37.2)。結果包括：

- 在 20 位 TN CLL/SLL 患者中，ORR 為 100%；完全緩解 (CR) 率為 30.0%(6/20)，部分緩解 (PR) 率為 70.0%(14/20)；這些患者中的中位隨訪時間為 28.8 個月 (13.9-34.8)；
- 在 25 位 R/R CLL/SLL 患者中，ORR 為 92.0%(23/25)；CR 為 28.0%(7/25)，PR 為 64.0%(16/25)；這些患者中的中位隨訪時間為 28.9 個月 (7.9-36.9)；
- 在六位達到 CR 的 CLL/SLL 患者中，三位在外周血中觀察到 MRD 呈陰性；
- 在 36 位 R/R FL 患者中，ORR 為 72.2%(26/36)；CR 率為 38.9%(14/36)，PR 率為 33.3%(12/36)；這些患者中的中位隨訪時間為 20.1 個月 (2.3-37.2)；
- 中位無進展存留期 (PFS) 在 TN 和 R/R CLL/SLL 患者中尚未達到，有 73.3% 的患者仍在接受試驗治療；中位 PFS 在 R/R FL 患者中為 24.9 個月 (0.7-36.4)，有 50% 的患者仍在接受試驗治療；
- 多數治療期間出現的不良事件 (TEAE) 為一級或二級；
- 在 CLL/SLL 患者中，最常見的 TEAE 為上呼吸道感染 (51.2%)、中性粒細胞減少症 (44.4%)、挫傷 (33.3%)、乏力 (26.7%) 以及腹瀉 (26.7%)；在 FL 患者中，最常見的不良事件 (AE) 為上呼吸道感染 (38.9%)、挫傷 (27.8%)、乏力 (25.0%)、咳嗽 (22.2%) 以及血小板減少 (19.5%)；
- 在 CLL/SLL 患者中，最常見的 3 級及以上的 AE 為中性粒細胞減少症 (31.1%)、肺炎 (8.9%) 以及血小板減少 (6.7%)；在 FL 患者中，最常見的 3 級及以上的 AE 為中性粒細胞減少症 (13.9%)、血小板減少 (5.6%) 以及背部疼痛 (2.8%)；以及
- 一位 CLL/SLL 患者由於 TEAE (轉移性鱗狀細胞癌) 死亡。

## 關於澤布替尼

澤布替尼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。百濟神州針對澤布替尼開展廣泛的臨床研究包括一項已完成患者入組的針對華氏巨球蛋白血症 (WM) 患者對比伊布替尼的全球 3 期臨床研究；一項針對初治慢性淋巴細胞白血病 (CLL) / 小淋巴細胞淋巴瘤 (SLL) 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 (R/R) 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；一項全球 1 期臨床研究。在中國，百濟神州已經完成了兩項澤布替尼的關鍵性 2 期臨床試驗，分別用於治療 R/R MCL 患者和 R/R CLL/SLL 患者；還完成了澤布替尼用於治療 WM 患者的關鍵 2 期臨床試驗患者入組。

美國食品藥品監督管理局 (FDA) 已授予澤布替尼用於治療 WM 患者的快速通道資格 (Fast Track designation) 以及用於治療先前至少接受過一種治療的成年 MCL 患者的突破性療法認定 (Breakthrough Therapy designation)。中國國家藥品監督管理局 (NMPA) 藥品審評中心 (CDE) 正在對澤布替尼用於治療 R/R MCL 和 R/R CLL/SLL 的新藥上市申請 (NDA) 進行審評，兩者均被納入優先審評。百濟神州計畫將於 2019 年或 2020 年初在美國遞交首項澤布替尼 NDA。

GAZYVA® is a registered trademark of Genentech.

## 關於百濟神州

百濟神州是一家全球性的、商業階段的、以研發為基礎的生物科技公司，專注於分子靶向和免疫腫瘤療法的研發。百濟神州目前在中國大陸、美國、澳大利亞和瑞士擁有 2,500 多名員工，在研產品線包括新型口服小分子類和單克隆抗體類抗癌藥物。百濟神州目前也正在打造抗癌治療的藥物組合方案，旨在為癌症患者的生活帶來持續、深遠的影響。在新基公司的授權下，百濟神州在華銷售 ABRAXANEP®P 注射用紫杉醇 (納米白蛋白顆粒結合型)、瑞複美 P®P (來那度胺) 和維達莎 P®P (注射用阿紮胞苷)。

i ABRAXANE®, REVLIMID®, and VIDAZA® are registered trademarks of Celgene Corporation.



香港聯合交易所有限公司證券上市規則第18A.08(3)條規定的警示聲明：我們最終可能無法成功開發及銷售澤布替尼。

### 百濟神州前瞻性聲明

本公告包含根據《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中定義的前瞻性聲明，包括有關BGB-3245的臨床前數據、MapKure的運營計畫以及BGB-3245預期的臨床開發計畫，有關百濟神州對澤布替尼相關的進展計畫、預期的臨床開發計畫、藥政註冊里程碑及澤布替尼的商業化等。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持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。本公告中的所有信息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信息。

承董事會命  
百濟神州有限公司  
主席  
歐雷強先生

香港，2019年6月21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。