

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

百濟神州在2019年歐洲腫瘤內科學會(ESMO)年會上公佈了替雷利珠單抗和PAMIPARIB的臨床數據

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腫瘤免疫藥物的開發和商業化。本公司於2019年9月30日在西班牙巴塞隆納舉行的2019年歐洲腫瘤內科學會(ESMO)年會上公佈了其在研抗PD-1抗體替雷利珠單抗以及其在研PARP抑制劑pamiparib的臨床數據。

百濟神州腫瘤免疫學首席醫學官賁勇醫學博士表示：「我們很高興能公佈替雷利珠單抗在中國的第二項適應症尿路上皮癌(UC)中的關鍵數據，並期待與中國國家食品藥品監督管理局就此項正在接受優先審批的新藥上市申請開展下一步的對話。此外，公司在大會上還公佈了pamiparib作為單藥以及與低劑量替莫唑胺(TMZ)聯合用藥的臨床數據，也期待能看到計劃明年公佈的pamiparib在中國開展的3期以及關鍵性2期臨床試驗數據。我們由衷地希望這些療法能為在抗擊上述適應症以及其他癌症的患者們帶來有意義的治療方案。」

替雷利珠單抗用於治療亞洲PD-L1呈陽性的局部晚期或轉移性UC患者的一項2期臨床試驗有效性與安全性數據的首次報告

海報編號：920P

這項多中心、開放性的替雷利珠單抗2期臨床試驗(clinicaltrials.gov登記號：NCT04004221)正在既往接受過至少一項鉑治療的中國和韓國PD-L1呈陽性的局部晚期或轉移性UC患者中開展。試驗設計旨在評估替雷利珠單抗在推薦2期試驗劑量(每三週一次劑量為200毫克的靜脈注射給藥)下的安全性、耐受性以及有效性，試驗主要終點是由獨立評審委員會(IRC)根據RECIST實體瘤療效評估標準1.1版的客觀緩解率(ORR)。

截至2019年2月28日的數據截點，113位患者入組了該試驗，其中38.9%的患者先前接受了兩項(32.7%)或至少三項(6.2%)治療，23.9%的患者發現肝轉移。所有患者中的中位治療時間為15.3週(2-72)。截至數據截點，30位患者(26.5%)仍在接受治療。

- 在104位符合療效評估的患者中，確認的ORR為23.1%，包括IRC評估的8位達到完全緩解(CR)的患者以及16位達到部分緩解(PR)的患者。其餘結果包括：
 - 中位持續緩解時間(DoR)尚未達到。在24位達到緩解的患者中，19位(79%)在數據截點時緩解還在持續；以及
 - 中位無進展生存期(PFS)和總生存期(OS)分別為2.1個月和9.8個月；
- 替雷利珠單抗總體耐受。105位患者出現了至少一項與治療相關的不良事件(TRAЕ)，其中最常見的任何級別的任何級別的TRAЕ為貧血(26.5%)、食欲不振(18.6%)、發熱(16.8%)、天冬氨酸轉氨酶升高(15%)以及瘙癢(15%)；
- 39位患者出現了三級及以上的與試驗用藥相關的TRAЕ，最常見的為貧血(7.1%)、尿路感染(4.4%)、食欲不振(3.5%)以及低鈉血症(3.5%)；
- 12位患者(11%)由於與試驗用藥相關的不良事件(AE)中斷治療。與試驗用藥相關的嚴重AE在11位患者(9.7%)中出現；
- 免疫相關的治療期間出現的不良事件(TEAE)出現在64%的患者中。常見的免疫相關的TEAE包括免疫介導皮膚不良反應(34%)、免疫介導的肝炎(24%)、甲狀腺機能障礙(13%)、免疫介導的腎炎以及腎功能障礙(12%)；以及
- 四位患者(3.5%)由於AE死亡，包括肝衰竭(n=2)、呼吸驟停(n=1)以及腎損傷(n=1)。肝衰竭和呼吸驟停經研究者評估可能與試驗用藥有關，而腎損傷可能與試驗用藥無關。

Pamiparib聯合低劑量替莫唑胺用於治療局部晚期或轉移性實體瘤患者的更新結果

海報編號：451PD

這項開放性、多中心的劑量遞增／擴展1b期臨床試驗(clinicaltrials.gov登記號：NCT03150810)設計旨在評估pamiparib聯合低劑量替莫唑胺(TMZ)用於治療局部晚期或轉移性實體瘤患者的安全性、耐受性、最大耐受量(MTD)以及初步抗腫瘤活性。患者接受完整劑量的pamiparib聯合通過脈衝給藥以及持續給藥的遞增劑量的TMZ。

2期試驗推薦劑量以及聯合用藥順序最終確定為連續28天接受每次60毫克、每日兩次口服的pamiparib給藥，並在前七天接受每日一次60毫克的TMZ給藥。

截至2019年7月29日的數據截點，共有113位實體瘤患者入組該試驗。在入組患者中，先前接受的治療方案中位數為三項。截至數據截點，共有17位患者(15.0%)仍在接受pamiparib聯合低劑量TMZ治療。

- 該聯合用藥組合總體耐受。112位患者出現了至少一項TEAE，其中在不少於20%的患者中出現的最常見的所有級別的TEAE為貧血(57.5%)、噁心(54.0%)、乏力(48.7%)、食欲不振(34.5%)、中性粒細胞減少症(32.7%)、血小板減少症(31.9%)、嘔吐(29.2%)以及血小板計數減少(23.0%)；
- 63位患者出現了與試驗用藥相關的三級及以上TEAE，其中最常見的為血細胞減少(貧血、中性粒細胞減少症以及血小板減少症)，但均證實可控並可逆。相關的四級AE包括血小板減少症(11.5%)、中性粒細胞減少症(9.7%)、中性粒細胞計數減少(8.8%)、血小板計數減少(7.1%)以及白細胞計數減少(2.7%)；
- 三位患者(2.7%)出現了與試驗用藥相關的AE並導致治療中斷。與試驗用藥相關的嚴重AE在11位患者(9.7%)中出現；
- 四位患者(3.5%)由於AE導致死亡，均被研究者評估為與試驗用藥無關；
- 截至數據截點，在66位入組劑量遞增部分試驗的患者中，有57位符合療效認定；52位患者有可評價病灶，且根據RECIST實體瘤療效評價標準1.1版或前列腺癌PCWG2療效評價標準，符合療效評估。結果包括：
 - ORR為19.3% (19位患者達到了PR)；11位患者中8位達到確認的緩解。此外，在一位前列腺癌患者身上觀察到了不確認的PSA緩解；
 - 疾病控制率(DCR)為64.9% (95%置信區間，51.1-77.1)；
 - 中位DoR為6.4個月 (95%置信區間，2.1-7.7)；
 - 中位治療時間為3.7個月(0.2-18.1)；以及
 - 在一項生物標誌物分析中，62.5%(5/8)的患者經評估為同源重組缺陷(HRD+)並達到緩解；

- 19位符合療效評估的、先前使用過少於或等於兩項的首選化療方案的廣泛期小細胞肺癌(ES SCLC)患者入組了擴展分組。ORR為31.6%，有一位患者達到了CR、五位達到了PR。DCR為78.9%，中位治療時間為3.6個月(1.0-5.7)，並有五位患者仍在接受治療；以及
- 15位符合療效評估的胃癌或胃食管癌(G/GEJ)患者入組了擴展分組。ORR為0%；DCR為33.3%，中位治療時間為1.9個月(0.3-5.8)並有兩位患者仍在接受治療。

Pamiparib在晚期實體瘤患者中的安全性、抗腫瘤活性以及藥代動力學：1期劑量遞增／拓展研究的更新結果

海報編號：452PD

這項多中心、開放性的pamiparib用於治療晚期實體瘤患者的1A/1B期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT02361723) 正在澳大利亞開展。1A期劑量遞增以及劑量探索部分確認了2期臨床試驗每次為60毫克、每日兩次口服給藥(BID)的劑量。正在進行的1B期包括了探索pamiparib在特定疾病劑量擴展分組中安全性、耐受性以及抗腫瘤活性的部分，以及探索食物對單一劑量藥代動力學影響的部分。在ESMO上公佈的結果包括更新的安全性數據以及卵巢癌以及相關癌種分組的有效性數據。

截至2019年6月1日的數據截點，101位患者入組了該臨床試驗，其中64位入組了劑量遞增的組成部分，37位患者入組了劑量拓展試驗的部分。在入組患者中，先前接受的治療方案中位數為三項。截至數據截點，11位患者(10.9%)仍在接受治療。

- 在101位患者中，最常見(在不少於20%的患者中出現)的、所有級別的TEAE為噁心(69.3%)、乏力(48.5%)、貧血(35.6%)、腹瀉(33.7%)、嘔吐(31.7%)、食欲不振(22.8%)以及便秘(21.8%)；
- 在不少於5%的患者中出現的最常見的、三級及以上TEAE為貧血(24.8%)以及谷丙轉氨酶(ALT)升高(5%)；
- 6.9%的患者由於TEAE終止試驗治療；五位患者死亡(5%)，均被研究者評估為與試驗用藥無關；

- 截至數據截點，根據RECIST實體瘤療效評價標準1.1版，共有58位卵巢癌及相關癌種的患者符合療效評估。其中，23位患者(39.7%)達到了確認的客觀緩解，包括四位達到CR(6.9%)以及19位達到PR(32.8%)。其餘結果包括：
 - 臨床受益率為53.4%；
 - 中位緩解時間(DoR)為14.9個月(11-17.9)；
 - 在攜帶BRCA基因胚系細胞突變或體細胞突變(g/s BRCA^{mut+})的31位患者中觀察到的客觀緩解率(ORR)為61.3%，相比攜帶野生型BRCA基因或未知狀態(BRCA^{wt}或BRCA^{unk})的27位患者中的ORR(14.8%)較高；
 - 有22位鉑類藥物敏感性患者，23位鉑類藥物耐藥性患者，12位鉑類藥物難治性患者。在鉑類藥物敏感性患者中觀察到的ORR為77.3%；在鉑類藥物耐藥性患者中的ORR為17.4%；在鉑類藥物難治性患者中的ORR為8.3%；
 - 在攜帶BRCA^{mut+}且對鉑類藥物敏感的患者中，ORR為83.3%(15/18)；在攜帶BRCA^{wt}或BRCA^{unk}且對鉑類藥物敏感的患者中，ORR為50%(2/4)；以及
 - 在攜帶BRCA^{mut+}且對鉑類藥物耐藥的患者中，ORR為20%(2/10)；在攜帶BRCA^{wt}或BRCA^{unk}患者中，ORR為15.4%(2/13)；
- 藥代動力學數據表明，pamiparib血漿暴露與劑量增加幾乎成正比，終末半衰期約為13個小時，進食與空腹無需調整pamiparib用藥。

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受體結合之後會啟動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。替雷利珠單抗是第一款由百濟神州的免疫腫瘤生物平臺研發的候選藥物，目前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。

目前正在開展的替雷利珠單抗的臨床研究包括一項針對二線或三線非小細胞肺癌(NSCLC)患者的3期臨床研究；一項針對一線肝細胞癌(HCC)患者的3期臨床研究；一項針對二線食道鱗狀細胞癌(ESCC)患者的3期臨床研究；一項針對一線胃癌(GC)患者的3期臨床研究；一項針對一線ESCC患者的3期臨床研究；一項針對二至三線HCC患者的2期臨床研究。這些臨床試驗正在多個國家和地區招募患者，包括美國、歐洲以及中國。

除一項針對復發／難治性(R/R)經典型霍奇金淋巴瘤(cHL)患者的關鍵性2期臨床研究以及一項針對局部晚期或轉移性尿路上皮癌(UC)患者的關鍵性2期臨床研究，百濟神州還在開展一項針對一線非鱗狀NSCLC患者的3期臨床研究；一項針對一線鱗狀NSCLC患者的3期臨床研究；一項針對一線鼻咽癌(NPC)患者的3期臨床研究；一項針對一線UC患者的3期臨床研究；一項針對早期ESCC患者的3期臨床研究；以及一項針對具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)實體瘤患者的2期臨床研究。這些臨床研究主要正在中國進行患者入組。

中國國家藥品監督管理局(NMPA，前身為CFDA)正在對替雷利珠單抗用於治療R/R cHL患者和治療既往接受過治療的局部晚期或轉移性UC患者的新藥上市申請(NDA)進行審評，兩者均被納入優先審評。百濟神州擁有替雷利珠單抗全球開發和商業化授權。

關於Pamiparib

Pamiparib (BGB-290)是一款在研PARP1和PARP2抑制劑，臨床前模型顯示其具有穿透血腦屏障和PARP-DNA複合物捕捉等藥理學特性。由百濟神州的科學家在北京研發中心自主研發，pamiparib目前正作為單一療法或與其他藥物聯用治療多種惡性實體瘤進行全球臨床開發。

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、澳大利亞和亞洲擁有2,700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ABRAXANE®注射用紫杉醇(納米白蛋白顆粒結合型)、瑞複美®(來那度胺)和維達莎®(注射用阿紫胞苷)。¹

¹ ABRAXANE®, REVLIMID®, and VIDAZA® 為新基公司的註冊商標。

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替雷利珠單抗及Pamiparib。

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下定義的前瞻性聲明，包括替雷利珠單抗與pamiparib令人鼓舞的臨床數據及其作用機制，有關百濟神州與替雷利珠單抗以及pamiparib相關的進展計劃、預期的臨床開發計劃、藥政註冊里程碑、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；百濟神州依賴第三方進行藥物開發、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10月3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。