

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倚賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



Shanghai Henlius Biotech, Inc.
上海復宏漢霖生物技術股份有限公司
(於中華人民共和國註冊成立的股份有限公司)
(股份代號：2696)

自願公告

復宏漢霖於2019歐洲腫瘤內科學會亞洲年會(ESMO-Asia 2019)公佈注射用曲妥珠單抗(HLX02)、漢利康®(HLX01，利妥昔單抗注射液)、重組抗PD-1人源化單克隆抗體注射液(HLX10)及重組抗EGFR人源化單克隆抗體注射液(HLX07)的最新臨床研究數據

本公告由上海復宏漢霖生物技術股份有限公司(「本公司」)自願作出，以告知本公司股東及潛在投資者本公司最新業務更新。

近日，本公司在2019年歐洲腫瘤內科學會亞洲年會(ESMO-Asia 2019)上，以口頭報告或海報展示形式公佈了注射用曲妥珠單抗(HLX02)、漢利康®(HLX01，利妥昔單抗注射液)、重組抗PD-1人源化單克隆抗體注射液(HLX10)及重組抗EGFR人源化單克隆抗體注射液(HLX07)的最新臨床研究數據。

1. 首個開展國際臨床試驗的中國製造曲妥珠單抗生物類似藥HLX02的3期臨床試驗達到主要終點

(A) 試驗設計

HLX02的3期臨床試驗(HLX02-BC01，臨床試驗號：NCT03084237；歐洲臨床試驗號：2016-000206-10)是一項在未經治療的復發性或轉移性HER2陽性乳腺癌患者中開展的隨機、雙盲、平行對照試驗，旨在比較HLX02與原研曲妥珠單抗(歐洲市售)在乳腺癌患者中的有效性和安全性。這項3期臨床試驗入組了來自4個國家(中國，烏克蘭，菲律賓，波蘭)89個研究中心既往未經治療的復發性或轉移性HER2陽性乳腺癌患者。入組患者需滿足的主要條件為：≥18歲的成年女性且患有復發性或轉移性乳腺癌、病理檢測HER2陽性(FISH≥2.0或IHC得分3+)、未進行過全身性化療或靶向藥物治療、體力狀況

較好 (ECOG 評分 0~1)。患者按照 1:1 的比例隨機分為兩組，分別給予 HLX02 聯合多西他賽治療或原研曲妥珠單抗 (歐洲市售) 聯合多西他賽治療。兩組患者均採用每 3 週一次，最多 12 個月的給藥方案。主要療效終點為 24 週 (8 個治療週期) 的最佳總緩解率 (ORR24 週)。

(B) 試驗結果 (資料截止日期：2018 年 11 月 27 日)

(i) 有效性

- 主要終點

截止 2018 年 11 月 27 日，共 649 例患者被隨機分配到兩個治療組 (HLX02 組=324; 原研組=325)。HLX02 組 24 週的最佳總緩解率為 71.0%，原研組為 71.4%，兩組間無統計學差異。ORR24 週組間差異為 -0.4%，其 95% 置信區間 (-7.4%, 6.6%) 在預設等效區間內 (-13.5%, +13.5%)，HLX02 和原研曲妥珠單抗 (歐洲市售) 療效等效性成立。除此之外，亞組 (亞洲 VS. 非亞洲，中國 VS. 非中國) 分析顯示，HLX02 組與原研組 ORR24 週在不同人群中無統計學差異 ($p > 0.05$)，進一步驗證了 HLX02 與原研曲妥珠單抗 (歐洲市售) 的療效相似性。

- 次要終點

次要療效終點如臨床獲益率 (CBR)、疾病控制率 (DCR)、緩解持續時間 (DoR)、無進展生存期率 (PFS)、總生存率 (OS) 等，兩治療組間無統計學差異 ($p > 0.05$)。

(ii) 安全性

HLX02 和原研曲妥珠單抗 (歐洲市售) 安全性 (包括心臟疾病相關的不良事件發生率) 也同樣相似 ($p > 0.05$)。

(C) 結論

HLX02 和原研曲妥珠單抗 (歐洲市售) 24 週的最佳總緩解率組間差異 95% 置信區間在預設的等效區間內，兩治療組療效等效性成立。截止到資料截止日，所有 HLX02 的次要療效和安全性分析結果均支持 HLX02 與原研曲妥珠單抗 (歐洲市售) 在既往未經治療的復發性或轉移性 HER2 陽性乳腺癌患者中生物相似性成立。

2. 群體藥代動力學模型：HLX01和原研利妥昔單抗藥代動力學相似性評估

(A) 試驗設計

基於HLX01的1/2期臨床試驗(HLX01-RA01, NCT03355872)資料，我們採用非線性混合效應建模(NONMEM®)方法，建立了HLX01和利妥昔單抗(歐洲市售)的群體藥代動力學(Population Pharmacokinetics, PopPK)模型。該試驗共納入195例類風濕性關節炎(RA)患者(HLX01組：97例；利妥昔單抗(歐洲市售)組：98例；血清樣本：4289份)。為評估藥代動力學(PK)與藥效學(PD)的相關性，重要協變數(如人口統計、病理生理、疾病狀況等)被納入模型分析。基於篩選後的協變數，我們對終模型進行了1000次類比測試。上述終模型的外部驗證資料來源於一項在CD20陽性彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)患者中開展的、比較HLX01和原研利妥昔單抗(中國來源)的3期臨床試驗(HLX01-NHL03, NCT02787239)。此外，我們比較了本研究所建立的中國人群PopPK模型與已有高加索人群PopPK模型，以評估種族差異對藥代學參數的影響。

(B) 試驗結果

基於HLX01與原研利妥昔單抗(歐洲市售)治療RA患者的資料所建立的popPK模型可以充分預測HLX01和原研利妥昔單抗(中國市售)在DLBCL患者體內的藥代動力學特徵。這說明在RA患者和DLBCL患者中，HLX01和原研利妥昔單抗的藥代學特徵相似。歐洲市售和中國市售原研利妥昔單抗在模型中呈現出相似的藥代學協變數，不同來源的原研利妥昔單抗藥代學特徵無顯著差異。本研究所建立的中國人群藥代學模型與既有研究建立的利妥昔單抗在高加索人群的模式相似。

(C) 結論

該項基於RA患者建立的群體藥代學模型可以預測HLX01和原研利妥昔單抗(中國市售)在DLBCL患者中的藥代學特徵。歐洲市售與中國市售的原研利妥昔單抗在模型中呈現出相似的藥代動力學參數和協變數。本研究與已有文獻的模型預測結果顯示，利妥昔單抗在中國人群與高加索人群中的藥代動力學特徵相似。上述結果進一步論證了HLX01和原研利妥昔單抗在RA和DLBCL適應症中都達到了藥代動力學相似性。

3. 新型抗EGFR抗體HLX07的1期臨床試驗結果

(A) 試驗設計

我們開展了一項前瞻性、開放性式、劑量遞增的1期臨床試驗，旨在評價不同劑量的HLX07在經標準治療失敗後的晚期實體瘤患者中的安全性、耐受性、藥代動力學(PK)特性和有效性。該試驗採用傳統的3+3劑量遞增方案，每個劑量組至少入組3例患者。入組後，患者每週靜脈輸注HLX07 (50, 100, 200, 400, 600和800mg) 直至疾病進展(PD)，撤銷知情同意或死亡(由事件發生順序決定)。首次給藥28天內，評估劑量限制性毒性(DLT)，每8週通過電腦斷層掃描(CT)或磁共振成像(MRI)評估一次臨床療效。

(B) 試驗結果

該試驗在中國臺灣開展。截止2019年6月13日，共入組患者19例，其中男性患者佔84.2%，中位年齡為58歲。

(i) 有效性

在17例可評估的患者中，在600mg劑量組觀測到1例部分緩解(PR)，在所有劑量組有5例疾病穩定(SD)。

(ii) 藥動學

隨著HLX07劑量的增加，藥動學參數與劑量呈正相關性。

(iii) 安全性

HLX07顯示出良好的安全耐受性。直至最高劑量組(800mg劑量組)，試驗中均未出現劑量限制性毒性(DLT)，也未達到最大耐受劑量(MTD)。6個劑量組中均未發現明顯的、超出預期的不良事件。

(C) 結論

- HLX07顯示出良好的安全耐受性：直至最高劑量組(800mg劑量組)，試驗中均未出現劑量限制性毒性(DLT)，也未達到最大耐受劑量(MTD)。
- HLX07顯示良好的腫瘤抑制效：17例可評價的患者中有1例部分緩解(PR)，5例疾病穩定(SD)。
- 此結果支持了HLX07開展其1b/2期臨床試驗(NCT03577704)，進一步驗證HLX07聯合不同化療方案在晚期實體瘤患者中的安全性和有效性。

4. HLX10 – 新PD-1抗體領航聯合免疫療法

(A) 試驗設計

HLX10的1期臨床試驗為一項在標準治療耐藥的晚期或轉移性實體瘤患者中開展的多中心、開放式的劑量遞增試驗。該研究採用貝葉斯最優區間(BOIN)設計，旨在探索HLX10的最大耐受劑量(MTD)。入組後，患者每兩週靜脈輸注0.3,1,3,10mg/kg的HLX10直至疾病進展，退出試驗，死亡或治療滿12個月。首次給藥28天內，觀測劑量限制性毒性(DLT)。臨床療效使用1.1版實體瘤的療效評價標準(RECIST)和免疫RECIST(iRECIST)進行評估，前24週每8週評價一次，之後每12週評價一次。在試驗期間，我們同步評估了HLX10的藥代動力學、藥效學特性和安全性。

(B) 試驗結果

該試驗在中國臺灣開展。截止2019年10月28日，共入組患者19例，其中男性患者佔57.9%，中位年齡為60歲。

(i) 有效性

在19例接受療效評估的患者中，8例患者觀測到疾病穩定(SD)，在3mg/kg劑量組中1例達到部分緩解(PR)。

(ii) 藥動學

HLX10藥動學參數與計量呈正相關性。

(iii) 安全性

HLX10安全耐受性良好，大部分不良事件為1-2級。在3mg/kg劑量組，有1例患者達到劑量限制性毒性(DLT)。有7例患者發生大於3級的不良事件，其中，非心源性的胸痛最為常見，有兩例患者。

(C) 結論

- HLX10在復發或轉移性實體瘤患者中的耐受性良好，單藥治療在多種實體瘤患者中表現出令人期待的抗腫瘤活性。
- 此外，HLX10的臨床效果及安全性結果為正在進行的HLX10聯合HLX04治療試驗提供了有力依據，進一步的試驗將評估HLX10聯合HLX04治療標準療法耐受的實體瘤患者。

我們最終未必能成功開發及商業化HLX02。本公司股東及潛在投資者在買賣本公司股份時務請審慎行事。

承董事會命
上海復宏漢霖生物技術股份有限公司
主席
陳啟宇

香港，二零一九年十一月二十六日

於本公告日期，本公司董事會包括執行董事Scott Shi-Kau Liu博士、主席及非執行董事陳啟宇先生、非執行董事吳以芳先生、傅潔民先生、Aimin Hui博士及關曉暉女士以及獨立非執行董事蘇德揚先生、陳力元博士、趙國屏博士及宋瑞霖先生。