

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, 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

百濟神州在第六十一屆美國血液學協會年會上公佈了BRUKINSA™ (澤布替尼) 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12月8日在美國奧蘭多市舉行的第六十一屆美國血液學協會(ASH)年會上公佈了其BTK抑制劑BRUKINSA™ (澤布替尼) 的三項臨床試驗數據。在針對慢性淋巴細胞白血病(CLL)或小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)的兩項口頭報告中，BRUKINSA™展示了相一致的安全性與較高的總緩解率(ORR)；在聯合替雷利珠單抗用於治療先前接受過治療的B細胞惡性腫瘤患者的一項海報中，數據顯示該組合療法初步有效並且總體耐受。

澳大利亞St. Vincent醫院血液學主任兼Peter MacCallum癌症中心低度淋巴瘤和慢性淋巴細胞白血病疾病組組長評論道：「今天公佈的BRUKINSA™用於治療CLL或SLL患者的臨床活性和耐受性數據表明其有可能成為針對這項疾病的一款潛在的治療方案。BTK抑制劑已經成為治療B細胞惡性腫瘤的重要標準療法，能為患者提供潛在更持續的緩解，同時安全性也更可控。我很欣慰能夠看到更多證據表明BRUKINSA™在CLL或SLL患者中頗有療效，其中包括那些通常預後更不理想、可選擇治療方案更加局限的缺失染色體17p的患者。」

百濟神州血液學首席醫學官黃蔚娟醫學博士表示：「BRUKINSA™是一款設計旨在最大化靶向佔有率同時避免脫靶結合的BTK抑制劑，今天公佈的結果表明其具有高度臨床活性，並且安全性數據與目前在其他臨床試驗中所觀察到的相一致，包括先前獲得美國食品藥品監督管理局批准用於治療既往接受過治療的套細胞淋巴瘤患者中的安全數據。CLL或SLL是成人中最常見的白血病，儘管BTK抑制劑在治療這一疾病上有一定進展，我們仍舊需要能夠產生長期緩解並在長期使用中保持耐受的高選擇性BTK抑制劑。今天公佈的數據也進一步表明BRUKINSA™有潛能可以為身患這項危及生命頑疾的病人帶來說明。」

SEQUOIA 臨床試驗中用於治療缺失染色體17p的初治CLL或SLL患者的C組數據首次公佈

報告編號：499

在首次公佈的開放性SEQUOIA 3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03336333) C組數據中，BRUKINSA™作為單藥在缺失染色體17p的初治CLL/SLL患者中產生了較高的ORR，安全性數據也與先前在其他BRUKINSA™用於治療B細胞惡性腫瘤患者臨床試驗中的安全性數據相符。截至數據截點2019年8月7日，在中位隨訪為10個月的情況下，結果如下：

- ORR為92.7%(101/109)；部分緩解(PR)率為78.9%(86/109)；伴有淋巴增多的PR率為11.9%(13/109)；完全緩解(CR)率為1.9%(2/109)；僅有四例疾病進展；
- 36.7%的患者(40/109)經歷了至少一起三級及以上的不良事件(AE)，僅有一例患者由於AE中斷試驗治療；
- 最常見的三級及以上的不良事件(出現在至少兩例患者中)為中性粒細胞減少症(10.1%)、肺炎(3.7%)以及高血壓(2.8%)；
- 23.9%的患者(26/109)經歷了至少一起嚴重AE；以及
- 一例患者由於AE死亡－肺炎導致的膿毒症與死亡，經研究者認定與試驗用藥有關。

用於治療CLL或SLL患者的1/2期臨床試驗更新數據

報告編號：500

這項開放性、劑量遞增、單臂、全球1/2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT02343120) 的更新數據表明無論患者染色體17p是否缺失，BRUKINSA™在復發／難治性(R/R)或初治CLL或SLL患者中總體耐受並有活性。該試驗共入組123例CLL或SLL患者，其中101例患有R/R疾病，22例為初治患者。截至數據截點2019年5月8日，在中位隨訪時間為29.5個月的情況下，結果如下：

- ORR為95.9%(118/123)；PR率為73.2%(90/123)；伴有淋巴增多的PR率為6.5%(8/123)；CR率為16.3%(20/123)，其中包括一例患者達到了骨髓恢復不完全的CR；
- 中位治療時間為25.8個月，並有80%的患者(98/123)仍在接受試驗治療；兩年無進展生存期(PFS)在R/R疾病患者中為91%，在TN患者中為95%；
- 61.8%的患者(76/123)經歷了至少一起三級及以上的不良事件(AE)，僅有五例患者由於AE中斷試驗治療；
- 最常見的AE(在≥20%患者中出現)的為挫傷(47.2%)、上呼吸道感染(42.3%)、腹瀉(31.7%)、咳嗽(29.3%)、頭疼(23.6%)以及乏力(20.3%)；
- 47.2%的患者(58/123)經歷了至少一起嚴重AE；以及
- 一例患者由於AE死亡－惡性復發性鱗狀細胞，經研究者認定與試驗用藥無關。

BRUKINSA™聯合PD-1抑制劑替雷利珠單抗用於治療先前接受過治療的B細胞惡性腫瘤患者

展示編號：1594

這項開放性、多中心的1b期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT02795182) 初步結果表明BRUKINSA™聯合在研抗PD-1抗體替雷利珠單抗在R/R B細胞惡性腫瘤患者中的毒性總體可控。共有70例患者入組該試驗，其中54例患有侵襲性非霍奇金淋巴瘤(NHL)包括彌漫性大B細胞淋巴瘤、發生轉化的濾泡型淋巴瘤、Richter綜合徵轉化以及中樞神經系統(CNS)淋巴瘤。截至數據截點2019年8月31日，在中位隨訪時間為8.1個月的情況下，初步結果包括：

- 在54例NHL患者中，ORR為37.0%(20/54)；PR率為20.4%(11/54)；CR率為16.7%(9/54)；疾病穩定(SD)率為9.3%(5/54)；
- 71.4%的患者(50/70)經歷了至少一起三級及以上的AE，14.3%的患者(10/70)由於AE中斷了BRUKINSA™和／或替雷利珠單抗的治療；
- 最常見的三級及以上AE為中性粒細胞減少症(12.9%)、貧血(10.0%)、血小板減少症(7.1%)、肺炎(5.7%)、中性粒細胞計數降低(5.7%)、腫瘤溶解綜合徵(4.3%)、膿毒症(4.3%)、免疫介導的小腸結腸炎(4.3%)、高血壓(4.3%)、淋巴細胞計數降低(2.9%)、溶血性輸血反應(2.9%)、發熱性嗜中性球減少症(2.9%)、後背疼痛(2.9%)、急性腎損傷(2.9%)、膿腫肢(2.9%)以及腹部疼痛(2.9%)；
- 三級及以上與免疫相關的不良事件(irAE)在15.7%的患者(11/70)中被報導，其中在多於一位患者中出現的為免疫介導的小腸結腸炎(4.3%)和肺部炎症(2.9%)；以及
- 五位患者由於AE死亡，其中四起由於疾病進展而產生，分別為多器官功能障礙、感染性休克和肺炎、呼吸衰竭與吸入性肺炎；還有一起為中毒性表皮壞死鬆解症，經研究者認定與試驗用藥有關。

關於BRUKINSA™ (澤布替尼)

BRUKINSA™是一款由百濟神州科學家自主開發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項目，作為單藥和與其他療法進行聯合用藥治療多種B細胞惡性腫瘤。BRUKINSA™於11月14日獲得美國食品藥品監督管理局(FDA)批准用於治療既往接受過至少一項療法的套細胞淋巴瘤(MCL)患者。

BRUKINSA™用於治療復發／難治性(R/R)MCL患者和R/R慢性淋巴細胞白血病(CLL)或小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)患者的兩項新藥上市申請(NDA)已被中國國家藥品監督管理局(NMPA)納入優先審評，正在審批過程中。

BRUKINSA™在美國以外國家地區尚未獲批。BRUKINSA™在慢性淋巴細胞白血病或小淋巴細胞淋巴瘤這一適應症中尚未獲批。

BRUKINSA™重要安全信息

警告與注意事項

出血

致死與嚴重出血事件出現在接受BRUKINSA™單藥治療的血液惡性腫瘤患者中。包括顱內和胃腸道出血、血尿、血胸在內的三級及以上出血事件出現在2%的接受澤布替尼單藥治療的患者中。包括紫癍和瘀點在內的任一級別的出血事件出現在50%的接受澤布替尼單藥治療的患者中。

無論患者是否接受過抗凝和抗血小板的聯合治療，均有出血事件發生。BRUKINSA™與抗血小板或抗凝治療聯用，可能加劇出血風險。

注意監測出血的跡象和症狀。如果出現任一級別的顱內出血，請立即停止BRUKINSA™治療。取決於手術類型和出血風險，請權衡收益與風險，考慮在手術前後三至七天暫停使用接受BRUKINSA™治療。

感染

致死與嚴重感染事件(包括細菌、病毒以及真菌感染)以及機會性感染出現在接受BRUKINSA™單藥治療的血液惡性腫瘤患者中。三級及以上感染事件出現在23%的接受BRUKINSA™單藥治療的患者中。最常見的三級及以上感染為肺炎。由於乙肝病毒再啟動引起的感染事件也有發生。

根據感染風險增加且接受標準治療的患者，請考慮預防單純疱疹病毒、肺囊蟲肺炎以及其他感染。注意監測並評估患者是否有發熱或其他感染跡象和症狀，並適當治療。

血細胞減少症

根據實驗室評估的三級或四級血細胞減少症，包括中性粒細胞減少症(27%)、血小板減少症(10%)和貧血(8%)，均在接受BRUKINSA™單藥治療的患者中出現。

在治療期間注意監測完整的血細胞計數，並根據需要採用生長因數或輸血進行治療。

第二次原發性惡性腫瘤

第二次原發性惡性腫瘤，包括非皮膚癌，出現在9%的接受BRUKINSA™單藥治療的患者中。最常見的第二次原發性惡性腫瘤是皮膚癌(基底細胞癌和鱗狀皮膚細胞癌)，出現在6%的患者中。建議患者採用防曬措施。

心律不齊

心房顫動與心房撲動出現在2%的接受BRUKINSA™單藥治療的患者中。有心臟疾病危險因素、高血壓以及急性感染的患者可能面臨更高的風險。三級及以上事件出現在0.6%的接受BRUKINSA™單藥治療的患者中。注意監測心房顫動與心房撲動的跡象和症狀，並酌情進行管理。

胚胎毒性

根據動物試驗結果，孕婦接受BRUKINSA™治療可對胎兒造成傷害。懷孕大鼠在胎兒器官形成期間服用澤布替尼，藥物暴露量為患者推薦劑量（每次160 mg，每日兩次用藥）的五倍，造成了包括畸形在內的胚胎毒性。建議女性在接受BRUKINSA™治療期間避免懷孕，或等到治療停止後至少一個星期；建議男性在治療期間避免使女性懷孕，或等到治療停止後至少一個星期。

若這款藥物在懷孕期間使用，或者患者在接受藥物治療期間懷孕，應通知患者對胎兒的潛在危險。

不良反應

在多於10%的接受BRUKINSA™治療的患者中出現的最常見的不良反應為中性粒細胞計數減少(53%)、血小板計數減少(39%)、上呼吸道感染(38%)、白細胞計數減少(30%)、血紅蛋白減少(29%)、皮疹(25%)、淤青(23%)、腹瀉(20%)、咳嗽(20%)、肌肉骨骼疼痛(19%)、肺炎(18%)、尿路感染(13%)、血尿(12%)、乏力(11%)、便秘(11%)以及出血(10%)。

藥物相互作用

CYP3A 抑制劑：當BRUKINSA™與強效CYP3A抑制劑同時給藥時，調整BRUKINSA™劑量至每次80 mg、每日一次。當BRUKINSA™與溫和CYP3A抑制劑同時給藥時，調整BRUKINSA™劑量至每次80 mg，每日兩次。

CYP3A 誘導劑：避免與溫和或強效CYP3A誘導劑同時服用。

特定人群

肝損害：BRUKINSA™針對有嚴重肝損害患者的推薦劑量為每次80 mg，每日兩次口服用藥。

適應症

BRUKINSA™是一款酪氨酸酶抑制劑用於治療既往接受過至少一項療法的成年套細胞淋巴瘤(MCL)患者。此項適應症基於總緩解率獲得加速批准。在此適應症中的繼續批准可能取決於確認性試驗中確證與和臨床益處描述。

完整處方信息(www.beigene.com/PDF/BRUKINSAUSPI.pdf)包括患者信息(www.beigene.com/PDF/BRUKINSAUSPPI.pdf)請點選連結。

關於澤布替尼的臨床項目

澤布替尼關鍵性臨床試驗包括：

- 澤布替尼對比伊布替尼（唯一獲批用於治療該適應症的BTK抑制劑）用於治療華氏巨球蛋白血症(WM)患者的ASPEN 3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03053440；目前已完成患者入組)；
- 澤布替尼對比苯達莫司汀聯合利妥昔單抗用於治療初治(TN)慢性淋巴細胞白血病(CLL)或小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)患者的SEQUOIA 3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03336333)
- 澤布替尼對比伊布替尼用於治療復發／難治性(R/R)CLL或SLL患者的ALPINE 3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03734016)；
- 澤布替尼聯合GAZYVA®奧比妥珠單抗用於治療R/R濾泡型淋巴瘤(FL)患者的2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03332017)；
- 澤布替尼聯合利妥昔單抗對比苯達莫司汀聯合利妥昔單抗用於治療套細胞淋巴瘤(MCL)患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT04002297)；
- 澤布替尼用於治療R/R邊緣區淋巴瘤(MZL)患者的MAGNOLIA 2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03846427)；
- 澤布替尼聯合奧比妥珠單抗對比奧比妥珠單抗用於治療R/R FL患者的ROSEWOOD 2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03332017)；
- 澤布替尼用於治療R/R MCL患者的2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03206970；已完成) 以及治療R/R CLL或SLL患者的2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03206918；已完成)；以及
- 澤布替尼用於治療WM患者的2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03332173；已完成患者入組)。

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／胃食管結合部(G/GEJ)癌患者的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、澳大利亞和歐洲擁有3,000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。百濟神州在美國銷售BRUKINSA™(澤布替尼)；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®(注射用阿紮胞苷)。¹

¹ ABRAXANE®, 瑞複美®和維達莎®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：百濟神州最終可能無法成功開發及銷售BRUKINSA™(澤布替尼)和替雷利珠單抗。

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BRUKINSA(澤布替尼)與替雷利珠單抗令人鼓舞的臨床數據，有關百濟神州針對BRUKINSA(澤布替尼)與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、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12月10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。