

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63屆ASH(美國血液學會)年會上公佈百悅澤®在**  
**SEQUOIA試驗中作為慢性淋巴細胞白血病一線治療的研究結果**

*百悅澤®作為慢性淋巴細胞白血病患者的一線治療方案，在無進展生存期方面，  
相比化學免疫治療顯示出優效性*

*在高風險患者亞組中同樣觀察到一致的有效性*

*安全性結果與既往報告的特徵整體一致*

*ASH審閱了試驗佇列3(百悅澤®聯合維奈克拉治療17p染色體缺失或  
TP53基因突變患者)的初步安全性和有效性數據*

百濟神州有限公司(「百濟神州」或「本公司」)於2021年12月12日(美國東部時間)公佈SEQUOIA試驗的期中分析結果，這是一項在初治(TN)慢性淋巴細胞白血病(CLL)患者中進行的3期試驗，此次納入分析的數據來自對比百悅澤®和苯達莫司汀聯合利妥昔單抗(B+R治療方案)的隨機佇列1，以及評價百悅澤®聯合維奈克拉治療伴17p染色體缺失(del[17p])和/或致病性TP53變異基因的患者的佇列3(D組)。這些數據在第63屆美國血液學會(ASH)年會上進行了兩次口頭報告。

百濟神州血液學首席醫學官黃蔚娟醫學博士評論道：「在SEQUOIA這項具有積極意義的試驗中，百悅澤®在對比化學免疫療法用於CLL患者一線治療時所呈現出的優效性，印證了高選擇性BTK抑制劑的治療前景。這些強有力的數據以及既往報告的3期ALPINE試驗的結果都進一步鞏固了我們的信念 – 百悅澤®能夠成為CLL患者重要的治療新選擇。」

該試驗的主要研究者、澳大利亞Peter MacCallum癌症中心的Constantine Tam教授（內外全科學士、醫學博士）表示：「與化學免疫治療相比，百悅澤®作為一線治療方案，能為CLL患者，包括攜帶未突變的IGHV基因或del(11q)等具有高風險特徵的患者，帶來更優的PFS獲益。SEQUOIA試驗的安全性結果與其他百悅澤®臨床試驗中報告的結果相似，房顫的發生率始終較低。基於這些結果，證實百悅澤®這款高選擇性的BTK抑制劑，有望幫助CLL患者帶來無需化療的治療選擇。」

有關百濟神州臨床項目和公司進展的更多信息，請訪問今年ASH年會中百濟神州的虛擬展臺：<http://www.beigenevirtualexperience.com>。

**SEQUOIA 佇列1：百悅澤®對比B+R治療方案不伴有del(17p)的TN CLL患者口頭報告；摘要#396；簡要總結請見<https://www.beigene.com/pls/ash2021/sequoia>**

SEQUOIA試驗佇列1共入組479例腫瘤未顯示del(17p)的TN CLL患者，其中241例患者隨機接受百悅澤®治療（A組），238例患者隨機接受B+R治療方案（B組）。兩組患者特徵平衡，其中50%以上的患者為IGHV基因無突變，18%的患者伴有del(11q)。del(17p)患者接受化學免疫治療後通常療效不佳，在佇列2中被分配接受百悅澤®治療。佇列2的結果已在2020年ASH年會上公佈。

SEQUOIA試驗的主要終點是隨機佇列1中基於獨立審查委員會(IRC)評估的無進展生存期(PFS)。

期中分析顯示，在26.15個月的中位隨訪時間裡，基於IRC的評估結果，百悅澤®在PFS方面超過B+R治療方案。結果包括：

- A組24個月PFS率為85.5%（95% CI：80.1,89.6），B組為69.5%（95% CI：62.4,75.5），風險比(HR)為0.42（95% CI：0.27,0.63）， $p < 0.0001$ ；
- 在關鍵患者亞組中始終觀察到PFS獲益，包括伴有del(11q)、IGHV狀態無突變、Binet分期為C期和巨大腫塊的患者；
- 總生存期(OS)結果仍較為早期，在24個月時，兩組的OS率相似，A組為94.3%（95% CI：90.4,96.7），B組為94.6%（95% CI：90.6,96.9）。

安全性分析納入了A組240例患者和B組227例接受至少一次相應治療的患者。百悅澤®總體耐受性良好，安全性特徵與其在廣泛的臨床項目一致，包括較低的房顫發生率。結果包括：

- A組224例患者(93.3%)發生至少1例任何級別的不良事件(AE)，最常見的(≥ 12%)為挫傷(19.2%)、上呼吸道感染(17.1%)、中性粒細胞減少症(15.4%)、腹瀉(13.8%)和關節痛(13.3%)；
- 相比之下，B組有218例患者(96.0%)發生至少1例任何級別的不良事件(AE)，最常見的(≥ 12%)為中性粒細胞減少症(56.8%)、噁心(32.6%)、發熱(26.4%)、皮疹(19.4%)、貧血(18.9%)、便秘(18.9%)、輸液相關反應(18.9%)、疲乏(15.9%)、嘔吐(14.5%)、血小板減少症(13.7%)和腹瀉(13.2%)；
- A組有126例(52.5%)患者發生至少1例≥ 3級AE，而B組有181例(79.7%)，兩組最常見的AE為中性粒細胞減少症(A組11.3% vs B組51.1%)和血小板減少症(A組1.7% vs B組7.0%)；
- A組有88例患者(36.7%)發生至少1例嚴重AE，而B組有113例患者(49.8%)；
- A組分別有18例患者(7.5%)、111例患者(46.3%)和20例患者(8.3%)發生了導致劑量降低、暫停給藥或延遲和治療終止的AE事件，而B組分別有84例患者(37.4%)、154例患者(67.8%)和31例患者(13.7%)發生上述事件；
- A組有11例患者(4.6%)發生了致死性AE，而B組有11例患者(4.8%)發生了致死性AE；
- 全部級別的不良事件(AE)包括貧血(A組 vs B組：4.6% vs 19.4%)、關節痛(13.3% vs 8.8%)、房顫(3.3% vs 2.6%)、出血(45.0% vs 11.0%)、腹瀉(13.8% vs 13.7%)、高血壓(14.2% vs 10.6%)、感染(62.1% vs 55.9%)、肌痛(3.8% vs 1.3%)、中性粒細胞減少症(15.8% vs 56.8%)、發生其他癌症(12.9% vs 8.8%)和血小板減少症(4.6% vs 17.6%)。

此外，還在ASH年會中報告了在延長隨訪期的情況下，佇列2(C組)百悅澤®單藥治療伴有del(17p)患者的有效性結果。在30.5個月的中位隨訪時間裡，24個月的PFS率為88.9%(95% CI：81.3,93.6)。

## SEQUOIA 試驗佇列1的期中分析總結

| SEQUOIA<br>佇列1<br>匯總 | 百悅澤®<br>(n=241)               | 苯達莫司汀+<br>利妥昔單抗<br>(n=238) |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 有效性結果                |                               |                            |
| 基於IRC評估              | 85.5%                         | 69.5%                      |
| 24個月的PFS (主要終點)      | (95% CI: 80.1, 89.6)          | (95% CI: 62.4, 75.5)       |
|                      | 風險比=0.42 (95% CI : 0.27,0.63) |                            |
|                      | 雙側p < 0.0001                  |                            |
| 總體安全性結果              |                               |                            |
| 任何級別的AE              | 93.3%                         | 96.0%                      |
| ≥ 3級AE               | 52.5%                         | 79.7%                      |
| 嚴重AE                 | 36.7%                         | 49.8%                      |
| 導致劑量降低的AE            | 7.5%                          | 37.4%                      |
| 導致暫停給藥或延遲的AE         | 46.3%                         | 67.8%                      |
| 導致治療終止的AE            | 8.3%                          | 13.7%                      |
| 致死性AE                | 4.6%                          | 4.8%                       |
| 關注的不良事件 (任何級別)       |                               |                            |
| 貧血                   | 4.6%                          | 19.4%                      |
| 中性粒細胞減少症             | 15.8%                         | 56.8%                      |
| 血小板減少症               | 4.6%                          | 17.6%                      |
| 關節痛                  | 13.3%                         | 8.8%                       |
| 房顫                   | 3.3%                          | 2.6%                       |
| 出血                   | 45.0%                         | 11.0%                      |
| 腹瀉                   | 13.8%                         | 13.7%                      |
| 高血壓                  | 14.2%                         | 10.6%                      |
| 感染                   | 62.1%                         | 55.9%                      |
| 肌痛                   | 3.8%                          | 1.3%                       |
| 其他癌症                 | 12.9%                         | 8.8%                       |

## SEQUOIA 試驗佇列3 (D組)：百悅澤®聯合維奈克拉治療伴有del(17p)和／或TP53突變的TN CLL患者

### 口頭報告；摘要#67

SEQUOIA試驗的佇列3旨在檢驗在百悅澤®基礎上增加使用維奈克拉可促使腫瘤取得更深入的緩解的假設。基於佇列2中證明的百悅澤®的安全性和有效性，佇列3計劃入組約80例腫瘤顯示帶有del(17p)或TP53突變的TN CLL患者，關鍵終點為安全性、總緩解率(ORR)、PFS和緩解持續時間(DoR)。這些患者將接受百悅澤®160 mg治療，每日兩次，持續3個月，隨後接受相同劑量的百悅澤®聯合維奈克拉治療，劑量遞增至400 mg，每日一次，持續12至24個週期，直至出現疾病進展、不可接受的毒性或確認檢測不到微小殘留病灶(uMRD)。

該試驗的主要研究者、來自義大利Grande Ospedale Metropolitano Niguarda醫院的Alessandra Tedeschi醫學博士評論道：「在伴有del(17p)或致病性TP53變異體的CLL患者中，即使在一線治療中也經常觀察到不理想的預後結果。雖然佇列3的隨訪時間相對較短，但在長期治療患者中觀察到的高緩解率和更深程度的緩解表明，百悅澤®聯合維奈克拉治療這些高風險CLL患者的潛力。聯合治療似乎總體耐受性良好。我們期待在伴有del(17p)或TP53突變的TN CLL患者中進一步評價百悅澤®聯合維奈克拉治療。」

截至資料截止日期2021年9月7日，佇列3入組了49例患者，包括46例(93.9%)集中確認為del(17p)狀態陽性的患者和3例(6.1%)僅有致病性TP53變異體的患者。入組佇列3的患者還顯示出其他高風險標誌物，包括87.8%的患者IGHV無突變、91.9%的患者併發TP53突變以及83.3%的患者複雜核型(至少3個異常)。

在12.0個月的較短中位隨訪時間時，截至資料截止日期，在至少進行過一次基線後取得緩解評價的36例患者中觀察到了較高的ORR。研究者評估的初步有效性結果包括：

- 在接受聯合治療超過12個月的14例患者中，5例患者(36%)在骨髓評估中達到經確認的完全緩解(CR)或CR伴骨髓功能不完全恢復(Cri)，另外4例患者符合CR或CRi標準，但由於COVID-19疫情限制，結果在骨髓評估中未確認；
- 36例有效性可評價的患者的ORR為97.2% (95% CI：85.5,99.9)，其中13.9%的患者達到CR或CRi(所有取得CR或CRi的患者接受聯合治療超過12個月)。

在7.9個月的中位隨訪時間裡，所有49例入組患者的安全性結果包括：

- 40例患者(81.6%)發生至少1例任何級別的AE，最常見的( $\geq 12\%$ )為感染(16.3%)、中性粒細胞減少症(14.3%)、青腫(12.2%)、腹瀉(12.2%)、輕微出血(12.2%)和噁心(12.2%)；
- 16例患者(32.7%)發生至少1例 $\geq 3$ 級AE，4例患者(8.2%)發生至少1例嚴重AE；
- 分別有10例患者(20.4%)、0例患者(0.0%)和1例患者(2.0%)發生導致劑量中斷、劑量降低和治療終止的AE；
- 1例患者(2.0%)發生致死性AE。

在中位隨訪時間為13.5個月時，34例接受聯合治療的患者的安全性結果包括：

- 29例患者(85.3%)發生至少1例任何級別的AE，最常見( $\geq 12\%$ )為感染(23.5%)、中性粒細胞減少症(20.6%)、腹瀉(14.7%)、疲乏(14.7%)、噁心(14.7%)和青腫(11.8%)；
- 13例患者(38.2%)發生至少1例 $\geq 3$ 級AE，3例患者(8.8%)發生至少1例嚴重AE；
- 10例患者(29.4%)發生導致暫停給藥的AE，未發生導致劑量降低或治療終止的AE。

## 關於SEQUOIA試驗

SEQUOIA是一項隨機、多中心、全球性的3期試驗(NCT03336333)，旨在評價百悅澤®對比B+R治療方案用於治療TN CLL或SLL患者的有效性和安全性。本試驗由三個佇列組成：

- 佇列1 (n=479)：不伴有del(17p)的患者，以1：1的比例隨機接受百悅澤® (n=241) 或B+R治療方案 (n=238) 治療，直至出現疾病進展或不可耐受的毒性；主要終點的資料來自這一佇列；
- 佇列2 (n=110)：伴有del(17p)的患者，接受百悅澤®單藥治療；
- 佇列3 (正在入組)：接受百悅澤®聯合維奈克拉治療的伴有del(17p)或致病性TP53變異體患者。

因為伴有del(17p)的患者臨床結局往往不理想，且接受化學免疫治療後的緩解情況較差，這些患者未被隨機分配至B+R治療方案組。本試驗的主要終點為IRC評估的PFS。次要終點包括研究者評估的PFS、IRC和研究者評估的總緩解率(ORR)、總生存期(OS)、伴del(17p)患者的PFS和ORR，以及安全性。

佇列2 (C組) 展示了接受百悅澤®單藥治療的高風險患者的數據，並已於2020年12月在美國血液學會(ASH)年會上公佈。基於研究者評估的結果，該伴有del(17p)患者的佇列達到顯著有效性，18個月的PFS為90.6%。

## 關於慢性淋巴細胞白血病和小淋巴細胞淋巴瘤

慢性淋巴細胞白血病(CLL)是成人最常見的白血病，2017年全球約有114000例新發病例。<sup>1,2</sup> CLL會影響骨髓中的白細胞或淋巴細胞。<sup>1</sup>骨髓中癌細胞(白血病)的增殖會導致細胞抗感染和擴散至血液的能力降低，同時侵犯身體的其他部分，包括淋巴結、肝臟和脾臟。<sup>1,3</sup> BTK通路是惡性B細胞傳導信號的重要介質，能夠致使CLL的發生。<sup>4</sup>小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)是一種非霍奇金淋巴瘤，主要影響免疫系統中B淋巴細胞。SLL與CLL相似，但其腫瘤細胞主要積蓄於淋巴結中。<sup>5</sup>

## 關於百悅澤®(澤布替尼)

百悅澤®(澤布替尼)是一款由百濟神州科學家自主研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。由於新的BTK會在人體內不斷合成，百悅澤®的設計通過優化生物利用度、半衰期和選擇性，實現對BTK蛋白完全、持續的抑制。憑藉與其他獲批BTK抑制劑存在差異化的藥代動力學，百悅澤®能在多個疾病相關組織中抑制惡性B細胞增殖。

百悅澤®已在40個國家及地區中獲得12項批准：

- 2019年11月，百悅澤®在美國獲批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\*
- 2020年6月，百悅澤®在中國獲批用於治療既往至少接受過一種治療的成年MCL患者\*\*
- 2020年6月，百悅澤®在中國獲批用於治療既往至少接受過一種治療的成年慢性淋巴細胞白血病(CLL)／小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)患者\*\*

- 2021年2月，百悅澤®在阿拉伯聯合大公國獲批用於治療復發或難治性MCL患者
- 2021年3月，百悅澤®在加拿大獲批用於治療華氏巨球蛋白血症(WM)成年患者
- 2021年6月，百悅澤®在中國獲批用於治療既往接受過至少一種治療的成年WM患者\*\*
- 2021年7月，百悅澤®在加拿大獲批用於治療既往至少接受過一種治療的成年MCL患者
- 2021年7月，百悅澤®在智利獲批用於治療既往至少接受過一種治療的成年MCL患者
- 2021年8月，百悅澤®在巴西獲批用於治療既往接受過至少一種治療的成年MCL患者
- 2021年8月，百悅澤®在美國獲批用於治療WM成年患者
- 2021年9月，百悅澤®在美國獲批用於治療接受過至少一種抗CD20治療方案的成年邊緣區淋巴瘤(MZL)患者\*
- 2021年10月，百悅澤®在新加坡獲批用於治療既往接受過至少一種治療的成年MCL患者
- 2021年10月，百悅澤®在以色列獲批用於治療既往至少接受過一種治療的套細胞淋巴瘤(MCL)患者\*\*
- 2021年10月，百悅澤®在澳大利亞獲批用於治療既往接受過至少一種治療的成年WM患者或作為不適合接受化學免疫治療的患者的一線治療；
- 2021年10月，百悅澤®在澳大利亞獲批用於治療既往接受過至少一種治療的成年MCL患者
- 2021年10月，百悅澤®在俄羅斯獲批用於治療既往接受過至少一種治療的成年MCL患者\*\*



- 2021年11月，百悅澤®在沙烏地阿拉伯用於治療既往接受過至少一種治療的成年MCL患者
- 2021年11月，百悅澤®在歐盟獲批用於治療既往接受過至少一種治療或作為一線治療用於不適合化療免疫治療的成年WM患者

迄今為止，百悅澤®已遞交超過20項針對多項適應症的上市申請。

- \* 該項適應症基於總緩解率獲得加速批准。針對該適應症的完全批准將取決於驗證性試驗中臨床益處的驗證和描述。
- \*\* 該項適應症獲附條件批准。針對該適應症的完全批准將取決於正在開展的確證性隨機、對照臨床試驗結果。

## 關於百濟神州腫瘤學

百濟神州通過自主研發或與志同道合的合作夥伴攜手，不斷推動同類最佳或同類最速的臨床候選藥物研發，致力於為全球患者提供有效、可及且可負擔的藥物。公司全球臨床研究和開發團隊已有約2,750人且仍在不斷壯大，目前正在全球範圍支持90多項正在進行或籌備中的臨床研究的展開，已招募患者和健康受試者超過14,000人。公司產品管線深厚、試驗佈局廣泛，試驗已覆蓋全球45多個國家／地區，且均由公司內部團隊牽頭。公司深耕於血液腫瘤和實體腫瘤的靶向治療及腫瘤免疫治療的開發，同時專注於單藥療法和聯合療法的探索。目前，百濟神州自主研發的三款藥物已獲批上市：百悅澤®(BTK抑制劑，已在美國、中國、歐盟、加拿大、澳大利亞及其他國際市場獲批上市)、百澤安®(可有效避免Fc- $\gamma$ 受體結合的抗PD-1抗體，已在中國獲批上市)及百匯澤®(已在中國獲批上市)。

同時，百濟神州還與其他創新公司合作，共同攜手推進創新療法的研發，以滿足全球健康需求。在中國，百濟神州正在銷售多款由安進和百時美施貴寶授權的腫瘤藥物。公司也通過與包括安進、百奧泰、EUSA Pharma、Mirati Therapeutics、Seagen以及Zymeworks在內的多家公司合作，更大程度滿足當前全球範圍尚未被滿足的醫療需求。百濟神州還與諾華公司達成合作，授權諾華在北美、歐洲和日本開發、生產和商業化百澤安®。

## 參考文獻

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta; American Cancer Society; 2021. Available here: Cancer Facts and Figures 2021.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. JAMA Oncol. 2019;5(12):1749-1768.
3. National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version. Available here: Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version.
4. Haselager MV et al. Proliferative Signals in Chronic Lymphocytic Leukemia; What Are We Missing ? Front Oncol. 2020; 10: 592205.
5. Cancer Support Community. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. Available here: <https://www.cancersupportcommunity.org/chronic-lymphocytic-leukemiasmall-lymphocytic-lymphoma>.

## 關於百濟神州

百濟神州是一家立足科學的全球性生物科技公司，專注於開發創新、可負擔的藥物，以為全球患者改善治療效果和提高藥物可及性。目前公司廣泛的藥物組合包括40多款臨床候選藥物。公司通過加強自主研發能力和合作，加速推進多元、創新的藥物管線開發。我們致力於在2030年前為全球20多億人全面改善藥物可及性。百濟神州在全球五大洲打造了一支超過7,700人的團隊。欲瞭解更多信息，請訪問[www.beigene.com.cn](http://www.beigene.com.cn)。

## 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，這些聲明涉及百濟神州有關SEQUOIA 3期試驗的期中分析結果，百悅澤®的潛在臨床獲益和優勢，對百悅澤®預期的臨床開發、藥政里程碑和商業化進程，以及在「關於百濟神州」和「關於百濟神州腫瘤學」標題下提及的百濟神州的計劃、承諾、抱負和目標。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、時間表和進展以及藥物上市審批；百濟神州的上市藥物及候選藥物(如能獲批)獲得商業成功的能力；百濟神州獲得和維護對其藥物和技術的知識產權保護的能力；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；百濟神州取得監管審批和商業化醫藥產品的有限經驗，及其獲得進一步的營運資金以完成候選藥物開發及商業化和實現並保持盈利的能力；新冠肺炎全球大流行對百濟神州的臨床開發、監管、商業化運營以及其他業務帶來的影響；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及香港聯合交易所有限公司期後呈報中關於潛在風險、不確定性以及其它重要因素的討論。本公告中的所有信息僅及於本公告發佈之日，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，2021年12月13日

於本公告日期，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Anthony C. Hooper先生，以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、Corazon (Corsee) D. Sanders博士、蘇敬軾先生及易清清先生。