

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，概不對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。



BeiGene, Ltd.

(於開曼群島註冊成立的有限公司
及以「百濟神州」或「百濟神州有限公司」的名義交易)
(股份代號：06160)

業務發展最新情況

百濟神州在歐洲腫瘤內科學會 (ESMO) 2018 大會上公佈 PARP 抑制劑 **Pamiparib** 聯合低劑量替莫唑胺治療實體瘤患者的初步臨床數據

BeiGene, Ltd. (「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。公司於 2018 年 10 月 22 日在德國慕尼黑舉行的歐洲腫瘤內科學會 (ESMO) 2018 年大會上公佈其在研 PARP 抑制劑 **pamiparib** 聯合低劑量替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 治療局部晚期或轉移性實體瘤患者的初步臨床數據。**Pamiparib** 由百濟神州科學家在北京的研發中心自主研發，目前正在全球和中國開展其作為單藥的 3 期臨床研究和與化療或免疫療法聯合用藥治療多種實體瘤的 1/2 期臨床研究。

百濟神州腫瘤免疫學首席醫學官 Amy Peterson 醫學博士評論道：「在之前的非臨床研究中表明，**pamiparib** 不僅能抑制 PARP 修復受損 DNA，還能將 PARP 蛋白捕捉在正進行修復的 DNA 上，因此我們相信它具有增強抗腫瘤活性的潛力。這項研究旨在評估低劑量替莫唑胺 (一種對 DNA 損傷劑) 與全劑量 **pamiparib** 聯合用藥對 PARP 捕捉的潛力，同時也作為我們推進 **pamiparib** 作為單藥和聯合用藥進行全球臨床開發的一部分。」

莎拉坎農研究所肺癌研究項目副總監 **Melissa Johnson** 醫學博士，海報展示的主要作者，評論道：「初步臨床結果表明，這種聯合用藥在多種適應症和不同 **BRCA** 突變的狀態下都具有抗腫瘤活性。結合初步的安全性和耐受性數據，我們認為這些數據支持對這種聯合用藥的繼續開發。」

初步臨床結果概述

這項開放性、多中心的 **pamiparib** 聯合低劑量 **TMZ**(NCT03150810) 的 1b 期劑量遞增臨床研究旨在評估聯合用藥治療局部晚期或轉移性實體瘤患者的安全性、耐受性和最大耐受劑量 (MTD) 以及初步抗腫瘤活性。患者接受全劑量 **pamiparib** (每日兩次，每次 60mg) 聯合按短期和連續給藥計劃、遞增劑量的 **TMZ**。

截至 2018 年 8 月 24 日，共有 40 位實體瘤患者入組該臨床研究。最常見的腫瘤類型為前列腺癌 (n = 7)，小細胞肺癌 (n = 6)，乳腺癌 (n = 4)，上皮性卵巢癌 (n = 4) 和胰腺癌 (n = 3)。患者接受過的先前治療中位數為四線治療 (1-10)。中位治療持續時間為 1.6 個月 (0-9)。截至數據截點為止，共 18 位患者 (45%) 仍在繼續接受 **pamiparib** 聯合 **TMZ** 的治療。

本項聯合用藥總體而言耐受性良好。在兩位在第 1-7 天接受 120 mg **TMZ** 和兩位在第 1-7 天接受 100 mg **TMZ** 治療的患者中觀察到劑量限制性 4 級中性粒細胞減少。不論等級或歸因最常見的治療中出現的不良事件 (TEAE) 包括噁心 (52.5%)，貧血 (37.5%)，中性粒細胞減少 (30%)，血小板減少 (27.5%) 和疲勞 (27.5%)。三級或以上的 TEAE 在 18 例患者中出現。最常見的 3 級或 4 級不良事件 (AE) 為中性粒細胞減少 (27.5%)，貧血 (22.5%) 和血小板減少 (20%)。血細胞減少為可控和可逆轉的。兩例患者由於 AE 而中止 **pamiparib** 聯合 **TMZ** 的治療，其中一例被認為與研究治療有關。被認為與研究治療有關的嚴重 AE 在四例患者中出現 (中性粒細胞減少、腹部膿腫、血小板減少和白細胞減少、和脫水)。無 AE 致死病例。

根據 RECIST v1.1 標準，除前列腺癌患者外的二十三例實體瘤患者符合評估條件 (定義為至少進行一次基線後腫瘤評估或至少九周隨訪時間)。初步臨床數據表明，兩位患者達到確認部分緩解 (PR)，包括一位胰腺癌患者 (在第 1-28 天接受 40 mg **TMZ**)

治療)和一位小細胞肺癌患者(在第1-7天接受80 mg TMZ治療)。另外兩位患者達到未經確認的PR，包括一位在第1-7天接受80 mg TMZ治療的BRCA突變三陰性乳腺癌患者和一位在第1-7天接受40 mg TMZ治療的尿路上皮癌患者。十位患者的最佳響應為疾病穩定(SD)；四位患者的最佳響應為疾病進展；五位患者由於缺乏基線後腫瘤評估或基線疾病無法測量而不符合RECIST療效評估。

全部七位前列腺癌患者根據前列腺癌臨床試驗工作組2(PCWG2)標準接受評估。其中一位患者(確認BRCA野生型)在第一次基線後腫瘤評估時達到臟器PR和前列腺特異性抗原(PSA)反應，一位患者達到SD，持續超過270天，並仍持續接受治療。

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。

百濟神州宣佈中國國家藥品監督管理局接受zanubrutinib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的新藥上市申請及關鍵性研究數據

百濟神州於2018年10月24日宣佈，中國國家藥品監督管理局(NMPA)已受理zanubrutinib，一款在研布魯頓氏酪氨酸激酶(BTK)抑制劑，作為針對復發／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)患者潛在療法的新藥上市申請(NDA)。Zanubrutinib由百濟神州位於中國北京的科研中心自主研發，目前百濟神州正在全球範圍開展其作為單藥及與其他療法聯合用藥以治療多種血液惡性腫瘤的臨床開發。今年8月，zanubrutinib用於治療R/R套細胞淋巴瘤(MCL)的首個新藥上市申請已被NMPA正式受理。

百濟神州創始人、首席執行官兼董事長歐雷強先生評論道：「我們的團隊今年已經完成了三個在中國的新藥上市申請的申報，其中兩個來自zanubrutinib，一個來自我們的在研抗PD-1抗體替雷利珠單抗。我們期望著這些申報一旦獲批，將進一步推進百濟神州的商業化轉型進程，並為癌症患者帶來更多重要的治療選擇。」

百濟神州中國區總經理兼公司總裁吳曉濱博士表示：「我們非常高興 zanubrutinib 作為治療復發／難治性 CLL/SLL 患者的新藥上市申請被 NMPA 受理。同時，我們也很高興地公佈 zanubrutinib 治療這類患者的關鍵性臨床研究的主要數據。數據表明，在隨訪時間相對較短的情況下，zanubrutinib 的總緩解率 (ORR) 高達 80%。中國的臨床研究結果與我們全球臨床研究數據是一致的。」

這個 NDA 的申請資料涵蓋了百濟神州全面的臨床、非臨床以及藥學 (CMC) 數據資料，包括針對 91 位中國 R/R CLL/SLL 患者按照每次 160mg、每日兩次口服給藥劑量進行的單臂關鍵性 2 期臨床研究結果。對這項研究的療效數據的獨立評審結果顯示，截至 2018 年 6 月 15 日數據截點為止，中位隨訪時間為 9.1 個月，總緩解率 (ORR) 為 80%，包括完全緩解 (2%)，部分緩解 (39%)，和部分緩解伴淋巴細胞增多 (40%)。中位緩解持續時間尚未達到，因為研究中達到疾病緩解的患者有超過一半在數據截止時仍持續顯現出緩解狀態。Zanubrutinib 的安全性與此前報告的臨床數據一致。對這項臨床研究患者更多的隨訪更新數據將作為這次 NDA 的增補部分遞交給 NMPA，同時也計劃在近期的一場醫學會議上公佈。

Zanubrutinib 最近獲得美國食品藥品監督管理局 (FDA) 授予的快速通道資格，用於治療華氏巨球蛋白血症 (WM) 患者。百濟神州計劃根據全球臨床 1 期試驗結果於 2019 年上半年向 FDA 提交 zanubrutinib 作為針對 WM 患者的潛在治療方案的 NDA。

百濟神州正在針對 zanubrutinib 開展廣泛的註冊性臨床研究，其中包括一項已完成患者入組的針對 WM 患者對比目前已獲批治療 WM 的 BTK 抑制劑伊布替尼的全球 3 期臨床研究。Zanubrutinib 還在一項針對先前未經治療的 CLL/SLL 患者對比苯達莫司汀／利妥昔單抗的全球 3 期臨床研究中進行評估，以及與 GAZYVA® (奧比妥珠單抗) 聯合治療 R/R 濾泡性淋巴瘤的關鍵性 2 期隨機臨床試驗中進行評估。在中國，除針對 R/R MCL 和 R/R CLL/SLL 的關鍵性 2 期臨床研究外，百濟神州已經完成了一項針對華氏巨球蛋白血症 (WM) 的關鍵性 2 期臨床研究的患者入組。百濟神州正計劃開展一項在 R/R CLL/SLL 患者中對比伊布替尼的 3 期臨床研究。

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。ⁱ 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。ⁱⁱ

關於 zanubrutinib

Zanubrutinib (BGB-3111) 是一款在研的布魯頓氏酪氨酸激酶 (BTK) 小分子抑制劑，目前正在全球及中國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淋巴瘤。

香港聯合交易所有限公司證券上市規則第 18A.05 條規定的警示聲明：我們最終可能無法成功開發及銷售 pamiparib 及 zanubrutinib。

前瞻性聲明

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要求，該新聞稿包含前瞻性聲明，包括 pamiparib 及 zanubrutinib 令人鼓舞的臨床數據，有關百濟神州對 pamiparib 及 zanubrutinib 相關的進展計劃、預期的臨床開發計劃、藥政註冊里程碑等。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、時間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知識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。本新聞稿中的所有信息僅及於新聞稿發佈之日，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
BeiGene, Ltd.
主席
歐雷強先生

香港，2018年10月26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。

- i 「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
- ii 「Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma」Lymphoma Research Foundation. Accessed at: <https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/cll/>