

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份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。



HUTCHMED (China) Limited 和黃醫藥（中國）有限公司

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：13)

自願性公告 -

和黃醫藥與 Epizyme 宣佈開展戰略合作 在大中華區進行 TAZVERIK® (tazemetostat) 的開發和商業化

是次合作旨在促進 TAZVERIK® 的全球開發，以及與和黃醫藥創新腫瘤藥物的聯合療法研究

Epizyme 將收取 2,500 萬美元的首期付款及不超過 2.85 億美元的潛在里程碑付款，
再加上額外的特許權使用費；和黃醫藥將取得在大中華區開發及商業化 TAZVERIK® 的權利

和黃醫藥將於 8 月 9 日 (星期一) 上午 9 時 30 分 (東部夏令時間) / 下午 2 時 30 分 (格林尼治時間) /
晚上 9 時 30 分 (香港時間) 舉行電話會議並同步網絡直播。詳情請瀏覽 www.hutch-med.com/event 查看

和黃醫藥 (中國) 有限公司 (簡稱「和黃醫藥」或「HUTCHMED」) 與 Epizyme, Inc. (簡稱「Epizyme」) (納斯達克：EPZM) (一家處於商業階段的全面一體化的生物製藥公司，專注於開發及提供創新的表觀遺傳學療法) 今日宣佈開展合作，在大中華區 (包括中國大陸、香港、澳門和台灣 [「地域」]) 進行 TAZVERIK® 的研究、開發、生產以及商業化。

TAZVERIK® 是由 Epizyme 開發的 EZH2 甲基轉移酶抑制劑，已獲美國食品藥品監督管理局 (「FDA」) 批准用於治療某些上皮樣肉瘤 (ES) 患者和某些濾泡性淋巴瘤 (FL) 的患者。基於其治療上皮樣肉瘤和濾泡性淋巴瘤的客觀緩解率 (「ORR」) 和緩解持續時間 (「DOR」)，TAZVERIK® 已分別於 2020 年 1 月和 6 月獲 FDA 加速批准用於治療上皮樣肉瘤和濾泡性淋巴瘤。

Epizyme 總裁兼首席執行官 Robert Bazemore 先生表示：「我們很高興能夠啓動這項合作，幫助將 TAZVERIK® 帶給大中華區內患者，並讓和黃醫藥參與到 TAZVERIK® 的全球開發中。和黃醫藥擁有豐富臨床開發和商業化經驗，並共同致力於透過更多臨床試驗以擴大 TAZVERIK® 的價值，而這與 Epizyme 的開發計劃相輔相成。因此對我們而言，和黃醫藥是我們在中華區的理想合作夥伴。」Bazemore 先生進一步表示：「透過是次的合作，我們預計 TAZVERIK® 將成為首個引入大中華區市場的 EZH2 抑制劑。我們深信，和黃醫藥參與 TAZVERIK® 的全球開發，有助於為 TAZVERIK® 與 R² 方案 (即瑞複美® [REVLIMID®] 加利妥昔單抗) 聯合療法用於治療二線濾泡性淋巴瘤的 EZH-302 美國確證性試驗制訂更快速、更具資源效益和地域包容性更大的開發計劃。」

和黃醫藥首席執行官賀雋先生 (Mr. Christian Hogg) 表示：「我們認為 TAZVERIK®的活性以及其控制某些基因表達的表觀遺傳學機制可與我們一系列的創新腫瘤學藥物聯合用藥，具有高度互補性和潛在的協同效益。」

「TAZVERIK®潛在的廣泛適用範圍和更佳的安全性，在用作聯合療法時可進一步抑制腫瘤的生長和轉移。是次合作將加快探索 EZH2 抑制在多種腫瘤類型（包括惡性血液腫瘤和實體瘤）中的臨床潛力。我們深信，Epizyme 與和黃醫藥在實現這些機會方面具備獨一無二的優勢，從而迅速惠及更多的中國境內外的患者。」

根據協議條款，和黃醫藥將負責 TAZVERIK®在大中華區的開發及商業化。Epizyme 將收取 2,500 萬美元的首期付款，並合資格額外收取不超過 1.1 億美元的開發和監管里程碑付款（涵蓋最多八個其他潛在適應症）以及額外收取不超過 1.75 億美元的銷售里程碑付款。Epizyme 亦合資格收取根據 TAZVERIK®在大中華區的年度淨銷售額計算介於百分之十的中位數至百分之二十的低數位之特許權使用費。此外，和黃醫藥取得為期四年的認股權證，以按每股股份 11.50 美元的價格購買金額不超過 6,500 萬美元的 Epizyme 股份。首期付款將由和黃醫藥從現有現金資源中提供資金，另外預期潛在的里程碑付款和特許權使用費將從未來現金資源（包括銷售 TAZVERIK®所得現金）中提供資金。

和黃醫藥計劃將在其地域負責 TAZVERIK®用於治療各種血液和實體腫瘤的開發並尋求註冊審批，包括上皮樣肉瘤、濾泡性淋巴瘤和瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。和黃醫藥還將會參與 Epizyme 就 TAZVERIK®聯合 R² 方案在治療二線濾泡性淋巴瘤的全球註冊性研究，即 EZH-302 研究，並領導在大中華區進行的研究。此外，雙方擬共同開展更多的全性球研究。一般而言，和黃醫藥將負責就 TAZVERIK®在其地域內進行的所有臨床試驗提供資金，包括在該地域內進行的全球性試驗的部分。在取得任何批准後，和黃醫藥將負責在其指定地域內的 TAZVERIK®商業化。和黃醫藥亦將在地域內持有研發和生產 TAZVERIK®的權利。

電話會議及網絡直播

和黃醫藥將於今日（2021 年 8 月 9 日，星期一）上午 9 時 30 分（東部夏令時間）/ 下午 2 時 30 分（格林尼治時間）/ 晚上 9 時 30 分（香港時間）召開分析師及投資者電話會議並同步網絡直播。投資者可撥打以下號碼參與電話會議：+1 646 722 4977（美國）/ +44 20 3194 0569（英國）/ +852 3027 6500（香港）。本次電話會議將於網絡進行音頻同步直播，屆時可於和黃醫藥網站（www.hutch-med.com/event/）收聽。請使用參與者接入代碼：「85770452#」。

關於表觀遺傳學作用靶點 EZH2 和靶向藥物 TAZVERIK®，以及與和黃醫藥產品綫的協同潛能

表觀遺傳學是指在不改變基因序列的情況下對基因表達進行廣泛的調節。EZH2 是一種組蛋白甲基轉移酶（「HMTs」），通過催化組蛋白 H3 賴氨酸 27（H3K27）的甲基化以控制各種基因表達，從而調節細胞的正常生理功能。

多種癌症中，如濾泡性淋巴瘤和瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤均存在 EZH2 的失調，並與臨床的不良預後和療效相關。^{1,2} 這兩種腫瘤在 2020 年全球新發的非霍奇金淋巴瘤（NHL）病例中分別佔約 17%和 32%，而該年 NHL 全球新發病例約為 544,000 例^{3,4}。此外，EZH2 失調還常見於乳腺癌、肺癌、結直腸癌、前列腺癌及胃癌等實體瘤中，它們在 2020 年全球的新發病例數超過約 100 萬。

表觀遺傳學抑制劑 TAZVERIK®通過抑制 EZH2，調節參與細胞週期調控和終末分化基因的轉錄，從而抑制腫瘤細胞增殖。該作用機制與和黃醫藥管綫中的多種抗腫瘤產品高度互補，聯合使用具有協同增效的潛力，例如，在實體瘤中可探索與靶向血管內皮生長因子受體（VEGFR）藥物呋喹替尼的聯合療法，或者與具有抗血管生成和免疫調節雙重作用機制的藥物索凡替尼的聯合療法。⁵ 在血液腫瘤領域，可與和黃醫藥產品綫中的多個靶向 B 細胞受體信號通路的抑制劑聯合用藥，包括強效、高選擇性的 PI3Kδ 抑制劑 HMPL-689、Syk 抑制劑 HMPL-523 和第三代 BTK 抑制劑 HMPL-760⁶；此外，與 IDH1/2 抑制劑 HMPL-306，ERK 抑制劑 HMPL-295，FGFR 抑制劑 HMPL-453 以及 CD47 抗體 HMPL-A83 等產品的聯合用藥，均具有探索價值。TAZVERIK®廣泛的適用性和良好的安全性可能有助於增強聯合療法的抗腫瘤療效。

關於 TAZVERIK® (tazemetostat)

TAZVERIK®是甲基轉移酶抑制劑，在美國被指定用於治療以下患者：

- 患有不符合完全切除條件的轉移性或局部晚期上皮性肉瘤的 16 歲及以上的成人及兒童患者。
- 復發或難治性濾泡性淋巴瘤的成人患者，其腫瘤經 FDA 批准的試驗檢測呈 EZH2 突變陽性，並且之前已經接受至少兩次全身治療。
- 復發或難治性濾泡性淋巴瘤的成人患者，惟並無任何令人滿意的替代治療方案。

上述適應症根據客觀緩解率及和緩解持續時間經美國 FDA 加速審批後獲得批准。根據這些適應症繼續授予的批准可能取決於確證性試驗中的臨床療效驗證和描述。

請按此處查看美國完整處方資料：www.Tazverik.com

關於 TAZVERIK®在濾泡性淋巴瘤中的加速批准

2020 年 6 月 TAZVERIK®在美國獲批上述復發性或難治性濾泡性淋巴瘤適應症，該獲批基於一項 II 期臨床研究中濾泡性淋巴瘤隊列的療效和安全性數據（E7438-G000-101 研究，clinicaltrials.gov 註冊號：[NCT01897571](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01897571)）。

TAZVERIK®的療效在一項開放標籤、單臂、多中心 II 期臨床試驗中得以驗證，該試驗納入經過至少兩綫系統性治療後疾病進展的經組織學確認的濾泡性淋巴瘤患者。入組患者分為兩個隊列：一個隊列納入攜帶 EZH2 激活突變的 45 名患者，另一個隊列納入攜帶野生型 EZH2 的 54 名患者。所有患者每日兩次口服給予 800mg tazemetostat。主要療效指標為獨立影像委員會評估的基於非霍奇金淋巴瘤國際工作組（IWG-NHL）標準（Cheson 2007）的 ORR 和 DOR。中位隨訪持續時間為 22 個月（攜帶 EZH2 激活突變患者）和 36 個月（攜帶野生型 EZH2 患者）。

該研究結果發表於《[刺針·腫瘤學](#)》。⁷ 以下為藥物標籤說明中的數據。接受 TAZVERIK®治療的攜帶 EZH2 激活突變的 45 名濾泡性淋巴瘤患者中，中位年齡為 62 歲（範圍：38-80）；42%為男性；42%在一綫治療後出現早期進展（「POD24」）；所有患者東部腫瘤協作組（「ECOG」）體能狀態（「PS」）評分為 0 或 1。既往接受系統性治療綫數中位值為 2.0（範圍：1-11）；49%對利妥昔單抗耐藥而且 49%對入組前最後一次治療耐藥。接受過至少 2 綫系統治療的 42 名患者中，ORR（95%置信區間）為 69%（53%，82%），其中 12%患者達到完全緩解，57%達到部分緩解。中位 DOR 為 10.9 個月。

接受 TAZVERIK®治療的攜帶野生型 EZH2 的 54 名濾泡性淋巴瘤患者中，中位年齡為 61 歲（範圍：36-87）；63%為男性；59%為 POD24；91% ECOG PS 評分為 0 或 1。既往接受系統性治療線數中位值為 3.0（範圍：1-8）；59%對利妥昔單抗耐藥且 41%對入組前最後一次治療耐藥。接受過至少二線系統治療的 53 名患者中，ORR（95%置信區間）為 34%（22%，48%），其中 4%患者達到完全緩解，30%達到部分緩解。中位 DOR 為 13.0 個月。

不論相關性，接受 TAZVERIK®治療的患者中 30%出現嚴重不良反應。接受 TAZVERIK®治療的患者中發生率≥2%的嚴重不良反應為一般狀況惡化、腹痛、肺炎、膿毒症，及貧血。最常見（≥20%）不良反應為疲勞、上呼吸道感染、肌肉骨骼疼痛、噁心及腹痛。

試驗中 8 名患者（8%）因不良反應終止治療。研究中無死亡病例，且無黑框警告或禁忌症。

濾泡性淋巴瘤患者中最常見（≥20%）的不良反應是疲勞、上呼吸道感染、肌肉骨骼疼痛、噁心和腹痛。

EZH-302 是一項全球、隨機、適應性 Ib/III 期確證性臨床試驗（clinicaltrials.gov 註冊號：[NCT04224493](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04224493)），用於評估 TAZVERIK® 聯合已獲批的去化療治療方案 R²（瑞複美® 加利妥昔單抗）對比 R² 方案與安慰劑用於二線及以上治療濾泡性淋巴瘤。該試驗預計納入約 500 名濾泡性淋巴瘤患者。

關於上皮樣肉瘤中 TAZVERIK® 臨床開發和加速審批

2020 年 1 月 TAZVERIK®在美國獲批上述上皮樣肉瘤適應症，該獲批基於一項 II 期臨床研究中上皮樣肉瘤隊列的療效和安全性數據。（EZH-202 研究，clinicaltrials.gov 註冊號：[NCT02601950](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02601950)）。

TAZVERIK®的療效在一項多中心、開放標籤研究中的單臂隊列（隊列 5）試驗中得以驗證，該試驗納入經組織學確認的轉移性或局部晚期上皮樣肉瘤患者。患者需要具有 INI1 缺失（使用當地實驗室檢測），以及 0-2 ECOG PS 評分。患者每日兩次口服給予 800mg TAZVERIK®直至疾病進展或出現不可接受毒性。主要療效指標為盲態獨立中心評估（BICR）的基於實體瘤緩解評估標準（RECIST）v1.1 的確認 ORR 和 DOR。中位隨訪持續時間為 14 個月（範圍：0.4-31）。

該研究結果發表於《[刺針·腫瘤學](#)》。⁸ 以下為藥物標籤說明中的數據。接受 TAZVERIK®治療的 62 名患者中，中位年齡為 34 歲（範圍：16-79）；63%為男性，76%為白種人，11%為亞洲人，44%有肢體近端疾病，92% ECOG PS 評分為 0 或 1，以及 8% ECOG PS 評分為 2。77%患者既往接受過手術；61%既往接受過系統性治療。

接受治療的所有 62 名患者中，ORR（95%置信區間）為 15%（7%，26%），其中 1.6%達到完全緩解，13%達到部分緩解。在試驗中達到緩解的患者中，67%的緩解持續時間為 6 個月或更長。

接受 TAZVERIK®治療的患者中 37%出現嚴重不良反應。接受 TAZVERIK®治療的患者中發生率≥3%的嚴重不良反應為出血、胸腔積液、皮膚感染、呼吸困難、疼痛，及呼吸窘迫。

1 名患者（2%）因出現情緒改變的不良反應而永久性終止 TAZVERIK® 治療。

上皮樣肉瘤患者中最常見（≥20%）的不良反應是疼痛、疲勞、噁心、食慾下降、嘔吐和便秘。

EZH-301 是一項全球、隨機、雙盲、安慰劑對照的 Ib/III 期確證性臨床試驗 (clinicaltrials.gov 註冊號：[NCT04204941](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04204941))，用於評估 TAZVERIK® 聯合多柔比星對比多柔比星加安慰劑一線治療上皮樣肉瘤。該試驗預計納入約 150 名患者。

關於 TAZVERIK® 的其他臨床開發計劃

除濾泡性淋巴瘤和上皮樣肉瘤的研究外，TAZVERIK® 亦正在開發用於治療瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤和前列腺癌。

關於 Epizyme, Inc.

Epizyme, Inc. 是一家處於商業階段的全面一體化生物製藥公司，致力於透過創新表觀遺傳學藥物，重新制訂癌症及其他嚴重疾病的治療方案。除了正在進行的研究和處於發現階段的在研項目外，Epizyme 還有一項經美國 FDA 批准的產品，即：TAZVERIK® (tazemetostat)，可用於治療以下者：患上轉移性或局部晚期上皮性肉瘤，但不符合完全切除條件的 16 歲及以上的成人及兒童患者；患上復發或難治性濾泡性淋巴瘤，而腫瘤經 FDA 批准的試驗檢測呈 EZH2 突變陽性，並且之前已經接受至少兩次全身治療的成人患者；及患上復發或難治性濾泡性淋巴瘤，惟並無任何令人滿意的替代治療方案的成人患者。上述適應症根據客觀緩解率及和緩解持續時間經美國 FDA 加速審批後獲得批准。根據這些適應症繼續獲授予批准可能取決於確證性試驗中的臨床療效驗證和描述。此外，Epizyme 亦在探索 tazemetostat 在其他實體瘤和惡性血液腫瘤的研究性臨床試驗中的治療潛力，利用其作為復發性疾病和一線疾病的單藥療法和聯合療法。藉着專注於疾病的遺傳驅動因素，Epizyme 尋求將藥物與需要藥物的患者相匹配。如欲瞭解更多詳情，請訪問：www.epizyme.com。

TAZVERIK® 是 Epizyme, Inc. 的註冊商標。

關於和黃醫藥

和黃醫藥 (納斯達克/倫敦證交所：HCM；香港交易所：13) 是一家處於商業化階段的創新型生物醫藥公司，致力於發現、全球開發和商業化治療癌症和免疫性疾病的靶向藥物和免疫療法。超過 1,400 人的專業團隊已將自主發現的 11 個候選癌症藥物推進到在全球開展臨床研究，其中首三個創新腫瘤藥物現已獲批上市。欲瞭解更多詳情，請訪問：www.hutch-med.com 或關注我們的 [LinkedIn](#) 專頁。

前瞻性陳述的風險提示

本公告包含 1995 年《美國私人證券訴訟改革法案》「安全港」條款中定義的前瞻性陳述。這些前瞻性陳述反映了和黃醫藥與 Epizyme 目前對未來事件的預期，包括對 TAZVERIK® 用於治療上皮樣肉瘤或濾泡性淋巴瘤患者的治療潛力的預期，TAZVERIK® 針對此適應症及其他適應症的進一步臨床研究計劃，其預期 TAZVERIK® 的臨床研究是否會達到其主要終點或第二終點，或者根據加速審批程序是否將需要與監管機構會面，提交的監管批准或經政府部門的審查，對此類研究是否能達到其主要或次要終點的預期，以及對此類研究完成時間和結果發佈的預期。前瞻性陳述涉及風險和不確定性。此類風險和不確定性包括 (但不限於) 下列假設：有關開展試驗或上市產品的加速審批 (包括 TAZVERIK® 獲批准在中國用於治療患者的新藥上市申請的數據充足性、TAZVERIK® 是否將在其他司法管轄區獲得上皮樣肉瘤或濾泡性淋巴瘤的上市批准、是否將在美國獲得全面批准或在任何其他適應症上獲得批准)，其預期臨床前研究或早期臨床研究是否對日後試驗結果具預示性 (例如持續進行的確證性試驗)，TAZVERIK® 的安全性，TAZVERIK® 成為治療上皮樣肉瘤或濾泡性淋巴瘤患者新標準的潛力，兩家公司各自實現及完成 TAZVERIK® 進一步臨床開發計畫的能力，就經批准的適應症在中國或其他地區推出上市 TAZVERIK® 的可能性，兩家公司各自是否具備充分的現金資源從而為其可預見和不可預見的運營費用和資本支出需求提供資金，上述事件的時間，以及新冠肺炎全球大流行對各公司的業務、經營業績及財務狀況與整體經濟、監管及政治狀況帶來的影響等。此外，由於某些研究依賴其他候選藥物作為

與 TAZVERIK® 的聯合療法，此類風險和不確定性包括上述候選藥物有關安全性、有效性、供應和監管批准方面的假設。現有和潛在投資者請勿過度依賴這些前瞻性陳述，這些陳述僅在截至本公告發布當日有效。和黃醫藥與 Epizyme 預期後續事件和發展將導致觀點有變；然而，無論是否出現新訊息、未來事件或情況或其他因素，兩家公司均不承擔更新或修訂本公告所含訊息的義務。有關這些風險和其他風險的進一步討論，請查閱和黃醫藥向美國證券交易委員會、AIM 及香港聯合交易所有限公司提交的文件。

內幕消息

本公告包含 (歐盟) 第 596/2014 號條例 (該條例構成《2018 年歐洲聯盟 (退出) 法》定義的歐盟保留法律的一部分) 第 7 條規定的內幕消息。

¹ Beguelin W, Popovic R, Teater M, et al. EZH2 Is Required for Germinal Center Formation and Somatic EZH2 Mutations Promote Lymphoid Transformation. *Cancer Cell*. 2013;23(5):677-92.

² Boheng L, Chang WJ. EZH2 abnormalities in lymphoid malignancies: underlying mechanisms and therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):118.

³ NCCN Guideline on B-Cell Lymphomas. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Accessed August 4, 2021.

⁴ Globocan. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>. Accessed August 4, 2021.

⁵ Lu C, Han HD, Mangala LS, et al. Regulation of tumor angiogenesis by EZH2. *Cancer Cell*. 2010;18(2):185-197. doi:10.1016/j.ccr.2010.06.016

⁶ Keats J, Lee A, Cunniff J, et al. Abstract 1161: EZH2 inhibitor tazemetostat demonstrates activity in preclinical models of Bruton's tyrosine kinase inhibitor-resistant relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Cancer Res* July 1 2021 (81) (13 Supplement) 1161; DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-1161

⁷ Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1433-1442. doi:10.1016/S1470-2045(20)30441-1

⁸ Gounder M, Schöffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1423-1432. doi:10.1016/S1470-2045(20)30451-4

承董事會命

非執行董事兼公司秘書
施熙德

香港，2021 年 8 月 9 日

於本公告日期，本公司之董事為：

執行董事：

杜志強先生

(主席)

賀雋先生

(首席執行官)

鄭澤鋒先生

(首席財務官)

蘇慰國博士

(首席科學官)

非執行董事：

艾樂德博士

施熙德女士

獨立非執行董事：

卡博樂先生

(高級獨立董事)

費凱寧博士

席紀倫先生

莫樹錦教授