

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2021年歐洲腫瘤內科學會免疫腫瘤學(ESMO IO)大會上 公佈百澤安®針對鼻咽癌的3期臨床試驗結果

在RATIONALE 309臨床試驗中，百澤安®聯合化療顯著延長了患者的
無進展生存期，在各患者亞組中均觀察到了生存獲益

該聯合治療的安全性特徵與每種治療藥物的已知風險一致

基於該項臨床試驗的期中分析積極結果，在中國的新適應症上市申請
目前正在審評過程中

百濟神州有限公司(「百濟神州」或「本公司」)於2021年12月10日在2021年歐洲腫瘤內科學會免疫腫瘤學(ESMO IO)大會上公佈了RATIONALE 309臨床試驗的結果，該項臨床試驗旨在評估百澤安®聯合化療對比安慰劑聯合化療作為復發或轉移性鼻咽癌(RM-NPC)患者的一線治療。大會於2021年12月8日至11日舉行。

百濟神州免疫腫瘤學首席醫學官賁勇醫學博士表示：「我們非常高興百澤安®聯合化療的治療組合為RM-NPC患者帶來了無進展生存期獲益，且與化療相比具有統計學顯著性。基於該結果的新適應症上市申請目前正在接受中國藥監部門的審評。NPC為中國高發癌種，存在大量尚未被滿足的治療需求。我們期待繼續與藥監部門進行溝通，儘早將這一重要的免疫治療方案帶給中國患者。」

基於RATIONALE 309試驗期中分析結果，中國國家藥品監督管理局(NMPA)藥品審評中心(CDE)於2021年8月受理百澤安®聯合化療用於RM-NPC患者一線治療的新適應症上市申請(sBLA)。

RATIONALE 309試驗結果：百澤安®聯合化療對比安慰劑聯合化療作為RM-NPC的一線治療

優選口頭報告：1210

RATIONALE 309是一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的3期臨床試驗(NCT03924986)，旨在評估百澤安®聯合吉西他濱和順鉑(A組)對比安慰劑聯合吉西他濱和順鉑(B組)作為RM-NPC患者一線治療的有效性和安全性。該試驗的主要終點是獨立審查委員會(IRC)根據RECIST 1.1版標準評估的意向性治療(ITT)人群的無進展生存期(PFS)；次要終點包括IRC評估的總緩解率(ORR)、IRC評估的緩解持續時間(DoR)、總生存期(OS)、研究者評估的PFS、至第二次客觀疾病進展時間(PFS2)以及安全性。試驗共入組263例患者，分別有131例和132例患者隨機分配至A組和B組，兩組患者的基線特徵均衡。

中山大學腫瘤防治中心教授、該項研究的主要助理研究者楊雲鵬教授表示：「在RATIONALE 309試驗中，百澤安®聯合化療顯著延長了既往未經治療的RM-NPC患者的PFS，在各患者亞組中觀察到的生存獲益一致。RM-NPC是亞洲常見的侵襲性頭頸部腫瘤。兩組的安全性結果均與已知風險相似，未發現新的安全性警示。這些鼓舞人心的結果證實了百澤安®聯合化療在中國作為RM-NPC一線治療新標準療法的潛力。」

截至2021年3月26日，RATIONALE 309的中位隨訪時間為10個月，在期中分析時達到了主要終點，根據IRC的評估，與安慰劑聯合化療相比，百澤安®聯合化療可改善PFS，具有統計學顯著性。試驗有效性結果如下：

- 根據IRC的評估，A組的中位PFS為9.2個月(95% CI：7.6,10.1)，B組為7.4個月(95% CI：5.6,7.5)，分層風險比(HR)為0.52(95% CI：0.38,0.73)，分層log-rank檢驗p值< 0.0001；
- 根據IRC的評估，A組在6、9和12個月時的PFS率分別為66.1%(95% CI：56.9,73.8)、51.0%(95% CI：41.1,60.1)和35.7%(95% CI：25.2,46.4)，B組分別為53.0%(95% CI：43.4,61.8)、21.6%(95% CI：13.5,30.9)和12.2%(95% CI：5.6,21.4)；
- 根據研究者的評估，A組的中位PFS為9.8個月(95% CI：7.8,11.9)，B組為7.6個月(95% CI：6.6,7.8)，分層HR為0.54(95% CI：0.38,0.76)；
- 在大多數亞組中觀察到的PFS獲益一致，包括疾病狀態、基線肝轉移和性別亞組；

- 根據IRC的評估，A組的ORR和完全緩解(CR)率分別為69.5%和16.0%，B組分別為55.3%和6.8%；
- 根據IRC的評估，A組的中位DoR為8.5個月(95% CI：6.5，不可估計)，B組為6.1個月(95% CI：4.7,6.2)。

百澤安®聯合化療的安全性特徵可控，且與每種治療藥物的已知風險一致。試驗安全性結果如下：

- A組的所有患者(100%)均發生至少1例任何級別的治療中出現的不良事件(TEAE)，最常見的(發生率≥20.0%)為貧血、白細胞計數降低、中性粒細胞計數降低、噁心、血小板計數降低、食慾減退、嘔吐、便秘、白細胞減少症、中性粒細胞減少症、皮疹、甲狀腺功能減退症、丙氨酸氨基轉移酶(ALT)升高、低鈉血症、血肌酐升高、天門冬氨酸氨基轉移酶(AST)升高、難受和發熱；
- 相比之下，B組中有131例患者(99.2%)發生至少1例任何級別的TEAE，最常見的(發生率≥20.0%)為貧血、噁心、白細胞計數降低、血小板計數降低、中性粒細胞計數降低、嘔吐、食慾減退、便秘、白細胞減少症、中性粒細胞減少症、低鈉血症、難受、低鉀血症、皮疹、AST升高和低白蛋白血症；
- A組中有106例患者(80.9%)發生了≥3級TEAE，B組中有108例患者(81.8%)發生了≥3級TEAE；
- A組中有36例患者(27.5%)發生了嚴重TEAE，B組中有44例患者(33.3%)發生了嚴重TEAE；
- A組中分別有2例患者(1.5%)和5例患者(3.8%)發生了導致永久終止治療和死亡的TEAE，B組中分別有3例患者(2.3%)和2例患者(1.5%)發生了導致永久終止治療和死亡的TEAE；
- A組中有24例患者(18.3%)發生至少1例任何級別的免疫介導性TEAE，其中3例患者(2.3%)發生了≥3級事件。

關於鼻咽癌

鼻咽癌(NPC)是一種惡性鱗狀細胞癌，起源於鼻咽的上皮細胞，最常見於咽隱窩¹。2020年，中國約有62,555例新增NPC患者，佔全球新發病例的46.8%²。儘管NPC對中國南方和其他疾病流行地區的公共衛生造成了沉重負擔，但大眾對NPC的病因以及如何預防知之較少³。NPC的主要風險因素是遺傳易感性、Epstein-Barr病毒(EBV)感染和食用鹽醃食物⁴。晚期NPC患者的中位總生存期約為20個月⁵；據報導，復發或轉移性NPC患者的預後通常逐漸惡化，3年生存率降至約7%~40%，這表明NPC仍存在大量未被滿足的醫療需求，亟需更有效的治療方法^{6,7,8}。

關於百澤安®(替雷利珠單抗注射液)

百澤安®(替雷利珠單抗注射液)是一款人源化IgG4抗程式性死亡受體-1(PD-1)單克隆抗體，設計目的是為最大限度地減少與巨噬細胞中的Fcγ受體結合。臨床前資料表明，巨噬細胞中的Fcγ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。百澤安®是第一款由百濟神州的免疫腫瘤生物平臺研發的藥物，目前正進行單藥及聯合療法臨床試驗，以開發一系列針對實體瘤和血液腫瘤的廣泛適應症。

中國國家藥品監督管理局(NMPA)已批准百澤安®用於五項適應症，包括完全批准百澤安®聯合化療用於治療一線晚期鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)患者和百澤安®聯合化療用於治療一線晚期非鱗狀NSCLC患者，以及附條件批准百澤安®用於治療至少經過二線系統化療的復發或難治性經典型霍奇金淋巴瘤(cHL)患者、PD-L1高表達的含鉑化療失敗包括新輔助或輔助化療12個月內進展的局部晚期或轉移性尿路上皮癌(UC)患者，以及至少經過一種全身治療的肝細胞癌(HCC)患者。針對上述三項附條件獲批適應症的完全批准將取決於正在進行的確證性隨機對照臨床試驗結果。

此外，四項百澤安®的新適應症上市申請正在接受NMPA藥品審評中心的審評，包括一項用於治療既往接受鉑類化療後出現疾病進展的二或三線局部晚期或轉移性NSCLC患者、一項用於治療既往經治、局部晚期不可切除或轉移性高度微衛星不穩定型(MSI-H)或錯配修復缺陷型(dMMR)實體瘤患者、一項用於治療既往接受過一線標準化療後進展或不可耐受的局部晚期或轉移性食管鱗狀細胞癌(ESCC)患者和一項用於一線治療復發或轉移性鼻咽癌(NPC)患者的新適應症上市申請。

美國食品藥品監督管理局(FDA)已受理百澤安®的上市許可申請用於治療既往經系統治療後不可切除、復發性局部晚期或轉移性ESCC患者。根據《處方藥使用者付費法案》(PDUFA)，FDA對百澤安®上市申請做出決議的目標日期為2022年7月12日。

百濟神州已在中國和全球範圍內開展或完成了17項百澤安®的註冊性臨床試驗，其中包括13項3期臨床試驗和4項關鍵性2期臨床試驗。

2021年1月，百濟神州與諾華達成合作協定，授權諾華在北美、歐洲和日本開發、生產和商業化百澤安®。

百澤安®在中國以外國家或地區尚未獲批。

關於百澤安®(替雷利珠單抗注射液)的臨床研發項目

百澤安®(替雷利珠單抗)的臨床試驗包括：

- 替雷利珠單抗對比多西他賽用於二線或三線治療非小細胞肺癌患者安全性有效性的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03358875)；
- 替雷利珠單抗對比救援性化療用於治療復發或難治性經典型霍奇金淋巴瘤患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT04486391)；
- 替雷利珠單抗用於治療局部晚期或轉移性尿路上皮癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03967977)；
- 替雷利珠單抗聯合化療對比化療用於一線治療晚期鱗狀非小細胞肺癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03594747)；
- 替雷利珠單抗聯合化療對比化療用於一線治療晚期非鱗狀非小細胞肺癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03663205)；
- 替雷利珠單抗聯合含鉑雙藥化療用於治療非小細胞肺癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT04379635)；
- 替雷利珠單抗／安慰劑聯合鉑類藥物和依託泊苷用於治療廣泛期小細胞肺癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT04005716)；

- 替雷利珠單抗對比索拉非尼用於一線治療肝細胞癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03412773)；
- 替雷利珠單抗用於治療不可切除的肝細胞癌經治患者的2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03419897)；
- 替雷利珠單抗用於治療局部晚期或轉移性尿路上皮膀胱癌患者的2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT04004221)；
- 替雷利珠單抗對比化療用於二線治療食管鱗狀細胞癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03430843)；
- 替雷利珠單抗聯合化療用於一線治療食管鱗狀細胞癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03783442)；
- 替雷利珠單抗對比安慰劑聯合同步放化療用於治療局限性食管鱗狀細胞癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03957590)；
- 替雷利珠單抗聯合化療對比安慰劑聯合化療用於一線治療胃癌的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03777657)；
- 替雷利珠單抗用於治療復發／難治性經典型霍奇金淋巴瘤患者的2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03209973)；
- 替雷利珠單抗用於治療MSI-H或dMMR實體瘤患者的2期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03736889)；
- 替雷利珠單抗聯合化療對比安慰劑聯合化療用於一線治療鼻咽癌患者的3期臨床試驗 (clinicaltrials.gov登記號：NCT03924986)；

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第一的臨床候選藥物研發，致力於為全球患者提供有影響力、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，團隊規模還在不斷擴大。這支團隊計劃或目前正在全球範圍支持開展超過90項臨床研究，已招募患者和健康志願者超過14,000人。百濟神州自有的臨床開發團隊規劃並主導公司產品管線的研發和擴充，為覆蓋全球超過45個國家／地區的臨床試驗提供支援和指導。公司特別關注血液腫瘤和實體腫瘤的靶向治療及腫瘤免疫治療，並重點研究單藥和聯合療法。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- γ 受體結合的抗PD-1抗體，已在中國獲批上市)以及百匯澤®(PARP抑制劑，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. Yu, M. C., & Yuan, J.-M. (2002). Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*, 12(6), 421-429. <https://doi.org/10.1016/s1044579x02000858>.
2. Globocan 2020. Available at <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets.pdf>. Access July 2021.
3. Wu, L., Li, C., & Pan, L. (2018). Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(4), 3687-3692. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5878>.
4. Liu, Y.-T., Dai, J.-J., Xu, C.-H., Lu, Y.-K., Fan, Y.-Y., Zhang, X.-L., Zhang, C.-X., & Chen, Y.-M. (2012). Greater intake of fruit and vegetables is associated with lower risk of nasopharyngeal carcinoma in Chinese adults: A case-control study. *Cancer Causes & Control: CCC*, 23(4), 589-599. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9923-z>.

5. Perri, F., (2019). Management of recurrent nasopharyngeal carcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther*, 12, 1583-1591. doi:10.2147/OTT.S188148.
6. Li, J.-X., Huang, S.-M., Wen, B.-X., & Lu, T.-X. (2014). Prognostic factors on overall survival of newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(7), 3169-3173. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.7.3169>.
7. Toumi, N., Ennouri, S., Charfeddine, I., Daoud, J., & Khanfir, A. (2020). Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.022>.
8. Xu, Y., Huang, T., Mao, M., Zhai, J., & Chen, J. (2020). Metastatic Patterns and Prognosis of de novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma in the United States. *The Laryngoscope*. <https://doi.org/10.1002/lary.28983>.

關於百濟神州

百濟神州是一家立足於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，旨在為全球患者改善治療效果、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。欲瞭解更多資訊，請訪問<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，包括有關百濟神州對百澤安®在中國用於治療NPC的開發、潛在註冊審批和商業化的計劃、百澤安®聯合化療作為RM-NPC一線治療新標準療法的潛力的聲明，有關百澤安®在美國、中國和其他地區正在進行的和未來的臨床開發和潛在註冊審批的聲明，以及在「百濟神州腫瘤學」和「關於百濟神州」副標題下提及的百濟神州計劃、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、不確定性以及其他重要因素的討論。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10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。