

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

百濟神州宣佈ALPINE試驗最終緩解評估結果：獨立審查委員會確認百悅澤®在慢性淋巴細胞白血病中對比伊布替尼取得總緩解率的優效性

百濟神州有限公司（「百濟神州」或「本公司」）於2022年4月11日宣佈，百悅澤®全球性3期臨床試驗ALPINE研究的最終緩解評估結果：獨立審查委員會(IRC)確認，在復發或難治性(R/R)慢性淋巴細胞白血病(CLL)/小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)成人患者中，BTK抑制劑百悅澤®（澤布替尼）展示了優於伊布替尼的總緩解率(ORR)。

早在該試驗的期中分析中，百悅澤®已在試驗主要終點 — 即由研究者評估的總緩解率 — 顯示了優效性。此次最終緩解評估中，百悅澤®也達到了主要終點，在由IRC評估的ORR方面展現了相比伊布替尼的優效性。百悅澤®對比伊布替尼，ORR結果分別為80.4%和72.9%（雙側p值=0.0264）。其中，ORR的定義為完全緩解(CR)和部分緩解(PR)資料的總和。ALPINE試驗在全球共入組652例患者，覆蓋歐洲(60%)、美國(17%)、中國(14%)、紐西蘭和澳大利亞(9%)等多個國家和地區。試驗的中位隨訪時間為24.2個月。下一步，ALPINE試驗將計劃分析無進展生存(PFS)的最終分析結果。

試驗數據顯示，百悅澤®總體耐受性良好，安全性結果與既往研究中的觀察一致。預先指定的安全性分析表明，百悅澤®組的房顫或房撲發生率始終較低。在中位隨訪時間為24.2個月時，百悅澤®組和伊布替尼組的房顫或房撲發生率分別為4.6% (n=15)和12.0% (n=39)。兩個治療組中各有324例患者，其中，百悅澤®組有13.0% (n=42)患者因不良事件終止治療，而這一數值在伊布替尼治療組則為17.6% (n=57)。百悅澤®與伊布替尼組中最常報告的3級及以上不良事件分別為中性粒細胞減少症(14.2% vs. 13.9%)、高血壓(12.7% vs. 10.2%)、感染性肺炎(4% vs. 7.4%)、中性粒細胞計數降低(4.3% vs. 4.0%)、COVID-19肺炎(4.3% vs. 3.1%)。

百濟神州全球研發負責人汪來博士表示：「我們很高興能宣佈百悅澤®在3期試驗ALPINE的最新初步數據。該試驗表明，在既往治療後出現疾病復發或轉移的CLL患者中，百悅澤®的總緩解率優於伊布替尼。我們深知，對於CLL患者及其家人來說，疾病的復發和治療耐藥是尤為艱難的挑戰。因此，這次試驗取得的最終緩解評估結果令我們倍感鼓舞，它進一步拓展了我們的臨床證據，再度證實百悅澤®用於治療CLL的潛力。」

基於ALPINE試驗結果的支持，百濟神州已經遞交百悅澤®在美國、歐盟和其他市場針對CLL的上市許可申請。2022年2月，百濟神州宣佈美國食品藥品監督管理局(FDA)和歐洲藥品管理局(EMA)已接受百悅澤®治療CLL的補充新藥上市申請(此前百悅澤®已在美國和歐盟獲批用於治療其它B細胞惡性血液腫瘤適應症)。在美國，根據處方藥申報者付費法案(PDUFA)，FDA對該項申請做出決議的目標日期為2022年10月22日。

ALPINE試驗的期中分析結果覆蓋了12個月的研究隨訪資料，此前已於2021年6月在第26屆歐洲血液學協會2021(EHA2021)虛擬年會上進行展示。在期中分析中，根據研究者評估，百悅澤®在ORR方面展現了相比伊布替尼的優效性。

關於慢性淋巴細胞白血病

慢性淋巴細胞白血病(CLL)是成人中最常見的白血病類型。在所有白血病中，CLL約佔每年新發病例的四分之一，2021年，美國新CLL確診病例超過2.1萬例。2018年，美國預估有195,129人罹患慢性淋巴細胞白血病。ⁱ CLL始於骨髓中某幾種白細胞(淋巴細胞)，這些細胞會從骨髓中進入血液。骨髓中癌細胞的異常增殖(即白血病)會導致細胞抗感染的能力降低，並擴散至血液，從而累及身體其他部位，包括淋巴結、肝臟和脾臟等。^{ii,iii,iv} 已知BTK通路是促進惡性B細胞增值的信號通路，能夠致使CLL的發生。^v 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的B淋巴細胞，它與CLL有許多相似之處，但其腫瘤細胞多見於淋巴結中。^{vi}

關於ALPINE臨床試驗

ALPINE是一項隨機、全球3期臨床試驗(NCT03734016)，旨在評估百悅澤®對比伊布替尼，用於治療既往經治的復發或難治性慢性淋巴細胞白血病(CLL)／小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)患者的效果。

在該試驗中，652例患者被隨機分為兩組，一組接受百悅澤®(160 mg口服，每日兩次)治療，另一組接受伊布替尼(420 mg，口服，每日一次)治療，直至患者出現疾病進展或不可接受的毒性。在對總緩解率(ORR)的主要分析中，研究者及獨立審查委員會(IRC)基於國際慢性淋巴細胞白血病工作組(iwCLL)指導原則(2008年修訂版)評估CLL患者的緩解(但針對治療相關淋巴細胞增多CLL患者的評價標準有所調整)，以及Lugano非霍奇金淋巴瘤分類標準評估SLL患者的緩解。經研究者和IRC評估的ORR採用分級評估檢驗，首先評估非劣效性，隨後評估優效性。關鍵次要終點包括無進展生存期(PFS)和房顫或房撲事件發生率；其他次要終點包括持續緩解時間(DoR)、總生存期(OS)以及不良事件發生率。該研究正在持續進行中，計劃在達到目標事件數時對PFS進行正式分析。

關於百悅澤®

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®已經開展了廣泛的全球臨床開發項目，目前已在全球28個市場中開展了35項試驗，總入組受試者超過3,900人。迄今為止，百悅澤®已在包括美國、中國、歐盟和英國、加拿大、澳大利亞和其他國際市場的40多個國家和地區獲得20多項批准。目前，百悅澤®在全球範圍內還有40多項藥政申報正在審評中。

* 該項適應症基於總緩解率獲得加速批准。針對該適應症的後續正式批准將取決於確證性試驗中臨床益處的驗證和描述。

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2,900人且仍在不斷壯大，目前正在全球範圍支持100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14,500人。公司產品管線深厚、試驗佈局廣泛，試驗已覆蓋全球超過45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-γ受體結合的抗PD-1抗體，已在中國獲批上市)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、百時美施貴寶、EUSA Pharma、百奧泰授權的腫瘤藥物。公司也通過與包括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。

2021年1月，百濟神州和諾華宣佈合作，授予諾華在北美、歐洲和日本共同開發、生產和商業化百濟神州的抗PD-1抗體百澤安®。基於這一成果豐富的合作，FDA正在對百澤安®的新藥上市許可申請(BLA)進行審評。同時，百濟神州和諾華於2021年12月宣佈了兩項新的協議，授予諾華共同開發、生產和商業化百濟神州的TIGIT抑制劑歐司珀利單抗（當前處於3期臨床開發階段），並在百濟神州的產品組合中授予5款已獲批的諾華腫瘤產品在中國指定區域的推廣權益。

參考文獻

- i. National Cancer Institute. Available here: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
- ii. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta; American Cancer Society; 2021. Available here: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>
- iii. 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.
- iv. National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version. Available here: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/clk-treatment-pdq>
- v. Haselager MV et al. Proliferative Signals in Chronic Lymphocytic Leukemia; What Are We Missing ? Front Oncol. 2020; 10: 592205.
- vi. 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，專注於開發可負擔的創新藥物，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8,000人的團隊。欲瞭解更多信息，請訪問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，包括有關百悅澤®在美國和其他市場的未來開發、藥政申報和潛在商業化的聲明，百悅澤®為患者帶來改善的臨床獲益與安全性優勢的潛力，百悅澤®潛在的商業化機會，以及在「關於百濟神州腫瘤學」和「關於百濟神州」副標題下提及的百濟神州計劃、承諾、願望和目標。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：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和商業化並實現及保持盈利的能力；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、生產及其他業務帶來的影響；百濟神州在最近年度報告10-K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，2022年4月11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、Margaret Han Dugan博士、Donald W. Glazer先生、Michael Goller先生、Ranjeev Krishana先生、Thomas Malley先生、Alessandro Riva博士、Corazon (Corsee) D. Sanders博士及易清清先生。