

# 百濟神州在美國癌症研究協會(AACR)年會上以海報的形式公佈替雷利珠單抗 1 期長期 研究數據及其結構與機理分析結果

美國麻省劍橋和中國北京,2019年4月12日-百濟神州(納斯達克代碼: BGNE; 香港聯交所代碼: 06160)是一家處於商業階段的生物醫藥公司,專注于用於癌症治療的創新型分子靶向和免疫腫瘤藥物的開發和商業化。公司于4月1日在美國癌症研究協會(AACR)年會上以海報的形式公佈了其在研抗 PD-1 抗體替雷利珠單抗的1期長期研究資料以及其結構與結合機理分析。本次大會于2019年3月29日至4月3日在美國喬治亞州亞特蘭大市舉行。

百濟神州腫瘤免疫學首席醫學官責勇醫學博士評論道:「我們相信這兩項研究結果为替雷利珠單抗作為一款潛在的差異化的抗 PD-1 抗體開展廣泛的臨床研究項目提供了進一步的支援。單藥治療的長期研究數據表明,在給藥超過 12 個月的情況下,替雷利珠單抗總體耐受性良好,并在多个癌种患者中——無論 PD-L1 表達的高低——均產生持久的抗腫瘤療效。另一項以海報形式公佈的非臨床研究,则第一次確認了替雷利珠單抗在分子結合機制上區別于已獲批抗 PD-1 抗體的關鍵位點。」

## 針對一項在研抗 PD-1 抗體替雷利珠單抗 1 期臨床研究的長期研究(LTE)

1 期臨床研究海報數據(海報編號: CT084,8 号展板)

這項多中心、開放性的替雷利珠單抗作為單藥治療晚期實體瘤患者的 1 期臨床研究 (Clinical Trials.gov 登記號: NCT02407990)正在澳大利亞、新西蘭、美國、中國臺灣和韓國開展,研究方向包括劑量遞增、程式擴展、固定劑量擴展,以及適應症擴展。這項首次人體試驗(FIH)現已入組了 450 多位患者。

截至 2018 年 10 月 27 日,65 位患者接受了超過 12 個月的替雷利珠單抗治療,並被納入LTE 分析之中。这 65 位患者分別來自于劑量遞增分組和劑量擴展分組。大多數患者(n=46)接受了劑量為 5 mg/kg,每三週一次給藥的替雷利珠單抗治療,其餘患者分別接受了劑量為 2 mg/kg,每三週一次給藥的治療(n=9),劑量為 2 mg/kg,每兩週一次給藥的治療(n=2),劑量為 5 mg/kg,每兩週一次給藥的治療(n=5),劑量為 200mg,每三週一次給藥的治療(n=3)。此項 LTE 研究中最常見的癌種(定義為不少於五位 LTE 患者)為非小細胞肺癌(NSCLC; n=9)、肝細胞癌(HCC; n=8)、膀胱癌(n=5)、卵巢癌(n=5)。

在中位隨訪時間為 27.2 個月時,LTE 患者中的客觀緩解率(ORR)为 68%;四位患者達到了完全緩解(CR),包括鱗狀上皮細胞癌、子宮內膜癌、膀胱癌、食管癌(每項各一



例)。四位患者 PD-L1 均呈陽性。在 PD-L1 陽性和陰性腫瘤中均觀察到部分緩解(PR)和疾病穩定(SD)。LTE 患者的中位緩解持續時間(DoR)为 21.1 個月。

在給藥超過 12 個月的情況下,替雷利珠單抗總體耐受性良好。截至數據截点,65 位患者中有 52 位(80%)經歷了至少一次與治療相關的不良事件(TRAE),大多為輕度或中度。皮疹是唯一一項在超過 15%的患者中被报道的 TRAE,無三級或以上的皮疹事件被報導。三級或以上的 TRAE 包括關節炎、腹瀉、乏力、高血糖、丙氨酸轉氨酶升高、丘疹性皮疹,以及扁平苔蘚樣角化病(每項各一例)。

嚴重 TRAE 出現在三位患者中,包括發熱(n=2)和關節炎(n=1),均已緩解。三位患者由於不良事件(AE)而中斷研究。未出現導致死亡的 AE。

## 在研抗 PD-1 抗體替雷利珠單抗的分子結合機制有別于派母單抗和納武單抗

臨床前海報數據(海報編號: 2383,7號展板)

在這項非臨床研究中,PD-1 胞外結構域与替雷利珠單抗抗原結合片段(Fab)形成的複合物晶體結構得到解析以展現其分子結合機制,並且通過結構導向突變及表面等離子體共振研究来比較替雷利珠單抗较派母單抗及納武單抗相比与 PD-1 的結合機制。

替雷利珠單抗輕鏈可變結構域的三個互補決定區(CDR)及重鏈可變結構域的兩個 CDR 与 PD-1 廣泛相互作用。相比派母單抗和納武單抗,替雷利珠單抗与野生型 PD-1 的解离速率分別放緩约 100 倍和 50 倍。

替雷利珠單抗同時展示了與派母單抗及納武單抗較為不同的 PD-1 結合方位。其与 PD-1 結合表面較派母單抗相比有部分重疊,但與納武單抗截然不同。相比這兩款抗 PD-1 抗體,PD-1 中的 Gln75、Thr76、Asp77、Arg86 氨基酸被鑒定為與替雷利珠單抗結合中的關鍵表位,但這些表位的突變對派母單抗和納武單抗與 PD-1 的結合作用影響甚微。

研究表明,替雷利珠單抗特有的結合方位、獨特的結合表位,以及与 PD-1 之間的結合動力學,均區別于派母單抗和納武單抗。

### 關於替雷利珠單抗

替雷利珠單抗(BGB-A317)是一款在研的人源性 IgG4 抗程式性死亡受體 1(PD-1)单克隆抗體,設計目的為最大限度地減少與巨噬細胞中的 Fc 受體結合。 臨床前數據表明,巨噬細胞中的 Fc 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。替雷利珠單抗是第一款由百濟神州的免疫腫瘤生物平臺研發的候選藥物,目前正作為單藥療法及聯合療法開發針對一系列實體瘤和血液腫瘤治療適應症。

百濟神州針對替雷利珠單抗開展的廣泛臨床研究項目包括一項針對二線非小細胞肺癌(NSCLC)患者的全球 3 期臨床研究;一項針對一線肝細胞癌(HCC)患者的全球 3 期臨床研究;一項針對二線食道鱗狀細胞癌(ESCC)患者的全球 3 期臨床研究;一項針對一線 ESCC 患者的全球 3 期臨床研究;一項針對一線 ESCC 患者的全球 3 期臨床研究;一項針對三期 NSCLC 患者的全球 3 期臨床研究;一項針對二至三線 HCC 患者的全球 2 期臨床研究;一項針對復發/難治性(R/R)NK/T 細胞淋巴瘤患者的全球 1 期臨床研究;以及一項針對實體瘤患者的全球 1 期臨床研究。在中國,百濟神州已完成了一項針對 R/R 經典型霍奇金淋巴瘤(cHL)患者的關鍵性 2 期臨床研究患者入組,並正在開展一項針對一線非鱗狀 NSCLC 患者的 3 期臨床研究;一項針對鱗狀 NSCLC 患者的 3 期臨床研究;一項針對二線尿路上皮癌(UC)患者的 2 期臨床研究;以及一項針對具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)實體瘤患者的 2 期臨床研究。

替雷利珠單抗用於治療 R/R cHL 在中國的新藥上市申請(NDA)已被中國國家藥品監督管理局(NMPA)受理並納入優先審評。百濟神州與新基公司達成全球戰略合作關係,授權新基公司在亞洲(除日本)以外開發替雷利珠單抗治療實體瘤。

#### 關於百濟神州

百濟神州是一家全球性的、商業階段的、以研發為基礎的生物科技公司,專注于分子靶向和免疫腫瘤療法的研發。百濟神州目前在中國大陸、美國、澳大利亞和歐洲擁有超過2,200名員工,在研產品線包括新型口服小分子類和單克隆抗體類抗癌藥物。百濟神州目前也正在打造抗癌治療的藥物組合方案,旨在為癌症患者的生活帶來持續、深遠的影響。在新基公司的授權下,百濟神州在華銷售 ABRAXANE®注射用紫杉醇(納米白蛋白顆粒結合型)、瑞複美®(來那度胺)和維達莎®(注射用阿紮胞苷)<sup>i</sup>。

#### 前瞻性聲明

本新聞稿包含根據《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,包括替雷利珠單抗令人鼓舞的臨床數據及其作用機制,有關百濟神州与替雷利珠單抗相關的進展計畫、預期的臨床開發計畫、藥政註冊里程碑、商業化等。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、時程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智慧財產權保護獲得和維護的能力;百濟神州依賴協力廠商進行藥物開發、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年度報告的 10-K 表格中"风險因素"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、不確定性以及其他重要因素的討論。本新聞稿中的所有信息僅及于新聞稿發佈之日,除非法律要求,百濟神州並無責任更新該些信息。

百濟神州聯系人 投資者聯系人

周密 +86 10-5895-8058 ir@beigene.com 媒體聯系人

呂磊 +86 10-5895-8049 media@beigene.com

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> ABRAXANE<sup>®</sup>, REVLIMID<sup>®</sup>, and VIDAZA<sup>®</sup> are registered trademarks of Celgene Corporation.