

百濟神州公佈澤布替尼對比伊布替尼用於治療華氏巨球蛋白血症患者的 **ASPEN 3** 期臨床試驗結果

- 作為本試驗的主要終點，澤布替尼相對於伊布替尼的深度緩解率（非常好的部分緩解[VGPR]率或更好）未能達到有統計學意義的優效性；但相比于伊布替尼，澤布替尼試驗臂有更多的患者達到了 VGPR（在整體人群中為 28.4% 對比 19.2%）
- 與伊布替尼相比，澤布替尼展示了在安全性和耐受性上的優勢
- ASPEN 是迄今為止在華氏巨球蛋白血症患者中開展的最大規模的 3 期臨床試驗，也是 BTK 抑制劑之間對比試驗結果的首次公佈
- 公司將於北京時間今天 12 月 16 日晚上 9 點 30 分（美國東部時間上午 8 點 30 分）召開投資者電話會議

美國麻省劍橋和中國北京 2019 年 12 月 16 日電/美通社/ -- 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。公司今天公佈了其 BTK 抑制劑 BRUKINSA™（澤布替尼）對比伊布替尼用於治療華氏巨球蛋白血症（WM）患者的 ASPEN 3 期臨床試驗結果。儘管該試驗在主要終點——完全緩解（CR）和非常好的部分緩解（VGPR）率上，澤布替尼的治療優勢未能達到有統計學意義的優效性，但在這個首項隨機的 BTK 抑制劑之間的對比臨床試驗中，澤布替尼治療取得了更高的 VGPR 率，同時在安全性和耐受性上也有明顯改善。

ASPEN 研究是一項在歐洲、澳大利亞和美國的 61 個中心進行的針對 229 名 WM 患者的隨機 3 期臨床試驗。該研究包括兩個佇列，一個是隨機佇列（佇列 1），入組了 201 名攜帶 MYD88 基因突變的患者，另一個是非隨機佇列（佇列 2），入組了 28 例攜帶 MYD88 野生基因型（MYD88^{WT}）患者，都接受澤布替尼治療。這類患者在歷史研究中接受伊布替尼治療後療效不佳。

隨機的佇列 1 在澤布替尼試驗臂中入組了 102 例患者，其中 83 例為復發或難治性（R/R）患者、19 例為初治（TN）患者；在伊布替尼試驗臂中入組了 99 例患者，其中 81 例為 R/R 患者、18 例為 TN 患者。入組澤布替尼試驗臂的患者接受了劑量為每次 160 毫克、每日兩次（BID）的澤布替尼治療；入組伊布替尼試驗臂的患者接受了劑量為每次 420 毫克、每日一次（QD）的伊布替尼治療。

截至數據截點 2019 年 8 月 31 日，在中位隨訪時間為 19.4 個月的情況下，ASPEN 3 期臨床試驗佇列 1 的結果包括：

- 在 R/R 患者中，經獨立評審委員會（IRC）評估的 VGPR 率在澤布替尼試驗臂中為 28.9%，在伊布替尼試驗臂中為 19.8%，兩個試驗臂中均無患者達到 CR；組間差異未能達到統計顯著性（雙邊檢驗 p 值=0.1160）；
- 在所有患者中，經 IRC 評估的 VGPR 率在澤布替尼試驗臂中為 28.4%，在伊布替尼試驗臂中為 19.2%，兩個試驗臂中均無患者達到 CR；組間差異未能達到統計顯著性（雙邊檢驗描述 p 值= 0.0921）；
- 在 R/R 患者中，經 IRC 評估的主要緩解率（MRR；部分緩解或更好）在澤布替尼試驗臂中為 78.3%，在伊布替尼試驗臂中為 80.2%；在所有患者中，MRR 在澤布替尼試驗臂中為 77.5%，在伊布替尼試驗臂中為 77.8%；
- 儘管試驗的主要目的並非檢測無進展存留期（PFS）具有統計顯著性改善，而且 PFS 隨訪數據時間較短，但澤布替尼早期的 PFS 和總存留期（OS）數據與澤布替尼試驗臂中較高的 VGPR 率相符：
 - 在澤布替尼試驗臂中，12 個月 PFS 在 R/R 患者中為 92.4%（83.8 – 96.5），在所有患者中為 89.7%（81.7 – 94.3）；對比伊布替尼試驗臂中，在 R/R 疾病患者中為 85.9%（75.9 – 91.9），在所有患者中為 87.2%（78.6 – 92.5）；以及
 - 在澤布替尼試驗臂中，12 個月 OS 在 R/R 患者中為 98.8%（91.6 – 99.8），在所有患者中為 97.0%（90.0 – 99.0）；對比伊布替尼試驗臂中，在 R/R 患者中為 92.5%（84.1 – 96.6），在所有患者中為 93.9%（86.8 – 97.2）；
- 三級及以上不良事件（AE）在澤布替尼試驗臂中為 58.4%，在伊布替尼試驗臂中為 63.3%。在澤布替尼試驗臂中，四例患者（4.0%）由於 AE 中斷了試驗治療，一例（1.0%）致死 AE；在伊布替尼試驗臂中，九例患者（9.2%）由於 AE 中斷了試驗治療，四例（4.1%）致死 AE；
- 在所有與 BTK 抑制劑相關的 AE 中，任何級別的心房顫動/撲動在澤布替尼試驗臂中為 2.0%，在伊布替尼試驗臂中為 15.3%；輕微出血在澤布替尼試驗臂中為 48.5%，在伊布替尼試驗臂中為 59.2%；嚴重出血在澤布替尼試驗臂中為 5.9%，



在伊布替尼試驗臂中為 9.2%；腹瀉在澤布替尼試驗臂中為 20.8%，在伊布替尼試驗臂中為 31.6%；以及

- 中性粒細胞減少症在澤布替尼試驗臂中為 29.7%，對比在伊布替尼試驗臂中的 13.3%。

概述表格：

有效數據	R/R 患者		所有患者	
	澤布替尼 (N = 83)	伊布替尼 (N = 81)	澤布替尼 (N = 102)	伊布替尼 (N = 99)
VGPR + CR 率	28.9%	19.8%	28.4%	19.2%
PFS (12 個月) 置信區間	92.4% (88.9 – 98.8)	85.9% (75.9 – 91.9)	89.7% (81.7 – 94.3)	87.2% (78.6 – 92.5)
OS (12 個月) 置信區間	98.8% (91.6 – 99.8)	92.5% (84.1 – 96.6)	97.0% (90.9 – 99.0)	93.9% (86.8 – 97.2)

安全數據	澤布替尼	伊布替尼
	所有患者 (n = 101)	所有患者 (n = 98)
三級及以上 AE	58.4%	63.3%
由於 AE 中斷試驗治療	4 (4.0%)	9 (9.2%)
由於 AE 死亡	1 (1.0%)	4 (4.1%)
任一級別的心房顫動/ 撲動	2.0%	15.3%
輕微出血	48.5%	59.2%
嚴重出血	5.9%	9.2%
腹瀉	20.8%	31.6%
中性粒細胞減少症	29.7%	13.3%

百濟神州血液學首席醫學官黃蔚娟醫學博士表示：「我們的研究人員設法通過最大化 BTK 抑制且最小化脫靶結合，設計了一款旨在提高有效性且降低副作用的 BTK 抑制劑。

我們在臨床開發中也大膽決定將澤布替尼直接與伊布替尼在 WM 患者的治療上進行對比評估，也很欣慰得能夠看到其在 VGPR 率 and 安全性上帶來的改善。ASPEN 是迄今為止在 WM 患者中開展的最大規模前瞻性試驗，結果表明相比較伊布替尼，澤布替尼在患者中展示出與以往數據一致的安全性優勢。儘管在 CR 和 VGPR 率中未能取得具有統計顯著性的提升，但是我們堅信這款由百濟神州自主開發的高效 BTK 抑制劑能夠為患者帶來臨床益處，同時緩解質量也呈不斷上升趨勢。」

黃蔚娟醫學博士補充道：「今天公佈的結果與我們從澤布替尼廣泛臨床開發項目中所獲得的經驗相符，這是一款更具有選擇性的 BTK 抑制劑，而其有益的藥動學設計也能夠在眾多患者中產生具有深度且有意義的緩解。我們計畫與美國和歐洲的藥政部門就目前的結果開展討論，並將向即將進行的醫學會議提交該試驗數據以及額外的分析。此外，在正在進行的 ALPINE 3 期臨床試驗中，我們將繼續評估澤布替尼對比伊布替尼用於治療復發或難治性慢性淋巴細胞白血病（CLL）或小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）患者。」

澳大利亞 St. Vincent 醫院血液學主任、Peter MacCallum 癌症中心低度淋巴瘤和慢性淋巴細胞白血病疾病組組長、ASPEN 試驗指導委員會會員兼試驗主要研究者 Constantine Tam 醫學博士評論道：「WM 是一種極為惡劣同時無法根治的疾病，發病情況往往十分嚴峻。這次公佈的數據具有重大意義，能夠說明我們更好地理解 BTK 抑制劑的選擇性和脫靶效應在治療 WM 患者中所起到的作用。儘管未能達到試驗主要終點，但是澤布替尼試驗臂中 VGPR 率為 28.4%，多於伊布替尼試驗臂 19.2% 的 VGPR 率。澤布替尼在安全性上也更具優勢，這都表明澤布替尼對比 BTK 抑制劑標準療法能為 WM 患者帶來更多的臨床益處。」

關於 ASPEN 臨床試驗

這項隨機、開放、多中心的 ASPEN 3 期臨床試驗（clinicaltrials.gov 登記號：NCT03053440）用於評估 BRUKINSA 對比伊布替尼治療復發/難治性（R/R）以及初治（TN）華氏巨球蛋白血症（WM）患者。試驗主要目的為通過評估完全緩解（CR）或非常好的部分緩解（VGPR）以確證 BRUKINSA 對比伊布替尼具有優效性。試驗次要終點包括主要緩解率、持續緩解時間以及無進展存留期、安全性（由治療期間出現的不良事件發生率、時間和嚴重性來決定）。該試驗預先確定的分析患者人群包括所有患者（n=201）以及 R/R 患者（n=164）。

佇列 2 的結果于先前在第 24 屆歐洲血液學協會（EHA）年會上被公佈，其中展示了 80.8% 的總緩解率（ORR），主要緩解（MRR；包括達到部分緩解或更好）率為 53.8%，VGPR 率為 23.1%。

試驗數據結果于上星期首次揭盲進行分析。公司計畫將在接下來的一場醫學會議上提交並報告完整 ASPEN 試驗結果。

百濟神州電話會議和網路直播信息

投資者和分析師可以在美國東部時間 12 月 16 日（星期一）上午 8 點 30 通過撥打以下電話號碼收聽電話會議：

美國免費電話：+1 (844) 461-9930

香港：+852 5819-4851

中國大陸：+86 400-682-8609

會議室 ID：2885995

屆時，百濟神州官方網站內的投資者關係板塊（<http://ir.beigene.com/> 或 <http://hkexir.beigene.com>）將對以上演講進行網路直播。直播重播記錄以及會議材料于會議結束兩個小時之後可供查看，並於 90 天內作為存檔以供查看。

關於澤布替尼的臨床項目

澤布替尼關鍵性臨床試驗包括：

- 澤布替尼對比伊布替尼（唯一獲批用於治療該適應症的BTK抑制劑）用於治療華氏巨球蛋白血症（WM）患者的ASPEN 3期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT03053440）；
- 澤布替尼對比苯達莫司汀聯合利妥昔單抗用於治療初治（TN）慢性淋巴細胞白血病（CLL）或小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）患者的SEQUOIA 3期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT03336333）
- 澤布替尼對比伊布替尼用於治療復發/難治性（R/R）CLL或SLL患者的ALPINE 3期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT03734016）；
- 澤布替尼聯合利妥昔單抗對比苯達莫司汀聯合利妥昔單抗用於治療套細胞淋巴瘤（MCL）患者的3期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT04002297）；
- 澤布替尼用於治療R/R邊緣區淋巴瘤（MZL）患者的MAGNOLIA 2期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT03846427）；

- 澤布替尼聯合奧比妥珠單抗對比奧比妥珠單抗用於治療R/R FL患者的ROSEWOOD 2期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT03332017）；
- 澤布替尼用於治療R/R MCL患者的2期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT03206970；已完成）以及治療R/R CLL或SLL患者的2期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT03206918；已完成）；以及
- 澤布替尼用於治療WM患者的2期臨床試驗（clinicaltrials.gov登記號：NCT03332173；已完成患者入組）。

關於BRUKINSA™（澤布替尼）

BRUKINSA™是一款由百濟神州科學家自主開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B細胞惡性腫瘤。BRUKINSA™于11月14日獲得美國食品藥品監督管理局（FDA）批准用於治療既往接受過至少一項療法的套細胞淋巴瘤（MCL）患者。

BRUKINSA™用於治療復發/難治性（R/R）MCL患者和R/R慢性淋巴細胞白血病（CLL）或小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）患者的兩項新藥上市申請（NDA）已被中國國家藥品監督管理局（NMPA）納入優先審評，正在審批過程中。

BRUKINSA™在美國以外國家地區尚未獲批。BRUKINSA™尚未獲批用於治療華氏巨球蛋白血症。

BRUKINSA™重要安全信息

警告與注意事項

出血

致死與嚴重出血事件出現在接受 BRUKINSA™單藥治療的血液惡性腫瘤患者中。包括顱內和胃腸道出血、血尿、血胸在內的三級及以上出血事件出現在 2%的接受澤布替尼單藥治療的患者中。包括紫癍和瘀點在內的任一級別的出血事件出現在 50%的接受澤布替尼單藥治療的患者中。

無論患者是否接受過抗凝和抗血小板的聯合治療，均有出血事件發生。BRUKINSA™與抗血小板或抗凝治療聯用，可能加劇出血風險。

注意監測出血的跡象和症狀。如果出現任一級別的顱內出血，請立即停止 BRUKINSA™ 治療。取決於手術類型和出血風險，請權衡收益與風險，考慮在手術前後三至七天暫停使用接受 BRUKINSA™ 治療。

感染

致死與嚴重感染事件（包括細菌、病毒以及真菌感染）以及機會性感染出現在接受 BRUKINSA™ 單藥治療的血液惡性腫瘤患者中。三級及以上感染事件出現在 23% 的接受 BRUKINSA™ 單藥治療的患者中。最常見的三級及以上感染為肺炎。由於乙肝病毒再啟動引起的感染事件也有發生。

根據感染風險增加且接受標準治療的患者，請考慮預防單純疱疹病毒、肺囊蟲肺炎以及其他感染。注意監測並評估患者是否有發熱或其他感染跡象和症狀，並適當治療。

血細胞減少症

根據實驗室評估的三級或四級血細胞減少症，包括中性粒細胞減少症（27%）、血小板減少症（10%）和貧血（8%），均在接受 BRUKINSA™ 單藥治療的患者中出現。

在治療期間注意監測完整的血細胞計數，並根據需要採用生長因數或輸血進行治療。

第二次原發性惡性腫瘤

第二次原發性惡性腫瘤，包括非皮膚癌，出現在 9% 的接受 BRUKINSA 單藥治療的患者中。最常見的第二次原發性惡性腫瘤是皮膚癌（基底細胞癌和鱗狀皮膚細胞癌），出現在 6% 的患者中。建議患者採用防曬措施。

心律不齊

心房顫動與心房撲動出現在 2% 的接受 BRUKINSA™ 單藥治療的患者中。有心臟疾病危險因素、高血壓以及急性感染的患者可能面臨更高的風險。三級及以上事件出現在 0.6% 的接受 BRUKINSA™ 單藥治療的患者中。注意監測心房顫動與心房撲動的跡象和症狀，並酌情進行管理。

胚胎毒性

根據動物試驗結果，孕婦接受 BRUKINSA™ 治療可對胎兒造成傷害。懷孕大鼠在胎兒器官形成期間服用澤布替尼，藥物暴露量為患者推薦劑量（每次 160 mg，每日兩次用藥）

的五倍，造成了包括畸形在內的胚胎毒性。建議女性在接受 BRUKINSA™ 治療期間避免懷孕，或等到治療停止後至少一個星期；建議男性在治療期間避免使女性懷孕，或等到治療停止後至少一個星期。

若這款藥物在懷孕期間使用，或者患者在接受藥物治療期間懷孕，應通知患者對胎兒的潛在危險。

不良反應

在多於 10% 的接受 BRUKINSA™ 治療的患者中出現的最常見的不良反應為中性粒細胞計數減少（53%）、血小板計數減少（39%）、上呼吸道感染（38%）、白細胞計數減少（30%）、血紅蛋白減少（29%）、皮疹（25%）、淤青（23%）、腹瀉（20%）、咳嗽（20%）、肌肉骨骼疼痛（19%）、肺炎（18%）、尿路感染（13%）、血尿（12%）、乏力（11%）、便秘（11%）以及出血（10%）。

藥物相互作用

CYP3A 抑制劑：當 BRUKINSA™ 與強效 CYP3A 抑制劑同時給藥時，調整 BRUKINSA™ 劑量至每次 80 mg、每日一次。當 BRUKINSA™ 與溫和 CYP3A 抑制劑同時給藥時，調整 BRUKINSA™ 劑量至每次 80 mg，每日兩次。

CYP3A 誘導劑：避免與溫和或強效 CYP3A 誘導劑同時服用。

特定人群

肝損害：BRUKINSA™ 針對有嚴重肝損害患者的推薦劑量為每次 80 mg，每日兩次口服用藥。

適應症

BRUKINSA™ 是一款酪氨酸酶抑制劑用於治療既往接受過至少一項療法的成年套細胞淋巴瘤（MCL）患者。此項適應症基於總緩解率獲得加速批准。在此適應症中的繼續批准可能取決於確認性試驗中確證與和臨床益處描述。

完整 [處方信息](#) 包括 [患者信息](#) 請點選連結。

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、澳大利亞和瑞士擁有 3,000 多名員工，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。百濟神州在美國銷售 BRUKINSA™（澤布替尼）；在新基物流有限責任公司（屬於百時美施貴寶公司）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物）、瑞複美®（來那度胺）和維達莎®（注射用阿紮胞苷）。¹

前瞻性聲明

該新聞稿包含根據《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下定義的前瞻性聲明，包括 ASPEN 臨床試驗數據以及對比伊布替尼的優勢，有關 ASPEN 臨床試驗數據遞交和開展藥政對話的計畫，有關百濟神州針對候選藥物相關的進展計畫、預期的臨床開發計畫、藥政註冊里程碑、商業化，繼續以及進一步開發、商業化計畫以及與協力廠商的業務往來。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援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季度報告 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。

投資者聯系人

周密

+86 10-5895-8058

ir@beigene.com

媒體聯系人

呂磊

+86 10-6844-5311

media@beigene.com

¹ ABRAXANE®为 Abraxis 有限責任公司（屬於百時美施貴賓公司）注册商標；瑞複美®和維達莎®為新基醫藥公司（屬於百時美施貴賓公司）的注册商標。