

百济神州公布泽布替尼对比伊布替尼用于治疗华氏巨球蛋白血症患者的 ASPEN 3 期临床试验结果

- 作为本试验的主要终点，泽布替尼相对于伊布替尼的深度缓解率（非常好的部分缓解[VGPR]率或更好）未能达到有统计学意义的优效性；但相比于伊布替尼，泽布替尼试验臂有更多的患者达到了 VGPR（在整体人群中为 28.4% 对比 19.2%）
- 与伊布替尼相比，泽布替尼展示了在安全性和耐受性上的优势
- ASPEN 是迄今为止在华氏巨球蛋白血症患者中开展的最大规模的 3 期临床试验，也是 BTK 抑制剂之间对比试验结果的首次公布
- 公司将于北京时间今天 12 月 16 日晚上 9 点 30 分（美国东部时间上午 8 点 30 分）召开投资者电话会议

美国麻省剑桥和中国北京 2019 年 12 月 16 日电/美通社/ -- 百济神州（纳斯达克代码：BGNE；香港联交所代码：06160）是一家处于商业阶段的生物医药公司，专注于用于癌症治疗的创新型分子靶向和肿瘤免疫药物的开发和商业化。公司今天公布了其 BTK 抑制剂 BRUKINSA™（泽布替尼）对比伊布替尼用于治疗华氏巨球蛋白血症（WM）患者的 ASPEN 3 期临床试验结果。尽管该试验在主要终点——完全缓解（CR）和非常好的部分缓解（VGPR）率上，泽布替尼的治疗优势未能达到有统计学意义的优效性，但在这个首项随机的 BTK 抑制剂之间的对比临床试验中，泽布替尼治疗取得了更高的 VGPR 率，同时在安全性和耐受性上也有明显改善。

ASPEN 研究是一项在欧洲、澳大利亚和美国的 61 个中心进行的针对 229 名 WM 患者的随机 3 期临床试验。该研究包括两个队列，一个是随机队列（队列 1），入组了 201 名携带 MYD88 基因突变的患者，另一个是非随机队列（队列 2），入组了 28 例携带 MYD88 野生基因型（MYD88^{WT}）患者，都接受泽布替尼治疗。这类患者在历史研究中接受伊布替尼治疗后疗效不佳。

随机的队列 1 在泽布替尼试验臂中入组了 102 例患者，其中 83 例为复发或难治性（R/R）患者、19 例为初治（TN）患者；在伊布替尼试验臂中入组了 99 例患者，其中 81 例为 R/R 患者、18 例为 TN 患者。入组泽布替尼试验臂的患者接受了剂量为每次 160 毫克、每日两次（BID）的泽布替尼治疗；入组伊布替尼试验臂的患者接受了剂量为每次 420 毫克、每日一次（QD）的伊布替尼治疗。

截至数据截点 2019 年 8 月 31 日，在中位随访时间为 19.4 个月的情况下，ASPEN 3 期临床试验队列 1 的结果包括：

- 在 R/R 患者中，经独立评审委员会（IRC）评估的 VGPR 率在泽布替尼试验臂中为 28.9%，在伊布替尼试验臂中为 19.8%，两个试验臂中均无患者达到 CR；组间差异未能达到统计显著性（双边检验 p 值=0.1160）；
- 在所有患者中，经 IRC 评估的 VGPR 率在泽布替尼试验臂中为 28.4%，在伊布替尼试验臂中为 19.2%，两个试验臂中均无患者达到 CR；组间差异未能达到统计显著性（双边检验描述 p 值=0.0921）；
- 在 R/R 患者中，经 IRC 评估的主要缓解率（MRR；部分缓解或更好）在泽布替尼试验臂中为 78.3%，在伊布替尼试验臂中为 80.2%；在所有患者中，MRR 在泽布替尼试验臂为 77.5%，在伊布替尼试验臂中为 77.8%；
- 尽管试验的主要目的并非检测无进展生存期（PFS）具有统计显著性改善，而且 PFS 随访数据时间较短，但泽布替尼早期的 PFS 和总生存期（OS）数据与泽布替尼试验臂中较高的 VGPR 率相符：
 - 在泽布替尼试验臂中，12 个月 PFS 在 R/R 患者中为 92.4%（83.8 – 96.5），在所有患者中为 89.7%（81.7 – 94.3）；对比伊布替尼试验臂中，在 R/R 疾病患者中为 85.9%（75.9 – 91.9），在所有患者中为 87.2%（78.6 – 92.5）；以及
 - 在泽布替尼试验臂中，12 个月 OS 在 R/R 患者中为 98.8%（91.6 – 99.8），在所有患者中为 97.0%（90.0 – 99.0）；对比伊布替尼试验臂中，在 R/R 患者中为 92.5%（84.1 – 96.6），在所有患者中为 93.9%（86.8 – 97.2）；
- 三级及以上不良事件（AE）在泽布替尼试验臂中为 58.4%，在伊布替尼试验臂中为 63.3%。在泽布替尼试验臂中，四例患者（4.0%）由于 AE 中断了试验治疗，一例（1.0%）致死 AE；在伊布替尼试验臂中，九例患者（9.2%）由于 AE 中断了试验治疗，四例（4.1%）致死 AE；
- 在所有与 BTK 抑制剂相关的 AE 中，任何级别的心房颤动/扑动在泽布替尼试验臂中为 2.0%，在伊布替尼试验臂中为 15.3%；轻微出血在泽布替尼试验臂中为 48.5%，在伊布替尼试验臂中为 59.2%；严重出血在泽布替尼试验臂中为 5.9%，



在伊布替尼试验臂中为 9.2%；腹泻在泽布替尼试验臂中为 20.8%，在伊布替尼试验臂中为 31.6%；以及

- 中性粒细胞减少症在泽布替尼试验臂中为 29.7%，对比在伊布替尼试验臂中的 13.3%。

概述表格：

有效数据	R/R 患者		所有患者	
	泽布替尼 (N = 83)	伊布替尼 (N = 81)	泽布替尼 (N = 102)	伊布替尼 (N = 99)
VGPR + CR 率	28.9%	19.8%	28.4%	19.2%
PFS (12 个月) 置信区间	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 个月) 置信区间	98.8% (91.6 – 99.8)	92.5% (84.1 – 96.6)	97.0% (90.9 – 99.0)	93.9% (86.8 – 97.2)

安全数据	泽布替尼	伊布替尼
	所有患者 (n = 101)	所有患者 (n = 98)
三级及以上 AE	58.4%	63.3%
由于 AE 中断试验治疗	4 (4.0%)	9 (9.2%)
由于 AE 死亡	1 (1.0%)	4 (4.1%)
任一级别的心房颤动 / 扑动	2.0%	15.3%
轻微出血	48.5%	59.2%
严重出血	5.9%	9.2%
腹泻	20.8%	31.6%
中性粒细胞减少症	29.7%	13.3%

百济神州血液学首席医学官黄蔚娟医学博士表示：“我们的研究人员设法通过最大化 BTK 抑制且最小化脱靶结合，设计了一款旨在提高有效性且降低副作用的 BTK 抑制剂。

我们在临床开发中也大胆决定将泽布替尼直接与伊布替尼在 WM 患者的治疗上进行对比评估，也很欣慰得能够看到其在 VGPR 率和安全性上带来的改善。ASPEN 是迄今为止在 WM 患者中开展的最大规模前瞻性试验，结果表明相比较伊布替尼，泽布替尼在患者中展示出与以往数据一致的安全性优势。尽管在 CR 和 VGPR 率中未能取得具有统计显著性的提升，但是我们坚信这款由百济神州自主开发的高效 BTK 抑制剂能够为患者带来临床益处，同时缓解质量也呈不断上升趋势。”

黄蔚娟医学博士补充道：“今天公布的结果与我们从泽布替尼广泛临床开发项目中所获得的经验相符，这是一款更具有选择性的 BTK 抑制剂，而其有益的药理学设计也能够众多患者中产生具有深度且有意义的缓解。我们计划与美国和欧洲的药政部门就目前的结果开展讨论，并将向即将进行的医学会议提交该试验数据以及额外的分析。此外，在正在进行的 ALPINE 3 期临床试验中，我们将继续评估泽布替尼对比伊布替尼用于治疗复发或难治性慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。”

澳大利亚 St. Vincent 医院血液学主任、Peter MacCallum 癌症中心低度淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病疾病组组长、ASPEN 试验指导委员会会员兼试验主要研究者 Constantine Tam 医学博士评论道：“WM 是一种极为恶劣同时无法根治的疾病，发病情况往往十分严峻。这次公布的数据具有重大意义，能够帮助我们更好地理解 BTK 抑制剂的选择性和脱靶效应在治疗 WM 患者中所起到的作用。尽管未能达到试验主要终点，但是泽布替尼试验臂中 VGPR 率为 28.4%，多于伊布替尼试验臂 19.2% 的 VGPR 率。泽布替尼在安全性上也更具优势，这都表明泽布替尼对比 BTK 抑制剂标准疗法能为 WM 患者带来更多的临床益处。”

关于 ASPEN 临床试验

这项随机、开放、多中心的 ASPEN 3 期临床试验（clinicaltrials.gov 登记号：NCT03053440）用于评估 BRUKINSA 对比伊布替尼治疗复发/难治性（R/R）以及初治（TN）华氏巨球蛋白血症（WM）患者。试验主要目的为通过评估完全缓解（CR）或非常好的部分缓解（VGPR）以确证 BRUKINSA 对比伊布替尼具有优效性。试验次要终点包括主要缓解率、持续缓解时间以及无进展生存期、安全性（由治疗期间出现的不良事件发生率、时间和严重性来决定）。该试验预先确定的分析患者人群包括所有患者（n=201）以及 R/R 患者（n=164）。

队列 2 的结果于先前在第 24 届欧洲血液学协会（EHA）年会上被公布，其中展示了 80.8% 的总缓解率（ORR），主要缓解（MRR；包括达到部分缓解或更好）率为 53.8%，VGPR 率为 23.1%。

试验数据结果于上星期首次揭盲进行分析。公司计划将在接下来的一场医学会议上提交并报告完整 ASPEN 试验结果。

百济神州电话会议和网络直播信息

投资者和分析师可以在美国东部时间 12 月 16 日（星期一）上午 8 点 30 通过拨打以下电话号码收听电话会议：

美国免费电话：+1 (844) 461-9930

香港：+852 5819-4851

中国大陆：+86 400-682-8609

会议室 ID：2885995

届时，百济神州官方网站内的投资者关系板块（<http://ir.beigene.com/> 或 <http://hkexir.beigene.com>）将对以上演讲进行网络直播。直播回放记录以及会议材料于会议结束两个小时之后可供查看，并于 90 天内作为存档以供查看。

关于泽布替尼的临床项目

泽布替尼关键性临床试验包括：

- 泽布替尼对比伊布替尼（唯一获批用于治疗该适应症的BTK抑制剂）用于治疗华氏巨球蛋白血症（WM）患者的ASPEN 3期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT03053440）；
- 泽布替尼对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗用于治疗初治（TN）慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者的SEQUOIA 3期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT03336333）
- 泽布替尼对比伊布替尼用于治疗复发/难治性（R/R）CLL或SLL患者的ALPINE 3期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT03734016）；
- 泽布替尼联合利妥昔单抗对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗用于治疗套细胞淋巴瘤（MCL）患者的3期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT04002297）；
- 泽布替尼用于治疗R/R边缘区淋巴瘤（MZL）患者的MAGNOLIA 2期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT03846427）；

- 泽布替尼联合奥比妥珠单抗对比奥比妥珠单抗用于治疗R/R FL患者的ROSEWOOD 2期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT03332017）；
- 泽布替尼用于治疗R/R MCL患者的2期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT03206970；已完成）以及治疗R/R CLL或SLL患者的2期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT03206918；已完成）；以及
- 泽布替尼用于治疗WM患者的2期临床试验（clinicaltrials.gov登记号：NCT03332173；已完成患者入组）。

关于BRUKINSA™（泽布替尼）

BRUKINSA™是一款由百济神州科学家自主开发的布鲁顿氏酪氨酸激酶（BTK）小分子抑制剂，目前正在全球进行广泛的关键性临床试验项目，作为单药和与其他疗法进行联合用药治疗多种B细胞恶性肿瘤。BRUKINSA™于11月14日获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗既往接受过至少一项疗法的套细胞淋巴瘤（MCL）患者。

BRUKINSA™用于治疗复发/难治性（R/R）MCL患者和R/R慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者的两项新药上市申请（NDA）已被中国国家药品监督管理局（NMPA）纳入优先审评，正在审批过程中。

BRUKINSA™在美国以外国家地区尚未获批。BRUKINSA™尚未获批用于治疗华氏巨球蛋白血症。

BRUKINSA™重要安全信息

警告与注意事项

出血

致死与严重出血事件出现在接受 BRUKINSA™单药治疗的血液恶性肿瘤患者中。包括颅内和胃肠道出血、血尿、血胸在内的三级及以上出血事件出现在 2% 的接受泽布替尼单药治疗的患者中。包括紫癜和瘀点在内的任一级别的出血事件出现在 50% 的接受泽布替尼单药治疗的患者中。

无论患者是否接受过抗凝和抗血小板的联合治疗，均有出血事件发生。BRUKINSA™与抗血小板或抗凝治疗联用，可能加剧出血风险。

注意监测出血的迹象和症状。如果出现任一级别的颅内出血，请立即停止 BRUKINSA™ 治疗。取决于手术类型和出血风险，请权衡收益与风险，考虑在手术前后三至七天暂停使用接受 BRUKINSA™ 治疗。

感染

致死与严重感染事件（包括细菌、病毒以及真菌感染）以及机会性感染出现在接受 BRUKINSA™ 单药治疗的血液恶性肿瘤患者中。三级及以上感染事件出现在 23% 的接受 BRUKINSA™ 单药治疗的患者中。最常见的三级及以上感染为肺炎。由于乙肝病毒再激活引起的感染事件也有发生。

根据感染风险增加且接受标准治疗的患者，请考虑预防单纯疱疹病毒、肺囊虫肺炎以及其他感染。注意监测并评估患者是否有发热或其他感染迹象和症状，并适当治疗。

血细胞减少症

根据实验室评估的三级或四级血细胞减少症，包括中性粒细胞减少症（27%）、血小板减少症（10%）和贫血（8%），均在接受 BRUKINSA™ 单药治疗的患者中出现。

在治疗期间注意监测完整的血细胞计数，并根据需要采用生长因子或输血进行治疗。

第二次原发性恶性肿瘤

第二次原发性恶性肿瘤，包括非皮肤癌，出现在 9% 的接受 BRUKINSA 单药治疗的患者中。最常见的第二次原发性恶性肿瘤是皮肤癌（基底细胞癌和鳞状皮肤细胞癌），出现在 6% 的患者中。建议患者采用防晒措施。

心律不齐

心房颤动与心房扑动出现在 2% 的接受 BRUKINSA™ 单药治疗的患者中。有心脏疾病危险因素、高血压以及急性感染的患者可能面临更高的风险。三级及以上事件出现在 0.6% 的接受 BRUKINSA™ 单药治疗的患者中。注意监测心房颤动与心房扑动的迹象和症状，并酌情进行管理。

胚胎毒性

根据动物试验结果，孕妇接受 BRUKINSA™ 治疗可对胎儿造成伤害。怀孕大鼠在胎儿器官形成期间服用泽布替尼，药物暴露量为患者推荐剂量（每次 160 mg，每日两次用药）

的五倍，造成了包括畸形在内的胚胎毒性。建议女性在接受 BRUKINSA™治疗期间避免怀孕，或等到治疗停止后至少一个星期；建议男性在治疗期间避免使女性怀孕，或等到治疗停止后至少一个星期。

若这款药物在怀孕期间使用，或者患者在接受药物治疗期间怀孕，应通知患者对胎儿的潜在危险。

不良反应

在多于 10% 的接受 BRUKINSA™治疗的患者中出现的最常见的不良反应为中性粒细胞计数减少（53%）、血小板计数减少（39%）、上呼吸道感染（38%）、白细胞计数减少（30%）、血红蛋白减少（29%）、皮疹（25%）、淤青（23%）、腹泻（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%）。

药物相互作用

CYP3A 抑制剂：当 BRUKINSA™与强效 CYP3A 抑制剂同时给药时，调整 BRUKINSA™剂量至每次 80 mg、每日一次。当 BRUKINSA™与温和 CYP3A 抑制剂同时给药时，调整 BRUKINSA™剂量至每次 80 mg，每日两次。

CYP3A 诱导剂：避免与温和或强效 CYP3A 诱导剂同时服用。

特定人群

肝损害：BRUKINSA™针对有严重肝损害患者的推荐剂量为每次 80 mg，每日两次口服用药。

适应症

BRUKINSA™是一款酪氨酸酶抑制剂用于治疗既往接受过至少一项疗法的成年套细胞淋巴瘤（MCL）患者。此项适应症基于总缓解率获得加速批准。在此适应症中的继续批准可能取决于确认性试验中确证与和临床益处描述。

完整 [处方信息](#) 包括 [患者信息](#) 请点击链接。

关于百济神州

百济神州是一家全球性的、商业阶段的、以研发为基础的生物科技公司，专注于分子靶向和免疫肿瘤疗法的研发。百济神州目前在中国大陆、美国、澳大利亚和瑞士拥有 3,000 多名员工，在研产品线包括新型口服小分子类和单克隆抗体类抗癌药物。百济神州目前正在打造抗癌治疗的药物组合方案，旨在为癌症患者的生活带来持续、深远的影响。百济神州在美国销售 BRUKINSA™（泽布替尼）；在新基物流有限责任公司（属于百时美施贵宝公司）的授权下，百济神州在华销售 ABRAXANE®注射用紫杉醇（纳米白蛋白颗粒结合型）、瑞复美®（来那度胺）和维达莎®（注射用阿扎胞苷）¹。

前瞻性声明

该新闻稿包含根据《1995 年私人证券诉讼改革法案》（Private Securities Litigation Reform Act of 1995）以及其他联邦证券法律下定义的前瞻性声明，包括 ASPEN 临床试验数据以及对比伊布替尼的优势，有关 ASPEN 临床试验数据递交和开展药政对话的计划，有关百济神州针对候选药物相关的进展计划、预期的临床开发计划、药政注册里程碑、商业化，继续以及进一步开发、商业化计划以及与第三方的业务往来。由于各种重要因素的影响，实际结果可能与前瞻性声明有重大差异。这些因素包括了以下事项的风险：百济神州证明其候选药物功效和安全性的能力；候选药物的临床结果可能不支持进一步开发或上市审批；药政部门的行动可能会影响到临床试验的启动、时间表和进展以及产品上市审批；百济神州的上市产品及药物候选物（如能获批）获得商业成功的能力；百济神州对其技术和药物知识产权保护获得和维护的能力；百济神州依赖第三方进行药物开发、生产和其他服务的情况；百济神州有限的营运历史和获得进一步的营运资金以完成候选药物开发和商业化的能力；以及百济神州在最近季度报告 10-Q 表格中“风险因素”章节里更全面讨论的各类风险；以及百济神州向美国证券交易委员会期后呈报中关于潜在风险、不确定性以及其他重要因素的讨论。本新闻稿中的所有信息仅及于新闻稿发布之日，除非法律要求，百济神州并无责任更新该些信息。

投资者联系人

周密

+86 10-5895-8058

ir@beigene.com

媒体联系人

吕磊

+86 10-6844-5311

media@beigene.com

¹ ABRAXANE®为 Abraxis 有限责任公司（属于百时美施贵宝公司）注册商标；瑞复美®和维达莎®为新基医药公司（属于百时美施贵宝公司）的注册商标。