

百济神州在 EHA2021 年会中公布针对慢性淋巴细胞白血病的 ALPINE 临床试验结果
展示百悦泽®（泽布替尼）在与伊布替尼头对头比较兼具有效性及安全性优势

ALPINE3 期试验达到主要终点，结果显示百悦泽®对比伊布替尼具有更优的研究者评估总缓解率
早期无进展生存期和总生存期数据支持缓解率结果

百悦泽®在关键次要终点房颤或房扑事件率方面显示出优效性，具有总体心脏安全性优势

公司将于北京时间 6 月 12 日（周六）零点（美东时间 6 月 11 日中午 12 点）召开线上投资者会议

美国麻省剑桥和中国北京 – 2021 年 6 月 11 日 – [百济神州](#)（纳斯达克代码：BGNE；香港联交所代码：06160）是一家全球化的生物科技公司，专注于在世界范围内开发和商业化创新药物。公司今日公布了其 BTK 抑制剂百悦泽®（泽布替尼）3 期研究 ALPINE 的期中分析结果，结果显示对比伊布替尼，百悦泽®用于治疗患有复发或难治性（R/R）慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）的成年患者时，在研究主要终点，即研究者评估的总缓解率（ORR），和关键次要终点房颤或房扑事件率方面均显示出了优效性。

这些结果已在 2021 年欧洲血液学会（EHA2021）第 26 届线上大会的主席研讨会上以口头报告的形式发布，同时入选年会的线上新闻发布会。此次大会在线上召开，时间为 2021 年 6 月 9 日至 17 日。

ALPINE 试验的研究者，利兹大学实验血液学教授 Peter Hillmen 博士、医学学士说道：“虽然伊布替尼诞生之初改变了慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者的生存前景，但并不是所有患者都能对它产生应答，而且长期使用产生的毒性问题也仍然有待解决。ALPINE 是 CLL 领域中针对伊布替尼的头对头研究，也是目前唯一一项在一款选择性更强的 BTK 药物中，显示出比伊布替尼疗效更佳的研究。相比伊布替尼，百悦泽®在复发或难治性 CLL 患者中取得了更优的经研究者评估的总缓解率。此外，百悦泽®在房颤或房扑事件率这项重要心脏毒性指标上的数值也显著低于伊布替尼。”

百济神州血液学首席医学官 Jane Huang 博士表示：“ALPINE 试验期中分析取得了积极结果，百悦泽®显示出了更优的总缓解率、无进展生存期和总生存期的支持性初步数据、并显著降低了任何级别的房颤事件发生率。这使我们更加肯定，百悦泽®的差异化特征可以为 CLL 患者带来临床获益。而公司开展的 ALPINE 和 ASPEN 两项对比百悦泽®和一代 BTK 抑制剂伊布替尼的头对头试验也印证了，百悦泽®具备成为同类最优药物的潜力，能够为患者带来有临床意义的疾病缓解，同时也有良好的、稳定的安全性。除了 ALPINE，我们目前也在开展一项 3 期试验 SEQUOIA 研究，评估百悦泽®在初治 CLL 患者中的有效性和安全性，该研究有望最早于今年晚些时候公布主要结果。”

在 R/R CLL 患者中对比百悦泽®和伊布替尼的 ALPLINE 试验的期中分析

口头报告；摘要代码：LB1900

在 EHA 上公布的计划中的期中分析结果均来自于首先入组 ALPLINE 试验的 415 例患者，其中 207 例患者接受百悦泽®治疗，208 例接受伊布替尼治疗。

截止期中分析，在中位随访时间为 15.3 个月时，试验已达到主要终点，相较伊布替尼，结果显示百悦泽®经研究者评估的 ORR（即，完全缓解[CR]和部分缓解[PR]患者相加比例）具优效性。而经研究者评估，百悦泽®的 ORR 展示了优效性。在期中分析中，百悦泽®取得了经独立审查委员会（IRC）分析的 ORR 非劣性。试验有效性结果如下：

- 经研究者评估，百悦泽®显示出 78.3% 的 ORR（95% CI： 72.0， 83.7），对比伊布替尼 62.5%（95% CI： 55.5， 69.1），达到具有统计意义的改善（ $p=0.0006$ ）
- 经 IRC 评估，百悦泽®显示出 76.3% 的 ORR，相比伊布替尼的 64.4%，尽管数值上更高，但不具有统计意义的改善（ $p=0.0121$ ，对比预先设定的严格界值 $p<0.0099$ ）
- 经研究者评估，在肿瘤组织中染色体 17p 缺失，即 del（17p）的患者中，百悦泽®组患者获得了 83.3% 的 ORR，而伊布替尼组数据为 53.8%
- PFS 数据尚未成熟，正式分析将在目标事件数量达到后开展。经研究者评估，在 12 个月时，百悦泽®组的无进展生存率为 94.9%，伊布替尼组为 84.0%（描述性 $p=0.0007$ ；描述性风险比[HR]= 0.40 [95% CI： 0.23， 0.69]）
- 总生存期（OS）数据尚未成熟。在 12 个月时，百悦泽®组的总生存率为 97.0%，伊布替尼组数据为 92.7%（描述性 $p=0.1081$ ；描述性 HR=0.54 [95% CI： 0.25， 1.16]）

截止期中分析时，ALPLINE 同样也达到了预定的有关安全性的关键次要终点，结果显示百悦泽®相比伊布替尼显著降低了房颤和房扑风险，同时在总体的心脏安全性指标上更有优势。伊布替尼组更常发生患者治疗终止的事件。试验安全性结果如下：

- 百悦泽®组有 195 例患者（95.6%）发生至少 1 起任何级别的不良事件（AE），而伊布替尼组则有 205 例患者（99.0%）。最常见（ $\geq 10\%$ ）的 AE 包括贫血（百悦泽 vs. 伊布替尼： 13.2% vs. 15.0%）、关节痛（9.3% vs. 14.0%）、挫伤（10.3% vs. 8.7%）、咳嗽（12.7% vs. 6.3%）、腹泻（16.7% vs. 19.3%）、高血压（15.7% vs. 13.0%），肌肉痉挛（2.9% vs. 11.1%）、中性粒细胞减少症（19.6% vs. 15.5%）、上呼吸道感染（21.6% vs. 14.0%）和尿路感染（10.8% vs. 8.2%）
- 百悦泽®组有 114 例患者（55.9%）发生了 3 级及以上 AE，伊布替尼组有 106 例患者（51.2%）
- 百悦泽®组有 56 例患者（27.5%）发生了严重 AE，伊布替尼组有 67 例患者（32.4%）

- 百悦泽®组分别有 23 例患者（11.3%）和 81 例患者（39.7%）因 AE 降低剂量或中断给药；而伊布替尼组分别有 25 例患者（12.1%）和 84 例患者（40.6%）因 AE 降低剂量或中断给药
- 16 例患者（7.8%）因 AE 而终止百悦泽®治疗，其中无心脏疾病 AE 发生；相比之下，27 例患者（13.0%）因 AE 终止伊布替尼治疗，其中 7 例由心脏疾病引起，包括 2 例房颤和心脏停搏、心力衰竭、心肌梗死、心悸和室颤各 1 例
- 百悦泽®组有 8 例患者发生致死性 AE（3.9%），而伊布替尼组有 12 例（5.8%）
- 关键次要终点任何级别房颤或房扑事件率在百悦泽®组中为 2.5%（5 例患者），远低于伊布替尼组的 10.1%（21 例患者， $p=0.0014$ ）
- 百悦泽®组有 2 例患者（1.0%）发生 3 级及以上房颤或房扑，而伊布替尼组则有 4 例患者（1.9%）
- 此外，特别关注的 AE 方面，两组数据对比如下：心脏疾病（百悦泽®vs.伊布替尼：13.7% vs. 25.1%）、出血（35.8% vs. 36.2%）、大出血（2.9% vs. 3.9%）、高血压（16.7% vs. 16.4%）、感染（59.8% vs. 63.3%）、中性粒细胞减少症（28.4% vs. 21.7%）、第二种原发性恶性肿瘤（8.3% vs. 6.3%）、皮肤癌（3.4% vs. 4.8%）和血小板减少症（9.3% vs. 12.6%）
- 特别关注的 3 级及以上 AE，两组数据对比如下：心脏疾病（百悦泽®vs.伊布替尼：2.5% vs. 6.8%）、出血（2.9% vs. 2.9%）、大出血（2.9% vs. 2.9%）、高血压（10.8% vs. 10.6%）、感染（12.7% vs. 17.9%）、中性粒细胞减少症（18.6% vs. 15.0%）、第二种原发性恶性肿瘤（4.9% vs. 1.9%）、皮肤癌（1.5% vs. 1.0%）和血小板减少症（3.4% vs. 3.4%）

ALPINE 期中分析结果总结

ALPINE 总结	百悦泽® (n=207)	伊布替尼 (n=208)
有效性结果		
经研究者评估的 ORR (试验主要终点)	78.3% (95% CI: 72.0, 83.7)	62.5% (95% CI: 55.5, 69.1)
	p=0.0006	
经独立审查委员会评 估的 ORR	76.3%	64.4%
	p=0.0121 对比预先设定的严格界值 p<0.0099	
del (17p) 患者中的 ORR	83.3%	53.8%
12 个月 无进展生存率*	94.9%	84.0%
	描述性 p=0.0007 ; 描述性 HR=0.40 (95% CI: 0.23, 0.69)	
* PFS 数据尚未成熟, 正式分析将在目标事件数量达到后开展		
总体安全性结果		
任何级别不良事件	95.6%	99.0%
3 级及以上不良事件	55.9%	51.2%
严重不良事件	27.5%	32.4%
不良事件 导致治疗终止	7.8%	13.0%
致死性不良事件	3.9%	5.8%
特别关注不良事件 (任何级别)		
房颤或房扑 (关键次要终点)	2.5%	10.1%
	p=0.0014	
心脏疾病	13.7%	25.1%
出血	35.8%	36.2%
大出血	2.9%	3.9%
高血压	16.7%	16.4%
感染	59.8%	63.3%
中性粒细胞减少症	28.4%	21.7%
第二种 原发性恶性肿瘤	8.3%	6.3%
皮肤癌	3.4%	4.8%
血小板减少症	9.3%	12.6%

欲了解更多百济神州的研发和在 EHA2021 前后的活动, 请访问 <https://beigenemedical.eu>。

百济神州 EHA2021 投资者电话会议和网络直播信息

百济神州将于北京时间 6 月 12 日（周六）零点（北美东部时间 6 月 11 日中午 12 点）举行投资人及分析师电话会议和网络直播，讨论 ALPINE 临床试验在期中分析中获得的结果、在 EHA2021 展示的其他数据及百悦泽®的临床项目。

可通过百济神州官方网站投资人版块（<http://ir.beigene.com> 或 <http://hkexir.beigene.com>）收看本次电话会议的在线直播。会议结束两小时后，可在 90 天内访问官网投资人版块观看视频回放。

关于慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤

慢性淋巴细胞白血病（CLL）是成年人中最常见的一种白血病，在 2017 年，全球范围内约有 114000 起新增病例^{1,2}。CLL 导致患者骨髓中的白细胞及淋巴细胞持续增多，而肿瘤细胞在骨髓中不断增殖将削弱患者抵抗感染的能力，并能够进入患者血液，从而浸润至淋巴结、肝脏、脾脏及身体其它器官^{1,3}。BTK 通路是恶性 B 细胞传导信号的重要介质，能够促进 CLL 发病⁴。小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）是一种非霍奇金淋巴瘤，主要影响免疫系统中的 B 淋巴细胞。SLL 与 CLL 相似，但肿瘤细胞主要蓄积于淋巴结中⁵。

关于 ALPINE 临床试验

ALPINE 是一项随机全球 3 期临床试验（NCT03734016），旨在评估百悦泽®对比伊布替尼用于治疗先前接受过治疗的复发或难治性（R/R）慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。

该试验中，652 例患者被随机至两个试验组接受治疗，直至疾病进展或出现不可接受毒性；一个试验臂中的患者接受剂量为每次 160 mg、每日两次的百悦泽®治疗；另一试验臂中的患者接受剂量为每次 420 mg、每日一次的伊布替尼治疗。总缓解率（ORR）的主要终点定义为百悦泽®对比伊布替尼达到预先设定的非劣效性。研究者及独立审查委员会（IRC）基于国际慢性淋巴细胞白血病工作组（iwCLL）指导原则（2008 年修订版）评估 CLL 患者的缓解（但针对治疗相关淋巴细胞增多 CLL 患者的评价标准有所调整），以及 Lugano 非霍奇金淋巴瘤分类标准评估 SLL 患者的缓解。经研究者和 IRC 评估的 ORR 将采用分级测试，首先评估非劣效性，随后评估优效性。关键次要终点包括无进展生存期（PFS）和房颤或房扑事件率；其他次要终点包括持续缓解时间（DoR）、总生存期（OS）以及不良事件发生率。该项试验目前正在进行中，将对经 IRC 评估的 ORR 优效性预先设定终点进行最终分析，以及在达到目标事件数量后对 PFS 进行正式分析。结果预期于 2022 年公布。

关于百悦泽®（泽布替尼）

百悦泽®（泽布替尼）是一款由百济神州科学家自主研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。由于新的 BTK 会在人体内不断合成，百悦泽®的设计通过优化生物利用度、半衰

期和选择性，实现对 BTK 蛋白完全、持续的抑制。凭借与其他获批 BTK 抑制剂存在差异化的药代动力学，百悦泽®能在多个疾病相关组织中抑制恶性 B 细胞增殖。

百悦泽®已在以下地区中获批如下适应症：

- 2019 年 11 月，百悦泽®在美国获批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*；
- 2020 年 6 月，百悦泽®在中国获批用于治疗既往至少接受过一种治疗的成年套细胞淋巴瘤（MCL）患者**；
- 2020 年 6 月，百悦泽®在中国获批用于治疗既往至少接受过一种治疗的成年慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者**；
- 2021 年 2 月，百悦泽®在阿拉伯联合酋长国获批用于治疗复发或难治性 MCL 患者；
- 2021 年 3 月，百悦泽®在加拿大获批用于治疗华氏巨球蛋白血症（WM）成年患者

目前，除美国和中国以外，共有 30 多项百悦泽®针对多项适应症的相关上市申请完成递交工作，覆盖欧盟以及其他 20 多个国家。

*该项适应症基于总缓解率（ORR）获得加速批准。针对该适应症的完全批准将取决于验证性试验中临床益处的验证和描述。

**该项适应症获附条件批准。针对该适应症的完全批准将取决于正在开展的确定性随机、对照临床试验结果。

关于百济神州肿瘤学

百济神州通过自主研发或与志同道合的合作伙伴携手，不断推动同类最佳或同类第一的临床候选药物研发，致力于为全球患者提供有影响力、可及且可负担的药物。公司全球临床研究和开发团队已有约 2300 人，团队规模还在不断扩大。这支团队目前正在全球范围支持开展 90 多项临床研究，已招募患者和健康受试者超过 13000 人。百济神州自有的临床开发团队规划并主导公司产品管线的研发和扩充，为覆盖全球 40 多个国家/地区的临床试验提供支持和指导。公司特别关注血液肿瘤和实体肿瘤的靶向治疗及肿瘤免疫治疗，并重点研究单药和联合疗法。目前，百济神州自主研发的三款药物已获批上市：百悦泽®（BTK 抑制剂，已在美国、中国、加拿大及其他国际市场获批上市）、百泽安®（可有效避免 Fcγ 受体结合的抗 PD-1 抗体，已在中国获批上市）以及百汇泽®（PARP 抑制剂，已在中国获批上市）。

同时，百济神州还与其他创新公司合作，共同携手推进创新疗法的研发，以满足全球健康需求。在中国，百济神州正在销售多款由安进和百时美施贵宝授权的肿瘤药物。公司也通过与包括安进、百奥泰、EUSA Pharma、Mirati Therapeutics、Seagen 以及 Zymeworks 在内的多家公司合作更大程度满足当前全球范围尚未被满足的医疗需求。百济神州还与诺华公司达成合作，授权诺华在北美、欧洲和日本开发、生产和商业化百泽安®。

关于百济神州

百济神州是一家立足科学的全球生物科技公司，专注于开发创新、可负担的药物，以为全球患者改善治疗效果和提高药物可及性。公司广泛的药物组合目前包括 40 多款临床候选药物，通过强化公司自主竞争力以及与其他公司开展合作，我们致力于加速现有多元、创新药物管线的开发进程，希望能在 2030 年之前为全球 20 多亿人全面改善药物可及性。百济神州在全球五大洲打造了一支近 6000 人的团队。欲了解更多信息，请访问 www.beigene.com.cn。

前瞻性声明

本新闻稿包含根据《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定义的前瞻性声明，包括关于 ALPINE3 期临床试验期中分析结果，百悦泽®与其他 BTK 抑制剂相比的潜在临床获益和优势，ALPINE 临床试验最终分析和 SEQUOIA3 期临床试验主要结果的预期时间表，百济神州对百悦泽®的推进计划、预期的临床开发、药政里程碑和商业化进程，在“百济神州肿瘤学”和“关于百济神州”副标题下提及的百济神州计划、承诺、抱负和目标。这些因素包括了以下事项的风险：ALPINE3 期临床试验期中分析初步结果与最终分析可能不一致；ALPINE 临床试验期中分析或最终分析结果可能无法支持百悦泽®用于治疗 CLL 患者的相关药物上市申请，以及此类上市申请和潜在获批的时间表；临床数据继续支持百悦泽®的效益风险特征；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、时间表和进展以及药物上市审批；百济神州的上市药物及候选药物（如能获批）获得商业成功的能力；百济神州获得和维护对其药物和技术的知识产权保护的能力；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；百济神州取得监管审批和商业化医药产品的有限经验，及其获得进一步的营运资金以完成候选药物开发和实现并保持盈利的能力；新冠肺炎全球大流行对百济神州的临床开发、监管、商业化运营以及其他业务带来的影响；以及百济神州在最近季度报告的 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. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta; American Cancer Society; 2021. Available here: [Cancer Facts and Figures 2021](#)
 2. 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.
 3. National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®) –Patient Version. Available here: [Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment \(PDQ®\) –Patient Version](#)
 4. Haselager MV et al. Proliferative Signals in Chronic Lymphocytic Leukemia; What Are We Missing? Front Oncol. 2020; 10: 592205.
 5. Cancer Support Community. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Available here: <https://www.cancersupportcommunity.org/chronic-lymphocytic-leukemiasmall-lymphocytic-lymphoma>.