

A股代码：688235 A股简称：百济神州 公告编号：2022-032

港股代码：06160 港股简称：百济神州

美股代码：BGNE

百济神州有限公司

自愿披露关于在 2022 年欧洲血液学协会年会上公布血液学产品组合研究数据的公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性和完整性依法承担法律责任。

重要内容提示：

1、百济神州有限公司（以下简称“公司”）在于 2022 年 6 月 9 日至 12 日召开的 2022 年欧洲血液学协会（EHA）年会上公布公司血液学产品组合的研究数据。

2、临床试验结果能否支持药品递交新适应症上市申请、能否最终获得上市批准以及何时获得上市批准尚存在不确定性。敬请广大投资者注意潜在的投资风险，公司将按有关规定及时对后续进展情况履行信息披露义务。

公司在 2022 年欧洲血液学协会（EHA）年会上公布公司血液学产品组合的研究数据。本次年会于 2022 年 6 月 9 日至 12 日在奥地利维也纳以线上、线下组合会议的形式举行。

一、百悦泽®（泽布替尼胶囊）的临床项目数据

公司在本次 EHA 年会上展示的数据要点包括百悦泽®（泽布替尼胶囊）的如下临床项目的数据：

- ASPEN 研究：一项百悦泽®对比伊布替尼治疗华氏巨球蛋白

血症（WM）患者的 3 期试验，该研究的长期安全性和有效性结果显示，在中位随访时间为 43 个月时，百悦泽®在 WM 患者中持续表现出具有临床意义的有效性和可耐受的安全性特征。

- **ROSEWOOD 研究：**一项百悦泽®联合奥妥珠单抗对比奥妥珠单抗单药治疗复发/难治性（R/R）滤泡性淋巴瘤患者的 2 期临床研究，该试验达到了总缓解率（ORR）的主要终点，且总体耐受性良好，安全性结果与两种药物在既往研究中的结果总体一致。
- **ALPINE 研究：**一项百悦泽®对比伊布替尼治疗 R/R 慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者的头对头 3 期研究，该试验中，与伊布替尼单药治疗相比，百悦泽®单药治疗改善了患者的关键健康相关生活质量（HRQoL）终点。
- **SEQUOIA 研究：**一项百悦泽®对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR）的 3 期研究，该试验中，根据患者报告结局（PRO）终点数据，百悦泽®可显著改善不伴 del（17p）初治（TN）CLL/SLL 患者的 HRQoL。

其中，ROSEWOOD 和 ASPEN 试验的研究结果已在 2022 年 6 月举办的美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上进行了报告。

（一）药品基本情况

药品通用名：泽布替尼胶囊

剂型：胶囊剂

注册分类：化学药品 1 类

百悦泽®（泽布替尼胶囊）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。

（二）相关临床试验进展情况及主要分析结果

1、ROSEWOOD 试验

ROSEWOOD 是一项随机、开放性的 2 期临床研究，旨在评估百悦泽®联合奥妥珠单抗对比奥妥珠单抗单药用于治疗复发/难治性滤泡性淋巴瘤患者。

ROSEWOOD 试验达到了其主要终点，百悦泽®联合奥妥珠单抗组的总缓解率（ORR）为 68.3%，奥妥珠单抗单药组为 45.8%（ p 值 = 0.0017），中位随访时间为 12.5 个月。试验数据显示，百悦泽®联合奥妥珠单抗总体耐受性良好，安全性结果与既往两种药物研究结果保持一致。

- 百悦泽®联合奥妥珠单抗产生了深度且持久的缓解，完全缓解（CR）率为 37.2%，而奥妥珠单抗单药组为 19.4%；在 18 个月时的缓解持续时间（DOR），百悦泽®联合奥妥珠单抗组的无事件率为 70.9%，而奥妥珠单抗单药组为 54.6%。
- 百悦泽®联合奥妥珠单抗组至下一线抗淋巴瘤治疗的时间显著延长（分层风险比（HR）：0.37 [95% 置信区间（CI），0.23, 0.60]）。
- 百悦泽®联合奥妥珠单抗组的中位无进展生存期为 27.4 个月，而奥妥珠单抗单药组为 11.2 个月（HR：0.51[95% CI, 0.32, - 0.81]）。
- 百悦泽®联合奥妥珠单抗组最常见的不良事件为血小板减少症或血小板计数降低（任何级别事件的发生率为 34.3%；3 级及以上级别事件发生率为 14%）、中性粒细胞计数降低或中性粒

细胞减少症（任何级别事件的发生率为 27.3%；3 级及以上级别事件发生率为 22.4%）；两组之间的其他不良事件发生率相似。

- 输液相关反应在奥妥珠单抗单药治疗组中更为常见。

2、ASPEN 试验

ASPEN 是一项随机、开放性、多中心的 3 期临床研究，旨在评估百悦泽®对比伊布替尼治疗复发/难治性（R/R）或初治 WM 患者。

在中位随访时间为 43 个月时，百悦泽®在 WM 患者中持续表现出具有临床意义的有效性和可耐受的安全性特征。

- 探索性分析显示，相比伊布替尼，百悦泽®随着时间的推移表现出更深、更快速且更持久的缓解。
- 百悦泽®组取得完全缓解和非常好的部分缓解（CR + VGPR）的中位时间更短，为 6.7 个月（范围：1.9 ~ 42.0 个月），而伊布替尼组为 16.6 个月（范围：2.0 ~ 49.9 个月）。
- 在随访期间，与伊布替尼组相比，百悦泽®组患者因不良事件而导致死亡、治疗终止和剂量降低的情况更少。
- 在所有时间段内，百悦泽®组房颤、高血压和出血的发生率均低于伊布替尼组；接受百悦泽®治疗的患者出现中性粒细胞减少症的时间更早，但发生率随着治疗时间的推移而降低。

3、ALPINE 试验

ALPINE 是一项随机 3 期临床试验，旨在评估百悦泽®对比伊布替尼单药治疗复发/难治性（R/R）CLL/SLL 患者的健康相关生活质量结局。

在 3 期开放性头对头 ALPINE 试验中，在关键周期（第 7 和第 13 周期；分别对应于治疗 6 个月和 12 个月）检测 HRQoL。患者报告结局（PRO）终点包括总体健康状况（GHS）、身体和角色功能以及疲乏、疼痛、腹泻和恶心/呕吐症状。

- 在第 7 周期和第 13 周期，两组 PRO 的校正完成率均较高 (> 85%)。
- 关键 PRO 终点的预估平均治疗差异和 95% CI 数据表明，第 7 周期的 GHS、身体机能和疲乏，以及第 13 周期的腹泻的数据显示百悦泽®的治疗效果更佳。
- 在第 7 周期和第 13 周期，与伊布替尼组相比，百悦泽®组较基线的平均变化均显示出更大的改善。

4、SEQUOIA 试验

SEQUOIA 是一项随机 3 期临床试验，旨在评估百悦泽®对比苯达莫司汀联合利妥昔单抗 (BR) 治疗初治 (TN) CLL/SLL 患者的 3 期随机研究的患者报告结局 (PRO)。

患者报告结局 (PRO) 是 3 期、开放性研究 SEQUOIA 试验的次要终点，该研究对比百悦泽® (n=241) 和苯达莫司汀联合 BR (n=238) 用于治疗不伴 del (17p) 的 TN CLL/SLL 成人患者，PRO 使用 EORTC QLQ-C30 和 EQ-5D-5L VAS 进行评估。PRO 终点包括第 12 周和第 24 周关键临床周期评估的 GHS、身体和角色功能以及疲乏、疼痛、腹泻和恶心/呕吐症状。

- 在所有患者中，第 12 周和第 24 周 PRO 的校正完成率均较高 (80%)。
- 与 BR 组相比，百悦泽®组患者在第 12 周和第 24 周的 HRQoL 改善更大。
- 截至第 24 周，与 BR 组相比，百悦泽®组在 GHS、身体机能、角色功能，以及腹泻、疲乏和恶心/呕吐方面改善更大。
- 第 12 周和第 24 周时，百悦泽®组和 BR 组患者的健康状况较基线有所改善，且改善相当。

二、在研 Bcl-2 小分子抑制剂 BGB-11417 的研究数据

除了公布百悦泽®最新临床试验结果，公司还在本次 EHA 年会上通过海报展示如下两项关于在研 Bcl-2 小分子抑制剂 BGB-11417 的概念验证研究：

- 一项正在进行的 1/1b 期剂量递增和剂量扩展研究的初步数据，该研究评估了 BGB-11417 口服给药、单药治疗或与百悦泽®联合用药在 B 细胞恶性肿瘤患者中的安全性、耐受性、最大耐受剂量（MTD）和 2 期推荐剂量。数据显示，BGB-11417 在有效性方面的积极前景和潜力，以及良好的安全性特征，在联合用药队列中这些优势尤为明显。
- 一项正在进行的 1b/2 期全球性、多中心剂量递增和剂量扩展研究，用于评估 BGB-11417 联合阿扎胞苷治疗 AML 患者的效果。初步数据表明，该联合用药总体耐受性良好，在第 1 周期结束时多数患者出现完全缓解。

BGB-11417 是一种用于淋巴细胞白血病（CLL）、非霍奇金淋巴瘤（NHL）和急性髓系白血病（AML）的高选择性在研 BCL-2 抑制剂。上述两项关于 BGB-11417 的研究初步数据如下：

1、新型 B 细胞淋巴瘤 2 抑制剂 BGB-11417 单药或与百悦泽®联合药物治疗 B 细胞恶性肿瘤患者的 1 期研究

这项正在进行的首次人体 1/1b 期剂量递增和剂量扩展研究，评估了高选择性在研 BCL-2 抑制剂 BGB-11417 单药治疗（n=34）或与百悦泽®联合用药（n=44）口服给药在 B 细胞恶性肿瘤患者中的安全性、耐受性、最大耐受剂量（MTD）和 2 期推荐剂量。

1 期研究的早期结果表明，在 CLL 或非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者中，BGB-11417 单药治疗以及与联合用药在试验剂量水平下总体耐受性良好：

- 剂量递增阶段，接受单药治疗的 NHL 患者中观察到 1 例剂量限制性毒性（DLT）事件，在高达 640 mg 的剂量下未达到

MTD；接受单药治疗的 CLL 患者中观察到 1 例 DLT 事件。

- 一过性中性粒细胞减少症是最常见的 3 级及以上不良事件（AE）；TLS 的风险有限且可控。

队列 1A 已完成剂量递增，在高达 640 mg 剂量下未达到 MTD，仅在 160 mg 剂量下观察到 1 例 3 级发热性中性粒细胞减少症 DLT。尽管其他队列的剂量递增尚未完成，随访有限，但在初始剂量水平下观察到缓解：

- 剂量爬坡阶段，在所有 CLL 患者中均观察到淋巴细胞绝对计数（ALC）降低，在低至 1 mg 的剂量水平下观察到淋巴细胞减少。接受 BGB-11417 和百悦泽®治疗的 6 例 R/R CLL/SLL 患者中有 4 例在 40 ~ 320 mg 剂量水平下达到 PR-L 或更好的缓解。

2、强效、高选择性 BCL-2 抑制剂 BGB-11417 治疗急性髓系白血病患者 1b/2 期临床研究

这项正在进行的 1b/2 期、全球性、多中心、剂量递增和剂量扩展研究，评估了 BGB-11417 和阿扎胞苷联合用药治疗急性髓系白血病（TN 且不适合强化疗或 R/R）患者（n=31）。该研究的初步结果表明，BGB-11417 的 10 天剂量方案（28 天为 1 周期）联合阿扎胞苷（7 天为 1 周期）在三个试验剂量水平（40、80、160 mg）下总体耐受性良好且具有活性：

- 58% 的 TN 和 55% 的 R/R AML 患者达到完全缓解。
- 大多数 CR 患者（11 例患者中的 7 例）在第 1 周期结束时达到 CR。
- 13 例可评价的 CR/CRi 患者中有 5 例达到微小残留病灶阴性。
- 中性粒细胞减少症是最常见的 3 级及以上 AE（54.8%），通过生长因子支持治疗和研究药物剂量调整可控。
- 2 例患者发生 4 级中性粒细胞减少症/血小板减少症 DLT；未达到停药的安全性标准。

- 正在探索更高剂量和不同剂量的给药方案。

三、风险提示

由于生物医药行业具有研发周期长、投入大、风险高的特点，公司的药物产品需完成药物早期发现、临床前研究、临床开发、监管审查、生产、商业化推广等多个环节，容易受到一些不确定性因素的影响，包括但不限于公司证明其药物功效和安全性的能力、药物的临床结果、药监部门审查流程对临床试验的启动、时间表和进展的影响以及药物或新适应症上市许可申请技术审评及审批的进展、公司获得和维护其药物和技术的知识产权的能力、公司依赖第三方进行药物开发、生产和其他服务的情况、公司取得监管审批和商业化药品的有限经验、公司获得进一步的营运资金以完成候选药物开发和实现盈利的能力、新冠肺炎疫情对公司生产经营活动带来的影响等。因此，临床试验结果能否支持药品递交新适应症上市申请、能否最终获得上市批准以及何时获批均具有不确定性，新适应症获批后能否最终实现商业目的也存在一定的不确定性。

敬请广大投资者注意潜在的投资风险，公司将按有关规定及时对后续进展情况履行信息披露义务。

特此公告。

百济神州有限公司董事会

2022年6月11日