

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不對因本公告全部或任何部分內容而產生或因倚賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。



BeiGene

BeiGene, Ltd.

百濟神州有限公司

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：06160)

## 自願性公告－業務發展最新情況

**BioAtla 與百濟神州宣佈就新型條件性啟動生物製劑 CTLA-4 療法達成全球開發和商業化合作**

BioAtla<sup>®</sup>, LLC 是一家處於臨床階段的全球性生物科技公司，專注開發腫瘤微環境條件性啟動 (CAB) 蛋白質療法；百濟神州 (「百濟神州」或「本公司」) 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免疫腫瘤藥物的開發和商業化。兩家公司 2019 年 4 月 9 日宣佈就 BioAtla 的在研 CAB CTLA-4 抗體 BA3071 的開發、生產和商業化達成全球聯合開發和合作協定。BA3071 是一款新型的 CTLA-4 抑制劑，在腫瘤微環境中能被條件性啟動以降低全身毒性，從而在與檢查點抑制劑 (如百濟神州的替雷利珠單抗，一款設計旨在避免與巨噬細胞中的 Fc 受體結合的人源性 IgG4 抗 PD-1 單克隆抗體) 聯合用藥時成為潛在的安全性更好的聯合療法。

根據合作條款，BioAtla 與百濟神州將聯合開發 CAB-CTLA-4 抗體來確定其早期臨床目標，隨後百濟神州將主導對該候選藥物的共同臨床開發，並負責在全球範圍內的藥政註冊和商業化。以合約條款為準，百濟神州將與 BioAtla 共同享有開發和生

產候選藥物的全球獨家授權，百濟神州擁有對候選藥物全球商業化的獨家授權。百濟神州將負責候選藥物在亞洲(日本除外)、澳大利亞和新西蘭的所有開發、生產和商業化相關費用；根據特定條款，雙方將共同承擔在除以上國家和地區以外的開發和生產相關費用，以及商業化利潤和虧損。BioAtla將獲得2000萬美元的首付款，在達到確定的早期臨床目標後將獲得一筆里程碑付款。此外，BioAtla還可獲得至多為2.49億美元用於隨後的全球開發、藥政里程碑付款和在百濟神州指定區域內的商業化里程碑付款和銷售分級版稅。BioAtla擁有多數股權的附屬公司Himalaya Therapeutics因其參與在中國的開發和商業化也將分獲上述的里程碑付款和版稅。協定其他條款未被公開。

BioAtla主席 Scott Smith 評論道：「百濟神州是在包括中國在內的全球臨床開發上的領導者，擁有廣泛的腫瘤臨床研究項目，其中包括替雷利珠單抗。這次的合作和我們的策略是互補的，其中包括建立創新型CAB腫瘤候選藥物產品管線，進一步推進聯合療法，有效地針對增長潛力大和醫療需求高的市場。」

百濟神州亞太地區臨床開發負責人，全球研究、臨床運營和生物統計高級副總裁汪來博士表示：「BioAtla使用其專有的蛋白質研究和表達平台來開發條件性啟動生物製劑，並運用於開發新型的在研CTLA-4抑制劑BA3071，該抗體在腫瘤微環境中會被條件性啟動。BA3071的獨特性為這款CTLA-4抗體與我們的抗PD-1抗體替雷利珠單抗聯用提供令人振奮的機會。我們期待與BioAtla共同合作完成概念性驗證，以及之後開展針對這款潛在具有獨特性的癌症療法作為單藥或聯合用藥的全球研發項目。」

BioAtla董事長、首席執行官兼聯合創始人Jay M. Short博士評論道：「我們相信與百濟神州的此項合作將加快BA3071的全球開發和潛在的商業化進程，並為多個腫瘤適應症帶來潛在的更加安全、有效的聯合治療方案。BioAtla在CTLA-4抑制劑中運用的CAB技術有可能為其帶來更強的藥效和安全性，從而進一步完善這一重要的腫瘤治療方法並拓展其臨床應用。」

## **關於 BA3071**

BA3071是一款新型的在研條件性啟動CTLA-4抑制劑，預計於2019年中遞交其首項臨床研究申請(IND)。若IND通過藥政註冊審核，一項多中心、開放性的BA3071作為單藥或聯合百濟神州的替雷利珠單抗一款在研抗PD-1抗體—的1/2期臨床研究預期將於2019年下半年開展。這項臨床研究旨在評估其安全性、耐受性、藥物動力學、免疫原性以及抗腫瘤活性。

細胞毒性T淋巴細胞相關抗原4(CTLA-4)是一種T細胞表達的抑制性受體。CTLA-4通路向T細胞提供下調信號，是一條關鍵的免疫檢查點通路。CTLA-4的阻斷作用是通過促進腫瘤特異性T細胞的活化和增殖來誘導抗腫瘤免疫反應。儘管對CTLA-4的抑制已展示顯著的抗腫瘤反應，但也可能造成對健康細胞進行免疫攻擊。為了最大限度地降低腫瘤外靶向毒性，BioAtla使用其專有的CAB技術有針對性地在腫瘤微環境中僅在T細胞上啟動CTLA-4受體與之結合。

運用抗程式性細胞死亡-1(PD-1)或抗CTLA-4單克隆抗體抑制免疫檢查點為晚期黑色素瘤的治療帶來了重要的進步，也是治療其他眾多癌症最具希望的療法之一。使用BioAtla專有的CAB技術，BA3071的設計旨在提高抗CTLA-4療法的有效性和安全性，通過限制其活性和腫瘤特異性T細胞對腫瘤微環境的啟動，無論是作為單藥還是聯合其他療法。

### **關於條件性啟動生物製劑(CABs)**

條件性啟動生物製劑(CABs)是使用BioAtla專有的蛋白質發現，進化和表達技術生成的。這些蛋白質可以是單克隆抗體、酶和其他蛋白質，其功能依賴於微生理條件(例如pH水準、氧化、溫度、壓力、某些離子的存在、疏水性及其組合)在細胞內外的變化。

研究表明，癌組織在其部位創造出不存在於正常組織中的特異性條件。根據Warburg效應，這些癌症微環境主要是由癌細胞獨特的糖酵解代謝引起的。CAB蛋白被設計為在身體內特定的位置和條件下選擇性遞送攜帶的治療性藥物和/或招募免疫應答，並且僅在特定的細胞微環境存在下才有活性。此外，活化作用被設計為可逆地重複切換「開啟和關閉」，CAB蛋白可從疾病細胞轉移到正常的細胞微環境，反之亦然。CAB可以以各種形式開發，包括抗體、抗體藥物偶聯物(ADCs)、雙特異性抗體、嵌合抗原受體T細胞(CAR-Ts)和聯合治療。

## 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抗程序性死亡受體1(PD-1)單克隆抗體，設計目的為最大限度地減少與巨噬細胞中的Fc受體結合。臨床前資料表明，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台研發的候選藥物，目前正作為單藥療法及與其他療法聯用針對一系列實體瘤和血液腫瘤進行開發。

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；一項針對一線胃癌(GC)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；一項針對二或三線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，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)接受並納入優先審評。

百濟神州與新基公司達成全球戰略合作關係，在亞洲(除日本)以外開發替雷利珠單抗治療實體瘤。

## 關於BioAtla, LLC

BioAtla是一家全球性的、臨床階段的生物科技公司，在加州聖地亞哥和中國北京設有運營部門。BioAtla專注開發新型單克隆抗體和其他蛋白質治療候選產品，這些產品被設計用來相較於傳統抗體具有選擇性更高的靶向性、更大的效力，並能進行更具成本效益和預測性的製造。BioAtla目前在美國有兩個處於1/2期臨床研究的項

目，BA3011，一款新型腫瘤微環境條件性啟動的AXL靶向抗體藥物偶聯藥(CAB-AXL-ADC)，以及BA3021，一款新型腫瘤微環境條件性啟動的ROR2靶向抗體藥物偶聯藥(CAB-ROR2-ADC)。

## 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，專注於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®(注射用阿紫胞苷)<sup>i</sup>。

香港聯合交易所有限公司證券上市規則第18A.05條規定的警示聲明：我們最終可能無法成功開發及銷售替雷利珠單抗。

## 關於百濟神州前瞻性聲明的重要提示

本公告包含根據《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，包括在與BioAtla合作協定下關於未來的研究、開發和可能的商業化行為，潛在的向BioAtla支付的付款，藥物開發的速度和結果，有關BA3081和替雷利珠單抗的預期的臨床開發計畫、藥政註冊里程碑和商業化，BA3071和替雷利珠單抗潛在的優勢和區別，BioAtla和百濟神州開發和商業化計畫。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知識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「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。本公告中的所有信息僅及於公告發佈之日，除非法律要求，百濟神州並無責任更新該些信息。

承董事會命  
百濟神州有限公司  
主席  
歐雷強先生

香港，2019年4月11日

於本公告刊發日期，本公司董事會包括主席兼執行董事歐雷強先生、非執行董事王曉東博士及獨立非執行董事陳永正先生、*Donald W. Glazer*先生、*Michael Goller*先生、*Ranjeev Krishana*先生、*Thomas Malley*先生、蘇敬軾先生及易清清先生。

---

<sup>i</sup>ABRAXANE®, REVLIMID®, and VIDAZA® are registered trademarks of Celgene Corporation.