

BioAtla 与百济神州宣布就新型条件性激活生物制剂 CTLA-4 疗法达成全球开发和商业化合作

计划开展其作为单药以及与百济神州在研抗 PD-1 抗体替雷利珠单抗联用的开发项目

美国加州圣地亚哥、麻省剑桥和中国北京，2019年4月8日 – BioAtla®, LLC 是一家处于临床阶段的全球性生物科技公司，专注开发肿瘤微环境条件性激活（CAB）蛋白质疗法；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免疫肿瘤药物的开发和商业化。两家公司今日宣布就 BioAtla 的在研 CAB CTLA-4 抗体 BA3071 的开发、生产和商业化达成全球联合开发和合作协议。BA3071 是一款新型的 CTLA-4 抑制剂，在肿瘤微环境中能被条件性激活以降低全身毒性，从而在与检查点抑制剂（如百济神州的替雷利珠单抗，一款设计旨在避免与巨噬细胞中的 Fc 受体结合的人源性 IgG4 抗 PD-1 单克隆抗体）联合用药时成为潜在的安全性更好的联合疗法。

根据合作条款，BioAtla 与百济神州将联合开发 CAB-CTLA-4 抗体来确定其早期临床目标，随后百济神州将主导对该候选药物的共同临床开发，并负责在全球范围内的药政注册和商业化。以协议条款为准，百济神州将与 BioAtla 共同享有开发和生产候选药物的全球独家授权，百济神州拥有对候选药物全球商业化的独家授权。百济神州将负责候选药物在亚洲（日本除外）、澳大利亚和新西兰的所有开发、生产和商业化相关费用；根据特定条款，双方将共同承担在除以上国家和地区以外的开发和生产相关费用，以及商业化利润和亏损。BioAtla 将获得 2000 万美元的首付款，在达到确定的早期临床目标后将获得一笔里程碑付款。此外，BioAtla 还可获得至多为 2.49 亿美元用于随后的全球开发、药政里程碑付款和在百济神州指定区域内的商业化里程碑付款和销售分级版税。BioAtla 拥有多数股权的附属公司 Himalaya Therapeutics 因其参与在中国的开发和商业化也将分获上述的里程碑付款和版税。协议其他条款未被公开。

BioAtla 主席 Scott Smith 评论道：“百济神州是在包括中国在内的全球临床开发上的领导者，拥有广泛的肿瘤临床研究项目，其中包括替雷利珠单抗。这次的合作和我们的策略是互补的，其中包括建立创新型 CAB 肿瘤候选药物产品管线，进一步推进联合疗法，有效地针对增长潜力大和医疗需求高的市场。”

百济神州亚太地区临床开发负责人，全球研究、临床运营和生物统计高级副总裁汪来博士表示：“BioAtla 使用其专有的蛋白质研究和表达平台来开发条件性激活生物制剂，并运用于开发新型的在研 CTLA-4 抑制剂 BA3071，该抗体在肿瘤微环境中会被条件性激活。BA3071 的独特性为这款 CTLA-4 抗体与我们的抗 PD-1 抗体替雷利珠单抗联用提供令人振奋的机会。我们

期待与 BioAtla 共同合作完成概念性验证，以及之后开展针对这款潜在具有独特性的癌症疗法作为单药或联合用药的全球研发项目。”

BioAtla 董事长、首席执行官兼联合创始人 Jay M. Short 博士评论道：“我们相信与百济神州的此项合作将加快 BA3071 的全球开发和潜在的商业化进程，并为多个肿瘤适应症带来潜在的更加安全、有效的联合治疗方案。BioAtla 在 CTLA-4 抑制剂中运用的 CAB 技术有可能为其带来更强的药效和安全性，从而进一步完善这一重要的肿瘤治疗方法并拓展其临床应用。”

关于 BA3071

BA3071 是一款新型的在研条件性激活 CTLA-4 抑制剂，预计于 2019 年中递交其首项临床研究申请（IND）。若 IND 通过药政注册审核，一项多中心、开放性的 BA3071 作为单药或联合百济神州的替雷利珠单抗——一款在研抗 PD-1 抗体——的 1/2 期临床研究预期将于 2019 年下半年开展。这项临床研究旨在评估其安全性、耐受性、药物动力学、免疫原性以及抗肿瘤活性。

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（CTLA-4）是一种 T 细胞表达的抑制性受体。CTLA-4 通路向 T 细胞提供下调信号，是一条关键的免疫检查点通路。CTLA-4 的阻断作用是通过促进肿瘤特异性 T 细胞的活化和增殖来诱导抗肿瘤免疫反应。尽管对 CTLA-4 的抑制已展示显著的抗肿瘤反应，但也可能造成对健康细胞进行免疫攻击。为了最大限度地降低肿瘤外靶向毒性，BioAtla 使用其专有的 CAB 技术有针对性地在肿瘤微环境中仅在 T 细胞上激活 CTLA-4 受体与之结合。

运用抗程序性细胞死亡-1（PD-1）或抗 CTLA-4 单克隆抗体抑制免疫检查点为晚期黑色素瘤的治疗带来了重要的进步，也是治疗其他众多癌症最具希望的疗法之一。使用 BioAtla 专有的 CAB 技术，BA3071 的设计旨在提高抗 CTLA-4 疗法的有效性和安全性，通过限制其活性和肿瘤特异性 T 细胞对肿瘤微环境的激活，无论是作为单药还是联合其他疗法。

关于条件性激活生物制剂（CABs）

条件性激活生物制剂（CABs）是使用 BioAtla 专有的蛋白质发现，进化和表达技术生成的。这些蛋白质可以是单克隆抗体、酶和其他蛋白质，其功能依赖于微生理条件（例如 pH 水平、氧化、温度、压力、某些离子的存在、疏水性及其组合）在细胞内外的变化。

研究表明，癌组织在其部位创造出不存在于正常组织中的特异性条件。根据 Warburg 效应，这些癌症微环境主要是由癌细胞独特的糖酵解代谢引起的。CAB 蛋白被设计为在身体内特定的位置和条件下选择性递送携带的治疗性药物和/或招募免疫应答，并且仅在特定的细胞微环境存在下才有活性。此外，活化作用被设计为可逆地重复切换“开启和关闭”，CAB 蛋白可从疾病细

胞转移到正常的细胞微环境，反之亦然。CAB 可以以各种形式开发，包括抗体、抗体药物偶联物（ADCs）、双特异性抗体、嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-Ts）和联合治疗。

关于替雷利珠单抗

替雷利珠单抗（BGB-A317）是一款在研的人源性 IgG4 抗程序性死亡受体 1（PD-1）单克隆抗体，设计目的为最大限度地减少与巨噬细胞中的 Fc 受体结合。临床前数据表明，巨噬细胞中的 Fc 受体结合之后会激活抗体依赖细胞介导杀伤 T 细胞，从而降低了 PD-1 抗体的抗肿瘤活性。替雷利珠单抗是第一款由百济神州的免疫肿瘤生物平台研发的候选药物，目前正作为单药疗法及与其他疗法联用针对一系列实体瘤和血液肿瘤进行开发。

百济神州针对替雷利珠单抗开展的广泛临床研究项目包括一项针对二线非小细胞肺癌

（NSCLC）患者的全球3期临床研究；一项针对一线肝细胞癌（HCC）患者的全球3期临床研究；一项针对二线食道鳞状细胞癌（ESCC）患者的全球3期临床研究；一项针对一线胃癌（GC）患者的全球3期临床研究；一项针对一线ESCC患者的全球3期临床研究；一项针对三期NSCLC患者的全球3期临床研究；一项针对二或三线HCC患者的全球2期临床研究；一项针对复发/难治性（R/R）NK/T细胞淋巴瘤患者的全球1期临床研究；以及一项针对实体瘤患者的全球1期临床研究。在中国，百济神州已完成了一项针对R/R经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）患者的关键性2期临床研究，并正在开展一项针对一线非鳞状NSCLC患者的3期临床研究；一项针对鳞状NSCLC患者的3期临床研究；一项针对二线尿路上皮癌（UC）患者的2期临床研究；以及一项针对具有高度微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）实体瘤患者的2期临床研究。

替雷利珠单抗用于治疗 R/R cHL 在中国的新药上市申请（NDA）已被中国国家药品监督管理局（NMPA）接受并纳入优先审评。

百济神州与新基公司达成全球战略合作关系，在亚洲（除日本）以外开发替雷利珠单抗治疗实体瘤。

关于 BioAtla, LLC

BioAtla 是一家全球性的、临床阶段的生物科技公司，在加州圣地亚哥和中国北京设有运营部门。BioAtla 专注开发新型单克隆抗体和其他蛋白质治疗候选产品，这些产品被设计用来相较于传统抗体具有选择性更高的靶向性、更大的效力，并能进行更具成本效益和预测性的制造。

BioAtla 目前在美国有两个处于 1/2 期临床研究的项目，BA3011，一款新型肿瘤微环境条件性激活的 AXL 靶向抗体药物偶联药（CAB-AXL-ADC），以及 BA3021，一款新型肿瘤微环境条件性激活的 ROR2 靶向抗体药物偶联药（CAB-ROR2-ADC）。

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、澳大利亚和欧洲拥有超过 2,200 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。百济神州目前也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。在新基公司的授权下，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）ⁱ。

关于百济神州前瞻性声明的重要提示

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中定义的前瞻性声明，包括在与 **BioAtla** 合作协议下关于未来的研究、开发和可能的商业化行为，潜在的向 **BioAtla** 支付的付款，药物开发的速度和结果，有关 **BA3081** 和替雷利珠单抗的预期的临床开发计划、药政注册里程碑和商业化，**BA3071** 和替雷利珠单抗潜在的优势和区别，**BioAtla** 和百济神州开发和商业化计划。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年度报告的 **10-K** 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。

BioAtla 联系人

Richard Waldron
+1 858-356-8945
rwaldron@bioatla.com

百济神州联系人

投资者联系人

周密
+86 10-5895-8058
ir@beigene.com

媒体联系人

吕磊
+86 10-5895-8049
media@beigene.com

ⁱ ABRAXANE[®], REVLIMID[®], and VIDAZA[®] are registered trademarks of Celgene Corporation.