

加科思2022年业绩报告

2023年4月

1167.HK

2022主要进展

临床项目

格来雷塞 (KRAS G12C, JAB-21822)

- 在中国、美国、欧洲开展单药试验
- 2022年Q3非小细胞肺癌患者关键性试验首例患者入组
- 2022年Q4获得CDE突破性治疗药物认定
- 与西妥昔单抗联合治疗结直肠癌试验取得概念性验证
- 胰腺癌和其他实体瘤试验取得概念性验证

JAB-3312 (SHP2抑制剂)

- JAB-3312与索托拉西布II期临床试验于2022年Q3完成首例患者入组
- JAB-3312与格来雷塞开启针对KRAS G12C突变未经治疗及耐药人群的联合用药试验
- JAB-3312与帕博利珠单抗联合疗法于2022年Q3确临床II期推荐剂量

两大联合用药合作伙伴

默克

- 与默克达成合作，就加科思KRAS G12C抑制剂格来雷塞 (JAB-21822) 与默克的表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂爱必妥® (西妥昔单抗注射液) 联合治疗展开临床研究

默沙东

- 与默沙东达成临床合作，评估加科思的CD73单克隆抗体JAB-BX102与默沙东的PD-1抑制剂KEYTRUDA® (帕博利珠单抗) 联合治疗效果

两项学术会议发表

格来雷塞 (JAB-21822)

- 2022 ASCO年会发布I期临床试验数据

SHP2抑制剂

- 2022 ESMO-Asia会议展示与KRAS G12C抑制剂联合用药的临床前研究成果

三项新药临床试验申请

JAB-2485 (极光激酶A抑制剂)

- 在中美获批新药临床试验申请
- 全球第二款进入临床开发阶段的药物

JAB-BX102 (CD73单抗)

- 在中美获批新药临床试验申请

JAB-24114 (GUE抑制剂)

- 在中国获批新药临床试验申请
- 全球第二款进入临床开发阶段的药物

2022年加速推进临床项目

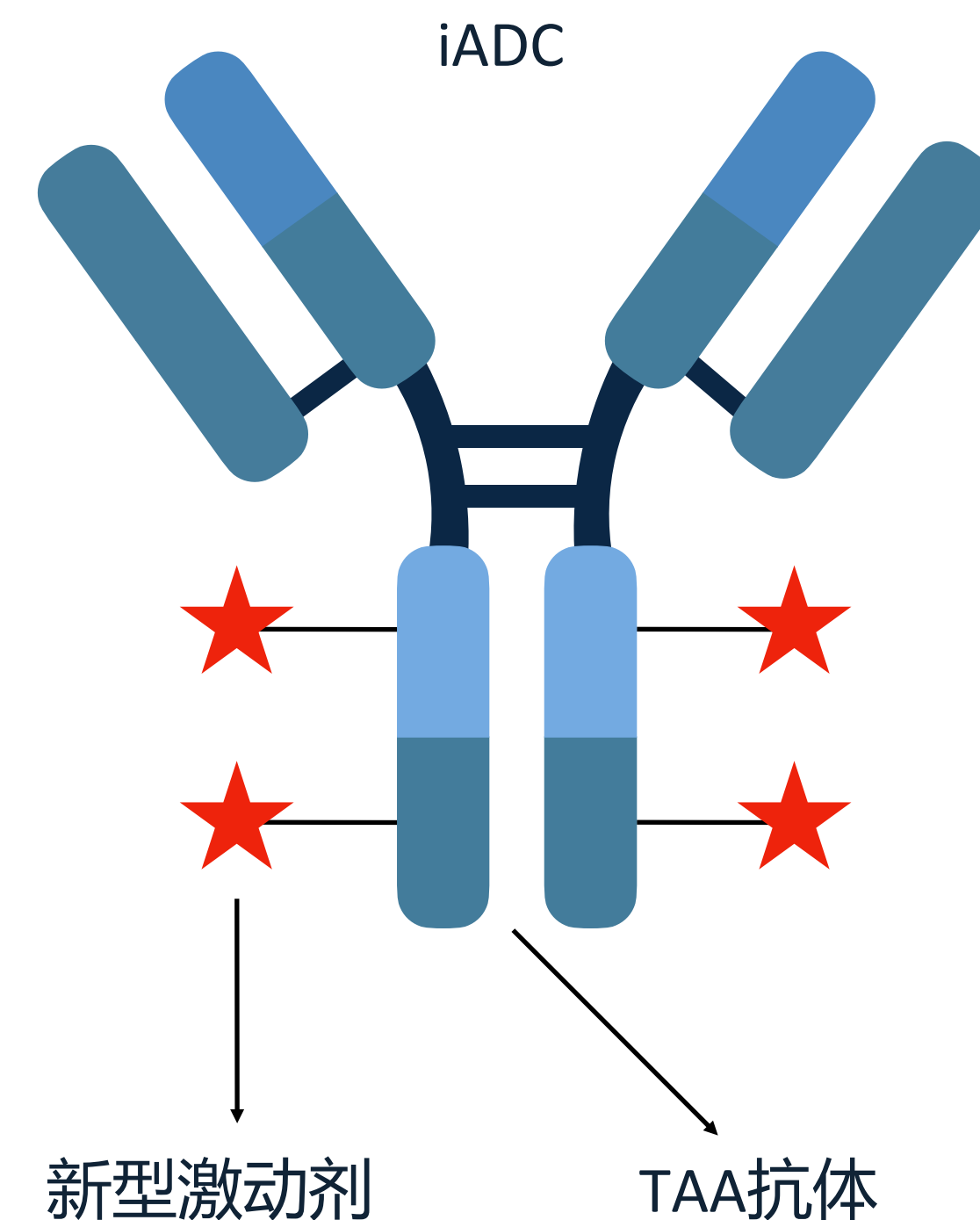
产品	2022 Q1	2022 Q2	2022 Q3	2022 Q4
JAB-21822 KRAS G12C抑制剂	JAB-21822与西妥昔单抗联合疗法完成中国首例患者入组	JAB-21822单药 欧洲首例患者入组 JAB-21822与西妥昔单抗联合疗法确定II期推荐剂	JAB-21822非小细胞肺癌关键性临床完成首例患者入组 JAB-21822与STK11共突变的非小细胞肺癌患者的一线治疗首例患者入组	JAB-21822与西妥昔单抗联合治疗结直肠癌试验取得概念性验证
JAB-3312 SHP2抑制剂		JAB-3312与JAB-21822联合疗法完成中国首例患者入组	JAB-3312与索托拉西布确认II期推荐剂量及完成首例患者入组 JAB-3312与帕博利珠单抗联合疗法确认II期推荐剂量	
JAB-8263 BET抑制剂	JAB-8263单药完成中国首例患者入组			
JAB-2485 Aurora A抑制剂	JAB-2485在美国获批新药临床试验申请			JAB-2485中国获批新药临床试验申请
JAB-BX102 CD73单抗	JAB-BX102在中国获批新药临床试验申请		JAB-BX102完成I期首例患者入组	

我们的策略

依托诱导变构药物发现平台和iADC平台针对难成药靶点开发全球首创新药



加科思的诱导变构药物发现平台能够针对SHP2, KRAS, P53, Myc等难成药靶点设计全球首创新药分子



利用变构抑制剂研发平台开发具有有效载荷的免疫刺激性抗体偶联药物 (iADC) 平台, 促进免疫细胞浸润, 将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”

靶向疗法

格来雷塞在疗效和安全性方面具有同类最优潜力

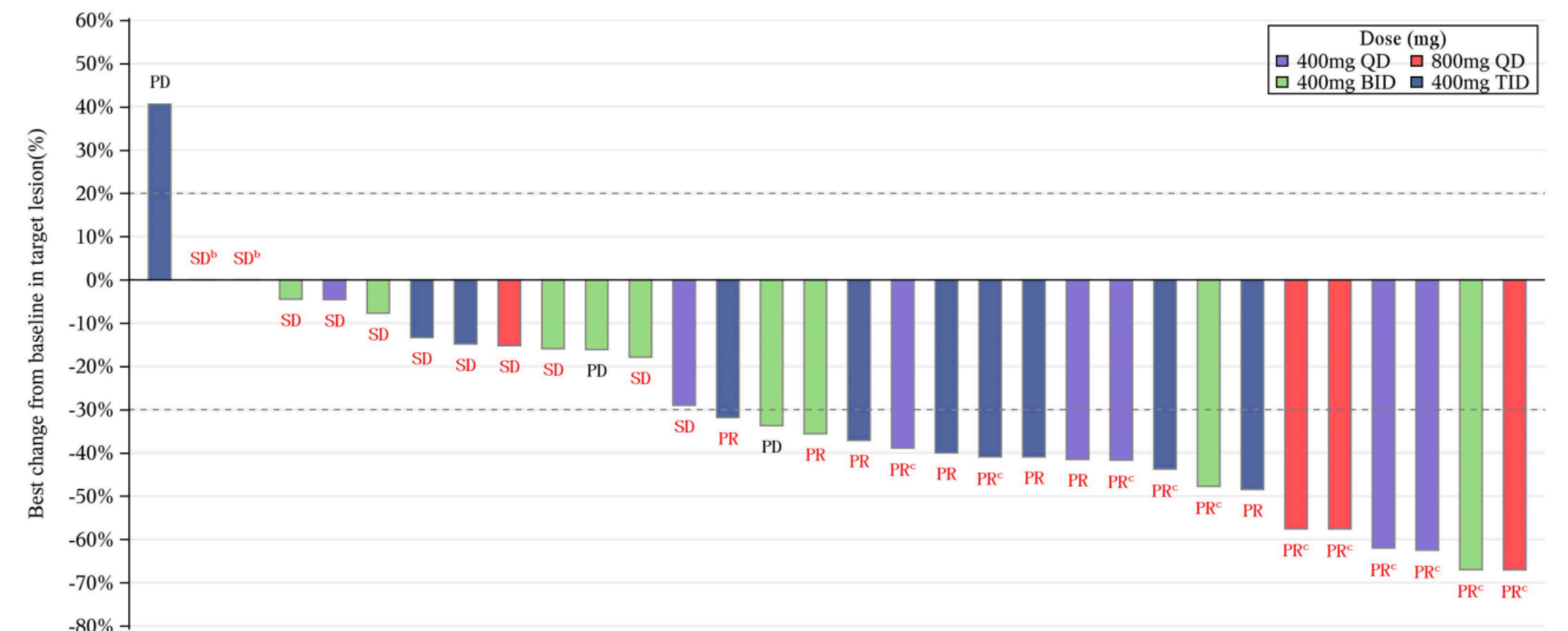
有效性

- 在多种癌症类型中观察到治疗潜力
- 非小细胞肺癌患者客观缓解率为56.3% (18/32) (2022 ASCO年会摘要)
- 单药治疗带有KRAS G12C突变的结直肠癌, 胰腺癌及其他实体瘤患者有效

安全性

- JAB-21822是一种对胃肠道几乎没有刺激的弱碱性分子, 消化道毒性低
- 通过探索一日一次、一日两次、一日三次的给药方案, 确定了每日给药一次为最佳方案
- 每日一次给药具有更好的安全性特征 (低 C_{min}) 和更高的抗肿瘤活性 (通过共价结合KRAS G12C蛋白可以阻断pERK及下游通路达24小时)

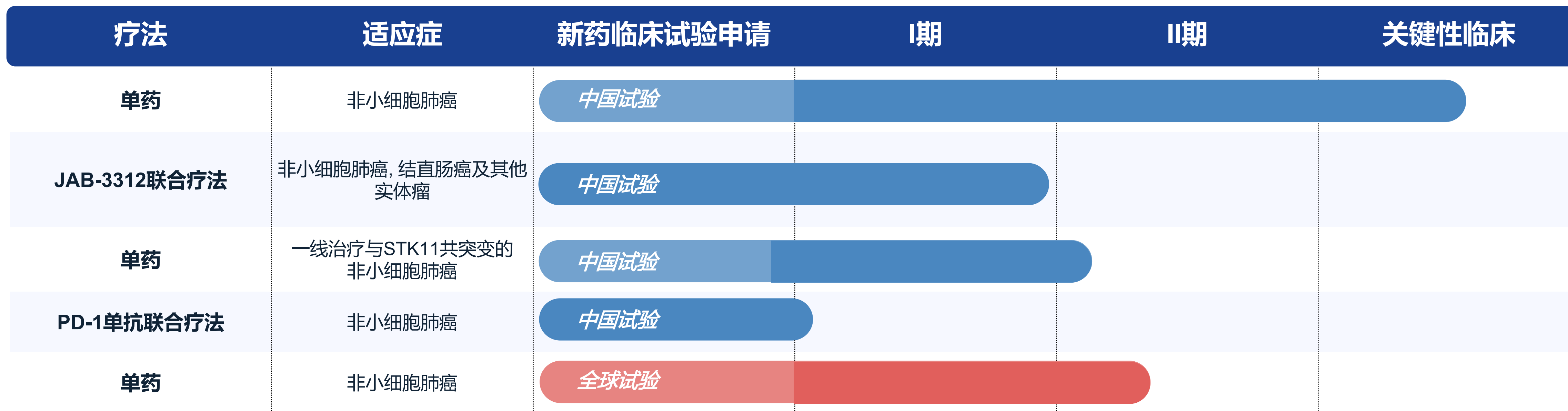
KRAS G12C突变的非小细胞肺癌患者



b: one patient 800 mg QD and one patient 400 mg BID; c: confirmed PR

- **ORR 56.3% (18/32); DCR 90.6% (29/32)**
- **QD COHORT (included 400mg & 800mg QD):**
 - **ORR for 400 mg and 800 mg QD cohorts is 66.7% (8/12)**
 - **DCR for QD dosing 400 mg and 800 mg 100% (12/12)**

格来雷塞在非小细胞肺癌中的进展



格来雷塞开发亮点

- **单药治疗:在超过100家中心入组约200名带有KRAS G12C突变的患者**
 - I期和II期研究已在中国完成
 - 2022年9月在中国获批关键性临床
 - 2022年12月获得CDE突破性疗法认定
 - 全球II期试验正在欧洲招募非小细胞肺癌患者
- **JAB-21822 + JAB-3312**
 - 2022 ESMO-Asia大会展示了临床前数据
 - 在KRAS G12C突变的非小细胞肺癌患者（未经治疗及耐药人群）中观察到了疗效信号
 - 初步结果将在2023 ESMO大会上展示

格来雷塞在消化道肿瘤中的进展



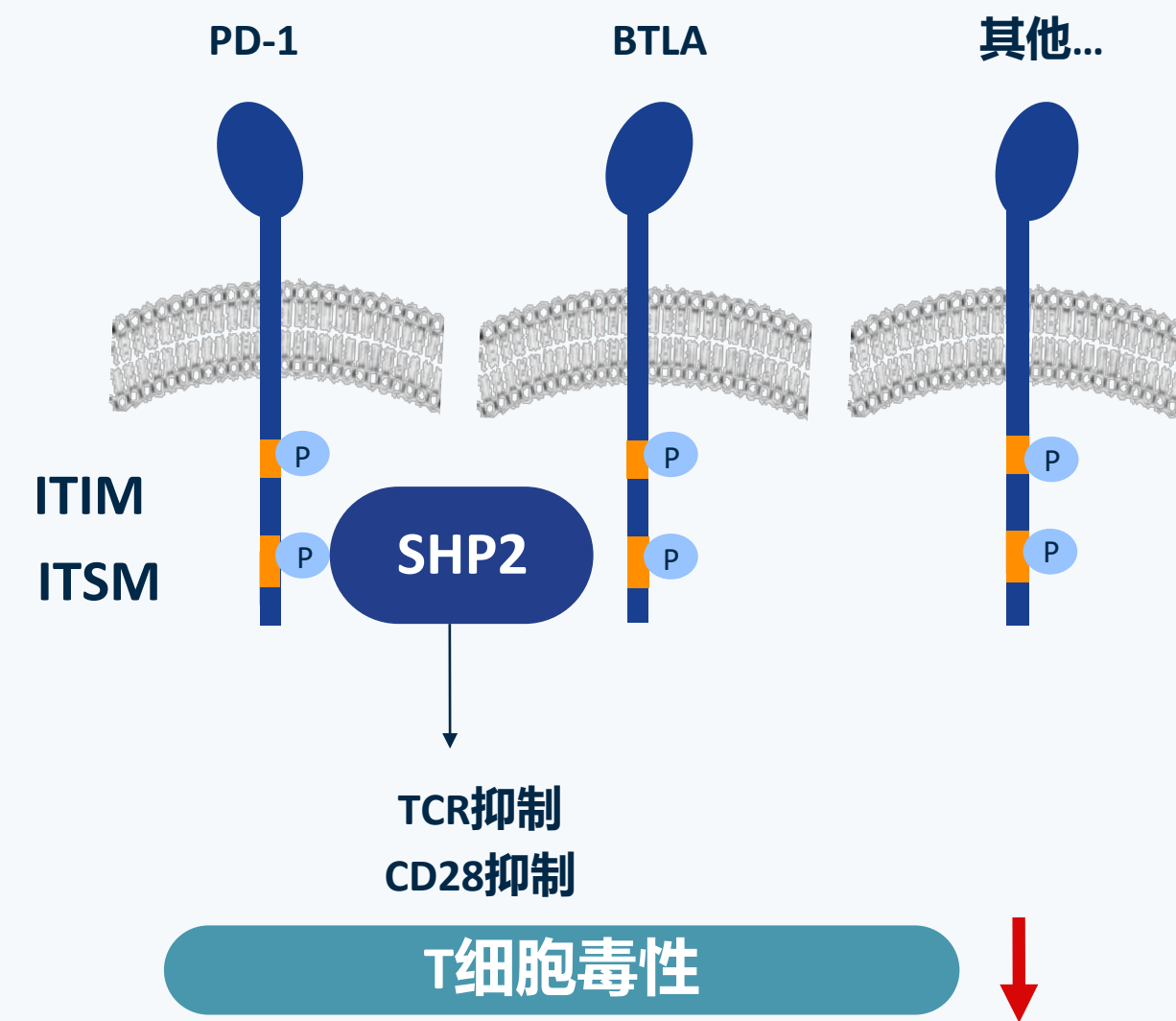
格来雷塞开发亮点

- JAB-21822 + 西妥昔单抗针对结直肠癌患者
 - I期和II期研究及概念性验证已完成
 - 结直肠癌关键性临床计划2023年启动
- 单药治疗
 - 胰腺癌及其他实体瘤: 已观测到积极响应. 全球关键性临床正在计划中

SHP2在PD-1和KRAS通路发挥双重功能

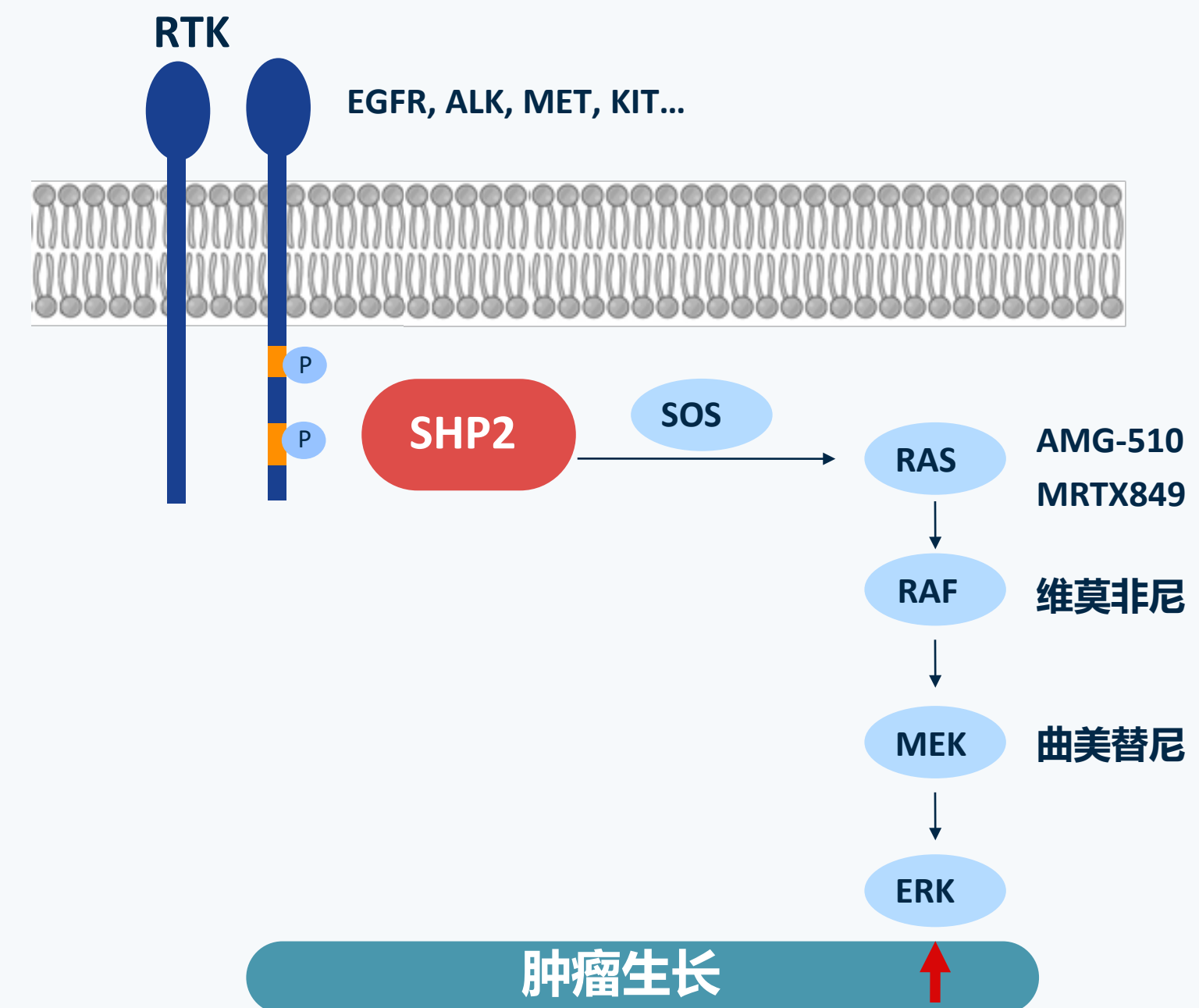
- 针对PD-1原发性和继发性耐药肿瘤有潜在益处
- 是与肿瘤免疫或RAS通路中分子展开联用的基石药物
- SHP2和KRAS抑制剂能够覆盖30-40%的癌症患者

T细胞中的免疫检查点



Ref: Science. 2017 31;355(6332):1428-1433.
Cell Rep. 2019 11;27(11):3315-3330.e7
Cancer Res. 75(3) February 1, 2015

肿瘤细胞中的KRAS通路



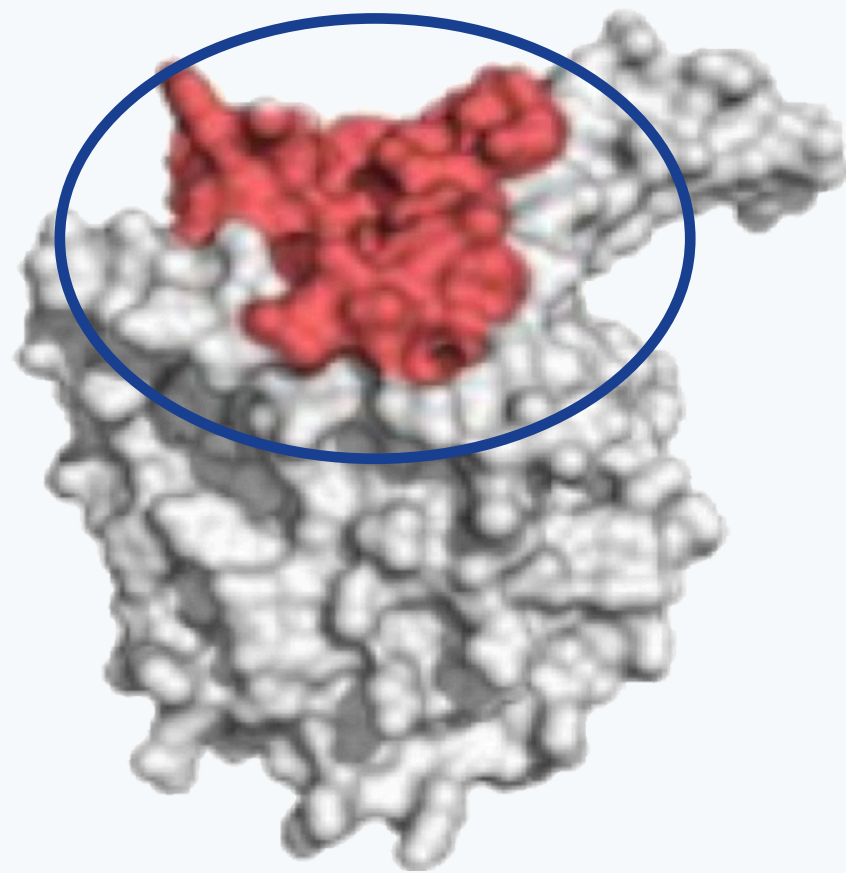
Ref: Nat Med. 2018 24(7).
Sci Signal. 2019 28:12(583)

JAB-3312是全球唯一的第二代SHP2i

第一代SHP2i

JAB-3068 及其他临床阶段化合物

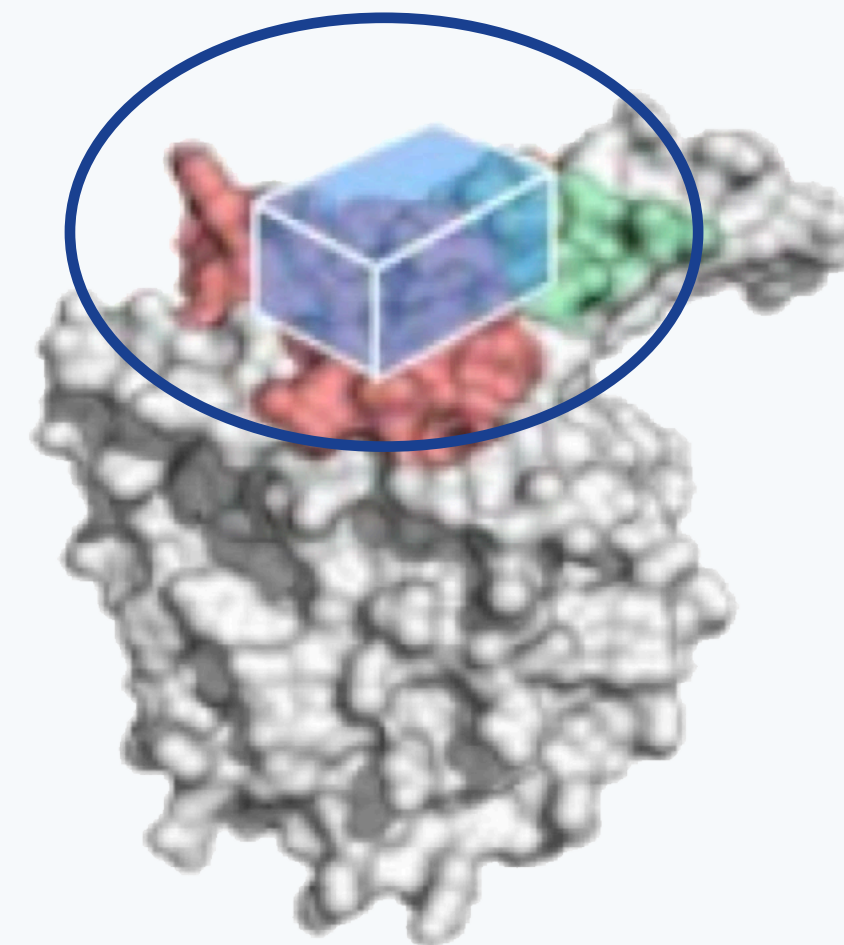
生化活性IC₅₀: ~10nM
细胞活性IC₅₀ ~100nM
临床剂量高达100-300mg/天



第二代SHP2i

JAB-3312

生化活性IC₅₀: ~1.5nM
细胞活性IC₅₀: ~4nM
临床剂量2-4mg/天



SHP2 抑制剂的全球临床开发计划

产品	疗法	适应症	I期	II期
abbvie JAB-3312	JAB-21822联合用药	KRAS G12C突变的实体瘤	中国试验	
	索托拉西布联合用药	KRAS G12C突变的非小细胞肺癌	全球试验	
	奥希替尼联合用药	奥希替尼进展的非小细胞肺癌	全球试验	
	帕博利珠单抗联合用药	非小细胞肺癌, 食管鳞状细胞癌	全球试验	
	单药	第三类BRAF突变或NF1功能缺失突变	美国及中国试验	
JAB-3068	单药	食管鳞状细胞癌, 非小细胞肺癌, 腺样囊性癌	美国及中国试验	
	特瑞普利单抗联合用药	食管鳞状细胞癌, 头颈部鳞状细胞癌, 非小细胞肺癌	中国试验	

SHP2抑制剂开发亮点

- JAB-3312 + JAB-21822: 在KRAS G12C突变的非小细胞肺癌患者首次试验及耐药人群这种观察到了治疗响应
- JAB-3312 + 索托拉西布: II期推荐剂量确定, KRAS G12C首次试验非小细胞肺癌II期启动
- JAB-3312 + 帕博利珠单抗: 观察到早期疗效信号, II期入组进行中
- JAB-3312 + 奥希替尼: II期试验进行中
- JAB-3068 + 特瑞普利单抗: 中国患者的治疗反应持续时间延长

与艾伯维的合作加速了我们的全球发展

变革性协作

- 借力合作伙伴在全球临床、监管、医学、患者教育和商业开发等方面的综合实力

• 各方权利

艾伯维：全球 (除中国大陆、香港、澳门)

加科思：中国大陆、中国香港、中国澳门

财务安排

首付款
(已收到)

4500万美元

里程碑付款

高达8.1亿美元

已收到2000万美元

特许权使用费

中至低两位数百分比
艾伯维将报销全球临床开发费用

2022年现金收入

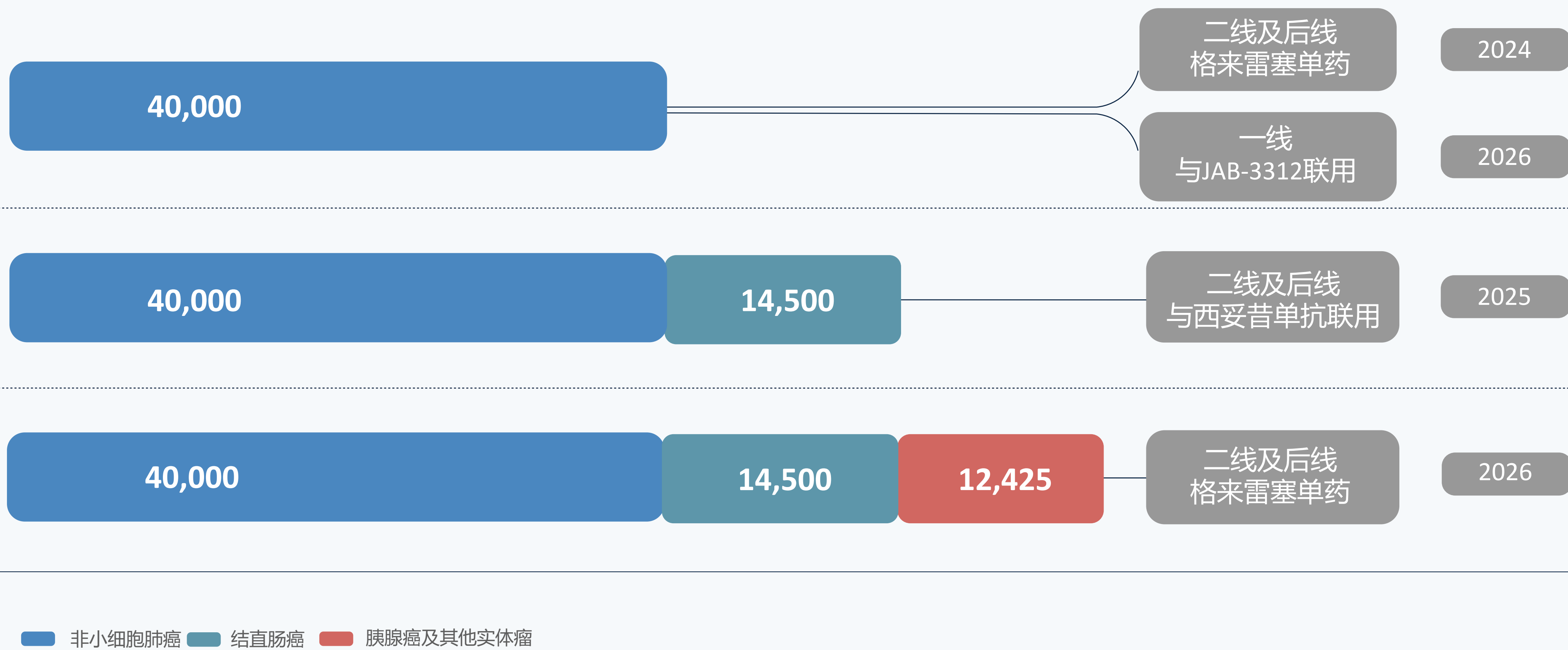
约
1.5亿元人民币

格来雷塞市场预测

每年新增患者数量 (单位: 人)

治疗策略

预计启动时间



丰富的产品管线

Asset	疗法	适应症	新药临床试验申请	I期	II期	关键性临床	近期进展
	单药	实体瘤	美国试验				
JAB-8263 BETi (MYC 通路)	单药	实体瘤	中国试验				2022年2月首例患者入组
	单药 与JAKi联合用药	骨髓纤维化和 急性髓性白血病	中国试验				
JAB-BX102 CD73单抗 (I/O)	单药 与抗PD-1抗体联合用药	实体瘤	全球试验				2022年9月首例患者入组
JAB-2485 Aurora Ai (RB 通路)	单药	实体瘤	全球试验				2023年1月首例患者入组
JAB-26766 PARP7 (I/O)	单药	实体瘤	全球试验				2023年3月提交 新药临床试验申请 (CDE)
JAB-24114 GUE (肿瘤代谢)	单药	实体瘤, 血液肿瘤	全球试验				2023年3月提交 新药临床试验申请 (CDE)
JAB-BX300 LIF mAb (RAS 通路)	单药	实体瘤	全球试验				2023年1月提交 新药临床试验申请 (CDE)

2022年亮点

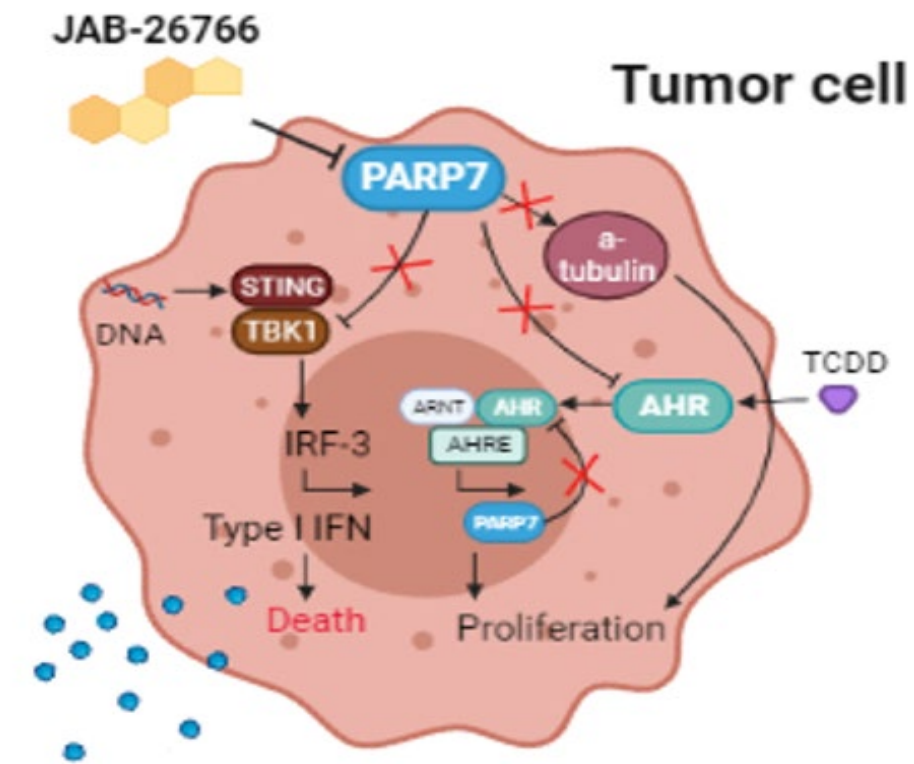
- JAB-2485 & JAB-BX102在中美获批新药临床试验申请
- JAB-2485 & JAB-BX102完成首例患者入组
- JAB-24114 2023年3月获批新药临床试验申请
- JAB-2485 全球I期试验由内部团队管理

JAB-26766: 口服PARP7抑制剂

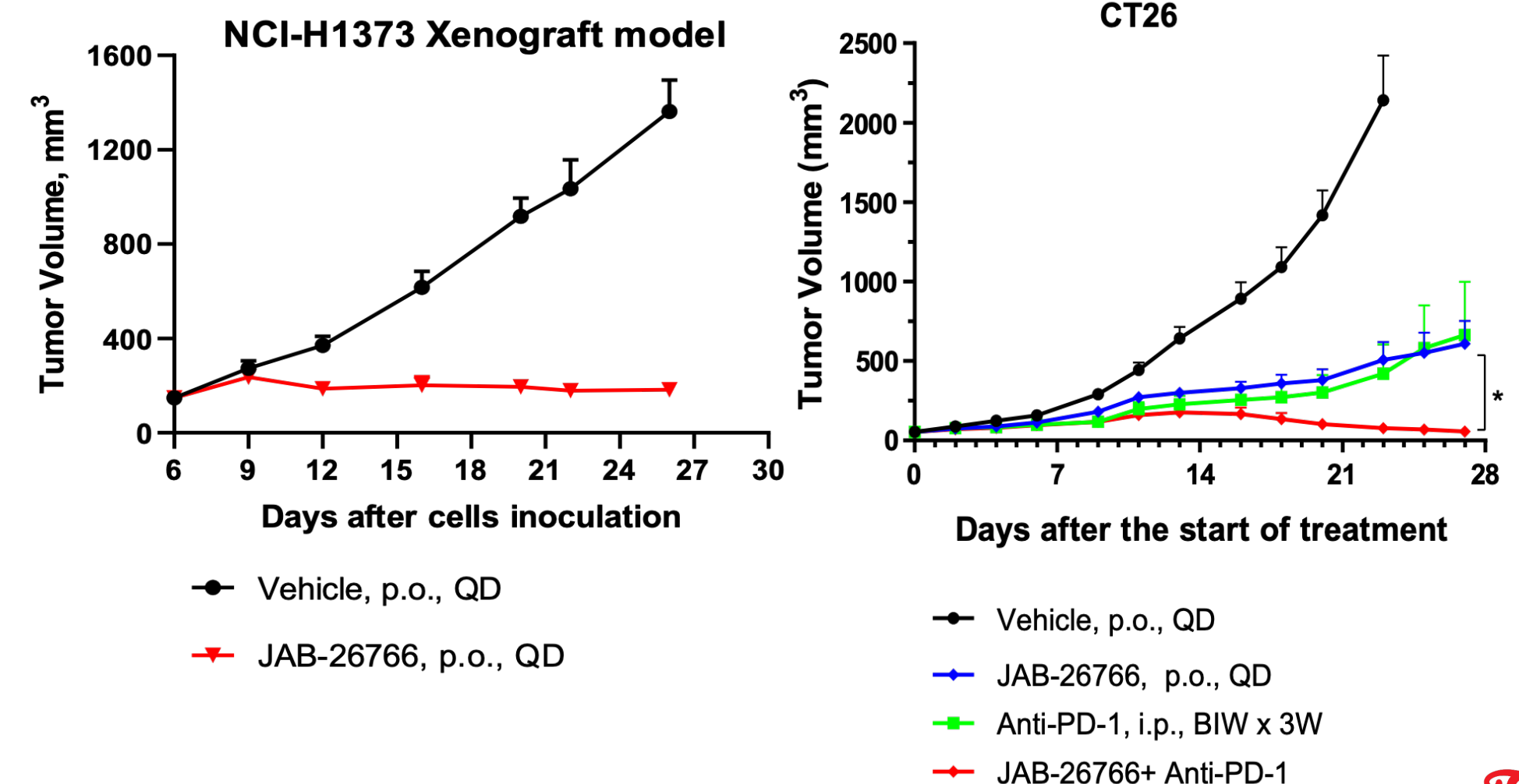
JAB-26766 临床前概况

- PARP7在鳞状细胞癌组织中高表达，抑制PARP7可恢复肿瘤细胞中的I型IFN的功能
- 目前全球仅一家药物进入临床开发阶段，与该药物相比，JAB-26766在细胞活性上有3倍以上的提升，在临床前动物中的口服暴露量提高3-17倍
- JAB-26766在异种移植模型中单药即显示出非常强的抗肿瘤活性。与PD-1抗体联合使用表现出协同作用，未来也可与加科思的iADC联用
- 人体剂量的预测模型显示，JAB-26766在人体的有效剂量将低于对标产品

PARP7的作用



强大的抗肿瘤效果

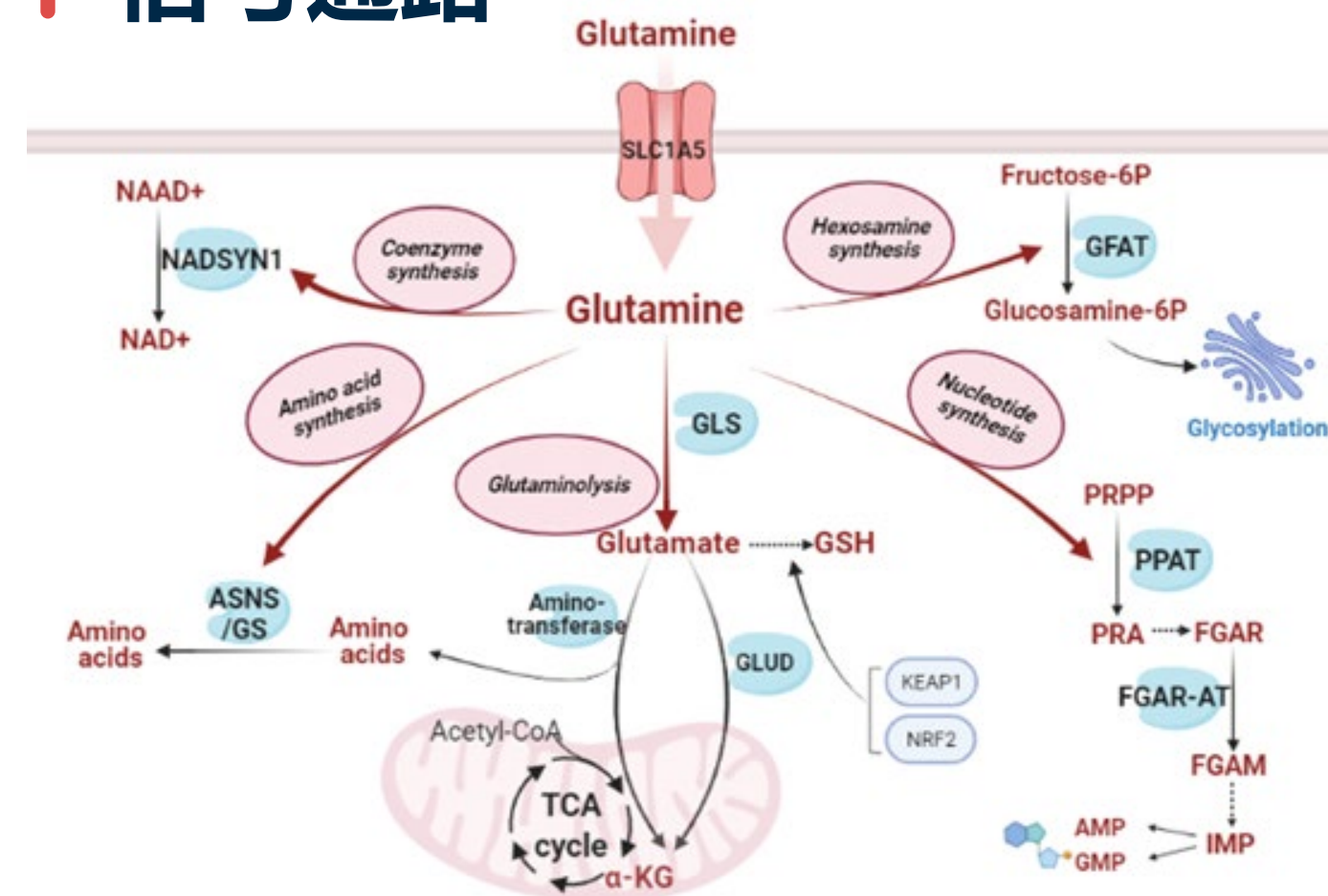


JAB-24114: 肿瘤代谢通路中的GUE (谷氨酰胺底物相关代谢酶) 靶点

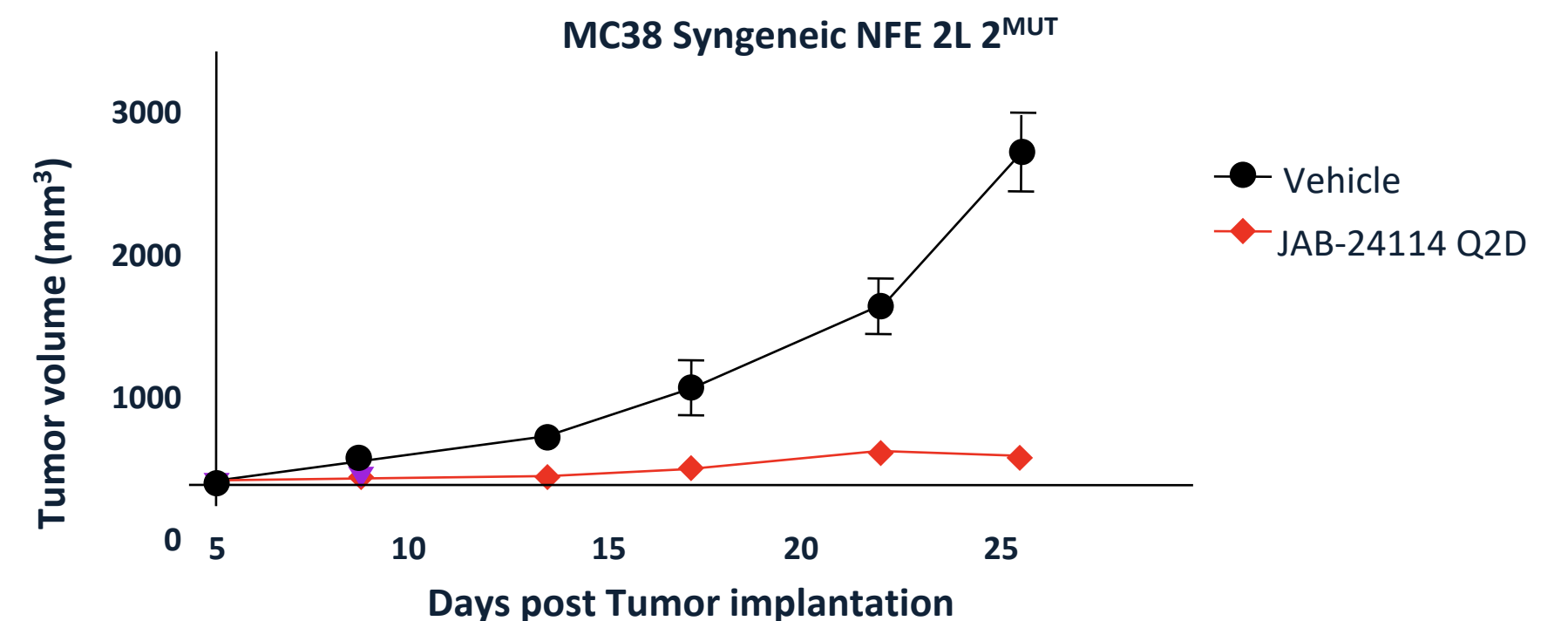
JAB-24114 临床前概况

- JAB-24114是L-6-Diazo-5-oxo-norleucine (DON)的前药
- DON可阻断多种谷氨酰胺代谢途径，包括谷氨酰胺分解、核苷酸合成、己糖胺合成、辅酶合成和氨基酸合成，而谷氨酰胺酶抑制剂则仅阻断谷氨酰胺转化为谷氨酸
- JAB-24114优先在肿瘤中富集，可以规避DON引起的胃肠道毒性，拓宽DON的治疗窗口
- JAB-24114具有良好的血浆稳定性，并且其前药形式没有细胞活性
- JAB-24114的新药临床试验申请于2023年3月获CDE批准

信号通路



强大的抗肿瘤效果

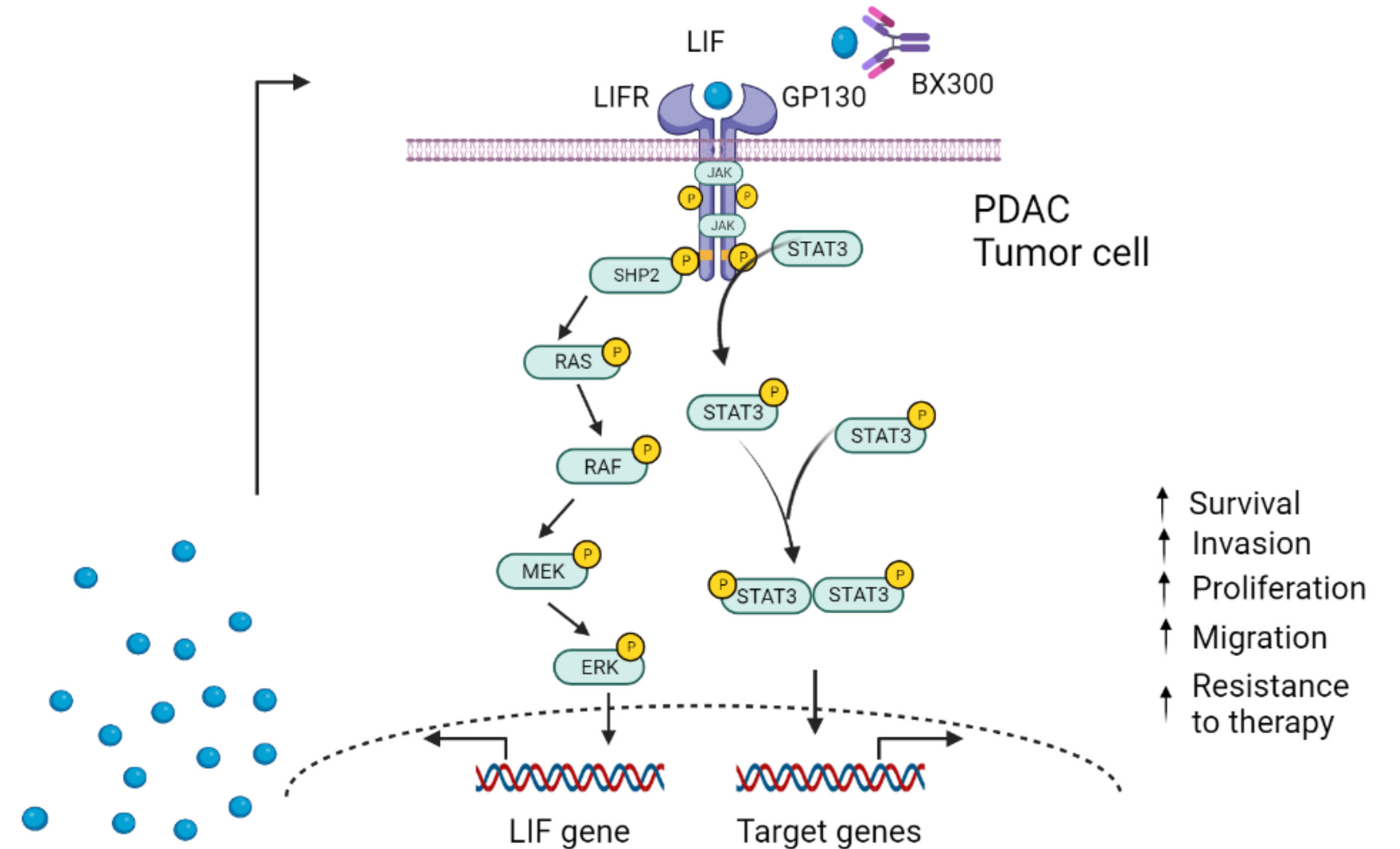


JAB-BX300: 人源化白血病抑制因子 (LIF) 单克隆抗体

JAB-BX300

- LIF是一个具有吸引力的治疗靶点，是胰腺癌¹中的生物标志物。LIF由胰腺癌²中的KRAS基因特异性诱导
- JAB-BX300阻断LIF/LIFR的相互作用, AZD0171 (目前处于胰腺癌临床试验II期) 则阻断LIF/GP130的相互作用
- JAB-BX300在人源化PBMC小鼠异种移植胰腺癌患者来源的肿瘤模型中有显著的抗肿瘤活性。LIF抗体和KRAS抑制剂具有联合治疗的潜力
- JAB-BX300已于2023年4月在中国获批IND

信号通路



JAB-23400: 口服KRAS^{multi} 抑制剂

- 23%的人类癌症带有KRAS突变¹.
- 每年全球有2,700,000的带有KRAS突变的新增病例²

JAB-23400的差异化优势

- JAB-23400在RAS (ON) 和RAS (OFF) 状态下抑制多种KRAS突变 (G12D、V、A、R、G13D、Q61H)，但不抑制HRAS和NRAS。RMC-6236不仅抑制KRAS，还抑制HRAS和NRAS
- JAB-23400与KRAS的开关II口袋结合，而RMC-6236与KRAS和亲环素A之间的口袋结合并形成三元复合物

KRAS的结构

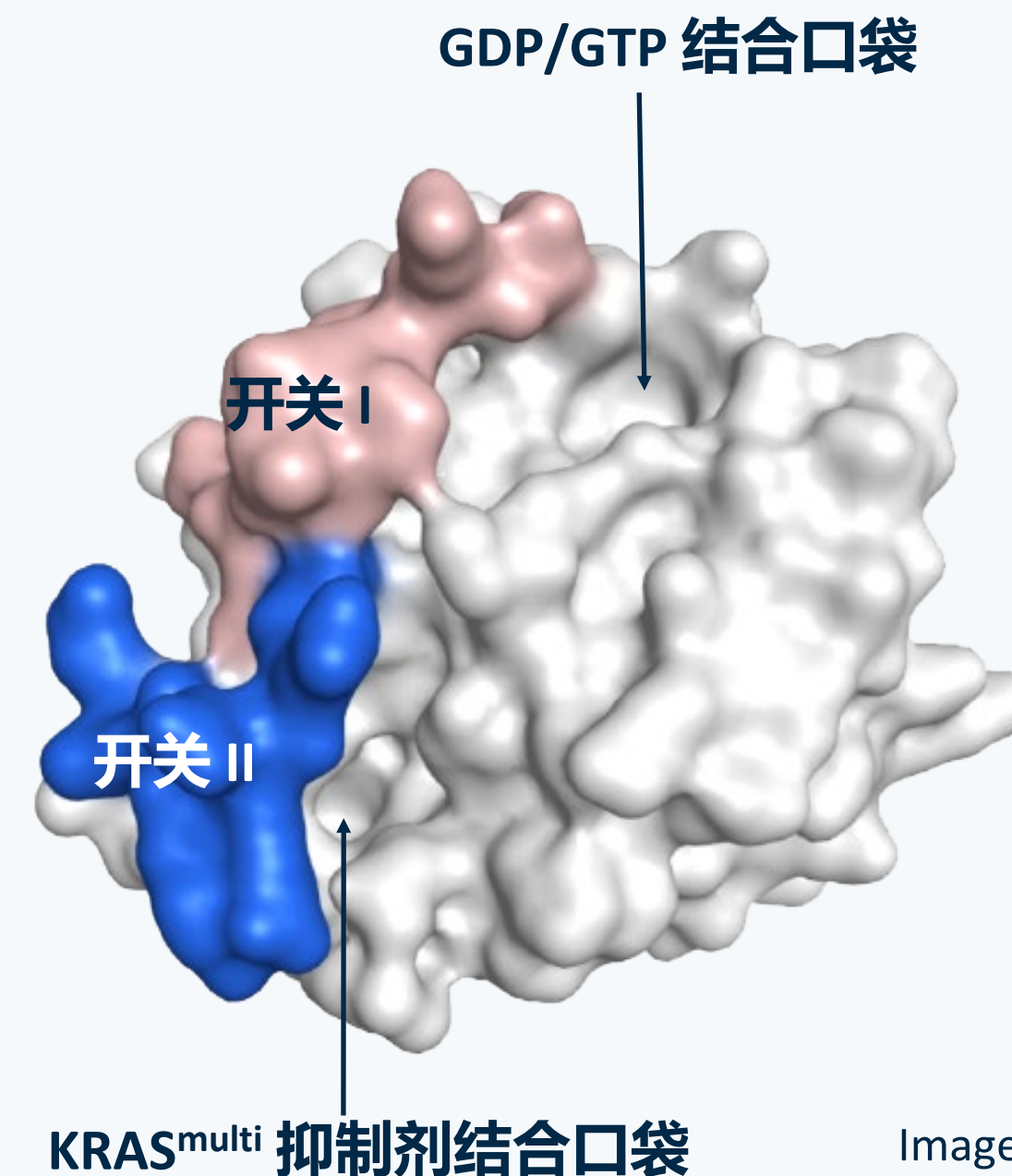
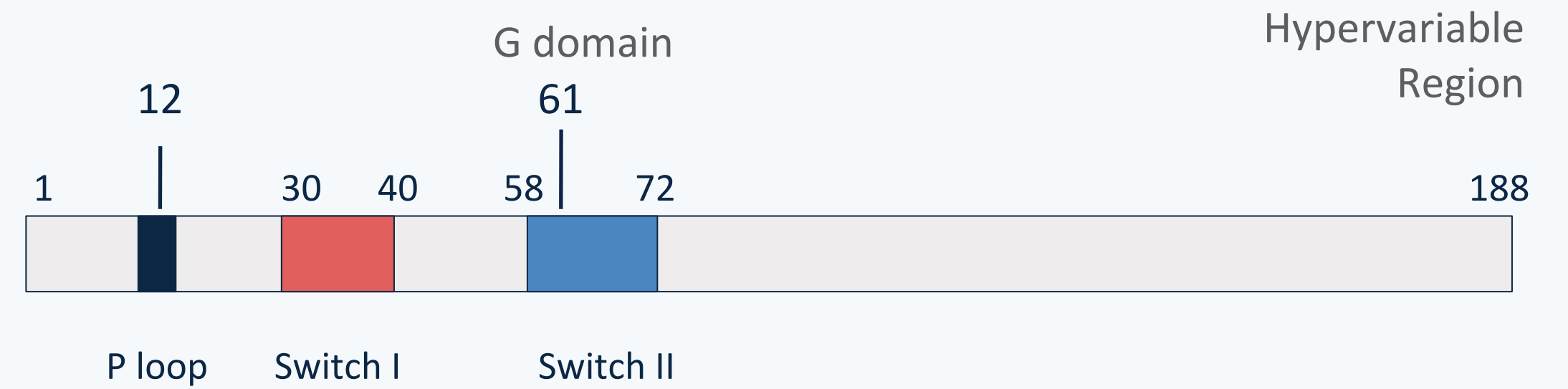


Image prepared by VMD 1.9.3

JAB-23400: 口服KRAS^{multi} 抑制剂

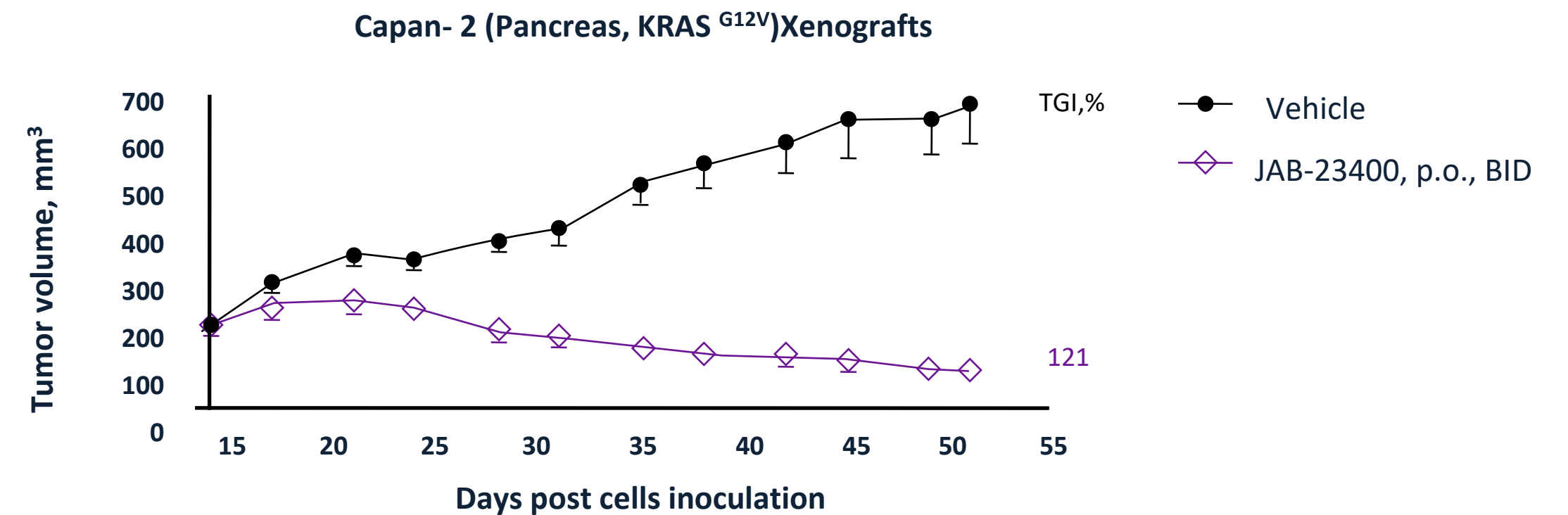
JAB-23400 概况

- JAB-23400在RAS (ON) 和RAS (OFF) 状态下抑制多种KRAS突变 (G12D、V、A、R、G13D、Q61H) 的活性(对GDP-KRAS的结合亲和力达pM级和对GTP-KRAS的结合亲和力在nM级, 缓慢的K_{off}使其表现类似共价抑制剂)
- JAB-23400可以有效抑制KRAS依赖性细胞系 (KRAS突变/野生型扩增), 同时对KRAS非依赖性细胞株 (KRAS野生型且没有扩增的肿瘤或正常细胞) 表现出良好的选择性, 具有更好的安全窗口
- JAB-23400是一种口服KRAS抑制剂, 展示了良好的药代动力学属性
- 不抑制HRAS和NRAS
- 在不同的KRAS突变的异种移植模型中可实现肿瘤消退

对KRAS突变的抑制

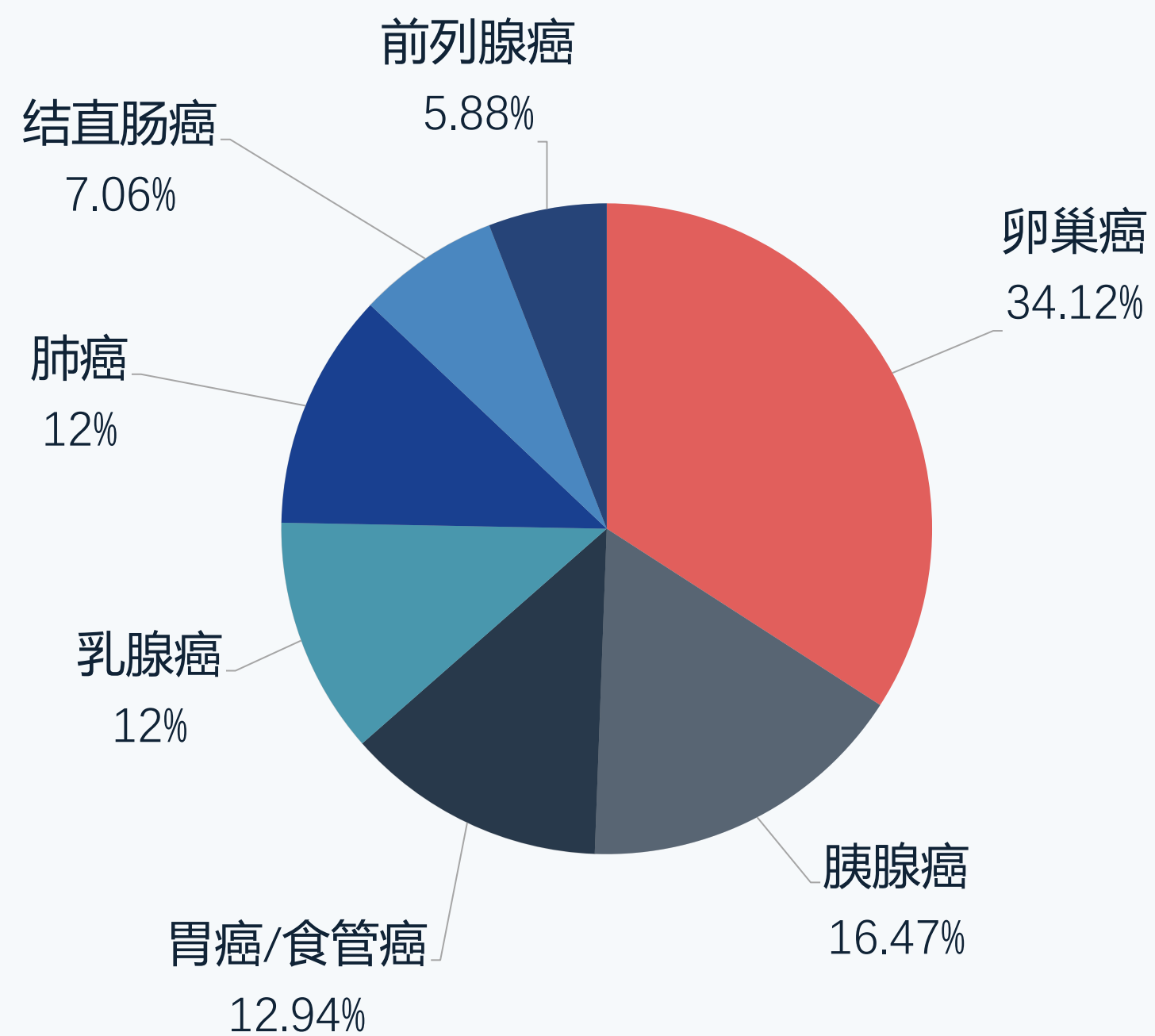
		Cell lines	pERK, IC ₅₀ , nM	Cell Viability, IC ₅₀ , nM
KRAS dependent cell lines	KRAS Mutation	AGS (KRAS G12D)	< 5	< 20
		SW620 (KRAS G12V)		
	KRAS WT Amplification	NCI-H747 (KRAS G13D)	< 5	< 20
		MKN-1 (Stomach, CN=7)		
KRAS independent cell lines (no amplification)	KRAS WT (Tumor cell)	EBC-1 (Squamous, CN=5)	>10000	>10000
		A375 (Skin)		
		SK-MEL-2 (Melanoma)		
	KRAS WT (Normal cell)	NCI-H1666 (Lung)	>10000	10000
		MRC-5 (Human Lung Fibroblast)	10000	>10000
		H9C2 (2-1) (Rat Heart)	9420	>10000

强大的抗肿瘤活性



P53: 肿瘤中最常见的突变基因

实体瘤中P53 Y220C突变率

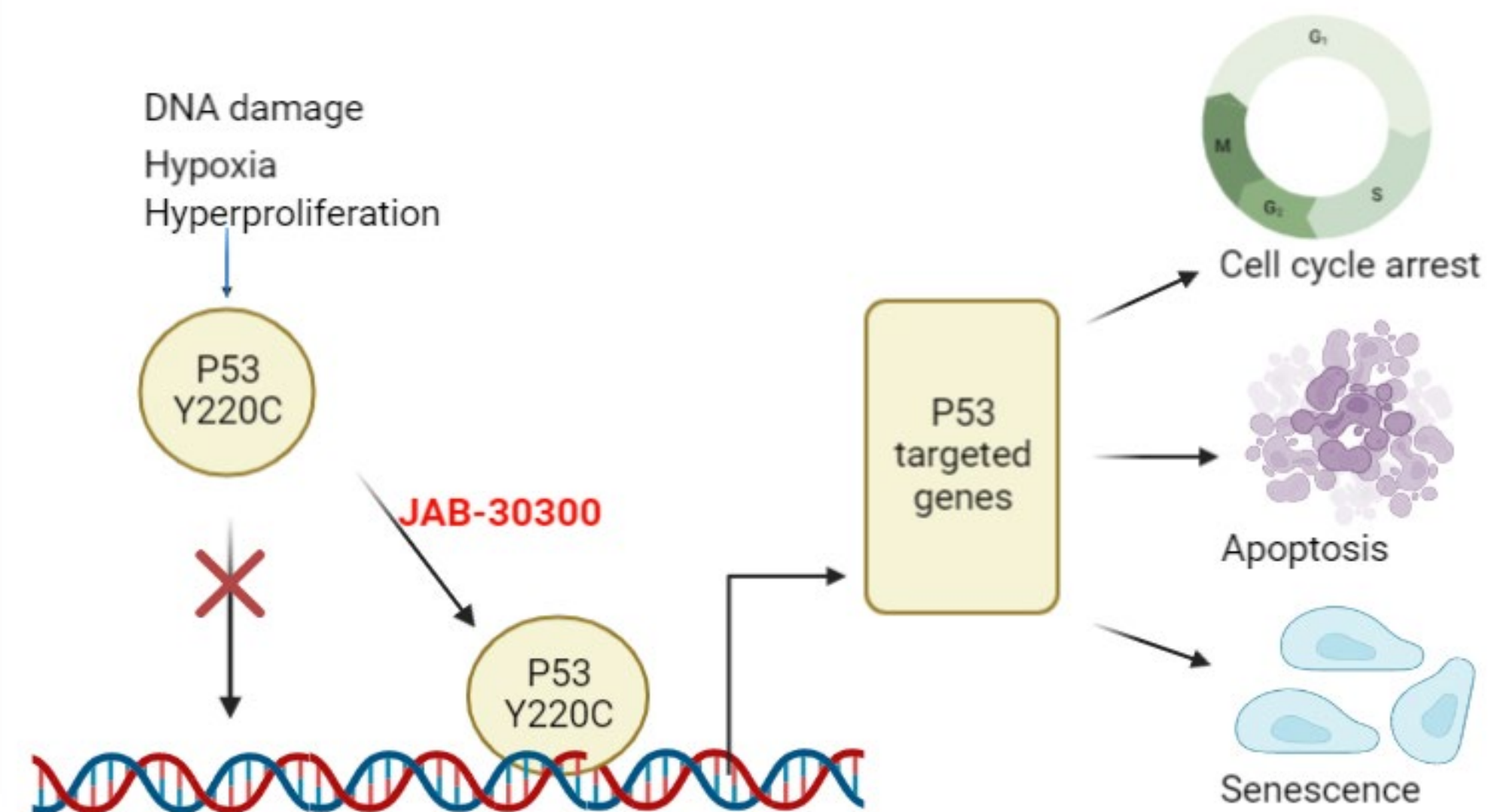


- P53是一种关键的肿瘤抑制因子，可调节细胞周期阻滞、DNA修复、细胞凋亡和衰老等多种细胞过程
- 大约50%的癌症基因组包含P53基因突变
- P53 Y220C突变每年与10万例新的癌症病例相关¹

P53主要突变

突变率

Y220C	1.80%
R249S	2.00%
G245S	2.10%
R282W	2.80%
R273C	3.30%
R248W	3.50%
R273H	4.00%
R248Q	4.40%
R175H	5.60%

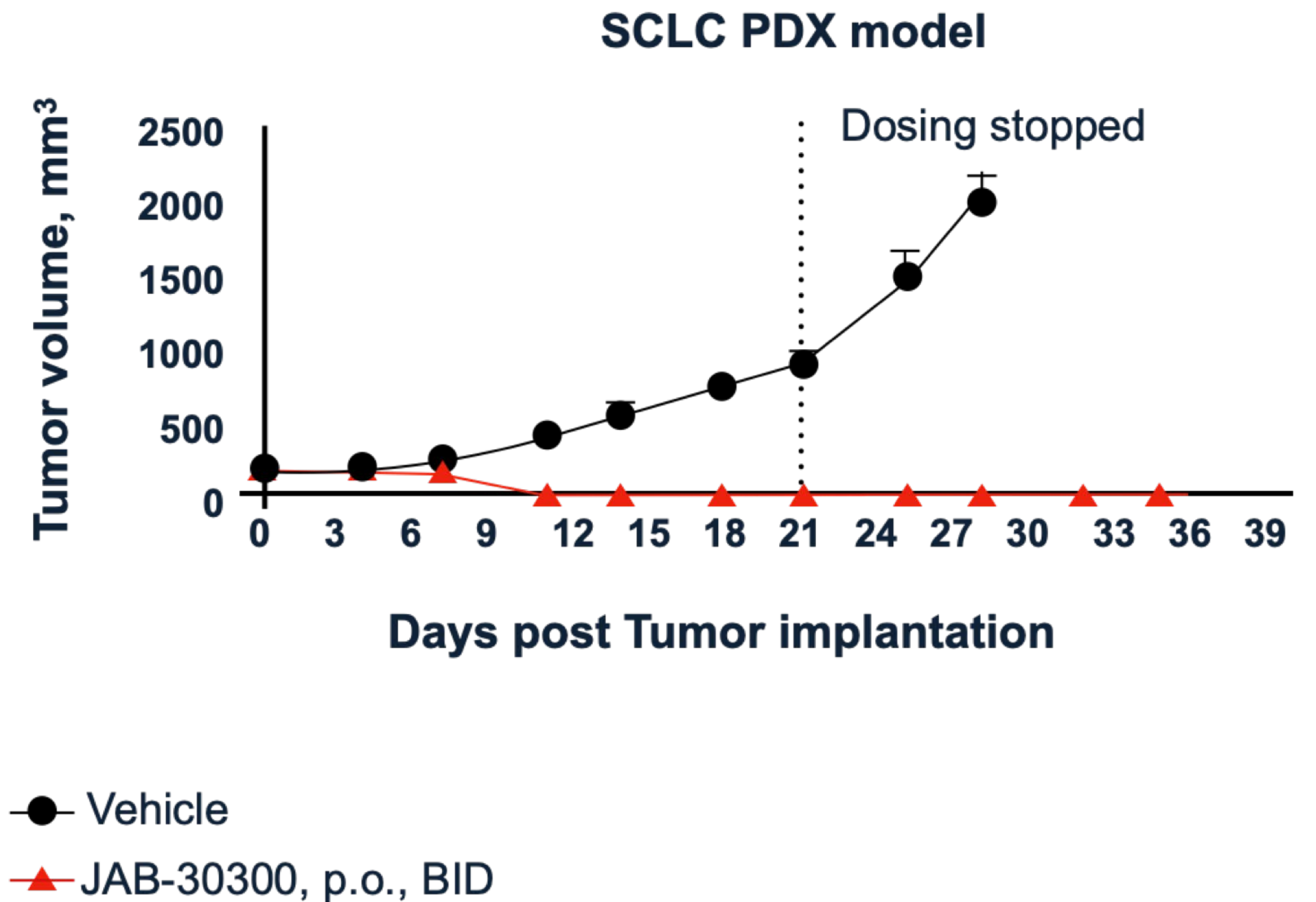


JAB-30300: 口服P53 Y220C激动剂

JAB-30300 临床前概况

- JAB-30300的亲合力比对标产品高 **2-3 倍**(两位数纳摩尔级生化活性)
- JAB-30300在小鼠、大鼠、狗和猴子中的生物利用度>40%，在猴子中的暴露量比对标产品高3倍多
- 异速放大模型预估其为低人体清除率 (<30% Qh)
- JAB-30300晶体在pH1~7时表现出高溶解度，在pH6.5时比对标产品高100倍
- 在hERG和CYP抑制方面风险低($IC_{50} > 10 \mu M$)
- 人体剂量的预测模型显示，JAB-30300的人体有效剂量低于对标产品
- 针对其他P53突变的项目正在开发中

强大的抗肿瘤效果



拥有新型载荷的iADC平台

JAB-27670: STING激动剂作为iADC载荷

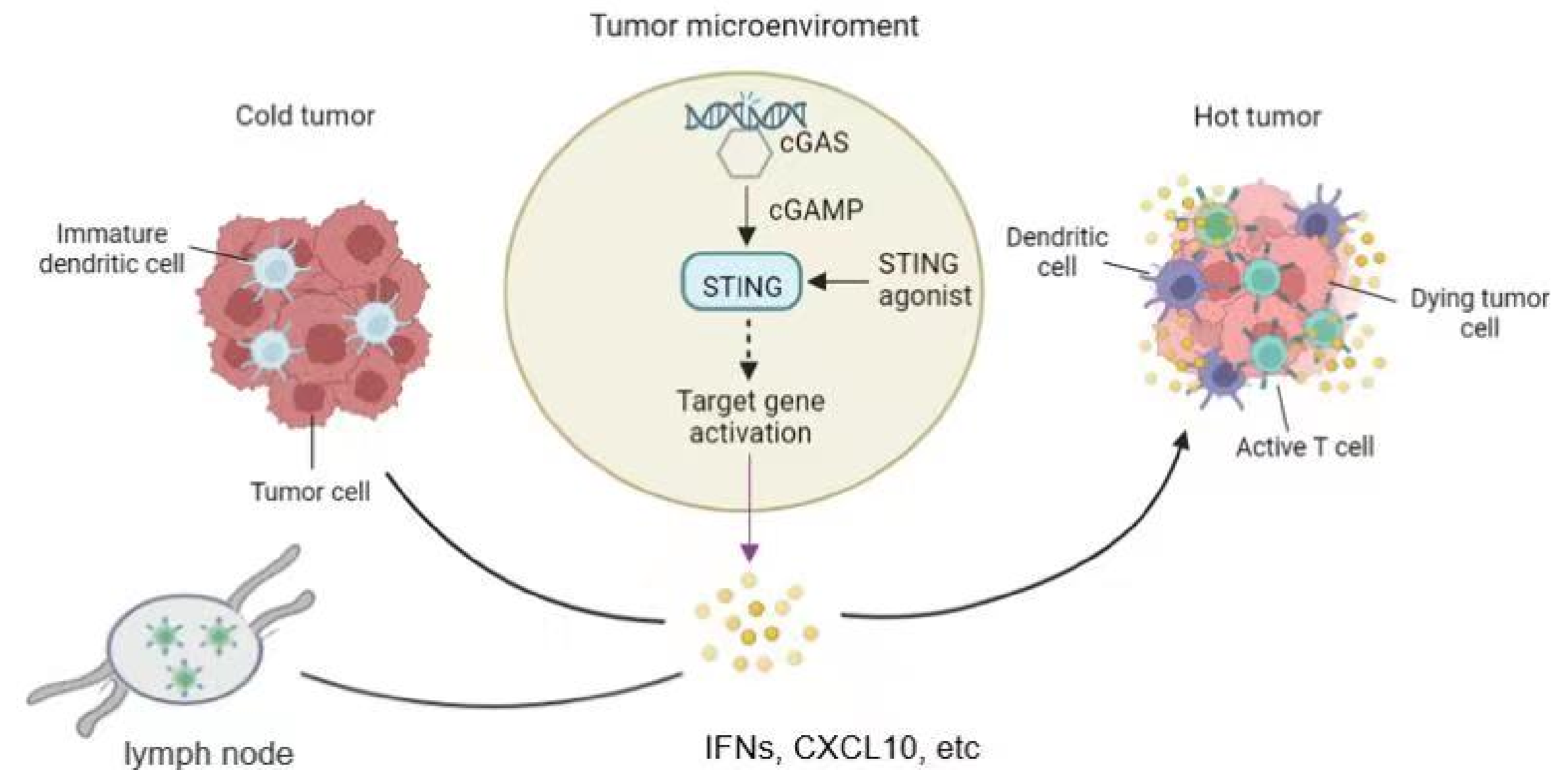
作用机制

- STING激动剂可促进抗肿瘤细胞因子IFNs和T细胞趋化因子CXCL10的表达，将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤
- 肿瘤靶向递送STING激动剂能够避免其全身给药的毒性

JAB-27670 临床前概况

- **非CDN** 小分子 (在组织中具有良好的稳定性)
- **高活性** ($IC_{50} < 1nM$)
- **高水溶性** ($> 1 mg/mL @ pH 6\sim 7$)
- **低渗透性** ($P_{app (A-B)} < 1 \times 10^{-6}, cm/s$)
- **低心脏毒性风险** ($10\mu M$ 时抑制率 $< 5\%$)

作用机制



JAB-X1800: CD73-STING iADC激动剂

JAB-BX102作为“弹头”的作用机制

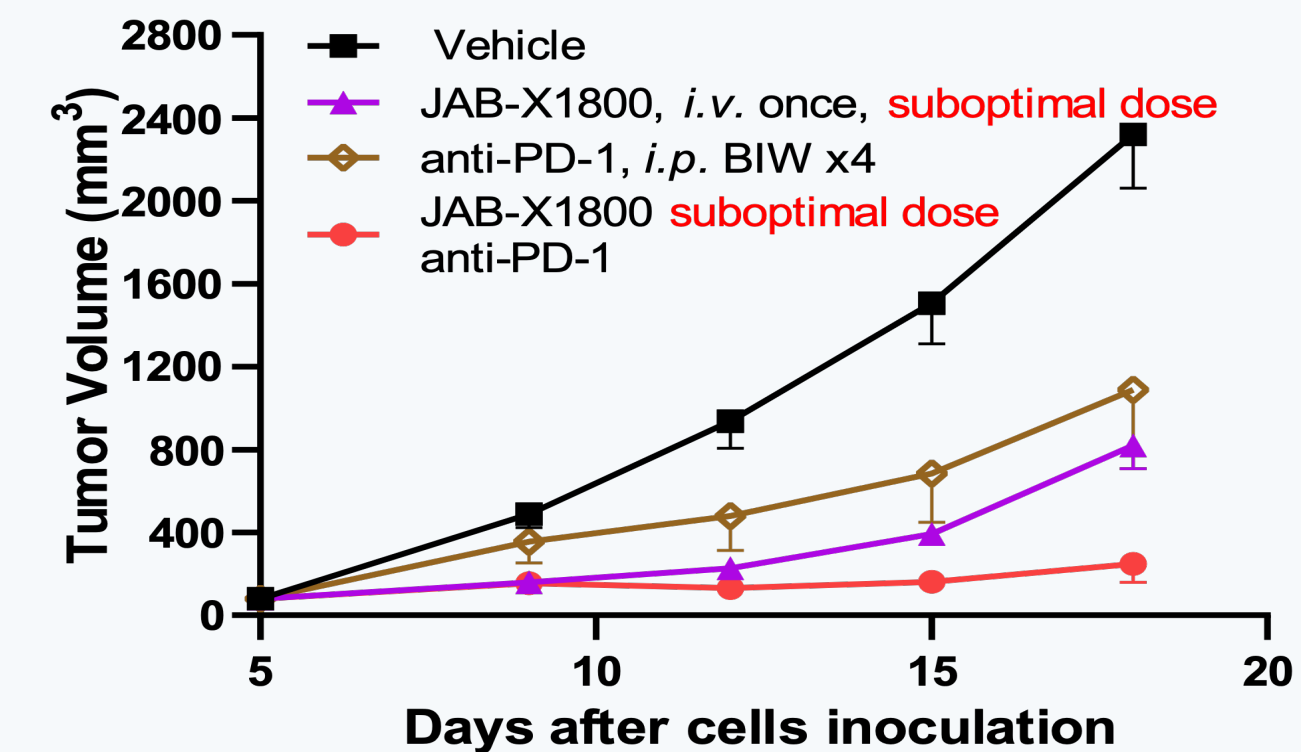
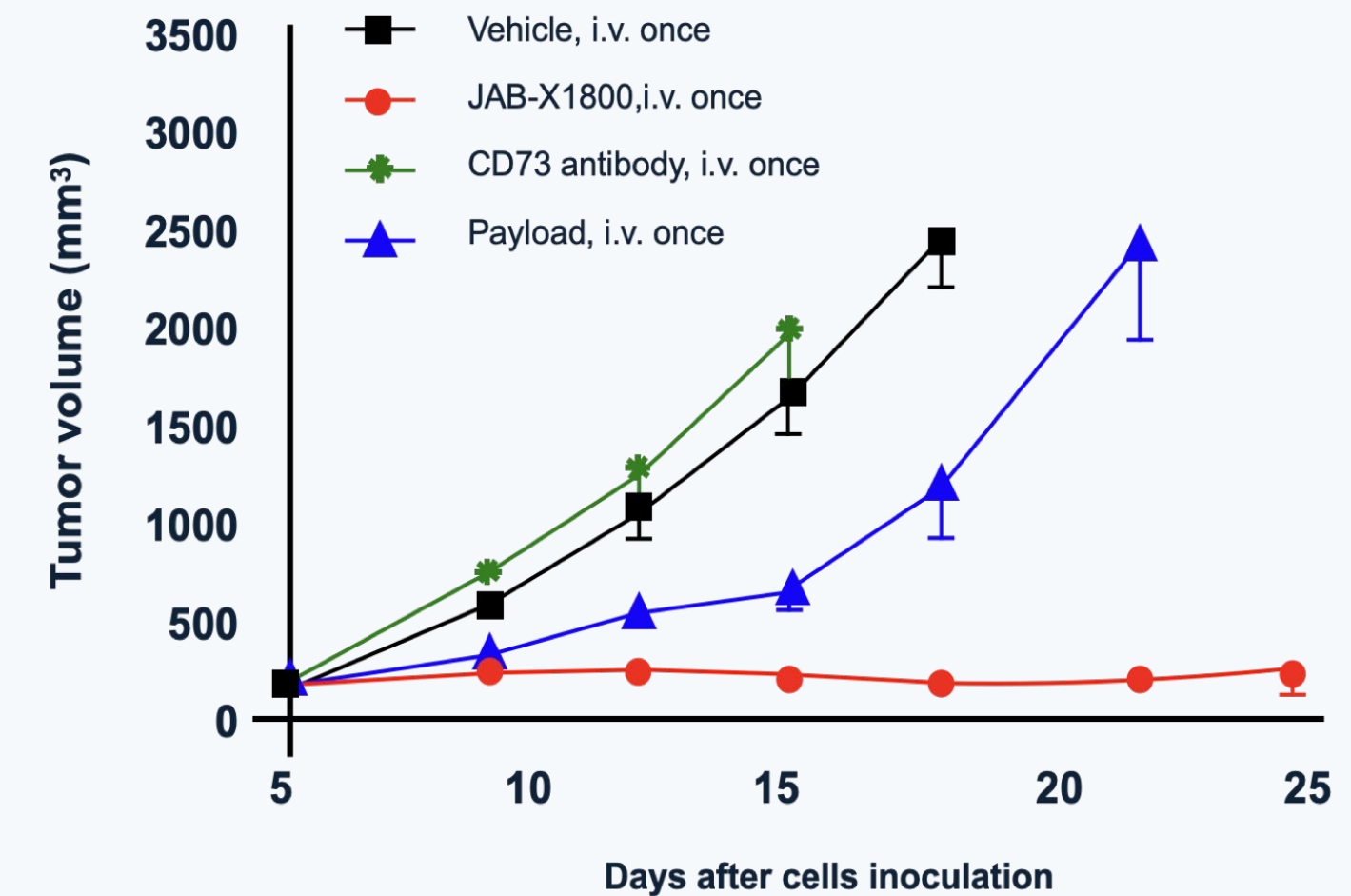
- CD73在74%的三阴性乳腺癌、50%的胃癌、卵巢癌和胰腺癌,以及44%的头颈部鳞状细胞癌中高表达
- JAB-BX102是一种强内吞的人源化抗CD73单克隆抗体,目前正在I期试验中

JAB-X1800 临床前概况

- 血浆中无载荷释放
- 良好的安全性(外周血中无炎症细胞因子IL-6的释放)
- 高活性及免疫记忆(单次给药后肿瘤完全持续消退)
- 与抗PD-1有联合用药潜力

我们正在通过内部研发或战略合作,开发包括HER2和其他潜在目标在内的多个STING iADC

hCD73-MC38 syngeneic (Colon, CD73-positive) hCD73- C57BL/6 mice



加科思在研项目

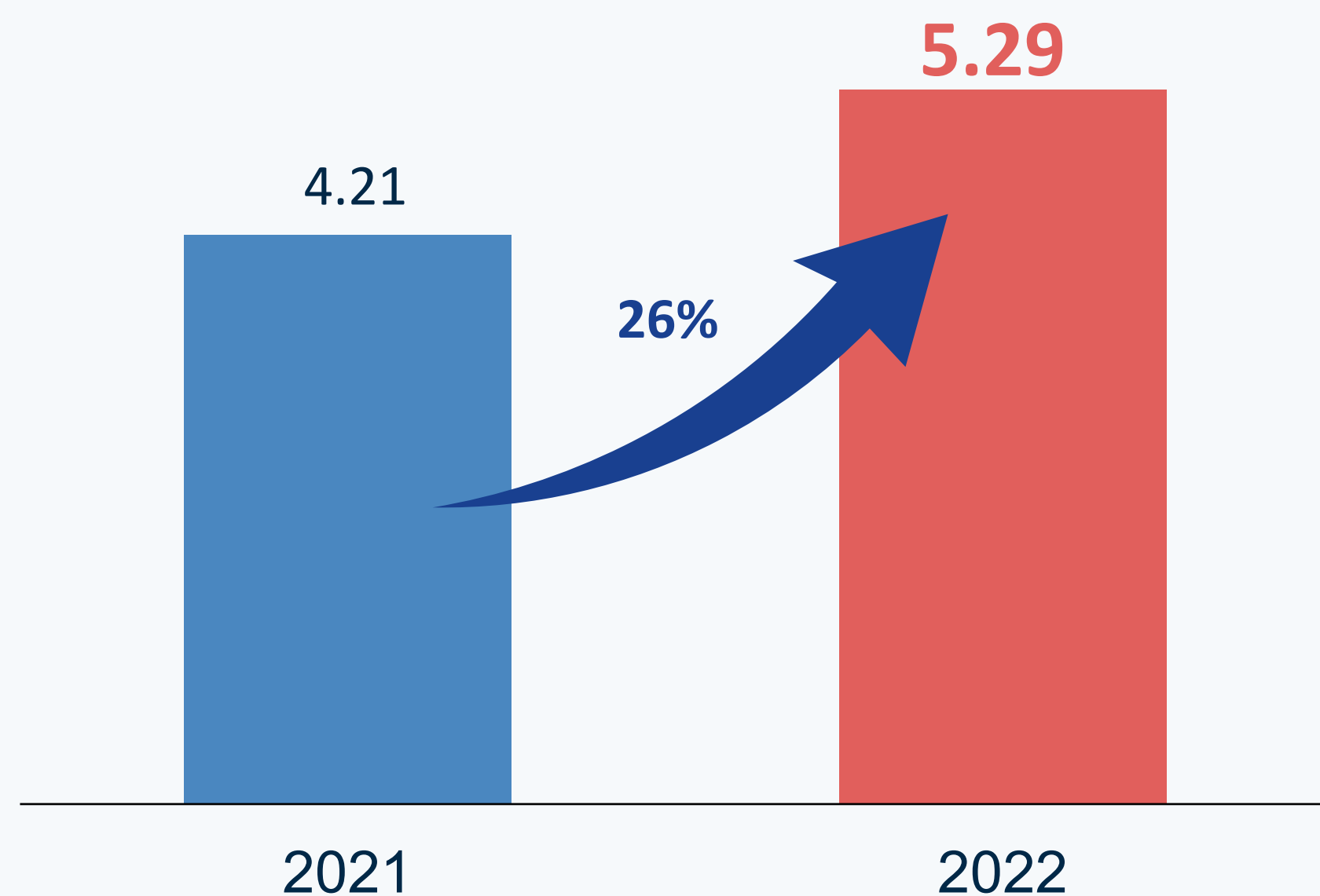
产品	靶点	通路	阶段	新药临床试验申请	全球前三及中国第一项目数量	中国前三项目数量
JAB-3312 JAB-3068	SHP2	RAS, I/O	II期	2018		
JAB-21822	KRAS G12C	RAS	II期	2021		
JAB-8263	BET	肿瘤代谢	I期	2020	2022	5 3
JAB-2485	Aurora A	RB	I期	2021		
JAB-26766	PARP 7	I/O	新药临床试验申请 已提交	2023上半年		
JAB-24114	GUE	肿瘤代谢	新药临床试验申请 已获批	2023		
JAB-BX300	LIF	RAS	新药临床试验申请 已获批	2023上半年	2023	4 (新管线产品的新药临床 试验申请预计为全球前 三及中国第一)
JAB-23400	KRAS ^{multi}	RAS	临床前研究	2023		
JAB-30300	P53	P53	临床前研究	2023		
JAB-X1800	CD73-STING iADC	肿瘤免疫	临床前研究	2024	2024	2 (新管线产品的新药临床 试验申请预计为全球前 三及中国第一)
JAB-22000	KRAS G12D	RAS	先导物优化	2024		

- 临床试验已在中国超过70家、以及美国和欧洲超过30家医院及中心开展
- 加科思已开始由内部团队管理全球试验
- 全球排名*: 以FDA批准新药临床试验申请时间先后为标准

迈向全球市场

财务总结

研发支出¹



(人民币亿元)

1. 研发支出= 收入成本+ 研发开销。
与艾伯维合作相关的研发支出按照“收入成本”记录

现金、银行余额和银行授信^{2, 3}



(人民币亿元)

2. 截至2022年12月31日, 本集团没有任何计息借款
3. 截至年报发布日期, 本集团有2.3亿元银行授信。

公司战略

同类最优 & 全球前三

在已验证肿瘤信号通路上
核心项目全球前三



自主研发

借助变构抑制剂平台自主研发
而非授权引进



“研—产—销”一体的 医药企业

在中国实现商业化



全球市场

与跨国药企合作把握全球市场



2023年主要里程碑及催化剂事件

事件	预计时间
新药上市申请提交	
格来雷塞 (JAB-21822) 单药治疗非小细胞肺癌提交新药上市申请	2023 Q4
关键性临床*	
格来雷塞 (JAB-21822) 与西妥昔单抗联合用药治疗结直肠癌患者	2023 H2
格来雷塞 (JAB-21822) 治疗胰腺癌患者	2023 H2
概念性验证数据读出	
JAB-3312 (SHP2i) 与格来雷塞 (JAB-21822)联合用药治疗非小细胞肺癌患者	2023 Q4
其他临床里程碑	
JAB-8263 (BETi) II期推荐剂量	2023 H2
JAB-2485 (Aurora Ai) II期推荐剂量	2024
JAB-BX102 (CD73单抗) II期推荐剂量	2023 H2
JAB-24114 (GUEi) 新药临床试验申请获批	2023年3月
JAB-BX300 (LIF单抗) 新药临床试验申请获批	2023年4月
JAB-26766 (PARP7i) 新药临床试验申请获批	2023 H2



2023年主要里程碑及催化剂事件

事件		预计时间
多项新药临床试验申请		
	JAB-23400 (KRAS ^{multi}) 新药临床试验申请提交	2023 Q4
	JAB-30300 (P53) 新药临床试验申请提交	2023 Q4
	JAB-X1800 (CD73 –STING单抗) 新药临床试验申请提交	2023-2024
数据发表		
	JAB-23425 (KRAS ^{multi}) 临床前数据	
AACR	JAB-2485 (极光激酶 A) 临床前数据	2023年4月
	JAB-X1800 (CD73–STING iADC) 临床前数据	
ESMO (与艾伯维协商 计划5月提交)	JAB-3312 (SHP2i) 与格来雷塞 (JAB-21822) 联合用药临床数据	2023年10月
ASCO GI	格来雷塞 (JAB-21822) 单药治疗胰腺癌及其他实体瘤	2024年2月



提问环节

<http://www.jacobiopharma.com>