

加科思2023年业绩报告

2024年3月

1167.HK

免责声明

This presentation includes forward-looking statements. All statements contained in this presentation other than statements of historical facts, including statements regarding future results of operations and financial position of Jacobio Pharmaceuticals (“Jacobio” “we,” “us” or “our”), our business strategy and plans, the clinical development of our product candidates and our objectives for future operations, are forward-looking statements. The words “anticipate,” “believe,” “continue,” “estimate,” “expect,” “intend,” “may,” “will” and similar expressions are intended to identify forward-looking statements. We have based these forward-looking statements largely on our current expectations and projections about future events and financial trends that we believe may affect our financial condition, results of operations, business strategy, clinical development, short-term and long-term business operations and objectives and financial needs. These forward-looking statements are subject to a number of risks, uncertainties and assumptions. Moreover, we operate in a very competitive and rapidly changing environment. New risks emerge from time to time. It is not possible for our management to predict all risks, nor can we assess the impact of all factors on our business or the extent to which any factor, or combination of factors, may cause actual results to differ materially from those contained in any forward-looking statements we may make. In light of these risks, uncertainties and assumptions, the future events and trends discussed in this presentation may not occur and actual results could differ materially and adversely from those anticipated or implied in the forward-looking statements.

Although we believe that the expectations reflected in the forward-looking statements are reasonable, we cannot guarantee future results, levels of activity, performance, achievements or events and circumstances reflected in the forward-looking statements will occur. We are under no duty to update any of these forward-looking statements after the date of this presentation to conform these statements to actual results or revised expectations, except as required by law. You should, therefore, not rely on these forward-looking statements as representing our views as of any date subsequent to the date of this presentation.

This presentation also contains estimates and other statistical data made by independent parties and by us relating to market size and growth and other data about our industry. This data involves a number of assumptions and limitations, and you are cautioned not to give undue weight to such estimates. Neither we nor any other person makes any representation as to the accuracy or completeness of such data or undertakes any obligation to update such data after the date of this presentation. In addition, projections, assumptions and estimates of our future performance and the future performance of the markets in which we operate are necessarily subject to a high degree of uncertainty and risk.

This presentation may not be all inclusive and may not contain all of the information that you may consider material. Neither Jacobio nor any of its affiliates, shareholders, directors, officers, employees, agents and advisors makes any expressed or implied representation or warranty as to the completeness, fairness, reasonableness of the information contained herein, and none of them shall accept any responsibility or liability for any loss or damage, whether or not arising from any error or omission in compiling such information or as a result of any party's reliance or use of such information. By attending or receiving this presentation you acknowledge that you will be solely responsible for your own assessment of our business, the market and our market position and that you will conduct your own analysis and be solely responsible for forming your own view of the potential future performance of our business.

This presentation is intended solely for investors that are qualified institutional buyers or institutional accredited investors solely for the purposes of familiarizing such investors with Jacobio and determining whether such investors might have an interest in a securities offering contemplated by Jacobio. Any such offering of securities will only be made pursuant to an exemption from, or in a transaction not subject to, the registration requirements of the U.S. Securities Act of 1933, as amended, or by means of a registration statement (including a prospectus) filed with the SEC, after such registration statement becomes effective. No such registration statement has been filed, or become effective, as of the date of this presentation. This presentation shall not constitute an offer to sell or the solicitation of an offer to buy any securities, nor shall there be any sale of any securities in any state or jurisdiction in which such offer, solicitation or sale would be unlawful prior to registration or qualification under the securities laws of any such state or jurisdiction.



2023年至今主要里程碑及催化剂事件

2023年至今业绩概览

戈来雷塞 (JAB-21822, KRAS G12C抑制剂) 和JAB-3312 (SHP2抑制剂)

2线及以上非小细胞肺癌 (戈来雷塞单药)

- 注册临床2023年9月完成入组
- Pre-NDA的CMC部分于2023年9月递交
- Pre-NDA的临床部分将于2024年3月递交

2线及以上胰腺癌 (戈来雷塞单药)

- 2023年7月, 单臂二期注册临床获批。全球首个同类产品进入注册性临床
- 2023年8月, 获CDE突破疗法认定
- 2023年10月, 第一例患者入组

2线及以上泛癌种患者 (戈来雷塞单药)

- 显著临床获益
- 单臂二期注册临床正在与CDE沟通

1线非小细胞肺癌 (戈来雷塞与JAB-3312联用)

- 至今共入组了约200例患者, 其中1线非小细胞肺癌患者约100例
- 注册性三期临床方案于2024年2月获CDE批准
- 全球首个进入注册性临床的SHP2抑制剂

3线及以上结直肠癌 (戈来雷塞单药或与西妥昔单抗联用)

- 戈来雷塞单药或与西妥昔单抗联用, 治疗晚期结直肠癌的临床I/II期研究, 正在进行中
- 戈来雷塞单药或与西妥昔单抗联用, 治疗3线及以上结直肠癌的三期注册性临床试验正在与CDE进行沟通

其他临床项目

JAB-8263 (BET抑制剂)

- 有效性: 在剂量递增阶段, 实体瘤及血液瘤均看到临床获益。JAB-8263单药治疗骨髓纤维化病人, 脾脏体积缩小 (SVR) 和症状总分缓解 (TSS) 均有显著临床获益
- 安全性: JAB-8263在实体瘤及血液瘤病人中, 耐受性良好。大部分TRAE为1级或者2级

JAB-2485 (AURKA抑制剂)

- 中国和美国, 临床I期爬坡进行中

JAB-BX102 (CD73单抗)

- 临床I期爬坡进行中

新药IND获批

- JAB-30355 (p53 Y220C 激活剂)
- JAB-26766 (PARP7 抑制剂)
- JAB-BX300 (LIF单抗)
- JAB-24114 (GUE, 谷氨酰胺底物相关代谢酶抑制剂)

2023年至今业绩概览

数据发布

2023 ESMO (口头报告)

- JAB-3312与戈来雷塞联合用药治疗KRAS G12C突变实体瘤的临床数据

报道144位患者数据, 其中58位1L NSCLC患者

1L NSCLC所有患者: ORR 65.5% (38/58), DCR 100% (58/58)

最优剂量组患者: ORR 86.7% (13/15), DCR 100% (15/15)

2024 ASCO-GI (口头报告)

- 戈来雷塞单药治疗KRAS G12C突变的PDAC或泛癌种患者的临床数据

≥2L PDAC:

cORR 41.9% (13/31), DCR 93.5% (29/31), mPFS 5.6 m,
mOS 10.7 m

泛癌种患者 (胆道癌, 胃癌, 小肠癌等):

cORR 57.9% (11/19), DCR 84.2% (16/19), mPFS 7.0 m

2023 JCA-AACR

- 戈来雷塞单药及与西妥昔单抗联合用药治疗KRAS G12C突变晚期结直肠癌的临床数据

晚期CRC:

单药: cORR 33.3% (11/33), DCR 90.9% (30/33), mPFS 6.9 m

联合cetuximab: cORR 62.8% (27/43), DCR 93% (40/43)

2023 AACR

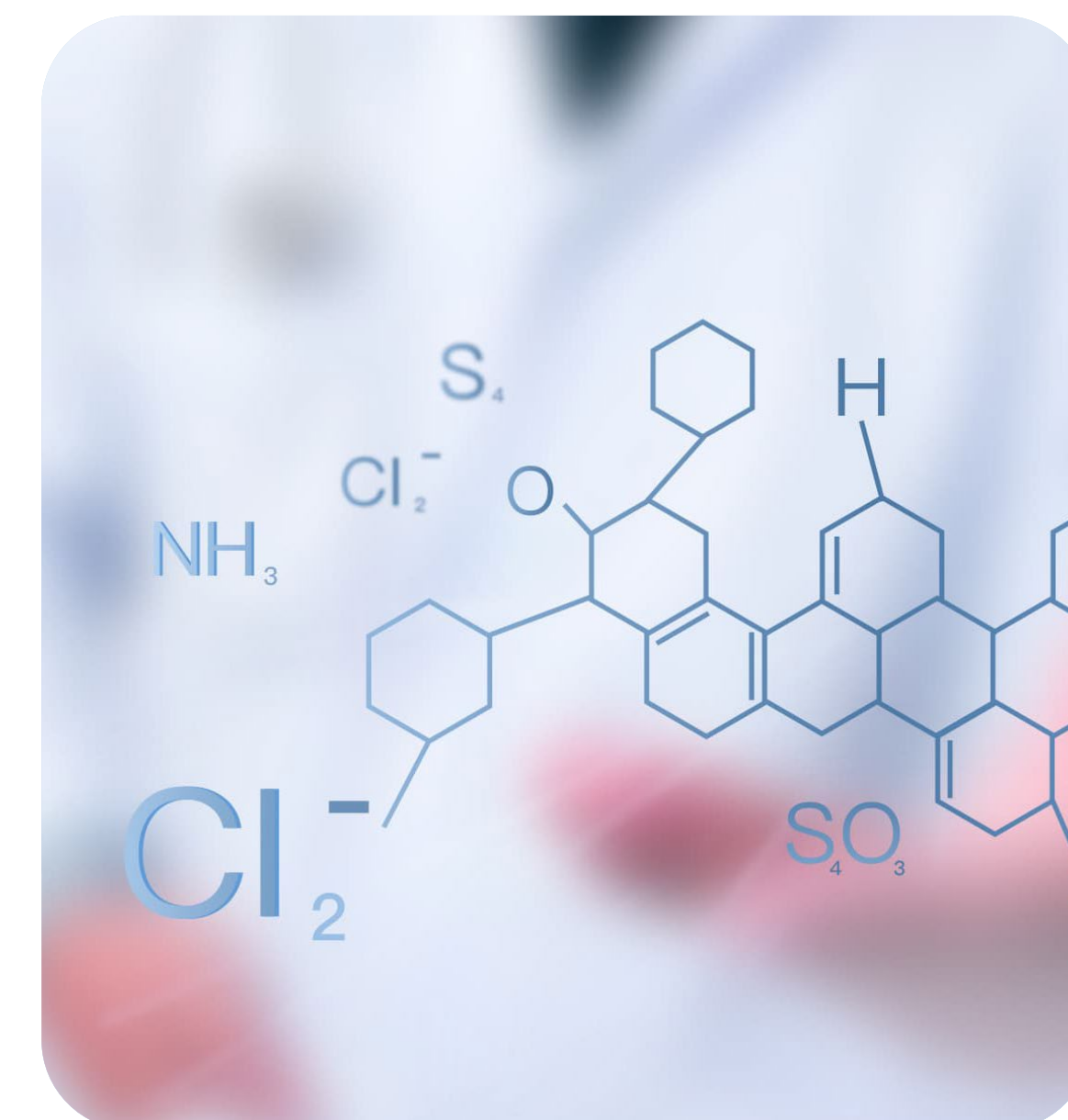
- KRAS^{multi} 抑制剂 (JAB-23425) 临床前数据
- CD73-STING iADC临床前数据
- AURKA (JAB-2485) 临床前数据

2024年主要里程碑及催化剂事件

事件	预计完成时间
新药上市申请	
戈来雷塞 (JAB-21822) 单药治疗二线及以上非小细胞肺癌提交新药上市申请 (NDA)	2024年二季度
注册性临床	
戈来雷塞 (JAB-21822) 与JAB-3312联用治疗一线非小细胞肺癌：三期确证性研究启动	2024年三季度
戈来雷塞 (JAB-21822) 与西妥昔单抗联合用药治疗三线及以上结直肠癌：三期临床获得批准*	2024年二季度
其他临床项目里程碑	
JAB-8263 (BETi) 临床II期研究启动	2024年下半年
JAB-30355 (p53 Y220C激动剂) 临床I期研究启动	2024年下半年
JAB-2485 (Aurora Ai) II期推荐剂量	2024年二季度
JAB-BX102 (CD73单抗) II期推荐剂量	2024年二季度
新药临床试验申请	
JAB-23E73 (KRAS ^{multi})新药临床试验申请提交	2024年二季度
JAB-BX400 (HER2-STING iADC) 临床候选分子确认	2024年下半年

2024年数据发布计划

事件		预计完成时间
临床数据发表		
ASCO	戈来雷塞联合JAB-3312治疗一线NSCLC长期安全性及疗效数据	2024年6月（口头报告）
EHA	JAB-8263（BET抑制剂）治疗血液瘤的安全性及疗效	2024年6月（摘要已递交）
待确定	戈来雷塞单药治疗二线及以上非小细胞肺癌注册性临床数据	2024年下半年
临床前数据发表		
AACR	JAB-30355（p53 Y220C）项目临床前数据发表	2024年4月（已接收）
AACR	JAB-26766（PARP7）项目临床前数据发表	2024年4月（已接收）

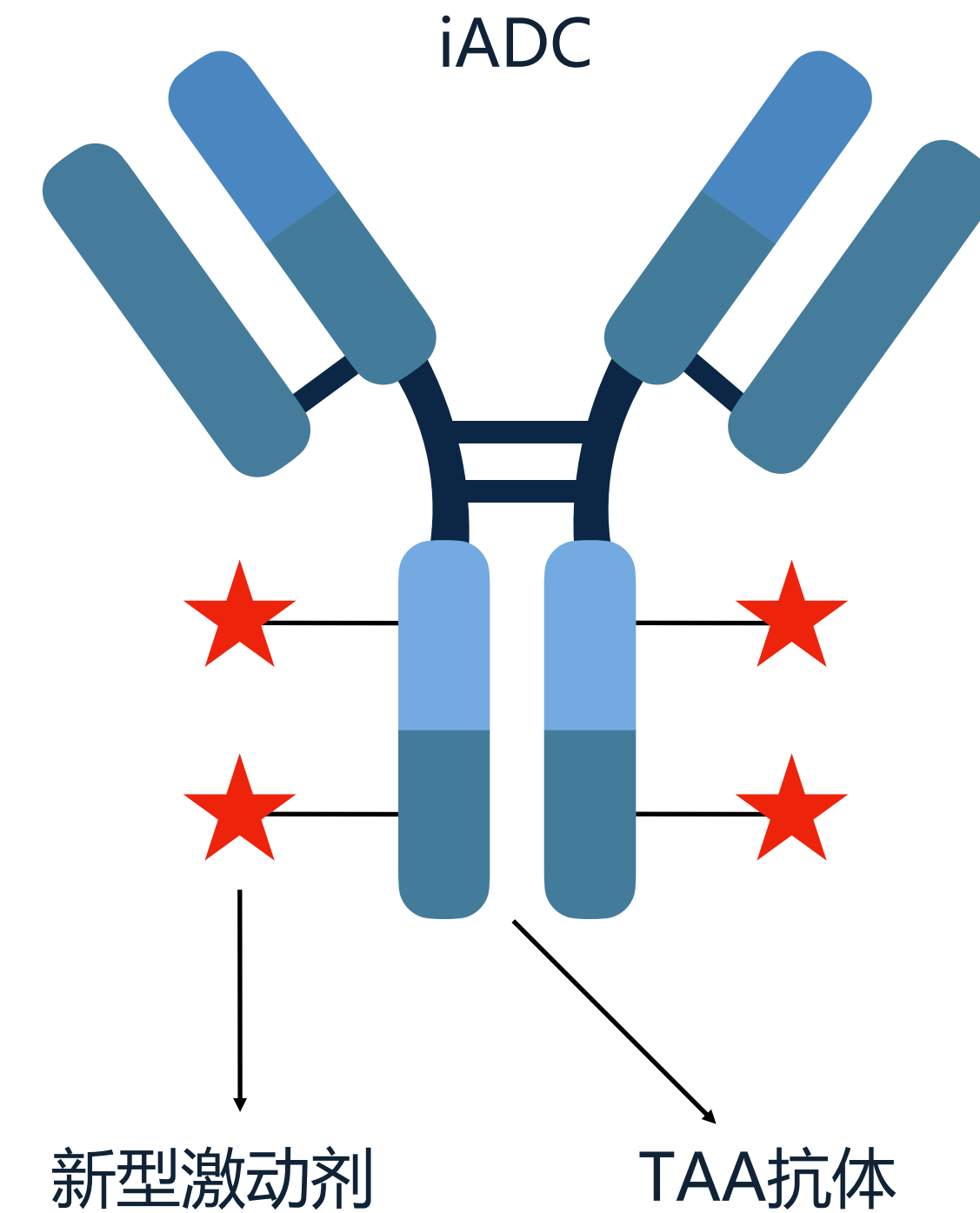


我们的策略

- 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



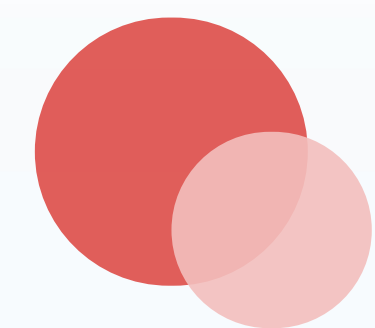
加科思的诱导变构药物发现平台能够针对SHP2, KRAS, P53, Myc等难成药靶点设计全球首创新药分子



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

产品管线布局：核心管线进度全球前三

通路	项目	靶点	阶段	适应症	全球排名	中国排名	备注
RAS	JAB-3312	SHP2	临床三期	一线非小细胞肺癌 (和戈来雷塞联用)	1	1	2024年三季度启动三期临床
	JAB-21822	KRAS G12C	注册性关键临床	二线及以上非小细胞肺癌		3	2024年二季度提交新药上市申请
			注册性关键临床	二线及以上胰腺癌	1	1	2023年9月启动关键临床研究
			临床三期	一线非小细胞肺癌 (和JAB-3312联用)	1	1	2024年三季度启动三期临床
	JAB-23E73	KRAS ^{multi}	IND enabling	实体瘤	3 (预计)	1 (预计)	2024年二季度提交IND申请
	JAB-22000	KRAS G12D	Lead	实体瘤			
	JAB-BX300 (mAb)	LIF	IND获批	实体瘤	2	1	阿斯利康AZD71临床一期
MYC	JAB-8263	BET	临床一期完成 (CN, US)	实体瘤、骨髓纤维化		1	Morphosys/Novartis公司的pelabresib 2024年中NDA
	JAB-2485	Aurora Kinase A	临床一期 (CN, US)	实体瘤	2	1	礼来LY3295668 临床一期
	JAB-24114	GUE	IND获批	实体瘤、血液瘤	2	1	Dracen Pharma DRP-104临床一期
P53	JAB-30355	P53 Y220C	临床一期 (CN, US)	实体瘤	2	1	PMV Pharma的PC14586 2024年一季度进入注册性二期临床
	JAB-31000	P53 R282W	Hits to Lead	实体瘤			
I/O	JAB-26766	PARP7	IND获批	实体瘤	2	1	Ribon Therapeutics RBN-2397 临床一期
	JAB-BX102 (mAb)	CD73	临床一期	实体瘤			
	JAB-BX400 (iADC)	HER2-STING	临床前	实体瘤	2 (预计)	1 (预计)	Mersana Therapeutics XMT-2056 临床一期
	JAB-BX500 (iADC)	CD73-STING	临床前	实体瘤	1(预计)	1 (预计)	无同类项目进入临床



成熟通路中难成药靶点的开发

KRAS G12C抑制剂全球竞争格局

产品	适应症				
	2线及以上非小细胞肺癌 单药	1线非小细胞肺癌 与JAB-3312联用	2线及以上胰腺癌 单药	3线及以上结直肠癌 与西妥昔联用	泛癌种
戈来雷塞 (加科思)	NDA中国递交 (预计2024年4月)	将于2024年三季度在中国 启动3期确证性临床 (与JAB-3312联用, 口服) 双口服疗法全球唯一	于2023年9月在中国 启动注册临床 正在与FDA讨论在美国 开启注册临床 全球唯一注册临床	3期注册性临床研究方案 已递交CDE (与西妥昔单抗联用)	疗效突出 与CDE沟通 单臂二期注册临床
索托拉西布 (安进)	2021年在美国上市 欧盟于2022年上市, 现退市	临床3期进行中 (联合化疗, 注射给药)	进展未见报道	临床三期数据读出 (与帕尼单抗联用)	进展未见报道
阿达格拉西布 (Mirati/百时美施贵宝)	2022年在美国上市 2024年在欧盟上市	临床3期进行中 (联合PD-1抗体, 注射给药)	进展未见报道	sNDA accepted by FDA (与西妥昔单抗联用)	进展未见报道
IBI-351 (劲方/信达)	NDA中国递交 (2023年四季度)	进展未见报道	进展未见报道	临床1/2期 (与西妥昔单抗联用)	进展未见报道
格舒瑞昔 (益方/正大天晴)	NDA中国递交 (2023年四季度)	进展未见报道	进展未见报道	临床1/2期 (与西妥昔单抗联用)	进展未见报道

戈来雷塞单药治疗2线及以上非小细胞肺癌，疗效及安全性突出

产品	疗效		安全性	
	ORR	mPFS (月)	3级及以上治疗相关不良事件比例	胃肠道治疗相关不良事件
戈来雷塞 ¹ (加科思)	42.5% (17/40)	9.6月	23%	腹泻: 4.5% 恶心: 5.7% 呕吐: 2.9%
索托拉西布 ² (安进)	28.1% (48/171)	5.6月	33.1%	腹泻: 31.7% 恶心: 19% 呕吐: 7.9%
阿达格拉西布 ³ (Mirati/百时美施贵宝)	42.9% (48/112)	6.5月	43.1%	腹泻: 62.9% 恶心: 62.1% 呕吐: 47.4%

- 戈来雷塞单药治疗2线及以上非小细胞肺癌患者，对比美国FDA批准上市的两款KRAS G12C抑制剂药物，索托拉西布和阿达格拉西布，无进展生存期和安全性突出。
- 戈来雷塞单药治疗2线及以上非小细胞肺癌患者的注册性临床，已经于2023年9月完成全部患者入组，计划于2024年4月递交新药上市申请。

戈来雷塞单药治疗二线及以上胰腺癌，全球第一个注册临床

Treatment	ORR (%)	mPFS (m)	mOS (m)	≥Gr3 TRAE	Data Source
戈来雷塞 (加科思)	41.9% (14/31)	5.6	10.7	25%	2024 ASCO GI
索托拉西布 (安进)	21%	4.0	6.9	15.8%	CodeBreakK100 ¹
阿达格拉西布 (Mirati/百时美施贵宝)	33.3%	5.4	8.0	27%	KRYSTAL-1 ²
Divarasib/GDC-6036 (罗氏)	42.9%	Not reported	Not reported	Not reported	N Engl J Med ³
LY3537982 (礼来)	42%	Not reported	Not reported	Not reported	2023 AACR
美国标准疗法：伊利替康脂质体+5-氟尿嘧啶 +叶酸	7.7%	3.1	6.1	87%*	NAPOLI-1 ⁴
中国标准疗法：伊利替康脂质体类似物+5-氟 尿嘧啶+叶酸	12.75%	4.21	7.39	53.1%	2022 ESMO

戈来雷塞单药治疗泛癌种患者，临床获益显著

Tumor Type	N	Confirmed ORR, n(%)	DCR, n(%)
泛癌种患者	19	11 (57.9%)	16 (84.2%)
胆道肿瘤	7	5 (71.4%)	7 (100%)
胃癌	3	2 (66.7%)	3 (100%)
小肠癌	3	3 (100%)	3 (100%)

- KRAS G12C 突变是多种实体瘤的致癌基因，在多种肿瘤中广泛分布。携带KRASG12C突变的肿瘤患者占胆道癌患者的1.2%，胃癌患者的0.6%，小肠癌患者的3.14%，阑尾癌患者的3.26%，子宫内膜癌患者的1.45%，，宫颈癌患者的0.8%，卵巢癌患者的0.4%^{1,2,3,4}。

1. Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ. Distribution of KRASG12C Somatic Mutations across Race, Sex, and Cancer Type. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14; 384 (2): 185-187.

2. Shields MD, Marin-Acevedo JA, Pellini B. Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021 Mar.

3. Lee JK, Sivakumar S, Schrock AB, et al. Comprehensive pan-cancer genomic landscape of KRAS altered cancers and real-world outcomes in solid tumors. *NPJ Precis Oncol*. 2022 Dec.

4. Thein KZ, Biter AB, Banks KC, et al. Identification of KRASG12C Mutations in Circulating Tumor DNA in Patients With Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2022 Jul; 6:e2100547.

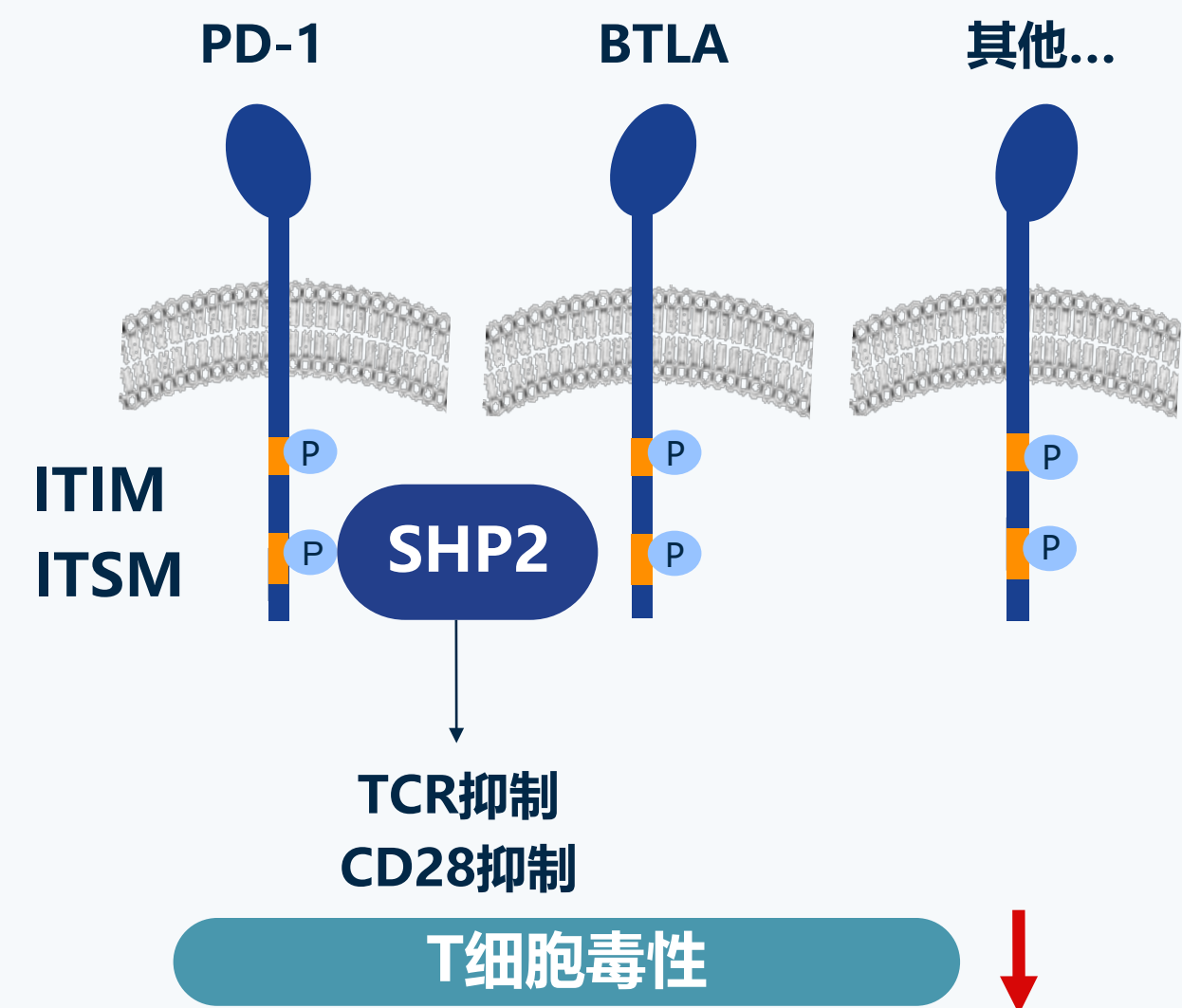
戈来雷塞联合西妥昔单抗治疗复发性结直肠癌，临床获益优于同类

Company	Treatment	ORR (%)	DCR (%)	mPFS	Data Source
加科思	Glecirasib: 800 mg QD	33.3% (11/33)	90.9% (30/33)	6.9 m	2023 JCA-AACR
	Glecirasib: 800 mg QD Cetuximab	62.8% (27/43)	93% (40/43)	Not reached	
Mirati/百时美施贵宝	Adagrasib: 600 mg BID	19% (8/43)	86% (37/43)	5.6 m	2022 NEJM
	Adagrasib: 600 mg BID Cetuximab	46% (13/28)	100% (28/28)	6.9 m	
安进	SOC (TAS-102 or regorafenib)	0% (0/54)	46.3%	2.2 m	2023 ESMO
	Sotorasib: 960 mg QD Panitumumab	26.4% (14/53)	71.7%	5.6 m	

SHP2在PD-1和KRAS通路发挥双重功能

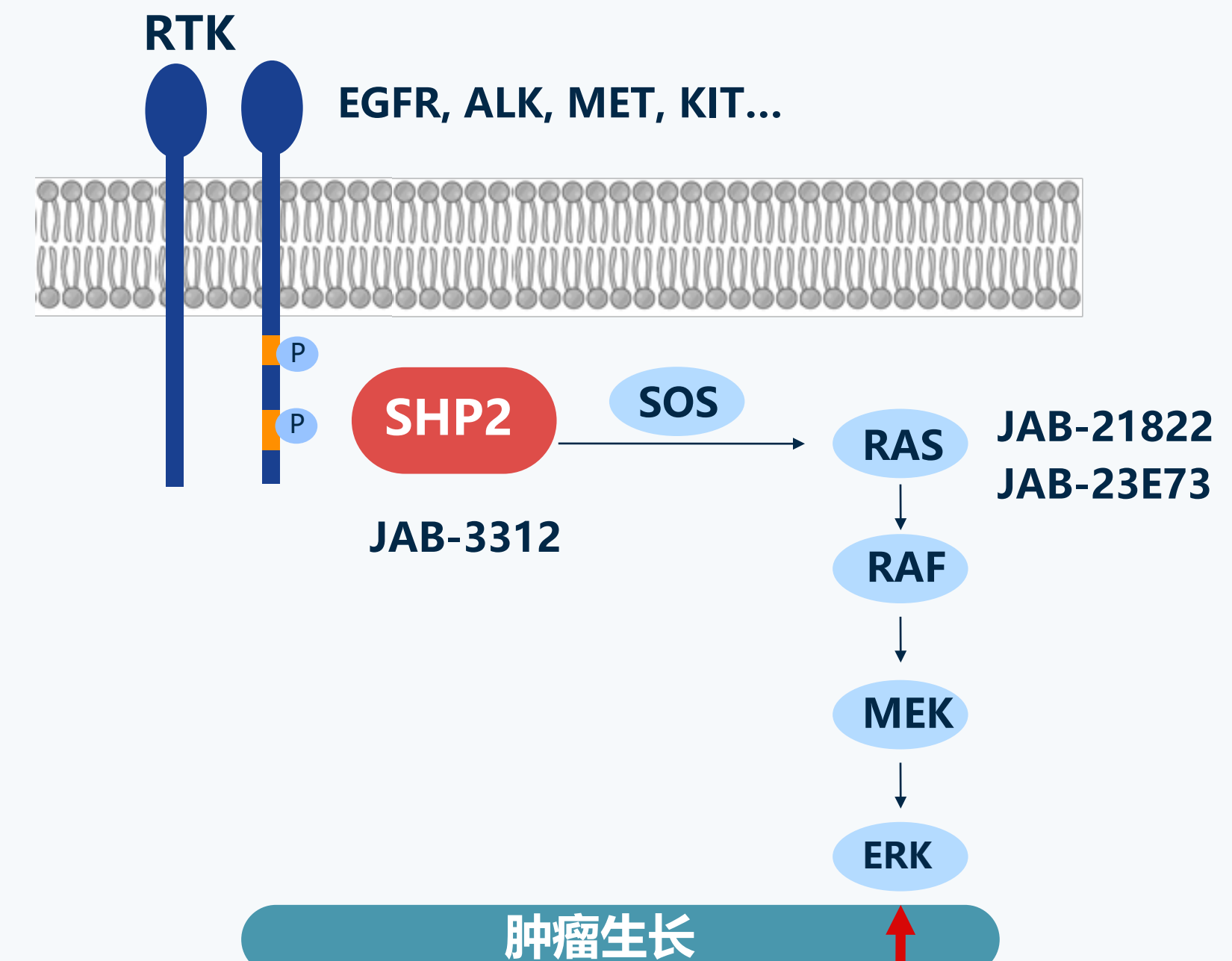
- 针对PD-1原发性和继发性耐药肿瘤有潜在益处
- 是与肿瘤免疫或RAS通路中分子展开联用的基石药物

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是全球活性最强的SHP2抑制剂

	JAB-3312	TNO155 (Reported)	PF-07284892 (Reported)
Biochemical IC50 (nM)	1.5	11 ^a	21 nM ^c
p-ERK Inhibition IC50 (nM)	0.2-1.2	11 ^a	1.7-27 nM ^c
Cellular Proliferation IC50 (nM)	0.7-3.0	100 ^a	Not reported
Dosing Regimen	1-10 mg QD or intermittent	10-20 mg TNO155 BID intermittent ^b	20-80 mg twice weekly ^d
RP2D	2-3 mg 1 week on/1 week off	10 mg BID 2 weeks on/1 week off ^b	40 mg twice weekly ^d

- 临床前研究中，JAB-3312活性比其他临床上的SHP2抑制剂（诺华的TNO-155，辉瑞的PF-07284892）高10-20倍
- 临床上，JAB-3312的用药剂量比其他SHP2抑制剂（诺华的TNO-155，辉瑞的PF-07284892）低10-20倍

SHP2抑制剂的全球竞争格局

Company	Treatment	Indication	ORR (%)	DCR (%)	Data source
加科思	JAB-3312: 2/3 mg QD or intermittent gleceirasib	KRAS G12C+ 1L NSCLC	65.5% (38/58)	100% (58/58)	2023 ESMO
		≥2L NSCLC KRAS G12Ci-naive	86.7% (13/15) RP2D	100% (15/15)	
诺华	TNO155: 10-20 mg BID Intermittent JDQ443	≥2L NSCLC KRAS G12Ci-naive	55.2% (16/29)	100% (29/29)	2023 WCLC
辉瑞	PF-07284892: 20-80 mg twice weekly lorlatinib or encorafenib and cetuximab or binimetinib	5 ALK/ROS1 fusion+ cancers, 4 BRAFV600E+ CRCs, 9 MAPK mutant cancers	3 PR pts (2 lorlatinib (ALKi), 1 binimetinib (MEKi) combination)		2023 ASCO

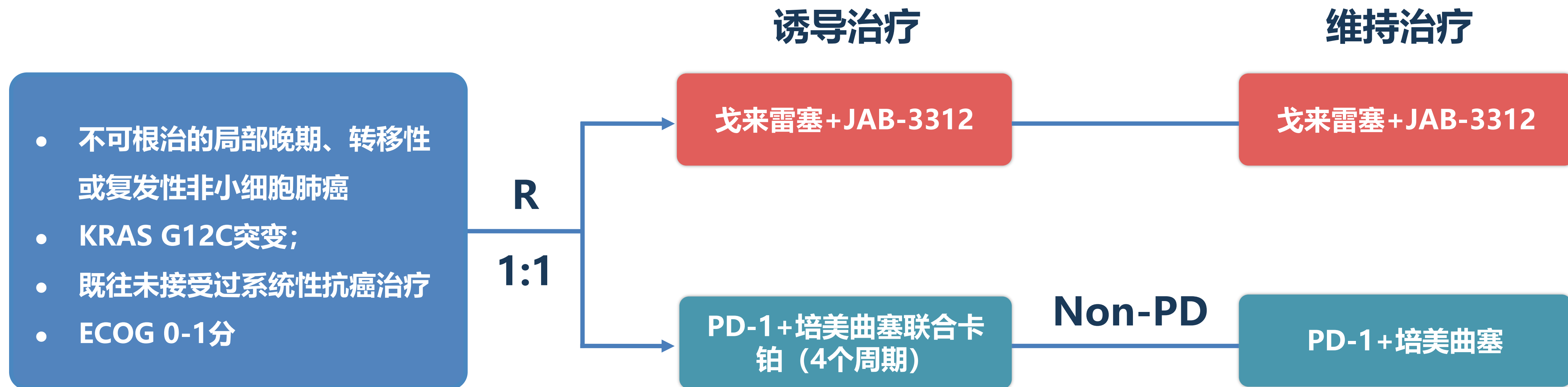
- 截至2023年8月，144位患者接受了7个不同剂量组的戈来雷塞联合JAB-3312的联合治疗。其中，58位患者为一线非小细胞肺癌。15位非小细胞肺癌患者接受了3期计划剂量治疗 (2023 ESMO)。
- 截至2024年1月，大约200位患者接受了戈来雷塞联合JAB-3312的联合治疗。其中，大约100位患者位一线非小细胞肺癌。
- JAB-3312联合戈来雷塞在KRAS G12C突变的一线非小细胞肺癌患者中，展示了突出疗效。

戈来雷塞与JAB-3312 联合治疗一线 NSCLC，竞争优势显著

Treatment	Indication	ORR (%)	DCR (%)	≥Gr3 TRAE	TRAEs led to 12Ci discontinuation	References
戈来雷塞 + JAB-3312 (800 mg QD+2 mg [1/1]) (加科思)	1L NSCLC with KRAS G12C	86.7% (13/15)	100% (15/15)	36.7% (N=49)	2% (N=49)	2023 ESMO
索托拉西布+顺铂+力比泰 (安进)	1L NSCLC with KRAS G12C	65% (13/20)	100% (20/20)	53%	16%	2023 WCLC
		88.9% (24/27)	Not reported	72.4% (3.4% gr5)	Not reported	2023 ASCO
阿达格拉西布+ PD-1抗体 (Mitati/百时美施贵宝)	1L NSCLC with KRAS G12C & PD-L1 ≥50%	63.3% (32/51)	84% (43/51)	65% (N=148, 1% gr5)	6% (N=148)	2023 ESMO
标准疗法: PD-1抗体+顺铂+力比泰	1L NSCLC with PD-L1 <1%	32.30%	84.6%	67.2%	Not applicable	KEYNOTE-189
	1L NSCLC with 1% ≤ PD-L1 ≤ 49%	48.4%				
标准疗法: PD-1抗体	1L NSCLC with PD-L1 ≥50%	44.8%	Not reported	26.6%	Not applicable	KEYNOTE-24

- 截至2023年8月，144位患者接受了7个不同剂量组的戈来雷塞联合JAB-3312的联合治疗。其中，58位患者为一线非小细胞肺癌。15位非小细胞肺癌患者接受了3期计划剂量治疗（2023 ESMO）
- 截至2024年1月，大约200位患者接受了戈来雷塞联合JAB-3312的联合治疗。其中，大约100位患者位一线非小细胞肺癌

戈来雷塞联合JAB-3312治疗一线晚期非小细胞肺癌确证性3期试验设计



- 主要研究终点：IRC评估的无进展生存期
- 次要研究终点：研究者评估的无进展生存期；研究者和IRC评估的客观缓解率、疾病空置率、持续环节时间和治疗反应时间；总生存期；安全性和耐受性

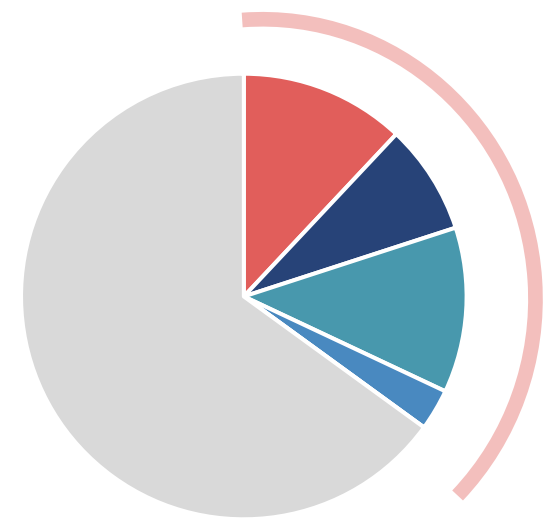
JAB-23E73: 口服KRAS^{multi} 抑制剂



胰腺癌

KRAS^{mt} total ~ 90%

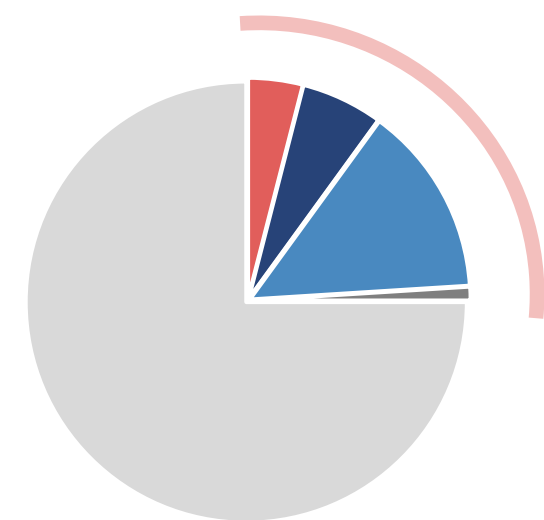
KRAS G12D	~ 36%	KRAS G12V	~ 27%
KRAS G12R/S/A, G13, Q61H	~ 36%	KRAS G12C	~ 2%



结直肠癌

KRAS^{mt} total ~ 35%

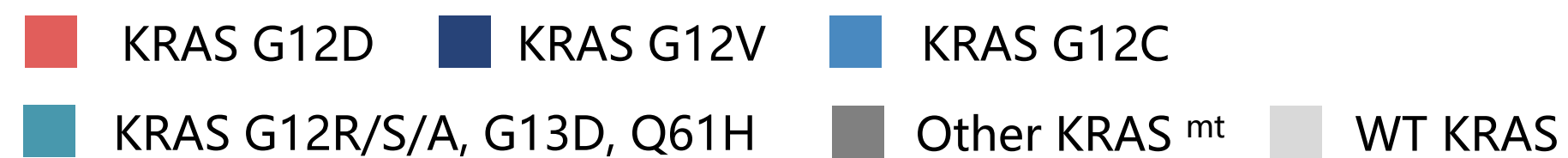
KRAS G12D	~ 12%	KRAS G12V	~ 8%
KRAS G12R/S/A, G13, Q61H	~ 12%	KRAS G12C	~ 3-4%



非小细胞肺癌

KRAS^{mt} total ~ 25%

KRAS G12D	~ 4%	KRAS G12V	~ 6%
KRAS G12C	~ 14%		

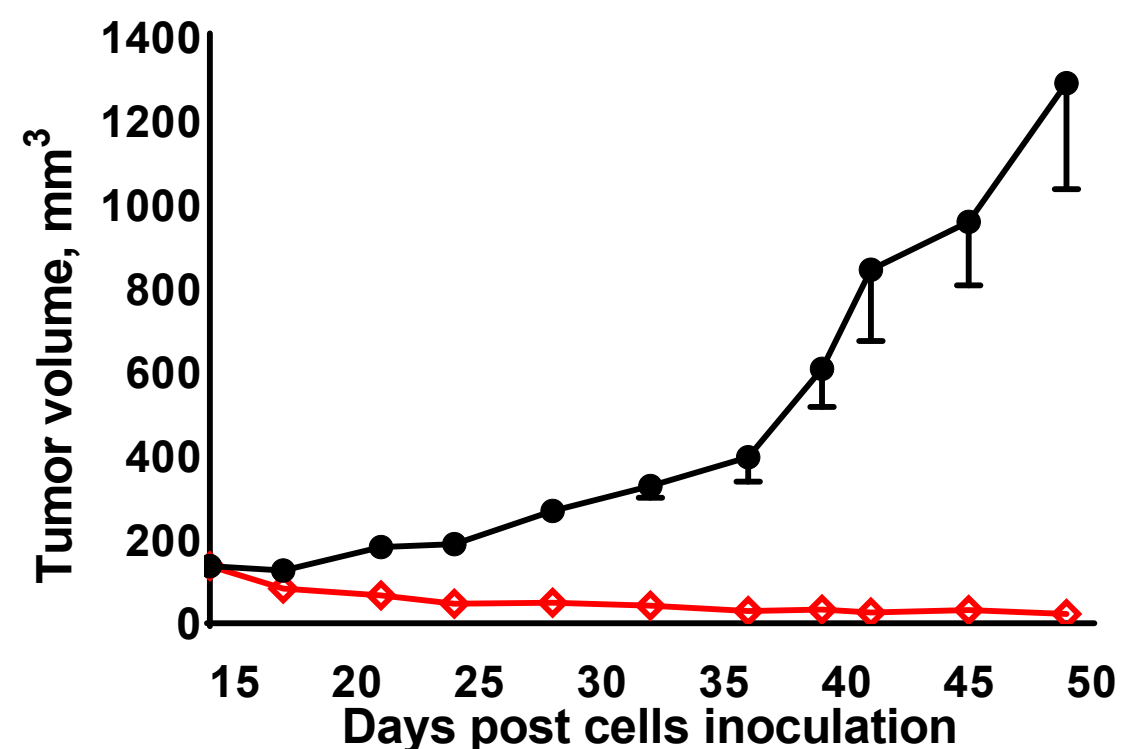


- 23%的人类癌症带有KRAS突变
- 每年全球有2,700,000的带有KRAS突变的新增病例
- JAB-23E73在RAS (ON) 和RAS (OFF) 状态下抑制多种KRAS突变 (G12D、V、A、R、G13D、Q61H) 的活性 (亲和力达pM级)
- JAB-23E73可以有效抑制KRAS依赖性细胞系 (KRAS突变/野生型扩增), 同时对KRAS非依赖性细胞株 (KRAS野生型且没有扩增的肿瘤或正常细胞) 表现出良好的选择性, 具有更好的安全窗口
- JAB-23E73是一种口服KRAS抑制剂, 展示了良好的药代动力学属性
- 不抑制HRAS和NRAS
- 在多种KRAS突变的异种移植模型中可实现肿瘤消退
- 将于2024年二季度提交IND

JAB-23E73在多种KRAS突变肿瘤上，实现肿瘤消退

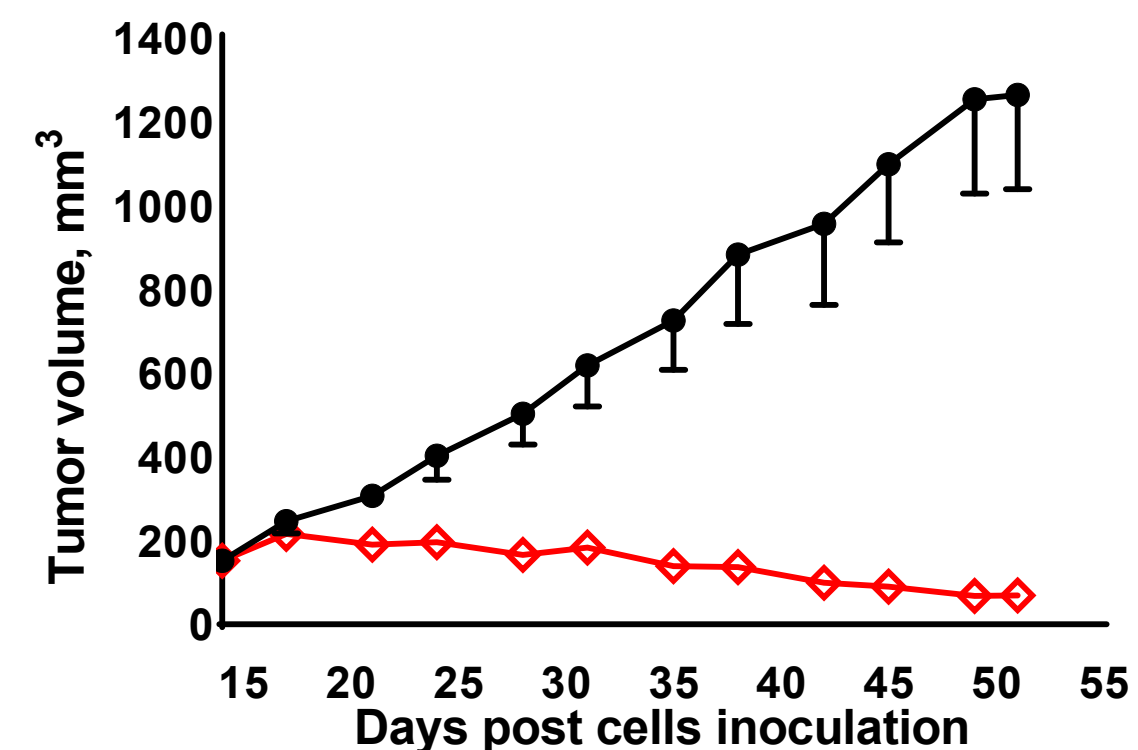
肺癌

NCI-H441 (Lung, KRAS^{G12V}) Xenografts



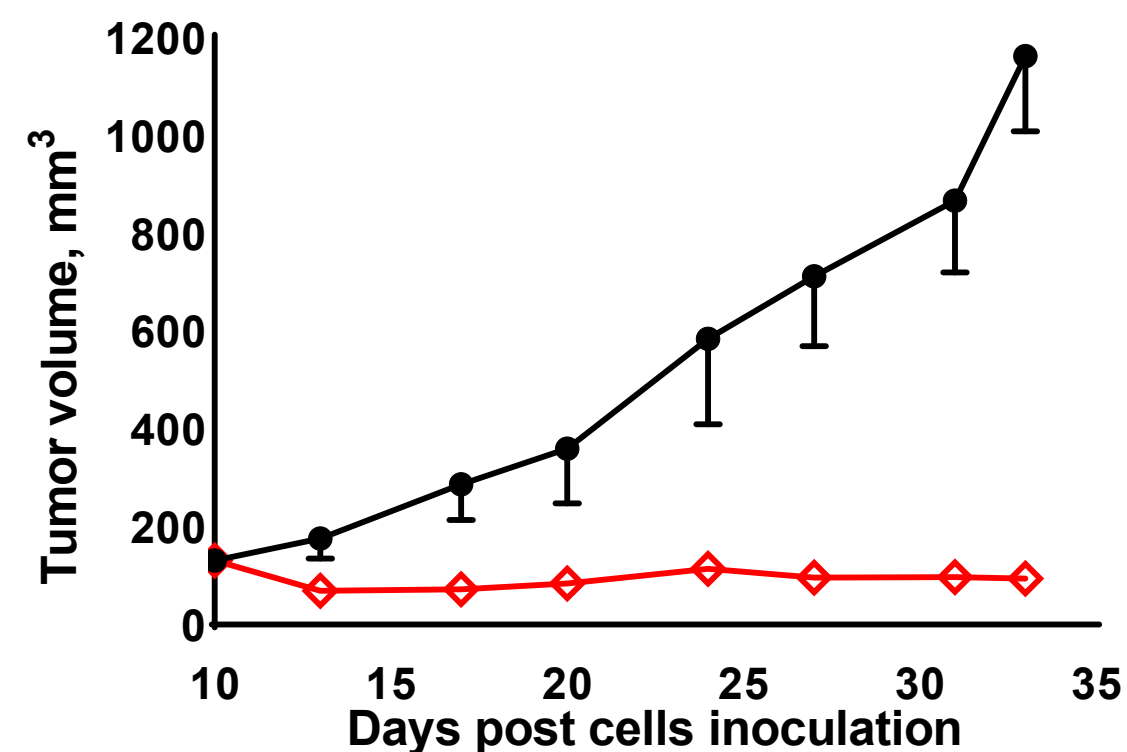
胰腺癌

Capan-2 (Pancreas, KRAS^{G12V}) Xenografts



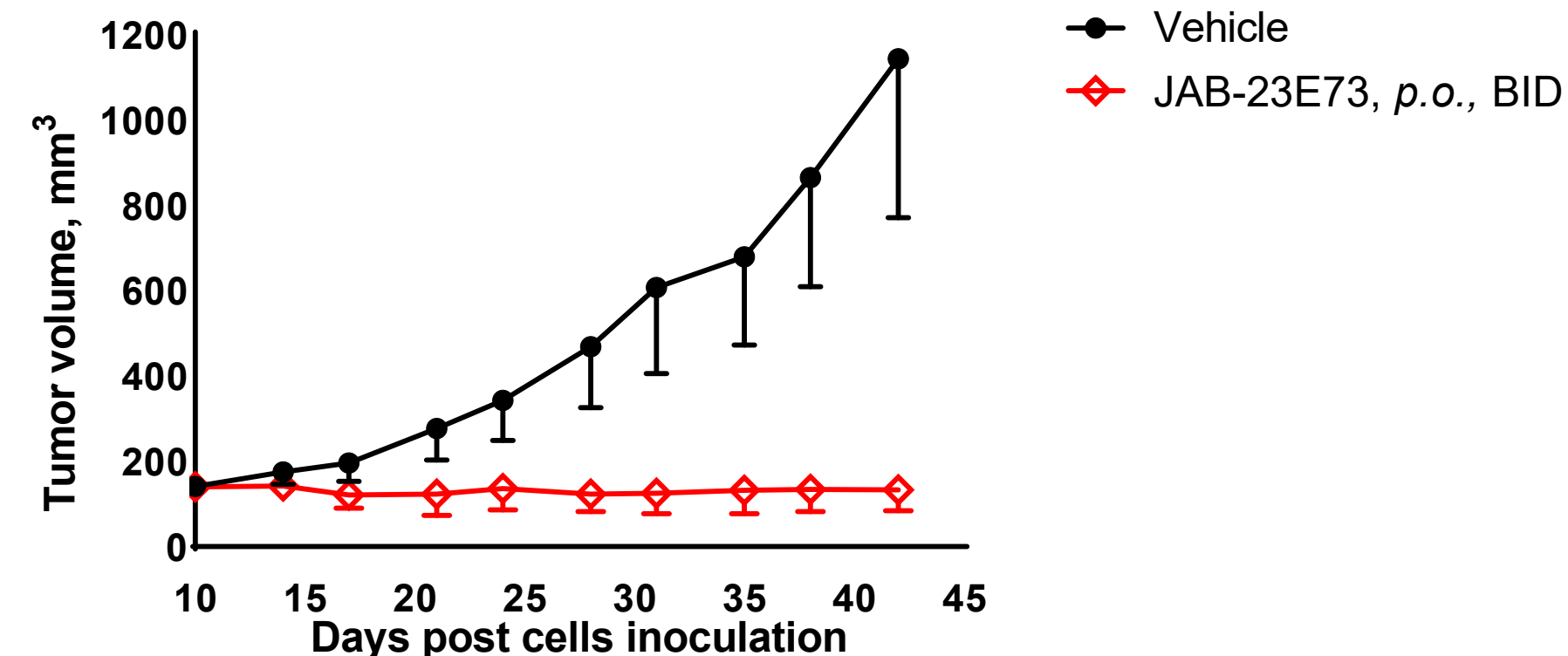
结直肠癌

LS513 (Colon, KRAS^{G12D}) Xenografts



结直肠癌

LoVo (Colon, KRAS^{G13D}) Xenografts



● Vehicle
◆ JAB-23E73, *p.o.*, BID

JAB-23E73与其他RAS抑制剂的比较

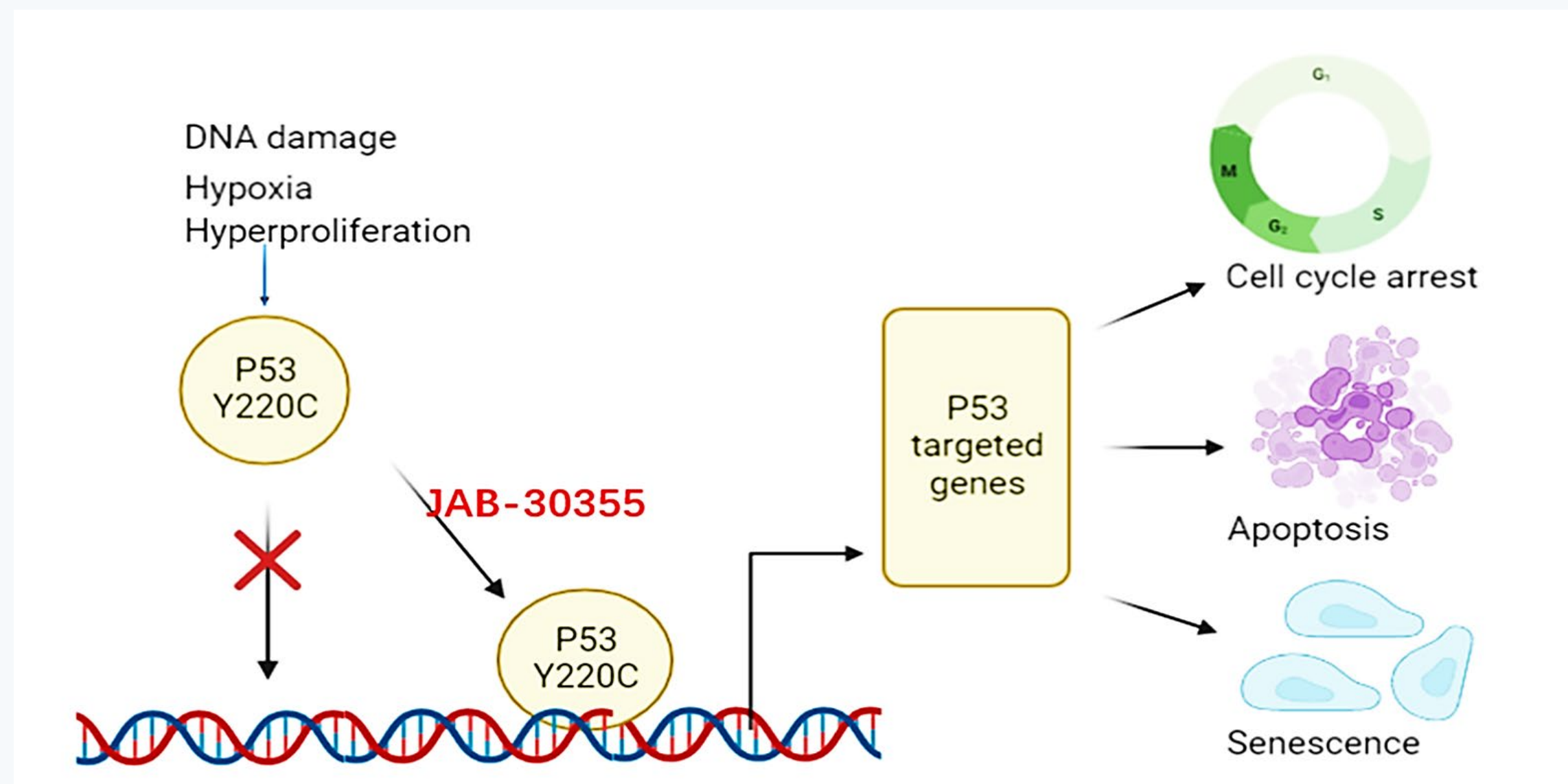
Assay	Potency	JAB-23E73	BI-compound ¹	RMC-6236 ²	LY4066434 ³
Biochemical assay	GDP-KRAS (IC50)	~1 nM	~5 nM	No data	No data
	GTP-KRAS (IC50)	5-150 nM	~ 5500 nM	50-500 nM	12 nM (G12V) by BiBRET
	N and HRAS selectivity	> 3000 fold ^a	> 200 fold	Equal potency	74-108 fold by BiBRET
Cell-based assay	KRAS G12D, V (IC50)	< 20 nM	> 100 nM	1- 27 nM	8-63 nM
	Selectivity to KRAS independent cell lines ^b	500-5000 fold	> 100 fold	> 1000 fold	>100 fold
	Selectivity to H, NRAS	>1000 fold	>500 fold	Equal potency	NO data
Oral, F%	Rodent and non-rodent	20-95% in rodent and non-rodent species	No non-rodent species PK data	24-33%, multiple species	19-43%, in rodent and non-rodent species
PK/PD	Maximal pERK inhibition	~80%	~60%	No data	~80-90%

- JAB-23E73对KRAS突变具有非常高的活性，对于HRAS和NRAS不抑制
- JAB-23E73在不同种属中，具有非常好的PK特性，对下游pERK的抑制达到80%

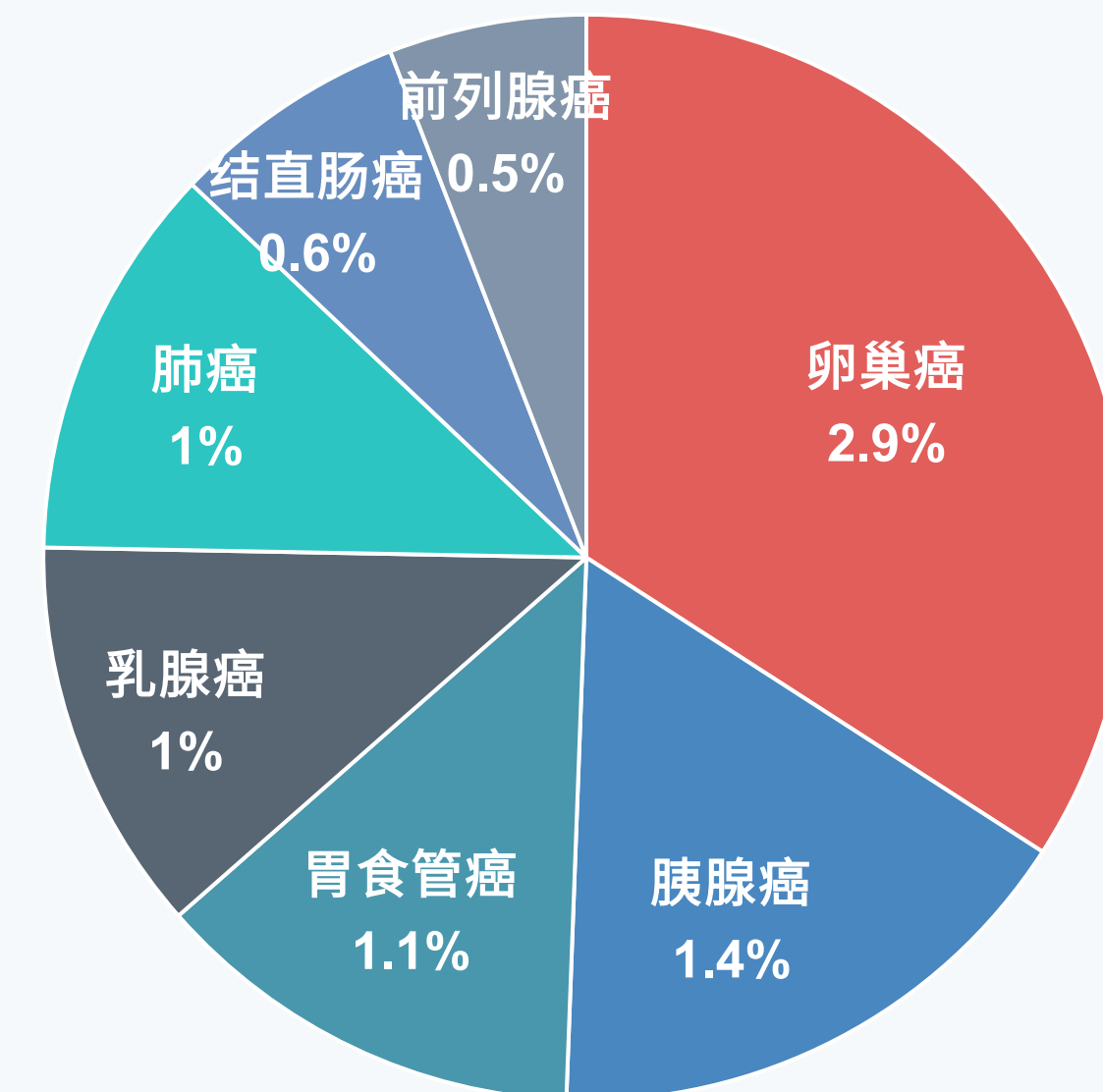
p53: 肿瘤中最常见的突变基因

- 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
- P53 Y220C突变每年与10万例新的癌症病例相关
- P53 Y220C突变携带患者占有所有实体瘤患者的1%，存在于超过**30种不同的肿瘤类型**

JAB-30355治疗肿瘤机制



p53 Y220C 在肿瘤中频率



<https://tp53.isb-cgc.org/>

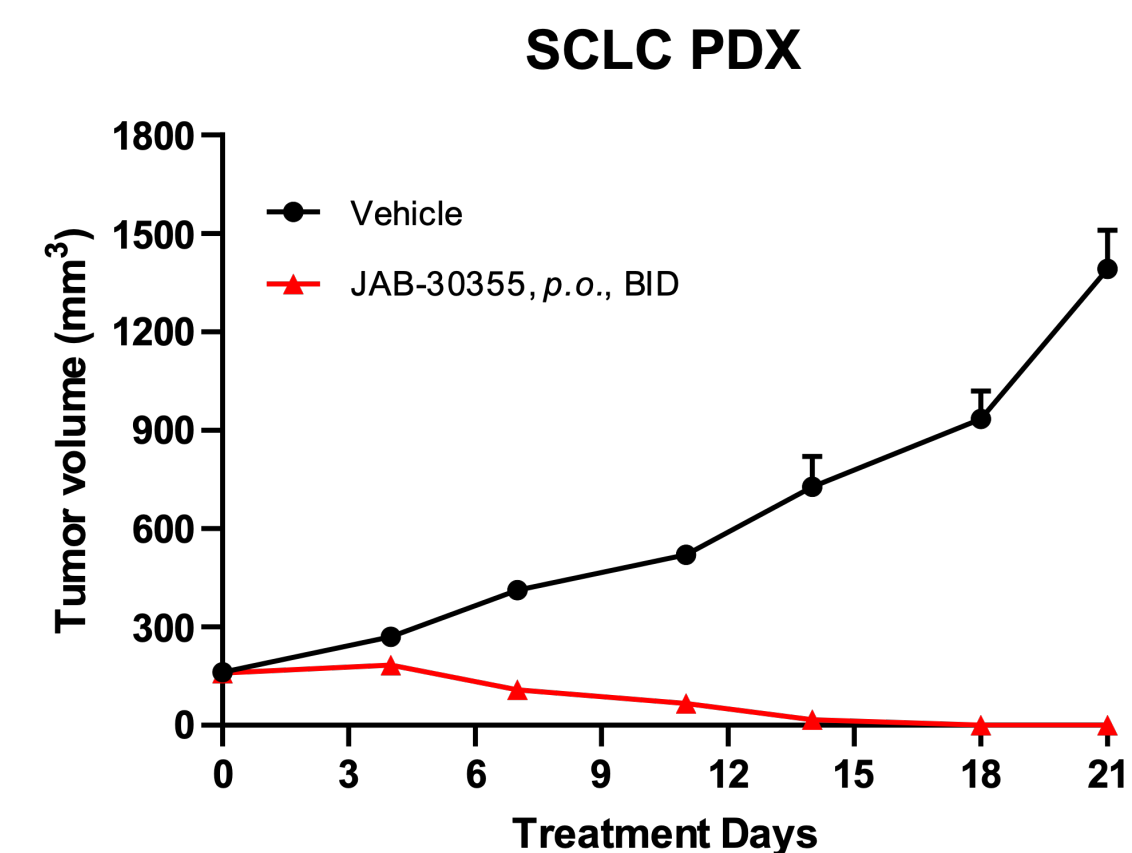
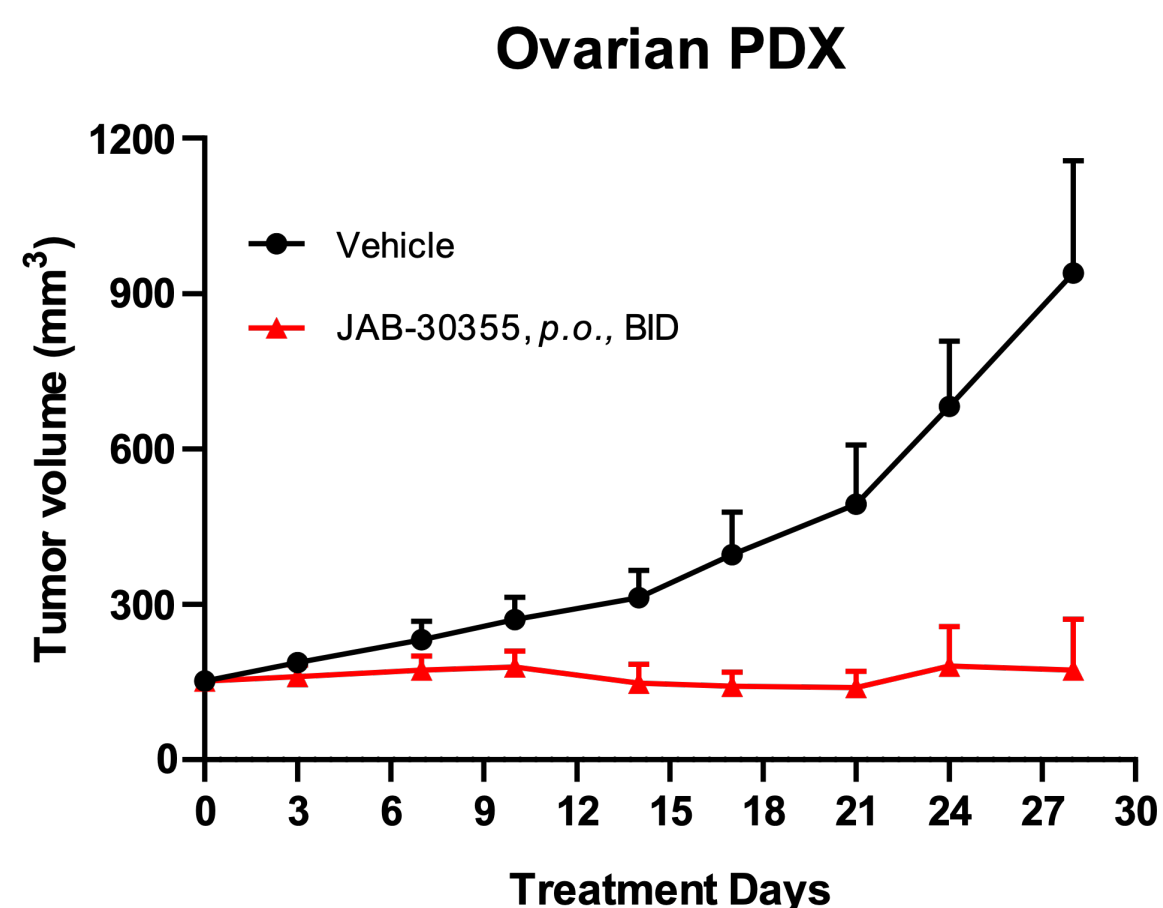
JAB-30355: 口服P53 Y220C激动剂

JAB-30355概要

- PMV于2024年一季度启动P53 Y220C激动剂PC14586的单臂二期关键临床。二期推荐剂量为2000毫克/日。PC14586与PD-1的联合用药正在进行中
- JAB-30355的亲合力比PC14586高2-3倍（纳摩尔级生化活性）
- 基于毒理研究的暴露量（AUC），JAB-30355的安全窗是5-25倍
- JAB-30300的预测临床剂量约为1000毫克/日，是PC14586的一半
- JAB-30355在2024年3月由FDA批准IND
- 针对其他P53突变的项目正在开发中

Assay	JAB-30355	PMV-cmpd*
Affinity KD (nM)	1.68	7.95
Biophysics SPR assay		
EC ₅₀ (nM)	69.70	154
Maximal recovery of p53 active conformation	76.2%	58.7%
Biochemical HTRF assay		
EC ₅₀ (nM)	23.29	35.50

在多种PDX模型上，实现肿瘤抑制



JAB-8263: 强效BET抑制剂

项目介绍:

BET (Bromodomain and extra-terminal domain) 蛋白家族属于含溴结构域蛋白家族，在多种肿瘤中过表达。BET蛋白可与乙酰化的组蛋白结合，招募转录因子，调节基因表达，如癌基因Myc。

临床前数据

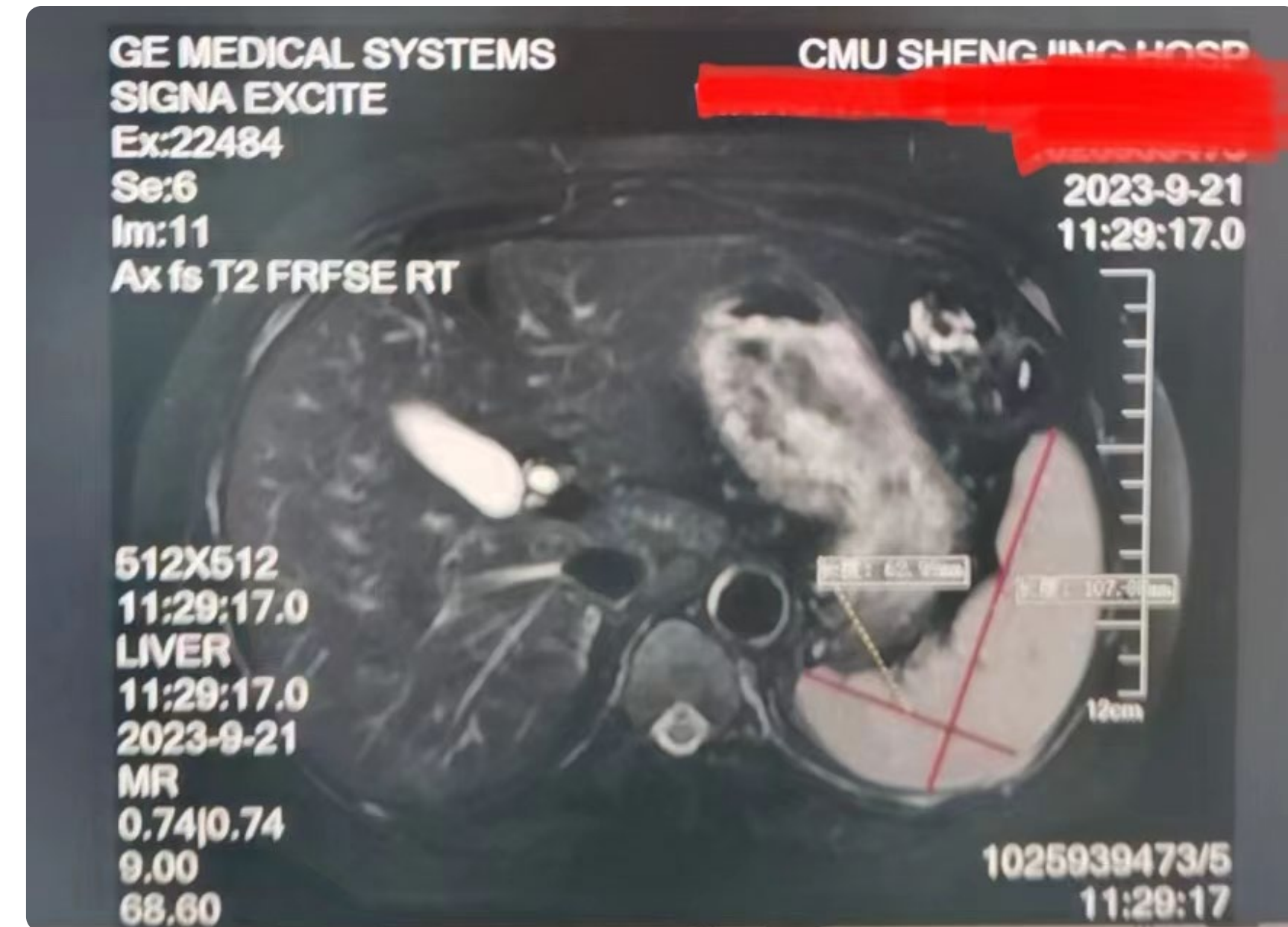
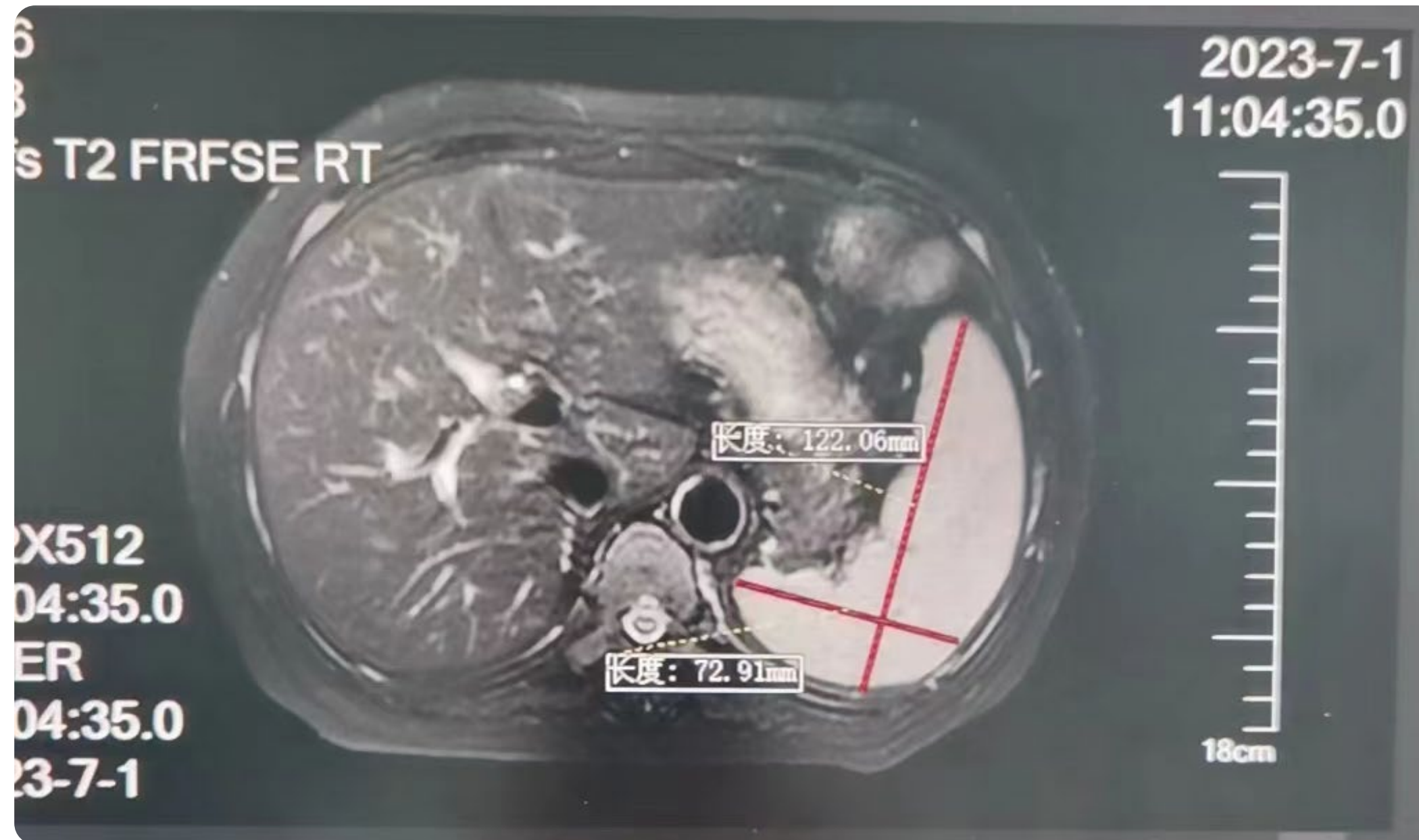
- JAB-8263是一个强效BET抑制剂，IC₅₀ ~0.20 nM。（诺华/MorphoSys 的pelabresib IC₅₀ 是~39 nM）
- JAB-8263可以实现其下游靶点Myc的蛋白水平抑制80-90%，并且维持48小时以上。
- 在血液瘤和实体瘤动物模型中，给药剂量为BMS-986158的10%，JAB-8263实现相同肿瘤抑制。

临床数据

- JAB-8263在实体瘤及血液瘤病人中，耐受性良好。大部分TRAE为1级或者2级。
- 剂量递增阶段，实体瘤及血液瘤患者中均看到临床获益。
- JAB-8263单药治疗骨髓纤维化病人，脾脏体积缩小（SVR）和症状总分环节（TSS）均有临床获益。
- 将于2024年下半年，开展临床二期研究。
- JAB-8263在血液瘤患者中的临床数据，已递交至2024 EHA Congress。

骨髓纤维化患者案例

一位骨髓纤维化患者接受JAB-8263治疗，0.125毫克每日口服给药一次



- 2.5个月后疗效评估脾脏体积缩小 (SVR) 33%，8.5个月后疗效评估脾脏体积缩小 (SVR) 50.22%
- 症状总分改善: MPN-SAF 34 (基线) ~ 6 (C3D1) , MPN-SAF 34 (基线) ~ 5 (C10D1)

JAB-8263: 临床阶段活性最强的BET抑制剂

	JAB-8263	Pelabresib ¹	BMS-986158 ²
临床剂量	0.3~0.4毫克每天 连续给药	125毫克每天 给药14天停药7天	0.5~3.75毫克每天 给药5天停药5天

- MorphoSys公司的pelabresib（CPI-0610）在一项3期临床试验中，在骨髓纤维病变的患者身上，pelabresib与芦可替尼联用较目前标准疗法（芦可替尼单药），有显著临床获益：脾脏体积缩小（SVR）和症状总分改善（TSS）均有显著提升
- MorphoSys计划于2024年中提交pelabresib在美国和欧洲的上市申请
- 基于pelabresib的成功，诺华于2024年2月以29亿美元收购MorphoSys

JAB-2485: 高选择性极光激酶A (AURKA) 抑制剂

作用机制:

Aurora kinase A (AURKA, 极光激酶A), 调控有丝分裂进程, 参与Myc信号通路及KRAS信号通路。

临床前数据

- JAB-2485 是一种高效 AURKA 抑制剂, 其选择性是 AURK B 和 AURK C 的 1500 倍
- JAB-2485 在小细胞肺癌模型和多种CDX 模型中显示出优于LY3295668 (来自礼来的 AURKAI) 的功效
- 选择性抑制AURKA, 不抑制AURK B/C, JAB-2485几乎不产生骨髓抑制
- JAB-2485 单药治疗以及与化疗 (如多西他赛、紫杉醇和顺铂) 以及BET抑制剂 JAB-8263 联合用药, 在多种肿瘤模型中, 表现出强大的抗肿瘤活性和良好的耐受性

临床数据

- 临床一期剂量爬坡试验正在中美两国进行
- 二期推荐剂量将于2024年二季度确定



肿瘤免疫

iADC: 以STING激动剂作为全新载荷的ADC药物

STING激动剂可以重塑TME以克服ICI耐药，同时将冷肿瘤转化成热肿瘤

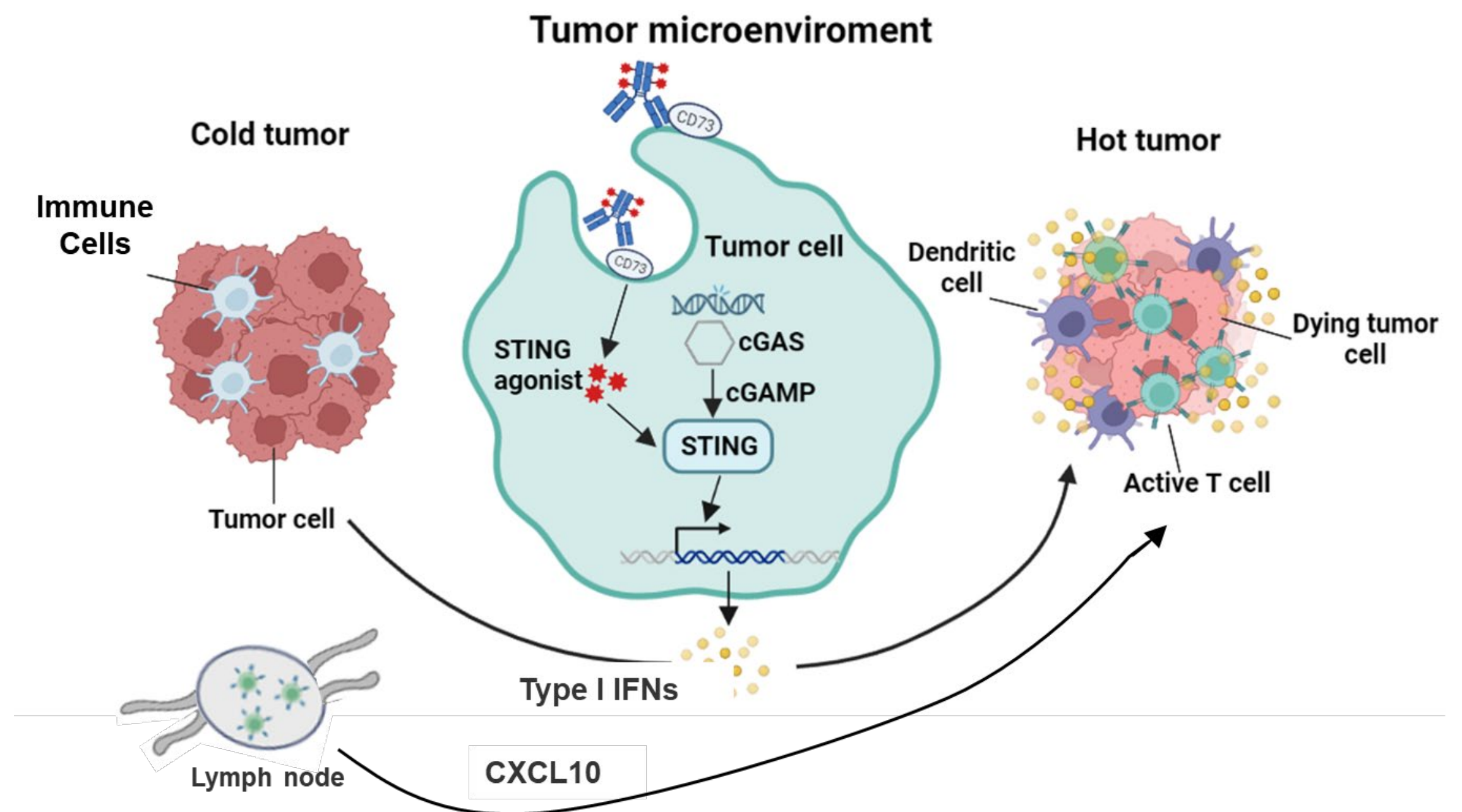
原理

- iADC将STING激活剂特异性的递送到肿瘤细胞
- 促进肿瘤细胞分泌趋化因子CXCL10，招募更多免疫细胞浸润到肿瘤微环境
- 促进肿瘤细胞分泌细胞因子type I IFNs，激活免疫细胞
- 将“冷肿瘤”转化成“热肿瘤”

加科思自主研发的STING小分子激动剂

- **非CDN小分子化合物**：良好的组织稳定性
- **高活性**：IC50 0.1 nM-11 nm
- **高亲水性**：> 1 mg/mL @ pH 6~7)，稳定性好，安全性高
- **低渗透性**：Papp (A-B) < 1 × 10⁻⁶, cm/s, free-payload不能自由穿透细胞膜

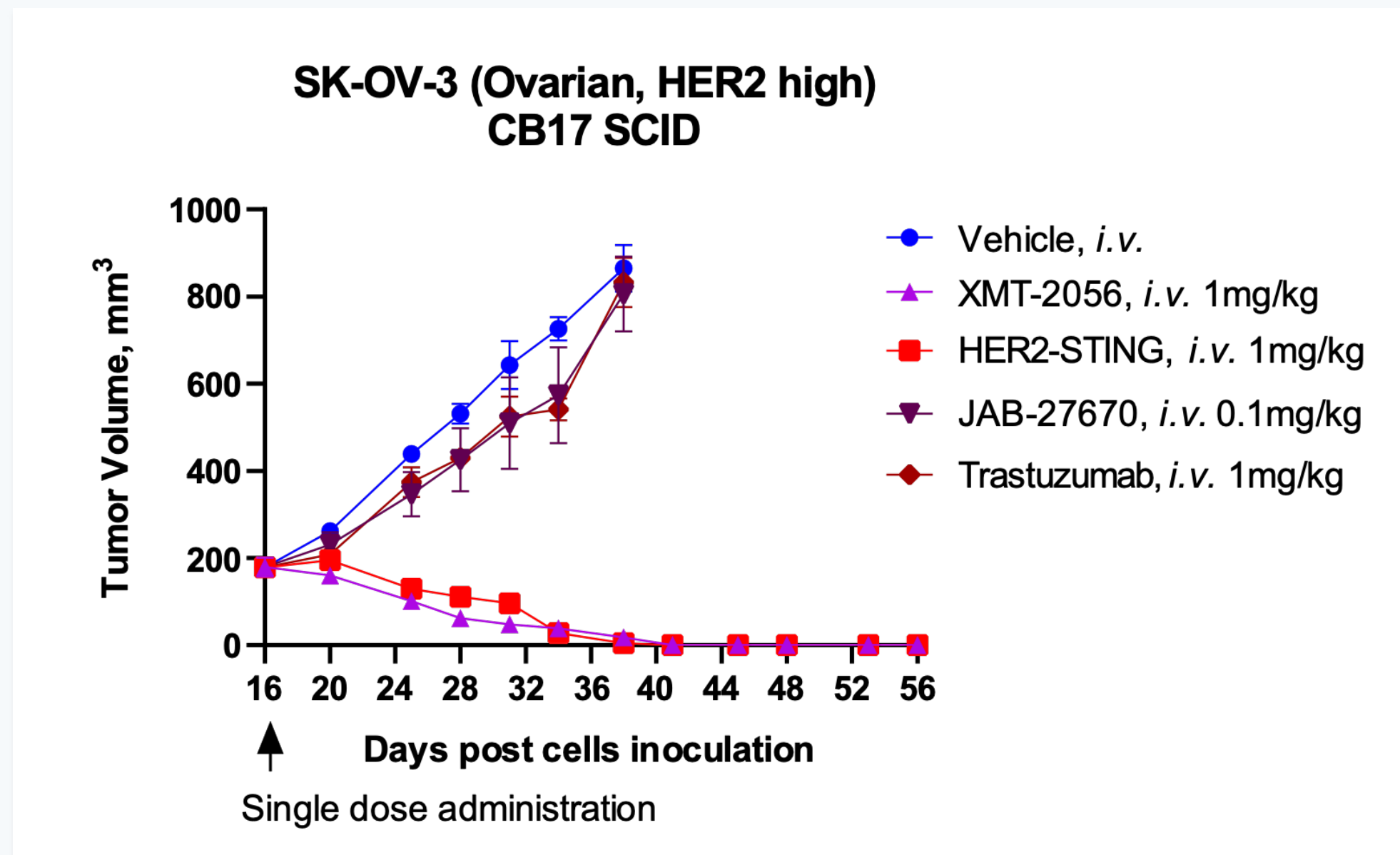
iADC促进免疫细胞浸润到TME，激活肿瘤免疫



- **HER2-STING iADC**预计于2024年下半年确定临床候选分子
- **其他肿瘤相关抗原的iADC分子**持续开发中

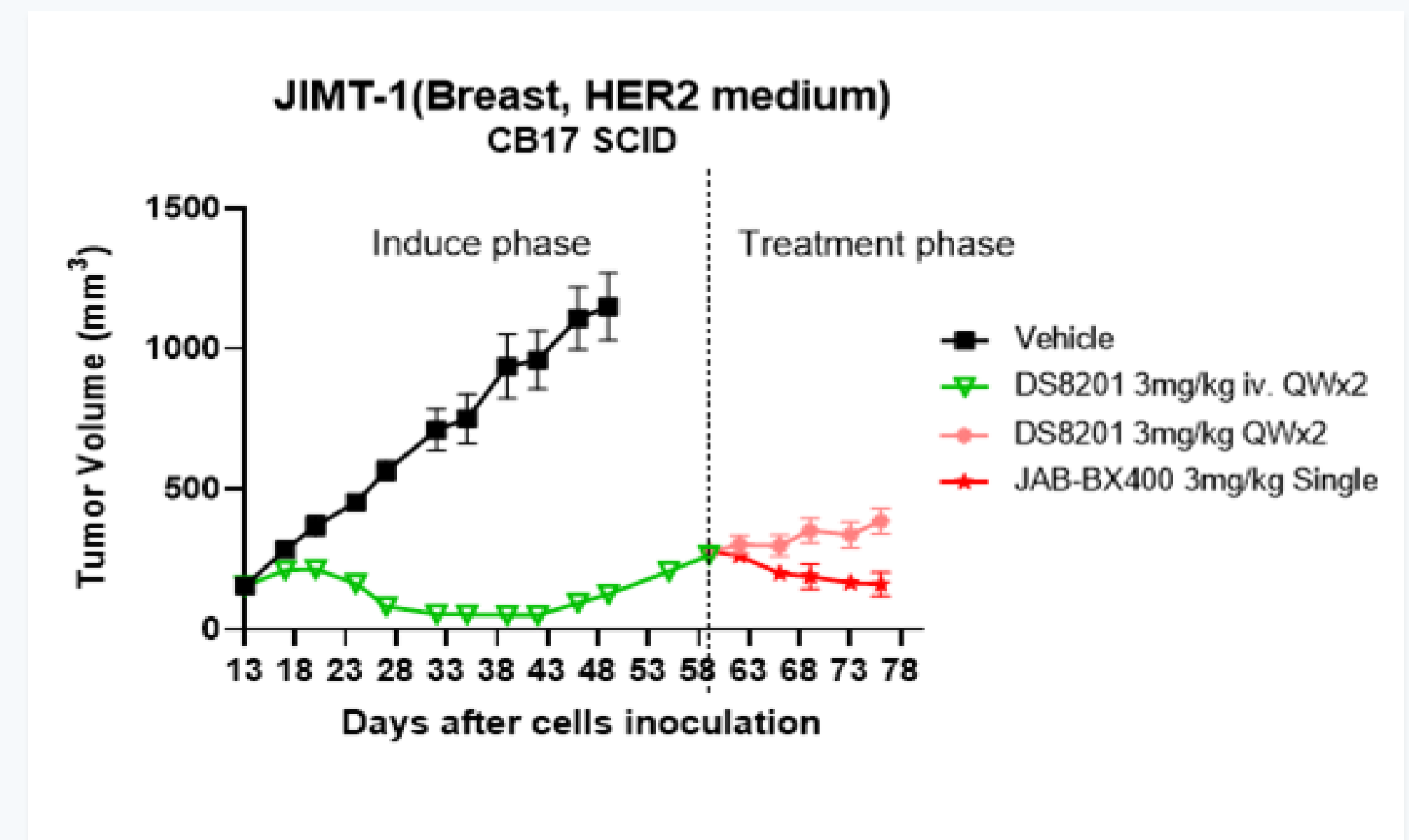
JAB-BX400 (HER2-STING) 对冷肿瘤及DS-8201耐药后的肿瘤有效

冷肿瘤



JAB-BX400 (HER2-STING) 和 XMT-2056 通过单次注射 (1 mg/kg) 给药, 在SK-OV-3异种移植小鼠模型 (冷肿瘤) 中介导肿瘤长期而完全地消退。同时等剂量的曲妥珠或游离载荷没有显示任何药效。

DS-8201耐药后的肿瘤



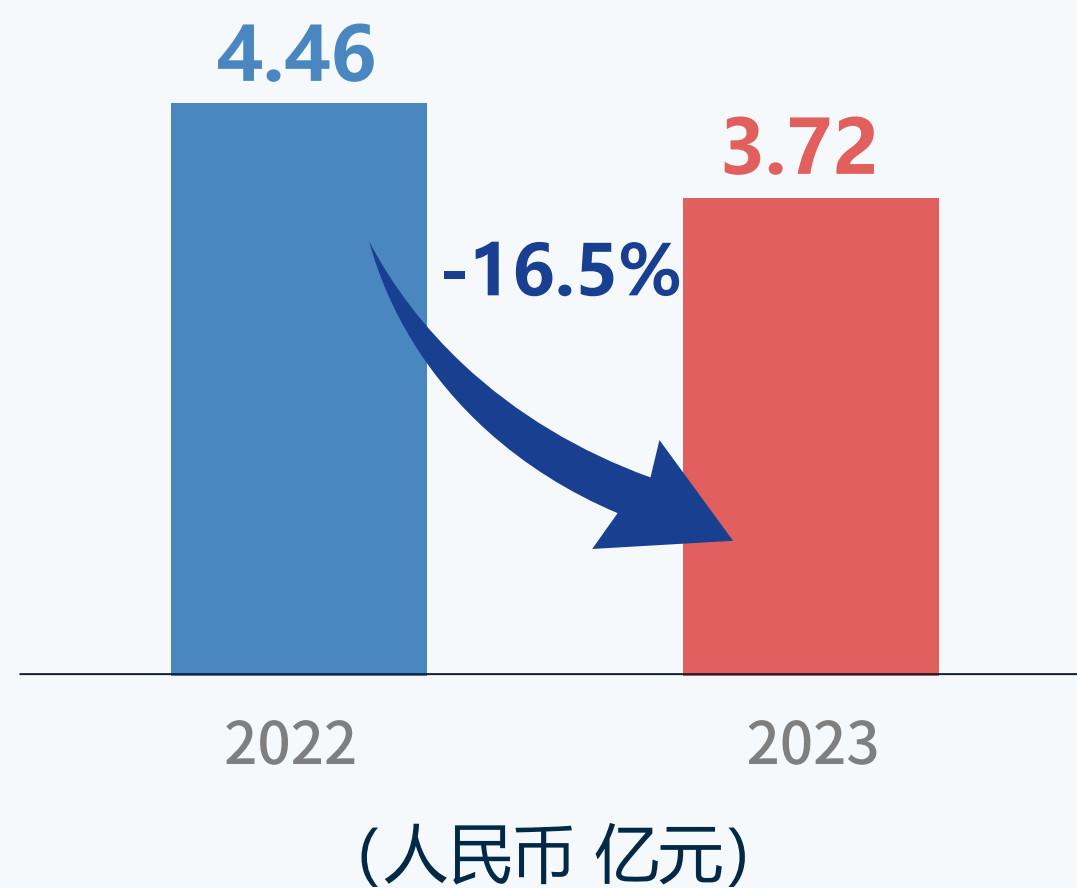
JAB-BX400 (HER2-STING) 在DS-8201耐药后, 抑制肿瘤生长。



迈向全球市场

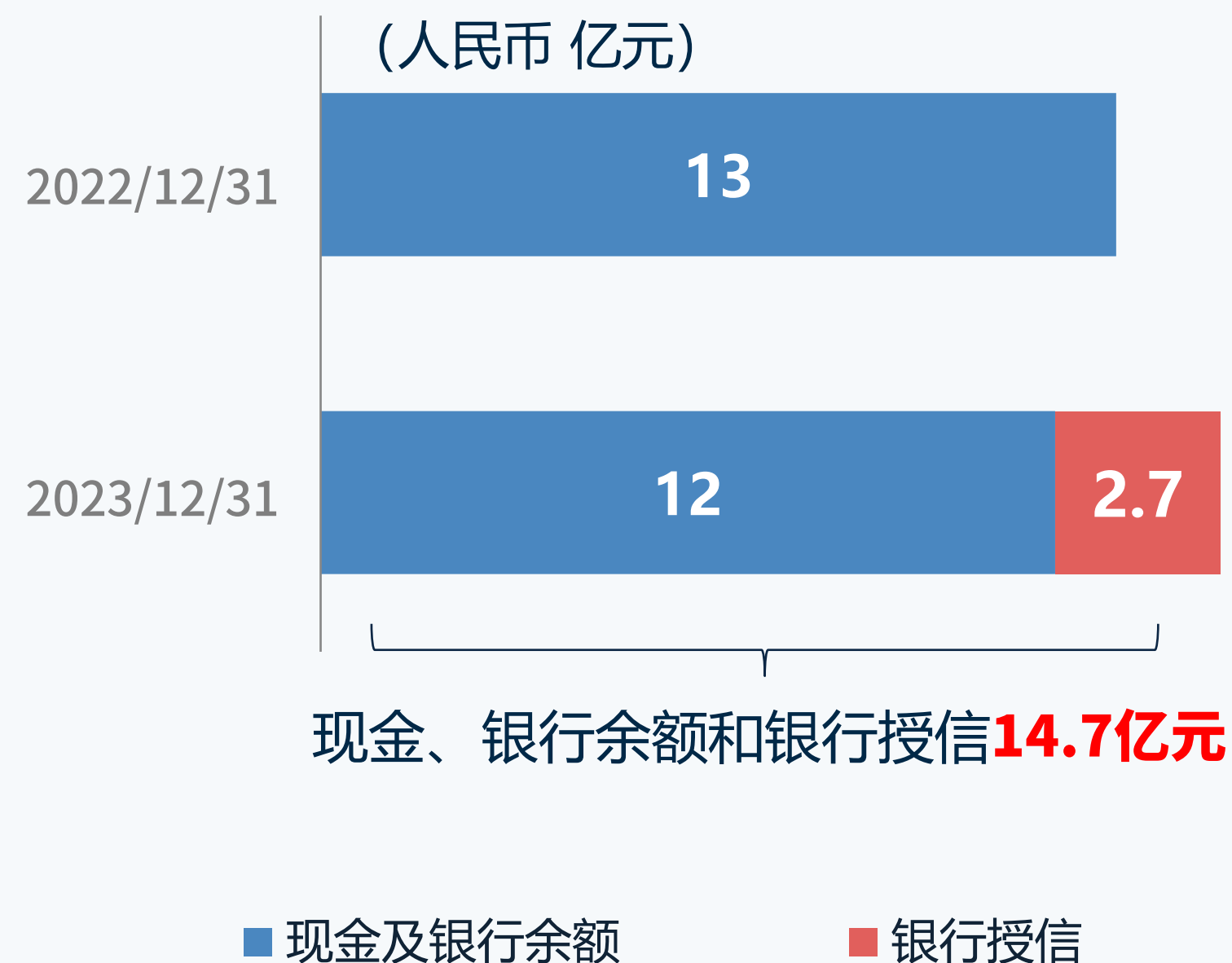
财务总结

研发费用



公司将继续优化现有资源
优先保证核心项目推进

资金可支撑未来约3年的支出



2023年度主要现金流项目

经营及融资资金流入 – 3.42亿元

- 港股配售**1.39亿元**
- AbbVie合作收款约**7,000万**
- 与亦庄国投签订北京加科思**1.5亿元**融资协议，获得第一笔**6,000万元**投资。剩余9000万将在2024年及2025年出资。
- 提取银行信用贷款约**7,300万**

融资资金流出 – 612万港元

- 用于回购**180万股**。回购之股票已全部注销。

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

全球市场

与跨国药企合作把握
全球市场

提问环节