

加科思2024年半年度业绩报告

2024年8月

1167.HK

免责声明

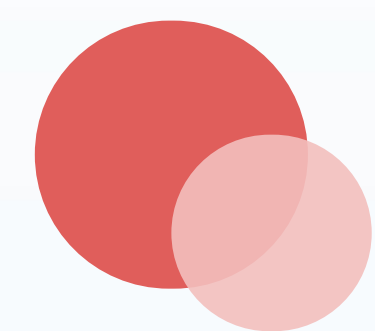
This presentation includes forward-looking statements. All statements contained in this presentation other than statements of historical facts, including statements regarding future results of operations and financial position of Jacobio Pharmaceuticals (“Jacobio” “we,” “us” or “our”), our business strategy 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.



2024年至今主要里程碑及催化剂事件

2024年至今业绩概览

戈来雷塞 (KRAS G12C抑制剂) & JAB-3312 (SHP2抑制剂)

二线及以上非小细胞肺癌 (戈来雷塞单药)

- NDA于2024年5月递交至CDE
- 获CDE优先审评

一线非小细胞肺癌 (戈来雷塞与JAB-3312联用)

- 注册性3期临床于2024年8月完成首位患者入组
- 1/2a期临床研究入组194例患者，其中一线非小细胞肺癌患者102例
- 全球首个进入注册性临床研究的SHP2抑制剂
- 处于3期临床的用于一线治疗非小细胞肺癌的KRAS G12C抑制剂疗法中，全球唯一“双口服疗法”

二线及以上胰腺癌 及泛瘤种 (戈来雷塞单药)

- 胰腺癌队列：中国单臂2期注册临床入组中
- 新增泛瘤种队列（除肺癌和结直肠癌以外的其他瘤种）：单臂2期注册临床研究2024年8月获CDE批准
- 2024年4月，获FDA孤儿药认证
- 正在与FDA沟通在欧美的注册性临床研究

三线及以上结直肠癌 (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，三线及以上治疗结直肠癌的3期注册性临床试验方案于2024年5月获CDE批准

早期临床项目

JAB-8263 (BET抑制剂)

- 1期临床剂量递增研究在中国和美国完成
- 计划于2024年下半年，在中国和美国开展JAB-8263在特定生物标志物表达肿瘤患者中的2期临床研究

JAB-2485 (AURKA抑制剂)

- 1/2a期临床研究在中国和美国进行
- 计划在中国和美国开展JAB-2485单药或者联合化疗的剂量扩展研究

JAB-30355 (p53 Y220C激活剂)

- 1期临床剂量递增研究在中国和美国进行
- 第一例患者于2024年7月在中国入组

JAB-BX102 (CD73单抗)

- 1期临床剂量递增研究在中国完成，剂量扩展研究准备中

泛KRAS抑制剂IND申请

JAB-23E73 (pan-KRAS抑制剂)

- 于2024年6月和8月，分别向中国CDE和美国FDA递交IND申请

2024年至今数据发布 (一)

2024 ASCO Plenary Series全体会议和2024 ASCO年会 (口头报告)

- 戈来雷塞单药二线及以上治疗KRAS G12C突变NSCLC患者

报道117位患者数据

- cORR 47.9% (56/117) , DCR 86.3% (101/117), mPFS 8.2个月, mOS 13.6个月

2024 ASCO年会 (口头报告)

- 戈来雷塞联合JAB-3312一线治疗KRAS G12C突变的NSCLC患者

报道194位患者数据, 其中一线NSCLC患者102例

- cORR 64.7% (66/102) , DCR 93.1% (95/102) , mPFS 12.2个月
- 最优剂量组 (戈来雷塞800 mg每天 + JAB-3312 2 mg [1/1]): cORR 77.4% (24/31), 54.8% (17/31)肿瘤缩小超过50%



2024年至今数据发布 (二)

2024 EHA

- JAB-8263 (BET抑制剂) 在血液瘤患者中的疗效及安全性数据

2024 AACR

- JAB-30355 (P53 Y220C激活剂) 临床前数据
- JAB-26766 (PARP7抑制剂) 临床前数据

SCI论文发表

- JAB-3312 (SHP2抑制剂) 分子设计及活性数据发表于《Journal of Medicinal Chemistry》
- JAB-2485 (高选择性Aurora kinase A抑制剂) 分子结构, 生物学活性, 及临床前药理研究数据发表于《ACS Omega》



Journal of Medicinal Chemistry

pubs.acs.org/jmc

Drug Annotation

Discovery of JAB-3312, a Potent SHP2 Allosteric Inhibitor for Cancer Treatment

Cunbo Ma,^{||} Di Kang,^{||} Panliang Gao, Wei Zhang, Xinping Wu, Zilong Xu, Huifeng Han, Lei Zhang, Yang Cai, Yanping Wang, Yinxiang Wang, and Wei Long*

Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00360>

Read Online



Open Access

This article is licensed under [CC-BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<http://pubs.acs.org/journal/acsodf>

Article

Preclinical Evaluation of JAB-2485, a Potent AURKA Inhibitor with High Selectivity and Favorable Pharmacokinetic Properties

Guiqun Yang, Yiwei Lin, Xin Sun, Dai Cheng, Haijun Li, Shizong Hu, Mingming Chen, Yinxiang Wang, and Yanping Wang*

Cite This: <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01752>

Read Online

戈来雷塞及JAB-3312的授权合作

SHP2项目于2020年5月与艾伯维 (AbbVie) 达成超过8.55亿美元的战略合作协议，这是中国自主研发的小分子抗肿瘤药向海外市场进行专利授权金额最大的一笔交易之一。2023年7月双方终止合作，加科思重新获得SHP2全球权益，公司共获得1.2亿美元的合作付款。

授权合作

2024年8月30日，将KRAS G12C抑制剂戈来雷塞和SHP2抑制剂JAB-3312的中国权益授权给艾力斯

- 各方权利
- ◆ 艾力斯：中国（包括中国大陆、香港、澳门和台湾地区）研究、开发、生产、注册以及商业化的独占许可；
- ◆ 加科思：全球（除中国大陆、香港、澳门和台湾）的所有权益

财务条款

首付款及
其他近期付款

约**2亿元**

里程碑付款

高达**7亿元**

销售提成

两位数比例的净销售分级
提成，其中，
JAB-3312净销售额提成最高
为**20%**

未来一年主要里程碑及催化剂事件（一）

项目进展

戈来雷塞和JAB-3312在中国的开发（配合艾力斯进行）

- 戈来雷塞单药二线及以上治疗非小细胞肺癌NDA获批
- 戈来雷塞联合JAB-3312一线治疗非小细胞肺癌的3期临床
- 戈来雷塞单药二线及以上治疗胰腺癌及泛瘤种的单臂2期注册临床研究
- 戈来雷塞联合西妥昔单抗三线及以上治疗结直肠癌的3期临床研究

戈来雷塞和JAB-3312在中国以外的国际临床开发

- 继续推进戈来雷塞单药在非小细胞肺癌及其他实体瘤的2期临床
- 探索戈来雷塞与JAB-3312联用在1线非小细胞肺癌的临床研究

早期临床项目

- JAB-8263 (BETi) 在中国和美国的2期临床研究
- JAB-30355 (p53 Y220C激活剂) 在中国和美国的1期临床研究
- JAB-2485 (Aurora Ai)单药及联合疗法在中国和美国的2期临床研究
- JAB-23E73 (pan-KRASi)在中国和美国的1/2期临床研究

临床前项目

- JAB-BX400 (HER2-STING iADC) 临床候选分子确认

未来一年主要里程碑及催化剂事件 (二)

数据发布

临床数据发表

- 2024 ESMO 戈来雷塞联合JAB-3312一线治疗NSCLC基于患者PD-L1 (摘要已接受) 表达水平及共突变的疗效分层分析
- 国际医学会议 戈来雷塞联合西妥昔单抗治疗CRC患者的长期随访数据
- 国际医学会议 戈来雷塞单药早期爬坡扩展研究数据
- SCI期刊 戈来雷塞单药二线及以上治疗NSCLC患者的临床数据

临床数据发表

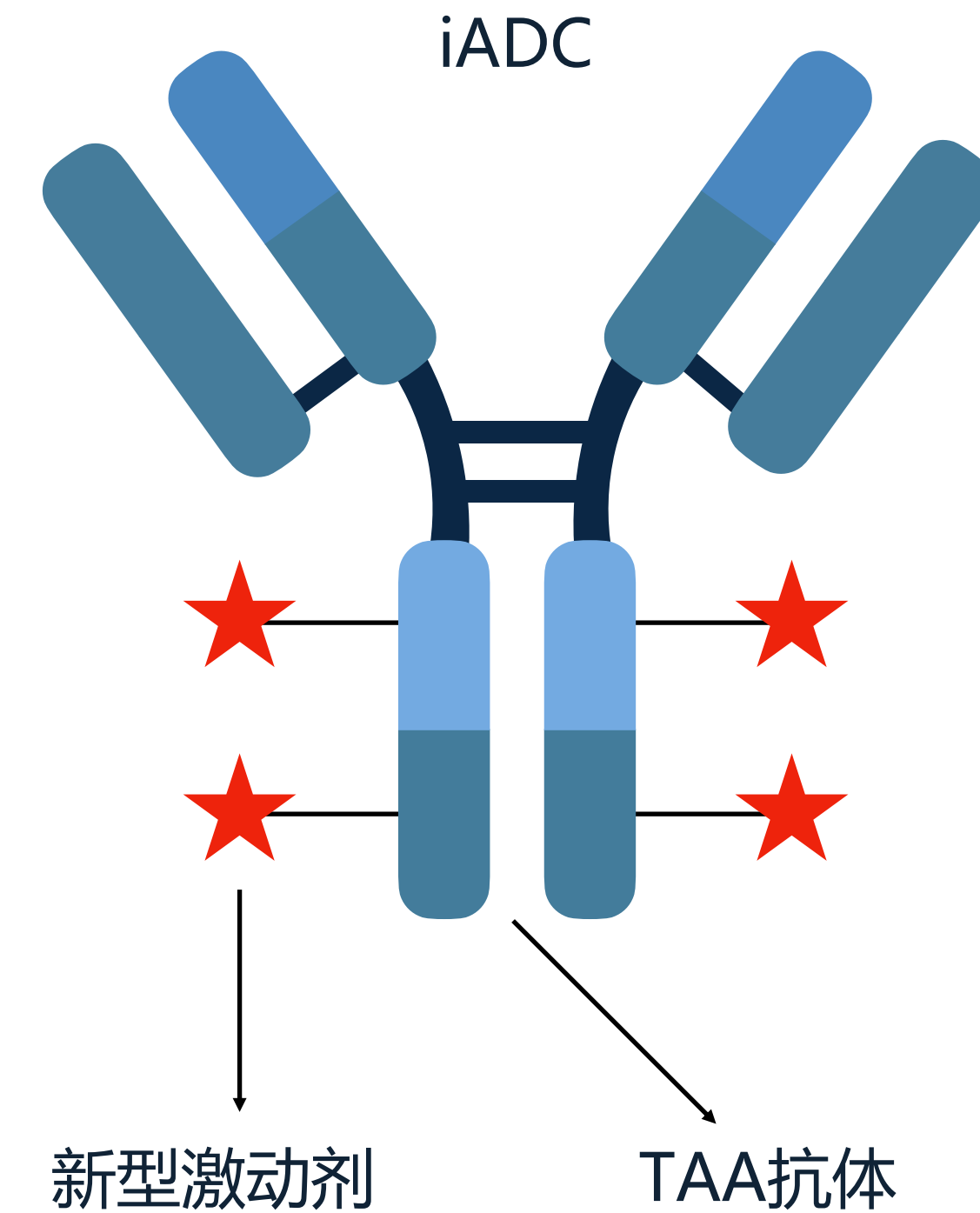
- 国际学术会议 戈来雷塞联合JAB-3312的临床前药效学研究及耐药患者的转化医学研究

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调节型抗体偶联药物 (iADC)，招募免疫细胞浸润到TME，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/Glecirasib	SHP2/KRAS G12C	3期临床	一线非小细胞肺癌	1	1	2024年8月FPI	
	Glecirasib	KRAS G12C	NDA提交	二线及以上非小细胞肺癌	5	3	2024年5月提交NDA并获优先审评	
			注册性关键临床	二线及以上胰腺癌及泛瘤种	1	1	2023年9月启动关键临床研究	
				3期临床	结直肠癌			2024年5月3期临床方案获CDE批准
	JAB-23E73	pan-KRAS (口服)	IND提交	实体瘤	3	1	2024年6月提交IND申请	
	JAB-22000	KRAS G12D	临床前	实体瘤				
JAB-BX300 (mAb)	LIF	IND获批	实体瘤	2	1	阿斯利康AZD0171 2期临床		
MYC	JAB-8263	BET	1期临床完成 (CN, US)	实体瘤、血液瘤			Morphosys/Novartis公司的pelabresib 2024年提交NDA	
	JAB-2485	Aurora Kinase A	1期临床 (CN, US)	实体瘤	2	1	礼来LY3295668 1期临床	
	JAB-24114	GUE	IND获批	实体瘤、血液瘤	2	1	Dracen Pharma DRP-104 1/2期临床	
P53	JAB-30355	P53 Y220C	1期临床 (CN, US)	实体瘤	2	1	PMV Pharma的PC14586 2024年Q1进入单臂2期注册性临床	
I/O	JAB-26766	PARP7	IND获批	实体瘤	2	1	Ribon Therapeutics RBN-2397 1期临床	
	JAB-BX102 (mAb)	CD73	1期临床	实体瘤				
	JAB-BX400 (iADC)	HER2-STING	临床前	实体瘤	2 (预计)	1 (预计)	Mersana Therapeutics XMT-2056 1期临床	
	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	

JAB-3312和Glecirasib中国权益合作方为艾力斯

GUE: glutamine utilizing enzymes



成熟通路中难成药靶点的开发

戈来雷塞是布局适应症最多的KRAS G12C抑制剂

≥ 2L NSCLC 戈来雷塞单药

- NDA于2024年5月递交CDE, 获优先审评
- 中国第三个递交NDA的KRAS G12C抑制剂
- cORR=47.9% (56/117), mPFS=8.2 m。消化道反应显著低于其他KRAS G12C抑制剂
- 数据先后在2024 ASCO Plenary Series和2024 ASCO大会口头报告

1L NSCLC 戈来雷塞+JAB-3312

- 注册性3期临床研究在中国进行。2024年8月完成FPI
- 一线治疗KRAS G12C携带且PD-L1 < 1%的NSCLC患者, 全球仅戈来雷塞及Amgen的sotorasib处于3期临床
- 所有剂量组cORR=64.7% (66/102), mPFS=12.2 m; 3期临床研究剂量组cORR=77.4% (24/31)
- 数据在2024 ASCO大会口头报告

≥ 2L PDAC和泛瘤种 戈来雷塞单药

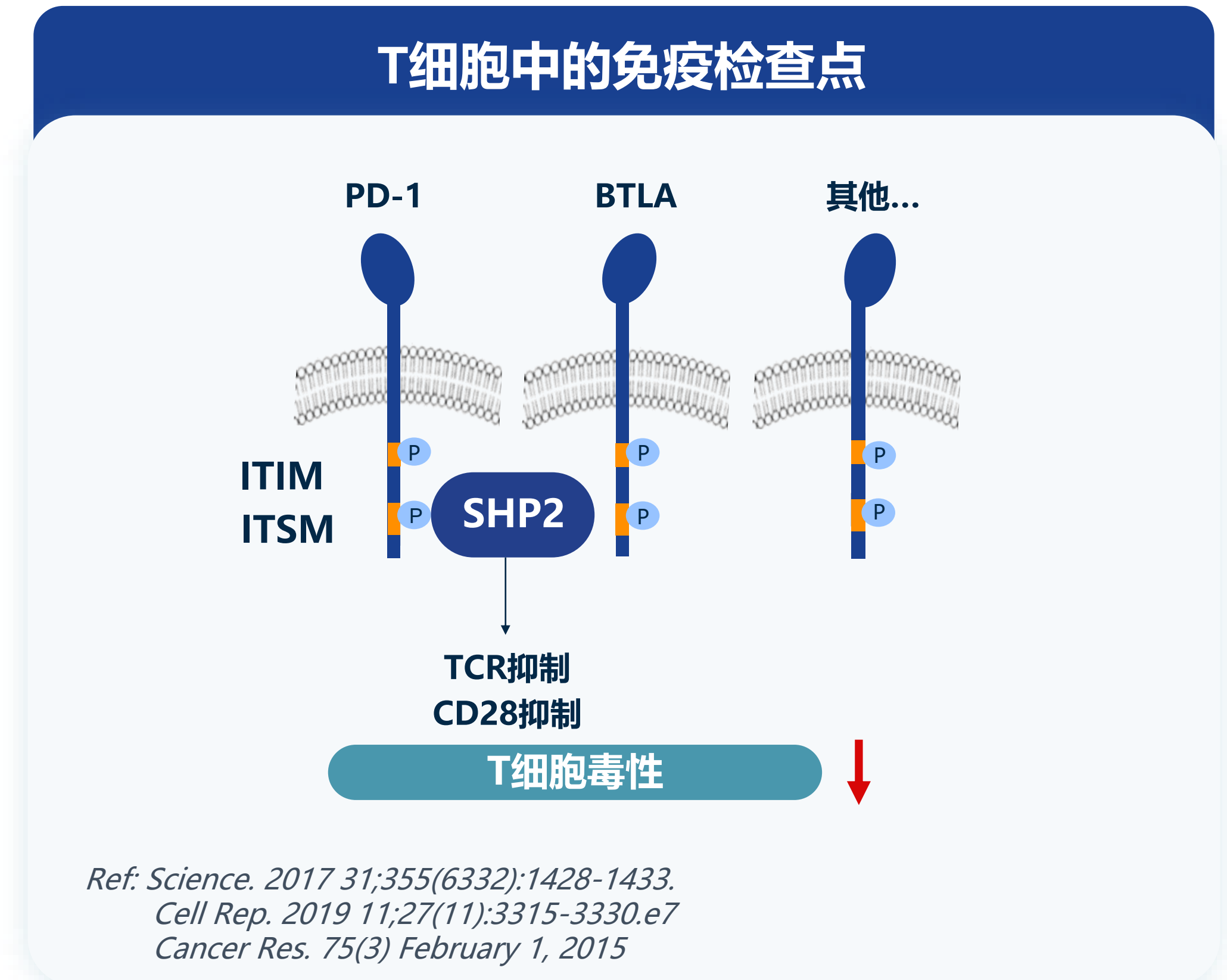
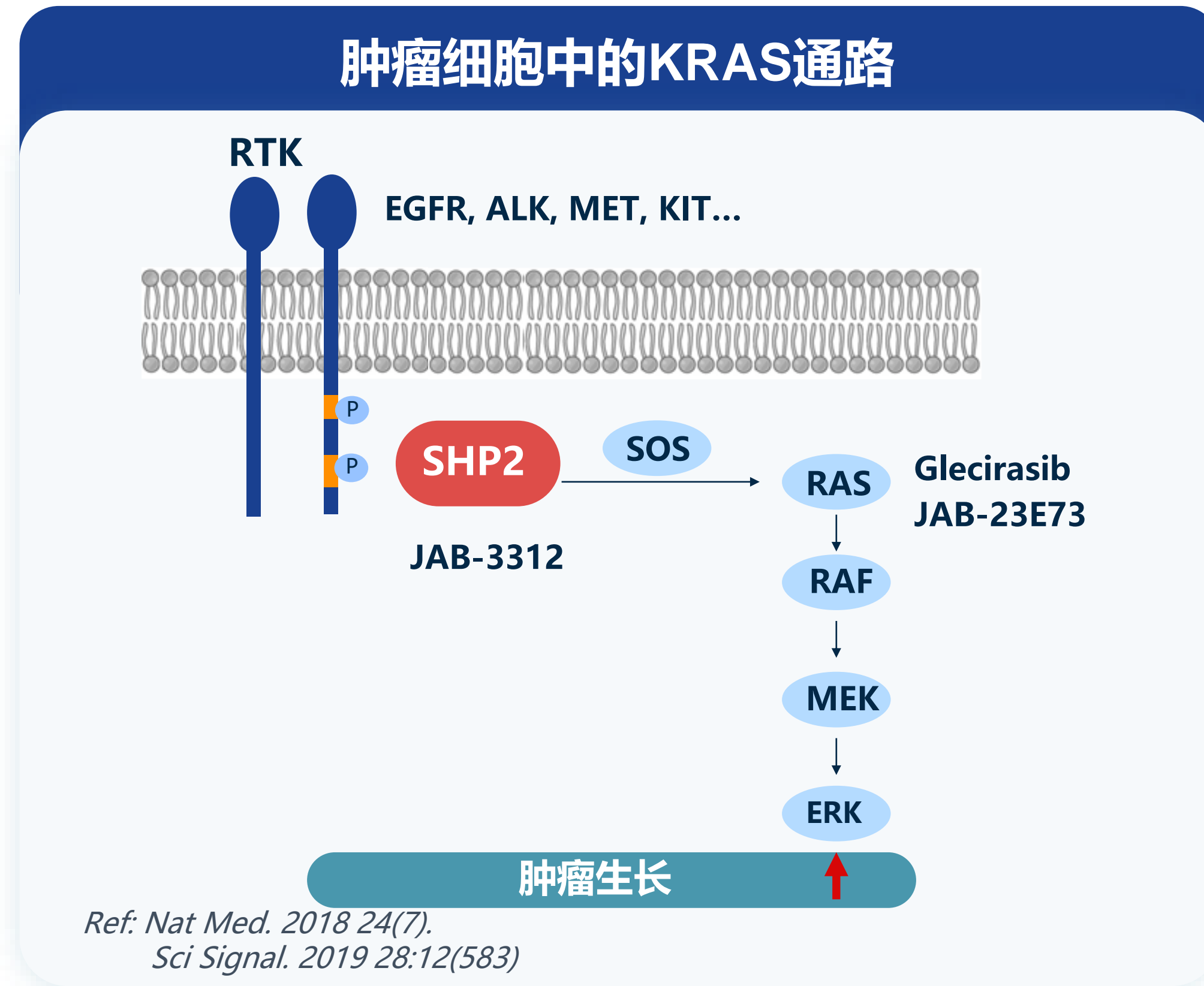
- 胰腺癌队列单臂2期注册性临床研究于2023年9月在中国启动
- 全球第一个且唯一——一个处于注册临床用于PDAC的KRAS G12C抑制剂
- 获美国FDA孤儿药认证
- PDAC: ORR=41.9% (14/31), mPFS=5.6 m, mOS=10.7 m
- 新增泛瘤种队列单臂2期注册性临床研究于2024年8月获CDE批准
- 泛瘤种: cORR=57.9 (11/19), DCR=84.2% (16/19)
- 数据在2024 ASCO GI大会口头报告

≥ 3L CRC 戈来雷塞+西妥昔单抗

- 注册性3期临床研究方案于2024年5月获CDE批准
- 单药: ORR=33.3% (11/33), mPFS=6.9 m
- 联用: ORR=62.8% (27/43), mPFS尚待成熟
- 数据以壁报形式发表于2023 JCA-AACR

SHP2在KRAS通路和PD-1调控发挥双重功能

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



JAB-3312是活性最强的SHP2抑制剂之一

	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

- JAB-3312定义了SHP2的新变构位点，与其他SHP2抑制剂结合口袋显著不同。分子设计及活性数据发表于《Journal of Medicinal Chemistry》
- 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
- Merck正在探索SHP2抑制剂MK-0472单药或与KRAS G12C抑制剂（MK-1084）或者anti-PD-1（Pembrolizumab）在实体瘤中的疗效（phase I/Ib, NCT05853367），尚无数据披露。

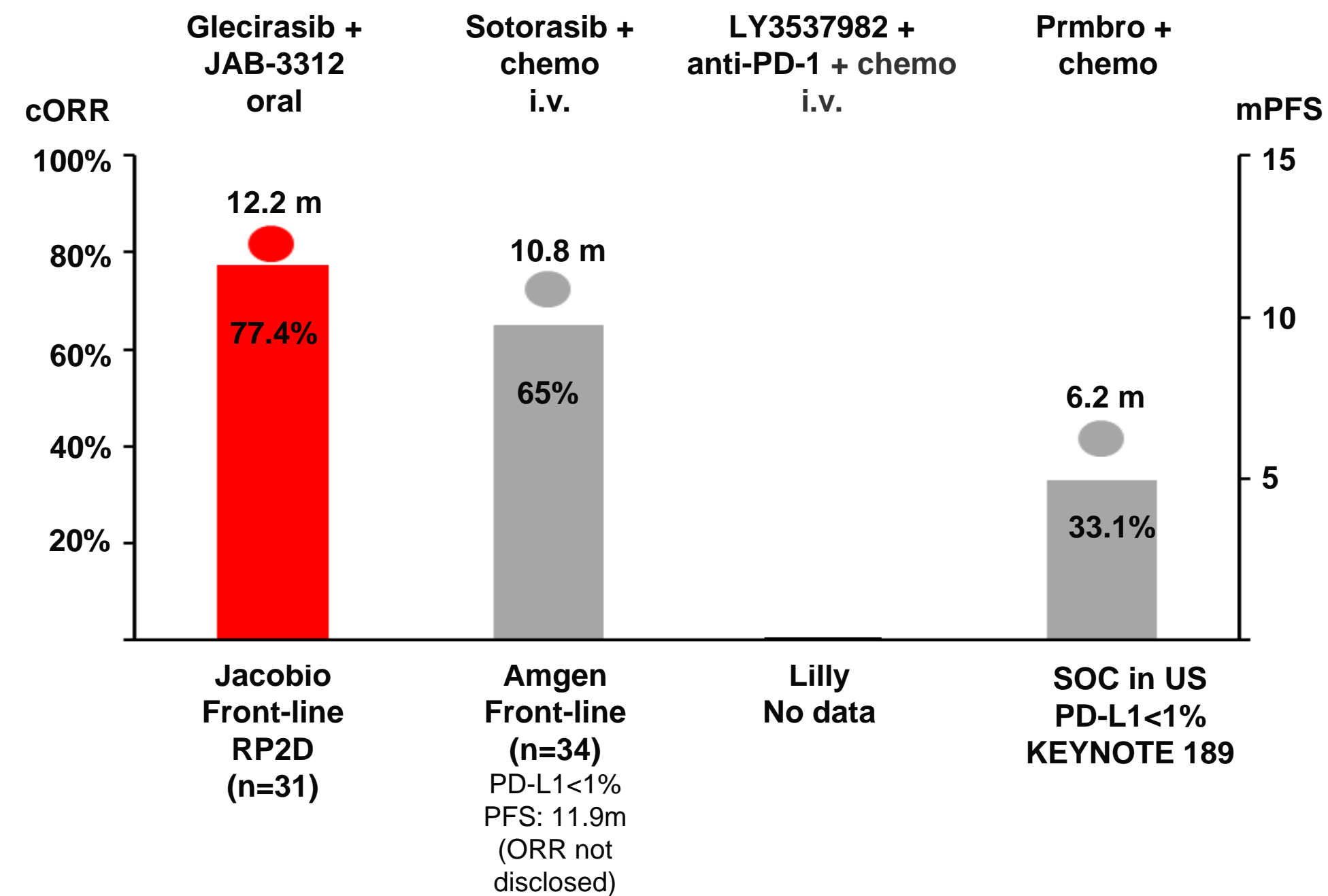
戈来雷塞与JAB-3312 联合治疗一线 NSCLC, 优势显著

Treatment	Patients	cORR (%)	mPFS (m)	≥Gr3 TRAE	TRAEs led to 12Ci discontinuation	References
戈来雷塞 + JAB-3312 (加科思)	1L NSCLC with KRAS G12C	64.7% (66/102) All 7 dosing groups 77.4% (24/31) 800 mg QD+2 mg [1/1]	12.2 m To be mature	44.1% (45/102)	2% (2/102)	2024 ASCO
索托拉西布+顺铂+力比泰 (安进)	1L NSCLC with KRAS G12C	65% (22/34)	10.8 m (all 1L patients) 11.9 m (PD-L1 <1%)	49% (18/37)	5% (2/37)	2024 ASCO CodeBreak 101
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)	Not report	65% (N=148, 2 fatal)	6% (9/148)	2023 ESMO
LY3537982+PD-1抗体 (礼来)	1L NSCLC with KRAS G12C	77% (13/17, all patients) 60% (3/5, PD-L1 <1%)	Not reported	27% (17/64)	3% (2/64)	2024 ASCO
LY3537982+PD-1抗体+顺铂+力比泰 (礼来)	1L NSCLC with KRAS G12C	44% (7 PR and 1 unconfirmed PR among 18 pts)	Not reported	Not reported	15% (3/20)	2024 WCLC
MK-1084+PD-1抗体 (默沙东)	1L NSCLC with KRAS G12C & PD-L1≥1%	71% (15/21)	Not reported	45.8% (11/24, 1 fatal)	Not reported	2023 ESMO
标准疗法: PD-1抗体+顺铂+力比泰	1L NSCLC with PD-L1 <1%	33.1%	6.2 m	72.1%	Not applicable	Keynote-189 (Pembrolizumab)

• 其他尚未进入3期临床的一线治疗NSCLC的KRAS G12C抑制剂，数据样本量较小，随访时间短，此处不做讨论。

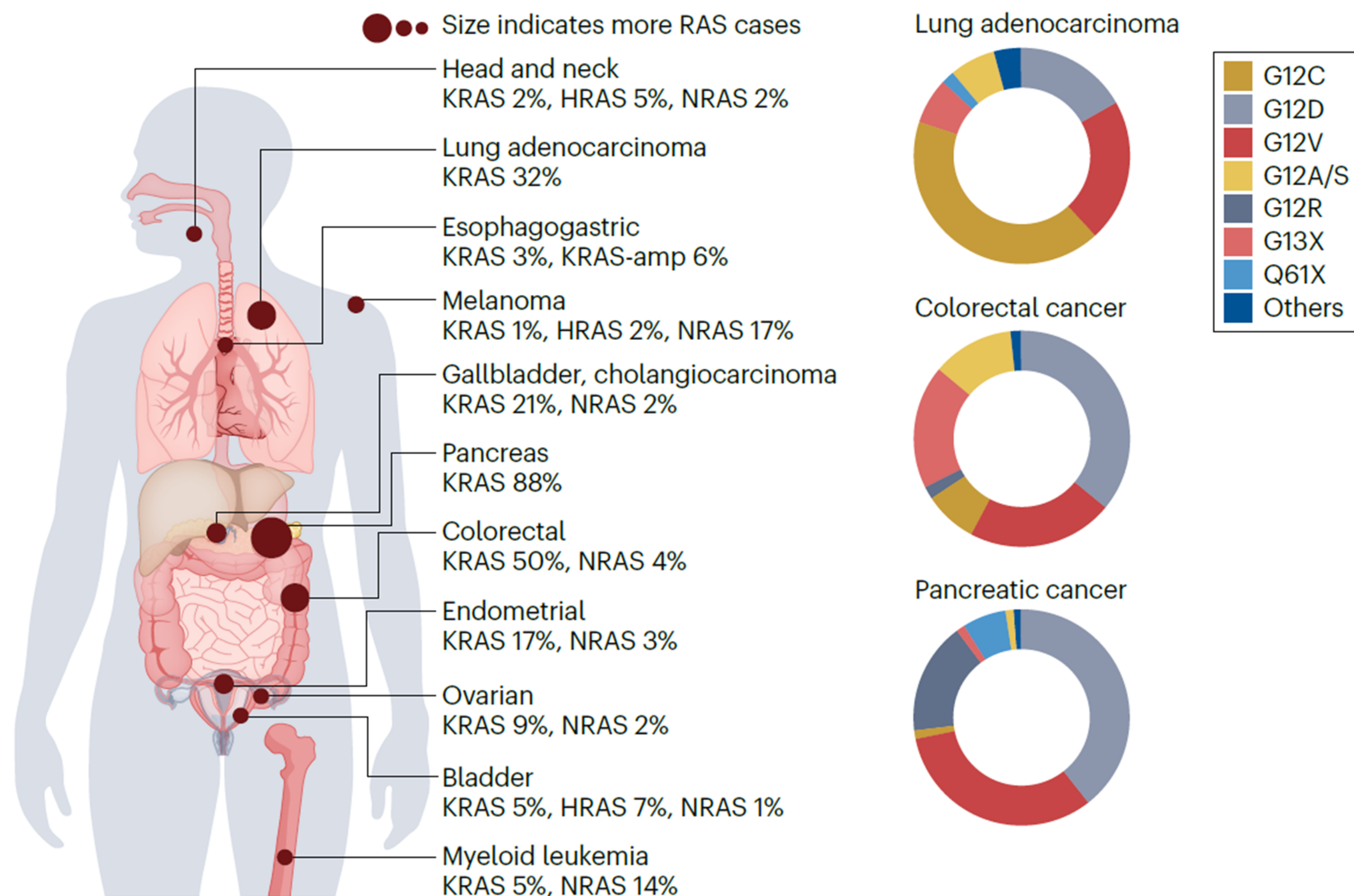
已进入3期研究的KRAS G12C抑制剂一线治疗PD-L1<1%的NSCLC研究设计和数据对比

Preliminary Efficacy



Treatment	Indication	Sample Size	Primary Endpoint	Status
Glecirasib + JAB-3312 (Jacobio)	1L NSCLC with KRAS G12C	392	PFS	FPI in Aug 2024
Sotorasib + Carboplatin+ Pemetrexed vs SOC (Amgen)	1L NSCLC with KRAS G12C (PD-L1<1%)	750	PFS	Ongoing
LY3537982+chemo/IO vs SOC (Part B) (Lilly)	1L NSCLC with KRAS G12C (PD-L1: 0-100%)	552	PFS	In lead-in phase
SOC Arm (Pembrolizumab + Carboplatin+ Pemetrexed)	1L NSCLC with PD-L1<1%	*127 out of 410 pts with PD-L1<1%	PFS/OS	Completed

JAB-23E73: 口服pan-KRAS抑制剂

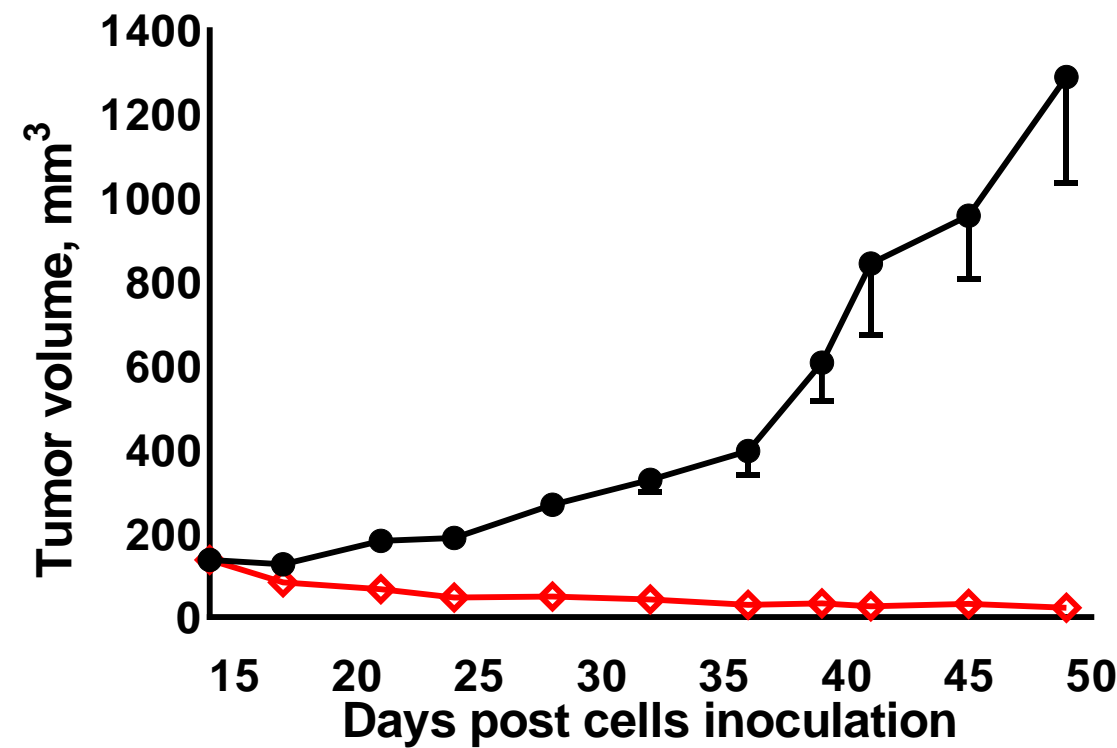


- 23%的癌症患者携带KRAS突变
- 每年全球有2,700,000的携带KRAS突变的新增肿瘤病例
- JAB-23E73在RAS (ON) 和RAS (OFF) 状态下抑制多种KRAS突变 (G12D、V、A、R、G13D、Q61H) 的活性
- JAB-23E73可以有效抑制KRAS依赖性细胞系 (KRAS突变/野生型扩增), 同时对KRAS非依赖性细胞株 (KRAS野生型且没有扩增的肿瘤或正常细胞) 表现出良好的选择性, 具有非常好的安全窗口
- JAB-23E73是一种口服KRAS抑制剂, 并展示了良好的药代动力学属性
- 不抑制HRAS和NRAS
- 在多种KRAS突变的异种移植模型中可实现肿瘤消退
- 于2024年6月和8月, 分别向中国CDE和美国FDA提交IND

JAB-23E73在多种KRAS突变肿瘤上，实现肿瘤消退

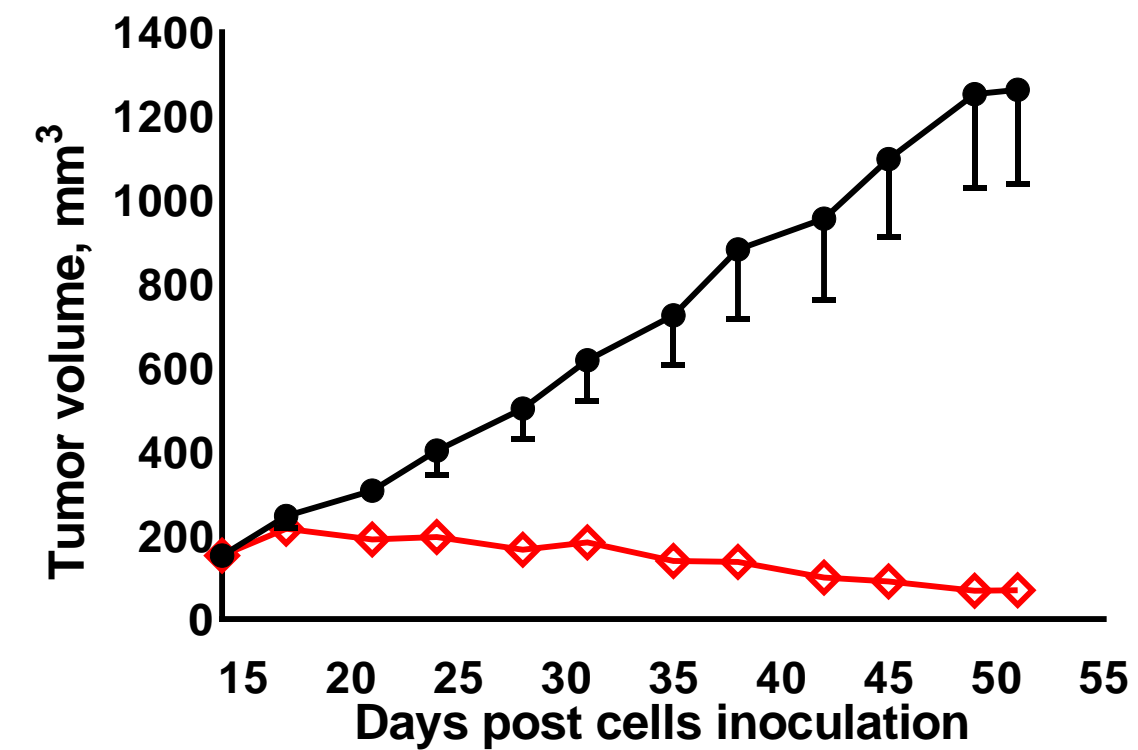
肺癌

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



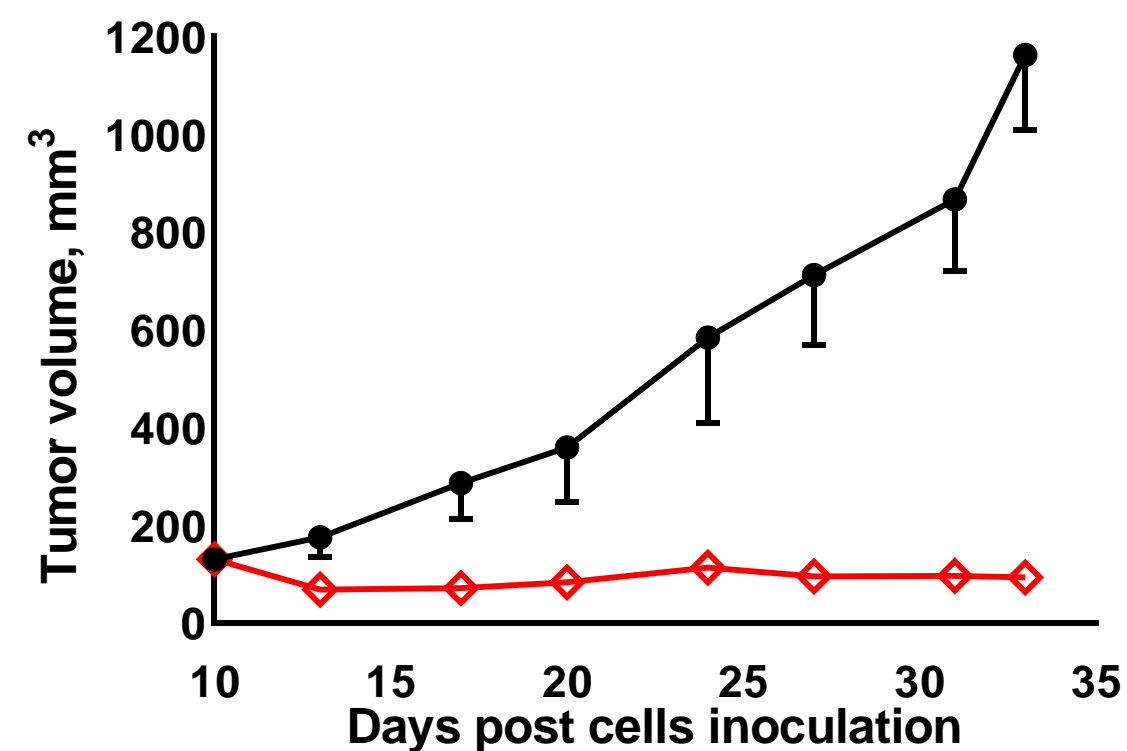
胰腺癌

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



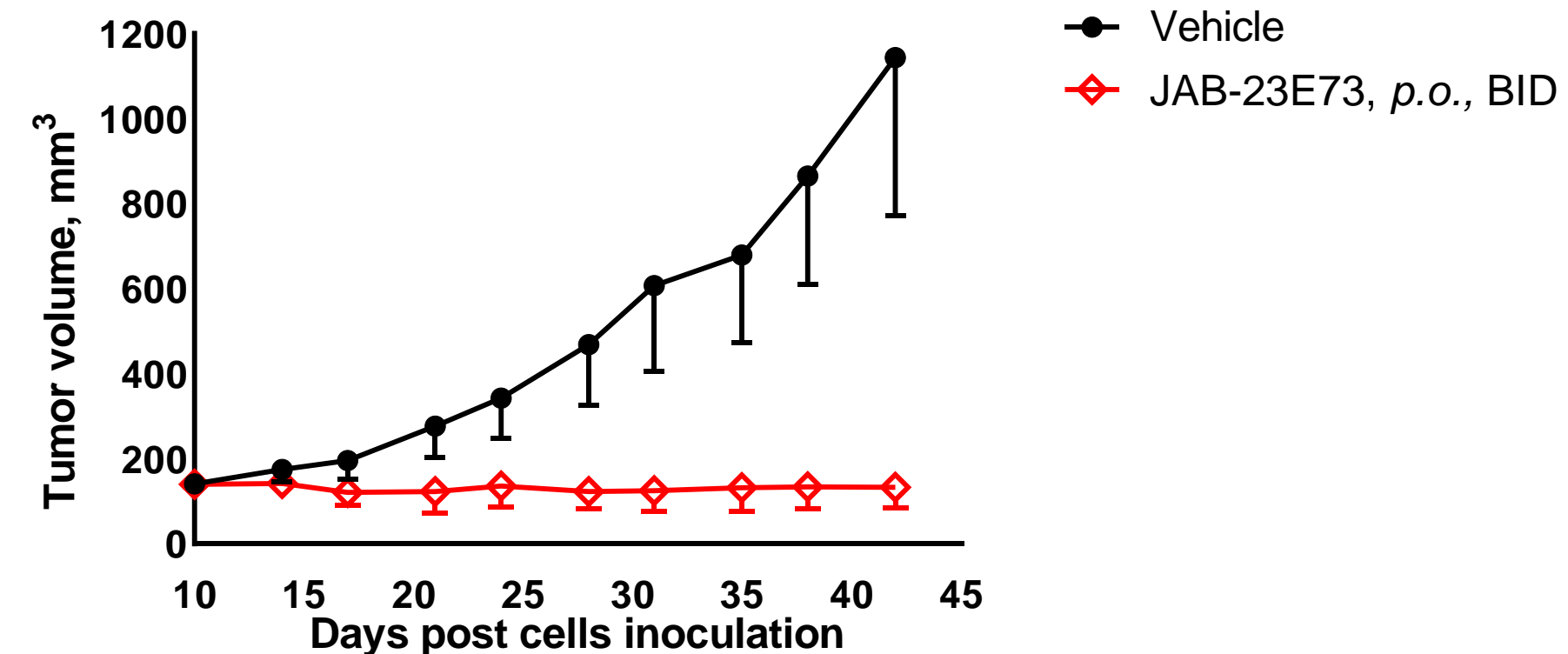
结直肠癌

LS513 (Colon, KRAS^{G12D}) Xenografts



结直肠癌

LoVo (Colon, KRAS^{G13D}) Xenografts

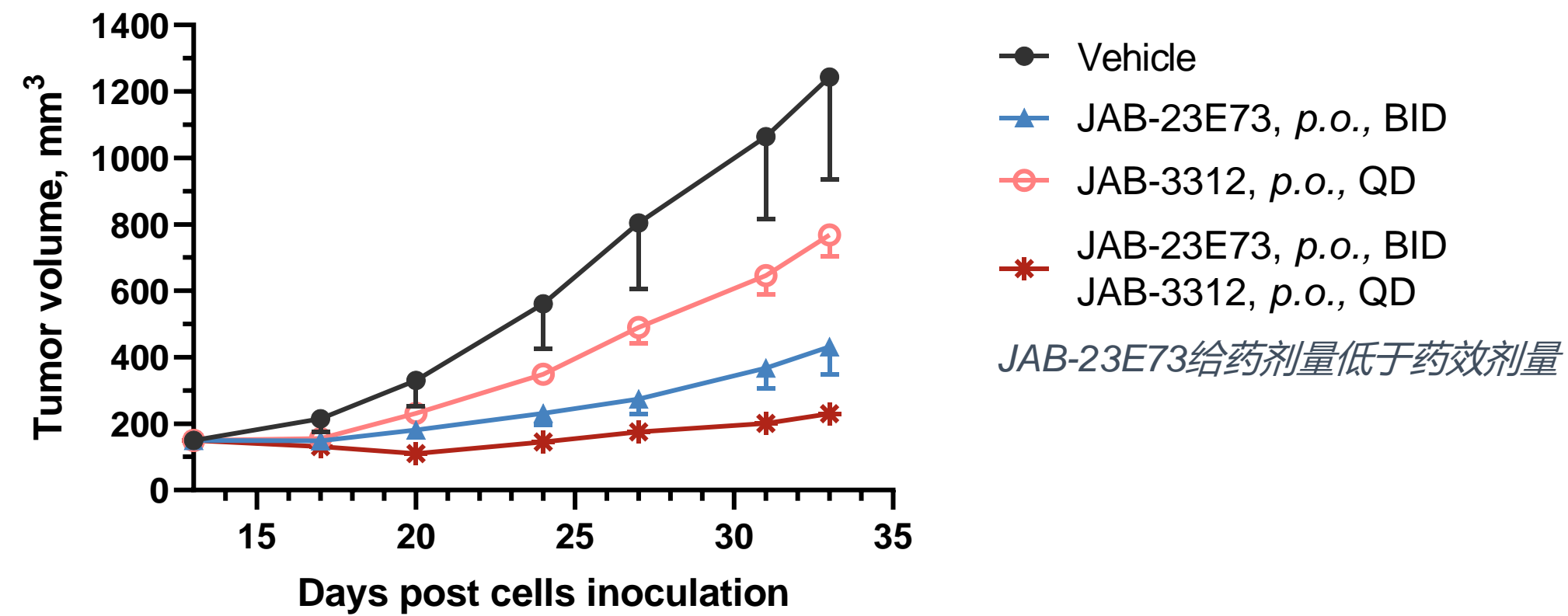


- 临床前研究显示，JAB-23E73在多种KRAS突变的肿瘤模型中，引起肿瘤消退。
- JAB-23E73在小鼠中耐受性良好。

JAB-23E73与JAB-3312或西妥昔单抗在多种KRAS突变肿瘤中，具有协同功效

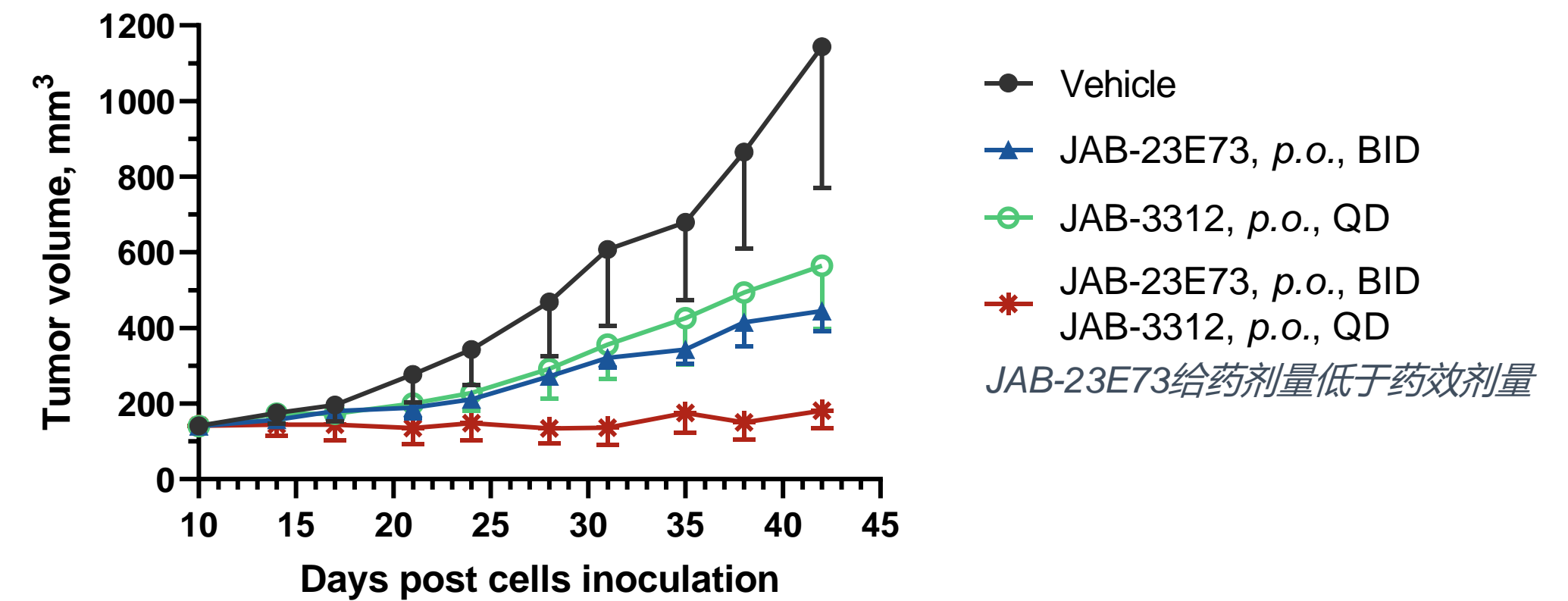
胰腺癌

SW1990 (KRAS^{G12D}) Xenografts



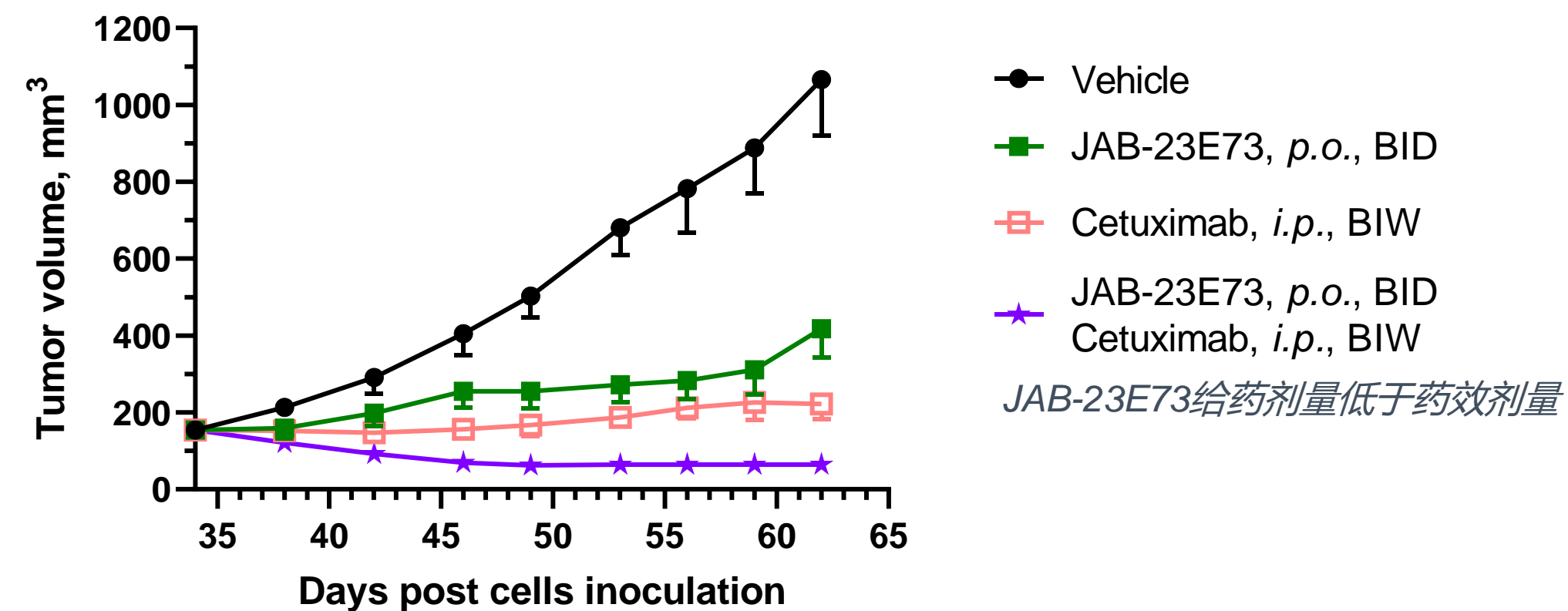
结直肠癌

LoVo (KRAS^{G13D}) Xenografts



结直肠癌

SW403 (KRAS^{G12V}) Xenografts



- 临床前研究显示，JAB-23E73联合JAB-3312或西妥昔单抗在多种KRAS突变的肿瘤模型中，引起肿瘤消退。
- JAB-23E73联合JAB-3312或西妥昔单抗，在小鼠中耐受性良好。

JAB-23E73与其他RAS抑制剂的比较

Assay	Potency	JAB-23E73	BI-3706674 ¹	RMC-6236 ²	LY4066434 ³
Biochemical assay	GDP-KRAS (IC50)	0.8 nM	No data	No activity	No data
	GTP-KRAS (IC50)	44 nM	No activity	28-220 nM	12 nM by BiBRET
	N and HRAS selectivity	> 1000 fold ^a	No data	Equal potency	74-108 fold by BiBRET
Cell-based assay	KRAS G12X (IC50)	2-20 nM	46-258 nM	~8 nM	2-63 nM
	Selectivity to KRAS independent cell lines ^b	500-5000 fold	> 80 fold	> 1000 fold	>100 fold
	Selectivity to H, NRAS	>1000 fold	No data	Equal potency	>100 fold
Oral, F%	Rodent and non-rodent	20%-95% in rodent and non-rodent species	No data	24%-33%, multiple species	19%-43% in rodent and non-rodent species
PK/PD	Maximal pERK inhibition	~80%	~90% on DUSP6 mRNA (KRAS G12V only)	~90%	80%-90%

a. Calculated from GDP-bound RAS;

b. KRAS independent tumor cells have normal KRAS copy numbers.

1. 2024 AACR

2. 2024 Cancer discov.

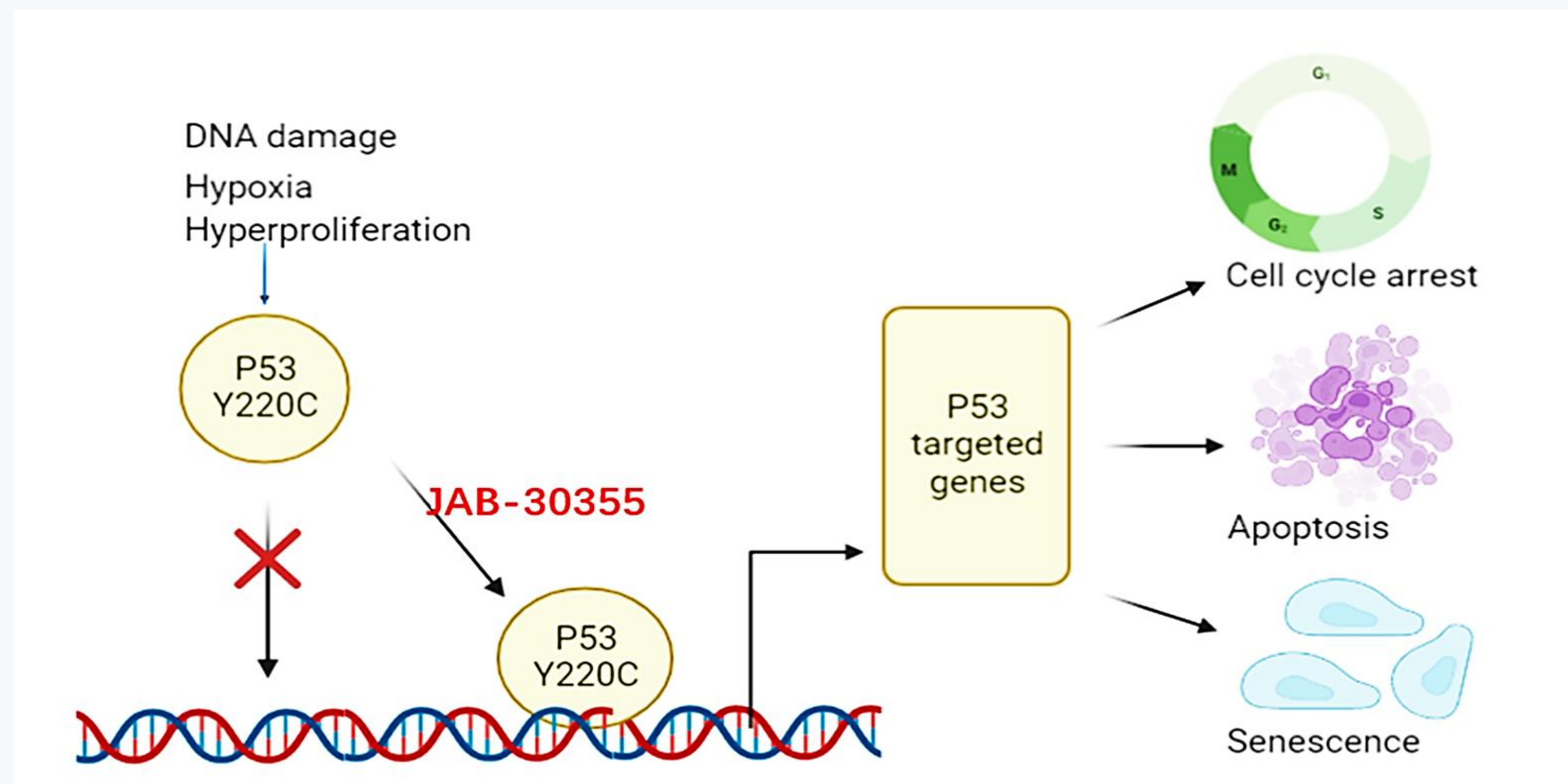
3. https://www.loxooncology.com/docs/publications/eortc-2023_pan-kras-preclinical-poster.pdf

- 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%

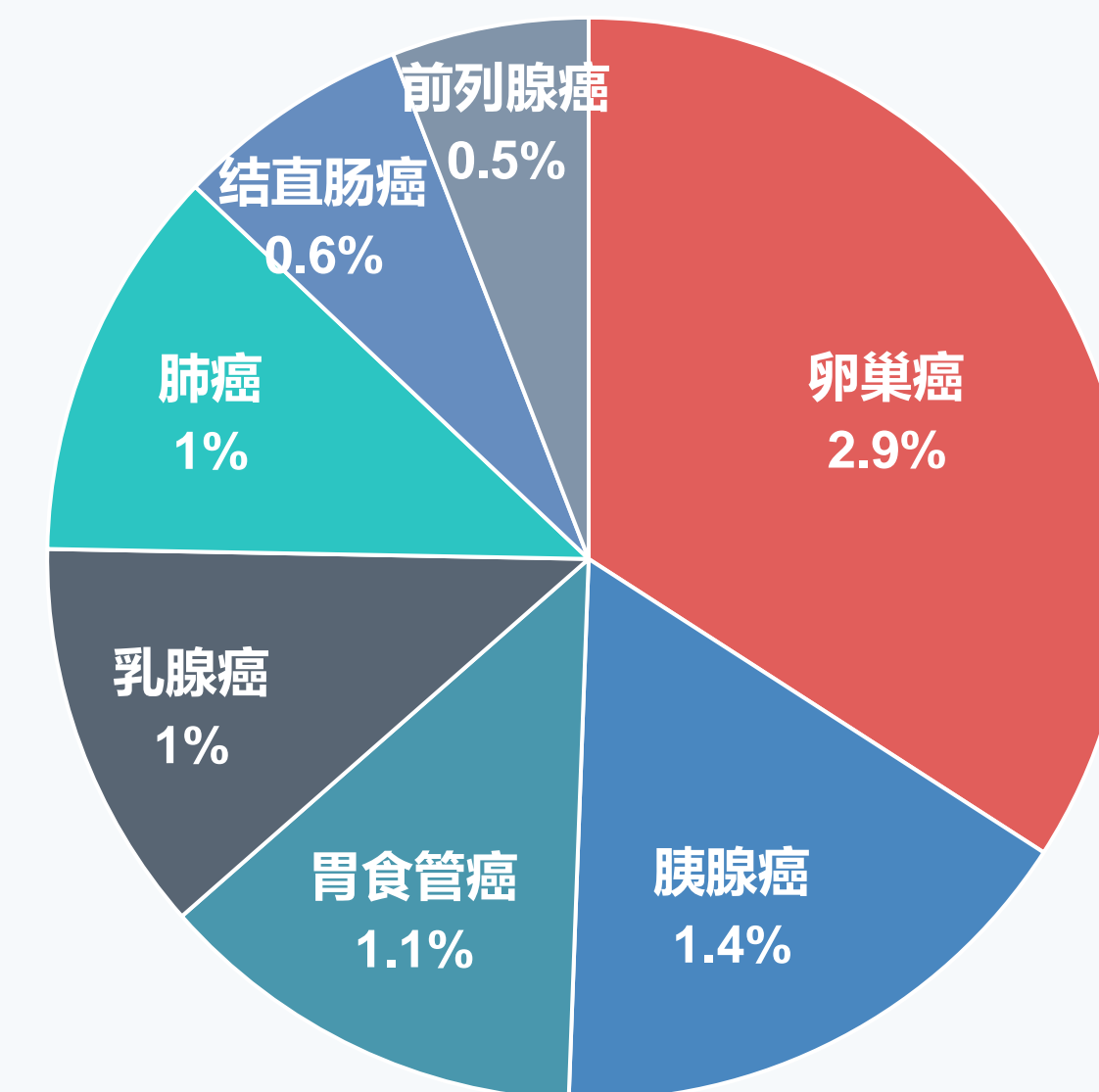
p53: 肿瘤中最常见的突变基因

- 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/>

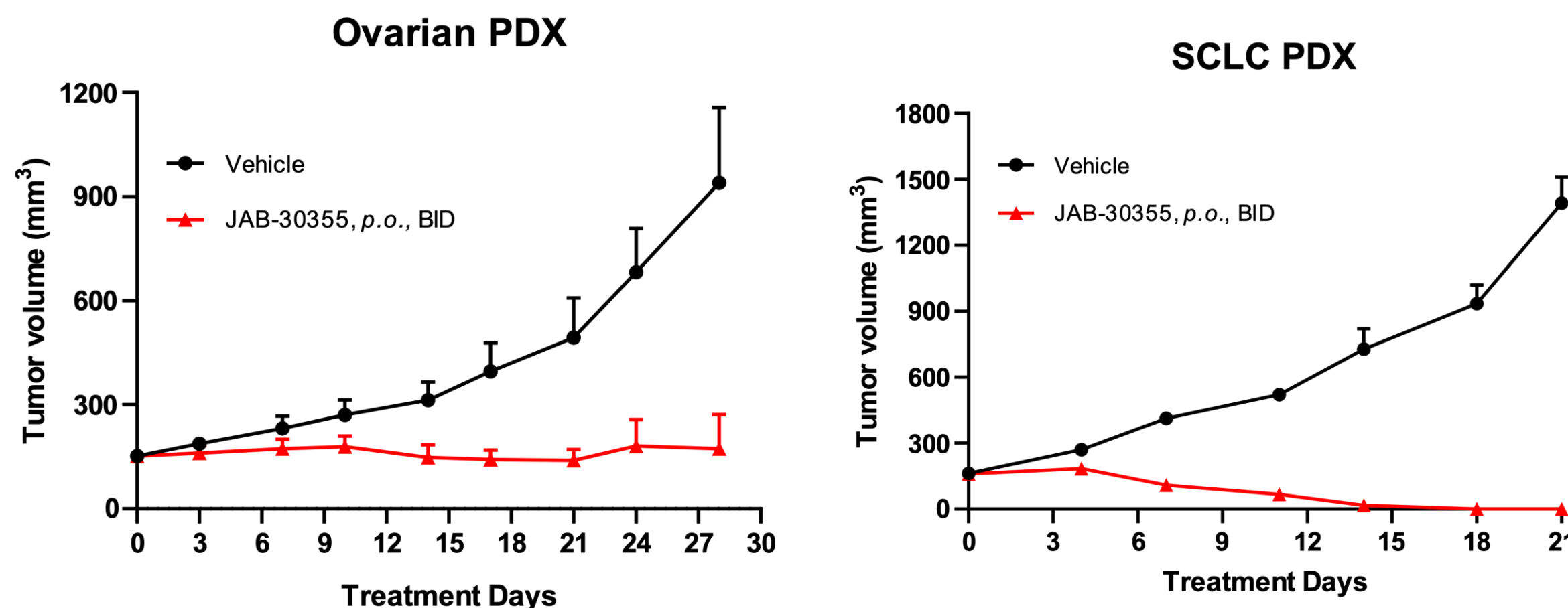
JAB-30355: 口服P53 Y220C激动剂

JAB-30355概要

- 全球尚无靶向p53 Y220C的药物上市。目前仅JAB-30355和PMV公司的PC14586在临床阶段。
- PMV于2024年一季度启动P53 Y220C激活剂PC14586的单臂2期关键临床。2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4.3-4.7倍
- JAB-30355的预测有效临床剂量为PC14586的一半**
- JAB-30355项目IND申请在2024年3月由FDA批准，2024年6月由CDE批准
- 第一例中国患者已于2024年7月入组接受治疗

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: 临床阶段活性最强的BET抑制剂之一

	JAB-8263	Pelabresib ¹
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

- 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），脾脏体积缩小（SVR）有显著临床获益，症状总分改善（TSS）有显著提升
- MorphoSys计划于2024年提交pelabresib联合卢可替尼治疗骨髓纤维化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-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。

临床前研究

- 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1/10，JAB-8263实现相同肿瘤抑制。

临床研究

- 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，主要为消化道、血液学、肝功能指标的改变。
- 剂量递增阶段（0.025 mg Q2D ~ 0.4 mg QD），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（MF）病人，6例可评估患者用药12周后，脾脏体积缩小（SVR）和症状总分环节（TSS）均有临床获益（mean SVR of 18.2%, range: 9.45%-34.88%; mean TSS reduction percentage was 41% (range: 0-79.4%)。2位患者TSS缓解超过50%。
- 将于2024年下半年，在中美开展JAB-8263治疗特定生物标志物表达的肿瘤患者的2期临床研究。
- JAB-8263在血液瘤患者中的临床数据，已被2024 EHA Congress在线发表。

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。

临床前研究

- JAB-2485 是一种高效 AURKA 抑制剂, 其对AURKA的选择性是对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

临床研究

- 临床1/2a期研究正在中美两国进行
- 计划在中国和美国开展JAB-2485单药或者联合化疗的2期临床研究



肿瘤免疫

iADC: 以STING激动剂作为全新载荷的ADC药物

STING激动剂--将“冷肿瘤”转化成“热肿瘤”

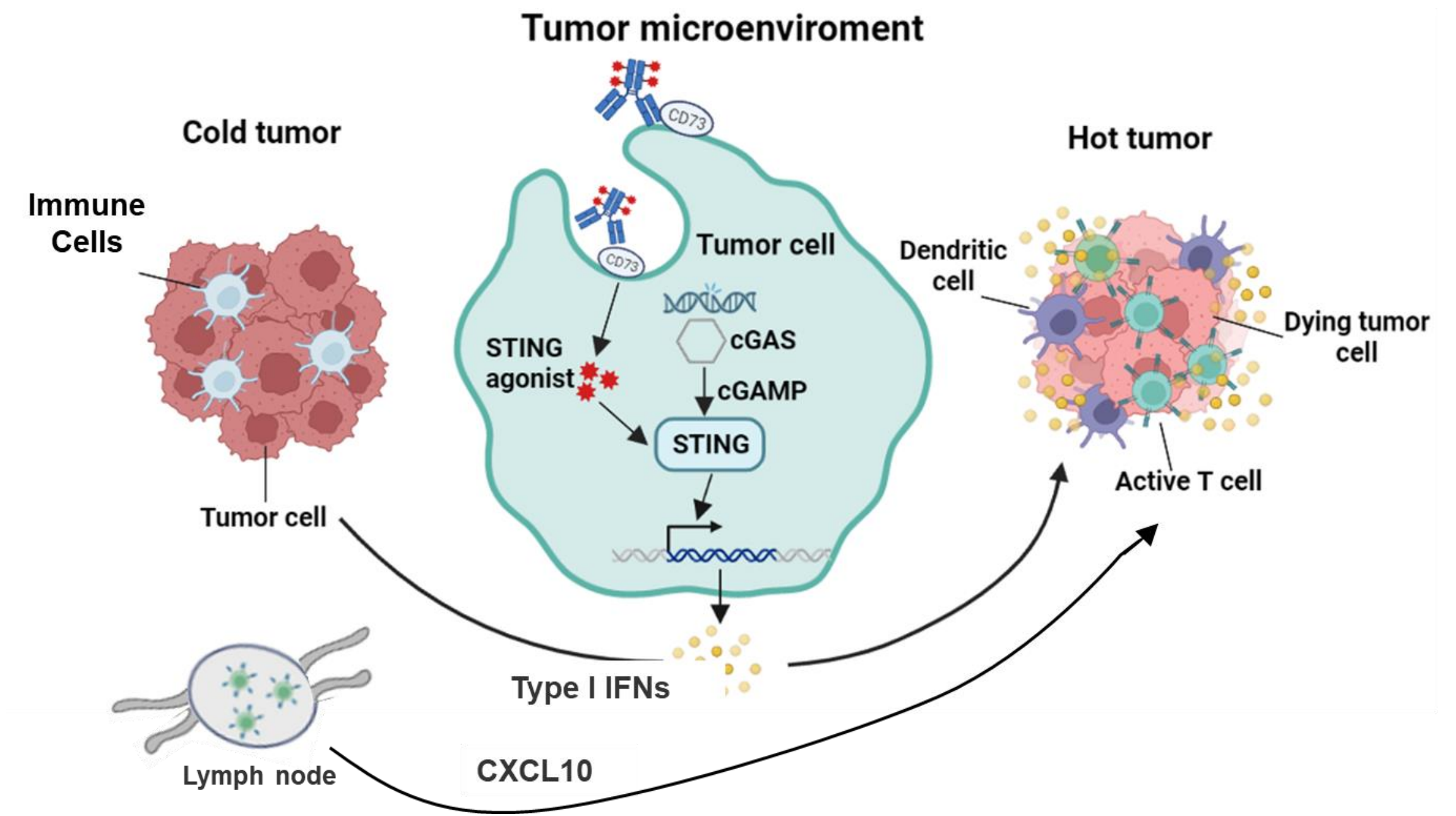
原理

- 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，将“冷肿瘤”转化成“热肿瘤”
- 促进肿瘤细胞分泌细胞因子type I IFNs，激活免疫细胞杀伤肿瘤细胞

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

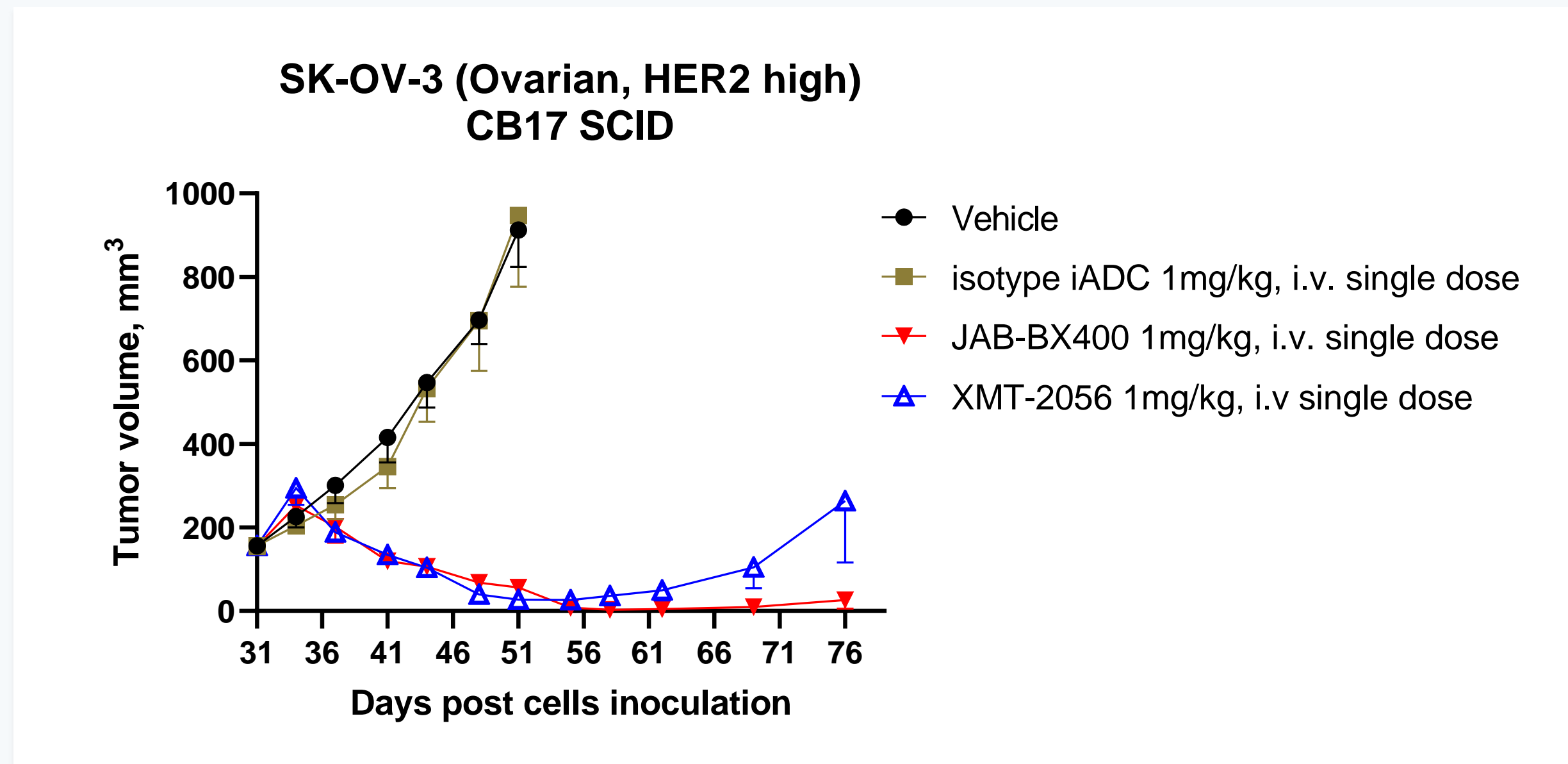
iADC促进免疫细胞浸润到TME，激活肿瘤免疫



- **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

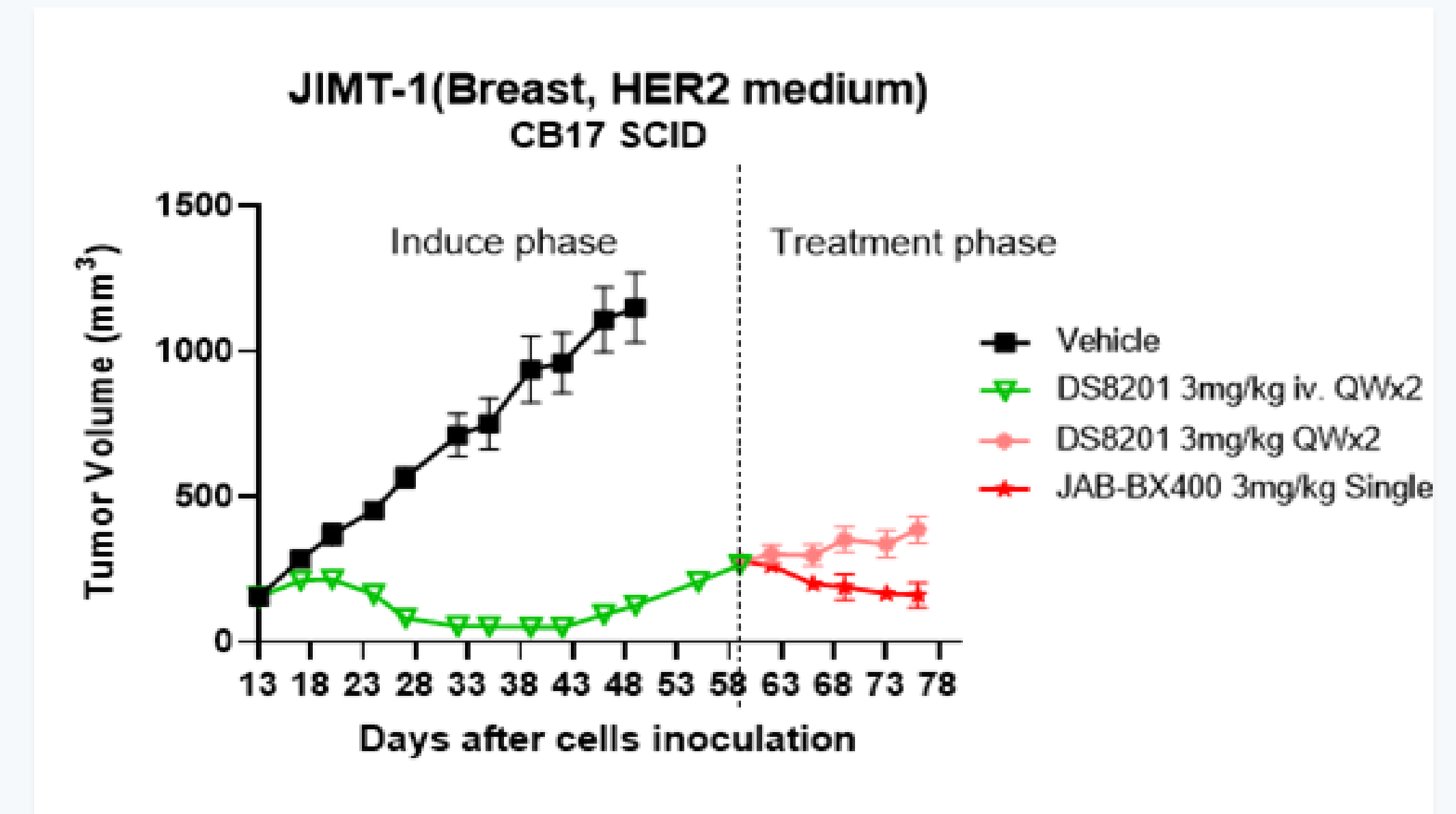
JAB-BX400 (HER2-STING) 对冷肿瘤及DS-8201耐药后的肿瘤有效

冷肿瘤



JAB-BX400 (HER2-STING) 和 XMT-2056 通过低剂量 (1 mg/kg) 单次注射给药, 在SK-OV-3异种移植小鼠模型 (冷肿瘤) 中导致肿瘤长期地消退。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



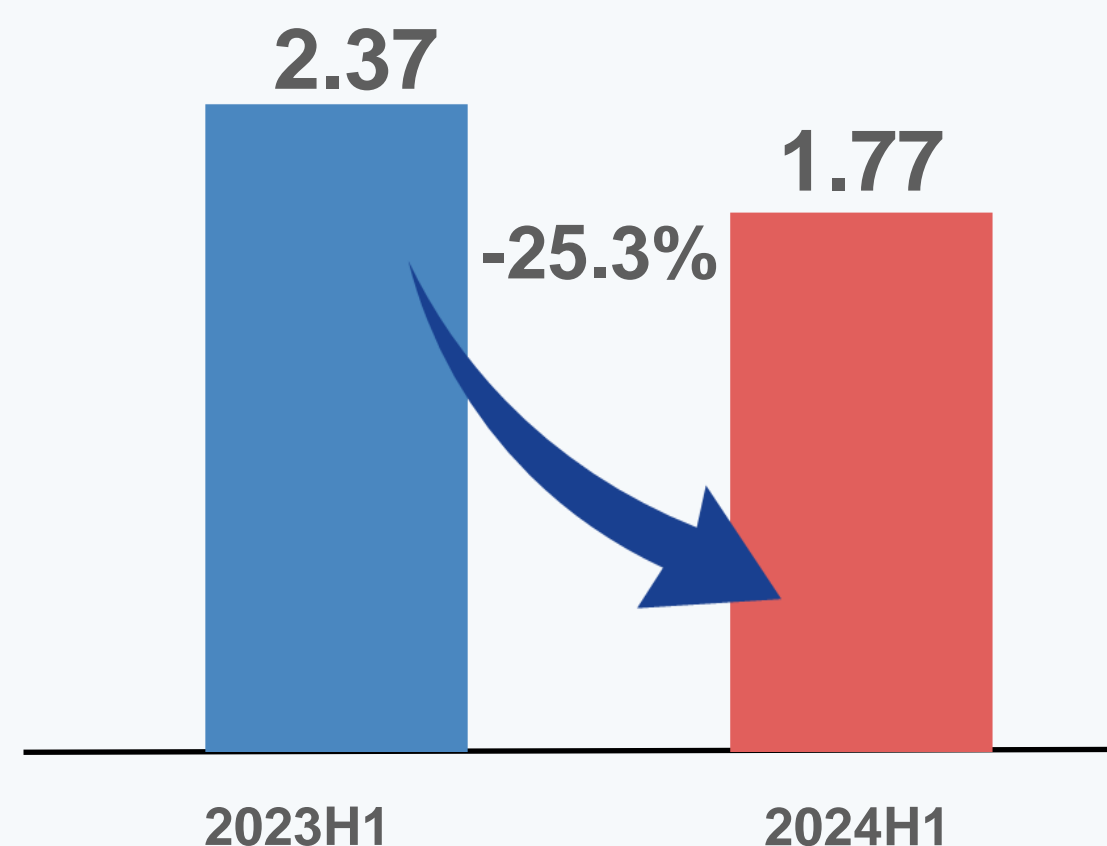
JAB-BX400 (HER2-STING) 在DS-8201耐药后, 抑制肿瘤生长。



迈向全球市场

财务总结

研发支出 (人民币 亿元)



研发及运营开支进一步降低
在保证核心项目推进的前提下
持续优化现有资源

资金储备可覆盖未来3-4年的支出



2024年上半年资金流入
约人民币8400万元
主要包含亦国投第二笔出资及
AbbVie合作尾款

BD交易合同收款 (2亿近期收款+7亿其他里程碑+销售分成)
+ 境内研发支出的节约

公司战略

核心项目全球前三

自主研发

变构抑制剂
和iADC平台

全球市场

谢谢!