

# 2023 AACR

## 新药热门赛道亮点解析

Insight / April 19, 2023

美国东部时间 4 月 14 ~19 日，2023 年度的美国癌症研究协会年会（AACR）于佛罗里达州奥兰多市召开，作为全球最具影响力的肿瘤学术盛会之一，吸引来自超过 2800 多家企业 2.5 万名专家学者的参与，并围绕肿瘤与免疫、分子治疗技术、早期药物研发、临床试验进展等数十个大会议题展开讨论，7300 多份 Poster 予以公布。Insight 数据库专注于全球新药和早期研发情报数据的收集，以药物发现、药理研究、靶点/标志物验证等 7 个维度的数据整合方式，共收录 948 篇摘要，其中选取了具有新视角/新机制/新靶点的早期研发项目，进行详细盘点。

## ■ T 细胞受体疗法优势显现

新型 T 细胞接合器（TCEs）的设计策略横空出世，为 T 细胞疗法开疆拓土，百利天恒的 GNC 技术平台，赋能全球前三个进入临床的四特异性抗体，并持续引领新型多特异性抗体的开发。基于免疫检查点的双特异性抗体在增强抗原呈递和阻止免疫逃逸功能上发挥协同作用，Merus 的 MCLA-129 双抗在克服 c-MET 依赖性的 EGFR 耐药方面具有显著优势，贝达获得该药物的中国区商业开发的独家许可。

## ■ ADC 药物锋芒毕露

辉瑞大手笔收购 ADC 寡头 Seagen，实现其临床后期产品布局的协同互补，百奥赛图依托自研平台 RenLite® 高通量筛选双抗 ADC 发力布局管线，本次 AACR 大会，更是有 5 款产品入选 Late-breaking Research，研发实力不容小觑。ADC 热度不减，行业格局悄然生变，药物如何差异化创新成为制胜关键。

## ■ CAR-T 疗法寻求破局之道

Caribou Biosciences 依托诺奖得主 Jennifer A. Doudna 所开发的 chRDNA 基因编辑技术，提高了编辑的特异性，降低了脱靶事件的发生率，为推进现货型的 CAR-T 提供了强大的工具支撑；阿斯利康入局细胞疗法赛道，相较于传统 CAR-T 疗法针对血液肿瘤的广泛开发，其以 STEAP2 靶点为突破口，向实体瘤领域发起冲击。

## ■ 靶向治疗新焦点 — 「合成致死」

不同于生物药的百花齐放，传统的小分子药物正在高潜力新靶点上寻求突破口，「合成致死」成为新兴热门赛道，除了 PARP 外，POLQ、WEE1、USP1 等靶点的研究也逐渐崭露头角，多家药企纷纷在本次 AACR 大会上公开积极非临床数据，与 PARPi 联用策略也正在成为一种共识。



# CONTENTS

## 01. 2023 AACR 总览

- 2023 年 AACR 会议摘要整体分析

## 02. 热门生物药赛道盘点

- 多特异性抗体 • 抗体偶联药物 • CAR-T 细胞疗法

## 03. 小分子化药的新机遇

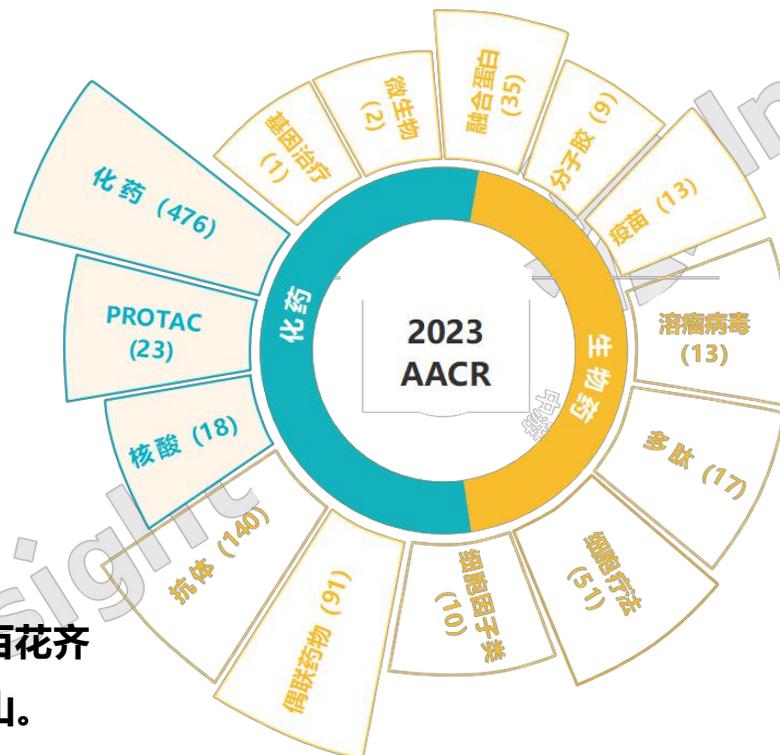
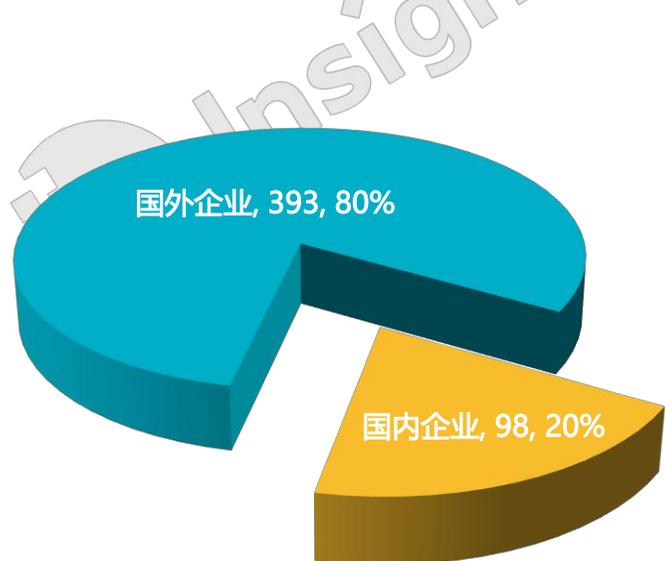
- POLQ 抑制剂 • Wee1 抑制剂 • USP1 抑制剂

## 04. 总结

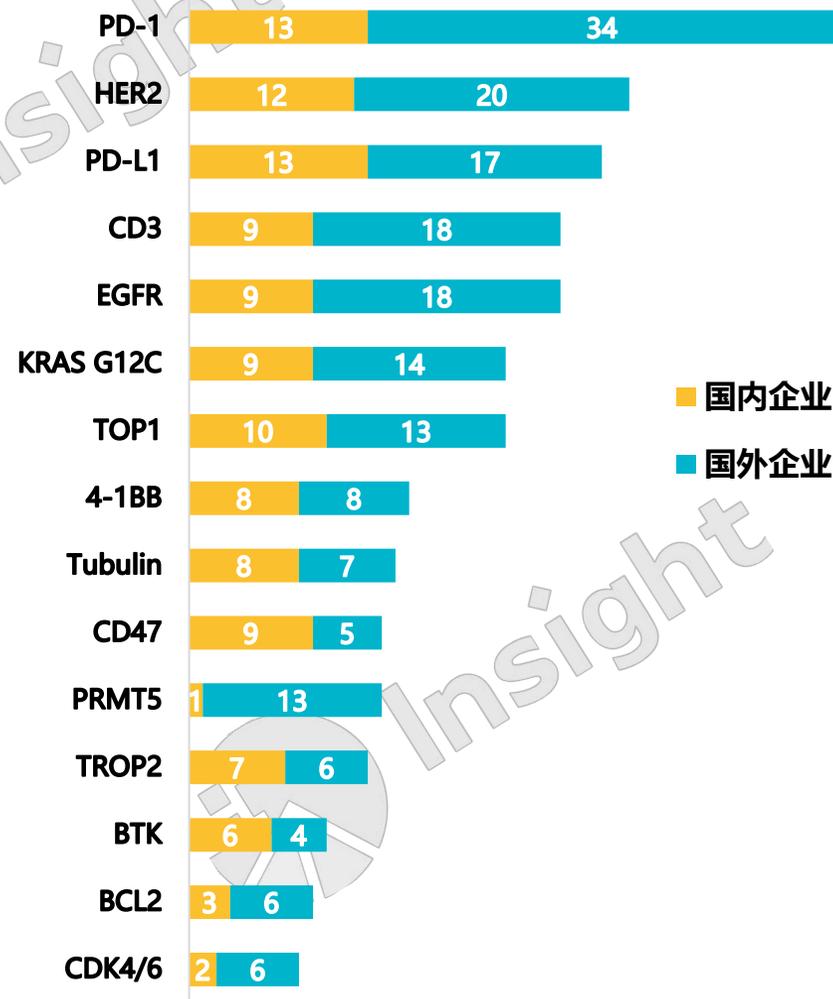
- 2023 年 AACR 热门生物药和新靶点汇总
- 

# 2023 AACR 汇总分析

- 国内企业参与量相较于去年明显增多，共 98 家企业参加会议并发表摘要



- 小分子化药占比达 53%，生物药类别百花齐放，抗体及偶联药物占据生物药半壁江山。
- 中外药企对热门靶点追捧相近，赛道竞争更加白热化。外国药企更聚焦于抗原呈递靶点 CD3 和 PRMT5 的开发；CD47 在国内药企中迅速布局双抗及抗体融合蛋白，抢占巨噬细胞免疫检查点先手优势。



# 2023 AACR 国内外企业披露摘要数量

## ■ 国内外药企头部实力斩获摘要数量相当

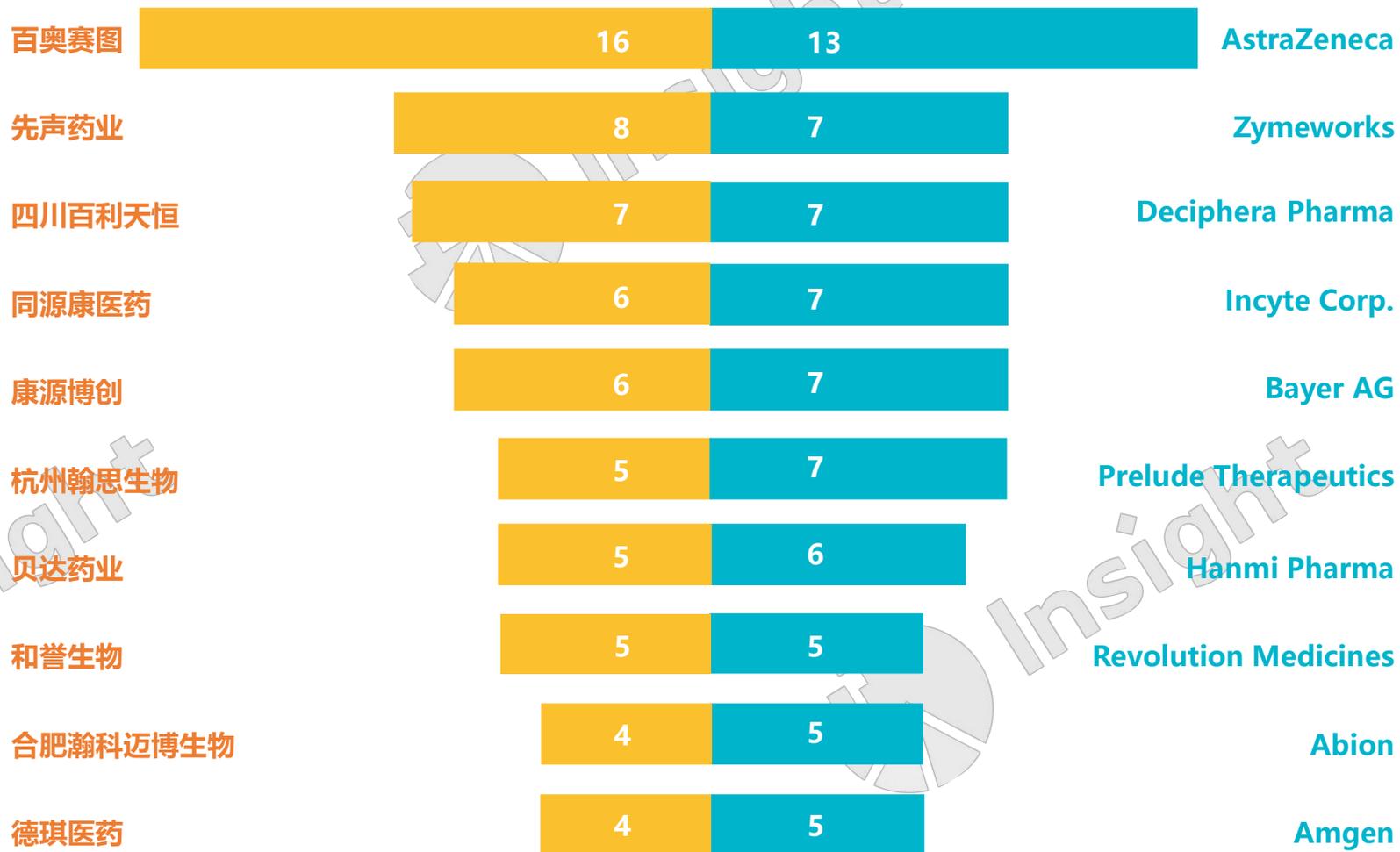
阿斯利康作为本次 AACR 大会核心赞助商之一共计发布 13 篇覆盖化药和 ADC 项目摘要；百奥赛图发力迅猛，持续布局单抗、双抗及 ADC 项目，持续推进临床前药物开发。

## ■ 长三角地区成为创新药企培育摇篮

同源康、贝达、翰思生物、德琪医药等一批浙江本土创新药企持续发力，着重针对实体瘤领域差异化产品布局。

## ■ 传统药企装备升级，迎来创新转型增长

百利天恒借助多项具有自主知识产权的药物研发平台，从生产小分子仿制药同步接轨开发特异性抗体，实现科创板上市。



02

# 热门生物药赛道

## 多特异性抗体

T-cell Engager

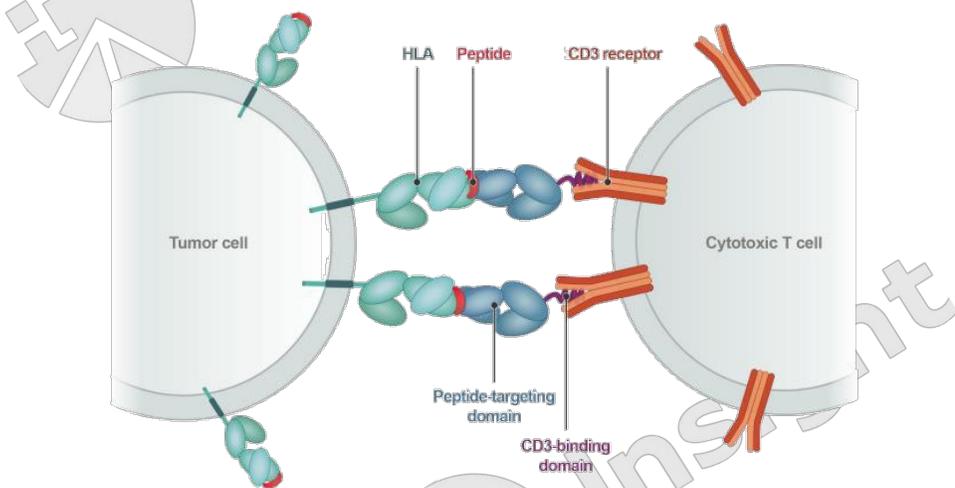
免疫检查点双抗

ADCC 增强型双抗

# T 细胞导向疗法的机会与挑战

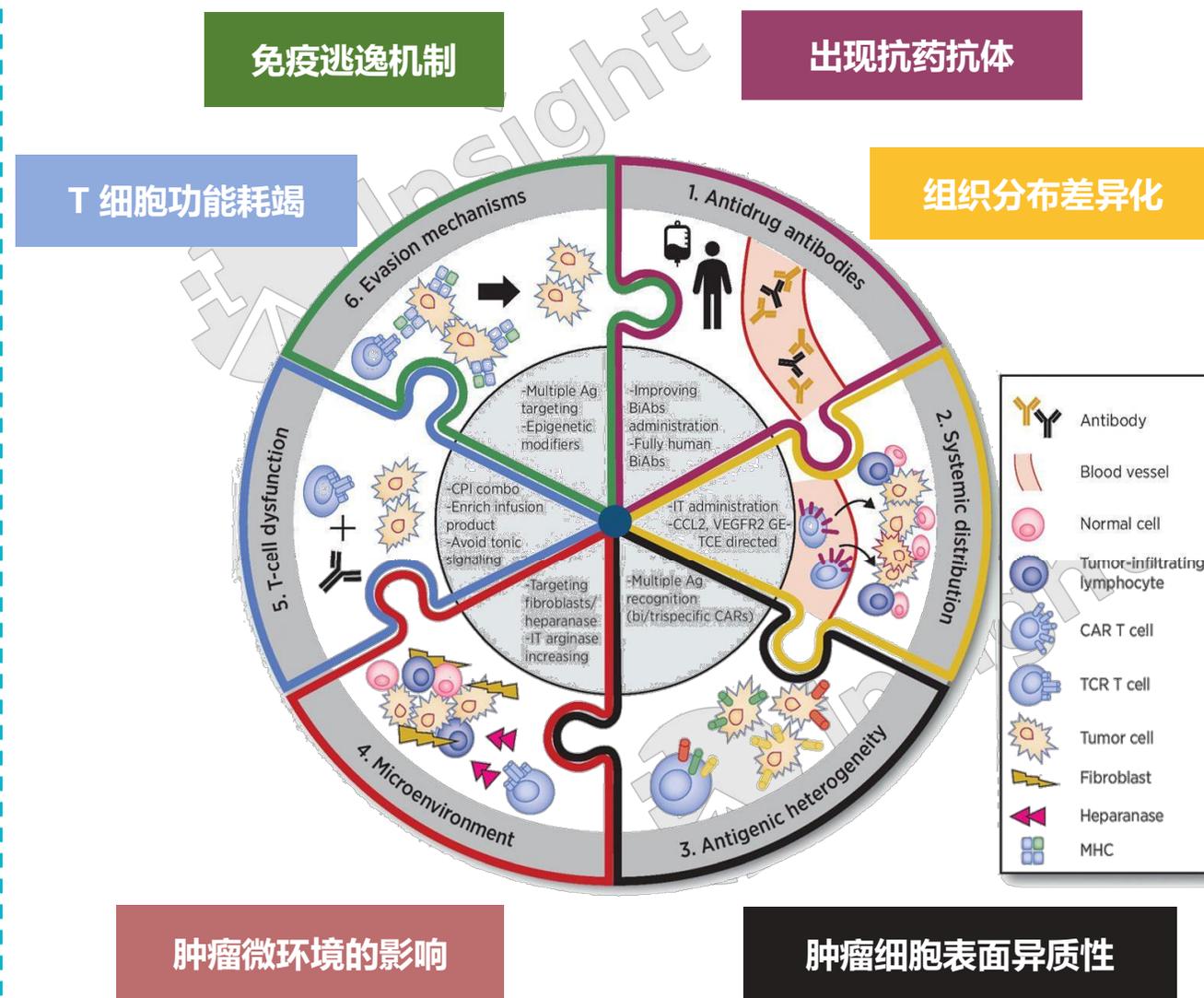
## TCE 全球首次获批

2022 年 1 月，全球首款 T 细胞受体双特异性疗法药物 Tebentafusp-tebn (KIMMTRAK®) 在 FDA 获批上市，用于治疗不可切除或转移性葡萄膜黑色素瘤。据 Immunocore 上一年度财报显示，该产品全年销售额达 1.4 亿美元，并且在 30 多个国家获批上市。



Immunocore 基于其核心 ImmTAC 技术，通过工程化的改造 T 细胞受体 (TCR) 及抗 CD3 的 scFv，吸引、招募 T 细胞至肿瘤细胞周围并激活 T 细胞发挥肿瘤杀伤作用。这种 T 细胞接合器 (T-cell Engager, TCE) 的新概念为实体瘤的治疗开辟了新路径，引领一众生物科技企业布局这一赛道。

数据来源：Immunocore 官网；Clin Cancer Res. 2021 Mar 15;27(6):1595-1603.



免疫逃逸机制

出现抗药抗体

组织分布差异化

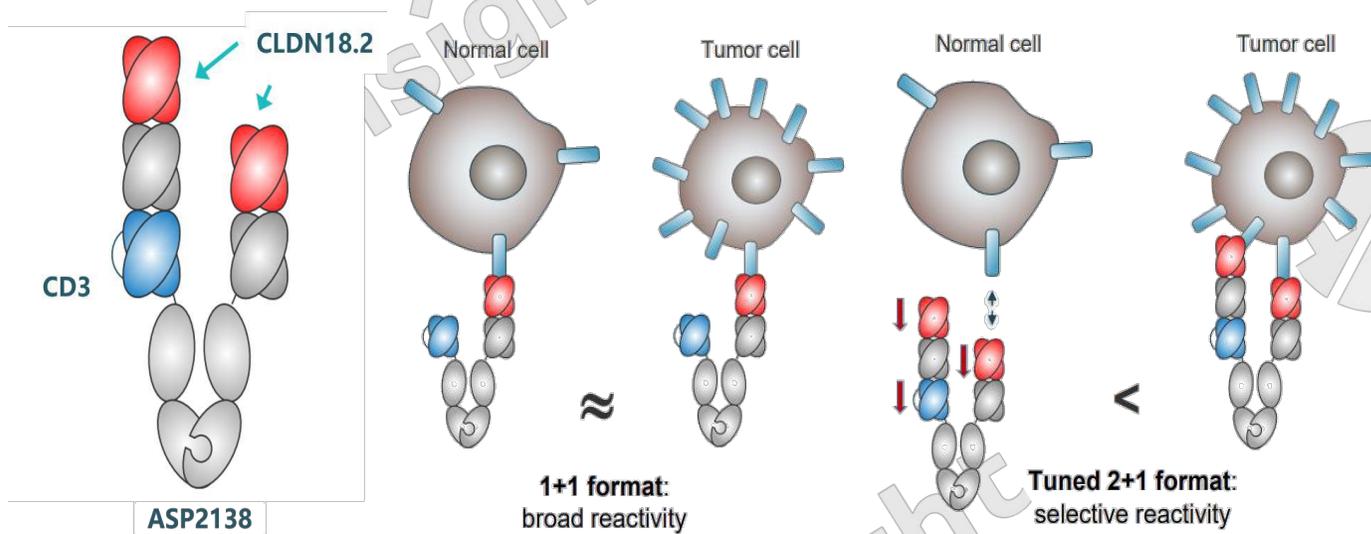
T 细胞功能耗竭

肿瘤微环境的影响

肿瘤细胞表面异质性

# 双特异性结构域的改良创新 — ASP2138

## XmAb® 2+1 非对称抗体结构



- ASP2138 由 Astellas 和 Xencor 共同合作开发，是一种基于免疫球蛋白 G (IgG) 的非对称 2+1 形式 T 细胞双特异性抗体，包含二价人源化抗 CLDN18.2 抗原结合片段和单价抗 CD3 单链可变片段。
- 设计策略：通过生成 1:2 效价的双抗更能够增加对肿瘤细胞的识别及结合能力，同时避免在没有肿瘤相关抗原的情况下激活 T 细胞上的 CD3。
- 正常组织中，CLDN18.2 仅在胃上皮细胞中表达，在胃癌、食道癌、胰腺癌中表达上调，并且与 PD-L1 状态无关，无法从 PD-1/PD-L1 免疫检查点治疗中获益。

## 2023 AACR 首次披露临床前药效

- ASP2138 展示了与 CLDN18.2 和 CD3 的选择性结合，而不与 CLDN18.2 的其他同源物和亚型结合。
- 体外重定向 T 细胞细胞毒性试验中，使用表达 CLDN18.2 的肿瘤细胞与人外周血单个核细胞 (PBMCs) 组合作为效应细胞。ASP2138 显示出对表达 CLDN18.2 胃癌或胰腺癌细胞的细胞毒性，并增加了干扰素  $\gamma$  的产生和 T 细胞活化标志物的表达。细胞毒活性取决于效应细胞与靶细胞的比例，以及 CLDN18.2 在肿瘤细胞上的表达情况。
- ASP2138 在体内人 PBMC 移植的 NOG 小鼠模型中表现出对表达人 CLDN18.2 胃癌的抗肿瘤作用。

## 在研临床试验：NCT05365581

Astellas 正在美国和日本推进一项适用于 CLDN18.2 阳性胃或食管交界处腺癌、胰腺癌的 1/1b 期临床试验：通过设置剂量递增和剂量扩展两个阶段，计划招募 240 名患者入组，旨在确定 ASP2138 的 RP2D、安全性、耐受性、药代动力学。



## 四特异性抗体药物 2023 AACR 临床前研究进展

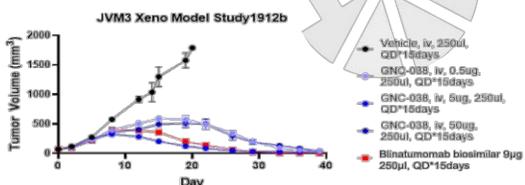
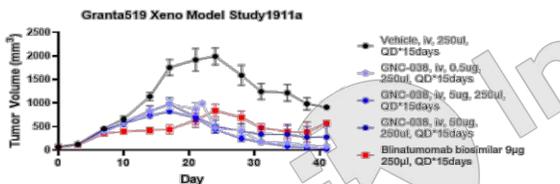
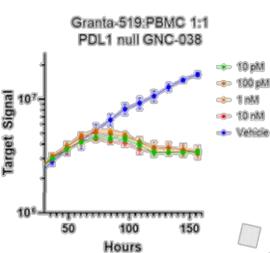
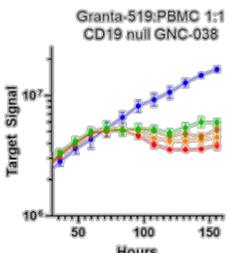
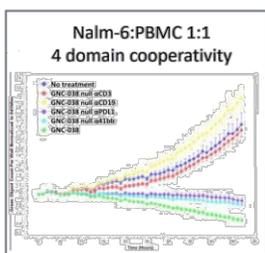


## GNC-038

CD3 × 4-1BB × PD-L1 × CD19

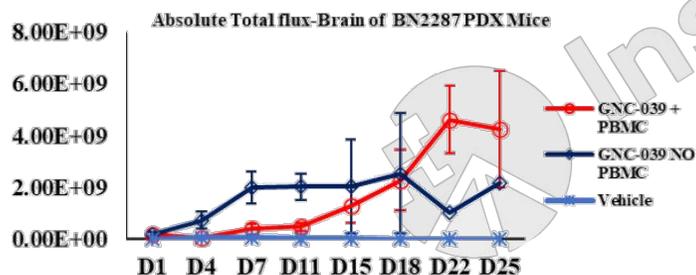
## 特异性结合靶抗原并在体内表现出抗肿瘤活性

证明了 GNC-038 的每个结构域对总体抗白血病细胞溶解活性的具有贡献。与 Blinatumomab 相比，GNC-038 诱导 B 细胞肿瘤体积缩小规模相当或更多。



## GNC-039

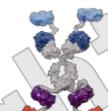
CD3 × 4-1BB × PD-L1 × EGFRvIII



## 生物分布率影响肿瘤靶向效果

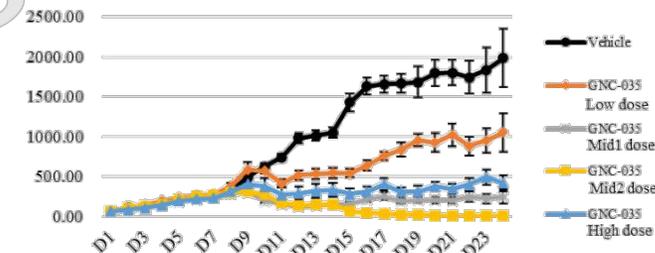
- 在没有 PBMC 的情况下，接受 GNC-039 的小鼠观察到 PR，在第 7 天达到药物积累最大值。
- 在 PBMC 存在的情况下，接受 GNC-039 的小鼠观察到 CR，大脑区域 GNC-039 增加有所延迟，直到第 15 天才达到单独 GNC-039 治疗的第 7 天水平。

Group	Residual tumor in brain (No.)	mOS (Day)
Vehicle	5/5	26 [10-29]
GNC-039	0/5	20 [14-29]
TMZ	0/5	15 [10-20]
GNC-039, No PBMC	3/5	15 [8-26]



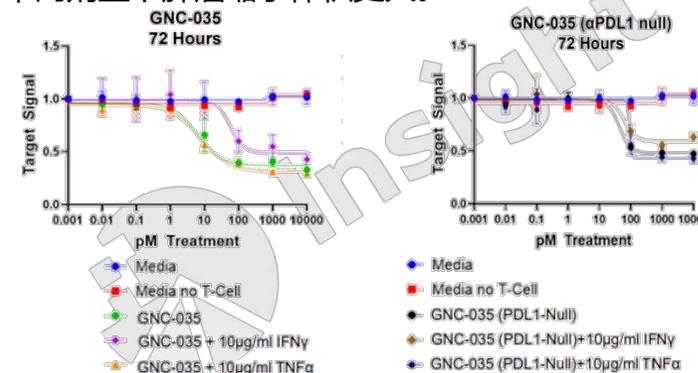
## GNC-035

CD3 × 4-1BB × PD-L1 × ROR1



## 小鼠异种移植物中的抗肿瘤活性验证

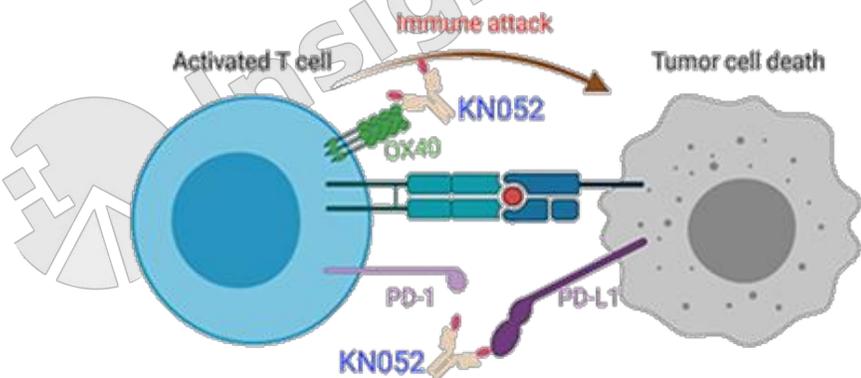
在低剂量 GNC-035 治疗中观察到肿瘤体积部分缩小，中高剂量下肿瘤缩小体积更大。



细胞溶解后 T 细胞增殖高度依赖于 PD-L1 结构域的活动。

## 靶向免疫逃逸和 T 细胞激活 — KN052

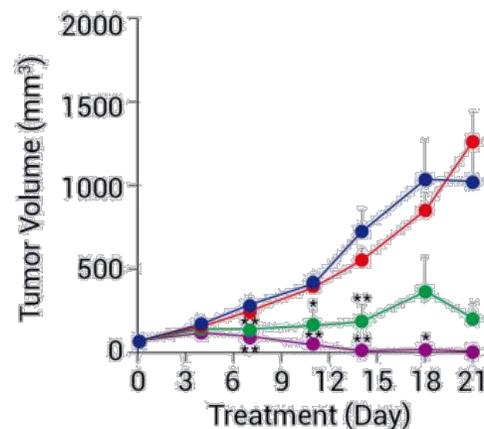
- 免疫检查点是近年来肿瘤治疗的明星靶标，已有多款免疫检查点单抗上市，重磅药物频出
- 同时靶向两个或多个免疫检查点可能会起到协同作用，较单靶点药物产生更好的抗肿瘤治疗效果



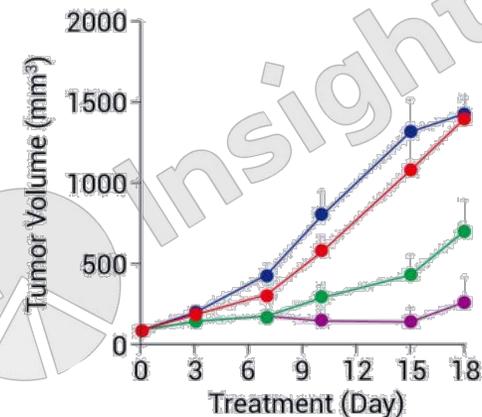
- KN052 是由康宁杰瑞开发，第一个进入临床阶段的 PD-L1 × OX40 双特异性抗体。通过将 PD-L1 拮抗剂和 OX40 激动剂结合到同一个抗体分子中，KN052 一方面可以阻止肿瘤细胞的免疫逃逸，一方面可以刺激 T 细胞的活化，并减少 Treg 介导的免疫抑制，从而达到协同抑制肿瘤细胞增殖的作用。
- 在早前的临床前研究中，KN052 表现出了比 PD-L1 单抗和 OX40 单抗联用更优越的活性。
- **KN052 正在中国开展临床 I 期剂量递增研究**，剂量从 0.01 mg/kg 到 9 mg/kg，用于测试其在晚期实体瘤（肝癌，肾癌等）患者中的安全性和有效性。

### KN052 在临床前试验中展现出较强的抗肿瘤活性

- KN052 对 PD-L1 和 OX40 均具有高亲和性，KD 值分别为 2.38 nM 和 11.9 nM
- KN052 在 MC38、MCA205 同源小鼠模型中均表现出了剂量依赖的抗肿瘤活性
- KN052 在食蟹猴中的最高非严重毒性剂量测定为 30mg/kg。

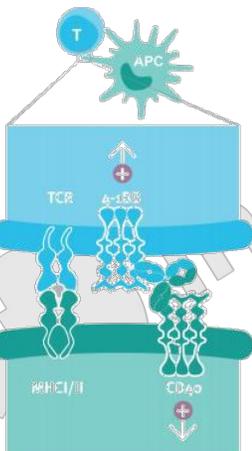


KN052 在 MC38 小鼠模型中的抗肿瘤活性



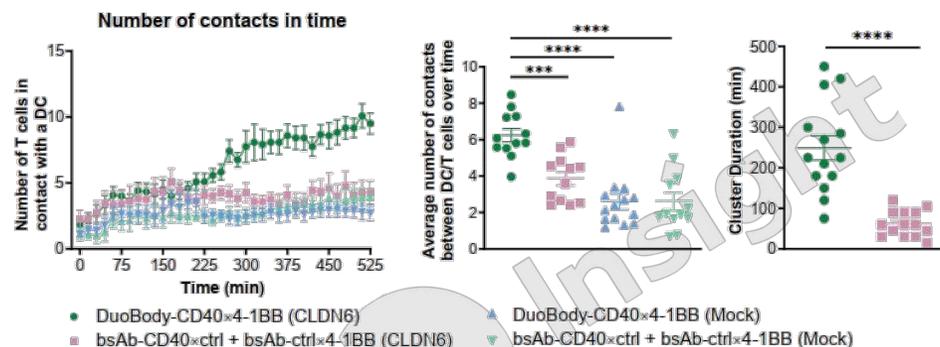
KN052 在 MCA205 小鼠模型中的抗肿瘤活性

# GEN1042 — 同时刺激 APC 与 T 细胞



## 作用机制

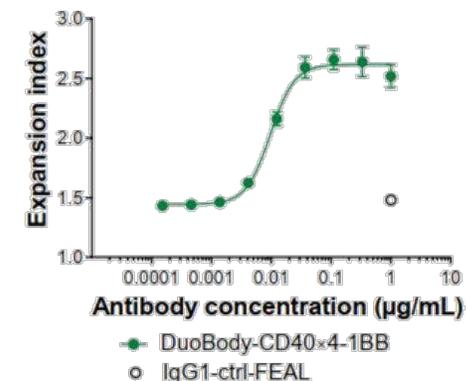
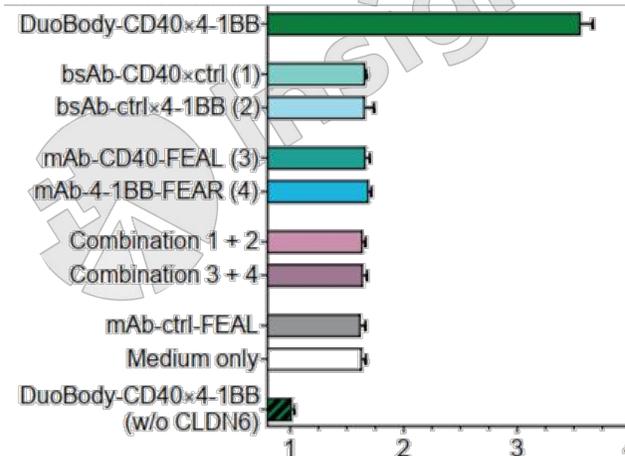
GEN1042 (BNT312) 是 Genmab 和 BioNTech 使用 DuoBody 平台技术联合开发的一种双特异性抗体，通过条件性 CD40 介导的抗原呈递细胞刺激与 4-1BB 阳性 T 细胞的条件性刺激交联来激活抗肿瘤免疫反应。



## GEN1042 增强 APC 和 T 细胞的接触

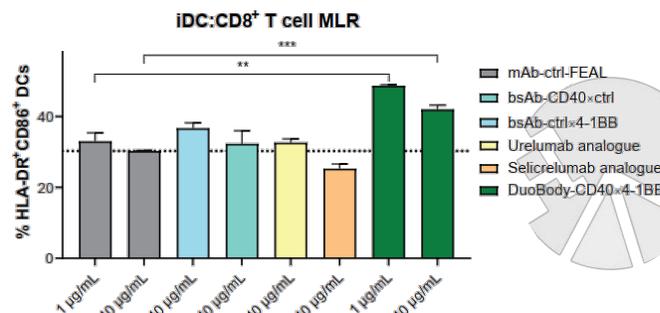
将活化的 T 细胞和自体 DC 细胞进行共培养，并在其中加入 GEN1042 或双抗对照药，GEN1042 相比于对照药可以增加 DC 细胞与 T 细胞的接触次数，并且能够延长 T 细胞 / DC 细胞集群的持续时间。

## Ag-specific T-cell proliferation



## GEN1042 促进了 APC 和 T 细胞的增殖活化

GEN1042 还可以通过 CD40 激动剂活性促进 DC 细胞成熟，通过 4-1BB 激动剂活性增强 T 细胞活化、效应功能和 TIL 细胞扩增。



# GEN1042 同类药物及临床试验

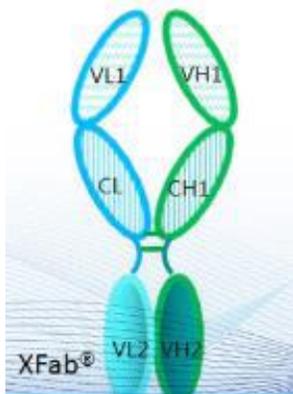
## GEN1042 与 PD-1 抑制剂联用可逆转 T 细胞衰竭

- 实体瘤微环境中的 T 细胞耗竭，可能会导致潜在的免疫检查点药物出现耐药现象。
- 体外细胞试验中，与单独使用任何一种药物相比，GEN1042 与 PD-1 抑制剂的联用增强了 IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$  等细胞因子的产生。
- GEN1042 还可以通过重建功能失调的 T 细胞的功能活性，结合 PD-1 阻断来放大免疫反应的强度。

2023 AACR American Association for Cancer Research

## 竞争格局

- 据 Insight 数据库统计，目前仅有两款 CD40  $\times$  4-1BB 双特异性抗体类药物处于在研状态。除了 GEN1042 外，北京免疫方舟的 IMB071703 也已经进入 I 期临床用于治疗实体瘤。
- IMB071703 基于自身的 XFab<sup>®</sup> 平台开发，N 端为自主 IP 的西达珠抗体，C 端为天然配体 CD40L，临床前动物试验显示具有良好的安全性。



**临床试验设计：** Genmab 开展的一项单药剂量扩增和与帕博利珠单抗和化疗联用的剂量扩展部分研究 (NCT04083599) 已经公布了初步的临床结果。总体耐受性良好，并且在患者中显示出初始的抗肿瘤活性。

### Combination 3+3 Safety Run-In

GEN1042 + PEM  
Q3W until PD or  $\leq 35$  cycles

GEN1042 + Cis or Carbo + 5-FU + PEM  
Q3W  $\times 6$  cycles<sup>a</sup>

GEN1042 + nab-PAC + GEM  $\pm$  PEM  
Q3W  $\times 8$  cycles<sup>b</sup>

### Combination Expansion

1L Melanoma (n=10-40)

1L NSCLC PD-L1+ TPS 1-49% (n=10-40)

1L NSCLC PD-L1+ TPS  $\geq 50\%$  (n=10-40)

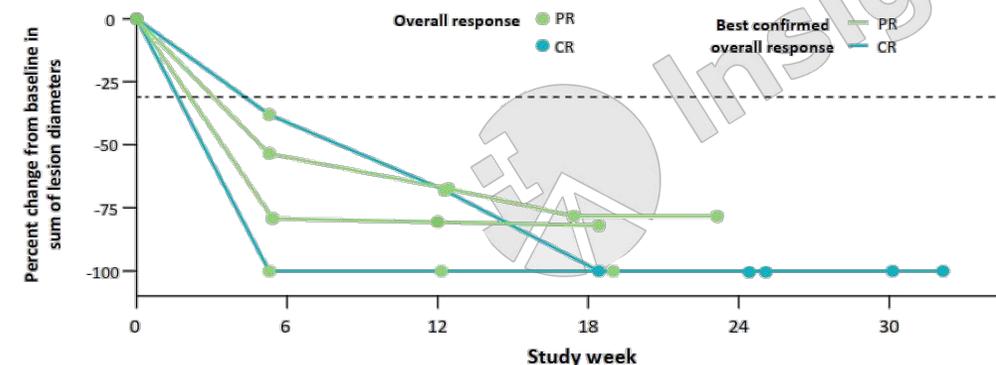
1L HNSCC PD-L1+ CP5  $\geq 1$  (n=10-40)

1L HNSCC PD-L1+ CP5  $\geq 1$  (n=10-40)

1L Pancreatic Ductal Adenocarcinoma  
(n=10-40)

**有效性结果：** 在 4 例头颈部鳞状细胞癌患者中，使用 GEN1042 + PEM + SoC CTx 进行治疗，其中有 2 例 PR 和 2 例 CR。

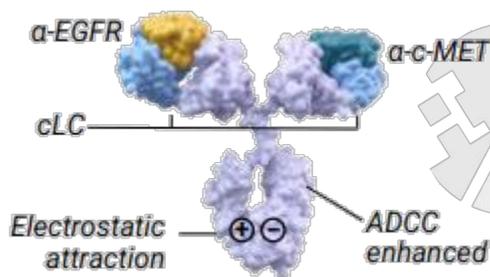
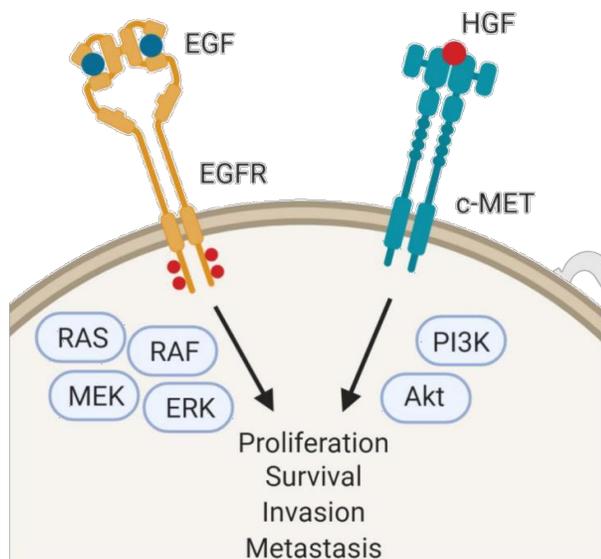
Change in Target Lesions From Baseline in Patients With HNSCC: GEN1042 + PEM + Cis/Carbo + 5-FU



# 克服 c-MET 依赖性 EGFR 耐药 — MCLA-129

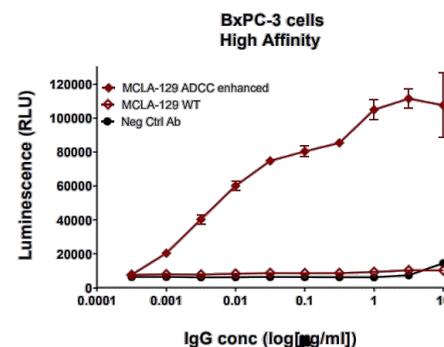
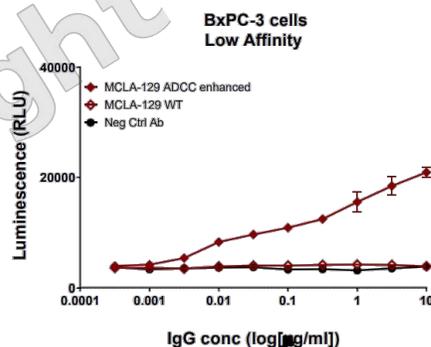
- EGFR 是多种癌症治疗中的常用靶点，已有多款以 EGFR 为靶点的药物投入临床使用，但 EGFR-TKI 引起耐药问题降低了临床使用效果；
- 在 EGFR-TKI 治疗后具有获得性耐药的肿瘤中有 5-22% 发生 c-MET 扩增，EGFR 与 c-MET 可能是治疗 NSCLC 的协同靶点。

**靶点简介:** c-MET 和 EGFR 受体在多种 NSCLC 细胞系中广泛表达。在 NSCLC 中，HGF 和 EGF 对 c-MET 的增殖、磷酸化以及重要的信号中间体表现出协同作用。c-MET 和 EGFR 抑制剂在 NSCLC 中协同抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。

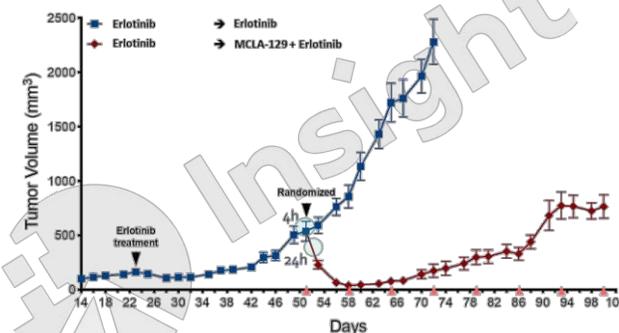


**作用机制:** MCLA-129 是一种 ADCC 增强型双特异性 IgG1 Bionics® 抗体，同时靶向 EGFR 和 c-MET。不仅能够克服 c-MET 信号依赖性 EGFR-TKI 的耐药机制，并且与单独靶向 EGFR 的药物相比毒性更低。MCLA-129 还可以通过 ADCC 和 ADCP 作用促进肿瘤细胞的消除。

**项目交易:** 2019 年 1 月，原研企业 Merus 已授予贝达药业在中国开发和商业化 MCLA-129 的独家许可。



非岩藻糖基化的 MCLA-129 具有更强的 ADCC 功能，  
更好的靶向 EGFR 和 c-MET 共表达的细胞



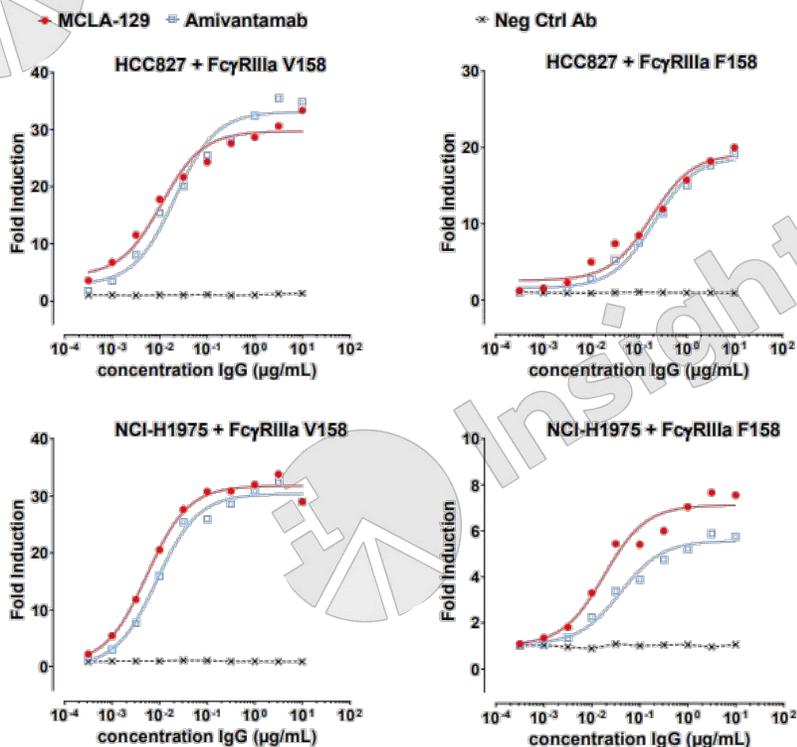
MCLA-129 有效逆转了厄洛替尼的耐药性

## MCLA-129 研究进展

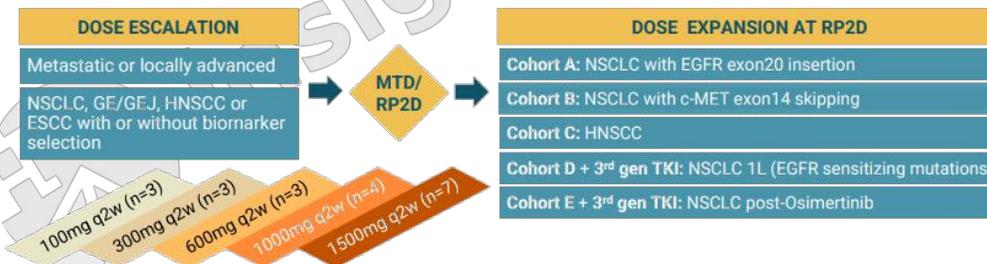
2023 AAGR American Association  
for Cancer Research\*

## 临床前试验表明 MCLA-129 与埃万妥单抗的 ADCC 活性相当

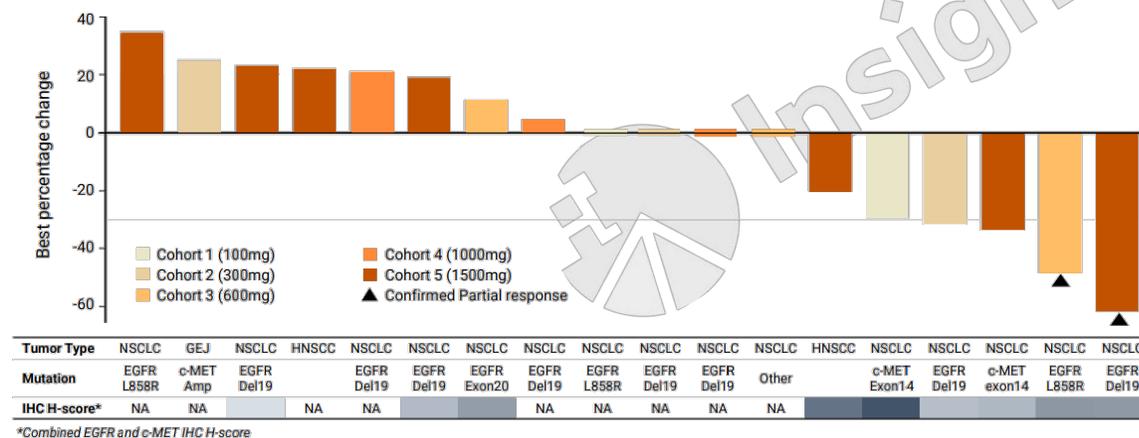
- Genmab 和强生制药合作开发的埃万妥单抗与 MCLA-129 同为 EGFR x c-MET 双抗，其非小细胞肺癌适应症已被 FDA 和 EMA 批准上市。
- 临床前试验对比了 MCLA-129 和埃万妥单抗的 ADCC 与 ADCP 活性。MCLA-129 与埃万妥单抗相比效果相当或更优。



**临床试验设计:** Merus 开展的 I/II 期试验已公布中期临床结果 (NCT04868877), 该试验包含剂量递增阶段和剂量扩展阶段。



**临床试验结果:** MCLA-129 具有良好的安全性和可控的耐受性, 确定了 RP2D 为 1500mg IV Q2W, 在此浓度下对 c-MET 和 EGFR 靶点的抑制率可达到 95% 以上。在 18 名可评估疗效的患者中, 有 2 名患者为确认的 PR, 另有 4 名患者病灶缩小 20% 以上。



03

# 热门生物药赛道

## 抗体偶联药物

单抗 ADC

双抗 ADC

抗体-免疫调节剂偶联物

## ADC 巨头 Seagen 终被辉瑞收入麾下

据 Insight 数据库统计显示，Seagen 作为 ADC 药物的先驱，与多家生物医药公司展开了合作，参与 47 款 ADC 药物的开发（已有 14 款研发终止），其中 7 款抗肿瘤药物已获批上市，4 款在中国上市。

## Seagen 参与的已上市 ADC

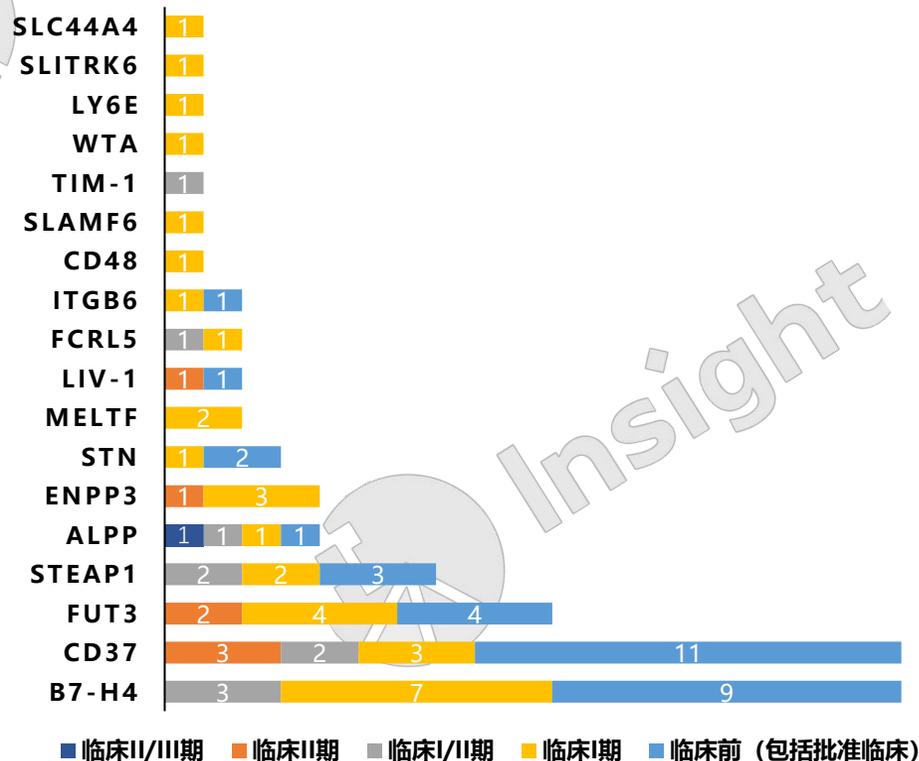
药品名称	靶点	转让方	受让方	交易类型
<b>维迪西妥单抗</b>	HER2	荣昌生物	Seagen	授权/许可
<b>戈沙妥珠单抗</b>	TROP2	Immunomedics		授权/许可；合作 (已终止)
Tisotumab vedotin	FIII	Genmab		授权/许可；合作
<b>维布妥昔单抗</b>	CD30	Seagen	再鼎医药	授权/许可
Belantamab mafodotin	BCMA		千禧制药 (武田)	
维恩妥尤单抗	Nectin-4		葛兰素史克	合作
<b>维博妥珠单抗</b>	CD79B		Agensys (阿斯泰来)	
			基因泰克 (罗氏)	

\*加粗表示已在中国内地上市

极高的创新和商业化能力使 Seagen 备受 MNC 的瞩目。就在今年 3 月份，辉瑞宣布以 430 亿美元成功收购了 Seagen，为其在 ADC 市场站稳脚跟打下了坚实基础。

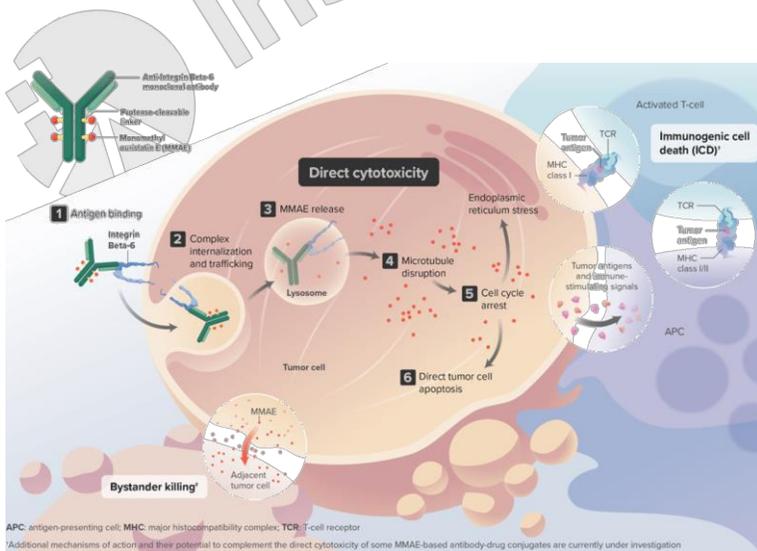
Seagen 在选择靶点开发时也极具创新性和挑战性。部分处于临床研究中的 ADC 被终止：其中 **AGS-16C3F** (ENPP3) 因临床 II 期结果不佳，**SGN-352A** (SLAMF6) 和 **ASG-5ME** (SLC44A4) 因战略调整，**AGS-67E** (CD37) 则原因未披露。

## SEAGEN 在研靶点全球研发进度分布

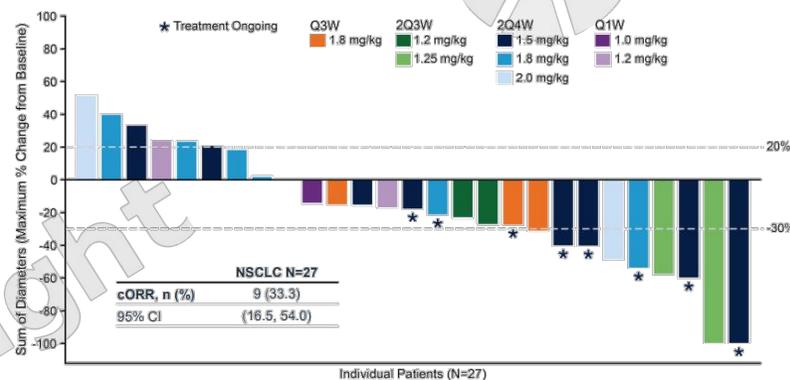


# SGN-B6A — 首个 ITGB6 靶向 ADC 具有较好前景

- 整合素 (Integrin)  $\alpha\beta6$  是一种上皮特异性整合素。虽然整合素通过  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成不同亚型，而  $\beta6$  仅与  $\alpha v$  形成单一异源二聚体，因此 ITGB6 的功能完全与整合素  $\alpha v\beta6$  相关。整合素  $\alpha v\beta6$  不在健康成人上皮细胞中表达，但在胚胎发生、组织修复和肿瘤发生过程中上调。 $\alpha v\beta6$  已显示可调节侵袭、抑制细胞凋亡、调节基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达并激活 TGF- $\beta1$ 。大量研究报道证明整合素  $\alpha v\beta6$  在多种上皮癌中表达显著上调，尤其是在肿瘤侵袭边缘，因此与肿瘤侵袭密切相关。



NSCLC Subset, Dose Escalation<sup>1</sup>  
Median 3.5 (range: 1 - 8) lines of prior therapy<sup>2</sup>



## SGN-B6A 的临床前研究



- 体内外研究表明，SGN-B6A 处理后会诱导肿瘤细胞显示出 ICD 关键标志，然后促进激活和募集免疫细胞到肿瘤环境。
- 表达整合素  $\beta6$  的同基因模型中，针对整合素  $\beta6$  的 vedotin ADC 显示出与免疫疗法的组合活性，支持 SGN-B6A 与免疫检查点抑制剂联用。

## 初步临床结果

- 目前临床 I 期研究正在进行中 (NCT04389632)，中期结果显示单药具有良好的安全性和耐受性；在非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌和食管癌中展现出有前景的疗效，在 27 例非小细胞肺癌患者中 BICR 评估的 cORR 为 33.3%。

## SGN-B6A 作用机制

Seagen 针对设计了首个 ITGB6 靶向 ADC 药物 SGN-B6A。SGN-B6A 是一种 vedotin ADC，通过蛋白酶可裂解的 MC-VC 接头将整合素  $\beta6$  靶向的单抗 h2A2 与微管破坏剂 MMAE 偶联，通过 MMAE 介导的细胞毒性、旁观者效应和免疫原性细胞死亡 (ICD) 发挥抗肿瘤活性。

# AZD8205 — 靶向肿瘤免疫新型靶点/标志物 B7-H4

## 阿斯利康重押 ADC

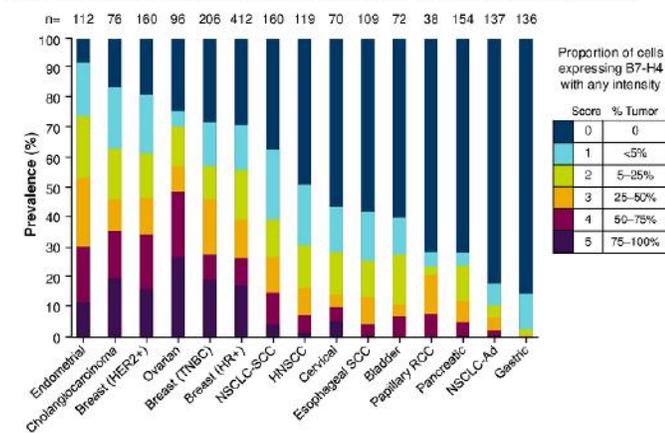
对于 ADC 领域，阿斯利康也是雄心勃勃，更是在凭借大获成功的德曲妥珠单抗（DS-8201）跃升至全球 ADC 的前端梯队。虽然没有像 Seagen 一样有过硬的 ADC 技术，但它通过与 ADC Therapeutics、第一三共、康诺亚生物等公司合作，收购 MedImmune 和 Spirogen 这些有独特抗体或 ADC 技术的公司，不断壮大其 ADC 布局（目前在研 ADC 项目达 9 款）。

## B7-H4 成为肿瘤免疫新兴靶点

B7-H4 (B7x/B7S1/VTCN1) 属于 T 细胞共抑制分子 B7 家族，是一种 I 型跨膜蛋白，在健康的正常组织中表达有限，但在多种肿瘤类型中过度表达，最常见于三阴性乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌和胆管癌。B7-H4 在肿瘤发生和发展中起着极其重要的作用，通过抑制 T 细胞的增殖、细胞因子分泌和细胞周期，负向调节 T 细胞免疫反应，促进肿瘤免疫逃逸。

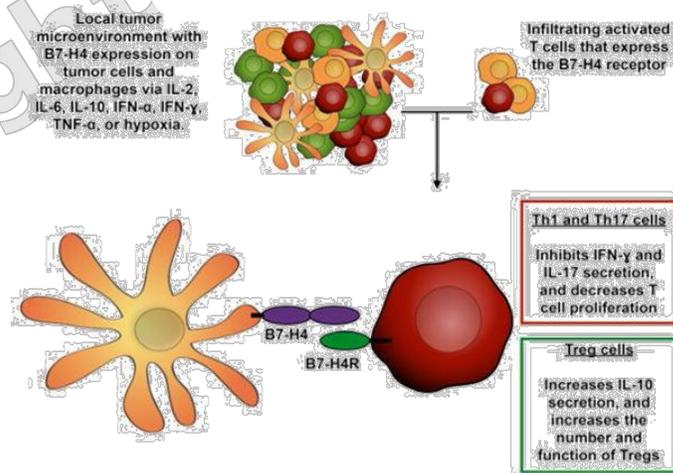
### B7-H4 在不同类型癌症中的表达情况

Immunohistochemistry was used to assess the expression of B7-H4 across several tumor types.

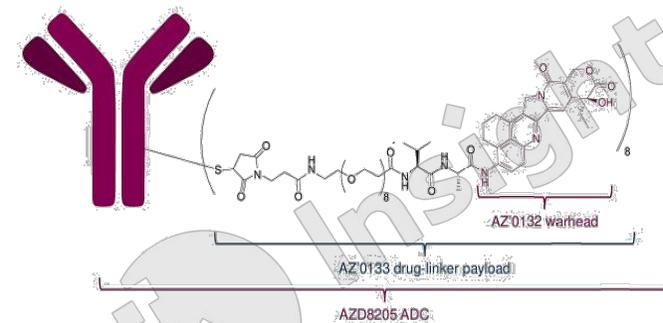


A4, adenocarcinoma; HER2+, human epidermal growth factor receptor 2 positive; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; HR+, hormone receptor positive; NSCLC, non-small cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; TNBC, triple-negative breast cancer.

### B7-H4 促免疫逃逸机制



B7-H4 mAb INT016 is conjugated to AZ'0132, a TOP1i warhead, using a cleavable val-alala peptide linker with a PEG8 spacer

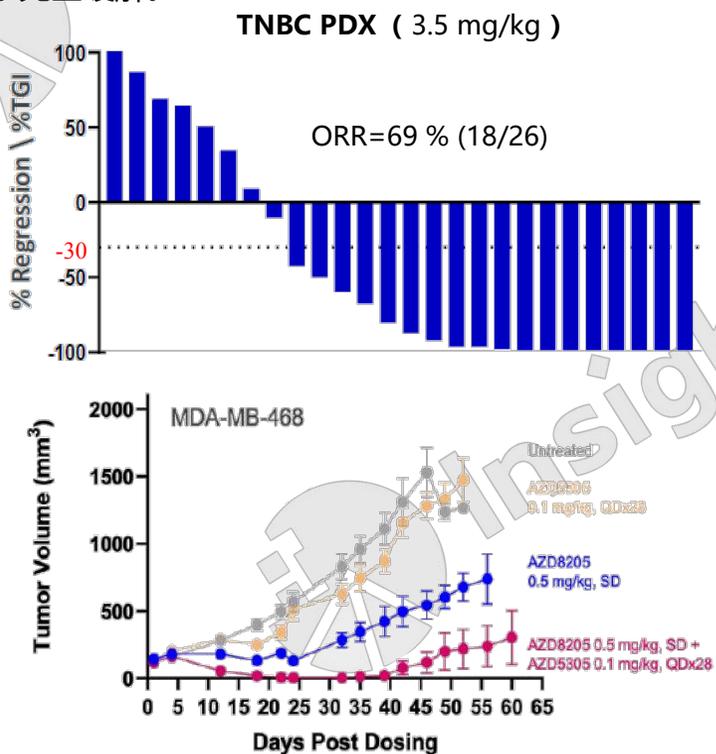


- AZD8205 是其自研的第一款运用其专有 linker-warhead 技术的 B7-H4 靶向 ADC;
- 通过可裂解的接头将单抗 INT016 与 TOP1 抑制剂弹头 AZ'0132 连接，DAR 值为 8。

# AZD8205 — 靶向肿瘤免疫新型靶点/标志物 B7-H4

## 2022 ASCO公布良好的临床前疗效

AZD8205 单药在三阴性乳腺癌效果显著，在 PDX 模型中客观缓解率为 69%；在 CDX 模型中，表现出剂量依赖的抗肿瘤活性，与 PARP1 抑制剂 AZD5305 联用抑瘤效果显著强于单药，且在一段时间达到了完全缓解。

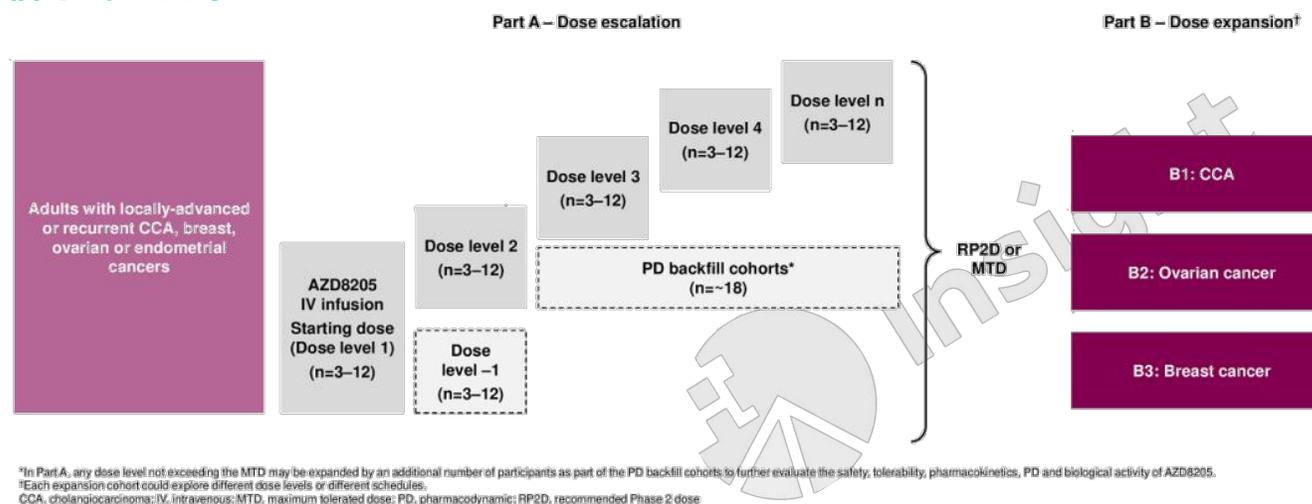


ORR = objective response rate; QDx28 = every 28 days  
SD = single dose; IV = intravenous therapy

## 2023 AACR再次验证抗肿瘤活性

- AZD8205 单药 (3.5 mg/kg, IV, SD) 在三阴性乳腺癌、卵巢癌、胆管癌患者的 PDX 模型中总体反应率分别为 75%、64% 和 21%
- 在 PARP 抑制剂耐药或低 B7-H4 表达 PDX模型中，与 AZD5305 联用再次证明了比单一疗法更高的抗肿瘤活性
- 与抗 PD-L1 抗体联用时的抗肿瘤功效增强

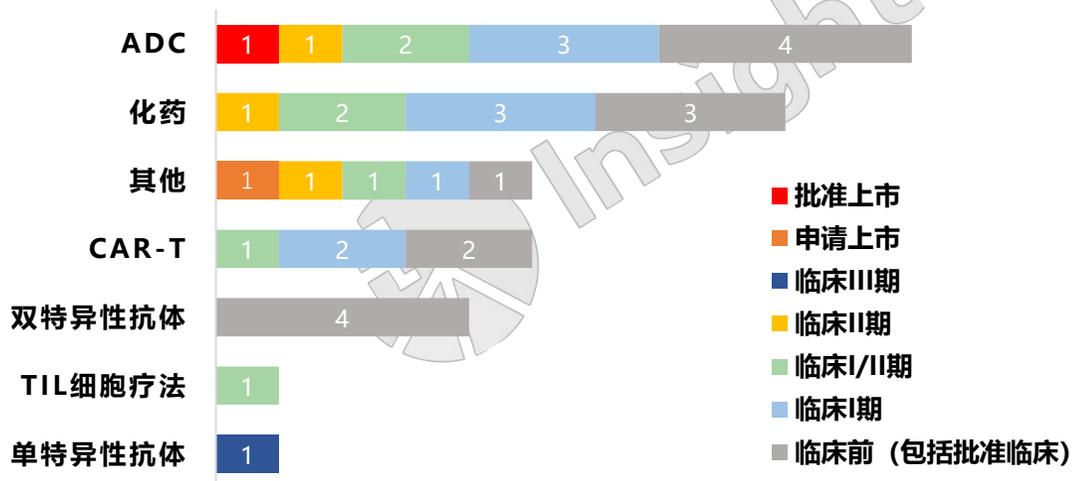
## 临床试验设计



目前处于临床 I/II 期 (NCT05123482) 评估单药在晚期或转移性恶性实体瘤中 (包括但不限于乳腺癌、胆道癌、卵巢癌和子宫内膜癌) 的安全性、耐受性和疗效。

AZD5335 — FR $\alpha$  靶向 ADC用于治疗卵巢癌和肺腺癌FR $\alpha$  靶点简介竞争格局

- 叶酸受体  $\alpha$  (FR $\alpha$ ) 在**非恶性组织中的表达有局限性**，然而已观察到在多种实体瘤中过表达，包括卵巢癌、三阴性乳腺癌、子宫内膜癌、间皮瘤和非小细胞肺癌，使其成为肿瘤领域的热门靶点。据 Insight 数据库统计当前靶向 FR $\alpha$  药物共有 34 款，其中 **11 款** 为 ADC。
- **ELAHERE** (IMGN853) 是第一款上市的 FR $\alpha$  靶向 ADC，于 2022 年 11 月在美国加速获批上市用于治疗 FR $\alpha$  阳性、铂类耐药的卵巢上皮癌 (EOC)、输卵管癌和腹膜癌成人患者。FORWARD I 试验最近报道在铂类耐药 EOC 患者中显示出疗效优于化疗，在 **FR $\alpha$  高表达亚组中有优势但仍没有显著性差异**。

靶向 FR $\alpha$  的成分类别分布

## 阿斯利康的机遇

- 阿斯利康另一款自主研发的 FR $\alpha$  靶向 ADC AZD5335 选择偶联其专用 TOP1 抑制剂 AZ14170132，DAR值为 8，不同于 ELAHERE 的载荷微管蛋白抑制剂 DM4。
- 正在开展的临床 I/II 期 (NCT05797168) 试验旨在评估单药及与 **PARP1 抑制剂 AZD5305** 联用治疗晚期实体瘤患者的安全性、耐受性及初步疗效。

本届 AACR 首次披露其在 FR $\alpha$  阳性卵巢癌中的临床前疗效

- AZD5335 (2.5 mg/kg, IV, SD) 在 CDX 中 TGI 为 75% — 94%；PDX 中，14/17 (82%) 达到了最佳肿瘤皱缩 > 30%。
- AZD5335 在 **FR $\alpha$  表达水平较低**的模型中也展现出活性 (75% 的细胞 FR $\alpha$  染色为 2+)，预计代表无法接受 MTI-ADC (IMGN853) 治疗的患者。
- 相同或更高剂量下，在 **FR $\alpha$  低-中表达**的两种 PDX 模型中，AZD5335 比 FR $\alpha$ -MTI benchmark ADC 有更好的抗肿瘤活性。

OV0857-CIS PDX 中抗肿瘤活性

剂量 (IV, SD)	TGI	药物	AZD5335	FR $\alpha$ -MTI
2.5 mg/kg			95%	2%
5.0 mg/kg			96%	24%

SD = single dose; IV = intravenous therapy; TGI = tumor growth inhibition

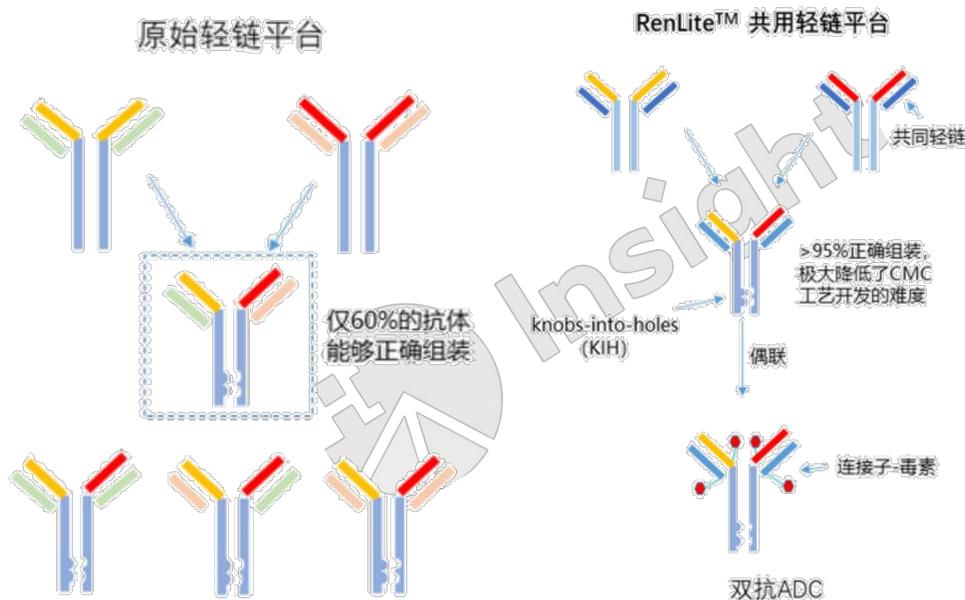
# 百奥赛图 — 基于 RenLite® 平台达成高通量筛选双抗 ADC

## 双抗 ADC 具有多种潜在优势，但开发具有挑战：

- 同时靶向两种 TAA 能够进一步提高组织特异性和选择性，降低脱靶引起的毒性。
- 通过交联作用促进两个靶点的协同内吞，提高毒素进入肿瘤细胞的效率。

## RenLite®

- RenLite® 是百奥赛图用于双抗 ADC 研发的技术平台，RenLite® 小鼠产生的全人共同轻链双抗骨架能解决双抗开发中的双链错配的问题。同时结合 KIH 技术连接两个母本单抗的重链，可组成具有单抗结构的双抗分子。



## 百奥赛图在 AACR 2023 上发表多篇摘要展示其双抗 ADC 管线：

- 2023 年 AACR 收录了 8 篇基于 RenLite® 开发的全人双抗 ADC 相关研究，其中 BCG022 和 BCG033 也是首次披露。
- 在双抗靶点组合的选择上，EGFR/TROP2 等已经过临床验证、且广泛在肿瘤中高表达的靶点更容易受到青睐。在此基础上，第二个 TAA 的选择更有针对性：例如针对 TNBC 的 BCG033 选择了 PTK7
- 据 LBA 摘要披露，百奥赛图的双抗 ADC 均采用 vcMMAE 作为细胞毒素。

药品名称	靶点	载荷	研发阶段
YH-012	HER2 x TROP2	vcMMAE	CMC
YH-013	EGFR x MET		CMC
BSA-01	EGFR x MUC1		Preclinical
BCG022	HER3 x MET		Leads selection
BCG033	PTK7 x TROP2		Leads selection
DM001	EGFR x TROP2		Preclinical
DM002	HER3 x MUC1		Preclinical
DM004	5T4 x MET		Leads selection

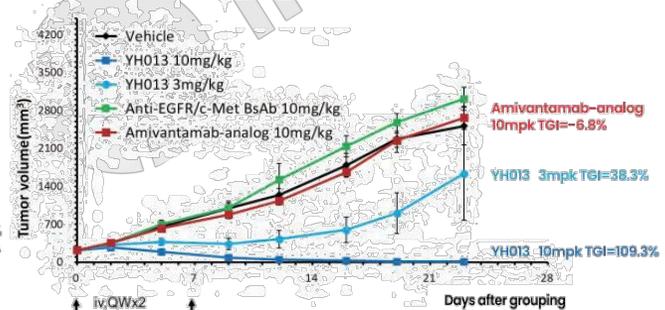
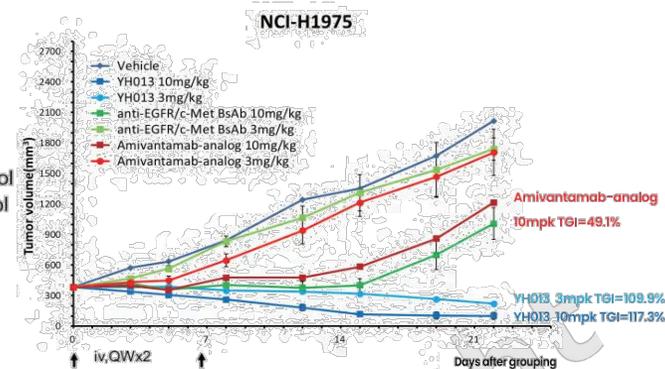
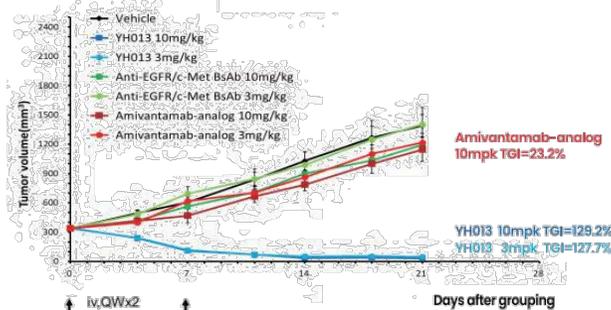
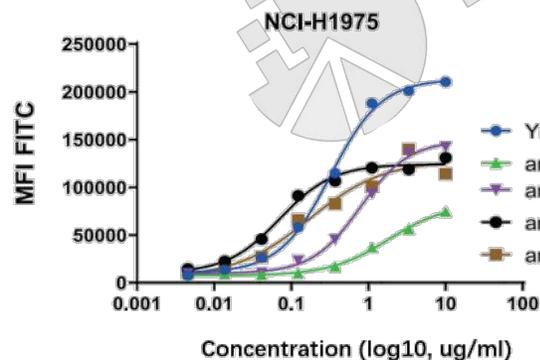
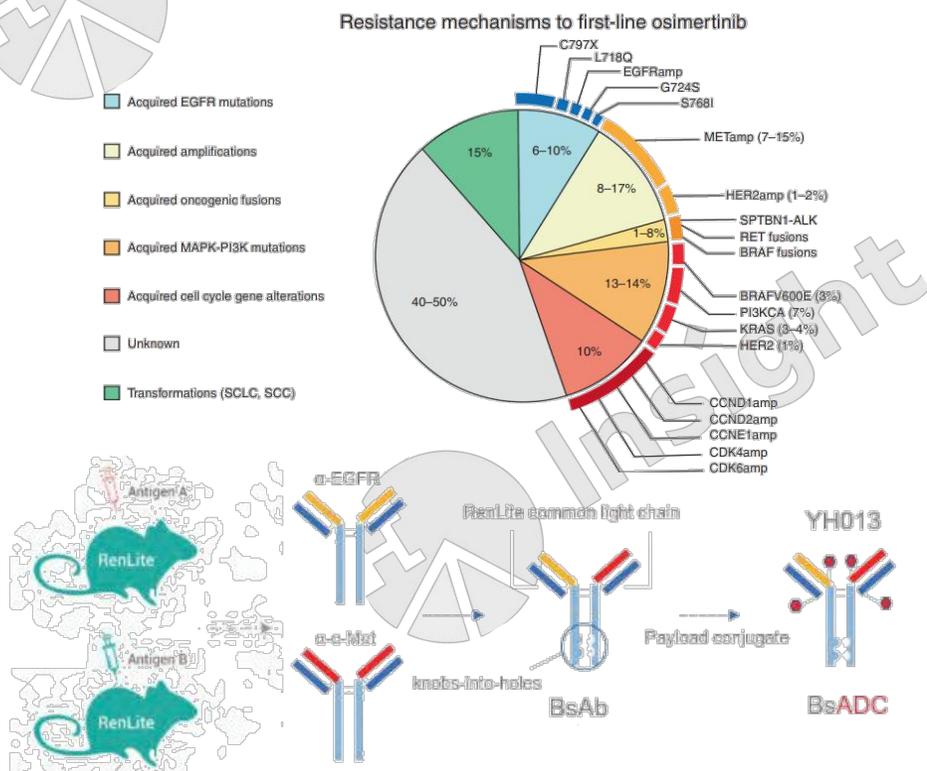
# YH-013 — EGFR x MET 双抗 ADC 展现出良好抗肿瘤活性

## YH013 旨在用于 MET 依赖 EGFR-TKI 耐药型 NSCLC 患者

- 尽管小分子 EGFR-TKI 作为 NSCLC 的一线治疗上取得了成功，但很难避免发生获得性耐药，**从而限制了患者的临床获益。**
- MET 扩增则是旁路激活导致的 EGFR-TKI 获得性耐药的最常见原因。同时靶向 EGFR 和 MET 能潜在克服 EGFR-TKI 导致的耐药。

## 临床前结果：动物模型中抗肿瘤活性优于 Amivantamab

- YH013 双抗在能够比母本抗体和单价抗体更好地结合肿瘤细胞系。
- 并且在 CDX NCI-H1975 模型和 PDX 模型中相比 Amivantamab 具有更优异的抗肿瘤活性。



# ABBV-319 — $\alpha$ -CD19 Steroid ADC 用于治疗 B 细胞肿瘤

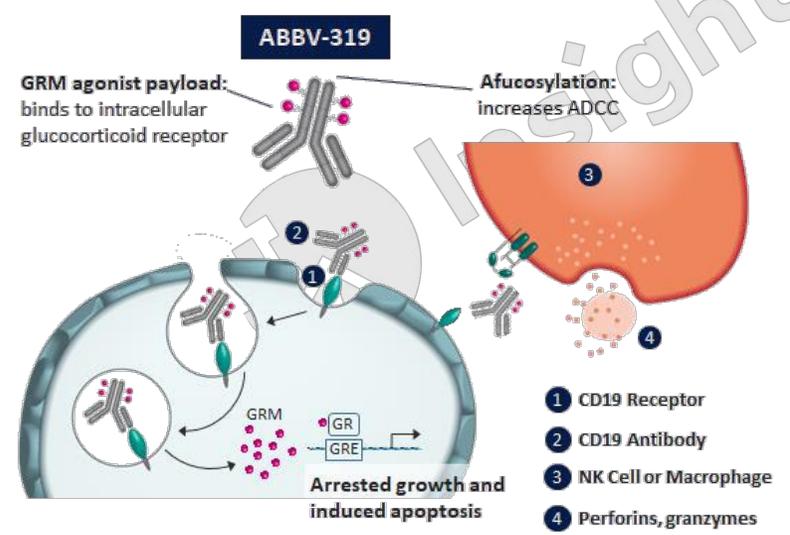


## 未被满足的临床需求

- 糖皮质激素是 B 细胞肿瘤 SoC 的重要组成部分 (如 R-CHOP、Hyper-CVAD)，长期的全身性治疗会导致糖皮质激素相关的不良反应和获得性耐药。
- ABBV-319 是 Abbvie 开发的一款 **IgG1 anti-CD19 抗体-糖皮质激素受体激动剂 (GRM) 偶联物**，旨在杀伤肿瘤细胞的同时降低糖皮质激素的相关毒性。

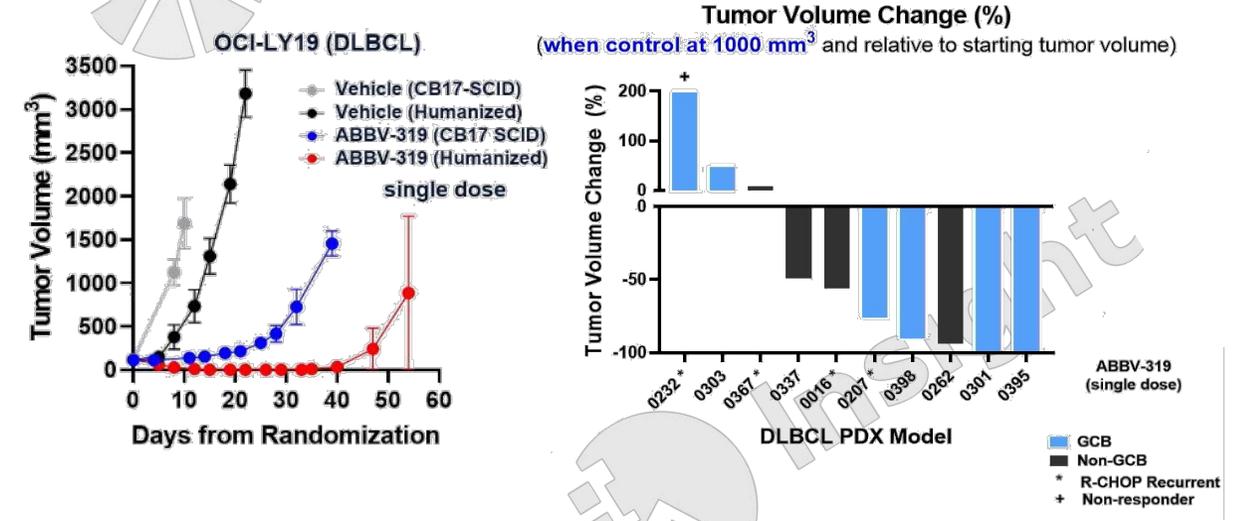
## ABBV-319 的抗肿瘤作用机制

- 通过抗体抑制 CD19/BCR 信号传导，抑制 PI3K/Akt 通路以及癌细胞增殖
- 载荷能激活胞内的糖皮质激素受体 (GR) 诱导癌细胞凋亡
- 抗体 Fc 端介导的 ADCC 效应进一步杀伤肿瘤细胞



## 三种 MoAs 协同促进抗肿瘤效果

- Abbvie 开发的 GRM 激动剂在驱动 GR 转录激活和细胞凋亡方面与地塞米松和泼尼松龙相比，效力分别高 15 和 150 倍 (**EC50 为 0.2 nM**)。
- 在 DLBCL 的 CDX 和 PDX 模型中，ABBV-319 显示出了优越的抗肿瘤活性。在人源化小鼠模型中，因藻岩糖基化修饰的  $\alpha$ CD19-mAb 增强了 ADCC 效应，带来了更好的疗效。

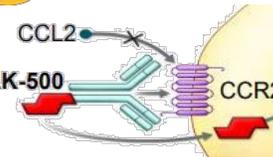


## 在研临床试验 (NCT05512390)

Abbvie 在 2022 年 ASH 会议上公开了 ABBV-319 的临床计划：一项在成人 R/R B 细胞恶性肿瘤患者中的开放标签的 I 期研究，旨在确定 ABBV-319 的 RP2D、安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效。总共计划入组 114 名患者。

# TAK-500 — 「Cold-to-Hot」策略靶向实体瘤微环境

- 免疫检查点抑制剂的耐药机制通常包括免疫逃逸、IFN 信号通路的下调等。在肿瘤微环境中刺激先天免疫细胞则是克服耐药的一种潜在手段。
- cGAS-STING 通路在抗肿瘤免疫反应中起着关键作用，然而 STING 激动剂的全身给药可能会诱导细胞因子相关的不良反应，限制了其临床应用。



## 利用抗体偶联，全身给药克服剂量限制

- TAK-500 是武田制药研发的，由一个 **IgG1 anti-CCR2 抗体** 和 **STING 激动剂**（基于 **TAK-676**）通过一个**可裂解的马来酰亚胺型连接子**偶联而成的新型 ISAC (Immune Stimulating Antibody Conjugate)。

## TAK-500 的作用机制：

- 抗体部分靶向表达 CCR2 的肿瘤浸润髓系细胞
- 载荷的 STING 激动剂可以激活 IFN 的表达，从而刺激肿瘤局部的先天免疫和适应性免疫反应，将表达 CCR2 的髓系细胞重编程为炎症表型，并阻断抑制性 TAMs 募集。

## 偶联 STING 激动剂的 ADC 竞争格局

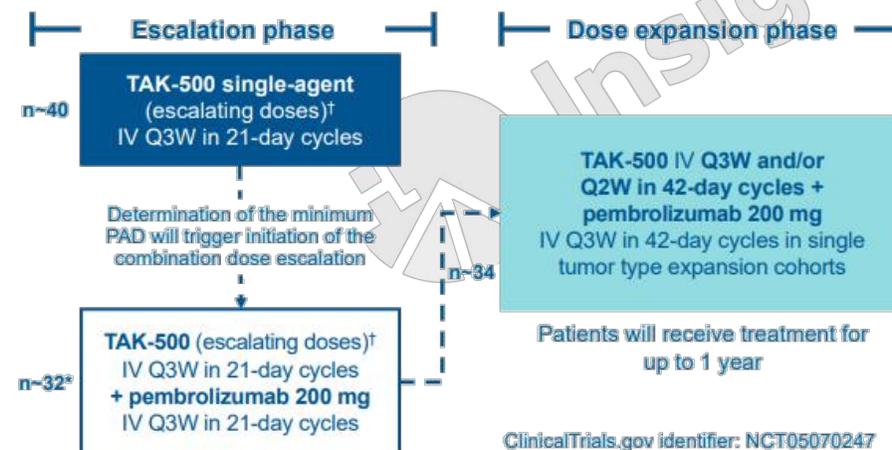
药品名称	靶点	载荷	企业	全球最高状态
XMT-2056	HER2	STING 激动剂	Mersana	临床 I 期： 实体瘤
TAK-500	CCR2	TAK-676	Takeda	临床 I 期： 实体瘤
JAB-X1800	CD73	JAB-27670	加科思	临床前
αEGFR-172 ADC	EGFR	IMSA172	ImmuneSensor	临床前
IMGS-501	PD-L1/L2	STING 激动剂	ImmunoGenesis	临床前

## 武田制药在 AACR 2023 上首次公开临床前研究成果

- NSCLC 的 CCR2 表达水平显著高于其它癌种（CRC 和 PDAC）。瘤内骨髓细胞中的 CCR2 水平增高常与 EGFR/KRAS 激活突变和 PD-L1 表达相关。
- 在小鼠模型中，mTAK-500 能使 CD8+ T 细胞积累和激活，产生抗肿瘤活性。表达 CCR2 的 mMDSC 基线水平与抗肿瘤反应呈正相关。

## 已开展首次人体研究（NCT05070247），有望克服 CPI 耐药

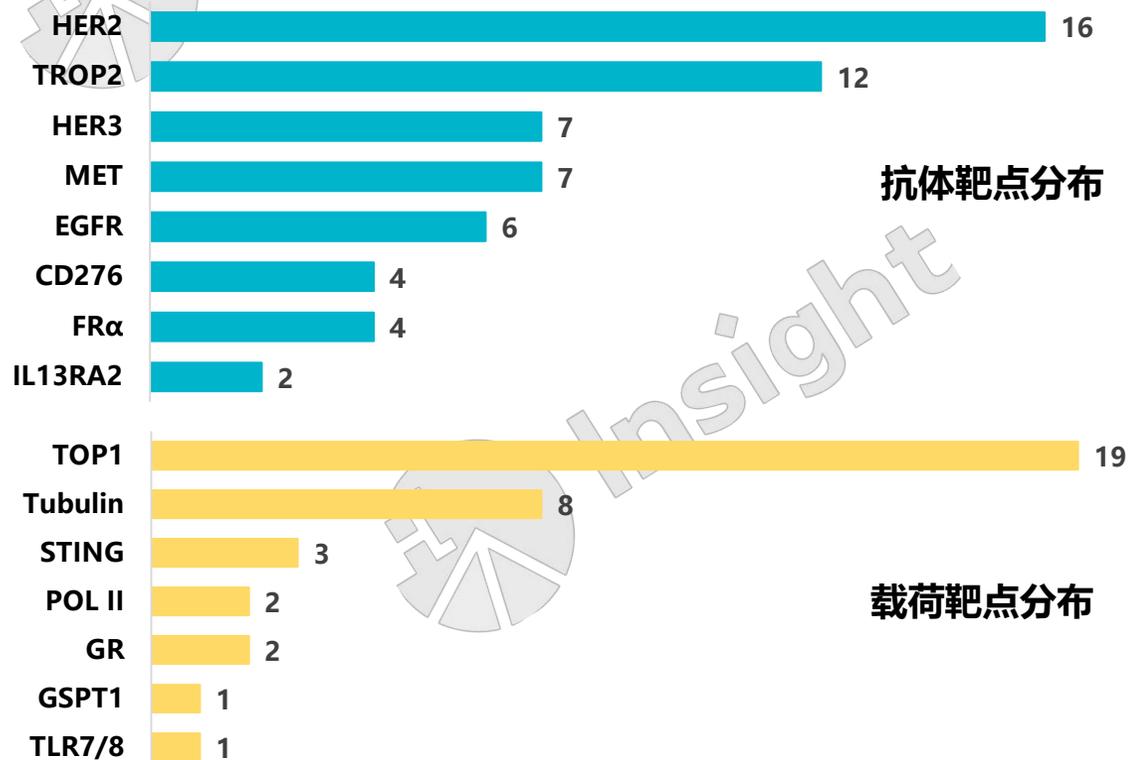
- 一项 Ia/Ib 期开放标签研究正在进行中。旨在评估 TAK-500 单药或联合帕博利珠单抗在晚期/转移性实体瘤患者中的安全性和耐受性。



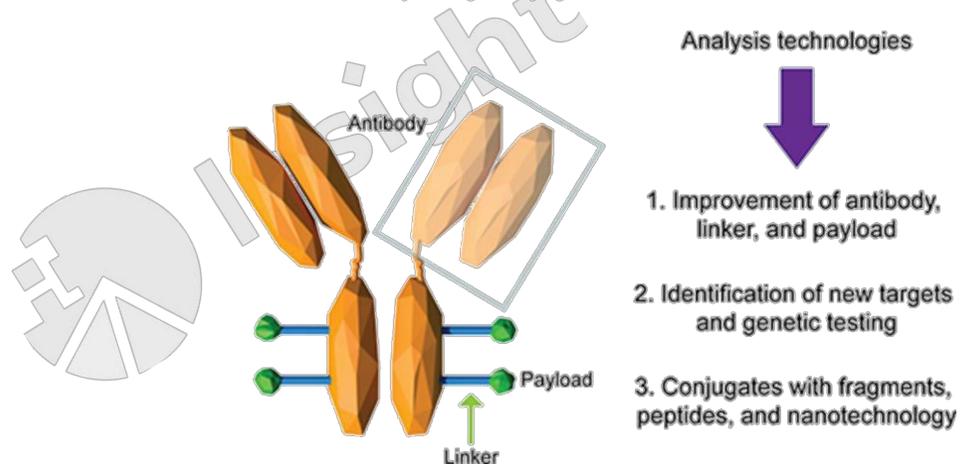
# 赛道火热，ADC 药物如何差异化创新

## 2023 AACR 中的 ADC 靶点分布

- 今年发表在 AACR 中 ADC 相关的摘要，其中抗体靶点的选择还是以 **HER2**、**TROP2** 等已被临床验证的成熟靶点最为丰富。
- 在载荷的选择上，**TOP1 抑制剂**明显高于 **Tubulin 抑制剂**，成为现下 ADC 药物最火热的细胞毒素。



## Classical Antibody-Drug Conjugate



## ADC 的差异化优化思路，实现 Me-better 或 Best-in-class

- A**
  - 抗体靶向的抗原要具备在肿瘤组织中高表达，且正常组织中低表达或不表达
  - 抗原应当有内化特性，从而结合抗体后可使 ADC 药物进入细胞
  - 选择双特异性抗体可以识别两种不同抗原，提高内化效率
- D**
  - 优化理化性质，提升整体 ADC 稳定性；安全性更佳
  - 从细胞毒素到其他分子：Degradar-Antibody Conjugates etc...
- C**
  - 克服高 DAR 值引起的随机修饰
  - 新的 linker 可能带来更多样的药物构型：光剪切 ADC，点击释放 ADC 等

04

# 热门生物药赛道

## CAR-T 细胞疗法

现货型基因编辑 CAR-T

# Caribou Biosciences — 推进现货型 CAR-T、CAR-NK 疗法



## 企业概览

Caribou Biosciences 创立于 2011 年，由基因编辑先驱、2020 年诺贝尔化学奖得主 Jennifer A. Doudna 教授和她的学生 Rachel E. Haurwitz 与 James Berger 和 Martin Jinek 联合创立。该公司致力于利用 CRISPR 基因编辑技术开发新一代同种异体免疫细胞疗法，包括 CAR-T 和 CAR-NK 细胞疗法。

## 管线布局

### 血液肿瘤

基因编辑构建的下一代 CAR-T 细胞疗法

### 实体瘤

基因编辑改造、源于 iPSC 的 CAR-NK 细胞疗法

### AbbVie 合作项目

CAR-T platform with cell therapies for hematologic indications

	DISCOVERY	IND-ENABLING	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3*	
CB-010	●	●	●	○	○	+
CB-011	●	●	●	○	○	+
CB-012	●	●	○	○	○	+

\* Phase 3 may not be required if phase 2 is registrational.

CAR-NK platform with iPSC-derived cell therapies for solid tumor indications

	DISCOVERY	IND-ENABLING	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3*	
CB-020	●	○	○	○	○	+

\* Phase 3 may not be required if phase 2 is registrational.

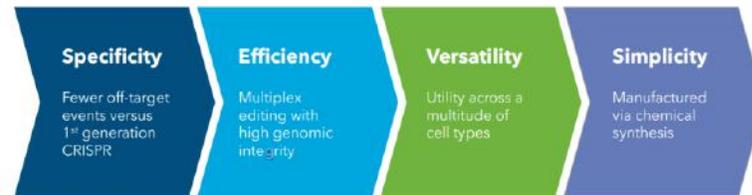
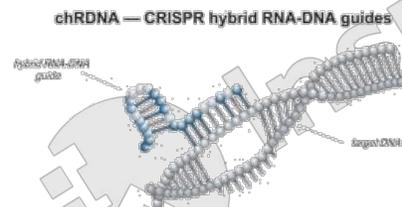
AbbVie programs under collaboration agreement\*

	DISCOVERY	IND-ENABLING	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3*	
CAR-T Program 1	●	○	○	○	○	+
CAR-T Program 2	●	○	○	○	○	+

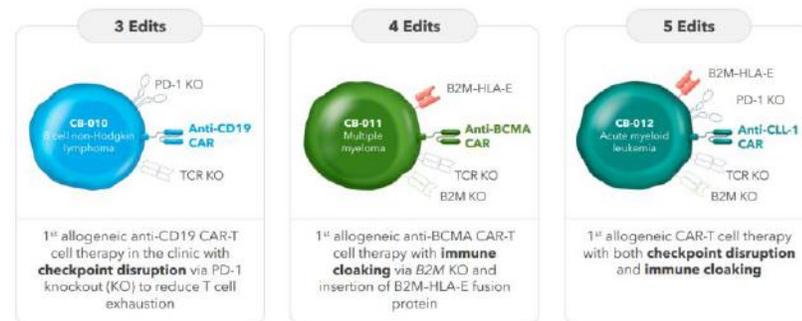
\* AbbVie has an option to include up to two additional CAR-T cell programs

## 技术平台

### CRISPR hybrid RNA-DNA (chRDNA) ——精准的基因编辑技术

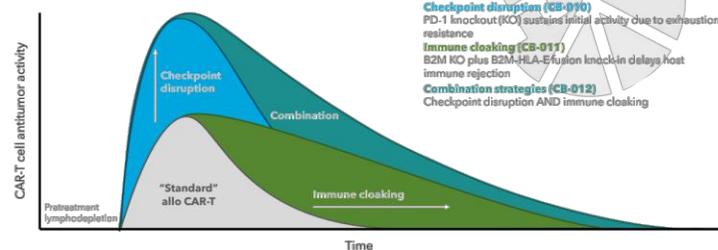


### 同种异体，多重装甲



### Engineering for improved antitumor activity is key to unlocking the full potential of allogeneic cell therapies

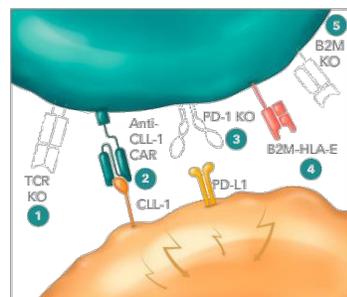
Caribou is implementing multiple armoring strategies



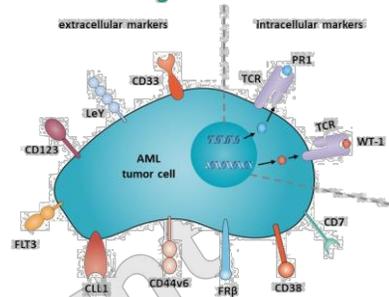
# CB-012 — Give CAR-T Five !

## CB-012 的作用机制

- CB-012 是一种同种异体、抗 CLL-1 (CD371) CAR-T 细胞疗法，用于治疗 r/r AML，预计将于 2023 年向 FDA 递交 IND 申请。
- CB-012 通过 Cas12a chRDNA 技术对 T 细胞进行 5 处基因编辑，采用免疫隐形和免疫检查点阻断设计策略，旨在增强抗肿瘤活性。
- CLL-1 是一种 II 型跨膜糖蛋白，在 AML 肿瘤细胞和白血病干细胞上高度表达，但不在正常造血干细胞上表达。



Program: CB-012



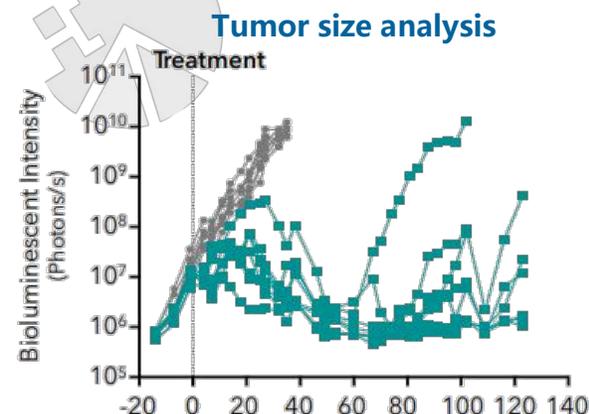
### 基因编辑位点和作用

	CB-012	Others
1 TRAC KO 消除 TCR 表达，预防移植物抗宿主病	✓	多样
2 全人源 anti-CLL-1 CAR 转基因位点特异性插入 TRAC 基因 减少随机整合，靶向肿瘤抗原	✓	多样
3 PD-1 KO 阻止与 PD-L1 配体结合，增强抗肿瘤活性	✓	✗
4 B2M-HLA-E 融合转基因插入天然 B2M 基因 减弱 NK 细胞介导的同种异体移植排斥反应	✓	✗
5 B2M KO 减少 HLA-I 类分子呈递和 T 细胞介导的排斥反应	✓	✗

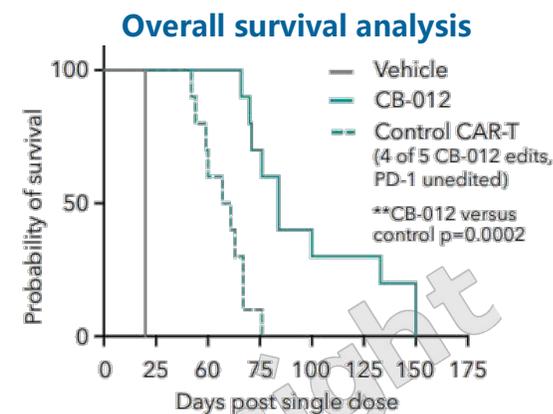
## 通过免疫隐形和免疫检查点阻断设计，增强抗肿瘤活性

- 基于流式细胞术检测，验证了表达 B2M-HLA-E 融合基因的 CB-012 表现出对 NK 细胞介导的细胞毒性的抗性。
- CB-012 上的 PD-1 表达受阻并且在 re-challenge 测试中始终保持细胞毒性潜力。

## CB-012 显著减少肿瘤负荷，PD-1 敲除延长 OS



- 将 HL-60-GFP-ffLuc<sup>+</sup> 肿瘤细胞植入 NSG 小鼠建立 AML 模型，单剂量给予 vehicle 或 CB-012 后，采用活体成像观察肿瘤变化。CB-012 组肿瘤得到显著控制。中位生存期：Vehicle, 35 days; CB-012, 138 days (p = 0.0001 vs vehicle)。



- CB-012 与未敲除 PD-1 的 CAR-T 细胞相比具有更优越的生存期延长。中位生存期：Vehicle, 20 days; CB-012, 84 days (p < 0.0001 vs vehicle); Control, 59 days (p < 0.0001 vs vehicle)。

# 阿斯利康 — 吹响进军细胞疗法的号角

## 战略布局

阿斯利康对细胞疗法赛道可谓是蓄谋已久。据 Insight 数据库显示：

- 早在 2018 年，阿斯利康就与 Procella Therapeutics 达成合作，共同开发针对心力衰竭的干细胞疗法。
- 2022 年 11 月，阿斯利康启动以高达 3.2 亿美元的里程碑付款收购致力于实体瘤 TCR-T 疗法的 Neogene。

阿斯利康肿瘤学部执行副总裁在访谈中曾表示，在 CAR-T 疗法方面，该公司聚焦于两个方向：

- 能否将细胞疗法用于治疗**实体瘤**，达到目前尚未达到的疗效；
- 能否生成「**现货型**」解决方案。

## 细胞疗法项目概览

- 据 Insight 数据库显示：阿斯利康目前拥有 4 个细胞疗法项目，主要专注于实体瘤领域。其中，C-CAR031 为校企合作项目；AZD5851 由西比曼开发和制造；NT-125 通过收购 Neogene 获得。

### 交易信息

#### 交易内容

Stem cell technology

#### 转让方

Procella  
THERAPEUTICS

#### 受让方

AstraZeneca



合作

#### 企业收购

neogene  
THERAPEUTICS

收购

药品名称	成分类别	靶点	适应症	在研进度	2023 AACR
AZD0754	CAR-T	STEAP2	前列腺癌	临床前	LB085. 靶点验证、药效评估
C-CAR031	CAR-T	GPC3	肝细胞癌	临床I期	CT097. HCC 患者中初步验证安全性、有效性、PK
AZD5851	CAR-T	GPC3	肝细胞癌	临床前	未参会
NT-125	TCR-T	未披露	实体瘤	批准临床	未参会

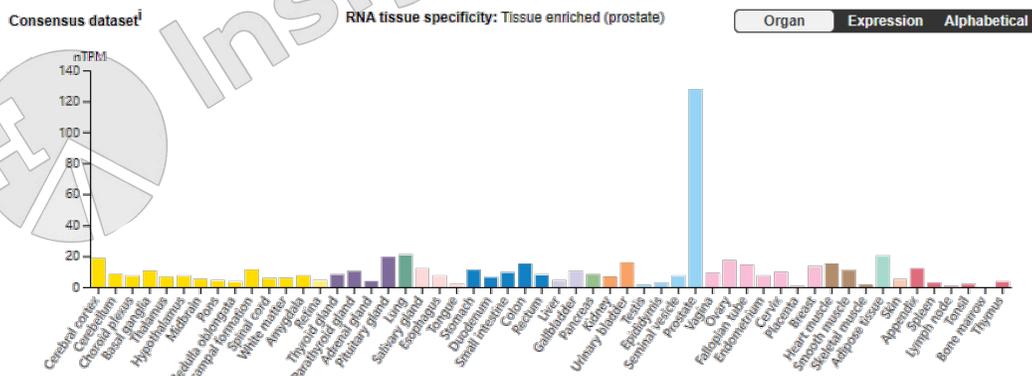
## 2023 AACR 首次亮相 CAR-T 项目 — AZD0754

- AZD0754 是 dnTGF-βRII (显性负性 TGF-β 受体 II 型) 装甲、STEAP2 靶向的第二代 CAR-T，是为 CAR-T 在实体瘤治疗中疗效不佳提供的解决方案，主要用于**前列腺癌**的治疗。
- 装甲 dnTGF-βRII 能够与 TGF-β 受体竞争性结合 TGF-β 并中和 TGF-β 介导抑制性信号，提高 CAR-T 的增殖和扩增潜力。

# AZD0754 — 挑战实体瘤的 CAR-T 疗法

## STEAP2 — 前列腺癌潜在靶点

- STEAP2 是一种在**前列腺癌**中过度表达的抗原，其在正常前列腺中的表达是其他组织（如脑和肝脏）的 10 倍以上，并且在前列腺癌细胞中呈指数表达。



- STEAP2 在前列腺癌的所有阶段均高表达，且**不依赖雄激素**，这是治疗雄激素依赖和不依赖/晚期前列腺癌的关键特征。

## 2023 AACR 成果展示

### 未满足的临床需求

- 前列腺癌为冷肿瘤 → 对免疫疗法不敏感
- PSMA 和 PSCA 在正常组织表达且具有脱靶效应 → 不良反应
- 次优的治疗指数

### 靶点发现与验证

STEAP2 在前列腺癌组织高表达，在正常组织低表达

### 药物发现

AZD0754 — dnTGF-βRII 装甲、STEAP2 靶向 CAR-T

### 药理研究

- 良好的体外特性
- 在 CDX 和 PDX 中具有强大的剂量依赖性
- 安全性良好

### IND

预计 2023 年进入临床

## STEAP2 竞争格局

- 据 Insight 数据库显示，目前全球仅有阿斯利康和再生元布局 STEAP2 靶点，赛道涉及 CAR-T、单/双抗和 ADC，阶段均处于临床前研究。

药品名称	成分类别	企业	适应症	在研进度
AZD0754	CAR-T	阿斯利康		
抗 STEAP2 抗体	单抗	再生元	前列腺癌	临床前
STEAP2 靶向 ADC	ADC	再生元		
STEAP2/CD3 靶向双抗	双抗	再生元		

05

# 小分子化药

## 潜力新靶点

POLQ 抑制剂

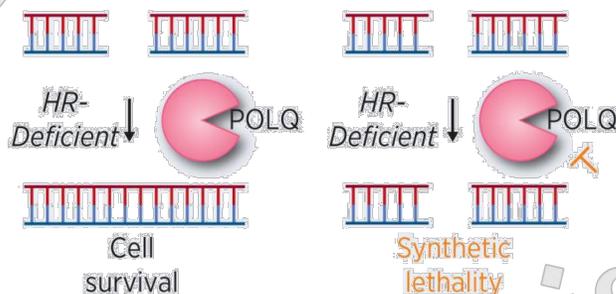
Wee1 抑制剂

USP1 抑制剂

# SS008871 — 国内首款 POLQi 登场

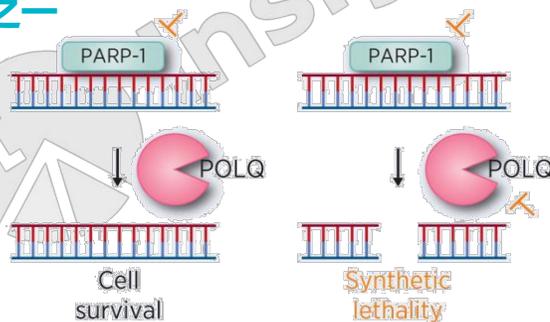
## POLQ 合成致死机制

- DNA 双链断裂 (DSB) 的修复对于基因组稳定性和细胞存活至关重要。存在三种 DSB 修复途径：同源重组 (HR)、非同源末端连接 (NHEJ)，微同源介导的末端连接 (MMEJ)
- MMEJ 有一种特殊形式，称为依赖 DNA 聚合酶 theta (POLQ) 的末端连接 (TMEJ)
- 在 HR 缺陷 (HRD) 肿瘤中，同时抑制 POLQ 干扰 DSB 修复，实现合成致死



## 联系 PARPi 为转化热点之一

- 作为卵巢/腹膜/输卵管癌的一线维持用药，奥拉帕利大获成功
- 相同通路上下游加强，POLQi 作为 PARPi 的替代/补充疗法发展具有潜力



## 广阔竞争空间中，国内首家 SS008871 值得关注

药品名称	原研企业	适应症	在研进度
ART4215		乳腺癌	临床 I/II 期
ART899	Artios		
ART558			
SS008871	先声药业	肿瘤	临床前
Pol Theta	Ideaya		
RP-6685	Repare		
RP-2119			
RP15081	Rhizen	实体瘤	

- Artios 携 3 款强势开局
- 暂无临床结果验证
- 国内首家且唯一入局 POLQi，SS008871 的非临床数据值得关注

## 2023 AACR 首次公开 SS008871 及其积极的非临床数据

### 有效性体内外验证

- IC50 22 nM，伴随强烈抑制细胞 MMEJ 通路
- 抑制 BRCA2 缺陷（一种 HRD）细胞系增殖，选择性 >125×倍
- 抑制 BRCA2 缺陷异种移植模型肿瘤生长

### 安全性良好

- 血液毒性风险低于奥拉帕利：对谱系特异性（骨髓、红细胞和巨核细胞）细胞分化和存活没有显著抑制作用 vs. 奥拉帕利显著抑制造血干细胞的分化和存活
- 耐受高剂量：小鼠高剂量治疗后未观察到临床异常

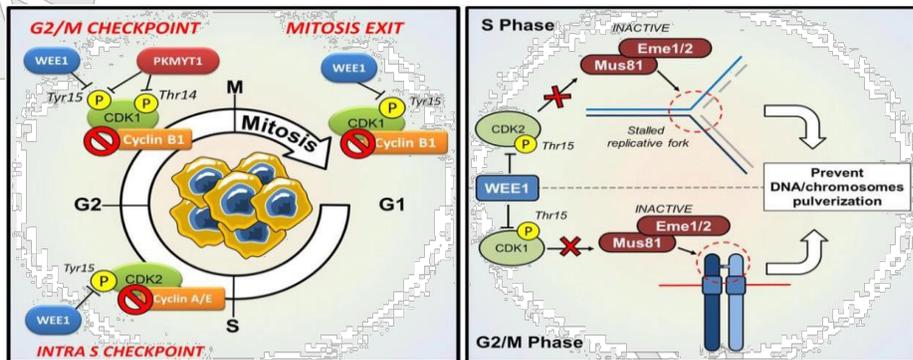
### 协同 PARPi 验证

- 联合奥拉帕利，协同抑制 BRCA2 缺陷和 MDA-MB-436 细胞系增殖
- 联合奥拉帕利，协同抑制 BRCA2 缺陷异种移植模型肿瘤生长

# IMP7068 — 国内首款取得积极 I 期结果的 WEE1i

## WEE1

- WEE1 属于丝氨酸/苏氨酸激酶，通常在肿瘤中高表达；作为细胞周期调节蛋白，通过调节 CDK1/2 或 H2B 实现 S、G2/M 期阻滞。暂停有丝分裂为修复受损 DNA 提供时间，维持染色质完整性。
- 抑制 WEE1 能导致持续复制应激，使受损 DNA 积聚至一定程度从而诱导肿瘤细胞凋亡。



## WEE1i PoC: Adavosertib 大样本\* II 期结果全部积极

登记号	样本	主要终点	适应症
NCT02101775	124	HR=0.55 (95%CI, 0.35-0.90) P=0.015	卵巢癌
NCT01357161	121	mPFS (vs. 安慰剂) HR=0.63 (95% CI, 0.38-1.06) P=0.080	卵巢癌
NCT03579316	80	ORR (联 vs. 单) + 奥拉帕利: 29% (90%CI, 16-44) 单药: 23% (90%CI, 12-38)	卵巢/腹膜/输卵管癌

\*临床结果分析人数 > 60 人。

图片来源: Ghelli Luserna di Rorà et al., J Hematol Oncol, 2020.

数据来源: Insight 数据库

## WEE1 抑制剂竞争格局

药品名称	原研企业	在研进度	适应症
Adavosertib	默克	临床 II 期	
Azenosertib	Zentalis		
SC0191	智康弘仁	临床 I/II 期	多种癌种
Debio 0123	Almac		
SY-4835	首药控股	临床 I 期	
IMP7068	英派		

- 另有 15 款小分子布局临床前，WEE1i 的竞争格局已初步形成
- 国内首家公布临床结果的 IMP7068，其药理数据值得关注参考



## IMP7068 拥有更好的临床前药效

- 靶向性: WEE1/PLK1 选择性比 Adavosertib 高 435 倍
- 多种细胞系、小鼠模型 (结直肠癌、非小细胞肺癌、子宫癌) 得到药效验证
- PK/TK: 半衰期长、暴露水平高、耐受性良好

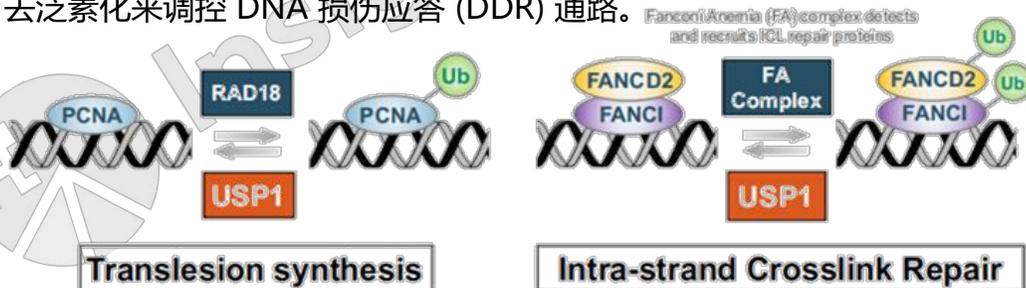
## IMP7068 单臂 I 期结果积极

登记号	预招募	样本	耐受剂量
NCT04768868	350	24	300 mg
主要终点 (安全性)		次要终点 (有效性)	
TRAE: 25%		实体瘤 (整体)	结直肠癌 (亚组)
TRAE (≥ grade 3): 13%		SD: 64%	SD: 7.1%

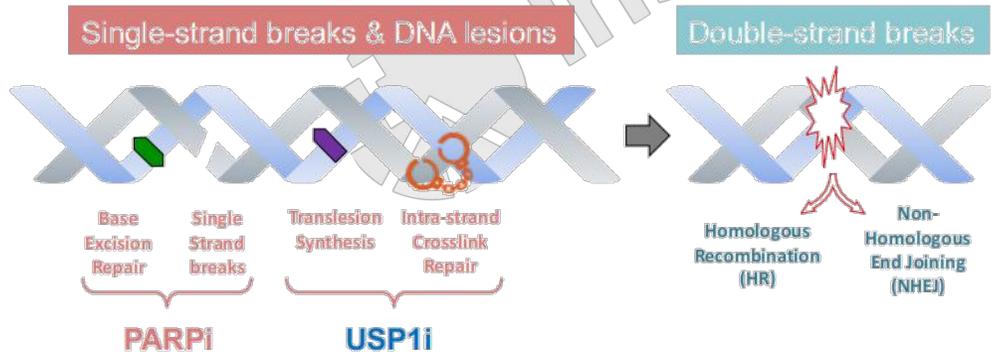
# USP1 — 后 PARPi 时代「合成致死」新焦点



■ USP1 (泛素特异性蛋白酶 1) 是泛素特异性蛋白酶家族的一员, 通过使 Fanconi Anemia (FA) 和 Translesion Synthesis (TLS) 通路中的特定蛋白去泛素化来调控 DNA 损伤应答 (DDR) 通路。



■ USP1i 阻滞 TLS 和链内交联修复, PARPi 抑制碱基切除修复, 介导 DNA 单链断裂 (SSB) 修复, 两者通过不同途径抑制 SSB 修复和 DNA 损伤修复, 使 DNA 双链断裂, 走向同源性重组 (HR) 和非同源性末端结合 (NHEJ) 修复通路, 当关键蛋白变异导致 HR 通路缺失时, 只能通过 NHEJ 修复, 该修复通路会累积基因变异, 导致细胞死亡。



## USP1 抑制剂竞争格局

药品名称	研发机构	全球最高状态	适应症
KSQ-4279	KSQ Therapeutics	临床 I 期	实体瘤
SP-002	先声药业		乳腺癌
TNG348	Tango Therapeutics Medivir		乳腺癌、卵巢癌
ISM3091	英矽智能		
LAE120	来凯医药		
USP1 抑制剂	上海瑛派	临床前	
FT-3171 (Debio-0432)	FORMA Therapeutics 诺和诺德 Debiopharm		肿瘤
USP1 抑制剂	Ubiquigent		
USP1 PROTAC			

## USP1 抑制剂相关交易

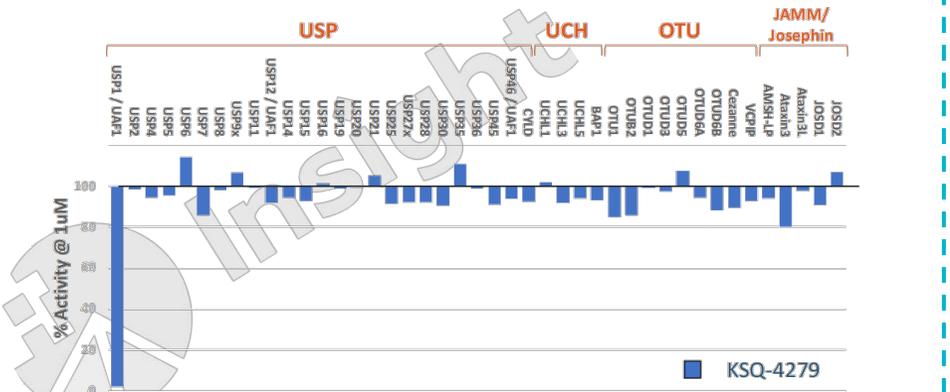
交易内容	转让方	受让方	交易类型	交易时间
TNG348	MEDIVIR	TANGO therapeutics	授权/许可	2020.03
FT-3171	forma THERAPEUTICS	novo nordisk	企业收购	2022.09
	novo nordisk	Debiopharm	授权/许可	2023.01

# KSQ-4279 — 首个进入临床阶段的USP1抑制剂

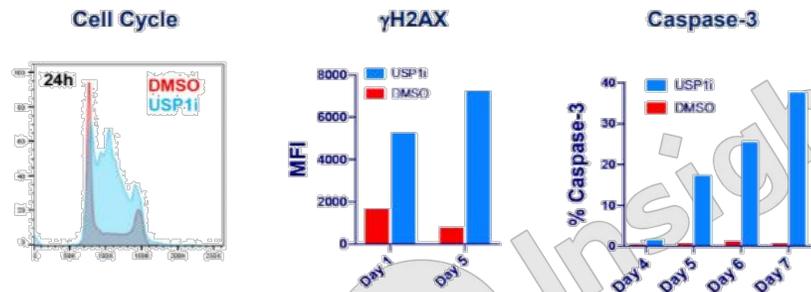
## KSQ Therapeutics CRISPRomics® 平台

The CRISPRomics® Company  
Engineering Cells For Life™

- 鉴别 USP1 为 DDR 通路的潜力靶点
- 小野制药收购多个基于该平台鉴别开发的临床前阶段 DDR 通路项目

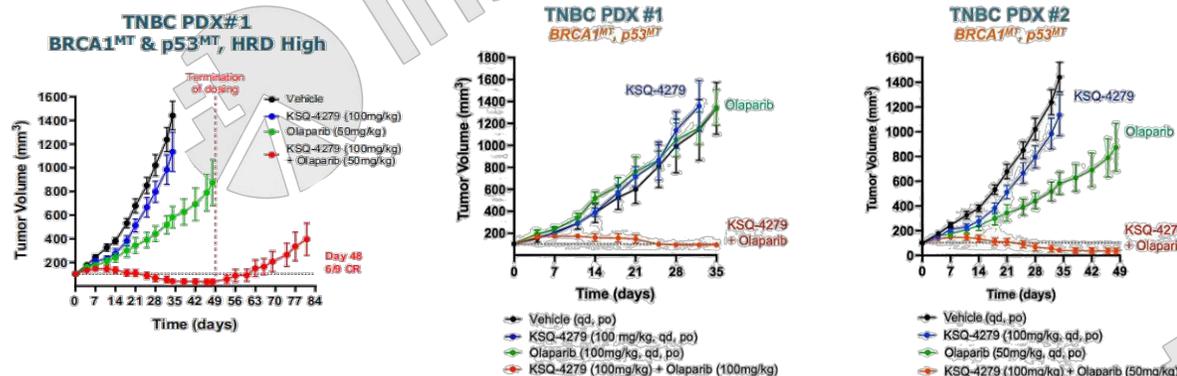


KSQ-4279 是 USP1 的变构抑制剂， $K_i = 1.2 \text{ nM}$ ，相较于 DUB 家族其它成员，KSQ-4279 对 USP1 具有高选择性



在 BRCA1 突变细胞中，KSQ-4279 可诱导细胞周期阻滞和 DNA 损伤，导致细胞凋亡和死亡

**I 期临床试验 (NCT05240898) 进行中:** 评估 KSQ-4279 单药及联用 PARP 抑制剂在晚期实体瘤患者的安全性和有效性



- 此前公开的 KSQ-4279 和奥拉帕利在 BRCA1<sup>MT</sup>/HRD High 的 TNBC PDX 小鼠模型中的耐受性和药效数据显示，联用策略带来了更持久以及更有效的抗肿瘤活性。

## 2023 AACR 最新成果



- 在敏感细胞系中，KSQ-4279 改变 DNA 复制叉动力学，诱导与复制相关 ssDNA 缺口，产生复制压力；KSQ-4279 导致 DNA 复制和修复必需的增殖细胞核抗原 (PCNA) 缺失，PCNA 缺失和 ssDNA 损伤会引起 DNA 双链断裂和 DNA 损伤累积，从而导致细胞死亡。
- 在 PARPi 抵抗型 TNBC PDX 模型中，KSQ-4279 和 PARP1 抑制剂 AZD5305 联用，与单药相比，联用组展现出更强、更持久的抗肿瘤活性，其中包括肿瘤消退。

## 2023 年 AACR 亮点项目汇总

药品名称	成分类别	靶点	企业	亮点
ASP2138	双特异性抗体	CLDN18.2 x CD3	阿斯泰来	[2+1] 非对称双抗提高肿瘤组织选择性
GNC-035	双特异性抗体	PD-L1 x 4-1BB x CD3 x ROR1	百利天恒   Systimmune	
GNC-038	双特异性抗体	PD-L1 x 4-1BB x CD3 x CD19	百利天恒   Systimmune	独有四抗平台, 同时达成免疫激活和肿瘤杀伤
GNC-039	双特异性抗体	PD-L1 x 4-1BB x CD3 x EGFRvIII	百利天恒   Systimmune	
KN052	双特异性抗体	PD-L1 x OX40	康宁杰瑞	国内进展最快的 PD-L1 x OX40 双抗产品
GEN1042	双特异性抗体	CD40 x 4-1BB	Genmab   BioNTech	首款天然抗体结构的 CD40 x 4-1BB 双抗产品
MCLA-129	双特异性抗体	EGFR x MET	Merus   贝达药业	ADCC 活性优于埃万妥单抗
SGN-B6A	ADC	ITGB6	Seagen	首个靶向 ITGB6 的 ADC 药物
AZD8205	ADC	B7-H4	阿斯利康	搭载新型 TOP1i 载荷 AZD14170132
AZD5335	ADC	FR $\alpha$	阿斯利康	FR $\alpha$ 中-低表达卵巢癌模型中显示出更好的疗效
YH013	ADC	EGFR x MET	百奥赛图	国内首款 EGFR x MET 的 ADC 产品
ABBV-319	ADC	CD19 x GR	艾伯维	首个针对肿瘤的抗体-糖皮质激素激动剂偶联物
TAK-500	ADC	CCR2 x STING	武田制药	针对实体瘤微环境的 ISAC
CB-012	CAR-T	CLL-1	Caribou	结合免疫检查点阻断和免疫隐形的 CAR-T 疗法
AZD0754	CAR-T	STEAP2	阿斯利康	首款由阿斯利康完全自研的 CAR-T 产品
SS008871	化药	POLQ	先声药业	国内首家披露的 POLQ 抑制剂
IMP7068	化药	WEE1	英派药业	国内首个公布初步临床结果的 WEE1 抑制剂
KSQ-4279	化药	USP1	KSQ Therapeutics	全球进展最快的 USP1 抑制剂

# Thank You.

## 声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据；

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证；

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告。