



加科思药业2023年中期业绩介绍

2023年8月

1167.HK

Disclaimer

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 Key Milestones and Catalyst Events

2023年中期业绩概览

核心项目进展

格来雷塞 (JAB-21822 KRAS G12C抑制剂)

- NSCLC: 单药注册性临床9月完成入组
- PDAC: 全球首个同类产品注册性临床获批并获CDE **BTD认定**
- CRC: 2023年JCA-AACR大会发布单药及与西妥昔单抗联合用药数据; 注册性临床试验正在与CDE进行沟通。

JAB-3312 (SHP2抑制剂)

- 与KRAS G12C抑制剂联用
 - 入组1线、2线、未曾用药及耐药患者
 - 与格来雷塞的I/IIa期临床试验正在中国入组患者, 已入组超过100例患者;
- 与其他项目联用
 - JAB-3312正在与索托拉西步、奥希替尼、PD-1单抗等药物进行联用, 已在特定的肿瘤类型中观察到疗效信号。

数据亮相国际舞台

2023 JCA-AACR

- 格来雷塞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
ORR 62.8%/DCR 93%

2023 AACR

- 公布3项临床前研究数据
 - KRAS^{multi}抑制剂JAB-23425
 - CD73-STING iADC JAB-X1800
 - 极光激酶A抑制剂JAB-2485

3项全球前三IND获批

- JAB-26766 (PARP7i)
- JAB-BX300 (LIF mAb)
- JAB-24114 (GUEi)

财务表现

截至2023年6月30日

- 资金余额**13亿元**
 - 资金可支撑未来24个月的支出
 - 收入**4030万元**
 - 研发投入**2.3亿元**, 同比增长5.5%
- 业绩期内完成2次融资
- 港股配售1.59亿港元
 - 获得亦庄国投1.5亿元人民币资金支持

北京新总部研发中心启用

2023年5月

- 北京新总部研发中心正式启用
- 总面积20000m²
- 成立8年, 全新起航

2023H2-2024H1主要里程碑及催化剂事件（一）

事件	预计时间
新药上市申请	
单药治疗非小细胞肺癌 格来雷塞 (JAB-21822) Pre-NDA CMC资料递交	2023 Q4
单药治疗非小细胞肺癌 格来雷塞 (JAB-21822) 提交新药上市申请 (NDA)	2024 H1
注册临床	
格来雷塞 (JAB-21822) 单药治疗胰腺癌 - 临床中心启动	2023年9月
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
POC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	2024 H1



2023H2-2024H1主要里程碑及催化剂事件 (二)

事件		预计时间
新药临床试验申请		
JAB-23400 (KRAS ^{multi}) 新药临床试验申请提交		2024 H1
JAB-30300 (P53) 新药临床试验申请提交		2023 Q4
数据发表		
ESMO (口头报告)	JAB-3312 (SHP2i)与格来雷塞 (JAB-21822) 联合用药临床数据	2023年10月
ASCO GI (计划递交)	格来雷塞 (JAB-21822) 单药治疗胰腺癌及其他实体瘤	2024年1月



过去十年抗肿瘤药研发的困境

靶向抗癌药

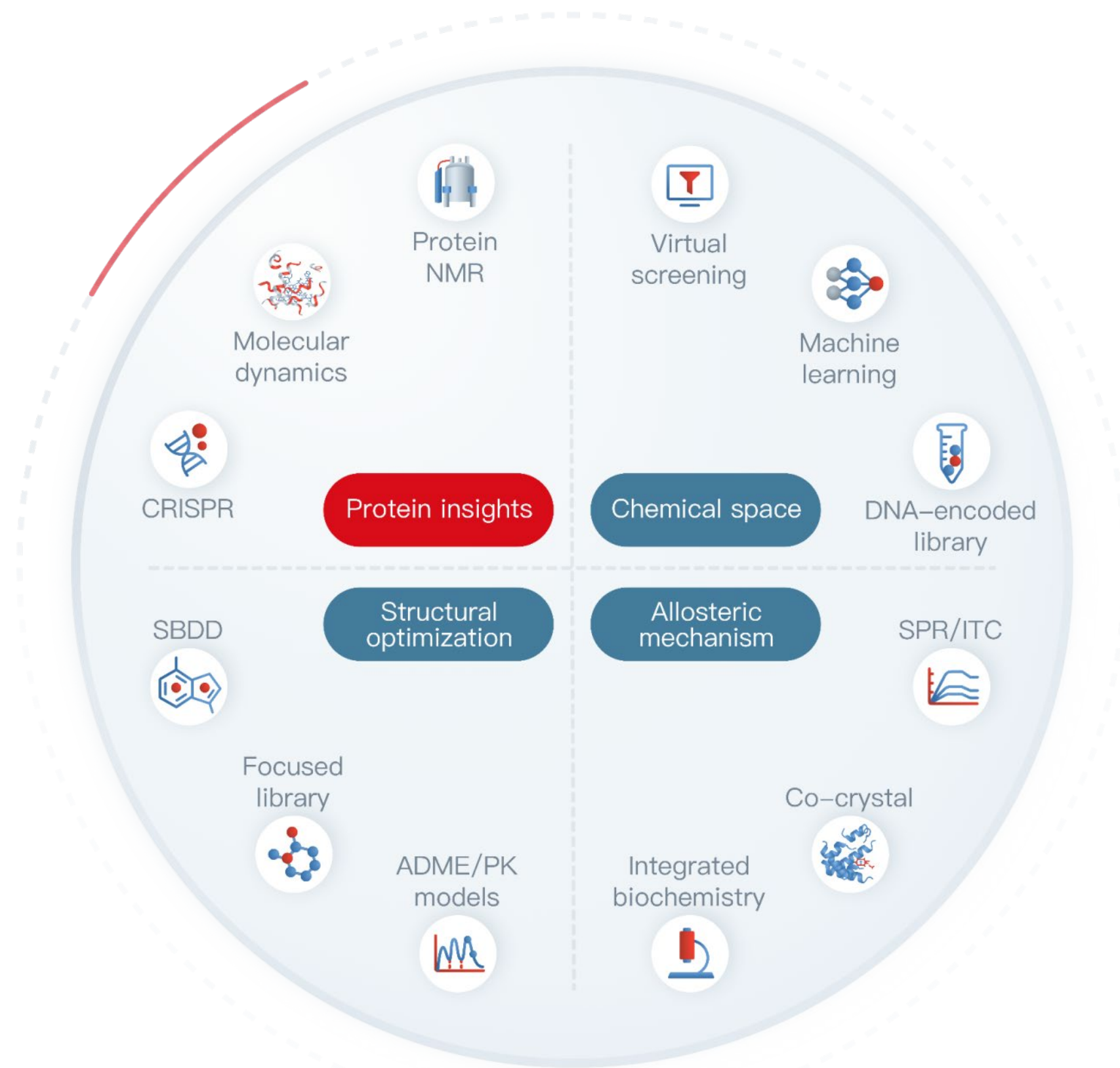
2001年之后的15年，容易成药的靶点被基本被开发成药，剩下的是**难成药靶点 (undruggable)**

肿瘤免疫

2013年PD-1抗体之后，基本没有突破性进展，特别是针对PD-1抗体无效的和PD-1抗体耐药的肿瘤

我们的平台及管线布局策略（一）

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

经典不可成药靶点

• KRAS通路

JAB-21822 KRAS G12C
JAB-3312 SHP2
JAB-23400 KRAS^{multi}
JAB-2485 Aurora A
JAB-BX300 LIF
JAB-22000 KRAS G12D

• MYC通路

JAB-8263 BET
JAB-2485 Aurora A

• P53通路

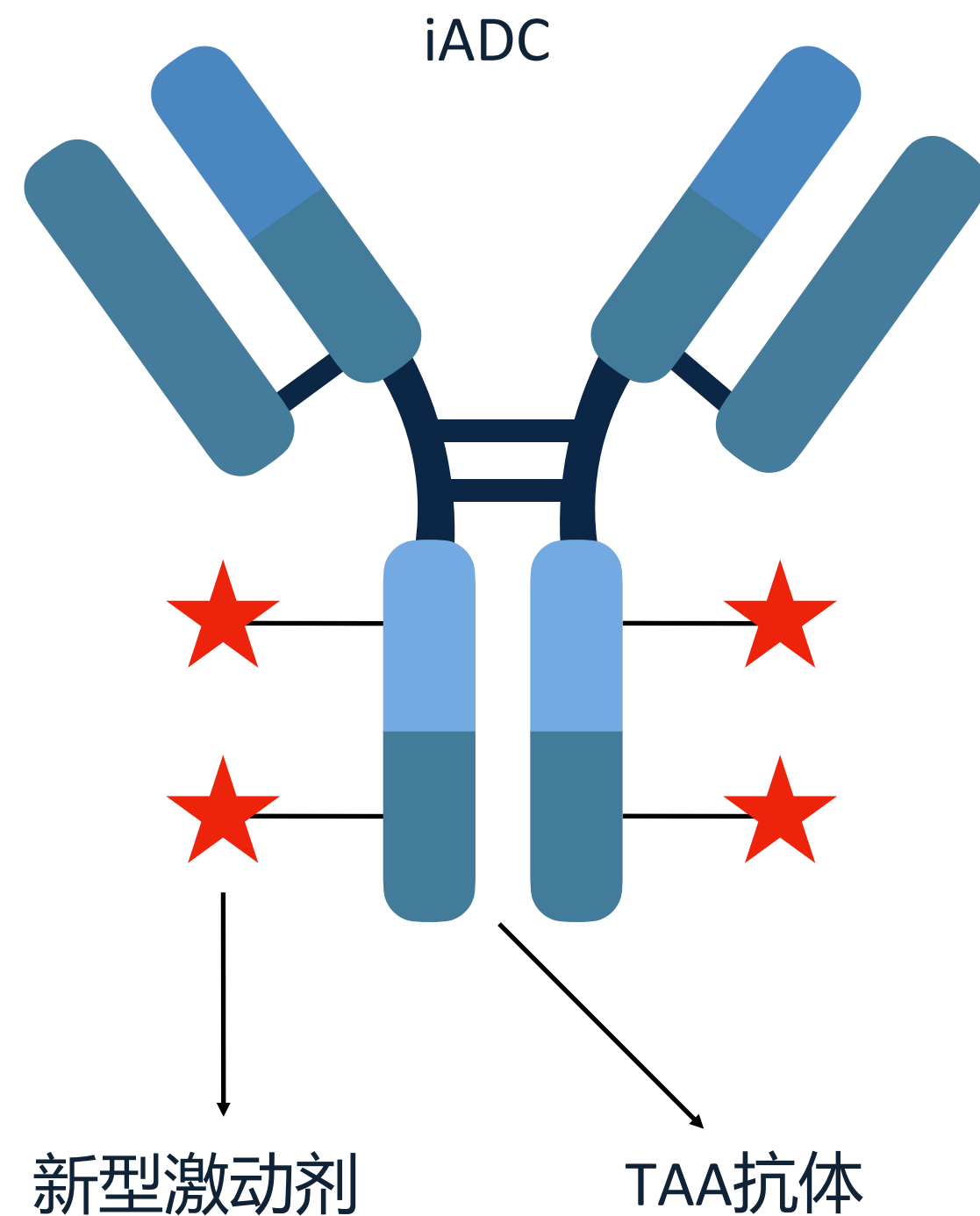
JAB-30300 P53Y220C

• 肿瘤代谢

JAB-24114 GUE

我们的平台及管线布局策略 (二)

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



免疫肿瘤

- **iADC**

JAB-BX400 HER2-STING AGONIST

JAB-X1800 CD73-STING AGONIST

...

- **STING的下游通路**

JAB-26766 PARP7

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”

我们的管线

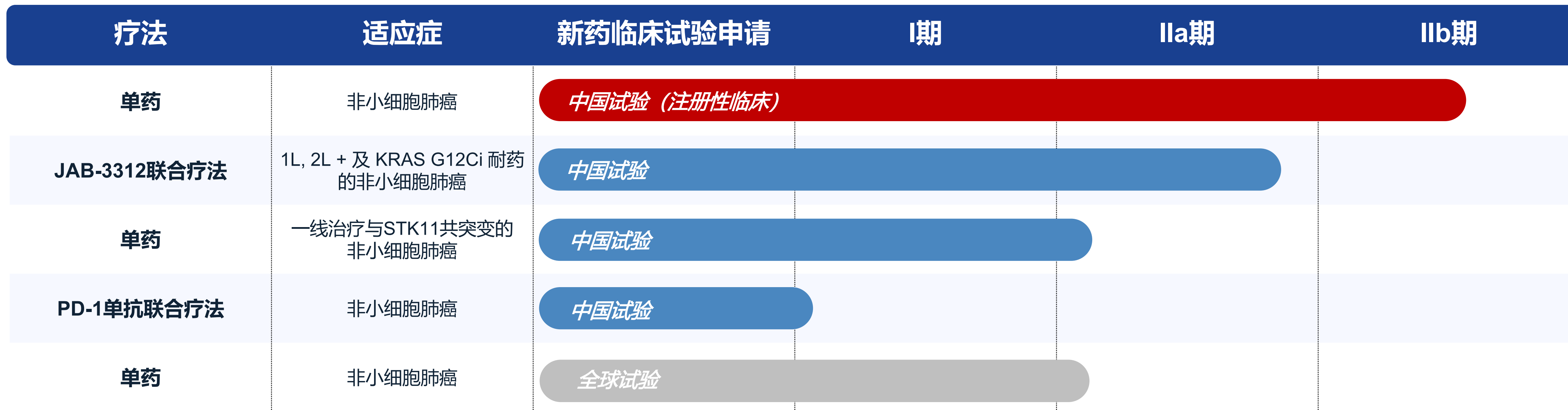
产品	靶点	通路	开发阶段	IND时间	适应症	全球排名*	中国排名	备注
JAB-3312	SHP2	RAS&I/O	临床II期	2018	NSCLC, ESCC, 其他实体瘤	2	1	
JAB-21822	KRAS G12C	RAS	临床II期	2021	NSCLC, CRC, PDAC, 其他实体瘤		2	2024年H1递交新药上市申请 (NDA)
JAB-8263	BET	MYC	临床I期	2020	实体瘤, MF, AML		1	针对该靶点, 全球尚无上市产品, 同靶点项目对外合作价值约17亿美元
JAB-2485	Aurora A	RB	临床I期	2021	实体瘤	2	1	礼来制药, I/II期
JAB-24114	GUE	Tumor Metabolic	IND已获批	2023	实体瘤, 血液瘤	2	1	Dracen, I期
JAB-BX300	LIF	RAS	IND已获批	2023	实体瘤	2	1	AZ, II期
JAB-26766	PARP7	I/O	IND已提交	2023	实体瘤	2	1	Ribon, I期
JAB-23400	KRAS ^{multi}	RAS	IND准备阶段	2024 H1	实体瘤	1 (expect)	1 (expect)	全球尚无产品进入临床试验
JAB-30300	P53	P53	IND准备阶段	2023 H2	实体瘤	2 (expect)	1 (expect)	PMV, I期
JAB-BX102	CD73	I/O	临床I期	2021	实体瘤			
JAB-BX400	HER2-STING iADC	I/O	临床前研究	2024-2025		2 (expect)	1 (expect)	Mersana
JAB-X1800	CD73-STING iADC	I/O	临床前研究	2024-2025		1 (expect)	1 (expect)	全球尚无产品进入临床试验
JAB-22000	KRAS G12D	RAS	先导物优化	2024		2 (expect)	1 (expect)	Mirati 临床一期, 特殊制剂

1. 成熟通路中难成药靶点的开发

- KRAS通路

| KRAS G12C抑制剂

格来雷塞在非小细胞肺癌中的进展



入组覆盖 | 线到后线治疗非小细胞肺癌患者

- **单药治疗: 在超过100家中心入组超过200例带有KRAS G12C突变的患者**
 - Pre-NDA将在2023年第四季度递交
 - NDA将在2024年上半年递交
 - 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**
 - 在KRAS G12C突变的非小细胞肺癌患者中观察到了疗效信号，特别是在I线治疗患者中
 - 初步结果将在2023 ESMO大会上以口头报告形式展示

格来雷塞在非小细胞肺癌上的疗效和安全性方面具有同类最优潜力

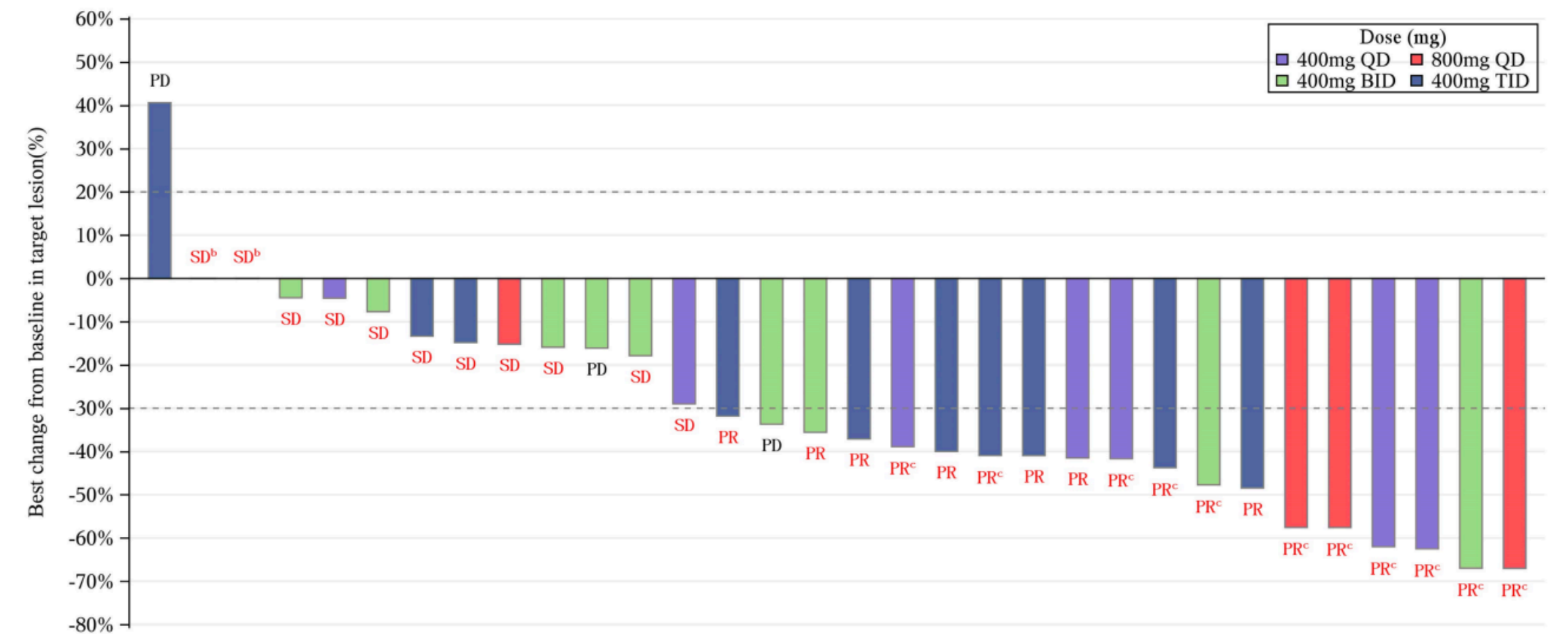
有效性

- 非小细胞肺癌患者客观缓解率为56.3% (18/32) (2022 ASCO年会摘要)
- JAB-21822+JAB-3312 在 I 线非小细胞肺癌患者中展现积极 (2023 ESMO 口头报告)

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)**

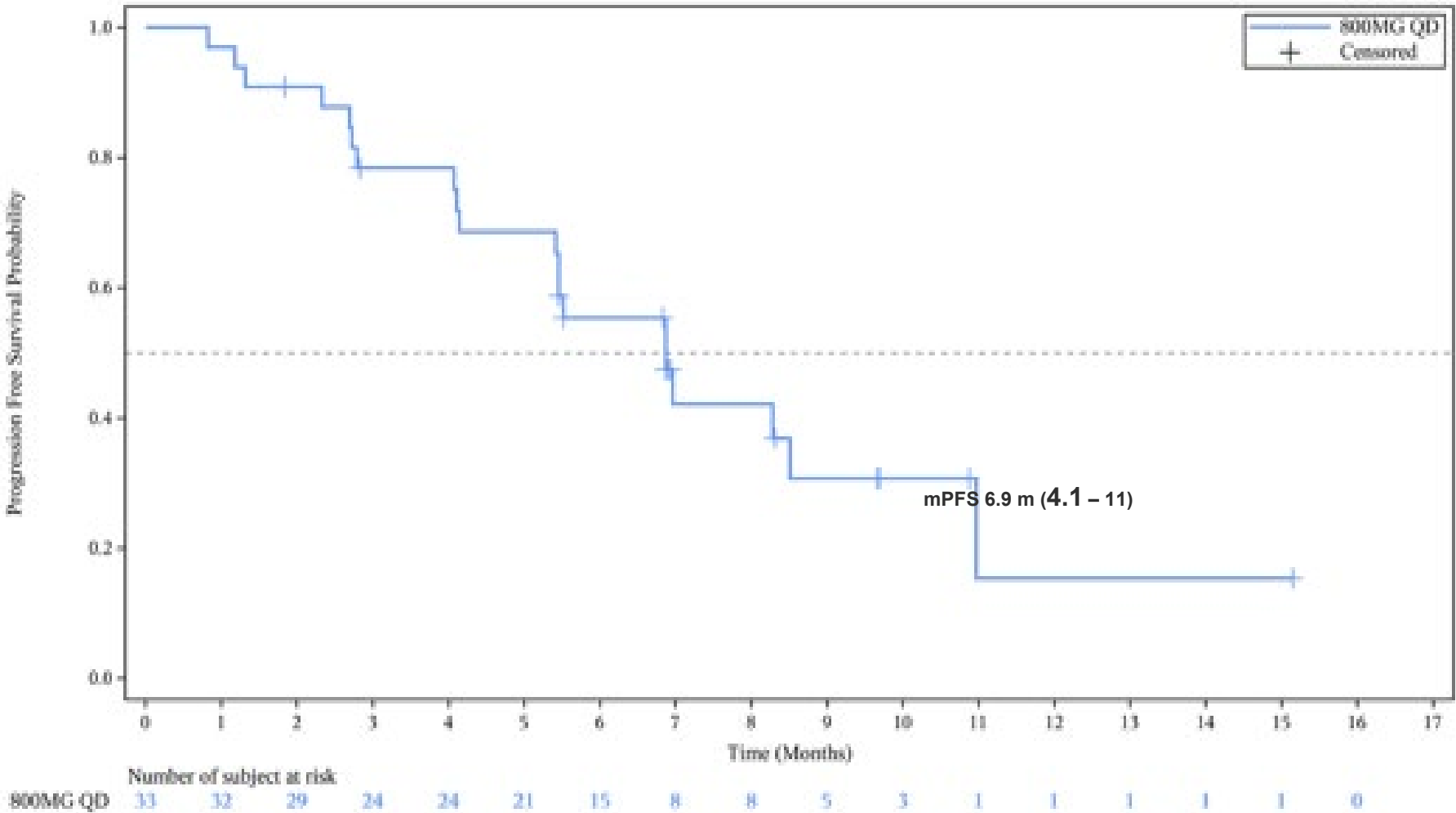
格来雷塞在结直肠癌上具有同类最优潜力

在CRC中，体现出优于竞争对手的疗效及安全性数据

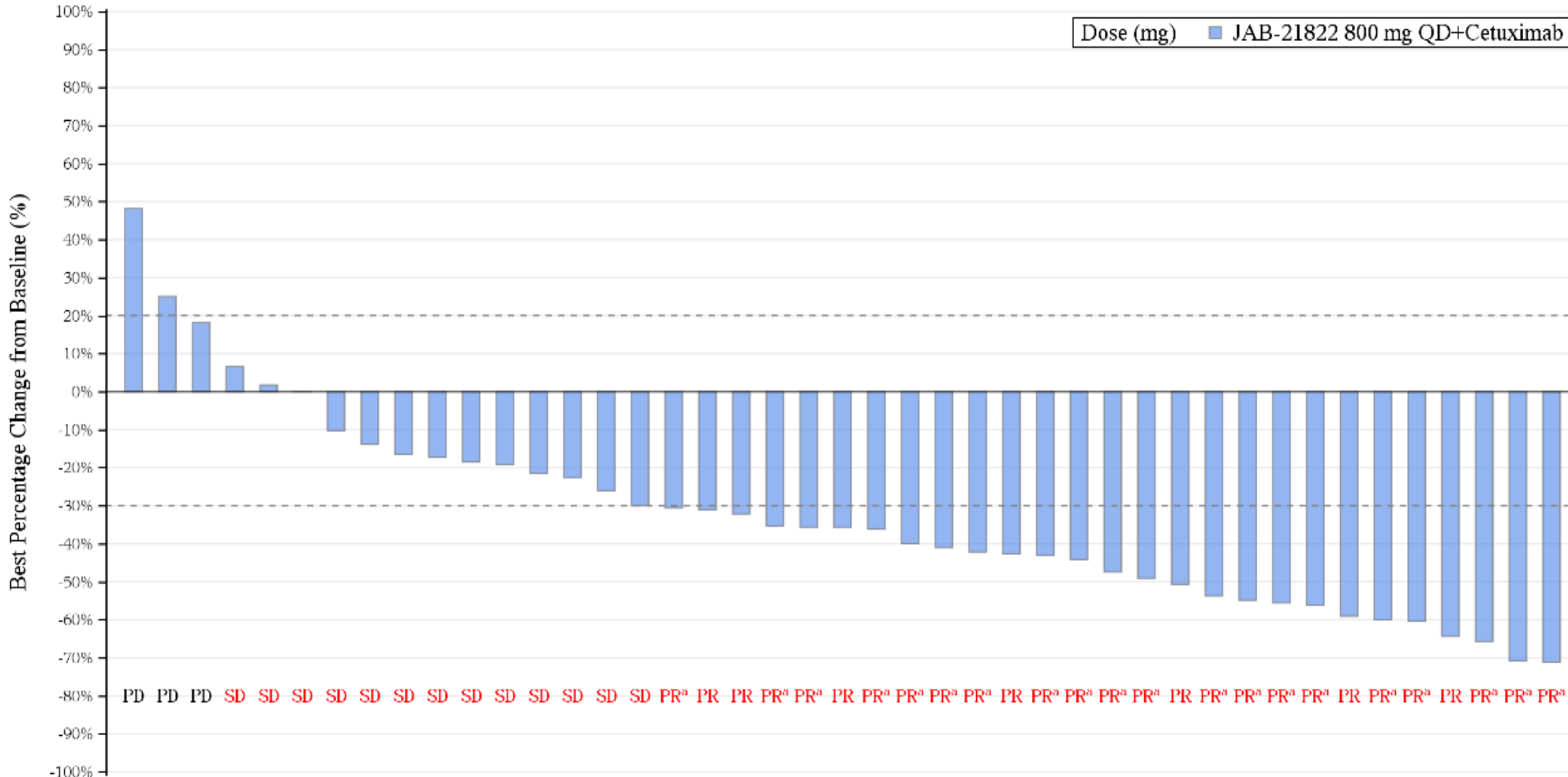
- JAB-21822单药在晚期结直肠癌中具有很好的抗肿瘤效果
 - ORR 33.3% (11/33), DCR 90.9% (30/33), mPFS 为 6.9 个月
- JAB-21822 联合西妥昔在晚期结肠癌中表现出更好的临床抗肿瘤效果
 - **ORR 62.8% (27/43) and DCR 93% (40/43)**
 - DOR 及 mPFS 未达到评估终点

- 无论单药还是联合剂量组都具有较好的安全性和良好的耐受性
- JAB-21822 联合西妥昔的 III 期注册性临床试验正在计划中

mPFS= 6.9m JAB-21822单药



ORR=62.8% JAB-21822联合西妥昔



格来雷塞在胰腺癌中的进展

| PDAC 单药治疗进展

- 胰腺癌单药单臂治疗已获得**注册性临床实验批准**。临床中心计划2023年9月启动
- 2023年8月在中国获得治疗2线及以上KRAS G12C突变的胰腺癌**突破性疗法认定**。这是继格来雷塞在中国获得治疗2线及以上KRAS G12C突变的非小细胞肺癌突破性疗法后的又一突破
- 格来雷塞是**全球首个**获批治疗胰腺癌注册性临床的KRAS G12C抑制剂
- 全球多中心注册性临床研究方案计划与FDA讨论

| PDAC 单药治疗数据发布计划

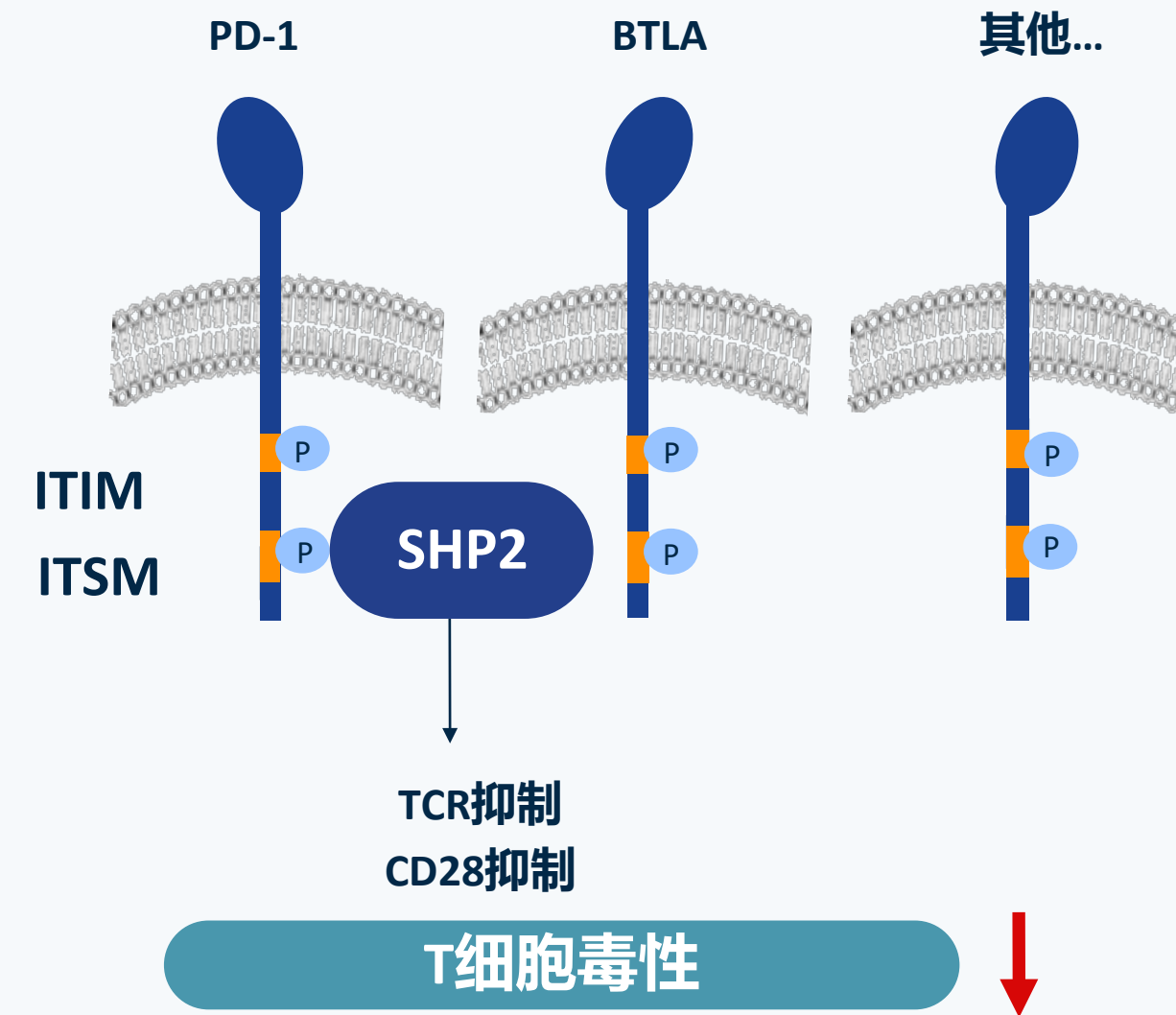
- 凭借优异的肿瘤响应数据，胰腺癌二线单药治疗临床数据计划提交至2024年1月举办的ASCO GI大会

SHP2抑制剂

SHP2在PD-1和KRAS通路发挥双重功能

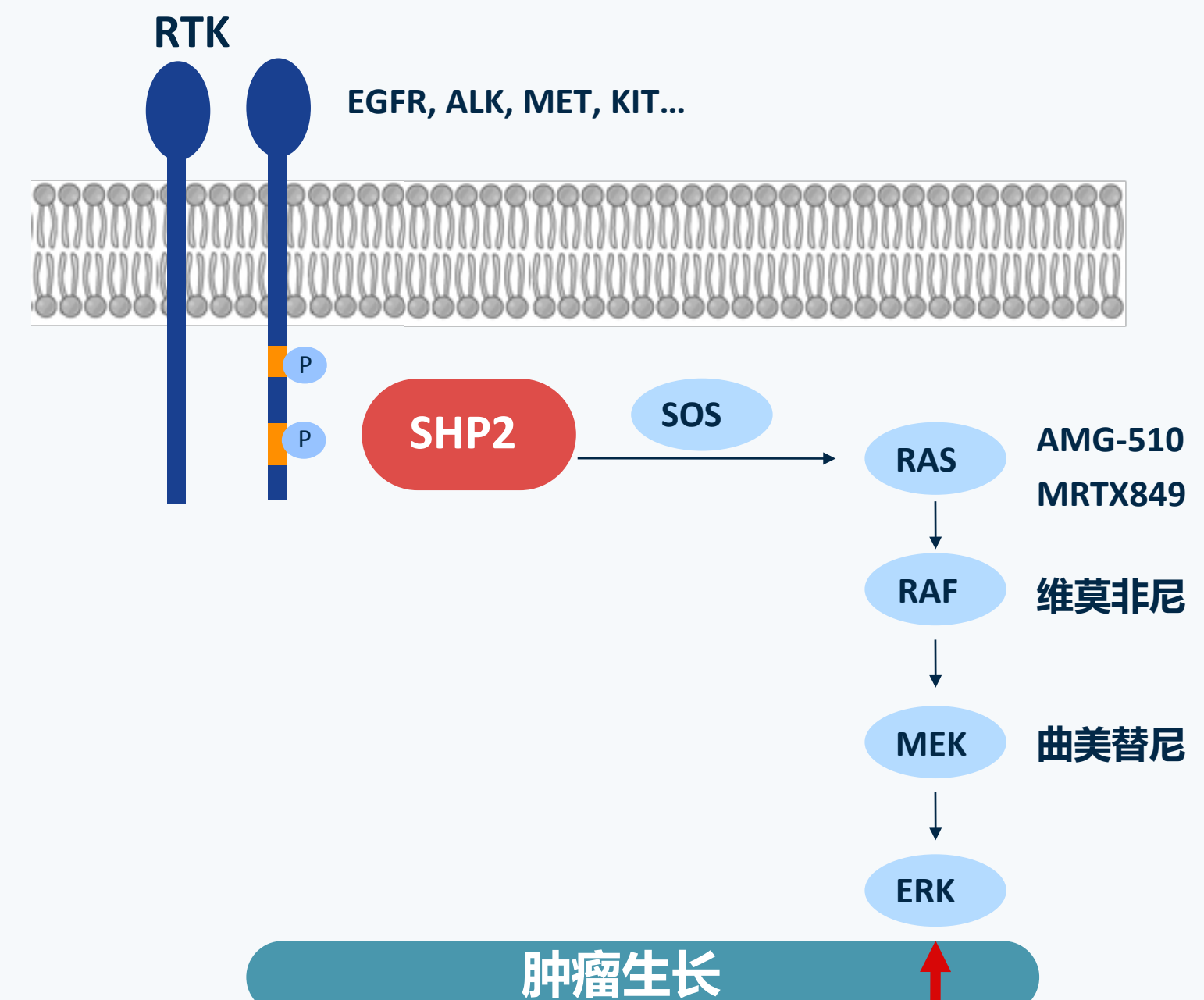
- 针对PD-1原发性和继发性耐药肿瘤有潜在益处
- 是与肿瘤免疫或RAS通路中分子展开联用的基石药物

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)

SHP2 抑制剂的临床应用—SHPi+X联合治疗方案

SHPI2抑制剂使多种癌基因依赖的实体瘤对靶向治疗的再治疗敏感

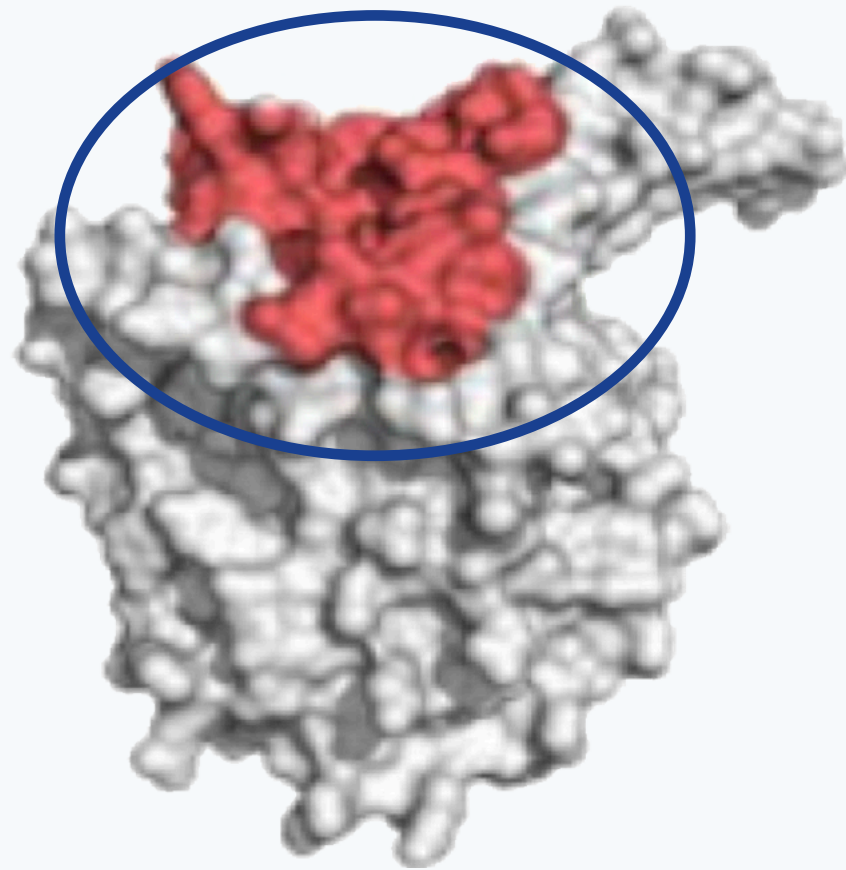
- 当与各种致癌驱动因子抑制剂联合使用时, SHP2抑制剂克服了旁路信号介导的耐药性
 1. 与KRAS G12C抑制剂联用: NSCLC, PDAC, CRC
 2. 与ERK抑制剂(未来与KRAS^{multi}抑制剂)联用: KRAS G12D突变的卵巢癌
 3. 与ALK抑制剂联用: EML4-ALK Fusion-Positive Lung Cancer
 4. 与Ros抑制剂联用: GOPC-ROS1 Fusion-Positive Pancreatic Cancer
 5. 与BRAfV600E抑制剂联用: BRAfV600E-Mutant Colorectal Cancer

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

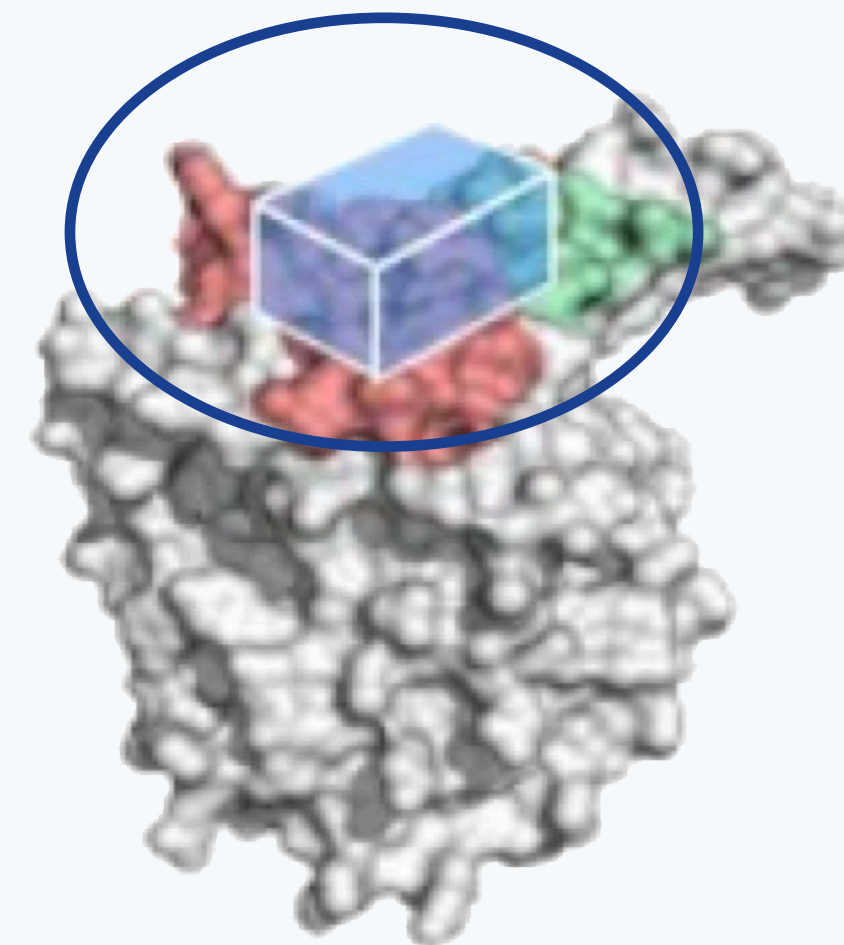
生化活性IC₅₀: ~10nM
细胞活性IC₅₀ ~100nM
临床剂量高达100-300mg/天



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
JAB-3312	JAB-21822联合用药	KRAS G12C突变的实体瘤	中国试验	
	奥希替尼联合用药	EGFR敏感性突变的非小细胞肺癌	全球试验	
	帕博利珠单抗（PD-1）联合用药	非小细胞肺癌, 食管鳞状细胞癌	全球试验	
	索托拉西布联合用药	KRAS G12C突变的非小细胞肺癌	全球试验	

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中同时做一线、二线和耐药的病人的临床研究，入组超过100例患者，已观察到积极的临床疗效。临床数据将在2023年ESMO做口头报告
- JAB-3312 + 帕博利珠单抗: 观察到早期疗效信号，II期试验进行中
- JAB-3312 + 奥希替尼: II期试验进行中

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RAS和亲环素A之间的口袋结合并形成三元复合物

KRAS的结构

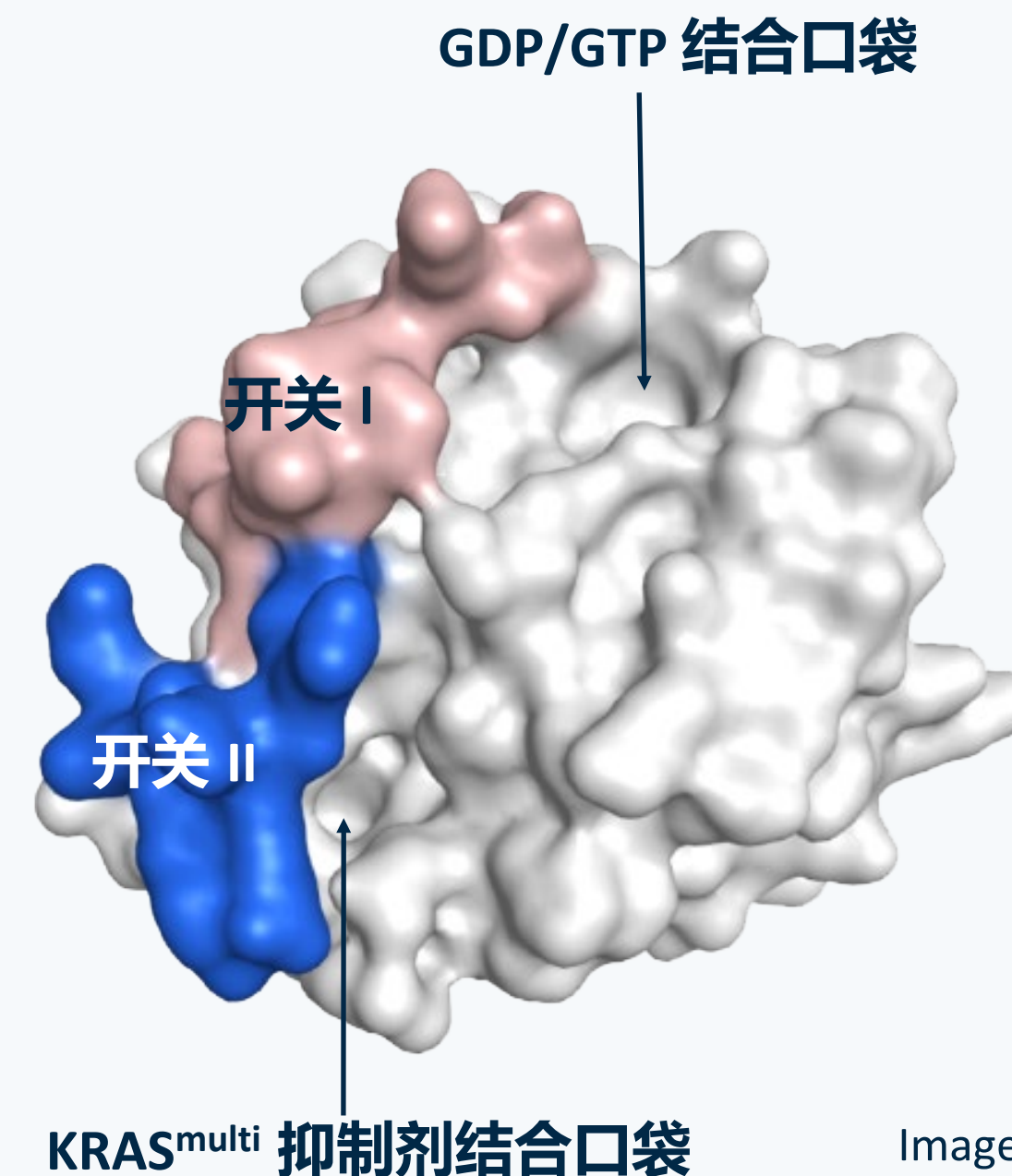
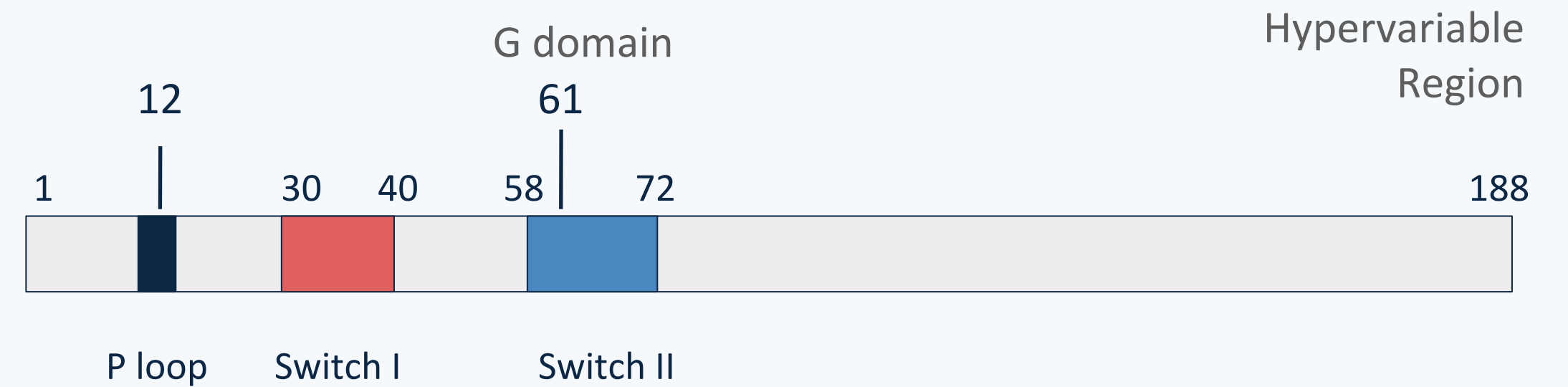


Image prepared by VMD 1.9.3

JAB-23400: 口服KRAS^{multi} 抑制剂

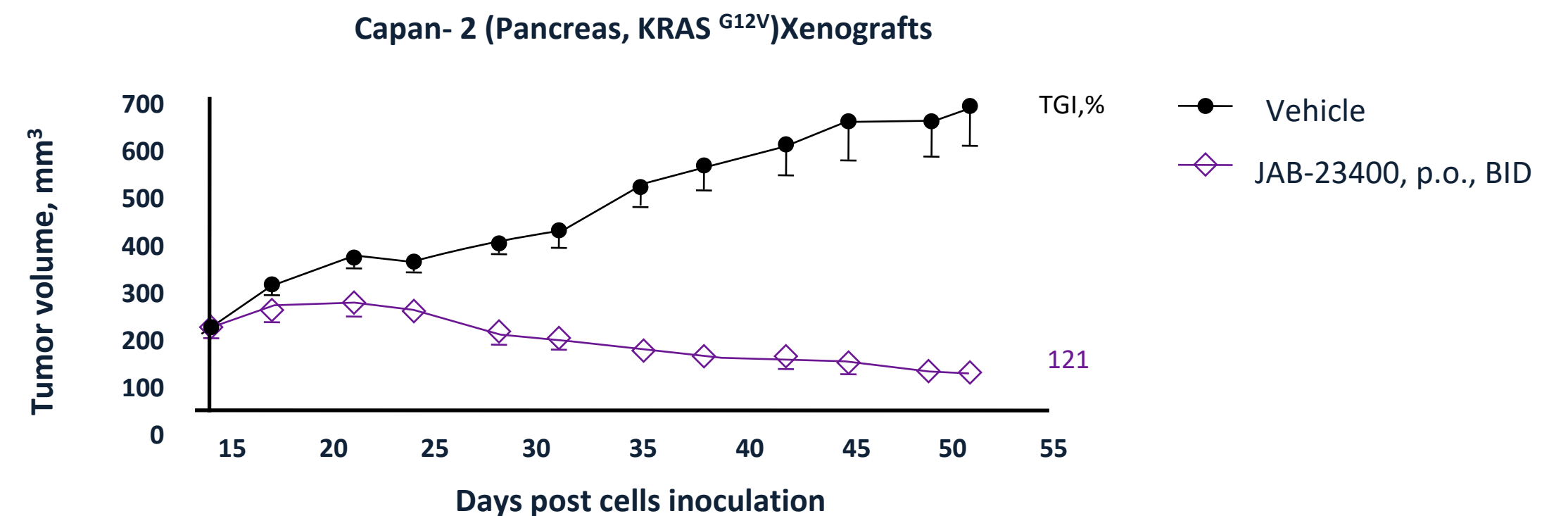
JAB-23400 概况

- 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



1. 成熟通路中难成药靶点的开发

- MYC通路

JAB-8263项目临床进展

- 在美国和中国进行实体瘤和血液瘤I期的剂量爬坡探索研究
- 安全性优异，积极的疗效信号
- 预计2023H2确定PR2D

JAB-2485项目临床进展

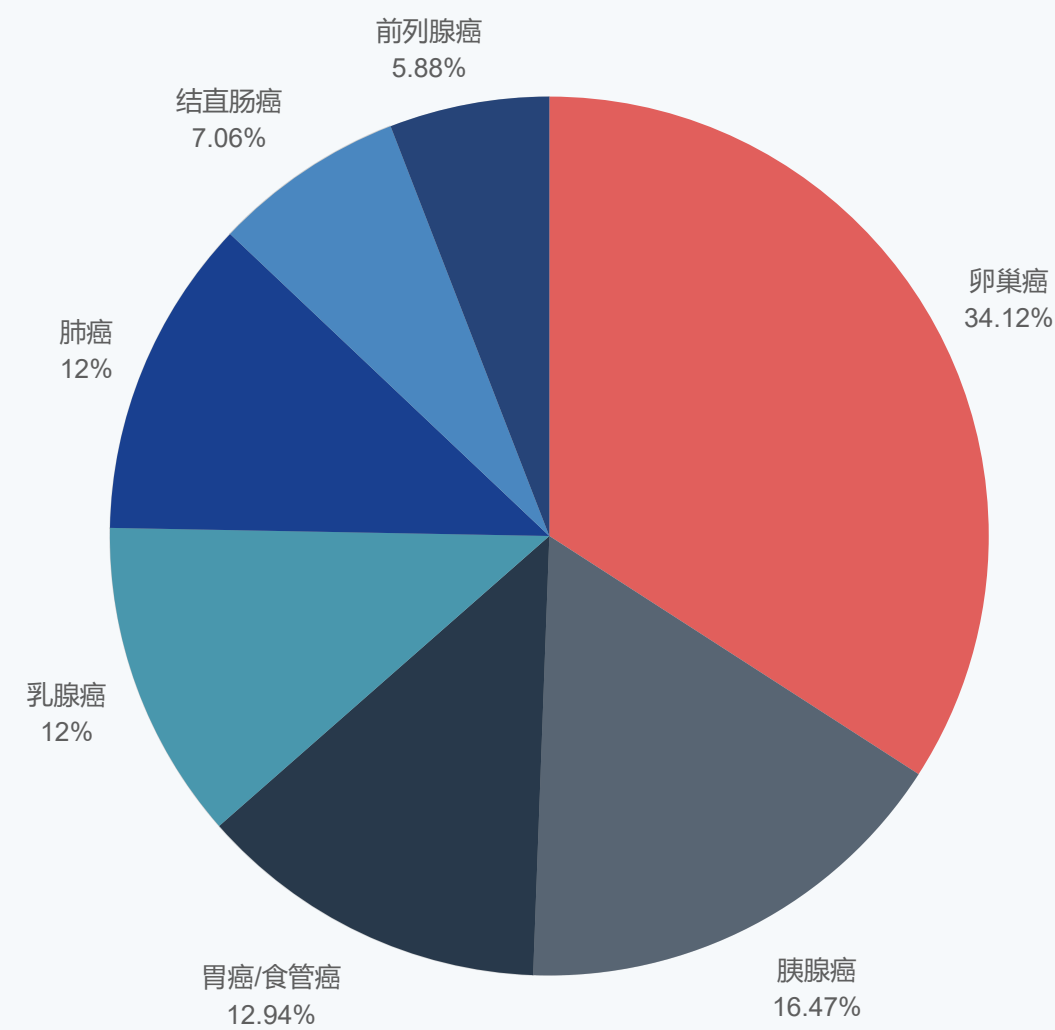
- 在美国和中国同时开展一期临床

1. 成熟通路中难成药靶点的开发

- P53通路

P53: 肿瘤中最常见的突变基因

实体瘤中P53 Y220C突变率

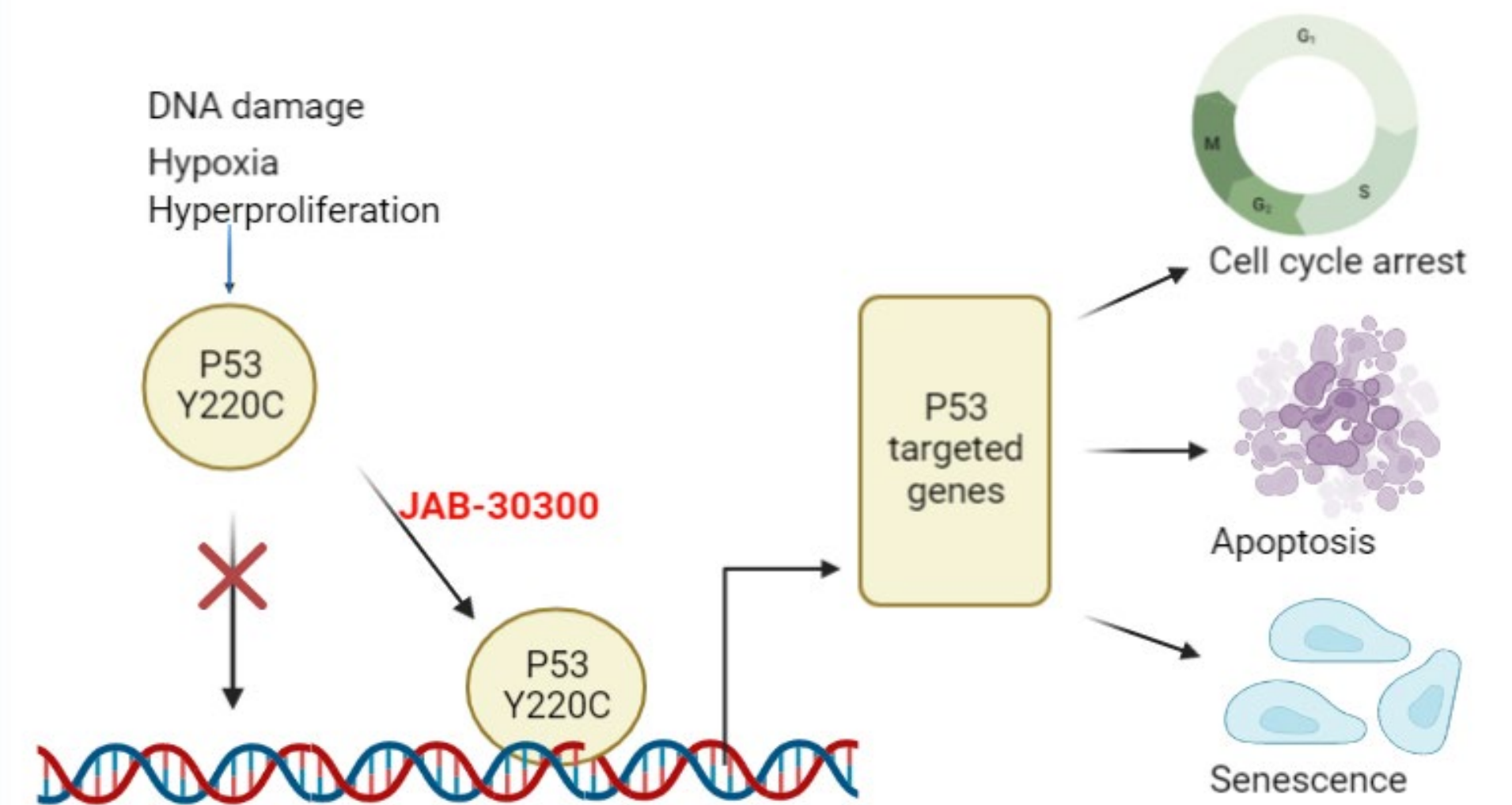


- P53是一种关键的肿瘤抑制因子，可调节细胞周期阻滞、DNA修复、细胞凋亡和衰老等多种细胞过程
- **大约50%的癌症基因组包含P53基因突变**
- P53 Y220C突变每年与10万例新的癌症病例相关¹

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%

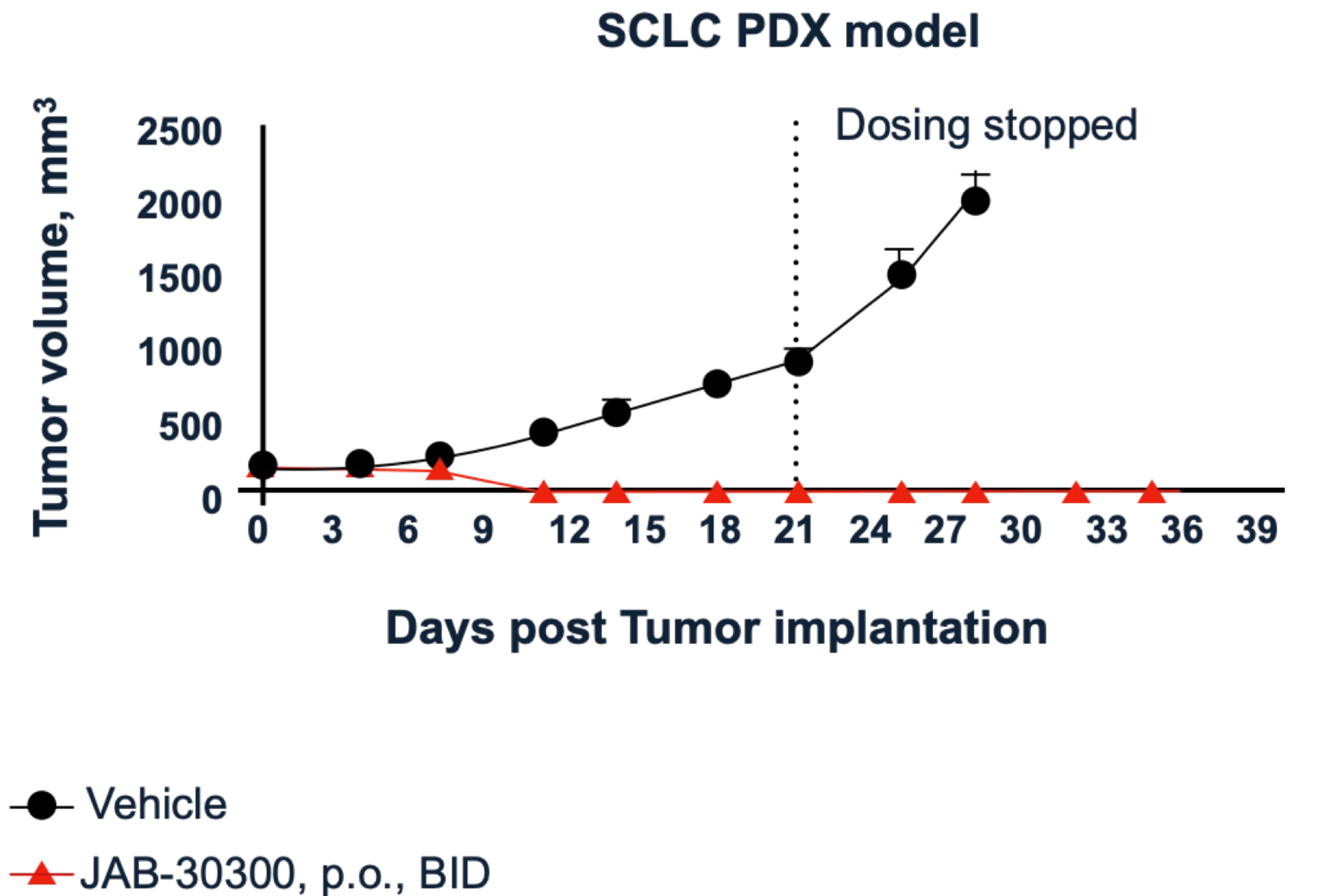


JAB-30300: 口服P53 Y220C激动剂

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
- IND: 2023Q4

强大的抗肿瘤效果



2. 肿瘤免疫

临床阶段

- **STING下游靶点 PARP7抑制剂**

临床前阶段

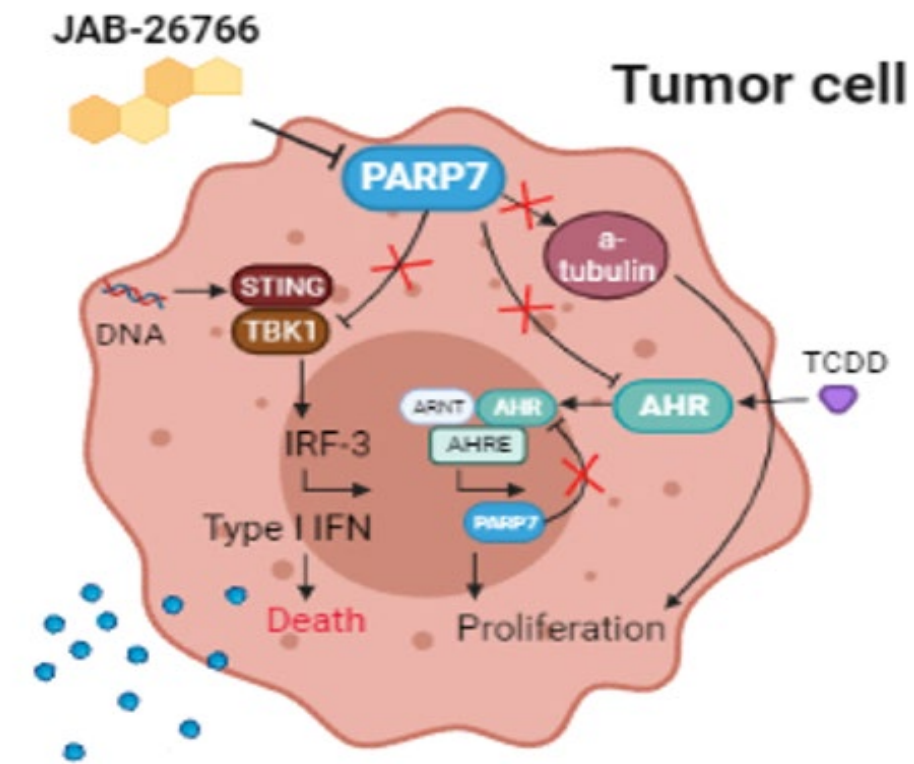
- **iADC: 以STING激动剂作为全新的载荷**

JAB-26766: 口服PARP7抑制剂

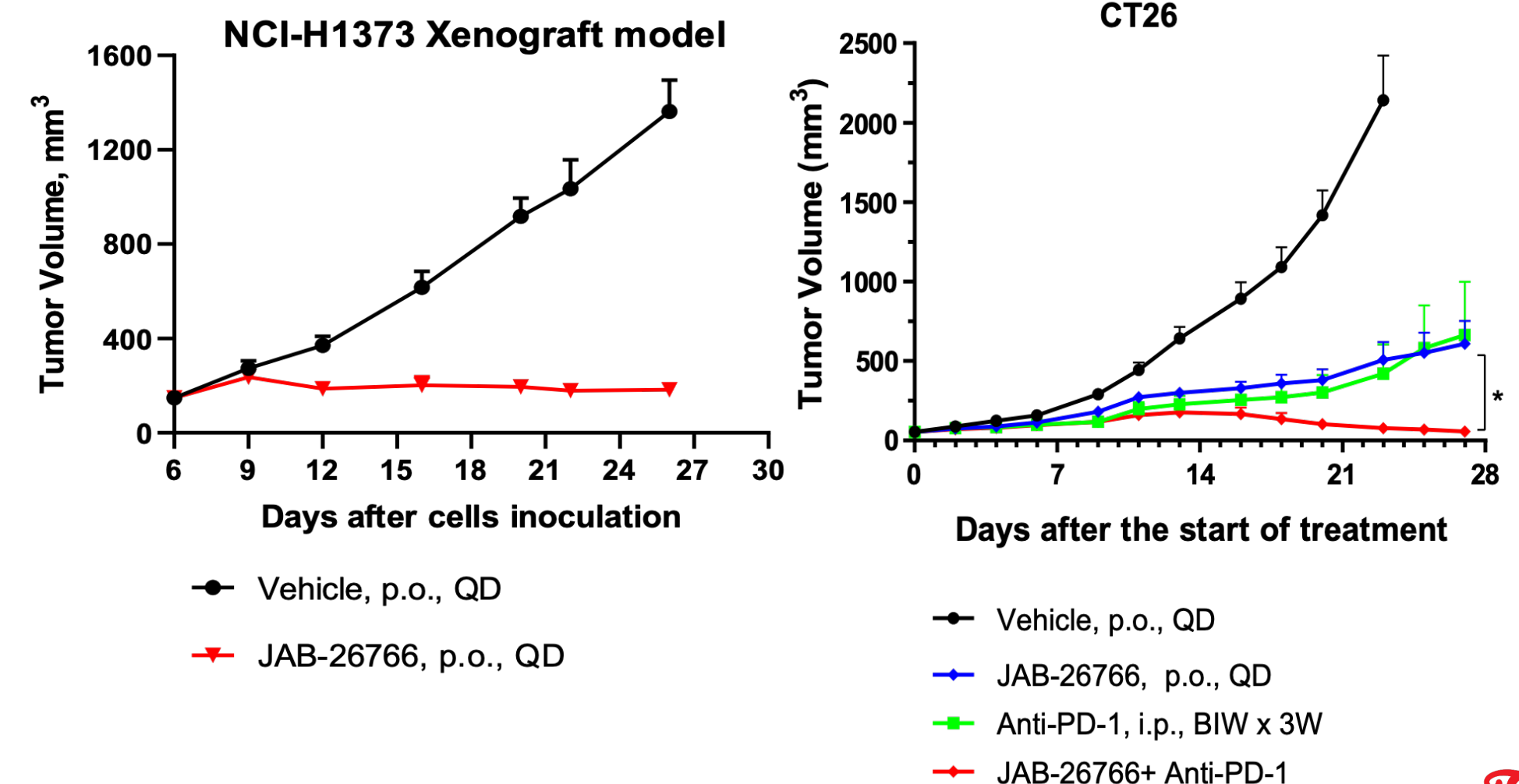
JAB-26766 临床前概况

- 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
- PARP7与STING具有协同作用，PARP7高表达的肿瘤中通常STING被抑制，因此，抑制PARP7可以激活肿瘤免疫，未来可与加科思的iADC联用。此外，PARP7与PD-1抗体联合使用也表现出协同作用。
- 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。
- 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
- 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-27670: STING激动剂作为iADC载荷

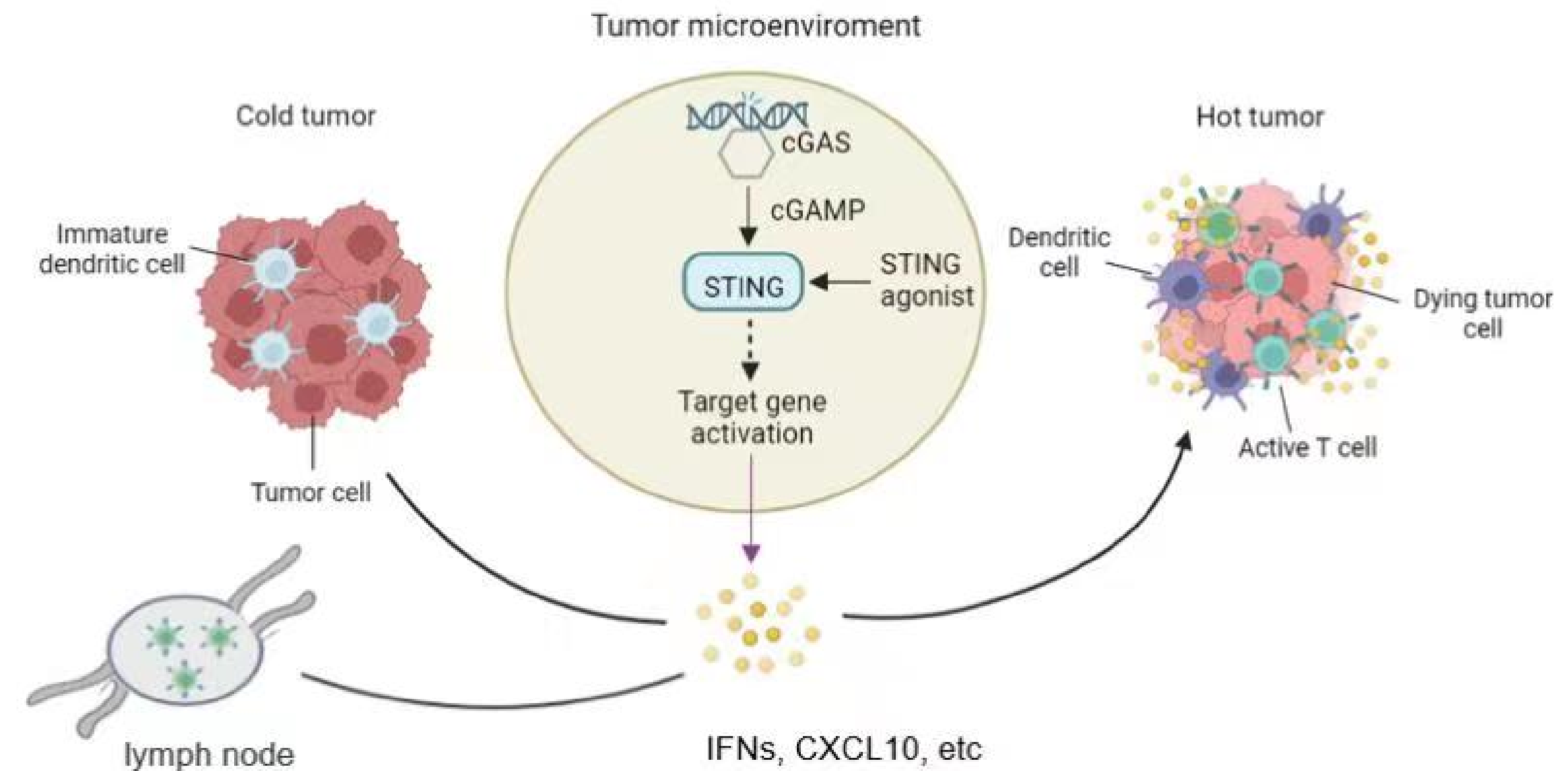
作用机制

- 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

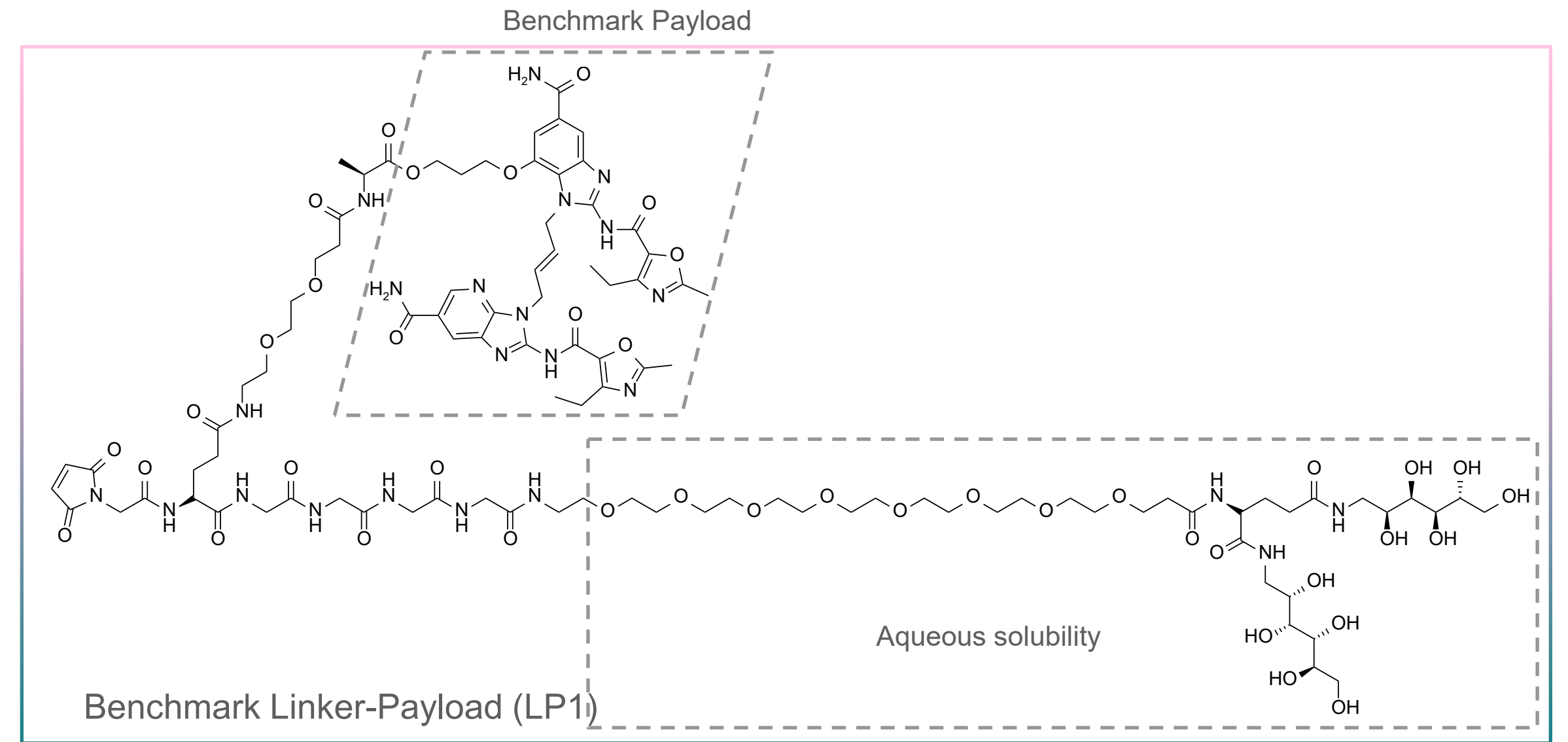
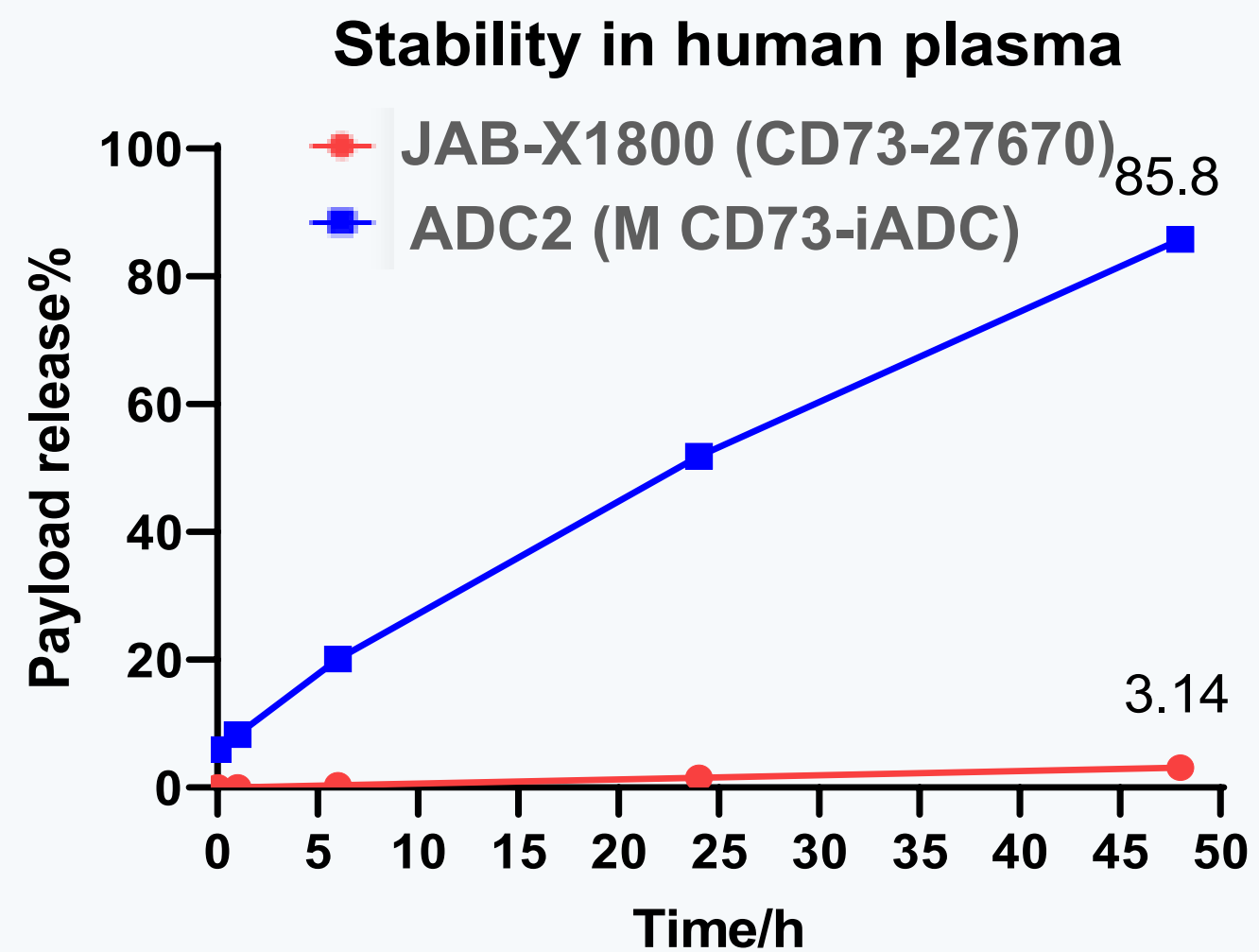
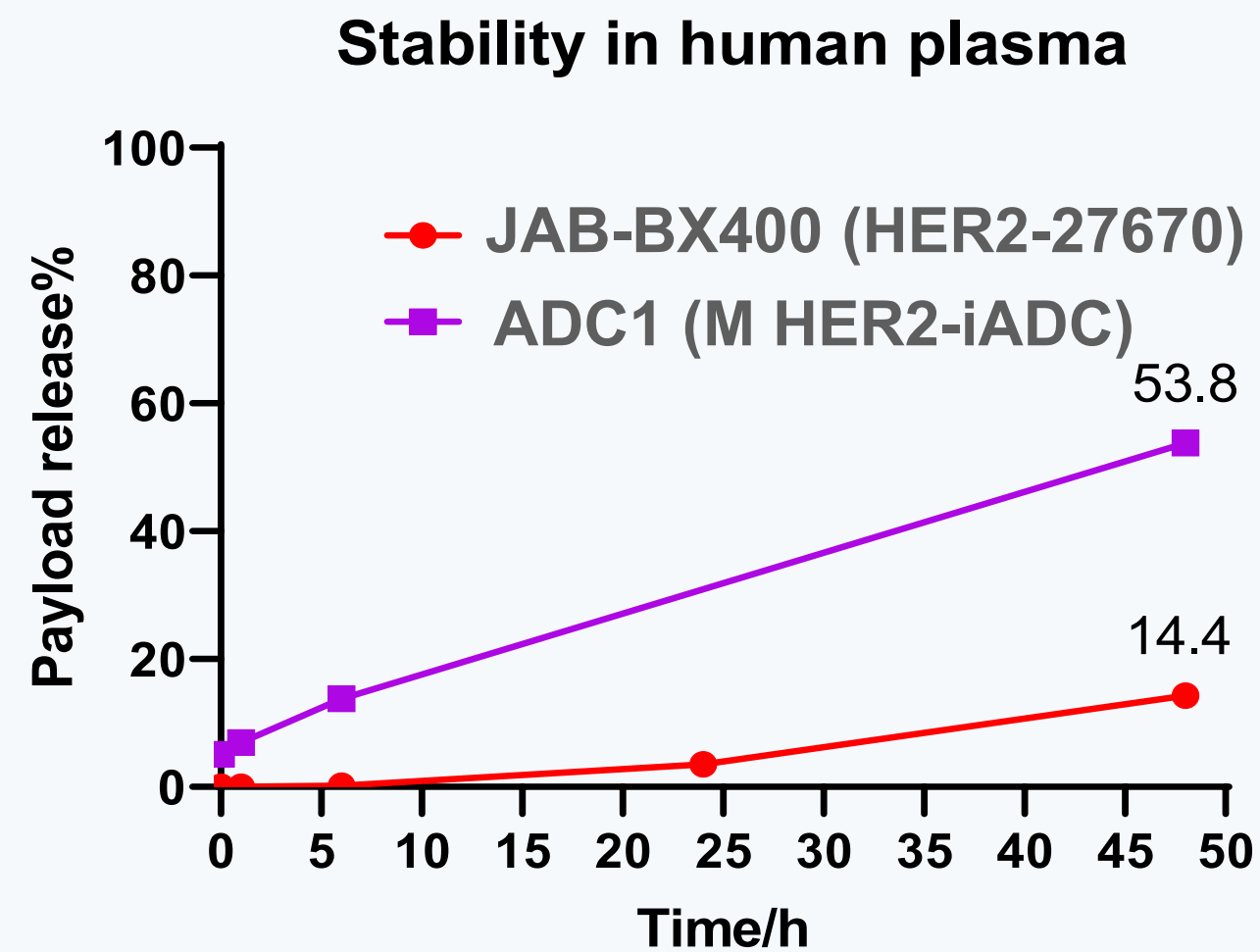
JAB-27670 临床前概况

- **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



STING iADC激动剂在血浆中的稳定性

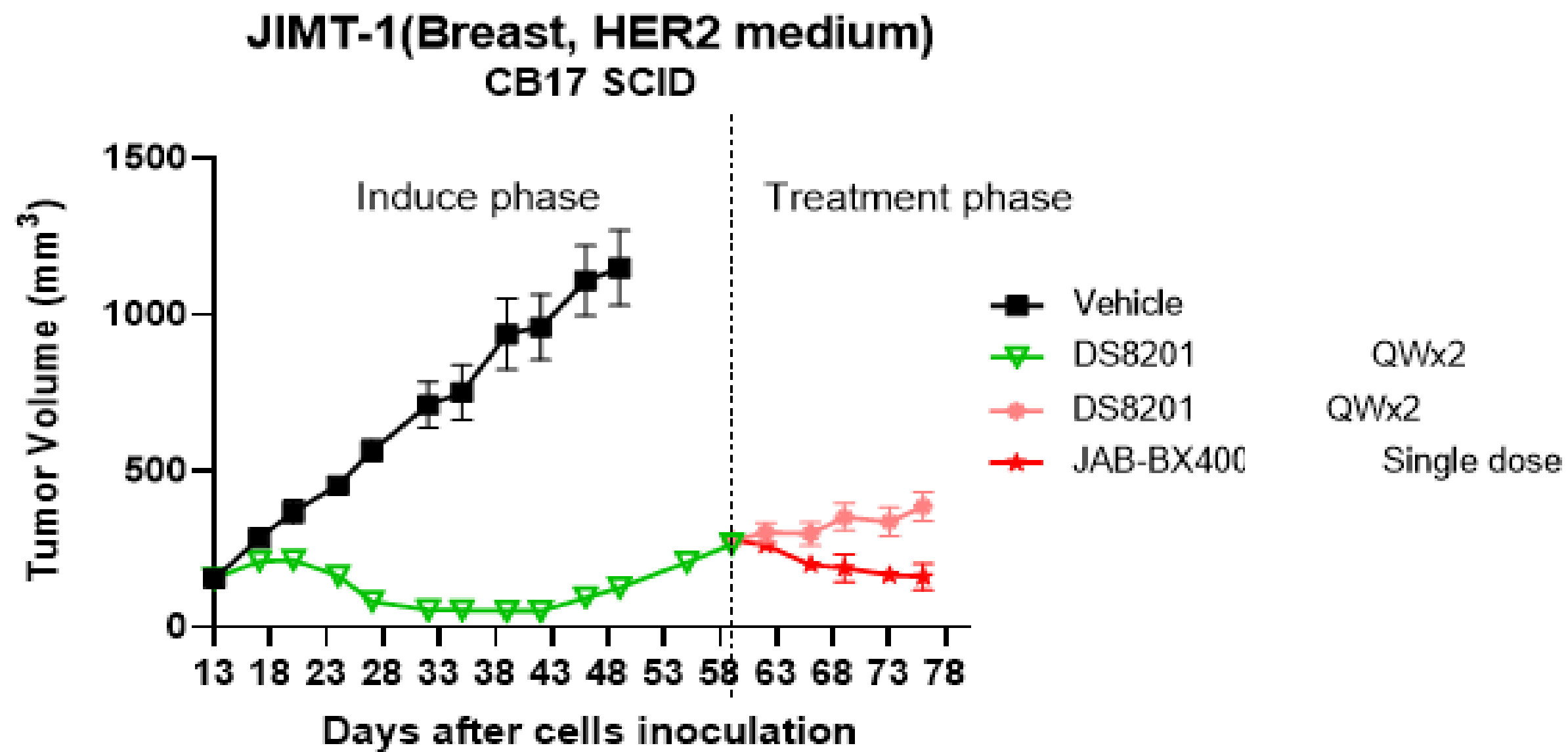


M iADC

- 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)

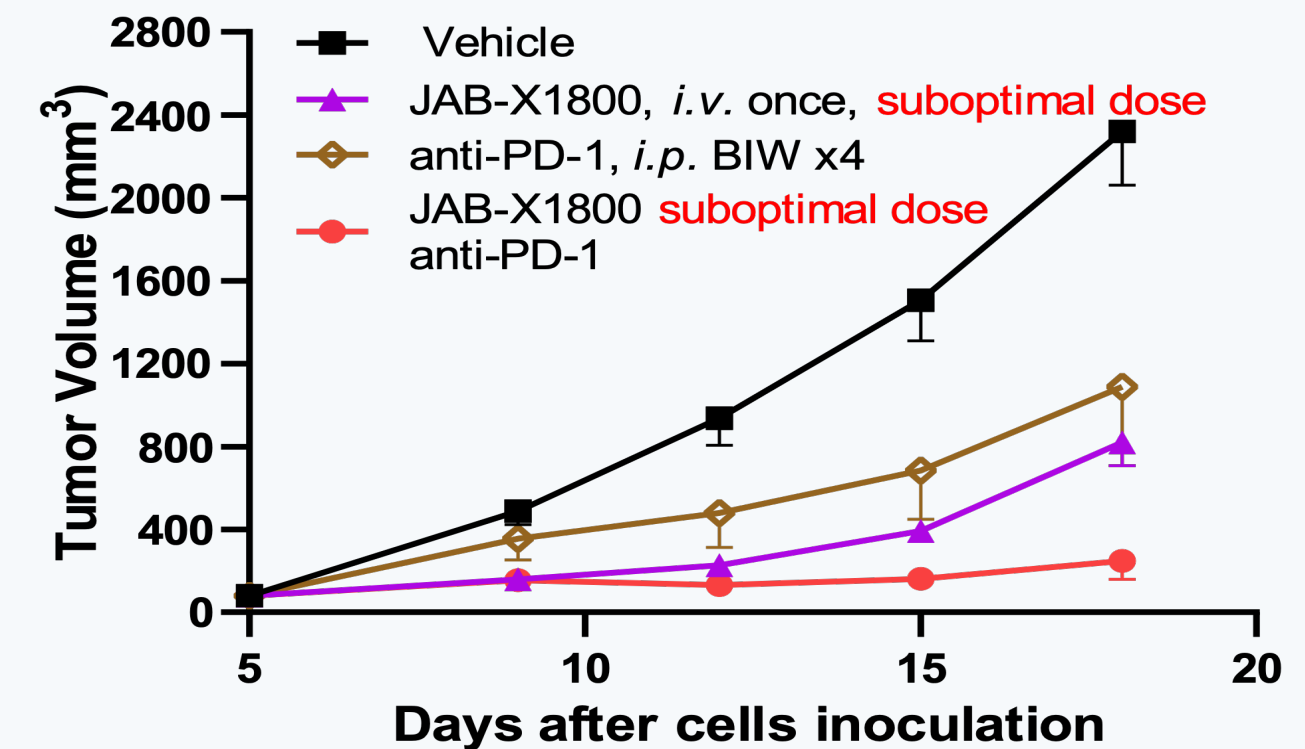
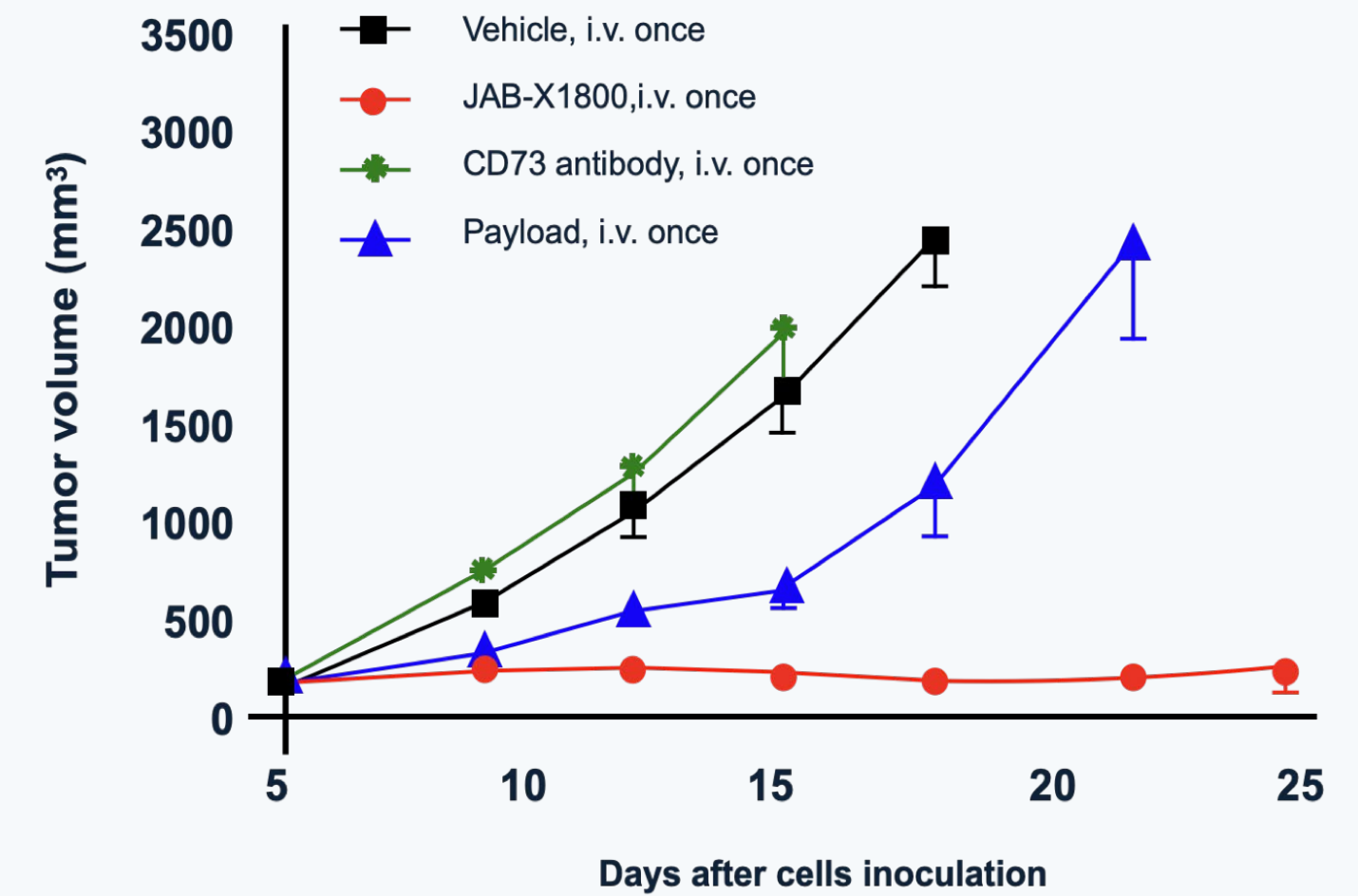
我们的iADC项目

临床前数据显示, BX400 (HER2-27670) 对DS8201
耐药模型有效



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

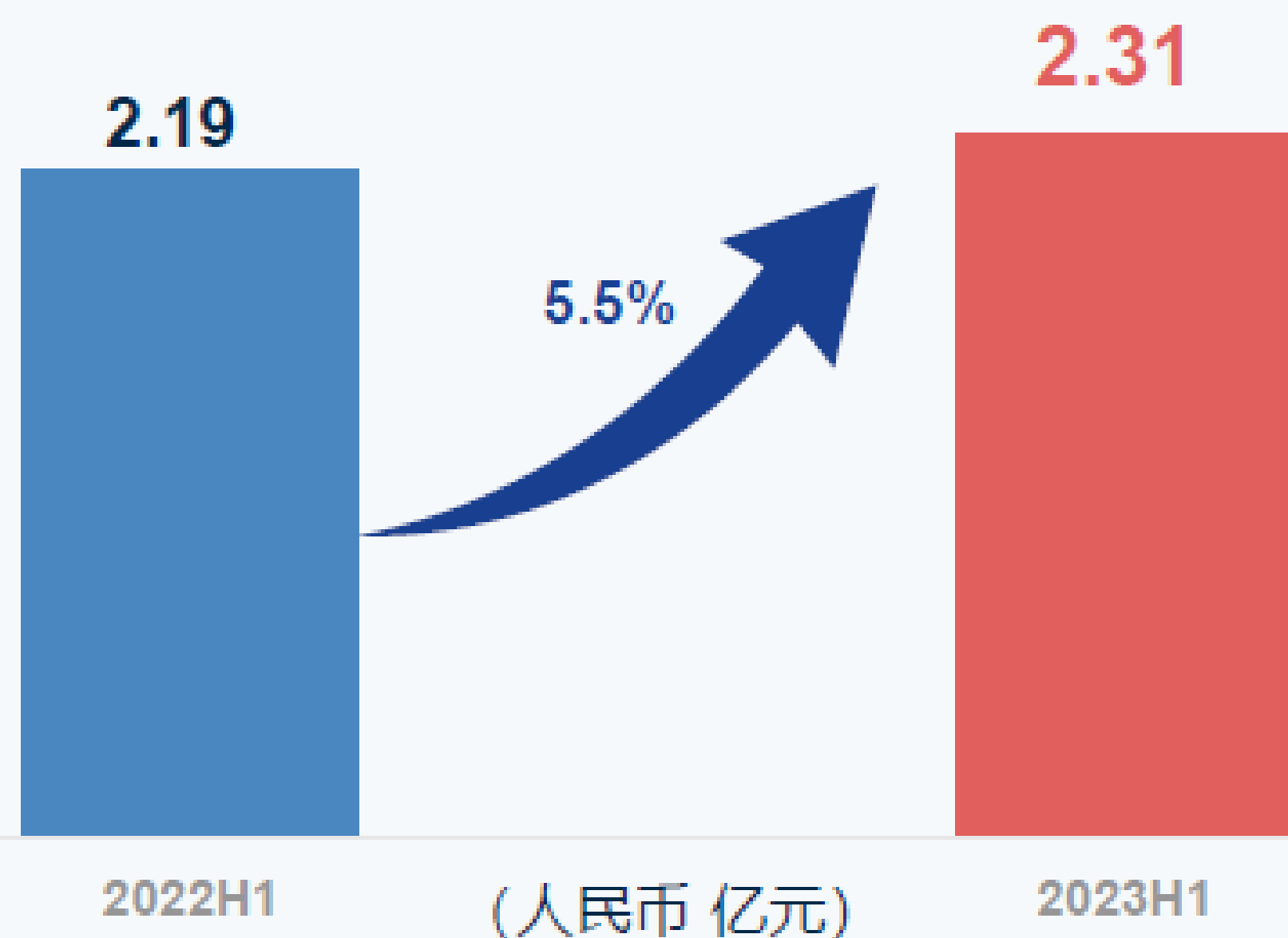
更优的有效性或与PD-1的协同作用
hCD73-MC38 syngeneic (Colon, CD73- positive)
hCD73- C57BL/6 mice



迈向全球市场

财务总结

研发支出¹



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



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





<http://www.jacobiopharma.com/>