

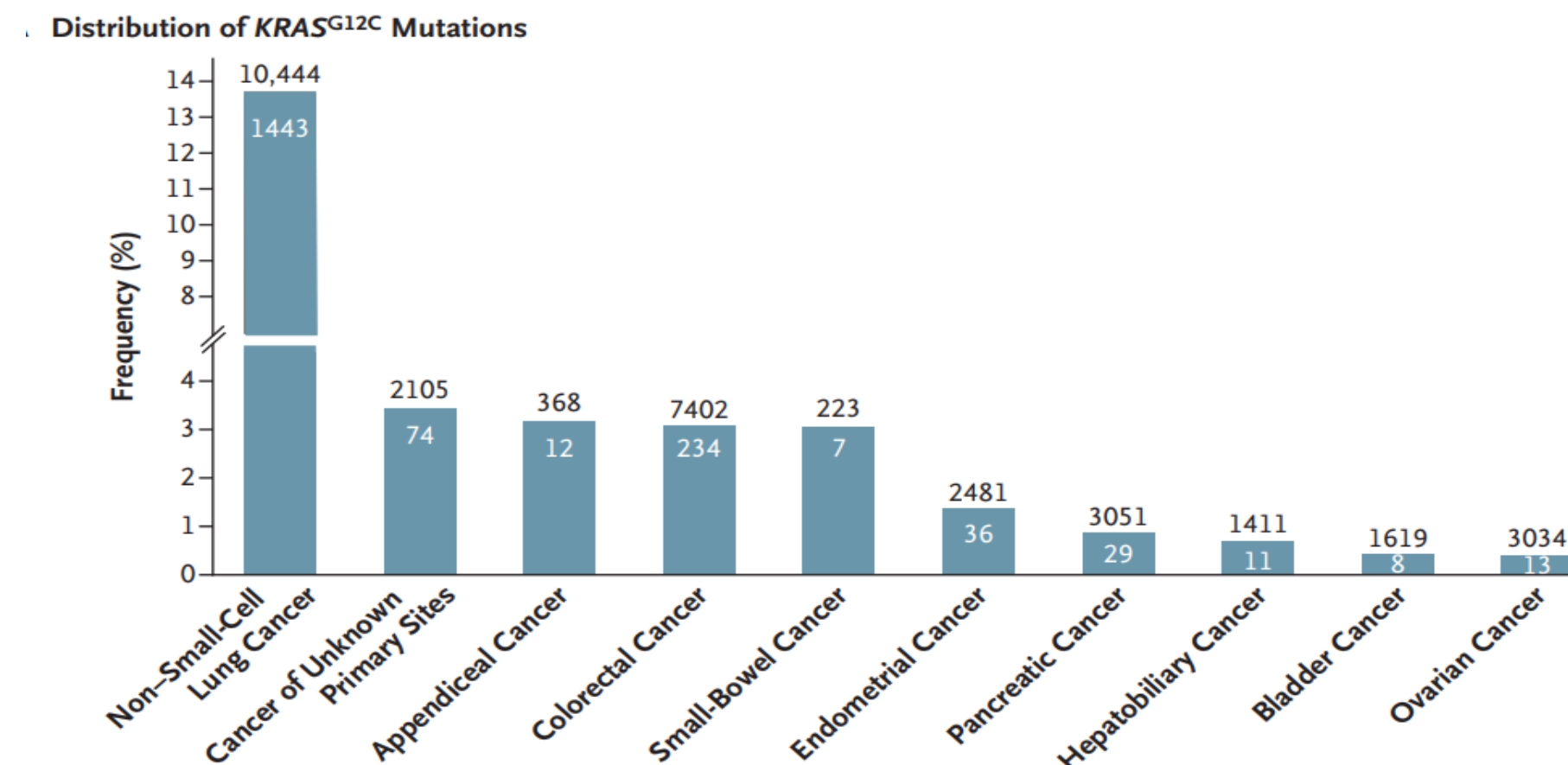
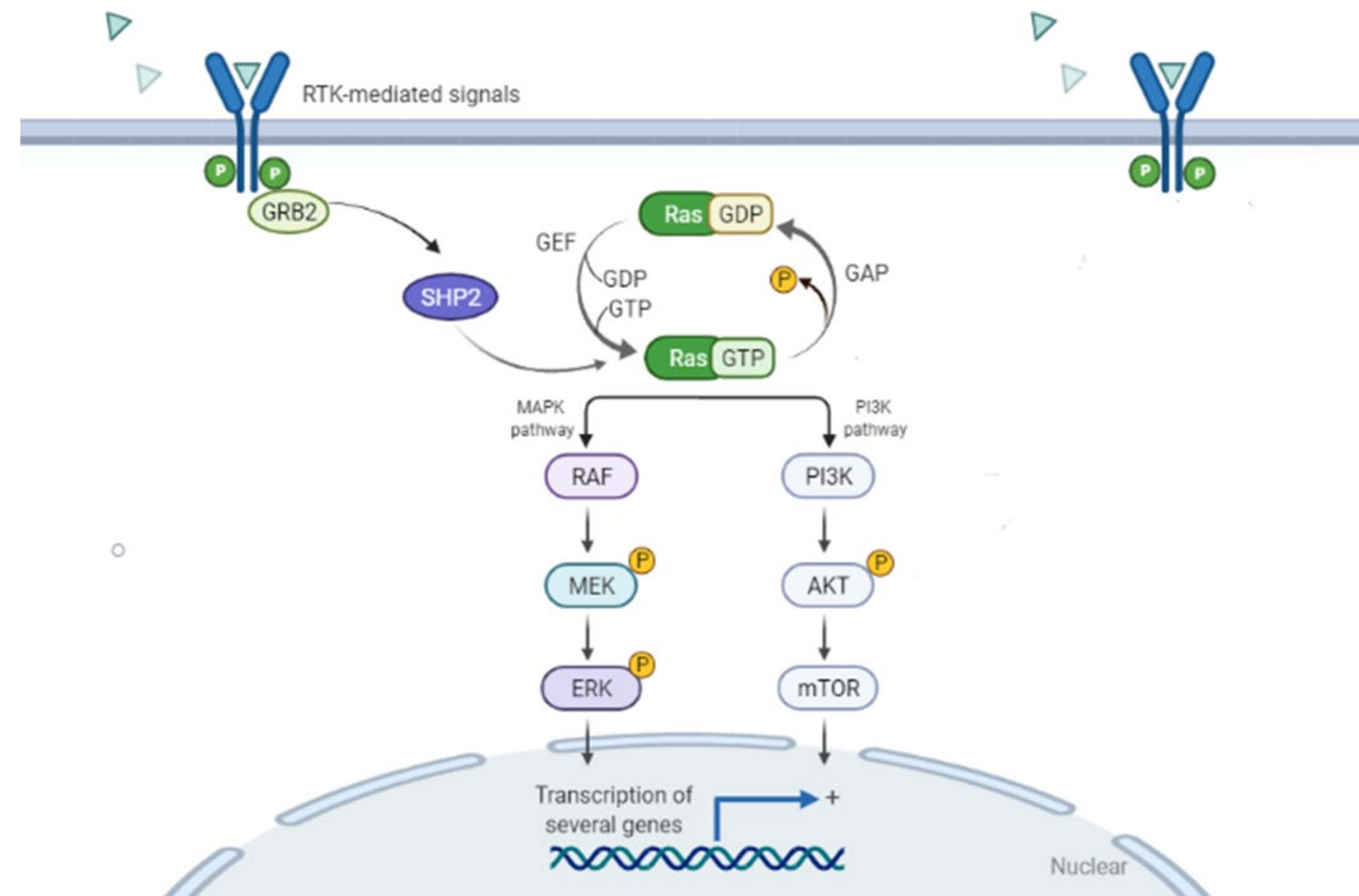


KRAS G12C抑制剂格来雷塞 (JAB-21822) I/II期临床研究进展

石远凯 教授
中国医学科学院肿瘤医院

2023.9.25

KRAS G12C抑制剂—格来雷塞简介



- KRAS蛋白体积较小且表面相对光滑，除了与GTP/GDP结合的“口袋”之外，缺乏用于药物结合的“口袋”。且KRAS与GTP亲和力高，很难找到与其竞争结合的小分子化合物；
- 共价抑制剂KRAS G12C是克服KRAS“不可成药”的重大突破，加科思新药研发的格来雷塞（JAB-21822）旨在与KRAS G12C上的Cys 12共价结合，从而将蛋白锁定在其与GDP结合的失活状态；
- 在来自32,138例跨人种（亚裔，黑人和白人）并涵盖10个瘤种的患者中，KRAS G12C突变比例在肺癌为13.8%，结直肠癌为3.16%，子宫内膜癌为1.5%，小肠癌为1.4%，胰腺癌为1%#；
- KRAS p.G12C在中国癌症患者群体中的发生率，除肺癌为4.3%外，其他肿瘤发生率与全球发病率相似。

格来雷塞在KRAS G12C突变的实体瘤中的研究进展



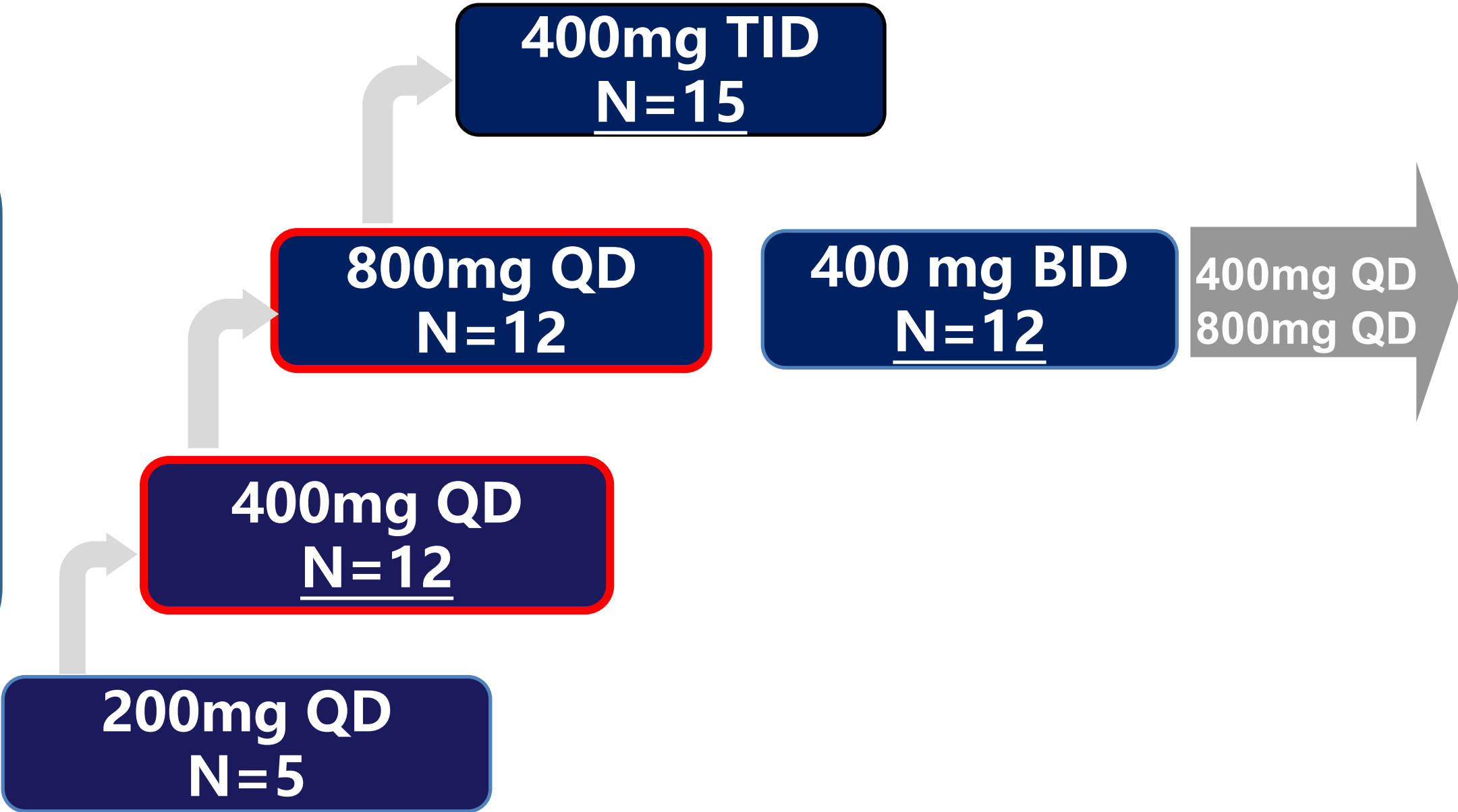
格来雷塞针对晚期实体瘤的I/II期研究设计

I期-剂量递增

IIa期-剂量扩展

关键入选标准

- 局部晚期或转移性实体瘤;
- 既往接受过标准治疗后失败;
- 无活动性脑转移;



[NCT05009329](#)
[CTR20211470](#)

主要终点（递增阶段）：
安全性和耐受性，DLT；
次要终点（递增阶段）：
PK，ORR，DOR，DCR，TTR，
PFS，OS；

主要终点（扩展阶段）：
ORR
次要终点（扩展阶段）：
安全性和耐受性，PK，DOR、
DCR，TTR，PFS，OS；

格来雷塞I/IIa期研究 晚期实体瘤不良事件汇总

	200MG QD (N=5)	400MG QD (N=32)	800MG QD (N=61)	400MG BID (N=12)	400MG TID (N=15)	合计 (N=125)
治疗期间不良事件(TEAE)	5 (100%)	27 (84.4%)	55 (90.2%)	12 (100%)	15 (100%)	114 (91.2%)
与研究药物相关(TRAЕ)	3 (60.0%)	24 (75%)	51 (83.6%)	12 (100%)	13 (86.7%)	103 (82.4%)
>=3级TEAE	2 (40.0%)	8 (25%)	28 (45.9%)	5 (41.7%)	8 (53.3%)	51 (40.8%)
与研究药物相关	0	5 (15.6%)	14 (23%)	5 (41.7%)	3 (20.0%)	27 (21.6%)
严重不良事件	2 (40.0%)	5 (15.6%)	17 (27.9%)	2 (16.7%)	4 (26.7%)	30 (24.0%)
与研究药物相关	0	3 (9.4%)	5 (8.2%)	2 (16.7%)	1 (6.7%)	11 (8.8%)
导致药物暂停的不良事件	0	5 (15.6%)	19 (31.1%)	6 (50.0%)	6 (40.0%)	36 (28.8%)
与研究药物相关	0	4 (12.5%)	13 (21.3%)	5 (41.7%)	4 (26.7%)	26 (20.8%)
导致剂量减少的不良事件	0	1 (3.1%)	9 (14.8%)	2 (16.7%)	1 (6.7%)	13 (10.4%)
与研究药物相关	0	1 (3.1%)	8 (13.1%)	2 (16.7%)	1 (6.7%)	12 (9.6%)
导致药物停用的不良事件	1 (20.0%)	3(9.3%)	4 (6.6%)	0	0	8 (6.4%)
与研究药物相关	0	2 (6.3%)	2 (3.3%)	0	0	4 (3.2%)
结局为死亡的不良事件	1 (20.0%)	0	6 (9.8%)	0	1 (6.7%)	8 (6.4%)
与研究药物相关	0	0	0	0	0	0

- 爬坡阶段未出现DLT以及非预期不良事件;
- 未出现导致死亡的TRAЕ;

DCO:12-Aug-2022

与研究药物相关的不良事件汇总- 发生率≥10%

	总计 (N=125)		200mg QD(N=5)		400mg QD(N=32)		800mg QD(N=61)		400mg BID(N=12)		400mg TID(N=15)	
首选术语	总计	3-4级	总计	3-4级	总计	3-4级	总计	3-4级	总计	3-4级	总计	3-4级
任意事件	103 (82.4%)	27 (21.6%)	3 (60.0%)	0	24 (75.0%)	5 (15.6%)	51 (83.6%)	14 (23.0%)	12 (100%)	5 (41.7%)	13 (86.7%)	3(20.0%)
血胆红素升高	58 (46.4%)	3 (2.4%)	2 (40.0%)	0	9 (28.1%)	0	25 (41.0%)	2 (3.3%)	10 (83.3%)	0	12 (80.0%)	1 (6.7%)
贫血	46 (36.8%)	5 (4.0%)	1 (20.0%)	0	9 (28.1%)	1 (3.1%)	23 (37.7%)	2 (3.3%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)
结合胆红素升高	27 (21.6%)	3 (2.4%)	0	0	1 (3.1%)	0	14 (23.0%)	1 (1.6%)	6 (50.0%)	0	6 (40.0%)	2(13.3%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	25 (20.0%)	5 (4.0%)	0	0	11 (34.4%)	0	7 (11.5%)	2 (3.3%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
丙氨酸氨基转移酶升高	21 (16.8%)	3 (2.4%)	0	0	6 (18.8%)	0	8 (13.1%)	0	4 (33.3%)	2 (16.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)
白细胞计数降低	18 (14.4%)	4 (3.2%)	0	0	1 (3.1%)	0	12 (19.7%)	3 (4.9%)	3 (25.0%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
蛋白尿	17 (13.6%)	0	0	0	4 (12.5%)	0	6 (9.8%)	0	4 (33.3%)	0	3 (20.0%)	0
血非结合胆红素升高	17 (13.6%)	1 (0.8%)	0	0	1 (3.1%)	0	7 (11.5%)	0	5 (41.7%)	0	4 (26.7%)	1 (6.7%)
中性粒细胞计数降低	15 (12.0%)	8 (6.4%)	0	0	1 (3.1%)	0	11 (18.0%)	5 (8.2%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)

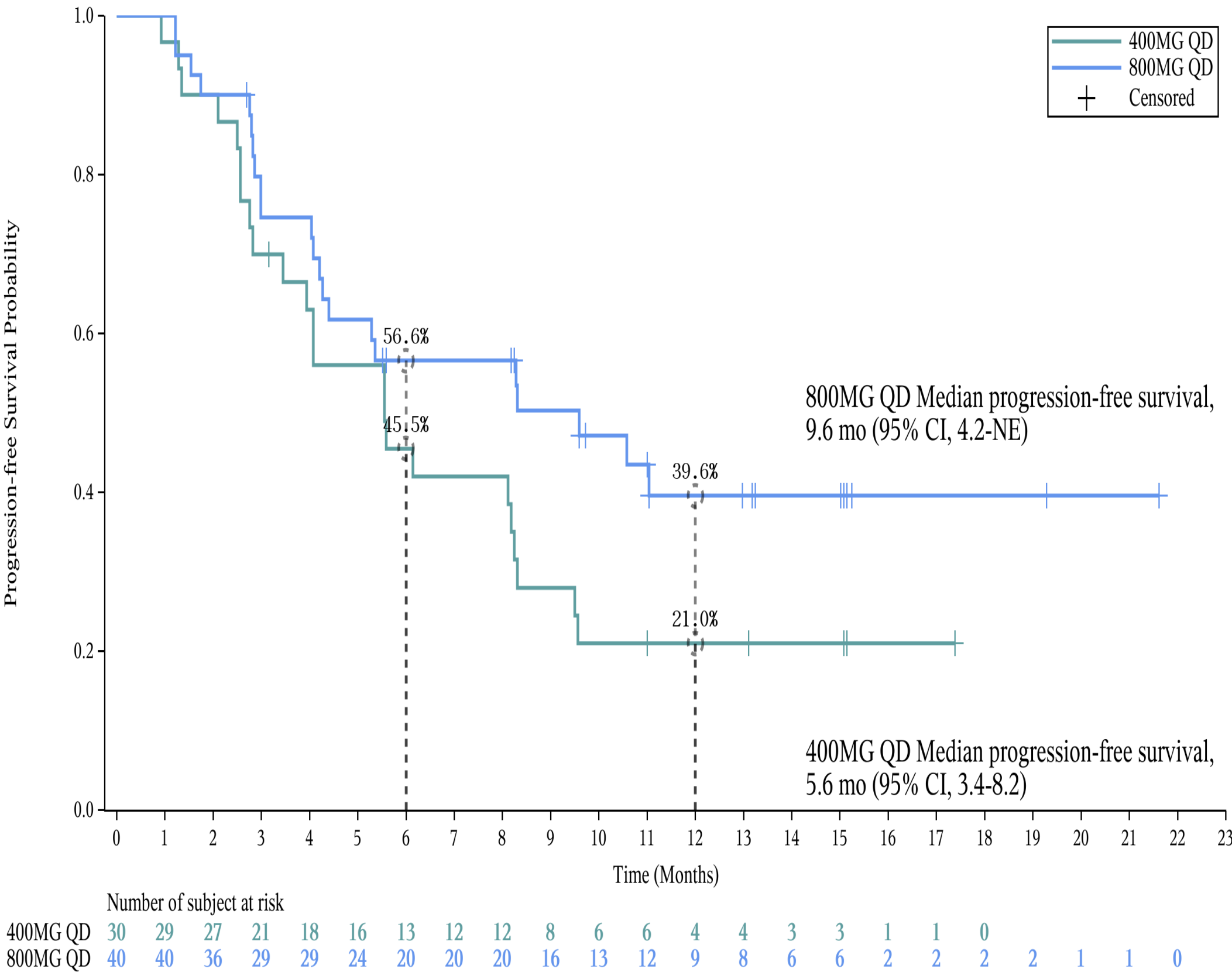
6

- 格来雷塞安全耐受性良好，常见TRAE包括肝功能指标升高和血液学指标的改变等；KRAS G12C抑制剂常见的消化道症状如恶心、呕吐等在本研究中发生率较低。

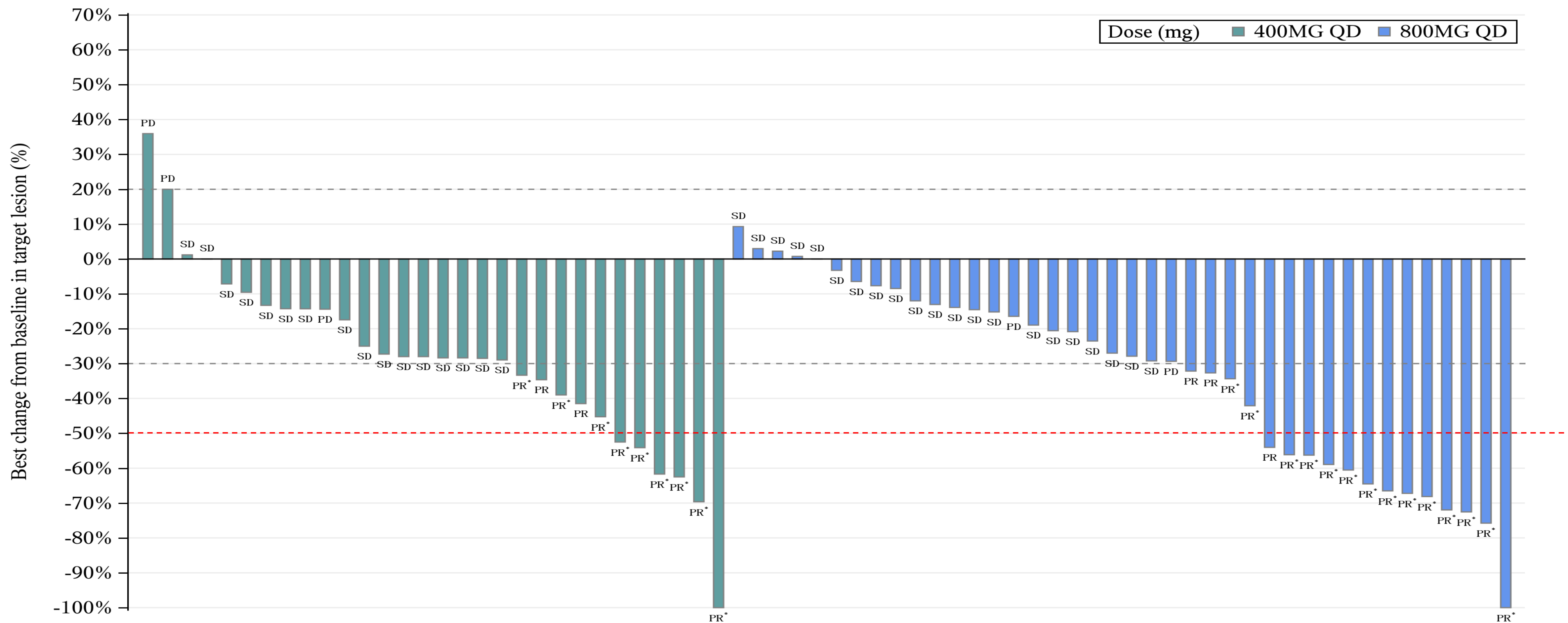
格来雷塞在NSCLC中进行了充分的剂量-疗效对比

	400MG QD (N=30)	800MG QD (N=40)	Total (N=70)
BoR (%)			
PR	11 (36.7%)	17 (42.5%)	28 (40%)
SD	16 (53.3%)	21 (52.5%)	37(52.8%)
PD	3 (10%)	2 (5%)	5(7.1%)
ORR (CR + PR)	11 (36.7%)	17 (42.5%)	28 (40%)
DCR (CR + PR + SD)	27 (90%)	38 (95%)	65(92.9%)
mDOR (m)	6.9 (4.4, —)	— (7.0, —)*	
mPFS (m)	5.6 (3.4, 8.2)	9.6 (4.2, —)	

*Not Reach

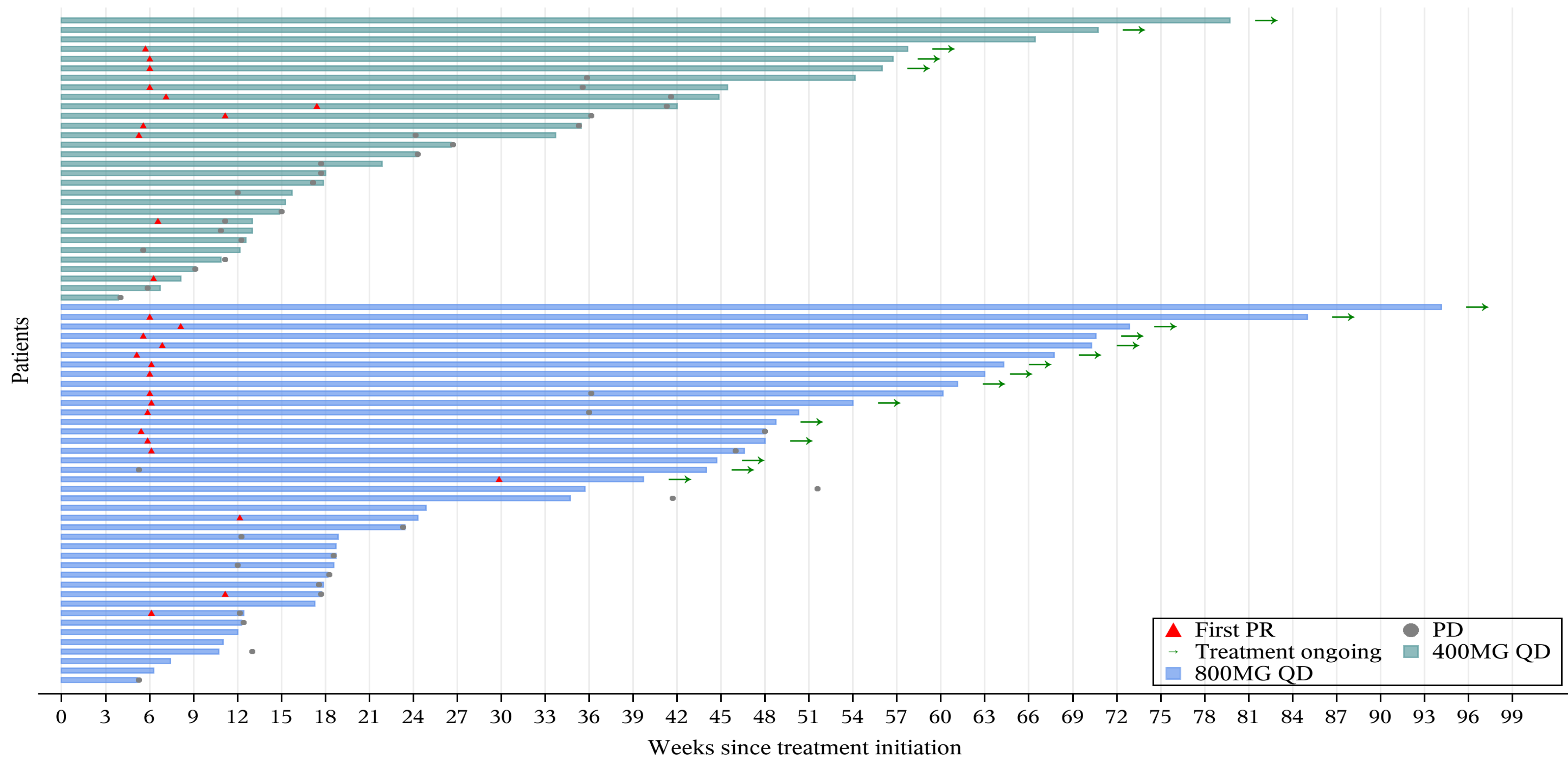


格来雷塞400mg QD与800mg QD肿瘤病灶变化情况



- 800mg QD: ORR 42.5%, 其中32.5%(13/40) 患者的肿瘤缩小>50%
- 400mg QD: ORR 36.7%, 其中20%(6/30) 患者的肿瘤缩小>50%

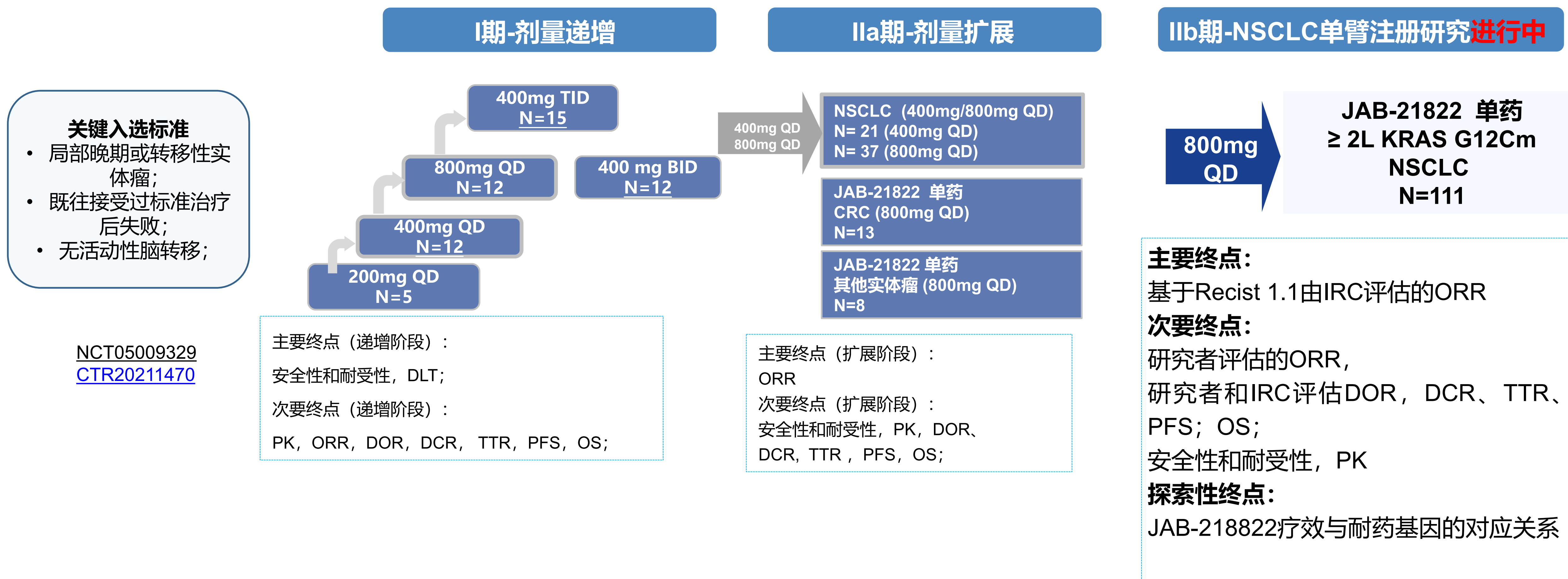
格来雷塞400mg QD和800mg QD用药持续时间



- 800mg QD: mPFS 9.6月, 37.5% (15/40) 病人仍在治疗中
- 400mg QD: mPFS 5.6月, 16.7% (5/30) 病人仍在治疗中

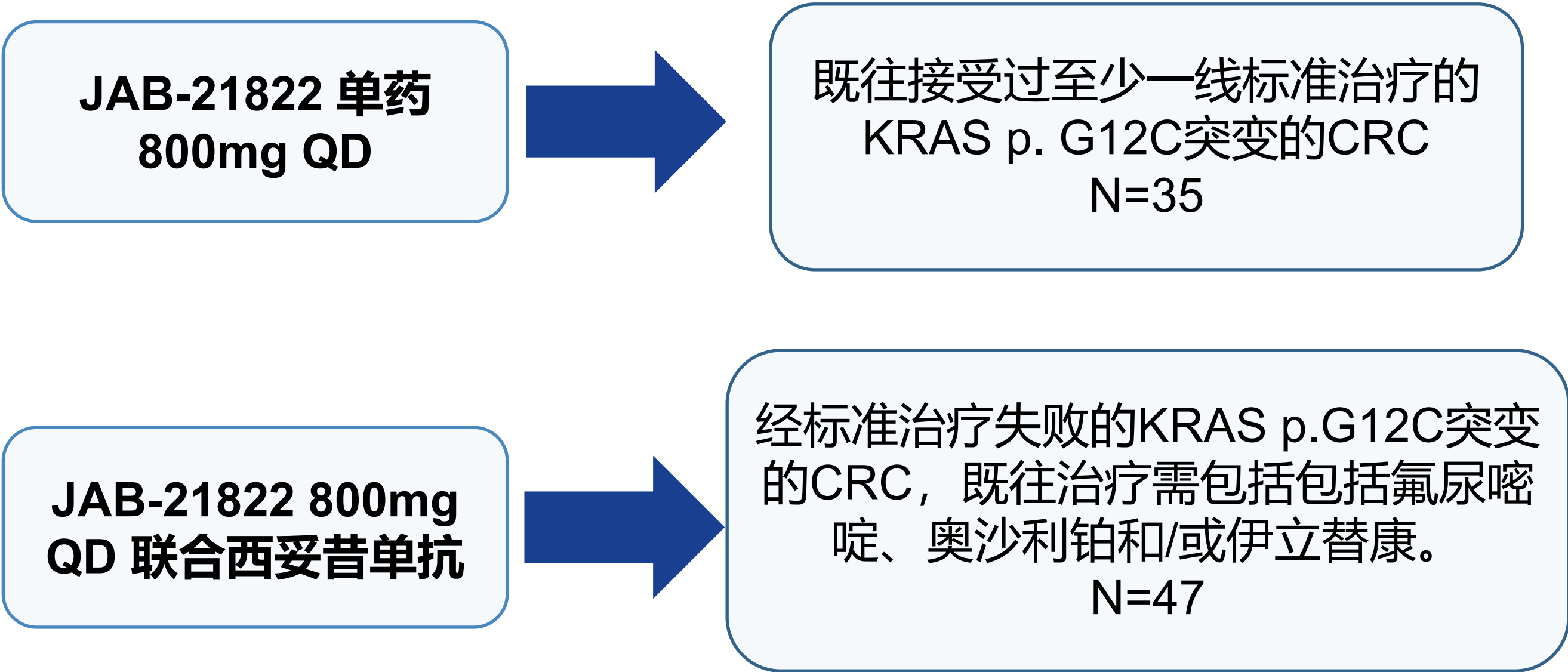
格来雷塞在NSCLC的单臂注册研究正在进行中

- 格来雷塞在NSCLC中良好的疗效和安全性数据，于2022年9月获得了CDE单臂注册研究的批准，目前研究在进行中；
- 2022年11月格来雷塞在NSCLC适应症获得了**突破性治疗（BTD）**资格的认定



格来雷塞在晚期结直肠癌中的研究进展

研究设计



基线人口学特征

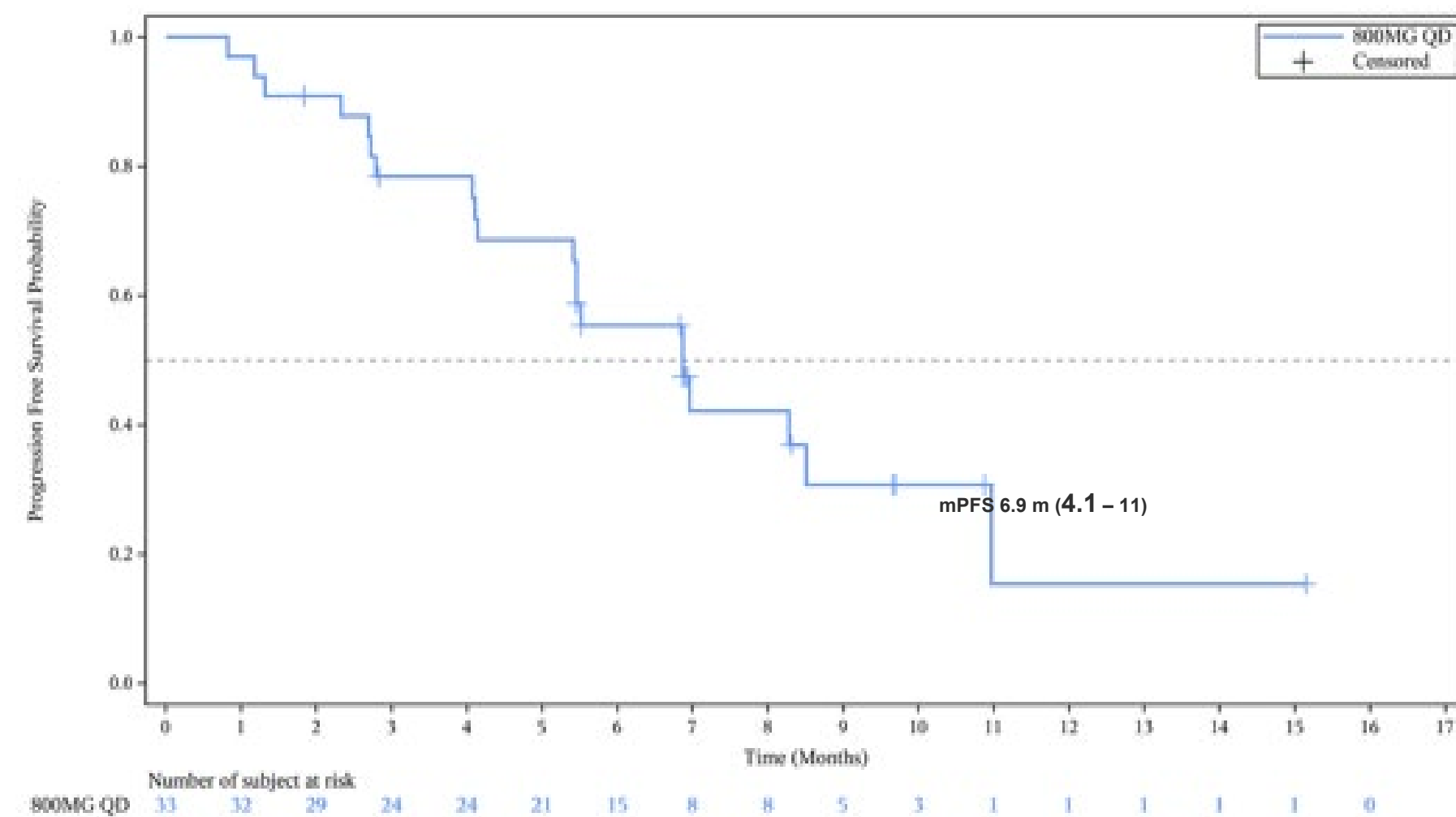
特征	JAB-21822 单药 (N= 35)	JAB-21822 联合西妥昔单抗 (N=47)
年龄, 岁		
中位数 (范围)	55 (32-74)	58 (28-78)
性别, n. (%)		
女性	12 (34.3%)	25 (53.2%)
男性	23 (65.7%)	22 (46.8%)
ECOG 评分, No. (%)		
0	8 (22.9%)	21 (44.7%)
1	27 (77.1%)	26 (55.3%)
既往接受抗肿瘤治疗线数, n (%)		
中位数 (范围)	3 (1 – 8)	2 (1 - 4)
1	7 (20%)	12 (25.5%)
2	8 (22.9%)	16 (34%)
3	6 (17.1%)	15 (31.9%)
≥4	14 (40%)	4 (8.5%)

格来雷塞单药或者联合西妥昔单抗治疗结直肠癌均获得良好的获益

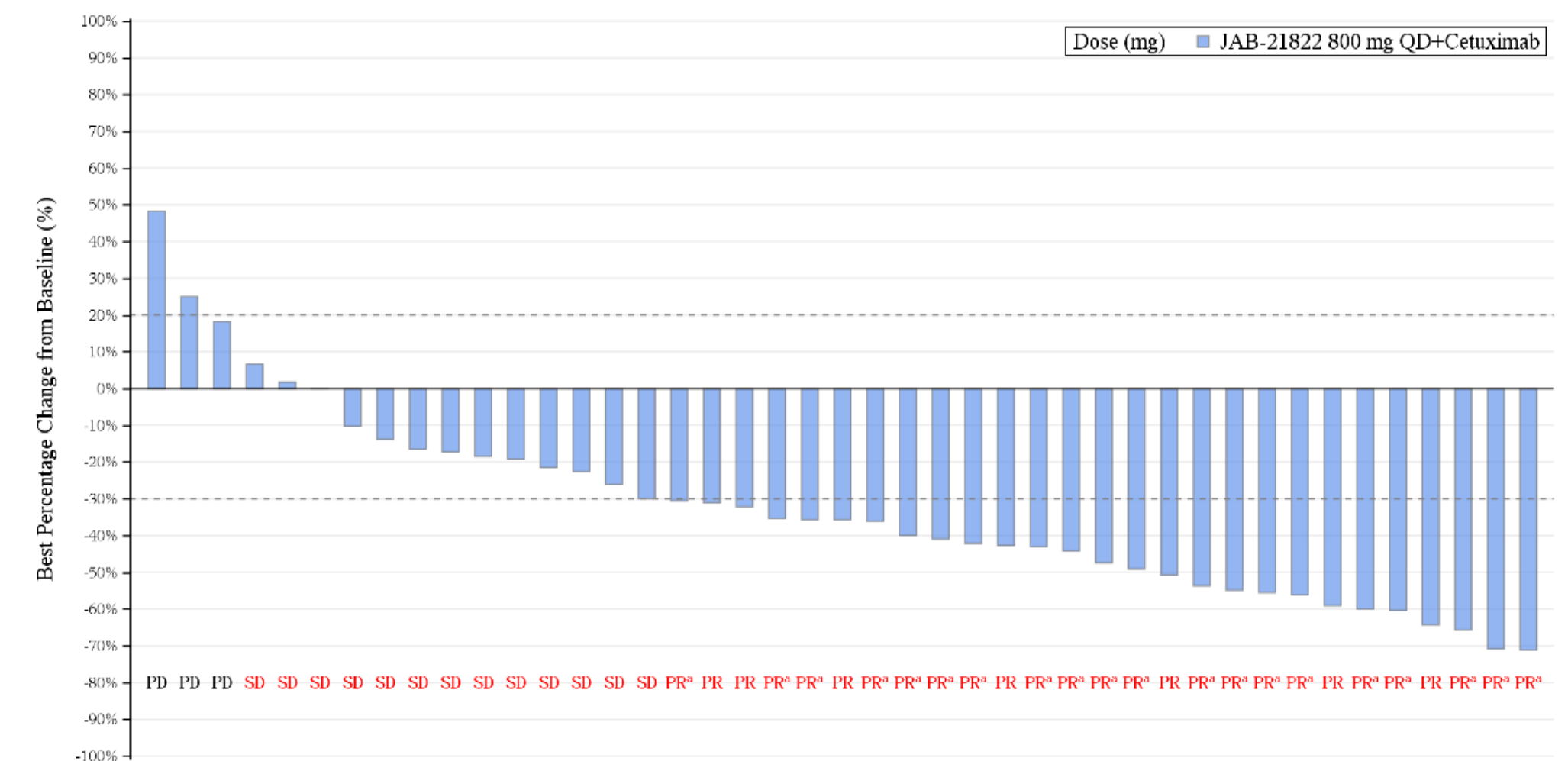
- JAB-21822单药在晚期结直肠癌中具有很好的抗肿瘤效果
 - **ORR 33.3% (11/33), DCR 90.9% (30/33) , mPFS 为 6.9 个月.**
- JAB-21822 联合西妥昔在晚期结肠癌中表现出更好的临床抗肿瘤效果
 - **ORR 62.8% (27/43) , DCR 93% (40/43)**
 - mPFS 未达到评估终点

- 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 联合西妥昔单抗的 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联和西妥昔



KRAS G12C抑制剂治疗CRC汇总

Efficacy	格来雷塞 (JAB-21822) N=33	索托拉西布 (AMG510) N=62	阿达格拉西布 (MRTX849) N=43	JAB-21822+ 西妥 昔单抗 (n=43)*	索托拉西布 (AMG510)+ 帕尼 单抗 (N=40)	阿达格拉西布 (MRTX849)+ 西妥 昔单抗 (N=28)
ORR	30.3% (10/33)*	9.7%	19%	51.2% (22/43)*	30%(12/40)	46% (13/28)
DCR	91%	82.3%	86%	93% (40/43)	93% (37/40)	100% (28/28)
mDoR (m)	NR	4.2	4.3	NR	4.4m	7.6m
mPFS (m)	6.9	4.0	5.6	NR	5.7m	6.9m
mOS	NR	10.6	19.8	NR	NE	13.4m

* 确认ORR

格来雷塞在胰腺癌中的单臂注册研究正在进行中

PDAC 单药治疗进展

- 胰腺癌单药单臂治疗已获得注册性临床试验批准，于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研究的KRAS G12C抑制剂
- 全球多中心关键性注册临床研究方案计划与FDA讨论
- 胰腺癌二线单药治疗临床数据已提交至2024年1月举办的ASCO GI大会

总结

- 格来雷塞（JAB-21822）是一款高选择性的KRAS G12C共价键抑制剂，体外研究显示单次给药即能维持24小时的p-ERK抑制作用。
- **申请人加科思新药研发有限公司进行了充分的给药方案的临床研究（I/II期研究）**
 - 分别进行了QD, BID及TID的剂量探索，入组了50例晚期实体瘤患者，根据E-R分析的结果，选择了QD给药进行扩展；
 - 在400mg QD和800mg QD两个剂量组分别入组了NSCLC各 30例，进行疗效和安全性对比。
- **I/II期临床研究结果，显示了格来雷塞良好的安全性和有效性：**
 - 在RP2D 800mg QD剂量组**
 - ≥ 3级TRAE为23%，未发生5级药物相关AE，导致药物停用比例为 3.3%， 消化道毒性低，安全耐受性好；
 - 在晚期NSCLC患者中， **ORR 42.5%, mPFS 9.6月**；
 - NSCLC适应症获得了CDE突破性治疗认定，2期注册研究正在进行中。
- 格来雷塞单药和联合西妥昔单抗在CRC和PDAC的早期研究中均观察到了突出的疗效，其中PDAC的单臂注册临床研究已启动。

加科思药业研发平台及管线布局策略

- 2001年之后的15年，容易成药的靶点被基本挖掘完了，剩下的是难成药靶点（undruggable）
- 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

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

加科思药业研发管线汇总

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

**感谢参加格来雷塞临床研究
所有的研究者和受试者！**