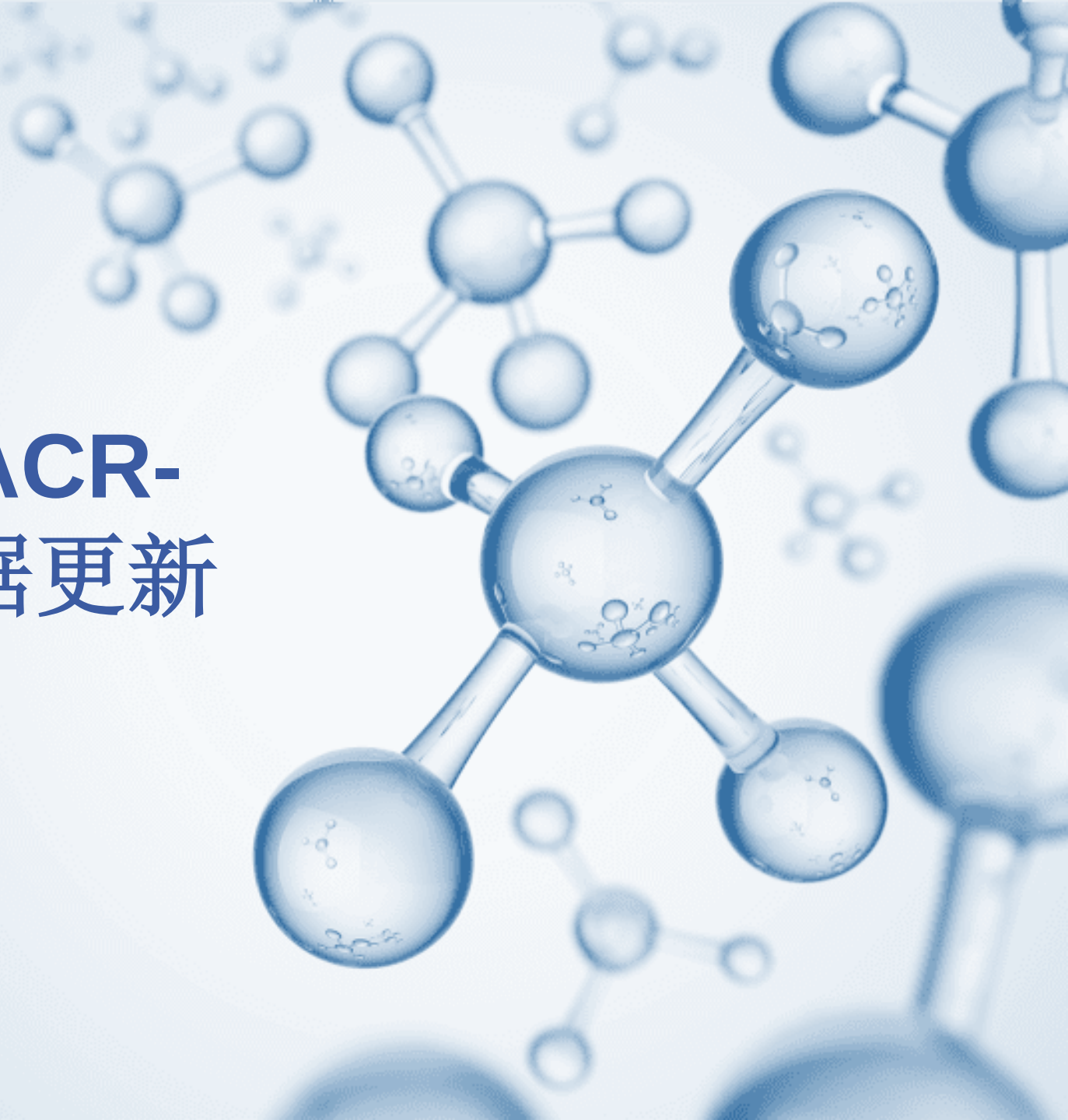
和誉医药ESMO及AACR-NCI-EORTC会议数据更新

2023年10月



目录

- 开场及项目总结 —— 徐耀昌博士
- **Irpagratinib(ABSK011) &ABSK043 Oral PD-L1** —— 嵇靖博士
- **ABSK131-PRMT5/MTA** —— 喻红平博士
- 结语及展望 —— 徐耀昌博士
- **问答 Q&A**

Irpagratinib (ABSK011), ABSK043 (口服PD-L1), &ABSK131(PRMT5) 项目亮点

Irpagratinib (ABSK011)

- 全球肝癌患者每年新发~100万，中国~50万，**FGF19+HCC占比~30%**，有大量未满足的临床需求
- 在临床Ib试验中，观察到具有优异的有效性及安全性（ESMO 2023），其中**BID每日两次给药剂量组ORR 40.7%**，**大部分TRAE在1-2级**
- 预24年底推进2L HCC注册性临床，潜在BIC/FIC产品，成为全球有竞争力产品

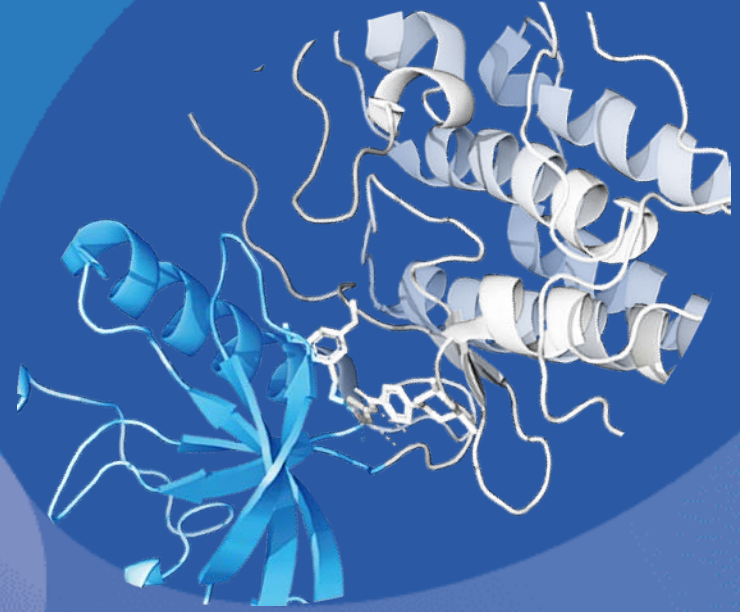
ABSK043 (口服PD-L1)

- 根据IQVIA报告，PD-1/L1 市场空间**~$580亿**，**预计口服PD-L1可适用于其80%**，市场潜在空间巨大
- 口服PD-L1小分子具有更好的**可及性与便利性、高安全性、低免疫原性**，**穿透血脑屏障的能力**可带来扩展到中枢神经系统或**脑转移肿瘤的治疗潜力**，以及**更低的生产成本**
- **ABSK043在临床I期**在澳洲和中国进行中，在ESMO 2023上，澳洲爬坡试验初步疗效和安全数据读出，**BID每日两次给药病人 ORR ~27%**

ABSK131 (PRMT5*MTA)

- 巨大患者基数和商业潜力,所有瘤种中有 ~**10-15%缺失MTAP**基因，合成致死性依赖MTA-PRMT5；同靶点**MRTX1719**在最近**BMS-Mirati**收购交易中**潜在贡献了>=$10亿**价值
- 和誉研发的第二代的MTA-合作型PRMT5抑制剂，**在活性、选择性、入脑特性方面具备了best-in-class潜质**；**IND预计在2024申报**

Irpagratinib(ABSK011)
ESMO数据更新



Irpagratinib (ABSK011) 总结

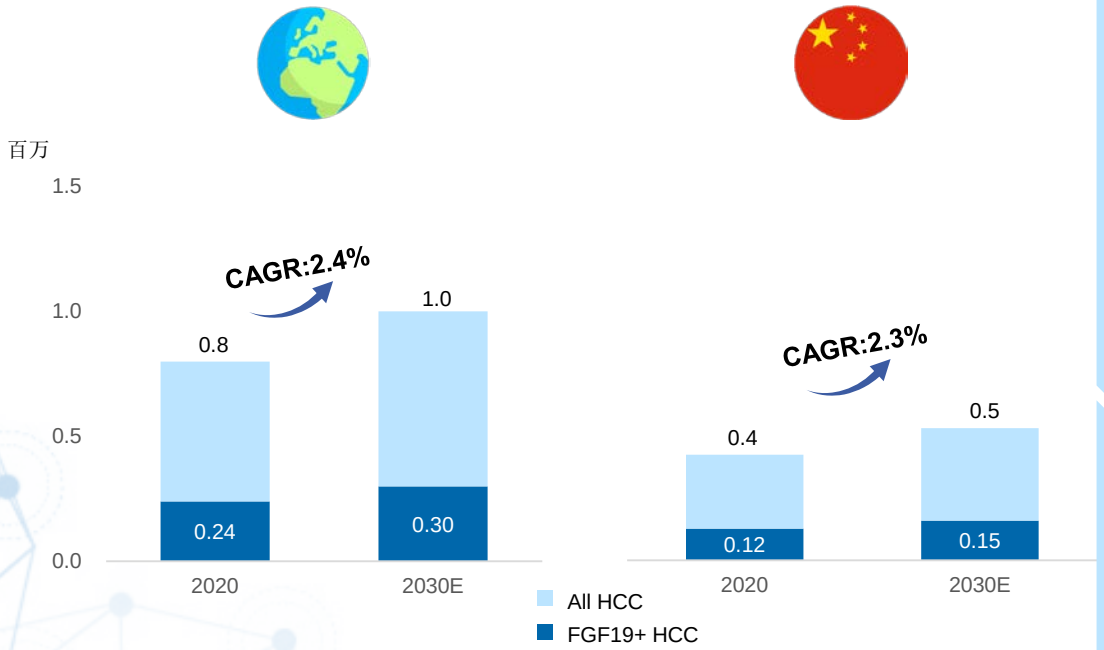
治疗人群	全球每年**超过30万名**肝癌患者存在有对FGF19过表达
未满足临床需求	在当前的肝癌治疗范式中，巨大的临床未满足需求仍然存在，目前现有的治疗方案有限，且客观缓解率和总生存期较短。
作用机制竞争格局	几种 FGFR4 抑制剂已经展示了临床概念验证（PoC），但在有效性和安全性方面面临着重大挑战。 ▪ 有限的临床疗效可能是由于剂量不足和靶点抑制不足 ▪ 安全性问题（菲索替尼的 43% >=G3 TRAE）
项目情况	Irpagratinib是一种**潜在FIC/BIC**的 FGFR4 抑制剂，处于 I 期临床试验阶段： ▪ 在靶向活性方面有所改进，并改善了整体药物特性（例如，口服生物利用度，溶解度） ▪ 改善了人体药代动力学特征，实现更充分的靶点抑制作用 ▪ 通过临床前转化研究结果展示了广泛的联合用药潜力 ▪ 从目前 Ib 期研究（ESMO 2023）中观察到有希望的疗效和安全特性，其中**BID剂量组ORR为40.7%**

肝癌发病率高且目前治疗方案种类和疗效有限，仍有巨大且未满足的临床需求

肝癌：全球每年新发~100万，中国发病率较高（~50%）；FGF19+肝癌占所有肝癌中的~ 30%

目前主要获批治疗方式以 IO 和 VEGF为主，且疗效有限

新增肝细胞癌患者数量

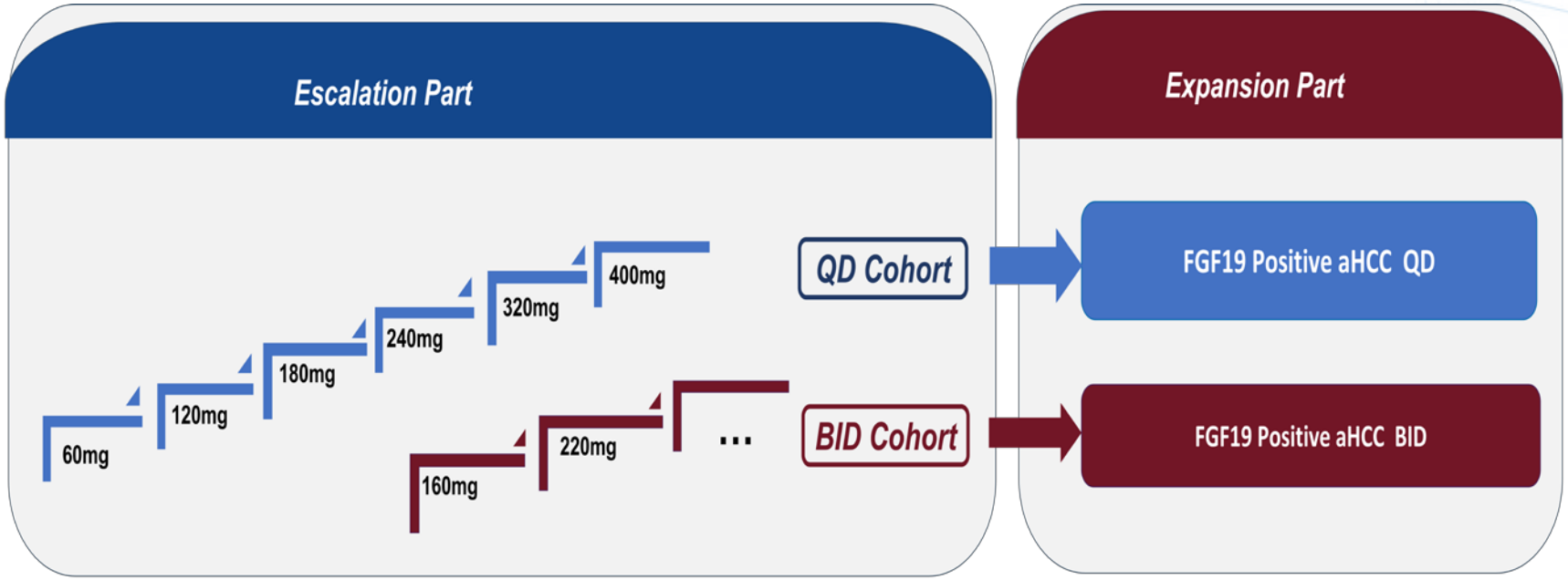


	IO	VEGF
1L	阿特珠单抗 + 贝伐珠单抗 mOS 19.2m, mPFS 6.9m, ORR 29.8%	
1L	曲美木单抗+度伐鲁单抗 mOS 16.4m, mPFS 3.8m, ORR 20.1%	乐伐替尼 mOS 13.6m, mPFS 7.3m, ORR 19% 索拉菲尼 mOS 10.7m, mPFS 5.5m, ORR 2%
2L+	纳武单抗+伊匹单抗* mOS 22.8m, ORR 32% 派姆单抗* mOS 13.2m, mPFS 4.9m, ORR 18%	瑞戈非尼 mOS 10.6m, mPFS 3.4m, ORR 7% 卡博替尼 mOS 10.2m, mPFS 5.2m, ORR 4% 雷莫芦单抗 mOS 8.5m, mPFS 2.8m, ORR 4.6%

* 加速审评

Irpagratinib (ABSK011) 临床试验设计

- 年龄 18-75 岁
- 组织学或细胞学证实的晚期
- 实体瘤患者，在使用标准疗法后失败或无法耐受
- 晚期肝细胞癌（HCC）患者还需满足以下条件：
  - BCLC阶段B或C
  - Child评分5-6
- 扩展阶段：在之前的一线系统性治疗后出现进展或无法耐受，有FGF19过表达



- 爬坡阶段评估了口服 ABSK-011 在晚期实体瘤患者（包括 FGF19+晚期 HCC）中的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和推荐剂量扩展（RDE）。扩增阶段旨在进一步评估 FGF19+晚期 HCC 患者的安全性、耐受性和疗效
- 口服 ABSK-011 的剂量爬坡遵循基于安全数据的“3+3”爬坡规则，直到确定最大耐受剂量（MTD）或最大给药剂量（MAD）
- ABSK-011 以每日一次（QD）或每日两次（BID）的口服方式在 28 天的周期中给药

Irpagratinib (ABSK011) 一期研究病人基线特征

病人基线特征

All Patients		QD (N=48)	BID			Overall (N=78)
			160 mg (N=20)	220 mg (N=10)	Total (N=30)	
Median Age, years		54.0	53.5	51.5	52.5	53.5
Male sex, n(%)		39 (81.3)	17 (85.0)	9 (90.0)	26 (86.7)	65 (83.3)
ECOG PS 1, n(%)		34 (70.8)	15 (75.0)	5 (50.0)	20 (66.7)	54 (69.2)
HCC Patients, n(%)		**QD (N=45)**	**BID**			**Overall (N=75)**
			160 mg (N=20)	**220 mg (N=10)**	**Total (N=30)**	
BCLC Stage	B	6 (13.3)	2 (10.0)	3 (30.0)	5 (16.7)	11 (14.7)
	C	39 (86.7)	18 (90.0)	7 (70.0)	25 (83.3)	64 (85.3)
Viral infection	HBV	40 (88.9)	19 (95.0)	7 (70.0)	26 (86.7)	66 (88.0)
Number of Prior Anti-cancer Regimens	1	13 (28.9)	7 (35.0)	3 (30.0)	10 (33.3)	23 (30.7)
	2	**13 (28.9)**	**5 (25.0)**	**3 (30.0)**	**8 (26.7)**	**21 (28.0)**
	≥3	**17 (37.8)**	**8 (40.0)**	**3 (30.0)**	**11 (36.7)**	**28 (37.3)**
Prior IO	**Yes**	**27 (60.0)**	**15 (75.0)**	**6 (60.0)**	**21 (70.0)**	**48 (64.0)**
Prior Lenvatinib	**Yes**	**19 (42.2)**	**9 (45.0)**	**6 (60.0)**	**15 (50.0)**	**34 (45.3)**
FGF 19 IHC +	Yes	30 (66.7)	20 (100)	10 (100)	30 (100)	60 (80.0)

- 大多数患者先前接受过2-3种抗肿瘤治疗
- BID队列中70%的患者接受PD-1/PD-L1治疗，50%接受仑伐替尼治疗
- BID队列中100%患者为FGF19 IHC+

1. TRAE, treatment-related adverse events;

Irpagratinib (ABSK011) 在Phase Ib试验中显示出良好的疗效

接受过前线治疗患者中 FGF19+ HCC 患者中的肿瘤反应
由研究者评估（RECIST V1.1）

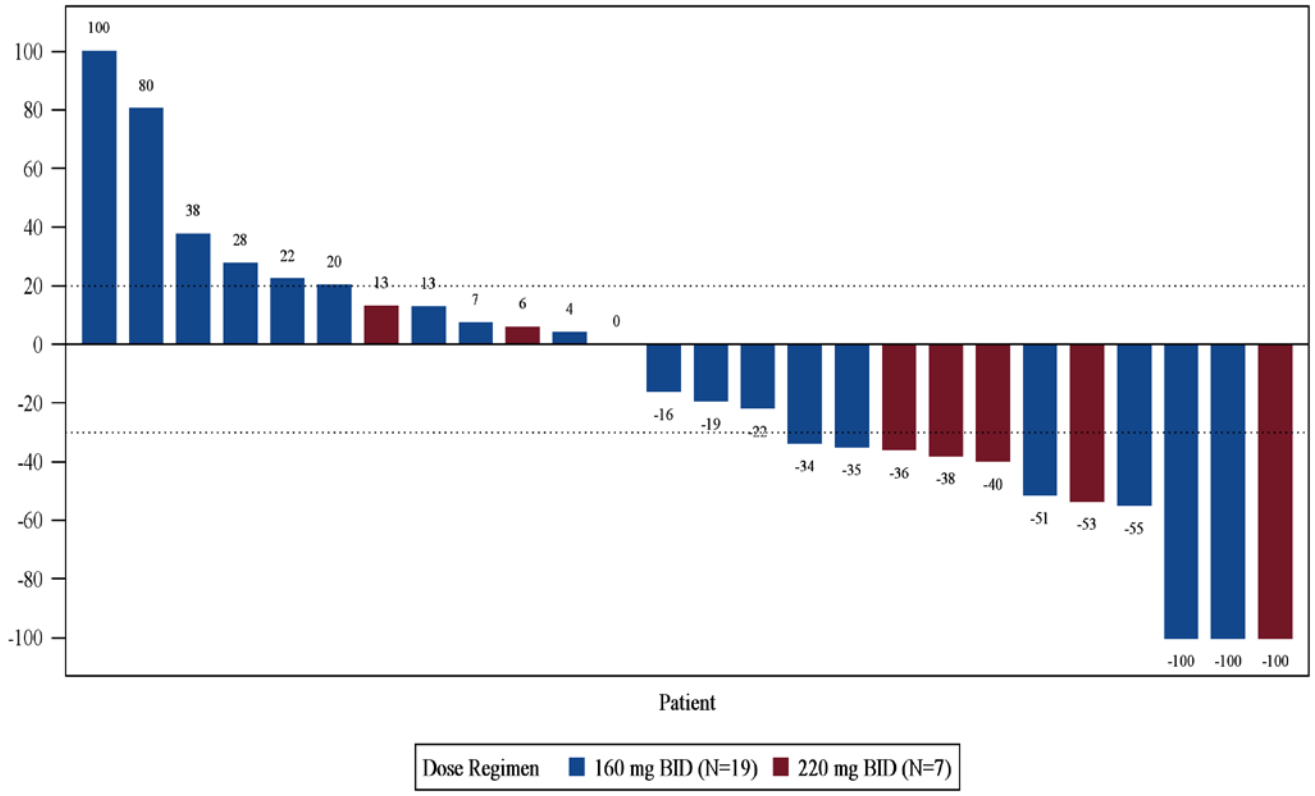
Response	QD	BID		
	180 mg QD（N=15)	160 mg BID (N=20)	220 mg BID (N=7)	Total (N=27)
BOR, n (%)				
CR	0	1(5)	0	1(3.7)
PR★	2 (13.3)	5 (25)	5 (71.4)	10 (37.0)
SD	10 (66.7)	6 (30.0)	2 (28.6)	8 (29.6)
Overall response rate★, n (%)	2 (13.3)	**6 (30.0)**	**5 (71.4)**	**11 (40.7)**
Disease control rate, n (%	12 (80.0)	12 (60.0)	7 (100.0)	19 (70.4)

★including unconfirmed PR

在先前接受过治疗的 FGF19+ HCC 患者中，BID 队列的初步疗效：

- **ORR 为 40.7%**，在 26 名可评估患者中，有14名肿瘤缩小，包括 3 名观察到靶病灶完全缓解的患者
- 中位随访时间为 3.7 个月，mPFS 为 3.9 个月
  - 220 mg BID 的 mPFS 尚未成熟
- 最长的缓解持续时间（DoR）为 9.6 个月，mDoR 尚未成熟，11 名PR 患者中 5 名仍在继续用药

接受过前线治疗患者中 BID 队列的 FGF19+ HCC 患者中
靶病灶直径总和的最佳百分比变化



- 有两名患者获得了总体 PR 反应，其中靶病灶被评估为 CR，非霸病灶被评估为非 CR/非 PD，且未观察到新的病变。

Irpagratinib (ABSK011) 展示了良好安全性特征，高等级药物相关不良事件（TRAE）发生率低

TEAEs in ≥ 20% 患者

PT, n (%)	QD (N=48)	BID			Overall (N=78)
		160 mg (N=20)	220 mg (N=10)	Total (N=30)	
Any TEAEs	48 (100)	20 (100)	10 (100)	30 (100)	78 (100)
Diarrhoea	35 (72.9)	15 (75.0)	7 (70.0)	22 (73.3)	57 (73.1)
ALT increased	31 (64.6)	15 (75.0)	9 (90.0)	24 (80.0)	55 (70.5)
AST increased	26 (54.2)	11 (55.0)	8 (80.0)	19 (63.3)	45 (57.7)
Hyperphosphataemia	17 (35.4)	11 (55.0)	4 (40.0)	15 (50.0)	32 (41.0)
Blood bilirubin increased	20 (41.7)	8 (40.0)	4 (40.0)	12 (40.0)	32 (41.0)
Platelet count decreased	8 (16.7)	7 (35.0)	5 (50.0)	12 (40.0)	20 (25.6)
Total bile acids increased	11 (22.9)	4 (20.0)	2 (20.0)	6 (20.0)	17 (21.8)

Grade ≥3 TRAEs in ≥ 5% 患者

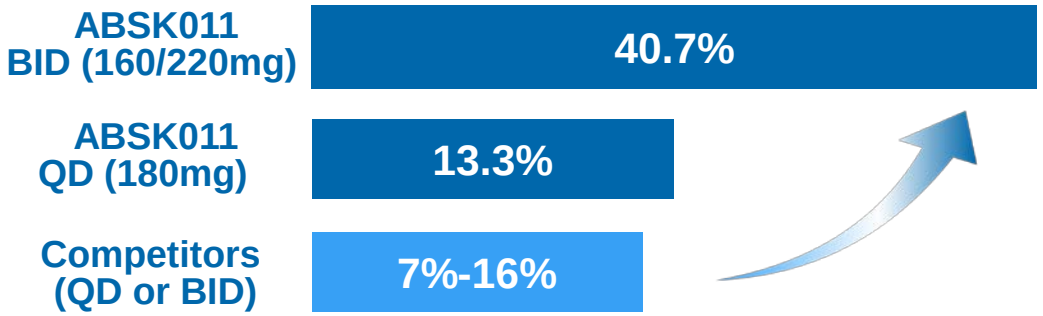
PT, n (%)	QD (N=48)	BID			Overall (N=78)
		160 mg (N=20)	220 mg (N=10)	Total (N=30)	
≥ G3 TRAEs	18 (37.5)	3 (15.0)	2 (20.0)	5 (16.7)	23 (29.5)
AST increased	7 (14.6)	1 (5.0)	0	1 (3.3)	8 (10.3)
ALT increased	7 (14.6)	0	0	0	7 (9.0)
Diarrhoea	3 (6.3)	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)	5 (6.4)

- 在 400mg QD 剂量组中，两名患者出现了剂量限制性毒性：
  - – G3 低钾血症；
  - – G3 腹泻ALT升高/高胆红素血症和G4 AST 升高。
- 最常见的不良事件是腹泻、ALT 升高、AST 升高。
- G3/4 TRAEs 在所有患者中发生率为 29.5%（在 BID 组为 16.7%），仅有 1 例 G4 事件（AST 升高）。
- 没有报告 G5 TRAE。

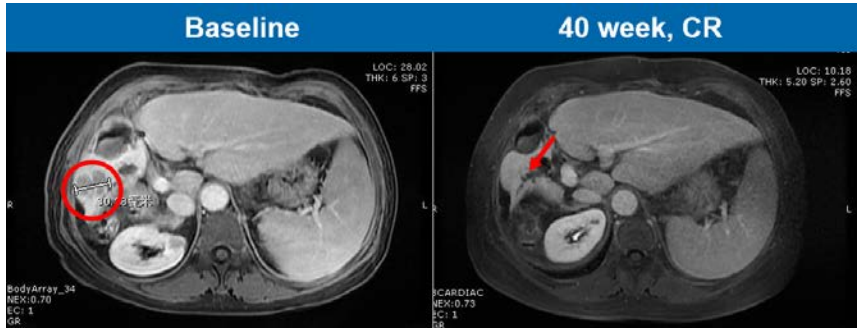
Irpagratinib (ABSK011) 在经分子标记物筛选的患者中体现出了与剂量相关的良好疗效的数据

更优的临床前药物特性转化为临床中针对FGF19过表达肝细胞癌患者中的卓越疗效

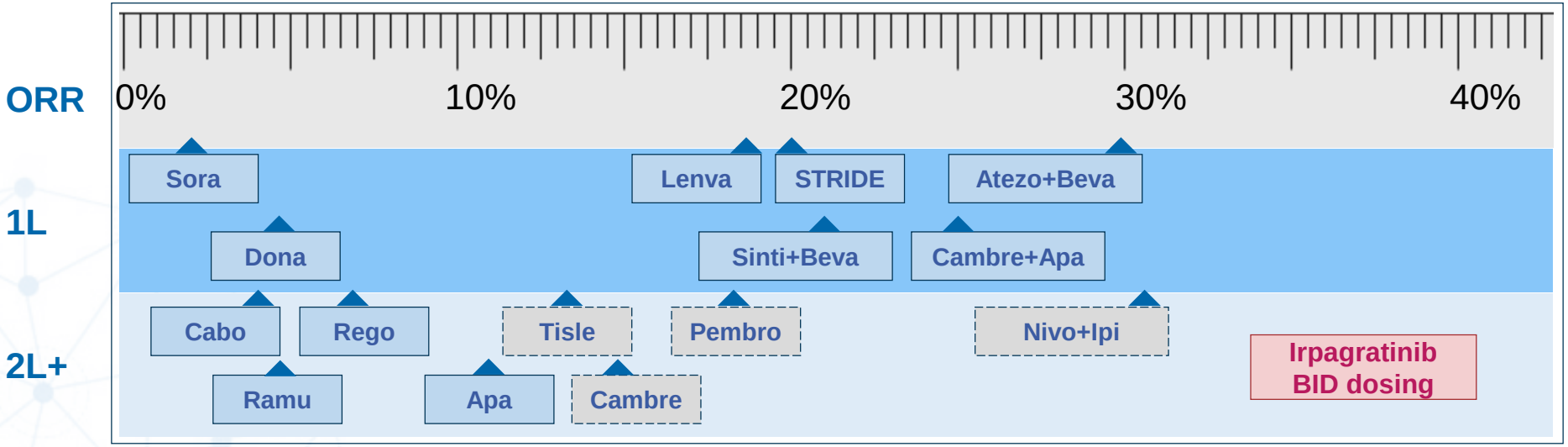
总应答率（ORR%）



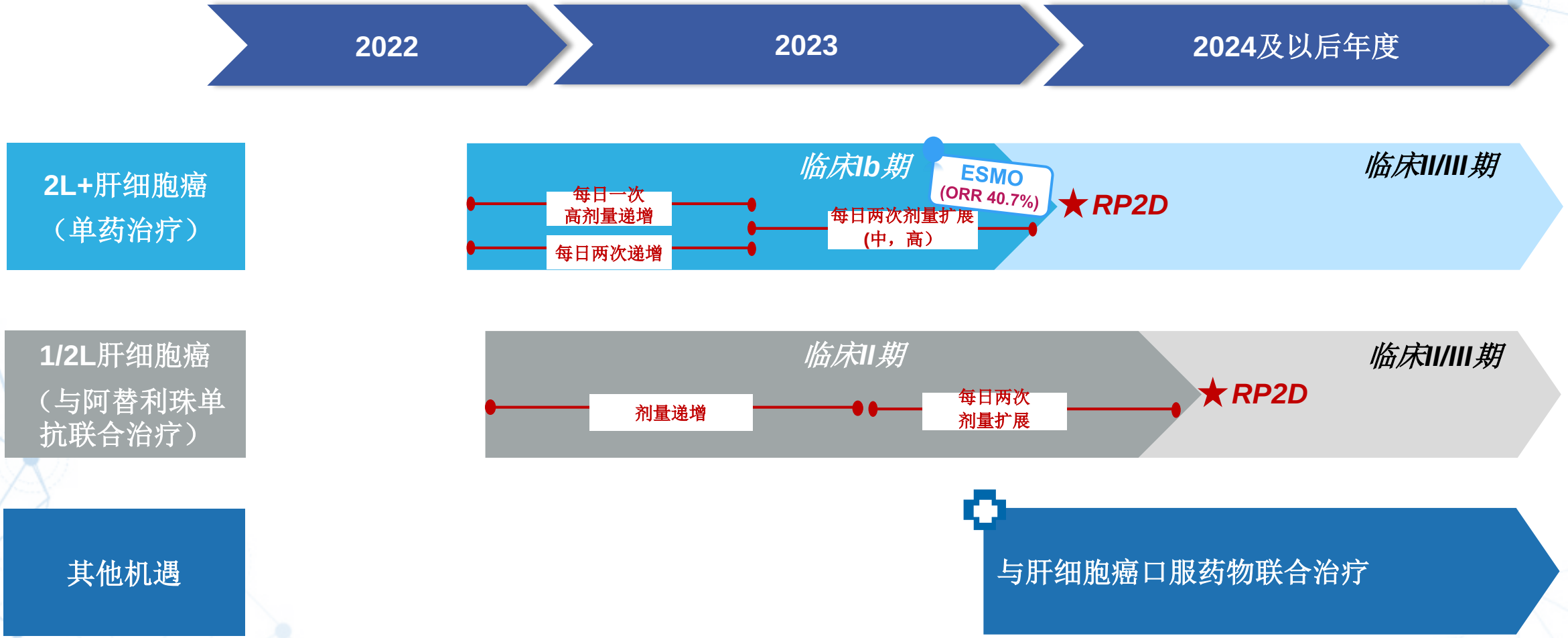
观察到的完全应答 (CR)病例



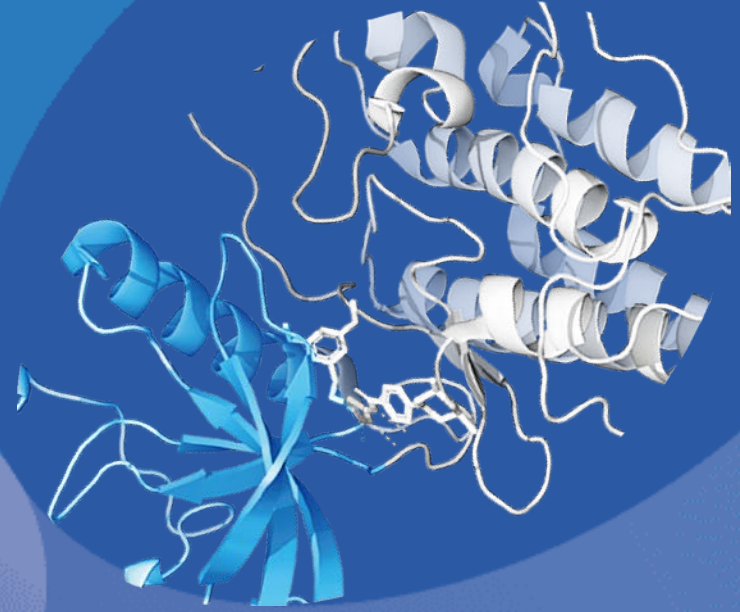
Irpagratinib对比肝癌获批治疗方案的总应答率 (ORR)



Irpagratinib (ABSK011) 未来临床开发计划



ABSK043, 新一代口服PD-L1抑制剂



ABSK043 总结

未满足临床需求

PD-(L)1免疫疗法代表着巨大的市场机会。然而，在以下方面仍然存在临床未满足的需求：

- 在大多数癌症类型中，低有效性和临床效益不足
- 与抗体长半衰期相关的irAE管理
- 有限的可及性和其他

口服PD-L1优势

口服 PD-L1 小分子抑制剂（SMI）在以下方面具有潜在优势：

- 由于动态给药方案和 PK 暴露，安全性管理更好
- 具有有限的免疫原性（例如，ADA）和更好的组织穿透性，从而提高疗效
- 改善治疗可及性和便利性

临床前特性

ABSK043 是一种高效且选择性的 PD-L1 小分子抑制剂，具有出色的临床前特性：

- 在体外，**其效力和安全性优于INCB-86550**
- 在临床前模型中，与 PD-L1 单克隆抗体**相当的体内疗效**
- 首个展示与其他药物联合使用具有**协同作用**的 PD-L1 小分子抑制剂

开发状态

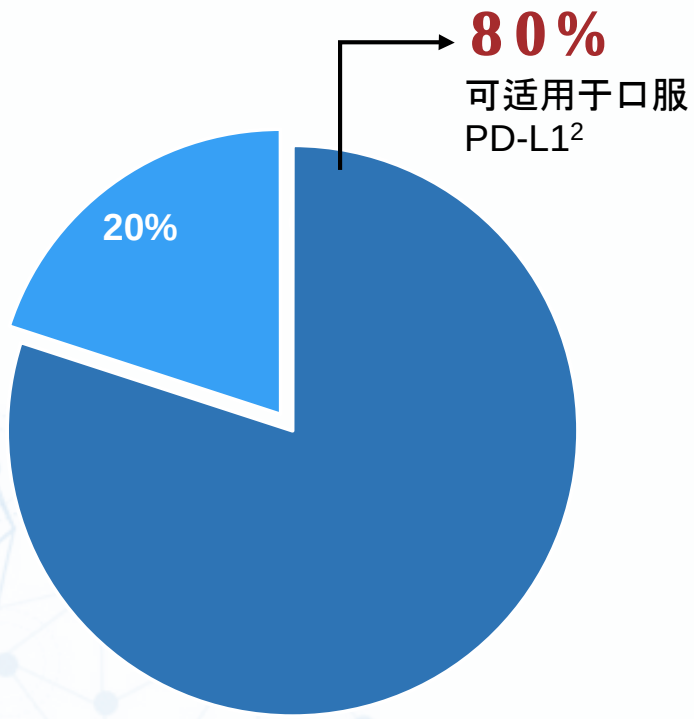
ABSK043 目前正处于临床 I 期临床试验阶段

- 在澳大利亚进行剂量递增
- 中国的IND已获批，Ia 期研究正在进行中
- 2023 年ESMO会议上发布了初步疗效和安全数据 - 未观察到周围神经病变，**BID爬坡剂量组中ORR ~27%**
- 已完成CMC开发，以支持扩大临床试验
- 备选药物正在开发中，**例如ABSK044，一款具有脑渗透性的 PD-L1小分子**

我们的口服PD-L1小分子药物具有数十亿美金市场潜力

80% 的 PD-(L)1市场可能适用于口服小分子抑制剂

~$58Bn[1]



口服 PD-(L)1 小分子抑制剂的显著优势

1 口服制剂/可调整的给药方案

- 使用方便、改善患者依从性，降低费用
- 与其他口服药联合的便利性

2 改进的组织渗透

- 多种实体瘤中更优的疗效潜力
- 更佳的联合用药效果

3 非免疫原性

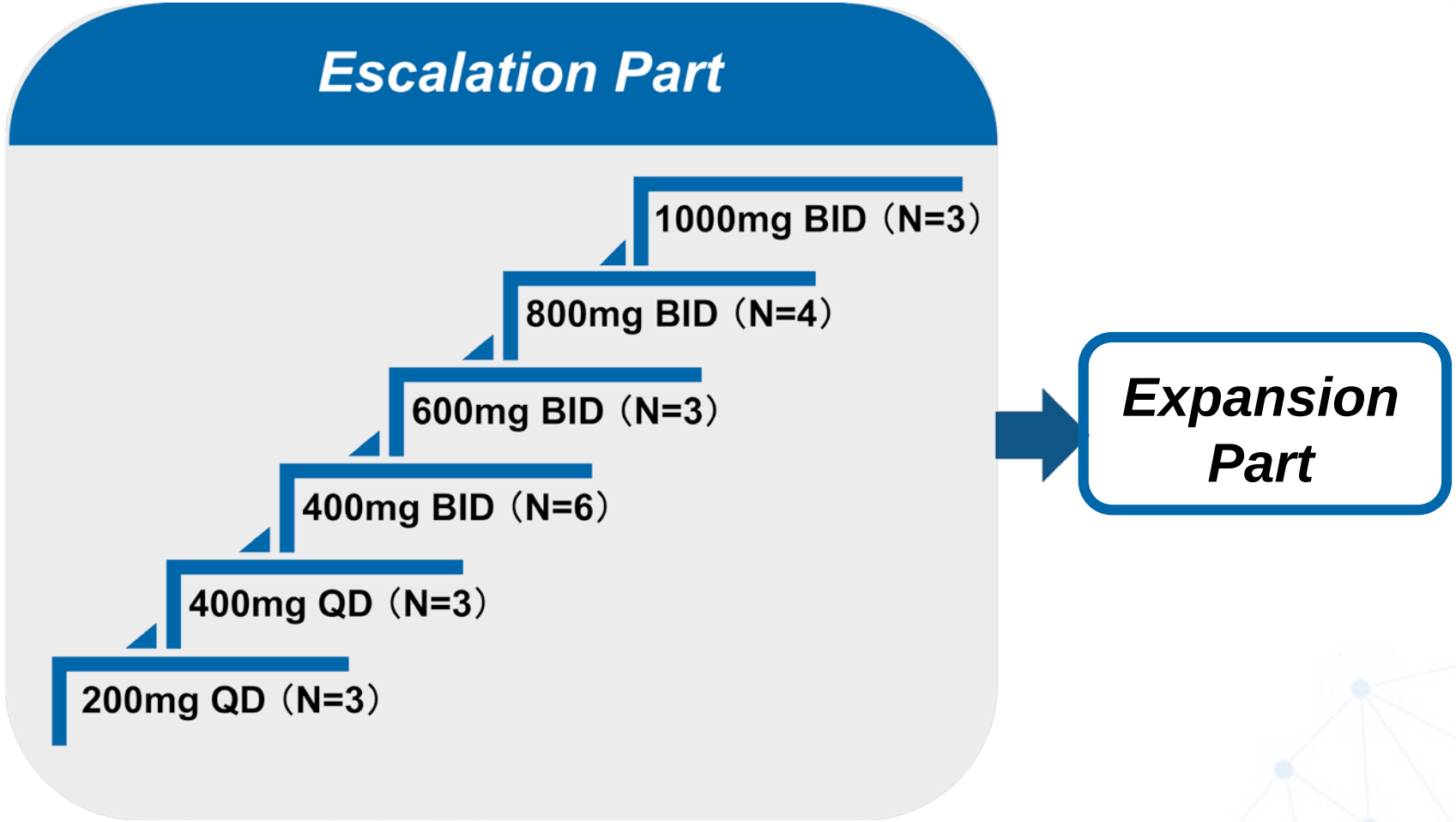
- 用药剂量易调整，更优的副作用管控
- 更低的免疫相关副作用（irAE）

1. IQVIA 白皮书—2022年的《风暴之眼：PD-(L)1 抑制剂应对动荡》；2. 根据Incyte公司介绍，并假设口服PD-1最有可能在单药与其他口服药物的联合治疗中占据PD-(L)1市场，但不会在与其他注射剂的联合治疗中占据市场，因为这种治疗方案仍需要诊所就诊。

ABSK043 临床I期临床研究设计

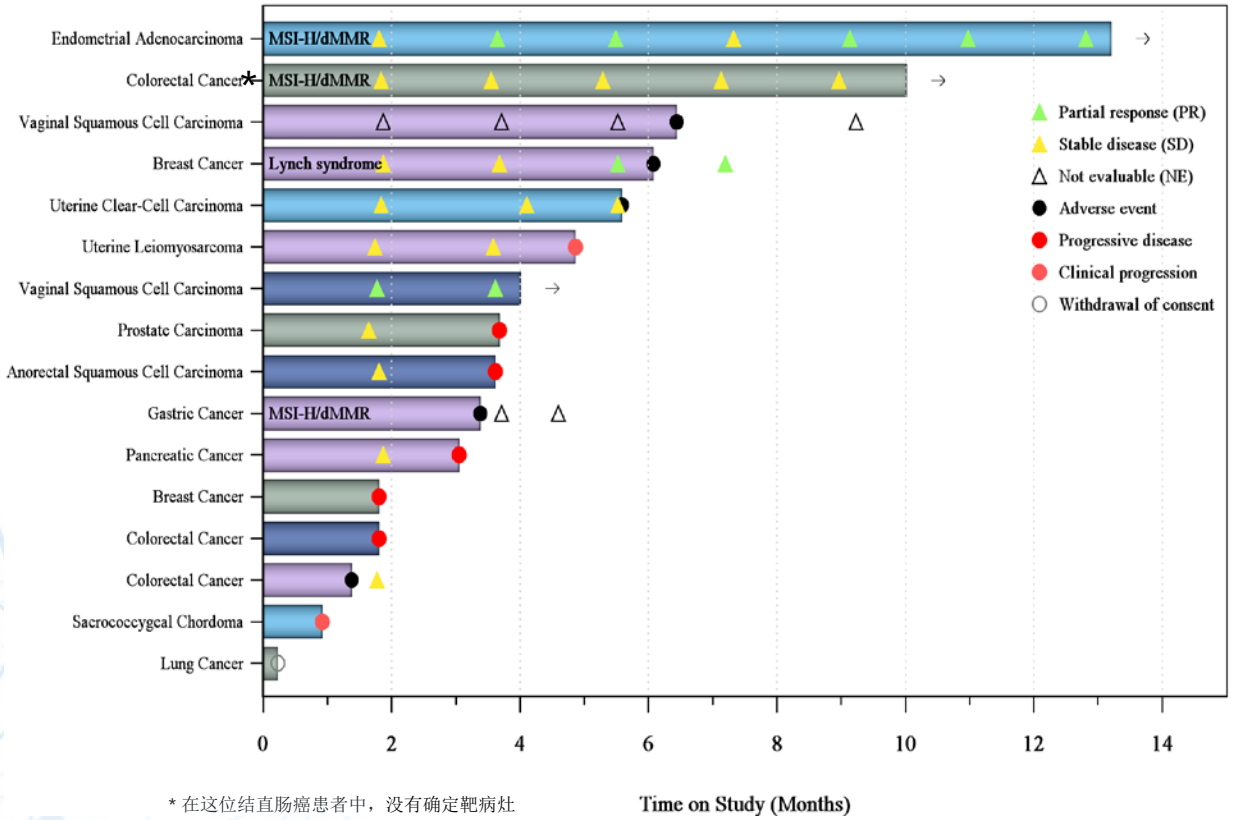
这项首次人体（FIH）研究评估了 ABSK043 在澳大利亚患者中的安全性、耐受性、药代动力学（PK）、药效学（PD）以及初步疗效。

- 年龄≥18 岁
- 患者必须有组织学证实的是实体瘤，且在标准治疗无进一步进展或无法耐受
- ECOG 评分 0-1



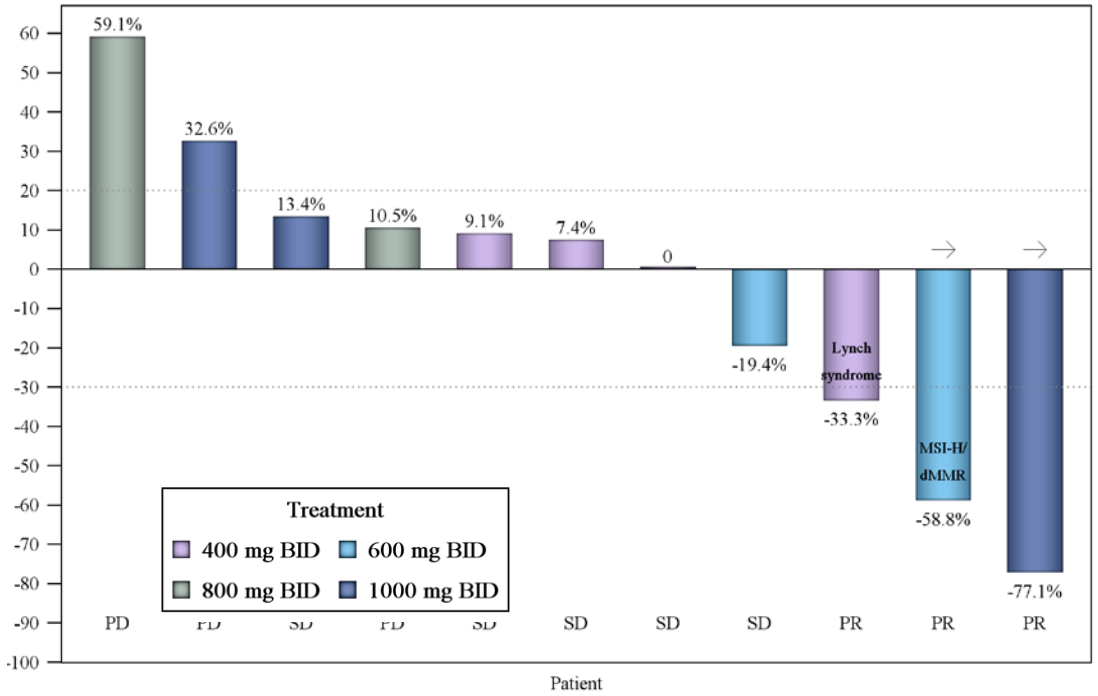
ABSK043初步临床试验数据展现出对多种实体瘤的优异疗效

治疗时间和应答



* 在这位结直肠癌患者中，没有确定靶病灶

目标病变的最佳ORR



在16名来自BID剂量组的患者中，**ORR ~27%**（11名肿瘤缓解可评估，其中3名患者达到客观缓解（均为免疫初治患者））

- 一名患有MSI-H/dMMR子宫内膜癌患者（600mg BID），并且已经接受治疗超过1年
- 另一名患有林奇综合征的乳腺癌患者（400mg BID），尽管因 Gr2 皮疹而停止治疗，但仍达到确切的PR
- 第三名患有阴道鳞状细胞癌的患者，接受1000mg BID治疗，达到确切的PR（-77%），并且仍在接受治疗（截至 2023 年 10 月）

ABSK043 临床安全性良好

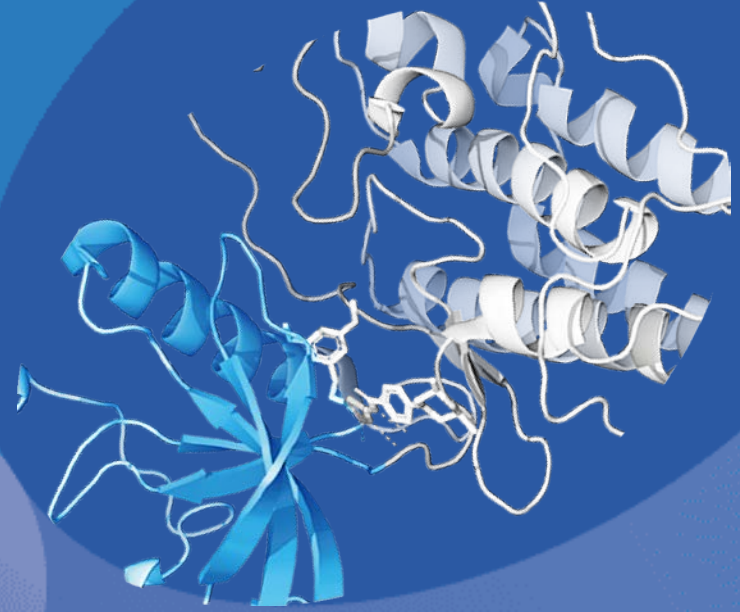
所有药物相关的不良事件

Preferred Term (PT)	QD (N=6)	BID (N=16)	Any Grade (N=22)	Grade ≥ 3 (N=22)	SAE (N=22)
TRAE	2(33.3%)	9(56.2%)	11(50.0%)	2(9.1%)	1(4.5%)
Nausea	0	3(18.7%)	3(13.6%)	0	0
Rash	1(33.3%)	2(12.5%)	3(13.6%)	0	0
Decreased appetite	1(33.3%)	1(6.25%）	2(9.1%)	0	0
Diarrhoea	0	2(12.5%)	2(9.1%)	0	0
Amylase increased	0	1(6.25%）	1(4.5%)	0	0
Arthralgia	0	1(6.25%）	1(4.5%)	0	0
Fatigue	0	1(6.25%）	1(4.5%)	0	0
Hyperbilirubinaemia	1(33.3%)	0	1(4.5%)	0	0
Hyperthyroidism*	0	1(6.25%)	1(4.5%)	1(4.5%)	1(4.5%)
Lipase increased	0	1(6.25%)	1(4.5%)	0	0
Myalgia	0	1(6.25%)	1(4.5%)	0	0
Neutropenia#	0	1(6.25%)	1(4.5%)	1(4.5%)	0
Pruritus	0	1(6.25%)	1(4.5%)	0	0
ESR increased	0	1(6.25%)	1(4.5%)	0	0
Tachycardia	0	1(6.25%)	1(4.5%)	0	0
Thyroiditis*	0	1(6.25%)	1(4.5%)	1(4.5%)	1(4.5%)
Vomiting	0	1(6.25%)	1(4.5%)	0	0
Weight decreased	0	1(6.25%)	1(4.5%)	0	0
Not Coded	0	2(12.5%)	2(9.1%)	0	0

- ABSK043耐受性良好，最高剂量1000mg每日二次，无DLT报道
- 所有剂量组均未发现周围神经病变事件
- 所有剂量组均未发生4级或5级不良事件

- 这是一名患有Gr3免疫相关的甲状腺炎伴甲状腺功能亢进（导致住院）的患者（每日两次400mg），在类固醇治疗后康复
- #这位每日两次1000mg治疗的患者在第一周期出现了Gr3粒细胞减少症，随后在没有额外医疗干预的情况下，通过中断剂量恢复。治疗在第三周期以每日两次800mg的剂量重新开始

ABSK131，新一代MTA-Cooperative PRMT5抑制剂



ABSK131 PRMT5*MTA总结

可治疗的人群

- **10%~15%**的人类癌症具有 MTAP 缺失，有广泛的病人群
- PRMT5*MTA 抑制已被证实与MTAP缺失具有**合成致死作用**

治疗机会

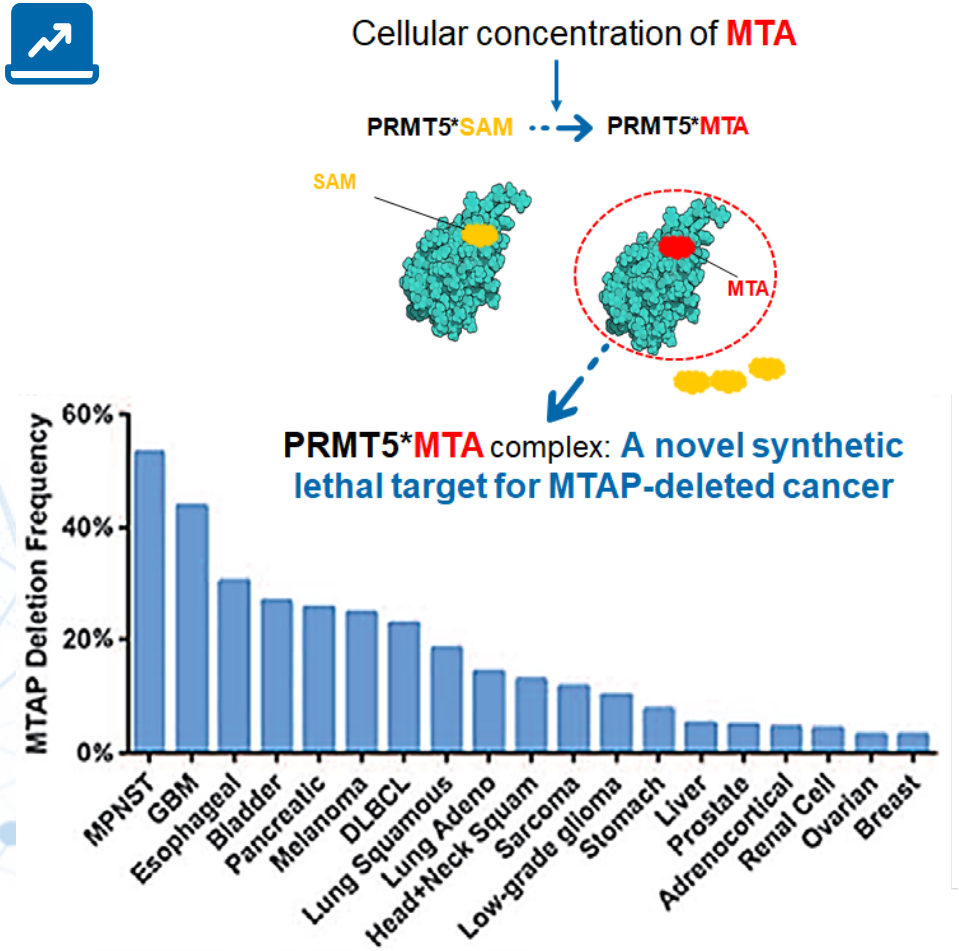
- 第一代 PRMT5 抑制剂同时抑制 PRMT5*MTA 复合蛋白和 PRMT5 单体蛋白，因此在与 MTAP 缺失的合成致死依赖关系方面不充分，导致临床治疗窗口不够充分
- 开发选择性的 PRMT5*MTA 抑制剂会**提高治疗效果和安全性**

项目状态

- 为了推动筛选和结构-- 活性关系（SAR）的研究，已经建立了一系列生物学模型和实验
- 已经鉴定出多个具有**最佳的活性、选择性、体内疗效、脑渗透性和整体药物性质的候选化合物**
- 预计第一个候选药物的**IND 申请将在 2024 年提交**

PRMT5*MTA具有极大的未满足临床需求和巨大的商业价值

MTAP基因缺失发生在10-15%的人类所有肿瘤之中



根据最近BMS-Mirati 的收购交易， MRTX1719 可能>=$10亿美元的价值！

Bristol Myers Squibb™ | MIRATI THERAPEUTICS

Bristol Myers Squibb to Acquire Mirati Therapeutics

Transaction Terms and Financial Details

$58.00	per share in cash
~$4.8B	equity value
~$3.7B	enterprise value, which accounts for ~$1.1B of Mirati cash
$12.00	non-tradeable CVR for each Mirati share; converts upon U.S. FDA acceptance of a new drug application for MRTX1719 for the treatment of either locally advanced or metastatic NSCLC in patients who have received no more than two prior lines of systemic therapy
1H 2024	Anticipated close, subject to Mirati stockholder approval and required regulatory approvals

资料来源: https://news.bms.com/news/corporate-financial/2023/Bristol-Myers-Squibb-Strengthens-and-Diversifies-Oncology-Portfolio-With-Acquisition-of-Mirati-Therapeutics/default.aspx?linkId=240202299

对第二代PRMT5抑制剂（PRMT5*MTAi）的高需求

第一代PRMT5抑制剂

无法区分PRMT5*MTA 和PRMT5单独存在

Johnson & Johnson
JNJ-64619178

GSK
GSK-3326595

Prelude
PRT811

Pfizer
PF-06939999

疗效有限:

3.4-12.5% ORR[1,2,3,4]

严重的安全问题:

32-48.5% 血小板减少症

31-43% 贫血

亚最佳临床剂量:

34-82% 剂量中断

23-31% 剂量减少[1,2,3,4]

第二代抑制剂

选择性 PRMT5*MTA 抑制剂

Mirati
- MRTX1719, 非脑穿透性
- 在 2023Q2实现 PoC，6/18 个 PRs...

Amgen
- AMG193, 非脑穿透性？
- 在 2023Q4实现 PoC，5/18 个 PRs...

Tango
- TNG908,具有脑渗透性但作用弱且选择性差
- TNG462, 非脑渗透性

1.2020 ESMO virtual meeting;2.2019 ESMO;3. 2023 ASCO; 4.Poster#3019, 2021ASCO;

ABSK131 – 下一代PRMT5*MTA抑制剂

公司	管线	细胞活性 (IC50, nM)*	MTAP – WT选择性	CNS 渗透性
Abbisko	ABSK131	~6	>30×	入脑
AMGEN	AMG 193**	20-100	>30×	弱？
MIRATI THERAPEUTICS	MRTX1719	20-30	>30×	弱
TANGO therapeutics	TNG908	250-300	10~30×	入脑
TANGO therapeutics	TNG462	~10[a]	>30×[b]	无

[a]根据内部TNG908数据计算并报告的TNG908与TNG462之间的效力差异。

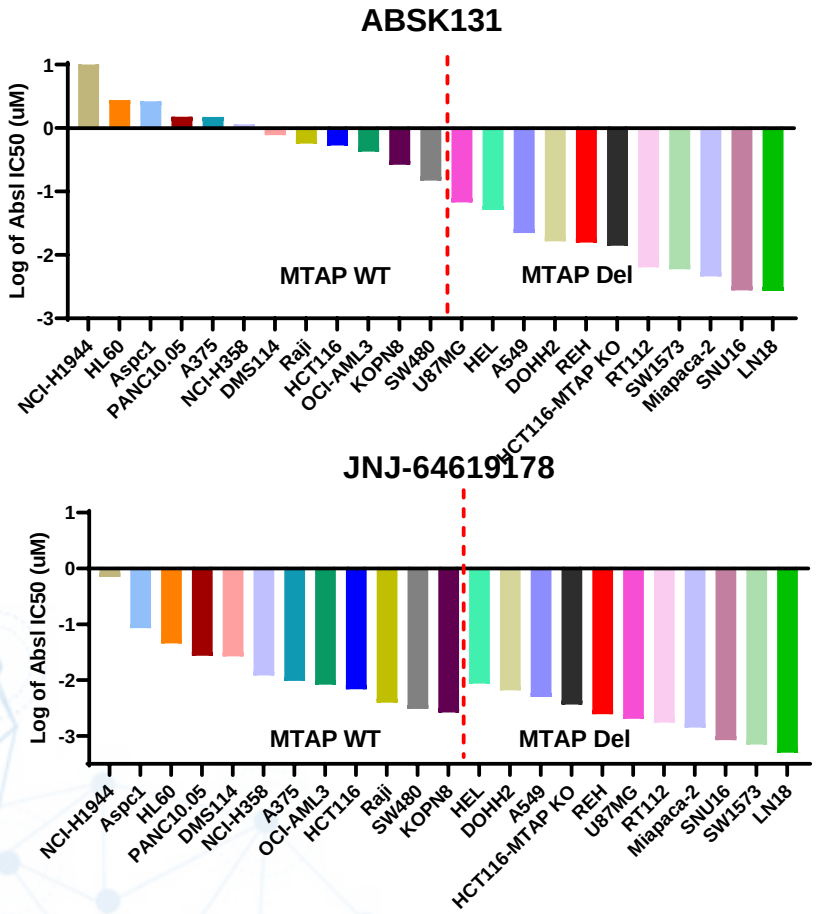
[b]根据内部 TNG908 数据计算并报告的 TNG908 与 TNG462 之间的选择性差异。

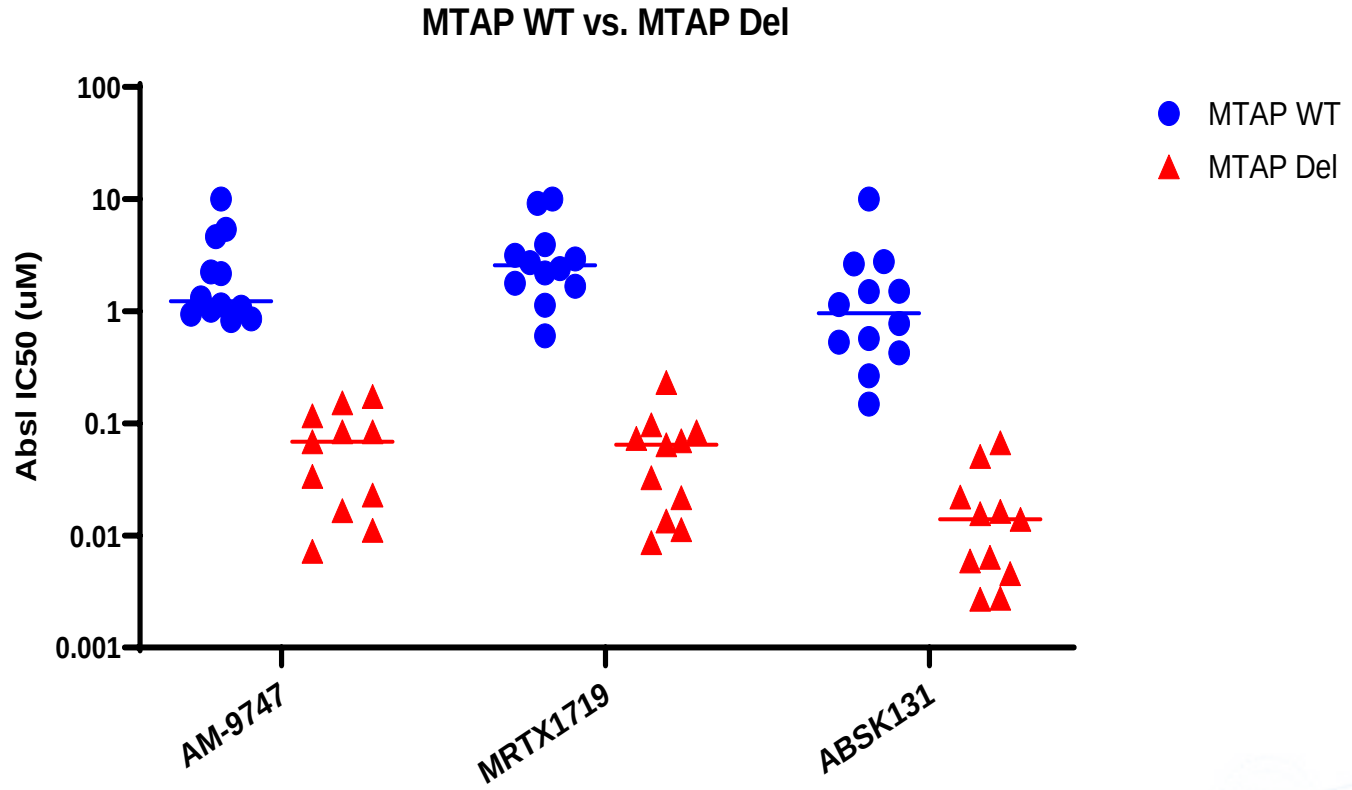
*效力表示 HCT116MTAP缺失细胞和RT112的抗增殖 IC50 范围。

** 数据来源AMG 193 2023 ENA会议及替代化合物AM-9747测试

ABSK131 在肿瘤细胞中表现出卓越的MTAP依赖性活性和选择性

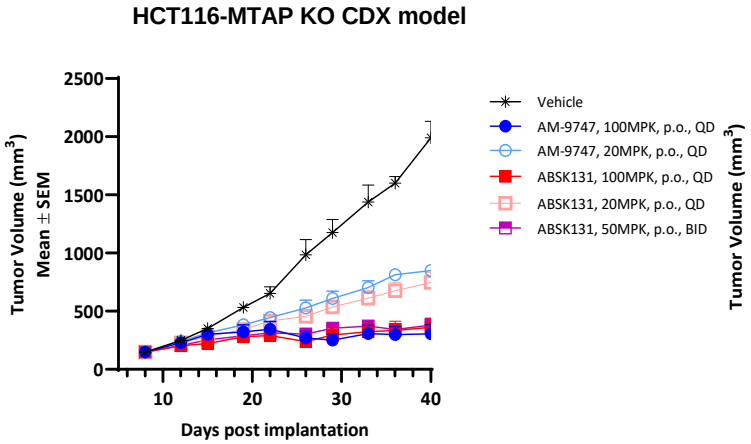
在一组MTAP-WT和MTAP-缺失（内源性）癌症细胞系中表现出抗增殖作用

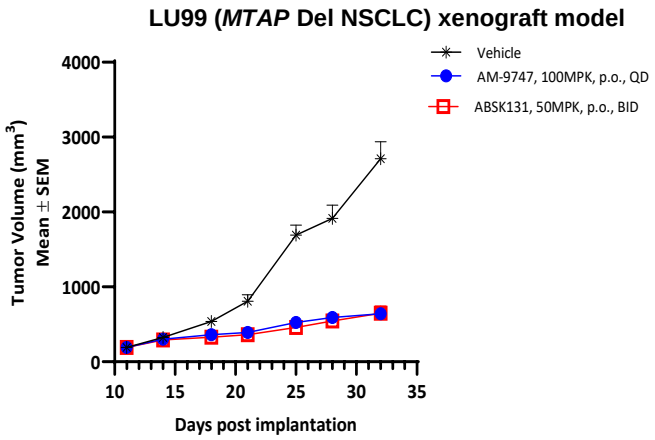


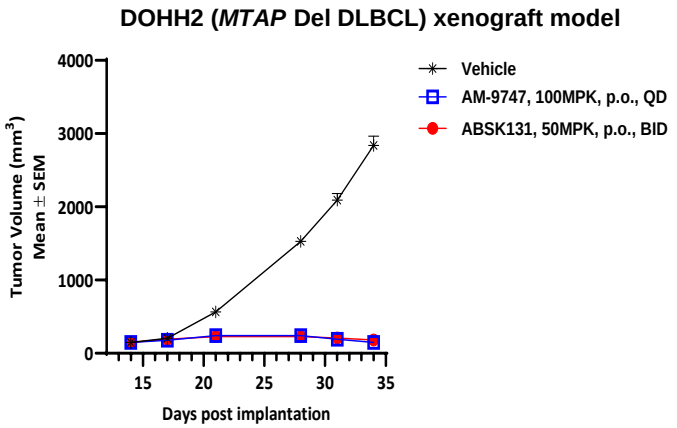


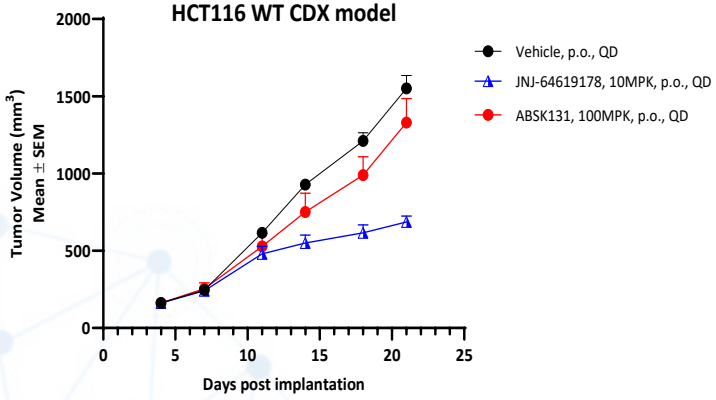
- ABSK131在一组MTAP缺失的肿瘤细胞系中表现出比MTAP野生型细胞系更优越的选择性
- ABSK131在内源性MTAP-Del肿瘤癌症细胞系中比AM-9747和MRTX1719更有效

ABSK131 在小鼠肿瘤模型中表现出优异的效力和选择性









- 在HCT116MTAP-del异种移植模型中，ABSK131表现出强大且剂量依赖性的有效性。
- 在HCT116 WT异种移植模型中，ABSK131没有显著的肿瘤生长抑制作用，表明其*具有良好的体内选择性*。

FGFR4肝癌二线/口服PD-L1疗效数据已在ESMO公布，23年里程碑持续完成

管线	靶点	临床试验	阶段	事件	2023 目标	2023 执行
临床候选药物						
Pimicotinib (ABSK021)	CSF-1R	腱鞘巨细胞瘤	III期	✓ 美国关键试验设计获批	1H	Mar'23
				✓ 国际多中心关键临床试验启动	1H	Apr'23 CHN FPI Jul'23 US FPI
				✓ 来自Ib期的持续疗效/安全性结果	1H	May'23 ASCO
		慢性移植物抗宿主病	II期	■ 初步数据读出	2H	Jun'23 FPI
Irpagratinib (ABSK011)	FGFR4	2L肝细胞癌，单一治疗	Ib期	✓ 持续疗效/安全性结果包括二次剂量扩展	2H	Oct'23 ESMO
		1L/2L肝细胞癌，联合治疗	II期	✓ 初步数据读出	2H	2H
Fexagratinib (ABSK091)	Pan-FGFR	2L尿路上皮癌，单一治疗	II期	■ 持续疗效/安全性结果	2H	2H
ABSK043	PD-L1	实体瘤	I期	✓ 初步疗效/安全性数据读出	2H	Oct'23 ESMO
ABSK061	FGFR2/3	实体瘤	I期	■ 初步Ia期数据	2H	2H
ABSK121	FGFR mut.	实体瘤	I期	✓ 获中国IND批件 ✓ 首例患者入组	1H 2H	Feb'23 2H
IND申报候选药物						
ABSK051	CD73	多种肿瘤	IND申请	■ IND材料申报	2H	2H
ABSK012	FGFR4 mut.	横纹肌肉瘤及/或肝细胞癌	IND申请	■ IND材料申报	1H	2H
ABSK112	EGFR Exon20	非小细胞肺癌	I期	✓ 获得美国FDA IND批件	2H	Jul'23
ABSK131	PRMT5*MTA	多种肿瘤	IND申请	■ IND材料申报	2024	2024

谢 谢
Abbisko