

创新药周报20221211:

AKT+SERD双突破，看好HR+乳腺癌市场扩容

华创证券医药团队

第一部分

01

本周创新药重点关注

02

国内创新药回顾

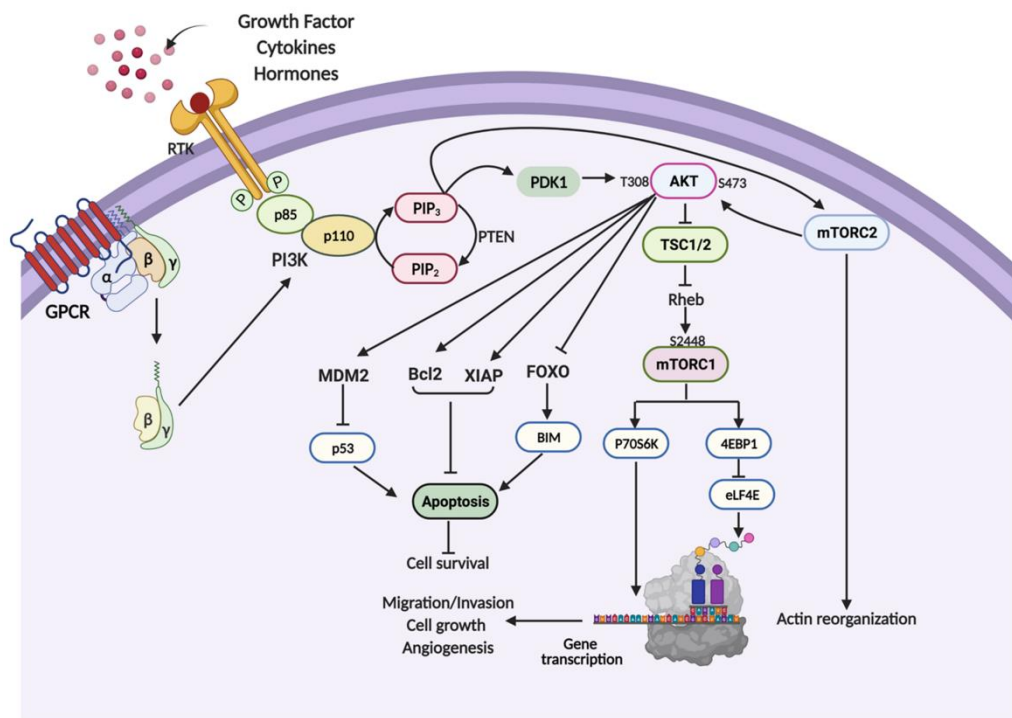
03

全球新药速递

Capivasertib: AKT1/2/3选择性抑制剂

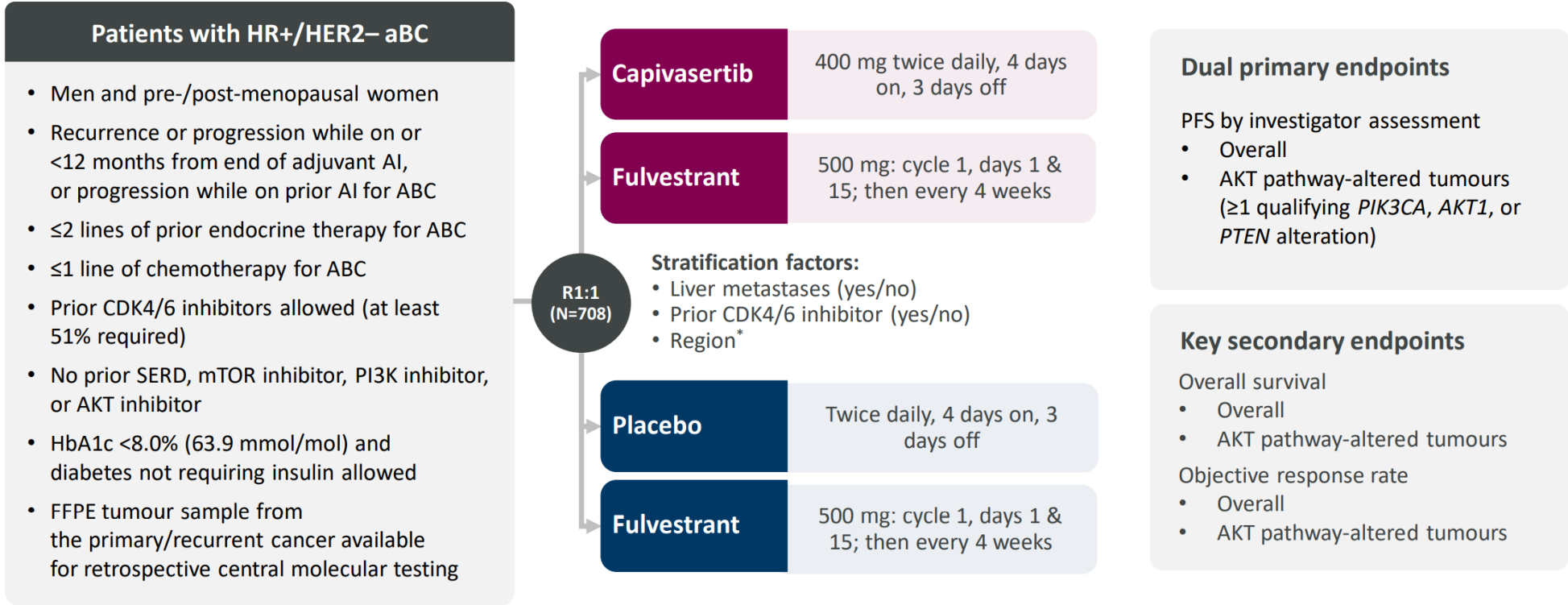
- AKT也称为蛋白激酶B (PKB)或RAS- α ，是一种普遍存在的丝氨酸/苏氨酸激酶，PI3K/AKT信号通路在调节代谢、细胞存活和生长等多种生物反应中发挥重要作用。这种蛋白激酶被胰岛素、PI3K、IGF1和其他生长因子激活。AKT信号通路通过几个靶标（包括Foxp和caspase-9）的磷酸化和失活来抑制细胞凋亡，从而促进细胞存活。
- Capivasertib是一种研究性口服药物，是一种针对所有三种AKT亚型（AKT1/2/3）的有效、选择性三磷酸腺苷（ATP）竞争性抑制剂，目前正在进行用于治疗多种亚型乳腺癌、前列腺癌的临床III期试验，和用于血液恶性肿瘤的II期试验，评估单药治疗或结合现有疗法在与AKT通路（PI3K/AKT/PTEN）突变的肿瘤和依赖该通路信号传导肿瘤中的疗效。

AKT通路



- CAPItello-291是一项III期、双盲、随机试验，评估Capivasertib联合Faslodex与安慰剂加Faslodex的治疗局部晚期（不可手术）或转移性HR阳性、HER2低或阴性乳腺癌的疗效。这项全球试验招募了708名经组织学证实为HR阳性、HER2低或阴性乳腺癌的成年患者，这些患者的疾病在芳香化酶抑制剂治疗期间或之后复发或进展，无论是否使用CDK4/6抑制剂，以及最多一种晚期化疗方案。该试验的双重主要终点为在总体患者群体和AKT通路（PIK3CA、AKT1或PTEN基因）突变的肿瘤患者中的PFS。在大约40%的受试者中，肿瘤发生AKT通路突变。

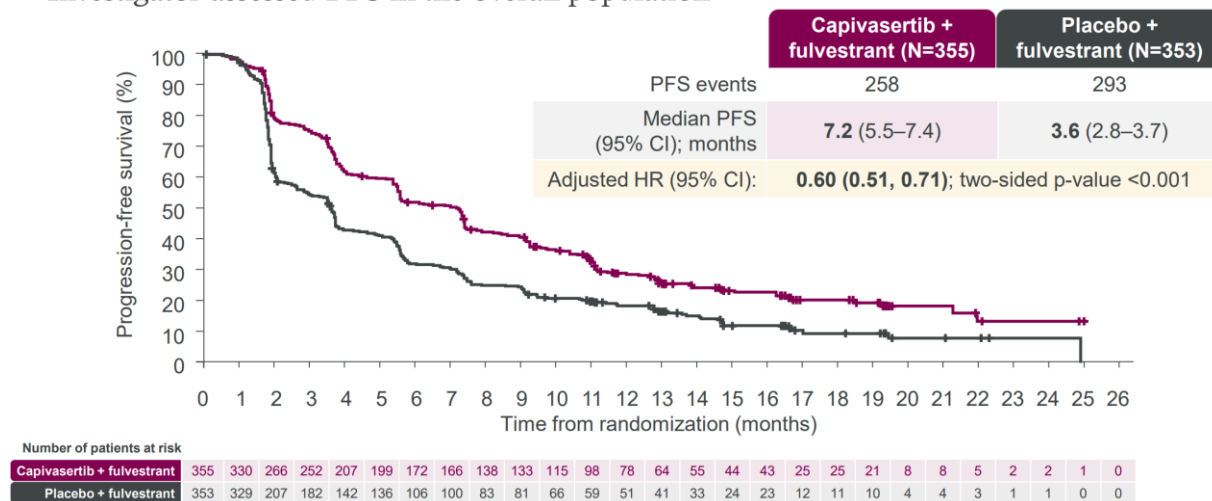
CAPItello-291临床试验设计



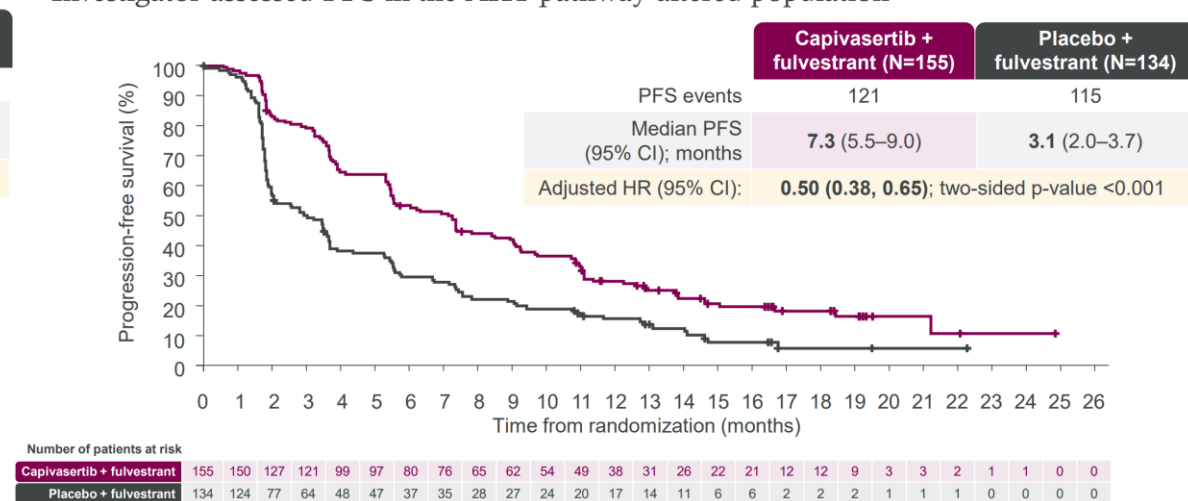
- 临床试验结果显示，与安慰剂加Faslodex相比，Capivasertib联合Faslodex的总体试验人群的疾病进展或死亡风险降低了40%（基于0.60的风险比[HR]，95%置信区间[CI]0.51-0.71；p=0.001；中位数7.2与3.6个月）。在AKT通路生物标志物改变的人群中，与安慰剂加Faslodex相比，卡匹韦塞替布加Faslodes可将疾病进展或死亡风险降低50%（HR为0.50，95%CI 0.38-0.65；p=<0.001；中位数为7.3个月，中位数为3.1个月）。整体Capivasertib联合Faslodex组的ORR为22.9%，安慰剂加Faslodes组为12.2%，生物标志物改变的人群中ORR分别为28.8%和9.7%。
- 安全性方面，Capivasertib联合Faslodex组的安全性与之前试验中观察到的相似。在整体试验人群中，在20%或以上的患者出现最常见的不良事件为腹泻（72.4%）、恶心（34.6%）、皮疹（包括皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹和皮疹瘙痒；38%）、疲劳（20.8%）和呕吐（20.6%）。5%或以上的患者中最常见的3级或更高的AE为腹泻（9.3%）和皮疹（12.1%）。

CAPItello-291临床试验结果

Investigator-assessed PFS in the overall population

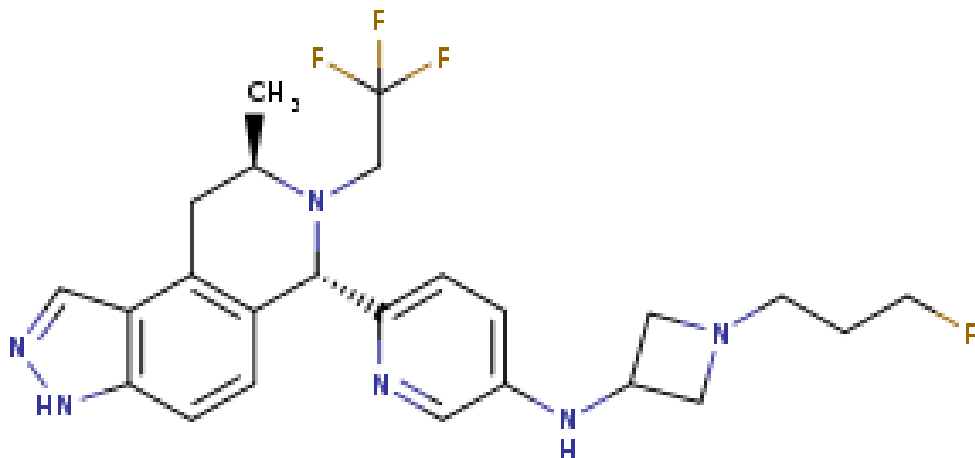


Investigator-assessed PFS in the AKT pathway-altered population



- Camizestrant是一种高效的新一代口服SERD和纯ER α 拮抗剂，已在一系列临床前模型中显示出抗癌活性。阿斯利康正在评估Camizestrant作为单一疗法或与其他药物联合使用治疗HR+乳腺癌的安全性和有效性。SERENA-6 III期试验正在评估camizestrant联合CDK4/6抑制剂用于一线治疗HR阳性转移性乳腺癌患者，SERENA-4 III期试验正在评估camizestrant联合palbociclib（CDK4/6抑制剂）一线治疗HR阳性、局部晚期或转移性乳腺癌患者。SERENA-6的适应症已被美国食品和药物管理局授予快速通道称号
- 除了SERENA-2和正在进行的SERENA-4和SERENA-6试验外，SERENA-1 I期试验表明，当单独给药或与CDK4/6抑制剂palbociclib联合给药时，卡美司特耐受性良好，具有良好的抗肿瘤作用。在SERENA-1中正在评估该药物与其他疗法联合用药的疗效

Camizestrant分子结构



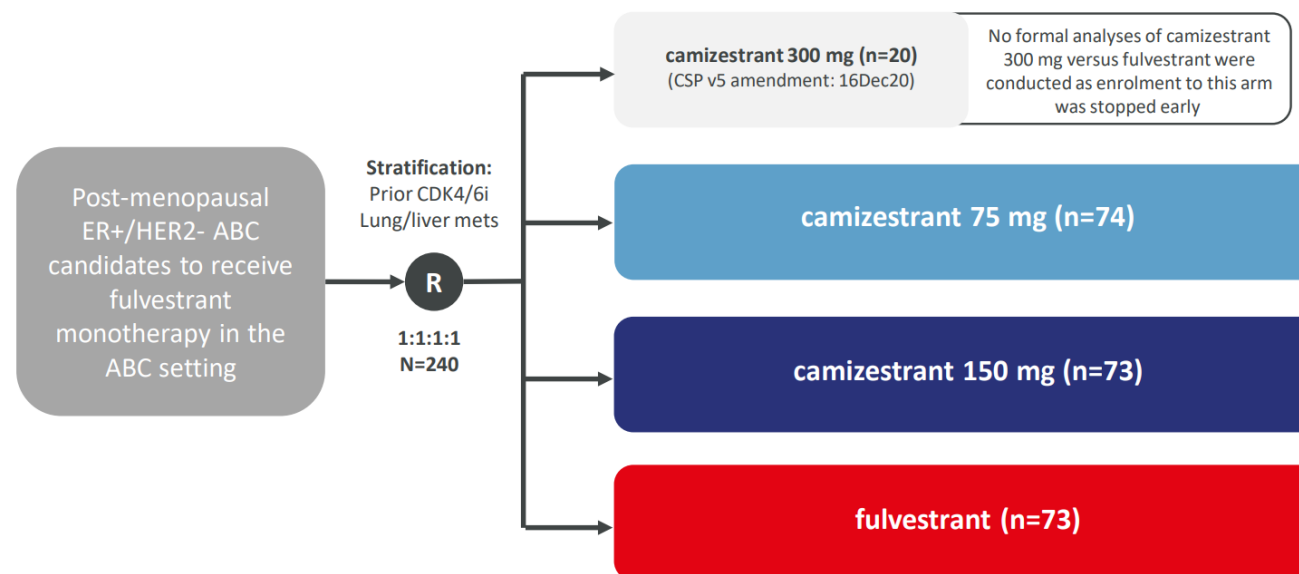
Camizestrant单药治疗HR+乳腺癌临床II期研究达到终点

- SERENA-2是一项随机、开放标签、平行、多中心II期试验，在晚期ER阳性、HER2阴性乳腺癌中评估多个剂量水平camizestrant与Faslodex相比的疗效和安全性。主要终点是75mg或150mg camizestrant与Faslodex组的PFS。240名患者随机接受camizestrant或Faslodex治疗，直到疾病进展。次要终点包括24周时的安全性、客观反应率和临床获益率。

SERENA-2临床试验设计

Key inclusion/exclusion criteria:

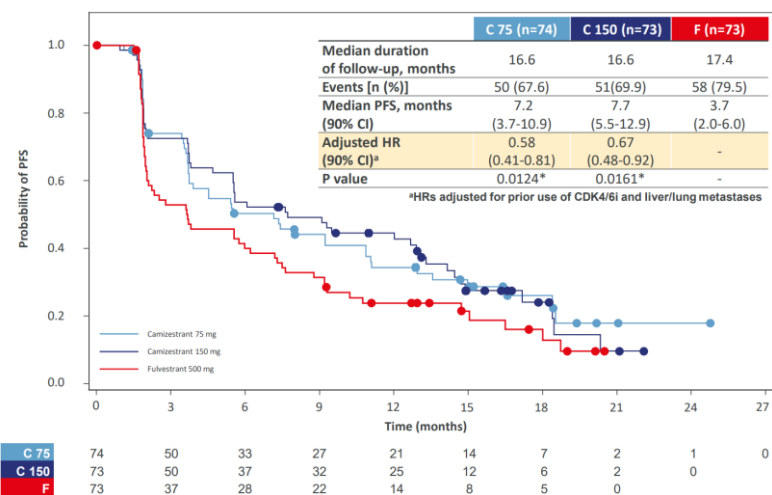
- Recurrence or progression on at least one line of ET
- No prior fulvestrant or oral SERD in ABC
- No more than one line of ET in ABC setting
- No more than one line CT in ABC setting
- Measurable and non-measurable disease



- Primary endpoint:** PFS (investigator assessment¹)
- Secondary endpoints:** CBR24, ORR, OS, Safety
- Translational endpoints:** serial ctDNA analysis including ESR1m, serial CTCs analysis
- SERENA-2 was not powered to compare between camizestrant doses

- 在总体人群中，与Faslodex相比，75mg camizestrant组显著降低了42%的疾病进展或死亡风险（风险比[HR]为0.58，90%置信区间[CI]0.41-0.81；p=0.0124；中位PFS为7.2个月对3.7个月），150mg剂量组降低了33%（HR 0.67，90%CI 0.48-0.92；p=0.0161；中位PFS 7.7个月对3.7个月）。在ESR1突变患者亚组中（占试验人群的36.7%），与Faslodex相比，75mg camizestrant将疾病进展或死亡风险降低了67%（HR 0.33，90%CI 0.18-0.58；中位PFS 6.3个月对2.2个月），150mg剂量组降低了45%（HR 0.55，90%可信区间0.33-0.89；中位PF9.2个月对2.2%个月）。在未检测到ESR1突变的患者中也观察到了疗效，75mg和150mg剂量水平的疾病进展或死亡风险分别降低了22%和24%（HR 0.78，90%CI 0.50-1.22和HR 0.76，90%CI 0.48-1.20）。在其他预先指定的亚组中也观察到了具有临床意义的PFS益处，包括先前使用细胞周期蛋白依赖激酶（CDK）4/6抑制剂治疗的患者、肺和/或肝转移患者以及ER驱动的患者。
- Camizestrant总体耐受性良好，其安全性与先前试验中观察到的一致，没有发现新的安全信号。75mg、150mg或300mg camizestrant或fulvestrant组最常见的治疗紧急不良事件（TEAE）分别为1级或2级的闪光感（12.2%、24.7%、35.0%和0%）和心动过缓（5.4%、26.0%、40.0%和0%），75mg camizestrant组有两名患者，150mg、300mg camizestrent或fulvestrant组没有患者因TEAE而停止治疗。

SERENA-2临床试验结果



	C 75 (n=74)	C 150 (n=73)	C 300 (n=20)	F 500 (n=73)
Total duration, months, mean (SD)	8.27 (6.59)	8.91 (6.78)	9.26 (8.19)	7.34 (6.09)
Any treatment-emergent AE (TEAE), n (%)	57 (77.0)	66 (90.4)	19 (95.0)	50 (68.5)
Any treatment-related AE (TRAE), n (%)	39 (52.7)	49 (67.1)	14 (70.0)	13 (17.8)
CTCAE Grade 3 or higher, n (%)	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (5.0)	1 (1.4)
serious, n (%)	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (5.0)	0
fatal	0	0	0	0
leading to discontinuation of treatment, n (%)	2 (2.7)	0	0	0
TEAE leading to dose reduction, n (%)	1 (1.4)	9 (12.3)	4 (20.0)	0
TEAE leading to dose interruption, n (%)	11 (14.9)	16 (21.9)	4 (20.0)	3 (4.1)
TRAE leading to dose interruption, n (%)	7 (9.5)	8 (11.0)	3 (15.0)	0
Median duration of dose interruption (days)	7.0	7.5	7.0	-

口服SERD研发进度

名称	研发公司	进度
Elacestrant	Radius	上市申请
GDC-9545	罗氏	临床III期
Camizestrant	阿斯利康	临床III期
Imlunestrant	礼来	临床III期
D-0502	益方生物	临床I期
ARV-471	Arvinas/辉瑞	临床II期
ZN-c5	Zentalis	临床II期
OP-1250	Olema	临床I/II期
SHR9549	恒瑞医药	临床I期
LSZ-102	诺华	临床I期
SIM0270	先声药业	临床I期
AC0682	冰洲石生物	临床I期
AND019	安道药业	临床I期

AKT抑制剂研发进度

名称	研发公司	进度
Capivasertib	阿斯利康	临床III期
GDC-0068	罗氏	临床III期
MK-2206	默克	临床II期
ARQ-092	ArQule	临床II期
TAS-117	Taiho Oncology	临床II期

第二部分

01

本周创新药重点关注

02

国内创新药回顾

03

全球新药速递

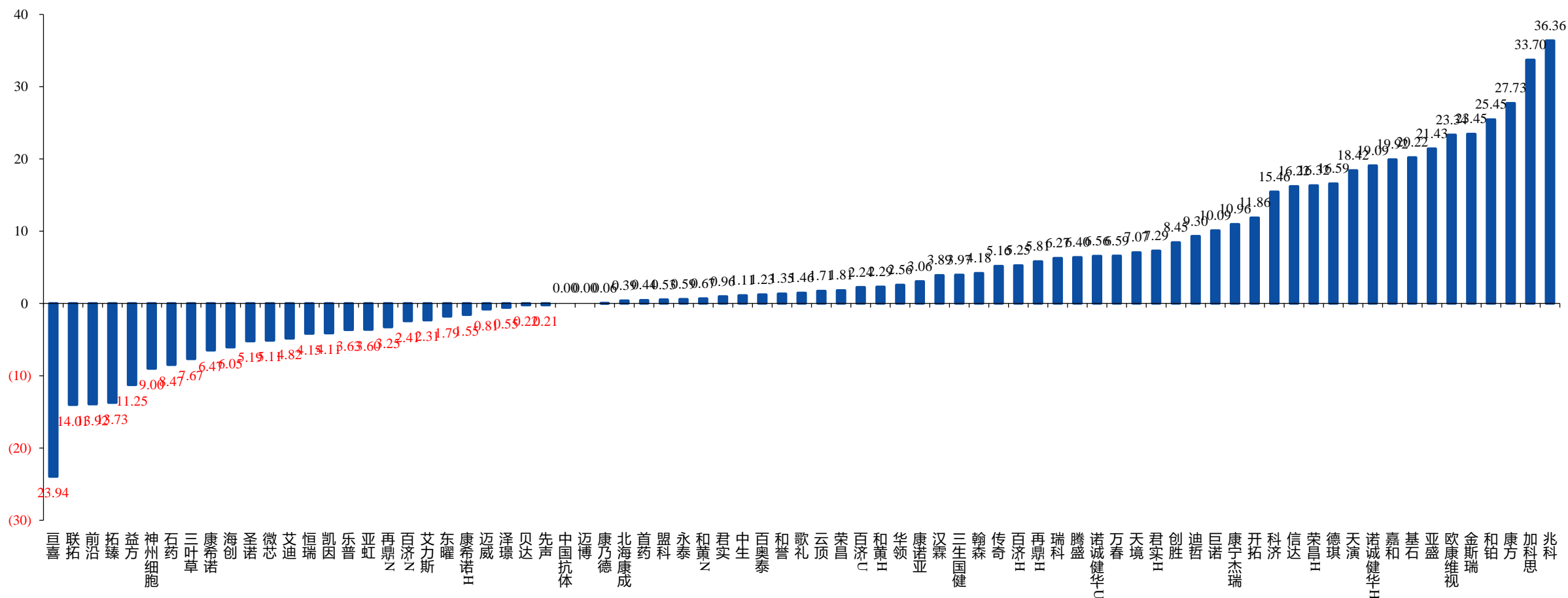
本周创新药企涨跌幅

涨幅前5分别为:

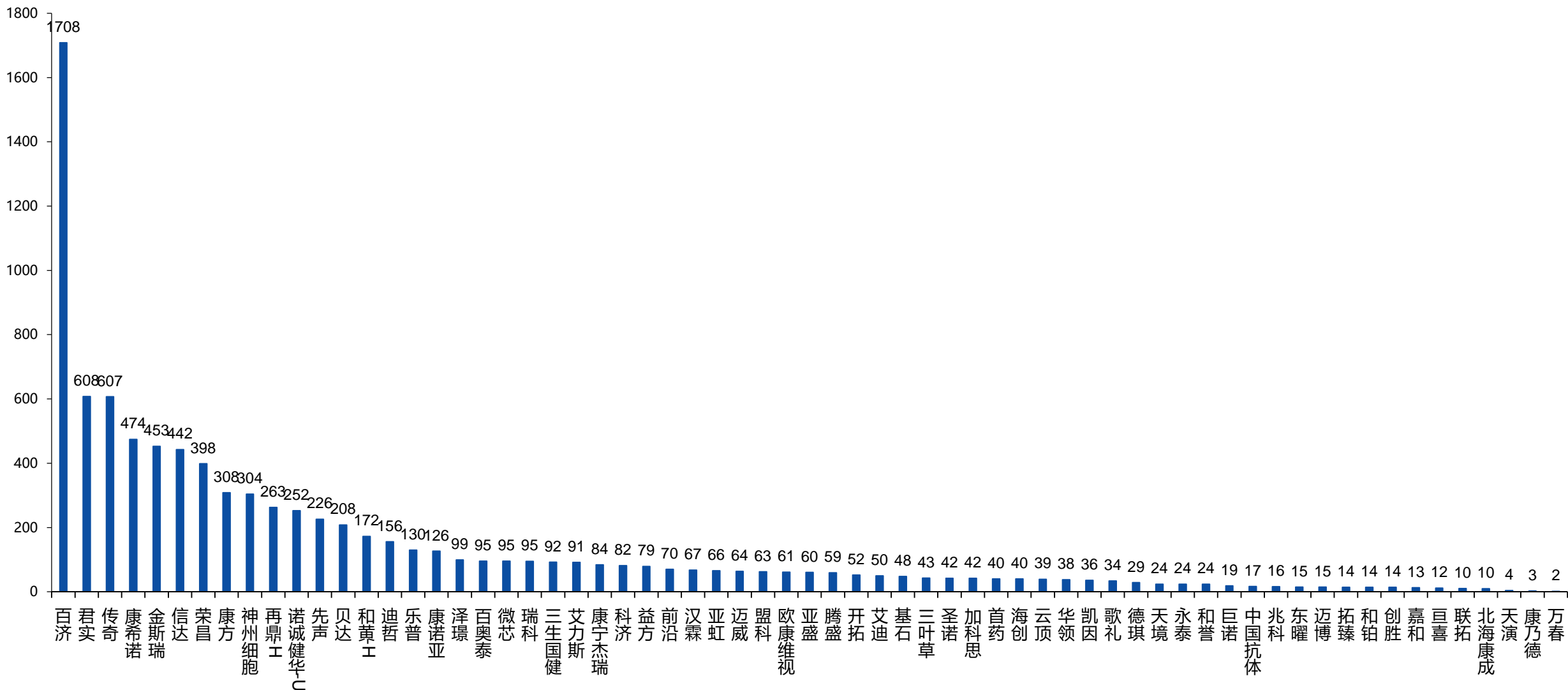
兆科眼科-B (+36.36%) 加科思 (+33.70%) 康方生物-B (+27.73%) 和铂医药-B (+25.45%) 金斯瑞 (+23.45%)

跌幅前5分别为:

巨喜生物 (-23.94%) 联拓生物 (-14.01%) 前沿生物-U (-13.92%) 拓臻生物 (-13.73%) 益方生物-U (-11.25%)



Biotech公司最新市值（亿元）



资料来源：Wind，截至2022-12-10，华创证券

■ 本周，国产新药IND数量为15个，NDA数量为1个。

受理号	药品名称	企业名称	承办日期	受理号	药品名称	企业名称	承办日期
CXSL2200600	注射用LBL-033	维立志博	2022/12/10	CXHS2200062	齐瑞索韦肠溶胶囊	爱科百发;合全医药	2022/12/8
CXSL2200598	BGB-A445注射液	百济神州	2022/12/10	CXHL2200927	NB004片	新湾科技	2022/12/8
CXSL2200597	LBL-007注射液	百济神州	2022/12/10	CXSL2200592	KD-025细胞注射液	凯地医疗	2022/12/8
CXSL2200596	EOC202注射液	亿腾景昂	2022/12/10	CXHL2200924	ABSK121-NX片	和誉生物	2022/12/8
CXHL2200936	AP301胶囊	礼邦医药	2022/12/10	CXSL2200591	NBL-020注射液	新石生物	2022/12/7
CXSL2200595	重组人CD80突变体-Fc融合蛋白注射液	轩竹生物	2022/12/9	CXHL2200923	注射用TSN222	泰励生物	2022/12/7
CXSL2200594	SG1906注射液	中生尚健	2022/12/9				
CXHL2200930	DBM-1152A吸入溶液	硕佰医药	2022/12/9				
CXHL2200928	RP904片	润佳医药	2022/12/9				
CXSL2200593	重组人IL12/15-PDL1B单纯疱疹 I 型溶瘤病毒注射液 (Vero细胞)	中生复诺健	2022/12/8				

本周创新药交易事件

交易时间	主体方	合作方	交易类型	交易流向	权益地区	交易项目	交易适应症	药物作用机制	交易费用
2022-11-27	安吉生物	纽瑞特医疗	合作	国内 to 国内		多肽偶联核素创新药物（PRC） 开发战略合作协议	肿瘤等	放射性药物 核素诊疗药物	
2022-11-27	百奥赛图	ADC Therapeutics	期权; 许可	国内 to 国外	全球	针对3个肿瘤靶点的单抗或双抗分子 进行评估以选定一个药物分子	肿瘤等		选择权执行费、不同阶段开发和商业化 里程碑付款，累计可达数千万美元； 以及个位数净销售额分成
2022-11-28	Aclaris Therapeutics	祐儿医药	许可	国外 to 国内	中国	ATI-1777 (临床II期)	特应性皮炎	JAK1/3抑制剂	
2022-11-28	C4XD	阿斯利康	许可	国外 to 国外	全球	口服NRF2激动剂药物的研发合作 计划	呼吸道疾病 慢性阻塞性肺疾病	NRF2激动剂	1600万美元的临床前里程碑付款，其中 包括200万美元的前期付款，最高 达3.858亿美元的额外潜在收入
2022-11-29	Ribon Therapeutics	勃林格殷格翰	收购	国外 to 国外		临床前阶段的靶向CD38小分子抑 制剂项目	免疫紊乱 纤维化疾病	靶向CD38抑制剂	
2022-11-29	Envisagenics	百时美施贵宝	合作	国外 to 国外		利用SpliceCore® AI平台加速肿瘤 治疗候选药物新靶点的发现和开 发	肿瘤		
2022-11-29	VIATRIS	Biocon	收购	国外 to 国外	全球	收购VIATRIS的全球范围内生物 仿制药业务			20亿美元的现金预付款
2022-11-29	BigHat Biosciences	默克	合作	国外 to 国外		利用人工智能/机器学习技术分析 并优化抗体蛋白质分子			
2022-11-29	Neogene Therapeutics	阿斯利康	收购	国外 to 国外		收购Neogene Therapeutics以加 速细胞治疗业务的研发	肿瘤	细胞疗法	2亿美元的初始付款，以及基于或有 里程碑和非或有对价的高达1.2亿美 元的初始付款

本周创新药交易事件

交易时间	主体方	合作方	交易类型	交易流向	权益地区	交易项目	交易适应症	药物作用机制	交易费用
2022-12-05	Regenexx	Biorestorative Therapies	许可	国外 to 国外		自体骨髓间充质干细胞疗法(临床II期) 独家许可协议	慢性腰椎间盘突出/脊柱疾病	干细胞疗法	
2022-12-05	Mapp Biopharmaceutical	Aridis Pharmaceuticals	许可	国外 to 国外	全球	泛埃博拉和泛马尔堡单克隆抗体 (mAbs)计划(临床I期)	发热疾病		
2022-12-06	Equillum	小野制药	期权	国外 to 国外	美国、澳大利亚、新西兰、加拿大	伊立珠单抗独家期权协议	自身免疫和免疫炎症疾病	单克隆抗体	约2600万美元的预付款，并有资格获得总计约1.385亿美元的期权和里程碑付款
2022-12-06	Evaxion Biotech	Expres2ion Biotechnologies	合作	国外 to 国外		新型巨细胞病毒(CMV)候选疫苗研究合作	疱疹等		
2022-12-06	Clear Creek Bio	辉瑞	合作、许可	国外 to 国外		新型冠状病毒木瓜蛋白酶(PLpro)抑制剂的发现和开发项目	新冠肺炎	蛋白酶抑制剂	
2022-12-06	HotSpot Therapeutics	艾伯维	合作、期权	国外 to 国外	全球	小分子IRF5(干扰素调节因子5)抑制剂战略合作项目	自身免疫性疾病	靶向调节剂	将获得预付现金4000万美元并且有资格获得高达2.95亿美元期权费和研发里程碑
2022-12-06	中山康方	Summit Therapeutics	合作、许可	国内 to 国外	美国、欧洲、加拿大、日本	依沃西 (PD-1/VEGF双抗) 独家许可授权授予协议	非小细胞肺癌	双特异性抗体	康方将获得5亿美元的首付款，该交易总金额有望高达50亿美元

- 【石药集团】抗新型冠状病毒口服小分子3CL蛋白酶抑制剂SYH2055已获NMPA临床批准。
- 【歌礼制药】新冠口服3CLpro抑制剂ASC11新药临床试验申请获得NMPA批准。I期临床试验主要为II/III期确定安全且有效的剂量，预计在2023年第一季度内完成。
- 【翰森制药】合作伙伴EQRx关于阿美替尼用于治疗表皮生长因子突变的非小细胞肺癌上市许可申请获欧洲药品管理局（EMA）受理。
- 【神州细胞】自主研发的重组新冠病毒2价（Alpha/Beta变异株）S三聚体蛋白疫苗（SCTV01C）被纳入紧急使用。若被国家相关部门规模化采购使用，将对公司后续业绩产生一定的积极影响。
- 【三叶草生物】新冠疫苗（SCB-2019（CpG 1018/铝佐剂））在中国获纳入紧急使用。
- 【基石药业】在2022年ESMO Asia年会上公布普吉华（普拉替尼胶囊）治疗RET融合阳性非小细胞肺癌中国患者的更新研究数据。普吉华在RET融合阳性局部晚期或转移性NSCLC中国患者具有优越和持久的临床抗肿瘤活性，整体安全可控。
- 【君实生物】特瑞普利单抗上市许可申请获得欧洲药品管理局（EMA）受理，可联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗、联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌患者的一线治疗。
- 【盟科药业】在欧盟国家提交的注射用MRX-4序贯康替唑胺片应用于糖尿病足感染的药物临床试验申请获得批准，准予在法国、希腊、匈牙利、意大利、拉脱维亚、立陶宛、葡萄牙、西班牙和爱沙尼亚开展临床试验。
- 【海思科】创新药HSK31858片的临床研究“评价HSK31858片在非囊性纤维化支气管扩张（NCFBE）患者中有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的II期研究”完成首例受试者入组和给药。
- 【和誉】宣布Fexagratinib（ABSK091）对尿路上皮癌患者的初步II期安全性及疗效，结果均良好且符合预期。

- 【和誉】宣布Fexagratinib (ABSK091) 对尿路上皮癌患者的初步II期安全性及疗效，结果均良好且符合预期。
- 【荣昌生物】创新性抗体偶联药物RC118用于治疗胃癌（包括胃食管交接癌）及胰腺癌均获FDA颁发的孤儿药资格认定。
- 【前沿生物】与鱼跃医疗就公司在研新药雾化吸入用FB2001（拟用于治疗 and 预防SARS-CoV-2）在临床试验阶段所需的雾化吸入装置的供应、服务保障，以及双方在生命科学领域进一步开展药械合作等事宜，达成战略合作并签署《战略合作协议》。
- 【和铂医药】PORUSTOBART（HBM4003）联用特瑞普利单抗治疗晚期黑色素瘤的I期临床试验结果显示良好的抗肿瘤活性，包括肢端及黏膜亚型，亦显示出可接受的安全性。
- 【恒瑞医药】布比卡因脂质体注射液收到NMPA核准签发的《药品注册证书》，批准的适应症为“本品适用于12岁及以上的患者单剂量浸润产生术后局部镇痛，也适用于成人肌间沟臂丛神经阻滞产生术后区域镇痛。”
- 【和铂医药】许可科伦博泰利用诺纳生物专有的全H2L2转基因Harbour Mice平台用于发现全人源抗体以及其应用，包括结合科伦博泰的抗体药物偶联物（「ADC」）技术开发ADC疗法。
- 【中国生物制药】1、TQG203（注射用重组人凝血因子VIIa）按需治疗伴有抑制物血友病的III期临床试验完成所有患者入组，有望成为首家获批的国产重组人凝血因子VIIa产品。2、TCC1727（选择性ATR激酶抑制剂）已向FDA提交IND申请并获受理。
- 【迪哲医药】在2022年第45届圣安东尼奥乳腺癌大会（SABCS）上报告了DZD1516单药治疗HER2阳性转移性乳腺癌的国际多中心I期临床研究以及DZD1516联合DS-8201a（T-DXd）临床前研究的最新结果。
- 【复宏汉霖】抗TIGIT的Fc融合蛋白HLX53用于治疗晚期/转移性实体瘤或淋巴瘤的I期临床研究于中国境内完成首例患者给药。
- 【百奥泰】BAT1806（托珠单抗）注射液在美国FDA上市许可申请获得受理。
- 【康宁杰瑞制药】于2022年SABCS大会上展示KN046及KN026的最新研究情况。

第三部分

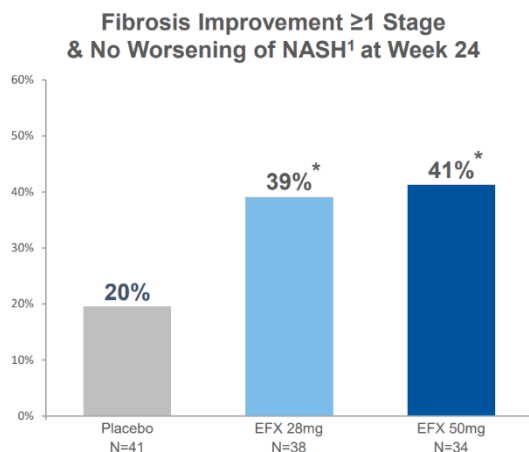
01 本周创新药重点关注

02 国内创新药回顾

03 全球创新药速递

Efruxifermin治疗NASH获FDA授予突破性疗法认定

- 12月9日，Akero Therapeutics宣布，其在研药品efruxifermin (EFX) 获得美国FDA授予突破性疗法认定 (BTD)，用以治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。
- NASH是一项严重、渐进式的肝病。其成因为在肝脏内过多的脂肪堆积而引起慢性炎症，进而造成肝渐进式地纤维化（瘢痕形成），最终导致肝硬化，甚至是肝衰竭、肝癌与死亡。对于NASH病患，晚期纤维化与产生肝脏相关疾病与死亡的高度风险相关。发生NASH常见的风险因子包含肥胖、高血脂（例如高胆固醇与甘油三酯）以及2型糖尿病。直至目前为止仍没有获批用于治疗NASH的疗法。
- Efruxifermin（曾用名：AKR-001）为一周一次使用的工程化、长效FGF21-Fc融合蛋白，模拟成纤维细胞生长因子21（FGF21）的生物活性。FGF21可减缓细胞内应激反应并改善代谢调节。Efruxifermin被设计用以减少肝脏脂肪和炎症、逆转纤维化、增加胰岛素敏感性和改善脂蛋白水平。这种整体治疗方法提供了解决NASH复杂、多系统疾病状态的潜力，包括改善与心血管疾病相关的脂蛋白风险因素。
- Efruxifermin获突破性疗法认定主要是基于HARMONY临床IIb期试验的顶线数据。此试验共有128位经活检确认、肝硬化前（pre-cirrhotic）、肝纤维程度2或3级的NASH患者入组。这些患者被随机分配到三组，分别接受每周28 mg药物、50 mg药物或安慰剂的皮下注射。通过肝脏活检，研究人员们发现在高剂量组中，有41%的受试者其肝脏纤维化程度有显著改善，低剂量组中的比例也有39%。相比之下，对照组的数据只有20%。此外，高剂量组中有高达76% ($p<0.001$) 的患者在肝纤维化没有恶化的情况下，NASH症状获得缓解，低剂量组中的数据也有47% ($p<0.01$)。相比之下，只有15%的安慰剂组患者达到同样的临床标准。



资料来源：<https://ir.akerotx.com/news-releases/news-release-details/efruxifermin-granted-fda-breakthrough-therapy-designation-nash>; Akero Therapeutics官网；华创证券

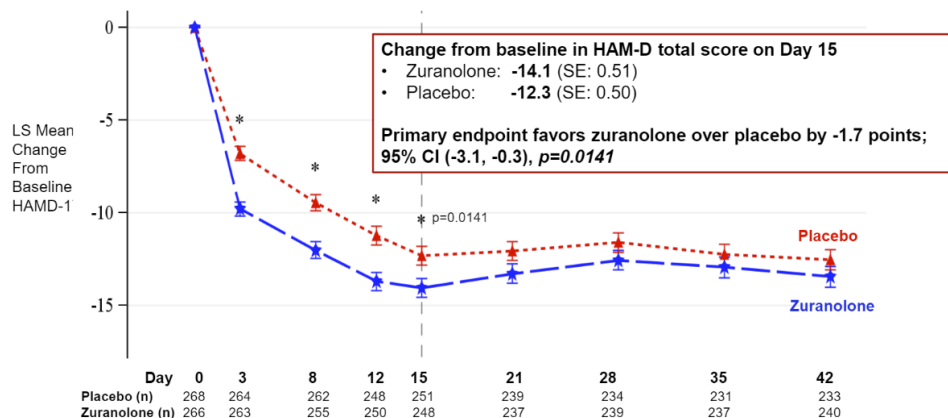
Zuranolone治疗产后抑郁向FDA递交NDA

- 12月8日，Sage Therapeutics和渤健（Biogen）共同宣布，已完成向美国FDA滚动递交其在研口服药品zuranolone（SAGE-217/BIIB125）的新药申请（NDA），用于治疗抑郁症（MDD）及产后抑郁症（PPD）。
- MDD是增长最快的精神健康疾病之一，全球有超过3.2亿人患有抑郁症。然而，这些患者中约有三分之一（1亿人）无法从现有疗法中获得帮助。PPD是妊娠期间和妊娠后最常见的并发症之一。Zuranolone（SAGE-217/BIIB125）是一种每日一次、为期两周的在研疗法，正在开发用于治疗MDD和PPD。它是一种口服神经活性类固醇γ-氨基丁酸（GABAA）受体阳性别构调节剂。
- 在针对MDD的研究中，此前公布的关键性III期临床试验WATERFALL的结果显示，在第15天时，通过17项汉密尔顿抑郁量表（HAMD-17）评估，与安慰剂相比，zuranolone使患者抑郁症状获得统计显著且具有临床意义的减轻（ $p=0.0141$ ）。试验过程中观察到zuranolone快速起效，并表现出与既往临床研究一致的安全性特征。此前公布的纵向开放标签SHORELINE试验的结果显示，zuranolone的疗效具有持续性，有潜力作为根据需要才服用的抑郁症药物。在针对PPD患者的SKYLARK试验中，zuranolone达成主要终点以及所有的关键次要终点。试验参与者在第3天开始便有快速与显著的抑郁症状改善，并一直持续至第45天。

WATERFALL Study

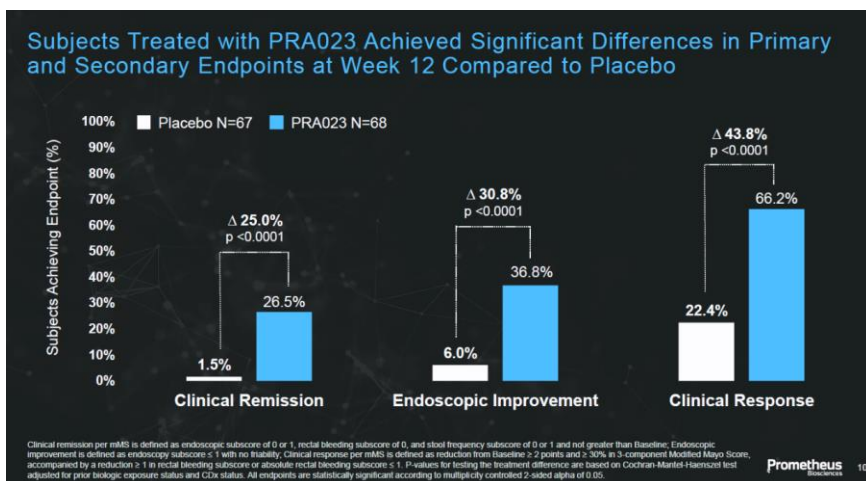
Primary Endpoint

HAMD-17 Total Score LS Mean Change From Baseline at Day 15 (and other timepoints)



抗TL1A单克隆抗体PRA023治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病获Ⅱ期积极结果

- 12月8日，Prometheus Biosciences公司宣布，其潜在“first-in-class”抗TL1A单克隆抗体PRA023，在治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病的两项Ⅱ期临床试验中获得积极结果，表现出强劲效力和优越的安全性。
- 溃疡性结肠炎和克罗恩病均属于炎症性肠病（IBD），由于肠道炎症导致患者出现腹痛、便血、腹泻等症状。给患者的生活质量带来很大影响。
- PRA023是一款潜在“first-in-class”抗TL1A单克隆抗体。TL1A是Prometheus Biosciences创始人发现的一个创新炎症性肠病靶点。它在介导炎症和纤维化方面具有多重作用，并且与多种免疫和纤维化疾病相关。PRA023可以与可溶性或细胞膜结合的TL1A特异性结合，具有显著改变那些TL1A表达水平升高的IBD患者病情的潜力。
- 在治疗中重度溃疡性结肠炎的随机双盲Ⅱ期临床试验中，PRA023达到主要终点。12周治疗后，PRA023组中26.5%的患者达到临床缓解（clinical remission）的主要终点，对照组这一数值为1.5%（ $p < 0.0001$ ）。PRA023组中36.8%的患者达到内镜改善的次要终点，安慰剂组的数值为6.0%（ $p < 0.0001$ ）。
- 在治疗中重度活动性克罗恩病患者的开放标签Ⅱa期临床试验中，PRA023组中26.0%获得内镜缓解，与预先确定的历史安慰剂组缓解率（12%）相比达到统计显著水平（ $p = 0.002$ ）。PRA023组中49.1%的患者获得临床缓解，与预先确定的历史安慰剂组缓解率（16%）相比达到统计显著水平（ $p < 0.001$ ）。



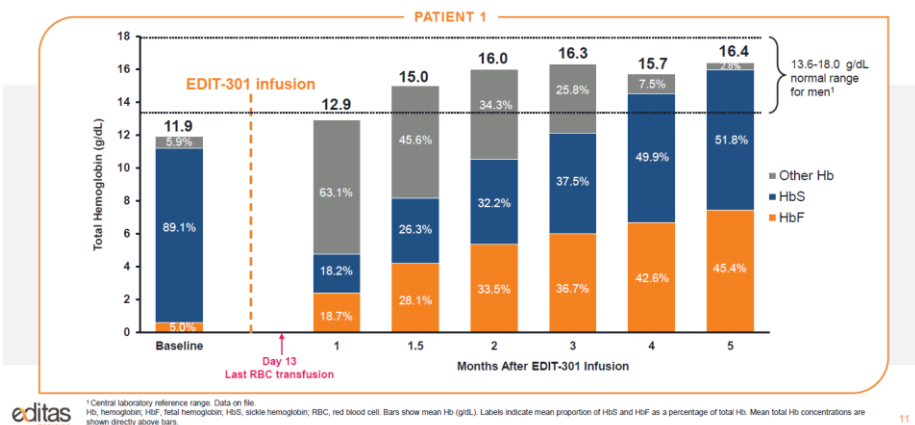
资料来源：<https://www.globenewswire.com/news-release/2022/12/07/2569123/0/en/Prometheus-Biosciences-Announces-Positive-Results-for-PRA023-in-Both-ARTEMIS-UC-Phase-2-and-APOLLO-CD-Phase-2a-Studies-Enabling-Pathway-to-Both-First-in-Class-and-Best-in-Class-Ant.html>；Prometheus Biosciences官网；华创证券

此页包含机密资料，其全部或任何部分不可被复制或再发送。本页不构成对任何产品的要约出售/购买、招揽或建议。关于免责声明全文，详见本PPT最后部分。

EDIT-301治疗镰状细胞贫血获 I /II期试验积极结果

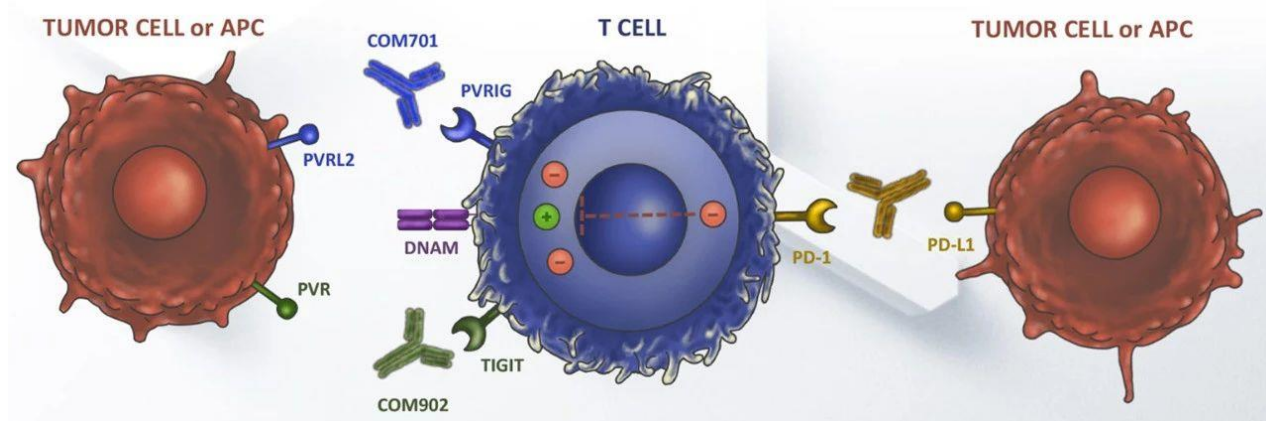
- 12月7日，Editas Medicine公司宣布其基于CRISPR基因编辑平台的在研疗法EDIT-301在 I /II期临床试验中获得初步积极结果。
- SCD是一种由于在β珠蛋白基因上的突变，造成镰状血红蛋白（HbS）聚合的遗传性血液障碍。患者体内红细胞的形状为错误的镰刀状，而非正常的圆盘状，因此导致病患血流堵塞并引起贫血、VOC、器官衰竭与过早死亡。
- EDIT-301是一种用于治疗SCD与输血依赖性β地中海贫血症（TDT）的在研细胞疗法。EDIT-301疗法包含了来自病患、表达CD34蛋白的造血干细胞与祖细胞。这些细胞的编码γ血红蛋白基因的启动子经由具高度专一与效率性的工程化AsCas12a核酸酶编辑，所产生的细胞可持续增加HbF生成。因此，此疗法具有通过一次性治疗，给SCD与TDT患者提供持续性缓解的潜力。
- 公布的RUBY临床试验结果显示，接受治疗的两名患者分别在治疗后23天和29天获得中性粒细胞定植，血小板定植的时间为19天和37天。两名患者在各自随访期间（5个月和1.5个月）并未发生VOC。在接受治疗5个月后，第一名患者的总血红蛋白水平为16.4 g/dL，其中HbF占比为45.4%。超过95%的血红细胞中的HbF水平增加，血红细胞中的HbF水平超过了抑制血红细胞镰刀化的阈值。安全性方面，EDIT-301表现出良好的耐受性，安全性与自体造血干细胞移植的安全性特征相似。未发现严重不良反应，未发现与EDIT-301相关的不良反应。

Fetal Hemoglobin (HbF) Over 45% and Total Hemoglobin Returning to Normal Range



靶向PVRIG抗体COM701联合疗法治疗卵巢癌获积极结果

- 12月7日，Compugen宣布，在卵巢癌患者中，其靶向PVRIG抗体COM701的二联与三联治疗组合积极结果。组合疗法使用了COM701，与百时美施贵宝（BMS）的PD-1抑制剂Opdivo（nivolumab）±在研抗TIGIT抗体BMS-986207。
- 卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，据统计，仅在2020年便有超过30万个新确诊病例，造成约20万人死亡。卵巢癌的总体预后较差，目前晚期患者的5年生存率仍然低于30%。PVRIG是一种新型B7/CD28样免疫检查点蛋白，PVRL2是PVRIG的配体。临床前实验结果显示，在对靶向PD-1免疫疗法耐药的的患者中，癌细胞中较高的PVRL2水平可能是关键的生物标志物。此外，研究发现，阻断TIGIT与配体结合产生的免疫抑制，可以解除T细胞及NK细胞的抑制和耗竭，进而促进T细胞及NK细胞介导的抗肿瘤效应。同时阻断PD-1和TIGIT有望发挥协同的抗肿瘤作用。COM701是一种人源化抗体，能与PVRIG高亲和力结合，从而阻断其与配体PVRL2的相互作用。利用COM701抑制PVRIG已证明能有效活化T细胞，达到可重复的增强效果。研究显示COM701与抗PD-1抗体联用能对刺激T细胞产生协同作用，这类组合具有进一步增强针对肿瘤的免疫应答的潜力。BMS-986207是百时美施贵宝的一款靶向TIGIT的在研抗体药物，目前正在临床试验中以单药或与PD-1抑制剂Opdivo联用，治疗实体瘤患者。
- 直至数据截止日为止，分析显示，三联疗法在经前期大量治疗的铂耐药卵巢癌患者中可达20%的总缓解率与40%的疾病控制率。此外，组合疗法的耐药性良好，所有缓解的病患仍持续接受治疗。



资料来源：<https://ir.cgen.com/news-and-events/news/news-details/2022/Compugens-COM701-anti-PVRIG-in-Dual-and-Triple-Combination-Demonstrates-Preliminary-Anti-Tumor-Activity-and-Immune-Activation-in-Platinum-Resistant-Ovarian-Cancer-Patients/default.aspx>；Compugen官网；华创证券

此页包含机密资料，其全部或任何部分不可被复制或再发送。本页不构成对任何产品的要约出售/购买、招揽或建议。关于免责声明全文，详见本PPT最后部分。

Pluvicto治疗mCRPC获III期试验积极结果

- 12月6日，诺华（Novartis）宣布其靶向放射性配体疗法Pluvicto（lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan）于治疗前列腺特异性膜抗原（PSMA）阳性转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）患者的III期试验中获得积极结果，这些患者曾接受过雄激素受体通路抑制剂（ARPI）的治疗。
- 前列腺癌是全球男性第二大最常确诊的恶性肿瘤。大多数男性在确诊时患有局部前列腺癌，可通过手术或放疗进行治疗。前列腺癌细胞的生长具有雄激素依赖性，故患者最初对雄激素剥夺治疗（ADT）敏感，而经持续ADT后仍然发生疾病进展的患者会发展为mCRPC。
- 诺华的Pluvicto将结合PSMA的小分子化合物与放射性同位素连接在一起。它可与表达PSMA的前列腺癌细胞结合，放射性同位素释放的辐射能量会损害肿瘤细胞，引发细胞死亡。由于Pluvicto释放的辐射只能在很短距离里起作用，因此限制了药物对周围健康细胞的损害。
- 这次所公布的PSMAfore试验，是一项开放标签、多中心的III期试验，目的为比较Pluvicto与更改ARPI种类的治疗方案，在PSMA阳性mCRPC患者的疗效与安全性。共有469位患者入组，这些患者在接受第二代ARPI治疗后，仅经历过一次疾病进展。主要终点为rPFS，关键次要终点为总生存期。分析显示，试验达成主要终点，与改变所使用ARPI种类的队列相较，接受Pluvicto的患者在rPFS达成统计上显著且具临床意义的改善。Pluvicto的安全性数据亦与之前的试验一致，没有发现新的安全性问题。

- 临床进度不达预期
- 新药销售不达预期

- 华创证券研究所
- 刘浩
- 医药研究员
- S0360520120002
- Email:liuhao@hcyjs.com

本材料仅供华创证券有限责任公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本材料而视其为客户。

本材料所载资料的来源被认为是可靠的，但本公司不保证其准确性或完整性。本材料所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布报告当日的判断。在不同时期，本公司可发出与本材料所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司在知晓范围内履行披露义务。材料中的内容和意见仅供参考，并不构成本公司对具体证券买卖的出价或询价。

本材料所载信息不构成对所涉及证券的个人投资建议，也未考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本材料中的任何意见或建议是否符合其特定状况，自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本材料中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的预期收入可能会波动。本材料版权仅为本公司所有，本公司对本材料保留一切权利。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用本材料的任何部分。如征得本公司许可进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华创证券研究”，且不得对本材料进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

证券市场是一个风险无时不在的市场，请您务必对盈亏风险有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。市场有风险，投资需谨慎。