公司代码:688180　　公司简称:君实生物

上海君实生物医药科技股份有限公司

2021 年度报告摘要

第一节 重要提示

1本年度报告摘要来自年度报告全文,为全面了解本公司的经营成果、财务状况及未来发展规划,投资者应当到www.sse.com.cn网站仔细阅读年度报告全文。

2重大风险提示

公司致力于创新疗法的发现、开发和商业化。公司积极布局覆盖多项疾病治疗领域的在研产品管线,未来仍将维持相应规模的研发投入用于在研产品进行临床前研究、全球范围内的临床试验以及新药上市前准备等药物开发工作。同时,公司新药上市申请等注册工作、上市后的市场推广等方面亦将带来高额费用,均可能导致短期内公司亏损进一步扩大,从而对公司日常经营、财务状况等方面造成不利影响。报告期内,公司的主营业务、核心竞争力未发生重大不利变化。

公司已在本报告详细阐述在生产经营过程中可能面临的各种风险因素,敬请参阅年度报告全文“第三节 管理层讨论与分析”之“四、风险因素”相关内容。

3本公司董事会、监事会及董事、监事、高级管理人员保证年度报告内容的真实性、准确性、完整性,不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏,并承担个别和连带的法律责任。

4公司全体董事出席董事会会议。

5容诚会计师事务所(特殊普通合伙)为本公司出具了标准无保留意见的审计报告。

6公司上市时未盈利且尚未实现盈利

√是 □否

生物医药行业具有研发周期长、投入大、风险高的特点。2021年,公司营业收入为40.25亿元,同比增长152.36%。公司在报告期内不断丰富产品管线,持续探索药物的联合治疗,快速推进现有临床项目的开展和储备研发项目的开发,配合业务发展储备扩充团队人数,同时提高员工薪酬、授予限制性股票以激励和留住人才,导致公司研发费用持续增长。由于营业收入尚不能覆盖不断增长的研发费用及其他开支,公司2021年度尚未实现盈利。

报告期内,公司在产品商业化、临床试验、管线扩张方面取得了诸多重要进展,现金流情况良好,公司核心管理层及研发团队稳定,吸引了大量优秀人才加入。随着更多在研产品逐步实现商业化,特瑞普利单抗注射液更多适应症获批并纳入国家医保目录,公司的持续经营能力将不断提升。

7董事会决议通过的本报告期利润分配预案或公积金转增股本预案

公司2021年度利润分配预案为:不进行利润分配,也不进行资本公积转增股本。以上利润分配预案已经公司第三届董事会第八次会议审议通过,尚需公司2021年年度股东大会审议。

8是否存在公司治理特殊安排等重要事项

□适用 √不适用

第二节 公司基本情况

1公司简介

公司股票简况

√适用 □不适用

公司股票简况				
股票种类	股票上市交易所及板块	股票简称	股票代码	变更前股票简称
A股	上海证券交易所科创板	君实生物	688180	无
H股	香港联合交易所主板	君实生物	1877	无

公司存托凭证简况

□适用 √不适用

联系人和联系方式

联系人和联系方式	董事会秘书(信息披露境内代表)	证券事务代表
姓名	陈英格	王征宇
办公地址	上海市浦东新区平家桥路100弄6号7幢16层	上海市浦东新区平家桥路100弄6号7幢16层
电话	021-61058800-1153	021-61058800-1153
电子信箱	info@junshipharma.com	info@junshipharma.com

2报告期公司主要业务简介

(一)主要业务、主要产品或服务情况

1、整体业务

公司是一家创新驱动型生物制药公司,具备完整的从创新药物的发现和开发、在全球范围内的临床研究、大规模生产到商业化的全产业链能力。

公司旨在通过源头创新来开发first-in-class(同类首创)或best-in-class(同类最优)的药物,通过卓越的创新药物发现能力、强大的生物技术研发能力、大规模生产技术,已成功开发出极具市场潜力的在研药品组合,多项产品具有里程碑意义:核心产品之一特瑞普利单抗是国内首个获得国家药监局批准上市的国产抗PD-1单克隆抗体;昂戈瑞西单抗和UBP1213是中国本土公司首次获得国家药监局IND批准的抗PCSK9单克隆抗体和抗BLyS单克隆抗体;TAB004/JS004是公司自主研发、全球首创的抗BTLA单克隆抗体,已获得FDA和NMPA的临床试验批准,目前正在中美两地开展多项Ib/II期临床试验;公司还与国内科研机构携手抗疫,共同开发抗新冠病毒中和抗体埃特司韦单抗,截至报告期末已在全球超过15个国家和地区获得紧急使用授权,用本土创新力中国和世界疾病预防控制贡献力量;公司合作开发的口服核苷类抗新冠病毒药物VV116已进入国际多中心III期注册临床研究阶段,持续为全球抗疫贡献中国力量。公司的创新研发领域已经从单抗药物类型扩展至包括小分子药物、多肽类药物、抗体药物偶联物(ADCs)、双特异性或多特异性抗体药物、核酸类药物等更多类型的药物研发以及癌症、自身免疫性疾病的下一代创新疗法探索。

公司的核心团队成员均来自于行业知名机构、跨国企业或监管机构,具有良好的教育背景和丰富的研发、注册、质量管理、生产、销售与公司治理经验。依托优秀的人才储备和持续的资金投入,公司已建立全球一体化的研发流程,并于美国的旧金山、马里兰以及国内的上海及苏州都设有研发中心。公司自主开发并建立了涵盖重组药物从早期研发到产业化的整个生命周期的完整技术体系,该体系包括多个技术平台:(1)抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台、(2)人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台、(3)抗体人源化及构建平台、(4)高产稳定表达细胞株筛选构建平台、(5)CHO细胞发酵工艺开发平台、(6)抗体纯化工艺及制剂工艺开发与配方优化平台、(7)抗体质量研究、控制及保证平台、(8)抗体偶联药研发平台、(9)siRNA药物研发平台。

公司拥有2个生产基地。苏州吴江生产基地已获GMP认证,拥有4,500L(9*500L)发酵能力,其中3,000L发酵能力可用于公司产品的商业化生产和临床试验用药的生产,报告期内新增1,500L发酵能力,用于支持阿达木单抗的原液生产及其他在研药物的临床试验用药生产。上海临港生产基地按照CGMP标准建设,其中一期项目产能30,000L,已于2019年底投入试生产,并在报告期内支持了JS016项目的临床试验样品在全球临床试验的供药和原液供应。2022年3月,君实工程通过药品GMP符合性检查,标志着临港生产基地已完全具备正式生产商业化批次特瑞普利单抗的条件。由于规模效应,上海临港生产基地产能的扩充亦将为我们带来更具竞争力的生产成本优势,并支持更多临床试验加速推出新药物。根据目前在研产品管线的研发进度,公司计划进一步扩展我们的生产设施,以提供可与公司日益增长及渐趋成熟的在研药物相匹配的充足产能,并支持公司的业务在未来的持续扩张。

公司高度重视知识产权保护,设置专利部门负责境内外专利的申报与维护工作。截至报告期末,公司拥有108项已授权专利,其中84项为境内专利,24项为境外专利。专利覆盖新药分子结构、制备工艺、用途、制剂配方等,为公司产品提供充分的和长生命周期的专利保护。

截至本报告披露日,公司的研发管线情况如下:

1、主要产品情况

公司产品以源头创新、自主研发类生物制品为主,同时通过与国内外优秀的生物科技公司合作进一步壮大产品管线。截至本报告披露日,公司在研产品管线覆盖五大治疗领域,包括感染性肿瘤、自身免疫系统疾病、慢性代谢类疾病、神经系统类疾病以及感染类疾病。其中,处于商业化阶段的在研产品共3项(特瑞普利单抗、埃特司韦单抗以及阿达木单抗),23项在研产品处于临床试验阶段(其中昂戈瑞西单抗、VV116、贝伐珠单抗以及PARP抑制剂、处于III期临床试验阶段),超过25项在研产品处在临床前开发阶段。

公司多样化的在研药品管线分别处于不同研发阶段:

商业化阶段产品

(1)特瑞普利单抗(代号JS001,商品名:拓益?)

◇商业化发展里程碑及成就

特瑞普利单抗为公司自主研发的中国首个成功上市的国产PD-1单抗,针对各种恶性肿瘤。曾荣膺国家专利领域最高奖项“中国专利金奖”,并获得“十二五”、“十三五”2项“重大新药创制”国家重大科技专项支持。2018年12月17日,特瑞普利单抗获得NMPA有条件批准上市,用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤。2021年2月,特瑞普利单抗用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌患者的治疗获得NMPA附条件批准上市。2021年4月,特瑞普利单抗用于合铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗获得NMPA附条件批准上市。2021年7月,特瑞普利单抗联合含铂化疗一线治疗局部晚期或转移性食管鳞癌的sNDA获得NMPA受理。2021年11月,特瑞普利单抗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获得NMPA批准上市。2021年12月,拓益?联合标准一线化疗用于未经治疗、驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌的sNDA获得NMPA受理。此外,特瑞普利单抗还获得了《中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南》《CSCO头颈部肿瘤诊疗指南》《CSCO鼻咽癌诊疗指南》《CSCO尿路上皮癌诊疗指南》《CSCO免疫检查点抑制剂临床应用指南》等推荐。

2021年11月,公司董事会同意聘任李聪先生为公司联席首席执行官,全面负责公司商业化领域相关工作。截至本公告日期,公司已完成对商业化团队的调整,李聪先生对营销地域团队完成了组建恢复工作,对核心市场人员也进行了补充。2021年12月,经过友好协商,公司收回与阿斯利康制药协议约定的推广权,特瑞普利单抗在中国大陆地区的全部推广活动将由公司商业化团队自主负责。通过全国各地的城市商业保险,特瑞普利单抗已纳入国家医保目录的适应症可以在102个城市获得国家医保目录内自付费用的补充报销,2021年11月新获批的一线治疗鼻咽癌适应症已进入11个城市商业保险目录,并能够在51个城市获得补充医疗保险,减轻患者负担。通过从阿斯利康制药收回特瑞普利单抗外包适应症和广域市场推广权,以及特瑞普利单抗治疗黑色素瘤、鼻咽癌、尿路上皮癌适应症顺利纳入国家医保目录,让团队成员重新树立信心。特瑞普利单抗销售已经走出低谷逐步回归正常,一系列市场活动已经开始重塑公司和特瑞普利单抗的市场形象,公司团队有信心在已纳入国家医保目录适应症的几个癌种领域取得超过50%以上的“新患”市场份额,并随着其他癌种适应症陆续获批上市,拿到应该取得的市场份额。

2021年12月,特瑞普利单抗继续纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021版)》乙类范围,并新增用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌患者的治疗、用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗两个适应症范围,填补了国家医保目录内晚期鼻咽癌及晚期尿路上皮癌非选择性人群免疫治疗的空白,是新版目录中唯一用于黑色素瘤和鼻咽癌治疗的抗PD-1单抗药物。

图一:特瑞普利单抗注射液

◇临床开发里程碑及成就

特瑞普利单抗在中国、美国、东南亚和欧洲等地开展了覆盖超过15个适应症的30多项临床研究,涉及鼻咽癌、尿路上皮癌、肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、乳腺癌等新适应症。在特瑞普利单抗的关键注册临床中,公司除了广泛布局多瘤种的一线治疗外,同时在肺癌、肝癌、胃癌及食管癌等瘤种都积极布局了围手术期的辅助/新辅助治疗。

中国临床试验进展:

– 2021年2月,特瑞普利单抗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的sNDA获得NMPA受理,并于2021年11月获得NMPA批准。本次sNDA基于JUPITER-02研究(NCT03581786),该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心的III期临床研究,也是全球范围内规模最大的免疫检查点抑制剂联合化疗一线治疗复发或转移性鼻咽癌的III期临床研究。根据JUPITER-02研究期中分析结果,IDMC判定主要研究终点达到方案预设的优效界值,结果表明转瑞普利单抗联合吉西他滨/顺铂一线治疗复发或转移性鼻咽癌患者,较吉西他滨/顺铂的标准一线治疗,可获得更优的无进展生存时间(PFS)、更高的客观缓解率(ORR)和更长的疗效持续时间(DoR),且具有良好的安全性和耐受性。中位PFS分别为11.7和8.0个月。1年PFS率为49.4%和27.9%。在包括PD-L1表达水平亚组在内的所有相关亚组中,均观察到了加予特瑞普利单抗对PFS的改善。特瑞普利单抗组与安慰剂组的ORR分别为77.4%和66.4%,中位DoR分别为10.0和5.7个月。该研究还在2021年6月召开的ASCO(美国临床肿瘤学会)年会以全体大会“重磅研究摘要”(LBA,Late-breaking Abstract)形式发布。

– 2021年3月,特瑞普利单抗用于晚期黏膜黑色素瘤的一线治疗被NMPA纳入突破性治疗药物程序。

– 2021年4月,特瑞普利单抗联合紫杉醇/顺铂一线治疗晚期或转移性食管鳞癌患者的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床研究(JUPITER-06研究,NCT03829969)在期中分析中,由IDMC判定两个主要研究终点PFS和总生存期(OS)都达到方案预设的优效界值。2021年7月,特瑞普利单抗联合含铂化疗一线治疗局部晚期或转移性食管鳞癌的sNDA获得NMPA受理。详细临床研究数据已于2021年9月召开的2021年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上公布。根据该会议公布的资料显示,截至2021年3月22日,特瑞普利单抗联合化疗可显著延长食管鳞癌患者PFS,可使疾病进展或死亡风险降低42%。此外,特瑞普利单抗联合化疗与单纯化疗相比,患者的OS显著延长,中位OS分别为17.0个月和11.0个月,延长时间长达6个月。

– 2021年12月,特瑞普利单抗联合标准一线化疗用于未经治疗、驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌的sNDA获得NMPA受理。该sNDA基于一项随机、双盲、多中心的III期临床研究(CHOICE-01研究,NCT03856411)。CHOICE-01研究的临床数据已于2021年9月召开的2021年世界肺癌大会(WCLC)以及2022年3月召开的2022年ASCO全体大会系列会议(ASCO Plenary Series)上公布。根据该相关会议资料显示,与单纯化疗方案相比,特瑞普利单抗联合化疗一线治疗无EGFR/ALK突变的晚期非小细胞肺癌可显著延长其中位PFS,降低51%的疾病进展风险,OS亦可得到显著延长(未成熟 vs 17.1个月),并可降低31%的死亡风险,生存获益明显。

– 报告期内,特瑞普利单抗联合依托泊苷及铂类一线治疗广泛期小细胞肺癌的III期临床研究(NCT04012606)完成患者入组;特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗对比索拉非尼一线治疗晚期肝细胞癌的安全性和有效性的随机、开放、多中心的III期临床研究(NCT04723004)完成患者入组;特瑞普利单抗联合标准化疗作为胃或食管胃结合部腺癌根治术后的辅助治疗III期临床研究(NCT05180734)已完成首例患者给药。

国际化进展:

– 特瑞普利单抗已在黏膜黑色素瘤、鼻咽癌、软组织肉瘤及食管癌领域获得FDA授予的2项突破性疗法认定、1项快速通道认定、1项优先审评认定和4项孤儿药资格认定,上述认定有助于特瑞普利单抗后续在美国的研发、注册及商业化。

– 2021年1月,特瑞普利单抗联合阿普替尼一线治疗黏膜黑色素瘤患者的IND申请获得FDA批准,同意直接开展III期临床研究。

– 2021年2月,公司与Coherus BioSciences, Inc.(以下简称“Coherus”)签署了《独占许可与商业化协议》。公司授予Coherus特瑞普利单抗在美国及加拿大(以下简称“Coherus区域”)开发、制造、商业化、销售以及以其他方式开发特瑞普利单抗的独占许可,并因此获得1.5亿美元首付款,以及累计不超过3.8亿美元的里程碑款,外加任何包含特瑞普利单抗的产品在Coherus区域内年销售净额20%的销售分成。

– 2021年3月,公司向FDA滚动提交了特瑞普利单抗用于治疗复发或转移性鼻咽癌的BLA并获得FDA滚动审评。特瑞普利单抗成为首个向FDA滚动提交BLA并获得滚动审评的国产抗PD-1单抗。2021年8月,特瑞普利单抗联合吉西他滨/顺铂作为晚期复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗获得FDA突破性疗法认定,此次获得的第二项突破性疗法认定拓宽了FDA对特瑞普利单抗治疗鼻咽癌适应症的认定范围,将加快相关适应症在FDA的审批速度。公司于2021年9月完成特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发或转移性鼻咽癌适应症,以及特瑞普利单抗单药二/三线治疗复发或转移性鼻咽癌适应症的BLA滚动提交。2021年10月底,上述BLA获得FDA的正式受理。根据受理信,FDA就该BLA授予优先审评的认定且表示不计划召开咨询委员会会议审评该BLA,拟定的处方药用户付费法案(PDUFA)目标审评日期为2022年4月。

学术成果发表:

自报告期初至本报告披露日,特瑞普利单抗在临床研究中取得的阶段性成果也被纳入多篇高影响力的国际学术期刊以及参与到多个国际学术会议的展示中。

– 2021年1月,第21届世界肺癌大会(WCLC 2020),特瑞普利单抗联合CIK细胞治疗在非小细胞肺癌领域成果入选;

– 2021年1月,《临床肿瘤学杂志》(Journal of Clinical Oncology, IF:44.544)发表特瑞普利单抗用于治疗复发或转移性鼻咽癌研究(POLARIS-02)成果;

– 2021年1月,《医学肿瘤学治疗进展》(Therapeutic Advances in Medical Oncology, IF:8.168),特瑞普利单抗治疗晚期胃癌的疗效预测因素分析;

– 2021年4月,AACR美国癌症研究协会年会(AACR 2021),特瑞普利单抗共有3项研究成果入选,包括肝细胞癌的新辅助治疗、食管鳞癌的新辅助治疗与小细胞肺癌的维持治疗;

– 2021年6月,美国临床肿瘤学会年会(ASCO 2021),特瑞普利单抗共有39项相关研究集中亮相,包括1项全体大会口头报告、1项专场口头报告、15项壁报展示和若干在线摘要,覆盖鼻咽癌、头颈癌、黑色素瘤、肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌等10多个瘤种;

其中,ASCO 2021以全体大会LBA形式,发布了一项特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发/转移性鼻咽癌研究(JUPITER-02研究,#LBA2)最新成果;

– 2021年6月,第29届欧洲胸外科医师协会(ESTS 2021)年会,特瑞普利单抗联合化疗新辅助治疗食管鳞癌成果入选;

– 2021年9月,世界肺癌大会(WCLC 2021),首次发布特瑞普利单抗联合化疗用于一线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的III期关键注册临床研究(CHOICE-01研究)的期中分析结果。同时,特瑞普利单抗联合含铂双药化疗新辅助治疗初治潜在可切除的IIIA-IIIB期NSCLC患者的初步研究成果,以及特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗和含铂化疗治疗初治晚期肺肉瘤样癌(PSC)患者的研究设计也分别以壁报形式进行展示;

– 2021年9月,欧洲肿瘤内科学会年会(ESMO 2021),特瑞普利单抗共有11项最新研究集中亮相,覆盖消化道肿瘤、肺癌、妇科肿瘤、尿路上皮癌、头颈部肿瘤等多个瘤种,以口头报告、壁报等形式发表。其中,特瑞普利单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管鳞癌的III期临床试验(JUPITER-06研究)首次公布结果;

– 2021年9月,特瑞普利单抗联合化疗一线治疗复发或转移性鼻咽癌III期研究(JUPITER-02研究)成果以封面推荐形式发表在国际顶级期刊《自然-医学》杂志(Nature Medicine,IF:53.440),这也是《自然-医学》创刊26年来首次在封面上推荐中国创新药物研究;

– 2022年2月,特瑞普利单抗联合阿普替尼治疗晚期黏膜型黑色素瘤研究(NCT03086174)的3年生存数据及生物标志物分析最新结果发表在《癌症免疫治疗杂志》(Journal for ImmunoTherapy of Cancer,IF:13.751);

– 2022年3月,JUPITER-06研究结果发表在Cell Press旗下权威学术期刊Cancer Cell(IF:31.734)上,该项研究结果显示,与安慰剂联合化疗相比,特瑞普利单抗联合TP化疗(紫杉醇+顺铂)一线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者可显著改善患者PFS和OS。

(2)埃特司韦单抗(代号JS016/LY-CoV016)

◇商业化发展里程碑及成就

埃特司韦单抗是一款重组全人源抗SARS-CoV-2单克隆中和抗体,由公司与中科院微生物所共同开发,用于治疗和预防COVID-19。2021年2月,FDA正式批准双抗体疗法的紧急使用授权(以下简称“EUA”)用于治疗伴有进展为重度COVID-19和/或住院风险的轻中度COVID-19患者。2021年9月,EUA范围新增用于特定人群暴露后预防以防止新型冠状病毒感染。2021年12月,EUA范围新增用于特定高风险儿科人群(从出生至12岁以下)的轻中度COVID-19治疗及暴露后预防。截至报告期末,双抗体疗法已经在全球超过15个国家和地区获得EUA。随着合作的快速推进,公司关于埃特司韦单抗对Eli Lilly and Company(以下简称“礼来制药”)的海外授权已于报告期内达成双方协议约定的全部里程碑事件。

◇临床开发里程碑及成就

截至本报告披露日,公司已在中国健康受试者中完成了评估埃特司韦单抗安全性、耐受性、药代动力学特征及免疫原性的1期研究(NCT04441918),研究结果在线发表于美国微生物学学会旗下杂志《Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy》。此外,公司已完成针对轻度至中度COVID-19患者的国际多中心Ib/II期临床研究(NCT04780321)。

海外临床方面,公司合作伙伴礼来制药已在美国完成了一项埃特司韦单抗在健康受试者中的I期临床研究(NCT04441931)。一项在门诊确诊为COVID-19的患者中进行的II/III期临床研究(BLAZE-1,NCT04427501)已完成。报告期内,BLAZE-1研究的III期临床试验达到主要研究终点,埃特司韦单抗1,400毫克和巴尼韦单抗700毫克双抗体治疗显著降低了近期被确诊为COVID-19高风险患者的COVID-19相关住院和死亡事件。该队列包含769例患者,其中双抗体治疗组事件发生率为0.78%(4例),安慰剂组事件发生率为5.81%(15例),表明事件发生风险降低了87%(p<0.0001)。该队列共有4例死亡,均发生在安慰剂组,埃特司韦单抗和巴尼韦单抗双抗体治疗组中无死亡事件。此外,已完成的BLAZE-4研究(NCT04634409)的初步结果提供了病毒载量和药效学/药代动力学数据,证明较低剂量的埃特司韦单抗1,400毫克和巴尼韦单抗700毫克与埃特司韦单抗2,800毫克和巴尼韦单抗2,800毫克双抗体治疗效果相似。

图二:埃特司韦单抗(左)和巴尼韦单抗(右)

学术成果发表:

报告期内,埃特司韦单抗在临床研究中取得的阶段性成果也被纳入多篇高影响力的国际学术期刊以及参与到多个国际学术会议的展示中。

– 2021年1月,国际著名期刊《美国医学会杂志》(The Journal of the American Medical Association,JAMA,IF:56.272)在线发表了埃特司韦单抗联合巴尼韦单抗双抗体治疗轻度至中度COVID-19患者对其病毒载量影响的临床研究结果(BLAZE-1研究);

– 2021年5月,美国微生物学会旗下知名杂志《Antimicrobial Agents and Chemotherapy》(AAC,IF:4.904)在线发表了埃特司韦单抗在中国健康人群中I期临床试验结果。本文为全球首个针对中国人群的新冠病毒中和抗体的I期临床研究的数据报告;

– 2021年7月,全球顶尖学术期刊《新英格兰医学杂志》(The New England Journal of Medicine,NEJM,IF:91.245)发表埃特司韦单抗与巴尼韦单抗双抗体治疗轻度至中度COVID-19患者的大型III期临床试验(BLAZE-1)更新数据。

(3)阿达木单抗(代号UBP1211,商品名:君迈康?)

UBP1211为公司与迈威生物全资子公司江苏泰康生物医药有限公司合作开发的阿达木单抗。2022年3月,UBP1211用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎及银屑病的上市申请获得NMPA批准。迈威(上海)生物科技股份有限公司(以下简称“迈威生物”)或其控股子公司将负责UPB1211的生产和销售,利润由公司与迈威生物或其控股子公司按50:50进行分配。

临床开发阶段的候选药物

(4)昂戈瑞西单抗(代号JS002)

昂戈瑞西单抗是由公司自主研发的重组人源化抗PCSK9单克隆抗体,用于治疗原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症。公司是国内首个获得该靶点药物临床试验批件的中国企业。在已完成的I期和III期临床研究中,昂戈瑞西单抗表现出良好的安全性和耐受性,且降脂疗效显著,可使血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)较基线降低55-70%(与进口同类产品相当)。公司正在更广泛的患者人群(包括非家族性及杂合子型家族性高胆固醇血症)中开展III期临床研究进一步验证疗效和安全性,并已于2021年下半年完成关键III期临床研究的受试者入组。此外,公司还在纯合子型家族性高胆固醇血症(罕见病)患者中开展了一项I期临床研究,并已于2021年下半年完成受试者入组,该研究将为PCSK9单抗在中国的纯合子型家族性高胆固醇血症患者人群中的临床应用提供宝贵的临床研究数据。

(5)重组人源化抗BTLA单克隆抗体(代号TAB004/JS004)

TAB004/JS004是公司自主研发的全球首个进入临床开发阶段(first-in-human)的特异性针对B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA)的重组人源化抗BTLA单克隆抗体。截至本报告披露日,TAB004/JS004已进入Ib/II期剂量扩展阶段。公司正在中国和美国两地开展TAB004/JS004和特瑞普利单抗在多个瘤种当中的联合用药试验,发挥协同抗肿瘤作用。公司认为两者结合是一种极具前景的抗癌治疗策略,有望增加患者对肿瘤免疫治疗的反应,扩大可能受益人群的范围。截至本报告披露日,国内外尚无公开披露的其他同靶点抗肿瘤产品进入临床试验阶段。

(6)重组人源化抗TIGIT单克隆抗体(代号TAB006/JS006)

TAB006/JS006是公司自主研发的特异性抗TIGIT单克隆抗体。临床前研究结果表明,TAB006/JS006可特异性阻断TIGIT-PVR抑制通路,刺激杀伤性免疫细胞活化,分泌肿瘤杀伤性因子。TIGIT(T cell immunoglobulin and ITIM domain,T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域)是新兴的NK细胞和T细胞共有的抑制性受体,可与肿瘤细胞上高表达的PVR受体相互结合,介导免疫反应的抑制信号,从而直接抑制NK细胞和T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,效果类似于PD-1对T细胞的抑制作用。多项临床前的试验结果显示抗TIGIT抗体与抗PD-1/PD-L1抗体可发挥协同抗肿瘤作用。截至本报告披露日,国内外尚无同类靶点产品获批上市。2021年1月,TAB006/JS006获得NMPA的IND批准。2021年2月,TAB006/JS006获得FDA的IND批准。公司将按照相关规定,在中美两地分别开展TAB006/JS006的临床试验。

2022年1月,基于公司与Coherus于2021年2月签署的《独占许可与商业化协议》,Coherus启动行使可选项目之一TAB006/JS006的选择权的程序,以获得许可在Coherus区域开发TAB006/JS006或含有TAB006/JS006的任何产品用于治疗或预防人类疾病。Coherus向公司一次性支付3,500万美元执行费,在达到相应的里程碑事件后,Coherus将向公司支付累计不超过2.55亿美元的里程碑款,外加任何包含TAB006/JS006产品在Coherus区域内年销售净额18%的销售分成。

(7)重组人源化抗CTLA-4单克隆抗体(代号JS007)

JS007是公司自主研发的重组人源化抗CTLA-4单克隆抗体,主要用于晚期恶性肿瘤的治疗。细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)是T细胞表面调节免疫应答的一个重要受体。JS007可以特异性地与CTLA-4结合并有效阻断CTLA-4与其配体B7(CD80或CD86)的相互作用,从而活化T淋巴细胞,抑制肿瘤生长。目前同靶点国外已上市药物ipilimumab作为首个免疫检查点抑制剂在黑色素瘤、淋巴瘤、肾细胞癌、尿路上皮癌、卵巢癌和非小细胞肺癌等多个瘤种中被证实具有显著的抑癌作用,并获批治疗晚期黑色素瘤。临床前研究资料显示,JS007与同靶点但具有不同序列的ipilimumab相比具有相似的安全性,但有更好的药效。2021年6月,JS007的临床试验申请获得NMPA批准。

(8)重组人源化抗Trop2单抗-Tub196偶联剂(代号JS108)

JS108为注射用重组人源化抗Trop2单抗-Tub196偶联剂。Trop2是重要的肿瘤发展因子,其高表达于多种肿瘤,如乳腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结肠癌、胰腺癌等,可促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移扩散等过程,其高表达与肿瘤患者生存期缩短及不良预后密切相关,因此以Trop2为靶点的抗肿瘤药物研究具有重要意义。截至本报告披露日,JS108的I期临床研究正在开展中,该I期临床研究旨在评估JS108用于治疗晚期实体瘤受试者的安全性、耐受性、PK特征及有效性。研究分3个阶段:剂量递增阶段、剂量拓展阶段和临床拓展阶段,三个阶段分别计划入组约16-36例、12-27例和60-90例晚期实体瘤受试者。

(9)PARP抑制剂senaparib(代号JS109)

Senaparib为南京英派药业有限公司(以下简称“英派药业”)开发的一款靶向聚-ADP核糖聚合(PARP)的新型试剂。2020年8月,公司与英派药业就成立合资公司订立合资协议。合资公司将主要从事含senaparib在内的小分子抗肿瘤药物研发和商业化,英派药业将注入资产PARP抑制剂senaparib在合资区域内(中国大陆及香港、澳门特别行政区)的权益,公司和英派药业将分别拥有合资公司的50%股权。报告期内,senaparib作为一线维持治疗铂类药物敏感性晚期卵巢癌患者的III期研究已完成患者入组,正在等待临床数据评估。

(10)抗PD-1/TGF-β双功能融合蛋白(代号JS201)

JS201是公司自主研发的能同时靶向PD-1和TGF-β(转化生长因子-β)的双功能融合蛋白。肿瘤微环境中PD-1和TGF-β通常会同时高表达,TGF-β是免疫抑制的重要驱动因素,进而介导抗PD-1单抗的原发性耐药,且同时阻断PD-1和TGF-β两个免疫抑制信号可产生协同作用。JS201可有效阻断PD-1/PD-L1和TGF-β免疫抑制通路,改善肿瘤微环境中的免疫调节作用,从而促进人体免疫系统对于肿瘤细胞的杀伤作用,有效增强免疫应答,减少免疫逃逸及耐药性的发生。2021年5月,JS201的临床试验申请获得NMPA批准。2021年7月,JS201的I期临床试验(NCT04956926)完成首例患者给药。该研究旨在评估JS201治疗晚期恶性肿瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学特征及初步疗效的剂量递增、剂量扩展和临床拓展。截至本报告披露日,国内外尚无同类靶点产品获批上市。

(11)XPO1抑制剂(代号JS110)

JS110是核输出蛋白XPO1的小分子抑制剂,临床上拟用于治疗晚期肿瘤病人。临床前研究结果表明,JS110特异性阻断XPO1蛋白功能,抑制包括p53在内多种抑癌蛋白出核,加强抑癌蛋白功能。JS110体外抑制多种肿瘤细胞生长,诱发肿瘤细胞死亡。在肿瘤动物模型中,JS110单药或者联用可抑制多种血液和实体肿瘤生长。由于其独特的作用机制,JS110的开发有望给晚期肿瘤病人带来全新的治疗手段。2021年4月,JS110的临床试验申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS110正在国内开展I期临床试验(NCT04991129)。

(12)EGFR exon20插入等非常见突变抑制剂(代号JS111)

JS111是一种有效抑制EGFR(表皮生长因子受体)非常见突变的靶向小分子抑制剂。EGFR非常见突变占所有EGFR突变的比例约为10%,包括EGFR exon20插入、T790M原发点突变和复合突变以及以G719X为代表的位于外显子18-21之间的其他点突变和序列重复突变。现有的EGFR-TKI、化疗和免疫疗法对于携带EGFR exon20插入等EGFR非常见突变的非小细胞肺癌患者临床获益有限,患者具有迫切的临床治疗需求。临床前数据显示,JS111保持了抑制T790M等EGFR常见变异的活性和对野生型EGFR的选择性,但同时克服了第三代EGFR抑制剂对exon20插入等EGFR非常见突变的不敏感。JS111的开发有望给携带EGFR exon20插入突变等EGFR非常见突变的肿瘤患者带来新的治疗方式。2021年4月,JS111的临床试验申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS111的I/II期临床试验(NCT04993391)正在进行中。该研究为一项旨在评估JS111治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的安全性、耐受性、药代动力学特征及初步疗效的剂量递增、剂量扩展和疗效拓展研究。

(13)聚乙二醇化尿酸酶衍生物(代号JS103)

JS103是公司自主研发的聚乙二醇化尿酸酶衍生物,主要用于高尿酸血症伴或不伴有痛风的治疗,其可通过催化尿酸氧化成溶解度显著高于尿酸的尿囊素,从而达到降低血尿酸的作用。高尿酸血症是由于嘌呤代谢紊乱产生过量尿酸或尿酸排泄过程受阻,引起血液中尿酸超过临界值而形成的代谢异常综合征。痛风是单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病,与高尿酸血症直接相关。根据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》显示,中国高尿酸血症总患病率为13.3%,痛风为1.1%,由高尿酸血症导致的痛风及相关疾病是中国高发的慢性病之一,因此JS103的开发有望为患者带来更多的治疗选择。2021年5月,JS103的临床试验申请获得NMPA批准,目前处于I期临床研究启动阶段。

(14)重组人源化抗IL-17A单克隆抗体(代号JS005)

JS005是公司自主研发的特异性抗IL-17A单克隆抗体。在临床前研究中,JS005显示出与已上市抗IL-17单抗药物相当的疗效和安全性。临床前研究数据充分显示,JS005靶点明确、疗效确切、安全性良好、生产工艺稳定、产品质量可控。截至本报告披露日,JS005的I期临床研究已完成,针对中重度银屑病、强直性脊柱炎、放射学阴性中轴型脊柱关节炎的三项Ⅱ期临床研究正在开展中。

(15)重组白介素21-抗人血清白蛋白(HSA)单域抗体融合蛋白(代号JS014)

JS014的活性成分为重组白介素21-抗人血清白蛋白(HSA)单域抗体融合蛋白,通过融合抗HSA的单域抗体使IL-21的半衰期得到显著延长。该产品能以高亲和力特异性地结合人IL-21R并激活淋巴细胞,半衰期的延长可以提高药物在肿瘤微环境中的分布,增强肿瘤微环境中浸润淋巴细胞的活性,进而增强免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力。此外,JS014与免疫检查点单抗联用体现出强大的协同抗肿瘤活性。2019年6月,公司与Anwita Biosciences, Inc.签署《许可协议》,公司获得在大中华区(包括中国大陆、香港特别行政区、澳门特别行政区及台