

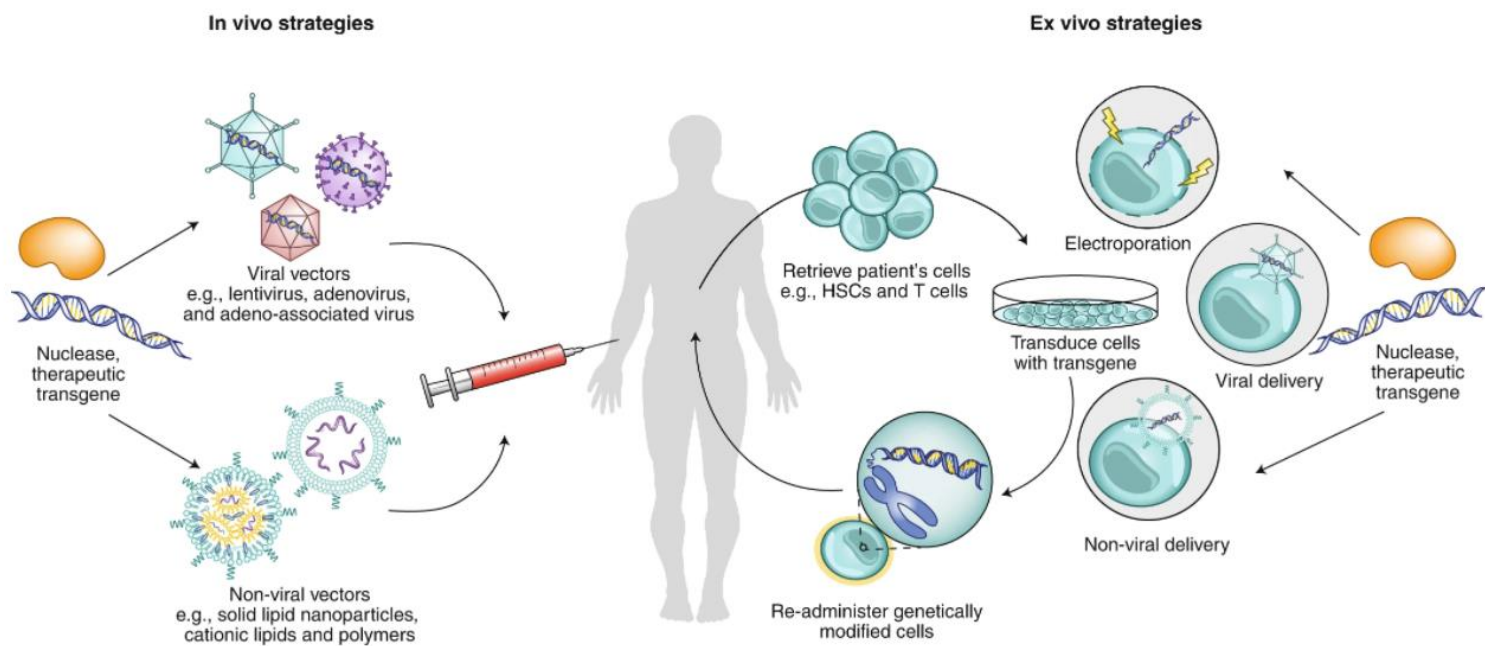
创新药系列研究： 2022年会国产基因治疗进展更新

2022-05-10

基因治疗（Gene Therapy）是通过将治疗性基因导入人体靶细胞方式，纠正基因缺陷或直接发挥作用，从而治疗疾病的新一代精准疗法，分为在体（In vivo）和离体（Ex vivo）两大类型：

- 在体基因治疗是通过递送系统直接将功能基因片段或基因编辑工具导入体内靶器官。例如诺华的Zolgensma是通过AAV载体将功能性SMN基因导入患者的运动神经元细胞中，表达正常的SMN蛋白，从而治疗脊髓性肌萎缩症（SMA）。
- 离体基因治疗是将患者体内细胞取出，在体外进行基因编辑或导入功能性基因片段，随后再回输至患者体内。例如bluebird的Zynteglo是通过慢病毒载体将 β -T87Q球蛋白基因导入患者体内分离出的造血干细胞中，再回输给患者从而治疗输血依赖型地中海贫血。

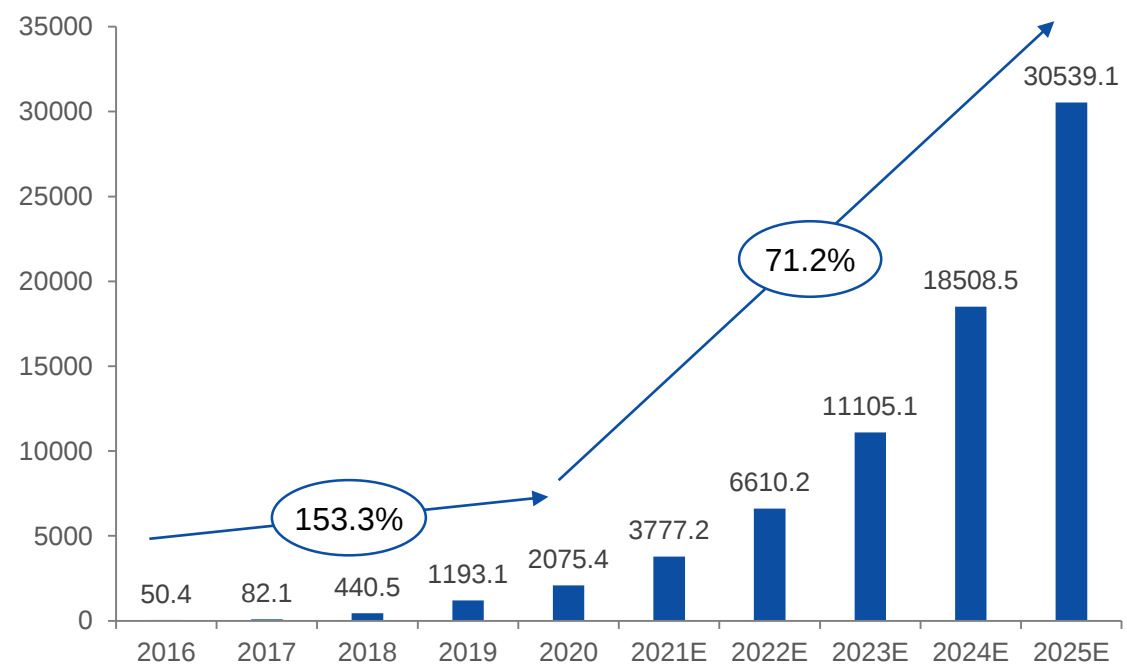
基因治疗原理



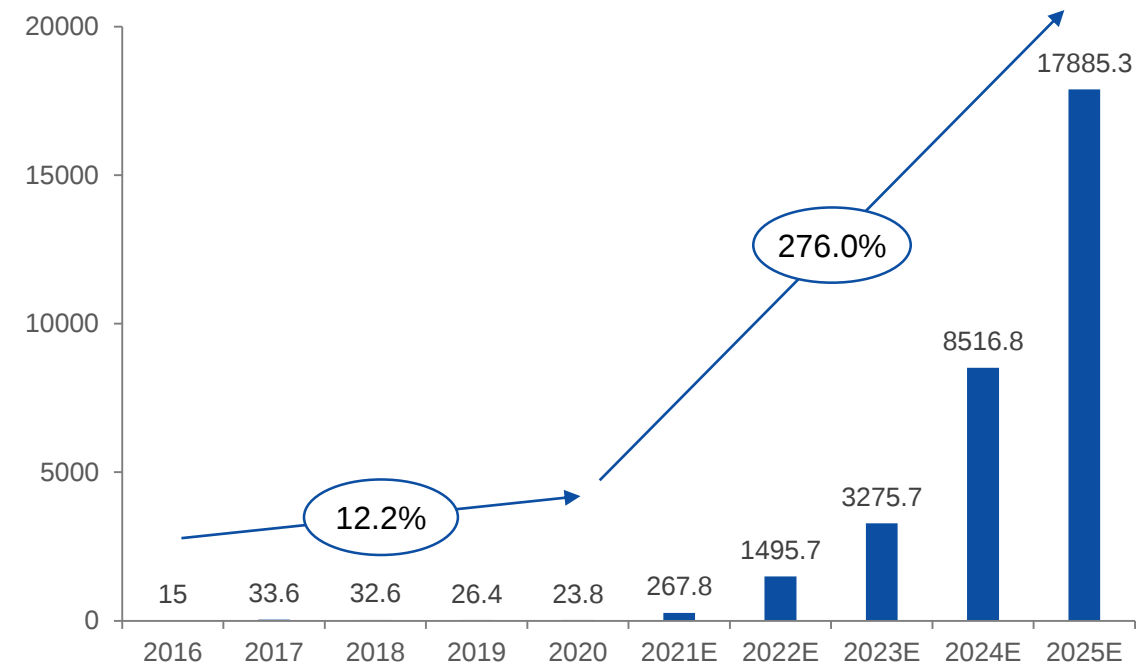
- 此外，多种细胞治疗（干细胞、CAR-T、CAR-NK等）也是将基因修饰的自体或异体细胞回输给患者从而治疗疾病，也属于离体基因治疗的范畴。
- 因此，业界通常将基因和细胞疗法归为一大类统计，也即 Gene&Cell Therapy、GCT、CGT。
- 本报告将更加聚焦在狭义上基因疗法。

- 随着基因编辑技术的进步和载体的发展，基因与细胞治疗的市场规模不断扩张。
- 2016-2020年，全球基因与细胞治疗市场规模年复合增长率达153.3%，2020年为20.75亿美元。预计到2025年，市场规模有望达到305.39亿美元。
- 前期中国基因与细胞治疗发展较慢，2016-2020年复合增长率仅为12.2%，2020年市场规模为23.8百万元。随着国内技术的发展、政策的支持以及基因与细胞治疗产品陆续上市，市场规模有望快速增长，预计到2025年，有望达到178.85亿元。

全球基因与细胞治疗市场规模（百万美元）

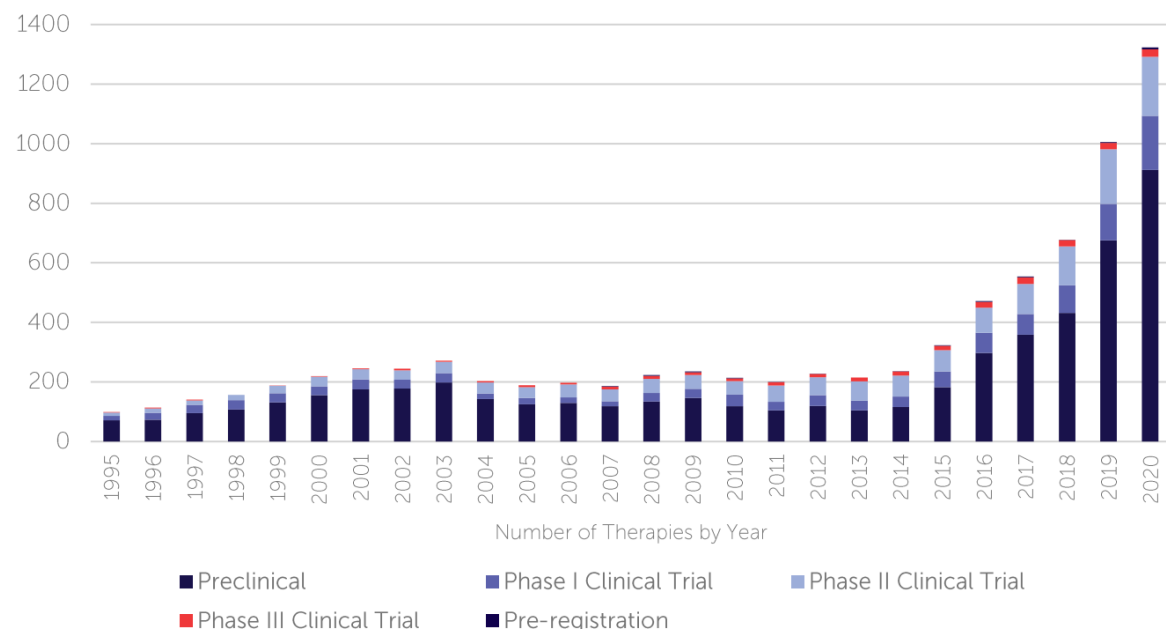


中国基因与细胞治疗市场规模（百万元）

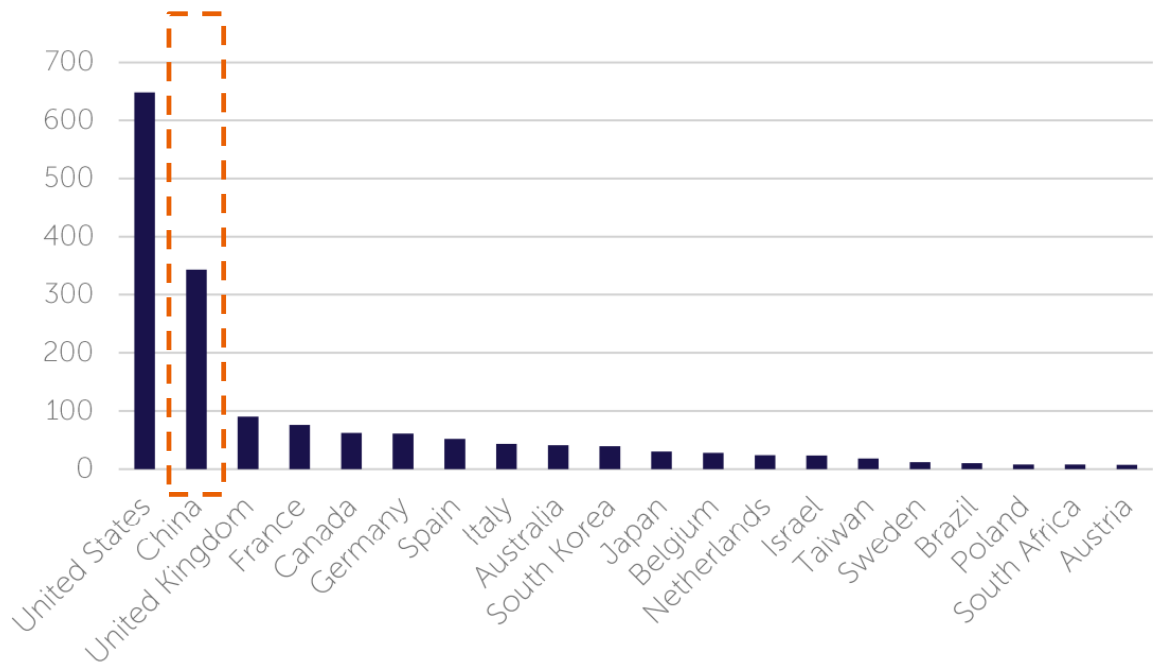


- 据美国基因治疗与细胞治疗学会(ASGCT, American Society of Gene+Cell Therapy) 统计, 自2014年以来基因与细胞治疗产品在研管线数量快速增长, 2020年已有超过1300个在研产品, 其中69%处于临床前阶段, 25个产品进入临床III期。
- 截至2020年底, 美国是开展基因与细胞治疗临床试验数量最多的国家, 累计超过650项; 其次为中国, 累计超过300项。

全球基因与细胞治疗管线数量

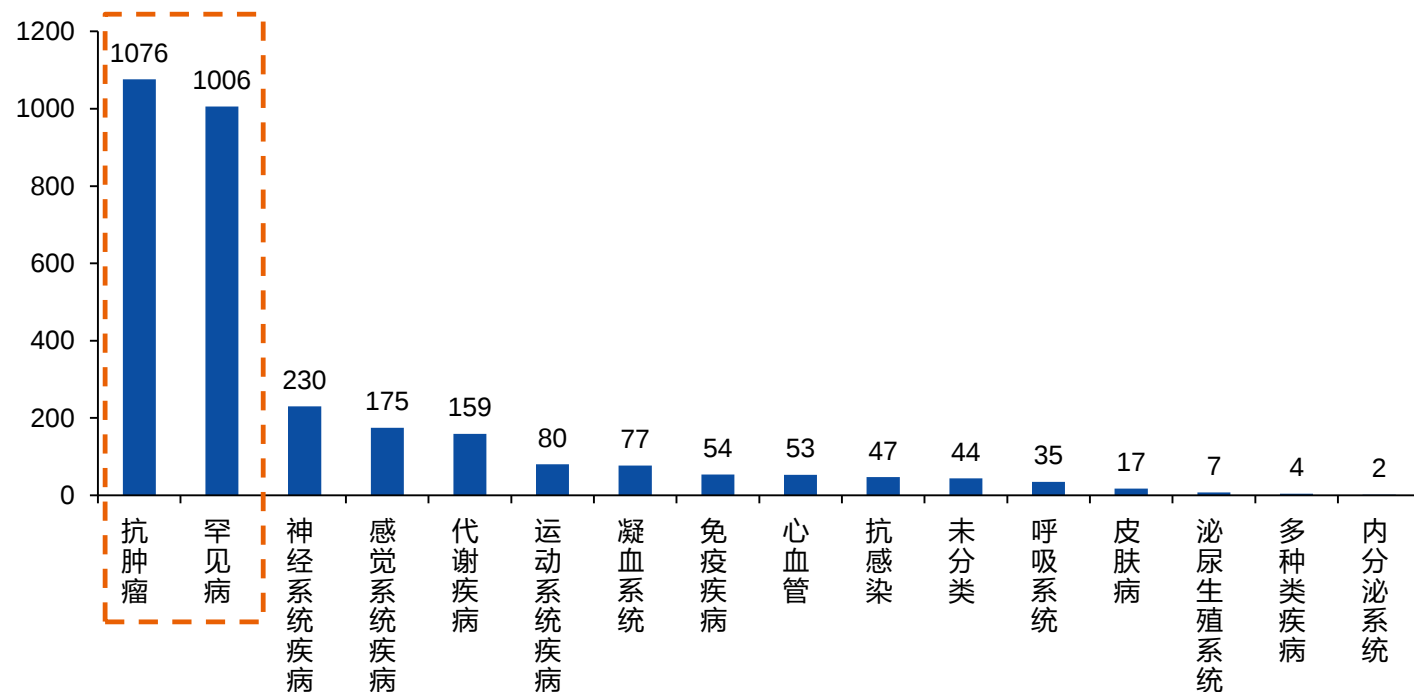


各国开展的基因与细胞治疗管线数量

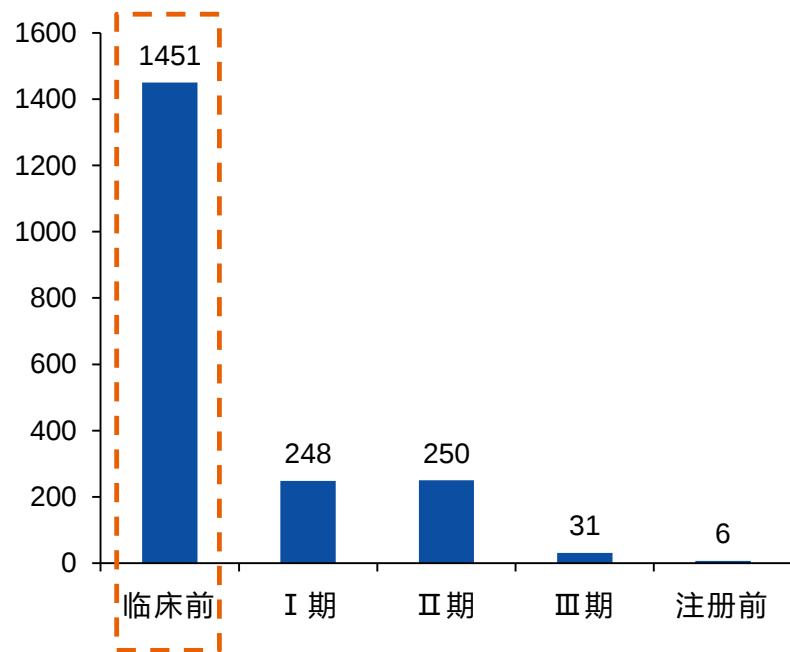


- 据ASGCT统计，截至2022年第一季度，全球共有1986个基因与细胞治疗管线处于研发阶段，集中于抗肿瘤和罕见病领域，分别有1076个和1006个产品在研。
- 多数基因与细胞治疗管线仍处于临床前阶段。截至2022年第一季度，共有1451个产品处于临床前，处于临床I期、II期、III期阶段的产品分别为248个、250个和31个。共有6个产品进入注册申请阶段。

全球基因治疗领域分布 (2022Q1)



全球基因治疗管线进度分布 (2022Q1)



■ 当前在欧美及中国已有15种基因与细胞疗法获批上市，种类包括基因修饰的造血干细胞、CAR-T、病毒载体疗法以及溶瘤病毒等。

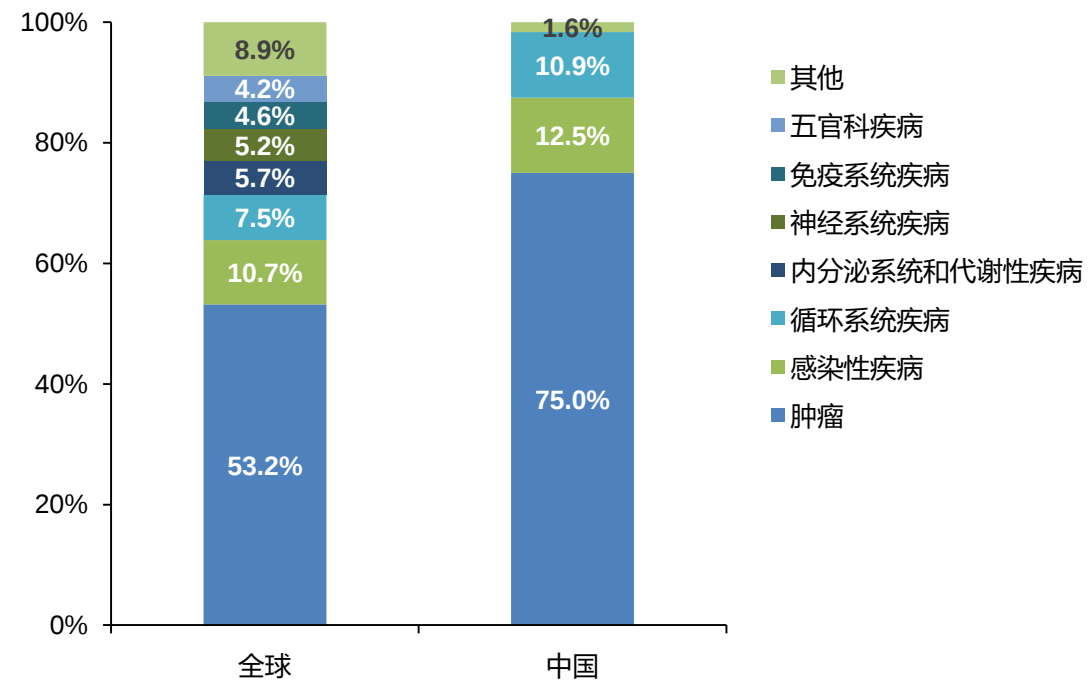
药物类型	通用名	商品名	生产厂家	获批时间	适应症
基因治疗	Onasemnogene Apeparvovec-xioi	Zolgensma	Novartis	美国：2019	脊髓性肌肉萎缩症
	Voretigene Neparvovec-rzyl	Luxturna	Spark Therapeutics	美国：2017	RPE65 基因突变相关的视网膜萎缩
	重组人p53腺病毒注射液	Gendicine	赛百诺	中国：2003	头颈鳞癌
基因修饰干细胞	Autologous CD34+ enriched cells transduced with ARSA gene cDNA sequence	Libmeldy	Orchard Therapeutics	欧洲：2020	异性性白细胞营养不良
	Betibeglogene autotemcel	Zynteglo	Bluebird bio	欧洲：2019	β-地中海贫血
	Autologous CD34+ enriched cells transduced with ADA gene cDNA sequence	Strimvelis	GSK	欧洲：2016	腺苷脱氨酶缺乏症导致的严重联合免疫缺陷
CAR-T	Ciltacabtagene autoleucel	Carvykti	传奇	美国：2022	复发或难治性多发性骨髓瘤
	Relmacabtagene autoleucel	倍诺达	药明巨诺	中国：2021	复发或难治性大B细胞淋巴瘤
	Idecabtagene vicleucel	Abecma	Corporation Celgene	美国：2021	复发或难治性多发性骨髓瘤
	Lisocabtagene Maraleucel	Breyanzi	Juno Therapeutics	美国：2021	复发或难治性大B细胞淋巴瘤
	Brexucabtagene Autoleucel	Tecartus	Kite Pharma	美国：2020	复发或难治性大B细胞淋巴瘤
	Axicabtagene Ciloleucel	Yescarta	Kite Pharma	美国：2017	复发或难治性大B细胞淋巴瘤
	Tisagenlecleucel	Kymriah	Novartis	美国：2017	复发或难治性B淋巴细胞白血病
溶瘤病毒	Talimogene Laherparepvec	Imlygic	Amgen	美国：2015	不能通过手术完全切除的晚期黑色素瘤
	重组人5型腺病毒注射液	Oncorine	三维生物	中国：2005	常规放化疗无效，姑息治疗的晚期鼻咽癌

- 目前，全球有6款基因治疗产品已经取得III期临床成功，处于注册审批阶段，主要集中于罕见病领域，适应症包括血友病、癌症、眼科和神经系统罕见病。

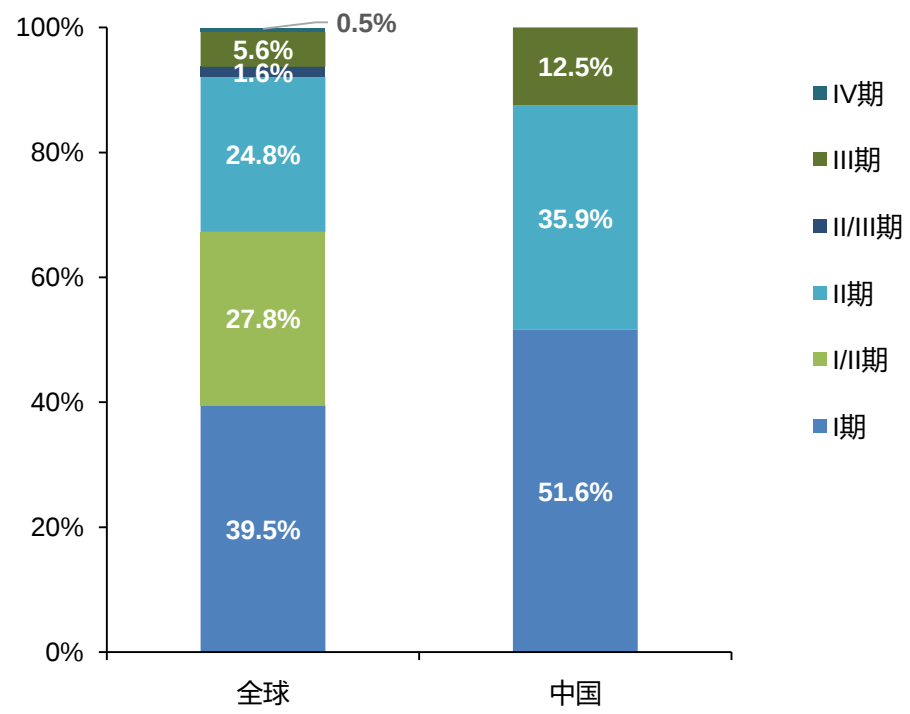
药品	公司	申请注册地区	适应症
valoctocogene roxaparvovec	BioMarin	欧洲	血友病
lenadogene nolparvovec	Genethon, GenSight Biologics	欧洲	Leber遗传性视神经病变(LHON)
nadofaragene firadenovec	Ferring, FKD Therapeutics, Trizell	美国	卡介苗（BCG）无应答非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）
eladocogene exuparvovec	PTC Therapeutics	欧洲	芳香族L-氨基酸脱羧酵素（AADC）缺乏症
elivaldogene autotemcel	bluebird bio	美国	脑肾上腺脑白质营养不良(CALD)
etranacogene dezaparvovec	uniQure	欧洲	血友病

- 国内基因与细胞治疗临床试验集中抗肿瘤领域，比例高达75.0%，主要原因是国内细胞治疗试验数量较多，纯粹的基因治疗试验相对较少；治疗感染性疾病和循环系统疾病的临床试验占比分别为12.5%和10.9%。
- 在临床试验进度方面，51.6%的中国基因与细胞治疗临床试验处于I期，35.9%处于II期，12.5%处于III期阶段。

全球及中国基因与细胞治疗临床试验适应症分布



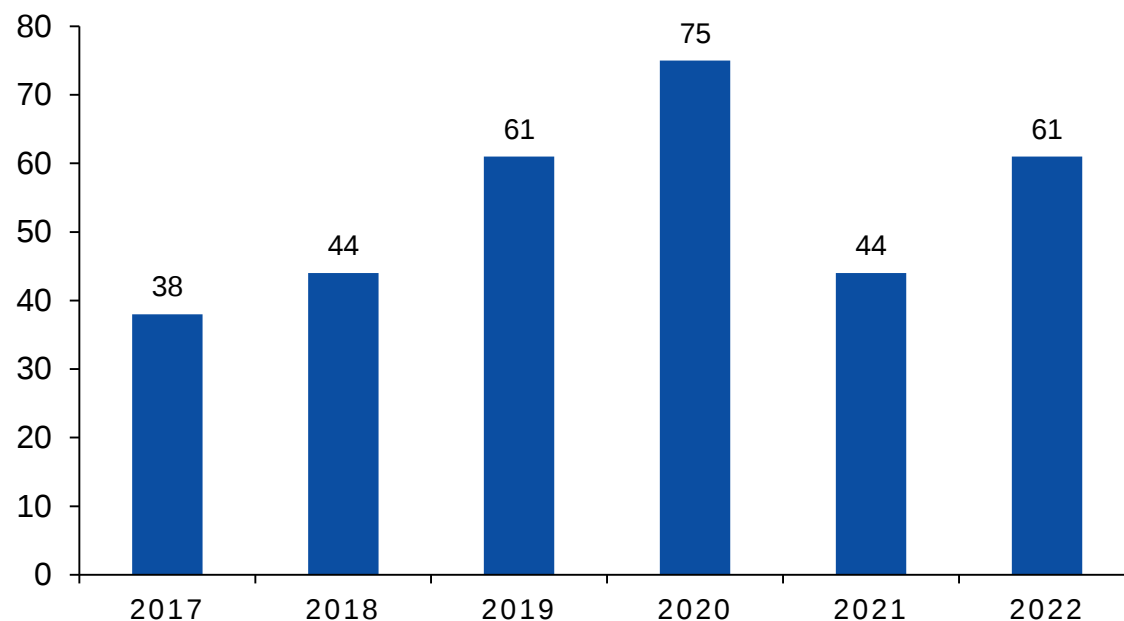
全球及中国基因与细胞治疗临床试验进度分布



- 美国基因治疗与细胞治疗学会(ASGCT)成立于1996年，是全球最大的专业从事基因与细胞治疗研究的非营利性医学组织，由科学家、医生、患者倡导者和其他对基因和细胞治疗感兴趣的专业人士等组成的专业会员组织。ASGCT在全球拥有超过2500名成员，包括大学、医院、政府机构、基金会、生物技术和制药公司。ASGCT设有癌症治疗，心血管和遗传委员会等若干个科学委员会，旨在促进基因和细胞疗法的发现和临床应用，以缓解人类疾病，造福患者和社会。
- ASGCT年会是全球基因和细胞治疗领域规模最大的学术会议，为与会者提供了一个介绍最新基因与细胞疗法的发展以及提出并进行批判性讨论的国际平台。2022年第25届美国基因治疗与细胞治疗年会(ASGCT2022)将于2022年5月16日至19日在美国华盛顿举行。



ASGCT年会摘要中China关键词数目 (2017-2022)



■ 在ASGCT2022年会上，多家中国基因与细胞治疗公司发表摘要，包括纽福斯、斯丹赛、天泽云泰、康弘药业等，大多为临床前数据。其中，纽福斯发表了两篇眼科领域基因治疗产品的临床结果摘要，斯丹赛发表了一篇CAR-T细胞治疗实体瘤的临床结果摘要。

产品	公司	靶点	载体	适应症	题目
NFS-02	纽福斯	ND1-G3460A	rAAV2	LHON	First Gene Transfer Clinical Study in Leber's Hereditary Optic Neuropathy Associated with Mitochondrial ND1 G3460A Mutation
NFS-01	纽福斯	ND4-G11778A	rAAV2	LHON	Safety and Efficacy of First China Manufactured Gene Replacement for Leber's Hereditary Optic Neuropathy
NFS-04	纽福斯	NRF2	pAAV2	青光眼	Role of NRF2 as a Therapeutic Target for RGC Protection
NFS-05	纽福斯	OPA1	pAAV2	ADOA	Development of an Optimized AAV Gene Therapy for Autosomal Dominant Optic Atrophy
/	斯丹赛	guanylate cyclase-C	CAR-T	结肠癌	A Phase 1 Dose Escalation Study of GCC19CART a Novel Coupled CAR® Therapy for Subjects with Metastatic Colorectal Cancer
/	天泽云泰	GCDH	rAAV9	GA-1	Treatment of Glutaric Aciduria Type 1 (GA-1) by GCDH Gene Replacement Therapy via Intracerebroventricular AAV9 Delivery
KH902	康弘药业	VEGF	AAV	CoNV	AAV-Mediated Anti-VEGF Therapy Increases Corneal Allograft Survival Rate in a Model of High-Risk Corneal Transplantation
QH-X001	启函生物	/	NK Cell	/	Off-the-Shelf Natural Killer Cells Derived from HiPSC via Genetic Modifications
QN-030	启函生物	NKG2D and NCRs	NK Cell	实体瘤	Off-the-Shelf iPSC-Derived Natural Killer Cells with Enhanced Expression of NK Activating Receptors for the Treatment of Solid Tumors
	北海康成	SMN	AAV9	SMA	Endogenous Human SMN1 Promoter Driven Gene Replacement Improves the Efficacy and Safety of AAV9-Mediated Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA) in Mice

LHON:Leber遗传性视神经病变；ADOA:显性遗传性视神经萎缩；GA-1:一型戊二酸血症；CoNV:角膜新生血管

- 除了关于基因与细胞治疗在研产品的成果发表，也有基因与细胞治疗领域CRO/CDMO公司如和元生物、派真生物和药明康德等发表了关于基因治疗载体生产、平台优化等相关成果。

公司	题目
和元生物	Development of Scalable Vaccinia Virus Based Vector Production Process Using Dissolvable Porous Microcarriers
和元生物	High-Titer Herpes Simplex Virus Type 1-Based Vector Manufacturing Using Univercells Technologies' Production System
博雅辑因	Getools Enables Ultra-Fast and Accurate Quantification of Gene-Editing Outcomes with Both Bulk and Single-Cell Data from Genome Editing Experiments
天泽云泰	Synergistic Engineering of CRISPRCas Nucleases Enables Robust Mammalian Genome Editing
派真生物	π -Alpha™ 293 AAV High-yield Production Technology to Improve Scalability and Biosafety
药明康德	Optimisation and Scale Up of Adeno Associated Viral Vector Production Using Transfection-Free Tet-Enabled Self-Silencing Adenovirus (TESSA) Platform
药明康德	HEK293 Suspension Single Clonal Cell Line Readiness for High Productivity of Viral Vector Manufacturing
药明康德	Scaling from Transient to Stable Lentiviral Manufacturing Approaches Using Consistent Packaging Vector Sets
药明康德	Optimization and Validation of the CAR-T Cell Platform Utilizing Cancer Patient Cells

- 纽福斯是中国首家专注于眼科疾病的基因治疗公司，成立于2016年。由华中科技大学同济医学院附属同济医院的李斌教授创立，汇集了团队自2008年起十几年来在眼科基因治疗技术领域探索和积累的成果。
- 目前，纽福斯建立起了丰富的产品管线，包含针对遗传线粒体疾病、遗传性视神经萎缩、视神经损伤疾病、血管性视网膜病变等多种眼科疾病的10余个在研项目，从眼科罕见病逐步扩展到眼科常见病。

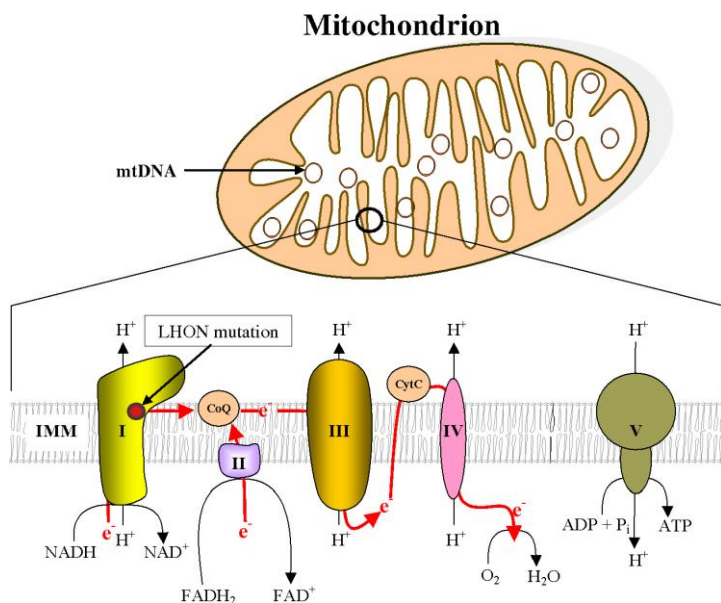


■ 纽福斯研发管线

名称	适应症	临床阶段
NFS-01	Leber遗传性视神经病变	IND
NFS-02	Leber遗传性视神经病变	临床前
NFS-04	视神经病损伤（青光眼等）	临床前
NFS-05	显性遗传性视神经萎缩	临床前
NFS-07	未公布	基础研究
NFS-09	未公布	基础研究
NFS-10	血管性视网膜病变（黄斑病变、糖网等）	临床前
NFS-11	未公布	基础研究
NFS-12	未公布	基础研究
NFS-13	未公布	基础研究

- Leber遗传性视神经病变(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)是一种母系遗传的线粒体疾病，多发于14-21岁的青年男性，患者表现为双目视力受损至失明。该疾病由德国眼科医生 Theodor Leber于1871年首次发现而命名。目前，全球LHON患者约有60万人，中国约有10万人。
- LHON是由线粒体DNA突变所导致的疾病，其中位于线粒体基因组上的第11778、第14484和第3460位点为该病的3个原发位点，在90%以上的LHON患者中发现G11778A (ND4基因)、G3460A (ND1基因)、T14484C (ND6基因) 三个位点突变中的一个，其中G11778A占50%~80%。这些突变使线粒体生物呼吸链受损，造成ATP缺乏，使患者视神经节细胞产生氧化应激并最终导致细胞凋亡。
- 目前临床上尚无针对Leber遗传性视神经病变的有效疗法或治愈手段。

LHON致病机制



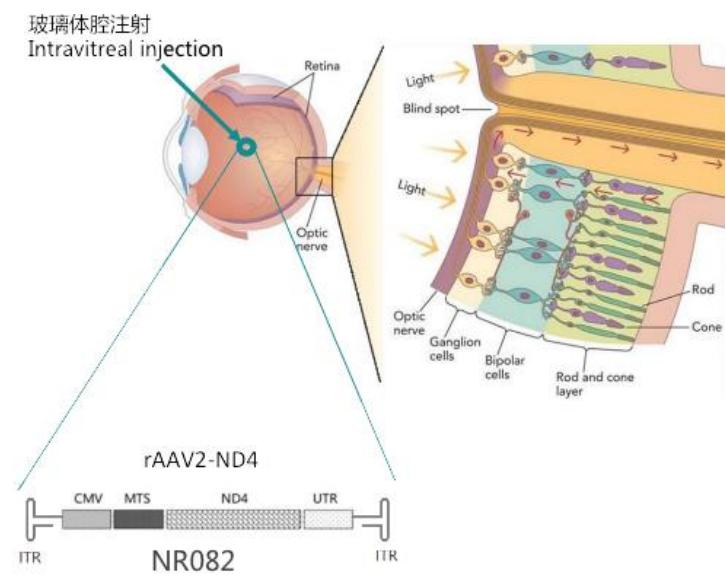
LHON患者眼底病变及视力受损情况



资料来源: M. Haroon et al., Leber's hereditary optic neuropathy (LHON): involvement of mitochondrial permeability transition in the pathogenesis and protective actions of minocycline, 浙江大学遗传学研究中心, 纽福斯官网, 华创证券

- NFS-01 (NR082, rAAV-ND4) 以重组腺相关病毒(rAAV)作为载体，将正常的ND4基因通过玻璃体腔注射递送至患者受损的视神经节细胞，修复线粒体生物呼吸链，使视神经节细胞恢复活力与视功能，从而治疗G11778A (ND4) 位点突变所引起的LHON疾病。
- NFS-01于2020年9月获得美国FDA孤儿药资格认定，于2021年3月成为国内首个获得I/II/III期无缝临床试验许可的眼科体内基因治疗药物，已在2021年6月完成首例患者入组给药，于2022年1月获得FDA授予IND许可，是首个获得美国FDA临床试验许可的中国籍眼科体内基因治疗药物，同月获EMA孤儿药认定。
- 当前已有多项研究者发起的临床试验在中国及阿根廷患者中探索了NFS-01的有效性和安全性。

| NFS-01作用机制

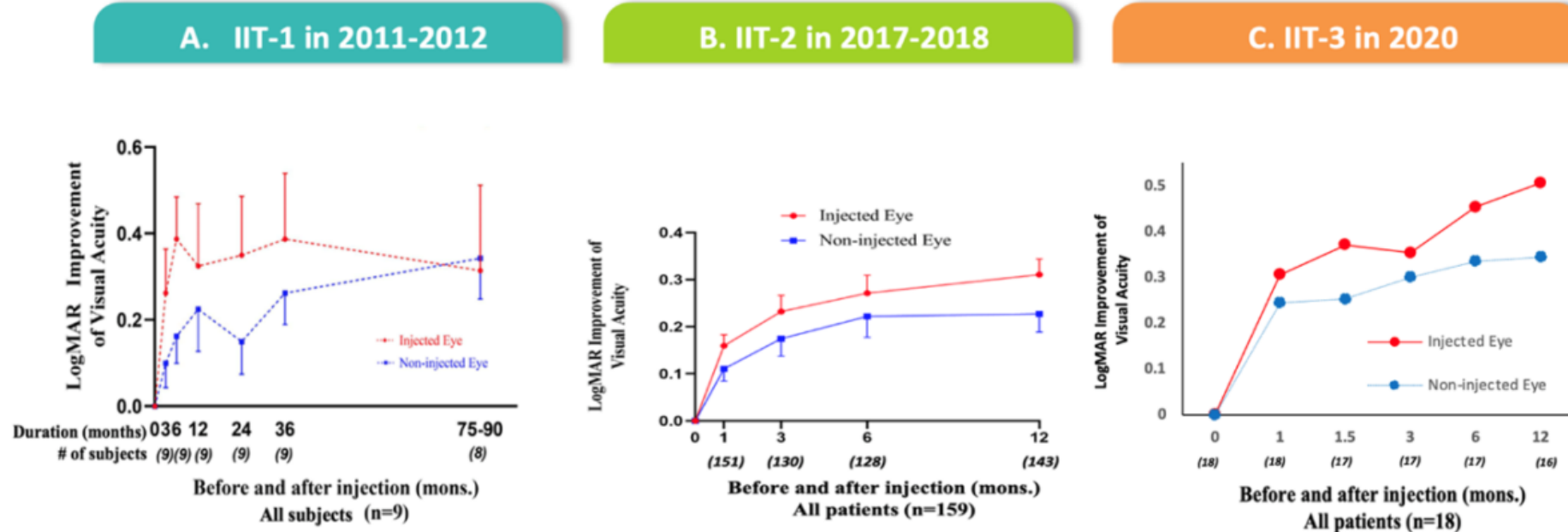


| NFS-01开展的临床试验

	IIT1:SEE4LHON	IIT2:4-HOPE
入组时间	2011-2012	2017-2018
试验编号	NCT01267422	NCT03153293
治疗剂量	0.5×10 ¹⁰ vg/eye for < 12 y.o. 1.0×10 ¹⁰ vg/eye for ≥ 12 y.o.	1.0×10 ¹⁰ vg/eye for ≥ 6 y.o.
受试者数目	9	159
受试者来源	中国	中国149例，阿根廷10例
单次注射后随访时长	最长90个月	最长12个月

- 纽福斯在ASGCT2022年会上发表了题为“Safety and Efficacy of First China Manufactured Gene Replacement for Leber’s Hereditary Optic Neuropathy”的摘要，报道了国内首个基因治疗LHON的安全性和有效性数据。
- 从2011年到2020年，186名年龄在6到60岁之间的LHON携带ND4-G11778A突变(ND4-LHON)的受试者参加了三个前瞻性、开放标签的基因治疗试验。在随访12个月至90个月的168名可评估受试者中，有99名(59%)在12个月的治疗后，注射眼的最佳矫正视力（BCVA)出现了显著的临床改善 (≥ 0.3 LogMAR，视力改善3行共15个字母)，使用第三代转染工艺的16名可评估受试者中，有12名（75%）在12个月的随访中出现了显著的临床改善。
- 186例ND4-LHON受试者(其中10例来自阿根廷)在接受rAAV2-ND4玻璃体内注射后，显示了多种族的一致安全性和有效性，3例受试者长达10年以上的随访未见药物相关的不良反应。

| NFS-01三项IIT临床试验BCVA改善数据



- 纽福斯还发表了一篇题为First Gene Transfer Clinical Study in Leber's Hereditary Optic Neuropathy Associated with Mitochondrial ND1 G3460A Mutation的摘要，报道了NFS-02在ND1基因G3460A突变型LHON患者中的安全性和有效性数据。
- ND1基因G3460A突变约占所有LHON病例的13%。本试验评估了NFS-02治疗与ND1突变相关的LHON的安全性、耐受性和有效性。12名年龄在5岁至65岁之间、携带ND1- G3460A突变的LHON受试者纳入本前瞻性，开放标签基因治疗试验
- 每个剂量队列各纳入6名ND1-LHON受试者，共12名受试者。平均年龄24.17岁。基于6个月随访数据，结果显示在 1.5×10^8 vg/0.05 mL剂量组中有2名（33.3%）受试者的最佳矫正视力（BCVA）出现了显著的临床改善，在 1.5×10^9 vg/0.05 mL剂量组中有4名（66.7%）受试者的最佳矫正视力（BCVA）出现了显著的临床改善。在单侧玻璃体内注射后，所有受试者的双侧最佳矫正视力都出现改善。

- 当前全球正处于研发阶段用于治疗LHON的基因治疗产品共有5款。
- 法国公司Gensight Biologics研发的Lumevoq (GS010, lenadogene nolparvovec) 进度领先，欧洲已报产、美国处于III期阶段。该产品和纽福斯的NFS-01靶点和适应症相同。
- Gensight Biologics公司的另一款产品GS-011处于临床前阶段，用于治疗ND1突变导致的LHON，靶点和适应症与纽福斯的NFS-02相同。

■ LHON基因疗法统计

药物名称	原研公司	全球最高研发状态
GS-010(rAAV2/2-ND4)	Gensight Biologics	临床III期
NFS-01(rAAV2-ND4; NR-082)	武汉纽福斯生物科技有限公司	临床I/II/III期
AAV2 smCBA based G11778A ND4 gene therapy	University Of Miami	临床I期
NFS-02(rAAV-ND1)	武汉纽福斯生物科技有限公司	临床前
GS-011	Gensight Biologics	临床前

- Gensight Biologics是一家位于法国的生物制药公司，专注于开发用于治疗视网膜神经退行性疾病和中枢神经系统疾病的创新基因疗法，拥有线粒体靶向序列和光遗传学两个核心技术平台，致力于帮助致盲性视网膜疾病患者保持或恢复视力。

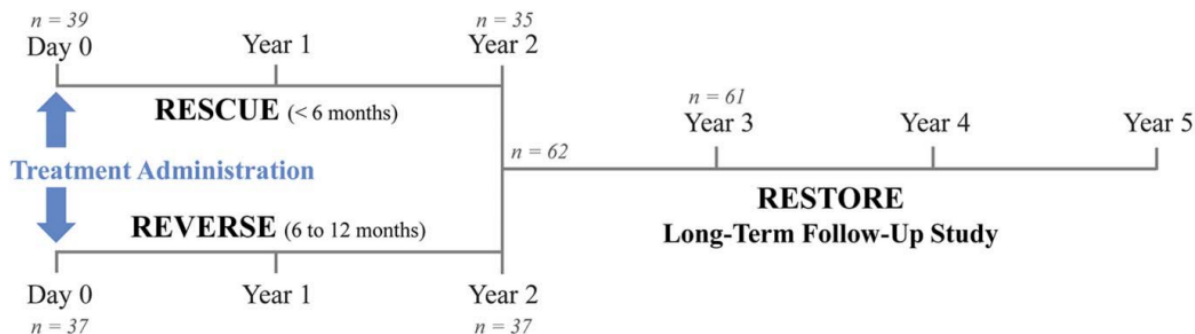
| Gensight Biologics研发管线

Technology	Product Candidate	Indication	Research	Preclinical	Phase I/II	Phase III	Registration
MTS platform	LUMEVOQ® (FDA & EMA Orphan Drug Designation)	LHON ND4 (EU)					REVERSE: Phase III top-line data reported in Apr (48w) & Oct (72w) 2018 and in May 2019 (96w)
		LHON ND4 (US)					RESCUE: Phase III top-line data reported in Feb (48w), Apr (72w) and Sep (96w) 2019
	GS011	LHON ND1					REFLECT*: Phase III recruitment completed in July 2019, top-line data expected in Q2 2021
	Undisclosed Mitochondrial Target	Undisclosed					Initiate preclinical studies following GS010 Phase III clinical data
Optogenetics	GS030 (FDA & EMA Orphan Drug Designation)	RP					PIONEER: 3 rd cohort ongoing in PIONEER Phase I/II clinical trial. Report interim data one year after last subject treated
	GS030	Dry AMD & Geographic Atrophy					

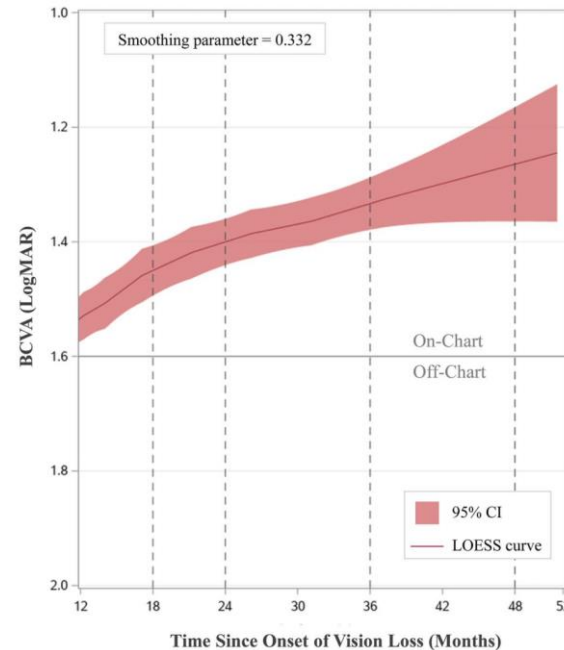
MAA Filed
in Europe

- Gensight Biologics进度最快的产品GS010处于临床III期阶段，通过rAAV2/2载体递送正常的ND4基因，用于治疗LHON患者。公司已于2020年11月向EMA递交营销授权申请（MAA）。
- Gensight Biologics共开展了GS010治疗LHON的两项III期临床试验，其中RESCUE在39例6个月内因LHON导致视力丧失的患者中开展，REVERSE在37例治疗前6-12个月因LHON导致视力丧失的患者中开展。对于两项试验的受试者，在RESTORE试验中进行长期随访。
- RESCUE和REVERSE试验结果显示，GS010注射两年后持续有效，最佳矫正视力（BCVA）相对基线均表现出持续临床意义的改善。在长期随访中，治疗后2年和3年，治疗组和对照组相比基线的变化之间的差异分别为0.006 logMAR 和 0.018 logMAR 。经过回归分析，患者视力丧失后12 个月至51.5 个月的BCVA数据显示出渐进且持久的改善，患者的生活质量也得到改善。

GS010临床试验设计



RESTORE试验回归模型分析结果



- 康弘药业在ASGCT2022年会上发布了一篇题为AAV-Mediated Anti-VEGF Therapy Increases Corneal Allograft Survival Rate in a Model of High-Risk Corneal Transplantation的摘要，报道了公司研发的眼科基因治疗产品AAV-KH902的临床前数据。
- 角膜新生血管(CoNV)已被确定为角膜移植排斥反应的主要危险因素之一，康弘药业研究了AAV-anti-VEGF(AAV-KH902)是否可以提高高风险角膜移植大鼠模型的角膜移植存活率。与对照组(N=6)相比，AAV-KH902治疗组(N=6)的角膜新生血管（CoNV）、角膜移植物混浊、移植物厚度显著降低。治疗后2个月，AAV-KH902治疗组移植存活率较PBS注射组显著提高33.3%。此外，两组眼压（IOP）均在正常范围内。在基质内注射2周后，角膜内发现微量CD11b+细胞，表明AAV-KH902的治疗没有引起IOP异常和炎症。
- 2022年5月6日，康弘药业发布公告称国家药品监督管理局药品审评中心同意受理子公司成都弘基生物科技有限公司（“弘基生物”）提交的KH631临床试验申请。KH631 眼用注射液是通过腺相关病毒(AAV)递送目标基因用于治疗新生血管性（湿性）年龄相关性黄斑变性（nAMD）的、具有自主知识产权的1类生物新药。
- 目前海外类似的基因治疗产品进度最快的是Regenxbio研发的RGX-314，已进入三期临床研究阶段。

- Regenxbio由基因治疗领域开创者James Wilson参与建立，1998年他开发的基因疗法曾导致一名患者死亡，此后他致力于寻找更安全的基因治疗病毒载体，发现并推广了一系列新型AAV。
- Regenxbio公司拥有NAV技术平台，拥有超过100种AAV血清型的专利权，包括AAV7，AAV8，AAV9，AAVrh10等，并授权给多家基因治疗公司，其中诺华已获批的治疗SMA疗法Zolgensma使用了AAV9。
- Regenxbio自研的产品管线涉及眼科疾病湿性年龄相关性黄斑变性、神经肌肉系统疾病杜氏肌营养不良症、神经发育疾病亨特综合征等。目前进度最快的产品RGX-314已进入临床III期阶段。

Indication	Development Stage				Commercial Rights
	Research	Preclinical	Phase I / II	Phase III	
Retinal Disease					
wet AMD (subretinal)	RGX-314				abbvie U.S. Equal Profit Share Ex-U.S. Tiered Royalties
wet AMD (suprachoroidal)	RGX-314				
Diabetic retinopathy (suprachoroidal)	RGX-314				
Other chronic retinal conditions					
Batten disease (CLN2) ▲★	RGX-381				Worldwide
Neuromuscular Disease					
Duchenne muscular dystrophy ▲★	RGX-202				Worldwide
Neurodegenerative Disease					
Hunter syndrome (MPS II) ▲★■	RGX-121				Worldwide
Hurler syndrome (severe MPS I) ▲★■	RGX-111				Worldwide
Batten disease (CLN2) ▲★	RGX-181				Worldwide

- RGX-314是利用AAV8载体递送anti-VEGF Fab基因到眼球，在视网膜细胞中表达，以达到单次注射后持久的治疗湿性年龄相关性黄斑变性的目的。
- 公司公布的临床I/II试验结果显示，RGX-314能够显著降低患者VEGF抗体的注射频次，并且效果在两年后的随访中仍能维持。在高剂量组的三个队列中，治疗两年后分别将VEGF抗体年注射频次降低62.2%、58.7%和78.5%。

RGX-314药物设计方案



Vector: AAV8



Gene: anti-VEGF Fab

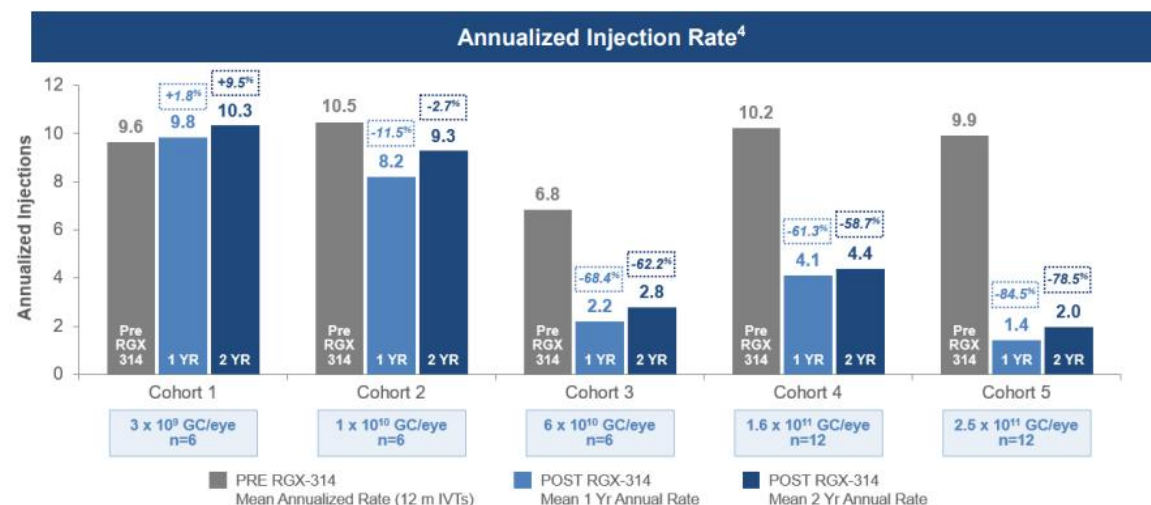
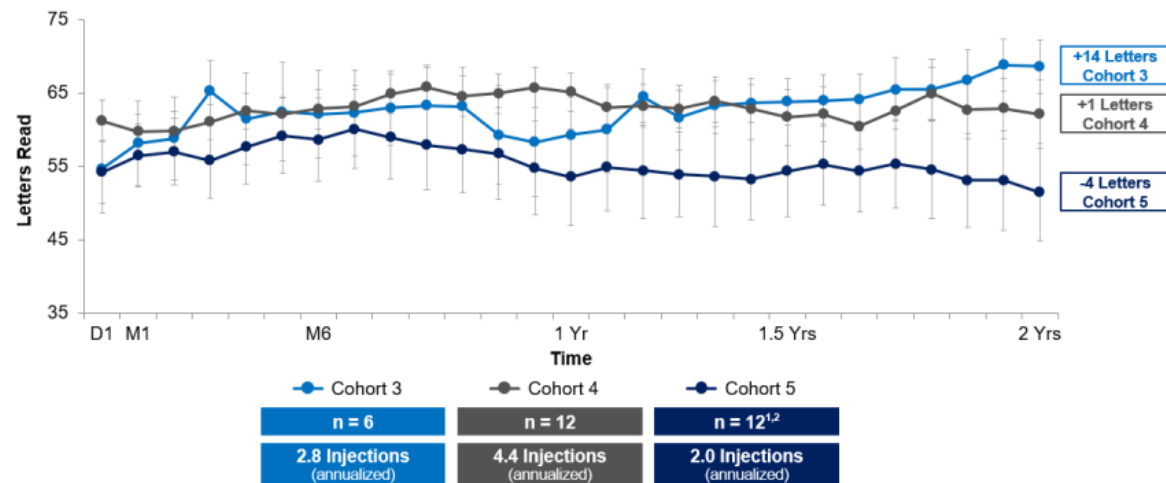
Mechanism of action

Reducing leaky blood vessel formation by giving retinal cells the ability to produce an anti-VEGF fab

Routes of administration



RGX-314临床I/II期试验有效性数据



- 北海康成聚焦于罕见病药物开发。布局了多种生物制剂和小分子产品，用于治疗亨特综合征 (MPS II) 和其他溶酶体贮积症 (LSD)、补体介导疾病、血友病 A、代谢紊乱和罕见胆汁淤积性肝疾病包括 Alagille 综合征 (ALGS)、进行性家族性肝内胆汁淤积症 (PFIC) 和胆道闭锁 (BA)。在罕见的肿瘤学领域，正在开发用于治疗多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 的 CAN008。
- 近期公司在基因治疗领域进展迅速，正在开发4种基因治疗产品，适应症包括法布里病、庞贝病、神经肌肉疾病以及杜氏肌营养不良症。

	Candidate	Mechanism	Discovery	IND-enabling	Ph 1	Ph 2/3	NDA	Marketed		Partner	Commercial Rights
Rare Onc.	CAN008 (Asunercept)	CD95-Fc fusion protein	Glioblastoma Multiforme						In China for China	apogenix	Greater China
	Hunterase® (Idursulfase beta)	ERT iduronate-2-sulfatase	Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis type II)							GCPharma	Greater China
Rare Disease	CAN 108 (maralixibat)	IBAT inhibitor	Alagille Syndrome (US)						In China for China	mirum	Greater China
			Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis								
			Biliary Atresia								
	CAN 106	Anti-C5 mAb	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria						In China for Global	WuXi Biologics / Privus	Global
	CAN 103	ERT GBA	Gaucher Disease							WuXi Biologics Global Solution Provider	Global
	CAN 107	Anti-FGF23 mAb	X-linked hypophosphatemia							WuXi Biologics / Privus	Global
	CAN 104	ERT GLA	Fabry Disease							WuXi Biologics Global Solution Provider	Global
	CAN 105	Anti-Factor IXa/X bsAb	Hemophilia A						In China for China	WuXi Biologics Global Solution Provider	Greater China
	CAN 201	AAV sL65 GAA	Fabry Disease							LogicBio	Global
	CAN 202	AAV sL65 GLA	Pompe Disease						Global for Global	LogicBio	Global
	Undisclosed	AAV	Neuromuscular Disorders							UMass Chan MEDICAL SCHOOL	Global
	Undisclosed	AAV	Duchenne Syndrome							UW MEDICINE / Scripta	Global
Other Onc.	Caphosol™	Calcium phosphate rinse	Oral Mucositis							EUSA Pharma	China
	Nerlynx® (Neratinib)	Tyrosine kinase inhibitor	HER2+ Breast Cancer							Pierre Fabre	Hong Kong, Taiwan, Macau
			HER2+ Metastatic Breast Cancer								

Clinical trials performed by license partner
 Biologic
 Small Molecule
 Gene Therapy
 Medical Device

- 北海康成在ASGCT2022年会上公布了题为Endogenous Human SMN1 Promoter Driven Gene Replacement Improves the Efficacy and Safety of AAV9-Mediated Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA) in Mice的摘要，展示了利用新一代载体进行SMA治疗的临床前数据。
- 北海康成创建了一个利用内生hSMN1启动子表达co-hSMN1的第二代scAAV9载体(即scAAV9-SMN1p-cohSMN1)，在Neuro2a细胞中表达的hSMN1蛋白水平比Zolgensma增加了约8倍，并且相比第一代AAV9载体降低了肝毒性。
- 给新生的SMA模型小鼠注射 3.3×10^{14} GCs/kg(n=9)或 1.1×10^{14} GCs/kg(n=12)的第二代载体，另一组SMA小鼠注射 3.3×10^{14} GCs/kg(n=13)剂量的对照载体（含有与Zolgensma相同表达盒的scAAV9-CMVen/CB-hSMN1）。试验结果显示，所有注射高剂量第二代载体的小鼠在整个90天研究期存活，高剂量的第二代载体治疗小鼠比对照组治疗小鼠具有更快的疗效反应(第3-7天 vs 第7-13天)。此外，低剂量组也比对照组有更早的疗效反应(3-9天)。第2代载体处理小鼠的神经肌肉连接结构恢复到野生型小鼠的水平，优于对照组的SMA小鼠。
- 安全性方面，用药第60天，67%的对照组处理的小鼠发生耳坏死，而高剂量的第二代载体处理的小鼠在第90天没有发生耳坏死。低剂量组33%的小鼠在第90天出现耳坏死。第二代载体处理的健康小鼠肝脏中hSMN1的表达量在第3天和第8天低于对照组，表明其可能降低hSMN1表达相关的肝脏毒性。

- 临床试验进度不及预期
- 行业技术升级迭代风险
- 监管风险