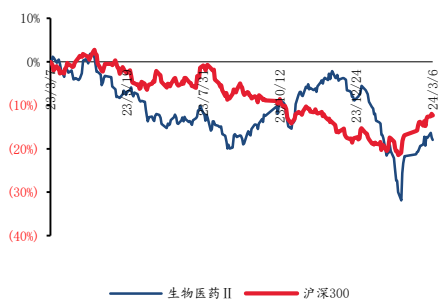


生物医药

## 创新无界系列之二：蛋白降解剂行业研究

### ■ 走势比较



### ■ 子行业评级

生物医药 III

看好

### 相关研究报告

《创新无界系列之一：泛癌种生物标志物行业研究(2021.12.07)》

证券分析师：周豫

E-MAIL: zhouyua@tpyzq.com

执业资格证书编号: S1190523060002

证券分析师：霍亮

E-MAIL: huoliang@tpyzq.com

执业资格证书编号: S1190523070002

研究助理：戎晓婕

E-MAIL: rongxj@tpyzq.com

一般证券业务登记编号: S1190123070050

### 报告摘要

在传统小分子药物“占据驱动”作用模式存在较大局限性的背景下，蛋白降解剂应运而生。在本报告中，我们梳理研究了：1) 蛋白降解剂的作用机制及其相对小分子药物的优势；2) 两类降解剂 (PROTAC 和分子胶) 的区别、海外 PROTAC 和抗体偶联降解剂 (DAC) 在研管线的进展；3) 三家 PROTAC 领域的领先公司 (Arvinas、Kymera 和 Nurix) 的管线布局策略、最新的临床数据和催化剂；4) 国内企业在降解剂领域的布局。

**小分子抑制剂面临耐药突变和难成药靶点两大挑战。**一方面，对小分子抑制剂响应的患者最终还是会发生耐药，主要是由耐药突变导致。另一方面，“占据驱动”模式要求其靶蛋白上具有可被小分子“占据”的明确的口袋/沟槽，而部分蛋白口袋/沟槽非常浅，甚至缺乏催化区域，导致小分子抑制剂的效果不甚理想，这些靶蛋白通常也被称为难以成药的靶点。

**相较于小分子抑制剂，靶向蛋白降解药物的优势包括：**1) 降解剂的药物用量更低；2) 降解剂可去除靶蛋白的全部功能，尤其是脚手架功能；3) 降解剂有更好的选择性；4) 降解剂无需和靶蛋白有高亲和力。

**Arvinas 聚焦肿瘤，同时也探索 PROTAC 在 CNS 疾病的应用。**Arvinas 的肿瘤管线靶点较为均衡，既有已被充分验证的 AR、ER，也有探索中的 BCL6、KRAS G12D 等。核心管线 ER 降解剂 ARV-417 已启动 2 项 3 期临床，其中 2 线 ER+乳腺癌 3 期临床预计 24H2 读出顶线数据。Arvinas 也利用 PROTAC 技术穿过血脑屏障的能力，开发 CNS 疾病管线。针对帕金森症的 LRRK2 降解剂已于 2024 年 2 月完成 1 期临床的首例患者入组。

**Kymera 核心管线聚焦自免，通过降解关键蛋白来阻断炎症的关键通路。**Kymera 尝试让口服小分子有 Biologic-like 活性，最终替代需要注射给药的生物制剂。自免管线包括：1) KT-474 (IRAK4 PROTAC)：和赛诺菲共同开发，1 期临床的特异性皮炎和化脓性汗腺炎组疗效和安全性良好，均已启动 2 期临床，预计 25H1 读出顶线数据；2) 自免早期管线如 KT-621 (STAT6 PROTAC)、KT-294 (TYK2 PROTAC) 预计将于 24H2、25H1 启动 1 期临床。此外，Kymera 有 2 款处于临床 1 期的肿瘤管线：KT-333 (STAT3 PROTAC)、KT-253 (MDM2 PROTAC)，这 2 款管线针对淋巴瘤和白血病、实体瘤的 1 期数据预计 2024 读出。

**Nurix 核心管线是 BTK 降解剂，早期管线包括了自免和 DAC。**Nurix 聚焦肿瘤，尤其是 BTK 靶点，其核心管线 NX-2127 和 NX-5948 均为 BTK PROTAC，区别在于前者保留而后者删除了 IKZF 降解能力，适应症均为 B 细胞淋巴瘤。目前两款管线均处于剂量爬坡阶段。除肿瘤管线外，公司的

早期管线还包括 IRAK4 降解剂 GS-6791 以及未公布靶点的抗体偶联降解剂 (DACs)。

**受益于 2023 年末 PROTAC 管线数据更新，近期美股蛋白降解标的显著跑赢 XBI。**部分核心蛋白降解剂管线 (ARV-471、NX-5948 等) 在 2023 年末的 ASH、SABCS 发布的数据超市场预期，近期 PROTAC 标的超额收益显著。2023 年 10 月 30 日至 2024 年 2 月 15 日，XBI 指数上涨 43%，美股蛋白降解相关标的显著跑赢 XBI 指数：4 家 PROTAC 公司 (ARVN、KYMR、CCCC、NRIX) 平均涨幅为 247%，分子胶公司 GLUE 上涨 78%。

**16 款国产 PROTAC 管线处于临床阶段，2023 年临床启动加速。**据各企业公告和新闻稿统计，截至 2024 年 2 月 29 日，有 16 款国产 PROTAC 处于临床阶段，尚无管线进入关键或 3 期临床。从启动时间看，2021 年有 3 项临床启动 (海创药业、百济神州、海思科)，2022 年有 3 项临床启动 (开拓药业、百济神州、冰洲石生物)，2023 年则有高达 11 项临床启动，表明伴随 PROTAC 技术不断获得验证，国内药企在蛋白降解领域的投入正在增加。

**我们认为关注蛋白降解领域的进展将有助于把握小分子创新药企业的竞争优势。**鉴于 2023 年以来海外多款 PROTAC 管线更新了有竞争力的早期临床疗效和安全性数据，以及 2024-2025 年蛋白降解领域将有丰富的催化剂，包括 ARV-471 的 2 线 ER+乳腺癌 3 期预计将于 24H2 读出顶线数据，有望成为首款获批上市的 PROTAC，从竞争激烈的 ER+乳腺癌适应症中切出一部分细分市场，从而完成 PROTAC 概念的完全验证。

#### 风险提示

研发不及预期风险；医药行业政策超预期风险

## 目录

一、 靶向蛋白降解简介 .....	7
(一) 小分子靶向药物研发的范式转移：从抑制到降解 .....	7
(二) 蛋白降解剂可分为 PROTAC 和分子胶水两类 .....	12
(三) 跨国药企持续投入蛋白降解剂，海外相关 biotech 超额收益显著 .....	14
(四) PROTAC 弯道超车机会多，抗体偶联降解剂是重要开发方向 .....	17
二、 Arvinas：靶向蛋白降解领域的先锋药企 .....	20
(一) Arvinas 由 PROTAC 技术的发明人创立 .....	20
(二) ARV-471：ER+乳腺癌的潜在 BIC 雌激素受体药物 .....	21
(三) ARV-766：第二代 AR 降解剂，可覆盖更多 mCRPC 患者 .....	27
(四) 早期管线：推进肿瘤难成药靶点和 CNS 新靶点降解剂 .....	30
三、 Kymera：聚焦自免的差异化 TPD 药企 .....	32
(一) Kymera 拥有高度差异化的管线和适应症 .....	32
(二) KT-474：聚焦皮肤自免疾病的 IRAK4 降解剂 .....	33
(三) KT-333：全球首创 STAT3 降解剂 .....	41
四、 Nurix：血液瘤降解剂的先行者 .....	45
(一) Nurix：立足 BTK 降解剂，向自免和 DAGs 拓展 .....	45
(二) BTK 降解剂：NX-2127 和 NX-5948 差异化设计，已读出剂量爬坡数据 .....	46
五、 2024-2025 年催化和国内 PROTAC 管线梳理 .....	52
六、 风险提示 .....	55

## 图表目录

图表 1: 蛋白复合物中的特定亚基难以被小分子抑制	7
图表 2: 作为脚手架蛋白的 FAK 可结合超过 50 种蛋白	8
图表 3: 人类有 20 种高度同源的 CDK 蛋白	8
图表 4: CDK 蛋白家族成员具有不同的功能	8
图表 5: 约 2/3 的疾病发生相关靶点尚未有药物批准	9
图表 6: 蛋白酶体选择性降解有泛素标签的蛋白	10
图表 7: E3 连接酶可分为三种类型	10
图表 8: 小分子药物诱导靶蛋白和 E3 结合进而被降解	10
图表 9: 靶向蛋白降解领域的研发里程碑	11
图表 10: 蛋白降解剂的用量低于抑制剂	11
图表 11: 蛋白降解剂可使靶蛋白丧失全部功能	12
图表 12: 蛋白降解剂的选择性高于小分子药物	12
图表 13: 分子胶水和 PROTAC 的结构差异	13
图表 14: 来那度胺可促进 E3 连接酶和 IKZF 结合	13
图表 15: 海外药企临床阶段的 PROTAC 管线	13
图表 16: PROTAC 相关论文数量逐年增加	14
图表 17: 近期美股蛋白降解企业股价跑赢 XBI (2023. 10. 30-2024. 2. 15)	15
图表 18: MNC 持续保持对 PROTAC 产品和平台技术引进的高投入	15
图表 19: 苯甲酰胺衍生物配体无降解 IKZF 活性	18
图表 20: E3 连接酶具有明显的组织分布差异性	18
图表 21: 抗体偶联降解剂 (DAC) 的结构	18
图表 22: 2 款 DAC 管线处于临床阶段	19
图表 23: DAC 在 AML 小鼠模型中疗效超过 SOC	19
图表 24: Arvinas 的融资历程	20
图表 25: Arvinas 的管线聚焦肿瘤和 CNS 领域	21
图表 26: 乳腺癌突变占比	22
图表 27: CDK4/6 耐药无 1 级推荐方案	22
图表 28: ARV-471 在 ESR1m PDX 活性强于氟维司群	22
图表 29: ARV-471 联用 CDK4/6 的抑瘤效果更强	22
图表 30: ARV-471 可将患者的 ER 水平降低 64% 且无视 ESR1 突变	24
图表 31: VERITAC 研究入组患者基线靠后	24
图表 32: ARV-471 200mg 的减量和停药发生率更低	24
图表 33: ARV-471 和艾拉司群疗效对比	25
图表 34: VERITAC 未接受 SERD/化疗患者 PFS 为 19 月	25
图表 35: ARV-471 的单药 3 期临床入组 CDK4/6i 耐药但未接受 SERD/化疗患者	25
图表 36: 联用临床的入组患者基线靠后	26
图表 37: 联用的 4 级中性粒细胞减少发生率较高	26
图表 38: 哌柏西利和 ARV-471 联用疗效强于哌柏西利的其他 combo	27
图表 39: 哌柏西利和 ARV-471 联用 3 期临床挑战 1 线 ER+/HER2-乳腺癌 SOC	27
图表 40: mCRPC 诊疗指南 (CSCO 2023 版)	28
图表 41: 后线 mCRPC 中 AR 702 占比逐渐提升	29
图表 42: ARV-110 对特定突变具有良好疗效	29
图表 43: 第二代 AR PROTAC ARV-766 使用了新型 E3 连接酶配体	29
图表 44: ARV-766 的安全性优于 ARV-110	30

图表 45:	ARV-766 对 AR LBD 突变人群 PSA50 为 41% .....	30
图表 46:	ARV-393 对 DLBCL 的 PDX 模型有显著的抑制 .....	30
图表 47:	KRAS G12D 降解剂 CDX 模型数据良好 .....	30
图表 48:	LRRK2 蛋白通过多种机制引起帕金森症 .....	31
图表 49:	BIIB122 可减少尿液溶酶体标志物 BMP .....	31
图表 50:	ARV-102 可有效降解猴脑中 LRRK2 蛋白 .....	31
图表 51:	ARV-102 可显著减少尿液溶酶体标志物 BMP .....	31
图表 52:	Kymera 的融资历程 .....	32
图表 53:	Kymera 进度最快的管线为全球首创 IRAK4 降解剂 .....	33
图表 54:	IRAK4 是 IL-1R/TLR 通路的核心成分 .....	34
图表 55:	IRAK4 以激酶和脚手架两种方式发挥功能 .....	34
图表 56:	IRAK4 临床在研管线适应症以肿瘤和自免为主 .....	35
图表 57:	中国化脓性汗腺炎 (HS) 推荐分级治疗方案 .....	36
图表 58:	中国特应性皮炎 (AD) 阶梯治疗方案 .....	36
图表 59:	多种动物模型验证了 KT-474 的临床前药效 .....	37
图表 60:	KT-474 的临床 1 期由 3 个部分组成 .....	38
图表 61:	给药 1 周健康人血细胞中 IRAK4 降低 90% .....	38
图表 62:	给药 2 周健康人皮肤中 IRAK4 降低 60-70% .....	38
图表 63:	KT-474 给药 4 周时 EASI 降低 37.1% .....	39
图表 64:	KT-474 给药 4 周时 PP NRS 下降 51.2% .....	39
图表 65:	KT-474 的特应性皮炎 1 期数据和主要竞品对比 .....	39
图表 66:	4/6 周 HiSCR50 分别为 30%/50% .....	40
图表 67:	4/6 周结节总数下降 50%/51% .....	40
图表 68:	KT-474 的化脓性汗腺炎 1 期数据和主要竞品对比 .....	40
图表 69:	降解 IRAK4、TYK2、STAT6 可阻断对应的炎症通路 .....	41
图表 70:	STAT3 的异常组成性激活可促进肿瘤发生 .....	42
图表 71:	KT-333 是唯一进入临床阶段的 STAT3 降解剂 .....	42
图表 72:	小鼠肿瘤模型显示 KT-333 对 T 细胞淋巴瘤有剂量依赖的抑制作用 .....	43
图表 73:	STAT3 降解剂上调 TME 中抗肿瘤炎症因子 .....	43
图表 74:	STAT3 降解剂和 PD1 联用延长小鼠生存期 .....	43
图表 75:	KT-333 的 1 期临床设计 .....	44
图表 76:	KT-333 的 1 期剂量爬坡初步数据 .....	44
图表 77:	Nurix 的融资历程 .....	45
图表 78:	Nurix 的核心管线是两款 BTK PROTAC .....	46
图表 79:	1-3 代 BTK 抑制剂的性质差异 .....	46
图表 80:	BTKi/BCL-2i 双重耐药后 mOS 仅有 3.6 月 .....	47
图表 81:	新型点突变导致三代 BTKi 耐药 .....	47
图表 82:	L528W 突变可使 BTK 丧失激酶活性 .....	48
图表 83:	BTK L528W 可招募 HCK 和 ILK 激活 BCR 通路 .....	48
图表 84:	NX-5948 和 NX-2127 的结构差异 .....	48
图表 85:	NX-5948 和 NX-2127 的 IKZF 降解能力差异 .....	48
图表 86:	NX-2127 临床 1 期患者基线 .....	49
图表 87:	中性粒细胞减少是常见 3 级 TEAE .....	49
图表 88:	NX-2127 治疗 CLL 患者疗效 .....	50
图表 89:	NX-2127 治疗 NHL/WM 患者疗效 .....	50
图表 90:	NX-5948 可抑制多种 BTK 突变肿瘤 .....	50
图表 91:	NX-5948 的 BTK 降解活性和抑瘤作用 .....	50

图表 92: NX-5948 临床 1 期患者基线 .....	51
图表 93: NX-5948 的安全性优于 NX-2127 .....	51
图表 94: NX-5948 治疗 CLL 患者疗效 .....	51
图表 95: NX-5948 治疗 NHL/WM 患者疗效 .....	51
图表 96: 国内药企临床阶段的 PROTAC 管线 .....	52
图表 97: BGB-16673 的剂量爬坡疗效数据 .....	53
图表 98: BGB-16673 的剂量爬坡安全性数据 .....	53
图表 99: CFT8919 可抑制多种 EGFR 突变肿瘤细胞 .....	54
图表 100: CFT8919 可有效抑制 1/3 代 EGFRi 耐药肿瘤 .....	54
图表 101: 2024-2025 年 PROTAC 核心管线催化剂 .....	54



## 一、 靶向蛋白降解简介

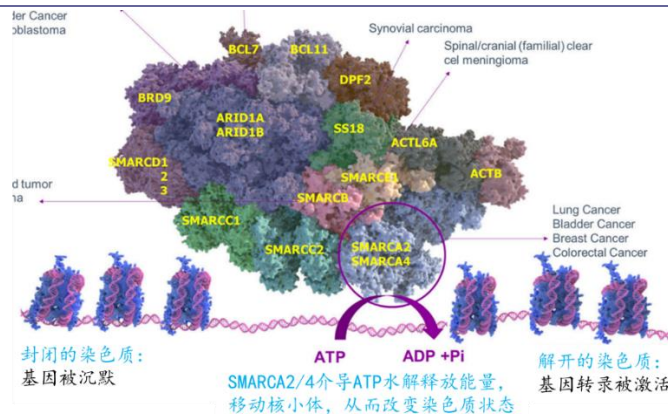
### (一) 小分子靶向药物研发的范式转移：从抑制到降解

经典的小分子药物的作用模式是“占据驱动”。自从FDA于1977年批准首款口服小分子肿瘤靶向药——靶向雌激素受体（ER）的他莫昔芬用于治疗乳腺癌后，小分子药物开发通常聚焦于筛选高亲和力的抑制剂。小分子抑制剂可和蛋白的活性位点或变构位点结合，以废除该蛋白的功能，这是一种“占据（靶蛋白的某个位点）驱动（该蛋白功能的丧失）”的作用模式。

小分子抑制剂面临耐药突变和难成药靶点两大挑战。一方面，对小分子抑制剂响应的患者最终还是会发生耐药，主要是由耐药突变导致。另一方面，“占据驱动”模式要求其靶蛋白上具有可被小分子“占据”的明确的口袋/沟槽，而部分蛋白口袋/沟槽非常浅，甚至缺乏催化区域，导致小分子抑制剂的效果不甚理想，这些靶蛋白通常也被称为难以成药的靶点。具体来说，有三类蛋白难以开发小分子抑制剂。

1) 以蛋白复合物形式发挥作用的靶蛋白：对蛋白复合体的一个亚基进行抑制难以使该复合体完全失活，加之蛋白-蛋白相互作用难以被小分子阻断，因此蛋白复合物传统上被视为难成药靶点，例如调控表观遗传的PRC蛋白复合物和BAF染色质重构复合物。

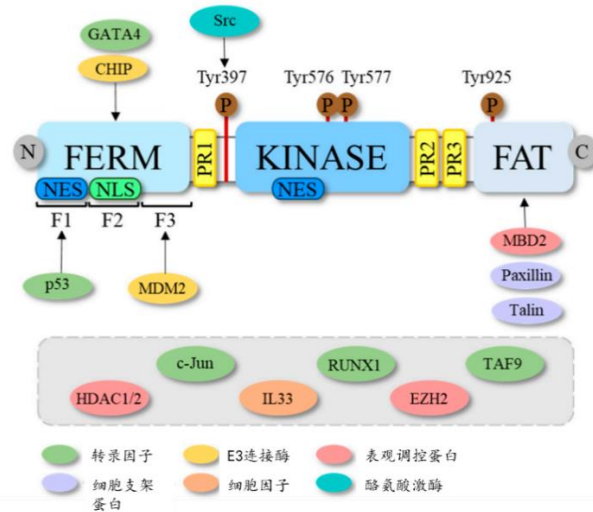
图表1：蛋白复合物中的特定亚基难以被小分子抑制



资料来源：Biochemistry，太平洋证券整理

2) 具有脚手架功能（Scaffold）的靶蛋白：部分蛋白不依赖或自身缺乏酶催化位点，通过结合/招募其他蛋白从而间接的发挥功能。小分子药物和该类蛋白的结合难以完全废止靶蛋白的功能，代表性蛋白如粘着斑激酶（FAK）等。近期BTK也被发现具有脚手架功能。

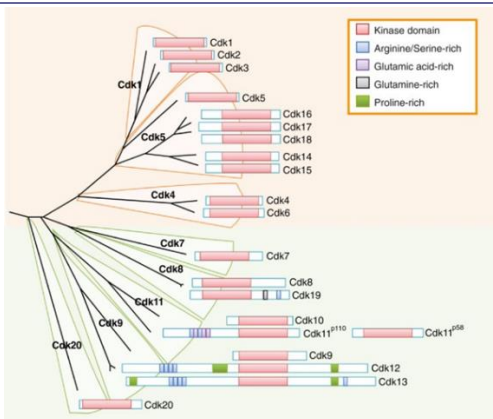
图表2: 作为脚手架蛋白的 FAK 可结合超过 50 种蛋白



资料来源: *International Journal of Molecular Sciences*, 太平洋证券整理

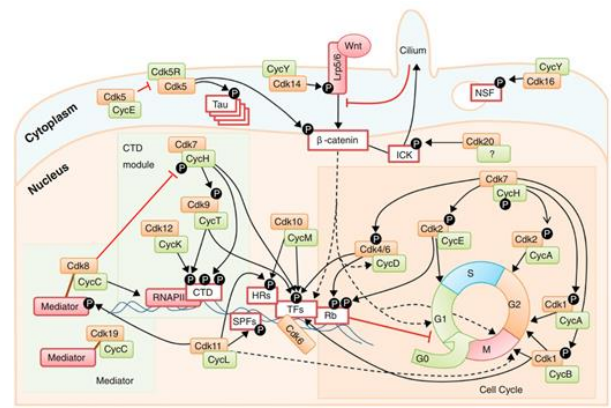
**3) 同源基因众多的靶蛋白:** 部分蛋白具有多种同源基因, 这些同源蛋白具有高度的结构和序列类似性(尤其是激酶活性区), 但功能不尽相同。小分子抑制剂对特定靶蛋白的选择性相对受限, 可能会导致较大的副作用, 代表性蛋白如 CDK 家族。

图表3: 人类有 20 种高度同源的 CDK 蛋白



资料来源: *Genome Biology*, 太平洋证券整理

图表4: CDK 蛋白家族成员具有不同的功能



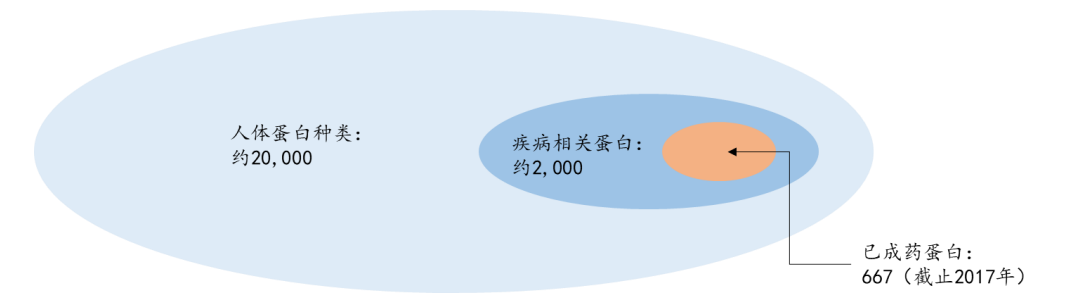
资料来源: *Genome Biology*, 太平洋证券整理

**受限于小分子抑制剂的不足, 2/3 的潜在靶点尚未成药。** 人体内约有 2 万个蛋白质编码基因, 现有研究显示其中约有 10% 的蛋白和疾病发生有关, 即约有 2000 个潜在靶点。然而根据 2017 年



NRDD 综述的统计，彼时 FDA 批准的 1578 个药物仅仅靶向了 667 种靶蛋白，其中小分子药物靶向了 549 种，大分子药物靶向了 146 种，仅占潜在靶点的 1/3。大量潜在靶点受限于小分子药物的局限性难以开发药物。

图表5：约 2/3 的疾病发生相关靶点尚未有药物批准

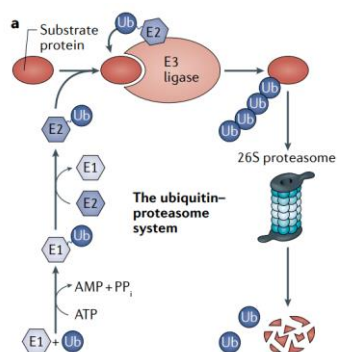


资料来源：Nat Rev Drug Discov, 太平洋证券整理

**蛋白酶体可选择性的降解带有泛素标签的蛋白质。**人体内存在天然的蛋白质降解系统，其主要作用是维持细胞内的蛋白稳态，包括调节蛋白的数量以及消除异常的蛋白（如错误折叠）。约有 80% 的蛋白由泛素-蛋白酶体系统（UPS）完成降解。UPS 系统包括（Ub）、泛素活化酶（E1）、泛素结合酶（E2）、泛素连接酶（E3）、26S 蛋白酶体和底物蛋白。泛素是一个由 76 个氨基酸组成的多肽，广泛存在于各类真核细胞中。泛素经 E1 的活化后可和 E2 结合，随后在 E3 的催化下和底部蛋白上的一个赖氨酸残基结合，带上泛素标签的底物蛋白随后被 26S 蛋白酶体识别并降解。

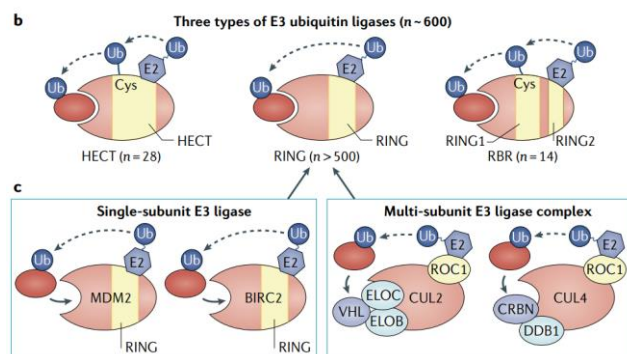
**E3 连接酶可分为三种类型，绝大多数属于 RING 类。**E3 连接酶需要识别降解的蛋白并将泛素连接到该蛋白上，是 UPS 的关键因素，因此研究的更为充分。人体中约有 600 种 E3 连接酶，按照催化机制的不同可分为 RING、HECT、RBR 三大类：RING 可将和 E2 结合的泛素直接转移到底物上，而 HECT 和 RBR 先将泛素转移到自身上作为过渡，再将自身上的泛素转移到底物上。从数量来看，RING 类 E3 连接酶超过 500 种，而 HECT 和 RBR 类仅分别有 28 种和 14 种。

图表6: 蛋白酶体选择性降解有泛素标签的蛋白



资料来源: Nature Reviews Cancer, 太平洋证券整理

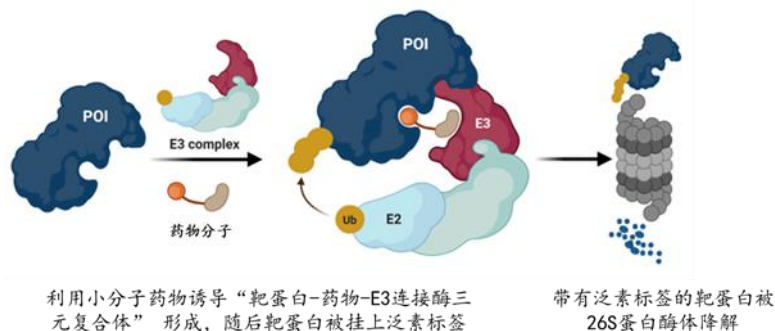
图表7: E3 连接酶可分为三种类型



资料来源: Nature Reviews Cancer, 太平洋证券整理

**小分子药物可诱导 E3 连接酶结合靶蛋白，实现人工诱导的“靶向蛋白降解”。**2001 年，Craig 博士在论文中首次提出蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 分子的概念，旨在利用小分子连接目标蛋白 (POI) 和 E3 连接酶，连接后的 POI 会被挂上泛素标签，进而被 UPS 系统降解。这一过程可被视为人工诱导的降解靶向蛋白。2010-2014 年，沙利度胺被发现可以诱导 IKZF1/3 蛋白和 E3 连接酶的连接，从而实现对其的降解。2019 年，靶向雄激素受体 (AR) 和雌激素受体 (ER) 的 PROTAC 药物进入临床阶段。

图表8: 小分子药物诱导靶蛋白和 E3 结合进而被降解

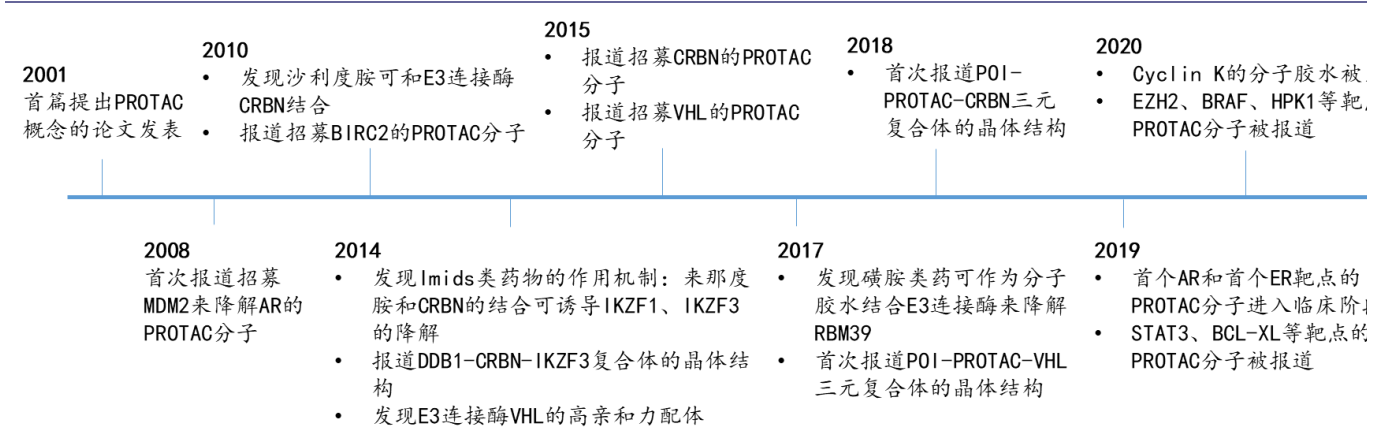


利用小分子药物诱导“靶蛋白-药物-E3连接酶三元复合物”形成，随后靶蛋白被挂上泛素标签

带有泛素标签的靶蛋白被 26S蛋白酶体降解

资料来源: Nat Rev Drug Discov, 太平洋证券整理

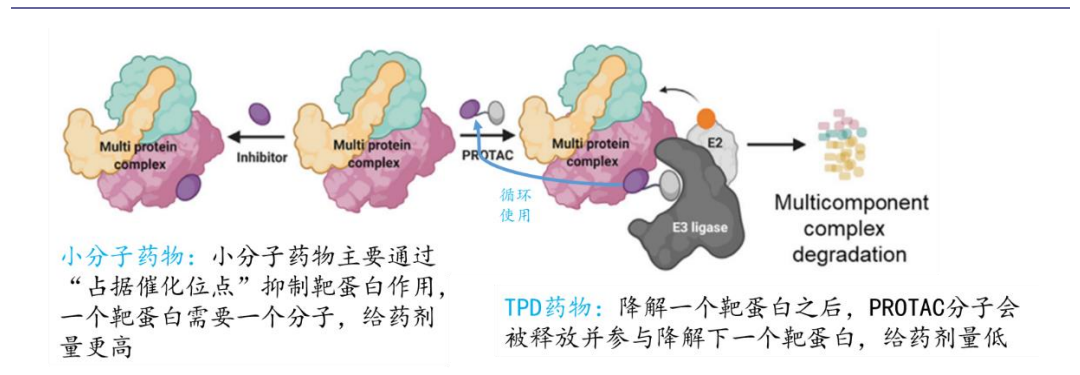
图表9：靶向蛋白降解领域的研发里程碑



资料来源：Nature Reviews Cancer，太平洋证券整理

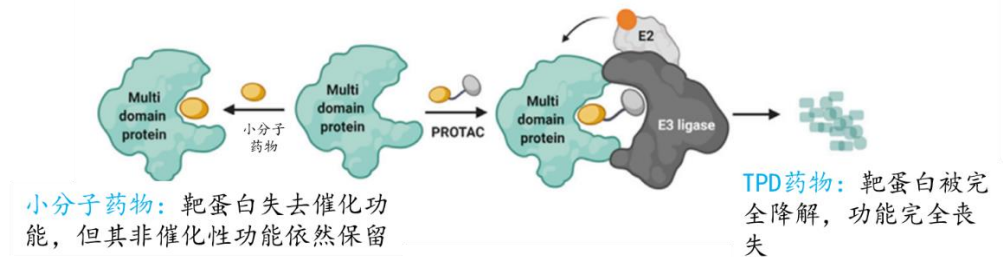
**相较于小分子抑制剂，靶向蛋白降解药物（TPD）的优势包括：** 1) 降解剂的药物用量更低；2) 降解剂可去除靶蛋白的全部功能，尤其是脚手架功能；3) 降解剂有更好的选择性；4) 降解剂无需和靶蛋白有高亲和力。

图表10：蛋白降解剂的用量低于抑制剂



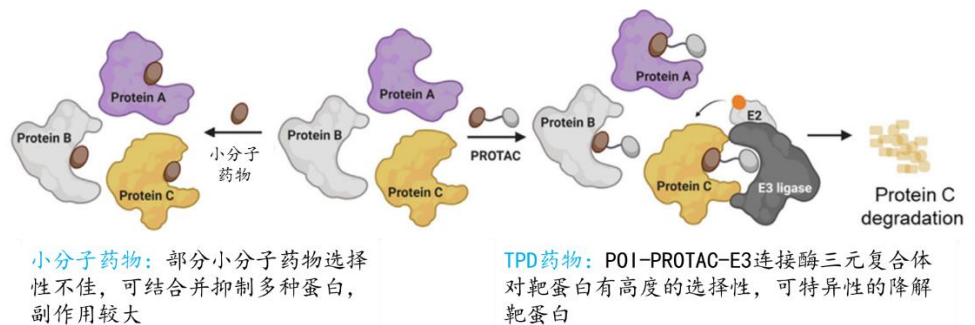
资料来源：Cell Chemical Biology，太平洋证券整理

图表11: 蛋白降解剂可使靶蛋白丧失全部功能



资料来源: Cell Chemical Biology, 太平洋证券整理

图表12: 蛋白降解剂的选择性高于小分子药物

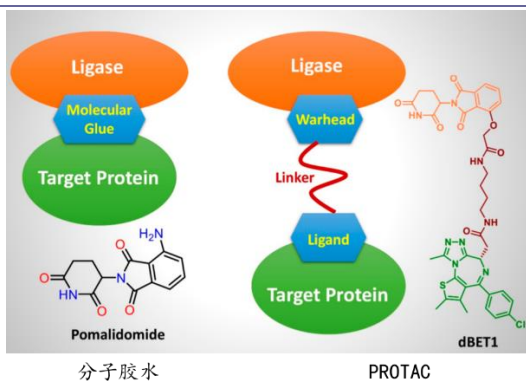


资料来源: Cell Chemical Biology, 太平洋证券整理

## (二) 蛋白降解剂可分为 PROTAC 和分子胶水两类

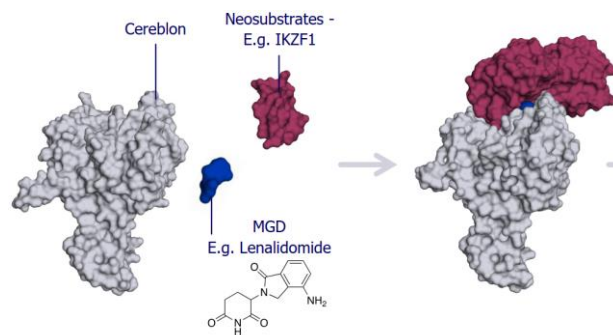
蛋白降解剂可分为 PROTAC 分子和分子胶两大类, 两者作用机制类似, 但结构和药学性质存在较大差异。PROTAC 可分为三部分, POI 配体连接靶蛋白, 通过 linker 与 E3 连接酶配体连接, 可诱导 E3 连接酶和靶蛋白连接, 泛素化靶蛋白进而将靶蛋白降解。因 PROTAC 分子具有 linker 和两个配体分子, 分子量较大, 通常难以遵守类药五原则, 通过提高生物利用度实现口服给药存在较高的设计壁垒。分子胶通过改变 E3 连接酶和目标蛋白之间的接触面, 从而促进二者结合, 进而导致蛋白降解, 分子胶的分子量较小, 代表性药物如沙利度胺、来那度胺等。

图表13: 分子胶水和 PROTAC 的结构差异



资料来源: *Journal of Medicinal Chemistry*, 太平洋证券整理

图表14: 来那度胺可促进 E3 连接酶和 IKZF 结合



资料来源: *Monte Rosa Tx*, 太平洋证券整理

**PROTAC 分子可理性设计, 靶点和适应症比分子胶多元化。** PROTAC 分子虽然分子量更大, 结构复杂, 但由于其 2 个配体和 linker 均可定制, 研究者可自行选择 POI 配体和 E3 连接酶配体。相反, 分子胶虽然结构较简单, 具有更好的生物利用度, 但其可定制性更低, 较难获得指定 POI 的分子胶。所以从海外的在研管线来看, PROTAC 要多于分子胶。分子胶的靶点主要集中在 IKZF、GSPT1 上, 适应症主要是血液瘤。已进入临床的 PROTAC 靶点既有已成药靶点 (AR、ER、BTK 等), 也有未成药靶点 (IRAK4、MDM2、KRAS G12D 等); PROTAC 适应症以肿瘤 (包括实体瘤和血液瘤) 和自免疾病为主。解决透脑问题后, 治疗肿瘤脑转移和 CNS 退行疾病的管线也已进入临床阶段。

图表15: 海外药企临床阶段的 PROTAC 管线

公司	管线	靶点	适应症	临床阶段	NCT 编号
Arvinas	ARV-471	ER	1L ER+乳腺癌	3 期	NCT05909397
			2L ER+乳腺癌	3 期	NCT05654623
	ARV-110	AR	mCRPC	2 期	NCT03888612
	ARV-766	AR	mCRPC	1 期	NCT05067140
	ARV-102	LRRK2	帕金森症	1 期	
Kymera	KT-474	IRAK4	特应性皮炎	2 期	NCT06058156
			化脓性汗腺炎	2 期	NCT06028230
	KT-333	STAT3	血液瘤和实体瘤	1 期	NCT05225584
	KT-253	MDM2	血液瘤和实体瘤	1 期	NCT05775406
Nurix	NX-2127	BTK /IKZF	B 细胞血液瘤	1 期	NCT04830137
			B 细胞血液瘤	1 期	NCT05131022
C4	CFT1946	BRAF	实体瘤	1 期	NCT05668585



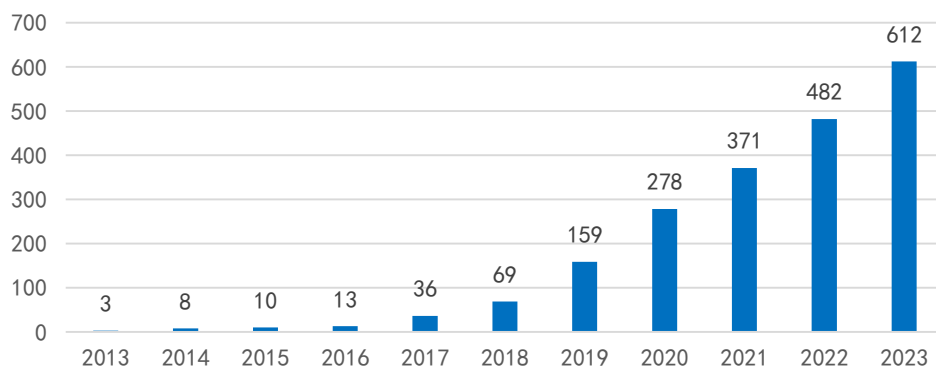
	CFT8634	BRD9	滑膜肉瘤	1 期 (终止)	NCT05355753
<b>BMS</b>	CC-94676	AR	前列腺癌	1 期	NCT04428788
<b>艾伯维</b>	ABBV-101	BTK	B 细胞淋巴瘤	1 期	NCT05753501
<b>安斯泰来</b>	ASP-3082	KRAS G12D	实体瘤	1 期	NCT05382559
<b>Dialectic</b>	DT2216	BCL-xL	血液瘤和实体瘤	1 期	NCT04886622
<b>Foghorn</b>	FHD-609	BRD9	滑膜肉瘤	1 期	NCT04965753

资料来源: clinicaltrials, 太平洋证券整理

### (三) 跨国药企持续投入蛋白降解剂，海外相关 biotech 超额收益显著

**2018 年后 PROTAC 相关论文发表数量快速增长。**PROTAC 自 2000 年提出以来，长期处于概念阶段。伴随 PROTAC 理性设计的逐步成熟以及多家专注于 PROTAC 的 Biotech 的核心管线进入临床阶段，临床前和临床研究数据逐渐发布，2018 年以后 PROTAC 相关研究论文的数量呈现爆发式增长。2018 至 2023 年 Pubmed 每年新发表的 PROTAC 论文从 69 篇增长至 612 篇。

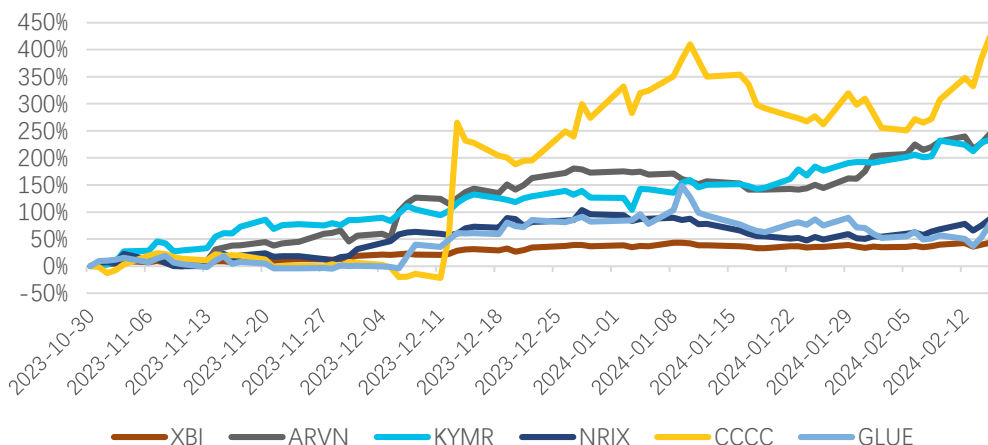
图表16: PROTAC 相关论文数量逐年增加



资料来源: Pubmed, 太平洋证券整理

**受益于 2023 年底 PROTAC 管线数据更新，近期美股蛋白降解标的显著跑赢 XBI。**部分核心蛋白降解剂管线 (ARV-471、NX-5948 等) 在 2023 年末的 ASH (美国血液学年会)、SABCS (圣安东尼奥乳腺癌研讨会) 发布的数据超市场预期，近期 PROTAC 标的超额收益显著。2023 年 10 月 30 日至 2024 年 2 月 15 日，XBI 指数上涨 43%，美股蛋白降解相关标的显著跑赢 XBI 指数：4 家 PROTAC 公司 (ARVN、KYMR、CCCC、NRIX) 平均涨幅为 247%，分子胶公司 GLUE 上涨 78%。

图表17: 近期美股蛋白降解企业股价跑赢 XBI (2023. 10. 30-2024. 2. 15)



资料来源: ifind, 太平洋证券整理

**MNC 对 PROTAC 技术平台和管线的引进保持高投入。**2015 年至今 MNC 和合作伙伴（主要为 biotech）合计达成了 35 项 PROTAC 产品或技术平台授权引进协议。利用 Biotech 的技术平台帮助 MNC 开发指定靶点和适应症是主要的合作模式，直接引进临床进度较快的 PROTAC 管线的交易数量相对较少，但金额更大。例如辉瑞引进了 Arvinas 的核心产品 ARV-471（ER 靶点）首付加里程碑合计 24 亿美元，赛诺菲引进了 Kymera 的核心产品 KT-474（IRAK4 靶点）合计 21.5 亿美元。

图表18: MNC 持续保持对 PROTAC 产品和平台技术引进的高投入

引进方	授权方	时间	合作形式	合作内容
辉瑞	Nurix	2023 年 9 月	技术平台	共同开发抗体偶联降解剂（DAC），Nurix 将收到首付款 6000 万美元，里程碑费用合计最高 34 亿美元，中位数至低两位数分成
	瑞诺生物	2021 年 12 月	技术平台	利用分子伴侣介导的靶向蛋白降解（CHAMP）技术平台，针对一个未公开的癌症靶标开发创新疗法
	Arvinas	2021 年 7 月	产品	双方共同开发 ER 降解剂 ARV-471，共享全球的开发成本和收益。首付 6.5 亿美元，股权投资 3.5 亿美元，监管里程碑 4 亿美元，销售里程碑 10 亿美元
	Arvinas	2017 年 12 月	技术平台	利用 PROTAC 技术共同开发药物，Arvinas 负责药物发现，辉瑞负责推进临床和商业化，辉瑞支付首付款和里程碑合计 8.3 亿美元
BMS	SyntheX	2022 年 10 月	技术平台	BMS 将可使用 SyntheX 的专有分子胶发现平台，以开发靶向特定靶标的小分子蛋白降解药物。SyntheX 将收到首付款和股权投资，里程碑 5.5 亿美元
	A-Alpha	2022 年 8 月	技术平台	共同开发分子胶降解剂，A-Alpha Bio 将收到首付款和里程碑、销售分成。
	Evotec	2022 年 5 月	技术平台	双方扩大合作，前期分子胶合作研究已得到验证，将协议延长 8 年。首付 2 亿美元，里程碑 50 亿美元和销售分成。

	Amphista	2023年9月	技术平台	Amphista 达成 2 个 BMS 合作项目的里程碑并获得付款
	Amphista	2022年5月	技术平台	共同开发下一代蛋白降解剂, 首付 3000 万美元, 里程碑最高 12.5 亿美元和销售分成
	Nurix	2015年9月	技术平台	NRIX 将利用其技术平台为新基开发 E3 连接酶或者 E2 偶联酶相关的 UPS 调节剂, 1.5 亿美元首付, 1700 万美元股权投资, 合计里程碑 4.05 亿美元
赛诺菲	Kymera	2022年12月	产品	赛诺菲决定将 KT-474 推进至 2 期, 预计 2023 启动 2 项分别针对 AD 和 HS 的 2 期临床
	Kymera	2020年7月	产品	赛诺菲获得 IRAK4 降解剂 KT-474 的自免、炎症适应症的全局权益, 首付 1.5 亿美金, 里程碑合计 20 亿美金; Kymera 保留共同开发美国市场的选择权
	Nurix	2021年1月	技术平台	赛诺菲将合作扩展至 5 款降解剂, 支付额外 2200 万美元
	Nurix	2020年1月	技术平台	NRIX 将利用其技术平台为赛诺菲开发 3 款蛋白降解剂, 赛诺菲有权将开发计划扩大至 5 款, NRIX 保留最多 2 款药物的后续共同开发权益, 赛诺菲支付 5500 万美元首付, 合计里程碑 25 亿美元
吉利德	Nurix	2023年3月	产品	吉利德行权引进 NRIX 的 IRAK4 降解剂 NX-0479, 行权费 2000 万美元, 额外里程碑 4.25 亿美元, 最高至低双位数分成
	Nurix	2019年6月	技术平台	NRIX 将利用其技术平台为吉利德开发蛋白降解剂, 吉利德有权将开发计划扩大至 5 款, NRIX 保留最多 2 款药物的后续共同开发权益, 吉利德支付 4500 万美元首付, 研发里程碑 7 亿美元, 销售里程碑 15 亿美元
罗氏	济民可信	2022年8月	产品	罗氏获得口服 AR 降解剂 JMKX002992 全球开发和商业化权益, 首付款 6000 万美元, 里程碑 5.9 亿美元和销售分成
	C4	2019年1月	技术平台	双方更新 2016 年的合作条款, C4 开发针对一组特定蛋白质的降解物, 罗氏拥有继续开发和商业化合作产生的产品的全球独家选择权, 里程碑 9 亿美元
	Monte Rosa	2023年10月	技术平台	双方共同开发治疗 CNS 和肿瘤分子胶, 首付款 5000 万美元, 里程碑最高 20 亿美元以及销售分成
默沙东	Arvinas	2015年4月	技术平台	共同开发 PROTAC 管线, 默沙东支付首付款、研究经费和里程碑合计 4.34 亿美元
	C4	2023年12月	技术平台	共同共同开发抗体偶联降解剂 (DAC), 首付款 1000 万美元, 里程碑 6 亿美元以及销售分成。默沙东具有独家选择权, 包括三个额外的靶点, 若全部行权则产生 25 亿美元里程碑。
	Proxygen	2023年4月	技术平台	共同开发针对多种治疗靶点的分子胶降解剂, Proxygen 将收到 MSD 的预付款, 以及最高 25.5 亿美元的里程碑付款
德国默克	Proxygen	2022年6月	技术平台	共同开发分子胶降解剂至临床候选分子阶段, 里程碑合计 5.54 亿美元
	Amphista	2022年5月	技术平台	共同开发针对肿瘤、免疫的 TPD 疗法, 首付 4400 万美元, 里程碑最高 10 亿美元和销售分成
	C4	2024年3月	技术平台	共同开发 2 款肿瘤蛋白降解剂, 首付 1600 万美元, 里程碑最高 7.4 亿美元和销售分成
艾伯维	Frontier	2023年1月	技术平台	与艾伯维合作的第二和第三个项目已进入开发阶段

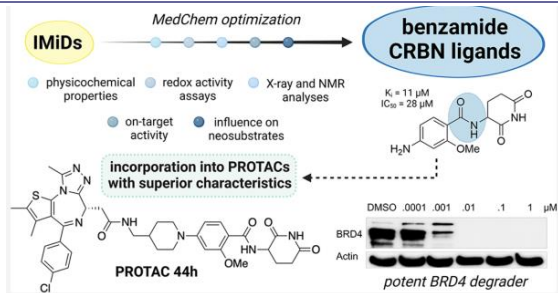
	Frontier	2020年12月	技术平台	共同开发创新小分子药物管线。首付 5500 万美元，里程碑合计超 10 亿美元。艾伯维将支付 Frontier 临床前开发的部分费用，同时将负责项目的后续全球开发和商业化。
	Plexium	2022年4月	技术平台	共同开发针对神经系统疾病的新型靶向蛋白质降解（TPD）疗法，首付和里程碑具体未披露
安斯泰来	睿跃生物	2023年6月	技术平台	双方开发多种靶向蛋白降解剂，安斯泰来将拥有独家选择权。首付款 3500 万美元，后续行权费 8500 万美元，里程碑 19 亿美元和销售分成
安进	Plexium	2022年2月	技术平台	共同开发针对难成药靶点的分子胶降解剂，里程碑最高 5 亿美元
勃林格殷格翰	Proxygen	2020年12月	技术平台	共同开发分子胶降解剂，Proxygen 有权获得预付款、研发支持和里程碑式开发付款
拜耳	Arvinas	2019年6月	技术平台	利用 PROTAC 技术开发心血管、肿瘤、妇科药物；双方成立 JV，将 PROTAC 应用于农业；拜耳支付首付款和研究经费 1.1 亿美元
福泰制药	Kymera	2019年5月	技术平台	Kymera 为福泰开发多个管线，首付款 7000 万美元，里程碑最高 10 亿美元，协议有效期 4 年
Biogen	C4	2019年1月	技术平台	双方达成战略合作，研究使用 C4 的新型蛋白质降解平台来发现和开发潜在 CNS 新疗法，如阿尔茨海默病和帕金森病，首付和里程碑合计 4.15 亿美元
GSK	Kymera	2018年4月	技术平台	双方共同开发新的 TPD 药物、共同寻找新型 E3 连接酶，协议有效期 2 年

资料来源：公司公告和新闻稿，太平洋证券整理

#### （四）PROTAC 弯道超车机会多，抗体偶联降解剂是重要开发方向

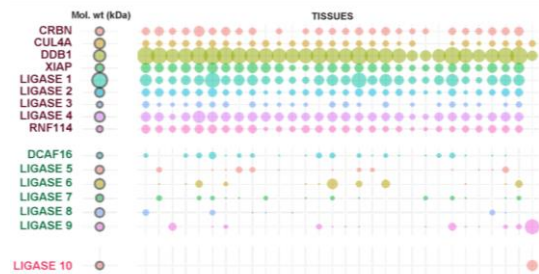
**PROTAC 任一组件的改变对成药性影响很大，存在较多弯道超车机会。** PROTAC 的三个组成部分，分别是 POI 配体、Linker、E3 连接酶配体，任一组件的改变均会影响 PROTAC 的选择性、降解活性和口服利用度等。1) POI 配体：一般使用已经上市或报道的小分子抑制剂（如 BTK PROTAC 可使用伊布替尼作为 POI 配体）；2) E3 连接酶及其配体：E3 连接酶主要有 CRBN、VHL；CRBN 的配体主要是沙利度胺、来那度胺其类似物；中短期的热点是开发新型 CRBN 配体（如苯甲酰胺）以避免度胺对 IKZF 的降解；选择组织特异性的 E3 连接酶并开发对应配体是更长期的方向；3) Linker：Linker 的长短和成分对 PROTAC 分子的性质也有影响，常用的是烷基链和 PEG 链。

图表19：苯甲酰胺衍生物配体无降解 IKZF 活性



资料来源：J. Med. Chem., 太平洋证券整理

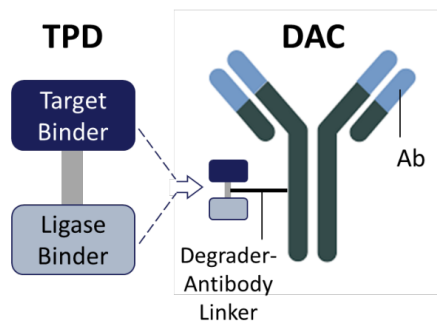
图表20：E3 连接酶具有明显的组织分布差异性



资料来源：KYMR 公告, 太平洋证券整理

**将单抗和降解剂偶联来充分发挥两者优势的抗体偶联降解剂 (DAC) 技术值得关注。**DAC 相对于 PROTAC 具有 3 项优势：1) 降解剂分子的优化难度下降：DAC 可以在体内递送低生物利用度的蛋白降解剂，对降解剂的生物利用度需求降低；2) 偶联技术更加成熟：相较于其他递送方式如纳米颗粒等，抗体偶联技术更为成熟；3) 抗体的选择性高于小分子药物。

图表21：抗体偶联降解剂 (DAC) 的结构



资料来源：NRIX 公告, 太平洋证券整理

**Orum 和艾伯维的 DAC 均已进临床，单抗和降解剂组合的优化还在探索中。**Orum 公司的 ORM-5029 (HER2 单抗+GSPT1 降解剂) 和 ABBV-787 (CD33 单抗+BRD4 降解剂) 已进入临床阶段。伴随抗体偶联技术和 PROTAC 技术的逐渐成熟，MNC 于 2023 年达成 3 项 DAC 合作开发协议，分别是 BMS 和 Orum、Seagen 和 Nurix、默沙东和 C4，其中 BMS 从 Orum 引进了 ORM-6151 (CD33 单抗+GSPT1 降解剂)。ADC 已有较多的单抗和弹头组合的探索经验，而 DAC 的合适单抗和降解剂组合还在探索中。

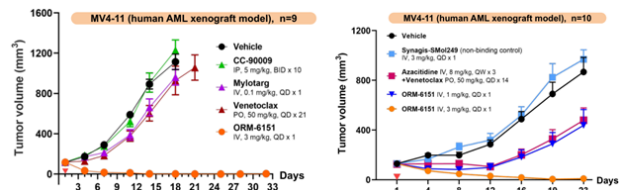


图表22: 2款DAC管线处于临床阶段

公司	管线	单抗靶点	降解剂靶点	适应症	FPI
Orum	ORM-5029	HER2	GSPT1	HER2 实体瘤	2022.10
艾伯维	ABBV-787	CD33	BRD4	AML	2023.11

资料来源: clinicaltrials, 太平洋证券整理

图表23: DAC在AML小鼠模型中疗效超过SOC



资料来源: AACR 2023, 太平洋证券整理

## 二、 Arvinas: 靶向蛋白降解领域的先锋药企

### (一) Arvinas 由 PROTAC 技术的发明人创立

**Arvinas (股票代码: ARVN.O) 由 PROTAC 技术的发明人创立, 是全球首家将 PROTAC 临床的生物科技公司。**耶鲁大学分子发现中心的负责人 Craig M. Crews 博士于 2001 年发表的论文首次提出了 PROTAC 概念, 他于 2013 年创立了全球首家专注于 PROTAC 的生物技术公司 Arvinas。Craig 博士长期研究蛋白酶体的调控机制, 是一位成功的连续创业者。2003 年创立了 Proteolix 公司, Proteolix 研发出蛋白酶体抑制剂卡非佐米 (2012 年被 FDA 批准治疗多发性骨髓瘤), 该公司后被 Onyx 收购 (2013 年安进收购了 Onyx)。Arvinas 于 2018 年在纳斯达克 IPO。

图表24: Arvinas 的融资历程


融资轮次	时间	金额	投资机构
A 轮	2013 年 9 月	1500 万美元	Canaan Partners 等
B 轮	2015 年 10 月	4160 万美元	RA Capital 等
C 轮	2018 年 4 月	5500 万美元	高瓴资本、奥博资本等
IPO	2018 年 9 月	1.23 亿美元	-

资料来源: Crunchbase, 太平洋证券整理

**Arvinas 聚焦肿瘤, 同时也探索 PROTAC 在 CNS 疾病的应用。**Arvinas 的肿瘤管线靶点较为均衡, 既有已被充分验证的 AR、ER, 也有探索中的 BCL6、KRAS G12D 等。在聚焦肿瘤适应症的同时, Arvinas 也利用 PROTAC 技术穿过血脑屏障的能力, 探索其对 CNS 疾病靶蛋白降解的能力。针对帕金森症的 LRRK2 降解剂已于 2024 年 2 月完成 1 期临床的首例患者入组。

**Arvinas 和制药巨头开展多项合作, 核心产品 ARV-471 (ER PROTAC) 全球权益由辉瑞拥有。**基于在 PROTAC 领域的技术积累, Arvinas 已经和辉瑞、基因泰克、默沙东、拜耳签订了共同开发 PROTAC 管线的协议, 其中和拜耳的合作将 PROTAC 的应用延伸到农业领域。2021 年 7 月, 辉瑞宣布将和 Arvinas 共同开发 ER 降解剂 ARV-471, 双方共享 ARV-471 的全球的开发成本和收益。首付 6.5 亿美元, 股权投资 3.5 亿美元 (约 7% 股权), 监管里程碑 4 亿美元, 销售里程碑 10 亿美元。由于辉瑞在乳腺癌市场的重点布局 (哌柏西利和下一代 CDK 抑制剂), ARV-471 的推进也获得了较多资源, 目前有 2 项 3 期乳腺癌临床正在进行中。

图表25: Arvinas 的管线聚焦肿瘤和 CNS 领域

Program	Therapeutic Area / Indication	Preclinical	Phase 1/1b	Phase 2	Phase 3	
<b>Vepdegestrant (ARV-471)</b> Global co-development/ co-commercialization partners with 	<b>Oncology:                      ER+/HER2- Breast                      Cancer</b>	★ VERITAC-2: vepdegestrant monotherapy 2L pivotal trial				
		★ Vepdegestrant plus palbociclib and potentially other CDK4/6 inhibitors in 2L*				
		★ VERITAC-3: vepdegestrant + palbociclib as 1L combination therapy (study lead-in)				
		★ Vepdegestrant plus CDK4 inhibitor (PF-07220060) in 1L*				
		VERITAC: vepdegestrant monotherapy dose expansion (2L+)				
		TACTIVE-N: vepdegestrant in neoadjuvant setting (to inform potential adjuvant plan)				
TACTIVE-U: vepdegestrant in combination with ribociclib, abemaciclib and other targeted therapies						
TACTIVE-E: vepdegestrant + everolimus						
<b>ARV-766</b>	<b>Oncology:                      Prostate Cancer</b>	★ ARV-766 monotherapy (mCRPC)				
		ARV-766 monotherapy dose expansion (2L+)				
		ARV-766 Phase 1/2 combination with abiraterone (pre-NHA setting)				
<b>ARV-393 (BCL6)</b>	<b>Hematology</b>		Phase 1 dose escalation			
<b>ARV-102 (LRRK2)</b>	<b>Neuroscience</b>		Phase 1 dose escalation			
<b>20+ pre-clinical programs</b>	<b>Oncology and Neuroscience</b>	20+ programs, including KRAS-G12D/V, AR-V7, Myc, HPK1, Tau, α-Synuclein, and mHTT				

资料来源: ARVN deck, 太平洋证券整理

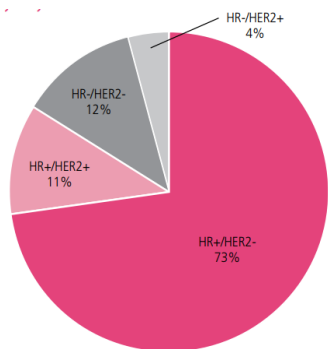
## (二) ARV-471: ER+乳腺癌的潜在 BIC 雌激素受体药物

**HR+/HER2-转移性乳腺癌治疗已进入靶向联合内分泌时代,但 CDK4/6 耐药患者亟需有效药物。**

HR+乳腺癌是最常见的乳腺癌类型, HR+/HER2-型约占乳腺癌患者的 60%-70%, 这部分患者通常可从 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗中获益。内分泌治疗通常包括选择性 ER 调节剂 (SERM, 如他莫昔芬 TAM)、芳香酶抑制剂 (AI, 包括 SAI 和 NSAI) 和 SERD (氟维司群) 三类药物。ER+/HER2- mBR 的一线 and 二线疗法主要由 CDK4/6 抑制剂、芳香酶抑制剂 (AI)、氟维司群的单药和联用方案组成。对于复发的 3L+ ER+/HER2- mBR 患者缺乏有效的药物, 尤其是对 CDK4/6i 耐药的患者。

**内分泌治疗失效可能和 ER 的编码基因 ESR1 发生突变有关。**常见的 ESR1 突变包括 Y537S、D538G 和 E380Q, 这些突变通常发生在 ER 和配体结合的位置, 导致 ER 的异常激活。研究显示经过 AI 治疗的患者中约有 30% 存在 ESR1 突变。

图表26: 乳腺癌突变占比



资料来源: 美国癌症协会, 太平洋证券整理

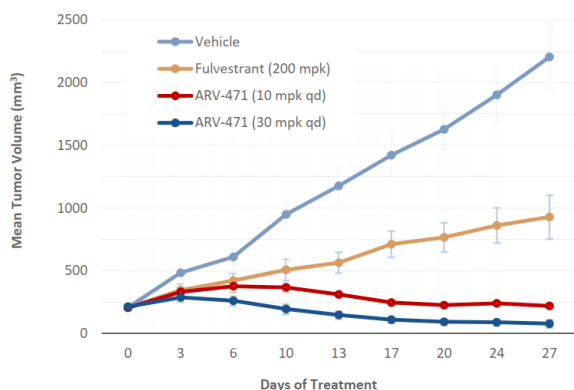
图表27: CDK4/6 耐药无 1 级推荐方案

分型	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
未经内分泌治疗	1. AI+阿贝西利 (1A) 2. AI+哌柏西利 (1B)	1. AI (1A) 2. 氟维司群 (2A) 3. 氟维司群+CDK4/6i (2A)	TAM (2B)
TAM 失败	1. AI+阿贝西利 (1A) 2. AI+西达本胺 (1A) 3. AI+哌柏西利 (1B)	1. AI (2A) 2. 氟维司群 (2A) 3. 氟维司群+CDK4/6i (1B)	
NSAI 失败	1. 氟维司群+阿贝西利 (1A) 2. 氟维司群+西达本胺 (2A) 3. 氟维司群+达尔西利 (2A) 4. 氟维司群+哌柏西利 (1B)	1. 氟维司群+阿贝西利 (1A) 2. 氟维司群+依维莫司 (1B) 3. 氟维司群 (2A)	1. 氟维司群 (2B) 2. 氟维司群+氟维司群 (2B) 3. TAM 或托瑞米芬 (2B) 4. 孕激素 (2B)
SAI 失败	1. 氟维司群+阿贝西利 (1A) 2. 氟维司群+达尔西利 (2A) 3. 氟维司群+哌柏西利 (1B)	1. 氟维司群 (2A) 2. 非氟维司群 AI+CDK4/6i (2A)	1. 非氟维司群 AI (2B) 2. TAM 或托瑞米芬 (2B) 3. 孕激素 (2B)
CDK4/6i 失败		1. 西达本胺+内分泌 (2A) 2. 另一种CDK4/6i+内分泌(2A) 3. 参加严格设计的临床研究	1. 孕激素 (2B) 2. 托瑞米芬 (2B)

资料来源: CSCO 2022, 太平洋证券整理

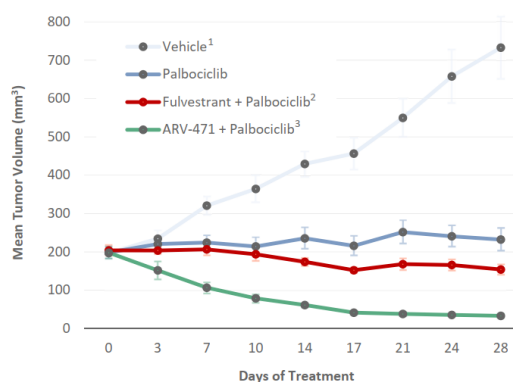
**小鼠模型显示 ARV-471 单药和联用对乳腺癌细胞的抑制作用均强于选择性 ER 降解剂(SERD) 氟维司群。** ARV-471 和氟维司群均为 ER 降解剂, Arvinas 首先在小鼠模型中比较了两药的抗肿瘤活性: 1) 单药测试在 ESR1 的 Y537S 突变 PDX 模型中进行, 10 mg/kg 和 30 mg/kg 的 ARV-471 单药的 TGI 分别为 99%和 103%, 缩瘤效果强于氟维司群单药; 2) 联用测试在人乳腺癌细胞 MCF-7 小鼠移植模型中进行, ARV-471 联用哌柏西利的 TGI 为 131%, 高于氟维司群联用哌柏西利的 108%。

图表28: ARV-471 在 ESR1m PDX 活性强于氟维司群



资料来源: NAPDC 2020, 太平洋证券整理

图表29: ARV-471 联用 CDK4/6 的抑瘤效果更强



资料来源: NAPDC 2020, 太平洋证券整理

**ARV-471 的 1/2 期临床针对 CDK4/6i 耐药的 ER+/HER2-转移性乳腺癌, 分为 3 个部分。** 2019 年 8 月, Arvinas 启动了 ARV-471 的临床 1/2 期剂量爬坡、剂量拓展试验 (NCT04072952), 旨在检测该药的安全性、耐受性和药代动力学特性。该临床由 3 个部分组成:

1) PartA: 1 期剂量爬坡, 从 30 mg 开始进行剂量爬坡, QD 连续给药 28 天确定 RP2D;

2) PartB (VERITAC 研究): 2 期剂量拓展, 以 RP2D 剂量测试 AR-471 的抗肿瘤活性;

3) PartC: 1b 期剂量拓展, AR-471 和哌柏西利联用治疗, 确定二者的联用剂量;

这 3 个 cohorts 的患者的前序治疗数将有所不同, 但相同点在于, 绝大多数患者均接受过 CDK4/6 抑制剂的 治疗。CDK4/6 联用内分泌药物一线治疗的 HR+/HER2-乳腺癌患者复发后缺乏有效的后线药物。对于这类患者, ASCO 2021 公布的 VERONICA 临床显示: 氟维司群单药的 mPFS 为 1.9 月, 临床收益率 CBR 为 13.7%, 氟维司群联用维奈克拉 (BCL2 抑制剂) mPFS 为 2.7 月, CBR 11.8%。

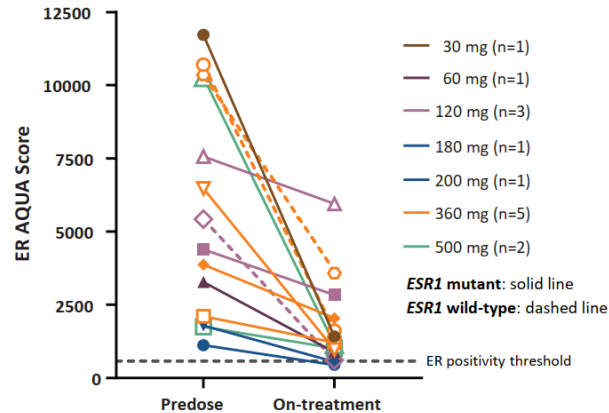
PartA 剂量爬坡期中分析显示 ARV-471 具有优秀的安全性。Arvinas 在 SABCS 2021 上公布了 ARV-471 的 1 期剂量爬坡 cohorts (PartA) 的期中分析数据。患者基线上, 入组的 60 名患者中, 既往接受过中位 4 线治疗, 其中接受过 CDK4/6 抑制剂、氟维司群治疗的比例是 100%和 80%。安全性上, 从 30mg 爬坡到 700mg, 尚未达到最大耐受剂量 (MTD), 未发现剂量限制性毒性 (DLT), 治疗相关副作用 (TRAE) 绝大多数为 1-2 级, 仅出现 4 例 3 级 TRAE, 占比 7%。治疗终止和降低剂量的患者均只有 1 名 (<2%)。

PartA 剂量爬坡期中分析显示 ARV-471 的临床收益率 (CBR) 为 40% (19/47), 有 3 例确认的 PR。剂量爬坡的疗效分析显示 47 名可评估患者的临床收益率 (CBR) 为 40%, CBR 的定义为维持 24 周以上的 CR、PR 或 SD, 其中有 3 名患者取得了确认的 PR。截止到期中分析进行时, 有 14 名患者仍在接受治疗, 其中有 2 例患者的治疗时间已超 18 个月。

ARV-471 平均可将患者组织中的 ER 表达水平降低 64%, 降解能力强于氟维司群。肿瘤活检的结果显示, 经过 ARV-471 的治疗后, 患者肿瘤组织中的 ER 蛋白表达量平均下降 64%, 其中 500 mg 组更是下降了高达 89%。和临床前的 PDX 模型一致, Arvinas 发现肿瘤 ESR1 突变的存在与否不会影响 ER 的降解情况。ARV-471 降解 ER 的能力强于氟维司群, 后者只能有约 50%的 ER 降解率。



图表30: ARV-471 可将患者的 ER 水平降低 64%且无视 ESR1 突变



资料来源: SABCS 2021, 太平洋证券整理

**PartB (VERITAC 研究) 单药剂量扩展进一步明确 ARV-471 的安全性, 200mg 剂量组安全性更好。** VERITAC 研究的数据于 SABCS 2022 发表, 该研究入组的乳腺癌患者基线非常靠后, 中位前序治疗线数为 4, 100%患者接受过 CDK4/6i 治疗, 79%为 SERD 耐药, 90%为 AI 耐药, 73%接受过化疗。合计入组 71 人, 1 比 1 分配到 200mg 和 500mg 剂量组。TRAE 绝大多数为 1-2 级, 仅出现 5 例 3 级 TRAE, 占比 7%。200mg 剂量组未发生安全性导致的停药, 仅 1 例需减剂量, 而 500mg 组分别有 2 例和 3 例需要停药和减剂量。

图表31: VERITAC 研究入组患者基线靠后

Characteristic	Total (N=71)	Characteristic	Total (N=71)
Sex, n (%)		Baseline ESR1 status, n (%) <sup>a</sup>	
Female	69 (97.2)	Mutant	41 (57.7)
Median age, y (range)	60 (41-86)	Wild-type	25 (35.2)
ECOG PS, n (%) <sup>a</sup>		Median no. of prior regimens (range)	
0	47 (66.2)	Any setting	4 (1-10)
1	23 (32.4)	Metastatic setting	3 (0-7)
Visceral disease, n (%)	39 (54.9)	Type of prior therapy, n (%)	
Sites of metastasis, n (%)		CDK4/6 inhibitor	71 (100)
Bone	49 (69.0)	Aromatase inhibitor	64 (90.1)
Liver	32 (45.1)	Fulvestrant	56 (78.9)
Lung	17 (23.9)	Chemotherapy	
Other	5 (7.0)	Any setting	52 (73.2)
		Metastatic setting	32 (45.1)

资料来源: SABCS 2022, 太平洋证券整理

图表32: ARV-471 200mg 的减量和停药发生率更低

n (%)	200 mg QD (n=35)	500 mg QD (n=36)	Total (N=71)
TEAEs			
Any grade	32 (91)	30 (83)	62 (87)
Grade 3/4	9 (26)	6 (17)	15 (21)
Grade 5 <sup>a</sup>	1 (3)	0	1 (1)
Leading to discontinuation	1 (3)	2 (6)	3 (4)
Leading to dose reduction	0	3 (8)	3 (4)

资料来源: SABCS 2022, 太平洋证券整理

**PartB (VERITAC 研究) 显示 ARV-471 的疗效可能强于口服 SERD 艾拉司群, 未接受 SERD/化疗人群 PFS 高达 19 月。** ARV-471 在 ITT/ESR1m 人群的 CBR 为 38%/51.2%。ARV-471 在 ITT/ESR1m 人群的 mPFS 为 3.7 月/5.7 月, 高于口服 SERD 艾拉司群的 2.8 月/3.8 月。对比患者的基线, 虽然 VERITAC 的内脏转移比例低于 EMERALD, 但氟维司群经治和化疗经治的比例远高于后者, 因此两项

研究具有一定的可比性。此外，事后分析显示：在未接受氟维司群和化疗的患者中 (N=8)，CBR 为 62.5%，mPFS 高达 19 个月。

图表33: ARV-471 和艾拉司群疗效对比

临床研究		美纳里尼		辉瑞/Arvinas
研究名称		EMERALD		VERITAC
临床设计		3期, 开放标签		单臂
药物 (人数)		艾拉司群 (N=239)	AI或氟维司群 (N=238)	ARV-471 (N=71)
患者基线	中位年龄	63	64	60
	内脏转移	68.2%	71.0%	54.9%
	ESR1突变	48.1%	47.5%	57.7%
	CDK4/6经治	100.0%	100.0%	100.0%
	氟维司群经治	29.3%	31.5%	78.9%
	AI经治	80.8%	81.1%	90.1%
mPFS (月)	ITT	2.8	1.9	3.7
	ESR1突变	3.8	1.9	5.7
	来源	JCO 2022	SABCs 2022	SABCs 2022

资料来源: SABCS 2022, JCO, 太平洋证券整理

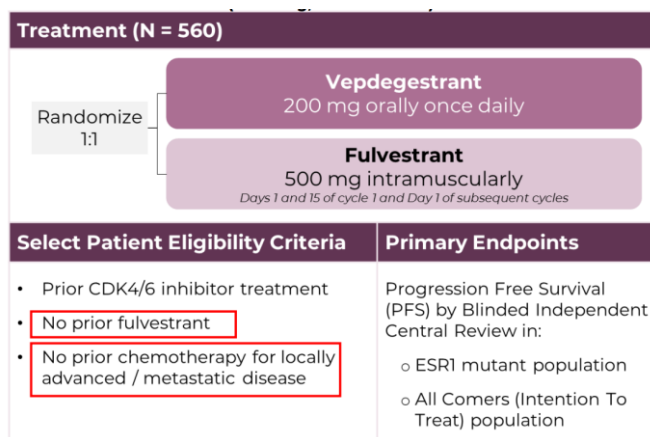
图表34: VERITAC 未接受 SERD/化疗患者 PFS 为 19 月

ITT/ESR1m 人群	200 mg QD (n=35)	All Patients	
		200 mg QD (n=35)	Total (N=71)
	CBR, % (95% CI)	37.1 (21.5-55.1)	41 (57.7)
	Events, n (%)	24 (68.6)	41 (57.7)
	mPFS, mo (95% CI)	3.5 (1.8-7.8)	3.7 (1.9-8.3)
		Mutant ESR1	
		200 mg QD (n=19)	Total (n=41)
	CBR, % (95% CI)	47.4 (24.4-71.1)	22 (53.7)
	Events, n (%)	12 (63.2)	22 (53.7)
	mPFS, mo (95% CI)	5.5 (1.8-8.5)	5.7 (3.6-9.4)
事后分析的SERD/化疗-naive亚组		<b>Clinical Benefit Rate</b>	62.5% (5 of 8 patients)
		<b>Median Progression Free Survival</b>	19 months (4 of 8 events)

资料来源: SABCS 2022/2023, 太平洋证券整理

**ARV-471 单药治疗 2 线 ER+/HER2-乳腺癌 3 期临床 (VERITAC-2) 已启动, 预计 2024H2 读出顶线数据。**辉瑞/Arvinas 于 2023 年 3 月启动 2 线 ER+/HER2-乳腺癌的 3 期临床 (VERITAC-2), 临床设计充分考虑了 2 期 VERITAC 研究的结果, 仅入组接受过 CDK4/6i 和内分泌治疗的乳腺癌患者 (即 SERD/化疗-naive)。采取开放标签设计, 选择氟维司群作为对照组, 主要终点为 PFS (分别在 ITT 和 ESR1m 人群中分析)。预计 2024 年 H2 读出顶线数据。考虑到对于 CDK4/6i 耐药患者, 氟维司群单药的历史 PFS 不足 2 个月, 我们认为本研究有较大概率成功。ARV-471 因此可能成为全球首款上市的 PROTAC 药物。

图表35: ARV-471 的单药 3 期临床入组 CDK4/6i 耐药但未接受 SERD/化疗患者



资料来源: ARVN deck, 太平洋证券整理

PartC 数据显示 ARV-471 和哌柏西利联用具有可接受的安全性, 哌柏西利减量情况超过历

**史数据。**Arvinas 在 SABCS 2023 上发布了 ARV-471 和 CDK4/6i 哌柏西利 (palbo) 联用的 1b 期数据。患者基线依然十分靠后，入组的 46 名患者中，既往接受过中位 4 线治疗，其中接受过 CDK4/6 抑制剂、氟维司群、AI、化疗治疗的比例分别是 87%、80%、96%、76%。ARV-471 剂量为 200mg，哌柏西利为 125mg。联用的整体不良反应可控。最常见的 TRAE 是中性粒细胞减少（发生率 100%），其中 4 级中性粒细胞发生率为 41%，高于 PALOMA1-3 研究的 11%。46 例患者中，有 36 例患者（78%）的哌柏西利剂量降低为 100 或 75mg，历史数据为 36%。整体受试者的哌柏西利剂量强度 (dose intensity) 为预设剂量的 63%，低于 PALOMA2-3 研究的 92-93%。

图表36：联用临床的入组患者基线靠后

Baseline characteristics		Characteristic	
Characteristic	Total (N=46)	Characteristic	Total (N=46)
Sex, n (%)		Baseline ESR1 status, n (%) <sup>a</sup>	
Female	45 (98)	Mutant	29 (63)
Median age, y (range)	62 (29-78)	Wild-type	15 (33)
ECOG PS, n (%) <sup>a</sup>		Median no. of prior regimens (range)	
0	32 (70)	Any setting	4 (1-11)
1	14 (30)	Metastatic setting	3 (0-7)
Visceral disease, n (%)	33 (72)	Type of prior therapy, n (%)	
Sites of metastasis, n (%)		CDK4/6 inhibitor	40 (87)
Bone	34 (74)	Palbociclib	36 (78)
Liver	22 (48)	Aromatase inhibitor	44 (96)
Lung	14 (30)	Fulvestrant	37 (80)
Other	7 (15)	Chemotherapy	
		Any setting	35 (76)
		Metastatic setting	21 (46)

资料来源：SABCS 2023，太平洋证券整理

图表37：联用的 4 级中性粒细胞减少发生率较高

n (%)	Total (N=46) <sup>a</sup>		
	Any grade	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	46 (100)	22 (48)	19 (41)
Fatigue	28 (61)	2 (4)	0
Decreased platelet count	23 (50)	4 (9)	1 (2)
Anemia	16 (35)	3 (7)	0
Decreased WBC count	12 (26)	5 (11)	2 (4)
Constipation	11 (24)	0	0
QT prolonged <sup>b</sup>	10 (22)	1 (2)	0
Diarrhea	8 (17)	0	0
Nausea	8 (17)	0	0
Hot flush	7 (15)	0	0
Alopecia	6 (13)	NA	NA
Arthralgia	6 (13)	0	0
Decreased appetite	5 (11)	1 (2)	0
Vomiting	5 (11)	0	0

资料来源：SABCS 2023，太平洋证券整理

**和 ARV-471 联用有望成为哌柏西利最佳的跨线疗法，疗效不受 ESR1 突变状态和哌柏西利剂量减少影响。** 1) 针对后线 ER+/HER2-乳腺癌，ARV-471 联用哌柏西利展现出优秀疗效：对于 ITT 人群，mPFS 为 11.1 月，mDOR 10.2 月，ORR 41.9%，CBR 63%，高于其他哌柏西利+SERD 联用研究。 2) Combo 疗效与 ESR1 突变状态无关：ESR1m 和 ESR1wt 的 ORR 分别为 47%和 42%，PFS 分别为 11.0 月和 11.1 月，提示 combo 可以无视 ESR1 突变状态。 3) 未发现哌柏西利减剂量导致疗效降低，哌柏西利的联用剂量需在 3 期进一步探索：对于哌柏西利剂量从 125mg 减少到 75mg 或 100mg 的人群，ORR 为 44% (N=25，中位接受治疗 36 周)；哌柏西利剂量未减少人群 ORR 为 33% (N=6，中位接受治疗 8.1 周)。

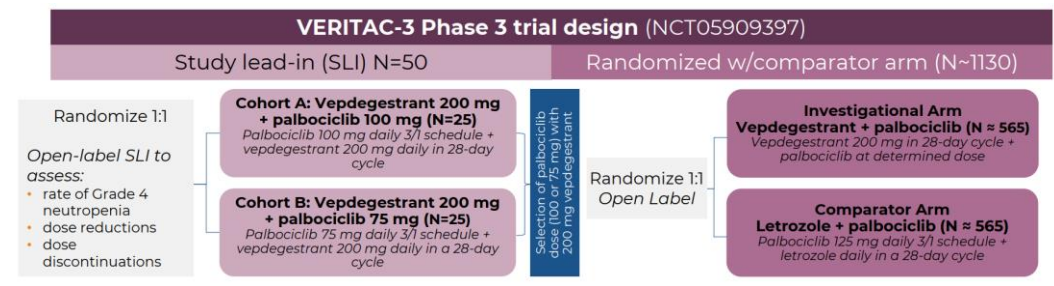
图表38：哌柏西利和 ARV-471 联用疗效强于哌柏西利的其他 combo

临床研究		辉瑞	辉瑞	辉瑞	诺华	辉瑞/Arvinas
研究名称		PACE	BioPER	PALMIRA	MAINTAIN	
药物 (人数)		哌柏西利+氟维司群 (N=111)	哌柏西利+内分泌治疗 (N=32)	哌柏西利+内分泌治疗 (N=136)	瑞波西利+内分泌治疗 (N=60)	哌柏西利+ARV-471 (N=46)
患者基线	CDK4/6经治	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	87.0%
	氟维司群经治	0.0%	43.8%	11.8%	16.8%	80.0%
	mBC化疗经治	14.4%	12.5%	0.0%	6.7%	45.7%
疗效	ORR	13.7%	6.3%	6.4%	20.0%	41.9%
	CBR	32.4%	34.4%	41.9%	42.9%	63.0%
	mPFS	4.6	2.6	4.9	5.3	11.1

资料来源：SABCs 2023, ARVN deck, 太平洋证券整理

**ARV-471 联用哌柏西利 3 期 (VERITAC-3 研究) 挑战 1 线 ER+/HER2-乳腺癌，和现有 SOC 头对头，预计 24H2 完成第一部分 (哌柏西利剂量选择)。**基于 1b 期联用研究和辉瑞对 CDK4/6i 的开发战略，辉瑞和 Arvinas 启动了 1 线 ER+/HER2-乳腺癌的 3 期研究 (VERITAC-3)，实验组为 ARV-471+哌柏西利，对照组为哌柏西利+来曲唑 (SOC)。该研究分 2 个阶段，第一阶段确定剂量：鉴于 1b 研究发现哌柏西利减剂量不影响疗效，3 期临床的第一阶段 (Study lead-in, SLI) 目的为确定哌柏西利联用的剂量，分别测试 100mg 和 75mg，第二阶段为随机对照研究。公司预计 24H2 完成 SLI，即确定哌柏西利剂量。

图表39：哌柏西利和 ARV-471 联用 3 期临床挑战 1 线 ER+/HER2-乳腺癌 SOC



资料来源：ARVN deck, 太平洋证券整理

### (三)ARV-766：第二代 AR 降解剂，可覆盖更多 mCRPC 患者

**mCRPC 是前列腺癌的末期阶段，患者对 ADT 疗法不敏感。**雄激素受体 (AR) 通路与前列腺的正常功能相关，但同时也刺激了前列腺癌细胞的发生和生长。初诊的局部前列腺癌可通过手术、放疗、ADT (雄激素剥夺疗法，即用手术或药物来降低雄激素水平) 治疗，5 年 OS 接近 100%。但有约 10% 的患者初诊即为转移性前列腺癌，5 年 OS 仅为 30%。这部分患者多次复发后，前列腺癌将进展为转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)，此阶段的前列腺不再响应 ADT 疗法。mCRPC 主要

由 AR 相关的突变引起，包括 AR 表达量提升、AR 的点突变、AR 的剪接突变等。

**mCRPC 缺乏有效的 3L+疗法，尤其对于鲁胺类/阿比特龙/化疗耐药患者。**mCRPC 一线和二线治疗主要药物为鲁胺类、阿比特龙、PARPi 和化疗。对于 1-2 线治疗进展的患者，核药 RDC (需 PSMA 阳性)、免疫检查点抑制剂 (需要 MSI-H) 是为数不多的选择。2022 年 3 月，基于 3 期临床 VISION 研究，诺华的核药 Lu-PSMA-617 获 FDA 批准用于 PSMA 阳性 mCRPC 的 3 线治疗。总体来看 3L+mCRPC 依然缺乏有效的治疗方式。

图表40: mCRPC 诊疗指南 (GSCO 2023 版)

分级治疗阶段	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
既往未经新型内分泌治疗和化疗	阿比特龙/泼尼松 <sup>a</sup> (1A 类) 恩扎卢胺 <sup>b</sup> (1A 类) 多西他赛 <sup>c</sup> (1A 类) 镭-223 <sup>d</sup> (有症状的骨转移患者)	奥拉帕利+阿比特龙 <sup>e</sup> (1B 类) 瑞维鲁胺 <sup>f</sup> (2B 类) Sipuleucel-T <sup>g</sup> (1B 类)	其他二线内分泌治疗 (3 类)
既往新型内分泌治疗失败且未经化疗	多西他赛 (1A 类) 奥拉帕利 <sup>h</sup> (1A 类) 镭-223 (有症状的骨转移患者) (1A 类)	恩扎卢胺/阿比特龙/泼尼松 (2A 类) Sipuleucel-T (1B 类) 卡巴他赛 <sup>i</sup> (1B 类) 恩扎卢胺+多西他赛 <sup>j</sup> (2B 类)	阿比特龙/地塞米松 <sup>k</sup> (3 类)
既往多西他赛化疗失败且未经新型内分泌治疗	阿比特龙/泼尼松 (1A 类) 恩扎卢胺 (1A 类) 奥拉帕利 (1B 类) 镭-223 (有症状的骨转移患者) (1A 类)	奥拉帕利+阿比特龙 (1B 类) 卡巴他赛 (1B 类) 瑞维鲁胺 (2B 类)	—
既往新型内分泌治疗和/或多西他赛化疗失败	奥拉帕利 (1B 类)	镭-223 (有症状的骨转移患者) (1B 类) 多西他赛再尝试 <sup>l</sup> (2A 类) <sup>177</sup> Lu-PSMA-617+SOC <sup>m</sup> (2B 类)	临床研究 <sup>n</sup> 帕博利珠单抗 <sup>o</sup> (3 类) 米托蒽醌 <sup>p</sup> 含铂类化疗药物 <sup>q</sup> 依托泊苷 <sup>r</sup>

资料来源: GSCO 2023, 太平洋证券整理

**第一代 AR PROTAC (ARV-110) 疗效和安全性良好，但疗效优势局限于 AR 878/875 突变患者，商业价值受限。**ARV-110 是全球首款进入临床的 AR PROTAC。1 期剂量爬坡和 2 期剂量扩展 (ARDENT 研究) 显示: ARV-110 治疗最受益的人群为 AR LBD 结构域 T878X/H875Y 突变的后线 mCRPC 患者，PSA50 为 54%，PFS 为 11.1 月，PSA50 和 PFS 横向对比其他后线药物均具有一定的优势; 但对 AR L702H 或 AR-v7 剪切突变的 PSA50 仅有 4%。这些数据降低了 ARV-110 的市场潜力: 2023 年美国后线 mCRPC 患者中，有 13% 具有 AR T878X/H875Y 突变，约有 11% 患者具有 L702H 突变。



图表41：后线 mCRPC 中 AR 702 占比逐渐提升

AR LBD mutation	2016 <sup>1</sup>	2020 <sup>2</sup>	2023 <sup>3</sup>
L702H	~2%	~9%	~11%
T878X*	~6%	~6%	~8%
H875Y	~4%	~4%	~5%

资料来源：ESMO 2023，太平洋证券整理

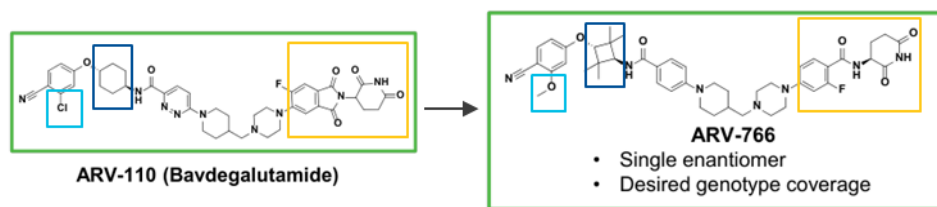
图表42：ARV-110 对特定突变具有良好疗效

Drug	Trial Name Prior response status	Route of Administration	Addressable Patient Segment	Median rPFS (months)	% PSA <sub>50</sub>	Grade ≥3 TEAE (%)	Discontinuation rate from TEAEs (%)
Bavdegalutamide Phase 1/2 clinical data (all post-NHA)							
Bavdegalutamide	ARDENT Pre- or post-toxane	Oral	AR 878/875 <sup>3</sup>	11.1	54%	31	12
			AR LBD w/o L702H alone	8.2	36%		
Clinical data from currently approved non-AR targeted therapies used post-NHA							
Cabazitaxel (Devtana®)	CARD <sup>1</sup> Post-toxane	IV	Post docetaxel	8.0	36%	56.3	19.8
Lu-177 BLT (Pluvicto®) + SoC	VISION <sup>2</sup> Post-toxane	IV	PSMA+ by PET-CT scan	8.7	46%	52.7	11.9
Olaparib (Lynparza®)	PROFOUND <sup>3</sup> Pre- or post-toxane	Oral	BRCA 1/2, ATM	7.5	43%	51	18
Rucaparib (Rubraca®)	TBTON-3 <sup>4</sup> Pre-toxane	Oral	BRCA 1/2, ATM	10.2	55%	60	15

资料来源：ESMO 2023，太平洋证券整理

**ARV-766 是在 ARV-110 基础上改进的第二代 AR PROTAC，更换了 E3 配体。**在结构上主要有 2 处不同：1) 对 AR 配体的修改：左侧芳香环上氯原子替换成甲氧基，中间的六元环改成四元环；2) 对 CRBN 配体的修改：将氟取代的沙利度胺替换为氟取代的苯甲酰胺。因此 ARV-766 对 AR 突变的选择性以及分子的稳定性均有较大的提升。

图表43：第二代 AR PROTAC ARV-766 使用了新型 E3 连接酶配体



资料来源：AACR 2023，太平洋证券整理

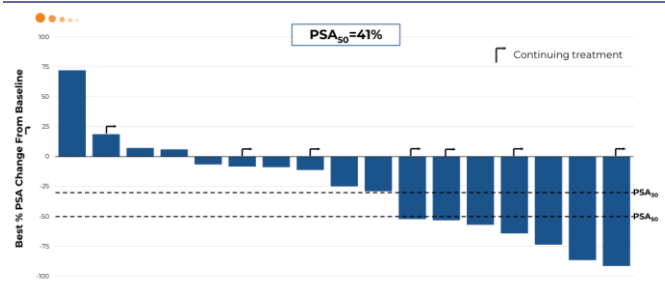
**ARV-766 作为 pan-AR LBD 降解剂具有更广泛的适用人群和更好的安全性，将优先启动 3 期研究。**ESMO 2023 公布了 ARV-766 的初步疗效和安全性数据。ARV-766 的安全性相较 ARV-110 有较大提升，Gr3+ TEAE 从 16%降低至 8%，恶心腹泻呕吐发生率大幅降低，安全性数据支持 ARV-766 后续向前线 mCRPC 甚至 mCSPC 推进。疗效上，ARV-766 对 AR LBD 的突变（包括 L702H）均有良好效果：在全部 AR LBD 突变的后线 mCRPC 中，PSA50 为 41% (N=17)，其中 L702H 患者 PSA50 为 50% (N=8)。PFS 数据预计 2024 年读出。基于以上数据，Arvinas 将优先启动 ARV-766 的 3 期临床。预计 2024Q2 和 FDA 讨论 3 期临床方案。

图表44: ARV-766 的安全性优于 ARV-110

TRAE ≥10% n (%) <sup>1</sup>	Bavdeg (n=153) Any Grade	ARV-766 (n=84) Any Grade	Bavdeg (n=153) Grade 3+	ARV-766 (n=84) Grade 3+
Any TRAE	135 (88)	55 (66)	24 (16)	7 (8)
Fatigue	53 (35)	24 (29)	1 (1)	2 (2)
Nausea	85 (56)	12 (14)	2 (1)	0 (0)
Diarrhea	37 (24)	9 (11)	3 (2)	1 (1)
Vomiting	50 (33)	9 (11)	1 (1)	0 (0)
Decreased appetite	39 (25)	9 (11)	0 (0)	0 (0)
Alopecia	28 (18)	8 (10)	0 (0)	0 (0)
Anemia	23 (15)	3 (4)	7 (5)	0 (0)
Weight decrease	19 (12)	1 (1)	0	0 (0)
AST increase	18 (12)	6 (7)	1 (1)	1 (1)
Any TRAE leading to discontinuation	16 (10)	3 (4)		

资料来源: ESMO 2023, 太平洋证券整理

图表45: ARV-766 对 AR LBD 突变人群 PSA50 为 41%



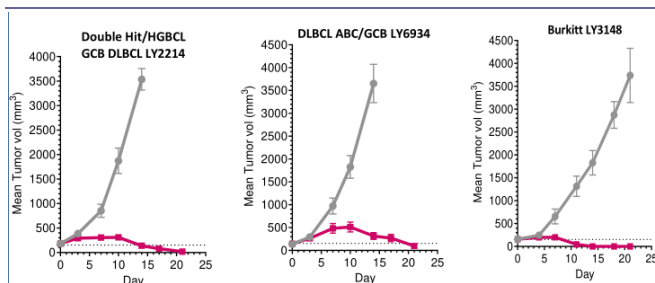
资料来源: ESMO 2023, 太平洋证券整理

#### (四) 早期管线: 推进肿瘤难成药靶点和 CNS 新靶点降解剂

**BCL6 PROTAC (ARV-393) 已启动临床, 治疗 DLBCL。** BCL6 可调控 B 细胞生发中心形成, BCL6 突变是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的驱动突变, 约 85% 的 DLBCL 患者具有 BCL6 突变。ARV-393 是口服 BCL6 PROTAC, 已证明在 DLBCL PDX 模型中具有良好的疗效; FDA 已批准 ARV-393 的 IND, 预计 24H1 完成首例患者入组。

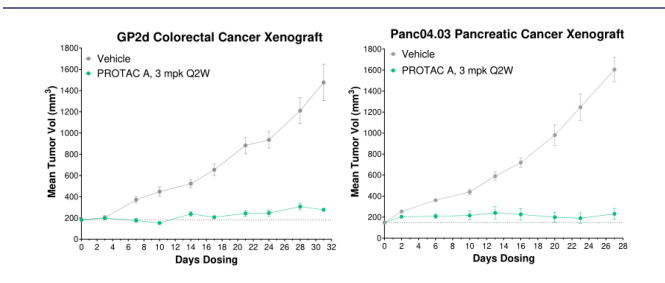
**KRAS G12D PROTAC 正在 IND 准备中, 安斯泰来同靶点降解剂已进临床。** KRAS 作为难成药靶点之一, 蛋白表面光滑、被众多上下游蛋白围绕且具有蛋白骨架功能。KRAS G12D 降解剂的临床前数据远胜于抑制剂, Arvinas 的 KRAS G12D PROTAC 在结直肠癌和胰腺癌等 CDX 模型中观察到良好疗效, 对 MAPK 通路的抑制效果是 MRTX1133 的 30 倍。安斯泰来的 ASP3082 是全球首款进入临床的 KRAS G12D PROTAC, 2022 年 6 月完成首例患者入组。

图表46: ARV-393 对 DLBCL 的 PDX 模型有显著的抑制



资料来源: ARVN deck, 太平洋证券整理

图表47: KRAS G12D 降解剂 CDX 模型数据良好



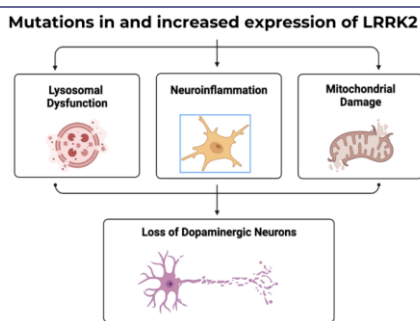
资料来源: ARVN deck, 太平洋证券整理

**LRRK2 是深具潜力的帕金森症靶点。** 研究显示富亮氨酸重复激酶 2 (LRRK2) 突变和过表达可通过多重机制引起帕金森症, 包括破坏溶酶体促进错误折叠的  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein) 的扩散、

破坏线粒体、引起神经炎症等。在细胞和动物模型中则发现 LRRK2 基因的敲除或抑制均具有神经保护作用。

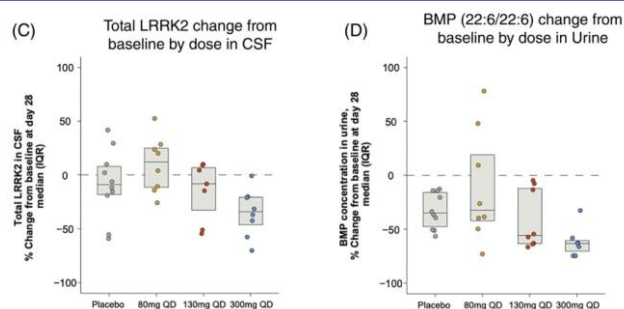
**Biogen 的 LRRK2 抑制剂处于临床 2 期，早期数据初步验证了 LRRK2 靶点的成药性。**Biogen 引进了 Denali 的 LRRK2 抑制剂 BIIB122 (DNL151)。2021 年 5 月 Denali 发布的 1/1b 期数据显示，BIIB122 调控了 LRRK2 相关信号通路，并可剂量依赖性地降低尿液中的溶酶体脂质 BMP (溶酶体的生物标志物)。Biogen 在 2022 年启动 2 项帕金森症临床，分别是针对 LRRK2 突变的 3 期 LIGHTHOUSE 和无需 LRRK2 突变的 2 期 LUMA 研究，同年 BIIB122 在中国的 IND 获批。2023 年，Biogen 宣布因非数据原因中止 LIGHTHOUSE 研究，将资源聚焦于 LUMA 研究。

图表48: LRRK2 蛋白通过多种机制引起帕金森症



资料来源: ARVN deck, 太平洋证券整理

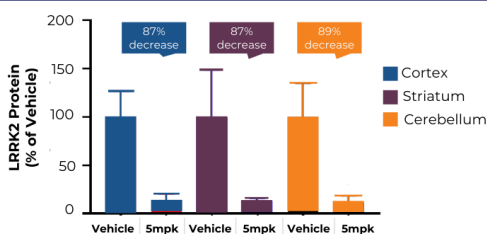
图表49: BIIB122 可减少尿液溶酶体标志物 BMP



资料来源: ARVN deck, 太平洋证券整理

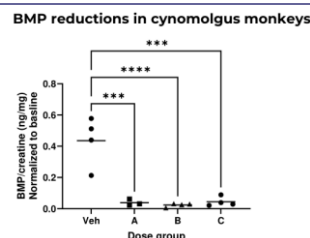
**LRRK2 PROTAC (ARV-102) 已完成 1 期临床的首例患者入组。**Arvinas 在设计可穿血脑屏障的 PROTAC 上具有丰富经验，ARV-102 已在 NHP 模型中证明可有效降低脑部的 LRRK2 蛋白。药效学数据显示，ARV-102 可有效减少 NHP 模型中溶酶体破裂。FDA 已批准 ARV-102 的临床申请，2024 年 2 月已完成首例患者入组。

图表50: ARV-102 可有效降解猴脑中 LRRK2 蛋白



资料来源: ARVN deck, 太平洋证券整理

图表51: ARV-102 可显著减少尿液溶酶体标志物 BMP



资料来源: ARVN deck, 太平洋证券整理

### 三、 Kymera: 聚焦自免的差异化 TPD 药企

#### (一) Kymera 拥有高度差异化的管线和适应症

**Kymera (股票代码: KYMR.O) 是一家由风险资本孵化的、专注于 TPD 领域的生物科技公司。**

2016 年初, 为进入 TPD 赛道, 风险资本 Atlas Ventures 在马萨诸塞州孵化创立了 Kymera。在随后的种子期中, 早期团队在实验室中完成了一系列概念验证研究, 包括重复论文结果、实现细胞内靶向蛋白降解、发现新的 E3 连接酶配体等。2017 年 10 月, Kymera 完成 3000 万美元的 A 轮融资并于 2020 年 8 月在纳斯达克 IPO。

图表52: Kymera 的融资历程




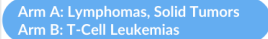
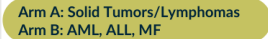
融资轮次	时间	金额	投资机构
种子轮	2016 年初	-	Atlas
A 轮	2017 年 10 月	3000 万美元	Atlas、礼来 VC、安进 VC
B 轮	2018 年 11 月	6500 万美元	通和毓承、Bessemer、辉瑞 VC 等
C 轮	2020 年 3 月	1.02 亿美元	贝莱德、Wellington、Redmile 等
IPO	2020 年 8 月	1.74 亿美元	-

资料来源: Crunchbase, 太平洋证券整理

**Kymera 核心管线聚焦自免, 通过降解关键蛋白来阻断炎症的关键通路。**Kymera 尝试让口服小分子有 Biologic-like 活性, 最终替代需要注射给药的生物制剂。自免管线包括: 1) KT-474 (IRAK4 PROTAC): 和赛诺菲共同开发, 1 期临床的特应性皮炎和化脓性汗腺炎组疗效和安全性良好, 均已启动 2 期临床, 预计 25H1 读出顶线数据; 2) 自免早期管线如 KT-621 (STAT6 PROTAC)、KT-294 (TYK2 PROTAC) 预计将于 24H2、25H1 启动 1 期临床。此外, Kymera 有 2 款处于临床 1 期的肿瘤管线: KT-333 (STAT3 PROTAC)、KT-253 (MDM2 PROTAC), 这 2 款管线针对淋巴瘤和白血病、实体瘤的 1 期数据预计 2024 读出。

**2020 年和赛诺菲达成合作协议, 共同开发 IRAK4 降解剂 KT-474。**Kymera 负责 1 期临床, 赛诺菲负责 2 期及以后的开发; 首付 1.5 亿美元, 里程碑合计最高 20 亿美元, 美国市场 1 比 1 销售分成, 其他市场 Kymera 可获得梯度分成。

图表53: Kymera 进度最快的管线为全球首创 IRAK4 降解剂

	Potential Indications	IND-enabling	Phase 1	Phase 2
<b>Immunology – Oral QD Small Molecule Degraders</b>				
IRAK4 <sup>1</sup> KT-474	HS, AD, RA, Asthma, IBD, others <sup>2</sup>		HS AD	
STAT6 KT-621	AD, Asthma, COPD, PN CRSwNP, EoE, others			
TYK2 KT-294	Psoriasis, IBD, PsA, Lupus, others			
<b>Oncology</b>				
STAT3 KT-333 <sup>3</sup>	PTCL, LGL-L, CTCL, Solid Tumors		Arm A: Lymphomas, Solid Tumors Arm B: T-Cell Leukemias	
MDM2 KT-253	Liquid & Solid Tumors		Arm A: Solid Tumors/Lymphomas Arm B: AML, ALL, MF	

资料来源: KYMR deck, 太平洋证券整理

**Kymera 拥有整合型 TPD 药物研发平台 Pegasus™，核心价值在于 E3 连接酶表达谱。**Kymera 的技术平台 Pegasus™ 整合了 E3 连接酶表达库、定量药理学、小分子化合物发现和优化、蛋白质建模、新型分子胶优化等众多功能。我们认为其最大的价值是 E3 连接酶表达库部分，Kymera 充分研究了 600 多种 E3 连接酶在不同细胞、组织中的表达情况，鉴定出多种特异性表达的 E3 连接酶（未公开），这些 E3 连接酶只在某特定组织表达或缺失，利用这些 E3 连接酶的 TPD 药物有望获得更加宽广的治疗窗。

## (二)KT-474: 聚焦皮肤自免疾病的 IRAK4 降解剂

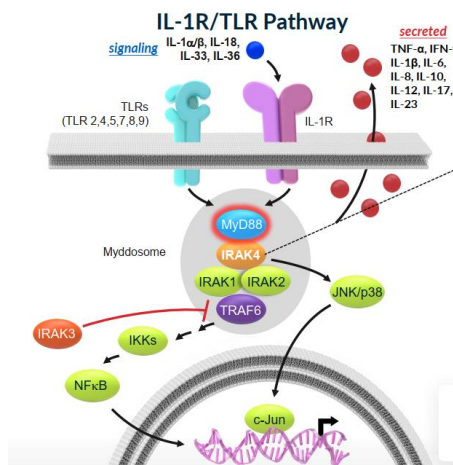
**KT-474 是 Kymera 的核心管线，临床 1 期适应症为特应性皮炎 (AD) 和化脓性汗腺炎 (HS)。**KT-474 是 IRAK4 蛋白的降解剂，目前处于临床 1 期阶段。根据健康人群的前 2 个部分即 SAD 组和 MAD 组的数据，KT-474 可将外周血单核细胞 (PBMC) 中的 IRAK4 表达量下调超过 90%，同时可降低下游的炎症细胞因子的表达水平。1 期的最后一部分患者即 20 名 AD 或 HS 患者正在入组，疗效数据预计在 2022H2 发布。

**IRAK4 是 TLR/IL-1R 通路的枢纽，促进多种炎症和自免疾病。**TLR/IL-1R 识别病原信号后，通过其胞内结构 TIR 招募适配蛋白 MyD88，后者进而通过 death 结构域招募 IRAK4 (IL-1R 相关激酶 4) 蛋白，形成 Myddosome 复合体。IRAK4 通过反式自磷酸化被激活后，招募并激活 IRAK1/2，进而激活下游信号通路如 JNK/p38、NF-κB 和 IRF 等，促进促炎症细胞因子分泌和免疫细胞增殖分



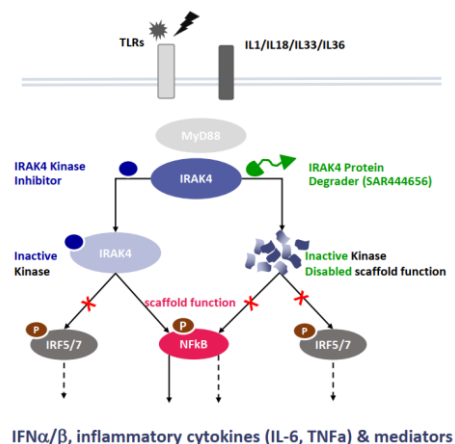
化，最终导致多种炎症和自免疾病，如 RA、SLE、IBD、AD 等。

图表54: IRAK4 是 IL-1R/TLR 通路的核心成分



资料来源: KYMR 公告, 太平洋证券整理

图表55: IRAK4 以激酶和脚手架两种方式发挥功能



资料来源: KYMR 公告, 太平洋证券整理

**IRAK4 小分子药物竞争激烈, KT-474 具有潜在的差异化优势。** IRAK4 作为炎症通路中的核心成员之一, 近年学界对其在肿瘤和自免领域的机制研究不断深入, 但多家企业在开发 IRAK4 的小分子抑制剂时遇到挑战。我们认为 KT-474 作为蛋白降解剂, 在 IRAK4 上具有潜在的疗效和安全性优势:

- 1) IRAK4 对 JNK/p38、NF-κB 的激活不依赖于其激酶活性, 而是以脚手架的模式, 小分子抑制剂难以干扰这些功能。作为例证, 辉瑞于 2022 年 5 月宣布终止 Zimlovisertib 的 AD 适应症研究, 吉利德于 2023 年 2 月宣布终止 GS-5718 的 RA 和 IBD 临床, 只保留狼疮 2 期临床;
- 2) 蛋白降解剂对靶标蛋白有更强的选择性, 可以避免小分子抑制剂常见的脱靶毒性。例如 2022 年 4 月, Curis 的 Emavusertib 因横纹肌溶解症等安全性问题被 FDA 要求暂停其血液瘤的临床研究, 可能与该分子的 FLT3 靶向性有关。

图表56: IRAK4 临床在研管线适应症以肿瘤和自免为主

公司	管线	类型	适应症	阶段
Kymera	KT-474	IRAK4 降解剂	AD、HS	临床 2 期
辉瑞	Zimlovisertib (PF-06650833)	IRKA4 抑制剂	RA、HS	临床 2 期
吉利德	Edecesertib (GS-5718)	IRKA4 抑制剂	狼疮	临床 2 期
拜耳	BAY1830839	IRKA4 抑制剂	-	临床 1 期
拜耳	Zabedosertib (BAY1834845)	IRKA4 抑制剂	AD	临床 2 期
Curis	Emavusertib (CA-4948)	IRKA4 抑制剂	WM、AML/MDS、CLL	临床 1/2 期
Rigel	R289	IRAK1/4 抑制剂	MDS	临床 1 期
Evomune	EV0101	IRKA4 抑制剂	-	临床 1 期

资料来源: Clinicaltrials, 太平洋证券整理

KT-474 的首发适应症化脓性汗腺炎 (HS) 和特应性皮炎 (AD) 均为皮肤相关的自免疾病。根据现有药物的疗效, 我们认为 HS 的未满足临床需求更加显著。

**现有疗法无法治愈化脓性汗腺炎, 治疗目的仅为降低发作频率和发作持续时间, 减轻炎症反应, 提高患者的生活质量。**化脓性汗腺炎 (HS) 是一种因毛囊闭锁导致毛囊皮脂腺单位受累的慢性复发性炎症性皮肤病。好发于顶泌汗腺分布区域, 主要表现为青春期开始出现的皮损, 继而形成脓肿、窦道、瘢痕等。毛囊周围的固有免疫反应异常在 HS 发病中起重要作用, 皮损处 IL-17、TNF- $\alpha$  水平显著升高。欧美人群患病率 0.05-4.1%, 男女比例 1:3; 亚洲人群患病率 0.04-0.06%, 男女比例 1.6-2.5:1。HS 的治疗方案包括各类抗生素、阿达木单抗、维 A 酸类、糖皮质激素 (泼尼松等)、免疫抑制剂 (环孢素等)。

图表57：中国化脓性汗腺炎（HS）推荐分级治疗方案

Hurley 分级	临床表现	一线治疗	二线治疗 <sup>a</sup>	三线治疗	急性发作	辅助治疗
I 级(轻度)	散在结节、脓肿	外用药物和/或口服四环素类抗生素	系统使用克林霉素 + 利福平;口服维 A 酸类药物、氨苯砜、锌剂、秋水仙碱或沙利度胺;口服抗雄激素药物或二甲双胍(女性)	-	皮损内注射糖皮质激素	切开引流;去术;物理治疗;痛治疗
II 级(中度)	散在结节、脓肿、窦道、瘢痕	口服四环素类抗生素	上述二线治疗药物和/或生物制剂	-	同上	外用药物和/或述辅助治疗
III 级(重度)	弥漫分布多发、相互穿通的脓肿、窦道	口服甲硝唑 + 莫西沙星 + 利福平联合治疗	生物制剂;口服抗雄激素药物或二甲双胍(女性)	免疫抑制剂	短期口服糖皮质激素或皮损内注射糖皮质激素	外用药物;去术;皮损局部扩切除术;物理治疗;疼痛治疗

资料来源：中华皮肤科杂志，太平洋证券整理

**特应性皮炎的治疗药物相对较多，但中重度 AD 口服药物仅有 JAK 抑制剂。**特应性皮炎（AD）是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。患者皮肤剧烈瘙痒，严重影响生活质量，常伴有过敏性鼻炎、哮喘等，被认为是一种系统性疾病。Th2 型炎症是 AD 的基本特征，IL-4 和 IL-13 是介导 AD 发病的重要细胞因子。发达国家儿童 AD 患病率 10-20%，我国城市 1-7 岁儿童患病率为 13%。AD 的一线治疗是外用糖皮质激素/钙调神经磷酸酶抑制剂（TCS/TCI），目前度普利尤单抗（IL-4 单抗）和 JAK 抑制剂乌帕替尼、阿布昔替尼已在中国获批用于治疗成人或 12 岁以上中重度 AD。

图表58：中国特应性皮炎（AD）阶梯治疗方案

患者阶梯	治疗方案
基础治疗	健康教育，使用保湿润肤剂，寻找并避免或回避诱发因素（非特异因素、过敏原回避等）
轻度患者	根据皮损及部位选择外用糖皮质激素/外用钙调神经磷酸酶抑制剂（TCS/TCI）对症治疗，必要时口服抗组胺药治疗合并过敏症（荨麻疹、过敏性鼻炎）或止痒；对症抗感染治疗
中度患者	根据皮损及部位选择 TCS/TCI 控制症状，必要时湿包治疗控制急性症状；TCS/TCI 主动维持治疗，NB-UVB 或 UVA1 治疗
重度患者	住院治疗，系统用免疫抑制剂，如环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯，短期用糖皮质激素（控制急性严重顽固性皮损），度普利尤单抗，UVA1 或 NB-UVB 治疗

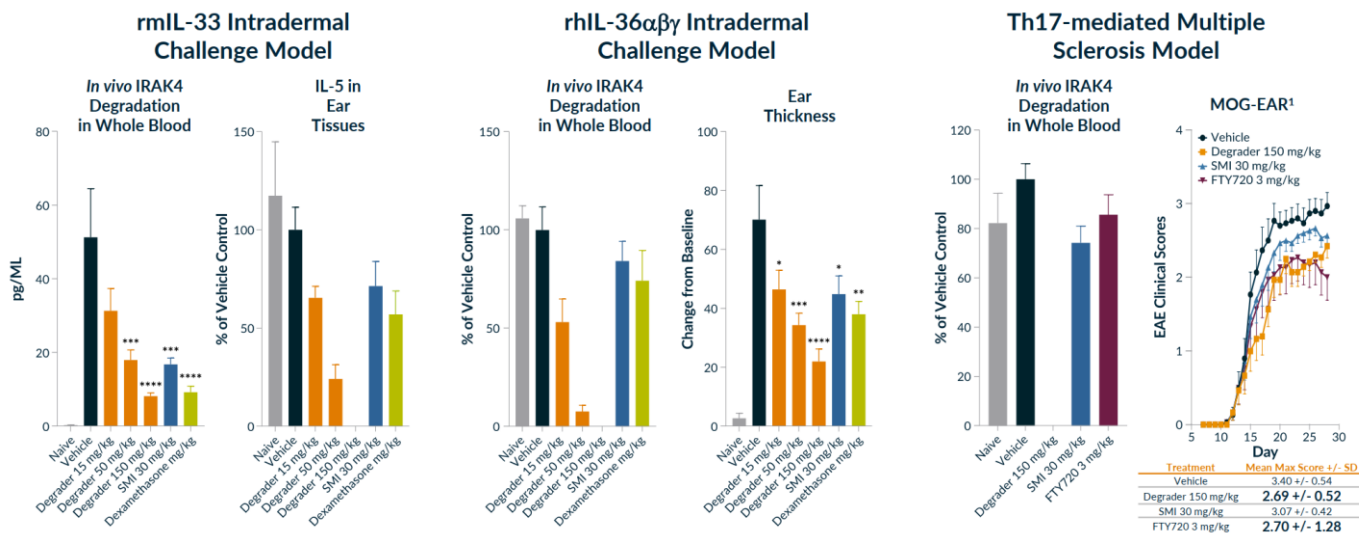
资料来源：中华皮肤科杂志，太平洋证券整理

**临床前动物模型验证了 KT-474 的靶向降解、下调疾病相关细胞因子、改善症状的功能。**

Kymera 在多种小鼠自身免疫疾病模型中检测了 KT-474 降解血液中 IRAK4 蛋白、下调炎症因子、改善疾病症状的能力：1) 在 IL-33 或 IL-36 诱导的自免小鼠模型中，KT-474 可剂量依赖的下调

血液 IRAK 蛋白浓度，在 150 mg/kg 浓度时，下游炎症因子 IL-5 含量或鼠耳厚度指标大幅领先对照药物地塞米松；2) 在实验性自免脑脊髓炎 MOG-EAE 模型中(模拟多发性硬化症)，150 mg/kg 的 KT-474 改善症状的能力和诺华多发性硬化症药物 FTY720 (芬戈莫德) 类似。

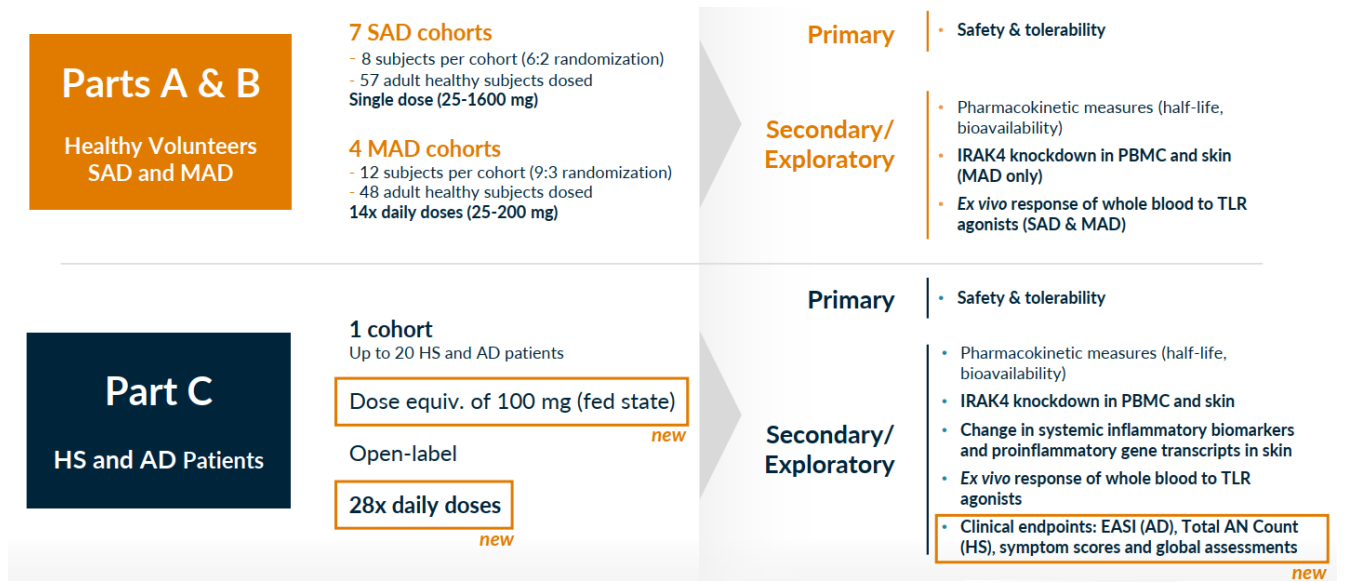
图表59：多种动物模型验证了 KT-474 的临床前药效



资料来源：KYMR 公告，太平洋证券整理

**KT-474 临床 1 期包含 3 个部分，完整数据已在 Nature Medicine 发表。**KT-474 的临床 1 期于 2021 年 2 月启动，分为 3 个部分：1) Part A 是随机双盲的单次给药爬坡 (SAD)，入组 57 名健康人单次给药，剂量范围是 25-1600 mg；2) Part B 是随机双盲的多次给药爬坡 (MAD)，入组 48 名健康人连续 14 天每日给药 1 次，剂量范围是 25-200 mg；3) Part C 是开放标签单臂，入组 20 位 AD 或 HS 患者，给药 4 周后随访 2 周，临床终点不仅包括 PK/PD、生物标志物，还纳入了探索性的疗效终点。KT-474 的 1 期研究完整结果发表于 2023 年 11 月的 Nature Medicine。

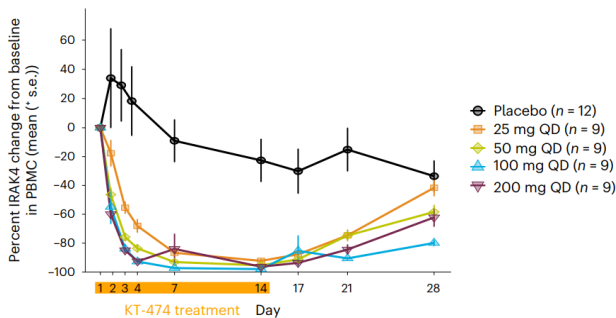
图表60: KT-474 的临床 1 期由 3 个部分组成



资料来源: KYMR 公告, 太平洋证券整理

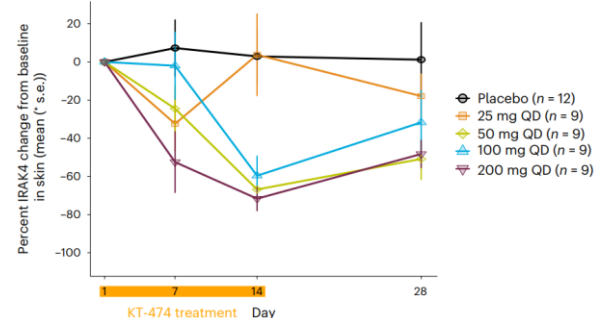
**MAD 数据显示, KT-474 可大幅降低受试者血液和皮肤中 IRAK4 蛋白水平, 但皮肤中 IRAK4 降低速度较慢。** MAD 组数据显示至稳定态时, KT-474 可将健康人受试者血细胞中 IRAK4 蛋白水平降低 90%, 可将皮肤中 IRAK4 降低 60-70%。KT-474 仅需 1 周即将血细胞中 IRAK4 降至稳定态, 而皮肤 IRAK4 蛋白下降至稳定态需 2 周。

图表61: 给药 1 周健康人血细胞中 IRAK4 降低 90%



资料来源: Nature Medicine, 太平洋证券整理

图表62: 给药 2 周健康人皮肤中 IRAK4 降低 60-70%



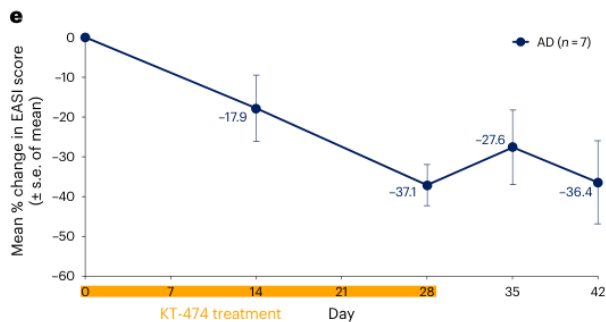
资料来源: Nature Medicine, 太平洋证券整理

**EASI 的 4 周数据低于竞品可能和给药时长有关, IRAK4 降解蛋白需要 2 周时间。** KT-474 1 期临床 AD 组入组 8 名患者, 7 人纳入疗效评估, 给药 4 周 (75mg QD), 再停药随访 2 周。湿疹面积



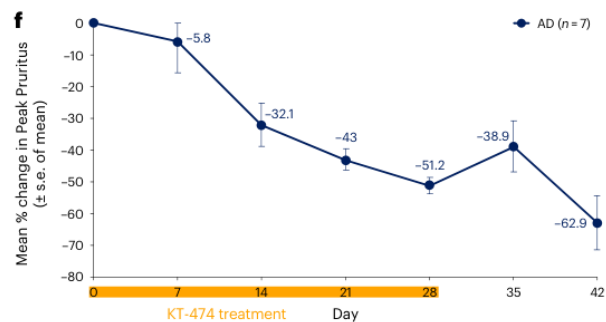
及严重程度指数 (EASI) 是医生的打分。给药 4 周后, 患者 EASI 下降 37%。4 周时 KT-474 的 EASI 改善不如 IL4 单抗和 JAK1 抑制剂, 原因可能和给药时间太短相关, IRAK4 在皮肤中降低至稳定水平需要 2 周时间, 因此患者仅后 2 周处于低 IRAK4 状态。2 期临床的给药时间更长, 有望进一步提升 EASI。

图表63: KT-474 给药 4 周时 EASI 降低 37.1%



资料来源: Nature Medicine, 太平洋证券整理

图表64: KT-474 给药 4 周时 PP NRS 下降 51.2%



资料来源: Nature Medicine, 太平洋证券整理

**瘙痒大幅改善和 IL1/TLR 被阻断后对神经的抑制相关。**虽然 EASI 初步数据低于竞品, 但 KT-474 对瘙痒症状的改善具有较大优势。峰值瘙痒数字评定量表 (Peak Pruritus NRS 24h, PP NRS) 是患者的自我报告, 用于评估过去 24 h 的瘙痒状况。给药 4 周后, PP NRS 下降 51%, 远高于竞品 21-34% 的水平, 显示 IRAK4 对免疫-神经的调节作用。

**AD 的 2 期研究已启动 (ADVANTA 研究), 预计 25H1 读出顶线数据。**赛诺菲/Kymera 计划入组 115 名 AD 患者, 给药 16 周, 随访 4 周, 主要终点为 EASI。使用 2 个 KT-474 剂量组和安慰剂做双盲对照。预计 2025 年初完成患者入组, 顶线数据将于 25H1 读出。

图表65: KT-474 的特应性皮炎 1 期数据和主要竞品对比

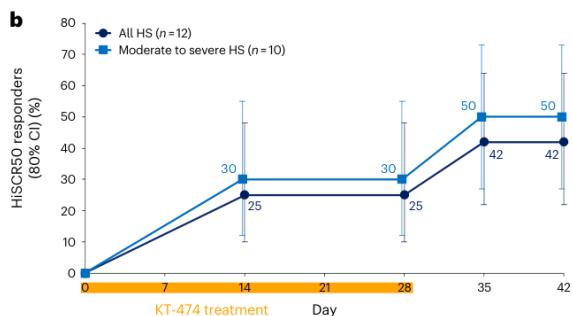
	KT-474	度普利尤单抗	阿布昔替尼	安慰剂历史数据
	4 周	4 周	12 周	4 周
EASI	-37%	-52%	-59%	-12%
PP NRS	-51%	-34%	-21%	-11%

资料来源: KYMR deck, 太平洋证券整理

**化脓性汗腺炎结节数量改善和阿达木单抗类似, 延长给药期大概率有望进一步提升。**KT-474 1 期临床 HS 组入组 12 名患者, 10 人纳入疗效评估, 给药 4 周 (75mg QD), 再停药随访 2 周。化

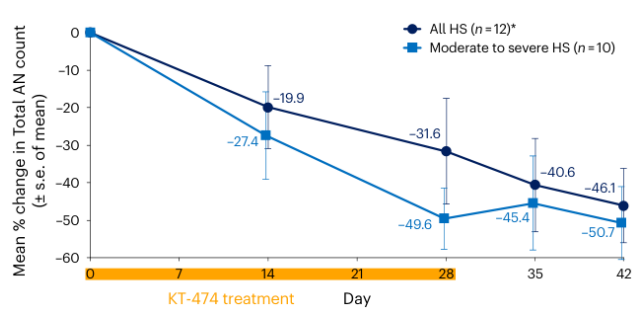
脓性汗腺炎临床反应 (HiSCR) 是医生的打分, HiSCR50 和 HiSCR75 分别定义为脓肿和炎性结节总数较基线至少减少 50% 和 75%。给药 4 周后, 患者 HiSCR50 为 30%, 和阿达木单抗数据类似; 同理由于 IRAK4 降解的迟滞性, 2 期临床延长给药时间有望超越阿达木单抗的疗效。

图表66: 4/6周 HiSCR50 分别为 30%/50%



资料来源: Nature Medicine, 太平洋证券整理

图表67: 4/6周结节总数下降 50%/51%



资料来源: Nature Medicine, 太平洋证券整理

**KT-474 对疼痛症状的改善优于阿达木单抗。** 给药 4 周后, 疼痛评分改善为 60%, 高于阿达木单抗的 39-58%, 再次验证了 IRAK4 对免疫-神经的调节作用。

**HS 的 2 期已启动 (ZEN 研究), 预计 25H1 读出顶线数据。** 赛诺菲/Kymera 计划入组 99 名 HS 患者, 给药 16 周, 随访 4 周, 主要终点为结节总数减少; 使用 1 个 KT-474 剂量组和安慰剂双盲对照; 预计 2025 年初完成患者入组, 顶线数据将于 25H1 读出。

图表68: KT-474 的化脓性汗腺炎 1 期数据和主要竞品对比

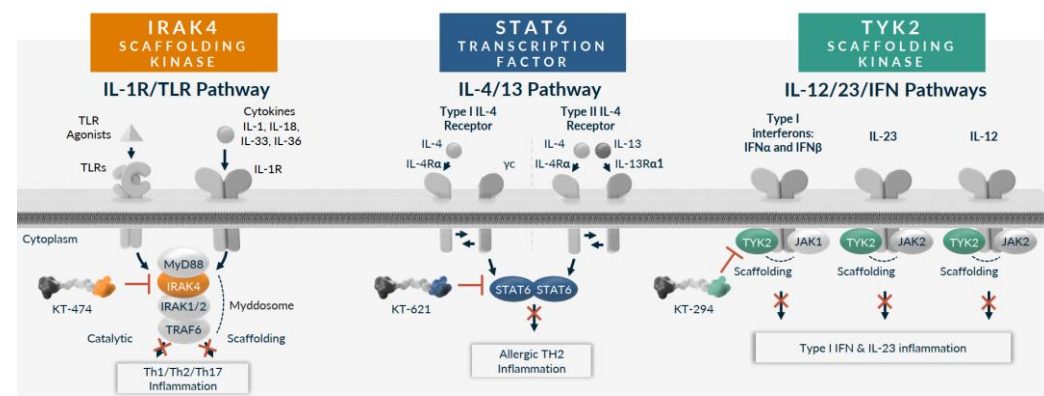
	KT-474		阿达木单抗	安慰剂历史数据
	4 周	6 周	4 周	4 周
HiSCR50	30%	50%	29-50%	19-30%
HiSCR75	10%	30%	20%	5%
结节总数减少	50%	51%	31%	15%
Pain NRS30	60%	60%	39-58%	18-23%

资料来源: KYMR deck, 太平洋证券整理

除 KT-474 外, Kymera 于 2024 年 1 月的免疫研发日上公开了 2 款自免管线。1) **STAT6 是 IL-4/IL-13 通路的下游转录因子, KT-621 (STAT6 PROTAC) 预计 24H2 提交 IND。** STAT6 是 Th2 型炎症细胞的驱动因子, 也是 STAT 家族中唯一被 IL-4/IL-13 通路使用的转录因子。降解/抑制 STAT6 可起到类似 IL-4R 单抗的作用。2023 年 7 月赛诺菲引进 Recludix 的 STAT6 抑制剂, 首付 1.25 亿

美元。2) TYK2 在 I 型干扰素、IL-12 和 IL-23 信号传导发挥关键作用，KT-294 (TYK2 PROTAC) 预计 25H1 提交 IND。 TYK2 是 JAK 家族的四个成员之一，通过和 JAK1 或 JAK2 形成异源二聚体进行信号转导。2022 年 9 月 BMS 的 TYK2 抑制剂氩可来昔替尼获批用于治疗中重度斑块状银屑病。

图表69：降解 IRAK4、TYK2、STAT6 可阻断对应的炎症通路



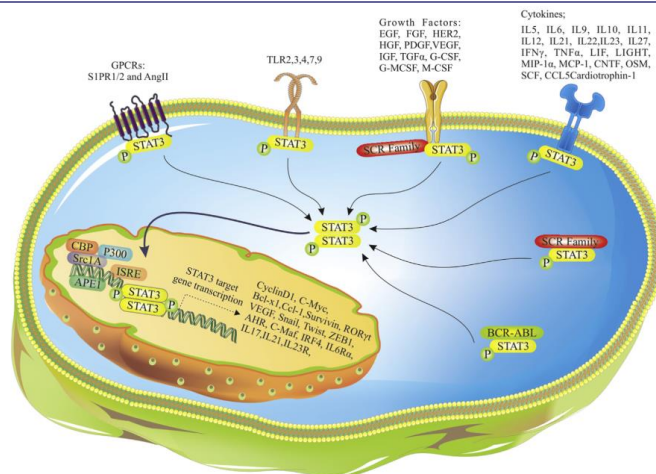
资料来源：KYMR deck, 太平洋证券整理

### (三)KT-333：全球首创 STAT3 降解剂

KT-333是STAT3降解剂，正在进行2L+T细胞淋巴瘤和实体瘤的1期临床。 转录因子STAT3在调控细胞生长和炎症反应发挥重要作用，该靶点的小分子抑制剂开发难度较大。Kymera开发的STAT3降解剂KT-333在临床前模型中显示了对T细胞淋巴瘤的良好抑制作用，以及对免疫微环境的改善进而有和PD1的协同作用。KT-333的1期临床正在进行，其中剂量爬坡1a期计划入组45名复发难治T细胞淋巴瘤和实体瘤患者，初步数据已在ASH 2023发布，预计将在2024年更新。

STAT3 的异常组成性激活可通过多种机制促进肿瘤发生。 STAT3 在信号传导和转录激活因子 (STAT) 家族的 7 个成员中研究的最为充分。上游通路如 GPCR、TLR、生长因子受体、细胞因子受体 (主要是 IL-6) 被激活后，通过 JAK 激活 STAT3，被激活的 STAT3 会进入细胞核启动一系列基因转录。STAT3 的异常组成性激活被认为在肿瘤发生中发挥重要作用，其机制包括：1) 直接上调细胞周期相关蛋白 (cyclin D 和 c-Myc 等)、抗凋亡蛋白 (Bcl-xL、MCL1 等)；2) 促进免疫抑制性的细胞增殖，如 Treg 和 MDSC，形成免疫抑制的肿瘤微环境；3) 增加 VEGF 分泌，促进肿瘤内部血管的生成。

图表70: STAT3 的异常组成性激活可促进肿瘤发生



资料来源: European Journal of Pharmacology, 太平洋证券整理

**STAT3 小分子抑制剂遭遇挫折，反义核苷酸展现初步疗效，KT-333 是唯一进入临床的 STAT3 降解剂。** STAT3 突变在肿瘤发生具有重要作用，但 STAT3 抑制剂开发遭遇了挑战。住友制药的小分子抑制剂 Napabucasin 在两项分别针对胰腺癌和结直肠癌的 3 期临床中，和化疗联用组均未显示相对化疗单药的 OS 改善，因此住友放弃了该药的临床开发。Ionis 公司针对 STAT3 靶点开发了反义核苷酸 (ASO) 药物 danvatirsen，该药在和 PD1 单抗联用新辅助治疗早期 NSCLC 的临床中，显示了相对 PD1 单药的反应率优势 (MPR 31.3% vs 11.1%)。目前公布的 STAT3 降解剂中，只有 KT-333 进入临床阶段。

图表71: KT-333 是唯一进入临床阶段的 STAT3 降解剂

机构	管线	类型	适应症	阶段
Kymera	KT-333	STAT3 PROTAC	PTCL、CTCL、LGL-L、 实体瘤	临床 1 期
Janpix /Centessa	JPX-1188	STAT3/5 分子胶	AML	临床前(已终止)
Roivant	暂无编号	STAT3 PROTAC	-	临床前

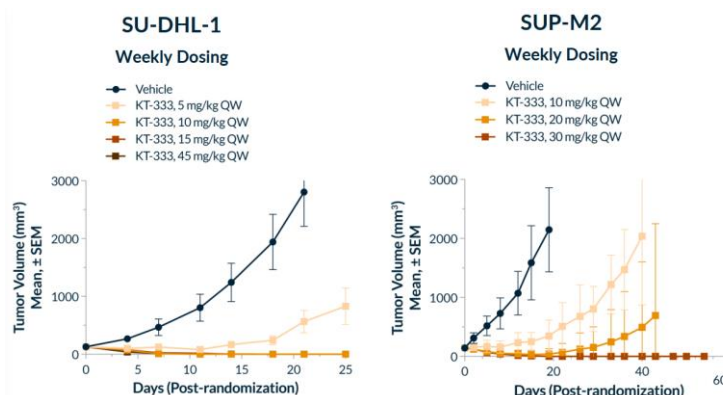
资料来源: clinicaltrials, 太平洋证券整理

**STAT3 驱动 T 细胞淋巴瘤发生，也降低实体瘤中的免疫活性。** KT-333 首发的适应症为：1) 2L+ T 细胞淋巴瘤，包括外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)、皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 和大颗粒淋巴细胞白血病 (LGLL)。STAT3 突变在这些疾病中的占比为 40%-70%。PTCL 和 CTCL 容易复发，现有 2L+

药物的 ORR 仅为 25%-30%；2) 和 PD1 联用治疗实体瘤。

**动物模型显示 KT-333 对 T 细胞淋巴瘤有完全且持久的抑制作用。** Kymera 利用小鼠模型测试了 KT-333 对 2 种 T 细胞淋巴瘤 (SU-DHL-1 和 SUP-M2) 的抑制效果 (一周注射一次)。在 2 种模型中 KT-333 均展现了剂量依赖的抑制作用, 尤其是对于 SU-DHL-1 细胞, 在第 14 天时, 10 mg/kg 的浓度即可完全抑制肿瘤生长。

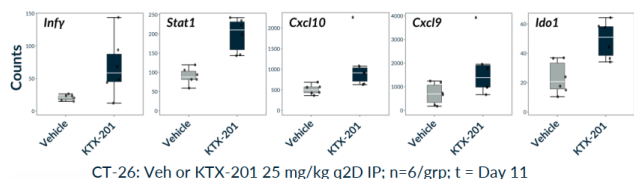
图表72: 小鼠肿瘤模型显示 KT-333 对 T 细胞淋巴瘤有剂量依赖的抑制作用



资料来源: KYMR 公告, 太平洋证券整理

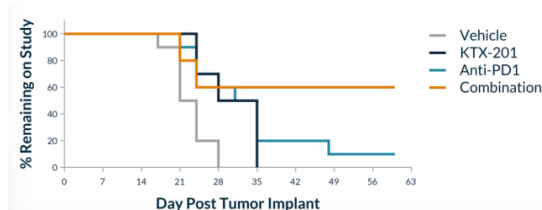
**STAT3 降解剂可提升肿瘤微环境 (TME) 中的抗肿瘤炎症因子, 和 PD1 单抗有协同效应。** Kymera 发现 KTX-201 (公司开发的另一款 STAT3 降解剂) 可上调小鼠结肠癌细胞 CT-26 表达的多种抗肿瘤炎症因子, 如 Infy、Stat1、Cxcl10 等, 这些因子之前已被发现是 PD1 单抗临床有效的预测因子。在小鼠肿瘤移植试验中, 相较于单药组, KTX-201 和 PD1 的联用可大幅延长小鼠生存期。

图表73: STAT3 降解剂上调 TME 中抗肿瘤炎症因子



资料来源: KYMR 公告, 太平洋证券整理

图表74: STAT3 降解剂和 PD1 联用延长小鼠生存期



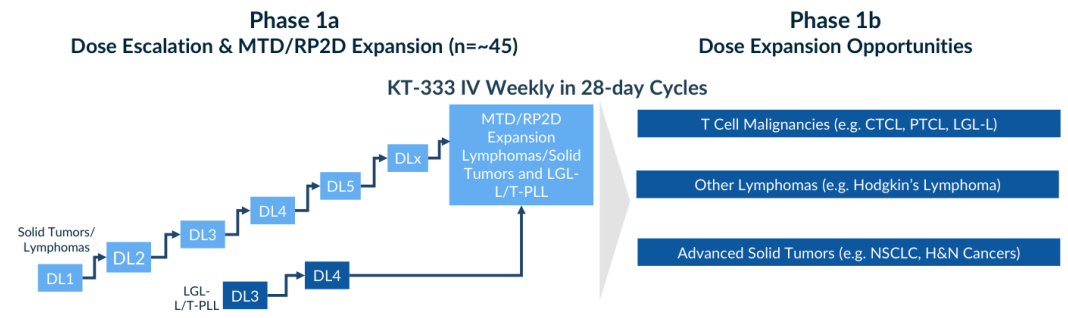
资料来源: KYMR 公告, 太平洋证券整理

**KT-333 的临床 1 期包括剂量爬坡 1a 期和剂量拓展 1b 两个部分。** Kymera 于 2022 年 1 月启动了 KT-333 的临床 1 期, 该临床的 1a 期旨在确定 KT-333 单药和联用 SOC 的 2 期推荐剂量 (RP2D),



同时也纳入了 STAT3 在血液和肿瘤组织降解程度的探索性终点；1b 期将进一步验证 KT-333 在淋巴瘤和实体瘤的疗效和安全性。

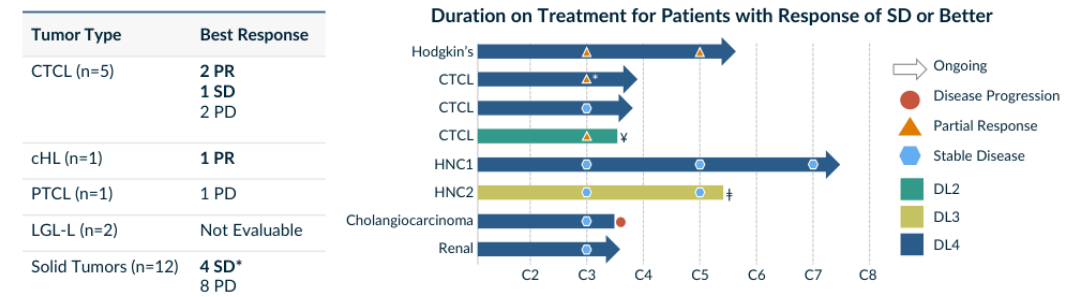
图表75: KT-333 的 1 期临床设计



资料来源: KYMR deck, 太平洋证券整理

**KT-333 剂量爬坡显示了较好的安全性以及对血液瘤的初步疗效。** Kymera 于 ASH 2023 上公布了 KT-333 的初步数据。安全性方面，入组的 29 例患者中，共出现 3 例 3 级不良反应，分别是口腔炎、关节炎、体重降低。淋巴瘤和实体瘤爬坡至剂量 5 且未发现 DLT，LGL-L 患者发现 2 例 DLT，因此淋巴瘤和实体瘤将继续探索 MTD。疗效方面，CTCL 和 cHL 均观察到 PR，实体瘤观察到 4 例 SD。

图表76: KT-333 的 1 期剂量爬坡初步数据



资料来源: KYMR deck, 太平洋证券整理

## 四、 Nurix: 血液瘤降解剂的先行者

### (一) Nurix: 立足 BTK 降解剂, 向自免和 DACs 拓展

Nurix (股票代码:NRIX.O) 是一家由学术界和风险资本携手建立、专注于靶向蛋白降解调控的生物科技公司。2012 年, 加州大学旧金山分校霍华德·休斯医学研究所的三位教授联合 Third Rock、Column Group 共同创立了 Nurix。在创始机构连续多轮投资后, 2020 年 3 月, Nurix 完成 1.2 亿美元的 D 轮融资, Foresite 领投, Bain、Boxer 等知名机构跟投。Nurix 于 2020 年 7 月在纳斯达克 IPO。

图表77: Nurix 的融资历程



融资轮次	时间	金额	投资机构
种子轮	2012 年 5 月	300 万美元	
A 轮	2013 年 5 月	600 万美元	Third Rock、Column Group
B 轮	2014 年 5 月	2500 万美元	
C 轮	2015 年 9 月	1700 万美元	新基
D 轮	2020 年 3 月	1.2 亿美元	Foresite、Bain、Boxer 等
IPO	2020 年 7 月	2.09 亿美元	-

资料来源: Crunchbase, 太平洋证券整理

**Nurix 核心管线是 BTK 降解剂, 早期管线包括了自免和 DACs。**Nurix 聚焦肿瘤, 尤其是 BTK 靶点, 其核心管线 NX-2127 和 NX-5948 均为 BTK PROTAC, 区别在于前者保留而后者删除了 IKZF 降解能力, 适应症均为 B 细胞淋巴瘤。目前两款管线均处于剂量爬坡阶段。除肿瘤管线外, 公司的早期管线还包括 IRAK4 降解剂 GS-6791 以及未公布靶点的抗体偶联降解剂 (DACs)。

**Nurix 从对外合作收取费用已超 3.5 亿美元, 显示了 Nurix 在 PROTAC 领域的技术实力。**作为 PROTAC 领域的先行者之一, Nurix 已和赛诺菲、吉利德 (IRAK4 PROTAC)、BMS/新基、辉瑞/Seagen (DACs) 开展合作。2015 至今, Nurix 已从上述 4 家合作伙伴获得 3.52 亿美元首付款和里程碑付款, 超过 A-D 轮融资累计获得的 1.7 亿美元, 显示出该企业在降解剂领域的技术实力受到业界认可。

图表78: Nurix 的核心管线是两款 BTK PROTAC

MOA	Oncology program	Target	Therapeutic area	Discovery – Lead Op	IND enabling	Phase 1a	Phase 1b
TPD	NX-2127	BTK-IKZF	B-cell malignancies	[Progress bar]			
	NX-5948	BTK	B-cell malignancies	[Progress bar]			
TPE	NX-1607	CBL-B	Immuno-Oncology	[Progress bar]			
TPD	Multiple	Undisclosed	Undisclosed	[Progress bar]			
	Multiple	Undisclosed	Undisclosed	[Progress bar]			
	Multiple	Undisclosed	Undisclosed	[Progress bar]			
DAC	Multiple	Undisclosed	Oncology	[Progress bar]			
							
MOA	I&I program	Target	Therapeutic area	Discovery – Lead Op	IND enabling	Phase 1a	Phase 1b
TPD	NX-5948	BTK	Inflammation / autoimmune	[Progress bar]			
	NX-0479 / GS-6791	IRAK4	Rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases	[Progress bar]			
	Multiple	Undisclosed	Inflammation / autoimmune	[Progress bar]			
							

资料来源: NRIX deck, 太平洋证券整理

## (二) BTK 降解剂: NX-2127 和 NX-5948 差异化设计, 已读出剂量爬坡数据

**BTK 抑制剂是 CLL 和 MCL 的标准疗法, 共价和非共价 BTKi 均已获批上市。** CLL 的一线用药包括免疫化疗、BTK 抑制剂、BCL-2 抑制剂、CD20 单抗。根据患者的分子分型、年龄、身体状态等选择不同的方案。BTK 抑制剂单药或者联用 CD20 单抗是最常用的方案之一。业界习惯将 BTK 划分为 3 代产品: 1) 一代 BTKi 为共价抑制剂: 依鲁替尼, 2013 年被 FDA 批准上市, 目前已获批 MCL、CLL、WM、MZL、cGVHD 共 5 项适应症; 2) 二代 BTKi 同样为共价抑制剂, 相较于一代产品提升了 BTK 的选择性因此有更好的疗效和安全性, 如阿卡替尼、泽布替尼、奥布替尼; 3) 三代 BTKi 为非共价抑制剂, 可治疗对前 2 代 BTKi 耐药的 C481 突变。2023 年礼来的吡托布替尼 (Loxo-305) 的 3L MCL 和 3L CLL 适应症获 FDA 加速批准。

图表79: 1-3 代 BTK 抑制剂的性质差异

Parameter	Ibrutinib [3-5]	Acalabrutinib [6-8]	Zanubrutinib [9-11]	Tirabrutinib [12-17]	Orelabrutinib [18, 19]	Pirtobrutinib [20, 21]	Nentabrutinib [22, 23]
Mode of binding	Covalent, irreversible	Covalent, irreversible	Covalent, irreversible	Covalent, irreversible	Covalent, irreversible	Non-covalent, reversible	Non-covalent, reversible
BTK binding site	Cys-481	Cys-481	Cys-481	Cys-481	Cys-481	ATP-binding site <sup>a</sup>	ATP-binding site <sup>a</sup>
Selectivity	Moderate	High	High	High	High	High	Moderate
IC <sub>50</sub>							
BTK	0.5 nM	3.0-5.1 nM	0.3 nM	6.8 nM	1.6 nM	3.15 nM	0.85 nM
BMX	0.8 nM	46 nM		6 nM			5.2 nM
EGFR	5.3 nM	> 1000 nM	21 nM	> 1000 nM			
HER2	9.4 nM	> 1000 nM	661 nM	> 1000 nM			
HER4		16 nM		770 nM			
ITK	4.9 nM	> 1000 nM	50 nM	> 1000 nM			> 10,000 nM
JAK3	32 nM	> 1000 nM	> 1000 nM	> 1000 nM			
TEC	10 nM	126 nM	44 nM	77 nM			5.8 nM
Absolute bio-availability	< 10%	25%	45-50% <sup>b</sup>	89% <sup>b</sup>	-20-80%	70-74% <sup>b</sup>	
Half-life	4-13 h	1-2 h	2-4 h	4-7 h	1.5-4 h	~20 h	20-30 h

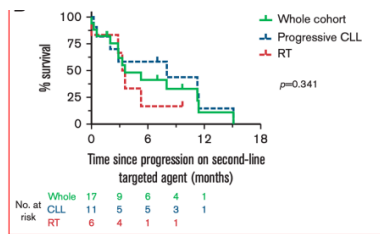
资料来源: Targeted Oncology, 太平洋证券整理

基于目前的临床研究，我们认为 CLL 领域的耐药问题主要来自 2 部分人群：

**1) 共价 BTKi/BCL-2i 双重耐药人群，耐药后可使用非共价 BTKi：**考虑到强生 GLOW 和 CAPTIVATE 临床的优秀数据，BTKi 和 BCL-2i 联用的双口服、可停药方案可能是未来的 CLL 一线疗法。然而，根据 Blood Advances 上的一项回顾性研究，BTK、BCL2 序贯疗法双重耐药患者的 mOS 仅为 3.6 月，这些双重耐药人群存在较大的未满足需求，已上市的吡托布替尼是一种解决方案。

**2) BTK 新型点突变引起的三代 BTKi 耐药人群，暂无有效疗法：**一代和二代 BTKi 均为共价抑制剂，该类分子可以和 BTK 的催化区域的半胱氨酸-481 (C481) 共价结合，从而抑制 BTK 的功能，C481 的突变可引起一代、二代 BTKi 的耐药。三代 BTKi 是非共价抑制剂，该类分子可和 BTK 的 SH3 结构域以一种较弱的、可逆的方式结合（氢键或者疏水键），使 BTK 发生构象改变并失活，因此三代 BTKi 可以有效治疗一代二代 BTKi 耐药的、C481 突变的患者。但最新的 NEJM 研究显示，三代 BTKi 吡托布替尼可使 BTK 蛋白上出现更多新的点突变并导致耐药，最常见的突变为 L528W，这部分耐药人群有较大的未满足需求。

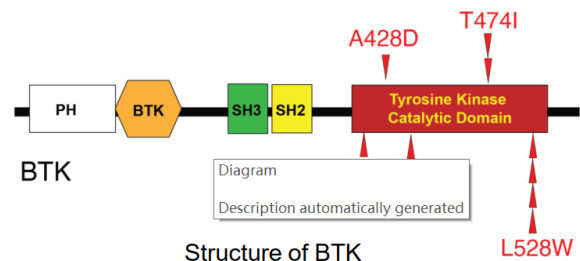
图表80：BTKi/BCL-2i 双重耐药后 mOS 仅有 3.6 月



Median OS = 3.6 months

资料来源：Blood Advances，太平洋证券整理

图表81：新型点突变导致三代 BTKi 耐药



资料来源：NEJM，太平洋证券整理

**发生新型耐药突变的BTK蛋白通过脚手架功能激活BCR的下游通路，是降解剂开发的理想靶点。**

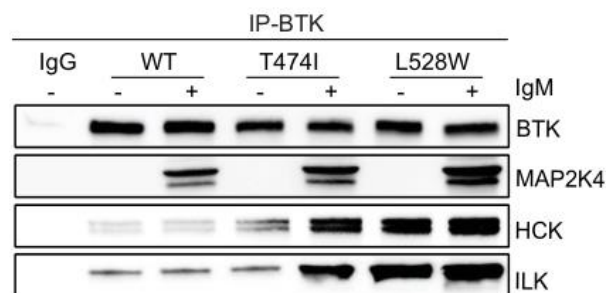
BTK蛋白的脚手架功能缺乏系统的研究。Nurix于2024年发表在Science的研究显示，三代BTKi常见的L528W突变将导致BTK蛋白丧失激酶功能，但突变的BTK可通过招募HCK（造血细胞激酶）、ILK（整合素连接激酶）等蛋白来激活BCR的下游通路。正构抑制剂难以消除BTK的脚手架功能，降解剂则适合解决该问题。

图表82: L528W 突变可使 BTK 丧失激酶活性

BTK Protein	Apparent $K_{m,ATP}$ ( $\mu$ M)	Relative Catalytic Efficiency (apparent $k_{cat}/K_{m,ATP}$ ) to WT
WT	45 ± 11	1
C481S	27 ± 8	2
T474I	10 ± 1	18
M437R	17 ± 4	0.11
V416L	243 ± 44	<0.01
L528W	103 ± 37	<0.01

资料来源: Science, 太平洋证券整理

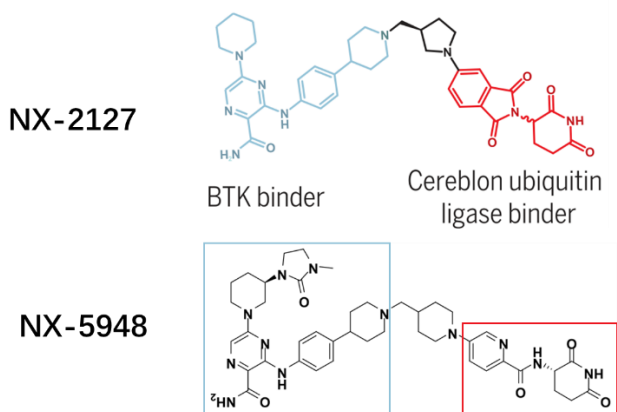
图表83: BTK L528W 可招募 HCK 和 ILK 激活 BCR 通路



资料来源: Science, 太平洋证券整理

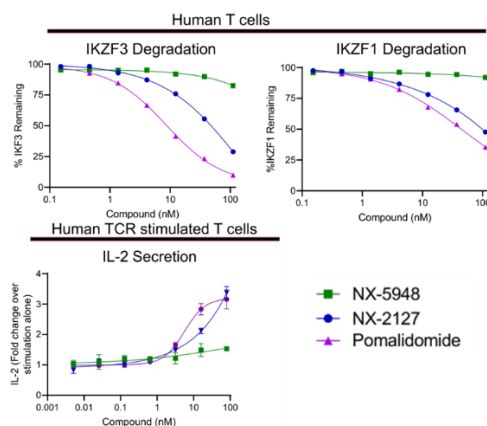
**NX-2127是BTK/IKZF双重降解剂, NX-5948是BTK降解剂。** Nurix拥有2款处于1期临床的BTK降解剂, 但其结构和降解靶向性有所差异。NX-2127的发现过程发表于2024年的Journal of Medicinal Chemistry, 经过对BTK配体、E3配体和Linker的多轮迭代筛选, 确定BTK配体为化合物F (来源于Pharmacyclics专利的化合物), E3配体为沙利度胺, 但最终为了提高生物利用度, NX-2127去除了化合物F的咪唑啉酮环。NX-5948结构也于TPD summit公开, 其保留了完整的化合物F结构, E3配体使用了苯甲酰胺衍生物, 因此不再有IKZF降解活性。

图表84: NX-5948 和 NX-2127 的结构差异



资料来源: TPD Summit 2023, Science, 太平洋证券整理

图表85: NX-5948 和 NX-2127 的 IKZF 降解能力差异



资料来源: TPD Summit 2023, 太平洋证券整理



**NX-2127的B细胞淋巴瘤1期正在进行中，安全性良好。** NX-2127是Nurix进展最快的管线，为BTK/IKZF双重降解剂。NX-2127的适应症为B细胞淋巴瘤，包括CLL、MCL、DLBCL等。目前剂量爬坡已入组54例，其中CLL 33例，中位前序治疗线数5，100%为BTKi耐药，27%为吡托布替尼耐药；NHL/WM 21例，中位前序治疗线数4，71%为BTKi耐药。安全性方面，最常见TEAE为疲倦、中性粒细胞减少和贫血，3级TEAE发生率最高是中性粒细胞减少（43%）。

图表86: NX-2127 临床 1 期患者基线

Characteristic	NHL/WM (n=21)	CLL/SLL (n=33)
Median age, years (range)	70.0 (50.0–92.0)	74.0 (58.0–90.0)
Female, n (%)	6 (28.6)	11 (33.3)
Male, n (%)	15 (71.4)	22 (66.7)
ECOG PS, n (%)		
0	10 (47.6)	18 (54.5)
1	11 (52.4)	15 (45.5)
No. of lines of prior therapy <sup>a</sup> , median (range)	4 (2–10)	5 (2–11)
BTKi, n (%)	15 (71.4)	33 (100.0)
Pirtobrutinib, n (%)	5 (23.8)	9 (27.3)
BTKi and BCL2i, n (%)	1 (4.8)	26 (78.8)
cBTKi, ncBTKi, and BCL2i, n (%)	0 (0.0)	8 (24.2)
CAR-T/-NK therapy, n (%)	3 (14.3)	1 (3.0)
Bispecific antibody, n (%)	2 (9.5)	0 (0.0)
Immunomodulatory therapy (lenalidomide), n (%)	4 (19.0)	4 (12.1)

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

图表87: 中性粒细胞减少是常见 3 级 TEAE

Treatment emergent adverse events (TEAEs), n (%)	Any grade	Grade 3	SAEs
Fatigue	25 (46.3)	–	–
Neutropenia <sup>a</sup>	25 (46.3)	23 (42.6)	–
Hypertension	18 (33.3)	8 (14.8)	–
Bruising/contusion <sup>b</sup>	16 (29.6)	–	1 (1.9)
Diarrhea	16 (29.6)	–	–
Anemia	13 (24.1)	8 (14.8)	1 (1.9)
Dizziness	13 (24.1)	–	–
Dyspnea	13 (24.1)	1 (1.9)	–
Thrombocytopenia <sup>c</sup>	13 (24.1)	4 (7.4)	–
Constipation	12 (22.2)	–	–
Headache	11 (20.4)	–	–
Upper GI hemorrhage <sup>d</sup>	2 (3.7)	2 (3.7)	2 (3.7)
Pruritus	11 (20.4)	1 (1.9)	–
COVID-19	7 (13.0)	4 (7.4)	3 (5.6)
Atrial fibrillation <sup>e</sup>	6 (11.1)	3 (5.6)	3 (5.6)
Pneumonia	6 (11.1)	3 (5.6)	3 (5.6)
Pain in extremity	5 (9.3)	2 (3.7)	1 (1.9)
Leukocytosis	3 (5.6)	3 (5.6)	–
Lymphocyte count increased	2 (3.7)	2 (3.7)	–
Sepsis <sup>f</sup>	2 (3.7)	2 (3.7)	2 (3.7)

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

**NX-2127针对复发难治CLL/SLL的ORR为41%，目前因制造工艺被FDA部分暂停临床。**在27例疗效可评估CLL/SLL患者中，NX-2127的ORR为40.7% (ASH 2022时的ORR为33%)，无CR均为PR，SD为44.4%。在17例疗效可评估NHL/WM患者中，出现2例CR和2例PR，ORR为23.6%。疗效可评估CLL/SLL患者中。目前Nurix选择CLL/SLL和其他血液瘤的扩展剂量分别是100mg和300mg。2023年11月，由于制造工艺问题，FDA宣布NX-2127的临床将部分暂停。

图表88: NX-2127 治疗 CLL 患者疗效

CLL/SLL disease-evaluable patients <sup>a</sup>	n=27
Objective response rate <sup>b</sup> , % (95% CI)	40.7 (22.4–61.2)
Best response, n (%)	
CR	0 (0.0)
PR / PR-L	11 (40.7)
SD	12 (44.4)
PD	4 (14.8)

<sup>a</sup>Patients without identified target lesion(s) at baseline are evaluated as disease-evaluable per iwCLL<sup>7</sup>, while they may not be represented in waterfall plot; <sup>b</sup>Objective response rate includes CR + CRi + nPR + PR-L + PR

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

图表89: NX-2127 治疗 NHL/WM 患者疗效

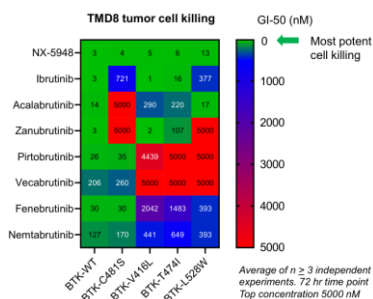
NHL/WM disease-evaluable patients <sup>a</sup>	n=17
Best response, n (%)	
CR	2 (11.8)
PR	2 (11.8)
SD	5 (29.4)
PD	8 (47.1)

<sup>a</sup>Patients without identified target lesion(s) at baseline are evaluated as disease-evaluable per Lugano and WM, while they may not be represented in waterfall plot

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

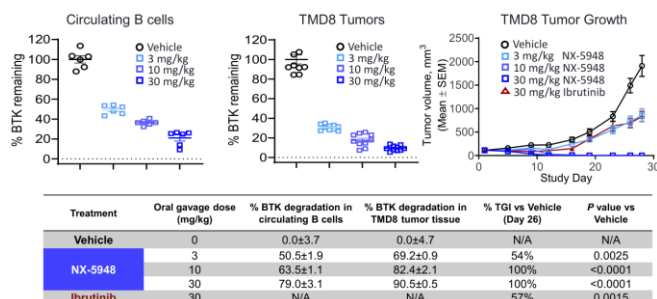
**BTK 降解剂的开发重点转向 NX-5948, 该化合物具有良好的临床前 BTK 降解活性、抑瘤作用和透脑效果。**不同的共价和非共价抑制剂均对携带特定 BTK 突变的肿瘤缺乏抑制效果, 而 NX-5948 对野生型、C481S、L528W 等突变型 BTK 肿瘤均有显著的抑制效果。临床前数据显示 NX-5948 可将循环 B 细胞和 TMD8 细胞中的 BTK 蛋白水平降低 80–90% 同时具有良好的抑瘤作用。NX-5948 可穿过血脑屏障, 降解脑神经胶质细胞的 BTK 蛋白, 延长 CNS 淋巴瘤小鼠的生存期。

图表90: NX-5948 可抑制多种 BTK 突变肿瘤



资料来源: TPD Summit 2023, 太平洋证券整理

图表91: NX-5948 的 BTK 降解活性和抑瘤作用



资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

**NX-5948 的 1a 剂量爬坡正在进行中, 安全性优于 NX-2127。**NX-5948 的 1 期剂量爬坡预计入组 66 例 B 细胞淋巴瘤 (CLL 和 NHL 等), 剂量范围为 50–600mg QD。根据 ASH 2023 更新, 目前 CLL/SLL 患者已爬至 200mg, NHL 患者已爬至 450mg。目前已入组 26 例患者, CLL 和 NHL 的中位前序治疗线数分别是 3 和 5。安全性方面, NX-5948 因无 IKZF 活性, 整体安全性优于 NX-2127, 3 级中性粒细胞减少和 3 级贫血的发生率为 19.2% 和 3.8%, 远低于 NX-2127 的 42.6% 和 14.8%。

图表92: NX-5948 临床 1 期患者基线

Characteristics	Patients with CLL (n=7)	Patients with NHL/WM (n=19)
Median age, years (range)	64.0 (53-75)	63.0 (42-79)
Male, n (%)	5 (71.4)	13 (68.4)
Female, n (%)	2 (28.6)	6 (31.6)
ECOG PS, n (%)		
0	1 (14.3)	5 (26.3)
1	6 (85.7)	14 (73.7)
Previous targeted treatments <sup>a</sup> , n (%)		
BTKi	7 (100.0)	10 (52.6)
Pirtrotinib	1 (14.3)	2 (10.5)
BCL2i	6 (85.7)	3 (15.8)
BTKi and BCL2i	6 (85.7)	3 (15.8)
CAR-T therapy	0 (0.0)	7 (36.8)
Bispecific antibody	0 (0.0)	5 (26.3)
PI3Ki	2 (28.6)	2 (10.5)
Median prior lines of therapy (range)	3.0 (2-6)	5.0 (2-10)
Mutation status <sup>b</sup> , n (%)	n=8	n=15
BTK (T474)	1 (16.7)	0 (0.0)
PLCG1/2 <sup>c</sup>	2 (33.3)	2 (13.3)
TP53	2 (33.3)	3 (20.0)
BCL2 (G101V and R107-R110dup)	2 (33.3)	0 (0.0)

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

图表93: NX-5948 的安全性优于 NX-2127

TEAEs, n (%)	Any grade	Grade ≥3	SAEs
Purpura/contusion <sup>a</sup>	12 (46.2)	-	-
Thrombocytopenia <sup>b</sup>	10 (38.5)	2 (7.7)	-
Neutropenia <sup>c</sup>	8 (30.8)	5 (19.2)	-
Anemia	6 (23.1)	1 (3.8)	-
Cough	5 (19.2)	-	-
Headache	5 (19.2)	-	-
Nausea	5 (19.2)	-	-
Rash	4 (15.4)	-	-
COVID-19	3 (11.5)	2 (7.7)	2 (7.7)
Pneumonia	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (7.7)

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

**NX-5948 针对复发难治CLL/SLL和NHL的ORR分别43%和21%，预计2024年将会更新1a数据。**在7例疗效可评估CLL/SLL患者中，NX-2127的ORR为42.9%，无CR均为PR，SD为42.9%。在14例疗效可评估NHL/WM患者中，出现3例PR，ORR为21%。NX-5948目前的临床数据相对较少，但Nurix已决定将优先开发该产品。预计2024年将更新1a剂量爬坡数据以支持1b扩展和关键临床的启动。

图表94: NX-5948 治疗 CLL 患者疗效

CLL disease-evaluable patients <sup>a</sup>	n=7
Objective response rate <sup>b</sup> , % (95% CI)	42.9 (9.9-81.6)
Best response, n (%)	
CR	0 (0.0)
PR	3 (42.9)
SD	3 (42.9)
PD	1 (14.3)

<sup>a</sup>Patients without identified target lesion(s) at baseline are evaluated as disease-evaluable per iwCLL, while they may not be represented in waterfall plot; <sup>b</sup>Objective response rate includes CR + CRi + nPR + PR-L + PR

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

图表95: NX-5948 治疗 NHL/WM 患者疗效

NHL/WM disease-evaluable patients <sup>a</sup>	n=14
Best response, n (%)	
CR	0 (0.0)
PR/PMR	3 (21.4)
SD	3 (21.4)
PD	8 (57.1)

<sup>a</sup>Patients without identified target lesion(s) at baseline are evaluated as disease-evaluable per Lugano and WM, while they may not be represented in waterfall plot

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

## 五、 2024-2025 年催化和国内 PROTAC 管线梳理

**16 款国产 PROTAC 管线处于临床阶段，2023 年临床启动加速。**据各企业公告和新闻稿统计，截至 2024 年 2 月 29 日，有 16 款国产 PROTAC 处于临床阶段，尚无管线进入关键或 3 期临床。从启动时间看，2021 年有 3 项临床启动（海创药业、百济神州、海思科），2022 年有 3 项临床启动（开拓药业、百济神州、冰洲石生物），2023 年则有高达 11 项临床启动，表明伴随 PROTAC 技术不断获得验证，国内药企在蛋白降解领域的投入正在增加。

图表96：国内药企临床阶段的 PROTAC 管线

公司	管线	靶点	适应症	临床阶段	临床编号	首例患者入组
开拓药业	GT20029	AR	雄秃	2 期	CTR20230669	2023 年 4 月
			雄秃、痤疮	1 期 (完成)	NCT05428449	2022 年 2 月
海创药业	HP-518	AR	mCRPC	1/2 期	CTR20233691	2023 年 12 月
				1 期 (完成)	NCT05252364	2021 年 12 月
百济神州	BGB-16673	BTK	B 细胞淋巴瘤	1 期	NCT05006716	2021 年 9 月
				1 期	CTR20220399	2022 年 5 月
海思科	HSK29116	BTK	B 细胞淋巴瘤	1 期	NCT04861779	2021 年 8 月
				1 期	CTR20233200	2023 年 10 月
	HSK40118	EGFR	非小细胞肺癌	1 期	CTR20230926	2023 年 3 月
				1 期	CTR20231050	2023 年 4 月
恒瑞医药	HRS-1358	ER	乳腺癌	1 期	CTR20223044	2023 年 2 月
				1 期	CTR20232060	2023 年 9 月
齐鲁制药	QLH12016	AR	mCRPC	1 期	CTR20232689	2023 年 10 月
				1 期 (终止)	CTR20221967	2022 年 10 月
冰洲石生物	AC176	AR	mCRPC	1 期 (终止)	CTR20223355	2023 年 2 月
				1 期	NCT05780034	2023 年 6 月
瑞诺生物	RNK05047	BRD4	实体瘤、淋巴瘤	1 期	CTR20233943	2024 年 2 月
睿跃生物	CG001419	NTRK	实体瘤	1 期	CTR20222742	2023 年 7 月
领泰生物	LT-002	IRAK4	HS、AD	1 期	NCT06082323	
贝达药业	CFT8919	EGFR	非小细胞肺癌	IND 批准		

资料来源: clinicaltrials, chinadrugtrials, 太平洋证券整理

**百济神州 BGB-16673 是全球临床进度最快的 BTK 降解剂之一，初步疗效和安全性均优于 Nurix 竞品。**BGB-16673 是一款去除 IKZF 降解活性的 BTK 降解剂。小鼠模型显示 BGB-16673 对 G481S 突变肿瘤的抑制效果强于礼来 BTK 非共价抑制剂吡托布替尼。BGB-16673 的全球 1 期临床分为剂量递增、安全性扩展、剂量扩展 3 个部分。剂量递增数据显示，对于 BTKi 耐药的 CLL/SLL 患者，BGB-16673 的 ORR 为 70% (N=10)。作为对比，Nurix 的 BTK/IKZF 降解剂 NX-2127 的 ORR 仅为 41% (N=27)，BTK 降解剂 NX-5948 的 ORR 为 43% (N=7)。安全性方面，BGB-16673 的 3 级中性粒细胞减少发生率仅有 15.4%，低于 NX-2127/NX-5948 的 42.6%/19.2%。公司预计 2024 年启动 BTKi 耐药 CLL、MCL 的 2 期研究。

图表97: BGB-16673 的剂量爬坡疗效数据

	CLL/SLL (n=10)	MCL/MZL/WM/ FL (n=16)	DLBCL/RT (n=2)	All (n=28)
Best overall response, n (%)				
CR	0	1 (6)	0	1 (4)
PR	6 (60)	7 (44)	0	13 (46)
PR-L	1 (10)	N/A	0	1 (4)
MR	0	1 (6)	0	1 (4)
SD	2 (20)	3 (19)	0	5 (18)
PD	0	3 (19)	2 (100)	5 (18)
Discontinued prior to first assessment	1 (10)	1 (6)	0	2 (7)
Disease control rate, n (%) <sup>a</sup>	9 (90)	12 (75)	0	21 (75)
ORR, n (%) <sup>b</sup>	7 (70)	9 (56) <sup>d</sup>	0	16 (57)
Median time to first response, months <sup>c</sup>	2.83	2.33	N/A	2.76

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

图表98: BGB-16673 的剂量爬坡安全性数据

关注的不良事件 (合并, %)	N = 26	
	任何级别	≥ 3级
挫伤 <sup>a</sup>	8 (30.8%)	0
中性粒细胞减少症	6 (23.1%)	4 (15.4%)
脂肪酶升高 <sup>b</sup>	6 (23.1%)	1 (3.8%)
发热	6 (23.1%)	0
高血压	0	0
房颤	0	0

资料来源: ASH 2023, 太平洋证券整理

**海创药业 HP518 是国内临床进度最领先的口服 AR 降解剂。**HP518 的 1 期临床为全球多中心，2022 年 1 月完成澳洲首例患者入组；2023 年 12 月完成中国首例患者入组。公司在 ASCO GU 2024 上发表了澳洲 1 期剂量爬坡的初步安全性和疗效数据：已入组 22 例受过至少一种新型内分泌治疗（如阿比特龙、恩扎鲁胺等）和不超过一种化疗的 mCRPC 患者，未观察到 DLT；在 6 名 500mg QD 患者中，发现 13 项 3 级 TEAE，无 4 级 TEAE，最常见的不良反应为 1-2 级恶心、呕吐；疗效方面，在 16 例可评估患者中，PSA50 有 3 例，PR 有 2 例；有 2 位患者用药超过 24 周，其中 1 位维持 PSA50 超过 52 周且携带 AR LBD 突变。

**海思科自建 PROTAC 平台，已有 3 款 PROTAC 进入临床。**公司以开发针对肿瘤和自身免疫性疾病的 First-in-class、高选择性且口服有效的蛋白降解类药物为目的，至今已布局数十款 PROTAC 项目，目前有 3 款管线处于临床阶段：HSK29116 是中国首个进入临床的 BTK PROTAC，首例患者入组为 2021 年 8 月；HSK40118 (EGFR PROTAC) 于 2023 年 3 月完成首例患者入组，计划入组 220 例 EGFRi 耐药 NSCLC；HSK38008 (ARv7 PROTAC) 于 2023 年 4 月完成首例患者入组，计划入组 99 例 mCRPC 患者。

**贝达药业引进 EGFR 降解剂，完善 EGFR 管线。**2023 年 5 月，贝达与 C4 达成合作，获得在大



中华区开发、制造和商业化 EGFR 降解剂 CFT8919 的权利。贝达将支付 1000 万美元首付，2500 万美元股权投资，里程碑合计 3.57 亿美元，以及约定比例的销售分成。临床前细胞和小鼠模型显示 CFT8919 对多种 EGFR 突变肿瘤有显著的抑制效果。2023 年 7 月和 12 月，CFT8919 的美国、中国的 IND 获批。

图表99: CFT8919 可抑制多种 EGFR 突变肿瘤细胞

EGFR genotype	CFT8919	Osimertinib 3 <sup>rd</sup> gen	Erlotinib 1 <sup>st</sup> gen
wild-type	486	12	200
1L			
L858R	14	3	8
L858R-T790M	14	6	5951
L858R-C797S	7	2753	not determined
2L			
L858R-L718Q	23	1206	1033
L858R-L792H	8	314	142
L858R-T790M-C797S	8	2671	6405
3L			
L858R-T790M-L718Q	36	1280	>10,000
L858R-T790M-L792H	17	385	>10,000

资料来源: 4th Annual TPD, 太平洋证券整理

图表100: CFT8919 可有效抑制 1/3 代 EGFRi 耐药肿瘤



资料来源: 4th Annual TPD, 太平洋证券整理

图表101: 2024-2025 年 PROTAC 核心管线催化剂

公司	药物	靶点	适应症	2024-2025 年催化剂
Arvinas	ARV-471	ER	2L ER+/HER2-乳腺癌	24H2: 单药 3 期临床 VERITAC-2 研究顶线数据读出
			1L ER+/HER2-乳腺癌	24H2: combo 3 期临床 VERITAC-3 第一部分完成
			2L ER+/HER2-乳腺癌	24H2: combo 3 期临床启动 (联用 CDK4/6i)
	ARV-766	AR	1L ER+/HER2-乳腺癌	24H2: combo 3 期临床启动 (联用 CDK4i)
			2L+ mCRPC	24H2: 剂量拓展 PFS 数据读出
ARV-393	BCL6	B 细胞淋巴瘤	24H1: 1 期爬坡首例患者入组	
	暂无代号	KRAS G12D	KRAS G12D 突变实体瘤	24H2: FDA 批准 IND
Kymera	KT-474	IRAK4	化脓性汗腺炎	2025H1: 化脓性汗腺炎 2 期顶线数据读出
			特应性皮炎	2025H1: 特应性皮炎 2 期顶线数据读出
	KT-333	STAT3	T 细胞白血病、淋巴瘤	2024: 1 期爬坡数据读出
	KT-253	MDM2	实体瘤、淋巴瘤、白血病	2024: 1 期爬坡数据读出
	KT-621	STAT6	自免疾病	24H2: 1 期临床启动
KT-294	TYK2	自免疾病	25H1: 1 期临床启动	
Nurix	NX-2127	BTK/IKZF	B 细胞淋巴瘤	2024: 解除 1 期临床的暂停
			B 细胞淋巴瘤	2024: 更新 1 期剂量爬坡数据, 以支持剂量扩展
	NX-5948	BTK	自免疾病	2024: 完成 IND-inabling 研究
G4	CFT7455	IKZF	RR MM	24H2: 1 期剂量爬坡数据更新
			RR NHL	24H2: 1 期剂量爬坡数据读出
	CFT1946	BRAF	BRAF V600X 实体瘤	24H2: 1 期剂量爬坡数据读出

C4/贝达	CFT8919	EGFR	EGFR 突变实体瘤	2024: 中国 1 期剂量爬坡启动
			B 细胞淋巴瘤	24H2: 1 期剂量爬坡数据更新 (预计)
百济神州	BGB-16673	BTK	BTK 耐药 CLL/SLL	24H1: CLL/SLL 的剂量扩展研究启动
			BTK 耐药 MCL	24H1: MCL 的剂量扩展研究启动

资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

## 六、 风险提示

研发不及预期风险; 医药行业政策超预期风险

## 投资评级说明

---

### 1、行业评级

看好：预计未来 6 个月内，行业整体回报高于沪深 300 指数 5%以上；

中性：预计未来 6 个月内，行业整体回报介于沪深 300 指数-5%与 5%之间；

看淡：预计未来 6 个月内，行业整体回报低于沪深 300 指数 5%以下。

### 2、公司评级

买入：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在 15%以上；

增持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 5%与 15%之间；

持有：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与 5%之间；

减持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅低于-15%以下。

## 公司地址

---

北京市西城区北展北街 9 号华远企业号 D 座二单元七号

上海市浦东南路 500 号国开行大厦 17 楼 太平洋证券

深圳市福田区商报东路与莲花路新世界文博中心 19 层 1904

广州大道中圣丰广场 988 号 102 太平洋证券



## 研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

投诉电话： 95397

投诉邮箱： kefu@tpyzq.com

## 重要声明

太平洋证券股份有限公司具有经营证券期货业务许可证，公司统一社会信用代码为：91530000757165982D。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。