

2020 第12届弗戈制药工程国际论坛

全球单抗和生物药研发的关键考虑

Global mAb industry: Key Consideration for mAb and Biological Therapeutics

周新华博士

嘉和生物药业有限公司总裁/首席科学家

2020年7月28-30日

苏州. 泰州 CHINA

目 录

第一章

全球抗体及生物药格局的改变

第二章

癌症由缺医少药的急性病转为慢性病的趋势

第三章

抗体药工艺技术成熟加速药价的下行

第四章

未来的市场需求：抗体与双靶点抗体

第五章

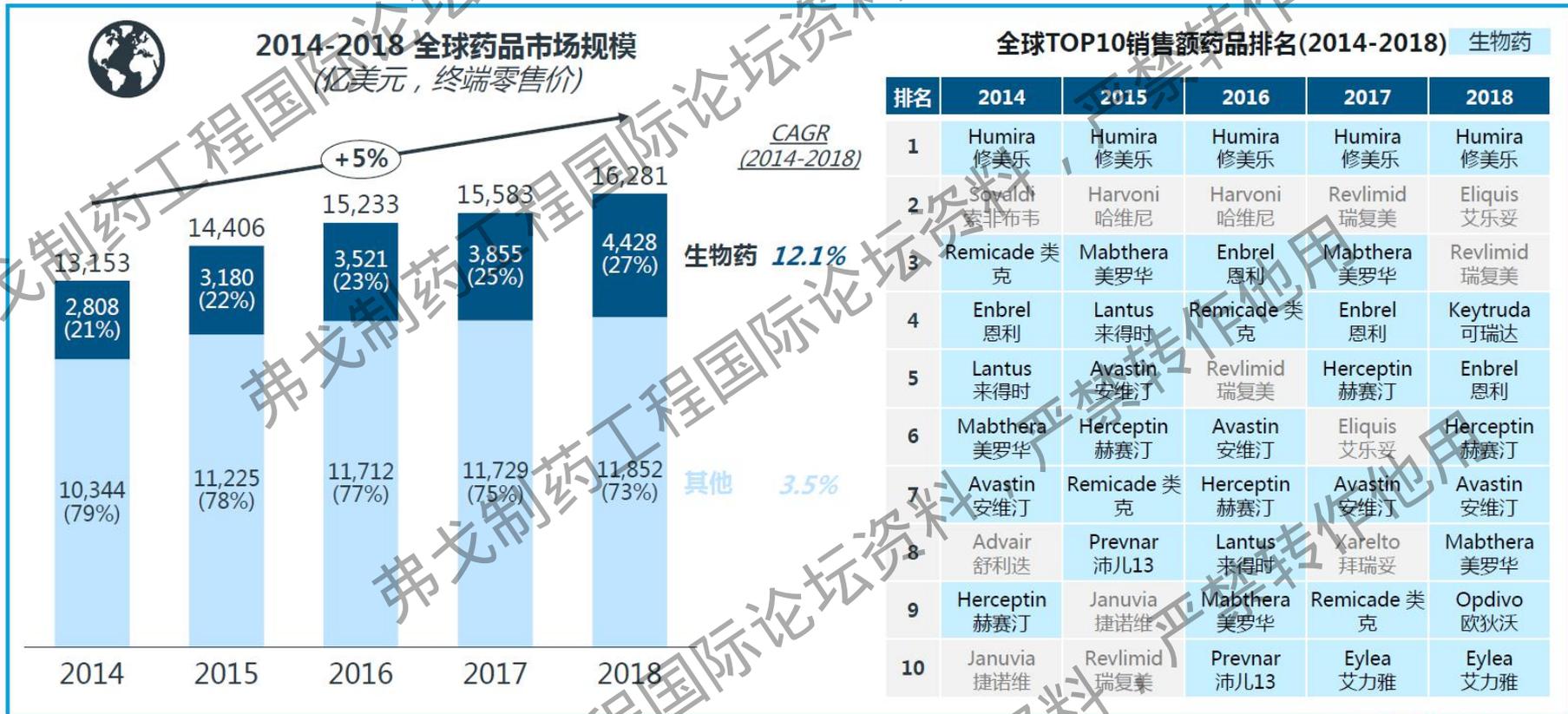
结论

Global: Continuous Growing Trend of Biologics

Top 10-Best Selling in 2019: mAbs and others

Drug Name	Company	2019 in bUSD	Target	Class
Humira	Abbvie/Abbot	19.17	TNF-a	mAb
Eliquis/Apixaban	Pfizer/BMS	12.15	Factor-x	small mol.
Keytruda	Merck	11.08	PD-1	mAb
Revlimia/lenalidomide	BMS	10.82	CRBN	small mol.
Imbruvica/Ibtutinib	Abbvie/Janssen	8.08	BTK	small mol.
Eylea	Bayer/Regeneron	7.54	VEGF/PLGF	h-Fc fusion
Avastin/Bevacizumab	Roche/Genentech	7.49	VEGF	mAb
Opdivo	BMS	7.20	PD-1	mAb
Enbrel	Amgen/Pfizer	6.93	TNF-a	Fc fusion
Rituxan	Roche/Genentech	6.86	CD-20	mAb

2018年全球生物药市场规模达4,428亿美元，对总药品市场的贡献近三成；全球销售额前十的药品中，生物药占80%

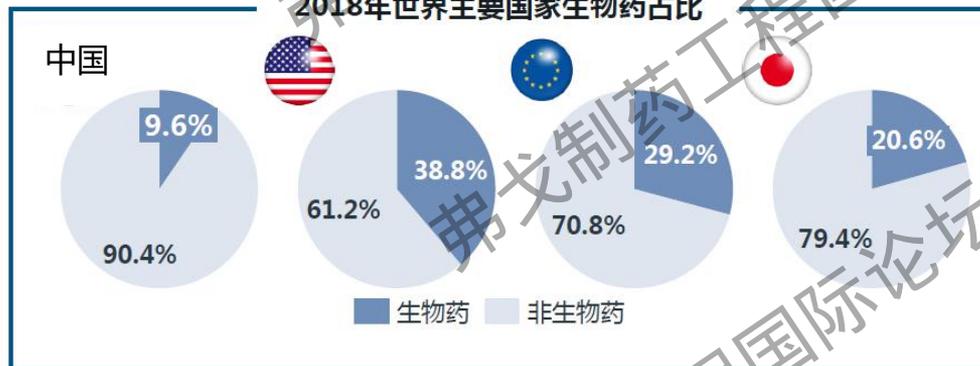


2018年，中国生物药市场逼近千亿规模，其中抗肿瘤药增速最快；然而，生物药对中国整体药物市场贡献仍不足10%，远低于发达国家，未来发展潜力巨大

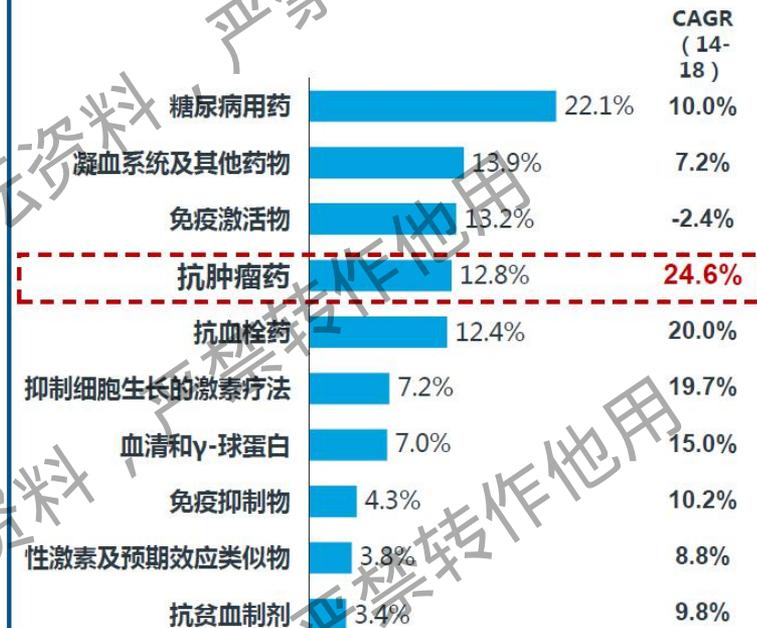
2014-2018 中国生物药销售额
(亿元人民币，终端零售价)



2018年世界主要国家生物药占比



2018年中国各领域生物药市场份额及增速



来源: IQVIA全球药品销售数据库 (MIDAS); IQVIA分析

感谢IQVIA数据共享

近年来，中国政府出台多项鼓励和促进创新药研发、解决创新药支付的政策；本土企业收获更多政策支持的同时，也将面临跨国药企加速进入中国后的激烈竞争

CFDA发布《关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》，将化药新药分为**创新药和改良型新药**，将原来新药定义的“中国新”变成了“全球新”，有利于促进医药产业转型升级，鼓励新药研究和创制

“十三五”国家**战略新兴产业规划**：形成新一代信息技术、高端制造、生物医药等5个产值规模**10万亿元级**的新支柱

人社部门承诺，通过谈判的药品按乙类药品纳入管理和医保报销，谈判机制将常态化，成为**高价创新药医保准入的主要途径**

港交所新制定的《上市规则》允许**尚未盈利和未有收入的生物科技公司**在作出额外披露和制定保障措施后在**主板上市**

证监会发行部开通“**独角兽**”绿色通道对包括**生物科技、云计算**在内的四个行业的“独角兽”立即向发行部报告，符合相关规定可以实行“**即报即审**”

NMPA发布《**接受药品境外临床试验数据的技术指导原则**》，对接受境外临床试验数据的**适用范围、基本原则、完整性要求、数据提交的技术要求以及接受程度**均给予明确。进口药品进入中国将会大大提速，国内外上市时间差越来越短，中国企业将直面**跨国药企冲击**

2016.3

2016.5

2016.12

2017.6

2017.9

2017.10

2017.12

2018.2

2018.3

2018.7

2018.11

国务院办公厅关于印发《**药品上市许可持有人制度试点方案的通知**》在北京、天津、上海等10省市开展药品MAH制度试点，**药品上市许可和生产许可分离**，有利于**促进药品创新、优化产业资源配置**等

CFDA和国际用药注册技术协调会（ICH）同时宣布，ICH正式批准CFDA成为其成员，中国接轨国际最高标准，将**加快创新药进入中国**，也会**加快中国药品走向世界**

中办-国办发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》：**改革临床试验管理；加快临床急需药品审评速度；鼓励创新**；全面实施上市许可持有人制度；提升技术支撑能力，**全力为创新服务**

CFDA发布《**细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)**》，为**免疫细胞治疗和干细胞治疗按照药品途径申报**打开了通路

国务院机构改革方案公布，原CFDA整合进入**市场监督管理总局**（由市场总局管理），单独组建**国家医疗保障局**；统一**药品采购，定价及支付权利**

业界关注依旧的**4+7药品带量采购政策**公布，这是**医保局组建后第一次大手笔发挥其整合后的采购职能**，也是**国内药品招标历史上最大规模的跨区域联合采购**；这将极大的**压缩仿制药利润空间**，促进企业进行创新

当前国内生物药的研究主要集中在抗体领域，最受追捧的靶点为PD-1、TNF- α 、HER2、VEGF及CD20，我国原研药物全球布局越来越多

部分国内生物药企在研靶点情况

● 全球多中心试验 ● 布局中国区

公司	生物制品国内批件和临床试验数量						核心靶点布局情况							
	临床申请	临床获批	I	II	III	上市申请	PD-(L)1	EGFR	VEGF	HER2	IL-6	CD20	TNF-a	PCSK9
恒瑞医药	31	18	16	15	11	4	●●		●					●
信达生物	20	17	11	4	10	4	●		●			●	●	●
复宏汉霖	21	18	7	1	8	3	●●	●	●	●●		●	●	
君实生物	8	6	12	4	7	1	●●					●		●
百济神州	6	4	2	7	11	0	●●							
嘉和生物	10	9	11	6	5	0	●		●		●	●	●	
丽珠制药	9	9	8	1	1	1	●●				●	●	●	
齐鲁制药	31	31	15	0	6	3		●	●			●	●	
康宁杰瑞	10	9	7	6	2	0	●●		●			●	●	
海正药业	27	21	12	1	7	3	●	●			●	●	●	

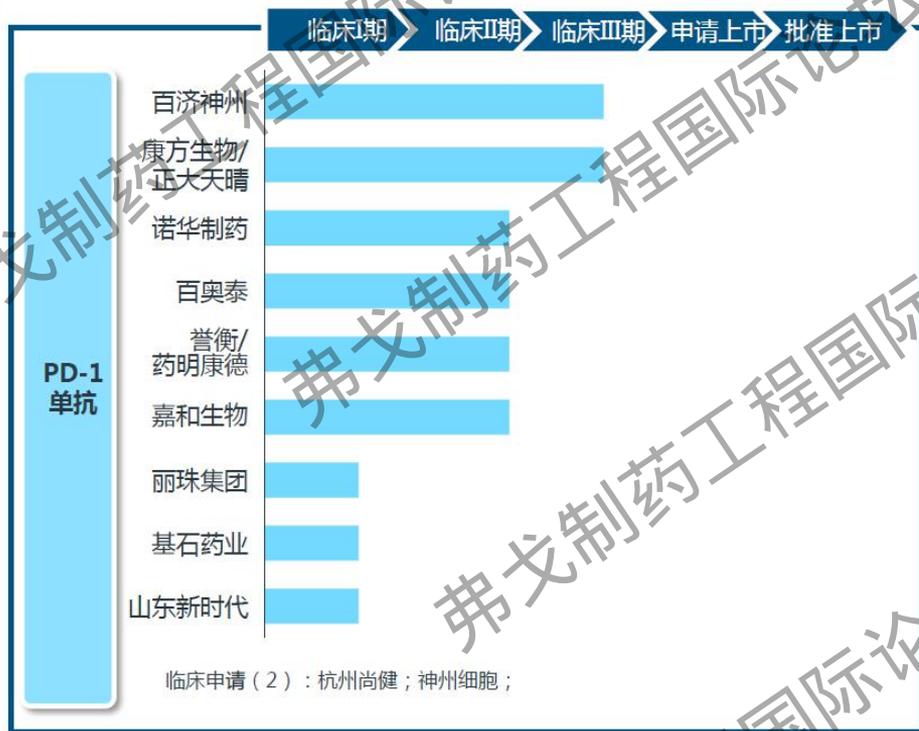
注：受各公司披露程度限制，部分临床前产品信息有缺失，总数量仅供参考；截至2019年5月

来源：Insight 数据库；公司官网；IQVIA分析

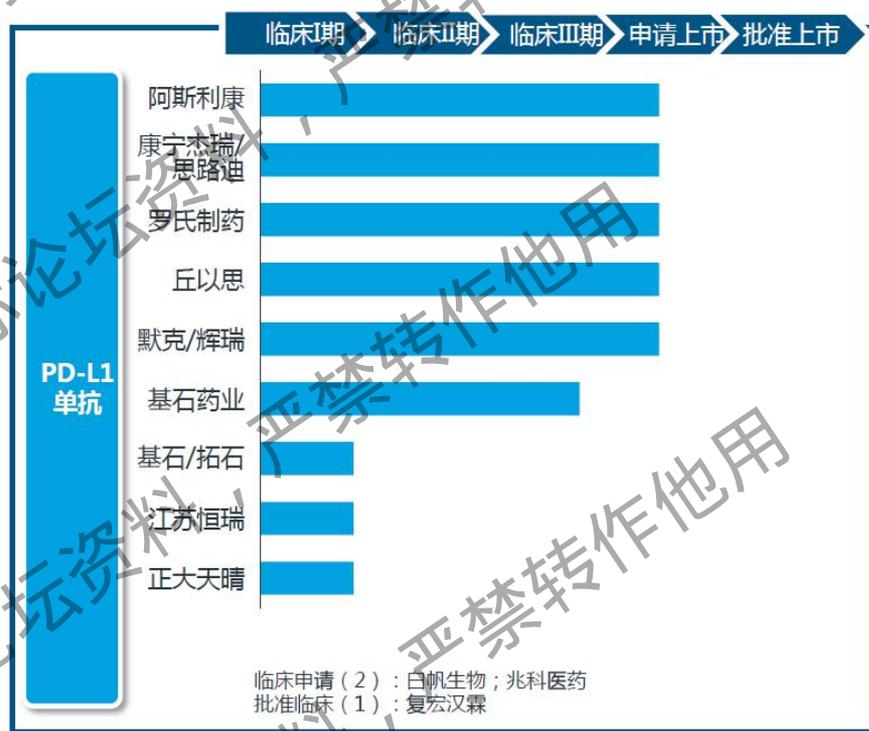
感谢IQVIA数据共享

2018年成为国内PD-1单抗上市元年，多家厂商提交上市申请，市场潜力亟待释放

中国PD-1单抗及生物类似物在研管线时间轴

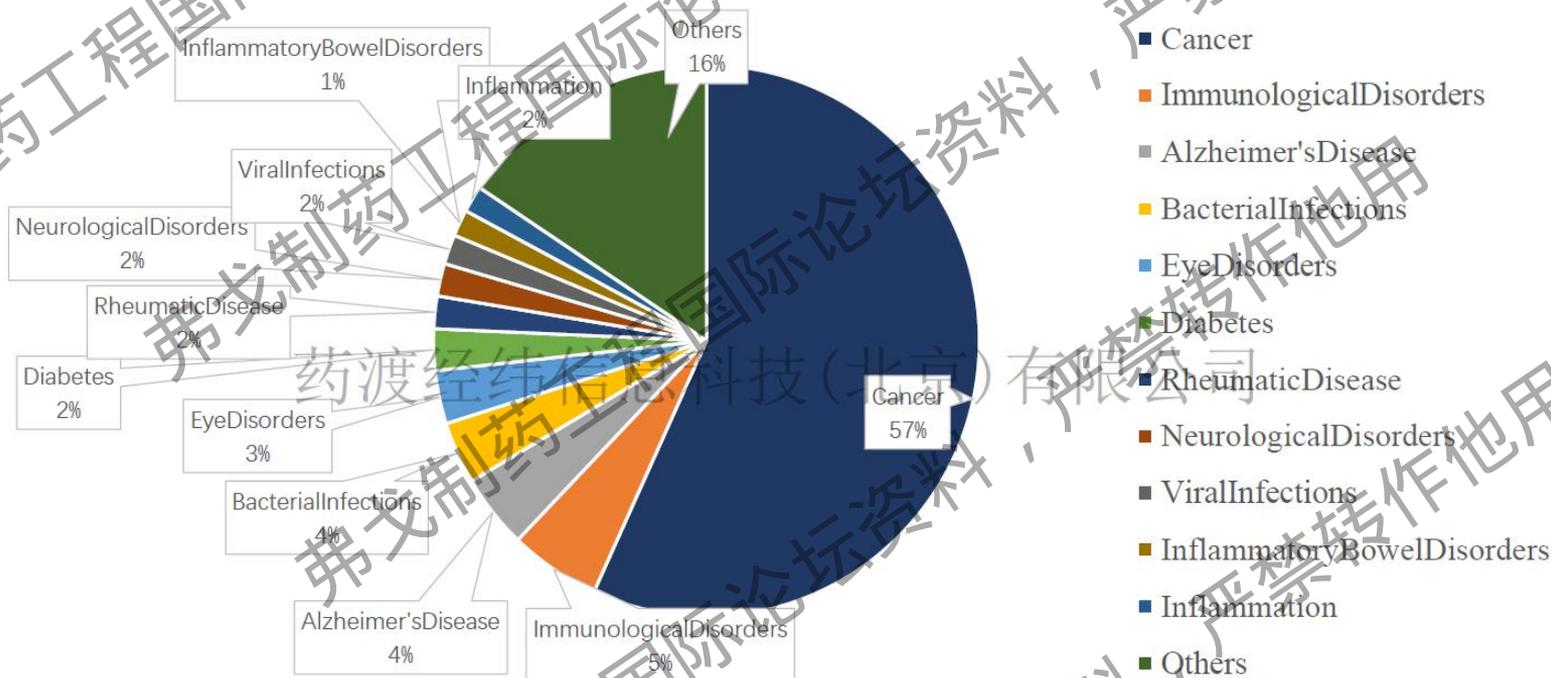


中国PD-L1单抗及生物类似物在研管线时间轴



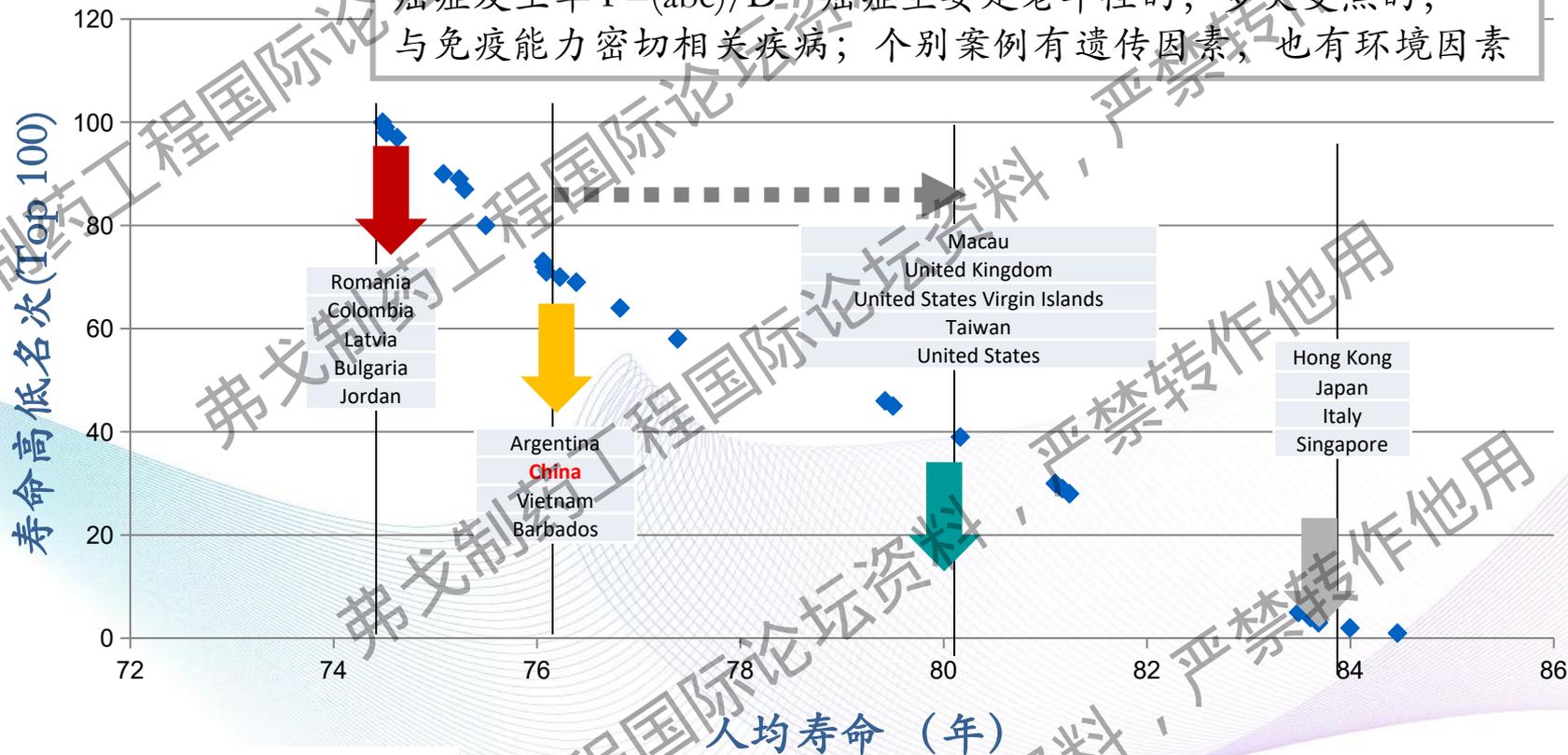
全球单克隆抗体研发疾病治疗领域分布

- 肿瘤仍是单抗的攻克重点，占比超过一半；其次为风湿性疾病、皮肤病等自身免疫疾病领域



全球人均寿命最高的100个国家

癌症发生率 $P=(abc)/D$ 。癌症主要是老年性的，多突变点的，与免疫能力密切相关疾病；个别案例有遗传因素，也有环境因素



目录

第一章

全球抗体及生物药格局的改变

第二章

癌症由缺医少药的急性病转为慢性病的趋势

第三章

抗体药工艺技术成熟加速药价的下滑

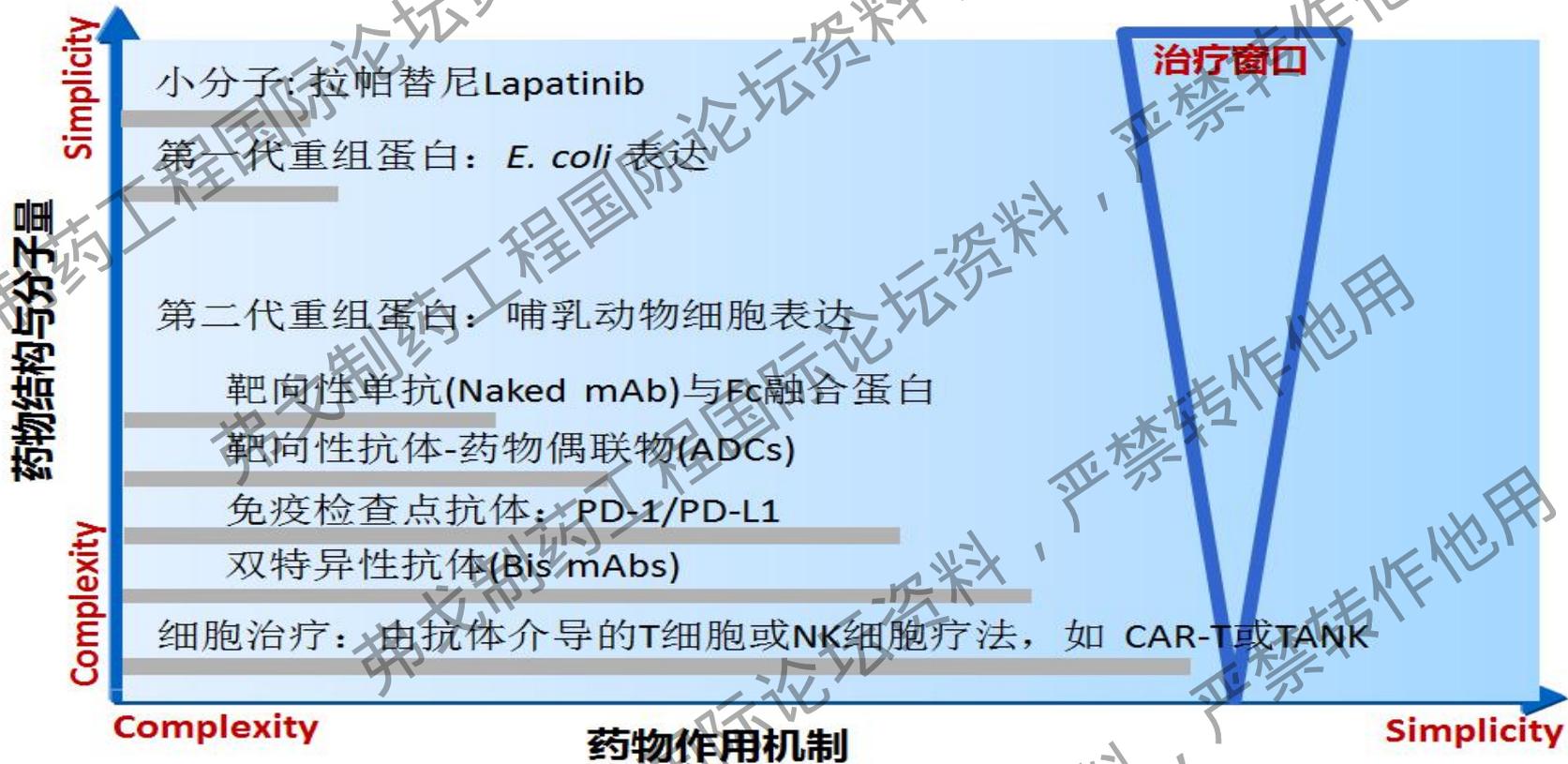
第四章

未来的市场需求：机会与挑战

第五章

结论

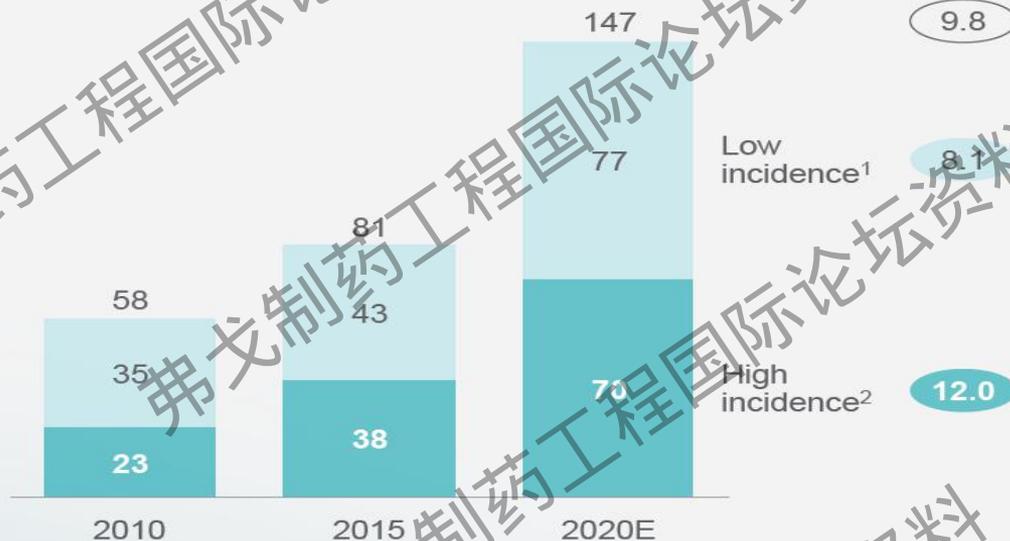
肿瘤学研究：复杂性与简单性之间的博弈



Lower-incidence tumor types are expected to account for >50% of sales by 2020 (美国与欧洲)

Oncology revenue from by cancer type³
\$ billion

CAGR⁴ 2010-20
%



Included in lower-incidence cancers

- Brain
- Head and neck
- Esophageal
- Thyroid
- Stomach
- Liver
- Pancreatic
- Other GI
- Renal
- Myeloma
- Hodgkin's lymphoma
- Leukemia
- Bladder
- Ovarian
- Cervical
- Skin (melanoma, BC)
- Neuroendocrine
- Sarcoma
- Bone (incl. mets)

¹ Less common cancers are those with incidences less than 30,000 patients that are treated with pharmaceutical therapies. Includes 49 indications

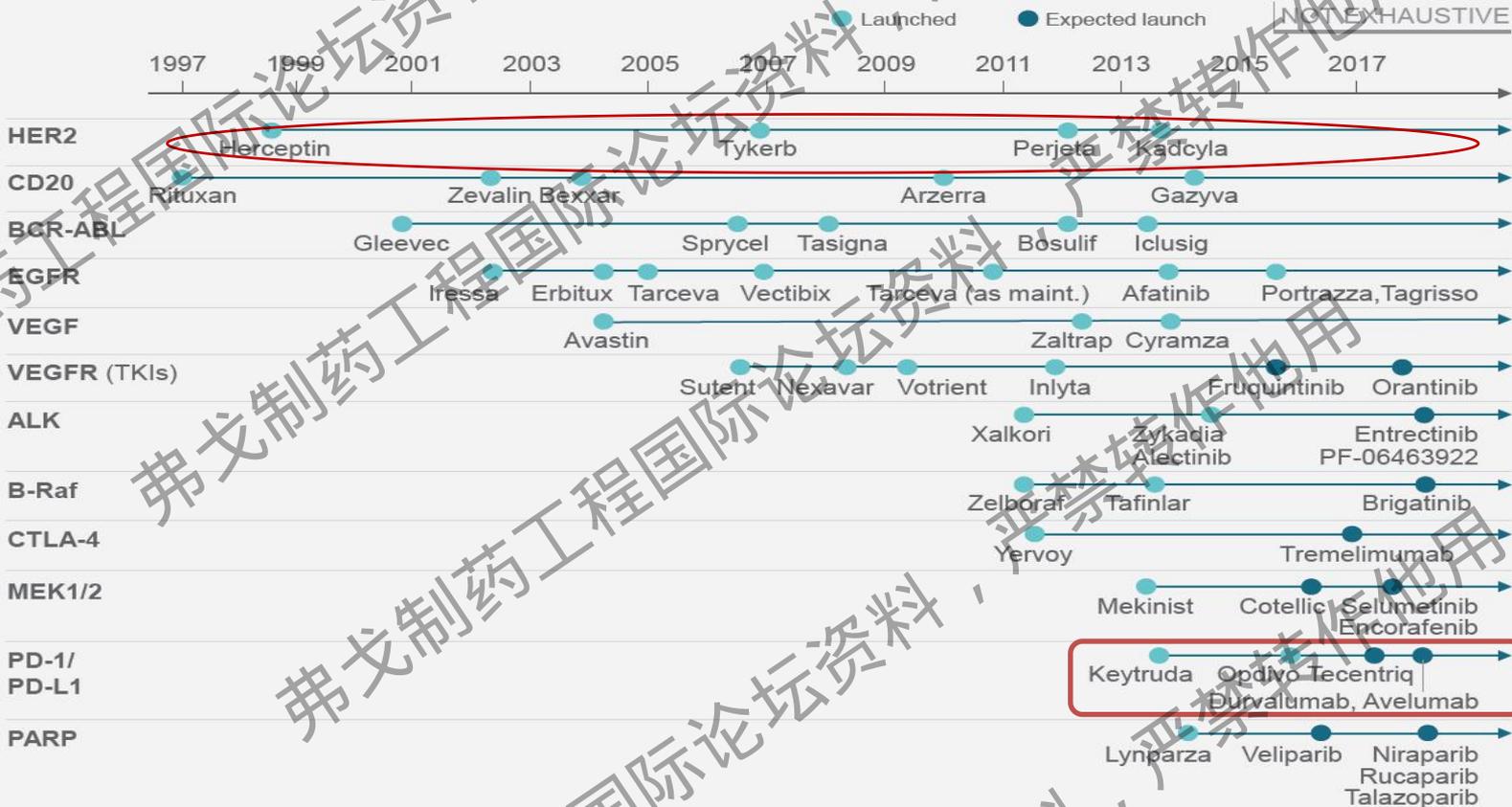
² Lung, colon, breast, prostate, and non-Hodgkin's lymphoma

³ Excludes supportive care revenue

⁴ Compound annual growth rate

Source: EvaluatePharma® 2015

Product life cycle has shortened by almost fivefold from HER2 to now



Source: Pharmaprojects

绝大多数癌症5年内将变成慢性病

1. 以单克隆抗体为主的单药或者与小分子的联合免疫疗法是第一战线的主力军
2. 以单克隆抗体为主的，加上融瘤病毒；或者以单克隆抗体为主的，加上个性化的肿瘤疫苗将是绝大多数癌症5年内将变成慢性病的终结章

癌症发生率 $P=(abc)/D$ 癌症主要是老年性的，多突变点的，与免疫能力密切相关疾病；个别案例有遗传因素，也有环境因素

目 录

第一章

全球抗体及生物药格局的改变

第二章

癌症由缺医少药的急性病转为慢性病的趋势

第三章

抗体药工艺技术成熟加速药价的下滑

第四章

未来的市场需求：机会与挑战

第五章

结论

抗体平台技术日趋成熟/生产成本连续下降

一次性使用系统(SUS)的广泛使用/灵活的生产设施

<0.5g/L ~1g/L

2-3g/L

3-5g/L

ADC/Bis mAb 出现

治疗性抗体成功问世并进入产业化

〔免疫原性问题〕

〔治疗性抗体, 对RA(类风湿性关节炎) 效果佳, 但也仅能延长癌症病人6-8个月的生存期〕

〔免疫检查点抗体〕

1986

1991

1996

2001

2006

2011

2016

OK3 Promatic mouse mAb

ReoPro

Rituxan

Synagis/Herceptin

Humira

Avastin

Removab

TDM-1

Opdivo/Keytruda

Blinatumomab

嘉和生物药业
Genor Biopharma

近来进入中国医保目录的生物药

产品（人民币）	原价	医保价	降价%
赫赛汀	21613	7600	64.80
阿瓦斯汀	5176	1998	61.40
利妥昔	16041	8290	48.30
利拉鲁肽(GLP-1类似物)	723	410	43.30
尼妥珠单抗	2378	1700	28.50
雷珠单抗	7125	5700	20.00

全系降价60%! 安进新型降脂药
Repatha美国价格大幅下调, 提高
患者获药能力

重磅! 生物谷2019年会议列表, 点击查看
来源: 本站原创 2019-01-09 15:14

AMGEN® 安进

2019年1月9日讯 /生物谷BIOON/ --美国生物技术巨头安进(Amgen)近日宣布,作为公司致力于提高心脏病发作和中风高危高胆固醇患者群体对创新生物疗法负担能力的一部分,新型降脂药Repatha(evolocumab)所有设备产品在美国市场均以目录价格60%的折扣出售,即每年5850美元,包括Repatha Pre-Filled Svrinae(预充式注射器)、Repatha Pushtronex(带预

**全球趋势:
生物药和小分子药物一样走在降
价的道路上,除非.....**

治疗性生物药的开发

成本是最大的问题! (生物类似药与创新药)

发现 > 筛选 > 获得先导化合物 > 先导化合物优化 > 临床前 > 临床1期 > 临床2期 > 临床3期 > 申报 > 上市 > 上市后临床4期

靶点选择

分子选择

临床前与临床制剂生产

药理学、药代动力学和毒理学研究

药物申报与实施策略

临床安全性、生物学活性以及有效性

市场策略

靶点验证后的药物开发费用:

分子设计研发.

工艺和CMC

临床研究, 病人和剂量的选择以及临床终点的设计
以探索药品在人体上 **PK, PD/脱靶率**
进一步确定药物的 **安全性和效能**

10%成本投入 10%成本投入

80%成本成本, 且带有不确定性

新药、生物类似药还是其他

财力与智力上的竞争：同类首创



药物研发的市场现实

目 录

第一章

全球抗体及生物药格局的改变

第二章

癌症由缺医少药的急性病转为慢性病的趋势

第三章

抗体药工艺技术成熟加速药价的下滑

第四章

未来的市场需求：机会与挑战

第五章

结论

未来的市场需求: 挑战与机会

1. 抗体类生物类似药
 - a) 非常广泛的竞争: 原研药与其他生物类似药
 - b) 成本效益必须明显**
 - c) 成药可行性 (临床3期的相似性?) 与市场的不确定性
2. 快速跟进的抗体药
 - a) 与同类首创分子的全球化竞争
 - b) 好靶点/大市场/价格竞争
 - c) 精准医疗 (个性化医疗) 推动了联合疗法: 靶向治疗 + 免疫治疗, 用药剂量可进一步减少**
 - d) 进一步降价**
3. 新靶点的创新抗体药
 - a) 不太可能产生重磅炸弹型药物**
 - b) 不确定的市场大小

新型生物药的挑战与机会

类别	验证时间	研发速度	费用	成药可行性	竞争关键
针对新靶点的新型抗体药或小分子药	8-10年	慢	高	不可控	成药可行性
针对肿瘤治疗的免疫检查点的新型抗体药或小分子药	>10年	慢	高	不可控	成药可行性
双特异性抗体	≥ 2-5年	OK	中	OK	协同效应 剂量和 毒性
免疫细胞疗法 (CART or NK)	≥1-3年	快	低	可控	治疗窗口 剂量及 毒性 可以用相似化学的 双靶点抗体 取代
肿瘤疫苗	≥1-3年	快	低	可控	靶向对PD-1抗体或其他疗法无效的肿瘤

单克隆抗体的问题和双靶点抗体的机会

1. **TARGET:** Very few of good targets left for oncology study
2. **NATURE** of mAb THERAPEUTICS: Low toxicity and high dosage
3. **COST:** High cost for manufacturing
4. **BIC:** Hard to pickup so-called Best in class

1. **TARGET:** 绕开单克隆抗体对已经验证过的优秀靶点的惨烈竞争
2. **NATURE** of mAb THERAPEUTICS: 争取在生物学方面做到1+1>2,包括药效和毒性
3. **COST:** 尽量降低生产成本
4. **BIC:** 有合适的方法筛选到BIC
5. **Subcu. (subcutaneous) Injection Possibility** (vol. <1ml/per injection when the dosage is 50 mg/dose or less).

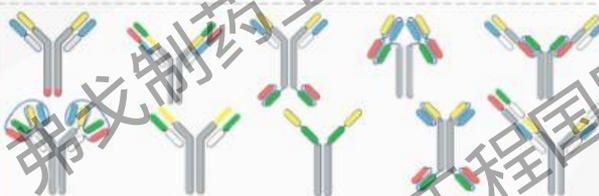
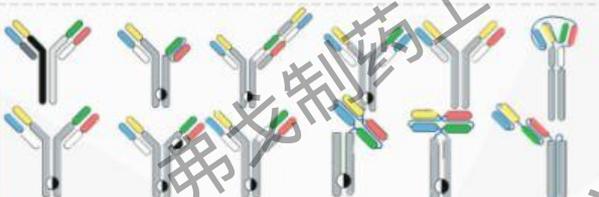
因此, BsAb是抗体药物的升级换代

Four Critical Desires for Bispecific mAbs

1. Biological synergy (low dose)
2. Reduced toxicity (dosing flexibility)
3. Very minimal CMC issues
4. Less worries about immunogenicity issues after a long time treatment

双特异性抗体技术平台按结构分为三类，不对称结构具有明显优势

多样化的双抗结构类型

主要结构	优点	缺点	上市举例
非 IgG样 	<ul style="list-style-type: none"> 结构简单 临床给药量低，不到普通抗体用量的十分之一 免疫原性弱 	<ul style="list-style-type: none"> 缺点半衰期短（仅2个小时） 结构不稳定，表达量低，工艺困难 	<ul style="list-style-type: none"> Blinatumomab, 应用 Tandem scFV及BiTE技术平台, 2014年Amgen上市, 急性淋巴细胞白血病
对称 IgG样 	<ul style="list-style-type: none"> 近似天然IgG的结构及稳定性 工艺成熟，表达量高 	<ul style="list-style-type: none"> 空间双特异结合作用有限 	
不对称 IgG样 	<ul style="list-style-type: none"> 解决了knob-into-hole技术在common light chain方面的技术瓶颈 实现了肿瘤抗原的双价结合和CD3的单价结合，能够在结合肿瘤抗原时减小CD3抗体带来的毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 技术路线长，设计和工艺难度较高 	<ul style="list-style-type: none"> Catumaxiomab应用 Triomab asyme 1+1 (Rat-mouse hybrid IgG) 平台, 2009年费-卡上市 (于2017年撤市), 恶性腹水 Emicizumab应用Hetero H₂L IgG1技术平台, 2017年罗氏上市, 血友病

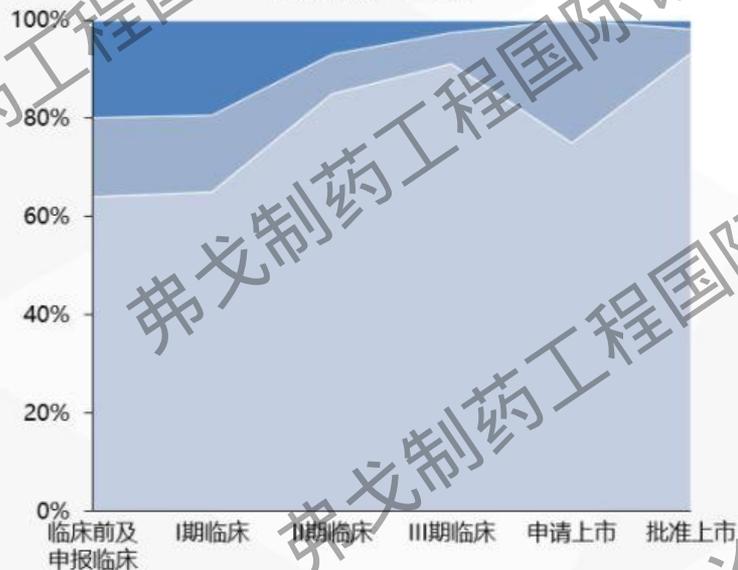
资料来源: Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline, Nature Reviews, 2019; 医药魔方研究与分析

双抗是全球抗体药物研发趋势之一

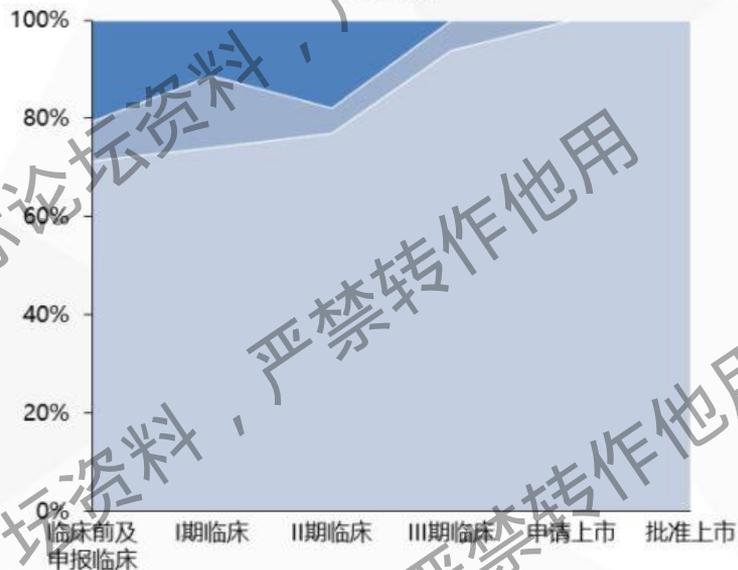
全球抗体研发情况

■ 双抗 ■ 抗体偶联 ■ 其他抗体

全球 (除中国内地)



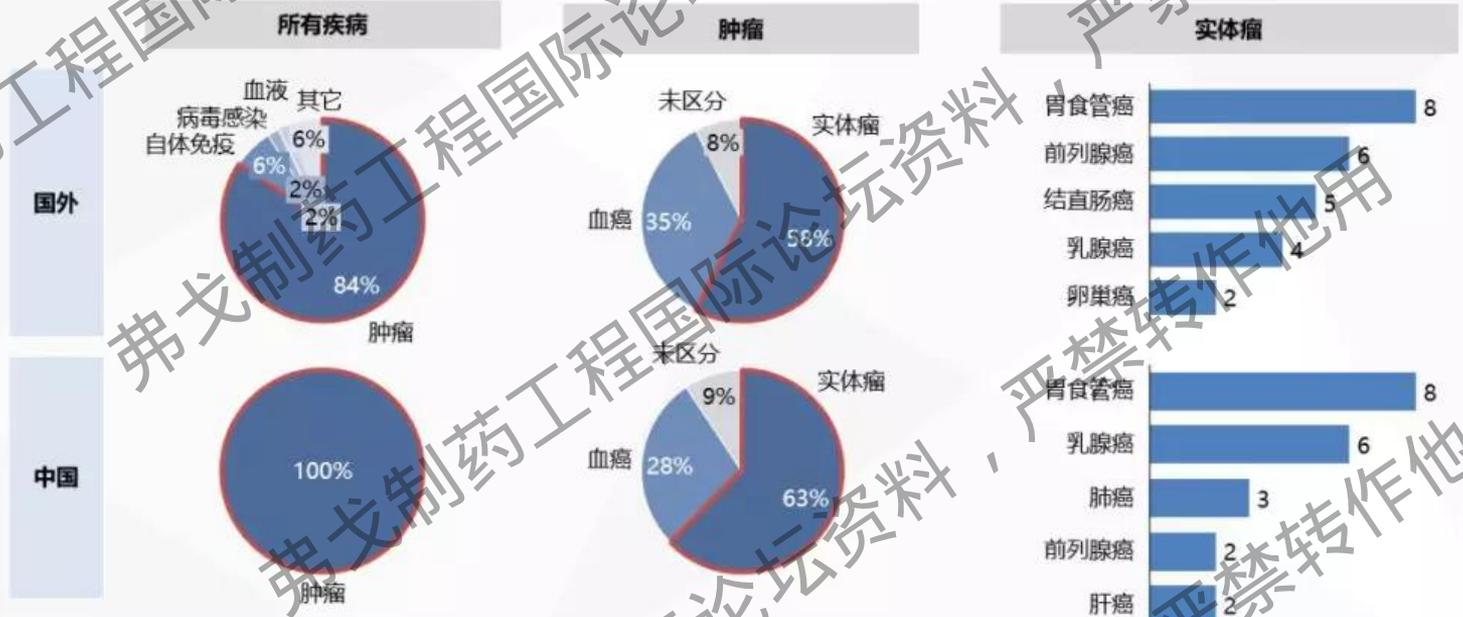
中国内地



资料来源: NextPharma®数据库; 医药魔方研究与分析

全球双抗疾病分布较广泛，肿瘤占比高，而中国都为肿瘤

全球双特异性抗体数量疾病领域分布（只包括进入临床的，数据截止2020-2-28）



资料来源: NextPharma®数据库; 医药魔方研究与分析

PD1/PDL和HER2是全球双抗热门靶点，国内HER2布局最多

全球双特异性抗体数量单靶点分布 (只包括进入临床的, 数据截止2020-2-28)

研发阶段: 批准上市 III期临床 II/III期临床 II期临床 I/II期临床 I期临床 xx 中国进入临床的双抗数量



资料来源: NextPharma®数据库; 医药魔方研究与分析

全球双特异性抗体代表靶点

全球双抗代表靶点分析 (数据截止2020-2-28)

	参考药品	研发阶段	适应症	临床结果	国内布局企业
CD3/BCMA	BI-836909 (AMG 420)	I期临床	多发性骨髓瘤	总体缓解率达到了70%，缓解持续的单位时长为9个月，正在开发第二代版本AMG-701，与AMG-420相比具有延长的半衰期	百济神州，和铂药业
HER2	ZW25	II期临床	HER2阳性乳腺癌 HER2阳性胃癌 结直肠癌、胆道癌	对T-DM1耐药的患者的ORR分别为：胃癌联用化疗56%；胃癌单用39.1%；结直肠癌46.2%；胆道癌66.7%	百济神州，康宁杰瑞，和铂医药，友芝友，天广实，步长等11家
c-met/EGFR	JNJ-61186372	I期临床	非小细胞肺癌	ORR: 28%，适用第三代EGFR耐药患者	信达生物，贝达药业
Ang2/VEGF-A	faricimab	III期临床	糖尿病黄斑水肿 湿性年龄相关性黄斑变性	在糖尿病黄斑水肿初治方案中优于雷珠单抗，BCVA: +13.9 vs +10.3 letters (p=0.03)	无
CD3/CD20	REGN1979	II期临床	滤泡性淋巴瘤 弥漫性大B细胞淋巴瘤	FL: ORR为93% (13/14)，CR为71% (10/14)；DLBCL: ORR为57% (4/7)，且均为完全缓解，其中2例为经CAR-T疗法治疗失败的患者	博横生物，宜明昂科
CD3/PSMA	pasotuxizumab	I期临床	去势抵抗前列腺癌	PSA-50 response: 19% (n=16)	百济神州

资料来源: NextPharma®数据库; 医药魔方研究与分析

国外双特异性抗体领先企业

双特异性抗体研发领先企业

只统计进入临床阶段的产品，数据截止2020-2-28

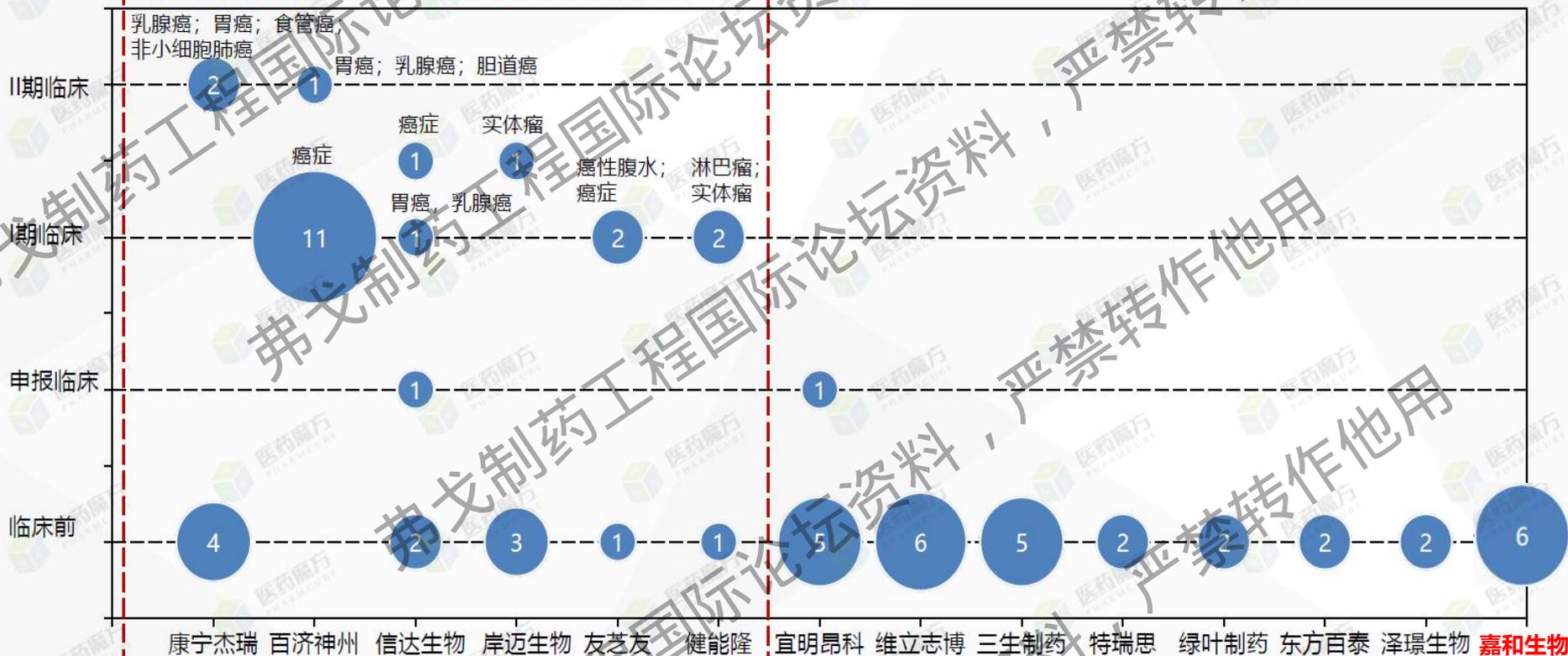


资料来源: NextPharma®数据库; 医药魔方研究与分析

中国双特异性抗体代表企业

中国双特异性抗体研发领先企业 (数据截止2020-2-28)

气泡大小: 在研双抗数量



资料来源: NextPharma®数据库; 医药魔方研究与分析

结语

新药研发包括生物药是非常冗长和高失败率的行业，特别是在资本严冬的最近几年。在资本不确定的情况下，有差异化（适应症）老靶点新分子可能是在药物价格持续下降的今天最佳选择。

双靶点或者三靶点抗体包括细胞治疗产品（包括CAR-T, CAR-NK）可能是其他有效的选择；但是如何在药物安全性中定义出有明显差异的药物有效性是在其临床研究中一个关键考虑。



Together we can do better!