“ 第11届弗戈制药工程国际论坛 ”
生物制剂分会场

全球抗体行业的挑战与机会：资本/创新/差异化

Challenges and Opportunities of Global Therapeutic Antibody Industry: Investment/Innovation/Differentiation

周新华博士
嘉和生物药业有限公司总裁/首席科学家

2019年7月18日
泰州医药高新园区

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：机会与挑战

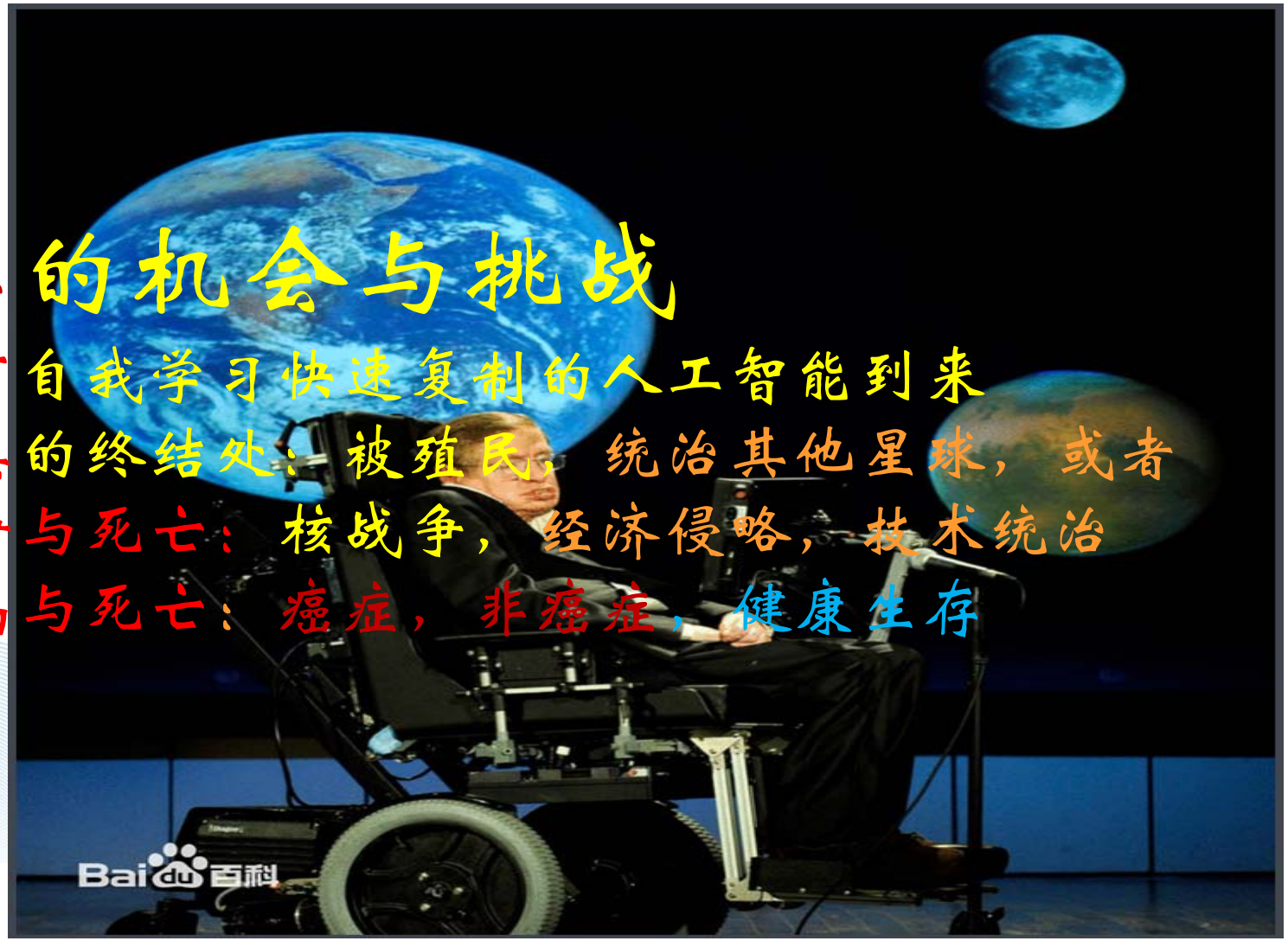
第五章
结论

沧海横流 方显英雄本色
资本严冬特点：资本严重贬值，融资艰难
摄图网

泡沫何时破裂???

人类的机会与挑战

1. 具有自我学习快速复制的人工智能到来
2. 人类的终结处：被殖民，统治其他星球，或者
3. 战争与死亡：核战争，经济侵略，技术统治
4. 疾病与死亡：癌症，非癌症，健康生存

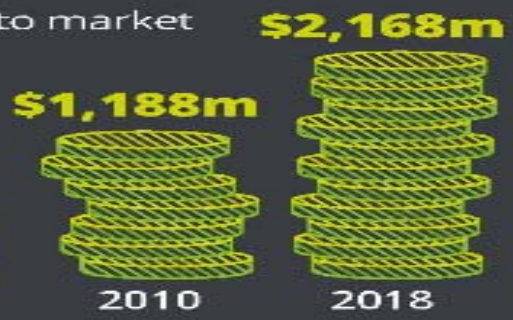


Unlocking R&D productivity

Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018

2018 results for large cap biopharma companies

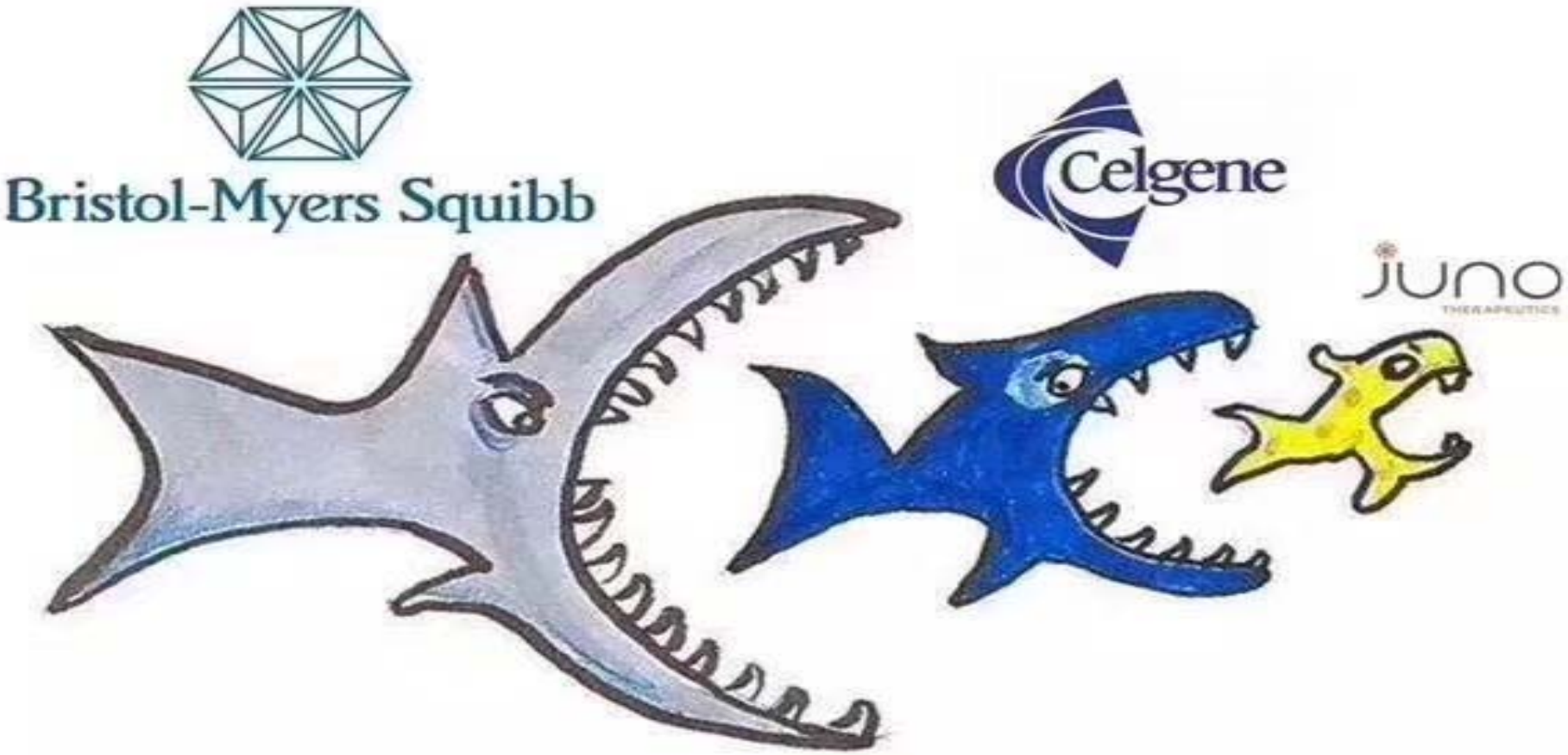
The cost to bring an asset to market has **increased** to **record levels** in 2018



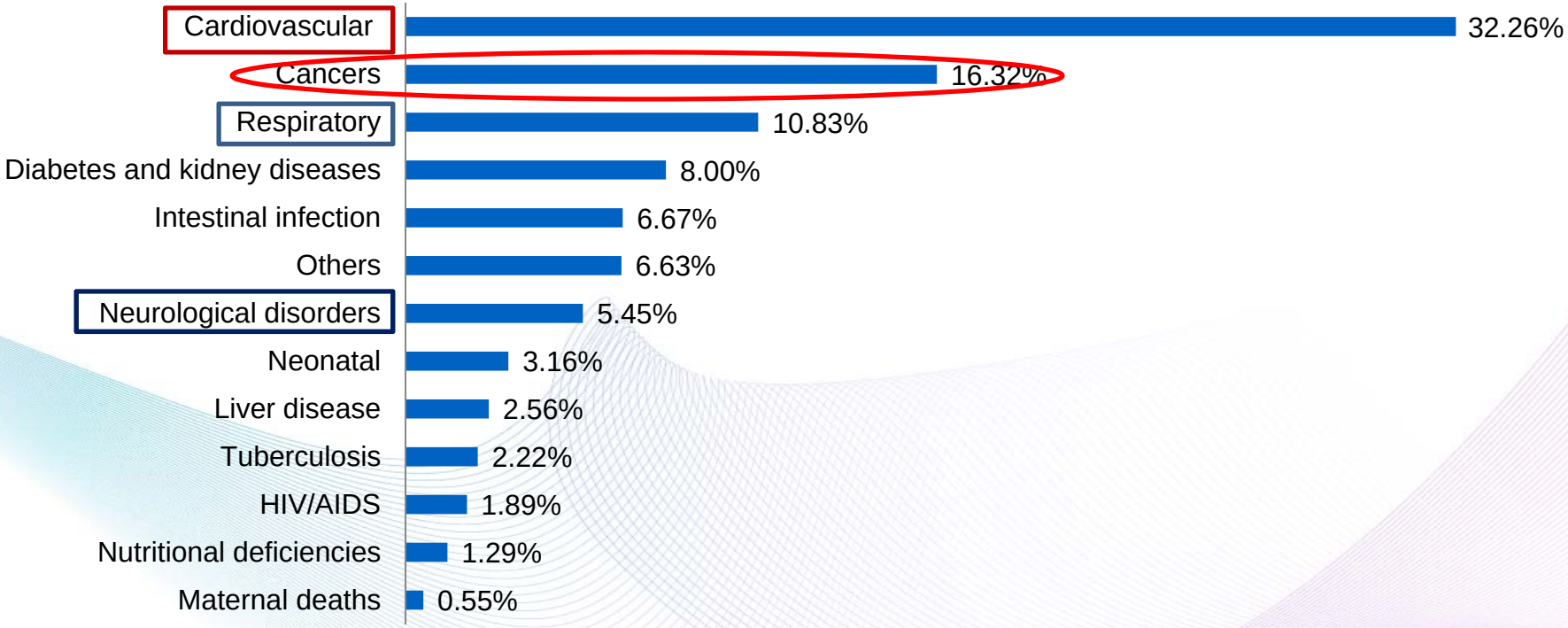
Late-stage pipelines are increasingly comprised of **oncology** assets

Forecast peak sales per

2018


Bristol-Myers Squibb
Celgene
juno
THERAPEUTICS

2016年按疾病分类的病人死亡分布

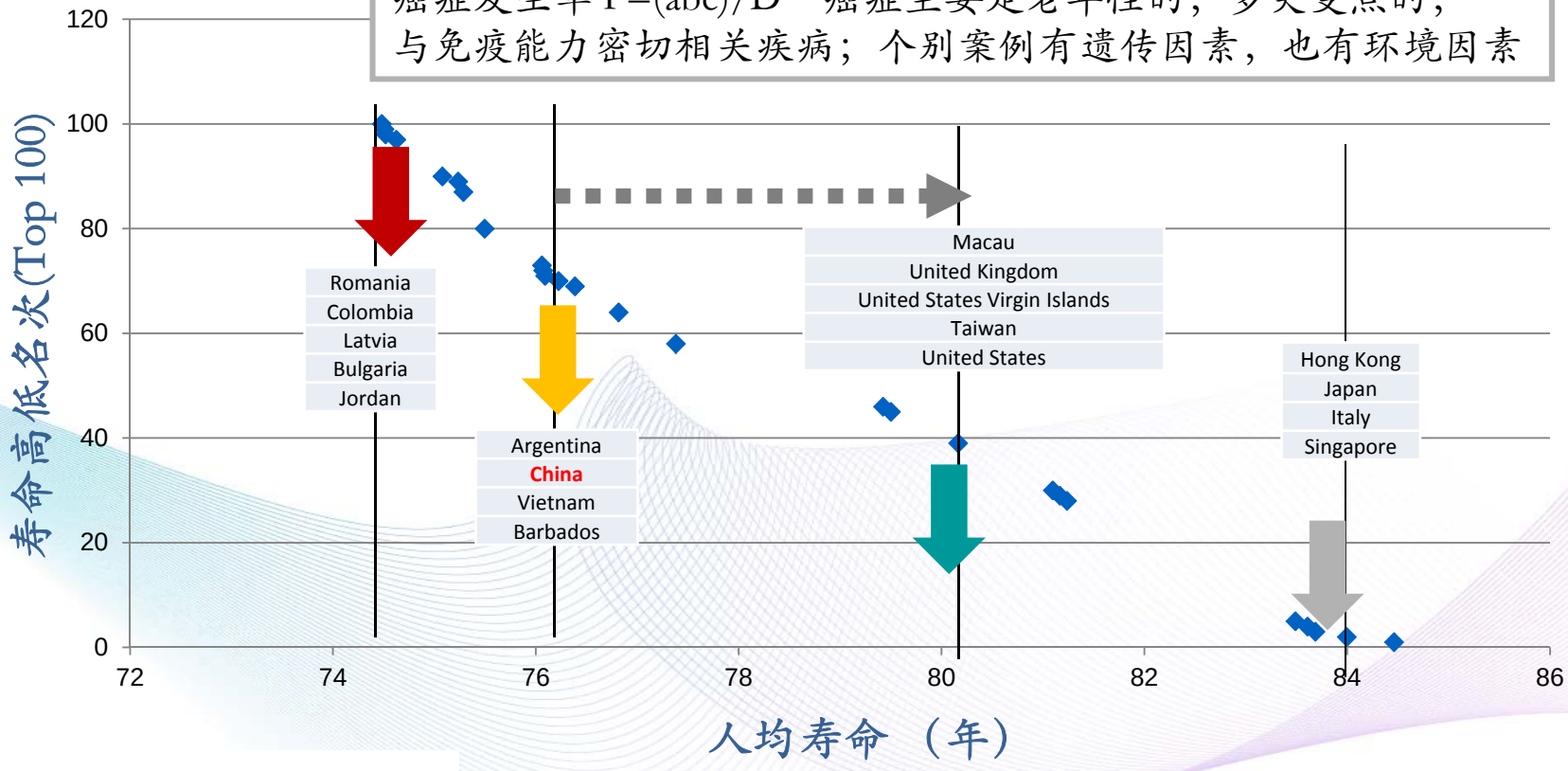


Source: IHME, Global Burden of Disease

嘉和生物药业 Genor Biopharma

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

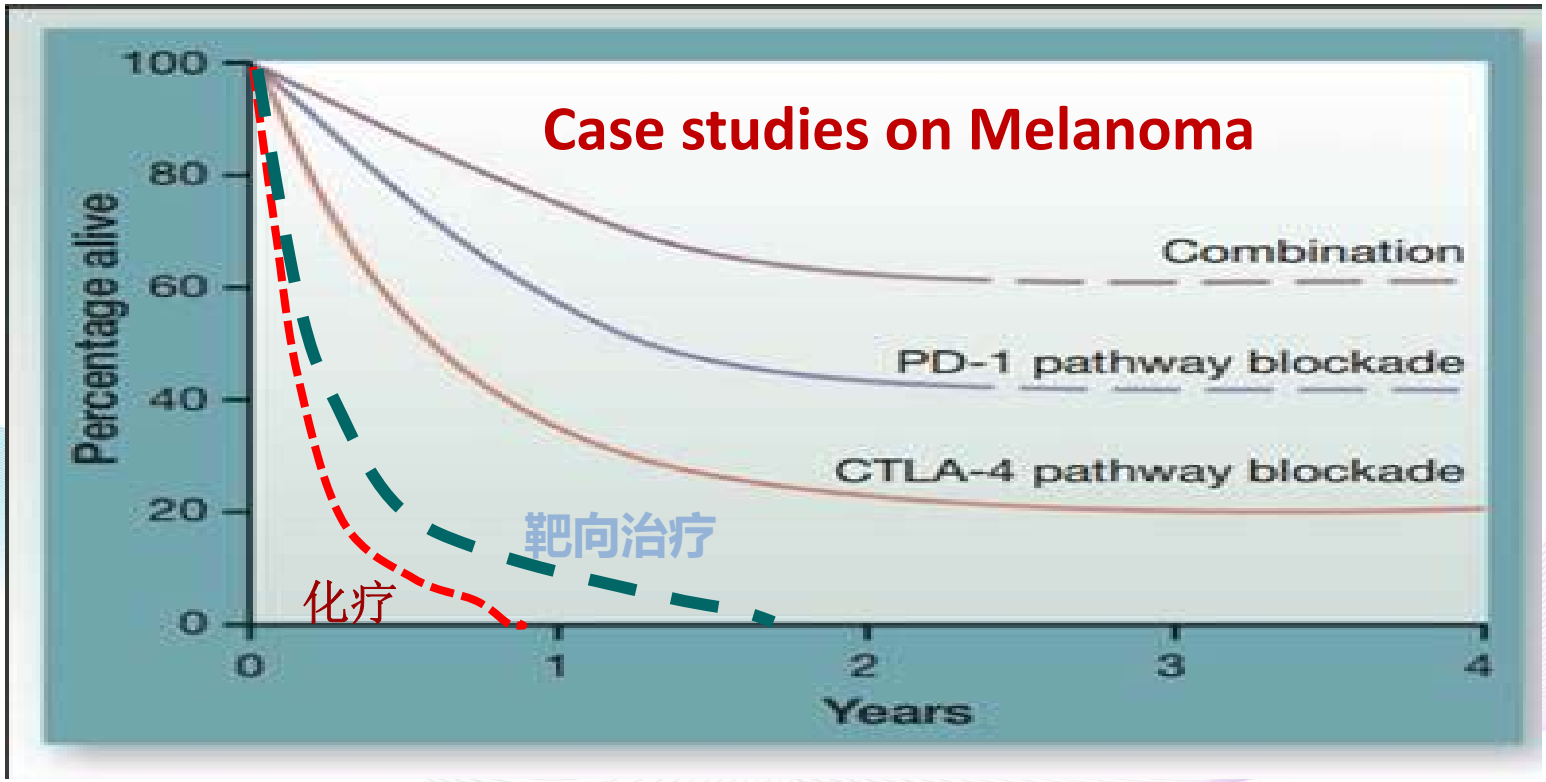
第二章
癌症由缺医少药的急性病转为慢性病的趋势

第三章
抗体药工艺技术成熟加速药价的下滑

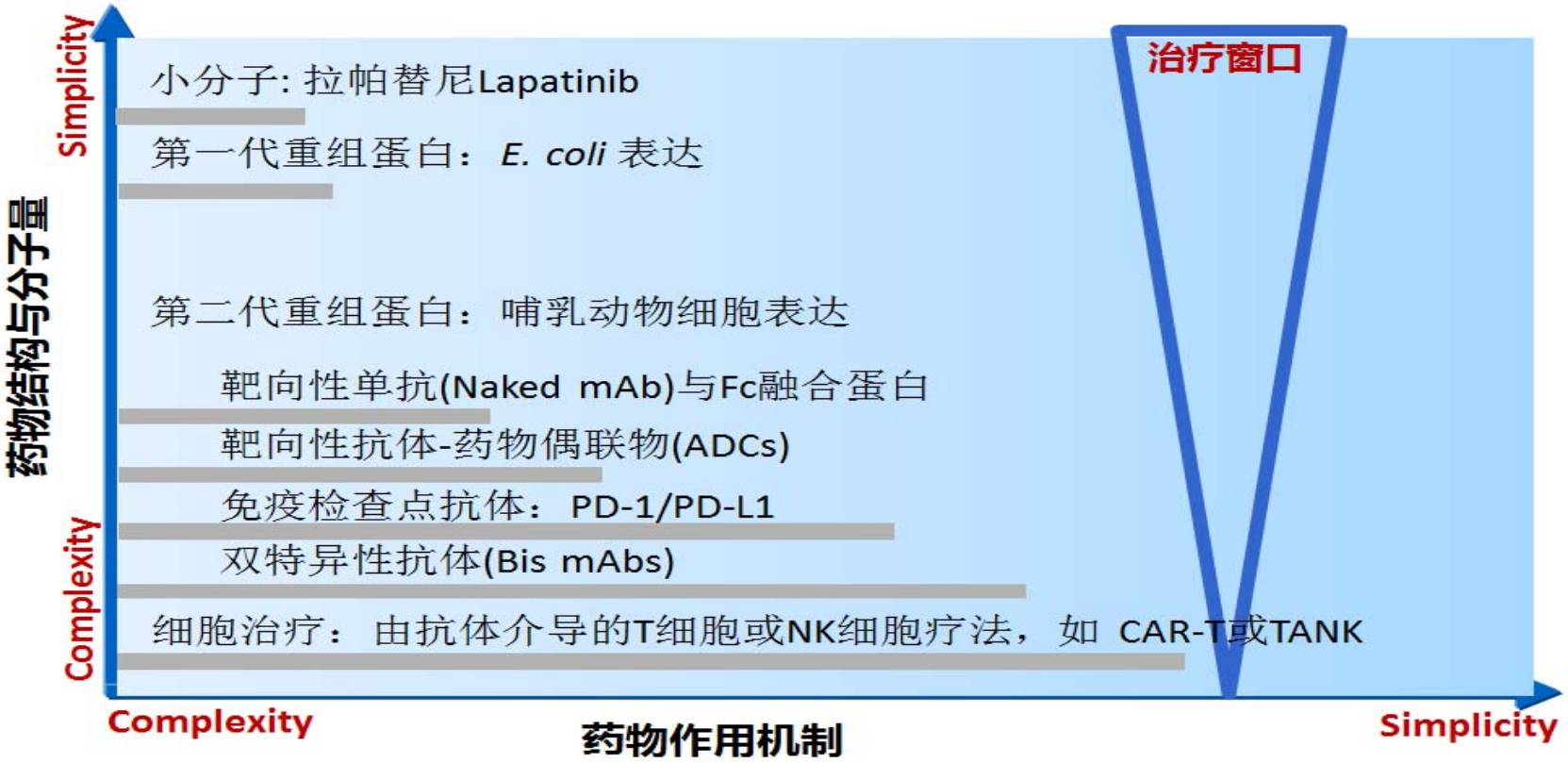
第四章
未来的市场需求：机会与挑战

第五章
结论

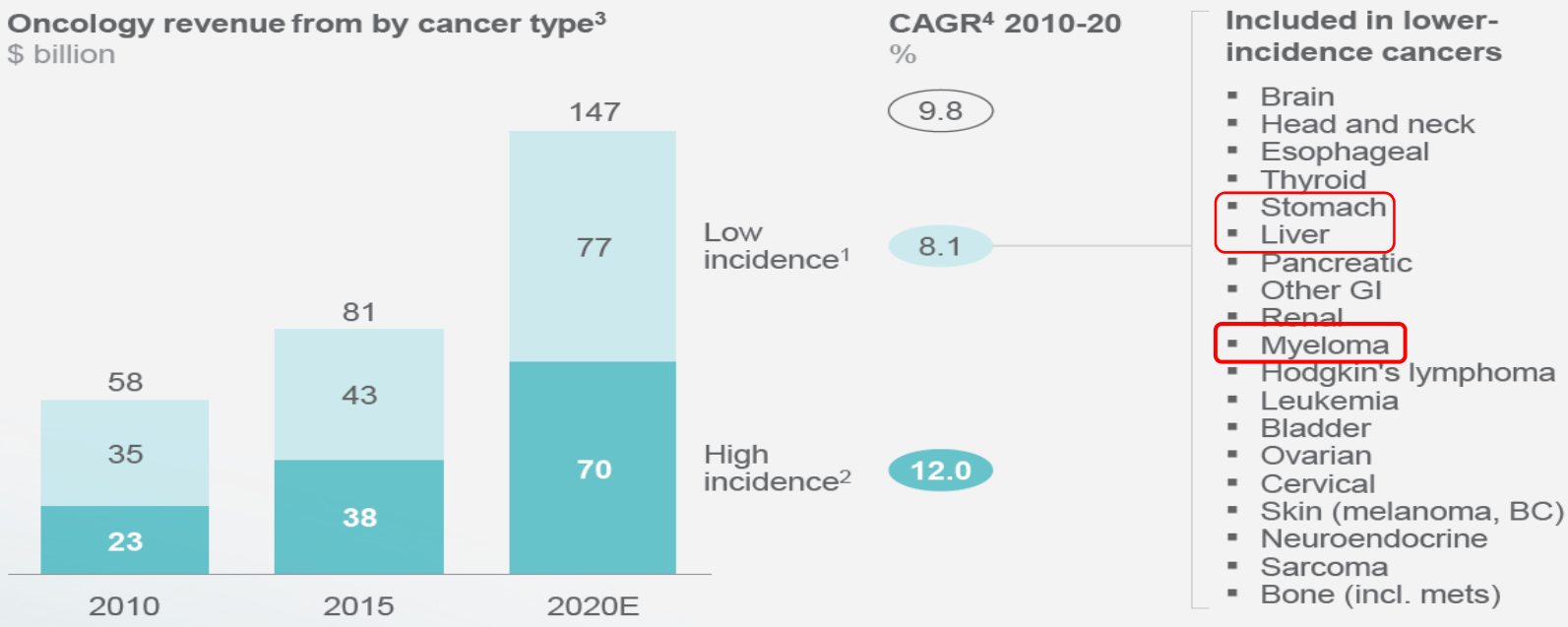
免疫疗法已成为癌症治疗领域的热点



肿瘤学研究: 复杂性与简单性之间的博弈

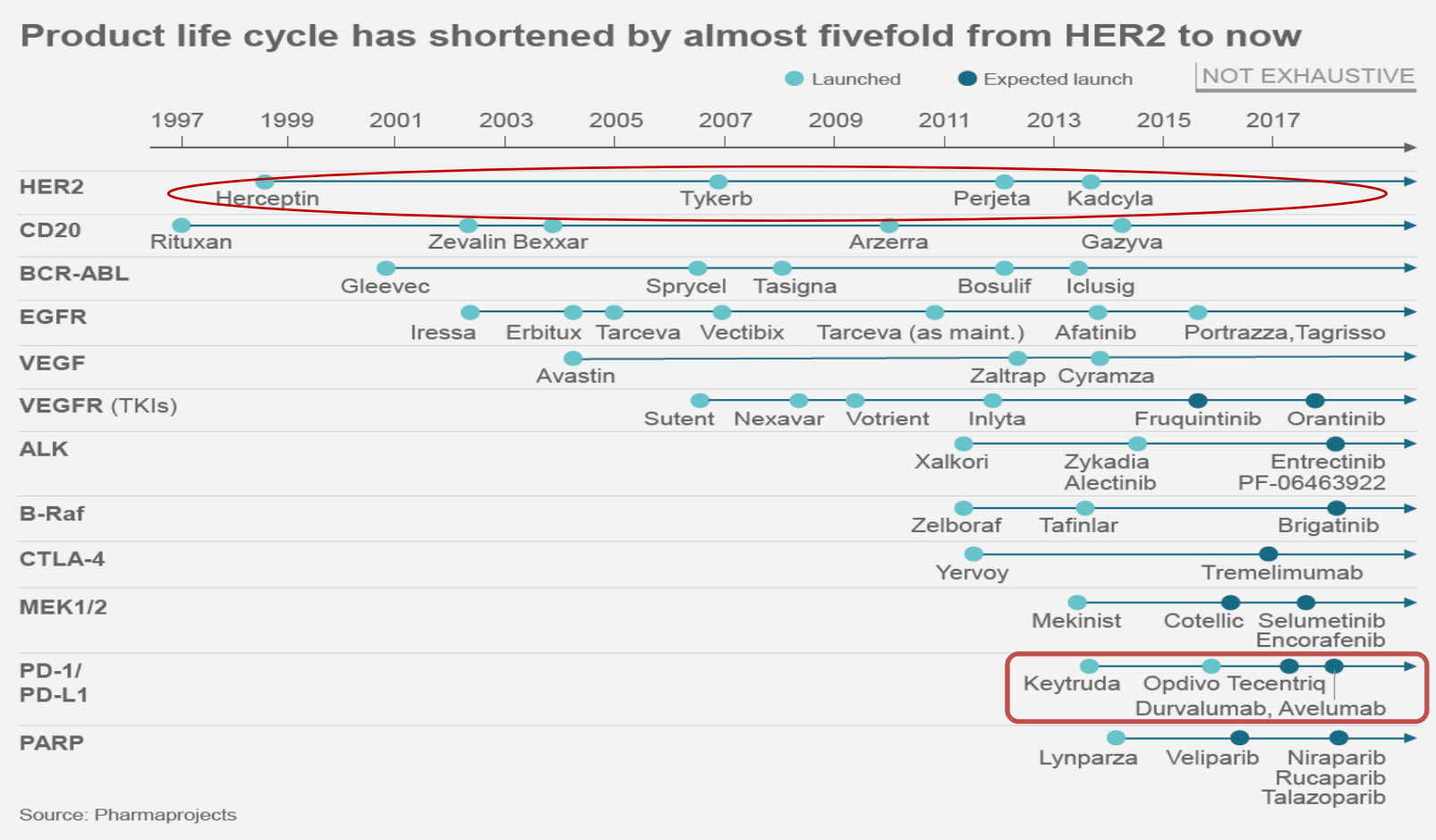


Lower-incidence tumor types are expected to account for >50% of sales by 2020 (美国与欧洲)



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
Launched
Expected launch
NOT EXHAUSTIVE
1997
1999
2001
2003
2005
2007
2009
2011
2013
2015
2017
HER2
Herceptin
Tykerb
Perjeta
Kadcyla
CD20
Rituxan
Zevalin Bexxar
Arzerra
Gazyva
BCR-ABL
Gleevec
Sprycel
Tasigna
Bosulif
Iclusig
EGFR
Iressa
Erbitux
Tarceva
Vectibix
Tarceva (as maint.)
Afatinib
Portrazza,Tagrisso
VEGF
Avastin
Zaltrap
Cyramza
VEGFR (TKIs)
Sutent
Nexavar
Votrient
Inlyta
Fruquintinib
Orantinib
ALK
Xalkori
Zykadia
Alectinib
Entrectinib
PF-06463922
B-Raf
Zelboraf
Tafinlar
Brigatinib
CTLA-4
Yervoy
Tremelimumab
MEK1/2
Mekinist
Cotellic
Selumetinib
Encorafenib
PD-1/
PD-L1
Keytruda
Opdivo
Tecentriq
Durvalumab, Avelumab
PARP
Lynparza
Veliparib
Niraparib
Rucaparib
Talazoparib
Source: Pharmaprojects

竞争红海，时不我待

1. 适应症
2. 病人群
3. PI (Principal Investigators)
4. 药价及成本
5. 市场及医保
6. 病人可及性

Roger Perlmutter（来源：英文原文）

世界制药巨头默沙东（美国默克公司）执行副总裁兼声名显赫的默沙东研究实验室（Merck Research Laboratories）之负责人罗杰•珀尔穆特（Roger Perlmutter）博士表示：“这台机器是如何运作的，我们的理解还很贫乏。”

在这个两难境地中坚持，Perlmutter博士和他的团队制定了默沙东的免疫治疗策略及其庞大的临床试验网络，选择药物与该公司的旗舰产品pembrolizumab（Keytruda，中文商品名“可瑞达”）开展联合用药试验。**在涉及pembrolizumab的900个左右（450多项组合研究）正在进行的试验中，超过一半的试验将默沙东的明星PD-1药物与另一种药物联合。**

PD-1(3)/PD-L1(3) mAb on Market

DRUG	COMPANY	TARGET	INDICATIONS (FDA APPROVAL)	SALES (Q3 2017) in millions
Keytruda (pembrolizumab)	MSD	PD-1	Melanoma, Non-small cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Cancer, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Microsatellite Instability-High Cancer, Gastic Cancer	USD 1, 047
Opdivo (nivolumab)	BMS	PD-1	Melanoma, Non-small cell Lung Cancer, Renal cell carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Head and Neck Squamous Cell Cancer, Urothelial carcinoma, microsatellite Instability-High or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer, Hepatocellular carcinoma	USD 1, 265
Tecentriq (atezolizumab)	Roche	PD-L1	Urothelial carcinoma, Non-small cell lung cancer	CHF 355
Bavencio (avelumab)	Pfizer/Merck	PD-L1	Merkel cell carcinoma, Urothelial carcinoma	-
Imfinzi (durvalumab)	AstraZeneca	PD-L1	Urothelial carcinoma	-

PD-1/PD-L1 mAb in China

Company	PD-1 mAb	Phase
BMS	nivolumab	Market
信达生物	IBI308	Market
MSD	pembrolizumab	Market
恒瑞医药	SHR-1210	BLA
百济神州	BGB-A317	BLA
君实生物	JS001	Market
Genor Bio	GB226	II
誉衡医药	GLS-010	I
丽珠制药	注射用重组人源化抗PD-1单克隆抗体	I
复宏汉霖	HLX10	I
百奥泰	重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液	I
康方生物	AK103	I

Company	PD-L1 mAb	Phase
Roche	atezolizumab	III
AstraZeneca	duralumab	III
康宁杰瑞	KN035	I
恒瑞医药	SHR1316	I
正大天晴	TQB2450	I
科伦药业	KL-A167	I
基石药业	CS1001	I

（截至2019年3月01日，在中国进行临床试验的厂家）

Unmet Medical Needs and Costs

1. 美国3.5亿人口已经批了3个PD-1抗体和3个PD-L-1抗体
2. 中国近14亿人口，按此计算应该批40个类似产品，特别是肿瘤病人人数远高于美国
3. 因此，就人口体量来说10-15个类似产品是可以接受的
4. 美国进口中国的3个PD-1抗体药物，价格是全球最低
5. 同时进入国家医保的要求导致进一步降价
6. 显而易见，药物成本将是药企必须考虑的问题

The objective response rate with anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy in 27 tumor types

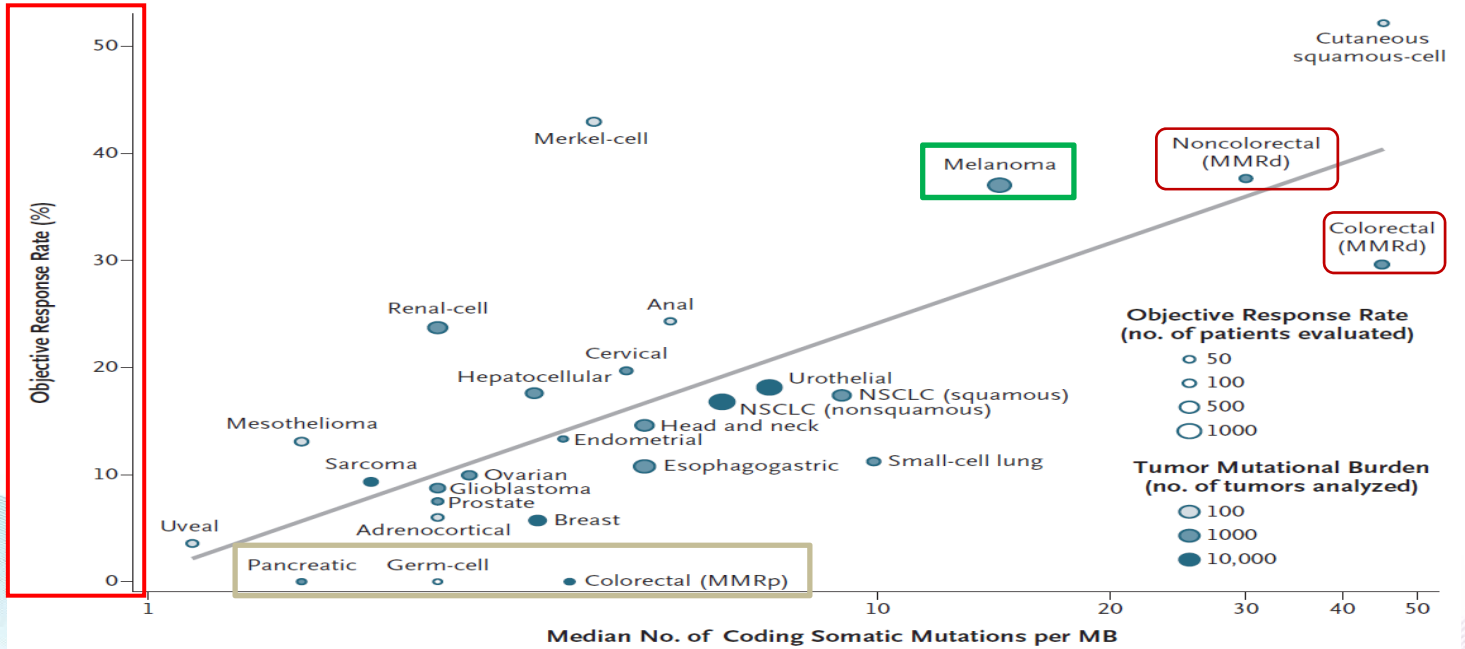
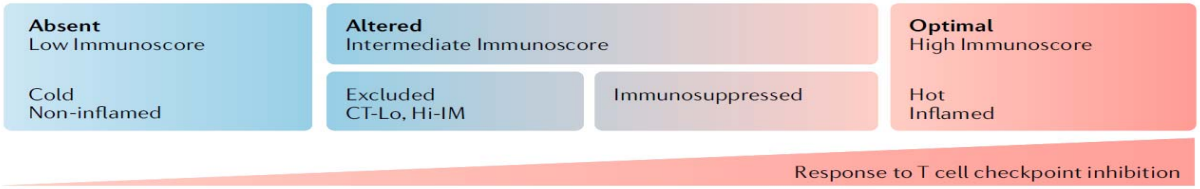


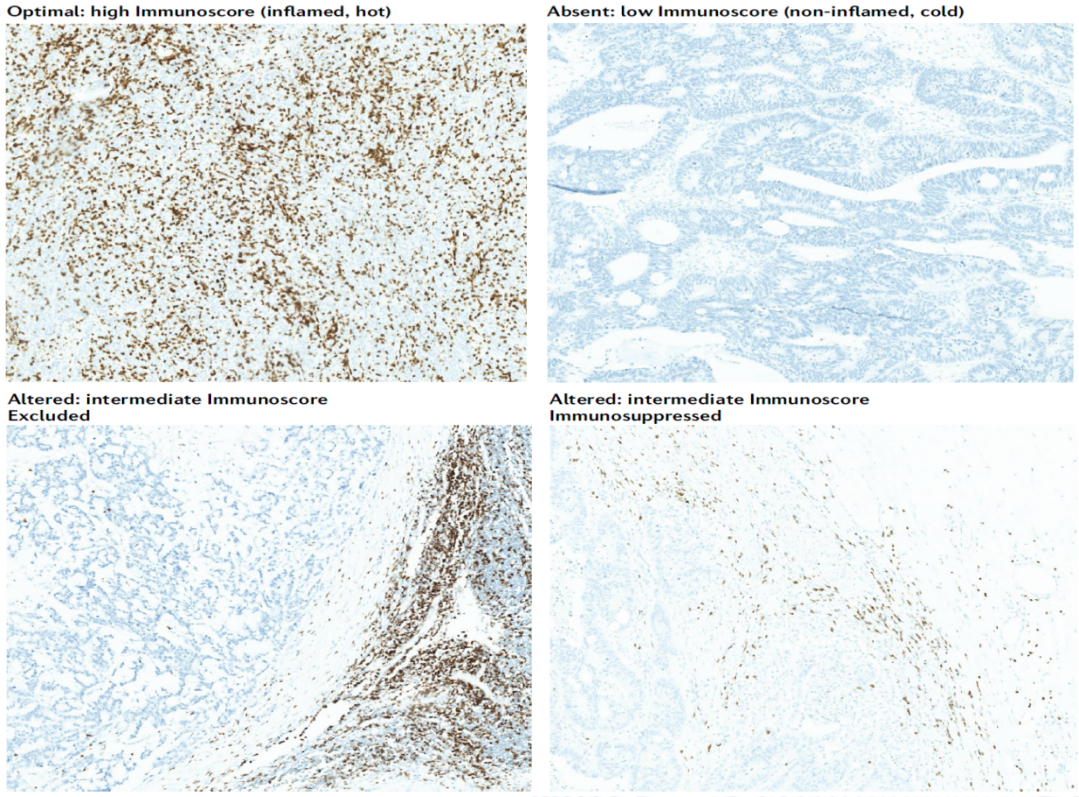
Figure 1. Correlation between Tumor Mutational Burden and Objective Response Rate with Anti–PD-1 or Anti–PD-L1 Therapy in 27 Tumor Types.

Shown is the median number of coding somatic mutations per megabase (MB) of DNA in 27 tumor types or subtypes among patients who received inhibitors of programmed death 1 (PD-1) protein or its ligand (PD-L1), as described in published studies for which data regarding the objective response rate are available. The number of patients who were evaluated for the objective response rate is shown for each tumor type (size of the circle), along with the number of tumor samples that were analyzed to calculate the tumor mutational burden (degree of shading of the circle). Data on the x axis are shown on a logarithmic scale. MMRd denotes mismatch repair-deficient, MMRp mismatch repair-proficient, and NSCLC non–small-cell lung cancer.

(N ENGL J MED 377; 25: 2500, 2017)

Cold and Hot tumors



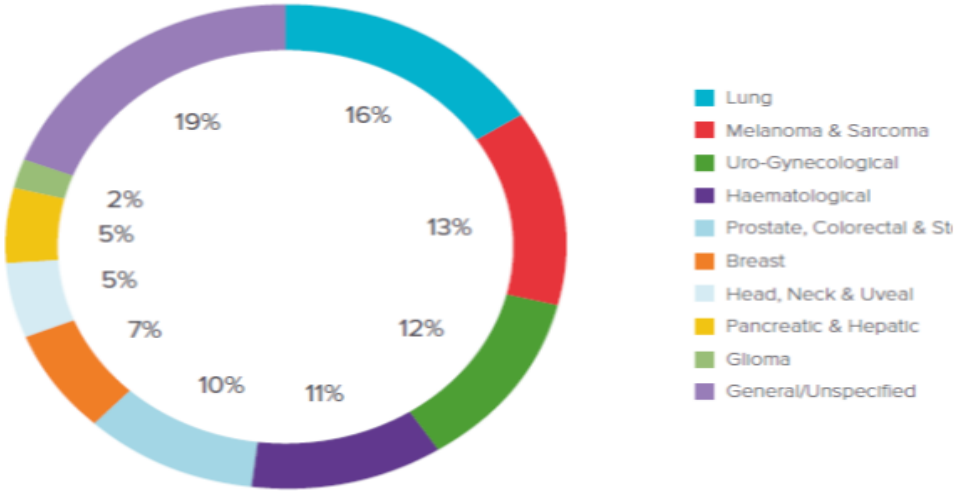


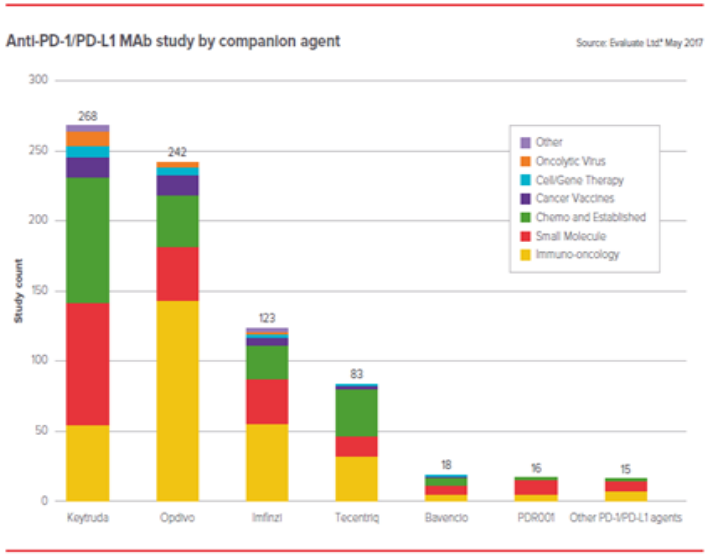
已有重要研究表明，在结直肠癌患者中，在肿瘤病灶处的免疫细胞的类型、密度和所处位置可以准确地预测患者的生存。

这一研究导致了**肿瘤免疫评分（Immunoscore）**的产生。这一基于共识的标准化评分系统通过对肿瘤中心和肿瘤边界（又称为浸润切缘，invasive margin）区域中的CD3+，和CD8+两种淋巴细胞的量化统计，可分为4级。**免疫评分为0的肿瘤在肿瘤中心和边界区域都没有CD3+和CD8+淋巴细胞，而免疫评分为4的肿瘤在肿瘤中心和边界区域都存在高密度的CD3+和CD8+淋巴细胞。**

目前人们经常提高的**“热”肿瘤和“冷”肿瘤**指的是出现淋巴细胞浸润和炎症的肿瘤和没有淋巴细胞浸润和炎症的肿瘤。**这两个概念与分数为4和分数为0的肿瘤有较好的对应关系。**然而，除了“热”和“冷”肿瘤以外，根据肿瘤的免疫特征，它们还有其它两种类型：一种称为**“排除型”（excluded）**，这种类型的肿瘤边缘存在大量CD3+和CD8+淋巴细胞，但是这些细胞无法浸润到肿瘤中心。另一种称为**“免疫抑制型”（immunosuppressed）**，这种类型的肿瘤的中心和边缘区域虽然都有淋巴细胞，但是细胞的密度不高

Anti-PD-1/PD-L1 mAb combination studies by indication





(Evaluate Ltd. May 2017)

关于对免疫疗法无响应这个问题，有三种解决的可能性：

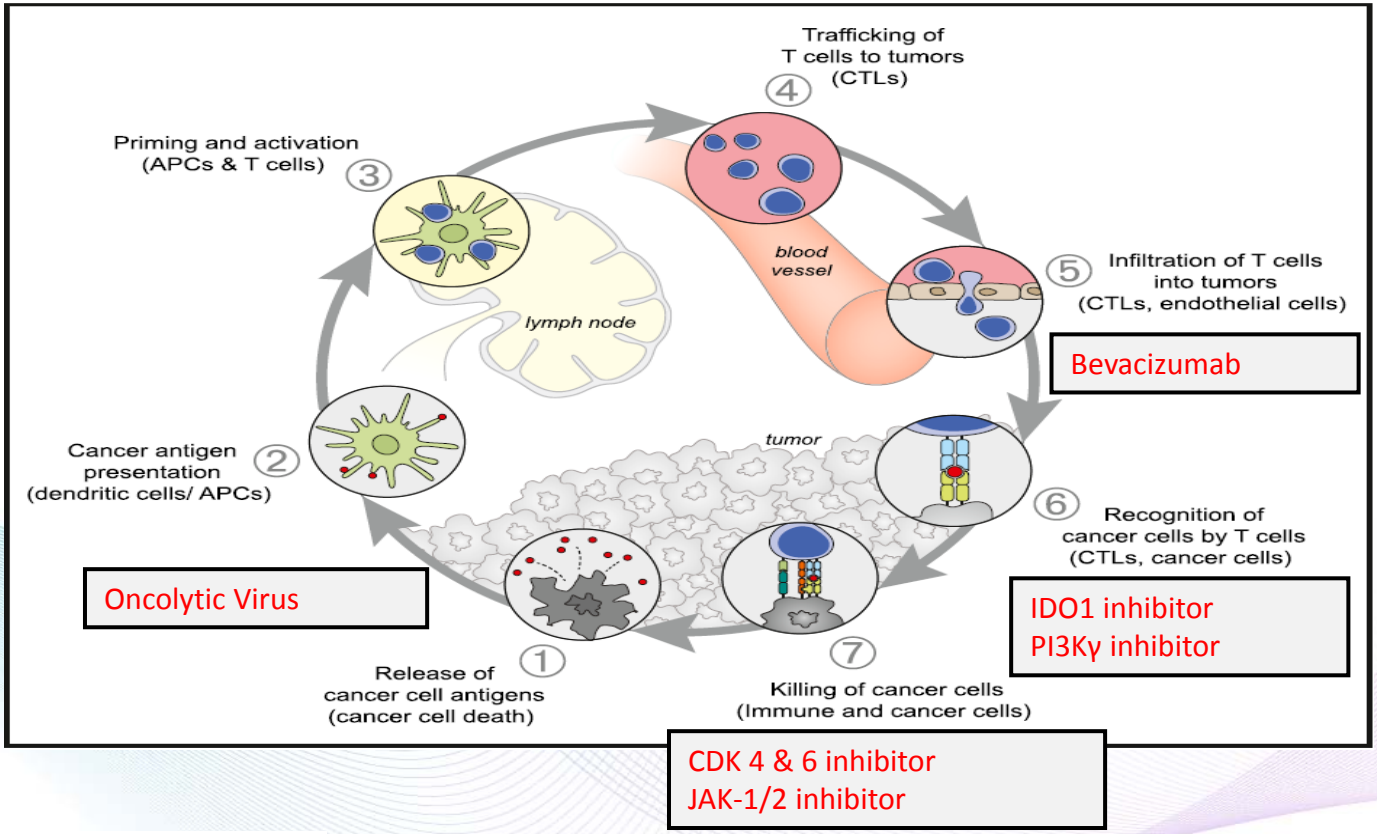
第一是免疫系统无法“看到”某种癌症。在这种情况下，你将不得不尝试使用烷化剂，**一种化学疗法，或其它方法来改变癌症的性质，使其更容易被免疫系统识别。**

第二是肿瘤可被免疫系统识别，但不是患者的免疫系统。在这种情况下，免疫可能会有所帮助。我们已经开始实施一项战略，试图解决这些问题，诸如我们可以**接种哪些疫苗**，以及如何识别具有这些特征的患者？

第三是患者的免疫系统可以发现肿瘤，但由于某种原因，仅一种免疫疗法不足以杀死癌细胞，还需要别的药物助力。**溶瘤病毒**？

嘉和生物药业 Genor Biopharma

Cancer-Immunity Cycle: Combinational Studies



CDK 4 & 6 inhibitor
JAK-1/2 inhibitor

(Modified Immunity 39, July 25, 2013)

Different PD-1 mAb might have different therapeutic function in different indication

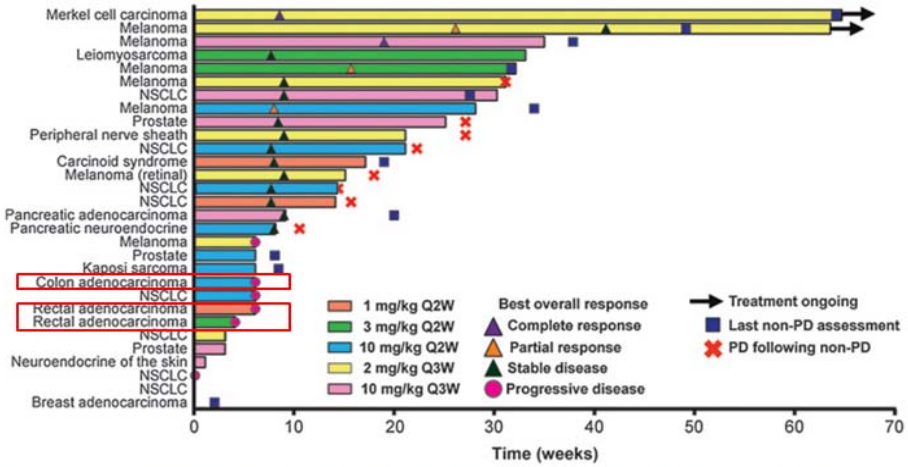
Tesaro's On The Right Path With Anti-PD-1 Dostarlimab In Endometrial Cancer

22 Mar 2019 | ANALYSIS

by Emily Hayes | @emilykatehayes | emily.hayes@informa.com

Executive Summary

Interview: Tesaro Chief Medical Officer Martin Huber addresses dostarlimab GARNET data and provides an update on integration with GlaxoSmithKline.



Efficacy outcomes by investigator review per RECIST v1.1. Each bar represents one patient. The length of the bar represents the duration of treatment with pembrolizumab. Patients without a symbol for best overall response did not have a radiologic assessment of response per RECIST v1.1.

Clin Cancer Res; 21(19) October 1, 2015

Endometrial cancer is typically treated with platinum-based chemotherapy and second-line options are limited. Merck & Co. Inc.'s PD-1 inhibitor *Keytruda* (pembrolizumab) has been approved since 2017 in the US for second-line treatment of patients with microsatellite stability-high (MSI-high) and mismatch repair (MMR) mutations for recurrent cancers, through a tumor-agnostic indication. (Also see "Keytruda Approval Opens New Routes For Immuno-Oncology" - Scrip, 24 May, 2017.) But there are no FDA approved treatments for patients with microsatellite-stable (MSS) tumors who recurred after platinum-based chemotherapy.

Typically, about 75% of endometrial cancer is MSS (stable) and 25% is MSI-high.

In Tesaro's study, 41 (33%) were MSI-high, 79 (63%) were stable and five had an unknown status (4%).

Dostarlimab was given until disease progression. The ORR judged by immune-related (IR) RECIST criteria in the full population was 30%. The ORR was 49% in MSI-high patients and 20% in the stable patients, Tesaro reported. The median duration of response had not been reached.

Lessons we learnt from current PD-1 mAb lunched in China

适应症	产品	批产阶段	短评
cHL	IBI308	Market	同已经上市PD-1抗体药相同适应症，临床没有证明Bio-Better
cHL	SHR-1210	BLA	同已经上市PD-1抗体药相同适应症，临床没有证明Bio-Better
Melanoma	JS001	Market	同K药相同适应症，临床没有证明Bio-Better

今后照葫芦画瓢的PD-1抗体临床设计已经无机会获批上市

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

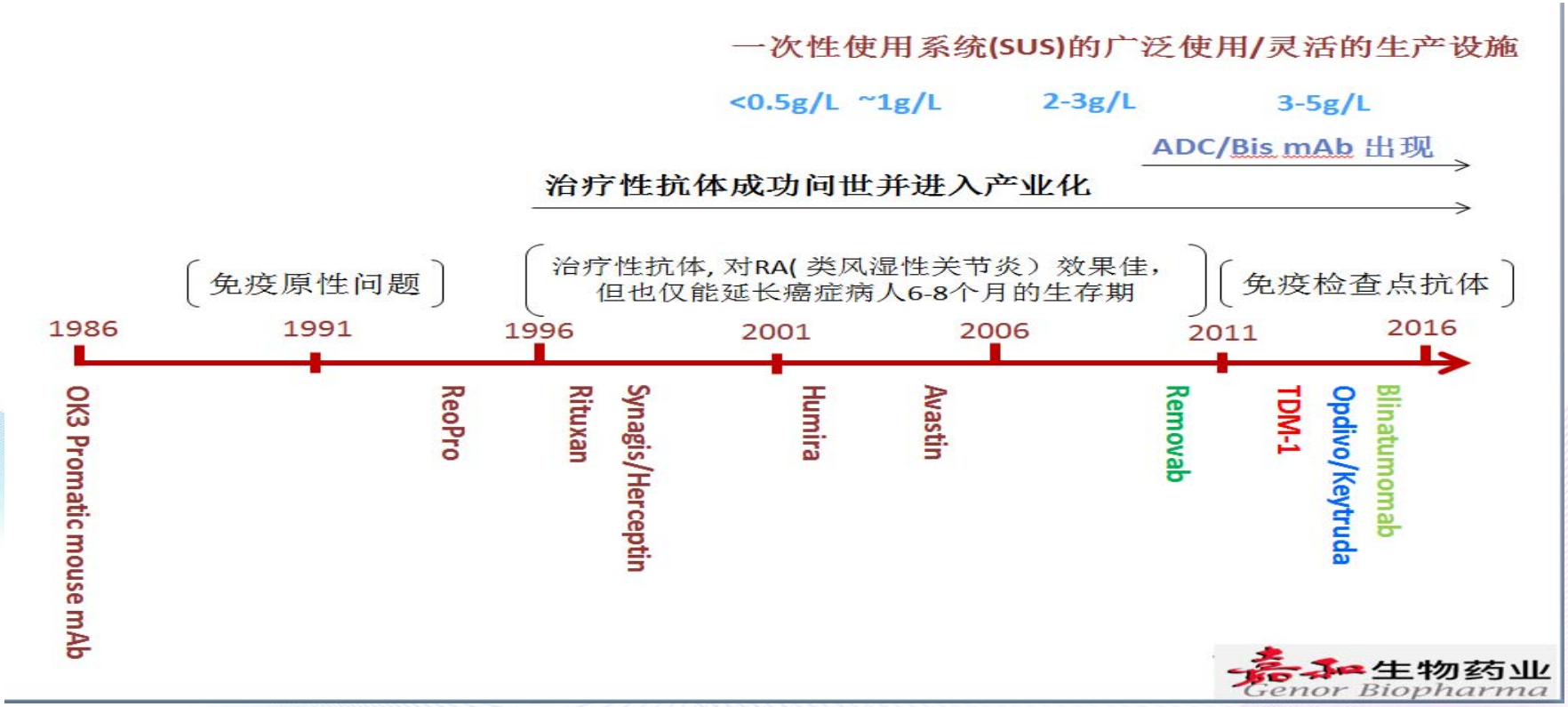
第二章
癌症由缺医少药的急性病转为慢性病的趋势

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



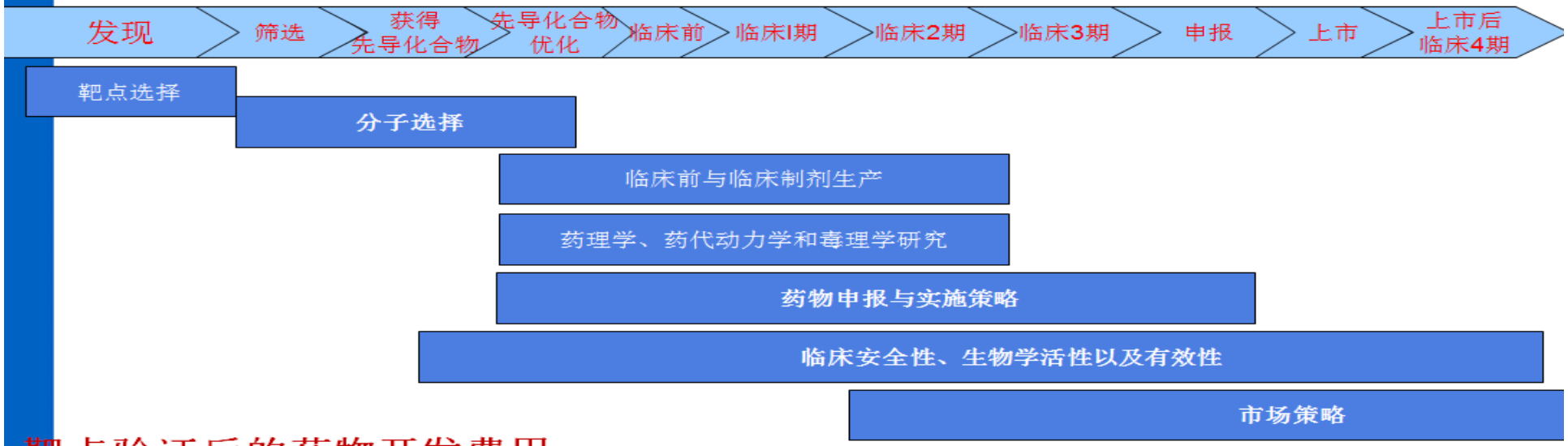
近来进入中国医保目录的生物药

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

嘉和生物药业 Genor Biopharma

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）



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

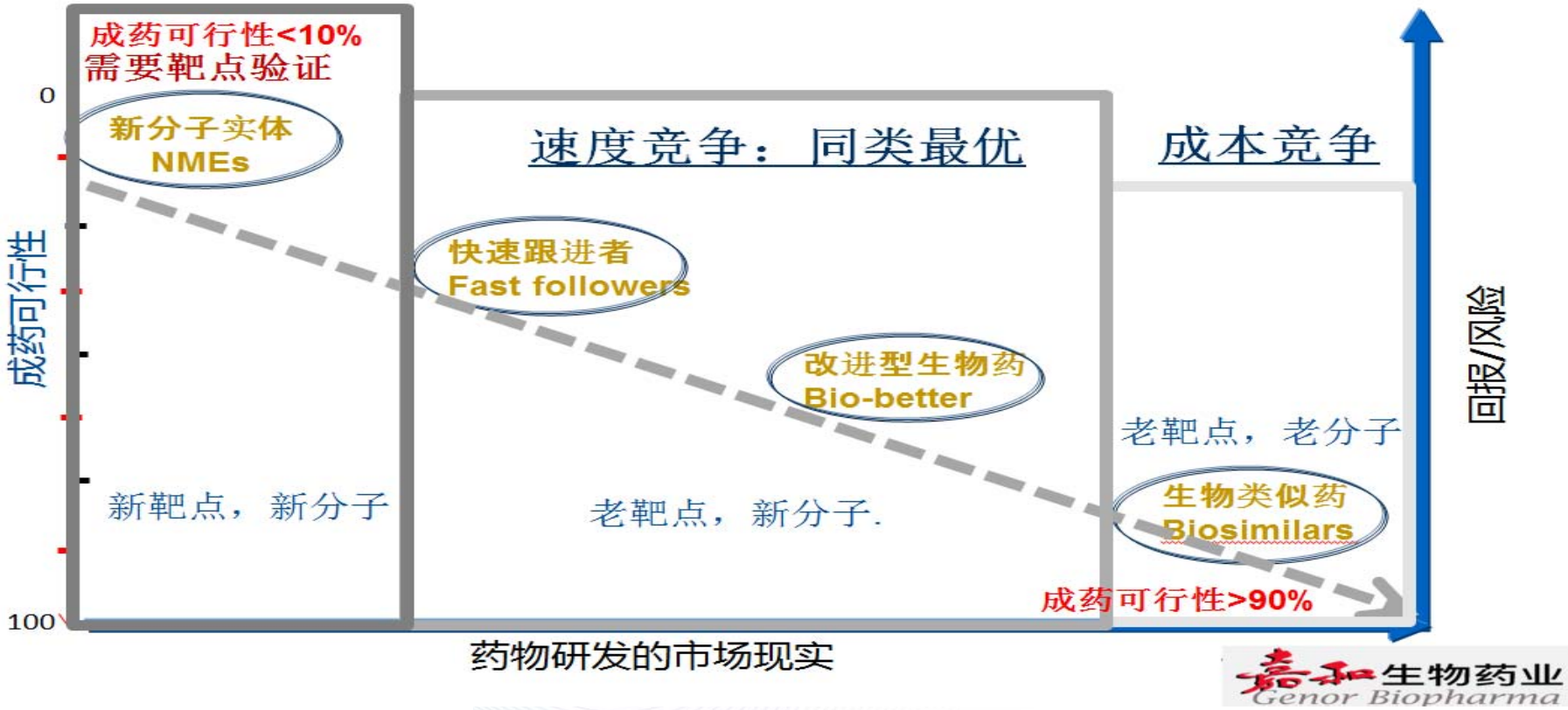
80%成本成本，且带有不确定性

嘉和生物药业 Genor Biopharma

“临床试验要怀有一颗敬畏的心”

1. 人体的复杂性（我们知道人体多少？5-15%？）是导致临床试验的安全性和有效性的首要考虑
2. “是药三分毒，不毒不是药”
3. 任何好的药物分子（包括任何其他形式），只有好的临床设计方案加上优秀的临床数据证明其成药性
4. 什么是好的临床方案？“定义是什么”
5. 因此任何药物的临床全过程是成药性的试金石：小分子化合物临床成药性~100万-1000万分之一；抗体分子成药性~2-5%
6. 科学技术加运气是必须的

新药、生物类似药还是其他



嘉和生物药业
Genor Biopharma

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

细节分析：FIC，BIC和Me-too/Me-better

1. 中国靶点原创性不足，尽管相当一部分回来的海归在国外本身是跟随跨国企业的做法在工作，**原创性源头型人才常常是稀缺的。**
2. **Me-too/Me-better的模式(改善性/跟随性创新)是在相应靶点得到临床验证后快速跟进的手段**，在当前医药研发和支付现状下，这是平衡患者成本收益和企业成本收益的最佳模式。
3. Me-too/Me-better是在现有基础上的突破和改良，**开发更快，成本更低，安全性和有效性有了很好的保障**。比较原创药，降低开发成本，加快药物上市速度。
4. 中国需要FIC/BIC,但是必须在解决国人和医药支付现状下同时进行；**同时大量的资金和人才投入是必要的！**
5. 根据对上市靶点的统计数据，**一个靶点从首次发现到概念验证需要的中位时间是25年，到批准上市的中位时间是36年**，如果全行业都集中在原创靶位的开发，会导致药物可及性问题严重。
6. 1999-2013年的15年间，FDA批的上市药物总数大约为450个，FIC共计113个，**每年仅仅7.5个；而FDA每年批准的新药大约30个左右。**
7. 2014-2016年靶点增加到**627**个，而成药靶点只增加**9**个。
8. 结论： Me-too/Me-better (改善性/跟随性创新)是中国创新药的最佳模式，才能由可能的BIC到FIC.

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

嘉和生物药业 Genor Biopharma

临床新靶点

- ✓ 肿瘤
  - a) B细胞
  - b) 巨噬细胞与树突状细胞
  - c) 其他
- ✓ 呼吸过敏性疾病
  - a) 严重哮喘
- ✓ 其他（除RA外）自身免疫疾病
  - a) 红斑狼疮等
- ✓ 中枢神经系统疾病
  - a) 阿尔兹海默氏病
  - b) 帕金森氏病
- ✓ 心脏系统疾病

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
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

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是最佳选择。

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!