

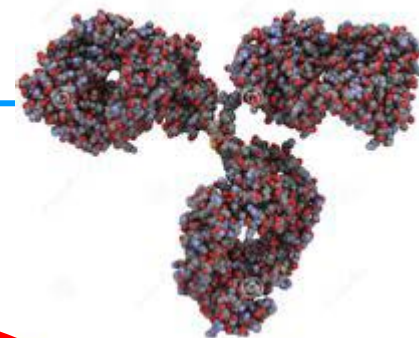
抗体药物及在研产品介绍

March 36 2015



始于信 达于行

抗体药物长什么样子？



- 例如IBI305，分子量为149KDa，由1334个氨基酸组成，包括两条轻链和两条重链，由4对链间二硫键和12对链内二硫键连接成“Y”形结构。其中每条轻链由214个氨基酸组成，每条重链由453个氨基酸组成。

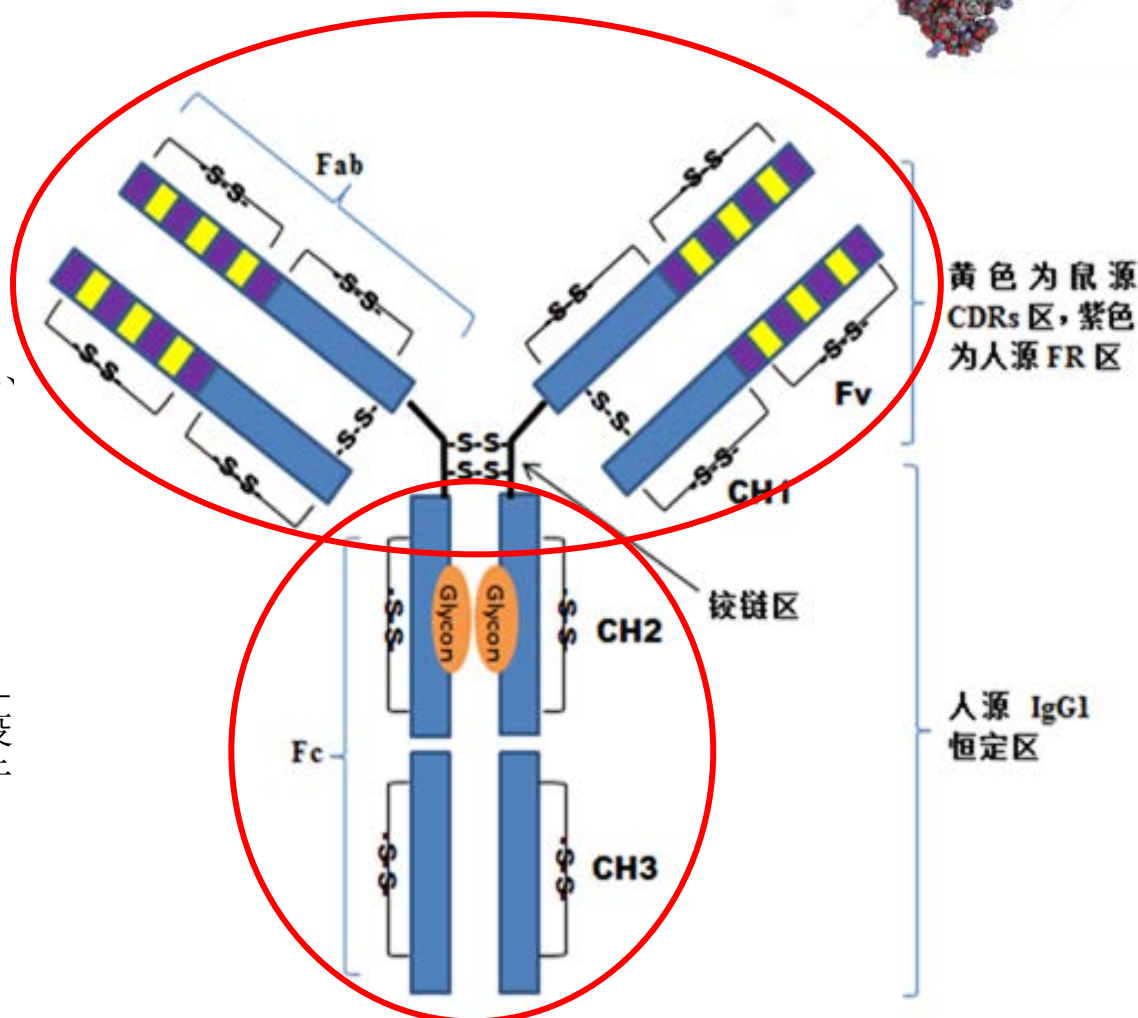
- **Fab段有与抗原结合的区域。**

可变区（Fv）的轻链和重链中CDR区（图1中黄色部分，分别为CDR1、CDR2和CDR3）为鼠源，其余FR区（图1中紫色部分）及IgG1恒定区均为入源，入源化比例为93%。

- IgG1恒定区包括CH1、铰链区（Hinge）、CH2和CH3结构域。

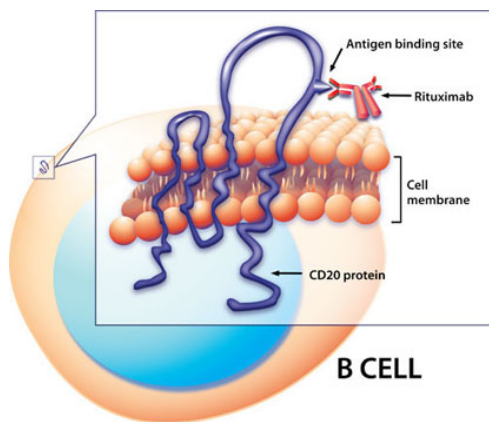
- **Fc段有引起免疫反应的结合位点。**

与对应的受体结合后，可诱导免疫系统的攻击。抗体糖基化位点位于CH2结构域上。

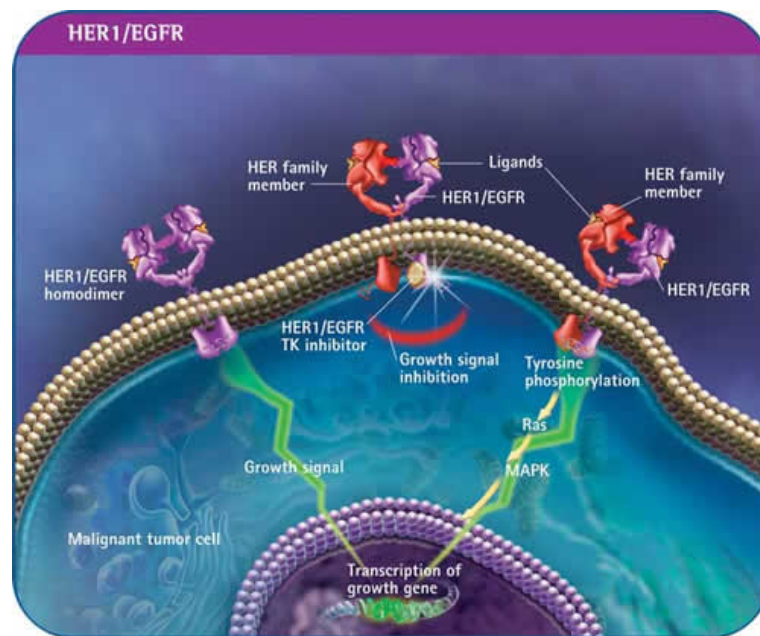
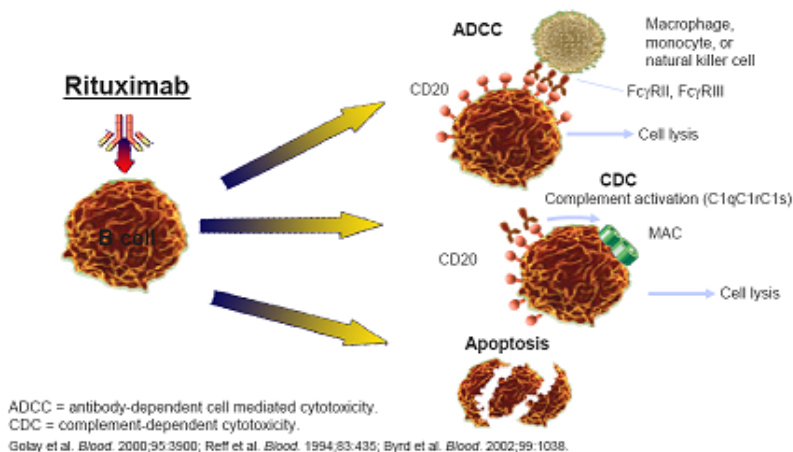


抗体药物怎么起作用的？

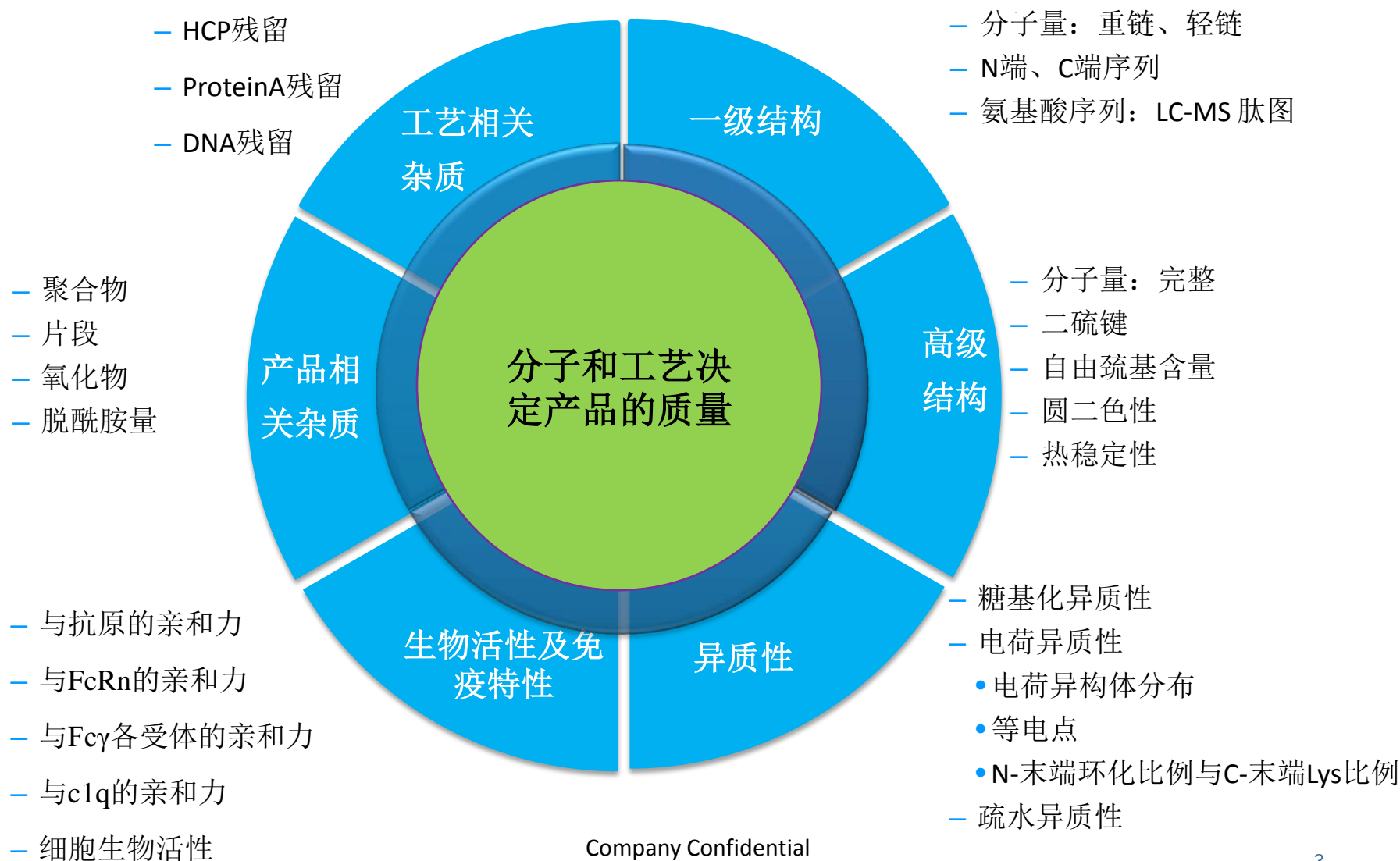
- 通过Fab段与抗原结合，阻断信号通路，阻止原来的下游反应（与信号过多、信号错误等相关的疾病）



- 通过Fc段诱发免疫反应，靶向清除细胞（杀死带有某种特征抗原的病细胞）



抗体类药物质量研究和评价的总体考虑：研究内容



关键的质量性质（安全性、有效性）

- **生物活性**

=是否可以发挥药效？半衰期是否达到要求？

- 各种与生物活性、稳定性密切关联的理化性质也是各项目关注的对象

=糖基化可能影响生物活性

=电荷异质体：酸性和碱性组分可能影响生物活性，或者稳定性

=分子大小表征是否发生降解，产生片断或聚合物

=氨基酸序列和高级结构是其功能的基本保证

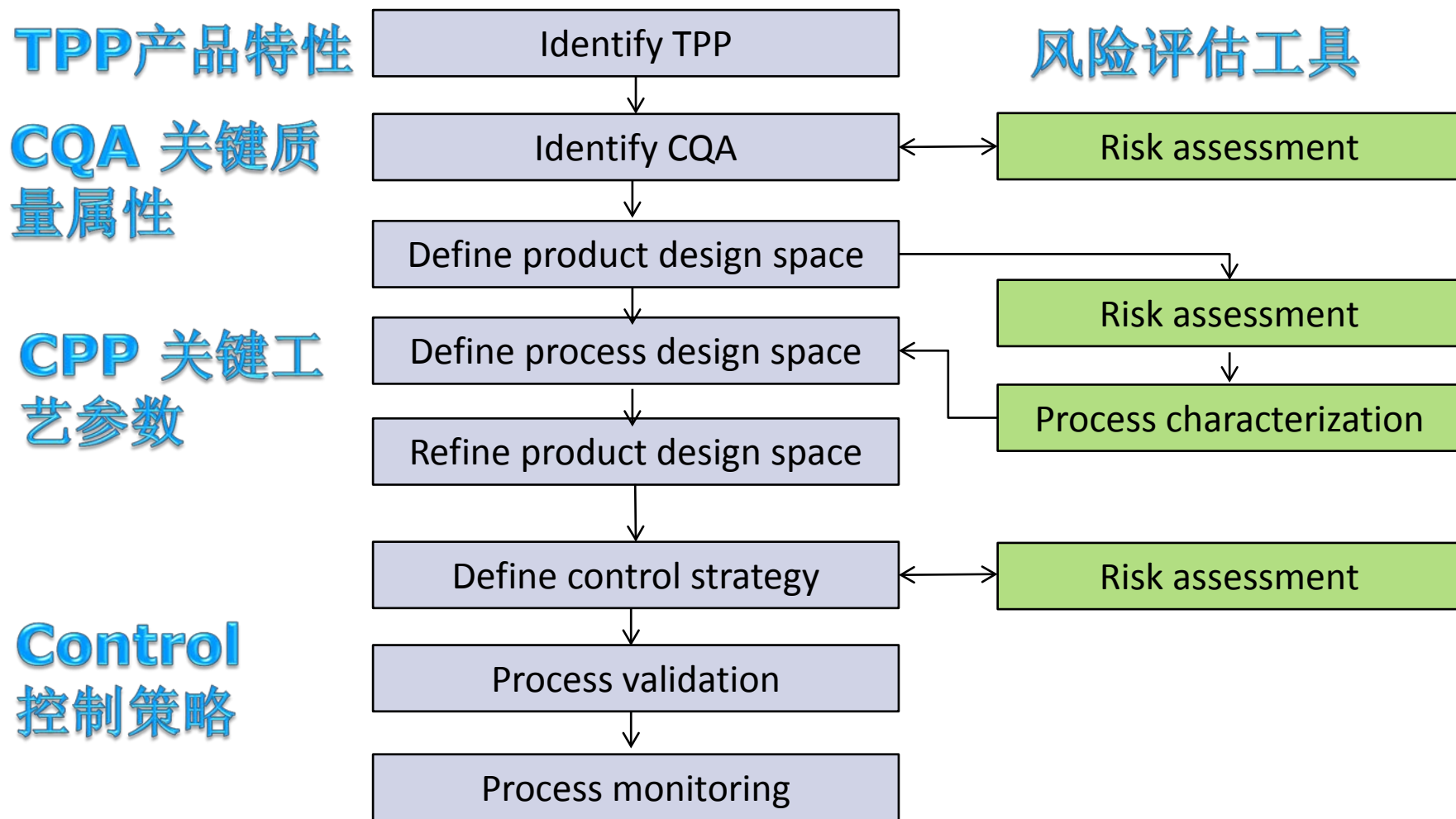
- **含量**

=含量不准确导致给药剂量变化

- **安全性**

=杂质的含量，如宿主细胞蛋白、Protein A、内毒素等均会引起免疫反应、过敏反应，严重时致死！聚合物等也可能引起严重的免疫反应。

生物类似药开发的总体考虑: 质量源于设计 QbD



Reference : Anurag S Rathore & Helen Winkle. Quality by design for biopharmaceuticals[J]. Nature Biotechnology, 2009, 27(1): 26-34.

生物类似药开发的总体考虑: 5步从设计到控制和评价

关键步骤

方式

1 了解原研药的特性**TPP**: 结构、功能、生产工艺和产品质量

- 文献调研
- 分析方法开发
- 多批原研药检测

2 根据原研药各质量指标与安全性和有效性的关系建立初步的**CQA**及其控制范围

- 高: 必须与参照药相同或在方法误差范围内
- 中: 控制在一定范围内
- 低: 不必与原研药相似, 可做产品批间一致性控制指标
- 杂质控制可以比原研药更好或在公认标准范围内

3 以产品**CQA**与原研药的相似性为导向, 开发过程定向筛选和控制

- 筛选重组工程细胞株
- 建立细胞库
- 建立生产工艺及处方
- 工艺放大

4 结合**CPP**等研究建立控制策略, 得到稳定的可达到预设质量要求的生产工艺

- **CPP**研究, 建立控制策略
- 多批次生产

5 评价产品与原研药的相似性

- 先进灵敏的技术, 全面的比对
- 科学的风险评估及统计分析方法

各产品介绍

打造中国高端生物药最具价值产品链

| 项目 | 适应症 | 药物类型 | 产品权益 | 目前研发状态 | | | |
|--------|-------|-------|------|--------|-------|------|------|
| | | | | 药物发现 | 临床前研究 | 申报临床 | 临床试验 |
| IBI301 | 肿瘤 | 生物类似药 | 全球 | | | | |
| IBI303 | 自身免疫 | 生物类似药 | 全球 | | | | |
| IBI302 | 眼科 | 创新药 | 全球 | | | | |
| IBI305 | 肿瘤 | 生物类似药 | 全球 | | | | |
| IBI310 | 肿瘤 | 生物类似药 | 全球 | | | | |
| IBI308 | 肿瘤 | 创新药 | 全球 | | | | |
| IBI307 | 骨病/肿瘤 | 生物类似药 | 全球 | | | | |
| IBI306 | 心血管 | 创新药 | 大中华区 | | | | |
| IBI304 | 眼科/肿瘤 | 创新药 | 全球 | | | | |
| IBI309 | 自身免疫 | 创新药 | 全球 | | | | |



IBI301是什么产品？

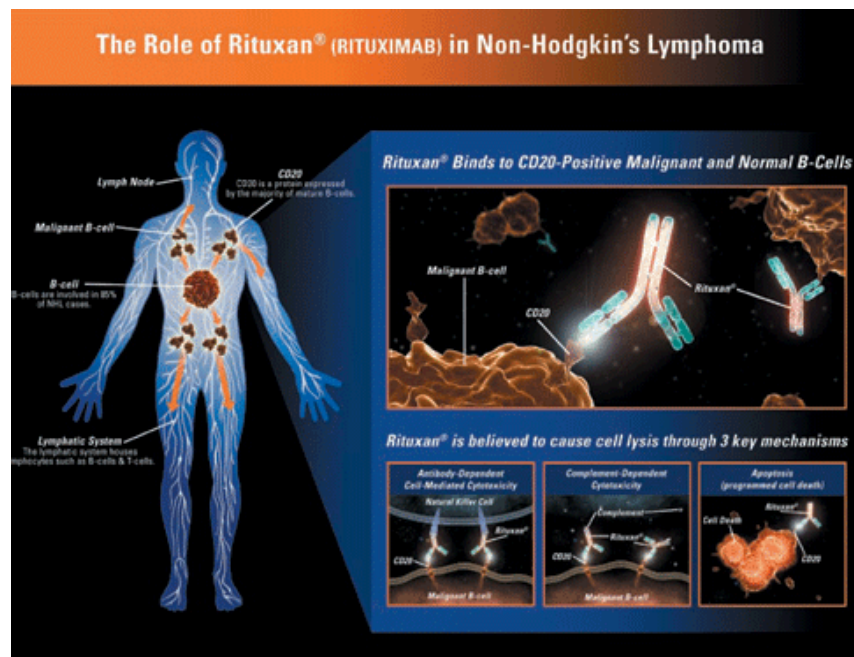
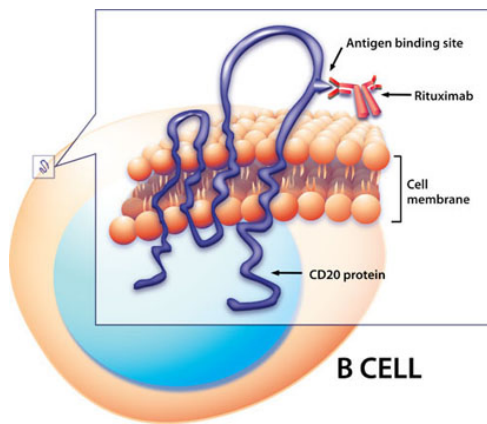
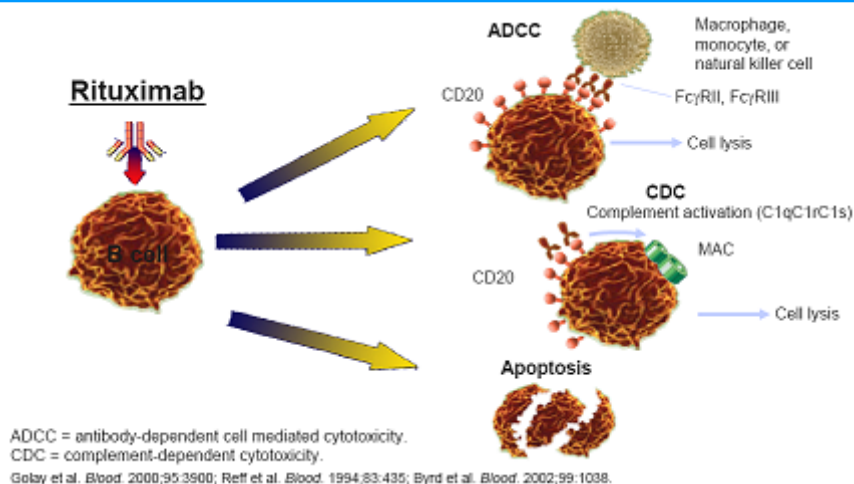
- 重组人-鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液
(代号为IBI301)，是罗氏公司利妥昔单抗注射液(Rituximab，商品名美罗华)的同类产品。
- 剂型为静脉用注射液
- 本品用于治疗B细胞表达过量、B细胞活性过高、B细胞丧失功能相关的疾病。如：
 - 非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma , NHL),
 - 慢性淋巴细胞白血病(CLL)
 - 类风湿性关节炎(RA)等



IBI301产品

为什么可以治疗？

- IBI301特异性结合人B淋巴细胞表面的CD20分子，通过补体依赖的细胞毒作用（CDC）及抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC）导致B淋巴细胞溶解、直接导致B淋巴细胞溶解死亡，达到治疗作用。



IBI 301治疗什么？

- 非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma，NHL）是最常见的血液系统恶性肿瘤。我国目前年增加约8万新病人（8/10万人，美国为6.6万/年），是发病率增长速度最快的血液系统恶性肿瘤。

非霍奇金淋巴瘤发生于免疫系统的淋巴样细胞。包括淋巴结，骨髓，脾脏和消化道等。目前NHL的一线治疗方法是本品生物治疗联合化疗、放疗。

- 类风湿性关节炎（Rheumatoid Arthritis，RA）是一种以慢性滑膜炎和侵袭性关节炎为主要特征的自身免疫性疾病。临床表现为受累关节疼痛、肿胀、功能下降，病变呈持续反复发作的过程，严重者可以致残。

保守估计，我国类风湿关节炎患者在400万以上。



图20 类风湿关节炎晚期

IBI 301的疗效预期

- 1997年美国FDA首次批准Roche / Genentech将Rituxan单药用于临床治疗惰性淋巴瘤，获得令人鼓舞的效果，被认为是近20年来淋巴瘤治疗首次获得的重大突破。
- 利妥昔单抗联合CHOP方案治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤时，能将淋巴瘤的治愈率从30%提高到54%，60岁以上老年患者用药后10年生存率仍高达43.5%，而传统化疗仅为27.6%
- 2010年Rituxan全球销售额为\$61亿美元，中国销售额为12亿人民币。



2016: Top 50 Selling Products in the World

2016 Forecasts Upgraded by \$33.8bn (+5% Upgrade) Since April 2010; Humira No.1 in 2016

EvaluatePharma® finds that total 2016 forecasts for the individual products have increased by \$33.8bn (+5.4%)* since April 2010. In the top 10 products the largest upward revisions since April 2010 are Crestor (AstraZeneca) and Seretide/Advair (GSK), which saw their 2016 forecasts increase by \$1.2bn and \$1.8bn, respectively, due to announcements which indicated a reduced generic threat to 2016. The largest global brand in 2016 is predicted to be Humira, sold by Abbott Laboratories and Eisai (Japan), which is forecast to reach \$9.7bn in 2016

| Product | Generic Name | Company | Pharmacological Class | WW Product Sales (\$m) | | | Market Status | 2016 Change | |
|-------------------|--|---------------------------------|--|------------------------|-------|----------|---------------|-------------|------|
| | | | | 2010 | 2016 | % Growth | | vs Apr-10 | |
| 1 Humira | adalimumab | Abbott + Eisai | Anti-TNFα MAb | 6,742 | 9,696 | +5% | Marketed | -405 | -4% |
| 2 Avastin | bevacizumab | Roche | Anti-VEGF MAb | 6,214 | 7,831 | +3% | Marketed | -1078 | -12% |
| 3 Rituxan | rituximab | Roche + Biogen Idec | Anti-CD20 MAb | 6,113 | 7,684 | +3% | Marketed | +897 | +13% |
| 4 Crestor | rosuvastatin calcium | AstraZeneca + Shionogi + Chiesi | Statin/ HMG CoA reductase inhibitor | 6,106 | 7,518 | +3% | Marketed | +1242 | +20% |
| 5 Enbrel | etanercept | Amgen + Pfizer + Takeda | TNFα inhibitor | 7,257 | 7,190 | -0% | Marketed | -119 | -2% |
| 6 Seretide/Advair | fluticasone propionate; salmeterol xinafoate | GSK + Almirall + Faes | Beta 2 adrenoreceptor agonist & corticosteroid | 8,067 | 6,953 | -2% | Marketed | +1768 | +34% |
| 7 Januvia/Janumet | sitagliptin | Merck + Ono + Almirall | DPP-IV inhibitor | 3,503 | 6,800 | +10% | Marketed | +791 | +13% |
| 8 Herceptin | trastuzumab | Roche | Anti-HER2 (ErbB-2) MAb | 5,221 | 6,466 | +3% | Marketed | +300 | +5% |
| 9 Remicade | infliximab | J&J + Merck + Mitsubishi Tanabe | Anti-TNFα MAb | 6,520 | 6,107 | -1% | Marketed | +380 | +7% |

IBI301给社会带来什么？

- Rituxan（美罗华）年治疗费:美国约为\$28,000, 中国约为¥178,800, 超过普通患者的承受能力。
- 利妥昔单抗注射液已在国内上市多年，也写入各类诊疗指南多年，但能按指南推荐足量使用进口药物的患者可能不足5%大量患者亟待接受生物靶向治疗。
- IBI 301与利妥昔单抗注射液高度相似,未来将采用同时符合SFDA2010新版、GMP和FDA的cGMP标准的生产厂房进行生产。但价格可以控制为Rituxan（美罗华）的50%以内。

IBI302是什么？

- 抗血管内皮生长因子（VEGF）和补体的全人源双特异性单克隆抗体
- 可以抑制血管生长、渗漏，治疗年龄相关性黄斑变性（AMD）
- AMD 是导致65岁以上人群视力下降和失明的主要原因；全世界AMD患者人数估计在3千万以上，每年估计新发病例50万以上；中国估计有500万以上病人，随着人口老龄化加剧，发病率还将进一步提高
- 目前治疗湿性AMD市场规模约50亿美元，预计到2018年将超过80亿美元，若包括干性AMD预计超过500亿美元的市场
- 单支类似产品售价9800元，年治疗费约11万元
- 给药方式玻璃体注射



不同阶段AMD的临床症状

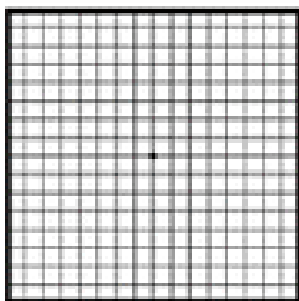
The progression of wet AMD



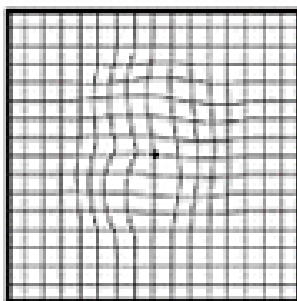
Normal vision



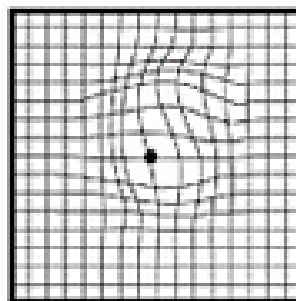
Wet AMD



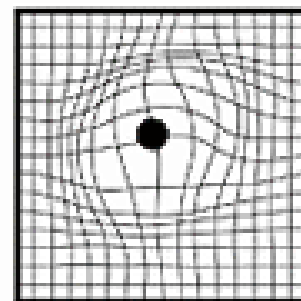
Amsler grid
正常



玻璃疣形成

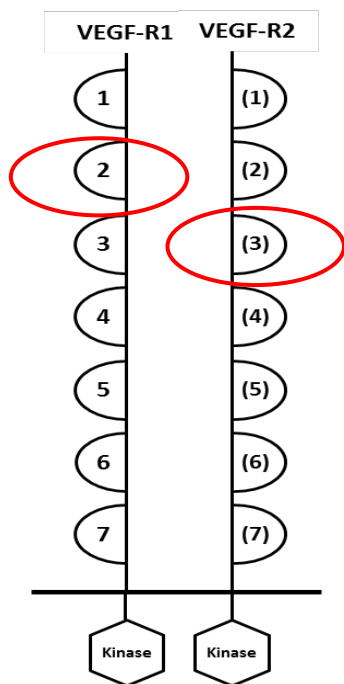


干性AMD
形成

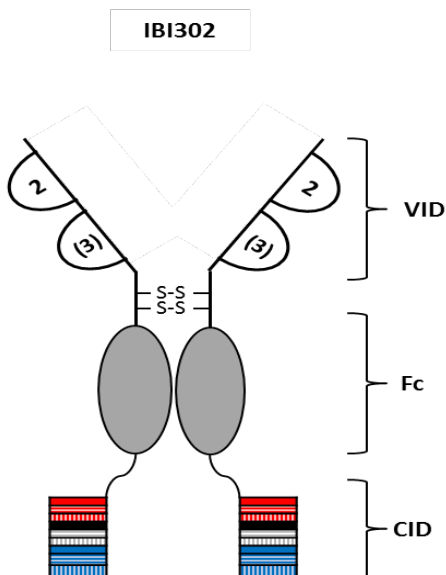


湿性AMD
形成

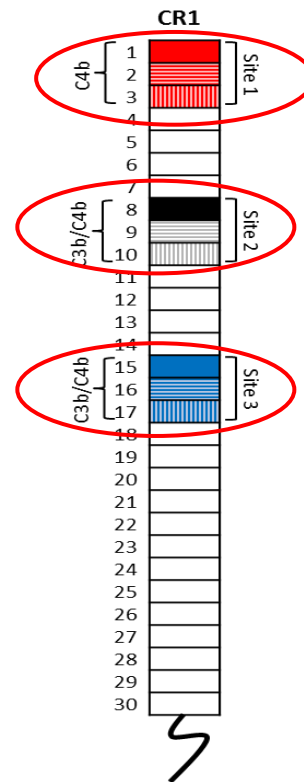
IBI302的“双靶向”特殊结构



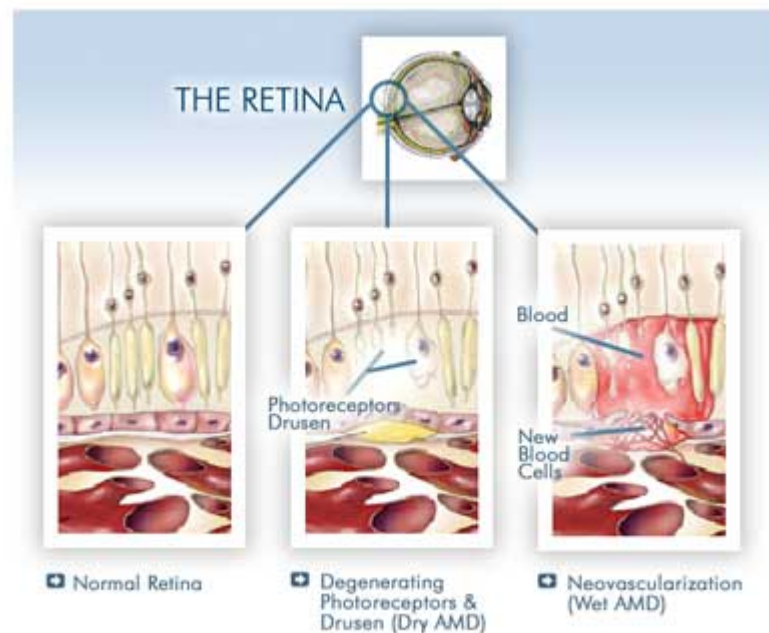
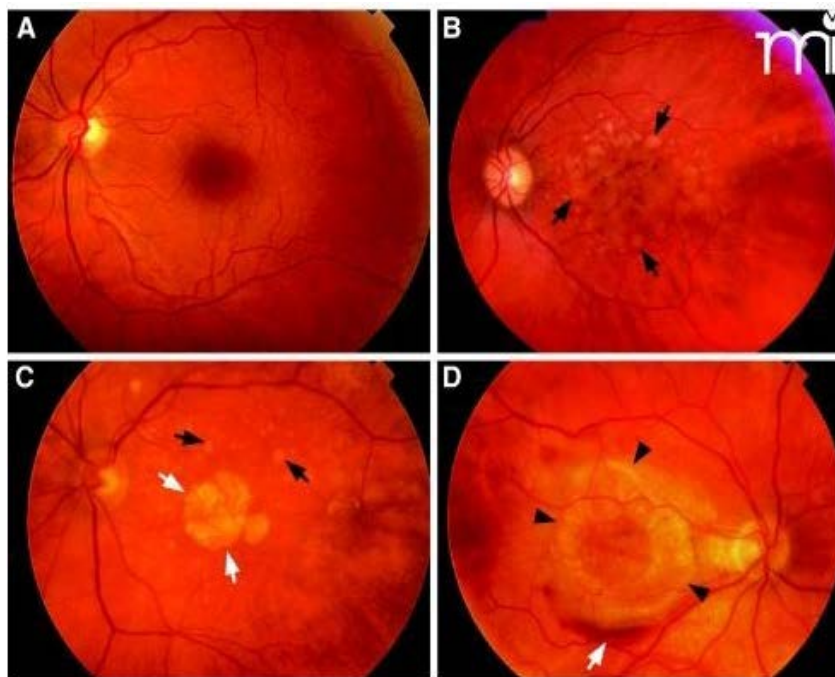
人VEGF受体



人补体受体1



AMD发生的不同阶段的视网膜



A: 正常黄斑;

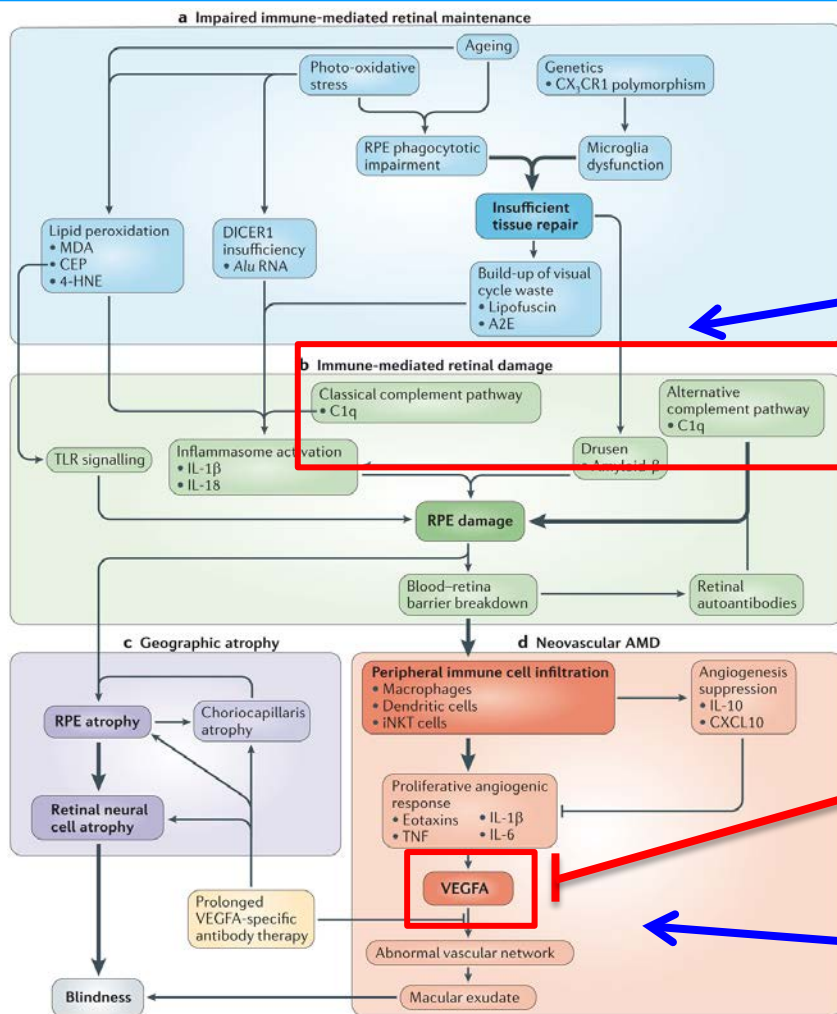
B: 出现玻璃疣（黑箭头）的黄斑;

C: 伴有玻璃疣（黑箭头）和出现地图样萎缩（白箭头）的干性AMD患者黄斑;

D: 伴有视网膜下出血（黑箭头）的脉络膜血管新生（湿性AMD）患者黄斑。

Ref: Age-related Macular Degeneration: Genetic and Environmental Factors of Disease, *Mol Interv.* 10(5): 271-281, 2010.

AMD的发病机制及现有治疗方法：IBI302优点是标本兼治



补体抑制剂(临床研究阶段)

- Eculizumab (Alexion, 临床II期)
- Lampalizumab (罗氏, 临床III期)
- LFG316 (诺华, 临床II期)
- ARC1905 (Ophotech, 临床II期)

VEGF抑制剂

- 哌加他尼: 辉瑞
- 雷珠单抗: 基因泰克/罗氏
- 阿柏西普: 雷杰纳荣/拜耳
- 康柏西普: 康弘生物

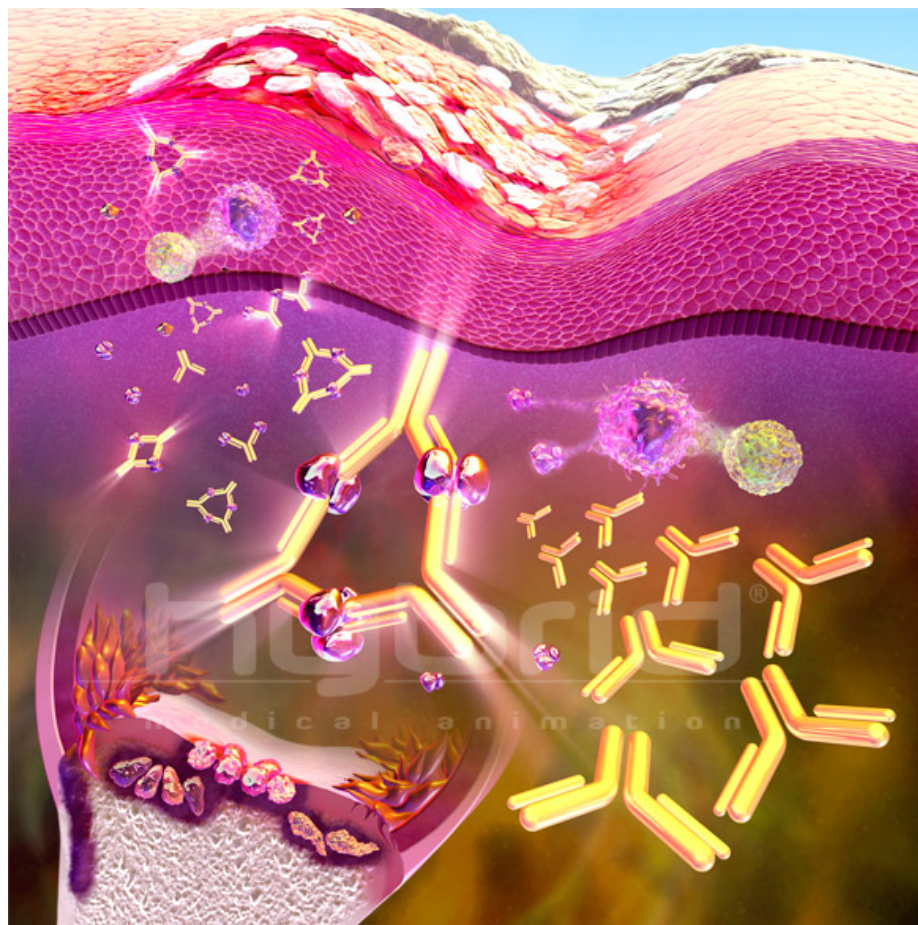
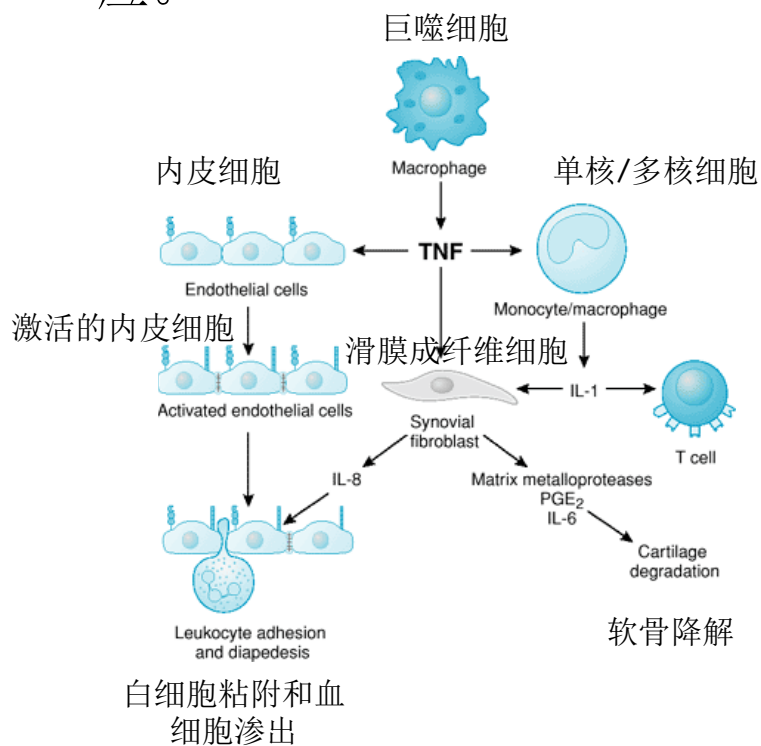
IBI303是什么？

- 全球销量最高的单抗品种
- 可有效治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病等
- 给药方式为皮下注射，每2周注射一次



IBI303为什么起作用？

- 肿瘤坏死因子TNF α 诱导过度的免疫炎症反应。修美乐通过与TNF α 结合阻断该反应。



社会价值

- 中国类风湿关节炎病人大概是500万左右。患者通常伴有关节疼痛。如果得不到有效治疗，将会行动受限，最终导致残疾。据统计，类风关患者2年致残率达50%，3年致残率达70%。
- 中国银屑病约166万人。
- 修美乐单支售价约7800RMB，年费用约20万元，令普通百姓难以负担。

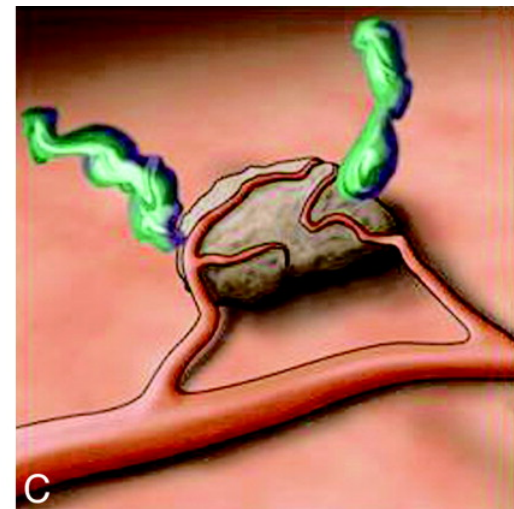
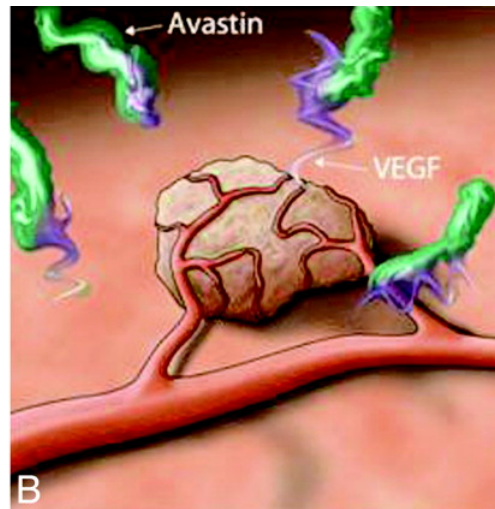
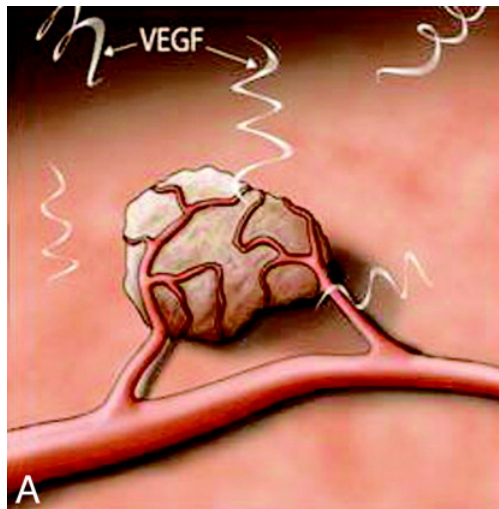


IBI305 是什么？

Avastin –最好的抑制血管生成肿瘤药:

- 获准上市多种适应症- 结肠癌, 非小细胞肺癌, 肾癌以及脑胶质瘤
- 2012销售量为62亿美元, 是全世界10大药之一
- 目前仍有477个临床试验正在进行, 持续开发新的适应

抑制血管生长因子 (VEGF), 饿死肿瘤!



Avastin是最成功的肿瘤药之一

● Cancer Antibodies

2012 sales is 23.74 bln USD

| Rank | 名称 | 表达系统 | 公司 | 2012 WW Sales (\$M) |
|------|-------------------------------|----------------|----------------|---------------------|
| 1 | Humira (adalimumab) | CHO | AbbVie | 9,265 |
| 2 | Remicade (infliximab) | Murine Myeloma | JNJ / Merck | 8,215 |
| 3 | Enbrel (etanercept) | CHO | Amgen / Pfizer | 7,963 |
| 4 | Rituxan (rituximab, mabthera) | CHO | Roche / Biogen | 7,285 |
| 5 | Lantus (insulin glargine) | E.coli | Sanofi | 6,648 |
| 6 | Herceptin (trastuzumab) | CHO | Roche | 6,397 |
| 7 | Avastin (bevacizumab) | CHO | Roche | 6,260 |
| 8 | Neulasta (pegfilgrastim) | E.coli | Amgen | 4,092 |

Source: Top 20 Best Selling Drugs of 2012, Genetic Engineering News

● 在中国有良好的市场前景

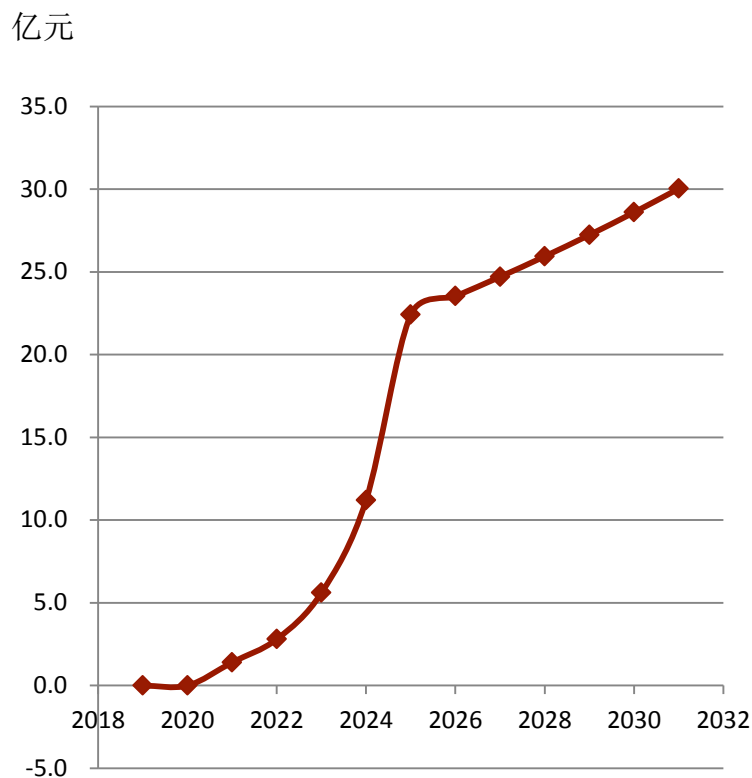
上海罗氏制药有限公司的贝伐珠单抗注射液于2010年获得SFDA批准（2004美国FDA首批），用于治疗转移性结直肠癌。现无国产化产品。

| 靶标 | 代号 | 原研药 | 主要适应症 | 中国发病率(total) | 2012 销售额 (\$Million) | 专利到期 | 竞争对手 (IND and beyond) |
|--------|--------|---------|---------------------------------|-------------------------|----------------------|----------|-----------------------|
| VEGF-A | IBI305 | Avastin | Colorectal cancer, lung cancer+ | 36/100K+58/100K (1.3M+) | 6.260 | 2018-4-3 | 1 IND filed |

中国市场前景

- 全球2012年市场为62亿美元，年增长率在5-10%之间；
- 中国市场的潜力
 - 各适应症年新发患者超过170万人，总患者超过400万；
 - 仅1%患者用药半年，销售就可达40亿元人民币。
- 售价
 - Avastin国内售价约为5400元/100mg，每次用药约15000-30000元，两周一次，半年费用42万；
 - IBI305售价预估为进口产品的40%，约2200元每支，患者半年治疗费用在5~20万元间

IBI 305年销售额预计
(2个适应症且未进医保)



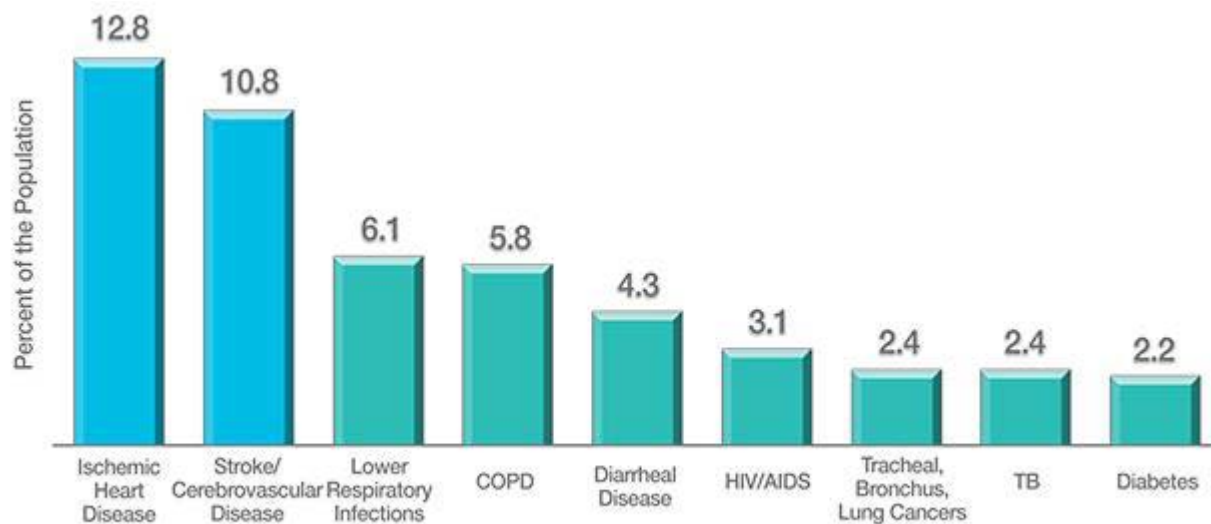
IBI306

- 全人源抗体
- 可大幅降低低密度脂蛋白含量，治疗心血管疾病。例如血脂过高导致的各种疾病
- 与信达的战略合作伙伴Adimab合作开发的的新分子新药
- Amgen, BMS, Pfizer, Genentech等公司均在开发该机理的产品，目前Amgen和BMS均以提交上市申请。
- 处于早期研究中，预计2015年下半年进行IND生产，2016年申报临床

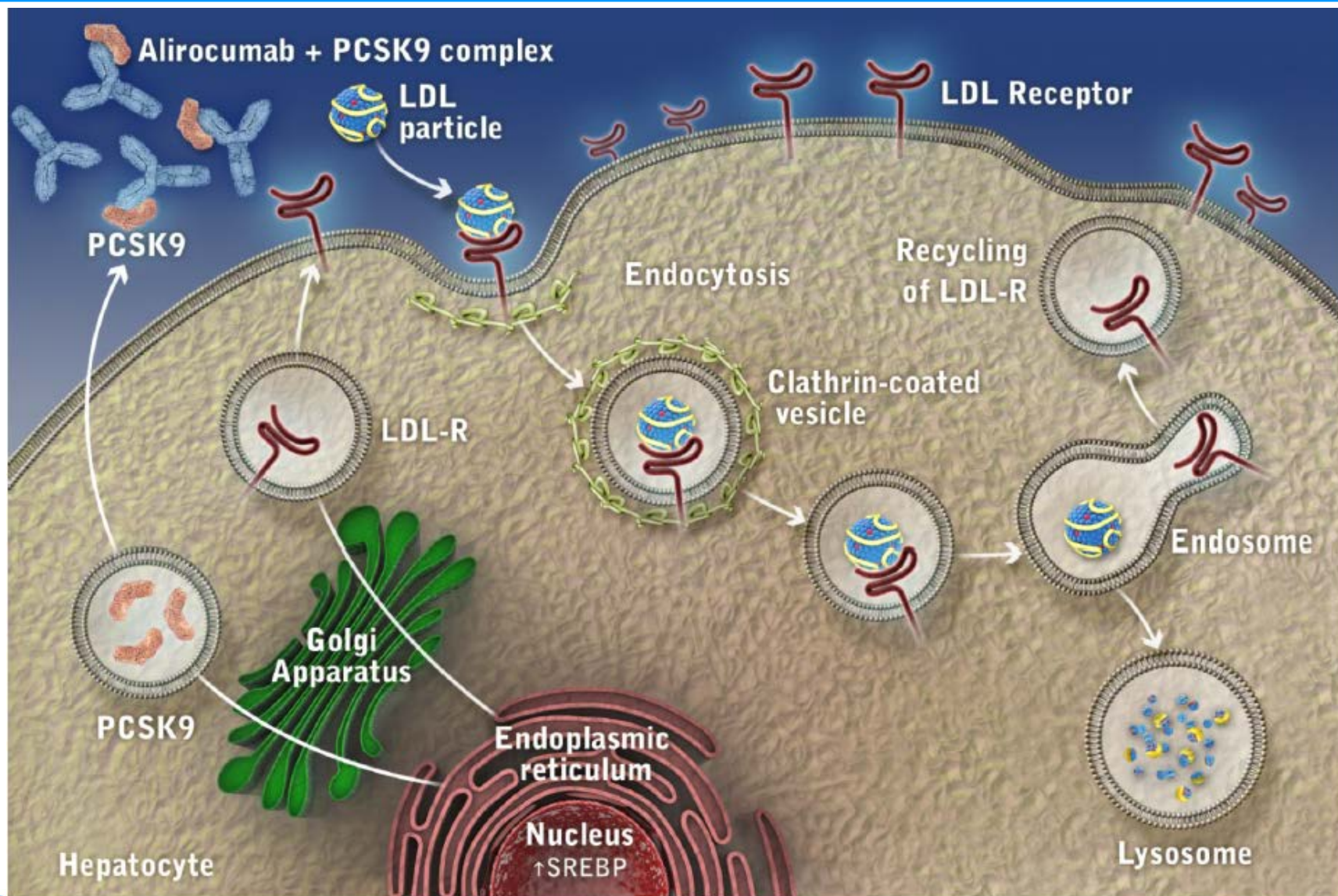


LDL-C and Cardiovascular Disease

- According to world health organization (WHO), CVD (ischemic heart disease, stroke and other cerebrovascular disease) **is the leading cause of death worldwide, affecting 23.6% of the world population**



降低血脂

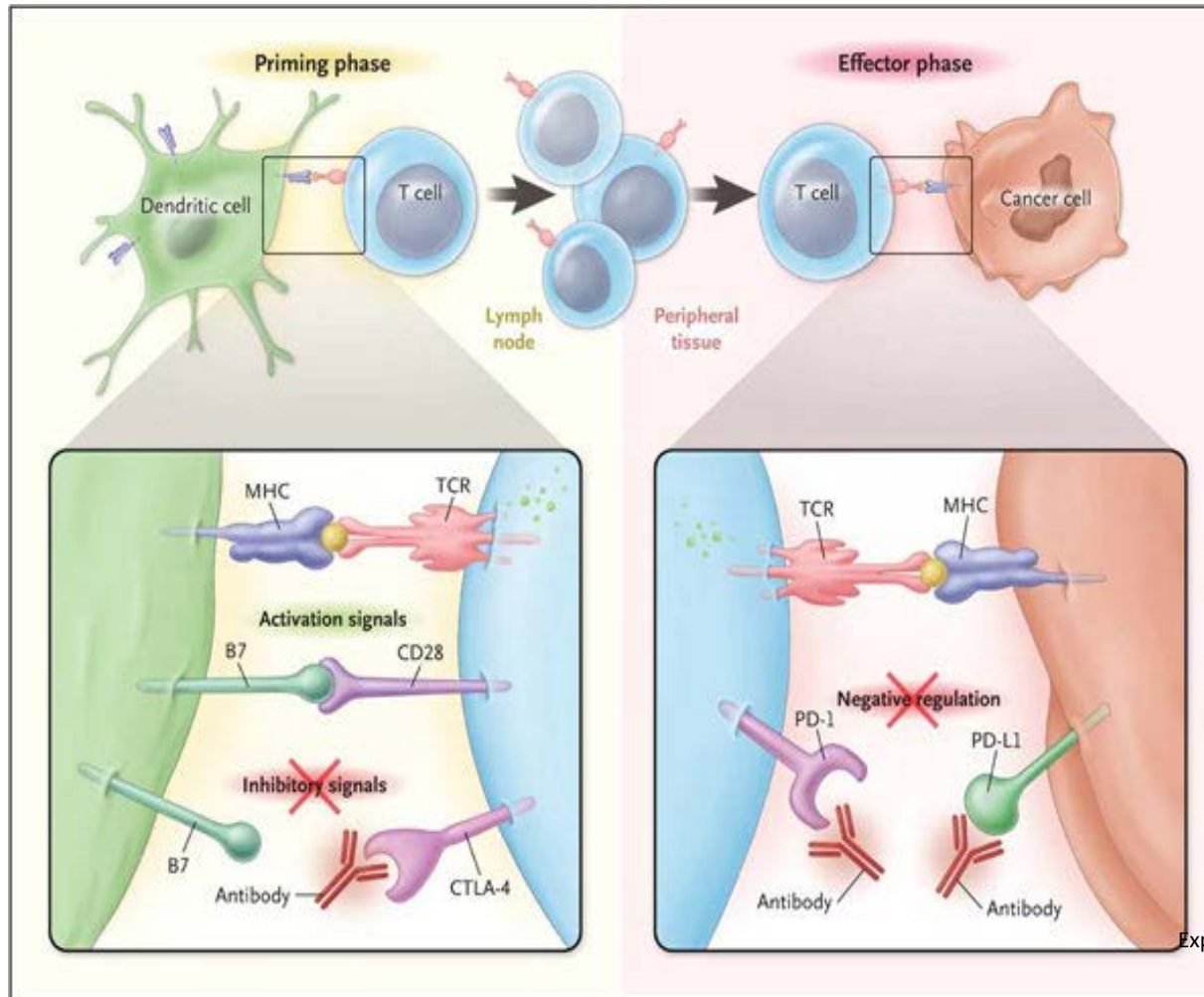


IBI308

- 全人源抗体
- 可阻断肿瘤细胞的免疫逃逸机制，使免疫系统重新识别肿瘤细胞并发起攻击，清除它
- 与信达的战略合作伙伴Adimab合作开发的的新分子新药
- 其成功开发掀起了肿瘤免疫治疗领域快速开发的浪潮，包括黑色素瘤、肺癌等等
- IBI308与多个国际医药公司开发的类似产品相比，具有更好的亲和力
- 处于IND开发阶段，预计2016年1月申报临床



Unmasking Cancer and Re-starting the Immune System Against Cancer



Expanding the Playing Field: Immune-Based Therapy Shows Potential for Lung, Other Cancers:

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/061212/page5>

Thank You

Innovent
信达生物制药

始于信 达于行