



全注射长效双进入抑制剂组合的 新药开发策略

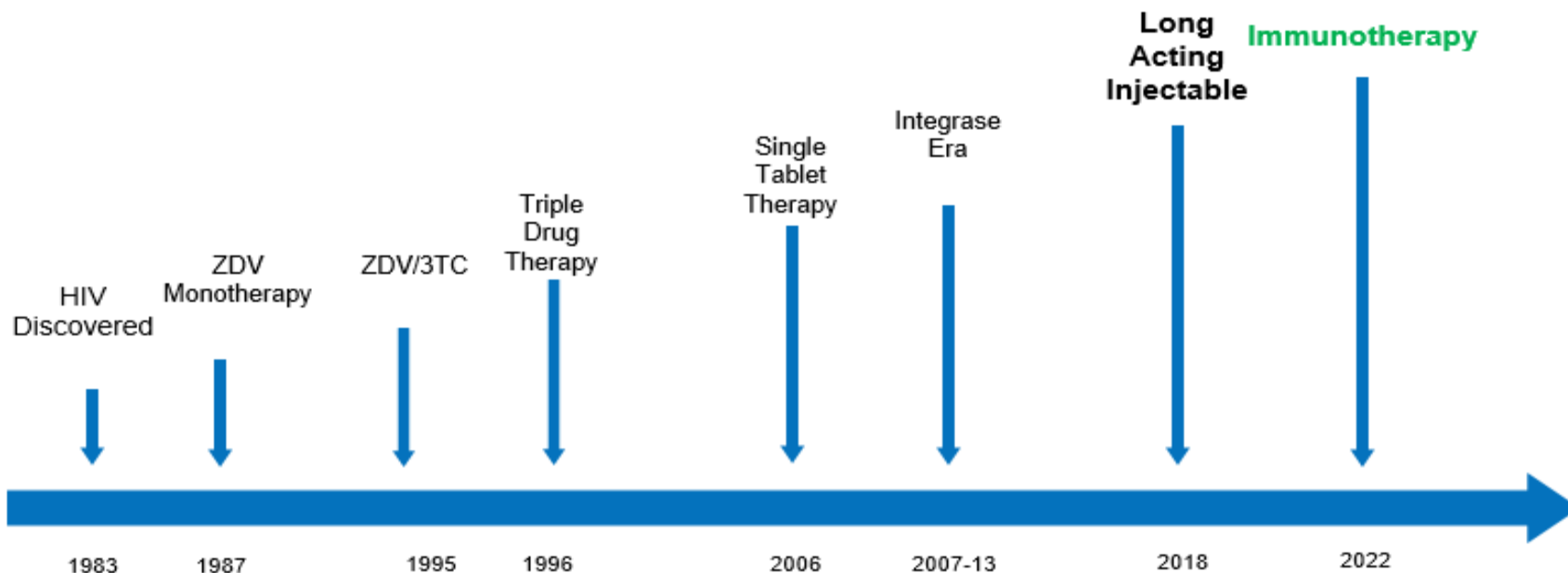
新药创制国家科技重大专项

谢东

2019年10月

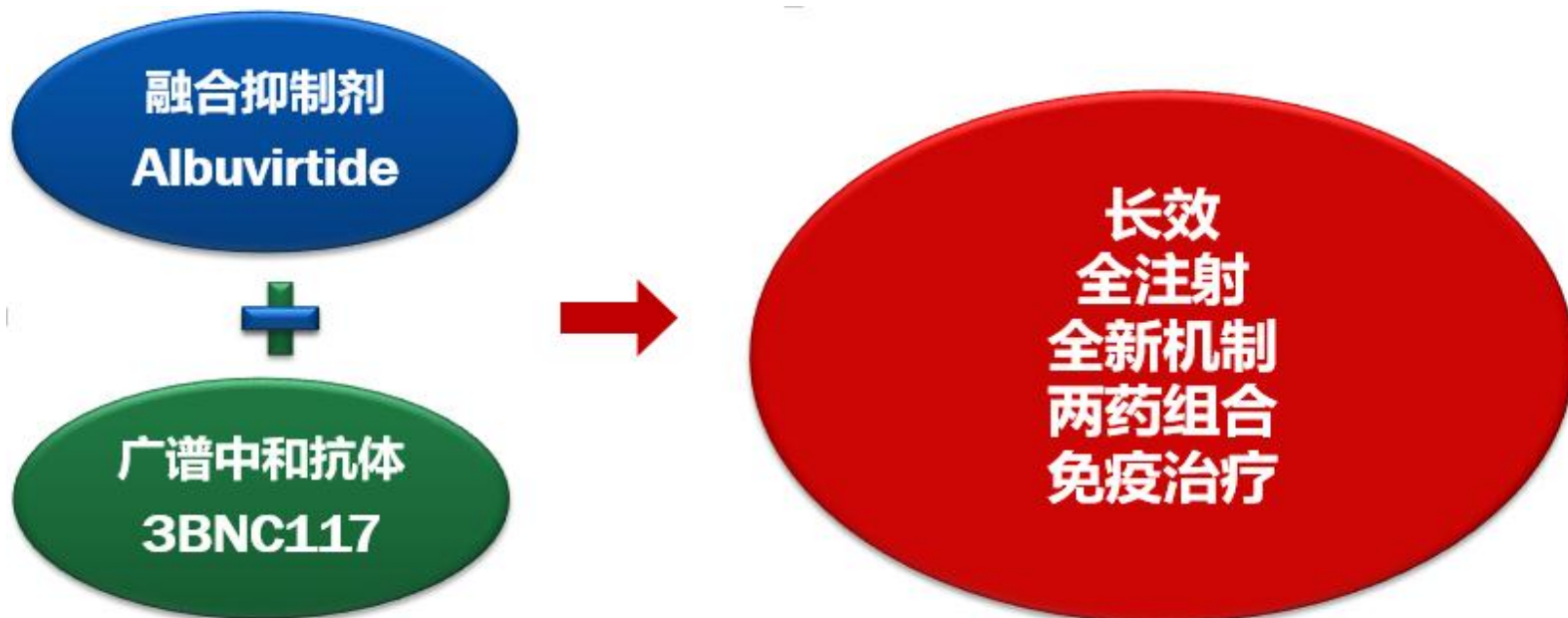
- **研究背景**
- **艾博韦泰前期研究数据**
- **3BNC117 前期研究数据**
- **3BNC117 +艾博韦泰开发策略**

- HIV/AIDS 发现、治疗 30+ 年，巨大的成就，还存在问题和挑战
- 2020 年实现 90-90-90 目标
- HIV/AIDS 治疗及药物研发新策略多样化趋势
- 长效注射药物 + 免疫治疗



Ref 1: Joe Eron, 2016 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

Ref 2: Felipe García, October 24, 2017. 16th European AIDS Conference



- 长效维持治疗
- 多重耐药治疗

- 免疫治疗 - 无药缓解
- 预防

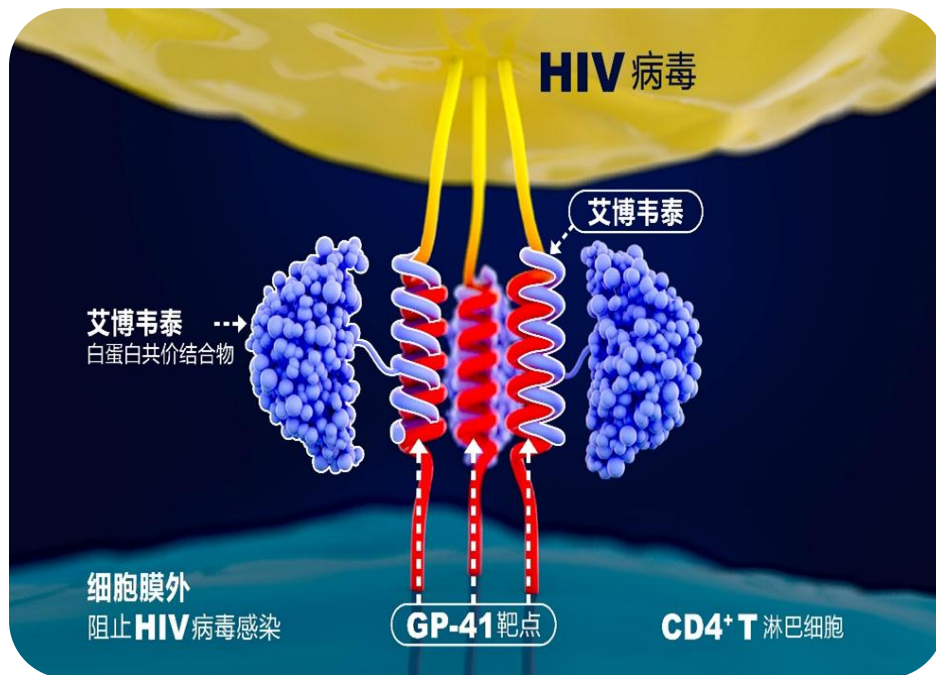
艾可宁（注射用艾博韦泰）®，英文名 albuvirtide（ABT）

——国家 1.1 类新药，十二五重大新药创制

——中国首个原创抗艾新药、世界首个长效融合抑制剂



- 2018 年 9 月上市，已在国内超过 20 个省份几十家定点医院开展临床应用
- 已在十几个国家进行医学推广和注册，完成俄罗斯特殊医学进口
- 2018 年，被纳入中华医学会颁布的《中国艾滋病诊疗指南》（2018 版）
- 2019 年，被纳入《中国人类免疫缺陷病毒感染者围手术期抗病毒治疗专家共识》和《艾滋病抗病毒治疗换药策略专家共识》



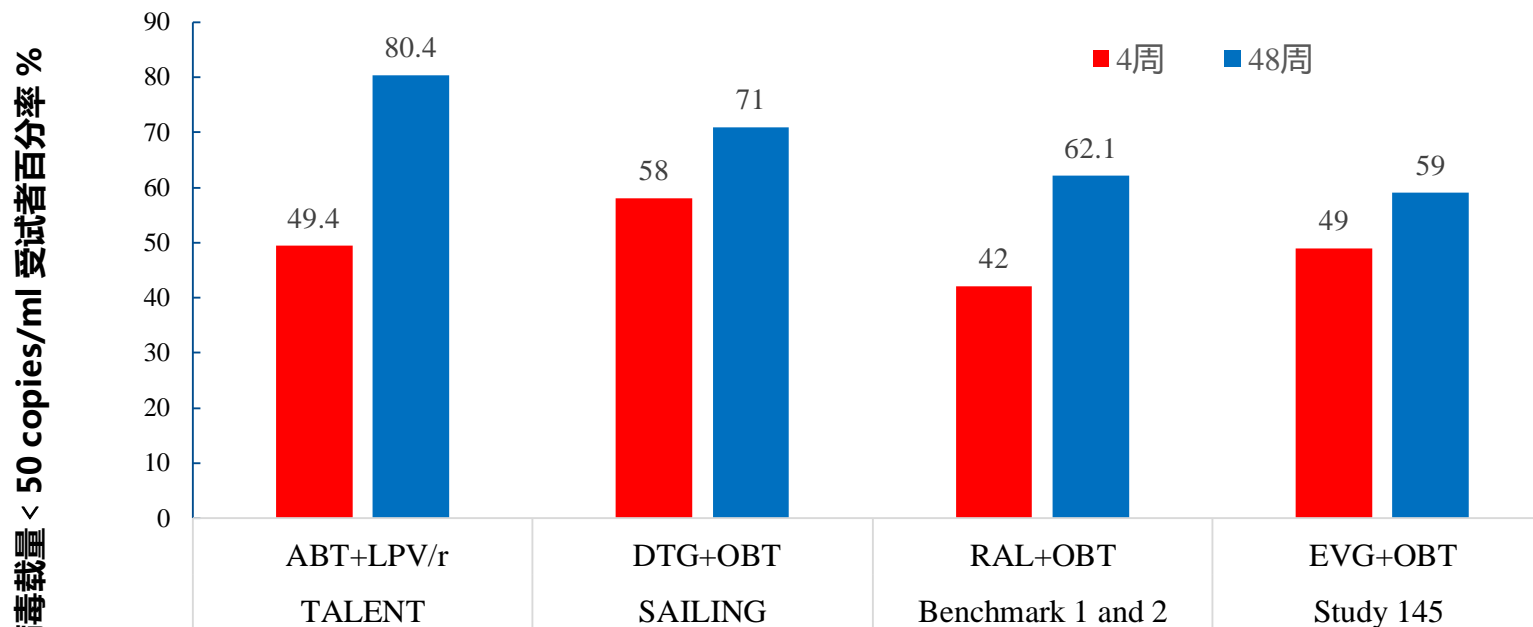
- 融合抑制剂，可阻止六螺旋结构（6-HB）的形成，其 IC_{50} 为 $0.82 \mu M$

- 阻断无细胞病毒的传播及细胞间病毒的传播，抑制 HIV-1_{HXB2} Env 介导的细胞膜融合（细胞间传播）： $IC_{50}=1.27 nM$

- Chong H, et al. (2012) Biophysical Property and Broad Anti-HIV Activity of Albuvirtide, a 3-Maleimidopropionic Acid-Modified Peptide Fusion Inhibitor. PLoS ONE 7(3): e32599. doi:10.1371/journal.pone.0032599

- 与白蛋白结合，显著延迟半衰期至 12 天，国内唯一长效注射制剂
- 融合抑制剂，新作用机制，耐药屏障高
- 起效迅速，快速发挥抗病毒作用
- 多肽类药物，无可预见的药物相互作用
 - 不涉及 CYP 酶及 UGT1A1 酶代谢
 - 体外试验显示艾可宁对 CYP450 酶 6 种主要亚型 CYP2D6、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9和CYP2C19 活性无明显抑制作用
 - 同类药物恩夫韦肽（T20）迄今未发现具有临床意义的药物相互作用
 - 临床应用中与蛋白酶、核苷类逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、抗TB药物合用未观察到药物相互作用

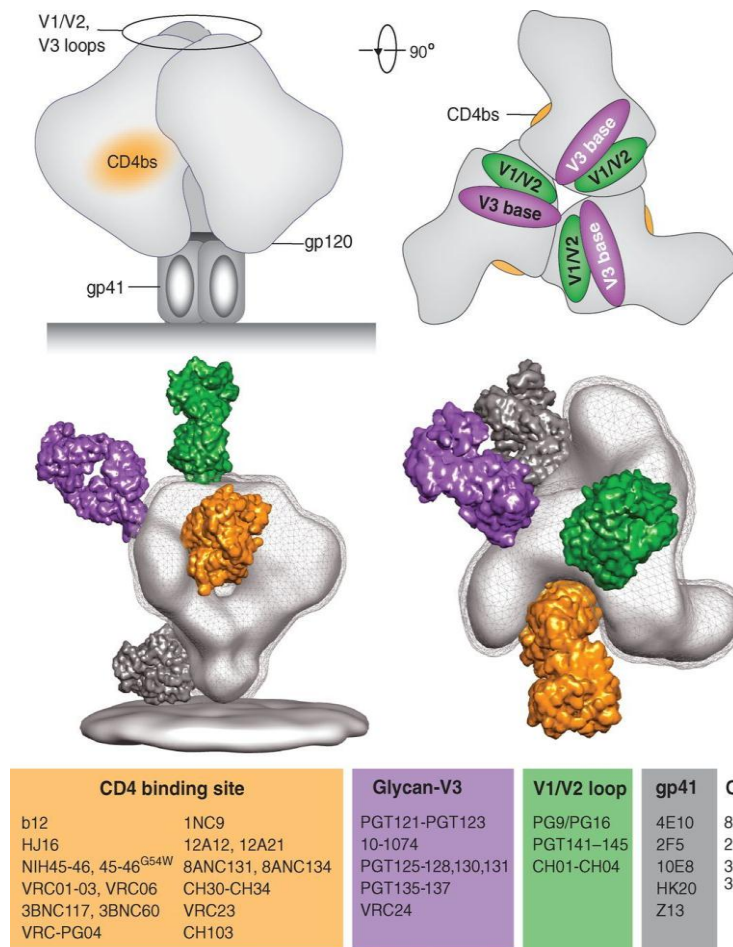
HIV-1 经治患者临床 III 期试验



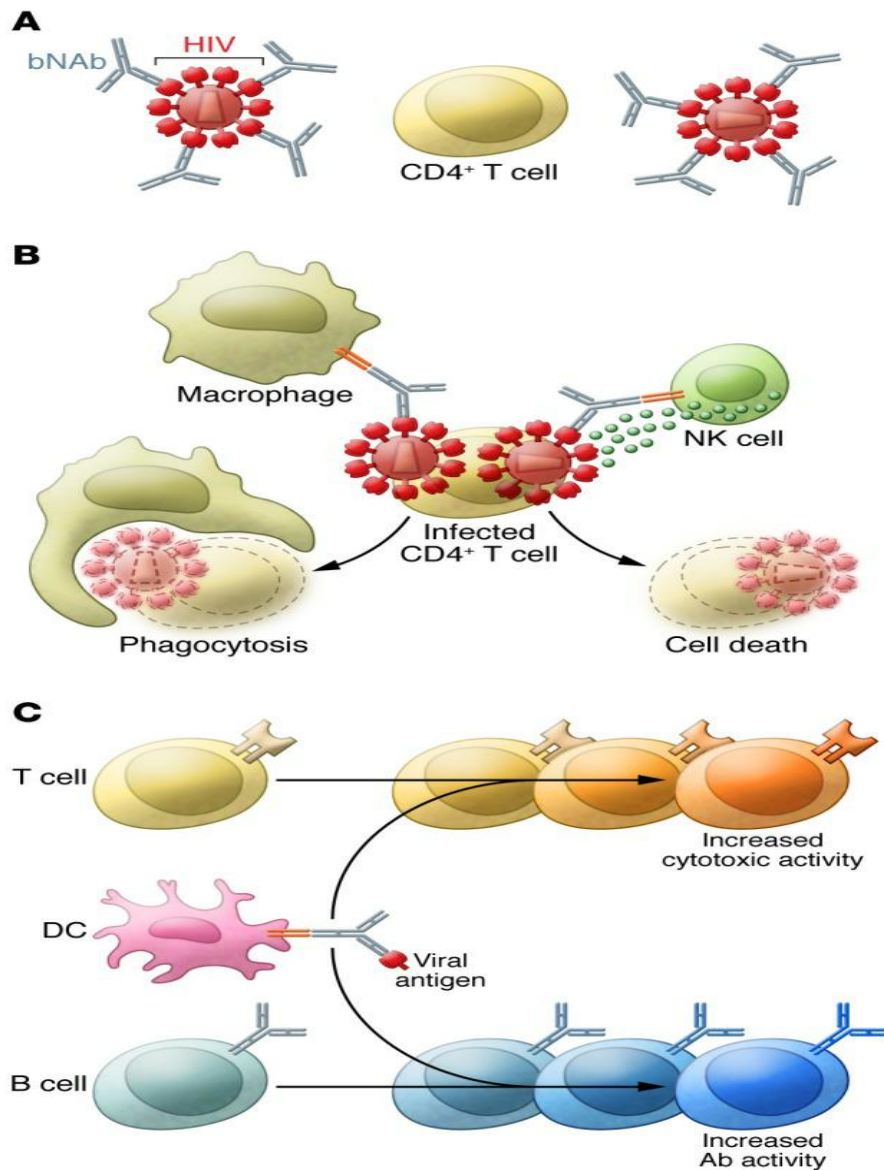
试验代号及药物组合

- Cahn, P., et al., Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study[J]. *The Lancet*, 2013. 382(9893): 700-708.
- Steigbigel RT, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 339-54
- Molina, J.-M., et al., Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2012. 12(1): 27-35

- 美国洛克菲勒大学 Michel Nussenzweig 院士团队开发，前沿生物授权引进全球权益
- 来源：44 岁、西班牙裔男性、感染 HIV-1 B 型至少 5 年的“精英”感染者
- 靶点：HIV 外膜蛋白 gp120 上的 CD4 结合位点
- 目前国际上临床数据最多的广谱 HIV 中和性抗体之一，已在 Nature、Science、Cell 发表多篇论文

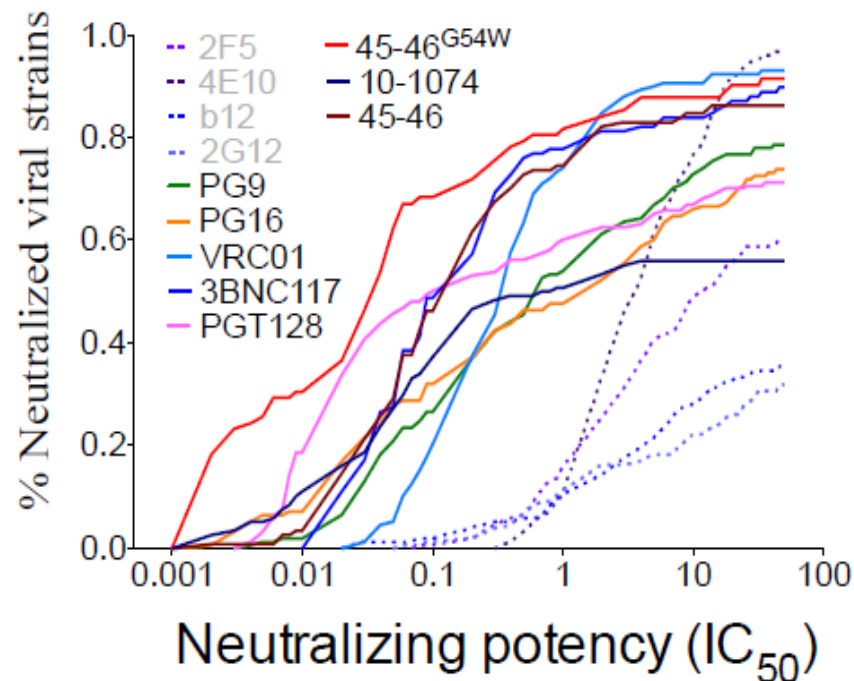
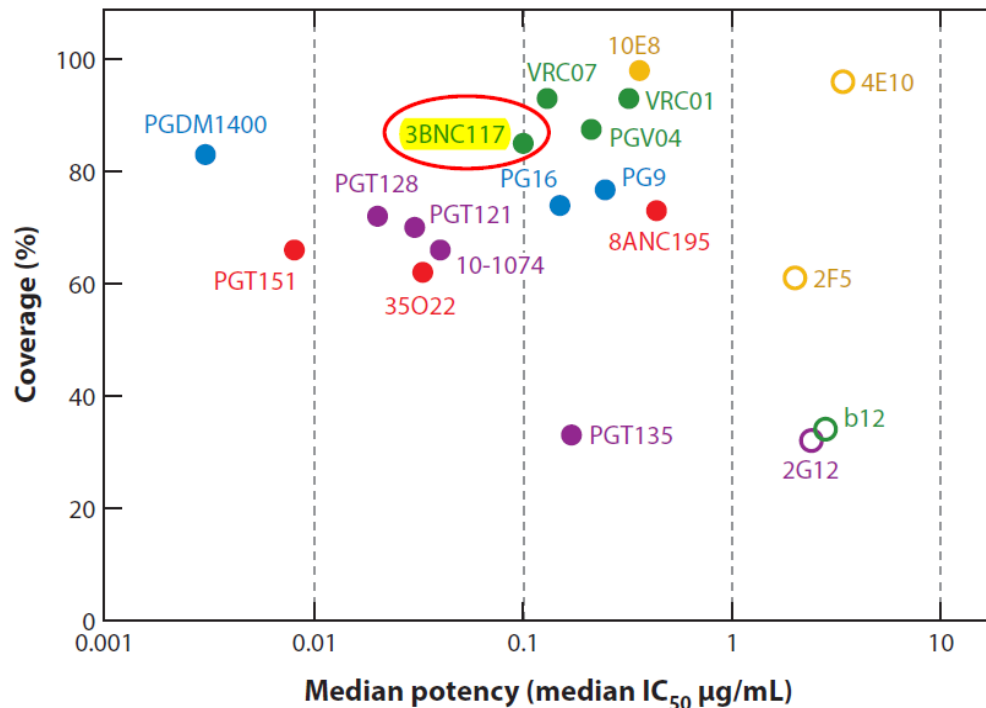


Ref: [1] <https://www.zhihu.com/question/53246022/answer/136431071>



- 中和游离的病毒颗粒
- 阻断病毒在细胞间及无细胞环境的传播
- Fc-RcR 相互作用，介导 NK 细胞的 ADCC 功能
- 形成抗原-抗体免疫复合物，激活树突细胞，发挥细胞免疫功能

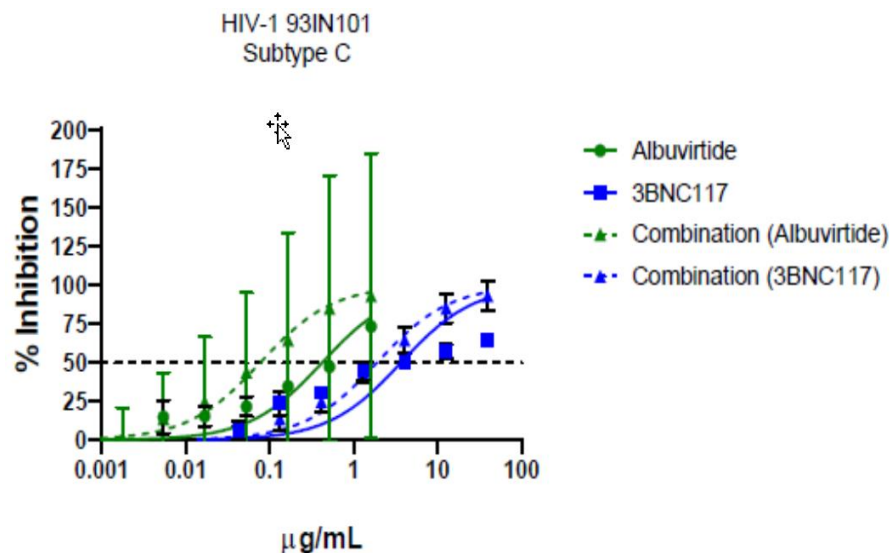
Ref: Ariel Halper-Stromberg, *J Clin Invest.* 2016;126(2):415-423

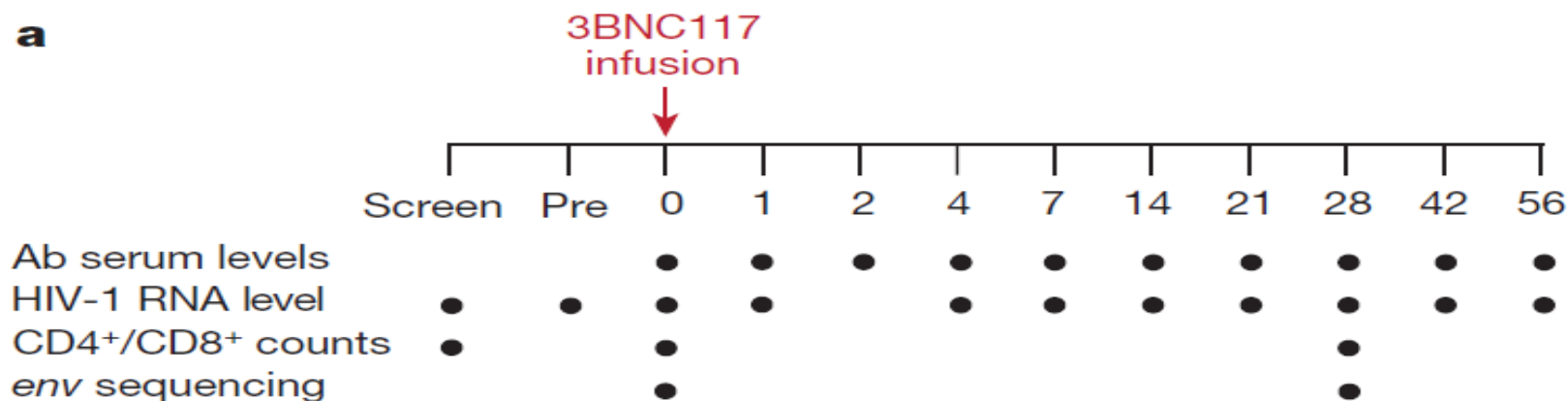


Ref: Burton DR, *Annu. Rev. Immunol.*
2016. 34:635–59

- 单一的 bNAbs 可以中和 90% 的病毒
- bNAbs 联合可以中和超过 99% 的病毒

- 对 221 株 HIV 假病毒显示广谱、高效抑制活性，平均 $IC_{50}=0.54\mu\text{g/mL}$
- 对 22 株中国 HIV 病毒显示广谱、高效抑制活性，平均 $IC_{50}=0.32\mu\text{g/mL}$
- 3BNC117 与艾博韦泰联合使用，显示协同或加合抗病毒活性
 - 32 株病毒
 - 协同作用：13 株
 - 加和作用：19 株
 - 拮抗作用：0 株

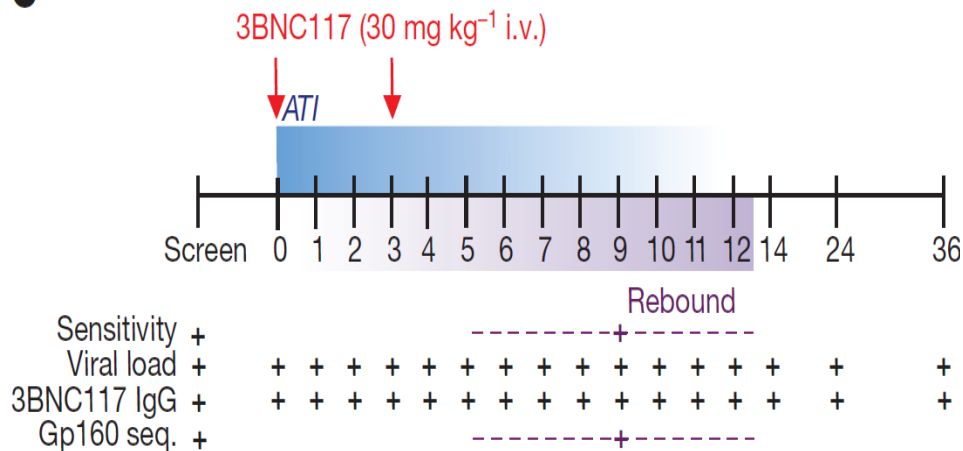




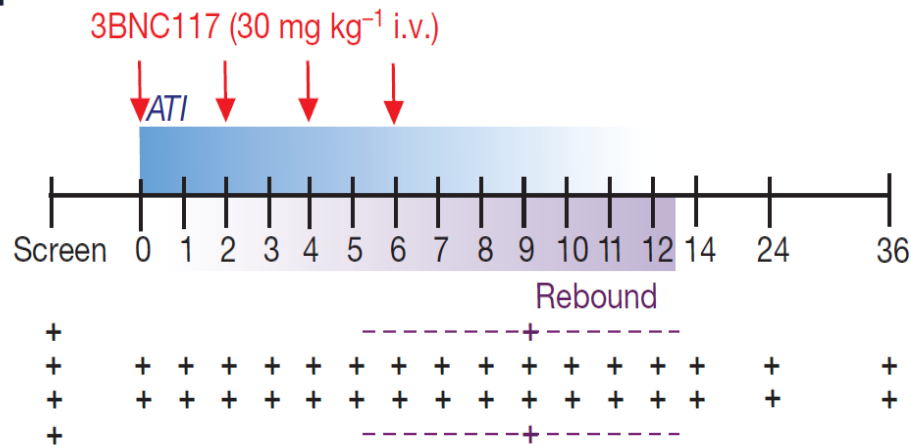
- 12 名健康受试者和 17 名 HIV-1 感染者
- 单次静脉注射剂量为 1, 3, 10 或 30mg/kg
- 半衰期：健康人 17.6 天，HIV-1 感染者 9.6 天
- 单次给药 30mg/kg，HIV RNA 快速下降 1.48 log₁₀ (0.8 - 2.5)，维持病毒抑制 28 天
- 诱导宿主免疫应答，提高 HIV-1 感染细胞的清除率

Caskey M. et al., Nature 2015; Schoofs T. et al. Science 2016; Lu C.L. et. Science 2016.

c

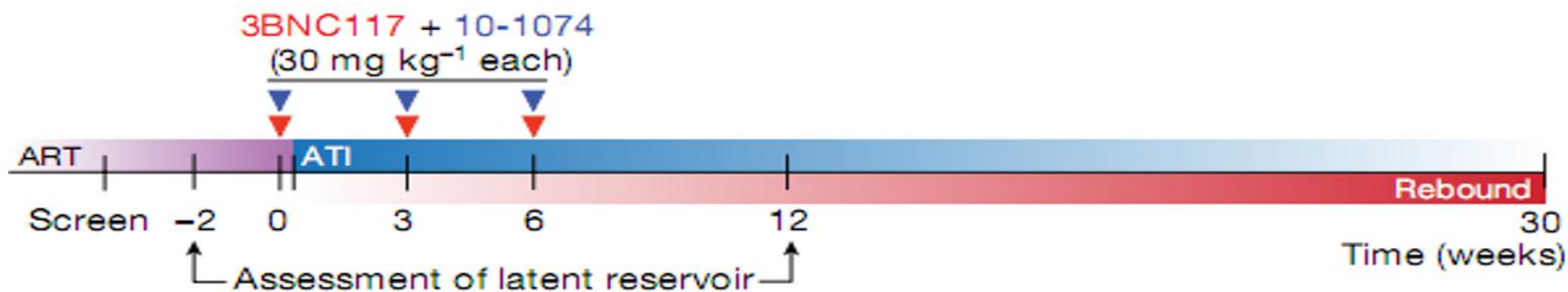


d



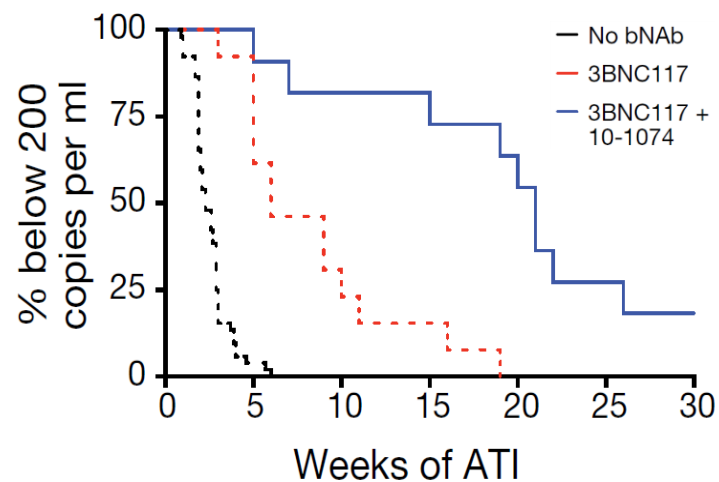
- A 组: 8 例 , 30mg/kg 静脉输注两次 , 每 3 周一次
- B 组: 7 例 , 30mg/kg 静脉输注四次 , 每 2 周一次
- 基线 HIV RNA < 20 copies/ml
- ATI : 3BNC117 首次输注 2 天后停止 ART
- HIV RNA 的反弹时间延迟 8.4 周 (3-19 周) (P<0.00001

Scheid J. F. et al., Nature 535, 556–560 (2016)



- 11 例HIV-1 感染者，HIV RNA < 20 copies/ml
- 30mg/kg 3BNC117+10-1074 静脉输注3次，每3周一次（第0、21、42天给药）
- 首次输注2天后停止ART
- HIV RNA 反弹时间延迟21周（5-30周）
(P<0.00001)

Initially controlled participants



纵轴：维持病毒不反弹的患者百分率

横轴：停止口服抗病毒药物的时间（周）

Mendoza P. et al., Nature 561: 479–484 (2018)

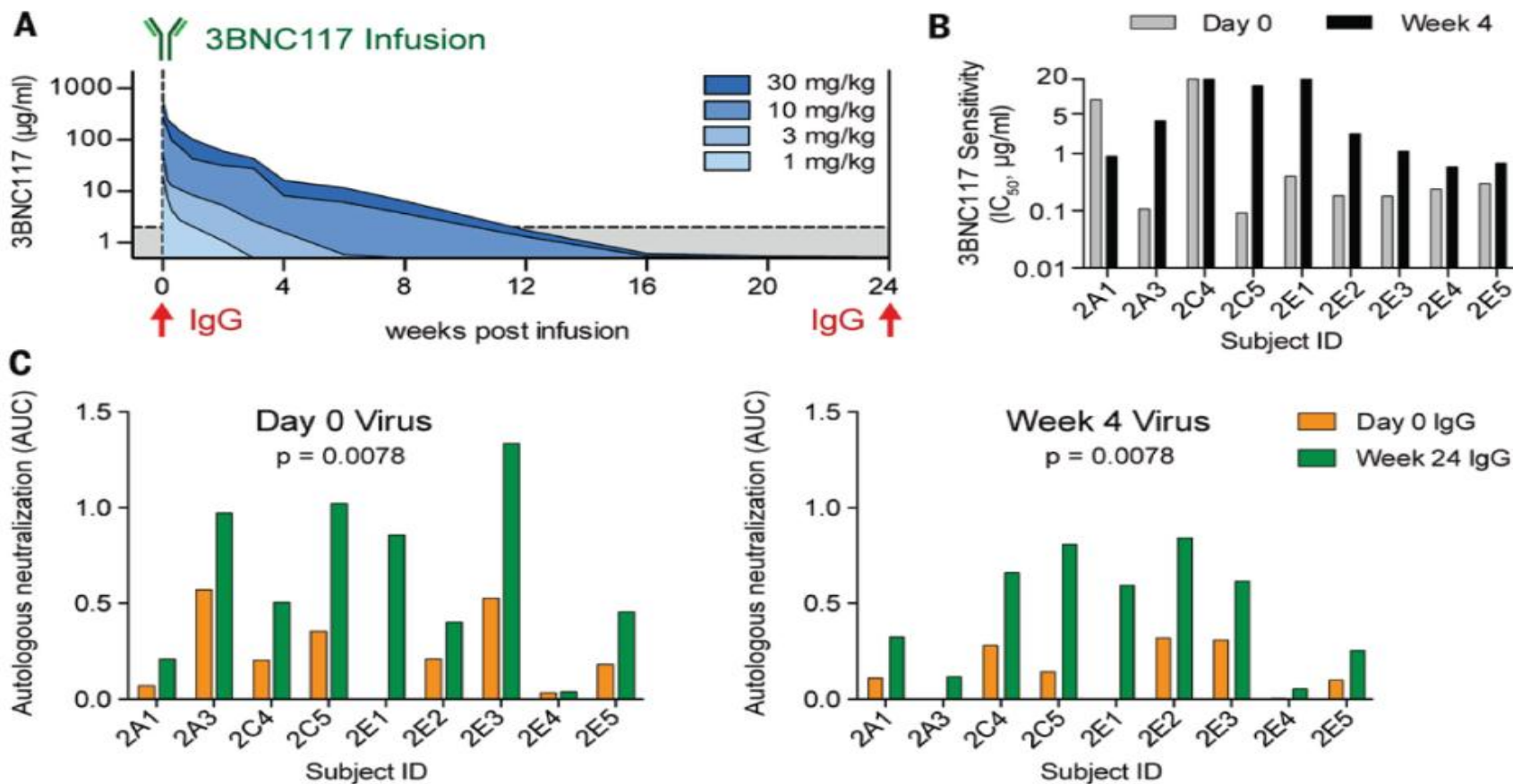
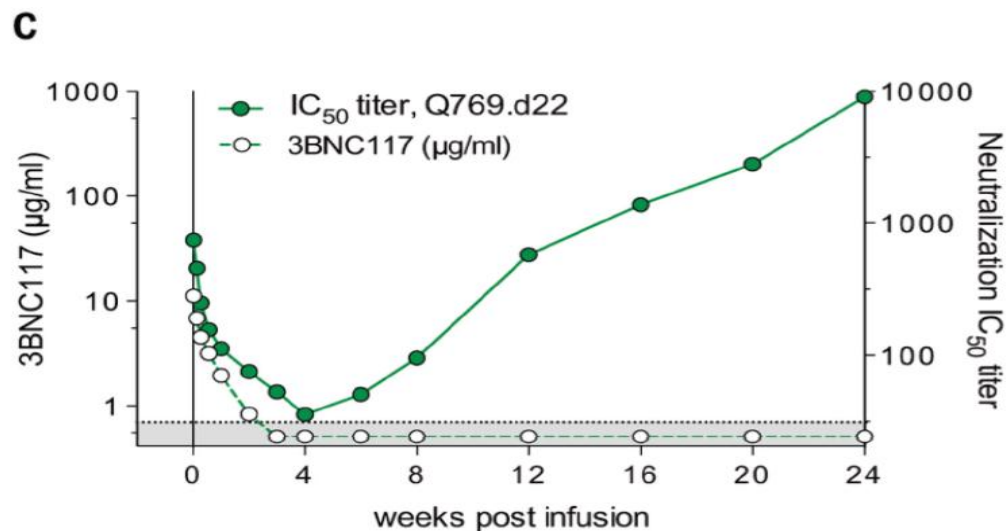
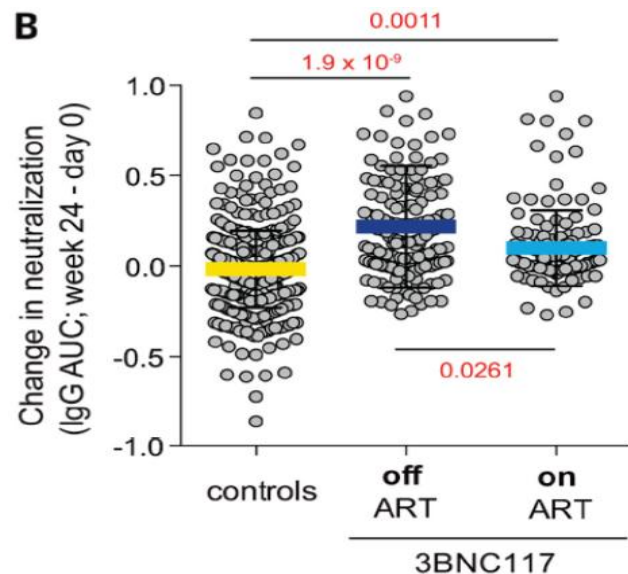
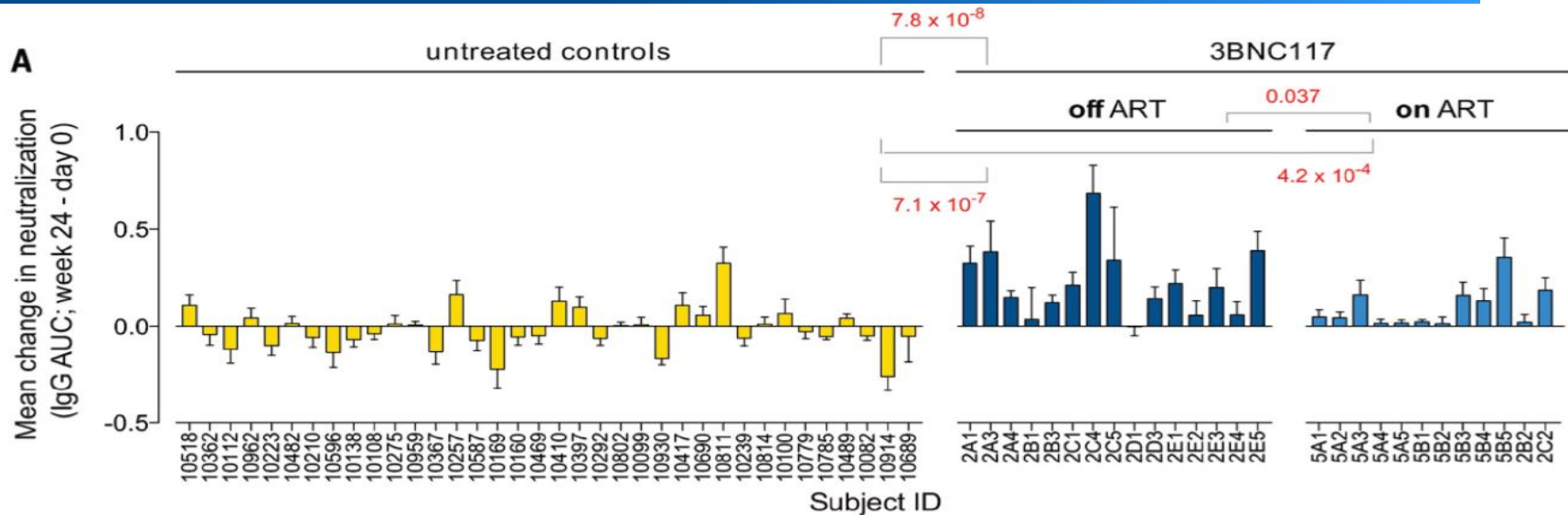


Fig. 1. Virus sensitivity to 3BNC117 and autologous antibody responses.

■ 中和抗体对自体病毒的应答

T. Schoofs et al., Science , 10.1126/science.aaf0972

提高受试者对异源 HIV-1 病毒的免疫应答

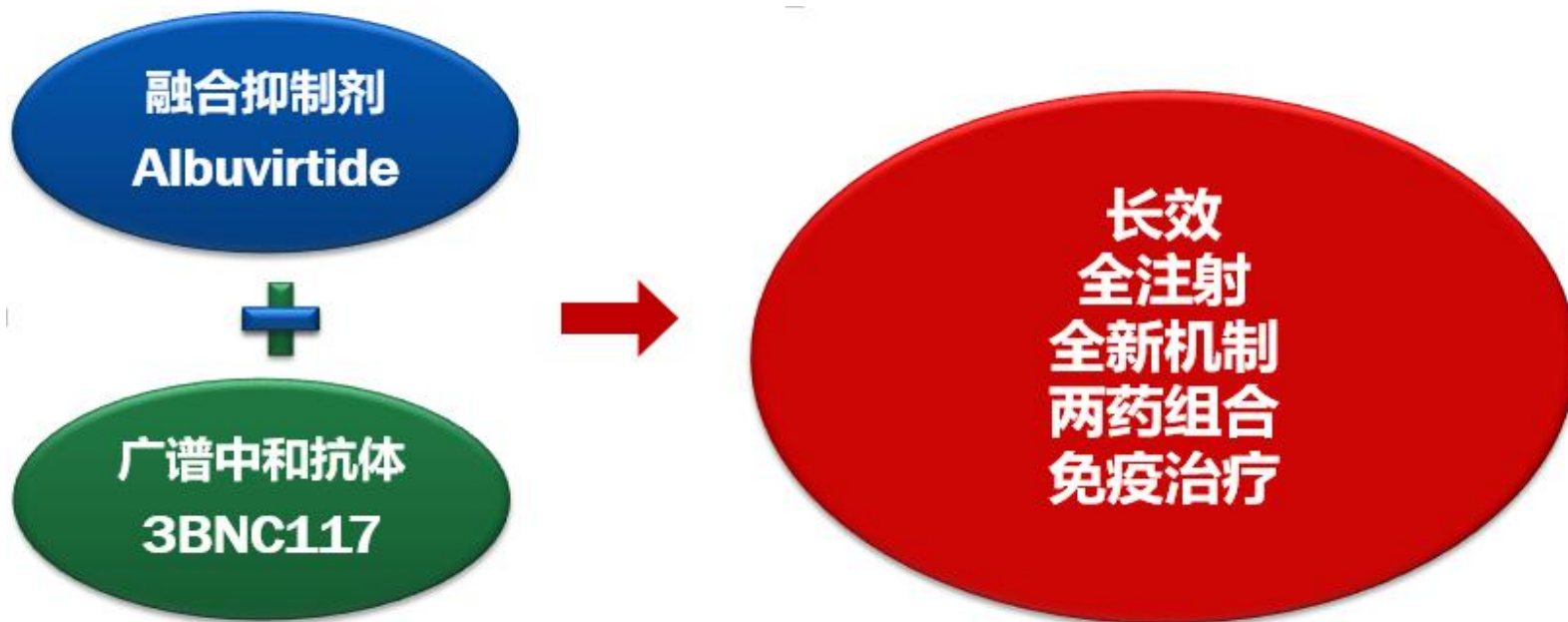


- 3BNC117 可识别受感染的 CD4+T 细胞表面的 HIV-1 Env 糖蛋白
- 加快清除感染原代 HIV-1 分离株的 CD4+T 细胞
- 通过小鼠 FcγR 参与的机制加速 NRG 小鼠中 HIV 病毒感染细胞清除
- 在人源化小鼠模型中证实：可通过人类 FcγR 参与的机制来加速体内 HIV-1_{YU2} 感染细胞的清除
- 在慢性病毒感染背景下，加速 HIV-1_{YU2} 感染细胞的清除
- 结论：被动免疫治疗可以加速 HIV-1 感染细胞的清除

C.-L. Lu et al., Science 10.1126/science.aaf1279 (2016)

16 个 3BNC117 相关的注册临床试验，200 多例接受 3BNC117

- **总体耐受性良好**
- **7 个 I-IIa 期试验共 173 例受试者接受 1 ~30 mg/kg 3BNC117 治疗**
- **可能与药物相关 AE 共计 140 次，127 次 (90.7%) AE 是 1 级**
- **无药物相关的死亡和 SAE**
- **常见 AE: 非特异性的头痛 (17%)、乏力/疲惫 (15%)、恶心 (9%)、发热/寒战 (9%)**



- 长效维持治疗
- 多重耐药治疗

- 免疫治疗 - 无药缓解
- 预防

十三五重大新药创制专项

获得美国 FDA 批准，直接进入临床 2 期试验，已在美国启动

- **ABL 试验：临床 2 期、适应性的、多中心、三阶段试验，探索 ABT+3BNC117 在已获病毒学抑制的 HIV-1 感染者的最优给药剂量、安全性和抗病毒活性。**
- **受试者：80 例，接受抗逆转录病毒治疗 (Antiretroviral Therapy, ART) 并已获病毒学抑制的 HIV-1 感染者**
- **主要疗效指标：治疗 12 周、24 周 HIV-1 RNA < 50 c/ml 受试者百分率**
- **次要疗效指标：HIV-1 RNA 反弹时间，反弹比例、变化绝对值、CD4 细胞计数等**

ABT+3BNC117临床II期设计 (ABL)

Part 1: 高剂量筛选 (治疗 12 周, 30 例)

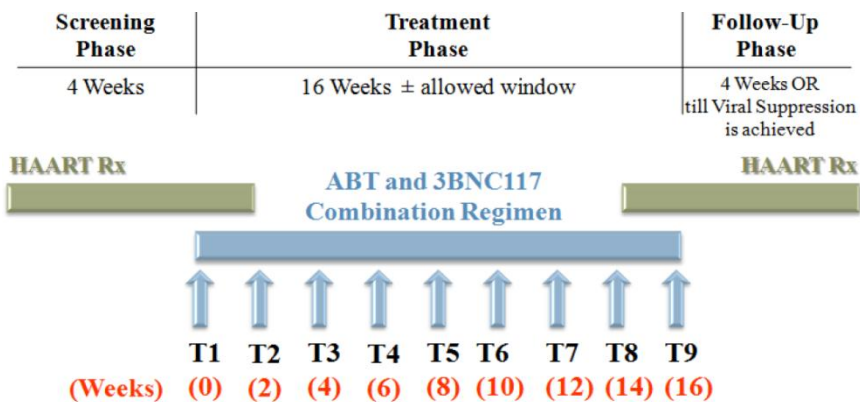
组别	艾博韦泰	3BNC117	给药频率	例数
试验组1	320 mg	2 g	2周一一次	10
试验组2	320 mg	2 g	4周一一次	10
对照组	维持原有口服药治疗			10

Part 2: 低剂量筛选 (治疗 12 周, 20 例)

组别	艾博韦泰	3BNC117	给药频率	例数
试验组3	320 mg	0.8 g	4周一一次	10
试验组4	160 mg	0.8 g	4周一一次	10

Part 3: 最适剂量验证 (治疗 24 周, 30 例)

组别	艾博韦泰	3BNC117	给药频率	例数
试验组	XX mg	XX g	TBD	20
对照组	维持原有口服药治疗			10



- **ABC 试验**：临床 2 期、开放试验，计划入组 24 例已接受 ART 且获得病毒学抑制的 HIV-1 感染者
- **目的**：
 - 评价此组合的安全性和耐受性；
 - 探索组合在研究性治疗中断后（ATI），抑制病毒反弹的能力

ABC 试验计划在中国开展，已获得 NMPA 临床试验通知书，2019 年启动

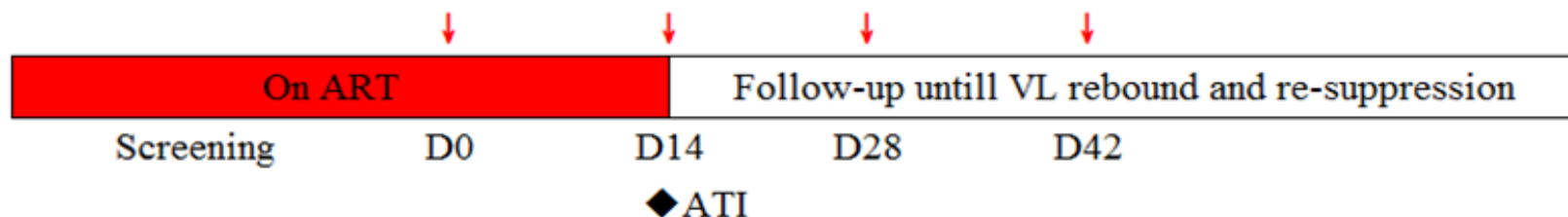
■ 受试者：每组 12 例

- 组 1：HIV-1 初始感染 6 个月内即开始 ART 治疗（3 药联合），并维持病毒学抑制 HIV-1 RNA<50 copies/ml 时间达 12 个月以上
- 组 2：HIV-1 慢性感染者，HIV-1 初始感染 6 个月后开始 ART 治疗（3 药联合），并维持病毒学抑制 HIV-1 RNA<50 copies/ml 时间达 12 个月以上

■ 治疗：ABT+3BNC117 联合治疗 6 周，每两周一次（第 0, 14, 28, 42 日静脉滴注给药），每次剂量为 ABT 0.32g + 3BNC117 2g。口服 ART 在第 2 周后停药（ATI）

■ 访视：每两周一次，病毒不反弹者至少访视 48 周；病毒反弹则重新开始 ART 治疗直至病毒被重新抑制

ABT+3BNC117 biweekly for 4 infusions



- **主要疗效指标：ATI 停药后至病毒反弹的时间**

- **次要疗效指标：**
 - (1) **ATI 停药后 12 周，HIV-1 RNA<50 copies/ml 的受试者百分率**
 - (2) **ATI 停药后，病毒未反弹的受试者百分率**
 - (3) **ATI 停药后，PBMC 细胞 HIV-1 DNA 水平的变化平均值**
 - (4) **ATI 停药后，CD4 细胞计数的变化平均值**
 - (5) **ATI 停药后，CD4/CD8 比例的变化平均值**
 - (6) **HIV-1 基因型耐药检测**
 - (7) **gp160序列分析、病毒敏感性分析**
 - (8) **依从性评价**
 - (9) **其他免疫学指标**

■ 艾博韦泰研发合作单位

- 12家临床中心（吴昊、其他PI、全体医护人员）
- CDC（邵一鸣、邢辉）
- 上海中医药大学药物临床研究中心（郑青山、刘红霞）
- DSMB 的专家成员（张福杰、金荣华、张林琦、郑青山、张丹、）
- 美国国立卫生研究院（NIH）
- 成都国家新药安全性评价中心（王莉、岑小波）
- 考克瑞医药科技有限公司（彭海燕，王垚）

■ 3BNC117研发合作单位

- 洛克菲勒大学（Michel C. Nussenzweig , Marina Caskey）
- 北京协和医学院（李太生）
- 清华大学（张林琦、史宣玲、周盼盼）

■ 国家十一五、十二五、十三五新药创制重大专项

■ 前沿生物员工及投资人