



2024

科睿唯安报告集锦

科睿唯安生命科学与医疗健康

目录

新药进展

2024 年最值得关注的药物预测	01
中国创新药研发：在逆境中披荆斩棘	42
最值得关注的肿瘤药物预测：ASCO 2024 关键启示	56
中国 CAR T 疗法市场竞争趋于白热化	67
CAR T 治疗管线蓬勃发展，旨在治疗世界上最大的癌症群体	71
人工智能与临床诊断：道阻且长	75

战略与商业化

创新十年，未来十年——致敬中国生物医药创新奋斗者们	79
从失败中吸取教训：如何提高生命科学研发的经济效益	117
Let's 学习：国际药企的数字化案例	143
GLP-1 药物中国市场：全球糖尿病与肥胖治疗的新焦点	146
GLP-1 类药物研发：中国生物医药市场新篇章	150

交易合作与国际化

制药业对未来医药的投资方向：2024 年生物制药交易	155
暂未引发关注的 ADC 创新公司	170
肺癌的疾病负担：从东南亚视角看	205

全球放射性药物市场在未来十年有望突破 130 亿美元大关	216
未来已来，出海热潮下企业如何应对	218
【市场洞察简述】医疗美容注射产品：中东地区 - 沙特阿拉伯、土耳其和阿联酋	222

药政法规：

节约的支出可能被夸大？IRA 谈判首轮定价将如何影响制药行业？	225
《通胀削减法案》给制药行业带来的痛苦远不止首批 10 个被迫降价的品牌	228
中国正努力为患者提供 CAR T 疗法	233
Access 联盟新活性物质工作共享计划：制药行业关联方看法	238

原料药与仿制药：

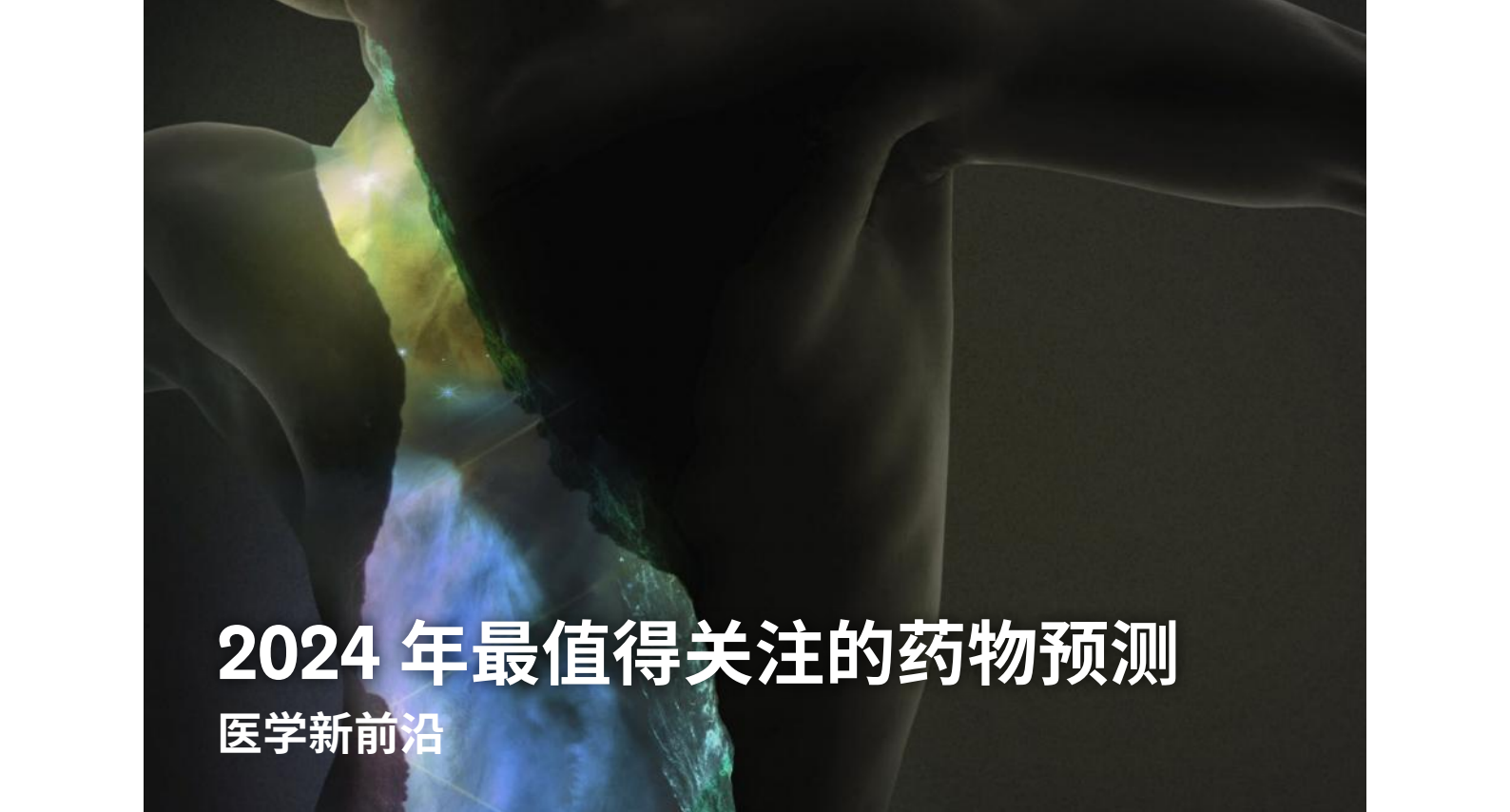
尽管存在一些担忧，但生物类似药在中国的发展势头良好	241
制药公司高效进军美国仿制药市场	247
中国原料药与仿制药的全球攻略，这几点很重要	249
案例研究 推动 API 生产商的目标产品选择	254
司美格鲁肽生物类似药系列产品对中国大陆意味着什么？	256

科睿唯安生命科学与医疗健康产品与解决方案	258
----------------------	-----



新药进展





2024 年最值得关注的药物预测

医学新前沿

推动医学突破的新技术

2024 年将是制药行业最好的一年，也是最糟糕的一年。虽然以过去十年的科学突破为基础的新模式正在取得临床成功并开始为患者提供以往未满足的医疗需求方面的治疗，但政府控制医疗保健成本的举措、持续的高资金成本和全球地缘政治争端等外部因素正在抑制投资者对该行业的兴趣。

在本版《2024 年最值得关注的药物预测》中，我们强调了新药发现、开发和交付方面的一些趋势，并重点关注了未来几年内可能实现重要里程碑的药物和候选药物，因为其很可能成为重磅炸弹药物或突破性的药物。

去年，我们将 14 种分子药物列为最值得关注的药物。其中 12 种获批，一些已经上市，一些即将上市。可以说，我们去年列出的清单中，至今最成功的药物为百时美施贵宝的 SOTYKTU™，是一种用于治疗中重度斑块状银屑病的酪氨酸激酶 2 抑制剂。BMS 报告显示，该药物开局强劲，2023 年前 9 个月的销售额就已达到 1.07 亿美元。BMS 认为，已有约 10% 计划患者开始用药，且该药物有望在 2024 年扩大处方覆盖范围。

一些创新药物仍在挣扎

近年来吸引了大量媒体关注的一个领域为治疗阿尔茨海默病的潜在疾病修饰药物的出现。在《2023 年最值得关注的药物预测》中，我们列出了两种此类药物，尽管后来它们走上了不同的道路。卫材的 β 淀粉样蛋白靶向药物 LEQEMBI® 于 2023 年 1 月首次获得加速批准，随后于 2023

年 6 月获得完全批准。卫材报告的患者使用量与预期一致，预计 2024 年将进一步增加。较不成功的案例为礼来公司的 donanemab，公司提交该产品的加速批准后收到了 FDA 的完整回复函（CRL）。原因是尽管该公司招募了正确数量的患者，但对应于淀粉样斑块减少的速度，许多患者在 6 个月后就停止了该药物的使用。礼来公司因此补交了传统批准申请，预计美国食品药品监督管理局（FDA）将在 2024 年初完成审批。

在《2023 年最值得关注的药物预测》中，我们还能看到下一代药物的例子，如双特异性抗体和基因疗法。我们重点关注的双特异性抗体为强生公司的 TECVAYLI®，是一种用于多发性骨髓瘤患者的一线治疗药物。强生公司表示，该产品的早期成功令其感到鼓舞，已计划从 2024 年第一季度开始披露实际销售额。另一方面，BioMarin 开发用于治疗 A 型血友病的 ROCTAVIAN™ 基因疗法开局不利，2023 年第三季度的销售额仅为 80 万美元；但该公司表示，已在关键报销谈判方面取得了进展，预计将在 2023 年底结束与德国和意大利当局的价格谈判。此外，BioMarin 一直在美国建立报销网络，为其在 2024 年取得重大市场份额奠定了基础。

新的医疗创新平台即将上线

从以上例子中可以看出药物上市可能面临诸多挑战。然而，通过回顾我们 2022 年的一些精选，就可以看到销售额能以多快的速度上升到重磅炸弹药物的地位。我们《2022 年最值得关注的药物预测》中表现最为突出的是礼来公司开发用于治疗 2 型糖尿病的 Mounjaro[®]。2022 年，该药物的销售额达到了 4.825 亿美元；而在 2023 年前 9 个月，该药物的销售额已跃升至 29.6 亿美元，似乎后续还将进一步飙升。另一个大赢家是罗氏的眼用药物 Vabysmo[™]，其在 2023 年前 9 个月实现了 16 亿瑞士法郎的销售额；随着标签中新适应症的增加，销售额呈现出进一步上升趋势。同样，安进和阿斯利康联合开发的用于治疗重度哮喘的 TEZSPIRE[®] 在 2022 年的销售额已达 1.7 亿美元，并在 2023 年前 9 个月上升至 3.9 亿美元。2022 年队列中值得留意的另一个产品为 Alnylam[®] 的 RNAi 药物 AMVUTTRA[®]，其已获批用于治疗成人 hATTR 淀粉样变性多发性神经病。RNAi 是下一代平台中的另一个代表，将在未来几年内重塑患者治疗。然而，由于受雇生产该药物的合同生产组织刚开始时出现产能问题，导致 AMVUTTRA 在 2023 年前 9 个月内仅实现了 3.826 亿美元的销售额，其中美国市场销售额仅为 2.89 亿美元。然而，作为对《通胀削减法案》的回应，Alnylam 表示，不会继续进行该药物治疗 Stargardt 病的 III 期试验，原因是一旦该适应症获批，Alnylam 将失去 AMVUTTRA 在与联邦医疗保险价格谈判中的单一孤儿药豁免资格。

可能在 2024 年实现重大概念验证的新技术平台包括 CRISPR-Cas9 基因编辑以及人工智能 / 机器学习 (AI/ML) 工具在药物发现、临床开发和商业发布中的应用。从长远来看，后一种技术具有巨大的潜力，可以帮助制药商降低成本并缩短创新周期，从而更快地向患者提供更多创新药物。



Henry Levy

总裁，
科睿唯安生命科学与医疗健康事业部

方法学

科睿唯安最值得关注的药物预测致力于介绍近期上市或可能在本年度进入市场，并且有望在未来五年成为重磅炸弹和 / 或改变治疗模式的药物(重磅炸弹定义为年销售额通常可达 10 亿美元的里程碑)。

为了确定《2024 年最值得关注的药物预测》清单，我们收集了 160 多位科睿唯安分析师的专业意见，涵盖了数百种疾病、药物和市场，同时查询了 11 个贯穿产品研发和商业化生命周期的综合数据库。而后，科睿唯安专家根据药物预期获批或上市日期、竞争格局、注册审批状态、临床试验结果、市场动态等因素，对每种药物的具体情况进行了人工评估，并添加了一些新药，虽然这些药物可能达不到重磅炸弹的标准，但有望改变治疗方式。

药物遴选标准

- 选择处于 II 期或 III 期临床试验阶段、处于注册或批准阶段，或已经在 2023 年上市的候选药物作为分析对象，包括有新适应症获批且可能对行业带来重大影响的药物；在 2023 年之前上市的药物不在评选范围内。
- 然后，在数据库中筛选出预计在 2027 年总销售额达到或超过 10 亿美元的候选药物。
- 在此基础上，科睿唯安专家补充了一些近期上市和即将上市的治疗药物，这些药物虽然可能不会在五年内达到“重磅炸弹”地位，但将极大地改变治疗方式。

基于上述方法，我们确定了 13 种 2024 年最值得关注的药物：

阿柏西普（高剂量）

布地奈德

Datopotamab deruxtecan

Efanesoctocog alfa

Ensifentrine

Exagamglogene autotemcel 和 Iovotibeglogene autotemcel

Mirikizumab

Niraparib+ 阿比特龙

RSVpreF 和 RSVpreF3

Talquetamab

Zolbetuximab

数据来源

自 2013 年以来,科睿唯安始终运用全球生命科学领域客户信任的专有技术和工具,编写年度《最值得关注的药物预测》报告。

Cortellis 竞争情报数据库™: 为您提供以下方面的数据: 药物研发管线、交易、专利、全球会议和公司信息以及制药行业的最新动态和新闻稿。Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测是一种应用统计建模和机器学习分析工具,可对药物研发里程碑、时间线和成功率进行更加精准可靠的预测。

疾病概况与预测报告: 为 180 多种适应症提供全面的市场情报和切实可行的见解,以帮助客户优化长期的疾病策略。

BioWorld™: 是行业领先的一站式生物医药行业资讯平台,专注于为处于研发阶段的最具创新性的药物和医疗技术提供切实可行的情报。

Cortellis 交易情报数据库™: 结合强大且全面的交易情报来源和最优质数据的新版可视化用户界面,帮助您在不影响尽职调查效果的前提下快速寻找最佳交易。

Web of Science™: 是全球最大的且独立于出版机构的引文索引和科研信息平台,通过组织整理全球科研信息来帮助学术界、企业、出版机构和政府加速科研步伐。

Cortellis 临床试验情报数据库™: 是详细了解临床研究中心和试验方案的综合来源(包括生物标志物、靶点和适应症)。

Cortellis 仿制药情报数据库™: 是唯一一个能够提供全面和可靠的市场表现、生产和专利数据的一站式解决方案,而且易于检索。

科睿唯安真实世界数据和分析: 通过医疗索赔、电子健康记录(EHR)、处方药医保数据等提供了全面的市场信息,并提供了所有利益相关方和服务中心的深层、客观的信息。

市场准入和报销支付方研究: 从品牌层面分析了支付方政策对医生处方行为的影响,以便客户可以优化其市场准入策略,并确定如何针对特定利益方制定产品最佳定位。

德温特创新平台™ (Derwent Innovation™): 是市场领先的专利研究和分析平台,提供全球值得信赖的专利和科学文献。具备增强的内容、专有的检索和数据情报技术,帮助全球 40,000 多名创新者和法律专业人员找到复杂问题的答案。

科睿唯安编著者

Michael Ward

科睿唯安的行业思想领袖、生命科学与医疗保健负责人

Matthew Arnold

生命科学与医疗保健首席分析师

Karan Verma MSc

China In-Depth 分析医疗研究和数据首席分析师

Joan Tur

肿瘤学医疗研究和数据分析师

Colleen Albacker PhD

免疫和炎症学医疗研究和数据分析总监

Rachel Webster

DPhil, MSc, BA (Hons)

肿瘤学和生物类似药医疗研究和数据分析总监

Graeme Green PhD, MSc

心血管、代谢、肾脏和血液学总监

Khurram Nawaz

肿瘤学医疗研究和数据分析高级经理

Saurabh Viridi

肿瘤学医疗研究和数据首席分析师

Carolina Ruivo

中枢神经系统和眼科疾病医疗保健研究和数据高级分析师

Laura Ramos Garcia

肿瘤学医疗研究和数据分析师

Andrea Witt

中枢神经系统 / 眼科疾病总监

01. 阿柏西普

高剂量；艾力雅® HD

对于湿性年龄相关性黄斑变性 (AMD)、糖尿病性黄斑水肿 (DME) 或糖尿病视网膜病变 (DR) 患者，其现有治疗选择由于具有侵入性且给药方式繁复因此市场接受度有限；而高剂量阿柏西普以更低频率给药就能达到与当前标准治疗（每 8 周给药一次的阿柏西普 2mg/艾力雅，或者基因泰克生产的每 4 周给药一次的诺适得®）相似的疗效和安全性。

对于患者和临床医生而言更方便，12 周和 16 周给药有助于满足该患者人群未得到满足的巨大需求。

为什么列为值得关注的药物？

基于关键性 III 期 PULSAR（湿性 AMD）和 PHOTON（DME）研究的积极结果，高剂量阿柏西普（8 mg；艾力雅 HD）已获得美国 FDA 批准。这两项研究都达到了艾力雅 HD 的主要终点（最初 3 次每月给药一次，然后每 12 或 16 周给药一次）。结果显示，从基线起至第 48 周，艾力雅 HD 与艾力雅（导入期后每 8 周给药一次）相比在视力提升方面具有非劣效性，且安全性特征相似。艾力雅 HD 带来的预期实际获益在于，其可以在不影响安全性的情况下，通过更少的注射次数达到与艾力雅相当的视力增益和解剖学特征，从而减轻患者和医疗保健提供者的治疗负担。艾力雅 HD 这两年以来在一定比例患者中取得的令人信服的试验结果增强了大家对其将给药间隔至少延长至 12 周的能力的信心：

· 针对湿性 AMD 的 PULSAR 试验 (96 周)：

- 88% 达到 ≥ 12 周给药间隔
- 71% 达到 ≥ 16 周给药间隔
- 47% 符合 ≥ 20 周给药间隔的扩展标准
- 28% 符合 24 周给药间隔的扩展标准

· 针对 DME 的 PHOTON 试验 (96 周)：

- 89% 达到 ≥ 12 周给药间隔
- 83% 达到 ≥ 16 周给药间隔
- 43% 符合 ≥ 20 周给药间隔的扩展标准
- 27% 符合 24 周给药间隔的扩展标准

医学新前沿

减轻治疗负担

阿柏西普简介

生产商：拜耳和再生元制药公司

类型：VEGF 抑制剂

用途：体内注射 (IVT)，用于治疗 AMD、DME 和 DR 正在进行用于治疗视网膜静脉阻塞 (RVO) 引起的黄斑水肿和 1 型黄斑毛细血管扩张方面的研究

影响：**255 万**

预计到 2032 年，G7 市场将有 255 万湿性 AMD 患者接受药物治疗

200 万

到 2032 年，G7 市场将有 200 万 DME 患者接受药物治疗

13 万

预计到 2032 年，G7 国家将有约 13 万例重度非增殖性 DR 和增殖性 DR 患者接受药物治疗

审批状态：2023 年 2 月

sNDA/sBLA 受理：EMA

2023 年 3 月

NDA 受理：日本药品和医疗器械局 (PMDA)

2023 年 8 月

sNDA/sBLA 受理：

中国国家药品监督管理局 (NMPA)

用于治疗湿性 AMD、DME 或 DR 患者

批准：美国 FDA

实际和预期上市时间：

2023 年：美国

2024 年：欧洲、日本

2025 年：中国大陆

预计专利从 2039 年开始陆续到期

高剂量阿柏西普将如何影响湿性 AMD、DME 和 DR 市场？

- AMD、DME 和 DR 的患病率预计将随着人口老龄化和人口糖尿病负担增加而持续上升。
- 预计其他目前已获批或处于积极后期开发的药物将挑战艾力雅 HD 的市场份额，包括：

用于治疗湿性 AMD 和 DME 的 Vabysmo™ (罗氏)

用于治疗湿性 AMD、DME 和 DR 的阿柏西普生物类似药

用于治疗 DME 的 OCS-01 (Oculis)

竞争程度小一些包括：

用于治疗湿性 AMD 的 LYTENAVA™
(ONS-5010; Outlook Therapeutics)

用于治疗 AMD 和 DR 的 ABBV-RGX-314 基因疗法
(艾伯维和 REGENXBIO Inc)

- 在这十年中，VEGF 抑制剂可能仍然是湿性 AMD、DME 和 DR 的主要治疗药物，并将继续占据主要市场（美国、欧盟 5 国和日本）的大部分销售额。
- 科睿唯安分析师预计，艾力雅 HD 将夺取重大患者份额，并成为湿性 AMD 和 DR/DME 市场增长的最大驱动因素之一。

高剂量阿柏西普填补了哪些治疗空白？

DME 或湿性 AMD 患者中最大的未满足需求为一种较现有治疗临床表现更优且给药更方便的治疗方法。门诊就诊的频率和时间要求会影响患者和护理人员的生活质量，对工作年龄人群和不会开车的患者来说负担尤其沉重。高剂量阿柏西普可延长给药间隔，同时提供良好的安全性和有效

性特征，大大降低了患者、护理人员和医疗保健提供者的治疗管理和随访负担。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍？

预计阿柏西普生物类似药的上市将侵蚀艾力雅特许经营权（包括艾力雅 HD）的患者份额。科睿唯安专家预计，到 2032 年，约 45% 接受阿柏西普治疗的湿性 AMD 美国患者将转为使用艾力雅 HD，另有 34% 的患者将转为使用阿柏西普生物类似药。此外，专家还预计 43% 的美国湿性 AMD 患者将在 2032 年之前接受新推出的竞争药物治疗（包括生物类似药）。正在开发的新疗法包括有望比艾力雅 HD 达到更长给药间隔的疗法和仅需单次 IVT 注射的基因疗法，这些疗法都有可能大大减少治疗负担。此外，艾力雅 HD 将不得不与其目前市场上最大的竞争对手 Vabysmo 竞争。Vabysmo 凭借一种新的作用机制成为首个达到 16 周给药间隔的注射剂，同时还能实现与艾力雅一致的安全性和有效性特征。Vabysmo 在 2022 年初上市后不久就被市场快速接受，这将对艾力雅 HD 成为重磅炸弹产生负面影响。

市场概览

17.7 亿美元

2029 年在 G7 市场湿性 AMD 患者中的预期销售额

66

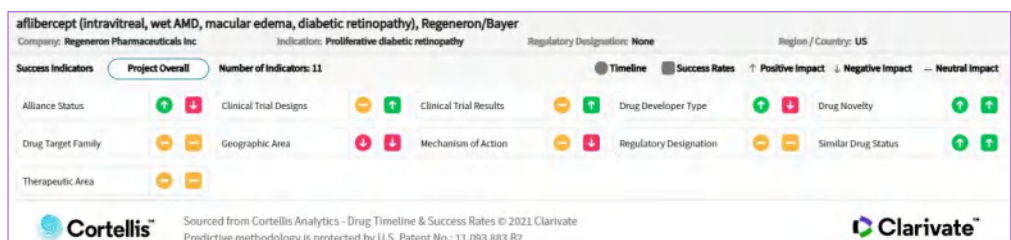
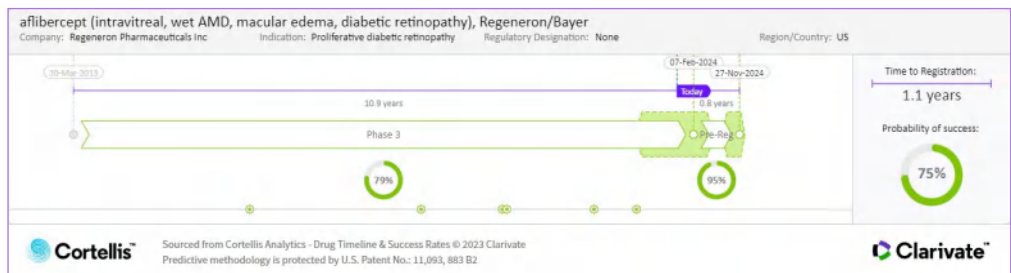
我想尝试艾力雅 HD，特别是在病情稳定的患者中，这样可以简化患者的生活。

视网膜专家，来自意大利

99

Cortellis 数据表明，艾力雅 HD 的湿性 AMD、DME 和 DR 适应症在美国注册成功的概率为 75%。

来源：Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测，数据时间 2023 年 11 月 3 日



02. 布地奈德

TARPEYO[®] / Kinpeygo[®] / Nefecon

TARPEYO[®]/Kinpeygo[®] (开发项目所用名称为 Nefecon) 是第二代合成非卤化皮质类固醇布地奈德。与传统皮质类固醇相比,布地奈德缓释制剂在降低原发性免疫球蛋白 A (IgA) 和减缓肾功能下降方面显示出更大的有效性,并且具有更好的安全性特征。因此,该产品可能在高危患者中有高接受度。

Calliditas Therapeutics AB 已与史达德合作,在欧洲将 Kinpeygo 商业化;并与云顶新耀合作,在中国大陆和香港、澳门、台湾地区以及韩国和新加坡将 TARPEYO 商业化。

为什么列为值得关注的药物?

凭借其改良的靶向药物释放技术,这种第二代合成非卤化布地奈德具有优于第一代皮质类固醇的安全性和效果。4mg 缓释胶囊采用肠溶包衣,因此在到达回肠时仍保持完整,然后靶向粘膜 B 细胞(包括负责产生 IgA 复合物的派氏结)。基于其吸收特性,即使长期使用,其所产生的副作用可能仍然比其他皮质类固醇更少。

监管审批的申报资料是基于 III 期安慰剂对照 NeflgArd 临床试验数据。该研究的受试者是尽管已接受最佳肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断的最大耐受治疗但仍有进展为终末期肾病(ESRD)风险的原发性 IgA 肾病成人患者。布地奈德治疗持续 9 个月,随后为 15 个月的研究药物观察随访期。

· 结果证明布地奈德可减缓 IgA 肾病的进展:

使用布地奈德 9 个月后,尿蛋白与肌酐比值 (UPCR) 降低了 34%,而安慰剂组降低了 5%。

布地奈德治疗后,UPCR 的更大幅度降低持续了两年。

与安慰剂相比,布地奈德在 9 个月和两年时显著降低了 eGFR。

布地奈德简介

生产商: Calliditas Therapeutics AB、云顶新耀和史达德

类型: 缓释皮质类固醇制剂

用途: 每日一次口服,用于降低患有 IgA 肾病且疾病进展快速的成年患者的蛋白尿

同时也在正在评价用于治疗自身免疫性肝炎(AIH)和原发性胆汁性胆管炎

影响: **50 万例**

2023 年 G7 市场 IgA 肾病确诊成年患者病例数约为 50 万例

审批状态: 2016 年 11 月

孤儿药资格认定: EMA

2020 年 11 月

突破性治疗认定:

中国国家药品监督管理局 (NMPA)

2021 年 12 月

授予加速批准: 美国 FDA

2022 年 7 月

授予 CMA 资格: EMA

2021 年 12 月

NDA 受理:

中国国家药品监督管理局 (NMPA)

2023 年 2 月

用于治疗有快速疾病进展风险

(UPCR \geq 1.5 g/g) 的 IgA 肾病成人患者

授予 CMA 资格:

英国药品和健康产品管理局 (MHRA)

2023 年 6 月

sNDA 受理: 美国 FDA

2023 年 8 月

授予优先审查资格: 美国 FDA

2023 年 9 月

MAA 提交: 美国 FDA

2023 年 10 月

MAA 提交:

英国药品和健康产品管理局 (MHRA)

2023 年 12 月 20 日

PDUFA 日期

实际和预期上市时间:

2021 年: 美国

2022 年: 欧盟、英国

2024 年: 中国大陆

预计专利从 2028 年开始陆续到期

布地奈德将如何影响 IgA 肾病 /Berger 病市场?

- IgA 肾病市场正处于强劲增长的态势，主要助力为针对该病病程不同阶段的各种治疗方法的涌现。
- 在 TARPEYO/Kinpeygo 获批前，IgA 肾病治疗仅基于支持疗法，其中包括肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂、利尿剂、皮质类固醇和免疫抑制剂等长期通用疗法。
- TARPEYO/Kinpeygo 可能主要用于高风险患者，优先于普通皮质类固醇。

布地奈德填补了哪些治疗空白?

IgA 肾病是一种罕见的进行性肾脏疾病，可导致需要透析或肾移植的终末期肾病。IgA 肾病通常进展缓慢，其治疗方式主要针对症状管理、尽可能减少肾衰竭和通过多学科支持治疗改善患者生活质量。临床医生正在寻找一种更全面的方法，希望能够兼顾上述所有目标（即降低蛋白质水平和改善肾功能，从而改善生活质量）。因此，需要能够保护肾功能或减缓 GFR 进行性下降的有效、安全且耐受性良好

的药物。由于其更好的疗效和安全性，布地奈德将可能为医生提供传统皮质类固醇的替代选择。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍?

TARPEYO/Kinpeygo 的价格极高，导致其应用可能受限，尤其是肾病科医生一般倾向于开具不那么昂贵的治疗处方，除非能够证明开具此类处方明显更为有效。此外，其他专门用于治疗 IgA 肾病的潜在竞争药品已经获得批准或处于后期开发阶段，这可能导致该市场竞争激烈。

9 个月 布地奈德治疗周期为 9 个月，随后停用研究药物观察随访期为 15 个月。

34% 使用布地奈德 9 个月后，受试者的尿蛋白降低了 34%，而安慰剂组降低了 5%。

市场概览

7.3 亿美元 2029 年的预期销售额

66

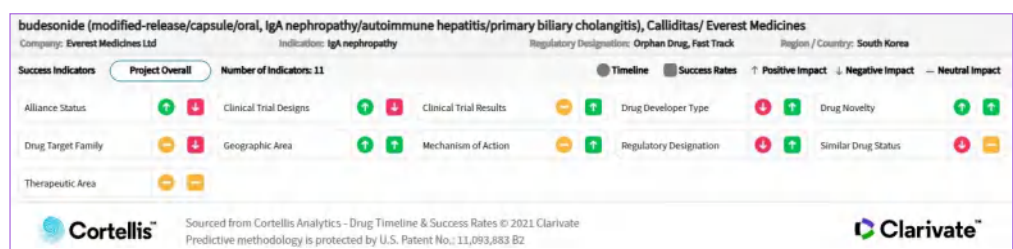
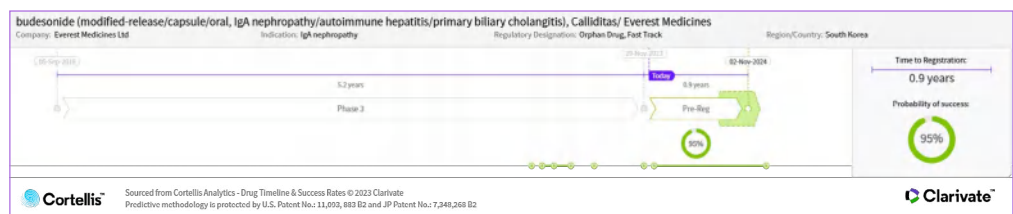
我们对使用这种药物感到兴奋，因为该药物的临床试验结果非常有吸引力，并且我们本身就在使用皮质类固醇。此外，这种药物比传统皮质类固醇副作用更少，所以我们已经向当地药房下了订单，以便开始用 Kinpeygo 替换一些正在使用的皮质类固醇。

肾脏科医生，来自意大利

99

Cortellis 数据表明，布地奈德的 IgA 肾病适应症在韩国注册成功的概率为 **95%**。

来源：Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测，数据时间 2023 年 11 月 3 日



03. Datopotamab deruxtecan

Dato-DXd

凭借其成为同类最佳 TROP2 靶向抗体药物偶联物 (ADC) 的潜力, datopotamab deruxtecan 注定能在 HR 阳性 /HER2 阴性和三阴性乳腺癌市场中占据排名第二的市场份额 (仅次于拓达维[®]; 吉利德科学), 并可进入非小细胞肺癌 (NSCLC) 市场。

阿斯利康和第一三共的合作将前者对 NSCLC 和乳腺癌的战略关注和对 ADC 的投资与后者专有的 DXd ADC 技术相结合。

预计 datopotamab deruxtecan 单药治疗或与 IMFINZI[®] (AstraZeneca) 联合用药的标签扩展将及于各种三阴性乳腺癌人群 (包括早期和一线转移性人群)。

在 NSCLC 中, 我们预期 datopotamab deruxtecan 将获得首次批准, 用于既往经治的转移性 NSCLC, 但要求患者没有可操作的基因组改变。如果 III 期 AVANZAR 试验取得积极成果, ADC 就能取得一线治疗 (联合 IMFINZI 和化疗) 的标签扩展。

为什么列为值得关注的药物?

TROP2 在上皮癌细胞 (包括 NSCLC) 中高表达 (>80%), 而在健康的人体组织中的表达有限, 使其成为一个吸引人的靶点。

两项关键性 III 期试验报告了积极的结果, 分别针对 HR 阳性 /HER 阴性乳腺癌和 NSCLC:

- TROPION-Breast01 在既往接受内分泌治疗以及一或二线化疗的不可手术或转移性 HR 阳性 /HER2 低表达或阴性 (IHC 0, IHC 1+ 或 IHC 2+/ISH-) 的乳腺癌患者中比较了 datopotamab deruxtecan 与研究者选择化疗的应用。

疾病进展或死亡风险降低 37% (相较于化疗)

中位无进展生存期 (PFS) 为 6.9 个月 (相较于化疗的 4.9 个月)

客观缓解率 (ORR) 为 36.4% (相较于化疗的 22.9%)

正在进行总生存期 (OS; 双重主要终点) 评估

21% 的患者发生 3 级或更高等级的治疗相关不良事件 (TRAE) (相较于化疗的 45%)

Datopotamab deruxtecan 简介

生产商: 阿斯利康和第一三共

类型: TROP2 靶向 ADC

用途: 每 3 周静脉注射一次, 用于治疗转移性 NSCLC 或转移性 HR 阳性 /HER2 阴性乳腺癌, 同时也在正在评价用于治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、SCLC、结直肠癌、膀胱癌、胃癌、胆道癌、宫颈癌、子宫内膜癌、尿道上皮细胞癌、HER2 阴性胃食管癌、食管癌和鳞状细胞癌

影响: **16.8 万例**

2023 年 G7 市场市场既往经治的转移性 HR 阳性 /HER2 阴性乳腺癌新诊断病例数约为 16.8 万例

8.6 万例

2023 年 G7 市场早期和既往未经治疗的转移性三阴性乳腺癌新诊断病例数约为 8.6 万例

32.9 万例

2023 年 G7 市场既往经治的 NSCLC 新诊断病例数约为 32.9 万例

审批状态: **HR 阳性 /HER 阴性乳腺癌**

预期上市时间:

2025 年: 美国、欧洲、日本、韩国

2026 年: 中国大陆

2030 年: 新加坡

非小细胞肺癌

预期上市时间:

2025 年: 美国、欧洲、日本、中国大陆、韩国、新加坡

- TROPION-Lung01 在接受过至少一线治疗 (包括免疫治疗、化疗和适用情况下的驱动突变靶向治疗) 的转移性 NSCLC 患者中对 datopotamab deruxtecan 和多西他赛进行了比较:

疾病进展或死亡风险降低 25% (相较于多西他赛)

中位无进展生存期为 4.4 个月 (相较于多西他赛的 3.7 个月)

ORR 为 26% (相较于多西他赛的 13%)

正在进行总生存期评估

25% 的患者发生 3 级或更高等级的 TRAE (相较于化疗的 41%)

阿斯利康也在研究一种潜在的诊断试剂, 以帮助确定最有可能从 datopotamab deruxtecan 治疗中获益的患者。

此外, 以下 III 期试验正在评价 datopotamab deruxtecan 的潜在标签扩展:

- TROPION-Breast02: 一项在不适合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的局部复发性不可手术或转移性三阴性乳腺癌患者中比较 datopotamab deruxtecan 与研究者选择化疗的研究
- TROPION-Breast03: 一项在新辅助治疗后残留浸润性疾病的早期 (I-III 期) 三阴性乳腺癌患者中比较 datopotamab deruxtecan + durvalumab 与研究者选择化疗的研究
- TROPION-Breast04: 一项在未经治三阴性或 HR 低表达 / HER2 阴性乳腺癌患者中比较 datopotamab deruxtecan + durvalumab 序贯辅助 durvalumab (联合 / 不联合化疗) 与帕博利珠单抗 + 化疗序贯帕博利珠单抗 (联合 / 不联合化疗) 的研究
- TROPION-Breast05: 一项在 PD-L1 阳性局部复发性不可手术或转移性三阴性乳腺癌患者中比较 datopotamab deruxtecan 联合 / 不联合 durvalumab 与研究者选择化疗 + 帕博利珠单抗的研究
- AVANZAR: 一项评估 datopotamab deruxtecan + durvalumab + 卡铂, 作为一线治疗用于无可操作基因组改变的晚期 NSCLC 患者的研究

25% 相较于多西他赛, datopotamab deruxtecan 将疾病进展或死亡风险降低 25%。

Datopotamab deruxtecan 将如何影响乳腺癌和 NSCLC 市场?

HR 阳性 /HER 阴性乳腺癌

- HR 阳性 /HER 阴性乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型, 约占所有病例的 60-75%。

- 对内分泌治疗产生耐药性且因转移性疾病接受过至少一线化疗的患者中, 预计 datopotamab deruxtecan 将作为三线和三线以上治疗占据最大市场份额。在这种情况下, datopotamab deruxtecan 将与拓达维竞争不适用 ENHERTU® (第一三共) 治疗的患者市场 (即非 HER2 低表达患者, 约占患者人群的 40%)。

三阴性乳腺癌

- Datopotamab deruxtecan 可用于治疗早期和转移性三阴性乳腺癌。预计其获批后可从当前免疫治疗和化疗治疗市场中获得患者份额。
- 然而, 在这两个市场中, Datopotamab deruxtecan 都将面临来自拓达维的激烈竞争。

NSCLC

- 就 NSCLC 而言, datopotamab deruxtecan 正在进入的是一条最为拥挤的药物研发管线, 该管线中存在业已成熟的诸多药物类别 (例如 EGFR 抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂) 以及新型疗法 (例如针对 CD73、NKG2A、HER3 和 TROP2 的靶向药物)。
- Datopotamab deruxtecan 最初被定位为一种用于治疗至少免疫疗法和化疗失败的转移性 NSCLC 患者的新疗法, 所针对患者的未满足需求巨大且缺乏明确的治疗序列选择。从这方面而言, datopotamab deruxtecan 作为一种具有新作用机制的有效治疗对处方方具有吸引力。

Datopotamab deruxtecan 填补了哪些治疗空白?

序贯化疗方案广泛用于治疗内分泌耐药的转移性 HR 阳性 /HER 阴性疾病, 但在该市场中仍存在未满足的需求, 原因是化疗存在低缓解率和毒性的问题。与化疗相比, Datopotamab deruxtecan 已被证明具有更高的有效性和安全性。

由于目前的疗法对转移性乳腺癌的疗效有限, 且早期根治性治疗后复发率较高, 因此三阴性乳腺癌患者对改进治疗方案的需求高度未得到满足。预计 datopotamab deruxtecan 单药治疗或与免疫治疗联合用药可改善此种乳腺癌亚型患者的预后。

NSCLC 的治疗需求仍然远未得到满足, 包括对既往经治转移性 NSCLC 的有效疗法。NSCLC 疗法正在迅速演变, 因为获批用于后线治疗的药物正在寻求获得一线治疗的标签扩

展。尽管这在一线治疗中改善了患者缓解，但当这些患者病情进展时，可用的治疗方案就会减少，因此迫切需要在后线治疗中提供更多的治疗选择。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍？

Datopotamab deruxtecan 可能会在 HR 阳性 /HER 阴性乳腺癌和 NSCLC 领域面临来自各种药物的激烈竞争。

对于 HR 阳性 /HER 阴性乳腺癌，主要的难题在于市场接受度以及销售潜力，这包括来自已经早期上市的疗法（例如内分泌疗法、芳香酶抑制剂、口服选择性雌激素受体降解剂 [SERD]）和新型疗法（例如其他 TROP2 抑制剂、免疫检查点抑制剂、PARP 抑制剂、疫苗）的竞争。为解决内分泌耐药性，目前有好几种用于转移性 HR 阳性 /HER 阴性乳腺癌的新型药物正在研发中。这些新型药物，包括新型 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂和 ER 靶向治疗，可将 ADC（包括 datopotamab deruxtecan）的使用推后至后线治疗。此外，ADC 序贯使用（例如，先使用 ENHERTU 再使用 datopotamab deruxtecan）的

有效性尚不确定，可能妨碍 ENHERTU 治疗后 TROP2 药物的使用。多种药物涌入市场，使得优化跨线治疗的需求日益增长，医生可能在确定一线治疗后的最佳治疗序列时遇到挑战。在三阴性乳腺癌市场中，预计 datopotamab deruxtecan 将面临来自拓达维的激烈竞争，而拓达维具有同类产品率先上市的优势。

就 NSCLC 而言，则需要克服来自常用疗法（例如免疫检查点抑制剂、单克隆抗体）和新兴疗法（例如抗体药物偶联物）的类似竞争。在一线转移性 NSCLC 中，基于生物标志物状态，治疗选择正在变得越来越分散，联合免疫化疗已经成为无驱动突变患者的标准治疗方案。如果想从这一竞争激烈但利润丰厚的细分市场中分得一杯羹，就需要获得令人信服的有效性改善方面的证据（以及有利的获益 - 风险特征）才足以将 datopotamab deruxtecan 加入现有的联合用药。

60-75% HR 阳性 /HER 阴性乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型，约占所有病例的 60-75%。

市场概览

27.0 亿美元

2029 年的预期销售额
(乳腺癌和 NSCLC 合并)

66

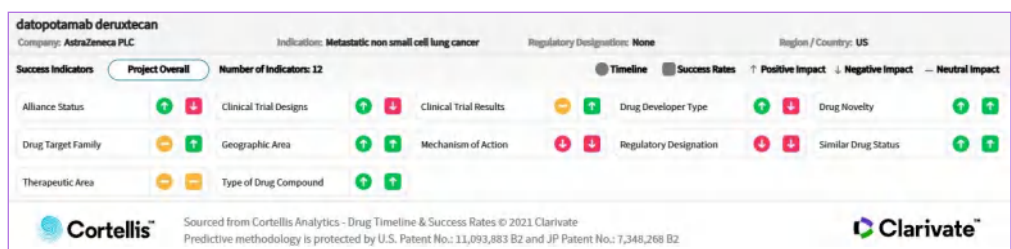
TROP2 是 NSCLC 的一个新靶点，我所了解到的相关数据真的非常有前景。虽然目前 TROP2 表达并非这类靶向药物使用的先决条件，当然，目前来看这类药物仍然有效。但我真的非常期待看到关于该靶点的更多数据。

肿瘤内科医生，来自德国

99

Cortellis 数据表明，**datopotamab deruxtecan** 的转移性 NSCLC 适应症在美国注册成功的概率为 **90%**。

来源：Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测，数据时间 2023 年 11 月 3 日



04. Efanesoctocog alfa

ALTUVIII[®]™/ BIVV001

Efanesoctocog alfa 是第一种每周给药一次的凝血因子 VIII (FVIII) 替代静脉输注疗法, 相较于目前可用的 FVIII 治疗, 可帮助患者减少注射频率方面的负担。对于不愿意接受新型疗法 (如 mAb 或基因疗法) 的患者, efanesoctocog alfa 可能是一种有吸引力的选择。

考虑到当前临床试验中证明的 FVIII 水平、注射频率和安全性特征, 临床医生也认为 efanesoctocog alfa 有利。

赛诺菲拥有在美国开发和商业化 efanesoctocog alfa 的权利, 而 Sobi 负责该药物在欧洲和其他市场的开发和销售。

为什么列为值得关注的药物?

为了潜在延长该药物在体内的循环时间, efanesoctocog alfa 在创新的 Fc 融合技术中增加了 von Willebrand 因子区域和 XTEN[®] 多肽。这是唯一一种被证明能够突破 von Willebrand 因子上限的疗法, 而该上限对当前的 FVIII 疗法施加了半衰期限制。该结果使 efanesoctocog alfa 成为了首个每周只需给药一次的 FVIII 替代疗法, 从而减轻了治疗负担。

美国 FDA 的批准主要基于一项关键性 III 期 XTEND-1 研究的数据, 该为期 52 周的研究在既往接受过 FVIII 预防治疗或 FVIII 按需治疗的成人和青少年 (>12 岁) 重度 A 型血友病患者中进行。研究前接受 FVIII 预防治疗的患者被分配至接受 efanesoctocog alfa 常规预防治疗 (A 组)。研究前接受 FVIII 按需治疗的患者被分配至接受 efanesoctocog alfa 按需治疗 26 周, 随后每周一次常规预防治疗 26 周 (B 组)。每周一次 efanesoctocog alfa 预防治疗的研究结果如下:

- A、B 组 (按需治疗) 和 B 组 (预防治疗) 的中位年化出血率 (ABR) 分别为 0、21.1 和 0
- A、B 组 (按需治疗) 和 B 组 (预防治疗) 的平均 ABR 分别为 0.7、21.4 和 0.7
- A 组中, 基于既往接受过因子预防治疗的患者的内部比较, ABR 降低了 77%
- 一周的大部分时间内, 平均 FVIII 活性 >40 IU/dL, 第 7 天时为 15 IU/dL

- 对于基线时有靶关节的所有受试者, efanesoctocog alfa 预防性治疗 12 个月后所有靶关节均消退
- 患者报告的身体健康和疼痛强度改善
- 研究中未出现 FVIII 抑制剂产生迹象

医学新前沿

降低 A 型血友病患者的治疗负担

Efanesoctocog alfa 简介

生产商: 赛诺菲 (Biovativ Therapeutics Inc) 和 Swedish Orphan Biovitrum AB

类型: 重组 FVIII 替代疗法

用途: 每周一次静脉注射, 用于防止出血的常规预防治疗、出血发作控制方面的按需治疗以及成人和儿童 A 型血友病的围手术期出血管理

影响: 4.5 万例

2023 年 G7 市场 A 型血友病确诊病例数约为 4.5 万例

审批状态: 2017 年 8 月

授予孤儿药资格认定: 美国 FDA

2019 年 6 月

授予孤儿药资格认定: EMA

2021 年 2 月

授予快速通道认定: 美国 FDA

2021 年 7 月

授予突破性治疗认定: 中国大陆

2022 年 6 月

授予突破性治疗认定: 美国 FDA

2023 年 2 月

用于治疗成人和儿童 A 型血友病患者
批准: 美国 FDA

2023 年 5 月

上市许可申请 (MAA) 受理: EMA

2023 年 9 月

用于治疗成人和儿童 A 型血友病患者
批准: 日本药品和医疗器械局 (MHLW)

预期上市时间:

2023 年: 日本、美国

2024 年: 欧盟

2028 年: 中国大陆

预计专利从 2032 年开始陆续到期

另外同是为期 52 周的 III 期 XTEND-Kids 研究在既往接受过治疗的重度 A 型血友病的儿童 (< 12 岁) 中进行, 发现每周一次 efanesoctocog alfa 的预防性治疗效果如下:

- 中位和平均 ABR 分别为 0 和 0.89
- 未出现 FVIII 抑制剂产生迹象

正在进行的研究包括:

- XTEND-ed: 旨在评估长期疗效和安全性的扩展研究
- FREEDOM: 一项在欧洲开展的, 在正在接受预防性治疗的 12 岁及以上重度 A 型血友病患者中进行的 IIIb 期研究
- 一项前瞻性、观察性、纵向队列研究, 旨在描述 efanesoctocog alfa 在美国和日本接受标准治疗的 A 型血友病患者中的实际疗效、安全性和治疗使用情况

Efanesoctocog alfa 将如何影响 A 型血友病市场?

- A 型血友病治疗的市场竞争前景越来越激烈。
- 尽管开发了能够减轻治疗负担的皮下疗法, 但相当大比例接受 FVIII 替代疗法后治疗效果良好的患者可能仍会选择继续接受 FVIII 替代疗法。原因是这些患者可能具有良好的静脉通路, 并且已经习惯终身静脉输注或者本身极少出血。
- 即使有其他治疗选择, 一些突破性出血也是不可避免的。这类出血以及术后管理和创伤相关出血, 将导致继续需要用 FVIII 进行治疗。
- A 型血友病患者人群正在老龄化, 观察到 G7 国家血友病患者的预期中位生存期接近背景预期寿命。除了可治疗

患者数量的增加和总体治疗持续时间的延长外, 老年 A 型血友病患者群体将会接受更多的大型手术, 在这些手术中他们可能需要止血干预, 例如连续的 FVIII 输注。

- 因子替代疗法的剂量是基于患者体重来决定的, 随着患者年龄的增长, 其体重也会相应增加, 其单位药物消耗量也会随之增加, 最终促进药物的销售额增长。

Efanesoctocog alfa 填补了哪些治疗空白?

A 型血友病的主要治疗目标是防止出血, 特别是关节出血, 因为这会引起永久性关节损伤。另一个重要的结局是更好的生活质量。然而, 目前 FVIII 替代疗法的给药频率和给药途径都负担繁重, 导致治疗依从率不理想。作为首个每周给药的 FVIII 替代输注疗法, efanesoctocog alfa 可以提高患者的便利性, 减轻治疗负担从而增加治疗依从性。

要成为重磅炸弹药物, 可能需要克服哪些障碍?

而言, 临床医生和支付方都在要求准确量化治疗方案的价值。作为一种目前可供患者使用的低成本皮下注射治疗方案, 舒友立乐® (基因泰克) 通过其日益增长的采用率, 继续挤压着这部分市场的价值。尽管新兴基因疗法在一开始时也可能产生高昂的费用, 但其可能具有治愈性, 且能够减少对侵入性标准治疗 (例如 FVIII 替代疗法) 的需求。

市场概览

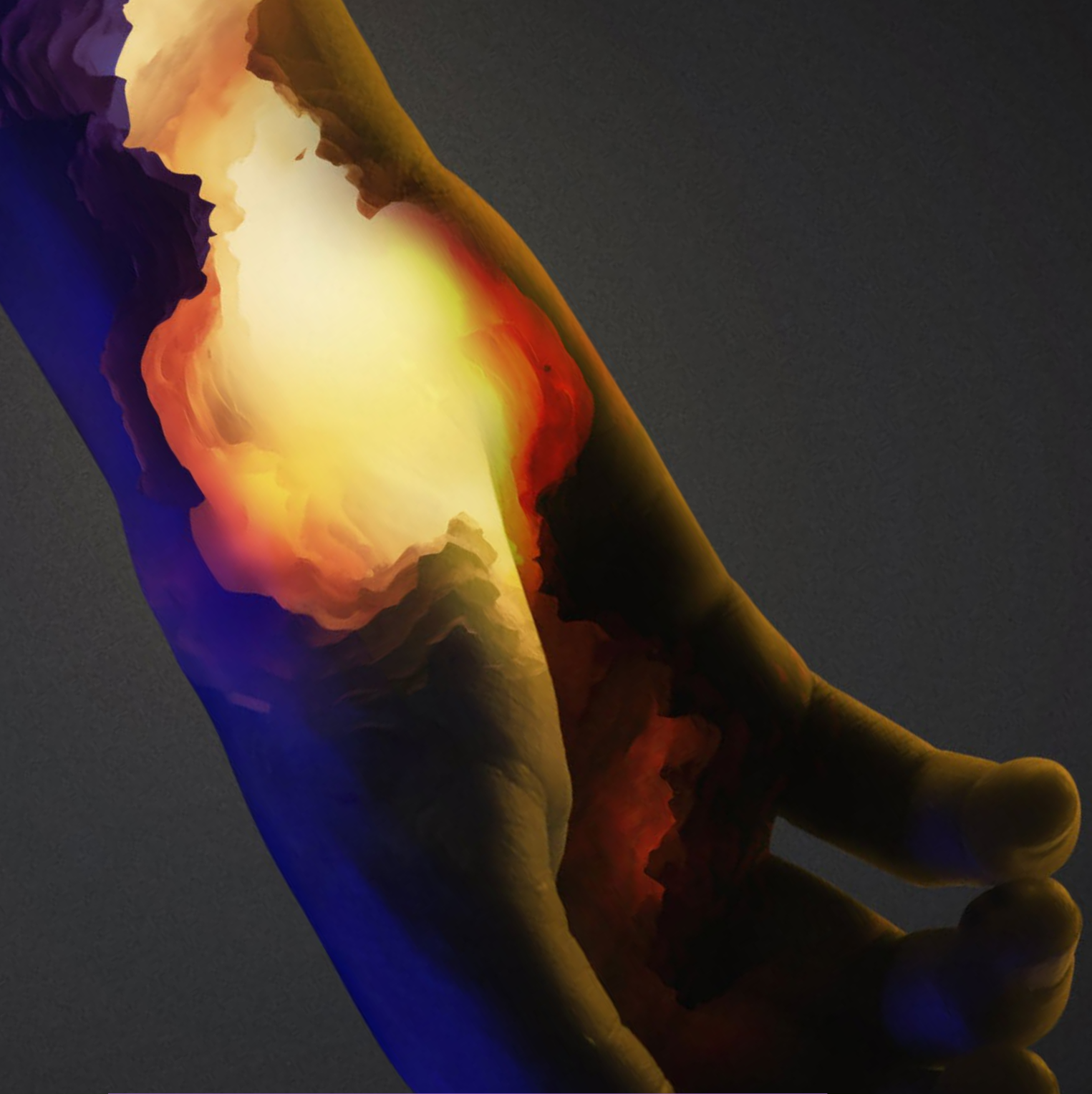
17.7 亿美元 2029 年的预期销售额

66

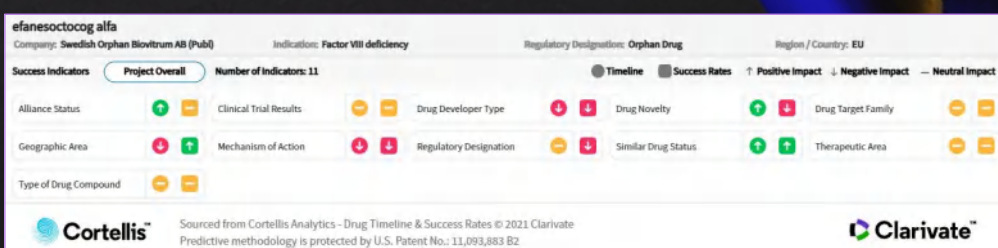
BIVV001 肯定会从 FVIII 产品手中夺取很大一部分市场份额, 原因是该药物可以每周或每 10 天注射一次, 而不是每隔一天给药一次或每周给药两次, 这是一个很大的优势。所以, 我唯一能确定的是, 随着 BIVV001 的出现, 目前可用的 SHL 或 EHL 可能会消失。

血液科医生, 来自法国

99



Cortellis 数据表明，**efanesoctocog alfa** 在欧盟注册成功的概率为 **95%**。



来源: Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测, 数据时间 2023 年 11 月 3 日

05. Ensifentrine

RPL554

Ensifentrine 是一种吸入型的磷酸二酯酶 (PDE) 3 和 PDE4 双重抑制剂, 预期能够减少中重度慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的恶化, 而不会像当前的口服 PDE 抑制剂一样产生全身性副作用。如果获得批准, 这将是同类首创, 也是超过 10 年来首个可用于维持 COPD 治疗的新型机制。

面对该患者群体有限的治疗选择, Ensifentrine 具有的临床和安全性特征将使其成为该人群中颇具前景的补充治疗选项。

为什么列为值得关注的药物?

Ensifentrine 是一种新型、强效的选择性 PDE3 和 PDE4 双重抑制剂, 该化合物兼具支气管扩张和非甾体抗炎活性。其还可以促进纤毛功能, 从而改善痰液相关症状。向 FDA 提交的申请是基于两项 III 期试验 (ENHANCE-1 和 ENHANCE-2) 的积极结果, 这两项试验分别评估了雾化 ensifentrine 作为单一疗法或作为长效毒蕈碱拮抗剂或长效 β 激动剂的附加药物在 40 岁至 80 岁的中重度 COPD 患者中的疗效和安全性。

结果如下:

- 在 24 周内, COPD 恶化的比率和风险降低 36%-42%
- 第 12 周, 经安慰剂校正, 给药后 0 至 12 小时平均 FEV1

曲线下面积的较基线变化为 87-94 毫升

- 从统计学 (ENHANCE-1) 或临床 (ENHANCE-1 和 ENHANCE-2) 结果来看, 患者生活质量显著改善
- 各个亚组 (包括性别、年龄、吸烟状况、COPD 严重程度、背景药物、吸入性皮质类固醇使用、慢性支气管炎和地理区域) 的改善情况一致。

医学新前沿

一种有前景的 COPD 新治疗选择

Ensifentrine 简介

生产商: Verona Pharma

类型: PDE3 和 PDE4 双重抑制剂

用途: 雾化制剂, 每日两次, 用于 COPD 维持治疗
正在评估用于治疗哮喘、囊性纤维化和特发性肺纤维化

影响: **2.3 万例**

2023 年 G7 市场确诊病例数约为 2.8 万例

审批状态: **2023 年 9 月**

NDA 受理: 美国 FDA

2023 年 9 月

PDUFA 日期

预期上市时间:

2024 年: 日本、美国

2025 年: 欧盟



Ensifentrine 将如何影响 COPD 市场？

- 维持治疗将是 COPD 市场的主要增长动力。
- 尽管生物制品将覆盖不到 1% 的 COPD 患者，但它们可能会产生超过 34 亿美元的销售额，到 2032 年将占 COPD 市场的近 14.2%
- 然而，新兴疗法，如 ensifentrine，可以解决日常症状、减少病情恶化并提高生活质量，很可能在预测期末（取决于批准情况）对 COPD 市场做出重大贡献。
- Ensifentrine 是所有新型药物（包括生物制品）中处于最快开发阶段的药物，它最有可能被用作长效支气管扩张疗法的附加治疗。

Ensifentrine 填补了哪些治疗空白？

COPD 患者依赖吸入性维持疗法（例如支气管扩张剂和吸入性皮质类固醇 [ICS]）来长期控制症状和病情加重。然而，可用的治疗选项仍然有限，并且患者可能会经历不愉快的全身效应。吸入 ensifentrine 后，对 PDE3/4 的双重抑制直接作用于肺部，从而最大化肺部的局部效应（支气管扩张和抗炎效应），并最大程度降低口服 PDE 抑制剂可能带来的副作用。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍？

Ensifentrine 的疗效是递增的，但这并代表一种变革性的治疗方式，这可能会限制其市场接受度。对于一些更喜欢便携式吸入器（干粉或定量剂型）的患者，即使只是在一开始以雾化作为给药途径就可能被视为一种缺点。吸入器确实体积小，而患者已经通过其他治疗接触过此类器械。因此，要让患者学习如何使用、清洁和维护雾化器以及在家中每

日两次给药，本身就可能是一个大障碍。因此，雾化剂型的 ensifentrine 可能仅限于住院患者或大多数老年患者使用。

超过 34 亿美元

尽管生物制品将覆盖不到 1% 的 COPD 患者，但它们可能会产生超过 34 亿美元的销售额。

市场概览

5-7.5 亿美元 2029 年的预期销售额

66

中性粒细胞炎症是 COPD 的最主要作用途径，通常对类固醇治疗应答不理想。Ensifentrine 是一种对中性粒细胞也非常有效的药物，因此这也是该药物能够减少 COPD 主要炎症成分的潜在重要途径。

胸腔科医生，来自英国

99



06/07. Exagamglogene autotemcel 和 lovetibeglogene autotemcel

Exa-cel /CASGEVY™ 和
Lovo-cel /LYFGENIA™

对于患有使人衰弱、生活质量严重受损的疾病且目前只有有限的对症治疗且无治愈性治疗的患者群体来说，exagamglogene autotemcel 和 lovetibeglogene autotemcel 可能是突破性的药物。

而这两种疗法旨在通过一次给药解决镰状细胞病 (SCD) 和输血依赖性 β- 地中海贫血症的根本病因，使患者达到不依赖输血或无血管闭塞性危象 (VOC) 的状态，从而显著改善患者的生活质量和体能状态。

为什么列为最值得关注的药物？

遗传性血液病、SCD 和 β- 地中海贫血症可引起剧烈疼痛、器官损伤和寿命缩短。而这两种疗法旨在通过一次给药解决 SCD 和输血依赖性 β- 地中海贫血症的根本病因，使患者达到不依赖输血或无血管闭塞性危象 (VOC) 的状态，从而显著改善患者的生活质量和体能状态。在这一领域中，对于基因治疗的热情不仅来自于其潜在的疗效，也来自于大家对于当前其他治疗的有效性、可及性以及副作用的担忧。美国临床和经济学评价研究所 (ICER) 对 SCD 治疗的最新评估认为，将疾病的严重程度和治疗成功率纳入考量时，即使存在持续性和危害方面的不确定性，与标准治疗相比，这两种疗法仍可能提供实质性的净健康获益。

Exagamglogene autotemcel

Exagamglogene autotemcel 是 Vertex 和 CRISPR Therapeutics 于 2015 年启动的联合研究项目中发现的首个治疗方法，该项目侧重于使用 CRISPR/Cas9 来发现和开发出针对人类疾病潜在遗传原因的潜在新疗法。ICER 评价 exagamglogene autotemcel 与标准治疗相比“具有可比性或更优”。

美国 FDA 的审批以及提交给其他监管机构的申报资料均基

于两项关键性 I/II/III 期研究的数据，显示结果如下：

· CLIMB-111 :

患有复发性 VOC 为特征的 12 岁至 35 岁输血依赖性 β-地中海贫血症患者

88.9% 达到连续至少 12 个月不输血

平均不输血持续时间为 20.5 个月 (最长 40.7 个月)

平均加权血红蛋白浓度为 9 g/dL

平均总血红蛋白浓度从 8.9 g/dL 增加至 16.9 g/dL

平均胎儿血红蛋白浓度 (HbF) 从 67.4% 增加至 99.6%

· CLIMB-121 :

患有复发性 VOC 为特征的 12 岁至 35 岁 SDC 患者

94.1% 达到连续至少 12 个月未发生 VOC

平均未发生 VOC 持续时间为 18.7 个月 (最长 36.5 个月)

100% 达到连续至少 12 个月未发生 VOC 导致的住院治疗

平均总血红蛋白浓度从 11 g/dL 增加至 15.9 g/dL

平均胎儿血红蛋白浓度 (HbF) 从 39.6% 增加至 49.6%

第 6 个月时，使用基线 EuroQoL 视觉模拟量表 (EQVAS)、癌症治疗功能评估 - 一般量表 (FACT-G) 和 FACT 量表 (BMT) 的骨髓移植量表评价的平均变化达到最小临床重要性差值 (MCID)，并在 18 个月的随访中保持不变。两项试验的结果与白消安和 HSCT 清髓性预处理在安全性特征上大体一致，未检测到潜在的脱靶效应。

此外，正在进行的 III 期研究包括：

· CLIMB-141 : 患有复发性 VOC 为特征的 2 岁至 11 岁输血依赖性 β- 地中海贫血症患者

· CLIMB-151 : 患有复发性 VOC 为特征的 2 至 11 岁 SCD 患者

· CLIMB-161 : 在首次潜在批准和上市后，支持公司扩大生产业务；以经常发生 VOC 为特征的 12 岁至 35 岁输血依赖性 β- 地中海贫血症或 SCD 患者

还要求 CLIMB-111、CLIMB-121、CLIMB-151 和 CLIMB-161 试验的受试者继续参与 CLIMB-131 研究——一项为期 15 年的长期随访试验，旨在持续评估其安全性和有效性。

👁️ Lovotibeglogene autotemcel 简介

生产商: 蓝鸟生物

类型: 基于慢病毒的 HBB 基因体外刺激剂

用途: 进行骨髓消融性调节化疗后一次性静脉输注治疗重度 SCD

审批状态: 2018 年 10 月
用于治疗非 β^0/β^0 基因型的
输血依赖性 β - 地中海贫血症患者
MAA 受理: EMA

2020 年 9 月
PRIME 认定: EMA

2023 年 6 月
用于治疗 SCD 患者
BLA 受理: 美国 FDA

2023 年 12 月 20 日
用于治疗 SCD 患者
PDUFA 日期

预期上市时间:
2024 年: 欧盟、美国

👁️ Exagamglogene autotemcel 简介

生产商: CRISPR Therapeutics 和
Vertex Pharmaceuticals Inc

类型: 离体 CRISPR/Cas9 基因编辑治疗

用途: 作为骨髓消融性调节化疗后自体造血干细胞移植 (HSCT) 的一部分, 通过静脉输注用于治疗 SCD 和输血依赖性 β - 地中海贫血症

审批状态: 2019 年 1 月
用于治疗 SCD 患者
快速通道认定: 美国 FDA

2019 年 4 月
用于治疗输血依赖性 β - 地中海贫血症患者
快速通道认定: 美国 FDA

2019 年 10 月
用于治疗输血依赖性 β - 地中海贫血症患者
孤儿药资格认定状态: EMA

2020 年 1 月
用于治疗 SCD 患者
孤儿药资格认定状态: EMA

2020 年 4 月
用于治疗输血依赖性 β - 地中海贫血症患者

孤儿药资格认定状态: 美国 FDA

2020 年 5 月
用于治疗 SCD 患者
孤儿药资格认定状态: 美国 FDA

用于治疗输血依赖性 β - 地中海贫血症患者
再生医学先进疗法 (RMAT) 认定: 美国 FDA

2020 年 9 月
用于治疗 SCD 患者
PRIME 状态: EMA

2020 年 9 月
用于治疗 SCD 患者
PRIME 状态: EMA

2021 年 4 月
用于治疗输血依赖性 β - 地中海贫血症患者
PRIME 状态: EMA

2023 年 6 月
用于治疗 SCD 患者
BLA 受理: 美国 FDA

2023 年 1 月
用于治疗 SCD 患者
MAA 批准: EMA 和英国 MHRA

2023 年 4 月
用于治疗 SCD 患者
BLA 受理: 美国 FDA

用于治疗输血依赖性 β - 地中海贫血症患者
BLA 提交: 美国 FDA

2023 年 8 月
用于治疗 SCD 患者
授予优先审查资格: 美国 FDA

2019 年 10 月
用于治疗患有复发性血管闭塞性危象 (VOC) 或输血依赖性 β - 地中海贫血症且无法获得人类白细胞抗原匹配的相关造血干细胞供体的 12 岁及以上 SCD 患者
CMA: 英国药品和健康产品管理局 (MHRA)

2023 年 12 月 8 日
用于治疗 12 岁以上反复出现血管闭塞危象 (VOC) 的 SCD 患者
批准: 美国 FDA

2023 年 3 月 30 日
输血依赖性 β - 地中海贫血症
PDUFA 日期

预期上市时间:
用于治疗 SCD 或输血依赖性 β - 地中海贫血症患者

实际和预期上市时间:
2023 年: 英国、美国
2024 年: 欧盟

预计专利从 2033 年开始陆续到期

100%

达到连续至少 12 个月未发生 VOC 导致的住院治疗。

Lovotibeglogene autotemcel

Lovotibeglogene autotemcel 的获批是对蓝鸟生物十余年来在基因治疗方面深耕的肯定，是该公司第三次获得 FDA 批准用于治疗罕见遗传病的体外基因疗法的，也是 FDA 第二次批准用于治疗遗传性血红蛋白疾病的疗法。Lovotibeglogene autotemcel 被认为是对此类疾病发展研究最深入的基因疗法。ICER 评价 lovotibeglogene autotemcel 与标准治疗相比“具有增量成本效果比或更优”。

监管部门的审批和申报资料基于关键性 I/II 期 HGB-206 研究的数据，显示结果如下：

- 入组前 24 个月内患有重度 SCD 并发生过至少 4 次重度 VOC 的 12 岁至 50 岁患者，要求患者接受过羟基脲治疗但对羟基脲不耐受或经羟基脲治疗后仍然发生了 VOC，且没有自愿捐献的 HLA 匹配的同胞相合造血细胞供体（C 组：使用 plerixafor 动员后从外周血中采集的造血干细胞）
- 88.2% 的患者在 35.8 个月（中位数）的随访中无 VOC（最小值 - 最大值：20.2-61 个月）
- 青少年患者：在 6-18 个月的入组期中，100% 无 VOC
- 随访第 18 个月时，中位总血红蛋白浓度从 8.5 g/dL 增加至 >11 g/dL
- 以下生活质量指标得到改善：PRO 测量信息系统 -57、疼痛强度数字评定量表和 EuroQoL-5D-3L 健康效用指数

此外，正在进行的 III 期研究包括：

- HGB-210：2 岁至 50 岁重度 SCD 患者

HGB-205、HGB-206 和 HGB-210 试验的受试者被要求继续参与 LTF-307 研究——一项为期 13 年的长期随访试验，旨在持续评估其安全性和有效性。

Exagamglogene autotemcel 和 lovotibeglogene autotemcel 将如何影响 SCD 和 β -地中海贫血症市场？

SCD 和 β -地中海贫血症的治疗具有挑战性，几乎一直没有

新治疗方法产生。在过去的 20 年内，也只有 2017 年获批的 ENDARI (Emmanus Medical Inc) 这一种新疗法。

- 作为首次出现的治愈性疗法，exagamglogene autotemcel 和 lovotibeglogene autotemcel 有可能为未来的疾病修饰药物铺平道路。
- 这两种疗法的高昂成本和有限的适用患者群体可能会限制其市场接受度。
- 然而，据 ICER 估计，这两种疗法都可能降低与这两种疾病相关的医疗成本：与标准治疗相比，由于可避免 VOC，每次治疗可节省高达 11,600 美元这两种药物填补了哪些治疗空白？

这两种药物填补了哪些治疗空白？

尽管一些药物也可以帮助控制症状，但许多 SCD 和输血依赖性 β -地中海贫血症患者仍需终身每月输血，因此这些患者必须频繁前往医院就诊，以预防极端疼痛危象，最大限度减少器官损伤，改善生活质量，并且得到完成日常任务能力的保障。然而，定期输血需要长期的螯合治疗，以避免由铁过载引起的严重健康并发症，如心脏病和肝病。除镇痛外，几乎没有其他治疗选择。尽管 HSCT 是治疗 SCD 的潜在治愈方法，但许多人没有相容的同胞相合供体，移植抗宿主病 (GVHD) 是一项严重的风险，且 HSCT 的风险随着年龄增长而增加。因此，对于疾病修饰药物和治愈疗法的巨大未满足需求仍然存在。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍？

SCD 和输血依赖性 β -地中海贫血症需要多学科护理，但由于医生教育背景不足以及护理协调不力，往往会阻碍所需护理的开展。据 ICER 报告，可能阻碍患者获得治疗的其他因素包括系统性种族主义、贫穷以及保险制度的设计并没有考虑到协调多个系统受累的慢性病患者的保险。此外，尚不清楚这两种药物报告的疗效和安全性结果在临床试验环境之外的普遍性。

Exagamglogene autotemcel 最初可能仅限于重度

疾病患者使用且在干细胞移植的基础设施（即授权治疗中心 [ATC]）中覆盖不足，因此对于适用患者而言，该疗法的成本可能过高。另一个问题是生育能力丧失，因为该治疗需要

进行治疗前消融治疗, 卵母细胞 / 精子冷冻保存的覆盖范围通常有限, 这也可能限制该药物的市场接受度。

Lovotibeglogene autotemcel 可能会因血液系统恶性肿瘤风险的黑框警告 (需要终生监测) 以及高昂的费用 (据估计, 上市时的价格将高于 exagamglogene autotemcel) 而影响其销量。此外, 该疗法也仅限于授予资质的治疗中心 (QTC), 这些中心接受过专业培训, 可以实施复杂的基因疗法。

市场概览

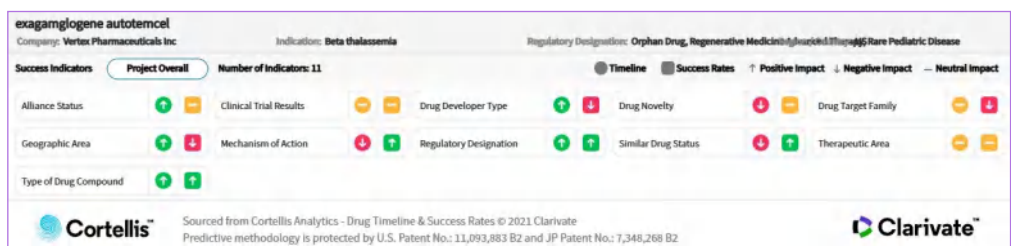
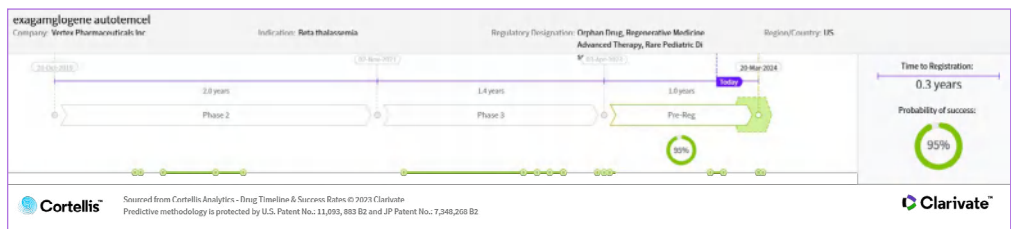
13.2 亿美元

2029 年 exagamglogene autotemcel 的预期销售额



Cortellis 数据表明, exagamglogene autotemcel 的 β 地中海贫血适应症在美国注册成功的概率为 95%。

来源: Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测, 数据时间 2023 年 11 月 3 日



08. Mirikizumab

Omvo™/ LY-3074828

Mirikizumab 是一种靶向 IL-23 的 p19 亚基的单克隆抗体 (mAb)，已被 EMA 和美国 FDA 批准作为溃疡性结肠炎的首创疗法，将可能是获批克罗恩病同类别中的第三个疗法。其去年已入选《2023 年最值得关注的药物预测》，但由于美国 FDA 对其生产提出疑问，导致其在美国延迟上市，因此今年又入选《2024 年最值得关注的药物预测》。

作为一组具有新型作用机制的新兴疗法之一，它将有有助于这些疗法占据更大的市场份额，并可能为患者提供更有效和更持久的治疗选择。

为什么列为值得关注的药物？

针对 15 至 80 岁的中重度克罗恩病患者的 III 期 VIVID-1 研究（对比乌司奴单抗或安慰剂）结果将用于支持监管申报。与安慰剂相比，该研究在第 52 周达到了共同主要终点和所有主要次要终点：

- 共同主要终点：在克罗恩病活动指数 (CDAI) 上，45.4% 的 mirikizumab 组患者在第 12 周获得临床应答，在第 52 周观察到临床缓解；作为对照的安慰剂组则为 19.6%。
- 共同主要终点：在克罗恩病简化内镜评分 (SES-CD) 上，38.0% 的 mirikizumab 组患者在第 12 周获得临床应答，在第 52 周观察到内镜缓解；作为对照的安慰剂组则为 9.0%。

正在进行的 III 期研究包括：

- VIVID-2：旨在评估疗效和安全性的长期扩展研究
- AMAY：在儿童受试者（年龄 2-17 岁）中评估 mirikizumab 的研究

监管批准的支持数据为在中重度溃疡性结肠炎患者中开展的 III 期 LUCENT 1 诱导研究（与安慰剂对照）的积极结果。该研究显示，早在 4 周时即可观察到改善，并在 12 周时达到了其主要和所有关键次要终点：

- 临床缓解 (mirikizumab 组 64% vs 对照安慰剂组 43%)

- 临床应答 (mirikizumab 组 24% vs 对照安慰剂组 15%)
- 内镜缓解
- 症状缓解
- 排便紧迫感减轻
- 内镜下组织学炎症改善

III 期 LUCENT-2 研究随访了 LUCENT-1 的受试者一年，结果显示：

- 将近三分之二的受试者在一年内保持临床缓解，且几乎所有在一年内达到临床缓解的受试者在维持治疗结束前至少三个月内未再服用皮质类固醇。
- 这些结果与既往 TNF 抑制剂、托法替尼或其他生物制剂治疗失败无关。

正在进行的研究包括：

- LUCENT-3：旨在评估疗效和安全性的长期扩展研究
- LUCENT-URGE：在中重度活动性溃疡性结肠炎患者中评估 mirikizumab 对排便紧迫感影响的 III 期研究
- SHINE-1：在儿童受试者（年龄 2-17 岁）中评估 mirikizumab 的 II 期研究

Mirikizumab 将如何影响克罗恩病和溃疡性结肠炎市场？

- 因为克罗恩病和溃疡性结肠炎的治疗方法在药效、起效时间、副作用和给药途径上有显著差异，因此症状的严重程度和缓解状态对药物选择有影响。
- 两种疾病市场的增长最可能由安吉优[®]和喜达诺[®]的使用量增加以及高端新兴疗法（包括 mirikizumab）的获批和使用所推动。
- 生物类似药乌司奴单抗的进入可能会阻碍竞争疗法的销售。
- 针对这两种疾病的几种新型药物，包括 mirikizumab，将在未来几年内推出，使得竞争激烈，市场日益分散。

克罗恩病

- Mirikizumab 可能是第三种针对克罗恩病的 IL-23 抑制剂。

- 新兴疗法, 包括 mirikizumab, 最有可能用于对 TNF- α 抑制剂不敏感或多种生物制剂治疗失败的患者。
- 由于 TNF- α 抑制剂在大部分 TNF- α 抑制剂难治性患者中无法达到治疗目标, 因此在这些患者中尚存重大的商业机会。

溃疡性结肠炎

- Mirikizumab 在同类药物中首个上市用于治疗溃疡性结肠炎, 但的另外两种 IL-23 抑制剂, risankizumab (SKYRIZI[®]; 艾伯维) 和 guselkumab (TREMIFYA[®]; 强生旗下杨森制药公司) 很可能会紧随其后。
- 靶向疗法, 如 mirikizumab, 通常只用于治疗中重度疾病。
- 有可能在儿科人群中获批, 这将扩大总体患者人群, 使 mirikizumab 与同类竞争者区别开来, 并帮助填补针对这一人群的靶向治疗的空白。

Mirikizumab 填补了哪些治疗空白?

克罗恩病和溃疡性结肠炎均以间歇性病程为特征, 急性发作后为缓解期。除生活质量较差外, 患者还存在住院和需要手术干预的风险。这两种疾病都无法治愈, 因此药物治疗的目的仅为诱导急性发作的缓解、维持缓解(不使用皮质类固醇)和改善生活质量。Mirikizumab 具有良好的安全性特征, 因此可能在医生和患者接受度方面有利, 在几乎没有有效长期治疗选择的患者群体中尤其如此。Mirikizuma 可以帮助填补的治疗空白包括可持续的长期缓解(许多患者对生物制剂无应答), 以及为 TNF- α 抑制剂不耐受或耐药的患者提供具有替代作用机制的疗法。

要成为重磅炸弹药物, 可能需要克服哪些障碍?

Mirikizumab 比喜达诺和其他 IL-23 抑制剂更晚进入克罗恩病和溃疡性结肠炎市场, 这可能会限制其市场接受度。关于喜达诺, 胃肠病科医生已有 7-9 年开具此药物处方的临床经验, 因此, 至少在初期, 新型 IL-23 抑制剂不太可能抢占大量的市场份额, 其更可能主要作为后线治疗药物使用。此外, 预计在 2024 年推出的生物类似药乌司奴单抗可能会侵占所有 IL-23 抑制剂的市场份额。在这个日益拥挤的市场中, mirikizumab 将成为众多治疗选择之一。

Mirikizumab 简介

生产商: 礼来公司

类型: 人源化 IgG4 抗人 IL-23p19 mAb

用途: 诱导剂量包括第 0、4 和 8 周静脉输液, 之后每月皮下注射维持剂量, 用于治疗克罗恩病和中重度活动性溃疡性结肠炎

影响: 克罗恩病 **180 万例**

2021 年 G7 市场确诊病例数约为 180 万例

溃疡性疾病 **230 万例**

2023 年 G7 市场确诊病例数约为 230 万例

审批状态: 克罗恩病

预期上市时间:

2025 年: 欧盟、日本、美国

2026 年: 英国

溃疡性结肠炎

2022 年 3 月

BLA 提交: 美国 FDA

2023 年 3 月

用于治疗标准治疗无法良好控制的中重度活动性溃疡性结肠炎成人患者
批准: 日本药品和医疗器械局 (PMDA)

2023 年 4 月

与拟定生产相关的问题

CRL: 美国 FDA

2023 年 5 月

常规治疗或生物治疗应答不充分、应答消失或不耐受的中重度活动性溃疡性结肠炎成人患者

批准: EMA

2023 年 6 月

中重度活动性溃疡性结肠炎成人患者

批准: 英国药品和健康产品管理局 (MHRA)

2023 年 10 月

中重度活动性溃疡性结肠炎成人患者

批准: 美国 FDA

预期上市时间:

2023 年: 欧盟、日本、英国、美国

预计专利从 2034 年开始陆续到期

66

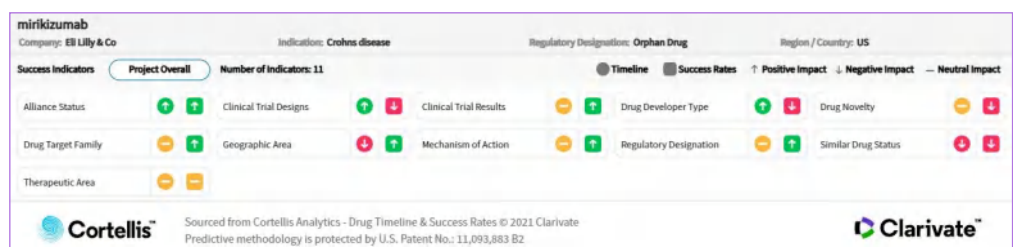
我们没有获得任何关于 mirikizumab 的直接对比试验数据。我们需要更多的队列研究和更多的药物使用经验，才可能选择其用于喜达诺之前。

胃肠病科医生，来自美国

99

Cortellis 数据表明，**Mirikizumab** 的克罗恩病适应在美国注册成功的概率为 **90%**。

来源：Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测，数据时间 2023 年 11 月 3 日



09. Niraparib + 醋酸阿比特龙

AKEEGATM

这是第一种也是唯一一种联合 PARP 抑制剂 (niraparib) 和新一代激素治疗 (醋酸阿比特龙) 的双重作用 (或固定剂量复方 [FDC]) 片剂。其可用于治疗有害或疑似有害 BRCA 突变、转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者, 应能有助于满足对更有效治疗的需求。BRCA 阳性的 mCRPC 往往更具侵袭性; 约 10-15% 的 mCRPC 患者存在 BRCA 基因突变。

美国和欧盟的批准象征着强生创新药有第三种前列腺癌治疗达到这一里程碑, 并强调了可靠的预测性生物标志物对于患者精准治疗的重要性。2023 年 8 月, Foundation Medicine Inc 获得美国 FDA 批准, 将 FoundationOne®CDx 用作 niraparib + 醋酸阿比特龙的伴随诊断。

为什么列为值得关注的药物?

Niraparib + 醋酸阿比特龙的开发采用了创造性和智能的生命周期管理策略 (特别是考虑到阿比特龙有仿制药可用)。鉴于非常好的疗效以及积极的医生意见和处方意愿, 该药物具有竞争优势。作为单片 FDC, 这是一个方便的替代方案。

美国 FDA 和 EMA 基于在 mCRPC (伴或不伴同源重组修复 [HRR] 相关基因改变) 患者中开展的一项大型 niraparib + 醋酸阿比特龙 + 泼尼松对比安慰剂 + 阿比特龙 + 泼尼松 III 期临床试验 (MAGNITUDE) 的结果, 对该方案予以了批准。

结果如下:

- BRCA1/2 亚组的中位放射学无进展生存期 (rPFS) 为 19.5 个月 (相较于安慰剂 + 阿比特龙组的 10.9 个月)
- 全体 HRR+ 队列的中位 rPFS 为 16.7 个月 (相较于安慰剂 + 阿比特龙队列的 13.7 个月)
- 可管理的安全性特征, 且不存在新的影响获益 - 风险特征的安全性信号

研究结果还强调了在开始 Niraparib + 醋酸阿比特龙治疗前,

进行 HRR 检测的重要性。这项检测可以确定哪些患者能从治疗中获得最大益处, 并平衡联合治疗可能带来的额外毒性。

Niraparib + 醋酸阿比特龙将如何影响前列腺癌市场?

- 激素疗法是所有患者群体药物治疗的基石, 并将继续成为主导的药物类别, 包括新型激素疗法 (例如阿比特龙和恩扎卢胺), 预计到 2032 年将占据前列腺癌市场总量的大约 50%。
- 然而, 随着 PARP 抑制剂和前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 靶向放射性配体等新型靶向药物的获批, 治疗方案正在变得

医学新前沿

侵袭性前列腺癌治疗的突破

Niraparib + 简介

生产商: 强生创新制药

类型: PARP 抑制剂和激素治疗

用途: 每日一次口服, 与泼尼松或泼尼松龙联用治疗 BRCA 阳性 mCRPC 患者同时也正在评估转移性、激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 患者的 HRR 基因突变情况

影响: **7.6 万例**

既往未经治疗的 mCRPC 新诊断病例数约为 7.6 万例

11 万例

2023 年 G7 市场 rmHSPC 新诊断病例数约为 11 万例

审批状态: **2022 年 4 月**

MAA 提交: EMA

2023 年 2 月

NDA 提交: 美国 FDA

2023 年 4 月

与泼尼松联用治疗 BRCA 阳性 mCRPC 患者批准: EMA

2023 年 8 月

用于治疗经 FDA 批准试剂检测出有害或疑似有害 BRCA 阳性 mCRPC 的患者批准: 美国 FDA

实际和预期上市时间:

2023 年: 欧盟、美国

越来越多样化。

- 后期产品线涵盖广泛的药物类别和新型疗法（如 PARP 抑制剂、激酶抑制剂、PSMA 靶向放射性配体、血管生成抑制剂）。
- Niraparib + 醋酸阿比特龙的销售额将在新兴药物中遥遥领先，预计在 2032 年的主要市场销售额将达到 29 亿美元。考虑到 Niraparib + 醋酸阿比特龙的治疗持续时间长且价格高昂，预计其 75% 的销售额都将来自 mHSPC 市场。
- 尽管市场上有其他 PARP 抑制剂 + 激素疗法组合（例如阿斯利康和默沙东的利普卓 + 阿比特龙），但它们是“开放”组合（即两种药物以不同的剂量方案分别作为单独的片剂进行给药）。

Niraparib + 醋酸阿比特龙在治疗上填补了哪些空白？

在当前标准治疗下，mCRPC 仍是一种不治之症，而 BRCA 阳性 mCRPC 患者更可能出现侵袭性疾病和不良结局，且生存期更短。需要具有新 MOA 的药物来提供更有有效的治疗选择。PARP 抑制剂有可能部分满足这种需求，而具有预测性生物标志物的靶向治疗将有助于确保患者与最有效的 MOA 相匹配。与早期上市的 PARP + 激素制剂组合相比，niraparib+ 醋酸阿比特龙能为此类分子定义的患者亚组提供更为方便的给药方案（每日一次）。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍？

Cortellis 数据表明，**niraparib + 醋酸阿比特龙**在美国注册成功的概率为 **95%**。

来源：Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测，数据时间 2023 年 11 月 3 日

Niraparib + 醋酸阿比特龙可能面临其他 PARP 抑制剂和激素治疗组合的激烈竞争。Lynparza + 醋酸阿比特龙在携带 BRCA 突变片段的一线 mCRPC 治疗中具有率先上市优势。由于 Lynparza 早前获得了后线单药治疗的批准，因此医生对其的熟悉程度也更高。另一个竞争者 TALZENNA®（辉瑞公司）联合 XTANDI®（辉瑞公司和安斯泰来制药公司）方案具有更广泛的标签范围，可扩展使用于其他 HRR 突变患者。此外，与 FDC 相比，一些肿瘤科医生更喜欢“开放性联合用药”提供的给药灵活性和成本节约性。

市场概览

27 亿美元 2029 年预期销售额

66

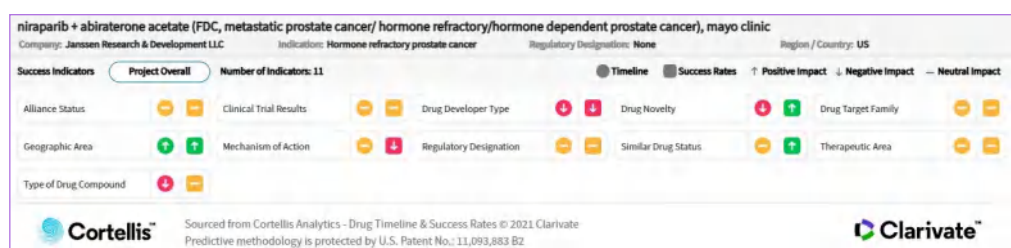
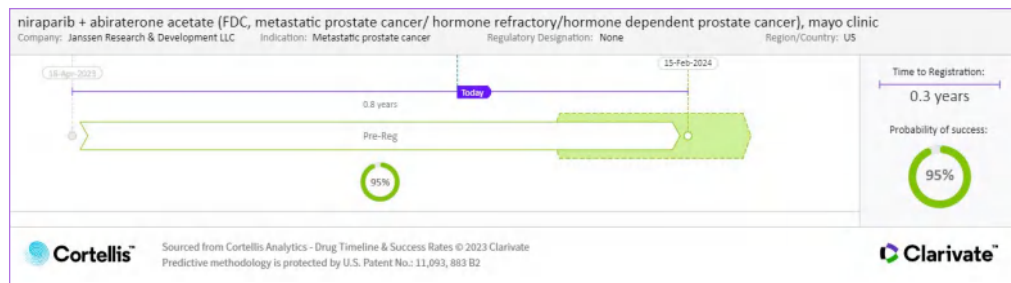
对于 BRCA 突变患者，新型激素治疗联合 PARP 抑制剂是正确的前进方向。

复方片剂服用更方便，因为你将要面临的是一组经常服用其他药物的患者。

固定剂量复方制剂能够简化此类患者的用药。

肿瘤内科医生，来自英国

99



10/11. RSVpreF 和 RSVpreF3

ABRYOVO™/ PF-06928316
和 AREXVY/ GSK-3844766A

呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染仍然是一个公共卫生问题，在婴儿和老年人 (65 岁及以上) 中尤其显著。RSV 感染是一种常见的上呼吸道感染，严重的病例可能需要住院治疗。RSV 感染具有季节性，症状与流感和 COVID-19 相似。

这三种传染病在一年中的同一时间发生会导致公共卫生专家所说的“三重流行病”导致相关医疗负担增加，对于最弱势群体尤其如此。针对婴幼儿和老年人的 RSV 疫苗 (RSVpreF 和 RSVpreF3) 的首次获批标志着一个重大的公共卫生里程碑。

为什么列为值得关注的药物?

两种疫苗的 III 期结果都验证了基于 RSV F 蛋白的疫苗的临床疗效，这是一个突破性的发现，加速了近期抗 RSV 疫苗的开发。此外，这些结果预示着其他处于后期开发阶段的产品 III 期试验将取得良好结果，将有助于减轻 RSV 相关疾病负担的公共卫生倡议。

RSVpreF (ABRYOVO)

监管批准该疫苗用于孕妇的依据为关键性 III 期 MATISSE 试验 (母亲免疫接种的安全性和有效性研究) 的数据，该试验在婴儿中进行了长达 2 年的随访：

- 出生后 90 天的疫苗有效性为 81.8%
- 出生后 180 天的疫苗有效性为 69.4%

监管批准该疫苗用于老年人的依据为 III 期 RENOIR 研究中当地 RSV 季节的随访数据，即：

- 当 RSV-LRTD 定义为 2 种或 2 种以上症状时，疫苗有效性为 66.7%
- 当 RSV-LRTD 定义为 3 种或 3 种以上症状时，疫苗有效性为 85.7%

经美国批准之后，疾病控制和预防中心 (CDC) 的免疫实践咨询委员会 (ACIP) 在 2023 年 6 月正式推荐 60 岁及以上成年人使用该疫苗，并在 2023 年 9 月推荐孕期在 32 至 36 周的孕妇使用该疫苗。

ABRYOVO 简介

生产商：辉瑞

类型：重组二价 RSV 预融合 F (RSVpreF) 疫苗

用途：单次给药，0.5 毫升肌肉注射，用于主动免疫：

用于 60 岁及以上个体，预防由 RSV 引起的下呼吸道疾病 (LRTD)

用于孕妇 (32-36 周孕龄)，预防从婴儿出生至 6 月龄期间由 RSV 引起的下呼吸道疾病 (LRTD) 和严重下呼吸道疾病 (LRTD)

影响：1.2% 2025 年美国市场预计有 1.2% 的儿童符合疫苗接种条件

2.3% 2023 年美国市场预计有 2.3% 的成人符合疫苗接种条件

审批状态：2020 年 7 月

快速通道认定：美国 FDA

2022 年 3 月

突破性治疗认定：美国 FDA

2023 年 4 月

申请受理：加拿大卫生部

用于 60 岁及以上个体，
预防由 RSV 引起的 LRTD

2023 年 5 月

批准：美国 FDA

2023 年 8 月

批准：EMA

用于孕妇 (32-36 周孕龄)，预防从婴儿出生至 6 月龄期间由 RSV 引起的下呼吸道疾病 (LRTD) 和严重下呼吸道疾病 (LRTD)

2023 年 8 月

批准：美国 FDA、EMA

实际和预期上市时间：

2023 年：欧盟、美国

AREXVYI 简介

生产商：葛兰素史克

类型：重组亚基 RSVPreF 糖蛋白抗原联合 GSK 的专有 AS01E 佐剂

用途：单次给药，0.5 毫升肌肉注射，用于主动免疫，预防由 RSV 引起的 LRTD，适用于 60 岁及以上患者

影响：12 例

/1,000 人：美国适用的孕产妇和儿科 RSV 人群

审批状态：2020 年 2 月

快速通道认定：美国 FDA

用于 60 岁及以上个体，预防由 RSV 引起的 LRTD

2023 年 5 月

批准：美国 FDA

2023 年 6 月

批准：EMA

2023 年 7 月

批准：英国药品和健康产品管理局 (MHRA)

2023 年 8 月

批准：加拿大卫生部

2023 年 9 月

批准：日本药品和医疗器械局 (PMDA)

实际和预期上市时间：

2023 年：加拿大、欧盟、日本、英国、美国

RSVPreF3 (AREXVY)

监管批准该疫苗用于老年人依据为关键性 III 期 AReSVi-006 (成人呼吸道合胞病毒) 试验的数据。

- 该疫苗对 RSV-LRTD 的疫苗有效性为 82.6%
- 对于存在至少一种潜在医学病症 (如某些心肺和内分泌 - 代谢病症) 的老年人，该疫苗对 RSVLRTD 的疫苗有效性

100 亿美元

未来五年 RSV 疫苗和预防治疗的潜在市场价值为 100 亿美元。

为 94.6%

- 该疫苗对严重 RSV-LRTD (定义为妨碍正常日常活动的 RSV 相关 LRTD 发作) 的疫苗有效性为 94.1%

在 50 至 59 岁成人中评估 AREXVY 的 III 期临床试验的初步结果于 2023 年 10 月发布，显示该疫苗在该研究人群中引发的免疫反应不劣于在 60 岁及以上成人中观察到的反应。

这些疫苗将如何影响 RSV 市场？

- 作为首个进入存在着巨大未满足需求市场的疫苗，ABRYVVO 和 AREXVY 具有竞争优势。然而，该市场将越来越拥挤，而在五年内，RSV 疫苗和预防治疗市场的规模可能达到 100 亿美元。
- ABRYVVO 具有更广泛的适用人群优势，其可用于包括老年人和孕妇在内的人群中。
- 与 ABRYVVO 相比，AREXVY 在更多的主要市场上获得了更多批准。
- Beyfortus™ (nirsevimab-alip; 赛诺菲, 阿斯利康) 是一种单克隆抗体，是唯一获批用于 2 岁及以下儿童 (美国和欧盟) 的 RSV 治疗药物，并且与 ABRYVVO 和 AREXVY 相比能提供更大的剂量灵活性。
- 临床开发中的其他候选药物包括：

ADV-110 (北京艾棣维欣生物技术股份公司) : 针对 RSV 的重组蛋白疫苗

BLB-20 (Blue Lake Biotechnology 和 CyanVac LLC) : 针对 RSV 的重组病毒载体疫苗

CodaVax-RSV (Codagenix Inc) : 针对 RSV 的活性减毒病毒疫苗

D46/NS2/N/deltaM2-2-HindIII (NIAID) : 针对 RSV 的重组病毒载体疫苗

DS-Cav1 (NIAID) : 针对 RSV 的蛋白质亚基疫苗

ITV-RSV-DeltaG (Intravacc) : 针对 RSV 的活性减毒病毒疫苗

IVX-A12 (Icosavax) : 针对人类呼吸道合胞病毒和 RSV 的病毒样颗粒和蛋白质亚基疫苗

MV-012-968 (Meissa Vaccines) : 针对 RSV 的减毒活疫苗

MVA-BN RSV (Bavarian Nordic) :
针对 RSV 的重组病毒载体疫苗

mRNA-1045 (Moderna Inc) :
针对流感和呼吸道合胞病毒的 mRNA 疫苗

mRNA-1172 (Moderna Inc 和 Merck) :
针对 RSV 的改良 mRNA 疫苗

mRNA-1230 (Moderna Inc) :
针对 SARS-CoV2、流感和 RSV 的 mRNA 疫苗

mRNA-1345 (Moderna Inc) : 针对 RSV 的 RNA 疫苗

RSV 6120/deltaNS2/1030s (NIAID) :
针对 RSV 的活性减毒病毒疫苗

RSV-276 (NIAID) : 针对 RSV 的活性减毒病毒疫苗

RSV-F (Novavax) : 针对 RSV 的蛋白质亚基疫苗

RSVdeltaNS2/delta1313/N/1314L (NIAID) :
针对 RSV 的活性减毒病毒疫苗

V-306 (Virometix AG) : 针对 RSV 的合成病毒样颗粒疫苗

VN-0200 (第一三共) :
VAGA-9001a 抗原; 针对 RSV 的 MABH-9002b 辅助治疗



这些疫苗填补了哪些治疗空白？

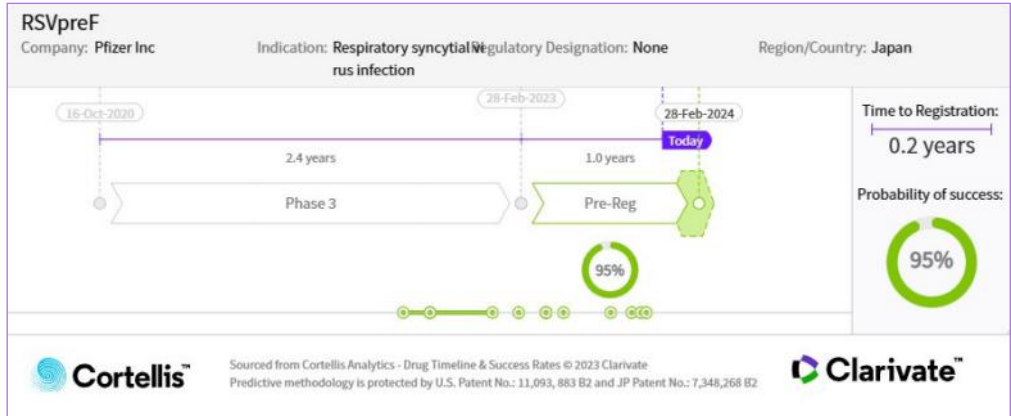
自 20 世纪 60 年代中期人们开始寻找一种有效对抗 RSV（一种常见的传染性病毒）的疫苗，但一直未成功，直到 21 世纪初焦点转移到 RSV F 蛋白。RSV 引起的严重呼吸道疾病而导致季节性住院仍然是一个公共卫生问题，在婴儿、幼儿、老年人和存在基础健康状况（如 COPD 和哮喘）的个体中尤其显著。RSV 疫苗的获批将解决在其他传染病暴发流行时对传染病控制、降低发病率和死亡率以及降低住院负担的巨大需求。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍？

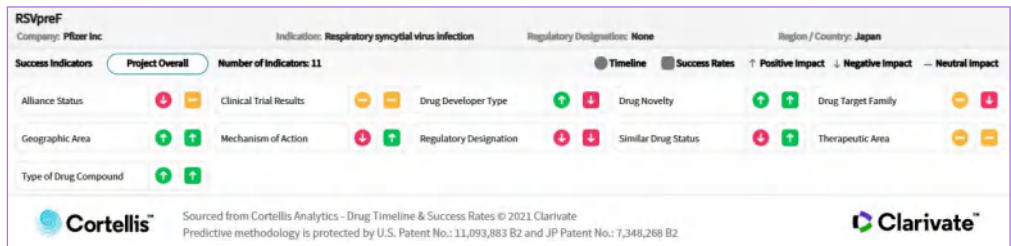
虽然这两种疫苗最先获批，但其他疫苗正处于后期开发阶段，Beyfortus 也已获批用于这种疾病背景。除了这场竞争外，在 ABRYSVO 和 AREXVY 上市的第一季，美国保险覆盖的滞后加之 COVID-19 疫情引起的对疫苗接种的持续观望态度也可能限制了这两种疫苗的市场接受度。



Cortellis 数据表明, **ABRYSVO** 在日本注册成功的概率为 **95%**。



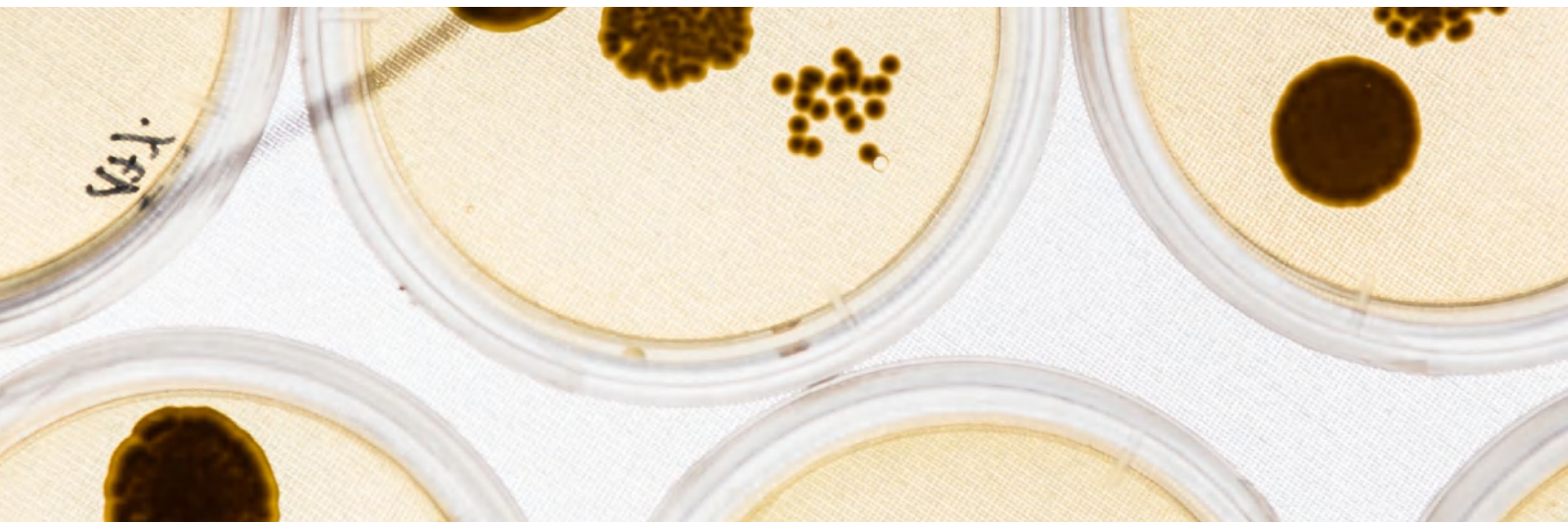
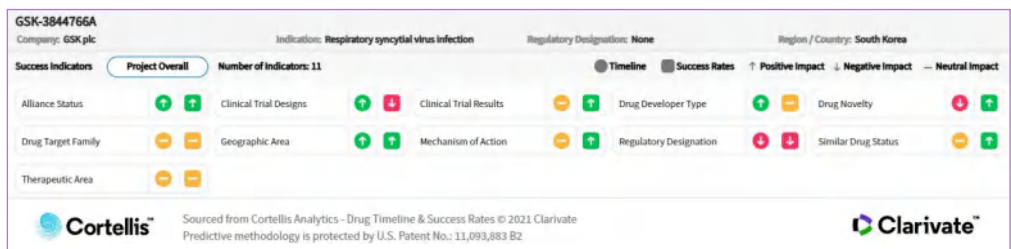
来源: Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测, 数据时间 2023 年 11 月 3 日



Cortellis 数据表明, **AREXVY** 在韩国注册成功的概率为 **88%**。



来源: Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测, 数据时间 2023 年 11 月 3 日



12. Talquetamab

TALVEY™

Talquetamab 分别获得 EC 和 FDA 的附条件批准和加速批准后，成为首创靶向 CD3 和 GPRC5D 的双特异性抗体，用于治疗多发性骨髓瘤。

基于关键性 I/II 期 MonumenTAL-1 试验的结果，其已被批准用于既往接受过大量治疗的复发性或难治性 (R/R) 多发性骨髓瘤患者。正在进行的 III 期试验预计将证实 talquetamab 在已获批背景下的临床获益，并在其他多发性骨髓瘤患者人群中实现标签扩展，包括与其他获批药物（例如 DARZALEX®，强生创新制药）联合使用。Talquetamab 将成为这种无法治愈且经常复发的疾病的重要补充选项。

为什么列为值得关注的药物？

随着 talquetamab 的获批，强生创新药在其产品组合中增加了 5 种创新疗法（包括 2 种双特异性抗体），致力于解决多发性骨髓瘤患者的未满足需求。Talquetamab 是一种现成的、首创的、与 T 细胞结合、靶向 CD3 和 GPRC5D 的双特异性抗体，正在研究用于治疗多发性骨髓瘤。

在既往接受过至少四线治疗（包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体）的患者中进行的关键性 I/II 期 MonumenTAL-1 研究报告了积极的结果。三分之一的患者既往也接受过 BCMA 靶向治疗。研究结果表明：

- 首次缓解后中位随访至接近 6 个月，然后每两周给药一次：

总缓解率 (ORR) 为 73.6%

非常好的部分缓解 (VGPR) 率为 58%，完全缓解 (CR) 率为 33%

约 85% 的缓解者维持缓解至少 9 个月

- 首次缓解后中位随访至接近 14 个月，然后每周给药一次：

总缓解率 (ORR) 为 73.0%

非常好的部分缓解 (VGPR) 率为 57%，完全缓解 (CR) 率

为 35%

中位缓解持续时间 (DOR) 为 9.5 个月

MonumenTAL-3 是一项正在进行的，在既往至少接受过一线治疗的 R/R 多发性骨髓瘤患者中评估 talquetamab + daratumumab 联用或不联用 pomalidomide + 地塞米松（与达雷妥尤单抗+泊马度胺和地塞米松相比的）III 期临床试验。

Talquetamab 将如何影响多发性骨髓瘤市场？

多发性骨髓瘤是最大的肿瘤治疗市场之一，原因是该市场目

Talquetamab 简介

生产商：强生创新制药

类型：靶向 CD3 和 GPRC5D 的双特异性抗体

用途：每周或每两周一次皮下注射用于治疗 R/R 多发性骨髓瘤

影响：10.5 万例

2023 年 G7 市场 R/R 病例数约为 10.5 万例

审批状态：2021 年 1 月
PRIME 认定：EMA

2021 年 5 月
孤儿药资格认定：美国 FDA

2021 年 8 月
孤儿药资格认定：EMA

2022 年 6 月
批准：美国 FDA

2023 年 8 月
突破性治疗认定：美国 FDA

2023 年 8 月
用于治疗接受过至少四种既往治疗（包括免疫调节剂蛋白酶体抑制剂和抗 CD38 mAb）的复发或难治性多发性骨髓瘤患者
加速批准：美国 FDA

用于治疗接受过至少三种既往治疗（包括免疫调节剂，蛋白酶体抑制剂和抗 CD38 mAb）且最后一种治疗显示疾病进展的复发或难治性多发性骨髓瘤患者
CMA: EMA

实际和预期上市时间：

2023 年：欧盟、美国
2025 年：日本

预计专利从 2037 年开始陆续到期

前主要由包含高价小分子和生物制剂的联合疗法主导。高治疗率、针对 R/R 的潜在多线治疗以及某些治疗方案的治疗持续时间过长推动了这个市场的大规模扩张。

- 预计在 2022-2032 年期间，多发性骨髓瘤市场的主要市场年增长率将达到 5.9%，这主要由目前已获批的疗法的标签扩展与现有标准治疗的结合所驱动。
- 双特异性抗体在主要市场的销售额将在 2032 年达到 69 亿美元。
- 与 BCMA 导向的双特异性 T 细胞衔接剂 TECVAYLI™ (teclistamab；强生创新制药) 以及 ELREXFIO™ (elranatamab；辉瑞公司) 相比，talquetamab 靶向 GPRC5D，为既往接受 BCMA 靶向治疗后出现疾病进展的患者提供了有效的治疗选择。此外，与 TECVAYLI 相比，talquetamab 具有更灵活的给药优势。
- 包括 talquetamab 在内的双特异性抗体联合 DARZALEX® 联用或不联用来那度胺 + 地塞米松的预期标签扩展，到 2032 年将贡献近 45 亿美元的销售额。
- 作为皮下给药的现成产品，talquetamab 在 R/R 疾病治疗方面与当前和新兴 CAR T 细胞疗法相比具有竞争优势。
- 在既往接受过和未接受过 BCMA 靶向治疗 (例如，CARVYKTI™ [强生创新制药和传奇生物技术] 和 TECVAYLI) 的患者中均显示出活性；因此，既往接受过

BCMA 靶向治疗的患者并不排除有资格接受 talquetamab 治疗。

Talquetamab 填补了哪些治疗空白？

大部分多发性骨髓瘤患者会复发，需要后续治疗。此外，随着疾病的发展，各种后线新治疗的缓解时间也会缩短。Talquetamab 已获批用于治疗这种难治性疾病，其中大多数 (甚至全部) 患者的治疗选择已经用尽，talquetamab 将有助于填补对更有效治疗的未满足需求。作为现成产品，其也优于患者特异性 CAR T 细胞治疗，并为抗 BCMA 治疗后发生进展的患者提供了治疗选择。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍？

危及生命或致死性细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经毒性 (包括免疫效应细胞相关神经毒性 [ICANS]) 的黑框标签警示可能阻碍其被市场接受。因此，talquetamab 仅可通过 TECVAYLI 和 TALVEY 风险评价和缓解策略 (REMS) 获得，其中处方医生必须经过认证。此外，talquetamab 还可能面临其他双特异性疗法的激烈竞争。

市场概览

8.5 亿美元 2029 年预期销售额

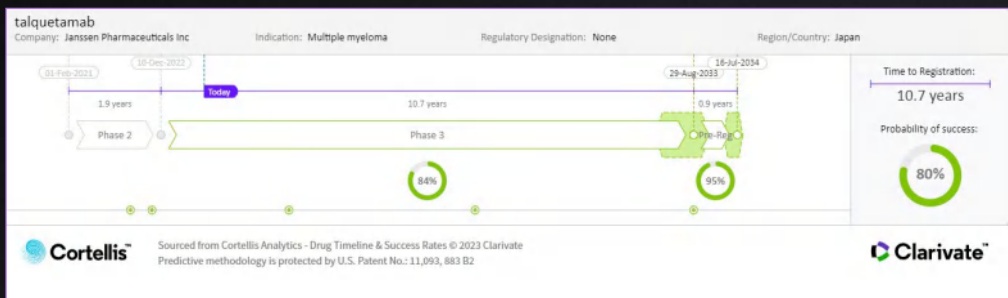
66

我对 talquetamab 非常兴奋的关键点在于，该药物靶向 GPRC5D 而非 BCMA。Talquetamab 的数据看起来很有力，在包括既往接受过 BCMA 治疗的患者中也是如此。但是，我们都需要学习如何为患者提供应对 talquetamab 独特毒性的支持，特别是如何帮助患者应对味觉改变，这样才能确保我们能够在不损害患者生活质量的情况下将这种非常有效的治疗推广给患者。

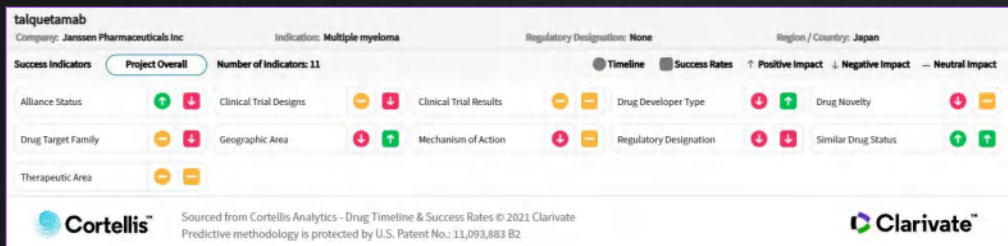
血液肿瘤科医生，来自美国

99

Cortellis 数据表明,
Talquetamab
 在日本注册成功
 的概率为 **80%**。



来源: Cortellis 竞争情报
 数据库的药物研发时间
 及注册成功率预测, 数据
 时间 2023 年 11 月 3 日



13. Zolbetuximab

IMAB362

转移性 HER2 阴性胃癌和食管胃交界处 (GEJ) 腺癌是出了名的难以治疗, 并且该领域对新的有效治疗方法的巨大需求明显未得到满足。

与 HER2 阳性疾病 (已有 HER2 靶向药物可用, 包括曲妥珠单抗 [基因泰克] 和 ENHERTU® [第一三共]) 相比, HER2 阴性疾病患者的靶向治疗选择更加有限。

Zolbetuximab 将作为首创靶向肿瘤的 claudin 18.2 (CLDN18.2) 抑制剂和一线转移性 HER2 阴性胃或 GEJ 腺癌的治疗药物, 解决一些未满足的需求。两项 III 期试验 (SPOTLIGHT 和 GLOW) 发现, 约 38% 的 HER2 阴性胃癌患者存在 CLDN18.2 高表达。Zolbetuximab 还具有治疗胰腺癌 (其中 50% 的病例有 CLDN18.2 表达) 的潜力。

为什么列为值得关注的药物?

Claudin 18.2 (CLDN18.2) 是令人兴奋的胃癌治疗靶点, 原因是 claudin 表达水平的改变可能影响信号通路并助长肿瘤。Zolbetuximab 有望成为进入肿瘤市场的首个 CLDN18.2 抑制剂, 可为转移性 HER2 阴性胃或 GEJ 腺癌的一线治疗提供急需的生物标志物驱动选择。提交监管的申报材料是基于两项 III 期试验的积极结果, 这些试验针对先前未经治疗的 CLDN18.2 阳性、HER2 阴性、不可切除的局部晚期或转移性胃或 GEJ 腺癌:

- **焦点: 一线治疗药物 zolbetuximab + mFOLFOX6 (奥沙利铂、亚叶酸和氟尿嘧啶联合化疗) 对比安慰剂 + mFOLFOX6**

进展或死亡风险降低 24.9% (相较于对照组)

中位无进展生存期 (PFS) 为 10.6 个月 (相较于对照组的 8.7 个月)

死亡风险降低 25.0% (相较于对照组)

中位总生存期 (OS) 为 18.2 个月 (相较于对照组的 15.5 个月)

- **GLOW: 一线 zolbetuximab + CAPOX (卡培他滨和奥沙利铂联合化疗) 对比安慰剂 + CAPOX**

进展或死亡风险降低 31.3% (相较于对照组)

中位 PFS 为 8.2 个月 (相较于对照组的 6.8 个月)

死亡风险降低 22.9% (相较于对照组)

中位 OS 为 14.4 个月 (相较于对照组的 12.2 个月)

在两项研究中, 严重的治疗中出现的不良事件 (TEAEs) 发生率在各组之间相似, 并且与历史研究一致。

医学新前沿

治疗难治性癌症的前景

Zolbetuximab 简介

生产商: 阿斯泰来制药

类型: CLDN18.2 靶向 mAb

用途: 每三周静脉输液一次, 用于治疗 HER2 阴性、CLDN18.2 阳性不可切除的局部晚期或转移性胃或 GEJ 腺癌, 同时正在研究用于治疗胰腺癌

影响: 8.8 万例

2023 年 G7 市场既往未经治疗的转移性 HER2 阴性胃或 GEJ 腺癌新诊断病例数约为 8.8 万例

审批状态: 2010 年 11 月

孤儿药资格认定: EMA

2012 年 11 月

孤儿药资格认定: 美国 FDA

2022 年 9 月

快速通道认定: 美国 FDA

2023 年 6 月

MAA 受理: EMA

BLA 提交: 日本药品和医疗器械局 (PMDA)

2023 年 7 月

突破性治疗认定: 美国 FDA

2023 年 8 月

授予优先审查资格: 美国 FDA

BLA 受理:

中国国家药品监督管理局 (NMPA)

2023 年 8 月

PDUFA 日期

预期上市时间:

2024 年: 美国

预计专利从 2032 年开始陆续到期

Zolbetuximab 将如何影响胃和 GEJ 腺癌市场？

- 每年全球约有 100 万例新诊断胃癌病例，因此这是一个庞大的市场。
- 胃癌诊断中有大约 75% 发生在亚洲，其中日本是一个重要的市场。
- 的治疗仍然以非靶向疗法为主，标准治疗仍然是铂 / 氟嘧啶类化疗方案。
- 胃食管癌领域，可药物治疗的一线转移性 HER2 阴性胃和 GEJ 腺癌患者人群数量最多，但 HER2 阴性患者的治疗选择比 HER2 阳性患者更少。因此，在 HER2 阴性胃和 GEJ 腺癌患者中，新型药物有很大的商业机会。
- 现阶段正在评估 Zolbetuximab 与目前常用胃和 GEJ 腺癌常规化疗 (mFOLFOX6, CAPOX) 的联合用药。两项 III 期试验显示，与单独化疗相比，OS 有了明确无误的改善 (尽管从数值上来看改善不大)，这可能有助于适用患者中的快速接纳。
- Zolbetuximab 治疗前需要进行 CLDN18.2 免疫组织化学检测，但预计有约 38% 的胃癌患者符合适用条件，这将产生一个巨大的市场机会。

Zolbetuximab 填补了哪些治疗空白？

早期胃癌的症状往往与更常见的胃相关疾病相同。因此，胃癌通常要到扩散至身体其他组织或器官时才被诊断出来，此时病程已发展到晚期或转移阶段。转移阶段患者的 5 年相对生存率为 6.6%。尽管靶向治疗和免疫治疗已获批，但提高

胃癌生存期的需求仍然远未得到满足，因为很少有患者在开始一线治疗后存活超过 2 年。此外，众所周知，转移性 HER2 阴性胃或 GEJ 腺癌非常难治。CLDN18.2 已成为胃癌治疗方向一个极具前景的靶点，而 zolbetuximab 可能是尚未开发的 HER2 阴性胃和 GEJ 腺癌市场中的一大重要新选择。

要成为重磅炸弹药物，可能需要克服哪些障碍？

- Zolbetuximab 的市场接受度取决于 CLDN18.2 检测 (一种尚未在常规临床实践中纳入必要诊断检查的生物标志物) 的广泛采用。要降低 zolbetuximab 的市场风险，就必须提高对 CLDN18.2 检测的认识和教育。
- 针对 CLDN18.2 的其他几种疗法正在临床开发中，其中一些已经在重磅交易中被收购。其中一些候选药物采用了与 mAb (如 Zolbetuximab) 不同的模式，如抗体 - 药物偶联物或双特异性药物。如果获得批准，这些疗法将是 Zolbetuximab 不受欢迎的竞争对手：

TST-001 (osemitamab ; Transcenta Therapeutics Co Ltd)

ASKB-589 (AskGene Pharma Inc)

CMG901 (阿斯利康)

SYSA-1801 (EO-3021; Elevation Oncology Inc)

TJ-CD4B (ABL111; I-Mab)

TPX-4589 (LM-302; Turning Point Therapeutics)

市场概览

11.4 亿美元 2029 年 G7 国家的预期销售额

66

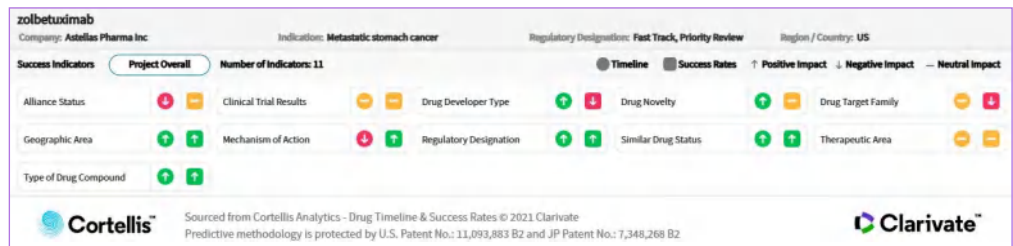
Zolbetuximab 的数据是我在过去几年中看到的最好的胃癌方面的数据，因为之前一直没有药物关注于 HER2 阴性患者未满足的巨大需求。Claudin 18.2 检测将成为标准，可帮助改善这一患者群体的缓解和生存结局。

肿瘤内科医生，来自意大利

99

Cortellis 数据表明，**Zolbetuximab 的转移性胃癌适应症在美国注册成功的概率为 95%**。

来源：Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测，数据时间 2023 年 11 月 3 日



日益增长的中国大陆慢性病市场

我们锁定了可能在 2029 年前在中国大陆实现传统的 10 亿美元销售额目标或达到重磅炸弹地位的 7 种药物 (包括中国国内外生产的药物)。

将中国大陆纳入市场计划可以增加创收机会，因为中国市场有大量的患者群体，且对更好的急性和慢性疾病治疗方案有着巨大需求。今年选择的大部分药物针对的是非传染性疾病，而这也是“健康中国 2030”倡议的重点。

日益增长的中国大陆慢性病市场

药物	公司	适应症	美国首次批准时间	欧洲首次批准时间	中国大陆首次批准时间	2022 年全球销售额 (百万美元)	预计 2029 年中国大陆销售额 (百万美元)	预计中国大陆专利到期时间	为什么列为值得关注的药物
Cadonilimab (开坦尼®/AK104)	康方生物	宫颈癌	N/A	N/A	2022	546	400-500		首创 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体，获批用于铂类药物化疗期间或之后疾病进展的复发性或转移性宫颈癌 (R/M CC) 患者；可能解决对更安全的免疫检查点抑制剂 (ICI) 联合治疗的未满足需求；阻断两个靶点，且可以较低剂量使用；积极获取肝细胞癌 (HCC; III 期) 和胃癌 (III 期) 的标签扩展；同时在针对非小细胞肺癌进行 II 期开发

药物	公司	适应症	美国首次批准时间	欧洲首次批准时间	中国大陆首次批准时间	2022 年全球销售额 (百万美元)	预计 2029 年中国大陆销售额 (百万美元)	预计中国大陆专利到期时间	为什么列为值得关注的药物
度普利尤单抗 (达必妥®)	赛诺菲和再生元制药公司	特应性皮炎(AD)	2019	2017	2020	8,900 (包括所有适应症,而非仅限于 AD)	1,500	2029	IL-4/IL-13 受体激动剂; 具有令人印象深刻的临床特征的首次上市生物制剂; 用于中国大陆治疗严重不足的中重度 AD 患者人群; 获批用于各年龄组 (包括成人、青少年和 6 岁及以上儿童); 还在全球一个或多个国家获得了哮喘、慢性鼻窦炎伴鼻息肉、嗜酸性粒细胞性食管炎和结节性痒疹的监管批准
Rimegepant (Nurtec® ODT /VYDURA®)	辉瑞	偏头痛	2020	2022	2023	213	300-350		CGRP 受体拮抗剂; 首个也是唯一一种在急性和预防性治疗中具有双重疗效的抗偏头痛治疗; 考虑到中国大陆偏头痛患者对更有效治疗选择的长期未满足需求, 于 2023 年 4 月在乐城先行区上市; 预计于 2024 年正式获批
司美格鲁肽 (诺和泰®/ Wegovy®)	诺和诺德	2 型糖尿病 (T2DM)/ 肥胖	2017/2021	2018/2022	2021	9,500 (Ozempic 和 Wegovy 合计)	1,000 (Ozempic 和 Wegovy 合计)	2026	GLP-1 受体激动剂; 与其他 GLP-1 相比, 给药更方便且临床特征更优——这是司美格鲁肽在 T2DM 中成功的主要原因; 根据预期的肥胖和 NASH 标签扩展, 进一步推动实现其在中国大陆的价值
艾米替诺福韦 (恒沐®)	豪森药业	慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染	N/A	N/A	2021	?	500		中国大陆开发的核苷酸逆转录酶抑制剂和第一代第二代口服抗 HBV 药物; 适用于对第一代和第二代替诺福韦药物耐药的 HBV 患者; 很可能解决中国大陆 HBV 的沉重负担; 虽然是该领域的新产品, 但由于最近纳入国际医保目录 (NRDL), 而且与传统核苷类似物治疗相比具有更强的临床特征, 该产品可能占据不错的市场份额
Tirzepatide (Mounjaro®)	礼来公司	2 型糖尿病 (T2DM) 和肥胖	2022	2022	预期上市时间 2024 年	483	700		首创 GLP-1/GIP 双重受体激动剂; 根据当前临床数据, tirzepatide 导致的体重减轻幅度大于司美格鲁肽; 考虑到患者人群的绝对数量和肥胖药物治疗率的预期增长, 可能在未来 5 年内取得巨大的商业价值
乌帕替尼 (瑞福®)	艾伯维	AD 和类风湿性关节炎 (RA)	2019	2020	2022	2,522	500-550		高度选择性口服 JAK1 抑制剂; 疗效优于其他竞争性 JAK 抑制剂和市场份额领先的生物制剂 (包括修美乐® [RA] 和达必妥[AD]); 而且在全球一个或多个国家获得监管批准, 用于治疗银屑病关节炎、强直性脊柱炎、中轴型脊柱关节病和溃疡性结肠炎

最值得关注的趋势

人工智能 / 基因编辑

基因编辑和 AI/ML 已经到来。基因编辑和人工智能 (AI) / 机器学习 (ML) 将在 2024 年对生物制药行业创造创新药物的能力产生重大影响。

随着使用 CRISPR-Cas9 基因编辑平台设计的药物首次获得批准, 所有人的目光都将聚焦在制药公司如何使用该平台以及其他基因编辑方法实现高度靶向化的治疗开发, 从而改良药物发现过程, 为治疗既往不可治疗的疾病提供新的途径。

500 多项

AI/ML 相关临床试验在 2022 年进行。

基因编辑有可能通过使研究人员创建更精确的疾病模型来简化药物发现过程。制药公司将可能设计出直接解决疾病潜在遗传原因的药物，得到更有效且个性化的治疗，同时最大限度地减少脱靶效应，从而改善药物的安全性特征。

然而，希望利用基因编辑的制药公司将需要对其知识产权组合进行战略管理，以确保能在迅速演变的环境中自主运营并保持竞争力。此外，还需要解决使用基因编辑技术开发的疗法的可及性和可负担性问题。

同样，AI 和 ML 也将以各种方式对制药行业产生变革性的影响。AI 和 ML 算法可以分析生物学和遗传学数据，以更有效地识别出潜在的药物靶点，然后根据个体的遗传组成创建个性化治疗选择。AI/ML 还可以帮助识别出可能用于新治疗适应症的现有药物，从而节省时间和资源，并通过审查复杂的数据集来预测候选药物的成功概率，进而做出更明智的决策。使用 AI/ML 工具设计的首个候选药物已处于 II 期试验中。

已经有大量证据表明，AI/ML 有助于医疗保健专业人员做出

在 2024 年

基因编辑和人工智能机器学习将对生物制药行业创造创新药物的能力产生重大影响。

更加准确和及时的决策，特别是在医学影像解读方面，其有助于更准确地识别和诊断疾病。此外，AI 还将在分析大量数据以检测和预测与药物相关的不良事件、改善患者安全性以及识别来自不同数据源的潜在安全性信号、促进早期干预和风险缓解方面发挥越来越大的作用。

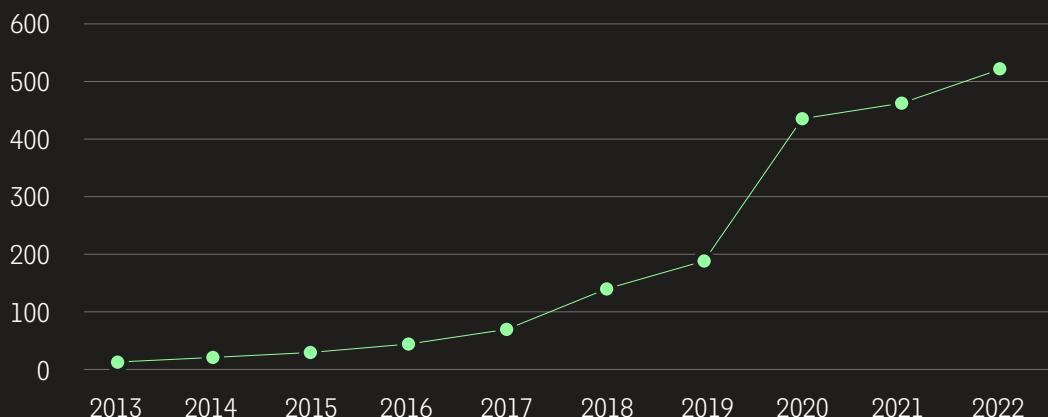
除了发现和开发领域外，AI/ML 也在临床试验优化以及供应链管理改善方面发挥作用。AI/ML 可用于根据特定标准确定合适的候选者来改善临床试验的患者招募，从而加快试验进程；同时，ML 算法还能实现实时的临床试验数据审查，检测出通过传统方法可能不太容易发现的模式或潜在问题。AI 可以用于优化生产工艺，进而提高效率、降低成本和实现更好的质量控制；同时 ML 算法可以通过预测需求、优化库存和最大限度减少中断来提高供应链效率。

随着真实世界数据和证据的作用越来越大，AI 将能够分析此类数据集，为更广泛人群中药物的有效性和安全性提供有价值的见解，并通过分析市场动态、定价趋势和患者结局来协助制定市场准入策略。制药公司正在进行大力投资，要么发展其内部能力，要么通过外部合作伙伴来获得相应的必要技能。为了充分发挥 AI/ML 的潜力，制药公司还必须密切关注数据收集、预处理和管理，以确保用于培训的数据集是多样化且具有代表性和高质量性的，同时还得跟上与这些技术使用相关的快速演变的监管环境。

首次批准

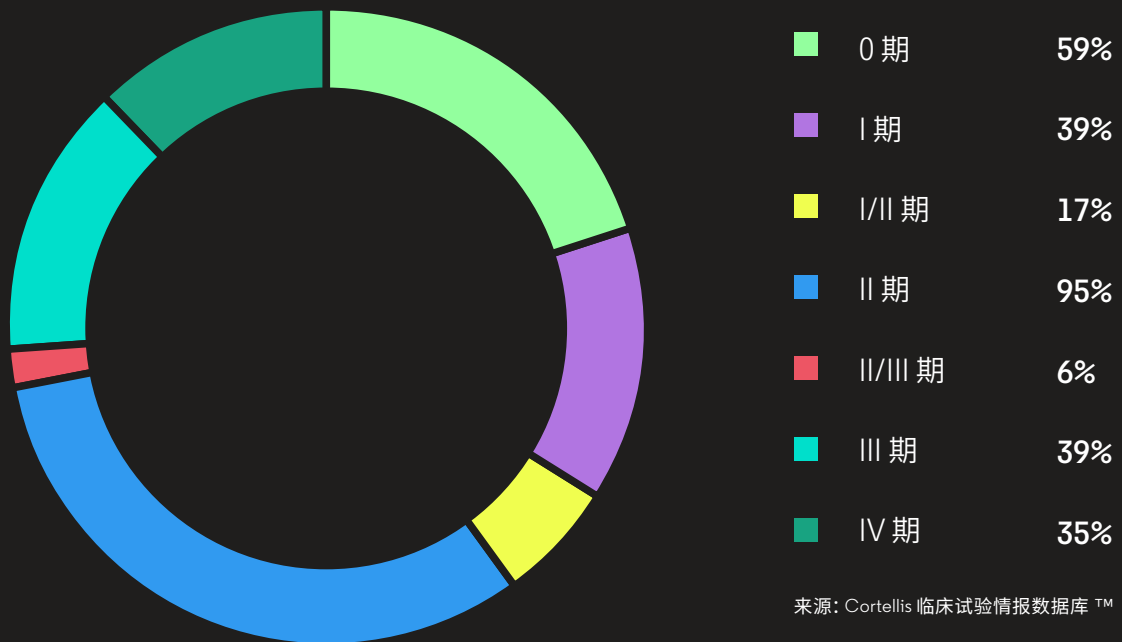
随着使用 CRISPR-Cas9 基因编辑平台设计的药物首次获得批准，所有人的目光都将聚焦在制药公司如何使用该方法改良药物发现过程和实现靶向治疗开发。

全球 AI/ML 相关临床试验逐年增加



来源：Cortellis 临床试验情报数据库™

2013 年至 2022 年的大多数 AI/ML 相关临床开发为早期试验 (0-II 期)



通胀削减法案

基 IRA 对市场准入的扰乱和对投资组合策略的影响。

被一些行业人士戏称为“创新削减法案”的《通胀削减法案》(IRA)已于去年春季生效;然而,要了解其对生物制药研发的真正影响,可能需要数年甚至数十年的时间。然而,我们已经观察到一些可能的非预期后果,包括礼来公司和 Alnylam® Pharmaceuticals 归咎于法律原因的研发计划取消。

以 Alnylam Pharmaceuticals 为例,其 Stargardt 病(一种在主要成熟市场中每 10 万人影响 7 人的眼部疾病)治疗药物的开发被搁置,原因就在于该法案给予了单一罕见病(但仅限一种罕见病)治疗药物与政府的价格谈判豁免。在美国,Alnylam Pharmaceuticals 的治疗药物 AMVUTTRA® 已获批用于甲状腺素转淀粉样变性 (ATTR) 适应症。

这项法案促使人们对市场准入和投资组合策略进行了广泛的反思,使原先通过寻求孤儿适应症快速通道尽快进入市场

的通常策略贬值;同时,谈判豁免的销售窗口收紧,还可能对小分子药物开发产生抑制作用。

制药业本身就处在高风险时刻,许多制药公司都将在未来几年面临大量专利到期,又正值全球经济不确定性之际,监管方面如此巨大的变化可谓雪上加霜。在美国,为了弥补创新周期的停滞而逐年大幅涨价的老办法现在已经行不通了。作为补救,制药公司不得不提高效率,效仿科技行业的快速失败方法,在创新周期的早期就做出决策。

为医疗保险价格谈判初步选定的药物

药物名称	常治疗的适应症	2022年6月至2023年5月 D部分总额(涵盖处方药费用)	2022年6月至 2023年5月使用该药物的 入组患者的医疗 保险D部分参保人数
艾乐妥	血栓的预防和治疗	\$16,482,621,000	3,706,000
恩格列净	糖尿病;心力衰竭	\$7,057,707,000	1,573,000
拜瑞妥	血栓的预防和治疗; 降低冠状动脉或外周动脉疾病患者的风险	\$6,031,393,000	1,337,000
捷诺维	糖尿病	\$4,087,081,000	869,000
达格列净	糖尿病;心力衰竭;慢性肾脏疾病	\$3,268,329,000	799,000
诺欣妥	心力衰竭	\$2,884,877,000	587,000
依那西普	类风湿关节炎;银屑病:银屑病关节炎	\$2,791,105,000	48,000
伊布替尼	血液瘤	\$2,663,560,000	20,000
喜达诺	银屑病;银屑病关节炎;克罗恩病;溃疡性结肠炎	\$2,638,929,000	22,000
Fiasp; Fiasp FlexTouch; Fiasp Penfill; NovoLog; NovoLog FlexPen; Novolog PenFill	糖尿病	\$2,576,586,000	777,000

备注: 数字修约至最接近的千位。
在2022年6月1日至2023年5月31日(确定哪些药物有资格报销的时间段)期间,约824.7万名医疗保险D部分参保人使用这些药物治疗多种疾病,如心血管疾病、糖尿病、自身免疫性疾病和癌症。相关药物占用D部分总额(涵盖处方药费用)的505亿美元,约占该期间D部分总额(涵盖处方药费用)的20%。

数据来源: 医疗保险和医疗补助服务中心

修美乐 / 生物类似药

生物类似药市场面临着生长困境。
修美乐销售额下降,市场份额保持不变。

艾伯维的修美乐(阿达木单抗)失去美国专利独占权是2023年版《最值得关注的药物预测》中确定的值得关注的趋势之一。自2023年1月底美国专利到期以来,已有8种阿达木单抗生物类似药上市(见表),其中2种——

勃林格殷格翰的 CYLTEZO® (阿达木单抗 -adbm) 和辉瑞的 ABRILADA™ (阿达木单抗 -afzb) 具有可互换性, 而其他药物可能仍在审评中。

美国专利到期对修美乐销售额的影响显著。艾伯维报告称, 2023 年前 9 个月, 修美乐在美国的销售额下降了 31%, 降至 94.2 亿美元。由于国际销售额也下降了 18%, 降至 16.8 亿美元 (国际专利提前到期), 该公司报告前 9 个月的总销售额为 111 亿美元, 同比下降 29%。安进是第一个在美国市场上推出阿达木单抗生物类似药的公司。在美国, 该公司 9 个月的销售额为 9,300 万美元, 同期的国际销售额为 3.73 亿美元。

然而, 尽管艾伯维的修美乐销售额大幅下降, 但据报道, 其在美国的市场份额几乎没有受到影响。医生和患者对生物仿制药的兴趣不大, 在一定程度上解释了修美乐捍卫其市场份额的原因, 但生物类似药生产商、其贸易组织和美国政界人士认为, 美国医疗保健系统的结构性问题 (包括市场内的激励措施不一致), 是生物类似药应用落后于预期的罪魁祸首。

无障碍药物协会称, 患者尚未从这些产品中获益是因为药品福利管理机构 (PBM) 和健康计划偏好高回扣产品, 而非低成本生物类似药。希望生物类似药倡导者加紧努力, 说服 PBM 减少自付费用, 并增加 FDA 批准的生物类似药的使用机会。

科睿唯安分析师认为, 阿达木单抗生物类似药在短期内无法超越修美乐的主导市场地位。事实上, 在美国接受调查的购买者中, 62% 的人希望将修美乐作为处方中首选的品牌。据说, 艾伯维正试图通过为购买者提供更高的回扣和排他性协议来维持修美乐的市场占有率, 以保持其在处方中的首选品牌地位。然而, 由于许多阿达木单抗生物类似药也是无枸橼酸盐制剂, 分析师预测, 到 2031 年, 这些生物类似药将占据 64% 的市场份额。

FDA 批准的阿达木单抗生物类似药

生物类似药	生产商	aBLA 批准	美国上市
AMJEVITA™ (阿达木单抗-atto)	安进	2016 年 9 月 23 日	2023 年 1 月 31 日
CYLTEZO® (阿达木单抗-adbm)	勃林格殷格翰	2017 年 8 月 25 日	2023 年 1 月 31 日
HYRIMOZ® (阿达木单抗-adaz)	山德士	2018 年 10 月 30 日	2023 年 7 月 1 日
HADLIMA™ (阿达木单抗-bwwd)	三星生物	2019 年 7 月 23 日	2023 年 7 月 1 日
YUSIMRY™ (阿达木单抗-aqvh)	Coherus BioSciences	2021 年 12 月 20 日	2023 年 7 月 1 日
YUFLYMA® (阿达木单抗-aaty)	Celltrion	2023 年 5 月 24 日	2023 年 7 月 2 日
HULIO® (阿达木单抗-fkjp)	Mylan	2020 年 7 月 6 日	2023 年 7 月 3 日
IDACIO® (阿达木单抗-aacf)	Fresenius Kabi	2022 年 12 月 14 日	2023 年 7 月 3 日
ABRILADA™ (阿达木单抗-afzb)	辉瑞	2019 年 11 月 15 日	待确定

来源: FDA、公司数据

真实世界数据

RWD 为加快创新周期和标记安全性问题提供了希望

真实世界数据 (RWD) 不能替代运行良好的随机临床试验, 但可以帮助开发者、监管机构和临床医生更好地理解患者以及候选药物将如何影响患者护理。

RWD 源 (通常包括医疗索赔、EHR/EMR 和注册数据等) 正在帮助制药公司塑造、补充、增强和加速其临床试验, 包括:

- 识别服务不足的人群, 并了解哪些患者群体将从新的治疗中获益最大,
- 实现目标研究中心和研究者选择, 以确保试验的成功快速完成,
- 临床试验更具真实世界患者人群代表性, 以及

- 预测患者中未满足的需求和治疗障碍。

科睿唯安首席顾问 Sam Chesney 说: “我们可以在研究中通过许多不同的方法来使用 RWD。” 这包括帮助我们在早期阶段就了解药物会使哪些患者受益最大, 以及帮助我们在试验计划的后期阶段选出想要的研究中心和研究者。在你推出筹码之前, RWD 就能让你很好地了解你的市场规模。它还能让你知道你在与什么样的对手博弈, 因为你可以通过其了解到究竟有多少患者患有相应的疾病。流行病学数据很有用, 但真实世界数据比之更为精细。”

尽管尚无仅基于 RWD 获批的新药, 但根据科睿唯安分析数据, 自 1998 年至 2019 年间取得的新药上市申请 (NDA) 中, RWD 已被用作 17 例申请的补充信息以及 10 例申请的管线扩展依据。所有 17 种产品的 NDA 均获得批准。而 RWD 在上市后安全性方面的使用又是另一个关键用例。科睿唯安基于 Cortellis 竞争情报数据库的数据确认, 在过去 10 年中, 有 42 种获批药物基于上市后研究和 / 或 RWD 退出市场。

临床试验中 纳入 EHR/EMR 数据的前 10 个适应症

非胰岛素依赖型糖尿

COVID-19 感染

高血压

糖尿病

肥胖

心血管病

尼古丁依赖

终末期肾脏疾病

房颤

哮喘

43

39

31

22

20

19

17

16

14

13

致行业高管的关键提示

01. 制药公司要求潜在的合作伙伴做好准备:

在 COVID-19 疫情最严重的时候, 历经多年巨额融资的派对已经结束, 生命科学交易也陷入了严峻的困境。这并不是说制药公司不再继续对外合作、合并和收购——事实上, 正如我们在最近的报告中所述, 制药公司仍在为医学的未来投资, 2022 年生物制药合作交易的价值是有记录以来的第二高 (尽管交易量是 2018 年以来的最低)。只是, 制药公司对他们下的赌注越来越挑剔。因此, 打算出售或对外许可资产的生物技术公司也被其潜在合作伙伴要求进行分子产品的市场表现展示。这意味着生物技术公司必须对产品的潜在市场、流行病学情况、监管前景演变以及参与定价和报销的利益相关者的关键优先事项有所了解。

02. IRA 加剧了提高效率的压力:

在未来几年内, 《通胀削减法案》将使许多制药公司的收入大幅削减, 其影响不亚于一些公司正在面临的专利到期风险。为了减轻打击, 制药公司将被迫加倍努力, 提高研发的经济效益, 让可行的药物更快、更便宜地上市, 并在创新

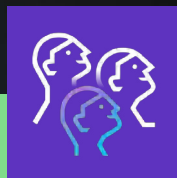
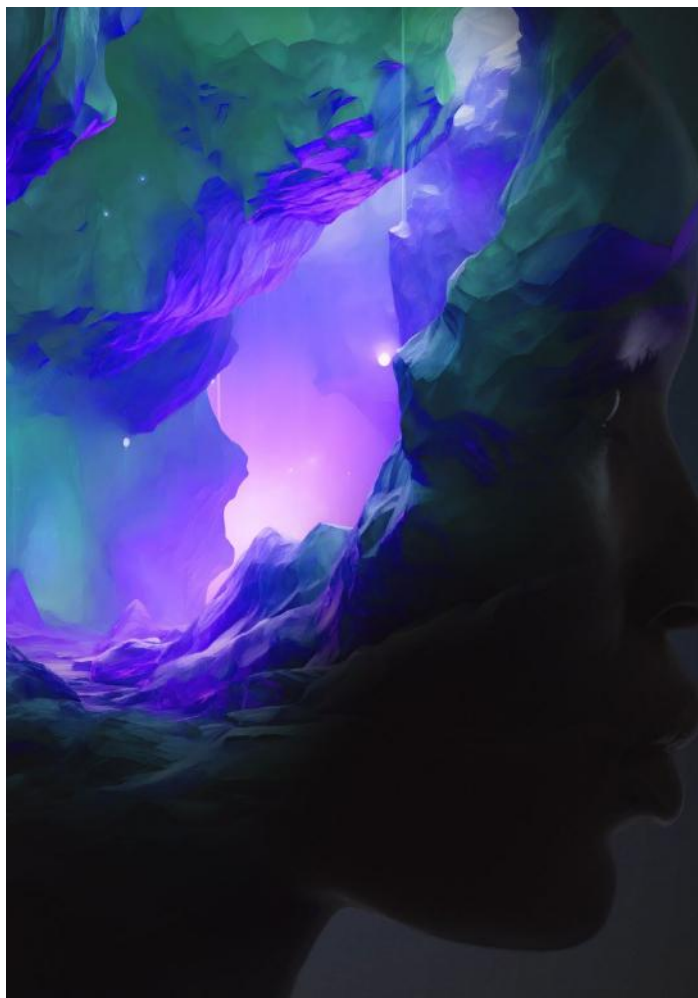
周期的早期就切断不确定分子上的诱饵。除其他用例外, AI 和 ML 在协助药物设计、优化临床试验和确定重新利用机会等方面也发挥着重要作用。

03. AI 和 ML 成为现实:

今年, 我们将开始看到更多真实世界中 AI/ML 是如何改变创新新药的发现、开发和交付的实例。为了实现这些技术的潜力, 制药公司将需要用到最稳健、最高质量的可用数据对这些工具进行训练, 并获得管理这些工具的专业知识。

04. 制药公司认识到 RWD 的价值:

制药公司已经开始使用整个创新生命周期的真实世界数据, 从潜在市场的寻找、临床试验优化的理解到医生外联策略的微调中都能查见其踪迹。我们将看到这些数据被越来越多地用于确定有效的临床终点, 以及用于支持基于价值的定价和报销主张。与 AI/ML 一样, 公司也需针对这些数据集的收集、精选以及管理制定相应策略。



从专利断崖到监管和金融不确定性, 生命科学行业在 2024 年面临着棘手的挑战。但同时, 行业在防治疾病方面取得的进展和为患者提供的益处也是非同寻常的。随着药物研发的新工具和途径的开放, 2024 年将是人类健康进步的充满希望的一年。



中国创新药研发：在逆境中披荆斩棘

卷首寄语

在中国生物医药领域不断发展的过程中，2023年是一页关键的篇章，中国生物医药战略转型、韧性强化和重新调整，以顺应全球市场动态变化。在谨慎的投资背景下，创新成为行业的主旋律，推动行业从 Me too 转向组合式创新，从而进入到谋求“低风险”创新的新阶段。中国生物医药企业运用投资组合策略，有针对性地选择项目，注重独特性和竞争优势，为在竞争激烈的市场中取得成功奠定基础。

中国创新生物医药企业的发展呈现出一种复杂的态势。这些企业在内部优化和外部合作之间取得平衡，谨慎地对待 IPO 募资。由于资本市场收紧，通过强大的研发能力和商业敏锐度交付有形价值变得更加重要。在新一轮全球经济周期的背景下，中国生物医药采取战略性的“低空飞行”策略，并在政府激励政策下得到支持，并与国家健康计划保持一致。生物医药行业的调整强调了对持续创新的承诺，不仅要适应环境变化，更要引领持续创新，从容应对挑战。

在近期，组合式创新将成为主流——一种渐进的、源头驱动的、以投资组合为中心的策略。尽管面临诸多挑战，但行业的适应能力将助其稳健复苏，开创充满变革性价值的新局面。自从医药体制改革以来，中国生物医药产业取得了长足进步，迅速推出了具有全球影响力的世界领先创新疗法。中国生物医药行业已在人工智能、大数据、肿瘤、精准医学、基因治疗和疫苗技术等领域取得了令人振奋的进展，为行业发展提供了丰富的想象空间。

中国的创新生态体系归功于政府的《“健康中国 2030”规划纲要》，将人民健康作为中国现代化的根本，并将“中国人民的满足感、幸福感和安全感”作为战略重点。

在我们深入地对中国生物医药竞争格局进行详细分析时，这篇前言将作为一个指南，穿越波澜汹涌的水域，为我们接下来讲述一个充满活力的行业如何在复杂的环境中摸索前行、塑造未来提供背景描述。

中国生物医药企业正处于一个关键的机遇期，在确保国内实现“健康中国”伟大目标的同时，也能通过药品出海为全球患者带去福音，而我们科睿唯安始终致力于成为中国生物医药企业的首选合作伙伴，并共同庆祝成功。



Andrew O'Brien

亚太区副总裁
科睿唯安生命科学与医疗健康事业部

数据来源

科睿唯安始终运用全球生命科学领域客户信任的专有技术和工具，编写年度《最值得关注的药物预测》报告。

Cortellis 竞争情报数据库™：为您提供以下方面的数据：药物研发管线、交易、专利、全球会议和公司信息以及制药行业的最新动态和新闻稿。Cortellis 竞争情报数据库的药物研发时间及注册成功率预测是一种应用统计建模和机器学习的分析工具，可对药物研发里程碑、时间线和成功率进行更加精准可靠的预测。

疾病概况与预测报告：为 180 多种适应症提供全面的市场情报和切实可行的见解，以帮助客户优化长期的疾病策略。

BioWorld™：是行业领先的一站式生物医药行业资讯平台，专注于为处于研发阶段的最具创新性的药物和医疗技术提供切实可行的情报。

Cortellis 交易情报数据库™：结合强大且全面的交易情报来源和最优质数据的新版可视化用户界面，帮助您在不影响尽职调查效果的前提下快速寻找最佳交易。

Cortellis 临床试验情报数据库™：是详细了解临床研究中心和试验方案的综合来源（包括生物标志物、靶点和适应症）。

Cortellis 仿制药情报数据库™：是唯一一个能够提供全面和可靠的市场表现、生产和专利数据的一站式解决方案，而且易于检索。

科睿唯安真实世界数据和分析：通过医疗索赔、电子健康记录 (EHR)、处方药医保数据等提供了全面的市场信息，并提供了所有利益相关方和服务中心的深层、客观的信息。

市场准入和报销支付方研究：从品牌层面分析了支付方政策对医生处方行为的影响，以便客户可以优化其市场准入策略，并确定如何针对特定利益方制定产品最佳定位。

Web of Science™：是全球最大的且独立于出版机构的引文索引和科研信息平台，通过组织整理全球科研信息来帮助学术界、企业、出版机构和政府加速科研步伐。

德温特创新平台™ (Derwent Innovation™)：是市场领先的专利研究和分析平台，提供全球值得信赖的专利和科学文献。具备增强的内容、专有的检索和数据情报技术，帮助全球 40,000 多名创新者和法律专业人员找到复杂问题的答案。

科睿唯安与外部特邀编著者



鲍书馨

科睿唯安生命科学与医疗健康
高级咨询顾问



曾亚莉

科睿唯安生命科学与医疗健康
高级咨询顾问



王刚 博士

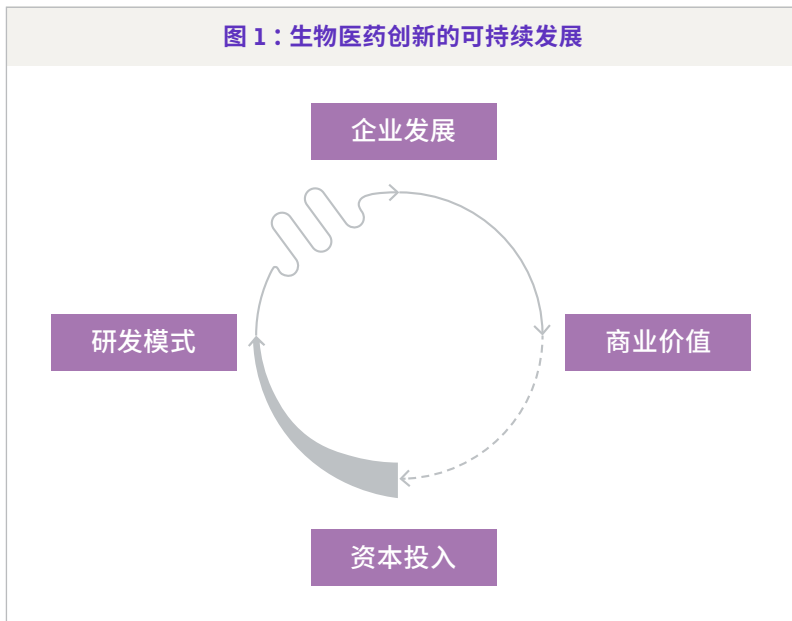
勃林格殷格翰中国
技术创新负责人

摘要

本报告中，我们从中国生物医药创新的行业特点出发，对资本投入、创新模式、企业发展和商业价值，这四个主要维度进行分析，希望为本土生物医药的发展带来启示和思考。

2018-2021 年整个行业蓬勃发展，资本强势涌入，创新药的研发以 Fast follow 模式为主，企业发展体现了“快”的特点。一批快速成长的企业 IPO，商业价值得以展现，资本退出时得到了丰厚的回报。随着生物医药产业的演进，结合全球经济周期下行、新冠疫情、地缘政治等多重影响，2022-2023 年的中国生物医药产业经历了诸多变化与挑战，并展现出不同于前一阶段的特点。

图 1：生物医药创新的可持续发展



资本投入

医药行业投资待回暖

2023 年中国生物医药行业投融资金额和数量延续 2022 年的下降趋势，略滞后于全球市场的表现，反映了资本市场对中国生物医药行业的投资保持谨慎态度。生物医药行业投资策略也逐渐转变“广撒网”、“投赛道”的形式，回归理性分析。

创新模式

组合式创新成果凸显

在从“快速跟进”向“源头创新”的进化过程中，当下中国新药研发仍处在“低风险”的创新阶段。在平衡创新与风险的同时，力争研发项目的差异化并追求成功率，这种的研发模式主要的表现形式为组合式创新。2023 年中国对外授权许可的项目中大部分属于这一类型。

企业发展

生存发展迈入新阶段

在经历行业快速成长阶段，中国创新药企步入了发展新时期。在优化内部结构与资源的同时，积极拥抱外部机会，2023 年外部合作案例展现出多样性的特点，在展现创新价值的同时，也为企业的持续发展获得了宝贵的资金支持。

商业价值

创新价值兑现压力大

与世界其他地区一样，中国创新药上市企业市值严重缩水，创新药企 IPO 金额持续走低，体现了资本市场谨慎的态度。随着更多的本土创新药进入商业化阶段，研发创新的质量、产品商业价值的兑现能力，愈加成为资本市场关注的重点。

在全球新经济周期下，中国生物医药企业需要以“低空飞行”的心态积极应对，在逆境中积蓄力量。

66

这种的研发模式主要的表现形式

为组合式创新。

2023 年中国对外授权许可的项目中大部分属于这一类型。

99

医药行业投资待回暖

全球医药行业融资水平回到疫情前

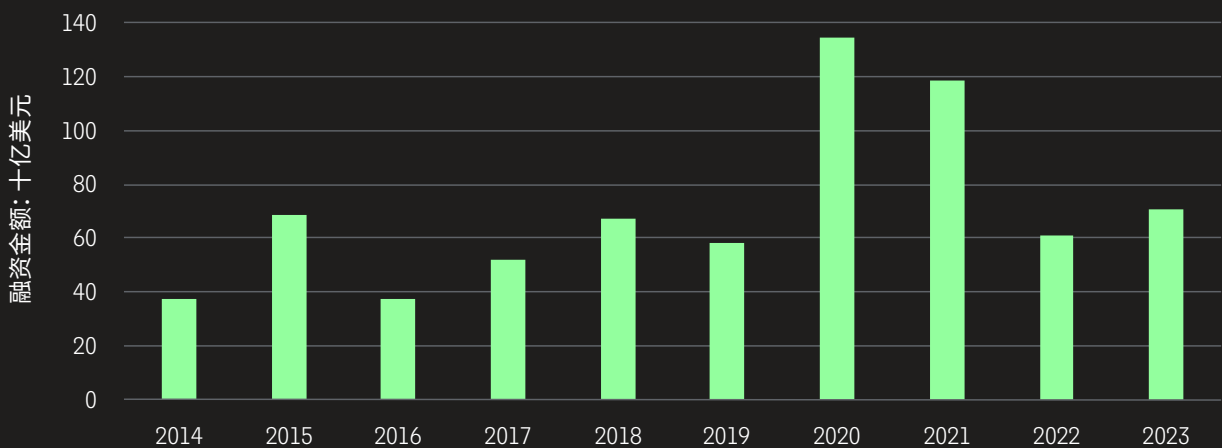
在经历了疫情三年的大规模资本注入后，全球生物医药行业融资价值已经回到了所谓的新常态和理性判断周期。虽然 2023 年全球生物医药融资低于 2020-2021 年水平，但融资数量和金额均超 2022 年，且近两年融资金额均略高于 2018-2019 年疫情前水平。通过科睿唯安的监控数据和 BioWorld 行业采访表明，全球生物医药投资正在缓慢回升。根据科睿唯安数据，2023 年全球融资总额达 707.7 亿美元，相较 2020 年下降 40.17%，但在近十年数据中，其金额排

名第三，私募和风投金额排名第四。与之形成鲜明对比的是，IPO 数量明显减少，筹资金额降至 2013 年以来的最低水平。相较于美国，中国和欧洲公司的 IPO 速度相对更慢，数量更少。

40%+

相较 2020 年下降 40.17%

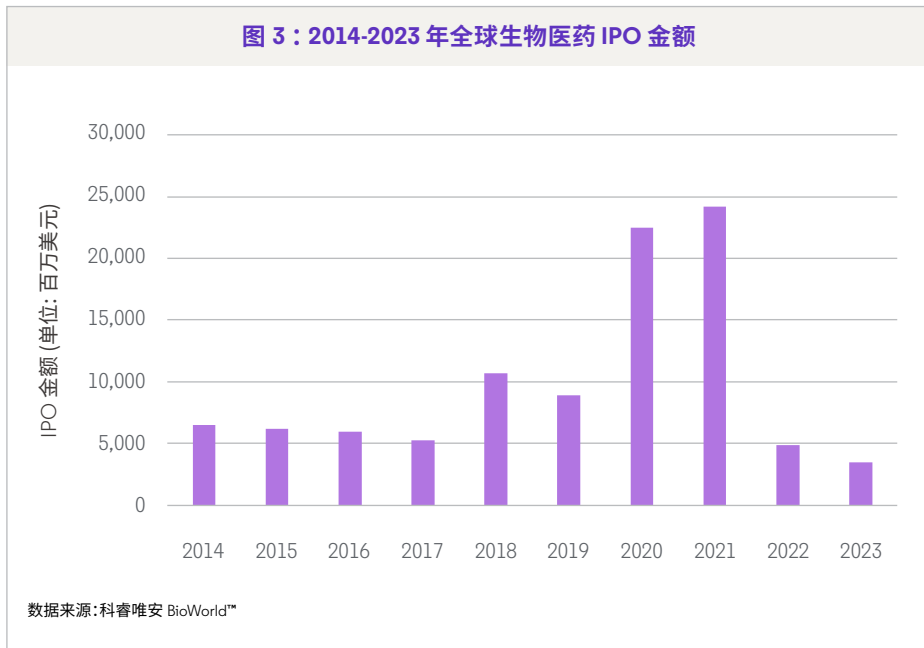
图 2：2014-2023 年全球生物医药总融资金额



注：融资包括风险投资、首次公开募资、后续融资等
数据来源：科睿唯安 BioWorld



图 3：2014-2023 年全球生物医药 IPO 金额



66

有时候市场会走在科学的前面，”这里指的是 21 世纪初基因组学公司支持者的“疯狂投资方式”。“我认为，我们现在所处的位置是科学领先于市场。”

Dennis Purcell,
Aisling Capital 创始人

99

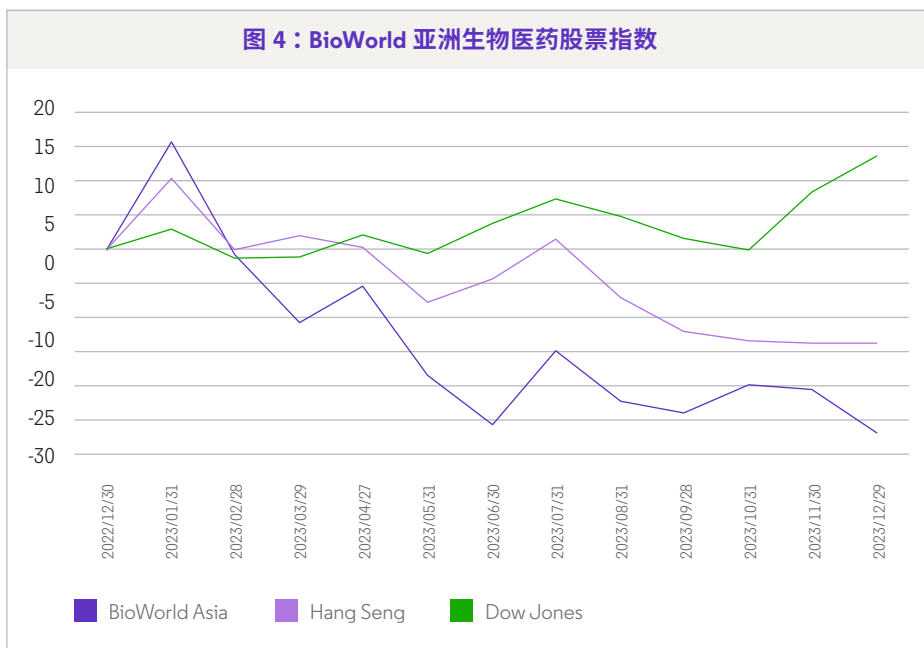
中国医药行业融资滞后于全球

过去一年，中国也经历了类似全球融资困境，情况甚至更加严峻。生物技术公司高估值时代一去不复返，资本市场对中国生物医药行业的投融资更加谨慎，行业由高热度回调至理性分析。根据科睿唯安数据显示，美国道琼斯指数在 2023 年 10 月出现反弹迹象，BioWorld 亚洲生物医药指数也在自去年 10 月后曲线趋于平缓，而香港恒生指数依然在短期内未见止跌迹象。中国生物医药行业 2023 年整体

投融资规模和数量延续了上一年度下降趋势，回归到 2020 年前水平。

根据睿勤 (Preqin) 投资分析，2022 年以来，中国生物医药早期风投与私募基金募资较 2018-2021 相对维持稳定，略有增幅，但晚期募资规模相较于欧美区域出现降幅最大，中国下降 87%，而美国和欧洲仅分别下降 13% 和 11%。

图 4：BioWorld 亚洲生物医药股票指数



87%

晚期募资规模在
中国下降 87%

13%

晚期募资规模在
美国下降 13%

11%

晚期募资规模在
欧洲下降 11%

在二级市场方面，为确保上市公司质量和可靠性，中国证监会正在逐步提高上市门槛，生物医药企业 IPO 步伐放慢或“暂停”。根据 Wind 数据，2023 年仅有 21 家医药生物公司登陆 A 股，首发募资金额为 223.56 亿元，较上年分别下降 58% 和 70%；同时有 13 家生物医药公司在香港上市，公司数量同比大幅下滑 43%，合计募资 107 亿港元。二级市场的波动一方面受市场整体信心的影响，同时也与生物医药企业的表现不及预期有密切关系。受到监管政策趋严、市场

准入挑战、商业运营压力等综合因素影响，创新药研发进度、销售预期无法兑现，也在一定程度上影响了资本市场对同赛道其它企业的信心。

中国生物医药行业在经历了 2018-2021 年高速增长后期后，已然进入到新的行业调整周期，恰逢全球性新经济周期，因此，在中国生物医药发展的新阶段，行业结构调整与企业逆境中坚持创新、谋求发展更显不易。

组合式创新成果凸显

渐进式创新

中国生物医药行业由仿转创时间尚不到十年，已展现了惊人的“中国速度”。根据科睿唯安 Cortellis 竞争情报数据显示，中国新增新药研发管线数量逐年攀升，近三年新增项目均在 1000 个左右，相较 2016 年翻倍，其中大分子占比从 2016 年 37% 提升到 2023 年的 62%，无论从绝对值还是占比上都有了长足的进步。这与全球新增管线的趋势保持了一致，反映了生物医药行业的研发热点正逐渐转向了以生物大分子为基础的多形式创新疗法 (new modalities)。

创新是一个渐进式的过程，中国生物医药行业正探索一条属于自己的特色的创新道路。从最初的 Me too 开始，基于多年仿制药工业基础，通过化学改构规避原研专利，推动

62%

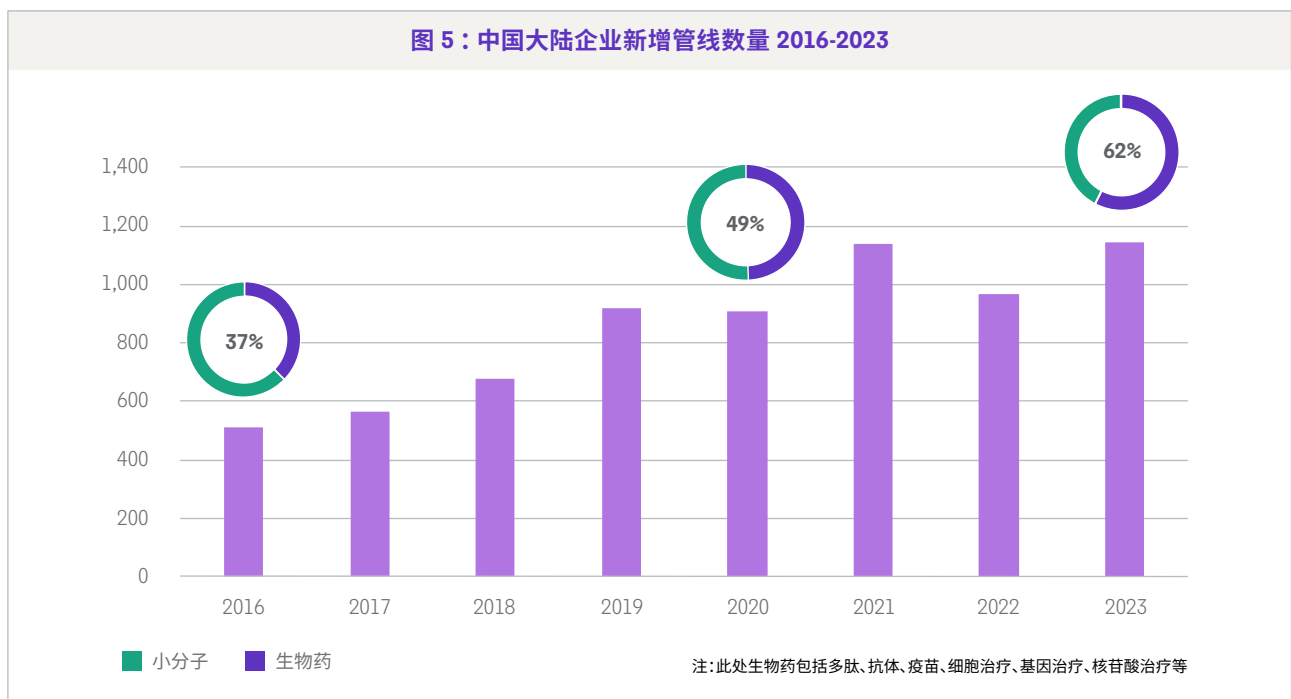
大分子占比从 2016 年 37% 提升到 2023 年的 62%

药物上市，增强了创新药的可及性。

国家政策的大力支持以及多元化资本注入极大地促进了行业创新生态发展。随着国外新药加速进入中国市场，压缩了 Me too 药物研发时间和商业价值，Fast follow 的研发策略逐渐成为主流，体现在立项靶点前移，从对全球临床后期项目和已上市产品的靶点跟进，转向对临床早期靶点的关注，力争在开发进度上取得国内甚至国际的领先地位。

在此过程中，整个行业对于未来的创新方向没有停止过思考。什么是中国生物医药行业研发创新的下一个阶段？我们具备了源头创新和同类首创 (First in class) 的能力和基础了吗？

图 5：中国大陆企业新增管线数量 2016-2023



源头创新不易

根据科睿唯安发布的《2023 研究前沿热度指数》分析,在 11 大学科领域中,中国与世界前沿的差距正在逐渐缩小,多个研究领域热度指标已经跃居首位,但相较于其他学科,与生物医药行业相关度最高的生物科学与临床医学仍然

有较大差距。尤其是临床医学领域,美国的研究活跃度遥遥领先,德国、西班牙、法国和英国位列第二至第五,中国排名第九。这对于以临床未满足需求为起点的新药研发,从源头带来了挑战。

图 6：中国大陆企业新增管线 Top5 国家和中国研究前沿热度指数得分

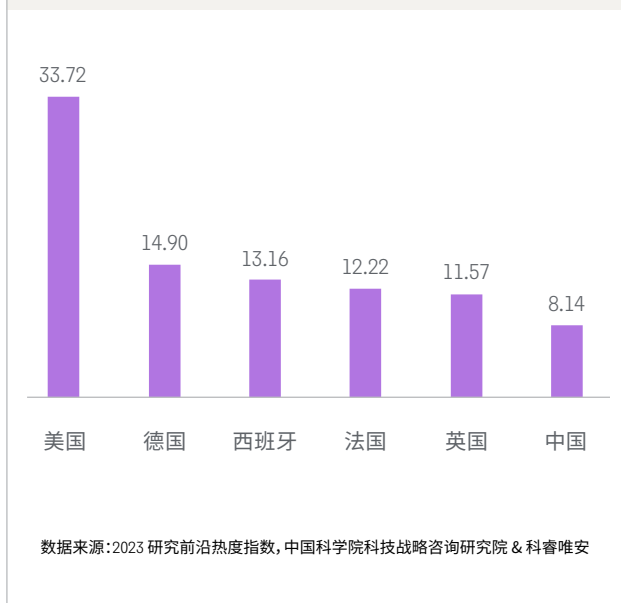
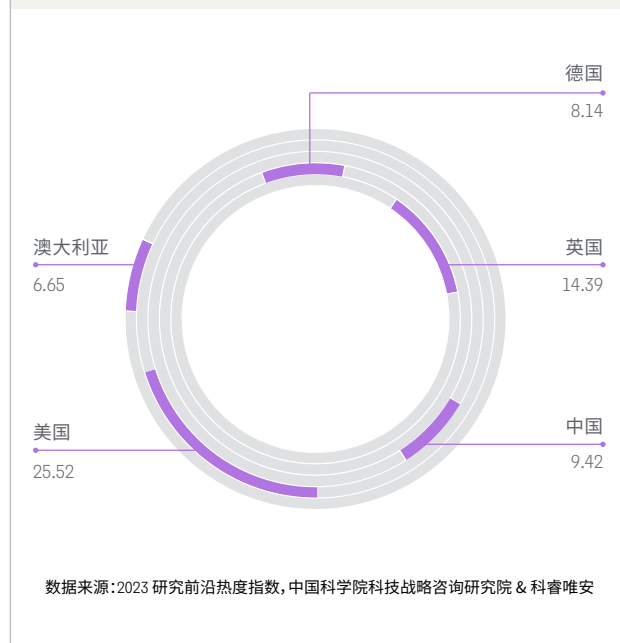


图 7：生物科学领域热点前沿和新兴前沿基本信息



组合式创新

在从 Fast follow 转向源头创新的过程中,中国研发仍处于“低风险”创新阶段。在平衡创新与风险的同时,力争实现研发项目差异化并追求成功率,我们称这种研发模式为组合式创新,具体包括但不限于已验证靶点与已验证靶点的组合、技术平台与已验证靶点的组合、已验证靶点与前沿靶点的组合等。通过不同靶点之间的组合,从而期望产生机制上的互补或协同,达到更好的临床疗效或者更低的副作用。

由于靶点组合建立在已验证的基础上,因此有助于控制项目开发风险。在肿瘤靶向治疗和免疫治疗的众多靶点中有许多代表性案例,比如 PD-1/CTLA-4/PD-1/EGFR/EGFR/c-Met 等。2019 年科睿唯安发布的《寻找解决方案 - 中国大陆的下一代免疫治疗研究》中已指出这些靶点联用的机会。另外在减重赛道上,以 GLP-1 为代表的一系列肠促激素也正作为双靶点和多靶点激动剂的热门选项,以追求更显著的减重效果。多学科领域的发展促进了创新疗法(new

modalities) 的百花齐放,为围绕特定靶点和信号通路开发新药带来了多种选择。以 Claudin18.2 为例,正在开发的疗法包括 CAR-T、单抗、ADC、双特异性抗体、寡核苷酸和小分子等不同技术类型。Cortellis 竞争情报显示,全球在研的 Claudin18 modulator 中 68% 为中国大陆地区公司开发,其中部分产品也获得了海外企业的青睐。恒瑞医药就其 Claudin18.2 ADC 及 PPAR 抑制剂与默克达成协议,总金额高达 14 亿欧元。礼新医药将 Claudin18.2 ADC 以 11 亿美元许可给 Turning point 公司,阿斯利康与和铂医药就处于临床前的 Claudin18.2xCD3 双特异性抗体达成总价 3.5 亿美元的合作。

随着工业界的投入增加,创新疗法的技术平台发展日趋成熟。代表性的技术平台包括:抗体药物偶联物平台(基于不同机制偶联的技术)、核酸递送平台(以 GalNAc 和 LNP 为代表)、细胞治疗平台(如 CAR-T 平台)、基因药物平台(如 AAV 为递送载体)、多种形式的双特异性抗体平台(如

T-cell engager) 等。中国公司在这些技术平台早期基础上进行改进优化, 规避专利, 从而获得拥有自主知识产权的平台技术。基于这些技术平台, 结合已验证或前沿靶点, 从而产出具有差异化的项目。

这种组合式创新取得的重要成果已在中国 2023 年对外许可交易中获得充分认可。前十大交易涉及资产均针对成熟靶点, 其中 7 笔交易涉及的资产为 ADC, 除了交易总价高外, 5 笔交易首付超过 1 亿美元, 这充分说明买方对于组合式创新价值的认可和对资产未来市场潜力的预期。此外, 中国企业通过不断打磨精进技术平台, 开始逐步赋能全球企业的新药研发, 一些技术平台也受到了跨国药企的青睐, 比如: 百奥赛图授权杨森使用其 RenLite 平台发现、研究、开发和商业化全人共轻链抗体及其他生物疗法; 映恩生物将其 DITAC 平台许可给 Adcendo 公司用于其 uPARAP-ADC 项目, 并在公布几个月后进一步扩大了合作范围; 百图生科则与赛诺菲牵手, 将基于百图生科生命科学大模型, 共同开发关于生物药发现的领先模型。

研发创新的趋势

组合式创新在未来的一段时间, 仍然是中国创新药企平衡风险与收益的一个有效策略。除了目前 ADC、双抗、CAR-T 外,

66

前十大交易涉及资产均针对成熟靶点, 其中 7 笔交易涉及的资产为 ADC, 除了交易总价高外, 5 笔交易首付超过 1 亿美元。

99

核酸药物、基因编辑以及核素药物等技术平台也在不断积累经验, 未来有望围绕这些技术平台, 产出更多具有全球竞争力的新药项目。2024 开年交易也印证了这一点, 比如勃林格殷格翰和瑞博生物基于 RIBO-GalSTART™ 平台合作开发治疗肝病的小核酸创新疗法。

在获得全球大药企的积极认可与“牵手”之后, 必然会有更多中国企业瞄准全球市场, 前瞻性加大前沿靶点布局, 甚至首创靶点, 再结合自有技术平台和对疾病生物学的理解, 向高风险的源头创新更进一步。



生存发展迈入新阶段

2023 年，对生物医药人来说五味杂陈的一年。有资本寒冬的凛冽，也有新药出海的畅快。纵观过去一年全球创新药企面临的挑战，裁员、缩减管线、转让资产等新闻时有听闻。据 BioWorld 统计，2023 年全球 206 家生物医药企业宣布裁员共 17,169 个岗位，主要原因是项目终止、工厂关闭及破产清算，有些公司甚至一年多次裁员。此类报道在国内也屡见不鲜，为了生存和发展，企业根据自身情况，在不断优化内部运营的同时，积极寻求外部机会。

降低预期寻求融资

根据 BioWorld 的统计，2023 年全球私募融资共 437 笔总计 209 亿美元，平均每笔融资在 4,800 万美元左右。这一数字较 2021 年的 5,600 万下降了 14%。根据麦肯锡报告，2023 年中国前三季度 PE/VC 融资额为 18.7 亿美元，而 2021 年同期为 57.7 亿美元。2023 年平均融资额为 3,500 万美元，与 2021 年的 6,400 万美元相比，单笔融资规模下降 46%。在资本寒潮下，降低自我预期获取融资，是中国企业必须直面的挑战之一。

加强对外合作

早期在研项目许可

为了解决企业发展的资金需求，中国企业积极寻求国内外合作，更多的早期资产登上了交易的舞台。在已发生的对外许可中，许可方大都保留了中国权益，为未来中国商业化布局。2023 年很多公司直接出让全球权益，一方面因为买方为跨国药企，更加看重市场权益的完整性；另一方面，许可方将专注于现有管线 / 治疗领域的开发或者专注于特定的研发阶段，聚焦自己擅长的部分。

更加开放的商业化权益合作

是否要成为 biopharma？市场环境变化影响着这一决策。在 2023 年，我们观察到中国企业将商业化权益许可的案例逐渐增加。基石药业将艾伏尼布权益转让给了施维雅。德琪医药在赛利尼索上市不到 2 年之际，将商业化权益给了豪森。2023 年 8 月英派药业在终止其合资公司君派英实的 Senaparib 合作后，并于同年 12 月将 Senaparib 的商业化权益许可给了华东医药。另外，一种新的商业模式正在中国受到关注，即引进权益回购 / 引进后开发再对外许可。2023 年多家 Biotech 公司同意跨国药企回购权益，比如百时美施贵宝用 3.5 亿美元回购联拓生物 mavacamten 在中国和其他亚洲市场的权益。该资产是联拓在 2020 年以 4,000 万美元从 MyoKardia 公司引进，同年 10 月，Myokardia 被 BMS 以 131 亿美元收购。同样的故事也发生在烨辉医药身上，2023 年 11 月，赛诺菲将 ROCK2 抑制剂贝舒地尔的中国权益回收，而这个药物是烨辉在 2019 年与 Kadmon 建立合资公司 BK

46%

与 2021 年的 6400 万美元相比，
单笔融资规模下降 46%



pharmaceutical 的战略合作项目,签约总金额 4,500 万美元。而 Kadmon 在 2021 年 09 月被赛诺菲以 19 亿美元收购。

历经 4 年, 烨辉在国内完成了该药的临床开发和申报, 于 2023 年 8 月获得 NMPA 的批准。这种 License-in - Development - License-out (LIDLO) 商业模式在国外相对成熟, 但在国内处于刚起步阶段, 而联拓和烨辉在最初引进项目时虽未以此为初衷, 但随着合作方相继被跨国药企收购, 出于跨国药企对于权益完整性的需求以及 Biotech 公司发展对资金的需求, 使得权益回购成为双方共同的选择。

海外市场开发和申报上市

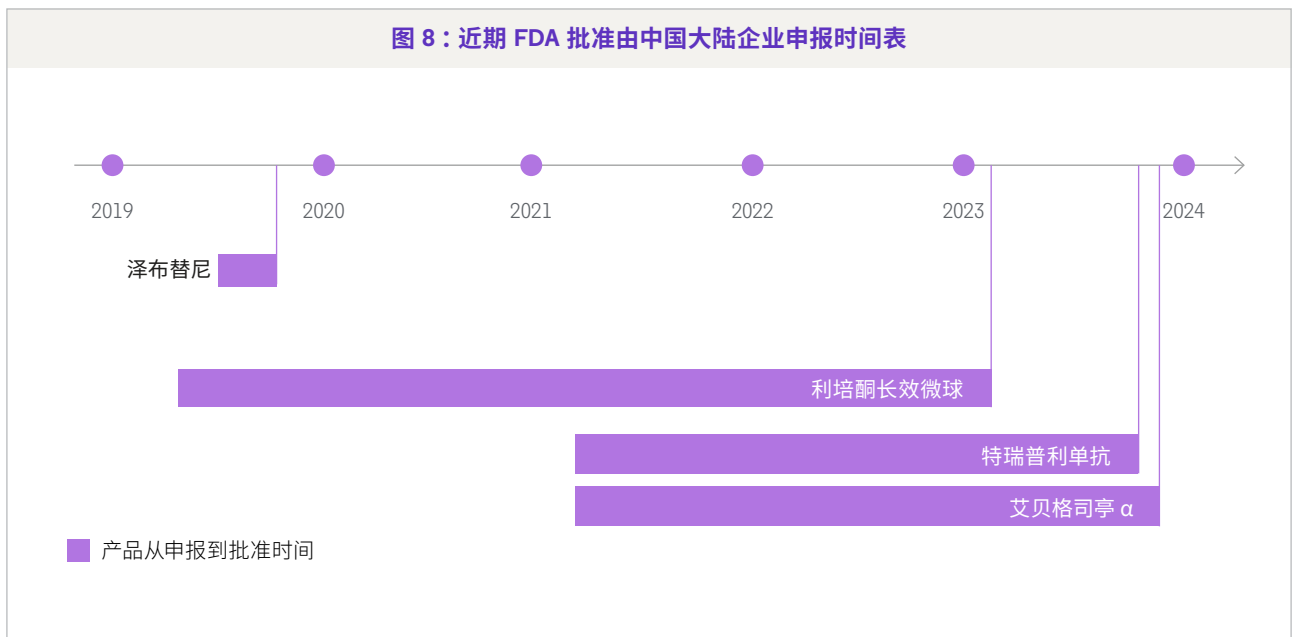
独立开发海外市场需要企业的战略决心、丰富的国际市场经验以及雄厚的资金支持, 目前只是极少数中国企业的选择。百济神州创立之初便将研发策略定位为全球同步开发。截止到目前, 泽布替尼已在全球超过 65 个市场获批上市。另外, 部分中国生物医药公司采取分步走策略, 在国内积累一定基

础后再开展其他国家注册申报, 试水国际市场。2023 年, 有三款来自中国公司申报的创新药获得了美国 FDA 批准, 为未来的国际市场准入打下了坚实的基础。

根据科睿唯安旗下国际监管科学创新中心 (CIRS) 研究表明, 2022 年 FDA 对于创新分子实体 (NAS) 的批准中位时间是 334 天, 而在 2021 年及以前仅需 245 天。中国这三款药物从申报到获批经历了 2 年以上时间, 远超 FDA 批准的中位时长。这些成功道路上遇到的波折终将成为中国企业成长过程中的宝贵经验和积累。

值得一提的是, 百济神州的泽布替尼从提交注册申请到获批只用了 5 个月的时间, 其充分利用孤儿药资格认定 (orphan drug)、突破性疗法 (breakthrough)、加速审评 (accelerated approval)、优先审评 (priority review) 等多种监管促进途径, 在药物开发过程中获取更多的监管资源和指导, 并加快审评速度, 为药品尽早获批上市创造条件。

图 8：近期 FDA 批准由中国大陆企业申报时间表



寻求被整体并购机会

根据科睿唯安交易纵览的历史数据表明, 在全球每年的各类型交易中并购类占交易数量的 10% 左右, 金额占到总交易额的约 70%。但这一交易类型在国内生物医药企业中明显偏低, 对比全球数据, 2023 年中国企业并购类交易数量占比为 4%, 金额占比也仅有 4%。

2023 年 12 月 28 日, 阿斯利康宣布以 12 亿美元的价格收购巨

12 亿美元

阿斯利康宣布以 12 亿美元
的价格收购巨喜生物

喜生物的消息让业界为之振奋。这不仅是对巨喜创新价值的认可, 也为国内的 CAR-T 赛道吸引了更多关注。仅一个月后, 诺华宣布收购苏州信瑞诺医药。这两笔交易是否能成为积极的信号, 为中国创新药企的并购类交易带来广阔的想象空间?

图 9：2023 年中国生物医药交易数量

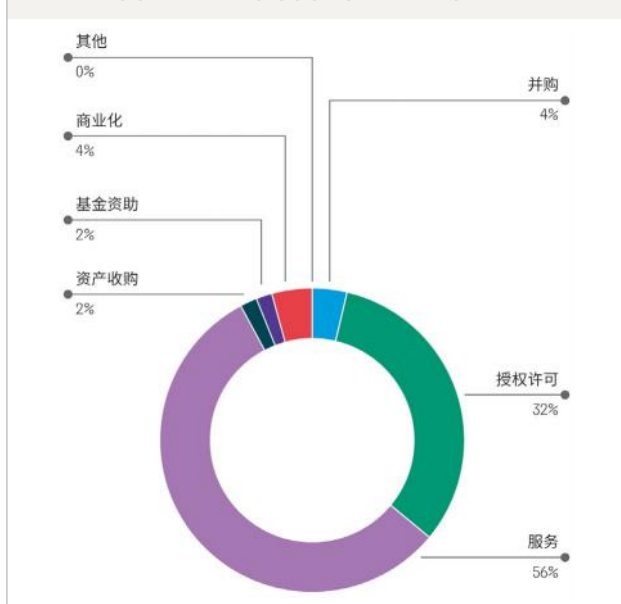
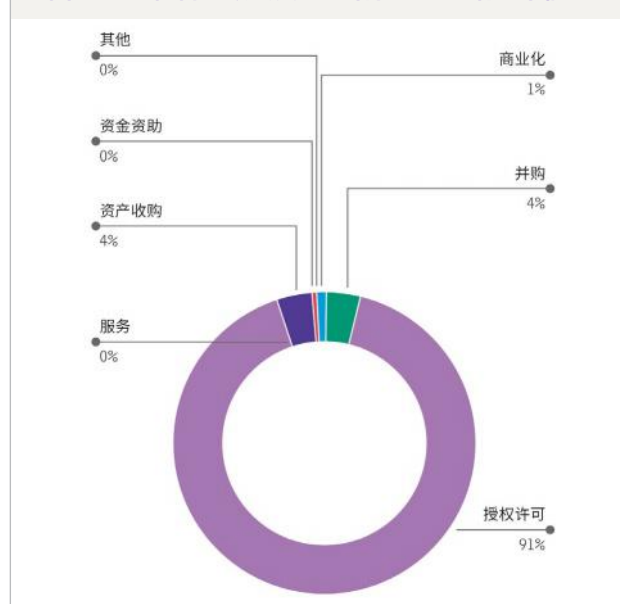


图 10：生物科学领域热点前沿和新兴前沿基本信息



创新价值兑现压力大

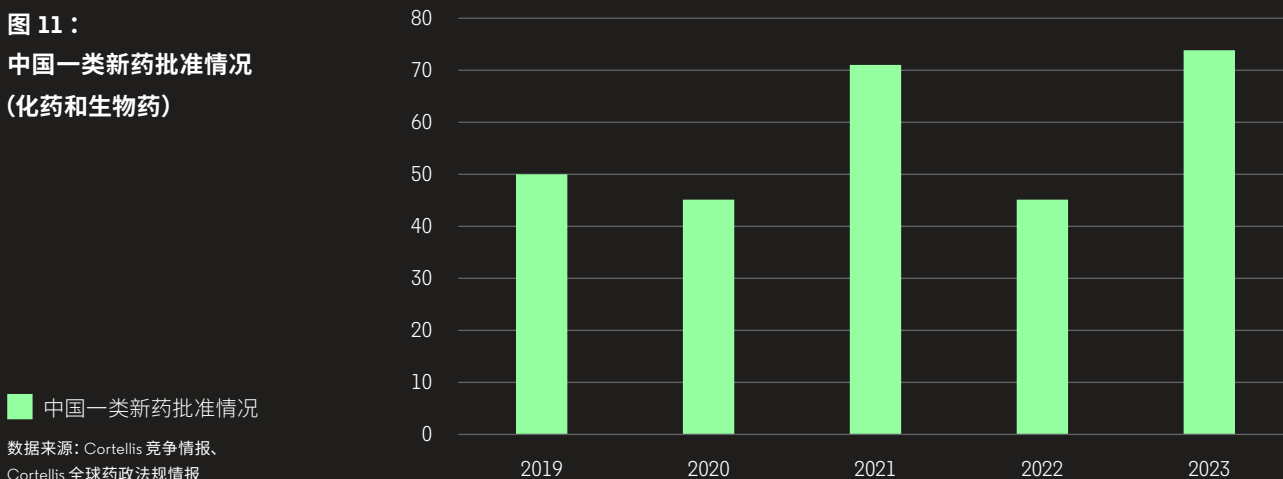
自 2021 年起，医疗政策改革和医保准入谈判促使中国创新药市场规模和营收预期调低，再加上医疗行业结构性调整逐渐展开，一 / 二级市场和行业对生物医药企业的价值标准不断提高。随着“投资热潮”退去，资本市场趋于谨慎和理性，中国 44 家生物医药创新企业自 2022-2023 年市值蒸发近 45%，近三分之二的 Biotech 市值相对于高点缩水一半以上。中国生物医药产业正在经历“泡沫破灭、回归价值”的自我蜕变过程。生物医药产业链的加速重构，将帮助真正具有创新价值的企业在困境中逆向而生。

同时，通过五年大量资本注入与行业高速发展，本土创新药陆续获批并进入商业化阶段。自 2019 年以来，中国

创新药创新价值兑现压力大获批数量不断增加，已有超过 100 款本土创新药在中国获批上市。初代生物技术公司在过去几年迎来了首款上市产品，如百济神州、信达生物、传奇生物、艾利斯、君实药业、和黄医药、康方生物、诺诚健华、复宏汉霖等。

2022 年，中国前十大本土创新药的销售收入合计达到 20 亿美元，其中百济神州的泽布替尼和传奇生物的西达基奥仑赛在欧美市场上市，其余八款药物的营收仅限于本土市场，创新药未能实现全球商业价值最大化，创新药公司的盈利潜力有待进一步开发，其背后的原因主要在于创新质量、企业资源和商业化策略的提前布局。

图 11：
中国一类新药批准情况
(化药和生物药)



■ 中国一类新药批准情况

数据来源：Cortellis 竞争情报、
Cortellis 全球药政法规情报

综合各国经济发展水平、国家医疗保障体系结构、医疗支付水平，成熟市场（G7）具有更加宽松的创新药定价空间和支付能力，能够给创新药带来更高的回报。比较百济神州泽布替尼在中国和美国市场销售变化情况，可以看到自 2022 年开始，泽布替尼在美国市场的销售额开始超过中国市场。根据科睿唯安分析师预测，当泽布替尼达到全球销售峰值时，美国市场贡献约占 70%。

因此，全球化思维和全球价值实现已是中国头部生物医药企业与资本市场在重塑创新价值过程中达成的基本共识。当然，企业价值重塑的前行道路上，将面临资源与经验有限、信息不对称、临床试验和监管政策的复杂性以及商业化准备不充分等诸多挑战。这也是中国创新药企业成为世界级企业的必由之路。

图 12：百济神州泽布替尼售额（亿美元）

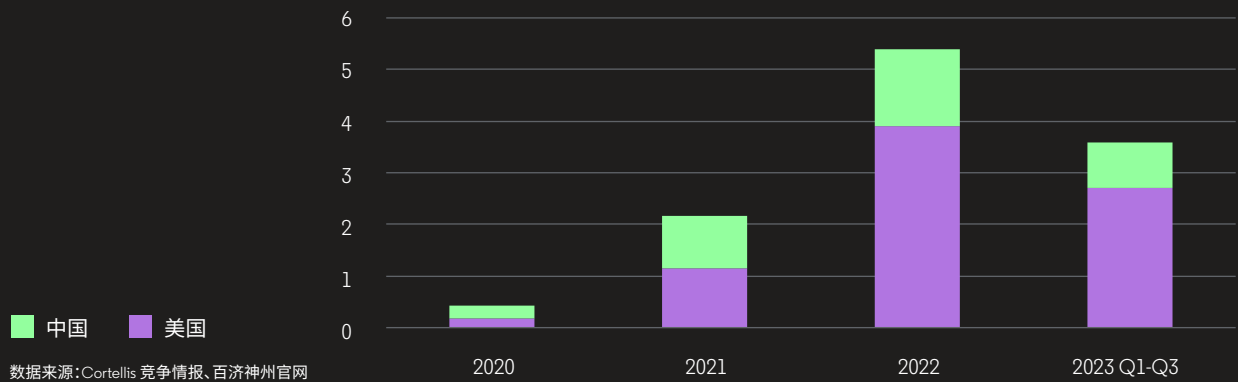
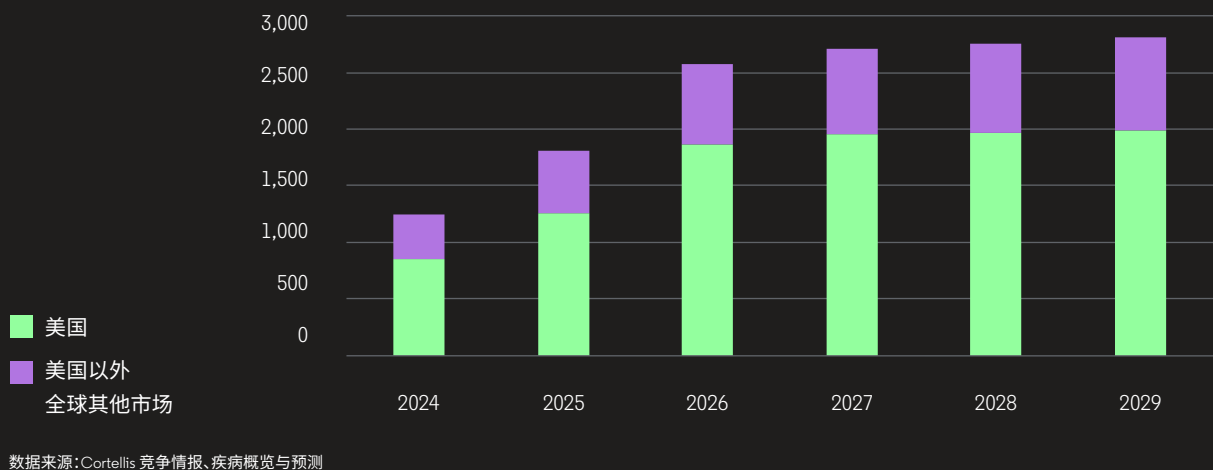


图 13：泽布替尼 2024-2029 年销售预期——分析师预测（百万美元）



展望 2024

在这个史无前例的变革时代，企业的内外部挑战与发展机遇并存。中国政府持续完善创新药价格形成机制，着力平衡未满足临床需求和创新可持续性的支撑力，促进全产业链整体发展壮大，为国内生物医药创新提供更友好的环境和空间；创新价值重塑，回归临床需求和差异化发展，硬核技术和资产成为企业持续发展的核心竞争力。

深化全球视野下创新合作， 实现商业价值全球化

成立时间在三到五年的中国生物技术公司即将收获阶段性研发成果，而这些成果或将带动新一轮的并购交易潮。在低估值时代，手持大量现金的跨国药企和本土大药企将持续根据自身战略规划和资产组合，在中国进行资产收并购。对于打算对外许可或者出售的中国公司来说，需要对其资产的潜在市场、流行病学情况、监管法规变化、定价与报销等关键优先事项有所了解，以便在开发各个阶段制定相应开发策略，更好地契合潜在合作伙伴的要求和市场需求。

立足中国，辐射亚太， 沿着“一带一路”国家 / 地区走向全球市场

受到大国博弈、成熟市场复杂且多样性的准入和报销政策以及美国《通胀削减法案》持续影响，具有实力的中国企业立足中国，积极拓展亚太市场，并根据产品和市场的适应性，选择性开发“一带一路”潜在目标市场，逐步建立本土运营团队，实现从产品全球化到公司全球化的蜕变。

值得注意的是，地缘政治、经济稳定性、营商环境、信息不对称、市场准入、报销等因素可能成为进入国际市场的潜在风险因素，企业需配置更多资源以应对新兴市场的挑战和障碍。

慢性疾病重回投资热点

GLP-1 受体激动剂在减重适应症大获成功以及在其他适应症的潜力，带动投资和研发视线重回慢性疾病领域。已上市 GLP-1 受体激动剂主要为注射剂，后续仍有空间，进行提高疗效、新给药方式、新配方的开发，以提供更便捷、持续和低不良反应的药物选择。中国慢性疾病总体发病率呈上升趋势，拥有广泛的患者群体和临床需求，具有巨大市场潜力，“健康中国 2030”也明确将慢性病管理提升到国家战略。遗传型肥胖、高血压、肾病领域分别出现了一些备受关资产、



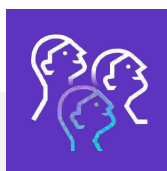
**立足中国，辐射亚太，
沿着“一带一路”国家 / 地区走向
全球市场。**

交易和研究突破。

阿尔兹海默病药物引领神经领域研发

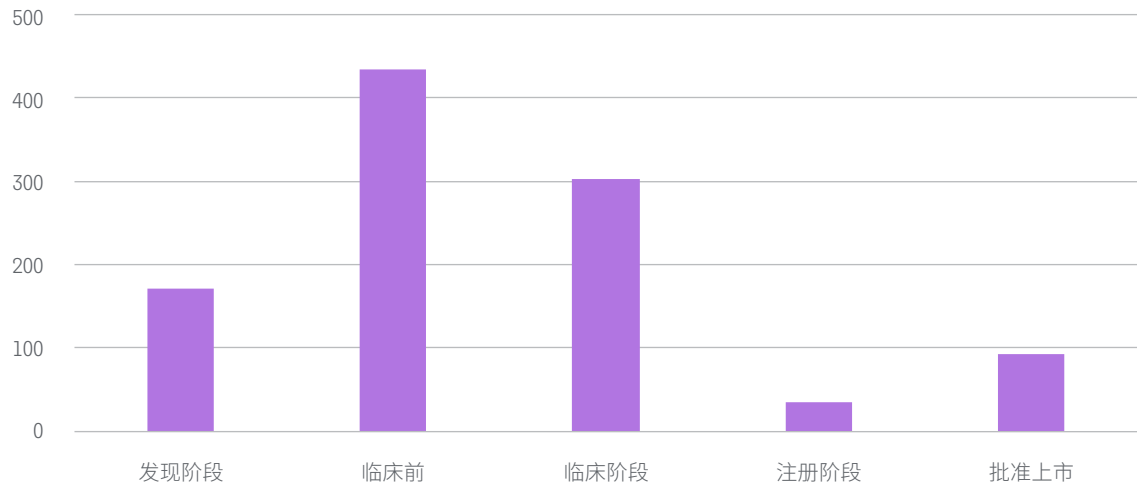
2024 年伊始，获得美国 FDA 批准用于治疗阿尔茨海默病的淀粉样蛋白靶向药物——仑卡奈单抗在中国获批上市。仑卡奈单抗是第一种也是目前唯一完全获批的能通过这一作用机制延缓疾病进展、降低认知和功能衰退速度的疗法。预计未来三年中国还会有 2-3 款新药可能获批上市，随着新药获批上市以及筛查诊断技术的不断革新和普及，中国阿尔兹海默病市场将出现强劲增长，科睿唯安预计到 2030 年市场规模达到 10 亿美元。

目前，中国不少药企投资神经精神领域进行药物研发，比如江苏恩华、江苏恒瑞、绿叶制药、人福集团、复星医药、先声制药、石药集团等，但管线大都处于早期研究 / 开发阶段。除高昂的药物成本外，患者还需要承担额外的诊断和检测费用，这导致总治疗费用上升，这将对于中国国家医疗保障局的定价谈判带来挑战。



**科睿唯安预计到
2030 年市场规模达到 10 亿美元。**

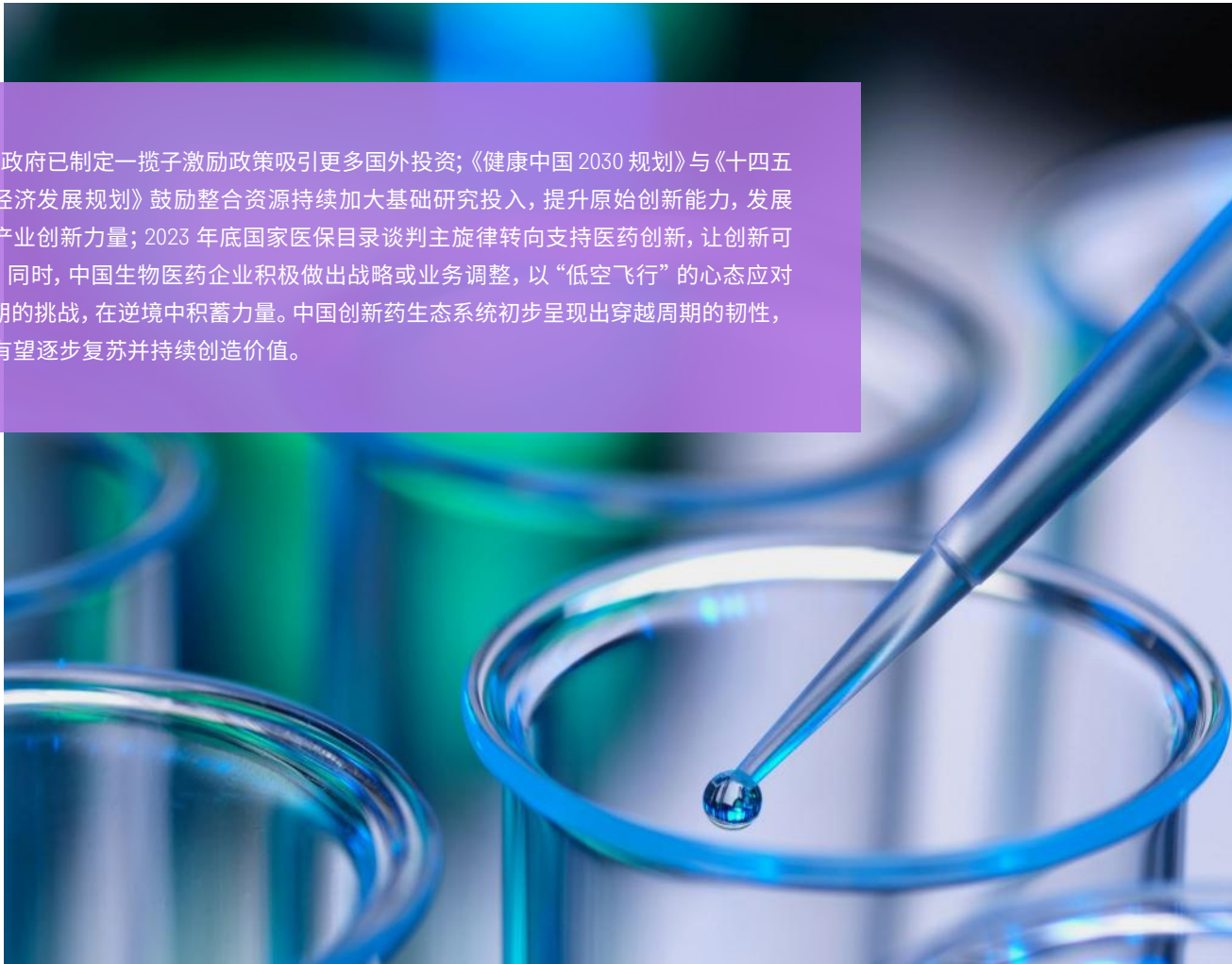
图 14：中国神经 / 精神类新药研发项目



■ 中国神经/精神类新药研发项目

数据来源：Cortellis 竞争情报 (数据采集时间 2024-1-15)

另外，政府已制定一揽子激励政策吸引更多国外投资；《健康中国 2030 规划》与《十四五生物经济发展规划》鼓励整合资源持续加大基础研究投入，提升原始创新能力，发展壮大产业创新力量；2023 年底国家医保目录谈判主旋律转向支持医药创新，让创新可持续。同时，中国生物医药企业积极做出战略或业务调整，以“低空飞行”的心态应对新周期的挑战，在逆境中积蓄力量。中国创新药生态系统初步呈现出穿越周期的韧性，未来有望逐步复苏并持续创造价值。



最值得关注的肿瘤药物预测

ASCO 2024 关键启示

ASCO 会议上的肿瘤学家开始展望癌症管理迈向慢性病管理

新闻报道称，今年的 ASCO 年会相对低调，缺乏近些年来爆炸性的科学新进展，但展示了一些比以往更优化的试验结果。会议于 5 月 31 日至 6 月 4 日在芝加哥举行，有 44,400 名肿瘤学家和其他专业人士参加，会议的总体基调是，肿瘤学这一药物研发重点领域正在飞速前进，并越来越灵活地运用新旧抗癌技术，治疗手段日臻成熟。今年的主题是“癌症治疗的艺术和科学：从舒适到治愈”。

“某些癌症的数据非常好，以至于正在逐渐成为一种慢性疾病，”科睿唯安产品管理副总裁 Ketan Patel 告诉 Labiotech，“现在的研发重点不再是寻找某些癌症的最佳治疗途径和

靶点，而是优化最佳治疗剂量、方案和组合，以期在治疗期间和治疗后真正帮助癌症患者获得良好的生活质量。”

一如往年，科睿唯安肿瘤学专家团队仔细研究了会议上 5,000 多篇摘要，从中挑选出一些特别引人注目的结果——其中 10 项具有全球重要性，另外 5 项则对中国大陆快速发展的肿瘤治疗市场具有重要意义。这些值得关注的肿瘤药物涵盖了诸多公司、适应症和治疗方式，包括抗体药物偶联物、一系列 KRAS 抑制剂和许多多药物组合，反映了癌症治疗领域正持续地在多个方面取得进展。

66

我们筛选的摘要体现了该行业持续关注的问题，即在各种肿瘤类型中寻找已上市癌症药物的新用途。将现有药物标签扩展到新的治疗方案领域蕴藏着巨大潜力。

Khurram Nawaz, 医疗保健研究和数据分析高级经理

99

方法学

我们如何确定在 2024 年 ASCO 年会上的关键摘要和趋势

在最值得关注的药物预测 (Drugs to Watch™) 项目中，科睿唯安肿瘤学专家在 2024 年 ASCO 年会上展示或发布的 5,000 多篇摘要中进行了筛选，对其中的数据进行了分析并进行定性评估，以筛选出预期将对癌症治疗前景和 / 或药物开发管线产生重大影响的药物。此外，科睿唯安亚太肿瘤学专家识别了中国大陆研究成果的关键要点。本报告对不同肿瘤适应症的开创性或值得关注的临床研究数据进行了深入分析。

我们根据以下标准 (但不限于此) 筛选了这些摘要:

- 与当前疗法相比, 研究药物显示出前所未有的有效性获益
- 针对医疗资源不足患者人群未被满足的需求的临床研究
- 对竞争格局和市场动态的影响
- 对肿瘤药物研发线的影响
- 新颖的药物类别或联合用药方案

贡献者

Ananya Sadhu, China In-Depth 高级分析师
Catherine Willoughby, 肿瘤学分析员
Charlotte Jago, 肿瘤学高级分析师
Glenda Walker, 肿瘤学高级分析师
Julia Morris, 肿瘤学分析员
Karan Verma, China In-Depth 首席分析师
Khurram Nawaz, 肿瘤学高级经理
Laura Ramos García, 肿瘤学分析员
Leena Kathuria, 肿瘤学高级经理
Louis Perdios, 肿瘤学经理
Pragati Tripathi, 肿瘤学分析员
Priyanka Sharma Markanda, 肿瘤学高级分析师
Rachel Webster, 肿瘤学和生物类似药总监
Ruchita Kumar, China In-Depth 高级经理
Sahil Arora, China In-Depth 分析员
Sarvendu Kumar, 肿瘤学经理
Saurabh Viridi, 肿瘤学首席分析师
Sudha Saryu Malhotra, Adhoc 高级分析师
Thomas Pataillot - Meakin, 肿瘤学分析员
Vandana, 肿瘤学分析员

1. 泰瑞沙可显著延长 EGFR 突变的不可切除 III 期 NSCLC 患者接受放疗后的无进展生存期 (PFS)^{1,3-5}

LAURA 3 期试验的数据表明, 泰瑞沙有望成为该患者群体的标准治疗方法, 可解决巨大的未满足需求。

背景

2024 年 2 月, 阿斯利康开发的泰瑞沙达到了 LAURA 第三阶段试验的主要终点, 即在根治性放疗后, 显著改善了 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 替代突变的不可切除 III 期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。¹ 泰瑞沙是 EGFR 突变的 NSCLC 早期可切除以及一线和后线转移性环境中的领先药物。LAURA 研究有望获批用于不可切除 III 期患者的治疗, 满足该领域的重大未满足需求。目前, 英飞凡是唯一获批的非化疗药物, 但其对 EGFR 突变患者的疗效不佳。² ASCO 2024 首次公布了 LAURA 的详细数据。³⁻⁵

ASCO 关键结果

盲法独立中心评审 (blind independent central review, BICR) 显示, 与放疗后安慰剂相比, 放疗后服用泰瑞沙可显著改善中位 PFS, 风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.16 (39.1 个月 vs. 5.6 个月; $P < 0.001$)。EGFR 突变的不可切除 III 期 NSCLC 患者在 12 个月和 24 个月的 PFS 率分别为 74% vs. 22% 和 65% vs. 13%。PFS 获益在所有亚组中均一致, 包括年龄、性别、种族、吸烟史、疾病分期、EGFR 突变、顺序 vs 同步放疗和 ECOG 体能状态评分。尽管存在患者交叉的混

在快速发展的肿瘤学领域顶端做出数据驱动的决策

科睿唯安疾病现状和预测报告可帮助生命科学公司优化长期疾病战略, 并利用全面的市场情报和可操作的建议验证预测。请访问我们的报告商店或联系我们的团队以了解更多信息。

杂效应，但中期总生存期 (overall survival, OS) 数据 (次要终点) 显示出有利于泰瑞沙的趋势 (20% 成熟度; HR 0.81; $P = 0.530$) : 接受化疗放疗联合安慰剂方案后疾病恶化的患者中有 81% 转而接受泰格瑞索治疗。泰瑞沙的中位缓解持续时间为 36.9 个月。8% 的泰瑞沙接受者和 29% 的安慰剂接受者报告了新的 CNS 病变。未观察到新的安全信号。3 级及以上不良事件、严重不良事件和导致停药的不良事件的发生率分别为 35% vs. 12%、38% vs. 15% 和 13% vs. 5%。

市场影响

LAURA 研究所显示的 PFS 显著改善预计将改变临床实践，因为 EGFR 突变的不可切除 III 期 NSCLC 目前缺乏令人满意的治疗方案。尽管 OS 数尚不成熟，仅显示积极趋势而非统计学意义，但 PFS 改善对患者具有巨大影响，因为疾病恶化会对生活质量产生改变生活的永久性影响。

我们预计泰瑞沙将获批用于 NSCLC，这将使其成为第一个在 NSCLC 所有阶段获批的药物，涵盖可切除的早期疾病、不可切除的 III 期疾病和转移性 (IV 期) 疾病。泰瑞沙的获批将进一步巩固其作为 EGFR 突变 NSCLC 治疗标准的地位，并增强阿斯利康 (泰瑞沙和英飞凡的开发商) 在不可切除 III 期 NSCLC 中的主导地位。鉴于 LAURA 试验中的患者服用泰瑞沙直至疾病恶化，而不是像英飞凡在该疾病阶段固定服用 1 年时间，因此该药物 (本已高) 的销售额将会因为获批用于这一适应症而显著增加。

2. 英飞凡巩固治疗可延长接受同步放化疗的局限期 SCLC 患者的生存期^{6,7}

突破性的 ADRIATIC 三期研究中中期结果将英飞凡 Imfinzi 巩固疗法地位，成为局限期小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的标准治疗方案。

背景

数十年来，基于铂类的同步放化疗 (concurrent

chemoradiotherapy, cCRT) 一直是局限期 SCLC 的标准治疗方案。3 期 ADRIATIC 试验正在评估英飞凡联合或不联合 Imjudo 作为 cCRT 后未出现疾病恶化的局限期 SCLC 患者的巩固治疗。2024 年 4 月，阿斯利康宣布了 ADRIATIC 中期分析的高层结果，显示英飞凡在该治疗方案中取得了具有统计学意义和临床意义上的 OS 和 PFS 获益。⁶ ADRIATIC 的首批结果在 ASCO 2024 上公布。⁷

ASCO 关键结果

在首次计划的中期分析 (中位随访 37.2 个月) 中，与安慰剂相比，英飞凡显著延长了中位 OS，分别为 55.9 个月 vs. 33.4 个月 (HR 0.73, $P = 0.0104$) ; 24 个月 OS 率分别为 68% 和 59%，36 个月 OS 率分别为 57% 和 48%。英飞凡组的 PFS 也显著优于安慰剂组，中位 PFS 分别为 16.6 个月和 9.2 个月，中位随访期 27.6 个月后，18 个月和 24 个月 PFS 率分别为 49% 和 36%、46% 和 34% (HR 0.76, $P = 0.0161$)。对于 OS 和 PFS，治疗获益在预先设定的患者亚组中一致。英飞凡的安全性特征是可控的，与既往报道一致。两组中，由任何原因导致的 3/4 级不良事件发生率约为 24%。

市场影响

尽管最初反应良好，但大多数局限期 SCLC 患者在 cCRT 治疗后两年内会出现疾病恶化；鉴于五年生存率仅为 18% 至 30%，因此存在巨大的未满足需求。⁸ 英飞凡已获批作为广泛期 SCLC 的一线治疗药物，根据 ADRIATIC 前所未有的 OS 和 PFS 数据，其有望在 cCRT 后获得针对局限期 SCLC 的标签扩展，进一步巩固其在 SCLC 治疗领域的地位。⁹ 作为首个也是唯一一个改善局限期 SCLC 生存期的免疫治疗药物，英飞凡将在这个缺乏竞争的领域中受益。

3. 新辅助治疗药物欧狄沃[®] 联合逸沃[®] 可改善可切除 III 期恶性黑色素瘤患者的无事件生存期^{10,11}

NADINA 是第一个显示免疫治疗性新辅助治疗在可切除 III 期黑色素瘤中优于辅助治疗的第三阶

段试验。

背景

与辅助疗法相比，新辅助疗法被认为可以提高肿瘤可切除性并降低局部、区域或远处疾病复发的风险；然而，目前尚无获批用于恶性黑色素瘤的新辅助治疗方案。ASCO 2023 上公布了 OpACIN-neo 和 PRADO 扩展试验的三年期良好早期病理反应数据，这试验评估了可切除 III 期恶性黑色素瘤患者使用新辅助欧狄沃® 联合逸沃®。¹² 接着，在 ASCO 2024 首次公布了第三阶段 NADINA 试验的无事件生存期 (event-free survival, EFS) 和生活质量结果。^{10,11}

ASCO 关键结果

NADINA 数据 (中位随访 9.9 个月) 显示，接受新辅助治疗药物欧狄沃® 联合逸沃® 治疗的患者中有 58% 出现主要病理缓解，并且与辅助治疗药物欧狄沃® 相比，其在 12 个月的 EFS 率显著提高 (84% vs 57%; HR 0.32, P < 0.0001)。重要的是，EFS 结果与 BRAF 突变无关，BRAF 突变阳性和 BRAF 野生型人群中的结果相似 (分别为 84% 和 84% vs 52% 和 62%)。¹⁰

新辅助治疗药物欧狄沃® 联合逸沃® 耐受性良好，与辅助治疗欧狄沃® 相比，全身性 3 级及以上治疗相关不良事件发生率略高 (30% vs. 15%)。两组间手术相关 3 级及以上不良事件发生率相似 (15% vs. 14%)，未出现治疗相关的暂停给药，这是新辅助治疗中值得注意的问题。¹⁰ 尽管不良事件发生率较高，但经过治疗方案调整后的健康相关生活质量评估显示，所有类别 (身体、情绪、疼痛、角色功能、疲劳和总体) 的评分均相似。¹¹

市场影响

辅助治疗可改善可切除 III 期恶性黑色素瘤患者的预后，但这仍然是一个高风险人群；初步证据表明，与辅助治疗相比，新辅助治疗可以提高无复发生存期。^{12,13} NADINA 是第一项大规模 3 期试验，表明免疫治疗新辅助治疗优于标准辅助治疗，这使欧狄沃® 联合逸沃® 在与其他目前正在评估用于该适应症的免疫检查点抑制剂的竞争中占据优势。可切除型是恶性黑色素瘤患者中最大的群体；尽管这项试验是由学术界主导的，但如果百时美施贵宝提交并获得新辅助用途的标签扩展，那么这种联合疗法可能会改变恶性黑色素瘤的治疗模式。

4. 优赫得® 在激素受体阳性、HER2 低表达和 HER2 超低表达乳腺癌患者接受内分泌治疗后展现出 PFS 获益¹⁴

优赫得® 在激素受体阳性 (HR+) 疾病中的商业机会可能会扩大，因为该药物在早期治疗线和更广泛的 HER2 表达人群中显示出疗效。

背景

阿斯利康和大塚山口制药的抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 优赫得® 是唯一在主要市场获批用于既往接受过转移性乳腺癌化疗或在辅助化疗后 6 个月内复发 HER2 低表达 (免疫组化 [IHC] 评分 1+ 或 2+, 原位杂交 [ISH] 阴性) 乳腺癌患者的疗法。2024 年 4 月，这两家公司宣布，第三阶段 DESTINY-Breast06 试验评估了优赫得® 在既往未接受过化疗的 HR+, HER2 低表达和 HER2 超低表达 (IHC 0, ≤10% 的肿瘤细胞中存在微弱的不完整细胞膜染色) 患者中达到了其预先指定的 HER2 低表达队列 PFS (主要终点) 和意向治疗人群 (intention-to-treat, ITT, 关键次要终点) PFS 的终点。^{15,16} 数据在 2024 年 ASCO 年会上公布。¹⁴

ASCO 关键结果

与标准化疗相比，优赫得® 在 HER2 低表达人群 (中位 PFS 分别为 8.1 个月和 13.2 个月; HR 0.62, P < 0.0001) 以及 ITT 队列 (中位 PFS 分别为 8.1 个月和 13.2 个月; HR 0.63, P < 0.0001) 中均显示出超过 5 个月的中位 PFS 改善。PFS 获益在所有研究亚组中均一致，包括 HER2 超低表达患者 (中位 PFS 分别为 8.3 个月和 13.2 个月; 未进行统计学显著性分析)。在首次中期分析中，OS 数据 (关键次要终点) 尚未成熟，但在 HER2 低表达人群和 ITT 人群中，优赫得® 的 OS 数据均呈现出良好的趋势 (HR 分别为 0.83 和 0.81)。优赫得® 的安全性特征与既往报告一致；在接受优赫得® 治疗的患者中，有 3 例 (0.7%) 报告了药物相关的致命性间质性肺病。

市场影响

虽然优赫得® 已获批用于 HER2 低表达疾病的特定患者，

但 DESTINY-Breast06 试验的数据将支持其标签扩展至更早期的治疗线。鉴于优赫得® 已报告的疗效和 HER2 低表达状态的高患病率 (60-65% 的 HR+、HER2 阴性患者)，我们预计其将广泛应用于不再从内分泌治疗中获益 (三线及以后) 的未接受过化疗的转移性 HR+、HER2 低表达患者。如果优赫得® 获批用于 HER2 超低表达状态的患者 (20-25% 的 HR+、HER2 阴性患者)，其使用范围可能会进一步扩大。然而 HER2 检测试剂的敏感性、潜在的致命性不良事件以及预计将出现的各种 ADC 竞争药物可能会限制该药物的应用。

5. 唯择® 联合氟维司群可改善 HR+、HER2 阴性、既往接受 CDK4/6 抑制剂治疗后出现疾病恶化的乳腺癌患者的 PFS¹⁷

唯择® 联合氟维司群在二线治疗中取得的 PFS 获益可能会推动该疗法在这一人群中的应用，特别是在无脏器疾病或一线治疗长反应的患者中。

背景

CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗是 HR+、HER2 阴性转移性乳腺癌的标准一线治疗方法。疾病恶化后，目前的治疗方案在接受过 CDK4/6 抑制剂治疗患者中显示出的 PFS 较短，因此迫切需要更有效的治疗方法。多项 2 期试验 (MAINTAIN、PACE 和 PALMIRA) 研究了 CDK4/6 抑制剂联合不同内分泌治疗在二线或后线治疗中的疗效，结果喜忧参半。^{18,19,20} PostMONARCH 是首项在接受任何 CDK4/6 抑制剂 (爱博新®、凯丽隆® 或唯择®) 治疗后发生疾病恶化的患者中评估继续使用礼来公司唯择® 抑制 CDK4/6 的获益的 3 期试验。ASCO 2024 公布了该试验的结果。¹⁷

ASCO 关键结果

在中期分析中，在由研究者评估的 PFS (主要终点) 方面，唯择® 联合氟维司群组较安慰剂联合氟维司群组的表现出显著改善 (中位 PFS 分别为 5.6 个月和 3.9 个月; HR 0.66, P = 0.01); 然而，由于对照组的表现优于预期，这一优势在主

要分析中有所减弱 (中位 PFS 分别为 6.0 个月和 5.3 个月; HR 0.73; P = 0.02)。无论既往 CDK4/6 抑制剂治疗持续时间、ESR1 或 PIK3CA 突变状态或转移部位如何，均观察到 PFS 获益，但对于无内脏转移患者和既往接受 CDK4/6 抑制剂治疗至少 12 个月的患者，获益更为显著。

BICR 评估的 PFS (次要终点) 显示，唯择® 的中位 PFS 明显高于研究者评估的 PFS (唯择® 组和对照组的中位 PFS 分别为 12.9 个月和 5.6 个月; HR 0.55; P = 0.0004); 然而，这一估计受到了信息性审查的影响，可能导致结果被高估。唯择® 联合氟维司群的安全性与先前报道一致。

市场影响

虽然二线唯择® 联合氟维司群在 CDK4/6 抑制剂治疗后显示出 PFS 获益，但正如中期分析结果和主要分析结果的不一致所示，在整个试验队列中，其疗效并不大。此外，考虑到联合治疗方案带来的毒性增加以及预计在不久的将来二线治疗领域将有多种新方案获批，我们预计唯择® 联合氟维司群在 CDK4/6 抑制剂治疗后的应用率不会很高。尽管如此，鉴于该亚组中取得好的疗效，该联合疗法可能在仅有骨转移的二线治疗患者中找到一席之地。

6. 欧狄沃® 联合逸沃® 可延长一线治疗晚期肝细胞癌患者的总生存期 (OS)²¹

凭借最长的生存期和令人印象深刻的缓解率，欧狄沃® 联合逸沃® 有望成为泰圣奇® 联合贝伐珠单抗和英飞凡® 联合 IMJUDO® 的竞争对手。

背景

2020 年 3 月，欧狄沃® 联合逸沃® 获得了先前治疗过的晚期肝细胞癌的加速批准。2024 年 3 月，第三阶段的 CheckMate-9DW 试验在一线晚期疾病的总生存期 (OS) 主要终点上取得成功; 该研究的首批结果在 2024 年 ASCO 年会上公布。^{21,22} CheckMate-9DW 使用了一种强效对照药物，即乐卫玛，在对照组中 85% 的患者接受了乐卫玛治疗 (其余患者接受了索拉非尼治疗)，这是与仅针对索拉非尼开展的

IMbrave150 (泰圣奇[®] 联合贝伐珠单抗) 和 HIMALAYA (英飞凡[®] 联合 IMJUDO[®]) 试验的主要区别。作为标准治疗, 泰圣奇[®] 联合贝伐珠单抗的中位 OS 为 19.2 个月, 而英飞凡[®] 联合 IMJUDO[®] 的中位 OS 为 16.4 个月。

ASCO 关键结果

在此首次预定的中期分析中, 欧狄沃[®] 联合逸沃[®] 显示出 OS 的统计学意义上的显著改善 (23.7 个月 vs. 20.6 个月; HR 0.79, P = 0.018), 与乐卫玛或索拉非尼相比, 在中位随访 35.2 个月时, 24 个月 (49% vs. 39%) 和 36 个月 (38% vs. 24%) 的 OS 率更高。与酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 相比, 关键的次要终点 (overall response rate, ORR) (36% vs. 13%; P < 0.0001)、反应持续时间 (30.4 个月 vs. 12.9 个月) 和症状恶化风险降低 (24%; HR 0.76, P = 0.0059) 等关键次要终点也得到显著改善。此外, 联合治疗组在 18 个月和 24 个月的 PFS 率上也观察到更高的比率, 并且趋向于改善健康相关生活质。虽然两组中 3/4 级治疗相关不良事件的发生率相似 (41% vs. 42%), 但欧狄沃[®] 联合逸沃[®] 导致的停药率更高于对照组的 TKI 疗法 (分别为 13% vs. 6%)。

市场影响

基于 CheckMate-9DW 试验中最长的中位总生存期 (OS) 和优异的 ORR 获益, 百时美施贵宝计划寻求其双重免疫检查点抑制剂组合的获批, 并将其作为有前景的晚期肝细胞癌一线治疗选择。随着预期的标签扩展, 欧狄沃[®] 联合逸沃[®] 可能会挑战当前的疗法, 即泰圣奇[®] 联合贝伐单抗和英飞凡联合 IMJUDO[®]。然而, 诸如欧狄沃[®] 联合逸沃[®] 毒性导致的高停药率以及观察到的更高的 HR 等因素可能会影响其在竞争激烈的晚期一线治疗中的采用。

7. Lumakras 联合 Vectibix 在延长既往接受过治疗的 KRAS G12C 突变转移性结直肠癌患者的总生存期 (OS) 方面表现出良好趋势²³

该组合及其竞争对手 (Krazati 联合爱必妥) 有望

成为既往接受过治疗的 KRAS G12C 突变结直肠癌的新疗法, 但该患者人数较少将限制其最大销售潜力。

背景

在 2023 年 ESMO 大会上, 安进宣布, 第三阶段的 CodeBreak-300 试验达到了 PFS 的主要终点, 而 OS (次要终点) 在数据截止时尚未成熟。24 尽管 Lumakras 联合 Vectibix 的 PFS 数据很有前景, 特别是在 960 mg 剂量下, 但仍需等待对 OS 进行更长期的分析。2024 年 ASCO 大会上公布了 CodeBreak-300 研究的最终 OS 数据。

ASCO 关键结果

经过中位 13.6 个月的随访, 与研究选择的疗法 (Lonsurf 或拜万戈) 相比, Lumakras (960 mg 和 240 mg) 加 Vectibix 显示出 OS 改善的趋势, Lumakras 960 mg 联合 Vectibix 组与对照组相比, 死亡风险降低了 30% (HR 0.70, P = 0.20)。Lumakras 960 mg 联合 Vectibix 组的中位 OS 无法估计, Lumakras 240 mg 联合 Vectibix 组的中位 OS 为 11.9 个月, 对照组为 10.3 个月 (后两组之间 HR 0.83, P = 0.50)。其他终点的更新结果在数值上有利于更高剂量组, 包括 ORR (30%、8% 和 2%) 和中位 PFS (5.8 个月、4.0 个月和 2.0 个月)。

市场影响

虽然 CodeBreak 300 研究并非旨在检测 OS 的统计学显著差异, 也没有为此进行足够的样本量设计, 但 Lumakras 960 mg 联合 Vectibix 改善 OS 的趋势对其前景有利。KRAS G12C 突变发生在约 3% 的转移性结直肠癌患者中, 并与不良预后相关。鉴于目前缺乏针对 KRAS 突变患者的生物标志物特异性疗法, 以及现有晚期治疗 (Lonsurf 和拜万戈) 疗效有限, 这些结果支持 Lumakras 联合 Vectibix 用于化疗难治性 KRAS G12C 突变患者。然而, 这种联合疗法将面临预计首个上市的 Krazati 联合爱必妥 (具有可比拟的疗效) 的激烈竞争, 该疗法也正在基于 1/2 期 KRYSTAL-1 数据接受 FDA 审查, 目标日期为 2024 年 6 月 21。²⁵

8. BLENREP® 在复发或难治性 (R/R) 多发性骨髓瘤治疗中重获关注^{26,27}

DREAMM-7 和 DREAMM-8 第三阶段试验的中期结果显示, 含 BLENREP® 三联疗法的疗效优于常用的三联疗法组合。

背景

BLENREP® 是首个针对 B 细胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen, BCMA) 的 ADC 药物, 基于 2 期 DREAMM-2 试验数据于 2020 年首次获得 FDA 批准的抗 BCMA 疗法。然而, 由于验证性 3 期 DREAMM-3 试验失败, 随后于 2022 年 11 月退市。葛兰素史克 (GSK) 目前正在评估 BLENREP® 联合疗法在至少接受过一线治疗的复发 / 难治性多发性骨髓瘤患者中的 3 期试验, 包括在 DREAMM-7 试验中与硼替佐米和地塞米松联用 (BVd), 以及在 DREAMM-8 试验中与泊马度胺和地塞米松联用 (BPd)。^{26,27}

ASCO 关键结果

DREAMM-7 和 DREAMM-8 试验均达到了无进展生存期 (PFS) 主要终点。DREAMM-7 试验结果显示, BVd 组的中位 PFS 为 36.6 个月, 而达雷妥单抗、硼替佐米和地塞米松 (DVd) 组为 13.4 个月 (HR 0.41, $P < 0.0001$)。在 DREAMM-8 试验中, 中位随访 21.7 个月时, BPd 组的中位 PFS 尚未达到, 而泊马度胺、硼替佐米和地塞米松 (PVd) 组为 12.7 个月 (HR 0.52, $P < 0.001$)。本次中期分析时, OS 数据尚不成熟, 但显示出有利于 BLENREP® 治疗组的趋势。此外, BVd 和 BPd 对既往接受过来那度胺治疗或具有高危细胞遗传学特征的患者均有益。

在 DREAMM-7 和 DREAMM-8 试验中, 含 BLENREP® 联合疗法组的 3 级及以上不良事件发生率高于 DVd 组 (95% vs. 76%) 或 PVd 组 (91% vs. 73%)。经过治疗暴露调整后, DREAMM-8 数据表明 BPd 组的 3 级及以上不良事件发生率较低 (66% vs. 78%)。眼部事件常见, 在 DREAMM-7 和 DREAMM-8 试验中, 分别有 78% 和 83% 的患者经历给药中断或延迟。

市场影响

DREAMM-7 和 DREAMM-8 试验的中期数据表明, 可以将包含 BLENREP® 的疗法加入到复发 / 难治性多发性骨髓瘤患者的治疗方案中。GSK 预计将在 2024 年下半年向所有主要市场提交监管申请, 并预计在 2025 年获得批复决定。如果获批准, 含 BLENREP® 的疗法将在复发 / 难治性多发性骨髓瘤治疗领域面临已上市的 CAR T 细胞和双特异性抗体疗法的激烈竞争。因此, 我们预计包含 BLENREP® 的疗法在复发 / 难治性多发性骨髓瘤中的应用将较为有限。

9. Adcetris 联合来那度胺和利妥昔单抗可延长复发 / 难治性 DLBCL 患者的总生存期 (OS)²⁸

第三阶段 ECHELON-3 研究的结果表明, Adcetris 的疗效更胜一筹, 但在竞争激烈的市场中, Adcetris 可能难以找到自己的定位。

背景

虽然 Adcetris 尚未获得 FDA 批准用于治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), 但 NCCN 指南根据一项针对复发或难治性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) (包括 DLBCL) 患者的非随机 2 期研究的证据指出 Adcetris 在某些情况下可用于治疗 CD30 阳性的复发或难治性 DLBCL。第三阶段的 ECHELON-3 研究评估了 Adcetris 联合来那度胺和利妥昔单抗治疗既往接受过多种治疗的复发或难治性 DLBCL (无论患者 CD30 表达如何) 的效果。2023 年 9 月, Adcetris 的开发者 Seagen 公司降低了 ECHELON-3 试验的等级, 不再将其视为注册性试验。然而, 在 2024 年 3 月, 辉瑞在收购 Seagen 后出乎意料报告称, ECHELON-3 研在 OS、PFS 和 ORR 的关键终点方面显示出该药物有临床意义的疗效改善。29 ASCO 2024 年会上公布了该研究的详细 OS 结果。

ASCO 关键结果

与单用那度胺和利妥昔单抗相比, Adcetris 联合那度胺和利妥昔单抗显著提高了复发或难治性 DLBCL 患者的中位 OS (13.8 个月 vs. 8.5 个月; HR 0.63, P = 0.0085)。值得注意的是, 这些患者接受了三线治疗, 包括化学免疫疗法 (100%)、CAR T 细胞疗法 (30%)、双特异性抗体 (15%) 和干细胞移植 (12%)。中位 PFS 延长了 1.6 个月 (4.2 个月 vs. 2.6 个月; HR 0.53, P < 0.0001)。治疗组中观察到有意义的 ORR 改善, 无论 CD30 表达水平如何, 这些获益均一致。但是也在治疗组中观察到更高的 3 级及以上治疗相关不良事件发生率 (88% vs. 77%)。与对照组相比, Adcetris 的加入还导致更高的血液学毒性和任何级别的周围神经病变发生率 (31% vs. 24%)。

市场影响

辉瑞已宣布计划根据这些 OS 数据启动监管申报, 如果获批, 这将使既往接受过多种治疗的 DLBCL 成为 Adcetris 的潜在第八个适应症。然而, 预计 Adcetris 将在这一高度分散和竞争激烈的患者细分市场中面临激烈竞争, 尤其是来自已获批的 ADC 药物优罗华 (Polivy) 和 Zynlonta。医生可能更倾向于选择疗效相似但安全性更高、耐受性更好的双特异性抗体, 这将会限制 Adcetris 的应用。

10. SCEMBLIX® 在治疗新诊断的 CML 慢性期患者中展现出优于标准 TKI 的疗效和安全性^{30,31}

ASC4FIRST 研究取得了令人瞩目的初步结果, 支持将 SCEMBLIX® 的应用扩展到费城染色体阳性慢性期 CML 患者的一线治疗。

背景

诺华的 STAMP 抑制剂 SCEMBLIX® 已获批用于既往接受过至少两种 TKI 治疗或携带 T315I 突变的费城染色体阳性慢性期慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) (Ph+ CML-CP) 成人患者。第三阶段 ASC4FIRST 研

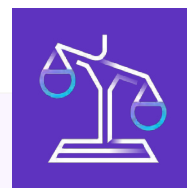
究正在评估 SCEMBLIX® 在新诊断的 Ph+ CML-CP 成年患者中的疗效, 并将其与当前标准治疗方案 (研究者选择的第 1 代或第 2 代 TKI) 进行比较。2024 年 1 月, 诺华宣布 ASC4FIRST 达到了其主要终点, 2024 年 5 月, FDA 授予 SCEMBLIX® 一线治疗突破性疗法认定。32,33 ASC4FIRST 的首批数据在 2024 年 ASCO 年会上公布, 并同时发表于《新英格兰医学杂志》。^{32,33}

ASCO 关键结果

SCEMBLIX® 在第 48 周时表现出令人印象深刻的反应率; 接受 SCEMBLIX® 治疗的患者中有 68% 出现主要分子学反应 (major molecular response, MMR), 而接受第一代或第二代 TKI 治疗的患者中这一比例为 49% (P < 0.001)。在随机分组前选择伊马替尼的患者中, 观察到 MMR 率幅度更大: SCEMBLIX® 组为 69%, 伊马替尼组为 40% (P < 0.001)。与标准 TKI 治疗相比, SCEMBLIX® 的深度分子学缓解率 (deep molecular response, DMR) 几乎翻倍, 这预示着长期治疗获益 (MR4: 39% vs. 21%, MR4.5: 17% vs. 9%)。SCEMBLIX® 还表现出更好的安全性; SCEMBLIX® 组的 3 级及以上不良事件发生率 (38%) 低于伊马替尼组 (44%) 或第二代 TKI 组 (55%)。

市场影响

ASC4FIRST 是首个在新诊断的 Ph+ CML-CP 中展示与所有当前标准治疗 TKIs 相比任何药物益处的第三阶段试验。诺华已通过实时肿瘤学审查程序将这些结果提交给 FDA, 这可能会导致 SCEMBLIX® 的标签扩展到规模可观的 CML-CP 一线治疗市场, 并使该药物成为首选疗法。由于目前 TKI 可能会出现耐药性、耐受性差或疾病控制不佳等问题, 因此在这一领域仍然存在巨大的未满足需求。SCEMBLIX® 卓越的疗效及其更好的安全性可能使该药物在一线治疗中获得广泛应用, 尽管它可能会减少在后线治疗中的使用并使治疗顺序变得更加复杂。至于 FDA 是否会根据这些替代终点授予 SCEMBLIX® 后续治疗中的初步批准或者 FDA 是否会要求确认生存获益, 仍有待观察。



中国大陆 ASCO 2024 的关键启示

1. 首创亚型选择性 HDAC 抑制剂爱谱沙® 在初治 DLBCL 中展现出卓越疗效³⁴

作为唯一改善 MYC 和 BCL2 双重表达 DLBCL 患者的无事件生存期 (EFS) 的疗法, 微芯生物的爱谱沙® 已准备好在这个市场中找到一席之地。

背景

爱谱沙® 是一种口服 HDAC 抑制剂, 最初在中国大陆获批用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤。2019 年, 微芯生物获得批准将该药物与激素疗法联合用于治疗 HR 阳性、HER2 阴性的晚期或转移性乳腺癌。2024 年 5 月, 中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 根据第三阶段 DEB 研究的积极数据, 批准爱谱沙® 与 R-CHOP 联合治疗 MYC 和 BCL2 蛋白双重表达 (约 30% 的 DLBCL 病例) 的新诊断 DLBCL 患者。中期结果已在 ASCO 2024 上公布。³⁴

ASCO 关键结果

爱谱沙® 联合 R-CHOP 方案在中位随访 13.9 个月时, CR 率为 73%, 而 R-CHOP 联合安慰剂组仅为 62%。接受爱谱沙® 的患者 24 个月 EFS 率 (主要终点; 59% vs. 46%) 相较对照组显著提高; 爱谱沙® 组中位 EFS 尚未达到, 而对照组为 18.3 个月 (HR 0.68; P = 0.018)。两组均未达到中位 PFS (次要终点) (HR 0.72; P = 0.110), OS 数据尚未成熟。无重大毒性反应报道; 虽然接受爱谱沙® 的患者的 3 级及以上血液学毒性的发生率更高, 但大多数患者对治疗耐受良好并完成了计划的治疗周期。

市场影响

DLBCL 是中国大陆最常见的非霍奇金淋巴瘤亚型。爱谱沙® 联合 R-CHOP 方案有望为 MYC 和 BCL2 蛋白双表达的初治 DLBCL 的治疗带来模式转变。虽然单独使用 R-CHOP 方案仍将是更广泛人群中 DLBCL 一线治疗的黄金标准, 但爱谱沙®

在双表达亚群患者中具有显著的市场潜力。

2. KRAS G12C 抑制剂成为中国大陆不可切除 KRAS 突变 NSCLC 治疗领域的突破³⁵

多款 KRAS G12C 抑制剂正在竞相争夺既往接受过治疗的 KRAS G12C 突变的转移性 NSCLC 的市场。

背景

迄今为止, 安进的 LUMAKRAS® 是唯一一款在中国大陆获批用于既往接受过治疗的转移性 NSCLC 患者的 KRAS G12C 抑制剂但其使用范围仅限于博鳌乐城国际医疗旅游先行区。然而, 预计在接下来的几个月里, 市场即将迎来四种新的 KRAS G12C 抑制剂获批上市。2024 年 3 月至 4 月, 百时美施贵宝和再鼎医药宣布, 评估 Krazati 作为二线或后线治疗 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的 3 期 KRYSTAL-12 试验达到了与多西他赛相比无进展生存期 (PFS) 的主要终点。^{36,37} 研究结果已在 2024 年 ASCO 年会上公布。

ASCO 关键结果

中位随访 9.4 个月后, 在既往接受过含铂化疗联合或序贯 PD-L1 治疗的 KRAS G12C 突变的转移性 NSCLC 患者中, Krazati 组经 BICR 评估的中位 PFS 为 5.5 个月, 而多西他赛组为 3.8 个月 (HR 0.58, P < 0.0001)。所有患者 ORR 方面, Krazati 组为 32%, 而多西他赛组为 9% (P < 0.0001)。疾病控制率和中位反应持续时间也得到显著改善。截至数据截止时, Krazati 组有 8% 的患者因治疗相关不良事件而停药, 而多西他赛组为 14%。Krazati 的安全性可控, 两组治疗相关 3 级及以上不良事件的发生率非常相似。

市场影响

大约 4% 的 NSCLC 患者携带 KRAS G12C 突变, 并且缺乏特异性治疗方案。³⁸ 根据 KRYSTAL-12 试验数据, Krazati 将获

批作为 KRAS G12C 突变的转移性 NSCLC 的二线或后线治疗药物。然而,预计到 2025 年底,再鼎医药可能难以在中国大陆市场上与其他三款国产 KRAS G12C 抑制剂(信达生物的 fulzerasib、中国生物制药的 garsorasib 和加科思的 glecirasib)竞争,这三款药物的研发进度略微领先,并可能在 2025 年底之前在中国大陆获批。目前的临床证据表明,所有这些药物在既往接受过治疗的患者中均具有相似的疗效。

KRAS 抑制剂也正在与其他靶向治疗药物联合作为一线治疗开展试验。信达生物和加科思在 2024 年 ASCO 年会上公布了 fulzerasib 联合 EGFR 抑制剂和 glecirasib 联合 SHP2 抑制剂用于一线治疗的良好初步结果。^{39,40} 第 2/3 阶段的 KRYSTAL-7 试验正在评估 Krazati 联合或不联合可瑞达作为一线治疗的疗效。哪种 KRAS G12C 抑制剂最佳,目前尚无定论,但市场已为中国大陆高度未满足患者群体的长期需求做好了准备。

3. Suvemcitug 均可延长铂耐药卵巢癌患者的无进展生存期 (PFS), 不受先前药物使用的影响⁴¹

在中国大陆,一种极具前景的治疗方法问世: **suvemcitug** 在治疗难治性铂耐药卵巢癌方面展现出显著疗效。

背景

贝伐珠单抗联合化疗是铂耐药卵巢癌的少数靶向疗法之一。尽管 PARP 抑制剂帕米帕利仅适用于携带种系 BRCA 突变的患者,但第三阶段 SCORES 试验评估了抗 VEGF 单克隆抗体 suvemcitug 在更广泛的铂耐药患者中的疗效,不考虑其遗传背景或既往治疗史(包括既往治疗的类型和次数)。此前, suvemcitug 在临床前模型和 1b 期研究中已显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性和可控的安全性。^{42,43} SCORES 的最终分析结果在 2024 年 ASCO 年会上公布。⁴¹

ASCO 关键结果

中位随访 14.3 个月后, suvemcitug 联合化疗组的 PFS 明显优于化疗组 (5.5 个月 vs. 2.7 个月; HR 0.46, $P < 0.0001$)。PFS 的改善不受年龄、既往抗血管生成或 PARP 抑制剂治疗、既往治疗线数和无铂间隔时间的影响。虽然该研究报告的 OS 数据尚不成熟,但令人鼓舞,有必要进行更长期的随访。联合治疗还显示出次要终点 (ORR、疾病控制率和缓解持续时间) 的改善,并且未出现新的安全性信号。

市场影响

基于这些结果,先声药业已向国家药品监督管理局 NMPA 提交了 suvemcitug 联合化疗治疗复发性铂耐药卵巢癌的新药上市申请。⁴⁴ 我们预计, suvemcitug 凭借其令人信服的临床特征将获得批准,但它可能面临来自贝伐单抗的激烈竞争,因为后者已在这些患者中得到广泛应用,医生熟悉度高,并且有生物类似药物可用。然而,更广泛患者群体中的积极临床数据可能让 suvemcitug 更具竞争优势,因为贝伐单抗仅在接受过不超过两线既往化疗的铂耐药患者中显示出 PFS 改善。

4. Sacituzumab tirumotecan 可显著改善既往接受过多种治疗的转移性三阴性乳腺癌患者的 PFS⁴⁵

鉴于中国大陆缺乏有效的治疗选择,这些患者可能受益于 **sacituzumab tirumotecan**。

背景

在中国大陆,既往接受过治疗的转移性三阴性乳腺癌患者是一个高度未被满足的患者群体,化疗仍然是主要的治疗方法。在这种情况下,市场增长完全是由最近上市和使用吉利德/Immunomedics 公司的 TROP2 靶向 ADC 药物拓达维[®]推动的。2023 年 12 月,四川科伦博泰生物制药公司(中国 sacituzumab tirumotecan 的商业权利持有人)宣布,国家药品监督管理局 (NMPA) 基于 2024 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上报道的 III 期 OptiTROP-Breast01 研究积极结

果, 接受了一项针对先前接受治疗的转移性三阴性乳腺癌的上市申请。^{45,46}

ASCO 关键结果

主要终点无进展生存期 (PFS) 在最终分析中达到了疾病恶化或死亡风险率降低了 68% 的效果 (HR 0.32, $P < 0.00001$)。经 BICR 评估, sacituzumab tirumotecan 组的中位 PFS 为 6.7 个月, 而医生选择化疗组为 2.5 个月。在 TROP2 高表达的患者中, 中位 PFS 结果分别为 8.3 个月和 2.3 个月 (HR 0.29)。所有患者的 ORR 为 45% vs. 12% ($P < 0.00001$)。中位随访 10.4 个月后的总生存期 (OS) 中期分析结果显示, sacituzumab tirumotecan 组优于对照组 (中位 OS 未达到 vs. 9.4 个月; HR 0.53, $P = 0.0005$)。未有意外的安全性事件报告。

市场影响

迄今为止, 拓达维[®] 是中国大陆唯一获批用于既往接受过治疗的转移性三阴性乳腺癌的靶向治疗药物。如果 sacituzumab tirumotecan 获批, 其将成为首个在这一高度未满足需求领域获得批准的国产 TROP2 ADC 药物。然而, 其可能会面临来自靶向 HER2 的 ADC 药物的激烈竞争, 包括阿斯利康/第一三共的优赫得[®] 和荣昌生物的维迪西妥单抗, 这两种药物正在针对这些患者开展 3 期临床研究。

5. 艾瑞恩[®] 联合多西他赛在转移性激素敏感性前列腺癌治疗中展现出良好的应用潜力⁴⁷

令人鼓舞的初步研究结果表明, 艾瑞恩[®] 可能扩展用于转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 的治疗。

背景

转移性激素敏感性前列腺癌因其晚期和侵袭性的特点, 治疗难度很大。预后不良和治疗选择有限是目前尚未满足的




主要临床需求。我们针对中国大陆的主要市场研究显示, 晚期 mCRPC 患者通常会选择激素药物和 / 或化疗, 因为目前仍然缺乏有效的靶向治疗。艾瑞恩[®] 已在中国大陆获批用于治疗肿瘤负荷高的转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)。

ASCO 关键结果

江苏恒瑞医药公布了两组 2 期临床试验的初步研究结果, 这些试验评估了艾瑞恩[®] 联合多西他赛治疗既往接受阿比特龙治疗后恶化, 未经化疗的 mCRPC 患者。⁴⁷ 在 36 例可评估患者中, 放射学无进展生存期 (radiographic progression-free survival, rPFS) 为 10.9 个月, 12 周时的前列腺腺特异性抗原 (PSA) 反应率 (定义为 12 周时 PSA 下降至少 50%) 为 68%。考虑到患者接受过阿比特龙治疗, 总生存期 (OS) 结果令人印象深刻, 中位 OS 为 16.2 个月。艾瑞恩[®] 具有可控的安全性, 但 89% 的患者出现了 3 级或以上治疗相关不良事件。

市场影响

鉴于患者在接受阿比特龙治疗后病情出现恶化, 这些初步结果令人鼓舞, 但有必要进行进一步的研究来确定该联合疗法治疗 mCRPC 的疗效。在其现有的 mHSPC 适应症中, 与中国大陆最常用的比卡鲁胺联合 ADT 相比, 艾瑞恩[®] 联合雄激素剥夺疗法 (androgen-deprivation therapy, ADT) 显示出改善的 rPFS 和 OS。⁴⁸ 基于其强大的疗效和医生对治疗 mHSPC 药物的熟悉程度, 我们预计, 如果获得批准, 艾瑞恩[®] 将在 mCRPC 治疗中获得适度的应用。



中国 CAR T 疗法市场竞争趋于白热化

预计到未来十年，中国 CAR T 疗法市场将从 2022 年的 7200 万美元增长至 3.42 亿美元。目前，中国有 400 多种 CAR T 疗法正在研发中，其中大部分由中国专业生物技术公司开发。

BioWorld 母公司科睿唯安的研究表明，中国处于后期开发阶段的 CAR T 细胞疗法中，有相当一部分是通过跨国公司与国内公司之间的战略合作和合资企业开发的，包括强生公司和南京传奇生物科技有限公司、Juno Therapeutics Inc. 和药明康德新药开发有限公司，以及 CASI Pharmaceuticals Inc. 和合源生物科技（天津）有限公司。

中国当局正在努力改善患者获得 CAR T 细胞疗法的途径，通过投资研发和促进 CAR T 疗法的可及性，同时，跨国制药公司与国内开发者之间不断加强的合作将进一步推动这一领域的发展。借助内部经验和专业知识，公司间合作有利于缩短开发时间，而本地公司和跨国公司的持续投资也改善了基础设施，从而提高了供应链效率。

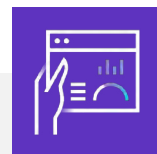
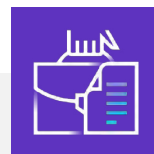
据 BioWorld 报道，中国药品监管机构于 2021 年 6 月批准了复星凯特生物科技有限公司的 FKC-876，这是中国首个 CAR T 疗法。该 CAR T 疗法在美国和欧盟的商品名为 Yescarta（阿基仑赛），中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）在 FDA 批准后三年多批准了这一靶向 CD19 的 CAR T 疗法。

这款 CAR T 疗法在中国被命名为“奕凯达”，适用于既往接受过二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤（relapsed or refractory large B-cell lymphoma, r/r LBCL）的成人患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell

lymphoma, DLBCL）、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL。

复星凯特是上海复星医药（集团）股份有限公司和 Kite Pharma Inc. 于 2017 年 4 月成立的合资企业，致力于在中国大陆、香港和澳门开发、生产和销售 CAR T 候选药物。Kite 先期获得了 4000 万美元，复星医药出资 2000 万美元，为 FKC-876 在中国的商业化做准备，此前复星凯特的商业化生产基地于 2019 年 12 月在上海启用建成。

复星凯特仅用了不到两年的时间就将 FKC-876 从 IND 推进到 NDA。复星凯特是 CAR T 市场的引领者，拥有 37% 的市场份额，预计到 2032 年销售额将达到 1.27 亿美元。



研究者发起的试验推动了市场？

CASI Pharmaceuticals 的首席执行官何为无博士告诉 BioWorld：“中国可以通过两种重要方式为全球医疗创新做出贡献：第一，中国拥有比世界上任何其他国家都多的癌症患者，因为对于全球批准来说，临床数据至关重要。第二，其研究者发起的试验 [investigator-initiated trials, IIT] 框架可以更快地进行概念验证。”

何为无 CASI 首席执行官

他表示，这些 IIT 的早期数据为中国公司带来了明显的优势，并正在推动中国 CAR T 市场，他指出南京传奇生物进行了一项针对 20 名患者的 IIT，总缓解率达到 100%，“这就是强生愿意加入的原因，”他说。“这就是推动市场的中国式创新——拥有真实的患者数据——因为在美国，他们很难招募到患者，因为太多的试验在竞争数量很少的患者。”

2022 年 3 月，Janssen Pharmaceutical Cos. Inc. 成为第二家靶向 B 细胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen, BCMA) CAR T 疗法上市的公司，其 Carvykti (西达基奥仑赛, Cilta-cel) 获得 FDA 批准，用于治疗既往接受过四线或以上治疗后复发或难治性多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 的成人患者。这款 CAR T 疗法由与南京传奇生物及其美国子公司 Legend Biotech USA Inc. (位于新泽西州萨默塞特) 合作开发。传奇生物的 Carvykti 正在等待 NMPA 的批准。

“中国在监管方面具有优势，因为你可以进行 IIT 试验并在短时间内招募 20 名患者，而在细胞疗法方面，中国生成数据的速度比任何地方都快，”CASI 的何博士说，并强调这种能力有助于在早期降低产品的风险。“即使像阿斯利康这样保守的公司也注意到这一点，”他说，并指出 2024 年 1 月，阿斯利康以高达 12 亿美元的价格收购了苏州和上海的亘喜生物科技集团。

阿斯利康 (总部位于英国剑桥) 获得了 BCMA 和 CD19 双靶向自体 CAR T 疗法 GC-012F，用于治疗 MM 和其他血液系统恶性肿瘤，以及系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病。该疗法目前正在针对 MM 的 Ib/II 期研究。

亘喜生物还将向阿斯利康提供其他早期候选药物，包括其 FasTCAR 次日细胞治疗生产平台，该平台缩短了 CAR T 疗法的生产时间。亘喜生物的候选药物有望成为该适应症上市第五款 BCMA CAR T。

Bristol Myers Squibb Co. 旗下的 Juno Therapeutics 和药明康德于 2016 年成立了一家合资企业，即 JW Therapeutics Co. Ltd.，以推广靶向 CD19 的 CAR T 疗法 Carteyva (瑞基奥仑赛或 relma-cel)。该合资企业的目标是将 Juno 在免疫肿瘤

学方面的专业知识与药明康德的研发和生产能力相结合。

2021 年 9 月，中国 NMPA 批准了 JW Therapeutics 的 Carteyva 用于治疗接受过二线或以上治疗的复发 / 难治性 LBCL 成人患者。它标志着中国首个自主研发的 CAR T 产品获批为 I 类生物制品，也是全球第五个获批的 CAR T 产品，JW Therapeutics 占据了 中国 CAR T 市场 30% 的份额。

中国发起的试验的优势

LEK 认为，中国研究者发起的试验 (IIT) 可加快细胞疗法的开发和注册。

拥有更强大的数据

- 利用中国的 IIT 使更多的患者接受 CAR T 疗法，增加了公司可用的数据量。
- 通过 IIT 产生更多的数据，公司能够利用最佳数据进行注册申请。

加快在中国和全球的开发速度

- 通过 IIT 试验，细胞疗法公司可以更快地评估各种适应症的临床特征，从而更快地找到最有效的开发领域。
- 新药或新适应症的 IIT 需获得 NMPA 批准，但在实践中，由于政策不明确，这类试验只需要医院层面的专家组和伦理委员会的批准即可启动。
- 中国的 IIT 试验和数据可用于促进全球的管线开发。南京传奇在 2017 年的 ASCO 会议上发布了 Carvykti (西达基奥仑赛, LCAR-B38M) 在中国的 IIT 试验结果，随后与杨森合作启动了一项美国试验。

IIT 数据可用于注册

- 研究者发起的临床研究数据可作为支持 NDA 的依据：
 - 确认临床研究中细胞产品与申请 NDA 的细胞产品的一致性。
 - 评估数据的真实性、完整性、准确性和可追溯性。
- 2012 年，NMPA 发布了一份指导文件，指出高质量的 IIT 数据可以作为 中国肿瘤治疗新适应症批准的关键参考。
- 利用较短的 IIT 申请时限和 IIT 数据，可加快 CAR T 疗法在中国的开发和注册。
- 利用 IIT 试验数据进行 CAR T 疗法全球管线开发，可促进其全球发展，如南京传奇的 Carvykti。

中国研究者发起的试验更加灵活

Triarm Therapeutics Ltd. (总部位于旧金山) 利用其在上海的研发人员和在台北的临床团队在中国开展 IIT。近十年前, 中国还不允许在该国进行首次人体试验, 而现在它在某些情况下是第一个生成数据的国家。

Triarm 首席执行官张杰告诉 BioWorld, 这些 IIT 试验允许公司快速招募患者, 并提供数据显示公司是否朝着正确的方向前进。一旦收集到足够的人体试验数据, 公司就可以向美国提交 IND 以开始 I 期试验。同时, 它可以在中国大陆开展 II 期关键试验。

在中国进行的 CAR T 试验比世界上任何其他地方都多, 张博士将此归因于这些 IIT 试验能够更快地生成数据。

“细胞疗法非常特殊, 我们必须在人体中进行试验, 而不是从动物研究中获得见解, 因为 CAR T 细胞依靠人体免疫系统的帮助来发挥作用, 因此它是治愈人们的最终解决方案,” 张博士说。

Triarm 公司的领衔 CD19 CAR T 正在美国进行针对急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的 I 期试验。FDA 于 2023 年 11 月批准了其 IND。一项针对亚洲市场的 II 期关键试验正在中国台湾进行。之所以选择台湾, 是因为一旦一种药物通过 IIT, 就可以扩展到中国大陆进行 II 期关键试验。

“我们不需要在中国进行 I 期试验, 因为之前的 IIT 试验非常有前景, 我们观察到非常多的完全缓解和部分缓解的病例, 这对患者来说是好消息, 这意味着我们只需要拓宽范围, 以惠及更多患者,” 张博士说。“这个体系能在中国确立, 尤其对自体细胞疗法而言, 是因为监管机构认为这比合成化学品或抗体安全得多。” 亘喜生物、Carsgen 和传奇生物等公司都在进入美国之

前都在中国开展了 IIT 试验。

由于这些试验的重点是治疗患者, 研究者可以更改方案, 这与美国的情况截然不同, 美国要求进行动物研究, 然后一旦提交 IND, 就必须遵循方案。“在中国, 这个过程要快得多,” 张博士说。“在 IIT 试验中, 如果你认为某些地方需要改进, 你可以进行改进并将流程提交给伦理委员会, 让他们知道更好的版本即将推出。在这种情况下, 他们允许您在下一位患者甚至同一位患者身上尝试改进后的方案。“最终目标不是 IIT 试验, 而是治疗患者, 医生有权更改或修改试验方案, 而在美国, 目标是遵循剂量和方案。”

作为一名医生, 王建祥专注于白血病领域的研究, 他一直致力于确定发病机制以改善白血病的预后。王建祥教授还是中国医学科学院血液病医院副院长和白血病诊疗中心主任, 他最初在他的实验室开发了中国首个国产 CAR T, 并将该技术转让给了合源生物科技有限公司, 该公司与位于北京的 CASI 凯信远达 (达成合作)。

合源生物从 IIT 试验中接受治疗的前几名患者那里获得了安全性数据和初步有效性数据, 这些数据作为支持材料提交以获得 IND 的临床试验批准。“与更严格的 IND 试验相比, 研究者发起的试验相对容易开展,” 王建祥告诉 BioWorld。“这个思路是先测试安全性和有效性

的概念，然后从生物技术公司获得支持以进行更正式的试验，”他说，并补充道，在多家医院测试 CAR T 以确认数据非常重要。他说，在全球范围内推进正式试验需要大型制药公司的支持，并指出对于临床试验，数据可以共享，但遗传资源不能离开中国。

中国 NMPA 于 2023 年 11 月批准了 CASI 的 CD19 靶向 CAR T 疗法 CNCT-19 (inaticabtagene autoleucl) 用于治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL)。这是中国本土公司开发的首个 CD19 靶向 CAR-T。它也是中国首个用于治疗 B-ALL 的商业化细胞治疗产品。

CASI 的合作伙伴合源生物通过在中国招募患者参加研究者发起的试验，开始了 CNCT-19 的临床开发。CASI 拥有 CNCT-19 的全球商业权利，并计划以远低于进口疗法的成本在中国生产该产品。CASI 是一家在纳斯达克上市的公司，它重塑自身成为一家专注于中国肿瘤领域的公司，同时又不放弃其美国根基。该公司前身为 Entremed Inc.，后更名为 CASI (中美战略整合)，以突出其向东发展的战略。

合源生物提交了 CNCT-19 用于治疗 r/r B-ALL 和 r/r B 细胞 NHL (B-NHL) 的上市申请。CASI 的何博士告诉 BioWorld，预计将在 2025 年获得 B-NHL 的批准。CASI 与合源生物共享 CNCT-19 的全球商业权利和利润，并间接持有合源生物 12% 的股权。

陈玮 LEK 大中华区主管合伙人

NMPA 的批准是基于一项在中国进行的针对 39 名 r/r B-ALL 成人患者的单臂、多中心、关键性研究的临床结果。

LEK 大中华区主管合伙人陈玮告诉 BioWorld，中国在细胞治疗领域的关键优势，特别是允许开展 IIT，使公司能够更快地进入临床阶段，并收集可用于 NMPA IND 申请的数据，以支持其在美国和其他市场拓展。她说，IIT 试验由卫生部授权，不属于 NMPA 监管流程的一部分。

“跨国公司明确表示对中国进行早期临床数据校正的能力感兴趣。诺华、阿斯利康和至少一家其他跨国公司已与上海的 CBMG [西比曼生物科技(上海)有限公司] 签署协议，以支持他们在中国的业务，”她说。

“一些中国公司也在全球展示了他们的专业知识。例如，亘喜生物最近被阿斯利康收购，这表明该公司能够更快地制备细胞，”陈玮女士说。



CAR T 治疗管线蓬勃发展， 旨在治疗世界上最大的癌症群体

截至 2024 年 1 月 31 日，中国已注册超过 300 项 CAR T 试验，超过美国，成为 CAR T 疗法临床试验数量最多的国家。根据 BioWorld 和 Cortellis 的数据，CD19 是 CAR T 研究最热门的靶点。

中国杭州浙江大学胡永仙教授及研究人员指出，在过去十年中，中国 CAR T 细胞疗法快速发展，从 2013 年开始首次临床试验，到 2017 年中国已成为成熟开展 CAR T 细胞相关试验的国家。中国细胞治疗公司在 2021 年获得 23.7 亿美元的资金支持，此后他们的 CAR T 基础研究和试验成果显著增加，这使得大量患者需求得到满足。

中国是仅次于美国的全球第二大医药市场，其中癌症是导致死亡的主要原因，中国每年新增癌症病例超过 400 万例，死亡人数超过 280 万。中国常见各类癌症的五年生存率明显低于美国。

例如，宫颈癌、淋巴瘤和白血病的生存率相差 40%。根据最新估计，中国每年约有 73,000 例新诊断的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 病例。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤在淋巴瘤中占比最高，并且极具侵袭性。难治性癌患者的临床选择相对有限，因此该领域显示出巨大但未得到满足的需求。

由于晚期疾病缺乏治疗方案，对于中国 CAR T 细胞治疗市场而言，最具商业前景的三个主要治疗领域是 NHL、多发性骨髓瘤和急性淋巴细胞白血病。CAR T 细胞疗法提供了一种个性化的治疗方法，以提高治疗效果，同时最大限度地减少不良事件。许多正在进行的早期试验正在评估 CAR T 细胞疗

法治疗实体瘤（如胶质母细胞瘤和肝细胞癌）的疗效。

根据 BioWorld 报道，中国药品监管机构于 2021 年 6 月批准了复星凯特生物科技有限公司的 FKC-876，这是中国首个 CAR T 疗法。该 CAR T 疗法在美国和欧盟的商品名为 Yescarta (阿基仑赛)，在中国，FKC-876 的商品名为奕凯达 (阿基仑赛)，中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 在 FDA 批准后三年多批准了这一靶向 CD19 的 CAR T 疗法。该 CAR T 细胞疗法适用于既往接受过二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤 (relapsed or refractory large B-cell lymphoma, r/r LBCL) 的成人患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL。“复星凯特首个 CAR T 疗法在中国获批，标志着中国细胞治疗发展的新篇章，” 国金证券医疗分析师赵海春表示。

中国 CAR T 的监管批准意味着这些新疗法正在进入商业化阶段，但分析师赵海春指出，国家药品采购政策可能会阻碍销售，因此在中国商业化细胞疗法存在风险。中国有超过 1,400 家有资质的医院可提供 CAR T 疗法，预计这一数字还会上升，这将有助于中国 CAR T 市场的增长。

迄今为止，中国已有五种 CAR T 疗法获批。获批的首个由中国自主开发的 1 类新药是药明巨诺的抗 CD19 疗法 Carteyva (瑞基奥仑赛, Relma-cel)，于 2021 年 9 月获批用于治疗既往接受过二线或以上系统性治疗后的 r/r LBCL。它是中国首个自主研发的 CAR T 产品，并作为 1 类生物制品获批，也是全球第六个获批的 CAR T 产品。除用于治疗 r/r LBCL 外，这

家总部位于上海的公司还在探索 Relma-cel 用于治疗其他血液系统恶性肿瘤，包括滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和急性淋巴细胞白血病。

何时无

CASI 首席执行官

CASI 和合源生物的 CNCT-19 是首个由中国本土公司开发的靶向 CD19 的 CAR T。它也是中国首个商业化的细胞治疗产品，旨在治疗 r/r B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)。CASI 首席执行官何时无对 BioWorld 说，预计 B 细胞 NHL 有望在 2025 年获得批准。CASI 从合源生物获得了该 CAR T 的全球权利。

“中国刚刚批准了第二款 BCMA CAR T，我认为中国可能不会批准超过三款，”他说，后来的入局者可能需要开展与已获批对照药物的头对头试验。他说，这些试验还需要招募更多的患者。

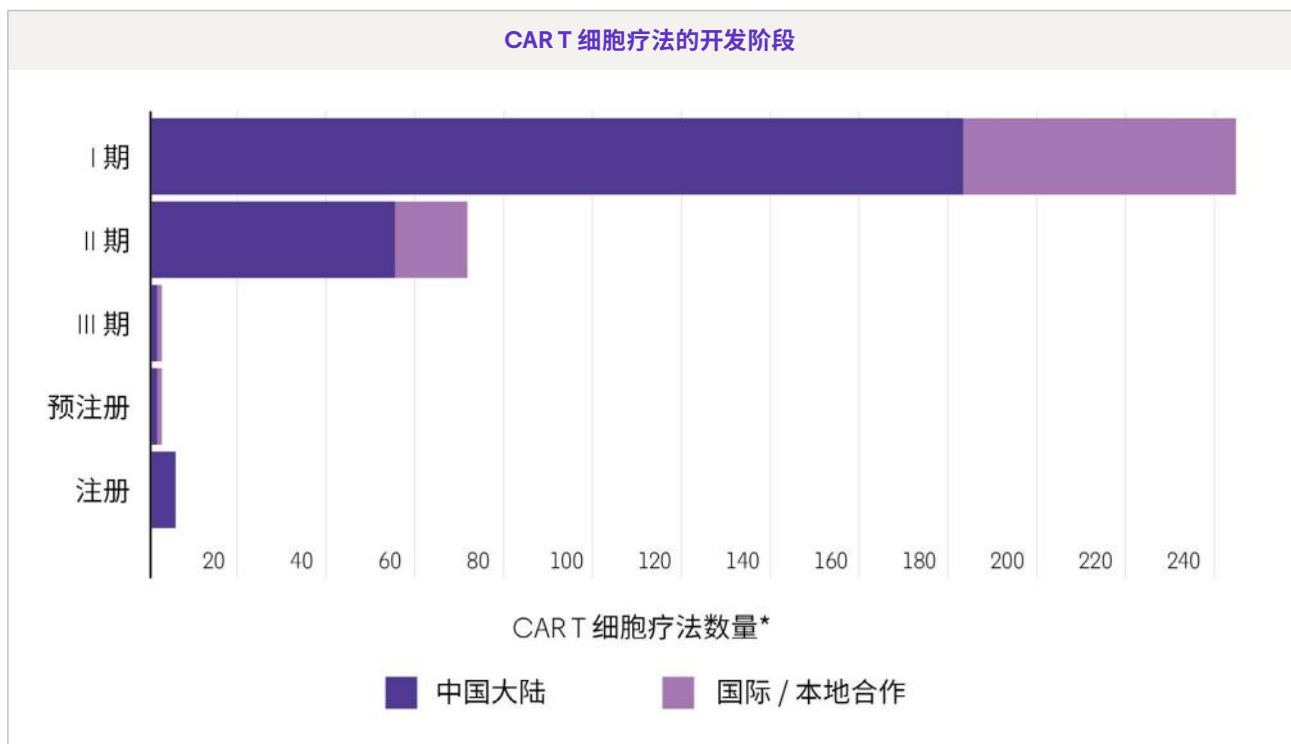
“我们合源生物的疗法已在美国获批进行成人 B-ALL 的 III 期临床试验，”他说，并指出全球只有两三种药物获批用于成人 B-ALL。

“我们可能永远不会在美国花费 2 亿美元来获得批准，但可能有大公司愿意这样做。”他说。

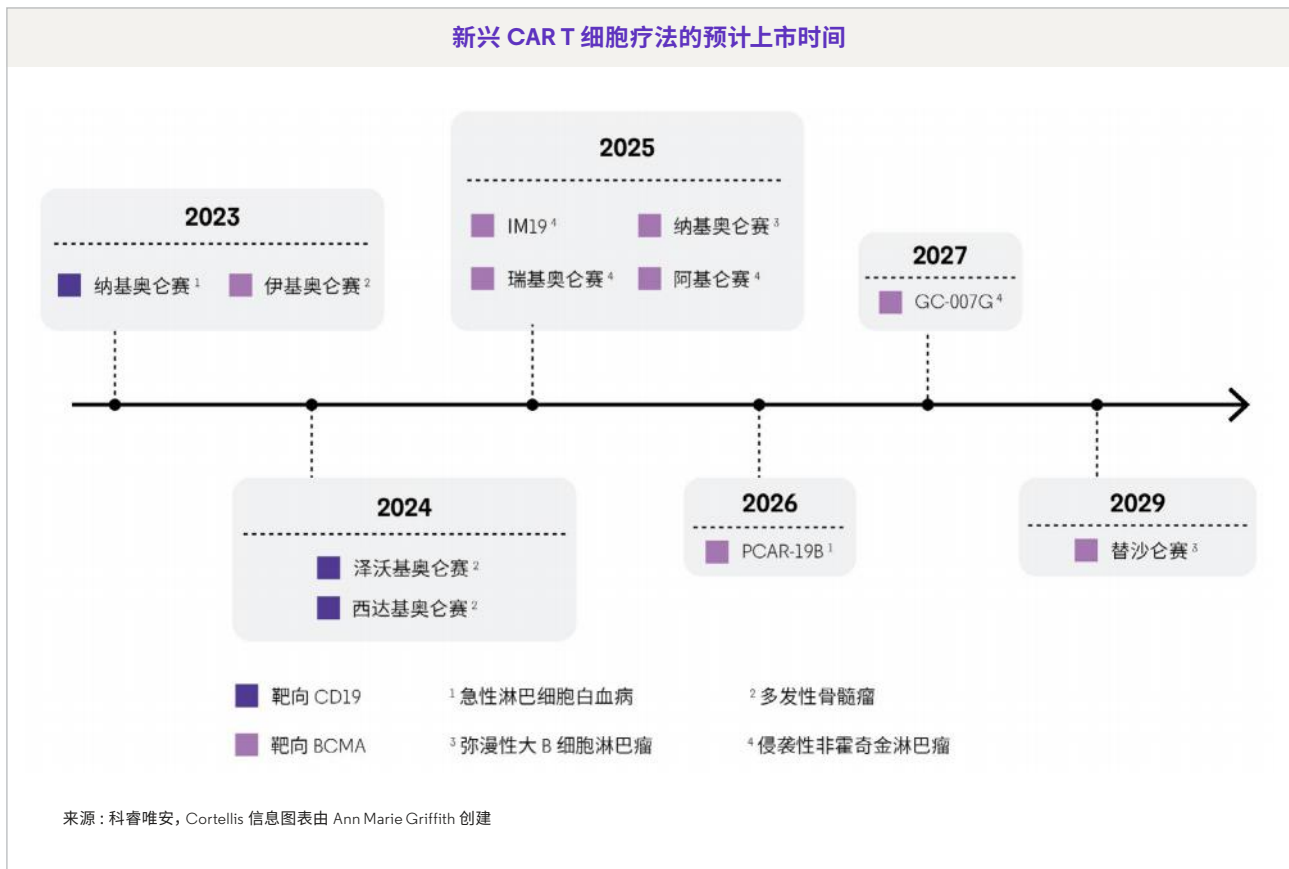
“当新增合源生物的 CD19 CAR T 时，中国已经有 50 多家公司在开发 CD19 CAR T，但我认为 CDE [Center for Drug Evaluation, NMPA 药品审评中心] 不会批准超过五种 CD19 CAR T 疗法。”

中国的 CAR T 试验格局

中国在全球范围注册超过 300 项 CAR T 疗法临床试验，位居首位



CART 批准			
产品	发起方	适应症	批准日期
Yescarta (中国商品名: 阿基仑赛, FKC-876 阿基仑赛); 靶向 CD19	复星凯特	既往接受过二线治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤 (包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)	2021 年 6 月
Carteyva (瑞基奥仑赛); 靶向 CD19	药明巨诺	既往接受过二线或以上治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	2021 年 9 月
Fucaso (伊基奥仑赛); 靶向 BCMA	南京驯鹿和信达生物	复发或难治性多发性骨髓瘤	2023 年 7 月 - 首次国内批准
纳基奥仑赛 (HY-001, CNCT-19); 靶向 CD19	合源生物 / 凯信远达 (CASI)	复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	2023 年 11 月
泽沃基奥仑赛 (CT-053, Zevor-cel); 靶向 BCMA	Carsgen	既往接受过三线治疗后复发或难治性多发性骨髓瘤	2024 年 3 月 - 第二次国内批准



新获批用于 治疗多发性骨髓瘤的 CAR T 疗法

科济药业控股有限公司 (Carsgen) 的 BCMA CAR T 疗法 CT-053 (泽沃基奥仑赛 / Zevor-cel) 于 2024 年 3 月在中国获批用于治疗既往接受过至少三线治疗后复发或难治性多发性骨髓瘤。Carsgen 将 Zevor-cel 在中国大陆的商业权利授权给华东医药股份有限公司, 交易金额高达 1.52 亿美元。

Carsgen 公司的研发管线中有 11 种 CAR T 细胞疗法, 其中 5 种已进入临床试验阶段。继先导候选药物 CT-053 之后, 靶向 Claudin18.2 的 CT-041 用于治疗胃癌 / 胃食管结合部癌和胰腺癌, 靶向 GPC3 的 CT-011 用于治疗肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。CT-041 处于 II 期临床试验阶段, CT-011 处于 I 期临床试验阶段。研发管线中的其他 CAR T 候选药物靶向 CD19、EGFR / EGFRvIII 和间皮素, 以及一种靶向 CLDN18.2 的单克隆抗体。

“在传统治疗领域, 由于现有的治疗方案存在局限性, 复发或难治性多发性骨髓瘤患者的预后仍然非常严峻,” Lummicar 1 试验的主要研究者、北京朝阳医院血液科主任陈文明说。

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种无法治愈的恶性浆细胞疾病, 约占所有血液系统恶性肿瘤的 10%。随着中国人口老龄化和预期寿命的延长, 预计 MM 患者的数量将会增加。根据 Frost & Sullivan 的数据, 2023 年中国约有 15.3 万人患有 MM, 预计新增病例数将以每年 23,200 例的速度增长, 截止 2030 年, 中国 MM 的患者预计将达到约 266,300 例。

英国剑桥的阿斯利康公司获得了亘喜生物技术公司的 BCMA 和 CD19 双靶点 CAR T 疗法 GC-012F, 用于治疗 MM 和其他血液恶性肿瘤, 以及自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮。

总部位于中国苏州的亘喜生物一直在加快开发其双靶点 CAR T 细胞疗法, 该公司使用其 “FasTCAR” 自体平台来提供更年轻、更新鲜的 T 细胞, 并使用其 “TruUCAR” 同种异体平台以更低的成本快速生产现货型药物。该公司拥有 “次日” 生产工艺, 将标准生产时间从 1 到 6 周缩短到 22 到 36 小时。但速度并不代表全部。在之前接受 BioWorld 采访时, 亘喜生物创始人兼首席执行官曹卫表示, “MM 患者和医生最关心的是产品交付的一致性。等待时间需要缩短, 交付时间需要保持一致, 这样患者才能管理自己的生活, 医生才能管理患者。”

中国国产 CAR T 疗法正在兴起

中国后期的 CAR T 细胞疗法研发管线强大而多样化; 这些药物靶向 CD19 和 BCMA 通路, 用于治疗 B 细胞恶性肿瘤, 如 ALL、MM 和 NHL。新的药物靶点包括 APRIL (一种增殖诱导配体) 受体调节剂、Claudin18 调节剂和 BCMA / 抗 CD19 双靶点通路。然而, 这些更新的疗法在中国仍处于早期开发阶段。

张杰 (Jay Zhang) Triarm Therapeutics 首席执行官

总部位于旧金山的 Triarm Therapeutics Ltd. 通过其在中国的研发团队和在中国台北的临床团队在中国进行研究者发起的试验 (investigator-initiated trials, IIT)。约 10 年前, 中国还不允许在国内进行首次人体试验, 而现在, 在某些情况下, 中国是首个生成数据的国家。

Triarm 在上海有一个研发团队, 在中国台北有一个临床团队。Triarm 首席执行官张杰告诉 BioWorld, 中国台北与美国 FDA 在临床数据方面保持一致, 中美双方均接受这些数据。

该公司在美国正进行一项 CD19 CAR T 的 I 期临床试验, Triarm 在台北正进行几项 CAR T IIT, 包括治疗霍奇金淋巴瘤 (Hodgkins lymphoma, HL) 的 CD30 CAR T、治疗 HL 和 NHL 的 CD30 / CD20 双靶点 CAR T 以及 HER2 CAR T。此外, 还有治疗实体瘤的 CD70 CAR T 和治疗自身免疫类疾病的 CD19 CAR T。

除用于治疗肿瘤之外, CAR T 疗法还可用于治疗自身免疫性疾病, 这将推动该疗法从危及生命的治疗领域扩展到慢性疾病领域。张杰表示, Triarm 的非病毒疗法和较低的价格对于面临慢性疾病而非危及生命疾病的患者更具吸引力。

人工智能与临床诊断：道阻且长

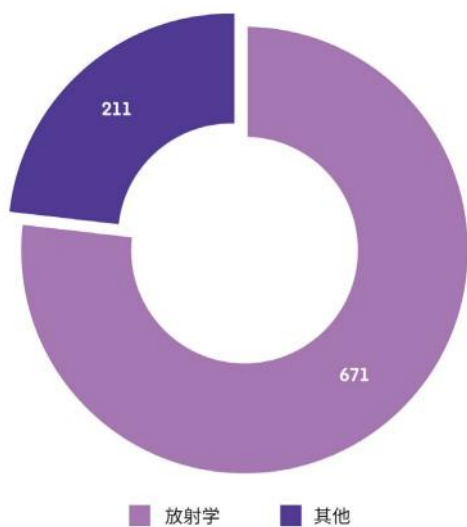
人工智能 (AI) 革命为彻底改变医学诊断创造了绝佳机会, 可显著提高诊断患者的准确性、速度和效率。

AI 算法可分析医学影像, 例如 X 线检查、磁共振成像 (MRI)、超声波、计算机断层 (CT) 扫描和双能 X 线吸收法 (DXA) 扫描图像。AI 可以处理海量的患者数据, 包括 2D/3D 成像、生物信号、电子健康记录以及人口统计信息、病史和实验室检

查结果。这些算法可以快速识别不同的模式和异常, 并能够查询广泛的数据集、查明临床医生可能遗漏的生物标志物, 并提高诊断和治疗的精度。

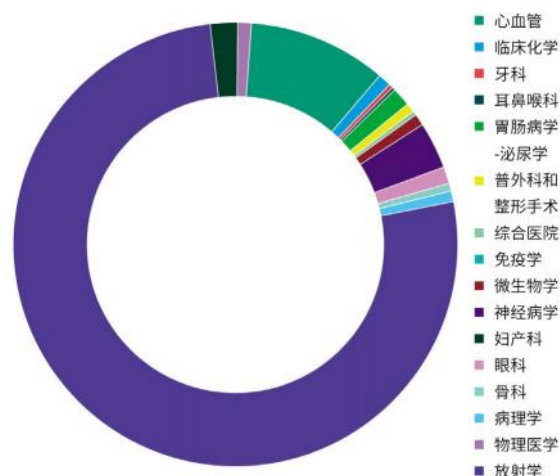
虽然这种数据分析的应用本身就很出色, 但从多模式来源全面了解患者的能力可以帮助诊断医生找到疾病的根源, 更准确地治疗患者, 甚至挽救生命。

人工智能在医疗健康领域的应用：放射学及其他



来源：美国食品药品监督管理局

按不同领域划分的人工智能在医疗健康领域中的应用



来源：美国食品药品监督管理局

创造市场

在初创企业的涌现和资金投入增加的推动下，AI 诊断市场有望在这个十年结束前快速增长，主要参与者专注于使用 AI 支持的诊断解决方案制定创新的产品开发战略。

致力于将 AI 整合到其诊断产品中的公司包括 GE Healthcare、Philips Healthcare、Aidoc 和 Siemens Healthineers。然而，在产品进入市场之前，制造商必须克服重大障碍。

数据保护方面缺乏共识以及与伦理方面兼容性不足是主要障碍之一。训练数据的质量是另一个重大障碍，而医生对人工智能支持系统的了解和信任也是一个挑战。对于希望进入诊断市场的制造商来说克服监管障碍是另一个障碍。此外，医疗保健体系内可能存在对这些制造商不一致的激励措施，这些措施可能不支持人工智能的采用 (Teodoridis, 2022)。

当今的人工智能工具

人工智能驱动的诊断工具正在彻底改变医学图像的准确解读。这些工具由先进的机器学习算法提供支持，获得了广泛赞誉，尤其在放射学领域获得了多项 FDA 批准。

人工智能可以让医疗保健专业人员制定更有针对性、更高效的治疗策略，改善患者的医疗保健体验，提高患者的整体满意度。除了支持面向患者的决策外，自动化系统有可能提高工作效率、优化资源配置并为医疗保健系统节省成本。

随着人工智能生成的数据越来越复杂，监管机构和政策制定者越来越担心潜在的偏见、透明度和问责制问题。对此，研究人员和从业者一直在积极开发和完善可解释的人工智能 (XAI) 技术，以提供更加透明的产品。“量子人工智能仍处

2015-2023 年每年获批的人工智能医疗器械数量



于发展的早期阶段，在广泛应用之前，还有许多技术挑战需要克服。”

人工智能驱动的临床决策支持系统 (CDSS) 为患者做出明智的护理决策提供实时帮助，并将为医疗保健专业人员提供根据患者个体特征量身定制的循证建议和治疗指南。它们可以帮助临床医生应对复杂的医疗场景、优化治疗策略并改善患者的治疗结果。

然而，随着人工智能应用变得越来越复杂，人们对伦理和责任的担忧也有据可查 (Jones, 2023)。不仅支持系统将日趋成熟，人工智能在诊断领域的应用也将紧随个性化医疗、分散式护理和日益激烈的市场竞争等行业大趋势。

制造商	设备	概述
Philips Healthcare	超声成像系统	Philips 提交了一项名为“用于引导肝脏成像的人工智能神经网络超声系统”的专利申请。该系统旨在利用人工智能神经网络 (ANN) 精确量化肝肾比，从而增强肝脏成像效果。该专利于 2021 年 6 月发布，目前尚处于待审批状态。(Teodoridis, 2022)
Siemens Healthineers	影像诊断	Siemens Healthineers 提交了一项名为“A 驱动的纵向肝脏局灶性病变分析”AI 产品专利申请。该方法利用 AI 分析肝脏病变，具体步骤包括：从初始图像中提取掩膜，传播感兴趣区域，进行跨图像评估，选择最佳掩膜，以及表征跨序列和时间点的病变特征。该专利于 2023 年 7 月公布，目前尚处于待审批状态。(Jones, 2023)
FUJIFILM	影像诊断	FUJIFILM 提交了一项关于医学图像处理装置、肝脏分段方法和程序的专利申请。该专利能够将医学图像中的肝脏分割成多个部分，这些医学图像可以是 CT 扫描图像、MRI 图像、超声图像或 PET 扫描图像。该专利于 2022 年 7 月由 FUJIFILM 首次申请，并于 2023 年 3 月公布，目前尚处于待审批状态。(科睿唯安, Derwent)

来源：公开记录，科睿唯安 Cortellis* 专利申请并不能确定该发明符合适用的法律法规，也不能确定在该发明中人工智能的使用符合适用的法律法规

市场将追随创新

人工智能驱动的诊断工具将越来越多地利用预测分析来预测疾病进展，并识别有患某些疾病风险的个体。通过使用越来越容易获取的纵向患者数据来识别细微的模式和趋势，人工智能系统可以帮助医疗服务提供者积极干预，以预防疾病进展或并发症。

人工智能在医疗诊断领域的未来包括开发便携式和床旁诊断设备，这些设备利用人工智能算法进行实时分析。这些设备可以在床边、偏远地区甚至家中实现快速准确的诊断，从而使患者和医疗保健提供者能够获得及时的决策信息。

新的参与者将进入市场，大型科技公司，如 OpenAI 的 DeepQA 和 Google 的 DeepMind，正在开发用于医疗诊断的通用人工智能 (GAI) 应用，但目前尚不清楚这些应用是否会进入医疗市场。随着无数公司和机构开始创建人工智能驱动的工具，随之而来的是对互操作性标准和协议的需求，

以确保这些工具之间的无缝协作和有效性。

然而，量子人工智能仍处于开发的早期阶段，在能够广泛应用之前，还有许多技术挑战需要克服。研究人员正在积极探索各种方法，将量子计算原理整合到人工智能算法和应用中，目标是释放新的能力，并推动人工智能领域的发展。我们不能低估量子计算在应对超出经典计算能力的挑战方面的增长潜力。量子人工智能可能实现更高效的优化算法、更快的机器学习模型训练以及对大型数据集更强大的模式识别能力。

与所有人工智能应用一样，这仅仅是一条少有人走的道路的开始。人工智能在医学诊断领域的未来将以创新、增长和致力于改善患者护理为特征。通过利用人工智能技术的强大功能，医疗服务提供者可以获得新的见解，加速诊断流程，并最终挽救生命。



战略与商业化

创新十年，未来十年—— 致敬中国生物医药创新奋斗者们

医疗健康转型升级：中国大陆生物医药创新的自我进化

生物制药研究领域经历了一场演变，对全球生物制药行业和医疗健康体系产生了重要影响。这一变革在中国尤为显著，中国政府将生物制药行业的发展与创新提升为国家级战略计划；过去十年间实施的各种政策营造了有利创新的环境，使中国成为全球生物制药领域一股举足轻重的力量。

推动这一变革的动力可追溯到中国政府陆续推出的几项重大举措。具体而言，“中国制造 2025” 战略确立了重点发展的十大领域，其中就包括生物医药领域。同时，“健康中国 2030” 规划纲要制定的目标之一是到 2030 年中国健康服务业总规模将达 16 万亿元人民币。此外，《“十四五” 医药工业发展规划》重点支持设立国家和省级创新中心以增强区域能力，促进生物制药生态系统内的合作。

中国一直致力于优化药品审评审批流程，这对其生物制药产业极为重要。自 2015 年以来实施的一系列改革旨在精简相关流程，缩短审批时间，增加患者获取创新疗法的机会。在这些改革当中，包括出台药品上市许可持有人制度 (MAH) 和创新药优先审评通道。从近年来新药申请和获批数量显著增加即可看出，这些改革措施的影响显而易见。

得益于种种举措，目前中国目对全球创新药管线贡献位居全球第二，约占新药总数的 23%。中国也已成为国际临床试验与合作中心，进一步融入全球生物制药创新生态系统。本报告中科睿唯安的数据展示了新药获批数量的增长，强调了新药开发策略在质量上的进步，即优先考虑以患者为中心的护

理和临床疗效。

医疗保障制度的改革重要性也是不言而喻。中国政府通过构建多层次医疗保障体系来提高创新药物的可及性，同时确保患者能够负担得起。国家医保药品目录不断扩大，现已包含众多创新疗法，这彰显了中国政府在提高患者可及性的同时，力争通过价格谈判兼顾医疗成本与行业可持续发展的决心。

本报告全面分析了中国大陆生物制药行业在过去十年的发展历程。报告突出了中国在监管改革、创新能力和合作方面取得的重大进展，这些进展共同确立了中国在全球生物制药发展领域的领导地位。持续的研发投资、政策支持和国际合作对于维持这一发展势头显然至关重要。

尚待批准通过的《美国生物安全法案》标志着国际生物制药关系来到一个关键时刻，尤其是对中国的制药行业将会产生深远影响。该法案虽然带来了更严格的监管审查和潜在的贸易壁垒等挑战，但也为中国在国内寻求增长和创新开辟了新的思路。其长期影响将取决于两国如何继续驾驭这一不

断演变的格局，以及如何有效适应生物制药领域不停变化的地缘政治现实。

国家安全利益与全球合作之间的相互作用将塑造跨国医药创新的未来。

迄今为止，中国生物医药创新历程已取得了诸多重大成就和具有变革意义的进展。然而，仍需保持警觉并主动应对这充满活力领域出现的新兴挑战。本文提供的洞见不仅是为了展现和纪念过去取得的成就，也是为未来的努力方向提供一个路线图，以提升国内外患者在医疗健康方面的福祉。科睿唯安必将竭尽所能，支持所有利益相关者们达成目标。



Henry Levy

科睿唯安生命科学与医疗健康总裁



**展望未来，
持续的研发投资、政策支持和国际合作
对于维持这一发展势头显然至关重要。**

未来十年医药产业怎么运转

当整个医药市场进入存量时代，千篇一律的焦虑扑面而来。

过去十年，大家最没有想到的就是创新的迅猛，另一个最没有想到的就是竞争越来越激烈。

市场从无限增长到有限存量竞争。人们不能再幻想按照上一个周期的方法和逻辑去赚取想象中的高额回报了，内资企业通过仿制药获取高额回报的历史结束了，外资企业通过已过专利期的原研药获取高额回报的历史结束了，Biotech 都要变成 Pharma 的历史结束了。

提质增效是产业公司价值创造的基本盘。以产品差异化和成本优势为代表的价值创造，是当下竞争最大的底层逻辑。价值创造所对应的是回报，全世界医药市场的增长，核心驱动是保险。药品支付的核心一定不在自费。中国医药市场的增量时代正是得益于医保的广覆盖，仿制药分享了这个红利，而从仿制药到创新药支付生态的探索，现在才刚刚开始。支付制度左右价值创造，支付制度决定创新可持续。

面对国内市场严重内卷，中国医药企业被逼出海。而事实上，只要中国医药企业进入到创新药领域就必须面对全球市场。从投入产出考量，既然是研发的全球新药，就务必要全球市场来分摊高昂的研发成本。这是铁的逻辑，除非你不做创新药研发。

目前就全球医药市场而言，美国市场占比超过 40%，欧洲市场 20%，中国市场占比 10%。当然，美国和欧洲 GDP 总量在全球占比也超过了 40%，但人口占比仅 15%。而包括中国在内的一带一路沿线国家总人口 44 亿占全球 2/3，GDP 总量占全球 40%。仅东南亚十一国人口就超过 6 亿。

今天决定全球区域医药市场大小的逻辑是价格。其背后的支撑是 GDP，是购买力。历史上的创新药天然等于高价格，而高价格创新药往往只在经济发达国家拥有市场，当市场无法支付高价格时，也难觅创新药的身影。

强化这一逻辑的还有关键一项：创新药的源头往往都来自发达国家的 MNC，他们商业逻辑里的市场预期一开始也没有计算进支付能力较低国家和地区。因为一旦进入这些市场就必然降低创新药价格，但牺牲价格对传统 MNC 而言，是需要谨慎考虑的因素。

未来决定全球区域医药市场大小的逻辑会不会变？除了价格逻辑，是否会催生一个人口数量的逻辑，即人在哪里？患者在哪里？美国是全球唯一政府不支配药价的地区。除此之外的广阔市场，都正在以自身能够承担的价格，适配创新药。

支撑这一因素的关键一项正在形成，大量中国创新型医药企业具备了研发制造创新药的能力，也就是说创新的源头增加了来自发展中国家的医药企业。这些企业在短时间内显然难以与传统 MNC 竞争欧美发达市场，它们开始思考那些目前没有创新药可用、创新药市场尚存蓝海的国家和地区。

但是，现实中的最大挑战是：大量欠发达或发展中国家、地区对新药的准入按照历史惯性，只看产品是否获得 FDA 批准，如果没有，就不能进入本国市场。这是一个非常致命的要求，创新药要获得 FDA 批准就意味着巨大的临床投入和高昂的市场价格，而这恰恰是发展中国家地区无法支付的。

如果上述发展中国家地区能够本着科学原则，认可中国药监部门对创新药的审评审批，认可中国临床试验数据，实现科学审评，那将是这些国家地区患者的福音。全球医药市场格局和全球医药企业竞争将由此进入到一个全新的时代。

创新和国际化是中国医药企业新十年的时代使命。

这里有一个问题，过去十年，传统医药企业转型创新总被问到一个灵魂问题：你有没有创新基因？这里的潜台词是你过去没有搞创新研发的经验，没有科研团队，你是不适合搞创新研发的，但过去十年转型成功的传统医药企业给出了答案，所谓的创新基因，核心是组织文化，是要解决组织变革的问题。而组织变革的指向不是跟辉瑞等 MNC 去比拼阵地战，是要发挥自身组织效能，加强 BD，长短结合，沿着创新商业闭环的道路构建自己的逻辑框架。真正的企业家此时最见高低，相信自己，相信常识和规律。每家企业都有一条自己的创新之路。

过去 10 年，加快审评审批、医保国谈、18A、转型、集采中标、A+ 轮融资、加入 ICH、一致性评价、MAH、对外授权……多个关键词萦绕着中国医药行业创新的发展。伴随而来的是，中国医药行业创新迎来了让人意想不到的巨大进化。

中国医药创新的发展历程可以上溯到 1993 年专利法修订对药品知识产权保护，2006 年国家重大新药创制，特别是 2015 年药监改革引爆了中国医药创新大潮。全行业共识，以 2015 年作为创新新里程，2024 年是第十个年头。

站在创新十年的起点，研判未来十年趋势，特别是当下资本寒冬，创新生态振荡，更加需要从过去十年的实践中去总结经验教训，而不是因为失去对环境控制就只剩下焦虑，更不能因为焦虑就只剩下努力避免损失这一个选项，我们永远需要聚焦机会和胜利，开启更加坚定不移的未来十年。



谭勇

中国医药企业管理协会副会长
《E 药经理人》出品人裁

数据来源

科睿唯安始终运用全球生命科学领域客户信任的广泛数据、专有技术和工具，编著此报告。

Cortellis 竞争情报™：提供全球药物研发管线、交易、专利、全球会议和公司信息以及制药行业的最新动态和新闻稿。Cortellis 竞争情报的药物研发时程与注册成功率预测是一款专利保护的预测分析工具，采用统计建模和机器学习，更可靠、更准确地预测药物开发里程碑、时间进程和成功概率。

Cortellis 全球药政法规情报：支持战略决策和注册申请，避免查询多数据源和内部处理翻译。

疾病概况与预测报告：提供全面的市场情报和可执行的洞见，涵盖 180 多个适应症，帮助优化长期疾病战略。

流行病学情报：特定疾病广泛和深度的流行病学的的数据与预测，以评估市场潜力、划定细分患者群体以及做出基于可靠预测的商业决策。

中国深度报告：针对中国特定适应症的市场分析报告，以帮助洞悉商业机会，优化中国市场开发策略。

Cortellis 交易情报™：结合强大且全面的交易情报来源和最优质数据的新版可视化用户界面，帮助您在不影响尽职调查效果的前提下快速寻找最佳交易。

Cortellis 临床试验情报™：详细了解临床研究中心和试验方案的综合来源（包括生物标志物、靶点和适应症）。

Cortellis 药品情报数据库™：提供可靠的、易于检索的市场销售、生产制造和专利数据的一站式解决方案。

真实世界数据和分析：通过医疗索赔、电子健康记录、处方数据等提供全面的市场信息和所有利益相关方和服务中心的深层、客观的信息。

市场准入和报销支付方研究：从品牌层面分析了支付方政策对医生处方行为的影响，以便客户可以优化其市场准入策略，并确定如何针对特定利益方制定产品最佳定位。

BioWorld™：行业领先的行业资讯平台，专注于最具创新性疗法和医疗技术提供切实可行的情报。

德温特创新平台™ (Derwent Innovation™)：市场领先的专利研究和分析平台，提供全球值得信赖的专利和科学文献。具备增强的内容、专有的检索和数据情报技术，帮助全球 40,000 多名创新者和法律专业人员找到复杂问题的答案。

Web of Science™：全球最大的且独立于出版机构的引文索

引和科研信息平台，通过组织整理全球科研信息来帮助学术界、企业、出版机构和政府加速科研步伐。

科睿唯安编著者

Mike Ward

全球思想领袖、生命科学与医疗保健，科睿唯安

曾亚莉

科睿唯安生命科学与医疗健康高级咨询顾问

鲍书馨

科睿唯安生命科学与医疗健康高级咨询顾问

吴访

科睿唯安生命科学与医疗健康咨询顾问

张博雅

科睿唯安生命科学与医疗健康
医疗健康研究与数据分析师

近年来，全球范围内的基础生命科学研究取得了重大进展，导致生物制药行业进入了一个显著增长和创新周期。这使得制药行业的发展和创新成为众多国家的战略发展重点。

在过去十年里，中国医药健康产业已经上升至国家战略高度，这得益于积极鼓励和支持的政策环境。政府已经发布了一系列文件来促进生物制药产业的创新和升级，如《中国制造 2025》明确提出要聚焦生物医药及高性能医疗器械等十大重点领域；《健康中国 2030》提出中国健康服务业 2030 年达到 16 万亿的战略目标；《“十四五”医药工业发展规划》提出重点支持 10 个左右城市打造医药产业创新高地；《“十四五”生物经济发展规划》提升原始创新能力，发展壮大产业创新力量，打造高水平生物医药创新集聚区，积极融入全球生物医药创新体系。

在此大背景下，我国已基本形成一个相对完整的生物医药创新生态系统，从监管审评、医保支付、基础研究实力、大量的资本投入和企业创新能力相互作用和影响，持续激发

中国生物医药创新活力，打造新质生产力关键引擎，并取得诸多重大成果，并使中国成为全球创新药物研发的主要参与者。目前，中国创新药管线数量位居全球第二，占全球管线的 23%。此外，中国积极参与国际多中心临床试验并更加广泛、多元化地参与全球开发合作。科睿唯安全面的数据分析旨在，展现过去十年中国生物医药创新发展趋势与创新成果，致敬所有中国生物医药创新的参与者和贡献者们，以并自信、坚定的步伐迎接下一个更好的十年。

23%

目前，中国创新药管线数量位居全球第二，占全球管线的 23%。

01 中国药审持续改革，促进创新药高质量发展

药审改革不断深化，大大缩短创新药审评时长，推动创新快速发展

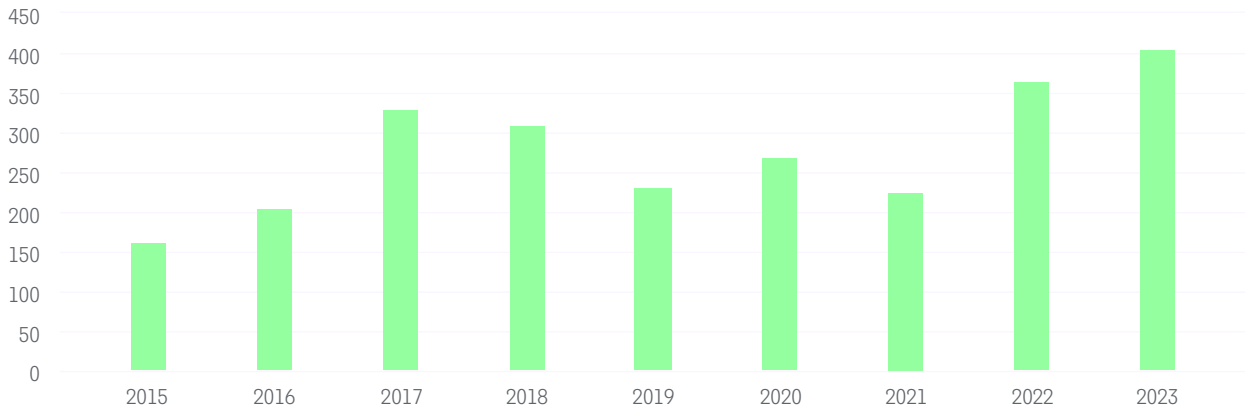
自 2015 年以来，我国出台并实施了一系列药品审评和审批制度改革措施，以促进生物制药行业的创新发展。2015 年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》和 2017 年《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》为生物医药产业创新发展明确了顶层战略，统筹考虑生物医药创新各环节所需要的支持，为后续系列政策理念转变和机制创新指明了方向。这些改革重点聚焦打击数据造假，减少审评积压，提高新药标准，简化审批流程，加快药物审批速度，鼓励支持创新，逐步与国际接轨，使更多中国患者能尽早获得全球最新疗法。改革的关键领域包括药品临床试验数据自查核查行动、药品上市许可持有人 (MAH) 制度和药品注册分类改革、开展仿制药质量和疗效一致性评价、设立优先审评审批制度，“鼓励药品创新，加快审批的相关政策”、临床试验备案制度，强化良好实验室实践 / 良好临床实践等。

按照时间线和重点成果，药审改革分为以下三个阶段：

第一阶段

第一阶段 (2015 年 7 月 - 2016 年初) 聚焦创建更加有效的药品

图 1: 2015-2023 年中国药品与生物制品及医疗器械新发布的法规相关文件数量



数据说明: 法规文件收录范围参见科睿唯安 Cortellis 法规情报数据库

数据来源: 科睿唯安 Cortellis 法规情报数据库

监管审评制度, 包括消除严重的药品注册申报积压 (包括临床试验申请和上市申请), 打击数据造假, 保证数据的真实性和完整性。引入药品上市许可持有人 (MAH) 制度试点, 使生产能力受限的研发机构和科研人员能够开展新药临床试验申报或新药申报, 此外, 重新定义药品注册分类使得中国新药定义与全球接轨。

第二阶段

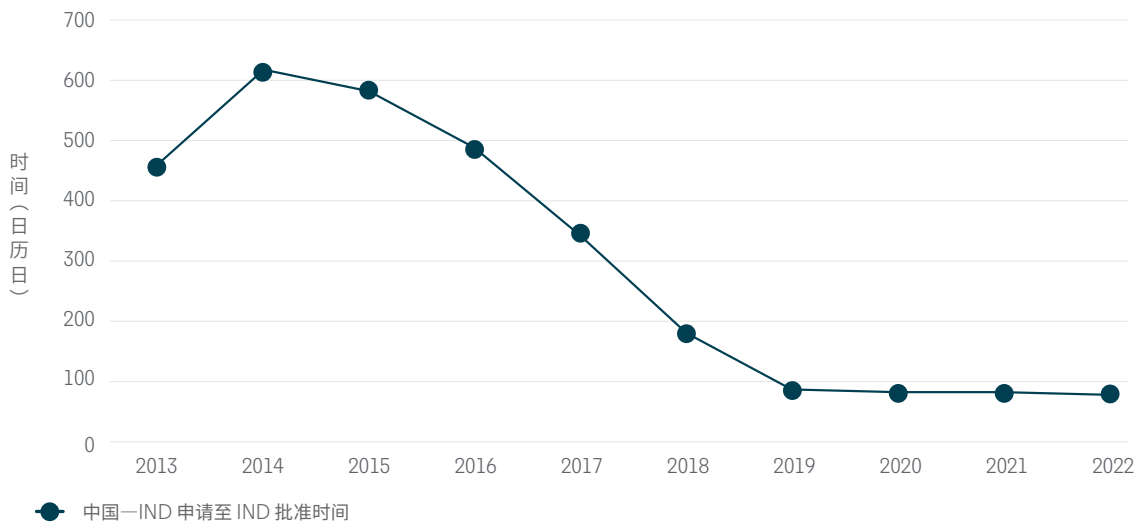
第二阶段 (2016 年 - 2019 年) 旨在优化细节并落地, 从加速审批流程、临床试验管理、生命周期管理和保障创新者权益四个角度鼓励创新, 中国食品药品监督管理局逐步建立上市药品目录集, 药品专利链接制度, 开展药品专利期限补

偿制度试点, 实施临床试验数据保护体系。2017 年 6 月原中国食品药品监督管理局加入国际人用药品注册技术协调会 (ICH), 成为中国与国际标准接轨的重要一步。

第三阶段

第三阶段 (2020 至今) 着重于全面深化创新药审评审批政策, 鼓励“以患者为中心、以临床价值为导向”的研发策略, 避免同质化内卷和社会资源浪费。与此同时, 国家药品监督管理局启动实施中国药品监管科学行动计划, 围绕建立科学、高效、权威的药品监管体系战略目标, 密切跟踪国际监管发展前沿, 加快推进监管新工具、新标准、新方法研究和转化应用。

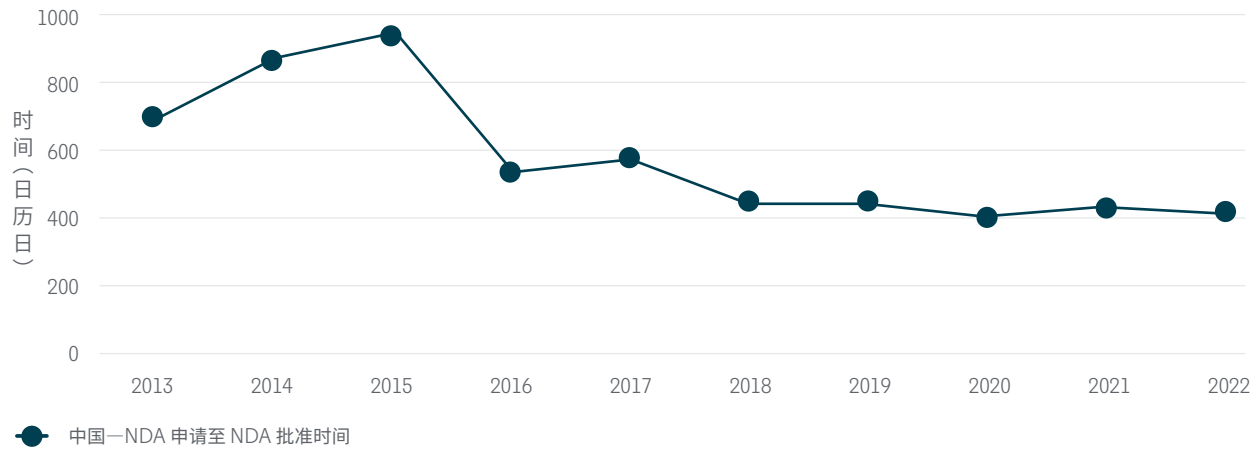
图 2: 2012-2023 年中国新药临床试验申请 (IND) 从递交申请到批准中位数时间



数据显示为 2012 年至 2023 年间获得 IND 批准的新活性成分 (NASs) 的相关数据。每年时间反映了连续三年的中位数, 例如, 2013 年的时间反映了 2012-2014 年 IND 从递交到批准时间的中位数。

数据来源: 国际监管创新中心 Center of Innovation Regulatory Science (CIRS*) Growth & Emerging Markets Metrics Programme (一项提供有关成长型市场和新兴市场监管环境的比较数据和信息的行业基准项目)

图 3: 2012-2023 年中国新药上市申请 (NDA) 从递交申请到批准中位数时间

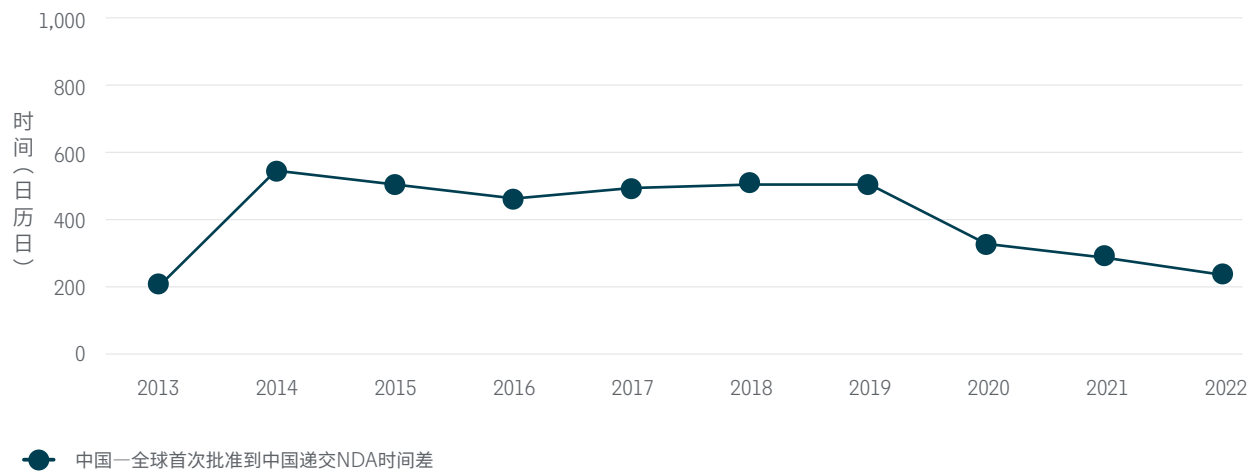


数据显示为 2012 年至 2023 年间获得 NDA 批准的 NASs 的相关数据。每年时间反映了连续三年的中位数，例如，2013 年的时间反映了 2012-2014 年 NDA 从递交申请到批准时间的中位数。

数据来源：国际监管创新中心 Center of Innovation Regulatory Science (CIRS*) Growth & Emerging Markets Metrics Programme (一项提供有关成长型市场和新兴市场监管环境的比较数据和信息的行业基准项目)

* 注：国际监管科学创新研究中心 (CIRS) 是科睿唯安旗下的一家位于英国的独立运营分支机构，隶属于科睿唯安 (英国)。CIRS 的使命是维护其在业界的权威领导地位，运用科学方法优化推进药品监管与卫生技术评估 (HTA) 的政策与流程。CIRS 为工业界、监管者、HTA 和其他医疗利益相关者提供国际性评估，可进行会面、辩论并通过法国科学的创新应用建立监管和报销政策，从而促进药品的可及性。

图 4: 2012-2023 年全球首次批准到中国递交 NDA 时间差

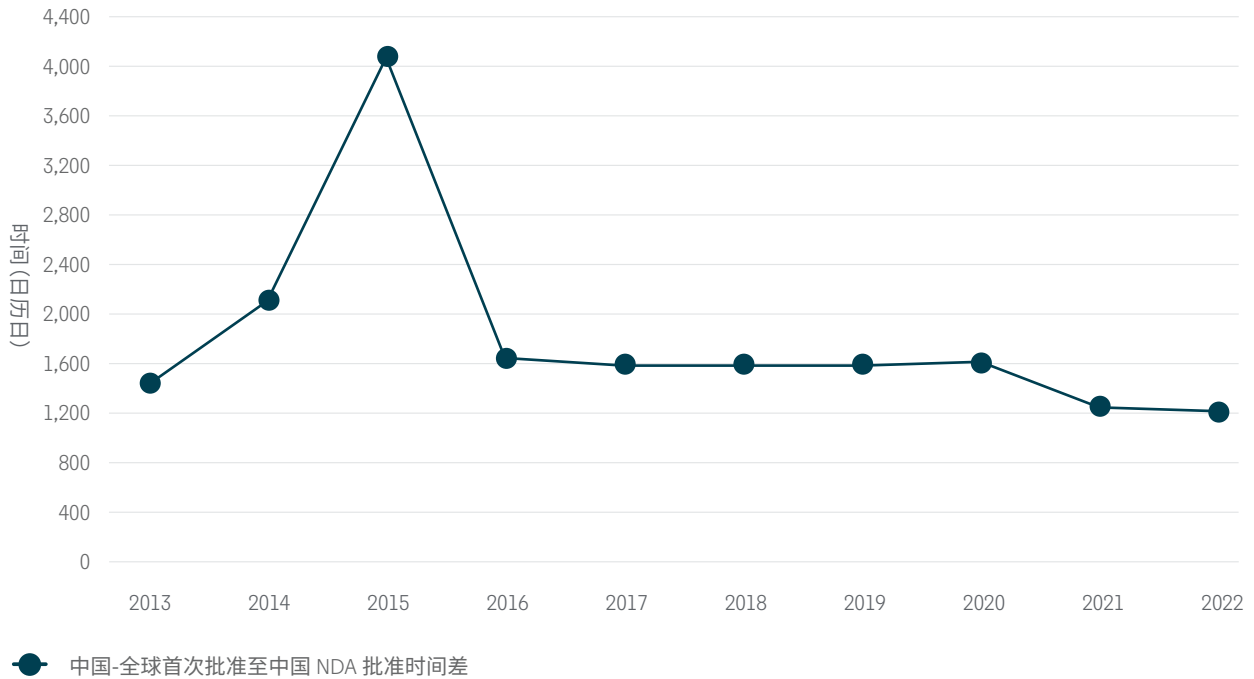


数据显示为 2012 年至 2023 年间获得 NDA 批准的 NASs 的相关数据。每年时间反映了连续三年的中位数，例如，2013 年的时间反映了 2012-2014 年获得 NDA 批准的时间差中位数。

数据来源：国际监管创新中心 Center of Innovation Regulatory Science (CIRS*) Growth & Emerging Markets Metrics Programme (一项提供有关成长型市场和新兴市场监管环境的比较数据和信息的行业基准项目)

* 注：国际监管科学创新研究中心 (CIRS) 是科睿唯安旗下的一家位于英国的独立运营分支机构，隶属于科睿唯安 (英国)。CIRS 的使命是维护其在业界的权威领导地位，运用科学方法优化推进药品监管与卫生技术评估 (HTA) 的政策与流程。CIRS 为工业界、监管者、HTA 和其他医疗利益相关者提供国际性评估，可进行会面、辩论并通过法国科学的创新应用建立监管和报销政策，从而促进药品的可及性。

图 5: 2012-2023 年全球首次批准到中国 NDA 批准时间差



数据显示为 2012 年至 2023 年间获得 NDA 批准的 NASs 的相关数据。每年时间反映了连续三年的中位数，例如，2013 年的时间反映了 2012-2014 年获得 NDA 批准的时间差中位数。

数据来源：国际监管创新中心 Center of Innovation Regulatory Science (CIRS*) Growth & Emerging Markets Metrics Programme (一项提供有关成长型市场和新兴市场监管环境的比较数据和信息的行业基准项目)

* 注：国际监管科学创新中心 (CIRS) 是科睿唯安旗下的一家位于英国的独立运营分支机构，隶属于科睿唯安 (英国)。CIRS 的使命是维护其在业界的权威领导地位，运用科学方法优化推进药品监管与卫生技术评估 (HTA) 的政策与流程。CIRS 为工业界、监管者、HTA 和其他医疗利益相关者提供国际性评估，可进行会面、辩论并通过法国科学的创新应用建立监管和报销政策，从而促进药品的可及性。

药审改革政策红利持续释放， 创新药加快上市步伐

自 2015 年临床试验数据核查和 2016 年新药按国际标准进行重新定义后，中国新药注册申报经历了短暂的调整期，从 2017 年 IND 和 NDA 申报数量逐渐恢复增长。根据科睿唯安统计，2023 中国新药 IND 申请主要还是以小分子化药为主，其占比略有下降。同时，随着治疗用生物制品开发不断推进，治疗用生物制品 NDA 数量从 2015 年的 9% 上升至 2023 年 42%。

自 2021 年起，新药批准数量进入爆发期，每年均有几十款创新药获批上市，惠及广大患者。2023 年批准 1 和 2 类新药批准文号数量 (89) 是 2018 年 (12) 的 7 倍多 (按批准文号统计)。

随着监管制度逐步与国际接轨，全球跨国药企积极推动其

7X

2023 年批准 1 和 2 类新药批准文号数量 (89)
是 2018 年 (12) 的 7 倍多 (按批准文号统计)。

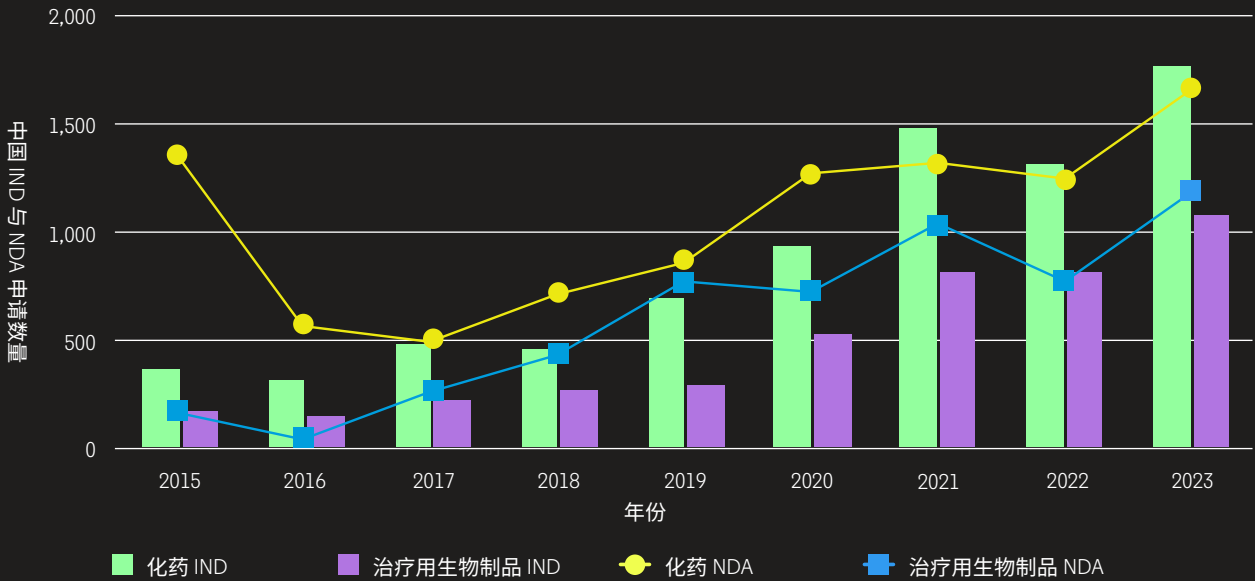
创新药更快、更早进入中国市场，力争做到同步开发与上市。勃林格殷格翰用于治疗成人泛发性脓疱型银屑病病的佩索利单抗于 2022 年 12 月在中国正式获批上市，仅比美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准晚 3 个月²。这是首个基本实现中国与全球同步研发、注册以及获批的创新药，该药用于治疗成人泛发性脓疱型银屑病。另外，辉瑞开发的 JAK3 抑制剂利特昔替尼胶囊³、罗氏的格菲妥单抗的中国获批时间差⁴都仅在 4-5 个月时间。

科睿唯安旗下国际药物研究中心 (CMR) 行业基准研究报告指出，中国已成为继美国和日本之后，全球第三大创新药全球首次上市国家，且占比逐年增加。除了中国本土创新药企业外，跨国公司也正在尝试将中国作为全球上市首发国家，比如：2018 年 12 月由阿斯利康和珐博进合作开发的全球

首创口服低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI)——罗沙司他获得国家药品监督管理局的上市批准⁵。2024年2月,罗氏制药的人源化抗补体蛋白 C5 单克隆抗体可伐利单抗注射液在中国获批上市⁶,用于治疗未接受过补体抑制剂

治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症成人和青少年(≥ 12 岁)患者。根据 NMPA 公示,该品种为全球同步研发,中国首先批准上市。

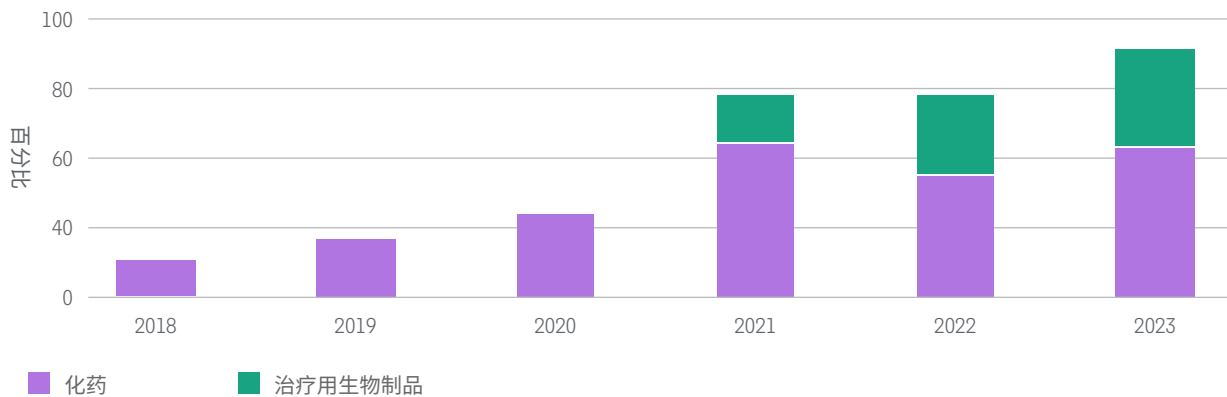
图 6: 2015-2023 年中国 IND 与 NDA 申请数量



化药 IND 为 1 和 2 类和 NDA 为 1,2 和 5.1 类; 治疗用生物制品 IND 和 NDA 为 1,2,3 类

数据来源: CDE 官网 2015-2023 年年度药品审评报告¹, 科睿唯安整理

图 7: 2018-2023 年中国 1 类和 2 类新药批准数量



注: 新药按新注册分类中 1 和 2 类化药和治疗用生物制品批准文号数量计算。统计不含中药。

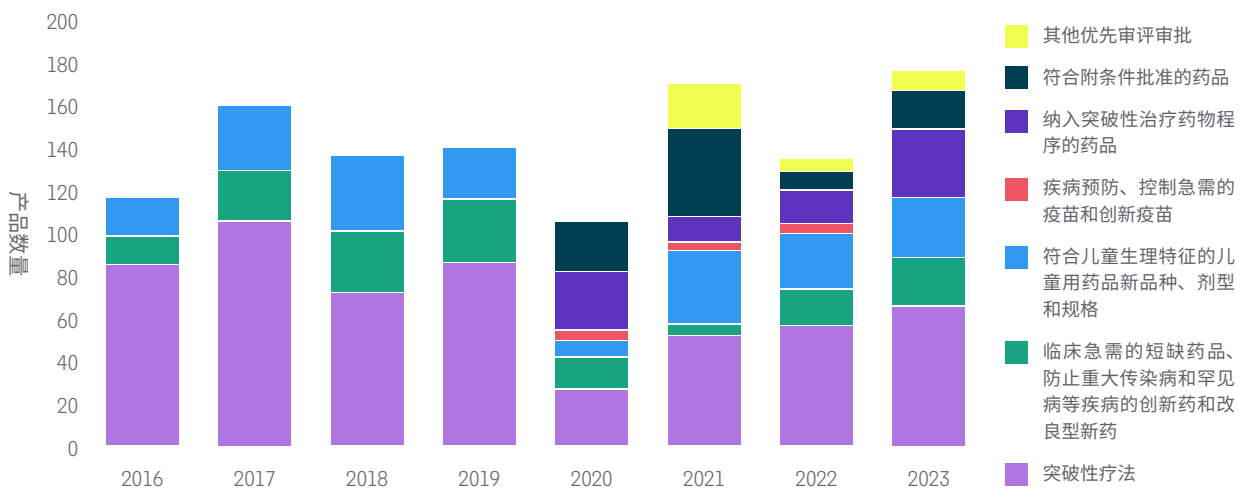
数据来源: 科睿唯安 Cortellis 法规情报数据库

我国为推动治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药物、罕见病药物、儿童用药等临床急需重点品种的审评和上市，已建立突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批以及特别审批程序四条特殊审评通道。2023年优先审评审批可将技术审评时限从200个工作日缩短为130个工作日，并实施优先安排核查和检验。2019年至2023年，国家药品监督管理局共批准近40款细胞基因治疗产品开展治疗罕见病的临床试验，其中获得批准用于治疗血友病临床试验的基因治疗产品有7款，3款为2023年批准⁷，包括附条件批准驯鹿生物与信达生物联合开发伊基奥仑赛注射液、合源生

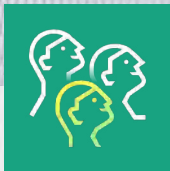
物的纳基奥仑赛注射液上市，附条件批准复星凯特的阿基仑赛注射液增加新适应症。

中国药品审评审批制度改革步入第十年，新药申请数量、批准数量均有所增加，新药创新程度从“中国新”到“全球新”的转变，药审程序不断优化、完善，不断提高效率以及各种“鼓励创新，着力解决未满足临床需求”的监管促进路径，体现了中国坚持科技创新与制度创新双轮驱动的初衷，支持生物医药产业“高质量发展”，助力实现“健康中国2030”和“加快发展新质生产力”。

图 8: 2016-2023 年批准的药品和疫苗获得的特殊审评资格



数据来源：CDE 官网 2016-2023 年年度药品审评报告，科睿唯安整理



新药创新程度
从“中国新”到“全球新”的转变。



02 加速建设多层次医疗保障体系，提升创新药物可及性

随着中国创新药开发不断推进，我国的医疗保障制度持续深化改革，医疗保障体系正逐步从“全覆盖”迈向“高质量”发展。常态化的医保药品目录管理和创新药通过价格谈判进入医保药品目录，证明了改革的显著成效。医保制度及相关政策的持续改进，显著提高了患者对创新药的可及性。同时商业健康保险在创新药报销中所扮演的角色也日益重要。2020年《关于深化医疗保障制度改革的意见》提出“到2030年，全面建成以基本医疗保险为主体，医疗救助为托底，补充医疗保险、商业健康保险、慈善捐赠、医疗互助共同发展的多层次医疗保障制度体系”的明确目标，多种形式的商业健康保险正在逐渐成为创新药多元支付机制的重要组成部分，进一步提高创新药品的可负担性与可及性⁸。

创新药加快纳入医保，“双通道”政策进一步提高创新药可及性

2017年版的国家医保药品目录首次加大了对创新药物的支持力度，将2008-2016年上市的绝大部分创新药纳入医保支付范畴；2018年，国家医疗保障局成立，进一步整合了各项基本医疗保险制度，提升了医保谈判能力。此后，一年一次的国家基本医保药品目录调整工作在实践中有序推进，并不断走向成熟和规范。国家医保局最新数据显示，自2018年国家医疗保障局成立以来，累计有700余种“救急救命的好药”和创新药陆续进入国家医保药品目录，包括通过谈判新增的446个药品，其中大部分为近年来新上市、临床价值高的药品⁹。

通过常态化药品价格谈判，成功进入医保药品目录的药品平均降幅达50%-60%。科睿唯安《中国深度报告》对国家医保局公布的历年谈判数据分析显示，自2018年起，目录外新增药品平均降幅均在50%以上。2023年143个目录外药品参加谈判或竞价，其中121个药品谈判或竞价成功，谈判成功率为84.6%，平均降价61.7%¹⁰。

与此同时，为鼓励可持续性创新，并在节省医保基金资金与支持生物医药产业长期良性发展之间寻求平衡，2023年7月，国家医保局发布《谈判药品续约规则》和《非独家药品竞价规则》公开征求意见稿，在国家医保谈判实施8年以来，“支付标准减半”、“降幅扣减”等表述首次出现，某种程度上预示部分药品续约降价规则或将趋于温和。



医保制度及相关政策的持续改进，显著提高了患者对创新药的可及性。

700 余种

“救急救命的好药”和创新药陆续进入国家医保药品目录。

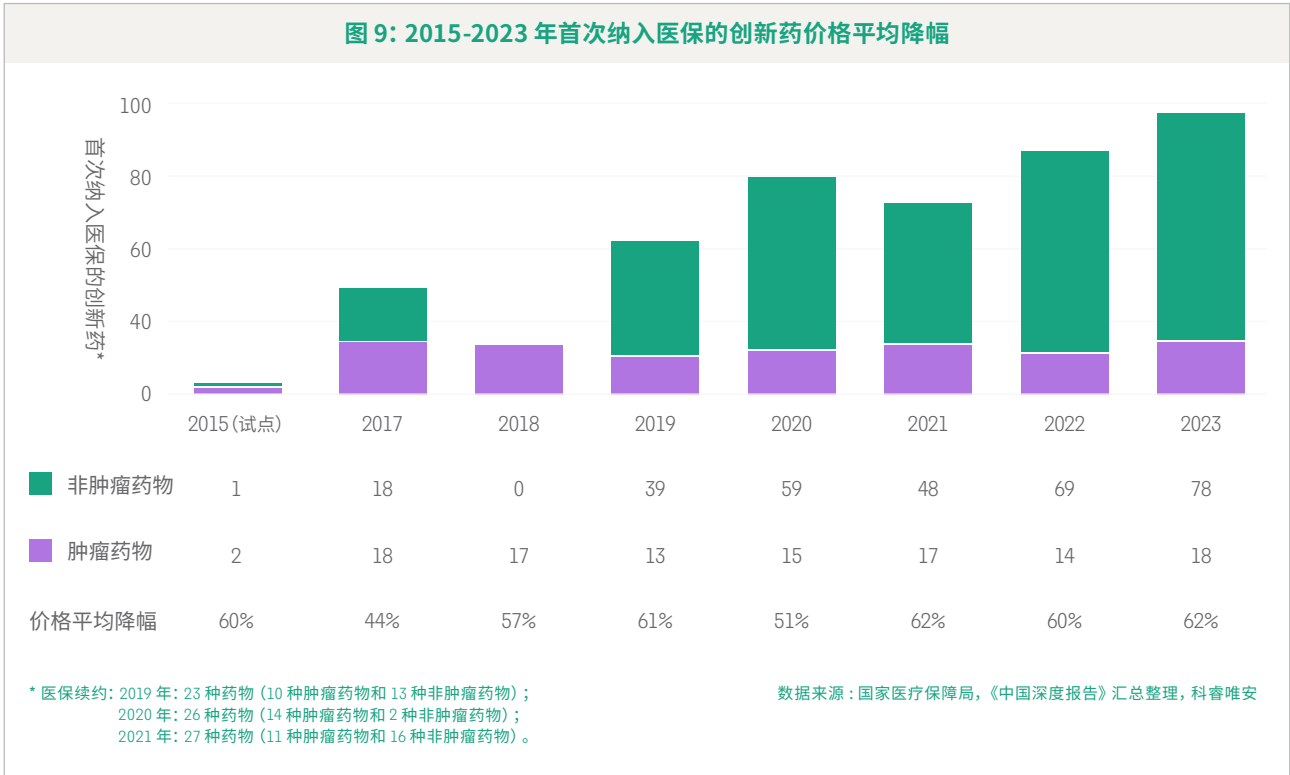
除了纳入医保的创新药数量不断增加，其纳入进程也在持续提速。据国家医疗保障局公布的数据显示，新药从上市到纳入医保药品目录的等待时间从过去的平均近5年缩短至现在的1年多，80%的创新药能够在上市后两年内进入医保药品目录¹¹，其中，2023年有57个品种实现“当年获批、当年纳入目录”，如重症肌无力用药艾加莫德α注射液在2023年6月获批，并在12月成功通过谈判进入医保，充分体现了国家对临床存在巨大需求的创新药的支持¹²。

在医保加快纳入创新药的同时，为了解决医院端“进得了医保，进不了医院”的现实难题，2021年国家出台《关于建立完善国家医保谈判药品“双通道”管理机制的指导意见》，力争打通国谈药品临床使用“最后一公里”问题。“双通道”是指患者可以使用医生开具的处方在定点医院或定点药店购买谈判药并报销，并且这两种渠道实行统一的支付政策，重点将临床价值高、需求迫切、费用高的药品纳入“双通道”管理，将零售药店纳入谈判药品的供应保障范围，与医疗机构实行相同的报销政策，进一步保障患者对国谈创新药的可及性。

持续加大医保对创新药的支出，规范提升医保资金的使用效率

《国家组织药品集中采购试点方案》自2018年11月实施以来，国家医保局已组织开展九批国家组织药品集中带量采购（下简称“集采”），共纳入374种药品，平均降价超50%。这不仅大大减轻了广大患者的经济负担，为医保基金

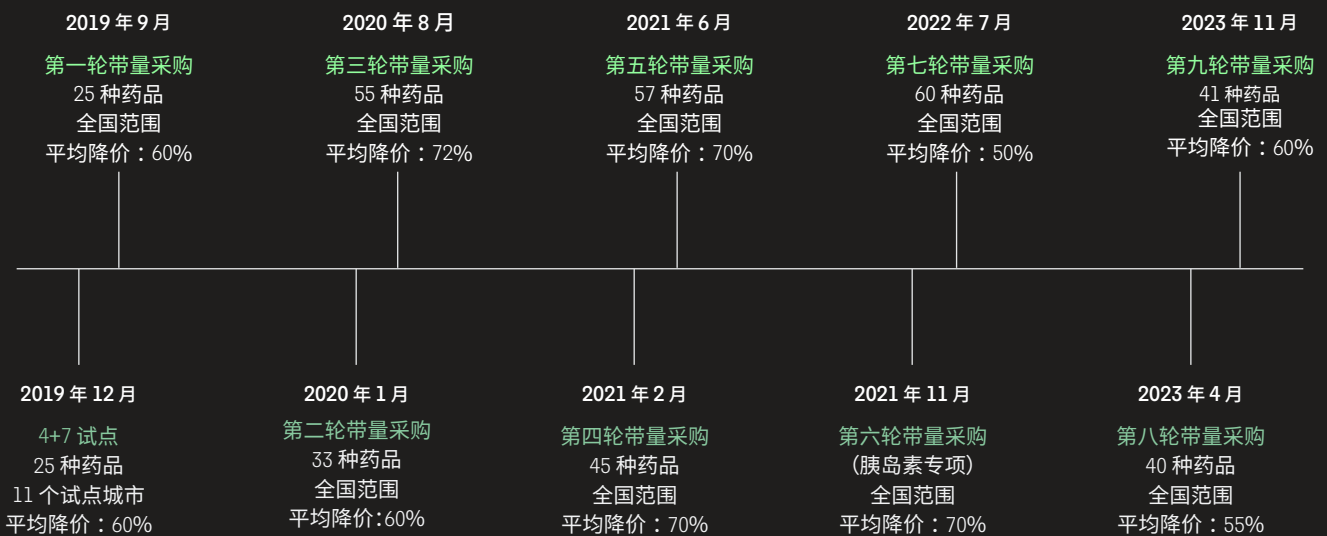
图 9: 2015-2023 年首次纳入医保的创新药价格平均降幅



节省了大量费用,同时也为纳入更多创新药创造了机会。通过药品集采,前九轮集采实现了“费降量增”,但 2017-2023 年成功纳入国家医保药品目录的创新药却实现了“费量双

增”¹³。国家医保局官方数据显示,国家医保对创新药支出从 2019 年的 59.49 亿元增长到 2022 年的 481.89 亿元,增长 7 倍。

图 10: 2018-2023 年带量采购项目时间线和平均价格降幅



数据来源: 国家医疗保障局,《中国深度报告》汇总整理,科睿唯安

同时,为促进医院端控费的医保支付方式改革,自2019年起国家医保局推进按疾病诊断相关分组(DRG)和按病种分值(DIP)支付方式覆盖所有符合条件的开展住院服务的医疗机构,基本实现病种、医保基金全覆盖。因此,国家医保局制定了《DRG/DIP支付方式改革三年行动计划》,明确到2025年底,DRG/DIP支付方式覆盖所有符合条件的开展住院服务的医疗机构,基本实现病种、医保基金全覆盖,进一步提高医保基金的使用效率。

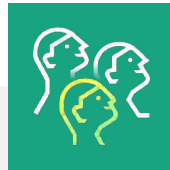
作为支付方式改革的一部分,政府出台了新的规则,以支持临床新技术应用、保障重病患者得到充分治疗。这些规则包括符合条件的新药新技术可不纳入病种支付标准的“除外支付”规则,显著高于病种平均费用的重症病例“特例单议”规则。2022年7月13日,北京医保局试行CHS-DRG付费新药新技术除外支付管理办法。该项支付办法,明确创新药、创新医疗器械、创新医疗服务项目可以不按DRG方式支付,单独据实支付。随着DRG试点在全国铺开,河南、陕西、广东、江苏等地陆续划定了门诊特药范围,对近年上市的创新药,给予如不设起付标准、不设最高限额、不纳入DRG和药占比考核等宽松优待政策。

诸如此类的“优待”政策既有助于创新药上市后不受医保控费限制,充分实现临床应用,也有助于创新药在实际临床使用中收集包括临床疗效,安全性、经济性等多个维度的真实数据,以支持创新产品后续能被顺利纳入新型医保支付方式。

商业健康保险正逐渐成为创新药多元支付机制的重要组成部分

国家医保局成立以来,通过价格谈判,成功地将一些临床价值较高的新药、好药(包括治疗癌症用药、罕见病用药、慢性病用药等)纳入医保药品目录,切实帮助广大患者减轻医药费用负担。值得注意的是,按照限定的支付范围,目前国家医保药品目录内所有药品年治疗费用均未超过30万元。

国谈药品的价格参考了众多国家和地区的定价,不能超过国际参考价格最低价。具体到不同治疗领域的药品支付标准,非肿瘤药定价<1-1.5个人均GDP,肿瘤药定价<3个人均GDP(2023年,中国人均GDP为13,160美元,约合93,000人民币)。这也就意味着对于部分价格高昂的创新药,“保基本”的国家医保药品目录很难将其纳入保险范围。2024年7月5日,国务院常务会议审议通过了《全链条支持创新药发展实施方案》(以下简称《方案》),其中提到统筹用好商业保险等政策,合力助推创新药取得突破发展。这是继



作为支付方式改革的一部分, 政府出台了新的规则, 以支持临床新技术应用、 保障重病患者得到充分治疗。

2020年3月,《关于深化医疗保障制度改革的意见》中提出“力争到2030年,全面建成以基本医疗保险为主体,医疗救助为托底,补充医疗保险、商业健康保险、慈善捐赠、医疗互助共同发展的多层次医疗保障制度体系”的明确目标。2022年4月国务院发布的《“十四五”国民健康规划》“鼓励医疗医药行业与保险行业协同发展”之后,再一次向创新药械和商业健康险、商业保险资金投资等领域释放的重要积极信号。

在一系列政策的推动下,商业健康险已逐渐成为多元支付机制的重要组成部分。目前,多种不同类型的商业保险已纳入多款创新药。其中,惠民保(又称城市定制型商业医疗保险)自2020年在全国大范围铺开。截至2023年,超过90%的惠民保产品包含特药责任,国内上市的肿瘤创新药则是惠民保目录的核心药品。从数量上来看,2023年药品纳入数量达到550个,包括246款内地上市的肿瘤创新药。近年来,随着海南博鳌乐城“四个特许”等相关先行政策的实施,博鳌乐城先行区创新“医保+商保”模式,推出“乐城全球特药险”。通过商业保险为未纳入《基本医疗保险药品目录》的国外特药提供支付保障。

针对罕见病、血液肿瘤等治疗费用高昂、可及性低的创新药,商业保险渠道同样起到了重要的作用。以CAR-T产品为代表的非实体瘤创新疗法上市后,商业医疗险纷纷将其纳入特药责任,瑞基奥仑赛和阿基仑赛已被分别纳入62和75个商业医疗保险项目。根据科睿唯安《CAR-T细胞—中国深度报告》,受访专家认为CAR-T细胞疗法作为一次性治疗的独特性质使其不适用于传统药物的年度治疗费用框架,相比传统途径,基于治疗效果的付费或实施患者特定限额等创新支付模式将成为更适合这些疗法的报销方式。2024年1月,复星凯特在中国大陆推出了阿基仑赛首个价值导向型的按疗效付费计划。根据该计划,如果接受Yescarta的患者在治疗后三个月内未达到完全缓解,公司将退还一半的治疗

费用 (60 万元人民币)。这是中国首款按疗效价值支付的生物创新药，是创新药支付模式的宝贵尝试，也为未来促进创新药物寻求满足患者需求和提高药物可及性之间的平衡提供了可参考的路径。

03 基础研究投资不断增加， 创新源头逐步激活， 但仍有较大提升空间¹⁴

全球科技革命和产业变革导致国际竞争向基础研究前移加剧。科学探索不断向宏观拓展、向微观深入，交叉融合汇聚不断加速。在《国家创新驱动发展战略纲要》、《“十三五”生物产业发展规划》和《“十四五”生物经济发展规划》的指引下¹⁵，在过去的十年里，中国生物医药基础研究已从初步体系建立转向高速发展阶段，这得益于在过去十年中国不断加大基础研究的投资。中国整体研发投入较十年前扩大 3.5 倍，而英国和美国分别增长 1.5 倍和 1.3 倍。当前，中国研发投入超过整个欧盟的投资总额，并快速逼近美国水平。在可预见的未来，以中国为影响力核心的亚太地区的整体科研投入水平有望成为技术创新的主导因素。

在 2007-2011 年期间，中国临床医学、生命科学等学科尚未形成广泛的论文发表记录，但 2017-2021 年论文发表相关数据能明显看到，中国在药理学领域已超过美国的论文产出水平，在分子生物学领域也正在有力挑战美国的领先地位。

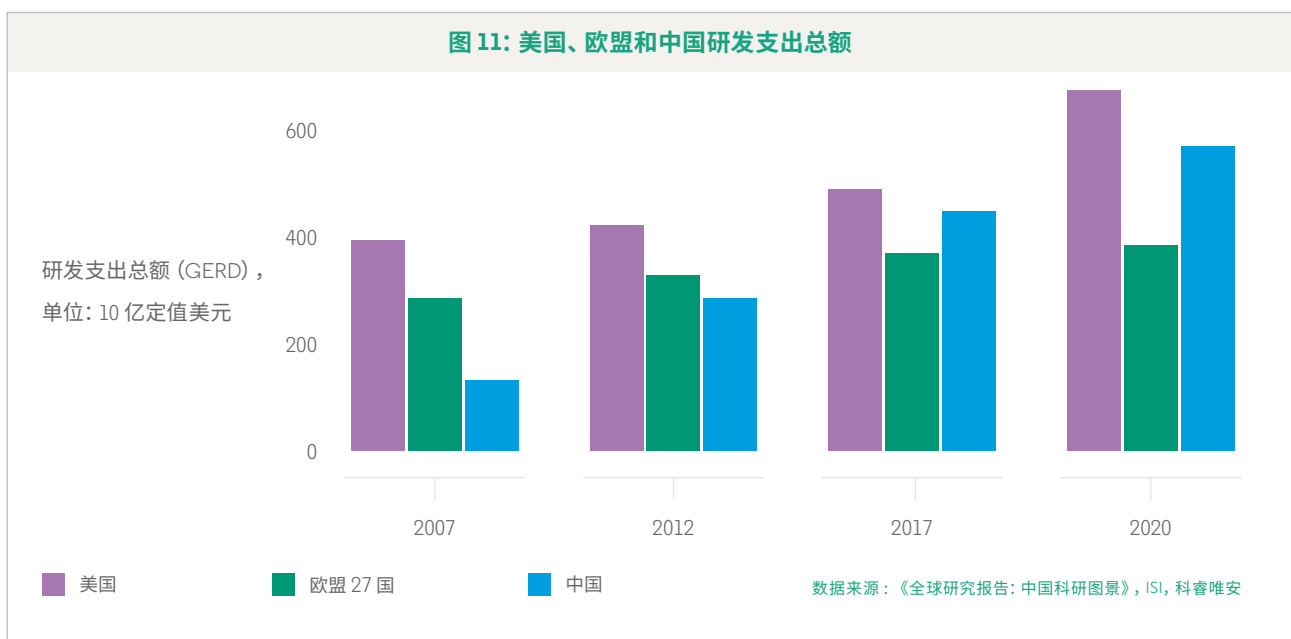


**针对罕见病、血液肿瘤等
治疗费用高昂、可及性低的创新药，
商业保险渠道同样起到了重要的作用。**

目前虽然中国在医学领域所占据的全球科研活动份额较少，但在现有不断增加的投资和技术优势的助推下，可预期中国的贡献度在未来会大大增加。中国技术实力不断提升也将促进分子生物学领域取得重大创新，中国在这一领域采取的研究方法有可能与欧洲、北美研究路径形成有效的互补。中国生物医药科研能力的崛起和实现卓越研究的潜力将对全球研究形势产生广泛而深刻的影响。

中国科研活动的重心仍主要放在国内，70%-80% 的科研论文没有任何国际合作。相比之下，美国没有国际合作的论文产出比例目前不足 60%，而英国和欧盟经济体的比例通常低于 40%。虽然生物化学、分子生物学以及医学领域的研究与外部合作正在逐步扩大，但中国在欧美的生物医学研究论文中参与合著的份额却非常低，这主要还是因为欧美长期以来在这些领域始终保持自有的强大科研力量和领先地位。

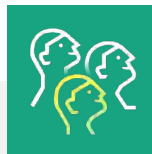
图 11: 美国、欧盟和中国研发支出总额



此外,科睿唯安的数据显示,中国逐步且更加频繁地与全球多个国家/地区开展科研合作,美国依然是首要合作伙伴,但同时与中东新兴经济体、“一带一路”沿线国家的科研合作也日趋紧密。

中国目前优先考虑的是从新兴前沿“技术领域”实现改进式创新突破和超越,而不是追求于生物医药领域的整体突破。我国较为领先的基础研究领域包括基因编辑、合成生物学等。在基因编辑技术领域,中国发表的论文体量已非常接近美国,且明显领先于英、德、日。中国的学科规范化的引文影响力(Category Normalized Citation Impact,简称CNCI)高于全球平均水平,其他关键指标均稳居全球前三位;科睿唯安的专利引用指标(Citations From Patents)将基础研究和产业应用进行关联,一定程度上代表了基础研

究的应用转化潜力,中国在基因编辑领域的论文受到了超过4,000次的专利引用,虽然与美国仍然有较大差距,但已位居全球第二。



我国较为领先的基础研究领域包括基因编辑、合成生物学等。

表 1: 中美欧在 Web of Science (2017 - 2021 年) 各学科类别索引期刊的全球已发表论文 (科研论文和综述) 中所占的份额, 以及美欧在这些学科类别与中国合作产生的论文百分比。

学科类别	全球论文占比份额 (%)			与中国合作的论文份额 (%)	
	中国	美国	欧盟	美国	欧盟
细胞生物学	32.6	29.9	12	15.7	3.5
肿瘤学	30.9	29.6	18	10.6	2.6
应用化学	39.6	8.6	48.7	29.4	4.9
整合替代医学	41.3	10.3	50.7	17.3	6

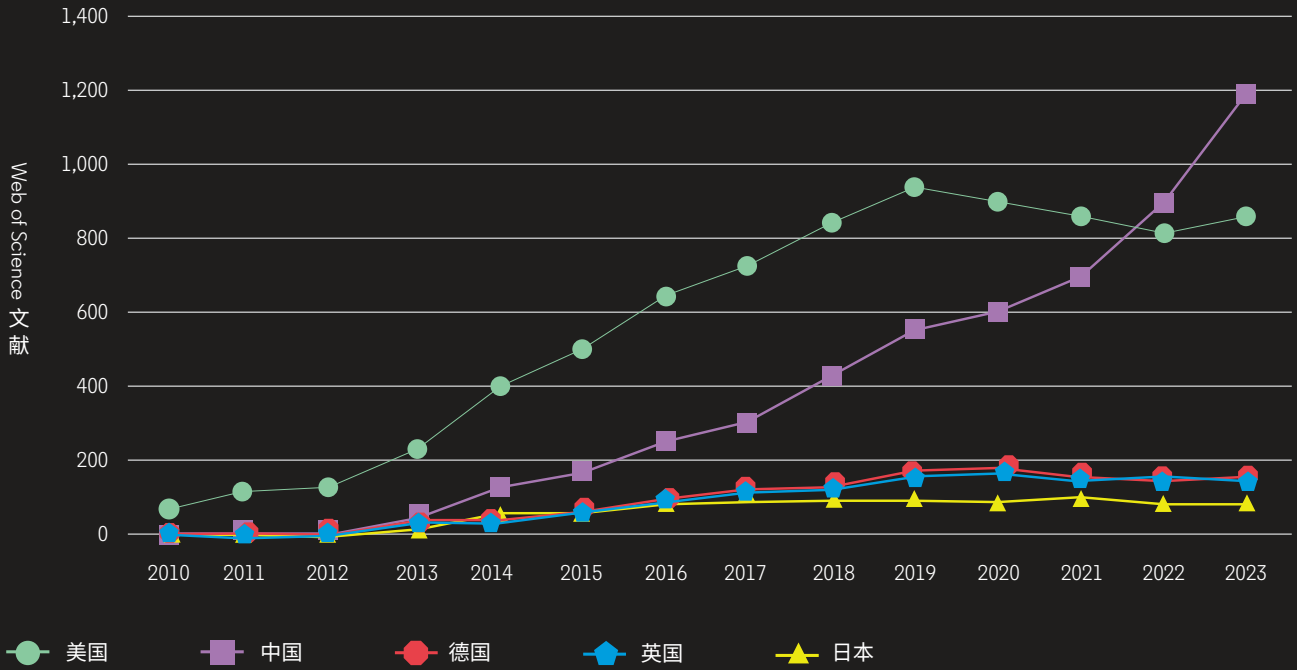
数据来源:《全球研究报告:中国科研图景》, ISI, 科睿唯安

表 2: 2015-2023 年全球基因编辑论文发表前五名

国家	2015-2023 年论文总量	被引频次	学科规范化的引文影响力(CNCI)	高被引论文百分比	专利引用次数
美国	7,189	334,780	1.280237905	5.38	21,691
中国	5,282	146,178	1.075178285	3.92	4,477
英国	1,307	40,334	1.050812012	2.91	1,303
德国	1,265	45,866	1.100862609	4.03	3,289
日本	983	31,717	0.709595015	3.05	1,845

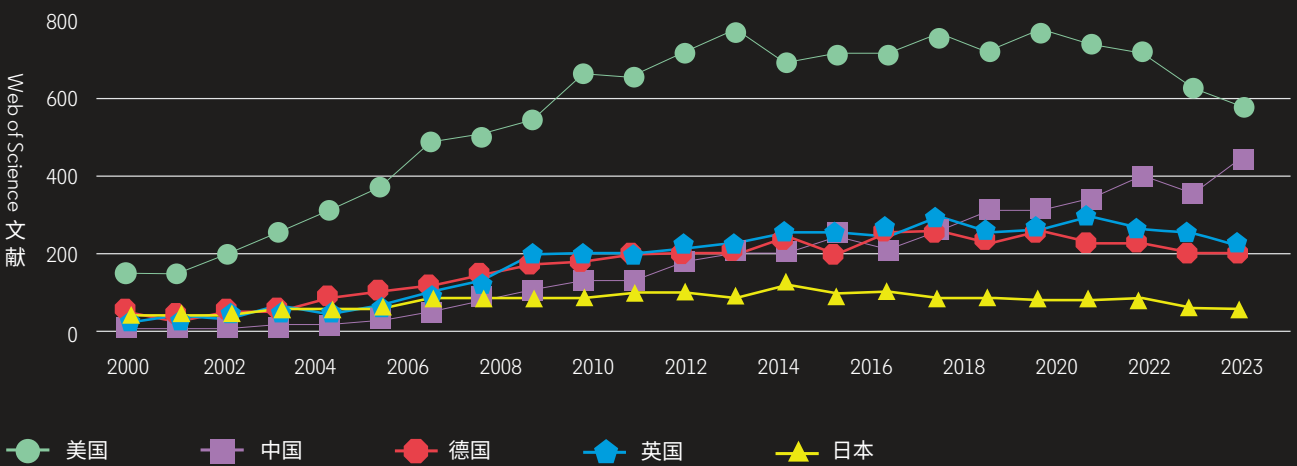
数据来源: Web of Science™, 科睿唯安

图 12: 2010-2023 年主要国家基因编辑发表论文数量



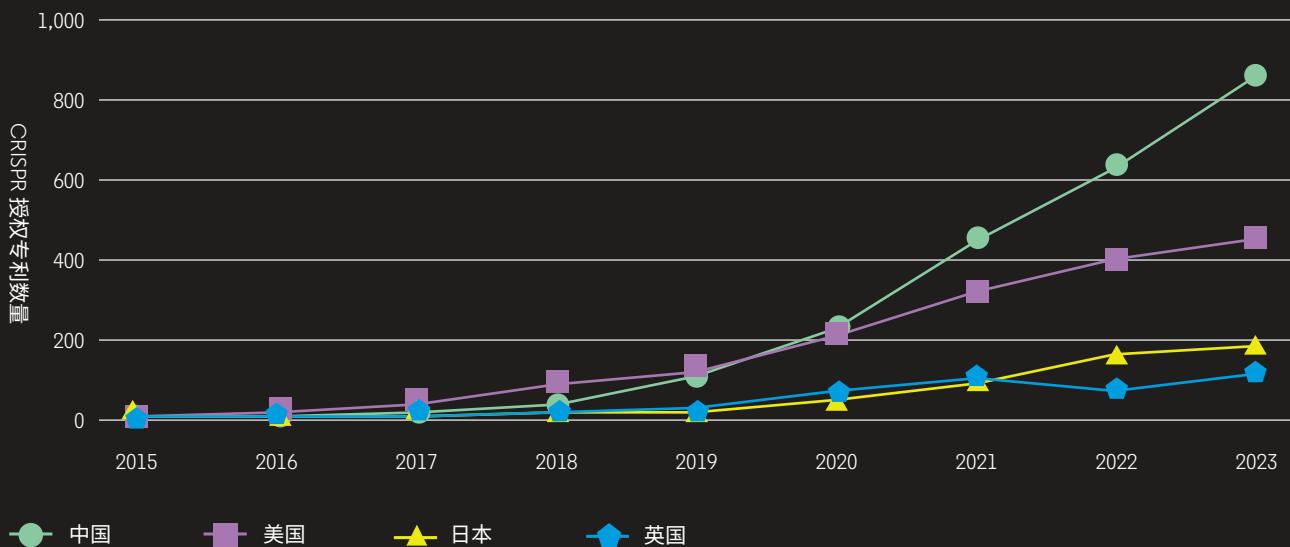
数据来源：Web of Science™, 科睿唯安

图 13: 2000-2023 年主要国家合成生物学发表论文数量



数据来源：Web of Science™, 科睿唯安

图 14: 2015-2023 年 CRISPR 授权专利数量



数据来源：德温特创新平台™，科睿唯安

十年间，我国生物医药基础研究取得进展，高质量论文专利数量快速增长，癌症和耐药菌防治等方面取得了丰硕研究成果。尽管中国在生物医药相关的基础研究整体水平与世界领先水平仍有一定差距，但是随着国家不断加强顶层规划，完善生物医药基础研究投入机制；夯实支撑条件，强化自主保障；拓展基础研究广度和深度，加强产学研合作；促进新兴技术交叉融合，充分利用基因编辑、合成生物学、人工智能、大数据等技术突破；重视本土人才培养，提升教育水平和科研实力¹⁶。通过这些努力，我国生物医药相关基础研究有望在部分技术领域率先实现突破并达到全球领先水平，影响全球科学进步，造福全球患者。

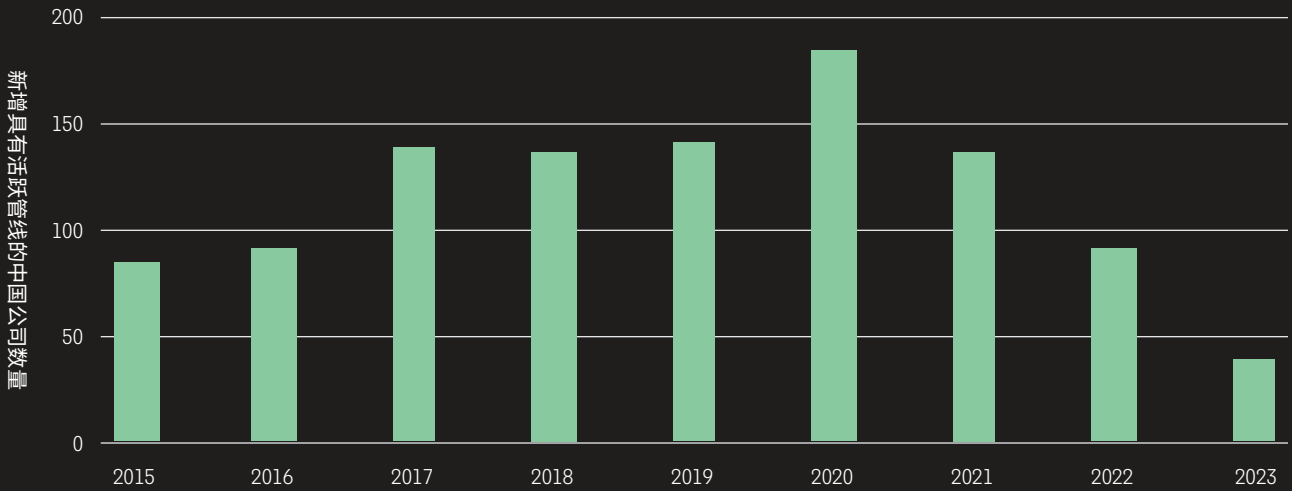
04 创新产业集群版图初步形成，正努力向着世界领先水平迈进

过去二十年，国内以创新为目的的人才引进计划、国内生物医药领域投资不断增加和更加宽松和有利的国内创新环境，吸引大批海外科学家回国创业，同时也带动了生物医药行业的密集而蓬勃的创业势头，涌现出大量创新型生物技术公司。在资本和政策红利加持下，一些公司迅速成长为领先的生物

制药公司，推动行业创新发展。2015 年以来，生物制药和生物技术公司不断增加，传统仿制药企业创新转型，标志着中国制药行业从“中国制造”到“中国创造”的转变，在传统的



图 15: 2015-2023 年每年新增具有活跃管线的中国生物制药和生物技术公司数量



数据来源：Cortellis 竞争情报™，科睿唯安

原料药和仿制药产业版图之上，逐步形成了创新产业集群的新版图。

相较于美国、欧洲、日本，中国生物医药创新集群形成和发展较晚，现阶段基本呈现出典型的发展特征，即以创新资源丰富的城市为核心，聚集了大量创新药企和生物技术公司，逐步辐射周边城市和区域形成完善的系统性产业体系，实现“1+1>2”的区域集群效应，并服务国家重大区域战略，推动集群向着高端化、国际化和平台化方向发展。

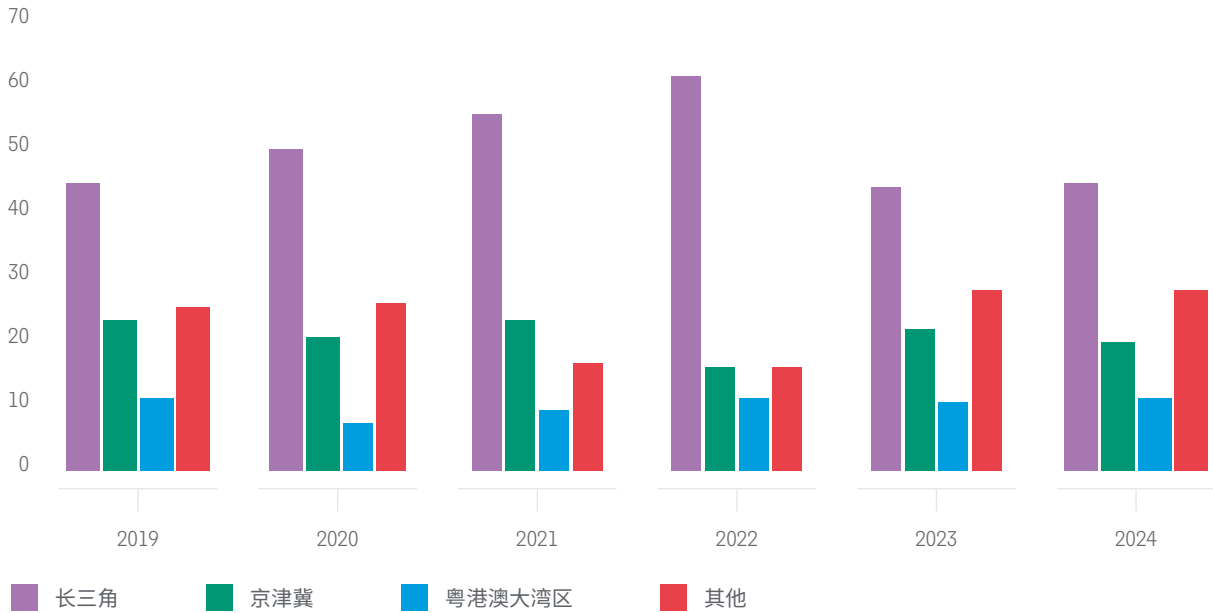
从地理分布来看，经过十年发展，我国已初步形成以长三角区、京津冀、粤港澳大湾区等为核心的生物医药创新集群：

- 长三角区：基本形成以上海、苏州、杭州为创新驱动力，引领中国生物医药创新，逐步向世界级集群靠拢；
- 京津冀：以北京为创新中心，依托丰富的科研资源和基础研究能力，协同带动天津、石家庄、济南等环渤海城市，形成了以创新驱动的生物医药集群；
- 粤港澳大湾区：初步形成了以广州、深圳为创新驱动，以香港、澳门、珠海为支撑的创新合作区域。

中国生物医药创新产业基本形成以上述三大创新集群为领先发展，中西部后发跟进，产业逐渐由东向西转移（成渝双城经济圈等），形成区域协同发展的竞合态势，增强整体创新力、引领力和协同力，为生物医药产业可持续发展能力提供强大支撑。



图 16: 2019-2024 年中国生物医药创新百强公司区域分布 *



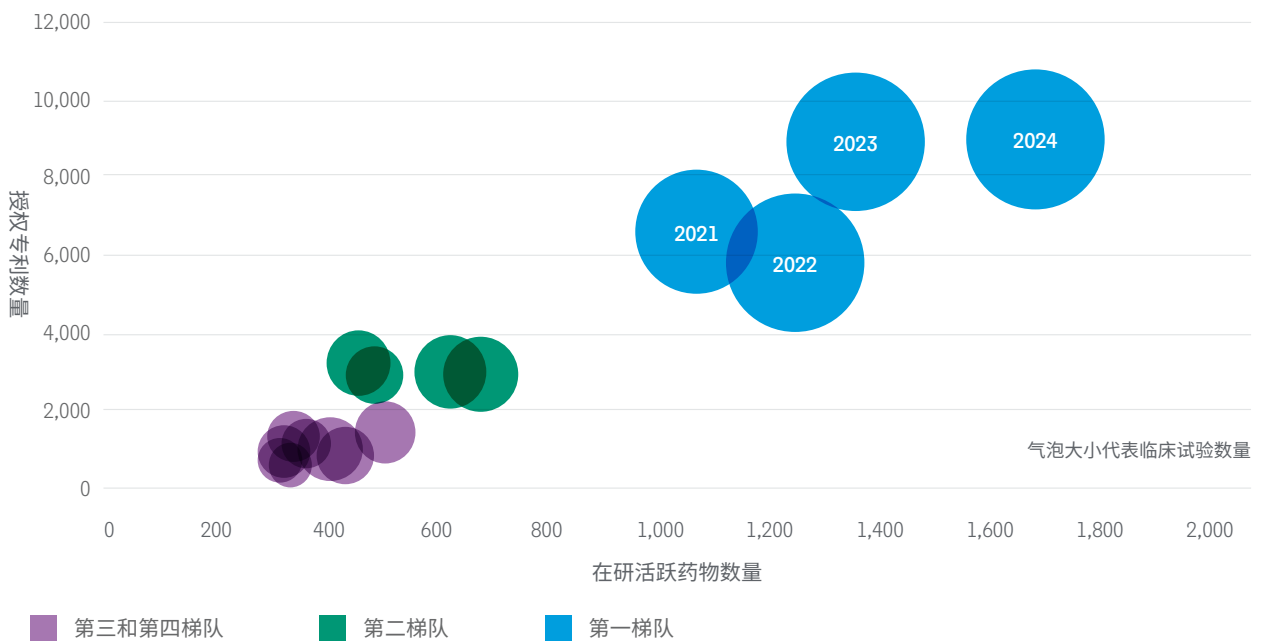
*分布区域按工商注册登记计算

数据来源:《2024年中国医药创新企业100强榜单》,科睿唯安&E药经理人

从创新实力评估来看,中国生物医药创新活力和产出主要集中在中国医药创新排名前二十五的企业,且已与其余企业在创新评估数据上存在显著差距。头部创新企业均呈现出较为稳定且良好的营收表现,持续增加的创新投入、较为丰富

的管线布局等特质,其中既有传统仿制药药企转型的创新药企业,也有从生物技术成长为生物制药的企业,以及采用特定技术/技术平台、商业模式或专注细分赛道的“专精特新”企业。

图 17: 2024 年中国生物医药创新百强公司不同梯队创新能力



数据来源: Cortellis 竞争情报、Cortellis 临床试验情报、德温特创新平台,《2024年中国医药创新企业100强榜单》,科睿唯安&E药经理人

2023年中国大陆生物医药化学制剂和生物制品上市公司数量为197家，是2015年83家的2.37倍。2018-2021年期间，全球大量资金涌入中国生物医药行业，新的融资与退出渠道（港交所18A、内地科创板）以及疫情推动中国大陆生物医药化学制剂和生物制品上市公司日均市值快速增长，并在2021年达到近十年的峰值4.44万亿元，这是2015年日均市值的3.53倍。但是，自2022年开始，资本市场大幅调整，2023年中国大陆生物医药化学制剂和生物制品上市公司总市值缩减至3.54万亿元，相较2021年蒸发8,960亿元。融资条件变化的内外部原因包括全球生物技术热度降温、上市公司推动预期调整以及从创新药实现全部商业价值的不确定性增加等。

面对充满挑战的全球经济周期和融资环境，中国大陆化学制剂和生物制品上市公司的研发费用增速在近三年有所放缓，但中国企业表现出卓越的韧性和创新的魄力，在采取各项控费措施下，依然坚定增加创新研发投入，在2023年总计达到1,130亿元，是2015年25.28亿元的44.7倍，为中国生物医药持续创新提供强有力的驱动力保障。2023年统计企业的研发费用超过100亿元仅一家，超过10亿元仅21家，这与全球创新药企研发投入基准水平仍具有较大差距。



中国企业表现出卓越的韧性和创新的魄力

表 3:
2024 年中国生物医药创新百强前二十五
企业名单 (排名不分先后)

- 恒瑞医药
- 百济神州
- 中国生物制药
- 石药集团
- 信达生物
- 荣昌生物
- 翰森制药
- 康方生物
- 百利天恒
- 齐鲁制药
- 复宏汉霖
- 和黄医药
- 上海医药
- 国药中生
- 复星医药
- 再鼎医药
- 贝达药业
- 绿叶制药
- 君实生物
- 海正药业
- 天士力
- 科伦药业
- 鲁南制药
- 东阳光药
- 先声药业

数据来源：《2024 年中国医药创新企业 100 强榜单》，
科睿唯安 & E 药经理人

图 18: 2015-2023 年中国大陆化学制剂和生物制品上市公司数量和日均总市值

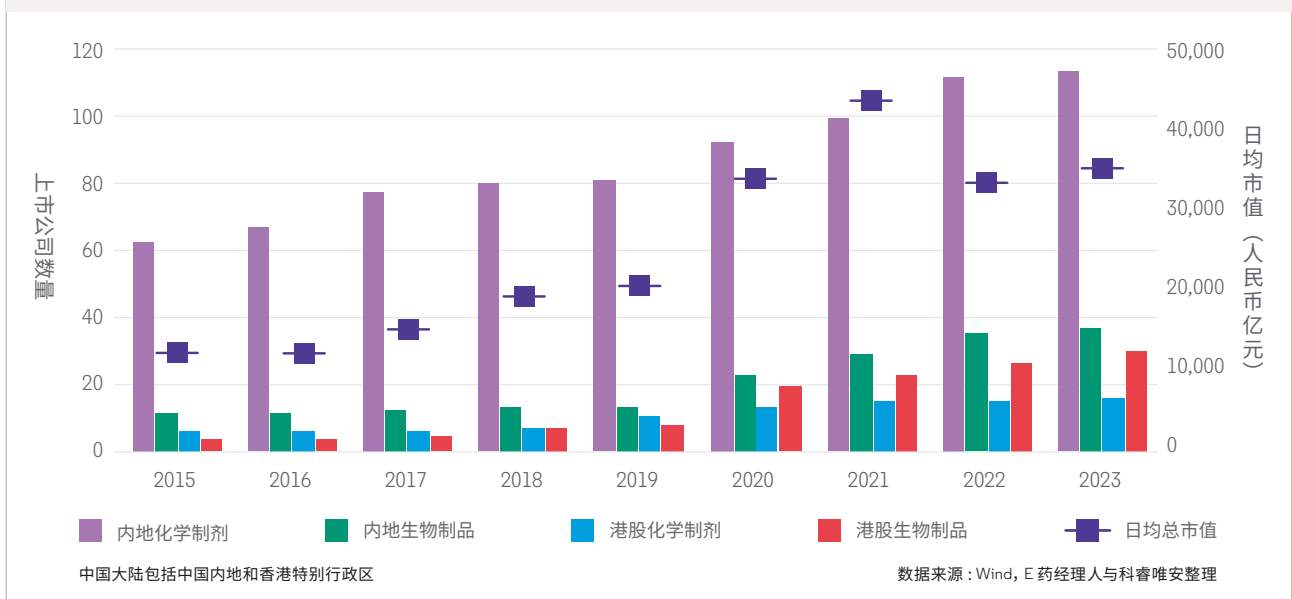
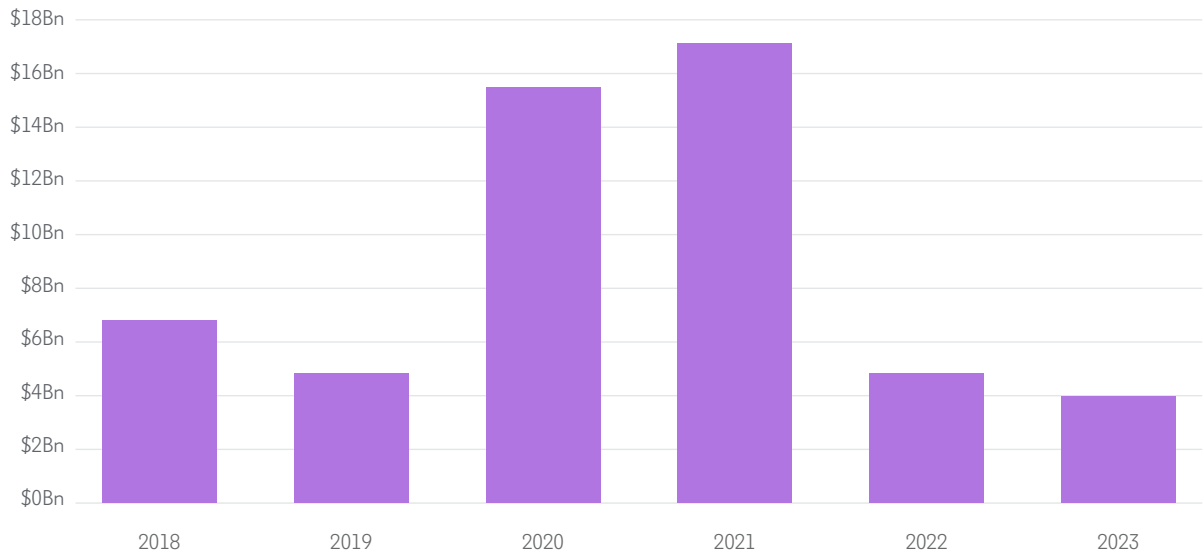
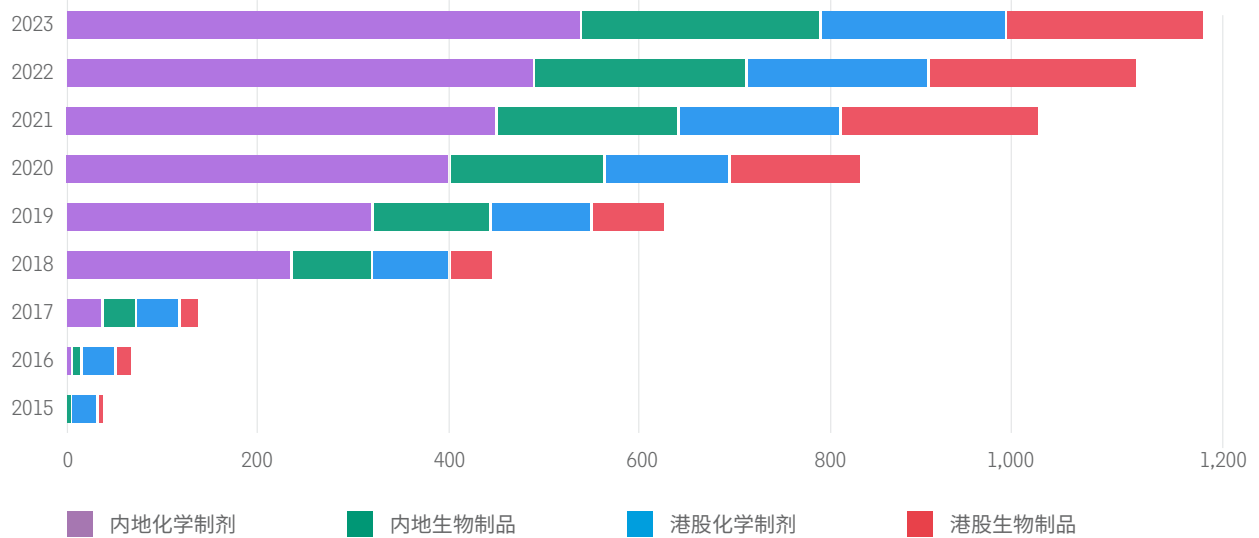


图 19: 2018-2023 年亚洲生物医药融资趋势



数据来源: BioWorld Asia, 科睿唯安

图 20: 2015-2023 中国大陆化学制剂和生物制品上市公司研发费用



中国大陆的内地和港股上市的企业研发费用均按内地上市统计, 不在港股中重复计算。

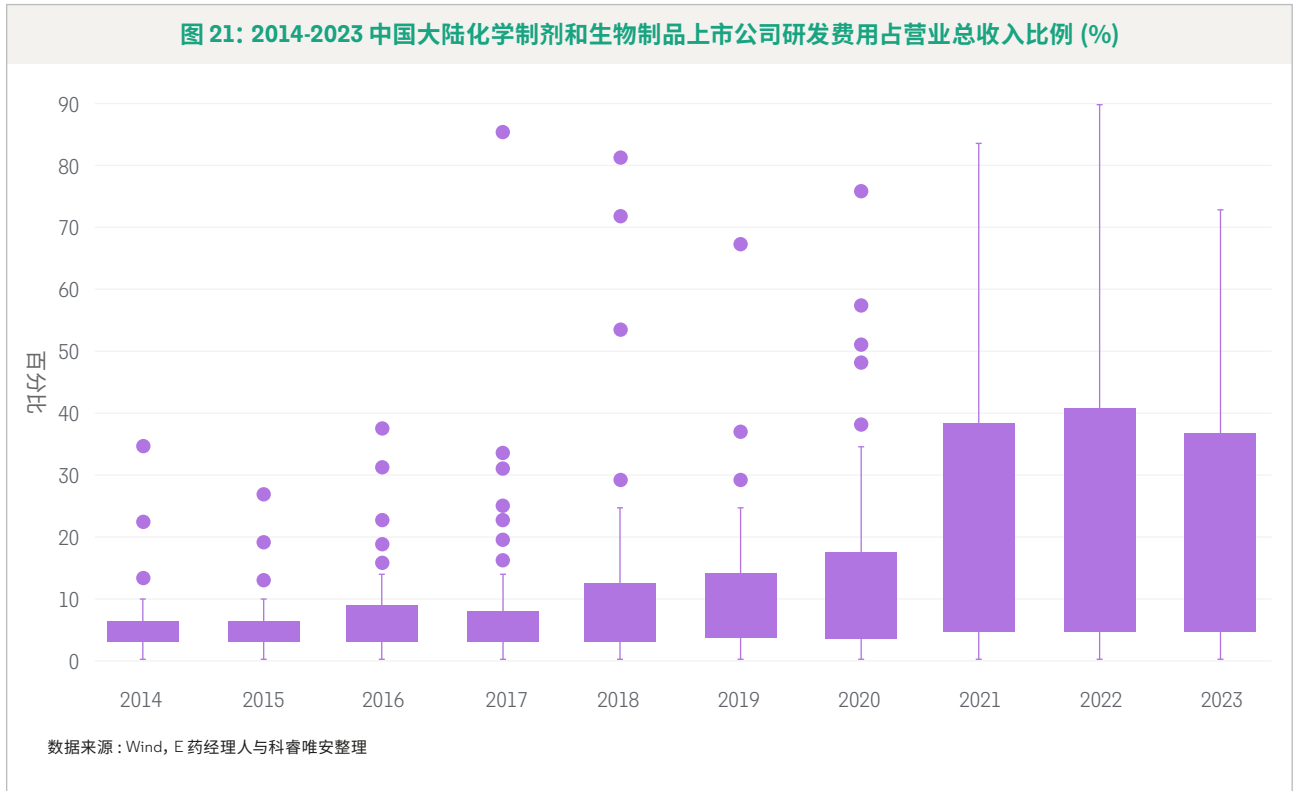
数据来源: Wind, E 药经理人与科睿唯安整理

2015-2020 年间统计企业的研发费用占营收比例持续上升，近三年平均研发费用一直维持在 10% 的水平，这一水平低于生物医药研发投资的全球基准。但大部分中国创新百强前二十五名的（第一梯队）企业的研发费用占比维持在 20% 及以上，这与科睿唯安《CMR 全球研发绩效报告 2022》中披露的全球生物医药头部企业平均 20% 的研发费用占比保持一致。当然，在特殊发展阶段下的未盈利中国生物技术公司的研发费用占比高达 300% 以上，这也成为中国生物技

术公司创新活动强劲增长的驱动力。

无论从产业集群发展、上市企业规模还是企业研发投入来看，中国生物医药创新企业在经历了第一波高速增长长期后，已进入平稳调整期。虽然面临内外部诸多不确定因素，但中国生物医药企业仍然坚持创新研发投入，整合内外部资源，以更加开放的姿态，积极地融入全球生物医药创新体系。

图 21: 2014-2023 中国大陆化学制剂和生物制品上市公司研发费用占营业总收入比例 (%)



05 砥砺前行下创新硕果累累，全球化开发视野正当时

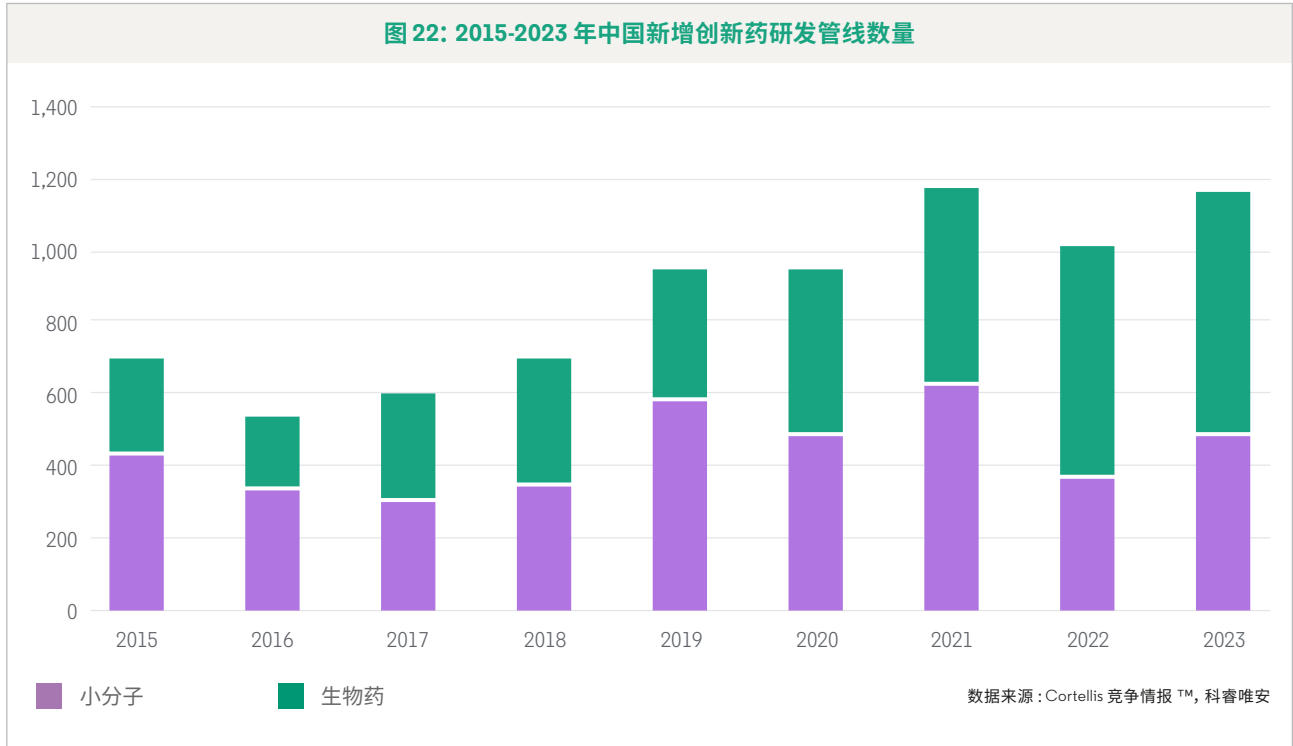
在政策、人才、环境和资本等多方面的推动下，中国新药研发已进入高速、跨越式发展阶段，创新药在研管线数量逐年增加，部分赛道的在研管线数量已位居全球第一位；创新类型从小分子和单抗拓展到更加多元化的新兴疗法和技术领域，部分靶点的药物开发和技术领域处于世界级水平；新药研发聚焦肿瘤、抗感染、神经精神和部分存在高度未满足需求的领域；创新模式从快速跟进创新的等效 (Me-Too) / 优效 (Me-Better)，转向渐进的组合式创新，最终力图尽快实现同类首创新药 (First-in-Class) 的目标；在全球化创新背景下，创新合作日趋活跃，海外临床试验数量大幅提升，授权许可交易数量以及交易金额不断攀升，合作形式更加多元化，中国“渐进式”创新逐步深度融入全球创新生态中，并扮演越来越多且重要的角色。

创新药研发管线数量显著增加，且更具多样性

创新研发的重点已从小分子转向生物制剂，生物制剂占比从 2015 年的约 40% 上升至 2023 年的 58%。

值得注意的是，ADC、双特异性抗体和 CAR-T 管线数量分别增加 7、5 和 4 倍，另外诸多新兴疗法，如 siRNA、外泌体、CAR-NK、mRNA 已进入晚期开发阶段。截止到 2024 年 7 月，中国已有 86 个活跃在研新药获得美国 FDA 特殊资格认定（突破性疗法、优先审评、孤儿药、快速通道）。

图 22: 2015-2023 年中国新增创新药研发管线数量



ADC 作为肿瘤领域目前最热门的疗法,吸引了全球和中国大量的关注。自 2020 年以来,中国 ADC 研发管线数量大幅增加,2023 年超过单抗和双特异性抗体,成为最活跃的研发赛道。随着国内新药研发公司对靶点、有效荷载、连接子等深入的研究和主流技术平台的优化改造,相继出现各种独具特色的差异化技术平台,比如百利天恒的酸性稳定

性连接头改造、科伦博泰的 OptiDC 技术平台、宜联生物的 TMALIN® ADC 技术平台和映恩生物的 DITAC 技术平台等。这些技术平台分别在 2023-2024 年受到广泛关注并与大型跨国药企相继达成合作。另外,双特异性抗体、基因细胞治疗、核药也正在成为焦点领域。

图 23: 2015-2023 年中国新增新型疗法研发管线数量

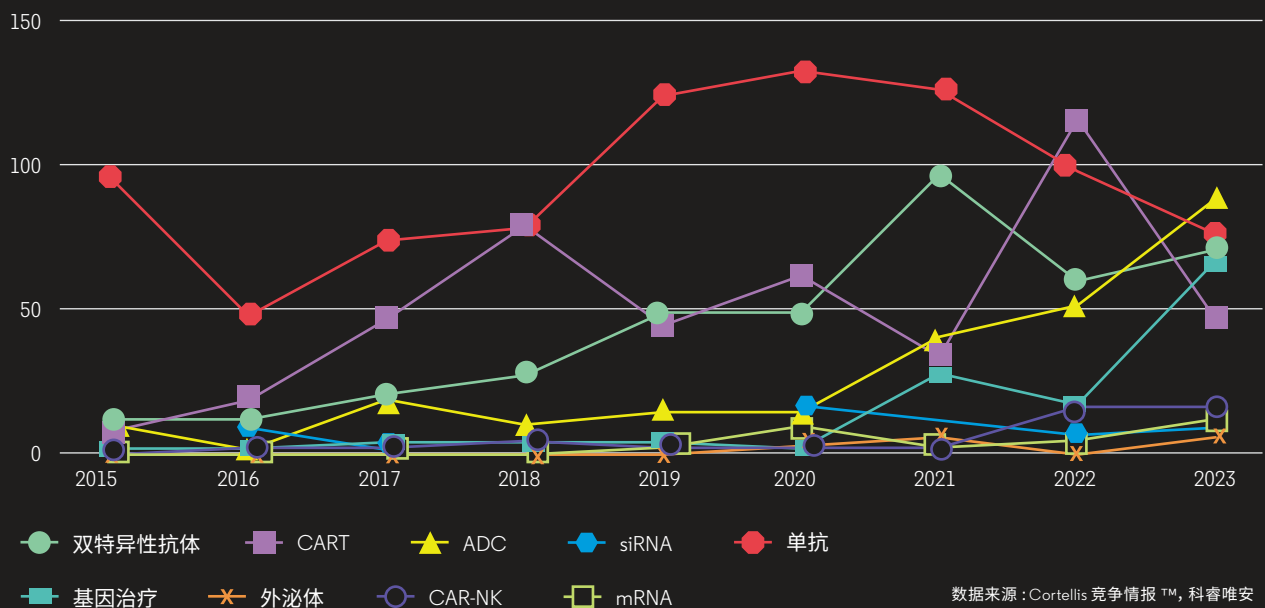


表 4: 中国创新药重大里程碑事件

年份	开发公司	里程碑事件
2011	贝达药业	首个中国拥有完全自主知识产权的小分子靶向抗癌药埃克替尼获批上市
2018	君实生物	首个中国自主研发的 PD-1 单抗特瑞普利单抗在中国获批上市
2019	百济神州	中国自主研发的 BTK 抑制剂泽布替尼成为首个获得美国 FDA 批准的原创创新药
2021	荣昌生物	首个中国自主研发的 ADC 药物维迪西妥单抗在中国获批上市
2021	复星凯特	首个技术引进的 CAR-T 产品奕凯达® (阿基仑赛注射液) 在中国获批上市
2022	传奇生物	首个中国自主研发的 CAR-T 产品西达基奥仑赛 (Cilta-cel) 在美国获批上市
2022	康方生物	首个中国自主研发的双特异性抗体卡度尼利在中国获批上市
2023	君实生物	特瑞普利单抗成为美国 FDA 批准上市的首个中国自主研发和生产的创新生物药
2023	百济神州	中国自主研发的 BTK 抑制剂泽布替尼的全球销售超过 10 亿美元, 成为首个“中国研发”的重磅炸弹
2024	康方生物	全球首创双特异性抗体新药依沃西单抗注射液在中国获批
2024	中国创新药公司	精彩还将继续

数据来源: Cortellis 竞争情报™, 科睿唯安

研发领域以肿瘤、感染和神经精神为主, 其他存在高度未满足需求的领域日益活跃

中国新药研发在近十年里主要集中在肿瘤、感染和神经精神三大领域, 其中肿瘤在研管线占比显著增长, 从 2015 年的 38% 提升至 2023 年的 51%, 这反映了肿瘤治疗需求的迫切性以及靶向治疗、免疫疗法和新型疗法创新策略的快速

发展。另外, 眼科管线在近几年持续增长, 特别是视网膜疾病领域, 如年龄相关性黄斑变性 (AMD) 和糖尿病视网膜病变 (DME) 存在较大未满足的临床需求, 干眼症、青光眼、近视等常见眼科治疗药物也有较多进展。

创新模式从 Me-too 转向组合式创新, 并向着源头创新迈进

随着中国企业研发实力提升、经验不断累积, 企业研发创新模式从快速跟进阶段的 Me-too/Me-Better, 逐渐进入到技术创新、差异化开发的组合式创新阶段。

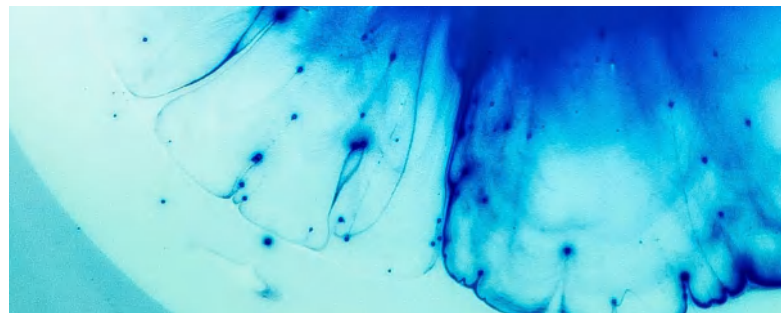


图 24: 2015 与 2023 年新增研发管线聚焦疾病领域对比

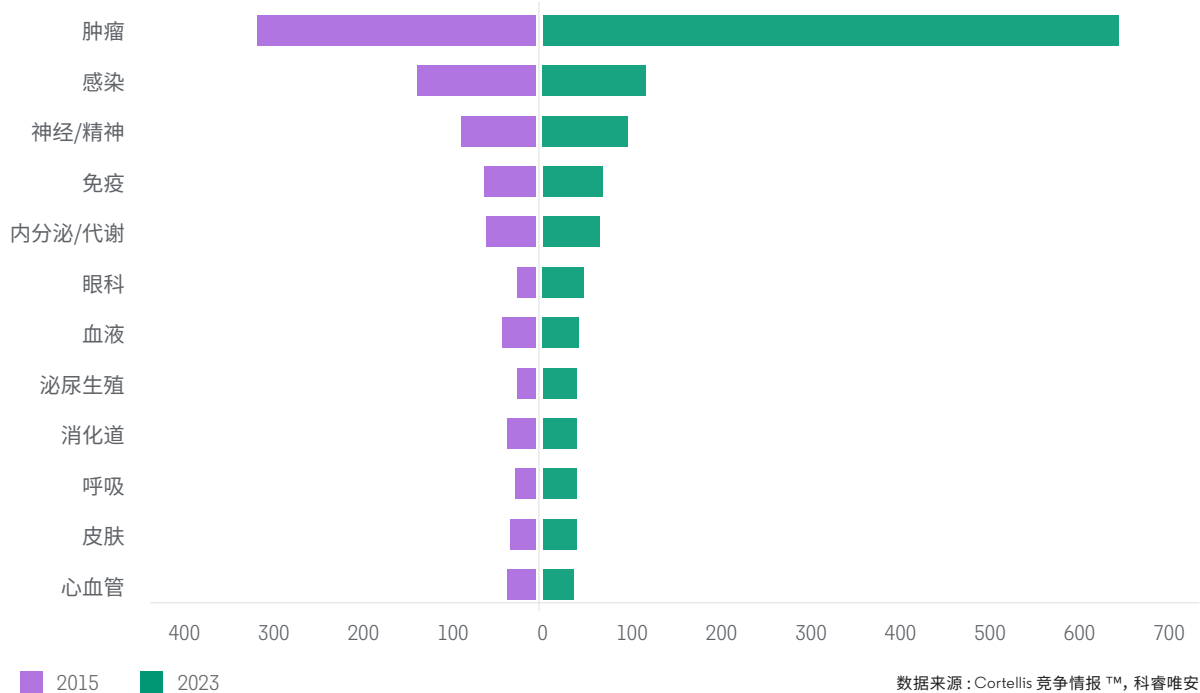
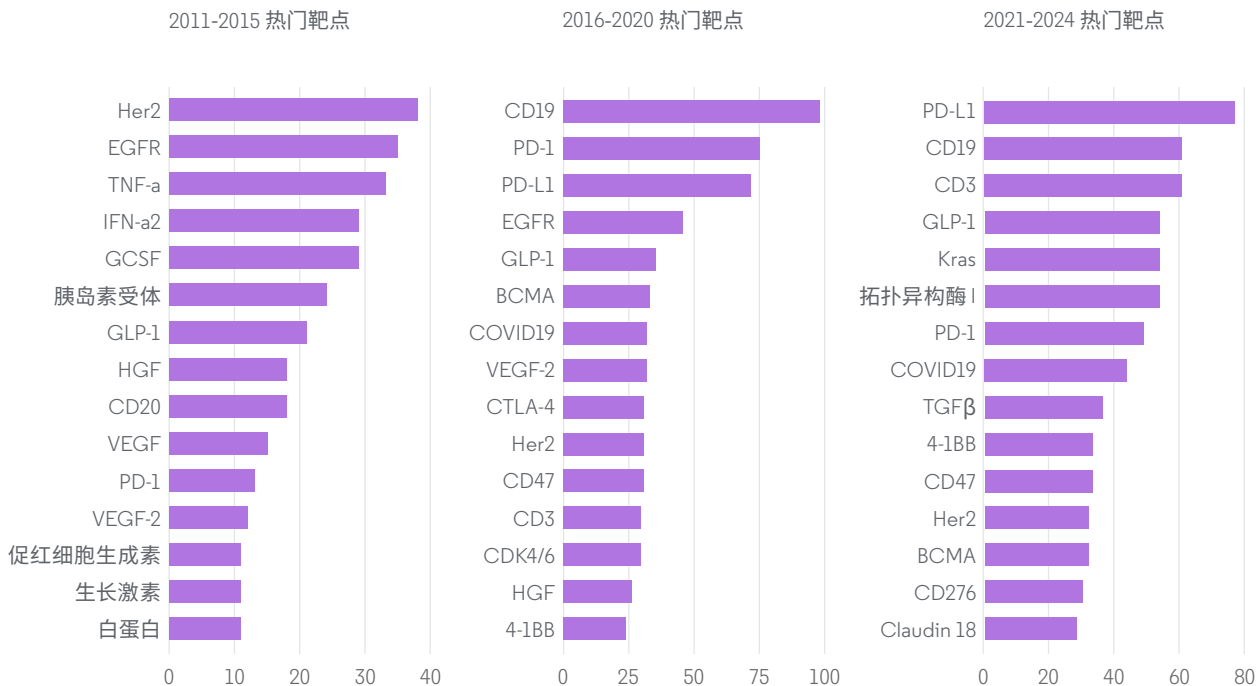


图 25: 2011-2024.06 中国热门靶点



热门靶点为当前阶段在研管线对应靶点, 比如 2011-2015 年热门靶点为 2011-2015 年期间 Cortellis 竞争情报收集到的中国活跃在研管线对应的靶点。

数据来源: Cortellis 竞争情报™, 科睿唯安

创新模式三大阶段：

2011 - 2015 年 Me-too 阶段：

聚焦已上市、市场销售额较大的重磅品种，国内外开发立项距全球首次批准时间差往往长达 5-6 年。热门管线集中在多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，生物药以胰岛素、细胞因子类药物为主。

2016 - 2020 年 Fast-follow 阶段：

激烈的同质化竞争抢夺存量市场。研发跟进时间点从上市药物不断前移至 III 期、II 期、I 期甚至临床前阶段，前移的同时也意味不确定性和风险增加，同时，原研药加速中国上市与国内企业许可引进都促使 Fast-follow 窗口期越来越短。比如：纳武利尤单抗 (Nivolumab, 简称“O 药”) 于 2014 年刚在美国获批上市，国内多家 PD-1 已启动临床试验。2018 年 O 药在国内获批上市，同年 12 月君实生物的特瑞普利单抗作为首个国产 PD-1 单抗获批上市，2019 年 5 月恒瑞医药的卡瑞利珠单抗获批上市。

2021 - 2024 年组合式创新阶段：

采用已验证靶点与技术平台相互组合，进行差异化开发，提高研发成功率。这种模式包括但不限于已验证靶点与已验证靶点的组合、技术平台与已验证靶点的组合、已验证靶点与前沿靶点的组合等。比如：本阶段的 PD-1 和 PD-L1 研发方向从单抗转向双特异性抗体或 ADC 开发。

临床试验数量增长明显， 创新药临床开发提质增效：

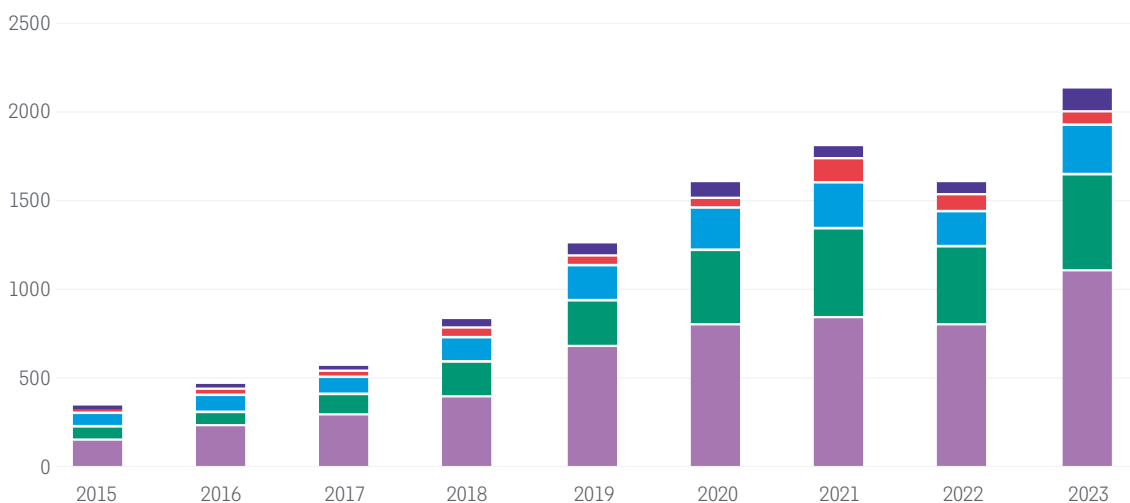
自 2015 年药审改革，多项优化临床试验管理政策逐步实施并不断优化，比如推进临床试验默许许可、接受境外临床试验数据、鼓励国外的创新药在中国境内同步研发同步申报等，中国企业开展的临床试验数量增势明显，临床试验逐步标准化、规范化和国际化，临床速度和质量都有显著提升。

中国企业开展的 临床试验整体呈现递增收势

根据 Cortellis 临床试验情报显示 2015 年至 2024 年上半年，中国企业开展与商业化相关的临床试验数量总计达 11,113 项，其中约 82% 试验仅在中国开展。2018 年中国临床试验默许许可正式启动，临床试验数量快速、大幅增长，2023 年由企业主导的商业化开发相关临床试验数量为 2,078 项，是 2015 年的 7.5 倍。

对比 2015 年不同期别临床试验数量，2023 年临床 I 期试验数量增幅 (710%) 相比于临床 II 期 (645%) 和临床 III 期 (494%) 增幅高出 10% 和 44%，中国企业创新药的临床前开发能力在提升，有效促进了早期临床试验数量的强劲增长。

图 26: 2015-2023 年中国企业临床试验数量分布, 按期别分布



数据时间覆盖范围按临床试验开始时间 2015.1.1-2023.12.31。

数据来源：Cortellis 临床试验情报™，科睿唯安

备注：临床分期归类定义为临床 3 期包括 3 期、3a 期、3b 期、2/3 期 (入组人数为 300 或以上)；临床 2 期包括 2 期、2a 期、2b 期、1/2 期 (入组人数为 100 或以上)、2/3 期 (入组人数为 300 以下或未指明)；临床 1 期包括 1 期、1a 期、1b 期、1/2 期 (入组人数为 100 以下或未指明) 和 0 期。

受试者招募速度加快，临床效率逐步提升

创新药临床试验招募速度提升。过去十年中，试验数量和规模的增加导致对受试者的需求增长了近 10%。患者招募速度极大地影响了临床试验的速度和产品上市时间²⁷。

根据 Cortellis 临床试验情报数据分析，中国企业开展的临床试验平均试验时长略有下降，受试者招募速度提升明显，尤其是近三年临床 III 期试验患者招募速度，增幅最高达 25%。近年来，随着国家推动数字化赋能和 AI 技术的应用，加快患者招募速度，提升临床效率。新冠疫情爆发促使数字和信息技术加速融入临床研究。

临床试验的数字化应用场景和工具使用方面也不断迎来新的政策，《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则》、

《以患者为中心的临床试验实施技术指导原则(征求意见稿)》等政策提出了多个以患者为中心的新技术、新方法和新模式的应用场景，包括采用互联网平台招募、基于患者信息大数据的智能化招募等方式²⁸。

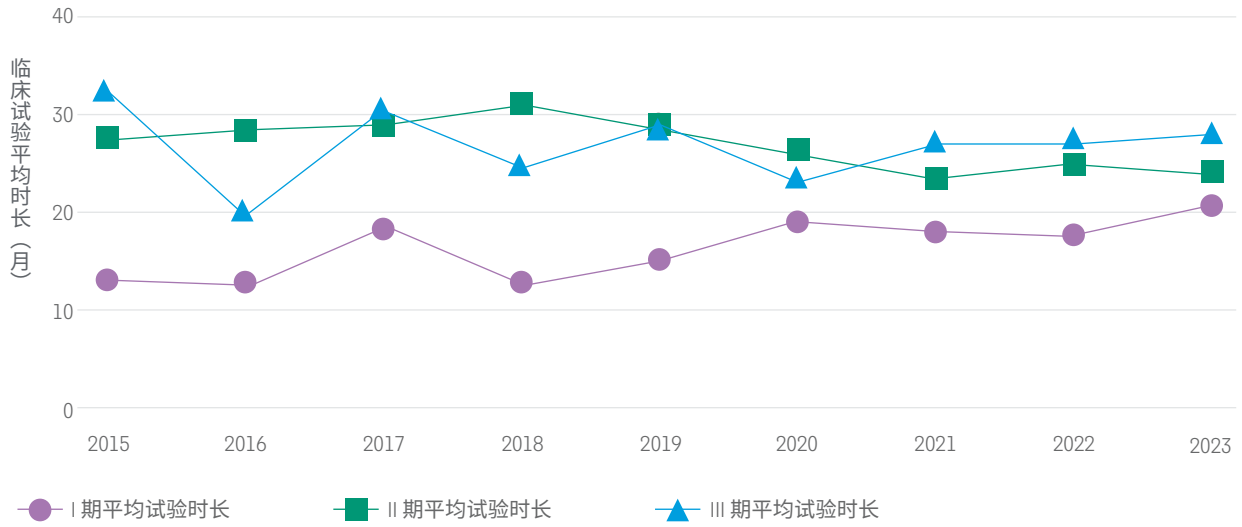
中国企业临床研究质量获得全球认可

近几年，众多中国企业利用中国本土和海外临床试验数据，支持其在海外国家 / 地区获批上市，如泽布替尼、西达基奥仑赛、本维莫德、特瑞普利单抗、呋喹替尼及艾贝格司亭 α 等。

中国企业不断地学习和成长在临床研究方面进行深入探索，运用先进的临床试验设计方法，保证数据的完整性和准确性，提高数据质量，赢得了 FDA 乃至全球认可。



图 27: 2015-2023 年中国商业化相关临床试验平均时长

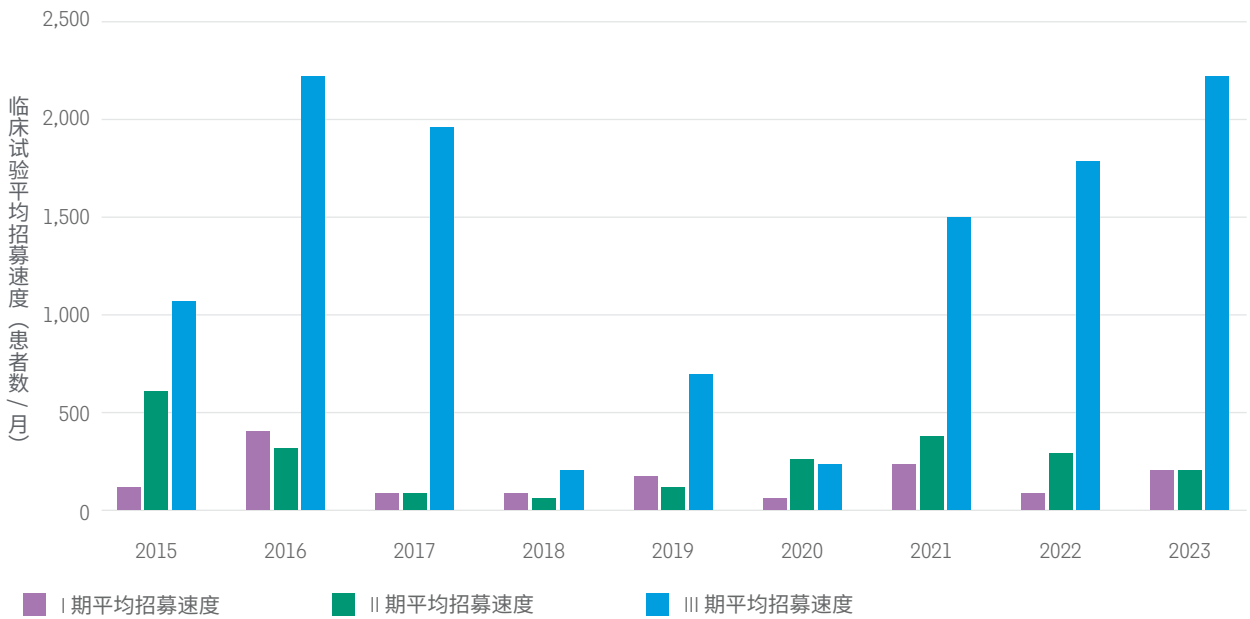


数据时间覆盖范围按临床试验完成时间 2015.1.1-2023.12.31。

备注：临床分期归类定义为临床 3 期包括 3 期、3a 期、3b 期、2/3 期（入组人数为 300 或以上）；临床 2 期包括 2 期、2a 期、2b 期、1/2 期（入组人数为 100 或以上）、2/3 期（入组人数为 300 以下或未指明）；临床 1 期包括 1 期、1a 期、1b 期、1/2 期（入组人数为 100 以下或未指明）和 0 期。

数据来源：Cortellis 临床试验情报™，科睿唯安

图 28: 2015-2023 上半年中国商业化相关临床试验受试者招募速度分布



数据时间覆盖范围按临床试验完成时间 2015.1.1-2023.12.31。

备注：临床分期归类定义为临床 3 期包括 3 期、3a 期、3b 期、2/3 期（入组人数为 300 或以上）；临床 2 期包括 2 期、2a 期、2b 期、1/2 期（入组人数为 100 或以上）、2/3 期（入组人数为 300 以下或未指明）；临床 1 期包括 1 期、1a 期、1b 期、1/2 期（入组人数为 100 以下或未指明）和 0 期。

数据来源：Cortellis 临床试验情报™，科睿唯安

提升临床开发效率， 国际多中心临床试验成为新趋势

十年前中国企业的创新药海外临床试验屈指可数，大部分中国企业由于临床开发策略研究上经验不足，对海外注册临床要求不熟悉和团队临床开发能力的欠缺，因此更愿意选择熟悉的本土市场开展临床试验。随着中国创新药开发实力不断提升和创新药投资回报承压，大多数中国创新药公司自 2018 年开始考虑选择国际多中心临床试验 (MRCT) 作为其国际化的第一步，并已逐渐成为中国新药开发趋势。

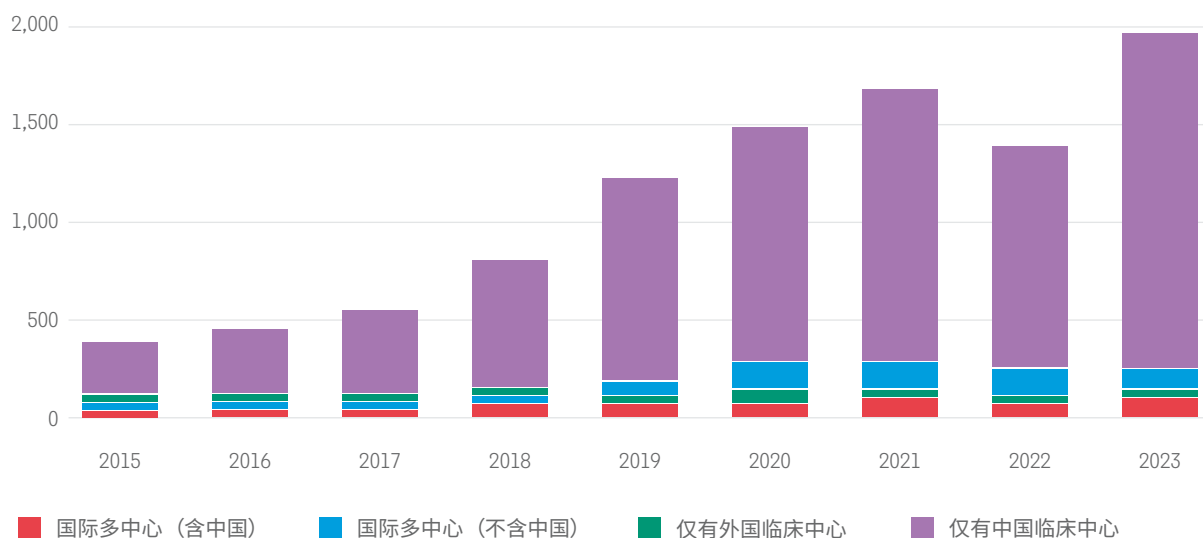
企业通过一致的科学设计下，在多个国家 / 地区同步获取全球临床试验证据，更好地支持药物多国注册申请，同时节约资源，缩短药品全球各国上市时间，本土生物技术公司也希望通过 MRCT 获取成熟市场认可的临床数据，证明其研发实力和产品以吸引海外授权许可、合作或收并购的目光。比如，百济神州的泽布替尼、替雷利珠单抗，恒瑞医药的氟唑帕利，迪哲医药的舒沃替尼均开展了一系列国际多中心临床试验²⁹。

根据样本数据分析整体趋势，2017 年后中国企业在海外开展商业化相关临床试验 I 期和 II 期的增长速度较快，III 期试验的增长速度较慢，这与临床药物研发损耗率相关，符合预期。2021 年之后可能由于 COVID-19 流行对临床试验的正常开展造成了影响，因此各期别临床试验数目均有所下降。

全球同步研发策略渐趋前移， 尽早布局为产品出海做充分准备

科睿唯安分析，以往中国企业在 III 期阶段加入国际多中心，现逐步前移至 II 期甚至 I 期阶段。尤其对于创新疗法和新技术 (如 CART 疗法)，通过早期参与海外临床，无论对于研究机构、药企研发人员都有益处，能尽早与国外研究者和监管机构联系与互动，有利于加深相关方对项目的了解，同时又能为设计更合理、更有效的临床 III 期提供支持，从而提高 III 期的成功率。

图 29: 中国企业开展商业化相关临床试验中国与国际临床中心分布



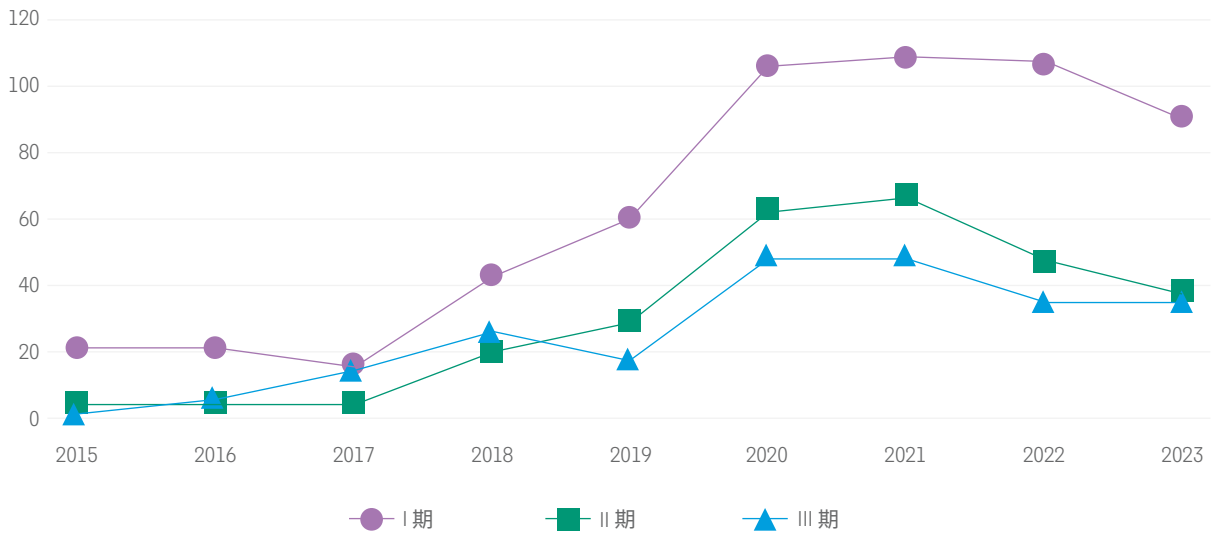
数据时间覆盖范围按临床试验完成时间 2015.1.1-2023.12.31。

数据来源: Cortellis 临床试验情报™, 科睿唯安

中国企业探索出海道路， 巧妙制定国际多中心临床开发策略

对于创新药出海，海外开展临床试验是关键的一步，有效地制定临床开发策略和注册策略，将提高药物开发效率，节约全球上市时间及开发投入，为后续在多个国家或地区申请上市准备，以给企业带来更高的回报。近十年，中国企业在不断地摸索创新性国

图 30: 中国企业在海外开展商业化相关临床试验不同分期分布



数据时间覆盖范围按临床试验完成时间 2015.1.1-2023.12.31。

数据来源：Cortellis 临床试验情报™，科睿唯安

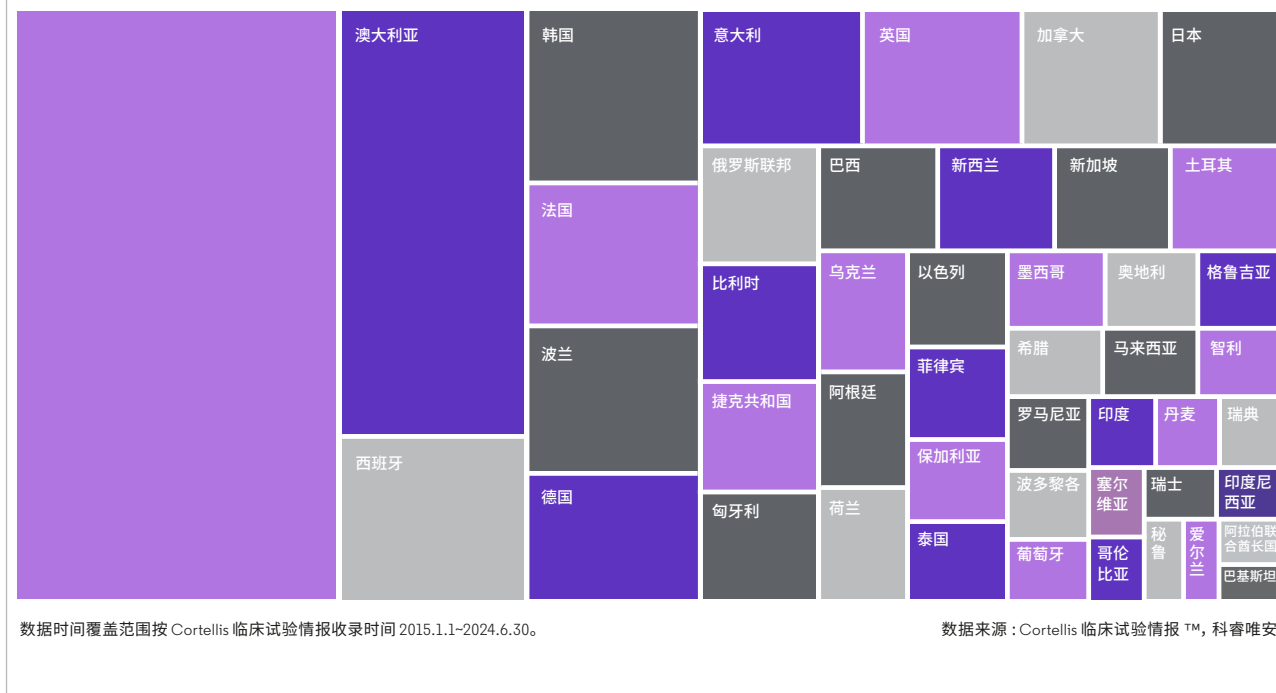
际多中心临床开发策略，以泽布替尼为例，百济神州于 2014 年 8 月在澳大利亚启动泽布替尼的首个人体临床试验，通过澳大利亚的 I 期临床资料，支持了中、美的 II 期临床和关键临床试验，后期通过中国的关键 II 期临床试验数据，又进一步支持了美国、中国以及后续多个国家的上市申请和批准³⁰。

澳大利亚成为中国企业海外开展临床试验的理想之地

随着中国药企去海外开展新药临床试验成为趋势，美国、澳大利亚、欧洲、日本是主要的研究地区，成熟市场由于其医药市场规模全球占比高，药品注册规范化，是创新药出海首选地区。但值得关注的是，澳大利亚逐渐成为不少中国创新药企进行国际多中心临床试验的优选地。澳大利亚政府提供大量的研发支出税收激励，其监管环境也非常支持临床试验产业发展，是一个具有研究质量、速度和成本效益优势的临床试验理想之地。在赴澳开展临床试验的企业中，生物技术公司占 40% 左右。另外，临床 I 期占比最高 (62%)，澳大利亚进行 I 期临床只需要备案，从备案到首例人体试验 (FIH) 最快只需要 3-4 个月，符合企业对于速度、成本及质量的诉求³¹。



图 31: 中国企业开展海外临床试验的国家 / 地区分布



06 “引进来，走出去”， 广泛、深度融入全球创新合作

2015 年在中国新药开发历史上是一个转折点，传统企业调整航舵转向创新，并增加对生物医药领域的投资。这促使新一波生物技术公司的出现。我们的研发创新能力刚刚起步，但市场对创新药物的需求不断增长，从而导致行业竞争加剧，优质资产成为焦点，出现大量授权引进交易。这些交易不仅填补了企业产品研发管线，更成为了生物技术公司获得融资的关键。随着时间的推移，企业研发创新能力迅速提升，尤其是工程能力。中国逐渐成为创新药的孵化器，吸引了众多海内外企业，伴随而来的是资产交易激增以及更多的并购交易。

中国企业交易整体日趋活跃，服务类型的 交易量增长迅速

近十年，我国生物医药企业的交易数量逐步增加，从 2015 年 400 笔左右增长到 2021 年 770 笔。近两年尽管受经济周期的影响，但交易数量仍保持在 600 笔左右。

从全球来看，中国企业的交易数量占比从 2015 年 6.5% 左右

上升至过去五年的 9% 左右，这表明中国生物医药企业交易合作活跃度在不断提高。

过去十年中国生物医药交易类型结构发生了显著变化。2024 年服务类交易占比为 55%，其占比最大，而 2015 年其占比仅为 17%。

十年的生物医药创新发展，不仅使生物医药企业迎来了蜕变，研发配套服务企业也得到了蓬勃发展。

许可类型交易支撑起交易总金额

多年来，中国生物医药以授权许可交易为主。2015 年授权许可约占总交易数量的 47%，但这一比例在 2023 年逐渐下降至 30%。尽管占比有所下降，但授权许可交易数量却出现显著增长，在 2020 年达到峰值，然后在 2021-2023 年逐渐回落至 2015 年水平。

从交易金额来看，2023 年中国企业公开披露的许可交易总金额超过 360 亿美元，是 2015 年 26 亿美元的 13 倍。此外，在近年许可交易中出现了“巨额交易”，单笔交易金额超过 2015 年全年交易总额。

图 32: 2015-2023 中国企业开展海外临床试验的国家 / 地区分布

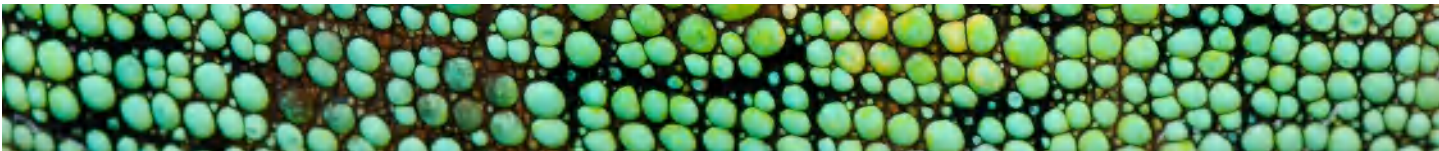
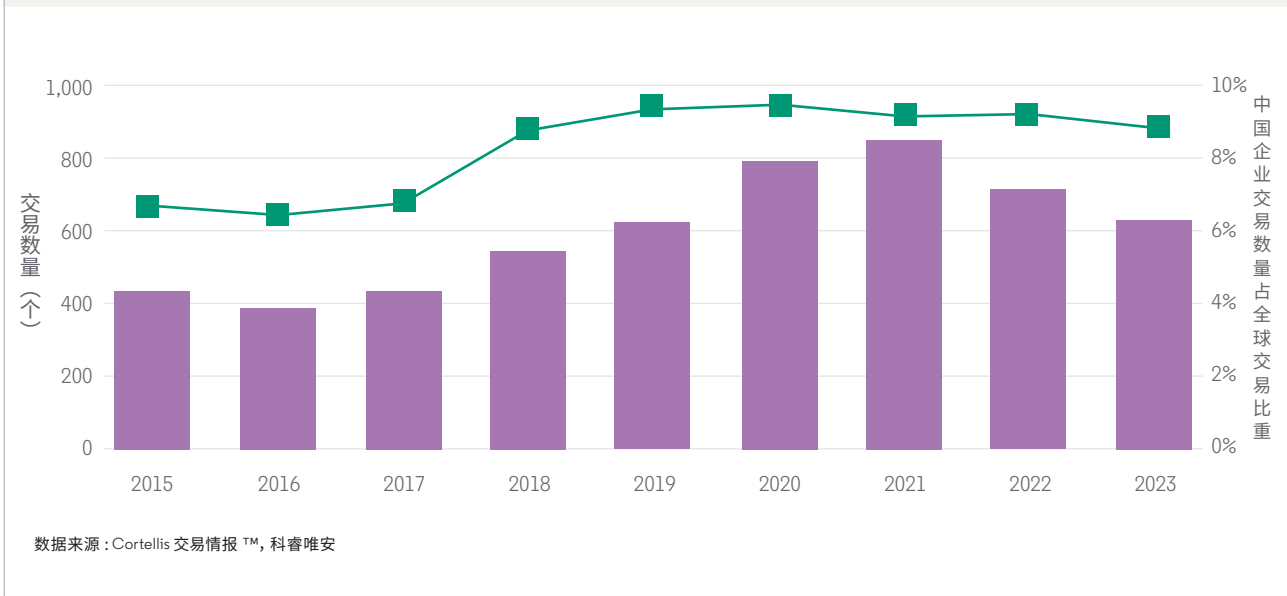


图 33: 2015-2023 年中国生物医药企业交易类型占比

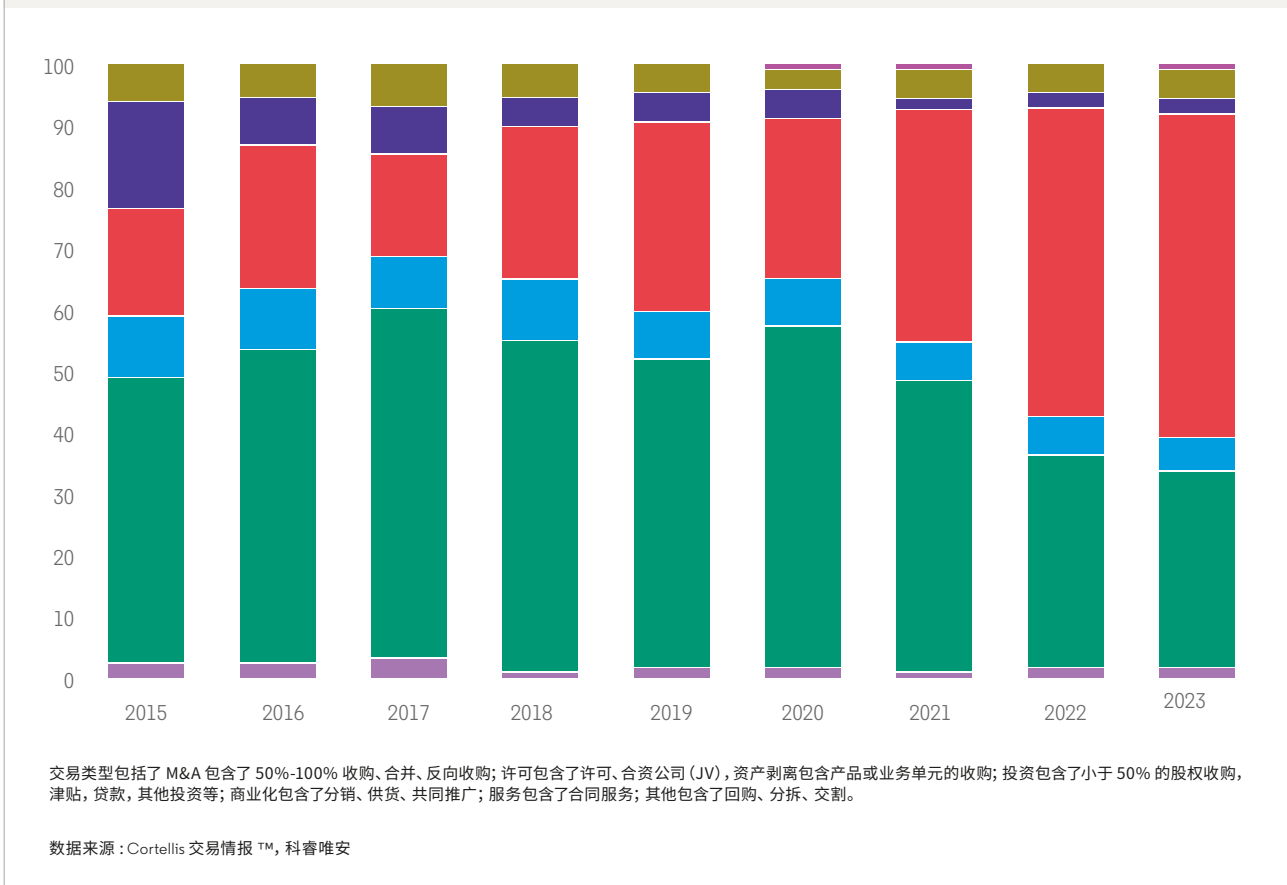
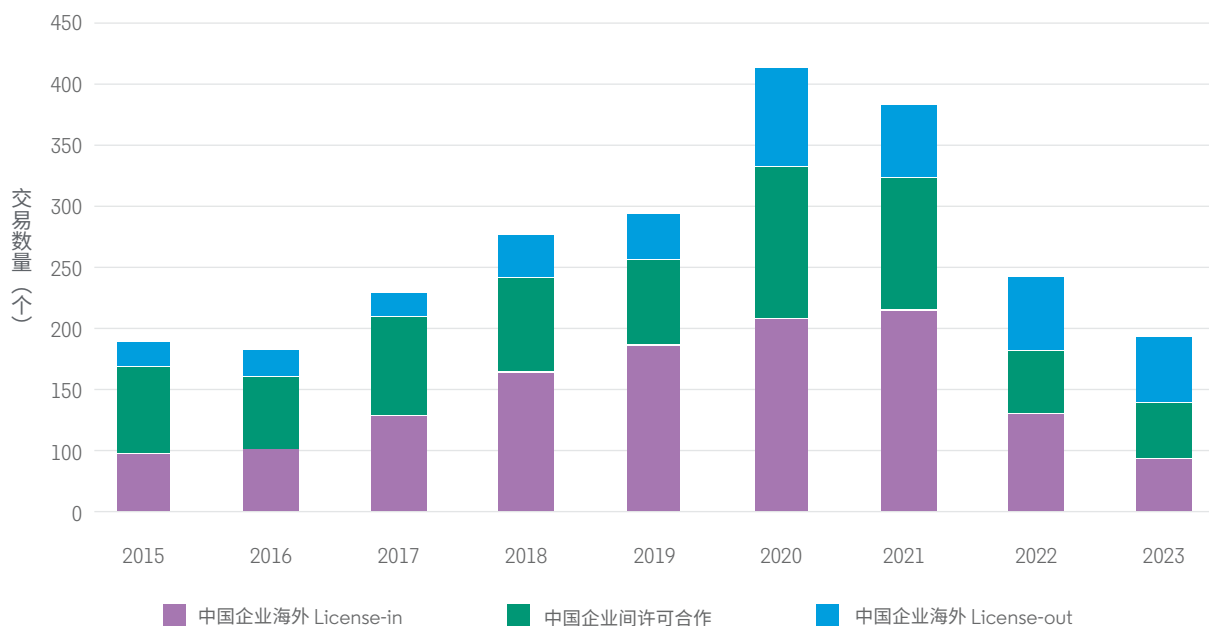
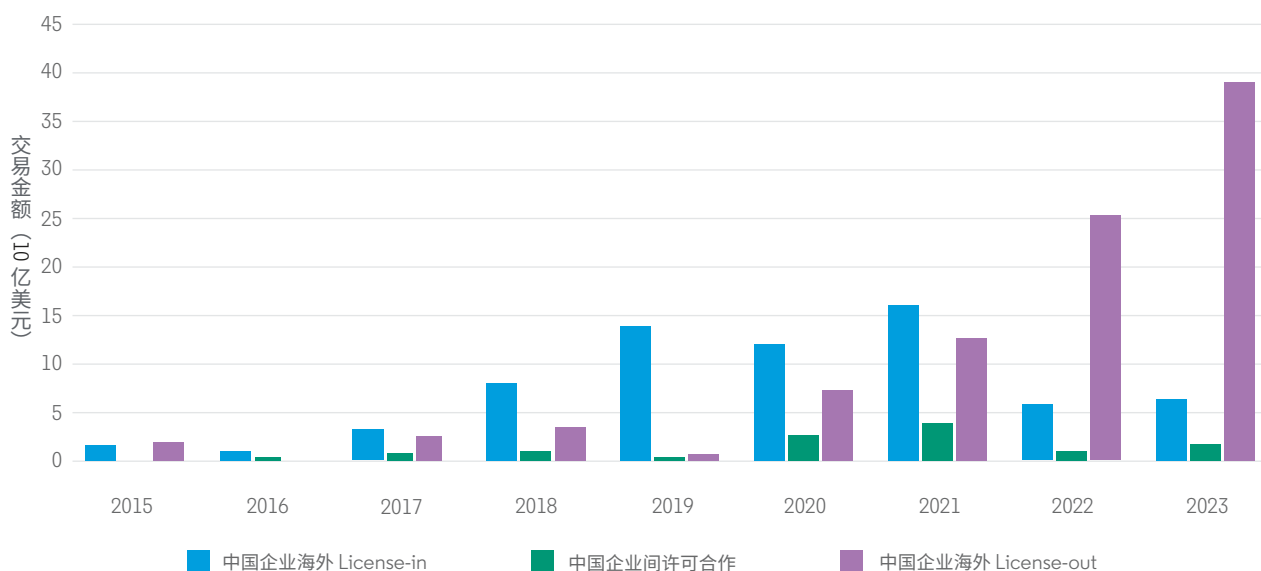


图 34: 2015-2023 年中国企业许可交易数量



数据来源: Cortellis 交易情报™, 科睿唯安

图 35: 2015-2023 中国企业许可交易金额



数据来源: Cortellis 交易情报™, 科睿唯安

中国创新从“引进来”到“走出去”

近年来,生物制药公司始终致力于开展创新药物授权许可的重大国际交易合作。在创新全面发展的初期(2016-2019年),以再鼎医药为代表的一批生物技术公司,采用

License-in、风险投资 (VC) 和研发外包服务 (CRO) 的 VIC 模式，以求缩短创新药开发周期，缩小创新药与海外上市的时间差距。此期间，这些交易数量和金额都出现了大幅增长。

例如：2016 年在尼拉帕尼 (Niraparib) 3 期临床试验结果公布前夕，再鼎医药与 Tesaro 签署合作协议，支付了 1,500 万美元首付款，获得尼拉帕尼在中国的开发和商业化权益³²。随后，尼拉帕尼在第二年获得 FDA 批准，再鼎也于 2019 年 12 月获得该药在国内的上市批准，距引进尼拉帕尼仅 3 年多的时间。

2019 年云顶新耀和 Immunomedics 就 Trop-2 抑制剂戈沙妥珠单抗达成超过 8 亿美元的交³³，首付 6,500 万美元，成为了中国生物医药授权引进史上的里程碑交易事件。此后，在全球经济周期波动以及商业模式争议的大背景之下，随着国内创新药企业创研能力不断提高，自主研发项目不断推进，国内生物医药企业对于授权引进热度有所下降，在全球经济波动和商业模式争议的背景下，从 2022 年开始，交易数量有所下降。

与之相反，中国创新药成果厚积薄发，逐渐受到全球生物医药创新企业的关注，并成为竞相追逐对象。相关对外授权交易数量出现显著增长，2023 年对外授权交易总金额超过 350 亿美元。

2017 年，百济神州和新基医药 (Celgene, 后被 BMS 收购) 就 PD-1 抑制剂替雷利珠单抗达成 13.93 亿美元的海外授权许可交易，创造了当时中国单品种对外授权交易记录³⁴。2017 年底，传奇生物和强生就 BCMA CAR-T 疗法西达基奥仑赛达成合作，首付款达到 3.5 亿美元³⁵。

自 2020 年以来，中国创新药境外授权许可数量保持在每年 50 笔左右。2020 年总交易金额达到 70 亿美元，较上年翻番，并在接下来几年实现快速增长，至 2023 年，对外授权许可交易金额突破 350 亿美元。

同时，中国创新药单笔交易金额屡创新高。2022 年科伦博泰和默沙东连续签订三份合同，总交易金额超过 118 亿美元，其中单笔最大金额高达 94.75 亿美元³⁶。2023 年百利天恒子公司西雅图免疫 (SysImmune) 和百事美施贵宝 (BMS) 达成总价 84 亿美元的协议，BMS 获得百利天恒 HER3 x EGFR 双特异性抗体除中国大陆外的全球权益，高达 8 亿美元的首付款再次刷新了国内企业对外授权交易记录，也是 BMS 历史上最大一笔授权许可交易³⁷。

近期交易合作充分说明我国部分生物医药创新研发实力和质​​量已达到国际先进水平，其资产商业价值得到国际同行的高度认可，使其在全球生物制药市场处于国际先进水平。



**中国创新药成果厚积薄发，
逐渐受到全球生物医药创新企业的
关注，并成为竞相追逐对象。**

**深化全球布局，融入全球创新，
积极寻求收并购机会**

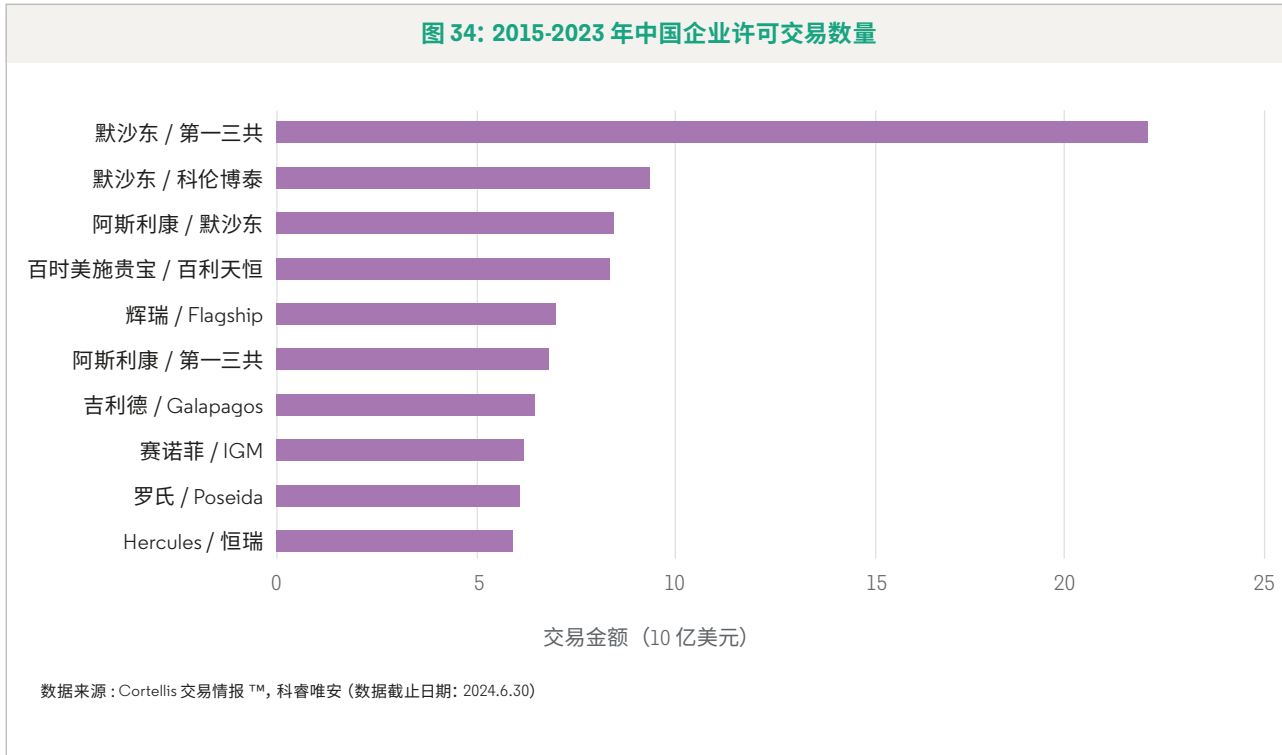
过去几年，国内生物药企一直致力于积极收购海外资产和技术，以支持其全球创新战略。这得益于有利的宏观经济条件和更加宽松的内外环境。例如：2022 年远大医药完成收购美国生物技术公司 OncoSec³⁸，获得其全球首创肿瘤免疫疗法产品在中国及其他亚洲地区的独家商业化权利，并与远大在 2018 年收购的澳大利亚 Sirtex 公司形成协同效应。

同样，中国生物制药在 2023 年宣布完成收购英国生物技术公司 F-star，获得其创新的肿瘤药物和研发平台³⁹。

与此同时，全球大型制药公司也在寻求与中小型生物技术公司并购机会，以填补其研发管线的空缺，因此在 2023-2024 年多笔并购交易达成，如阿斯利康在 2023 年与亘喜生物达成收购协议，以进一步探索自免领域的细胞疗法⁴⁰；2024 年 4 月 Genmab 收购普方生物，以加强其临床管线和专有技术平台⁴¹；诺华制药收购信瑞诺⁴²，以扩大其在肾病领域布局和中国业务。

这些并购活动反映了生物技术行业的合作和整合趋势，我国生物制药公司在全球生物制药领域发挥着越来越重要的作用。

图 34: 2015-2023 年中国企业许可交易数量



07 创新洞见: 未来已来, 唯变不变; 行而不辍, 未来可期

中国是全球第二大医疗健康消费市场, 约占全球市场规模的 15%, 医疗需求日益增长, 市场潜力巨大。在全球新一轮的生物技术革命浪潮之下, 中国生物医药行业从研发、监管、支付和市场准入等方面都正在进行快速演进。

中国生物医药创新者们正在采用适配的方式与节奏, 在如技术、商业模式、管理、合作等领域开展创新驱动活动, 逐渐深度融入全球生物医药创新生态系统, 努力实现“科学”与“商业”的完美结合。

在快速发展迭代、充满不确定性的新周期内, 在国家《“十四五”生物经济发展规划》指引下, 我们认为以下几个要点值得关注:

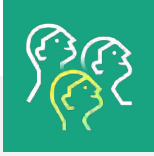
提高研发经济效益, 实现卓越上市

当前激烈的创新开发和更具挑战的市场环境, 中国生物制药公司必须不断增强研发和商业模式, 以便在竞争激烈和复杂的市场中取得成功。我们认为成功的关键包括:

- 能够以风险相对较小的项目成本提供高成功几率的正确投资标的;
- 运用技术以简化临床试验, 因为患者招募竞争很激烈, 率先进入市场将会获得丰厚回报;
- 整合证据生成和获取策略, 以实现在日益多样化和竞争激烈的适应症中创造价值。

生物制药公司相互竞争的市场环境提高了缩短上市时间的溢价, 增加了技术和监管成功的可能性, 以及平衡试验成本和标签广度的竞争压力。这种平衡需要借助技术和专有知识, 开发过程中广泛采用生物标志物, 识别受试者并提高招募速度, 扩大试验网络的覆盖范围, 并利用合成组和适应性试验来降低患者人数。

高质量的真实世界数据有助于生成超出随机对照试验范围的证据。当创新药在多种适应症中提供不同的差异化临床价值时, 真实世界数据还支持按患者结局付费的合同设计和执行, 打破了传统的单价计费的商业模式。



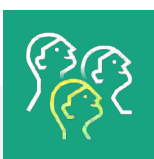
高质量的真实世界数据有助于生成超出随机对照试验范围的证据。

资产价值重构与再创造

全球药品相关政策和监管环境在发生快速变化，美国《通胀削减法案》(IRA) 将对全球生物医药生态环境和价值链产生深远影响。欧盟药品立法系列改革计划正在按计划推进，中国也在不断完善监管审评审批、创新药定价与支付政策，对于立足于全球生物医药市场的中国创新药企业来说，即使在创新药开发阶段，公司也必须紧密监控、深入理解监管情报和专业知识以及区域重点内容，及时跟踪重点区域 / 市场的监管政策变化，调整企业药政法规策略，确保快速、高效、节约推进管线开发，并规避潜在合规风险。

美国《通胀削减法案》直接影响美国药品价格结构，这反过来可能影响创新药开发策略，并随着公司重新评估其新资产的预期投资回报率 (ROI)，开始重塑全球创新药研发生态系统，同时也会影响到主要聚焦已验证靶点的中国创新药企业的管线开发策略和资产价值评估。

中国创新药定价未来可能更趋于合理的价值评估与价格认定，创新药公司需要在药品开发阶段，采集并生成包括源自文献的证据、真实世界证据、内部分析和与领域专家沟通，以准备支持国家医保定价谈判以及全球其他国家实现卓越上市的定价或保险报销谈判。

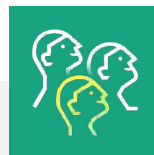


中国创新药定价未来可能更趋于合理的价值评估与价格认定。

因此，处于资产开发各个阶段的创新药公司必须适应这些不断快速变化的法规 / 政策，并从早期开发到资产商业化，动态制定药品价值、定价和创新性商业模式的策略和方法。

人工智能 (AI) 与机器学习 (ML) 赋能药物发现和开发


越来越多真实世界中人工智能和机器学习是如何改变创新新药的发现、开发和交付的实例。为了实现这些应用技术的潜力，生物制药公司将需要用到最稳健、最高质量的可用数据对这些工具进行训练，并获得管理这些工具的专业知识。AI/ML 作为新的工具，能够从大数据集内挖掘出以往难以发现的洞见，其广泛应用不仅有可能加快产品上市的速度，还能解决许多不同患者群体尚未被满足的需求，包括罕见疾病、特征不明显的疾病（如神经系统疾病）患者，或从精准医学中受益的疾病（如肿瘤）患者。此外，生物制药行业不再仅寄希望于偶然发现药物在不同疾病中的再利用机会，而是正在深入研究作用机制、药物靶点和各种相互作用之间的联系，以提高药物开发的效率。提前展现研究价值，并确定潜在治疗方法是否代表了一次变革性的飞跃或仅仅是对当前治疗标准的改进的可能性，也吸引了投资方和监管机构的关注。



AI/ML 作为新的工具，能够从大数据集内挖掘出以往难以发现的洞见。

战略驱动，合作共赢

全球制药公司一直采用与生物技术公司合作，以填补其在专业知识、技术、敏捷性和资源方面的不足，力求寻求新的盈利途径，并改善患者治疗效果。大部分全球前 50 的制药企业已将中国自主研发的创新药管线纳入其潜在合作对象调研范围，未来中国创新药公司仍有大量机会与全球制药公司开展合作或寻求收购，以进一步开发自身资产并推动持续创新。



中国创新药公司应继续秉持全球创新的战略性思维，专注于如何利用自身平台和资产填补行业空白，满足未得到满足的医疗需求。明确区分合作形式与内容，打造独特优势，如何在相同靶点的不同管线竞争中脱颖而出变得至关重要。另外，解决特定前沿技术和问题的“专精特新”生物技术企业也或将获得较多大型制药公司的青睐。

当然，在合作评估过程中，创新药企需要展示其资产在监管审批、市场准入、医保报销和市场推广方面拥有高成功率，以增大资产估值，提高合作可能性。毕竟，科学突破本身并不足以保证市场成功。

美国生物安全法案带来的潜在影响

拟议中的《美国生物安全法》可能对中国生物制药行业产生长远影响，特别是在全球对生物制药供应链和国家安全问题的审查日益严格的背景下。《美国生物安全法》强调了生物制药领域美国国内生产和供应链安全的重要性。因此，它可能导致对包括中国在内的高风险国家的进口产品提高关税或限制。这可能会阻碍中国医药产品进入美国市场，影响药品出口的收入来源。此外，如果美国公司被鼓励从国内或盟国采购材料，这可能会进一步将中国公司与关键市场隔离开来。

该法案还可能对在美国经营的外国制药公司提出更严格的监管要求，这可能意味着中国公司将在生产实践、数据完整性和安全标准合规方面面临更严格的审查。这些规定可能会增加运营成本，并使中国生物制药公司进入美国市场或在美国市场扩张的市场进入策略复杂化。《美国生物安全法》还可能限制美中两国企业在研发项目上的合作机会。

尽管美国《生物安全法》提出了一些挑战，但它也为中国制药行业提供了一个加强其国内市场能力的机会。随着对自给自足和国内创新的日益关注，中国可以加快努力发展强大的生物制药生态系统，减少对国外市场的依赖。对本地研发项目的投资可以使中国企业在不断变化的全球环境中处于有利地位。

08 未来十年： 中国生物医药领军者洞见

站在中国创新十年的承接点，展望下一个中国生物医药十年，科睿唯安紧密的合作伙伴 E 药经理人专访数名在中国医药创新十年中取得杰出创新成果的企业掌舵人和科学家，为接下来创新十年的高质量发展，贡献思想洞见。下文节选自 E 药经理人系列访谈采访稿。

康桥资本 CEO 傅唯

一个时代的结束，往往意味着那个时代的非理性成分结束，那个时代的乱战结束，那个时代违背常识的赚钱方式结束。但是，对诚实的人而言，时代永不变，只是时代的旋律回到常识、回到市场、回到竞争、回到价值创造。在新的周期中，仅发现价值是不够的，更需要做创造价值的事情。所有生意背后都需要回归价值投资。

当前在中国，资本和企业的供求关系发生改变。资本从扎堆投风口，生怕错过了一波波行情的无限竞争，未来

将逐渐走向更理性的有限竞争。专精特新是需要，但打造和集合各个行业的航母，对经济发展贡献更大。通过整合同类企业，优化销售团队来提高盈利能力和自身实力，继而再更大规模地投入研发管线，实现利润的长期增长。

投资者也在经历过挫折后，逐渐形成了理性的共识。他们意识到，与其盲目跟风、重复建设，不如专注于已有资源的整合和优化。打破惯性思维，回到生意最基本的逻辑，回到常识、回到市场、回到竞争、回到价值创造，一切并不复杂。

恒瑞医药董事、副总经理张连山

未来，国内的创新药一定是要与国际水平同台竞争，这已经是行业的共识。

想要跟上全球创新脚步，则一定要遵循“以患者为中心”的原则，其次是结合企业自身的研发领域以及市场需求。差异化竞争优势的建立，不仅考验药企是否具备差异化选取项目的前瞻性战略目光，还考验临床试验推进的质量和效率。对于企业来说，要接受的考验不仅是临床试验的可靠性和准确性，还有临床试验的推进速度。两者都是决定新药研发能否成功的关键因素。中国药品行业的未来发展潜力巨大，尤其是在技术创新和市场扩展方面。然而，持续的创新需要稳定的资金支持和市场回报。企业需要通过有效的市场运作来确保资金投入的持续性。国家的支持应主要集中在初期阶段，为企业创造良好的研发环境。中国药物创新需要中国的资金投入和中国的基础研究发展才能在全球崛起。恒瑞要做的就是全球前沿的项目和基于恒瑞自身特点的产品群组。

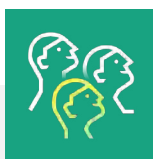
和黄医药首席执行官兼 首席科学官苏慰国

Biotech 要学会“先走再跑”。如果一上来就强调快跑，摔跤的可能性会很大。企业跑的再快，方向不对，离目标也会越来越远。企业经营需要长期策略。现如今，中国的头部 Biotech 已经发展到需要思考如何将公司做大做强、更多产品国际化、提升国际竞争力的阶段。但新阶段带来了新风险，因此，和黄医药和同梯队的 Biotech 们，都在探索公司如何稳步、可持续发展。与此相对应的目标就是如何做好 MRCT 研究，实现中国与海

外同步注册，并将临床研究成本降得更低。

从转化角度来说，中国的制药企业凭借高超的效率、丰富的临床资源，对于已知靶点的转化已经基本可以跟国外的同行处于同一个起跑线上了。然而从底层技术层面来说，中国的生物医药创新行业由于起步较晚，原始创新水平的提升，仍然需要更多基础研究的积累。

未来，创新药行业的前景是十分乐观的。在已知靶点转化上充分利用国内资源、政策支持优势与全球并跑，甚至领跑；在新靶点、新机制、新技术方面，稳步积累基础研究，不断走向成熟。



**企业跑的再快，方向不对，
离目标也会越来越远。**

微芯生物创始人、董事长鲁先平

中国医药行业，从最初的生态构建阶段，逐渐跨越到了生态进化的新阶段。

环环相扣的生态产业链、市场的引导、政策的支持和支付端的激励缺一不可，均是推动原创药物研发的关键。唯有通过持续深化改革，各方才能在螺旋式上升的过程中，穿越当前的短暂寒冬，重焕生机，步入新的发展规律之中。

目前创新药生存环境就像是在“手掌上煎鱼”，支付方、资本方等预期回报不高，导致实业家们面临困境。如此环境也促使企业深入思考未来发展战略，创业家既需保持敏感和谨慎，又要有足够的技巧和决心来应对各种挑战。

站在当前时间节点，国内药企应该更加积极地参与全球竞争，成为真正的全球化企业。这不仅要求我们在技术和管理上与国际接轨，还需要具备全球化的视野和战略思维。不过值得注意的是，尽管国内研发能力已得到国际认可，但不少授权给跨国企业的产品却难以成功上市。这要求企业不仅要专注于技术创新，更要深入研究和理解国际市场的需求

和与运作逻辑。尤在国际化道路上，除了考虑股东背景是否支持企业的国际化战略外，还需密切关注全球产业链的重构对企业可能带来的影响。

关于 E 药经理人

E 药经理人指导单位为中国医药企业管理协会，目标是成为医药行业的新闻与资源中心。

E 药经理人以媒体为前哨，以会议为平台，以视频直播为工具，以专家型医药产业观察者、记录者为有生力量，通过凝聚医药产业企业家、科学家、投资家头部共识，汇聚了医药行业全产业链、多维度、多层次的资源，致力于为医药产业全生命周期、医药企业全价值链提供深度专业传播及影响力解决方案，产业上下游需求对接，国际化出海策略准备。

围绕行业影响力，E 药经理人融媒体构建了 E 经理人、微解药、E 药资本界三大媒体矩阵平台，全网粉丝突破 100 万人；围绕行业政策及企业运营需求，E 药经理人打造了“声音·责任”、“启思会”两大会议生态平台，至今已连续举办 16 年；围绕出海策略，E 药经理人拥有专业、资深团队，助力药企出海远航。



**创业家既需保持敏感和谨慎，
又要有足够的技巧和决心
来应对各种挑战。**

鸣谢

Andrew O'Brien

副总裁，生命科学与医疗健康，
科睿唯安

Romain Ecalte

销售总监，生命科学与医疗健康，
科睿唯安

Magda Bujar

研究分析副总监，国际监管科学创新中心，
科睿唯安

Hozana Castillo

解决方案与咨询经理，生命科学与医疗健康，
科睿唯安

Ruchita Kumar

高级经理，医疗健康研究与数据分析，
科睿唯安

黄庭颖

客户成功与咨询经理，学术研究与政府业务，
科睿唯安

Adem Kermad

资深研究分析师，国际监管科学创新中心，
科睿唯安

赵瀚宇

区域市场经理，生命科学与医疗健康，
科睿唯安

李静芝

执行总编辑，E 药经理人

刘艳

区域市场总监，学术研究与政府业务，科睿唯安

曾淑薇

业务解决方案顾问，知识产权，科睿唯安

孙小龙

项目经理，E 药经理人

吕晗萌

中央市场总监，E 药经理人

储雷

高级研究员，E 药产业研究院



从失败中吸取教： 如何提高生命科学研究的经济效益

简介

对于生物制药创新者来说，从实验台到临床的实践之路漫长且充满挑战，存在诸多困难。快速浏览任何有关生物制药创新的新闻，会发现许多案件，如交易失败、制药公司暂停了看似前景看好的项目、产品未能成功上市以及药物在上市后销量低迷的例子。

我们如何利用这些经验来指导未来的发展，将决定了它们在科学迭代过程中的作用。

沙利度胺也许是制药研发中最著名的警示案例，同时也是一个最近的“救赎”故事。从 20 世纪 50 年代治疗晨吐的药物，却对胎儿产生严重副作用，1998 年被批准用于治疗结节性红斑麻风病，之后经历了严格的审查，被认可是宝贵（且盈利）的疗法，被批准治疗多发性骨髓瘤，还可治疗 HIV 并发症、卡波西肉瘤、胃肠道出血等非批准适应症。20 世纪 50 年代，其导致的严重副作用使全球药物开发营销的监管监督更加严格，在美国带来立法变革，这些变化促成了该市场及其以外药物安全法的制定。

万艾可 Viagra®（西地那非）的开发是成功的，但该药物的早期历史为制药研发提供了宝贵经验。西地那非最初在 90 年代中期被研发用于治疗高血压和心绞痛，但辉瑞公司很快发现了该药物在迅速（30-60 分钟）诱导阴茎勃起方面的辅助作用所带来的更广泛的商业机会，随后获得了专利将该药物命名为万艾可，作为治疗勃起功能障碍（ED）在美国和欧洲上市。万艾可几乎瞬间成为热门畅销药，对药品开发界以外的领域也产生了深远影响。辉瑞公司在其美国销售和

66

**失败是有启发性的。
真正思考的人从他的失败中所学到的
东西，并不亚于从他的成功
中所学习到的东西。**

John Dewey

99

市场推广时采用的直接面向消费者的策略，为当今市场商业化策略开创了先河。自 1998 年推出至 2020 年最后一项美国专利失效，万艾可一直能够保持巨大的市场份额，像美国的舒洁是面巾纸的代名词、英国的 Hoover 是真空吸尘器的代名词一样，万艾可成为了治疗 ED（勃起功能障碍）的代名词。西地那非还获得了其他适应症的批准，例如肺动脉高压（REVATIO™），利用其先前的成功为其他疾病的开发提供资金。

在当今的生物制药环境中，只有跨部门合作，才能发现潜在问题，并在影响到整个项目之前纠正它们，如果执行得当，这些项目有可能对患者健康、公司的销售底线以及未来的交易潜力产生积极影响。随着竞争加剧、利润空间缩小、立法

影响预期的投资回报率、对患者结果的监管审查加强以及患者、临床医生和支付方对成本效益比的期望不断提高的情况下，生物制药公司需要认识到，仅仅科学突破本身并不足以保证市场成功。成功的关键在于开发出与现实世界相关的产品，并在开发初期做出正确的决策，这些决策会影响药物的安全性和有效性，从而使其被患者医生所接受，并获得支付方报销。从一开始就进行稳健的战略规划，可最大限度地减少资源的使用于解决生命周期后期可避免的问题，并允许进行必要的调整以确保开发进程不断推进。

本文详细介绍了七个开发项目案例，这些项目从前期开发到商业化过程中都遇到了困难，有些克服了困难，有些却因忽视或低估了警示信号而亏损，目的是从案例吸取教训，帮助推进未来的科学发展。

贯穿在整个开发生命周期中的考量，以最大限度地实现科学和商业成功

公司的财务状况

- 能够使发展计划具备经受未来考验能力
- 针对发展缓慢、监管批准延迟或上市吸纳率低下制定应急措施
- 多元化的资产和投资组合以抵消单一领域的损失
- 从发现到商业化的所有活动都应进行适当的预算

药物发现 / 临床前开发

- 理解作用机制的水平
- 未来潜在安全性和有效性问题的早期指标
- 潜在非靶效应
- 可用于临床试验识别患者群体或监测药物疗效的生物标志物
- 将药物靶点与疾病关联的生物学证据强度

临床发展

- 研究人群（即纳入 / 排除标准）
- 对照药的选择
- 终点选择，包括替代终点
- 收集生活质量及其他以患者为中心的数据
- 单一国家或多国试验地点，包括疾病患病率

- 遵守最新的法规 and 良好临床实践指南
- 利用现有生物标志物识别患者人群
- 竞争对手的开发计划现状以及临床试验结果
- 伴随诊断的并行开发，以同步获得监管批准
- 根据候选药物的作用机制和潜在风险制定患者选择标准
- 立法和监管变更，如美国《通胀削减法案》(IRA)
- 美国 IRA 等立法对产品财务和新资产收入的影响

监管批准

- 先前在同一药物类别或治疗领域的提交结果
- 监管机构对方法或伴随诊断的接受程度
- 上市后监测计划
- 开发早期征求监管机构的意见，如研究设计或终点
- 目标市场的监管要求
- 外国数据的可接受性

满足患者需求

- 准确描述目标患者人群未满足的需求
- 对患者重要的终点，包括对日常生活的影响
- 降低依从性障碍，如缺乏保险、繁重的监测、附近缺乏诊断或治疗中心
- 给药方式、时间或频率的可接受性
- 副作用的影响，包括与疾病 / 状况本身的症状的比较
- 对当前治疗的满意度

市场准入

- 竞争格局以及该药物 / 设备与市场上已有或正在开发的其他产品的比较
- 标准治疗的新变化
- 关键支付方问题是否得到解决，以及这些问题在不同国家的差异。
- 可能影响产品质量、稳定性或可扩展性的生产或配方挑战
- 是否需要患者支持来支持支付和获得治疗
- 医生或患者是否需要教育才能理解和使用该产品
- 对产品的价值进行充分解释，尤其是当其定价高于现有治疗选择时

- 理解处方纳入 / 排除标准
- 对于具有既定治疗方案的疾病，患者医生对现有治疗的满意度以及说服其改变治疗方案的难度
- 立法和政府法规（如美国 IRA）对任何新资产或现有资产的预期生产商市场准入支出和定价考量的影响

01 硼替佐米和卡非佐米

万珂® 和凯洛斯®

**在药物研发 / 临床前阶段被低估的资产，
经过坚持不懈地开发，
最终取得了重点药物的成功**

概述

生产商：武田制药（万珂 Velcade®）
安进（凯洛斯）

类型：选择性蛋白酶体抑制剂

用途：万珂：用于治疗套细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤（新诊断及复发或难治性 [R/R]）的注射剂
凯洛斯：用于治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤的注射剂

万珂

- 1994 年：MyoGenetics 对蛋白酶体抑制剂 MG-341（硼替佐米 / 万珂）的抗癌特性进行了首次评估。
- 1995 年：MyoGenetics 更名为 ProScript；MG-341 更名为 PS-341；研究发现 PS-341 具有一种新的抗肿瘤活性作用机制。
- 1999 年 6 月：LeukoSite 以 270 万美元收购 ProScript。
- 1999 年 9 月：Millennium Pharmaceuticals 以 6.35 亿美元收购 LeukoSite。
- 2002 年及以后：硼替佐米的临床开发。
- 2003 年 5 月：美国食品药品监督管理局（FDA）批准将其作为多发性骨髓瘤的三线治疗药物，并随后对多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤的适应症进行了数次标签扩展。
- 2004 年 4 月：欧洲药品管理局（EMA）批准其用于治疗多发

性骨髓瘤，并随后进行了数次标签扩展。

- 2006 年 10 月：日本医药品和医疗器械综合机构（PMDA）批准其用于治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤。
- 2008 年 4 月：Millennium Pharmaceuticals 被武田制药以 88 亿美元收购。

凯洛斯

- 2003 年 12 月：Proteolix Inc 成立，旨在研究和开发蛋白酶体抑制剂。
- 2004 年 6 月：PR-171（卡非佐米 / 凯洛斯）作为一种新型分子被开发，并进行临床研究。
- 2008 年 6 月：EMA 授予罕见病药资格认定（Interface International Consultancy Ltd）。
- 2009 年 10 月：Proteolix Inc 被 Onyx Pharmaceuticals 收购，交易金额高达 8.51 亿美元。
- 2012 年 7 月：FDA 加速批准其用于治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤，随后进行了数次标签扩展。
- 2013 年 8 月：安进以 104 亿美元收购 Onyx Pharmaceuticals
- 2015 年 11 月：获得 EMA 上市许可。

一种罕见病用药，历经数次收购， 终于迎来了它的辉煌时刻

多发性骨髓瘤患者通常会经历令人痛苦的疼痛，而万珂不仅是多发性骨髓瘤的首选疗法，也是第一个蛋白酶体抑制剂。在它获得批准之前，多发性骨髓瘤的预后糟糕，然而，这种具有颠覆性意义的药物却差点没能问世。

MyoGenetics 由发现蛋白酶体的 Alfred Goldberg 共同创立，并由药物化学家 Julian Adams 领导，他在万珂项目中发挥了关键作用。最初开发万珂用于治疗 HIV 和肌肉营养不良相关的肌无力，后来在认识到蛋白酶体在细胞存活和生长中的作用后，转向了肿瘤学治疗。尽管在临床前研究中癌症生长抑制方面的效果令人满意，但除 Adams 外，包括拥有万珂开发权的所有三家公司的高管在内，几乎没人对其商业成功抱有信心。事实上，在 Millennium Pharmaceutical 收购 ProScript/LeukoSite 时，万珂对他们几乎没有吸引力。

Adams 努力克服一切困难，如高毒性引发的副作用、寻找合适的肿瘤靶点（最终确定为多发性骨髓瘤）、开发适宜的药物配方、解决 ProScript 的财务困难以及内部阻力等问题。他

与美国国家癌症研究所 (NCI)、Dana Farber 癌症研究院以及北卡罗来纳大学 (资助了万珂首次临床试验) 达成战略合作关系来实目标。这项试验未发现严重副作用, 证明了万珂在减缓多发性骨髓瘤进展方面的有效性, 并记录了联合治疗在既往治疗无效的患者中的成功。

与多发性骨髓瘤患者组织的合作也是说服利益相关者的关键, 让他们意识到万珂对这一患者群体的重要性。由于深信其价值, Millennium Pharmaceuticals 完全致力于与 NCI 一起进一步研发, 并与 FDA 密切合作, 以提供监管提交所需的数据。自 2003 年首次在美国和 2004 年在欧洲获批以来, 万珂获得了多项批准, 改变了多发性骨髓瘤治疗的格局, 并通过坚持不懈的努力达到了畅销药品的地位。

资助者的犹豫不决推迟了关键癌症疗法的开发, 但开发进程并未停止

万珂为未来蛋白酶体抑制剂的创新奠定了基础, 包括第二代药物凯洛斯, 其具有更高的效力和更好的毒性 / 安全性特征。Proteolix, 即凯洛斯的原始母公司, 的起源可以追溯到当时在加州理工学院的 Ray Deshaies 和耶鲁大学的 Craig

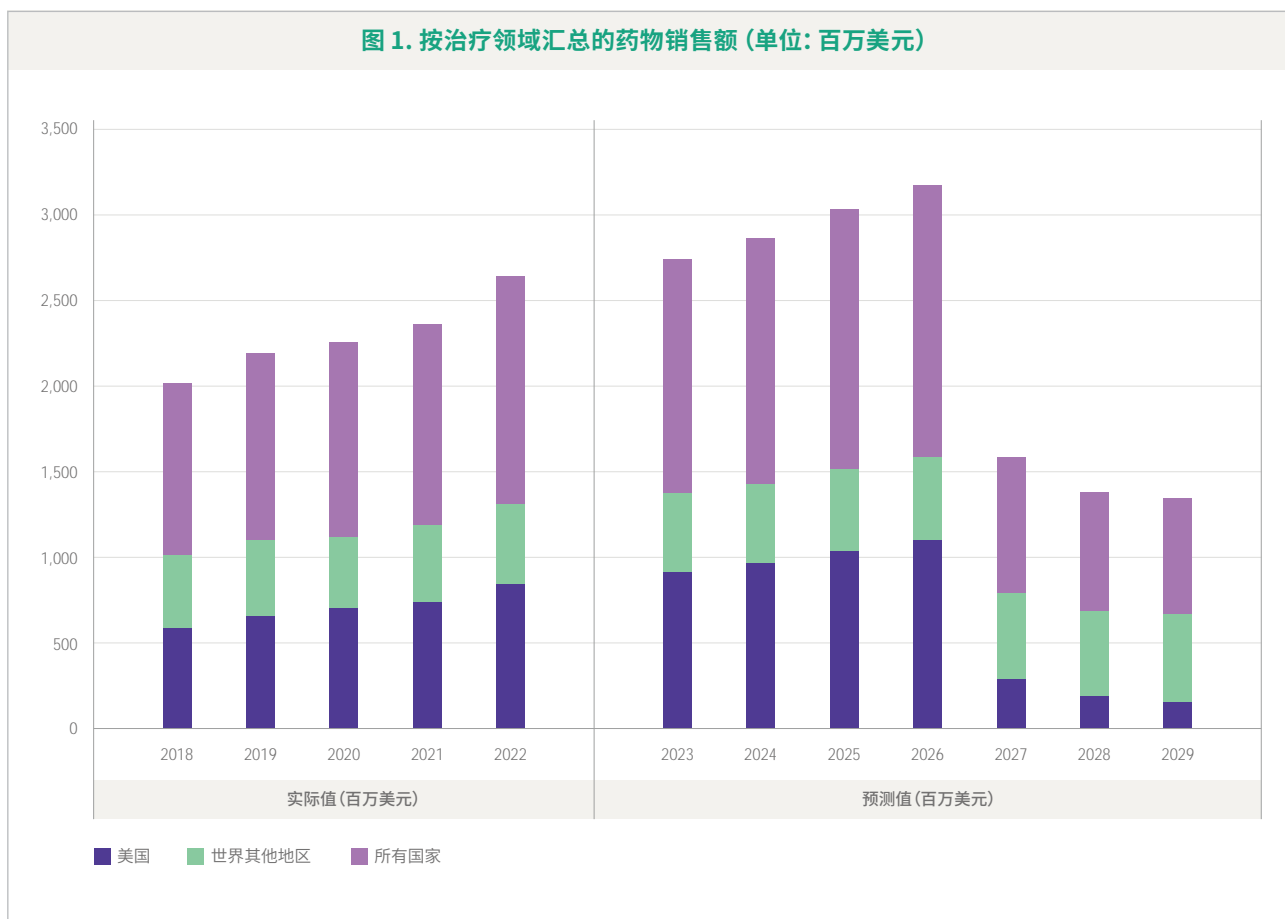
Crewes 两位学者在 1990 年代一个会议上进行了非正式的交流。多年来, 他们共同开发了一种现在被称为 PROTAC (一种新型小分子药物的研发策略) 的理念, 加上他们在蛋白酶体方面取得的学术成果, 促使他们寻求并筹集风险投资 (VC) 资金于 2001 年创办了自己的公司。

两年后, 他们获得了 1820 万美元的种子基金, 使他们能够进一步开发 YU101 (卡非佐米的母体)。然而, 在此过程中, 他们也遭遇了来自风险投资公司的多次拒绝, 因为这些公司未能认识到他们的价值。这部分原因可能是由于团队无法充分描述这种尚未被证实的分子的潜力。

然而, 在利用这笔种子资金成立 Proteolix 六个月后, 团队取得了突破, 从 YU101 结构中开发出了新型不可逆蛋白酶体抑制剂 PR-171 (后来的卡非佐米和凯洛斯)。在其首次被收购之前, Proteolix 还发现了其他下一代蛋白酶体抑制剂, 包括一种口服蛋白酶体抑制剂和一种选择性免疫蛋白酶体抑制剂, 这些药物有望对癌症治疗产生重大影响。

凯洛斯在结构和机制上与万珂不同, 在多发性骨髓瘤中对蛋白酶体的抑制作用更持久, 并且安全性更好, 为这一患者人群增加了另一种治疗选择, 并在安进 (Amgen) 的支持下取得了巨大成功。

图 1. 按治疗领域汇总的药物销售额 (单位: 百万美元)



经验教训

患者的意见可以突显一种新药物的价值，尤其是针对重大未满足需求的药物。

了解融资形势可以指导如何向潜在投资者传达产品的价值。

能够向内部和外部利益相关者传达该价值，对于维持一个最初可能被视为风险与收益比不利的重大项目至关重要。

竞争分析，包括同类现有产品的优势和劣势，可以让企业从融资讨论到开发和商业化的整个过程中，了解如何在研产品与其他产品区别开来。例如，科睿唯安的疾病概览与预测 (Clarivate Disease Landscape & Forecast solution) 通过提供深入的疾病特异性的洞察，了解影响治疗决策和当前药物表现的临床和非临床属性，帮助企业识别和评估未满足的需求。

02 吸入式胰岛素 Exubera®

科学上的成功并不能保证高市场接受度

概述

生产商：辉瑞公司、Aventis Pharmaceuticals Inc
(现为赛诺菲)、内克塔治疗公司

类型：胰岛素

用途：吸入式短效胰岛干粉制剂，用于治疗 1 型和 2 型糖尿病

- 1995 年：达成合作伙伴关系，开始开发 EXUBERA
- 2006 年 1 月：EMA 授予的上市许可，FDA 批准成人使用胰岛素进行治疗
- 2007 年 10 月：EXUBERA 退出市场

一种创新的、备受期待的给药方法未能满足患者、医生和支付方的期望

长期以来，人们一直在寻找替代繁琐、频繁的胰岛素注射治疗 1 型和 2 型糖尿病的方法，而吸入胰岛素被誉为一项突破，它提供了一种更方便、更隐蔽的给药方式，有望提高患者的依从性，从而改善患者的预后。

首个获批的吸入式制剂是 EXUBERA，由 Nektar Therapeutics 设计的特制手持吸入器通过粉末（储存在泡罩包装中）吸入的人胰岛素。将胰岛素分子以干粉形式稳定储存以提高生物可用是一项重要的技术成就，经过多年的开发和测试，最终在临床试验中被证明是可行的并获得监管批准，这引起了广泛关注。

作为一种短效胰岛素，患者需在餐前吸入 EXUBERA，作为 1 型糖尿病患者与长效胰岛素联合治疗的一部分，或者作为 2 型糖尿病患者的单药治疗或与其他糖尿病治疗（胰岛素或口服降糖药）联合用药。在疗效方面，临床试验中 HbA1c 控制在临床试验中与注射胰岛素相比并不逊色。

业界的各方利益相关者都认为吸入式胰岛素是一个患者更加偏好的治疗选择。对 EXUBERA 的期望在临床试验中得到了验证：1 型和 2 型糖尿病受试者比起皮下注射胰岛素，都更喜欢这种给药方法（注：笔式注射器当时在美国尚未获得批准）。满意度较高：85% 接受 EXUBERA 治疗的受试者选择继续使用 EXUBERA 而非注射胰岛素而在可选择的情况下，有 75% 的受试者从注射胰岛素转为使用 EXUBERA（相比之下，只有 13% 的人从 EXUBERA 转为使用注射胰岛素）。此外，相比于胰岛素注射，EXUBERA 在 1 型和 2 型糖尿病受试者中体重增加幅度较小，这是患者和医生在开始胰岛素治疗时特别关注的问题。

因此，辉瑞公司预测到 2010 年的销售额将超过 15 亿美元，但销售额却放缓：2007 年第二季度仅 400 万美元，2007 年前三个季度总计 1200 万美元，仅占胰岛素总销售额的 1%。辉瑞以 14 亿美元的价格从赛诺菲收购 EXUBERA，向 Nektar Therapeutics 支付了 10%-20% 的销售额和特许权使用费，以及投入 3 亿美元升级辉瑞的 EXUBERA 生产厂，这些只是加剧了销售惨淡的状况。

问题出在哪里？多种因素对销售产生了影响，导致辉瑞放弃了该药物

无法提供一致剂量

泡罩内含有 1 mg 或 3 mg 的胰岛素，且需要多个泡罩同时使用以达到更高剂量，这比较繁琐。临床医生称无法轻松选择特定的胰岛素剂量。

吸入器体积大、不易携带, 泡罩包装难以处理

尽管公司正在研发更小巧的设备, 上市时采用了早期吸入器设计——一种笨重、手电筒大小的包装。从科学角度来看, 这种吸入器设计被认为是可靠且有效的(它优化了胰岛素输送至深肺), 但该设计并未满足所有患者的期望。对于糖尿病患者而言, 保证隐私很重要, 有些人觉得在公共场合使用笨重的吸入器很尴尬。患者还发现吸入更高剂量的药物非常耗时: 插入一系列的小泡罩, 激活吸入器中的空气泵并吸入使用粉末可能需要数分钟。

另一个挑战是医生除忙碌的医疗工作外, 还需要分配时间指导患者正确使用吸入器。

呼吸能力下降和患肺癌的风险增加

尽管早期研究显示对肺功能的耐受性可接受, 但后续结果报告了感染、咳嗽、咽炎和鼻炎等呼吸系统不良反应。肺功能下降超过安慰剂组, 并在整个治疗期持续下降。由于监管要求(治疗前及治疗期间定期进行肺功能测试)的增加, 本已冗长的处方过程更加繁琐。

接着后来新诊断的 7 例肺癌病例(临床试验中 6 例, 上市后 1 例) 导致变更了标签安全信息以及并引发了人们对该产品安全性的更多担忧。

开发过程漫长

内克塔治疗公司与辉瑞公司的交易合同首次签署于 1995 年, 早于 EXUBERA 上市 11 年。在此期间, 辉瑞公司更换了三位首席执行官, 并对项目优先级进行了多次调整。尽管该项目继续进行, 但上市时商业化资源的不当分配很可能导致 EXUBERA 上市表现不佳。

在此期间, 研发出了新型的针剂输送系统, 例如易于使用的“笔”式装置和泵, 既隐蔽又有效, 且被患者和医生均接受。来自这些设备的竞争降低了笨重且存在潜在安全风险的吸入器系统的使用。

市场营销不佳以及与患者、临床医生和支付方的沟通不佳

面对这种竞争, 辉瑞公司需要说服患者、支付方开始使用或转用 EXUBERA 的价值。许多人觉得产品发布时的营销力度不足:

- “样本稀少, 电视广告出现太晚, 而且过于平淡。他们没有吸引护士认证的糖尿病教育者的注意, 这些人在决定是否让患者使用胰岛素方面, 比医生扮演的角色更重要。”(辉瑞公司在《自然生物技术》杂志上宣布放弃 Exubera), 据报道, 公司曾雇佣了约 900 名兼职糖尿病教育者向医生和患者宣传该产品。
- “最近开始了一场小型、非品牌的药物广告活动, 但未提到 Exubera”(NBC 新闻: 吸入式胰岛素未能给医生留下深刻印象)。
- “Exubera 的优势以及它在胰岛素治疗中可能为患者提供帮助的介绍并不令人信服”(《糖尿病医学与科技杂志》中的《Exubera 的失败: 我们是否在鞭打死马?》作者 Lutz Heinemann)。
- “在 [糖尿病大会] 展位与销售代表交谈很快得出结论, 他们接受的培训是像销售其他药物一样去销售 Exubera, 但对这个产品的优势和劣势却没有深入了解。”(《Exubera 的失败: 我们是否在鞭打一匹死马?》作者 Lutz Heinemann, 《糖尿病医学与科技杂志》)。
- “...一场直接面向消费者的广告宣传活动可能来得太晚”(在 BioWorld 中由 Randy Osborne 撰写的《处境艰难的辉瑞公司停止开发 Exubera》)。

当时, 辉瑞公司尚未投资糖尿病治疗, 可能缺乏动力和商业专业化专业知识去超越他们过去在市场竞争较小且效益更明确的治疗中所做的典型营销努力。



是注射用胰岛成本的两倍 (5 美元 vs. 2-3 美元)，且报销比例低。

相比易用且有效的注射胰岛，吸入胰岛素未能说服用户和消费者认可其优点，而且尝试说服他们支付双倍价格购买并不容易。毫无疑问，成本更高源于配方和吸入器的长期开发费用。此外，吸入胰岛素的生物利用度较低（仅为注射胰岛素的 10%-20%），这意味着需要剂量更高的胰岛素来达到相同的代谢效果。虽然这些因素在最初开发时并未造成影响，但在 EXUBERA 批准时，消费者和临床医生对成本：效益比的严格审查，影响了报销和处方决策。

当时美国最大的保险公司 WellPoint Inc 要么没有覆盖 EXUBERA 的报销，要么将其归为更高共付额的最高限制性等级中。在英国，NHS 拒绝为 EXUBERA 提供报销。

因失去专利保护而产生的财务压力

随着辉瑞公司失去了包括治疗高血压的 NORVASC®、抗生素 ZITHROMAX® 以及抗抑郁药 ZOLOFT® 等收入来源的专利保护，公司领导可能已决定放弃与公司整体发展方向不符的表现不佳资产。

最终，辉瑞可能急于将其认为会成为另一款的重磅产品推向市场，试图以此回收研发成本并弥补因关键资产专利到期而损失的收入，却没有尽到应有的审慎义务，以确保其产品能够被患者、医生和支付方接受并支付。



经验教训

创新的科学发现并不总能转化为现实生活中的应用。

定价策略需要仔细考虑，包括药物提供的价值、竞争格局以及定价对患者获取药物的潜在影响。

直接从患者和临床医生处获取关于使用障碍和促进因素的反馈，可以推动成功的产品开发和上市前的改进。例如，在科睿唯安疾病概览与预测报告中的 2 型糖尿病部分，美国和欧洲医生表示，在处方决策中，比起便捷的给药方式和安全性，他们更看重疗效，即使给他们提供了三种目标产品概况 (TPP) 时 (图 2)。

在漫长的开发时间线中重新评估市场，可能会在不同阶段提供继续或终止决策的信息，或是提出可能促进上市后产品接受度的修改建议。

仅凭首先进入市场并不能保证强劲的销售，尤其是当产品或设备具有创新性并且必须克服根深蒂固的治疗模式时。

建议提供不仅仅显示临床效益的数据，特别是当一种新疗法进入一个复杂、竞争激烈的治疗领域时。

对报销程序进行市场调研可以了解及满足特定支付方要求所需的信息类型。

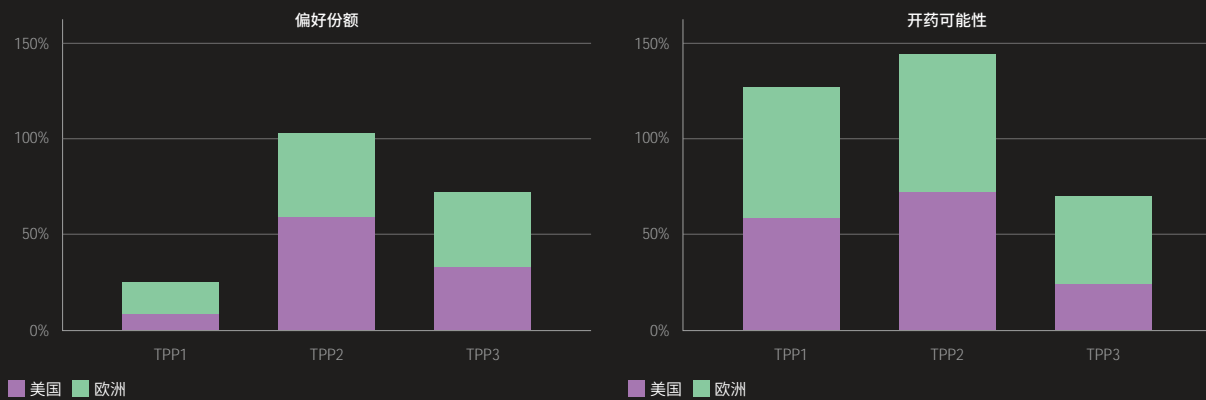
采用新型设备可能会从战略性的上市前教育和市场营销以及外联活动中受益。

分析并招募最愿意使用新型给药设备的患者人群进入试验，有助于开发针对性的市场营销活动，鼓励在将其推广到更广泛的患者市场之前采用。例如，肥胖患者在使用注射剂胰岛素疗法时难以达到最佳效果，因为皮下组织延缓了吸收。对这些患者来说，吸入式中性胰岛素可能更有益，并减少胰岛素相关体重增加。

美国商业支付方（甚至包括像 Medicare 和 Medicaid 这样的联邦保险项目可能未关注患者的利益和体验，仅仅关注成本。

在需要时，展示对支付者具有可接受的成本效益比的信息以及如何向患者和开药者展示价值也是设定期望和成功推出的关键。

图 2. 医生更倾向于开具治疗 2 型糖尿病的更有效药物，而非优先考虑便利性。



药物属性	TPP 1 (一种假设性疗法)	TPP 2 (一种假设性疗法)	TPP 3 (一种假设性疗法)
一年后 HbA1c 水平较基线平均降低	-2%	-3%	-1.5%
一年后体重变化	降低 10%	降低 5%	降低 5%
与安慰剂相比, 主要心血管不良事件 (MACE) 发生率降低	降低 20%	降低 10%	降低 30%
对肾脏不良情况的影响	蛋白尿中度改善	蛋白尿中度改善	蛋白尿中度改善
因轻至中度不良事件导致退出治疗	3%	3%	3%
给药负担	每日一次, 限制进食	每日一次, 限制进食	每日一次, 限制进食
每日治疗费用	每天 30 美元	每天 25 美元	每天 50 美元

资料来源: 科睿唯安疾病概览与预测

03

隆培促生长素

SKYTROFA®

上市销售因缺乏大的市场洞察力而受到阻碍

概述

生产商：Ascendis Pharma

类型：人生长激素 (GH)

用途：每周一次皮下注射，用于治疗因内源性生长激素分泌不足引起的生长障碍

- 2021年8月：SKYTROFA 首次获批用于治疗1岁及以上儿童因内源性GH分泌不足导致的生长障碍
- 2022年1月：欧洲药品管理局批准上市，用于治疗3至18岁儿童和青少年因内源性生长激素分泌不足导致的生长迟缓
- 2022-2023年：初期接受度低于预期，对公司现金流和财务前景产生影响，需要采取纠正措施

优先级较低的市场准入计划导致销售缓慢

SKYTROFA 是 Ascendis Pharma 首个在美国获批的药物，并通过 TransCon™ 技术获得市场批准。这种新型给药系统提供了可预测的、持续的药物释放，因此实现了每周一次给药。

当 SKYTROFA 上市时，每日注射生长激素 (GH) 已经是超过 30 年的标准治疗方法。每日注射生长激素导致治疗依从性面临挑战，多达 62% 的患者每月至少错过一次给药。从每日注射转为每周注射可能会导致每年注射天数减少 86%，增长率高于每日治疗。

作为 FDA 批准的首个每周一次的儿科 GH 治疗方法，SKYTROFA 的批准还涵盖了一种自动注射器和可室温保存长达 6 个月的药筒这是相对于传统注射的另一个优势。因此，尽管价格较高，公司相信患者、家长和处方医生会更倾向于选择 SKYTROFA 作为每周治疗方案，这也高估了 SKYTROFA 上市初期市场接纳度。

在与投资者的沟通中，首席执行官 Jan Mikkelsen 表示将实行

“负责任的定价”策略，并承诺将制定一系列患者支持计划。“我们对于定价的目标有清晰的策略，这是我们目前与消费者沟通的一部分。”

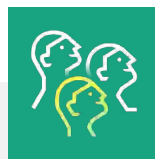
然而，该药物在上市时的最终用户成本是：

- 约 219 美元 /mg 或约 95,000 美元的年保费（按推荐剂量计算，适用于 35 kg 的 11 岁儿童），比每日 GH 高约 77%，后者的价格约为 123 美元 /mg，
- 每月费用比 Genotropin®（辉瑞公司；体重 30 kg，接受标准剂量的儿童）高 20%-40%。

在 FDA 批准后的第一个季度末，由于缺乏保险或事先授权至完成处方之间的滞后时间，大多数患者还没有转为使用 SKYTROFA 的商业处方项目。此外，Ascendis Signature Access Program (ASAP) 提供了首剂免费药物，这影响了最初的销售。上市 4 个月后，Ascendis Pharma 市场准入团队仍在积极尝试与公共和私人机构合作，以进行 SKYTROFA 的报销。

根据科睿唯安商业策略咨询团队的内部初级市场研究，Ascendis 未能听取美国本土专家的意见，这些专家指出，其他品牌的市场商业化程度高、该药物合同繁杂和预期的阶梯治疗方法，不太可能被美国消费者采用。很少有支付方愿意将该产品纳入目录，并指出 SKYTROFA 被认为的患者便利性不足以成为纳入目录的理由。

一项重大战略失误在于期望美国支付方在制定目录审查标准时，像欧盟国家一样将生活质量标准纳入考量。



根据科睿唯安商业策略咨询团队的内部初级市场研究，Ascendis 未能听从美国本地专家的意见，这些专家指出，其他品牌的市场商业化程度高、该药物合同繁杂和预期的阶梯治疗方法，不太可能被美国消费者采用。

患者和医生都不愿意从免费或相对便宜的每日通用生长激素转用新型疗法。一些医生指出，由于缺乏保险覆盖，患者和医务人员很难获得 SKYTROFA。大约 40% (8/20) 的医生表示，事先授权的报销困难是明显的障碍。尽管商业化策

略的目标是针对了 1400 名高产的每日生长激素替代处方医生，但截至 2021 年 12 月底，只有大约 10% 的医生开过了 SKYTROFA 处方。

市场准入挑战威胁 SKYTROFA 和后续项目的成功

TransCon 给药系统为截至 2025 年多种药物开发以及公司长期愿景 3×3 战略奠定了基础。该战略于 2019 年宣布，旨在通过发布其他药物来减轻任何一种药物成功或失败的影响。该计划涵盖以下目标：

01

获得前三种使用 TransCon 给药系统的药物的监管批准。

02

将覆盖的适应症增加到九个。

03

获取全球市场准入和知名度。

04

将公司业务拓展为三个不同专业领域：内分泌学、肿瘤学和眼科学。

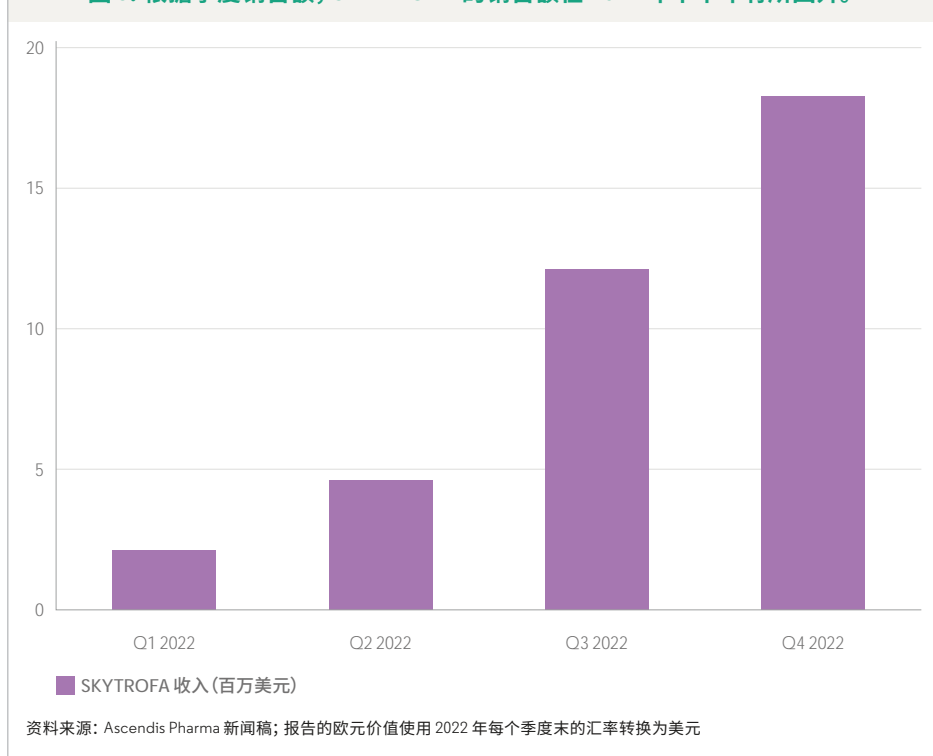
公司在 SKYTROFA 上市期间最大的失误是在专注于步骤 3 (市场准入) 之前优先考虑了愿景 3×3 计划中的步骤 1、2 和 4。

SKYTROFA 上市后第一个财政年度的销售额约为预期金额的一半 (根据科睿唯安数据为 110 万美元)，2022 年的增长最初较为缓慢：

尽管延迟 SKYTROFA 的销售对公司及其股东的直接影响极小，但使用 TransCon 给药系统 (用于甲状旁腺激素替代疗法的 TransCon PTH) 的第二种药物未能在 2023 年获得 FDA 批准，这引发了对公司财务前景的担忧，并促成了实质性的变化。

去年 12 月，在 SKYTROFA 获得批准后，Ascendis Pharma 的现金等价物和可流通证券为 7.896 亿欧元。初期 SKYTROFA 的销售缓慢，加上 FDA 随后拒绝批准 TransCon PTH，使得该数字截至 2023 年底降至 3.99 亿欧元。过去五年的损失以每年 24.8% 的速度增加。

图 3. 根据季度销售额，SKYTROFA 的销售额在 2022 年下半年有所回升。

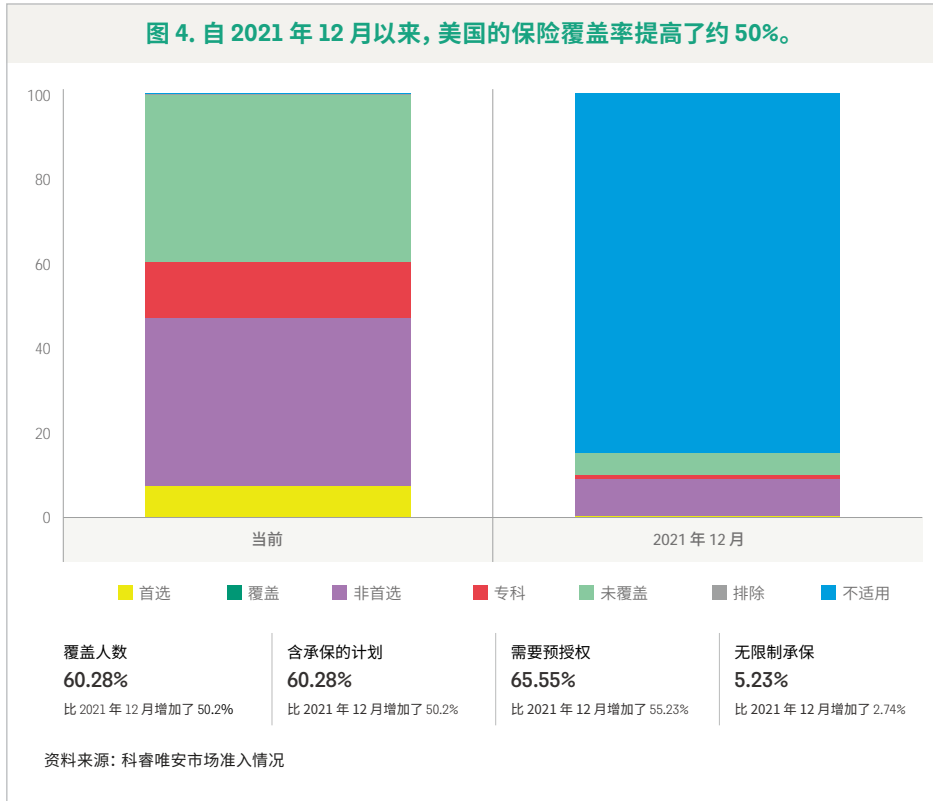


Ascendis Pharma 采取了多种措施来增加市场准入和销售潜力

除了精简公司结构和流程外，公司还采取了多种方法来扩大 SKYTROFA 的销售和市场覆盖率：

更强大的内部团队

2022年5月，Ascendis Pharma 开始投入更多资源用于 SKYTROFA 的商业化和市场准入。公司设立了新职位来加强营销团队，包括美国商业内分泌主管和全球商业战略主管（内分泌科）。



更贴实的销售预期

在美国，Ascendis Pharma 通过调整季度销售预期以及投资的长期成功，缓慢地扩大市场份额，这一策略似乎取得了成效。即使有两种竞争性长效 GH 替代疗法的上市，SKYTROFA 在欧洲国家获得批准和上市后的销售额仍持续增长，这使得 2023 年的销售预期增加。这些预测被证实是正确的：在 2023 年第三季度，收入比 2023 年第二季度高出 31%，比 2022 年第三季度高出 483%（见图 5）。

扩大市场准入

该公司在 2023 年底和 2024 年初宣布了与几家专业商业化公司的分销协议，目的是增加全球市场准入，包括在日本、新加坡、中东和东欧地区。

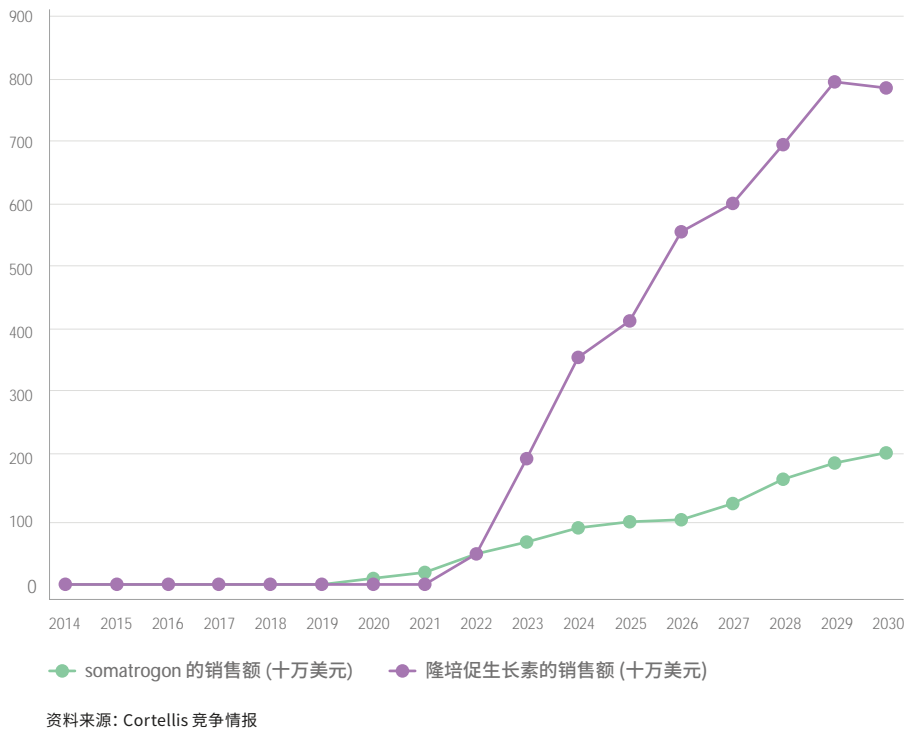
扩展患者人群

临床试验正在进行中，以评估 SKYTROFA 治疗成人 GH 缺乏症以及 Turner 综合征患者（新 InsiGHTS 试验）（图 6）。

多元化平台使用

该公司也在寻求使用 TransCon 技术平台获得其他药物的批准来治疗多种疾病，包括甲状旁腺功能减退症、湿性年龄相关性黄斑变性（AMD）以及实体瘤。

图 5. 预计 SKYTROFA (隆培促生长素) 的销售额将远远超过 NGENLA™ (somatrogen) 等竞争对手。



经验教训

仅凭市场首发并不能保证强劲的销售业绩。

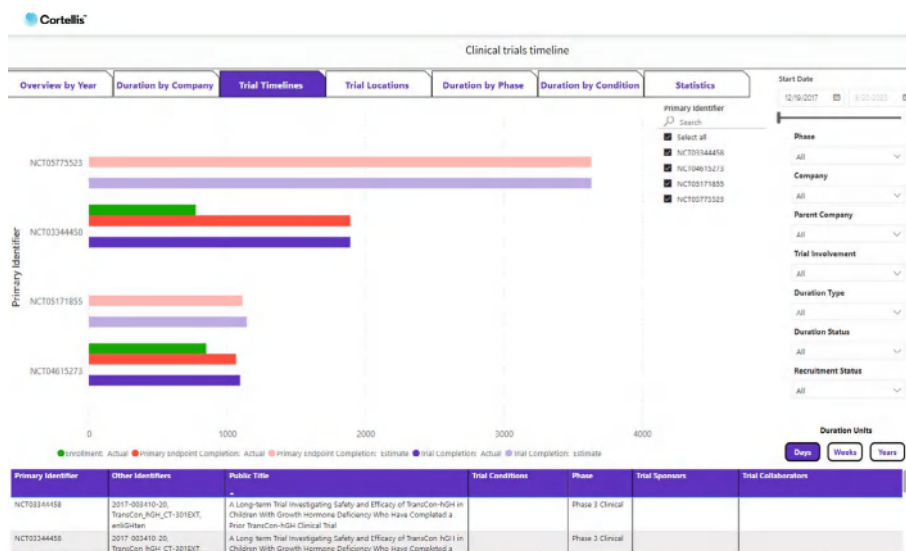
应在商业化前制定付款策略。

对目标国家、药品目录、报销程序和患者需求进行早期市场调研是设定预期和成功发布的关键。例如，科睿唯安市场准入情报可以帮助确定处方药目录的管理员、涵盖的人群和当前的药房覆盖范围，以便针对目前尚未服务的计划和人群推进市场准入工作。

为了对上市后即时销售设定现实的期望，“特殊药品”需要对全球的事前授权和报销流程有深入的了解。

美国商业支付方（甚至包括像 Medicare 和 Medicaid 这样的联邦保险项目）可能未关注患者的利益和体验，仅仅关注成本。

图 6. 评估 SKYTROFA 在成人 GH 缺乏症患者中应用的临床试验状态



资料来源: Cortellis™ 临床试验情报

04 奥拉单抗 LARTRUVO®

尽管早期结果充满希望， 但后期结果未能显示生存获益

概述

生产商：礼来公司

类型：针对血小板源性生长因子受体 α 的单克隆抗体 (mAb)

用途：用于治疗软组织肉瘤 (STS) 1 型和 2 型糖尿病的输注液

- 2016 年 2 月：
FDA 加速批准，与多柔比星联合用药，成为 40 多年来 STS 一线治疗的首个新疗法
- 2016 年 11 月：
EMA 附条件批准，与多柔比星联合用药
- 2019 年 1 月：
确证性 III 期试验 (ANNOUNCE) 未能显示生存期延长获益
- 2019 年 4 月：
礼来公司将 LARTRUVO 撤出全球市场；
撤销 EMA 附条件上市批准
- 2019 年 9 月：
礼来公司正式要求 FDA 撤回 LARTRUVO
- 2020 年 2 月：
FDA 撤销 LARTRUVO 生产和上市的批准
- 2022 年 4 月：
与 Telix Pharmaceuticals Ltd 签订的 LARTRUVO 转用许可协议

早期结果未转化为后期获益

肉瘤的预后仍然不佳，而有效且安全的治疗方法仍是个未满足的需求。手术后的放疗一直是软组织肉瘤 (STS) 的一线治疗方法，但许多患者仍然会发展成转移性疾病，对此可使用全身性化疗，尤其是使用多柔比星，但疗效各不相同。

LARTRUVO (联合多柔比星) 成为一种创新治疗方法，具有改变治疗模式并满足显著患者需求的潜力。基于这一观点，EMA 授予附条件上市批准，而 FDA 则授予 LARTRUVO 快速通道认定、突破性治疗认定、优先审评资格、罕见病用药认定和加速批准。

美国和欧盟的批准基于一项小型 II 期研究的数据，该研究纳入了美国的成年患者 (n=133)，涉及超过 25 种不同的软组织肉瘤亚型。研究结果显示，与单独使用多柔比星相比，无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 和客观缓解率 (ORR) 均有显著改善，并且可耐受的安全性特征显著改善。

礼来公司在美国、加拿大、欧洲和亚洲的 100 多个研究中心进行了一项确证性 III 期 (ANNOUNCE) 试验，该试验约有 500 例受试者。

加速批准后数年的结果未能显示晚期或转移性 STS 患者的生存期优于多柔比星 (中位 OS: 20.4 个月 vs. 19.7 个月)。基于这些结果，该公司暂停了该药物在全球市场的推广和新处方，并停止了进一步的内部开发。

在审查了 ANNOUNCE 研究结果后，礼来公司自愿将该药物从全球市场撤回，并实施患者准入计划，以确保平稳过渡和持续用药。除了正在进行的临床试验，没有新患者接受 LARTRUVO 治疗。

在 LARTRUVO 从市场撤回后，比较奥拉单抗 + 吉西他滨 + 多西他赛与安慰剂 + 吉西他滨 + 多西他赛的 Ib 期 ANNOUNCE- 试验继续进行。然而，这些结果也未能证明奥拉单抗的生存获益。

延迟的确证性数据影响了公司的销售底线和对监管过程的信心

上市后前两年的销售额 (约 5 亿美元: 2017 年为 2.03 亿美元, 2018 年为 3.047 亿美元) 超出估计值 (五年内 3.7375 亿美元)，且预测 2019 年的销售额超过 3.74 亿美元，表明其对患者护理的影响及其对公司收入的贡献潜力。从市场上撤回该药物终结了这些期望，并且导致礼来公司在 2019 年第一季度产生了 8460 万美元的减值成本。

由于失去了 LARTRUVO 的收入，礼来公司下调了其 2019 年的销售和盈利预估；然而，基于目前正在进行或已上市的其他项目，这并未对公司的整体前景产生重大影响。公司还在 2022 年 4 月与 Telix Pharmaceuticals Ltd 签订了一项许可协议，交易价值高达 2.25 亿美元—Telix Pharmaceuticals 认为 LARTRUVO 的可容忍、良好的安全性能视为建立其项目

有价值的机会。根据该协议, Telex Pharmaceuticals 获得了开发和商业化放射性标记抗体形式以诊断和治疗人类癌症 (特别是放射性药物成像和治疗) 的全球独家权利。

与监管程序更相关的是, LARTRUVO 在上市两年多后的终止引起了 FDA 加速批准过程的担忧。事实上, 截至 2021 年 12 月 31 日, 12% 的加速批准在 FDA 程序后自愿或非自愿撤

回。在 LARTRUVO 上市期间, 从批准到确认安全性和有效性数据的滞后时间尤其令人关注, 这不仅影响了患者护理, 也影响了药物覆盖和市场上的报销成本。

FDA 随后发布了指南, 以满足“基于一项充分且受到良好控制的临床研究加上确认性证据的实质性证据标准”, 以解决希望仅使用单一研究结果获得批准的提交。

图 7. LARTRUVO 治疗适应症的综合监管时间表

公司	适应症	国家/地区	状态	日期
礼来公司	胃肠道间质瘤	美国	未报告开发	2024 年 5 月 31 日
礼来公司	胃肠道间质瘤	欧洲	未报告开发	2014 年 5 月 31 日
礼来公司	前列腺肿瘤	欧洲	未报告开发	2024 年 4 月 30 日
礼来公司	卵巢肿瘤	美国	未报告开发	2015 年 8 月 31 日
礼来公司	胶质母细胞瘤	美国	未报告开发	2016 年 3 月 31 日
礼来公司	转移性胰腺癌	西班牙	II 期临床	2018 年 10 月 30 日
礼来公司	转移性胰腺癌	美国	II 期临床	2018 年 10 月 30 日
礼来公司	转移性胰腺癌	德国	II 期临床	2018 年 10 月 30 日
礼来公司	软组织肉瘤	奥地利	已撤回【缺乏活性或有效性】	2019 年 4 月 25 日
礼来公司	软组织肉瘤	中国台湾	已撤回【缺乏活性或有效性】	2019 年 4 月 25 日
礼来公司	软组织肉瘤	巴西	已撤回【缺乏活性或有效性】	2019 年 4 月 25 日
礼来公司	软组织肉瘤	韩国	已撤回【缺乏活性或有效性】	2019 年 4 月 25 日
礼来公司	软组织肉瘤	加拿大	已撤回【缺乏活性或有效性】	2019 年 4 月 25 日

资料来源: Cortellis 竞争情报

经验教训

谨慎、全面的早期数据分析方法可以更好地指导申办方决定是否继续进行更大规模、成本更高的临床试验或停止试验。

在早期迹象表明项目无法达到预期结果时, 寻求与拥有先进技术或能力以重新定位产品的公司来合作可能有益于减少损失。交易和竞争情报有助于了解交易寻求的早期阶段 (见图 9 和图 10)。

深入了解疾病关联性以及商业情报, 可以转向另一种更成功的适应症 (图 11)。

深入了解正在接受分子层面治疗的疾病有助于确定药物对哪些疾病亚型最有效。

鉴于肉瘤的异质性, 即使是 II 期和 III 期研究人群的微小差异也可能混淆结果, 说明从项目开始时制定严格研究计划并执行的重要性。

图 8. 在 LARTRUVO 的整个批准周期中，礼来公司的整体销售额受到了影响。

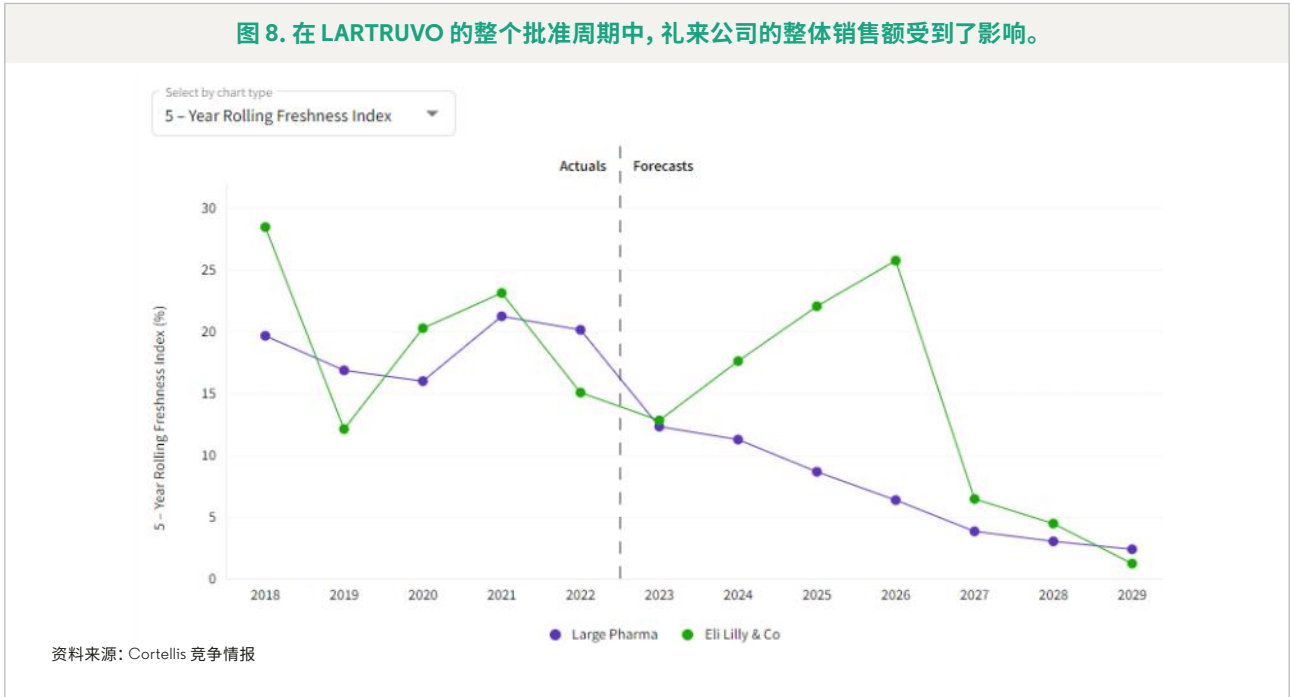


图 9. 通过分析过去的交易和当前的渠道识别潜在的合作伙伴：mAb 交易规模按研发阶段列出。

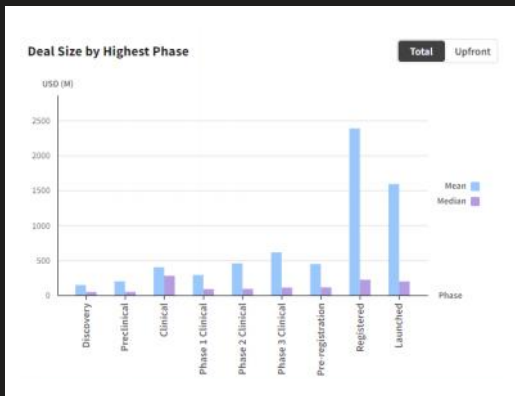


图 10. 分析竞争对手之间的交易和伙伴关系，并利用现有数据识别最有可能重新开发失败药物的公司和研究领域。

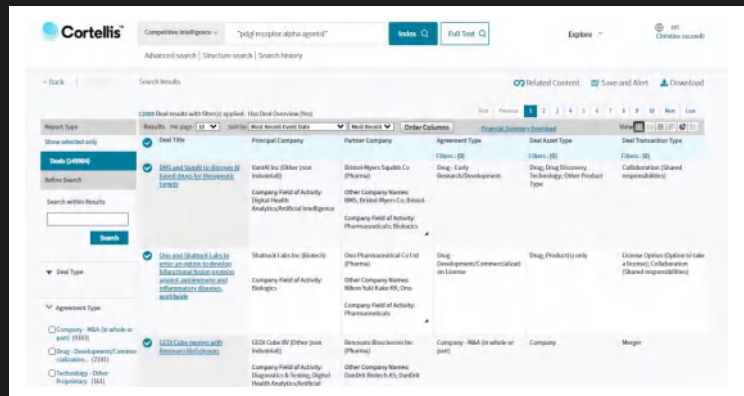


图 11. 使用生物证据 (基因变异体、疾病基因敲除模型、生物标志物) 和竞争水平的见解来识别和优先考虑潜在的新适应症。



05

帕尼单抗

Vectibix

预见性的数据收集使得在最初的失败后进行调整

概述

生产商：安进和武田制药**类型：**全人源 IgG2 mAbEGFR 抑制剂**用途：**治疗结直肠癌 (CRC)，每两周输注一次

- 2002 年：
Abgenix Inc 收购 Immunex Corp (及帕尼单抗)
- 2002 年：安进公司与 Abgenix 合作开发帕尼单抗
- 2005 年 7 月：FDA 授予快速通道认定
- 2005 年 12 月：宣布安进公司将以 22 亿美元收购 Abgenix 公司 (及帕尼单抗)
- 2006 年 9 月：FDA 批准其作为单药治疗既往标准化疗疾病进展后表达 EGFR 的转移性 CRC (mCRC)
- 2007 年 5 月：EMA 对既往标准化疗后疾病进展后 mCRC 的负面决定
- 2007 年 12 月：
EMA 附条件批准用于治疗野生型 KRAS mCRC
- 2008 年 2 月：日本以 2 亿美元的预付款将 Vectibix (及 12 种其他分子) 的权利转让给武田制药，并支付日本境外正在进行的临床开发费用的 60%
- 2009 年 6 月：FDA 允许提交用于标签目的的回顾性生物标志物分析
- 2010 年 4 月：日本批准使用野生型 KRAS 治疗不可切除、晚期或复发性 CRC
- 2011 年 6 月：EMA 批准与 FOLFOX 联合一线治疗和二线治疗野生型 KRAS mCRC 的上市许可
- 2014 年 5 月：FDA 批准与 FOLFOX 联合一线治疗野生型 KRAS mCRC
- 2015 年 1 月：EMA 批准与 FOLFOX 联合一线治疗野生型 RAS mCRC
- 2017 年 6 月：FDA 批准野生型 RAS mCRC 患者的精准适应症。

安进最初努力证明 Vectibix 的价值

mCRC 的生存期较短，帕尼单抗是首个在难治性 mCRC 中显示出具有统计学意义 PFS 改善的 EGFR 抑制剂，这一发现支持 FDA 优先审评和向 EMA 和加拿大卫生部的申请以及在澳大利亚和瑞士提交的申请。

在先前的标准化疗治疗后疾病进展的情况下，获得 FDA 批准治疗表达 EGFR 的 mCRC，预计年销售额可达 20 亿美元。然而，该药物的开发在接下来的一年中遭遇了几次挫折。尽管 Vectibix 有望成为安维汀® (基因泰克) 的一线竞争者，但 2007 年 3 月，由于安维汀在中期结果中的 PFS 更优，安进终止了 Vectibix 与安维汀一线用药的头对头研究。随后，2007 年 5 月，欧洲人用药品委员会 (CHMP) 对 Vectibix 治疗化疗失败的 mCRC 患者提出了负面意见，对其有效性提出了严重质疑。在研究数据中，单独的 EGFR 表达并不能预测治疗效果，因此未能说服当局 Vectibix 对这些患者的益处超过了其风险。

安进对定义疾病和了解药物反应的生物标志物的关注使得公司继续开发该药物

该公司在 2000 年代初启动了一项生物标志物项目，目的是在其研究的患者人群中定义疾病类型，并确定药物反应与特定疾病类型之间的相关性。由于该项目，安进在 Vectibix 关键性 III 期研究 (研究 408) 期间采集了肿瘤样本。出于公司内部的目的，公司进行了基于包括 KRAS 在内的目标生物标志物的回顾性分析，因为尽管在存在 KRAS 突变的情况下进行了抗 EGFR 治疗，但 EGFR 信号的传递仍可能持续存在。

这项 KRAS 分析在理解 Vectibix 在总体 mCRC 人群中相对不显著的结果方面取得了突破——非突变型 KRAS 肿瘤患者的结局显著优于突变型 KRAS 肿瘤患者。大约 40% 的 mCRC 患者存在 KRAS 突变，而另外近 60% 的患者具有野生型 KRAS 基因，帕尼单抗成为首个证明 KRAS 可作为预测性生物标志物的 mAb。

根据这些信息，安进公司还修改了两项正在进行的大型 III 期 Vectibix 试验的方案，以允许对 KRAS 野生型人群进行主要分析。这种策略的转变使安进能够生成首个证明 KRAS 突变可能影响治疗有效性的临床数据，从而使其优于竞品 EGFR 抑制剂 Erbitux (西妥昔单抗; ImClone Systems Inc)。

这为真正的精准医学奠定了基础，使医生首次有了一种预测哪些患者最有可能对 Vectibix 治疗产生反应的方法。然而，Vectibix 已被批准用于更广泛的 mCRC 患者人群，这为说服

FDA 将患者亚组的回顾性生物标志物数据纳入药物标签是另一个难题。在 KRAS 检测被列入药物标签之前，无法合法地与医学界沟通有关使用生物标志物在 mCRC 患者的治疗决策中的益处。

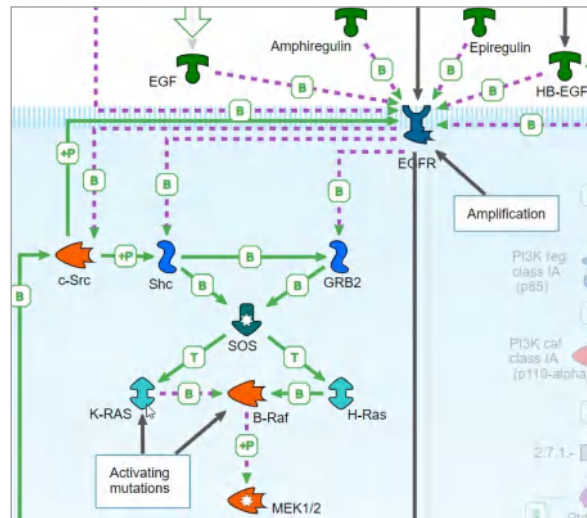
2009 年，预测性生物标志物在行业中的讨论日益增多，人们越来越认识到个性化癌症治疗、其改善结果和降低治疗成本的潜力。赫赛汀®（曲妥珠单抗）专门用于 HER2 阳性乳腺癌患者，而诺华公司的格列卫®（伊马替尼）则根据生物标志物伴随诊断测试结果，被用于治疗慢性髓系白血病（CML）和胃肠道间质瘤。

当年 6 月，FDA 允许对 Vectibix 的回顾性生物标志物数据进行审查，进行了针对作为单药治疗 mCRC 的 EGFR 抑制剂的类别修订，使 Vectibix 加入了生物标志物驱动的肿瘤治疗的专属群体，并通过允许其他癌症治疗方法基于生物标志物回顾性地完善其标签，推进个性化医疗。

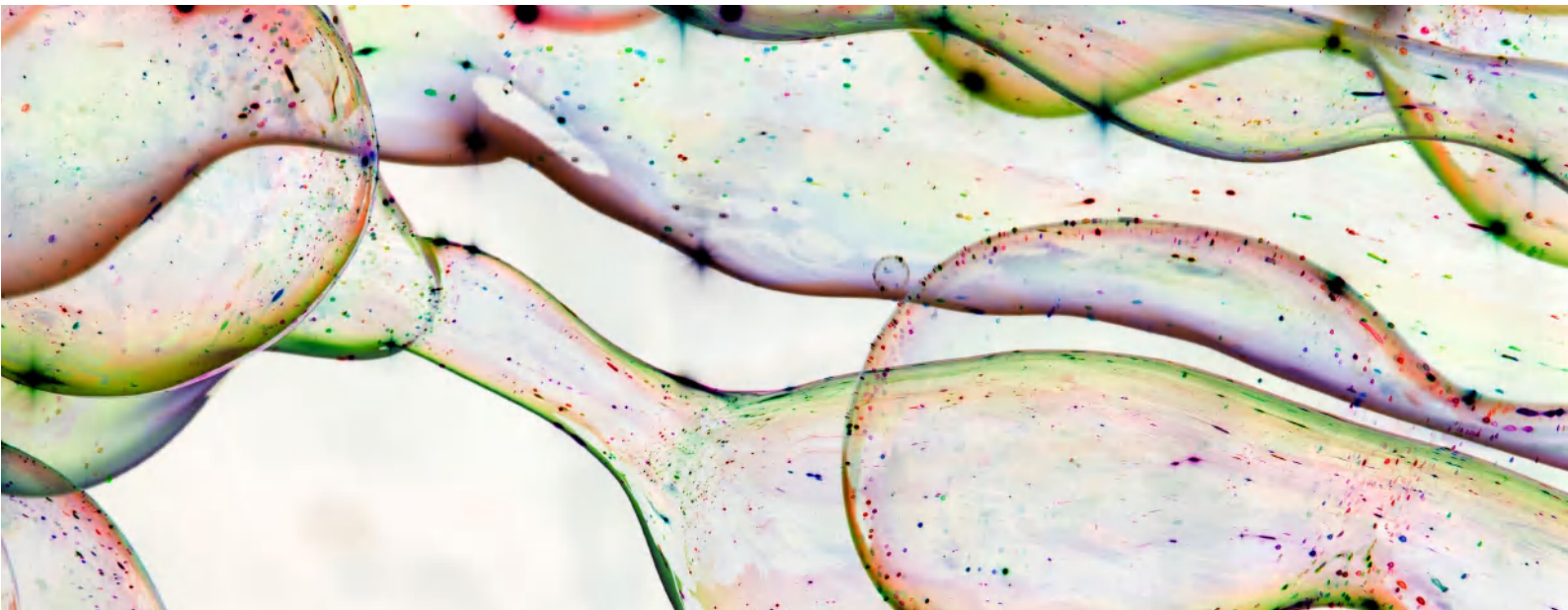
分层分析支持 Vectibix 作为联合治疗和不同生产线在全球的未来批准，安进报告称，2023 年第四季度和 2023 年的销售额分别增加 5% 和 10%，分别由 5% 和 10% 的销量增长所驱动。

图 12. 该 CRC 中 EGFR 信号通路图直观地总结了当前对相关科学文献进行全面审查后对信号级联反应的了解，并为疾病机制提供了信息。

KRAS 的激活突变（左下）导致 RAS 信号通路的组成性激活，使其非配体依赖性，对抗 EGFR 治疗耐药。
粉红色虚线表示在疾病状态下增强的信号级联成分。



资料来源：Cortellis™ 旗下 MetaCore™ 解决方案



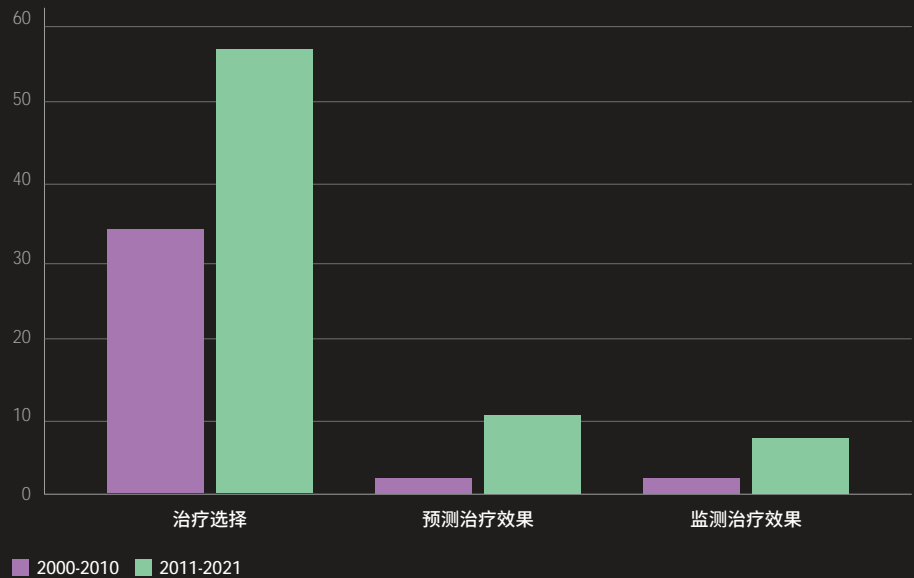
经验教训

识别最有可能对药物有反应的患者人群可以帮助证明临床疗效并增加获批几率。

深入理解疾病的分子机制对于生物标志物的识别至关重要。

准备好在遇到挫折后调整正在进行的临床试验的方案，可以开辟新的机会。

图 13. 在 FDA 药品批准中与疗效相关的生物标志物使用



资料来源: Cortellis 药物发现情报的生物标志物模块

通过分析 FDA 批准的疗效生物标志物，数据显示“治疗选择”生物标志物从 2000-2010 年到 2011-2021 年几乎增加了一倍。

科睿唯安的分析人员专门将“治疗选择”的作用应用于临床实践环境中使用的生物标志物，以实现患者的个性化治疗。

06

普纳替尼

ICLUSIG®

上市后安全性问题限制了使用范围和可治疗人群

概述

生产商: ARIAD Pharmaceuticals Inc
(现为武田制药有限公司)

类型: 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)

用途: 口服给药治疗 CML 和急性淋巴细胞白血病 (ALL) 癌症 (CRC)

- 2012 年 12 月: FDA 批准为优先罕见病用药
- 2013 年 10 月:

暂停 FDA 批准; ICLUSIG 自愿退出市场

- 2013 年 11 月: EMA 批准的患者亚组少于 FDA 批准的患者亚组
- 2013 年 12 月: 重新批准仅限于欧盟的患者亚组。
- 2016 年 5 月: ARIAD Pharmaceuticals Inc 的欧洲业务被 Incyte Corporation 收购, 同时获得了 ICLUSIG 在欧洲及其他特定国家的独家开发和商业化权利的许可。
- 2017 年 2 月: ARIAD Pharmaceuticals Inc 被武田制药有限公司收购。
- 2020 年 12 月: FDA 批准标签扩展。

上市后安全性问题导致该药物暂停使用

CML 和费城染色体 (Ph) +ALL 均为罕见疾病。尽管伊马替尼和达沙替尼等一代和二代 TKI 已作为标准治疗, 但对这些药物的抗药性是治疗失败的主要原因, 导致疾病预后不良。BCR-ABL 基因及其变异, 包括 T315I 突变, 常常是抗药性的原因, 高达 20% 的患者会出现抗药性。

因此 ICLUSIG 被开发为三线 TKI 治疗, 以阻断 BCR-ABL 基因及其突变。

上市后, 其在 FDA 的持续安全性监测期间出现了严重的安全性问题, 特别是与动脉闭塞事件 (AOE) 的风险相关。接受治疗的个体出现血栓和严重血管狭窄等不良事件 (AOE) 的比例远高于最初报告的比例, 这表明监管递交资料中提供的安全性特征发生了显著变化。因此, FDA 要求自愿暂停该药物的市场销售, 并采取如下措施:

- 采取新的安全措施以缩小适应症范围
- 提供 AOE 风险的其他警告和注意事项
- 修订关于剂量和给药的建议
- 更新药物指南
- 风险评估与缓解策略 (REMS)
- 进行上市后研究, 进一步明确该药物的安全性和剂量

收入的减少影响了公司的运营能力

除暂停该药物上市 2 个月外, 也暂停所有受试者入组 ICLUSIG 临床试验。只有在满足 FDA 建议的剂量变化和其他要求后, 才恢复试验入组和上市。

重新批准对药物使用的限制使符合治疗标准的患者例数减少了 50% (从 2,500 例降至 1,300 例), 尽管在某些患者群体中有效, 但这对药物的商业成功产生了重大影响。

基于 CML 或 ALL 患者希望得到治疗的心理, ARIAD Pharmaceuticals Inc 旨在通过将药物的年度价格从 2012 年的 114,960 美元增至 2016 年的 198,732 美元, 以增加收入。最初, 公司在不降低价格的情况下减少了每种处方中的药片数量, 使得年度价格显著隐性上涨, 随后是逐步的价格上涨 (图 14)。

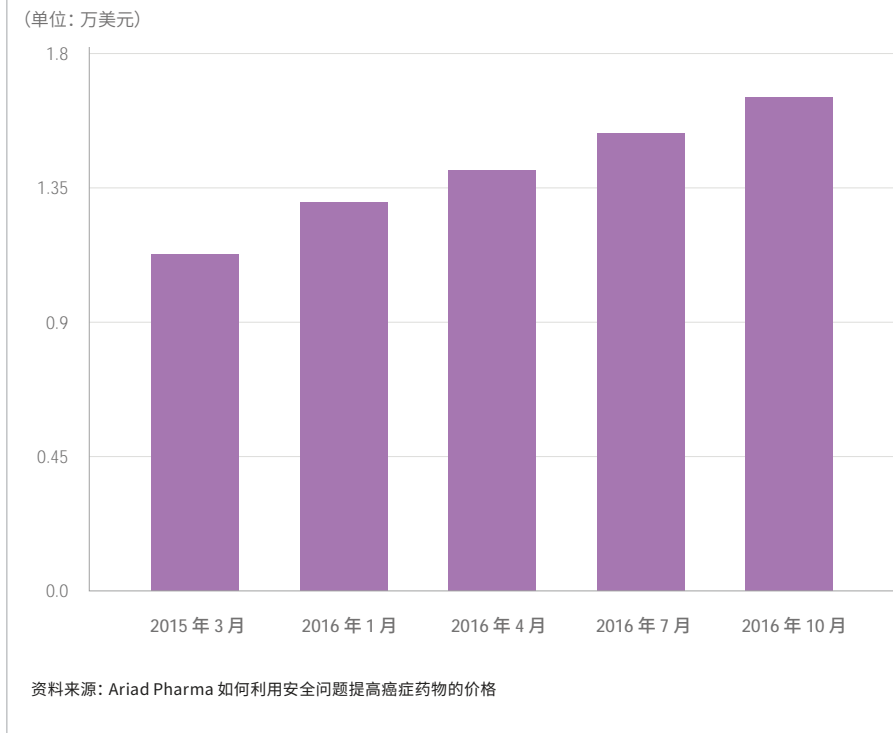
根据公司的说法, 药品价格上涨是合理的, 因为该药物解决了对罕见病患者人群的重大未满足需求。然而, 高昂的价格极大地影响了患者获得药物的机会。

为了进一步解决由此造成的收入损失和公司估值问题, 该公司采取了以下措施:

- 解雇了 160 名员工;
- 暂停了新公司总部的计划;
- 2016 年开始向 Incyte Corporation 出售部分业务, 如欧洲业务;
- 于 2017 年被武田制药收购。



图 14. ICLUSIG 的价格逐渐上涨, 以帮助解决收入缓慢的问题



公司立即采取措施以解决安全性问题

在正在进行的开发计划中, 受试者依然继续接受 ICLUSIG 治疗, 但对剂量进行了监控降低。所有 ICLUSIG 临床试验的排除标准均扩展至既往出现过导致心脏病发作或卒中的动脉血栓形成患者。

为寻找最低有效剂量而进行的剂量探索试验 (OPTIC 试验) 的结果, 为补充新药申请 (sNDA) 提供了信息, 并更新了标签以反映新的给药建议。安全信息的更新包括了发生血栓的可能性。

FDA 推荐的适应症限制已被接受, 这意味着以下患者有资格接受治疗:

- T315I 阳性 CML (慢性、加速期或急变期) 或 T315I 阳性 Ph+ALL 成人患者
- 无其他 TKI 治疗指征的慢性、加速期或急变期 CML 或 Ph+ALL 成年患者

经验教训

通过全面的临床前和临床试验, 可识别和解决潜在的安全性问题, 有助于建立安全性特征。

更好地了解哪些患者最能从该药物中获益, 可能有助于控制过度标签和适应症。

除了上市后持续监测药物的安全性特征外, 公司还必须建立机制, 以便在出现安全性问题时及时与医疗保健提供者和患者沟通。

审查药物类别内的安全性问题可指导开发期间和上市后问题的识别和监测 (图 15 和 16)。

需要进行充分的上市后监测, 以检测和应对药物开发早期阶段可能不明显的安全性问题。

定价策略需要仔细考虑, 包括药物提供的价值、竞争格局以及定价对患者获取药物的潜在影响。

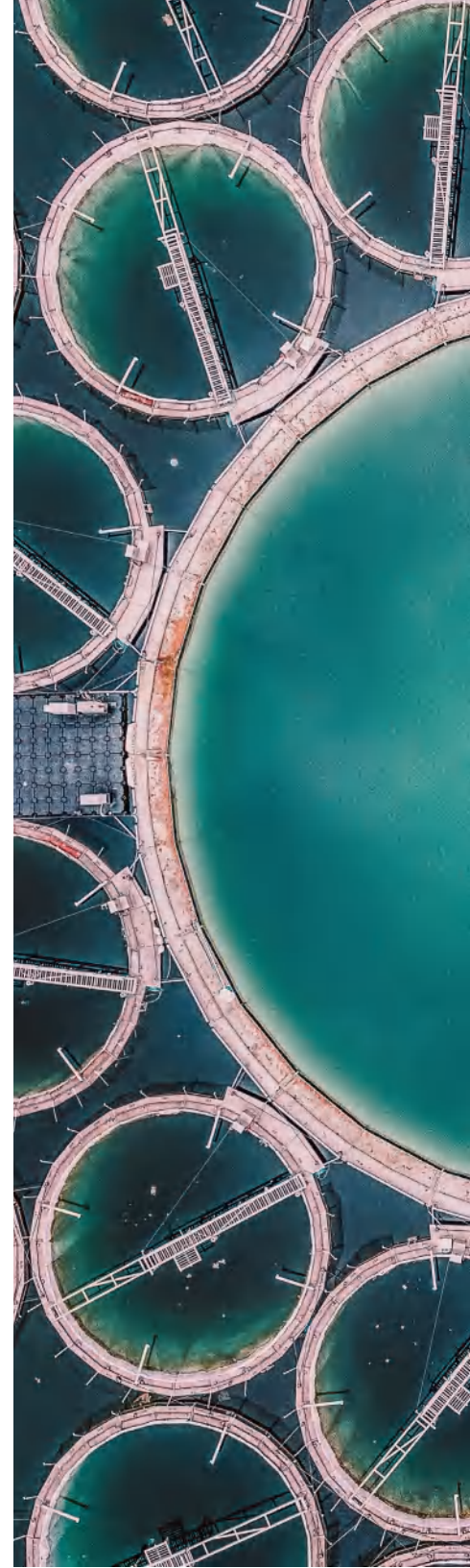
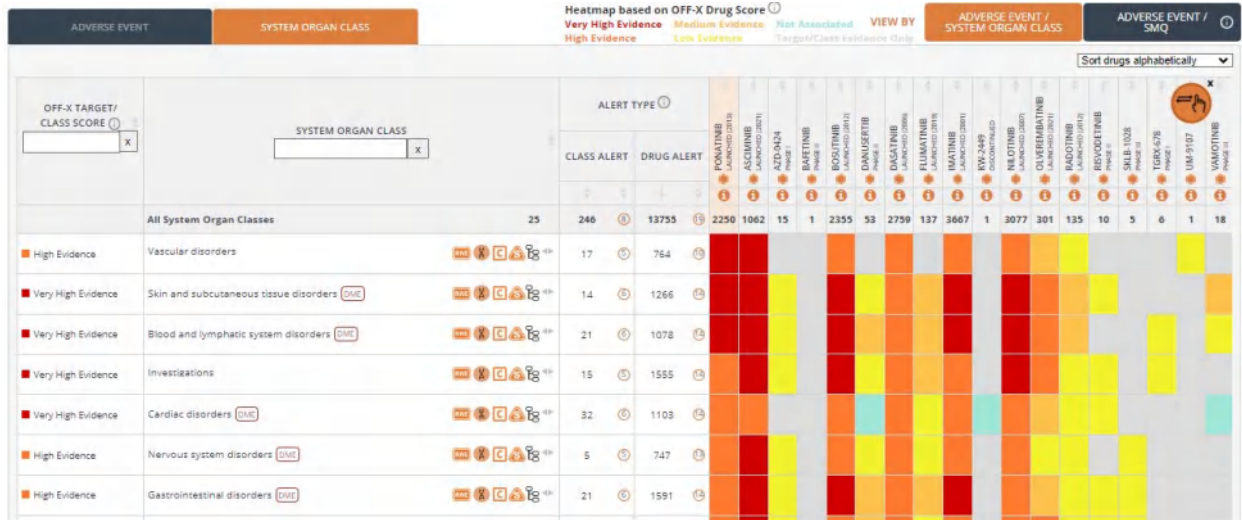
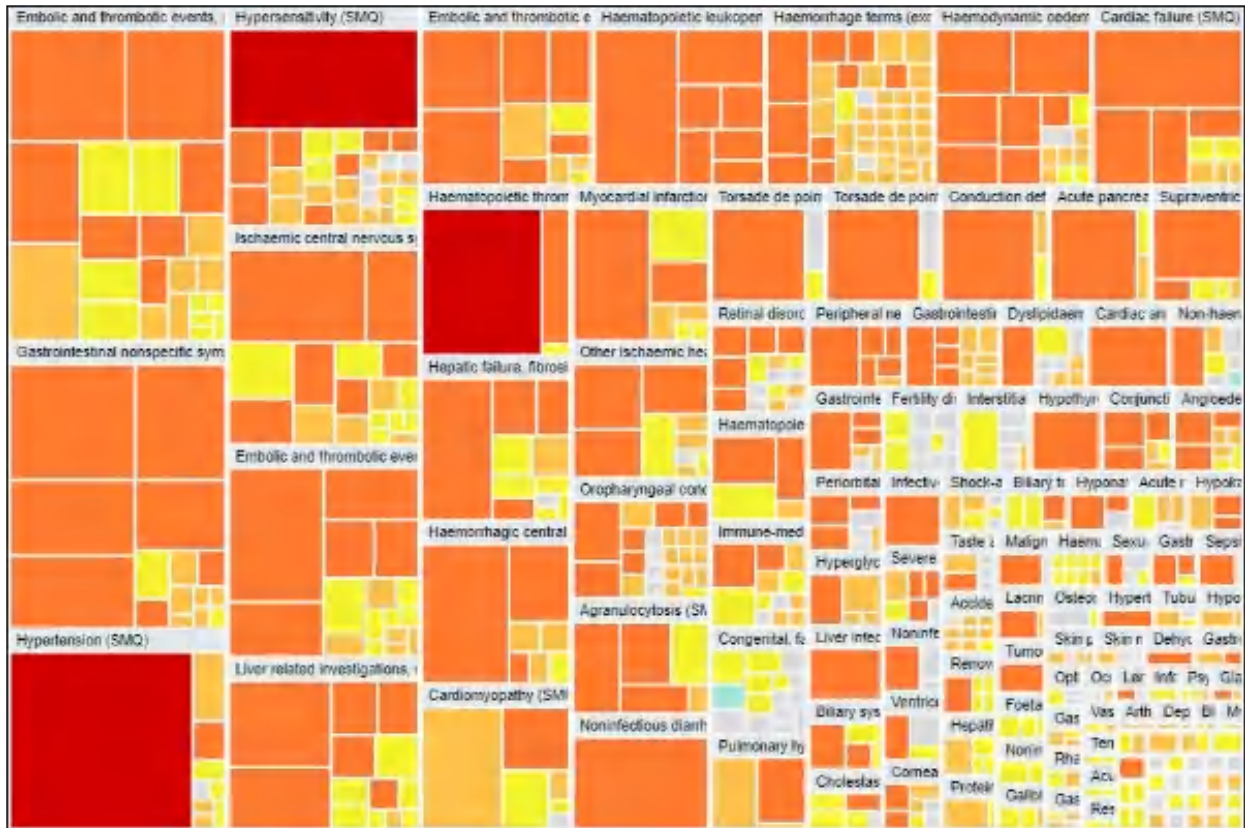


图 15. 同类药物的不良事件可在开发早期突显安全性问题



资料来源: OFF-X™

图 16. 特定药物的不良事件也可通过报告频率帮助识别最关注的不良事件



资料来源: OFF-X™

07 鲁卡帕尼

RUBRACA®

试验设计不佳、资金困难和竞争激烈使得 PARP 抑制剂面临挑战

概述

生产商： Clovis Oncology (从辉瑞公司获得许可)

类型： 聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂

用途： 口服治疗上皮性卵巢癌、
输卵管癌或原发性腹膜癌

- 2009 年 5 月：
Clovis Oncology 在创业融资中筹集了 1.45 亿美元
- 2011 年 6 月：
Clovis Oncology 从辉瑞公司获得 RUBRACA 许可；
启动 BRCA1/2 阳性卵巢癌的单药试验
- 2016 年 12 月：
FDA 加速批准用于 BRCA 突变型卵巢癌 (包括
Foundation Medicine 的 FoundationFocus™ CDxBRCA
伴随诊断)
- 2018 年 4 月：
FDA 批准用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发
性腹膜癌的维持治疗 (无论 BRCA 状态如何)
- 2018 年 5 月：
EMA 附条件批准用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌
或原发性腹膜癌的维持治疗
- 2020 年 5 月：
FDA 批准用于 BRCA 突变的转移性去势抵抗性前列腺
腺癌 (mCRPC)
- 2022 年 6 月：
自愿撤回在美国和欧洲用于第三线治疗 BRCA 突变
型卵巢癌的适应症
- 2022 年 7 月：
EMA 建议将 RUBRACA 的使用从三线治疗限制为部分
或完全清除的复发性癌症的维持治疗
- 2022 年 12 月：Clovis Oncology 申请破产
- 2023 年 4 月：pharma 和 Pharma& Schweiz GmbH
以最高出价收购 RUBRACA



上市延迟和无法转型使 RUBRACA 从一开始就处于劣势

PARP 抑制剂 (包括 RUBRACA) 的开发代表了多种癌症治疗的重大变革。RUBRACA 在这一领域的潜力得到了 FDA 的认可, FDA 授予该药物突破性疗法认定、优先审评资格、罕见病用药认定以及加速批准, Clovis Oncology 成为评估 PARP 抑制剂在肿瘤治疗中的先驱之一。

关键性 II 期、单臂 ARIEL2 试验和单臂“研究 10”安全性和剂量探索试验的结果支持了 FDA 的决定。基于与 FDA 的讨论, 有效性审查仅限于两项试验的 106 例受试者的合并样本, 安全性评价基于两项试验的 377 例受试者的数据。主要终点是 PFS 和 ORR, 次要终点是 OS。在试验中, RUBRACA 组的中位 PFS 显著较高。

FDA 随后基于 561 例受试者的安慰剂对照 ARIEL3 试验的结果, 批准其用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌 (对铂类化疗有完全或部分反应) 的维持治疗。主要终点是 PFS, RUBRACA 组显著长于安慰剂组 (10.8 个月 vs. 5.4 个月)。

尽管获得了这些批准, 但以下因素对 RUBRACA 的进一步成功产生负面影响:

竞争激烈

Clovis Oncology 从一开始就努力超越其竞争对手。阿斯利康的 LYNPARZA® (奥拉帕尼) 是首个上市以用于 BRCA 突变的晚期卵巢癌的后续治疗线, 约两年后, RUBRACA 紧随其

后上市。

TESARO Inc (现为 GSK) 的 PARP 抑制剂 (尼拉帕利 /Zejula) 在 2017 年 3 月获批用于复发性卵巢癌的维持治疗 (无论 BRCA 突变状态如何), 这早于 LYNPARZA (2017 年 8 月) 和 RUBRACA (2018 年 4 月) 获批用于该适应症的时间。Zejula 作为首批用于维持治疗进入市场的药物, 在短短九个月内的销售额几乎是 RUBRACA 作为第三线治疗在 2017 年全年销售额的两倍。随着卵巢癌的标准治疗转向维持治疗, RUBRACA 上市的滞后以及早期试验中缺乏竞争性的数据集 (单臂评估, 不成熟的 OS 数据) 使其处于明显劣势。

虽然 RUBRACA 是作为 BRCA 突变的 CRPC 三线治疗获批进入市场 (单臂试验数据) 的首批药物, LYNPARZA 却紧随其后, 在仅五天后便获得了针对更广泛人群的二线治疗的批准, 并提供了更为可靠的数据。

由于再次错失了无障碍市场份额和因早期进入市场而提升品牌认知的机会, RUBRACA 的使用时间比竞品晚, 且使用的患者数量相对较少。在急于首次上市治疗前列腺癌的过程中, 该公司为了获得独家销售而忽略了药效, 从而让 LYNPARZA 获得了额外的优势。

不断变化的监管要求

RUBRACA 的竞品受益于更加稳健的试验设计, 包括在整个项目中包含对照组以及报告总生存期 (OS)。FDA 和 EMA 倾向于要求提供 PARP 抑制剂的总生存期 (OS) 数据, 在美国, 仅有 PFS 数据的递交资料现在需要 FDA 肿瘤药物咨询委员会 (ODAC) 的讨论。虽然 ODAC 投票不具有约束力, 但负面结论可能对结果产生不利影响。

可惜的是, Clovis Oncology 在随访研究中的 OS 数据不足。ARIEL3 研究的最终结果于 2022 年作为 2018 年批准用于维持治疗的随访数据提交给 FDA, 未能证明与安慰剂相比, 作为卵巢癌二线维持治疗的 OS 改善: BRCA 突变患者 45.9 个月 vs. 安慰剂组 47.8 个月; 同源重组缺陷 (HRD) 患者 40.5 个月 vs. 安慰剂组 47.8 个月。

此外, 为确认 ARIEL2 结果而进行的 ARIEL4 研究显示, RUBRACA 组的 OS (19.4 个月) 低于化疗组 (25.4 个月)。基于这些结果, EMA 限制 RUBRACA 用于卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌化疗后的维持治疗。此外, 在美国, 该药物的适应症仅限于 BRCA 突变的癌症。

Clovis Oncology 的生存希望很大程度上寄托在作为卵巢癌一线维持治疗获批上, 这使其能够比 LYNPARZA 和 Zejula

更有竞争力。尽管针对该适应症的 ATHENA-MONO 试验达到了其 PFS 主要终点, 但 FDA 在 2022 年 5 月建议, 该公司在获得至少 50% 成熟的 OS 数据之前不得提交申请。当时的 OS 数据只有 25% 成熟, Clovis Oncology 估计再过两年才能达到 FDA 的预期。

Clovis Oncology 并不是唯一一家受到监管标准转变为重点关注 PARP 抑制剂的成熟 OS 数据, 特别是既往基于 PFS 批准的药物而受影响的公司。由于这一要求, Zejula 和 LYNPARZA 也被禁用于 BRCA 突变型卵巢癌三线及以上的治疗。然而, Zejula 和 LYNPARZA 早期的财务成功, 加上公司多元化的产品组合, 使它们能够抵御该风险。

上市计划协调不佳

为了控制成本, 销售组织的几名成员被解雇, 商业团队采取了全方位营销方法, 主要是利用外部科技公司来支持数字营销活动。这个电子邮件活动未能有效推广 RUBRACA 的使用, 以弥补与医疗保健提供者 (HCP) 有关系的销售团队的损失。在进行这一戏剧性的战略营销变革之前, 并未进行研究以确保处方者沟通偏好或因策略转变而可能导致的市场份额损失。

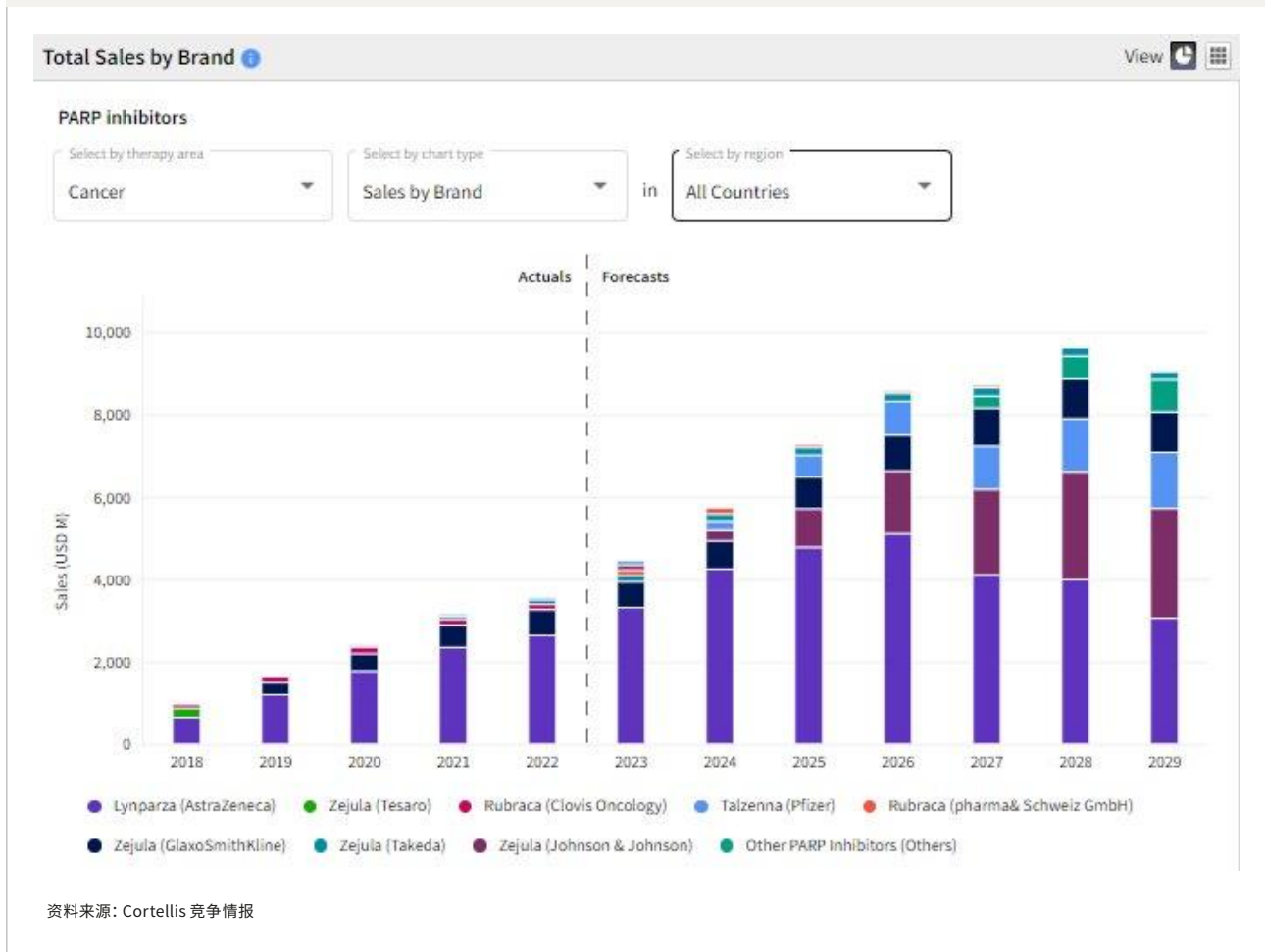
RUBRACA 用于治疗紫杉烷治疗后 BRCA 相关 mCRPC 适应症的上市协调性较差, 缺乏对治疗大多数转移性前列腺癌患者的泌尿外科市场细分的了解。同样, 很少进行上市前研究来确定价值消息传递、市场规模或 HCP 与肿瘤科医生合作进行化疗给药的意愿。缺乏上市前计划, 极大地影响了产品的成功。早期的联合上市合作伙伴可能有助于推动该治疗适应症的销售。

未能达到收入预期

RUBRACA 首次上市开始, 销量就出现了下滑。作为其唯一的商业化产品, Clovis Oncology 遭受了严重亏损。到 2021 年上半年, 销售额仅为 7,490 万美元, 而同期 LYNPARZA 的销售额为 11.3 亿美元。RUBRACA 的收入在 2021 年第三季度进一步降至近 3,800 万美元, 在 2022 年第三季度再次降至略低于 3,100 万美元 (图 17)。

在罗西替尼 (其首个研发药物) 在接近注册阶段失败后, 公司再次遭受了财务亏损。SEC 甚至对 Clovis Oncology 处以罚款, 原因是其在罗西替尼的有效性方面误导投资者: 实际有效性为 28%, 而投资者 PPT、新闻稿和 SEC 申报材料中报告的有效性为 60%。2016 年 5 月, 该公司在准备推出 RUBRACA 时停止了罗西替尼的开发。

图 17. 肿瘤领域 PARP 抑制剂之间的竞争有利于 LYNPARZA。



在竞争激烈的市场环境中资金不足导致公司亏损

尽管 RUBRACA 的收入出现亏损, 但该公司仍继续推进 RUBRACA 在其他适应症 (如卵巢癌一线维持治疗) 中的临床试验, 以挽救该项目并保持竞争力。然而, 最终, 更成功的竞争、更严格的监管要求以及资金的缺乏的累, 导致其出现亏损。

该公司 2022 年第三季度的申报资料显示, 累计赤字超过 30 亿美元, 导致资金不足, 无法在 2023 年 1 月后继续运营。不利的市场条件, 特别是对于生物制药行业, 意味着无法通过股权融资, 股东未授权发行股票, 且仅剩少量未发行股份。甚至当公司领导警告可能破产时, 股价下跌了超过 71%。

为了继续运营, 该公司采取了以下措施:

- 解雇了约 400 名员工中的 115 人, 每年节省 2,900 万美元;

- 减少了销售、一般管理、行政及研发费用;
- 探索了其他方法, 包括在美国境外转让 RUBRACA 的许可或销售与 30B Pharmaceuticals GmbH 共同开发的放射性药物 FAP-2286 (2019 年 9 月的交易额为 1,200 万美元);
- 请求债权人同意延迟付款, 直至决定批准 RUBRACA 作为卵巢癌一线治疗;
- 最终推迟了 190 万美元的债务利息支付;
- 与辉瑞公司协商延迟 RUBRACA 相关特许权使用费支付;
- 最终在 2022 年 12 月申请破产。

Clovis Oncology 一直奋战到最后

为了继续运营, Clovis Oncology 申请了 7,500 万美元的贷款, 并将其 FAP-2286 癌症候选药物的所有权出售给诺华公司, 前期收取 5,000 万美元, 开发和监管里程碑最高可达

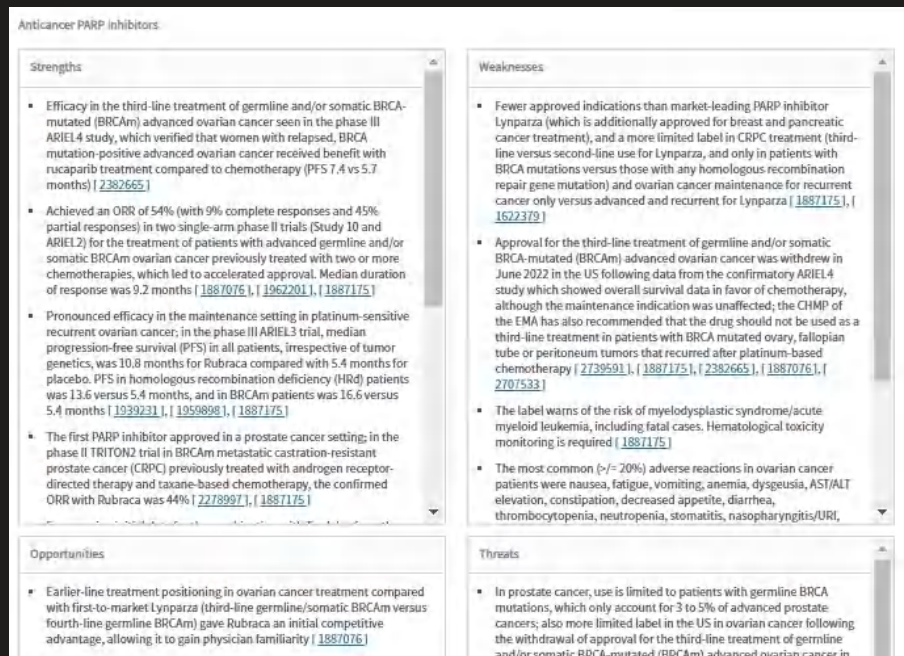
3.3375 亿美元，销售里程碑最高可达 2.97 亿美元。

为了与 LYNPARZA 竞争，Clovis Oncology 试图在其后期试验中满足 FDA 的批准要求，并继续进行试验以扩大适应症，如 III 期 TRITON3 试验（具有 HRR 突变的二线 mCRPC），III 期 ATHENA-MONO 试验（一线卵巢癌维持治疗），但 FDA 建议需要更成熟的 OS 数据，以及进行 ATHENA-COMBO 试验（评估 RUBRACA 加 OPDIVO®[纳武利尤单抗]的一线卵巢癌维持治疗方案）。

在 RUBRACA 申请破产后 6 个月，FDA 就 RUBRACA 作为卵巢癌一线维持治疗发布了 sNDA 的回复函（CRL），粉碎了其从 RUBRACA 获得收入的最后希望。公司需要 III 期试验的生存数据以进行 FDA 申请。

然而，在 2023 年初收购 RUBRACA 后，pharma&Schweiz GmbH 宣布 EC（2023 年 11 月）批准 RUBRACA，基于 III 期 ATHENA-MONO 试验的结果，英国药品和健康产品管理局（MHRA；2024 年 2 月）批准 RUBRACA 作为晚期卵巢癌的一线维持治疗。

图 18. RUBRACA 的 SWOT 分析



资料来源：Cortellis 竞争情报

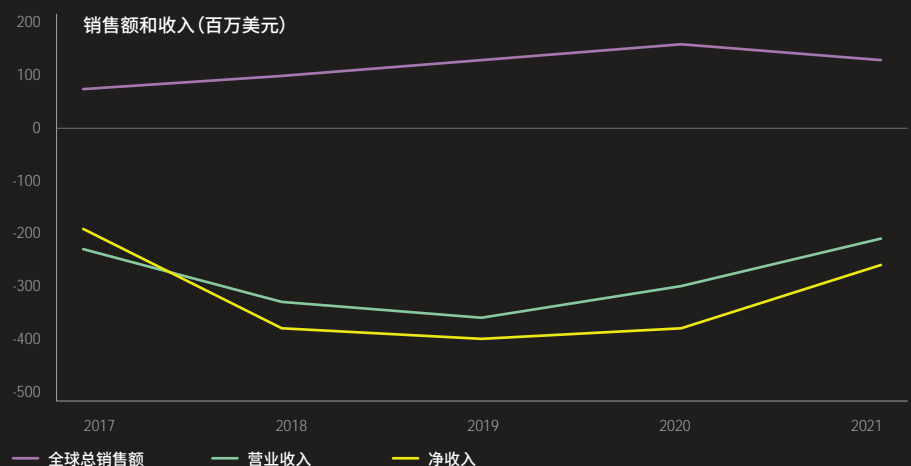
经验教训

了解竞品的临床开发计划和临床试验设计可识别内部策略的优缺点，并为是否继续研发做出决策（见图 18）。

在开发初期评估是否具备执行计划的财务能力，并为监管批准延迟制定应急计划：当 FDA 实施更严格的要求时，GSK 有能力维持运营，而 Clovis Oncology 则没有（图 19）。

多元化的投资组合和资产可以平衡某一项目的损失。

图 19. Clovis Oncology 的财务状况





资产负债表 - 资产 (百万美元)	2017	2018	2019	2020	2021
流动资产-总计	626.94	572.299	366.468	310.829	198.087
物业、厂房及设备-净资产	4.007	26.524	43.428	42.523	25.663
总资产	735.23	863.56	669.604	605.554	472.833
库存-总计	27.508	27.072	26.519	30.714	13.688
其他资产 - 总计	104.283	264.737	259.708	252.202	249.083

资料来源: Cortellis 竞争情报

关键点

公开失利会危及公司的声誉和运营能力。从先前的失误中吸取教训对于在一个充满了被放弃的开发的行业中的保护资产至关重要。通过分析本文提供的示例和多年来记录的其他示例可以确定: 早期意识到潜在障碍可能会最大限度地减少甚至避免后续影响, 以及减少后期在开发生命周期中试图纠正问题所用的成本和时间。现在已经过了在不制定措施的前提下开发医疗产品并希望达到最佳状态的时代。在当今环境中取得成功的公司, 是在规划阶段就着眼未来, 并且进行早期风险把控的公司。

来自多个来源的数据, 包括发现平台、安全性数据、临床开发的竞争性分析、历史和待定的监管行动和市场分析, 对于理解产品优缺点、疾病特征和支持一系列利益相关者 (投资者、临床医生、监管机构、付款人) 决策所需的信息至关重要。与患者、临床医生、监管机构和消费者讨论, 指导如何以一种可接受、有益且有价值的方式, 将产品从实验室推向市场, 从而增加使用率, 扩大治疗人群和增加收入。

鉴于监管环境的快速变化, 美国的 IRA 正在调整战略计划, 而欧盟即将推出新的医药监管改革, 即使在研究阶段, 公司也必须在监管情报和专业知识以及区域重点方面有透彻的了解。IRA 的一些规定旨在影响药品价格, 这反过来可能影响药物开发战略, 并随着公司重新评估其新资产的预期

ROI, 开始改变研发的优先事项。美国政府开始谈判医保覆盖的药品能力, 使一些公司更倾向于开发生物制品而不是小分子, 因为在可以谈判价格之前, 被允许在市场上的时间更长。此外, 上市时可能需要更多的证据, 对 IRA 合规性的策略方法应包括源自文献的证据、真实世界证据、内部分析和与专家的咨询——准备支持 IRS 驱动的定价谈判, 并告知医疗保险和医疗补助服务中心 (CMS) 基于参考的定价。因此, 处于资产开发各个阶段的生命科学公司必须适应这些不断变化的法规, 并从早期研发到资产商业化, 优化其药品定价和创新方法。

66

**成功不是最终的, 失败不是致命的:
重要的继续前进的勇气。**

Winston Churchill

99

Let's 学习： 国际药企的数字化案例

修美乐 (Humira) 这款药物，曾被誉为“药王”，不仅在类风湿关节炎的治疗上立下赫赫战功，还成功拓展至多种免疫类疾病市场。这背后，是 AbbVie 精准的市场拓展策略，持续扩大患者人群并成功走向全球市场。然而，这只是表面的成功故事——鲜为人知的是，当初还有另一家顶级药企曾有机会获得这个分子，但因为对其市场潜力估计不足，最终错失良机；更令人唏嘘的是，最早开发修美乐的公司 CAT (Cambridge Antibody Technology) 出售这款分子后，仍保留了 5-10% 的权益，后来阿斯利康接手 CAT，在进行内部评估后，以 7 亿美元将这部分权益出售，而在接下来的十年里，修美乐为 AbbVie 带来了超过 2000 亿美元的总销售额，哪怕是那 5% 的权益，价值也远超百亿美元。

这个故事揭示了一个残酷的真相：在药物开发的每一步决策中，数字化工具和精准数据分析的重要性不容小觑。科睿唯安 (Clarivate) 作为行业领先的数据科技公司，正帮助这些企业通过创新的数字化解决方案，在药物研发、市场推广以及合规管理上取得显著成效。

数字化看板

多角度呈现，助力战略决策

在药企的战略制定过程中，科睿唯安的数字化看板为各部门提供了全新的决策方式。不再是单纯依赖手工制作 PPT 或 Excel 表格，而是通过可视化的数据看板，帮助企业实时掌握各类关键信息，并根据不同需求，灵活调整呈现角度，比如：

1. 高管看板：

为高层决策者提供全局视角，某疾病在各个临床阶段的

药物开发进展、竞争对手概况、市场机会等。高管看板通过简洁明了的图表，将复杂数据浓缩为关键指标，帮助企业高层快速掌握核心信息。

2. 研发看板：

研发团队则需要更深入的分析，能够细化到临床试验的具体数据，针对同一靶点药物的成功率预测，不同国家和地区的监管要求等。这种定制化的看板能让团队实时了解临床进展、竞争对手的动向，并及时调整研发策略。

3. 业务拓展 (BD) 看板：

对于业务拓展团队，了解市场中的潜在授权机会和交易动态至关重要。BD 看板可以展示当前竞争格局，帮助企业评估哪些资产值得引进或对外授权，从而优化交易布局。

4. 安全性看板:

药物的安全性在市场竞争中往往起到决定性作用。一个典型案例是立普妥 (Lipitor), 这款药物并不是首个上市的他汀类药物, 事实上, 它是最后几个上市的药物之一。但由于其卓越的安全性, 立普妥很快超越了竞争对手, 成为当时最畅销的药物。纵览安全性格局的看板可以帮助企业了解其药物的安全性定位, 识别市场差距和机会, 确保药物在推出时具备竞争优势。

通过这些多角度的看板呈现, 药企实现了从数据采集、分析到决策的全流程自动化。各个部门都能根据自身需求, 在同一个平台上获取最新信息, 确保整个企业的决策一致性与高效性。

早期研发

知识图谱与人工智能的强强联手

在药物研发的早期阶段, 数据的整合和管理至关重要。科睿唯安的知识图谱可以为企业提供了一种创新的方式来组织和探索复杂的数据。

知识图谱通过“节点”和“边”来组织数据。例如, 药物 A 是一个节点, 靶点 B 是另一个节点, 边则代表着它们之间的关系——比如, 药物 A 抑制靶点 B。这种方法不仅可以将现有的知识连接起来, 还能方便地将新知识和新数据集整合到现有结构中, 实现数据集成。这意味着, 不仅可以集成科睿唯安的数据, 企业内部的研究数据也能轻松融入。

通过这种集成, 企业能够将不同来源的数据, 如文献、期刊、临床试验数据以及内部实验数据, 整合为一个统一的知识网络, 打破信息孤岛。例如, 一家专注于特定疾病领域的公司可以使用知识图谱结合科睿唯安的全部相关数据, 创建一个疾病研究的全景视图。这不仅方便了数据的搜索与查询, 还能通过人工智能算法进行关系预测与优化, 帮助企业更好地确定靶点的优先级并找到新的研发方向。

知识图谱还可以应用于药物再定位 (即将已知药物用于新的适应症)。通过分析药物、靶点和疾病之间的关系, 企业可

以发现某个用于糖尿病治疗的药物可能在治疗肥胖症方面也有潜力。这种预测能够帮助企业最大化地利用已有资源, 提升研发成功率。

一个成功的案例是 某前列腺癌临床试验的优化项目。

科睿唯安通过知识图谱将生物医学数据、临床试验信息、分子相互作用等整合在一起, 为企业提供了一个基于数据的决策支持系统。这不仅帮助企业识别了成功的关键因素, 还通过人工智能预测了候选药物的潜在效果, 大大提高了研发效率。

另一个案例来自罗氏公司, 在药物发现的早期阶段, 如何预测药物在人类中的药代动力学 (pK) 数据是一个挑战。

罗氏整合了来自 Cortellis 早期研发数据库和 CDDI 的化学结构数据以及相关药代动力学信息 (如 AUC、C_{max}、T_{max} 等), 这些数据被用于训练机器学习模型, 帮助罗氏预测不同化学分子在人体中的表现。模型能够快速筛选出化学分子, 并根据其药代动力学属性找出最具潜力的分子, 进行优先合成和测试。这样, 罗氏无需进行大量的合成和实验, 而是能够集中资源在那些预测效果最佳的分子上。这个过程显著节省了时间、资金和人力, 使得药物研发变得更加高效和精确。

监管合规

“科睿达”助你一臂之力

数字化不仅仅是在研发上有所作为，在监管合规方面，科睿唯安同样提供了强大的支持。要知道，全球的监管环境日新月异，合规要求更是复杂多变。如何确保企业的每一个环节都符合最新的法规，是药企面临的一大挑战。

科睿达 (Clarita)，通过自动捕获全球各地的法规变动信息，为企业提供一站式的合规管理方案。不仅如此，它还能通过智能化的工作流管理工具，简化合规评估的过程。药企不再需要手动填写无数表格，而是通过看板式实时跟踪每一项法规的变化与执行状态。

一家制药公司在接入科睿达后，其法规、质量、药物警戒部门的协同效率显著提升，任务分配、风险评估都在同一平台上完成，不仅避免了人为失误，还显著降低了运营成本。这种由数据驱动的合规管理，无疑是药企应对复杂监管环境的一剂良药。

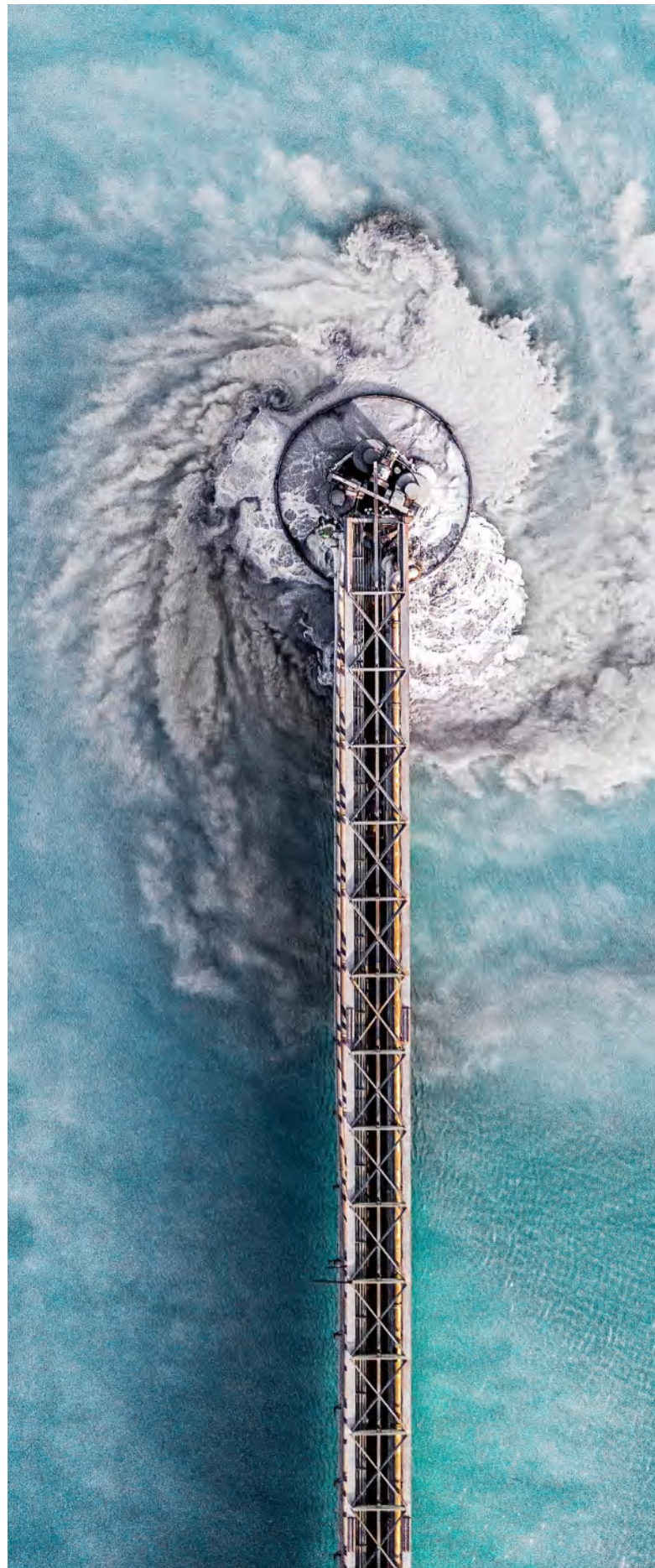
从数据到决策

科睿唯安助力制药企业踏上数字化快车道

科睿唯安的能力不仅仅体现在策略和研发上，它还为企业提供了强大的数据整合能力。通过与企业内部的数据库无缝对接，科睿唯安能够帮助企业整合临床前数据、专利数据、竞争情报等信息，形成一套完整的数字化平台。这个平台不仅能够实时更新，还能根据企业的具体需求进行高度定制化。

更令人兴奋的是，科睿唯安还将人工智能与数据整合相结合。通过 AI 驱动的算法，企业能够快速筛选出潜在的最佳候选药物，预测其临床试验成功的可能性，甚至还能通过历史数据推算出未来交易的规模和成功几率。这种全面的数据整合与 AI 驱动，无疑大大提升了企业在市场中的竞争力。

在这个数据为王的时代，科睿唯安不仅帮助企业解锁了大量隐藏在数据背后的价值，还通过知识图谱、人工智能等技术手段，为企业的每一步决策提供了可靠的支持。从早期研发到市场推广，从监管合规到数据整合，国际药企的数字化转型经验为我国药企提供了一条清晰的路径。



GLP-1 药物中国市场： 全球糖尿病与肥胖治疗的新焦点

两种领先的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂，用于治疗肥胖和 2 型糖尿病——诺和诺德公司的司美格鲁肽 (Wegovy/Ozempic) 和礼来公司的替尔泊肽 (Mounjaro/Zepbound) ——在横扫美国市场后，正逐步进入中国市场。

据 BioWorld 报道，2023 年 Wegovy 和 Ozempic 的创纪录销售额，推动诺和诺德公司（总部位于丹麦巴格斯韦德）的司美格鲁肽成为美国最畅销的重磅药物，取代了艾伯维公司的修美乐及其所有生物类似药。

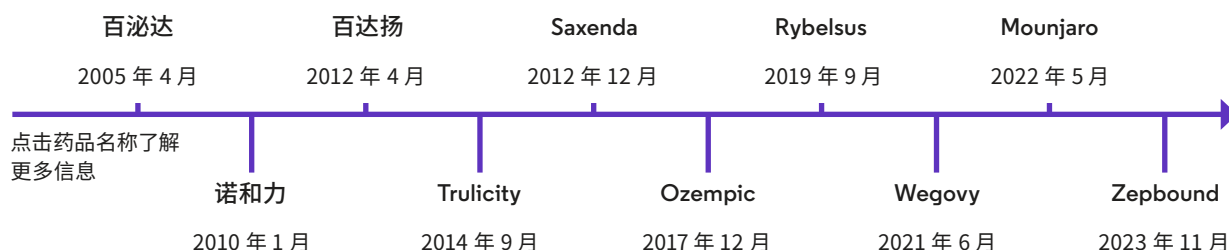
2024 年第二季度，诺和诺德和礼来公司（总部位于印第安纳波利斯）在糖尿病和肥胖市场展开正面交锋，礼来公司凭借 Mounjaro 在美国不断增长的销售额，超过了盈利预期。第二季度财报显示，诺和诺德公布的总销售额为 680.6 亿丹麦克朗 (101 亿美元)，其中 60% (409.3 亿丹麦克朗) 来自北美业务，中国市场的销售额为 49.63 亿丹麦克朗 (7%)。礼来公司第二季度的全球收入达到 113 亿美元，同比增长 36%。虽然礼来公司没有按地区划分销售额，但第二季度美国收入增长

了 42%，达到 78.4 亿美元。

作为注射药物，GLP-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 可模拟体内肠促胰岛素激素，促进胰岛素分泌，帮助降低血糖水平。这类药物最初获批用于治疗 2 型糖尿病，在诺和诺德公司 2021 年公布司美格鲁肽减肥的里程碑式 STEP 研究取得积极成果后，成功转型为重磅炸弹级肥胖治疗药物。

迄今为止，美国 FDA 批准的主要肥胖疗法包括礼来公司的替尔泊肽（一种抑胃肽 (GIP)/GLP-1RA 双重激动剂，每周皮下注射一次），该药于 2022 年 5 月作为 2 型糖尿病治疗药物 Mounjaro 获得批准，并于 2023 年 11 月作为肥胖治疗药物 Zepbound 获得批准；以及诺和诺德公司的司美格鲁肽（每周注射一次），该药于 2017 年 12 月作为 2 型糖尿病治疗药物 Ozempic 获得 FDA 批准，并于 2021 年 6 月作为超重或肥胖成人治疗药物 Wegovy 获得批准。Rybelsus 是诺和诺德公司生产的一种用于治疗糖尿病的司美格鲁肽制剂（每日口服一次），于 2018 年 9 月获得 FDA 批准。

迄今为止美国 FDA 批准的 GLP-1RA



资料来源: Cortellis

GLP-1 在中国市场拥有巨大商业潜力

诺和诺德和礼来公司再次在中国市场展开竞争，中国拥有全球最多的糖尿病和肥胖症患者，但获批的肥胖治疗药物却寥寥无几。

科睿唯安的数据显示，2023 年中国 GLP-1 市场规模约为 17 亿美元，预计到 2033 年，随着肥胖患者人数预计超过 5 亿，该市场规模还将进一步扩大。

66

科睿唯安首席分析师 Karan Verma 表示：“中国大陆为该领域的药品开发商提供了巨大的商业机会，原因在于中国大陆的 2 型糖尿病和肥胖症患者总数位居全球首位”。

“尽管 [司美格鲁肽] 自 2021 年以来就已在大陆市场销售，但其近期取得的成功可归因于人们对具有显著减肥益处的 GLP-1 药物的热情日益高涨。”

Karan Verma, 科睿唯安首席分析师



99

2024 年 6 月，中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准了诺和诺德公司旗下的 Wegovy 用于治疗肥胖症，使其成为中国唯一获批的原研司美格鲁肽产品。Wegovy 成为 NMPA 批准的第五种肥胖症治疗药物，之前获批的四种药物包括杭州中美华东制药有限公司的利鲁平（一种利拉鲁肽生物类似药），以及上海仁会生物制药股份有限公司的菲塑美（贝那鲁肽）此外，诺和诺德的利拉鲁肽产品（即，用于 2 型糖尿病的诺和力和用于肥胖症的 Saxenda）自 2021 年 10 月以来已进入中国市场。

“目前仅有两款 GLP-1 药物获批用于减肥——华东医药每日一次给药的利拉鲁肽和仁会生物每日三次给药的贝那鲁肽——因此市场缺口巨大，为减肥药物留下了广阔的市场空间，” Verma 在 5 月份写道。他表示，在众多竞争者中，“司美格鲁肽在中国的专利将于 2026 年到期，杭州九源基因工程（华东医药旗下公司）预计将成为首家获得司美格鲁肽仿制药批准的中国国内生产商。”

杭州九源基因工程有限公司正在推进中国首个司美格鲁肽生物类似药 Jiyoutai (JY29-2) 的研发，该药为诺和诺德

的 Ozempic 仿制药，用于治疗 2 型糖尿病，有皮下注射和口服片剂两种剂型，其用于治疗肥胖症的药物名为 Jikeqin (JY29-2)。

另一家领先的 GLP-1 药物开发商，信达生物制药有限公司，已经公布了其双重胰高血糖素受体 (GCGR)/GLP-1RA 药物 Mazdutide 治疗 2 型糖尿病和肥胖症的 III 期积极数据，并正在向 NMPA 提交新药上市申请。



中国 GLP-1 市场

据科睿唯安数据，2023 年中国 GLP-1 市场规模约为 17 亿美元，预计到 2033 年，随着肥胖患者人数预计将超过 5 亿，该市场规模将会进一步扩大。随着诺和诺德和礼

来公司新获批的 GLP-1 药物进入中国市场，中国生物制药公司也在积极推进 GLP-1 候选药物的研发，以期在全球最大的肥胖症和糖尿病治疗市场中占据一席之地。

NMPA 批准的肥胖症疗法

公司	商品名	疗法活性成分	作用机制	批准日期
丹麦诺和诺德公司	Wegovy	司美格鲁肽	GLP1-RA	2024/6/25
上海仁会生物制药股份有限公司	菲塑美	贝那鲁肽	GLP1-RA	2023/7/25
杭州中美华东制药股份有限公司 杭州九源基因工程有限公司	利鲁平	利拉鲁肽	GLP1-RA	2023/6/30
江苏迪赛诺制药有限公司 (Sandoz-Wander)	Mazanor / Sanorex	马吲哚	多巴胺转运体 (DAT) 拮抗剂; 去甲肾上腺素转运体 (NET) 抑制剂	2020/7/25
Cheplapharm Arzneimittel GmbH / 罗氏控股公司	Xenical	奥利司他	未报告开发	2000/10/31
9家中国药企	-	奥利司他	II 期临床	自2018年起

来源：杭州九源基因工程有限公司, Cortellis

疾病患病率

1.

肥胖症

每 7 人中有 1 人

中国的超重和肥胖问题 *

预计到 2033 年, 中国肥胖人口将从 2023 年的 2.683 亿增至 5 亿。预计到 2032 年, 中国肥胖治疗市场规模将从 2023 年的 1 亿元人民币增长至 428 亿元人民币。

2.

2 型糖尿病

每 10 人中有 1 人

2023 年, 中国约有 1.254 亿 2 型糖尿病患者, 预计到 2032 年, 这一数字将增至 1.418 亿。预计从 2023 年到 2032 年, 中国代谢疾病治疗市场规模将从 1086 亿元人民币增至 2270 亿元人民币。

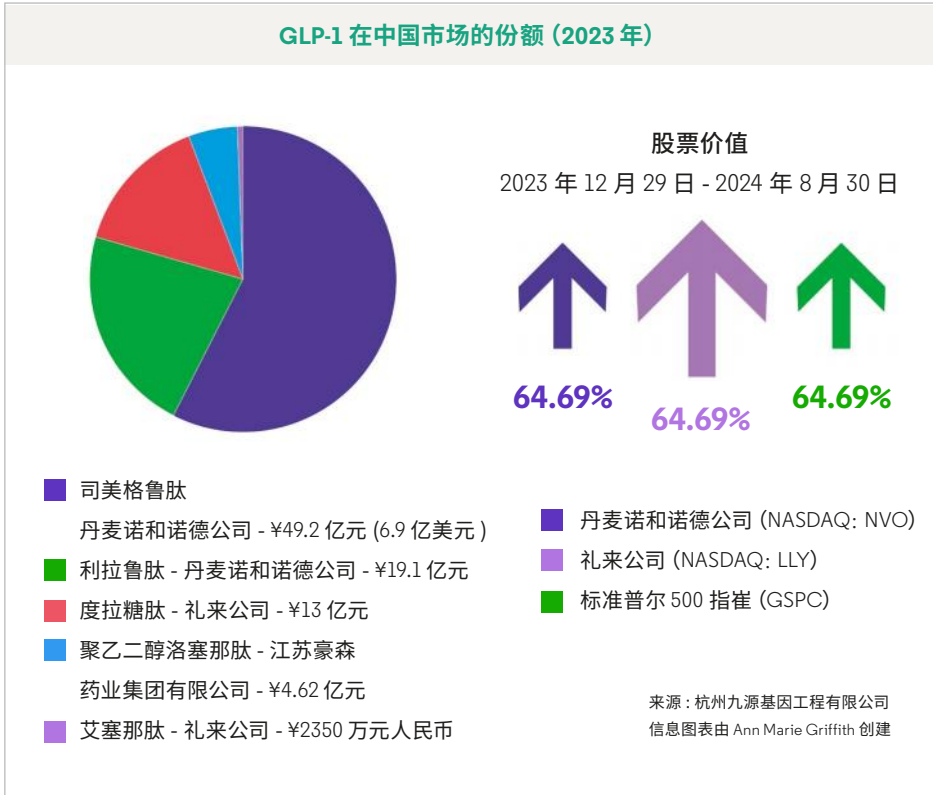
* 在中国, 肥胖的定义为体质指数 (BMI) >28, 而美国疾病控制与预防中心 (CDC) 的分类标准为 BMI 30。中国将超重定义为 BMI ≥ 24, 而美国定义为 BMI 25 - 29.9。

来源: 科睿唯安; Circulation 研究 (2021 年); 杭州九源基因工程有限公司

NMPA 批准用于治疗 2 型糖尿病的 GLP-1

公司	商品名	疗法活性成分	作用机制	批准日期
正大天晴药业集团	贝乐林 Beilelin	利拉鲁肽(生物类似药)	GLP1-RA	454561
礼来公司	Mounjaro	替尔鲁肽	GIP / GLP-1RA	45427
丹麦诺和诺德公司	Rybelsus	司美格鲁肽	GLP1-RA	45317
通化东宝药业股份有限公司	Tongboli	利拉鲁肽	GLP1-RA	45258
杭州中美华东制药有限公司 / 杭州九源基因工程有限公司	利鲁平	利拉鲁肽	GLP1-RA	45013
赛诺菲公司	Soliqua	甘精胰岛素/利司那肽	GLP1-RA / 胰岛素	44936
青海晨菲制药有限公司	-	艾塞那肽	GLP1-RA	44771
丹麦诺和诺德公司	Xultophy	德谷胰岛素/利拉鲁肽	GLP1-RA	10/26/2021

丹麦诺和诺德公司	Ozempic	司美格鲁肽	GLP1-RA	44313
江苏豪森药业集团有限公司	孚来美Fulaimei	聚乙二醇洛塞那肽	GLP1-RA	43590
礼来公司	Trulicity	度拉糖肽	GLP1-RA	43518
赛诺菲公司	Lyxumia	利司那肽	GLP1-RA	43007



66

随着跨国公司和国内生产商引领中国大陆减肥药物治疗市场的显著扩张，许多生物制药公司将寻求利用这一势头进入市场并争夺市场份额。

Karan Verma,
科睿唯安医疗健康研究与
数据分析首席分析师

99

糖尿病领域竞争同样激烈

由于即将推出的新疗法，中国 2 型糖尿病的 GLP-1 市场格局预计将发生重大变化。

Verma 表示，今年 5 月，NMPA 批准了礼来公司的 Mounjaro 用于治疗 2 型糖尿病，礼来公司的 Zepbound 也在等待上市批准，这将加剧中国 GLP-1 市场的竞争。

随着 Mounjaro 的获批，目前已有 15 种基于 GLP-1 的疗法在中国获准用于治疗 2 型糖尿病，包括诺和诺德的利拉鲁肽和司美格鲁肽。Ozempic 是唯一一款获 NMPA 批准用于治疗糖尿病的原研司美格鲁肽生物制剂。这家丹麦制药公司预测，截至 2032 年，司美格鲁肽在中国的销售将从 2022 年

的 25 亿元人民币 (3.5166 亿美元) 增至 439 亿元人民币。其口服司美格鲁肽 Rybelsus 已于今年 1 月获 NMPA 批准用于治疗 2 型糖尿病。

据九源数据显示，2023 年司美格鲁肽以 49.2 亿元人民币的销售额占据了我国糖尿病药物市场的最大份额 (57.1%)，其次是利拉鲁肽 (22.1%)、度拉糖肽 (15%)、聚乙二醇洛塞那肽 (5.3%) 和艾塞那肽 (0.3%)。

Verma 表示：“[中国] 减肥药市场正经历着由跨国公司和本土生产商共同推动的显著扩张”，这使得“许多生物制药公司……正在寻求利用这一势头。”

GLP-1 类药物研发： 中国生物医药市场新篇章

随着丹麦诺和诺德公司和礼来公司即将在中国推出重磅疗法，中国 Pharma 和 Biotech 正率先开发胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA)。

科睿唯安指出，GLP-1 热潮的核心是全国性的肥胖问题，而现代久坐不动的生活方式的兴起等多种因素导致了这一问题的出现。科睿唯安医疗健康研究与数据分析首席分析师 Karan Verma 表示，尽管肥胖症和 2 型糖尿病的患病率不断上升，但肥胖症治疗药物的缺口仍然“很大，这为减肥药留下了巨大的市场机会”。

通常，肥胖治疗包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术。在美国和中国，生活方式干预仍然是标准的治疗方法，但对于合并疾病且对改变生活方式反应不佳的肥胖或超重患者，则考虑采用药物治疗。

01. 中国已批准的重磅 GLP-1 药物

司美格鲁肽是诺和诺德公司的一种长效 GLP-1 受体激动剂，通过模拟胃中自然释放的 GLP-1 激素，有助于促进胰岛素生成和控制血糖。

这种每周皮下注射一次的生物制剂有 0.5 mg、1 mg 和 2 mg 三种剂量，最初作为治疗成人 2 型糖尿病的药物 Ozempic 获得了美国 FDA 的批准。司美格鲁肽以商品名 Wegovy (2.4 mg) 获得批准用于体重减轻，适用于患有心脏病的超重或肥胖成人以及 12 岁及以上超重和肥胖儿童。

据 BioWorld 报道，诺和诺德和礼来一直在中国推进重磅 GLP-1 治疗药物。中国国家药品监督管理局 (NMPA) 已于 2024 年 6 月 25 日批准 Wegovy 用于治疗肥胖症。

虽然礼来的 Mounjaro (Tirzepatide) 尚未获批用于治疗肥胖症，但 NMPA 已于 2024 年 5 月 15 日批准其用于治疗 2 型糖尿病。Tirzepatide 是一种每周皮下注射一次的胃抑制多肽 (GIP) / GLP-1 双受体激动剂。

02. 10 个中国司美格鲁肽 生物类似药进入 III 期研究

据 BioWorld 此前报道，中国 Biotech (如杭州九源基因工程有限公司和华东医药) 一直在积极研发司美格鲁肽生物类似药。根据 Cortellis 的数据，其中 10 个药物已进入 III 期研究。

杭州九源基因正在开发用于治疗糖尿病和肥胖症的司美格鲁肽生物类似药，目前在开发后期阶段，处于行业领先地位。该公司在其香港 IPO 申请文件中表示，NMPA 已于 2024 年 4 月受理了其名为“Jiyoutai”的 JY29-2 用于治疗糖尿病的新药上市申请 (NDA)，预计将于 2025 年下半年获得批准。

九源基因还在开发 JY29-2 (名为“Jikeqin”) 的皮下注射剂和口服片剂，用于治疗肥胖症。该公司表示，Jikeqin 的 III 期临床试验准备工作正在进行中，预计将于 2024 年开始招募患者。

其他正在推进司美格鲁肽生物类似药研发的中国制药公司包括华东医药股份有限公司、丽珠集团新北江制药股份有限公司、重庆宸安生物制药有限公司和石药集团有限公司。

66

Verma 表示，尽管中国的肥胖症治疗市场正在经历“由跨国公司和国内生产商共同推动的大幅扩张”，但诺和诺德的司美格鲁肽、礼来的 Tirzepatide 和信达生物的 Mazdutide “有望引领市场广泛采用”。这是因为这三种主要药物在多个心脏代谢指标方面均显示出强劲的临床数据。他表示：“随着诺和诺德和礼来都计划在中国大陆推出各自的减肥药物，预计未来几年市场竞争将加剧。”

Karan Verma, 科睿唯安医疗健康研究与数据分析部门首席分析师

99

03. 中国 GLP-1 市场

公司	疗法	活跃适应症	最高阶段
杭州九源基因工程有限公司	Jiyoutai (JY29-2)	2型糖尿病	I、III期研究完成, BLA已受理
杭州九源基因工程有限公司	Jiyoutai (JY29-2)	肥胖症	III期 (2024年下半年开始入组)
重庆派金生物科技有限公司 / 杭州中美华东制药有限公司	PJ-007	2型糖尿病	III期
重庆宸安生物制药有限公司 / 上海博唯生物科技有限公司	CA-505	2型糖尿病	III期
石药集团有限公司	HD-1916 (化学合成)	2型糖尿病	III期
丽珠集团新北江制药有限公司	司美格鲁肽生物类似药	2型糖尿病	III期
正大天晴制药有限公司	司美格鲁肽生物类似药	2型糖尿病	III期
北京质肽生物医药科技有限公司	ZT-002	2型糖尿病	III期
成都倍特药业有限公司	司美格鲁肽生物类似药	2型糖尿病, 肥胖症	III期
齐鲁制药有限公司 / 北京志道生物科技有限公司	PE-002	2型糖尿病, 肥胖症	II期
珠海联邦制药 (联邦制药国际控股有限公司)	司美格鲁肽生物类似药	2型糖尿病	I期
苏州特瑞药业股份有限公司	司美格鲁肽生物类似药	超重、肥胖	I期 (超重); IND批准 (肥胖症) (2024年4月)

66

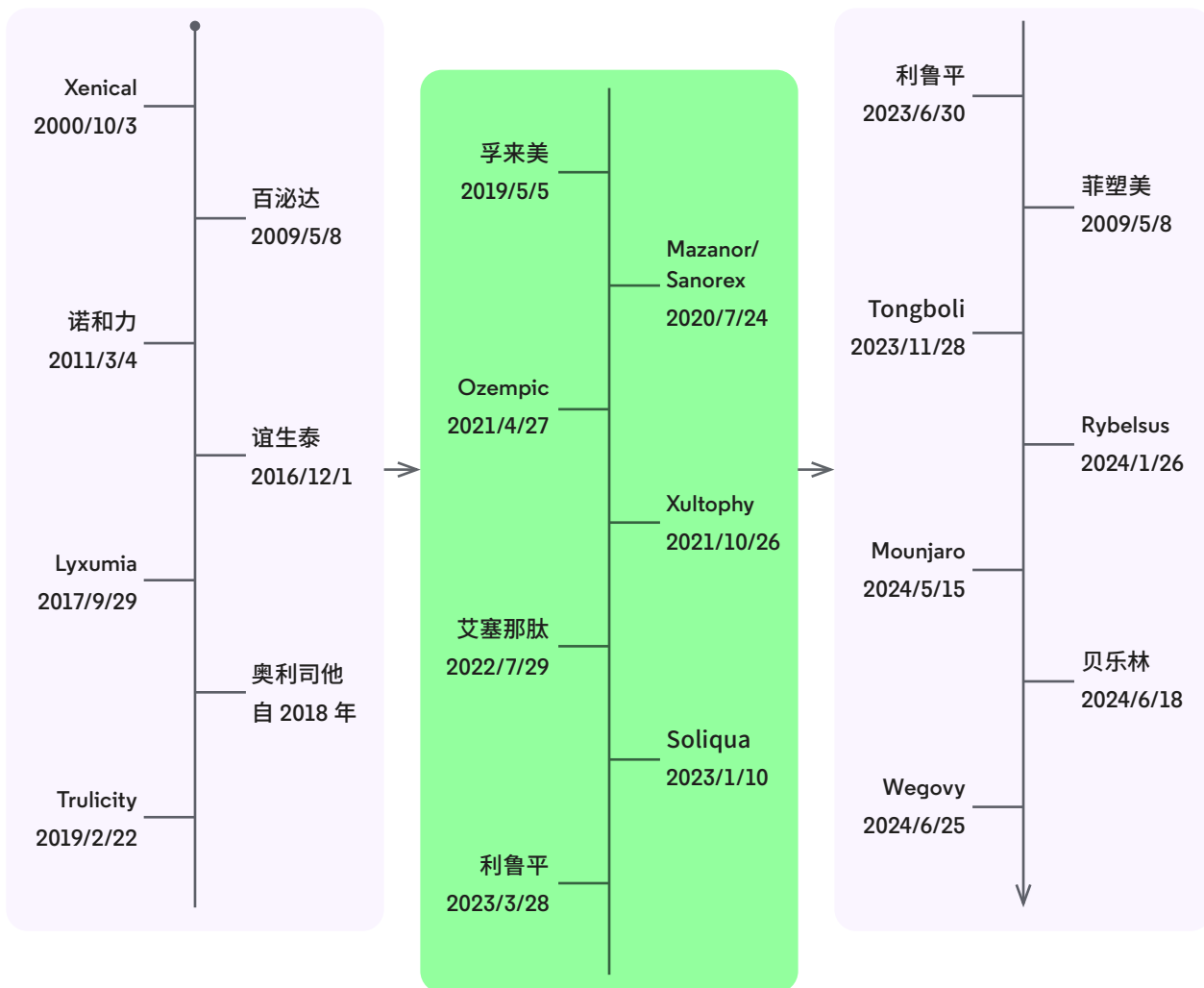
“中国大陆为该领域的药品开发商提供了巨大的商业机会，原因在于中国大陆的 2 型糖尿病 (T2D) 和肥胖症患者总数位居全球首位”。

“尽管 [司美格鲁肽] 自 2021 年以来就已在大陆市场销售，但其近期取得的成功可归因于人们对具有显著减肥益处的 GLP-1 药物的热情日益高涨”。

Karan Verma, 科睿唯安医疗健康研究与数据分析部门首席分析师

99

04. NMPA 批准用于治疗 2 型糖尿病和肥胖症的 GLP-1 药物



05. 中国 GLP-1 III 期研究

肥胖症	2型糖尿病	
公司	疗法活性成分	作用机制
礼来公司	替尔泊肽	GLP-1RA/GIPR
礼来公司	Orforglipron (LY-3502970)	GLP-1RA
信达生物制药集团 / Patheon Italia S.P.A.	Mazdutide (IBI-362)	GLP-1RA/GCCR
Boehringer-Ingelheim GmbH	Survodutide (BL-456906)	GLP-1RA/GCCR
丹麦诺和诺德公司	Cagrilintide	GLP-1RA/AMY3
杭州先为达生物科技股份有限公司	伊诺格鲁肽 (XW-003)	GLP-1RA
江苏万邦生化医药集团有限责任公司	LRG-201902 (利拉鲁肽)	GLP-1RA
信达生物制药 (香港) 有限公司 / Patheon Italia S.P.A.	Mazdutide (IBI-362)	GLP-1RA/GCGRGLP-1RA
江苏恒瑞医药股份有限公司	HR-17031	GLP-1RA
杭州先为达生物科技股份有限公司	PE-002	GLP-1RA
石药集团中奇制药技术 (石家庄) 有限公司	伊诺格鲁肽 (XW-003)	GLP-1RA

06. 知识产权和定价预计是主要障碍

然而，由于知识产权和价格竞争的障碍，获批和上市可能是两个问题。

九源基因此前曾指出，Ozempic 的活性药物成分司美格鲁肽在中国颁发的专利将于 2026 年 3 月 20 日到期，中国国家知识产权局已宣布该专利无效；然而，诺和诺德已就该决定提出上诉，结果至今尚未公布。“除非主管法院裁定本专利无效，否则我们将无法在本专利到期前将 JY29-2 (Jiyoutai) 商业化，”九源基因写道。专利延期的可能性也迫在眉睫，这可能会进一步推迟 Jiyoutai 上市时间。

此外，Verma 表示，GLP-1 药物的竞争可能归结为价格，尤其是在中国这个对价格高度敏感的药物市场。从 2026 年开始，具有成本效益的司美格鲁肽生物类似药的进入可能会影响患者的看法，尤其是在减肥药尚未纳入医保的情况下。生物类似药是与原研生物制品几乎相同的仿制药，通常比原研药具有价格竞争优势；然而，众所周知，生物类

似药要在市场上获得显著份额平均需要长达三年时间。对于所有 GLP-1 药物开发商而言，另一个挑战是监管变量。Verma 预测，由于大量生物类似药正在等待获批和上市，而且 Ozempic 即将成为中国市场的重磅炸弹，国家医疗保障局 (NHSA) 可能会对司美格鲁肽生物类似药启动集中采购，这将全面压低价格。

Verma 表示，中国的药品集中采购使患者受益于低成本获得优质药物，并帮助保证全国供应，同时也严重影响了开发商的收益。例如，NHSA 将胰岛素产品纳入其基于价值的定价方案，导致大多数长效和速效胰岛素大幅降价。Verma 说，诺和诺德在中国失去了“数十亿美元的市场”。他补充说，对于司美格鲁肽及其生物类似药，也可能出现同样的现象，如果 NHSA 将推进司美格鲁肽生物类似药纳入集中采购计划，以“保证价格下调”，其优点可能是“开发和销售 GLP-1 药物的跨国公司 [可以] 在品牌忠诚度和强有力的口碑驱动下继续扩大市场准入，并得到优越的临床数据的支持。”



07. GLP-1 竞争进入白热化阶段

诺和诺德和礼来可能凭借创新者身份占据上风，但竞争对手也已纷纷涌现。根据 Cortellis 的数据，目前仅在中国就有 80 多项临床试验正在评估 GLP-1RA 用于肥胖症。

九源基因指出，截至 2024 年 8 月，国内正在对约 7 个 GLP-1RA 候选药物进行肥胖症 III 期研究。大型制药公司仍处于领先地位，包括礼来，其 Tirzepatide 和 Orforglipron (LY-3502970) 均处于后期研究阶段。诺和诺德拥有 Cagrilintide，一种与胰淀素类似物混合的司美格鲁肽，每周一次给药。勃林格殷格翰拥有 GLP-1RA / 胰高血糖素受体 (GCGR) 双重激动剂 Survodutide (BI-456906)。


领先的中国 GLP-1 开发商 (不包括生物类似药) 包括信达

生物制药 (香港) 有限公司 / Patheon Italia Spa 的 Mazdutide (IBI-362) (礼来的 GCGR / GLP-1RA 双重激动剂授权) 和杭州先为达生物科技股份有限公司的伊诺格鲁肽 (XW-003)。江苏万邦生化医药集团有限责任公司拥有 LRG-201902，是诺和诺德的利拉鲁肽 (Saxenda) 生物类似药。

糖尿病领域更加拥挤，仅在中国就有约 240 项 GLP-1 候选药物的试验正在进行中。据九源基因介绍，其中约 10 项资产 (不包括司美格鲁肽生物类似药) 达到了 III 期研究，包括信达生物的 Mazdutide，该药在其 Dreams-1 试验中达到了主要终点和所有关键次要终点，即将向 NMPA 递交新药上市申请。信达生物临床开发副总裁钱镭表示，Mazdutide 是全球首个也是全球最快开发的 GLP-1R / GCGR 双重激动剂。



交易合作与国际化



制药业对未来医药的投资方向： 2024 年生物制药交易

驱动战略领域创新，为合作决策奠定基础

经历了几年的低迷期后，生物制药交易环境正在复苏。2022 年未能实现的预期并购和交易活动激增在 2023 年显现：并购活动价值比 2022 年飙升 80%，交易额比 2022 年增长 7%，达到 BioWorld 有史以来的最高水平。¹

继 2022 年整体融资额大幅下降后，2023 年融资额略有回升，从 608 亿美元增至 709 亿美元。这主要得益于 188 宗后续发行交易，总额达 260 亿美元，高于 2022 年的 169 亿美元。此外，2023 年生物技术公司通过 474 宗公开募股和其他融资方式筹集了 205 亿美元，较 2022 年的 168.6 亿美元有所增长。

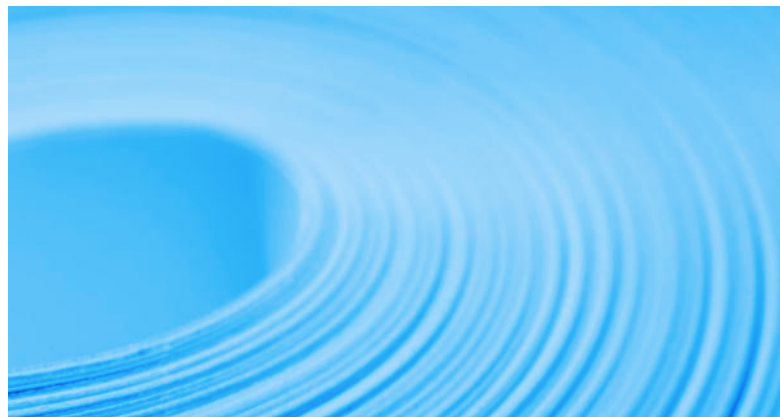
然而，私人风险投资 (VC) 轮次规模下降至 209 亿美元，共计 437 笔交易，而 2022 年为 222 亿美元。全球首次公开募股 (IPO) 的总价值也下降至 35 亿美元，共计 27 家公司，根据 BioWorld 的数据，这是自 2012 年记录的 11 宗 IPO 以来的最低水平。² 进入公开市场的生物技术公司大部分来自美国 (16 家) 和中国大陆 (9 家)，法国和新加坡各有一家。

生命科学公司正在寻求最有效的交易策略，以创造合理价值并在关键领域拓展产品组合深度。从剥离与战略重点不符的资源，到合作“试水”人工智能 (AI) 和机器学习 (ML) 等可能颠覆行业的机遇，大型制药公司都愿意为合适的平台或资产豪掷千金，但在投资决策方面仍保持高度谨慎。2023 年交易数量减少但单笔交易金额更高，便是例证。

反弹值反映出主要参与者的变化：2023 年大型制药公司贡

献了 69% 的并购投资，而 2022 年这一比例为 38%。¹ 行业不确定性持续存在，其根源在于即将到来的专利悬崖、全球高利率和地缘政治紧张局势，以及美国近期颁布的《通货膨胀削减法案》(IRA) 对药物定价的影响。这些累积效应可能会在未来几年给生命科学领域带来重大收入挑战，促使企业迫切需要通过战略联盟寻求外部增长。与此同时，资本融资持续低迷，这意味着收购和合作对希望进一步发展资产的小公司越来越具有吸引力。

鉴于 IRA 对小分子药物和生物制剂分别设定了 9 年和 13 年的价格谈判资格期限，企业正在重新评估其研发重点。由于价格谈判可能对盈利能力产生重大影响，企业或将战略重心转向生物制剂开发，从而进一步加大对抗体药物偶联物 (ADC) 和多特异性抗体的投入。



编著者

Mike Ward

科睿唯安生命科学与医疗健康行业
全球思想领导力领袖

Matthew Arnold

科睿唯安首席分析师



**2023 年初，
生物技术行业市场态势低迷，
生物技术指数跌至 2017 年以来最低点，
融资活动也较往年萎缩。**

我们的数据和专业技能

科睿唯安™ 的愿景是改善世界创造、保护和推进创新的方式。凭借我们深厚的市场专业知识、数据和洞察力解决方案，我们可以更好地了解瞬息万变的交易格局。除获取二手研究数据外，我们的专家还利用各种专有数据来源，为客户提供关键趋势和发展方面的建议，其中包括：

BioWorld™

是行业领先的新闻服务组合方案，为最具创新性疗法和医疗技术开发提供切实可行的情报。

Cortellis™ 交易情报数据库

将强大而全面的交易情报来源与最高质量数据的可视化增强功能相结合，使用户能够快速找到最佳交易，同时确保尽职调查的全面性。

并购价值回潮

除了宏观经济的不利因素导致资本成本高于近期水平外，业界也试图确定近期推出的 IRA 的长期影响，以及竞争监管机构更为严格的审查将如何影响并购和许可活动。

尽管生物技术指数在 2023 年的大部分时间都表现低迷，但在 2023 年最后两个月开始复苏，并在 2024 年初延续了这一趋势。事实上，从 2023 年 11 月到 2024 年 3 月初，标普生物技术精选行业指数飙升了 45%，达到了两年多以来的最高点。这种投资者关注的回升源于多种因素。2023 年，美国食品

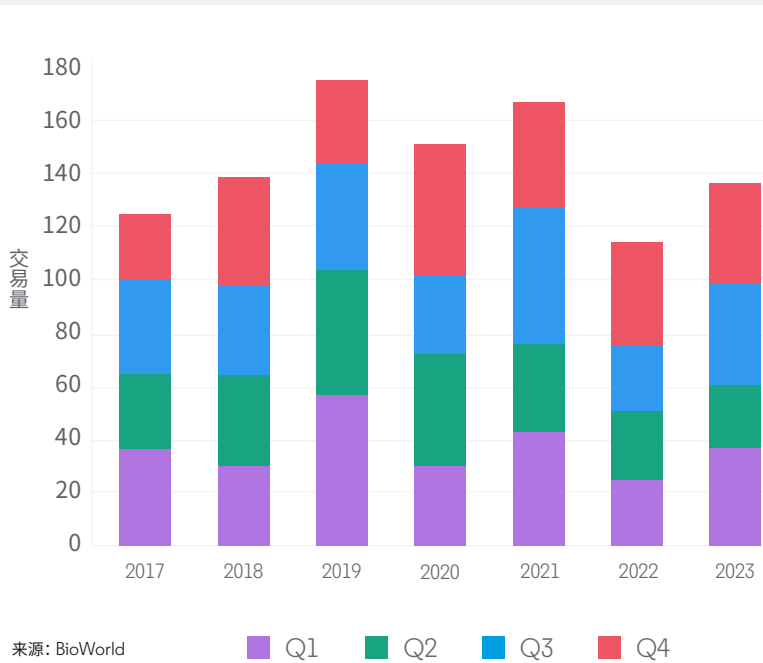
药品监督管理局 (FDA) 批准了数量空前的产品，其中超过 65% 来自生物技术公司，涵盖了基于 RNA 的药物、ADC、双特异性抗体、细胞和基因疗法，以及首个使用 CRISPR-Cas9 技术开发的产品。此外，多项大型并购交易已完成或宣布，不仅集中在癌症和罕见疾病领域，还有两笔规模可观的交易聚焦于中枢神经系统疾病，这表明大型制药公司再次将目光投向攻克一些最难治疗疾病的机遇。围绕肥胖症治疗药物的潜力也引发了越来越多的关注。

尽管 2023 年并购交易数量保持平稳，但支出强劲复苏，根据 BioWorld 数据 (图 1 和图 2) 显示，全年累计交易额达到 1,398.6 亿美元。¹ 这比 2022 年的 776.8 亿美元增长了 80%。值得注意的是，仅 2023 年第四季度交易额就达到 840.3 亿美元，超过了 2022 年全年交易总额。

并购交易在 2023 年仅占有所有交易的 39%，由于企业更倾向于寻求单一产品或技术，而非完整的研发管线和平台，因此并购交易的受欢迎程度不及合作或授权交易。这反映出整个行业都在加强关键战略领域的创新，并剥离其他领域的资源。例如，辉瑞公司将其早期罕见病基因治疗产品组合出售给了阿斯利康旗下罕见病部门 Alexion，价格高达 10 亿美元，外加基于销售额的分级特许权使用费，同时通过收购 Seagen Inc 加大了其在肿瘤领域的投入。

并购活动中一个持续存在的挑战是 FTC 对备受瞩目的谈判提出的质疑，这种情况贯穿了 2023 年全年。2023 年 12 月，FTC 和美国司法部 (DOJ) 发布了第七版企业合并指南的最终版本，此前经过了包含 30,000 多条评论的草案审查程序。³ 根据新指南，任何可能增加市场集中度、威胁到新进入者或实质性竞争、代表可能限制竞争对手产品或服务供应的纵向合并，或对该领域就业产生影响的交易，都可能被视为不可接受。新指南可能将允许的市场集中度降低到 30%，业界普遍认为，这将压缩生命科学公司通过此类交易提高效率

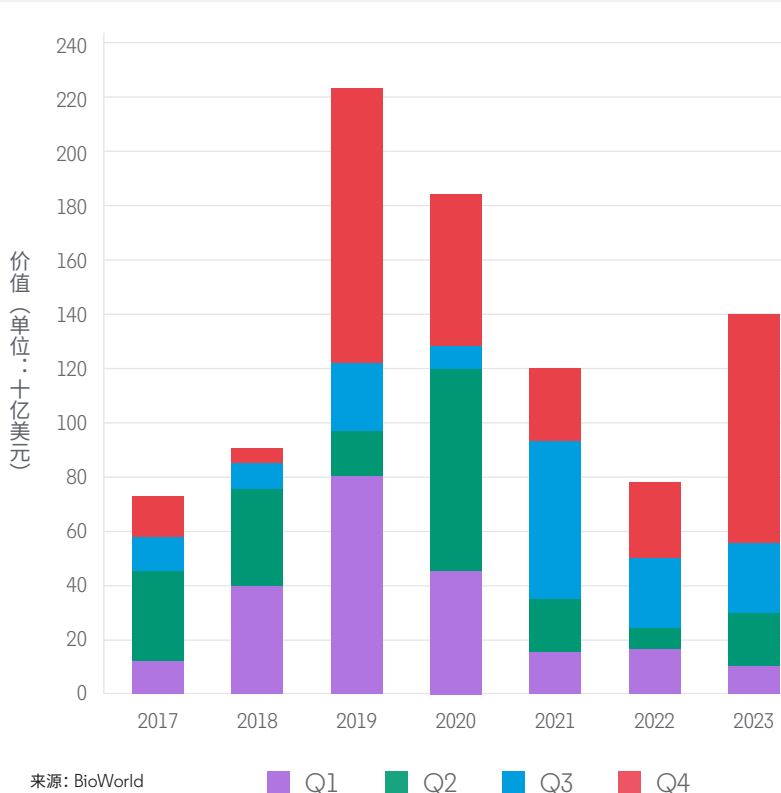
图 1. 2023 年的并购交易量 (136 笔已完成交易) 正在复苏 (2022 年为 114 笔), 但仍未达到 2019-2021 年的峰值



的空间。^{3,4}

然而, 辉瑞公司 / Seagen Inc 和安进 / Horizon Therapeutics plc 的交易在经历 FTC 相关的初始延迟后最终成功完成, 这为业界带来了一丝乐观情绪: FTC 更严格的审查或许并不会阻碍所有大型交易。辉瑞以 430 亿美元收购 ADC 开发商 Seagen, 获得其专注于肿瘤学的资产, 成为 2023 年并购交易价值排行榜榜首。值得一提的是, 辉瑞在 2022 年表现活跃, 其在第四季度达成了前五大并购交易中的三笔, 分别涉及偏头痛、免疫炎症和镰状细胞病领域。去年交易报告中重点强调了 Seagen 的收购案, 认为其既因其预期价值, 也因 FTC 悬而未决的决定而值得关注。最终, 辉瑞承诺将 Bavencio[®] 在美国的销售特许权使用费捐赠给美国癌症研究协会 (AACR), 成功解决了 FTC 的担忧。⁵

图 2. 2023 年潜在并购价值比 2022 年增长了 80%, 但仍低于 2019 年的 2,237.8 亿美元, 后者为过去 8 年来的最高值



辉瑞已有 24 种获批的创新癌症药物, 2022 年收入高达 121 亿美元。⁶ 与 Seagen 的交易使辉瑞的肿瘤药物研发线规模翻倍, Seagen 贡献了 11 个新的分子实体, 以及 4 个已获 FDA 批准的产品, 用于治疗实体瘤和血液系统恶性肿瘤 (ADCETRIS[®] / Brentuximab vedotin、PADCEV[®] / Enfortumab vedotin、TIVDAK[®] / Tisotumab vedotin, 均为 ADC, 以及 TUKYSA[®] / Tucatinib, 一种酪氨酸激酶抑制剂 [TKI])。这些产品也正在开发中, 未来可能扩展至其他适应症。这些资产预计将在 2030 年带来超过 100 亿美元的风险调整后收入, 辉瑞为此项收购支付了每股 229 美元的价格。

公司加强肿瘤产品供应, 标志着其将重心再次转向癌症治疗领域, 以此应对 COVID-19 销售额下滑和股价不断走低现状。该公司以“战胜癌症”为口号,⁷ 其肿瘤产品组合涵盖 ADC、双特异性抗体和小分子药物, 公司领导层预计到 2030 年至少有 8 种肿瘤药物将成为重磅产品。⁸

2023 年生物制药领域重大并购交易 (按潜在价值排列)

目标公司	收购方	关注领域	日期	潜在价值 (百万美元)
Seagen Inc	辉瑞	肿瘤学	2023/12/14	43,000
Horizon Therapeutics plc	安进	炎症	2023/10/06	27,800
Prometheus Biosciences Inc	默沙东	免疫学	2023/06/16	10,800
Reata Pharmaceuticals Inc	渤健	神经病学	2023/09/26	7,300
Telavant Holdings Inc	罗氏	炎症性肠病	2023/12/14	7,250
Iveric Bio Inc	安斯泰来	眼科疾病	2023/07/11	5,900
Abcam	丹纳赫	蛋白质检测耗材	2023/12/06	5,700
Chinook Therapeutics Inc	诺华	肾脏疾病	2023/08/11	3,500
NuVasive Inc	Globus Medical	肌肉骨骼系统	2023/04/27	3,100
Olink Holding A	赛默飞世尔科技	蛋白质组学发现与开发	2023/10/31	3,100

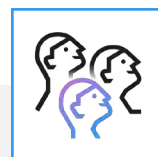
来源: BioWorld

安进于 2022 年 12 月首次宣布计划以 280 亿美元收购 Horizon Therapeutics plc, 后因 FTC 要求提供更多信息而延迟。最终, 此次收购于 2023 年 4.10 月以 278 亿美元的价格完成, 成为 2023 年第二大并购案。¹⁹ 此前, FTC 对此项合并提出了质疑, 理由是安进可能将其大批量产品与 Horizon Therapeutics 的两种孤儿药捆绑销售给药品福利管理机构, 从而产生反竞争效应。^{4,10} 为此, 安进正式同意不进行捆绑销售, 合并最终得以完成。

Horizon Therapeutics 最初与赛诺菲、杨森全球服务有限责任公司和安进三家公司洽谈, 最终将其成功的生物制品纳入安进的产品组合。安进在罕见病领域取得成功, 如今业务已扩展至肿瘤学、炎症和全科医学领域。Horizon Therapeutics

的生物制品包括用于治疗甲状腺眼病 (TED) 的单克隆抗体 (mAb) TEPEZZA[®] (Teprotumumab; 销售额同比增长 37%) 和用于治疗视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 的单克隆抗体 UPLIZNA[®] (伊奈利珠单抗; 销售额同比增长 148%), 以及用于治疗慢性难治性痛风的 KRYSTEXXA[®] (Pegloticase; 销售额同比增长 27%)。此次收购 Horizon Therapeutics 对安进 2022 年收购 Chemocentryx 形成补充, 后者为安进增添了治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症的疗法。¹¹

Horizon Therapeutics 公司于 2017 年收购 River Vision 公司时, 为 TEPEZZA 支付了 1.45 亿美元的预付款。为评估 TEPEZZA 治疗罕见自身免疫性疾病——活动性 TED 的疗效, 一项在日本开展的 3 期 (OPTIC-J) 研究于 2023 年 6 月公布了积极的



并购活动中一个持续存在的挑战是美国联邦贸易委员会 (FTC) 对备受瞩目的谈判提出的质疑, 这种挑战在 2023 年持续存在。

顶线结果：89% 接受 TEPEZZA 治疗的患者眼球突出症状得到临床意义上的改善，而接受安慰剂治疗的患者这一比例仅为 11%¹²。这一结果部分消除了对 TEPEZZA 市场持久性的疑虑。

默沙东以 108 亿美元收购 Prometheus Biosciences Inc，成为 2023 年完成的并购案中交易金额第三高的案例。默沙东同意以每股 200 美元的现金价格收购 Prometheus Biosciences Inc，获得了处于 2 期临床试验阶段的人源化单克隆抗体 PRA-023。PRA-023 靶向肿瘤坏死因子样配体 1A (TL1A)，该配体与肠道炎症和纤维化密切相关。PRA-023 在溃疡性结肠炎和克罗恩病的 2 期临床试验中显示出积极的结果，目前正在推进针对这些适应症的 3 期临床试验，并同步在 2 期研究中评估其用于治疗系统性硬化症 (SSC) 的潜力。^{13,14}

PRA-023 预计将于 2026 年推出，届时到 2030 年预计销售额将达到 30 亿美元。¹⁴ 此次收购进一步加强了默沙东的免疫学产品组合，该公司在该领域已拥有一种针对炎症性肠病患者及非炎症性肠病患者的 SSC 的 1 期资产。PRA-023 的优势在于其具有调节其他疾病免疫反应的巨大潜力，迄今为止的研究方向均由 Prometheus Biosciences 生物标志物数据库识别的相关性进行战略性指导。

其他拓宽默沙东产品线的交易包括以 13.5 亿美元收购 Imago BioSciences Inc (于 2023 年 1 月完成)，以获得其在肿瘤学领域的主导候选药物 bomedemstat (IMG-7289)。¹⁵ IMG-7289 是一种研究性的口服赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (LSD1) 抑制剂，目前正在多项 2 期临床试验中进行评估，用于治疗原发性血小板增多症、骨髓纤维化、真性红细胞增多症和其他适应症。此外，默沙东还于 2024 年 3 月与 Harpoon Therapeutics Inc. 达成一项肿瘤学相关的收购协议，交易金额预计为 6.5 亿美元，相较于 Harpoon 彼时最新收盘价溢价 118%。¹⁶ Harpoon Therapeutics 为默沙东带来了其用于肿瘤学的 TriTAC[®] 和 ProTriTAC[™] 免疫治疗平台，以及一系列新型 T 细胞衔接器 (T-cell engager, TCE)，包括先导候选药



**默沙东以 108 亿美元收购
Prometheus Biosciences Inc，
交易额在 2023 年完成的并购交易中
位居第三。**

物 MK-6070，一种靶向 δ 样配体 3 (DLL3) 的 T 细胞衔接器。

这些交易在 2023 年贡献了逾 200 亿美元的交易额，体现了行业领先公司寻求外部创新和非内生增长的方式——即在目标生物技术公司发展成熟的更早阶段进行投资。2023 年，价值超过 10 亿美元的并购交易总额占总价值的 91%，高于前两年，1 这种情况可能会持续到 2024 年。截至 2023 年 12 月底，BioWorld 待定并购清单包含 43 项价值 519.7 亿美元的并购交易，其中 11 项总计 325.3 亿美元的交易是在 12 月宣布的，包括以下交易¹⁷：

- 百时美施贵宝公司分别以 140 亿美元和 41 亿美元收购了 Karuna Therapeutics Inc (交易于 2024 年 3 月 18 日完成) 和 RayzeBio (交易于 2024 年 2 月 26 日完成)
- 艾伯维将斥资 87 亿美元收购 Cerevel Therapeutics
- 罗氏于 2024 年 1 月 29 日完成对 Carmot Therapeutics 的收购，交易金额高达 31 亿美元
- 阿斯利康近期完成了两项重大收购：
以 12 亿美元收购 Gracell Biotechnologies (交易于 2024 年 2 月 22 日完成)，以及以 11 亿美元收购 Icosavax Inc (交易于 2024 年 2 月 19 日完成)。

神经科学领域并购迎来复兴

近年来，随着可能改变阿尔茨海默病病程的药物获批上市，神经退行性疾病研究再次引起关注；同时，人们对神经精神疾病相关通路有了更深入的理解，突破血脑屏障的新方法也相继涌现，进一步推动了神经科学领域蓬勃发展。此外，在神经系统疾病治疗新药空白多年后，FDA 批准的新药中近六分之一都属于神经科学领域。

因此，2023 年完成或宣布的一些重大交易显示，神经科学领域再度引发医药公司的关注。其中规模最大的一笔交易是百时美施贵宝以 140 亿美元收购 Karuna Therapeutics。¹⁸

百时美施贵宝于大约五年前重返神经科学领域，并与致力于攻克神经退行性疾病和神经肌肉疾病的公司建立了合作伙伴关系。该公司在探索阶段拥有 20 多个项目，临床阶段拥有 5 个项目。通过收购 Karuna Therapeutics，百时美施贵宝再次关注神经精神病学，尤其是精神分裂症领域。

对于百时美施贵宝而言，精神分裂症并非全新的领域。早在 20 世纪 90 年代后期，公司便与大家制药株式会社合作开发了非典型抗精神病药物 ABILIFY[®] (阿立哌唑)，用于治疗

精神分裂症和双相情感障碍。该药物于 20 多年前获得美国 FDA 和 EMA 的批准。非典型抗精神病药物面临的主要挑战是其可能引起的副作用，而且尽管此类药物对阳性症状的治疗有效，但对阴性和认知症状的效果欠佳。

例如，百时美施贵宝在看到 Karuna Therapeutics 的主打产品 KarXT 的数据后，对其产生了浓厚的兴趣。KarXT 靶向 M1 和 M4 受体，在改善阴性和认知症状方面展现出强大的疗效信号。此外，KarXT 没有目前已获批准疗法的常见副作用，例如体重增加、锥体外系症状、催乳素水平升高、静坐不能和 / 或镇静等。¹⁹

目前 KarXT 用于治疗成人精神分裂症的新药上市申请 (NDA) 已被 FDA 受理，《处方药使用者收费法》(PDUFA) 日期为 2024 年 9 月 26 日。此外，KarXT 还在进行两项注册试验：一项是作为精神分裂症现有标准治疗药物的辅助疗法，预计数据将于 2025 年公布；另一项是用于治疗阿尔茨海默病患者者的精神症状，预计数据将于 2026 年公布。

KarXT 在其他适应症方面也具有潜力，包括 I 型双相情感障碍和阿尔茨海默病躁动症。



在神经系统疾病治疗 新药空白多年后， FDA 批准的新药中近六分之一 都属于神经科学领域。

虽然百时美施贵宝公司收购 Karuna Therapeutics 仅耗时三个月，但今年神经科学领域第二大交易——艾伯维拟以 87 亿美元收购 Cerevel Therapeutics²⁰——却因美国 FTC 的介入而陷入停滞。该委员会正在调查此次合并将对市场环境和竞争格局造成何种影响。近年来，竞争管理机构的审查力度不断加大，已成为制约制药企业并购雄心的主要因素。

艾伯维对 Cerevel Therapeutics 的关注源于其互补的神经科学研究管线，这或许是引发 FTC 行动的缘由。拟议中的收购将壮大艾伯维目前已上市的产品组合和新兴研发管线，专注

于为精神疾病和神经系统疾病提供潜在的同类最佳疗法，涵盖精神分裂症、帕金森病和情绪障碍等多种疾病，并拥有多个处于临床阶段和临床前阶段的候选药物。

据这些公司称，Cerevel Therapeutics 最具潜力的项目是 Emraclidine，这是一种毒蕈碱 M4 受体的正向变构调节剂 (PAM)，目前正处于 2 期临床试验阶段，用于治疗精神分裂症，并有可能应用于治疗阿尔茨海默病和帕金森病相关的痴呆症精神病。

Cerevel Therapeutics 目前处于临床阶段中最领先的项目是 Tavapadon，一种用于治疗帕金森病的同类首创多巴胺 D1/D5 选择性部分激动剂。该药物目前正处于 3 期临床研究阶段，拥有作为单药疗法和辅助疗法的潜力。Tavapadon 有望成为艾伯维现有针对晚期帕金森病对症治疗药物组合的近期补充。

Cerevel Therapeutics 其他值得关注的管线资产包括 Darigabat 和 CVL - 354。Darigabat 是一种 α 2/3/5 选择性 GABA - A 受体 PAM，目前正处于 2 期临床试验阶段，用于治疗难治性癫痫和恐慌症。CVL - 354 是一种潜在的同类最佳 κ 阿片受体拮抗剂，目前正处于 1 期临床试验阶段，有望在疗效和耐受性方面显著优于现有的重度抑郁症治疗药物。

尽管大型制药公司渴望收购后期资产，但神经科学领域可供收购的资产却寥寥无几。因此，有意向的公司需要将目光投向处于早期开发阶段的候选药物。默沙东一直积极收购拥有治疗神经退行性疾病的临床前候选药物的公司。例如，默沙东于 2023 年 11 月收购了私营公司 Caraway Therapeutics，这笔交易体现了其产品线的成熟度。此次收购的潜在总价为 6.1 亿美元，包括未披露的预付款和后续里程碑付款。²¹ 默沙东看中了 Caraway Therapeutics 在评估溶酶体功能调节新机制方面取得的进展，这些机制与激活细胞循环过程、清除毒性物质和缺陷细胞成分有关，并有可能治疗进行性神经退行性疾病。

继 2022 年并购合作热潮之后， 默沙东 2023 年的支出更大

纵观顶级制药公司最畅销药物的来源，不难发现交易对该行业的重要性。以百时美施贵宝为例，其五种最畅销的药物最初均来自外部研发，后通过收购、授权许可或合作研发纳入公司。

众多顶级制药公司将在未来五年内迎来重磅药物专利独占

期的结束，因此，寻求替代收入来源并获取能够催生下一代变革性药物的平台技术至关重要。然而，由于资本市场表现低迷，许多生物技术公司正寻求合作融资以支持发展，这也为制药公司创造了获取突破性科研成果的诸多机会。生物技术面临的主要挑战是潜在买家（大型制药公司）的数量没有增长。

然而，2023 年的整体交易额创下了 BioWorld 有史以来的最高水平，达到 2,176.9 亿美元，超过了 2021 年的 2,135.7 亿美元，尽管交易数量（1,380 笔）在过去六年中最少。^{1,17} 这延续了 2022 年观察到的交易数量减少但交易额更高的趋势（许可、合资和合作）。

默沙东连续第二年引领生物制药合作领域，2023 年共达成 11 项交易，潜在总价值高达 334 亿美元。

在超过 710 亿美元的交易中（占年度交易总值的 68%），迄今为止规模最大的交易是默沙东与第一三共株式会社的合作协议。双方承诺投入高达 220 亿美元，共同开发并在全球范围内（除日本外）推广第一三共株式会社的三种用于治疗实体瘤的 ADC 疗法。¹ 值得注意的是，仅此一项交易的价值就与默沙东 2022 年所有 15 笔交易的总价值（227 亿美元）相近。

交易数量（9 笔）和交易额（165 亿美元）排名第二的是百时美施贵宝，该公司有两笔交易跻身年度十大交易之列。2022 年，该公司同样有两笔交易跻身年度十大交易之列，当年共计完成 8 笔交易，交易总额达 181 亿美元。诺和诺德以 103 亿美元的 7 笔交易排名第三，其中包括 2023 年价值排名第十的交易。

武田药品工业株式会社再度蝉联亚太地区交易额榜首，其在七笔交易

图 3. 2023 年交易额创下纪录

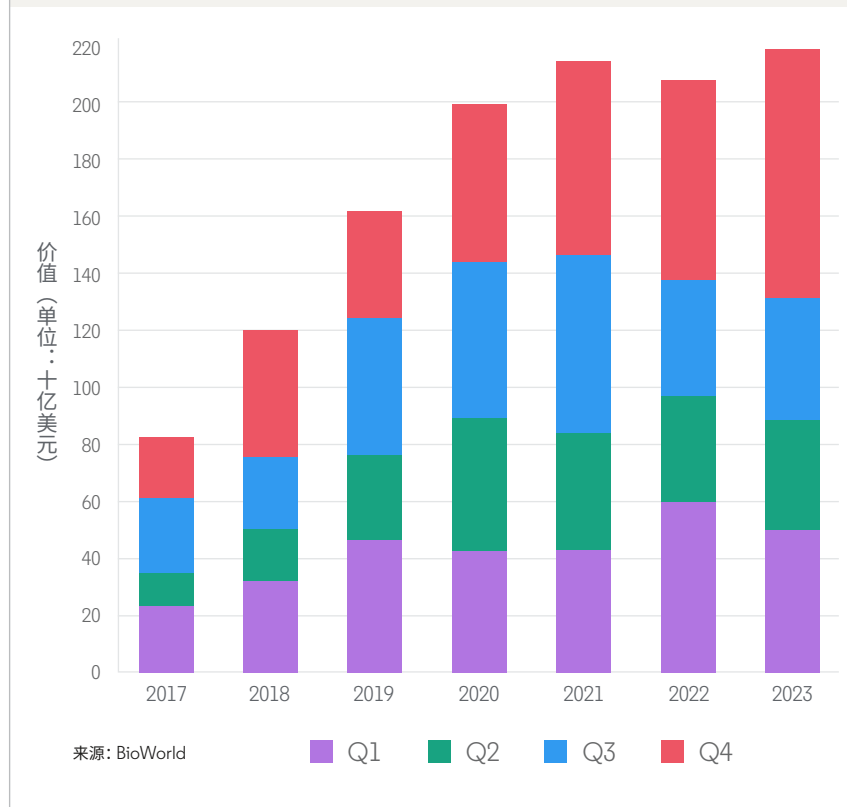
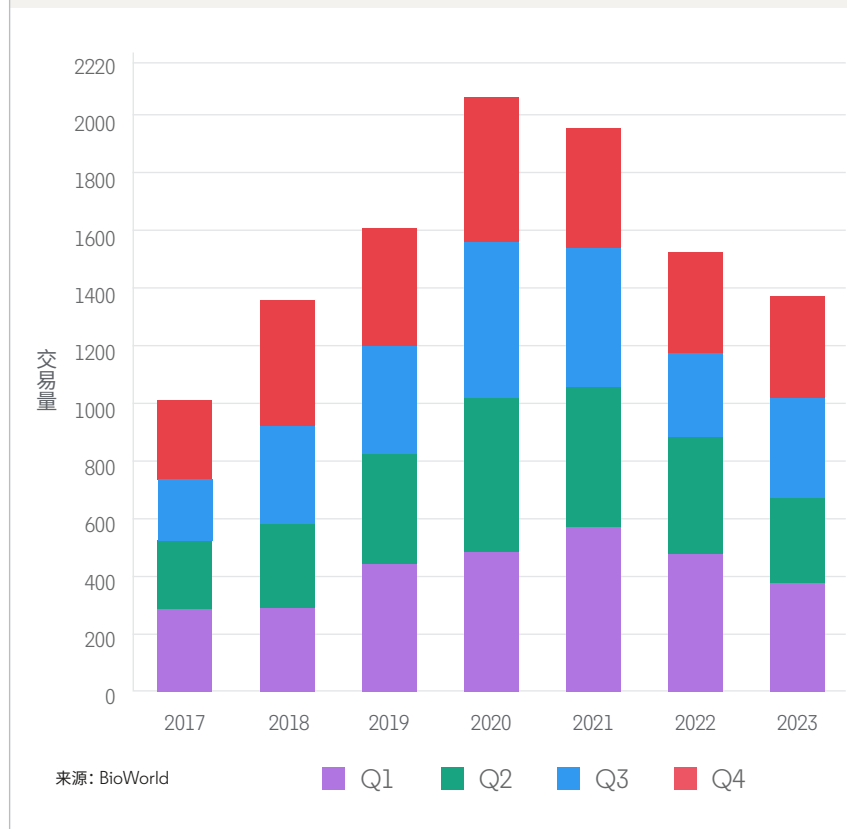


图 4. 2023 年的交易量再次下降



2023 年最主要的生物制药领域交易 (按总潜在价值排列)

负责方	合作方	治疗领域	技术	日期	潜在价值 (百万美元)
第一三共	默沙东	肿瘤学	ADC	2023/10/19	22,000
SystImmune	百时美施贵宝	肿瘤学	双特异性抗体 偶联药物	2023/12/11	8,400
Evotec SE	百时美施贵宝	神经病学	精准医疗平台	2023/03/28	4,050
Nurix Therapeutics Inc	Seagen Inc	肿瘤学	ADC	2023/09/07	3,460
葛兰素史克	重庆智飞生物制品股份有限公司	传染性疾病	N/A	2023/10/09	3,170
Immunome Inc	艾伯维	肿瘤学	抗体	2023/01/06	2,800
Alnylam Pharmaceuticals Inc	罗氏	高血压	RNA	2023/07/24	2,800
NANOBIOTIX	杨森制药	肿瘤学	放射性药物	2023/07/10	2,760
Valo Health Inc	诺和诺德	心血管 代谢疾病	AI/ML	2023/09/25	2,760

来源: BioWorld

中累计投资 40 亿美元, 仅为其 2022 年交易额的一半, 而当时的交易数量更少。

ADC 继续在交易市场占据主导地位

ADC 领域的交易活动热度不减, 特别是在一些公司将投资转向生物制剂, 以期从 IRA 更长的谈判免责期中获益。此外, FDA 等²²监管机构近期发布的指南, 阐明了有关临床药理学和最佳给药策略的建议, 从而明确了监管审批的预期。

仿佛重现 2022 年的盛况, 默沙东签署了本年度潜在最大的一笔交易, 同意支付给总部位于东京的第一三共高达 220 亿美元, 以获得其三款潜在同类首创 ADC 候选药物的权利。²³ 默沙东不仅签署了迄今为止规模最大的 ADC 协议, 还延续了其在 2022 年与四川科伦博泰生物医药股份有限公司子公

司 Kelun-Biotech 达成的许可和合作协议, 共同开发七款用于治疗癌症的临床前研究性 ADC, 该协议在 2022 年的交易价值方面同样位居榜首。

在与第一三共的交易中, 默沙东同意为每项资产支付以下费用: 15 亿美元用于获得 ifinatamab deruxtecan, 15 亿美元用于获得 patritumab deruxtecan (首付 7.5 亿美元, 一年后支付剩余 7.5 亿美元), 15 亿美元用于获得 raludotatug deruxtecan (首付 7.5 亿美元, 两年后支付剩余 7.5 亿美元)。默沙东可以选择退出后两项后续付款, 届时第一三共将保留已支付的首付款, 并收回这些候选药物的权利。此外, 基于销售里程碑的付款, 每种 ADC 最高可达 55 亿美元, 默沙东同意为 patritumab deruxtecan 和 ifinatamab deruxtecan 各支付 5 亿美元的预付款, 如果项目提前终止, 这笔款项可部分退还。根据协议条款, 第一三共全权负责生产和供应, 并在日本保留独家权利, 默沙东可在日本根据销售收入赚取特许权使用

2023 年最主要的 ADC 生物合作项目 (按总潜在价值排列)

负责方	合作方	治疗领域	日期	潜在价值 (百万美元)
第一三共	默沙东	肿瘤学	2023/10/19	22,000
SystImmune	百时美施贵宝	肿瘤学	2023/12/11	8,400
Synaffix BV	MacroGenics Inc	肿瘤学	2023/03/14	2,200
Synaffix BV	安进	肿瘤学	2023/05/01	2,000
百力司康	卫材株式会社	肿瘤学	2023/07/05	2,000

来源：BioWorld

费。在世界其他地区，两家公司计划分摊费用和利润，默沙东将承担 raludotatug deruxtecan 相关首个 20 亿美元研发费用的四分之三。

Patritumab deruxtecan 是三种药物中研发进展最快的，已被 FDA 授予突破性疗法认定，用于治疗 EGFR 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)，靶向 HER3，作为二线治疗方案。

Herthena-Lung1 的 2 期临床试验展现出具有临床意义的持久疗效。同样处于 2 期临床阶段的 infigratinib deruxtecan 靶向 B7-H3，在 1/2 期临床试验中取得积极成果后，目前正在用于评估其在既往接受过广泛期小细胞肺癌 (SCLC) 治疗患者中的疗效。迄今为止，开发程度最低的 raludotatug deruxtecan 于 2023 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 会议上公布了首次人体 1 期临床试验数据，表明其在既往接受过多种

治疗且铂类耐药的晚期卵巢癌患者中具有良好的临床疗效。

百时美施贵宝与中国大陆的百利天恒的子公司 SystImmune 签署了 BL - B01D1 的独家授权和合作协议，该协议在 ADC 交易价值方面排名第二。此次合作将一款 EGFR x HER3 双特异性 ADC 纳入百时美施贵宝的肿瘤药物管线，丰富了其产品组合，并提升了其在该市场的竞争力。²² 这项潜在价值高达 84 亿美元的协议允许两家公司在美国共同开发和商业化这款潜在的全球同类首创疗法，用于治疗 NSCLC。SystImmune 保留在中国大陆的独家权利，而百时美施贵宝则获得世界其他地区的独家授权。

EGFR 和 HER3 在上皮肿瘤中均高度表达，因此 BL - B01D1 对其他癌症，如肺癌、乳腺癌等，也可能具有疗效。早期研究数据表明，BL - B01D1 对包括 NSCLC 和乳腺癌在内的一系列实体瘤展现出良好的抗肿瘤活性。²⁴ 目前，BL - B01D1 正进

行多项临床试验评估,包括针对转移性或不可切除 NSCLC 及乳腺癌的全球 1 期研究、针对多种实体瘤的 2a/2b 期研究,以及针对转移性妇科癌症的 1b/2 期试验。

专注于双特异性抗体、多特异性抗体和 ADC 药物研发的 SystImmune 公司获得了 8 亿美元的预付款,并有可能获得高达 5 亿美元的近期阶段性付款,以及高达 71 亿美元的与开发、监管审批和销售相关的里程碑付款。两家公司将共同承担在美国的开发费用、利润和损失。SystImmune 将获得中国大陆和美国以外净销售额的分级特许权使用费,而百时美施贵宝将获得中国大陆地区净销售额的特许权使用费。

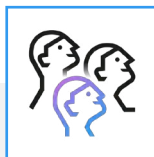
百时美施贵宝于 2023 年与德国 Tubulis 公司达成另一项协议,旨在合作开发治疗实体瘤的 ADC。该药物将利用 Tubulis 公司的拓扑异构酶 I 抑制剂 Tubutecan 作为有效载荷,并结合其专有的 P5 偶联平台。²⁵ 这项协议潜在价值超过 10 亿美元,百时美施贵宝预先支付给 Tubulis 公司 2,280 万美元,以获得此类 ADC 设计的独家使用权。据报道,这些 ADC 更加稳定,并且由于有限的靶点非依赖性毒性,风险效益也得到了改善。

此次合作是 Tubulis 的首个合作项目,它将推动该公司的 ADC 技术更接近临床概念验证阶段。根据开发、监管和商业化的进展,Tubulis 有望获得高达 10 亿美元的额外收益。此外,该公司还在推进内部其他 ADC 项目的开发,并可能在未来为这些项目寻求合作伙伴。

在 2023 年达成这些交易之前,百时美施贵宝的肿瘤学管线中仅有两款 ADC: farletuzumab ecteribulin (原 Morab-202) 和 TPX-4589 (LM-302)。其中, farletuzumab ecteribulin 授权自总部位于东京的卫材株式会社,目前正处于针对多种实体瘤适应症的 2 期临床试验阶段; TPX-4589 是一款靶向 Claudin18.2 的 ADC,目前正处于针对实体瘤的 1 期临床评估阶段,百时美施贵宝通过收购 Turning Point Therapeutics Inc 获得了这款 ADC,而 Turning Point Therapeutics Inc 此前



**早期研究数据显示,
该药物在 NSCLC 和乳腺癌等
一系列实体瘤中
具有良好的抗肿瘤活性。²⁴**



**Lonza 公司旗下的 Synaffix B.V.
(总部位于阿姆斯特丹)
2023 年成果丰硕,
其五项协议中有两项在交易金额
方面名列前茅。**

从总部位于上海的礼新医药获得了该项目的授权。

Lonza 公司旗下的 Synaffix B.V. (总部位于阿姆斯特丹) 2023 年成果丰硕,其五项协议中有两项在交易金额方面名列前茅。公司与总部位于马里兰州的 MacroGenics Inc. 扩大其 2022 年签署的许可协议,协议涵盖高达 22 亿美元的潜在付款以及净销售额的分级特许权使用费。²⁶ Synaffix B.V. 致力于利用其临床阶段抗体偶联技术 GlycoConnect™ 开发 ADC,并为外部合作伙伴提供现成的组件,这些组件无需在将毒性有效载荷偶联到抗体时创建对接点。

在 2022 年价值 5.86 亿美元的许可协议中, MacroGenics 公司获得了 GlycoConnect 技术、HydraSpace™ 极性间隔技术以及精选 toxSYN™ 连接子 - 有效载荷 (SYNtecancan E™、SYNneamicin D™ 和 SYNneamicin G™) 的使用权,旨在识别三个靶点。²⁷ 这些技术可与 MacroGenics 公司的 DART® 平台结合,用于构建双特异性抗体。

Synaffix B.V. 于 2023 年达成的第二笔高价值交易是与安进签署了高达 20 亿美元的合作协议²⁸。根据该许可协议,安进公司可将 GlycoConnect、HydraSpace 和精选 toxSYN 连接子 - 有效载荷技术应用于一个 ADC 项目,并拥有额外四个项目的独家研究和商业化授权选择权。安进公司将负责 ADC 的研究、开发、生产和商业化,而 Synaffix B.V. 则继续负责与其技术相关的组件。

Synaffix B.V. 还与其他公司签订了一些规模较小的协议,包括:

- SOTIO Biotech (总金额高达 7.4 亿美元)²⁹, 旨在开发最

多三种靶向肿瘤相关抗原的 ADC (合作初期将开发一种 ADC, 并保留后续扩展至另外两个项目的权利)。

· Hummingbird Bioscience (高达 1.5 亿美元)³⁰

· ABL Bio Inc (金额未公开)³¹, 旨在开发最多三种靶向肿瘤相关抗原的 ADC (合作初期将开发一种 ADC, 并保留后续扩展至另外两个项目的权利)。

此前, 该公司还曾与 Genmab A/S、协和麒麟株式会社、ProfoundBio、Innovent Biologics Inc、ADC Therapeutics SA、Emergence Therapeutics AG 等公司达成多项授权许可协议。2023 年 6 月, Synaffix B.V. 被 Lonza Group Ltd 收购, 收购金额包括 1.08 亿美元的预付款和 6,500 万美元的里程碑付款。³²

总部位于中国大陆的百力司康生物医药有限公司与日本卫材株式会社达成协议, 协议内容围绕百力司康研发的抗 HER2 ADC 药物 BB-1701。³³ 卫材将支付高达 20 亿美元的预付款和开发里程碑付款, 负责开展一项针对乳腺癌的 2 期临床研究, 并获得了除中国大陆、中国香港、中国澳门和中国台湾地区以外的全球开发和商业化该药物的期权。此前, BB-1701 已完成首次人体 1 期临床研究, 结果显示, 在局部晚期或转移性 HER2 表达实体瘤患者中, BB-1701 总体耐受性良好, 并展现出良好的抗肿瘤活性。³⁴

亚洲 ADC 公司的授权资产备受欢迎, 除了上述顶级交易外, 还有更多合作案例。例如, BioNTech SE 从中国大陆的映恩生物制药有限公司获得了两种 HER2 靶向 ADC 的授权, 并从中国大陆的宜联生物制药有限公司获得了 HER-3 靶向 ADC 的授权; Pyramid Biosciences Inc 从中国大陆的启德医药科技有限公司获得了 TROP2 靶向 ADC 的授权; 韩国生物技术公司 Pinotbio Co Ltd 与 ConjugateBio 达成协议, 将利用 Pinotbio 的平台技术共同开发 10 个 ADC 靶点, 等等。^{25,35}

释放多特异性抗体的潜力

自 2014 年美国 FDA 首次批准双特异性抗体至今已有十年, 这类疗法持续推动着大小型生物制药公司的创新浪潮。尽管目前主要集中在癌症治疗领域, 但研发中的双特异性抗体正拓展至慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、血管和血液疾病、眼部疾病、传染病等更广阔的领域。

2023 年, Genmab A/S 和艾伯维联合研发的 EPKINLY™/Epcoritamab-bysp, 以及基因泰克公司研发的 COLUMVI™/Glofitamab-gxbm 相继获得 FDA 批准上市。这两种药物均用于治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 使得 FDA 批

准的双特异性抗体总数达到 9 种。³⁶ 随着 COLUMVI 的获批, 基因泰克已获批的双特异性抗体药物数量达到 4 种, 占总数的近一半, 使其在该领域处于领先地位。

这些获批验证了双特异性抗体在克服单克隆抗体治疗相关的抗体特异性和疗效挑战方面的潜力。在此基础上, 生物技术公司正积极推动三特异性和四特异性抗体进入更高级的开发阶段, 这也同时提升了购买方对这类资产的兴趣。2023 年排名前五的多特异性抗体交易中, 有两项就涉及了三特异性或四特异性抗体。其中一项交易由中国大陆的药明生物与葛兰素史克公司达成, 赋予后者一项处于临床前阶段的双特异性 TCE 抗体的全球独家许可, 涵盖该抗体的研究、开发、生产和商业化, 以及获得另外三款处于早期发现阶段的双特异性和多特异性 TCE 抗体的选择权。³⁷

该主要资产靶向肿瘤细胞的肿瘤相关抗原 (TAA) 和 T 细胞的 CD3 表达, 丰富了葛兰素史克新兴的肿瘤细胞靶向药物产品组合。葛兰素史克同意支付 4,000 万美元的预付款, 以及根据这四款抗体的研发、监管和商业化里程碑支付最高可达 14.6 亿美元的款项。药明生物则有资格获得净销售额的分级特许权使用费。药明生物平台支持构建不同组合的双特异性抗体, 其灵活性已吸引了十多个合作伙伴进行交易。

第二项包含双特异性和三特异性抗体的合作是来自韩国 Celltrion Inc 和 Cyron Therapeutics Co Ltd 之间的强强联手。³⁸ 获得这些资产有助于 Celltrion 持续推进超越生物类似药的战略目标, 并扩展其肿瘤药物管线。这项价值高达 9 亿美元的联合研究协议允许 Celltrion 挑选三到五种针对血液和实体肿瘤的多特异性抗体, 随后 Cyron Therapeutics 将利用其靶向 CD3 的 TCE 平台进行研发。在研发阶段, 两家公司将共同承担研究费用, 并且双方均有权行使相互可选择权。许可方将负责支付开发里程碑付款、分阶段销售里程碑付款和特许权使用费。

这一领域最大的一笔交易是由总部位于上海的科望生物医药科技有限公司与总部位于东京的 Astellas Pharma Inc 共同签署的。Astellas Pharma Inc 支付高达 17.37 亿美元, 获得了两种临床前双特异性抗体 (抗 PD-L1/ 抗信号调节蛋白 [SIRPα] ES-019 和一项未公开项目) 的授权, 并拥有另外两款抗体的潜在授权选择权。³⁹ 该协议包括 3,700 万美元的预付款和许可选择费, 如果 Astellas Pharma Inc 行使其选择权, 进一步研究、开发、生产和商业化每个项目的产品, 还将支付 17 亿美元的开发、监管和商业里程碑付款。科望生物还可以获得净销售额个位数或较低两位数百分比特许权使用费。

这两款产品均基于科望生物的双特异性巨噬细胞衔接器 (BiME®) 平台, 并将由两家公司协作开展早期研究。ES-019

2023 年最主要的多特异性抗体生物合作项目 (按总潜在价值排列)

负责方	合作方	治疗领域	日期	潜在价值 (百万美元)
科望生物医药科技有限公司	安斯泰来制药	肿瘤学	2023/12/28	1,737
药明生物	葛兰素史克股份有限公司	肿瘤学	2023/01/05	1,500
普米斯生物技术公司	BioNTech SE	肿瘤学	2023/06/11	1,055
F-star Therapeutics Inc (隶属于中国生物制药)	武田药品工业株式会社	肿瘤学	2023/05/07	1,000
Celltrion Inc	Cyron Therapeutics Co Ltd	肿瘤学	2023/06/12	900

来源: BioWorld

可同时靶向 PD-L1 表达的肿瘤细胞和巨噬细胞,从而抑制 CD47-SIRPα 信号通路,并展现出克服传统抗 PD-1 疗法局限性的潜力。此次对外授权协议的达成,源于两家公司过去两年间的紧密合作,双方对巨噬细胞概念抱有共同兴趣,并致力于将 Claudin18.2 作为 BiME 平台的靶点进行研究。

德国 BioNTech 公司持续将其新冠疫情收入投放到肿瘤治疗的产品组合,与中国大陆的百奥泰生物科技有限公司签署了一项潜在价值高达 10.55 亿美元的协议。根据协议, BioNTech 获得了针对肿瘤的临床前双特异性抗体候选药物 PM-8002 (同时靶向 PD-L1 和 VEGF-A) 和一款处于临床阶段针对肿瘤的单克隆抗体的独家选择权。⁴⁰ 此外, BioNTech 还获得了 Biotheus 组合中 VHH 结合剂的独家授权,靶点将由 BioNTech 选择。

这进一步巩固了 BioNTech 在 2023 年达成的一系列针对肿瘤靶点的高价值 ADC 交易,与其拓展肿瘤候选药物管线的既定战略相一致,即囊括 ADC、癌症疫苗、细胞疗法等更多元的治疗方案。

百奥泰已在 2023 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 和欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 年会上报告了 PM-8002 的安全性与抗肿瘤活性,目前该药物正处于 2 期临床研究阶段。

英国 invoX 公司旗下 F-star Therapeutics Inc 与武田制药达成

第三项肿瘤学领域的许可协议,该协议潜在价值高达 10 亿美元。⁴¹ 尽管交易细节尚未披露,但开发和商业化里程碑付款可能涵盖多个项目。武田药品获得了合作衍生抗体的全球独家授权许可,享有该等抗体的研究、开发和商业化权利。F-star Therapeutics 则保留抗体其他结构域的研究、开发和商业化权利。

F-star Therapeutics 的 Fcab 和 mAb2 平台采用四价双特异性抗体,部分抗体正处于 2 期临床试验阶段,用于评估其在 PD-1 获得性耐药的头颈癌、NSCLC 和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的疗效。F-star Therapeutics 被 invoX Pharma 收购后,现隶属于中国大陆医药巨头中国生物制药有限公司。F-star Therapeutics 的其他合作伙伴包括强生旗下强生创新医药、阿斯利康和默沙东。

利用 AI/ML 加速药物研发

AI 和 ML 持续加速药物研发,并逐渐成为生物制药行业不可或缺的一部分。迄今为止,2023 年前三大 AI/ML 交易延续了之前的合作,印证了合作的成功。这些合作旨在深化特定适应症的研究,或在其他治疗领域寻找有潜力的候选药物。随着在 AI/ML 协助下研发的药物日益接近获批和商业化,大型制药公司可能会更加积极地寻求合作,以获取先锋生物技术公司的工具和专业技能。



**invoX Pharma (中国生物制药子公司)
 旗下公司 F-star Therapeutics Inc
 与武田制药达成第三项肿瘤学领域的
 许可协议，
 该协议潜在价值高达 10 亿美元。⁴¹**

在神经退行性疾病领域，总部位于德国的 Evotec SE 与百时美施贵宝公司持续推进研发疾病修饰疗法合作，该合作关系此前已扩展过一次。⁴²

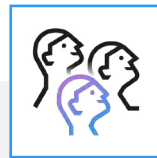
该公司最初于 2016 年与新基公司(后被百时美施贵宝收购)建立合作关系，并分别于 2022 年和 2023 年续约 8 年，潜在价值高达 40.5 亿美元，其中包括 5,000 万美元预付款以及高达 40 亿美元的许可和绩效里程碑付款。

该合作研发的首个项目小分子药物 EVT8683 的临床试验申请 (IND) 已成功提交，随后百时美施贵宝于 2021 年 9 月行使使其选择权，将该药物命名为 BMS-986419。EVT8683 是一种源自 Evotec 诱导多能干细胞平台的 eIF2B 激活剂，在 1 期

单次递增剂量 (SAD) / 多次递增剂量 (MAD) 研究中表现出良好的安全性和耐受性，目前已进入针对肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 的 2 期评估阶段。⁴³ 这一科学里程碑为 Evotec 带来了 2,500 万美元的收入。⁴⁴

百时美施贵宝主导进一步开发和商业化，而 Evotec 则拓展了其利用百时美施贵宝 cereblon E3 连接酶调节剂库开发化合物的能力。此次合作助力百时美施贵宝重建其神经科学研究管线。⁴³

Evotec 的业务模式注重合作伙伴关系，与丹佛的 Related Sciences、新泽西州的强生创新医药、纽约的 Celmatix 以及德国的拜耳公司均签署了合作协议，涵盖肿瘤学和女性健康领域的候选药物。



**业界可能会看到大型制药公司开展
 更多的合作活动，以获取先锋生物技术公司的工具和技能。**

2023 年最主要的 AI/ML 领域生物合作项目 (按总潜在价值排列)

负责方	合作方	治疗领域	日期	潜在价值 (百万美元)
Evotec SE	百时美施贵宝	神经退行性疾病	2023/03/28	4,050
Valo Health Inc	诺和诺德	心血管代谢疾病	2023/09/25	2,760
Recursion Pharmaceuticals Inc	拜耳	肿瘤学	2023/09/11	1,500
Shape ^{TX}	大家制药株式会社	眼科疾病	2023/07/09	1,500
BioMap	赛诺菲	免疫学	2023/10/10	1,010



诺和诺德公司与 Valo Health Inc 达成协议，将利用 Valo Opal 计算平台™，结合真实世界患者数据、人工智能赋能的小分子药物发现和 Biowire® 人体组织建模平台，共同研发治疗心血管代谢疾病的药物。⁴⁵ 除发现和验证新的可成药靶点外，诺和诺德还获得了 Valo Opal 计算平台中三个处于临床前发现阶段的心血管疾病药物的授权。

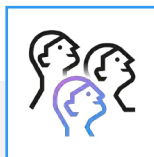
根据协议，继 6,000 万美元的预付款和近期里程碑付款后，Valo Health 还可能获得涵盖 11 个项目总额高达 27 亿美元的里程碑付款。该协议彰显了诺和诺德对心血管疾病领域日益增长的投入，是对其在糖尿病领域长期创新历史的有力补充。

Valo Health 由 Flagship Pioneering 于 2020 年创立，致力于肿瘤、神经退行性疾病和心血管疾病药物的发现与开发。迄今为止，Valo Health 已与以色列的 Kahn-Sagol-Maccabi (KSM) 达成医疗保健领域的合作伙伴关系；通过将其平台与 Charles River Laboratories International Inc 的能力相结合，加速药物的发现与开发进程；并与美国 FDA 合作，预测心脏收缩力调节装置用于治疗心力衰竭的临床疗效。

2023 年 9 月，总部位于犹他州的 Recursion Pharmaceuticals Inc 与德国拜耳公司扩展了其始于 2020 年的合作。该合作最初涵盖了至少 10 个治疗肺部、肾脏、心脏等纤维化疾病的项目，此次扩展新增了多达 7 个精准肿瘤学项目。⁴⁶ 此外，拜耳此前通过“拜耳飞跃计划 (Leaps by Bayer)”项目参与了 Recursion Pharmaceuticals 的 D 轮融资，该轮融资最终超额认购，募资总额达 2.39 亿美元。根据最新的协议，拜耳拥有该研究产生的治疗方法的独家授权选择权，而 Recursion 则可获得高达 15 亿美元的里程碑付款以及净销售额的特许权使用费。通过此次合作以及其他前期项目，拜耳正积极推进其跻身肿瘤学领域前十强的目标。为此，拜耳于 2024 年 3 月与 Aignostics GmbH 签署了一项共同开发协议，将利用后者基于人工智能的精准肿瘤学平台进行研发。⁴⁷

Recursion Pharmaceuticals 成立于 2013 年，致力于利用其 AI 和 ML 工具，在表型筛选的基础上进行研究，同时在其湿实验室中进行数百万次实验，并记录所有人类细胞疾病建模的数据。该公司近期与 Tempus Labs Inc 达成合作，获得了超过 20 PB 的专有患者中心化肿瘤学数据，作为回报，后者将在未来五年内获得高达 1.6 亿美元的现金或股权。此外，Recursion Pharmaceuticals 还获得了 Nvidia 5,000 万美元的投资，用于进一步开发其 AI 基础模型，并收购了多家公司，将这些公司的产品整合到自身的平台中。

总部位于东京的大冢制药株式会社与总部位于华盛顿的 Shape^{TX} 强强联手，开展多靶点合作，致力于利用大冢制



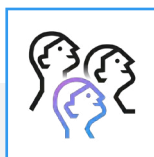
**根据协议，
继 6,000 万美元的预付款和近期里程碑
付款后，
Valo Health 还可能获得
涵盖 11 个项目总额高达 27 亿美元的
里程碑付款。**

药在基因有效载荷设计方面的专业知识，以及 Shape^{TX} 的 AAVid™ 衣壳发现平台和转基因工程技术，开发用于治疗眼部疾病的腺相关病毒 (AAV)。⁴⁸ 大冢制药希望借此机会推进其在眼部疾病领域的研究，力求找到一种可单次给药治愈眼疾的基因疗法。

Shape^{TX} 最高可获得 15 亿美元的款项，其中包含预付款以及后续研发、监管和销售里程碑付款。协议还包括一项选择权，即优化大冢制药提供的有效载荷，以期在其他靶向细胞类型中实现治疗水平的基因表达。

继与罗氏合作开发神经疾病基因疗法之后，这笔与大型制药公司达成的第二项重大交易进一步验证了 Shape^{TX} 基于 AI 的 AAVid 平台。该平台可提供的 AAVid 衣壳具有精准的靶向性，可限制脱靶生物分布，从而最大程度地降低剂量和安全风险。

赛诺菲与加州 BioMap 公司达成合作，共同构建 AI 药物发现模块和大型语言模型。赛诺菲将支付 1,000 万美



**Shape^{TX} 最高可获得 15 亿美元的
款项，其中包含预付款以及
后续研发、监管和销售里程碑付款。**

元预付款，并在达成临床前、临床、监管和商业里程碑后额外支付 10 亿美元。⁴⁹ BioMap 由百度创始人李彦宏联合创立，该公司构建了 AI 生成蛋白质 (AIGP) 平台，并推出了一系列名为 xTrimo (跨模态相互作用组和多组学转换器表示) 的预训练大型语言模型。这些模型已在 BioMap 专有的数据集上进行了训练，该数据集包含“超过 60 亿种蛋白质、1,000 亿种蛋白质-蛋白质相互作用和来自 1 亿多个细胞的数万亿个单细胞基因表达测量值”。⁵⁰

此次合作旨在结合赛诺菲在数据集、数字基础设施和药物开发方面的深厚经验，以及 BioMap 领先的 AI 工具，以更精准地预测生物制剂和大分子药物研发的成功率。此次进军 AI 药物研发领域，依托赛诺菲过去十年来奠定的坚实基础，致力于成为首家大规模应用 AI 的制药企业。此前，赛诺菲已与多家公司建立合作伙伴关系，包括 Insilico Medicine、AQEMIA、Atomwise、Exscientia plc 和 Owkin。

CDMO: 新目标?

合同研发生产组织 (CDMO) 于 20 世纪 90 年代兴起，为小型生物制药公司提供了一种经济高效的新药规模化生产方式。通过与 CDMO 签订协议，生物制药公司无需投入资本支出 (CapEx) 建设自有设施，即可按需保障生产。随着生物制剂、基因和细胞疗法等新型药物的出现，大规模生产愈发复杂，CDMO 的重要性也日益凸显。



**尽管疫情凸显了
制造行业灵活变通的重要性，
许多 CDMO 仍然能够迅速调整方向，
集中精力生产用于
防控 COVID-19 的产品。**

尽管疫情凸显了制造行业灵活变通的重要性，许多 CDMO 仍然能够迅速调整方向，集中精力生产用于防控 COVID-19 的产品。然而，疫情也暴露了医药供应链的脆弱性，特别是当 CDMO 位于海外，与合作的生物制药公司相隔万里时，

问题尤为突出。因此，一些生物制药公司正在寻求将生产业务内部化，或者至少将来源地转移到离本土更近的地方。然而，在 2024 年初，Novo Holdings 以 165 亿美元的企业价值对 Catalent Inc 进行全现金收购，此举出乎市场意料。⁵¹

此外，美国生物安全法案也可能对 CDMO 市场产生进一步的影响。该法案是一项获得两党支持的联邦立法提案，于 2024 年初提出，目前正在美国众议院和参议院接受审议。⁵² 该法案旨在维护国家安全利益，同时解决特定实体使用生物技术设备和和服务的问题。

具体而言，该法案将禁止美国联邦资金 (包括贷款、赠款和合同) 用于某些中国生物技术服务提供商生产或提供的生物技术设备或服务，其中包括在生物制药领域占据重要地位的 CDMO 药明康德。该法案也适用于被美国政府视为“外国对手”的其他国家 (包括俄罗斯、古巴、伊朗和朝鲜) 的实体。

《生物安全法案》或将影响那些使用敌对国家 CDMO 的公司，使其难以获得美国联邦资金或与美国政府签订采购合同。鉴于药明康德在生物制药市场的强大渗透力，该立法很可能引发业界对其他 CDMO 资产的争夺，以填补制造能力的缺口。

合作是创新的核心

制药公司依靠生物技术公司来填补其在专业知识、技术和资源方面的不足，力求寻求新的盈利途径，并改善患者治疗效果。因此，尽管资本资金整体匮乏，但生物技术公司仍有大量机会与制药公司开展合作或寻求收购，以进一步发展自身资产并推动持续创新。展望未来，生物技术公司将拥有更多资金渠道来推动创新。2024 年的融资相较于近期数据已呈现显著反弹：与 2023 年 1 月相比，2024 年 1 月 IPO 募资金额飙升 262%，后续发行跃升 247%，公开发行和其他发行增加 381%，私人融资增长 21%。⁵³ 随着制药公司在资金投放方面愈发谨慎，生物技术公司若能将其优势与制药公司优先研发的领域相结合，则更能从中获益。



大型制药公司优先研发的治疗领域

公司	肿瘤学	免疫学	肥胖	非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)	心力衰竭	神经退行性疾病	神经精神病学	抗生素	抗病毒药物	疫苗	呼吸疾病	眼科疾病	胃肠道疾病	皮肤病学	肾脏疾病
艾伯维	✓	✓				✓	✓					✓	✓	✓	
安斯泰来制药	✓											✓			
阿斯利康	✓	✓		✓	✓						✓				✓
百时美施贵宝	✓	✓			✓	✓									
礼来公司	✓	✓	✓	✓	✓								✓	✓	✓
葛兰素史克	✓	✓		✓		✓		✓	✓	✓	✓				✓
强生创新制药	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓
默克集团	✓	✓	✓		✓	✓									
默沙东	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓					
诺华	✓	✓	✓		✓	✓	✓					✓		✓	✓
诺和诺德			✓	✓	✓	✓									✓
辉瑞	✓	✓	✓	✓	✓					✓					✓
罗氏	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓		✓			
赛诺菲	✓	✓			✓	✓				✓	✓		✓	✓	✓
武田药品工业	✓			✓		✓									✓

来源:公司官网

以下是我们为生物技术公司和 制药公司未来交易和合作准备的 关键点：

对于生物技术公司：

- 继续保持谨慎的资金策略。尽管交易活动正在回暖，但历史经验表明，市场完全恢复正常可能还需要数年时间。因此，企业应继续秉持战略性合作思维，专注于如何利用自身平台和资产填补行业空白，满足未得到满足的医疗需求。
- 明确区分您的服务内容，打造独特优势。随着各制药公司竞相追逐相同靶点，如何在竞争中脱颖而出变得至关重要。制药公司将寻求能够解决特定问题的合作方案。您需要向潜在的制药公司证明，在他們的需求领域，您正是能够提供解决方案的理想合作伙伴。
- 务必展现您的资产在监管审批、医保报销和市场推广方面拥有高成功率。制药公司在资金投放方面愈发谨慎，他们会寻求已完成尽职调查的合作伙伴，以确保其资产能够满足监管机构、支付方、处方医师和患者的期望。毕竟，科学突破本身并不足以保证市场成功。

对于制药公司：

- 收集必要信息，运筹帷幄，决胜千里。各大药企竞相追逐相似目标，面对 IRA 等外部压力，纷纷调整战略以维持盈利，抢占市场先机成为制胜关键。洞悉研究、专利、监管决策和支付方优先事项等方面的发展趋势，方能明智选择合作伙伴，携手铺就通往成功的捷径。
- 务必考量日益严格的监管审查。有意进行交易或并购的公司应注意，规模更大的交易可能意味着更高的复杂性、更多的备案要求以及更长的成交时间。近年来，FDA 和欧盟委员会都对并购交易表示担忧，这类交易最终要么迫使相关公司做出让步，要么彻底放弃交易。^{10,54}

暂未引发关注的 ADC 创新公司

7 家正在改变药物发现和开发模式的创新公司

了解抗体偶联药物 (ADC) 领域新兴佼佼者, 包括:

- 其产品对患者和护理人员的潜在益处
- 迄今为止的融资、专利申请和研发活动
- 是什么让他们从众多公司中脱颖而出, 成为值得关注的公司

方法学

为了遴选出值得关注的 ADC 公司, 我们根据以下因素对公司进行了权衡:

- 这些公司致力于解决的医学、商业和科学挑战;
- 公司是否已进行概念验证并实现关键发展里程碑
- 临床试验阶段;
- 与知名科研和学术机构的合作关系;
- 患者未满足的需求和 / 或其解决方案旨在解决的疾病负担;
- 财务状况, 包括已获得的资金、与行业和机构投资者的关系、财务储备期和未来融资或合作的前景; 以及
- 知识产权 (IP) 资产的所有权和状态。

科睿唯安™ 分析师利用各种专有数据源, 对不断变化的 ADC 格局进行了评估:

BioWorld™ 是行业领先的一站式数据情报服务平台, 专注于为处于研发阶段的最具创新性的药物和医疗技术提供切实可行的情报数据。

Cortellis 临床试验情报是选择临床试验地点和提供试验方案详细见解, 包括生物标志物、靶点和适应症等关键竞争情报的全面资源。

Cortellis 交易情报整合了业内最大规模的交易情报来源与增强型可视化功能, 利用最高质量的数据, 快速找到最佳交易, 同时不影响尽职调查。Cortellis 交易情报整合了强大而全面的交易情报来源, 其预测分析仪表盘使用数据科学技术 (包括自动机器学习和人工智能) 来

准确预测交易估值和合作资产的成功概率。

Cortellis 药物发现情报是最全面、最深入、最准确的研发情报来源，专注于制药和药物开发情报，将来自不同来源的基本生物学、化学和药理数据协调并集成到单一平台中。

OFF-XTM 临床前和临床安全性情报是一种独特的转化工具，可提供药物和药物类别安全性情报，以预测风险并推动新的竞争价值。

上述数据源和其他科睿唯安数据源为我们专有的 AI 功能提供高质量的精选数据，这些功能是我们情报解决方案和服务的支柱，包括高级搜索算法、定制咨询和预测分析（例如 DTSR）。

为了确保信息的及时性和准确性，我们联系了分析师确定的潜在“值得关注的公司”。本报告中介绍的公司有些对此做出了回应，但也有部分公司未予回复。这种回应情况的差异导致名单中更多地包含了西方国家，未能体现中国大陆和亚太地区其它地方的快速创新步伐。

简介

抗体偶联药物 (ADC) 作为新兴疗法，正逐渐发展壮大，它能够以极高的靶向性将癌症治疗药物（以及其他潜在药物）递送至患者体内，并最大程度降低副作用和毒性。各大制药公司都渴望与 ADC 制造商合作或收购 ADC 制造商，以期获得这项技术——例如辉瑞公司 (Pfizer Inc) 以 430 亿美元收购了 Seagen Inc，艾伯维 (AbbVie) 以 100 亿美元收购了 ImmunoGen，以及强生公司 (Johnson & Johnson) 以 20 亿美元收购了 Ambrx Biopharma Inc——他们都希望利用下一代靶向疗法来充实其肿瘤药物的产品线。

通过其组成部分——细胞毒性有效载荷（药物）、单克隆抗体 (mAb) 和化学连接子的组合——ADC 可利用 mAb 的治疗潜力来治疗多种疾病，特别是癌症。与传统疗法（即化疗和放疗）相比，ADC 的靶点特异性更高、治疗指数更宽且副作用更少。同时，ADC 将因毒性高而无法单独使用的毒性药物直接递送至靶细胞。

由于选择靶标和每种 ADC 成分的正确组合十分复杂，需要确保提供稳定的连接、高结合特异性和亲和力、低免疫原性、可接受的内化率和有效载荷效力，因此临床开发一直较为缓慢。ADC 技术还面临着其他挑战，包括储存过

参与者

Matthew Arnold

科睿唯安首席分析师

Shilpa Bali

高级产品经理

Yanbing Bertho

高级产品经理

John Borgman

产品管理总监

Sonia Giral Lopez

产品管理总监

Padma Sekhar

高级产品经理

Mike Ward

科睿唯安生命科学与
医疗保健全球思想
领导力负责人

Angela Weidner

高级产品经理



**生产基础设施和监管
审批等因素
阻碍了 ADC 疗法的引入，
但这种情况正在
发生改变。**

程中潜在的降解以及需要找到一种能平衡充足的生物利用度和稳定性的制剂。此外，生产基础设施和监管审批等因素也阻碍了 ADC 疗法的引入，但这种情况正在发生变化。合同开发和生产组织 (CDMO) 提供了专业知识，全球已有十几种疗法获得批准。

本报告重点介绍的企业对 ADC 疗法所进行的创新，从开拓性平台到识别新靶点，均体现出他们对该技术的日益认可，以及对 ADC 各组成部分（无论是单独形式还是偶联形式）及其对疾病靶点影响的更深入理解。

成功创新，离不开攻克 ADC 领域所面临的挑战

尽管第一个实验性 ADC 设计发表于 60 年前，¹ 但又过了 20 年才进行了首次临床试验，² 又过了 40 年才获得首次批准。³ 然而，第一个 ADC 在获批 10 年后退出市场，原因是确证性试验未能证明其临床获益，并发现了新的安全问题（例如，诱导死亡率高于单独化疗，以及肝静脉闭塞症的发生）。创新公司在技术

上的后续突破，以及对 ADC 作用机制 (MoA) 的了解日益加深，共同推动了该领域的发展。

ADC 开发的这段历史凸显了制药公司在整个开发和商业化生命周期中面临的挑战，以及他们在获取和使用 ADC 时应考虑的因素。

临床

优化药物 - 连接子化学

选择合适的药物 - 连接子化学对于在最大限度地减少脱靶毒性的同时实现最佳的药物有效载荷、稳定性和疗效至关重要。开发和优化新型药物 - 连接子技术可能非常耗时且耗费资源。

肿瘤异质性

肿瘤特征的异质性，例如抗原表达和耐药机制的差异，会限制 ADC 靶向癌细胞的疗效。ADC 开发中持续存在的挑战包括确定 ADC 疗法的合适生物标志物和患者群体，以及解决耐药机制。

脱靶毒性

脱靶毒性是由 ADC 与表达低水平靶标抗原的正常组织非特异性结合而引起的，可能导致剂量限制性副作用和不良事件。最大限度地减少脱靶毒性依赖于通过优化抗体特异性和连接子稳定性来平衡疗效和安全性。

免疫原性

ADC 可引发针对抗体或连接子成分的免疫反应，从而导致疗效降低和潜在的安全性问题。最大限度地提高治疗效果取决于通过抗体工程、连接子优化和免疫抑制策略来降低免疫原性。

药代动力学 / 药效学

了解 ADC 的药代动力学和药效学特性，包括药物分布、清除率和肿瘤渗透性，对于优化

给药方案和改善治疗结果至关重要。开发预测性临床前模型和生物标志物以评估 ADC 在人体内的药代动力学和药效学特征，有助于推动其临床转化。

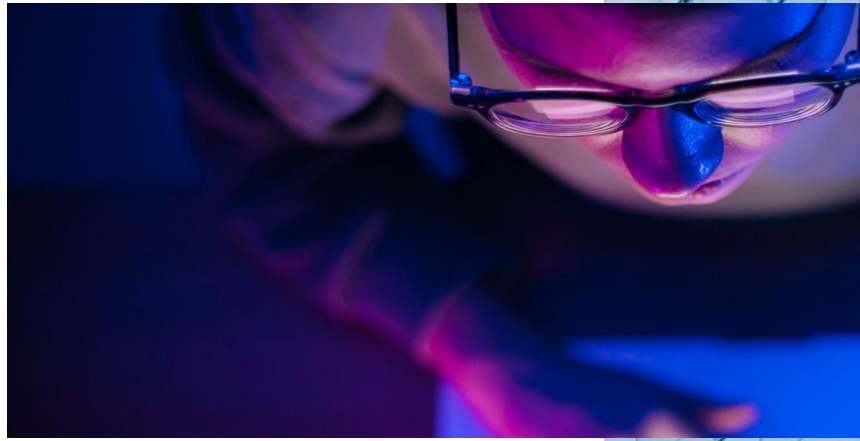
临床发展

设计和执行 ADC 的临床试验存在着独特的挑战，例如患者选择、剂量优化和联合治疗策略等。应对这些挑战需要与监管机构、临床研究者和患者权益团体密切合作，以确保临床试验设计和执行的稳健性。

监管

严格监管

鉴于 ADC 药物潜在的副作用，监管机构会密切审查其安全性和有效性数据。因此，熟悉最新指南对满足对药代动力学、药效学和毒理学数据的预期至关重要。



市场准入

真实世界证据 / 卫生经济学和结果研究 (RWE/HEOR) 支持定价和报销谈判

证明 ADC 在临床疗效、安全性和成本效益方面的价值,对于获得市场准入和支付方的报销至关重要。生成真实世界证据和卫生经济学数据,为定价和报销谈判提供有力支持,将有助于优化 ADC 疗法的市场接受度,并提高患者可及性。

生产

复杂的生产工艺

ADC 药物的生产过程需要将细胞毒性药物精确偶联到单克隆抗体上。确保整个生产过程中产品质量一致、纯度达标且性能稳定可能极具挑战性,并且可能需要专门的专业知识和基础设施。

生产规模扩大和成本

扩大 ADC 生产规模以满足商业需求,同时保持产品质量和一致性是一项重大挑战。开发具有成本效益的生产工艺和供应链策略,以最大限度地降低生产成本并确保患者能够负担得起产品,是成功实现商业化的重要考量因素。

知识产权 (IP)

复杂的知识产权

由于每种成分(抗体、连接器、细胞毒性剂)可能由不同的合作伙伴提供,因此围绕 ADC 的知识产权问题可能颇为复杂。在合作初期识别和记录所有权对于避免侵权和保护知识产权至关重要。

应对这些挑战需要跨学科合作、创新技术以及对研发的持续投入,以推动 ADC 领域的发展并在肿瘤学和其他疾病领域充分发挥其治疗潜力。

对于这个不断扩展的领域，该数据揭示了什么？

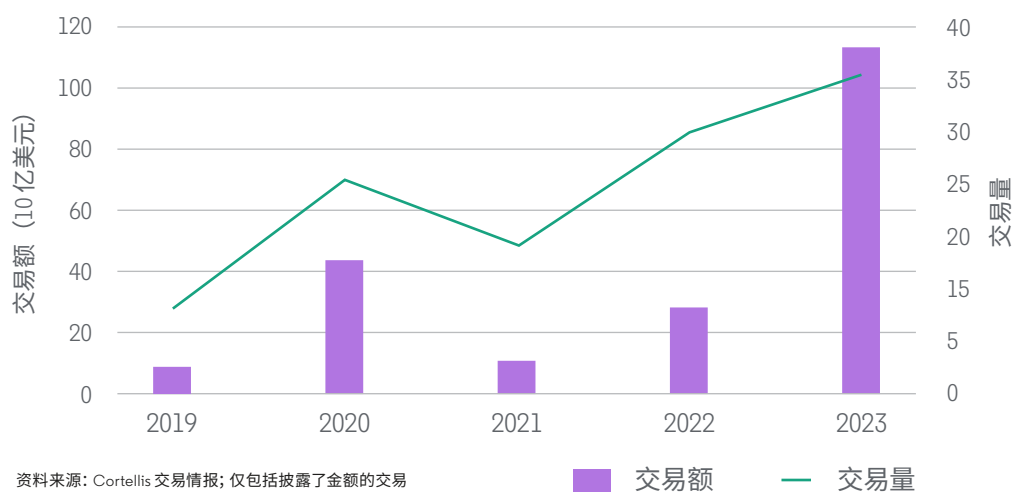
- 大型制药公司正积极通过与创新公司合作或收购的方式，将 ADC 纳入其产品组合。
- ADC 正加速进入临床阶段，并扩展到癌症以外的治疗领域。
- 过去 5 年的批准使全球市场上的 ADC 数量已达两位数。

继 2023 年的非凡表现之后，ADC 交易热度不减

随着 ADC 技术的成熟，我们看到寻求新机遇的公司（无论是获取成熟资产还是收购整个公司以将技术引入内部）的交易活动也在同步增加。

本报告中介绍的许多公司都在积极创新，这些创新可以帮助大型企业实现产品差异化并完善其现有的产品组合。这反映在交易数量和数额上（图 1）。

图 1: 过去 5 年，ADC 相关交易的金额和数量均有所增加



过去 5 年中，33 笔已披露的重磅交易（约 10 亿美元以上）表明交易活动和估值均大幅跃升。默克公司 / 默沙东与第一三共在 2023 年达成的协议是迄今为止该领域规模最大的交易（表 1）。两家公司承诺投资高达 220 亿美元，并将共同开发和商业化第一三共的三种针对实体瘤的 ADC 疗法：ifinatamab deruxtecan、patritumab deruxtecan 和 raludotatug deruxtecan。⁴ 此前，默克公司 / 默沙东在 2022 年与科伦药业子公司四川科伦博泰生物医药股份有限公司签署了许可和合作协议，以开发 7 种用于治疗癌症的临床前研究性 ADC，该协议在 2022 年的交易额中也排名第一，在过去 5 年的交易额中排名第二。

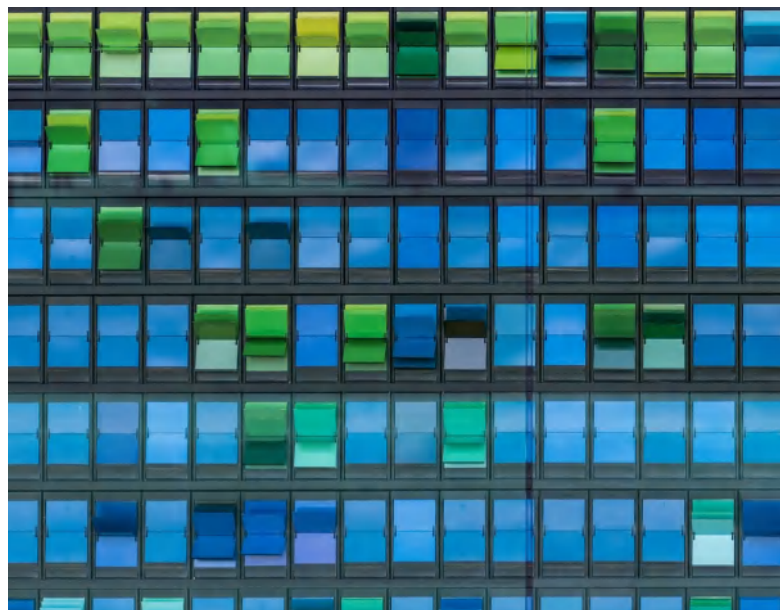


表 1: 过去 5 年 (2019-2023 年) 最热门的交易均为肿瘤学领域 (除一项未披露外)

主要公司	合作公司	交易详情	预计总交易额 (10 亿美元)	日期
第一三共	默沙东	在全球范围内 (除日本外) 合作开发和商业化 patritumab deruxtecan (HER3-DXd、inifituzumab deruxtecan (I-DXd) 和 raludotatug deruxtecan(R-DXd)	22.0	2023/10/19
科伦博泰	默沙东	在全球范围内 (除中国大陆、香港和澳门地区外) 开发 7 种用于治疗癌症的临床前 ADC	9.5	2022/12/22
第一三共	阿斯利康	使用 DXd ADC 技术, 在全球范围内 (除日本外) 开发和商业化 DS-8201 (德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxteca)), 用于治疗包括乳腺癌和胃癌在内的癌症, 并进一步开发用于治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 和结肠直肠癌	6.9	2019/03/28
第一三共	阿斯利康	在全球范围内 (除日本外) 开发和商业化 DS-1062 (datopotamab deruxtecan), 用于治疗 NSCLC 和三阴乳腺癌 (TNBC)	6.0	2020/07/27
Genmab A/S	艾伯维	在全球范围内 (除美国和日本外) 合作开发和商业化 Genmab 的下一代双特异性抗体项目, 包括 epcoritamab (DuoBody-CD3xCD20)、DuoHexaBody-CD37 和 DuoBody-CD3x5T4, 用于治疗癌症	3.9	2020/06/10
Nurix Therapeutics Inc	Seagen Inc	战略合作伙伴关系结合了 Nurix Therapeutics 的 DELigase 平台 (一种靶向蛋白质降解技术) 与抗体药物偶联技术, 旨在开发针对癌症的降解剂-抗体偶联物(DAC)	3.5	2023/09/07
Seagen Inc (Seattle Genetics)	默沙东	在全球范围内开发和商业化 ladiratuzumab vedotin, 用于治疗乳腺癌和实体瘤	3.2	2020/09/14
卫材株式会社	百时美施 贵宝公司	在全球范围内合作开发和商业化 MORAb-202, 用于治疗癌症	3.1	2021/06/17
RemeGen Co Ltd	Seagen Inc	在全球范围内合作开发、生产和商业化 disitamab vedotin (RC-48), 用于治疗包括泌尿道癌、胃癌和乳腺癌在内的实体瘤	2.6	2021/08/09
百力司康生物医药有限公司	卫材 株式会社	在全球范围内 (中国大陆、香港、澳门和台湾除外) 开发和商业化 BB-1701, 用于治疗乳腺癌和各类癌症	2.0	2023/05/08
Synaffix B.V.	安进	利用 Synaffix 的抗体偶联技术, 开发一款 ADC 项目, 使用 Synaffix B.V.的抗体偶联技术, 并可选择获得另外 4 个项目的独家研发和商业化许可	2.0	2023/01/05

截至 2024 年 4 月 12 日, 2024 年已有 32 项 ADC 相关交易宣布或完成。披露的最大交易 (超过 5 亿美元) 在以下公司之间达成:

- Systimmune 和百时美施贵宝达成协议, 预计斥资 84 亿美元在美国合作开发和商业化 BL-B01D1, 用于治疗转移性或不可切除的 NSCLC 患者 (2024 年 4 月 17 日完成);
- Caris Discovery 和默沙东达成协议, 预计斥资 14 亿美元, 在全球范围内确定靶点并开发用于治疗癌症的 ADC (2024 年 4 月 4 日宣布);
- MediLink Therapeutics 和罗氏达成协议, 预计斥资 10 亿美元的交易, 在全球范围内开发、生产和商业化 MediLink Therapeutics 的 YL-211, 用于治疗实体瘤 (2024 年 1 月 2 日宣布); 以及
- Sutro Biopharma Inc 和 Ipsen 达成协议, 预计投资 8.99 亿美元, 开发和商业化 STRO-003, 用于治疗实体瘤 (2024 年 4 月 2 日宣布)。

关于并购活动, 过去 5 年共发生了 15 起 ADC 相关的交易。仅 2023 年就发生了 7 起, 占近 50%。

其中, 辉瑞公司以 430 亿美元的高价收购了 Seagen 公司 (表²)。通过此次收购, 辉瑞公司显著扩充了其肿瘤产品线, 该产品线已包含 24 种已获批的创新癌症药物 (2022 年创造了 121 亿美元的收入)⁵, 并加强了其在新型冠状病毒感染时期 (COVID-9) 销售额下降和股价下跌之际对肿瘤学的重新关注。Seagen 为辉瑞 (Pfizer Inc) 贡献了 11 个新分子实体及其 4 种经 FDA 批准的产品, 用于治疗实体瘤和血液系统恶性肿瘤, 分别为: ADCETRIS[®]/ 维布妥昔单抗、PADCEV[®]/ enfortumab vedotin、TIVDAK[®]/ tisotumab vedotin (均为 ADC) 以及 TUKYSA[®]/ tucatinib (一种酪氨酸激酶抑制剂 [TKI])。这些产品也正在开发中, 并有可能扩展到其他适应症。2030 年, 这些资产合计构成超过 100 亿美元的潜在风险调整后收入。

科睿唯安数据显示, 截至 2024 年 4 月 12 日, 2024 年已宣布或完成 3 起 ADC 相关的并购交易, 交易双方分别为:

- ImmunoGen 和艾伯维 (估计 101 亿美元; 于 2024 年 2 月 12 日完成)
- Ambrx Biopharma Inc 和强生公司 (估计 20 亿美元; 于 2024 年 3 月 7 日完成) 以及
- 普方生物制药 (苏州) 有限公司和 Genmab A/S (估计 18 亿美元; 2024 年 4 月 3 日宣布)。



表 2: 过去 5 年 (2019-2023 年) ADC 相关的最热门并购交易均为肿瘤学领域

目标公司	收购方	预计总交易额 (10 亿美元)	日期
Seagen Inc	辉瑞公司	43.0	2023/12/14
Immunomedics Inc	吉利德科学公司	21.0	2020/10/23
VelosBio	默沙东	2.8	2020/12
NBE-Therapeutics	勃林格殷格翰	1.4	2020/12/10
Synaffix B.V.	龙沙	0.2	2023/06/02

资料来源: Cortellis 交易情报

在 ADC 领域，少数几家大型企业主导着交易环境，这些企业通过合作，获得临床试验专业知识、生产能力或 ADC 组分，以及将其资产授权给希望进入该领域的大型公司（图 2 和图 3）。

图 2: 过去 10 年 (2014-2023 年) ADC 领域收购最多的公司 (至少 5 笔交易)

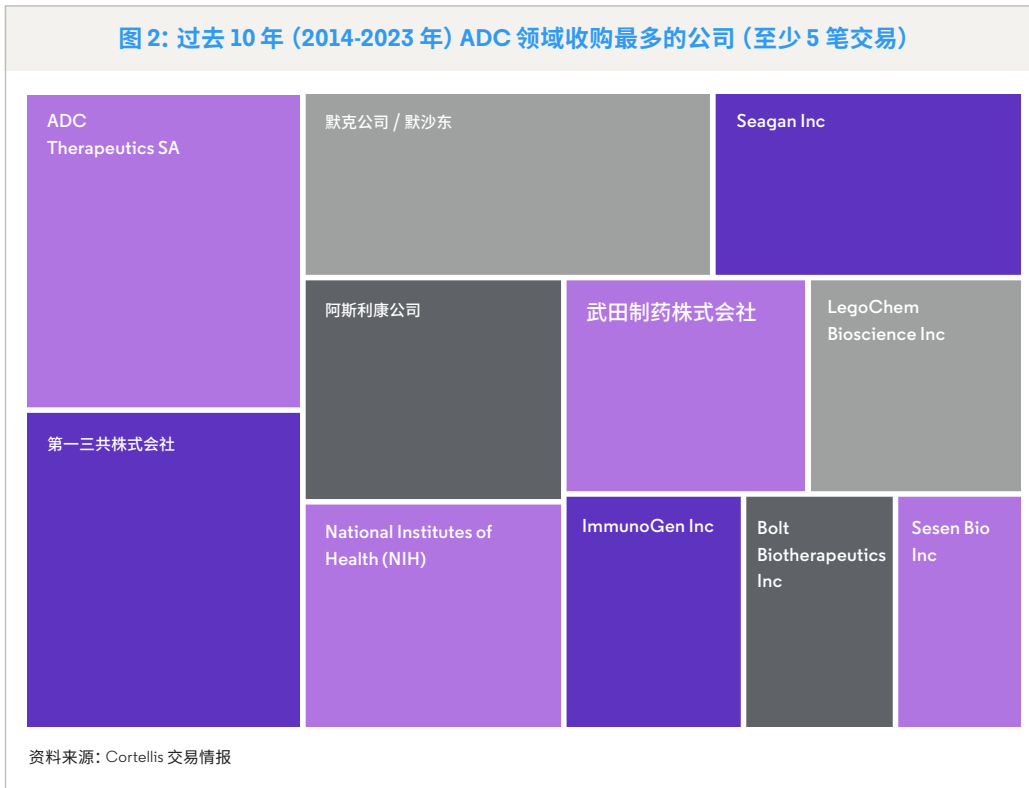


图 3: 过去 10 年 (2014-2023 年) 最活跃的 ADC 技术和资产提供商 (至少达成 5 笔交易)



面对 ADC 制造的挑战,许多公司依赖于 CDMO 的专业知识。在 ADC 服务协议方面处于领先地位的 CDMO 主要来自亚太地区 (图 4)。

美国公司在 ADC 相关交易中占据绝对主导地位, 其次是中国大陆公司 (图 5)。尽管美国在该领域占据明显主导地位, 但中国大陆的公司在 ADC 技术和资产方面也发挥着重要作用。

图 4: 拥有 ADC 服务协议的主要 CDMO

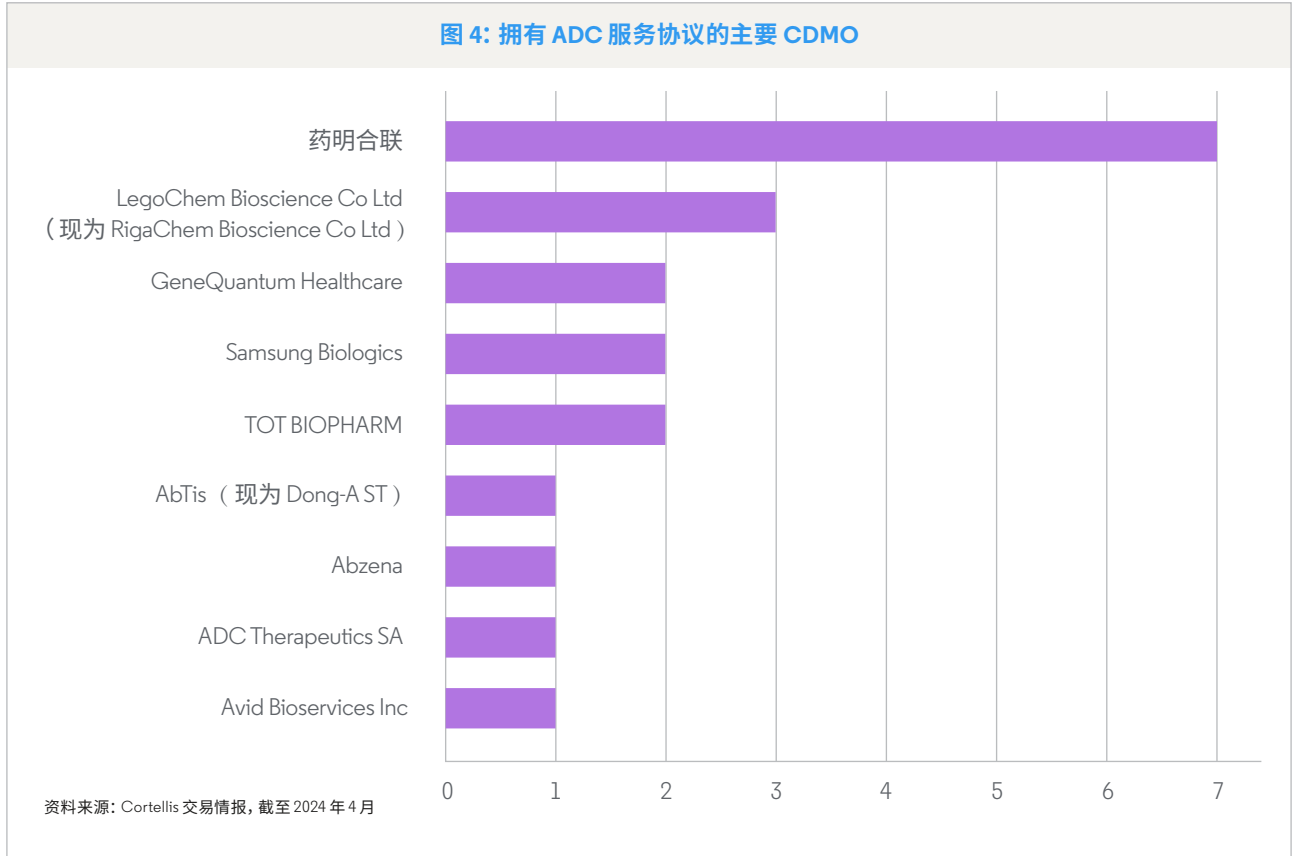
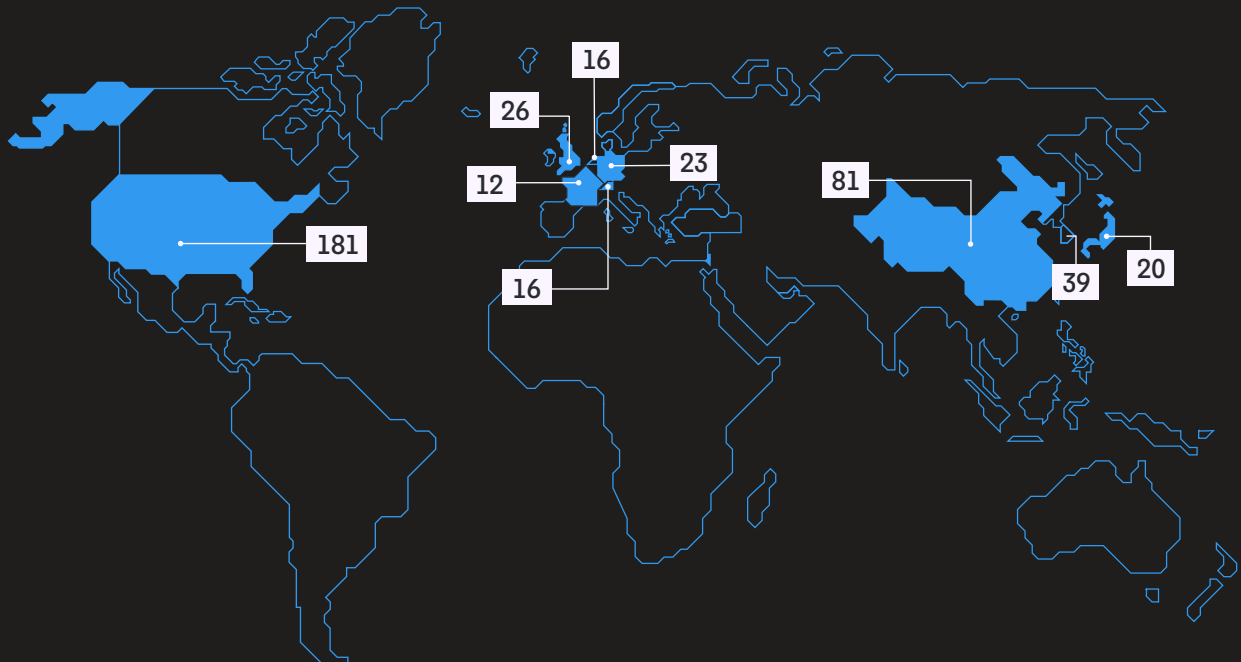


图 5: 过去 10 年 (2014-2023 年) ADC 领域交易数量最多的国家 / 地区



迄今为止，肿瘤学资产一直是 ADC 开发的主要焦点，也是绝大多数交易的核心。尽管如此，该领域的成功正在推动创新，并扩展到其他适应症，特别是传染病领域。

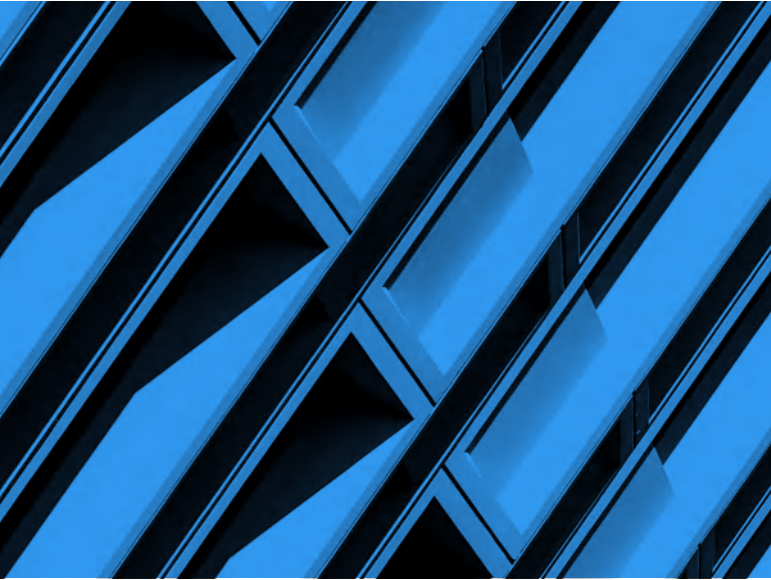


表 3: 癌症在所有 ADC 相关交易数量和金额方面均领先 (2014-2023 年)

治疗领域	交易数量	预计总交易额(百万美元)
癌症	392	205,719.1
传染病	9	805.6
免疫	3	415.0
胃肠道	1	870.0
血液学	1	未指明
肌肉骨骼	1	420.0
眼科	1	未指明
多种疾病	5	55.0
不适用	8	未指明
未指明	38	4,245.3

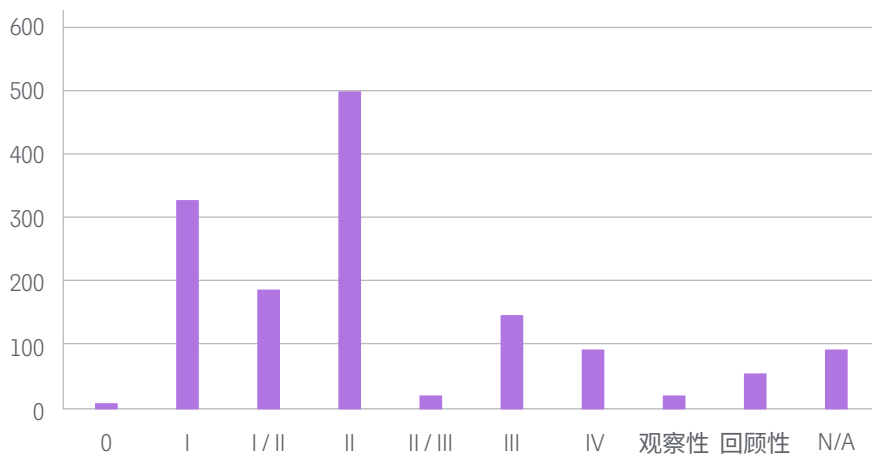
资料来源: Cortellis 交易情报

临床试验活动 反映出 ADC 技术日趋成熟

在这一领域积极创新的公司理解抗原、有效载荷和连接子的最有效组合方面取得了长足进步，以确保疗效和安全性。因此，越来越多的药物资产进入临床阶段。根据科睿唯安的数据，目前有超过 1200 项 ADC 活跃临床试验，其中大部分是在过去 5 年内开始的 (图 6)。

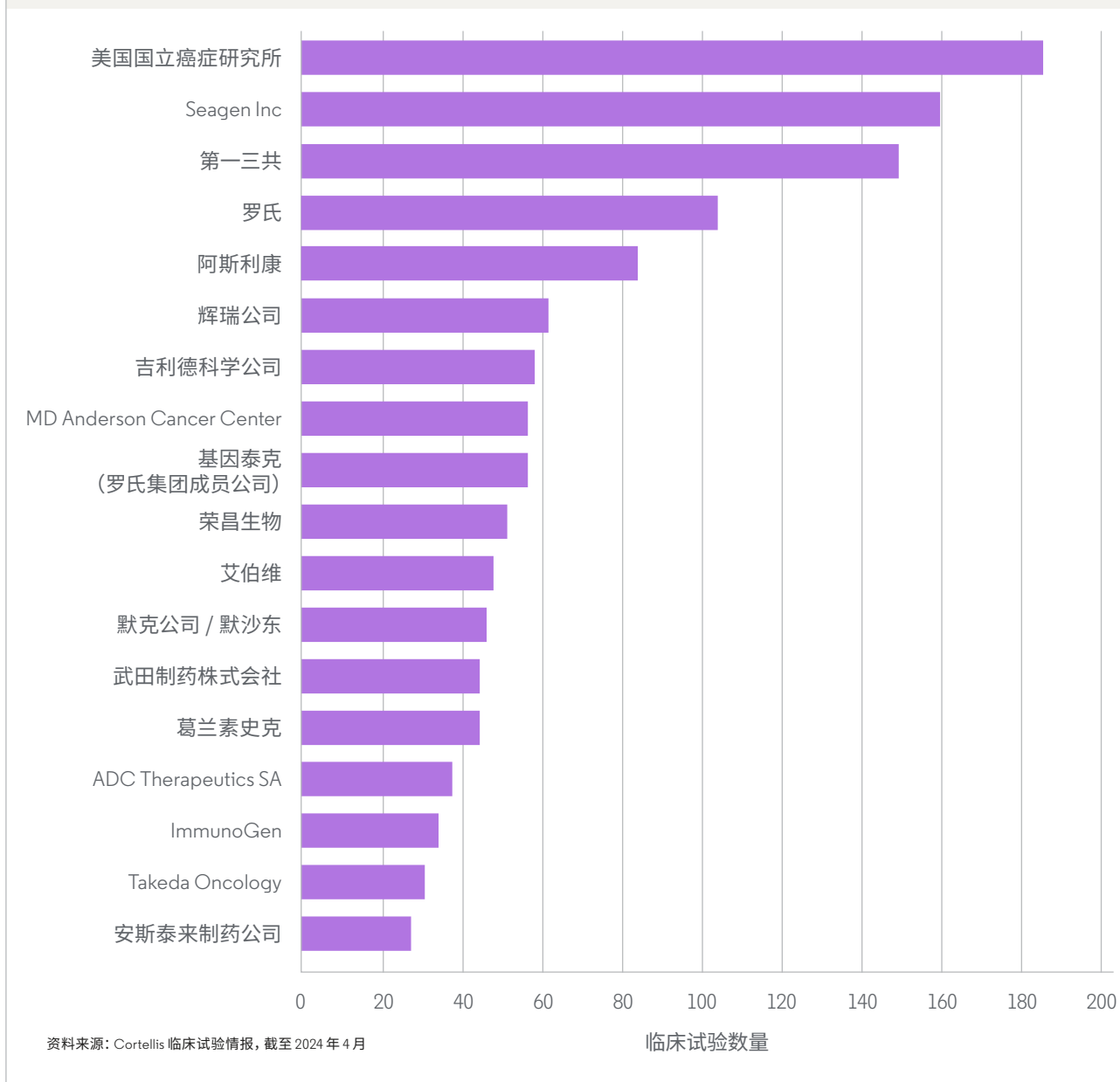
开展临床试验最多的公司也是交易活动最活跃的公司。随着近期一系列收购和授权交易的进行，最活跃公司的名单将继续发生变化，这反映出部分公司正通过收购的方式占据主导地位。例如，辉瑞公司最近收购了 Seagen Inc，这使得 Seagen / 辉瑞在图 7 中的排名超过了美国国家癌症研究所，位居榜首。

图 6: 过去 5 年 (2019-2023 年) 按阶段启动的 ADC 临床试验



资料来源: Cortellis 临床试验情报

图 7: ADC 资产临床试验中最活跃的公司 / 组织



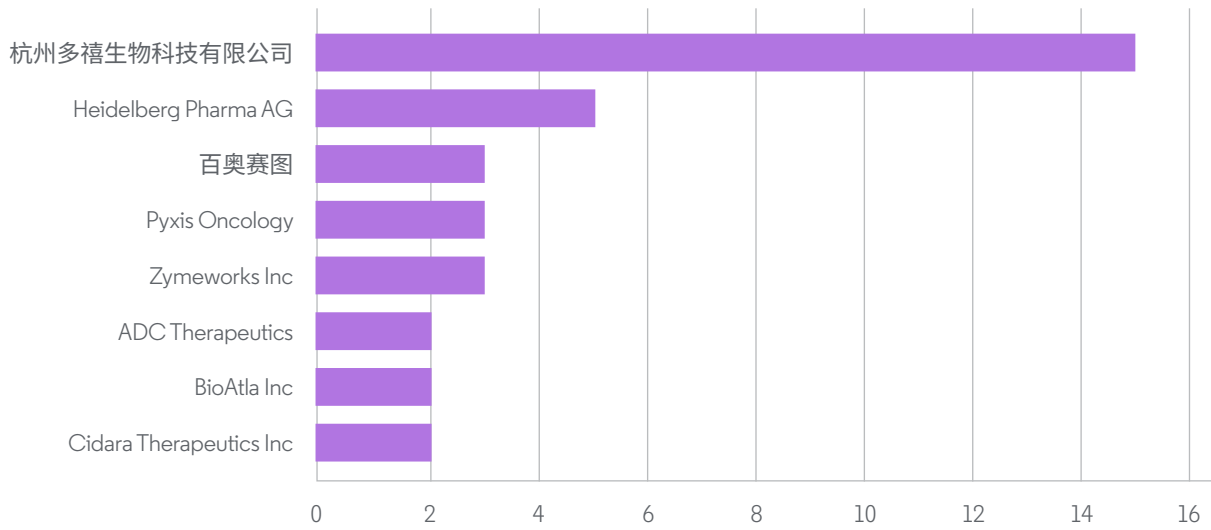
纵观处于临床前开发阶段、拥有 ADC 资产的公司 (图 8), 我们可以发现, 哪些公司可能很快进入临床阶段, 哪些公司可能拥有可供对外许可或收购的成熟资产。

科睿唯安数据显示, 尽管迄今为止大多数 ADC 研究活动都集中在抗癌药物上, 但在过去 5 年开始的临床试验中, 有 13 种非肿瘤 ADC 资产正在接受评估。这些试验涵盖以下适应症: 年龄相关性黄斑变性 (AMD)、AL 淀粉样变性、克罗恩病、糖尿病性黄斑水肿、杜兴氏肌营养不良 (进行性肌营养不良)、流行性感冒、肾病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、类风湿关节炎、硬皮病、家族性肌萎缩性脊髓侧索硬化症和乙型肝炎感染。其中, Kodiak Sciences Inc 公司用于治疗 AMD 的 KSI-501 研发进度最快, 其 III 期试验计划于 2024 年 6 月开始。

ADC 获批达两位数, 为未来的监管决

自 2010 年代初缓慢起步以来, 监管部门对 ADC 的批准在过去五年中也加速推进, 这有助于验证这些疗法的可行性 (表 4)。尽管在最初的加速批准后经历了一些挫折, 但 ADC 的监管环境正在好转, 自 2018 年以来, 主要市场上已有 9 种新药获得批准, 并且这些药物目前仍在销售, 即 (尚未被撤回)。

图 8: 积极开展 ADC 临床前开发的领先公司



资料来源: Cortellis 药物发现情报, 截至 2024 年 4 月



ADC 疗法具有解决未满足治疗需求的巨大潜力, 因此受到了越来越多的关注。

表 4: 主要市场上已获批的 ADC 药物

ADC	抗原、有效载荷、 连接器、靶点	公司	首次 获批日期	地区和 国家	适应症
MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin)	CD33 N-乙酰-γ-卡奇霉素 AcButDMH (可裂解) DNA	惠氏制药有限公司 (2009年被辉瑞公司收购)	2000年 5月	澳大利亚 欧盟、日本 美国	新诊断和复发或难治性(R/R) CD33阳性急性髓系白血病 (AML)
ADCETRIS® (维布妥昔单抗)	CD30 单甲基奥瑞他汀 E (MMAE) Mc-Val-Cit-PABC (可裂解) 微管	Seagen Inc (2023年12月被辉瑞公司收购) 和 Millennium Pharmaceuticals Inc (2008年4月被武田制药收购)	2011年 8月	欧盟、日本 中国大陆 美国	R/R 霍奇金淋巴瘤、 全身性间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、原发性皮肤 ALCL、 表达 CD30 的蕈样肉芽肿、 T 细胞淋巴瘤
KADCYLA® (恩美曲妥珠单抗)	HER2、DM1、SMCC 微管蛋白	基因泰克 (罗氏集团成员公司)	2013年 2月	澳大利亚 欧盟、日本 中国大陆 美国	转移性 HER2 阳性乳腺癌
BESPONSA® (inotuzumab ozogamicin)	CD22 N-乙酰-γ-卡奇霉素 AcButDMH (可裂解) DNA	辉瑞公司	2017年 6月	欧盟、日本 中国大陆 美国	R/R 急性淋巴细胞 白血病(ALL)

ADC	抗原、有效载荷、 连接器、靶点	公司	首次获批 日期	地区和 国家	适应症
LUMOXITI® (moxetumomab pasudotox)	CD22、PE38、 Mc-Val-Cit-PABC (可裂解) EEF2K	阿斯利康	2018年 9月	欧盟 美国 (已撤回)	复发/难治性 毛细胞白血病 (HCL)
POLIVY® (polatuzumab vedotin)	CD79b、MMAE、 Mc-Val-Cit-PABC (可裂解) 微管	基因泰克 (罗氏集团成员公司)	2019年 6月	澳大利亚 加拿大、欧盟 日本、美国	R/R 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)
PADCEV (enfortumab vedotin)	Nectin-4、MMAE、 Mc-Val-Cit-PABC (可裂解) 微管	安斯泰来制药株式会社和 Seagen Inc (现为辉瑞公司)	2019年 12月	欧盟、日本 美国	局部晚期或 转移性尿路上皮癌
ENHERTU® (fam-trastuzumab deruxtecan)	HER2 DX-8951衍生物 (DXd) Mc-Gly-Gly-Phe- Gly (可裂解) DNA 拓扑异构酶 1 (TOP1)	第一三共和阿斯利康	2019年 12月	澳大利亚 欧盟、日本 美国	不可切除或 转移性 HER2 阳性和 HER2低表达乳腺癌、 不可切除或转移性 非小细胞肺癌 (NSCLC)、 局部晚期或 转移性 HER2 阳性胃腺癌或 胃食管结合部腺癌
TRODELVY® (sacituzumab govitecan)	TROP2、SN-38 CL2A (可裂解) DNA TOP1	Immunomedics (于 2020 年 9 月 被吉利德科学公司收购)	2020年 4月	欧盟 中国大陆 美国	转移性三阴性乳腺癌、 局部晚期或 转移性尿路上皮癌
BLNREP® (belantamab mafadotin)	B 细胞成熟抗原 (BCMA) 单甲基奥瑞他汀 F (MEAF) 马来酰亚氨基己酰 (不可裂解) 微管蛋白	葛兰素史克	2020年 8月	欧盟 美国 (已撤回)	R/R 多发性骨髓瘤
Akalux® (cetuximab sarotalocan)	EGFR、IRDye700DX 线性烷基/烷氧基连接器 (不可裂解)、未披露	乐天医药生技 股份有限公司	2020年 9月	日本	不可切除的局部晚期或 复发性头颈癌
ZYNLONTA® (loncastuximab tesirine)	CD19、SG3199 Mal-PEG8-Val-Ala-PABC (可裂解)、DNA	ADC Therapeutics	2021年 4月	欧盟 美国	复发/难治性 LBCL， 包括 DLBC
Aidixi® (disitamab vedotin)	HER2、MMAE Mc-Val-Cit-PABC (可裂解) 微管	荣昌生物	2021年 6月	中国大陆	局部晚期或 转移性胃癌
TIVDAK® (tisotumab vedotin)	组织因子、MMAE Mc-Val-Cit-PABC (可裂解) 微管	Seagen (于 2023 年 12 月被辉瑞收购) 和 Genmab A/S	2021年 9月	美国	复发或 转移性宫颈癌
ELAHERE® (mirvetuximab soravtansine)	FR α 、马坦霉素类 DM4 sulfo-SPDB (可裂解)、DNA	ImmunoGen (于 2024 年 2 月 被艾伯维收购)	2022年 11月	美国	FR α 阳性成人上皮性卵巢癌、 输卵管癌或原发性腹膜癌

展望未来,新的 ADC 候选药物正处于监管审批流程中,预计将在未来 12-18 个月内获批。美国 FDA 和欧洲 EMA 分别于 2024 年初接受了第一三共株式会社和阿斯利康提交的 ADC 药物 datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) 的生物制品许可申请 (BLA) 和上市许可申请 (MAA)。^{6,7} Dato-DXd 被列入科睿唯安 2024 年值得关注的药物⁸,目前正在接受两项适应症的审查:不可切除或转移性激素受体 (HR) 阳性、HER2 阴性乳腺癌和局部晚期或转移性 NSCLC。美国 PDUFA 日期分别设定为 2025 年 1 月 29 日和 2024 年 12 月 20 日。由第一三共发现并与阿斯利康联合开发的 Dato-DXd 可能是首个针对肺癌的 TROP2 导向 ADC,且继 TRODELVY 之后第二个上市用于治疗 HR 阳性 /HER2 阴性乳腺癌。Dato-DXd 是采用第一三共公司的 DXD ADC 技术开发的 6 个 ADC 之一,也是阿斯利康 ADC 产品组合中最先进的一种。监管申请包括 Tropion-Breast01 和 Tropion-Lung01 III 期试验的数据,这些数据表明与化疗相比,无进展生存期 (PFS) 显著改善。

ADC Patritumab deruxtecan 的 BLA 也由第一三共开发,已获得美国 FDA 优先审评, PDUFA 日期为 2024 年 6 月 26 日,如 2023 年 12 月第一三共及其开发和商业化合作伙伴 MSD 宣布。⁹ FDA 此前已于 2021 年 12 月授予突破性疗法认定。这两家公司基于关键性 II 期临床试验 HERTHENA-Lung01 的结果,提交了 HER3 靶向 DXd ADC 药物 patritumab deruxtecan 用于治疗局部晚期或转移性 EGFR 突变 NSCLC 的 BLA。

另一方面,赛诺菲的 ADC 药物 tusamitamab ravtansine 在 III 期 Carmen-LC03 试验中未能达到与多西他赛相比的无进展生存期 (PFS) 双重主要终点,¹⁰ 因此该公司终止了该药物的开发项目。尽管该药物在另一个主要终点,即总生存期 (OS) 方面表现出改善趋势。该药物正在作为二线治疗转移性 NSCLC 的单药疗法进行评估,该公司此前预计在 2024 年提交上市申请,但将继续探索其它基于 tusamitamab 的 ADC 的潜力。

随着越来越多的公司加入 ADC 开发的竞争行列,监管机构

已经注意到这一点,并根据其先前批准和撤销 ADC 批准的经验提出了建议。美国 FDA 于 2024 年 3 月发布了关于小分子有效载荷 ADC 的临床药理学考虑因素的指南。¹¹ 该文件强调,需考虑 ADC 各组成部分对安全性和有效性的独立影响,并特别关注生物分析方法、给药策略、剂量和暴露-反应分析、内在因素、QTc 评估、免疫原性和药物-药物各种相互作用。重要的是, FDA 建议在临床前开发中尽早规划,因为这些数据可以为后期阶段的研究设计提供信息,特别是在具体的安全监测需求方面。

在项目早期收集以往 ADC (包括成功和失败案例) 的信息有助于制定合理的规划 (图 9 和图 10), 例如:

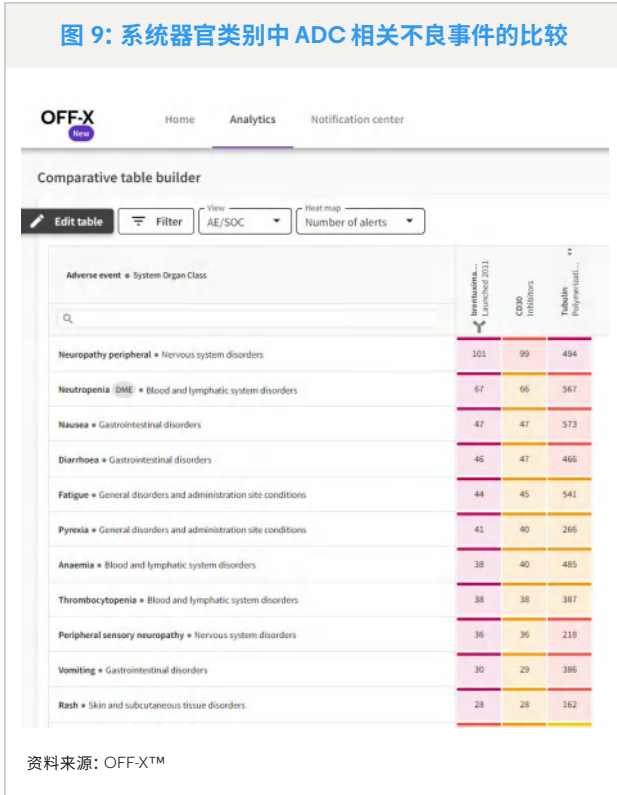
- 确定可能分别与抗体和有效载荷相关的毒性,
- 将候选 ADC 的安全性与其他抗体 (双特异性抗体、多特异性抗体、ADC) 进行基准比较,
- 根据靶点和有效载荷预测新型 ADC 的安全性,
- 预测候选 ADC 与其他药物联合使用时的安全性, 以及
- 评估临床前结果与临床结果之间的相关性。



**随着越来越多的公司
加入 ADC 开发的竞争行列,
监管机构也注意到了这一点。**



图 9: 系统器官类别中 ADC 相关不良事件的比较



值得关注的公司

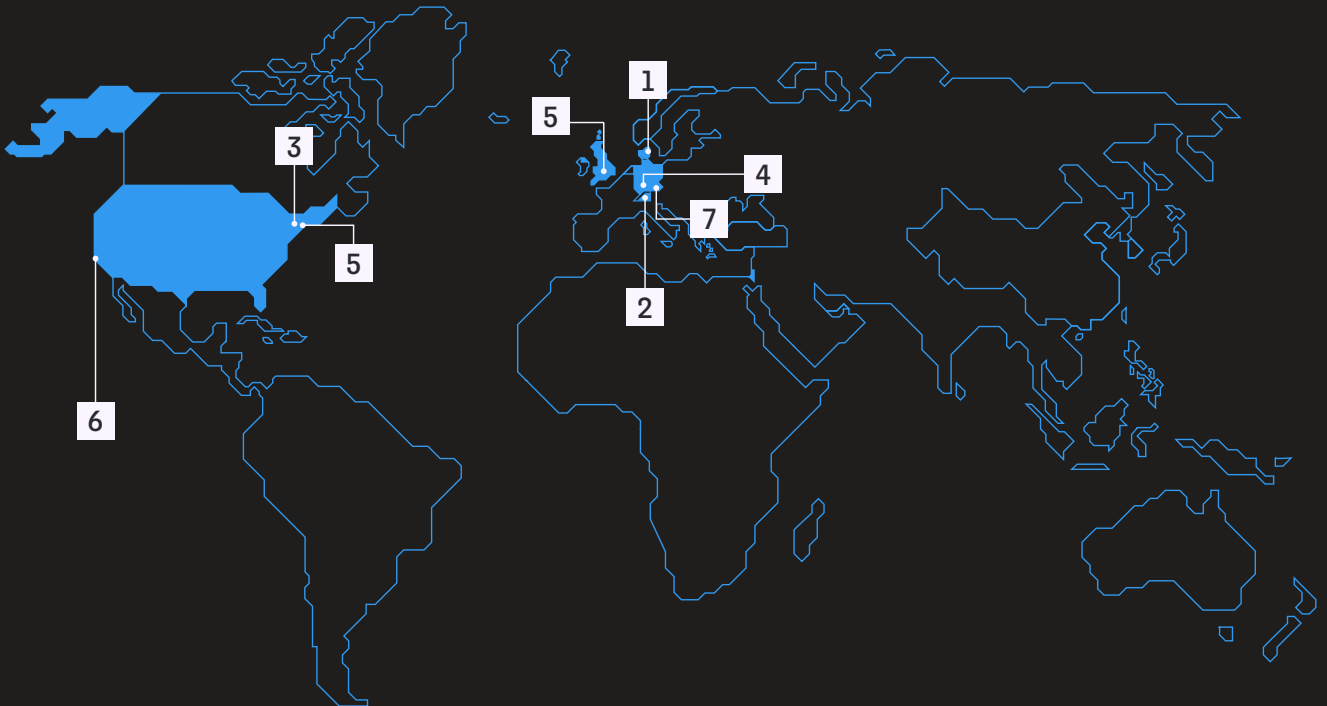




图 10: 评估候选 ADC 的安全性

Drug: **brentuximab vedotin**

Snapshot Safety alerts **Drug safety profile** Comparative views

Translational safety
Showing 426 adverse events for 25 System Organ Classes

Filter Columns View AE/SOC

Adverse event * System Organ Class	OFF-X Drug Score	Preclinical Evidence		Clinical Pharmacological Evidence							Tools
		In vivo Data / Patient Samples	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	Clinical Respiratory	Pharmacovigilance	Phase not specified		
Hepatotoxicity * Hepatobiliary disorders	High		Species 2 2 1			1 1	1 1	2 1	2 1	3 1	
Neutropenia [BME] * Blood and lymphatic system disorders	Very high		Species 1 1 1	5 1	12 1	8 1	5 1	26 1	13 1		
Death * General disorders and administration site conditions	High		Species 1 1 1	3 1	4 1	2 1	1 1	5 1	3 1		
Decreased appetite * Metabolism and nutrition disorders	High		Species 1 1 1	1 1	5 1	2 1	2 1	4 1	2 1		
Abdominal pain * Gastrointestinal disorders	High		Species 1 1 1	2 1	4 1	2 1	3 1	1 1	3 1		
Aspartate aminotransferase increased * Investigations	High		Species 1 1 1	1 1	2 1	2 1	2 1	2 1	1 1		
Weight decreased * Investigations	High		Species 1 1 1	1 1	1 1	2 1	3 1	1 1	1 1		
Neutrophil count decreased * Investigations	Low		Species 1 1 1	2 1	2 1	3 1					
Haematotoxicity * Blood and lymphatic system disorders	Medium		Species 1 1 1		1 1		1 1	3 1	1 1		

资料来源: OFF-XTM

1. Adcendo ApS
丹麦哥本哈根
Niels Behrendt, Lars Engelholm,
Christoffer Nielsen, Henrik Stage

2. Araris Biotech AG
瑞士苏黎世
Dragan Grabulovski, Philipp Spycher,
Isabella Attinger-Toller, Martin Behe, Roger Schibli

3. GO Therapeutics
美国马萨诸塞州剑桥市
Constantine Theodoropoulos, Hans Wandall

4. Heidelberg Pharma AG
德国拉登堡
Emerged from two companies

5. Pheon Therapeutics
英国伦敦; 美国马萨诸塞州波士顿
David Thurston, Paul Jackson

6. Tallac Therapeutics Inc
美国加利福尼亚州伯林格姆
Hong Wan, Corey Goodman, Jaume Pons,
Curt Bradshaw

7. Tubulis
德国普朗拉格 - 马丁斯里德
Dominik Schumacher, Jonas Helma-Smets,
Ingo Lehrke, Christian Hackenberger,
Heinrich Leonardt

Adcendo ApS

Adcendo ApS 最初是从哥本哈根大学和哥本哈根国立医院 Finsen 实验室拆分出来的公司，之后在生物创新研究所 (BII) 孵化后，于 2021 年完成 A 轮融资。

公司致力于开发突破性的 ADC，用于治疗未被满足医疗需求的癌症。其首创新药 (FIC) 的主导项目靶向 uPARAP 受体，该受体在几种间充质瘤中过度表达，包括软组织肉瘤 (STS)、骨肉瘤、胃肠道间质瘤 (GIST) 和间皮瘤。uPARAP 受体在许多上皮癌的基质成分的某些细胞中也高度表达，这可能拓宽 uPARAP 靶向 ADC 药物的应用范围。

合作伙伴

学术机构

哥本哈根大学附属医院 Finsen 实验室

联合研究 ADC 靶点 uPARAP 的表达情况，以及靶向 uPARAP 的 ADC 在多种适应症中的体外和体内活性

鲁汶大学 / 鲁汶癌症研究所实验肿瘤学实验室

联合开展新型 ADC 靶点 uPARAP 在 STS 和骨肉瘤中表达的研究

企业

Duality Biologics

Adcendo 已获得授权协议，可以使用 Duality Biologics 专有的 DITAC (Duality 免疫毒素抗体偶联物) 连接器 / 有效载荷平台，用于其针对间充质瘤的主导 uPARAP-ADC 项目，并提名针对其它新型 ADC 靶点的 ADC 候选药物

这家公司的突出之处是什么？

- 该公司拥有一支经验丰富的国际化管理团队和强大的投资者阵容，这使其能够推进其主要候选药物的研发，并进一步构建以 FIC 靶点和资产为核心的 ADC 产品线。
- 该公司已与领先的下一代 ADC 技术提供商合作，以优化其开发候选 ADC 的组成。

公司简介

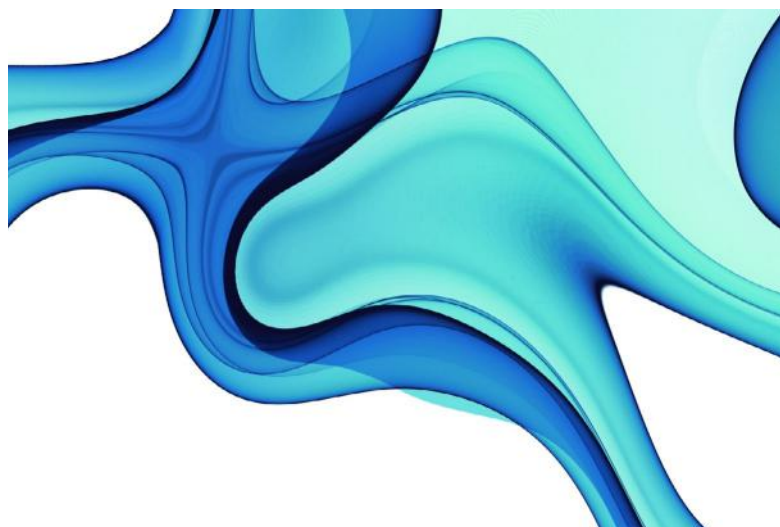
成立时间: 2017 年

创始人: Niels Behrendt、Lars Engelholm、
Christoffer Nielsen、Henrik Stage

总部: 丹麦哥本哈根

投资者

- Gilde Healthcare
- HealthCap
- Novo Holdings
- Pontifax Venture Capital
- RA Capital Management
- Ysios Capital



- STS 是主要项目的靶点，预计将于 2024 年底进行首例患者给药。
- 第二个管线资产将在 2024 年年中进入候选药物提名和 IND 申报前工作阶段，其它资产处于研究阶段。

该公司的平台将如何造福患者及其护理人员？

- Adcendo 的目标是成为开发 FIC ADC 的行业领导者，致力于解决具有高度未满足需求的癌症适应症。
- 公司的愿景是最终以副作用更少的靶向、个性化治疗策略取代传统的化疗

资金和赠款

2023 年 4 月:

A 轮延期融资 (3100 万欧元), 由 Pontifax Venture Capital、Novo Holdings 和 Ysios Capital 领投, RA Capital Management、HealthCap 和 Gilde Healthcare 参投

2021 年 4 月:

A 轮融资 (5100 万欧元), 由 Novo Holdings 的早期投资和公司创建团队 Novo Seeds 和 Ysios Capital 领投 Glide Healthcare、HealthCap 和 RA Capital Management 参投

研发活动

- 该公司主导的 uPARAP ADC 资产已在多个靶点适应症中产生了体内概念验证数据, 使用了多种作用机制 (MoA), 包括 CDX 和 PDX 模型。该项目目前处于 IND 申报阶段。
- 公司计划于 2024 年底之前启动其首个针对 STS 的 uPARAP 靶向 ADC 的 I 期临床研究。
- 公司还计划在 2024 年中之前, 在其第二个项目中, 提名一个针对上皮癌 FIC 靶点的开发候选药物。
- 其他 FIC ADC 靶点和资产正处于非临床开发阶段。

知识产权状态和专利申请

- 未披露

66

“我们认为 ADC 处于肿瘤学创新领域的前沿, 随着下一代 ADC 技术和资产不断推进临床试验, 治疗模式也将发生改变。Adcendo 致力于推动并参与这一变革, 开发一流的 ADC 药物, 为高度未满足需求适应症的癌症患者提供新颖、更优的治疗选择。”

Michael Pehl, Adcendo ApS 首席执行官

99

Araris Biotech AG

Araris Biotech 从苏黎世联邦理工学院 (ETH Zurich) 和保罗谢尔研究所 (Paul-Scherrer-Institute) 剥离出来, 专注于癌症治疗领域, 利用其专有的偶联技术和连接子 - 有效载荷平台, 高效地开发和推进下一代 ADC 药物。

Araris 的专有 ADC 连接子技术使药物偶联变得简单 (一步即可完成) 且具有位点特异性, 并能够稳定地容纳不同的药物载荷组合, 同时不改变抗体的药代动力学特征, 从而获得具有高治疗窗口的 ADC。该公司有意向与制药公司开展合作, 利用其偶联技术和连接子 - 有效载荷平台, 针对合作伙伴提供的靶点开发新型的下一代 ADC。

合作伙伴

学术机构

苏黎世联邦理工学院

保罗谢尔研究所 公司成立后一直保持合作关系

企业

Taiho Pharmaceutical Co

Araris 与其合作, 利用其专有的连接子偶联平台, 针对 Taiho Pharmaceutical Co 提供的未公开靶点, 生成新型 ADC

这家公司的突出之处是什么?

- Araris 用于即用型抗体的 ADC 技术, 能够以位点特异性的方式, 将有效载荷高效偶联到任何现成抗体上, 无需对抗体进行工程改造, 一步即可完成, 简单易用。其药物与抗体比率 (DAR) 高达 8, 并且无需使用聚乙二醇 (PEG) 等溶解度增强剂。
- Araris 是开发携带具有不同作用机制的双重或三重有效载荷的 ADC 的先驱, 旨在克服癌症耐药性和异质性。
- 迄今为止, 在临床前研究中, Araris 的 ADC 已显示出优异的稳定性和生物物理特性, 在血液中没有有效载荷损失、连接子裂解或脱偶联, 有助于最大限度地有效载荷传送至肿瘤。

公司简介

成立时间: 2019 年

创始人: Dragan Grabulovski, Philipp Spycher, Isabella Attinger-Toller, Martin Behe, Roger Schibli

总部: 瑞士苏黎世 Au 区

投资者

- 4BIO Capital
- Pureos Bioventures
- VI Partners
- Redalpine
- Samsung Ventures
- Schroder Adveq
- btov Partners
- Institute for Follicular Lymphoma Innovation
- Wille Finance

- 在与多种 ADC 药物进行的头对头动物模型研究中, 使用 Araris 的 ADC 技术创建的新一代 ADC 药物即使在低剂量下也表现出更高的疗效以及出色的耐受性, 从而显著提高了治疗指数。

该公司的平台将如何造福患者及其护理人员?

- Araris 的技术能够开发出疗效更佳、毒性更低的 ADC 药物, 有望为多种癌症患者带来优于现有 ADC 治疗选择。

资金和赠款

2023 年 5 月:

获得 Innosuisse 的加速赠款资助 (250

2023 年 4 月:

通过三星生命科学基金获得金额未披露金由三星生物制剂和三星 C&T 共同创投资公司管理

2022 年 10 月:

完成 A 轮融资 (2400 万美元), 由 4E

Bioventures 领投, Redalpine、Schroder Adveq、VI Partners、btov Partners、the Institute for Follicular Lymphoma Innovation 和 Wille AG 参投

2020 年 10 月:

完成 1270 万瑞士法郎的种子轮融资由 Pureos Bioventures 领投, 4BIO Capital、btov Partners、Redalpine、Schroder Adveq 和 VI

Partners 参投

2019 年 8 月:

种子轮融资, 获 250 万瑞士法郎资金, Redalpine、Schroder Adveq 和 VI Partners 参投

2019 年 6 月: 荣获 Venture Kick 奖 (13 万瑞士法郎)

研发活动

- 该公司的 ADC 产品线目前处于临床前研究阶段。
- 部分 ADC 已在非人类灵长类动物 (NHP) 中完成表征。
- 该公司于 2023 年第一季度公布了一款以 MMAE 为有效载荷、靶向 Nectin-4 的新型 ADC 的临床前数据, 并于 2024 年第一季度公布了两种新型双重拓扑异构酶抑制剂 (TOP1i) ADC 的临床前数据, 这两种 ADC 使用两种靶向 HER2 和 NaPi2b 的 TOP1i 作为有效载荷。

知识产权状态和专利申请

- Araris Biotech 已就其技术和 ADC 资产提交了多项专利申请。
- 多项专利已在主要市场获得授权。

66

“我们相信, 我们正处于释放 ADC 全部潜力, 造福各类癌症患者的最前沿。我们的 ADC 偶联技术和连接子 - 有效载荷平台使我们能够高效地生成 ADC, 与迄今为止已在临床前研究中获批的多种 FDA ADC 相比, 这些 ADC 已显示出显著提高的疗效和安全性。我们期待继续推进能够递送多种药物有效载荷以对抗实体瘤的新一代 ADC 产品线。”

Philipp Spycher, PhD; Araris Biotech 首席科学官兼创始人

99

GO Therapeutics

GO Therapeutics 利用糖蛋白组学的最新进展，采用基于平台的方法开发针对清晰糖蛋白癌症靶点的抗体疗法。

通过这种方法，该公司正在开发针对难治性靶点的新型多模式 FIC 癌症疗法。

合作伙伴

学术机构

哥本哈根大学

宾夕法尼亚大学

一项针对多种实体瘤表达的 CD44v6 上癌症特异性糖蛋白的 CAR-T 联合研究

企业

Xyphos Biosciences Inc (安斯泰来制药公司子公司)

通过战略研究合作和许可协议，旨在开发对两种不同糖蛋白靶点具有高亲和力的新型免疫肿瘤疗法，并将这些抗体应用于一系列治疗方式

罗氏

与其签订许可协议，开发和商业化一种新型糖靶向双特异性抗体

这家公司的突出之处是什么？

- O-糖蛋白与截短的 O-聚糖在正常组织中不存在，但存在于 60-80% 的人类上皮癌中，这使其成为可行的治疗靶点。
- 该公司已绘制了 700 多个代表健康组织和肿瘤组织的组织核心中截短 O-聚糖的表达图谱，结果表明，截短 O-聚糖的表面表达仅限于上皮来源的癌症，这使得与癌症相关的截短 O-聚糖 Tn 和 STn 成为治疗人类癌症的有吸引力的免疫靶点。

公司简介

成立时间: 2014 年

创始人: Constantine Theodoropoulos、
Hans Wandall

总部: 美国马萨诸塞州剑桥市

投资者

· Salubris Pharmaceutical Limited

- 基于这些信息，GO Therapeutics 正在开发一系列新型癌症特异性、高效、广谱疗法，这些疗法既有自主研发，也有与生物制药合作伙伴合作开发。
- 该公司的产品线包括针对实体瘤和细胞外基质 (ECM) 的 ADC GO-13C3、GO-8H3、GO-STn 和 GO-C15，以及针对实体瘤的多个处于早期阶段的 T 细胞双特异性抗体 (TCB)、CAR-T 细胞和免疫因子疗法。

该公司的平台将如何造福患者及其护理人员？

- 该公司主打的“高度特异性”肿瘤靶标有望催生出治疗指数更高的癌症疗法，在提升免疫疗法疗效的同时最大程度减少对健康组织的损伤。
- 选择性靶向 O-糖蛋白可以为患有多种癌症的患者提供更多治疗选择。
- GO Therapeutics 寻求建立合作伙伴关系，利用其平台方法加速将治疗方案推向患者。

资金和赠款

2017 年 9 月:

获得 Salubris Pharmaceutical Limited
500 万美元独立投资

研发活动

- GO Therapeutics 持续发现新的糖蛋白靶点 / 抗体, 这些靶点 / 抗体是新型 ADC 和细胞疗法的基础, 截至 2024 年初, 其中 5 种已进入 IND 申报阶段的研究。

知识产权状态和专利申请

- GO Therapeutics 全资拥有 8 个专利系列, 这些专利系列至少在美国、欧洲、日本、中国大陆、韩国、澳大利亚和加拿大拥有对应专利。
- 该公司共同拥有一项尚未公开的专利系列。

“

令人沮丧的临床现实是, 由于缺乏合适的靶点, 强效且有可能治愈癌症的疗法止步不前。GO 正在挖掘糖蛋白靶点的富矿, 以寻找极其精准的新型靶点, 从而掀起下一波癌症治疗的浪潮。基于 GO 的 ADC 具备在不产生使人衰弱的靶点和脱靶毒性的情况下实现完全缓解的潜力。”

Constantine Theodoropoulos, GO Therapeutics 首席执行官兼联合创始人

”

Heidelberg Pharma AG

Heidelberg Pharma 利用其专有的 ADC 载荷技术 (ATAC[®] 技术) 开发了名为 ATAC 的 ADC, 该 ADC 使用基于鹅膏蕈碱的化合物作为有效载荷。

该公司是全球首家将鹅膏蕈碱 (一种鹅膏毒素类天然毒物, 存在于毒鹅膏菌中) 用于癌症治疗的公司。鹅膏蕈碱具有一种独特的生物作用机制, 通过抑制 RNA 聚合酶 II 发挥作用, 从而导致细胞凋亡。

公司简介

成立时间: 2014 年
总部: 德国拉登堡

投资者

• Heidelberg Pharma (一家上市公司, 在法兰克福证券交易所主板市场上市)
• Dietmar Hopp Biotech Holding • 华东医药 • Freefloat

合作伙伴

学术机构

斯特拉斯堡大学

欧盟资助的 TACT 项目, 该项目旨在对 11 名早期研究人员进行抗癌疗法 (特别是 ADC) 领域的培训, 以培养新一代专家

明斯特大学

PHioniC 项目是一个关于 pH 值和离子转运蛋白在胰腺癌中作用的创新培训网络

热那亚大学

NTEGRATA 联盟, 旨在开发新的 NAD 生物合成和 NAD/ 核苷酸信号抑制剂, 评估新疗法在临床前模型中的药理学和毒性, 并在相关的体内癌症模型中开发新生成药物的概念验证

纽约州立大学宾汉姆顿大学

一项关于新型专有免疫刺激技术平台的研究和独家选择协议, 该平台包括有效的全新免疫刺激化合物和用于将这些化合物特异性分选至肿瘤组织的 ADC 技术

亥姆霍兹联合会马克斯·德尔布吕克分子医学中心

涵盖多种 BCMA 抗体的选择协议

弗莱堡大学

从该大学获得了几种前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 特异性抗体的许可协议

印第安纳大学医学院

海德堡大学医院

德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心

一项关于 α - 鹅膏蕈碱针对具有 17p 缺失肿瘤的联合临床前研究

企业

HealthCare Royalty

与 HealthCare Royalty 签署版税购买协议 (HCRx)，出售 Zircaix®(TLX250-CDx, 89Zr-DFOgirentuximab) 未来全球销售的部分版税，Zircaix® 是一种用于诊断和管理透明细胞癌的放射性药物正电子发射断层扫描 (PET) 显像剂

华东医药

与其签署独家授权协议，授权其在多个亚洲国家 / 地区 (不包括日本) 开发和商业化 HDP-101 和 HDP-103，此外还拥有另外两款候选药物的独家优先选择权

武田药品工业株式会社

使用武田制药专有产品组合中的抗体开发使用鹅膏蕈碱作为

有效载荷的 ADC 的独家研究协议

RedHill Biopharma Ltd

RedHill Biopharma Ltd 签署了一项关于 upamostat (RHB-107) 在全球除日本以外地区的使用许可协议，upamostat 是一种用于治疗肿瘤的口服 uPA/ 丝氨酸蛋白酶抑制剂

Telix Pharmaceuticals Limited

公司签署了一项关于诊断性抗体 TLX250-CDx 的许可协议，TLX250-CDx 是一种用于肾细胞癌的放射性标记抗体吉妥单抗 (Zircaix)

公司已获得诊断性抗体 TLX250-CDx (一种抗体吉仑单抗的放射性标记形式) 的许可协议，用于肾细胞癌 (Zircaix) 的诊断

这家公司的突出之处是什么？

- Heidelberg Pharma AG 作为一家 ADC 开发商，其雏形形成于 2014 年 WILEX AG 与 Heidelberg Pharma Research GmbH 的合并。WILEX AG 是一家专注于肿瘤学和抗体的生物制药公司，而 Heidelberg Pharma Research GmbH 则专注于 ADC 技术的开发。
- 通过多年的研发，Heidelberg Pharma 公司开发出专有的 ATAC 技术，并以此生产出以鹅膏蕈碱为有效载荷的 ATAC ADC 药物。
- 与最终诱导细胞凋亡的鹅膏蕈碱相比，迄今为止开发的化疗药物 (包括其他 ADC) 要么作为“纺锤体毒素” (微管蛋白抑制剂) 发挥作用，要么通过与 DNA 结合发挥作用，这使得它们依赖于细胞分裂。RNA 聚合酶 II 抑制可以突破耐药性，杀死分裂和休眠的肿瘤细胞。后者通常不受当前化疗药物和 ADC 的影响，并且已知会驱动肿瘤再生和转移。
- 该公司专有的 ATAC 包括其领先的临床候选药物 HDP-101 (一种用于治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤的 BCMA-ATAC)、HDP-102 (一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的靶向 CD37 的 ATAC) 和 HDP-103 (一种用于治疗前列腺癌的 ATAC)。
- 各类检查了给药途径 (皮下 [SC] 与静脉注射) 对不同 ATAC 的药代动力学、耐受性和有效性的影响，结果表明，SC 给药不仅改善了 ATAC 的药代动力学特征，而且还可以提高治疗指数。由于鹅膏蕈碱独特的物理化学性质，ATAC 似乎是唯一具有皮下给药潜力的 ADC；基于目前可用有效载荷的其他 ADC 会导致严重的局部反应，从而限制了皮下给药的使用。
- 临床前试验表明，ATAC 即使对静止肿瘤细胞也显示出高效性，并且能够克服常见的耐药机制。
- 公司在其自身的开发组合中开发候选药物，直至早期临床阶段，以证明其在患者中的适用性和疗效。
- HDP-101 是公司基于与亥姆霍兹联合会马克斯·德尔布吕克分子医学中心 (MDC) 签署的 BCMA 特异性抗体许可协议，进行生产、优化和临床前验证的分子之一。
- 当 Heidelberg Pharma 将其技术平台授权给其他制药公司开发其自有的 ATAC 时，合作伙伴将提供与鹅膏蕈碱偶联的特定抗体，并进行所有临床前和临床 ATAC 开发工作。
- 该公司已展现出将候选药物推进临床试验的能力，随后其授权合作伙伴可以顺利完成监管申报和获批。
- Heidelberg Pharma 还在开发另一种使用有效载荷依喜替

康（一种拓扑异构酶 I 抑制剂）的 ADC 技术平台。

- 该公司预计，继 2023 年取得成功的业务表现以及其主要候选产品 HDP-101 在治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤的 I 期 /IIa 期首次人体临床试验中取得进展之后，2024 年将是转型之年。

该公司的平台将如何造福患者及其护理人员？

- Heidelberg Pharma 的 ADC 技术提供了治疗指数更佳、副作用可能更少的治疗选择。
- 多发性骨髓瘤是该公司主要候选药物的靶点，作为最常见的骨癌和骨髓癌类型，目前对于多发性骨髓瘤仍缺乏安全有效的治疗手段。
- 与静脉给药相比，通过皮下给药的 ATAC 具有更佳的药代动力学分布和更高的治疗指数，可以为患者提供比目前市售 ADC 更便捷的给药方式。

资金和赠款

2022 年 2 月：

获华东医药股份有限公司 8000 万欧元股权融资

2021 年 6 月：增资 2000 万欧元

2020 年 4 月：增资 1440 万欧元

2019 年 9 月：

获得欧盟欧洲培训网络 (ETN) MAGICBULLET 项目的研究资助

研发活动

- Heidelberg Pharma 正在进行的 HDP-101 I 期 /IIa 期临床试验正在进入第 6 组。
- HDP-101 于 2024 年 3 月被 FDA 授予治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤的孤儿药资格。
- HDP-102 和 HDP-103 处于临床前研究阶段。
- 公司还在开展一项名为 HDP-201 的研究项目，旨在针对胃肠道肿瘤开发新疗法。
- 临床前测试结果显示：

ATAC 与免疫检查点抑制剂联合使用可发挥协同作用
ATAC 诱导免疫原性细胞死亡，从而激活免疫系统
与 ADC 药物 ENHERTU 相比，HER2-ATAC 在低剂量单次给药后展现出更优的活性，并可使肿瘤完全缓解

重复使用 ATAC 治疗后，患者耐受性良好，且不影响疗效，这表明 ATAC 可优化实际治疗方案，并为其临床成功提供支持

鹅膏蕈碱对伴有 17p 缺失的肿瘤具有高效性

知识产权状态和专利申请

公司拥有超过 500 项已授权和正在申请的专利，涵盖以下方面：

- 定点 ATAC 偶联物，其包含一种基因工程抗体，Heidelberg Pharma 专有的鹅膏蕈素有效载荷可通过特异性连接子与之偶联（欧盟、美国）
- 从德克萨斯大学系统（代表 MD 安德森癌症中心）获得独家授权，涉及 RNA 聚合酶 II 缺失患者的诊断和治疗方法（美国）
- α - 鹅膏蕈碱和鹅膏蕈碱衍生物的重要合成结构单元的化学合成（欧盟）

66

“我们的有效载荷与众不同。它具有一种从未应用于癌症治疗的作用机制，并且以一种真正意义上不受细胞周期限制的方式发挥作用，这意味着它对分裂期和休眠期肿瘤细胞都具有同样的效力。我们的目标不仅是缩小肿瘤体积，还要杀死那些很大程度上逃避了现有疗法并已知会导致肿瘤复发和转移的癌症干细胞。这种方法有可能在临床上获得更深层、更持久的疗效，并有望彻底治愈患者。”

Andreas Pahl 教授，Heidelberg Pharma 首席执行官

99



Pheon Therapeutics

Pheon Therapeutics 致力于通过研发新的肿瘤靶点和独有的连接子 - 有效载荷技术, 将抗体偶联药物 (ADC) 的优势惠及更多患者。

该公司采用系统性的 ADC 开发方法, 利用其内部和授权的技术平台套件来生成 ADC 结构, 这些结构针对每个靶点进行了优化, 以确保安全性和有效性, 从而治疗各种难治性癌症。在其强有力的临床前数据的支持下, 该公司针对实体瘤的主导项目 PHN-010 将于 2024 年进入临床阶段。

合作伙伴

学术机构 未披露

企业

北京百奥赛图基因生物技术有限公司

根据合作协议, Pheon 将开发和商业化一种基于百奥赛图利用其专有的 RenMice™ 平台开发的抗体的 ADC 药物

这家公司的突出之处是什么?

- 该公司预计 2024 年将成为转型之年, 因为它将成为一家临床阶段公司。
- 其 ADC 结构使用新型和经临床验证的单克隆抗体, 并结合其专有平台的有效载荷或现成的连接子 - 有效载荷。

公司简介

成立时间: 2015 年

创始人: David Thurston、Paul Jackson

总部: 英国伦敦和美国马萨诸塞州波士顿

投资者

- Atlas Venture
- BVF Partners
- Brandon Capital
- Lightspeed
- Forbion
- Perceptive Advisors
- Research Corporation Technologies (RCT)

- 该公司的首批三个项目基于一个全新靶点, 该靶点在多种实体瘤类型中广泛过度表达。
- PHN-010 是其将于 2024 年进入临床试验的主要候选药物, 它基于这种特殊的、新型的泛肿瘤靶点和专有的 DAR8 TOP1i 连接子 - 有效载荷, 具有前所未有的临床前治疗指数。

该公司的平台将如何造福患者及其护理人员?

- 公司开发 ADC 的方法, 包括新型肿瘤靶点的配对和专有的连接子 - 有效载荷技术, 有可能为实体瘤患者提供疗效更佳、耐受性更高的治疗选择。



资金和赠款

2024 年 5 月:

B 轮融资 (1.2 亿美元), 由 TCGX 领投, BVF Partners、Lightspeed Perceptive Advisors、Atlas Venture、Brandon Capital、Forbion 和 Research Corporation Technologies (RCT) 参投

2022 年 9 月:

A 轮融资 (6800 万美元), 由 Brandon Capital、Forbion 和 Atlas Venture 领投, RCT 参投

知识产权状态和专利申请

- Pheon 广泛的知识产权组合涵盖了其基础技术平台以及整个 ADC 及其组件。

研发活动

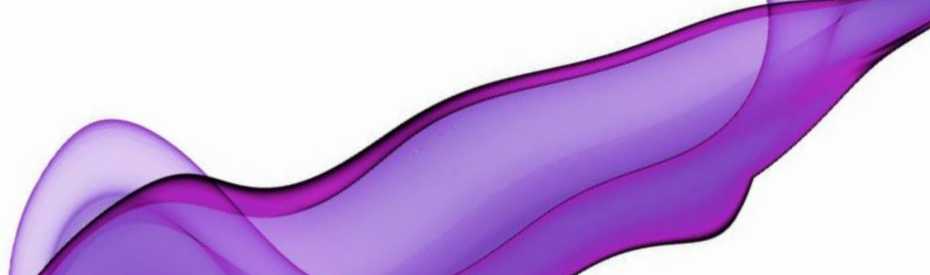
- 该公司领先项目 PHN-010 的临床前数据表明, 该药物在体内具有良好的疗效和 NHP 安全性, 并且靶点在肿瘤和健康组织中均有广泛表达。
- 其他针对实体瘤的在研项目正在进行临床前评估。

66

“Pheon 致力于为日益重要的抗体偶联药物领域做出独特贡献, 并用于治疗实体瘤。我们相信创新驱动差异化。我们追求的不是患者疗效的边际改善, 而是对患者及其亲人意义重大的疗效和安全性突破。”

Cyrus Mozayeni, MD; Pheon Therapeutics 首席执行官

99



Tallac Therapeutics Inc

Tallac Therapeutics 的新一代抗体偶联药物 (ADC) 技术使用新型寡核苷酸作为有效载荷, 研发出抗体 - 寡核苷酸偶联物 (AOC), 将治疗机制拓展至细胞毒性药物以外。

该公司的新型 Toll 样受体激动剂抗体偶联物 (TRAAC) 平台为其免疫治疗候选药物的产品线奠定了基础。这些候选药物使用强效的 Toll 样受体 (TLR9) 激动剂 (T-CpG), 可在肿瘤微环境中实现靶向免疫激活。公司对其平台持开放态度, 欢迎洽谈临床合作和授权事宜, 同时也欢迎合作伙伴利用该平台开发新的 AOC。

合作伙伴

学术机构 未披露

企业

ALX Oncology

与 Tallac Therapeutics 合作开发第二个项目 ALTA-002 (SIRPα TRAAC), 用于治疗实体瘤

这家公司的突出之处是什么?

- 公司的创始人和团队在生物制剂的发现和开发方面拥有丰富的专业知识。
- Tallac Therapeutics 是少数几家成功开发 AOC 的公司之一, 也是第一家将 AOC 应用于肿瘤治疗并进入临床阶段的公司。
- 该公司的 TRAAC 平台利用位点特异性偶联技术, 可以精确控制偶联 T-CpG 分子的位置和数量, 从而能够对偶联物的活性进行微调。

公司简介

成立时间: 2020 年

创始人: Hong Wan、Corey Goodman、
Jaume Pons、Curt Bradshaw

总部: 美国加利福尼亚州伯林格姆

投资者

- Lightstone Ventures
- Morningside Venture
- 经纬创投
- venBio Partners
- Merck

- 该公司最先进的项目 TAC-001, 在一期实体瘤研究中已显示出免疫细胞激活、单药活性以及总体良好的耐受性和安全性。

该公司的平台将如何造福患者及其护理人员?

- Tallac 的 AOC 分子搭载免疫激动剂有效载荷, 有望在肿瘤治疗领域成为毒性更低、疗效更持久的精准药物。
- TAC-001 对标准治疗 (PD-1 和 CTLA 抑制剂) 耐药或复发的黑色素瘤患者表现出良好的单药临床活性, 这可能预示着 TAC-001 能为这类治疗选择有限的患者带来显著的临床获益。

资金和赠款

2020 年 12 月:

A 轮融资 (6200 万美元), 参与方包括 venBio Partners、Morningside Venture、Lightstone Ventures、Matrix Partners China 和 MRL Ventures Fund

知识产权状态和专利申请

- 公司已获得和正在申请涵盖其核心技术平台（连接子 / 定点偶联和新型寡核苷酸有效载荷）以及源自该平台的产品候选药物 COM 的专利。

研发活动

- TAC-001 (通过 CD22TLR9 激动剂激活 B 细胞) 目前正处于实体瘤 I 期研究阶段。
- 临床前数据表明, TAC-001 与癌症疫苗联合使用可以显著提高抗肿瘤疫苗的疗效。
- ALTA-002 (通过 SIRP α TLR9 激动剂靶向肿瘤和树突状细胞) 是该公司的第二个项目, 将于 2024 年进入首次人体试验 (FIH)。
- TAC-003 正处于实体瘤 IND 申报阶段。临床前数据表明, TAC-003 可以诱导强烈的免疫细胞活化, 从而产生针对 Nectin-4 阳性癌症的先天性和适应性免疫, 并展现出强大的单药抗肿瘤活性。
- 此外, 该公司还有其他项目处于研发阶段。

66

“Tallac 认为, 我们需要在传统 ADC 方法的基础上进行创新, 以开发出更安全、更持久疗效的药物。Tallac 的下一代 ADC 技术超越了细胞毒性药物, 能够选择性地 将寡核苷酸有效载荷传送到目标细胞和肿瘤部位, 以安全地驱动强效、靶向的治疗效果。我们很高兴看到免疫激动剂 ADC 的早期临床数据, 并将继续推进研发管线。”

Hong Wan, Tallac Therapeutics 总裁兼首席执行官

99

Tubulis

Tubulis 公司是从柏林莱布尼茨研究所和慕尼黑路德维希 - 马克西米利安大学 (LMU) 孵化而来, 旨在将 ADC 的真正治疗价值带给患者。

该公司将其对特定疾病的洞察力与其新颖的专有技术 (包括 Tub-tag® 和 P5 偶联平台) 相结合, 能够在其内部以及与合作伙伴共同开发的 ADC 中提供多样化的靶向分子和创新有效载荷。

合作伙伴

学术机构

柏林莱布尼茨研究所 (FMP)

慕尼黑路德维希马克西米利安大学 (LMU)

公司成立后一直保持合作关系

企业

百时美施贵宝

战略许可协议, 授权百时美施贵宝将 Tubulis 的 Tubutecan 载荷与其专有的 P5 偶联平台结合使用, 开发精选的多种高度差异化的 ADC, 用于治疗实体瘤

Oncoteq AQ

许可协议授权使用 Tubulis 潜在的“同类最佳”ADC TUB-010 (现为 TEQ102) 治疗 CD30 阳性淋巴瘤患者, 包括 T 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤患者

这家公司的突出之处是什么?

- Tubulis 的两项专有 ADC 技术源于其联合创始人 Christian Hackenberger 教授 (FMP)、Heinrich Leonhardt 教授 (LMU) 和 Dr. Jonas Helma-Smets 所在研究小组的科学发现。

公司简介

成立时间: 2019 年

创始人: Dominik Schumacher、Jonas Helma-Smets、Ingo Lehrke、Christian Hackenberger、Heinrich Leonardt
总部: 德国普朗拉格 - 马丁斯里德

投资者

- Andera Partners
- Bayern Kapital
- BioMed Partners
- coparion
- Deep Track Capital
- EQT Life Sciences
- Evotec
- Frazier Life Sciences
- Fund+
- High-Tech Gründerfonds (HGTF)
- Nextech Invest Ltd
- OCCIDENT
- Seventure Partners

- 基于经验丰富的团队对该技术的深刻理解, 该公司具有独特的优势, 能够整合过去 20 年的 ADC 知识, 并围绕所有 ADC 组件进行创新: 抗体、连接子和有效载荷。
- Tubulis 差异化的平台技术套件解决了 ADC 药物稳定性和有效载荷驱动毒性的主要瓶颈, 并允许公司根据各自的适应症定制 ADC 药物的每个组件。
- Tub-tag 偶联平台可提高 ADC 的稳定性, 并最大限度地减少不必要的免疫反应。
- P5 偶联平台具有前所未有的连接子稳定性和化学灵活性, 可快速识别先导化合物。
- Tubulis 能够超越传统的有效载荷类别, 并通过新的化学基团扩展抗体偶联选项, 从而获得稳定的高药物抗体比率。
- Tubulis 计划利用最近的资金, 通过在美国设立子公司来扩大其企业版图。

该公司的平台将如何造福患者及其护理人员？

- 该公司开发 ADC 的方法能够将特定的抗癌药物递送至肿瘤部位，避免脱靶毒性，从而有可能延长治疗时间并最终改善患者生存期。
- Tubulis 及其合作伙伴致力于攻克治疗难度大的实体瘤，这类肿瘤通常治疗选择有限，且长期预后相对较差。
- 该公司的主要候选药物包括 TUB-040 和 TUB-030。其中，TUB-040 靶向肿瘤抗原 Napi2b，该抗原是卵巢癌和肺癌中一个已明确表征的靶点；TUB-030 则靶向 5T4，这是一种在实体瘤中经常过表达的抗原。这些癌症类型的治疗缺口在于缺乏安全、有效的方案来改善临床结果和生活质量。

资金和赠款

2024 年 3 月：

B2 轮融资规模扩大至 1.388 亿美元，由 EQT Life Sciences 和 Nextech Invest Ltd（代表其管理的一个或多个基金）共同领投，Frazier Life Sciences、Deep Track Capital、Andera Partners、BioMedPartners、Fund+、Bayern Kapital（通过其 ScaleUp-Fonds Bayern 基金）、Evotec、coparion、Seventure Partners、OCCIDENT 和 HTGF 参与了投资。Sciences、Deep Track Capital、Andera Partners、BioMedPartners、Fund+、Bayern Kapital（通过 ScaleUp-Fonds Bayern）、Evotec、coparion、Seventure Partners、OCCIDENT 和 HTGF 也参与了此次投资。

2022 年 5 月：

Andera Partners 领投了 B 轮融资（6300 万美元），Evotec、Fund+、Bayern Kapital（通过 Wachstumsfonds Bayern2）、BioMedPartners、coparion、HTGF、OCCIDENT 和 Seventure Partners 参与了此次投资。

2020 年 7 月：

A 轮融资（1070 万欧元），由 BioMedPartners 和 HTGF 共同领投，Seventure Partners、coparion、Bayern Kapital、OCCIDENT、私人基金及创始人参投。

知识产权状态和专利申请

- 公司拥有多个专有平台和项目，并受到广泛知识产权的保护。

研发活动

- 临床前概念验证数据表明，该公司的主导候选药物 TUB-040 和 TUB-030 即使在低靶点表达的肿瘤小鼠模型中也能产生有效且持久的反应。
- 该公司预计在 2024 年开始 I 期/II 期临床试验，包括剂量递增和剂量优化队列。
- 其他项目（TUB-050 和 TUB-060）目前处于药物发现阶段。

66

“我们专有的平台技术和内部专业知识是我们差异化蛋白质偶联药物产品线的基石。我们的目标是将 Tubulis 打造成全球 ADC 领域的领导者，并在转型为临床阶段公司的过程中，充分利用 ADC 的力量，为实体瘤患者带来切实的治疗价值。”

Dominik Schumacher, PhD;
Tubulis 首席执行官兼联合创始人

99



关键点

过去 5 年来, 围绕 ADC 的临床研究和交易活动激增, 这表明人们越来越认可此项技术在改变既往不可治愈癌症和其他难治性疾病治疗模式方面的潜力。

战略合作伙伴关系和明智的收购将推动这一技术的发展, 使其造福患者并取得商业成功:

- ADC 公司必须在一个日益拥挤的市场中脱颖而出。为了吸引投资者和合作伙伴, ADC 公司需要证明其平台和 / 或资产对治疗和竞争格局的独特影响力。
- 生命科学公司在评估资产时需要进行尽职调查。充分了解潜在合作伙伴平台的优势和局限性、差异化特征以及早期临床前数据, 对于确保平台和 / 或资产能够通过监管审查并被市场上的患者和医生所接受至关重要。
- 灵活的多靶点 ADC 平台可以创造多种机遇。ADC 平台不应局限于单一癌症类型, 而应着眼于多个

靶点或存在于多种癌症中的靶点, 这样才能惠及更多患者群体。

科睿唯安如何提供帮助?

全球医疗保健行业形势日益复杂, 发现、开发、资助和商业化能够改变患者生活的成功疗法是一项艰巨的任务。

科睿唯安致力于为全球生命科学公司提供支持, 助力其开发和商业化拯救生命的疗法。制药、生物技术和医疗技术领域的顶级交易撮合者和创新者通过我们的专业情报, 制定其投资组合和投资策略。如需详细了解科睿唯安如何帮助谈判双方做出明智的决策, 请参阅科睿唯安投资组合战略和业务发展解决方案。

了解更多

如需详细了解科睿唯安如何帮助谈判双方做出明智的决策, 请参阅科睿唯安投资组合战略和业务发展解决方案。



肺癌的疾病负担：从东南亚视角看

执行摘要

在东南亚地区，肺癌是导致癌症死亡的首要原因。近年来，精准肿瘤学的突破给晚期非小细胞肺癌（NSCLC）的诊断和治疗带来了变革。随着致癌驱动因素的不断发现，靶向治疗的应用愈发广泛。目前，靶向治疗和分子检测已被公认为肺癌治疗的未来发展方向。与此相关的大部分创新药物均已被证明兼具临床有效性和安全性。

靶向药物虽然前景广阔，但也面临着一系列挑战。其中，毒性、获得性耐药、获取途径和成本是需要解决的主要问题。此外，及时诊断和转诊至合格医疗机构的机会也严重不足。本白皮书重点阐述了东南亚地区针对 NSCLC 使用靶向药物时面临的显著问题，包括疾病负担和经济负担（重点关注不良事件的管理成本），并呼吁医学界团结发声，共同应对这些挑战。

本白皮书涵盖的 3 个关键主题如下：



东南亚地区的肺癌流行病学现状

在亚洲地区，预计肺癌的负担将在 2020 年至 2050 年间增加一倍甚至更多，这凸显了采取全面预防措施和医疗干预措施的紧迫性。

NSCLC 是全球男性癌症相关死亡的最常见原因，也是女性癌症死亡的第二大原因¹。

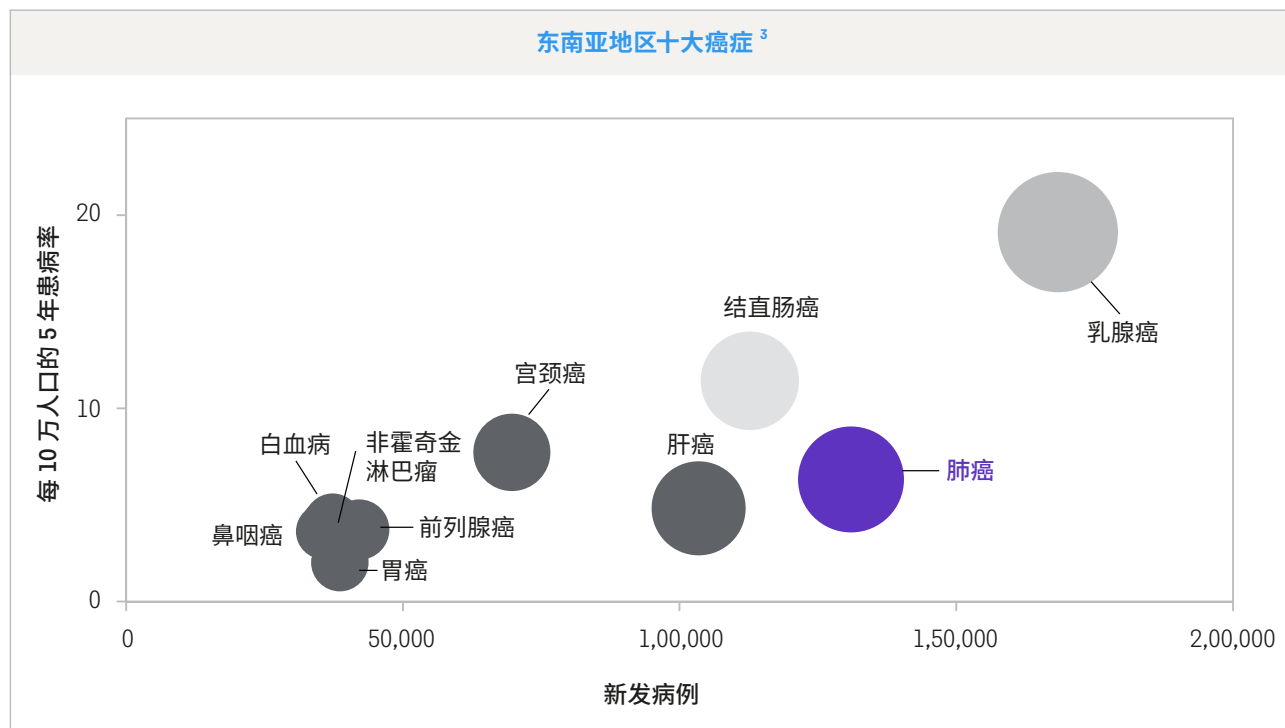
预计 2020 年至 2050 年间，亚洲地区的肺癌负担将增加一倍甚至更多²。

东亚是全球肺癌发病率和死亡率最高的地区。最新数据

显示，该地区每年新增的肺癌病例超过 101 万例，死亡人数超过 841,174 人²。

此外，预计到 2050 年，东亚地区肺癌的发病率和死亡率将分别达到 170 万和 150 万²，这使得 NSCLC 成为该地区一项主要的公共卫生问题，对区域内人口和医疗保健系统造成了日益严重的影响。

2022 年，肺癌是东南亚地区第二大常见的恶性肿瘤，也是癌症相关死亡的主要原因



肺癌是东南亚地区第二大常见的癌症，每年新增病例达 1,311,844 例³。更值得注意的是，该地区的肺癌发病率为每 10 万人 6.4 例，这一数据体现了肺癌给该地区带来的重大影响，使其跻身至该地区十大癌症第四位³。这些统计数字凸显了东南亚地区肺癌的严重负担，并强调了需要有效的预防、早期发现和治疗手段，以减轻肺癌对该地区公共卫生的负面影响。

EGFR 外显子 20 插入突变 在东南亚国家仍然相对罕见。

与携带常见 EGFR 突变的患者相比，携带 EGFR 外显子 20 插入突变的患者通常预后较差。

具体而言，携带 EGFR 外显子 20 插入突变的患者相较于携带常见 EGFR 突变的患者，死亡风险高出 75%，前者的中位总生存期 (mOS) 为 16.2 个月，而后者可达 25.5 个月。更令人担忧的是，这些携带 EGFR 外显子 20 插入突变的患者疾病进展或死亡的风险增加了 93%，这反映在其中位无进展生存期 (mPFS) 仅为 5.1 个月，而常见 EGFR 突变患者的 mPFS 为 10.3 个月^{4,5}。

5.2% *

EGFR 突变病例中 EGFR 20 外显子
插入突变的比例为 5.2%⁶



东南亚地区十大癌症⁵

	马来西亚	菲律宾	泰国	新加坡
NSCLC 病例数 ⁶	5,647	11,898	23,426	4,673
确诊病例	4,563	9,994	19,139	4,341
诊断率 (%) ⁶	80.8%	84.0%	81.7%	92.9%
无法切除及转移性病例	3,828	8,855	15,656	3,473
无法切除的转移率 (%) ⁶	83.9%	88.6%	81.8%	80.0%
非鳞状细胞癌病例	2,902	6,136	11,742	2,733
非鳞状细胞癌比例 (%) ⁶	75.8%	69.3%	75.0%	78.7%
EGFR 突变病例	1,335	3,436	6,458	1,449
EGFR 突变率 (%) ⁶	46.0%	56.0%	55.0%	53.0%
EGFR 检测率 (%) ⁶	99.0%	100.0%	96.0%	100.0%
外显子 20 插入病例	67	258	181	79
外显子 20 插入突变发生率 (%) ⁶	5.0%	7.5%	2.8%	5.4%
已治疗病例	58	201	161	71
治疗率 (%) ⁶	87.5%	78.0%	89.0%	90.0%

*% 是指马来西亚、菲律宾、泰国、新加坡这 4 个国家的平均值，不包括越南和印度尼西亚。

EGFR 外显子 20 插入突变的现行治疗方案

指南综合概述^{7,8}

针对具有特定基因突变,尤其是致敏性 EGFR 突变的 NSCLC 患者的一线治疗方案的综合概述 (医疗专业人员通常提及的 NCCN7 和 ESMO8)

晚期或转移性 NSCLC 的分子和生物标志物导向治疗

EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变	EGFR S768I、L861Q 和 / 或 G719X 突变	EGFR 外显子 20 插入突变
<p>一线治疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 奥希替尼 (首选) · 奥希替尼联合培美曲塞及铂类 (顺铂 / 卡铂) · 阿法替尼 · 厄洛替尼 · 达克替尼 · 吉非替尼 · 厄洛替尼联合雷莫芦单抗 / 贝伐珠单抗 (非鳞癌) <p>后续治疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 奥希替尼 (适用于经阿法替尼、达克替尼、吉非替尼或厄洛替尼方案治疗后出现疾病进展,且经再次活检证实存在 T790M 突变的患者) 	<p>一线治疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 阿法替尼 (首选) · 奥希替尼 (首选) · 厄洛替尼 · 达克替尼 · 吉非替尼 <p>后续治疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 奥希替尼 (适用于经阿法替尼、达克替尼、吉非替尼或厄洛替尼方案治疗后出现疾病进展,且经再次活检证实存在 T790M 突变的患者) 	<p>后续治疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 埃万妥单抗 -vmjw
<ul style="list-style-type: none"> · 如果在一线全身治疗前发现 EGFR 突变,奥希替尼是首选的一线治疗方案。 · 但是,如果在一线全身治疗期间检测到 EGFR 突变,医生可考虑以下选择: <ol style="list-style-type: none"> 1. 继续按计划进行全身治疗,包括维持治疗 2. 中断全身治疗,随后转换为奥希替尼治疗 (首选方案) 3. 中断全身治疗,随后转换为以阿法替尼、达克替尼、吉非替尼或厄洛替尼为基础的治疗方案 	<ul style="list-style-type: none"> · 如果在一线全身治疗前检测到 EGFR 突变,阿法替尼或奥希替尼是首选的一线治疗方案 · 但是,如果在一线全身治疗期间检测到 EGFR 突变,医生可考虑以下选择: <ol style="list-style-type: none"> 1. 继续按计划进行全身治疗,包括维持治疗 2. 中断全身治疗,随后转换为奥希替尼 (首选) 或阿法替尼 (首选) 或厄洛替尼或吉非替尼或达克替尼 	<ul style="list-style-type: none"> · 对于携带 EGFR 外显子 20 插入突变的晚期 / 转移性 NSCLC 患者,含铂化疗是首选的一线治疗方案 · 初始一线治疗后,评估肿瘤缓解情况,若出现疾病进展,则推荐使用埃万妥单抗继续治疗。

关键点

对于存在致敏性 EGFR 突变的晚期 / 转移性 NSCLC,指南推荐选择 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂作为一线治疗。对于在阿法替尼、达克替尼、吉非替尼或厄洛替尼治疗后出现疾病进展,且经检测 T790M 突变阳性的肿瘤,奥希替尼是首选的后续治疗药物。最后,对于 EGFR 外显子 20 插入突变阳性的转移性 NSCLC 患者,如果在全身治疗后出现疾病进展,建议将埃万妥单抗作为后续治疗选择。

EGFR 外显子 20 插入突变治疗中的关键未满足需求

目前迫切需要为携带 EGFR 外显子 20 插入突变的 NSCLC 患者开发新的治疗方法，这些新开发的方法应具有良好的疗效和可接受的安全性，以期显著延长患者的生存期，并改善其与健康相关的生活质量 (HRQoL)。

对治疗指南变更的熟悉度较低

1.

对治疗指南变更的熟悉程度低：

尽管临床指南已推荐针对 EGFR 外显子 20 插入突变使用的靶向治疗，但由于这类治疗方法尚属新颖且该突变较为罕见，因此医生尚未充分了解这些治疗选择，在一定程度上影响了其采纳率，并可能潜在地延缓了治疗的最佳时机。

现有药物的疗效欠佳

2.

疗效欠佳：

由于疗效欠佳，目前针对 EGFR 外显子 20 插入突变的晚期 / 转移性 NSCLC，尚无标准治疗方案 (SoC)。

携带 EGFR 外显子 20 插入突变的患者对 EGFR TKI 的反应欠佳⁹。化疗也不能提供持久的治疗益处（一线化疗的中位无进展生存期仅为 4.2 个月）¹⁰。

安全性特征不良

3.

安全性不良：

基于化疗的治疗方案属于非特异性、非选择性的细胞毒性治疗，这种疗法仅能适度延长患者的生存期，但会导致严重的毒性反应，从而导致患者 HRQoL 较差。



NSCLC 相关的社会心理负担

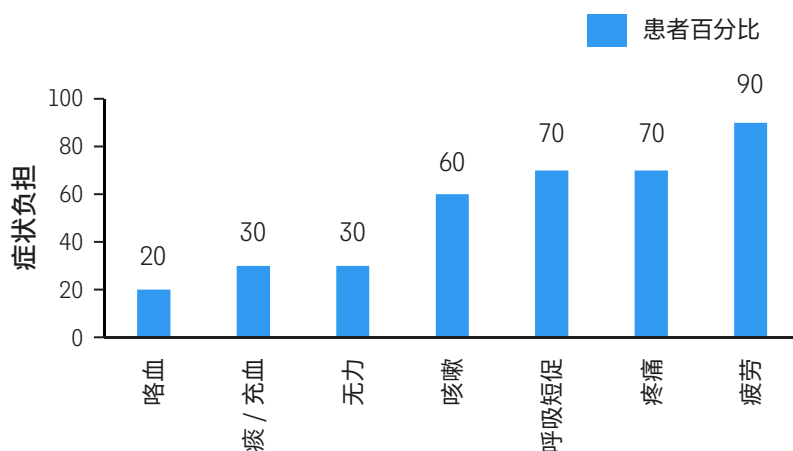
总体生存率固然仍是肺癌治疗的最终目标，但社会心理护理作为帮助患者应对疾病的手段，对患者及其日常生活的重要性也日益凸显。

生活质量负担

研究表明，NSCLC 会对患者的生活造成负面影响，导致其效用值降低，同时还削弱了他们的工作和活动能力。此外，这种负担还不可避免地护理人员造成了负面影响，他们表示，随着患者功能的恶化，护理人员自身的活动能力同样下降，并且承受了更重的负担¹¹。



EGFR 外显子 20 插入突变 NSCLC 患者的人文负担^{12,13}



心理影响

100%

的患者经历过心理或情绪上的影响

60%

的患者表示出对治疗、未来或财务状况的担忧/焦虑

EGFR (m+) = 表皮生长因子受体 (突变阳性); exon 20ins = 外显子 20 插入; NGS = 下一代测序; NSCLC = 非小细胞肺癌; PCR = 聚合酶链反应



针对 EGFR 外显子 20 插入突变的在研药物

外显子 20 插入突变的现行和新兴治疗方法¹⁴

药品名称	最高状态	监管机构认定	技术	公司
埃万妥单抗	注册	突破性疗法; 孤儿药	双特异性抗体 SC 制剂	Johnson & Johnson Pharmaceuticals (强生公司)
莫博替尼	注册 *	突破性疗法; 优先审查	TKI, 口服制剂	Takeda Pharmaceuticals (武田公司)
Zipalertinib (TAS6417)	2-3 期	突破性疗法	TKI, 口服制剂	Taiho Pharma (大鹏公司) Zai Lab (再鼎医药)
舒沃替尼 (DZD9008)	2-3 期	突破性疗法	TKI, 口服制剂	Dizal Pharma (迪哲公司)
伏美替尼	2-3 期	快速通道, 优先审查	TKI, 口服制剂	Arrivent Biopharma

埃万妥单抗: 埃万妥单抗是首个也是目前唯一一个具有免疫细胞导向活性的双特异性抗体, 能够同时靶向 EGFR 和 MET。通过在细胞外结合, 埃万妥单抗能够绕过与继发性 EGFR 突变相关的耐药机制, 并靶向 MET 扩增产生的耐药性¹⁵。

在接受过含铂化疗的患者中, 埃万妥单抗的中位总生存期 (OS) 为 22.8 个月, 中位无进展生存期 (PFS) 为 8.3 个月¹⁵。

埃万妥单抗具有良好的安全性。治疗相关的不良事件主要为

1-2 级 (16% 为 ≥ 3 级)¹⁵。首次输液后常出现短暂的输液反应 (IRR)(66%), 且通常不会复发¹⁵。

埃万妥单抗的与治疗相关停药率很低 (4%), 这意味着患者能够持续接受治疗, 并获得持久的缓解, 从而有效控制疾病进展, 其中 mDOR 为 11.1 个月¹⁵。

莫博替尼: 莫博替尼是首款获批用于治疗 EGFR 20 外显子插入突变的口服 TKI (SoC)。其口服给药的方式通常更受患者和医疗保健专业人员的青睐。

上述治疗方法有可能为医生和患者提供创新选择, 用于治疗具有 EGFRm 外显子 20 插入突变的非小细胞肺癌。

经济负担

东南亚地区在卫生筹资方面所面临的挑战

据估计,东南亚国家(印度尼西亚、马来西亚、菲律宾、新加坡、泰国和越南)在2017年的医疗卫生支出达到4,200亿美元,预计这一数字在未来20年将增长70%¹⁶。

造成这一趋势的原因包括人口老龄化、一些国家的吸烟率居高不下,以及久坐不动的生活方式和不良饮食习惯,这些因素共同导致了缺乏锻炼和肥胖率上升。

在东南亚地区,印度尼西亚、马来西亚、菲律宾和越南这四个国家的政府在医疗卫生方面的支出目前处于相对较低的水平,仅占GDP的1.1%至3.8%。相比之下,新加坡和泰国的支出较高,分别占GDP的4.9%和4.1%。然而,即便如此,这些国家的医疗卫生支出仍低于全球平均水平6%,也低于经合组织(OECD)国家7.7%的水平¹⁶。在医疗保健需求迅速增长的背景下,大多数东南亚国家政府仍在极力遏制医疗费用的上涨。

为了最大程度地降低未来高昂的治疗和护理费用,目前的重点已经转向慢性病(尤其是癌症)的早期诊断和有效治疗。许多东南亚国家的政府现在致力于提升预防和早期诊断能力,并推动医疗服务下沉到当地社区,而非集中在成本高昂的医院。

医疗保健的整体成本控制和资源有效利用至关重要,这包括系统性监测与管理不良事件相关的成本及其对生产力的影响。鉴于不良事件可能扰乱既定的癌症治疗计划,给患者带来严重的临床后果,并加剧疾病负担和经济负担,因此,对癌症治疗费用的全面评估不应单纯局限于治疗成本,还应涵盖不良事件带来的经济影响,因为这不仅是优化资源配置的关键,还可以确保癌症治疗的可持续性和有效性。

公私合作在这方面有可能发挥最大作用。私营部门可以做出重要贡献,不仅可以吸引急需的资金,还可以帮助提升高质量医疗保健服务的能力。

最后,若要制定有效的解决方案,不仅需要深化合作伙伴之间的沟通协作,还需要对体制框架进行改革创新,以确保问责制度的高效执行、资金的合理使用与效益最大化,以及风险和利润的共享。

新批准药物不良事件管理的重要性

ACTION 研究 (Asian CosTs In ONcology, 即亚洲肿瘤治疗费用研究) 对马来西亚、泰国、菲律宾、印度尼西亚、越南、柬埔寨、老挝和缅甸等东南亚国家肺癌诊断的经济影响进行了评估¹⁷。

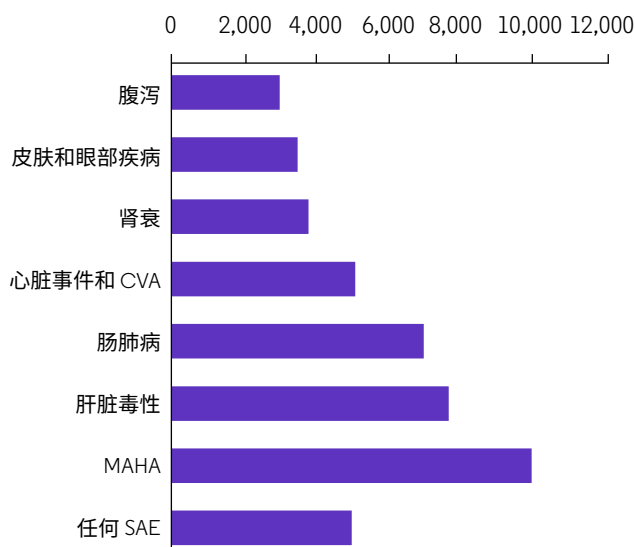
研究显示,48%的患者在一年内的自付费用等同于或超过其家庭年收入的30%¹⁷;这些费用包括医院和非医院的医疗保健费用,需要患者在接受医疗服务时直接承担,且无法通过保险获得报销。

此外,对于携带典型EGFR突变的NSCLC患者而言,严重不良事件的管理仍然是医疗资源利用和成本增加的主要推手¹⁸。

NSCLC患者的经济负担涵盖所有直接¹⁹和间接¹¹费用,包括治疗费用、工作效率损失以及护理人员所产生的费用。



调整后的平均成本差异 (2017年美元)



* 5% 水平的统计学显著性

CVA = 脑血管意外; ECOG PS = 美国东部肿瘤协作组体能状态; EGFR = 表皮生长因子受体; 外显子 20 插入突变 = 外显子 20 插入; MAHA = 微血管性溶血性贫血; NSCLC = 非小细胞肺癌; SAE = 严重不良事件; SLR = 系统性文献综述评价; TKI = 酪氨酸激酶抑制剂

间接成本

患者总体情况¹¹

 **37%** 工作障碍

 **53%** 活动能力受损

ECOG PS* 3/4 的患者

 **81%** 工作障碍

 **74%** 活动能力受损

晚期 NSCLC 患者的工资损失会导致间接成本负担，且该负担随疾病进展而增加。

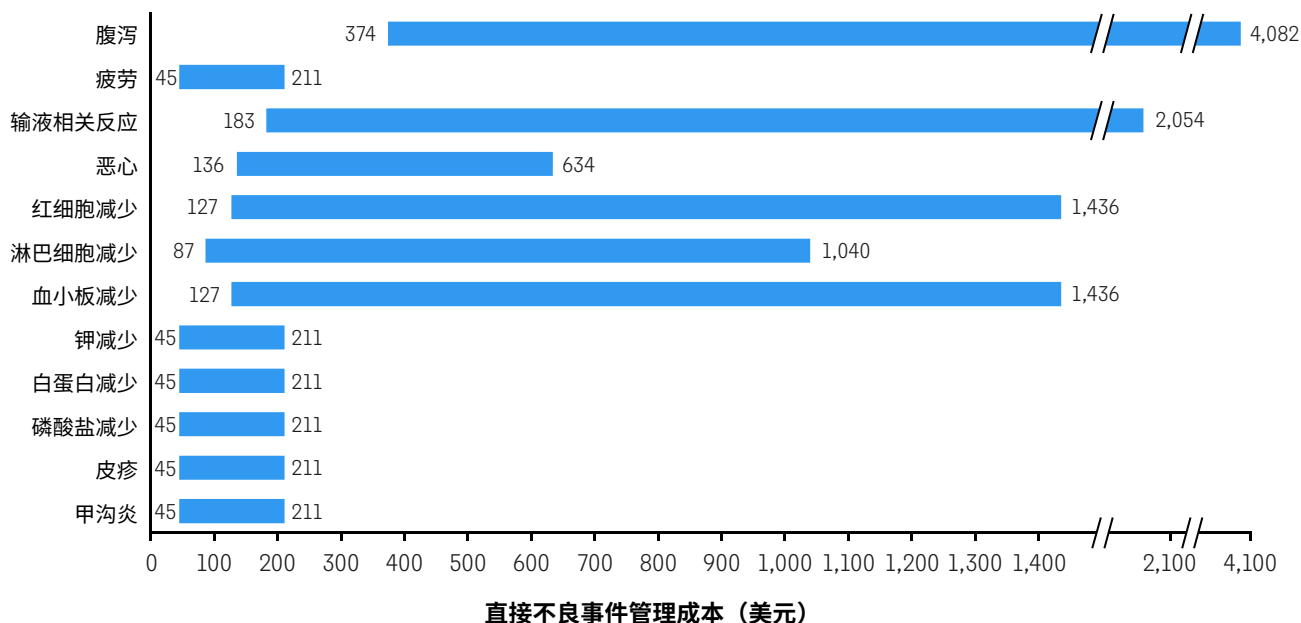
不良事件管理产生的直接和间接成本

为说明不良事件的管理成本，我们评估了两种最近被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的药物——埃万妥单抗和莫博替尼的相关成本，这两种药物用于治疗成人 EGFR 外显子²⁰ 插入突变型 NSCLC 时，具有不同的不良事件特征。

3/4 级不良事件的发生率

不良事件描述	埃万妥单抗 ¹⁹	莫博替尼 ²⁰
腹泻	3%	22%
输液相关反应	3%	
红细胞减少		4%
淋巴细胞减少	8%	15%
血小板减少		1%
疲劳	2%	4%
恶心	0%	4%
钾减少	6%	5%
白蛋白减少	8%	2%
磷酸盐减少	8%	
皮疹	4%	2%
甲沟炎	3%	1%



东南亚地区私人医疗机构中，每位患者不良事件管理的直接成本估计（美元）²¹

不太严重的副作用，如疲劳、恶心、皮疹、甲沟炎，以及诸如低钾、低白蛋白和低磷酸盐水平等某些实验室指标异常，通常可通过门诊治疗进行管理。然而，门诊管理的程度因国家而异，其中新加坡的不良事件直接费用相对较高。

此外，晚期 NSCLC 患者的间接成本显著，而且这些成本随着功能状态的恶化而增加，例如因工作 / 活动能力受损导致的生产力损失，以及接受非正式护理或需要护理人员而产生额外的费用。

不良事件管理成本及跨地区差异

按国家比较私营环境中管理埃万妥单抗与莫博替尼不良事件的总直接和间接成本²¹

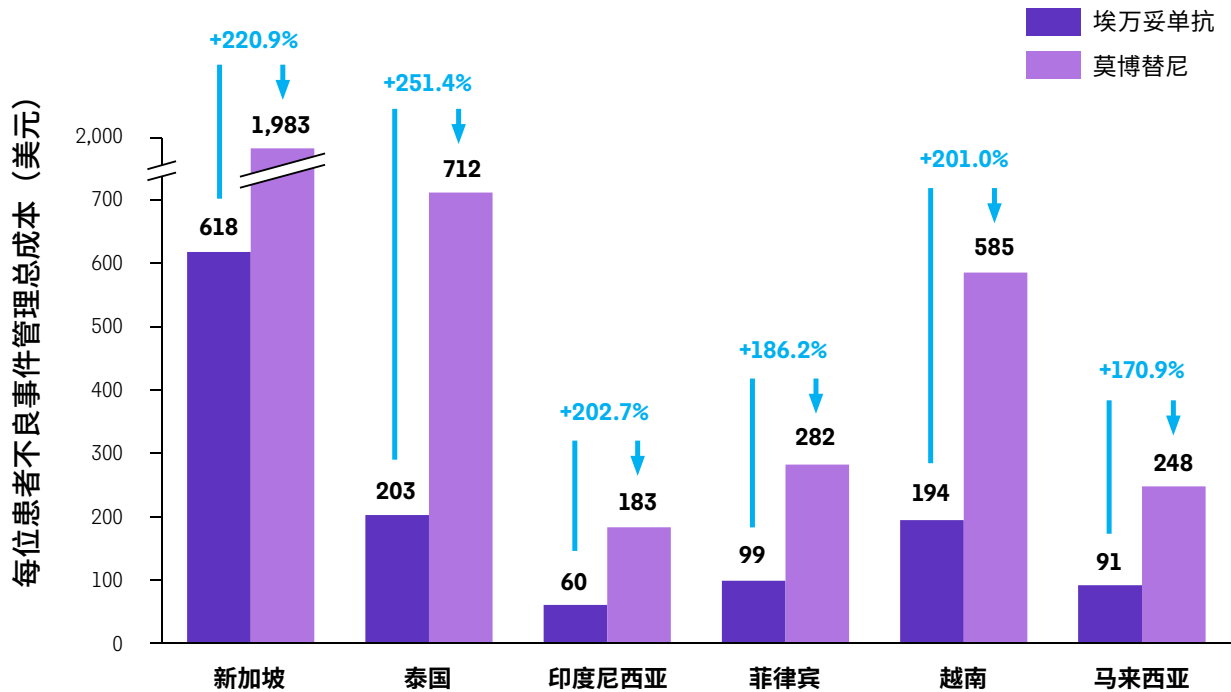
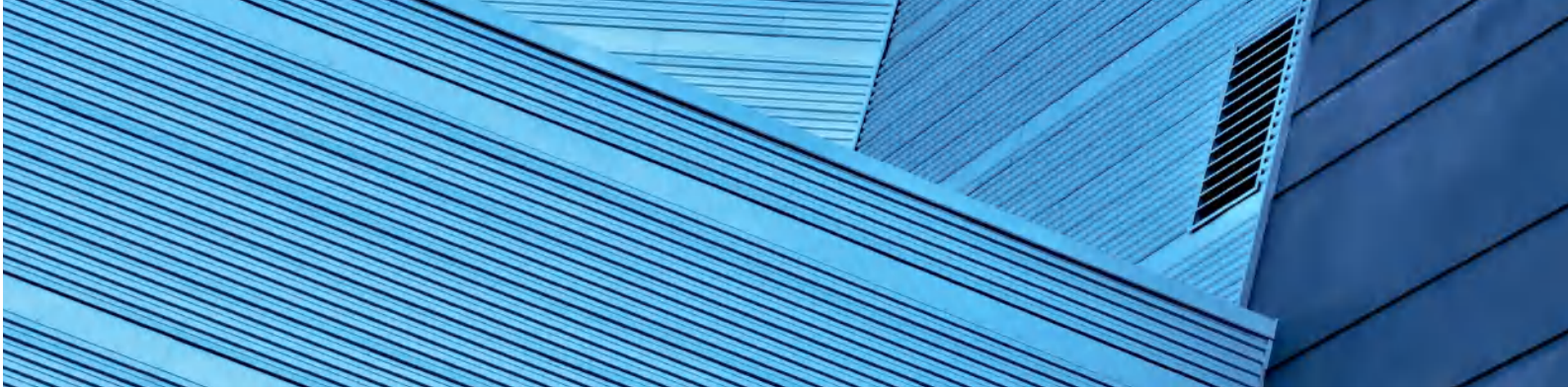
方法：

本分析依据埃万妥单抗和莫博替尼各自的处方说明书信息，收集了与这两种治疗方法相关的 3 级或 4 级不良事件的发生率数据。这些不良事件包括实验室指标异常（包括贫血、淋巴细胞减少症、血小板减少症、低白蛋白血症、低磷血症和低钾血症）以及腹泻、疲劳、输液相关反应、恶心、皮疹和甲沟炎。为了分析需要，我们假设这 12 种关键不良事件都需要专家就诊或住院治疗。

专家就诊和住院治疗（包括 ICU 和非

ICU 住院）的相关费用通过广泛参考从各种学术论文和期刊中提取的信息确定。我们利用每种事件的单位成本和发生频率，计算在每种治疗中管理各种不良事件所需的总成本。这些成本包括生产力损失和对患者的非正式护理的间接成本。需要注意的是，我们在计算中将不良事件管理成本视为一次性支出，并未纳入不良事件的发生日期。此外，所有成本均已经过调整，从而反应 2023 年的美元通胀。





在携带外显子 20 插入突变、且经铂类化疗后疾病进展的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中，埃万妥单抗与不良事件相关的成本相比莫博替尼更低。



行动呼吁

我们认为，东南亚医学界的统一呼声对于推动变革、改善对肺癌患者的支持和护理具有举足轻重的意义。

1.

通过利益相关者和社区教育，提高公众对肺癌及其影响的认识

2.

改善肺癌的医疗服务，加强肺癌管理的一致性，促进患者与医疗保健专业人员之间的共同决策

3.

倡导在国家卫生政策和临床指南中对肺癌赋予高优先级

4.

提高尤其是在早期阶段对肺癌检测重要性的认识

5.

团结东南亚医学界，共同推动变革，在改善患者护理的同时，提高医疗系统的成本效益

全球放射性药物市场在未来十年有望突破 130 亿美元大关

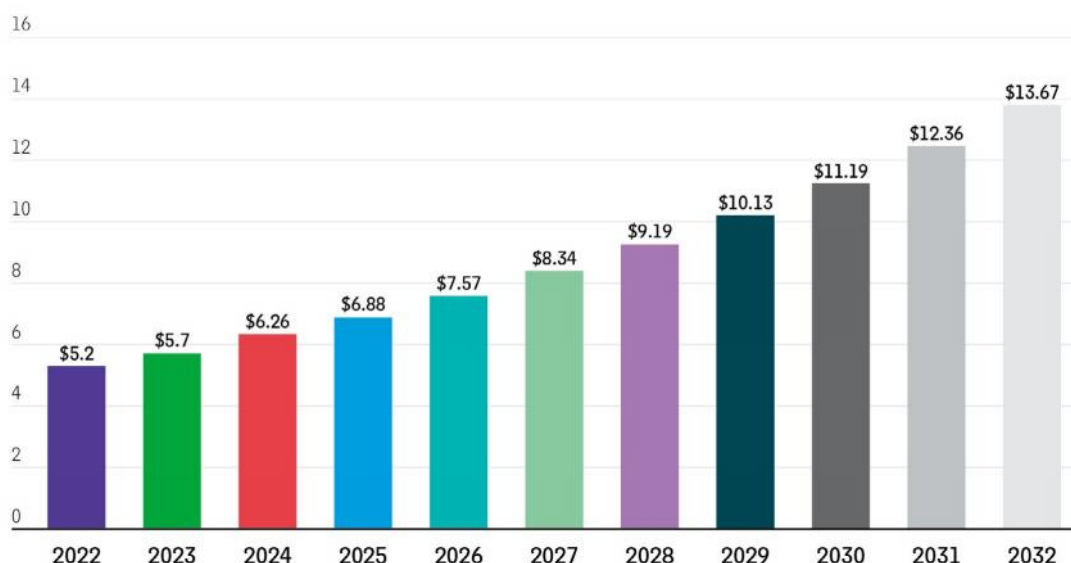
全球市场对放射性药物的关注持续升温，Precedence Research 最新报告称，预计未来十年全球放射药物市场规模将增长 10%，到 2032 年达到 136.7 亿美元。2017 年，全球放射性药物市场估值约为 50 亿美元。北美地区占据约 44% 的市场份额，亚洲地区预计将在未来十年成为增长最迅速的市场。

据 BioWorld 报道，近年来该领域的几宗重大交易激发了业界对放射性药物的浓厚兴趣。诺华集团 (Novartis AG) 斥资约 60 亿美元完成并购，被公认为全球行业的领军企业。2018 年，诺华公司以 21 亿美元收购了 Endocyte Inc.，从而

获得了 Pluvicto (177Lu-PSMA-617)，这是一种利用镥 (177Lu) vipivotide tetraxetan 发射 β 射线，可靶向前列腺特异性膜抗原 13 (prostate-specific membrane antigen 13, PSMA13) 的药物。近期，百时美施贵宝公司 (Bristol Myers Squibb Co., BMS) 斥资约 41 亿美元完成了对 Rayzebio 的收购。

这些治疗方法核心理念在于，将放射性同位素连接到靶向分子上，从而能够以极高的特异性和选择性将辐射传递至癌细胞。这也被称为“治疗诊断学”，即通过使用少量的放射性物质，首先对患者进行正电子发射断层 (positron emission

放射性药物市场规模 2022-2032



Source:precedenceresearch.com



66

Telix Pharmaceuticals Ltd. 首席执行官 Christian Behrenbruch 在早前接受 BioWorld 采访时表示：“整个癌症医学及分子医学领域致力于针对癌症特定通路,开发精准的分子和靶向治疗药物,这一领域正朝着对患者进行具有更高特异性、基于更多生物标志物的治疗方向发展。”

99

tomography, PET) 成像扫描,以便检测靶标的表达程度。

早在 1915 年,医学界便尝试使用放射性植入针,即近距离放疗,来治疗前列腺癌。然而,由于对适宜剂量及照射时间的认识不足,这种治疗方式导致了相当严重的毒副作用。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 1951 年批准了碘 -131 作为首个治疗甲状腺癌的放射性药物,为使用放射性碘治疗甲状腺癌奠定了基础。

2022 年,诊断领域收入占该行业总收入的 67% 以上,治疗应用领域还在加速发展中。镓 -99m 在 2022 年占据了最大市场份额,达到 45%,据报告称,镱 -68 的使用预计将以 13.1% 的复合年增长率增长。

报告指出,放射性药物市场的主要驱动因素之一是个性化医疗的日益普及,尤其是这一新兴模式通过“结合患者独有的遗传、分子及临床特征”来为患者量身定制治疗方案。

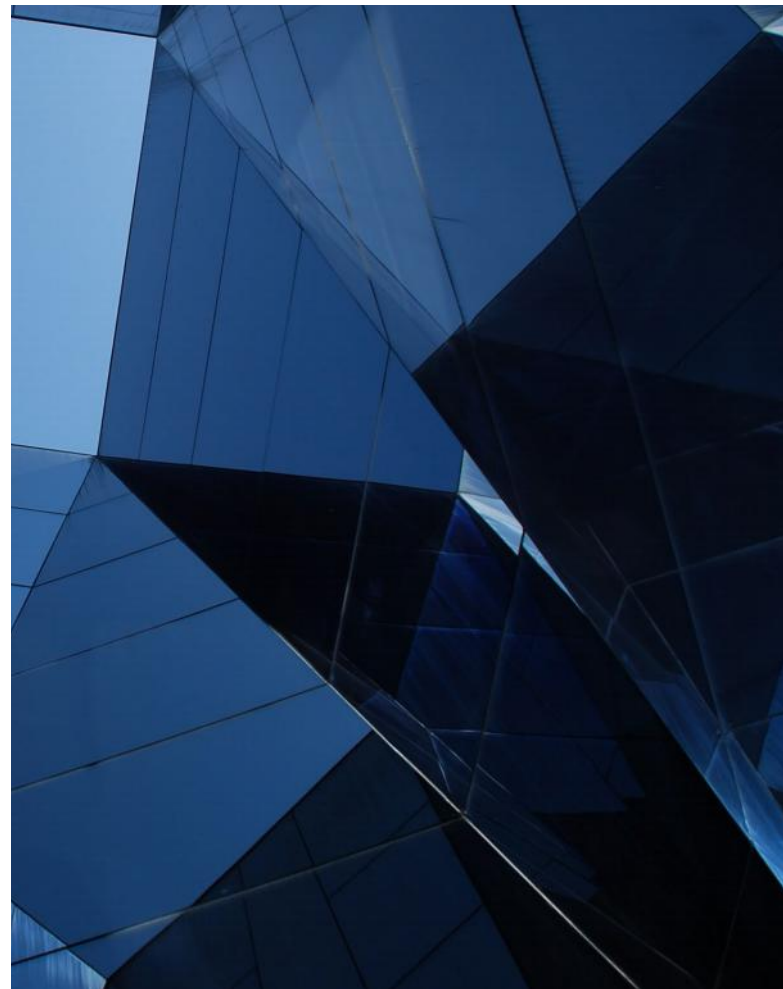
这类新兴的肿瘤治疗药物能够直接将放射性物质输送至肿瘤组织,同时最大限度地减少对正常组织的辐射影响。通过这种方法,将治疗性放射性同位素与能够精确识别肿瘤细胞并结合到肿瘤细胞表面特定受体的靶向分子相连接,从而制备出靶向放射治疗药物。

放射性同位素在肿瘤部位积聚并逐渐衰变,释放出微量的电离辐射,从而破坏肿瘤组织。精准定位实现了靶向治疗,对周围健康组织的影响降至最低。

在临床上,大多数放射性药物治疗产品主要针对前列腺癌和神经内分泌肿瘤,相关候选药物也已逐步进入晚期开发阶段。一些公司正在拓展业务范围,开始着手应对胶质母细胞瘤和胰腺癌等其他癌症。下一步的发展方向将是结合放射性药物产品与免疫疗法乃至化疗的联合疗法。

Isotope Technologies Munich (ITM) 公司的 ITM-11 是全球研发产品中处于最晚期开发阶段的产品之一,这种名为 edotreotide 的肽类药物能特异性地靶向神经内分泌肿瘤受体,其使用无载体添加 (no carrier added, nca) 的镱 -177 进行标记。目前有两项 III 期临床试验正在胃肠胰神经内分泌肿瘤 (gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors, GEP-NETs) 患者中进行。

随着近期 Biogen Inc. 和 Eisai Co. Ltd. 公司 Leqembi (lecanemab) 等阿尔茨海默病治疗药物的获批,神经病学领域对更精确诊断技术的需求将为放射性药物带来更多新的发展机遇。

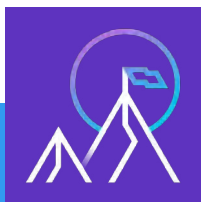


未来已来， 出海热潮下企业如何应对



近年来，随着中国医药实力的进一步增强，很多企业不再满足于国内市场，开始尝试“开疆拓土”，将目光转向广阔的海外市场，出海，成为行业内新一轮热潮。

但出海的道路并非一帆风顺，热潮之下遍布暗礁，如何避免不合适的选择或决策带来的损失，制定长期可持续发展的策略，成为出海成功的关键。



中国医药出海现状

针对不同的海外市场及行业特点，中国企业的出海方式目前主要包括三种：自主出海、借船出海及合作出海。三种出海方式各有利弊，需要企业根据自身条件及目标市场等因素慎重选择。

2019年百济神州的泽布替尼成为第一款完全由中国企业自主研发、并在FDA获准上市的抗癌新药，意味着中国原创新药出海实现“零的突破”。此后，本土药企陆续在美国市场上市了第一款CAR T产品（传奇生物的西达基奥仑赛）、第一款国产PD-1产品（君实生物的特瑞普利单抗）等。除了原创的创新药之外，实现自主出海的还有改良型创新药和生物类似药。

而如此多的企业前赴后继地奔赴海外市场，海外市场的高回报率也是吸引他们的因素之一。以美国为例，与国内同规格产品价格相比，特瑞普利单抗在美售价高达国内价格的33倍。而同规格的味喹替尼在美国定价也高出国内价格的24倍左右。即使是上市几年的泽布替尼，其在美国定价也足有其国内现价的9倍。根据百济神州财报显示，2023年泽布替尼全球销售额达到约13亿美元，成为国内首个年销售额超过十亿美元的国产创新药。在其公告中也提到，美国是百济神州收入最高的市场。

同时，我们也观察到，2023年中国本土医药企业出海大多以License out方式出海，并呈现逐年增长的趋势，出海地区以欧美市场为主，澳大利亚、新加坡等国也进入到了大家的视野，同时，新兴市场如印度、巴西，以及一些“一带一路”的国家和地区，也受到了广泛的关注。

2023 年中国医药企业 license out 授权地区分布



面临的挑战及应对策略

通过对出海现状的分析，不难发现，在全球化的商业环境中，海外市场存在巨大空白有待填补。同时，随着中国企业出海的尝试越来越多，国际化方面的经验也越来越多，海外市场对中国创新药的认可度也慢慢增加。

不过，创新药企业出海并不是一帆风顺的，经常面临两方面挑战，其一是外部环境：由于对当地市场不了解，对市场游戏规则不熟悉，导致一些产品从前期立项到临床开发、注册或商业化方面遇到困难。另一方面的挑战来自于企业自身，受到文化差异和沟通障碍的影响，如何有效地开发有价值的产品，并将企业理念和产品优势转化为符合当地市场的价值故事传递，是企业出海战略中的一个关键环节。





所以在进行出海决策时， 我们需要从下面三方面进行考虑：

其一，出海市场的选择。目前，欧美市场仍然是中国医药企业出海的首选，新兴市场也逐渐进入视野。对于一些同质化竞争产品来说，选择东南亚、南美、非洲、“一带一路”国家等可以作为新的目标市场。

其二，出海的时机，从资金和风险的角度来看，从目前现有的数据统计发现，临床前到临床 I 期阶段的药物对于买卖双方来说都更具性价比。

其三，合作伙伴的选择更是出海决策的重中之重，多数情况下，MNC 一般为首选，但考虑到决策周期、向资本方价值叙事能力等原因，选择合适的中小型企业合作也可能带来更多惊喜，典型的案例如艾力斯与 ArriVent 达成的伏美替尼海外独家授权合作，一款药物最终促使两家企业成功上市。

不过,无论进行何种抉择,最终的策略选择一定是与产品定位息息相关的,需要考虑到市场大小、竞争情况等多方面因素。所以,对于出海来讲,产品是核心,产品能否解决临床未满足需求是关键。

在新产品开发阶段,企业就需要制定强有力的价值主张,设计出具有差异化的治疗方案,并保证该价值主张可以在进入市场时说服关键利益方,让其明确且接受产品能够解决某些未满足需求。科睿唯安可以协助企业通过获取利益方的参与和沟通,获取其支持,并确保临床开发战略符合他们的期望,同时,我们的商业化咨询解决方案可以提供基于证据的价值主张,将产品的价值最大化地呈现给利益方,并验证产品是否适合当地的市场环境。

在新产品开发阶段制定强有力的价值主张

治疗方案的差异化

与标准治疗相比,新治疗方法在治疗过程中可能发挥的潜在作用、如何增加价值。

临床证据的支持

任何关于新疗法价值的阐述都必须有强有力的临床证据支持。

竞争格局分析

进行竞争格局和治疗过程分析可以帮助识别患者在接受新治疗之前可能面临的潜在问题。

关键利益方的支持

获得关键利益方(如支付方医生和患者)的支持,须展示明确而有意义的价值主张,以解决疾病未满足的需求。

在研讨会的最后，科睿唯安分析师通过实际的案例阐述了如何对 G7 和 E7 市场中的生物类似药投资组合优化进行评估，通过结合内部流行病学数据、疾病领域深入研究及医生和支付方见解，搭建综合的评估模型，分析资产的商业吸引力，为客户提供未来投资决策依据。

科睿唯安商业化咨询业务能够在创新的、生命获益疗法和技术的开发、准入和商业方面做出明智的战略决策。具体包含以下几个方向：



科睿唯安商业化咨询			
我们的商业化咨询业务能够在创新的、生命获益疗法和技术的开发、准入和商业方面做出明智的战略决策			
理解市场	生成证据	优化准入	客户互动
<p>新产品和投资组合策略</p> <ul style="list-style-type: none"> · 治疗领域策略 · 新市场进入策略 · 塔长和价值最大化策略 · 投资组合优化和优选 · 市场，治疗领域，适应症和资产机会评估 · 目标产品特征开发和测试 · 需求研究 / 预测 · 定位 / 竞争差异化策略 · 综合患者旅程 · BD&L 目标研究 · 商业化尽职调查 	<p>临床，经济和真实世界证据</p> <ul style="list-style-type: none"> · RWE 研究设计和执行 (流行病学研究，注册分析，回顾性研究，前瞻性研究) · 早期分析和经济学模型 · 临床结果评估 (患者结局和患者偏好研究) · 全球经济学模型 · 系统性文献综述和网路 Meta 分析 	<p>定价和市场准入</p> <ul style="list-style-type: none"> · 准入格局和患者旅程路径 · 适应症优选 · 目标产品特征开发和测试 · 差距分析和证据生成策略 · 上市定价 · 支付方 / 客户原型，细分和参与计市别 · 合同策略和模拟 · 模拟谈判研讨会 · HTA 递交和支持 	<p>客户参与策略和价值沟通</p> <ul style="list-style-type: none"> · 医疗护理地点分析 · 客户画像，细分和寻找 · 进入市场模型设计和开发 · 购买流程绘图 · 数字化 / 全渠道互动 · 价值定位 / 故事开发和测试 · 全球价值档案和异议处理程序 · 价值工具的推广和培训 · 出版及会议支持

其中，科睿唯安对 BD 交易提供支持和服务，包括治疗领域 / 资产筛选和优选到商业尽职调查，以及交易后价值最大化服务。

我们为客户的战略和业务发展提供一系列的支持，从治疗领域 / 资产筛选和优选到商业尽职调查再到交易后价值最大化

交易支持 | 提供的服务

治疗领域 / 资产筛选 & 优选	商业尽职调查 & 资产估值	交易后价值最大化
识别和优选潜在在交易 (收购、许可、合作) 的相关技术和 / 或资产	评估分析客户确定的具体业务发展机会的商业尽调	支持整合，提高运营效率，确定成本优化策略，促进运营过渡

【市场洞察简述】医疗美容注射产品： 中东地区 - 沙特阿拉伯、土耳其和阿联酋

中东地区医疗美容注射产品市场概况

\$284M

2022 年市场价值

7.9%

2019~2032 年市场价值复合年均增长率 (CAGR)

“

土耳其皮肤科专家：“社交媒体的影响力使得年轻女性表现出浓厚的兴趣；例如，我有一位 19 岁的患者就因为皱纹来就诊。我们观察到自从我们在 Instagram 上启动社交媒体推广活动以来，每个月新患者的数量都以 10% 的速度增长。”

”

市场细分和国家特色

土耳其：

\$160M 2022 年市场价值

最具规模的医疗美容注射产品市场。

阿联酋：

10.7% 2019~2032 年市场价值 CAGR

增长速度最快的医疗美容注射产品市场。

皮肤填充剂：

8.9% 2019~2032 年手术 CAGR 增长速度最快的医疗美容注射产品领域。

关键洞察

沙特阿拉伯、土耳其和阿联酋医疗美容注射产品市场份额。

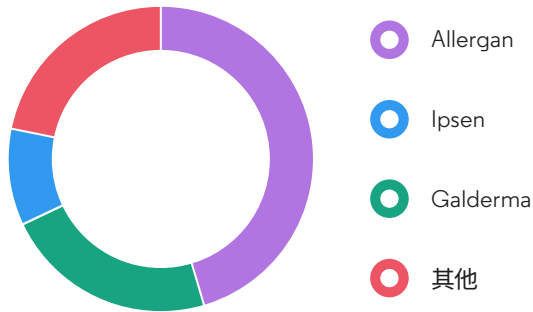
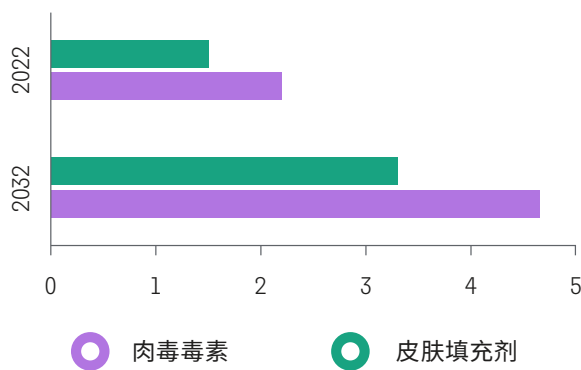
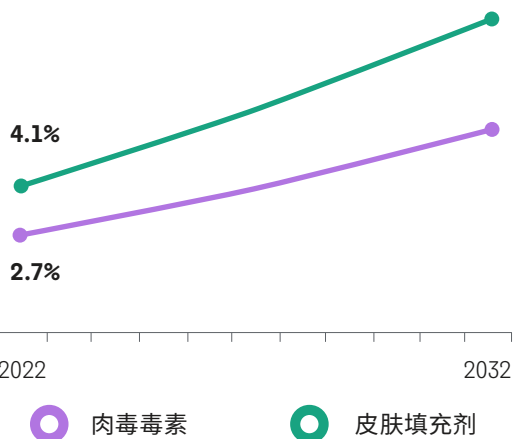


图 1: 市场主要参与者 (2022 年)

2022~2032 年沙特阿拉伯、土耳其和阿联酋医疗美容注射手术的预计增长。



沙特阿拉伯、土耳其和阿联酋 25~55 岁女性中手术普及率的预计增长。



关键趋势

基础设施建设投资

阿联酋、沙特阿拉伯和土耳其等中东地区国家在医疗保健基础设施上的大量投资，加之政府的积极举措和高水平的医疗服务，共同推动了该地区医疗旅游的兴起及对医疗美容注射产品需求的增长。

中东需求激增

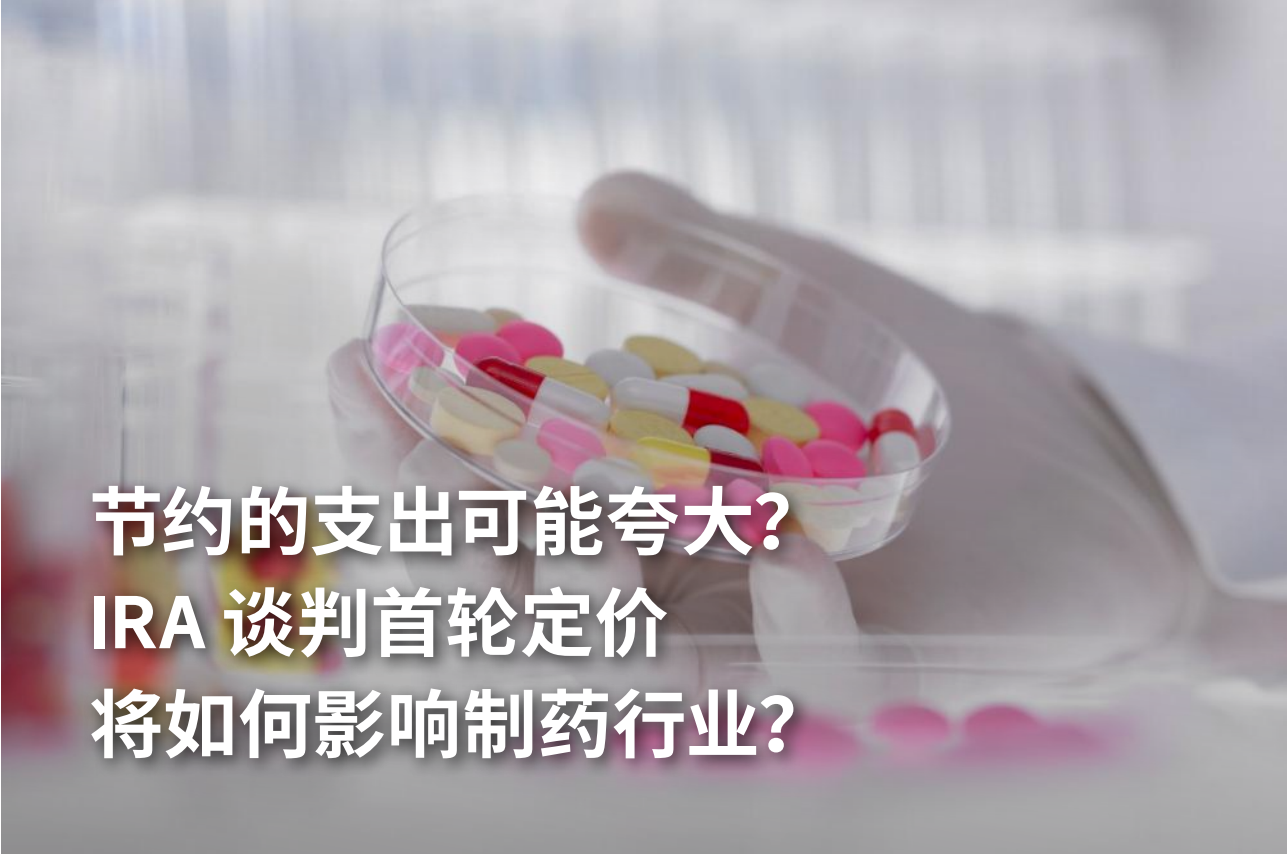
25~55 岁女性群体对医疗美容注射手术的采用正急剧上升。随着该地区人口逐渐步入老龄化，中东对医疗美容注射手术的需求将进一步增长。

对医疗美容手术的影响

在推动医疗美容注射手术需求方面，社交媒体和名人典范在影响年轻患者群体中扮演着重要的角色。



药政法规



节约的支出可能夸大？ IRA 谈判首轮定价 将如何影响制药行业？

John Stanford 在接受 BioWorld 采访时评论美国联邦医疗保险和医疗补助服务中心 (CMS) 于 8 月 15 日宣布的根据《通货膨胀削减法案》(IRA) 进行第一轮协商的 10 种药品的价格，“对我们这些极客来说，这像是个预告片，还不是电影。”

Stanford (早期生命科学领域的投资者联盟 Incubate 的执行董事) 表示，尽管这些价格总体上符合预期，但它们所引发的问题多于答案。他把必须在 3 月 1 日之前公布定价的理由，喻为电影的第一部分，因为这应该能为定价提供一些参考。

第二部分将于明年公布，届时将选定多达 15 种 Part D 处方药进行下一轮协商。Stanford 说，“今年是轻松的一年，而明年将会更难。”

他解释道，这是因为今年选中的许多药物都是旧药，其中几种专利即将到期并开始提供折扣。但在未来的几轮协商中，较新的药物——上市仅 7 年的小分子药物和上市 11 年的生物制剂可能会受到协商的影响。医保对这些药物施加的折扣可能会大得多。

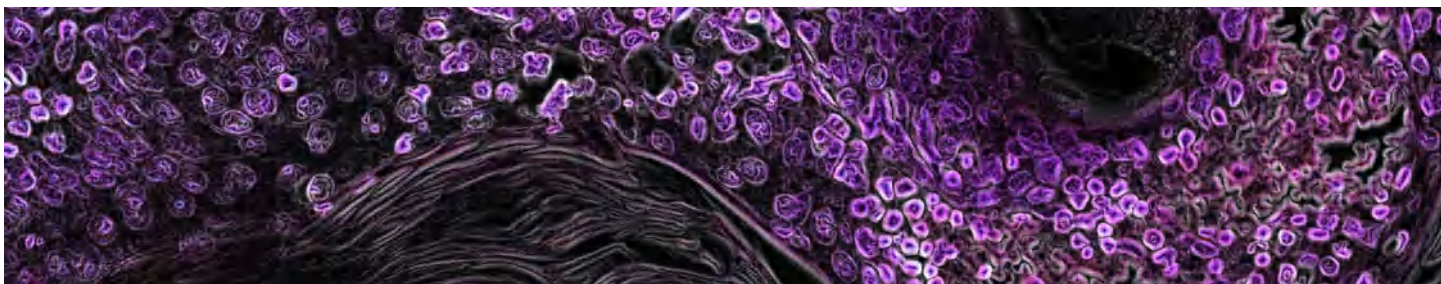
Stanford 还表示，三部曲的最后一部分将于 2026 年到来，届时 CMS 将选出第三轮药物，其中将包括 Part B 处方药。

药品福利管理者 (PBM) 的行业组织医药保健管理协会 (Pharmaceutical Care Management Association, PCMA) 重申了 Stanford 的观点，即第一轮协商中的药品已经受到医疗保险大幅折扣，这些折扣并未反映在药品标价中。

PCMA 表示，“我们的分析表明，PBM 的协商已经为所选 10 种药品中的 6 种获得了比 CMS 协商更大的折扣。”

然而，白宫和 CMS 大张旗鼓地推出了将于 2026 年生效的协商价格，并宣称所选药品的折扣幅度为 2023 年标价的 38% 至 79%。与去年的标价相比，政府官员宣称节省的巨额远超出了最初的预期。

国会预算办公室预测 2026 年强制价格生效后，将节省约 37 亿美元。卫生与公众服务部部长泽维尔·贝塞拉自豪指出，“今天我们宣布，在协商的第一年中，我们将为医疗保险节省约 60 亿美元，而自掏腰包的美国人未来将再节省 15 亿美元。”

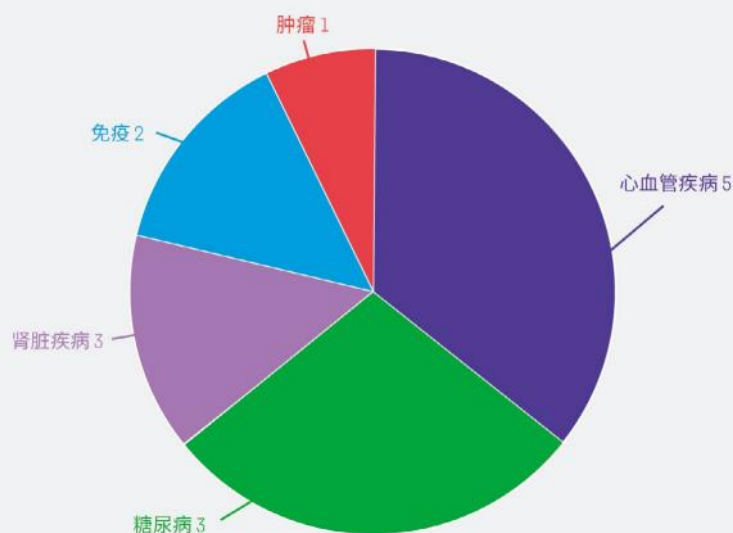


第一轮协商药品的定价

药品	公司	适应症	批准日期	2023年试用该药物的医疗保险参保人数	2023年药品目录价格(30天供应)	2026年药品协商价格(30天供应)	节省(%)
艾乐妥(阿哌沙班)	百时美施贵宝	心血管疾病	2012	3,928,000	\$521	\$231	\$290 (-56%)
欧唐静(恩格列净)	勃林格殷格翰与礼来	心血管疾病 糖尿病 肾脏疾病	2014	1,883,000	\$573	\$197	\$376 (-66%)
拜瑞妥(利伐沙班)	强生	心血管疾病	2011	1,324,000	\$517	\$197	\$320 (-62%)
捷诺维(磷酸西格列汀)	默克	糖尿病	2006	843,000	\$527	\$113	\$414 (-79%)
安达唐(达格列净)	阿斯利康	心血管疾病 糖尿病 肾脏疾病	2014	994,000	\$556	\$178.50	\$377.50 (-68%)
诺欣妥(沙库比曲缬沙坦)	诺华	心血管疾病	2015	664,000	\$628	\$295	\$333 (-53%)
恩博(依那西普)	安进	免疫疾病	1998	48,000	\$7,106	\$2,355	\$4,751 (-67%)
亿珂(依鲁替尼)	艾伯维	肿瘤	2013	17,000	\$14,934	\$9,319	\$5,615 (-38%)
喜达诺(乌斯奴单抗注射液)	强生	免疫疾病	2009	23,000	\$13,836	\$4,695	\$9,141 (-66%)
诺和锐(门冬胰岛素)	诺和诺德	糖尿病	2000	785,000	\$495	\$119	\$376 (-76%)

来源: FDA, CMS

协商药物的适应症范围*



* 两种药物具有心血管、糖尿病和肾脏疾病适应症

来源: FDA

幕后

但幕后存在一些“特别技巧”。正如 Stanford 指出的，政府正在对医疗保险将在 2026 年为选定的 Part D 处方药支付的费用与 2023 年的标价——而不是与更低的去年医疗保险实际支付的净价进行比较。因此，政府宣传的节约的支出可能被过分夸大了。

虽然净价并未公开，但 CMS 去年宣布选定药物时发布的一些数据为 CMS 协商将带来的实际成本节省带来了一些参考。这些数据包括 2022 年 6 月到 2023 年 5 月期间医疗保险每种药物的总成本，以及此期间参保 Part D 处方药使用每种药物的人数。

这里需要一些基本的数学知识。将支出除以参保人数，即可了解医疗保险每位参保人对每种药物的年度支出。将该年度金额除以 12 即可得出每月实际成本——而不是标价。

因此，用于支持 CMS 这一选择的数据表明，医疗保险实际上每月为艾伯维公司的伊布替尼 (Imbruvica, ibrutinib) 支付约 11,098 美元，这是协商中唯一被选中的抗癌药物。如此一来，9,319 美元的协商价格可节省约 1,779 美元，而不是 CMS 声称的 5,615 美元。这将节省医疗保险实际支出的 16%，而不是 CMS 声称的 38%。

Stanford 表示，他希望“公众明白，《通货膨胀削减法案》IRA 在为患者提供更负担得起的医疗保健方面没有发挥太大作用，甚至根本没有。”他补充道，他认为公众仍会对这些成本感到不安。

而这可能会引来更大的政治压力，迫使扩大协商并采取其他措施降低药品价格。

评论家纷纷发表意见

尽管政府设定的价格（至少在第一轮）对行业的影响可能并非人们担心的那么糟糕，但美国药品研究与制造商协会总裁兼首席执行官 Steve Ubl 等几位评论家认为，《通货膨胀削减法案》IRA 仍在以可能损害患者和药物开发的方式影响保险范围和药物开发。

“由于《通货膨胀削减法案》IRA 的存在，可供选择的 Part

D 处方药计划减少了，保费也在上涨，”Ubl 说。“与此同时，保险公司和 PBM 承保的药品越来越少，并表示，随着定价计划的实施，他们将实施进一步的承保限制。”Ubl 补充说，服用政府定价药物的患者（医疗保险受益人）将在 2026 年支付更多费用。

在谈到该计划对药物开发的影响时，Ubl 表示：“《通货膨胀削减法案》IRA 还从根本上改变了药物开发的激励措施。一些制药公司已经根据该法律改变了研究项目，而专家预测这将导致癌症、心理健康、罕见疾病和其他疾病的治疗方法减少。”

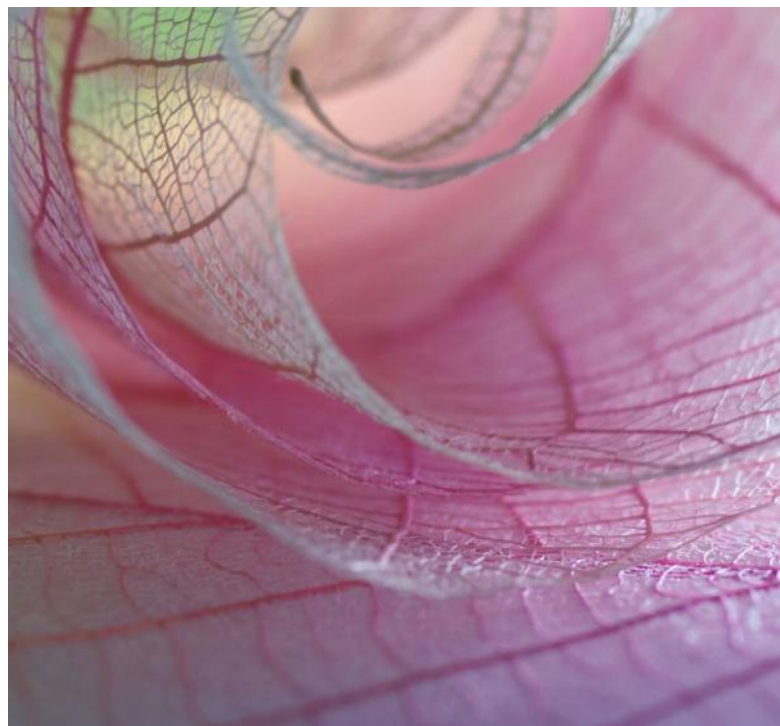
Stanford 用数字支持了这些说法。他说，迄今为止，已有 36 个研究项目和 21 种药物因《通货膨胀削减法案》IRA 停止。许多研究项目都是针对已上市一段时间的药物的额外适应症。他引用了阿尔尼拉姆 (Alynlam) 制药公司的例子，该公司终止了新适应症的 III 期试验，因为从财务角度来看没有任何获益。

66

Stanford 说，这些终止的项目“现在只是零星一小部分”，但他警告说，如果不对 IRA 进行改革，数量可能会增加。

99

Ubl 补充了这一警告。他指出药物开发“是一个漫长而复杂的过程”，并表示 IRA 协商的负面影响“在未来几十年内不会完全显现出来”。



《通胀削减法案》 给制药行业带来的痛苦远不止 首批 10 个被迫降价的品牌



随着《通胀削减法案》
(Inflation Reduction Act, IRA)
的通过, 美国政府现在
可以直接与药企
进行药品价格谈判。
从 2026 年开始,
该法案“瞄准”的首批十种自行给药的
Part D 药物将降价 38%-79%。

私人医疗保险公司此前并未预料到降价幅度会如此之大——联邦医疗保险和医疗补助服务中心 (Centers for Medicare & Medicare Services, CMS) 在十次谈判中取得的降价幅度全部大于 IRA 规定的强制性最低降幅 (25% 或 60%, 具体取决于药物上市时间)。科睿唯安曾在 3 月和 4 月对 30 位保险公司高管进行一项调查, 结果显示, 只有一位高管预计 CMS 会在 10 种药物的谈判中全部取得高于强制性最低降幅的降价。

到 2027 年, 每年将对另外 20 种药物进行谈判, 其中包括通常复杂、昂贵、由医生给药的 Medicare Part B 药物, 例如输注生物制剂。

IRA 还改革了利益相关者对 Medicare Part D 涵盖的疗法的财务义务。这项福利改革对医疗计划产生了负面影响, 最明显的是在灾难性承保阶段, 它们对高成本药物的成本分摊增加了四倍。同时, 患者将受益于新的自付费用上限, 即 2,000 美元(有关该法律改革的更多详情, 请阅读《科睿唯安 IRA 初步解读》)。

科睿唯安就 IRA 的影响对支付方开展调查

为了更好地了解 IRA 对医疗保险公司和制药行业的影响，科睿唯安市场准入咨询顾问团队在 2024 年 3 月和 4 月对 30 位来自全国性和地区性医疗计划、拥有综合保险部门的医疗保健提供者以及药品福利管理机构 (pharmacy benefit managers, PBM) 的保险公司医药物流和医疗主管 (“支付

方”) 进行了一项调查。本博客总结了部分调查数据，这些数据此前曾在 2024 年 5 月国际药物经济学和结果研究学会 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) 会议上以海报形式展示。

图 1: CMS 在首轮谈判中取得大幅降价

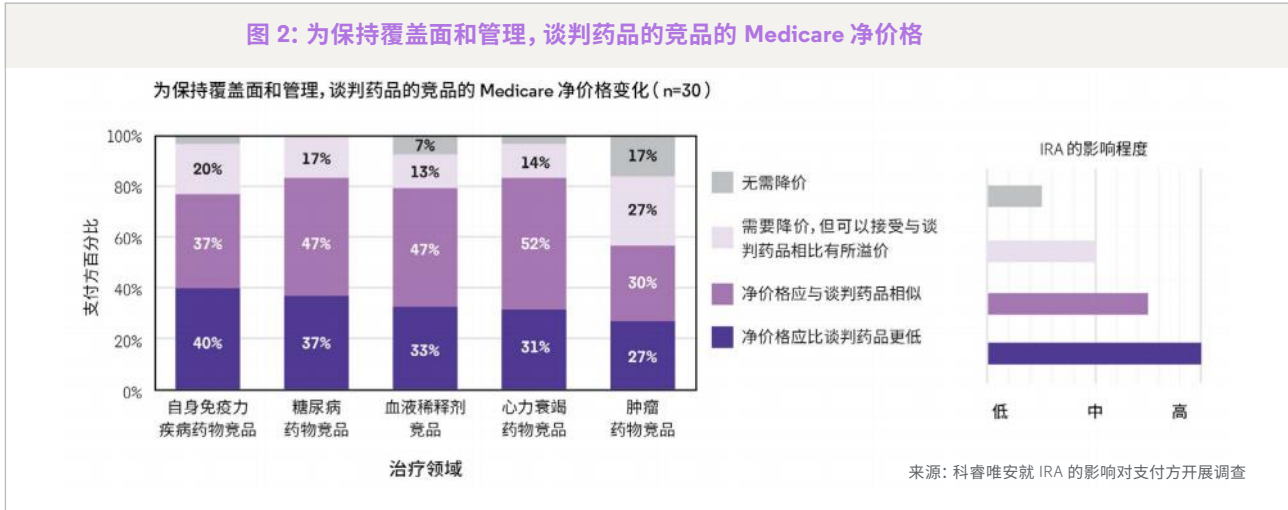
疗法 (药企)	适应症	Medicare 降价幅度
捷诺维® (默克)	糖尿病	79%
Fiasp®/NovoLog®/FlexPen® (诺和诺德)	糖尿病	76
FARXIGA® (阿斯利康)	糖尿病、心力衰竭、肾病	68
恩利® (安进)	关节炎	67
欧唐静® (勃林格殷格翰)	糖尿病、心力衰竭、肾病	66
喜达诺® (强生)	关节炎、炎症性肠病	66
拜瑞妥® (强生)	血栓	62
艾乐妥® (百时美施贵宝)	血栓	56
诺欣妥® (诺华)	心力衰竭	53
亿珂® (强生和艾伯维)	血癌	38

选择这些药物的原因是其高昂的 Medicare 支出。如果不能达成协议，则将对该药物征收 95% 的销售税，或者将该药企的所有产品从 Medicare 和 Medicaid 中移除。

IRA 对未被选中进行谈判的药品价格的影响

科睿唯安的调查结果显示,谈判的影响将不局限于开展直接价格谈判的药品(下称“谈判药品”),这些药品的竞品预计也要降价。

图 2: 为保持覆盖面和管理, 谈判药品的竞品的 Medicare 净价格

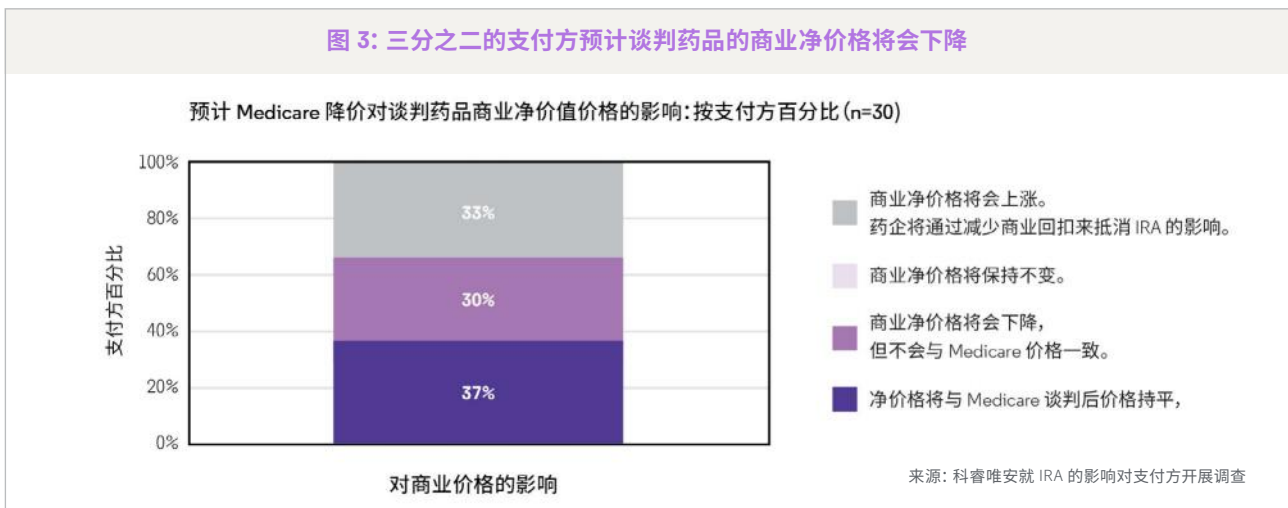


科睿唯安的调查涵盖了所有治疗领域, 结果显示, 大多数受访的支付方预计, 如果谈判药品的竞品希望维持其当前的医保覆盖范围和管理, 其价格将与谈判药品的降价后净价格相似甚至更低, 尽管对肿瘤药物可能会更加宽容(见图 2)。支付方还表示, 他们可能会通过降低医保覆盖范围来惩罚那些没有充分降价的药品, 包括实施阶梯疗法, 这意味着患者将需要首先尝试价格较低的谈判药品。

IRA 对商业市场药品价格的影响

IRA 价格控制和保险法规仅适用于 Medicare 市场, 然而, 接受科睿唯安调查的支付方表示, IRA 可能会对商业价格产生一些间接影响。当被问及他们预计 Medicare 价格降低对商业净价格的影响时, 接受科睿唯安调查的所有支付方都认为商业净价格不会保持不变。三分之一的受访者预计, 谈判药品的商业净价格将会上涨, 因为药企将通过减少商业回扣来弥补 IRA 带来的损失。三分之二的受访者预计, 谈判药品的商业净价格将会下降(见图 3)。

图 3: 三分之二的支付方预计谈判药品的商业净价格将会下降



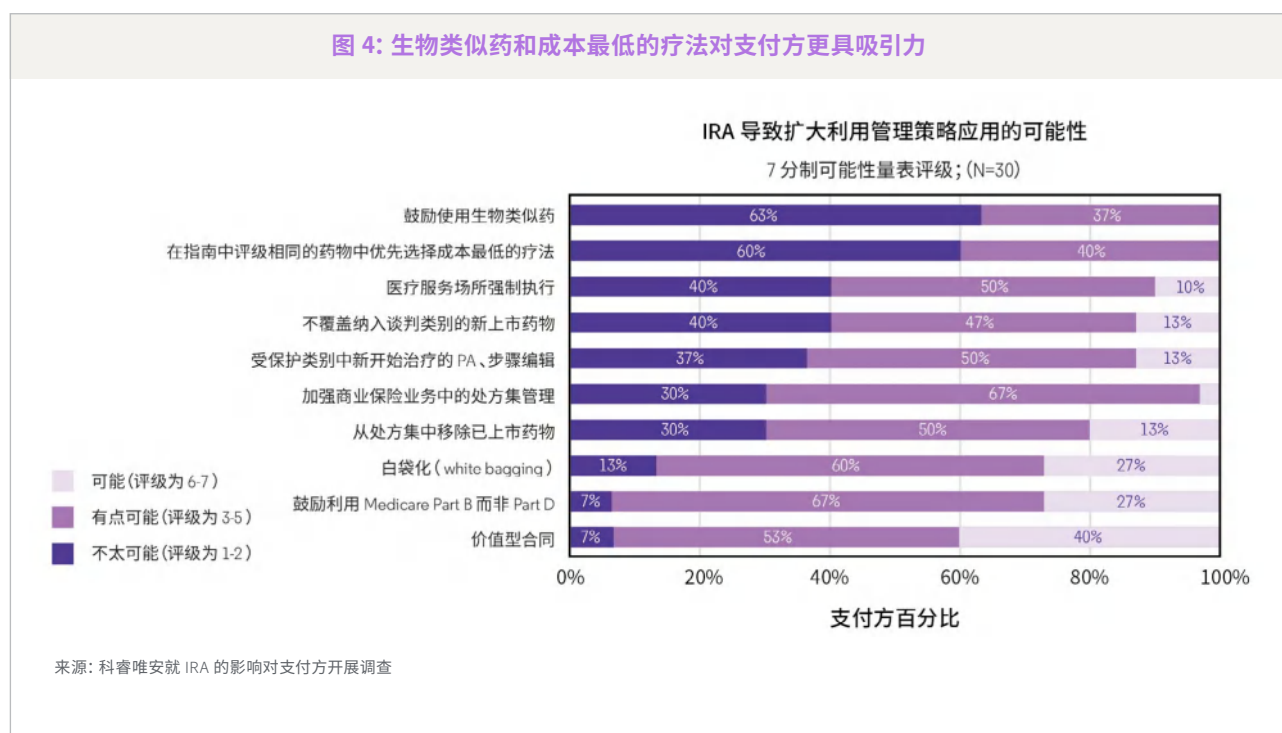
有趣的是，与小型区域性计划的支付方相比，更多的大型全国性医保计划的支付方预期商业净价格会下降，因为前者参保人数较少，议价能力较弱。无论计划规模大小，IRA 可能会使商业净价格谈判变得更加复杂，因为预计保险公司和药企都将寻求抵消 IRA 在商业市场产生的财务影响。

IRA 对患者获得创新药物的机会的影响

睿唯安的调查结果表明，IRA 导致支付方环境充满挑战，可能会使药企更难确保患者获得其创新疗法。该法案可能会促进各种保险公司利用管理策略的应用（见图 4）。最值得注意的是，支付方表示，他们可能会因此推动其成员转向

生物类似药。受访者还表示，他们将利用医疗指南（例如美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布的指南），鼓励在具有相同临床评级的类似药物中使用成本最低的药物。

图 4: 生物类似药和成本最低的疗法对支付方更具吸引力

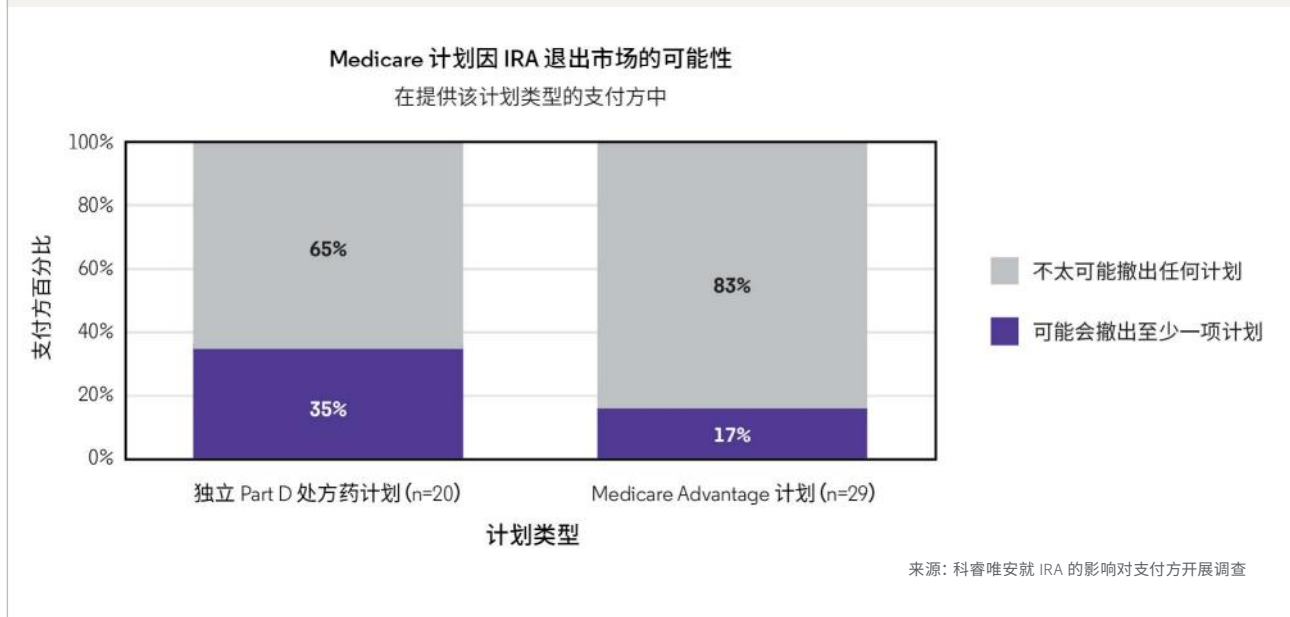


IRA 对保险公司提供 Medicare 计划意愿的影响

三分之一的支付方表示，他们可能会因应 IRA 带来的挑战而退出 Medicare Part D 处方药计划 (Prescription Drugs Plan, PDP)。近五分之一的支付方预计会因该法案而退出一些 Medicare Advantage 计划（见图 4）。IRA 对 PDP 的负面影响可能更大，因为 Medicare Advantage 计划可以通过加强对

Medicare Part B 医疗福利（包括手术等非药物费用）的管理来抵消部分 Part D 支出的增加。PDP 涵盖 Medicare Part D 福利，而 Medicare Advantage 计划涵盖 Part B 和 Part D，使其能够将 Part D 增加的财务风险分散到这两项福利中。

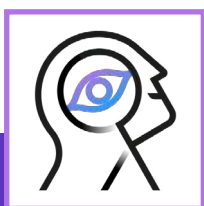
图 5: IRA 的压力可能会将三分之一的处方药计划挤出市场



IRA 对制药行业的总体影响

IRA 的影响似乎可能超出政府选择 Medicare 价格谈判的药物。大多数接受调查的支付方预计, 谈判药品的竞品将与 Medicare 获得的价格持平或更低, 并且 100% 的受访者表示, 他们预计 Medicare 药品价格谈判将影响支付方和药企之间在商业市场上的净价格谈判。

支付方表示, 他们对 IRA 最大的担忧是他们在 Medicare Part D 改革的灾难性承保阶段的 60% 成本分摊, 其次是 2,000 美元的患者自付费用上限, 这项新政策进一步增加了他们的支出。保险公司担心的其他情况包括合规成本上升、商业市场回扣减少以及 Medicare 保费增长 6% 的上限导致的财务限制。支付方受到的这些冲击将以更强硬的价格谈判立场和加强利用管理的形式转嫁给制药行业。



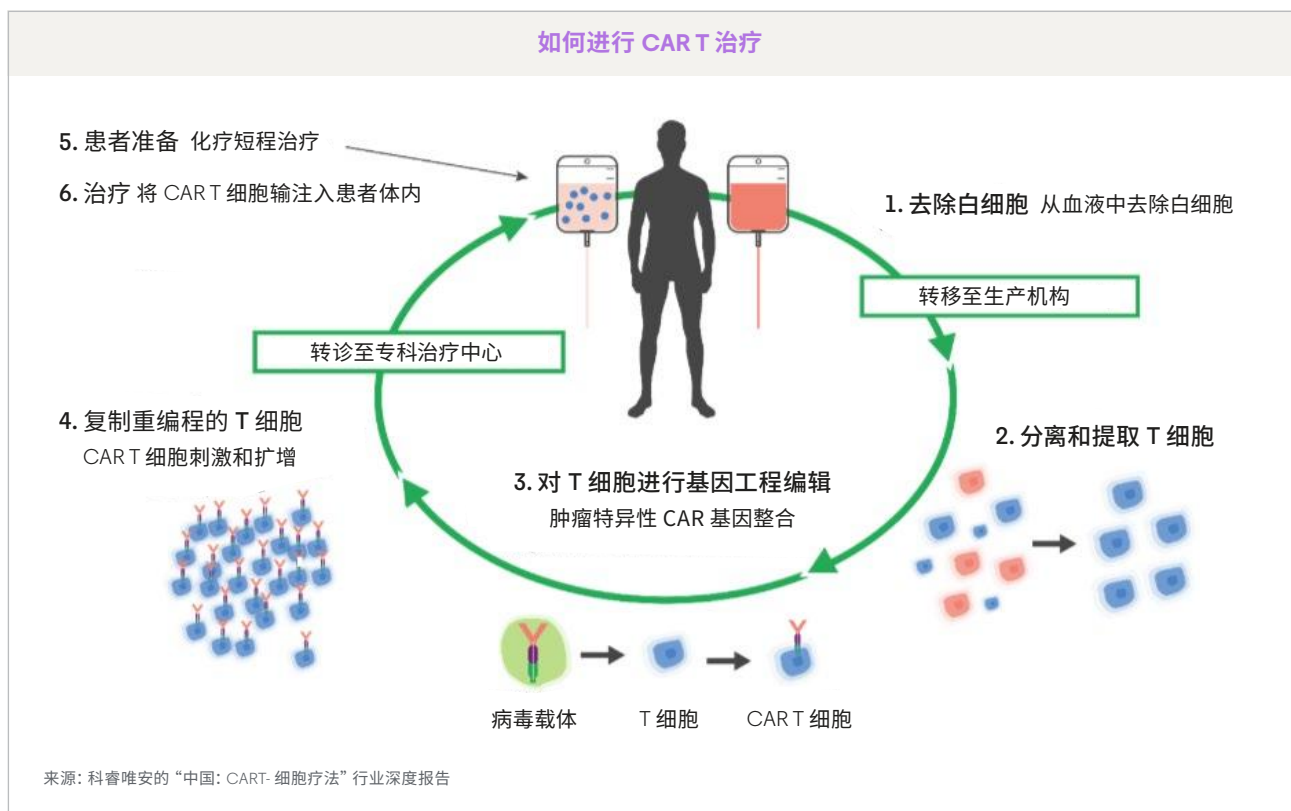
中国正努力为患者提供 CAR T 疗法

与其他肿瘤药物相比，自体 T 细胞疗法的制备过程在技术上具有挑战性，这使得开发 CAR T 疗法的总成本显著提高。中国《国家医保药品目录》(National Reimbursement Drug List, NRDL) 中所列药物的报销环境也充满挑战，这意味着大多数患者必须自费才能获得 CAR T 疗法。

总而言之，复杂的物流（生产、制备和供应链）以及复杂

的管理要求抬高了投入成本，成为开发这些专业治疗方案的关键瓶颈。

获批的 CAR T 细胞疗法具有患者特异性，其通过提取患者自身的 T 细胞进行生产，这些 T 细胞经过修饰以表达识别特定肿瘤抗原的 CAR，然后再回输至患者体内，随后它们会在体内增殖，并寻找和摧毁肿瘤细胞。



科睿唯安最近对中国 75 位肿瘤学家进行的一项调查显示，肿瘤学家担忧 CAR T 细胞疗法的有效性和安全性、缺乏长期临床证据以及复发或难治性治疗背景下患者的身体状况不佳。受访者表示，这些担忧仍然是开具 CAR T 细胞疗法的主要障碍。

可及性和报销方面的挑战

迄今为止，中国已批准五种 CAR T 细胞疗法，费用在 100 万元人民币 (138,144 美元) 至 120 万元人民币 (165,773 美元) 之间。自 2021 年中国批准首个 CAR T 细胞疗法以来，人们一直担心国家医疗保障局 (National Health Care Security Administration, NHSA) 将如何报销这些高价治疗。

CAR T 细胞疗法为一次性治疗，这独特性质，使其不适用于传统药物的年度治疗费用框架。此外，医疗保险公司目前没有就报销这些疗法的最佳方式提供明确的指导。

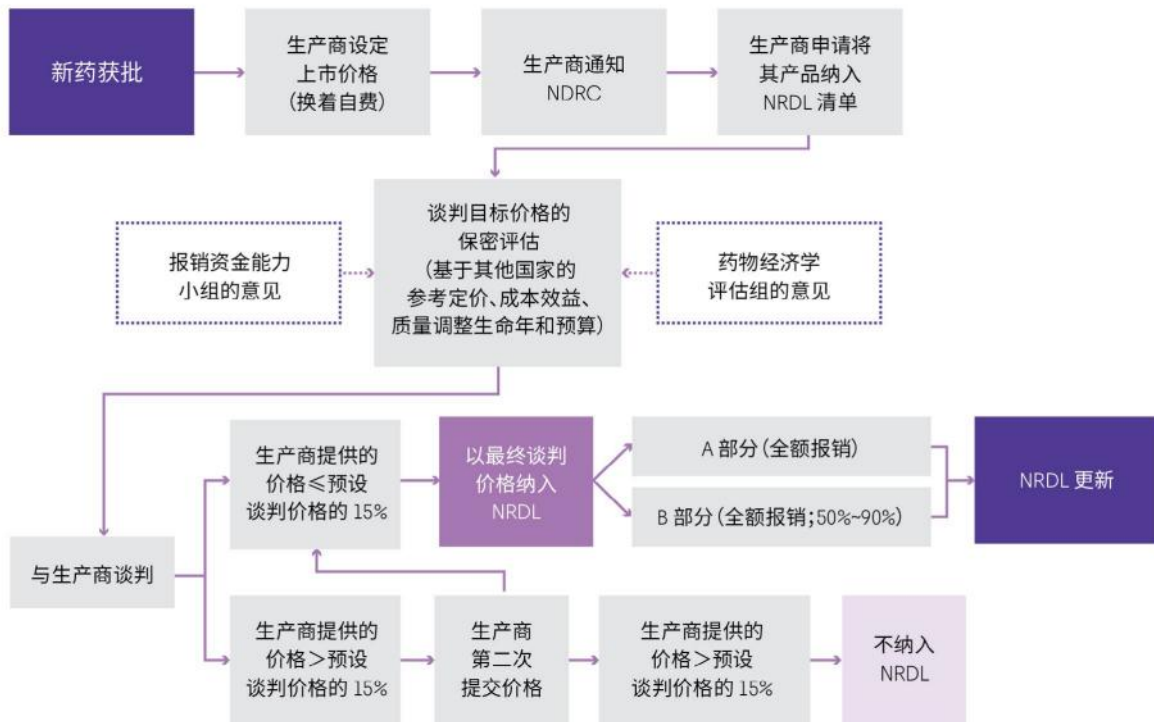
此外，医生将有限的保险覆盖范围、高昂的自付费用以及缺乏公司赞助的患者援助计划列为影响这些疗法使用的首要非临床因素。物流问题 (包括前往治疗中心的交通费用和距离)、制备问题以及有限的患者外联活动也是障碍。

科睿唯安采访了在定价、报销、卫生经济学和中国医药管理方面拥有丰富经验的 10 位专家，大多数人强调，相比传统途径，基于治疗效果的付费或实施患者特定限额等创新支付方式或价值导向型合同，是更适合这些疗法的报销方式。

此外，10 位受访专家中有 6 位表示，虽然 CAR T 细胞疗法的临床疗效已得到充分证实，但治疗结果 (成功率为 60% 至 70%) 并不能证明其高昂价格是合理的，这导致患者在寻求报销时遇到挑战。

虽然这些疗法的医保价格可能会降低 40% 至 50%，但考虑到它们对某些患者的疗效有限和 / 或存在潜在副作用，这些疗法不太可能满足 NHSA 的成本效益预期。

中国 (独家产品) 的医疗定价和报销



NDRC= 国家发展和改革委员会

NRDL = 国家医保药品目录

来源: 科睿唯安的“中国: CAR T 细胞疗法”行业深度报告

此外,受访者表示,这些疗法往往可能伴有严重的副作用,例如细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征。尽管副作用可控,但这会增加治疗成本并影响患者的整体生活质量。主要的支付渠道仍然是商业医疗保险,尤其是“惠民保”,一个发展迅速的补充医疗保险。

JW Therapeutics Co. Ltd. 的靶向 CD19 的 CAR T 疗法 Carteyva (瑞基奥仑赛或 relma-cel) 已被纳入 62 个商业医疗保险项目和 91 个惠民保项目。此外, JW Therapeutics 正在积极探索与医疗机构合作并提供创新支付条款,以扩大 Carteyva 的覆盖范围。

66

Panacea Venture 董事总经理 James Huang 告诉 BioWorld, 目前中国国内的自体 CAR T 治疗费用通常约为每位患者 70,000 美元。

他说,中国希望成本进一步下降,特别是因为中国的血液肿瘤市场居世界之首。因此,中国政府别无选择,只能鼓励这些本土 CAR T 公司发展。

复星凯特生物科技有限公司董事长张文杰表示,复星凯特已在全国范围内成立了 160 多家高质量治疗中心,分布于 25 个省、自治区和直辖市,为既往接受过二线或以上系统性治疗的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成年患者提供 Yescarta (阿基仑赛注射液) 治疗。该 CAR T 疗法已纳入全国 100 多个城市的惠民保项目和 75 多个商业医疗保险项目。

2024 年 1 月,复星凯特在中国大陆推出了 Yescarta 首个价值导向型的按疗效付费计划。根据该计划,如果接受 Yescarta 的患者在治疗后三个月内未达到完全缓解,公司将退还一半的治疗费用(60 万元人民币)。

“但对于肿瘤患者而言,重要的不是完全缓解,而是生存期,”Panacea Venture 的 James Huang 表示。

“如果你对 these 患者进行自体 CAR T 治疗,你会看到完全缓解病例。事实上,对于 BCMA 靶向 CAR T,完全缓解率可以达到惊人的 70% 到 90%。但问题是,他们能活下来吗?”

“中国的国产 CAR T 能否进入美国市场?会的,但我不确定长远来看它们能否具备成本竞争力,”他说,并指出巨喜生物技术有限公司和凯信远达医药公司可能是首批降低成本的 CAR T 开发商,“他们必须继续这样做,因为中国还有很多其他 CAR T 公司紧随其后。”

“你甚至可能会看到,在世界其他地方,患者想要接受细

胞疗法但负担不起,而如果他们在西方国家负担不起医疗费用,他们会飞到中国接受治疗,”James Huang 说。

中国国家药品监督管理局于 2023 年 11 月批准了巨喜生物和凯信远达的 CNCT-19 (纳基奥仑赛注射液),这是一种用于治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病的靶向 CD19 的 CAR T 疗法。

“我们决定将价格定为略低于 100 万元人民币,因此比 Juno Therapeutics Inc. 的 [Carteyva] 和复星凯特的 [Yescarta] 便宜一些,因为这是一款国产产品,”凯信远达首席执行官何为无告诉 BioWorld,并补充说最大的障碍仍然是制备环节。

“如果我们将价格降至 50 万元人民币,我们甚至无法生产,所以这并不现实,”他说,并指出当产量低时,成本也会很高,他预计未来随着产量的增加,成本会下降。

“中国的 [CAR T] 市场是一个自费市场,中国需要制定一个报销计划。这应该是中国最大的创新,即如何支付这些创新药物。”他说。

“在中国,可能有超过 15% 到 20% 的人能够负担得起每年约 13,000 美元(与美国相近的)商业保险,这相当于有 1 亿多人能够负担得起。中国的商业保险发展不足,因为只有 2% 到 3% 的人口拥有高端商业保险。”

他说,越来越多的美国患者将前往中国接受 CAR T 治疗,尤其是在生死攸关的情况下,因为中国治疗的价格已是美国的一半。

黄瑞璿 (James Huang)
Panacea Venture 创始人兼董事总经理

中国与部分主要市场的比较

疗法 (药企)	中国	美国	日本	英国	德国
人口	14.1亿	3.31亿	1.26亿	6700万	8300万
年龄分布	0-14岁: 18% 15-64岁: 68% 65岁或以上: 14%	0-14岁: 18% 15-64岁: 65% 65岁或以上: 17%	0-14岁: 12% 15-64岁: 60% 65岁或以上: 28%	0-14岁: 18% 15-64岁: 64% 65岁或以上: 18% ²	0-14岁: 13% 15-64岁: 65% 65岁或以上: 22%
人均国内生产总值	10,410美元	63,544美元	40,193美元	39,102美元	45,724美元
总医疗支出	1,0460亿美元	4,1万亿美元	4080亿美元 ²	3450亿美元	4600亿美元 ¹
医疗支出总额 (占GDP%)	7.10%	19.70%	7.90% ²	12.80%	11.9% ¹
人均医疗支出	741美元	741美元	741美元	741美元	741美元
自费医疗支出 (医疗支出%)	2890亿美元 (28%)	3890亿美元 (9%)	460亿美元 (12%)	480亿美元 (14%)	不可用
出生时的预期寿命	男性: 73.6岁 女性: 79.4岁	男性: 76.6岁 女性: 81.7岁	男性: 81.6岁 女性: 87.7岁	男性: 79岁 女性: 82.9岁	男性: 78.6岁 女性: 83.4岁

1. 2019 年估计值；2. 2018 年估计值；3. 2017 年估计值

来源：科睿唯安的“中国深度报告：CAR T 细胞疗法”行业深度报告

注：除非另有说明，所有参数均为 2020 年的数据。

市场展望

一些 CAR T 生产商正在将注意力转向旨在降低制备成本的策略。这些策略包括实施优化原材料使用的技术和程序,用国产材料替代进口材料以及长期采用新技术以改进工艺。通过这样做,他们的目标是在保持产品质量和市场竞争力的同时,进一步提高成本效益。

随着许多公司在这个领域竞争,这不仅会导致技术进步和改进,从而降低成本,并随着更多此类疗法的获批而降低价格,报销途径也将得到简化。

66

Triarm Therapeutics Ltd. 致力于让 CAR T 疗法更加平价易得, Triarm 首席执行官 Jay Zhang 告诉 BioWorld。该公司正在采取非传统方法,首先是采用非病毒方法生产,从而缩短生产时间。

“近一半符合 CAR T 疗法条件的患者仍然无法得到治疗,主要原因是费用太高,其次是他们无法等待。此外,非常复杂的制备流程让这疗法难以纳入医保体系,” Jay Zhang 说。

张杰 (Jay Zhang)

Triarm Therapeutics 首席执行官

99

中国持续投资国内 CAR-T 基础设施，以促进 CAR T 细胞疗法的发展，从长远来看，这将增加商业机会。

根据科睿唯安估计，中国的 CAR T 细胞疗法市场预计将从 2022 年的约 7200 万美元增长到未来十年的约 3.42 亿美元。

在中国，驱动 CAR T 细胞疗法的关键因素包括复星凯特的 Yescarta 和 JW Therapeutics 的 Cartheyva 被纳入中国不同省份和地区的商业保险计划中而持续普及。JW Therapeutics 是由百时美施贵宝旗下的 Juno 和药明康德于 2016 年成立的合资企业。

此外，处于早期和晚期开发阶段中，强大而多样化的 CAR T 细胞疗法管线将在未来 10 年进一步推动市场发展。

中国当局正在通过投资研发和其他创新支付渠道，不断提高中国患者获得创新 CAR T 细胞疗法的机会，与此同时，跨国制药公司与国内开发商之间日益增多的合作将进一步推动这一领域的发展，使中国大陆患者能够更快地获得这些专业治疗。



Access 联盟新活性物质工作 共享计划：制药行业关联方看法

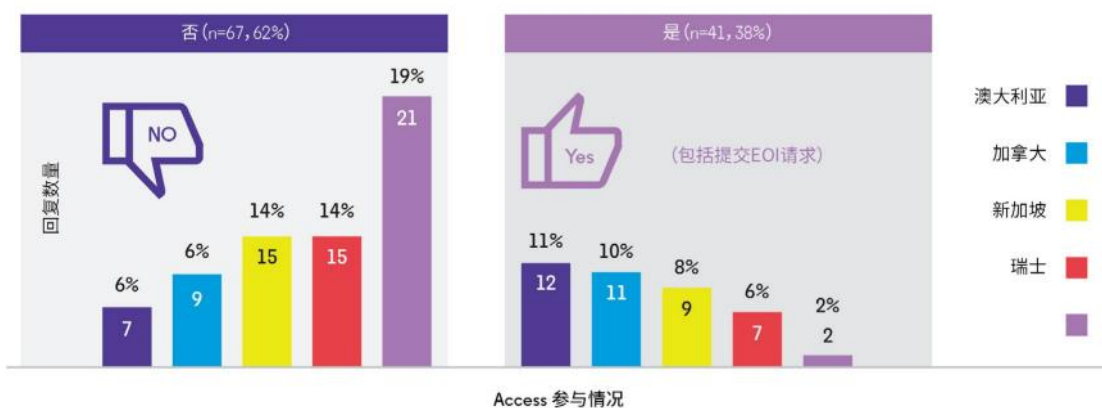


新活性物质工作共享计划 (NASWSI), 简称 “Access”, 允许 Access 联盟 (澳大利亚、加拿大、新加坡、瑞士和英国) 成员国的监管机构 (Regulatory Authority, RA) 对新活性物质或新适应症的注册申请进行联合审评。Access 联盟是由中等规模 RA 组成的联盟, 旨在通过合作和工作共享, 最大限度地提高国际合作, 减少重复工作, 并提高 RA 确保及时获得高质量、安全有效治疗产品的能力。每个 RA 都保留做出最终决定的权力。

2022 年底, Access 联盟国家的制药行业协会对其成员国的行业关联方发起了一项调查, 以了解业界对 Access 的看法。调查获得了 66% (108/164) 的回复率 (具体而言, 41 家受访公司已参与 Access, 而 67 家受访公司尚未参与)。

中国参与 Access 情况 (n=108)

公司参与 Access 情况 (n=18)



本项目由英国制药工业协会 (ABPI) 牵头。科睿唯安与 ABPI 成员和其他行业协会合作，对调查结果进行了分析，并共同撰写了一篇同行评审稿件（已于 2024 年 3 月在 TIRS (DIA) 期刊发表）。

鉴于通过 Access 提交监管文件并非强制性要求，因此了解业界对 Access 的看法对于如何加强该倡议的政策讨论至关重要。

制药行业关联方 大多对 Access 表示肯定

大多数参与 Access 的关联方都对该倡议的各个阶段表示有良好的体验。关联方主要报告称与 RA 的沟通交流积极正面，并在预设时间节点收到汇总问题清单。但关联方也指出了一些挑战，例如收到滚动提问，这加大了资源规划的难度。

值得注意的是，关联方报告的体验差异可能是由于他们参与了不同的 Access 审查（背景不同），也可能是由于他们参与该流程的时间不同。随着时间的推移，Access 似乎朝着更好的方向发展，正如关联方报告称，与该倡议的早期阶段相比，近年来的指南更加清晰。

有趣的是，根据大多数 (80%) 参与 Access 的关联方反馈，通过 Access 获得批准对其所在国家的定价和报销时间表“无影响”，这表明需要付出更多努力，以确保较早监管批准带来的收益能够转化为国家层面上的加快准入。Access 联盟 2021-2024 年战略计划的战略目标是探索与国家卫生技术评

意识到的参与障碍依然存在

估 (Health Technology Assessment, HTA) 机构的合作，因此未来或将在该领域取得进展。

行业关联方不参与 Access 的原因（可通过多项选择题提供多个原因）包括：

- RA 之间做出不同决定的风险 (39%)
- 流程过于复杂难以管理 (37%)
- 各国要求和审查实践的差异 (36%)

缺乏相关流程的经验也是关联方不参与的原因之一。调查结

果表明，关联方参与 Access 的次数愈多，其对 Access 流程就愈加习惯，从首次提交后对提交前物流会议的需求减少就可以看出这一点。

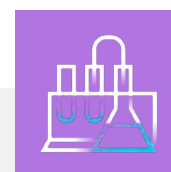
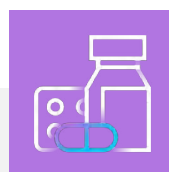
Access 持续改进的契机

- 调查提出的建议分为六个方面：
- 确保可预测性（包括遵循时间表、避免滚动问题以及争取比国家途径更短的审查时间表）
- 提高指导和透明度
- 简化流程
- 保持灵活性
- 加强协调性（特别是对于优先审评请求）
- 推进行业与 RA 之间的合作

尽管 Access 并不旨在提供加速审查时间表，而是促进资源的有效利用，但关联方可能仍然期望通过 Access 实现更短的审查时间表。与标准的国家审查相比，RA 实际上可能被认为在 Access 合作审查中的工作量更少。


较好的是，早在行业调查结果公布之前，就已经采取了加强 Access 的具体措施。例如，2023 年 12 月宣布的“承诺试点途径”为优先审评请求提供了一个更为协调的流程，包括 RA 之间的协作评估和共同的时间表（而不是由各 RA 分析优先审评请求的资格）。此外，RA 与公司之间新的联合管线会议将促进新发展和更多合作的信息交流。

随着时间的推移，Access 似乎正在逐步完善，尽管仍有机会进一步优化该计划，但结果表明该倡议持续有效，具有发展前景。科睿唯安的卫生政策咨询专家为包括贸易协会和生物制药公司在内的众多利益相关者提供支持，以推动卫生政策的变革。





原料药与仿制药



尽管存在一些担忧，但生物类似药在中国的发展势头良好

鉴于过去十年中国批准用于治疗癌症和炎症性疾病的新生物制剂数量迅速增加，以及几种已上市生物制剂即将面临专利到期，中国生物类似药市场发展时机已经成熟。

截至 12 月，中国国家药品监督管理局 (NMPA) 已批准 20 多种中国研发的生物类似药。其中大多数参考了两种生物制剂——罗氏公司的抗癌药物安维汀 (贝伐珠单抗) 和艾伯维公司的免疫药物修美乐 (阿达木单抗)。根据科睿唯安的估计，2022 年中国肿瘤和免疫生物类似药市场的销售额约为 20 亿美元。

然而，为了在中国充分发挥其潜力，生物类似药必须赢得处方医生和患者的信任。科睿唯安最近对中国 75 名肿瘤学家和免疫学家进行的一项调查结果显示，他们对生物类似药的疗效 / 安全性、临床数据的整体质量以及缺乏长期临床证据表示担忧。这些担忧是处方医生选择生物类似药而非参比生物制剂的主要障碍。处方医生指出与患者相关的因素，包括患者对生物类似药的接受程度以及成本效益不足，也是使用生物类似药的主要障碍。

此外，接受调查的医生表示，与本地生产商生产的生物类似药相比，他们更信任品牌生物制剂或跨国公司生产的生物类似药。综合来看，这些发现表明中国需要更严格的生物类似药开发和监管途径以及上市后监测。

一些国家通过承认生物类似药与参比药物的可互换性来鼓励生物类似药的使用，并允许通过外推适应症简化开发，而与这些国家不同，中国目前均未实施这些措施。2021 年，

NMPA 发布了《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》，强调了生物类似药可互换性的概念和重要性。然而，该机构尚未发布关于生物类似药可互换性的明确指南。因此，中国不允许在药房层面进行生物类似药替代。

大多数接受调查的医生表示，他们已收到来自国家医疗保障局、医院或地区或国家主管部门关于使用生物类似药的建议。但近三分之一的医生表示，不建议将患者正在接受的创新生物制剂转换为生物类似药。根据接受调查的医生的说法，尽管有多种成本较低的生物类似药可供选择，但近一半的患者仍在接受创新疗法。



中国生物类似药参考的抗肿瘤生物制剂、免疫生物制剂

生物制剂	公司	批准适应症
修美乐 (阿达木单抗)	艾伯维生物制药公司	类风湿性关节炎, 2010年 强直性脊柱炎, 2013年 银屑病, 2017年 幼年特发性关节炎, 2019年 克罗恩病 (成人), 2020年 葡萄膜炎, 2020年 斑块状银屑病 (儿童), 2020年 克罗恩病 (儿科), 2021年
安维汀 (贝伐珠单抗)	罗氏制药公司	非小细胞肺癌 (NSCLC), 2010年 结直肠癌, 2010年 胶质母细胞瘤, 2021年 肝细胞癌, 2021年 宫颈癌, 2021年 卵巢癌, 2021年
恩利 (依那西普)	辉瑞制药公司	类风湿性关节炎, 2010年 强直性脊柱炎, 2010年
类克 (英夫利昔单抗)	强生公司	类风湿性关节炎, 2009年 强直性脊柱炎, 2009年 银屑病, 2009年 克罗恩病, 2009年 溃疡性结肠炎, 2009年
茁乐 (奥马珠单抗)	诺华制药集团	哮喘, 2017年
美罗华 (利妥昔单抗)	罗氏制药公司	滤泡性淋巴瘤 (FL), 2000年 慢性淋巴细胞白血病 (CLL), 2000年 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL), 2000年
雅美罗 (托珠单抗)	罗氏制药公司	类风湿性关节炎, 2013年 全身型幼年特发性关节炎, 2016年 细胞因子释放综合征, 2020年
赫赛汀 (曲妥珠单抗)	罗氏制药公司	HER2 阳性乳腺癌, 2002年 HER2 阳性胃癌, 2002年

中国批准的肿瘤学、免疫学生物类似药

阿达木单抗			
公司	药物名称	批准适应症	首次批准年份
百奥泰生物制药股份有限公司	格乐立	类风湿性关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病 (成人和儿童), 幼年特发性关节炎, 克罗恩病 (成人和儿童), 葡萄膜炎	2019
海正药业股份有限公司	安健宁	类风湿性关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病, 幼年特发性关节炎, 克罗恩病 (成人和儿童), 葡萄膜炎	2019

信达生物制药集团	苏立信	类风湿性关节炎，强直性脊柱炎， 银屑病，幼年特发性关节炎，克罗恩病（成人和儿童）	2020
上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	汉达远	类风湿性关节炎，强直性脊柱炎， 银屑病，葡萄膜炎	2020
正大天晴药业股份有限公司/ 中国生物制药有限公司	泰博维	类风湿性关节炎，强直性脊柱炎，银屑病	2022
君实生物医药科技股份有限公司	君迈康	类风湿性关节炎，强直性脊柱炎， 银屑病（成人和儿童），幼年特发性关节炎， 克罗恩病（成人和儿童），葡萄膜炎	2022
北京神州细胞生物技术集团股份公司	安佳润	类风湿性关节炎，强直性脊柱炎， 银屑病（成人和儿童），幼年特发性关节炎， 克罗恩病（成人和儿童），葡萄膜炎	2023

贝伐珠单抗

公司	药物名称	批准适应症	首次批准年份
齐鲁制药集团	安可达	非小细胞肺癌，结直肠癌	2019
信达生物制药集团	达攸同	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤， 肝细胞癌，宫颈癌，卵巢癌	2020
博安生物技术股份有限公司	博优诺	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤， 肝细胞癌，宫颈癌，卵巢癌	2021
盛迪亚生物医药有限公司	艾瑞妥	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤	2021
百奥泰生物制药股份有限公司	Potoewy	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤， 宫颈癌，卵巢癌	2021
贝达药业股份有限公司	贝安汀	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤， 宫颈癌，卵巢癌	2021
东曜药业股份有限公司	朴欣汀	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤， 肝细胞癌，宫颈癌，卵巢癌	2021
上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	汉贝泰	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤， 肝细胞癌，宫颈癌，卵巢癌	2021
正大天晴药业股份有限公司/ 中国生物制药有限公司	安倍斯	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤	2023
北京神州细胞生物技术集团股份公司	安贝珠	非小细胞肺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤， 肝细胞癌，宫颈癌，卵巢癌	2023

依那西普

公司	药物名称	批准适应症	首次批准年份
三生制药集团 / 三生国健药业股份有限公司	益赛普	类风湿关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病	2005
上海赛金生物医药有限公司	强克	类风湿关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病	2011
海正药业股份有限公司	安佰诺	类风湿关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病	2021

英夫利昔单抗

公司	药物名称	批准适应症	首次批准年份
迈博药业有限公司	类停	类风湿关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病, 克罗恩氏病, 结肠炎	2021
海正药业股份有限公司	安佰特	类风湿关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病, 克罗恩氏病, 结肠炎	2011
嘉和生物药业有限公司	佳佑健	类风湿性关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病, 克罗恩病, (成人和溃疡性结肠炎)	2022
Celltrion Inc.	Saixi	类风湿关节炎	2023

奥马珠单抗

公司	药物名称	批准适应症	首次批准年份
迈博药业有限公司	CMA007	哮喘	2022

利妥昔单抗

公司	药物名称	批准适应症	首次批准年份
上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	汉利康	FL, CLL, DLBCL, 类风湿性关节炎	2019
信达生物制药集团	达伯华	FL, CLL, DLBCL	2020
正大天晴药业股份有限公司 / 中国生物制药有限公司	得利妥	FL, CLL, DLBCL	2023

托珠单抗

公司	药物名称	批准适应症	首次批准年份
百奥泰生物制药股份有限公司	施瑞立	类风湿性关节炎, 全身型幼年特发性关节炎, 细胞因子释放综合征	2023
丽珠医药集团股份有限公司	安维泰	类风湿性关节炎, 全身型幼年特发性关节炎	2023

曲妥珠单抗			
公司	药物名称	批准适应症	首次批准年份
上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	汉曲优	HER2 阳性乳腺癌, HER2 阳性胃癌	2020
海正药业股份有限公司	安瑞泽	HER2 阳性乳腺癌, HER2 阳性胃癌	2023
正大天晴药业股份有限公司/ 中国生物制药有限公司	赛妥	HER2 阳性乳腺癌, HER2 阳性胃癌)	2023
安徽安科生物工程(集团)股份有限公司	安赛汀	HER2 阳性乳腺癌, HER2 阳性胃癌	2023

市场差异

除了解决可互换性问题外,NMPA 相关技术指导原则(2021 年)还讨论了中国对外推适应症的要求,指出在缺乏相关临床证据的情况下,生物类似药不能用于参比生物制剂获批的所有适应症。但是,NMPA 将根据产品的特性和适应症视具体情况考虑外推。

尽管大多数接受调查的医生表示他们对外推政策感到满意,但约四分之一的医生呼吁谨慎行事,原因在于生物制剂存在免疫原性问题。中国的生物类似药生产商正在积极利用这一监管规定使自己的产品与众不同,他们扩大产品的合格患者群体,并提高患者可负担的治疗方案的机会。因此,大多数贝伐珠单抗和阿达木单抗生物类似药都已获得与安维汀和修美乐相同的所有适应症的批准。

在大多数其他生物类似药监管途径高度完善的市场(包括欧盟和美国),生物类似药通常基于一项适应症的临床试验以及产品的临床前分析和表征获得批准。参比生物制剂的任何其他不受专利或专有权保护的适应症随后被外推,因此生物类似药的上市标签与创新药物相同。

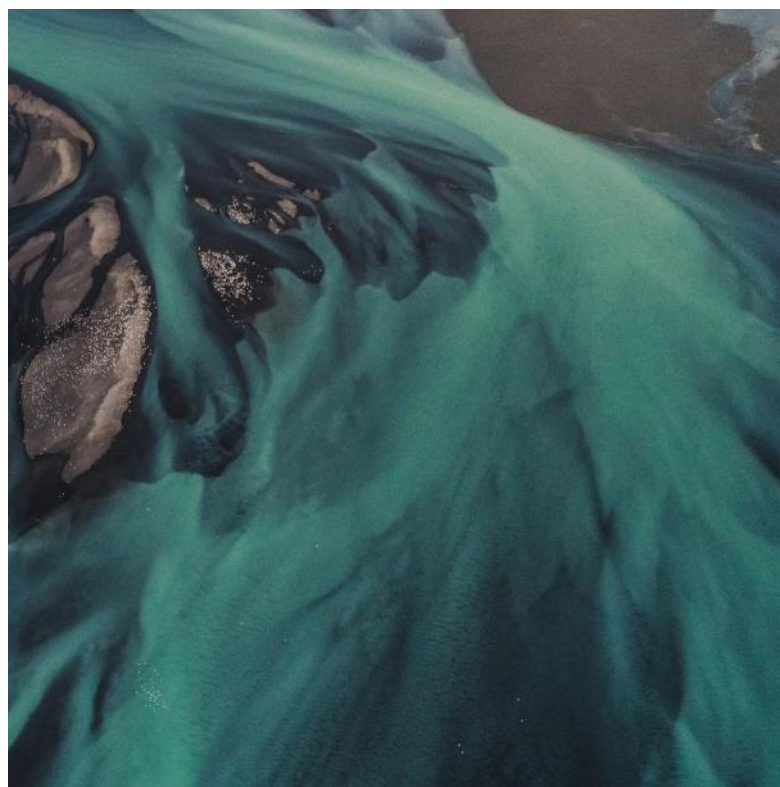
在进行外推并要求生物类似药反映创新药物标签的市场上,生物类似药不能标有参比生物制剂未获批的适应症。但中国的情况并非如此。NMPA 允许生物类似药申办方申请参比生物制剂尚未在中国获批的适应症,只要申办方提交该特定适应症的临床试验证据即可。

根据这项政策,参考辉瑞公司恩利(依那西普)的生物类似药在中国被批准用于治疗银屑病以及类风湿关节炎和强直性脊柱炎的新药,而 NMPA 仅批准参比生物制剂用于治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎。此外,复宏汉霖的汉利康是罗

氏美罗华(利妥昔单抗)的生物类似药,在中国获批用于四种适应症,而美罗华仅获批用于三种适应症。

尽管围绕生物类似药的安全性、免疫原性和疗效持续时间的担忧阻碍了对它们的接受度并限制了其使用,但大多数调查受访者对它们带来的经济效益表示乐观。中国已经见证了该领域的快速发展,其中贝伐珠单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗等首批上市的肿瘤生物类似药在上市后两至三年内,销售额已突破 10 亿元人民币(约合 1.383 亿美元)。

随着中国不断发展的生物类似药监管框架、医生和患者对后续产品的接受度不断提高,以及国家药品集中带量采购(VBP)计划可能覆盖生物类似药的鼓舞,科睿唯安分析师预测,从 2022 年至 2032 年,抗肿瘤生物类似药和免疫生物类似药市场的年销售额将增长 9%。



影响接受程度的关键因素

未来，在中国这个价格敏感的市场中，生物类似药的接受程度将受到准入和报销的影响。国家层面的 VBP 计划主要针对《国家医保药品目录》(NRDL) 中涵盖的药品，这些药品采购量大、采购金额高。大多数用于治疗各种癌症和免疫疾病的生物制剂都属于 NRDL 报销范围，这为参考它们的生物类似药创造了有利的环境。

尽管关键仿制药多年来一直有资格竞争 VBP 的保障采购合同，但中国尚未建立生物类似药的集中采购流程，甚至尚未在国家层面大规模采购过生物制剂。迄今为止，胰岛素是唯一在国家层面采购的生物制品——在第六轮 VBP 中。此前，胰岛素的平均价格下降了 48%。

然而，市场规模大、生物类似药众多且技术要求明确的其他生物制剂未来很可能被优先纳入 VBP 计划。基于治疗领域的特定偏好可能性较小，原因在于采购量反映了处方医生的需求，而处方医生的需求又受到多种因素(例如产品的临床特征、对特定产品的舒适度和熟悉度)的影响。

由于缺乏关于生物类似药临床互换性的明确指导，生物类似药的集中采购可能会因需要长期临床证据和销售数据积累而推迟。与此同时，省级相关机构可能会继续探索创新方法，通过针对每种产品的个性化计划来采购生物制剂(包括创新药和生物类似药)。

根据国务院办公厅的规定，省级医疗机构可灵活采购尚未纳入集中采购途径的药品。包括血液制品、重组人生长激素和利妥昔单抗在内的生物制剂已在广东、安徽、河北和福建等省份进行采购。



制药公司高效 进军美国仿制药市场

韩国生物制药公司 Celltrion 通过开发仿制药和改良新药 (Incrementally Modified Drugs, IMD) 来加强巩固其作为全球仿制药龙头的地位, 并进军开拓美国及全球市场。

Cortellis™ 仿制药情报数据库赋能 韩国生物制药公司 Celltrion

该公司缺乏做出准确决策所需的可靠数据, 花费了大量时间和费用从多个来源收集和分析数据。为了克服这一挑战, Celltrion 求助于 Cortellis™ 仿制药情报数据库及时、可靠、且经过独立验证的内容。

2018 年对 Celltrion 来说是一个重要的里程碑, 产品 Temixys 的 505 (b) (2) 新药上市申请 (NDA) 获批, 这是 FDA 批准的首个治疗 HIV 的改良药。随后, 该公司有更多药物获得 FDA 批准上市, 其仿制药业务不断扩大。

Cortellis 仿制药情报数据库通过提供包括美国市场份额数据在内的重要洞见, 助力 Celltrion 拓展其仿制药业务, 具体包括:

- 减少了仿制药产品组合选择的工作量;
- 针对药物允许申报仿制的时间提供洞见;
- 动态监控竞争对手, 迅速抢占市场先机;
- 降低从多渠道搜集及分析数据的成本;
- 每周节省 5 小时以上, 提高工作生产效率。

66

“在规划进入美国和欧洲市场的仿制药产品组合时, 我们会检索在 Cortellis 仿制药情报数据库中的搜索信息, 进而我们可以决定是否应该进行开发。”

Seungryum Kim,
IP 分析师, Celltrion, Inc.

99

Cortellis 仿制药情报数据库

- 61K+ 小分子和生物制剂;
- 72K+ 生产商和经销商;
- 全球销售数据和每千克消耗量数据;
- 77 上市国家 & 单价数据;
- 62K+ 监管文件, 来自 25+ 个国家;
- 1.1M+ 全球专利。

利用最全面的情报资源，把握每个机遇

要在竞争激烈的仿制药市场中取得成功，就必须快速做出以数据为导向的决策，以扩展业务、维护市场份额、保持竞争优势并确定新的市场、产品和合作伙伴。Cortellis 仿制药情报数据库™ 是全球唯一一个能够提供市场表现、生产和专利数据的一站式解决方案。

- 精确预测药物失去市场独占权的时机，并分析主要市场中的专利布局情况；
- 依据您的特定标准，快速评估并筛选新市场和产品；
- 迅速、准确地找到并评估潜在供应商、合作伙伴及客户；
- 识别、监控并始终领先于竞争对手——同时预判他们的下一步行动；
- 依托数据驱动做出决策，为产品上市策略、销售预测及商业规划提供决策支持。

发掘数据中隐藏的见解

信息集合站

提供可靠的一站式解决方案，可全面掌握市场表现、生产和专利信息，助您迅速做出明智决策。

全面资料 - 全方位见解

使用关于专利、销售、单价、消耗量、专利挑战、原料药、市

场份额、企业资料及产品上市情况的经验证资料，快速探索新的商机。

赋能团队

支持您的采购、投资策略组合、业务开发及知识产权团队做出更明智的战略决策——一切均源于一个值得信赖的综合解决方案。

直观的工作流程工具

仅需数分钟，即可利用简便全面的工具，依据您的特定需求快速识别新市场、新产品或新合作伙伴。

可节省时间的分析

利用基于专利独占期等因素的约束日期预测，迅速掌握药品转为仿制药的可能时间。

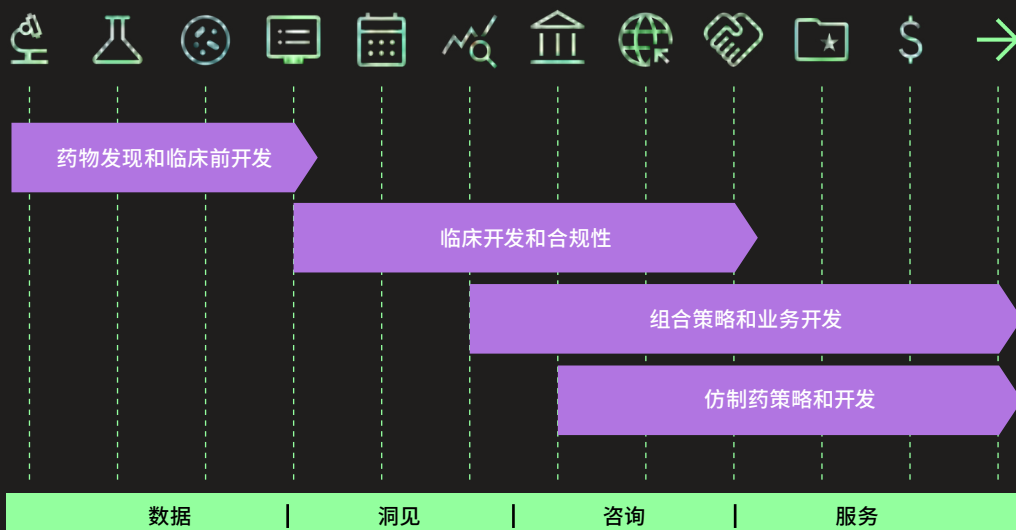
自定义可视化

运用高质量的可视化展示和分析工具，为相关产品和企业提供快速、精准、个性化的洞察。

获取可靠的一站式情报，贯穿整个研发生命周期

在整个药物和医疗器械开发生命周期中，利用 Cortellis™ 生命科学情报一站式解决方案——包括根据您的特定需求定制的咨询服务，助您快速准确地做出数据驱动的决策。Corellis 能够提供关键洞见，让您充满信心地加速创新。

研发生命周期



中国原料药与仿制药的全球攻略， 这几点很重要



在全球医药市场格局中，中国的仿制药和原料药 (API) 行业正经历着前所未有的变化与挑战。作为全球最大的生产国之一，中国 API 企业不仅在国内市场中占据重要地位，也正试图通过扩展生产能力和技术创新，巩固其在全球供应链中的影响力。而占据国内制药市场半壁江山的仿制药行业，近年来面临着国内价格控制和国际市场严格合规性要求的双重挑战。

从务实的角度来看，要在激烈的市场竞争中脱颖而出，精准选择候选产品，动态调整研发策略，梳理供应链全局是企业成功的关键要素。近期，Cortellis 采访了几家本土龙头企业，总结了他们在这些方面的实践和经验，希望能为其他企业带来有益的借鉴和启示。

总部位于江苏的 Y 司是国内领先的原料药制剂一体化大型医药集团。近年来，Y 司通过高端制剂的战略转型和原料药的国际化布局，展现了其在全球医药市场中的潜力与雄心。在这个过程中，产品选择的效率和准确性至关重要。

早在 2014 年或 2015 年，Y 司就开始了其国际化的步伐，计划将原料药出口到全球市场。为了实现这一目标，专门聘请了一位海归博士，利用 Cortellis Generic Intelligence (CGI) 筛

选出一批候选产品清单，并通过深入分析 CGI 提供的原料药消耗量和制剂销售额数据，换算出原料药的销售量，评估每种原料药的市场需求，筛选出全球销量较大的原料药。

“知己知彼，百战不殆。不了解竞争对手的信息，盲目开发一个产品，投入数百万或上千万，这怎么能行呢？”在每一次研发立项时，Y 司都会详细研究竞争对手的信息，确保所选产品精准定位市场需求，具有市场竞争力。“我们做 API 立项的时候，要关注是否适合自主研发，已经被竞争对手过度研发的 API 我们不做”。有时，选择到了很好的品种，但 API 供应商的成本很高，上市后产品没有多少竞争力。这时，就需要动态调整研发策略，使用 CGI 重新排查；或者竞争对手由于技术革新，其 API 成本下降，市场占有率扩大，Y 司也要及时调整产品策略。这种动态的持续关注，使 Y 司在产品研发

和市场拓展中始终占据主动。几年前，Y 司通过 CGI 数据库筛选出的一些品种，现在已经成功打入了日本、俄罗斯等国际市场。

66

CGI 数据库在数据全面性和使用便捷性方面具有明显优势。

——Y 司

99

创建于 1988 年的 C 司，总资产近 10 亿元人民币，以生产原料药和中间体为主营业务，并以原料药的特色优势为基础，向制剂方向进行拓展。C 司的八成业务面向海外市场，以美国、加拿大，欧洲，俄罗斯，日本为主。

在产品立项时，C 司会综合考虑多重因素：除了销售信息外，这一品种有哪些企业在哪些市场递交了主文件？这些厂家是不是潜在的竞争对手？他们分别报批了哪几种剂型？这些 DMF 认证是否处于 Active 的状态？GDUFA 是否缴费？特别是，选择中间体品种时，会考虑其可以合成哪些原料药产品，市场销量如何，市场空间如何。特别是，会初步评估合成路线的难易程度。项目进行过程中，C 司还会持续关注是否有新的厂家推出了同样的品种，是否有新的 DMF 更新，是否有专利的变化，特别是物质专利和制备专利，以及时调整其研发方向和资源配置，迅速响应市场需求。在梳理供应链信息方面，C 司认为可以通过数据库工具直观查询意向客户的上游供应商，非常方便地概览竞争对手全局。

66

CGI 中搜索中间体，就列出下游产品的功能是值得提及的优点，CGI 数据库是一个综合性的渠道，不需要查询每一个来源，就可以非常快捷地获取信息

——C 司

99

生产 400 多种中间体、化学原料药和制剂产品的 N 司，产品远销 100 多个国家和地区。在对制剂产品立项时，N 司会对目标品种进行全面调研，包括市场规模、原研公司的销量、已上市仿制药产品的销量、API 消耗量、全球市场 NDA 和 ANDA 的申报和获批情况，以及相关的各类型专利如用途专利、化合物专利等，并结合本厂的内部优势综合分析。“有些品种的市场空间是比较大的，虽然现在有一家两家乃至三家四家竞争对手，但我们有原料药的优势，也就是说我们有成本优势、规模优势，即使我们进入比较晚，将来上市后也可能在大市场中占有 10-20% 的空间，如果是 200 亿的品种，占 10%，二十个亿，也是很理想的，那这样的品种我们也会考虑。”

66

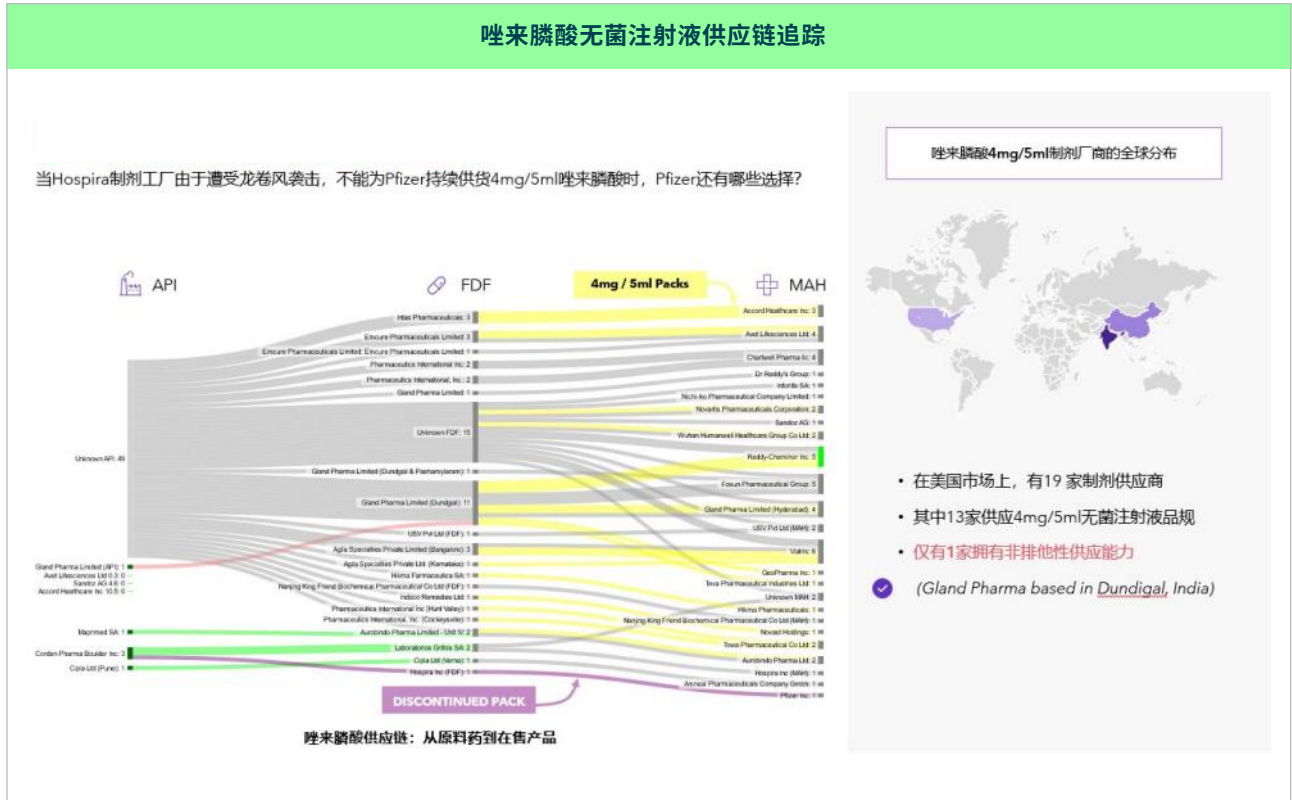
我们现在每个立的项目，没有哪个能摆脱 CGI 的，都需要 CGI 的帮助，非常重要，每个我们都要查一遍。

——N 司

99

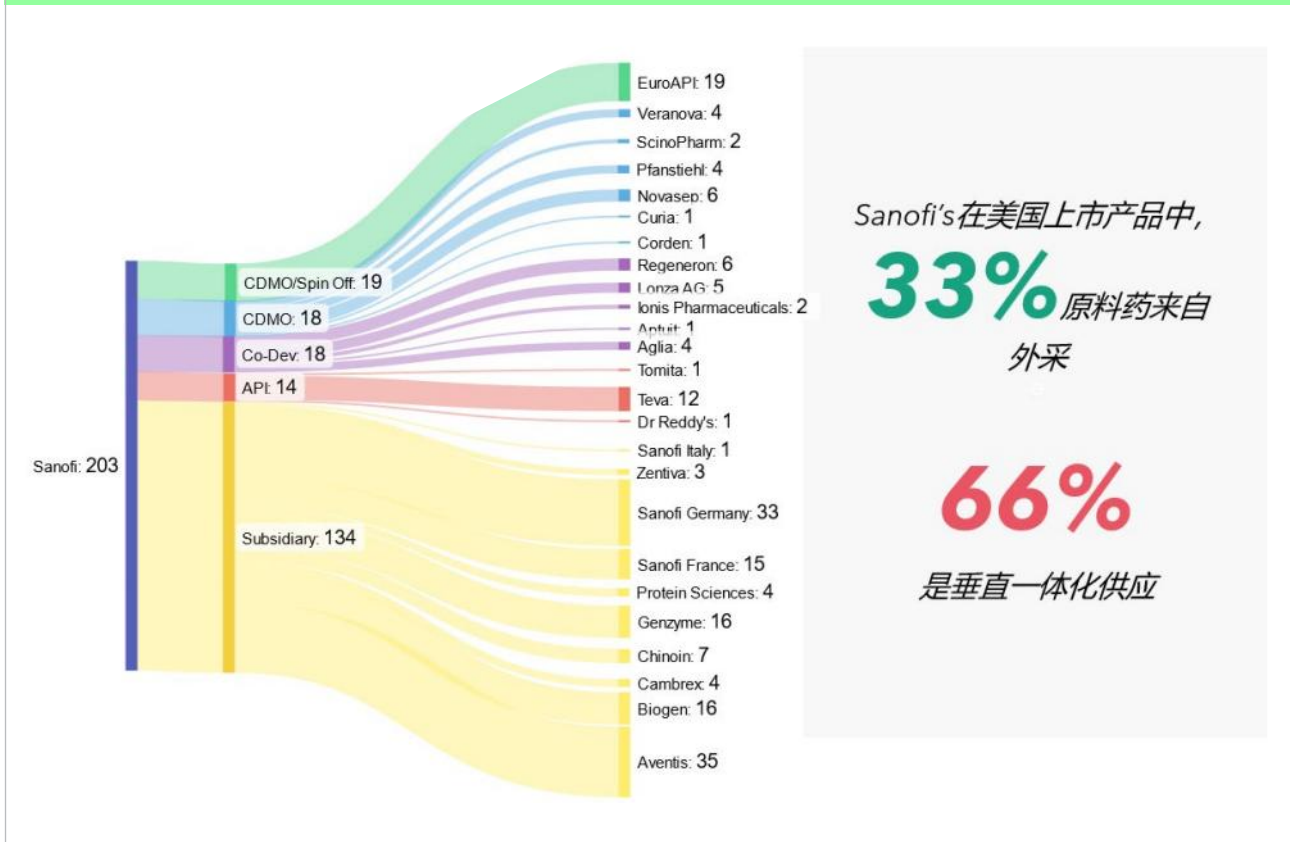


拥有超过 8000 名员工，总部位于浙江的 H 司，业务覆盖中间体、原料药、制剂等多元领域，全球有 40 多家分公司。在产品立项阶段，除了关注市场总体情况，如产品的价格和销量信息以外，H 司特别关注专利部分，如在 CGI 中提供的 Constraint Date(预测专利到期日)，和专利 PIV 挑战的情况。



“ 哪些厂家在诉讼阶段，目前有没有什么结论，到底是和解了，判定清楚了，还是批准了。挑战成功的制剂客户会是我们的潜在客户；现有的合作客户，通过了解他的诉讼状态，可以判定我们的产品放量大概是什么时候，可以做产能准备，内部会提前生产备货，或者与他们提前谈判协议合同等。我们自己的制剂也有在做 PIV 挑战的，也会关注自己家品种的外部报道。”在供应链梳理上，H 司认为这类信息至关重要，“了解一个品种上游和下游分别是哪些公司后，看看现在卖得好的产品是谁在替谁做。如果我们介入的话，是从中间环节做代工，还是从前端提供原料药开始？分析清楚竞争环境，有助于我们参与市场竞争，进行报价。知道竞争对手是谁的供应商，那我们就能针对性的采取策略，推进，看能不能把我们自己的产品做进去。我们自己也可以有专人把这个供应链条整理清楚，但非常耗时耗力。”

Sanofi 原料药供应商梳理



作为中国医药工业 10 强之一的 Q 司，大部分的海外业务在美国市场。在产品立项时，对销售数据的重视是一以贯之的。同时，在制剂立项之初，查看美国市场的 DMF 文件是其寻找具备商业化能力、工艺更成熟、成本更低的原料药供应商的一个途径。在看竞争时专利诉讼的信息也是其关注点之一。“可能其他竞争对手已经在进行专利挑战，根据他们诉讼的进展，我们会更明确这个产品大概什么时候能进入市场。比如很多家都在打官司，但最终谁也打不下来，这样的话，大家的产品都差不多在同时上市，竞争肯定会非常激烈，同一时间可能有很多家公司都在竞争。如果有和解案例，和解后

的上市日期会比最晚的专利限制日期相应提前一些。我们会据此推断，如果我们也进行专利挑战的话，可能会有什么样的情况。通过获取这些信息，来判断仿制药何时能够入市以及上市后产品的市场竞争情况。有的产品，粗看原研产品的销售额，看起来是一个不错的，本身市场比较大，但仔细看会发现，片剂产品已经有十几家甚至二十多家在同时进行专利挑战，也就是说在前面已经有二十多个竞争对手，我们继续再往下做这种产品，意义不是很大。”综合产品和市场的多维度信息，对产品选择、调整研发时间表以及指导未来销售都有借鉴作用。

66

CGI 数据库我们使用了 11 年，方便了我们的工作，给我们提供了很大的便利，在外贸和研发上，对我们帮助都很大。

——Q 司

99

创立与 2001 年的 B 司，产品覆盖中欧美日韩及一带一路国家和地区，其自主研发和生产的多个医药中间体和原料药已在主要规范市场国家和中国进行了 DMF 注册，拥有具有全球竞争优势的产品线。立项时，针对新项目 and 老项目，B 司有两种不同的思路。新项目，比如处于临床三期、已申报 NDA 或刚获批的品种，要推测后续的市场前景是否会继续增长，为什么会有这种增长，是适应症会扩大，还是能找到新的合作伙伴？这个项目的专利何时到期？是化合物专利、制剂专利、晶型专利，还是适应症专利？能否规避？是能做 NCE minus one，还是已经有了 first to file 的厂家，只能作为第二名进入争取第一波上市？立体了解品种的全局情况，结合自身技术优势和特长，来做决定。对于老项目，市面上已经有很多厂家在做，要看现在市场是不是在增长，玩家有多少？如果在这个节点进入市场，自身需要具备的核心竞争力是什么？是不是有一个突破性的技术，还是成本能够做到别人的 1/10？从市场开拓的角度，梳理供应链全局，可以看出谁是这条供应链上的 decision maker，找到需要去做工作的对象，问他有没有兴趣找二供，比如 MAH 和制剂生产者是同一家时；如果 MAH 只是分销商，而制剂生产者是 CMO，那可能还有一个整合资源的第三方存在。

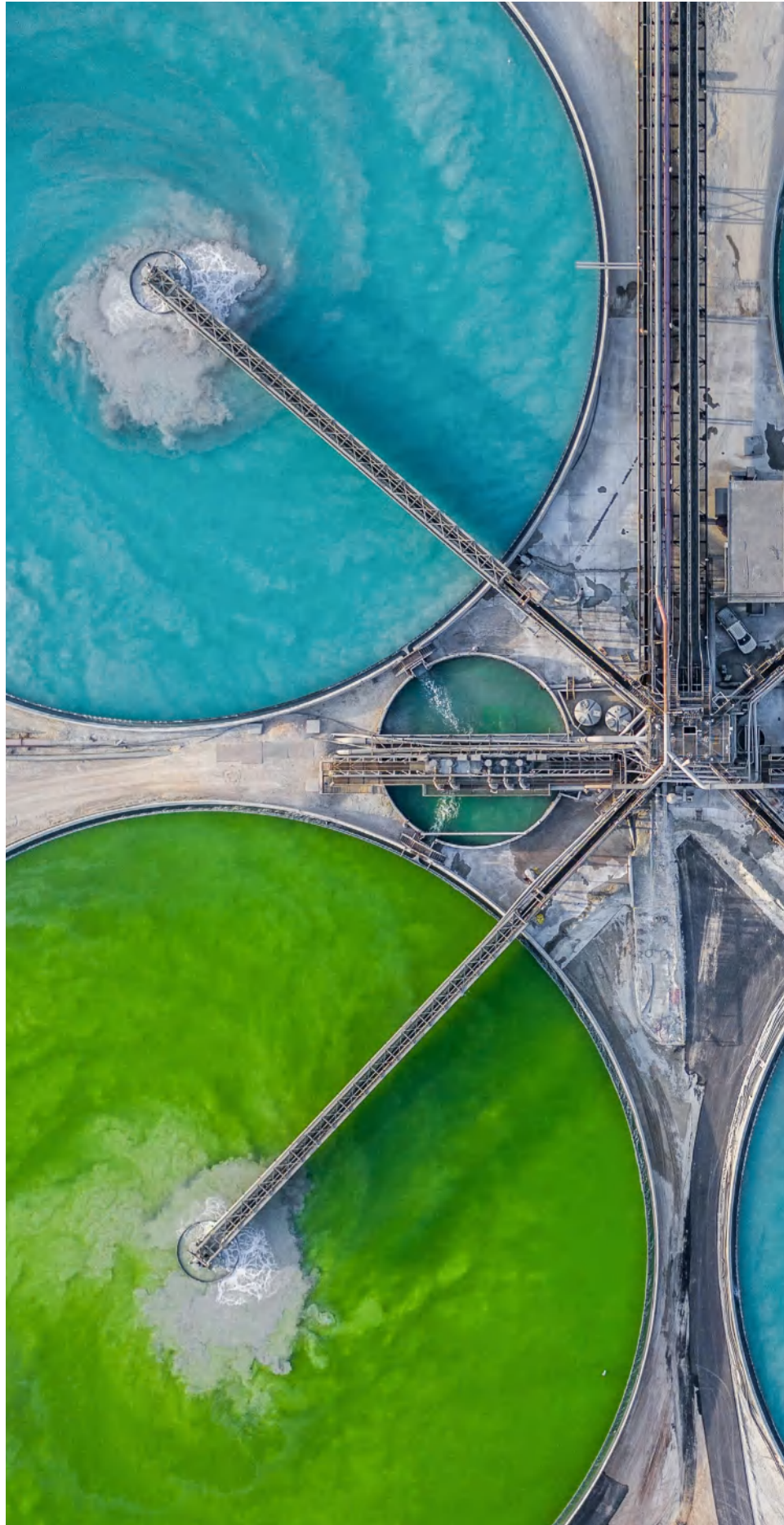
66

CGI 使用起来很直观。

——B 司

99

如何在目前国内外市场的复杂环境下，继续在全球医药产业中发挥作用，众多中国仿制药和 API 企业正在通过持续创新、提升质量、优化成本、制订有效策略，给出自己的答案。



案例研究 | 推动 API 生产商的 目标产品选择

推动 Neuland 的目标产品选择

一家印度的 API 生产商运用其获得的独到见解，指导其产品组合策略。

Neuland Laboratories Limited 是一家领先的 API 生产商，主要为药政市场中的大型仿制药企业供货。

凭借其在化学工艺开发与生产领域的专业知识以及对复杂化学工艺的深入了解，Neuland 进一步拓展业务至定制生产解决方案 (Custom Manufacturing Solutions, CMS) 领域，以满足创新药企业的需求。目前其拥有逾 50 个美国药物主文件 (Drug Master Files, DMF)，服务于仿制药领域，并且已实施超 75 个 CMS 项目。随着业务增长及其业务范围的不断扩大，Neuland 需要采用更优化的策略来规划和管理其产品组合。

Neuland 公司企划与战略部总监 Sajeev Emmanuel Medikonda 先生表示，他们是一家专注于 API 的公司，拥有丰富的产品组合，专门服务于利基和细分专业领域的客户需求。

全面解决方案支持的战略决策

- 选择新产品以满足当前及未来的市场需求
- 了解美国市场份额及在美开展业务的主要企业

66

我们需要解决以下问题，例如在美国仿制药市场中哪些参与者表现出色，哪些产品在未来五年有望取得成功，哪些产品正处于关键客户的研发管线中，目标分子的专利预计何时到期，以及我们如何追踪竞争对手的关键动向，这对于我们管理产品组合至关重要。

99

- 掌握专利格局和制造 / 合成的复杂性
- 拓展合作伙伴网络，以扩大仿制药和原研药客户群
- 通过交易信息、临床试验信息、市场预测及 SWOT 分析，确定处于 II 期及之后的目标分子

为行之有效的 产品战略提供必要支持

Neuland 借助 Cortellis™ 仿制药情报数据库 (原名 Newport, 一种 Cortellis™ 解决方案) 进行高效且具有战略性的产品选择，并利用 Cortellis™ 竞争情报数据库深入了解客户的产品管线以及管线中的分子详情。

“Cortellis 仿制药情报数据库与 Cortellis 竞争情报数据库的结合，提供了有关目标产品、分子与公司、API 生产格局、专利现状、药物销售预测以及 SWOT 分析的详尽信息。在构建和维护我们的产品组合时这些信息提供了极其宝贵的洞见。” Medikonda 表示。“Cortellis 仿制药情报数据库是针对仿制药 API 参与者的一站式解决方案。它让我们及时了解市场上潜在的产品动态，并提供了可靠的洞见，帮助我们追踪美国分子层面上日益变化的竞争格局。Cortellis 竞争情报数据库则从分子早期阶段为我们提供了深刻洞见，同时，该平台上的药物 SWOT 分析也极具参考价值，”他进一步补充道。

Neuland 公司已将 Cortellis 仿制药情报数据库和 Cortellis 竞争情报数据库嵌入到其工作流程中的核心部分，并且几乎每天都在使用这些工具。Cortellis 仿制药情报数据库助力企业持续优化产品选择与战略布局，严密监控市场动向，并挖掘扩大其 CMS 业务的潜在机会。

“一旦明确了要在数据库中检索的内容，便可以很容易获取这些信息。对于单一分子或公司信息，我们采用快速搜索；针对更精确的查询，则使用高级搜索；而要深入了解分子、公司、临床试验、交易、专利等信息时，我们则运用分析工具，”Medikonda 表示。“我们也非常珍视与科睿唯安之间的良好合作关系，并重视在多个职能领域的交流互动。此外，科睿唯安团队也定期与 Neuland 保持沟通，确保我们在数据、界面变更或升级方面能够获得最新信息。”他补充道。

当被问及是否会向同行推荐这些解决方案时，Medikonda 表示：“当然会！Neuland 长期以来一直是 Cortellis 仿制药情报数据库的忠实用户。Cortellis TM 的解决方案极具用户友好性，我使用起来感到非常便捷高效。”

发掘数据中隐藏的见解

Cortellis 仿制药情报数据库不仅能够提供销售和专利数据，还可以提供全面的关键信息——市场表现、专利、生产等必要信息，助您在知识产权、采购、投资组合及业务发展方面做有信心的决策。

信息集合站

提供可靠的一站式解决方案，可全面掌握市场表现、生产和专利信息，助您迅速做出明智决策。

全面资料 - 全方位见解

使用关于专利、销售、单价、消耗量、专利挑战、原料药、市

66

如果没有一站式解决方案，产品选择决策都只能依靠我们自己的客户资源

Sajeev Emmanuel Medikonda,
企划与战略部总监, Neuland 公司

99

场份额、企业资料及产品上市情况的经验证资料，快速探索新的商机。

赋能团队

支持您的采购、投资策略组合、业务开发及知识产权团队做出更明智的战略决策——一切均源于一个值得信赖的综合解决方案。

直观的工作流程工具

仅需数分钟，即可利用简便全面的工具，依据您的特定需求快速识别新市场、新产品或新合作伙伴。

可节省时间的分析

利用基于专利独占期等因素的约束日期预测，迅速掌握药品转为仿制药的可能时间。

自定义可视化

运用高质量的可视化展示和分析工具，为相关产品和企业提供快速、精准、个性化的洞察。

66

科睿唯安协助 Neuland 在 CRAMS (合同研究与生产服务) 领域加快了业务增长，并助力我们在产品拓展方面作出战略性决策。

Sajeev Emmanuel Medikonda,
企划与战略部总监, Neuland 公司

99

司美格鲁肽生物类似药系列产品 对中国大陆意味着什么？

66

GLP-1 (胰高血糖素样肽 -1) 受体激动剂是治疗 2 型糖尿病 (T2D) 的常用处方药物，这类药物能够成功模拟天然的肠道激素，增加人体胰岛素的分泌。虽然最初是为了帮助调节血糖水平而开发的，但研究发现，其也能抑制食欲，从而帮助患者减重。科睿唯安近期预计，2023 年此类药物在中国的治疗市场的价值约为 17 亿美元¹，这主要得益于司美格鲁肽 (诺和诺德公司的诺和泰) 近期在中国市场取得的成功。

尽管该药物自 2021 年以来已在中国大陆上市，但其近期取得的成功主要是由于人们对 GLP-1 药物具有良好减重效果的热情日益高涨。

KARAN VERMA, 首席分析师 科睿唯安

99

中国大陆处于 GLP-1 革命最前沿

中国大陆的 2 型糖尿病和肥胖症患者总数位居全球首位，因此中国大陆为该领域的药物开发商提供了巨大的商业机会。科睿唯安流行病学领域预测结果显示，至 2033 年，中国肥胖人口总数将超过 5 亿²，这预示着此类疾病当前的治疗方

式将发生巨大转变。目前，仅有两种 GLP-1 药物获批用于减重³——华东医药的利拉鲁肽 (每日一次给药) 和仁会生物的贝那鲁肽 (每日三次给药)——此巨大缺口，为减重药物提供了坚实的市场机遇。

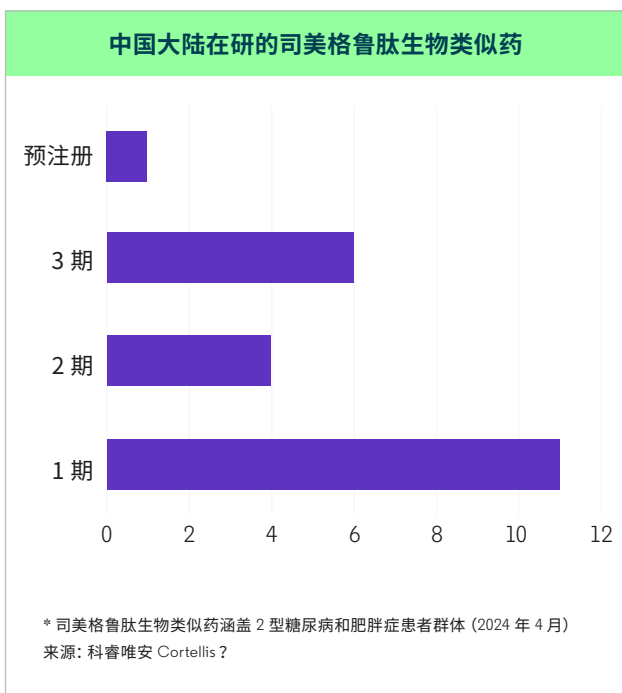
是什么推动了司美格鲁肽生物类似药的开发热潮？

全国性的肥胖问题是大陆司美格鲁肽生物类似药开发热潮的主要驱动因素。司美格鲁肽在中国大陆的专利将于

2026 年 4 月到期，杭州九源基因工程有限公司 (华东医药子公司) 预计将成为国内首家获得该药物上市许可的企业。该公

司已于 2024 年 4 月向国家药品监督管理局 (NMPA) 提交其用于治疗 2 型糖尿病的司美格鲁肽生物类似药的上市申请，预计这将在未来两至三年内推动国内生产商加大对司美格鲁肽生物类似药的临床开发力度。

中国大陆的司美格鲁肽生物类似药 研发管线日益拥挤



在这场三方角逐中， 价格能否战胜创新？

随着诺和诺德和礼来均计划在中国大陆推出各自的减重药物，预计未来几年的竞争将更加激烈。尽管 Wegovy® (诺和诺德) 含相同的减重药物成分 -- 司美格鲁肽，但礼来预计将很快获得替尔泊肽 (用于治疗 2 型糖尿病的 Mounjaro® / 用于治疗肥胖症的 Zepbound®) 的上市许可。国内生产商信达生物制药目前正在中国大陆开展其用于抗糖尿病和减重的 GLP-1 药物 - Mazdutide 的 3 期临床试验，该试验获得了礼来公司支持。围绕这三种药物的多种心脏代谢指标的稳健临床数据有望推动其在中国大陆的广泛应用。然而，从 2026 年起，在价格敏感的中国市场，具有成本效益的司美格鲁肽生物类似药的上市可能会影响患者对该药物的看法，尤其是在减重药物难以报销的情况下，对肥胖症患者的影响可能更大。

国家医疗保障局 (NHSA) 集中采购药品

——此举会对司美格鲁肽的 现状带来挑战吗？

诺和诺德参与了上一次的药品集中采购，希望将其胰岛素纳入中国大陆第六轮国家医保药品目录的谈判，结果大多数长效和速效胰岛素大幅降价，影响了诺和诺德在中国大陆数十亿美元细分市场的销售额。随着司美格鲁肽生物类似药获批上市，以及诺和泰逐渐接近成为畅销药的地位，NHSA 将积极推动司美格鲁肽生物类似药的集中采购。虽然这将导致生产商降价，但患者最终将能够以更低廉的价格获得质量更高的药品，并确保公立医疗机构网络中的药品供应。

随着跨国公司和国内生产商引领的中国大陆减重药物治疗市场显著扩展，许多生物制药公司将寻求及利用这一势头进入市场并争夺份额。尽管国内企业由于物流挑战较小，在其本土市场上占据有利地位，但开发和销售 GLP-1 药物的跨国公司将继续凭借其卓越的临床数据，以及品牌忠诚度和良好口碑的驱动，不断扩大市场准入。

科睿唯安 生命科学与医疗健康 产品与解决方案



Cortellis Competitive Intelligence (CCI)

竞争情报数据库

一站式竞争情报数据库,支持您快速实现全景竞争分析,动态研发布局

Cortellis Drug Timeline
And Success Rates (DTSR)**药物研发时程与注册成功率预测**

全球第一个运用AI预测药物研发及注册成功率的平台

Cortellis Clinical Trials Intelligence (CTI)

临床试验情报数据库

专业临床试验情报数据库,加速临床试验开发决策,提供循证医学证据

Cortellis Deals Intelligence (CDI)

交易情报数据库

一站式交易情报数据库,目前唯一的整合了多方信息(包括竞争管线、临床研究、风险投资、券商报告及流行病学等)的交易情报数据库

Bioworld Premium

生物制药行业系列资讯

每日提供的生物制药行业权威系列资讯

Bioworld Science

药物新闻

每周一至周五动态更新的药物新闻及EMAIL跟踪提醒

Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI)

药物早期研发情报数据库

早期研发(生物学、化学、药理学)情报数据库,为药物成功研发提供支持

Drug Research Advisor (DRA)

靶点成药性评估工具

基于人工智能并交互呈现、可视化分析的靶点探索和评估工具,快速实现“探索-筛选-评级-评估”的靶点发现工作流程

OFF-X

药物安全信息平台

通过整合/关联关键药物安全信息,建立从早期靶点发现到临床应用的安全信息平台

Metacore

整合性系统生物学平台

整合性系统生物学平台,集成分子生物学、系统生物学知识库以及高通量组学实验数据分析软件于一身

Metadrug

小分子药物活性/毒理预测平台

全球领先的系统药理学平台。整合大量小分子化合物的生物学信息,为化合物预测和分析算法开发的多角度一站式信息平台

Cortellis Regulatory Intelligence (CRI)

全球药政法规情报数据库

全球药政法规情报数据库,高效推动战略决策,应对快速变化的监管要求带来的挑战

Cortellis CMC Intelligence

化学、生产和控制模块情报数据库

运用综合全面、条理清晰、准确和集中化的CMC一站式平台,提升产品获批率,避免申请被拒或延迟造成损失

Cortellis Hta Intelligence (HTA)

卫生技术评估情报

及时、准确提供全球成熟市场21家HTA评审机构的报销、监管和临床数据,综合评估意见加快HTA流程

Clarivate Regulatory Intelligence
Tracker Application (CLARITA)**科睿唯安法规情报追踪应用程序**

通过单一的法规更新来源,轻松快速跟踪您所在地区和主题的法规更新

Cortellis Product Intelligence (CPI)

药品情报数据库

全球仿制药、原料药和中间体的市场、专利和供应一站式信息数据库,为产品国际化布局,目标市场分析、产品组合选择、商务拓展、采购与交易提供帮助

Disease Landscape & Forecast (DL&F)

疾病概览与预测报告

为 180 多种适应症提供全面的市场情报和切实可行的见解,以帮助客户优化长期的疾病治疗策略

Epidemiology

流行病学数据

获取与您关注疾病相关、以国家为单位的洞察其中包含来自 45 个国家、涵盖 220 多种疾病和生物标志物的超过 5.400 个患者群体的详细数据

China-in-depth (CID)

中国市场深度报告

提供中国大陆医疗保健市场的情报,包括患者人群、准入和报销环境、治疗方案、新药研发管线和药物层面的市场预测

Medtech Insights (MEDTECH 360)

医疗器械 360 报告

帮助您了解特定 MEDTECH 细分市场和地区的市场格局和 10 年预测前景,使 MEDTECH 公司能做出明智的战略决策,并对不断变化的市场做出反应

Real World Data (RWD)

真实世界数据

通过医疗索赔、电子健康记录 (EHR)、RX 数据等提供了全面的市场信息,并提供了所有利益相关者和服务中心的深层的、客观的信息

Cortellis Digital Health Intelligence (CDHI)

CORTELLIS 数字化医疗情报

全球仿制药、原料药和中间体的市场、专利和供应一站式信息数据库,为产品国际化布局,目标市场分析、产品组合选择、商务拓展、采购与交易提供帮助

R&D Consulting

研发相关战略咨询

通过提供从药物发现至开发阶段的分析和见解,帮助公司推进药物发现、临床前、临床、概念验证和监管活动,以支持研发相关决策

Commercial Strategy Consulting

商业战略咨询

结合深厚的领域专业知识、专有的数据集和经过验证的分析方法,在新产品和投资组合策略、定价和市场准入等领域为客户提供见解和定制化的解决方案,助力产品取得商业化成功

EVA Consulting

证据、价值和准入战略咨询

为生命科学行业提供综合的健康经济学和结果研究、价值沟通和证据策略,帮助客户最大化其证据的价值,支持产品开发与上市

ECHNOLOGY CONSULTING

大健康行业数字化战略咨询

与科睿唯安夯实的数据和服务相结合,提供高度定制的、个性化的数据交付,应用 AI/ML 技术简化工作流,使客户能够在药物/器械开发生命周期中快速准确地做出数据驱动的决策

Disease Briefings (DB)

疾病报告

以疾病角度出发撰写的综合论述,对于疾病从发病原因、流病、预防、治疗及药物研究发现况提供全面的综合论述

Incidence And Prevalence Database (IPD)

流行病学数据库

全球范围的整合性流行病学数据库





扫描参加
科睿唯安明星产品免费试用



关于科睿唯安

科睿唯安是全球领先的变革性资讯提供商。我们提供丰富的数据、洞见、工作流解决方案和专业服务，涵盖学术研究和政府机构，知识产权、生命科学与健康各个领域。如需了解更多信息，请访问：

<https://clarivate.com.cn/>

科瑞唯安 中国办公室

地址：北京海淀区科学院南路 2 号融科资讯中心 C 座北楼 610 单元

邮编：100190

电话：+86-21 20268063

传真：+86-10 82862088

邮箱：info.china@clarivate.com

网址：clarivate.com.cn



科睿唯安生命科学与制药