

生物产业动态

2023 年 第二期

(总第一百七十三期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
2022 年全球细胞疗法十大事件	1
2027 年全球药品市场预测：总规模 1.9 万亿美元，肿瘤药占 20%	9
2022 年全球制药巨头自免业务排名 TOP10	11
2022 年双抗市场规模 52 亿美元，艾美赛珠单抗独领风骚	14
国内动态.....	18
国产 CLDN 18.2 新药争相出海	18
2022 年中国新药注册审评分析	21
百度并购 GBI HEALTH，中国医疗版“CHATGPT”来了！AI 技术打破数据边界，颠覆医疗行业传统模式	29
全球通量最高！超级测序工厂 DNBSEQ-T20×2 发布，华大智造又一次划时代引领.....	31

国际动态

2022 年全球细胞疗法十大事件

回望 2022 无疑是艰难的一年，资本寒冬席卷下，细胞疗法领域也经历了一些令人印象深刻的挫折或失败，但总体来说突破和进展是主旋律。我们挑选了过去一年该领域发生的十大事件，按时间顺序排列，为大家一展 2022 细胞疗法领域概览，以供参考。新年新气象，愿细胞疗法在新的一年里继续百花齐放，收获更多硕果。

01、传奇生物西达基奥仑赛（BCMA CAR-T）在美、欧、日获批上市

传奇生物与杨森公司于 2017 年 12 月签订了全球独家许可和合作协议，以开发和商业化西达基奥仑赛（英文商品名：CARVYKTI®，英文通用名 ciltacabtagene autoleucel）。这是一款具有两种靶向 B 细胞成熟抗原（BCMA，主要表达于恶性多发性骨髓瘤 B 细胞、晚期 B 细胞和浆细胞的表面）单域抗体的 CAR-T 细胞免疫疗法。

在关键的 CARTITUDE-1 研究中，97 例 R/R MM 患者出现了早期、深度持久的缓解，总缓解率（ORR）高达 98%，78% 的患者获得了严格的完全缓解（sCR）。在 18 个月的中位随访时间中，中位缓解持续时间（DOR）为 21.8 个月。

2 月 28 日，传奇生物在美国新泽西州萨默塞特正式宣布，其自主研发的细胞治疗产品 CARVYKTI® 获得美国 FDA 批准上市，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）患者，这些患者既往接受过四线或以上的治疗，包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体。

随后，CARVYKTI® 分别在欧盟和日本上市：

5 月 26 日，传奇生物宣布欧盟委员会（EC）已授予 CARVYKTI® 附条件上市许可，用于治疗既往接受过至少三种治疗，包括免疫调节药物、蛋白酶体抑制剂和抗 CD38 抗体，并且末次治疗出现疾病进展的 R/R MM 成人患者。

9 月 27 日，传奇生物宣布日本厚生劳动省（MHLW）已批准 CARVYKTI® 用于治疗 R/R MM 成人患者，仅限符合以下两项条件：1）患者无靶向 BCMA 的 CAR 阳性 T 细胞输注治疗史；2）患者既往接受过至少三线治疗，包括蛋白酶体抑制剂（PI）、

免疫调节剂 (IMiD) 和抗 CD38 单克隆抗体, 且对末次治疗无响应或已复发。

西奈山医学院血液肿瘤学教授、CARTITUDE-1 主要研究者 Sundar Jagannath 博士说: “对于大多数多发性骨髓瘤患者来说, 治疗过程是一个不断缓解和复发的循环, 只有较少的患者经末线治疗后获得了深度缓解。这就是为什么我对 CARTITUDE-1 研究的结果感到非常兴奋。该研究表明 CARVYKTI®在即使经过多线治疗后的多发性骨髓瘤患者群体中, 同样能提供深度持久的缓解和长期无治疗间隔。CARVYKTI®的获批有望满足这些巨大且尚未被满足的患者需求。”

02、首个 CAR-Treg 疗法完成患者给药

3 月 29 日, Sangamo Therapeutics 宣布在 TX200 的 I/II 期 STEADFAST 临床研究中完成首例患者给药。该药物是 Sangamo 全资拥有的自体嵌合抗原受体调节性 T 细胞 (CAR-Treg) 细胞治疗候选产品, 用于预防 HLA-A2 不匹配活体肾移植后的免疫排斥反应。

Treg 细胞是一群具有负调节机体免疫反应的 T 细胞, 起着维持自身耐受和避免免疫反应过度损伤机体的作用, 同时也参与肿瘤细胞逃避机体免疫监视。Treg 细胞很早就被用于作为过继性细胞治疗开发, 不过早先开发的方法主要是多克隆或体外扩增 Treg, 其所需细胞数量较多, 同时存在非特异性免疫抑制的风险, 限制了 Treg 的进一步应用。随着 CAR 技术的快速发展, CAR-Treg 也成为一种热门的研究方向。目前, 基于 Treg 细胞在免疫调节上的功能, CAR-Treg 通常被开发用于治疗自身免疫性疾病。

TX200 被设计为通过减少局部炎症和促进移植物免疫耐受来预防肾排斥反应。这种研究性细胞疗法正在 HLA-A2 阴性患者中进行评估, 这些患者接受了不匹配的 HLA-A2 阳性肾脏。TX200 细胞将定位到移植物上, 并在与 HLA-A2 抗原结合后激活。通过其调节免疫系统的能力, TX200 细胞可以保护移植物免受免疫介导的排斥反应, 并减少或消除使用免疫抑制剂终生治疗的需求。

Sangamo 的首席执行官 Sandy Macrae 表示: “非常感谢患者和研究人员参与了我们认为的有史以来首次给人体使用 CAR-Treg 细胞治疗候选药物。我们相信 CAR-Treg 是细胞治疗的下一个前沿领域, 代表了实体器官移植以及许多具有挑战性的自身免疫和炎症疾病的潜在变革性治疗方法。STEADFAST I/II 期研究是基因组医学的一个重要里程碑, 我们预计这将产生关于 CAR-Treg 生物学的见解,

并可能通过促进对移植物的免疫耐受，帮助接受供体捐赠的 HLA-A2 错配肾脏的患者更好生存。”

CAR-Treg 细胞赛道已然开启。目前，CAR-Treg 细胞已经逐渐在实现临床转化，更是有不少企业都在积极布局该新型领域。近年来，国外已有多家专注于 CAR-Treg 的生物技术公司成立，并且筹集了数亿美金。

03、红细胞疗法疗效差强人意，领头羊公司 Rubius “断尾续命”

2022 年 4 月 8 日，红细胞疗法“领头羊”Rubius 在 AACR 年会上公布其领先产品 RTX-240 在实体瘤的临床 I 期数据。尽管安全性数据良好，但有效性结果差强人意，27 例可用于有效性统计的患者中仅 3 例 PR（1 例确认、2 例未确认）。该事件导致公司股价跳水，当日跌幅超 40%。

面对效果不佳的领先产品和现金流短缺，“活下去”成了 Rubius 最大的目标。根据公告，Rubius 宣布中止两款主要的红细胞药物 RTX-240 和 RTX-224 在实体肿瘤中的开发，并将裁员 75%（波及人员多数与两款产品的研发有关）。公司计划重组资源，放弃原本的制造工艺，推进下一代基于成熟红细胞的偶联技术平台。

Rubius 的策略转变让业界的目光聚焦到了成熟红细胞疗法上。提及该疗法就不得不提到科镁信生物医药联合创始人史家海，他在 2021 年初成功开发了下一代成熟红细胞疗法。

史博士曾在 MIT Whitehead 研究所 Harvey Lodish 教授实验室从事博士后工作时开创了完整红细胞疗法。第一代完整红细胞疗法是基于造血干细胞基因改造的工程化红细胞，这也是 Harvey Lodish 后来创立 Rubius 的根基之一。2015 年，史博士回到香港城市大学继续下一代成熟红细胞疗法技术开发并获得成功，该技术不再需要造血干细胞，而是直接利用在成熟红细胞表面共价链接效应分子，使之伪装成抗原呈递细胞来激活抗肿瘤免疫细胞，或者携带自身免疫抗原以抑制超敏反应。

相对于第一代技术，下一代成熟红细胞疗法没有对红细胞造成损害，显著地提高红细胞药物在体内的半衰期，同时能更好地控制每个红细胞的载药量和载药种类。加上新一代工艺原材料使用血库捐献血，不涉及干细胞分化或基因工程，可大大降低制造成本。

Rubius 的转变也进一步证明了布局成熟红细胞疗法的科镁信、西湖生物等在该赛道上的领先和前瞻性。

04、CAR-NK 细胞疗法初步临床结果积极，Nkarta 股价大涨 140%

4月25日,Nkarta 公司公布旗下两款 CAR-NK 细胞疗法积极的 I 期临床数据, 使得其股价暴涨 140%。

Nkarta 此次公布的是 NKX101 (靶向 NKG2D) 和 NKX019 (靶向 CD19) 治疗血液瘤的初步临床数据。两款产品安全性相对不错, 并且初步治疗效果也很值得期待。

第一个试验评估了 NKX101 在复发/难治性 (r/r) 急性髓系白血病 (AML) 和高风险骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者中的疗效, 5 例接受高剂量 NKX101 的 AML 患者中有 3 例完全缓解 (60% CR), 其中两例微小残留病灶 (MRD) 为阴性。目前这些患者没有标准治疗手段。

第二个试验评估了 NKX019 在 r/r B 细胞恶性肿瘤患者的疗效, 6 例患者中有 3 例在 3 剂量方案中接受了高剂量治疗, 显示出完全缓解 (50% CR), 包括 1 例侵袭性弥漫大 B 细胞淋巴瘤和 1 例套细胞淋巴瘤患者。值得一提的是, 12 月 5 日 Nkarta 报道的最新结果显示, 10 例接受中或高剂量 NKX019 治疗的非霍奇金淋巴瘤患者中有 7 例获得了完全缓解 (CR 为 70%), 临床应答率与自体 CAR-T 非常相似。

Nkarta 此次数据公布, 展现了 NKG2D CAR-NK 治疗 AML 良好的耐受性、安全性和高度活性。此前, Nkarta 已报道 NKX101 局部输注治疗肝癌和转移性肠癌的临临床前研究结果, 其治疗实体肿瘤的潜力同样值得期待。

05、mRNA 改造 CAR 单核细胞疗法完成首例患者给药

5月11日, 美国临床阶段生物技术公司 Myeloid Therapeutics 宣布, 在 I/II 期临床研究 IMAGINE 中, 完成了 MT-101 首例复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL, 一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤) 患者给药。这也是首次 mRNA 改造的 CAR 单核细胞 (CAR-M) 疗法完成患者给药。

MT-101 是来源于该公司专有 ATAK™ 平台的首个 mRNA 工程化单核细胞, 靶向 CD5, 一种存在于许多 T 细胞恶性肿瘤中的表面受体。ATAK 平台旨在利用髓系细胞的先天能力: 髓系细胞的天然免疫监视和运输能力使其在发现癌症转移方面特

别有利，这对于许多晚期患者来说尤其重要。ATAK™ CAR 是该公司专利，专门设计用于促进广泛的抗肿瘤活性。此外，Myeloid 为其 ATAK 细胞疗法候选药物开发了一种专有的、流线型制造工艺，单日便可完成制造。与同种异体方法相比，该过程为患者和 CDMO 提供了显著优势。

IMAGINE (NCT05138458) 是一项多中心、开放标签、剂量递增和剂量队列扩展 I/II 期临床试验，评估难治/复发性 PTCL 患者的 MT-101 治疗。在这项临床试验中，首例完成给药的患者在接受治疗 28 天时，未发现剂量限制性毒性，无细胞因子释放综合征 (CRS) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征。

Myeloid 的首席医学官 Michele Gerber 说：“很高兴宣布在 IMAGINE 临床试验中开始给药，这代表着我们为复发/难治性 PTCL 患者提供 CD5 ATAK 细胞治疗努力的一个重要里程碑。目前，我们正在继续进行评估 MT-101 在 PTCL 患者中的安全性和耐受性、最佳剂量方案、肿瘤穿透性和初步疗效的 IMAGINE 剂量递增队列研究。在 I 期研究结束后，我们将快速进入该研究的 II 期阶段，以支持 MT-101 的注册。

06、开创多个第一！诺奖得主公司“现货型”CAR-T 单次治疗实现 100%ORR

5 月 12 日，Caribou Biosciences 宣布了其同种异体抗 CD19 CAR-T 细胞疗法，在治疗复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (r/r B-NHL) 患者的 ANTLER 研究 I 期积极初步结果。队列 1 (5 例患者可评估) 的总缓解率 (ORR) 达 100%，完全缓解率 (CR) 达 80%。

这项研究开创了多个第一：1) CB-010 是临床上首个使用 PD-1 基因敲除的“现货型”CAR-T 细胞疗法；2) 这是 CB-010 首次在 r/r B-NHL 患者中进行的人体试验；3) CB-010 是第一个实现 100%ORR 的同种异体 CAR-T 细胞疗法。

Caribou 总部位于美国加利福尼亚州，是一家领先的临床阶段 CRISPR 基因编辑生物技术公司，其联合创始人之一 Jennifer Doudna 曾在 2020 年因 CRISPR 获得诺贝尔化学奖。Caribou 起源于 Doudna 在加州大学伯克利分校的实验室，公司现任首席执行官 Rachel Haurwitz 是 Doudna 首位研究 CRISPR 的研究生。2011 年，她们与 James Berger 和 Martin Jinek 一同创立了该公司。Caribou 正在开发一系列“现货型”CAR-T 和 CAR-NK 细胞疗法，用于治疗血液系统恶性肿瘤和实体瘤。

CB-010 是 Caribou 同种异体 CAR-T 细胞治疗平台的领先候选产品，目前正在 ANTLER I 期临床试验中被评估用于治疗 r/r B-NHL。CB-010 使用 Cas9 CRISPR 杂交 RNA-DNA (chrDNA) 技术将 CD19 特异性 CAR 插入 TRAC 基因，并敲除 PD-1 以增强抗肿瘤活性的持久性。

07、Iovance 首款 TIL 疗法即将上市，股价却腰斩

Iovance Biotherapeutics 是最早开始研发肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 疗法的公司之一，其拥有一系列 TIL 疗法产品管线，且数款候选药物均已进入临床 II 期试验，是当之无愧的行业领军企业。Iovance 领先产品 Lifileucel 的生物制品许可申请 (BLA) 已于 2022 年 4 月 1 日获得美国 FDA 的积极反馈，因此有望成为全球首个获批的 TIL 疗法。

5 月 27 日，Iovance 披露了 Lifileucel 治疗晚期黑色素瘤的临床研究 (C-144-01) 结果。该研究旨在评估 lifileucel 在晚期 (不可切除或转移性) 黑色素瘤患者的疗效，这些患者既往接受过抗 PD-1/L1 治疗，如果 BRAF 突变阳性，也曾接受过 BRAF 或 BRAF/MEK 抑制剂治疗。

在注册性队列 4 (n=87) 中，客观缓解率 (ORR) 为 29%，3 例完全缓解 (CR)，22 例部分缓解 (PR)。中位缓解持续时间 (DOR) 为 10.4 个月，中位随访时间为 23.5 个月。此结果得到队列 2 (n=66) 研究结果的支持：ORR 为 35%，5 例 CR 和 18 例 PR。队列 2 的中位 DOR 未达到，中位随访时间为 36.6 个月。队列 2 和 4 合并患者 (n=153) 的 ORR 为 31%，并且在 27.6 个月时未达到中位 DOR。然而本次结果公布并未让投资人满意，导致 Iovance 股价腰斩。

事实上，Iovance 关于 lifileucel 的开发进展并不顺利：

1) lifileucel 项目原计划在 2020 年底提交上市申请，但在 2019 年 10 月召开的会议上，Iovance 未能就 lifileucel 治疗转移性黑色素瘤所需的效力分析与 FDA 达成一致，因此上市申请计划从 2020 年底推迟至 2021 年。

2) 2021 年 5 月，Iovance 再次收到 FDA 要求提供 lifileucel 药效分析额外数据的回复函，以确保每一批 TIL 产品符合标准。这一挫折使 Iovance 的 BLA 的提交推迟至 2022 年上半年。受此影响，Iovance 股价下跌了 6.79%。当天此消息发布不到 20 小时，该公司任职 5 年的首席执行官 Maria Fardis 博士表示将

离职，这令投资者感到恐慌，Iovance 的股价因此下跌了 36%。

3) 最新消息显示，由于 FDA 要求提供更多信息，Iovance 向 FDA 滚动提交 lifileucel 的 BLA 完成时间预计将延长至 2023 年第一季度。受此消息影响，Iovance 股价再度下跌。

好事多磨，新药研发上市之路充满艰辛，不过 Iovance 递交滚动上市申请也为 TIL 细胞药物的未来展现了更多可能性。国内方面，近期也不断迎来喜讯，砂砾生物、君赛生物 TIL 疗法 IND 获批、智瓴生物、循生医学 TIL 疗法临床申请获得受理等，这些讯息标志着我国 TIL 细胞药物开发商业化驶入快车道。

08、超 60 亿美元合作，罗氏入局“现货型”CAR-T 疗法

8 月 3 日，美国临床阶段生物制药公司 Poseida Therapeutics 宣布与罗氏（Roche）达成了全球战略合作与许可协议，将共同开发针对血液瘤的通用型 CAR-T 疗法，涵盖多发性骨髓瘤、B 细胞淋巴瘤以及其他血液适应症。根据该协议，Poseida 公司将获得 1.1 亿美元的预付款，加上里程碑以及其他付款总额可能高达 60 亿美元。这也是 2022 年细胞疗法领域金额最高的“License in”交易。在与罗氏合作的消息发布之后，Poseida 的股价暴涨了 85%。

该公司的 CAR-T 细胞不含有单链可变片段（scFv）结构，而是由全人源的 Centyrin 结构域组成。这是一种小型、简单、高度稳定的蛋白质，能以很高的特异性和亲和力结合目标抗原，在稳定性高的同时具有低免疫原性。

不同于传统的病毒载体系统，Poseida 专有的 piggyBac DNA 修饰系统使用非病毒载体将 CAR 分子基因递送给 T 细胞，可以产生具有高百分比 T 记忆干细胞（TSCM 细胞）的 CAR-T 产物。TSCM 细胞具有自我更新能力和多能性，高 TSCM 细胞占比可以使候选药物更有效、毒性更小、更耐用；非病毒载体制造成本低、生产时间短、诱变和肿瘤发生的风险低；同时，PiggyBac 的载货量可达慢病毒载体的 20 倍，可以有效递送超大片段基因，实现稳定的转基因表达。

此外，Poseida 使用 Cas-CLOVER 系统敲除 CAR-T 细胞中多种 T 细胞关键抑制信号的受体，可以保证 CAR-T 细胞的活化状态。该系统能有效的避免 TALEN 技术只能用于激活的细胞的使用限制性和 CRISPR/Cas9 可能的脱靶突变带来的潜在安全风险。

综合来看，Poseida 的在研产品旨在解决其他 CAR-T 疗法的局限性，包括反

应持续时间、治疗实体肿瘤的能力和安全性问题，其转染、编辑以及递送平台都有独特优势，可能带来成本更低、生产时间更短的 CAR-T 疗法，解决当下的瓶颈。

09、全球首个！工程化 B 细胞疗法获批临床

9 月 1 日，ImmuSoft 宣布，FDA 已批准其工程化 B 细胞疗法 ISP-001 用于黏多糖贮积症 I 型的临床试验申请。该公司的 ISP™ 方法可重新编程患者的 B 细胞，以不断生产治疗性蛋白，从而减轻频繁输液，并有可能改善患者预后。ISP-001 是公司专利技术开发的首个候选产品。该药物已获得 FDA 孤儿药物认定。如果进展顺利，ISP-001 将成为全球首款进入临床试验的工程化 B 细胞疗法，这一疗法获批临床对于 ImmuSoft 而言是一个重要的里程碑。

工程化 B 细胞疗法是一个相对冷门的赛道，随着 CAR-T、TCR-T、NK 等不同类型细胞疗法在临床治疗展现出令人瞩目的疗效，近几年才有公司将目光投向工程化 B 细胞疗法。

与生命周期较短的 T 细胞不同，B 细胞作为一种长寿浆细胞，能够存活数十年并产生大量的抗体，这意味着 B 细胞疗法有更好的持久性。然而实际操作中原代人类 B 细胞的体外培养、扩增、修饰和分化都受到了技术的限制，因此工程化 B 细胞就成为了解决办法。

虽然该赛道刚刚起步，但不可否认 B 细胞疗法具有较大潜力，深耕 B 细胞疗法或许能走出一条差异化道路。

10、里程碑！全球首个通用型 T 细胞免疫疗法获批上市

12 月 19 日，Atara Biotherapeutics 和 Pierre Fabre 联合宣布，欧盟委员会（EC）批准其免疫疗法 Ebvallo (tabelecleucel) 上市，作为单药治疗 EB 病毒（EBV）相关的移植后淋巴增殖性疾病（EBV+PTLD），病患包含曾至少接受过一次前期治疗的成人与 2 岁以上儿童患者。根据新闻稿，这是全球首项获批的同种异体 T 细胞免疫疗法。

EBV+PTLD 是淋巴瘤的一种，是一种罕见、急性可能致死的血液癌症，可能在实体器官移植（SOT）或同种异体造血细胞移植（HCT）后发生。一线治疗失败的 HCT 后 EBV+PTLD 患者的中位总生存期为 0.7 个月，SOT 后为 4.1 个月。这些患者有着显著的未竟医疗需求。

Ebvallo 是一款现货型同种异体 T 细胞免疫疗法，以人类白细胞抗原（HLA）

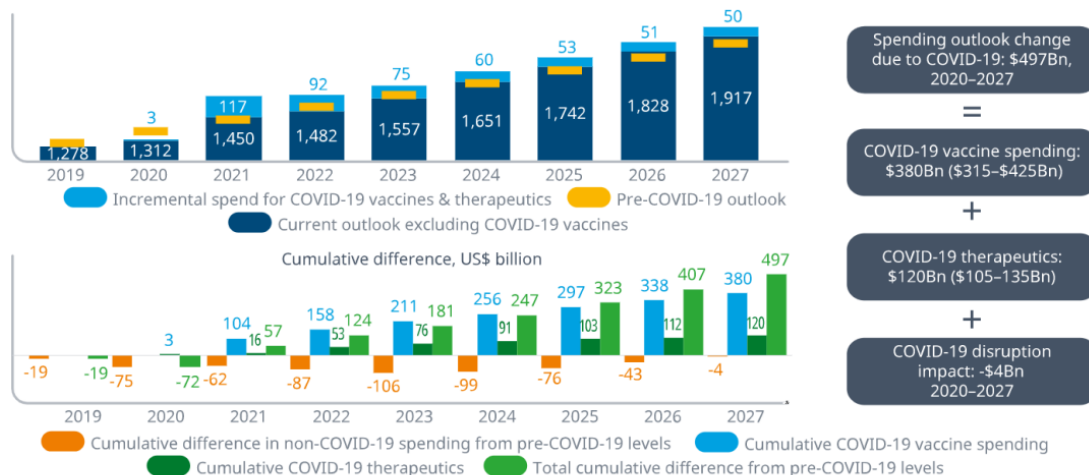
限制的方式靶向受 EBV 感染的细胞。该疗法除了针对利妥昔单抗治疗失败的移植后 EBV+PTLD 患者，还计划用于治疗包括鼻咽癌在内的其他 EBV 相关血液癌症和实体瘤。2015 年 2 月，美国 FDA 授予 Ebvallo 用于治疗 HCT 后产生 EBV+PTLD 的突破性疗法认定（BTD）。此疗法亦获得欧盟孤儿药资格与 PRIME 资格。

Atara 的总裁兼首席执行官 Pascal Touchon 博士表示：“Ebvallo 在欧盟的获批对于那些具显著未竟医疗需求的患者而言是一项医疗上的突破。这是获全球监管单位首次批准的同种异体 T 细胞免疫疗法，这对 Atara 以及我们在欧洲的合作伙伴 Pierre Fabre，甚至是整个细胞疗法领域而言是个历史性的时刻。”

2027 年全球药品市场预测 总规模 1.9 万亿美元 肿瘤药占 20%

发表在 Nature Reviews Drug Discovery 上的一篇文章对未来 5 年的全球药物市场规模进行了分析预测。

据 IQVIA 年度《The Global Use of Medicines 2023》报告，全球药品市场规模未来 5 年将以每年 3% - 6% 的速度增长，2027 年预计将达到 1.9 万亿美元。

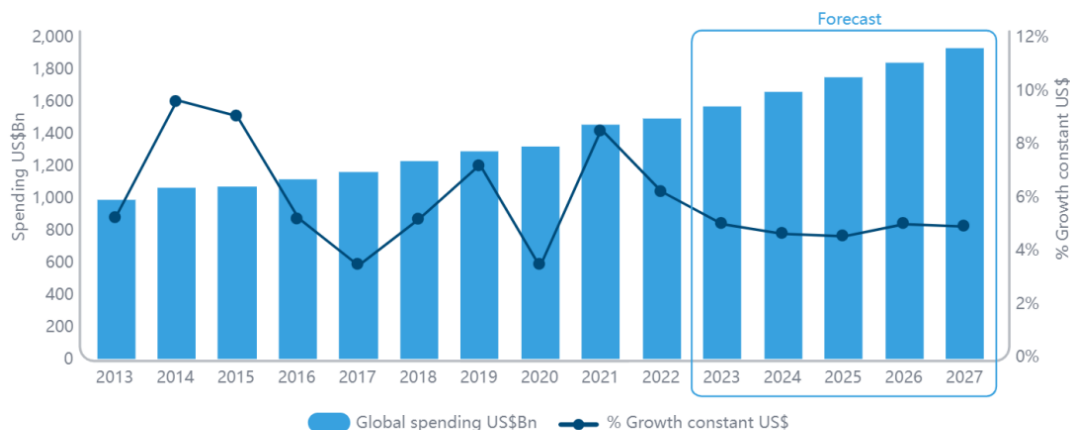


Source: IQVIA Market Prognosis, Sep 2022; IQVIA Institute, Nov 2022.

Notes: Estimates of pre-pandemic outlook are based on US\$ at variable exchange rates under the same ex-rate assumptions as the current non-COVID outlook. Neither outlook were modeled including COVID-19 vaccines and the estimates of vaccine spending are entirely incremental spending. Vaccine costs reflect medicine costs only and do not include costs from provider administration or government contributions to manufacturing or distribution costs. COVID-19 therapeutics are novel therapeutics including antivirals and antibody treatments new to the market but excluding existing medicines 'repurposed' for COVID-19. No confidential or proprietary information is included in these estimates.

Report: The Global Use of Medicines 2023: Outlook to 2027. IQVIA Institute for Human Data Science, January 2023.

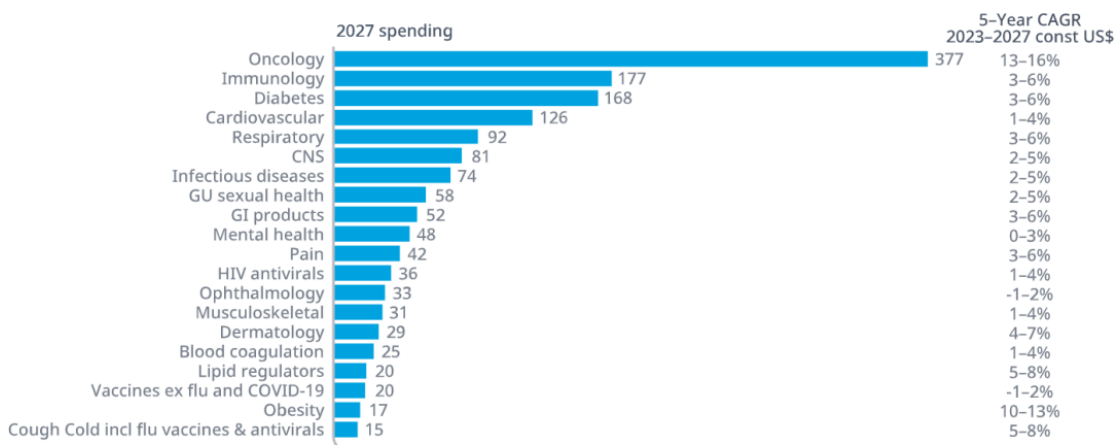
来源：IQVIA



Source: IQVIA Market Prognosis, Sep 2022; IQVIA Institute, Nov 2022.
Notes: Does not include estimates for COVID-19 vaccines and therapeutics.
Report: The Global Use of Medicines 2023: Outlook to 2027. IQVIA Institute for Human Data Science, January 2023.

来源：IQVIA

从不同治疗领域来看，预测 2027 年销售收入“名列前茅”的领域依次是肿瘤、免疫疾病、糖尿病和心血管疾病。



Source: IQVIA Forecast Link, IQVIA Institute, Nov 2022.
Report: The Global Use of Medicines 2023: Outlook to 2027. IQVIA Institute for Human Data Science, January 2023.

来源：IQVIA

肿瘤是销售收入最高的治疗领域，预计将从 2022 年的 1930 亿美元增长到 2027 年的 3770 亿美元，占全球药物总体市场的 20%，年复合增长率为 13% - 16%。肿瘤领域的增长驱动因素包括早期确诊患者的销售额增加、新药物的不断推出、更多国家更广泛地获得新型抗癌药物以及具有生存益处药物的更长治疗周期。

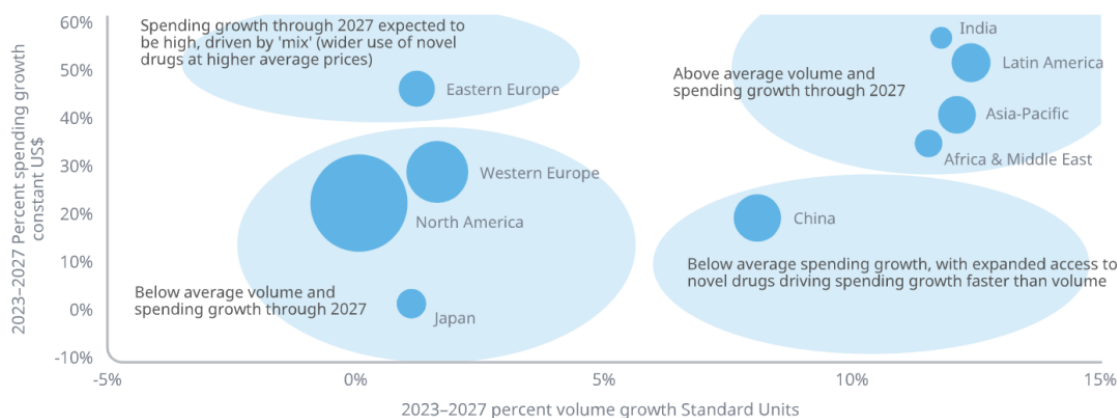
免疫疾病领域到 2027 年可能会增长到 1770 亿美元，增长率为 3% - 6%，相对较慢，这是由于重磅免疫学产品生物类似药的上市。曾蝉联“药王”多年的艾伯维肿瘤坏死因子抑制剂阿达木单抗 (Humira) 今年 1 月开始在美国面临生物类似药竞争。

糖尿病是销售收入排名第三的领域，也将以每年 3% - 6% 的速度增长。

IQVIA 将肥胖作为一个新兴的市场。肥胖药物的销售额已从 2020 年的 25 亿美元增长至 2022 年的 100 亿美元，到 2027 年，这一领域的销售规模可能达到 480 亿美元。不过 IQVIA 的预测范围是 170 亿至 1000 亿美元，这取决于肥胖领域竞争者的治疗指南和覆盖范围，包括诺和诺德的司美格鲁肽和礼来的替尔泊肽。

细胞、基因疗法或 RNA 疗法的市场前景尚不确定。分析师预测，到 2027 年，这些治疗药物的全球销售总额可能会从现在的 80 亿美元增长到 270 亿美元。最坏和最好的销售表现从 120 亿美元到 800 亿美元不等。

此外，世界各地区的药物使用情况都在按照不同的趋势发展，一些地区的销量增加，而另一些地区则因采用创新而做出更大的贡献。



Source: IQVIA Market Prognosis, Sep 2022; IQVIA Institute, Nov 2022.

Notes: Does not include estimates for COVID-19 vaccines and therapeutics. Asia-Pacific does not include China, India, and Japan which are reported separately. Report: The Global Use of Medicines 2023: Outlook to 2027. IQVIA Institute for Human Data Science, January 2023.

来源：IQVIA

在截至 2027 年的五年内，预计拉丁美洲、亚太、非洲和中东国家/地区的药品销量将增长 10% 以上，而销售收入增长将增加超 30%，这表明人口驱动的销量增长以及产品组合向将向更昂贵的产品转变。

中国作为全球医药支出第二大国，未来五年内药品总销量将增长 8%，销售收入将增长 19%，增幅较前几年放缓，但通过医保目录扩大新药的可及性仍将是促进增长的关键。

2022 年全球制药巨头自免业务排名 TOP10

随着跨国制药企业（MNC）业绩出炉，2022 年全球制药巨头排名也将诞生，辉瑞凭借新冠红利创造了千亿美元营收新纪录、强生制药业务也是毫不逊色、艾

伯维凭借阿达木单抗仍可保持高位、默沙东依靠 K 药实现超越……MNC 整体业绩需要体量的支撑，但在具体疾病领域却不乏“一剑行天下、千里走单骑”的传说。

2022 年，MNC 自免领域领域营收排名中，艾伯维在药王的保驾护航中依旧保持 TOP1 的领先地位、强生乌司奴单抗也算是百亿营收、武田维得利珠单抗只身挺进 TOP10。在此，根据全球 MNC 公布的 2022 年产品收入情况，将自免领域 TOP10 名单列于下表，以供参考。需要注意的是，下表中并未统计化学仿制药以及激素、干扰素等早期非专利产品，而生物类似药仍统计在内。

排名	公司	自免疾病业务收入	主要产品
1	艾伯维	289.24	Humira (阿达木单抗): 212.37 Skyrizi (瑞莎珠单抗): 51.65 Rinvoq (乌帕替尼): 25.22
2	强生	169.35	Stelara (乌司奴单抗): 97.23 Remicade (英夫利昔单抗): 23.43 Simponi/Simponi Aria (戈利木单抗): 21.84 Tremfya (古塞奇尤单抗): 26.68
3	罗氏	120.2	Ocrevus (奥瑞珠单抗, SC): 60.36 Actemra/ RoActemra (托珠单抗): 27.01 Xolair (奥马珠单抗): 22.08
4	赛诺菲	120	Dupixent (度普利尤单抗): 82.93 Aubagio (特立氟胺): 20.31
5	诺华	107.48	Cosentyx (司库奇尤单抗): 47.88 Gilenya (芬戈莫德): 20.13 Xolair(奥马珠单抗): 13.65 Ilaris (卡那奴单抗): 11.33
6	安进	90.49	Enbrel (依那西普): 41.17 Otezla (阿普斯特): 22.88
7	武田	51.6	Entyvio (维得利珠单抗): 51.60
8	BMS	37.22	Orencia (阿巴西普, SC): 34.64
9	辉瑞	33.31	Xeljanz (托法替布): 17.96 Enbrel(依那西普): 10.03
10	礼来	33.13	Taltz (依奇珠单抗): 24.82

注：1. 自免业务总收入单位：亿美元，赛诺菲、罗氏单品收入未折算；2. 跨领域产品若未拆分收入则全部统计，如卡那奴单抗、奥法妥木单抗；3. 自免业绩仅根据财报披露产品而统计。

排名的变与不变

整体而言，2022 年 MNC 药企自免业务的排名相较于去年依旧没有太多的变化，尤其前六名保持着完全相同的排位顺序。相反，后四位却发生了诸多变化，且这种情况可能会在 2023 年延续。首先，GSK 退出了榜单排位，尽管 Benlysta（贝利尤单抗）和 Nucala(美泊利珠单抗)仍保持了增长的趋势，但整体业务总

额受新晋者影响而退出。

此外，辉瑞在自免领域的业绩持续受 Xeljanz（托法替布）和 Enbrel（依那西普）的销售下滑而影响，排名也发生了下降。托法替布因长期安全性数据和黑框警告以及竞争加剧等多种原因导致下滑严重，2022 年收入为 17.96 亿美元，同比下滑 27%。

反倒是武田的 Entyvio（维得利珠单抗）近几年销售直线上升，大有继续拓展之势。2021 年，武田在维得利珠单抗的助力下便有了问鼎自免领域 TOP10 榜单的资格，2022 自然年度更是实现 6743 亿日元的销售收入，折合约 51.6 亿美元（2022 年平均汇率：1 美元=130.57 日元）。

展望 2023 年，艾伯维和强生有望继续保持领先地位，而罗氏和赛诺菲恐怕也将发生变化。2022 年，赛诺菲 Dupixent（度普利尤单抗）销售收入为 82.93 亿欧元，同比增长 43.8%，成为全年收入增长的主要驱动力，也是赛诺菲最为倚仗的产品。加之，赛诺菲针对度普利尤单抗推出的“PLAY TO WIN”策略深挖其商业价值和市场潜力，随着适应症的拓展，增长态势短期内将会继续保持。反观罗氏，即便有奥瑞珠单抗皮下制剂的加持，但 2022 年相对于度普利尤单抗而言增长并不占优势。此外，Actemra/RoActemra（托珠单抗）开始下滑（-22%），在一定程度上也会影响罗氏整体自免领域的业绩表现。

另一个值得关注的是，TOP10 末位竞争加剧。末位 MNC，加上暂别榜单的 GSK（2022 年自免业务收入 32.6 亿美元），在业务总额上相差无几，完全有可能凭借单一品种的发力或新产品的加入而导致位置的变化。同时，UCB 的 Cimzia（培塞利珠单抗）在 2022 年提前达到了 20 亿欧元的指导性峰值销售目标（预计为 2024 年），加上 Bimzelx（bimekizumab）助力也有了竞争整个领域排名的潜力。

产品的涨与跌

2022 年 MNC 全球自免业务排名的看点，除了顺序的变化之外，还有产品的长远趋势洞察。

诺华的 Kesimpta（奥法妥木单抗）是 MNC 自免领域增长最快的产品，2022 年营收 10.92 亿美元，几乎翻倍（+194%）。奥法妥木单抗是第一个可以让患者自己注射的 B 细胞靶向疗法，采用 Sensoready®自动注射笔，患者可以在家自己完成注射，不需要去输液中心。尤其在新冠大流行期间，这种优势就更加明显。

奥法妥木单抗是第一个针对 CD20 的全人源单抗，2009 年获批用于治疗慢性淋巴细胞白血病，但该领域存在包括小分子在内的多种竞品。因此，上市以来，奥法妥木单抗商业化表现差强人意，2020 年仅 1500 万美元收入。此后，随着自免领域的适应症批准，销量才开始激增。

除奥法妥木单抗和度普利尤单抗之外，艾伯维的瑞莎珠单抗（51.65 亿美元，+75.7%）和乌帕替尼（25.22 亿美元，+52.8%）也是销售增长绝对值和比例较高的产品代表，艾伯维曾表示，预计到 2027 年，这两款产品销售峰值将超过修美乐的峰值收入（210 亿美元）。

有涨便有跌，药王修乐美也将加入下滑队列。艾伯维多年来能够在自免领域占据领先优势，主要是凭借阿达木单抗的业绩贡献，随着安进生物类似药进入美国市场以及后续的其他产品上市，修乐美将开始面对生物类似药的全球竞争。2022 年，诺华的芬戈莫德（-28%）、默沙东的英夫利昔单抗（Remicade，-31%）、礼来的巴瑞替尼（-26%）等也难逆下滑趋势。

新产品的成与败

自身免疫疾病领域能否再现修美乐这样的 200 亿美元传奇药物尚是未知之数，但自免领域市场需求巨大，依然吸引了众多玩家和药物涌入。2023 年，将有多多个自免产品迎来首个完整商业年，这其中便包括 BMS 的 TYK2 变构抑制剂氩可来昔替尼（Sotyktu）、Incyte 的芦可替尼乳膏 Opzelura 等。此外，还有不断拓展适应症及市场领域的产品，以及礼来的 lebrikizumab 和 mirikizumab 等已经进入上市审查或临床后期的重要产品。

不难想象，新生代产品的加入又令这一领域增加诸多看点。特别是，BMS 的 TYK2 变构抑制剂氩可来昔替尼（Sotyktu）差异于 JAK 类抑制剂的安全性优势，或令 JAK 抑制剂面临新的挑战。总的来说，老产品的消退、成熟产品的增长、新产品的竞入都难免引发自免领域的格局改变。

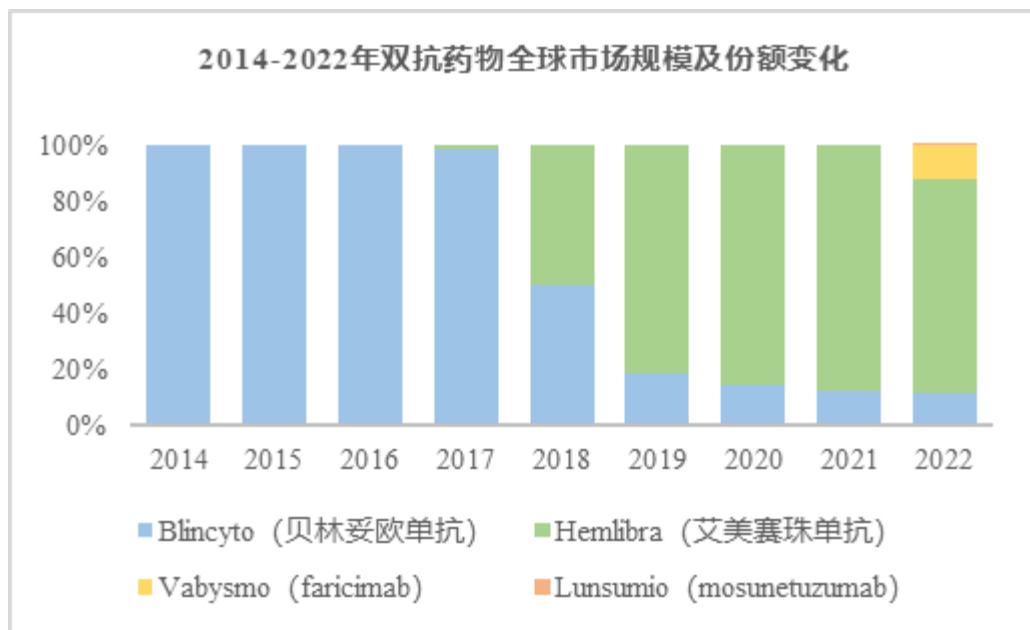
2022 年双抗市场规模 52 亿美元，艾美赛珠单抗独领风骚

今年 2 月，各大跨国药企纷纷公布 2022 年财报，双抗药物的市场规模初步显露。目前全球共 8 款双抗产品获批上市，其中仅 4 款产品披露了年销售额数据。从现有数据来看，2022 年双抗药物的市场规模达 52 亿美元。罗氏开发的凝血因

子 X/凝血因子 IXa (FX/FIXa) 双抗艾美赛珠单抗 (Hemlibra) 在双抗市场独领风骚，2022 年销售额达到惊人的 38.23 亿瑞士法郎（按 2022 年平均汇率换算，约为 40.07 亿美元），占据双抗药物市场份额的 77%。

目前已上市的双抗药物（销售额单位为亿美元）

药物	商品名	靶点	公司	首次上市时间	销售额
amivantamab	Rybrevant	c-Met/EGFR	强生; Genmab	2021-05-21	/
faricimab	Vabysmo	VEGF-A/Ang2	罗氏	2022-01-28	6.19
mosunetuzumab	Lunsumio	CD3/CD20	罗氏; 渤健	2022-06-08	0.03
teclistamab	Tecvayli	CD3/BCMA	强生; Genmab	2022-08-24	/
卡妥索单抗	Removab	CD3/EpCAM	Neovii; Trion	2009-04-20	/
卡度尼利单抗	开坦尼	PD-1/CTLA-4	康方生物	2022-06-29	/
艾美赛珠单抗	Hemlibra	FX/FIXa	罗氏	2017-11-16	40.07
贝林妥欧单抗	Blincyto	CD3/CD19	安进; 安斯泰来	2014-12-03	5.83



注：数据来源于公司财报，市场规模单位为亿美元

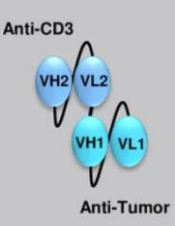
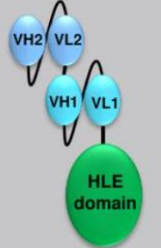
卡妥索单抗是全球首款上市的双抗，可同时靶向上皮细胞粘附分子(EpCAM)和 CD3。2009 年 4 月，卡妥索单抗在欧盟获批上市，用于治疗 EpCAM 阳性肿瘤的癌性腹水。尽管 EpCAM 在腹水中的肿瘤细胞高表达，但其亦会在正常上皮细胞表达，因此卡妥索单抗只能通过腹腔注射方式应用。此外，临床上癌性腹水可通过腹腔穿刺治疗，而其根源为恶性肿瘤，因此医生认为该产品治标不治本，导致其临床应用受限。一款产品如果缺乏竞争优势，其市场表现必然不佳，2009-2013

年卡妥索单抗收入分别为 166 万、332 万、443 万、454 万、270 万美元，2014 年时该产品已停止销售。迫于无奈，Trion Pharma 将其退市。

但该产品至今仍在开发。Trion Pharma 的创始人 Horst Lindhofer 博士与沈潇博士联合创立了凌腾医药，以重启卡妥索单抗的开发，并将适应症开发策略由癌性腹水转至癌症。2020 年 10 月，凌腾医药启动了卡妥索单抗用于治疗伴腹膜转移晚期胃癌患者的 III 期临床试验。根据 clinicaltrials.gov 上的登记信息，该试验将于今年 8 月完成，届时可知道卡妥索单抗是否具备重头再来的实力。此外，凌腾医药已于 2022 年 8 月向 EMA 重新递交了卡妥索单抗的上市申请。

在卡妥索单抗遭遇商业化失利后，安进抓住机会推出了贝林妥欧双抗（Blinicyto）。Blinicyto 是安进利用第一代双特异性 T 细胞衔接器（Bispecific T cell Engager, BiTE）技术平台开发的一款同时靶向 CD3 和 CD19 的双抗。不过，该产品缺乏可结晶片段（Fc），导致其无法参与 FcRn 介导的再循环过程，因而半衰期较短（1.25h），患者需持续输注。这也是其销售表现差的原因，上市第 8 年销售额仅 5.83 亿美元。目前，安进也已开发了第二代双抗技术平台 HLE-BiTE，可在 BiTE 双抗的基础上加入 Fc 片段，将半衰期延长至 7 天左右。安进管线中开发进度靠前的新一代双抗 tarlatamab 即为 HLE-BiTE 双抗，正在开展针对小细胞肺癌（SCLC）的 II 期注册性临床试验。

BITE® FORMATS IN DEVELOPMENT

First-Generation BiTE®	Half-Life Extended BiTE®
 Molecule incorporates CD3 and Target Antigen Binding Regions Actual or Modeled <i>in vivo</i> Half-Life: 1–4 hours	 Molecule incorporates CD3 and Target Antigen Binding Regions; addition of HLE domain prolongs <i>in vivo</i> half-life Modeled <i>in vivo</i> Half-Life: Approximately 7 days
Dosing: Continuous infusion	Dosing: Weekly infusion

来源：安进 ASH 2017 PPT

艾美赛珠单抗（Hemlibra）是全球第三款上市的双抗，也是目前唯一一款在血友病领域应用的双抗。在此之前，血友病疗法皆为凝血因子类药物。Hemlibra 的优势在于可皮下注射，且既不受凝血因子 VIII（FVIII）抑制物的影响，也不

会产生此类抑制物。自上市以来，该产品销售额持续快速增长，商业化的第 2 个完整年即成长为“重磅炸弹”。目前，罗氏正在开发用于治疗 A 型血友病的新一代双抗 NXT007，其与 FIX 和 FX 形成三元复合物的能力显著优于 Hemlibra。

双抗作为一种较新且复杂的药物形式，其发展较为缓慢，从卡妥索单抗到艾美赛珠单抗花了 8 年时间。直至近两年，双抗药物似乎有爆发之势，5 款产品接连获批上市，还有 9 款产品处于 III 期临床阶段。罗氏和强生算是目前双抗赛道的领头羊，已上市产品占据双抗市场的一半。

罗氏已上市的 3 款双抗产品均具有突破性意义，faricimab (Vabysmo) 是眼科领域第一款双抗，且可将注射频率提高至每 4 个月 1 次，而 mosunetuzumab (Lunsumio) 是第一款 CD3/CD20 双抗。Vabysmo 的商业化表现非常不错，上市首年即达到 6.19 亿美元，今年有望成为罗氏的“重磅炸弹”之一。在眼科领域，Vabysmo 有两大竞争对手——阿柏西普（再生元/拜耳）和布西珠单抗（诺华）。阿柏西普（4mg）目前的注射频率为每 2 个月 1 次，不过再生元和拜耳已开发了其 8mg 制剂，可将注射频率降低至每 4 个月 1 次，且该制剂前不久已在欧盟申报上市。布西珠单抗虽为每 3 个月 1 次制剂，但其市场表现一般，上市第 4 年销售额仅 2.03 亿美元。

强生的两款上市双抗均为各自赛道的领先产品，amivantamab (Rybrevant) 是第一款 c-Met/EGFR 双抗，teclistamab (Tecvayli) 是第一款 CD3/BCMA 双抗。

康方生物的 PD-1/CTLA-4 双抗开坦尼（卡度尼利单抗）是肿瘤领域首款免疫双抗药物，其商业化表现非常值得期待。预计康方生物将于 3 月底-4 月初公布 2022 年财报，届时可知晓其销量如何。此外，康方生物的另一款同时靶向 PD-1 和 VEGF-A 的首创双抗产品依沃西单抗将在 2024 年完成两项 III 期试验，其中一项为与帕博利珠单抗的头对头研究。在去年年底 50 亿美元出海的光环笼罩之下，这两项临床试验的结果也将吸引众多行业人士的关注。

目前全球临床阶段在研双抗药物共 287 款，其中 119 款来自中国药企。虽然现阶段市场上的双抗药物基本来自海外药企，但中国药企已隐隐有赶追之势，预计未来 3 年内将有 6 款双抗申报上市。

国内动态

国产 CLDN 18.2 新药争相出海

安斯泰来 zolbetuximab III 期研究成功的一声炮响，为 CLDN18.2 赛道的企业送来了信心和外界的更多关注。2 月 23 日，阿斯利康与康诺亚和乐普生物的关联公司成立的合资企业 KYM Biosciences 就抗体偶联药物 CMG901 达成独家全球许可协议。不知不觉间，这已经是第 7 款 CLDN18.2 靶点相关的国产新药成功“出海”了。

国内 CLDN 18.2 项目许可情况

药物	药物类型	临床阶段 (全球)	临床阶段 (国内)	授权方	引进方	首付款 (亿美元)	总交易金额 (亿美元)	交易时间
CMG901	ADC	I期	I期	康诺亚; 乐普生物	阿斯利康	0.63	11.88	2023-02-23
SYSA1801	ADC	I期	I期	石药集团	Elevation Oncology	0.27	11.95	2022-07-28
SKB315	ADC	I期	I期	科伦博泰	默沙东	0.35	9.36	2022-07-26
LM-302	ADC	I/II期	I/II期	礼新医药	Turning point	0.25	10.00	2022-05-05
HBM7022	双抗	无申报	临床前	和铂医药	阿斯利康	0.25	3.50	2022-04-06
NBL-015	单抗	I/II期	I期	石药集团	Flame Biosciences	0.075	6.40	2021-08-17
TJ-CLDN4B	双抗	I期	I期	天境生物	ABL Bio	0.025	1.00	2018-07-16

来源：医药魔方 Nextpharma 数据库

从许可出去的 CLDN18.2 项目类型来看，ADC 似乎更受青睐。这也不难理解，毕竟 ADC 是时下的热门概念药物，同时在单抗类 CLDN18.2 药物（zolbetuximab 和 osemitamab）开发进度遥遥领先的情况下，引入 CLDN18.2 ADC 更容易实现差异化领先优势。

另外一个有趣的地方是，出海名单上的 7 款 CLDN18.2 国产药物中，也只有昨天的 CMG901 揭开过临床数据的“面纱”。据康诺亚公告，在 Ia 期剂量递增研究（NCT04805307）中，8 例接受 CMG901 治疗的 CLDN18.2 阳性胃癌或胃食管交界处腺癌患者的客观缓解率（ORR）为 75%，疾病控制率达到 100%。更为可喜的是，2.6、3.0、3.4mg 剂量组患者的 ORR 达到了 100%。

早期的优秀临床数据不一定能支持一个药品成功走到最后获批上市，但肯定能支持它找到一个好的“买家”。在拥挤的 CLDN18.2 赛道，CMG901 打动阿斯利康的原因也必然是有上述惊人疗效数据的因素。

当然，对于许可方的康诺亚和乐普生物来说，这也是一笔很划算的买卖。首

先，获得资金用于支持其他产品的开发，这一点自然不必多说。其次，CLDN18.2 虽然成药前景变得更加明朗，但很可能马上就要上演 PD1 赛道最初拼开发速度的故事，这对进度不算领先的企业的开发能力和资金实力是一大挑战；另外，CLDN18.2 药物国内竞争激烈，后来者的商业前景有一定的不确定性，能有巨头级别的大药企上门收购，不仅可以及早兑现商业价值，还可以赢得巨头的背书，提升公司的知名度，打开后续的 BD 合作的局面。

对阿斯利康来说，引进 CMG901 也是扩大胃癌业务版图的优选。如今阿斯利康管线中已有实力产品 Enhertu 覆盖 HER2 阳性胃癌，但尚未布局 HER2 阴性胃癌疗法，而 CMG901 针对 HER2 阴性胃癌疗效出色，是绝佳的产品补充（见：有望改写胃癌一线治疗格局！Zolbetuximab 突破总生存期上限，OS 超过 18 个月）。

国内创新药 license out 已成风潮，其它布局了 CLDN 18.2 的药企必定也心向往之。据医药魔方 Nextpharma 数据库统计，全球共 49 款处于临床开发阶段的 CLDN18.2 靶向药物，其中 42 款来自中国药企。虽然目前安斯泰来 zolbetuximab 的开发进度一骑绝尘，但部分国产 CLDN18.2 靶向药物的表现仍然值得期待。除了已“出海”的 7 款产品外，创胜集团 osemitamab、科济药业 CT041、荣昌生物 RC118 等产品也有可能凭借不错的临床数据得到海外药企青睐。

临床在研国产 CLDN18.2 靶向药物

类型	在研产品	靶点	研发机构	中国进度	全球进度
单抗	osemitamab	CLDN18.2	创胜集团	I期	II期
	LM-102	CLDN18.2	礼新医药	I/II期	I/II期
	NBL-015	CLDN18.2	Flame Biosciences; 石药集团	I期	I/II期
	ZL-1211	CLDN18.2	再鼎医药	I/II期	I/II期
	AB011	CLDN18.2	科济药业	I期	I期
	BA1105	CLDN18.2	博安生物	I期	I期
	DR30303	CLDN18.2	道尔生物	I期	I期
	IBI360	CLDN18.2	信达生物	I期	I期
	JS012	CLDN18.2	君实生物	I期	I期
	M108	CLDN18.2	明济生物	I期	I期
	MIL93	CLDN18.2	天广实	I期	I期
CAR-T细胞疗法	CT041	CLDN18.2	科济药业; 仁济医院	I/II期	II期
	CLDN18.2 UCAR-T	CLDN18.2	茂行生物	无申报	I期
	CT048	CLDN18.2/IL-7/CCL21	科济药业	无申报	I期
	CTD101	CLDN18.2	北恒生物	无申报	I期
	HEC-016	CLDN18.2	深圳市第五人民医院	无申报	I期
	IBI345	CLDN18.2	信达生物	无申报	I期
	IM92	CLDN18.2	艺妙神州	无申报	I期
	IMC002	CLDN18.2	易慕峰	申报	I期
	KD-496	CLDN18.2/NKG2D ligand	凯地医疗	无申报	I期
	LB1904	CLDN18.2	传奇生物	无申报	I期
	LB1904	CLDN18.2	传奇生物	--	I期
	LB1908	CLDN18.2	传奇生物	无申报	I期
	LY011	CLDN18.2	隆耀生物	无申报	I期
	anti-CLDN18.2-DAP10 CAR-T	CLDN18.2/PD1/HPK1	昭泰医疗集团	无申报	I期
肿瘤浸润淋巴细胞; CAR-T细胞疗法	CAR-TiLs targeting CLDN18.2/6	CLDN18.2/CLDN6	昭泰细胞	无申报	I期
ADC	LM-302	CLDN18.2	礼新医药; Turning Point	I/II期	I/II期
	RC118	CLDN18.2	荣昌生物	I/II期	I/II期
	ATG-022	CLDN18.2	德琪医药	申报	I期
	CMG901	CLDN18.2	康诺亚; 美雅珂 AstraZeneca	I期	I期
	IBI343	CLDN18.2	信达生物	I期	I期
	JS107	CLDN18.2	君实生物	I期	I期
	SKB315	CLDN18.2	默沙东; 科伦博泰	I期	I期
	SYSA1801	CLDN18.2	Elevation Oncology; 石药集团	I期	I期
双抗	PM1032	4-1BB/CLDN18.2	普米斯; 吉凯基因	I/II期	I/II期
	BC007	CLDN18.2/CD47	宝船生物 (赛金生物)	I期	I期
	Q-1802	CLDN18.2/PDL1	启愈生物	I期	I期
	QLS31905	CLDN18.2/CD3	齐鲁制药	I期	I期
	TJ-CLDN4B	4-1BB/CLDN18.2	ABL Bio; 天境生物	I期	I期
	IBI389	CLDN18.2/CD3	信达生物	I期	I期
单域抗体	BC008	CLDN18.2	宝船生物 (赛金生物)	I期	I期
融合蛋白	LB4330	CLDN18.2/CD8	健信生物	I期	I期

注：昆药集团 SX001 和百济神州 AMG910 为引进产品，不计在内。

从临床进度来看，已披露早期临床结果的 CLDN18.2 靶向药物共 6 款，来自科济药业、创胜集团、天广实和启愈生物。相比于仅有临床前数据的产品，临床疗效初显的产品投资风险更小，也就更容易被投资方看中。目前，**创胜集团** osemitamab 已完成一项 I 期研究，一线胃癌 ORR 高达 73.3%；**科济药业** CT041 已完成 3 项 I 期研究和一项 I/II 期研究，二/三线胃癌 ORR 为 33%，三线胃癌 ORR 为 57.1%；**AB011** 已完成一项 I 期研究，二线胃癌 ORR 为 52.2%；**天广实** MIL93 已完成一项 I 期研究，末线实体瘤 ORR 为 8.0%；**启愈生物** Q-1802 已完成一项 I 期研究，末线胃癌 ORR 为 22.2%。

未来，已披露早期临床结果的 osemitamab、AB011、MIL93 和获得突破性疗法认定的 RC118 的出海前景均值得期待。

据 WHO 统计，2020 年全球胃癌发病率和死亡率分别位列第 5 和第 3。弗若斯特沙利文报告显示，2025 年全球胃癌药物市场规模预计达 303 亿美元，2023 年将达到 460 亿美元，市场需求庞大。作为晚期胃癌治疗的潜力靶点，CLDN 18.2 具有填补当前临床治疗空白的实力。随着 CLDN 18.2 靶向药物的开发进展越来越多以及相关 BD 交易的增多，该领域的竞争亦会愈演愈烈，胃癌患者也将有希望迎来更多的治疗选择。

2022 年中国新药注册审评分析

近几年，国家药监局多举并施，一方面连续出台相关政策、法规、指导原则，鼓励药企进行创新药开发，另一方面通过提高自身审评效率，持续推动新药快速上市。本文将结合医药魔方报告对 2022 年中国新药注册审评情况做一梳理。

IND 申报分析

2022 年我国首次进行 IND 申报的新药数量达 600 件，同比下降 8%，近三年复合增长率（CAGR）为 26%；国产新药 2022 年首次 IND 数量占比达 79%；国产生物药首次 IND 申报数量近三年的 CAGR 高达 50%，显著高于进口。

历年中国新药首次IND数量

■ 2022年，我国首次IND新药数量600件，同比下降8%；其中国产药品475件，占比79%，国产化药近3年CAGR为27%，近三年总体CAGR为26%



数据来源：PharmaGO™数据库

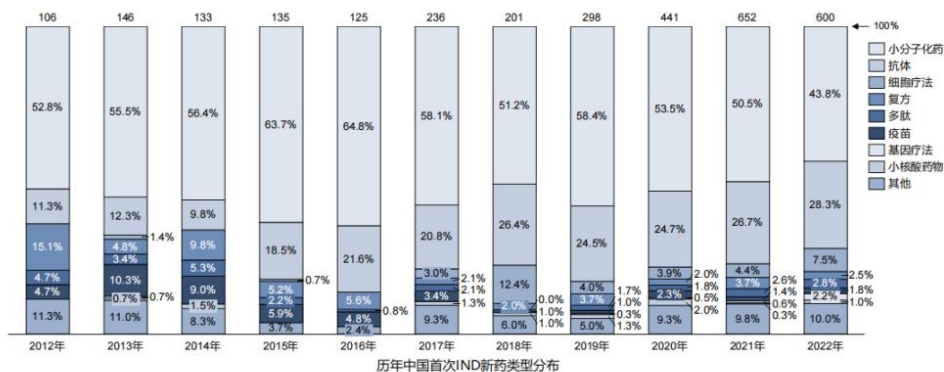
PHARM CUBE

注：本报告纳入的新药包括首次在中国注册申报的新分子实体和新复方组合，不含中药及未正式获批的新冠相关药品。

从药物类型上看，中国首次 IND 新药仍以小分子化药和抗体为主（72.1%），细胞疗法和基因疗法呈快速增长趋势。细胞疗法自 17 年开始兴起，近 10 年共 138 款申报临床，2022 年 IND 数量同比增长 55%；基因疗法近 10 年共 21 款申请临床，其中 2022 年就占了 62%（13 款）。

中国在研新药以小分子化药和抗体为主，新兴疗法稳步增长

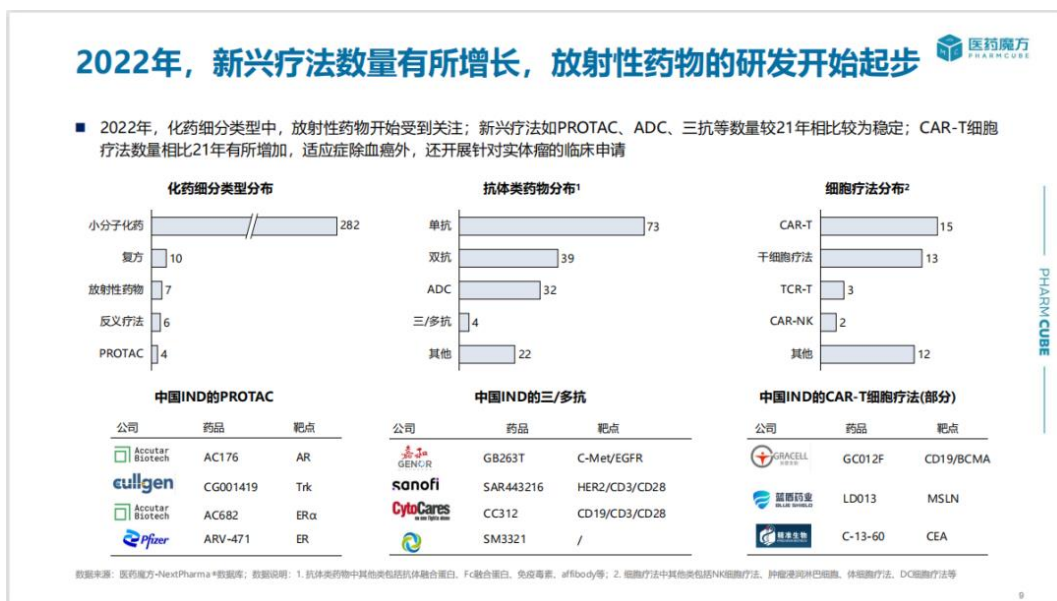
■ 中国首次IND新药仍以小分子化药和抗体为主；细胞疗法自17年开始兴起，近10年共138款申报临床，22年IND数量同比增长55%；近10年共21款基因疗法申请临床，其中22年为13款



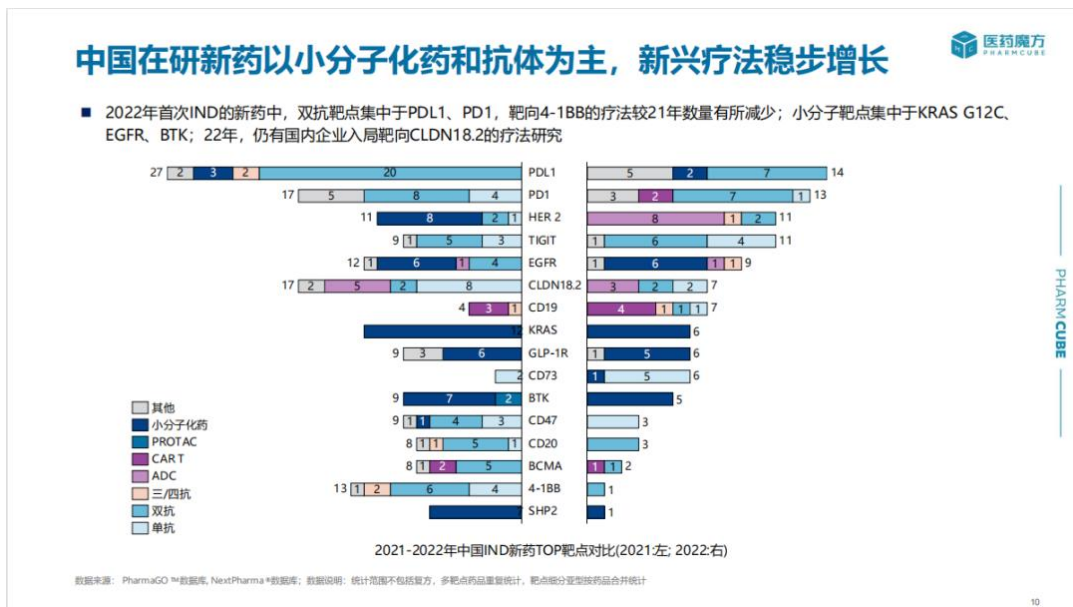
数据来源：PharmaGO™数据库

8

2022 年，新型疗法如 PROTAC、ADC、三抗/多抗、反义疗法等 IND 申报数量与 2021 年相似；CAR-T 细胞疗法较 2021 年有所增加，适应症除了血液肿瘤外，还有针对实体瘤的临床申请。



2022 年首次 IND 新药中，小分子靶点主要集中于 KRAS G12C、EGFR、BTK，双抗涉及最多的靶点包括 PDL1、PD1、TIGIT。另外仍有企业布局 CLDN18.2。截止目前，国内已有 7 款靶向 CLDN18.2 候选药物（包括 ADC、单/双抗）实现海外授权。

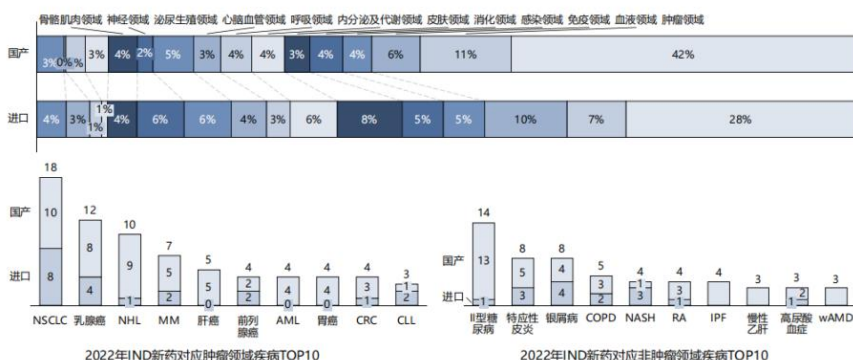


2022 年国产新药 IND 申报主要集中于肿瘤、血液以及免疫领域，其中肿瘤多针对亚洲高发癌种肺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌等；进口候选药物在肿瘤领域占比相对较低，在发病机制更为复杂的免疫、神经/精神疾病领域的申报数量占比显著高于国产。

国内新药研发重心围绕肿瘤、血液、免疫领域

医药魔方
PHARM CUBE

- 2022年国产药物研发同21年类似，集中于肿瘤、血液以及免疫领域，肿瘤领域中针对亚洲高发癌种：肝癌、胃癌等；进口产品在肿瘤领域占比相对较低，在发病机制较为复杂的免疫、神经、精神领域的研发占比显著高于国内



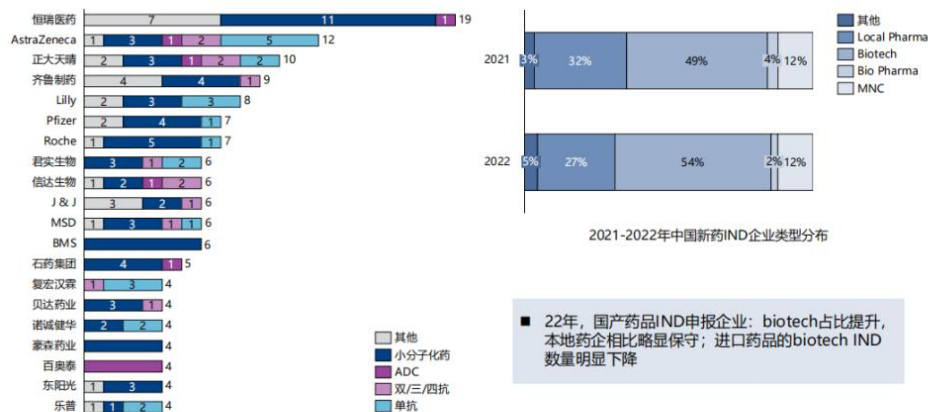
数据来源：医药魔方-NextPharma®数据库；数据说明：药品对应多个适应症重复统计，仅统计已披露的适应症，适应症范围较大未列入

11

2022 年，IND 申报数量 TOP10 本土药企分别为恒瑞医药、正大天晴、齐鲁制药、君实生物、信达生物、石药集团、复宏汉霖、贝达药业、诺诚健华、豪森药业；进口药品 IND 申报主要集中于阿斯利康、礼来、辉瑞、罗氏、强生等跨国制药巨头。

2022年中国新药首次IND TOP20企业

医药魔方
PHARM CUBE

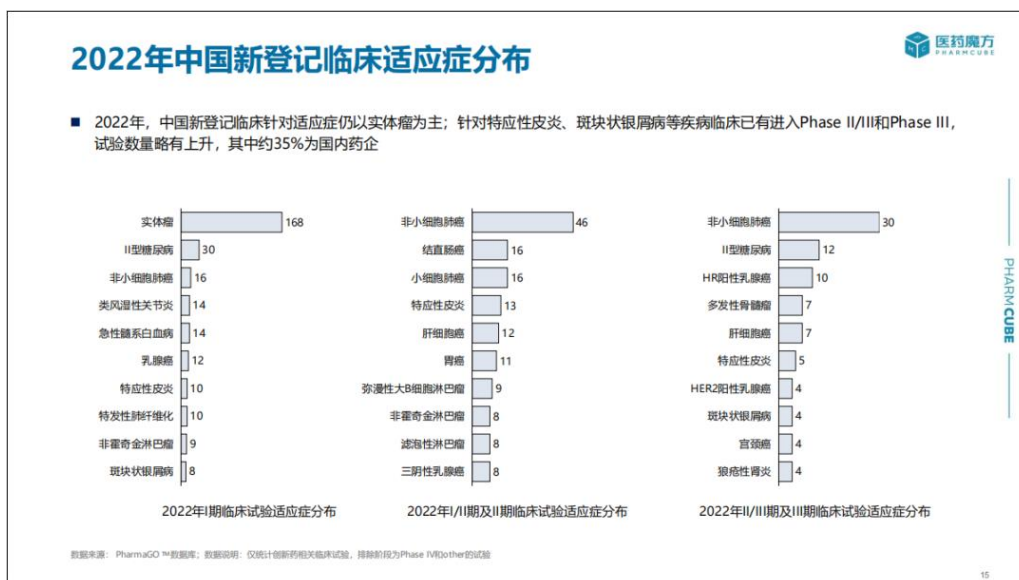
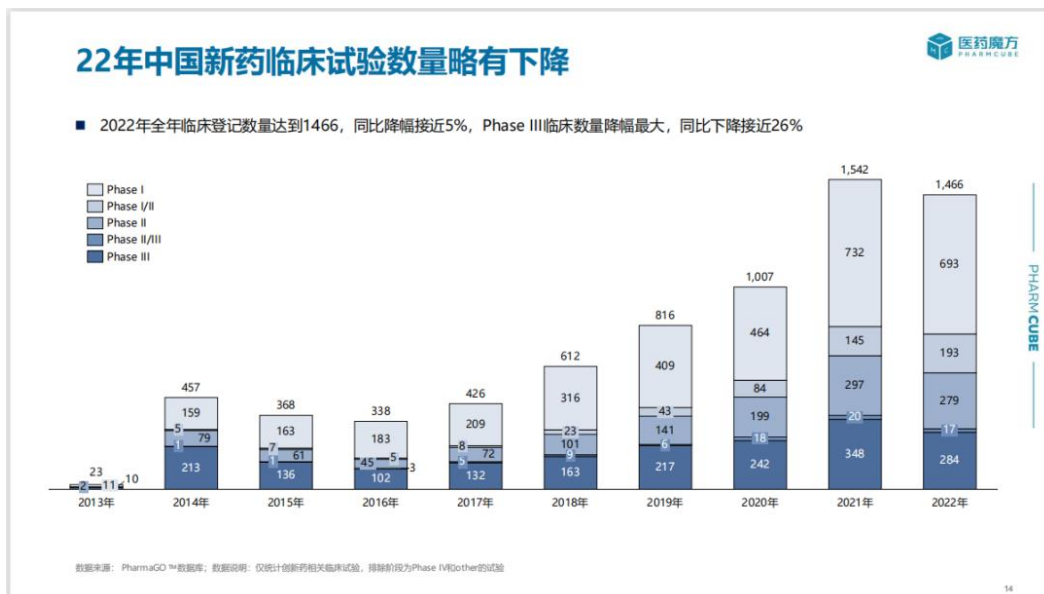


数据来源：医药魔方-NextPharma®数据库；数据说明：合并子公司产品；Local pharma为2010年前在国内成立药企；Bio pharma为2010年前成立且近3-5年营收规模在3-5亿元；Biotech为2010年前成立且营收规模小于Bio pharma的企业；其他包含研究机构等以及非MNC药企

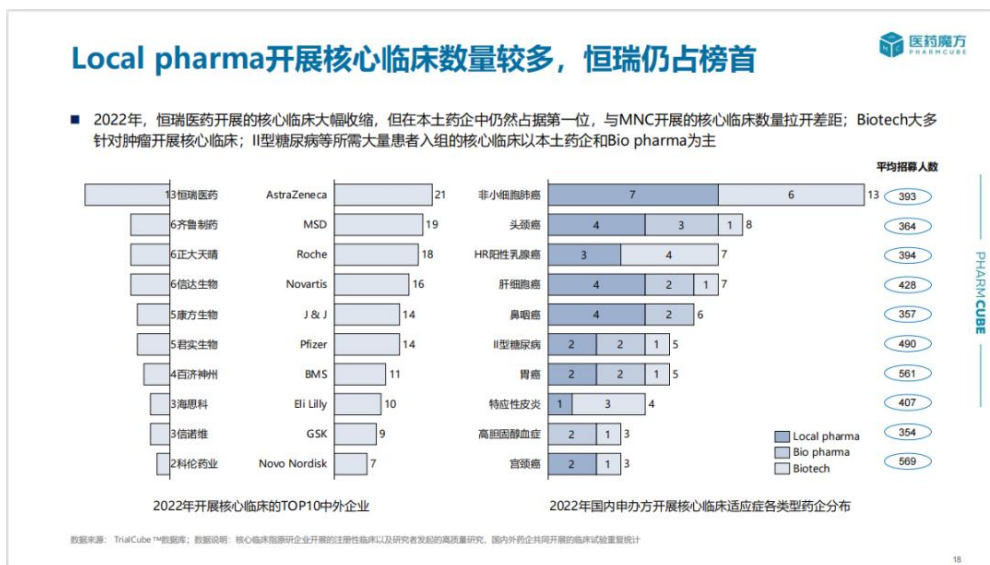
12

新药临床试验进展分析

2022 年中国全年新登记临床数量达到 1466 项，同比下降 5%；III 期临床试验登记数量降幅最大，同比下降近 26%，适应症仍以肿瘤和自免疾病为主。

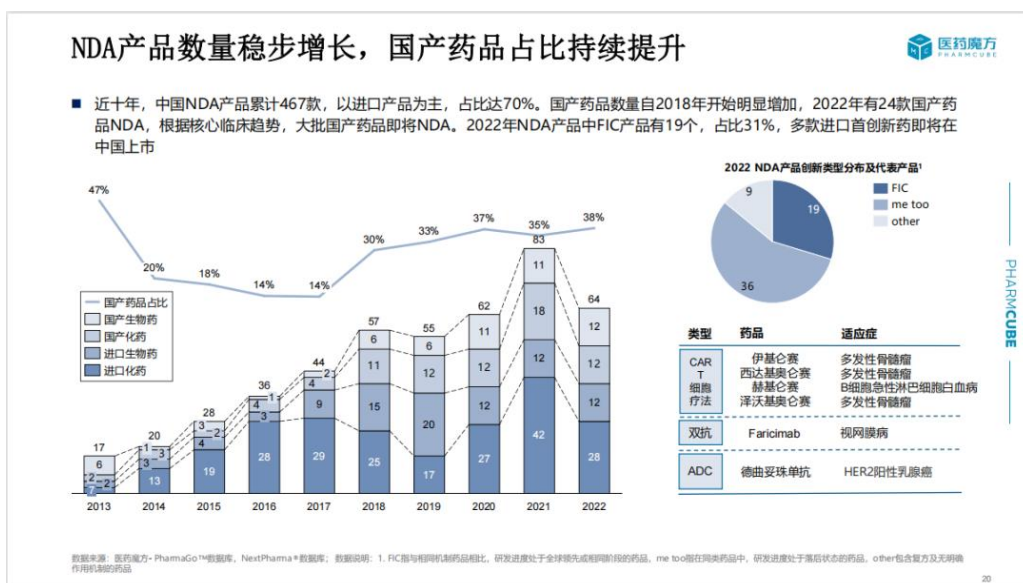


2022年，本土药企开展的核心临床试验数量相较于MNC仍有一定差距。适应症方面，Biotech大多针对肿瘤开展核心临床。2型糖尿病等慢性疾病临床试验入组患者较多，仍以传统大药企和Bio pharma为主。

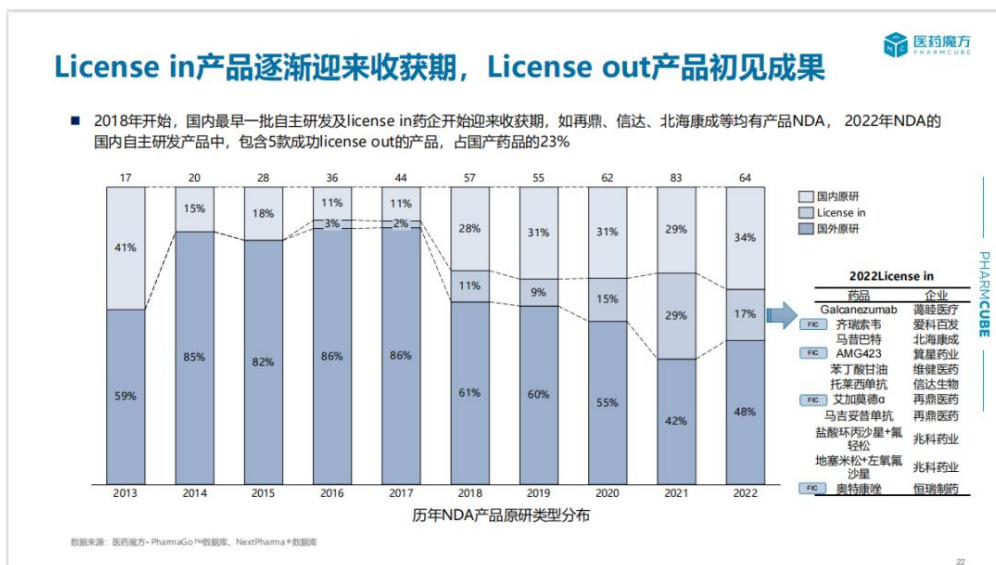


新药 NDA 申报分析

2022 年国内共有 64 款新药递交了上市申请(NDA)，其中国产新药占比 37.5% (24 个)。First in class 产品共 19 个，占比 31%。根据核心临床试验趋势，预计大批国产新药即将 NDA。



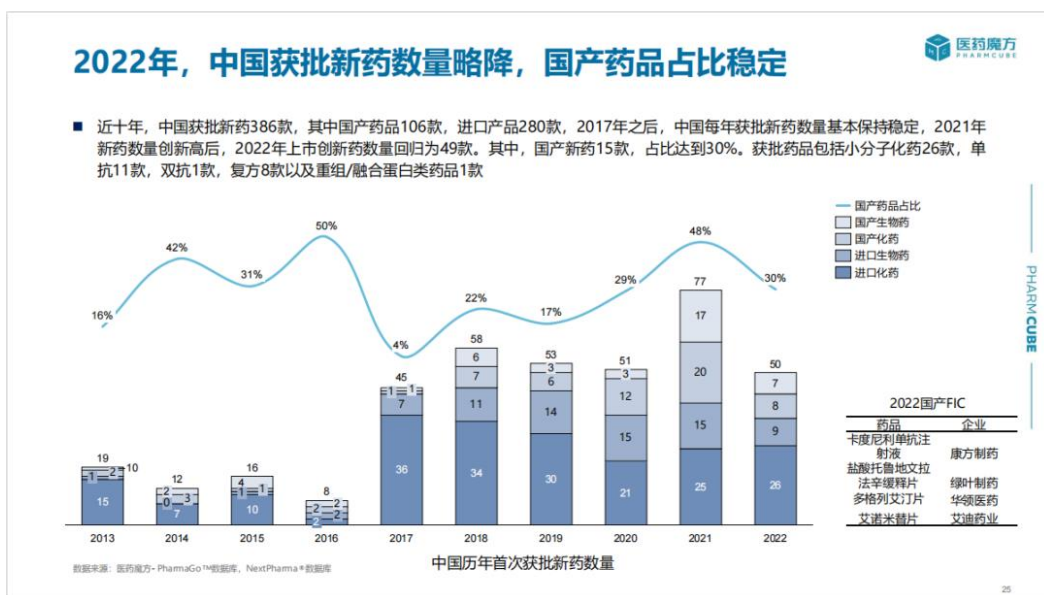
2018 年开始，国内最早一批通过自主研发及 license in 模式引进产品的药企逐渐迎来收获期，如再鼎、信达、北海康成等企业均有产品 NDA。2022 年递交 NDA 的国内自主研发新药中，有 5 款已成功实现 license out，占比 21%。



近10年NDA产品中，license in模式的产品有58个，目前成功上市34款。从license in到批准上市用时约为3年。由此可见，通过license in模式，国外新药在国内开展桥接临床或参与国际多中心临床的模式能够缩短开发周期，使产品加速上市。

获批上市新药分析

自2021年新药获批数量创新高后，2022年国内上市创新药数量回归为49款。其中，国产新药15款，占比达到30%。从药物类型上看，获批的小分子化药共26款，单抗11款，双抗1款，复方制剂8款，重组/融合蛋白类药品1款。

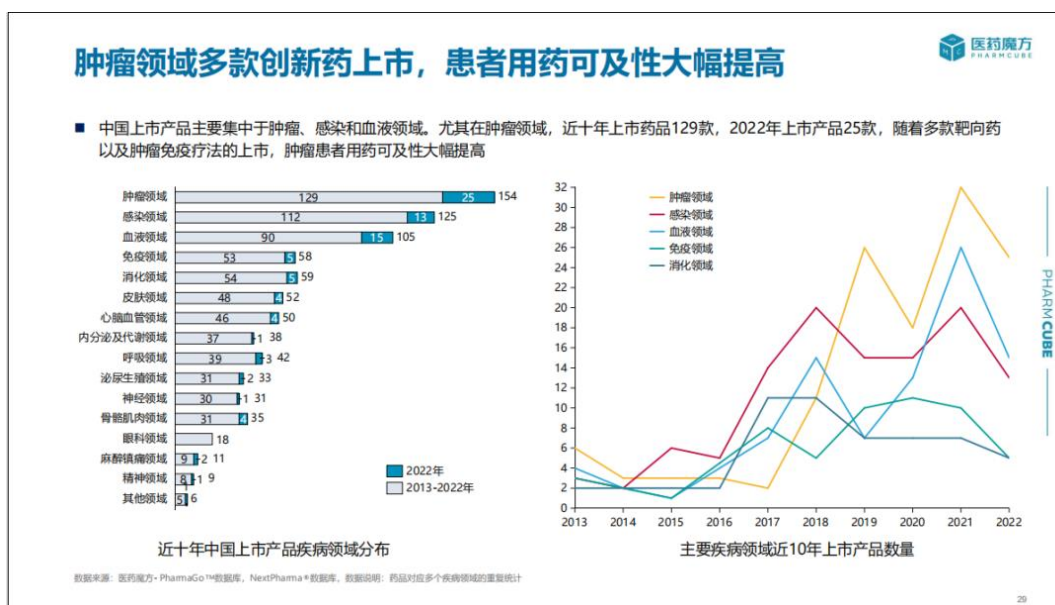


随着中国本土创新药企的崛起，全球首发在中国的创新药占比持续提高。2022年，全球首次上市创新药共71款，其中13款在中国实现全球首批（7款为

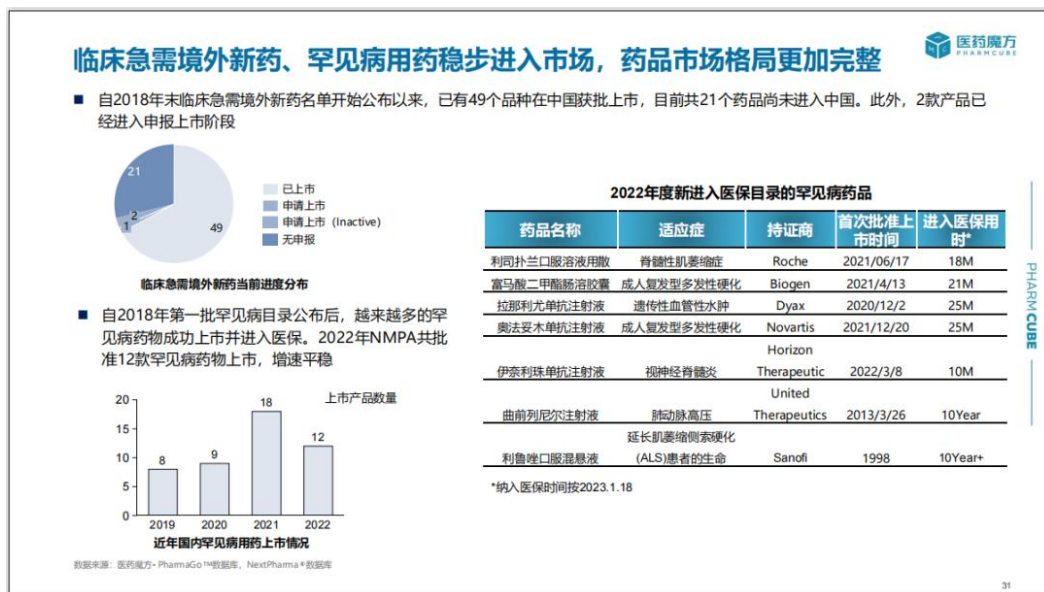
抗肿瘤药），占比达到 21%，同时，更多的进口创新药紧随美国/日本之后在中国上市，滞后时长缩短至 5 年内。



中国上市产品主要集中于肿瘤、感染和血液疾病领域。尤其在肿瘤领域，近十年共上市了 129 款新药，2022 年上市了 25 款，随着多款靶向药以及肿瘤免疫疗法的上市，肿瘤患者用药选择大幅增加。



自 2018 年末临床急需境外新药名单公布以来，已有 49 个品种在中国获批上市，并有多款罕见病新药被纳入医保目录。



总结

整体而言，2022年国内创新药无论是IND申报、NDA申报还是临床试验开展，数量较2021年均有所回落，这主要受到疫情以及资本周期调整的影响。目前，中国在研产品仍以跟随式创新为主，面对国内愈加激烈的竞争，部分本土药企已经通过license out或者自建团队的方式布局海外市场，相信在不远的未来，具有全球竞争力的自主研发新药将大量涌现。

百度并购 GBI Health，中国医疗版“ChatGPT”来了！AI 技术打破数据边界，颠覆医疗行业传统模式

ChatGPT 是一款基于人工智能技术驱动的自然语言处理工具。它能够通过学习和理解人类的语言进行对话，还能根据聊天上下文进行互动，真正像人类一样聊天交流，甚至能完成撰写邮件、视频脚本、文案、翻译、代码等任务。该机器人利用数据存储，其中包括到2021年上传到互联网的所有内容。随着近日ChatGPT的热度席卷全球，2月7日，百度宣布其类ChatGPT产品“文心一言”（ERNIE Bot）将于3月内完成内部测试后，面向公众开放。据百度此前公布相关信息显示，文心一言目前正处于上线前的冲刺准备阶段。

文心一言（百度内部研发类ChatGPT聊天机器人，英文名：ERNIE Bot）是百度基于文心大模型技术推出的生成式对话产品。百度在人工智能四层架构中，有全栈布局。包括底层的芯片、深度学习框架、大模型以及最上层的搜索等应用。

百度在人工智能领域深耕十余年，拥有产业级知识增强文心大模型 ERNIE，具备跨模态、跨语言的深度语义理解与生成能力。

珠联璧合：百度完成医疗信息化

数据提供商 GBI 并购

2 月 14 日，百度宣布完成对医疗信息化数据提供商 GBI 的并购。以此开启“AI+医疗大数据智能化全链条洞察”的新纪元。

拥有海量药械数据的 GBI 有望与文心一言结合，成为数据更为全面、交互更为智能的医疗专业智囊。在未来，当 GBI 与百度健康、灵医智惠等核心业务及百度核心 AI 技术深度融合后，百度或将打造出一个面向医疗行业的人工智能应用模型。



图 2 从“立项研发、管线规划、市场准入到商业化落地”的全链“数智化”转型（图源：GBIHealth 公众号）

GBI Health 于 2002 年在上海成立，是国内首家医疗信息数据提供商，始终致力于以数据和技术为驱动，为药企、器械及行业相关服务商提供贯穿全球药械生命周期的全息数据、行业资讯、全球新闻等高价值的洞察，助力企业在战略布局、产品决策、市场洞察等方面引领市场。

据悉，GBI 作为医疗商业解决方案服务商，目前拥有三款数据库，贯穿药械开发生命周期，分别是：SOURCE 全球药品数据库、METRIX 研究人员数据库、DEVINT 医疗器械数据库。此外，GBI 在医疗信息情报领域耕耘了超 20 年，客户群覆盖礼来、赛诺菲、辉瑞等跨国药企，信达生物、复星医药、基石药业等创新药企业，药明康德等 CRO 企业。



图 3 GBI 医疗信息情报深耕超 20 年（图源：GBIHealth 公众号）

GBI 与百度强强联手，GBI 将与百度 HCG 强大的数据、技术、资源深度融合，推出全新的商业智能服务板块，通过专家智库、患者行为洞察、营销全景分析等途径，提供覆盖医疗健康全行业全闭环的商业决策辅助。

同时，经过医疗领域精心打磨应用的百度医学 NLP、大数据治理技术将全链路提升 GBI 从数据获取、数据治理到数据精准搜索与匹配效率，赋能医药器械客户研发、临床试验、注册、准入、销售和投融资交易等各环节，全方位助力企业在商业布局时，以更敏锐的洞察，实现长期有机增长。

ChatGPT 是人工智能发展至今的里程碑，更是分水岭，这意味着人工智能发展已到临界点，企业需要审时度势、尽早布局。百度 2022 年在医疗领域的探索，侧重 AI 医疗、医疗设备的投资策略。此次收购医疗商业解决方案服务商 GBI Health 也再次反映了出了“AI+医疗”结合的布局是非常关键的一步。随着中国医药行业高速发展，海量的医疗信息数据持续积累，科研进展的数据库将为生命健康企业带来巨大的商业价值，并促进 AI 医疗行业的蓬勃发展。百度以 AI 技术打破数据边界，颠覆医疗行业传统模式，将开启“AI+医疗大数据智能化全链条洞察”新纪元。

全球通量最高！超级测序工厂 DNBSEQ-T20×2 发布，华大智造又一次划时代引领

2003 年“人类基因组计划”宣告完成，这二十年间，伴随着核心工具自主可控与核心技术的不断进步，基因测序通量及成本以“超摩尔定律”的速度发展。华大智造 DNBSEQ-T20×2 的诞生，也标志着：一个人的全基因组测序成本从 30 多亿美元降至 100 美元以下，基因科技普惠人人真正照进了现实。

华大智造首席科学家 Rade Drmanac 博士在发布现场表示：“华大智造始终秉持‘创新智造引领生命科技’的愿景。今天，我们正式推出开创性的‘超级测序工厂’——DNBSEQ-T20×2 超高通量测序仪，我们衷心希望它能够为全球基因科技的发展和普及赋能，加速人类在基因组学领域的理解和医学应用的进展，造福人类健康。”

超高通量！每年完成高达 5 万例人全基因组测序

在 DNBSEQ-T20×2 所构建的“超级测序工厂”中，配备了开放式的并行处理系统，它可以在短时间内将测序生产规模提升至新的量级，同时支持 6 张超大尺寸的测序载片上机运行，每张测序载片既能独立运行不同的测序读长和测序应用，还能够支持混合测序，最大程度提高测序效率和测序规模。

排名	所属公司	产品型号	最大输出/Run	运行时间	最大读长	最大输出/Run (图示)
1	MGI	DNBSEQ-T10×4	76.8Tb	96~106h	2×150bp	
2	MGI	DNBSEQ-T20x2	72Tb	~80h	2×150bp	
3	illumina	Novaseq X 系列	16Tb	~13-21h (1.5B 流动槽) ~18-24h (10B 流动槽) ~48h (25B 流动槽)	2×150bp	
4	illumina	Novaseq 6000	6Tb	~13-38h (双 SP 流动槽) ~13-25h (双 S1 流动槽) ~16-36h (双 S2 流动槽) ~44h (双 S2 流动槽)	2×250bp	
5	MGI	DNBSEQ-T7	6Tb	~24h	2×150bp	
6	Ultima Genomics	UG 100™	6Tb	~20h	SE 300bp	
7	MGI	MGISEQ-2000	1440Gb	FCS:13~37h FCL:14~109h	2×300bp	
8	Element Biosciences	AVITI™	600Gb	17~48h	2×150bp	
9	illumina	Novaseq 1000&2000	360Gb	11~48h	2×150bp	
10	GeneMind	GenoLab M	300Gb	12~48h	2×150bp	

目前高通量基因测序仪测序通量排名 Top10（根据公开信息整理）

一台 DNBSEQ-T20×2 单次运行通量达 42Tb（PE100）或 72Tb（PE150），是常规超高通量测序仪的 4.5 倍至 7 倍。以 PE100 为例，单次运行可产生最高 42Tb 的数据、相当于 420 例人全基因组（WGS，30× Coverage）。按照全年 300 个工作日计算，DNBSEQ-T20×2 每年可完成高达 5 万例人全基因组测序。

超低成本！单个人全基因组测序成本低于 100 美元

基于华大智造独有的 DNBSEQ 原理，DNBSEQ-T20×2 采用了创新的浸没式生化反应技术，即直接将载片浸没在试剂槽中进行生化反应，反应均匀且稳定；同时试剂槽中的测序试剂可以支持载片的多次浸泡，从而实现了将耗材成本降到极致的目标。在完成 5 万例人全基因组测序基础上，将单个人全基因组测序成本降低至 100 美元以内。

延续 DNBSEQ 测序平台的技术优势，再加上高准确性的碱基识别和拷贝数校正算法，DNBSEQ-T20×2 的测序质量表现优异，测序准确性高，数据序列重复率低、有效数据利用率高。

超大规模！快速启用的一站式“超级测序工厂”

DNBSEQ-T20×2 作为一款具备超强生产能力的测序设备，如何满足大人群基因组，尤其是百万级别国家基因组项目快速启用的需求呢？

在朝着“生命科技核心工具缔造者”目标迈进的过程中，基于对测序全流程的理解与深耕，华大智造 DNBSEQ-T20×2 为超大规模的基因组项目提供可选的一站式工具包，包括样本制备系统及试剂、自动化建库设备、建库试剂，以及一系列支撑海量数据处理的工具和模块，如：具备 Pb 级数据存储和生信分析加速处理能力的 ZTRON Pro，以及可实现样本管理、实验室生产、基因数据管理的 ZLIMS Pro+。

目前，基于 T20 平台可展开 WGS、WGBS、单细胞测序和时空组学测序等多种应用，能更好地满足基于超高通量测序的科学研究与临床研究的需求，推动基因组学、多组学和时空组学的大规模测序研究项目的展开，为基因科技的未来提供更多可能。

基于独有的 DNBSEQ 测序技术打造的超高通量测序平台，华大智造在全球范围内支撑、赋能多个国家级基因组项目顺利开展，包括助力阿联酋启动全球首个“全民基因组计划”、印度尼西亚首个“国家基因组计划”、和“泰国基因组学综合行动计划”等。DNBSEQ-T20×2 的诞生，也将进一步满足更多大人群基因组项目对更高通量、更低成本以及更大规模的需求。

速度王者！中小通量 DNBSEQ-G99 在美发布

值得一提的是，华大智造在 AGBT 现场宣布在美发布 G 系列的最新型号测序

仪 DNBSEQ-G99，该款基因测序仪是全球同等通量测序仪中速度最快的机型之一，特别适用于靶向基因测序和小型基因组测序，数据产出速度快、质量高。整机通量 8-48Gb，突破性地实现了 12 小时、PE150 测序数据的产出。

生命时代，未来已来。华大智造此次发布超高通量测序仪 DNBSEQ-T20×2，进一步夯实、丰富了其覆盖高中低通量的全测序产品线。同时，在超高通量领域，它打破了常规测序仪的生产能力，旨在为全球用户提供超高通量、超低成本、智慧集成的强大工具，秉承着造福人类卫生健康共同体的理念，加速人人基因组时代的到来。