

生物产业动态

2023年 第三期

(总第一百七十四期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
这 27 款药品，年销售额超 50 亿美元.....	1
2023 年专利即将到期的 10 款重磅药物	4
美国生物类似药市场 2022 概览	8
乳腺癌治疗药物变迁：从化疗到 ADC.....	39
国内动态.....	43
JAK 抑制剂：危中有机，唯创新者胜.....	43
ADC 的变革与未来	50
西北大学开发出首款可吸收电子绷带，糖尿病溃疡愈合速度提高 30%！	58
政府工作报告：生物医药领域要点速览.....	60

国际动态

这 27 款药品，年销售额超 50 亿美元

年销售额超 50 亿美元药品的诞生往往是临床需求、市场竞争、企业开发和商业策略等因素共同促成的结果，而达成年销售额 50 亿美元的业绩对于任何一款药物都是非常荣耀的一件事情。

蝉联多年“药王”宝座的修美乐 2022 年销售额达 212.37 亿美元，再创历史新高；K 药首次年销售额突破 200 亿美元；辉瑞凭借新冠疫苗和口服药一举成为全球首个年收入超千亿美元的制药企业.....

根据各家药企已发布的财报，2022 年全球销售额超过 50 亿美元的药品共有 27 款，较 2021 年多出 2 款。其中，辉瑞的 Paxlovid、默沙东的 Lagevrio、艾伯维的 Skyrizi 以及武田的 Entyvio，这 4 款药品是 50 亿+美元俱乐部的新晋成员。

2022 年全球销售额 50 亿美元以上药品

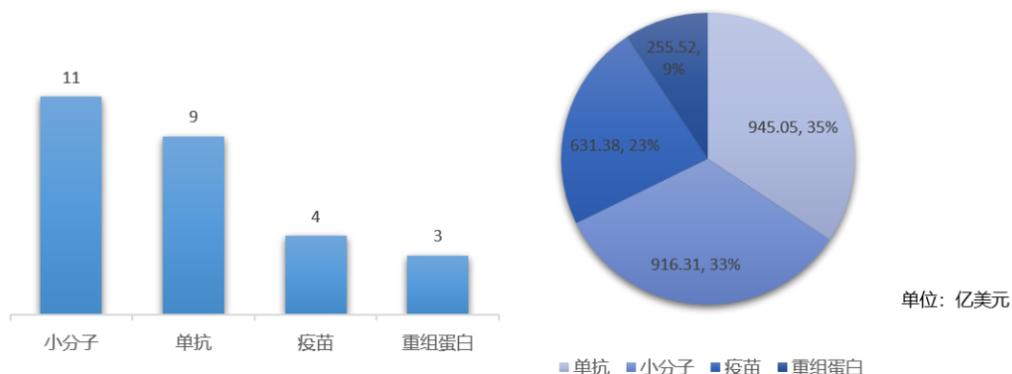
序号	药品	公司	适应症	2022年
1	Commirnaty	辉瑞/BioNtech	COVID-19	378.06
2	Humira (阿达木单抗)	艾伯维	自身免疫疾病	212.37
3	Keytruda (帕博利珠单抗)	默沙东	黑色素瘤、NSCLC、膀胱癌、头颈癌等	209.37
4	Paxlovid (奈玛特韦+利托那韦)	辉瑞	COVID-19	189.33
5	Spikevax	Moderna	COVID-19	184.35
6	Eliquis (阿哌沙班)	BMS/辉瑞	抗凝血	117.89
7	Biktarvy (B/F/TAF)	吉利德	HIV-1感染	103.90
8	Revlimid (来那度胺)	BMS	MM、骨髓增生异常综合征、MCL、FL	99.78
9	Stelara (乌司奴单抗)	强生	自身免疫疾病	97.23
10	Eylea (阿柏西普)	再生元/拜耳	湿性AMD、糖尿病黄斑水肿等	96.47
11	Opdivo (纳武利尤单抗)	BMS/小野	黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈癌等	92.94
12	Dupixent (度普利尤单抗)	赛诺菲/再生元	特应性皮炎、哮喘等	86.81
13	Ozempic (司美格鲁肽)	诺和诺德	2型糖尿病	84.65
14	Imbruvica (伊布替尼)	艾伯维/强生	WM、CLL/SLL、MCL、GVHD	83.52
15	Darzalex (达雷妥尤单抗)	强生	多发性骨髓瘤、AL淀粉样变性	79.77
16	Trikafta (ELX/TEZ/IVA)	Vertex	囊性纤维化	76.87
17	Trulicity (度拉糖肽)	礼来	2型糖尿病	74.40
18	Xarelto (利伐沙班)	拜耳/强生	抗凝血	72.34
19	Gardasil/Gardasil 9	默沙东	宫颈癌疫苗	68.97
20	Prevnar family (肺炎球菌疫苗)	辉瑞	肺炎疫苗	63.37
21	Ocrevus (奥瑞珠单抗)	罗氏	多发性硬化症	63.27
22	Jardiance (恩格列净)	BI/礼来	2型糖尿病等	61.40
23	Lagevrio (莫奈拉韦)	默沙东	COVID-19	56.84
24	Tagrisso (奥希替尼)	阿斯利康	T790M突变NSCLC	54.44
25	Skyrizi (瑞莎珠单抗)	艾伯维	自身免疫疾病	51.65
26	Entyvio (维得利珠单抗)	武田	溃疡性结肠炎、克罗恩病、结肠袋炎	51.64
27	Ibrance (哌柏西利)	辉瑞	乳腺癌	51.20

注：恩格列净为2021年数值（BI财报未出），按照礼来财报该产品的增速推测2022年依旧超过50亿美元。1）汇率换算：1美元=0.9540瑞士法郎，1美元=0.9485欧元，1美元=130.57日元；2）日本企业武田、小野为2022自然年收入

从药物类型上看，50亿+美元药品中，小分子药物与单抗类药物在数量和销售额上算是平分秋色；疫苗、重组蛋白类药物共7款，其中新冠mRNA疫苗

Comirnaty 作为疫情特殊历史时期催生出的特殊产品，年销售额 300 亿+也是现象级产品了。

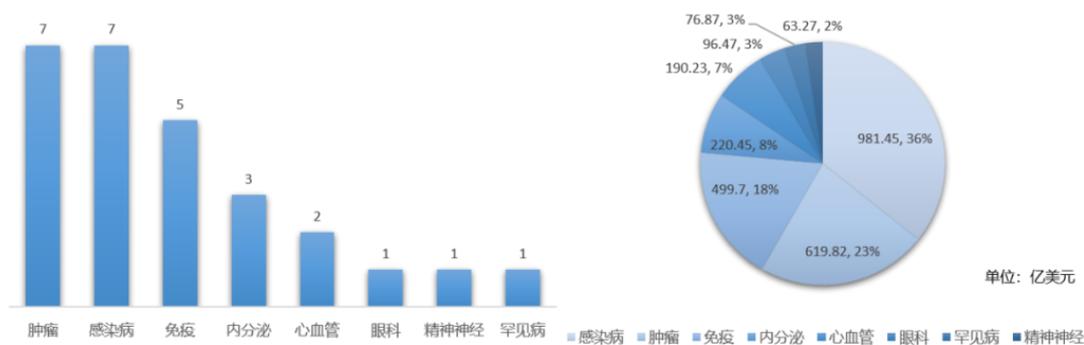
2022 年 50 亿+美元上药品类型的数量和收入分布



从疾病领域来看，肿瘤（肺癌、乳腺癌、血液肿瘤等）以及感染疾病类（新冠、肺炎、HIV、HPV 等）药品的销售收入遥遥领先。当然，仅新冠疫苗/口服药就贡献了近 809 亿美元；不过，新冠疫情的红利正在逐渐消退，2021 年上榜的新冠中和抗体 REGEN-COV（再生元/罗氏）以及瑞德西韦均在 50 亿+俱乐部中消失。

2022 年 50 亿美元以上药品疾病领域分布

(数量、销售额)



自免领域也是重磅炸弹辈出且竞争激烈的重要领域，除阿达木单抗、乌司奴单抗、度普利尤单抗以外，2022 年艾伯维的 Skyrizi（瑞莎珠单抗）以及武田的 Entyvio（维得利珠单抗）均首次进入 50 亿美元俱乐部，5 款产品总计约 500 亿美元收入。

新老交替是常态，后备力量是否码足是保持领先的关键。修美乐 200 亿美元的传奇生涯受生物类似药以及竞品的冲击，难逆下跌趋势。不过，艾伯维早已布

局自免不同靶点产品的开发，其中备受关注的 IL-23 抑制剂瑞莎珠单抗自 2019 年上市以来销量一路高涨，2022 年涨幅高达 76%；JAK1 抑制剂乌帕替尼也以 52.8% 高速增至 25.22 亿美元。艾伯维曾预测，2027 年这两款产品销售峰值将超过修美乐 210 亿美元的峰值收入。

这 27 款产品取得亮眼销售表现的背后都有值得总结的开发思路。当然，每款药物也都演绎着各自不同的生命周期，用一道道不同的药品销售曲线划出各自或绚烂、或凄美的故事。2023 年的 50 亿+美元会有怎样的变动，我们也拭目以待。

2023 年专利即将到期的 10 款重磅药物

专利到期是一个药品完整生命周期中的关键节点，也是所有制药企业必然会面临的挑战。每年，全球都会有若干原研药品专利到期，当原研品牌药失去专利保护时，大量仿制药就会涌入市场，进而出现为大家熟知的“专利悬崖”，随之而来的就是原研产品利润及销售额的大幅萎缩。不过，企业们也都在积极开发新产品应对专利悬崖。

3 月 13 日，Fierce Pharma 发布了 2023 年美国专利即将到期的 10 款药物。

药品名称	公司	适应症	生物类似药上市时间	2022年美国销售额 (亿美元)
Humira (阿达木单抗)	艾伯维	类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎等	2023年1月	186.20
Stelara (乌司奴单抗)	强生	斑块状银屑病、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎等	2023年H2	63.90
Vyvanse (赖右苯丙胺)	武田	注意缺陷多动障碍、暴食症	2023年8月	25.30
Aubagio (特立氟胺)	赛诺菲	多发性硬化症	2023年3月	15.00
Actemra (托珠单抗)	罗氏	类风湿性关节炎等	2023年H2	12.00
Xyrem (羟丁酸钠)	Jazz	嗜睡症	2023年1月	10.20
Symbicort (布地奈德+福莫特罗)	阿斯利康	哮喘、慢性阻塞性肺病	2023年7月	9.73
Lexiscan (瑞加德松)	安斯泰来/吉利德	心肌灌注显像	2023年	7.20
Gattex (替度鲁肽)	武田	短肠综合征	2023年3月	5.40
Topamax (托吡酯)	Supernus	癫痫、偏头痛预防等	2023年1月	2.61

2023 年医药行业，艾伯维、强生、武田、阿斯利康、罗氏等公司的畅销药物将在美国面临首个仿制药或生物类似药挑战者。

Humira（阿达木单抗）

十年来最畅销药物、二十年来累计 2000 亿美元收入，Humira（修美乐）2023 年美国专利的到期无疑最受关注。

凭借修美乐的业绩贡献，艾伯维常年占据自免领先优势，稳坐自免领域 TOP10 榜首。2022 年修美乐收入高达 212.37 亿美元，再创历史新高，继续蝉联“药王”宝座。2023 年 1 月底，修美乐首个美国仿制药-安进生物类似药 Amjevita 在美上市，悄然拉开竞争帷幕，也意味着 2022 年是修美乐传奇生涯的最后一次问鼎。

不过，艾伯维自免管线另外两款重磅产品口服 JAK1 抑制剂 Rinvoq（乌帕替尼）和 IL-23 单抗 Skyrizi（瑞莎珠单抗）有望接棒，2022 年分别实现 25.22 亿美元（+52.8%）、51.65 亿美元（+75.7%）收入。艾伯维预计到 2027 年，这两款产品合计销售收入将超过修美乐 200 亿美元的销售峰值。

Stelara（乌司奴单抗）

Stelara（乌司奴单抗）是自免领域第二大强势品种，常年稳居自免 TOP 榜单第二。2022 年，乌司奴单抗市场表现也是异常强劲，全球收入逼近百亿美元营收（97.23 亿美元），成为强生销量最高的产品。

2023 年 9 月，乌司奴单抗将失去美国市场独占优势，也意味着不久会面临来自 Biocon Biologics、Alvotech、安进等公司生物类似药的竞争。不过，这些生物类似药尚未通过监管审批，将为强生赢取缓冲期以保障 2023 年销售业绩。

2023 年 1 月，Alvotech 及其合作伙伴 Teva 表示 FDA 已接受乌司奴单抗生物类似药 AVT04 的上市申请，并透露将于 2023 年下半年完成监管审查。

Vyvanse（赖右苯丙胺）

Vyvanse（赖右苯丙胺）是武田最畅销药物之一，2022 自然年全球收入约 32 亿美元。Vyvanse 由 Shire 研发，2007 年首次获批用于治疗注意力缺陷多动障碍（ADHD）患者。2018 年 5 月，武田以 620 亿美元的价格收购 Shire，囊括了这款重磅炸弹。

今年 8 月，Vyvanse 的美国专利即将到期。面对专利悬崖，武田 CEO

Christophe Weber 表示有信心，其治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病的 Entyvio（维得利珠单抗）、治疗遗传性血管性水肿的 Takhzyro（拉那利尤单抗）以及近期刚推出的新药均能够继续维持收入增长。

值得一提的是，武田的维得利珠单抗是自免领域的潜力股，近几年的销售直线上升，2022 年也成功跻身 50 亿美元俱乐部，问鼎自免 TOP10 榜单，大有继续拓展之势。

Aubagio（特立氟胺）

Aubagio（特立氟胺）是一款 DHODH 抑制剂，2012 年首获 FDA 批准上市，用于多发性硬化症（MS）的治疗。与渤健的 Tecfidera 及 Vumerity（给药频率均为两次/每天）相比，Aubagio 具有每日给药 1 次的便利优势。

不过，随着每日 1 次口服 MS 药物的入局，包括诺华的 Gilenya 和 Mayzent、BMS 的 Zeposia 以及强生的 Ponvory 等竞品越来越多，Aubagio 销量自 2020 年开始便到达瓶颈期，此后 3 年一直保持约 20 亿欧元的稳定收入。

尽管在积极拓展 Dupixent（度普利尤单抗）市场规模，法国制药巨头赛诺菲也没有坐视 Aubagio（特立氟胺）的美国专利悬崖。2017 年，赛诺菲与 20 家仿制药药企达成和解，允许其于 3 月 12 日在美国推出仿制药。

Actemra（托珠单抗）

Actemra（托珠单抗）是一款 IL-6 单抗，2010 年进入美国市场，截至目前在美国已获批 7 项适应症。在其专利独占期来临之际，一场新冠大流行让罗氏赚取了托珠单抗最后一桶金。

2020 年 3 月，托珠单抗被纳入中国新冠治疗指南；2021 年 6 月，FDA 授予托珠单抗紧急使用授权（EUA），用于住院成人和患有新冠的 2 岁及以上儿童；2022 年底，托珠单抗获 FDA 全面批准，用于治疗正在接受全身性皮质类固醇并需要补充氧气、无创或有创机械通气或体外膜肺氧合的住院患者。

财报显示，2021 年 Actemra 销售额达 35.6 亿瑞士法郎，同比增长 27%，而 2020 年较 2019 年增长 32%。不过，由于新冠住院患者需求下降，2022 年 Actemra 的销售额下降了 22%。

Xyrem（羟丁酸钠）

Xyrem（羟丁酸钠）是唯一一款可以改善发作性睡病所有核心症状的药物，

2002 年进入美国市场。自上市以来，长期专利独占期令 Jazz Pharmaceuticals 饱受批评，其专利战略也受到美国联邦贸易委员会抨击。最新财报显示，2022 年 Xyrem 收入较 2021 年下滑严重，减少了 10.2 亿美元。

为应对专利期到来，Jazz 不仅对自身产品升级迭代，还积极挖掘外部优秀产品以拓展公司管线。2021 年，Jazz 推出一款替代品 Xywav，这是一种新型羟丁酸产品，具有独特的阳离子，钠含量比 Xyrem 低 92%，减少钠摄取能够减少心血管风险。2022 年全球收入达 9.58 亿美元，增速强劲。

2021 年，Jazz 以 72 亿美元的价格收购了 GW Pharmaceuticals，以此收获了处于快速增长的癫痫治疗药物 Epidiolex。2022 年，该药物的销售额增长了 12%，达到 7.36 亿美元。

Symbicort（布地奈德+福莫特罗）

多年来，Symbicort（布地奈德+福莫特罗）一直是阿斯利康呼吸领域的明星药物，为其带来可观的收入。2022 年，尽管 Symbicort 收入有所下跌，但其仍是阿斯利康呼吸领域贡献最高的产品，达到 25.38 亿美元。

Symbicort 于 2006 年首获 FDA 批准用于哮喘，2009 年被批准用于慢性阻塞性肺病（COPD）。尽管阿斯利康另一款 Breztri 以及 GSK 的 Trelegy 等三联疗法进入市场，但 Symbicort 的市场表现始终如一。

阿斯利康也在积极布局呼吸领域其他产品。其中，与安进合作开发的一款可靶向抑制胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）的 first in class 人源化单克隆抗体 Tezspire 于 2021 年首获 FDA 批准上市，是唯一被批准用于重度哮喘的没有表型（如嗜酸性或过敏性）或生物标志物限制的生物制剂。

Lexiscan（瑞加德松）

Lexiscan 是一款 A2A 腺苷受体激动剂，原由 CV Therapeutics 开发，于 2008 年获得 FDA 批准上市，用于心脏压力测试，2021 年销售收入超 7 亿美元。

2009 年，吉利德以 14 亿美元收购 CV 公司获得该产品，随后吉利德将美国等地区权益授权给阿斯泰来。关于 Lexiscan 专利侵权问题，阿斯泰来曾与辉瑞仿制药子公司 Hospira 进行了长达五年的诉讼。最终，阿斯泰来/吉利德败诉。

Gattex（替度鲁肽）

2023 年对武田来说，无疑是遭受仿制药专利重创的一年。与 Vyvanse 一样，

该公司另一款药物 Gattex（替度鲁肽）也将于 2023 年 3 月面临其首个仿制药冲击。

Gattex（替度鲁肽）是首个也是唯一一种模仿天然胰高血糖素样肽-2（GLP-2）的药物，每日皮下注射 1 次，2012 年首获欧盟批准上市，用于成人短肠综合征（SBS）。2012 年，Gattex 获 FDA 批准上市，标志着 40 年来短肠综合征的首个治疗进展。2019 年，该药物扩大适应症用于 1 岁及以上 SBS 患儿。据悉，Gattex 美国定价为 40450 美元/月，是 2020 年美国药房零售价最贵的 20 款药物之一。

Topamax（托吡酯）

Topamax（托吡酯）于 2013 年获 FDA 批准，用于治疗癫痫发作以及预防偏头痛发作，拥有 10 年市场独占期。

对 Supernus Pharmaceuticals 来说，2023 年将是其重要的一年。因为该公司长期畅销药 Topamax 将面临首款仿制药的冲击，Supernus 不得不依靠新的增长动力来抵御其明星产品的下滑。

为应对专利断崖，Supernus 斥资 4 亿美元收购 Adamas Pharmaceuticals，获得了治疗左旋多巴诱导运动障碍以及多发性硬化症行走障碍的 Gocovri 以及用于左旋多巴诱导运动障碍的 Osmolex。

Qelbree 是该公司另一款潜在明星药物，已在美获批用于注意缺陷多动障碍。分析师曾预测，2026 年这款每日 1 次的口服药会产生 4 亿美元的销售额。

美国生物类似药市场 2022 概览

整体概况

2022 年全球生物药市场规模达到了 4800 亿美元，占到了全球医药整体市场规模的 36%，预计将在五年后的 2028 年突破 7000 亿美元，进一步将份额提升至 40% 以上。近年来以欧美为首的的全球生物类似药市场保持飞速发展，稳步提升至近 200 亿美元的规模，随着以阿达木单抗为代表的一系列重磅产品生物类似药未来几年在欧美市场的全面上市，整体规模仍将进一步扩大，有望于 2030 年突破 700 亿美元。

2022 年全球销售额 TOP100 药品中，单抗等生物大分子药物数量超过了一半。除去疫苗产品外，2022 年全球销售额 TOP20 生物产品均为单抗和抗体融合蛋白；

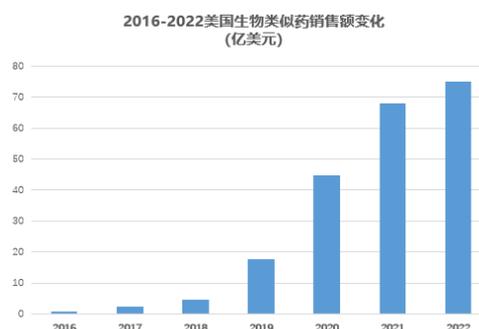
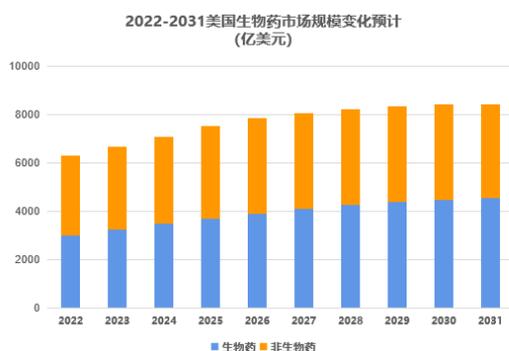
各产品全球销售额均在 29 亿美元以上，其中一半以上的产品收入在 50 亿美元以上；美国市场处于核心地位，TOP20 中 85% 的产品美国市场收入在全球销售额中的占比在 50% 以上；产品主要分布在抗肿瘤和自体免疫领域，除奥瑞珠单抗和瑞莎珠单抗外的其他 18 个产品均已登陆中国市场；60% 的产品在 2010 年之后获批，其中获批时间最早的依那西普距今已有近 25 年，获批最晚的瑞莎珠单抗距今仅有 4 年。

2022 年全球销售额 TOP20 生物药原研产品（非疫苗类）

排名	产品	商品名	公司	全球销售额 (亿美元)	美国占比	美国获批时间
1	阿达木单抗	Humira/修美乐	艾伯维	212.37	88%	2002.12
2	帕博利珠单抗	Keytruda/可瑞达	默沙东	209.37	61%	2014.09
3	乌司奴单抗	Stelara/喜达诺	强生/三菱田边	97.23	66%	2009.09
4	阿柏西普	Eylea/艾力雅	再生元/拜耳	96.47	65%	2011.11
6	纳武利尤单抗	Opdivo/欧狄沃	BMS/小野	93	52%	2014.12
5	度普利尤单抗	Dupixent/达必妥	赛诺菲/再生元	86.81	77%	2017.03
7	达雷妥尤单抗	Darzalex/兆珂	强生	79.77	53%	2015.11
8	奥瑞珠单抗	Ocrevus	罗氏	63.54	74%	2017.03
9	地舒单抗	Prolia+Xgeva/普罗力+安加维	安进/第一三共	61	65%	2010.06
10	瑞莎珠单抗	Skyrizi	艾伯维	51.65	87%	2019.04
11	维得利珠单抗	Entyvio/安吉优	武田	51.5	70%	2014.05
12	依那西普	Enbrel/恩利	安进/辉瑞	51.2	79%	1998.11
13	司库奇尤单抗	Cosentyx/可善挺	诺华	47.88	58%	2015.01
14	帕妥珠单抗	Perjeta/帕捷特	罗氏	43	38%	2012.06
15	艾美赛珠单抗	Hemlibra/舒友立乐	罗氏	40.24	61%	2017.11
16	阿替利珠单抗	Tecentriq/泰圣奇	罗氏	39.13	53%	2016.05
17	阿巴西普	Orencia/恩瑞舒	BMS/小野	38.49	69%	2005.12
18	依库珠单抗	Soliris/舒立瑞	阿斯利康	37.62	58%	2007.03
19	奥马珠单抗	Xolair/茁乐	诺华/罗氏	36.89	63%	2003.06
20	雷珠单抗	Lucentis/诺适得	诺华/罗氏	29.39	37%	2006.06

随着疫情影响的逐步减弱和消退，2022 年美国医药市场整体规模（以发票金额计）再创新高，稳步提升至 6300 亿美元，蓬勃发展的生物药品在整体销售额中的占比达到了 48%，预计将在 2027 年达到 4000 亿美元的规模，份额占比超过一半。

2022 年美国生物类似药市场最终交出了 75 亿美元的答卷，10%的增速相比以往有所放缓，究其原因一方面在于之前已获批产品间竞争日渐加剧带来的价格持续下滑部分抵消了生物类似药不断渗透带来的增量正效应，另一方面个别产品的市场经过几年的洗牌在销量规模上已经日趋平衡甚至个别出现了萎缩，加之新上市产品普遍靠近年尾，对当年销售额的贡献比较有限。过去的一年里，首个眼科产品雷珠单抗华丽登场，成为上市的第九个新分子；非格司亭和贝伐珠单抗两个产品的生物类似药份额在万众瞩目中突破 80%；Cimerli 和 Rezvoglar 成功被授予可互换资格，进一步提振了生物类似药未来前进方向的信心；乌司奴单抗等一系列新产品如期进入申报环节，加速了步入新纪元的步伐；一切都是崭新的，目光所至、心之所向、以梦为名、不负荣光。



获批&上市

2022 年共有 7 个生物类似药产品获批，与 2018 年并列成为获批数量史上第二高的年份，产品共涉及非格司亭等 5 个分子以及 Fresenius 等 5 家公司，其中贝伐珠单抗和聚乙二醇化非格司亭各有两个产品获批，Kashiv 和 Fresenius 各拿下两个产品，均实现了各自生物类似药在美获批的历史性突破。

2022-2023 美国生物类似药获批一览

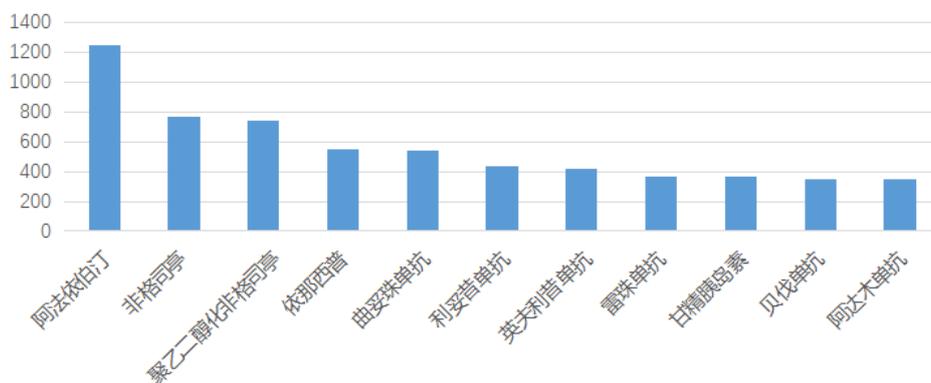
(截至 2 月底)

通用名	商品名	公司	美国获批日期	审评时长	上市状态
非格司亭注射液	Releuko	Kashiv	2022-02-25	1693天	2022年11月已上市
贝伐单抗注射液	Alymsys	Amneal	2022-04-13	365天	2022年10月已上市
聚乙二醇化非格司亭	Fylnetra	Kashiv	2022-05-26	653天	预计2023年H1上市
兰尼单抗注射液	Cimerli	Coherus	2022-08-02	365天	2022年10月已上市
聚乙二醇化非格司亭	Stimufend	Fresenius	2022-09-01	523天	2023年2月已上市
贝伐单抗	Vegzelma	Celltrion	2022-09-27	362天	预计2023年H1上市
阿达木单抗	Idacio	Fresenius	2022-12-13	365天	预计2023年H2上市

从获批位次看，Coherus 的 Cimerli 成为继三星的 Byooviz 之后第二个获批的雷珠单抗生物类似药，与之不同的是 Cimerli 在获批时就被 FDA 授予了可互换资格，继 Cyltezo 和 Semglee 之后第三个获此殊荣。Alymsys 和 Vegzelma 成为第 3 和第 4 个获批的贝伐珠单抗生物类似药，Fylnetra 和 Stimufend 成为第 5 和第 6 个获批的聚乙二醇化非格司亭生物类似药，Releuko 作为第 3 个获批的非格司亭生物类似药，距离前面的二仿产品 Nivestym 获批已经过去了四年之久。

从审评时长看，Releuko 由于一系列研发和现场检查中出现的质量问题前后历经 4 次 CR 才最终过关，前后耗时 1693 天，前无古人后也很难再有来者；Fylnetra 和 Stimufend 分别由于收到 1 次 CR 以及疫情影响下的现场检查延迟未能一轮过审，审评时长均超过了 500 天；Alymsys 等四个产品顺利一轮通过，延续了贝伐珠单抗、阿达木单抗和雷珠单抗三个分子全部已获批生物类似药均在一个审评周期内获批的优良传统。

美国已获批生物类似药FDA平均审评时长



从上市情况看，2022 年获批的 7 个生物类似药产品中的 4 个目前已经上市，Fylnetra 和 Vegzelma 预计最快将于今年上半年上市，届时 Celltrion 能否顺利实现自研自售将成为新的看点，Idacio 受限于 Fresenius 与 AbbVie 的和解协议预计最早将于今年 9 月底上市。2022 年至今共有 6 个生物类似药在美上市，除去上述 4 个 2022 年获批的产品外，雷珠单抗首仿产品 Byooviz 和阿达木单抗首仿产品 Amjevita 也均在和解协议中限制时间到期后顺利登陆市场，其中 Amjevita 从获批起已经等待了漫长的 2321 天，速度最快的雷珠单抗二仿产品 Cimerli 从获批到上市仅耗时两个月。

2022-2023 年美国生物类似药上市一览（截至 2 月底）

通用名	商品名	公司	美国获批日期	美国上市日期	时间间隔
雷珠单抗	Byooviz	Samsung Bioepis	2021-09-17	2022-06-02	258天
雷珠单抗	Cimerli	Coherus	2022-08-02	2022-10-03	62天
贝伐珠单抗	Alymsys	Amneal	2022-04-13	2022-10-03	173天
非格司亭	Releuko	Kashiv	2022-02-25	2022-11-22	270天
阿达木单抗	Amjevita	Amgen	2016-09-23	2023-01-31	2321天
聚乙二醇化非格司亭	Avsola	Amgen	2022-09-01	2023-02-06	158天

截至目前，美国以 351 (K) 途径申报的生物类似药获批总数量和上市数量已经分别达到了 40 个和 27 个。从产品类型看，共涉及维持治疗、抗肿瘤、自体免疫、胰岛素和眼科五大领域的 11 个分子，其中数量最多的阿达木单抗共有 8 个生物类似药获批，数量最少的阿法依泊汀只有 1 个生物类似药获批，曲妥珠单抗和聚乙二醇化非格司亭均以 5 个生物类似药上市的战绩成为当下竞争最为激烈的产品；从公司看，共涉及包括了原研创新型、专注研发型以及大型仿制药公司在内的 12 家公司，其中 Pfizer 以 8 个产品获批和 6 个产品上市的双第一战绩独占鳌头。获批未上市的 13 个生物类似药有 9 个受限于专利，其余则主要因为商业化策略暂未上市或放弃上市。

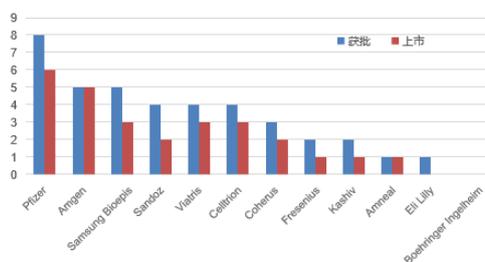
美国生物类似药历年获批及上市数量一览



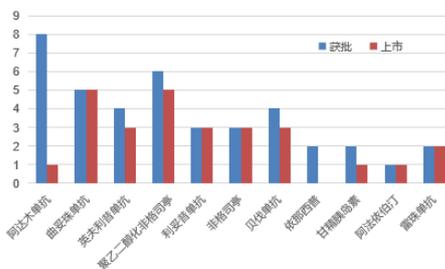
美国已获批未上市生物类似药信息一览

分子名	未上市生物类似药数量	原因	预计上市时间
阿达木单抗	7	专利	2023
依那西普	2	专利	2029
英夫利昔单抗	1	商业化策略	不再上市
甘精胰岛素	1	商业化策略	待定
贝伐单抗	1	商业化策略	2023H1
聚乙二醇化非格司亭	1	商业化策略	2023H1

各公司美国生物类似药累计获批及上市数量一览



美国各类分子生物类似药累计获批及上市数量一览



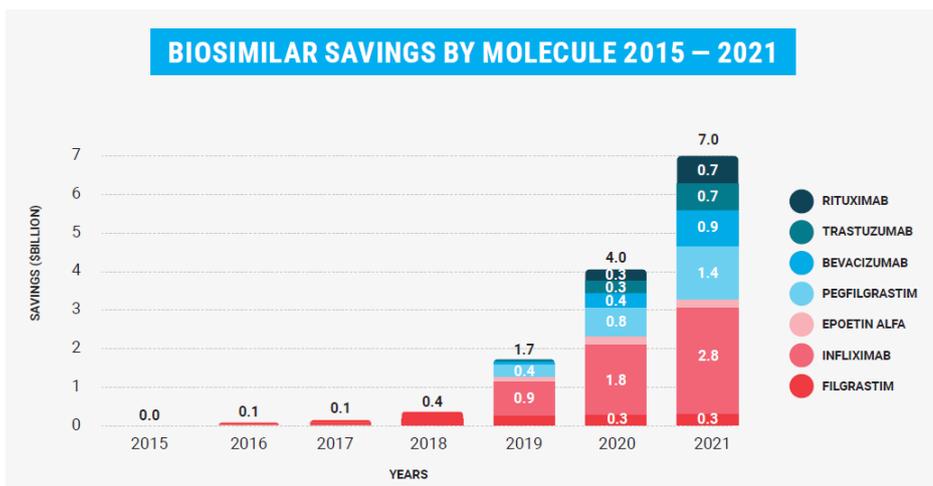
渗透&价格

美国市场生物类似药发展的大环境在过去的几年中不断改善，早期制约生物

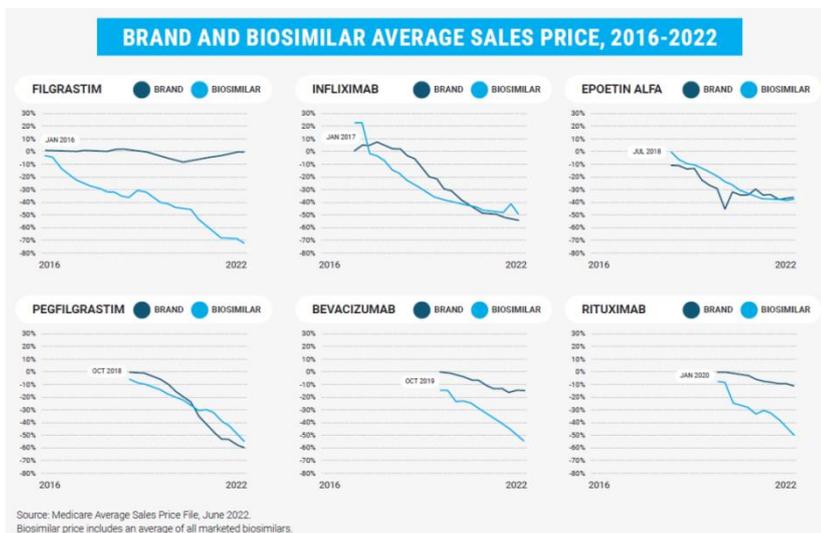
类似药发展的多重障碍被逐步剔除，法规层面对于原研公司通过不正当竞争谋求垄断的打击、使用环节医生和患者在培训推广助力下日益加深的理解、流通渠道 PBM 等核心参与方在目录制定等重要环节的开放以及生物类似药生产和销售方自身在药品质量、价格及便捷性等方面的不懈努力等多重因素共同推动了生物类似药“柳暗花明又一村”的破冰之旅。

在已上市生物类似药通过彼此之间以及与原研药的竞争不断拉低市场整体价格的大背景下，美国的医药支出得到了极大地节省，根据 AAM 报道，2021 年涉及 7 大分子的全部生物类似药节省医药支出达到了 70 亿美元，并有望在未来五年实现累计节省支出突破千亿美元。随着生物类似药可互换资格的授予及全面应用以及阿达木单抗等多个重磅新产品生物类似药在未来几年的陆续上市，生物类似药的渗透将进一步增强并在节省开支方面发挥出更大的作用。

美国生物类似药历年节省医药费用一览



美国各分子生物类似药平均价格及原研品历年价格变化一览

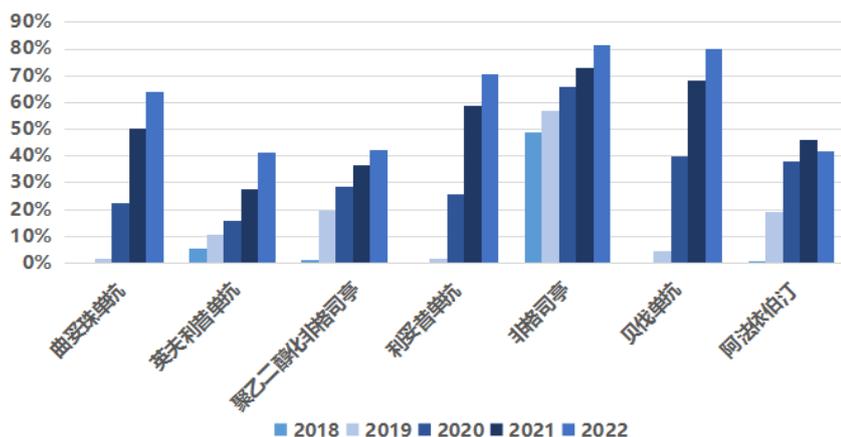


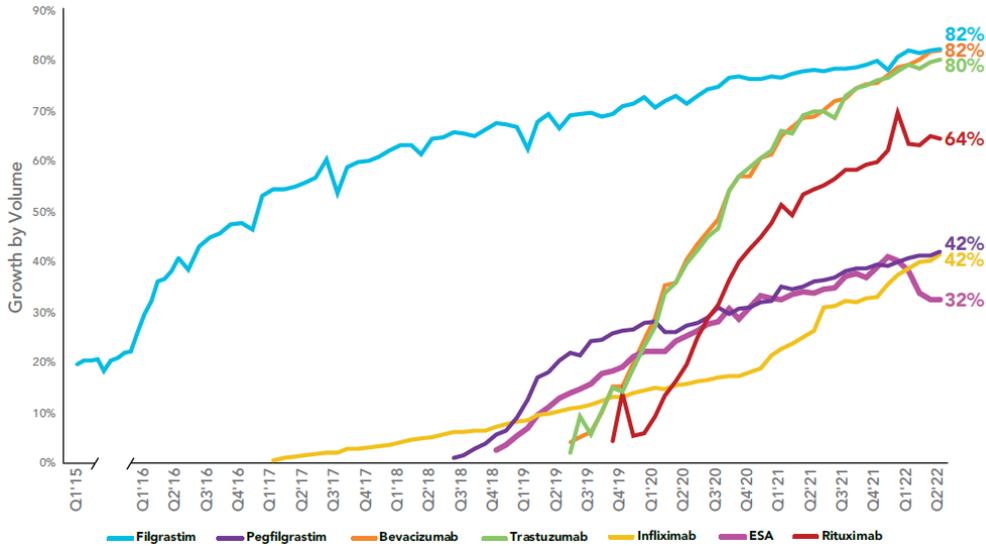
从具体数字看，截至 2022 年底，拥有生物类似药在市销售的 7 个产品的生物类似药（不含去年刚上市的雷珠单抗生物类似药和甘精胰岛素生物类似药 Semglee）销量份额均在 40% 以上，其中贝伐珠单抗为首的罗氏抗肿瘤三件套以及早已实现财务自由的非格司亭四个产品生物类似药占比都突破了 60%，7 个分子中有 6 个在市生物类似药数量在 3 家及以上。

资历最老的非格司亭生物类似药自 Zarxio 上市经过七年多的发展将份额提高到创纪录的 81%，成为了当下生物类似药销量占比最大的产品；竞争最为激烈的曲妥珠单抗生物类似药在去年将整体份额提升了 14%，成为了 2022 年渗透幅度增长最大的产品；英夫利昔单抗、聚乙二醇化非格司亭和阿法依伯汀三个分子的原研产品通过采用跟进生物类似药同步降价的策略最大程度上减缓了竞争对手的强力渗透，依然保持着一半以上的市场份额，其对应的生物类似药整体销量份额被暂时限制在 40% 左右，共同成为渗透最慢的产品群。

从具体单品份额看，史上首个生物类似药 Zarxio 以 60% 的份额排名榜首，7 个分子排名榜首的 7 个生物类似药中有 5 个为首仿产品，其中 PEGG-CSF 的首仿产品 Fulfila 以 10% 的份额排名全部首仿产品末尾。阿法依伯汀仅有的生物类似药 Retacrit 2022 年销量出现下滑，成为唯一一个 2022 年生物类似药整体份额未实现持续增长的分子。

2018-2022 年美国市场在市销售各分子生物类似药销量份额变化一览



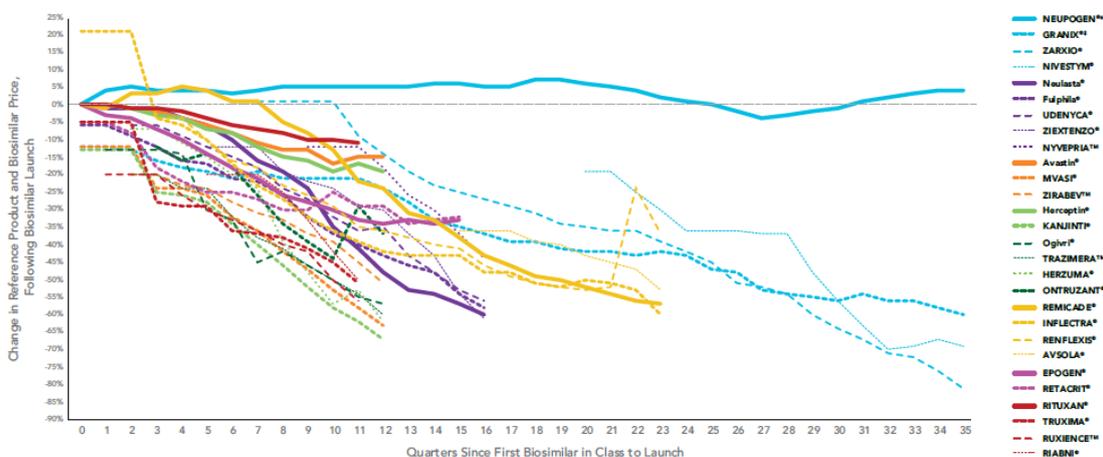


Fresenius 的聚乙二醇化非格司亭生物类似药于 2023 年 2 月上市，成为了目前在市生物类似药中最晚上市的产品，距离 2015 年 9 月上市的美国首个生物类似药 Zarxio 上市已有 7 年半之久，虽然不同分子生物类似药竞争产品数量和入市持续时长均有所不同，但都不同程度的通过竞争拉低了整体市场价格。7 个分子当前最低产品 ASP 价格相比于生物类似药上市之前的原研品价格降幅在 34%-77%之间，6 个产品的降幅超过了 60%。渗透时间最久的非格司亭以及拥有在市生物类似药产品数量最多的聚乙二醇化非格司亭的价格降幅最大，均达到了 77%；近年来只有一家生物类似药在市销售的阿法依泊汀价格降幅最小，仅有 34%。罗氏抗肿瘤三件套对应的生物类似药均于 2019 年才开始进入市场，但降价幅度均超过了 60%。

原研公司在面临生物类似药竞争时的价格策略带来的二者之间的价格差直接决定着生物类似药渗透的速度，不同公司对待各自产品甚至同一公司对待自身不同产品的策略都不尽相同，以安进为例，其在已经江河日下的非格司亭原研产品 Neupogen 上任性的选择了放弃跟进，而在尚可背水一战的 Neulasta 上则理智的选择了步步紧跟，两种截然不同的态度也造就了两种大相径庭结果，非格司亭同时成为了原研与生物类似药价格差异最大和生物类似药渗透幅度最高的分子。

美国生物类似药涉产品价格变化一览

产品	在市生物类似药数量	生物类似药最早上市时间	生物类似药上市前原研美元价格 (ASP)	当前最低美元价格 (ASP)	当前生物类似药最低美元价格 (ASP) / 当前原研产品美元价格 (ASP)	价格降幅
贝伐单抗	3	2019-07	76.68/10mg	29.9/10mg	45%	-61%
英夫利昔单抗	3	2017-07	78.18/10mg	23.4/10mg	71%	-70%
利妥昔单抗	3	2019-11	89.31/10mg	30.83/10mg	40%	-65%
曲妥珠单抗	5	2019-12	100.92/10mg	31.32/10mg	40%	-60%
非格司亭	3	2015-09	0.94/10mg	0.22/10mg	24%	-77%
聚乙二醇化非格司亭	5	2018-07	4422.37/6mg	1018.2/6mg	67%	-77%
阿法依伯汀	1	2018-11	1.16/100units	0.76/100units	98%	-34%



策略&管线

舞榭歌台，风流总被雨打风吹去。一曲笑傲江湖过后的余音仍在耳边缠绕，有人选择带着胜利昂首离开，刀剑入鞘、拂衣而去，只留下夕阳下山河渐远的黯淡背影；有人选择忘记伤痛继续前行，志在千里、壮志不已，纵死侠骨香的誓言响彻云间；有人选择快意恩仇仗剑天涯，初露锋芒、小试牛刀，那是欲与天公试比高的年少轻狂。

当下全球生物类似药的研发依然在如火如荼的高歌猛进，FDA2022 财年末其生物类似药研发计划中包括的生物类似药项目已经达到了 106 个，共涉及 30 多个分子，其中 20 多个分子已有生物类似药进入美国临床阶段。20%的在研项目由全球年销售额在百亿美元以上的大公司开发，剩余 80%的在研项目则由规模相对较小但具备相关经验的中小型公司开发。

随着近几年来美国生物类似药市场的不断成熟和完善，其未来发展的前景和轮廓日益清晰，各家公司在经历了早期或试水或观望的初级阶段后也在逐步结合

自身实际情况开始调整策略。

Pfizer 在 2022 年其生物类似药全球收入再次突破 20 亿美元（美国市场突破 15 亿美元），但比之新冠产品加持后创纪录的千亿销售额终究还是黯淡了不少，Pfizer 目前依旧凭借着早期收购 Hospira 获得的多个生物类似药产品常年霸榜，但随着其逐步将重心转移至创新药的战略调整，生物类似药模块的权重大为下滑，内部已不再作为单列模块，除了今年即将上市的阿达木单抗外，后续研发管线已无其他生物类似药产品。

传统小分子仿制药三强 Teva、Mylan 和 Sandoz 作为首批试水者鏖战其中，时隔七年之后各自的未来已不尽相同，Teva 和 Sandoz 依然坚持着自研加引进齐头并举的策略继续坚守着，在生物类似药领域实力更胜一筹的 Sandoz 在早期经验和产品红利逐步弱化的情况下开始加速外部合作，逐步走下坡路的 Teva 此时更是将生物类似药作为逆天改命的希望之一，Mylan 在与 Upjohn 合并为 Viatris 后开始实施 90 亿美元的资产剥离计划，生物类似药首当其冲的被摆上货架交由亲密伙伴 Biocon 接盘，接下来女性健康、OTC 和部分原料药业务也将被清理甩卖，Biocon 接手后面临从幕后走上台前的角色转变，GMP 合规方面已成为其当下最大的制约因素。

作为传统生物药研发生产型巨头的 Celltrion 和 Samsung 也是一直参与其中，Samsung 在和 Biogen 分手后自主性和灵活性会更强，专注研发和生产的策略基本不会改变，Celltrion 在美国小分子仿制药体验过独立销售后已经准备转战大分子领域，目前已经开始组建销售队伍，未来将在美国独立销售其自身产品。

Amneal、Fresenius 和 Hikma 作为小分子仿制药领域的第二梯队开始在近年正式进军生物类似药领域，Amneal 依托于和 Kashiv 的战略联盟以及自身创新药销售团队，目前已有两个产品在市销售，Fresenius 凭借收购 Merck 生物类似药业务打下基础，刚刚通过顺利上市首个生物类似药 Stimufend 成功迈出了又一步，Hikma 进场较晚但行动迅速，短期内仍需要凭借外力快速布局搭建轮廓。

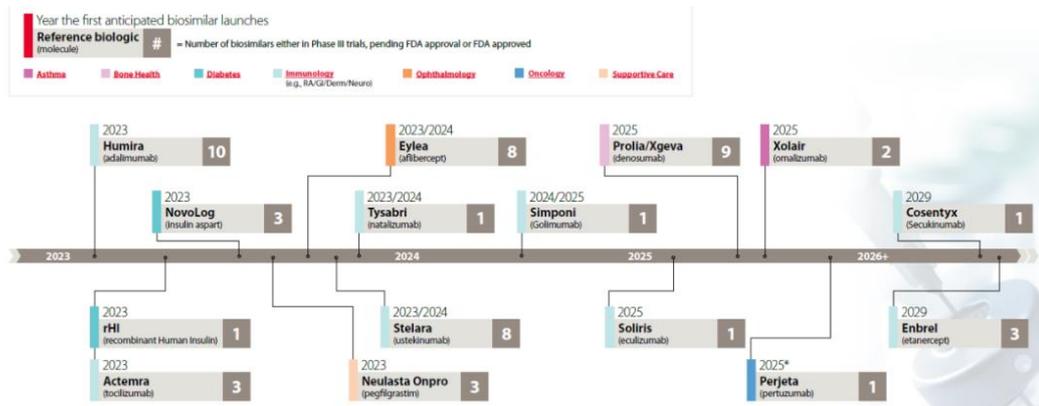
以 Lupin 为代表的印度军团也跃跃欲试即将登场，其在小分子仿制药领域摸爬滚打的经验将成为其未来背水一战的最大支撑。在以齐鲁、华海和恒瑞为代表的中国力量深耕美国小分子仿制药市场多年后，百奥泰、复宏汉霖和甘李药业等生物药出海先行者也即将陆续登陆美国生物类似药市场，中国红将继续闪耀美利

坚。

公司	英文名称	中文名称	进度	预计完成时间	来源
	Eculizumab	依库珠单抗	待申报	2023	自研
	Aflibercept	阿柏西普	待申报	2023	自研
	Ustekinumab	乌司奴单抗	FDA审评中	2022Q3申报	自研
	Eculizumab	依库珠单抗	待申报	2023	自研
	Aflibercept	阿柏西普	待申报	2023	自研
	Denosumab	地舒单抗	待申报	2023	自研
	Ustekinumab	乌司奴单抗	待申报	2023	自研
	Bevacizumab	贝伐珠单抗	FDA审评中	2019.11接受审评	自研
	Omalizumab	奥马珠单抗	III期临床	2023.06	自研
	Denosumab	地舒单抗	III期临床	2023.03	自研
	Ustekinumab	乌司奴单抗	待申报	2023	自研
	Aflibercept	阿柏西普	III期临床	2023.04	自研
	Tocilizumab	托珠单抗	III期临床	2023.12	自研
	Denosumab	地舒单抗	FDA审评中	2023.02接受审评	自研
	Aflibercept	阿柏西普	III期临床	2023.05	自研
	Trastuzumab	曲妥珠单抗	FDA审评中	2021.12 申报	EirGenix
	Natalizumab	那他珠单抗	FDA审评中	2022.07接受审评	Polpharma
	Bevacizumab	贝伐珠单抗	FDA审评中	2021.01接受审评	Bio-Thera
	Insulin glargine	甘精胰岛素	FDA审评中	2023.02接受审评	Gan & Lee
	Insulin lispro	赖脯胰岛素	TBD	TBD	Gan & Lee
Insulin aspart	门冬胰岛素	Gan & Lee			
	Bevacizumab	贝伐珠单抗	FDA审评中	2020.03接受审评	自研
	Insulin aspart	门冬胰岛素	FDA审评中	2020申报	自研
	Insulin rHI	重组人胰岛素	FDA审评中	2022Q1申报	自研
	Aflibercept	阿柏西普	FDA审评中	2021.12接受审评	Momenta
	Denosumab	地舒单抗	III期临床	2024.06	自研
	Ustekinumab	乌司奴单抗	III期临床	2023.1	自研
	Golimimumab	戈利木单抗	I期临床	2023.06	Alvotech
	Denosumab	地舒单抗	III期临床	2023.07	自研
	Aflibercept	阿柏西普	III期临床	2023.12	Alvotech
	Omalizumab	奥马珠单抗	III期临床	2024.05	自研
	Adalimumab	阿达木单抗	FDA审评中	2020.11接受审评	Alvotech
	Ustekinumab	乌司奴单抗	FDA审评中	2023.01接受审评	Alvotech
	Aflibercept	阿柏西普	III期临床	2023.06	Formycon
	Denosumab	地舒单抗	III期临床	2023.11	Gedeon Richter
	Ustekinumab	乌司奴单抗	III期临床	2023.05	Bio-Thera
	Tocilizumab	托珠单抗	FDA审评中	2022.08接受审评	自研
	Rituximab	利妥昔单抗	待申报	2023	DRL
	Ustekinumab	乌司奴单抗	待申报	2023	Formycon
	Pegfilgrastim	聚乙二醇化非格司亭	FDA审评中	2021.06接受审评	自研
	Ranibizumab	雷珠单抗	待申报	2023	自研

美国市场在研主要生物类似药

预计最早上市时间表



生物类似药管线重点重叠产品概况一览

英文名称	中文名称	公司	商品名	美国获批时间	2022美国销售额 (亿美元)	生物类似药预计最早上市时间
Aflibercept	阿柏西普	Regeneron	Eylea	2011-11-18	62.65	2023
Denosumab	地舒单抗	Amgen	Prolia/Xgeva	2010-06-01	39.45	2025
Ustekinumab	乌司奴单抗	J&J	Stelara	2009-09-25	63.88	2023

从具体产品看，致力于玩转美国市场的各路诸侯普遍持有多个处于临床 III 期至 FDA 审评阶段的产品，基本均为原研产品主要专利即将到期、美国市场销售额在 20 亿美元以上的重磅产品，产品线的相似性相对较高，多个产品出现了重叠，其中地舒单抗、阿柏西普和乌司奴单抗三大产品成为各方势力聚焦的重中之重，未来大概率出现十家以上竞争的白热化场面。临床阶段产品中以非格司亭为代表的二代目和以贝伐珠单抗为代表的二代目已经比较罕见。

Teva 当前生物类似药产品线共有 12 个产品组成，其中 5 个来自合作伙伴 Alvotect，6 个产品已处于临床至审评阶段，处于 FDA 审评中的阿达木单抗有望于今年 4 月成为首个获批并授予可互换资格的该分子高浓度产品，另一个在审重磅产品乌司奴单抗也有望于今年获批。地舒单抗和阿柏西普两个产品预计将于今年下半年完成 III 期临床。

作为最懂生物类似药的原研型公司，Amgen 一直秉承在精不在多的发展理念。截至目前其生物类似药管线中的 3 个产品均已完成 III 期临床，其中乌司奴单抗已于去年三季度申报 BLA，有望最早于今年首家上市，依库珠单抗和阿柏西普预计将于今年申报 BLA，前者已经与原研公司 Alexion 达成和解，可于 2025 年 3 月登陆美国市场。

Sandoz 近年来开始走外部引进为主以求提速和降低风险的路线，现有管线中与 Polpharma、EirGenix、Bio-Thera 和 Gan&Lee 四大伙伴合作的产品均已在近两年开花结果、完成了申报，自研的地舒单抗生物类似药也刚刚被 FDA 接受审评，领跑该产品其他竞争对手，其与 Biocon 在 2018 年达成的战略联盟也将在未来为其进一步丰富产品线。

Biocon 于去年底完成了对 Viatris 生物类似药业务的收购，收回了多个此前授权转让出去的产品以及来自 Momenta 的阿柏西普生物类似药（首家美国申报），当前管线除了涵盖了地舒单抗等三大重磅产品外，还包括了其自身优势胰岛素领域的多个产品。本次收购使得 Biocon 在之前研发和生产能力的基础上获得了此前不具备的法规市场药政和销售资源，未来将实现一条龙的自给自足，当下最重要的乃是尽快解决掉制约在审产品获批的厂房 GMP 问题。

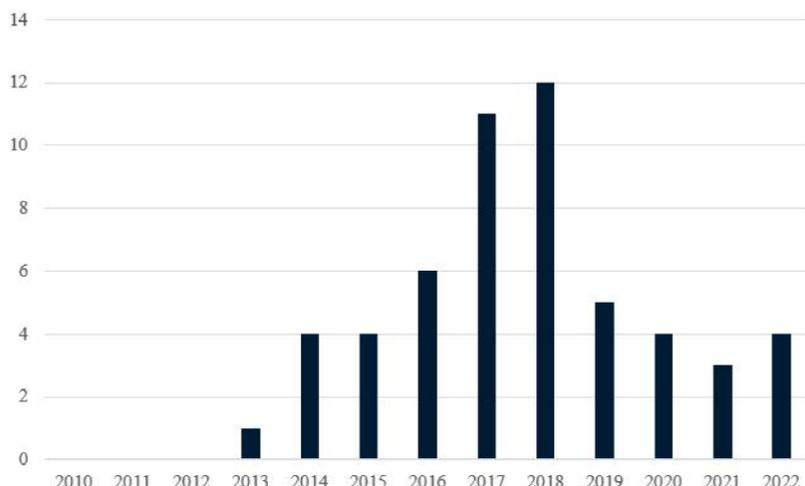
Celltrion 四个处于 III 期临床的产品预计都将于今年内结束，Samsung 当前剩余管线产品均处于待申报状态，两家公司的管线都涵盖了地舒单抗等三大重磅产品，Celltrion 同 Biocon 一样也有望从今年起实现美国市场的研报产销一条龙；Samsung 未来依然会专注于研发和生产，美国市场销售会继续由 Organon 和 Biogen 等合作伙伴负责。

Coherus 于今年 1 月份引进了来自的 Formycon 的阿柏西普生物类似药，计划于今年申报 BLA，面临当前产品线已经比较匮乏的情况，其将在未来几年内进一步加速引进处于研发末期的外部产品。Fresenius、Hikma 和 Lupin 等此前以小分子仿制药见长的公司目前仍处于初期产线建立阶段，产品数量比较有限，通过实战积累各个环节的经验进而打牢根基是该时期最主要的目标。

诉讼进展

时光流转，白驹过隙，剑拔弩张的 BPCIA 诉讼大战不知不觉中来到了第十个年头，唇枪舌战过后几家欢喜几家愁，旗开得胜的仰天长啸也好，功败垂成的扼腕叹息也罢，再或握手言和的心如止水都在生物类似药的发展史上描绘下了浓墨重彩的一笔。

美国历年 BPCIA 诉讼数量



截至 2022 年底，美国累计 BPCIA 诉讼数量已经突破了 50 起，其中不乏一些双方针对同一产品在不同地区或针对不同专利发起的同源性诉讼。单年诉讼数量在申报潮的带动下在 2018 年达到顶峰，此后随着各家申报节奏的逐步放缓以及受疫情影响开始逐渐回落。过去的 2022 年里又有新的 4 起诉讼展开，2022 年之前的诉讼已经全部了结，清零后第二战场的硝烟依然弥漫，似曾相识的画面中也多了些许不同寻常的新景。相比之前诉讼涉及阿达木单抗等 9 个已有生物类似药获批的分子，2022 年的诉讼增加了阿柏西普、那他珠单抗和乌司奴单抗三个新分子，三起诉讼的被告方均为首家申报该分子生物类似药的老熟人 Mylan、Sandoz 和 Amgen，原告方相比之前增加了 Regeneron 和 Biogen 两张新面孔。另外一起针对老产品曲妥珠单抗的诉讼在 Genentech 和 Tanvex 之间，双方已在达成协议后和解。2022 年和解的先前发起的诉讼主要针对聚乙二醇化非格司亭、贝伐珠单抗和阿达木单抗三个产品，诉讼历时均在 300 天以上，其中 Nyvepria 已在被告后和解前冒险上市，另外两个产品目前尚未获批。

2022 年美国已和解 BPCIA 诉讼

(2022 年前申报) 清单

No.	通用名	产品代号	公司	原研	被告时间	和解时间	诉讼历时
1	聚乙二醇化非格司亭	Nyvepria	Hospira	Amgen	2020-02-22	2022-03-21	758天
2	贝伐单抗	SB8	Samsung Bioepis	Genentech	2020-06-28	2022-09-08	802天
3	阿达木单抗	AVT02	Alvotech	Abbvie	2021-04-27	2022-03-09	316天

2022 年美国新发起 BPCIA 诉讼清单

No.	通用名	产品代号	被告	原告	被诉时间	当前状态
1	曲妥珠单抗	TX05	Tanvex	Genentech	2022-06-02	已和解
2	阿柏西普	M710	Mylan	Regeneron	2022-08-02	诉讼进行中
3	那他珠单抗	PB006	Sandoz	Biogen	2022-09-09	诉讼进行中
4	乌司奴单抗	ABP 654	Amgen	Janssen	2022-11-29	诉讼进行中

从范围上看，2013 年-2022 年间在负责初审的地区法院层级总共由 Amgen、Genetech、Janssen、AbbVie、Biogen 和 Regeneron 六家原研药公司，针对目前有生物类似药获批的阿达木单抗等 9 个分子以及阿柏西普等目前尚未有生物类似药获批的 3 个新分子，向 Celltrion 等 14 家集团公司提起诉讼，共涉及 30 余个生物类似药（部分未获批）；从时间看，2017（11 起）和 2018（12 起）两年成为诉讼发起最为集中的时间段，占据了全部诉讼数量的近一半，随后开始回落，近三年分别各有 4、3 和 4 起诉讼提出；从公司表现看，Amgen 和 Genetech 以分别提出 16 起诉讼的数量并列排名原告第一，同时分饰两角的 Amgen 以承接 9 起诉讼的战绩排名被告第一，Celltrion 和 Sandoz 以各被诉 7 起的数量并列排名被告第二。从耗时看，Sandoz 的非格司亭生物类似药 Zarxio 和 Celltrion 的英夫利昔单抗生物类似药 Inflectra 从最初被诉到最终胜诉均历时近五年，成为拉锯时间最长的生物类似药产品，Sandoz 的阿达木单抗生物类似药 Hyrimoz 从被诉到最终与原研和解仅历时 2 个月，成为诉讼耗时最短的产品；从结果看，近七成的诉讼最终以和解告终。

在 BPCIA 诉讼战场之外，更加快捷经济的无效专利程序也备受青睐，2022 年美国各公司针对阿柏西普等多个产品共发起了 15 件 IPR 多方复审和 2 件 PGR 授权后复审，从具体产品看，曲妥珠单抗原研产品 Herceptin、利妥昔单抗原研产品 Rituxan 和阿达木单抗原研产品 Humira 成为被挑战专利无效次数最多的产品；从被无效专利类型看，应用专利被挑战次数以绝对优势领先其他类型专利。

随着未来几年多个重磅产品生物类似药的陆续申报，专利战场的攻防大战将愈演愈烈。

产品表现

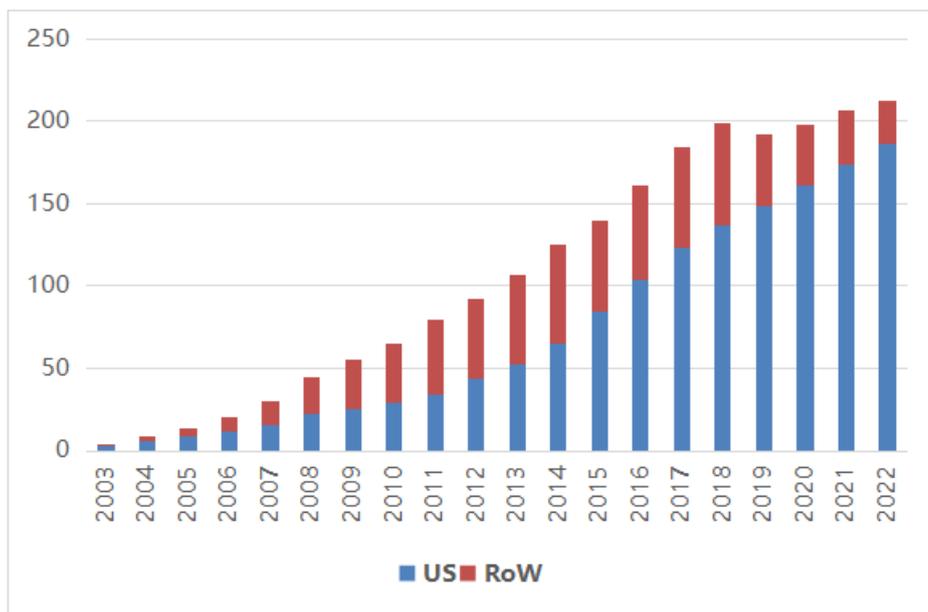
1. 阿达木单抗（Adalimumab）

原研产品/公司：Humira/AbbVie

美国获批时间：2002/12

竞争难度：★★★★★宏图霸业谈笑中，不胜人生一场醉。2022 年，修美乐最后的巅峰告别之战完美收官，再次凭借美国市场的力挽狂澜成功“破二”，以 212 亿美元的辉煌战绩笑傲江湖，捍卫了正牌药王的最后荣光。随着美国 Amgen 首个生物类似药的如期登场以及另外 9 个对手今年下半年的接踵而至，群雄逐鹿的混战局面将正式取代昔日无所顾忌的一家独大，蝉联 10 年的药王时代圆满落幕。

Humira 历年全球销售额一览



2022 年，Humira 在美国市场凭借着屡试不爽的涨价策略和销量持续增长最终交出了 186 亿美元的答卷，创下历史新高的同时，美国市场收入在全球总收入中的占比继续提升至近 19 年来最高的 87.7%。在销量突破 1100 万支的同时，注射笔包装形式和使用效果更佳的 100mg/ml 新处方产品份额分别进一步提升至 90%和 85%。

公司	商品名	官宣日期	获批状态	美国许可日期
Amgen	Amjevita	2017-09-28	2016-09-23已获批	2023-01-31
Boehringer Ingelheim	Cyltezo	2019-05-14	2017-08-25已获批	2023-07-01
Sandoz	Hyrimoz	2018-10-11	2018-10-30已获批	2023-09-30
Samsung Bioepis	Hadlima	2018-04-05	2019-07-23已获批	2023-07-01
Pfizer	Abrilada	2018-11-30	2019-11-15已获批	2023-11-20
Mylan	Hulio	2018-07-17	2020-07-06已获批	2023-07-31
Coherus	Yusimry	2019-01-25	2021-12-17已获批	2023-07-01
Fresenius Kabi	Idacio	2018-10-18	2022-12-13已获批	2023-09-30
Alvotech	待定/AVT02	2022-03-08	审评中，最早2023年4月获批	2023-07-01
Celltrion	Yuflyma	2022-04-27	审评中，最早2023H1获批	2023-07-01

截至目前,在美申报该产品生物类似药的 10 家公司均已于 AbbVie 达成和解,其中 8 家公司的 BLA 已经获批。今年 1 月 31 日,首家获批并通过和解赢得最早上市时间的 Amgen 在历经 2321 天的漫长等待后正式在美上市了其阿达木单抗生物类似药产品 Amjevita,吹响了生物类似药反击的号角。半年后将迎来第二波生物类似药的集体同步入市,其中 Samsung Bioepis 的 Hadlima 是目前唯一同时获批 50mg/ml 和 100mg/ml 两种规格的产品,BI 的 Cyltezo 是目前唯一被 FDA 授予可互换资格的产品,Alvotech 和 Celltrion 两家目前仍在审的产品仅涵盖了高浓度规格,前者的 AVT02 有望第二家被授予可互换资格,Sandoz 则在去年补充申报了高浓度规格。目前包括 AbbVie 在内的各家公司均对自身产品持乐观态度,未来生物类似药的价格、可互换的实施程度以及高浓度规格产品的走势三大因素将协同作用最终决定 2023 年这场瞩目大战的胜负归属。

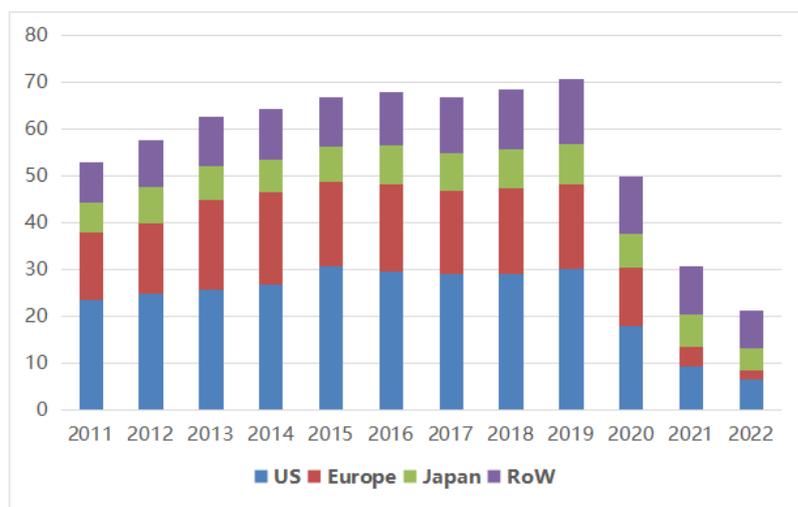
2. 贝伐珠单抗 (Bevacizumab)

原研产品/公司: Avastin/Roche

美国获批时间: 2004/02

竞争难度: ★★★★★☆世事一场大梦,人生几度秋凉。已步入持续衰退期的 Avastin 没有在 2022 年止住颓势,全球多线崩盘的延续再次刷新着昔日翘楚的史上最差战绩,最终以 20.75 亿瑞士法郎(约合 21.8 亿美元)惨淡收场。随着各主要市场生物类似药竞争的持续加剧,预计 2023 年其全球收入将跌破 15 亿美元。

Avastin 历年全球销售额一览

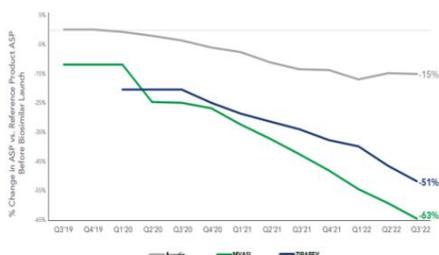


2022 年,原研产品 Avastin 美国市场销售收入为 6.34 亿瑞士法郎(约合 6.67

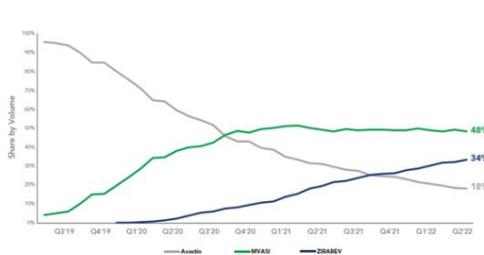
亿美元)，下滑 31%的同时，美国市场在近十年全球收入中的区域占比首次跌破 30%。美国市场贝伐珠单抗的 2020 年整体销量达到了 225 万支 (+5%)，其中生物类似药占比历史性的提升至 80%。Amgen 的贝伐珠单抗首仿生物类似药 Mvasi 依然以近一半的份额占据销量榜首位置，但销售额受限于激烈竞争造成的价格下滑已下降至 6.02 亿美元 (-27%)；Pfizer 的 Zirabev 去年也实现了突破，通过抢占原研产品市场进一步提升至 34%。

从规格看，100mg/4ml 和 400mg/16ml 规格产品的差距不大，前者略占优势。整体市场价格进一步下滑，当前最低平均销售价格（来自 Mvasi）已降至 30 美元/10mg，相当于原研品价格的 45%。Amneal 的 Alymsys 于去年 10 月上市，成为美国市场第三个上市的贝伐珠单抗生物类似药。

美国贝伐珠单抗各产品价格走势图



美国贝伐珠单抗各产品份额走势图



Celltrion 的 Vegzelma 已于去年 9 月获批即将上市，Sandoz 和百奥泰合作的 BAT1706 (2021 年 1 月接受审评)、此前 Mylan 和 Biocon 合作的 MYL-14020 (2020 年 3 月接受审评)、Centus 的 FKB238 (2019 年 11 月接受审评) 以及 Samsung Bioepis 的 SB8 (2019 年 11 月接受审评) 四个贝伐珠单抗生物类似药均已处于 FDA 审评阶段，未来该产品的美国市场竞争将会愈演愈烈。3. 曲妥珠单抗 (Trastuzumab)

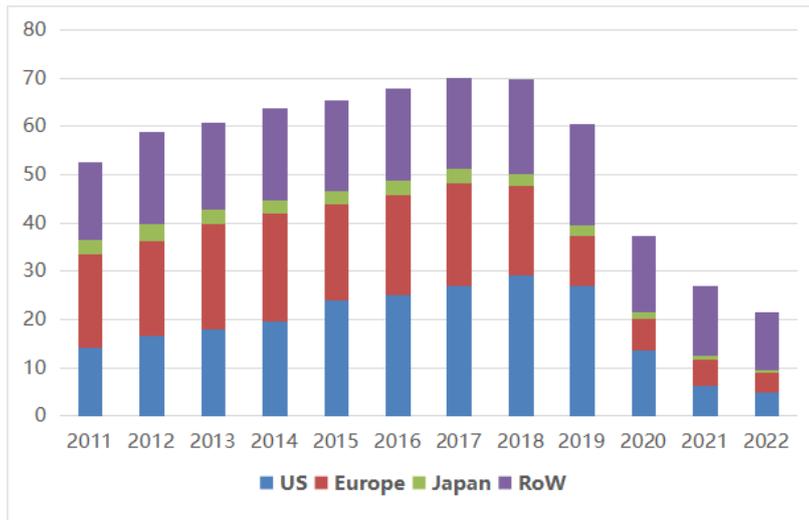
原研产品/公司：Herceptin/Roche

美国获批时间：1998/09

竞争难度：★★★★★

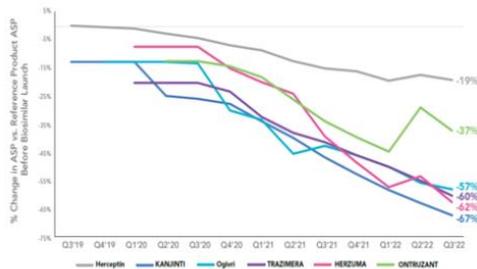
冷星残月窗影摇，风自悲鸣雪自嘲。Herceptin 以与 Avastin 近乎同样的陨落轨迹在过去的一年交出了 21.42 亿瑞士法郎（约合 22.6 亿美元）的答卷，欧美之外市场的进一步下滑加快了整体崩盘的进度，毫无悬念的迎来了巅峰之后的五连跌。

Herceptin 历年全球销售额一览

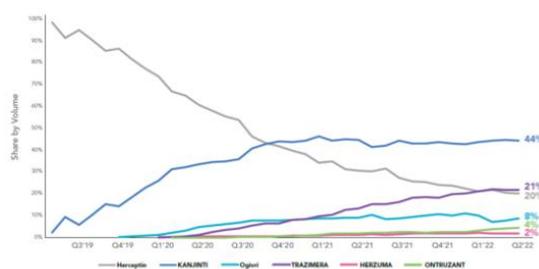


2022 年，原研产品 Herceptin 美国市场销售收入为 4.76 亿瑞士法郎（约合 5 亿美元），25% 的下滑相比上年稍有减弱，美国市场在全球收入中 22% 的占比创造了历史新低。2022 年美国曲妥珠单抗生物类似药之争依然是五强争霸的格局，全年生物类似药市场整体销量份额进一步提升至 64%。2022 年该产品的整体美国市场销量继续下滑至 115 万支，近六成来自于 150mg 小规格产品。2022 年首仿产品 Amgen 的 Kanjinti 份额进一步提升至 33%，领跑各路生物类似药，美国市场 2.57 亿美元的销售额相比上年大幅下滑了近 50%；Pfizer 的 Trazimera 以 1.06 亿美元（+8%）的销售额排名生物类似药第二，相比上年略有提高，其余三个在市生物类似药的份额相对较低。当前最低平均销售价格（Kanjinti 和 Trazimera 基本持平）已降至 31 美元/10mg，相当于原研品价格的 40%。

美国曲妥珠单抗各产品份额走势图



美国曲妥珠单抗各产品份额走势图



截至目前，Sandoz 与 Eirgenix 合作的 EGI014（2021 年 12 月申报）、Tanvex 的 TX-05（2021 年 10 月接受审评）、Prestige 的 HD201 以及复宏汉霖与 Accord 合作的 HLX02（2023 年 2 月接受审评）四个曲妥珠单抗生物类似药产品均已处于

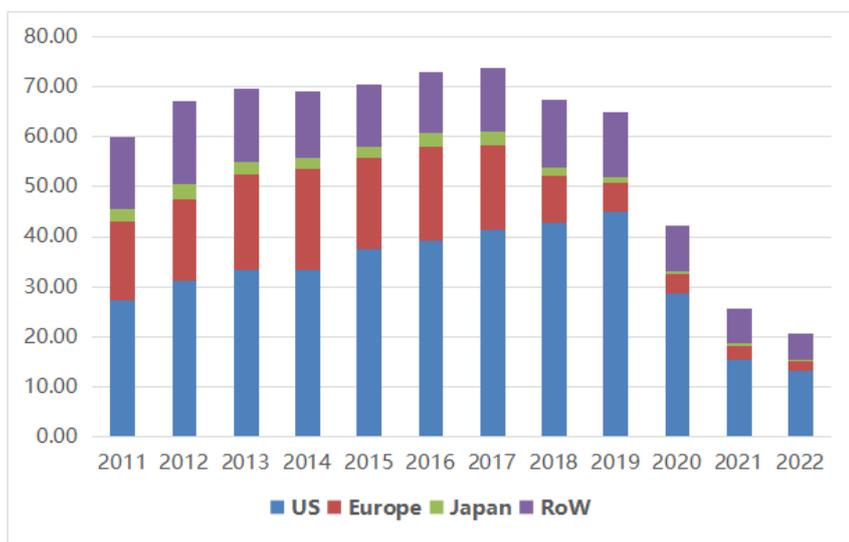
FDA 审评过程中，未来美国市场该产品生物类似药数量预计将达到 10 家以上，竞争进一步白热化。4. 利妥昔单抗（Rituximab）

原研产品/公司：Rituxan /Roche

美国获批时间：1997/11

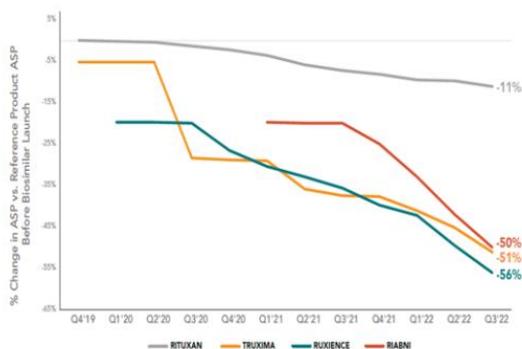
竞争难度：★★★☆☆花有重开日，人无再少年。作为全球第一个上市的抗肿瘤单抗，也是 Roche 三件套中最早上市以及历史销售峰值最高的产品，Roche 的利妥昔单抗原研产品 Mabthera/Rituxan（分别用于欧洲和美国市场）也紧随 Avastin 和 Herceptin 在过去的一年持续陨落，全球销售额下滑了 19%，最终以 20.75 亿瑞士法郎（约合 21.8 亿美元）收关。

Mabthera/Rituxan 历年全球销售额一览

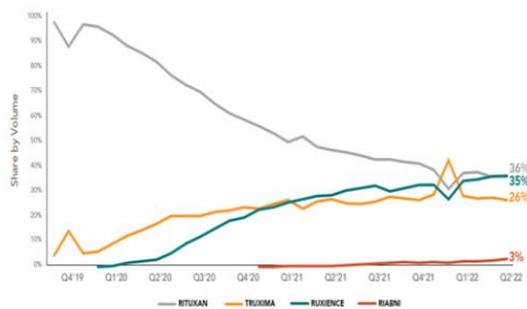


2022 年，原研产品 Rituxan 美国市场销售收入为 13.16 亿瑞士法郎（约合 13.9 亿美元），相比 2021 年下滑了 15%，占到了原研产品全球销售额的 63%。在生物类似药的渗透上也保持了与三件套中另外两个产品相同的高速推进，以 Teva 销售额的首仿产品 Truxima 为首的三家生物类似药份额由 2019 年的 1.6% 提升至 71%。2022 年该产品的整体美国市场销量为 208 万支，相比上年略有下滑，近六成来自于 100mg/10ml 的小规格产品。Pfizer 的 Ruxience 以 39% 的全年份额继续领跑，4.03 亿的美国市场销售额相比上年下降了 10%，Teva 以 10 个百分点的劣势位居第二，2021 年上市的 Amgen 的 Riabni 份额不足 5%。当前最低平均销售价格（来自 Ruxience）已降至 31 美元/10mg，相当于原研品价格的 40%。

美国利妥昔单抗各产品价格走势图



美国利妥昔单抗各产品份额走势图



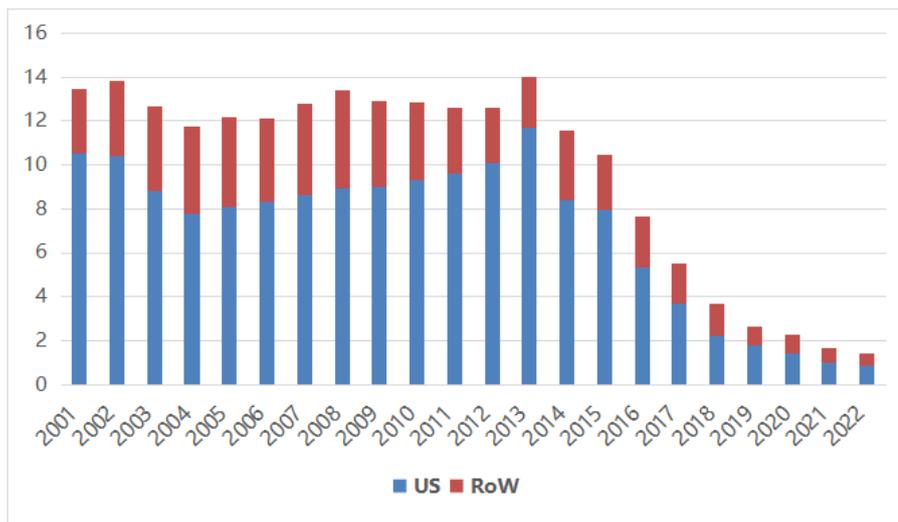
除当前在市销售的 3 家外，后续针对美国市场的竞品相对比较匮乏，除了此前已经放弃美国市场的 Sandoz 以及因 III 期临床结果不尽如人意放弃该产品的 Samsung 外，目前进度最快的仅剩 Dr Reddy’ s 一家，其与 Fresenius 合作的利妥昔单抗生物类似药已经完成 III 期临床，有望在近期完成美国申报。5. 非格司亭 (Filgrastim)

原研产品/公司：Neupogen/Amgen

美国获批时间：1991/02

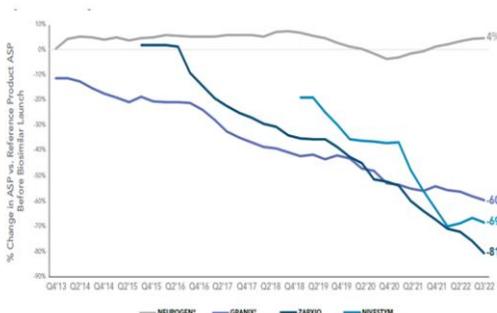
竞争难度：★★★☆☆生在阳间有散场，死归地府也何妨。2022 年，Amgen 的非格司亭原研品 Neupogen 的全球销售额连续第 9 年下滑，已降至 1.44 亿美元（-14%），占比六成的美国市场销售额正式跌破 1 亿美元。比之其他原研产品，Neupogen 的高光时刻略显暗淡，不足 15 亿美元的历史巅峰并不起眼，但历史地位依然坚挺，老兵不死，只是凋零。

Neupogen 历年全球销售额一览

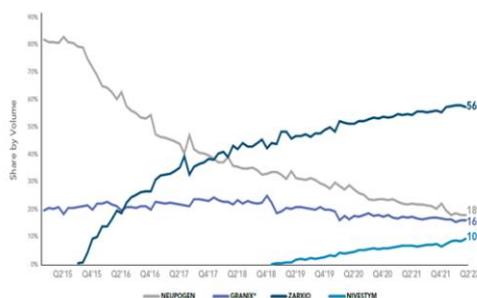


2022 年，原研品 Neupogen 的美国市场销售额降至 0.87 亿美元（-14%），整体市场量约 230 万支，相比上年略有增长，其中预装注射器产品占比已经接近 85%。从市场竞争来看，Amneal 的 Releuko 于去年 11 月上市，打破了多年以来仅有两家严格意义上的生物类似药在市的局面。如果将 Teva 特殊时期的 351(a) 产品 Granix 包括在内，原研产品份额已不足 20%，非格司亭成为当前渗透率最高的分子。Zarxio 依旧以一半以上的份额领跑竞争，除在当前已上市生物类似药中上市时间最早外也是当前已上市生物类似药中份额比例最大的产品，Pfizer 的 Nivestym 排名末尾。Amgen 多年来坚持不降价策略硬磕到底，份额大幅流失，当前最低平均销售价格（来自 Zarxio）已降至 0.22 美元/1mcg，相当于原研品价格的 24%。

美国非格司亭各产品价格走势图



美国非格司亭各产品份额走势图



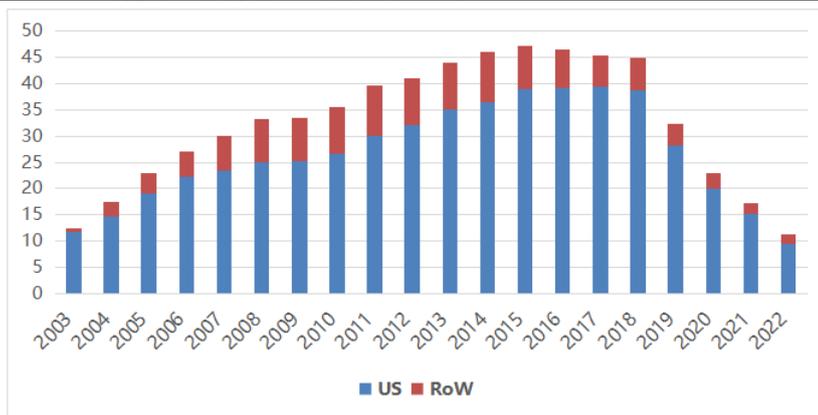
截至目前，Tanvex 于 2020 年 11 月重新申报的 BLA 仍处于审评中，目前看后续已暂无其他以美国市场为目标的处于晚期的在研非格司亭生物类似药。6. 聚乙二醇化非格司亭（PEG-filgrastim/PEG-GCSF）

原研产品/公司：Neulasta/Amgen

美国获批时间：2002/01

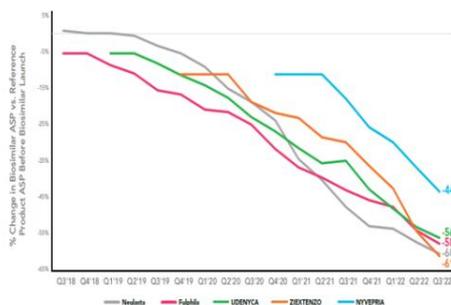
竞争难度：★★★★★沉舟侧畔千帆过，病树前头万木春。依靠美国自动注射器版本 Onpro 临时续命的 Neulasta 并没有在过去的一年里创造奇迹，尽管已经足够努力，以价保量的权宜之计带来的是暴跌 40% 的进一步崩溃，2022 年最终以 11.26 亿美元黯淡退场。随着 Onpro 生物类似药版本未来几年内的陆续登场，近乎完全依赖美国市场的 Neulasta 已经没有退路可言。

Neulasta 历年全球销售额一览

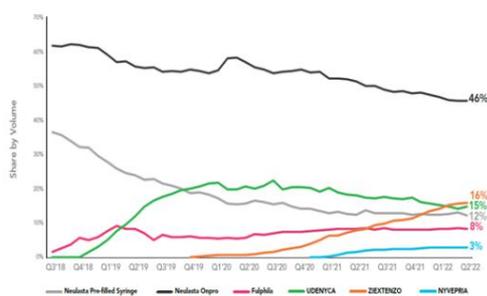


2022 年 Neulasta 美国市场销售额降至 9.59 亿美元，在全球销售额中的占比依旧高达 85%。130 万支的市场总量保持稳定，其中目前只有原研品一家在售的自动注射器产品份额已经降至 45%，占据另外 55% 份额的预装注射器产品之争在 Amgen 与 Viatris、Coherus、Sandoz 和 Pfizer 四家公司之间展开，Sandoz 的三仿产品 Ziextenzo 通过大幅降价策略将预装注射器产品份额迅速提升至 28%，微弱优势超越霸榜多年的 Udenyca 顺利登顶；Viatris 的 Fulfila 原地踏步，成为目前表现不及预期的首仿生物类似药产品之一；Pfizer 的 Nyvepria 沉沦依旧，价格太高真的很难卖动。尽管 Amgen 在 Neulasta 定价上紧随生物类似药步步跟进，但在大趋势下也仅能延缓份额的逐渐流失，将两种形式产品合并计算，生物类似药的份额已经由 2018 年刚进入市场时的 1.3% 提升至 2022 年的 42%。当前最低平均销售价格（来自 Ziextenzo）已降至 1018 美元/支，相当于原研品价格的 67%，原研产品 Neulasta 与另外两个生物类似药 Udenyca 和 Fulfila 的价格持平。

美国聚乙二醇化非格司亭各产品价格走势图



美国聚乙二醇化非格司亭各产品份额走势图



Fresenius 的 Stimufend 于今年 2 月进入市场，成为第五个上市的该产品生物类似药，聚乙二醇化非格司亭也与曲妥珠单抗并列成为了在市生物类似药数量最多的分子，Amneal 已经获批的 Fylnetra 预计将于今年上半年上市，Lupin 的该产品生物类似药目前处于 FDA 审评中，预计将于今年二季度获批。Coherus

和 Fresenius 已经申报了自动注射器版本的生物类似药，均有望于今年获批，其上市后各家价格的变化将直接决定未来市场竞争的走势。

7. 依那西普 (Etanercept)

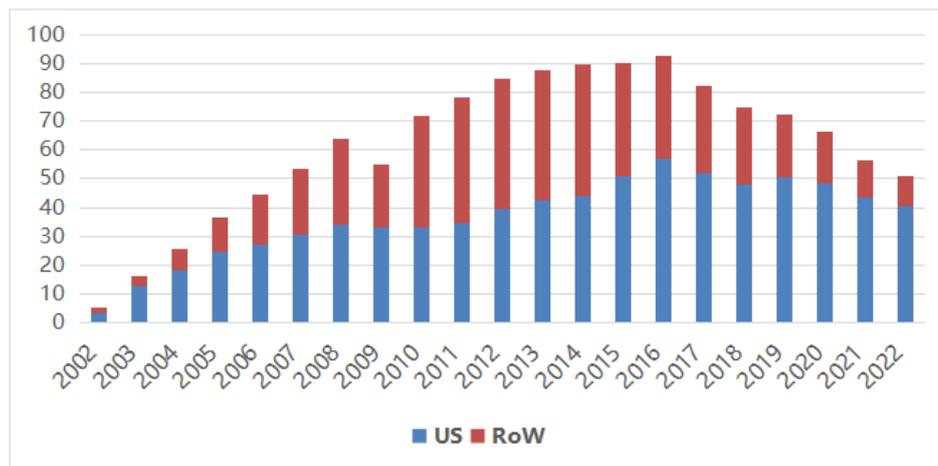
原研产品/公司: Enbrel/Amgen

美国获批时间: 2000/02

竞争难度: ★★★★★

一身转战三千里，一剑曾挡百万师。Amgen 在完成美国的专利狙击后成功续命至 2029 年，缺少了生物类似药竞争的 Enbrel 并没有因此而高枕无忧。2022 年，Enbrel 在美国市场受流通渠道相关政策措施变化影响在销量和药价上都出现了下滑，由 Pfizer 负责的北美外市场在生物类似药的进一步渗透下同样步履蹒跚，两线均受挫导致全球销售额相比上年下滑了近 10%，最终定格在 51.2 亿美元。

Enbrel 历年全球销售额一览



2022 年，Enbrel 美国市场销售额降至 40.44 亿美元 (-7%)，占到了其全球销售额的 79%，依然是 Amgen 当前的头号重磅产品，在 Amgen 全部单品销售额中占比为 23%。美国市场整体销量约为 650 万支，粉针产品份额基本已消失殆尽，注射液产品包括了西林瓶、卡式瓶、预装注射器、自动注射笔四种包装形式，自动注射笔已经占到了 68% 的市场总量。

鉴于美国当前的专利障碍，已在欧盟和日本等全球多个市场实现上市的 Lupin 暂时已经不再计划进行美国申报，此前处于临床阶段的 Coherus 也已经停掉该项目，后续暂时已无其他新的潜在竞争对手在短期内寻求在美申报该产品。

随着适应症重叠的阿达木单抗在今年迎来众多生物类似药的美国集体入市，Enbrel 的美国市场销售预计将收到一定影响。

8. 英夫利昔单抗 (Infliximab)

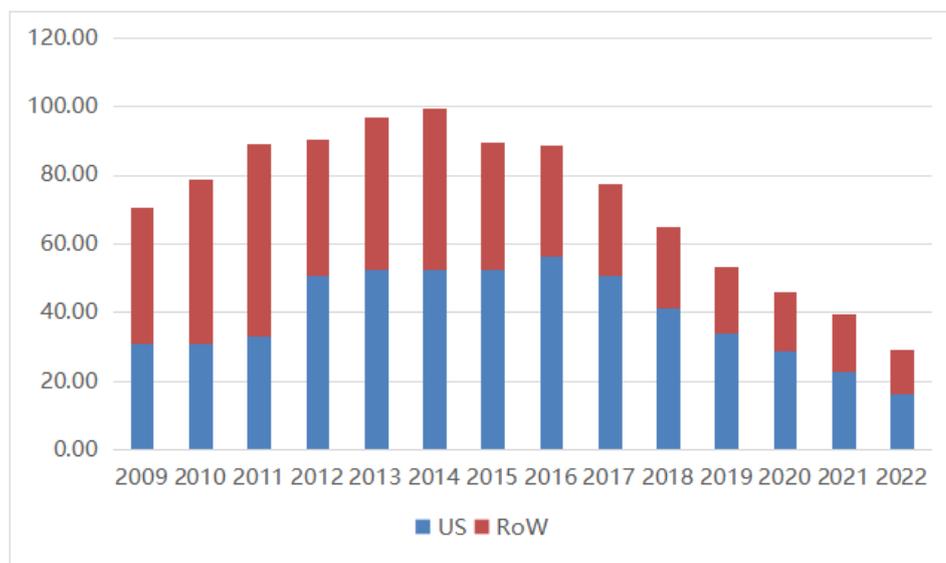
原研产品/公司: Remicade/J&J

美国获批时间: 1998/08

竞争难度: ★★★☆☆

待到来年九月八，我花开后百花杀。作为美国生物类似药发展史上的大事件之一，J&J 与 Pfizer 历时四年的不正当竞争诉讼大战被载入史册。J&J 此后通过降价策略继续围堵生物类似药，份额虽有丢失，但已是目前生物类似药渗透率最慢的分子，原研产品的荣耀暂时得以捍卫。2022 年，随着美国市场失手后的逐步沦陷，Remicade 全球销售额降至 29 亿美元（-26%）。

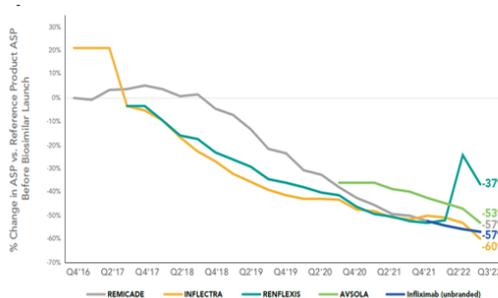
Remicade 历年全球销售额一览



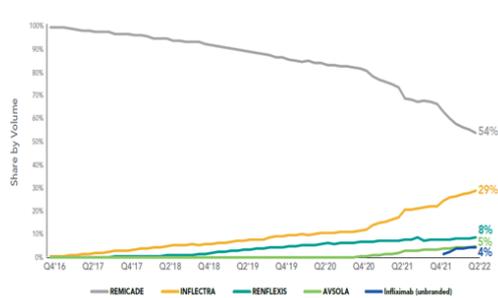
2022 年，Remicade 美国市场销售额为 16.21 亿美元，在全球销售额中占比降至 56%，相比上年下滑了 28%，英夫利昔单抗美国整体市场销售量增加到了 960 万支，在逐渐回暖的形势下，生物类似药已经将整体份额由 2020 年的 15.8% 提升至 41%。目前共有 Pfizer/Inflectra、Organon/Renflexis 以及 Amgen/Avsola 三家生物类似药在售，其中首仿产品 Inflectra 在过去一年中将份额提升 28%，实现了 2.89 亿美元（-25%）的销售额，Renflexis 和 Avsola 的销量份额占比均不足 10%。生物类似药于 2016 年进入市场后带动了整体市场价格的持续下滑，当前生物类似药最低平均销售价格相比首仿上市时原研价格已经下降了 70%，当

前生物类似药最低平均销售价格（来自 Inflectra）为 23.4 美元/10mg，相当于原研品价格的 71%。

美国英夫利昔单抗各产品价格走势图



美国英夫利昔单抗产品份额走势图



2022 年底, Celltrion 在美国完成了其皮下注射版英夫利昔单抗 Remsima SC 的申报, 因原研无此形式产品参照, 只能以 351(a) 形式申报 BLA, 未来该皮下注射版本将在 Celltrion 其现有在市产品 Inflectra (合作伙伴 Pfizer 销售) 的基础上进一步增添火力, 此前该产品已在欧盟、加拿大和澳大利亚等多国获批后续暂时已无其他进展较快的潜在竞争对手在短期内寻求在美申报英夫利昔单抗生物类似药。

9. 阿法依伯汀/依泊汀 α (Epoetin Alfa)

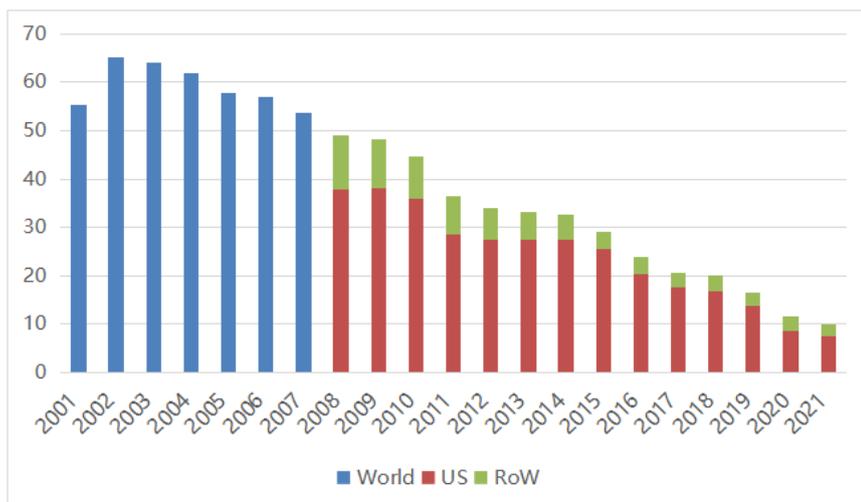
原研产品/公司: Epogen&Procrit/Amgen

美国获批时间: 1989/06

竞争难度: ★★☆☆☆

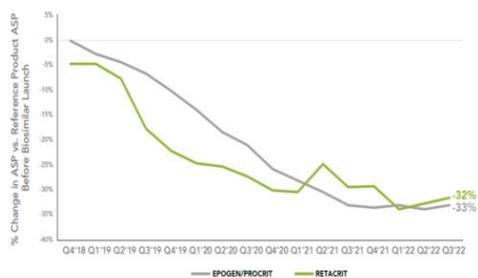
青山依旧在, 几度夕阳红。现有生物类似药涉及分子原研产品中年龄最大的老将在坚持中再战一年, 安进负责的美国市场部分 2022 年销售额降至 5.06 亿美元(-3%), J&J 负责的美国及全球其他市场部分因销售额过低已不在财报中单独列出, 考虑到去年全球销售额已经跌至 10 亿美元以及下滑的整体趋势, 推测 2022 年全球整体销售额在 9-10 亿美元之间, 美国市场销售额在 7 亿美元左右。

Epogen/Procrit 历年全球销售额一览

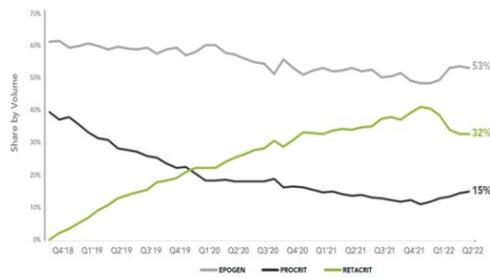


2021 年时，阿法依伯汀美国市场销售额下降到了 7.44 亿美元 (-15%)，占到了全球销售额的 74%，两个原研品牌产品 Epogen（来自 Amgen）和 Procrit（来自 J&J，Amgen 授权）分别贡献了 70%和 30%。自 Pfizer 的生物类似药 Retacrit 于 2018 年底上市以来，一直未有新的生物类似药获批，2022 年该产品的美国市场整体销量下滑至 980 万支，Retacrit 的全年市场份额下降至 42%，美国市场收入达到了 3.12 亿美元 (-9%)，占到了其全球销售额的 79%。当前最低平均销售价格（来自 Retacrit）已降至 0.76 美元/100units，与原研品价格基本持平。

美国阿法依伯汀各产品价格走势图



美国阿法依伯汀产品份额走势图



暂时没有更多关于后续有计划在美国市场开发该产品生物类似药的其他公司的相关进展报道，两个原研品与一个生物类似药竞争的局面仍将继续维持下去。

11. 甘精胰岛素 (Insulin Glargine)

原研产品/公司: Lantus /Sanofi

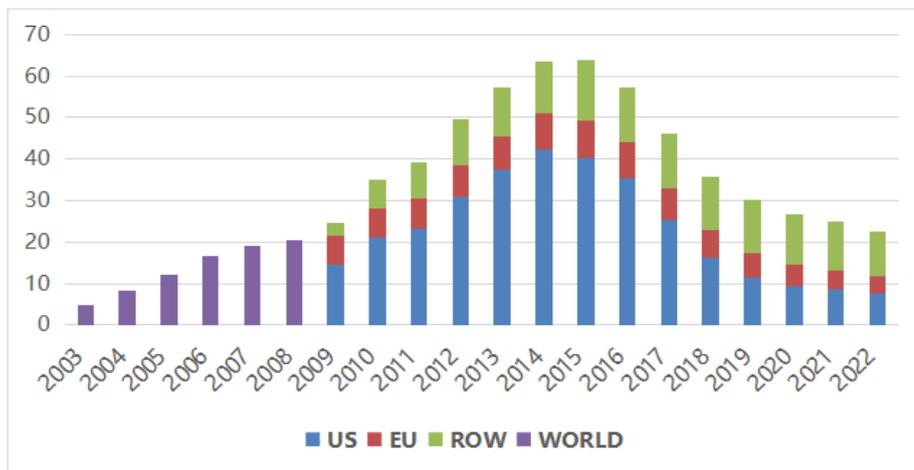
美国获批时间: 2000/04

竞争难度: ★★★☆☆

年年岁岁花相似，岁岁年年人不同。自原研产品 Lantus 在美由 NDA 化药转为 BLA 生物药已经过去了三年，在包括美国在内的多国政府通过多种举措降低胰

胰岛素产品垄断和药价的努力下加之生物类似药产品的不断渗透，胰岛素产品的价格得到了有效的控制。2022 年 Lantus 全球销售额已降至 22.59 亿欧元(折合 25.7 亿美元)，迎来了自 2016 年以来的 7 连跌。

Lantus 历年全球销售额一览



2022 年，Lantus 美国市场销售额为 7.57 亿美元 (-12%)，在全球销售额中占比为 34%，美国市场甘精胰岛素注射液整体销量约为 1.1 亿支，产品品牌类型比较繁杂，但从竞争看依然还是在 Eli Lilly、Viatriis 和原研 Sanofi 三家之间展开。

美国市场甘精胰岛素注射液各产品信息一览

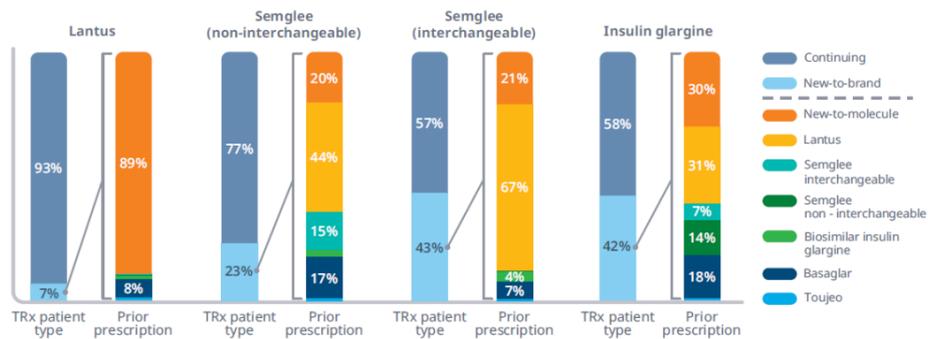
公司	品牌	获批时间	包装类型	注册类型	在市状态	
Sanofi	Lantus	2020.04	3ml注射笔+10ml西林瓶	以505(b)途径按照化药NDA获批，2020年3月转为生物药BLA	2020年已上市	
	非品牌版本				2022年5月已上市	
	Toujeo	2015.02	1.5ml/3ml注射笔		2015年已上市	
Viatriis	Semglee	2020.06	3ml注射笔+10ml西林瓶	以351(a)途径获批的不具有可互换资格的生物药	已撤市	
	Semglee	2021.07			以351(k)途径获批的具有可互换资格的生物类似药	2021年11月已上市
	非品牌版本					
Eli Lilly	Basaglar	2015.12	3ml注射笔	以505(b)(2)途径按照化药NDA获批，2020年3月转为不具有可互换资格的生物药	2016年已上市	
	Rezvoglar	2021.12	3ml注射笔	以351(k)途径获批的具有可互换资格的生物类似药，2022.11被授予可互换资格	未上市	

Sanofi 在 Lantus 之外于 2015 年推出了升级版本 Toujeo，又在去年 5 月由其负责销售授权仿制药的子公司 Winthrop 上市了非品牌版本，本质上几个版本都属于生物品牌新药范畴；Viatriis 的 Semglee 在 2020 年胰岛素转为生物产品后以 351(a)途径获批，其具有可互换资格的生物类似药于 2021 年 7 月获批，11

月上市时同时推出了以 Semglee 为品牌的版本以及非品牌版本产品，两者均具有可互换资格，同时前述以 351(a) 途径获批的 Semglee 产品开始撤市退出舞台；Eli Lilly 于 2021 年获批的甘精胰岛素生物类似药 Rezvoglar 已于去年底被授予可互换资格，截止目前还未上市，旗下仍有此前以化药获批并于 2020 年完成转换的 Basaglar 在售。

去年 11 月，Viatris 具有可互换资格的 Semglee 以及非品牌版本产品上市后份额相比之前明显提升，特别是在新病人群体中，2022 年全年份额已经提升至 10%（不含 Basaglar）。比起其他已有生物类似药上市的分子而言，胰岛素领域相对比较特殊，更多的依赖于药房零售渠道，渠道各方的运作机制和相互关系更加复杂，具体自动替换的实施也收到产品是否被保险目录覆盖等多重因素的影响。政府对于降低胰岛素产品价格的努力仍在继续，近期拜登在国情咨文演讲中指出希望所有美国人的胰岛素价格上限为每月 35 美元，面对生物类似药来袭的 Sanofi 和 Eli Lilly 也分别采取了降价措施加以应对，未来的竞争将更加激烈。

美国市场甘精胰岛素各产品用药来源分布及转换关系一览



Sandoz 和 Gan&Lee 合作的甘精胰岛素生物类似药已经于今年 2 月被 FDA 接受审评；Lannett 和 HEC 合作的产品目前处于临床数据分析中，预计将于 2023 年中申报 BLA，有望于 2024 上半年在美上市；Civica 在去年宣布与印度 GeneSys Biologics 合作共同开发甘精、赖脯和门冬三大胰岛素生物类似药的基础上，又分别选定 Profil 和 Ypsomed 两家欧洲公司分别作为临床及注射笔生产合作伙伴，产品有望于 2024 年上市。

12. 雷珠单抗 (Ranibizumab)

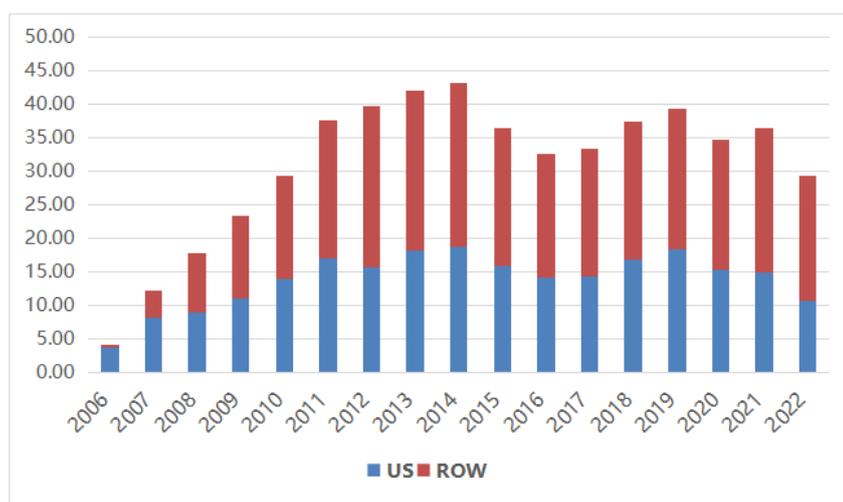
原研产品/公司：Lucentis/Roche

美国获批时间：2000/04

竞争难度：★★★☆☆

爆竹声中一岁除，春风送暖入屠苏。随着美国两个雷珠单抗生物类似药的相继上市，Lucentis 在此前竞争压力主要来自于同领域其他创新药竞品及其生物类似药的基础上进一步加剧，美国市场历史性暴跌近 30%使其全球销售额经历了上市以来的最大跌幅，最终以 29 亿美元（-19%）结束了 2022 年的征程。负责美国市场销售的 Roche 和美国外其他市场销售的 Novartis 分别贡献了其中的 36% 和 64%。

Lucentis 历年全球销售额一览



2022 年 Lucentis 美国市场销售额为 10.7 亿美元（-25%），市场总量下降至 108 万支（-17%），预装注射器产品占到了总量的 99%。Samsung Bioepis 的雷珠单抗首仿产品 Byooviz 以及 Coherus 的二仿产品 Cimerli 先后于今年 6 月和 10 月上市，均为西林瓶装产品，因上市时间较短，四季度生物类似药份额仅有 4%。当前 Lucentis 最新的平均销售价格为 223 美元/0.1mg，与生物类似药价格基本持平，相比 Byooviz 上市之前的自身价格已经下降了 16%。

由 Xbrane 研发、Bausch + Lomb 负责美国市场销售的雷珠单抗生物类似药 Xlucane 在去年撤回 BLA 后已补充修改完成，预计将于今年一季度完成再次申报。Lupin 的 LUBT010 在完成 III 期临床后有望今年在美申报 BLA。

未来展望

距离 Zarxio 获批已经过去了整整八年，从备受质疑、不被看好到举步维艰、困难重重，再从初露锋芒、小试牛刀到多点开花、捷报频传，美国生物类似药向

阳而生、逆风而行，实现了一次次不同寻常的超越和突破。随着首个阿达木单抗生物类似药 Amjevita 在年初的顺利上市，2023 年的群雄鏖战正式拉开了帷幕，悬念迭起、暗藏玄机、看点多多、期待满满。

在研发方面，目前针对美国市场的在研项目总数已经破百，研发涉及的大分子数量已有近 40 个，在纵向延伸的同时实现了横向拓展，在之前主要集中在抗肿瘤和自体免疫两大领域的基础之上进一步覆盖了眼科、胰岛素和骨健康等多个其他治疗领域。在以预计未来两年可以进入市场的乌司奴单抗等三大重磅产品为代表的第三波生物类似药的研发争夺战已经进入末期，针对未来十年后可以进入市场的第四波生物类似药的研发也已初步开启，经过八年的洗礼与积淀，各家公司在策略明确的同时均针对性的进行了剥离或补强，圈子里的各路诸强在一番洗牌和资源整合之后彼此之间的实力差距已经愈发缩小。天下武功，唯快不破，在建立在研发硬实力之上的速度为先基础上，覆盖成本、质量和供应链等多环节的综合实力将最终决定成败归属，做得快很重要，但也要做得稳和准。

在注册方面，随着疫情阴霾的逐渐消散，FDA 的海外现场检查将逐渐恢复常态，此前多个海外生产的生物类似药产品因为审计推迟导致批准延期的经历或再鲜有出现。随着乌司奴单抗、托珠单抗等一系列新分子生物类似药于去年的申报，今年已获批生物类似药涉及分子数量或将突破 15 个，改变多年来九大分子之外新增分子数量增长缓慢的局面。新的一年将实施 BsUFAIII（生物类似药用户付费法案）在授权后新的生物类似药开发各项目收费，2023 财年生物类似药申请费和项目费用仍旧保持与上一财年持平，生物类似药产品开发费(BPD)再次下调，其中的初始 BPD 费、年度 BPD 费用和再激活费用均下降了 17.2%。

在流通方面，生物类似药的自动替换已经在眼科和胰岛素产品领域开始实施并取得了一定的成效，Semglee 作为先驱者试水也带动了后续生物类似药对于可互换资格申请的热潮。今年多个阿达木单抗生物类似药产品的集体上市将进一步检验自动替换在流通层面的实施效果并洞察保险公司、PBM 等渠道中的多方策略的最新变化。随着过去一年雷珠单抗生物类似药的正式上市，眼科这一特殊领域对于生物类似药的认可和接受程度相比此前也得到了明显的提高，新的一年各大大分子生物类似药的渗透将进一步增强。

在竞争方面，降价潮在过去一年里席卷了多个产品，随着竞争的逐步加剧和

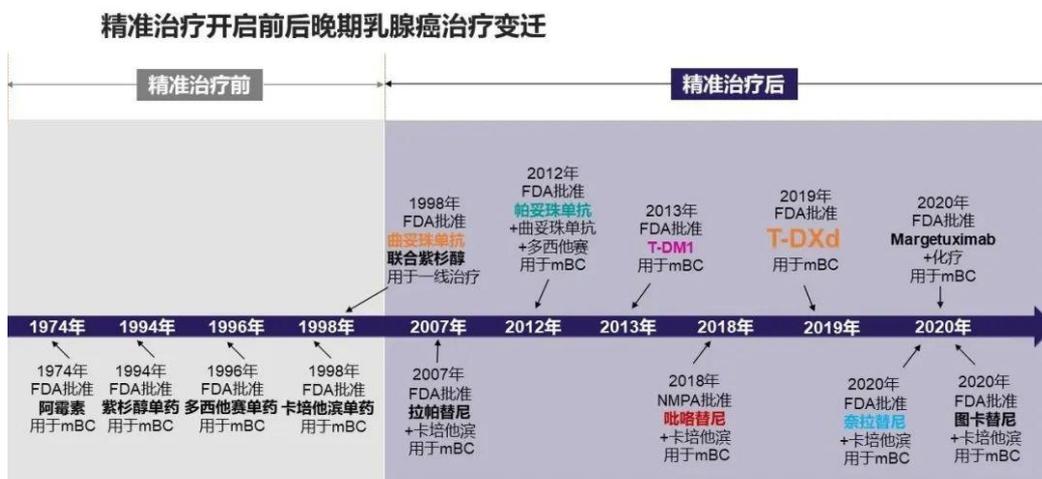
日趋常态化，价格杠杆调节将被更多的运用到大分子领域生物类似药之间以及与原研产品的抗衡中。在价格因素之外，生物类似药也在不断努力冲破原研公司在产品差异化升级方面设置的重重障碍，Coherus 的自动注射器生物类似药产品以及 Alvotech 为代表的多个高浓度阿达木单抗产品的问世都是此类变化的典型代表。在被动应战之外，部分生物类似药也选择了更加积极的主动出击，Celltrion 的皮下注射版英夫利昔单抗完美的诠释了专业之上极致研发的魅力。

在政策方面，拜登政府在生物类似药领域降低药价、打击不正当竞争、专利诉讼和推动自动替换实施等方面的一系列举措极大的推动了生物类似药冲破重重阻碍的快速发展，极大的节省了政府在医药领域的巨额开支，政策层面的持续助力仍将继续，为生物类似药发展大环境的日益完善贡献力量。

乳腺癌治疗药物变迁：从化疗到 ADC

乳腺癌是目前全球最高发的恶性肿瘤之一，在中国也同样如此，2020 年我国乳腺癌新发病例已经高达 42 万[1]。乳腺癌毫无疑问是一个巨大的公共卫生负担，不过庞大的患者群体同时也吸引了众多制药巨头对此进行布局，投入研发资源，不断丰富治疗乳腺癌的“武器库”。

过去几十年里，乳腺癌领域不断涌现的新药也体现了临床治疗思路的创新，每一次创新也都更进一步地满足了患者的临床需求，进而改变了乳腺癌的治疗实践。我们不妨通过这张时间轴对乳腺癌药物治疗史上的里程碑做一简单回顾。



1974 年，阿霉素在美国获批用于转移性乳腺癌，标志着以化疗为基石的乳

腺癌疗法登上历史舞台。20 世纪末本世纪初，以阿那曲唑、来曲唑和氟维司群等药物为代表的内分泌疗法开始崭露头角，标志着乳腺癌治疗进入精准时代。肿瘤驱动因子的发现和相关药物发展，推动了乳腺癌治疗精准靶向时代前进，特别是人表皮生长因子受体-2（HER2）靶点的发现和靶向药物开发，更是将 HER2 阳性乳腺癌的治疗推进新的时代。

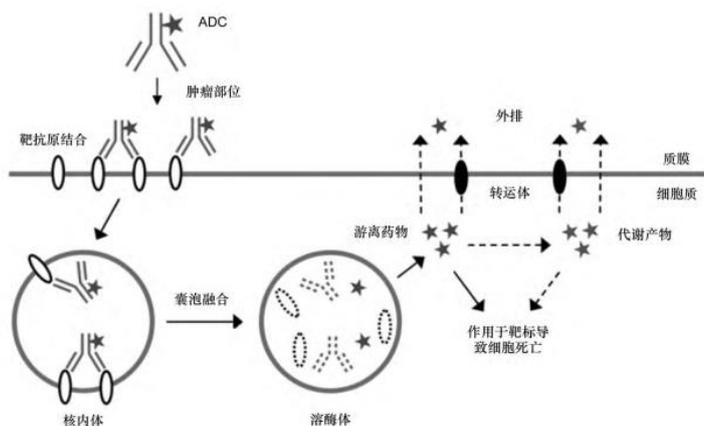
乳腺癌患者中约 15-30%属于 HER2 阳性[2]，这部分患者的肿瘤恶性程度较高、侵袭性强且预后不佳。靶向 HER2 的曲妥珠单抗于 1998 年面世，成为乳腺癌精准治疗时代的首个靶向治疗药物，也奠定了单抗药物在 HER2 阳性乳腺癌一线治疗中的基石地位。之后，酪氨酸激酶抑制剂（TKI）类口服小分子、HER2 靶向抗体药物偶联物（ADC）恩美曲妥珠单抗（T-DM1）相继上市，补充了 HER2 阳性乳腺癌二线治疗选择。

近日，阿斯利康和第一三共联合开发和推广的靶向 HER2 ADC 药物德曲妥珠单抗也在国内获批，进一步丰富了 HER2 阳性乳腺癌二线治疗的用药选择。

ADC 改变乳腺癌治疗药物格局

从化疗、单抗到小分子和 ADC，表面上是药物类型的变化、技术的演变，本质上代表了乳腺癌治疗策略的迭代突破。

ADC 药物是由抗体、细胞毒性药物及偶联物桥接而成。ADC 药物中的抗体起着“导航”的作用，可特异性地识别并引导药物到达病灶，偶联物将在特定的病灶部位发生断裂，释放出具有高效治疗作用的细胞毒素（弹头），最终精准摧毁肿瘤细胞[3]。与传统化疗相比，ADC 药物既可以提升肿瘤局部的药物浓度，又可以克服化疗所导致的全身毒性，从而提升全身治疗指数。



抗体偶联药物作用机制示意图[4]

根据医药魔方数据库，目前国内获批的 ADC 药物共有 7 款，其中有 3 款主要应用于血液瘤，另 4 款针对实体瘤。2020 年 1 月，中国迎来首款 ADC 新药恩美曲妥珠单抗。此后，维布妥昔单抗、维迪西妥单抗、奥加伊妥珠单抗、戈沙妥珠单抗、维泊妥珠单抗、德曲妥珠单抗也陆续在国内获批上市，其中恩美曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗是获批用于二线治疗 HER2 阳性乳腺癌。

作为 HER2 ADC 赛道的后来者，德曲妥珠单抗在之前成功药物的基础上有一些自己的优化改造，实现了创新，也赢得了回报。2022 年，恩美曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗分别实现了 20.80 亿瑞士法郎（约 22.52 亿美元）和 1616 亿日元（约 12.60 亿美元）的全球销售收入，不断扩大的 ADC 药物市场规模也体现了乳腺癌领域的巨大临床需求。

ADC 对乳腺癌药物治疗格局的改变不仅在 HER2 一个靶点上，比如前文提到的戈沙妥珠单抗在人滋养细胞表面糖蛋白抗原 2（TROP2）靶点上也实现了三阴性乳腺癌的治疗突破，该药物已被中国临床肿瘤学会（CSCO）在晚期三阴性乳腺癌后线治疗中得到了推荐使用[5]。ADC 药物在乳腺癌中的不断突破，意味着乳腺癌治疗探索进入了崭新的阶段，并有望重塑乳腺癌的临床治疗格局。

从小分子到 ADC，制药巨头携手

推动乳腺癌临床治疗水平提升

乳腺癌已超越肺癌成为全球发病人数最多的肿瘤。阿斯利康、诺华、罗氏、辉瑞和礼来等深耕肿瘤药业务的制药巨头，都在乳腺癌领域布局开发了多款重磅产品，共同推动了乳腺癌临床治疗水平的提升。

公司	药品名	靶点	类型	治疗人群	适应症 获批年份
阿斯利康	他莫昔芬	ER	小分子	HR阳性/预防	1977
	戈舍瑞林	GnRHR	小分子	HR阳性	1987
	阿那曲唑	芳香酶	小分子	HR阳性	1995
	氟维司群	ER	小分子	HR阳性	2002
	德曲妥珠单抗	HER2	ADC	HER2阳性/ HER2低表达	2019
诺华	来曲唑	芳香酶	小分子	HR阳性	1997
	拉帕替尼	EGFR/HER2	小分子	HER2阳性	2007
	依维莫司	mTOR	小分子	HR阳性	2012
	瑞波西利	CDK4/6	小分子	HR阳性	2017
	阿吡利塞	PI3K α	小分子	HR阳性	2019
罗氏	曲妥珠单抗	HER2	单抗	HER2阳性	1998
	帕妥珠单抗	HER2	单抗	HER2阳性	2012
	恩美曲妥珠单抗	HER2	ADC	HER2阳性	2015
	Phesgo	HER2	复方制剂	HER2阳性	2020
辉瑞	依西美坦	芳香酶	小分子	HR阳性	1999
	哌柏西利	CDK4/6	小分子	HR阳性	2015
	他拉唑帕尼	PARP	小分子	BRCA突变	2018
礼来	雷洛昔芬	ER	小分子	预防	2007
	阿贝西利	CDK4/6	小分子	HR阳性	2017

阿斯利康作为乳腺癌领域的先行者，其产品开发思路和业务布局也比较具有代表性和战略意义。早在 1977 年，阿斯利康就推出了历史上第一个靶向雌激素受体（ER）的药物，率先开启了乳腺癌领域内分泌治疗的时代，之后又相继上市了多款乳腺癌内分泌疗法，治疗人群覆盖从早期到晚期、绝经前到绝经后的激素受体（HR）阳性乳腺癌患者。如今，凭借在 ADC 领域的开拓，阿斯利康有望重塑

HER2 阳性乳腺癌治疗格局，进一步奠定其在乳腺癌治疗领域的领导者地位。

诺华主要围绕乳腺癌内分泌治疗建立了较为全面的产品线。首先是芳香酶抑制剂来曲唑获 FDA 批准上市，作为绝经后 HR 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。之后，雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂依维莫司新增乳腺癌适应症。作为诺华旗下的内分泌治疗重磅药物，瑞波西利已凭借出色的市场表现成功迈进“十亿美元俱乐部”。磷酸酰肌醇-3-激酶（PI3K）抑制剂阿吡利塞的上市，填补了 PIK3CA 突变乳腺癌的治疗空白，也扩大了诺华在乳腺癌领域的布局。

罗氏凭借 4 款 HER2 靶向疗法，在 HER2 阳性乳腺癌领域占据重要地位。曲妥珠单抗揭开了 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗的序幕，并推动了以其为基础的恩美曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗等 ADC 药物的开发。帕妥珠单抗与曲妥珠单抗作用机制互补，两者联用给患者带来更多的生存获益。恩美曲妥珠单抗成功使 HER2 阳性乳腺癌治疗敲开了 ADC 的时代大门。

不难看出，各家企业在乳腺癌领域也有着差异化的布局和谋划。诺华和罗氏在 HR 阳性和 HER2 阳性乳腺癌领域各具优势，而阿斯利康通过开发多靶点、多技术维度的产品组合实现了 HR 阳性、HER2 阳性和 HER2 低表达等多个细分领域的全面布局，进一步丰富了广泛乳腺癌患者的临床治疗选择，也为单药疗法、联合疗法和序贯治疗解决乳腺癌全病程临床需求提供了全方位保障。

小结

乳腺癌治疗药物先后经历了从化疗药物到内分泌疗法和靶向药物的升级迭代，随着免疫疗法的进步，目前形成了包括化疗、内分泌治疗/靶向治疗和免疫治疗在内的多种治疗体系，而每一次药物的突破都引领了疾病治疗方式的改变，给患者带来更多的获益。

无可否认，ADC 药物成功革新了疾病治疗范式，但也提出了新的临床挑战。如何满足德曲妥珠单抗之后的临床需求变化、如何解决临床耐药问题等，将是需要重新思考的方向。

国内动态

JAK 抑制剂：危中有机，唯创新者胜

JAK 是全球药物研发的热门靶点之一。JAK 抑制剂能够抑制 JAK 激酶，阻断 JAK-STAT 信号通路，对于肿瘤、免疫&炎症、血液系统疾病、新冠感染等在内的多种疾病具有巨大的治疗潜力。

2022 年 9 月 9 日，BMS 研发的全球首款 TYK2 抑制剂 Sotykt(deucravacitinib, 氩可来昔替尼) 获 FDA 批准上市。作为一款选择性 TYK2 抑制剂，氩可来昔替尼表现出了较其它 JAK 抑制剂更高的安全性。2022 年 12 月 13 日，武田斥资 60 亿美元（首付款 40 亿美元+20 亿美元里程碑付款）收购 Nimbus TYK2 变构抑制剂。巨额交易的背后也不禁让行业对 TYK2 抑制剂未来的市场潜力浮想联翩，再一次掀起了全球 JAK 抑制剂的研发热潮。

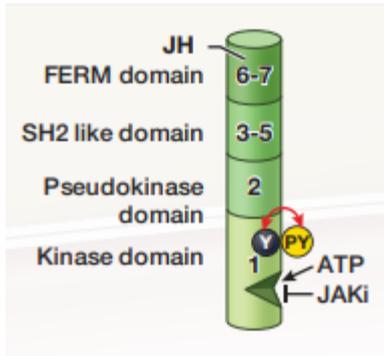
	通用名	商品名	公司	靶点	最早上市时间	适应症	销售额 (亿美元)		
							2020	2021	2022
第一代	ruxolitinib(芦可替尼)	Jakafi/Jakavi	Incyte/诺华	JAK1/2	2011/11/16	MF、PV、GVHD等	32.79	37.30	39.70
	tofacitinib(托法替布)	Xeljanz	辉瑞	pan-JAK	2012/11/6	RA、UC、AS等	24.37	24.55	17.96
	baricitinib(巴瑞替尼)	Olumiant	礼来	JAK1/2	2017/2/13	斑秃、RA、AD等	6.39	11.15	8.30
	delgocitinib(迪高替尼)	Corectim	Torii	pan-JAK	2020/1/23	AD	N/A	N/A	N/A
第二代	peficitinib(毗西替尼)	Smyraf	阿斯泰来	JAK3	2019/3/26	RA	0.16	0.22	0.18
	upadacitinib(乌帕替尼)	Rinvoq	艾伯维	JAK1	2019/8/16	RA、UC、AD等	7.31	16.51	25.22
	fedratinib	Inrebic	BMS	JAK2/Flt3	2019/8/16	MF	0.55	0.74	0.85
	filgotinib(非戈替尼)	Jyseleca	吉利德	JAK1	2020/9/24	RA、UC	N/A	N/A	N/A
	abrocitinib(阿布昔替尼)	Cibinqo	辉瑞	JAK1	2021/9/27	AD		N/A	N/A
	pacritinib(帕克替尼)	Vonjo	CTI Bio	JAK2/Flt3	2022/2/28	MF			N/A
	deucravacitinib(氩可来昔替尼)	Sotyktu	BMS	TYK2	2022/9/9	斑块状银屑病			0.08

1) pan-JAK 抑制剂：非选择性 JAK 抑制剂；2) 适应症缩写：骨髓纤维化 (MF)；真性红细胞增多症 (PV)；移植物抗宿主病 (GVHD)；特应性皮炎 (AD)；类风湿性关节炎 (RA)；溃疡性结肠炎 (UC)；强直性脊柱炎 (AS)。

截至目前，全球共有 11 款 JAK 抑制剂成功获批上市。2022 年，JAK 抑制剂市场规模已超 93.6 亿美元。除已上市的产品，据医药魔方 NextPharma 数据库，全球有超 150 款 JAK 抑制剂同步在研。随着更具差异化药品的上市及适应症领域的不断拓展，未来全球 JAK 抑制剂的市场规模将进一步扩大。

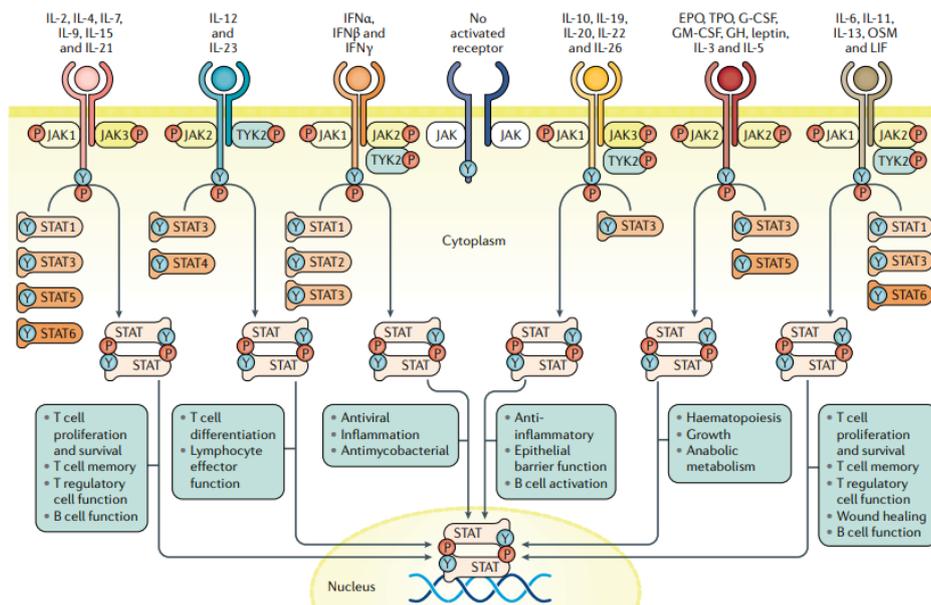
Janus 激酶：危机共存

JAK 激酶的全称是 Janus kinase，由七个同源结构域 (JH) 组成[1]。从羧基末端开始，JH1 结构域为负责调控 JAK 激酶活性的激酶结构域；JH2 为调控 JH1 激酶活性的伪激酶结构域；JH3~JH5 结构域与 Src-同源-2 结构域 (SH2 结构域) 有着同源性；氨基端 JH6~JH7 结构域被称为 FERM 结构域，参与 JAK 与细胞因子受体和/或其它激酶的结合。



JAK 激酶结构域（图片来源：参考文献 1）

JAK 激酶是一类胞质非受体酪氨酸激酶，共有 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 四种亚型。作为 JAK-STAT 信号通路的核心，JAK 激酶参与了干细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节等在内的多种重要生物学过程[2]。其中，JAK1 在 IL-4、IL-13、IL-9、IL-22、IL-31 和 TSLP 等的信号转导中发挥重要作用；JAK2 参与红细胞生成、血小板活化和骨髓造血等功能；JAK3 参与 CD8+T 淋巴细胞免疫功能及 NK 细胞活性；TYK2 参与干扰素、多种 ILs 的免疫功能。



JAK-STAT 信号通路（图片来源：参考文献 2）

随着研究的深入，科学家发现肿瘤，骨髓纤维化、血小板增多症等血液疾病，白癜风、特应性皮炎、银屑病等自免疾病在内的多种疾病都与 JAK-STAT 通路的异常激活有关。因此，JAK 激酶抑制剂可作为治疗上述疾病的重要靶点。基于其巨大的治疗潜力，辉瑞、Incyte、礼来等头部药企争相布局 JAK 抑制剂。

2011 年 11 月，Incyte/诺华联合开发的 JAK1/2 抑制剂芦可替尼

(Ruxolitinib, Jakafi) 获 FDA 批准上市, 适应症为骨髓纤维化 (MF)。芦可替尼不仅是全球首款获批上市的 JAK 抑制剂, 同时也是全球首款获批用于治疗中危或高危 MF 的药物。

芦可替尼从上市以来可谓是一路高歌, 销售额连年增长。凭借在 MF 领域的先发优势及在红细胞增多症 (PV)、移植物抗宿主病 (GVHD) 等疾病市场的持续渗透, 2022 年芦可替尼更是实现了近 40 亿美元的收入, 领跑 JAK 抑制剂赛道。不过随着 JAK 抑制剂市场后来者的陆续加入, 芦可替尼的增速已明显放缓。



芦可替尼历年销售额

(来源: 医药魔方 NextPharma 数据库)

此外, Opzelura (芦可替尼乳膏) 市场表现也十分亮眼, 销售额从 2021 年的 0.05 亿美元飙升至 2022 年的 1.29 亿美元, 这主要得益于特应性皮炎患者的强劲需求以及白癜风适应症的扩展。

辉瑞 pan-JAK 抑制剂托法替布 (tofacitinib, Xeljanz) 于 2012 年 11 月获 FDA 批准用于治疗类风湿性关节炎 (RA), 成为全球首款治疗自免疾病的 JAK 抑制剂。与芦可替尼的开发策略不同, 托法替布适应症布局方向主要集中于自免领域, 目前已覆盖了 RA、幼年特发性关节炎 (JIA)、强直性脊柱炎 (RS)、溃疡性结肠炎 (UC)、银屑病关节炎 (PsA)。

药物	芦可替尼	托法替布	巴瑞替尼	迪高替尼	吡西替尼	乌帕替尼	fedratinib	迪高替尼	非戈替尼	阿布昔替尼	帕克替尼	氘可来昔替尼
骨髓纤维化	上市						上市				上市	
真性红细胞增多症	上市						III期					
移植后抗宿主病	上市										I期	
特应性皮炎	上市		上市	上市		上市						
白癜风	上市					II期						
血小板增多症	上市									上市		
幼年特发性关节炎		上市	III期			III期						
强直性脊柱炎		上市		II期		上市			III期			II期
类风湿性关节炎		上市	上市		上市	上市			上市			III期
溃疡性结肠炎		上市			II期	上市			上市			
银屑病关节炎		上市	II期			上市			III期			
新型冠状病毒感染	III期	II期	上市				III期				III期	
斑秃	II期	II期	上市	II期								II期
斑块状银屑病			II期		II期					II期		上市
中轴型脊柱关节炎						上市						

已上市 JAK 抑制剂部分适应症布局

(来源: 医药魔方 NextPharma 数据库)

然而,在托法替布优越的疗效背后,长期用药的安全性问题也间见层出。2019年2月和7月,FDA曾两度发出警告称,托法替布可能会增加患者血栓和死亡的风险并在其对说明书中加上黑框警告(黑框警告是对一种处方药潜在危险或可能致命风险的总结,通过加黑加粗的边框加以突出,并置于药品说明书顶端的醒目位置)。

2021年9月21日,基于对一项大型随机临床试验安全性的完整回顾,FDA表示关节炎和溃疡性结肠炎药物 Xeljanz(片剂)和 Xeljanz XR(缓释片)会增加患严重心脏相关事件风险,如心脏病发作、中风、癌症、血栓和死亡。基于上述结论,FDA对 Xeljanz 发布了更新的警告。与此同时,FDA认为另外两款 JAK 抑制剂巴瑞替尼和乌帕替尼可能具有与托法替布相似的潜在安全性风险,也对上述两款药物给出了黑框警告。

从市场表现来看,2022年托法替布收入降至17.96亿美元(-27%),首次出现负增长,主要原因还是在于 JAK 抑制剂市场竞争加剧以及长期安全性数据和黑框警告。



托法替布历年销售额

(来源：医药魔方 NextPharma 数据库)

与托法替布面临同样命运的还有礼来的 JAK1/2 抑制剂巴瑞替尼。该药物 2022 年收入为 8.31 亿美元，同比下降 26%，跌出“十亿美元俱乐部”。分析其收入下降的主要原因同样在于 JAK 抑制剂市场竞争加剧以及黑框警告。但值得一提的是，2022 年 6 月巴瑞替尼获 FDA 批准用于治疗严重斑秃，这是 FDA 批准的首个斑秃全身性疗法。斑秃适应症里程碑似的重大突破有望为巴瑞替尼带来新的增长引擎，该药物未来的市场表现仍值得期待。

二代 JAK 抑制剂：变局中开新局

一代 JAK 抑制剂安全性问题的根本症结在于不同 JAK 蛋白的 JH1 结构域高度相似，其很难对不同 JAK 蛋白作出选择。为了解决上述问题，第二代 JAK 抑制剂顺势而生，它们能选择性抑制单个 JAK 蛋白而不影响其它细胞因子，因此在安全性和耐受性方面更有优势。除去 delgocitinib，2019 年后上市的 7 款 JAK 抑制剂均为二代选择性 JAK 抑制剂。在此之中，凭借首发优势，艾伯维的 JAK-1 抑制剂乌帕替尼无疑占据了二代 JAK 抑制剂的主导地位。

2019 年 8 月 16 日，乌帕替尼首次获 FDA 批准治疗类风湿性关节炎 (RA)。截至目前，乌帕替尼已有 6 项适应症获批准上市。乌帕替尼市场表现可谓是成绩斐然，在上市后的第 3 年就成功跻身“10 亿美元俱乐部”。此外，黑框警告风波似乎未对乌帕替尼的市场渗透造成严重影响，2022 年该药物收入为 25.8 亿美元，同比增长 52.8%，已然成为了艾伯维自免领域新的增长引擎。

比较巧合的是，BMS 研发的 JAK2 抑制剂 fedratinib 也于 2019 年 8 月 16 日获 FDA 批准上市，适应症为骨髓纤维化。然而，面对该疾病领域较多的竞争对手，fedratinib 市场表现差强人意，2022 年销售额仅为 0.85 亿美元。

除此之外，二代 JAK 抑制剂非戈替尼、阿布昔替尼、帕克替尼也在 2020~2022 年间先后获监管机构批准上市。不过，这三款药物的原研公司均未披露它们具体的销售情况，市场表现有待观望。

2022 年 9 月 9 日，二代 JAK 抑制剂取得了里程碑式的突破——BMS 研发的口服 TYK2 抑制剂氩可来昔替尼获 FDA 批准上市，用于治疗成人中重度斑块型银屑病。氩可来昔替尼的特别之处在于它会特异性地靶向 TYK2 的假激酶结构域 JH2 从而使 TYK2 呈非活性构象，而对其它 JAK 蛋白几乎无抑制活性，从根源上减少了泛抑制带来的安全性问题。

BMS 2022 年财报显示，上市不到 3 个月，氩可来昔替尼共计收入 800 万美元。目前，BMS 已针对氩可来昔替尼开展了治疗银屑病关节炎、克罗恩病、盘状红斑狼疮、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的临床研究。基于氩可来昔替尼优越的疗效及安全性，其有望成为自免领域新的重磅药物，BMS 也曾预测其有望达到 40 亿美元的年度销售峰值。

本土原研蓄势待发

放眼国内，走在 JAK 抑制剂赛道前列的包括泽璟制药的杰克替尼、恒瑞子公司瑞石生物 JAK1 抑制剂 Ivamacitinib（艾玛昔替尼）及诺诚健华的 TYK2 抑制剂 ICP-332。

杰克替尼是国内首款申报上市申请的国产原研 JAK 抑制剂，泽璟制药已于 2022 年 9 月 28 日向 NMPA 递交了该药物用于治疗中、高危骨髓纤维化的上市申请。此外，泽璟制药也启动了杰克替尼用于治疗斑秃、特异性皮炎的 III 期研究。

疾病	临床前	申报临床	I期临床	II期临床	III期临床	申请上市	批准上市	状态
骨髓纤维化	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████		Active
斑秃	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████			Active
特应性皮炎	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████			Active
特发性肺纤维化	██████████	██████████	██████████	██████████				Active
移植后淋巴瘤	██████████	██████████	██████████	██████████				Active
强直性脊柱炎	██████████	██████████	██████████	██████████				Active
新型冠状病毒感染	██████████	██████████	██████████	██████████				Active
斑块状银屑病	██████████	██████████	██████████	██████████				Active
骨髓增生异常综合征	██████████	██████████	██████████	██████████				Active

杰克替尼适应症布局

(来源: 医药魔方 NextPharma 数据库)

2022年11月15日,瑞石生物宣布其 JAK1 抑制剂艾玛昔替尼治疗成人和 12 岁及以上青少年特应性皮炎的 III 期 QUARTZ3 研究达到了主要终点及所有关键次要终点。值得一提的是,艾玛昔替尼是首个国内自主研发的新一代 JAK1 抑制剂,也是首个在自免疾病治疗领域获得关键 III 期研究成功的国内自研 JAK1 抑制剂。基于 QUARTZ3 研究的积极结果,瑞石生物也表示已计划递交艾玛昔替尼治疗特应性皮炎的上市申请。

此外,诺诚健华已启动了 TYK2 抑制剂 ICP-332 治疗特异性皮炎和银屑病的 II 期临床研究。I 期临床研究结果显示,ICP-332 安全且耐受性好,未出现血小板和血红蛋白水平显著降低等 JAK2 抑制剂相关的常见不良反应。2023 JPM 大会上,诺诚健华也曾表示将于 2023 年公布 ICP-332 用于治疗特异性皮炎的 II 期研究数据。

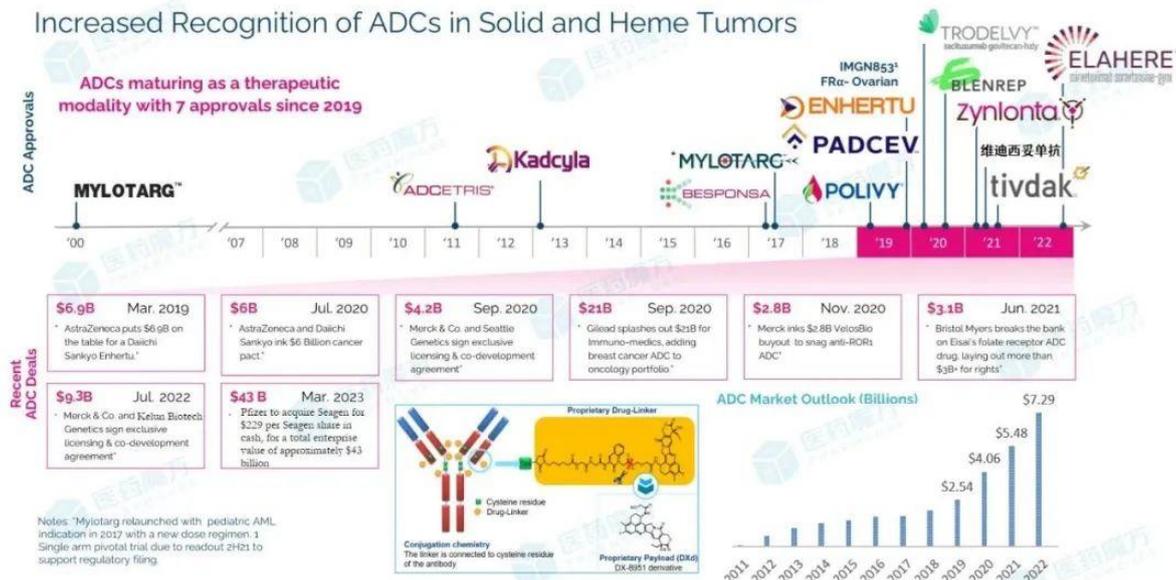
总结

自 2011 年第一款 JAK 抑制剂上市以来,JAK 市场已诞生出了芦可替尼、托法替布、乌帕替尼等多款重磅炸弹药物,目前全球整体市场已超 90 亿美元。随着适应症的拓宽及更高安全性产品的迭出,JAK 抑制剂市场有望冲击百亿美元。

ADC 的变革与未来

自首个抗体偶联药物(ADC)吉妥珠单抗奥唑米星(Mylovalg)上市以来,ADC 药物跌跌撞撞走过了 20 多个年头,终于迎来了属于自己的高光时刻。特别

是近几年，创新性 ADC 密集上市，以德曲妥珠单抗（T-DXd, DS-8201）、戈沙妥珠单抗为代表的 ADC 产品更是带火了整个领域的交易与合作，也推动了 ADC 市场规模的高速增长。



2月24日，国家药品监督管理局正式公告注射用德曲妥珠单抗（优赫得®）获批上市，适用于单药治疗既往接受过一种或一种以上抗HER2药物治疗的不可切除或转移性HER2阳性成人乳腺癌。这也预示着，德曲妥珠单抗正式拉开国内临床变革序幕。



2023年02月24日药品批准证明文件送达信息发布

发布时间: 2023-02-24

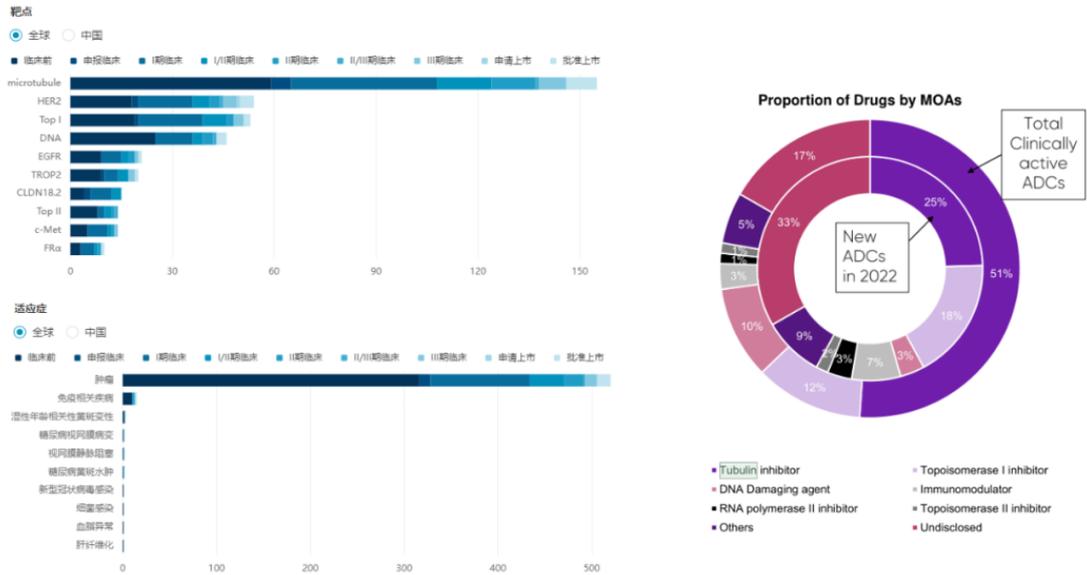
2022年11月1日起，行政相对人可登录网上办事大厅的法定代表人空间查看电子证照，按照法人空间内相关提示自行打印。

序号	受理号	药品名称	申请人	批准文号	批准日期
85	JXSS2200011国	注射用德曲妥珠单抗	第一三共(中国)投资有限公司	国药准字 SJ20230005	2023年02月21日

ADC 作为时下最火热的赛道，吸引辉瑞豪掷约 430 亿美元加强产品布局。然而，ADC 药物的未来究竟如何、还将引领哪些临床变革？在 ADC 浪潮中，特别是德曲妥珠单抗上市之后，ADC 的创新方向会不会发生改变？未来，中国创新药模式下的突破之路该如何走？都在等待给出答案。

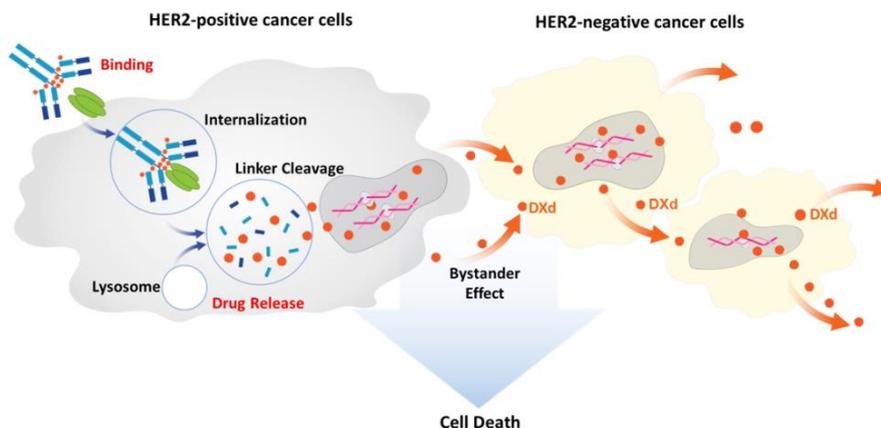
ADC 源起：始于差异、终于不同

目前，全球共计约有 650 余款活跃状态的传统 ADC 药物，仅 14 款产品获批上市，仍有近 200 余款产品处于不同的临床研究阶段。其中，HER2 ADC 占比依旧最高。因此，作为 HER2 ADC 的杰出代表，德曲妥珠单抗的成功或将改变 ADC 领域的开发格局与产品策略，最直接的变化已经体现在 ADC 药物的载荷选择。



众所周知，ADC 产品区别于化疗、靶向小分子和单抗药物，但也并非独身世外。ADC 药物是由抗体 (Antibody)、细胞毒性药物 (Payloads, 载荷) 通过偶联物 (Linker) 桥接而成。机制上，普遍认为 ADC 药物中的抗体起着“导航”的作用，通过靶向肿瘤细胞表面特异表达的抗原精准地引导药物到达病灶，在肿瘤内部释放出具有高效治疗作用的细胞毒性药物，最终特异性杀伤肿瘤细胞。

T-DXd Mechanism of Action



Adapted from: Mosella, MF. Presented at ESMO Breast Cancer Congress, May 4, 2022. Abstract LBA1

来源：2022 ASCO (LBA3 by Shanu Modi[1])

以德曲妥珠单抗为例，药物中的抗体（曲妥珠单抗类似物）结合肿瘤细胞表

面表达的抗原 HER2, 发生内吞后与溶酶体融合, 通过溶酶体酶降解可裂解 Linker 释放细胞毒性药物 (DXd)。同时, 由于 DXd 具有细胞透过性, 也可以对临近的 HER2 阴性肿瘤细胞实现杀伤作用 (旁观者效应)。

当然, 并不是所有 ADC 都是通过可裂解 Linker 链接, 已上市的恩美曲妥珠单抗和宣布退市的 Blenrep 便是采用的不可裂解 Linker。同样, 也不是所有载荷都具有细胞透过性, 如恩美曲妥珠单抗降解后的毒素 (lysine-MCC-DM1) 便无法高效透过细胞膜。因此, 也就出现了机制上的些许差异, 但整体而言都是遵循上述机制历程。总的来说, 目前业界对于 ADC 药物的作用机制已经形成相对统一的共识, 但对 ADC 药物的认知或许有待商榷。

首先, 基于对 ADC 作用机制的理解, 普遍将 ADC 的临床价值归结于细胞毒性药物 (载荷), 甚至称其为“递送工具”, 包括审评专家也曾公开表示 ADC 就是一种化疗药物。当然, 这种认识存在其合理性, 但不同的 ADC 药物在不同的临床应用场景下, 恐怕也难说完全正确。

仍以德曲妥珠单抗为例。德曲妥珠单抗采用曲妥珠单抗类似物靶向 HER2, 但在 DESTINY-Breast04 研究中, 德曲妥珠单抗被应用于 Her2 低表达乳腺癌患者, 如果仅作为递送工具考虑显然不会开展这项研究, 也就不会诞生 Her2 低表达乳腺癌的新疗法。此外, DESTINY-Breast09 研究更是鲜明的例子, 在该研究中德曲妥珠单抗与含曲妥珠单抗的标准疗法开启了一线治疗 HER2 阳性乳腺癌的头对头研究。曲妥珠单抗联合化疗在 HER2 阳性乳腺癌患者中的临床价值毋庸置疑, 20 余年来鲜有药物能够在头对头的研究中胜出, 足见第一三共对德曲妥珠单抗确实有着不一样的思考。

其实, 从临床治疗背景考虑, 也存在 ADC 区别于化疗的假设。对未接受过曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗治疗的 HER2 阳性乳腺癌初治患者而言, 含有曲妥珠单抗类似物的德曲妥珠单抗不会只是“递送工具”的角色, 或将对临床结局产生叠加作用。加之 ADC 药物的靶向作用, 又能避免或降低化疗药物全身暴露导致的安全性问题, 增加了药物的耐受性。因此, 从疗效和安全性考虑, ADC 药物也差异于单抗+化疗的临床治疗模式。

其次, ADC 药物仍在不断完善和发展。近年来, 载荷也发生了多样性的变化, 除细胞毒性药物外, 免疫刺激分子、靶向小分子和蛋白降解分子等也是 ADC 药物

的探索方向，将 ADC 直接定义为化疗药物难免偏颇。

总之，ADC 在诞生之初便有着差异于化疗、靶向小分子和抗体的药物设计，这种特性也注定了各类药物临床机制的不同。同时，随着 ADC 技术的发展和药物认知的变化，更多差异化的产品将持续涌现，或将像德曲妥珠单抗那般继续带来疾病临床治疗范式的改变。

ADC 变革：治疗格局的再演变

回顾肿瘤治疗的百年发展史，先后历经了三次革命，也引领了临床治疗的化疗时代、靶向治疗时代和免疫治疗时代的三次演变。甚至可以说，药物的变迁推动着每一次肿瘤治疗的革命演变，也让每一次革命进程极具药物特色。

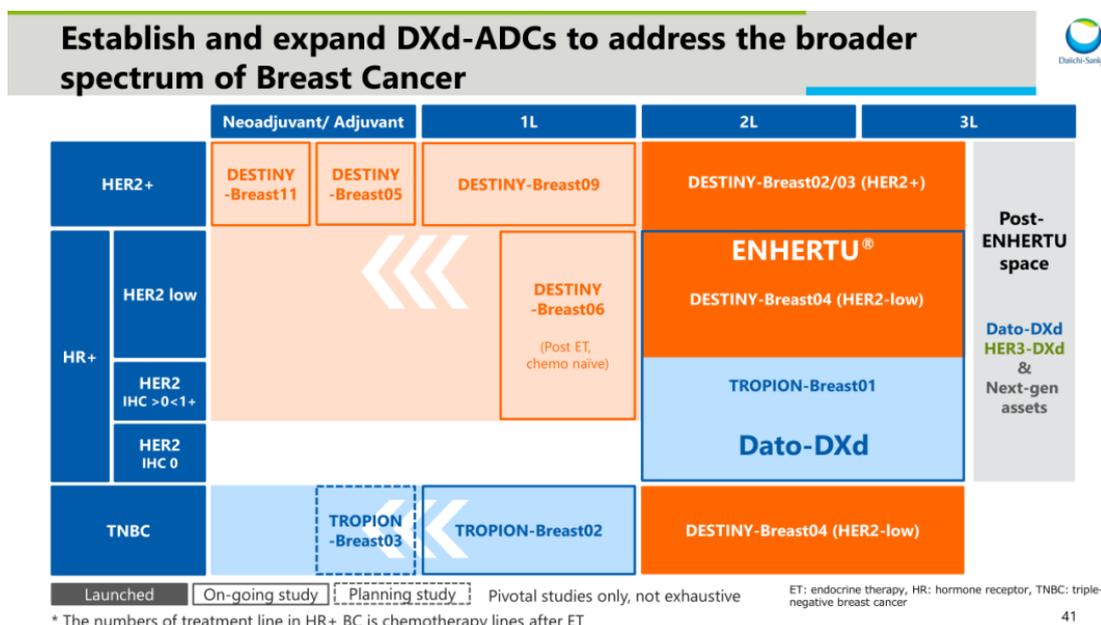
化疗时代打破了仅有外科和放疗作为临床治疗的困境，开启了药物治疗癌症的探索。以紫杉醇、多西他赛、伊立替康、铂类药物等为代表的化疗药物有着广泛的适应症优势，开辟了药物联合手术和/或放疗临床实践，但化疗和放疗的全身暴露导致的安全性影响着肿瘤患者的生存质量。靶向治疗时代，绝大多数药物实现了特异性的靶向作用，降低了全身毒性，利妥昔单抗和伊马替尼分别作为抗体和小分子两类靶向药物的代表凸显了临床实力，开启了精准医学的临床实践，但遗憾的是精准靶向设计也限制了药物的适应症空间。免疫治疗时代，PD-1/L1 抗体药物不仅让我们领略了免疫治疗优势，也让我们再次看到免疫治疗的泛肿瘤领域潜力，但也存在先天耐药或应答不足的缺陷。

ADC 的药物时代，肿瘤治疗模式又会发生哪些改变？肿瘤治疗格局将如何演变？

当前，恐怕尚不能完全确定 ADC 药物对肿瘤治疗演变的最终影响，毕竟创新性的产品仍在不断出现。不过，就目前产品的临床表现而言，可以看到 ADC 药物正如化疗和免疫治疗那般先后填补临床治疗空白或重塑治疗标准，持续拓展疾病的治疗深度。同时，也不断实现跨肿瘤领域的临床突破，彰显 ADC 药物的治疗广度，这种潜质似乎也可以通过 ADC 药物的机制得到完美诠释。通过特异性靶向来降低化疗药物的全身暴露毒性，而携带的细胞毒性药物助力其具备了泛肿瘤资格。

显然，多数已上市的创新性 ADC 治疗产品均具有这类潜质，且以靶向 HER2 和 TROP2 的 ADC 产品更加令人瞩目。尤其德曲妥珠单抗，在 HER2 阳性乳腺癌患者中的头对头研究获得了更优于 T-DM1 的临床获益[2]，毫无悬念将成为新的治

疗标准，更是同类产品无法回避的挑战。纵观德曲妥珠单抗的临床研究布局也不难看出，德曲妥珠单抗囊括了 HER2 阳性乳腺癌的末线治疗、二线治疗、一线治疗和辅助与新辅助治疗，涵盖了疾病早期至晚期的全病程管理，彰显了对疾病治疗深度的持续影响。



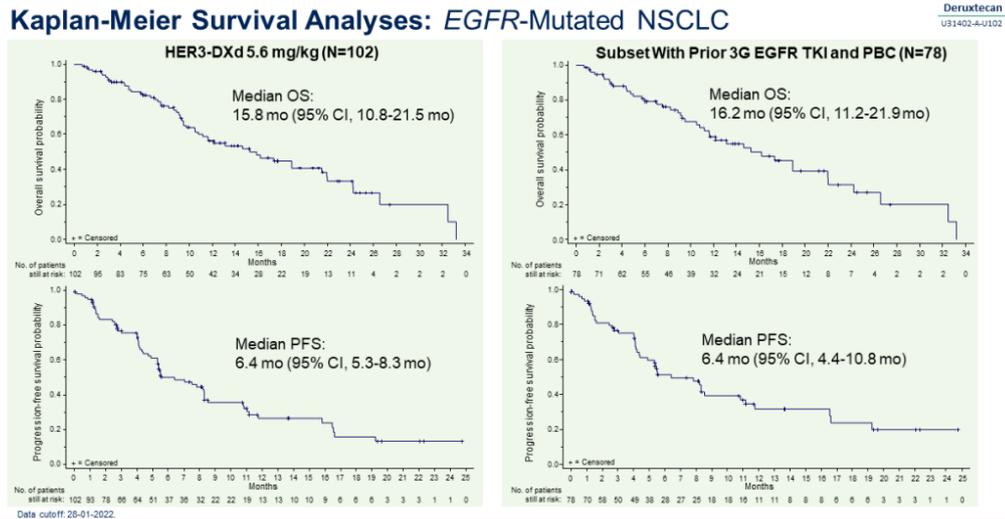
来源：第一三共研发日资料[3]

此外，德曲妥珠单抗已经具备的泛肿瘤潜力，更是药物治疗广度的力证。放眼全球，德曲妥珠单抗已经获批 HER2 阳性乳腺癌、HER2 低表达乳腺癌、HER2 阳性胃癌及胃食管交界处癌以及 HER2 突变非小细胞肺癌等适应症，尤其在 HER2 低表达乳腺癌和 HER2 突变非小细胞肺癌领域，德曲妥珠单抗都是全球首个获批的靶向治疗药物。

近日，德曲妥珠单抗的 II 期 DESTINY-PanTumor02 研究达到主要终点[4]，该研究更是纳入包括了胆道癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌以及其他罕见癌症等肿瘤领域的晚期患者。TROP2 ADC 同样如此，不仅颠覆了晚期 TNBC 治疗格局，也在尿路上皮癌、HR 阳性乳腺癌中实现里程碑式进展。此外，针对非小细胞肺癌的探索也已经进入临床后期。

HER3 ADC 更是在非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌和三阴性乳腺癌等多个肿瘤领域开展广泛探索。其中，HER3-DXd (patritumab deruxtecan) 在刚刚结束的 2023 年日本临床肿瘤学会 (JSMO2023) 上公布的数据显示[5]，对于接受过多线级治疗的 EGFR 突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者，HER3-DXd 经盲态独立中心

审查(BICR)评估的 ORR 达到 40.2%，中位总生存期接近 16 个月，特别是对于接受过第三代 EGFR TKI 和铂类治疗的患者，中位总生存期也达到 16.2 个月，再次彰显了 ADC 药物的临床变革潜力。



11

Presented by: Hidetoshi Hayashi, MD, PhD



来源: JSMO2023 (Presented by: Hidetoshi Hayashi, MD, PhD)

可以说，创新性的 ADC 产品正在以势不可当的气魄，改变着临床治疗规范，同时也影响了 ADC 产品的开发格局和策略。特别是《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》实施之后，对临床研究的对照药物标准也给出了指导意见，明确提出以临床价值为导向的原则，要求创新药物相对于对照药物需体现临床优势。因此，在创新性 ADC 产品实现临床突破、转化为标准治疗之后，未来的临床需求如何演变、ADC 药物如何开发也就成为下一代 ADC 产品需要直面的挑战。

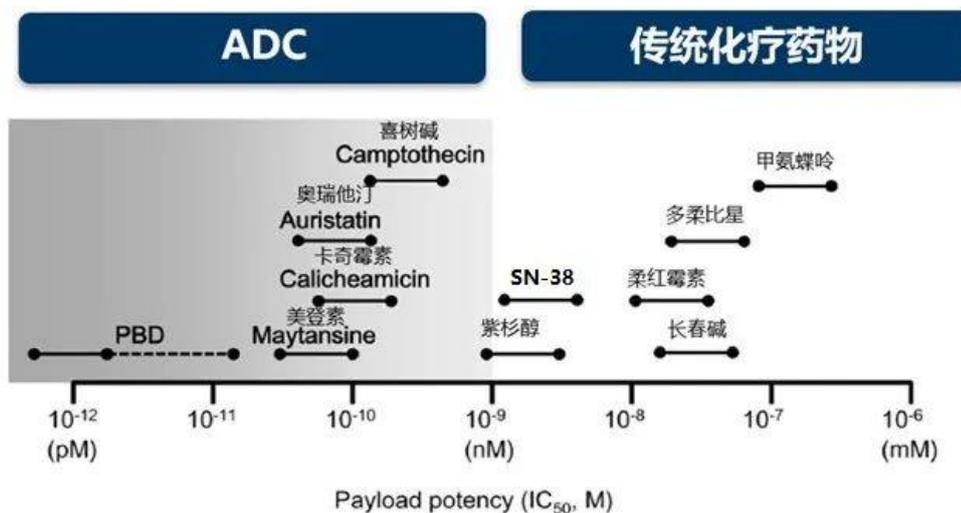
ADC 未来：走向何方？

1913 年，著名的德国化学家保罗·埃利希 (Paul Ehrlich) 提出了“魔法子弹”概念[6]，被认为是 ADC 药物的最早描述。2000 年，FDA 批准首个 ADC 药物 Mylotarg 上市，本以为 ADC 药物春天来临，却因为疗效不显著和脱靶毒性而退市，令 ADC 再次坠入黑暗之渊。

此后，随着抗体药物的发展、偶联技术的进步以及 ADC 概念的不断完善等多种因素，历经几代 ADC 药物的摸索与验证，终于迎来属于 ADC 的光辉时刻。当初的“魔法子弹”，也俨然升级成为了“魔法导弹”。

事实上也的确如此，ADC 药物的靶向作用扩大了传统化疗的治疗窗口，令 ADC

具备了携带更高细胞毒性载荷的可能。戈沙妥珠单抗携带的载荷 SN-38 是原药伊立替康活性的 100 倍以上[7]，而德曲妥珠单抗携带的 DXd 约是 SN-38 活性的 9 倍之多[8]。同时，得益于靶向作用又能高浓度地释放于肿瘤细胞周围，甚至发挥旁观者效应杀伤临近肿瘤细胞，实现“1+1>2”的协同作用。



各类有效载荷近似细胞毒性范围[9]

然而，如何平衡疗效和安全性一直是开发 ADC 药物的挑战，也是制约 ADC 药物发展的瓶颈。

面对德曲妥珠单抗不断带来的临床冲击，理论上存在安全性潜质的 ADC 药物却因担心竞争格局的影响而终止开发。首个靶向 BCMA 的 ADC 疗法 Blenrep 因确证性临床研究疗效欠佳，成为第二个经历撤市风波的 ADC 药物。这些现象再次佐证，创新药物的迭代发展从来都不会是一路坦途。

因此，有魄力和勇气直面下一代 ADC 药物开发挑战的药企，或有资格决定未来的 ADC 模样。第一三共潜心笃志、砥身砺行，历经 10 年匠心打造 DXd 技术平台，如今一朝功成不仅塑造了德曲妥珠单抗的成功典范，也完成了 DXd 技术平台的验证，更是吸引到阿斯利康这样的肿瘤优势 MNC 关注，共同开发和推广包括德曲妥珠单抗在内的两款 DXd 技术产品。而在德曲妥珠单抗之后，第一三共已经提出了“next-generation/new-concept ADCs”的设想，更令业界对此充满了期待。

当然，为突破 ADC 药物的发展桎梏，不同的企业都在尝试给出自己的创新答案。概况来讲，主要是基于 ADC 药物的组成分别进行开拓性探索。抗体部分，目前主流的理论仍是以避免靶向正常细胞而探索肿瘤特异性高表达抗原，但也有企

业正在尝试 Probody 理念，通过抗体的肿瘤特异性靶向激活而实现选择性，此举有望提高 ADC 药物的潜力并扩大抗原的选择空间。

Linker 和载荷部分主要集中在解决循环中提前释放导致的毒性问题，包括采用定点偶联、非天然氨基酸偶联、点击化学等技术形成更稳固的共价偶联，避免抗体与 Linker 的脱离。其次，载荷同样也有 Probody 理念的设计尝试，凭借 β -葡萄糖醛酸酶敏感接头、成纤维细胞活化蛋白酶裂解等实现肿瘤环境的特异性释放。此外，免疫激活、蛋白降解等创新性新机器的载荷也是探索的新领地，更有双机制的 ADC 设计理念。

同时，对 ADC 的认识和认知也在不断进步，ADC 药物载荷在肿瘤细胞外释放也并非毫无可能。不过，这些创新探索仍处于早期研究，未来 ADC 赛道更多的技术创新和理念有待临床的概念验证。

西北大学开发出首款可吸收电子绷带，糖尿病溃疡愈合速度提高 30% !

如果治疗不当，这类慢性伤口可能会导致截肢。尽管伤口护理管理已经很成熟，但是病因的多样性、患者的具体情况等原因使得 DFU 仍未得到充分护理。

血管生成受损、真皮细胞迁移和增殖减少、过度氧化应激、长期炎症和细菌感染是导致慢性 DFU 的直接原因，目前就这些原因已开发出多种策略，包括伤口处释放药物和生物制剂、使用生物活性材料作为敷料、细胞移植、组织工程或皮肤等效产品、真空和电疗等。但过高的开发成本，以及监管、制造、使用上的障碍使得这些方法并不能完全解决慢性伤口带来的所有问题，此外，持续监测伤口状态以为临床决策提供信息的需求并未得到满足。

已有研究表明，电疗可以加速皮肤伤口的闭合，且这一方法具备同时检测伤口状态的可能性。但是尚不清楚电疗应该采用何种刺激类型、剂量和时长来达到最佳效果，还有所需的设备过于笨重使得患者必须住院治疗，这些因素都限制了电疗在临床实践中的推广。

为此，西北大学的研究人员开发出一款灵活小巧、具有一定伸缩性的电子绷带，可通过直接向伤口部位提供电疗来加速愈合。该绷带还能监控愈合过程，实时提醒临床医生，并在不再需要时被身体吸收。该研究以“Bioresorbable,

wireless, and battery-free system for electrotherapy and impedance sensing at wound sites”为题发表于 Science Advances。



图 1 研究成果（图源：[1]）

该绷带的一端为智能再生系统，包括一个置于创口上的花型电极和一个置于创口周围健康组织上的环形电极。电极为蛇形走线布局，具有一定的伸缩性。绷带的另一端则包含一个为系统供电的能量收集线圈和一个实时无线传输数据的近场通信系统。通过测量伤口的电阻，医生可以检测愈合的进展情况。



图 2 电子绷带智能再生端（图源：西北大学）

“伤口试图愈合时，会产生一个潮湿的环境。”该研究的共同负责人、西北大学教授 Guillermo A. Ameer 说，“但随着愈合的进展，该环境会逐渐变得干燥。因此我们能够通过跟踪伤口中的电阻来检测愈合的进度。理想情况下伤口应在一个月内闭合，如果时间过长，则需要医生引起注意。”

研究人员特别采用了金属钼作为电极的原料。他们发现当钼足够薄时，就可以生物降解，且不会干扰愈合过程。“我们率先证明了钼可以作为可生物降解的

电极用于伤口愈合的治疗。” Ameer 表示，大约六个月后，电极的大部分都消失了，基本没有在器官中积聚，这避免了取下电极可能对组织造成的二次伤害。

在动物模型中，研究人员设置了三个小组以观察该绷带对加速小鼠伤口愈合起到的作用：治疗组使用钼电极，每天连续直流电刺激 30 分钟，直至伤口完全闭合；未治疗组使用钼电极，没有电流刺激；对照组不使用钼电极。所有的三个小组均使用了传统的保护性敷料以保护伤口部位。

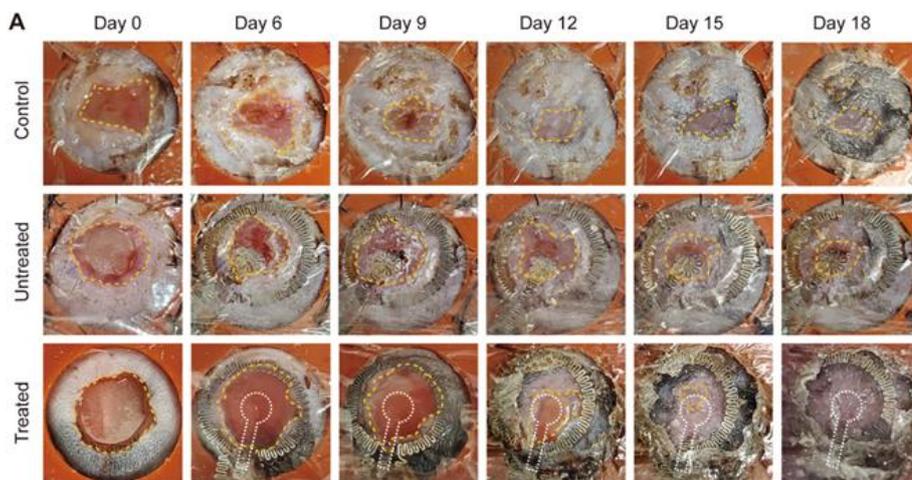


图 3 伤口闭合情况，黄色虚线为伤口边缘（图源：[1]）

结果表明，与对照组和未治疗组相比，电刺激治疗使得伤口的闭合时间减少约 30%。

Ameer 解释说，受伤会扰乱身体的正常电信号，通过施加电刺激，则可以恢复身体的正常信号，“我们观察到细胞迅速迁移到伤口并在该区域再生皮肤组织，新的血管生成了，而炎症得到了抑制。”

下一步，研究团队计划在更大规模的动物模型中和人体上测试该绷带对糖尿病性溃疡的作用。由于该绷带并不释放药物或生物制剂，仅利用人体自身的愈合能力，因此面临的监管障碍要小很多，这意味着患者能够更快在市场上见到这款绷带。

政府工作报告：生物医药领域要点速览

3 月 5 日上午，第十四届全国人民代表大会第一次会议在人民大会堂举行开幕会，国务院总理李克强作政府工作报告。

他指出，2022 年是党和国家历史上极为重要的一年。党的二十大胜利召开，

描绘了全面建设社会主义现代化国家的宏伟蓝图。面对风高浪急的国际环境和艰巨繁重的国内改革发展稳定任务，以习近平同志为核心的党中央团结带领全国各族人民迎难而上，全面落实疫情要防住、经济要稳住、发展要安全的要求，加大宏观调控力度，实现了经济平稳运行、发展质量稳步提升、社会大局保持稳定，我国发展取得来之极为不易的新成就。

现就政府工作报告中生物医药领域的相关要点梳理如下

回顾过去五年政府工作

报告指出，推动产业向中高端迈进。推动高端装备、生物医药、新能源汽车、光伏、风电等新兴产业加快发展。发展研发设计、现代物流、检验检测认证等生产性服务业。加强全面质量管理和质量基础设施建设。中国制造的品质和竞争力不断提升。

提升医疗卫生服务能力。改革完善疾病预防控制体系，组建国家疾病预防控制局，健全重大疫情防控救治和应急物资保障体系，努力保障人民健康。

加强和创新社会治理。严格食品药品疫苗监管。

今年发展主要预期目标

报告指出，当前我国疫情防控已进入“乙类乙管”常态化防控阶段，要更加科学、精准、高效做好防控工作，围绕保健康、防重症，重点做好老年人、儿童、患基础性疾病群体的疫情防控和医疗救治，推进疫苗迭代升级和新药研制，切实保障群众就医用药需求，守护好人民生命安全和身体健康。