上海君实生物医药科技股份有限公司

公司代码:688180　　公司简称:君实生物

2022年度报告摘要

第一节 重要提示

1 本年度报告摘要来自年度报告全文,为全面了解本公司的经营成果、财务状况及未来发展规划,投资者应当到www.sse.com.cn网站仔细阅读年度报告全文。

2 重大风险提示

公司致力于创新疗法的发现、开发和商业化。公司积极布局覆盖多项疾病治疗领域的在研产品管线,未来仍将维持相应规模的研发投入用于在研产品的临床前研究、全球范围内的临床试验以及新药上市前准备等药物开发工作。同时,公司新药上市申请等注册工作、上市后的市场推广等方面亦将带来与之相对应的费用支出,均可能导致短期内公司亏损进一步扩大,从而对公司日常经营、财务状况等方面造成不利影响。报告期内,公司的主营业务、核心竞争力未发生重大不利变化。

公司已在本报告详细阐述在生产经营过程中可能面临的各种风险因素,敬请参阅年度报告全文"第三节 管理层讨论与分析"之"四、风险因素"相关内容。

3 本公司董事会、监事会及董事、监事、高级管理人员保证年度报告内容的真实性、准确性、完整性,不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏,并承担个别和连带的法律责任。

4 公司全体董事出席董事会会议。

5 容诚会计师事务所(特殊普通合伙)为本公司出具了标准无保留意见的审计报告。

6 公司上市时未盈利且尚未实现盈利

√是 □否

生物医药行业具有研发周期长、投入大、风险高的特点。公司在报告期内不断丰富产品管线,持续探索药物的联合治疗,快速推进现有临床项目的开展和储备研发项目的开发,营业收入尚不能覆盖不断增长的研发费用及其他开支,报告期内公司尚未实现盈利。

报告期内,公司在创新药物的发现、研发、生产和商业化等方面皆有源头创新性、突破性进展,现金流情况良好,公司核心管理层及研发团队稳定,吸引了大量优秀人才加入。随着更多在研产品逐步实现商业化以及已上市产品更多适应症的拓展,公司的持续经营能力将不断提升。

7 董事会决议通过的本报告期利润分配预案或公积金转增股本预案

公司2022年度利润分配预案为:不进行利润分配,也不进行资本公积转增股本。以上利润分配预案已经公司第三届董事会第十八次会议审议通过,尚需公司2022年年度股东大会审议。

8 是否存在公司治理特殊安排等重要事项

□适用 √不适用

第二节 公司基本情况

1 公司简介

公司股票简况

√适用 □不适用

公司股票简况				
股票种类	股票上市交易所及板块	股票简称	股票代码	变更前股票简称
A股	上海证券交易所科创板	君实生物	688180	无
H股	香港联合交易所主板	君实生物	1877	无

公司存托凭证简况

□适用 √不适用

联系人和联系方式

联系人和联系方式	董事会秘书(信息披露境内代表)	证券事务代表
姓名	陈英格	王征宇
办公地址	上海市浦东新区平家桥路100弄6号7幢16层	上海市浦东新区平家桥路100弄6号7幢16层
电话	021-61058800-1153	021-61058800-1153
电子信箱	info@junshipharma.com	info@junshipharma.com

2 报告期公司主要业务简介

(一) 主要业务、主要产品或服务情况

1、整体业务

公司是一家创新驱动型生物制药公司,具备完整的从创新药物的发现和开发、在全球范围内的临床研究、大规模生产到商业化的全产业链能力。

公司旨在通过源头创新来开发first-in-class(同类首创)或best-in-class(同类最优)的药物,通过卓越的创新药物发现能力、强大的生物技术研发能力和大规模生产能力,已成功开发出极具市场潜力的药品组合,多项产品具有里程碑意义:核心产品之一特瑞普利单抗是国内首个获得国家药监局批准上市的国产抗PD-1单克隆抗体,已在国内获批6项适应症,分别为用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤,既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌,含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌,联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗,联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或远处转移性食管鳞癌患者的一线治疗,以及联合培美曲塞和铂类适用于EGFR基因突变阴性和ALK阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗;公司自主研发的tifcemalimab是全球首个进入临床开发阶段(first-in-human)的抗肿瘤抗BTLA单克隆抗体,已获得FDA和NMPA的IND批准,目前正在中美两地开展多项Ib/II期临床试验。

公司也积极承担中国制药企业的社会责任,新型口服核苷类抗SARS-CoV-2药物民得维®已在中国和乌兹别克斯坦获得批准商业化。

随着产品管线的不断丰富和对药物联合治疗的进一步探索,公司的创新领域已持续扩展至包括小分子药物、多肽类药物、抗体药物偶联物(ADCs)、双特异性或多特异性抗体药物、核酸类药物等更多类型的药物研发,以及针对癌症、自身免疫性疾病等的下一代创新疗法的探索。

公司的核心团队成员均来自于行业知名机构、跨国企业或监管机构,具有良好的教育背景和丰富的研发、注册、质量管理、生产、销售与公司治理经验。依托优秀的人才储备和持续的资金投入,公司已建立全球一体化的研发流程,并于美国的旧金山、马里兰以及国内的上海及苏州都设有研发中心。公司建立了涵盖蛋白药物从早期研发到产业化的整个生命周期的完整技术体系,该体系包括多个技术平台:(1)抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台、(2)人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台、(3)抗体人源化及构建平台、(4)高产稳定表达细胞株筛选构建平台、(5)CHO细胞发酵工艺开发平台、(6)抗体纯化工艺及制剂工艺开发与配方优化平台、(7)抗体质量研究、控制及保证平台、(8)抗体偶联药研发平台、(9)siRNA药物研发平台、(10)TwoGATETM。

公司拥有2个生产基地。苏州吴江生产基地已获GMP认证,拥有4,500L(9*500L)发酵能力。上海临港生产基地按照CGMP标准建设,目前产能42,000L(21*2,000L)。2022年5月,国家药监局批准上海临港生产基地可与苏州吴江生产基地同时负责生产商业化批次的特瑞普利单抗。由于规模效应,上海临港生产基地产能的扩充亦将为公司带来更具竞争力的生产成本优势,并支持更多在研项目的临床试验用药以及未来的商业化批次生产。根据目前在研产品管线的研发进度,公司计划进一步扩展生产设施,以提供可与公司日益增长及渐趋成熟的在研药物相匹配的充足产能,并支持公司的业务在未来的持续扩张。

公司高度重视知识产权保护,设置专利部门负责境内外专利的申报与维护工作。截至报告期末,公司拥有121项已授权专利,其中94项为境内专利,27项为境外专利。专利覆盖新药蛋白结构、制备工艺、用途、制剂配方等,为公司产品提供充分的和长生命周期的专利保护。

截至本报告披露日,公司的研发管线情况如下:

特瑞普利单抗研发进展
君实生物 TopAlliance

涵盖多种疾病领域的研发管线(截至2023年3月30日)
君实生物 TopAlliance

FDA、EMA、MHRA批准临床项目
君实生物 TopAlliance

2、主要产品情况

公司产品以源头创新、自主研发类生物制品为主,同时通过与国内外优秀的生物科技公司合作进一步丰富产品管线。截至本报告披露日,公司在研产品管线覆盖五大治疗领域,包括恶性肿瘤、自身免疫系统疾病、慢性代谢类疾病、神经系统类疾病以及感染类疾病。其中,处于商业化阶段的产品共4项(拓益®、君迈康®、民得维®及埃特司韦单抗),近30项在研产品处于临床试验阶段(其中昂戈瑞西单抗、贝伐珠单抗以及PARP抑制剂处于III期关键注册临床试验阶段),超过20项在研产品处在临床前开发阶段。

报告期内,在研药物的重要进展如下:

■ 核心产品

(1). 特瑞普利单抗(代号JS001,商品名:拓益®)

商业化发展里程碑及成就

特瑞普利单抗为公司自主研发的中国首个成功上市的国产PD-1单抗,针对各种恶性肿瘤。曾荣膺国家专利领域最高奖项"中国专利金奖",并获得"十二五"、"十三五"2项"重大新药创制"国家重大科技专项支持,至今已在全球(包括中国、美国、东南亚及欧洲等地)开展了覆盖超过15个适应症的30多项由公司发起的临床研究。正在进行或已完成的关键注册临床研究在多个瘤种范围内评估特瑞普利单抗的安全性及疗效,包括肺癌、鼻咽癌、食管癌、胃癌、膀胱癌、乳腺癌、肝癌、肾癌及皮肤癌等。截至本报告披露日,特瑞普利单抗的6项适应症已于中国获批:用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗(2018年12月);用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌患者的治疗(2021年2月);用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗(2021年4月);联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗(2021年11月);联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或远处转移性食管鳞癌患者的一线治疗(2022年5月);联合培美曲塞和铂类适用于EGFR基因突变阴性和ALK阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗(2022年9月)。此外,特瑞普利单抗还获得了《CSCO黑色素瘤诊疗指南》《CSCO头颈部肿瘤诊疗指南》《CSCO鼻咽癌诊疗指南》《CSCO尿路上皮癌诊疗指南》《CSCO免疫检查点抑制剂临床应用指南》《CSCO食管癌诊疗指南》等推荐。

特瑞普利单抗已有3项适应症纳入国家医保目录(2022年版),是国家医保目录中唯一用于治疗黑色素瘤的抗PD-1单抗药物。截至报告期末,特瑞普利单抗已累计在全国超过四千家医疗机构及约两千家专业药房及社会药房销售。特瑞普利单抗纳入国家医保目录的三项适应症为黑色素瘤二线治疗、鼻咽癌三线治疗和尿路上皮癌二线治疗,同时通过全国各地的城市商业保险,上述三项医保适应症可在全国137个地市进行补充报销。新增的食管鳞癌一线治疗、鼻咽癌一线治疗、非小细胞肺癌一线治疗三项适应症可分别在93、104、93个城市进行商业保险的补充报销。此外,特瑞普利单抗已成功纳入33个地市的商业保险特药目录范围,使患者获得多层次医疗保障,减轻患者负担,惠及更多患者。

截至报告期末,公司商业化团队接近1,000人,报告期内国内市场实现特瑞普利单抗销售收入7.36亿元,同比增长78.77%。由于报告期内商业化能力提升,以及特瑞普利单抗新增2项大适应症获批上市,特瑞普利单抗在国内的销售情况开始进入正向循环。随着临床研究的加速,特瑞普利单抗越来越多一线治疗、围手术期治疗及术后辅助治疗领域的关键注册临床陆续揭盲,更多新适应症进入sNDA阶段,公司对特瑞普利单抗在2023年以及未来的商业化工作充满信心。

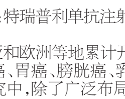


图:特瑞普利单抗注射液

临床开发里程碑及成就

特瑞普利单抗在中国、美国、东南亚和欧洲等地累计开展了覆盖超过15个适应症的30多项临床研究,涉及肺癌、鼻咽癌、食管癌、胃癌、膀胱癌、乳腺癌、肝癌、肾癌及皮肤癌等适应症。特瑞普利单抗在关键注册临床研究中,除了广泛布局多瘤种的一线治疗外,也同时在肺癌、肝癌、胃癌和食管癌等适应症上积极布局围手术期治疗/术后辅助治疗,推进肿瘤免疫治疗在肿瘤患者病程早期的应用。

中国临床试验进展:

— 2022年2月,特瑞普利单抗联合标准化疗作为胃或食管胃结合部腺癌根治术后的辅助治疗III期临床研究(JUPITER-15研究,NCT05180734)完成首例患者给药。

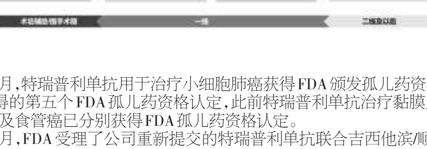
— 2022年5月,特瑞普利单抗联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或远处转移性食管鳞癌患者的一线治疗的sNDA获得NMPA批准。研究数据显示,与单纯化疗相比,特瑞普利单抗联合含铂化疗让更多晚期食管鳞癌患者获得了更好的生存获益,其中中位总生存期(mOS)大幅延长至17个月,对比对照组单纯化疗延长了6个月,疾病进展或死亡风险降低42%(HR=0.58,P<0.0001),且无论患者PD-L1表达如何,均可获益。在安全性方面,在化疗基础上加入特瑞普利单抗进行治疗,未发现新的安全性信号。

— 2022年9月,特瑞普利单抗联合培美曲塞和铂类适用于EGFR基因突变阴性和ALK阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗的sNDA获得NMPA批准,这也是特瑞普利单抗获得NMPA批准的第六项适应症。研究数据显示,与单纯化疗方案相比,特瑞普利单抗联合化疗一线治疗无EGFR/ALK突变的晚期非小细胞肺癌患者可显著延长其PFS和OS,患者疗效不受PD-L1表达的影响,且安全性可管理。在245例非鳞状非小细胞肺癌患者中,特瑞普利单抗联合化疗组的中位PFS达到9.7个月,比安慰剂联合化疗组延长4.2个月(HR=0.48[95%CI:0.35-0.66],p<0.0001);特瑞普利单抗联合化疗组的中位OS仍未达到,已观察到其总生存获益,可降低52%的死亡风险(HR=0.48[95%CI:0.32-0.71])。

— 2023年1月,特瑞普利单抗联合含铂双药化疗用于可手术非小细胞肺癌患者围手术期治疗的随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床研究(Neotorch研究,NCT04158440)已完成方案预设的期中分析,IDMC判定研究的主要研究终点EFS达到方案预设的优效界值。公司已经向NMPA递交了该适应症的上市前沟通交流申请。

— 2023年2月,特瑞普利单抗联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)用于首诊IV期或复发转移性三阴性乳腺癌患者治疗的随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床研究(TORCHLIGHT研究,NCT04085276)已完成方案预设的期中分析,IDMC判定研究的主要终点达到方案预设的优效界值。公司已经向NMPA递交了该适应症的上市前沟通交流申请。

国际化进展:



— 2022年4月,特瑞普利单抗用于治疗小细胞肺癌获得FDA颁发孤儿药资格认定,这是特瑞普利单抗获得的第五个FDA孤儿药资格认定,此前特瑞普利单抗治疗黏膜黑色素瘤、鼻咽癌、软组织肉瘤及食管癌已分别获得FDA孤儿药资格认定。

— 2022年7月,FDA受理了公司重新提交的特瑞普利单抗联合吉西他滨/顺铂作为晚期复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗和单药用于复发或转移性鼻咽癌含铂治疗后的二线及以上治疗的BLA。

— 2022年12月,特瑞普利单抗联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗、特瑞普利单抗联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌患者的一线治疗的上市许可申请(MAA)获得EMA受理。

— 2023年2月,特瑞普利单抗联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗、特瑞普利单抗联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌患者的一线治疗的上市许可申请(MAA)获得MHRA受理。

学术成果发表:

自报告期初至本报告披露日,特瑞普利单抗在临床研究中取得的阶段性成果也被纳入多个国际学术会议及期刊的展示中。具体如下:

— 2022年3月,JUPITER-06研究结果发表在Cell Press旗下权威学术期刊Cancer Cell(IF: 38.585)上,研究结果显示,与安慰剂联合化疗相比,特瑞普利单抗联合TP化疗(紫杉醇及顺铂)一线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者可显著改善患者无进展生存期和总生存期,且无论PD-L1表达如何,该联合方案均有疗效,同时显著提高客观缓解率和疾病控制率,安全性可管理,为晚期食管鳞癌的治疗提供了新的一线治疗方案。

— 2022年3月,2022年ASCO全体大会系列会议(ASCO Plenary Series),CHOICE-01研究最新数据以口头汇报形式公布。本次更新的数据进一步证实,与单纯化疗方案相比,特瑞普利单抗联合化疗一线治疗无EGFR/ALK突变的晚期非小细胞肺癌可显著延长其中位无进展生存期,降低51%的疾病进展风险,总生存期亦可得到显著延长,并可降低31%的死亡风险,生存获益明显。

— 2022年4月,第113届美国癌症研究协会(AACR)年会,特瑞普利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗一线治疗复发或转移性鼻咽癌(RM NPC)III期临床试验(JUPITER-02研究)更新了研究最终的PFS和中期OS分析结果,并以壁报形式展示(编号:CT226)。研究结果显示,与安慰剂联合化疗组相比,特瑞普利单抗联合化疗组中位PFS显著延长,分别为21.4和8.2个月,延长13.2个月,特瑞普利单抗联合化疗可降低48%的疾病进展或死亡风险。

— 2022年5月,Cell Press合作期刊The Innovation发表一项特瑞普利单抗联合化疗一线治疗胆道系统肿瘤(BTCs)II期临床研究结果。

— 2022年6月,ASCO年会,特瑞普利单抗共有30多项研究入选,特别是其与标准治疗或"新靶点"药物进行联用,从后线向一线乃至围手术期治疗/术后辅助治疗的推进应用亮点颇多。

— 2022年7月,《肿瘤学年鉴》(Annals of Oncology,IF:51.769)在线发表特瑞普利单抗对比高剂量干扰素-α2b(HDI,High-Dose Interferon-α2b)作为辅助治疗用于完全切除的黏膜黑色素瘤(MuM)的II期临床试验最新结果。研究结果显示,特瑞普利单抗辅助治疗的无复发生存期(RFS)与HDI治疗相似,对于PD-L1表达阳性患者,特瑞普利单抗辅助治疗明显优于HDI治疗;且在安全性方面,特瑞普利单抗辅助治疗具有更好的安全性和耐受性,提示特瑞普利单抗可能是MuM术后辅助治疗新的选择。

— 2022年9月,欧洲肿瘤学会(ESMO)2022年会更新了特瑞普利单抗联合化疗作为新辅助方案治疗可切除Ⅲ期非小细胞肺癌的临床试验(NeoTAP01研究)2年EFS数据,进一步证实了特瑞普利单抗联合化疗新辅助治疗非小细胞肺癌可带来长期生存获益。

— 2022年10月,Journal of Experimental & Clinical Cancer Research(IF:12.658)发表一项特瑞普利单抗联合化疗新辅助治疗可切除局部晚期头颈鳞状细胞癌(HNSCC)的研究结果。

— 2022年12月,欧洲肿瘤内科学会免疫肿瘤大会(ESMO-IO)在瑞士日内瓦召开。特瑞普利单抗在肺癌领域有4项Ⅰ/Ⅱ期研究数据亮相本次大会,涉及多种联合治疗策略,均以壁报形式展示。

— 2022年12月,ASCO会刊《临床肿瘤学杂志》(Journal of Clinical Oncology,IF:50.739)发表了题为"PD-1单抗联合化疗一线治疗PD-L1低表达食管鳞状细胞癌的临床获益:一项基于JUPITER-06的事后分析及荟萃分析"的研究论文。该研究结果显示,在晚期食管鳞癌一线治疗中,PD-1单抗联合化疗在PD-L1低表达人群中的疗效仍显著优于单纯化疗,为联合疗法在PD-L1低表达食管鳞癌患者中的应用增添了新的、强有力的证据。

— 2023年3月,特瑞普利单抗联合GEMOX、仑伐替尼治疗不可切除肝内胆管细胞癌的疗效及安全性的单中心、单臂II期临床研究结果发表于Nature旗下刊物《信号转导和靶向治疗》(Signal Transduction and Targeted Therapy , STTT, IF:38.104)。

(2). 氢溴酸氘瑞米德韦片(代号JT001/VV116,商品名:民得维®)

民得维®是一款新型口服核苷类抗病毒药物,能够以核苷三磷酸形式非共价结合到SARS-CoV-2 RdRp的活性中心,直接抑制病毒RdRp的活性,阻断病毒的复制,从而发挥抗病毒的作用。临床前研究显示,民得维®对包括奥密克戎在内的SARS-CoV-2原始株和突变株表现出显著的抗病毒作用,且无遗传毒性。民得维®由中国科学院上海药物研究所、中国科学院武汉病毒研究所、中国科学院新疆理化技术研究所、中国科学院中亚药物研发中心/中乌医药科技城(科技部"一带一路"联合实验室)、临港实验室、苏州旺山旺水生物医药有限公司和公司共同研发。

2022年12月29日,全球权威期刊《新英格兰医学杂志》(The New England Journal of Medicine,NEJM,影响因子:176.082)在线发表了VV116(民得维®)对比奈玛特韦片/利托那韦片组合药物(PAXLOVID)用于伴有进展为重度包括死亡高风险因素的轻至中度COVID-19患者早期治疗的III期临床研究(NCT05341609)成果。这是NEJM发表的首个中国自主研发的治疗COVID-19创新药临床试验。结果显示,研究主要终点达到设计的非劣效终点,相比PAXLOVID,民得维®组的临床恢复时间更短,安全性方面的顾虑更少。

2023年1月28日,民得维®获得NMPA附条件批准上市,用于治疗轻中度COVID-19的成年患者。本次获批主要基于一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照、III期临床研究(NCT05582629),旨在评价民得维®在伴或不伴有进展为重症高风险因素的轻中度COVID-19患者中的有效性和安全性,由浙江大学传染病诊治国家重点实验室主任李兰娟院士担任主要研究者。研究的主要终点是从首次给药至持续临床症状消失的时间,次要终点包括至持续临床症状缓解时间、截至第28天发生疾病进展的患者比例、SARS-CoV-2核酸和病毒载量的变化、安全性等。研究结果显示,至期中分析的数据截止日,在1,277例随机并接受治疗的受试者中,民得维®相较安慰剂,主要终点从首次给药至持续临床症状消失(11项COVID-19相关临床症状评分=0且持续2天)时间显著缩短,中位时间差达2天;至持续临床症状缓解时间显著缩短,病毒载量较基线变化等病毒学指标均优于安慰剂组。公司希望能够通过这款新疗法为我国乃至全球COVID-19患者提供效果更好、更安全的治疗选择。

图:氢溴酸氘瑞米德韦片

(3). Tifcemalimab(代号TAB004/JS004)

Tifcemalimab是公司自主研发的全球首个进入临床开发阶段(first-in-human)的特异性针对B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA)的抗肿瘤重组人源化抗BTLA单克隆抗体。截至本报告披露日,tifcemalimab处于Ib/II期剂量扩展阶段。公司于中国和美国两地正在开展tifcemalimab和特瑞普利单抗在多个瘤种当中的联合用药试验。公司认为两者结合是一种极具前景的抗癌治疗策略,有望增加患者对免疫治疗的反应,扩大可能受益人群的范围。

ASCO 2022年会上,tifcemalimab以壁报形式首次展示了用于淋巴瘤与实体瘤治疗的早期临床成果。作为首创药物,此次tifcemalimab的数据首发是BTLA靶点药物在肿瘤领域重要的里程碑事件。由北京大学肿瘤医院朱军教授和哈尔滨血液病肿瘤研究所马军教授担任主要研究者的一项单臂、开放标签、多中心、剂量递增I期研究(NCT04477772),首次在人体中评估tifcemalimab单药或联合特瑞普利单抗在复发或难治性(R/R)淋巴瘤患者中的安全性和有效性。该研究共纳入31例R/R患者(15例霍奇金淋巴瘤和16例非霍奇金淋巴瘤),先前接受过多线治疗,中位治疗线为4线(范围1~10),61.3%(19例)患者曾接受过抗PD-1/L1抗体治疗。结果显示,在单药治疗部分的25例可评估患者中,观察到1例部分缓解(PR)和7例疾病稳定(SD)。在联合治疗部分的6例可评估患者中(均为接受抗PD-1抗体治疗后进展的患者),观察到3例PR(ORR 50%)和1例SD。截至2022年4月26日(中位随访时间31.9周),研究未观察到剂量限制性毒性(DLT)。研究者认为,tifcemalimab单药或联合特瑞普利单抗治疗R/R淋巴瘤患者都具有良好的耐受性,并表现出初步临床疗效。生物标志物分析初步显示,HVEM(BTLA配体)和PD-L1表达与良好的临床应答可能相关。Tifcemalimab联合特瑞普利单抗治疗R/R淋巴瘤值得进一步开发。目前,联合治疗部分剂量扩展阶段研究正在进行中。

2022年第64届美国血液学会(ASH)年会上,tifcemalimab更新了其在复发或难治性淋巴瘤患者中进行的I期临床试验初步数据,在28例接受tifcemalimab联合特瑞普利单抗治疗的可评估复发或难治性淋巴瘤患者中,尽管85%患者曾接受抗PD-1抗体治疗后进展,但仍获得39.3%的ORR和85.7%的DCR,且该组中所有获得缓解的患者中位DoR仍未成熟。

公司正在与FDA及NMPA就tifcemalimab启动注册临床试验沟通交流,如获监管机构同意,公司计划在2023年内开展III期注册临床研究。

■ 其他已实现商业化或处于临床后期研发阶段的产品

(4). 阿达木单抗(代号UBP1211,商品名:君迈康®)

君迈康®为公司与迈威生物及其子公司合作的阿达木单抗。君迈康®作为公司第三个实现商业化的产品,曾获得"十二五"国家"重大新药创制"科技重大专项支持,上市后将为中国广大自身免疫疾病患者带来新的治疗选择。2022年3月,君迈康®用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎及银屑病的上市申请获得NMPA批准,并于2022年5月开出首张处方。2022年11月,君迈康®用于治疗克罗恩病、葡萄膜炎、多关节型幼年特发性关节炎、儿童斑块状银屑病、儿童克罗恩病共五项适应症补充申请获得NMPA批准上市。

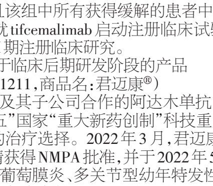


图:阿达木单抗注射液

(5). 昂戈瑞西单抗(代号JS002)

昂戈瑞西单抗是由公司自主研发的重组人源化抗PCSK9单克隆抗体,用于治疗原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症。2023年2月,昂戈瑞西单抗两项主要关键注册临床研究(研究编号:JS002-003和JS002-006)均已顺利完成,并且均达到主要研究终点。其中JS002-003研究是在原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症患者中评价皮下注射昂戈瑞西单抗的有效性和安全性,JS002-006研究是在原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症患者中评价使用两种给药装置(预充式注射器和预充式自动注射器)皮下注射昂戈瑞西单抗的有效性和安全性。昂戈瑞西单抗在两项研究中均表现出显著的降脂疗效,并且安全性良好。此外,公司已完成在纯合子型家族性高胆固醇血症患者中的II期临床研究。在杂合子型家族性高胆固醇血症患者中的III期临床研究已完成入组。截至本报告披露日,国内已有两款进口抗PCSK9单抗获批上市,尚无国产抗PCSK9单抗获批上市。公司计划于2023年向国家药监局提交该产品的新药上市申请。

(6). PARP抑制剂senaparib(代号JS109)

Senaparib为英派药业开发的一款靶向聚-ADP核糖聚合(PARP)的新型试剂。2020年8月,公司与英派药业就成立合资公司订立合资协议。合资公司将主要从事含senaparib在内的小分子抗肿瘤药物研发和商业化,英派药业将注入资产PARP抑制剂senaparib在合资区域内(中国大陆及香港、澳门特别行政区)的权益,公司和英派药业将分别拥有合资公司的50%股权。截至本报告披露日,senaparib作为一线维持治疗铂类药物敏感性晚期卵巢癌患者的III期临床研究已完成患者入组,正在等待临床数据评估。2022年8月,senaparib和替莫唑胺的固定剂量组合胶囊用于治疗小细胞肺癌成年患者获得FDA颁发孤儿药资格认定。若该产品的上述III期临床研究达到方案预设的终点,公司与英派药业计划于2023年向国家药监局提交该产品的新药上市申请。

(7). 重组人源化抗IL-17A单克隆抗体(代号JS005)

JS005是公司自主研发的特异性抗IL-17A单克隆抗体。在临床前研究中,JS005显示出与已上市抗IL-17单抗药物相当的疗效和安全性。临床前研究数据充分显示,JS005靶点明确、疗效确切、安全性良好、生产工艺稳定、产品质量可控。截至本报告披露日,JS005的I期临床研究已完成,针对放射学阴性中轴型脊柱关节炎的一项II期临床试验正在开展中,针对中重度银屑病、强直性脊柱炎的两项II期临床试验均已完成锁库揭盲,疗效结果达到预期,安全性良好,已启动注册临床试验沟通交流,即将进入III期注册临床研究。

■ 其它计划优先推进的处于早期临床研发阶段的产品

(8). 重组人源化抗TIGIT单克隆抗体(代号TAB006/JS006)

TAB006/JS006是公司自主研发的特异性抗TIGIT单克隆抗体。临床前研究结果表明,TAB006/JS006可特异性阻断TIGIT-PVR抑制通路,刺激杀伤性免疫细胞活化,分泌肿瘤杀伤性因子。TIGIT(T cell immunoglobulin and ITIM domain,T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域)是新兴的NK细胞和T细胞共有的抑制性受体,可与肿瘤细胞上高表达的PVR受体相互结合,介导免疫反应的抑制信号,从而直接抑制NK细胞和T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,效果类似于PD-1对T细胞的抑制作用。多项临床前的试验结果显示抗TIGIT抗体与抗PD-1/PD-L1抗体可发挥协同抗肿瘤作用。截至本报告披露日,国内外尚无同类靶点产品获批上市。2021年1月,TAB006/JS006获得NMPA的IND批准。2021年2月,TAB006/JS006获得FDA的IND批准。公司已经在中国完成了TAB006/JS006的I期临床试验,并将按照相关规定开展TAB006/JS006联合特瑞普利单抗以及标准治疗的II期临床临床试验。

(9). 重组人源化抗CTLA-4单克隆抗体(代号JS007)

JS007是公司自主研发的重组人源化抗CTLA-4单克隆抗体,主要用于晚期恶性肿瘤的治疗。细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)是T细胞表面调节免疫应答的一个重要受体。JS007可以特异性地与CTLA-4结合并有效阻断CTLA-4与其配体B7(CD80或CD86)的相互作用,从而活化T淋巴细胞,抑制肿瘤生长。目前同靶点国外已上市药物ipilimumab作为首个免疫检查点抑制剂在黑色素瘤、淋巴瘤、肾细胞癌、尿路上皮癌、卵巢癌和非小细胞肺癌等多个瘤种中被证实具有显著的抑癌作用,并获批治疗晚期黑色素瘤。临床前研究资料显示,JS007与同靶点但具有不同序列的ipilimumab相比具有相似的安全性,但有更好的药效。2021年6月,JS007的临床试验申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS007的I期临床研究入组正在进行中。

(10). 重组人源化抗CD112R单克隆抗体(代号TAB009/JS009)

TAB009/JS009是公司自主研发的靶向CD112R的重组人源化单克隆抗体,用于晚期恶性肿瘤的治疗。CD112R又名PVRIG(脊髓灰质炎病毒受体相关免疫球蛋白结构域),是公司发现的全新免疫检查点通路,公司执行董事、副总经理、核心技术人员姚盛博士为该全新通路的发现人之一。CD112R是PVR家族的一个单跨膜蛋白,主要表达于T细胞和NK细胞上,并在细胞激活后有明显的表达上调。CD112R与TIGIT的共同配体CD112表达于抗原递呈细胞和部分肿瘤细胞表面,CD112R与配体结合后可抑制T细胞和NK细胞的抗肿瘤作用。TAB009/JS009能以高亲和力特异性地结合CD112R,有效阻断CD112R与其配体CD112信号通路,进而促进T细胞和NK细胞的活化和增殖,增强免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力。TIGIT是PVR家族的另一个免疫抑制靶点,其配体有PVR和CD112,且其结合CD112的位点不同于CD112R。TAB009/JS009与公司自主研发的特异性抗TIGIT单克隆抗体(TAB006/JS006)及特瑞普利单抗联用预计可进一步促进T细胞活化,改善临床治疗效果。公司计划在后续积极探索联合用药,以最大程度地发挥自主研发产品的协同抗肿瘤作用。截至本报告披露日,国内外尚无靶向CD112R的产品获批上市。2022年4月及2022年8月,TAB009/JS009的IND申请分别获得FDA及NMPA批准。公司将按照相关规定在中国和澳洲开展TAB009/JS009的I期临床试验。

(11). 重组白介素21-抗人血清白蛋白(HSA)单域抗体融合蛋白(代号JS014)

JS014的活性成分为重组白介素21-抗人血清白蛋白(HSA)单域抗体融合蛋白,通过融合抗HSA的单域抗体使IL-21的半衰期得到显著延长。该产品能以高亲和力特异性地结合人IL-21R并激活淋巴细胞,半衰期的延长可以提高药物在肿瘤微环境中的分布,增强肿瘤微环境中浸润淋巴细胞的活性,进而增强免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力。此外,JS014与免疫检查点单抗联用体现出强大的协同抗肿瘤活性。2019年6月,公司与Anwita Biosciences, Inc.签署《许可协议》,公司获得在大中华区(包括中国大陆、香港特别行政区、澳门特别行政区及台湾地区)开发及商业化创新IL-21融合蛋白JS014的权利。2021年8月,JS014的IND申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS014的I期临床研究入组正在进行中。

(12). 重组人源化抗DKK1单克隆抗体注射液(代号JS015)

JS015是公司独立自主研发的重组人源化抗DKK1单克隆抗体注射液,主要用于晚期恶性实体瘤的治疗。DKK1(Dickkopf-1)是DKK家族的一种分泌型蛋白,高表达于多发性胃癌、胃食管交界处癌、骨髓瘤、肝癌、肺癌、卵巢癌等多种肿瘤细胞,能通过负反馈信号抑制经典的Wnt信号通路。JS015能以高亲和力结合人DKK1,而且能够有效阻断DKK1与其配体LRP5/6的相互作用,激活Wnt信号通路。同时,JS015能够抑制DKK1在肿瘤微环境中的免疫抑制作用,增强免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力。临床前体内药效研究表明,JS015单药、联合特瑞普利单抗或联合紫杉醇均具有显著的抑瘤效果。此外,动物对JS015的耐受性良好。截至本报告披露日,国内外尚无同类靶点产品获批上市。2022年10月,JS015的IND申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS015的I期临床研究入组正在进行中。

(13). PI3K-α抑制剂(代号JS105)

JS105为靶向PI3K-α的口服小分子抑制剂,由公司与润佳医药合作开发,主要用于治疗内分泌方案治疗中或治疗后出现疾病进展的激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体-2(HER-2)阴性、PIK3CA突变的晚期乳腺癌女性(绝经后)和男性患者。临床前研究表明,JS105对乳腺癌动物模型药效显著,对宫颈癌、肾癌,结直肠癌、食道癌等其他实体瘤亦具有较佳的药效,同时JS105具有较好的安全性。2022年5月及2022年7月,JS105的IND申请分别获得NMPA及FDA批准。截至本报告披露日,全球仅有一款PI3K-α抑制剂Piqray®(Alpelisib,诺华公司产品)获批用于治疗HR阳性、HER-2阴性、PIK3CA突变晚期乳腺癌,国内尚无PI3K-α抑制剂获批上市。2022年5月及2022年7月,JS105的IND申请分别获得NMPA及FDA批准。截至本报告披露日,JS105的I期临床研究入组正在进行中。

(14). 重组人源化抗Claudin18.2单抗-MMAE偶联剂(代号JS107)

JS107是公司自主研发的注射用重组人源化抗Claudin18.2单克隆抗体-MMAE(Monomethyl auristatin E)偶联剂,是靶向肿瘤相关蛋白Claudin18.2的抗体偶联药物(ADCs),拟用于治疗胃癌和胰腺癌等晚期恶性肿瘤。JS107可以与肿瘤细胞表面的Claudin18.2结合,通过内吞作用进入肿瘤细胞内,释放小分子毒素MMAE,对肿瘤细胞产生强大的杀伤力。JS107还保留了抗体依赖性细胞毒性(ADCC)及补体依赖性细胞毒性(CDC)效应,进一步杀伤肿瘤细胞。并且由于MMAE的细胞通透性,JS107能够通过旁观者效应介导对其它肿瘤细胞的无差别杀伤,从而提高疗效并抑制肿瘤复发。临床前体内药效试验显示,JS107具有显著的抑瘤效果。截至本报告披露日,国内外尚无同类靶点产品获批上市。2022年3月,JS107的IND申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS107的I期临床研究入组正在进行中。

(15). XPO1抑制剂(代号 JS110)

JS110是核输出蛋白XPO1的小分子抑制剂,临床上拟用于治疗晚期肿瘤病人。临床前研究结果表明,JS110特异性阻断XPO1蛋白功能,抑制包括p53在内多种抑癌蛋白出核,加强抑癌蛋白功能。JS110体外抑制多种肿瘤细胞生长,诱发肿瘤细胞死亡。在肿瘤动物模型中,JS110单药或者联用可抑制多种血液和实体肿瘤生长。由于其独特的作用机制,JS110的开发有望给晚期肿瘤病人带来全新的治疗手段。2021年4月及2022年8月,JS110的IND申请分别获得NMPA和FDA批准。截至本报告披露日,JS110的I期临床研究入组正在进行中。

(16). EGFR exon20插入等非常见突变抑制剂(代号JS111)

JS111是一种有效抑制EGFR非常见突变的靶向小分子抑制剂。EGFR非常见突变占所有EGFR突变的比例约为10%,包括EGFR exon20插入、T790M原发点突变和复合突变以及以G719X为代表的位于外显子18-21之间的其他点突变和序列重复突变。现有的EGFR-TKI、化疗和免疫疗法对于携带EGFR exon20插入等EGFR非常见突变的非小细胞肺癌患者临床获益有限,患者具有迫切的临床治疗需求。临床前数据显示,JS111保持了抑制T790M等EGFR常见变异的活性和对野生型EGFR的选择性,但同时克服了第三代EGFR抑制剂对exon20插入等EGFR非常见突变的不敏感。JS111的开发有望给携带EGFR exon20插入突变等EGFR非常见突变的肿瘤患者带来新的治疗方式。2021年4月,JS111的临床试验申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS111的I/II期临床试验(NCT04993391)正在进行中。该研究为一项旨在评估JS111治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的安全性、耐受性、药代动力学特征及初步疗效的剂量递增、剂量扩展和疗效拓展研究。

(17). Aurora A抑制剂(代号JS112)

JS112是一种口服小分子Aurora A抑制剂。Aurora A作为Aurora激酶家族中丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶中的一员,在细胞有丝分裂过程中发挥重要作用。研究显示Aurora A抑制剂与KRASG12C抑制剂联用可以克服KRASG12C抑制剂的耐药,与RB1基因缺失或失活具有合成致死的效果,可以用于治疗小细胞肺癌和三阴乳腺癌等RB1缺失或失活的恶性肿瘤。截至本报告披露日,全球尚无Aurora A抑制剂获批上市。2022年2月,JS112的IND申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS112的I期临床研究入组正在进行中。

(18). 第四代EGFR抑制剂(代号JS113)

JS113是一种first-in-class的第四代EGFR抑制剂,拟用于EGFR突变非小细胞肺癌和其他实体瘤的治疗。JS113具有全新的分子骨架和独特的生物活性,临床前数据显示该药物分子对第三代EGFR抑制剂不敏感的原发性和获得性EGFR突变(包括Del19/T790M/C797S和L858R/T790M/C797S共突变),以及部分TKI耐药的旁路激活靶点和免疫抑制性靶点都有很好的抑制活性,同时对野生型EGFR具有高度选择性。2022年6月,JS113的IND申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS113的I期临床研究入组正在进行中。

(19). 重组人源化抗CD20和CD3双特异性抗体(代号JS203)

JS203为公司自主研发的重组人源化抗CD20和CD3双特异性抗体,主要用于复发难治B细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗。CD20属于B淋巴细胞限制性分化抗原,是B细胞淋巴瘤最成功的治疗靶点之一。CD3是T细胞表面的重要标志,通过CD3介导T细胞特异性攻击肿瘤细胞,是T细胞导向的双特异性抗体的主要作用机制。JS203由抗CD20段和抗CD3段组成,通过联结并活化T细胞(结合CD3)和淋巴瘤细胞(结合CD20),可有效促进T细胞杀伤淋巴瘤细胞。临床前体内药效试验显示,JS203具有显著的抑瘤效果。此外,动物对JS203的耐受性良好。截至本报告披露日,全球仅有一款抗CD20和CD3双特异性抗体Lunsumio®(mosunetuzumab,罗氏制药产品)获得FDA上市批准及欧盟委员会的有条件上市许可,国内尚无同类靶点产品获批上市。2022年7月,JS203的IND申请获得NMPA批准。截至本报告披露日,JS203的I期临床研究入组正在进行中。

(20). JS001sc注射液(代号JS001sc)

JS001sc注射液是公司在已上市产品特瑞普利单抗注射液的基础上开发的皮下注射制剂。JS001sc以人PD-1为靶点,高亲和力结合PD-1,选择性阻断PD-1与配体PD-L1和PD-L2的结合,从而活化T淋巴细胞,提高淋巴细胞的增殖及细胞因子的分泌。临床前体内药效试验表明,JS001sc通过皮下注射给药在动物模型中表现出显著的抑瘤作用,在0.3mg/kg的剂量水平下,皮下注射给药的JS001sc与静脉注射给药的特瑞普利单抗抑瘤作用相当,未见显著差异。此外,动物对JS001sc的耐受性良好。随着肿瘤免疫治疗"慢病化管理"的理念逐步普及,相比于频繁前往医院进行静脉注射,更短时间的皮下注射给药具有更大的吸引力。同时皮下注射可避免因静脉注射给药方式造成的输注相关不良反应,使患者整体获益,并减少医疗成本。截至本报告露日,全球范围内已上市的十余种PD-(L)1抗体中,仅恩沃利单抗注射液(商品名:恩维达®)为皮下注射给药,其余产品均为静脉注射给药。JS001sc的I期临床研究入组正在进行中。

(21). 靶向血管生成素样蛋白3信使RNA的小干扰RNA药物(代号JS401)

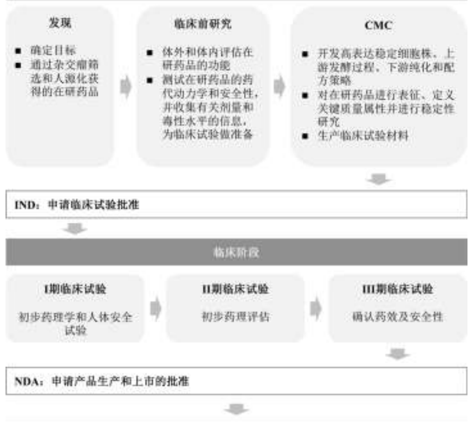
JS401是公司与润佳(上海)医药技术有限公司共同研发的一种靶向血管生成素样蛋白3(ANGPTL3)信使RNA(mRNA)的小干扰RNA(siRNA)药物,拟主要用于高脂血症等治疗。ANGPTL3是由肝脏表达的血管生成素样蛋白家族的成员,通过抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)和内皮脂肪酶(EL)发挥调节脂质代谢的作用。ANGPTL3功能丧失或抑制可显著降低甘油三酯及其他致动脉粥样硬化性脂蛋白的水平。JS401经N-乙酰半乳糖胺(GalNac)被递送至肝细胞内,在肝细胞内特异性降解 ANGPTL3 mRNA,并持续性抑制ANGPTL3蛋白的表达,从而发挥其降脂(甘油三酯及胆固醇)的作用。截至本报告披露日,全球仅有一款靶向ANGPTL3的单克隆抗体类药物Evkeeza®(Evinacumab-dgnb)获批上市,全球尚无同类靶点siRNA 类药物获批上市。2023年1月,JS401的IND申请获得NMPA受理。

(二) 主要经营模式

公司是一家具备完整的从创新药物的发现、在全球范围内的临床研究和开发、大规模生产到商业化的全产业链能力的生物制药公司,具备完整的研发、采购、生产和销售等体系。公司的主要经营模式如下:

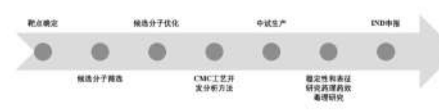
1、研发模式

公司创新药物的研发阶段包括临床前阶段、临床试验申请、临床研发阶段、产品上市申请、产品上市及上市后监测等,关键研发步骤如下图所示(以单抗药物为例):


临床前阶段
发现
■ 确定目标
■ 通过杂交瘤筛选和人源化获得的在研药品
临床前研究
■ 体外和体内评估在研药品的功能
■ 测试在研药品的药代动力学和安全性,并收集有关剂量和毒性水平的信息,为临床试验做准备
CMC
■ 开发高表达稳定细胞株、上游发酵过程、下游纯化和配方策略
■ 对在研药品进行表征、定义关键质量属性并进行稳定性研究
■ 生产临床试验材料
IND:申请临床试验批准
临床阶段
I期临床试验
初步药理学和人体安全试验
II期临床试验
初步药理评估
III期临床试验
确认药效及安全性
NDA:申请产品生产和上市的批准
批准:授予上市许可及开始商业化生产

(1) 临床前阶段

公司通过自主建立的抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台、人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台和抗体人源化及构建平台等核心技术平台进行靶点筛选并进行抗体候选物的评估和选择,获得候选药物分子。随后,公司对候选药物分子进行临床前综合评估,包括体内和体外评估、测试其药代动力学和安全性水平、收集有关剂量和毒性水平信息、进行CMC工艺开发、分析方法开发、中试生产、稳定性和表征研究、药理药效和毒理学研究等。当候选药物经过充分的临床前综合评价,在动物或体外试验中证明了有效性和安全性后,公司将就候选药物提交临床试验申请(IND)。从药物发现到IND阶段的研发流程如下图:



(2) 临床试验及上市阶段

新药临床试验一般分为临床I期、Ⅱ和Ⅲ期,I期临床试验主要进行初步药理学和人体安全试验,Ⅱ/Ⅲ期临床试验进一步确认候选药物的药效和安全性,Ⅲ期临床试验以全面考察候选药物在患者中的疗效和安全性。临床试验工作主要由具备药物临床试验机构资格的医疗机构承担,公司作为主办人,主要负责设计临床试验方案、提供临床试验药品、提供营运资金,委托CRO提供部分研发服务并通过自建的临床团队对试验进行整体监督和管理,以确保试验的合规性和临床数据的记录。临床试验结束后,公司根据试验情况决定是否提交新药上市申请。药品获得审批上市后,需要对其疗效和不良反应继续进行监测。药监部门要求根据这一阶段的监测结果来修订药品使用说明书。

2、采购模式

公司已实施一套与采购相关的标准化操作程序,以规范采购相关行为。公司已制定《供货商管理办法操作规程》《采购标准操作规程》《临床服务的外包及管理》等相关操作程序,已明确采购流程、合同执行及质量控制等问题的指引,确保透明的采购决策流程,并修正采购流程中的缺陷。根据相关内部政策,采购部门根据年度供货商表现评估来管理采购的实施及供货商名单、优化采购管理流程、监督采购管理的实施。

(1) 供应商选择

公司的供应商包括原材料供应商、CRO服务商和建筑服务供货商等。公司对供应商管理遵循"严格准入、量化评价、过失退出、动态管理"的原则,构建动态、闭环的管理体系。公司建立了科学的供应商评估和准入制度,以确保物资或服务质量,满足研发生产需求。公司定期开展供应商年度绩效评价工作,对于存在质量缺陷、环境影响评估不合格或有诚信问题的供应商淘汰并列入黑名单。

(2) 采购计划制定及实施

公司已建立规范的采购审批流程,以提高采购效率、满足日常运营需求、避免出现盲目采购、控制采购成本等。各部门通过ERP系统提交物料需求,由主管领导审批核准后汇集至采购部并实施采购。采购员根据不同的情况选择采购方式。

3、生产模式

公司已建立《生产部岗位职责标准操作规程》《生产计划与指标标准操作规程》《生产废弃物灭活处理标准操作规程》《生产物料领用、暂存、退库标准操作规程》《生产订单需求管理标准操作规程》《生产人员技能考核标准操作规程》等一整套生产管理标准操作规程并严格执行。

生产部根据公司全年产品需求量制定全年生产品种及批次计划,同时根据公司销售需求及安全库存情况制定详细的批次计划。

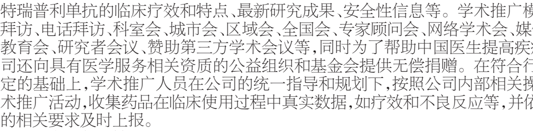
在生产过程中,质量控制部门全程参与,在生产过程中定期进行检查,以监控和调整生产过程,确保产品符合相关质量标准;收集产品样品并进行样品试验以确定是否符合质量标准;针对产成品,也已建立并实施质量控制程序,每个批次的成品在交付之前,均会由质量控制小组进行最终检验,确认合格后才可放行并对外销售。

4、销售模式

公司商业化部门由市场推广、国内销售、渠道管理、产品医学事务和市场准入5个团队组成。其中,市场推广团队主要负责产品定位、市场策略及营销活动规划;国内销售团队主要负责销售策略的制定和执行、学术活动的推广、客户管理和拓展等,销售代表在各自的地区工作,以确保充分市场覆盖,提高市场渗透率,并满足未来获批在研药品的预期需求;渠道管理团队主要负责销售渠道及物流;市场准入团队主要负责中央及地方市场准入及政府事务工作,涉及定价、准入策略、卫生、医保及企业公共事务等工作;产品医学事务团队主要负责上市后临床研究与医学支持、产品安全培训等。商业化部门由公司联席首席执行官李聪先生全面负责相关工作。商业化部门下设的各个职能团队人员都具备丰富的创新药和肿瘤领域药品推广和商业化经验,其中国内销售团队各区域销售总监均曾任职于跨国药企,拥有十余年抗肿瘤创新药物推广经验,曾负责的药品包括吉非替尼、索拉非尼、贝伐珠单抗、利妥昔单抗等为全球应用最为广泛的抗肿瘤药物。公司注重对整体商业化团队的管理和培训,同时通过科学的内部组织架构设计,有效提升销售团队运营效率。在销售渠道的选择上,注重经销商的资质、业内口碑及与目标医院和终端客户的匹配度。在对首个上市产品特瑞普利单抗的市场推广方面,公司高度重视循证医学证据,结合特瑞普利单抗的产品特性,以关键临床研究数据为基础,收集与汇总真实世界使用数据,将药品的使用与疗效情况、对不良反应的预防等关键信息传递给市场,进行医生和患者教育,以期增强市场对免疫疗法的认知,提升医生选择创新的免疫疗法的信心,使得患者能够长期获益,建立特瑞普利单抗在医生与患者中的口碑。凭借经验丰富的营销团队、高效的组织体系建设、科学的销售渠道建立和符合产品特性的市场推广方案,公司已具备商业化推广创新药物的能力并将进一步加强。

特瑞普利单抗于2019年2月底正式上市销售,基于公司自身长期发展战略考量,公司主要采用自营团队进行商业化推广。公司与多家具有GSP资质的经销商签订《产品经销协议》,将产品销售给经销商,再由经销商将药品在授权区域内配送至医院或者零售药店,并最终经临床医生处方用于适合的肿瘤患者。公司产品主要通过经销商销售进入医院或零售药店,由经销商各自与医院或者药店签署合同。公司销售产品的物流目前由北京华欣物流有限公司以及国药控股广州有限公司负责,仓储及仓库的运营由国药集团医药物流有限公司和国药控股广州有限公司负责。

公司专业化学术推广模式下的销售流程图如下:



由于特瑞普利单抗属于原创新药,需要对医生临床用药和患者医学管理进行专业化学术教育。因此,公司市场推广团队、国内销售团队和产品医学事务团队参与学术推广,与医生交流特瑞普利单抗的临床疗效和特点、最新研究成果、安全性信息等。学术推广模式包括面对面拜访、电话拜访、科室会、城市会、区域会、全国会、专家顾问会、网络学术会、媒体宣传会、疾病教育会、研究者会议、赞助第三方学术会议等,同时为了帮助中国医生提高疾病诊疗水平,公司还向具有医学服务相关资质的公益组织和基金会提供无偿捐赠。在符合行业协会相关规定的基础上,学术推广人员在公司的统一指导和规划下,按照公司内部相关操作规程实施学术推广活动,收集药品在临床使用过程中真实数据,如疗效和不良反应等,并依照国家药监局的相关要求及时上报。

(三) 所处行业情况

1. 行业的发展阶段、基本特点、主要技术门槛

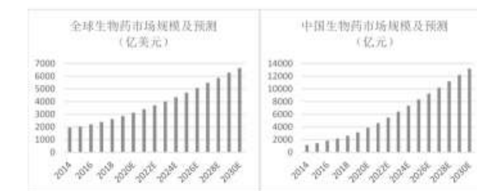
按照中国证监会发布的《上市公司行业分类指引(2012年修订)》的行业目录及分类原则,公司所属行业为"医药制造业(C27)";根据国家统计局发布的《国民经济行业分类》(GB/T 4754-2017),公司所属行业为医药制造业中的"生物药品制造(C2761)"。

1、公司所处行业前景、行业特点

(1) 生物药行业逐年增长

随着中国居民经济水平的提高和健康意识的提高,国内对生物药的需求增加,加上中国政府对生物产业的投入不断增加,预计中国生物医药产业的市场规模将继续快速增长。我国2020年生物药市场规模已达3,457亿元。根据弗若斯特沙利文预测,我国生物药市场规模到2030年预计达到13,198亿元,2018年至2030年的年复合增长率预计为14.4%。

全球生物药市场已从2016年的2,202亿美元增长到2020年的2,979亿美元,2016年至2020年的年复合增长率为7.8%。受到病人群体扩大、支付能力提升等因素的驱动,未来生物药市场增速将远高于同期化学药市场。根据弗若斯特沙利文预测,全球生物药市场规模到2030年预计达到6,651亿美元,2018年至2030年的年复合增长率预计为8.1%。



资料来源:弗若斯特沙利文

(2) 政策鼓励和促进创新药国产替代

创新药整体市场目前在国内公立药品终端市场中占比约7.3%,相比欧美、日本等发达地区医药市场比重仍有较大提升空间。随着创新药密切相关的药审、产业环境(融资渠道、CRO、CMO)及支付终端(医保支付、商业险)环境不断改善,未来创新药整体市场空间仍将保持快速增长。

(3) 中国癌症发病率整体呈上升趋势,早筛力度加大

中国癌症发病率整体呈上升趋势,癌症新发患者人数将逐年增加。肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌位居前五大高发病率的癌症。2018年,这五类癌症的发病率合计占到中国癌症总体发病率的50%以上。其中,肺癌、结直肠癌、食道癌的年复合增长率均高于其它癌症。世界卫生组织曾指出,40%以上癌症可以预防,可以看出肿瘤早筛在癌症防控中的重要地位。我国卫健委2018年把体外诊断早期筛查和传统的筛查手段都列为了主流筛查手段,癌症早筛力度空前加大,有望做到癌症患者的早发现、早治疗。

2、生物药行业壁垒

(1)知识密集型行业且难以复制

相比化学药,生物药的研发和商业化过程则更为复杂,其中涉及药物化学,分子和细胞生物学,晶体物理学,统计学,临床医学等多个领域,需要整合来自多个学科的专业知识技能,以执行研发战略并实现研发目标。由于专利、数据、排他权保护和生物药的复杂开发过程,简单地复制已经获得成功的生物药的商业壁垒很高。根据弗若斯特沙利文分析,生物药从临床I期到商业化的总体成功率为11.5%。

生物药通常具有较大而复杂的分子结构,其生产流程的细节可影响所生产的生物药之分子结构。甚至结构略有不同均可能导致其疗效及安全性方面存在明显差异。在生物药的生产工艺开发中,由于细胞的高敏感性和蛋白质的复杂性以及不稳定性,工艺流程有诸多因素(例如:pH值,温度,溶氧等)要进行严格控制和调整。因此与化学药的工艺开发相比,生物药工艺开发的总耗时更长,投入资金更大,结果的不确定性更多,带来更高的难度和挑战。

(2)长期复杂的研发过程及巨额资本投入

在生物药领域,创新药的开发是一项漫长、复杂和昂贵的过程。通常而言,创新药需要历经数年的研发,并伴随千万美元到上亿美元的投资风险。大规模的生物药制造设施需花费2亿至7亿美元的建造成本,而类似规模的化学药设施只需3,000万至1亿美元。

(3)监管严格

因为生物药结构的复杂性,以及对生产与用药环境的变化更为敏感,所以监管机构对生物药的批准实施了更严格的规定,包括要求更全面的临床数据(诸如免疫原性等化药中不需要的临床数据),复杂的注册流程和持续的上市后监督。

(4)极具挑战的制造业和供应链管理

用以生产生物药的活细胞较为脆弱,对外部环境相当敏感。活细胞的特点决定了生物药生产过程的高技术需求,因此生物药企业在生产研发过程中充满未知的挑战。随着新技术的引入,例如连续制造,生物制剂供应链的复杂性正在增加。随着生物药需求的增加,能否保证及时的供应成为了生物药商业成功的重要因素。不同于化药,供应链管理成为了生物药产业的重要门槛之一。

2. 公司所处的行业地位分析及其变化情况

公司是一家创新驱动型生物制药公司,致力于创新药物的发现和开发,以及在全球范围内的临床研发及商业化。行业内的可比公司主要为生物制药公司与创新药物研发公司,公司为第一家获得NMPA的抗PD-1单克隆抗体上市批准的中国公司。

创新药的研发模式包括自主研发或从其他创新药企业许可引进或其他形式开展的合作研发模式。公司IND及之后阶段的绝大部分产品通过自有的全产业链平台自主开发,且拥有国内第一个获批上市的国产PD-1单抗、国内首个获批临床的抗PCSK9单抗、全球首个获批临床的抗BTLA单抗和首个在欧美等海外国家及地区获得紧急使用授权(EUA)的国产COVID-19治疗药物埃特司韦单抗。截至本报告披露日,公司已拥有超过50项在研药品,分别处于不同的研发阶段,项目储备丰富,其中含多个"源头创新"类靶点药物,体现了公司卓越的创新药物研发能力,是国内少数具备开发全球首创药物潜力的公司。在可比公司中,公司的市场估值水平位于前列,体现了市场对公司的高度认可。

3. 报告期内新技术、新产业、新业态、新模式的发展情况和未来发展趋势

随着国家层面产业利好政策的密集发布、产业改革围绕健康需求的持续深化、五大产业集聚区创新引领地位的持续提升、全球资本市场的不断回暖,中国生物医药产业高质量发展依然保持加速推进的趋势。国家发展改革委在今年出台首部生物经济产业规划——《"十四五"生物经济发展规划》后,全国各地相继出台了加快推动地方生物医药产业高质量发展的实施措施。2022年国家在政策端进一步完善了全生命周期的监督管理办法、规范医药行业标准、推动打造五大产业创新高地、持续强化临床价值导向的创新药研发指引。

2022年一系列利好政策指引着生物医药光明的发展前景:

● 优化全生命周期监管:《互联网诊疗监管细则(试行)》、《药品管理法实施条例(修订草案)》、《疫苗生产流通管理规定》、《药品网络销售监督管理办法》等一系列重磅政策出台,细化对药品、疫苗的审批管理,强化全过程质量风险管理完善药品网络销售监管,政策内容覆盖注册、生产、流通、销售等药械全生命周期;

● 推动打造医药产业创新高地:《"十四五"医药工业发展规划》中重点支持十多个城市打造医药产业创新高地。《"十四五"生物经济发展规划》支持京津冀、长三角、粤港澳大湾区等区域建设生物经济先导区。《高端医疗装备应用示范基地管理办法(试行)》推动医院、医药企业、研发机构组建医药联合体;

● 强化临床价值导向的研发指引:《肿瘤治疗性疫苗临床试验技术指导原则(征求意见稿)》、《抗体偶联药物非临床研究技术指导原则(征求意见稿)》等系列技术指导原则以解决临床需求为目标,细化药物临床前和临床研究技术细则,为规范和指导创新药物研发提供可参考标准,进一步推动研发差异化布局,进一步促进我国创新药物行业发展。

与国家深化药政改革与之对应的是,伴随药企持续加大研发投入向创新转型,我国创新药行业逐步迎来收获期,2022年NMPA共批准国产首次注册药品1,001件,共30个品规(22个品种)1类创新药获批上市,包含16个品规(10个品种)化药、8个品规(6个品种)生物制品和6个品规(6个品种)中药。中国创新药企正在由生物技术公司向生物制药公司转型。随着我国创新研发水平的逐渐提高和前期的技术、资金积累,我国在诸多前沿生物技术上已跻身到世界前列水平,双抗、抗体偶联药物、基因和细胞治疗等新兴药物类型已来到成熟阶段。

中国创新药行业发展已进入规范化发展新阶段,进入商业化阶段的品种持续增多。面对国际通胀及地缘政治风险、国内医药政策变化及竞争压力,创新药企业更需结合自身产品特点,采取符合企业资源禀赋的研发策略,在商业化阶段获得更大的成功。基于国内外环境现状,我国医药产业发展趋势如下:

(下转B72版)