公司代码:688180　　公司简称:君实生物

上海君实生物医药科技股份有限公司

2024 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,投资者应当到上海证券交易所网站(www.sse.com.cn)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“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。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2024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四届董事会第七次会议审议通过,尚需公司2024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

1.1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

1.2公司存托凭证简况

□适用 √不适用

1.3联系人和联系方式

	董事会秘书
姓名	王征宇
联系地址	上海市浦东新区平家桥路100弄6号7幢16层
电话	021-61058800-1153
传真	021-61757377
电子信箱	info@junshipharma.com

2、报告期公司主要业务简介

2.1主要业务、主要产品或服务情况

1、整体业务

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,旨在成为立足中国、布局全球的创新医药公司。公司坚持质量为本、求真务实、诚信合规、追求卓越的企业价值观,致力于通过源头创新以及合作开发等形式来研发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,公司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NMPA批准上市的国产抗PD-1单克隆抗体,截至本报告披露日已在中国内地获批11项适应症,另有一项sNDA已受理,其中多项为公司独家或领先适应症,特瑞普利单抗还是FDA批准上市的首个中国自主研发和生产的创新生物药,截至本报告披露日,特瑞普利单抗已在中国内地、中国香港、美国、欧盟、印度、英国、约旦、澳大利亚、新加坡等国家和地区获得批准上市。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,正在开展两项III期注册临床研究,另有多项联合特瑞普利单抗的Ib/II期临床研究正在开展,覆盖多个瘤种。公司亦持续探索早期阶段管线,多个产品将有望于2025年启动关键注册临床。

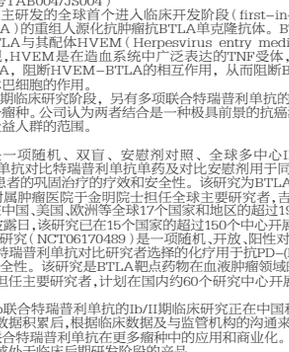
随着产品管线的不断丰富和对药物联合治疗的进一步探索,公司的创新领域已持续扩展至包括小分子药物、多肽类药物、抗体药物偶联物(ADCs)、双特异性或多特异性抗体药物、双特异性抗体偶联药物、融合蛋白、核酸类药物等更多类型的药物研发,以及针对癌症、自身免疫性疾病等的下一代创新疗法的探索。

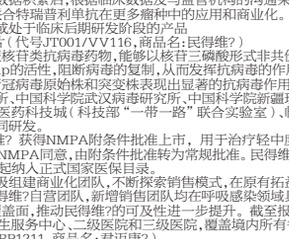
公司的核心团队成员均来自于行业知名机构、跨国企业或监管机构,具有良好的教育背景和丰富的研发、注册、质量管理、生产、销售与公司治理经验。依托优秀的人才储备和持续的资金投入,公司已建立全球一体化的研发流程,并于美国、上海及苏州都设有研发中心。公司建立了涵盖蛋白药物从早期研发到产业化的整个生命周期的完整技术体系,该体系包括多个技术平台:(1)抗体筛选及功能测定的自动化高效筛选平台、(2)人体膜受体蛋白组库和高通量筛选平台、(3)抗体人源化及构建平台、(4)高产稳定表达细胞株筛选构建平台、(5)CHO细胞发酵工艺开发平台、(6)抗体纯化工艺及制剂工艺开发与配方优化平台、(7)抗体质量研究、控制及保证平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

公司拥有2个商业化生产基地。苏州吴江生产基地拥有4,500L(9*500L)发酵能力,已获得中国、美国及欧盟的GMP认证,现阶段美国、印度、中国香港等多地的商业化批次特瑞普利单抗由该生产基地负责生产。上海临港生产基地目前产能42,000L(21*2,000L),已获得NMPA的GMP认证,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注射液。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。

公司高度重视知识产权保护,设置法务与知识产权部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176项已授权专利,其中129项为境内专利,46项为境外专利。公司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:





2、主要产品情况

公司的产品以源头创新、自主研发类生物制品为主,同时通过合作开发、设立合资企业以及许可(license-in)等形式引进与自有源创产品线有协同作用的药物或平台技术,进一步壮大产品管线。经过长时期的药物开发技术积累,转化医学领域的深入探索以及新型药物类型平台的搭建,公司的创新研发领域也已经从单抗药物类型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、双特异性抗体偶联药物、融合蛋白、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探索。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。截至本报告披露日,公司已有4款商业化药品(拓益?,君立康?,民得维?以及君适达?),近30项在研药物处于临床试验阶段,超过20项在研药物处在临床前开发阶段。

自报告期初至本报告披露日,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?/LOOTORZI?)

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,也是FDA批准上市的首个中国自主研发和生产的创新生物药,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”两项“重大新药创制”国家重大科技专项支持。随着特瑞普利单抗获批适应症保持高速内适应症的增加、商业化团队执行力的提升及国际化拓展,公司销售工作持续取得积极的进展。

截至本报告披露日,特瑞普利单抗的11项适应症已于中国内地获批:

● 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);

● 用于合铂化疗失败复发转移鳞癌或腺癌化疗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);

● 联合化疗围手术期治疗,继之本品单药作为辅助治疗,用于可切除IIIA-IIIB期非小细胞肺癌的成人患者(2023年12月);

● 联合阿昔替尼用于中高危的不可切除或转移性肾细胞癌患者的一线治疗(2024年4月);

● 联合依托泊苷和铂类用于广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)的一线治疗(2024年6月);

● 联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)用于经充分验证的检测评估PD-L1阳性(CPS≥1)的复发或转移性三阴性乳腺癌(TNBC)的一线治疗(2024年6月);

● 联合贝伐珠单抗用于不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗(2025年3月)。

2024年10月,特瑞普利单抗用于复发/转移性鼻咽癌治疗的适应症在中国香港获批。拓益?一线治疗黑色素瘤的sNDA已获得NMPA的受理。此外,特瑞普利单抗已获得国内外十余部权威指南的推荐与认可,是首个同时获中国临床肿瘤学会(CSCO)、美国国家综合癌症网络(NCCN)以及欧洲肿瘤内科学会(ESMO)三大顶级权威指南推荐的国产抗PD-1单抗。

2025年1月1日起,拓益?新增4项适应症纳入国家医保目录,目前已有10项获批适应症纳入国家医保目录,是国家医保目录中唯一用于黑色素瘤、非小细胞肺癌围手术期、肾癌和三阴性乳腺癌治疗的抗PD-1单抗。本次国家医保目录内拓益?适应症的增加将进一步拓展不同癌种领域获益患者的范围,为患者及其家庭减轻就医负担,提高拓益?在患者中的可负担性和可及性。

近年来,公司对商业化团队持续进行组织架构的管理优化,大幅提高了商业化团队的执行和销售效率。截至报告期末,拓益?已累计在全国近六千家医疗机构及超过三千家专业药房及社会药房销售。

国际化布局方面,2023年10月,特瑞普利单抗已作为首款鼻咽癌药物在美国获批上市,并于2024年1月开始正式投入美国市场销售。截至本报告披露日,特瑞普利单抗已在中国内地、中国香港、美国、欧盟(包括欧盟全部27个成员国以及冰岛、挪威和列支敦士登)、印度、约旦、英国、澳大利亚、新加坡等国家和地区获得批准上市,在巴西、哥伦比亚、南非、智利、马来西亚、泰国、印度尼西亚、菲律宾、越南、加拿大、巴基斯坦、阿拉伯联合酋长国、摩洛哥、科威特等地的上市申请已提交/受理。公司已与Hikma、Dr.Reddy's、康联达生技、利奥制药等合作伙伴在中东和北非、拉丁美洲、印度、南非、澳大利亚、新西兰、东南亚、欧盟、瑞士、英国等超过80个国家达成商业化合作。公司及各合作伙伴正在积极推动特瑞普利单抗在合作区域的上市申报进程,并积极探索更多适应症在部分地区上市的可能性。

(2). 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)的重组人源化抗肿瘤抗BTLA单克隆抗体。BTLA在T和B淋巴细胞以及树突状细胞亚群上表达。BTLA与其配体HVEM(Herpesvirus entry mediator,疱疹病毒侵入介质)的相互作用于2005年被发现,HVEM是在造血系统中广泛表达的TNF受体,被确定为BTLA的配体。Tifcemalimab通过结合BTLA,阻断HVEM-BTLA的相互作用,从而阻断BTLA介导的抑制性信号通路,最终达到启动肿瘤特异淋巴细胞的作用。

Tifcemalimab已进入III期临床研究阶段,另有多项联合特瑞普利单抗的Ib/II期临床研究正在中国和美国同步开展中,覆盖多个瘤种。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。

临床开发里程碑及成就:

-JUSTAR-001研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、全球多中心III期临床研究,旨在评估tifcemalimab联合特瑞普利单抗对比特瑞普利单抗单药及对比安慰剂用于同步放化疗后未进展的局限期小细胞肺癌(LS-SCLC)患者的巩固治疗的疗效和安全性。该研究为BTLA靶点药物全球首个确证性研究,由山东第一医科大学附属肿瘤医院于金明院士担任全球主要研究者,吉林省肿瘤医院程颖教授担任中国区主要研究者,计划在中国、美国、欧洲等全球17个国家和地区的超过190家研究中心开展,招募约756例受试者。截至本报告披露日,该研究已在15个国家的超过150个中心开展,正在持续入组;

-JS004-009-III-cHL研究(NCT06170489)是一项随机、开放、阳性对照、多中心III期临床研究,旨在评估tifcemalimab联合特瑞普利单抗对比研究者选择的化疗用于抗PD-(L)1单抗难治性经典型霍奇金淋巴瘤(cHL)的疗效和安全性。该研究是BTLA靶点药物在血液肿瘤领域的首个III期临床研究,由北京大学肿瘤医院宋玉琴教授担任主要研究者,计划在国内约60个研究中心开展,招募约185例患者,目前正在入组中。

此外,多项tifcemalimab联合特瑞普利单抗的Ib/II期临床研究正在中国和美国同步开展中,覆盖多个瘤种。公司将在获得更多数据积累后,根据临床数据及与监管机构的沟通来进行后续注册临床研究的布局,以推动tifcemalimab联合特瑞普利单抗在更多瘤种中的应用和商业化。

● 其他已实现商业化或处于临床后期研发阶段的产品

(3). 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新冠病毒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新冠病毒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、中国科学院广州生物医药和健康研究院、中国医药科技城(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。

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。2025年1月,该项适应症获得NMPA同意,由附条件批准转为常规批准。民得维?于2023年1月起临时性纳入医保支付范围,2024年1月起纳入正式国家医保目录。

民得维?上市后,公司积极组建商业化团队,不断探索销售模式,在原有拓益?自营医院销售队伍覆盖的基础上新增招商模式和民得维?自营团队,新增销售团队均在呼吸感染领域具有丰富的推广经验,公司将继续拓宽民得维?的医院覆盖面,推动民得维?的可及性进一步提升。截至报告期末,民得维?已进入超过2,300家医院,包含社区卫生服务中心、二级医院和三级医院,覆盖境内所有省份。

(4). 阿达木单抗(代号UBP1211,商品名:君康?)

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1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。在商业化合作伙伴的持续推动下,报告期内,君迈康?新增准入医院8家。截至报告期末,君迈康?已累计完成27省招标挂网,各省均已完成医保对接,准入医院319家,覆盖药店1,379家。

(5). 昂戈瑞西单抗(代号JS002,商品名:君适达?)

君适达?是公司自主研发的重组人源化抗PCSK9单克隆抗体。2023年10月,公司与博创医药签署协议,授予博创医药在中国大陆和许可用途内研发、生产、商业化君适达?的独占许可。博创医药将负责君适达?在中国大陆的后续商业化工作,并向公司支付相应里程碑付款及销售提成。

2024年10月,君适达?获得NMPA批准上市,用于治疗原发性高胆固醇血症(非家族性)和混合型血脂异常成人患者。

2024年4月,君适达?的两项sNDA获得NMPA受理,用于治疗:(一)杂合子型家族性高胆固醇血症、(二)他汀类药物不耐受或禁忌使用的原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常。上述上市申请目前正在审评中。

昂戈瑞西单抗的显著降脂作用已在多项III期临床研究中证明,研究结果屡次登上国际学术期刊和大会。2024年5月,昂戈瑞西单抗治疗原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症的III期临床研究成果(研究编号:JS002-006)获内分泌学与代谢领域国际学术期刊《营养代谢与心血管疾病杂志》(Nutrition Metabolism And Cardiovascular Diseases)发表。2024年6月,昂戈瑞西单抗治疗原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常的III期临床研究结果(研究编号:JS002-003)获《美国心脏协会杂志》(Journal of the American Heart Association)发表。2024年11月,昂戈瑞西单抗在健康受试者(Ia期)和高胆固醇血症患者(Ib/II期)的两项临床药代动力学和药效学研究资料全文发表在《临床与转化科学》(Clinical and Translational Science)。2025年2月,昂戈瑞西单抗治疗杂合子型家族性高胆固醇血症(HeFH)成年患者的III期临床研究(研究编号:JS002-005)最新资料全文发表在欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)的官方杂志一《动脉粥样硬化》(Atherosclerosis),展示了昂戈瑞西单抗强效降脂作用和良好的耐受性。

(6). 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。前期数据充分显示,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。2023年美国风湿病学会(ACR)年会上,公司首次公布了JS005用于治疗中重度银屑病患者的Ib/II期临床研究结果。研究结果显示,JS005用于治疗中重度斑块状银屑病患者的安全性良好,与安慰剂相比,JS005显著改善患者的银屑病皮损面积和严重程度(p(0.0001)。JS005针对中重度斑块状银屑病正在开展III期注册临床研究,截至本报告披露日已完成所有受试者入组,正在随访中。JS005用于治疗强直性脊柱炎的II期临床研究已完成入组,正在随访中。

(7). PD-1单抗皮下注射制剂(代号JS001sc)

JS001sc注射液是公司在已上市产品拓益?的基础上开发的皮下注射制剂。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。

2024年4月,JS001sc首次人体研究(FIH)结果成功入选2024年美国癌症研究协会(AACR)并以壁报形式(摘要编号:#CT113)进行首发公布,成为首个公布临床研究资料的国产抗PD-1单抗皮下注射液。该项FIH临床研究(NCT05751486)旨在评估JS001sc在复发/转移性鼻咽癌(RM-NPC)患者中的药代动力学(PK)特征,并确定后续的最佳特瑞普利单抗皮下注射给药方案。第一周期PK分析结果显示,360mg CG3W的特瑞普利单抗皮下注射给药方案的暴露量与特瑞普利单抗240mg CG3W静脉注射(IV)给药方案相当;特瑞普利单抗皮下注射240mg、360mg和480mg组的ORR分别为100%、92.3%和92.3%;安全性方面,未发现新的安全信号。

截至本报告披露日,公司正在开展一项比较JS001sc和特瑞普利单抗注射液联合标准化疗作为复发或转移性非鳞状非小细胞肺癌一线治疗的药代动力学特征、疗效、安全性的多中心、开放、随机对照、III期临床研究。JS001sc是首款进入III期临床研究阶段的国产抗PD-1单抗皮下制剂,有望给患者带来用药的便捷性。

(8). 重组人源化抗PD-1和VEGF双特异性抗体(代号JS207)

JS207为公司自主研发的重组人源化抗PD-1和VEGF双特异性抗体,主要用于晚期恶性肿瘤的治疗。鉴于VEGF和PD-1在肿瘤微环境中的共表达,JS207可同时以高亲和力结合于PD-1与VEGF-A,可阻断PD-1与PD-L1和PD-L2的结合,并同时阻断VEGF与VEGF受体的结合,具有免疫治疗药物和抗血管生成药物的疗效特性,利用免疫治疗和抗血管生成的协同作用,达到更好的抗肿瘤活性。中和VEGF可抑制血管内皮细胞增殖,改善肿瘤微环境,增加细胞毒性T淋巴细胞在肿瘤微环境中的浸润。PD-1抗体与VEGF阻断剂的联合疗法已在多种瘤种(如肾细胞癌、非小细胞肺癌和肝细胞癌)中显示出强大的疗效,由于VEGF-A和PD-1在肿瘤微环境中表达的强相关性,与联合疗法相比,JS207作为单药同时阻断这两个靶点可能会获得更高的靶向结合特异性,产生更强的抗肿瘤活性和更好的安全性。

JS207是以高亲和力、临床验证且具有差异性的抗PD-1药物特瑞普利单抗为骨架设计的,JS207的抗PD-1部分采用Fab结构,以保持与PD-1的结合亲和力,从而靶向肿瘤微环境。抗VEGF部分对人血管内皮生长因子的结合亲和力与贝伐珠单抗相当,在动物模型中表现出类似的抗肿瘤疗效。

截至本报告披露日,JS207联合依托泊苷及铂类一线治疗广泛期小细胞肺癌的随机、开放标签、阳性对照、多中心II/III期临床研究的临床试验申请已获得NMPA批准。此外,JS207还在非小细胞肺癌、结直肠癌、食管癌、三阴乳腺癌、肝癌等瘤种中开展与化疗、单抗、ADC等不同药物的联合探索,公司将在获得更多数据积累后,根据临床数据及与监管机构的沟通来进行后续注册临床研究的布局。

● 其他处于早期研发阶段的产品

(9). 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。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,JS203处于临床I/II期研究阶段,预计关键注册临床试验将于2025年启动。

(10). 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。截至本报告披露日,JS105单药及联合治疗的I/II期临床正在进行中,预计III期临床试验将于2025年启动。

(11). 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分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,JS107单药治疗和联合治疗的I/II期临床试验正在进行,预计II期临床试验将于2025年启动。

(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,启动Wnt信号通路。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,JS015正处于II期临床研究阶段。

2.2主要经营模式

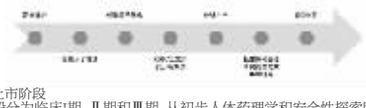
公司是一家具备完整的从创新药物的发现、在全球范围内的临床研究和开发、大规模生产到商业化的全产业链能力的生物制药公司,具备完整的研发、采购、生产和销售等体系。公司的主要经营模式如下:

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):

(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期和Ⅲ期,从初步人体药理学和安全性探索阶段,到初步临床疗效的探索以及持续的安全性信息收集阶段,最后是针对目标适应症人群的关键临床研究阶段。通过一系列临床研究的开展和数据收集分析,对候选药物的疗效和安全性进行全面考察。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,公司作为申办方,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,按需委托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、管理和执行,以确保试验的合规性和临床数据的真实、准确、完整。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持续进行监测。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。

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。

生产部门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,质量管理部门(包括质量保证、质量控制)全程参与,确保产品及生产过程符合内部要求和适用的相关法规、药品注册要求和质量标准,包括供应商管理、CAPA管理、偏差管理等全面的质量管理;制定产品上市放行程序,由受托方药品生产企业(上海君实生物工程有限公司)和受托生产企业(苏州众合生物医药科技有限公司)的质量受权人分别予以批准出厂放行,再由君实生物质量受权人予以批准上市放行,确保每批已放行产品的生产、检验均符合相关法规、药品注册要求和质量标准。

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、市场准入、人才发展和营销支持6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的建立及物流,负责产品的商业供货以及药店管理以及回款工作,从商业层面扩大产品的可及性;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;人才发展团队主要负责人才发展战略实施,建设人才能力模型及培训赋能体系,打造具有竞争力的人才队伍;营销支持团队主要负责销售效能、合规监管、项目执行,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。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,以期增强市场对免疫疗法的认知,使得患者获益。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。

公司专业化学术推广模式下的销售流程图如下:

公司商业化团队坚持学术化推广的理念,结合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,向医生传递免疫治疗及公司产品信息。

民得维?于2023年1月获得NMPA附条件批准上市,公司积极组建商业化团队,不断探索销售模式,在原有拓益?自营医院销售队伍覆盖的基础上新增招商模式和民得维?自营团队,新增销售团队均在呼吸感染领域具有丰富的推广经验,将推动民得维?的可及性进一步提升。

2.3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/T4754-2017),公司所属行业为医药制造业中的“医药制品制造(C2761)”。

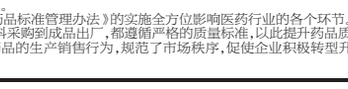
1、公司所处行业前景、行业特点

(1)全球医药市场规模逐年增长

随着中国民经济水平的提高和健康意识的提高,我国医药产业发展迅速,“十三五”期间,生物医药产业已成为国家重点发展的战略性产业,预计中国医药产业的市场规模将继续快速增长。2023年,我国医药市场规模已达2,315亿美元,仅次于美国医药市场。根据弗若斯特沙利文预测,我国医药市场规模到2030年预计达到3,732亿美元。

全球医药市场规模整体也呈现增长趋势,2019年至2023年,全球医药市场规模以2.7%的年复合增长率从13,245亿美元上升至14,723亿美元,根据弗若斯特沙利文预测,预计到2026年、2030年全球医药市场规模将分别达到17,667亿美元和20,694亿美元。

图:全球医药市场规模,2019-2030E



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。2022年,中国肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、肝癌和胃癌的新发病例位列前五,占全部新发癌症的57.42%。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对化学药、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能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,