

中国溶瘤病毒产业发展白皮书

China Oncolytic Virus Industry Development White Paper

2021年09月

报告提供的任何内容（包括但不限于数据、文字、图表、图像等）均系沙利文独有的高度机密性文件（在报告中另行标明出处者除外）。未经沙利文事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容，若有违反上述约定的行为发生，沙利文保留采取法律措施、追究相关人员责任的权利。沙利文开展的所有商业活动均使用“沙利文”的商号、商标，沙利文无任何前述名称之外的其他分支机构，也未授权或聘用其他任何第三方代表沙利文开展商业活动。

摘要

沙利文谨此发布《中国溶瘤病毒产业发展白皮书》。本报告旨在分析中国溶瘤病毒（Oncolytic Virus, OV）行业发展现状、行业特点、治疗领域、驱动因素及发展趋势，并聚焦中国溶瘤病毒行业市场竞争态势，反映该市场领袖梯队企业的差异化竞争优势。2021年第三季度，沙利文对中国溶瘤病毒行业进行了市场规模分析，反映了过去和未来几年全球和中国医药研发投入、溶瘤病毒市场规模及治疗应用领域等。

本市场报告提供的医药OV行业分析亦反映出中国医药行业整体的动向。报告最终对领袖梯队的判断、竞争趋势分析仅适用于本年度中国医药OV行业发展周期。

本报告所有图、表、文字中的数据均源自弗若斯特沙利文咨询（中国）调查，数据均采用四舍五入，小数计一位。

■ 患者需求及技术创新助推OV行业增长

全球及中国的恶性肿瘤发病率持续上升，是主要的疾病死亡原因之一。肿瘤患者缺乏有效治疗手段，而OV因其独特抗肿瘤机制，联合化疗或免疫治疗疗效显著，为肿瘤患者带来希望。基因编辑技术及载体递送技术等创新也推动着OV行业不断发展。

■ CXO发展带动OV行业增长

CXO利用研发设施、GMP制造工厂以及相关人才和专业团队、丰富的生产平台和严格的质检措施为小型制药、生物技术初创公司和虚拟医药公司等提供一站式服务，为研发OV产品节约成本，规避风险并缩短研发进程，推动了生物技术公司OV研发的积极性，促进OV行业发展。

■ OV病毒种类及适应症不断拓展

目前全球已获批四款OV产品，未来增长空间巨大。临床试验中OV病毒种类以腺病毒和单纯疱疹病毒为主，并包括呼肠孤病毒、牛痘病毒、脊髓灰质炎病毒等，适应症除黑色素瘤、头颈部肿瘤外，逐步拓展至乳腺癌、胰腺癌及多种实体瘤等。预计未来OV产品病毒种类丰富化，适应症增加并且给药途径多样化。

■ 中国OV行业未来可期

(1) 科学技术的进步创新为OV产业发展蓄力；(2) 政府鼓励研发，不断增加的研发开支刺激了药物及疗法创新；(3) 政府对OV行业监管制度的完善和支持性政策，为其带来更多商机；(4) 肿瘤患者众多且存在许多未被满足的临床需求，OV开拓了治疗路径；(4) OV对实体瘤疗效显著，与化疗及免疫疗法协同优势明显，更多联合疗法崭露头角，相比于传统药物有着独特优势；(5) OV临床试验中适应症不断扩展，未来OV将在更多疾病领域大放异彩。

目录

◆ 名词解释	-----	05
◆ 全球及中国肿瘤发病人数	-----	08
◆ 全球及中国抗肿瘤药物市场规模	-----	09
◆ 全球及中国抗肿瘤药物市场拆分	-----	10
◆ 肿瘤免疫疗法发展与分类	-----	11
◆ 溶瘤病毒疗法定义与原理介绍	-----	12
◆ 溶瘤病毒疗法发展历程	-----	13
◆ 溶瘤病毒常见种类	-----	14
◆ 溶瘤病毒疗法与其它肿瘤疗法对比	-----	15
◆ 全球已获批OV及领先临床试验	-----	16
◆ OV已上市产品	-----	17
• 安科瑞	-----	17
• Imlygic	-----	18
• Delytact	-----	19
◆ 溶瘤病毒疗法的优化分析	-----	20
◆ OV联合化疗分析	-----	21
◆ OV联合免疫疗法分析	-----	22
◆ OV临床试验	-----	23
• 按病毒种类、治疗方式拆分	-----	23
• 按临床阶段、适应症拆分	-----	24
◆ 溶瘤病毒生产工艺分析	-----	25
◆ 美国溶瘤病毒相关主要政策	-----	26
◆ 中国溶瘤病毒相关主要政策	-----	27
◆ 全球及中国溶瘤病毒行业市场规模	-----	28
◆ 中国溶瘤病毒市场驱动力分析	-----	29

目录

◆ 溶瘤病毒行业驱动力分析	-----	30
• 医药市场规模分析	-----	30
• 研发投入分析	-----	31
• 投融资分析	-----	32
• CXO分析	-----	33
◆ 中国溶瘤病毒行业发展趋势分析	-----	36
◆ 国内外OV资本市场表现回顾	-----	37
◆ 国内外重要OV公司介绍	-----	38
• 安进	-----	38
• Oncolytics Biotech	-----	38
• Candel Therapeutics	-----	39
• 亦诺微医药	-----	39
• 滨会生物	-----	40
• 乐普生物	-----	40
• 复诺健	-----	41
• 普米斯	-----	41
• 阿诺医药	-----	42
• 康万达医药	-----	42
◆ 方法论	-----	43
◆ 法律声明	-----	44

名词解释

- ◆ **NMPA**: 国家药品监督管理局
- ◆ **FDA**: 美国食品药品监督管理局
- ◆ **CDE**: 国家药品监督管理局药品审评中心
- ◆ **IND**: 新药研究申请 (Investigational New Drug), 新药临床研究在进行临床试验前, 需要进行的研究性新药申请。
- ◆ **NDA**: 新药申请 (New Drug Application), 指药物完成临床试验后向NMPA提交的新药注册申请。
- ◆ **CAR-T疗法**: 嵌合抗原受体T细胞 (Chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 疗法是指通过基因修饰技术, 将带有特异性抗原识别结构域及T细胞激活信号的遗传物质转入T细胞, 使T细胞能够识别肿瘤细胞表面的特异性抗原, 并通过释放多种免疫因子杀伤肿瘤细胞, 从而达到治疗肿瘤的目的, 而且还可形成T细胞免疫记忆从而获得特异性的抗肿瘤长效机制的疗法。
- ◆ **TCR-T疗法**: T细胞受体基因工程改造T细胞 (T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T) 疗法是指通过对自身T细胞进行肿瘤抗原特异性TCR基因工程改造, 使之能够特异性识别肿瘤细胞并发挥抗肿瘤免疫反应的过继免疫治疗方法, 对体内缺乏肿瘤特异性T细胞的患者是一种有效的治疗手段。
- ◆ **临床研究**: 是医学研究和卫生研究的一部分, 其目的在于建立关于人类疾病机理、疾病防治和促进健康的基础理论。临床研究涉及对医患交互和诊断性临床资料、数据或患者群体资料的研究。
- ◆ **临床试验**: 任何在人体 (病人或健康志愿者) 进行药物的系统性研究。已证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄, 目的是确定试验药物的疗效与安全性。
- ◆ **药物靶点**: 存在于组织细胞内, 与疾病发生有因果关系或参与疾病发展, 与药物相互作用, 并可通过药物对其进行调节而实现治疗目的的特定生物分子。药物靶点涉及受体、酶、离子通道、免疫系统、基因等。
- ◆ **T细胞**: 来源于骨髓的多能干细胞。在人体胚胎期和初生期, 骨髓中的一部分多能干细胞或前T细胞迁移到胸腺内, 在胸腺激素的诱导下分化成熟, 成为具有免疫活性的T细胞, 主要功能是免疫调节。
- ◆ **B细胞**: 来源于骨髓的多能干细胞, 是一种在适应性免疫反应中起关键作用的白细胞, 可生成高亲和力抗体、生成免疫记忆、充当抗原呈递细胞, 并分泌细胞因子。
- ◆ **NK细胞**: 自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 是机体重要的免疫细胞, 不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关, 而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生, 能够识别靶细胞、杀伤介质。
- ◆ **巨噬细胞**: 一种位于组织内的白血球, 主要功能是对细胞残片进行吞噬作用, 以此激活其它免疫细胞以对病原体做出反应。
- ◆ **树突状细胞**: DC细胞因其表面具有星状多形性或树枝状突起而得名, 是机体功能最强的专职抗原递呈细胞, 成熟的树突状细胞能有效激活初始T细胞, 处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。
- ◆ **基因敲除**: 是用含有一定已知序列的DNA片段与受体细胞基因组中序列相同或相近的基因发生同源重组, 整合至受体细胞基因组中并得到表达的一种外源DNA导入技术, 通常运用于基因的生物学功能研究。
- ◆ **GM-CSF**: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor) 是由免疫细胞等分泌的单体糖蛋白细胞因子, 可以促进多种细胞增殖包括巨噬细胞和嗜酸性粒细胞。

名词解释

- ◆ **PAMP**: 病原相关分子模式 (Pathogen-Associated Molecular Pattern), 是模式识别受体识别结合的配体受体, 主要是指病原微生物表面某些共有的高度保守的分子结构, 也包括宿主凋亡细胞表面某些共有的分子结构。
- ◆ **DAMP**: 危险相关分子模式 (Danger-Associated Molecular Pattern), 指机体自身细胞死亡所释放的内源性分子, 即内源性危险信号, 来源于受损或坏死组织激活的免疫细胞。DAMP可激活固有免疫细胞, 引起固有免疫应答, 同时可直接或间接启动适应性免疫应答。
- ◆ **基因治疗**: 基因治疗是指将外源正常基因导入到靶细胞内, 校正或置换致病基因的一种疗法。通过这种疗法, 目的基因或与宿主细胞染色体整合, 或不整合位于染色体外, 但能在细胞中得到表达, 起到治疗疾病的目的。根据治疗途径, 基因治疗可分为体内基因治疗和体外基因治疗。
- ◆ **锌指核酸酶 (ZFN) 技术**: 是第一代基因组编辑技术, 由天然DNA转录因子衍生而来, 其功能实现基于特异性识别DNA的锌指蛋白 (ZFP) 和Fok I内切酶的核酸酶结构域组成。每个锌指蛋白可识别3个碱基序列, 研究者可通过锌指蛋白的排列组合进行不同靶向指定编辑。
- ◆ **转录激活因子效应物核酸酶 (TALEN) 技术**: 是与ZFNs结构类似但更加灵活和高效的第二代靶向编辑技术, 核心蛋白由AvrBs3蛋白衍生而来。其使用两个氨基酸组合来识别单个碱基序列, 可减少ZFNs容易脱靶的问题。
- ◆ **成簇规律性间隔的短回文重复序列 (CRISPR) 技术**: 是基于原核生物抵御外来病毒及质粒DNA的一种适应性免疫系统开发而来的第三代基因编辑技术。通过人工设计的sgRNA (guide RNA) 来识别目的基因组序列, 并引导Cas蛋白酶进行有效切割DNA双链, 最终达到对基因组DNA进行修饰的目的。
- ◆ **单碱基编辑 (Base Editing) 技术**: 指能在基因组上引起单个碱基改变的基因编辑技术。其基本原理为利用CRISPR/Cas9系统确定突变位点, 利用脱氨酶催化脱氨。
- ◆ **溶解酶**: 是一大类可以剪切并消化实体瘤细胞外基质的蛋白酶。
- ◆ **趋化因子**: 由细胞分泌的信号传达蛋白, 是小分子细胞因子家族的一员, 能够诱导附近应答细胞定向趋化。
- ◆ **生物反应器**: 是指任何提供生物化学反应的设备, 通常是由酶或者微生物为主要催化剂, 容器可提供有氧或无氧环境, 是酿酒、生化工程、医药生产等产业必不可少的一部分。
- ◆ **细胞工厂**: 是应用细胞生物学与分子生物学的理论和方法, 在细胞培养过程中对细胞的生长速度、新陈代谢等监控, 进行大规模的细胞和组织培养和观察的方法。因可灵活地选择细胞培养的层数与培养面积, 结构紧密, 受污染风险低, 其在批量生产疫苗、单克隆抗体或制药工业等方面应用广泛。
- ◆ **悬浮培养**: 是指细胞悬浮在液体培养基中的培养方式。
- ◆ **贴壁培养**: 是指细胞依附在培养器皿的壁上生长的培养方式。
- ◆ **GMP**: 药品生产质量管理规范 (Good Manufacturing Practice)。中国卫生部在1995年7月11日首次下达关于药品GMP认证工作的通知。世界卫生组织定义GMP为指导食物、药品、医疗产品生产和质量管理的法规。

名词解释

- ◆ **CMC:** 化学、生产与控制 (Chemistry, Manufacturing and Controls), 包括生产工艺、杂质研究、质量研究及稳定性研究等, 是药品申报资料中非常重要的部分。
- ◆ **医药合同外包:** 医药公司将研发、生产及销售流通业务部分或全部委托给第三方服务公司管理的一种模式。
- ◆ **药代动力学:** 也称作药物代谢动力学、药物动力学、药动学, 是研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律的科学。是药理学的一种, 主要研究机体对药物的处置的动态变化。
- ◆ **药效动力学:** 研究药物对机体作用、作用原理及规律的科学。
- ◆ **抗原:** 是指能引起抗体生成的物质, 是任何可诱发免疫反应的物质。
- ◆ **抗体:** 是指机体由于抗原的刺激而产生的具有保护作用的蛋白质, 由B细胞免疫反应分泌产生。
- ◆ **穿孔素:** 是一种能够聚合的糖蛋白, 能够对细胞膜产生巨大的结构改变, 通常导致细胞溶解与死亡。
- ◆ **细胞因子:** 由免疫和非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。细胞因子一般通过结合相应受体调节细胞生长、分化和效应, 调控免疫应答。
- ◆ **免疫原性:** 是指能引起免疫应答的性能, 即抗原能刺激特定的免疫细胞, 使免疫细胞活化、增殖、分化, 最终产生免疫效应物质抗体和致敏淋巴细胞的特性。
- ◆ **CRO:** 合同研究组织 (Contract Research Organization), 是在医药研发过程中受医药公司委托进行部分或全部医学试验, 以获取商业性报酬的机构。
- ◆ **CDMO:** 合同研发生产组织 (Contract Development and Manufacturing Organization)。

■ 全球及中国肿瘤发病人数

肿瘤已成为危害人类健康最严重的疾病之一，发病人数持续增加，死亡率高，当前传统肿瘤治疗手段仍存在许多未被满足的临床需求，溶瘤病毒疗法提供了新的治疗方式

图1：全球与中国肿瘤发病人数（2016、2020及2025年（估计））

肿瘤发病人数 复合年均增长率	全球	中国
2016-2020	2.9%	3.0%
2020-2025E	2.3%	2.6%

万人

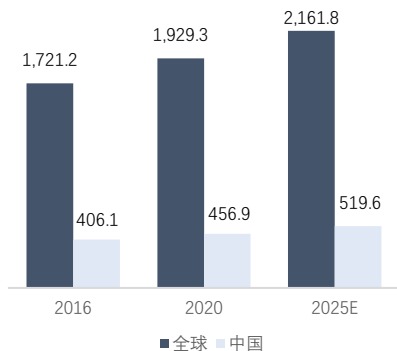
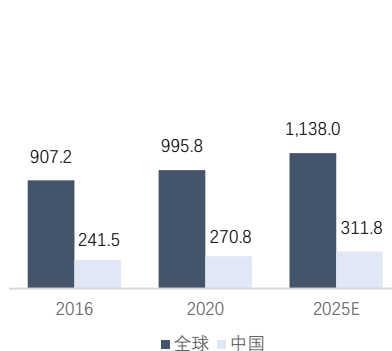


图2：全球与中国肿瘤死亡人数（2016、2020及2025年（估计））

肿瘤死亡人数 复合年均增长率	全球	中国
2016-2020	2.4%	2.9%
2020-2025E	2.7%	2.9%

万人



■ 全球肿瘤患者人群基数大，发病及死亡人数逐年增长

2020年，全球恶性肿瘤总发病人数达到1,929万人，随着人口老龄化、不良生活习惯以及社会环境因素的影响，预计肿瘤发病人数将持续增加，2025年发病人数将达到2,162万，2020至2025年复合年增长率为2.3%。2020年，全球恶性肿瘤死亡人数约996万人，预计2025年达到1,138万人。溶瘤病毒作为一种新型肿瘤免疫疗法，通过直接裂解肿瘤细胞或者抗肿瘤免疫反应达到杀伤肿瘤细胞的目的，而不影响正常细胞的生长，为广大恶性肿瘤患者带来希望。

■ 中国肿瘤发病及死亡人数均约占全球四分之一，溶瘤病毒疗法空间巨大

2020年，中国恶性肿瘤总发病人数约为457万人，预计未来肿瘤发病人数将不断增加，2025年将达到520万，2020至2025年复合增长率为2.6%。2020年，中国恶性肿瘤死亡人数约271万人，预计2025年达到312万人。在患者增加以及肿瘤领域大量未被满足的临床需求推动下，溶瘤病毒疗法市场将不断扩大。

来源：Globocan, Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N, Chen WQ. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. Chin Med J (Engl). 2021 Mar 17;134(7):783-791. doi: 10.1097/CM9.0000000000001474

■ 全球及中国抗肿瘤药物市场规模

全球及中国抗肿瘤药物市场近年来持续增长，随着肿瘤患者的增加以及肿瘤治疗技术不断创新，预计全球及中国抗肿瘤药物市场将进一步扩大

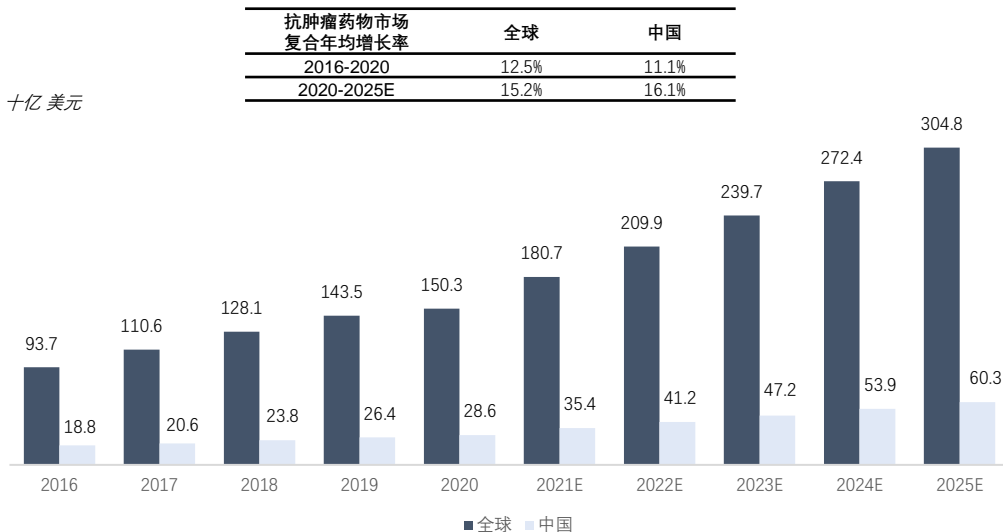
■ 全球抗肿瘤药物市场持续增长，前景广阔

全球抗肿瘤药物市场蓬勃发展，尤其是免疫治疗出现后，推动了抗肿瘤药物市场的进一步增长。目前全球抗肿瘤药物市场规模从2016年的937亿美元增长到2020年的1,503亿美元，年复合增长率为12.5%，并且预计到2025年，其市场规模将达到3,048亿美元，年复合增长率为15.2%。

■ 中国肿瘤患者众多，抗肿瘤药物市场约占全球五分之一

在中国抗肿瘤治疗市场中，肿瘤药物市场销售近年来一直呈现稳步增长趋势。从2016年至2020年，中国抗肿瘤药物市场规模从188亿美元增长至286亿美元，复合年增长率达到11.1%。肿瘤治疗技术的不断创新使得中国肿瘤治疗市场未来几年也处于上升态势。预计中国抗肿瘤药物市场在2025年将会达到603亿美元，年复合增长率为16.1%。

图3：全球与中国抗肿瘤药物市场规模（2016年至2025年（估计））



来源：沙利文分析

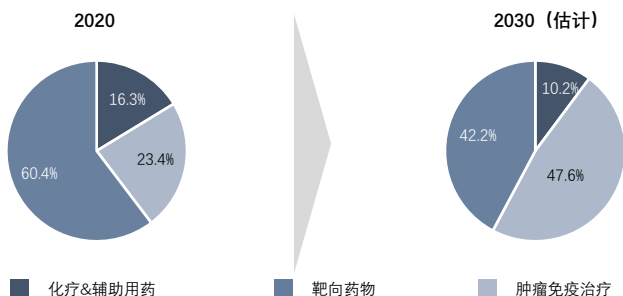
■ 全球及中国抗肿瘤药物市场拆分

全球抗肿瘤药物市场现以靶向药物为主，中国抗肿瘤药物市场滞后于全球，随着技术不断成熟，未来肿瘤免疫治疗将占据全球及中国主要的抗肿瘤药物市场

■ 全球抗肿瘤药物市场以靶向药物为主，未来肿瘤免疫治疗市场占比将扩大

2020年，全球肿瘤药物市场以靶向药物为主，占比为60.4%，化疗及肿瘤辅助用药占比较低，肿瘤免疫治疗占比为23.4%。随着技术不断创新，肿瘤免疫治疗市场占比将扩大，2030年预计占比达到47.6%。

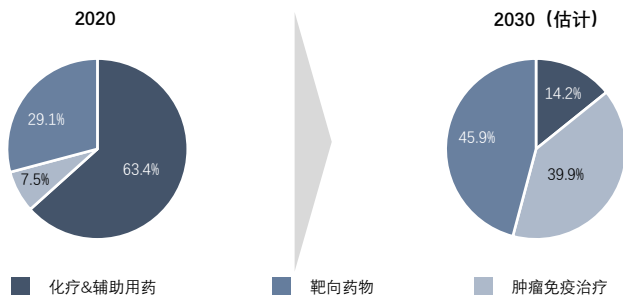
图4：全球抗肿瘤药物市场拆分（2020年与2030年（估计））



■ 中国抗肿瘤药物市场中靶向药物及肿瘤免疫治疗占比将上升

目前，中国抗肿瘤药物市场中化疗及辅助用药占主导，达到总市场的63.4%。靶向药物占29.1%的比例，7.5%为肿瘤免疫治疗，滞后于全球市场。随着政策及监管体系的完善、技术不断成熟和患者负担能力提高，中国抗肿瘤药物市场将快速发展，预计2030年肿瘤免疫治疗将占据市场的39.9%，体现出未来肿瘤免疫治疗市场的巨大潜力。

图5：中国抗肿瘤药物市场拆分（2020年与2030年（估计））



来源：沙利文分析

■ 肿瘤免疫疗法发展与分类

免疫疗法由于其疗效显著、靶向性等优势为肿瘤治疗带来希望，在发展过程中其也面临了诸多挑战，随着肿瘤微环境的深入探索，肿瘤免疫疗法在不断进步

图6：肿瘤免疫疗法发展历程

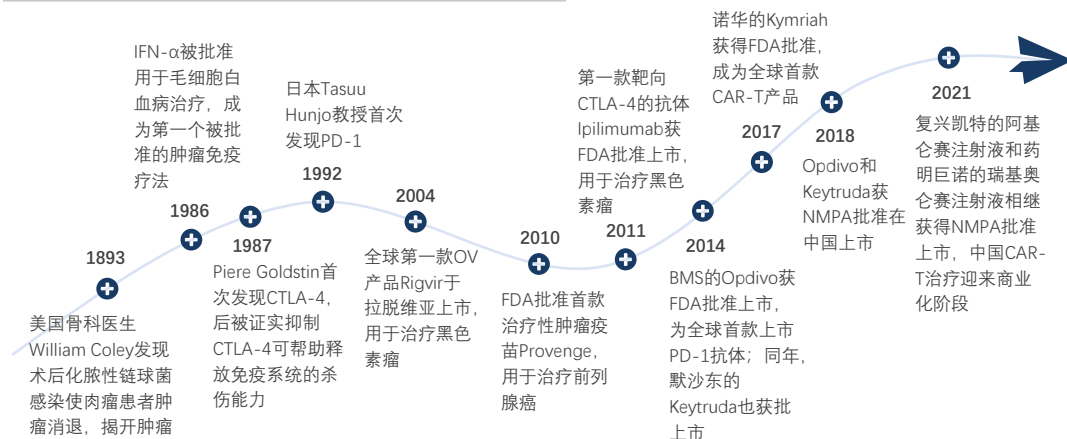


图7：肿瘤免疫疗法主要分类

抗体类	肿瘤免疫抗体药物通过与特定免疫相关靶点结合，帮助人体免疫系统更有效地应对肿瘤。这些抗体药物借助与这些靶点蛋白的结合，解除免疫系统的免疫抑制或增强免疫活性，达到人体免疫系统对于肿瘤细胞的清除。抗体类免疫治疗包括了可增强 T 细胞和 B 细胞对肿瘤细胞识别的单克隆抗体、双特异性单克隆抗体等药物。	PD-1/PD-L1 抑制剂；CTLA-4 抑制剂
肿瘤疫苗	治疗性肿瘤疫苗旨在使用肿瘤抗原（包括肿瘤细胞、肿瘤相关蛋白或多肽、表达肿瘤抗原的基因等）导入患者体内，刺激患者自身针对肿瘤抗原的免疫系统，诱导机体免疫应答，从而达到控制或清除肿瘤的目的。	细胞疫苗
溶瘤病毒	溶瘤病毒通过直接裂解肿瘤细胞或诱发机体产生抗肿瘤免疫反应来发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。其还可作为载体携带肿瘤抑制基因、促凋亡基因、抗血管生成基因、自杀基因和免疫调节基因，调控肿瘤免疫耐受微环境。	Imlygic；Oncorine
细胞因子	细胞因子是调节淋巴细胞的扩增、活化和存活的蛋白质。它们具有促进 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞增殖和效应子的功能，从而增强抗肿瘤应答。	IL-2；IFN
免疫刺激剂	增强 T 细胞功能的一种方式向共刺激受体提供激活信号，这些信号也在 T 细胞激活时被诱导。免疫刺激剂能激活一种或多种免疫活性细胞，增强免疫应答。	4-1BB；OX-4；GITR；CD27
细胞基因治疗	细胞治疗是指利用某些具有特定功能的细胞的特性，采用生物工程方法获取和/或通过体外扩增、特殊培养等处理后，使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体 and 肿瘤细胞、促进组织器官再生和机体康复等治疗功效，从而达到治疗疾病的目的。基因治疗是指将外源正常基因导入到靶细胞内，校正或置换致病基因的一种疗法。	CAR-T；TCR-T

来源：沙利文分析

■ 溶瘤病毒疗法定义与原理介绍

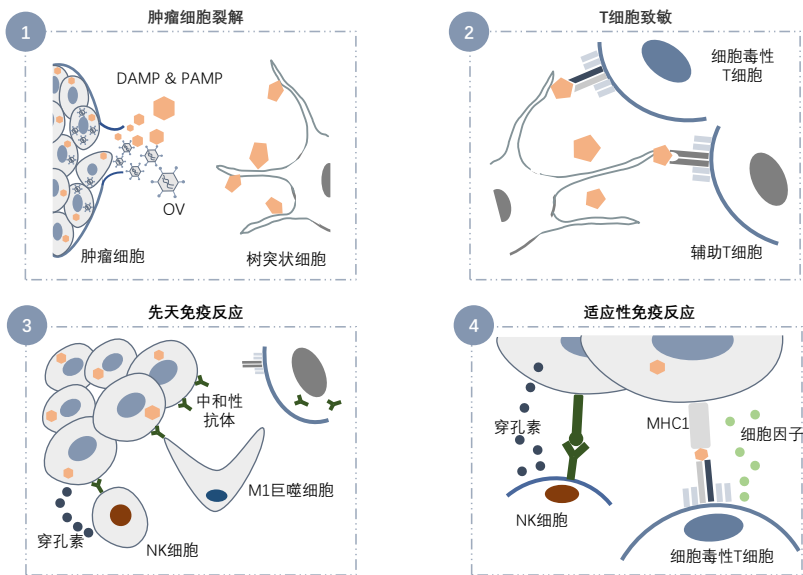
■ 溶瘤病毒 (Oncolytic Virus, OV) 疗法定义

溶瘤病毒疗法是基于病毒在肿瘤中的感染和复制来杀死肿瘤细胞的免疫疗法，该疗法通常所使用的病毒包括腺病毒、痘苗病毒、疱疹病毒、呼肠孤病毒、细小病毒、新城疫病毒以及柯萨奇病毒，基因工程技术通常被用来修饰病毒以达到低毒性和靶向性，溶瘤病毒最为常见的应用是在实体瘤的单药或者多药组合治疗中，适应症包括黑色素瘤、乳腺癌、头颈癌等，未来有望成为实体瘤系统性治疗的重要一环。

■ 溶瘤病毒疗法原理

溶瘤病毒疗法治疗肿瘤的原理包括四个方面：(1) **肿瘤细胞裂解**：瘤内注射或者静脉注射的溶瘤病毒感染肿瘤细胞并在其中繁殖，通过溶解局部肿瘤细胞从而大量释放损伤相关的分子模式 (DAMP) 和病原相关分子模式 (PAMP)，被释放的危险信号刺激树突状细胞成熟相关CD80、CD83、CD86的表达；(2) **T细胞致敏**：成熟的树突状细胞体展示抗原并激活区域内和远处T细胞，同时病毒感染释放的干扰素刺激趋化因子的生成，可以加强T细胞对肿瘤部位的浸润；(3) **先天免疫反应**：除了可以结合免疫检查点抑制剂规避肿瘤免疫抑制，被溶瘤病毒感染激活的辅助T细胞激活B细胞可以表达针对肿瘤细胞的中和性抗体，M1巨噬细胞和NK细胞可以通过对中和性抗体的识别对肿瘤细胞进行杀灭，改善肿瘤内免疫抑制环境；(4) **适应性免疫反应**：被激活的细胞毒性T细胞通过抗原识别，靶向杀灭肿瘤细胞。

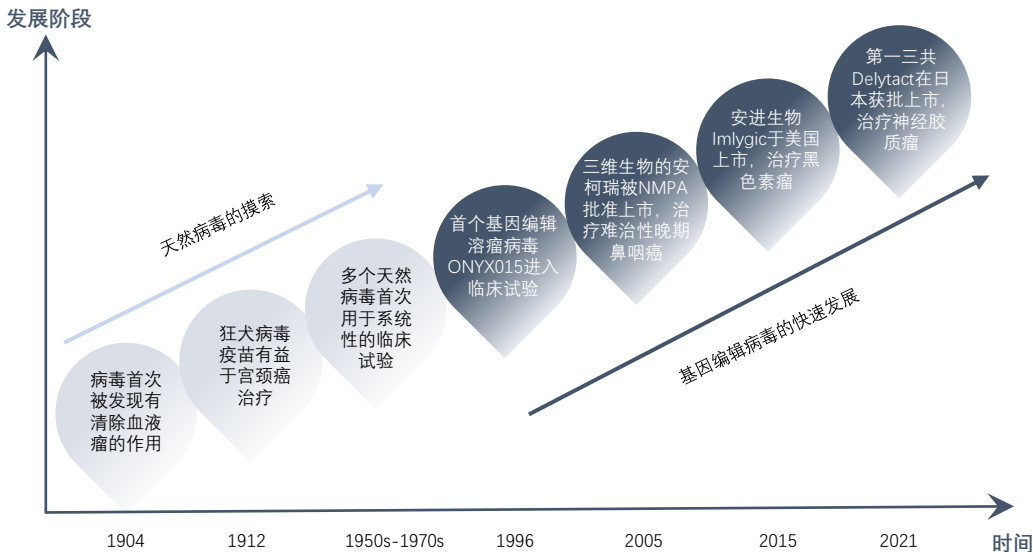
图8：溶瘤病毒疗法原理示意图



来源：沙利文分析

■ 溶瘤病毒疗法发展历程

溶瘤病毒疗法经历了早期对于天然病毒的摸索，后期基因工程技术的进步提升了OV靶向性及免疫致敏能力，推动其快速发展



■ 溶瘤病毒疗法早期经历了长期探索

溶瘤病毒的发现具有极大的偶然性，早在20世纪初，医生就发现慢性粒细胞白血病病人在患上流感类病毒疾病后白血病病情得到缓解，同时期的罹患宫颈癌的病人也因为接种狂犬疫苗，病情得到改善。这些早期的临床案例为日后溶瘤病毒疗法的发展奠定了基础。20世纪中期，伴随着临床试验结构的完善和对肿瘤疗法的需求，溶瘤病毒疗法的研究进入快速发展阶段，20世纪50到70年代，多个溶瘤病毒疗法进入临床试验，病毒种类包括腺病毒、新城疫病毒、细小病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒，治疗适应症包括宫颈癌、白血病、肉瘤等其它实体瘤。但是局限于天然病毒的致病性、靶向性缺失、弱免疫致敏等缺点，适应症疗效一直不佳，因此，在此后的约二十年里溶瘤病毒的研究局限在高校实验室和个别有较高临床资质的医院里。

■ 基因工程技术不断进步为溶瘤病毒疗法的发展提供了广阔的创新空间

1970年代，限制酶、DNA连接酶和凝胶电泳的联合发现使DNA的特定片段能够从一种环境移动到另一种环境，例如将特定基因从染色体剪切到质粒上。20世纪末，对于溶瘤病毒的基因编辑大多停留在使用细菌或者酵母菌穿梭载体的同源重组技术上。虽然该技术效率底下，但特别适合对大型病毒的编辑，例如牛痘病毒和疱疹病毒。新的基因编辑技术例如锌指核酸酶（ZFN）技术、转录激活因子效应物核酸酶（TALEN）技术、成簇规律性间隔的回文重复序列（CRISPR）技术和单碱基编辑（Base Editing）技术也逐步运用到溶瘤病毒的修饰中。基因编辑的目的在于对病毒致病性的基因敲除，病毒靶向性的提升以及免疫致敏能力的加强，极大地丰富该疗法的适应症范围和使用的灵活性。

来源：沙利文分析













■ 溶瘤病毒常见种类

溶瘤病毒疗法基于病毒的细胞裂解能力对肿瘤细胞进行杀伤，有多种常用病毒并可通过基因编辑技术进行修饰以提高靶向效率

■ 溶瘤病毒种类简介

病毒因其天然的细胞裂解功能，是杀伤肿瘤细胞的有效选择。从最初的天然病毒到经过基因编辑的病毒，溶瘤病毒的种类也从最初的疱疹病毒发展到十多种常用的病毒，其中腺病毒以其基因编辑的简易性和使用的灵活性成为了最为常用的溶瘤病毒。其它常用的病毒包括单纯疱疹病毒、牛痘病毒、新城疫病毒、麻疹病毒、呼肠孤病毒、柯萨奇病毒、脊髓灰质炎病毒等。溶瘤病毒的种类跨越单链到双链，从RNA到DNA，从天然到基因编辑，极大地提升了该疗法的在实体瘤临床治疗中的灵活性。

表1：主要的溶瘤病毒对比

						
	腺病毒	牛痘病毒	新城疫病毒	疱疹病毒	呼肠孤病毒	柯萨奇病毒
基因组	双链DNA	双链DNA	单链RNA	双链DNA	双链RNA	单链RNA
大小	70-90nm	70-100nm	100-500nm	150-200nm	75nm	28nm
宿主种类	分裂/非分裂细胞	分裂细胞为主	分裂细胞为主	分裂/非分裂细胞	分裂/非分裂细胞	分裂细胞为主
货物基因容量	8kb	25kb	>10kb	30kb	-	-
常见基因改造	E1敲除； GM-CSF嵌入	F14.5L、J2R、 A56R删除； GM-CSF嵌入	自然衰减；IL-12 嵌入	自然衰减； ICP34.5、ICP47敲 除；GM-CSF嵌入	-	-
血脑屏障穿越	×	×	√	×	√	×
感染性滴度	10 ¹² PFU/ml	10 ⁹ PFU/ml	10 ⁸ PFU/ml	10 ¹⁰ PFU/ml	10 ⁹ PFU/ml	10 ⁹ PFU/ml
上市/临床试验 产品举例	 安科瑞 (已上市)	 Pexa-Vec (临床)	 MEDI5395 (临床)	 Imlygic (已上市)	 Pelareorep (临床)	 V937 (临床)

来源：沙利文分析

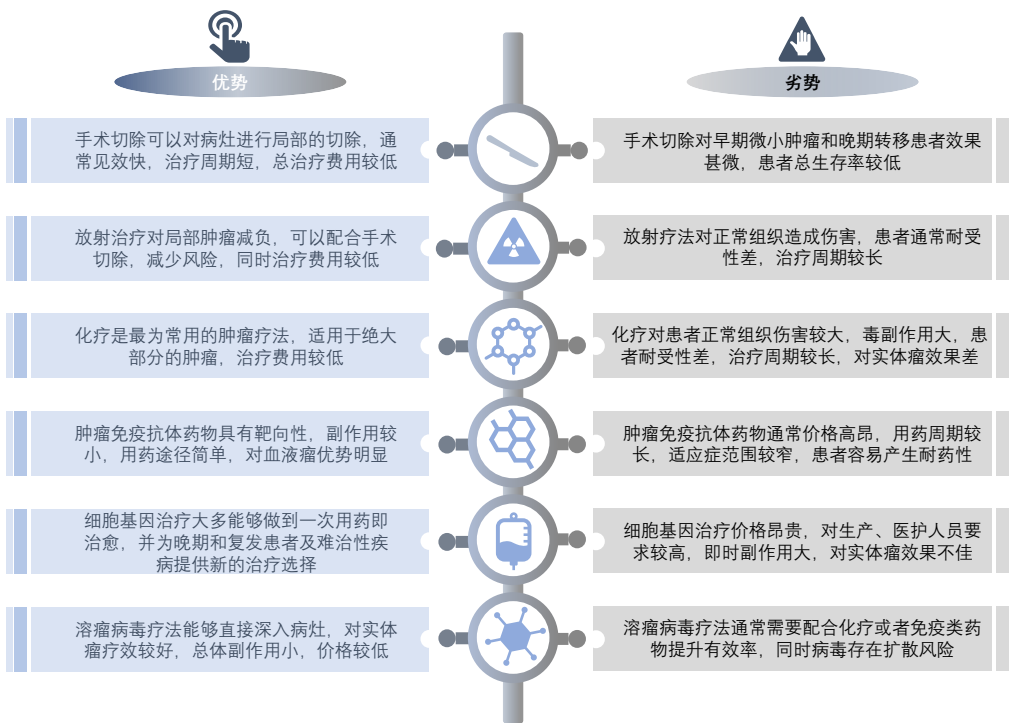
■ 溶瘤病毒疗法与其它肿瘤疗法对比

溶瘤病毒疗法由于病毒独特的生物特性，对于实体瘤疗效显著，总体副作用较低，价格较其它创新疗法低，为肿瘤患者提供了新的治疗选择

■ 溶瘤病毒疗法与其他肿瘤疗法概述

传统肿瘤疗法包括手术切除、化疗、放疗，对早期肿瘤具有较强的杀伤力，患者预期良好，但是对于中晚期患者通常疗效不佳，加之传统疗法的高侵入性和影响广泛的不良反应，该类疗法在中晚期患者治疗中的地位逐渐被新型免疫疗法所替代。新型疗法涵盖了几个大类包括肿瘤免疫抗体药物、细胞基因治疗、溶瘤病毒疗法等。溶瘤病毒疗法的研究开发长期集中在实体瘤适应症，得益于其独特的生物特性，该疗法在实体瘤治疗上有着独特的优势。在建立符合临床要求的安全性和有效性的基础上，溶瘤病毒疗法未来可能深入不同的血液瘤适应症，为广大患者提供新的治疗选择。

图9：OV与其他肿瘤疗法优劣势对比



来源：沙利文分析



■ 全球已获批OV及领先临床试验

全球已获批OV及临床试验集中在实体瘤领域，现有4款OV产品获批上市，随着技术创新、适应症拓展及临床试验的推进，未来OV市场增长空间巨大

■ 全球共获批4款OV产品，市场空间巨大

全球最早获批的溶瘤病毒产品是拉脱维亚SIA Latima/RIGVIR Group公司研发的Rigvir，用于治疗黑色素瘤。之后，中国上海三维生物研发的安科瑞成为全球第二款获批溶瘤病毒产品。近年来，溶瘤病毒获批产品较少，未来市场发展空间巨大。









表2：全球已获批OV产品

	公司	产品	病毒种类	适应症	最早获批时间	获批国家/地区
	SIA Latima/RIGVIR Group	Rigvir	埃可病毒	黑色素瘤	2004	拉脱维亚
	上海三维生物	安科瑞 (Oncorine)	腺病毒	头颈部肿瘤	2005	中国
	安进	Imyctic	单纯疱疹病毒	黑色素瘤	2015	美国、欧洲、澳大利亚
	Daiichi Sankyo	Delytact	单纯疱疹病毒	神经胶质瘤	2021	日本

■ 全球溶瘤病毒临床试验集中在实体瘤，联合疗法较多，病毒种类多样化

近年来，由于溶瘤病毒针对实体瘤的显著疗效、靶向性等独特优势，众多生物技术企业开始布局溶瘤病毒疗法。其与传统疗法或免疫抑制剂的协同效应明显，联合疗法在临床试验中较多。病毒种类也呈现多样化，临床应用中除腺病毒及疱疹病毒外，还包括呼肠孤病毒、牛痘病毒、脊髓灰质炎病毒等。给药途径主要为瘤内注射，其它给药途径包括静脉注射、腹腔内注射等也在探索中。

表3：全球及中国领先的OV临床试验例举

	公司	药物名称	病毒种类	适应症	用药方式	联合药物	给药途径	临床阶段	试验地区
	Oncolytics Biotech	Pelareorep	呼肠孤病毒	头颈部鳞癌	联合	化疗	静脉注射	3期	美国、加拿大等
	Candel Therapeutics	Can-2409/ProstAtak	单纯疱疹病毒	前列腺癌	联合	伐昔洛韦	瘤内注射	3期	美国、波多黎各
	CG Oncology	CG0070	腺病毒	膀胱癌	单药	NA	膀胱内注射	3期	美国、澳大利亚等
	Double Bio 达博生物	E10A	腺病毒	头颈部鳞癌	联合	化疗	瘤内注射	3期	中国
	Istari Oncology	PVSRIPO	脊髓灰质炎病毒	胶质母细胞瘤	联合	帕博利珠单抗	瘤内注射	2期	美国
	Takara Bio	TBI-1401/HF10	单纯疱疹病毒	黑色素瘤	联合	伊匹单抗	瘤内注射	2期	日本
	Merck Sharp & Dohme	V937	柯萨奇病毒	黑色素瘤	联合	帕博利珠单抗	瘤内注射	2期	美国、澳大利亚等
	OrienGene 奥源和力	OrienX010	单纯疱疹病毒	黑色素瘤	单药	NA	瘤内注射	2期	中国

来源：沙利文分析

■ OV已上市产品：安科瑞

鼻咽癌是多发于亚洲的恶性肿瘤，传统疗法对于中晚期及复发患者预后不理想，OV的上市为这类患者带来了创新疗法

■ 鼻咽癌简介

鼻咽癌是多发于鼻咽腔或上咽喉部的实体瘤，是全球最为常见的头颈部肿瘤之一，全球发病率约为1/10万人。在亚洲某些地区和中国南部的广东省和香港，该肿瘤最为常见，发病率可达80~100/10万人，因此现阶段主流意见认为该肿瘤和遗传有较大关联。除了遗传外，EB病毒感染、不良饮食习惯都是其危险因素。

发病率 每十万人

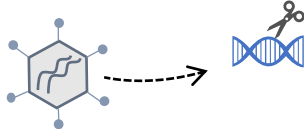


■ 鼻咽癌诊疗和未被满足的临床需求

鼻咽癌的诊断通常包括临床表现、活体检验和影像诊断。鼻咽癌大多数情况下不适合手术切除，早期根治依赖全身或局部放疗，配合后期化疗等治疗手段5年生存率超80%，是预期较好的实体瘤之一。中晚期患者和复发患者因为分型复杂和转移率高，即使联合化疗或EGFR单抗，疗效差异性也较大，总体预期不理想、总体生存率较低，而溶瘤病毒为这类患者提供了新疗法。

图10：安科瑞治疗复发鼻咽癌的原理

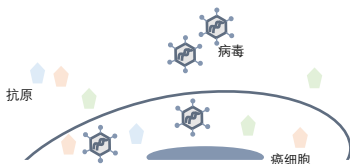
① E1b基因从腺病毒内敲除敲除



② 咽喉部肿瘤直接注射



③ E1b缺失加速细胞裂解释放抗原和病毒致敏免疫细胞



来源：沙利文分析

■ 安科瑞简介



安科瑞是由上海三维生物开发的一款针对无法切除或复发转移的鼻咽癌的溶瘤病毒，于2005年被NMPA批准在中国上市，是全球第二款上市的溶瘤病毒产品，单剂售价接近3000元人民币。安科瑞2004年3期临床试验结果显示其客观有效率较一线化疗疗法提升较大（72.7% vs. 42.4%），为后来多款OV的研发提供了许多可借鉴之处。但是由于该产品对正常细胞也具有杀伤力，导致该疗法总使用率不高，未进入诊疗指南所推荐的一线 and 二线治疗。

■ 安科瑞治疗原理

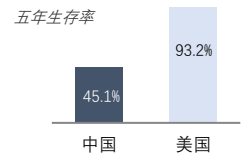
安科瑞是一款基于腺病毒的注射型基因药物，通过基因工程的手段研究人员敲除了腺病毒中能够阻止细胞死亡的E1b蛋白。在引起局部炎症后，E1b蛋白的敲除加速腺病毒对于被感染细胞的裂解并加速导致癌细胞的死亡。细胞死亡后释放大量抗原以引起周边CD4+、CD8+T细胞的免疫反应，继而肿瘤细胞起到破坏的作用，形成了一个消灭癌细胞的正循环，一次或少次用药即可达到长期疗效。

■ OV已上市产品：Imlygic

黑色素瘤是全球最为常见的实体瘤，也是发展中国家致死率最高的肿瘤之一，OV的发展为其开拓了治疗路径

■ 黑色素瘤简介

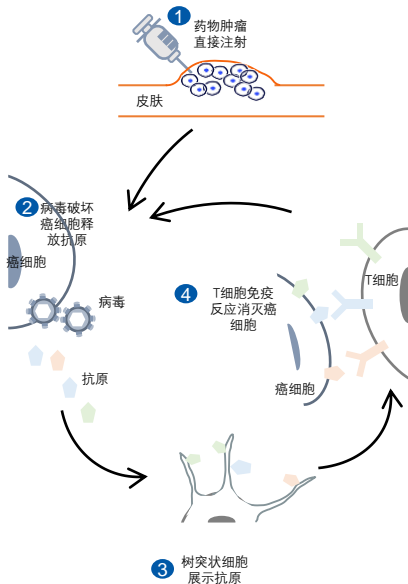
黑色素瘤是由人体表皮黑色素细胞异常增殖而来，是最为常见的恶性实体瘤之一，全球每年约有33万新增患者，多发于欧洲、北美和大洋洲。我国每年新增约2万名新增患者，但因早期筛查不足，大多患者为中晚期，5年综合生存率不足50%，远远低于美国的93%。黑色素瘤的主要诱因为紫外辐射，患者通常长期无保护的在日照下工作或使用美黑机。



■ 黑色素瘤诊疗和未被满足的临床需求

黑色素瘤的诊断通常是组织活体检查。黑色素瘤与其他实体瘤在治疗路径上相似，因为直接化疗效果甚微，绝大多数早中期患者会选择手术切除，术后辅助治疗包括化疗和含抗PD-1或抗CTLA-4的抑制剂的免疫疗法。早期患者术后预期较好，中晚期患者手术风险大、疗效不理想、总体生存率较低，存在复发后面临无药可用或治疗效果欠佳的问题。这也体现出对于中晚期患者治疗手段的缺乏，而溶瘤病毒疗法为这类患者提供了治疗选择。

图11: Imlygic治疗复发黑色素瘤的原理



■ Imlygic简介

AMGEN

Imlygic是由安进开发的一款针对局部不可切除的黑色素瘤的溶瘤病毒产品，于2015年10月被FDA批准在美国上市。单次价格约为6.5万美金。患者仅需使用几次或至黑色素瘤完全消失，不需长期用药。但是由于美国黑色素瘤筛查早、总体预期极好，上市后Imlygic销量一直不佳，再加上关键专利将在未来1-3年过期，未来预期类似药会在需求更大的中国和印度市场发挥其可代替手术的作用。

■ Imlygic 治疗原理

Imlygic是一个基于单纯疱疹病毒的注射型基因药物，它能够引起局部炎症，导致癌细胞的死亡。同时它所表达的人类GM-CSF蛋白能够有效的聚集树突状细胞，从而增加抗原展示，以引起周边CD4+、CD8+T细胞的免疫反应，继而对肿瘤细胞起到破坏的作用，形成了一个消灭癌细胞的正循环，达到一次或数次用药即治愈的效果。

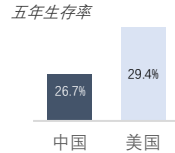
来源：沙利文分析

■ OV已上市产品：Delytact

神经胶质瘤是死亡率最高的肿瘤之一，患者通常局限于手术治疗，OV疗法为中晚期患者带来了希望

■ 神经胶质瘤简介

神经胶质瘤是死亡率最高的肿瘤之一，是一种最为常见的中枢神经系统肿瘤，其特点为分型众多，治疗困难，多发于白人，亚洲人和非洲人群中发病率则较低。神经胶质瘤发病和多种原因相关包括肿瘤起源、家族遗传、病毒感染、生化环境、不良饮食习惯以及电磁辐射等。



■ 神经胶质瘤诊疗和未被满足的临床需求

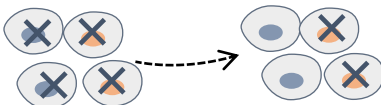
神经胶质瘤的诊断通常依靠神经影像学检查，神经胶质瘤主要治疗手段为手术切除，但是手术风险较大，特别是位于控制运动和语言脑叶的肿瘤，切除不当会导致患者的终身残疾，如果切除不完全则可能需要二次开颅手术。其次术后颅内压力可能会升高，需做分流术。除了手术切除外，放射治疗和化疗也可作为次要治疗手段，但是放疗疗效根据分型不同差异性大，神经胶质瘤的化疗则需要考虑血脑屏障，极大的限制了可使用的化药类型，体现患者治疗选择的局限性，因此众多药企都对该适应症做出创新疗法布局。

图12：Delytact治疗神经胶质瘤的原理

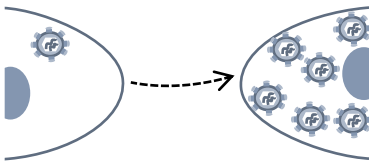
① γ 34.5基因敲除减弱毒性



② ICP6基因敲除加强了靶向性



③ α 47基因敲除增强病毒复制率



来源：沙利文分析

■ Delytact简介

Delytact是由日本第一三共 and 东京大学联合开发的一款针对神经胶质瘤的溶瘤病毒产品，于2021年被日本厚生劳动省批准上市，成为全球首款针对脑部肿瘤的溶瘤病毒产品，产品售价将由厚生劳动省审查决定。根据其2期临床中期结果显示，13例神经胶质瘤患者的1年生存率达到92.3%，仅有两名患者有严重不良反应，均为2级发热。Delytact也已开展多项针对其他适应症及联合其他疗法的临床试验，展现出与CTLA-4抑制剂和射频消融等的协同作用，在胃癌、前列腺癌及肝癌等疾病都表现出有效的肿瘤杀伤能力，未来有望扩展适应症，并与其他疗法联合用于肿瘤治疗。

■ Delytact治疗原理

Delytact是一款基于第三代单纯疱疹病毒的注射型基因药物，通过基因工程的手段研究人员敲除了 γ 34.5、ICP6、 α 47基因，这些敲除减弱了病毒性、加强了靶向性、增强了病毒复制率，对溶瘤病毒的功能性和安全性有了飞跃性的提高。

■ 溶瘤病毒疗法的优化路径

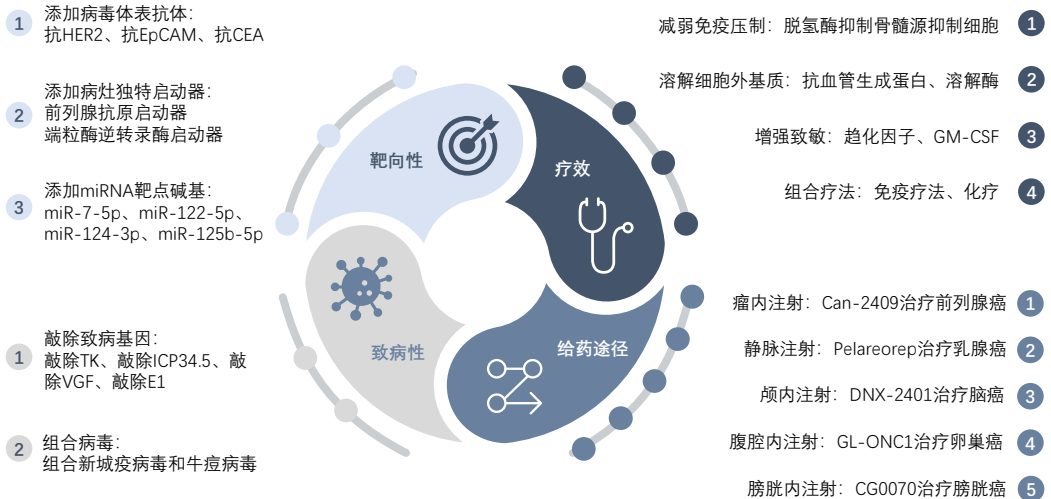
■ 早期溶瘤病毒疗法的不足

因为技术的局限性和对人体微生物学了解的不足，早期溶瘤病毒疗法大多使用天然病毒，该方法虽然在实体瘤和少量血液瘤的治疗中取得了一定的效果，但是其局限性也较为突出。早期溶瘤病毒的不足主要体现在四个方面。第一，天然溶瘤病毒靶向性缺失，造成健康细胞被感染，副作用较大。第二，天然溶瘤病毒带有致病因子，特别是可以和宿主染色体结合的病毒，会带来长期的隐患。第三，天然溶瘤病毒无法突破免疫抑制的环境，即使能够裂解一些肿瘤细胞，也无法吸引足够的免疫细胞到达患处。第四，给药途径局限于瘤内注射，较多适应症无法有效给药。

■ 生物技术的进步为溶瘤病毒疗法加码

21世纪以来，随着基因编辑技术的发展和人体生理学的进步，溶瘤病毒疗法逐步脱离了天然病毒的局限性，能够针对适应症调整溶瘤病毒的基因序列和给药途径。在靶向性方面，武装在溶瘤病毒体表的抗体可以有效地加强对于癌细胞的针对性打击；在致病性方面，敲除或减弱致病基因表达可以有效的减少长期影响。在疗效方面，表达细胞因子和溶解肿瘤微环境中的细胞外基质能够提升免疫效果；在给药途径方面，多途径给药包括静脉注射为早期无法治疗的实体瘤创造了机会。

图13：溶瘤病毒疗法提升方法举例



来源：沙利文分析

OV联合化疗分析

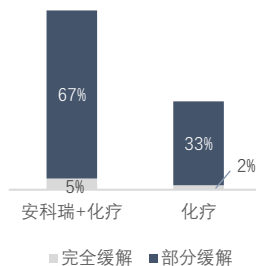
化疗对实体瘤侵入性不足，疗效通常不佳，结合OV疗法可以显著增强抗肿瘤疗效，患者可获得更大受益

安科瑞联合化疗治疗头颈癌



安科瑞作为全球第二款上市的OV药物，临床上已开展与多种药物联合治疗实体瘤的试验，其中该药物与化疗治疗头颈癌效果显著，不仅可直接在肿瘤细胞中复制导致肿瘤细胞裂解，还可增加肿瘤细胞对于放疗和化疗的敏感性，提高总有效率，而对正常人体细胞无明显的细胞毒作用。

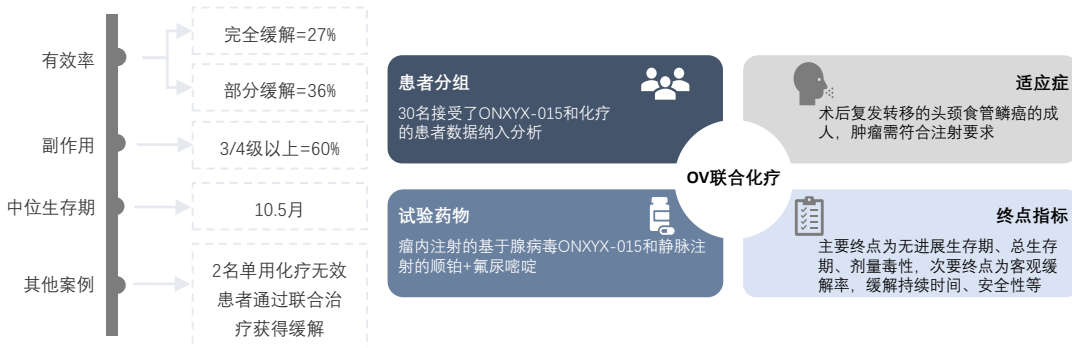
患者分组 66名接受安科瑞和化疗的患者和57名接受了化疗的患者的数据纳入分析	适应症 无法切除或术后复发转移的头颈食管鳞癌的成人，肿瘤需符合注射要求
试验药物 瘤内注射的基于腺病毒安科瑞和静脉注射的顺铂+氟尿嘧啶或阿霉素+氟尿嘧啶	终点指标 主要终点为客观有效率包括完全缓解、部分缓解及病情进展等，次要终点为肿瘤进展时间



ONYX-015联合化疗治疗头颈癌



ONYX-015是最早用于治疗头颈癌的OV疗法之一，是Onyx Pharma早期的管线。其中该药物与化疗药物相结合的治疗法在早期试验中疗效较好，总有效率达到63%。虽然副作用较大，但未区分化疗的毒性作用，而ONYX-015相关的流感类不良反应相比之前试验中单用ONYX-015有所减轻。



来源：沙利文分析

■ OV联合免疫疗法分析

OV疗法虽然能够对局部肿瘤造成杀伤，因免疫反应较弱，持续疗效通常欠佳。联合免疫疗法既可加强抗肿瘤免疫功能，也能减少单药高用量的毒性

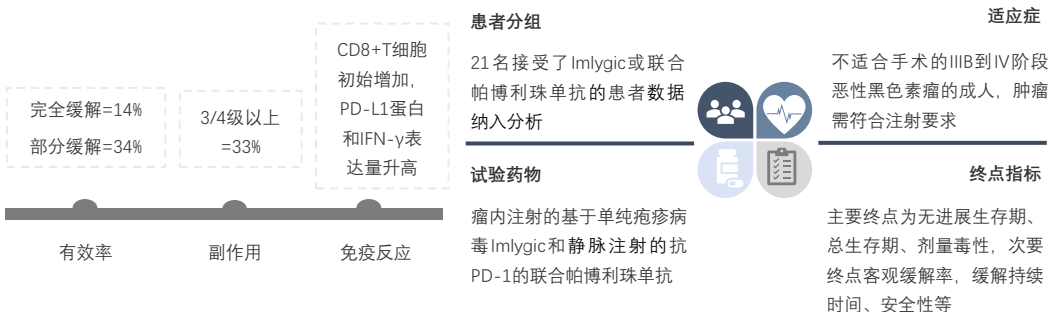
■ Imlygic联合伊匹单抗治疗黑色素瘤

Imlygic作为全球最为著名的OV药物，唯一一个被FDA批准的OV产品，现已开展与多种药物联合治疗实体瘤的临床试验，其中该药物与伊匹单抗治疗黑色素瘤效果显著提升，安全性总体与对照组单用伊匹单抗差别不大，是目前OV联合免疫药物最有潜力的组合之一。



■ Imlygic联合帕博利珠单抗治疗黑色素瘤

Imlygic已被应用在与多种药物联合治疗实体瘤的临床试验中，其中该药物与帕博利珠单抗治疗黑色素瘤引人关注。1b阶段MASTERKEY-265试验中展现出总体有效率的提升，但是近期一项多对照组3期试验的中期结果不佳，目前该试验已经中止，更多的联合治疗方案试验及应用疾病领域正在积极探索中。



来源：沙利文分析

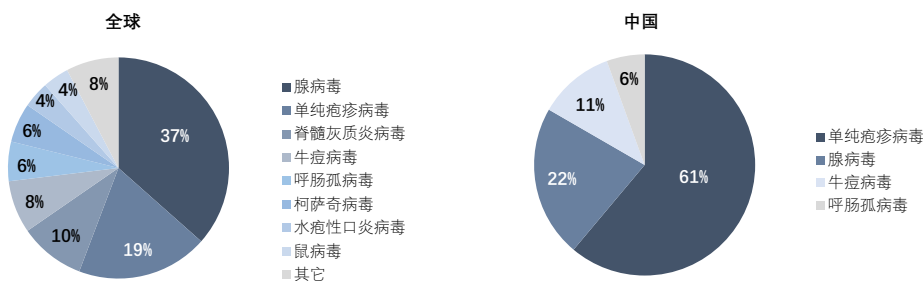
■ OV临床试验---按病毒种类、治疗方式拆分

全球OV临床试验以联合治疗为主，病毒种类呈现多样化，预计未来中国临床试验中将应用更多OV联合疗法，并扩展病毒种类

■ 全球OV临床试验中病毒种类多样，中国OV临床试验中病毒种类将不断拓展

全球在研OV临床试验中，以腺病毒和单纯疱疹病毒为主，分别占比达到37%和19%，病毒种类呈现多样化，还包括脊髓灰质炎病毒、牛痘病毒、呼肠孤病毒、柯萨奇病毒等。中国在研OV临床试验病毒种类较全球少，单纯疱疹病毒的占比超过一半，达到61%。此外，中国临床试验中还包括腺病毒、牛痘病毒及呼肠孤病毒，预计未来病毒种类将更加丰富。

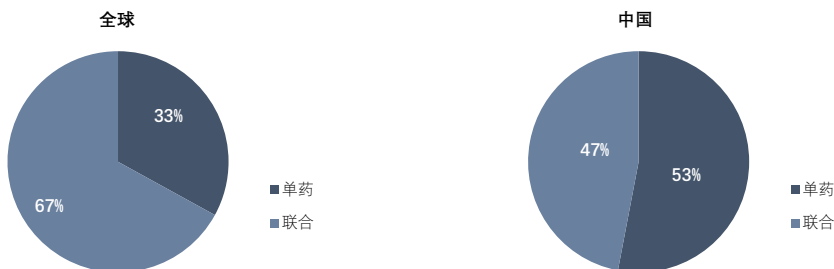
图14：全球及中国在研OV临床试验按病毒种类拆分（截至2021/08/31）



■ 全球在研OV临床试验以联合治疗为主，预计中国也将开展更多联合治疗试验

全球在研OV临床试验中，联合治疗占比已经超过单用，达到67%。中国现阶段单用占比为53%，略高于联合治疗，由于联合治疗的协同优势明显，预计未来将有更多联合治疗运用于临床探索中。

图15：全球及中国在研OV临床试验按治疗方式拆分（截至2021/08/31）



来源：沙利文分析

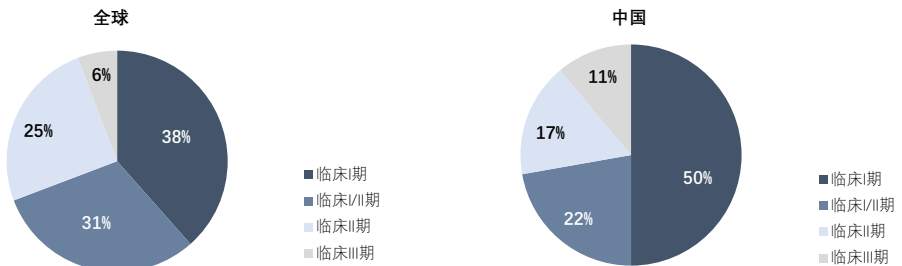
■ OV临床试验---按临床阶段、适应症拆分

全球及中国OV临床试验主要处于早期阶段，针对黑色素瘤的临床试验较多，同时也开展了多种实体瘤的试验，预计会有针对更多实体瘤的OV产品获批

■ 全球及中国OV临床试验均主要处于早期阶段

全球OV临床试验中，I期占比达到38%，I/II期及II期占比超过一半，III期比例较低，仅有6%的临床试验处于III期。中国约一半的临床试验处于I期，III期比例较全球高，达到11%，预计在进行的临床试验中研发上市成功的比例也会较高。

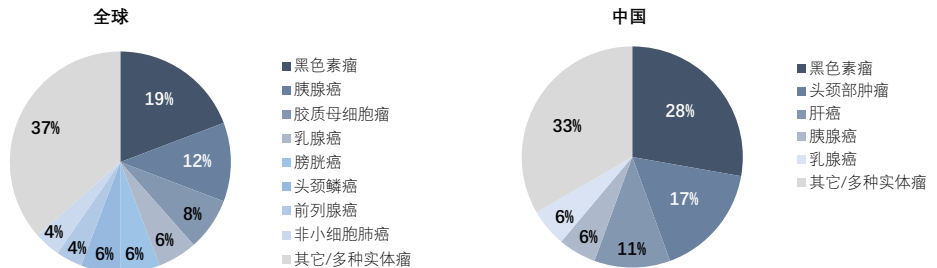
图16：全球及中国在研OV临床试验按临床阶段拆分（截至2021/08/31）



■ 全球及中国OV临床试验中均主要以黑色素瘤为适应症，同时也开展了针对多种实体瘤的临床应用

由于OV对于黑色素瘤的疗效明显及技术较为成熟，并在全球最为著名OV产品Imlygic治疗黑色素瘤的推动下，全球及中国均开展了较多针对黑色素瘤的临床试验。此外，全球主要临床应用还包括胰腺癌、胶质母细胞瘤、乳腺癌、膀胱癌、头颈鳞癌及其它或多种实体瘤。中国临床试验还包括头颈部肿瘤、肝癌、胰腺癌、乳腺癌及其它或多种实体瘤。

图17：全球及中国在研OV临床试验按适应症拆分（截至2021/08/31）



来源：沙利文分析

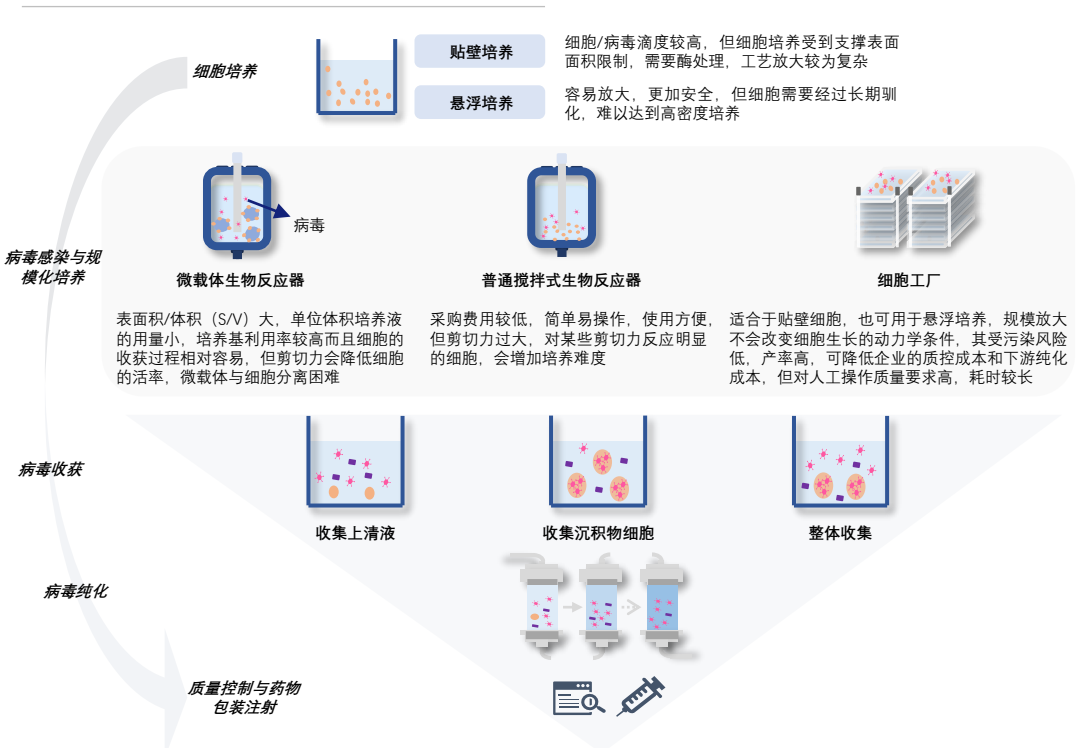
■ 溶瘤病毒生产工艺分析

溶瘤病毒生产工艺中病毒培养放大及下游纯化工艺尤为重要，对于不同病毒种类采用的规模化培养、收获及纯化方式存在差异

■ 溶瘤病毒生产工艺简介

溶瘤病毒药物生产步骤主要包括细胞培养，病毒的感染复制及规模化培养、病毒收集与纯化、质量检测及药物包装等。细胞培养根据相关工艺类型可分为加血清工艺、无血清贴壁工艺及无血清悬浮工艺。无血清悬浮培养由于可以避免血清中动物来源成分引入，降低下游纯化成本以及易于放大生产等优势，成为发展趋势。生产中细胞培养放大工艺尤为重要，微载体生物反应器发展日趋成熟，由于细胞收获相对容易等优势已被广泛使用。对于细胞裂解型病毒和非细胞裂解型病毒一般采取不同的病毒收获方式，收获病毒后将进行下游纯化工艺去除杂质，常见手段包括核酸酶处理、澄清、超滤浓缩、离子交换填料、分子筛及亲和层析等。在最终包装过程之前会进行质量分析，对病毒滴度、杂质浓度、安全指标等进行评估，以测试批次质量。

图18：溶瘤病毒生产主要步骤



来源：沙利文分析

■ 美国溶瘤病毒相关主要政策

美国对于OV的监管已进入成熟发展阶段，形成了相对完善的监管体系

表4：美国OV相关主要政策

政策名称	发布时间	发布主体	政策内容
人体细胞治疗和基因治疗指南 Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy	1998	FDA	为制造商提供有关生产、质量控制测试、基因治疗用重组载体和临床前试验管理方面的最新监管信息
人类基因治疗产品给药后的长期随访 Long Term Follow-Up after Administration of Human Gene Therapy Products	2006	FDA	加强了上市后对患者进行的长期健康随访，提供有关设计长期随访（LFTU）观察性研究的建议，以便收集基因治疗产品给药后延迟不良事件的数据
人类基因疗法新药申请的化学、制造和控制信息 Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigation New Drug Application (INDs)	2008	FDA	提供关于基因治疗产品的安全性、均一性、质量和有效性等支持信息的建议，适用于人类基因治疗产品，以及含有人类基因治疗产品或装置的组合
细胞治疗和基因治疗产品的效能试验 Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products	2011	FDA	此指南为细胞和基因治疗产品的制造商等提供有关效能测试的建议，以支持IND或BLA申请
在研细胞与基因治疗产品临床前评估指南 Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products	2013	FDA	规定了细胞治疗与基因治疗产品都适用的临床前研究需要考虑的问题，包括临床前研究目标、对临床前研究设计的总体建议、试验动物物种选择等
基于病毒或细菌的基因疗法和溶瘤细胞的脱落研究设计和分析 Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products	2015	FDA	提供了如何以及何时收集脱落数据以及如何使用脱落数据来评估向未经治疗的个体传播的可能性
在产品制造和患者随访期间，测试逆转录病毒载体基因治疗产品具有复制能力的逆转录病毒 Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up	2020	FDA	建议对复制型逆转录病毒（RCR）进行测试，以排除基于载体的人类基因治疗产品中RCR的存在。该指南提供了有关在基于逆转录病毒载体的基因治疗产品的生产过程中以及对患者进行后续随访期间进行RCR测试的建议，包括测试的材料、数量和方法

来源：政府官网、沙利文分析

中国溶瘤病毒相关主要政策

中国对于OV的监管在经历了规范化发展后已逐渐形成全面监管政策

表5：中国OV相关主要政策

政策名称	发布时间	发布主体	政策内容
《“十三五”国家科技创新规划》	2016	国务院	发展先进高效生物技术，开展重大疫苗、抗体研制、免疫治疗、基因治疗、细胞治疗、干细胞与再生医学、人体微生物组解析及调控等关键技术研究，构建具有国际竞争力的医药生物技术产业体系
《“十三五”生物产业发展规划》	2016	国家发展改革委	加速新药创制和产业化，建设个体化免疫细胞治疗技术应用示范中心；建设集细胞治疗新技术开发、细胞治疗生产工艺研发、病毒载体生产工艺研发，病毒载体 GMP生产、细胞治疗cGMP生产、细胞库构建等转化应用衔接平台于一体的免疫细胞治疗技术开发与制备平台
《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016年版）》	2017	国家发展改革委	生物技术药物中提到了“针对恶性肿瘤等难治性疾病的细胞治疗产品和基因药物”
《知识产权重点支持产业目录（2018年本）》	2019	国家知识产权局	将干细胞与再生医学、免疫治疗、细胞治疗、基因治疗列为国家重点发展和亟需知识产权支持的重点产业之一
《人用基因治疗制品总论（公示稿）》	2019	国家药典委员会	对基因治疗制品生产和质量控制的通用性技术要求，包括制造、特性分析、标准品/参照品/对照品、制品检定、贮存、有效期和标签等内容
《生物医学新技术临床应用管理条例（征求意见稿）》	2019	国家卫生健康委	基因编辑拟由国家卫健委进行行政审批、卫生行政部门对临床研究的审批包括学术审查和伦理审查，由此明确了开展临床应用的各方职责、技术准入门槛等
《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2020	CDE	提出了基因治疗产品的一般性技术要求以及监管机构监管和评价基因治疗产品的参考
《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则（意见征求稿）》	2020	CDE	本指导原则对基因转导与修饰系统的药学研究提出一般性技术要求
《基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2021	CDE	本指导原则旨在促进基因治疗产品的研发，对除基因修饰细胞以外的基因治疗产品提出了非临床研究的技术参考
《溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则（试行）》	2021	CDE	适用于治疗恶性肿瘤的溶瘤病毒类药物的单用或联用的临床试验设计，首次提出了对于临床试验设计要点的指导原则，内容涵盖受试人群、给药方案、药代动力学、免疫原性、疗效评价、安全性评价、风险控制等
《溶瘤病毒产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2021	CDE	溶瘤病毒产品的研发和申报应符合现行法规的要求并参考相关技术指南的内容。人体使用的溶瘤病毒产品的生产应符合《药品生产质量管理规范》的基本原则和相关要求

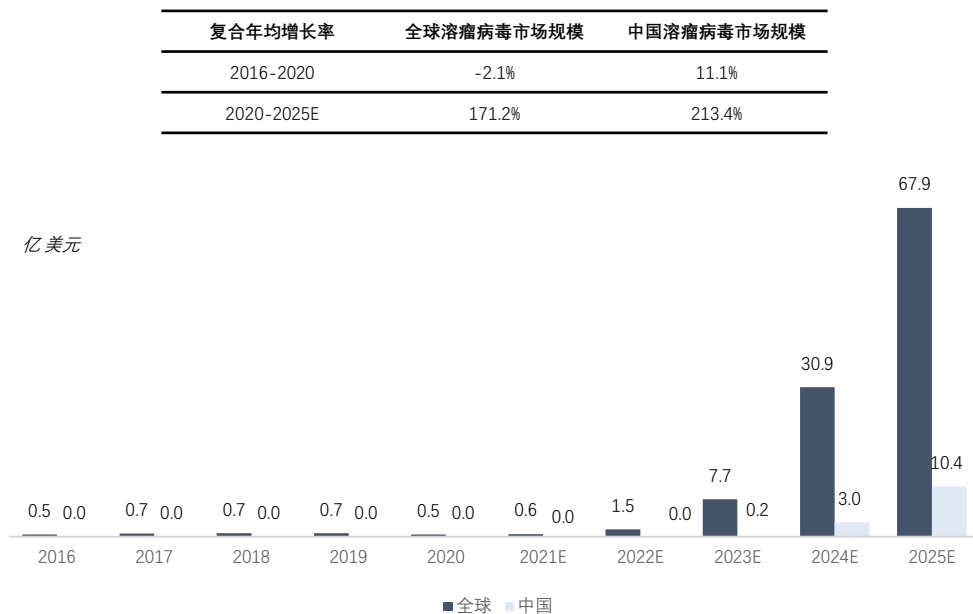
来源：政府官网、沙利文分析

■ 全球及中国溶瘤病毒行业市场规模

全球及中国溶瘤病毒行业市场规模在技术创新、政策利好及研发投入增长的背景下将快速扩增

- 2016年至2020年，全球溶瘤病毒市场增长较缓。随着技术创新，更多溶瘤病毒产品商业化，预测未来溶瘤病毒市场规模有快速增长趋势，预计于2025年全球整体市场规模达到67.9亿美元，2020到2025年（估计）全球溶瘤病毒市场复合年增长率为171.2%。
- 2016年至2020年，中国溶瘤病毒市场从0.02亿美元增长到0.03亿美元，复合年增长率为11.1%。预测未来中国溶瘤病毒市场规模快速增长，于2025年整体市场规模达到10.4亿美元，2020到2025年（估计）中国溶瘤病毒市场复合年增长率为213.4%。

图19：全球及中国溶瘤病毒市场规模（2016-2025（估计））



来源：沙利文分析

■ 中国溶瘤病毒市场驱动力分析

技术进步、研发投入的支持、大量未被满足的临床需求、政府利好政策的推动等因素，将驱动中国溶瘤病毒市场发展



技术创新

- 载体递送系统的创新和利用基因编辑工具来优化丰富病毒种类是OV疗法市场的一大驱动力。OV疗法的创新与基因编辑技术及递送系统，即病毒载体的技术创新密不可分。探索新兴病毒载体以寻求更高的转导效率、更优的组织特异性，以及更低的免疫原性对于大多数OV疗法至关重要。具体的方法包括利用启动子技术，更好地调节基因活性和控制蛋白质合成、利用位点筛选技术如压力筛选法得到病毒变体、采用人工智能技术体外模拟以寻找新型病毒变体等。这类病毒载体及编辑技术的创新将推动OV疗法市场不断扩大。



不断增加的研发支出

- 不断增加的研发开支刺激了药物创新，从而也增加了市场对新兴生物技术及治疗手段的需求。中国政府一直鼓励研发，以推动医疗市场的可持续发展。预计到2025年，中国医药研发开支将达到496亿美元，占全球医药开支比重的16.8%。2020年至2025年（估计）中国医药研发开支复合增长率为15.0%，为全球医药研发开支复合年均增长率的2倍。随着制药公司不断增加研发支出，开展创新疗法研发，预计未来OV市场进一步增长。



患者数量众多及未被满足的临床需求

- 中国肿瘤患者基数大，每年新增病例多，多数对于血液瘤有效的疗法例如化疗、抗体、细胞疗法对于实体瘤效果甚微，以手术和放疗为主的疗法对晚期实体瘤疗效不佳且易产生术后并发症，对患者造成了严重的经济和生理的负担。近年来，OV疗法在实体瘤治疗领域独树一帜，联合化疗和免疫疗法对实体瘤展现较好的疗效。因此，实体瘤疗法的欠缺和总体预期不佳是OV疗法市场的重要驱动力。



政策利好

- 此前，OV疗法的发展一度因为对其安全性质疑而受挫。但从国家政策层面来看，经过十余年的鼓励与规范化政策指导，我国OV治疗领域已进入规范化发展阶段。2016年国务院发布的《“十三五”国家科技创新规划》和国家发改委发布的《“十三五”生物产业发展规划》都对基因治疗领域包括OV治疗发展起到了激励作用。2021年2月，CDE颁布《溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则（试行）》，对OV临床试验制定要求，规范了对于OV类药物研发的监管。截至目前，国内已有数十款OV产品进入到临床试验阶段，适应症除黑色素瘤以外还包括了乳腺癌、头痛、神经胶质瘤等。



资本涌入

- 目前，OV疗法公司受到资本市场青睐，私募融资、IPO、并购、合作等多种交易形式蓬勃发展，频频出现重磅交易。如阿诺医药累计已经融资超2.5亿美元，用于研发包括OV药物Pelareorep等多款创新药物。亦诺微医药自2015年以来融资超9千万美元，用于开发公司OV管线和CDMO能力，为日后拓展研发平台打下了坚实的基础。

来源：沙利文分析

■ 溶瘤病毒行业驱动力分析 --- 医药市场规模分析

中国是全球第二大医药市场，预计未来其在全球市场中的份额持续上升，医药市场的快速放量提高了对于创新药物及疗法的需求，促进溶瘤病毒产业发展

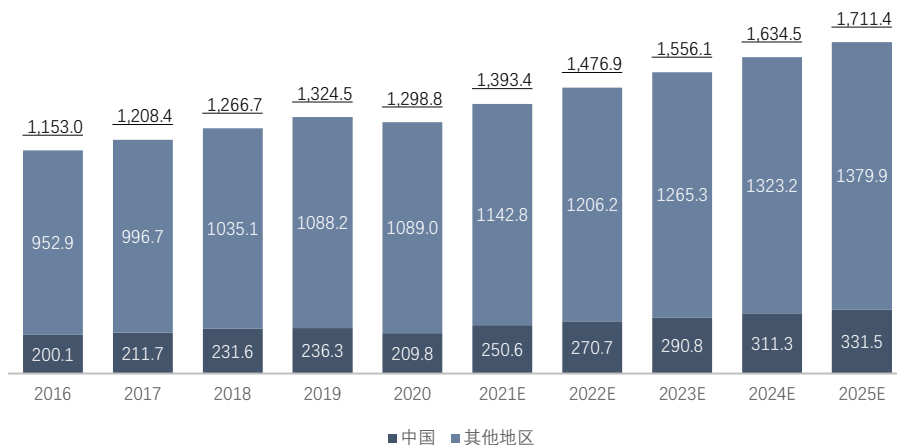
2020年，中国医药市场规模达2,098亿美元，占全球市场份额的16.2%，是仅次于美国的全
球第二大医药市场。预计到2025年，中国医药市场规模将达到3,315亿美元，在全球市场
份额的比重也将上升到19.4%。同期的中国复合年均增长率为9.6%，将超过全球复合年均增
长率（5.7%）。

预计2020年至2025年，中国医药市场的复合年均增长率将高于全球其他地区。受到政策红
利、大量的研发投入、人口红利等影响，未来中国医药市场占全球医药市场份额将持续上
升，为溶瘤病毒产业发展带来充足的市场空间。

图20：全球及中国医药市场（2016年至2025年（估计））

复合年均增长率	中国	其他地区	全球
2016-2020	1.2%	3.4%	3.0%
2020-2025（估计）	9.6%	4.8%	5.7%

十亿美元



来源：沙利文分析

■ 溶瘤病毒行业驱动力分析 --- 研发投入分析

由于患者需求的增长、相关政策的支持以及创新技术的推出，中国医药研发投入增速加快，将推动溶瘤病毒行业发展

■ 中国医药研发开支占营收比低于同期水平

2019年全球医药研发开支占营收比为13.8%，而中国市场占比仅为8.9%。随着政策和人才红利的推动，预计未来中国制药企业将加大创新药物研发开支，溶瘤病毒行业具有较大市场潜力与增长空间。

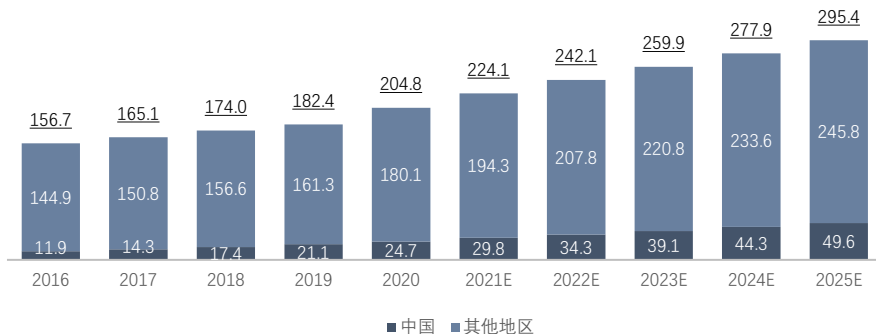
■ 中国医药研发开支具有较大增长潜力，利于溶瘤病毒产业快速发展

2020年，中国医药研发开支为247亿美元，占全球总开支的12.1%。随着政策、人口、资金红利的推动，预计到2025年，中国医药研发开支将达到496亿美元，占全球医药开支比重的16.8%。同期复合年增长率为15.0%，为全球医药研发开支复合年均增长率的近2倍。在利好政策背景下，政企合作推动基础研究向高度创新的基因治疗及溶瘤病毒产业转化，研发开支的增长将推动溶瘤病毒的技术创新与临床转化，促进溶瘤病毒产业快速发展。

图21：全球及中国医药研发开支（2016年至2025年（估计））

复合年均增长率	中国	其他地区	全球
2016-2020	20.0%	5.6%	6.9%
2020-2025E	15.0%	6.4%	7.6%

十亿美元



来源：沙利文分析

■ 溶瘤病毒行业驱动力分析 --- 投融资分析

受政策、资金、人才支持，中国医药市场受资本市场的青睐。基因治疗包括OV行业成为中国资本投资热点，给予OV产业发展资金支持

■ 中国医药市场受资本市场青睐，预计未来资本投资仍会保持上升趋势但趋于理性

在2015年，中国医药市场投资金额为32亿美元，占全球投资额16.3%。到2019年，中国医药市场资本投资金额为50亿美元，同期全球市场为407亿美元，占比为12.3%。预计未来，中国和全球医药产业投资规模仍会增加。

■ 医药投融资市场活跃，基因治疗包括OV领域热度升温

生物医药/生物技术领域一直以来是中国医疗行业投资热点领域，近年来基因治疗包括OV领域也逐渐成为投资的关注焦点。据中国基因治疗领域融资交易情况显示，2020年度基因治疗领域融资总金额约为101亿美元，2016年至2020年复合年增长率达到72.1%。2020年IPO和私募基金的金额显著增加。预计未来整个医药投融资市场仍会保持较高活跃度，基因治疗领域的资本投入不断增加，资本注入也将推动OV产业发展。

图22：2015-2019 医药市场资本投资明细

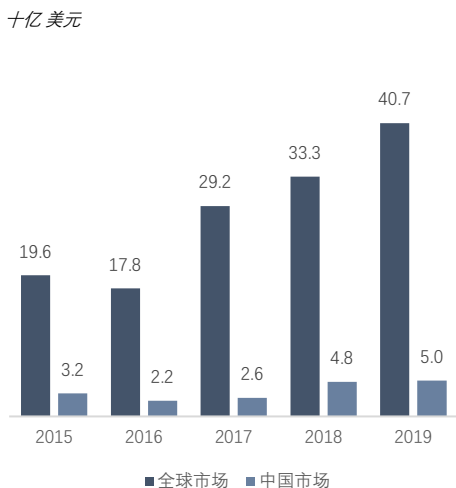
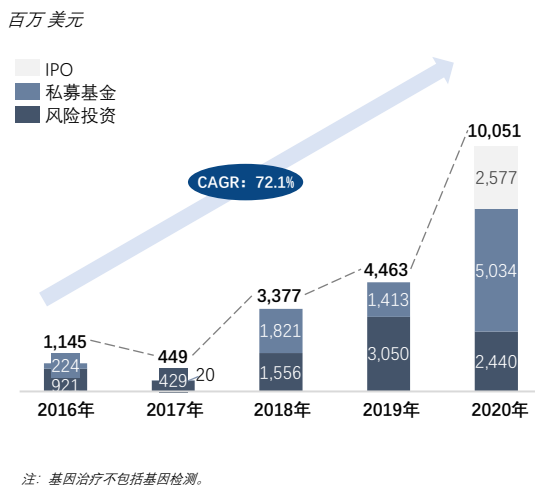


图23：2016-2020 中国基因治疗领域融资交易情况



来源：PE data, Pitch Book, 沙利文分析

■ 溶瘤病毒行业驱动力分析 --- CXO分析

OV相比传统药物研发投入多且研发生产难度较高，CRO/CDMO服务覆盖病毒构建及优化、规模化放大，纯化包装等OV研发生产流程中各阶段，推动OV产业快速发展

■ OV研发生产费用及难度较传统药物更高，CXO帮助企业控制成本

OV在研发生产各个阶段的费用均超过传统药物，促使企业与成熟的CXO合作以期控制成本投入。近年来，兴起了一批拥有自主知识产权和核心技术的医药创新研发团队。然而，这类小型或初创企业往往不具备生产所需的设施，缺乏生产相关的经验，其通常需要与CDMO公司合作完成项目的研究和开发。OV作为研发投入和难度较高的创新疗法，CXO通过成熟的生产工艺及设备提供病毒放大生产等服务，帮助企业控制成本，推动OV产业发展。

■ CDMO在市场中有产能和利润方面的优势

CDMO公司的基本价值是依托医药研发精细化、专业化分工，解决药物生产所需资质和厂房问题，并帮助医药公司降低生产成本，提高生产效率。随着全球医药市场的持续增长以及药物研发难度增大、IRR逐年降低，医药公司的研发模式由内部全产业链研发转向将化合物合成和筛选、药代药理评价、原料药和制剂的工艺研发和生产等相对非核心业务外包。CDMO利用成熟的生产工艺和平台在控制成本的同时，加快OV的研发生产，帮助企业快速抢占市场份额，取得更大利润。

图24：OV与传统药物研发对比及主要相关CXO



来源：沙利文分析

■ 溶瘤病毒行业驱动力分析 --- CXO分析

CRO/CDMO为基因治疗包括OV研发生产流程中各阶段提供产能支持，其市场规模不断增长，将进一步推动OV产业快速发展

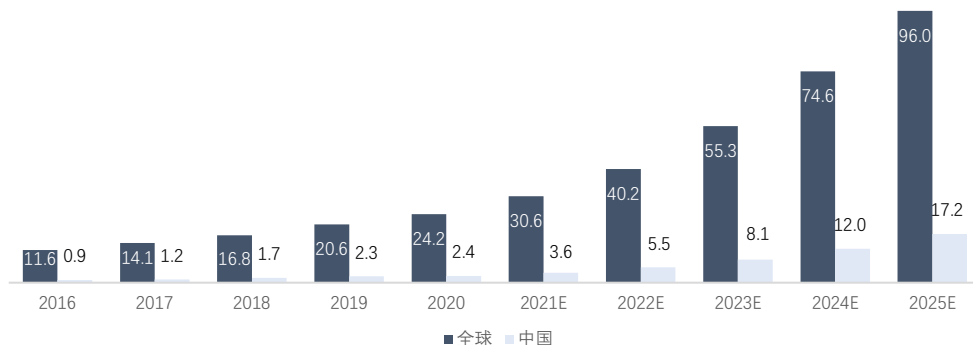
基因治疗CRO/CDMO公司通常拥有大型病毒或细胞载体库，可以帮助药企选择适合的病毒或载体，并进行优化，从而减少试错成本，并提高研发成功率。其丰富的生产平台和严格的质检措施也可以帮助药企削减商业化生产成本和时间。

2016年至2020年，全球基因治疗CRO/CDMO市场规模从11.6亿美元增至24.2亿美元，复合年增长率为20.2%。随着基因治疗相关研究和临床试验的扩大，到2025年，全球基因治疗CRO/CDMO市场将达到96亿美元，2020年至2025年的复合年增长率为31.7%。随着技术成熟及监管政策的完善，中国基因治疗CRO/CDMO市场也将迅速增长，2020年至2025年的复合年增长率为48.5%。

图25：全球及中国的基因治疗CRO/CDMO的市场规模（2016年至2025年（估计））

复合年均增长率	全球基因治疗 CRO/CDMO市场规模	中国基因治疗 CRO/CDMO市场规模
2016-2020	20.2%	26.1%
2020-2025E	31.7%	48.5%

亿美元



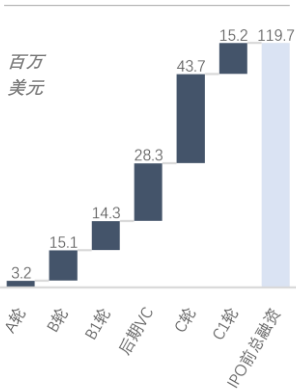
注：基因治疗市场不包括基因检测。

来源：沙利文分析

国内重要OV相关CXO公司介绍---和元生物、生基医药



图26：和元生物融资情况



■ 和元生物简介

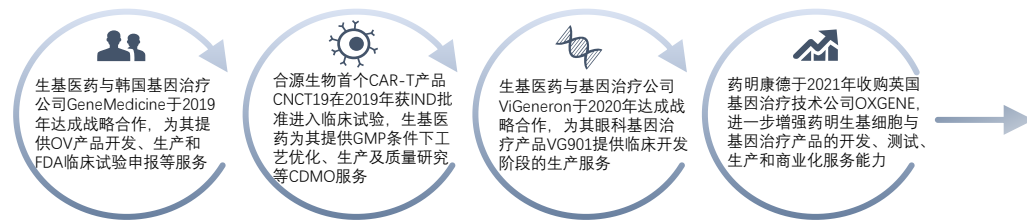
和元生物成立于2013年，是聚焦于基因治疗CRO/CDMO服务的生物技术公司，专注于为OV、CAR-T以及重组病毒载体等基因治疗相关产品提供载体构建、靶点及药效研究、工艺开发测试、CMC药学研究、临床试验及商业化GMP生产等一站式服务。公司自主研发了基因治疗载体开发技术、载体生产工艺及质控技术，突破了载体基础研发与大规模生产工艺的关键技术瓶颈。在OV领域，公司拥有多种病毒包括腺病毒、疱疹病毒、痘病毒及新城疫病毒的技术工艺和GMP生产经验，并采用微载体、细胞工厂等贴壁培养及全悬浮细胞培养进行规模化生产，可显著提升工艺稳定性和生产效率。

图27：和元生物技术平台



■ 生基医药简介

无锡生基医药成立于2017年，是药明康德旗下专注于细胞与基因治疗的CXO服务公司，基于药明康德在细胞与基因治疗领域多年研发与生产经验，公司提供全面覆盖细胞与基因疗法产品类型，包括研发、生产及审批等产品全生命周期服务。公司建立了完善的病毒载体研发与生产技术平台及GMP病毒载体生产线，可提供从病毒载体构建、细胞库建立到工艺开发、规模放大、GMP生产等的一站式研发及产业化服务。



来源：公司官网，Pitch Book，沙利文分析

中国溶瘤病毒行业发展趋势分析

中国庞大的潜在患者基数对溶瘤病毒疗法需求持续增加，同时大量生物技术公司的涌现、资本市场投融资热潮等因素推动下，未来中国溶瘤病毒市场会呈现以下几点发展趋势

治疗领域扩增

- 溶瘤病毒可直接攻击并裂解肿瘤细胞，例如RAS、TP53、RB1、以及PTEN等基因出现变异后，癌细胞的抗病毒感染能力会变弱，成为溶瘤病毒攻击的目标，同时，肿瘤细胞与正常细胞的代谢差异也导致病毒在肿瘤细胞的选择性复制。基因工程技术根据这些弱点以及肿瘤的代谢异常来编辑开发能有效靶向肿瘤病毒，拓展治疗的肿瘤种类并提升安全性。随着肿瘤微环境研究的深入及基因编辑技术的发展，多个靶向路径将被应用到溶瘤病毒的构造中，肿瘤的靶向性将进一步提高，涵盖更多适应症。除此之外，载体细胞的研究也将帮助溶瘤病毒更好到达肿瘤组织，减轻全身的毒副作用。

溶瘤病毒种类多样化

- 目前多种病毒被研发用于抗肿瘤，如腺病毒、单纯疱疹病毒-1、牛痘病毒、新城疫病毒、麻疹病毒、呼肠孤病毒、脊髓灰质炎病毒、水泡口炎病毒、柯萨奇病毒A21、逆转录病毒等，但均存在不同的缺陷。近些年，依然有新的病毒被发现，如Maraba病毒和M1病毒，前期研究表现显著，有望成为溶瘤病毒的潜力品种。

溶瘤病毒CXO快速发展

- CXO企业多样化的服务内容和积累的溶瘤病毒基础研究与开发改造经验可以为溶瘤病毒企业提供包括细胞与病毒选择与优化服务、细胞系与载体构建和病毒包装服务、质量检测服务、临床阶段小规模生产服务以及后期商业化生产服务，节省研发成本和时间，提高成功率。相关研发生产平台齐全，可提供多样化的选择，并减少药企试错成本；专业的QA/QC人员和全过程的严格监管，可确保满足病毒生产符合国家GMP质量标准。此外，一些溶瘤病毒CXO公司还可提供一站式新药临床试验申请（IND）和新药上市申请（NDA）等法规相关服务，进一步帮助药企加快研发进度。因此，溶瘤病毒行业发展将带动CXO的市场规模不断扩张。

联合疗法增加

- 溶瘤病毒可通过多种机制和动力学在肿瘤组织中传播并杀死肿瘤细胞，但由于他们尺寸较大会导致强烈的免疫反应，受到了物理屏障和宿主免疫力的限制。全球范围内，已上市或在研的溶瘤病毒药物大多在进行联合用药的实验。研究发现溶瘤病毒药物由于其多途径杀伤肿瘤机制的优势，在联合其他免疫疗法、传统放疗、化疗等领域存在广阔发展前景。其中，联合免疫疗法，例如与PD-1/PD-L1抗体等免疫检查点抑制剂的组合疗法在临床试验上进展最快，同时也显现出强大的治疗潜力。

给药途径多样化

- 现阶段研究中，溶瘤病毒药物的主要给药途径为局部给药（瘤内、腹腔内或颅内），但局部给药的方式临床使用范围有限，一定程度限制了溶瘤病毒药物的应用。对给药途径多样化的研究，更有利于晚期转移性癌症的治疗同时降低瘤内注射存在的肿瘤破裂出血、癌细胞脱落转移等风险。溶瘤病毒的系统性给药（如静脉注射）相较于局部给药更具有临床应用前景和商业价值。静脉注射溶瘤病毒药物的研发，将显著提高溶瘤病毒临床适用性，扩大溶瘤病毒的市场空间。

来源：沙利文分析

■ 国内外OV资本市场表现回顾

医药企业近年来通过兼并收购国内外OV领域公司、产品或合作开发，吸收标的公司的先进技术和经验，布局OV产业

表6：近年OV领域主要兼并收购或战略合作案例一览

时间	交易公司	OV领域公司	主要交易内容	价格	影响
2020-08	上海医药	亦诺微	合作开发MVR-T3011	11.5亿人民币 (总价值)	该合作依附了上海医药强大的肿瘤免疫疗法的开发和市场化能力，将推动MVR-T3011的研发及商业化
2020-01	普米斯生物	TILT Biotherapeutics	地区授权TILT-123的研发	-	该合作为普米斯带来了临床OV管线，和公司在研单抗药物相辅相成
2019-05	阿斯利康	Transgene	合作开发5个临床前OV药物	1,000万美元 (预付款)	该合作为阿斯利康带来了OV开发的管线和经验，是自2015年以来公司积极布局OV疗法的战略计划一环
2018-09	勃林格殷格翰	ViraTherapeutics	收购临床前VSV-GP	2.45亿美元	该收购为勃林格殷格翰的肿瘤免疫疗法提供了联用OV的机会，并积累OV疗法技术经验
2018-05	强生/杨森	BeneVir Biopharm	收购T-Stealth溶瘤病毒平台	1.4亿美元 (预付款)	该收购为强生/杨森带来了T-Stealth溶瘤病毒平台及技术，丰富了肿瘤治疗线
2018-02	默沙东	Viralytics	收购临床后期CATATAK	3.94亿美元	该收购为默沙东带来一个晚期溶瘤病毒管线，完善了公司对肿瘤疗法的布局，并可为重磅产品帕博利珠单抗在实体瘤中的OV联用提供机会
2017-11	阿诺医药	Oncolytics Biotech	地区授权临床后OV产品 Pelareorep	866万美元 (总价值)	该授权填补了阿诺医药OV领域的空白，为联合EP4抑制剂或泛PI3K抑制剂治疗实体瘤奠定了基础，同时很有可能成为最快上市的OV产品之一
2017-10	艾伯维	Turnstone Biologics	合作开发基于腺病毒的 MAGEA3	-	该合作使艾伯维拥有了OV药物管线及研发经验，为其在OV领域的突破奠定了基础
2016-12	辉瑞	Ignite Immunotherapy	收购了50%股权并支持3年的OV管线开发	-	该收购是辉瑞在OV领域重新布局的尝试，为其肿瘤产品线带来了多样化
2016-12	百时美施贵宝	PsiOxus Therapeutics	收购武装的OV NG-348	5,000万美元 (预付款)	该管线收购为百时美施贵宝带来一个临床中后期的NG-348，为其单药施药或多药联用提前布局
2016-12	大冢制药	Takara Bio	授权HF10开发权	30亿日元 (总价值)	该合作是大冢制药在其传统医药领域以外的一次拓展
2016-11	索伦托	Virttu Biologics	收购包括临床药物 Seprehvir在内的全部管线	非现金收购	该收购是索伦托对于OV领域的早期尝试，为其拓展业务范围意义重大
2015-06	Targovax	Oncos	收购核心OV产品ONCOS-102	50/50合并	该合并加强了主要管线的竞争力，并为合并后的公司上市提供了基础
2013-11	Sillajen	Jennerex	收购主要临床后期OV产品 Pexa-Vec	1.5亿美元 (总价值)	该收购为Sillajen带来了一个重要的后期OV药物，为其进军该领域增加了竞争的筹码

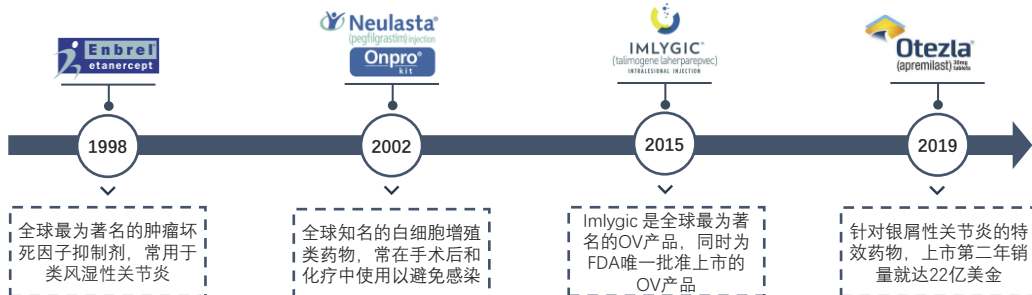
来源：沙利文分析

■ 国内外重要OV公司介绍---安进、Oncolytics Biotech

AMGEN

■ 安进简介

安进成立于1980年，主要研发领域包括心血管类疾病、免疫炎症类疾病和各类癌症，2020年销售额达到了242亿美元，其中治疗风湿性关节炎的ENBREL销售额就达到50亿美元。除了大量的蛋白药物之外，安进同时拥有全球最为著名的溶瘤病毒药物Imlygic。该药物针对黑色素瘤的治疗疗效相比于传统治疗有了较大提升。



■ Oncolytics Biotech简介

Oncolytics Biotech始创于1998年，是研究溶瘤病毒疗法的早期公司之一，公司的主要产品为Reolysin，是基于呼肠孤病毒的溶瘤病毒疗法，早期该药物运用于头颈部鳞状细胞癌的临床试验中，现阶段临床研究适应症集中在乳腺癌，同时也展开了与阿诺制药在亚洲的合作开发，也在消化道肿瘤和多发性骨髓瘤等疾病领域进行了布局，是未来最有希望被批准的产品之一。

ONCOLYTICS
BIOTECH INC.

图28: Oncolytics Biotech主要管线

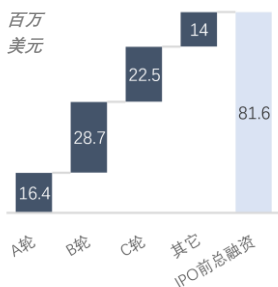
药物	联合药物	适应症	一期	二期	三期
Pelareorep	多种化疗	头颈部鳞状细胞癌	▶		
Pelareorep	Bavencio	HR+/HER-乳腺癌	▶		
Pelareorep	Tecentriq	早期乳腺癌	▶		
Pelareorep	Retifanlimab	3期乳腺癌	▶		

来源：公司官网，沙利文分析

■ 国内外重要OV公司介绍---Candel Therapeutics、亦诺微



图29: Candel Therapeutics融资情况



■ Candel Therapeutics简介

Candel Therapeutics成立于1999年, 是一家专注于OV研发的美国公司, 公司主要产品是基于腺病毒的CAN-2409和疱疹病毒的CAN-3110, 适应症包括前列腺癌、脑癌、肺癌、胰腺癌等。其中最为突出的是正在进行的CAN-2409针对膀胱癌的三期临床试验, 在不远的将来有望成为集中上市OV中的一员。

图30: Candel Therapeutics主要管线

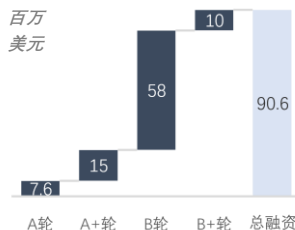
药物	适应症	一期	二期	三期
CAN-2409	膀胱癌	■	■	■
CAN-2409	脑癌、肺癌、胰腺癌	■	■	
CAN-3110	脑癌	■		

■ 亦诺微医药简介

亦诺微医药成立于2015年, 是一家专注于溶瘤病毒及基于基因编辑病毒载体的肿瘤免疫疗法的生物技术公司。其首个产品T3011是一款瘤内注射的重组疱疹溶瘤病毒, 用于治疗多种局部晚期、复发或转移性实体瘤, 并已在中国、美国、澳大利亚多中心开展临床试验。公司与上海医药对T3011在大陆地区的临床开发及生产销售等方面达成战略合作, 将加速T3011的临床进程及适应症拓展, 推动其商业化, 有望成为继Imlygic之后又一多地区上市的重磅溶瘤病毒产品。



图31: 亦诺微医药融资情况

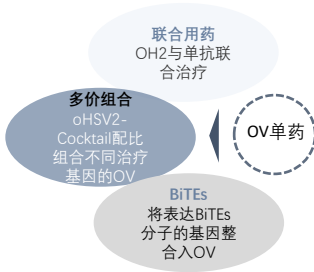


来源: 公司官网, Pitch Book, 沙利文分析

■ 国内外重要OV公司介绍---滨会生物、乐普生物



图32: 滨会生物OV研发平台技术



■ 滨会生物简介

滨会生物成立于2010年，在溶瘤病毒领域已研发十余年，是中国领先的溶瘤病毒自主研发企业。除了在溶瘤病毒领域积极开展临床试验，其也在病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗和核酸疫苗等领域布局。公司搭建了溶瘤病毒技术平台，可实现联合用药、多价组合及BiTEs整合入溶瘤病毒的研发。开发的首款产品OH2注射液是基于单纯疱疹病毒的OV，已有单药治疗和联合PD-1单抗治疗进入临床试验，并针对黑色素瘤及多种实体瘤。

图33: 滨会生物主要管线

药物	适应症	一期	二期	三期
OH2	实体瘤	■	■	■
OH2	胰腺癌	■	■	■
OH2+HX008	黑色素瘤	■	■	■
OH2	中枢神经系统肿瘤	■	■	■

■ 乐普生物简介

乐普生物成立于2018年，是一家致力于肿瘤治疗的创新生物医药企业。公司战略性构建了差异化的产品管线，并搭建药物发现、开发生产及商业化的综合性平台。其PD-1药物HX008（普特利单抗）已递交上市申请，成为公司肿瘤免疫治疗的首个商业化产品，将为公司拓展销售渠道。公司核心产品还包括ADC药物，自主研发了MRG003、MRG002、MRG001及MRG004A等ADC类候选药物。根据临床进展，MRG003及MRG001有望成为分别靶向EGFR及CD20的同类首创ADC药品。2019年，公司向CG Oncology许可引进了CG0070溶瘤病毒在中国内地、香港及澳门的开发及商业化权利，开始布局溶瘤病毒疗法，差异化的优势与其他肿瘤免疫疗法实现了协同效应，将为公司商业化竞争提供更大优势。

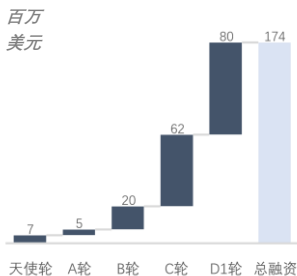


来源: 公司官网, 沙利文分析

■ 国内外重要OV公司介绍---复诺健、普米斯



图34：复诺健融资情况



■ 复诺健简介

复诺健生物科技成立于2015年，是一家专注于开发溶瘤病毒的肿瘤免疫创新药企业。公司研发团队拥有超过20年的溶瘤病毒研发经验，采用全球首创的TTDR（转录翻译双重调控）溶瘤病毒骨架平台，突破现有HSV溶瘤病毒药物只能瘤内注射的局限性，提升静脉注射给药的安全有效性，可简化操作流程，降低给药成本，并拓展更多适应症。公司以此为载体联合多种免疫治疗，不断探索创新肿瘤免疫疗法。公司核心产品VG161是一款基于HSV治疗实体瘤的OV产品，已同时在澳大利亚和中国开展I期临床试验。此外，公司利用TTDR技术进行多款OV治疗肝癌、胶质母细胞瘤等适应症的临床探索。

图35：复诺健主要管线

药物	适应症	一期	二期	三期
VG161	原发性肝癌	▶		
VG161	实体瘤	▶		

■ 普米斯简介

普米斯成立于2018年，是一家聚焦恶性肿瘤及代谢性疾病的抗体及溶瘤病毒创新免疫疗法企业。公司自主拥有纳米抗体及全人源抗体发现平台，为早期抗体发现及抗体工程改造奠定了基础。公司已布局PM8001、PM8002等多个双抗产品管线以及PM1016溶瘤病毒的研发。



>1亿美元 融资情况



公开信息显示普米斯于2021年通过B轮融资超1亿美元

OV疗法 临床研发



从TITL Biotherapeutics引进了OV产品PM1016，是一款编码TNF- α 和IL-2经瘤内注射的腺病毒OV

抗体疗法 核心业务



普金斯在双抗及纳米抗体管线布局丰富，并研发CAR-T与CD3双抗的结合疗法，开发了CAB-T细胞治疗平台

战略合作 长期发展



与芬兰TITL Biotherapeutics公司和迈威生物达成战略合作，分别推动OV和双抗PM8001的研发及商业化

图36：普米斯主要管线

药物	适应症	一期	二期	三期
PM8001	晚期实体瘤	▶		
PM1016	晚期实体瘤	▶		
PM8002	晚期实体瘤	▶		
PM8003	晚期实体瘤	▶		

来源：公司官网，Pitch Book，沙利文分析

■ 国内外重要OV公司介绍---阿诺医药、康万达医药



■ 阿诺医药简介

阿诺医药于2016年改制成立于杭州，专注于开发差异化、全球创新的肿瘤治疗药物。公司通过自主研发及与全球领先生物制药企业联合创新的模式，构建了丰富的全球化产品管线，覆盖小分子制剂、单克隆/双功能抗体及溶瘤病毒。处于临床阶段的药物包括获得FDA快速通道资格的AN2025 (Buparlisib)，针对多种实体瘤的EP4拮抗剂AN0025 (Palupirant) 及同样获得FDA快速通道资格的可通过静脉注射给药的溶瘤病毒AN1004 (Pelareorep)。此外，阿诺医药积极探索联合疗法，开发出了独有的“鸡尾酒疗法”，将为肿瘤患者带来更为有效的治疗手段。



■ 康万达医药简介

康万达医药成立于2011年，是一家基于肿瘤免疫疗法的溶瘤病毒药物平台公司。公司打造了基于痘苗病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒的三大OV药物开发核心技术平台。公司核心产品V01是一款自主研发携带免疫细胞调控因子的痘病毒，A02是插入免疫监测点基因敲除序列的腺病毒，均已进入IND阶段。此外，公司还进行了携带免疫细胞激活因子的单纯疱疹病毒HS01及OV联合免疫细胞疗法治疗实体瘤的研发。

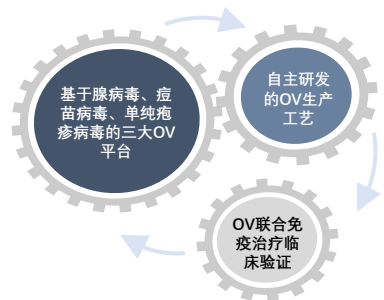


图37：康万达医药主要研发产品

项目	病毒种类	病毒构建与成药性研究	临床前	IND
CVD-1301.A02	腺病毒	██████████	██████████	██████████
CVD-1301.V01	牛痘病毒	██████████	██████████	██████████
CVD-1301.H03	单纯疱疹病毒	██████████	██████████	██████████

来源：公司官网，沙利文分析

图38：康万达医药OV研发平台技术



方法论

- ◆ 沙利文布局中国市场，深入研究10大行业，54个垂直行业的市场变化，已经积累了近50万行业研究样本，完成近10,000多个独立的研究咨询项目。
- ◆ 沙利文依托中国活跃的经济环境，从产业链各个环节着手，研究内容覆盖整个行业的发展周期，伴随着行业中企业的创立，发展，扩张，到企业走向上市及上市后的成熟期，沙利文的各行业研究员探索和评估行业中多变的产业模式，企业的商业模式和运营模式，以专业的视野解读行业的沿革。
- ◆ 沙利文融合传统与新型的研究方法，采用自主研发的算法，结合行业交叉的大数据，以多元化的调研方法，挖掘定量数据背后的逻辑，分析定性内容背后的观点，客观和真实地阐述行业的现状，前瞻性地预测行业未来的发展趋势，在沙利文的每一份研究报告中，完整地呈现行业的过去，现在和未来。
- ◆ 沙利文密切关注行业发展最新动向，报告内容及数据会随着行业发展、技术革新、竞争格局变化、政策法规颁布、市场调研深入，保持不断更新与优化。
- ◆ 沙利文秉承匠心研究，砥砺前行的宗旨，从战略的角度分析行业，从执行的层面阅读行业，为每一个行业的报告阅读者提供值得品鉴的研究报告。

法律声明

- ◆ 本报告著作权归沙利文所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得沙利文同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“沙利文”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，沙利文可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，沙利文对该等信息的准确性、完整性或可靠性拥有最终解释权。本文所载的资料、意见及推测仅反映沙利文于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据，沙利文不保证本报告所含信息保持在最新状态。在不同时期，沙利文可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。同时，沙利文对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。

联系我们

毛化 Fred Mao

弗若斯特沙利文大中华区医疗业务合伙人兼董事总经理



• 电话:+86 5407 5780 x 8608



• 手机:+86 159 2139 6033



• 邮箱:fred.mao@frostchina.com

沙利文公众号 —— 了解最新行业资讯和
市场洞见



沙利文咨询为医疗企业提供一站式咨询服务



- ✓ 媒体宣传
- ✓ 新闻媒体服务&行研报告服务



- ✓ 早期估值
- ✓ 标的业务尽调
- ✓ 销售预测及估值模型搭建



- ✓ IPO阶段
- ✓ 行业顾问&技术顾问服务



- ✓ 上市后服务
- ✓ 新产品市场准入&新产品定价咨询
- ✓ ESG报告&年报数据更新