



《通货膨胀减少法案》正将美国谈判出药物创新。

斯蒂芬·J·埃泽尔、莉亚·E·卡恩、桑德拉·巴尔博苏 | 2025年2月

《通胀削减法案》（IRA）通过对小分子药物在9年后实施价格控制，破坏了其小分子药物领域的创新，而大分子药物（生物制品）则被允许有13年的市场定价。国会应通过双党制的EPI C法案来解决这一问题。

关键点

爱尔兰共和国宪法授予医疗保险与医疗补助服务中心（CMS）设定药品价格的权力。这些价格控制措施减少了生物制药创新的激励，从而降低了美国的生物制药生产。

IRA将药物分为两种类型：小分子和大分子。它允许小分子在CMS开始定价前以市场价格销售9年，而大分子则是13年。

小分子药物能够穿越血脑屏障并渗透细胞壁，使其能够治疗一系列常见于未得到充分服务的老年人口中的疾病，从癌症到神经退行性疾病。

两种药物类别都没有比对方更重要；两者都是继续改善人类健康的必需。科学家应遵循科学原则，以确定哪种药物在治疗特定医学状况时效果最佳。

然而，IRA通过将研发激励转向大分子，抑制了小分子药物的开发。这减少了为严重疾病开发有效小分子治疗方法的许多小型生物技术公司的资金。

自2021年9月首次起草成为IRA药品定价条款的立法以来，小分子药物的资金投入下降了70%。

国会应通过旨在解决IRA区分对小分子药物发展不成比例影响的跨党派EPIC法案。

目录

关键点..... 1 引言.....

..... 3 为什么区分9年与13年

? 4 生物制药创新的经济学.....

..... 5 小分子.....

..... 7 它们如何工作.....

..... 7 它们治疗的疾病..... 7 生

产成本..... 10 大分子 (生物制

品) 10 它们如何工作.....

..... 10 它们治疗的疾病.....

..... 10 生产成本.....

..... 11 美国国内收入法典 (IRA) 对9年与13年区分的影响.....

..... 11 研发减少导致治疗选择减少.....

... 11 小型制药公司资金减少..... 14 EPIC法案.....

..... 15 结论.....

..... 15 脚注.....

..... 17

引言

2022年8月，拜登政府签署了《通货膨胀削减法案》（IRA），据称其意图是应对通胀——尽管该法案将4000亿美元的联邦资金用于清洁能源投资——但通过药品价格管制和企业税收入的增加来抵消这些支出。¹ 特别是，国会试图通过“处方药定价改革”实现2810亿美元的医疗保健节省，其中包括通过废除药品回扣规则估计1220亿美元，通过药品价格“谈判”（正确理解，是对“政府药品价格控制”的委婉说法）960亿美元，以及通过药品价格通货膨胀上限630亿美元。² 美国国会预算办公室（CBO）估计，IRA的药品价格控制条款将在前10年降低联邦赤字2370亿美元，同时不对通货膨胀产生影响。³

美国历史上，《老年医疗保险与医疗补助保险法》（IRA）成为首部赋予美国医疗保险与医疗补助服务中心（CMS）控制药品价格权力的法律。具体而言，它允许CMS“谈判”——但实际上，这意味着设定——覆盖在医疗保险B部分、门诊护理和医疗保险D部分处方药覆盖范围内的指定药品的价格。此外，它还要求如果价格上涨速度快于通货膨胀率，制药公司必须对药品进行折扣。⁴

有两种主要的药物类别：小分子药物，它们是通过化学方法合成的；以及生物制剂，它们来源于，并且通常在活组织中制造。⁵ 《IRA》针对这两类药物何时可以成为“谈判”资格制定了不同的时间表。该法案规定，在分别经过9年和13年后，小分子和大分子药物将有权成为IRA定价的资格。⁶ 爱尔兰共和国通过使用两种药物审批流程来区分这一点：新药申请（NDA），通常用于小分子，以及生物制品许可申请（BLA）用于大分子。⁷

2023年8月，医疗保险发布了首批10种将受到价格设定的药物名单，其中7种为小分子药物。这些药物针对包括糖尿病、心脏病和癌症在内的广泛疾病，并被8百万名医疗保险受益人所使用。⁸ 在一年谈判期间，这些药物的总支出超过500亿美元，约占D部分药品费用总额的20%。⁹ 2025年1月，CMS发布了一份下一批15种药品的价格设定清单，所有这些药品均为小分子药物。

爱尔兰退休管理局（IRA）的区分可能对小分子创新产生重大影响，因为药物开发商和投资者受到激励，将资源转移到更有利可图的生物制剂生产上。

爱尔兰退休基金（IRA）正准备在现在和未来都对药物创新造成损害。虽然2022年美国国会预算办公室（CBO）的报告得出结论称，由于药物价格控制导致的收入损失，美国将在未来30年内失去15种潜在的药物，但其他评估发现的影响要大得多。¹⁰ 一项2021年的研究发现，根据HR 5376中提出的价格控制方案，将导致药物研究和开发（R&D）投资下降近45%，在2021年至2039年间将减少135种新药的开发。该研究还估计，在未来十年内由于价格控制导致的死亡人数将是20倍。

大于2020年3月至2021年9月在美国因COVID-19造成的损失。¹¹

自发布其预测以来，国会预算办公室（CBO）已承认需要更好的数据和更严谨的研究来为基于证据的政策制定提供信息，并呼吁进行新的研究，以评估此类政策对药物开发的影响。¹² 最近信息技术和创新基金会（ITIF）的报告《生物医药研发投入与预期回报之间的关系：为政策提供更好的证据》概述了CBO模型中的几个局限性，并呼吁进行新的研究，这些研究可以提供更好的证据，说明此类政策如何影响美国人的健康和整体医疗保健成本，而不仅仅是药物。¹³

价格控制，如IRA中所实施的控制，损害了制药公司和风险投资者进行新药研发的激励机制，因为公司获取收入的能力与它们对未来药物研发的投资能力之间存在因果关系。由于附加用途往往是在市场后研发期间被发现，因此市场后研发可能会受到影响。实际上，近期国家经济研究局的调查显示，价格控制可能减少公司对大幅提高社会福利的研发的投资。¹⁴ 此外，鉴于美国构成了世界上最大的生物制药市场，限制美国生物制药行业增长的政策将产生持久影响，这种影响会在全球范围内产生涟漪效应，对美国及全球健康产生的后果可能是今天政策制定者无法预料到的。¹⁵

爱尔兰退休局（IRA）在小型分子药物和大型分子药物之间不必要的、适得其反的区分，不成比例地抑制了小型分子药物的创新，因为药物开发者和投资者被激励将资源转向可能更有利可图的生物制剂。最终，这将以代价为代价——不仅对医疗保险患者，对所有公民来说——以药物选择减少和降低医疗保健结果的形式。¹⁶ 获得大型分子和分子型药物的 access 是治疗各种状况之所以如此有效的关键，因为包括癌症和神经退行性疾病在内的一些疾病可以基于最新的科学发现来 target。维持对最创新型治疗方案 access 的关键，以确保患者获得最佳的机会来对抗他们的疾病。

为什么9岁与13岁的区别？

任意规模的规定，区分大小分子，始于约30年前，当科学家克里斯托夫·利平斯基与一支团队合作制定口服生物可及性药丸的指南时。¹⁷ Lipinski使用道尔顿（Da），也称为“统一原子质量单位”来测量药物的大小，其中质量单位被定义为碳-12的中性原子在核和电子基态及静止状态下的1/12质量。

Lipinski的“5规则”建议，为了实现最佳的溶解度和口服生物利用度，药物候选者通常应具有500 Da或以下的分子量，不超过5个氢键供体，不超过10个氢键受体，以及小于5的亲脂性（以log P衡量）。¹⁸ 起初，旨在确保高效药物生产的指导方针演变成了一场长达数十年的辩论，即如何恰当地规模、评估和监管小分子和大分子药物。¹⁹

尽管在大小分子之间没有太多灰色区域——平均小分子重量为900 Da以下，平均大分子重量则高于此。

3000 Da——这种区分给药物开发者和政策制定者都带来了问题，正如在IRA下缺乏公平监管所看到的那样。²⁰

IRA中为何采用9对13的区别并不完全清楚，但有些人认为这是由于政策制定者希望推广更多前沿的生物治疗方法。另一种假设是政策制定者基于现有的美国食品药品监督管理局（FDA）独家法案开展工作，该法案给予生物制剂12年独家权，而小分子仅5年。²¹ 独家授权允许药品制造商在仿制药可以使用创新者的原始临床试验数据生产之前，拥有一段特定的时间。独家授权时间表的初始差异源于FDA促进生物制剂创新的愿望，以及弥补其更长发现和开发期间可能失去的时间。²²

两种类别（小分子和大分子药物）之间没有哪一种比另一种更重要，两者对于继续改善人类健康都是必要的。科学家们应遵循科学，以决定何种解决方案最适合治疗特定医疗状况。

虽然对生物制剂在解锁突破性生命科学创新方面的潜力感到兴奋是有充分理由的——今天正在开发的新药中有约30%是生物制剂——政策制定者也不应忽视小分子的重要性。小分子药物和大分子药物这两个类别并没有哪一个比另一个更重要，两者都是继续改善人类健康所必需的。科学家应遵循科学，以决定哪些解决方案最适合治疗特定的医疗状况。

小分子化合物的益处包括在细胞内进行化学实验的能力，这一能力仅在过去15年内变得可行，它使得研究人员能够在细胞的自然环境中创建针对性药物相互作用，从而提高治疗的精确性、效果和安全性。最近在利用小分子化合物进行癌症治疗方面的进展，已能够针对与癌细胞相关的特定蛋白质进行目标标记，以实现细胞凋亡（程序性细胞死亡），这使得对恶性细胞的精确识别和破坏成为可能。²³ 小分子药物也被用于治疗遗传性淀粉样变性患者的多发性神经病，这是一种致命性疾病。研究发现，通过这种RNA干扰技术，生活质量及残疾度测量指标显示出积极的（如果说是适度的话）变化。²⁴ 然而，IRA条款通过缩短CMS定价开始之前的市场独占期，降低了前沿小分子药物研发的激励。这还可能阻碍批准后的临床试验，对于肿瘤学和其他治疗领域可能产生重大影响，在这些领域，在初始批准后追求额外适应症或患者群体对于解决未满足的医疗需求至关重要。总体而言，IRA可能通过在药物有资格进行定价之前设定一个有限的时间框架，减少此类批准后试验的激励。²⁵

生物制药创新的经济学

IRA 通过干扰现有的市场竞争和仿制药的进入，减少了生物制药创新的动力，这两种机制已在自然降低药价方面证明是有效的。

药物开发是一个漫长、昂贵且风险高的过程：开发一种新药可能需要长达15年的时间，花费高达40亿美元，而能最终进入市场的药物候选者寥寥无几。²⁶

知识产权（IP）权利和保护是生物制药创新的基础，因为它们有助于保护新颖的想法，同时在专利到期后允许市场竞争。如果没有IP，一家生物技术或制药公司在开发新药时会承担全部研发成本，但无法捕捉到该投资的好处，因为其他公司可以在药物推出后简单地进入市场复制相同的化合物。还应注意，IP并不能阻止任何竞争者带着类似产品进入市场。创新政策的基础是必须为公司创造激励，以投资研发并首先开发新药。专利保护是一种常见的政策工具，用于鼓励社会期望的研发水平，因为它为生物技术和制药公司提供了收回研发投资并产生维持未来研发活动所需收入的机会。²⁷ 一项使用卡内基梅隆工业研发调查数据的研究证实，专利保护导致研发的私人回报率更高，这进而刺激了药物研发的投资。²⁸

现有美国法律允许在知识产权进入公共领域之前获得20年的专利保护。然而，在药品专利的情况下，通常有6到8年的时间用于临床试验，这仅剩下12到14年的时间供公司赚取可以再投资于未来药物研发的收入。一项研究表明：美国经济评论 研究发现，无法将新药推向市场可能导致制药公司迅速将研发重点从早期癌症药物转向其他领域。由于早期癌症药物上市所需时间较长，其有效的专利期限短于晚期药物，因此临床试验长度、疾病复杂性和专利制度可能会削弱此类研究的经济激励。²⁹ 早期癌症治疗方法尤其易受影响，因为美国食品药品监督管理局规定，临床试验的持续时间取决于治疗后的患者改善所需的时间。在早期癌症中，记录变化所需时间比晚期癌症治疗方法更长。³⁰

强有力的知识产权在促进市场竞争和推动产品创新中发挥着关键作用。虽然专利的设计目的是防止对原创创新的直接复制，但重要的是，它们并不阻碍在同一指征或治疗类别内竞争产品的发展。竞争对手经常引入替代品，提供差异化治疗选择，无论是通过管理方法还是配方，使医生能够量身定制治疗方案，同时在专利到期之前就为价值和价格竞争创造经济动力。这种动态最终导致专利到期后引入原创化合物的普通或生物类似物拷贝，通常以生产边际成本定价。然而，知识产权作为此类创新和市场竞争的催化剂，是制药市场设计的一个常被误解的特征，许多人都忽视了其在激励创新研发资金和确保由此产生的产品差异化保护方面的功能。

一个引人注目的例子表明了这个竞争性市场的动态，那就是Gilead公司在2013年推出的Sovaldi，这是第一种治疗丙型肝炎的治愈药物。最初定价为84,000美元（12周疗程的标价），估计净价为45,000美元（在折扣和让步后），Sovaldi受到了广泛的公众审查。然而，经济学家计算出这种药物提供了相当的价值。开发者利用广泛的健康经济数据证明，基于普遍接受的可支付意愿阈值，Sovaldi在超过80%的患者中具有临床试验优势和成本效益。关于其结论的

基于价值的定价进一步得到了由支付方资助的研究和美国国家卫生研究院的研究支持，这些研究评估了诸如未满足的医疗需求、终身治疗成本、疾病进展以及非健康支出（如生产力损失和护理时间）等因素。³¹

然而，丙型肝炎市场的竞争迅速跟进。艾伯维公司扩展的丙型肝炎产品组合导致该类药物的净价格在随后几年大幅下降，而创新的定价协议，尤其是与美国州立医疗补助计划达成，进一步塑造了市场。到2018年，医疗补助最佳价格已降至约24,000美元，例如路易斯安那州和华盛顿州等州正在谈判针对人群水平的“Netflix”支付模式以获得额外的重大折扣。到2022年，吉利德的Epcclusa（索华迪的继任者）的标价为24,000美元，而整个市场将在未来几年内完全过渡到仿制药。这一案例表明，即使在治愈性疗法价格远低于成本效益阈值的情况下，知识产权也不是市场竞争的障碍。相反，知识产权充当了竞争的关键促进者，推动开发替代疗法以争夺市场份额，并最终为患者、支付者和医疗体系创造价值。

如同目前IRA所规定，通过NDA途径批准的新药获得收益的时间框架变得更短，这导致公司投资未来项目的激励和资源减少。³² 这同时也干扰了通过创新制药公司的市场竞争和专利到期后仿制药的进入而自然降低药品价格的现有系统。³³

小分子

它们是如何工作的

小分子药物已被用于治疗疾病数百年。其分子量约为900道尔顿或以下，这是FDA设定的一个宽松的指导标准。小分子通常是通过化学合成或提取得到的。³⁴ 由于它们体积较小，它们是有效的抑制剂和变构调节剂，这意味着它们能够修改信号传导途径和调节激素的产生。

由约20到100个原子组成，小分子根据其化学组成可以体验到多种不同的稳定性和渗透性水平，并且可以通过多种方式摄入，尤其是口服，与通常通过注射或静脉注射的大分子相比，这是一种优势。³⁵ 由于设计简单，小分子药物具有明确的结构，这使其更容易预测相互作用。³⁶ 历史上，小分子药物在达到与大分子药物相同的靶点特异性方面一直存在困难，但这一问题仍在被研究和解决。³⁷ 小分子创新正变得越来越前沿和具体。³⁸

他们治疗的疾病

部分原因在于其规模，小分子药物，包括如抗组胺药等非处方药以及如抗抑郁药和降压药等处方药，可以针对广泛的治病范围。³⁹ 尽管它们代表了由小分子药物治疗的常见疾病，但这些药物也可以治疗更复杂的疾病，如癌症。一个例子是Imbruvica，这是一种用于治疗血液癌症的小分子药物，它最初是CMS进行价格设定的10种药物之一。⁴⁰ 虽然癌症

治疗方法通常集中在细胞和基因治疗——其中许多为生物制剂——这些药物也常使用和依赖小分子来帮助提高药物的“安全性、有效性和制造。”⁴¹

小分子也可以治疗神经系统疾病，因为它们可以穿透细胞膜和血脑屏障。血脑屏障的穿透允许治疗影响中枢神经系统的神经退行性疾病，例如帕金森病和阿尔茨海默病。⁴² 随着药物技术的持续改进，小型药物疗法的可能性不断拓展，许多专家认为小分子药物仍处于快速增长时期。⁴³ 小分子也参与了诊断，例如正电子发射断层扫描（PET）和核磁共振成像（MRI），以及在器官移植后的免疫抑制剂中。小分子当前应用的范围凸显了它们在创新用途方面的未来潜力。⁴⁴

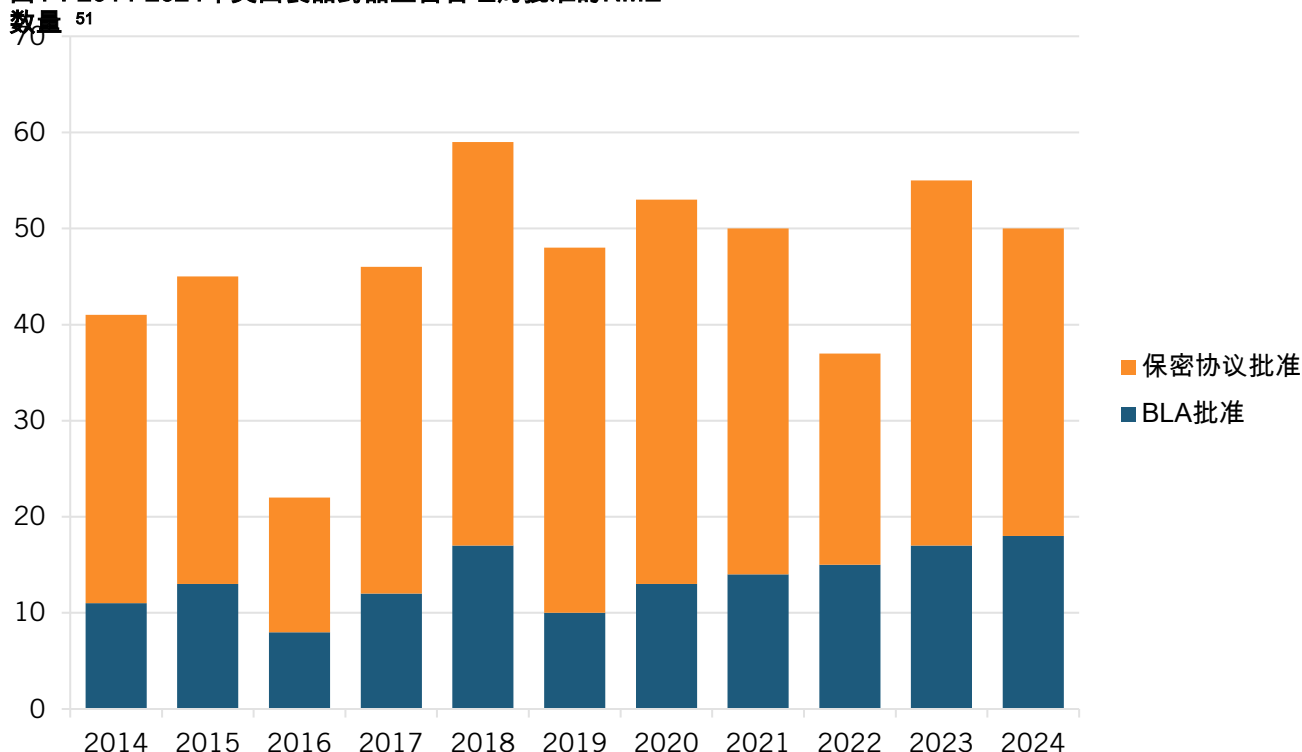
小分子也可以治疗神经障碍，因为它们能够穿过细胞膜和血脑屏障，从而使得能够治疗影响中枢神经系统的疾病，例如帕金森症和阿尔茨海默症。

此外，一些在小型分子领域进行的最具前沿性的研究已经集中在RNA靶向上，而就在10年前，这被认为是不可能的。⁴⁵ 目前，已有34种基于RNA的疗法获得批准，尽管其中大多数是大型分子治疗药物，但小分子RNA疗法仅在2020年首次被开创。RNA是身体将遗传代码，即DNA，转录成功能性蛋白质的第一步。在突变RNA被翻译成突变蛋白之前，防止其转录的能力将允许以全新的方式预防疾病。⁴⁶ RNA疗法可以通过沉默有害基因、纠正剪接错误或降解恶性RNA来调节基因表达。⁴⁷ 由于它们的多功能性，RNA疗法可以用来治疗肌肉萎缩、癌症以及如COVID-19之类的病毒感染。⁴⁸

在过去十年中，大约75%由FDA批准的新药（新分子实体或NME）是通过NDA途径批准的小分子药物，而25%是通过BLA途径批准的生物制剂。（见图1。）这使得IRA的实施变得更加复杂，尤其是考虑到小分子药物是新生物制药研究的前沿。2021年，小分子疗法占全球销量前10种药物的4种。⁴⁹

2024年，FDA批准了50种新药，其中32种是小分子药物。这些药物中包括了由Karuna和Bristol Myers Squibb研发的备受期待的抗精神分裂症疗法。这种药物有着超过30年的开发历史，采用了新颖的靶向蛋白受体机制（而不是阻抑），有助于减轻如幻觉等症的 symptom such as hallucinations。⁵⁰

图1：2014-2024年美国食品药品监督管理局批准的NME



2023年，FDA批准了55种新型药物，其中38种为小分子药物。8种用于肿瘤治疗，9种用于罕见病，两组均获得了一类新药（FIC）批准。例如，小分子药物Capivasertib是一种FIC肿瘤治疗药物，它能与并抑制磷酸化，防止细胞进行细胞分裂或凋亡，这两种调节过程均被癌症破坏。⁵² 另一个例子是治疗雷特综合症（一种影响儿童大脑发育的遗传性疾病）的罕见病FIC小分子药物特罗非奈德。它通过减少炎症来增强脑细胞的功能。⁵³ 脆性X综合症几乎仅在女孩中看到，它破坏大脑中的神经元，可能导致“不同程度的认知、运动、行为和语言问题。”⁵⁴ 虽然这两种药物都已经获得了FIC地位——这一标识在历史上表明它们将拥有更长的市场独占期——但新的IRA规定将降低它们的收益潜力。⁵⁵

大多数用于对抗传染性疾病的药物（除疫苗外）均为小分子。在疫情后，这类传染病治疗药物的研发下降了34%，任何进一步减少小分子药物研发的激励措施都可能使美国易受另一场大流行的侵袭。⁵⁶ 在其他方面，抗生素代表了一种非常常见的小分子治疗方法，随着抗生素耐药性的增加，患者对新选项的需求更加迫切。

总的来说，小分子及其持续的研发的重要性不容忽视，因为它们占到了美国所有处方的约86%。⁵⁷ 并且这一普遍性应持续下去。例如，在一项比较2010年至2014年间考虑首次公开募股（IPO）的新生物制药公司焦点的研究中，113起IPO中有64起集中在

在小型分子生产方面的关注持续盛行，而只有17个企业严格专注于生物制剂，显示出小型分子药物创新的持续普遍性。⁵⁸

生产成本

大多数口服，小分子疗法更易于获取，并且通常导致更低的医疗成本，因为患者无需前往医疗机构或医院接受治疗。波士顿咨询集团进行的一项研究发现，一种小分子疗法的平均生产成本仅为5美元，而生物制剂的平均成本为60美元。⁵⁹

大分子（生物制剂）

它们是如何工作的

大分子疗法仅在过去的四十年间成为可能，因为生物技术的进步使得分子合成更加易于获取。生物制剂是通过繁殖活细胞生产的。这个过程始于在受控环境中培养的细胞，然后这些细胞制造出将被使用并转化为药物蛋白质。这是一个漫长而繁重的过程，因为细胞成熟可能需要数周时间，即使在蛋白质准备好后，也必须在药物形式使用之前对其进行纯化（即分离成正确的部分）。与小分子不同，生物制剂具有复杂的结构，可以由多达25000个原子组成。⁶⁰ 换句话说，生物制剂的分子量可以比小分子药物大1000倍以上。

他们治疗的疾病

生物制剂主要用于治疗免疫系统疾病，如类风湿性关节炎、银屑病和狼疮。生物制剂可以干扰增加炎症的化学信号，因此预防关节肿胀，有助于减轻类风湿性关节炎等疾病的不适副作用。⁶
¹ 其他自身免疫性疾病的生物治疗方法包括细胞疗法——如干细胞——或重组蛋白，这些方法可以增加蛋白质的产生。⁶²

许多生物制剂可以融入患者的免疫系统，并帮助教会这些免疫系统哪些细胞是目标。其中最好的例子是单克隆抗体，它们会将标记附着在有毒细胞上，向免疫系统指示摧毁这些细胞。⁶
³ 金松拉（donanemab-azbt），阿尔茨海默病第一种获批的治疗方法，是这类治疗方法的例证。⁶⁴

生物制剂还可以增强细胞功能和健康细胞的增殖。这类生物制剂的一个例子是集落刺激因子，它增加骨髓细胞生长，通常在患者接受化疗治疗期间，增强患者的免疫系统并减少感染风险，从而允许继续治疗并获得更好的患者预后。另一个例子是常见的、非常重要的生物制剂是胰岛素，这是一种在血糖（糖）水平升高时释放的激素。它帮助细胞吸收葡萄糖，使身体能够利用它产生能量。糖尿病患者要么不产生足够的胰岛素，要么不能有效利用它。生物制剂药物可以通过改善胰岛素功能或增加胰岛素水平来帮助调节血糖，使身体更好地管理葡萄糖。

生产成本

生物制品通常比小分子药物更昂贵，因为生产、供应链和储存挑战更为复杂。生物制品在被认为是市场准备之前也必须遵守更严格的法规。加上较长的监管审查时间和持续的监管检查点，生物制品的生产通常比小分子药物需要更多的时间、金钱和努力。一旦生产完成且产品售出，还会产生额外的成本，因为大多数生物制品对温度敏感，必须在受控环境中（例如，冷藏或冷冻）非常小心地储存和运输，以保持其稳定性。

此外，由于许多生物制剂需要医护人员通过静脉注射或注射方式给药，存在额外的间接成本，这增加了生物制剂的整体更高成本。

在2010年至2014年期间，113起首次公开募股中，有64起聚焦于小分子药物生产，而只有17起严格关注生物制剂。

生物制药市场本身也高度集中在少数几种药物中，前十大疗法占据了总投资的36%。⁶⁵ 相比之下，10种最大的小分子药物仅占小分子市场的约20%。三大治疗领域——自身免疫、糖尿病和肿瘤学——仅这三个领域就价值超过1100亿美元，自2010年以来已为生物制剂的增长贡献了70%。⁶⁶ 然而，生物制剂的市场份额正在上升，从2006年的药品市场（按价值计算）的16%增长到2021年的46%。⁶⁷

爱尔兰9年与13年区别的启示

研发减少导致治疗选择减少。

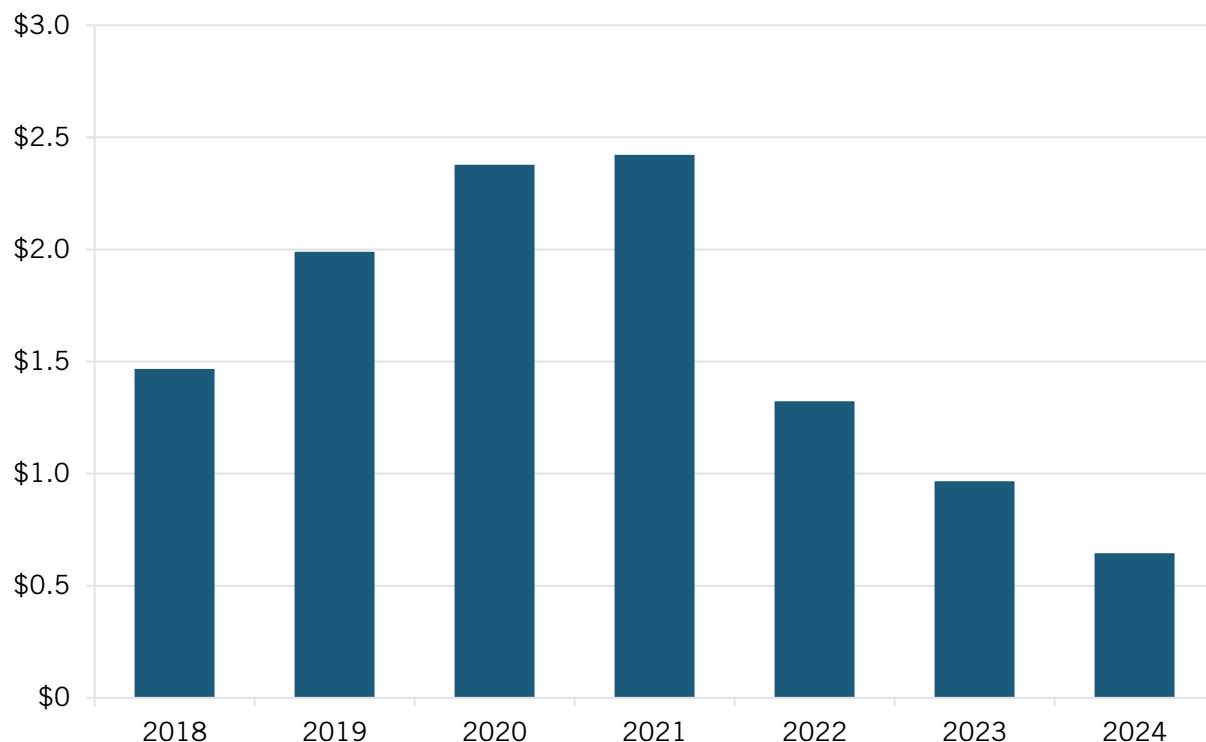
爱尔兰退休管理局（IRA）预计在未来几十年内将显著减少小分子药物的治疗选择。通过限制这些药物的预期收入，该法律阻碍了进一步的研究与开发，使得患者和医生面临的治疗选择减少。⁶⁸ 小分子药物对于许多个体获得医疗服务至关重要，尤其是对于那些负担不起更昂贵生物制剂的人群。⁶⁹

推动研发减少的一个重要因素是风险投资（VC）对小分子公司的预期兴趣降低。由SLAM生物治疗公司的首席执行官Steve Potts进行的一项非正式调查显示，在被调查的100家VC公司中，超过75%的公司计划退出对小分子公司的投资，因为IRA之后的投资回报已经变得过于不可预测。⁷⁰ 波特指出，小分子药物的缩短期限表明对于风险投资公司而言，为了保持其作为有利可图的投资的地位，回报需要更快地实现，但这种趋势并未观察到，这导致投资者不愿退出。⁷¹ 这尤其是因为，根据RA资本管理公司最近的分析，第10至14年的药物收入占收入的三分之一以上，并且大约占总净现值（NPV）的40%，在美国，心血管药物的总净现值。切断这个重要的收入曲线部分，会使早期阶段的心血管药物不值得投资。⁷²

随着IRA将制药公司和风险投资者从小分子药物领域推离，四分之三的公司表示正在重新考虑当前策略。随着小分子药物在经济上变得难以负担，他们正在转向其他领域以追求发展。⁷³ 五十七家受访的制药公司告诉PhRMA，他们预计将减少对那些需要许多年才能开发的项目的资金支持。⁷⁴ 例如，在2024年早期，辉瑞公司宣布计划调整其肿瘤治疗策略，更多地向生物制剂方向转变，并减少小分子药物的投资。⁷⁵ 在其他方面，百时美施贵宝的首席执行官公开宣布，公司正在对其产品组合进行全面审查，预计将在努力做出财务明智决策的过程中取消某些项目。⁷⁶

早期数据由《Vital Transformations》发表的预印本研究收集显示，在拟议成为IRA（爱尔兰共和国和军）药品价格设定规定的草案法案推出之际，小分子投资的迅速下降有证据支持。自2021年9月以来，小分子资金下降了70%。（见图2。）报告还发现，在2024年前七个月中，生物制品获得的资金是小分子的10倍，尽管两种类型的药物都具有多样性和必要性。⁷⁷

图2：小分子先导资产总投资（十亿美元）⁷⁸



尽管未来研发的损失是一个必须解决的问题，IRA（爱尔兰共和国援助法案）也导致正在进行的项目不得不暂停。在之前提到的PhRMA研究中，78%的受访者表示，他们预计将取消早期阶段的低分子量药物管道项目，防止这些药物甚至达到研究阶段的终点，因为这些药物在经济上已经不再可行。例如，诺华公司最近宣布停止对几个早期阶段的癌症药物候选人的研究，因为这些药物的开发由于IRA而在经济上不再可行。⁷⁹ 其他制药公司，如阿斯利康，也宣布因IRA而推迟发布抗癌药物，并甚至报告了

进一步对小型药物进行一般性的重新排序。⁸⁰ 治疗方案在证明其功效之前就被撤下市场。

爱尔兰共和国药剂师协会 (IRA) 关于9比13的区别也影响着上市后研究，这是在药物最初批准后进行的，旨在探索对其他条件和患者群体的额外适应症。上市后研究非常有价值，因为它可以建立在已经批准的药物已建立的安全谱上。这个过程需要时间，而IRA规定的缩短窗口期阻碍了对新小分子药物的上市后研究。一项由健康分析研究伙伴关系进行的调查发现，“超过一半的小分子药品获得了至少一个额外的适应症，”其中近50%发生在七年之后。⁸¹ 34%的小分子药物批准发生在它们初始批准后的五年以上；缩短他们的时间跨度会不成比例地伤害罕见病治疗。⁸² 这个七年里程碑仅比小分子药物在IRA下开始实施价格设定的时间短两年，这使得小分子药物进行上市后研究变得不可行。这些上市后指示有助于对抗诸如癌症和罕见病（即影响20万人或更少人群的疾病）等难以治疗的疾病。⁸³

七十八家公司报告称，他们预计将取消早期阶段的管道项目，防止小分子药物甚至进入研究阶段的末期，因为这些项目已不再具有经济可行性。

孤儿药物自身占据了2022年新型药物审批的54%，并且这些治疗为一些常常被遗忘的病人群体提供了救命的关怀。⁸⁴ 目前，IRA包括关于孤儿药免于定价的冲突性政策。IRA最初仅允许针对仅针对一种疾病的孤儿药进行这种豁免，立即排除了这些治疗的一半以上。美国第十一巡回上诉法院的一个案件表示，孤儿药独家权应仅适用于罕见疾病的一种药物——如果采纳这一政策，可能会阻止进一步的发展。⁸⁵ 为了解决这个问题，约翰·乔伊斯博士 (R-PA) 和唐·戴维斯 (D-NC) 提出的《孤儿药物法案》将对IRA进行修订，以确保治疗一种或多种罕见疾病或状况的孤儿药物被排除在医疗保险价格谈判之外。⁸⁶

在PhRMA成员公司中，据报道有63%的公司表示他们预计将研发投资重点从小分子药物转向，而这些药物常用于治疗许多常见的生命威胁性疾病，包括癌症、高血压和过敏，因此这些疾病的治疗可能会面临较少的创新。⁸⁷ 如所指出，小分子在应对这些疾病方面具有独特优势，因为它们独特地能够穿过血脑屏障。如果公司优先级降低小分子研发，依赖这些易于获得、成本较低治疗的病人可能会面临更少的选项，尤其是在生物制剂不适宜替代的情况下。减少治疗方式也会抑制竞争，导致医疗保健成本上升，病人可负担的选项减少。

潜在的小分子疗法投资激励可能不成比例地影响未被充分服务的领域

The di and elderly populations, which are often most reliant on these more easily accessible treatment options. The previously mentioned Vital Transformations study also found evidence that

低龄与老年人口，他们通常最依赖这些更容易获取的治疗方式。之前提到的“重要转变”研究表明，也有证据指出：

自IRA法案通过以来，针对医疗保险年龄段人群的治疗方法一直在下降。⁸⁸ 这种小分子药物供应的减少将限制护理的负担能力和可及性，阻止需要治疗的患者及时获得有效治疗。小分子药物还特别适合在偏远地区进行医疗治疗，因为它们不需要前往医生、医院或输液中心——这些地方有相关的成本、时间和物流负担——并且在世界上那些不支持生物制剂处理的地区更容易分发和使用，包括冲突地区。与大分子药物相关的成本和时间负担可能成为接受救命治疗的患者的一個抑制因素，但小分子药物克服了这些障碍，因为它们可以像药片一样在家中服用。小分子和大分子对于确保患者获得最佳护理至关重要，而IRA却阻碍了这一目标的实现。

小型制药公司的资金减少

小型制药公司，指年营收在5亿美元或以下的公司，几乎负责了三分之二的新型重磅疗法。它们也代表了目前处于III期（关键阶段）临床试验的超过7/10的药物候选者。⁸⁹ 此外，占美国生物医药公司近66%的初创企业，其平均研发强度为62%。⁹⁰

这样的小型制药公司可能难以找到资金来资助其正在进行的小分子项目，因为它们依赖风险投资公司和大型制药公司来资助它们的工作。⁹¹ 小分子药物在小型制药公司中的产量占有首创新药物的55%，因此这类公司是小分子研发的主要推动力之一。⁹² 确实，尽管超过64%的突破性疗法起源于小型公司，但由于IRA对小分子疗法的激励措施不足，这些公司的资金受到了影响。⁹³

在大型企业必须在创新和效率之间切换的同时，与小型公司的联合研发对双方都有利，并增加了患者的治疗选择。首批用于定价的药物之一，伊布鲁维卡（Imbruvica），最初是由一家小型、专业的生物制药公司Celera Genomics于2006年开发的。⁹⁴ 发现后，Pharmacyclics 和 Johnson & Johnson 同意共同资助该药物通过其 FDA 审批流程，并且它现在已在超过 100 个国家使用。⁹⁵ 该药物本身已被证明对减缓癌细胞生长有效，尤其是在治疗慢性淋巴细胞白血病和韦登斯特罗姆巨球蛋白血症方面。⁹⁶ 爱尔兰研发法案（IRA）在资助者和小型制药公司之间造成紧张关系。被视为高风险的项目，如易受价格设定影响的项目，对投资者来说代表更高的负债风险，并可能收到较少的资助。这将会降低整体医疗创新，并抑制突破性治疗方法的进展。虽然IRA旨在通过从2026年到2028年为小型制造商药物提供豁免来解决这一问题，但这些规定不足以防止IRA可能造成的研发损害。⁹

最近一篇论文在 sage 期刊 声称IRA不会对小分子药物开发产生影响，因为即使大型公司改变他们的重点，小型公司仍将继续研究和开发它们。⁹⁸ 然而，这项分析未能考虑这样一个事实：大型制药公司支持小型公司，这构成了更广泛生物制药创新生态系统的一个基本部分。

《史诗般的行动》

《两党确保创新疗法途径法案》（Ensuring Pathways to Innovative Cures Act，简称EPIC法案）首次于2024年2月由Greg Murphy（北卡罗来纳州共和党人）、Don Davis（北卡罗来纳州民主党人）和Brett Guthrie（肯塔基州共和党人）等众议员提出。⁹⁹ 2025年2月，由Murphy、Davis和Richard Hudson（北卡罗来纳州共和党人）议员重新引入。¹⁰⁰ 该立法（H.R. 1492）旨在解决小分子药物被施加的9 vs. 13“药丸惩罚”，并支持其持续的研发。EPIC法案将赋予小分子药物在定价前与生物制剂相同的市时，使这两种药物均可享有13年的市场独占权。

通过帮助重新平衡制药研发的激励机制，EPIC法案确保公司可以根据科学而非经济因素选择其创新药物的分发剂型。EPIC法案越早通过，制药公司就越早能够投入时间和精力到适当资源配置中，将患者需求置于首位。国会通过EPIC法案，将小分子和大分子药物置于同一起跑线，避免损害下一代小分子创新，是至关重要的。

结论

生物医药产业对美国经济至关重要。美国凭借其庞大的国内市场、强大的知识产权保护、历史上有限的政府药品定价、支持性的科学政策以及创新的区域生物技术集群，成为该领域的全球领导者。但最近的政策，如通过IRA进行定价，正在束缚该行业，因为它们减少了制药公司投资未来药物研发以创造改善、延长和拯救生命的药品的激励。

更进一步，IRA在小型分子和生物药物之间的随意区分对占市场上所有药物近90%的小型分子药物产生了不成比例的负面影响。IRA可能会抑制创新，特别是在小型分子疗法方面，因为这些疗法可能开发得更快，制造更具成本效益，使用更便宜。这也可能限制患者接触到各种经济实惠的药物选择，因为较少的小型分子药物会进入市场，减少了服务不足和老年人群体的可及性。

立法努力，如EPIC法案，旨在通过使两种类型的药物以市场价格出售的时间相等来解决这个问题。如果没有这样的调整，IRA可能会无意中根据非科学理由偏袒药物开发，导致创新减少，竞争降低，最终使得许多疾病领域的持续未满足需求的患者，在救命的小分子疗法选择上更加有限。

致谢

作者们希望感谢Robert Atkinson对本报告的反馈。任何错误或遗漏都是他们自己的责任。

关于作者

Stephen Ezell是ITIF全球创新政策副总裁，同时也是ITIF生命科学创新中心的主任。他还领导着全球贸易和创新政策联盟。他的专业领域包括科学技术政策、国际竞争力、贸易和制造业。

Leah Kann是ITIF生命科学创新中心的成员。她是北卡罗来纳大学教堂山分校的大四学生，主修生物学和公共政策，辅修西班牙语商务。

Sandra Barbosu博士是ITIF生命科学创新中心的生物制药创新经济高级政策经理。她同时还是纽约大学坦顿工程学院的兼职教授。她拥有多伦多大学罗特曼管理学院的战略管理博士学位和牛津大学的精准癌症医学硕士学位。

关于ITIF

信息技术与创新基金会（ITIF）是一个独立的501(c)(3)非营利性、无党派的研究和教育机构，它多次被认定为全球领先的科技政策智库。其使命是制定、评估和推广能够加速创新和提升生产力的政策解决方案，以刺激增长、机会和进步。欲了解更多信息，请访问 itif.org/about。

尾注

1. 麦肯锡公司, “《通货膨胀减少法案：其中的内容》”, 2022年10月24日, <https://www.mckinsey.com/industries/public-sector/our-insights/the-inflation-reduction-act-heres-what-is-where>
2. 同上。
3. 白宫, “事实说明书：一年以来, 拜登总统的通货膨胀减少法案正在推动历史性气候行动和投资美国, 以创造高薪工作和降低成本 (2023年8月16日), <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/statements-releases/2023/08/16/fact-sheet-one-year-in-president-bidens-inflation-reduction-act-is-driving-historic-climate-action-and-investing-in-america-to-create-good-jobs-and-reduce-costs/>; 朱丽叶特·库班斯基, 特里西亚·纽曼, 并且 Meredith Freed, 《解释通货膨胀减少法案中的处方药条款》 (凯撒家庭基金会, 2023年1月24日), <https://www.kff.org/medicare/issue-brief/explaining-the-inflation-reduction-act-prescription-drug-provisions/>
4. Cubanski, Neuman, and Freedman, “解释处方药规定。”
5. Huy X. Ngo 和 Sylvie Garneau-Tsodikova, “未来的药物是什么?” 化学通信 第 9 卷, 第5期 (2018年): 757–760, <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/md/c8md90019a>
6. Cubanski, Neuman, and Freedman, 《解释处方药规定》。
7. Meena Seshamani, “Medicare drug price negotiation program: Revised guidance, implementation of 《社会安全法案》第1191-1198节, 适用于2026年的初始价格适用年。 (备忘录, 医疗保险和医疗补助服务中心, 2023年6月30日) <https://www.cms.gov/files/document/2023.pdf> 爱迪卡德药品价格谈判项目指南——六月 <https://www.cms.gov/files/document/2023.pdf>
8. 医疗与医疗补助服务中心, “2026年初始价格适用年份的选定药品：医疗保险药物价格谈判计划” (医疗保险药物价格谈判计划, 2023年8月), <https://www.cms.gov/files/document/fact-sheet-medicare-elected-drug-negotiation-list-ipay-2026.pdf>; 药物研发制造商协会 (PhRMA), “药物可及性,” <https://phrma.org/access-to-medicines>
9. Ned Pagliarulo, “Medicare names first 10 drugs for price negotiations,” 行业深度报道 2023年8月29日, <https://www.biopharmadive.com/news/medicare-10-drugs-price-negotiation-ira/692044/>
- 第10页, 国会预算办公室, “根据S. Con. Res. 14第二部分的协调规定, 公共法117-169的预算影响估计”, <https://www.cbo.gov/publication/58455>
11. 托马斯·J·菲利普森和特洛伊·德利, 《关于价格控制对医疗影响的证据基础》《创新》(工作论文, 贝克尔弗里德曼研究所, 芝加哥大学, 2021年) <https://bfi.uchicago.edu/working-paper/the-evidence-base-on-the-impact-of-price-controls-on-medical-innovation/>
- 第12条：这包括对预期财务收益不同变化的研究, 以及对如何通过提高药物有效性和安全性来改进药物治疗的研究。模态 (例如, 小分子与大型分子药物) 影响研发投资决策, 并对以下研究产生影响：在价格设定带来的当前成本节约与来自新产品的未来健康效益之间的权衡。药物研发。
- 第13页, Kirsten Axelsen和Sandra Barbosu, “生物医药研究开发投资与……” 预计回报：改善的政策信息依据” (ITIF, 2024年5月) <https://www2.itif.org/2024-biopharma-rd-returns.pdf>; 费利·斯瓦格尔, 《对新研究需求的呼吁》“新药研发领域”, 国会预算办公室, 2023年12月20日, <https://www.cbo.gov/publication/59818>
14. 凯特·霍和艾瑞尔·帕克斯, 《药物定价难题的政策选择》(美国国家经济研究局工作论文) 32606, 2024年6月, <https://www.nber.org/papers/w32606>

15. IQVIA, “全球前十大药品市场, 2023年” https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/canada/2023-trends/english/top10worldwidesales_23.pdf . 16. Steven Potts, “衡量损害: 爱尔兰共和军对小分子药物研发的影响,” No Patient Left Behind, 2024年3月21日, <https://www.nopatientleftbehind.org/media-collection/95r1kiynt79tpamvn2z3b7ms54v6nq?rq=Measuring%20the%20damage> . 17. Omathanu Pillai, Ananda Babu Dhanikula, 和 Ramesh Panchagnula, “药物递送: 百年之旅”, 当前化学生物学观点 第4卷, 第4期 (2001年) : 439–446 , <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S136759310000226X> . 18. 亲脂性是指药物在脂肪、油或脂质中的溶解能力, 这影响着药物如何被吸收、分布以及身体的相互作用。19. Bethany Halford, “与Lipinski的5规则搏斗”, 《化学与工程新闻》(C&EN) 第101卷, 第8期 (2023年) , <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/drug-discovery/Wrestling-Lipinski-rule-5/101/i8> . 20. Allucent, “在生物制剂和小分子药物的药发开发中需考虑的因素” <https://www.allucent.com/resources/blog/points-consider-drug-development-biologics-and-small-molecules> . 21. 皮尤信托基金会, “政策提案: 降低生物制品的独家经营权”, 2017年9月8日, <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/fact-sheets/2017/09/policy-proposal-reducing-the-exclusivity-period-for-biological-products> . 22. Allucent, “药物开发中的营销独占类型,” 市场营销独占与药物研发 . <https://www.allucent.com/resources/blog/types-m> . 23. 劳拉·豪斯, 《为何小分子药物发现正迎来黄金时代》 《化学与工程新闻》, 2023年10月30日, <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/drug-discovery/small-molecule-drug-discovery-having/101/i36> . 24. David Adams等人, “针对伴有多发性神经病的遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性患者使用Patisiran的五年结果: 一项随机临床试验及开放标签扩展研究,” Jama Network, 2025年1月13日, <https://jamanetwork.com/journals/jama/neurology/fullarticle/2828606> . 25. 斯蒂西·B·杜塞蒂娜和弗兰克·S·大卫, “在通货膨胀削减法下的癌症药物可及性和创新——一项平衡行为”, 《美国肿瘤学杂志》 2024年10月24日, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.4745> . 26. David Proudman等人, “公共部门替代私人资助的药物研发: 成本和效率考量”, 《医药经济学杂志》, 卷 第27卷 第1期 (2024年) : 1253–1266, <https://doi.org/10.1080/13696998.2024.2405407> ; 约瑟夫·A·迪马西 (Joseph A. DiMasi)、亨利·G·格拉布斯基 (Henry G. Grabowski) 和罗纳德·W·汉森 (Ronald W. Hansen), 《制药行业的创新: 研发成本的新估计》 《健康经济学杂志》 第47卷 (2016年) : 第20-33页, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928437/> . 27. Heidi L. Williams, “专利如何影响研究投资?” 《经济年度评论》 第9卷 (2017年) : 441–469, <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-economics-110216-100959> . 28. 阿希什·阿罗拉、玛尔科·切卡格洛利和韦斯利·M·科恩, “研发与专利溢价” 《国际工业组织杂志》 第26卷, 第5期 (2008年) : 1153–1179 , <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S01677187001373> . 29. Eric Budish, Benjamin N. Roin, 和 Heidi Williams, “企业是否在长期研究中投资不足? 来自癌症临床试验的证据”, 美国经济学评论 第105卷, 第7期 (2015年) : 204–2085 <https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/aer.20131176> . 30. 同上。31. Jagpreet Chhatwal 等人, “在美国使用索非布韦和雷迪帕维进行丙型肝炎病毒治疗的成本效益和预算影响”, 《美国内科医学年鉴》 第162卷 第6期 (2015年) : 第39-406页

10.7326/M14-1336 ; Mehdi Najafzadeh 等人, “新型治疗方案的成本效益”

10.7326/M14-

治疗丙型肝炎病毒, 《美国内科医学年鉴》。第162卷, 第6期 (2015年) : 407–419

1152 .

32. 托马斯·J·菲利普森, 李叶, Change Ruiquan 著, 《通货膨胀减少法下针对小分子创新的定价对价影响九年的影响》(芝加哥大学, 2023年10月5日), <https://bpb-us-w2.wpmucdn.com/voices.uchicago.edu/dist/d/3128/files/2023/10/Small-Molecule-Paper-Final-Oct-5-2023.pdf> . 33. Nicholas Florko, “监狱表示他们无法负担为所有患有丙型肝炎的人进行治疗。但一些人正在找到解决问题的方法。” STATNews , 2022年12月15日 ,

<https://www.statnews.com/2022/12/15/prisons-cant-afford-hep-c-drugs-but-some-figured-out-a-way/> . 34.

美国国立卫生研究院 (NIH) 种子基金, “小分子法规知识指南” NIH , 2023年11月 ,

<https://seed.nih.gov/sites/default/files/2024-03/Regulatory-Knowledge-Guide-for-Small-Molecules.pdf> . 3

5. 同上。36. Favour Danladi Makurvet, “生物制剂与小分子: 药物成本与患者可及性”, 药物发现中的药物 第9卷 (2020年) , <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100075> . 37. Tristan S. Maurer 等人, “

设计用于治疗成功的小分子: 当代视角,” 第 27 卷 第 2 期 (2022) : 538-546 , <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.09.017> . 38. Hartmut Beck 等人, “小分子及其在药物发现中的影响: 纪念拜耳化学研究实验室

成立125周年之际的见解”, 第28卷, 第6期 (2022年) , 1560–1574页 , <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.02.015>.

39. A

Ilucnet, “生物制剂和小分子药物开发中的注意事项。” 40. Hartmut Beck “小分子及其影响。” 41. 同上。42.

Lindsey Seidlitz, “新的资源强调了小分子药物的重要性,” PhRMA

(2023年5月 ,)

<https://phrma.org/blog/new-resource-underscores-the-importance-of-small-molecule-medicines> . 43. H

owes, “为什么小分子药物发现正迎来一个高峰时刻。” 44. 同上。45. 同上。46. Kathi Zarnack 和 Eduard

o EyraS, “人工智能和机器学习在RNA生物学中的应用”

生物信息学简报 第24卷, 第6期 (2023年11月) ,

<https://doi.org/10.1093/bib/bbad415> . 47. 金炫国, “RNA治疗: 丰富的历史、多样的应用和无尽的未来前景,”

实验与分子医学 第54卷第2期 (2022年) , [10.1038/s12276-022-00757-5](https://doi.org/10.1038/s12276-022-00757-5) . 48. 朱一然等人, “基于RNA的治疗方法: 概述与展望” 细胞死亡与疾病 (2022年7月23日) , <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05075-2> 49. 制造化学品, 《小分子: 巨大的市场机会》,

<https://manufacturingchemist.com/small-molecules-big-market-opportunities-210051> . 50. Asher Mullard,

“2023 FDA approvals,” 自然 第24卷 (2025年) : 第75-82页 ,

25-00001-5 .

<https://doi.org/10.1038/d41573-0>

51. 美国食品药品监督管理局 (FDA) , “CDER新分子实体 (NME) 药物及新生物制品批准汇编”, 2024

年4月22日 , <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/compilation-cder-new-molecular-entity-nme-drug-and-new-biologic-approvals> 美国食品药品监督管理局 (FDA) , “2024生物制品许可申

请批准情况”, 2024年12月18日 ,

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/2024-biological-licensing-application-approvals> . 52. 国家癌症研究所, “卡帕维塞替布”, 美国国立卫生研究院, <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/capivasertib#> . 53. Jeffrey L. Neul 等人, “托非奈替德治疗雷特综合症: 一项随机三期研究” 《自然医学》 第29卷 (2023年) : 1468–1475 , <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02398-1> . 54. 国际Rett综合征基金会, “什么是Rett综合征?” <https://www.rettysyndrome.org/about-rett-syndrome/what-is-rett-syndrome/> . 55. 药物猎人团队, 《2023年新型小分子FDA药物批准情况》, 2024年1月10日, 药物猎人, <https://drughunter.com/articles/2023-novel-small-molecule-fda-drug-approvals> 李扎·奥西彭科等人, “创新与临床益处: 首创药物起源” 临床药理学与治疗学 第115卷, 第2期 (2023年) : 342-348 , <https://doi.org/10.1002/cpt.3110> . 56. 人文数据科学研究所, 《2024年研发全球趋势》 (艾昆纬, 2024年2月) , <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-trends-in-r-and-d-2024-activity-productivity-and-enablers> . 57. 赞同丹拉迪·马库雷特, “生物制剂与小分子: 药物成本和患者可及性。” 58. 佩西·H·卡特等, “调查生物制药研发投入” 自然评论药物发现 第15卷 (2016年) : 637-674 , <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.104> . 59. 约翰·古奇等, 《什么因素驱动以及什么因素不驱动生物医药成本绩效》 (波士顿咨询集团, 2017年7月7日) , <https://www.bcg.com/publications/2017/biopharmaceuticals-operations-what-does-and-does-not-drive-biopharma-cost-performance> . 60. 美国癌症协会, “理解生物和生物类似药物” (美国癌症协会癌症行动网络, 2018年7月27日) , <https://www.fightcancer.org/policy-resources/understanding-biologic-and-biosimilar-drugs> . 61. 国家风湿性关节炎协会, “生物制剂”, <https://nras.org.uk/resource/biologics> . 62. 孟军涛等人, “生物制剂在系统性红斑狼疮治疗中的安全性和有效性: 一项网络荟萃分析” 《巴基斯坦医学科学杂志》 第35卷, 第6期 (2019年) : 1680-1686 , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777515/> . 63. 美国癌症协会, 《了解生物和生物类似药物。》 64. 美国食品药品监督管理局, 《FDA批准阿尔茨海默症成年患者治疗》, 2024年7月2日, <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease> . 65. Denis Kent, Sarah Rickwood, 和 Stegano Di Biase, “颠覆与成熟: 生物药学的下一阶段” 五分位数 2017, https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/nemea/uk/disruption_and_maturity_the_next_phase_of_biologics.pdf . 66. 同上。 67. 同上; IQVIA, “美国生物类似药 2023-2027” (2023年1月) , <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/biosimilars-in-the-united-states-2023-2027/iqvia-institute-biosimilars-in-the-united-states-2023-usl-orb3393.pdf> . 68. PhRMA, “医疗保健政策应使我们更接近健康公平。通货膨胀削减法案未能做到这一点。” (PhRMA, 2022), <https://www.phrma.org/resources/health-care-policy-should-get-us-closer-to-health-equity-the-inflation-reduction-act-fails-to-do-so> . 69. 同上。 70. 史蒂夫·波特斯, 《生物技术的未来》。重要健康 , 播客音频, 2024年10月。 71. 同上。

72. Tess Cameron、Peter Kolchinsky和Richard Xie在向经济学家所做的演讲中：“超越总收入……IRA如何影响投资者早期研发决策制定”，2023年11月11日，RA Capital Management。73. PhRMA，“通货膨胀减少法案已对研发产生影响”。
<https://cdn.aglty.io/phrma/global/resources/import/pdfs/Infographic%20%20Inflation%20Reduction%20Act%20Already%20Impacting%20RD%20%20010923%20FINAL.pdf> . 74. 同上。75. Greg Slabodkin, “IRA推动辉瑞决定专注于生物制剂而非小分子药物” (Biospace , 2024年3月4日) , <https://www.biospace.com/ira-drives-pfizer-s-decision-to-focus-on-biologics-not-small-molecules> . 76. James Waldron, “Bristol Meyers CEO already reassessing portfolio in wake of US pricing law: report,” 激烈的生物医药领域 , 2022年11月21日 , <https://www.fiercebiotech.com/biotech/bristol-myers-already-reassessing-portfolio-wake-ira-ceo-tells-ft> . 77. 杜安·G·舒尔塞斯等人, “通货膨胀减少法案对早期风险投资的影响” (预印本, MedRxiv , 2025年1月7日) , <https://doi.org/10.1101/2025.01.07.25320113> . 数据来自市值低于或等于20亿美元的公司。78. 同上。79. Josh Nathan-Kazis , 《诺华CEO：部分癌症药物因医疗保险价格谈判而被放弃纳入研发管线》。巴伦周刊 , 2023年5月19日 , <https://www.barrons.com/articles/novartis-stock-price-ceo-cancer-drug-medicate-e9b0fcb7> . 80. Steve Usdin, “阿斯利康可能因IRA而推迟美国癌症药物上市。” 生物世纪 , 2022年11月10日 , <https://www.biocentury.com/article/645834/astrazeneca-may-defer-u-s-cancer-drug-launches-in-response-to-ira> . 81. 安德鲁·波瓦利尼, “新报告显示《通胀削减法案》如何抑制小分子药物的创新” (美国制药商协会, 2023年6月22日) , <https://phrma.org/blog/new-report-shows-how-the-inflation-reduction-act-stifles-innovation-for-small-molecule-medicines> . 82. IQVIA, “随时间推移的创新扩散,” 2025年2月, <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/proliferation-of-innovation-over-time> . 83. 同上。84. 美国食品药品监督管理局, “2022年新药疗法批准情况,” 2023年1月, <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/new-drug-therapy-approvals-2022> . 85. 马克·冯·艾森堡, 《在监管不确定性下的孤儿药开发》 Avalere , 2023年2月27日 , <https://avalere.com/insights/orphan-drug-development-amid-regulatory-uncertainty> . 86. 生物技术创新组织, “孤儿治愈法案” <https://www.saveraretreatments.org/wp-content/uploads/2023/11/ORPHAN-Cures-Act-One-Pager.pdf> . 7. 美国制药商协会 (PhRMA) , “《通货膨胀削减法案》已对研发产生影响。”
88. Duane G. Schulthess 等人, “《通货膨胀削减法案》对早期风险投资的影响。” 89. “制药行业的研究与开发”, 美国国会预算办公室, 2021年4月, <https://www.cbo.gov/system/files/2021-04/57025-Rx-RnD.pdf> . 90. 王军和罗伯特·D·阿特金森, 《基于技术的初创企业如何支持美国经济增长》 (ITIF , 2017年11月) , <https://itif.org/publications/2017/11/28/how-technology-based-start-ups-support-us-economic-growth/> .

91. Wendy Tsai 和 Stanford Erickson , 《早期生物技术公司：生存与增长策略》, 生物技术医疗保健 第3卷 第3期 (2006年) : 49-50 , <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3571061/> . 92. 明晓郭等, “从2021年至2022年FDA批准的小分子药物中汲取的前瞻或回顾性经验教训,” 分子 第28卷, 第24期 (2023年) , <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10745639/> . 93. Gwen O’Loughlin等人, 《美国药品生态系统：新药创新如何惠及患者》(演示文稿, 2023年12月5日,) https://vitaltransformation.com/wp-content/uploads/2022/12/Where-do-new-medicines-originate_FINAL2022_12_05.pdf . 94. 美国卫生与公众服务部, “HHS选定首例医疗保险药物价格谈判药品,” 新闻稿, 2023年8月29日, <https://www.hhs.gov/about/news/2023/08/29/hhs-selects-the-first-drugs-for-medicare-drug-price-negotiation.html> . 95. WebMD, “如何使用Imbruvica” <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-165432-1576/imbruvica-oral/ibrutinib-oral/details> . 96. 同上. 97. 朱丽叶特·库巴恩斯基, 《关于通货膨胀减少法案的医疗保险药物价格谈判计划的常见问题解答》(KFF, 2025年1月23日) , <https://www.kff.org/medicare/issue-brief/faqs-about-the-inflation-reduction-acts-medicare-drug-price-negotiation-program/#small-biotech> . 98. Gregory Vaughan 等人, “考虑大型和中小型生物制药公司差异化的贡献, 建模分析《通胀削减法案》价格谈判对新药研发管线的影响” PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39049558/> . 99. 美国国会议员格雷戈里·F·墨菲办公室, “墨菲提出立法消除IRA‘药片惩罚’并支持小分子药物创新”(2024年2月1日) , <https://murphy.house.gov/media/press-releases/murphy-introduces-legislation-eliminate-ira-pill-penalty-and-support-small> . 100. Congress.gov, “《H.R.1492 - 修改《社会保障法》第XI章, 以平等化药物价格谈判计划中小分子和生物药候选人谈判期》” <https://www.congress.gov/bill/119th-congress/house-bill/1492> .