

本節及本招股章程其他章節呈列的若干我們所屬行業相關資料及統計數據來自灼識諮詢報告<sup>(1)</sup>，該報告由我們委託的獨立行業顧問灼識諮詢編製。摘錄自灼識諮詢報告的資料不得被視為投資發售股份的依據，亦不得被視為灼識諮詢關於任何證券價值或投資本公司的可取性的意見。我們認為，該等資料及統計數據的來源乃為有關資料及統計數據的適當來源，且已採取合理審慎態度摘錄及轉載有關資料及統計數據。我們並無理由認為，有關資料及統計數據屬虛假或具誤導性或遺漏任何將致使有關資料及統計數據在任何重大方面屬虛假或具誤導性的事實。董事經作出合理審慎查詢後進一步確認，市場資料自灼識諮詢報告或任何其他報告刊發日期以來並無任何使本節資料有所保留、矛盾或受影響的不利變動。我們、聯席保薦人、聯席全球協調人、聯席賬簿管理人、聯席牽頭經辦人、包銷商或參與全球發售的任何其他方（灼識諮詢除外）或彼等各自的董事、高級人員、僱員、顧問或代理並無獨立核實有關資料及統計數據，亦未就有關資料及統計數據的準確性或完整性發表任何聲明。因此，閣下不應過分依賴有關資料及統計數據。除另有指明外，本行業概覽章節呈列的市場和行業資料及數據均來自灼識諮詢報告。

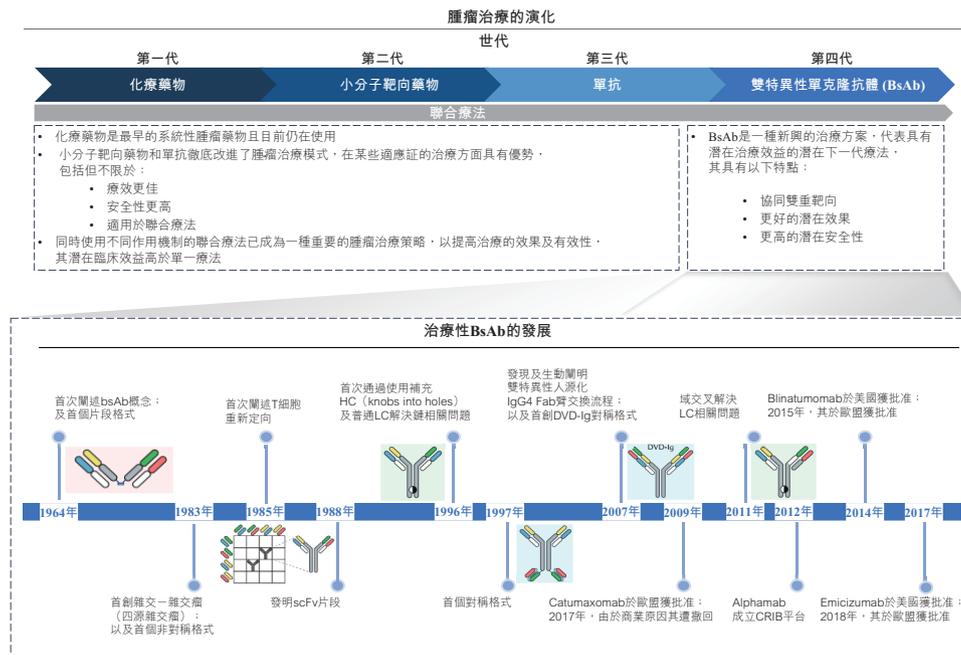
### 中美腫瘤藥物市場概覽

隨著化療藥物、小分子靶向藥物和單抗成為迄今為止可用的主要腫瘤治療方法，腫瘤治療近年來已取得重大進展。化療藥物的典型作用機制是干擾細胞週期，延緩或徹底阻止腫瘤細胞繁殖。化療藥物是首種系統性癌症治療藥物。雖然廣泛用於各種適應証，但其經常帶來嚴重副作用。自21世紀初以來，小分子靶向藥物和單抗的開發取得巨大進步，徹底改變腫瘤治療，其中許多已成為轟動全球的重磅藥物。小分子靶向藥物通常干擾促進腫瘤生長和轉移的特定細胞內信號。單抗是最大的治療用生物製劑類別，用於靶向療法及腫瘤免疫療法，其通常在癌症治療中顯示出較化療更明顯療

(1) 我們委託灼識諮詢編製報告及使用該報告的合同金額為人民幣790,000元，我們認為該費用符合市場價。灼識諮詢是一家香港獨立諮詢公司，提供行業研究和市場策略及發展諮詢和企業培訓。在整理及編製灼識諮詢報告的過程中，灼識諮詢採納了以下假設：(i)預期中國的整體社會、經濟和政治環境在預測期將保持穩定；(ii)中國的經濟和工業發展未來十年可能保持穩定增長趨勢；(iii)相關行業重要驅動因素在預測期內可能繼續推動全球和中國生物製劑和BsAb市場增長，例如新型癌症的發病率越來越高、生物製劑和BsAb藥物的數量越來越多、政府項目和政策支持、研發支出增加及藥物負擔能力提高；及(iv)不會出現可能對市場帶來重大或根本性影響的極端不可抗力或行業管制。灼識諮詢運用各種資料開展一手和二手資料研究。一手資料研究涉及訪問行業權威專家及行業領先參與者。二手資料研究涉及分析來自各種公開來源的數據，例如中國國家統計局、國際貨幣基金組織、世界衛生組織、美國食品藥品監督管理局、全球健康數據交流網、國家藥品監督管理局及中華人民共和國國家衛生健康委員會。

效及更低毒性。單抗則直擊腫瘤特異性抗原，靶點專一性高，降低了脫靶毒性及副作用，並且在患者及醫生中已得到更多的認同。從地理上看，基於歷史及預測增長數據，美國和中國是最具潛力的兩個治療用生物製劑市場。特別是，與其他市場相比，中國的患者具有更強意識，且報銷覆蓋範圍更廣，故預計中國將實現最高的增長率，從2018年至2030年，其治療用生物製劑的市場規模預計以22.0%的年複合增長率增長。

不同類型的腫瘤藥物可用於聯合治療，達到更好的治療效果。近年來，兩種或兩種以上單抗的聯合療法及基於單抗的療法與化療藥物和小分子靶向藥物組合的療法日益普及。此外，有關雙特異性單克隆抗體(BsAb)藥物的研發正在興起。BsAb乃用於描述設計目的為識別兩種不同表位或抗原的分子大家族。一種具有兩種不同抗原結合點的抗體靶向分子的最初概念首次於50多年前引進。其後，伴隨抗體工程及抗體生物學領域的標誌性進步，BsAb生成取得了概念性及技術性創新。下圖說明腫瘤藥物的發展路徑。



縮略語：HC = 重鏈；LC = 輕鏈；DVD-Ig = 雙重可變結構域免疫球蛋白

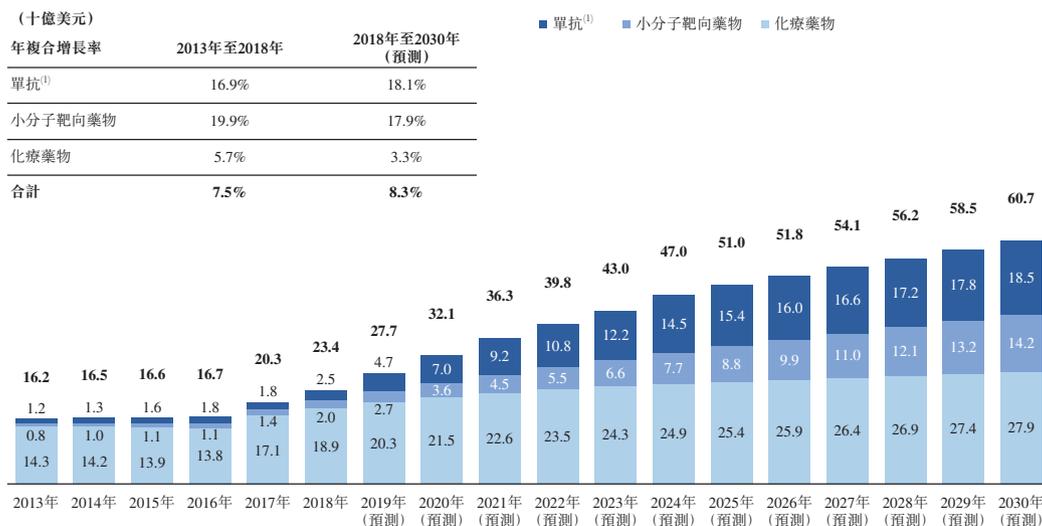
資料來源：灼識諮詢報告

BsAb具有包含兩個不同抗原結合部位的天然優勢，被認為是下一代抗體藥物，尤其是對腫瘤領域而言。BsAb有望通過協同信號抑制作用、加速腫瘤細胞降解和增強免疫應答調節等方式實現更高的潛在抗腫瘤療效。通過識別兩種功能互補的腫瘤相關抗原，BsAb還可提高腫瘤靶向特異性。

## 行業概覽

下圖列示中國腫瘤藥物市場於所示期間的歷史及預測市場規模（按各類療法的銷售收入計）。按銷售收入計算，中國腫瘤藥物市場從2013年的162億美元增至2018年的234億美元，預計2030年將達到607億美元，從2018年起計的年複合增長率為8.3%。單抗為增長最快的療法類型，自2018年至2030年的年複合增長率為18.1%。

### 2013年至2030年（預測）中國腫瘤藥物市場規模

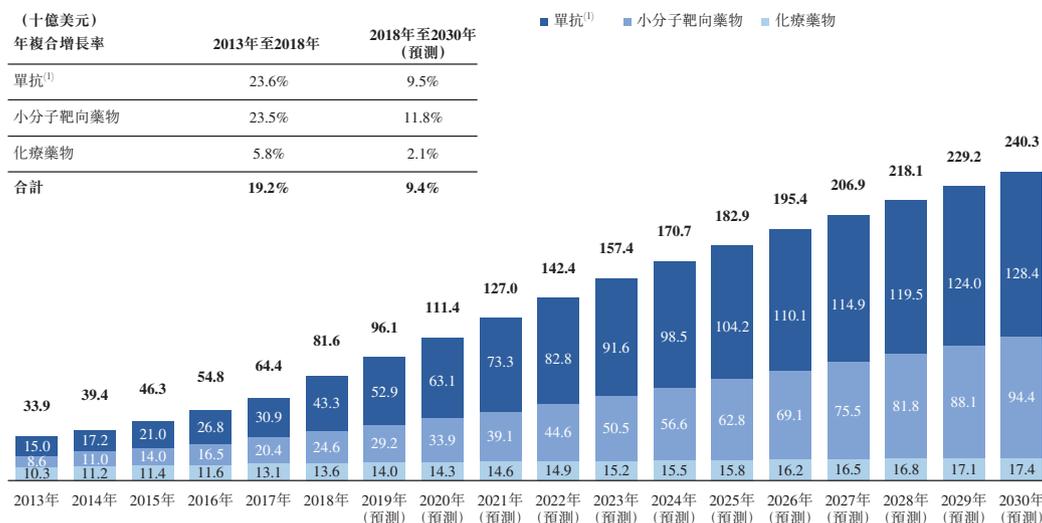


(1) 單抗包括單特異性抗體及雙特異性抗體且不包括ADC。

資料來源：灼識諮詢報告

下圖列示美國腫瘤藥物市場於所示期間的歷史及預測市場規模（按各類療法的銷售收入計）。按銷售收入計算，美國腫瘤藥物市場從2013年的339億美元增至2018年的816億美元，預計2030年將達到2,403億美元，從2018年起計的年複合增長率為9.4%。

### 2013年至2030年（預測）美國腫瘤藥物市場規模



(1) 單抗包括單特異性抗體及雙特異性抗體且不包括ADC。

資料來源：灼識諮詢報告

## 行業概覽

在中國及美國，單抗市場一直是腫瘤藥物市場中一個快速增長的細分市場。中國及美國單抗市場從2013年至2018年分別以16.9%及23.6%的年複合增長率增長。中國單抗市場預計自2018年起將以18.1%的年複合增長率維持其增長趨勢，2030年將達到185億美元。美國方面，按銷售收入計算，單抗市場預期持續成為腫瘤藥物市場中最大的細分市場，預計2030年有望達到1,284億美元。

腫瘤藥物市場規模之大與患者人數直接相關。從2013年到2018年，中國的癌症總發病數從3.7百萬上升至4.4百萬，而美國的癌症總發病數從1.6百萬略微上升至1.8百萬。到2030年，中國和美國的癌症發病數預計將分別達到5.8百萬和2.4百萬。下表列示於所示期間中國和美國按癌症類型劃分的癌症發病數。

### 中國癌症類型的發病數，2013年至2030年（預測）

(千人)

癌症類型	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	2028年	2029年	2030年
							(預測)											
肺癌	732.8	781.0	787.0	823.6	856.6	886.3	916.4	946.8	977.7	1,008.8	1,040.2	1,071.8	1,103.8	1,136.0	1,168.5	1,201.2	1,234.1	1,267.1
胃癌	427.1	410.0	403.0	435.1	459.5	482.5	500.3	514.1	525.0	533.6	542.1	550.5	558.9	567.2	575.4	583.6	591.7	599.8
結腸直腸癌	347.9	370.0	388.0	399.2	410.6	422.1	433.8	445.6	457.5	469.6	481.8	494.1	506.6	519.1	531.9	544.7	557.7	570.8
肝癌	362.4	365.0	370.0	389.5	406.6	421.5	434.4	447.5	460.6	473.8	487.1	500.4	513.8	527.2	540.7	554.2	567.8	581.3
乳腺癌	278.8	279.0	304.0	308.8	311.5	321.2	330.5	339.3	347.6	355.5	362.9	369.9	376.4	382.4	388.0	393.2	398.0	402.4
食道癌	276.9	258.0	246.0	272.3	295.5	315.6	332.8	347.4	359.6	370.9	381.3	390.9	399.6	407.5	414.7	421.2	427.0	432.2
甲狀腺癌	143.9	170.0	201.0	202.4	203.7	206.6	209.5	212.3	215.0	217.6	220.2	222.7	225.2	227.6	229.9	232.1	234.2	236.3
腦癌、CNS	95.9	101.0	106.0	109.9	112.8	115.7	118.3	120.8	123.1	125.2	127.2	129.0	130.6	132.2	133.5	134.8	135.9	136.9
宮頸癌	100.7	102.0	111.0	112.3	113.4	114.6	115.7	116.7	117.8	118.8	119.7	120.6	121.5	122.3	123.1	123.9	124.7	125.4
胰腺癌	88.4	92.0	95.0	98.5	101.7	105.0	108.4	111.8	115.3	118.8	122.4	126.1	129.8	133.6	137.4	141.4	145.3	149.4
<b>十大發病數</b>	<b>2,854.8</b>	<b>2,928.0</b>	<b>3,011.0</b>	<b>3,151.6</b>	<b>3,271.9</b>	<b>3,391.1</b>	<b>3,500.1</b>	<b>3,602.3</b>	<b>3,699.2</b>	<b>3,792.6</b>	<b>3,884.9</b>	<b>3,976.0</b>	<b>4,066.2</b>	<b>4,155.1</b>	<b>4,243.1</b>	<b>4,330.3</b>	<b>4,416.4</b>	<b>4,501.6</b>
膀胱癌	74.4	78.0	81.4	84.6	87.9	89.7	94.4	97.7	101.1	104.4	107.7	111.1	114.4	117.8	121.1	124.4	127.7	131.0
膽囊癌	49.6	52.0	54.3	56.4	58.6	60.1	63.1	65.4	67.7	70.1	72.5	74.9	77.4	79.9	82.4	84.9	87.5	90.1
卵巢癌	50.0	51.0	53.1	55.0	55.5	56.7	57.9	59.0	60.0	61.0	61.9	62.8	63.6	64.3	65.0	65.7	66.2	66.8
軟組織肉瘤	45.9	46.9	47.9	48.9	49.9	50.9	51.9	52.9	53.9	54.9	55.9	56.9	57.9	58.9	59.9	60.9	61.9	62.9
鼻咽癌	42.1	45.0	46.6	47.4	47.6	48.0	50.3	51.2	52.0	52.9	53.7	54.5	55.3	56.0	56.7	57.4	58.1	58.8
黑色素瘤	6.7	7.0	7.3	7.6	7.9	7.9	8.3	8.5	8.7	8.9	9.1	9.3	9.4	9.6	9.8	10.0	10.1	10.3
其他	558.5	596.1	627.4	638.9	648.6	664.7	680.8	697.0	713.1	729.1	745.0	760.8	776.4	792.2	807.7	822.9	838.2	853.1
<b>所有癌症類型</b>	<b>3,682.0</b>	<b>3,804.0</b>	<b>3,929.0</b>	<b>4,090.4</b>	<b>4,227.9</b>	<b>4,369.1</b>	<b>4,506.8</b>	<b>4,634.0</b>	<b>4,755.7</b>	<b>4,873.9</b>	<b>4,990.7</b>	<b>5,106.3</b>	<b>5,220.6</b>	<b>5,333.8</b>	<b>5,445.7</b>	<b>5,556.5</b>	<b>5,666.1</b>	<b>5,774.6</b>

## 行業概覽

### 美國癌症類型的發病數，2013年至2030年（預測）

(千人)

癌症類型	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年 (預測)	2020年 (預測)	2021年 (預測)	2022年 (預測)	2023年 (預測)	2024年 (預測)	2025年 (預測)	2026年 (預測)	2027年 (預測)	2028年 (預測)	2029年 (預測)	2030年 (預測)
乳腺癌	238.2	241.9	247.4	247.4	270.9	287.2	298.5	306.3	314.4	322.6	330.9	339.5	348.3	357.2	366.4	375.8	385.4	395.3
肺癌	217.6	219.3	221.1	216.9	234.1	245.6	253.4	258.8	263.9	268.6	273.1	277.4	281.4	285.2	288.8	292.3	295.6	298.7
前列腺癌	186.6	180.3	191.5	193.8	207.2	217.6	225.7	232.0	238.4	245.0	251.6	258.3	265.1	272.1	279.1	286.3	293.6	301.0
結腸直腸癌	140.2	142.8	143.4	141.7	153.7	162.1	168.0	172.2	176.4	180.7	185.1	189.5	193.9	198.5	203.1	207.7	212.4	217.2
黑色素瘤	74.0	78.3	81.9	82.0	83.6	85.3	87.0	88.7	90.5	92.2	93.9	95.7	97.5	99.2	101.0	102.9	104.7	106.6
膀胱癌	73.1	74.0	74.3	73.2	77.8	80.8	82.9	84.4	85.8	87.3	88.8	90.3	91.8	93.3	94.9	96.4	98.0	99.5
NHL	69.1	70.2	71.0	68.4	73.6	77.1	79.5	81.1	82.7	84.1	85.5	86.8	88.0	89.2	90.3	91.3	92.3	93.3
腎癌	58.6	60.7	62.7	63.5	65.0	66.6	68.2	69.8	71.4	73.1	74.7	76.4	78.1	79.9	81.6	83.4	85.2	87.0
子宮癌	51.6	53.7	55.3	57.0	58.8	60.6	62.3	64.1	65.9	67.6	69.4	71.1	72.9	74.6	76.4	78.2	79.9	81.6
白血症	50.4	51.2	51.2	48.0	52.7	55.3	56.7	57.6	58.4	59.2	59.9	60.7	61.3	62.0	62.6	63.2	63.8	64.3
<b>十大發病數</b>	<b>1,159.4</b>	<b>1,172.4</b>	<b>1,199.8</b>	<b>1,191.9</b>	<b>1,277.4</b>	<b>1,338.2</b>	<b>1,382.2</b>	<b>1,415.0</b>	<b>1,447.8</b>	<b>1,480.4</b>	<b>1,512.9</b>	<b>1,545.7</b>	<b>1,578.3</b>	<b>1,611.2</b>	<b>1,644.2</b>	<b>1,677.5</b>	<b>1,710.9</b>	<b>1,744.5</b>
肝癌	30.8	32.7	34.0	33.5	34.5	35.5	36.5	37.4	38.4	39.4	40.3	41.3	42.3	43.2	44.2	45.1	46.1	47.0
胃癌	23.8	24.3	24.2	24.2	25.9	27.1	27.9	28.4	29.0	29.5	30.1	30.7	31.2	31.8	32.4	33.0	33.6	34.2
卵巢癌	21.6	21.6	21.8	20.4	22.7	23.9	24.5	24.9	25.3	25.6	26.0	26.4	26.8	27.1	27.5	27.9	28.3	28.7
軟組織肉瘤	11.8	12.0	12.2	12.4	12.6	12.8	13.0	13.2	13.3	13.5	13.6	13.8	13.9	14.0	14.1	14.2	14.3	14.4
膽囊癌	4.0	4.2	4.1	4.1	4.6	5.0	5.3	5.5	5.7	5.9	6.1	6.2	6.4	6.5	6.7	6.8	6.9	7.0
鼻咽癌	2.1	2.1	2.1	2.2	2.3	2.3	2.3	2.4	2.4	2.4	2.5	2.5	2.5	2.5	2.6	2.6	2.6	2.6
其他	368.1	379.1	386.0	383.6	395.6	405.1	412.8	419.5	426.1	433.0	440.0	446.8	454.2	461.9	469.4	477.5	485.8	494.7
<b>所有癌症類型</b>	<b>1,621.6</b>	<b>1,648.4</b>	<b>1,684.2</b>	<b>1,672.3</b>	<b>1,775.6</b>	<b>1,849.9</b>	<b>1,904.5</b>	<b>1,946.3</b>	<b>1,988.0</b>	<b>2,029.7</b>	<b>2,071.5</b>	<b>2,113.4</b>	<b>2,155.6</b>	<b>2,198.2</b>	<b>2,241.1</b>	<b>2,284.6</b>	<b>2,328.5</b>	<b>2,373.1</b>

資料來源：NCCR、NAACCR及灼識諮詢報告

根據灼識諮詢的資料，發病率最常見的十大癌症適應証被視為主要的癌症適應証。中國和美國十種最常見癌症類型的總發病數分別佔癌症總發病數的77.6%和72.3%，2018年分別達到3.4百萬和1.3百萬。在這兩個國家，肺癌、結腸直腸癌和乳腺癌都是最常見的癌症類型。某些子類型的胃腸癌（尤其是胃癌和食道癌）在中國的發病率高於美國。2018年中國晚期不可切除轉移性NPC、局部晚期不可切除或轉移性NSCLC（不包括EGFR突變和ALK易位）、局部晚期或轉移性TNBC及二期胰腺癌（均為我們的核心產品KN046的主要適應証的目標子集）的目標患者數估計將分別為6,700人、21,700人、22,900人及52,500人，預計自2018年到2030年將分別以1.7%、3.0%、1.9%及3.0%的年複合增長率增長。針對每種特定適應証的腫瘤藥物市場規模預計與相關患者數相互關聯。

除了龐大且不斷增長的患者群，預期中美兩國腫瘤藥物市場的未來增長主要受以下因素驅動：(i)透過持續研發投資推出新療法，如聯合療法及適用於新適應証且療效和安全特性更好的創新BsAb；(ii)於癌症治療的不同階段擴大使用，包括新輔助及輔助治療；(iii)擴大治療範圍，從而延長患者的生存期；(iv)具有卓越的安全性及便利性，且可長期維護使用的配方；(v)潛在的藥品核准標示外使用，可能會加快藥物適用於目前臨床試驗計劃未涵蓋的若干疾病。

在中國，癌症治療（尤其是腫瘤免疫療法）存在顯著不足，大量癌症患者需要更好的治療。預期負擔能力增強及政府對新藥開發和審批流程予以政策支持亦將共同推動中國腫瘤藥物市場加速增長。

### 中國及美國免疫檢查點抑制劑市場概覽

#### 針對PD-(L)1<sup>(2)</sup>及CTLA-4的免疫檢查點抑制劑概覽

腫瘤免疫療法是腫瘤治療的新模式，其刺激患者的自身免疫系統作出或增強抵抗癌症細胞的抗腫瘤免疫反應。腫瘤免疫療法的主要類型包括免疫檢查點抑制劑、細胞因子、過繼性T細胞療法及癌症疫苗。近年來，免疫檢查點抑制劑作為腫瘤免疫療法最有希望的類型之一引起了關注。

針對三種經驗證靶點（即PD-1、PD-L1和CTLA-4）的單抗模式免疫檢查點抑制劑是主要的腫瘤免疫療法。現有臨床數據表明，中國和美國的十種最常見癌症類型幾乎都已被證實對免疫檢查點抑制劑反應最佳，包括兩國最常見的癌症類型（即肺癌、乳腺癌、結腸直腸癌、胃癌、肝癌及食道癌）。迄今為止，隨著世界範圍內的臨床試驗越來越多，免疫檢查點抑制劑的適應證涵蓋範圍正在持續擴大。

迄今為止，中國以外的全球市場上已有六種PD-(L)1抑制劑和一種CTLA-4抑制劑獲得批准；中國有五種PD-1抑制劑獲得批准，全部為單特异性單抗。由於將檢查點抑制劑用作成分的聯合療法在某些適應證中表現出優於單劑免疫療法的療效，免疫檢查點的雙靶點已成為重要的癌症治療策略。

於2018年，全球免疫檢查點抑制劑銷售額達207億美元，呈現巨大的市場。美國免疫檢查點抑制劑市場經歷了快速增長，銷售收入從2013年的650.2百萬美元增至2018年的133億美元，年複合增長率為82.8%，2018年至2030年，預計將以10.0%的年複合增長率繼續增長至414億美元。於2018年，美國PD-(L)1抑制劑的市場規模為122億美元，預計於2030年將增至363億美元，年複合增長率為9.5%。於2018年，美國CTLA-4抑制劑的市場規模為11億美元，預計於2030年將增至51億美元，年複合增長率為14.0%。

中國免疫檢查點抑制劑市場方面，兩種PD-1抑制劑於2018年首度獲得批准，2018年至2030年，預計銷售收入將以45.2%的年複合增長率快速增長至113億美元。於2018年，中國PD-(L)1抑制劑的市場規模為1億美元，預計於2030年將增至104億美元，年複合增長率為44.2%。目前，中國尚未批准CTLA-4抑制劑。考慮到候選藥物獲得BLA批准的平均時間以及兩種CTLA-4候選抑制劑（即BMS的Yervoy及AstraZeneca的

---

(2) 與該術語的行業用法一致，除非另有說明，否則本節中的PD-(L)1指PD-1或PD-L1。

tremelimumab) 處於III期臨床試驗階段，第一種CTLA-4抑制劑預計於2019年獲批。中國CTLA-4抑制劑的市場規模預計於2019年將為2億美元，且預計於2030年將增至9億美元，2019年至2030年的年複合增長率為17.2%。

### 中國和美國的抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb市場概覽

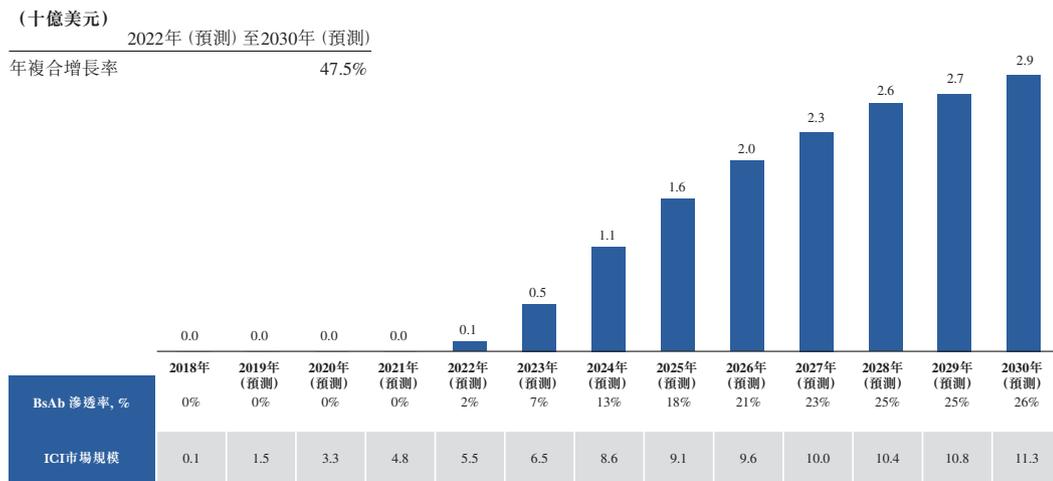
預期用BsAb雙重阻斷免疫檢查點會帶來先前用單特異性單抗無法獲得的潛在更佳生物學效應。截至2019年4月24日，有85種BsAb在進行臨床試驗，其中58種候選藥物使用免疫細胞參與機制，包括免疫檢查點。

### 中國和美國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb目標市場規模

抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的總目標市場規模與抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的目標患者人數直接相關。中國和美國的抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb目標患者總人數指使用抗PD-(L)1及／或CTLA-4的免疫檢查點抑制劑，且其癌症適應證已於截至2019年8月31日在中美各國獲得批准或正在進行臨床試驗且有可能獲得批准的患者人數，2018年估計分別約為3.6百萬及1.4百萬。

下圖列示於所示期間中國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的估計市場規模以及相關假設。首批抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb預計將於2022年在中國推出。中國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的市場規模估計於2022年將為1億美元，預計於2030年將增至29億美元，年複合增長率為47.5%。

### 中國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的市場規模

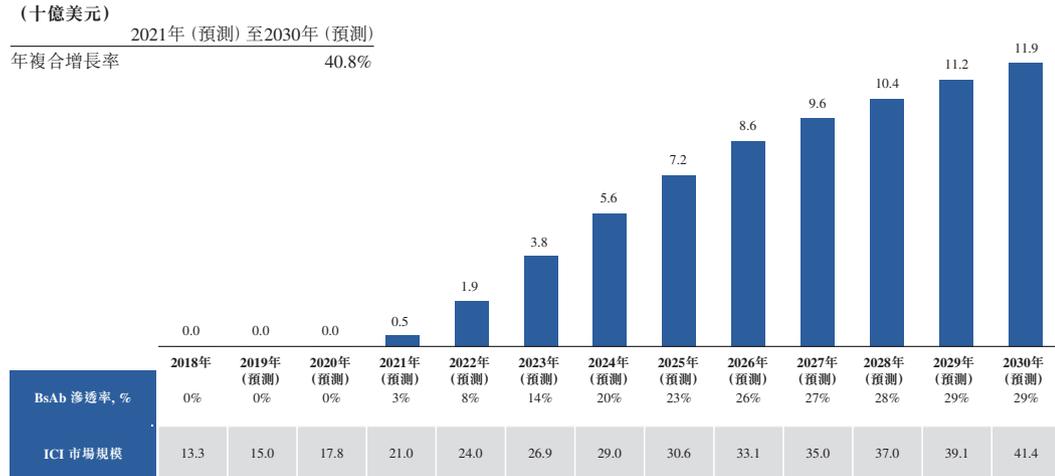


資料來源：灼識諮詢報告

## 行業概覽

下圖列示於所示期間美國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的估計市場規模以及相關假設。首批抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb預計將於2021年在美國推出。美國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的總市場規模估計於2021年將為5億美元，並於2030年增至119億美元，年複合增長率為40.8%。

### 美國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的市場規模



資料來源：灼識諮詢報告

- (1) ICI市場規模指免疫檢查點抑制劑(即PD-1、PD-L1及CTLA-4抑制劑)的總市場規模。ICI市場規模的估計應考慮：(i)可以或潛在可能通過免疫檢查點抑制劑治療PD-(L)1及/或CTLA-4的目標患者總人數，考慮到各個國家目前已批准的適應證，以及正在進行臨床試驗的潛在適應證。標籤外處方及抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb實現的任何潛在適應證擴展均不在考慮範圍內；(ii)治療率，即免疫檢查點抑制劑估計可治癒患者數佔目標患者總數的百分比，考慮到各自基因突變比例、疾病進展、所述適應證的治療線及患者的負擔能力；(iii)每名患者的年平均成本，考慮到目前可獲得的已獲批准藥物的定價資料、患者助理計劃(PAP)及中國潛在的國家報銷藥品目錄納入情況。
- (2) 就抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb市場規模而言，預測的ICI市場中的抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb滲透率參考(i)抗PD-(L)1/CTLA-4聯合療法治療患者佔符合聯合療法適應證且使用免疫檢查點抑制劑進行治療的患者總數的百分比；(ii)假設2030年抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb涵蓋假設1中所述的所有目標適應證。每位患者的抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb年平均成本參考了可比的PD-(L)1年平均成本。
- (3) 抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb市場規模的估計是ICI市場規模及抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb滲透率的乘積。在假設並無擴展適應證的情況下，ICI市場總規模被假定為抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb可能潛在針對的最大潛在市場規模。
- (4) 考慮到目前的臨床試驗資料、過往的藥物開發持續時間及目前上市PD-(L)1抑制劑獲得的快速批准，首批抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb預計將於2022年及2021年分別於中國及美國推出。

### 市場驅動因素和趨勢

抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb市場的主要市場驅動因素和趨勢包括：

- **適應證範圍擴大。** 先前未發現的適應證及經批准適應證的新治療線正得到開發，導致目標患者群體不斷增大。抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb預計會涵蓋廣泛的PD-(L)1或CTLA-4抑制劑適應證，包括經批准適應證或正在開發適

應証。2017年至2019年，12種新適應証均已就該等免疫檢查點抑制劑獲批，包括主要治療線，如尿路上皮癌的二線治療及宮頸癌的二線治療。中國及美國涵蓋更多適應証的抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的試驗數量亦逐漸增多，截至2019年8月31日，中國及美國共計開展了針對新適應証的抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb候選藥物的六項臨床試驗（包括一項處於II期的臨床試驗）。抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb預計會產生先前用現階段免疫檢查點抑制劑難以獲得的生物效應，從而預計於可預見的未來提高確定和開發用於新適應証的該等抗體藥物的可能性。

- **聯合策略。**免疫檢查點抑制劑與其他腫瘤藥物的聯合療法，包括化療和小分子靶向藥物，已成為提高患者緩解率和總生存獲益的常用策略。預計BsAb藥物亦將用作聯合療法的組成部分。截至2019年8月31日，抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的大部分臨床試驗均在中國進行聯合治療，約有33%的抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb臨床試驗在美國探索聯合療法，表明抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的商業機會增加。
- **精準醫療的進步。**在出現的新技術的支持下，精準醫療的新興醫學模式有望加快抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的發展。例如，下一代測序有助於識別生物標誌物，從而擴大癌症患者的覆蓋範圍。加深對免疫抑制機制的了解也可能有助於提高一些患者的緩解率。此外，新開發的輔助診斷有潛力提高抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb的療效、確保更高的安全性、縮短產品生命週期並增加患者的緩解率。

### 准入門檻

開發抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb存在許多挑戰，其中之一是降低在雙重阻斷模式下顯著增強的潛在毒性，同時仍保持優於單一療法的療效優勢。研究人員和開發人員必須選擇適當的分子結構，將提出的作用機制配合臨床應用，或開發更好的CTLA-4結合部分，兩者均需豐富的工程經驗和對生物技術的深刻理解。此外，抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb這種新型免疫檢查點抑制劑的開發形式尚未得到完全驗證，非必要的免疫原性、短半衰期和副作用風險相應增加。

### 競爭格局

截至最後可行日期，並無批准同時針對PD-(L)1和CTLA-4的BsAb；然而，中國和美國的臨床開發有許多抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb候選藥物。目前，大多數獲批准的免疫檢查點抑制劑和候選藥物是PD-(L)1抑制劑或CTLA-4抑制劑。此外，已經有一種獲批准的PD-1/CTLA-4雙重阻斷療法，其方法是結合PD-1抑制劑(Opdivo)和CTLA-4抑制劑(Yervoy)，以及一些於臨床開發中具有雙重阻斷效應的PD-(L)1抑制劑和CTLA-4抑制劑的晚期聯合療法。

除了相互競爭外，抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb候選藥物有望與所有針對PD-1、PD-L1或CTLA-4的單特異性免疫檢查點抑制劑（包括PD-(L)1抑制劑，以及PD-(L)1和

CTLA-4抑制劑的聯合療法) 進行競爭。與單特異性檢查點抑制劑相比，研究表明PD-(L)1和CTLA-4檢查點的雙重阻斷可以在某些類型的癌症中誘導較每種藥物的單一阻斷更強的抗腫瘤反應，這表明在某些癌症適應証中抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb可能比單特異性抑制劑具有更好的療效。

## 中國

截至2019年8月31日，在中國針對PD-(L)1或CTLA-4的免疫檢查點抑制劑市場中，僅有五種經批准的PD-1抑制劑。截至同日，在國家藥監局註冊的PD-(L)1抑制劑候選藥物有21種，其中12種處於BLA階段或III期臨床試驗階段。請參閱「中國和美國PD-(L)1抑制劑市場概覽－競爭格局－中國」。此外，截至2019年8月31日，中國有四種CTLA-4候選藥物，其中兩種正處於NSCLC或SCLC的III期臨床試驗中。

截至2019年8月31日，中國已有三種靶向兩個不同免疫檢查點的BsAb候選藥物，包括兩種抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb候選藥物及一種抗PD-1/PD-L1 BsAb候選藥物。截至同日，中國已有兩種PD-(L)1及CTLA-4抑制劑聯合療法候選藥物處於III期臨床試驗或後期階段。下表載列截至2019年8月31日該等候選藥物的詳情。

### 中國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb候選藥物

候選藥物 名稱	公司	免疫檢查點	適應証	臨床階段	首次發佈日期	注射 途徑	
KN046	Alphamab	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	II期	2019年1月	靜脈	
				II期	2019年6月		
				(結合化療)			
				ESCC	II期		2019年5月
				TNBC	Ib期/II期		2019年4月
			實體瘤	I期	2018年11月		
AK104	中山康方 生物醫藥 有限公司	PD-1/CTLA-4	實體瘤	Ib期/II期	2018年12月	靜脈	
				GC/GEJ	Ib期/II期		2018年12月
				(結合化療)			
IBI-318	信達	PD-1/PD-L1	惡性腫瘤	I期	2019年3月	皮下	

## 行業概覽

### 中國PD-(L)1及CTLA-4抑制劑聯合療法候選藥物（III期或後期）

候選藥物 名稱	公司	免疫檢查點	適應証	臨床階段	首次發佈日期	注射 途徑
Nivolumab/ Ipilimumab	BMS	PD-1/CTLA-4	GC/GEJ	III期	2017年5月	靜脈
			SCLC	III期	2017年7月	
			胸膜間皮瘤	III期	2017年9月	
			ESCC	III期	2018年2月	
			RCC	III期	2018年3月	
			UC	III期	2018年6月	
			NSCLC	III期	2017年4月	
Durvalumab/ Tremelimumab	AstraZeneca/ MedImmune	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	III期	2017年1月	靜脈
			SCLC	III期	2018年5月	
			HCC	III期	2018年6月	

資料來源：國家藥監局、灼識諮詢報告（截至2019年8月31日）

### 美國

截至2019年8月31日，在美國有六種經批准的PD-(L)1抑制劑。在臨床試驗中還有大量用於多種適應証、針對PD-(L)1檢查點的單特异性抑制劑候選藥物。請參閱「中國和美國PD-(L)1抑制劑市場概覽－競爭格局－美國」。此外，獲FDA批准的Yervoy (ipilimumab)為市場上唯一經批准作為不可切除或轉移性黑素瘤的一線單一療法及作為其他適應証的聯合療法的組成部分的CTLA-4抑制劑。美國還有多種CTLA-4抑制劑候選藥物正在開發中，其中兩種候選藥物正在進行III期臨床試驗，用於NSCLC和UC等多種適應証。

截至2019年8月31日，有一種經FDA批准的PD-1抑制劑(Opdivo)和CTLA-4抑制劑(Yervoy)聯合療法。截至同日，在美國分別有三種抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb候選藥物處於臨床試驗或後期階段，以及四種PD-(L)1及CTLA-4抑制劑聯合療法候選藥物處於III期臨床試驗或後期階段。下表載列截至2019年8月31日該等候選藥物的詳情。

## 行業概覽

### 美國抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb候選藥物

候選藥物名稱	公司	免疫檢查點	適應証	臨床階段	首次發佈日期	注射途徑
MEDI5752	AstraZeneca	PD-1/CTLA-4	實體瘤	I期(單一療法或結合化療)	2018年5月	靜脈
XmAb20717	Xencor, Inc.	PD-1/CTLA-4	實體瘤	I期	2018年5月	靜脈
MGD019	MacroGenics, Inc.	PD-1/CTLA-4	實體瘤	I期	2018年12月	靜脈

### 在美國經批准的PD-(L)1及CTLA-4抑制劑聯合療法

商品名(通用名)	公司	免疫檢查點	適應証	治療線	批准日期	專利狀態	每單位價格	注射途徑
Opdivo (nivolumab)/ Yervoy (ipilimumab)	BMS	PD-1/CTLA-4	不可切除或轉移性黑色素瘤	2L	2016年1月	Opdivo及Yervoy均獲得美國註冊專利	Opdivo (100mg/10ml) 2,830美元, Yervoy (200mg/40ml) 30,870美元	靜脈
			中度風險或低風險晚期RCC	1L	2018年4月			
			MSI-H或dMMR轉移性CRC	2L	2018年7月			

### 美國PD-(L)1及CTLA-4抑制劑聯合療法候選藥物(III期或後期)

候選藥物名稱	公司	免疫檢查點	適應証	臨床階段	首次發佈日期	注射途徑
Nivolumab/ Ipilimumab	BMS	PD-1/CTLA-4	膠質母細胞瘤	III期	2014年1月	靜脈
			RCC	III期	2014年10月	
			黑色素瘤	III期	2015年3月	
			NSCLC	III期	2015年8月	
			HNSCC	III期	2016年8月	
			GC/GEJ	III期	2016年10月	
			胸膜間皮瘤	III期	2016年10月	
			UC	III期	2017年3月	
			食管癌	III期	2017年6月	
CRC	III期	2019年7月				

## 行業概覽

Durvalumab/ Tremelimumab	AstraZeneca/ MedImmune	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	III期	2015年1月	靜脈
			HNSCC	III期	2015年9月	
			UC	III期	2015年11月	
			SCLC	III期	2017年3月	
			實體瘤	III期	2017年4月	
			HCC	III期	2017年10月	
Pembrolizumab/ Ipilimumab	Merck	PD-1/CTLA-4	NSCLC	III期	2017年12月	靜脈
Cemiplimab/ Ipilimumab	Regeneron Pharmaceuticals, Inc./Sanofi S.A.	PD-1/CTLA-4	NSCLC	III期	2018年3月	靜脈

資料來源：FDA、灼識諮詢報告（截至2019年8月31日）

有關競爭格局分析的詳情，請參閱「業務－我們的產品管線－抗PD-L1/CTLA-4 BsAb候選藥物－KN046－競爭」。

### 中國和美國PD-(L)1抑制劑市場概覽

PD-1和PD-L1抑制劑透過干預PD-1/PD-L1通路起作用，該通路阻止T細胞攻擊腫瘤微環境內的腫瘤細胞。在癌症疾病狀態中，使用阻斷PD-L1和PD-1受體相互作用的抑制劑可防止若干腫瘤細胞躲避免疫系統。PD-1和PD-L1抑制劑越來越多地用於治療多種癌症類型，並且經證實，在眾多癌症適應証中具有比目前護理標準更好的療效特性和更少的副作用。

### 中國和美國PD-(L)1抑制劑市場的市場規模

具有巨大潛力的首批兩大PD-1抑制劑（Opdivo及Keytruda）分別於2018年6月和7月獲國家藥監局批准。目前在中國市場上有五種PD-1抑制劑，並且有20種PD-(L)1抑制劑處於BLA階段或III期臨床試驗階段。考慮到隨著適應証擴大以及PD-(L)1抑制劑在患者和醫生間的可得性、可負擔性和可接受性不斷增長，符合PD-(L)1抑制劑治療條件的癌症患者群體不斷增大，中國PD-(L)1抑制劑的總體市場規模預計將從2018年的1億美元增至2030年的104億美元，年複合增長率達44.2%。

由於卓越的臨床療效及安全特性，美國PD-(L)1抑制劑的市場規模從2014年的71百萬美元迅速增至2018年的122億美元，年複合增長率為261.5%。由於PD-(L)1抑制劑預計將在未來涵蓋更多適應証，並且越來越多聯合療法獲批，預計到2030年，PD-(L)1抑制劑市場將增至363億美元，年複合增長率為9.5%。

### 市場推動因素和未來趨勢

PD-(L)1抑制劑市場的主要市場推動因素和趨勢包括：

- **適應証範圍擴大。**PD-(L)1抑制劑的開發越來越關注未涵蓋的適應証，特別是患者人數眾多或發病率不斷增加的適應証，如中國的HCC和BTC及美國的食管癌和卵巢癌。此外，將PD-(L)1用作維持療法成為一種趨勢，以避免復發／難治性癌症，這反過來將有助於增加PD-(L)1抑制劑的使用量。
- **經批准適應証的使用不斷增加。**因具有更好的療效和安全特性，PD-(L)1抑制劑越來越受到患者和醫生的青睞，並且正在成為眾多晚期癌症的護理標準，例如黑素瘤和NSCLC的一線治療，令經批准適應証的患者覆蓋範圍擴大。此外，許多主要癌症類型（諸如尿路上皮癌、黑素瘤及NSCLC）改善的PFS和總生存獲益可延長治療期及進一步增加對該等藥物的需求。
- **聯合策略。**包含免疫檢查點抑制劑的聯合療法預期會改善相關抑制劑單一療法的緩解率及耐受性，從而可能提高對經批准適應証的療效及對目前並無有效治療的癌症類型的療效。截至2019年8月31日，中國和美國各有88項和468項臨床試驗使用PD-(L)1抑制劑作為聯合療法的組成部分。聯合療法的發展增強了PD-(L)1抑制劑的市場潛力。
- **替代製劑。**PD-(L)1抑制劑的皮下製劑可(i)應用於不適合靜脈輸液的患者；及(ii)方便管理（導致就診頻率更低且時長更短），有望顯著改善患者護理。因與皮下給藥相關的就診頻次較低且時長較短降低了管理成本（如醫務人員的成本），皮下給藥通常會降低整體醫療費用。根據灼識諮詢的資料，就赫賽汀而言，患者進行皮下注射給藥的管理成本較靜脈給藥節省約30%至65%。此外，預計皮下注射將提高患者的接受度。目前，大量製藥商正在開發用於PD-(L)1抑制劑的皮下製劑，倘皮下製劑獲批准，預計其將在所有該等抑制劑銷售中約佔15%的市場份額。

- **負擔能力提高。**中國的PD-(L)1抑制劑市場亦因家庭負擔能力提高而被帶動。人均可支配收入不斷增加及人均醫療保健支出增加（包括持續增長的私人保險購買）以及中國國家報銷系統不斷發展是促使患者更有能力負擔該等相對昂貴的藥物的因素，從而推動市場增長。

### 准入門檻

經批准或計劃中的PD-(L)1抑制劑數量越來越多，使得製造成本控制成為研究人員和開發人員的主要關注點，從而對製造工藝的產量和效率提出更嚴格的要求。此外，雖然皮下給藥是PD-(L)1抑制劑的理想特性，但皮下製劑開發仍存在重大挑戰。該製劑需要在非常有限的注射量中添加相對大量的藥物，導致藥物濃度較高（超過200 mg/ml）。然而，高藥物濃度面臨藥物聚集和粘度增加以及穩定性降低的挑戰。

### 競爭格局

#### 中國

截至2019年8月31日，中國批准了五種PD-1抑制劑，即BMS的Opdivo、Merck的Keytruda、君實的拓益、信達的Tyvyt和恒瑞的艾立妥，但並無經批准的PD-L1抑制劑。截至2019年8月31日，有21種PD-(L)1抑制劑候選藥物在國家藥監局登記，其中兩種為BLA階段PD-(L)1抑制劑，有十種為處於III期臨床試驗的PD-(L)1抑制劑候選藥物，覆蓋17種適應証，主要包括NSCLC、UC、ESCC、NPC和HCC。KN035是中國首個III期臨床試驗中用於BTC的候選藥物。下表載列截至2019年8月31日中國五種經批准的PD-(L)1抑制劑的詳情。

## 行業概覽

商品名 (通用名)	公司	免疫 檢查點	適應証	治療線	批准日期	專利狀態	每單位 價格	載列於國家 報銷藥品 目錄/ 省級報銷 藥品目錄	注射途徑
Opdivo (nivolumab)	BMS	PD-1	EGFR/ALK陰性局部 晚期或轉移性NSCLC	2L	2018年6月	屬中國 註冊專利	人民幣9,260元 (100mg/10ml)	否	靜脈
Keytruda (pembrolizumab)	Merck	PD-1	不可切除或轉移性 黑色素瘤	2L	2018年6月	屬中國 註冊專利	人民幣17,920元 (100mg/4ml)	否	靜脈
			EGFR/ALK陰性轉移性 非鱗狀NSCLC	1L (結合化療)	2019年3月				
拓益 (特瑞普利單抗)	君實	PD-1	不可切除、轉移性惡性 黑色素瘤	≥2L	2018年12月	屬中國 註冊專利	人民幣7,200元 (240mg/6ml)	否	靜脈
Tyvyt (信迪利單抗)	信达	PD-1	難治性霍奇金淋巴瘤	3L	2018年12月	屬中國 註冊專利	人民幣7,840元 (100mg/10ml)	否	靜脈
艾立妥 (卡瑞利珠單抗)	恒瑞	PD-1	難治性霍奇金淋巴瘤	3L	2019年5月	屬中國 註冊專利	人民幣19,800元 (200mg)	否	靜脈

資料來源：國家藥監局、灼識諮詢報告（截至2019年8月31日）

### 美國

截至2019年8月31日，美國共有三種經批准的PD-1抑制劑，即BMS的Opdivo、Merck的Keytruda及Sanofi S.A.及Regeneron Pharmaceuticals, Inc.的Libtayo，及三種經批准的PD-L1抑制劑，即Roche的特善奇、Merck KGaA和Pfizer的Bavencio及AstraZeneca和MedImmune的Imfinzi。截至同日，共有八種PD-(L)1抑制劑候選藥物處於III期臨床試驗中，涵蓋19種適應証，主要包括食道癌、卵巢癌、前列腺癌及多發性骨髓瘤。下表載列截至2019年8月31日美國的六種經批准的PD-(L)1抑制劑的詳情。

商品名 (通用名)	公司	免疫 檢查點	適應証	治療線	批准日期	專利狀態	每單位價格	注射途徑
Opdivo (nivolumab)	BMS	PD-1	不可切除或轉移性黑色素瘤	2L	2014年12月	屬美國 註冊專利	2,830美元 (100mg/10ml)	靜脈（於臨床試驗 中為皮下給藥）
			轉移性NSCLC	2L	2015年10月			
			晚期腎細胞癌	2L	2015年11月			
			經典型霍奇金淋巴瘤	≥3L	2016年5月			
			復發性或轉移性頭頸部 鱗狀細胞癌	2L	2016年11月			
			局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2017年2月			
			MSI-H或dMMR轉移性CRC	2L	2017年8月			
			HCC	2L	2017年9月			
			轉移性SCLC	3L	2018年8月			

## 行業概覽

商品名 (通用名)	公司	免疫 檢查點	適應症	治療線	批准日期	專利狀態	每單位價格	注射途徑
Keytruda (pembrolizumab)	默沙東	PD-1	不可切除或轉移性黑色素瘤	1L	2014年9月	屬美國 註冊專利	5,010美元 (100mg/4ml)	靜脈
			轉移性NSCLC	1L (單一療法或 結合化療)	2015年10月			
			復發性或轉移性HNSCC	1L	2016年8月			
			難治性cHL	≥3L	2017年3月			
			局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2017年5月			
			不可切除或轉移性MSI-H 或dMMR實體瘤或CRC	≥3L	2017年5月			
			復發性局部晚期或轉移性 胃癌或胃食管結合部腺癌	≥3L	2017年9月			
			難治性PMBCL	3L	2018年6月			
			復發性或轉移性宮頸癌	1L	2018年6月			
			HCC	2L	2018年11月			
			局部晚期或轉移性默克爾細胞癌	1L	2018年12月			
			輔助治療伴有淋巴結轉移的 黑色素瘤	輔助	2019年2月			
			晚期RCC	1L (結合 阿西替尼)	2019年4月			
			轉移性SCLC	>2L	2019年6月			
復發性局部晚期或轉移性鱗狀 細胞癌 (食管癌)	>2L	2019年7月						
Libtayo (cemiplimab)	Regeneron Pharmaceuticals, Inc./Sanofi S.A.	PD-1	局部晚期或轉移性CSCC	2L	2018年9月	屬美國 註冊專利	9,510美元 (350mg/7ml)	靜脈
特善奇 (阿特珠單抗)	Roche/Genentech	PD-L1	局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2016年5月	屬美國 註冊專利	9,420美元 (1,200mg/20ml)	靜脈
			轉移性NSCLC	2L	2016年10月			
			EGFR/ALK陰性轉移性非鱗狀 NSCLC	1L (結合 貝伐單抗)	2018年12月			
			局部晚期或轉移性TNBC	1L (結合 化療)	2019年3月			
			廣泛期SCLC	1L (結合 化療)	2019年3月			
Bavencio (avelumab)	Merck KGaA/ Pfizer	PD-L1	轉移性默克爾細胞癌	2L	2017年3月	屬美國 註冊專利	1,680美元 (200mg/10ml)	靜脈
			局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2017年5月			
			晚期RCC	1L (結合 化療)	2019年5月			
Imfinzi (durvalumab)	AstraZeneca/ MedImmune	PD-L1	局部晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2017年5月	屬美國 註冊專利	3,780美元 (500mg/10ml)	靜脈
			不可切除III期NSCLC	2L	2018年2月			

資料來源：FDA、灼識諮詢報告 (截至2019年8月31日)

## 行業概覽

截至最後可行日期，KN035已在國家藥監局註冊BTC (III期)、MSI-H或dMMR實體癌（關鍵性II期）及胃癌（II期）和HCC（I期）的臨床試驗。有關競爭格局分析的詳情，請參閱「業務－我們的產品管線－抗PD-L1 sdAb候選藥物－KN035－競爭」。

### 中國和美國抗HER2單抗市場概覽

#### HER2過度表達癌症和抗HER2單抗

人表皮生長因子受體2 (HER2)是癌症治療的有效分子靶向藥物。事實證明，HER2蛋白過度表達在多種惡性腫瘤，尤其是乳腺癌的進展中起關鍵作用，亦與許多其他癌症類型相關，包括GC/GEJ、乳腺癌、膽囊癌、卵巢癌和結腸直腸癌。

參考免疫組織化學染色法(IHC)或熒光原位雜交(FISH)標準，腫瘤中HER2的過度表達水平可分為HER2高表達、HER2中表達及HER2低表達。發生HER2高表達的癌症預計對抗HER2單抗最敏感。下表載列HER2高表達在各種癌症類型中的發病率。

主要癌症類型的HER2高表達發病率

癌症類型	HER2高表達發病率
食道癌	15-39%
子宮內膜癌	11-35%
胃癌	7-34%
乳腺癌	15-30%
卵巢癌	5-30%
胰腺癌	2-29%
宮頸癌	1-21%
膽囊癌	9-20%
膀胱癌 <sup>(1)</sup>	5-15%
結腸癌	2-6%
肺癌	1-5%
EGFR/ALK陰性 <sup>(2)</sup>	2-10%
黑素瘤	0-5%

參考資料：OMar-N.等人 (2015年)；Rüschhoff, J.等人 (2012年)；Slamon, D.J. 等人 (2001年)；Yan, M.等人 (2014年)；Yan, M.等人 (2015年)；Iqbal, N.等人 (2014年)；Li, K.等人 (2017年)

(1) 包括尿路上皮癌。

(2) EGFR/ALK陰性肺癌患者佔肺癌患者總數的50-70%。

資料來源：灼識諮詢報告

目前全球市場上僅有兩種經批准的抗HER2單特異性抗體，即曲妥珠單抗和帕妥珠單抗。該兩種藥物均在中國及美國獲得批准。2018年，這些藥物在美國的銷售收入達到53億美元，曲妥珠單抗和帕妥珠單抗在中國的銷售收入達到9億美元。

### 中國和美國的抗HER2 BsAb市場

相比單特異性抗體，BsAb能夠透過阻斷不同的信號傳導通路，同時結合兩種不同抗原或表位，使其具有潛在的優勢。臨床試驗中的抗HER2 BsAb主要類型包括靶向治療HER2和CD3、HER2和HER3、HER2和CD137以及HER2兩個不同表位。雙特異性結合模式導致雙重癌變信號阻斷，並通過協同作用機制克服耐藥性，提升了降解腫瘤細胞表面HER2蛋白的能力，形成潛在優越的抗腫瘤療效。迄今為止，市場上尚無經批准的HER2 BsAb。

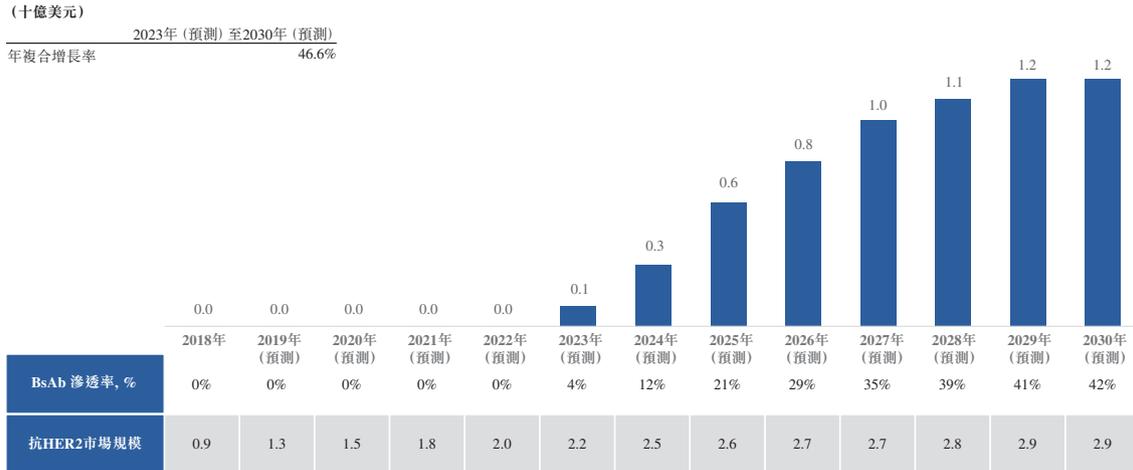
### 中國和美國抗HER2 BsAb的目標市場規模

抗HER2 BsAb市場主要受患HER2高表達癌症的目標患者人數驅動。在中國，2018年抗HER2 BsAb的估計目標患者總人數約為0.4百萬人。該估計說明了2018年HER2高表達乳腺癌和GC/GEJ（兩種經批准的抗HER2單抗適應証）的發病率，及目前正在進行臨床試驗的其他潛在HER2高表達適應証（如尿路上皮癌、膀胱癌及NSCLC）的發病率。在美國，2018年抗HER2 BsAb的目標患者總人數預計約為0.2百萬人，涵蓋患有HER2高表達乳腺癌和GC/GEJ及其他處於臨床試驗中的潛在適應証（例如卵巢癌、膀胱癌、食管癌、結腸直腸癌及NSCLC）的患者。乳腺癌及胃癌為HER2靶向療法的主要適應証，乳腺癌的HER2高表達發病率介乎15%至30%，而胃癌的有關發病率介乎7%至34%。通常，約81%的HER2過度表達乳腺癌患者及57%的HER2過度表達胃癌患者擁有低至中等HER2表達水平，這意味著新抗HER2候選藥物存在巨大的市場潛力。

## 行業概覽

下圖列示於所示期間中國抗HER2 BsAb的估計市場規模以及基本假設。2023年，中國的抗HER2 BsAb市場的總市場規模預計將達1億美元，並預計將於2030年進一步增至12億美元，2023年至2030年的年複合增長率為46.6%。

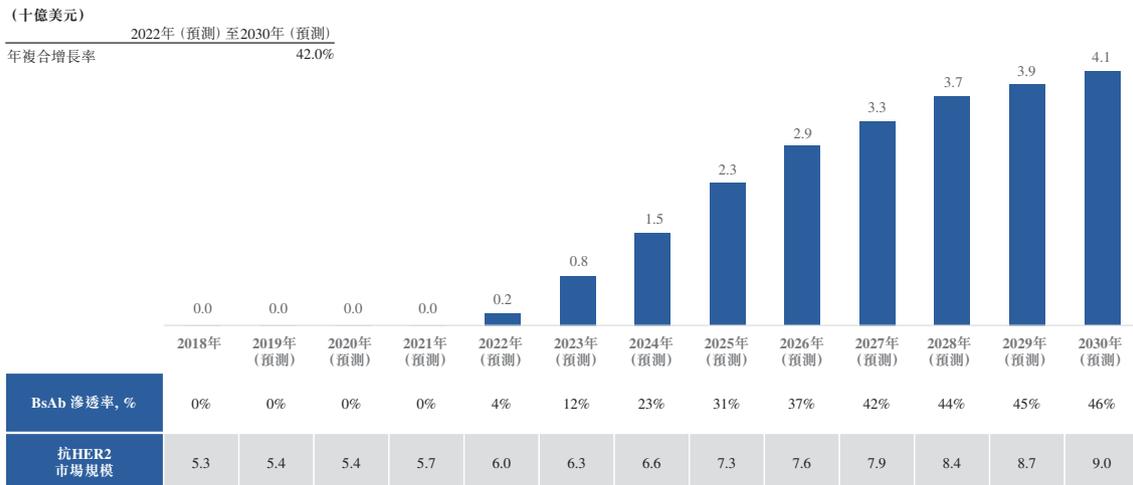
### 中國抗HER2 BsAb的市場規模



資料來源：灼識諮詢報告

下圖列示於所示期間美國抗HER2 BsAb的估計市場規模以及基本假設。2022年，美國的抗HER2 BsAb市場的總市場規模預計將達2億美元，並預計將於2030年進一步增至41億美元，2022年至2030年的年複合增長率為42.0%。

### 美國抗HER2 BsAb的市場規模



資料來源：灼識諮詢報告

- (1) 抗HER2市場規模指抗HER2單抗治療的總市場規模。抗HER2市場規模的估計考慮：(i)可以或潛在可能通過單抗治療HER2的目標患者總數，考慮到各個國家目前已批准的適應証，以及正在進行臨床試驗的潛在適應証，標籤外處方及HER2 BsAb實現的任何潛在適應証擴展均不在考慮範圍內；(ii)治療率，即抗HER2單抗估計可治癒患者數佔目標患者總數的百分比，考慮到各自基因突變比例、疾病進展、所述適應証的治療線及患者的負擔能力；(iii)每名患者的年平均成本，考慮到目前可獲得的已獲批准藥物的定價資料、患者助理計劃(PAP)及中國潛在的國家報銷藥品目錄納入情況。
- (2) 就HER2 BsAb市場規模而言，預測抗HER2市場中HER2 BsAb的滲透率時參考(i)使用HER2聯合療法進行治療的患者佔符合聯合療法適應証且使用HER2治療法進行治療的患者總數的百分比；(ii)假設HER2 BsAb涵蓋2030年假設1中提及的所有目標適應証。每名患者的HER2 BsAb年平均成本參考了可資比較的HER2治療年平均成本。
- (3) HER2 BsAb市場規模的估計是抗HER2市場規模及HER2 BsAb滲透率的乘積。在假設並無擴展適應証的情況下，抗HER2市場總規模被假定為HER2 BsAb可能潛在針對的最大可能市場規模。
- (4) 考慮到目前的臨床試驗資料、過往的藥物開發持續時間及目前市場上抗HER2單抗的臨床結果，HER2 BsAb預計將於2023年及2022年分別於中國及美國推出。

### 市場驅動因素和趨勢

抗HER2 BsAb市場的主要市場驅動因素和趨勢包括：

- *乳腺癌和胃癌以外的適應証範圍擴大。*目前的抗HER2單抗僅經批准用於HER2高表達乳腺癌和GC/GEJ。然而，多種癌症類型具有HER2高表達高發病率，如子宮內膜癌、宮頸癌、尿路上皮癌和膀胱癌、卵巢癌、結腸直腸癌和肺癌，目前還沒有獲批准的HER2靶向療法用於治療這些癌症，表明存在大量未滿足需求。
- *聯合療法。*試驗觀察到，單一藥物很難滅活腫瘤細胞上大量的HER2蛋白，包含HER2靶向藥物的聯合療法應時而生。事實證明，曲妥珠單抗、帕妥珠單抗及化療的聯合療法可改善確診患有HER2高表達轉移性乳腺癌的女性的總生存獲益，並且已成為美國的護理標準。HER2過度表達癌症生物學和耐藥機制研究逐步增多，臨床試驗正在廣泛研究HER2靶向藥物的聯合療法，包含BsAb與化學治療劑、PD-(L)1抑制劑等腫瘤藥物、內分泌療法，以及pan-HER和HER2酪氨酸激酶抑制劑等新型抗HER2藥劑。截至2019年8月31日，美國約有57%的抗HER2 BsAb臨床試驗採用聯合療法。

- 未開發的HER2中低表達水平癌症患者群體。具有HER2中低表達水平的約66%的乳腺癌患者和24%的胃癌患者，不適合接受當前獲得批准的HER2靶向療法。抗HER2 BsAb，尤其是靶向治療HER2兩個不同表位的抗HER2 BsAb，可能較現有抗HER2腫瘤單抗具有可比擬或可能更好的安全特性以及更好且更長的耐受性反應。這使得抗HER2單抗有可能治療具有HER2中低表達水平的HER2過度表達適應証患者。

### 准入門檻

對於抗HER2 BsAb，主要挑戰之一是選擇適當的HER2表達相關信號傳導通路，這不僅會產生協同效應，亦可從改善的藥物分佈或差異化功能中誘導出其他潛在的裨益。此外，由於當前的抗HER2 BsAb候選藥物通常選擇非對稱形式，因此基於成熟的不對稱Fc平台（經驗證可進行商業規模的製造，並且具有適用於該平台的穩健CMC流程）開發有利的CMC特性亦可能會成為一項重大挑戰。此外，抗HER2 BsAb的開發面臨與其他BsAb相同的科學和工程挑戰，包括難以匹配提出的作用機制和預期的臨床應用，以及由新藥性質引起的潛在更高風險。請參閱「－中國及美國免疫檢查點抑制劑市場概覽－中國和美國的抗PD-(L)1/CTLA-4 BsAb市場概覽－准入門檻」。

### 競爭格局

#### 中國

在中國，截至2019年8月31日，有若干抗HER2 BsAb候選藥物處於臨床試驗階段。此外，曲妥珠單抗經批准作為HER2高表達乳腺癌和GC/GEJ的單一療法或聯合療法的一部分。結合或不結合化療使用曲妥珠單抗是中國HER2高表達轉移性乳腺癌的一級護理標準。由於帕妥珠單抗僅獲准作為治療HER2高表達早期乳腺癌的由曲妥珠單抗及化學療法作為輔助或新輔助治療的聯合療法的一部分，故其不能單獨使用。截至2019年8月31日，中國有16種抗HER2單特异性抗體候選藥物處於臨床試驗階段，其中十種處於III期臨床試驗或後期階段。於該等後期候選藥物中，七種為曲妥珠單抗或帕妥珠單抗生物類似物。中國抗HER2 BsAb的競爭格局概要列示如下。

## 行業概覽

### 在中國經批准的抗HER2單特異性抗體

商品名 (通用名)	公司	靶點	適應証	治療線	批准日期	專利狀態	每單位價格	載列於國家 報銷藥品 目錄/ 省級報銷 藥品目錄	注射途徑
帕羅嘉 (帕妥珠單抗)/ 曲妥珠單抗 <sup>(1)</sup>	Roche	HER2/HER2	HER2高表達早期 乳腺癌	輔助 (結合化療)	2018年12月	屬中國 註冊專利	人民幣18,800元 (420mg/14ml)	否	靜脈 (於臨床 試驗中為 皮下給藥)
			HER2高表達早期乳腺癌	新輔助治療 (結合化療)	2019年8月				
赫賽汀 (曲妥珠單抗)	Roche	HER2	HER2高表達轉移性 乳腺癌	2L	2002年9月	屬中國 註冊專利	人民幣7,600元 (440mg)	國家報銷藥品 目錄	靜脈 (於臨床 試驗中為 皮下給藥)
				1L (結合化療)					
			HER2高表達乳腺癌	2L	2008年12月				
			HER2高表達轉移性 GC/GEJ	1L (結合化療)	2012年10月				

(1) 指帕羅嘉結合任何通用名為曲妥珠單抗的藥物。

### 中國抗HER2 BsAb候選藥物

候選藥物名稱	公司	靶點	適應証	臨床階段	首次發佈日期	注射 途徑
KN026	Alphamab	HER2/	HER2過度表達GC/GEJ	II期	2019年5月	靜脈
		HER2	HER2高表達乳腺癌、GC/GEJ	I期	2018年8月	
MBS301	北京天廣實生物技術 股份有限公司	HER2/ HER2	HER2高表達 乳腺癌、GC	I期	2019年3月	靜脈
M802	武漢友芝友生物製藥 有限公司	HER2/ CD3	HER2高表達實體瘤	I期	2018年7月	靜脈

## 行業概覽

### 中國抗HER2單特異性抗體候選藥物 (III期或後期) <sup>(3)</sup>

候選藥物名稱	公司	靶點	適應証	臨床階段	首次發佈日期	注射途徑
帕羅嘉 (帕妥珠單抗) / 曲妥珠單抗 <sup>(1)</sup>	Roche	HER2/HER2	HER2高表達GC	III期	2014年4月	靜脈
			HER2高表達GC/GEJ	III期	2014年4月	
			HER2高表達乳腺癌	III期	2015年3月	
赫賽汀 (曲妥珠單抗) / 帕妥珠單抗 <sup>(2)</sup>		HER2/HER2	HER2高表達乳腺癌	III期	2016年2月	靜脈
帕羅嘉 (帕妥珠單抗)		HER2	HER2高表達乳腺癌	III期	2015年1月	靜脈

(1) 其指帕羅嘉結合任何通用名為曲妥珠單抗的藥物。

(2) 試驗涉及赫賽汀結合任何通用名為帕妥珠單抗的藥物。

(3) 該表格不包括曲妥珠單抗或帕妥珠單抗的生物類似物候選藥物。

資料來源：國家藥監局、灼識諮詢報告 (截至2019年8月31日)

### 美國

在美國，截至2019年8月31日，有諸多抗HER2 BsAb候選藥物處於臨床試驗中。截至同日，曲妥珠單抗和帕妥珠單抗是兩種最常使用的抗HER2單特異性抗體。除中國批准的適應証外，由曲妥珠單抗、帕妥珠單抗加化療的聯合療法亦於美國經批准作為HER2高表達轉移性乳腺癌的一線治療及作為HER2高表達早期乳腺癌的新輔助治療。該聯合療法已成為美國HER2高表達轉移性乳腺癌的一級護理標準。截至2019年8月31日，美國有24種抗HER2單特異性抗體處於臨床試驗階段，其中四種處於III期臨床試驗或BLA階段。於該等後期候選藥物中，兩種為曲妥珠單抗或帕妥珠單抗生物類似物。以下列示美國抗HER2 BsAb競爭格局的概要。

## 行業概覽

### 在美國經批准的抗HER2單特異性抗體<sup>(2)</sup>

商品名 (通用名)	公司	靶點	適應証	治療線	批准日期	專利狀態	每單位價格	注射途徑
帕羅嘉 (帕妥珠單抗)/ 曲妥珠單抗 <sup>(1)</sup>	Roche	HER2/ HER2	HER2 高表達乳腺癌	1L (結合化療)	2012年6月	屬美國 註冊專利	5,370美元 (420mg/14ml)	靜脈 (於臨床試驗中 為皮下給藥)
			HER2 高表達乳腺癌	新輔助治療 (結合化療)	2013年9月			
			HER2 高表達早期乳腺癌	輔助 (結合化療)	2017年12月			
赫賽汀 (曲妥珠單抗)	Roche	HER2	HER2 高表達轉移性 乳腺癌	1L (結合化療) ≥2L	1998年9月	屬美國 註冊專利	4,780美元 (440mg)	靜脈及皮下
			HER2 高表達乳腺癌	輔助 (單藥或 結合化療)	2006年11月			
			HER2 高表達GC/GEJ	1L (結合化療)	2010年10月			

(1) 指帕羅嘉結合任何通用名為曲妥珠單抗的藥物。

(2) 該表不包括曲妥珠單抗或帕妥珠單抗的生物類似物候選藥物。

### 美國抗HER2 BsAb候選藥物

候選藥物名稱	公司	靶點	適應証	臨床 階段	首次 發佈日期	注射途徑
ZW25	Zymeworks	HER2/ HER2	HER2高表達GEJ HER2高表達癌症	II期 I期	2019年4月 2016年9月	靜脈
		HER2	HER2高表達癌症	I期	2016年9月	
KN026	Alphamab	HER2/HER2	HER2高表達乳腺癌、GC/GEJ	I期	2019年2月	靜脈
MCLA-128	Merus	HER2/HR3	乳腺癌	II期 (結合 曲妥珠單抗)	2017年10月	靜脈
HER2 BATs	Merck	HER2/CD3	乳腺癌	I/II期 (結合 pembrolizumab)	2016年9月	靜脈
PRS-343	Pieris Pharmaceuticals	HER2/CD137	HER2高表達乳腺癌、GC、膀 胱癌、實體瘤	I期 (結合 阿特殊單抗)	2018年8月	靜脈
			HER2高表達乳腺癌、GC、膀 胱癌、實體瘤	I期	2017年11月	
GBR 1302	Glenmark Pharmaceuticals, Ltd	HER2/ CD3	乳腺癌 HER2高表達實體瘤	I/II期 I期	2019年6月 2016年7月	靜脈
		HER2/ CD3	HER2高表達實體瘤	I期	2016年7月	
BTRC4017A	Roche	HER2/CD3	實體瘤	I期	2018年2月	靜脈

## 行業概覽

### 美國抗HER2單特异性抗體候選藥物 (III期或後期)<sup>(2)</sup>

候選藥物名稱	公司	靶點	適應証	臨床階段	首次發佈日期	注射途徑
帕羅嘉 (帕妥珠單抗)/曲妥珠單抗 <sup>(1)</sup>	Roche	HER2/ HER2	HER2高表達乳腺癌 HER2高表達GC/GEJ	III期 ----- III期	2007年12月 ----- 2013年1月	靜脈
MGAH22 (瑪格妥昔單抗)	MacroGenics, Inc.	HER2	HER2高表達乳腺癌	III期	2015年7月	靜脈

(1) 指帕羅嘉結合任何通用名為曲妥珠單抗的藥物。

(2) 該表不包括曲妥珠單抗或帕妥珠單抗的生物類似物候選藥物。

資料來源：FDA、灼識諮詢報告 (截至2019年8月31日)

有關抗HER2 BsAb候選藥物及聯合療法的競爭格局分析的詳情，請參閱「業務－我們的產品管線－抗HER2 BsAb候選藥物－KN026－競爭」。

### 中國CTLA-4-Fc融合蛋白市場

癌症治療是一個複雜的過程，可能導致各種TEAE，包括不良免疫反應。儘管該等不良免疫反應發生概率較低，但由於許多接受治療的癌症患者的身體狀況較差，故該等反應通常會引致高死亡率，因此需要立竿見影的有效療法。漸進性減量使用皮質類固醇是治療低嚴重性不良免疫反應的標準療法。就皮質類固醇無法充分治療的嚴重不良免疫反應而言，建議使用其他免疫抑制藥物。目前在中國，有大量不同的免疫抑制候選藥物處於臨床開發中。該等候選藥物可能影響不同類型的免疫細胞，理論上有可能控制腫瘤治療中發生的不良免疫反應。CTLA-4-Fc融合蛋白是一種免疫抑制藥物，在T細胞活化的早期階段發揮作用，因此可實現免疫反應的有效全域下調。因此，CTLA-4-Fc融合蛋白有可能成為腫瘤治療的輔助治療手段，以減輕治療引起的免疫失調，如(i)採用免疫檢查點抑制劑療法治療的患者出現的irAE；(ii)由於若干細胞療法 (CAR-T及TCR-T) 以及CD3激動劑釋放大量的細胞因子引起的嚴重細胞因子釋放綜合征(CRS)；及(iii)白血病治療期間的移植物抗宿主病。灼識諮詢估計，中國約有100,000名患者患有上述免疫失調且並未得到有效治療。

此外，CTLA-4-Fc融合蛋白已在國外經過臨床驗證，用於治療RA、特發性關節炎、銀屑病關節炎和腎移植術後排斥反應的預防。在中國，RA及腎移植術後排斥反應的預防是目前臨床試驗中正在研究的適應証，可能於不久的將來出現一個具吸引力的CTLA-4-Fc融合蛋白市場。

### 中國RA藥物市場概覽

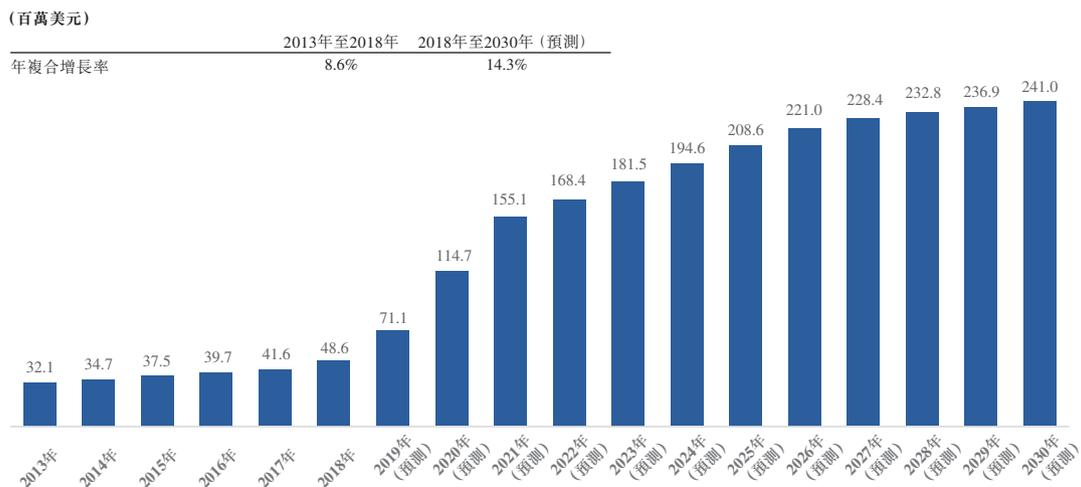
RA是一種慢性全身炎症性自身免疫性疾病，其特徵為關節疼痛、腫脹、僵硬和變形。RA的發病率約為中國總人口的0.4%。2018年，中國RA患者人數達到5.3百萬人，預計2030年將進一步增加到5.6百萬人。RA嚴重影響患者的生活質量，並給患者帶來巨大的醫療負擔。

### 中國TNF- $\alpha$ 抑制劑難治性RA目標市場

腫瘤壞死因子alpha或TNF- $\alpha$  抑制劑是RA治療中最常用的生物製劑。TNF- $\alpha$  被認為是一種主要的促炎性細胞因子，影響免疫反應的各個方面，並引發自身免疫性及免疫介導性紊亂，如RA。因此，TNF- $\alpha$  抑制劑被開發用於抑制身體對TNF- $\alpha$  的自然反應。目前中國已有多種獲批的TNF- $\alpha$  抑制劑，該等抑制劑在療效上類似，但在臨床藥代動力學及動力學特徵上有明顯差異。與傳統上用於治療大多數炎症性疾病的非特異性免疫抑制劑相比，彼等提供了針對性的策略。用於RA治療的TNF- $\alpha$  抑制劑市場規模從2013年的63百萬美元強勁增長至2018年的1億美元，2013年至2018年的年複合增長率為8.6%，預計從2018年起進一步增長至2030年的5億美元，年複合增長率為14.3%。

然而儘管如上所述，但若干患者可能會對TNF- $\alpha$  抑制劑反應不充分或出現抗藥性。約10%至30%的患者對TNF- $\alpha$  抑制劑完全無反應，約23%至46%的患者隨時間推移失去反應，導致約50%接受TNF- $\alpha$  抑制劑治療的患者發展為TNF- $\alpha$  難治性RA，因而需要採用替代療法。2018年，該等患者於中國的人數估計為3.2百萬人。下圖載列於所示期間中國TNF- $\alpha$  抑制劑難治性RA市場的目標市場規模。

### 中國TNF- $\alpha$ 抑制劑難治性RA目標市場



## 行業概覽

- (1) TNF- $\alpha$  抑制劑難治性RA目標市場規模假定為TNF- $\alpha$  抑制劑市場規模的某個百分比。目標患者的總人數、治療率及每名患者的年平均成本假定與TNF- $\alpha$  抑制劑市場相同。TNF- $\alpha$  抑制劑市場規模的預期百分比經計及TNF- $\alpha$  無反應及喪失反應的百分比。
- (2) 就TNF- $\alpha$  抑制劑市場而言，市場預測考慮了所有符合條件接受TNF- $\alpha$  抑制劑治療的RA患者。已考慮目前所有在中國獲批准的TNF- $\alpha$  抑制劑。
- (3) 由於被納入國家報銷藥品目錄及生物類似物項目，RA患者的治療率預期將有所增加，而TNF- $\alpha$  抑制劑的年平均成本預期將有所下降。

資料來源：灼識諮詢報告

### 競爭格局

在中國，目前雅美羅（IL-6抑制劑）是唯一獲批准用於治療中度或重度活動性RA及對TNF- $\alpha$  抑制劑反應不佳患者的生物製劑藥物。目前有兩種CTLA-4-Fc融合蛋白候選藥物正在開發中，即Alphamab的KN019和BMS的阿巴西普。此外，中國目前也有許多其他可能滿足TNF- $\alpha$  抑制劑難治性RA患者需求的候選藥物正在臨床開發中。中國TNF- $\alpha$  抑制劑難治性RA患者的藥物及候選藥物的競爭格局概要載列如下。

#### 中國用於TNF- $\alpha$ 抑制劑難治性RA的經批准生物製劑

商品名 (通用名)	公司	靶點	批准日期	專利狀態	每單位價格	載列於國家 報銷藥品 目錄／省級 報銷藥品目錄	注射途徑
雅美羅（托珠單抗）	Roche	IL-6	2013年3月	非中國 註冊專利	人民幣830元 (80mg/4ml)	省級報銷 藥品目錄	靜脈

#### 中國用於TNF- $\alpha$ 抑制劑難治性RA的生物製劑候選藥物（III期或後期）

候選藥物名稱	公司	靶點	臨床階段	首次 發佈日期	注射途徑
阿巴西普	江蘇先聲藥業有限公司／BMS	B7	BLA	2018年7月	皮下
RC18	榮昌生物製藥（煙台）有限公司	BLyS/APRIL	III期	2016年11月	皮下
托珠單抗	Roche	IL-6	III期	2017年3月	皮下
SM03	深圳龍瑞藥業有限公司	CD22	III期	2017年12月	靜脈
HLX01	上海復宏漢林生物技術股份有限公司	CD20	III期	2018年8月	靜脈
BAT1806	百奧泰生物製藥股份有限公司	IL-6	III期	2019年2月	靜脈

## 行業概覽

候選藥物名稱	公司	靶點	臨床階段	首次 發佈日期	注射途徑
CMAB806	金宇生物技術股份有限公司	IL-6	III期	2019年4月	靜脈
rhIL-1Ra	長春生物製品研究所 有限責任公司	IL-1	III期	2019年4月	皮下
LZM008	Livzon Biologics, Ltd.	IL-6	III期	2019年5月	靜脈

資料來源：國家藥監局、灼識諮詢報告 (2019年8月31日)

由於各靶點代表特定的作用機理且具有治療特定RA患者群的潛在優勢，故該等藥物／候選藥物乃因其靶點不同而有所不同。雖然並無對該等靶點進行頭對頭比較，但是與IL6、CD20及CD22的下游階段信號抑制相比，CTLA-4-Fc融合蛋白有望具有更好的療效。CTLA-4-Fc融合蛋白於RA致病級聯的早期階段抑制T細胞活化。請參閱「業務－我們的產品管線－CTLA-4融合蛋白候選藥物－KN019－競爭」。

中國尚無獲批的CTLA-4-Fc融合蛋白。全球有兩種獲批的CTLA-4-Fc融合蛋白，即BMS的Nulojix (貝拉西普) 及Orencia (阿巴西普)。Orencia目前獲批准用於RA、特發性關節炎及銀屑病關節炎。Nulojix是Orencia的改進版本，目前獲批准用於腎移植術後排斥反應的預防。由於融合蛋白結構中複雜的糖基化，確保CTLA-4-Fc融合蛋白各批次的蛋白質質量保持一致十分困難，進而影響彼等的療效及安全性。KN019是中國唯一與貝拉西普氨基酸序列相同的CTLA-4-Fc融合蛋白候選藥物，因此預期在RA治療上較阿巴西普具有更好的療效及安全性。請參閱「業務－我們的產品管線－CTLA-4融合蛋白候選藥物－KN019－競爭」。