

行業概覽

本節及本文件其他章節所載資料和統計數據乃摘錄自各種政府官方出版物、公開市場研究以及其他獨立供應商來源。此外，我們亦委託弗若斯特沙利文編製了《弗若斯特沙利文報告》，一份有關[編纂]的獨立行業報告。我們相信，本節及本文件其他章節當中的資料均來自適當來源，並且我們在摘錄和轉載此類資料時已採取合理的謹慎措施。我們並無理由相信此類資料是虛假或具誤導性的，或者遺漏了任何事實使此類資料變為虛假或具誤導性。我們、聯席保薦人、[編纂]、[編纂]、[編纂]、[編纂]及彼等各自的董事和顧問或參與[編纂]的任何人士或有關方（弗若斯特沙利文除外）均未獨立核證過該等來自官方和非官方來源的資料，對其準確性亦不發表任何聲明。因此，本節所載來自官方和非官方來源的資料可能不盡準確，閣下不應過分依賴該等資料。董事經合理查詢後確認，自弗若斯特沙利文報告日期以來，市場資料未出現任何可能對本節所載資料造成限制、使之自相矛盾或對其產生重大影響的不利變化。

1. 全球及中國生物製劑市場概述

1.1 概覽

生物製劑是可在人體中複製天然物質（例如酶、抗體或激素）的藥品。生物製劑的主要類型包括單克隆抗體（「單抗」）、重組蛋白、疫苗以及基因和細胞療法。全球及中國生物製劑市場於過往數年經歷了快速增長，並如下圖所示，預計將在不久將來繼續大幅增長。

全球及中國生物製劑市場規模（2014年至2030年（預測））



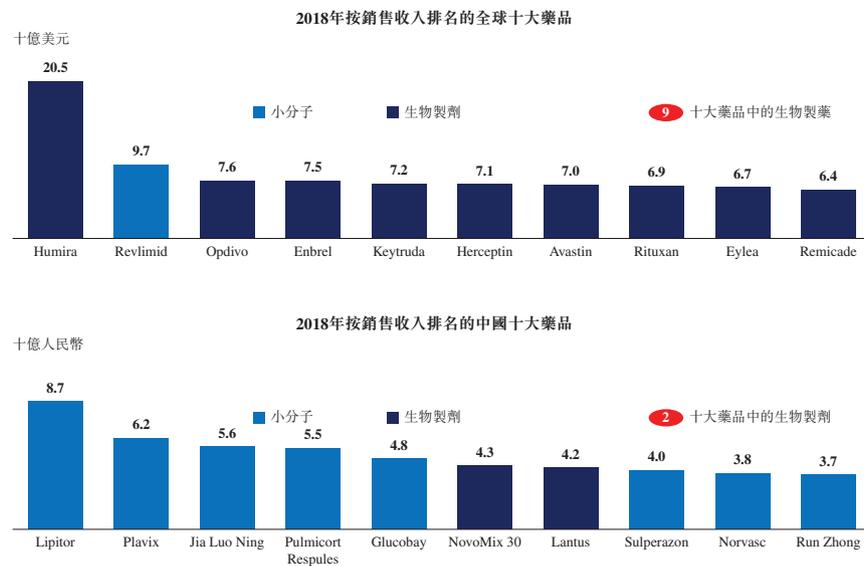
資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

值得注意的是，中國生物製劑市場近年的增長已超越全球生物製劑市場，此增長受一連串因素驅動，包括有利的監管環境及政府的支持性政策、生物療法及定製療法取得良好進展、生物製劑變得更易於負擔及獲取以及生物療法的適應症範圍更廣。

儘管近年來中國生物製劑市場急速增長，生物製劑在中國市場的滲透率仍然較低。在眾多藥品當中，生物製劑仍有巨大潛力，可於中國佔取更多市場份額。下圖列示2018年全球及中國最暢銷的十種藥物。儘管全球最暢銷的十種藥物中有九種為生物製劑，惟中國最暢銷的十種藥物中僅有兩種為生物製劑，顯示中國生物製劑市場仍有巨大增長及擴展空間。

全球及中國十大藥品比較



資料來源：年度報告及弗若斯特沙利文分析

1.2 單克隆抗體

根據弗若斯特沙利文的資料，單克隆抗體為整體生物製劑市場中最大的分部之一，按銷售收入計，於2018年佔全球生物製劑市場的55.3%。

行業概覽

於2018年，全球最暢銷的十種藥物中有九種為單抗，包括兩種融合蛋白。2018年十大暢銷單抗的全球總收入為820億美元。下表分別列示2018年全球及中國按銷售收入排名的十大暢銷單抗。

2018年按銷售收入排名的全球十大暢銷單抗

序號	品牌名稱	INN	標靶	主要適應症	發起人	銷售收入 (十億美元)
1	Humira	Adalimumab	TNF- α	RA、PsA、AS	艾伯維/衛材	20.5
2	Opdivo	Nivolumab	PD-1	黑色素瘤、NSCLC	百時美施貴寶/ 小野製藥	7.6
3	Enbrel	Etanercept	TNF- α	RA、PsA、AS	輝瑞/安進/ 武田	7.5
4	Keytruda	派姆單抗	PD-1	黑色素瘤、NSCLC、HNSCC	默沙東	7.2
5	Herceptin	Trastuzumab	HER-2	HER-2型乳癌/GC	羅氏	7.1
6	Avastin	Bevacizumab	VEGF-A	CRC、NSCLC	羅氏	7.0
7	Mabthera/ Rituxan	Rituximab	CD20	NHL、CLL、RA	羅氏	6.9
8	Eylea	Affibercept	VEGF-A	新血管性wAMD	再生元/拜耳/ 參天	6.8
9	Remicade	Infliximab	TNF- α	CD、RA	強生公司/默克/ 三菱	6.4
10	Stelara	Ustekinumab	IL-12/IL-23	銀屑病、PsA、CD	強生公司	5.2

2018年按銷售收入排名的中國十大暢銷單抗

序號	品牌名稱	INN	標靶	主要適應症	發起人	銷售收入 (人民幣百萬元)
1	Herceptin	Trastuzumab	HER-2	HER-2型乳癌/GC	羅氏	3,227.3
2	Avastin	Bevacizumab	VEGF-A	轉移性CRC	羅氏	3,187.1
3	Mabthera	Rituximab	CD20	NHL、CLL、RA	羅氏	2,522.0
4	益賽普	Etanercept	TNF- α	RA、PsA、AS	三生國建	1,208.0
5	Lucentis	Ranibizumab	VEGF-A	wAMD	諾華	1,088.1
6	朗沐	Conbercept	VEGF-A	wAMD	康宏藥業	959.5
7	Erbix	Cetuximab	EGFR	轉移性CRC	默克	793.5
8	Opdivoxi	Nivolumab	PD-1	NSCLC	百時美施貴寶	526.3
9	泰欣生	Nimotuzumab	EGFR	NPC	百泰生物	489.1
10	Keytruda	派姆單抗	PD-1	黑色素瘤、NSCLC	默沙東	430.0

縮寫：AS = 強直性脊柱炎；CD = 克隆氏症；CD20 = 分化簇20；CLL = 慢性淋巴細胞性白血病；CRC = 結直腸癌；EGFR = 表皮生長因子受體；GC = 胃癌；HER-2 = 人類表皮生長因子受體2；IL-12 = 白細胞介素-12；IL-23 = 白細胞介素-23；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；NPC = 鼻咽癌；NSCLC = 非小細胞肺癌；PD-1 = 細胞程式死亡蛋白-1；PsA = 銀屑病關節炎；RA = 類風濕性關節炎；TNF- α = 腫瘤壞死因子- α ；VEGF-A = 血管內皮生長因子-A；wAMD = 濕性老年性黃斑病變

行業概覽

附註：1. Enbrel為融合蛋白，當中包括與人類免疫球蛋白G的Fc區段連結的人類75 kD(p75)腫瘤壞死因子受體(TNFR)的胞外配體結合部位。部分人認為益賽普是依那西普(Enbrel)的生物相似藥，因為益賽普與Enbrel的胺基酸序列相同，且經深入分析其結構及功能，顯示其與Enbrel高度相似。

資料來源：年度報告、弗若斯特沙利文報告

2. 全球及中國腫瘤免疫治療市場

2.1 腫瘤免疫治療法之概況

腫瘤免疫治療法(包括檢查點抑制劑、治療性癌症疫苗、細胞因子及細胞療法)在過去數年革新了癌症治療。腫瘤免疫治療法的功效和安全性仍有改善空間，全球各地正不斷致力進行研發工作，目標是研究新型免疫性腫瘤標靶的特性以及探索聯合療法。

2.2 中國及美國市場的最常見癌症類型

中國及美國癌症患者人數眾多，彼等或可受益於腫瘤免疫治療法。下表列示按每年新症數目計2018年中國及美國的十大癌症患者人數(兩者存在區別)，預計2018年至2030年將分別按2.9%及1.8%的複合年增長率增加。

中國及美國按宗數計的十大癌症類型(以千宗計)

中國			美國		
癌症類型	2018年	2030年	癌症類型	2018年	2030年
肺癌	867.5	1,225.5	乳癌	268.7	302.7
GC	442.3	613.8	肺癌	234.0	302.0
CRC	426.7	598.8	前列腺癌	164.5	218.9
肝癌	400.2	526.0	CRC	140.3	176.5
乳癌	320.7	373.2	皮膚癌	99.6	127.7
甲狀腺癌	315.5	603.8	淋巴癌	83.2	101.8
食道癌	271.6	383.9	膀胱癌	81.2	104.2
子宮頸癌	115.7	125.6	腎癌	65.3	79.1
CNS	112.8	138.1	子宮體癌	63.2	82.3
胰臟癌	104.9	152.2	白血病	60.3	56.6

縮寫：CNS = 中樞神經系統、GC = 胃癌、CRC = 結直腸癌

附註：1.就本表而言，頭頸部癌(包括唇、口腔、鼻咽、喉等)並不未被列入此表為一種綜合癌症類型。

2.於2018年美國約有13,200宗宮頸癌新病例，預期於2030年前增加至14,500宗。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

癌症患者的五年存活率因類型和國家而異。下表列示在中國和美國按癌症類型劃分的癌症患者的存活率情況。根據在中國（2012年至2015年）和美國（2009年至2015年）進行的一項調查，中國患者的五年存活率整體落後於美國。

中國及美國按癌症類型劃分的五年存活率

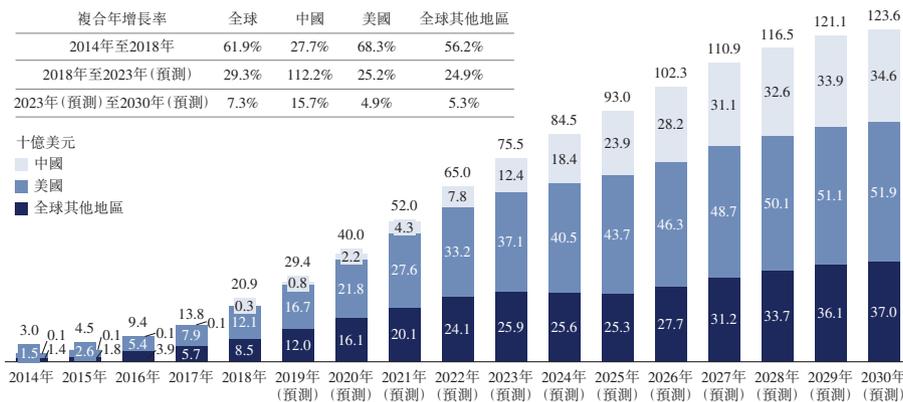
	甲狀腺癌	乳癌	膀胱癌	腎癌	前列腺癌	子宮頸癌	喉癌	直腸癌	結直腸癌	胃癌	口腔癌	鼻咽癌	皮膚黑色素瘤	卵巢癌	淋巴瘤	胃癌	食道癌	腦癌	白血病	肺癌	肝癌	胰腺癌
中國	84.3%	82.0%	72.9%	69.8%	66.4%	59.8%	57.7%	56.9%	55.2%	50.4%	45.5%	45.1%	39.1%	37.2%	35.1%	30.3%	26.7%	25.4%	19.7%	12.1%	7.2%	
美國	98.2%	89.9%	77.1%	74.8%	98.0%	65.8%	60.3%	64.4%	95.2%	65.3%	61.6%	92.2%	47.6%	73.5%	31.5%	19.9%	32.9%	62.7%	19.4%	18.4%	9.3%	

資料來源：NIH、CDC、NCCR、弗若斯特沙利文報告

2.3 腫瘤免疫治療法的市場規模

儘管不同的癌症病人群體存在差異，全球腫瘤免疫治療法市場規模預計將繼續在中國國內外大幅增長。下圖顯示美國、中國及全球其他地區（「全球其他地區」）過去及將來預測的免疫療法市場規模。

腫瘤免疫治療法市場規模



資料來源：弗若斯特沙利文報告

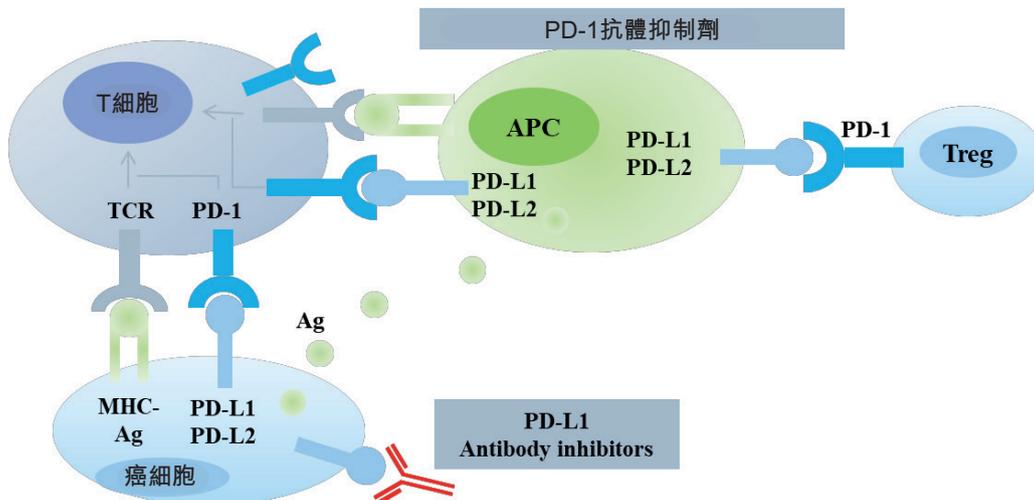
行業概覽

2.4 主要腫瘤免疫治療法

因應現時已知及可預見的未來市場潛力，全球各地正大規模進行研發工作，務求在各種標靶和療法以外，發掘和探索不同的免疫抗體藥物標靶及組合。目前，已發現並成功研發，且最常獲處方和最有效的單治療劑腫瘤免疫治療抗體療法為PD-(L)1及CTLA-4單克隆抗體。除了PD-(L)1及CTLA-4，臨床試驗亦發現多個其他免疫檢查點，如LAG-3、TIM-3及TIGIT。該等免疫檢查點與在T細胞表達的受體PD-1及CTLA-4屬同一類別，在調節免疫力的不同方面顯示出獨有功能。對該等免疫檢查點的特殊功能加深理解，將有助於針對該等免疫檢查點的療法的合理臨床應用。

2.4.1 PD-(L)1抗體

抗PD-(L)1療法已證明療效顯著，安全性尚可。下圖說明的PD-(L)1抗體作用機制。



附註：

一般而言，主要組織相容性複合體(MHC)可與抗原(Ag)結合，並呈現在細胞表面上供合適的T細胞辨識。T細胞受體(TCR)識別MHC分子在抗原呈遞細胞(APC)表面呈現的抗原。TCR結合MHC表位複合物可產生訊號傳送到細胞核，從而引發免疫應答。

PD-1是T細胞表面的一種蛋白質，也是被稱為「免疫檢查點」的蛋白質之一。PD-1的正常功能是，當一個正常細胞表面某些稱為PD-1配體1(PD-L1)或PD-1配體2(PD-L2)的蛋白質與該細胞結合時，阻止T細胞介導免疫應答攻擊體內的正常細胞。

若干癌細胞能表達大量的PD-L1和PD-L2以誘導與T細胞的PD-1結合，從而幫助癌細胞逃避T細胞攻擊。PD-(L)1抗體與PD-1或PD-L1結合，並阻斷PD-1與PD-L1及／或PD-L2結合，從而阻止T細胞上的PD-1與癌細胞上的PD-L1及／或PD-L2相結合，使T細胞殺死癌細胞。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

在全球，目前有三種針對17種癌症適應症的PD-1單抗獲FDA批准，有三種針對六種癌症適應症的PD-L1單抗獲批准。中國現時有六種獲NMPA批准的PD-1單抗及1種PD-L1單抗。下表顯示該等獲批准的PD-(L)1抗體自批准日起至2018年的全球銷售收入。

FDA批准的PD-(L)1抗體全球銷售(百萬美元)

	生產商 ⁽⁵⁾	美國售價 (美元)	美國醫療 報銷情況	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	
PD-1抗體	Opdivo (nivolumab)	百時美施貴寶	~6,900/240毫克	有	20	997	4,676	5,753	7,572
	Keytruda (派姆單抗)	默沙東	~10,000/200毫克	有	55	566	1,402	3,809	7,171
	Libtayo (cemiplimab) ⁽¹⁾	再生元/賽諾菲	~9,500/350毫克	有	-	-	-	-	15
PD-L1抗體	Tecentriq (阿特朱單抗) ⁽²⁾	基因泰克(羅氏)	~6,700/840毫克	有	-	-	160	486	789
	Bavencio (avelumab) ⁽³⁾	默克集團/輝瑞	~1,700/200毫克	有	-	-	-	24	82
	Imfinzi (durvalumab) ⁽⁴⁾	阿斯利康	~3,800/500毫克	有	-	-	-	19	633

按地理區域劃分的FDA批准的PD-(L)1抗體全球銷售明細(百萬美元)

類別	藥物	2014年			2015年			2016年			2017年			2018年		
		其他		美國	其他		美國	其他		美國	其他		美國	其他		美國
		美國	中國		國家	美國		中國	國家		美國	中國		國家	美國	
PD-1抗體	Opdivo (nivolumab)	1	0	19	823	0	174	2,664	0	2,012	3,102	0	2,651	4,239	63	3,270
	Keytruda (派姆單抗)	48	0	7	393	0	173	792	0	610	2,309	0	1,500	4,150	72	2,949
	Libtayo (cemiplimab) ⁽¹⁾	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	0	0
PD-L1抗體	Tecentriq (阿特朱單抗) ⁽²⁾	-	-	-	-	-	-	156	0	4	463	0	32	480	0	309
	Bavencio (avelumab) ⁽³⁾	-	-	-	-	-	-	-	-	-	沒有提供 ⁽⁶⁾	0	沒有提供 ⁽⁶⁾	82	沒有提供 ⁽⁶⁾	0
	Imfinzi (durvalumab) ⁽⁴⁾	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19	0	0	564	0	69

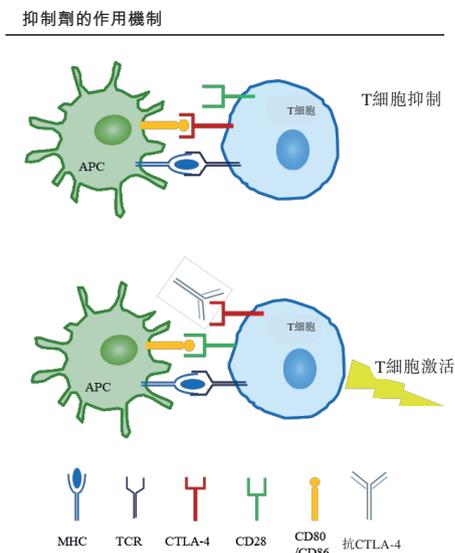
行業概覽

附註：1.2014年至2017年收入數據不詳。Libtayo於2018年9月獲得FDA銷售許可。2.2014年至2015年收入數據並不適用。Tecentriq於2016年5月獲得FDA銷售許可。3.2014年至2016年收入數據不詳。Bavencio於2017年5月獲得FDA銷售許可。4. 2014年至2016年收入數據不詳。Imfinzi於2017年5月獲得FDA銷售許可。5.就上述藥物在中國的銷售而言，該等生產商並無中國合資夥伴。6. 數據尚未公開披露，故沒有提供。

資料來源：年度報告、弗若斯特沙利文報告

2.4.2 CTLA-4抗體

Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4(CTLA-4)亦稱為CD152，是一種存在於T細胞的蛋白質，可作為免疫檢查點並下調免疫應答。CTLA-4單抗可阻斷CTLA-4與其配體CD80/CD86的相互作用，藉此增加T細胞對腫瘤抗原的應答。下圖說明CTLA-4抗體的作用機制。



縮寫：APC=抗原呈遞細胞、MHC=主要組織相容性複合體、TCR=T細胞受體

資料來源：弗若斯特沙利文報告

目前，Yervoy是目前已上市的唯一針對癌症的CTLA-4藥物，其獲批准的適應症包括不可切除或轉移的黑色素瘤、黑色素瘤的輔助治療（作為單一療法及與nivolumab聯合使用）、晚期腎細胞癌（RCC）（與nivolumab聯合使用）、高微衛星不穩定型（MSI-H）或錯配修復缺陷（dMMR）轉移性結直腸癌（CRC）（與nivolumab聯合使用）和肝細胞癌（HCC）（與nivolumab聯合使用）。Yervoy的定價約為每200毫克31,000美元，已被納入美國醫療報銷清單。2012年至2018年，Yervoy的全球銷售收入從7.06億美元增長至13億美元。下表載列Yervoy於下表所示期間的全球銷售收入總額及按地理區域劃分的全球銷售收入。

行業概覽

按地理區域劃分的Yervoy全球銷售明細(百萬美元)

藥物	2014年				2015年				2016年				2017年				2018年			
	全球	美國	中國	其他 國家																
Yervoy	1,308	709	0	599	1,126	602	0	524	1,053	802	0	251	1,244	908	0	336	1,330	941	0	389

資料來源：弗若斯特沙利文報告

目前，並無CTLA-4抑制劑在中國獲得批准。目前，全球共有8種CTLA-4單抗候選藥物(雙特異性抗體除外)，中國佔其中3種臨床開發中的候選藥物。除了開發用於單一療法外，該等藥物大多數開發用於聯合療法。

2.4.3 聯合療法

倘免疫檢查點阻斷劑有效，可以帶來長久深遠的臨床好處。然而，通過對6,700名患者進行的12項臨床試驗(包括6項納武單抗試驗、4項派姆單抗試驗及2項阿特朱單抗試驗)的整合分析，PD-1/PD-L1抗體單一療法對實體瘤的總緩解率僅為21.9%。¹學術界和業界越來越認識到，與單藥免疫療法相比，同時採用不同作用機理的腫瘤免疫治療聯合療法通常在緩解率和持久性方面表現出顯著改善。因此，腫瘤免疫治療聯合療法，尤其是結合兩種或以上的靶向療法，有望成為腫瘤療法的未來趨勢之一。

經過PD-(L)1藥劑和CTLA-4藥劑在協同作用的臨床驗證，近年來PD-(L)1和CTLA-4聯合療法引起了製藥行業的極大興趣。2018年，全球約有1,652個臨床試驗以PD-(L)1抑制劑或CTLA-4單抗作為聯合療法的一部分，而中國則約有91個此類臨床試驗。

與單一療法相比，同時使用PD-1和CTLA-4抗體的聯合療法可獲得更佳效果。然而，使用PD-1和CTLA-4抗體聯合療法出現嚴重不良事件(SAE)的比率更高，因此被限制使用。截至最後實際可行日期，Opdivo及Yervoy是全球唯一獲准用於三種適應症的PD-1和CTLA-4聯合療法，包括不可切除或轉移性黑色素瘤、RCC、MSI-H或dMMR轉移性CRC和HCC。現時，全球尚未有其他已獲批准的PD-(L)1和CTLA-4聯合療法，而世界各地共有四種針對13種適應症的聯合療法現處於III期臨床試驗階段。

1. Carretero-González A、Lora D、Ghanem I等。抗PD1/PD-L1單克隆抗體治療晚期實體瘤的緩解率分析：隨機臨床試驗[J]的整合分析。Oncotarget, 2018, 9(9): 8706。

行業概覽

單一療法與聯合療法的ORR及SAE的比較

	適應症	招募患者人數		ORR(%)		SAEs	
		Opdivo®	Opdivo® +Yervoy®	Opdivo®	Opdivo® +Yervoy®	Opdivo®	Opdivo® +Yervoy®
獲批准聯合療法	不可切除或轉移性黑色素瘤	316	314	40%	50%	42%	71%
	RCC	410	550	22%	42%	48%	56%
	高微衛星不穩定型配修復 缺陷的轉移性結直腸癌	74	119	32%	49%	20%	32%
臨床試驗	GC	59	49	12%	24%	17%	47%
	SCLC	98	115	10%	21%	13%	24%
	轉移性肉瘤	38	38	5%	16%	19%	26%
	HNC	6	6	13%	50%	13%	33%
	晚期非小細胞肺癌 ¹	52	77	23%	43%	19%	35%

簡稱：SAE = 嚴重不良事件；HNC = 頭頸部癌；ORR = 客觀緩解率；SCLC = 小細胞肺癌

附註：(1)並非直接比較試驗。

資料來源：FDA、Clinicaltrial.gov、弗若斯特沙利文分析

多項臨床試驗對PD-1單抗和VEGF阻斷抗體或小分子抑製劑的聯合療法進行了探索。以下為近期收到的若干監管批准示例：

- Keytruda (派姆單抗) 加Lenvima (樂伐替尼)：該聯合療法已獲得FDA對其治療子宮內膜癌的加速批准，並已獲得肝細胞癌(HCC)的「突破性療法」認可。與Keytruda單一療法相比，該聯合療法顯示出更好的臨床效果。例如，Keytruda單一療法在非小細胞肺癌(NSCLC)和HCC中的ORR分別為18%及17%，而Keytruda加Lenvima的聯合療法則分別為33.3%及44.8%。
- Tecentriq (阿特朱單抗) 加Avastin (bevacizumab)、Taxol (paclitaxel)和Paraplatin (carboplatin)：2018年12月，該聯合療法獲FDA批准用於無表皮生長因子受體或間變性淋巴瘤激酶基因組腫瘤畸變的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的一線治療。
- Keytruda加Inlyta (axitinib)：2019年4月及9月，FDA及歐洲委員會分別批准該聯合療法用於晚期RCC患者的一線治療。

行業概覽

2.4.4 雙特異性抗體

雙特異性抗體能夠識別並特意結合兩種抗原或表位，從而能夠同時阻斷兩種抗原／表位介導的生物學功能，並有望誘導出過往單抗無法獲得的潛在的優越生物學效應。雙特異性抗體於2009年首次推出，是一種新的治療方法，與免疫腫瘤抗體藥物的首次獲批准時間（即Yervoy於2011年取得FDA批准）大致相近。此後十年腫瘤免疫學領域出現急速發展，而雙特異性抗體方面亦取得進展。除了潛在的成本效益、臨床試驗的簡化以及在聯合治療中可簡易使用之外，具有免疫腫瘤靶點的雙特異性抗體亦可以根據所選靶點和設定結構而取得額外的生物效益。最近由多家製藥公司公佈的雙特異性抗體（包括我們的AK104 (PD-1/CTLA-4)）的臨床數據，進一步激發市場對開發雙特異性抗體免疫腫瘤治療的興趣。

迄今為止，FDA共批准兩種雙特異性抗體，其中只有一種是腫瘤免疫療法，即Blinicyto (CD3/CD19雙特異性抗體)。Blinicyto於2014年獲FDA批准用於治療急性淋巴細胞白血病，並於2018年錄得230百萬美元銷售收入。此外，多家跨國製藥公司已經調配大量資源用作開發雙特異性抗體，尤其是基於已獲批准的免疫檢查點的雙特異性抗體。於2014年，MacroGenics憑藉其強大的技術平台與Janssen和武田等多家製藥公司建立戰略合作夥伴關係。於2015年1月，GSK與Adimab達成戰略合作，共同開發雙特異性抗體。同年，禮來公司與信达簽署了關於三種針對PD-1的雙特異性抗體的開發和商業應用的協議。根據弗若斯特沙利文的資料，截至2019年9月30日，全球有90多種雙特異性抗體在進行臨床試驗，其中18種雙特異性抗體至少針對一個免疫檢查點，例如PD-(L)1。

此外，腫瘤學領域正在開發一種三特異性抗體。該三特異性抗體被設計用於同時靶向CD38、CD3及CD28，以增強T細胞激活及腫瘤靶向能力，其目前正處於由賽諾菲進行的臨床前研究階段。

行業概覽

2.4.4.1 基於PD-(L)1的雙特異性抗體療法

隨著PD-(L)1抗體普遍成為多種癌症的護理標準，以PD-(L)1作為骨幹的雙特異性抗體自然成為與其他藥物進行多種組合評估的選擇。現時仍未有基於PD-(L)的雙特異性抗體獲批准上市。下表載列截至最後實際可行日期，全球基於PD-(L)1的雙特異性抗體的在研產品（中國以外）。

全球基於PD-(L)1的雙特異性抗體的在研產品（中國除外）

產品	公司	靶點	適應症	階段	治療類型	初次發表日期
AK104	康方集團	PD-1/CTLA-4	晚期實體瘤	I	單一	2017年10月
MGD-013	MacroGenics	PD-1/LAG3	GC、GEJ癌	II/III	聯合 (margetuximab 聯合化療)	2019年9月
GEN-1046	Genmab	PD-L1/CD137	晚期實體瘤	I/II	單一	2019年4月
MEDI-5752	MedImmune	PD-1/CTLA-4	晚期實體瘤	I	單一	2018年4月
XmAb-20717	Xencor	PD-1/CTLA-4	晚期實體瘤	I	聯合 (聯合化療)	2018年7月
MGD-019	MacroGenics	PD-1/CTLA-4	晚期實體瘤	I	單一	2018年12月
KN046	康寧傑瑞	PD-L1/CTLA-4	晚期實體瘤	I	單一	2018年5月
AK112	康方集團	PD-1/VEGFR	晚期實體瘤	I	單一	2019年8月
FS-118	F-star/默克	PD-L1/LAG3	晚期癌症	I	單一	2018年4月
RO-7121661	羅氏	PD-1/TIM-3	實體瘤	I	單一	2018年10月
RO-7247669	羅氏	PD-1/LAG3	實體瘤	I	單一	2019年10月
LY-3434172	Eli Lilly	PD-1/PD-L1	晚期癌症	I	單一	2018年2月
HX-009	Waterstone Hanxbio	PD-1/CD47	晚期實體瘤	I	單一	2019年9月
ONO-4685	小野製藥/Merus	PD-1/CD3	自身免疫性疾病	I	單一	2019年9月
MCLA-145	Incyte/Merus	PD-L1/CD137	晚期實體瘤	I	單一	2019年4月
ES101/ INBRX-105	Elpiscience/Inhibrx	PD-L1/CD137	晚期癌症	I	單一	2019年1月

資料來源：Clinicaltrial.gov、CDE、公司資料、弗若斯特沙利文報告

行業概覽

下表載列截至最後實際可行日期中國基於PD-(L)1的雙特異性抗體的在研產品。

中國基於PD-(L)1的雙特異性抗體的在研產品

產品	公司	靶點	適應症	階段	治療類型	初次發表日期
AK104	江蘇康方	PD-1/CTLA-4	MSI-H/MMR實體瘤	II	單一	2020年2月
			晚期實體瘤	Ib/II	單一	2019年7月
			GC、GEJ	Ib/II	聯合(聯合化療)	2018年12月
			PTCL	Ib/II	單一	2020年1月
SHR-1701	江蘇恆瑞	PD-L1/TGF-βR2	NPC	Ib	單一	2020年2月
			晚期實體瘤	I	單一	2018年12月
KN046	康寧保瑞	PD-L1/CTLA-4	NSCLC	II	聯合(聯合化療)	2019年6月
			ESCC	II	單一	2019年5月
			三陰性乳癌	Ib/II	聯合(聯合化療)	2019年4月
			晚期癌症	I	單一	2018年11月
IBI-318	信達生物	PD-L1/PD-1	晚期惡性腫瘤	I	單一	2019年4月
IBI-315	信達生物	PD-L1/HER2	晚期癌症	I	單一	2019年11月
IBI322	信達生物	PD-L1/CD47	晚期癌症	I	單一	2020年3月
ES101/ INBRX-105	科望醫藥	PD-L1/CD137	晚期實體瘤	I	單一	2019年5月
HX-009	翰思生物	PD-1/CD47	晚期實體瘤	I	單一	2019年11月
MGD-013	再鼎醫藥	PD-1/LAG3	GC、GEJ	I	聯合(聯合niraparib)	2020年3月

縮寫：PTCL=外周T細胞淋巴瘤

資料來源：Clinicaltrial.gov、CDE、弗若斯特沙利文報告

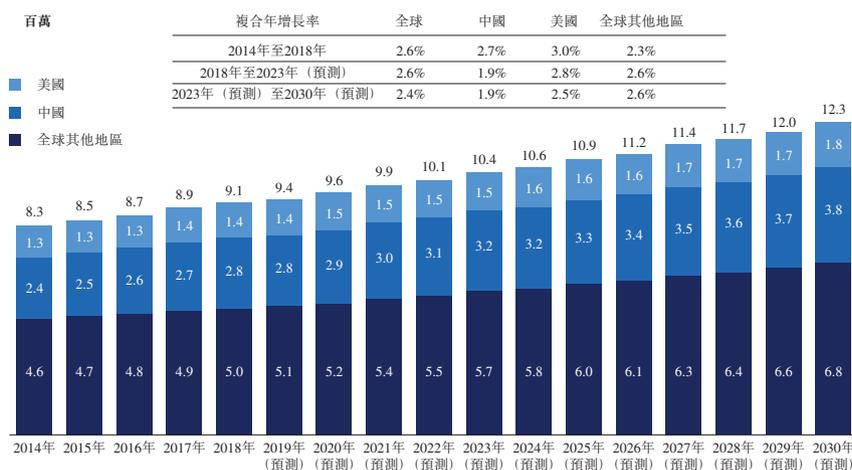
2.4.4.2 PD-(L)1/CTLA-4雙特異性抗體療法的潛在可治療患者群體及市場規模

PD-(L)1/CTLA-4雙特異性抗體療法的總潛在市場規模與其潛在可治療患者群體人數相關。PD-(L)1/CTLA-4雙特異性抗體(如我們的AK104)的潛在可治療患者群體包括對PD-(L)1單一療法、CTLA-4單一療法或兩者聯合療法有反應的癌症患者，包括曾對治療有反應但再復發的患者。上述患者佔實體瘤患者約67%。PD-(L)1/CTLA-4雙特異性抗體亦可能對於對PD-(L)1單一療法沒有明顯反應的癌症患者有效。

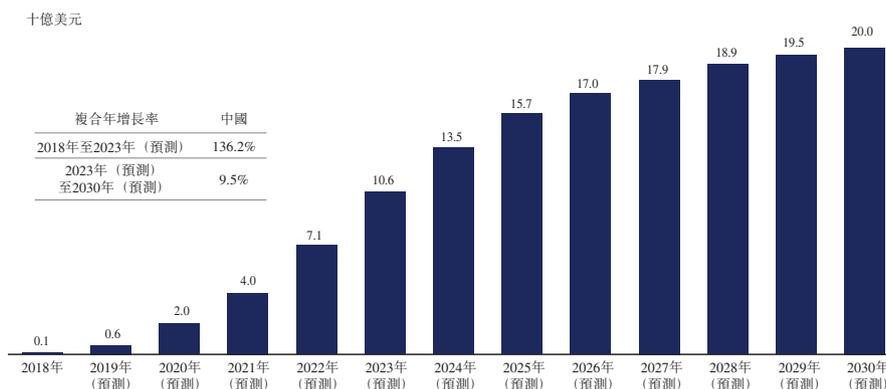
行業概覽

為保守起見，我們將中國和美國的PD-(L)1/CTLA-4雙特異性抗體療法的總可療患者群體定義為截至2019年5月31日相關市場上對於癌症適應症已獲批准，以及在進行臨床試驗且可能獲批准的PD-(L)1及／或CTLA-4抗體的可治療患者群體，相當於下文第一個圖表所示基於PD-(L)1的療法市場可治療患者總人數。採用這種方法，估計2018年中國和美國的可治療患者總數分別為約2.8百萬人及1.4百萬人，而2030年則預計會增長至約3.8百萬人及1.8百萬人。如下文另外兩個圖表所示，預計2030年中國和美國基於PD-(L)1的療法市場的市場規模將分別增至200億美元及380億美元，其中基於PD-(L)1的雙特異性抗體療法預期滲透率將分別達到至少25%及33%。隨著更多聯合療法及雙特異性抗體療法有望較單一療法擁有較高的療效及安全性，這些療法預期有高滲透率及在整個免疫腫瘤治療市場上取得更大份額。

基於PD-(L)1治療的可治療患者人數（新個案）（2014年至2030年（預測））



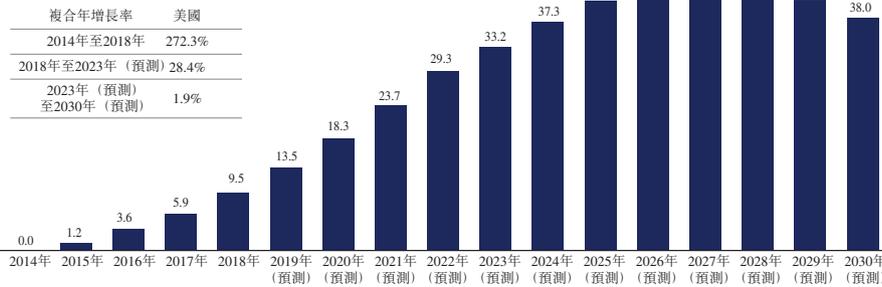
基於PD-(L)1治療的中國市場規模（2018年至2030年（預測））^{1、3}



行業概覽

基於PD-(L)1治療的美國市場（2014年至2030年（預測））^{2、3}

十億美元



附註：1. 首個基於PD-(L)1治療於2018年在中國獲批。2. 首個基於PD-(L)1治療於2014年在美國獲批。3. 該市場包括PD-(L)1單一療法、組合療法及雙特异性抗體。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

2.5 PD-(L)1及CTLA-4抑制劑在全球及中國的競爭格局

2.5.1 PD-1抑制劑及PD-L1抑制劑

2.5.1.1 全球（獲FDA批准）

下表概述2014年1月至2020年1月間獲FDA批准的PD-1抗體及相關適應症。

FDA批准的PD-L1單抗（2014年1月至2020年1月）

產品	獲批准適應症
Opdivo	<ul style="list-style-type: none"> 黑色素瘤 NSCLC RCC 經典型霍奇金淋巴瘤（cHL） 頭頸鱗狀細胞癌（SCCHN） 泌尿上皮癌 MSI-H或dMMR轉移性CRC HCC 黑色素瘤 SCLC
Opdivo（與Yervoy聯合使用）	<ul style="list-style-type: none"> 黑色素瘤 RCC MSI-H或dMMR轉移性CRC

行業概覽

產品	獲批准適應症
Keytruda	<ul style="list-style-type: none"> • 黑色素瘤 • SCCHN • NSCLC • 難治性cHL • 泌尿上皮癌 • MSI-H癌 • 胃癌 (GC) 或胃食管結合 (GEJ) 癌 • 宮頸癌 • 原發縱隔大B細胞淋巴瘤 • HCC • 默克爾細胞癌 • 小細胞肺癌 (SCLC) • 食管鱗狀細胞癌 (ESCC) • 非鱗狀NSCLC • 鱗狀NSCLC • RCC • 子宮內膜癌
Libtayo	<ul style="list-style-type: none"> • 皮膚鱗狀細胞癌

資料來源：弗若斯特沙利文報告

下表概述2014年1月至2020年1月間獲FDA批准的PD-L1單克隆抗體及相關適應症。

FDA批准的PD-L1單抗 (2014年1月至2020年1月)

產品	獲批准適應症
Tecentriq	<ul style="list-style-type: none"> • 非鱗狀NSCLC • 三陰型乳腺癌 • 廣泛期小細胞肺癌 (與卡鉑及依托泊昔聯合使用) • 非鱗狀NSCLC (與貝伐單抗、紫杉醇及卡鉑聯合使用) • 泌尿上皮癌 • NSCLC
Bavencio	<ul style="list-style-type: none"> • 泌尿上皮癌 • 默克爾細胞癌 • RCC (與阿昔替尼聯合使用)
Imfinzi	<ul style="list-style-type: none"> • NSCLC • 泌尿上皮癌

資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

2.5.1.2 中國

截至最後實際可行日期，中國共有六種獲批准的PD-1抗體療法、11種PD-1抗體處於II期臨床試驗或更後期開發階段，以及89種在中國評估PD-1抗體的III期臨床試驗，而NSCLC、食管癌及HCC為進行最多臨床試驗的三種癌症適應症。詳情請參閱下表。

中國PD-1單抗（截至最後實際可行日期已獲批准）

產品	商品名稱	公司	狀況	適應症	NDA日期	批准日期	用藥頻率	估計年度治療費用 (人民幣) ¹	納入國家醫保藥品目錄狀況 (納入年份 直至2020年)
Nivolumab	Opdivo	百時美施貴寶	已上市	二線 非小細胞肺癌	2017年11月	2018年6月	每兩週3毫克/ 千克	~222,000元	未納入
派姆單抗	Keytruda	默克	已上市	黑色素瘤/ 非小細胞肺癌	2018年2月	2018年7月	每三週2毫克/ 千克	~323,000元	未納入
Toripalimab	拓益	君實生物	已上市	黑色素瘤	2018年3月	2018年12月	每兩週3毫克/ 千克	~101,000元	未納入
Sintilimab	達伯舒	信达生物	已上市	r/r cHL	2018年4月	2018年12月	每三週200毫克	~102,000元 ²	2019年
Camrelizumab	艾瑞卡	江蘇恆瑞	已上市	r/r cHL	2018年4月	2019年5月	每兩週200毫克	~119,000元	未納入
Tislelizumab	百澤安	百濟神州	已上市	r/r cHL	2018年8月	2019年12月	每三週200毫克	~107,000元	未納入

資料來源：弗若斯特沙利文報告

附註：1. 估計年度治療費用已計及該等公司資助的患者援助項目。2. 2019年國家醫保藥品目錄的價格。

中國後期PD-1單克隆抗體的管線

產品 ¹	公司	適應症 ²	階段	治療類型	初次發表日期
GLS-010	藥明生物/Gloria 譽衡藥業	cHL	NDA	單一	2020年2月

行業概覽

產品 ¹	公司	適應症 ²	階段	治療類型	初次發表日期
AK-105	康方生物	鱗狀NSCLC	III	聯合(聯合化療)	2018年11月
		非鱗狀NSCLC	III	聯合 (聯合化療/安羅替尼)	2018年11月
		r/r cHL	II (關鍵試驗)	單一	2018年8月
		NPC	II (關鍵試驗)	單一	2019年1月
HLX-10	復宏漢霖	NSCLC	III	聯合(聯合化療)	2020年1月
		TNBC	III	聯合(聯合化療)	2019年12月
		GC	III	聯合(聯合化療)	2019年9月
		非鱗狀NSCLC	III	聯合(聯合bevacizumab)	2019年6月
		鱗狀NSCLC	III	聯合(聯合化療)	2019年5月
		ESCC	III	聯合(聯合化療)	2019年5月
cemiplimab	賽諾菲	NSCLC	III	聯合(聯合化療)	2019年11月
		SCT-110A	神州細胞	鱗狀NSCLC	III
	HNSCC	III		聯合(聯合化療)	2019年9月
CS1003	基石藥業	HCC	III	聯合(聯合lenvatinib)	2019年12月

附註：

1. 上表不包含已上市產品的後期臨床試驗。
2. 指最近一期試驗中的適應症。

資料來源：弗若斯特沙利文報告；公司數據

行業概覽

目前阿斯利康的Imfinzi (durvalumab)及羅氏的癌自禦(阿特朱單抗)是僅有的兩款在中國已上市的PD-L1單克隆抗體，於2019年12月在中國獲NMPA批准治療NSCLC。癌自禦(阿特朱單抗)於2020年2月在中國獲NMPA批准治療SCLC。截至最後實際可行日期，下表載列為中國後期PD-L1管綫。

中國後期PD-L1單克隆抗體的管綫

產品 ¹	公司	適應症 ²	階段	治療類型	初次發表日期
CS1001	基石藥業	ESCC	III	聯合(聯合化療)	2019年12月
		胃癌、胃腺癌	III	聯合(聯合化療)	2019年1月
		NSCLC	III	聯合(聯合化療)	2018年12月
KN035	康寧傑瑞	膽道腫瘤	III	聯合(聯合化療)	2018年4月
SHR1316	江蘇恒瑞	SCLC	III	聯合(聯合化療)	2018年11月
Avelumab	默克集團、輝瑞	SCCHN	III	聯合(聯合化療)	2018年6月
		NSCLC	III	聯合(聯合化療)	2017年11月
TQB2450	正大天晴	SCCHN	III	聯合(聯合化療)	2019年2月
		NSCLC	III	聯合(聯合anlotinib)	2020年3月
ZKAB 001	兆科藥業	骨肉瘤	III	單一	2019年12月

附註：

1. 上表不包含已上市產品的後期臨床試驗。
2. 指最近一期試驗中的適應症。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

2.5.2 CTLA-4單克隆抗體

下圖概述截至最後實際可行日期CTLA-4m抗體藥物的全球競爭格局。

CTLA-4抗體藥物的全球競爭格局（中國除外） 全球已上市CTLA-4 mAb

產品	公司	適應症	FDA批准日期
Yervoy	百時美施 貴寶	單一：黑色素瘤， 與Opdivo聯合使用：RCC、 MSI-H或dMMR轉移性CRC（先 前治療HCC）	2011年3月

資料來源：弗若斯特沙利文報告

全球的CTLA-4 單抗在研產品

產品	公司	適應症	階段	治療類型	初次發表日期
CP-675 (tremelimumab)	阿斯利康	NSCLC	III	聯合（聯合durvalumab）	2015年9月
		UC	III	聯合（聯合durvalumab）	2015年8月
		RCC	III	聯合（聯合durvalumab）	2017年9月
		SCLC	III	聯合（聯合durvalumab）	2018年10月
		HCC	III	聯合（聯合durvalumab）	2017年10月
		SCHN	III	聯合（聯合durvalumab）	2015年9月
AGEN-1884 (zalifrelimab)	Agenus	子宮頸癌	II	聯合（聯合PD-1 mAb）	2019年3月
		轉移性軟組織肉瘤	II	聯合（聯合PD-1 mAb及化 療）	2019年7月
MK-1308	默沙東	NSCLC	II	聯合（聯合pembrolizumab）	2018年5月
BMS-986249	百時美施貴寶	晚期癌症	I/II	聯合（聯合nivolumab）	2017年12月
HBM-4003	和鉞醫藥	晚期實體瘤	I	單一	2019年10月
ONC-392	OncoImmune	晚期實體瘤	I	聯合（聯合pembrolizumab）	2019年10月

行業概覽

產品	公司	適應症	階段	治療類型	初次發表日期
AGEN-1181	Agenus	晚期癌症	I	聯合 (聯合PD-1 mAb)	2019年3月
REGN4659	再生元	NSCLC	I	聯合 (聯合cemiplimab)	2018年7月
CS-1002	基石藥業	晚期實體瘤	I	聯合 (聯合PD-1 mAb)	2018年5月
BCD-145	Biocad	黑色素瘤	I	單一	2018年3月

資料來源：弗若斯特沙利文報告

中國目前有七種CTLA-4 單抗候選藥物在進行臨床試驗，而中國沒有已上市的CTLA-4 單抗。下表列出現時中國的CTLA-4 單抗在研產品。

中國的CTLA-4 單抗在研產品

產品	公司	適應症	階段	治療類型	初次發表日期
BMS-734016 (ipilimumab)	百時美施貴寶	未公開	NDA	聯合 (聯合nivolumab)	2019年1月
CP-675 (tremelimumab)	阿斯利康	NSCLC	III	聯合 (聯合durvalumab)	2018年4月
		SCLC	III	聯合 (聯合durvalumab)	2018年5月
		HCC	II	聯合 (聯合durvalumab)	2017年6月
IBI-310	信達生物	CRC	II	聯合 (聯合sintilimab)	2020年1月
		黑色素瘤	III	聯合 (聯合sintilimab)	2020年2月
CS1002	基石藥業	晚期實體瘤	I	單一	2019年12月
HL06	華蘭生物	黑色素瘤	I	單一	2019年9月
MV049	雙鷺藥業	晚期實體瘤	I	單一	2019年7月
KN044	康寧傑瑞	晚期實體瘤	I	單一	2019年6月

資料來源：Clinicaltrial.gov、CDE、弗若斯特沙利文報告

行業概覽

2.5.3 PD-(L)1與CTLA-4聯合療法

Opdivo與Yervoy的組合是唯一獲得FDA批准的PD-1與CTLA-4聯合療法，分別於2016年1月、2018年4月及2018年7月獲准用於治療不可切除或轉移性黑色素瘤、中度或不良風險的晚期腎細胞癌及MSI-H或dMMR轉移性CRC。截至2020年1月底，全球共有用於治療十種不同適應症的其他3種PD-(L)1與CTLA-4聯合療法候選藥物處於三期或更後期階段，而中國有用於治療八種適應症的兩種候選藥物處於三期或更後期階段。下表載列截至2020年1月底該等聯合療法在臨床試驗後期階段的詳細情況。

全球的在研PD-1與CTLA聯合療法(三期或更後期階段)

產品	公司	靶點	適應症	階段	初次發表日期
Opdivo + Yervoy	百時美施貴寶	PD-1+CTLA-4	多形膠質母細胞瘤	III	2013年12月
			ED-SCLC	III	2015年9月
			HNSCC	III	2016年4月
			GC/GEJ	III	2016年8月
			UC	III	2017年1月
			黑色素瘤	III	2017年3月
			食管癌	III	2017年5月
			前列腺癌	III	2019年5月
			胸膜間皮瘤	III	2019年4月
			RCC	III	2019年5月
			NSCLC	NDA	2020年1月
			CRC	III	2019年7月
			HCC	III	2019年7月
Imfinzi + Tremelimumab	阿斯利康	PD-L1+CTLA-4	HNSCC	III	2015年9月
			NSCLC	III	2015年9月
			RCC	III	2017年9月
			HCC	III	2017年10月
			UC	III	2015年8月
SCLC	III	2018年10月			
Keytruda + Yervoy	默克東	PD-1+CTLA-4	NSCLC	III	2017年10月
Libtayo + Yervoy	再生元/Sanofi	PD-1+CTLA-4	NSCLC	III	2018年5月

縮寫：ED-SCLC = 廣泛期小細胞肺癌

行業概覽

中國的在研PD-1 與 CTLA-4聯合療法（三期或更後期階段）

產品	公司	靶點	適應症	階段	初次發表日期
Opdivo + Yervoy	百時美施貴寶	PD-1+CTLA-4	GC/GEJ	III	2017年5月
			SCLC	III	2017年7月
			胸膜間皮瘤	III	2017年9月
			ESCC	III	2018年2月
			RCC	III	2018年3月
			UC	III	2018年6月
			NSCLC	III	2017年4月
Imfinzi + Tremelimumab	阿斯利康	PD-L1+CTLA-4	NSCLC	III	2017年1月
			SCLC	III	2018年5月
			HCC	III	2018年6月
			UC	III	2018年9月

資料來源：弗若斯特沙利文報告

2.6 全球及中國腫瘤免疫療法市場的增長動力

腫瘤治療領域正在朝向使用免疫療法的方向發展，包括有望達致更佳療效及安全性的新形式，諸如雙特異性抗體、精準分子靶向藥物以及上述療法的組合。全球及中國免疫療法市場的主要增長動力包括：

開發生物製劑的有利環境。中國癌症患者人口佔全球近四分之一，在龐大患者群體及臨床資源方面為開發生物製劑提供絕佳的機遇。中國政府已採取措施應對先前導致治療性生物製劑臨床試驗應用延遲的規管挑戰。尤其是，中國共產黨中央委員會辦公廳及國務院辦公廳於2017年10月頒佈《關於深化審評審批制度改革鼓勵藥品醫療器械創新的意見》，旨在改善規管審批程序及鼓勵新藥物的技術創新。中國亦於2017年加入人用藥品註冊技術國際協調會議，承諾逐步將其醫藥監管體制轉型，以大幅減低臨

行業概覽

床開發成本及加快跨國及本地參與者的產品進入市場。此外，於2018年7月，NMPA施行《接受藥品境外臨床試驗資料的技術指導原則》，大幅縮短登記程序，並為已於境外進行試驗且具有可靠臨床數據的藥物提供潛在臨床試驗豁免。

新一代療法可提高療效：聯合療法及雙特異性抗體。 預期未來數年癌症腫瘤免疫療法領域迅速發展，趨向使用腫瘤免疫療法與靶向療法相結合的針對性治療。更多治療靶標及信號通路的發現及驗證，以及治療方法的升級，預料為聯合療法提供更靈活的策略，使免疫療法更加全面、有效及多樣化，從而為患者帶來更多的臨床受益。與現有療法相比，雙特異性抗體療法在療效和安全性方面具有許多優勢，包括降低脫靶毒性、降低耐藥性及提高療效。雙特異性抗體療法有望進一步解決當前療法的限制及未獲滿足的需求。

個性化的癌症治療。 基因測序技術的發展及檢測效率的提升，使到根據患者自身的腫瘤狀況設定精準的免疫療法可能成真。未來，製藥公司及診斷公司將與醫院合作，建立更準確的診斷平台，提供腫瘤基因測序、新的生物標誌物檢測及分類診斷，從而為患者量身定制個性化的精準治療策略，大大提高生存率。

負擔能力改善。 中國PD-(L)1單抗市場亦受負擔能力改善帶動。定價、人均可支配收入及人均醫療開支增加（包括投購私人保險的增加）以及中國國家補償制度的發展及擴充等因素，均有助提升該等相對昂貴藥物的可負擔程度及帶動市場增長。

適應症擴大。 免疫療法的開發重心趨向集中於患者數目或發病率龐大的癌症適應症。尤其是使用PD-(L)1作為維持療法以防止復發性或難治性癌症已成為趨勢，大大增加PD-(L)1單抗的使用。

3. 自身免疫性疾病生物製劑市場

3.1 自身免疫性疾病概覽

自身免疫性疾病是指人體免疫系統錯誤地攻擊人體的情況，可能與免疫系統異常低活動或過度活動有關。基於免疫細胞攻擊的自身抗原，自身免疫性疾病可分為器官特異性和系統性自身免疫性疾病。大約有100種不同類型的自身免疫失調疾病，幾乎對

行業概覽

身體的任何部分都會造成影響。基因及環境因素均可能導致患上自身免疫性疾病，因而可能導致器官衰竭，對患者構成嚴重經濟及社會負擔。

多種用於治療自身免疫性疾病的藥物已經開發。針對特定免疫細胞（例如靶向B細胞和T細胞的CD22 單抗及BTK抑制劑）的藥劑或分泌介質，例如促炎性細胞因子（例如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17、IL-12及IL-23），有潛力徹底改變多種自身免疫性疾病的治療方法。該等生物製劑針對自身免疫性疾病的潛在誘因，從而減少了可能因免疫系統廣泛受損而引起的不良副作用，並有可能防止不可逆轉的損害並提升了緩解的機會。目前全球產品管綫涵蓋的前五大適應症為自身免疫性關節炎（即幼年特發性關節炎及RA）、炎症性腸病（IBD）、銀屑病、狼瘡（包括系統性紅斑狼瘡（SLE））及1型糖尿病。

儘管慢性自身免疫性疾病引起極大疼痛且降低生活質素，患者通常對這類疾病的治療價格非常敏感，且市場進一步受有限的有效治療方案限制。因此，中國自身免疫性疾病的生物製劑療法市場滲透率及治療依從性仍然很低。根據弗若斯特沙利文，2018年中國僅有0.1%、0%、0.3%及0.3%的銀屑病、狼瘡、克羅恩病及潰瘍性結腸炎患者接受了單克隆抗體療法的治療。

有關情況產生龐大且服務不足的市場，有利於療效顯著、給藥方案更為方便且定價相對實惠的生物製劑療法。鑒於CDE的政策旨在將更多新一代藥物引入中國製藥市場及為患者提供更多可用的治療方案，我們注意到，許多全球製藥公司進軍中國尋求市場機遇。

3.2 全球自身免疫性疾病生物製劑的市場規模

美國生物製藥公司目前正在開發300多種用於自身免疫性疾病的藥物及疫苗。如下表所示，預計免疫性疾病生物製劑市場將從2018年1,137億美元達致2030年1,913億美元。預計到2030年，生物製劑在全球自身免疫性疾病治療市場中的市場份額將從2018年的65.6%增長至74.7%。

行業概覽

全球自身免疫性疾病藥物的市場規模 (2014年至2030年 (預測))

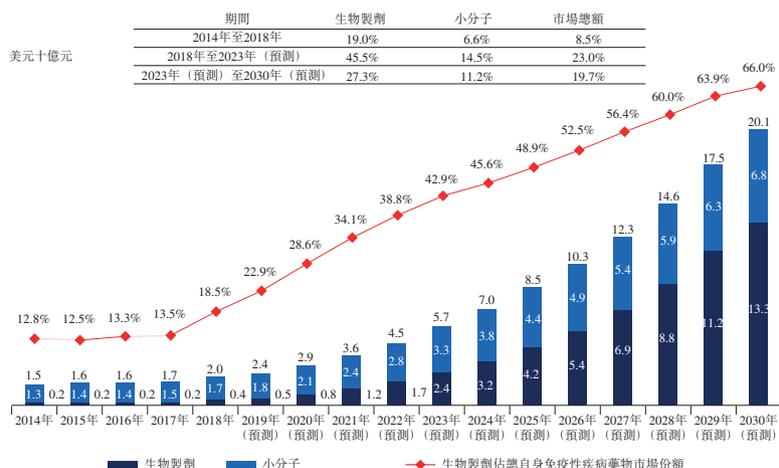


資料來源：弗若斯特沙利文報告

3.3 中國自身免疫性疾病生物製劑的市場規模

中國需要生物製劑治療自身免疫性疾病的患者群體龐大。預期市場規模於至少未來十年繼續增長，並由多項因素帶動，包括中國自身免疫性疾病的診斷方法的發展及改進、利好的政府計劃及政策、負擔能力提升以及對自身免疫性疾病的公眾意識增強。如下表所示，自身免疫性生物製劑的市場預期由2018年4億美元達至2030年133億美元。生物製劑在中國自身免疫性疾病的治療市場的市場份額有望由2018年的18.5%增加至截至2030年的66.0%。

中國自身免疫性疾病藥物市場規模 (2014年至2030年 (預測))



資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

3.4 全球及中國市場最暢銷的自身免疫性疾病藥物概覽

若干治療自身免疫性疾病的藥物已獲開發，其中TNF- 抑制劑按收益計於2018年全球十大自身免疫性療法中排行第四。下表列示2018年用於自身免疫性疾病的全球十大最暢銷藥物及中國五大最暢銷藥物。

全球十大最暢銷的自身免疫性疾病藥物（2018年）

編號	商品名稱	2018年 銷售額 (十億美元)	公司	FDA 批准日期	NMPA 批准日期	靶點	主要適應症
1	Humira	20.5	艾伯維、衛材	2002年12月	2010年2月	TNF- α	RA/PS/AS/PsA
2	Enbrel	7.5	安進、輝瑞、武田	1998年11月	2010年2月	TNF- α	RA/PS/AS
3	Remicade	6.4	強生公司	1998年8月	2006年5月	TNF- α	CD/RA
4	Stelara	5.2	強生公司	2009年9月	2017年11月	IL-12/IL-23	PS/PsA/CD
5	Simponi	3.3	強生公司、默克、三菱	2009年4月	2017年12月	TNF- α	RA
6	Cosentyx	2.8	諾華	2015年1月	2019年3月	IL-17A	斑塊狀銀屑病
7	Orencia	2.7	百時美施貴寶	2005年12月	-	CD80/CD86	RA
8	Avonex	2.4	Biogen	1996年5月	-	干擾素 β -1a	多發性硬化
9	Actemra	2.2	羅氏	2010年1月	2013年3月	IL-6R	RA
10	Tysabri	1.9	Biogen	2004年11月	-	整合素 α -4	多發性硬化

資料來源：年報、FDA、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

中國五大最暢銷的自身免疫性疾病生物製劑(2018年)

	益賽普	Humira	Remicade	安佰諾	強克
銷售(人民幣百萬元)	1,208.0	360.4	337.0	189.1	179.9
批准日期	2005年	2010年	2006年	2015年	2011年
適應症	RA/AS/PS	RA/AS/PS	RA/AS/PS/ CD/UC	RA/AS/PS	AS
估計年度治療費用 (人民幣)	~64,000 ¹	~34,000 ¹	~48,000 ^{1,2}	~54,000 ¹	~54,000 ¹
劑量	25毫克 一週兩次	40毫克 兩週一次	零、二及 六週時5毫 克/千克， 其後每八週5 毫克/千克	25毫克 一週兩次	25毫克 一週兩次
國家醫保藥品目錄 (納入年份直至2020年)	2017年	2019年	2019年	2017年	2017年

縮寫：AS=強直性脊柱炎；CD =克隆氏症；IL =白細胞介素；PS =銀屑病；PsA =銀屑病關節炎；RA =類風濕關節炎；TNF -α=腫瘤壞死因子；UC =潰瘍性結腸炎

附註：1.2019年國家醫保藥品目錄的最新價格。2.年度治療費用乃基於假設患者體重為60千克估算。

資料來源：NMPA、弗若斯特沙利文報告

3.5 自身免疫性疾病治療的主要適應症

自身免疫性疾病療法治療的主要適應症包括銀屑病、SLE及IBD。

3.5.1 銀屑病概述

銀屑病是一種常見的免疫介導的皮膚病，其特徵為皮膚細胞的周轉增加。銀屑病會導致細胞在皮膚表面迅速積聚，多餘的皮膚細胞形成鱗屑和紅色斑塊，發癢，有時會疼痛。銀屑病尚無治愈方法，治療的主要目標為抑制皮膚細胞的快速生長。

銀屑病在中國的發病率相對穩定，據估計發病人群佔總人口的約0.5%。隨著中國人口的增加，預計中國銀屑病的人數將隨之增加。可惜銀屑病生物製劑治療在中國的市場滲透及治療依從性仍然很低。下圖闡釋了中國銀屑病的發病率。

行業概覽

中國銀屑病的患者人數(2014年至2030年(預測))

千人

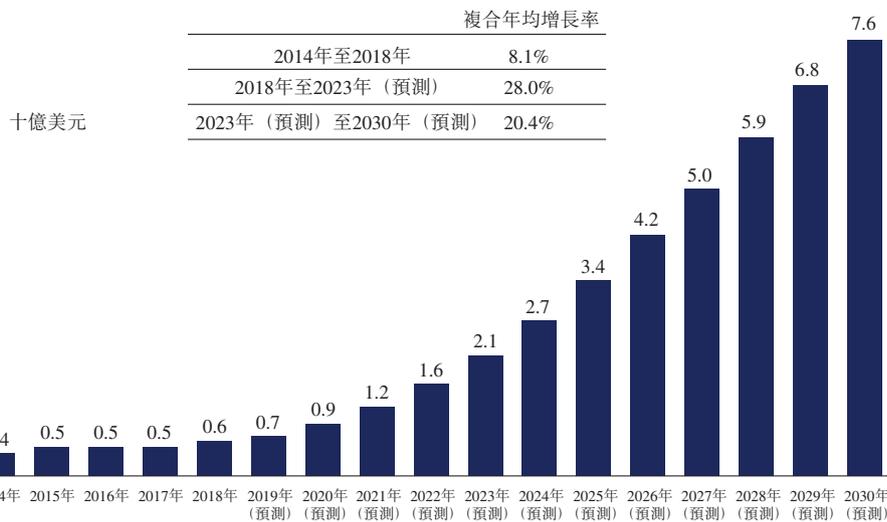


資料來源：文獻回顧、弗若斯特沙利文報告

3.5.2 銀屑病治療的市場規模

如下表所示，中國的銀屑病市場於2018年達到6億美元，並有望於2030年增長到76億美元。

中國銀屑病治療的市場規模(2014年至2030年(預測))



資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

3.5.3 中國銀屑病生物製劑治療的競爭格局

銀屑病治療的生物製劑主要包括針對第一代自身免疫性疾病靶點TNF- α 的單克隆抗體及針對第二代自身免疫性疾病IL分子的單克隆抗體，包括IL-12/IL-23及IL-17。與TNF- α 抑製劑比較，針對IL分子的生物製劑通常可以達致顯著提高的PASI 75/90/100緩解率及在患有中重度斑塊性銀屑病的患者中展示良好安全性。截至2020年1月，有十種用於治療銀屑病的生物製劑獲NMPA批准，而產品管線中另有12種。下表載列截至2020年1月該等生物製劑的詳情。

中國銀屑病治療的市售生物製劑

靶標	產品	商品名稱	公司	NMPA 批准的日期	估計每年 治療費用 (人民幣)	用藥頻率	國家醫保 藥品目錄 (納入年份 直至 2020年)
TNF- α	Adalimumab	Humira	艾伯維	2010年2月	~34,000	每兩週40毫克	2019年
	Adalimumab biosimilar	格樂立	百奧泰生物	2019年11月	~30,000	每兩週40毫克	2019年
	Adalimumab biosimilar	安建寧	海正藥業	2019年12月	~30,000	每兩週40毫克	2019年
	Infliximab	Remicade	強生公司	2006年5月	~48,000 ¹	零、二及六週時5毫克/千克， 其後每八週5毫克/千克	2019年
	Recombinant Human TNF- α Receptor II	益賽普	三生國健	2005年6月	~64,000	25毫克每週兩次	2017年
	Recombinant Human TNF- α Receptor II	安佰諾	海正藥業	2015年4月	~54,000	25毫克每週兩次	2017年
IL-12/IL-23	Ustekinumab	Stelara	強生公司	2017年11月	~242,000 (PAP之後 為~120,000) ²	首次45毫克，其後每12週45毫克	否
IL-17	Secukinumab	Cosentyx	諾華公司	2019年4月	~108,000	零、一、二、三及四週時300毫克， 其後每四週300毫克	否
	Ixekizumab	Taltz	禮來公司	2019年9月	~113,000	零週時160毫克，接著於二、四、 六、八、十及十二週時80毫克，其後 每四週80毫克	否
IL-23	Guselkumab	Tremfya	強生公司	2019年12月	~224,000	零、四及其後每八週100毫克	否

附註：1. 年度治療費用乃基於假設患者體重為60千克估算。2. Stelara的估計年度治療費用已計及強生公司資助的患者援助項目。

行業概覽

中國銀屑病治療的臨床階段生物製劑管線

靶點	產品 ¹	公司	現處階段	日期 ²
TNF- α	HLX03	復宏漢霖	NDA	2019年1月
	強克	賽金生物	III	2015年1月
	HS626	海正藥業	III	2018年4月
	DB101	東寶藥業	III	2019年2月
	SCT630	神州細胞	III	2019年6月
IL-17	SHR-1314	江蘇恒瑞	I/II	2019年10月
	GR1501	智翔醫藥	I	2018年7月
	AK111	康方集團	I	2018年8月 ³
	608	三生國健	I	2019年9月
	JS005	君實藥業	I	2019年12月
IL-12/IL-23	AK101	康方集團	IIb	2019年11月
CD6	itolizumab	百泰生物	I	2015年4月

附註：1. 僅列出截至最後實際可行日期已進行I期臨床試驗的生物製劑，且不包括生物類似藥的生物等效性試驗。2. 指最近期公開披露相關狀態的日子。3. 指公開披露在新西蘭臨床試驗的日期。

資料來源：NMPA、弗若斯特沙利文分析

3.5.4 SLE概述

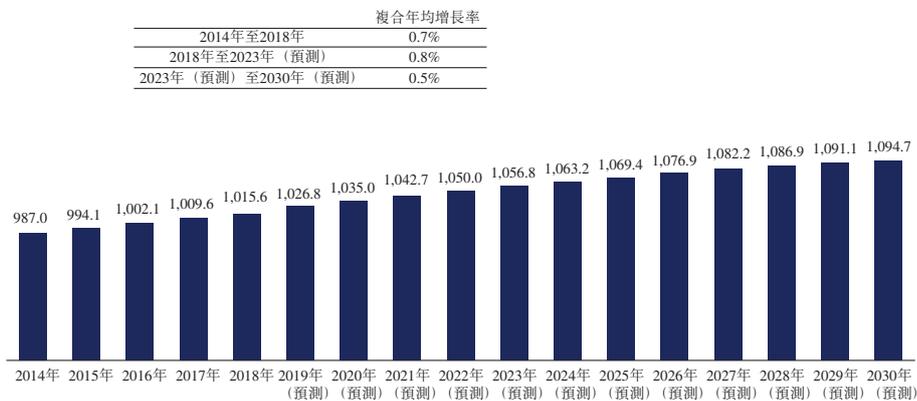
SLE乃由自身免疫性疾病引起的慢性炎症。SLE患者的血液中具有針對自身身體組織的異常抗體，稱為自身抗體。此乃一種多系統自身免疫性疾病，可能導致嚴重的器官併發症甚至死亡。SLE的常見症狀包括關節疼痛和腫脹、發燒、胸痛、脫髮、口腔潰瘍、淋巴結腫大、疲勞和紅疹。SLE的病因尚不清楚，但被認為與遺傳和環境因素有關。

一項1985年的流行病學調查顯示，SLE的患病率乃為每100,000人中有70人患病，及每100,000名女性中有113名女性患病。由於人口和診斷率的增加，SLE患者的數量正在逐漸增加。從2014年到2018年，中國的SLE患者人數從987,000人增至1.0百萬人，複合年均增長率為0.7%，預計將於2023年之前達到1.02百萬人。可惜狼瘡生物製劑治療在中國的市場滲透及治療依從性仍然很低。下列圖表顯示中國SLE的過去和估計患者人數。

行業概覽

中國SLE患者人數(2014年至2030年(預測))

千人

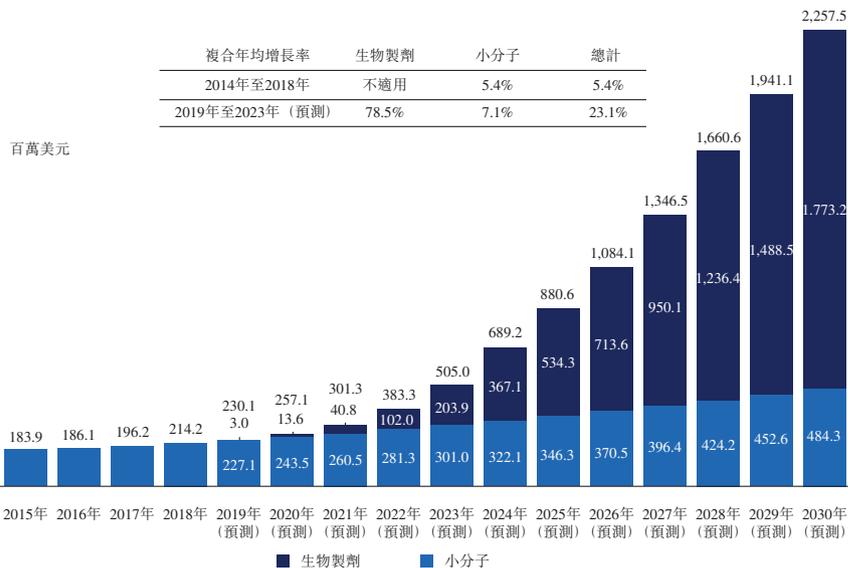


資料來源：弗若斯特沙利文報告

3.5.5 SLE治療的市場規模

過往中國SLE的治療市場一直細小。2018年整體市場為214.2百萬美元，主要來自小分子的收入。由於預計貝利木單抗即將推出，中國SLE的生物製劑市場預計將從2019年開始產生收入。預計此市場將從2019年的3.0百萬美元增長至2030年的18億美元，複合年均增長率為78.5%。

中國SLE治療的市場規模(2014年至2030年(預測))



資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

3.5.6 中國SLE生物製劑治療的競爭格局

目前，中國有一種治療SLE的上市生物藥物，以及兩種進行臨床開發的生物製劑。下表載列該等生物製劑的詳情。

中國SLE治療的已上市售單抗

靶點	產品	公司	商品名稱	NMPA 批准日期	預計每年 治療費用 (人民幣)	用藥頻率	國家醫保 藥品目錄
BLyS	貝利木單抗	GSK	Benlysta	2019年7月	~158,000 ¹	首三次的劑量為每隔兩週10毫克/千克，其後則每隔四週10毫克/千克	否

資料來源：弗若斯特沙利文報告

中國SLE治療的臨床階段單抗產品管線

靶點	產品 ²	公司	階段	日期 ³
BLyS/APRIL	RC-18 ⁴	榮昌生物	NDA申請	2019年11月
IL-12/IL-23	優特克單抗	強生公司	III	2019年10月

縮寫：BAFF=B細胞活化因子；BLyS = B淋巴細胞刺激物；CD22=分化簇22

附註：1.年度治療費用乃基於假設患者體重為60千克估算。2.僅列出截至最後實際可行日期已進行III期臨床試驗的生物製劑（不包括生物類似藥）。3.指最近期公開披露臨床試驗的日子。4.融合蛋白（單克隆抗體類似藥物）。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

3.5.7 IBD概述

IBD一詞彙乃包括克隆氏症（CD）和潰瘍性結腸炎（UC）兩種疾病，其病徵乃胃腸道（GI）的慢性炎症。CD乃一種使人衰弱且無法治癒的慢性IBD，其病徵在於粘膜潰瘍和炎症，可能發生在胃腸道的任何地方，但最常見的是影響遠端小腸。CD的確切原因尚不清楚。UC是一種免疫介導疾病，其病徵在於結腸的慢性粘膜炎症以及活動性疾病和緩解的交替時期。雖然UC的確切原因亦不清楚，但可能是免疫系統功能異常所導致。

行業概覽

可惜IBD生物製劑治療在中國的市場滲透及治療依從性仍然很低。根據弗若斯特沙利文，中國UC患者人數於2018年約為370,100人，且預期於2030年之前增長至約918,300人。於2018年，僅0.3%的中國UC患者接受單克隆抗體治療。2018年美國UC患者人數約為945,100人，且預期於2030年之前增長至約1.2百萬人。

中國及美國UC患者人數(2014年至2030年(預測))



資料來源：弗若斯特沙利文報告

根據弗若斯特沙利文諮詢公司的資料，於2018年，中國CD患者人數約為120,400人，預期於2030年前增加至約282,700人。於2018年，美國CD患者人數約為811,400人，預期於2030年前增加至約1.0百萬人。

中國及美國CD患者人數(2014年至2030年(預測))



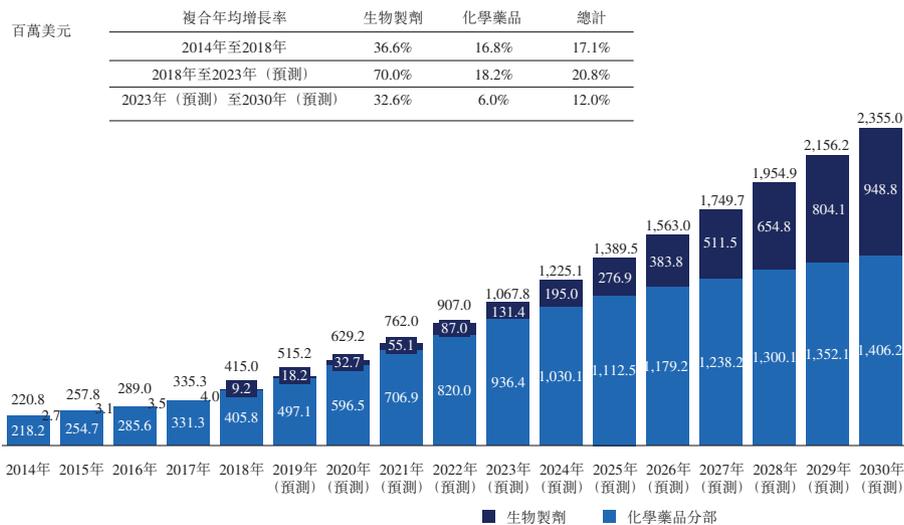
資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

3.5.8 IBD治療的市場規模

目前，中國有一種治療UC的上市靶向生物藥物，即強生公司於2019年獲得NMPA批准的Remicade (infliximab)。Infliximab及艾伯維的Humira (adalimumab)亦為治療CD的唯一兩款上市靶向生物藥物，分別於2018年及2020年就CD獲得NMPA批准。如下所示，中國的UC治療藥物市場在2018年達到415.0百萬美元，且預計於2030年增長至24億美元，而生物製劑在市場中所佔的部分將日益增加。

中國UC治療的市場規模(2014年至2030年(預測))



資料來源：弗若斯特沙利文報告

3.5.9 中國IBD生物製劑的競爭格局

如下表所示，目前中國有兩種用於治療UC的上市生物製劑及三種用於治療CD，以及兩種用於治療UC的生物製劑及一種用於治療CD的生物製劑產品管線。

中國UC治療的已市售單抗

靶點	產品	公司	商品名稱	NMPA 批准日期	估計每年 治療費用 (人民幣)	用藥頻率	國家醫保 藥品目錄
TNF-α	Infliximab	強生公司	Remicade	2019年 ¹	~48,000 ²	零、二及六週時5毫克/千克， 其後每八週5毫克/千克	2019年
ITGA4、 ITGB7	Vedolizumab	武田	Entyvio	2020年 ¹	不適用 ⁵	零、二及六週300毫克，其後每 八週300毫克	否

行業概覽

中國UC治療的臨床階段單抗產品管線

靶點	產品 ³	公司	階段	日期 ⁴
IL-23	Risankizumab	艾伯維	III	2020年3月
IL-23	LY3074828	禮來	III	2020年1月

中國CD治療的市售單克隆抗體

靶點	產品	公司	商品名稱	NMPA 批准日期 ¹	預計每年 治療費用 (人民幣) ²	用藥頻率	國家醫保 藥品目錄
TNF- α	Infliximab	強生公司	Remicade	2018年	~48,000 ³	零、二及六週時5毫克/千克，其後每八週5毫克/千克	2019年
TNF- α	Adalimumab	艾伯維	Humira	2020年	~40,000	第一日：160毫克；第十五日：80毫克；其後隔週40毫克	2019年
ITGA4、 ITGB7	Vedolizumab	武田	Entyvio	2020年	不適用 ⁵	零、二及六週300毫克，其後每八週300毫克	否

中國CD治療的臨床階段單抗產品管線

靶點	產品 ³	公司	階段	日期 ⁴
IL-23	Risankizumab	艾伯維	III	2019年11月

附註：1. 適應症的批准日期。Infliximab於1998年獲FDA批准治療UC。2. 2019年國家醫保藥品目錄的價格。年度治療費用乃基於假設患者體重為60千克估算。3. 僅列出截至最後實際可行日期已進行III期臨床試驗的單抗（生物仿製藥除外）。4. 指最近期公開披露臨床試驗的日子。5. 尚未推出。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

4. 中國PCSK9抑制劑市場

4.1 PCSK9抑制劑概述

當PCSK9與肝細胞表面的低密度脂蛋白受體(LDL-R)結合時，可以防止LDL-R循環並增加溶酶體的降解。通過阻止PCSK9的結合，PCSK9抑制劑可增加LDL受體的肝臟表達，從而增強LDL膽固醇從血漿中的清除率。因此，PCSK9抑制劑可以降低具有心血管疾病風險的患者的LDL膽固醇水平，並可以影響其他脂質成分。

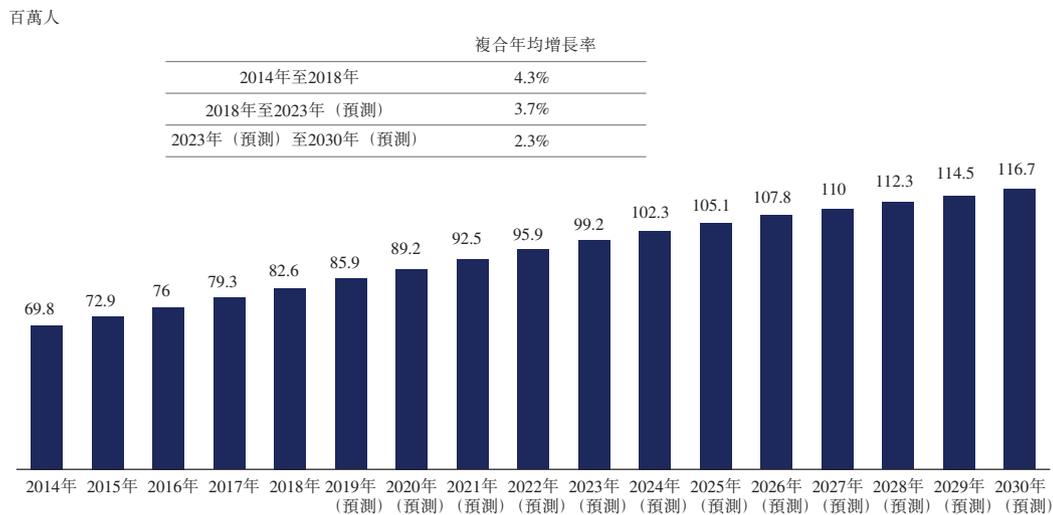
行業概覽

PCSK9抑制劑具有多項優點。首先，PCSK9抑制劑可大幅降低LDL膽固醇水平，可能比他汀類藥物提供更佳療效，並為在治療期間遭遇他汀類藥物不耐受情況的患者提供替代方案。其次，通過抑制PCSK9酶，PCSK9抑制劑可以進一步降低LDL膽固醇，也有可能降低心腦血管疾病的風險。如此一來，PCSK9抑制劑可用於治療和預防心血管疾病。最後，PCSK9抑制劑具有較低的肝腎毒性風險，因為PCSK9抑制劑是一種完全人類單克隆抗體，能夠操縱受體功能，同時使免疫原性降至最低。

4.2 中國PCSK9抑制劑市場概述

PCSK9抑制劑的其中一種主要目標適應症為高膽固醇血症。中國PCSK9抑制劑所針對的市場乃根據對他汀類藥物不耐受的高膽固醇血症患者的數量得出。中國的高膽固醇血症患病率從2014年的69.8百萬人增至2018年的82.6百萬人，預期2030年將達到116.7百萬人。下圖說明中國高膽固醇血症的過往和預計患病率。

中國高膽固醇血症患者人數（2014年至2030年（預測））

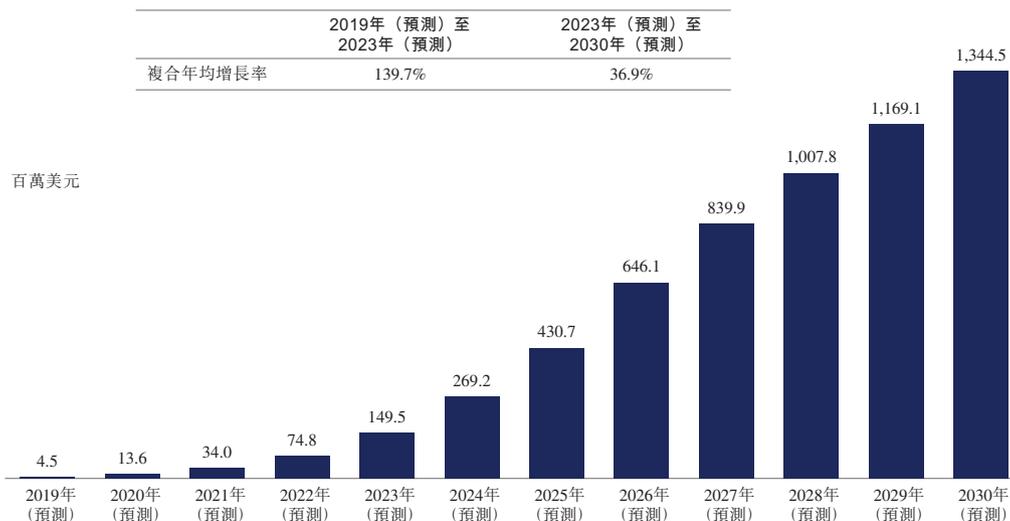


資料來源：NCCD、弗若斯特沙利文報告

行業概覽

預計2023年中國PCSK9市場將增長至149.5百萬美元，從2019年到2023年的複合年均增長率為139.7%，到2030年將進一步增至13億美元，從2023年到2030年的複合年均增長率為36.9%，如下圖所示。

中國PCSK9抑制劑市場規模(2019年(預測)至2030年(預測))



資料來源：弗若斯特沙利文報告

4.3 中國PCSK9抑制劑的競爭格局

目前，安進的Repatha(依伏庫單抗)及Sanofi-Aventis的Praluent(阿利庫單抗)為中國僅有的PCSK9已上市抑制劑，分別於2018年及2019年底推出。Evolocumab已獲得FDA批准，可用於預防心血管事件、原發性高脂血症和純合子家族性高膽固醇血症。此外，尚有多種其他PCSK9抑制劑正在研發中，包括康方集團的ebronucimab(AK102)，如下表所示。

中國已批准及正在研發中的PCSK9抑制劑

類別	產品	公司	適應症	階段	日期 ¹
	Evolocumab	安進	預防心血管事件，主要是高膽固醇血症(包括HeFH)、HoFH	上市	2018年7月
	Alirocumab	Sanofi-Aventis	預防心血管事件，主要是高膽固醇血症(包括HeFH)、HoFH	上市	2019年12月
生物製劑	IBI306	信達生物	HeFH、高膽固醇血症	II/III	2019年12月
	JS002	君實生物	高膽固醇血症、HoFH	II	2019年1月
	AK-102	康方集團	HoFH、HeFH、高膽固醇血症	II	2019年3月
	SHR-1209	江蘇恆瑞	高膽固醇血症	II	2019年5月
	SAL003	信立泰	高膽固醇血症	I	2020年2月
小分子	CVI-LM001	西威埃醫藥	高脂血症	I	2017年12月

縮寫：HoFH=純合子家族性高膽固醇血症

附註：1. 指現處階段首次公開披露的試驗日期。

資料來源：弗若斯特沙利文報告

行業概覽

5. 委託弗若斯特沙利文編製的報告

就[編纂]而言，我們已委聘弗若斯特沙利文對中國和美國的治療性生物製劑市場進行詳盡的分析，並編製行業報告。弗若斯特沙利文是一家獨立的全球市場研究和諮詢公司，成立於1961年，總部位於美國。弗若斯特沙利文提供的服務包括市場評估，競爭性基準測試以及針對各種行業的戰略和市場計劃。編製弗若斯特沙利文報告時，我們向弗若斯特沙利文支付的合約金額為705,882港元。該款項的支付並不取決於我們能否成功[編纂]或弗若斯特沙利文報告的結果。除弗若斯特沙利文報告外，我們並無委託任何其他機構編製任何其他有關[編纂]的行業報告。我們在本文件中載入了弗若斯特沙利文報告中的部分資料，因為我們相信該等資料有助於潛在投資者了解生物製劑市場。弗若斯特沙利文根據其內部數據庫、獨立的第三方報告以及知名行業組織的公開數據編製該報告。如有必要，弗若斯特沙利文會與該行業的公司聯繫，以收集和綜合有關市場、價格和其他相關內容的資料。弗若斯特沙利文認為，編製弗若斯特沙利文報告所使用的基本假設，包括用於作出未來預測的基本假設，乃基於事實、屬正確且無誤導性。弗若斯特沙利文對該等資料進行了獨立分析，但其審閱結論的準確性在很大程度上取決於所收集資料的準確性。弗若斯特沙利文的研究可能會受到該等假設的準確性以及該等一手和二手資料來源選擇的影響。