

## 行業概覽

本節及本文件其他章節所載資料及統計數據摘錄各種政府官方刊物、公開市場研究的可用資料來源及來自獨立供應商的其他資料來源。此外，我們委聘灼識諮詢編製灼識諮詢報告，該報告是一份關於[編纂]的獨立行業報告。我們相信，本節及本文件其他章節的資料來自有關資料的適當來源，並已合理謹慎摘錄及轉載有關資料。我們並無理由相信有關資料屬虛假或含誤導成分，或遺漏任何事實以使有關資料屬虛假或含誤導成分。我們、[編纂]、聯席保薦人、[編纂]、[編纂]及任何[編纂]、彼等各自的任何董事及顧問或參與[編纂]的任何其他人士或各方並無獨立核實來自官方及非官方來源的資料，亦並無對其準確性發表任何聲明。因此，本節所載來自官方及非官方來源的資料可能不準確，不應過分依賴有關資料。董事在作出合理查詢後確認，自灼識諮詢報告日期以來，市場資料並無不利變動以致限制、抵觸本節所載資料或對該等資料造成重大影響。

### 資料來源

我們已就[編纂]委聘灼識諮詢對全球CDK4/6抑制劑市場及抗體藥物市場進行詳細分析並編製行業報告。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。我們就編製灼識諮詢報告產生100,000美元費用。該筆費用的支付並非視乎我們成功[編纂]或灼識諮詢報告的結果而定。除灼識諮詢報告外，我們並無就[編纂]委託編製任何其他行業報告。

我們已將灼識諮詢報告的若干資料載入本文件，原因是我們相信該等資料有助潛在投資者了解CDK4/6抑制劑市場及抗體藥物市場。於整理及編製灼識諮詢報告時，灼識諮詢已採納以下假設：(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)未來十年中國的經濟和工業發展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CDK4/6抑制劑市場及抗體藥物市場增長，例如新型癌症的發病率越來越高、抗體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；(iv)經計及爆發COVID-19的影響以及根據2020年第二季度以來本行業及中國經濟的恢復情況對2020年市場增長的保守估計，預期2020年爆發COVID-19對行業造成的負面影響有限；及(v)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及二手資料研究。

## 行業概覽

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國國家衛生健康委員會。

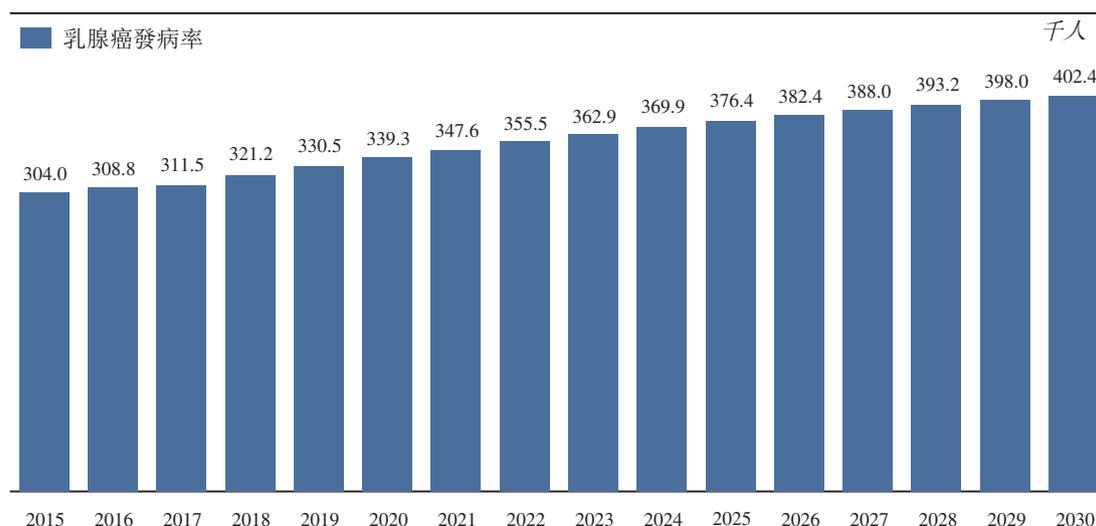
### 中國CDK4/6抑制劑市場概覽

細胞分裂是嚴格控制的細胞過程，其倚賴多個檢查點防止不受限制的增殖。失去細胞週期調控是癌症的標誌，因此該等途徑是合理治療設計的主要目標。細胞週期蛋白依賴性激酶(CDK)是一種對細胞分裂很重要的酶。CDK4/6抑制劑會中斷刺激惡性細胞增殖的信號。CDK4/6抑制劑治療乳腺癌更為先進，通過靶向細胞週期機制，中斷刺激惡性細胞增殖的細胞內及促有絲分裂激素信號。此外，CDK4/6抑制劑可通過降低mTOR活性恢復對EGFR抑制劑的敏感性。EGFR抑制劑與CDK4/6抑制劑聯合使用可能增加對EGFR抑制劑耐藥的肺癌細胞的敏感性。

### 乳腺癌概覽

乳腺癌是中國女性中最常見的癌症，2019年有331,000例新發病例。下圖載列所示期間內中國的乳腺癌發病率。

中國乳腺癌發病率



## 行業概覽

乳腺癌腫瘤中激素受體(HR)及人表皮生長因子受體2(HER2)的狀態界定四種最常見的乳腺癌類型。HR及HER2可在腫瘤中存在或為陽性(HR+、HER2+)或不存在或陰性(HR-、HER2-)。HR+/HER2-乳腺癌是四種腫瘤中最常見的類型。HR+/HER2-佔中國所有乳腺癌患者的62.0%，是HER2+乳腺癌患者人數(22.4%)的2.8倍。

下圖按階段及類型劃分的乳腺癌治療途徑。

### 按階段劃分的乳腺癌治療途徑

治療	階段I ~17%	階段II ~53%	階段III ~20%	治療	階段IV與復發 ~10%
新輔助劑	• 不適用	<b>HR陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CDK4/6i + ET** (潛在最佳治療)</li> <li>• CDK4/6i + ET + AKTi</li> </ul> <b>HER2陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 曲妥珠單抗 + 帕妥珠單抗 + 化療</li> <li>• ET</li> </ul> <hr/> <b>三陰</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 化療</li> <li>• PD-(L)1 + 化療</li> </ul>		<b>系統療法</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HER2陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 一線：曲妥珠單抗 + 帕妥珠單抗 + 化療</li> <li>• 二線： <ul style="list-style-type: none"> <li>- T-DM1</li> <li>- 曲妥珠單抗 + 化療</li> <li>- 拉帕替尼 + 卡培他濱</li> <li>- 曲妥珠單抗 + 拉帕替尼</li> <li>- ...</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>HER2陰性, HR陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 內分泌耐藥：化療</li> <li>• 絕經前：卵巢消融/抑制</li> <li>• 絕經後： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 一線療法 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ CDK4/6i + 芳香酶抑制劑</li> <li>➢ CDK4/6i + 氟維司群</li> </ul> </li> <li>- 二線及後續療法： <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ CDK4/6i + 氟維司群 (倘之前並未使用CDK4/6抑制劑)</li> <li>➢ 依維莫司 + ET</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
局部療法		手術及放射			
輔助劑	<b>HR+, HER2陰性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CDK4/6i + ET, 潛在最佳治療, 化療 + ET</li> </ul> <b>HER2陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 曲妥珠單抗 + 化療 + ET</li> <li>• 曲妥珠單抗 + 帕妥珠單抗 + 化療 + ET</li> </ul> <hr/> <b>三陰</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 化療</li> <li>• PD-(L)1 + 化療</li> </ul>				
				<b>三陰</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 一線：RARPi/ AKTi + 化療或 PD-L1 (阿妥珠單抗) + 化療</li> <li>• 二線：PI3Ki + 氟維司群/ 新型ADC</li> </ul>	

附註：\*階段指首次診斷時亞型的百分比。

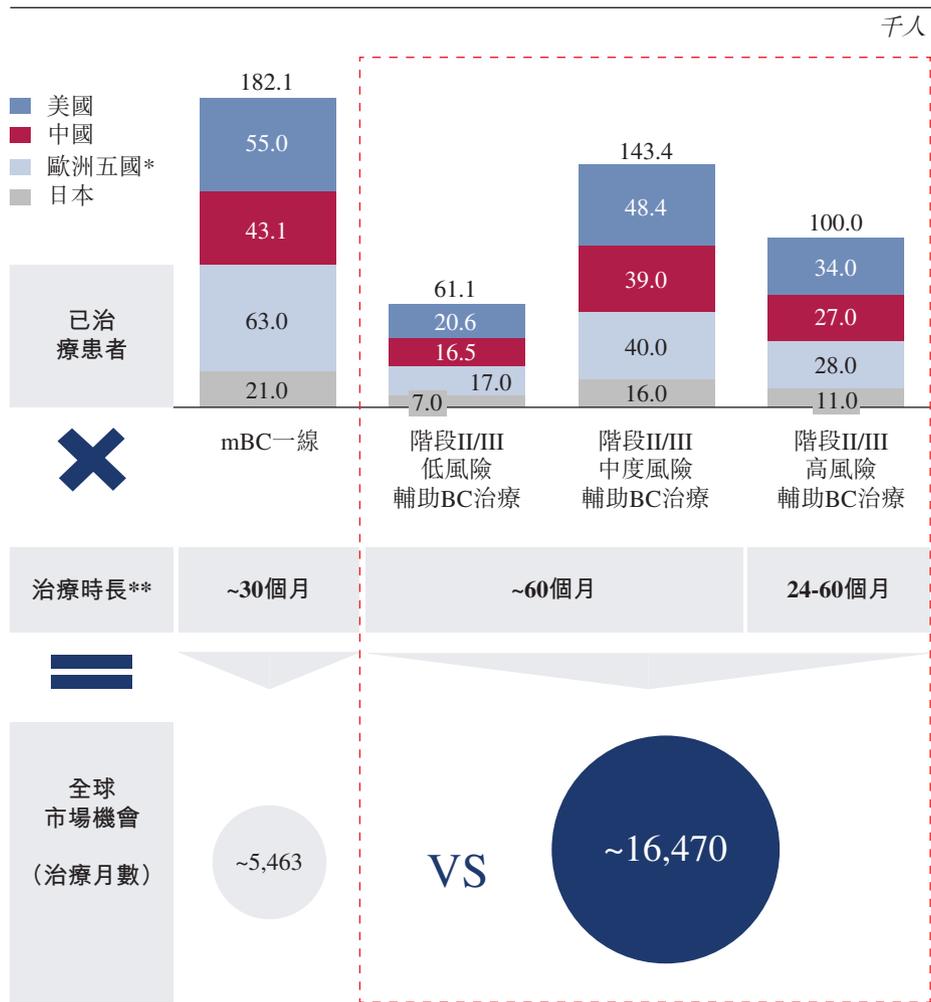
\*\*CDK4/6i代表CDK4/6抑制劑；ET代表內分泌療法。內分泌療法有五種主要類型：卵巢消融、卵巢抑制、芳香化酶抑制劑、抗雌激素及激素。

資料來源：國家綜合癌症網絡、中國抗癌協會；灼識諮詢

CDK4/6抑制劑已被國家綜合癌症網絡列入HR+/HER2-mBC的一線治療藥物。此外，ASCO研究表明，持續五年的不間斷輔助治療可以將HR +術後BC患者的遠處復發風險顯著降低。對於高風險的術後BC患者，輔助治療可能持續十年。近期成功的研究表明，CDK4/6抑制劑作為HR+/HER2-eBC輔助療法亦有可觀療效。由於患者基數更大，治療時間更長，因此輔助BC治療較mBC一線治療有更大的市場機會。下圖列示HR+/HER2-早期輔助BC治療及mBC一線治療於2030年的市場機會比較。

## 行業概覽

### 於2030年HR+/HER2-早期輔助BC治療與轉移性一線療法的比較



附註：\*歐洲五國指法國、德國、意大利、西班牙及英國

\*\*理想治療時長

資料來源：灼識諮詢

就早期輔助性mBC的治療月份而言，全球銷售機會預計將是mBC一線治療機會的近三倍。

## 行業概覽

### 在美國及全球年度銷售中獲得批准的CDK4/6抑制劑

全球共有三種獲得批准的CDK4/6抑制劑，所有該等抑制劑均針對HR+/HER2-mBC的治療。下表列出了食品及藥物管理局批准的CDK4/6抑制劑。

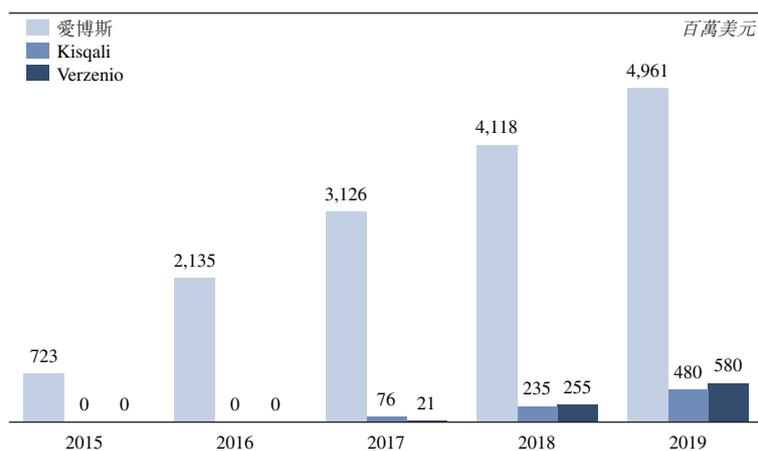
#### 食品及藥物管理局批准的CDK4/6抑制劑

商標名稱 (通用名稱)	公司	適應症	批准日期	價格
愛博斯 (Palbociclib)	Pfizer	• 晚期乳腺癌	2015年2月3日	21片13,007美元， 單價619.4美元
		• 一線HR+、HER2-、轉移性乳腺癌	2017年3月31日	
Kisqali (ribociclib)	Novartis	• HR+、HER2-、轉移性乳腺癌	2017年3月13日	21片5,539美元， 單價263.8美元
		• HR+、HER2-晚期性乳腺癌	2018年7月18日	
Verzenio (abemaciclib)	Eli Lilly	• 若干晚期或轉移性乳腺癌	2017年9月28日	14片3,239.9美元， 單價231.4美元

資料來源：灼識諮詢

下圖載列CDK4/6抑制劑的全球銷量。

#### 獲批CDK4/6抑制劑的全球銷量



資料來源：年報；灼識諮詢

## 行業概覽

### 中國批准的CDK4/6抑制劑

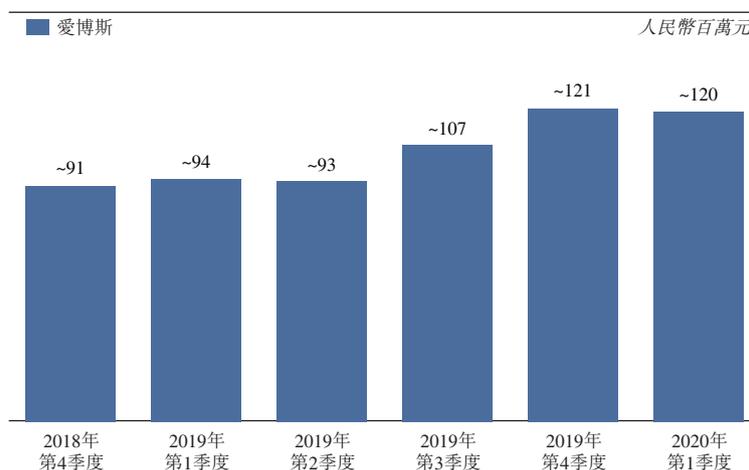
Ibrance(palbociclib)是中國唯一批准的CDK4/6抑制劑。其於2018年7月被批准作為HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳腺癌的一線聯合療法。Ibrance的銷售表現令人印象深刻。獲批後的前六個季度，其產生約人民幣625百萬元的銷售額，2019年的銷售額超過人民幣400百萬元。下表載列於中國獲批的CDK4/6抑制劑及其季度銷售額。

### 中國批准的CDK4/6抑制劑

商標名稱 (通用名稱)	適應症	批准日期	價格 (人民幣元)	NRDL 覆蓋	病人 協助計劃	治療週期	每年費用* (人民幣元)
愛博斯 (Palbociclib)	一線結合芳香化酶抑制劑，用於 局部晚期或轉移性BC	2018年 7月31日	21片29,800/125mg 單價1,419.0	無	4+3 買4週期治療可獲得 3週期免費治療	28天	221,371

資料來源：灼識諮詢

### 中國批准的CDK4/6抑制劑的季度銷售



附註：\*採用標準治療週期，每個月每天服用1丸，持續21天，然後停止7天；每年13個週期

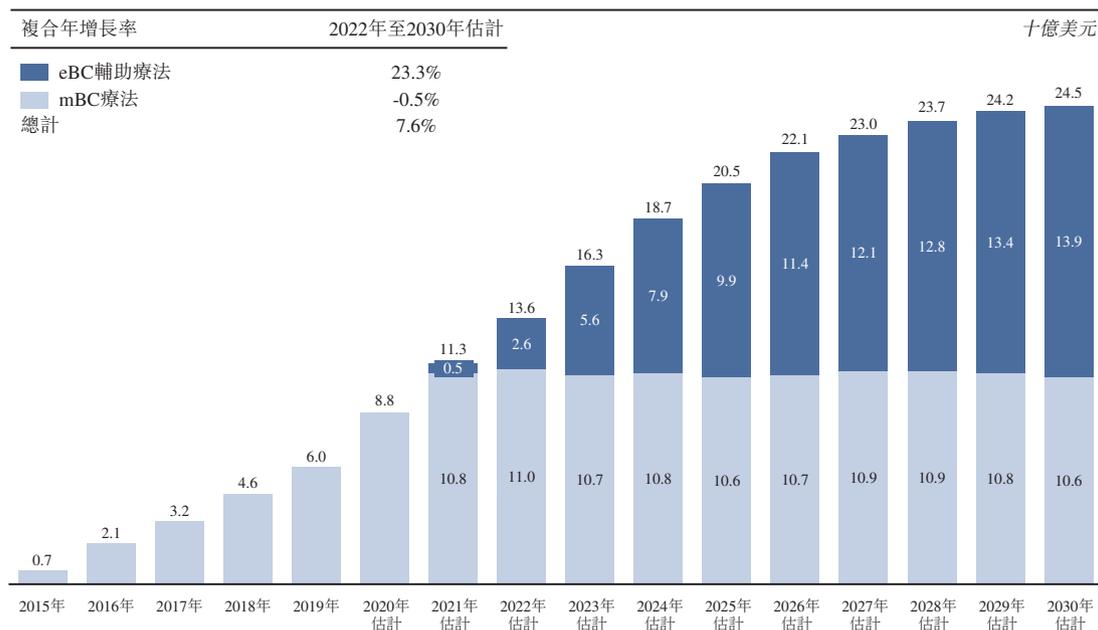
資料來源：灼識諮詢

### 乳腺癌CDK4/6抑制劑的市場規模

預計未來eBC輔助療法將佔CDK4/6抑制劑市場的重大分部。下圖分別列載列2014年至2019年全球及中國乳腺癌CDK4/6抑制劑的市場規模以及2020年至2030年的估計市場規模。

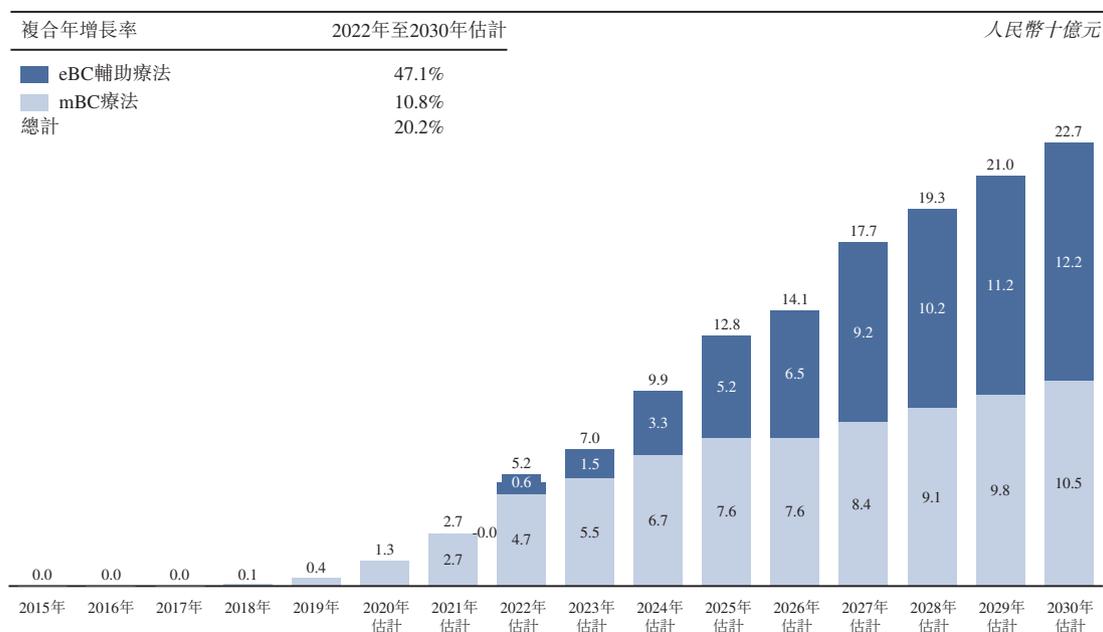
## 行業概覽

### 乳腺癌CDK4/6抑制劑的全球市場規模



資料來源：灼識諮詢

### 乳腺癌CDK4/6抑制劑的中國市場規模



資料來源：灼識諮詢

## 行業概覽

### FDA及國家藥監局註冊的用於治療乳腺癌的CDK4/6抑制劑在研藥物

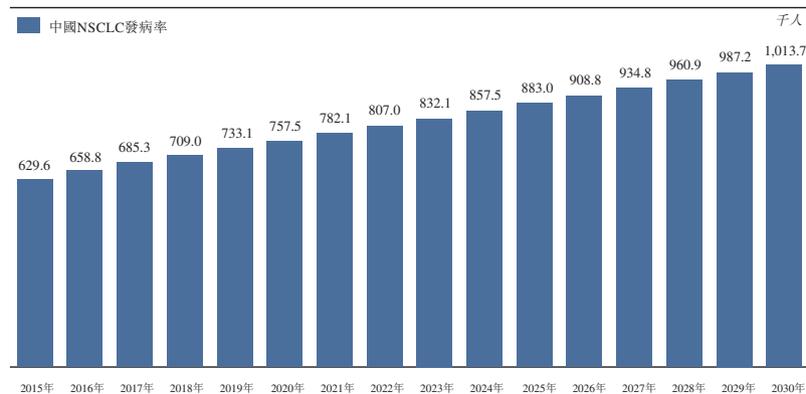
於2020年6月16日，Eli Lilly宣佈Verzenio(abemaciclib)與標準輔助內分泌治療聯合使用已達到無疾病的無創生存主要終點，與僅標準輔助內分泌治療相比，大幅降低乳腺癌的複發或死亡風險。該等結果來自對3期MONARCH-E研究的預先計劃的中期分析，該研究使Verzenio成為唯一的CDK4/6抑制劑，能夠證明具有高風險HR+、HER2-早期乳腺癌的人的癌症復發風險有統計學上的顯著降低。效果有望加強CDK4/6i在eBC輔助治療中的地位。

目前，並無有關eBC輔助療法的國家藥監局註冊的CDK4/6抑制劑在研藥物。

### 非小細胞肺癌概覽

非小細胞肺癌(NSCLC)是CDK4/6抑制劑可能會滲透的另一個市場。NSCLC是中國最常見的癌症，2019年新發病例超過73.3萬人次。NSCLC中的EGFR突變在亞洲人群，特別是中國人群中尤其常見，這表明靶向患者群體的藥物具有巨大的市場潛力。約80%的NSCLC患者最初被診斷為晚期患者，而在中國，其中約一半為EGFR陽性。下圖載列於所示期間的中國NSCLC發病率。

中國NSCLC發病率



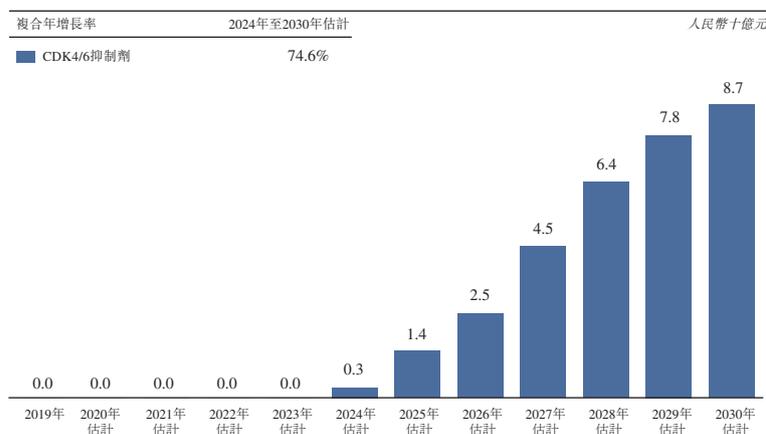
Tagrisso(osimeritinib)在中國被批准用於EGFR陽性晚期NSCLC患者的一線治療。同時，已啟動CDK4/6抑制劑與osimeritinib聯合使用，以進一步改善EGFR陽性晚期NSCLC患者的一線治療的臨床試驗。通過克服耐藥機制，CDK4/6和osimertinib的聯合使用有可能延長疾病進展的時間。

## 行業概覽

### NSCLC CDK4/6抑制劑的市場規模

預計NSCLC是CDK4/6抑制劑的另一潛在治療領域。下圖載列中國NSCLC CDK4/6抑制劑於所示期間的市場規模。

中國NSCLC CDK4/6抑制劑的市場規模，2019年至2030年估計



### NSCLC CDK4/6抑制劑在研候選藥物

下表概述截至2020年6月22日全球NSCLC CDK4/6抑制劑在研候選藥物。

藥物	公司	適應症	臨床期	首次發佈日期	聯合/單獨
Palbociclib	Pfizer	晚期KRAS變異NSCLC	1/2期	5/30/2017	聯合MEKi(MEK162)
G1T38	G1 therapeutics	EGFR突變陽性轉移性NSCLC	1/2期	3/7/2018	聯合osimertinib
SHR6390	恆瑞醫藥	晚期NSCLC	1/2期	7/26/2018	聯合PD-1 (SHR-1210)

### 中國抗體藥物市場概覽

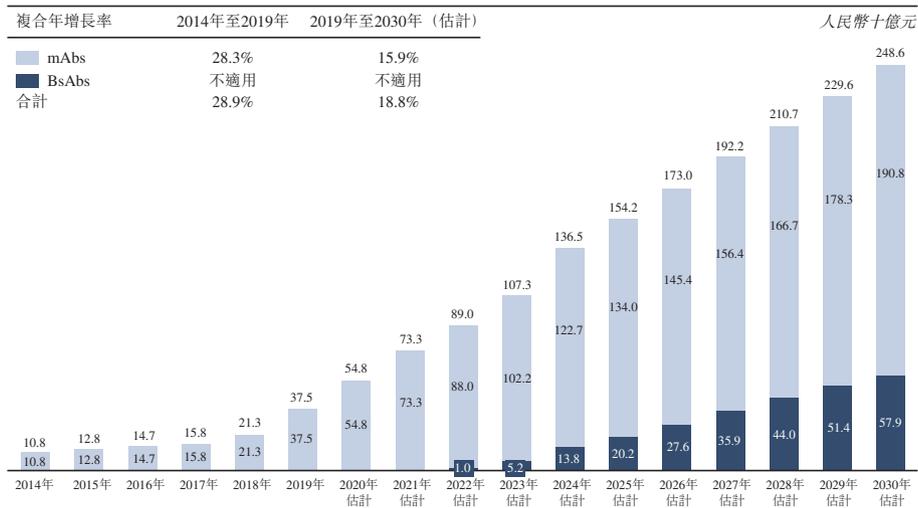
抗體藥物包括單克隆抗體（亦稱為裸單克隆抗體）、雙特異性抗體及抗體藥物偶聯物（ADC，亦稱為偶聯的單克隆抗體）。抗體藥物為最大的治療用生物製劑類別，通常在癌症治療中顯示出較化療及放療等傳統療法更明顯的療效及更低毒性。抗體直擊腫瘤特異性抗原，靶點專一性高，降低了脫靶毒性及副作用，並且在患者及醫生中已得到更多的認同。近年來，兩種或兩種以上單克隆抗體的聯合療法及基於單克隆抗體的療法與小分子靶向藥物和化療及ADC組合的療法日益普及。此外，雙特異性抗體藥物的研發亦日漸受歡迎。受益於單克隆抗體的高專一性並有選擇地將有效細胞毒性化合物攜帶入表達抗原的腫瘤細胞，ADC亦持續發展。

## 行業概覽

### 中國抗體藥物市場規模

下圖載列2014年至2019年按治療領域及分子類別劃分的中國抗體藥物市場詳情以及2020年至2030年的估計市場規模。

中國抗體藥物市場，2014年至2030年估計



資料來源：灼識諮詢

抗體藥物廣泛應用於不同治療領域，包括腫瘤、自身免疫性疾病、神經病學及骨質疏鬆症。腫瘤為抗體藥物的最大治療領域，佔2019年中國抗體藥物總市場約85.6%。

### 中國抗體藥物市場准入門檻

鑒於抗體大而複雜的分子結構，其較傳統小分子藥物更難以仿製。即使是細微的結構變更亦可能導致抗體療效及安全性數據產生重大差別。此外，生產抗體所用活細胞的脆弱及敏感性給生產流程帶來較高技術挑戰。有關抗體的研發屬技術密集型，對融合不同學科及特定技能組合知識的要求高。此外，預期新入行者將能滿足嚴格的抗體法規要求，同時可負擔巨大資本投資。

---

## 行業概覽

---

### 中國抗體藥物市場的市場趨勢及主要增長動力

抗體藥物療效日益提升、生物技術的不斷發展及生物類似藥市場的增長乃中國抗體藥物市場的三大市場趨勢及主要增長動力。見效快及副作用更少的抗體藥物在治療包括癌症及自身免疫性疾病等多種疾病方面顯示出良好的療效，在醫生及患者中日漸受歡迎。生物技術在藥物科學方面的營運對新型抗體藥物的發展帶來一系列突破。此外，由於作為昂貴品牌抗體藥物具成本效益的替代藥，因此生物類似藥乃前景廣闊的市場。

### 中國單克隆抗體市場概覽

#### 單克隆抗體的介紹

單克隆抗體為由相同免疫細胞（均為唯一母細胞的克隆並識別靶分子的相同部分）形成的抗體。單克隆抗體可以不同方式起作用。大部分單克隆抗體靶向癌細胞抗原，但部分通過與其他非癌細胞的抗原甚至是游離蛋白質結合而起作用。單克隆抗體可以四種不同方法製備，即鼠源、嵌合體、人源化及人源。與化療藥物相比，裸單克隆抗體往往有較少的嚴重副作用。

#### 中國單克隆抗體的市場規模

中國單克隆抗體市場由2014年至2019年按複合年增長率28.3%錄得增長由人民幣108億元增至人民幣375億元，估計將按複合年增長率15.9%增至2030年的人民幣1,908億元。單克隆抗體廣泛用於不同的治療領域，包括腫瘤科、自體免疫疾病、腦神經科及眼科。腫瘤科及自體免疫疾病為單克隆抗體的兩大治療領域，分別佔2019年單克隆抗體市場總量的約85.6%及8.8%。

#### 中國單克隆抗體的市場趨勢

單克隆抗體通常具有PK特徵，包括清除緩慢、半衰期較長及組織分佈受限。與小分子相比，半衰期較長具有減少患者給藥頻率的優勢。另外，與化學療法藥物相比，單克隆抗體的副作用嚴重性相對較少。因此，預計中國腫瘤治療單克隆抗體的市場份額將快速增長，由2019年腫瘤藥物市場的不足20.0%的市場份額增至2030年40%以上的市場份額。隨著納入國家醫保目錄的單克隆抗體日益增多，將大幅降低中國患者

## 行業概覽

承擔的治療費用。與此同時，多項最新的腫瘤治療指南已將單克隆抗體納入推薦的治療途徑。此外，隨著原單克隆抗體藥物的專利期滿，中國將出現更多的生物類似藥，因此多樣化患者的選擇。預計中國單克隆抗體的前景將較樂觀。

### 雙特異性抗體市場概覽

#### 雙特異性抗體概覽

#### 雙特異性抗體簡介及主要形式比較

雙特異性抗體用於描述旨在識別兩種不同表位或抗原的分子大家族。雙特異性抗體可橋接治療劑（如T細胞、藥物）及靶點（如腫瘤）或調節兩種不同的病原體。具有界定特異性的雙特異性抗體不會於人體自然產生且主要透過三種方法產生，即化學偶聯、四源雜交瘤技術及基因方法。截至2020年6月22日，全球範圍內有97項正在進行（不包括已完成、暫停及終止的試驗）的雙特異性抗體臨床試驗，其中31項試驗正在評估靶向檢查點信號通路的候選藥物。

下圖載列雙特異性抗體主要形式的比較：

#### 雙特異性抗體主要形式的比較

	非對稱IgG類雙特異性抗體	不含Fc區的雙特異性抗體	雙特異性單域抗體融合蛋白
結構			
特徵	<ul style="list-style-type: none"> <li>由於至少存在不同的V<sub>H</sub>區，非對稱雙特異性IgG分子具有非對稱的結構。視乎重鏈及輕鏈的製備方法及來源，重鏈或輕鏈的恆定區域可能進一步不同。由於存在Fc區，靶向兩個或多個表位的非對稱雙特異性抗體具有更高的血清半衰期及抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)功能。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>不含Fc區的雙特異性抗體缺乏Fc介導效應功能（如抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、補體結合及FcRn介導回收），為血清半衰期較長的原因。不含Fc區的雙特異性抗體包含scFv2、taFv、雙鏈抗體、Fab融合蛋白等。分子量各不相同，取決於結構域數量及結合/串聯類型。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>單域抗體(sdAb)乃由單個單體可變抗體結構域組成的抗體片段，分子量僅為12-15 KDa。與其他傳統抗體相比，其結構更穩定。可用於與其他分子（如Fc結構域）串聯或融合製備雙特異性分子。單域抗體及Fc區形成的融合蛋白分子量相對較低，與普通雙特異性抗體相比，可增強組織穿透力。</li> </ul>

資料來源：灼識諮詢

雙特異性抗體有多種形式，非對稱雙特異性IgG分子屬一大類。非對稱IgG類形式保留兩個Fab臂及一個Fc區的傳統單克隆抗體結構，但具備結合不同靶標的能力。較小

## 行業概覽

尺寸不含Fc區的雙特異性抗體具有更強的穿透性，以達致常規抗體通常無法獲得的抗原，但由於缺少Fc區，使不含Fc區的雙特異性抗體缺乏ADCC功能及短血清半衰期。雙特異性單域抗體融合蛋白可與其他分子（如Fc域或人血清白蛋白）融合，以延長半衰期並具有完整的抗原結合能力。

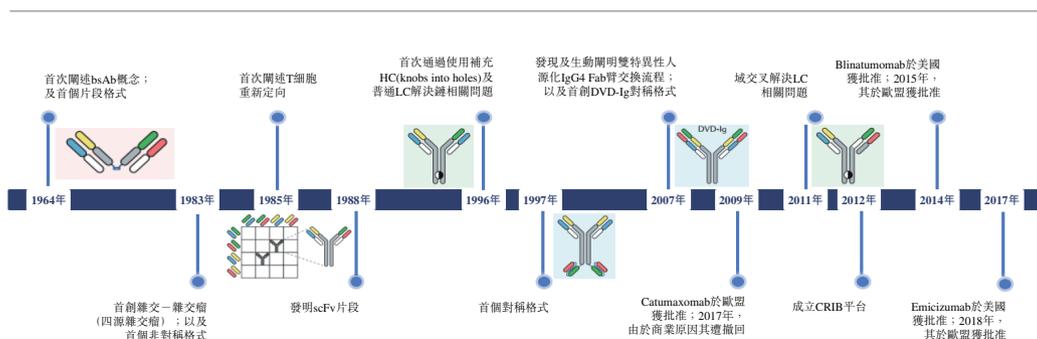
### 雙特異性抗體平台簡介

為設計雙特異性抗體已付出諸多努力，導致產生逾幾十種雙特異性抗體形式。透過連接抗體片段（如單鏈可變片段(scFv)、抗原結合片段(Fab)、重鏈(VH)及輕鏈(VL)可變域以及IgG形式單克隆抗體結構域)已改造出眾多雙特異性抗體。然而，該等形式不同於常規的IgG結構，經常遭受不良的理化性質，如低溶解度及聚集度、大規模投產困難、不良的藥代動力學及潛在的免疫原性。為改善可開發性，已廣泛開發完整IgG或IgG類（含有Fc）結構形式的雙特異性抗體。一種常見的方法為產生Fc異二聚體，目標是高異二聚體產率，同時保留野生型Fc的生物物理及生物學特性。通過Fc異二聚體工程技術開發基於Fc的雙特異性抗體的平台稱為基於Fc的雙特異性抗體平台。

如今，基於Fc的雙特異性抗體平台為全球主要雙特異性抗體平台。雙特異性抗體的開發採用多種Fc工程技術，而基於Fc平台開發的雙特異性抗體可針對工業規模生產進行優化。更重要的是，該等抗體通常表現出高穩定性、長血清半衰期、低免疫原性以及免疫效應功能。

### 雙特異性抗體的發展

#### 雙特異性抗體的發展



資料來源：灼識諮詢

---

## 行業概覽

---

### 雙特異性抗體靶標

三功能抗體(catumaxomab) (靶向CD3及EpCAM)，用於治療癌性腹水的三功能雙特異性抗體。

Blinatumomab (靶向CD3及CD19) 用於治療急性b淋巴細胞白血病，其卓越的臨床效果重燃對雙特異性抗體的興趣及投資。

Emicizumab用於治療對其他療法產生抗藥性的A型血友病患者。其與激活凝血因子IX及X結合，介導後者的活性。此通常是凝血因子VIII的功能，但A型血友病患者缺失凝血因子VIII。

雙特異性抗體通過三種方式即橋接兩種細胞類型(反式結合)、將兩個靶標結合在一個細胞上(順式結合)或將兩個不同的抗原表位結合在相同靶標上而結合兩種不同的靶分子激發新的活性。因此，兩個靶標的選擇尤其重要。目前，CD3、PD-1、HER2、CD19及BCMA乃全球製藥公司選擇用於設計雙特異性抗體的五個流行靶標。大量雙特異性抗體選擇CD3募集並激活T細胞，而其他靶標主要為腫瘤抗原。過往兩年，針對免疫檢查點的雙特異性抗體候選藥物(PD-L1、PD-1、CTLA-4等)亦顯著增加。

### 雙特異性抗體藥物的競爭優勢

與現有單克隆抗體相比，雙特異性抗體被設計為提升療效及激活新穎及獨特的作用機制。

與現有單克隆抗體相比，雙特異性抗體提升藥物療效並可充當細胞傷害性效應器細胞重定向器，及與腫瘤相關的抗原及免疫細胞結合，從而將免疫細胞的細胞毒性重定向至表達抗原的腫瘤細胞。類似地，雙特異性抗體將藥理作用定位於對腫瘤區域的免疫反應上，此提升療效並降低全身免疫調節可能帶來的不利影響。此外，雙特異性抗體將靶標緊密相連以觸發細胞之間的接觸並激發抗腫瘤活性，從而有效殺死細胞。通過分別設計兩個Fab，雙特異性抗體能識別出腫瘤中存在的不同抗原表位。雙特異性抗體的雙重特異性為治療對單克隆抗體不能充分響應的疾病創造其他治療選擇。雙特異性抗體亦可通過同時募集兩個免疫細胞而表現出雙重免疫調節，導致抑制性靶點被阻滯及抑制性細胞的耗竭。

---

## 行業概覽

---

### 雙特異性抗體平台的關鍵成功因素

工業化雙特異性抗體平台須達致高度穩定性方可實現大規模商業化產能：

- **高度穩定性。**雙特異性抗體平台可以商業規模生產結構複雜的分子。該等平台涵蓋諸多步驟，包括結構設計、設計合適的細胞系、培養及純化以形成最終產品。另外，高度穩定性的雙特異性抗體平台可進行工業化以實現大規模產能。到目前為止，僅少數雙特異性抗體平台合格且被證明具有高穩定性而可進行工業化。與其他雙特異性抗體平台相比，彼等可進行大規模生產的能力將是關鍵的競爭優勢。
- **有效性。**通過適當的設計考量，雙特異性抗體平台可使產品更容易滿足生產流程的要求。設計時使用Fc替代、「knob into hole」及精確調整兩條Fc鏈上的電荷分佈等特殊技術，可有效提高異二聚體的形成概率。因此，藉助具有適當設計考量的平台來解決Fc區域錯配並提高純度，可更輕鬆實現雙特異性抗體的大規模商業化。

### 雙特異性抗體相對於單克隆抗體需要不同的CMC質量考慮及毒理學研究

雙特異性抗體可以多種不同形式存在，使得其可被設計為與建議的作用機制及預期的臨床應用相匹配。各種各樣的形式有獨特的開發考量，例如穩定性及產量，但一般而言，應對產品進行鑒定，並按標準的單克隆抗體開發方法開發生產工藝。抗原特異性、親和力以及結合及解離率、活動性（就靶向同一細胞上兩個分子的雙特異性抗體而言）、效能、工藝相關的雜質（例如聚集體、片段／同二聚體）、穩定性及半衰期等質量屬性可能會影響藥理作用，應加以研究。

### 雙特異性抗體開發的准入門檻

開發雙特異性抗體存在諸多挑戰。最困難的挑戰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。研究人員及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，或開發出更好的結合部分，兩者均需豐富的蛋白質工程經驗及對生物技術的深刻理解。此外，新型免疫檢查點抑

## 行業概覽

劑劑雙特異性抗體的開發形式尚未得到完全驗證，非必要的免疫原性、短半衰期及副作用風險相應增加。

### 競爭格局

#### 全球主要批准的雙特異性抗體

下表載列全球主要批准的雙特異性抗體。

生物標誌物	批准藥物	公司	適應症	首次獲批	2019年全球銷售額 (百萬美元)
CD3xEpCAM	Removab (Catumaxomab)	Trion	◦ EpCAM陽性癌症患者的惡性腹水	2009年4月	不適用*
CD3x CD19	Blinicyto (Blinatumomab)	安進	◦ 急性b淋巴細胞白血病 ◦ 復發或難治性急性b淋巴細胞白血病	2014年12月	312.0
激活因子IX、因子X	Hemlibra (Emicizumab)	羅氏	◦ A型血友病	2017年11月	1,427.0

附註：\*於2013年，Removab自動撤出美國市場。於2017年6月2日，歐盟委員會撤銷Removab在歐盟的營銷授權。

資料來源：灼識諮詢

#### 本公司雙特異性抗體的全球主要雙特異性抗體競爭對手

下表載列全球靶向治療CD3×CD20及EGFR×c-Met處於臨床階段的雙特異性抗體候選藥物。中國並無靶向治療相同靶標的處於臨床階段的雙特異性抗體候選藥物。

#### 截至2020年3月全球CD3×CD20雙特異性管線

藥物名稱	主辦機構/合作機構	適應症	階段	首次發佈日期
REGN1979	Regeneron Pharmaceuticals	非霍奇金B細胞淋巴瘤	II期	2019/3/25
REGN1979	Regeneron Pharmaceuticals	NHL、慢性淋巴細胞白血病	I期	2014/11/14
REGN1979	Regeneron Pharmaceuticals	淋巴瘤	I期	2016/1/11

#### 截至2020年5月EGFR×c-MET雙特異性管線

藥物名稱	主辦機構/合作機構	適應症	階段	首次發佈日期
JNJ-61186372與 Lazertinib結合	Janssen	NSCLC 晚期	I期	2019/9/4
JNJ-61186372	Janssen	NSCLC	I期	2015/11/20

資料來源：灼識諮詢

## 行業概覽

### 中國腫瘤抗體藥物市場概覽

隨著化療藥物、小分子靶向藥物及單克隆抗體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。化療藥物是首種系統性治療癌症藥物。雖然廣泛用於各種適應症，但其經常帶來嚴重副作用。自21世紀初以來，小分子靶向藥物及單克隆抗體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及轉移的特定細胞內信號。單克隆抗體是最大的抗體藥物市場類別，用於靶向療法及腫瘤免疫療法，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。

不同類型的腫瘤藥物可用於聯合治療，以達到更好的治療效果。近年來，兩種或以上單克隆抗體的聯合療法以及基於單克隆抗體的療法與化療藥物及小分子靶向藥物組合的療法日益普及。此外，有關雙特異性抗體藥物的研發正在興起。下圖說明腫瘤藥物的發展路徑。

### 腫瘤治療的進展



資料來源：灼識諮詢

腫瘤治療市場與患者人數直接相關。2014年至2019年，中國的癌症總發病數從3.8百萬上升至4.5百萬。預計截至2030年中國的癌症發病數將達到5.8百萬。下表載列所示期間中國按癌症類型劃分的癌症發病數。

## 行業概覽

### 中國按癌症類型劃分的癌症發病數，2014年至2030年估計

癌症類型	患者 (千人)																	復合年增長率	
	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年 估計	2021年 估計	2022年 估計	2023年 估計	2024年 估計	2025年 估計	2026年 估計	2027年 估計	2028年 估計	2029年 估計	2030年 估計	2014年至 2019年	2019年至 2030年
肺癌	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	3.2%	3.0%
胃癌	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	4.1%	1.7%
結直腸癌	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	3.2%	2.5%
肝癌	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	3.5%	2.7%
乳腺癌	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	3.4%	1.8%
食道癌	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	5.2%	2.4%
甲狀腺癌	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	4.3%	1.1%
腦癌、CNS	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	3.2%	1.3%
宮頸癌	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	2.6%	0.7%
胰腺癌	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	3.3%	3.0%
十大發病數	2,928.0	3,011.0	3,151.6	3,271.9	3,391.1	3,500.1	3,602.3	3,699.2	3,792.6	3,884.9	3,976.0	4,066.2	4,155.1	4,243.1	4,330.3	4,416.4	4,501.6	3.6%	2.3%
膀胱癌	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	3.9%	3.0%
膽囊癌	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	3.9%	3.3%
卵巢癌	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	2.6%	1.3%
軟組織肉瘤	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	2.0%	1.8%
鼻咽癌	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	2.3%	1.4%
黑色素瘤	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	3.5%	2.0%
其他	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	2.7%	2.1%
所有癌症類型	3,804.0	3,929.0	4,090.4	4,227.9	4,369.1	4,506.8	4,634.0	4,755.7	4,873.9	4,990.7	5,106.3	5,220.6	5,333.8	5,445.7	5,556.5	5,666.1	5,774.6	3.4%	2.3%

資料來源：NCCR；世界衛生組織；灼識諮詢

根據灼識諮詢報告，2019年中國十種最常見癌症類型的總發病數佔癌症總發病數的77.7%，達到3.5百萬。在中國，肺癌、結直腸癌及乳腺癌為最常見的癌症類型。預期針對每種特定適應症的腫瘤抗體藥物市場規模與相關患者數及生存率相關。下表載列所示期間按癌症類型劃分及按發病率計的中國五大癌症的五年生存率。

#### 按癌症類型劃分及按發病率計的中國五大癌症的五年相對生存率\*

癌症類型	中國，2012年至2015年
肺癌	19.7%
胃癌	35.1%
結直腸癌	56.9%
肝癌	12.1%
乳腺癌	82.0%

附註：\*五年相對生存率指患者診斷出疾病後帶病存活五年的比例，除以五年後相應性別及年齡總人數的比例。中國的數據基於2012年至2015年診斷出癌症的人數計算。

資料來源：The Lancet；灼識諮詢

---

## 行業概覽

---

### 中國針對PD-(L)1的免疫檢查點抑制劑概覽

腫瘤免疫療法為腫瘤治療模式的轉型升級，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及CTLA-4）的單克隆抗體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，中國及美國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。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症涵蓋範圍持續擴大。

PD-(L)1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及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-(L)1抑制劑越來越多地用於治療多種癌症類型，並且經證實，在眾多癌症適應症中具有更好的療效特性及更少的副作用。

### 中國PD-(L)1抑制劑市場概覽

迄今為止，中國有八種獲批PD-(L)1抑制劑，均為單克隆抗體。下表載列截至2020年6月22日中國八種獲批PD-(L)1抑制劑詳情。CDE於2018年2月發佈有關提交PD-(L)1候選藥物新藥申請，尤其是並無護理治療標準的r/r晚期癌症單臂試驗數據規定的指引。提交新藥申請前須召開新藥申請前會議，PD-(L)1療法接受滾動提交新藥申請。

## 行業概覽

### 國家藥監局批准的PD-(L)1抑制劑

商品名 (通用名)	公司	免疫檢查點	適應症數量	適應症	治時間療	批准日期
Opdivo (Nivolumab)	BMS	PD-1	2	EGFR/ALK陰性局部晚期或轉移性NSCLC	2L	2018年6月15日
				復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌	2L	2019年9月30日
Keytruda (Pembrolizumab)	默沙東	PD-1	5	不可切除或轉移性黑色素瘤	2L	2018年7月26日
				EGFR/ALK陰性轉移性非鱗狀NSCLC	1L (聯合療法)	2019年3月28日
				EGFR/ALK陰性轉移性NSCLC	1L	2019年9月30日
				轉移性鱗狀NSCLC	1L (聯合療法)	2019年11月27日
				食道癌	2L	2019年6月19日
拓益 (特瑞普利單抗)	君實	PD-1	1	不可切除、轉移性惡性黑色素瘤	≥2L	2018年12月17日
達伯舒 (信迪利單抗)	信達	PD-1	1	難治性霍奇金淋巴瘤	3L	2018年12月27日
艾立妥 (卡瑞利珠單抗)	恒瑞	PD-1	4	難治性霍奇金淋巴瘤	3L	2019年5月29日
				肝癌	2L	2020年3月7日
				晚期食管鱗狀細胞癌	2L	2019年6月19日
				晚期非鱗狀NSCLC	1L (聯合療法)	2019年6月19日
百澤安 (Tislelizumab)	百濟神州	PD-1	2	難治性或復發性經典型霍奇金淋巴瘤	3L	2019年12月28日
				晚期或轉移性尿路上皮癌	2L	2020年4月10日
Imfinzi (Durvalumab)	AstraZeneca	PD-L1	1	晚期NSCLC	2L	2019年12月9日
特善奇 (阿特珠單抗)	羅氏	PD-L1	1	SCLC	1L (聯合療法)	2020年2月13日

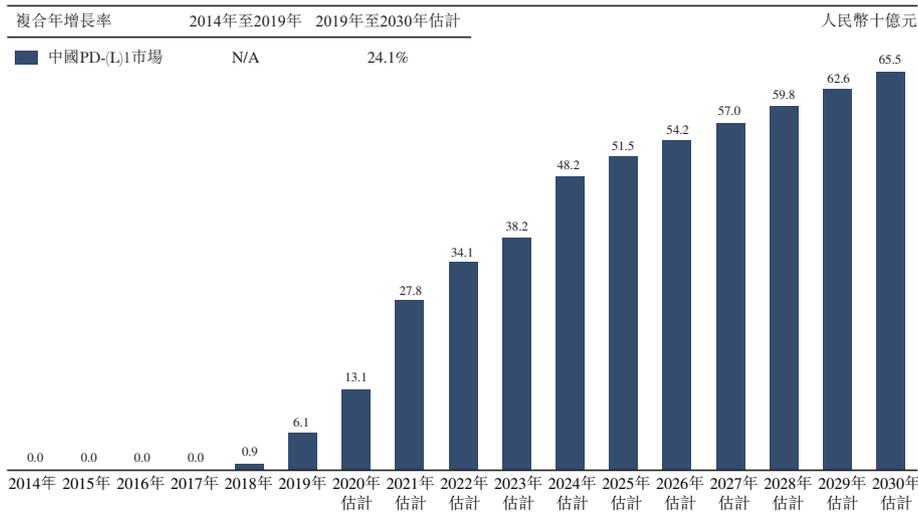
資料來源：CDE；灼識諮詢

### 中國PD-(L)1抑制劑的市場規模

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月及7月獲國家藥監局批准。目前在中國市場上有六種PD-1抑制劑及兩種PD-L1抑制劑，並且有29種以上PD-(L)1抑制劑處於臨床試驗階段，包括14 PD-1抑制劑及15 PD-L1抑制劑。考慮到隨著適應症擴大以及PD-(L)1抑制劑在患者及醫生間的可得性、可負擔性及可接受性不斷增長，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2019年的人民幣61億元增至2030年的人民幣655億元，複合年增長率達24.1%。下表載列中國PD-(L)1抑制劑市場規模詳情。

## 行業概覽

### 中國PD-(L)1抑制劑市場，2014年至2030年估計



資料來源：灼識諮詢

### 中國PD-(L)1抑制劑市場的市場驅動力及未來趨勢

中國PD-(L)1抑制劑市場的主要市場驅動力及趨勢包括：

- **患者群體不斷擴大。**2019年癌症發病率約為4.5百萬，預計2030年將達到5.8百萬，且許多新的癌症患者面臨復發、轉移及疾病惡化的風險。例如，近30%的CRC患者於診斷時有轉移，及50%以上CRC患者在病情過程中發展轉移性疾病。癌症治療的特徵是成本高及長期醫療需求。由於PD-(L)1抑制劑在癌症治療中尤其對於若干復發或患有復發性癌症的患者而言，表現出較傳統化療及放療更佳的療效及安全性，因此預計癌症患病率的不斷上升將推動PD-(L)1抑制劑的需求。
- **腫瘤免疫療法的臨床使用不斷增加。**PD-(L)1抑制劑的開發越來越關注醫療需求尚未得到滿足的適應症，特別是患者人數眾多或發病率不斷上升的適應症，例如中國的PTCL及宮頸癌。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。因具有更好的療效及安全特性，PD-(L)1抑制劑正在成為眾多晚期癌症的護理標準，例如黑素瘤及NSCLC的一線治療，令經批准適應症的患者覆蓋範圍擴大。此外，許多主要癌症類型改善的PFS及總生存獲益可延長治療期以及進一步增加對該等藥物的需求。

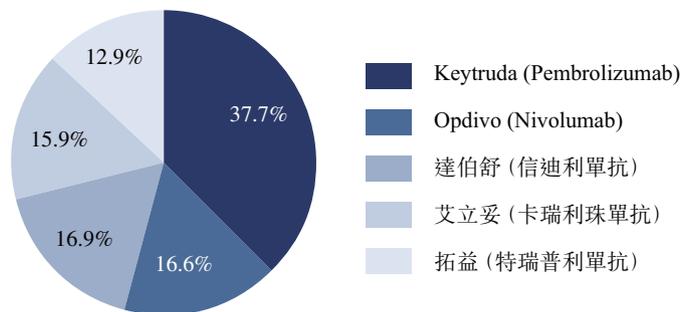
## 行業概覽

- **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）、中國國家報銷系統不斷發展及納入國家醫保目錄後價格下降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。例如，2019年信達的達伯舒（信迪利單抗）納入國家醫保目錄，為首個納入國家醫保目錄的PD-1抑制劑。納入國家醫保目錄後，其價格由每100毫克人民幣7,838元大幅下降63.7%至人民幣2,843元。
- **新興聯合策略。**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症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6月22日，中國有61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PD-(L)1抑制劑的市場潛力。

### 競爭格局

截至2020年6月22日，中國有六種經批准PD-1抑制劑，即BMS的Opdivo、Merck的Keytruda、君實的拓益、信達的達伯舒、恒瑞的艾立妥及百濟神州的維達紫，中國有兩種經批准PD-L1抑制劑，即AstraZeneca的Imfinzi及羅氏的特善奇。下圖說明2019年按銷售收益計算的中國PD-1抑制劑市場份額。

2019年按銷售收益計算的中國PD-1抑制劑市場份額



資料來源：灼識諮詢

自2016年2月26日正式實施國家藥監局新藥申請優先審評政策以來，已出台更多政策澄清過去兩年創新藥物優先審批的詳情，例如於2017年12月公佈的《總局關於鼓勵藥品創新實行優先審評審批的意見》及於2019年11月公佈的《優先審評審批工作程序》。目前，對於已列入優先審評流程的藥物，優先審評及新藥申請審批的時限為120

## 行業概覽

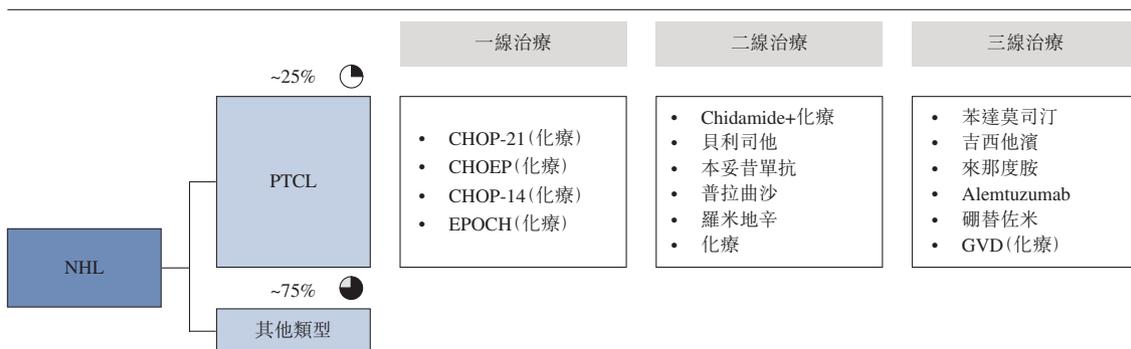
日。對於急需臨床使用或針對特定罕見病的藥物，優先審評及新藥申請審批的時限為60日。截至2020年6月22日，超過35種化學新藥及27種生物製劑已透過優先審評流程獲批。據顯示，腫瘤藥物佔透過優先審評流程獲批的所有藥物的40%以上。例如，默沙東的Keytruda審評流程耗時94日，羅氏托珠單抗的審評流程僅耗時25日。此外，國內生物科技公司的所有PD-1藥物以及利妥昔單抗及阿達木單抗生物類似藥均列入優先審評流程。該等藥物優先審評流程平均耗時約300日。

### 適應症及管線

#### PTCL

PTCL是從T細胞發展而來的快速增長的癌症，佔中國NHL總發病率約25%。2019年，中國PTCL的發病率達到22,600例。2014年之前，化療為PTCL的主要治療方法。HDAC抑制劑Epidaza的批准豐富PTCL在中國的靶向療法。然而，目前中國尚無批准用於PTCL的免疫療法。下圖載列PTCL的治療路徑。

#### PTCL的治療路徑



資料來源：CSCO；灼識諮詢

## 行業概覽

下表概述截至2020年6月22日於國家藥監局註冊的PTCL PD-(L)1抑制劑管線。

藥物名稱	靶標	主辦機構／合作機構	適應症	階段	首次發佈日期
GB226	PD-1	嘉和生物藥業	復發性及難治性PTCL	II期	2018/4/27
AK104*	PD-1/CTLA-4	Akesobio	復發性及難治性PTCL	Ib/II期	2020/1/13

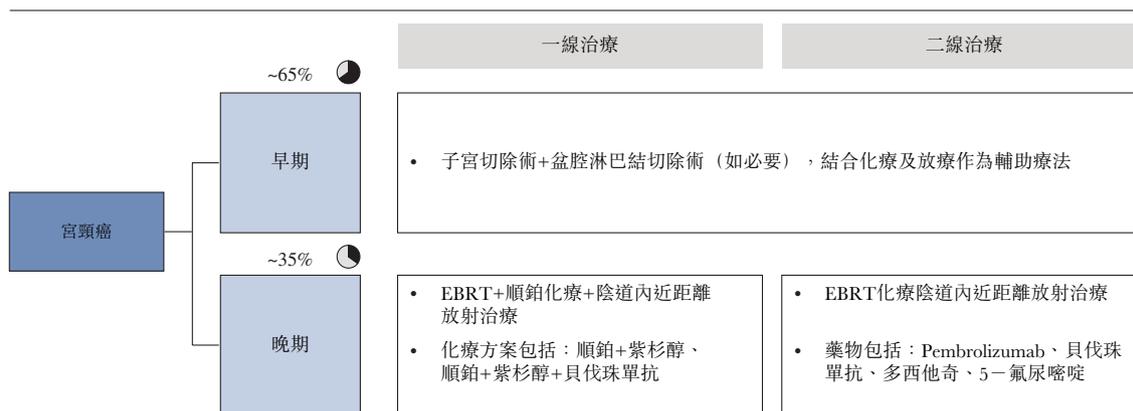
附註：\* AK104為PD-1/CTLA-4 BsAb

資料來源：CDE；灼識諮詢

### 宮頸癌

宮頸癌是女性中第二常見的癌症。晚期宮頸癌的主要治療方法是放療，例如採用輔助化療的體外放射治療(EBRT)。化療主要採用含鉑的單一療法或聯合療法。根據CSCO宮頸癌指引，建議將貝伐珠單抗用於一線及二線治療。下圖載列宮頸癌的治療路徑。

### 宮頸癌的治療路徑



資料來源：CSCO；灼識諮詢

## 行業概覽

下表概述截至2020年6月22日於國家藥監局註冊的宮頸癌PD-(L)1抑制劑管線。

藥物名稱	靶標	主辦機構／合作機構	適應症	階段	首次發佈日期
度伐魯單抗	PD-L1	AstraZeneca	局部晚期宮頸癌	III期	2020/4/9
GB226	PD-1	嘉和生物藥業	鉑化療失敗的PD-L1陽性復發性或轉移性宮頸癌	II期	2018/12/19
				II期	2019/3/8
GLS-010	PD-1	Harbin Gloria Pharmaceutical	復發性或轉移性宮頸癌	II期	2019/5/15
HLX10	PD-1	上海復宏漢霖生物技術	晚期宮頸癌	II期	2019/12/6
重組PD-L1單克隆抗體	PD-L1	兆科腫瘤	宮頸癌	I期	2018/7/2

資料來源：CDE；灼識諮詢

### NSCLC

NSCLC是中國最常見的癌症。於2019年，新診斷患有肺癌的患者超過916,000，其中80%以上患有NSCLC。NSCLC的主要子類型為腺癌、鱗狀細胞癌及大細胞癌。該等子類型分類為NSCLC是因為彼等的治療及預測診斷通常相似。

NSCLC有多種治療方案。在特定驅動基因（例如EGFR+、ALK+及ROS1+）呈陽性的晚期NSCLC患者中，靶向治療為該等患者的標準一線治療。對於其餘的晚期NSCLC患者（佔所有晚期NSCLC約50%）而言，免疫治療乃一線治療方案。該等患者已使用Keytruda。當前的研究表明，對於特定驅動基因呈陽性的NSCLC患者而言，免疫治療在二線及三線治療中可能仍發揮重要作用。下圖載列NSCLC的治療路徑。

### NSCLC的治療路徑



附註：\*早期：I期及II期；晚期：III期及IV期

資料來源：CSCO；灼識諮詢

## 行業概覽

下表概述截至2020年6月22日於國家藥監局註冊的EGFR+ NSCLC PD-(L)1抑制劑管線。

### 於國家藥監局註冊的EGFR+ NSCLC PD-1管線

藥物名稱	靶標	主辦機構／合作機構	適應症	階段	首次發佈日期
Opdivo	PD-1	BMS	晚期或轉移性EGFR突變及T790M陰性NSCLC，使用一線EGFR-TKI治療失敗	III期	2017/6/29
Keytruda	PD-1	MSD	EGFR突變及TKI耐藥轉移性NSCLC	III期	2018/10/22
JS001*	PD-1	Junshi Biomedical	EGFR-TKI治療失敗的EGFR突變NSCLC	III期	2019/4/19
			EGFR-TKI治療失敗的晚期或復發性EGFR突變及T790M陰性NSCLC	II期	2018/3/6
GB226**	PD-1	嘉和生物藥業有限公司	EGFR-TKI治療失敗的復發性或轉移性NSCLC	I期	2018/11/27

附註：\* 結合化療  
\*\* 結合呋喹替尼

資料來源：CDE；灼識諮詢

### mCRC

視乎疾病的發病位置，結直腸癌亦稱為結腸癌或直腸癌。大約30%的結直腸癌為轉移性結直腸癌(mCRC)。根據CSCO的mCRC指引，一線及二線治療均建議使用貝伐珠單抗加化療。此外，三線mCRC治療的PD-(L)1療法已在美國的臨床試驗中被證明為有效。在中國，註冊用於mCRC的PD-(L)1藥物臨床試驗有限，僅有四種候選藥物。預期隨著FDA對PD-(L)1治療的批准，中國mCRC的批准速度可能會加快。下圖載列mCRC癌症的治療路徑。

### mCRC的治療路徑



資料來源：CSCO；灼識諮詢

## 行業概覽

下表概述截至2020年6月22日於國家藥監局註冊的mCRC PD-(L)1抑制劑管線。

藥物名稱	靶標	主辦機構／合作機構	適應症	階段	首次發佈日期
KN035	PD-L1	Alphamab	晚期結直腸癌	II期	2018/7/25
Opdivo*	PD-1	BMS	治療復發或轉移性結直腸癌	II期	2019/12/18
GB226**	PD-L1	嘉和生物藥業	轉移性結直腸癌	I期	2019/1/7
GB226***			轉移性結直腸癌	I期	2019/1/8
SCT-I10A****	PD-1	神州細胞工程有限公司	晚期食管鱗狀細胞癌和結直腸癌	I期	2020/3/18

附註：\* 結合伊匹單抗  
 \*\* 結合吡喹替尼  
 \*\*\* 結合化療  
 \*\*\*\* 結合SCT200或結合SCT200與化療

資料來源：CDE；灼識諮詢

### 定價及報銷

於2019年，信達的達伯舒（信迪利單抗）納入國家醫保目錄，為首個納入國家醫保目錄的PD-1抑制劑。納入國家醫保目錄後，其價格由每100毫克人民幣7,838元大幅下降63.7%至人民幣2,843元。

### cGAS-STING-TBK1途徑於癌症免疫治療中的介紹

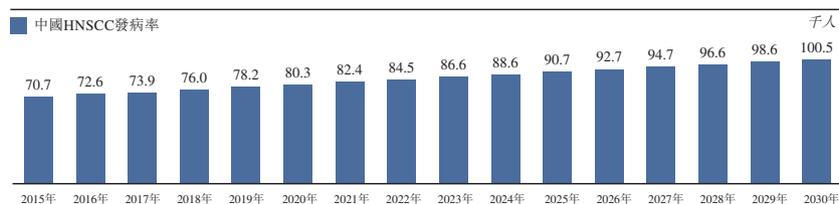
STING（亦稱為TMEM173、MITA、ERIS及MPYS）是具有42 kDa 379個氨基酸(aa)的內質網(ER)二聚體銜接蛋白。其含有一個跨膜區(TM1-4、aa 1-154)，一個環二核苷酸(CDN)結合域(CBD、aa 155-341)及一個C末端尾巴(CTT、aa 342-379)。STING在各種內皮細胞及上皮細胞以及造血細胞（例如T細胞、巨噬細胞及DC）中存在，並充當I型乾擾素(IFN)生產及先天免疫系統的主要調節劑。於腫瘤環境中，STING是癌細胞固有免疫感知的主要介質。cGAS、STING及TBK1是參與宿主防禦的關鍵效應物，而cGAS-STING-TBK1軸現被認為是跨不同物種免疫反應的主要信號途徑。有多項研究表明，STING激動劑可用作新的免疫刺激療法，並增強癌症免疫週期的功效。

例如，HNSCC和TNBC的治療選擇有限，在中國2019年的總發病率超過106,000人次。研究表明，免疫療法對兩種癌症的晚期患者均顯示出一定的作用。大約67%的HNSCC患者和55%的TNBC患者有PD-(L)1表達，可能會受益於免疫療法。

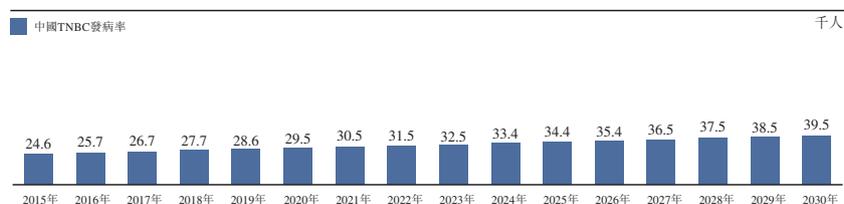
## 行業概覽

下圖載列2014年至2019年中國的HNSCC和TNBC發病率及2020年至2030年的估計市場規模。

### 中國HNSCC發病率

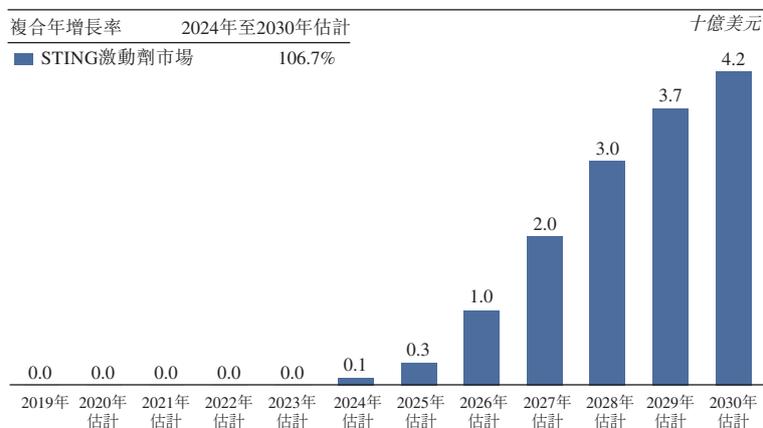


### 中國TNBC發病率



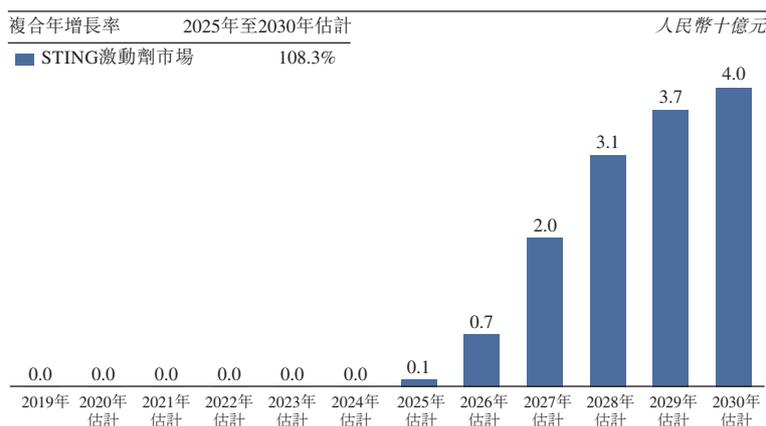
STING激動劑作為一種免疫刺激療法，可能會進一步提高該等患者的免疫檢查點抑制劑響應。聯合使用STING激動劑和免疫檢查點抑制劑有機會成為該等患者的新治療選擇，並且滿足尚未滿足的醫療需求。下圖分別說明STING激動劑於2019年在全球及中國的市場規模及2020年至2030年的估計市場規模。

### STING激動劑的全球市場規模，2019年至2030年估計



## 行業概覽

### STING激動劑的中國市場規模，2019年至2030年估計



### STING激動劑的全球在研候選藥物

全球免疫腫瘤領域的領先生物製藥公司，如MSD及BMS，已開始STING激動劑聯合內部PD-1抑制劑的組合聯合試驗。

下表概述截至2020年6月22日的全球STING激動劑在研候選藥物：

藥物	公司	適應症	階段	首次發佈日期	NCT編號	聯合/單獨
MK-1454	MSD	HNSCC	2期	1/7/2020	NCT04220866	聯合Keytruda
		實體瘤、淋巴瘤	1期	1/4/2017	NCT03010176	聯合Keytruda
BMS-986301	BMS	晚期實體瘤	1期	5/21/2019	NCT03956680	聯合Opdivo或ipilimumab
IMSA101	ImmuneSensor Therapeutics/嘉和	實體瘤	1/2期	7/15/2019	NCT04020185	聯合ICI*
MIW815/ ADU-S100	Aduro Biotech, Inc.	轉移性/ 復發性頭頸癌	2期	5/3/2019	NCT03937141	聯合Keytruda
		晚期/ 轉移性實體瘤或淋巴瘤	1期	2/5/2016	NCT02675439	聯合ipilimumab
		實體瘤及淋巴瘤	1期	6/1/2017	NCT03172936	聯合PDR001(PD-1)
SB11285	Spring Bank Pharmaceuticals	黑色素瘤、HNSCC、 實體瘤	1期	9/20/2019	NCT04096638	聯合Opdivo
GSK3745417	GSK	腫瘤	1期	2/18/2019	NCT03843359	聯合Keytruda
E7766	Eisai Inc.	膀胱腫瘤	1期	9/30/2019	NCT04109092	單獨使用
		淋巴瘤晚期實體瘤	1期	10/30/2019	NCT04144140	單獨使用

附註：\*免疫檢查點抑制劑

資料來源：食品及藥物管理局；clinicaltrials.gov；灼識諮詢

目前，中國並無國家藥監局登記的STING激動劑在研候選藥物。

---

## 行業概覽

---

### 中國HER2抗體藥物市場概覽

#### 乳腺癌概覽

中國乳腺癌發病率由2015年的304,000增至2019年的331,000，預計2030年達到402,000。約90%新診斷乳腺癌患者為第I至III階段，其中約30%將會復發。人表皮生長因子受體2(HER2)生物標誌物的發現對於乳腺癌的診斷及治療具有重大意義。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。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。預期發生HER2高表達的癌症對抗HER2單克隆抗體最敏感。乳腺癌中HER2高表達患者的比率介乎15%至30%。有關HER2+乳腺癌的治療路徑的資料，請參閱「－中國CDK4/6抑制劑市場概覽－乳腺癌概覽」。

#### HER2單克隆抗體及ADC簡介

目前，抗HER2單克隆抗體及ADC已成為乳腺癌的標準療法。有兩種抗HER2單克隆抗體（即曲妥珠單抗及帕妥珠單抗）以及兩種ADC（即T-DM1及曲妥珠單抗deruxtecan）將用於乳腺癌。赫賽汀（曲妥珠單抗）、帕羅嘉（帕妥珠單抗）、Kadcyla(T-DM1)及Enhertu（曲妥珠單抗deruxtecan）分別於1998年、2012年、2013年及2019年在美國獲得批准。赫賽汀、帕羅嘉及Kadcyla分別於2002年、2018年及2020年在中國獲得批准。

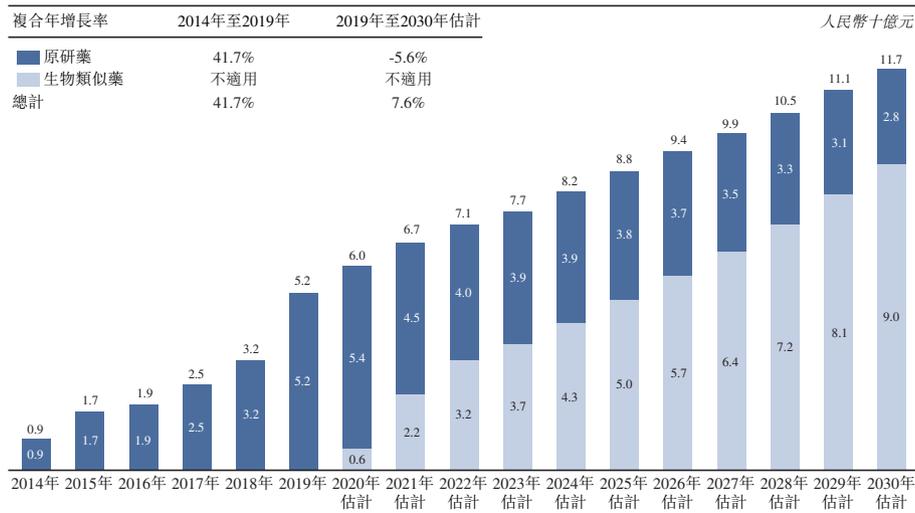
Kadcyla的設計目的是通過將美坦新偶聯物附著在赫賽汀上，從而有針對性地將美坦新偶聯物（破壞細胞生長的方式）遞送至癌細胞。以此方式，赫賽汀所攜帶的美坦新偶聯物對健康細胞的毒性較小，並且在治療癌細胞方面更有效。預計未來會開發更多ADC，且ADC將構成抗HER2抗體藥物中更重要的部份。

#### 中國HER2單克隆抗體及ADC市場

於2019年，抗HER2單克隆抗體及ADC在美國的銷售收益達到49億瑞士法郎，赫賽汀及帕羅嘉在中國的銷售收益達到人民幣58億元。下圖顯示2014年至2019年中國抗HER2單克隆抗體及ADC的市場規模以及2020年至2030年的估計市場規模。

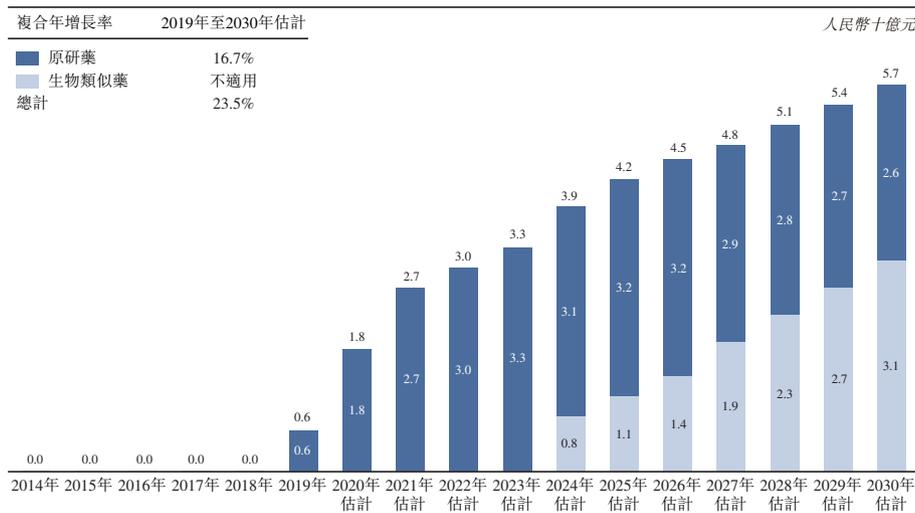
## 行業概覽

### 中國曲妥珠單抗市場的市場規模，2014年至2030年估計



資料來源：灼識諮詢

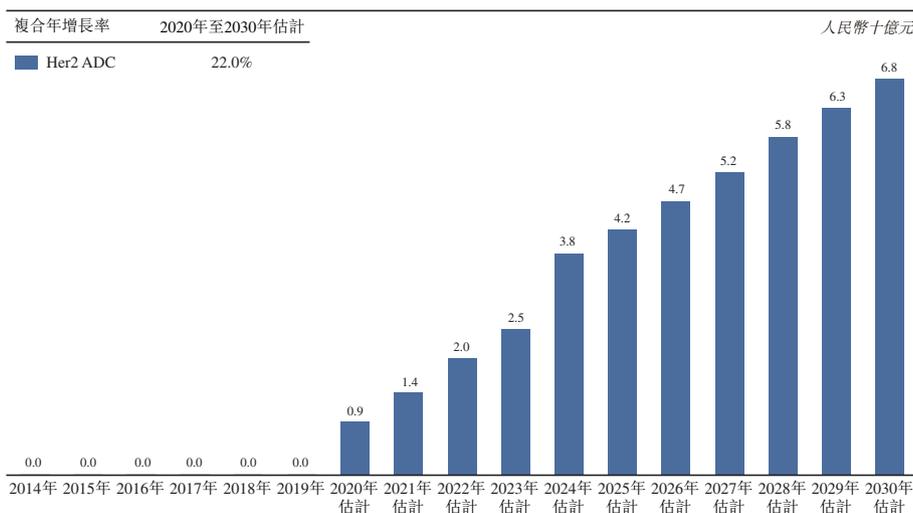
### 中國帕妥珠單抗市場的市場規模，2014年至2030年估計



資料來源：灼識諮詢

## 行業概覽

### 中國HER2 ADC市場的市場規模，2014年至2030年估計



資料來源：灼識諮詢

### 競爭格局

赫賽汀及帕羅嘉分別於2002年及2018年在中國獲得批准，並分別於2017年及2019年納入國家醫保目錄。Kadcyla於2020年1月在中國獲得批准。目前，赫賽汀及帕羅嘉的聯合療法為HER2+乳腺癌患者的一線標準療法。於2020年6月19日，上海三生國健生產的賽普汀成為中國首款獲批准的曲妥珠單抗仿製藥。

下圖概述截至2020年6月22日處於NDA階段及臨床階段後期於國家藥監局註冊用於乳腺癌治療的HER2抗體藥物在研候選藥物：

藥物名稱	主辦機構/合作機構	適應症	階段	首次發佈日期
HLX02	上海復宏漢霖生物技術	HER2過度表達轉移性乳腺癌	NDA	2019/4/25
GB221	嘉和生物藥業	HER2陽性晚期乳腺癌	3期	2016/9/28
		HER2陽性晚期乳腺癌	3期	2018/4/19
BAT8001 (Her2 ADC)	百奧泰生物科技	HER2陽性復發性或轉移性乳腺癌	3期	2018/2/22
HS022	Zhejiang Hisun Biomaterials	乳腺癌	3期	2018/4/8
GB221	嘉和生物藥業	HER2陽性復發性或轉移性乳腺癌	3期	2018/4/19
曲妥珠單抗	Hualan Bio	HER2陽性轉移性乳腺癌	3期	2019/4/26
重組人HER2單克隆抗體	安徽安科生物工程（集團）	HER2陽性乳腺癌	3期	2019/5/23
SIBP-01	Shanghai Pharmaceuticals Holding	HER2陽性乳腺癌	3期	2019/6/5
RC48 (Her2 ADC)	RemeGen	HER2低表達局部晚期或轉移性乳腺癌	3期	2020/5/11

資料來源：CDE；灼識諮詢

## 行業概覽

預期中國有數種來自其他製藥公司基於曲妥珠單抗的藥物將於不久的將來進入市場。

### 定價及報銷

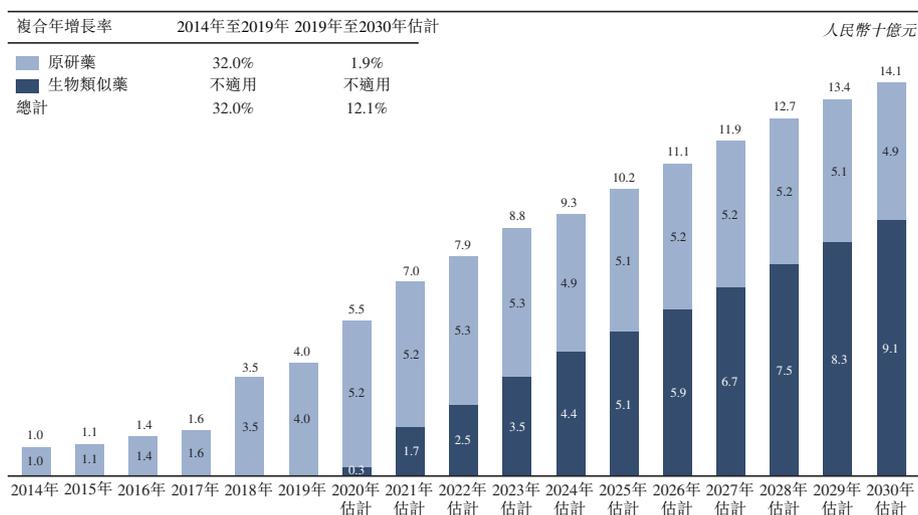
於2017年，赫賽汀透過磋商最高折讓69.0%加入國家醫保目錄，以及價格從每440毫克人民幣24,500元降至每440毫克人民幣7,600元。在2019年國家醫保目錄磋商後，赫賽汀價格進一步下降至每440毫克人民幣5,500元。於2019年，帕羅嘉透過磋商成功納入2020年國家醫保目錄。納入國家醫保目錄後，帕羅嘉的價格從每420毫克人民幣18,800元下降73.6%至人民幣4,955元。在美國，赫賽汀、帕羅嘉、Kadcyla及Enhertu的定價分別為每150毫克1,636.5美元、每420毫克5,534.4美元、每100毫克3,302.8美元及每100毫克2,406.5美元。

納入國家醫保目錄後，赫賽汀在中國的銷量迅速增長。2017年，赫賽汀的銷量約為每年100,000小瓶（440毫克／小瓶），而2019年的銷量增至每年近1,000,000小瓶（440毫克／小瓶）。

### 中國貝伐珠單抗市場概覽

下圖說明2014年至2019年中國貝伐珠單抗的市場規模及2020年至2030年的估計市場規模。

#### 中國貝伐珠單抗市場，2014年至2030年估計



---

## 行業概覽

---

貝伐珠單抗廣泛應用於治療各種癌症，包括NSCLC、mCRC、GBM及RCC。對於晚期非鱗狀NSCLC患者，貝伐珠單抗為一線治療藥物。約45%的mCRC患者表現出RAS突變，而約5%的mCRC病例發生NRAS突變。對於該等mCRC患者，貝伐珠單抗亦為一線治療藥物。

目前，在中國尚無批准用於GBM的單克隆抗體。在美國，安維汀於2017年被FDA批准用於復發性GBM。

### RANKL單克隆抗體概覽

當RANK被其同源伴侶RANK配體(RANKL)啟動時，稱為RANK (用於NFκB受體啟動劑) 的細胞表面受體會促使破骨細胞前體細胞發展為完全分化的破骨細胞。RANKL由成骨細胞產生，為促進成骨細胞與破骨細胞之間的串擾並協調骨重建的眾多信號分子之一。成骨細胞釋放的另一種蛋白質骨保護素(OPG)亦可與RANKL結合，充當誘餌以阻止RANK與RANKL接觸。抗RANKL藥物通過與RANKL結合而抑制破骨細胞的成熟，而RANKL模仿OPG的天然作用。此保護骨骼免受降解並有助於治療骨質疏鬆症。

Prolia與Xgeva為第一代抗RANKL藥劑，兩者均包含相同的活性成分地諾單抗。Prolia已獲批准用於絕經後女性中的骨質疏鬆症，該等女性極易發生骨折或無法使用其他骨質疏鬆症藥物，亦或其他骨質疏鬆症藥物效果不佳。Xgeva用於預防多發性骨髓瘤患者及實體瘤骨轉移患者的骨折、脊髓受壓或對骨骼進行放療或手術。該等藥物均於2010年獲得FDA批准。於2019年5月，Xgeva獲國家藥監局批准用於不可切除的GCTB。

### GCTB概覽

GCTB乃中國常見的原發性骨腫瘤，佔原發性骨腫瘤約11.6%，通常被認為是良性的。然而，由於其強烈的局部侵襲性、高惡性潛力、高局部復發率及轉移的可能性，因此屬疑難疾病。GCTB患者一般生存時間較長。如可切除，手術為GCTB最重要的治療方法。對於無法切除、復發或轉移性GCTB，藥物治療乃主流治療方法。於2013年6月，FDA批准地諾單抗用於不可切除的GCTB。於2019年5月，國家藥監局根據海外快速通道計劃在無本地臨床試驗數據的情況下批准地諾單抗用於不可切除的GCTB。

## 行業概覽

### PMO概覽

骨質疏鬆症乃最常見的骨病，其特徵是低骨量及骨組織的結構惡化，導致骨脆性及骨折風險增加。已識別出兩類骨質疏鬆症：原發性骨質疏鬆症及繼發性骨質疏鬆症。原發性骨質疏鬆症包括PMO (I型)、老年性骨質疏鬆症 (II型) 及特發性骨質疏鬆症 (包括青少年型)。

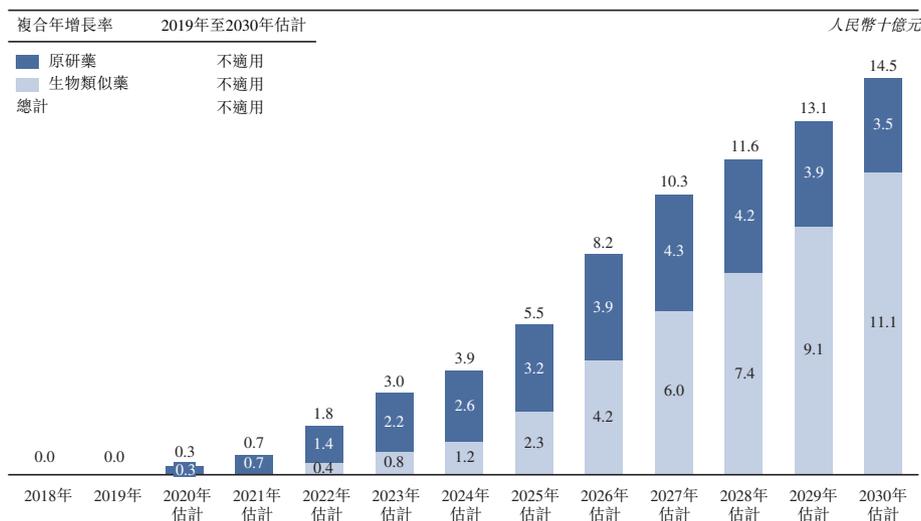
PMO是一種與年齡有關的疾病，通常在自然或手術絕經後雌激素水平急劇下降時發生。該等變化導致骨質流失，通常發生在硬皮質骨內部的小梁 (海綿狀) 骨中。根據國家衛生健康委員會披露的首項中國骨質疏鬆症流行病學調查結果，骨質疏鬆症已成為中國中老年人尤其是中老年婦女的重大健康問題。據估計，50歲以上人群中骨質疏鬆症的患病率為19.2%，而50歲以上女性的患病率為32.1%，遠高於同齡男性6%的患病率。

雙膦酸鹽乃通過防止骨吸收治療骨質疏鬆症的最廣泛使用的藥物。於2020年6月19日，普羅利亞成為獲國家藥監局批准用於治療PMO的首款抗體藥物。

### 地諾單抗的市場規模

下圖說明中國地諾單抗的市場規模。

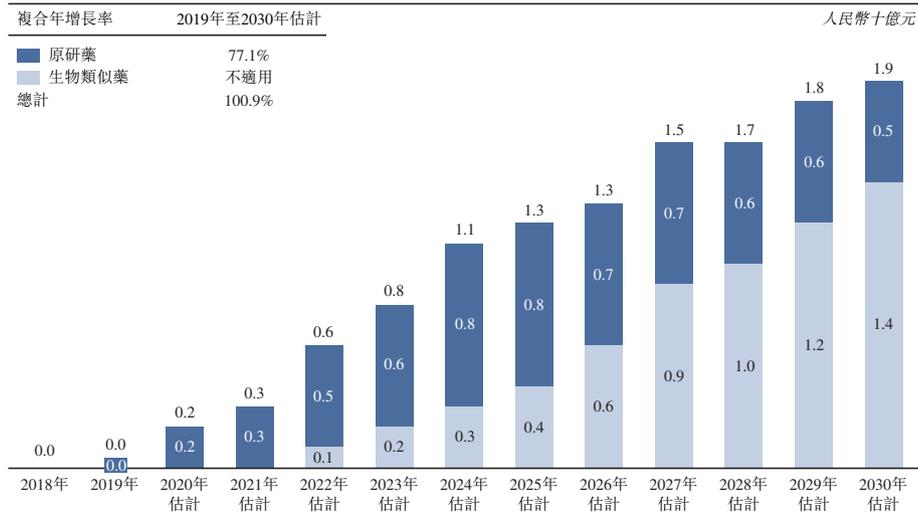
中國地諾單抗(PMO)市場的市場規模，2014年至2030年估計



資料來源：灼識諮詢

## 行業概覽

### 中國地諾單抗（GCTB及實體瘤骨轉移）市場的市場規模，2014年至2030年估計



資料來源：灼識諮詢

### 競爭格局

下圖載列截至2020年6月22日於國家藥監局註冊的地諾單抗管線。

#### 於國家藥監局註冊靶向治療骨質疏鬆症的地諾單抗管線

藥物名稱	主辦機構／合作機構	藥物類型	適應症	階段	首次發佈日期
QL1206	齊魯製藥	生物類似藥	極易發生骨折的PMO	3期	2019/6/5
LY06006	綠葉製藥	生物類似藥	極易發生骨折的PMO	3期	2019/6/14
MW031	Shanghai Mabwell	生物類似藥	極易發生骨折的PMO	3期	2019/11/4
KN012	Alphamab	生物類似藥	PMO	1期	2018/7/27
JMT103	JMT Bio	生物類似藥	骨質疏鬆症	1期	2018/7/30
GB223	嘉和生物藥業	仿製藥	PMO	1期	2018/11/14
SHR-1222	恆瑞醫藥	生物類似藥	骨質疏鬆症	1期	2019/2/19
CMAB807	邁博藥業	生物類似藥	PMO	1期	2019/4/24
QL1206	齊魯製藥	生物類似藥	極易發生骨折的PMO	1期	2019/11/18

資料來源：CDE；灼識諮詢

## 行業概覽

### 於國家藥監局註冊靶向治療瘤骨轉移及GCTB的地諾單抗管線

藥物名稱	主辦機構／合作機構	藥物類型	適應症	階段	首次發佈日期
QL1206	齊魯製藥	生物類似藥	實體瘤骨轉移	3期	2019/10/30
MW032	Shanghai Mabwell	仿製藥	乳腺癌骨轉移	3期	2020/3/18
JMT103	JMT Bio	生物類似藥	實體瘤骨轉移及GCTB	1期	2018/3/27
			無法切除或手術不可行的GCTB	1b/2期	2020/2/20
HS629	浙江海正藥業	生物類似藥	預防實體瘤骨轉移患者的骨節相關事件	1期	2018/4/12
LZM004	Livzon Pharmaceutical Group	生物類似藥	實體瘤骨轉移及GCTB	1期	2018/8/15
GB223	嘉和生物藥業	仿製藥	預防實體瘤骨轉移患者的骨節相關事件	1期	2019/1/17
LY01011	綠葉製藥集團	生物類似藥	預防實體瘤骨轉移患者的骨節相關事件	1期	2019/4/10
					2019/12/2
HL05	Hualan Bio	生物類似藥	預防實體瘤骨轉移患者的骨節相關事件	1期	2020/2/26

資料來源：CDE；灼識諮詢

### 骨質疏鬆症抗體藥物市場主要驅動力及未來趨勢

中國人口老齡化、人均醫療保健支出增加以及生物類似藥的研發將推動骨質疏鬆症市場的增長。

- **老齡化人口。**過去十年，中國人口的老齡化速度越來越快。50歲以上人數已從2014年的388百萬增至2018年的453百萬。由於骨質疏鬆症在老年人中更為普遍，因此預計老年人口的增加將推動骨質疏鬆症市場的增長。
- **人均醫療保健支出不斷增加。**隨著國內人均收入的增長，人們願意花更多的錢在醫療保健上。2018年，中國人均醫療保健支出為人民幣3,913.3元。目前，中國骨質疏鬆症的診斷及治療意識仍然偏低。未來，健康方面支出及疾病意識將不斷上升。
- **不斷開發生物類似藥。**地諾單抗已被臨床證明是一種有效且安全的骨質疏鬆症治療選擇，但尚未獲得國家藥監局的批准。目前，國內許多公司已開始開發地諾單抗的生物類似藥。生物類似藥的較低成本負擔將大大提高患者的接受度及治療意願。

---

## 行業概覽

---

### GCTB抗體藥物市場主要驅動力及未來趨勢

- **高患病率：**GCTB乃常見的骨原發性中間腫瘤，尤其是在東亞人當中。在全球範圍內，GCTB佔所有原發性骨腫瘤約4%-5%，但GCTB在中國則相對更普遍，佔所有原發性骨腫瘤的20%。雖然大多數GCTB腫瘤為良性，但如果不及時診斷及妥善治療，則通常會導致受損骨骼的完全破壞，進而導致骨折、關節功能障礙或截肢。
- **有效的替代方法：**目前，在中國，GCTB的常見治療方法主要為手術及放療。手術乃GCTB的主要治療方法，刮除術後復發率高達15%-45%。腫瘤一旦復發，則變得更難以治療且更可能擴散到身體的其他部位。放療雖可在一定程度上控制腫瘤的生長，但亦可能誘發併發症及肉瘤樣惡性腫瘤的潛在風險。地諾單抗作為一種有效的替代方法，可為患有GCTB的患者帶來益處，尤其是對於該等無法切除或手術切除可能導致嚴重發病的患者而言。

### 中國自身免疫性疾病的抗體藥物市場

自身免疫性疾病乃由免疫系統對其自身組織成分的反應所引起，通常為病程較長的慢性疾病。自身免疫性疾病通常表現複雜，影響多個系統及器官。主要的自身免疫性疾病包括銀屑病(Ps)、類風濕性關節炎(RA)、強直性脊柱炎(AS)、潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩病(CD)。

### TNF- $\alpha$ 單克隆抗體概覽

腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )為參與炎症及免疫反應一種強力病理細胞因子，可與TNF受體1(TNFR1)或TNF受體2(TNFR2)結合，以單體及三聚體以及可溶性及跨膜等多種形式存在。在與其受體相結合後，TNF觸發多種通路的激活，包括NF $\kappa$ B及MAPK途徑，導致多種炎症性細胞因子的產生，並可能觸發TNF誘導的凋亡通路。TNF- $\alpha$ 抑制劑與TNF細胞因子相結合併抑制其與TNF受體的相互作用。

截至2020年6月22日，中國已批准四種TNF- $\alpha$ 單克隆抗體，即英夫利昔單抗、阿達木單抗、賽妥珠單抗和戈利木單抗。

## 行業概覽

### 中國英夫利昔單抗市場概覽

英夫利昔單抗是一種TNF- $\alpha$ 阻滯劑及由人恆定區(75%)及鼠源可變區(25%)組成的嵌合單克隆IgG1抗體。英夫利昔單抗於1998年首次獲FDA批准以市場名稱「Remicade」作靜脈注射，並於2006年獲NMPA首次批准。

### 主要適應症

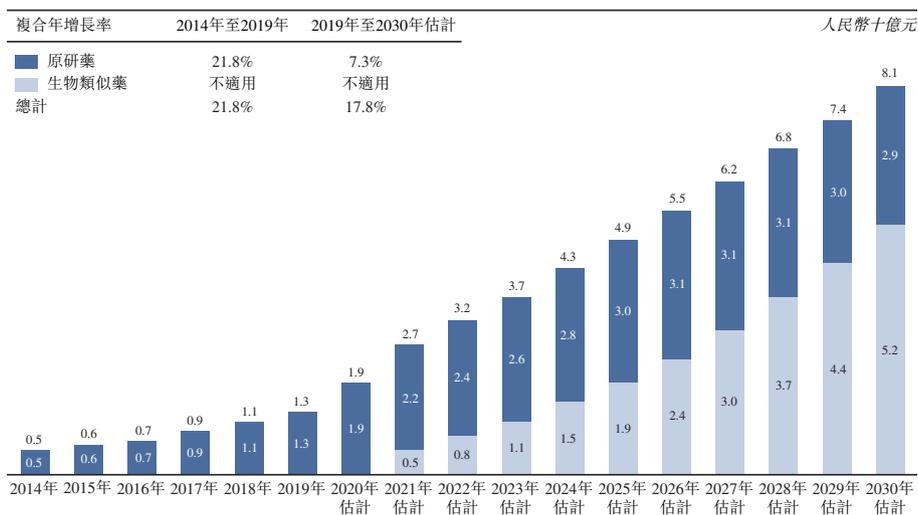
RA是一種長期的自身免疫性疾病，主要影響關節，乃因人體的免疫系統攻擊關節，導致關節囊發炎及增厚所致。中國2019年的RA患病率達約5.9百萬。

炎症性腸疾(IBD)主要包括UC及CD。UC是一種慢性疾病，引起結腸及直腸的炎症及潰瘍。主要症狀包括腹痛及腹瀉，帶血便。CD是一種病因不明的疾病，其特徵在於胃腸道的透壁炎症，可能涉及整個消化道或從口腔到肛周區域的任何消化道部分。截至2019年12月31日，中國的UC及CD患病率分別達182,000及28,000。

### 英夫利昔單抗的市場規模

下圖列示2014年至2019年英夫利昔單抗的市場規模以及2020年至2030年的估計市場規模。

中國英夫利昔單抗市場（2014年至2030年估計）



## 行業概覽

### 競爭格局

下表概述截至2020年6月22日處於NMPA註冊的第3階段的英夫利昔單抗生物類似藥管線。

藥物名稱	主辦機構／合作機構	適應症	階段	首次發佈日期
GB242	嘉和生物藥業有限公司	RA	III期	2017/7/28
CMAB008	Mabpharm	中到重度活動性RA	III期	2017/9/15
HS626	浙江海正藥業股份有限公司	斑塊狀銀屑病	III期	2018/4/8
CT-P13	Celltrion	活動性RA	III期	2018/10/30

資料來源：CDE；灼識諮詢

Remicade是中國唯一批准用於治療UC的抗體藥物，可以減輕疾病症狀、誘導及維持緩解、促進腸道癒合併減少或停止對傳統療法反應不佳的成年中到重度活動性UC患者對類固醇的需求。此外，Remicade已被批准用於中到重度CD、瘻管CD及小兒CD。英夫利昔單抗是唯一已在中國及美國用於治療CD及UC的TNF- $\alpha$ 抗體藥物。英夫利昔單抗在八種以上自身免疫性疾病中的功效及安全性已獲得驗證。隨著Remicade在中國獲批用於IBD，中國的UC及CD患者將有更多的治療選擇，特別是對於對傳統療法反應不佳的重度患者。

### 定價及報銷

Remicade已於2019年11月納入國家醫保目錄。納入國家醫保目錄後，國家醫保目錄中Remicade的價格從原來的市價每100毫克人民幣6,047元下跌66.8%至人民幣2,007元。

## 行業概覽

### 生物製劑工藝技術

#### 主流生物製劑工藝技術的發展



#### 技術概覽與機理

##### 分批補料

分批補料技術是目前主流的細胞增殖技術。首次添加後，解凍細胞佔據約60%的生物反應器。之後，間歇添加適量培養基，並逐漸對生物反應器補料直至完全填滿，通常需時兩週。所有產品乃一次性提取。

##### 半連續

半連續細胞培養過程亦稱為再補料過程。生產的生物反應器從種子鏈以低細胞密度接種，隨著培養物的細胞密度提高，則取出大部分培養液，其餘部分添加新鮮培養基用作下一期的種子。該過程以此方式循環數次，直至證實細胞的生成達到極限。

##### 濃縮分批補料

濃縮分批補料技術是一種連續流程，採用培養基交換來保持高細胞密度，同時將產物保留於生物反應器內。與灌注技術相比，濃縮補料分批技術呈現更高的細胞質量積累及更長的产品停留時間。濃縮分批補料技術是提高給定設施時空產率的一種簡單直接方法。

---

## 行業概覽

---

### 灌注

灌注技術是當前具有連續流程特點的最先進細胞增殖技術，其核心在於不斷提取產品及廢物。首先以解凍細胞填充生物反應器，然後每天進行培養基供應、廢物提取及產品收集。灌注技術能夠在生物反應器中保持最大的細胞密度，並在幾個月內連續收集產品。

### 濃縮分批補料、分批補料和灌注技術的比較

與分批補料技術相比，濃縮分批補料及灌注技術可通過保持穩定狀態的細胞培養及高細胞密度而實現更高的可收穫產品數量。

此外，鑒於其持續流程，濃縮分批補料及灌注技術所需生物反應器遠小於分批補料技術的生物反應器。這表明使用分批濃縮分批補料及灌注技術的公司的建廠規模毋需等同使用分批補料技術所需建造者。

### 主要中國公司在生物製劑工藝技術上的比較

截至2020年6月22日，中國僅有三家可開展濃縮分批補料或灌注技術的公司。其中，我們是可自主開發細胞培養基的兩家公司之一。我們亦為唯一具備商業應用的濃縮分批補料及灌注細胞培養技術的公司。由於採用濃縮分批補料及灌注細胞培養技術，我們擁有高產量，遠超行業平均水平。結合該兩項先進細胞培養技術，我們亦建立起強大的商業產能，並可隨時使用小型生物反應器進行大規模生產。