

行業概覽

本節所載若干資料及統計數據乃摘錄自不同政府官方刊物、[編纂]資料供應商可供查閱的來源及我們委託的獨立第三方來源(弗若斯特沙利文)編製的報告。本公司、聯席保薦人、[編纂]、[編纂]、[編纂]、[編纂]、[編纂]、任何[編纂]、我們或彼等各自的任何董事、高級職員、僱員、代理或顧問或參與[編纂]的任何其他人士或各方並無獨立核實政府官方來源的資料，且並無就其準確性發表任何聲明。

信息來源

我們聘請市場研究顧問弗若斯特沙利文負責編製弗若斯特沙利文報告，以供載入本文件。本文件中所披露的來自弗若斯特沙利文的信息摘自弗若斯特沙利文報告，並在弗若斯特沙利文同意的情況下披露。在編製弗若斯特沙利文報告時，弗若斯特沙利文收集並審查公開的數據，如政府來源的信息、年度報告、貿易和醫學期刊、行業報告及非營利性組織收集的其他可用信息，以及通過與行業關鍵意見領袖進行訪談所收集的市場數據。

弗若斯特沙利文於收集及審閱所收集的資料時已審慎行事，並已對資料進行獨立分析，但其審查結論的準確性在很大程度上依賴於所收集信息的準確性。我們同意向弗若斯特沙利文支付人民幣700,000元的費用，用於編製和更新弗若斯特沙利文報告，該費用與[編纂]進程無關。

腫瘤免疫市場概述

腫瘤免疫已成為一種革命性的癌症療法，旨在通過刺激和激活患者自身的免疫系統來消滅癌細胞。腫瘤免疫療法的主要類型包括免疫檢查點抑制劑、細胞療法和治療性癌症疫苗。特別是免疫檢查點抑制劑，已成為過去十年中最成功的癌症療法之一。其中PD-1/PD-L1抑制劑自其於2014年首次獲批以來，前所未有地擴大了適應症範圍並擴展了市場，就是有力的證明。迄今為止，PD-1/PD-L1抑制劑已獲批廣泛用於治療全球範圍內的多種癌症，2022年其全球銷售額達到402億美元。

目前批准的腫瘤免疫療法主要側重於通過T細胞激活來刺激適應性免疫反應。然而，這些基於T細胞的免疫療法有一定的局限性，例如，PD-1/PD-L1抑制劑在用作單藥治療時，在幾乎所有的主要腫瘤適應症中，僅有10%至25%的患者從中獲益。在「冷腫瘤」(缺乏T細胞浸潤的腫瘤)或非炎症型T細胞浸潤、免疫抑制性腫瘤微環境中，靶向適應性免疫檢查點的免疫治療的響應率尤其低。這表明迫切需要免疫療法以提高治療結果。近期研究顯示，通過利用先天免疫以及先天免疫與適應性免疫之間的協同作用，能夠克服當前免疫治療的局限性。迄今為止，全球範圍內尚無任何獲批的先天免疫檢查點靶向療法，預示著一個規模巨大且尚未被挖掘的全球市場。

行業概覽

先天和適應性免疫系統概述

一般來說，人體免疫系統可分為先天免疫系統和適應性免疫系統。先天免疫系統為人體的第一道防線，可識別異物並激發即時及非特異性免疫反應。主要的先天免疫細胞包括巨噬細胞、自然殺傷細胞(NK)和樹突細胞(DC)。包括T細胞和B細胞的適應性免疫系統為第二道防線，能夠更為有效地識別和清除特異性抗原。下表列出腫瘤微環境中關鍵的適應性和先天免疫細胞之間的比較：

	適應性免疫		先天免疫		
激活過程	需要抗原呈遞		第一道防線，響應時間短，無需抗原呈遞		
關鍵免疫細胞類型	T細胞	B細胞	巨噬細胞	自然殺傷細胞	樹突細胞
腫瘤組織分佈 ⁽¹⁾	10-30%	3%-40%	20-50%	5%-10%	3%-10%
主要免疫檢查點	PD-1/PD-L1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT	CD40/CD40L、CD19、CD22	CD47/SIRP α 、CD24/Siglec-10、PSGL-1、EP4	KIR家族、CD94-NKG2A、CD24/Siglec-10、TIGIT、EP4	PD-1/PD-L1、CD47/SIRP α 、EP4
主要免疫功能	<ul style="list-style-type: none"> T細胞通過細胞毒性顆粒(穿孔素、顆粒酶)的胞吐作用和抗腫瘤細胞因子的胞外分泌來介導腫瘤細胞的殺傷功能 	<ul style="list-style-type: none"> 抗體產能 細胞因子分泌 	<ul style="list-style-type: none"> 巨噬細胞介導的吞噬作用 招募T細胞至腫瘤微環境(TME) 抗原呈遞 胞嗜作用 	<ul style="list-style-type: none"> 自然殺傷細胞通過分泌穿孔素及顆粒酶介導細胞溶解 通過釋放細胞因子激活T細胞、巨噬細胞和樹突細胞 	<ul style="list-style-type: none"> 招募T細胞至腫瘤微環境 抗原呈遞

附註：腫瘤組織分佈是指若干免疫細胞在不同腫瘤組織中的比例。

資料來源：弗若斯特沙利文

與適應性免疫細胞相比，先天免疫細胞在腫瘤組織中的分佈更廣泛。除作為第一道防線外，先天免疫細胞在激活適應性免疫反應過程中發揮著關鍵作用，從而可產生更完整和更有效的免疫反應。例如，激活的巨噬細胞和樹突細胞可分泌細胞因子和趨化因子(如CXCL9和CXCL10)將T細胞招募至腫瘤微環境，從而將「冷腫瘤」轉化為「熱腫瘤」(被T細胞浸潤且對免疫治療有反應的腫瘤)。巨噬細胞和樹突細胞可通過抗原呈遞進一步促進T細胞反應。自然殺傷細胞激活後，通過促進T細胞分化及激活以增強T細胞反應。因此，靶向先天免疫檢查點的療法與激活適應性免疫的療法聯用，在解決目前獲批的T細胞免疫療法所面臨的局限方面具有巨大的潛力。

行業概覽

當前腫瘤免疫療法的概述及其局限性

目前獲批的腫瘤免疫療法主要靶向T細胞免疫檢查點，如PD-1/PD-L1、CTLA-4和LAG-3。如下表所示，儘管T細胞免疫檢查點抑制劑(如PD-1/PD-L1抗體)已在臨床上用於許多不同的癌症類型，包括作為一線治療，其在幾乎所有的主要腫瘤適應症中的響應率仍然較低。

PD-1/PD-L1抑制劑單藥治療的腫瘤響應率

	NSCLC	SCLC	CRC	GC	HNSCC	HCC	ESCC	BTC	RCC	OC	CC	UC	STS	DLBCL
PD-1	19-20%	12-19%	<10%	13-14%	13-16%	16-17%	19-20%	3-22%	22%	8-15%	14%	20-29%	5-18%	45%
PD-L1	14%	2-10%						5%		10%		13-24%		

附註：(1)響應率基於美國食藥監局及國家藥監局的最新標籤，但結直腸癌、胃癌、小細胞肺癌、卵巢癌、膽管癌及軟組織肉瘤除外，其基於已發表臨床結果。(2)僅列出單藥治療的臨床結果。(3)不包括輔助治療的結果。不同癌症亞型或臨床試驗的結果可能不同。(4)所列臨床結果均來自一般癌症群體(不考慮PD-L1表達情況)，但宮頸癌的總響應率除外，該指標僅限於PD-L1陽性群體(聯合陽性評分(CPS)≥1)。

定義：NSCLC指非小細胞肺癌；SCLC指小細胞肺癌；CRC指結直腸癌；GC指胃癌；HNSCC指頭頸部鱗狀細胞癌；HCC指肝細胞癌；ESCC指食管鱗狀細胞癌；BTC指膽管癌；RCC指腎細胞癌；OC指卵巢癌；CC指宮頸癌；UC指尿路上皮癌；STS指軟組織肉瘤；DLBCL指彌漫性大B細胞淋巴瘤。

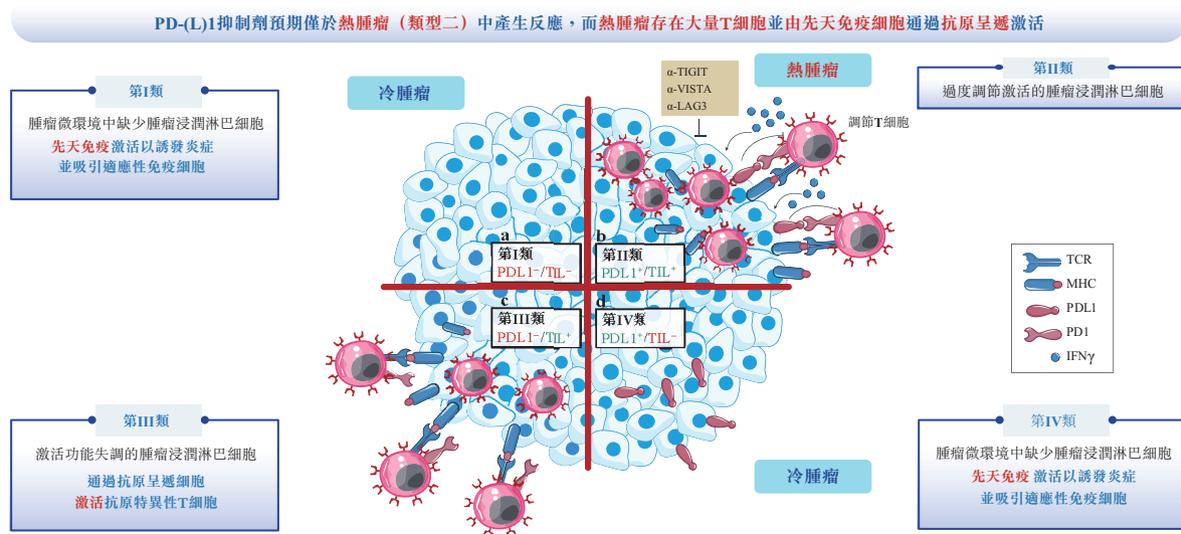
資料來源：弗若斯特沙利文

其他T細胞免疫療法的安全性和有效性也有待提高。儘管嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)免疫療法在某些B細胞白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤(MM)亞群中可以產生顯著而持久的緩解，但仍存在危及生命的細胞因子釋放綜合征(CRS)與神經毒性問題、極高的成本以及實體瘤療效有限等若干限制。同樣，T細胞銜接抗體，如以CD3為基礎的雙特異性抗體，亦存在令人擔憂的安全性問題，包括嚴重的細胞因子釋放綜合征及對健康組織的「非腫瘤靶向」毒性。迄今為止，CAR-T療法或CD3雙特異性抗體的不可耐受毒性已導致全球眾多候選藥物的多項臨床研究被終止或暫停，包括Atara的ATA2271(自體間皮素CAR-T)、安進的AMG673(CD3×CD33)、AMG427(CD3×FLT3)及AMG701(CD3×BCMA)、再生元的odronextamab(CD3×CD20)和輝瑞的elranatamab(CD3×BCMA)。根據弗若斯特沙利文的資料，對於實體瘤的治療，目前市場上僅有一種T細胞銜接抗體，即tebentafusp獲准用於治療葡萄膜黑色素瘤(一種罕見病)，且全球任何地方均無CAR-T療法獲准用於治療實體瘤。

行業概覽

近年來，許多研究發現對先天免疫的靶向策略在克服T細胞免疫療法局限性方面的潛力。先天免疫細胞廣泛分佈於腫瘤組織，激活後可直接對抗癌細胞，並通過與T細胞的交互作用激活增強適應性免疫反應。例如，如上文「—先天和適應性免疫系統概述」中詳述，巨噬細胞可通過靶向巨噬細胞的免疫治療激活，並進一步引發有效的適應性免疫激活。巨噬細胞作為一種主要的抗原呈遞細胞，可釋放招募T細胞的細胞因子和趨化因子，因此激活巨噬細胞應增強腫瘤微環境中T細胞的豐度，將「冷腫瘤」變成「熱腫瘤」。其他的重要先天免疫細胞如自然殺傷細胞和樹突細胞也可通過各種機制提高T細胞免疫反應。通過利用先天和適應性免疫實現的藥物協同作用將最大限度提高免疫治療的有效性，並具有在「冷腫瘤」中實現強效抗腫瘤活性的巨大潛力。

熱腫瘤及不同類型冷腫瘤對PD-1/PD-L1抑制劑的反應



資料來源：弗若斯特沙利文、文獻綜述

此外，如果設計良好，先天免疫靶向分子可實現良好的安全性與耐受性。總體而言，靶向先天免疫檢查點的新型候選藥物作為免疫治療具有巨大的臨床潛力，有望抓住可觀的市場機遇。

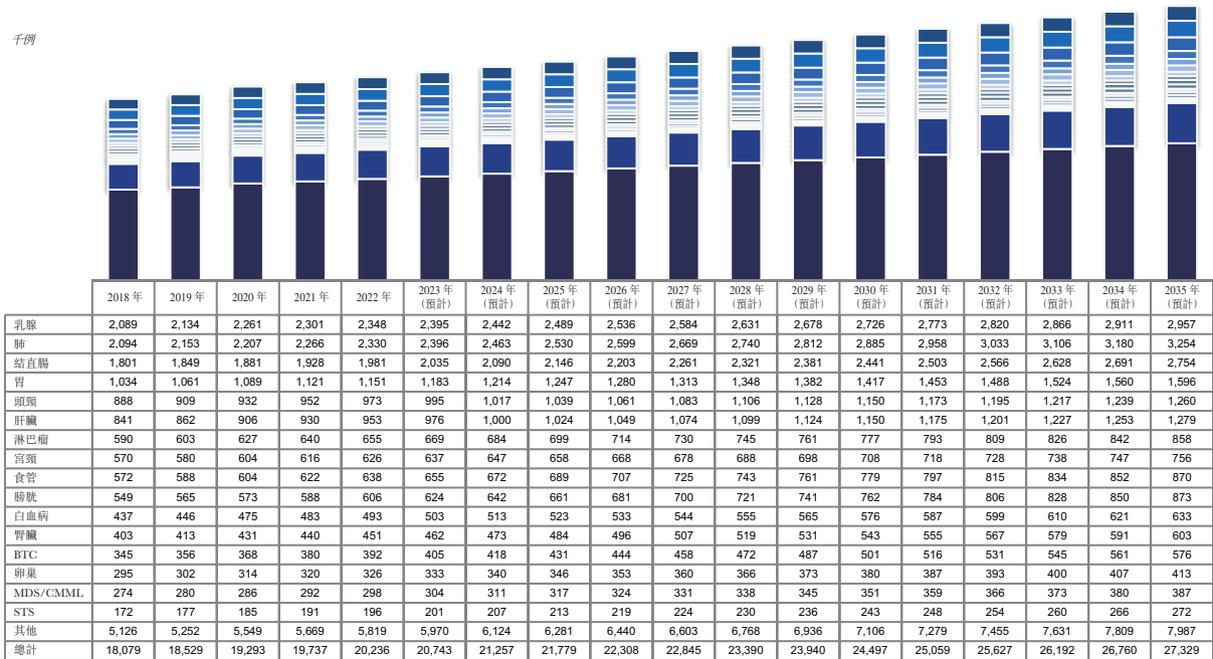
全球和中國腫瘤免疫療法市場

由於適應症的進一步擴展、以及不同聯合用藥策略以及新的免疫療法的出現，尤其是靶向先天免疫檢查點的免疫療法的發展，預計腫瘤免疫療法的可治療患者群體和市場規模在不久的將來會迅速增長。

行業概覽

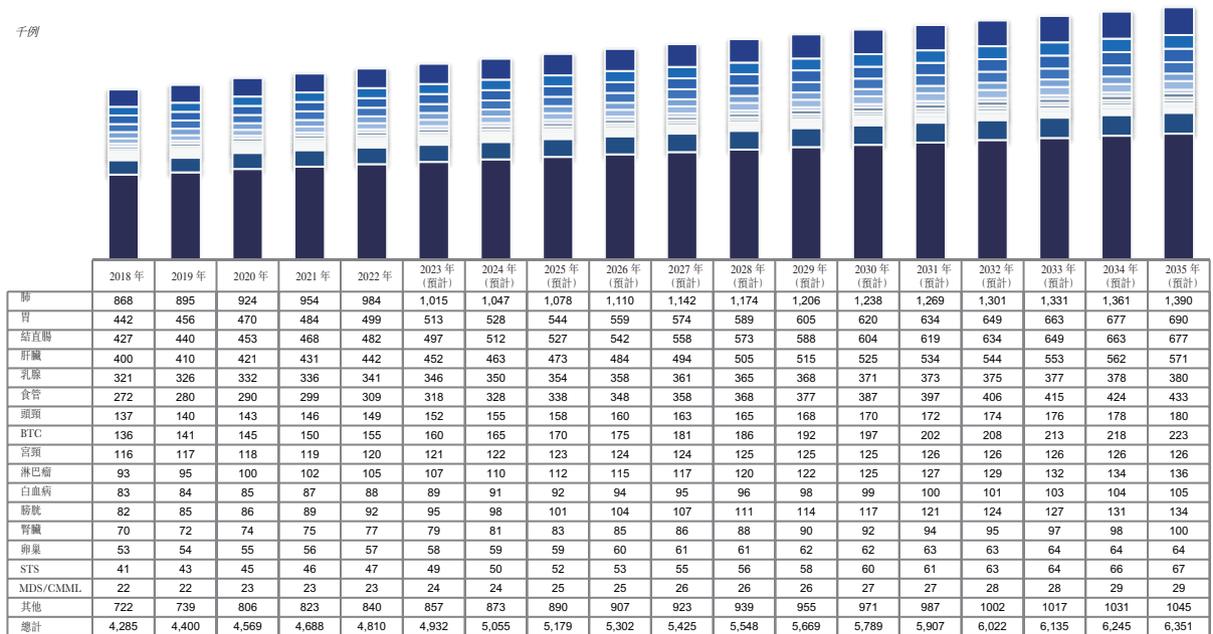
腫瘤免疫療法可為全球幾乎所有主要類型癌症的患者帶來臨床獲益。下表分別載列指定時間段內主要癌症類型在全球和中國的新發病例數量：

2018年至2035年(預計)全球主要癌症類型新發病例數量



定義：BTC指膽管癌；MDS指骨髓增生異常綜合症；CMML指慢性粒-單核細胞白血病；STS指軟組織肉瘤
資料來源：Globalcan、IARC、弗若斯特沙利文分析

2018年至2035年(預計)中國主要癌症類型新發病例數量



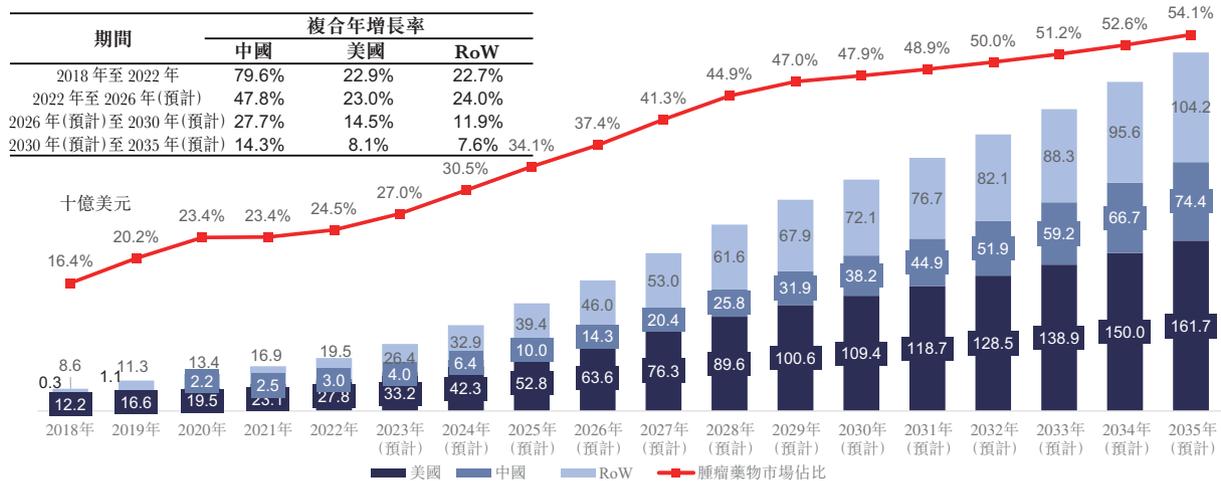
定義：BTC指膽管癌；MDS指骨髓增生異常綜合症；CMML指慢性粒-單核細胞白血病；STS指軟組織肉瘤
資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

根據弗若斯特沙利文的資料，2022年全球腫瘤免疫療法的市場規模達到502億美元，受癌症新發病例數量增加、病患存活率提高及治療週期延長，以及免疫療法發展的推動，預計在可預見未來將繼續保持快速增長。2035年，全球腫瘤免疫療法市場預計將達到3,404億美元，佔全球腫瘤市場總額的54%以上。得益於新藥的不斷推出和患者負擔能力的提高，中國腫瘤免疫療法市場不斷增長，預期增長速度將超過全球和美國市場。

下圖說明全球、美國和中國的腫瘤免疫療法的歷史和預測市場規模，以及腫瘤免疫療法的全球市場份額在所示期間佔全球腫瘤市場的百分比：

2018年至2035年(預計)全球、美國和中國腫瘤免疫療法市場



附註：RoW指除美國及中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：弗若斯特沙利文

全球和中國腫瘤免疫療法市場的增長驅動因素和未來趨勢

根據弗若斯特沙利文的資料，全球和中國腫瘤免疫療法市場的增長驅動因素和未來趨勢包括：

可治療的患者群體的不斷增加

由於壽命的延長、人口老齡化、現代久坐的生活方式及肥胖，全球和中國的癌症新發病例數量穩步上升，預計癌症新發病例數量將持續增長。隨著醫療可及性及支付能力的改善，新發病例數量上升及有效癌症治療的需求和滲透率的不斷增長，將從根本上推動腫瘤免疫療法的發展及其市場規模的持續增長。此外，目前獲批的腫瘤免疫療法經常遇到低響應率、高復發率及其他限制，為免疫療法進一步改善治療效果提供了具吸引力的市場機會。

行業概覽

新興的先天免疫靶點

腫瘤免疫市場的顯著歷史性增長在很大程度上得益於幾個關鍵T細胞免疫檢查點（包括PD-1/PD-L1、CTLA-4和LAG-3）的藥物開發工作。近年來，科學研究的突破已將具有前景的先天免疫檢查點確定為免疫治療策略，如CD47/SIRP α 、CD24/Siglec-10、CD94-NKG2A/KIR家族、PSGL-1、EP4及TREM2。越來越多的研究顯示基於先天免疫檢查點的新型療法在治療多類腫瘤適應症方面的潛力。在先天免疫檢查點中，CD47/SIRP α 通路作為一個關鍵的巨噬細胞檢查點已在業內引起了極大的關注。在眾多腫瘤細胞表面過度表達的CD47與SIRP α 結合，傳遞「不要吃我」信號，抑制巨噬細胞的腫瘤吞噬作用，避免巨噬細胞介導的免疫反應。因此，開發CD47/SIRP α 靶向候選藥物，通過阻斷抑制性「不要吃我」信號來啟動巨噬細胞。最近，新興的CD47/SIRP α 靶向療法引入一種新策略，除了抑制「不要吃我」信號來完全啟動巨噬細胞外，還可以誘導「吃我」信號。CD24及某些早期先天免疫靶點，如NKG2A及PSGL-1，亦顯示出啟動先天免疫細胞的巨大潛力，這可以進一步促進適應性免疫反應，以實現兩種免疫系統之間的強大協同效力。例如，除了介導對腫瘤細胞的吞噬作用外，完全啟動巨噬細胞可分泌某些細胞因數及趨化因數，將T細胞招募至腫瘤部位，從而將「冷腫瘤」變成「熱腫瘤」。啟動的NK細胞亦可進一步促進T細胞分化及強化T細胞反應。因此，除適應性免疫靶點外，靶向新興先天免疫檢查點的免疫療法的開發和臨床應用將進一步提高患者的臨床獲益並持續推動腫瘤免疫市場的增長。

開發雙特異性分子及藥物聯用，以最大限度提高治療獲益

臨床證據表明，協同性聯用及雙特異性策略能夠雙重激活先天及適應性免疫系統，以及免疫療法與其他治療組合，可誘導腫瘤殺傷作用增強並改善臨床結果，擁有巨大的市場潛力。截至目前，全球共有八款獲批雙特異性分子用於癌症治療，包括LUNSUMIO[®]（莫妥珠單抗，CD20 \times CD3）、AKESO[®]（卡度尼利單抗，PD-1 \times CTLA4）、TECVAYLI[®]（特立妥單抗，CD20 \times CD3）、COLUMVI[®]（格菲妥單抗，CD20 \times CD3）、EPKINLY[®]（艾可瑞妥單抗，CD20 \times CD3）、TALVEY[®]（塔奎妥單抗，GPCR5D \times CD3）、RYBREVANT[®]（埃萬妥單抗，EGFR \times c-MET）及BLINCYTO[®]（博納吐單抗，CD19 \times CD3）。同時，許多用於癌症治療的雙特異性分子正處於臨床開發階段，如 靶 向CD3/BCMA、LAG-3/PD-(L)1、VEGF/PD-(L)1、CTLA-4/PD-(L)1、CD47/PD-(L)1、CD47/CD20、CD47/CD19及CD47/HER2的雙特異性分子，代表著腫瘤免疫療法的未來趨勢。

具有協同效應的聯合用藥，尤其是能夠同時激活雙重免疫系統以及將免疫療法與靶向治療相結合的聯合用藥，已顯示出在改善癌症患者治療獲益臨床結果方面有巨大潛力。迄今為止，多種PD-1/PD-L1抑制劑聯合療法與靶向治療已獲批用於多種癌症適應症的一線及/或後期治療。例如，TECENTRIQ[®]（阿替利珠單抗）與AVASTIN[®]（貝伐單抗）聯用已獲批用於非小細胞肺癌(NSCLC)及肝細胞癌(HCC)的一線治療，KEYTRUDA[®]（帕博利珠單抗）與AVASTIN[®]（貝伐單抗）聯用已獲批用於復發或轉移性宮頸癌(CC)，以及TYVYT[®]（信迪利單抗）與達攸同[®]（貝伐單抗生物類似藥）聯用已獲批用於肝細胞癌的一線治療。這些新的模式和策略使得免疫治療能夠在腫瘤領域探索前所未有的治療應用，從而解決龐大市場尚未被滿足的需求。

行業概覽

適應症的擴大和腫瘤免疫療法推向一線治療

在既往未開發的適應症中開發免疫療法將惠及不斷增長的患者群體。例如，PD-1/PD-L1抑制劑於2014年最初獲批用於治療黑色素瘤，而現已獲批用於多種癌症，包括非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、肝細胞癌、腎細胞癌(RCC)、尿路上皮癌(UC)及霍奇金淋巴瘤(HL)。此外，最初獲批用於二線或後線治療的腫瘤免疫療法已逐步推進至一線治療。例如，帕博利珠單抗於2015年首次獲批用於治療因化療導致的復發或病情有所進展的表達PD-L1的(腫瘤細胞 $\geq 1\%$)轉移性非小細胞肺癌患者，而其與化療聯用隨後於2018年獲批用於轉移性非小細胞肺癌的一線治療，且未限制PD-L1的表達水平。用於一線臨床治療可顯著增加免疫治療的可治療患者群體和治療持續時間，從而進一步驅動免疫治療市場規模。

靶向先天免疫檢查點的免疫治療的巨大潛力

靶向先天免疫檢查點的免疫治療能夠解決目前獲批的靶向適應性免疫的免疫治療的局限性，並已顯示出具有廣泛臨床應用的潛力。通過激活先天免疫反應和協調先天免疫與適應性免疫系統之間的協同效應，靶向先天免疫檢查點的免疫治療可誘導並驅動針對血液系統腫瘤和實體瘤強效且持久的全方位免疫反應。迄今為止，幾個關鍵的先天免疫檢查點已被發掘，包括CD47/SIRP α 、CD24/Siglec-10、CD94-NKG2A/KIR家族、PSGL-1、EP4及TREM2，目前全球範圍內尚無任何獲批的先天免疫檢查點靶向療法，預示著一個規模巨大且尚未被挖掘的全球市場。

CD47/SIRP α 靶向藥物概述

在眾多腫瘤細胞表面過度表達的CD47已被確定為一個關鍵的巨噬細胞檢查點。上調CD47是腫瘤細胞常用於逃脫巨噬細胞介導的免疫反應的一種機制。CD47通過與巨噬細胞上表達的抑制性受體SIRP α 結合，傳遞「別吃我」信號，以抑制巨噬細胞的腫瘤吞噬作用。CD47/SIRP α 靶向藥物旨在通過阻斷抑制性「別吃我」信號來激活巨噬細胞。激活的巨噬細胞可通過先天和適應性免疫系統之間的交互作用進一步引發T細胞免疫反應。巨噬細胞作為一種主要的先天免疫細胞，廣泛分佈於多種腫瘤類型中，佔各自腫瘤組織細胞的20%至50%，包括非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、乳腺癌(BC)、胃癌(GC)、結直腸癌(CRC)、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、肝細胞癌(HCC)、食管鱗狀細胞癌(ESCC)、膽管癌(BTC)、卵巢癌(OC)、淋巴瘤、急性髓系白血病(AML)、骨髓增生異常綜合征(MDS)、慢性粒-單核細胞白血病(CMML)和多發性骨髓瘤(MM)。因此，巨噬細胞激活策略可能是進一步改善廣泛癌症療效的有效方法。

鑒於CD47-SIRP α 通路在調節巨噬細胞活性中的關鍵作用，其越來越受到生物製藥行業的關注，並被多家跨國公司作為繼PD-1/PD-L1之後追逐的下一個革命性免疫檢查點。

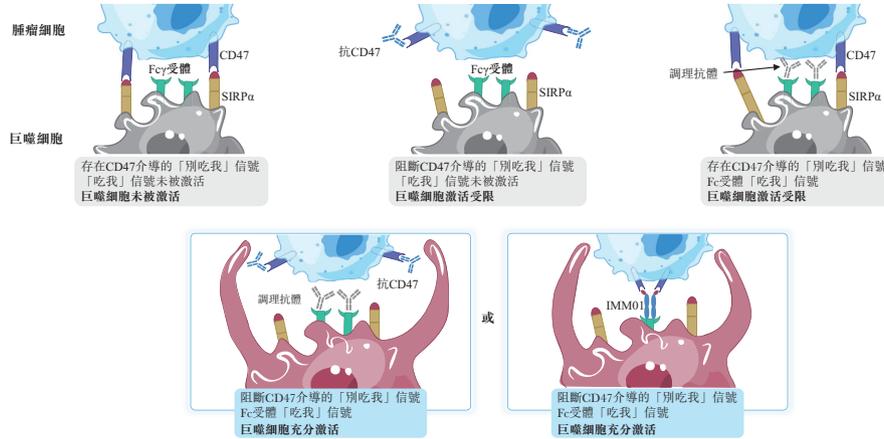
巨噬細胞激活機制

雖然靶向CD47或SIRP α 的抗體可阻斷CD47-SIRP α 信號通路，從而抑制「別吃我」信號，但是僅對該通路單獨的阻斷不足以完全激活巨噬細胞。激活巨噬細胞還需要同時通過Fc-Fc γ 受體(尤其是Fc γ RIIA)的結合或其他共刺激通路(例如STING通路)傳遞「吃我」信號。為獲得有效的抗腫瘤活性，靶向CD47的藥物須能夠發揮雙重機制：阻斷「別吃我」

行業概覽

信號，同時傳遞激活「吃我」信號，以完全激活巨噬細胞。由於大多數採用IgG2或IgG4的CD47抗體不能自行激活Fc效應功能，因此聯合療法還需要額外的「吃我」信號才能產生有效性。下圖說明雙重作用機制的工作原理：

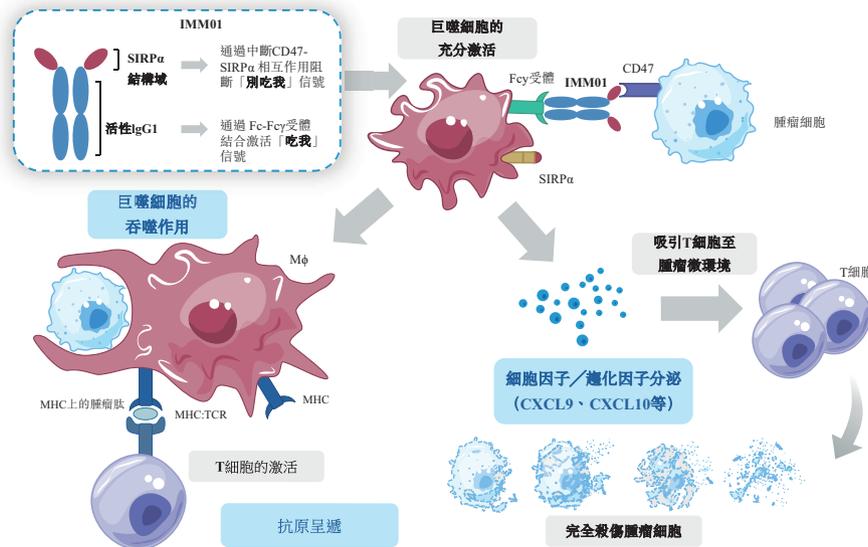
巨噬細胞激活的雙重作用機制



資料來源：弗若斯特沙利文，文獻綜述

充分激活後，巨噬細胞可介導對腫瘤細胞的吞噬作用，並通過重塑免疫抑制性腫瘤微環境和增強T細胞介導的腫瘤細胞殺傷作用，協助增強腫瘤特異性適應性免疫反應。激活的巨噬細胞能夠釋放大量細胞因子和趨化因子，如CXCL9和CXCL10，將T細胞募集至腫瘤微環境，有效地將「冷腫瘤」轉化為「熱腫瘤」。此外，巨噬細胞可將腫瘤相關抗原呈遞給T細胞，從而激活針對腫瘤細胞的T細胞響應。下圖說明完全激活的巨噬細胞攻擊癌細胞的作用機制：

巨噬細胞激活誘發的綜合抗腫瘤免疫反應



定義：MHC指主要組織相容性複合體。

資料來源：弗若斯特沙利文，文獻綜述

行業概覽

通過臨床證據及全球交易驗證CD47-SIRP α 通路

目前，中國及全球範圍內正臨床開發的CD47/SIRP α 靶向候選藥物有59種，包括6種CD47靶向融合蛋白、19種CD47靶向單克隆抗體、24種CD47靶向雙特異性分子及10種SIRP α 靶向單克隆抗體。CD47靶向藥物的治療潛力已通過近年來累積的臨床數據得到驗證。在正在進行的臨床試驗中，無論作為單藥治療或與其他癌症藥物聯合治療，多款藥物在治療血液腫瘤和實體瘤，如非霍奇金淋巴瘤(NHL)、骨髓增生異常綜合征(MDS)、急性髓系白血病(AML)、小細胞肺癌(SCLC)、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、卵巢癌(OC)和胃癌(GC)中顯示出良好的安全性和有效性。下表總結全球臨床管線中五款候選藥物已公佈的臨床試驗結果：

藥物名稱	分子	適應症	臨床階段	患者數量	結果				方案
					ORR	CR	PR	SD	
Forty Seven (吉利德)的 Hu5F9-G4 (莫洛利單抗)	單克隆抗體 (IgG4)	復發性或難治性非霍奇金淋巴瘤 (NHL)	I/II期 (美國、 RoW)	22	50%	36%	14%	14%	Hu5F9-G4 1-30mg/kg 每週1次+利妥昔單抗375mg/m ²
		復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤 (DLBCL)		33	52%	39%	12%	6%	
		復發性或難治性濾泡性淋巴瘤 (FL)		7	71%	43%	28%	0%	
		未治療的高危骨髓增生異常綜合征 (MDS)	II期 (美國、 RoW)	95	75%	33%	42%	/	Hu5F9-G4 1-30mg/kg QW/Q2W+阿扎胞苷75mg/m ² (第1-7天)
		未治療的急性髓系白血病 (TP53突變AML)		22	73%	59%	14%	/	
		復發性或難治性卵巢癌 (OC)	II期 (美國)	18	/	/	/	56%	Hu5F9-G4 45mg/kg 每週1次+PD-L1抑制劑阿維魯單抗 800mg Q2W
		未治療的急性髓系白血病 (AML)	II/III期 (美國)	41	80%	71%	10%	/	Hu5F9-G4 1-30 mg/kg QW/Q2W +阿扎胞苷 75mg/m ² (第1-7天) +VEN 400mg (第1-28天)
ALX Oncology的 ALX148 (Evoxapcept)	融合蛋白 (IgG1失活)	復發性或難治性非霍奇金淋巴瘤 (NHL)	I期 (美國、 RoW)	22	41%	18%	23%	27%	ALX148 10mg/kg QW+利妥昔單抗
		未治療的頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC)		10	70%	30%	40%	10%	
		先前治療的胃癌/胃食管癌 (GC)	I期 (美國、 RoW)	13	39%	8%	31%	46%	ALX148 10或15mg/kg QW+帕博利珠單抗+ 5FU+順鉑或卡鉑作為一線治療， 或與曲妥珠單抗(T)+雷奧蘇單抗(R)+ 紫杉醇(P)聯合作為二線治療
Trillium (輝瑞) 的TTI-621	融合蛋白 (IgG1)	復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤	I期 (美國、 RoW)	7	29%	14%	14%	/	TTI-621每週給藥一次， 劑量為0.2-2.0mg/kg
		復發性或難治性皮膚T細胞淋巴瘤		62	19%	3%	16%	/	
		復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤		22	18%	9%	9%	/	
Trillium (輝瑞) 的TTI-622	融合蛋白 (IgG4)	復發性或難治性淋巴瘤	I期 (美國)	27	33%	7%	26%	/	TTI-622每週靜脈給藥一次， 劑量為0.6-18mg/kg
天境生物 (艾伯維) 的TJG4 (來佐利單抗)	單克隆抗體 (IgG4)	復發性或難治性非霍奇金淋巴瘤	I期 (中國、 美國)	7	71%	57%	14%	29%	來佐利單抗20或30 mg/kg 每週一次+ 利妥昔單抗375 mg/m ² QW
		未治療的IPSS-R中危或高危骨髓增生異常綜合征		II期	53	86%	31%	55%	/

附註：

(1) ORR指客觀響應率(客觀緩解是指完全或部分緩解)，CR指完全緩解，PR指部分緩解，SD指病情穩定。(2)臨床數據摘自公司網站和已發表的文獻。(3)QW指每週一次；Q2W指每兩週一次。(4)上述階段指與披露的臨床試驗結果相對應的臨床階段，而非最近的臨床階段。(5)該等藥物之間並無進行頭對頭可比臨床試驗。一種藥物的臨床試驗結果無法直接與另一種藥物相比較，亦無法代表整個數據。(6)莫洛利單抗和阿扎胞苷聯合治療一線TP53突變急性髓系白血病及高危骨髓增生異常綜合征的臨床試驗中，可觀察到貧血(分別為29%及52%)和血小板減少症(分別為32%及55%)。在TTI-621作為單藥治療復發性或難治性淋巴瘤的臨床試驗中，亦可觀察到貧血(12%)及血小板減少症(30%)。如下文「CD47/SIRP α 靶向藥物開發的科學門檻」中所論述，由於CD47廣泛存在於人體紅細胞及血小板，CD47/SIRP α 阻斷劑亦可能與正常血細胞結合並引起血液毒性。然而，通過結構修飾，SIRP α -Fc融合蛋白可在一定程度上避免與正常血細胞相結合。在Trillium及宜明昂科進行的SIRP α -Fc融合蛋白試驗中觀察到的血小板下降亦是暫時現象，預計不會對SIRP α -Fc融合蛋白造成任何特定類別的風險。

資料來源：弗若斯特沙利文、文獻綜述、相關公司官方網站

行業概覽

看到CD47靶向藥物強有力的臨床價值後，許多領先的製藥公司通過數十億美元的交易進入CD47領域，為該類療法的潛力提供更多背書。下表列出圍繞CD47靶向藥物的重要全球交易：



授權

OES及勃林格格翰

2018年4月

勃林格格翰從 OSE Immuno-therapeutics 獲得了一種臨床前 SIRPα抑制劑 (BI765063) 的授權，共計 11.3 億歐元的預付款和里程碑付款，外加基於未來全球淨銷售額收取的特許權使用費，以獲得開發、註冊和商業化 BI765063 的全球獨家權利。

Alector及信達生物

2020年3月

信達生物從Alector獲得臨床前SIRPα抑制劑AL008 (IBI397) 在中國的開發和商業化權利的授權。

天境生物及艾伯維

2020年9月

艾伯維以19.4億美元的付款從天境生物獲得處於臨床階段的CD47抗體 (lemzoparlimab) 的全球 (大中華區除外) 獨家權利。艾伯維還將根據大中華區以外的全球淨銷售額支付低百分之十幾至中百分之十幾的分級特許權使用費。

MacroGenics 及再鼎醫藥

2021年6月

再鼎醫藥已從 MacroGenics 獲得四款處於臨床前階段的基於 CD47 或 CD3 的雙特異分子的亞洲地區及全球權利，初始對價為 55 百萬美元，而潛在付款高達 14 億美元。



併購

Forty Seven (吉利德)

2020年3月

吉利德以49億美元收購Forty Seven及其CD47靶向抗體項目。

Trillium Therapeutics (輝瑞)

2021年8月

輝瑞以 22.6 億美元收購 Trillium (一家擁有兩款領先 (SIRPα-Fc 融合蛋白) - CD47 靶向分子 TTI-622 和 TTI-621 的腫瘤免疫公司)。

附註：就授權一欄而言，前列公司為授權方，而後列公司為被授權方。就併購一欄而言，前列公司為被收購方，而括號內所列的公司為收購方。

資料來源：弗若斯特沙利文、相關公司官方網站

CD47/SIRPα靶向藥物開發的科學門檻

雖然CD47是一個經過臨床驗證的、具有顯著市場潛力的腫瘤免疫治療靶點，但其在藥物設計和開發方面仍面臨巨大挑戰。截至最後實際可行日期，多個CD47抗體的臨床試驗已因安全問題暫停或部分暫停，例如BMS (新基) 的CC-90002、Surface Oncology的SRF231。2022年年初，由於研究者報告的在試驗中觀察到的研究組之間不平衡的疑似非預期嚴重不良反應(SUSAR)，美國食藥監局暫停了評估吉利德的莫洛利單抗在骨髓增生異常綜合征、急性髓系白血病、多發性骨髓瘤及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)中研究的部分臨床試驗，並於隨後全部恢復。恢復臨床試驗乃由於美國食藥監局在對各項試驗的安全數據作出全面審查後認為，臨床申辦者已解決該等不足之處。開發有效和安全的CD47靶向藥物的壁壘如下：

- 血液毒性：安全性問題是CD47的主要問題。除腫瘤細胞外，CD47也廣泛存在於人體紅細胞(RBC)和血小板。因此，CD47/SIRPα阻斷劑亦可能與正常血

行業概覽

細胞結合並引起嚴重的血液毒性，如貧血、血小板減少症和血凝反應(紅細胞凝集)。實際上，一些處於臨床階段的CD47抗體表現出嚴重的與紅細胞強勁結合的現象，導致嚴重不良反應，在某些情況下導致試驗暫停或終止。

- 抗原沉默：由於CD47在正常細胞上普遍存在表達，靶向CD47的藥物，尤其是CD47抗體，在給藥後可能被迅速消耗，導致腫瘤組織中藥物暴露受限。「抗原沉默」問題導致需要更高的劑量才能達到有效濃度最低門檻。更高劑量反過來又會導致更嚴重的血液毒性，尤其是在使用聯合療法時。
- Fc同型選擇：由於CD47抗體不可避免地與紅細胞結合，因此這些抗體大多依賴於效價較弱的IgG4 Fc區，需要更高的劑量，並以治療有效性來交換其安全性。相比之下，IgG1 Fc能夠通過與激活Fc γ 受體進行更有效的結合，引發巨噬細胞產生強大的抗體依賴的細胞吞噬作用(ADCP)活性。
- T細胞凋亡：CD47也在T細胞上表達。與T細胞上的特定CD47表位結合後，某些CD47靶向抗體可能誘導T細胞凋亡，導致有效性受損、耐藥性和重度副作用。

這些挑戰為CD47靶向療法的開發設立了很高的科學門檻。由於該等壁壘，幾間公司轉而開發SIRP α 靶向療法，但其中大部分公司仍處於早期階段。然而，由於抗SIRP α 抗體通常採用IgG4 Fc，其無法完全激活巨噬細胞，因此不太可能針對腫瘤細胞產生強大的免疫反應。

全球及中國CD47/SIRP α 靶向藥物市場規模

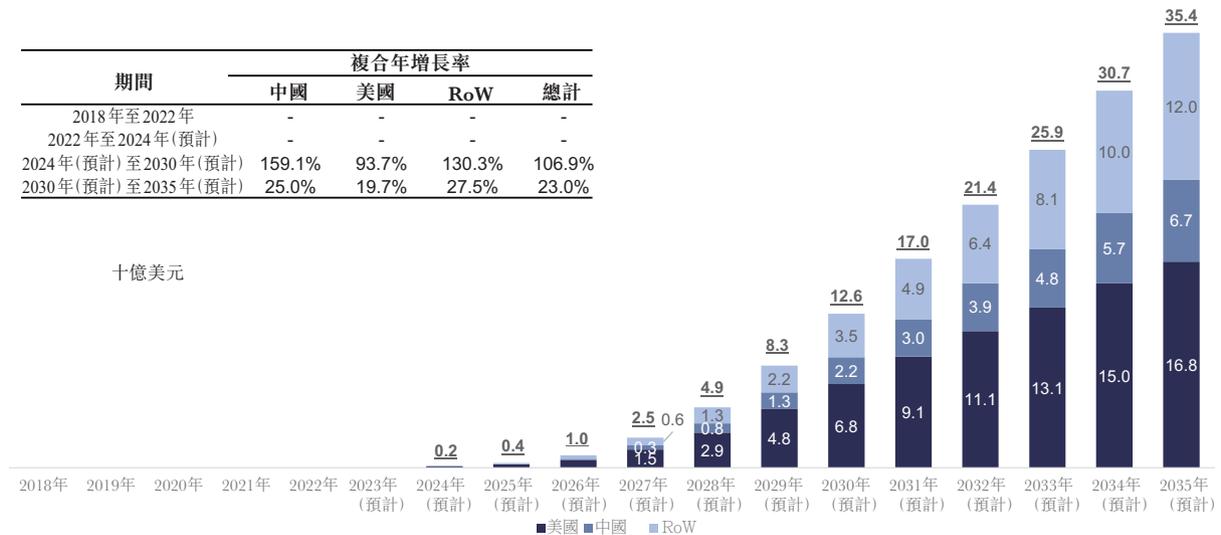
根據弗若斯特沙利文的資料，預計在2024年隨著首個該類藥物的上市，CD47/SIRP α 靶向治療的全球市場有望迅速擴大。這個市場預計將從2024年的2億美元增加到2030年的126億美元，相當於2024年至2030年間的複合年增長率為106.9%，並在2030年至2035年期間以23.0%的複合年增長率進一步增加至2035年的354億美元。預計2030年美國CD47/SIRP α 靶向治療市場規模將達到68億美元，2024年至2030年期間的複合年增長率為93.7%，2035年將進一步增長至168億美元，2030年至2035年期間的複合年增長率為19.7%。

與全球市場相比，中國的CD47/SIRP α 靶向治療市場預計將以更快的速度增長。預計中國市場規模將從2024年的0.1億美元增長到2030年的22億美元，相當於2024年至2030年間複合年增長率為159.1%。據估計，2035年將進一步達到67億美元，2030年至2035年期間的複合年增長率為25.0%。

行業概覽

在全球和中國的CD47/SIRP α 靶向療法市場中，CD47靶向療法的比例預期要高許多，因為大多數SIRP α 靶向療法仍處於相對較早期階段。下圖載列於所示期間CD47/SIRP α 靶向治療在全球、美國和中國的市場規模：

2018年至2035年(預計)全球CD47/SIRP α 靶向療法市場



附註：(1) CD47靶向及SIRP α 靶向藥物(包括單克隆抗體、雙特異性抗體、抗體偶聯藥物(ADC)及融合蛋白)的市場規模。(2) RoW指除美國及中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：弗若斯特沙利文

全球及中國CD47/SIRP α 靶向藥物競爭格局

截至最後實際可行日期，全球範圍內尚無已商業化的CD47/SIRP α 靶向藥物。鑒於CD47/SIRP α 靶向藥物的治療和市場潛力，許多候選藥物目前處於臨床開發階段，包括融合蛋白、單克隆抗體和雙特異性分子。在眾多藥物研發企業中，宜明昂科和Trillium是僅有的兩家在單藥治療臨床試驗中觀察到完全緩解(CR)，並顯示出耐受良好的安全性的公司。全球有五款抗SIRP α 單克隆抗體處於臨床開發階段，均為早期階段。

行業概覽

靶向CD47的融合蛋白和單克隆抗體

下圖列示全球範圍內主要臨床階段的靶向CD47的融合蛋白和單克隆抗體比較：

藥物名稱	公司	分子	Fc 同型	與紅細胞結合	首次人體試驗	單藥治療 CR	適應症 ⁽¹⁾	最新階段 ⁽²⁾
Hu5F9 (莫洛利單抗)	Forty Seven (吉利德)	單克隆抗體	IgG4	是	2014.8	無	AML、MDS、MM、NHL、HNSCC、TNBC、OC、CRC	III 期 (聯用) (由本公司部分暫停)
TTI-621	Trillium Therapeutics (輝瑞)	SIRP α Fc 融合蛋白	IgG1	否	2016.1	有	AML、MDS、MM、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、實體瘤	II 期 (單藥及聯用) (由本公司部分暫停)
TTI-622		SIRP α Fc 融合蛋白	IgG4	否	2018.5	有	AML、MM、淋巴瘤、OC	II 期 (聯用)
CC-90002	新基 (BMS)	單克隆抗體	IgG4	是	2015.2	無	AML、MDS、MM、NHL、實體瘤	I 期 (聯用) (由本公司部分暫停)
SRF231	Surface Oncology	單克隆抗體	IgG4	是	2018.4	無	晚期實體瘤、血液系統癌症	I 期 (聯用) (由本公司暫停)
ALX-148 (Evorpacept)	ALX Oncology	SIRP α Fc 融合蛋白	IgG1 Fc (失活)	是	2017.1	無	AML、MDS、NHL、實體瘤	II/III 期 (聯用)
SHR1603	HengRui 恆瑞	單克隆抗體	IgG4	是	2018.10	無	晚期腫瘤、淋巴瘤	I 期 (聯用) (由本公司暫停)
AO-176	Arch Oncology	單克隆抗體	IgG2	較弱	2019.2	無	MM、GC、NSCLC、HNSCC、OC、前列腺癌、子宮內膜癌	I/II 期 (聯用) (由本公司暫停)
IB1188 (Letaplimab)	Innovent 信達生物	單克隆抗體	IgG4	是	2018.11	無	AML、MDS、淋巴瘤、實體瘤	Ib/III 期 (聯用) (由本公司部分暫停)
TJG4 (來佐利單抗)	L-Mab 天境生物/艾伯維	單克隆抗體	IgG4	較弱	2019.5	無	AML、MDS、MM、CD20陽性淋巴瘤、晚期實體瘤	III 期 (聯用) (由本公司部分暫停)
IMM01	ImmuneOnco 宜明昂科	SIRP α Fc 融合蛋白	IgG1	否	2019.9	有	MDS、AML、CMML、HL、NHL、實體瘤	II 期 (聯用)
AK117	Akesobio 康方生物	單克隆抗體	IgG4	較弱	2020.4	無	AML、MDS、淋巴瘤、TNBC、HNSCC、NSCLC、SCLC、OC、CRC、HCC	II 期 (聯用)

附註：(1)指每款候選藥物聯合治療或單藥治療所針對的適應症。該表中列出的大多數候選藥物主要通過聯合策略而非單藥治療開發。(2)指計及每款候選藥物單藥治療和聯合試驗的整體情況後的最新臨床開發階段。(3)臨床數據摘自相關公司官方網站、報告的臨床試驗和已發表的文獻。(4)儘管這裡進行了比較，但關鍵的結果並不是來自頭對頭研究。(5)「首次人體試驗」是指第一次臨床試驗的首次發佈日期。(6)這裡列出的階段是該藥物的最新臨床試驗。(7)部分暫停指本品的臨床試驗並未全部暫停，如CC-90002單藥治療已暫停，但已完成其與利妥昔單抗的聯合療法。(8)對於兩家公司的藥物，括號內公司為收購方。(9)由於美國食藥監局在對各項試驗的安全數據作出全面審查後認為，臨床申辦者已解決該等不足之處，因此美國食藥監局已經取消幾項評估莫洛利單抗的試驗的所有部分臨床擱置。(10)就單藥治療CR一列而言，「無」指在已完成或暫停的臨床試驗中未達到完全緩解。(11)標記為深灰色的候選藥物的臨床試驗已暫停。(12) IMM01最先進的臨床試驗是正在進行的評估IMM01與阿扎胞苷聯合治療的II期試驗。截至最後實際可行日期，我們已終止IMM01單藥治療的II期臨床試驗。

資料來源：弗若斯特沙利文、相關公司官方網站

行業概覽

如上表所示，所有這些CD47抗體均顯示紅細胞結合活性，因此它們依賴於受體結合活性較弱的IgG4或IgG2Fc。相比之下，CD47靶向融合蛋白，包括Trillium開發的TTI-621以及宜明昂科開發的IMM01，在體外不與紅細胞結合，可使用具有Fc受體結合能力更強的IgG1Fc，與其他同種型相比，引發更強的Fc效應功能。於所有CD47靶向候選藥物中，僅宜明昂科開發的IMM01、Trillium開發的TTI-621及TTI-622作為單藥治療在臨床研究中達到完全緩解。鑒於TTI-622採用Fc功能較弱的IgG4 Fc，其單藥治療外周T細胞淋巴瘤(PTCL)及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的完全緩解(CR)率低於劑量較高的TTI-621。由於ALX-148含有一種不具備Fc功能的失活IgG1 Fc，故在其單藥治療臨床試驗中未觀察到完全緩解。下圖列示分子設計中四個亞型之間的比較及考量：

IgG亞型

	 IgG1	 IgG2	 IgG3	 IgG4
血漿含量	60-70%	20-30%	5-8%	1-4%
半衰期/天	21	21	9	21
抗原	蛋白抗原	糖類抗原	蛋白抗原	慢性抗原刺激和炎症
Fc γ 受體親和力	強	弱	強	弱
ADCC活性	強	弱	強	弱
ADCP活性	強	弱	強	弱
CDC活性	強	弱	強	無
代表藥物	達雷妥尤單抗	地諾單抗	-	帕博利珠單抗

資料來源：弗若斯特沙利文

行業概覽

截至最後實際可行日期，中國有兩個靶向CD47的融合蛋白進入臨床階段，美國及世界其他地區有四個。根據弗若斯特沙利文的資料，我們的IMM01是在中國第一個進入臨床階段的SIRP α 融合蛋白。下表總結CD47靶向融合蛋白的全球管線：

CD47靶向融合蛋白全球管線

藥物名稱/代碼	公司	Fc同型	與紅細胞結合	單藥治療CR	適應症	臨床階段	首次發佈日期	建議治療線	地區
ALX148 (Evorpacept)	ALX Oncology	IgG1 (失活)	是	無	AML、MDS、NHL、實體瘤	II/III期	2021年8月12日	一線或後線	美國、RoW
TTI-621	Trillium Therapeutics (輝瑞)	IgG1	否	有	AML、MDS、MM、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、實體瘤	II期 (由本公司部分暫停)	2021年8月9日	二線或後線	美國
TTI-622		IgG4	否	有	AML、MM、淋巴瘤、OC	II期	2022年8月19日	一線或後線	美國
IMM01	ImmuneOnco 宜明昂科	IgG1	否	有	MDS、AML、CMML、HL、NHL、實體瘤	II期	2021年9月23日	一線或後線	中國
SG404	SumgenBio 尚健生物	/	/	/	晚期惡性腫瘤	I期	2020年12月10日	二線或後線	中國
HCB101	FBD Biologics 漢康生技	IgG4	/	/	晚期實體瘤、NHL	I期	2023年6月7日	二線或後線	美國

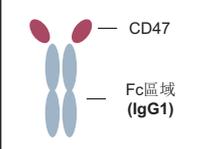
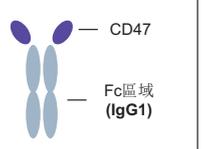
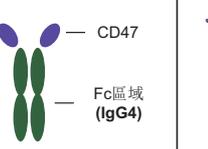
附註：(1)公司信息來源於公司，行業信息截至2023年8月12日。(2)首次發佈日期是指研究記錄首次於Chinadrugtrials.org.cn或Clinicaltrials.gov上發佈的日期。(3)RoW指中國及美國以外的地區。(4)臨床階段指最近的臨床試驗以及首次發佈日期。(5)臨床階段指最近的臨床試驗。(6)單藥治療CR欄，「否」指在完成或暫停的臨床試驗中未達到CR。「/」指目前並無有關臨床試驗結果的公開資料。

定義：AML指急性髓系白血病；MDS指骨髓增生異常綜合症；HL指霍奇金淋巴瘤；NHL指非霍奇金淋巴瘤；MM指多發性骨髓瘤；GC指胃癌；HNSCC指頭頸部鱗狀細胞癌；CMML指慢性粒-單核細胞白血病。

資料來源：弗若斯特沙利文、CDE、ClinicalTrials、文獻綜述、相關公司官方網站

下圖列示主要靶向CD47的融合蛋白之間的比較：

主要靶向CD47的融合蛋白的比較

	宜明昂科	Trillium		ALX Oncology
	IMM01	TTI-621	TTI-622	ALX148
結構				
CD47結合結構域	改造的SIRP α D1	天然SIRP α D1		改造的SIRP α D1
CD47結合親和力	適中	適中		極高
與紅細胞結合	無體外結合	無體外結合		與紅細胞強結合
Fc同型	IgG1	IgG1	IgG4	IgG1 (失活)
Fc功能 (抗體依賴的細胞吞噬作用、抗體依賴的細胞毒性作用)	強	強	弱	無
安全性	耐受性良好	耐受性良好		耐受性良好
單藥活性	是	是	是	非常有限
「吃我」信號激活	是	是	弱	否
與IgG4抗體的結合潛力	強	強	中等	弱

附註：(1)RBC指紅細胞；(2)ADCP指抗體依賴的細胞吞噬作用；ADCC指抗體依賴的細胞毒性作用；(3)AITL指血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤；CTCL指皮膚T細胞淋巴瘤；PTCL指外周T細胞淋巴瘤；DLBCL指彌漫性大B細胞淋巴瘤。

資料來源：公司網站、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

截至最後實際可行日期，全球有19款靶向CD47的單克隆抗體處在臨床開發階段。所有現有已知結構的CD47抗體均採用IgG4 Fc同型。下表列出CD47靶向單克隆抗體全球管線的詳細信息：

CD47靶向單克隆抗體的全球管線

藥物名稱/代碼	公司	Fc同型	與紅細胞結合	單藥治療CR	適應症	臨床階段	首次發佈日期	建議治療線	地區
Hu5F9 (莫洛利單抗)	Forty Seven (吉利德)	IgG4	是	無	AML、MDS、MM、NHL、HNSCC、TNBC、OC、CRC	III期 (由本公司部分暫停)	2020年3月18日	一線或後線	美國、RoW
IBI188 (Letaplimab)	Innovent 信达生物	IgG4	是	無	AML、MDS、淋巴瘤、實體瘤	Ib/II期 (由本公司部分暫停)	2020年7月23日	一線或後線	中國、美國
AK117	Akesbio 康方生物	IgG4	較弱	無	AML、MDS、淋巴瘤、TNBC、HNSCC、NSCLC、SCLC、OC、CRC、HCC	II期	2022年1月30日	一線或後線	中國、RoW
AO-176	Arch Oncology	IgG2	較弱	無	MM、GC、NSCLC、HNSCC、OC、前列腺癌、子宮內膜癌	I/II期 (由本公司部分暫停)	2019年2月8日	二線或後線	美國
TJC4 (來佐利單抗)	I-Mab 天境生物/艾伯維	IgG4	較弱	無	AML、MDS、MM、CD20陽性淋巴瘤、晚期實體瘤	III期 (由本公司部分暫停)	2021年3月29日	一線或後線	中國、美國
Gentulizumab	GenSci 金賽藥業	/	/	/	AML、MDS、晚期實體瘤或淋巴瘤	I期	2021年1月12日	二線或後線	中國
CC-90002	新基 (BMS)	IgG4	是	無	AML、MDS、MM、NHL、實體瘤	I期 (由本公司部分暫停)	2015年2月20日	二線或後線	美國
SRF231 (Urabrelimab)	Surface Oncology	IgG4	是	無	晚期實體瘤、血液系統癌症	I期 (由本公司暫停)	2018年4月30日	二線或後線	美國、RoW
SHR1603	HengRui 恒瑞	IgG4	是	無	晚期腫瘤、淋巴瘤	I期 (由本公司暫停)	2018年10月26日	二線或後線	中國
ZL-1201	Zai Lab 再鼎醫藥	IgG4	是	/	晚期實體瘤或血液腫瘤	I期	2020年2月6日	二線或後線	中國、美國
IMC-002/3D-197	ImmuneOncia / 3D Medicines 思路迪	IgG4	否	/	淋巴瘤、實體瘤	I期	2020年3月12日	二線或後線	中國、美國、RoW
MIL95/CM312	天广实生物/ 康諾亞生物	/	較弱	/	晚期實體瘤或淋巴瘤	I期	2020年11月27日	二線或後線	中國
TQB2928	Chia Tai Tianqing 正大天晴	/	/	/	晚期實體瘤及血液腫瘤	I期	2021年4月22日	二線或後線	中國
sB24M	Swiss Biopharma Med	/	/	/	PV; PG; PPG; 膿皮病	I期	2021年5月20日	三線或後線	RoW
STI-6643	Sorrento Therapeutics	IgG4	較弱	/	晚期實體瘤	I期	2021年5月25日	二線或後線	美國
LD002	LanDun 藍盾藥業	/	/	/	晚期實體瘤、NL	I期	2022年3月9日	二線或後線	中國
F527	XinShiDai 新時代藥業	/	/	/	淋巴瘤	I期	2022年4月14日	二線或後線	中國
HMPL-A83	HutchMed 和黃醫藥	IgG4	較弱	/	AML、MDS、淋巴瘤、實體瘤	I期	2022年5月26日	二線或後線	中國
FP002	Fapon Biopharma 菲鵬制藥	IgG4	較弱	/	晚期惡性腫瘤	I期	2023年6月20日	二線或後線	中國

附註：(1)行業信息截至2023年8月12日。(2)首次發佈日期是指研究記錄首次可見於Chinadrugtrials.org.cn或Clinicaltrials.gov上的日期。(3)RoW是指在中國和美國之外的其他地區。(4)臨床階段指最近的臨床試驗以及首次發佈日期。(5)就單藥治療CR一列而言，「無」指在已完成或暫停的臨床試驗中未達到完全緩解。「/」指目前尚無已公佈的臨床數據。(6)根絕公開資料，再鼎醫藥決定僅出於戰略因素，不再優先考慮ZL-1201的內部發展，並將探索對外授權機會。根據弗若斯特沙利文的資料，該等決定將不會對CD47/SIRP α 靶向藥物的競爭格局產生任何重大影響。相較ZL-1201，IMM01在體外不與紅細胞結合，從而可採用能夠誘導充分的巨噬細胞激活的IgG1 Fc片段。(7)標記為深灰色的候選藥物的臨床試驗已暫停。

定義：AML指急性髓系白血病；MDS指骨髓增生異常綜合症；NHL指非霍奇金淋巴瘤；MM指多發性骨髓瘤；HNSCC指頭頸部鱗狀細胞癌；TNBC指三陰性乳腺癌；OC指卵巢癌；PV指增殖性膿皮病；PG指壞疽性膿皮病；PPG指造口周圍壞疽性膿皮病；CRC指結直腸癌。

資料來源：弗若斯特沙利文、CDE、ClinicalTrials、文獻綜述、相關公司官方網站

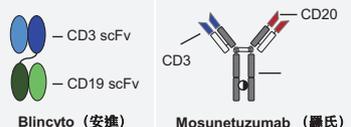
行業概覽

CD47靶向雙特異性分子

雙特異性分子是可以同時識別並特異性結合兩個表位或靶點分子。自雙特異性分子作為一種新的療法首次出現，雙特異性分子領域得到快速發展。截至最後實際可行日期，全球共八款用於癌症治療的雙特異性分子獲批上市。

除潛在的成本效益和實用性外，與兩種單克隆抗體聯用相比，腫瘤免疫靶點的雙特異性分子還會因靶向通路間的生物學協調效應和結構設計而實現額外的臨床獲益。在過去的幾十年中，人們已探索各種結構的雙特異性分子。這些結構在多個方面存在差異，包括結構、是否存在Fc域、Fc同型、對稱性、分子量大小、抗原結合位點及相應作用機制。下表對三種主要雙特異性分子形式進行比較，即T細胞銜接抗體、檢查點／信號傳導阻斷抗體和兼具Fc效應功能的檢查點／信號傳導阻斷抗體：

主要雙特異性分子形式

	T 細胞銜接抗體	不具有Fc效應的雙重檢查點/ 信號阻斷抗體	具有Fc效應的雙重檢查點/ 信號阻斷抗體
結構	 <p>CD3 scFv CD19 scFv CD3 CD20</p> <p>Blincyto (安達) Mosunetuzumab (羅氏)</p>	 <p>PD-1 PD-1 CD47 Fc 區域 Fc 區域</p> <p>AK112 (康方生物) HX009 (翰思生物)</p>	 <p>c-MET EGFR CD20 CD47 Fc 區域 (IgG1) ADCC Enhancing Fc 區域 (IgG1)</p> <p>Rybrevent (強生) IMM0306 (宜明昂科)</p>
功能	<ul style="list-style-type: none"> 使T細胞與腫瘤細胞緊密接觸，並引發針對腫瘤細胞的即時T細胞免疫反應 	<ul style="list-style-type: none"> 通過靶向和阻斷免疫檢查點或腫瘤信號通路，它可以重新激活被抑制的免疫細胞功能 	<ul style="list-style-type: none"> 除阻斷免疫檢查點或腫瘤信號通路外，它還通過IgG1 Fc激活先天免疫細胞，誘導ADCC、ADCP和潛在的ADCT 先天免疫細胞可進一步召集和激活T細胞，引發持久的免疫反應
特徵	<ul style="list-style-type: none"> 通過T細胞激活以及穿孔素和顆粒酶的分泌誘導直接的腫瘤殺傷 由即時T細胞反應和大量誘導細胞因子（如IL-6、干擾素、腫瘤壞死因子等）引發嚴重的CRS 	<ul style="list-style-type: none"> 通過雙重信號阻斷達成有效性 Fc效應器功能喪失，因Fc端已被阻斷及IgG 與T細胞銜接抗體相比具有可控安全性 	<ul style="list-style-type: none"> 通過雙重信號阻斷達成有效性，以及通過IgG1 Fc傳遞的完整Fc效應器功能 能夠使先天免疫細胞與腫瘤細胞緊密接觸，並誘導強烈的ADCC、ADCP、潛在的ADCT效應 與T細胞銜接抗體相比具有可控安全性
示例	<p>Blincyto®</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 42%, CRS: 15% (ALL) <p>AMG 701</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 83%, CRS: 65% (MM) <p>Mosunetuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 80%, CRS: 44.4% (FL) 	<p>AK112</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 46.0% (NSCLC, 一線) ORR: 60.0% (NSCLC, 一線, TPS≥1%) ORR: 76.9% (NSCLC, 一線, TPS≥50%) <p>HX009</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 15%, PR: 15% (晚期惡性腫瘤) 	<p>Rybrevent®</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 40%, CR: 3.7%, PR: 36% (EGFR 20 外顯子插入突變的NSCLC)

附註：除旨在用於NSCLC一線治療的AK112外，示例行中列出的臨床結果指單藥治療復發性或難治性疾病的治療結果。

定義：ADCC指抗體依賴的細胞毒性作用；ADCP指抗體依賴的細胞吞噬作用；CDC指補體依賴的細胞毒性作用；ALL指急性淋巴細胞白血病；MM指多發性骨髓瘤；NSCLC指非小細胞肺癌；舉例包括指有代表性的獲批藥物或研發中的藥物。

資料來源：弗若斯特沙利文、文獻綜述、相關公司官方網站

行業概覽

如上表所示，分子結構設計對於雙特異性分子的成功至關重要。以CD3為基礎的雙特異性T細胞銜接抗體，可以拉近T細胞和腫瘤細胞，並引發T細胞免疫反應，從而誘導強大的腫瘤殺傷作用。然而，該類雙特異性分子可能通過大量誘導IL-6等細胞因子誘發嚴重的CRS。例如，在安進的AMG701 (CD3×BCMA) 治療MM的臨床研究中，65%的患者出現了CRS。由於安全問題，許多針對T細胞銜接抗體的臨床試驗已被暫停。

就雙重檢查點／信號傳導阻斷抗體而言，選擇不同的Fc類型會對分子活性產生重大影響。兩種針對相同靶點(EGFR和c-Met)的雙特異性分子是很好的例子。強生公司的埃萬妥單抗採用IgG1 Fc，並基於歸因於Fc介導的抗體依賴的細胞毒性作用(ADCC)、抗體依賴的細胞吞噬作用(ADCP)和抗體依賴的細胞胞啃作用(ADCT)的臨床獲益獲得美國食藥監局的加速批准，而禮來採用IgG4 Fc的LY3164530由於患者獲益有限和相關毒性而被暫停。

CD47靶向雙特異性分子更難開發，需要非常仔細和精密的結構設計。多個關鍵方面需考慮在內，包括紅細胞結合活性、IgG亞類和靶點選擇。由於巨噬細胞激活需要雙信號，因此須保留有效的IgG1 Fc效應功能，但其只能適用於不與紅細胞結合的情況，如宜明昂科開發的IMM2902。相比之下，如果該等雙特異性分子的Fc區域被阻斷會干擾Fc效應功能，從而阻礙其功效。

截至最後實際可行日期，全球共有24個CD47靶向雙特異性分子處於臨床開發階段，其中13個在中國進行臨床試驗。其中，IMM0306為國內首個進入I期臨床試驗的IgG1 CD47×CD20雙特異性抗體，在體外不與紅細胞結合。此外，IMM2902是全球唯一一個進入臨床階段的CD47×HER2雙特異性分子。下圖列示CD47靶向雙特異性分子全球管線的詳情：

行業概覽

CD47靶向雙特異性分子全球管線

靶點	藥物名稱/代碼	公司	Fc 同型	Fc 效應器	適應症	臨床階段	首次發佈日期	建議治療線	地區
CD47、PD-1/L1	HX009	Hans Bio 翰思生物	IgG4	無	淋巴瘤、HNSCC、BTC、食道癌、肉瘤、惡性間皮瘤	II期	2021年5月14日	二線或後線	中國、RoW
	6MW3211	Maiwei Bio 邁威生物	/	/	AML、MDS、難治性或復發性淋巴瘤、RCC、肺癌	II期	2022年6月13日	一線或後線	中國
	IBC0966	Sunbo Bio 盛禾生物	/	/	晚期惡性腫瘤	I/II期	2021年7月8日	二線或後線	中國
	IBI322	Innovent 信达生物	IgG4	低	AML、MDS、淋巴瘤、晚期實體瘤	Ia/Ib期	2020年3月30日	二線或後線	中國、美國
	SG12473	SumgenBio 尚健生物	/	無	HL、NSCLC、CRC、HNSCC、子宮內膜癌	Ia/Ib期	2021年5月13日	二線或後線	中國
	PF-07257876	輝瑞	IgG1	有	NSCLC、HNSCC、OC	I期	2021年5月11日	二線或後線	美國
	BAT7104	Bio-Thera 百奧泰	/	/	晚期惡性腫瘤	I期	2022年2月22日	二線或後線	中國、RoW
	SH009	SanHome 圣和药业	/	/	晚期惡性腫瘤	I期	2022年7月1日	二線或後線	中國
	IMM2520	ImmuneOnco 宜明昂科	IgG1	有	實體瘤	I期	2023年2月7日	二線或後線	中國、美國
	IMM0306	ImmuneOnco 宜明昂科	IgG1	有	難治性或復發性CD20陽性B-NHL	I/II期	2020年3月23日	三線或後線	中國、美國
CD47、CD20	JMT601	JMT-Bio (Conjupro Biotherapeutics) 津曼特 (石药集团)	IgG1	有	難治性或復發性CD20陽性B-NHL	I/II期	2021年4月21日	三線或後線	中國、美國
	CC-96673	Celgene (BMS)	/	/	NHL	I期	2021年4月27日	二線或後線	美國、RoW
	ISB 1442	Ichnos Sciences SA	IgG1/IgG3	有	MM	I/II期	2022年6月22日	四線或後線	美國、RoW
CD47、CD38	SG2501	SumgenBio 尚健生物	/	/	MM、淋巴瘤	I期	2022年3月24日	二線或後線	美國
	IMM2902	ImmuneOnco 宜明昂科	IgG1	有	HER2陽性和HER2低表達晚期實體瘤	I/II期	2021年9月22日	二線或後線	中國、美國
CD47、HER2	D3L-001	D3 Bio (Wuxi) 德昇濟醫藥(無錫)	/	/	HER-2陽性晚期實體瘤	I期	2023年7月24日	/	/
CD47、CD19	TG-1801/NF-1701	TG Therapeutics /Novimmune SA	IgG1	有	B細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病	I期	2019年1月15日	二線或後線	美國、RoW
CD47、CD40L	SL-172154	Shattuck Labs	IgG4	無	AML、MDS、OC、輸卵管癌、PPC、cSCC；HNSCC	I期	2020年5月28日	二線或後線	美國
CD47、4-1BB	DSP107	Kahr Medical	IgG4	無	AML、MDS、CMML、晚期實體瘤	I/II期	2020年6月22日	二線或後線	美國
CD47、MSLN	NF-1801	Novimmune SA	IgG1	有	OC、TNBC、NSCLC	I期	2022年6月3日	二線或後線	RoW
CD47、CLDN-18.2	PT886	Phanes Therapeutics	/	/	GC、胰腺癌	I期	2022年8月1日	二線或後線	/
	BC007	Dragon Boat	/	/	CLDN18.2表達水平的晚期實體瘤	I期	2022年10月31日	二線或後線	中國
	SG1906	SumgenBio 尚健生物	IgG1	/	CLDN18.2表達水平的晚期實體瘤	I期	2023年3月13日	二線或後線	中國
CD47、DLL3	PT217	Phanes Therapeutics	/	/	SCLC、LCNEC、NEPC、GEP-NET	I期	2022年12月15日	二線或後線	/
CD47、CD24	IMM4701	ImmuneOnco 宜明昂科	IgG1	有	實體瘤	CMC	CMC	/	中國、美國

附註：(1)公司信息來源於本公司，行業信息截至2023年8月12日。(2)首次發佈日期指研究記錄首次可見於Chinadrugtrials.org.cn或Clinicaltrials.gov上的日期。(3)RoW指在中國和美國之外的其他地區。(4)臨床階段指最近的臨床試驗及首次發佈日期。

定義：B-NHL指B細胞非霍奇金淋巴瘤；HNSCC指頭頸部鱗狀細胞癌；NSCLC指非小細胞肺癌；PPC指原發性腹膜癌；cSCC指皮膚鱗狀細胞癌；OC指卵巢癌；TNBC指三陰性乳腺癌；LCNEC指大細胞神經內分泌癌；NEPC指神經內分泌前列腺癌；GEP-NET指胃腸胰腺神經內分泌瘤。

資料來源：弗若斯特沙利文、CDE、ClinicalTrials、文獻綜述、相關公司官方網站

SIRP α 靶向單克隆抗體

SIRP α 靶向候選藥物旨在與免疫細胞上表達的SIRP α 結合，並阻斷CD47/SIRP α 相互作用，但無論使用何種IgG亞型，預計均不會進一步激活「吃我」信號。截至最後實際可行日期，全球共有10種處於臨床開發階段的SIRP α 靶向單克隆抗體，均處於I/II期階段。全球並無處於臨床階段的SIRP α 靶向雙特異性分子。下表載列SIRP α 靶向單克隆抗體的全球管線詳情：

行業概覽

SIRP α 靶向單克隆抗體的全球管線

藥稱／藥物名代	公司	分子	Fc同型	單藥治療CR	適應症	臨床階段	首次發佈日期	地區
LM-101	LaNova Medicines 礼新医药	mAb	/	/	晚期惡性腫瘤	I/II期	2023年1月6日	中國
CC-95251	新基(BMS)	單克隆抗體	IgG1	無	AML、MDS、晚期實體瘤、 晚期血液腫瘤	I期	2018年12月21日	美國、RoW
BI 765063/OSE-172	勃林格殷格翰/OSE	單克隆抗體	IgG4	無	晚期實體瘤、黑色素瘤	I期	2019年6月18日	RoW
FSI-189/GS-0189	Forty Seven (Gilead)	單克隆抗體	/	/	NHL	I期 (由本公司暫停)	2020年8月6日	美國
IBI397	Innovent 信达生物	單克隆抗體	/	/	晚期實體瘤	Ia/Ib期	2022年2月9日	中國
BR105	BioRay/Hisun 博銳生物/海正生物	單克隆抗體	/	/	晚期實體瘤	I期	2022年3月14日	中國
ELA026	Electra Therapeutics Inc.	單克隆抗體	IgG1	/	嗜血細胞性淋巴組織細胞增生症	I期	2022年6月13日	美國、RoW
BYON4228	Byondis B.V.	單克隆抗體	IgG1	/	淋巴瘤	I期	2023年2月21日	/
DS-1103a	Daiichi Sankyo, Inc./AstraZeneca	單克隆抗體	IgG4	/	晚期實體瘤	I期	2023年3月13日	美國
ADU-1805	Sairopa B.V	mAb	IgG2	/	晚期實體瘤	I期	2023年5月12日	美國、RoW

附註：(1)行業信息乃截至2023年8月12日。(2)首次發佈日期指研究記錄首次發佈於Chinadrugtrials.org.cn或Clinicaltrials.gov的日期。(3)RoW指在中國和美國以外的其他地區。(4)臨床階段指藥物最先進的臨床試驗；首次發佈日期指根據公開資料藥物首次臨床試驗的開始日期。(5)臨床階段指最近的臨床試驗。(6)就單藥治療CR一欄而言，「無」指在已完成或暫停的臨床試驗中未達到完全緩解。「/」指目前尚無已披露的有關臨床試驗結果的資料。(7)標記為深灰色的候選藥物的臨床試驗已暫停。

定義：AML指急性髓系白血病；MDS指骨髓增生異常綜合症；NHL指非霍奇金淋巴瘤。

資料來源：CDE、ClinicalTrials、公司網站、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

CD24靶向藥物概述

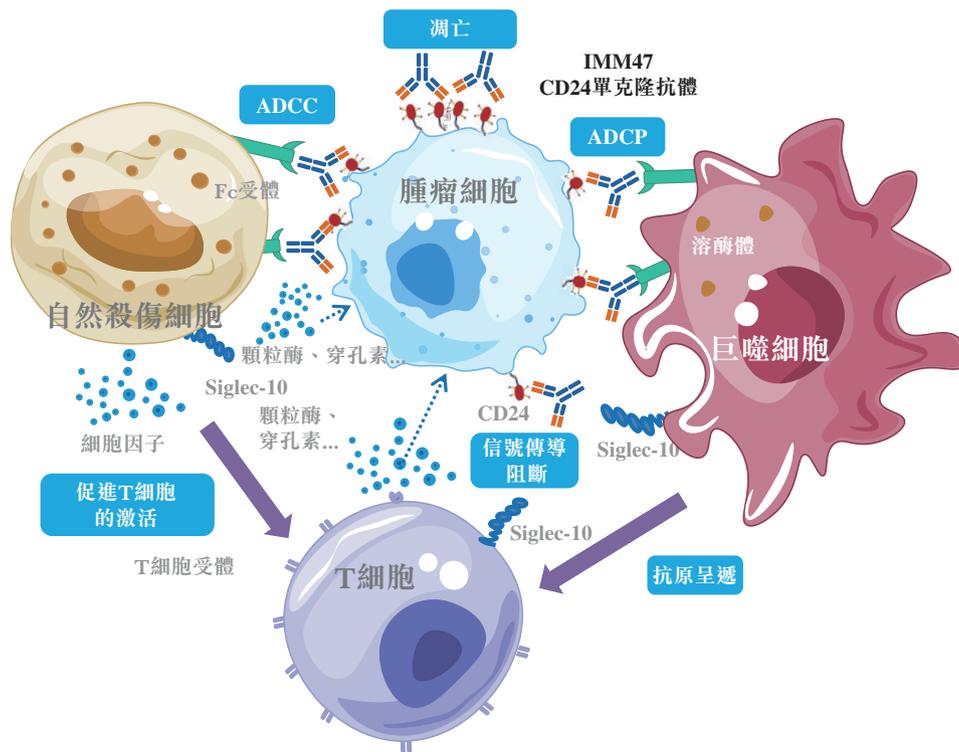
另一個重要的先天免疫檢查點，CD24，是一種高度糖基化的蛋白質，其有一個小的蛋白質核心，通過糖基-磷脂酰肌醇鍵與質膜連接。它在許多類型的腫瘤細胞中廣泛表達，包括乳腺癌、非小細胞肺癌、結直腸癌、肝細胞癌、腎細胞癌和卵巢癌，且被視為該等癌症預後不良的重要標誌物。它與腫瘤細胞的產生、發展、侵襲和轉移密切有關。CD24與一種廣泛表達於各種免疫細胞(包括巨噬細胞、自然殺傷細胞、T細胞和B細胞)表面的抑制性受體Siglec-10相互作用。CD24與Siglec-10結合誘導大量免疫細胞抑制信號級聯反應，並隨後阻斷toll樣受體介導的炎症，以反向調節巨噬細胞、自然殺傷細胞、T細胞和B細胞，從而導致免疫抑制。通過靶向先天和適應性免疫，CD24靶向藥物在治療多種腫瘤適應症方面具有巨大的潛力。

阻斷CD24/Siglec-10信號通路的機制

CD24抗體可以通過阻斷CD24/Siglec-10信號通路，阻止向巨噬細胞、自然殺傷細胞和T細胞發出CD24/Siglec-10抑制信號。此外，精心設計的具有強大Fc功能的CD24抗體能夠通過ADCP及ADCC充分激活巨噬細胞和自然殺傷細胞免疫反應，並誘導細胞凋亡。它還可以通過激活的巨噬細胞向T細胞呈遞腫瘤抗原和直接阻斷CD24/Siglec-10抑制信號來激活及促進T細胞反應。鑒於通過阻斷CD24/Siglec-10信號通路能夠刺激全方位的免疫反應，CD24靶向雙特異性分子，或CD24靶向療法與其他免疫療法(如靶向PD-1/PD-L1的療法)的聯用，顯示出巨大的協同潛力。下圖說明阻斷CD24/Siglec-10通路的機制：

行業概覽

阻斷CD24/Siglec-10通路的機制



資料來源：弗若斯特沙利文、文獻綜述

全球及中國CD24靶向藥物競爭格局

根據弗若斯特沙利文的資料，全球尚無已獲批靶向CD24的藥物。除一款候選藥物最近獲得美國食藥監局的IND批件進行I期臨床試驗外，全球尚無CD24靶向候選藥物進入臨床階段。近期，由Amira Barkal博士和Irving Weissman博士(全球CD47先驅)領導的Pheast Therapeutics亦透露開始開發靶向CD24的癌症療法，預計這將點燃全球生物製藥行業研究這一新型腫瘤免疫靶點的一波熱情。然而，鑒於CD24小蛋白質核心導致其免疫原性相對較弱，針對CD24的單克隆抗體的篩選及開發一直極具挑戰性。在全球範圍內，僅有一款CD24靶向單克隆抗體最近獲得美國食藥監局的IND批件進行I期臨床試驗，包括宜明昂科的IMM47在內的極少數已報導的CD24靶向單克隆抗體處於癌症治療的臨床前開發階段。此外，根據弗若斯特沙利文的資料，依據公開可得資料，宜明昂科是全球唯一一家有報道開發CD24靶向雙特异性分子的公司。

根據弗若斯特沙利文的資料，全球有兩款靶向Siglec-10用於治療COVID-19的候選藥物(EXO-CD24/CovenD24和CD24-Fc/MK-7110)正在臨床開發中。該等候選藥物旨在與Siglec-10結合以抑制細胞因子分泌，並減少COVID-19誘導的免疫過激反應，展示出與CD24靶向治療完全不同的機制，因此其不能用於癌症治療。

行業概覽

選定適應症分析

選定適應症的疾病亞型患病率、疾病通路及治療流程概覽

疾病	疾病發病率 (千人)			疾病亞型	治療流程			候選藥物	本公司候選產品的擬定狀況	
	RoW	中國	2022年		一線	二線	三線		海外市場	中國市場
實體瘤										
非小細胞肺癌	1,980.9	2,209.4	2,766.3	EGFR/ALK/ROS1 WT	化療；VEGF抑制劑+化療；PD-(L)1 (僅就PD-L1表達而言)；PD-(L)1+化療；	PD-(L)1；化療	PD-(L)1；化療	IMM01 IMM2520 IMM2902 IMM27M IMM2518	一線； 二線	一線； 二線
	836.8 1,144.1	943.7 1,265.8	1,181.3 1,585.0							
小細胞肺癌	349.6	389.9	488.2	EGFR/ALK/ROS1突變	酪氨酸激酶抑制劑	酪氨酸激酶抑制劑	酪氨酸激酶抑制劑	IMM01 IMM2520	一線； 二線	一線； 二線
	147.7 201.9	166.5 223.4	208.5 279.7							
乳腺癌	2,347.9	2,536.4	2,956.8	HER2陽性	HER2靶向單克隆抗體+化療；酪氨酸激酶抑制劑+化療	酪氨酸激酶抑制劑+化療；HER2靶向抗體-藥物偶聯物；HER2靶向單克隆抗體+化療	酪氨酸激酶抑制劑+化療；HER2靶向抗體-藥物偶聯物	IMM2902 IMM01 IMM47	一線； 二線； 三線	一線； 二線； 三線
	2,006.9	2,178.6	2,577.1	HER2低表達	化療；化療+酪氨酸激酶抑制劑	化療；化療+酪氨酸激酶抑制劑	化療；化療+酪氨酸激酶抑制劑			
	341.0	357.8	379.7	三陰性乳腺癌	化療±PD-(L)1	化療	Trop-2靶向抗體-藥物偶聯物			
胃癌	1,151.3	1,279.9	1,596.2	HER2陽性	HER2靶向單克隆抗體+化療	HER2靶向抗體-藥物偶聯物；化療±VEGFR-2靶向單克隆抗體	PD-1；化療；HER2靶向抗體-藥物偶聯物；VEGFR-2靶向療法	IMM2902 IMM01 IMM01	一線； 二線； 三線	一線； 二線； 三線
	498.6 852.6	558.8 721.1	690.5 905.7	HER2陰性及低表達	化療±PD-1；PD-(L)1 (僅就DNA錯配修復缺陷/微衛星不穩定性而言)；化療±	化療±VEGFR-2靶向單克隆抗體；PD-(L)1 (僅就DNA錯配修復缺陷/微衛星不穩定性而言)；化療±	VEGFR-2靶向療法；化療			
結直腸癌	1,981.0	2,203.3	2,754.4	/	PD-(L)1 (僅就微衛星不穩定性/DNA錯配修復缺陷而言)；化療±	PD-(L)1 (僅就微衛星不穩定性/DNA錯配修復缺陷而言)；化療±	/	IMM2520	一線； 二線	一線； 二線
	1,498.9	1,661.0	2,077.0							
頭頸部鱗狀細胞癌	876.0	954.9	1,134.3	/	PD-1+化療；PD-1 (僅就聯合陽性評分>=1而言)；化療±	PD-1；化療	/	IMM01 IMM2520	一線； 二線	一線； 二線
	741.9	810.7	972.3							
肝癌	857.6	944.1	1,150.8	/	小分子靶向藥物；靶向療法 (抗VEGF) ±PD-(L)1	小分子靶向藥物；PD-1	/	IMM2520 IMM2510 IMM2518	一線； 二線	一線； 二線
	397.5 460.0	435.5 508.6	513.7 637.1							
食管鱗狀細胞癌	574.4	636.3	782.9	/	PD-(L)1 + 化療；化療	PD-(L)1；化療	/	IMM2520	一線； 二線	一線； 二線
	277.7 286.6	313.1 322.2	389.4 393.5							
血液腫瘤										
非霍奇金淋巴瘤	569.4	624.2	756.8	B細胞非霍奇金淋巴瘤	CD20靶向療法+化療；	CD20靶向療法+化療；BTK抑制劑；CD20xCD3雙特異性抗體	CD20靶向療法+化療；BTK抑制劑；CD20xCD3雙特異性抗體	IMM0306	一線； 二線； 三線	一線； 二線； 三線
	471.8	516.9	628.5							
經典霍奇金淋巴瘤	85.3	90.2	101.2	自然殺傷細胞/T細胞非霍奇金淋巴瘤	化療；放療	HDACi；PD-(L)1；PD-(L)1 + HDACi	HDACi；PD-(L)1；PD-(L)1 + HDACi	IMM01	二線	二線
	78.3	82.9	93.4							
急性髓系白血病	172.4	186.7	221.4	適合化療的急性髓系白血病	強化化療；化療+靶向療法 (FLT3抑制劑；CD33抑制劑)	化療；靶向療法 (CD33抑制劑)	/	IMM01	二線	二線
	141.5	153.9	184.8							
骨髓增生異常綜合症/慢性粒-單核細胞白血病	297.7	324.0	387.4	高危骨髓增生異常綜合症/慢性粒-單核細胞白血病	HMAAs；化療-造血幹細胞移植	HMAAs + 靶向療法 (BCL-2抑制劑；IDH1/2抑制劑)；化療+HMAAs	HMAAs + 靶向療法 (BCL-2抑制劑；IDH1/2抑制劑)；化療+HMAAs	IMM01	一線	一線
	274.3	298.9	358.0							
多發性骨髓瘤	185.7	206.8	258.9	低危骨髓增生異常綜合症/慢性粒-單核細胞白血病	免疫調節劑；HMAAs	/	/	IMM01	≥四線	≥四線
	163.3	181.8	228.3							

行業概覽

附註：(1)TKI指酪氨酸激酶抑制劑；Chemo指化療；Radio指放療；WT指野生型；HMAs指低甲基化劑；HSCT指造血幹細胞移植；1L、2L、3L及4L分別指一線、二線、三線及四線；ADC指抗體-藥物偶聯物；mAb指單克隆抗體；dMMR/MSI-H指DNA錯配修復缺陷／微衛星不穩定性；CPS指聯合陽性評分；bsAb指雙特異性抗體；BTKi指布魯頓酪氨酸激酶抑制劑；HDACi指組蛋白脫乙酰酶抑制劑；FLT3i指FLT3抑制劑；CD33i指CD33抑制劑；BCL-2i指BCL-2抑制劑；IDH1/2i指IDH1/2抑制劑；TNBC指三陰性乳腺癌；NHL指非霍奇金淋巴瘤；AML指急性髓系白血病；HR-MDS/CMML指高危骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病。(2)下列候選藥物正在進行評估或在靶向適應症方面具有潛力。

資料來源：國家癌症註冊處(NCCR)、國際癌症研究機構(IARC)、弗若斯特沙利文

實體瘤

非小細胞肺癌

肺癌是中國和世界範圍內癌症相關死亡的主要原因之一。非小細胞肺癌是最常見的一種肺癌，佔所有肺癌病例的85%。下圖說明於所示時期中國和世界各地非小細胞肺癌的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球非小細胞肺癌新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

對大多數非小細胞肺癌患者在診斷時即為晚期或轉移性疾病。對於診斷為晚期非小細胞肺癌的患者，化療或放療與靶向治療聯用是常見的標準療法。由於部分靶向治療僅在具有特定基因突變的癌細胞起作用，且現有腫瘤免疫療法(例如PD-1/PD-L1抑制劑)的有效性有限，因此這一龐大的患者群體中仍存在明顯未被滿足的醫療需求。

EGFR/ALK/ROS1野生型非小細胞肺癌佔所有非小細胞肺癌病例的近65%。對於EGFR/ALK/ROS1野生型非小細胞肺癌，鉑類化療長期以來一直被推薦為該組大多數病例的標準治療。隨著腫瘤免疫療法和抗血管生成療法的出現，PD-1/PD-L1抑制劑(如帕博利珠單抗)和血管生成抑制劑(如貝伐單抗)也成為這些患者的可選治療方案。然而，PD-1/PD-L1抑制劑單藥治療僅在表達PD-L1的患者中(腫瘤細胞≥1%)顯示出明顯的獲益，而該亞組僅佔整個非小細胞肺癌患者群體的不到四分之一(24.4%)。即使在該亞組中，PD-1/PD-L1抑制劑單藥治療在一線治療的響應率也僅為27%。相對較低的響應率可能是

行業概覽

由於在「冷腫瘤」中的免疫激活不足。由於當前免疫療法的有效性有限，因此仍亟需開發更有效的新型免疫療法及免疫治療與血管生成抑制劑或針對非小細胞肺癌的靶向療法(例如HER2靶向療法)的協同聯用。

儘管EGFR酪氨酸激酶抑制劑(TKI)等靶向治療在治療攜帶EGFR突變的非小細胞肺癌方面顯示出良好的有效性，但所有接受EGFR-TKI治療的患者最終均會產生獲得性耐藥性，而患有復發性或難治性疾病的患者的有效治療方案有限。類似地，雖然也有專門針對非小細胞肺癌的ALK和ROS1突變的酪氨酸激酶抑制劑，但由於不可避免的耐藥性，它們的有效性有限。此外，PD-1/PD-L1抑制劑針對該類患者僅展現出適度療效。因此，開發雙特異性分子和聯合療法等新型免疫療法也可能是解決這些患者臨床需求的有前景的策略。

研究表明，先天免疫的激活可以通過將T細胞召集到腫瘤微環境並呈遞腫瘤特異性抗原來促進「冷腫瘤」或非炎症型T細胞浸潤、免疫抑制性腫瘤微環境中的T細胞反應。先天和適應性免疫之間的這種協同作用為關鍵先天和適應性免疫檢查點的雙重靶向提供了令人信服的科學依據。此外，由於先天免疫相關配體(如CD47及CD24)的過度表達與非小細胞肺癌的不良預後相關，因此利用免疫系統及其與血管生成抑制劑或新型靶向治療的潛在聯用的療法有望改善治療結果，並為對PD-1/PD-L1抑制劑反應有限的非小細胞肺癌患者帶來顯著的臨床獲益。

小細胞肺癌

小細胞肺癌佔所有肺癌病例的15%，最常在有大量吸煙史的患者中被診斷出來。一般來說，小細胞肺癌生長迅速且具有高度轉移性，導致死亡率高。下圖說明於所示時期中國和世界各地小細胞肺癌的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球小細胞肺癌新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

由於該疾病的無症狀性質和快速進展等特徵，大多數小細胞肺癌患者在診斷時已處於晚期且伴有遠端轉移，或稱廣泛期。鑒於小細胞肺癌具有高度異質性且缺乏常見和可操作的致癌驅動基因，因此開發針對這種疾病的靶向藥物一直具有挑戰性。近十年來，化療仍是廣泛期小細胞肺癌的前線標準療法。遺憾的是，儘管廣泛期小細胞肺癌患者一般對初始化療方案有反應，大多數患者最終會因耐藥性而復發。

行業概覽

近年來，在廣泛期小細胞肺癌的一線和／或後線治療中，推薦使用PD-1/PD-L1抑制劑(包括阿替利珠單抗、度伐利尤單抗和斯魯利單抗)與化療聯用的治療方案。然而，這種聯合療法帶來的治療獲益並不令人滿意。已獲批的PD-1/PD-L1抑制劑阿替利珠單抗和度伐利尤單抗的臨床試驗結果顯示，與單獨化療相比，中位總生存期(mOS)僅改善了約兩個月(12.3至13.0個月對10.3個月)。

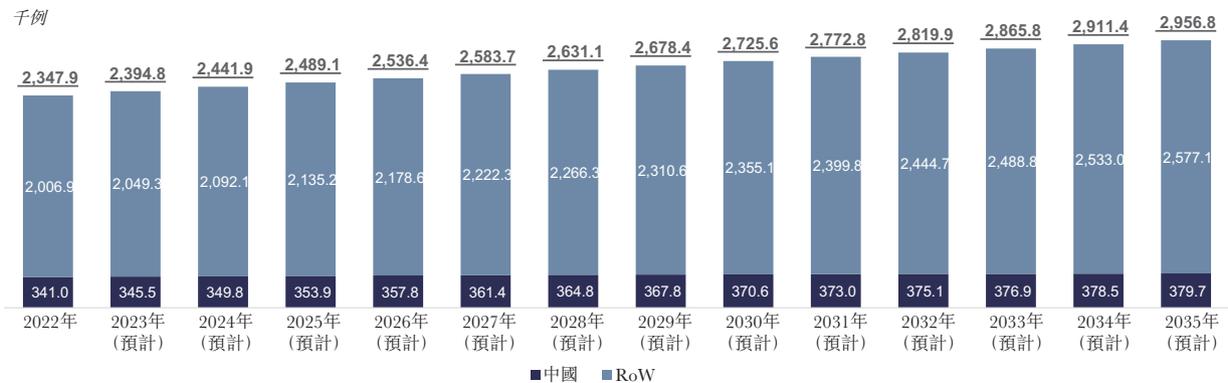
此外，大多數患者對當前的治療方案表現出原發性或快速獲得性耐藥，且很少有藥物獲批用於小細胞肺癌的二線治療。在沒有有效治療方案的情況下，小細胞肺癌患者的預後很差，中位總生存期(mOS)為4至5個月。

當前方案的局限性凸顯出亟需提高治療藥物的有效性和擴大現有可用治療策略範圍的需求。考慮到小細胞肺癌缺乏廣泛表達的致癌驅動基因和相應的靶向治療，免疫療法的發展為改善小細胞肺癌的療效提供了一個有希望的方向。在小細胞肺癌中，巨噬細胞被發現具有高浸潤且CD47及CD24也被發現具有高度表達，且上調CD47或CD24是腫瘤細胞逃避免疫攻擊的主要機制。靶向CD47/SIRP α 通路治療小細胞肺癌中的臨床意義也得到了驗證。由於巨噬細胞的激活可以通過先天和適應性免疫的交互作用增強T細胞反應，因此聯合療法及靶向CD47或CD24及PD-1/PD-L1的雙特异性分子可能會產生令人鼓舞的有效性，並在絕大多數對PD-1/PD-L1抑制劑沒有反應的小細胞肺癌患者中取得更好的結果。這種新型療法亦具有推進至小細胞肺癌的一線治療的潛力。

乳腺癌

乳腺癌是在乳房細胞中形成的癌症。乳腺癌是女性中最常見的癌症類型，截至2022年已成為全球最常見的癌症。下圖說明於所示時期中國和世界各地乳腺癌的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球乳腺癌新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

人類表皮生長因子受體2(HER2)是一種在乳腺癌形成中起關鍵作用的基因。HER2表達水平長期以來一直是乳腺癌患者選擇藥物治療的關鍵指標。根據其HER2表達水平，乳腺癌患者可分為三個亞組：HER2陽性(IHC3+、IHC2+和ISH+)、HER2低表達(IHC1+、IHC2+和ISH-)和HER2陰性(IHC0)。

行業概覽

約50%的乳腺癌病例表現出HER2的低水平表達。不同於HER2陽性腫瘤，HER2低表達腫瘤通常對HER2靶向抗體(如HERCEPTIN[®](曲妥珠單抗))沒有反應，而數十年來低水平HER2表達分型的臨床意義一直被低估。直到最近，僅有一種專門針對HER2低表達乳腺癌的治療方案獲批，即ENHERTU[®](曲妥珠—德魯替康單抗)，一種新型HER2靶向抗體-藥物偶聯物(ADC)藥物。曲妥珠—德魯替康單抗於2019年獲得美國食藥監局批准用於HER2陽性乳腺癌，及於2022年批准用於HER2低表達乳腺癌。臨床結果顯示，曲妥珠—德魯替康單抗在HER2低表達組中的客觀響應率(ORR)達到令人鼓舞的52.3%。同時，據報導，間質性肺炎甚至致命事件等嚴重不良事件亦與曲妥珠—德魯替康單抗相關，引發對其安全性的一定憂慮。鑒於HER2低表達乳腺癌患者的比例很大，通過開發針對HER2低表達組的高度特異性和有效療法並提高這些患者的生存率具有廣闊的前景。

對於HER2陽性乳腺癌，HER2靶向抗體(例如曲妥珠單抗和PERJETA[®](帕妥珠單抗))與化療和酪氨酸激酶抑制劑(例如吡咯替尼和TUKYSA[®](圖卡替尼))聯用被推薦為一線和二線治療的標準療法。然而，大多數患者最終會對目前的治療方案產生耐藥性，例如接受曲妥珠單抗治療的乳腺癌患者的中位進展期(TTP)僅為7.2個月。儘管HER2靶向抗體-藥物偶聯物(例如曲妥珠—德魯替康單抗)獲批用於復發性疾病，但據報導抗體-藥物偶聯物會導致嚴重不良事件。例如，據報導曲妥珠—德魯替康單抗會導致間質性肺炎，發生率為9%且死亡率高達4.3%。因此，對復發性或難治性HER2陽性乳腺癌患者來說，仍存在未被滿足的需求，亟需更安全、有效的新型治療方式。

對於晚期三陰性乳腺癌(TNBC)，除了作為標準治療的化療外，還推薦PD-1/PD-L1抑制劑(如帕博利珠單抗)聯合化療和新型Trop2靶向ADC(如TRODELVY[®](戈沙妥組單抗))。然而，帕博利珠單抗聯合化療只能使PD-L1高表達(聯合陽性評分(CPS)≥10)的一小部分TNBC患者(少於19%)受益，中位無進展生存期(mPFS)為9.7個月，療效有限。此外，雖然戈沙妥組單抗在HR+/HER2-BC中顯示出比化療更好的生存結果，但報告的嚴重副作用(如52%的3級和4級中性粒細胞減少症)表明仍存在大量未被滿足的醫療需求。

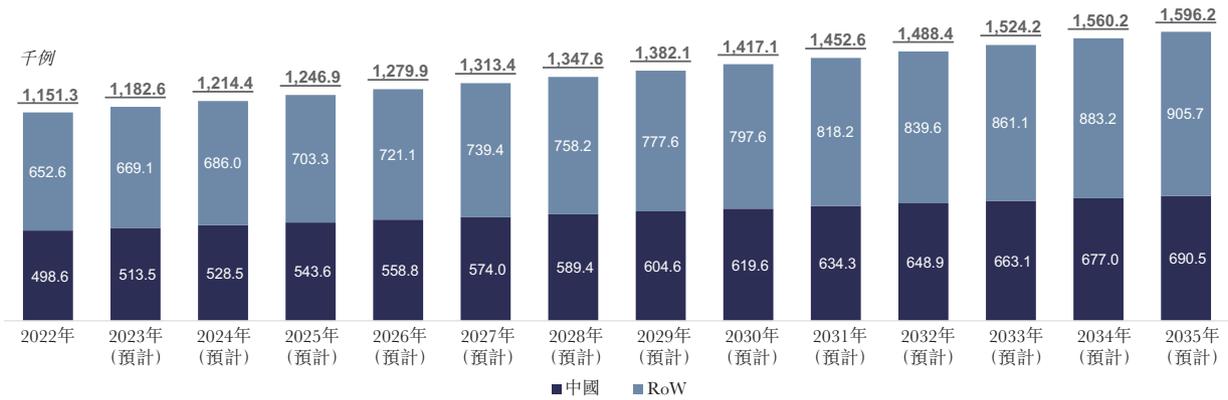
為解決乳腺癌患者的未被滿足需求，開發新型精準醫療策略的探索工作仍在繼續。值得注意的是，由於CD47及CD24在乳腺癌中經常過度表達，且為不良預後的重要生物標誌物，因此腫瘤免疫靶向先天免疫療法或其與PD-1/PD-L1抑制劑或與HER2靶向治療聯用成為有吸引力的解決方案，有可能改善不同亞型乳腺癌的臨床結果。

行業概覽

胃癌

胃癌是一種起源於胃部的常見癌症。胃癌是2022年中國第二常見的癌症類型。下圖說明於所示時期中國和世界各地胃癌的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球胃癌新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

由於中國對胃癌早期篩查和檢測的認識仍然較低，因而大多數病例直到進展到晚期並成為轉移性疾病時才被診斷出來，導致胃癌患者的死亡率很高。在臨床上，HER2已被確立為治療轉移性胃癌最關鍵的預測生物標誌物之一。根據HER2表達水平，治療指南中將胃癌病例主要分為HER2陽性(IHC3+、IHC2+和ISH+)和HER2陰性(IHC0)。儘管「IHC1+、IHC2+和ISH-」的表達水平在指南中並未明確界定，但在學術研究和臨床實踐中通常被稱為「HER2低表達」，而這一新概念已出現並被證明可以預測對某些新型HER2靶向治療的反應。

超過25%的胃癌病例具有低水平的HER2表達。儘管人群眾多，但由於缺乏特異性且有效的治療方案，該群體尚未被確定為與HER2陰性腫瘤不同的臨床實體。對於HER2低表達和HER2陰性胃癌，化療或與腫瘤免疫療法(如PD-1抑制劑)聯用是標準的一線治療，而化療是二線治療的主要方案。由於PD-1/PD-L1抑制劑與化療聯用在該組中的生存改善不大(中位無進展生存期為7.7個月)，並且PD-1/PD-L1抑制劑作為單藥治療只能用於該組的一小部分(例如DNA錯配修復缺陷(dMMR)／微衛星不穩定性(MSI-H)患者，佔胃癌患者的10%至20%)，因此仍然亟需開發更有效的免疫療法和靶向療法或血管生成抑制劑的聯合療法，用於治療HER2低表達胃癌和HER2陰性胃癌。

對於HER2陽性胃癌，HER2靶向抗體(例如曲妥珠單抗)與化療聯用被推薦為一線治療的標準療法。大多數患者最終不可避免地出現復發或對曲妥珠單抗治療耐受的情況。對於復發性或難治性胃癌患者，傳統上化療是這些患者治療的主要選擇。近期，新型HER2靶向抗體-藥物偶聯物(例如曲妥珠—德魯替康單抗)和VEGFR-2靶向抗體(例如CYRAMZA[®](雷莫蘆單抗))與化療聯用也獲批用於HER2陽性胃癌的二線治療。當疾病進一步惡化時，化療、靶向治療(例如AITAN[®](阿帕替尼))、PD-1抗體OPDIVO[®](納武利尤單抗)和HER2靶向抗體-藥物偶聯物AIDIXI[®](disitamab vedotin)可用於三線治療。儘管新型HER2靶向抗體-藥物偶聯物在過往接受過曲妥珠單抗治療的HER2陽性胃癌患者中

行業概覽

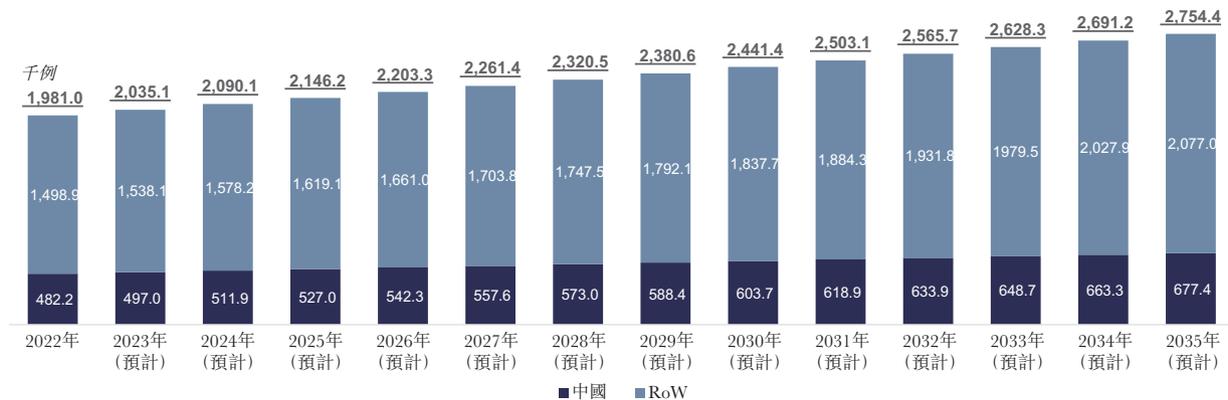
顯示出有意義的反應，但這些抗體-藥物偶聯物通常伴有嚴重的副作用，例如間質性肺炎甚至死亡。此外，藥物偶聯物對OS及PFS的延長有限。例如，在接受至少兩個治療方案後進展的局部晚期或轉移性胃／胃食管結合部腺癌患者中，與化療相比，ENHERTU®顯示出有限的生存獲益(中位總生存期(mOS)：12.5個月對8.4個月；中位無進展生存期(mPFS)：5.6個月對3.5個月)。

通過聯合或雙特異性策略在HER2靶向藥物或血管生成抑制劑中加入免疫腫瘤治療，可能為HER2低表達和HER2陰性GC患者以及一線後進展的GC患者提供新的治療希望。通過聯用或雙特異性策略聯合HER2靶向藥物或血管生成抑制劑與腫瘤免疫療法，可能為HER2低表達胃癌和HER2陰性胃癌以及在一線治療後出現惡化的胃癌患者提供新的希望。巨噬細胞普遍存在於消化道(GI)腫瘤中，包括胃癌、結直腸癌和食管鱗狀細胞癌。CD47及CD24、巨噬細胞的關鍵檢查點已被認為是胃癌預後不良的重要生物標誌物。因此，就治療HER2低表達和陰性胃癌而言，靶向CD47及CD24的新型藥物能夠誘導強烈的先天免疫和促進更綜合的免疫反應，是HER2靶向藥物或PD-1/PD-L1抑制劑的理想聯用對象。

結直腸癌

結直腸癌包括起源於結腸和直腸的所有類型的癌症。下圖說明於所示時期中國和世界各地結直腸癌的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球結直腸癌新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

由於多種原因，中國結直腸癌的早期發現率明顯偏低，89%的結直腸癌病例為晚期確診。對於晚期結直腸癌，化療或化療與靶向治療(例如貝伐單抗和ERBITUX®(西妥昔單抗))聯用被推薦為標準一線和後線治療。此外，對於一小部分具有微衛星不穩定性／DNA錯配修復缺陷表型的患者，推薦在一線和二線治療中使用PD-1/PD-L1抑制劑(例如帕博利珠單抗)。

然而，由於目前可用的治療方案的有效性並不理想，晚期結直腸癌患者的五年生存率僅為10%左右。特別是，由於毒性或進展，在初始標準治療治療失敗後，該疾病缺乏有效的藥物來減緩或控制其疾病進展。在常規臨床實踐中，在沒有替代療法的情況下，通常在使用該方案惡化的患者中重複用藥，而二線化療(與靶向治療聯用)的反應

行業概覽

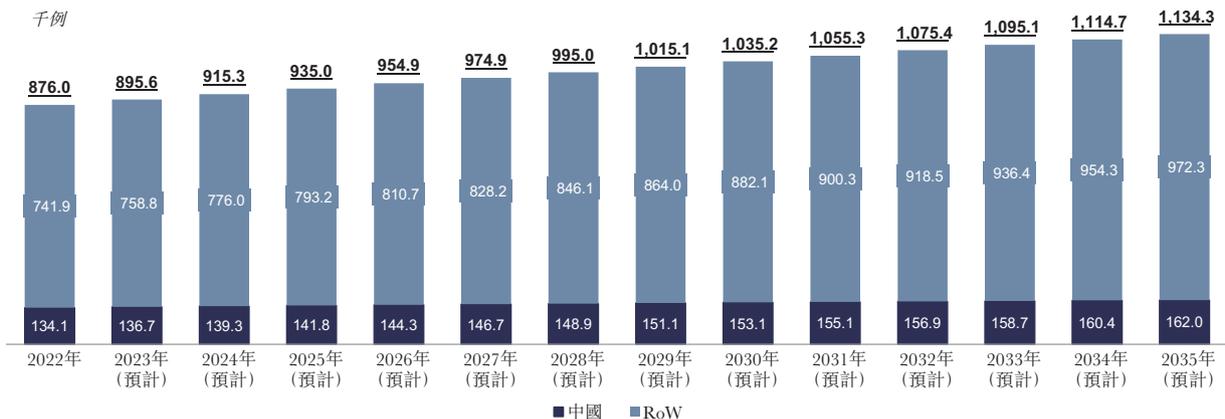
和生存獲益通常非常有限。此外，絕大多數結直腸癌患者對PD-1/PD-L1抑制劑沒有反應，這可能是由於冷腫瘤或非炎症型T細胞浸潤、免疫抑制性腫瘤微環境。PD-1抑制劑目前僅獲批用於微衛星不穩定性／DNA錯配修復缺陷的結直腸癌患者，佔晚期結直腸癌患者的不到5%，而在一般結直腸癌患者中，PD-1抑制劑單藥治療僅能夠產生微弱反應，ORR低於10%。

儘管經過十餘年努力，但開發靶向治療以改善晚期結直腸癌的治療仍面臨重大挑戰，因為結直腸癌許多關鍵的致癌驅動因素不適合開發靶向治療。同時，腫瘤免疫治療近年來在消化道相關癌症中顯示出有前景的有效性和良好的耐受性，也可能為結直腸癌患者帶來新的選擇。儘管PD-1/PD-L1抑制劑本身不夠有效，但基於臨床前和臨床數據，PD-1/PD-L1抑制劑與先天免疫療法聯用可能會增強轉移性結直腸癌的反應。巨噬細胞普遍存在於消化道癌症中，包括結直腸癌、胃癌和食管鱗狀細胞癌。在結直腸癌細胞上廣泛表達的巨噬細胞的關鍵檢查點CD47及CD24已被認為是預後不良的重要生物標誌物。因此，靶向CD47或CD24可以激活腫瘤組織中的巨噬細胞直接殺死癌細胞，並進一步通過將「冷腫瘤」轉化為「熱腫瘤」來增強T細胞的反應。因此PD-1/PD-L1抑制劑聯合巨噬細胞靶向治療有望提高PD-1/PD-L1抑制劑在更廣泛的結直腸癌患者群體中的反應並取得更好的療效。

頭頸部鱗狀細胞癌

頭頸部鱗狀細胞癌從口腔、鼻子和喉嚨的粘膜發展而來，是起源於頭頸部的最常見的癌症。下圖說明於所示時期中國和世界各地頭頸部鱗狀細胞癌的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年（預計）中國和全球頭頸部鱗狀細胞癌新發病例數量



附註：(1)圖表中頭頸部鱗狀細胞癌的新發病例包括口腔癌、口咽癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌等；(2) RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

對於轉移性頭頸部鱗狀細胞癌患者，推薦的一線治療方案包括化療、靶向治療(如西妥昔單抗)、PD-1抑制劑、化療與靶向治療或PD-1抑制劑聯用。二線治療推薦PD-1抑制劑單藥治療(如帕博利珠單抗和納武利尤單抗)及化療。儘管使用了這些治療方案，但轉移性頭頸部鱗狀細胞癌的存活率仍然極低，表明需要更有效的療法。

儘管腫瘤免疫療法為治療頭頸部鱗狀細胞癌提供了一種有前景的方法，但目前可用的腫瘤免疫療法在大多數頭頸部鱗狀細胞癌患者中的響應率較差。在一線治療中，PD-1/PD-L1抑制劑作為單藥治療的應用僅限於23%的有PD-L1表達(CPS≥1)的頭頸部鱗狀

行業概覽

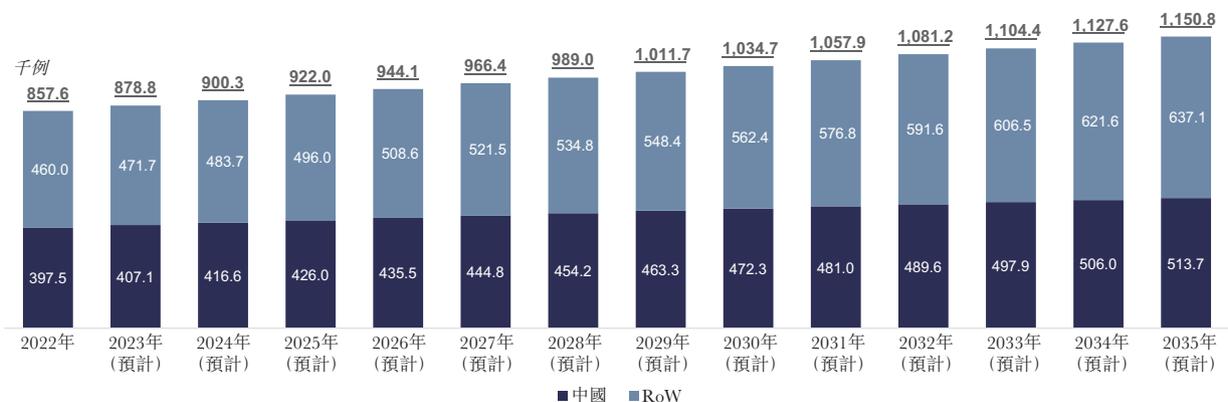
細胞癌患者中，且在這些特定的具有PD-L1表達的人群中，PD-1治療的響應率仍然相對較低。根據公開報導的數據，PD-1/PD-L1抑制劑單藥治療的ORR僅為19%。當用於廣泛頭頸部鱗狀細胞癌患者的一線治療時，與西妥昔單抗與化療聯用相比，PD-1/PD-L1抑制劑與化療聯用顯示出有限的生存獲益(中位總生存期(mOS)：13.0個月對10.7個月)。對一線治療進展的患者，PD-1/PD-L1抑制劑的ORR更低，僅達到13.3%至16%。

新型聯用策略在改善對PD-1治療的反應率並在頭頸部鱗狀細胞癌中取得更好療效的方面顯示出巨大前景。CD47(作為關鍵的巨噬細胞檢查點)在腫瘤免疫逃逸中具有廣泛的作用。由於巨噬細胞廣泛分佈於頭頸部鱗狀細胞癌中，因此具有強效IgG1 Fc效應功能的CD47靶向療法可通過充分激活巨噬細胞並促進其與T細胞的交互作用進一步促進T細胞浸潤，從而提高對PD-1/PD-L1抑制劑的反應率，並通過激活的巨噬細胞誘導腫瘤細胞的吞噬作用。相比之下，沒有Fc效應功能的CD47靶向治療僅產生有限的治療獲益。例如，根據臨床試驗報告，與帕博利珠單抗聯合化療相比，ALX Oncology的ALX-148(具有失活IgG1 Fc的靶向CD47的SIRP α -Fc融合蛋白)聯合帕博利珠單抗和化療對HNSCC的一線治療的ORR僅提高3%(即39%對36%)。鑒於CD47靶向療法和PD-1/PD-L1抑制劑的藥物協同作用，這兩種藥物聯用可能會在對PD-1/PD-L1抑制劑無反應的頭頸部鱗狀細胞癌患者中產生有效的全面免疫反應，並為沒有有效治療的轉移性疾病提供新的選擇。

肝細胞癌

肝細胞癌佔所有肝癌病例的85%。它最常發生在患有慢性肝病的人身上，例如由乙型肝炎或丙型肝炎感染引起的肝硬化，且它是肝硬化患者死亡的主要原因。下圖說明於所示時期中國和世界各地肝細胞癌的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球肝細胞癌新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界其他地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

HCC的治療方案通常根據疾病分期確定。對於晚期肝細胞癌，主要推薦系統療法作為一線和二線治療，其主要包括小分子靶向藥物(例如NEXAVAR[®](索拉非尼)、LENVIMA[®](樂伐替尼))和免疫檢查點抑制劑(例如PD-1/PD-L1抑制劑)。靶向藥物或免疫檢查點抑制劑相應的聯合療法也常用於一線和二線治療。

行業概覽

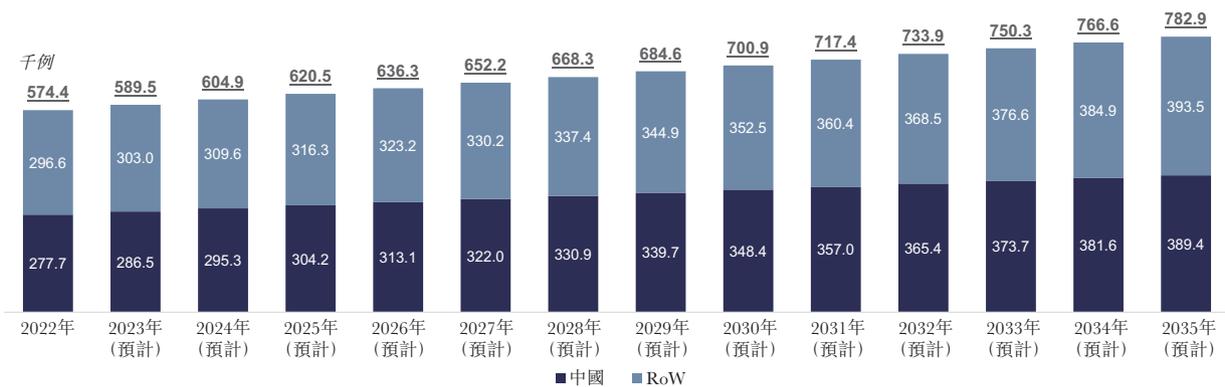
由於小分子靶向藥物的臨床獲益具有局限性，近年來PD-1/PD-L1抑制劑已被引入一線和二線治療以改善肝細胞癌的治療。然而，目前的腫瘤免疫治療方案仍然未能在無進展生存率和總生存率方面產生實質性獲益。例如，儘管PD-1/PD-L1抑制劑與抗VEGF治療(例如阿替利珠單抗或信迪利單抗加貝伐單抗)聯用已顯示出一定有效性(約四個月的總體中位無進展生存期)，但仍有改善空間，表明需要更有效的聯用或雙特異性策略。對於二線治療，治療方案更少，且通常有效性較差。對於復發性疾病，PD-1抑制劑(例如帕博利珠單抗和BAIZE'AN[®](替雷利珠單抗))或小分子靶向治療(例如STIVARGA[®](瑞戈非尼))作為單藥治療僅產生低於17%的ORR。

當前方案的不令人滿意的有效性表明亟需開發更有效的治療策略。由於CD47及CD24、巨噬細胞的關鍵檢查點已被認為與肝細胞癌的不良預後密切相關，且巨噬細胞廣泛分佈於肝細胞癌組織中，CD47/CD24靶向腫瘤免疫治療有望與PD-1/PD-L1抑制劑協同作用，產生強大的免疫反應以及為肝細胞癌患者帶來差異化的臨床獲益。利用先天和適應性免疫系統或其與血管生成抑制劑組合聯用有可能解決當前肝細胞癌中明顯未被滿足的醫療需求。

食管鱗狀細胞癌

食管鱗狀細胞癌是食管癌(EC)的主要組織學亞型，約佔食管癌病例的90%。下圖說明於所示時期中國和世界各地食管鱗狀細胞癌的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球食管鱗狀細胞癌新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

由於食管鱗狀細胞癌的高突變負荷導致對其病理學和遺傳驅動因素的了解有限，因此目前食管鱗狀細胞癌的治療方案仍然有限且食管鱗狀細胞癌的預後不良。手術、化療、放療和腫瘤免疫療法是目前的标准療法。對於轉移性食管鱗狀細胞癌，PD-1/PD-L1抑制劑(如AIRUIKA[®](卡瑞利珠單抗)和帕博利珠單抗)與化療聯用或作為單藥治療主要用於一線和二線治療。

然而，基於PD-1/PD-L1抑制劑的聯合療法只能為轉移性食管鱗狀細胞癌患者提供有限的獲益。例如，帕博利珠單抗與化療聯用僅將中位無進展生存期從單獨使用化療的5.8個月增加至6.3個月。此外，接受這種聯合治療的患者的中位總生存期(mOS)僅為12.4個月，對比單獨使用化療時的9.8個月。

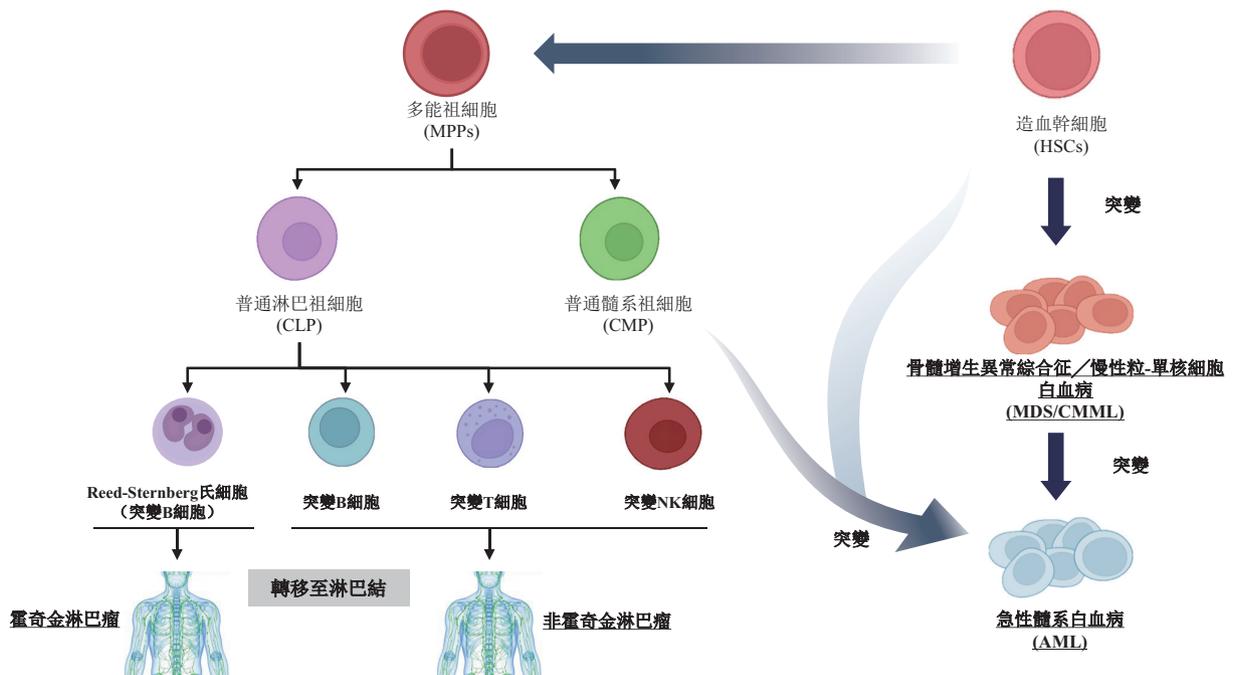
行業概覽

特異性驅動基因和相應靶向藥物的匱乏促使開發策略以提高PD-1/PD-L1抑制劑治療食管鱗狀細胞癌的響應率。通過充分引發有效的先天和適應性免疫反應，CD47/CD24靶向療法與PD-1抑制劑聯用在克服當前可用治療方案的局限性方面顯示出巨大的前景。此外，巨噬細胞在食管鱗狀細胞癌腫瘤組織中廣泛而豐富的分佈，以及CD47/CD24的過度表達與不良預後的高度相關性，意味著CD47/CD24靶向療法具有巨大市場潛力。

血液腫瘤

血液腫瘤(亦稱血癌)包括非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生異常綜合征/慢性粒-單核細胞白血病及急性髓系白血病(源於骨髓中造血幹細胞(HSC)的異常分化)。

血液腫瘤的概覽及分類



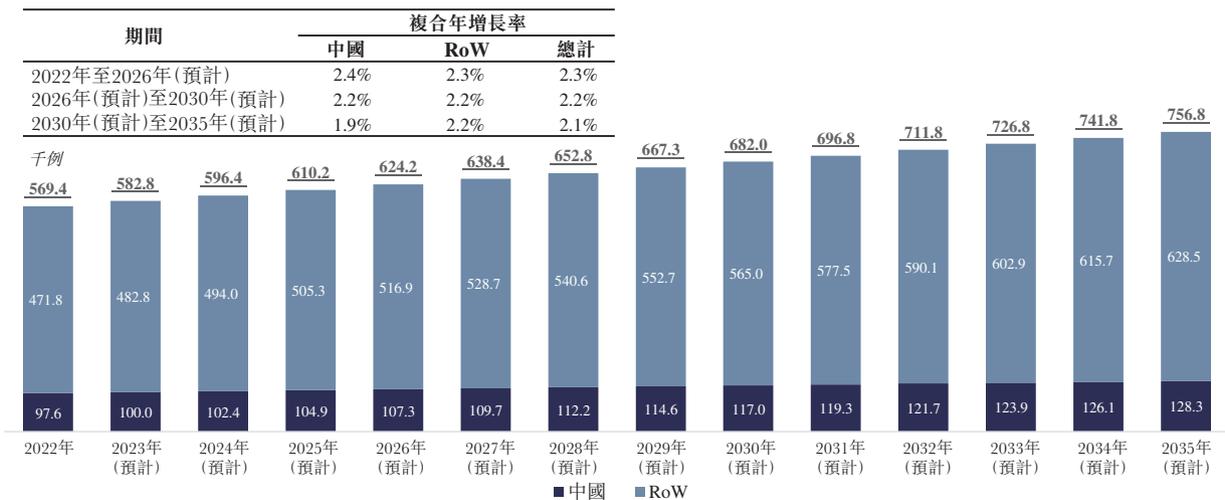
資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤佔淋巴瘤的80%以上，是由淋巴系統發展而來的一組具有多種異質性的獨立疾病的總稱，可分為B細胞非霍奇金淋巴瘤和自然殺傷細胞/T細胞非霍奇金淋巴瘤。B細胞非霍奇金淋巴瘤約佔非霍奇金淋巴瘤病例的85%，其中包括彌漫性大B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)和慢性淋巴細胞白血病(CLL)。自然殺傷細胞/T細胞非霍奇金淋巴瘤包括自然殺傷/T細胞淋巴瘤(NKTCL)和PTCL。考慮到非霍奇金淋巴瘤的五年OS率約69%至72%，其治療的持續時間相對較長。約50%的非霍奇金淋巴瘤患者最終會因耐藥性而發展為難治性或復發性非霍奇金淋巴瘤，且有效治療方案極少。下圖展示於所示時期中國和世界各地非霍奇金淋巴瘤的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球非霍奇金淋巴瘤新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

對於B細胞非霍奇金淋巴瘤，CD20抗體(如利妥昔單抗)與化療聯用是覆蓋一線和後線治療的主要治療方案。這種聯用也主要推薦用於復發性或難治性B細胞非霍奇金淋巴瘤，但其有效性有限。此外，推薦用於慢性淋巴細胞白血病、彌漫性大B細胞淋巴瘤和套細胞淋巴瘤等若干類型的B細胞非霍奇金淋巴瘤的BTK抑制劑(如IMBRUVICA®(依魯替尼)、BRUKINSA®(澤布替尼)和奧布替尼)等新興靶向藥物亦會最終將導致產生耐藥性。儘管新型CD20 × CD3雙特異性分子mosunetuzumab已在歐盟和美國獲批用於治療復發性或難治性濾泡性淋巴瘤，但總是伴隨嚴重的安全性問題，包括在其臨床試驗中44.4%的患者觀察到細胞因子釋放綜合征。由於缺乏既安全療效又好的有效治療方法，若干復發性或難治性淋巴瘤適應症(例如濾泡性淋巴瘤)的二線或更晚線治療選擇仍然有限。

對於自然殺傷細胞/T細胞非霍奇金淋巴瘤，主要推薦化療和放療。由於目前的治療方案不足，儘管尚未獲得美國食藥監局或國家藥監局的正式批准，PD-1/PD-L1抑制劑單獨或與組蛋白脫乙酰酶抑制劑(HDACi，如西達本胺)聯用也因其一定的有效性而常用於復發性或難治性自然殺傷/T細胞淋巴瘤的治療，表明針對這一適應症的未被滿足的需求。對於某些復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤亞型通常推薦使用西達本胺等組蛋白脫乙酰酶抑制劑，但其治療復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤的中位反應持續時間(DOR)仍然相對較低，為9.9個月。迄今為止，復發性或難治性外周T細胞淋巴瘤的實際可用治療方案大體上仍僅限於化療，這表明大量醫療需求未得到滿足。

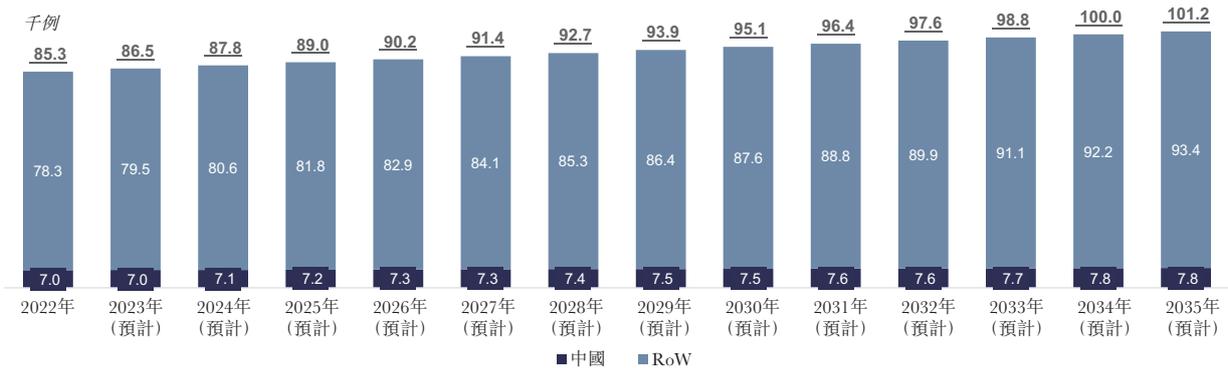
行業概覽

由於腫瘤浸潤性巨噬細胞是非霍奇金淋巴瘤腫瘤微環境的主要成分，且CD47（通常與多種非霍奇金淋巴瘤亞型的不良預後相關）在非霍奇金淋巴瘤細胞上具有高度表達，因此靶向CD20以外CD47等巨噬細胞檢查點的雙特异性策略與作為非霍奇金淋巴瘤主要治療方法的CD20抗體相比顯示出將具有增強腫瘤殺傷效果的巨大潛力。

經典霍奇金淋巴瘤

經典霍奇金淋巴瘤(cHL)是一種免疫系統惡性腫瘤，佔霍奇金淋巴瘤的90%以上。惡性經典霍奇金淋巴瘤細胞不僅限制了腫瘤抗原的呈遞，而且通過分泌免疫抑制細胞因子來削弱抗腫瘤免疫反應。下圖展示於所示時期中國和世界各地霍奇金淋巴瘤的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球霍奇金淋巴瘤新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

化療和放療主要推薦用於經典霍奇金淋巴瘤的一線治療。對於復發性或難治性經典霍奇金淋巴瘤，主要推薦信迪利單抗、替雷利珠單抗、卡瑞利珠單抗、納武利尤單抗和帕博利珠單抗等PD-1/PD-L1抑制劑或與化療聯用。儘管PD-1/PD-L1抑制劑在復發性或難治性經典霍奇金淋巴瘤中顯示出良好的有效性，例如帕博利珠單抗單藥治療的ORR為66%，對接受PD-1/PD-L1抑制劑治療後復發或病情有所進展的患者留下的治療方案十分有限，存在未被滿足的醫療需求。

由於CD47通常在經典霍奇金淋巴瘤中過表達，因此誘導綜合先天和適應性免疫反應的新型CD47靶向策略為過往接受PD-1/PD-L1抑制劑治療的復發性或難治性經典霍奇金淋巴瘤患者提供新的可能性，從而預期能夠解決重大未被滿足的醫療需求。

行業概覽

骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病

骨髓增生異常綜合征是一種骨髓腫瘤性疾病，該疾病使惡性造血克隆逐漸擴大，導致正常的造血功能衰竭。慢性粒-單核細胞白血病是一種臨床異質性疾病，伴有預後不良，曾根據法美英分類被歸類為骨髓增生異常綜合征的一種。下圖展示於所示時期中國和世界各地骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病的歷史和預計新發病例數量：



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

目前，骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病患者的治療基於個體風險評估。由於臨床表現不同，低危骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病患者可使用免疫調節劑和低甲基化藥物。相比之下，高危骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病患者預後較差，容易發生急性髓系白血病轉化，因此需要低甲基化藥物(例如阿扎胞苷和地西他濱)、化療和造血幹細胞移植(HSCT)等高強度治療。然而，造血幹細胞移植對於大多骨髓增生異常綜合征患者來說不切實際，因為它的復發率高、難以找到理想的配型並且成本高昂。由於現有藥物治療無法治癒，大多數患者會復發並惡化為更高風險的骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病。一線治療中高危骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病患者對標準治療(例如低甲基化藥物)的初始反應僅限於40%至50%，且通常短暫，從而導致對高危骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病更有效的一線治療方案的需求未得到滿足。

由於骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病細胞可以通過上調CD47(為不良預後的重要生物標誌物)等抑制性配體逃避免疫監視，因此靶向CD47的策略可以為治療高危骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病提供新的解決方案。吉利德的莫洛利單抗與阿扎胞苷聯用在美國的骨髓增生異常綜合征的一線治療試驗中取得75%的ORR，伴隨中度至極高風險。然而，由於CD47抗體在臨床試驗中觀察到的嚴重血液毒性，安全問題仍然是其主要憂慮。因此具有強大療效和穩定安全性的CD47靶向治療和阿扎胞苷聯用在解決中國和全球骨髓增生異常綜合征／慢性粒-單核細胞白血病患者未被滿足的需求方面將更具競爭力。

行業概覽

急性髓系白血病

急性髓系白血病是一種疾病，其特徵是未分化的骨髓前體細胞不受控制地增殖，導致未成熟骨髓細胞和成髓細胞在骨髓和外周血中積累。下圖說明於所示時期中國和世界各地急性髓系白血病的歷史和預計新發病例數量：

2022年至2035年(預計)中國和全球急性髓系白血病新發病例數量



附註：RoW指除中國以外世界所有國家及地區。

資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文

由於年齡相關的身體狀況，不同年齡組患者的急性髓系白血病療效各不相同。老年患者的生存期通常較短，並且面臨較高的治療相關毒性風險。因此，急性髓系白血病的治療取決於個體患者進行強化抗白血病治療的耐受性。

對於身體狀況良好的急性髓系白血病患者，通常建議進行強化化療。當這些急性髓系白血病患者具有FLT3基因突變和CD33蛋白表達等可識別的生物標誌物時，可以使用包括FLT3抑制劑(例如米哚妥林)和CD33抑制劑(例如MYLOTARG®(gemtuzumab ozogamicin))在內的靶向藥物來提高療效。然而，只有特定亞組患者可以從這些靶向藥物中獲益。例如，約30%的具有FLT3突變的急性髓系白血病患者可以通過FLT3抑制劑(例如XOSPATA®(gilteritinib))進行治療。因此，亟需具有改善有效性和響應率的解決方案來填補目前身體狀況良好的急性髓系白血病患者的一線治療範例。

對於身體狀況欠佳的身體條件虛弱且不適合強化療的急性髓系白血病患者，單獨使用低強度化療或與BCL-2靶向抑制劑(例如VENCLEXTA®(venetoclax))聯用獲准用於一線治療。然而，該聯合療法的中位總生存期(mOS)僅為14.7個月。因此，開發更有效的用於治療急性髓系白血病患者療法存在大量未被滿足需求。

由於CD47在急性髓系白血病中高度表達，且為不良預後的生物標誌物，靶向先天免疫策略極有可能解決該等未被滿足的需求。CD47靶向療法與阿扎胞苷聯用克服當前局限性的藥物協同作用已通過全球臨床試驗得到驗證。例如，吉利德的莫洛利單抗與阿扎胞苷聯用時，在急性髓系白血病的一線治療中取得了很好的有效性，ORR為49%。然而，CD47抗體通常與嚴重血液毒性等安全性問題相關，可從上文討論的某些莫洛利單抗臨床試驗的部分暫停得到例證。因此，具有更好安全性的CD47靶向候選藥物可能為治療急性髓系白血病的有效治療選擇。