

· 新药述评与论坛 ·

抗 PD-1/PD-L1 抗体药物的全球市场规模影响因素分析及市场预测

周 峰, 吴 骋

(第二军医大学卫勤系卫生统计学教研室, 上海 200433)

摘要 目的: 探讨目前抗肿瘤免疫治疗药物抗 PD-1/PD-L1 抗体的市场规模影响因素及预测模型。方法: 分析世界卫生组织(WHO)统计的全球癌症病例数据以及近年来全球范围内抗 PD-1/PD-L1 抗体的临床试验结果, 对适应证、联合治疗、辅助和新辅助治疗、一线治疗和二线治疗的药物使用效率、皮下注射剂型带来的增量等影响因素进行讨论和总结。结果: 综合影响因素, 构建了 1 个预测模型, 对 2030 年的全球癌症诊疗市场规模进行了估算。结论: 预计到 2030 年, 抗 PD-1/PD-L1 抗体药物的全球市场将接近 1 000 亿美元。

关键词 肿瘤; 免疫治疗; PD-1; PD-L1; 市场预测; 模型; 影响因素

中图分类号 R95 **文献标志码** A **文章编号** 1003-3734(2018)06-0619-07

Global marketing scale for anti-PD-1/PD-L1 antibody: Influence factor analysis and forecast

ZHOU Feng, WU Cheng

(Department of Health Statistics, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the current landscape and opportunities of global Immuno-Oncology agent: anti-PD-1/PD-L1 antibody. **Methods:** By analyzing the data of global cancer incidence from the World Health Organization (WHO) database and the ClinicalTrial database, we built a forecasting model, involving the variables of new indications, adjuvant and new adjuvant therapy, the object responses on anti-PD-1/PD-L1 antibodies in first-line and second-line therapy, the compliance improvement by the injection form, etc. **Results & Conclusion:** Based on our model, the global marketing scale for anti-PD-1/PD-L1 antibody is expected to reach 100 billion dollars by 2030.

[Key words] oncology; immuno-oncology; PD-1; PD-L1; market prediction; model; influence factor

1 肿瘤免疫治疗药物市场规模的现状与预测

2011 年, CTLA-4 抗体 Yervoy 被美国 FDA 批准用于晚期黑色素瘤的二线治疗, 标志着肿瘤免疫治疗时代到来。2014 年底和 2015 年, 抗 PD-1 抗体陆续获批用于黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾癌治疗, 将免疫治疗推向肿瘤治疗的高峰。目前, 在国际上已经上市的抗 PD-1/PD-L1 抗体药物包括: 默沙东公司的 pembrolizumab (Keytruda, 2014 年 9 月 4 日上市)、百时美施贵宝公司的 nivolumab (Opdivo, 2014 年 12

月 22 日上市)、罗氏制药的 atezolizumab (Tecentriq, 2016 年 5 月 18 日上市)、默克公司的 avelumab (Bavenciq, 2017 年 5 月 9 日上市) 和阿斯利康公司的 durvalumab (Imfinzi, 2017 年 5 月 1 日上市)。根据最早上市免疫治疗药物的 2 家公司默沙东和施贵宝的 2016 年年报, Keytruda 和 Opdivo 在 2016 年(上市仅 2 年)已经分别实现 14.02 和 37.74 亿美元的年销售额^[1]。2017 年上半年, Keytruda 的销售额已经超越了 2016 年全年总额, 达 14.65 亿美元(数据引自: PD-1/PD-L1 抑制剂的全球销售情况)。

根据研究机构 Global Business Insight 的早年预计, 以 PD-1/PD-L1 抗体药物为代表的免疫检查点抑制剂最终会在全球造就一个 300~350 亿美元的巨大市场。而根据 Global Data 的预测, 仅至 2024

基金项目 上海市公共卫生重点学科建设项目(15GWZK0901)

作者简介 周峰, 男, 硕士研究生, 研究方向: 公共卫生管理, 药物经济。E-mail: peakzow@hotmail.com。

通讯作者 吴骋, 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 卫生统计学。

联系电话: (021) 81871442, E-mail: wucheng_wu@126.com。

年,免疫治疗的市场规模就将达到 340 亿美元。大分子抗体药物销售高峰期一般为 15~20 年。但仅在药物上市第 3 年(2017 年),该市场就已经接近 80 亿美元。因此,美国花旗集团预测,PD-1/PD-L1 抗体在 2020 年的全球市场规模将达到 350 亿美元。中国中金公司更预计到 2025 年,抗 PD-1/PD-L1 抗体药物的全球市场规模将分别达到 358 亿和 107 亿美元,整体规模进一步攀升到 465 亿美元。预测值的不断攀升反映了行业对新免疫治疗药物以及新适应证获批后销售额上升的期望。

然而,这些商业咨询公司仅根据过去肿瘤药物的传统增长趋势来预估肿瘤免疫治疗的市场,即使不断调整销售预期,仍可能低估抗 PD-1/PD-L1 抗体药物的增长趋势。本研究将通过详细分析免疫治疗药物市场规模的一系列影响因素,并将其综合对抗 PD-1/PD-L1 抗体药物的全球市场规模进行预测。

2 免疫治疗药物市场规模的影响因素

2.1 新适应证

2.1.1 肿瘤免疫治疗药物新适应证临床开发的积极性高 来自 Clinical Trials 的数据表明,目前正在进行的抗 PD-1/PD-L1 抗体药物临床试验超过 1 500 项。其中,正在或即将进行的、预计到 2030 年之前会完成的抗 PD-1/PD-L1 抗体的 III 期临床试验有 111 项(抗 PD-1 抗体药物 66 项;抗 PD-L1 抗体药物 45 项);II 期临床试验有 479 项(抗 PD-1 抗体药物 376 项,抗 PD-L1 抗体药物 103 项)。

2.1.2 各国监管当局均助力肿瘤免疫治疗药物快速上市 根据传统药物的新发研发周期,完成 II 期至 III 期临床试验大约需要 5~6 年,审批需要 1 年。但是,对于临床需求远未得到满足的疾病,比如肿瘤,包括国家食品药品监督管理局(CFDA)和美国 FDA 在内的各国食品药品监督管理部门都给予了极大的支持。这主要体现在新药的审批速度上。例如,FDA 加速批准强生公司的多发性骨髓瘤四线治疗抗体药物 Darzalex,比预定期限提前了 1 个月;加速批准阿斯利康公司的 EGFR 耐药性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)靶向治疗药物 Tagrisso,比预定期限提前了 3 个月;基于 II 期研究数据,加速批准了辉瑞制药的 HR+ 乳腺癌治疗药物 Ibrance,比预定审批期限提前了 1 年;对于 PD-1 抗体 Opdivo, FDA 仅用 4 d 就批准将其适应证从黑色素瘤扩大到 NSCLC。FDA 前所未有的加速审批

政策,极大地提高了肿瘤免疫治疗新药或者新适应证的批准速度。据此,预计 2030 年获批的免疫治疗药物将大大超出预期。此外,由于抗肿瘤药物临床试验的特殊性——I 期临床试验直接入组患者进行,而不是健康人群,因此在 I 期临床试验阶段已累计了部分数据,之后的试验设计可以同时进行 II 期和 III 期,或直接跳入 III 期,从而加快实验进程。基于上述情况,推断目前进行 I 期、II 期试验的适应证,到 2030 年时已完成了获批并开始贡献销售额的可能性极大。

2.1.3 免疫治疗药物适应证远多于靶向药,临床试验失败率低 传统的化疗药,虽然看似不受靶向性的约束,适应证很广,但临床试验失败率非常高,因此很少有化疗药可以拥有超过 2 位数的适应证。然而,随着临床研究的进展,抗肿瘤免疫治疗药物的适应证不断扩大。目前,该类药物已经获批的适应证超过 10 个,这明显优于传统抗肿瘤药物。

除了已经获批的适应证,抗肿瘤免疫治疗药物仍在拓展更多的适应证。抗 PD-1/PD-L1 抗体针对超过 20 种不同的肿瘤都有良好的活性,可使之持久缓解。从目前的临床试验结果了解到,抗 PD-1/PD-L1 抗体在肺癌、肾癌、乳腺癌、头颈部癌、淋巴瘤、结直肠癌、卵巢癌、膀胱上皮癌、胃癌、肝癌、胆道肿瘤等方面均有一定的疗效,扩大适应证的研究仍在继续开展。PD-1/PD-L1 抑制剂及在研药物的适应证研究现状具体如下(数据来源: ClinicalTrials, DailyMed):已获批癌症种类 11 个:黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、肾细胞癌、头颈癌、尿路上皮癌、结直肠癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、dMMR 实体瘤、胃癌、默克尔细胞癌。正在进行 III 期临床试验的癌症种类 15 个:鼻咽癌、多发性骨髓瘤、非鳞 NSCLC、肺鳞癌、腹膜癌、间皮瘤、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、三阴性乳腺癌、食道癌、输卵管癌、小细胞肺癌、胸膜恶性间皮瘤、移型细胞癌。正在进行 II 期临床试验的癌症种类 24 个:胆管癌、多原发性恶性肿瘤、恶性胶质瘤、宫颈癌、骨肉瘤、骨髓瘤、喉癌、基底细胞癌、脊索瘤、甲状腺癌、口腔肿瘤、淋巴瘤、鳞状细胞癌、脑膜瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、乳腺癌、软组织肉瘤、神经胶质瘤、生殖细胞瘤、室管膜瘤、血癌/白血病、胰腺癌、子宫内膜癌、子宫体平滑肌肉瘤/肉瘤。

而且,抗肿瘤药物的获批可以不仅按照特定的发病组织来源。Keytruda 获批用于高微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)的无法手术/

转移的实体瘤,这是 FDA 史上第一次不是按照发病组织批准抗癌药物。这使得抗 PD-1/PD-L1 抗体药物的受众进一步扩大,大大节省了临床试验费用,相当于一个药物可以通过一项临床试验,在多个适应证人群中获批。FDA 的这个举措大大刺激了制药公司的研发热情,临床试验数量激增,且降低了上市后的销售爬坡门槛。CFDA 也正在执行这套标准。

最乐观的情况是,到 2030 年,所有 MSI-H 或 dMMR,PD-L1 阳性或高肿瘤突变负荷(TMB)的实体瘤、淋巴瘤和生殖细胞癌等适应证都将获批,几乎覆盖所有癌症种类和更大比例患者。

2.2 联合用药

抗肿瘤免疫药物还有一个重要的特点,就是与其他药物联合用药。这扩大了抗 PD-1/PD-L1 抗体

药物的临床适应证和受益人群比例,也导致过去几年行业分析师不断调高对该类药物的业绩预期。因此,虽然与几乎所有抗肿瘤药物一样,抗 PD-1/PD-L1 抗体药物在最初获批时主要用于相应适应证的二线治疗,但在上市短短 2 年后,已经有 5 个适应证获批成为一线治疗方案。其中有 2 种是通过联合用药的方式:一种为免疫-免疫药物的联合,即 Opdivo 与 Yervoy 联合用于晚期黑色素瘤患者;一种为免疫-化疗药物的联合,即 Keytruda 与培美曲塞+卡铂联合用于 NSCLC 的一线治疗。目前,有数百项抗 PD-1/PD-L1 抗体药物联合其他靶向、化疗和免疫调节剂的临床试验正在启动和进展中(见表 1)。其中,正在进行的 III 期临床试验有 49 项,II 期临床试验达 178 项(数据来源 ClinicalTrials)。

表 1 临床在研免疫-免疫、免疫-靶向、免疫-化疗联合治疗项目汇总^[2]

联合治疗方案	作用机制	研发阶段	适应证
免疫-免疫联合治疗			
nivolumab + ipilimumab	anti-PD1 + anti-CTLA-4	I / II 期临床	Gastric, TNBC, PA, SCLC, Bladder, Ovarian
		II / III 期临床	Melanoma, RCC
		III 期临床	SCLC, GBM, NSCLC
nivolumab + BMS-986016	anti-PD1 + anti-LAG3	I 期临床	Solid tumors
nivolumab + viagenpumatucel-L	anti-PD1 + vaccine	I 期临床	NSCLC
nivolumab + urelumab	anti-PD1 + anti-4-1BB	I / II 期临床	Solid tumors, B-cell NHL
atezolizumab + MOXR0916	anti-PDL1 + anti-OX40	I 期临床	Solid tumors
atezolizumab + varlilumab	anti-PDL1 + anti-CD27	II 期临床	RCC
atezolizumab + GDC-0919	anti-PDL1 + IDO inhibitor	I 期临床	Solid tumors
epacadostat + atezolizumab, durvalumab, or pembrolizumab	IDO inhibitor + anti-PDL1 or anti-PD1	I / II 期临床	Solid tumors
pembrolizumab + T-Vec	anti-PD1 + vaccine	III 期临床	Melanoma
durvalumab + tremelimumab	anti-PDL1 + anti-CTLA-4	I / II 期临床	Melanoma
		I / II / III 期临床	SCCHN
		II 期临床	Mesothelioma, UBC, TNBC, PA
		III 期临床	NSCLC, Bladder
pidilizumab + dendritic cell/RCC fusion cell vaccine	anti-PD1 + vaccine	II 期临床	RCC
免疫-化疗联合治疗			
nivolumab + platinum doublet chemo	anti-PD1 + chemotherapy	III 期临床	NSCLC
pembrolizumab + cisplatin	anti-PD1 + chemotherapy	III 期临床	Gastric
pidilizumab + lenalidomide	anti-PD1 + chemotherapy	I / II 期临床	Multiple myeloma
pidilizumab + sipuleucel-T + cyclophosphamide	anti-PD1 + chemotherapy	II 期临床	Prostate
atezolizumab + carboplatin/paclitaxel + / - bevacizumab	anti-PDL1 + chemotherapy + / - anti-VEGF	III 期临床	NSCLC

联合治疗方案	作用机制	研发阶段	适应证
免疫-靶向联合治疗			
atezolizumab + bevacizumab	anti-PDL1 + anti-VEGF	II / III 期临床	RCC
atezolizumab + cobimetinib	anti-PDL1 + MEK inhibitor	I 期临床	Solid tumors
atezolizumab + vemurafenib	anti-PDL1 + BRAF inhibitor	I 期临床	Melanoma
atezolizumab + erlotinib or alectinib	anti-PDL1 + EGFR or ALK inhibitor	I 期临床	NSCLC
nivolumab + bevacizumab	anti-PD1 + anti-VEGF	II 期临床	RCC
pembrolizumab + pazopanib	anti-PD1 + tyrosine kinase inhibitor	I 期临床	RCC
pembrolizumab + dabrafenib + trametinib	anti-PD1 + BRAF inhibitor + MEK inhibitor	I / II 期临床	Melanoma
duralumab + darafenib + trametinib	anti-PDL1 + BRAF inhibitor + MEK inhibitor	I / II 期临床	Melanoma
nivolumab + sunitinib, pazopanib, or ipil- imumab	anti-PD1 + RTK inhibitor, RTK inhibitor	I 期临床	RCC

联合治疗有望显著改善患者预后。在 PACIFIC 研究中, III 期不可切除 NSCLC 患者同步化疗后用 durvalumab 巩固治疗, 中位无进展生存期(mPFS) 延长 11.2 个月^[9]。市场预计未来抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物将通过联合治疗成为各肿瘤适应证一线治疗的核心治疗方案, 而这将大大增加抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物的使用, 从而带来市场的扩容。联合用药的推广将会同时增加使用药物的人数、每位患者的花费和治疗周期。

2.3 辅助、新辅助治疗

辅助治疗和新辅助治疗的受众主要是可手术治疗的患者, 辅助治疗后, 患者生存时间更长, 因此患者的药物使用时间更长, 带来的药物销售峰值更大。考虑到辅助治疗和新辅助治疗的临床试验终点都要观察患者总体生存期(overall survival, OS), 而该部分人群的 OS 一般超过 5 年, 因此这部分临床试验数据要在 2020 年之后才陆续公布。预计公布之后, 还能带来新的销售高峰。FDA 于 2017 年 12 月批准 Nivolumab 应用于晚期或术后黑色素瘤患者的辅助治疗。以抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物治疗为核心的辅助和新辅助治疗正被外科医生热烈的追捧, 预示着抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物市场规模的进一步放大。辅助治疗和新辅助治疗的推广也将增加使用药物的人数、每位患者的花费和治疗周期。

2.4 总生存期延长

PD-1 抑制剂(抗 PD-1 抗体) 用于晚期转移性黑色素瘤患者, 让 60% 以上的已经无药可治、生存周期在几个月之内的黑色素瘤患者肿瘤减小甚至消失达 3 年之久。第一批尝试免疫疗法的晚期黑色素瘤患者, 已经有人存活了近 15 年, 并未再检

测到癌细胞。免疫疗法让这些患者成为了携带癌细胞的“健康人”, 以较高的生活质量继续着他们的生命。

另外, 使用抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物治疗的一个特点是: 一旦有效, 疗效将会持续很久。因此达到疾病控制的患者人群, 预计至少用药 1 年以上。甚至, 患者停药后复发, 继续使用抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物治疗, 患者仍然可以获益。因此, 综合考虑, 过往的预测都低估了抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物的使用周期, 从而低估了整个抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物的市场潜力。

2.5 皮下给药剂型增加依从性, 延长药物使用时间

同样是 PD-1 / PD-L1 抑制剂, 剂型不同也会带来销售额的巨大差异。近年来, 各大生物制药巨头争相寻求皮下注射剂型的合作开发。Halozyme Therapeutics 公司拥有一项名为 Enhance 的药物递送专有技术, 该技术可以更迅速地通过皮下注射途径递送大容量注射药物, 在多项临床研究中, EN-HANZE 技术已被证明能够显著缩短药物给药时间。瑞士制药巨头罗氏(Roche) 与 Halozyme Therapeutics 公司早在 2006 年已经展开合作, 目前罗氏已有 2 款皮下注射药物在全球范围内上市销售。皮下注射剂型赫赛汀(subcutaneous Herceptin, Herceptin SC) 于 2013 年获欧盟委员会(EC) 批准, 用于 HER2 阳性乳腺癌的治疗。2016 年, EC 已批准皮下注射剂型美罗华(MabThera SC) 用于初治慢性淋巴细胞白血病(CLL) 以及复发性/难治性 CLL 的治疗。此前, 赫赛汀和美罗华通过静脉滴注(intravenous, IV) 给药, 全程耗时分别为 30 ~ 90 和 150 min, 而皮下注射剂型通过皮下注射(subcutaneous, SC) 给药, 耗时仅

为 2~5 min, 创伤更小, 耗时更短, 这对患者及医护人员来说, 均是一个显著改善, 将大幅减轻治疗负担。但罗氏暂时还没有将皮下注射剂型应用于免疫肿瘤学药物。近日, 免疫肿瘤学巨头百时美施贵宝 (BMS) 宣布与 Halozyme Therapeutics 公司达成一项全球合作及许可协议, 利用后者的 Enhance 技术, 开发百时美施贵宝免疫肿瘤学药物的皮下注射剂型。百时美施贵宝已选定多个免疫肿瘤学目标, 包括 PD-1 抗体。

生物医药巨头们争相投入重金利用 Enhance 技术开发皮下注射药物, 预示着静脉滴注给药剂型向皮下注射发展的大趋势, 皮下注射制剂不仅增加药物使用的方便性, 也大大降低了用药成本, 提高患者用药的依从性。

目前还没有针对静脉滴注和皮下注射 PD-1 / PD-L1 抑制剂的对比研究。但早在 2011 年《柳叶刀肿瘤学》发表的一项多中心研究中^[4], 复发性多发性骨髓瘤患者分别经硼替佐米的皮下制剂 (万珂) 与常规静脉制剂治疗。结果显示, 皮下治疗的进展中位数为 10.4 个月, 静脉给药为 9.4 个月, 经皮下治疗, 患者发生血液学和非血液学毒性, 特别是周围神经病变的几率显著降低。

皮下给药剂型对于超过 1 年用药周期的维持治疗意义重大, 避免了长期静脉注射带来的各种不良反应管理问题。而且, 这种新的给药途径使得患者可以在家中用药或者很方便通过高值药品直送 (direct to patient, DTP) 途径给药, 大大降低了治疗费用, 而且给患者带来了极大的便利。另外, 晚期癌症患者静脉通路情况较差, 不适宜静脉滴注, 皮下注射为部分晚期患者拓展了用药空间。

因此, 改用皮下注射剂型提高患者用药的依从性, 将从整体规模上带来市场增量。中国公司在这个领域走在跨国公司之前, 思路迪和康宁杰瑞联合开发的全球首个皮下注射 PD-L1 药物 KN035 已经获准在中国、美国和日本展开临床试验。思路迪公司透露, 目前该药临床 I 期数据展示了良好的安全性以及不亚于现有抗 PD-1 / PD-L1 抗体药物的有效性。

3 免疫治疗药物市场预测模型

3.1 假设

① 至 2030 年, 抗 PD-1 / PD-L1 抗体治疗已经成为肿瘤治疗的基石疗法。② 根据现有临床试验数

据合理假设用药周期: 一线治疗部分缓解 (PR) + 完全缓解 (CR) 患者的用药周期为 12 个月 (一线单药客观缓解的患者用药至少 12 个月, 而辅助治疗的患者用药时间更长, 保守起见取 12 个月), 病情稳定 (SD) 患者的用药周期为 8 个月, 疾病进展 (PD) 患者的用药周期为 2.3 个月; 二线治疗用药周期在一线治疗用药周期基础上适当减少, 调整为 10, 6 和 2.3 个月。③ 晚期不可切除和复发进展期的肿瘤患者人数占总患者数的 40% (欧美发达国家晚期患者比例约为 30%, 中国等发展中国家大约为 60% ~ 70%, 保守估计取 40%)。④ 至 2030 年, 目前进行的 II / III 期临床试验均可以完成, 部分 I 期临床试验也有望完成, 则抗 PD-1 / PD-L1 抗体治疗所覆盖的癌症种类的患者数可达全部实体瘤患者的 90% (根据 IARC 数据库)。考虑到试验的成功率及入排标准, 假设所覆盖的患者数达全部实体瘤患者的 70%。⑤ 考虑患者经济能力和当地医保覆盖能力。根据 US Census Bureau 机构统计的全球家庭中位收入增长率, 预计到 2030 年, 全球家庭收入增长约为 2018 年的 4%; 按通货膨胀率 3% 计算; 另外, 再考虑到家庭储蓄、当地医保的覆盖和帮助。2030 年全球有经济能力负担抗 PD-1 / PD-L1 抗体治疗费用的家庭比例约为 40% (数据来源: www.givingwhatwecan.org)。⑥ 至 2030 年, 抗 PD-1 / PD-L1 抗体的每月治疗费用为现值的 40% (根据抗肿瘤药物上市后价格变化规律)。

3.2 公式

$$\text{总规模} = f_{\text{number}}(\text{适应证, 联合治疗, 辅助治疗}) \times f_{\text{duration}}[\text{一线, 二线(RR, SD, PD)}] \times \sigma_{\text{皮下注射剂型}} \times \text{单价}$$

3.3 市场规模预测

FDA 批准 pembrolizumab 使用剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每 3 周给药 1 次, pembrolizumab 费用为 $51.79 \text{ 美元} \cdot \text{mg}^{-1}$, 按平均体重 75 kg 计算, 每月治疗费用在 10 358 美元; nivolumab 使用剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每 2 周给药 1 次, 价格为每毫克 28.78 美元, 按平均体重 75 kg 计算, 每月治疗费用在 12 951 美元。取平均值, 则抗 PD-1 药物每月治疗费用大约 11 655 美元。

根据已获批适应证及临床试验数据加权平均后, (CR + PR), SD 和 PD 所占比例分别 26.3%, 32.86% 和 34.74% (由多篇临床研究结果取中位数得出, 见表 2)^[5-23]。

表2 抗 PD-1 /PD-L1 单抗对于已获批适应证的疗效

肿瘤类型	新发病例数/例	占获批癌种比例/%	CR + PR/%	SD/%	PD/%
NSCLC	912 351	16. 21	26. 00	38. 00	27. 00
黑色素瘤	232 130	4. 12	35. 80	20. 00	33. 95
头颈癌	550 000	9. 77	17. 50	18. 50	53. 50
默克尔细胞癌	6 000	0. 11	32. 00	10. 00	36. 00
结直肠癌	1 360 602	24. 17	38. 00	37. 00	25. 00
胃癌	951 594	16. 91	11. 00	29. 00	46. 00
肝癌	782 451	13. 90	19. 00	45. 00	32. 00
膀胱癌	429 793	7. 64	24. 00	26. 55	42. 55
肾癌	337 860	6. 00	28. 30	28. 65	35. 00
霍奇金淋巴瘤	65 950	1. 17	75. 50	18. 00	6. 50
加权平均			25. 50	32. 86	34. 74

由此,根据假设用药周期,加权平均得出一线治疗用药周期为 6. 5 个月,二线治疗周期为 5. 3 个月(见表 3)。

表3 模型中一线治疗和二线治疗的治疗周期
个月

参数	一线治疗周期	二线治疗周期
(CR + PR) 患者	12	10
SD 患者	8	6
PD 患者	2. 3	2. 3
加权平均值	6. 5	5. 3

根据世界卫生组织(WHO) 旗下的国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC) 在线数据库公布数据预测,2030 年,全球癌症发病人数将达到 2 164. 57 万人,以此为基础计算治疗人数。

考虑到目前抗 PD-1 /PD-L1 抗体所获批适应证均为晚期癌症、适应证所覆盖患者比例、患者经济能力和当地医保覆盖能力后,得出 2030 年使用抗 PD-1 /PD-L1 抗体进行一线治疗人数为 242. 43 万人。考虑到一线抗 PD-1 /PD-L1 抗体药物治疗患者的 PD 比例为 34. 74% ,假设二线继续使用以抗 PD-1 /PD-L1 抗体药物为基础的联合治疗方案的患者比例为 40% ,则进行二线及以上治疗人数为 33. 69 万人。见表 4。

表4 2030 年抗 PD-1 /PD-L1 单抗市场规模预测

参数	市场规模
新发病例/例	21 645 700
晚期患者比例/%	40
适应证所覆盖率/%	70
一线治疗药物渗透率/%	40
一线治疗人数/例	2 424 318
一线治疗周期/个月	6. 5
进入二线治疗患者率/%	21
二线及以上治疗人数/例	336 851
二线及以上治疗周期/个月	5. 3
每人每月费用/美元	4 662
一线治疗贡献/亿美元	734. 61
二线及以上治疗贡献/亿美元	83. 23
辅助治疗带来增量/%	5
皮下注射剂型带来增量/%	10
总市场规模/亿美元	944. 60

皮下注射剂型带来的增量,将在整体市场规模上乘以一个系数 σ 。由于目前并没有注射剂型的抗肿瘤药物作为对比,而同时拥有注射剂型和静脉滴注剂型的药物,例如抗菌药,其患者依从性与抗肿瘤药有较大差异,因而没有参考意义。但考虑到肿瘤治疗慢性化的趋势,则更为方便的皮下给药途径将会极大提升患者的依从性,延长患者的用药时间,从而对整个 PD-1 /PD-L1 市场带来正向的影响,保守估计,皮下剂型带来的增量将达到整个市场的 10% ($\sigma = 10\%$)。

根据以上模型和各变量,我们得出 2030 年,抗 PD-1 /PD-L1 药物市场规模将接近 1 000 亿美元。



4 结论

本研究将抗 PD-1/PD-L1 药物市场规模的因素进行量化,为市场规模预测提供依据。由此推算出的金额虽高于目前大多数的预测金额,但我们相信经过明确模型估算出的数据更客观、更具可参考意义。该数据显示出全世界对于抗肿瘤治疗的重视和共同努力。过去的 40 年,靶向药和精准医疗已经延长了肿瘤患者的总生存时间,例如,靶向药物贝伐珠单抗、人鼠嵌合性单抗西妥昔单抗和全人源化单抗帕尼单抗使复发转移性结直肠癌患者的总生存时间由 20 世纪 70~80 年代的 11~12 个月延长至超过 2 年。WHO 旗下 IARC 在线数据库公布数据也显示相似趋势:癌症死亡人数增长速度到 2025 年已减缓,呈缓慢增长趋势。相信在不久的将来,在全世界的共同努力下,肿瘤患者的总生存期将继续延长,癌症病死率下降会更显著。

[参 考 文 献]

- [1] Bloomberg. Bernstein estimates and analysis [EB/OL]. [2017]. <http://www.bernsteinresearch.com>.
- [2] MORRISSEY KM, YURASZECK TM, LI CC, et al. Immunotherapy and novel combinations in oncology: current landscape, challenges, and opportunities [J]. *Clin Transl Sci*, 2016, 9(2): 89–104.
- [3] ANTONIA SJ, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919–1929.
- [4] SHAVERDIAN N, LISBERG AE, BORNAZYAN K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895–903.
- [5] MOREAU P, PYLPENKO H, GROSICKI S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 431–440.
- [6] BORGHAELI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627–1639.
- [7] CARBONE DP, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415–2426.
- [8] RITTMEYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255–265.
- [9] ROBERT C, LONG GV, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320–330.
- [10] WEBER JS, D'ANGELO SP, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375–384.
- [11] BAUML J, SEIWERT TY, PFISTER DG, et al. Pembrolizumab for platinum-and cetuximab refractory head and neck cancer: results from a single-arm, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(14): 1542–1549.
- [12] SEIWERT TY, BURTNESS B, MEHRA R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase I b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 956–965.
- [13] KAUFMAN HL, RUSSELL J, HAMID O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1374–1385.
- [14] OVERMAN MJ, MCDERMOTT R, LEACH JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182–1191.
- [15] KANG YK, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-42, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461–2471.
- [16] EL-KHOUEIRY AB, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492–2502.
- [17] ROSENBERG JE, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909–1920.
- [18] APOLO AB, INFANTE JR, BALMANOUKIAN A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2117–2124.
- [19] POWLES T, O'DONNELL PH, MASSARD C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9): e172411.
- [20] WEBER JS, D'ANGELO SP, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375–384.
- [21] MOTZER RJ, ESCUDIER B, MCDERMOTT DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803–1813.
- [22] ARMAND P, SHIPP MA, RIBRAG V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3733–3739.
- [23] ANSELL SM, LESOKHIN AM, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311–319.

编辑: 罗娟/接受日期: 2018-02-28