

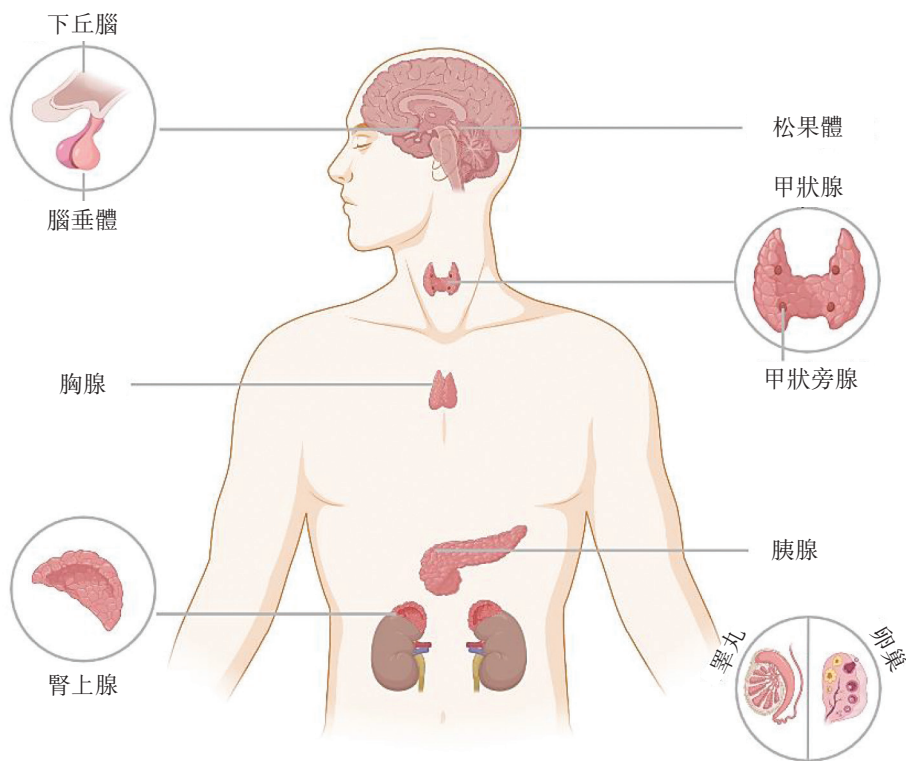
行業概覽

本節載有源自獨立第三方弗若斯特沙利文之委託報告的若干資料、統計數據及數據。官方政府刊物、行業來源及弗若斯特沙利文報告的資料未必與中國及香港境內外的其他來源所獲得的資料一致。我們認為，本節所載資料的來源屬該等資料的適當來源，且已合理審慎摘錄及轉載該等資料。我們並無理由認為該等資料屬虛假或具誤導成分或有遺漏任何事實致使該等資料在任何重大方面屬虛假或具誤導成分。我們、聯席代表、[編纂]、聯席保薦人、[編纂]、[編纂]、[編纂]、[編纂]、任何[編纂]、他們各自的任何董事和顧問或參與[編纂]的任何其他人士或各方均未獨立核實來自政府官方來源的資料，也未對其準確性作出陳述。因此，[編纂]務請留意不可過分依賴本節載列的資料（包括統計數據及估計）或本文件其他地方載有的類似資料。

內分泌系統與疾病

內分泌系統是由腺體組成的網絡，其可產生和釋放激素來調控身體過程，如能量控制、生殖、免疫、行為、生長發育。該系統包括分佈於全身的十大腺體（如下圖所示）。這些腺體產生的激素進入血液，並由內分泌系統的反饋回路進行調控。特別是血液中的激素平衡受負反饋回路的調節。

內分泌系統包括分佈於全身的十大腺體



資料來源：弗若斯特沙利文分析、使用BioRender.com創建

行業概覽

內分泌系統功能障礙導致的內分泌疾病及失調可分為激素過量、激素缺乏、組織對激素反應改變及其他類型。大多數內分泌失調進展穩定，但未予治療或控制不良的內分泌失調可造成嚴重併發症，甚至危及生命。與快速進展且需緊急或短期治療的急性癌症或急性傳染病不同，內分泌疾病通常為慢性病，往往需要接受終身治療，特別是病理複雜和相關發病率高的患者。慢性病患者可能要接受依從性要求較高的複雜治療方案，由此可能導致患者生產力下降、無法工作及生活質量降低等。該等後果被稱為「治療負擔」，通常會導致低依從性及最終治療效果不佳。

內分泌學是一個包含170多種疾病的大治療領域，其中79種（近一半）仍缺乏針對性藥物，表明有龐大的醫療需求未被滿足。於2021年，中國前五大非糖尿病內分泌疾病（即甲狀腺功能減退、多囊卵巢綜合症、體質性高大症、醛固酮增多症及甲狀腺功能亢進）的總患病人數估計達191.8百萬人。

從新生兒到老年患者的各年齡段人群都可能罹患內分泌疾病。內分泌疾病一般可分為兒童內分泌疾病及成人內分泌疾病，兩者都有其獨特的特點。在內分泌失調和治療方面，兒童並不是成年人的小型翻版。作為仍處於生長階段的個體，兒童患者具有與生長發育相關的特殊需求，因此他們往往面臨著有限的治療窗口，故迫切需要及時進行治療。影響生長或發育的激素問題可能會對兒童終身的身心健康產生重大影響。此外，兒童的治療依從性往往需要家長／監護人的監督，治療中的不適和疼痛可能會影響兒童的依從性，造就了開發簡化藥物療法和優化體驗的更適宜治療方案的需求。成人內分泌失調往往需要接受終身治療，治療方案需要減少依從性負擔且確保其長期的安全性。內分泌疾病常伴隨有重大的疾病和社會經濟負擔，包括無法工作所損失的時間、照料者負擔等。例如，根據弗若斯特沙利文的資料，生長激素缺乏症患者報告出病假更多及醫療保健利用率增加（包括住院時間、門診就診次數更頻繁，以及對協助進行日常活動的需求增加）。

非糖尿病內分泌藥物市場概述

中國非糖尿病內分泌藥物市場

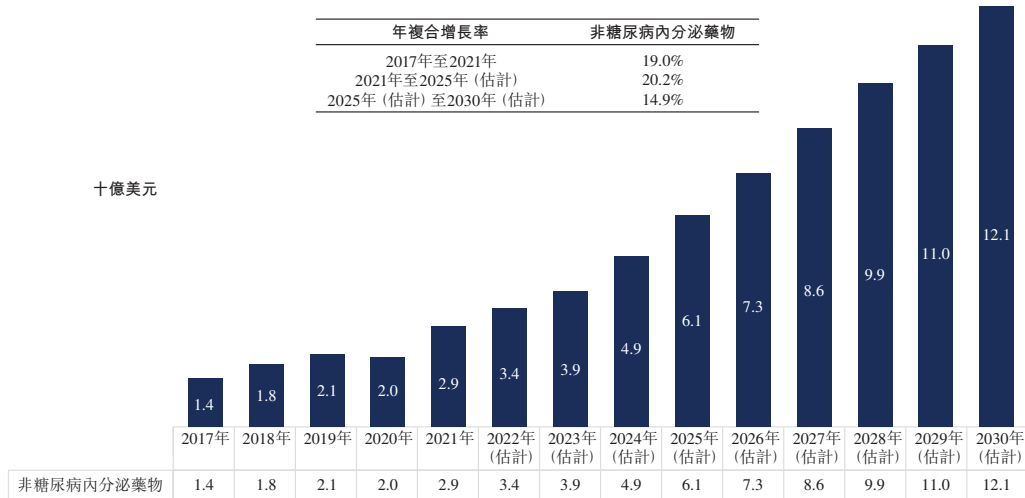
中國的非糖尿病內分泌藥物市場規模呈現出強勁增長，由2017年的14億美元增至2021年的29億美元，年複合增長率為19.0%。根據弗若斯特沙利文的資料，估計到2025年將進一步增至61億美元，自2021年至2025年的年複合增長率為20.2%，並且到2030年將增至121億美元，自2025年至2030年的年複合增長率為14.9%。

中國非糖尿病內分泌藥物市場規模不斷增長且預期將繼續以顯著高於全球非糖尿病內分泌藥物市場規模的增長率增長。根據弗若斯特沙利文的資料，由於COVID-19疫情給銷量帶來的負面影響，2016年至2019年期間相關新藥或劑型批准的缺乏，以及來自仿製藥的競爭加劇，自2017年至2021年，後者的市場規模以4.9%的年複合增長率下降。根據弗若斯特沙利文的資料，全球非糖尿病內分泌藥物市場規模預計將自2021年至2025年及自2025年至2030年分別以9.5%及11.4%的年複合增長率增長。

行業概覽

下圖說明了中國非糖尿病內分泌藥物市場的歷史及預測規模：

中國非糖尿病內分泌藥物市場（2017年至2030年（估計））

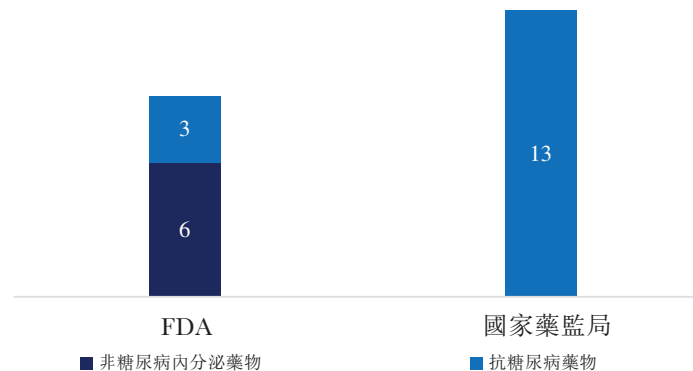


資料來源：專家訪談、年度報告、弗若斯特沙利文分析

中國的非糖尿病內分泌藥物市場的增長潛力

中國的內分泌藥物市場（包括非糖尿病內分泌藥物市場）蓄勢待發，將出現強勁的市場增長潛力。中國內分泌藥物的創新，尤其是非糖尿病內分泌藥物的創新，仍在追趕發達市場，為引進發達市場臨床效果得到驗證的創新候選藥物創造了巨大的機遇。自2016年至2021年，FDA批准九款新型內分泌藥物，其中三款為治療糖尿病藥物，六款為治療非糖尿病內分泌疾病的藥物，如PGHD。於同一期間，13款新型內分泌藥物獲國家藥監局批准，但都不是治療非糖尿病內分泌疾病的藥物。自2016年至2021年，FDA批准的六款新型非糖尿病內分泌藥物，在中國均未獲批，截至最後實際可行日期，其中四款目前在中國處於臨床開發階段，而餘下兩款尚未進入臨床階段。

FDA及國家藥監局批准的新型內分泌新藥*（2016年至2021年）



* 新藥指新分子實體及新治療性生物製品

資料來源：FDA、國家藥監局、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

中國尚未被滿足的龐大醫療需求

- **龐大的患者群。**在中國，內分泌疾病患者眾多。於2021年，中國前五大非糖尿病內分泌疾病（即甲狀腺功能減退、多囊卵巢綜合症、體質性高大症、醛固酮增多症及甲狀腺功能亢進）的總患病人數估計達191.8百萬人。
- **疾病認知缺乏及診斷不足。**與急性疾病相比，多數內分泌疾病可能會進展數年，在早期發展階段症狀較少或無徵兆。內分泌疾病的常見症狀可能過於輕微，以致無法引起患者的重視。因此，許多患者經過長時間才得以確診並獲得適當治療。此外，診斷病情更複雜的內分泌疾病通常需要高度專業的臨床醫生，因此限制了無法充分獲得適當醫療資源的患者的診斷率。
- **缺乏診斷和治療指南。**即使患者有意識到自己已經出現症狀並有動力去看醫生，但由於缺乏診斷和治療指南（即確定和描述診斷標準、治療目標、干預過程等），他們也可能無法獲得精確的診斷和進行及時的治療。制定該指南需要大量資源。此外，指南需要根據證據的變化或新的干預措施而不斷地更新。然而，一種疾病越不常見，就越難收集資源來制定或更新指南。
- **缺乏有效的治療方法。**一般而言，非糖尿病內分泌疾病缺乏有效的治療方法。與美國、歐洲等地區相比，中國在藥物創新方面存在一定的滯後，因此對非糖尿病內分泌疾病的有效治療也有著巨大的需求。例如，中國目前尚無已獲批的針對軟骨發育不全的有效的疾病修正療法。雖然，部分地方人生長激素藥物已擴大適應症，納入了由軟骨發育不全引起的矮小症，如賽增（由金賽藥業銷售）和安蘇萌（由安徽安科銷售），但該等藥物均不是疾病修正療法。
- **缺乏便捷的長期治療方案。**許多內分泌疾病需要多年治療，目前每日可進行的長期治療給患者帶來了沉重的負擔。治療負擔越高，依從性越低。例如，根據世界衛生組織的資料，發達國家中慢性疾病長期治療的平均依從率僅為50%左右。長期治療依從性低常導致治療效果不佳，造就了對便捷治療方案的巨大需求。相比美國、歐洲及日本等地區，目前在中國更不容易獲得這些便捷治療方案。例如，創新內分泌藥物近期在美國獲得批准但在中國仍未獲批，其中包括第一款也是唯一一款同時獲得FDA及EMA批准用於治療PGHD的每週一次LAGH替代療法隆培促生長素（lonapegsomatropin）。

行業概覽

中國非糖尿病內分泌藥物市場的主要驅動力

- *內分泌疾病新療法的創新及獲得途徑增加。*政府的利好舉措，加上中國內分泌藥物創新的滯後，為在發達市場引入具有有效臨床效果的創新候選藥物創造了重大機遇。例如，LAGH領域一直備受且受到越來越多的關注，尤其是自FDA及EMA批准隆培促生長素(lonapegsomatropin)上市以來。隆培促生長素(lonapegsomatropin)是我們的核心產品，採用獨特新型的暫時連接技術(TransCon)，允許以可預測的方式持續釋放未經修飾的原型藥物，同時保持其生理活性，用於治療PGHD。我們預計未來數年，在療法創新的推動下，整體市場規模將有所增長。
- *內分泌疾病護理需求不斷增加。*吸煙、缺乏運動、高熱量飲食等不健康和緊張的生活方式以及快節奏的工作環境使人們更容易患上內分泌失調。隨著中國人民生活水平持續提高以及公眾對不健康生活方式和內分泌失調意識的增強，對內分泌疾病更好醫療保健的需求將進一步增長，並推動中國內分泌藥物市場規模的增長。
- *疾病意識不斷提高和診斷率不斷上升。*由於臨床診斷普及率的提高以及健康和疾病意識的提高等多種因素，預計內分泌疾病的診斷率將會增加。由於內分泌疾病通常需要專業的臨床醫生診斷，而這些醫生大多集中在城市，因此診斷率也會受到中國城市化進程加快的推動。診斷率不斷上升將直接提高內分泌疾病的治療率，並帶動對內分泌藥物的需求。
- *患者負擔能力不斷提高。*中國於2021年的人均可支配收入為5,444.8美元，且預期到2025年將繼續快速增至7,325.5美元。人均可支配收入的預計增加將提高患者對治療內分泌疾病的意願和支付能力，甚至願意為治療效果更佳且治療負擔更低的創新藥物支付更高價格。中國患者的負擔能力有望進一步提升。根據最近的公開可得資料，於2019年，中國人均醫療支出為675.8美元，相比之下，美國為10,921.0美元，英國為4,312.9美元及日本為4,360.5美元。根據弗若斯特沙利文的資料，預計到2025年，中國的人均醫療支出將增至1,244.7美元，自2019年起的年複合增長率為10.7%。
- *醫療可及性及國家醫保覆蓋範圍不斷擴大。*中國政府致力於通過醫療改革提高醫療服務的可及性及可負擔性。因此，中國政府大力投入醫療基礎設施建設及升級，並擴大醫保覆蓋範圍。此外，《國家醫保目錄》採取動態調整機制，可能會提高更多內分泌藥物的可負擔性。醫療可及性的提高將進一步提升中國內分泌疾病的治療率及推動內分泌藥物市場規模的增長。

行業概覽

利好的醫療健康政策

近期政府推出的醫療健康政策使中國成為開發創新內分泌藥物的熱點市場。該等政策可分類為：(i)優先預防及治療內分泌疾病的政策；(ii)鼓勵兒童用藥開發的政策；(iii)促進兒童健康的政策；(iv)鼓勵創新及加快新藥審批的政策；(v)通過定價及報銷提高可及性的政策；及(vi)防治罕見病的措施：

- **優先預防及治療內分泌疾病的政策。**作為國家慢性病防治工作的一部分，國務院於2017年發佈了《中國防治慢性病中長期規劃（2017–2025年）》，將內分泌疾病列為國家高度重視的一類慢性病。
- **鼓勵兒童用藥開發的政策。**自2015年起，為改善藥物審批流程及完善兒童用藥的流通，通過了多份政策性文件，其主要政策概述如下：
 - 於2020年1月，國家市場監督管理總局發佈《藥品註冊管理辦法》，宣佈符合兒童生理特徵的兒童用藥品新品種、劑型和規格申請藥品上市許可的，可以申請適用優先審評審批程序。
 - 於2021年11月，國家衛生健康委員會發佈《國家基本藥物目錄管理辦法（修訂草案）》，徵求公開意見，新增了兒童用藥特殊類別。
 - 近年來，藥審中心亦發佈了大量兒童用藥的藥學、臨床藥理學及臨床開發方面的技術指引，鼓勵製藥公司開發新的兒童用藥。
- **促進兒童健康的政策。**於2019年7月，健康中國行動推進委員會印發《健康中國行動（2019-2030年）》，宣佈一項國家目標，即到2022年和2030年，全國5歲以下兒童生長遲緩率分別由2013年的8.1%降至7%及5%。為配合《健康中國行動（2019-2030年）》，於2021年9月，國務院發佈《中國兒童發展綱要（2021-2030）》，亦設定了到2030年全國5歲以下兒童生長遲緩率降低至5%以下的目標。於2021年6月，中共中央委員會及國務院聯合發佈了《關於優化生育政策促進人口長期均衡發展的決定》，即「三孩政策」，代表著中國生育政策的重大轉變。根據該政策，政府將更關注兒童的健康。

行業概覽

- *鼓勵創新及加快新藥審批的政策*。中國已制定多項促進創新及提高新藥可及性的政策，包括特別審批、優先審評審批制度、突破性藥物資格、附條件批准及接受國外臨床數據。該等政策包括於2019年最新修訂的《中華人民共和國藥品管理法》和《國務院關於改革藥品醫療器械審評審批制度的意見》以及《關於深化審評審批制度改革鼓勵藥品醫療器械創新的意見》。
- *通過定價及報銷提高可及性的政策*。中國政府不斷採取措施，通過擴展《國家醫保目錄》及《國家基本藥物目錄》（「NEDL」），加快提高創新藥物的可及性。具體而言，《國家醫保目錄》每年更新一次，《國家基本藥物目錄》原則上每三年更新一次。針對緊迫臨床需求的創新藥物越來越多地通過一種名為「動態調整」的機制被納入《國家醫保目錄》計劃。於2017年，36款藥物通過動態調整機制被納入《國家醫保目錄》，於2018年納入17款，於2019年納入70款，於2020年納入119款及於2021年納入67款。
- *防治罕見病的措施*。某些內分泌疾病亦為罕見疾病。對一個擁有約14億人口的國家而言，「罕見」意味著存在數百萬的患者。為防治罕見病，中國有關部門於2018年5月公佈罕見病目錄，其中初步涵蓋了121種疾病。根據《罕見病目錄制訂工作程序》，該目錄將不時更新，且每次更新的完成時間不少於兩年。此外，於2021年，七款罕見病藥物被納入《國家醫保目錄》，且預計於2022年將納入更多罕見病藥物。

該等政府的利好舉措將繼續鼓勵藥物創新，並推動中國內分泌藥物市場規模的增長。有關政府利好政策及持續醫療改革的詳情，請參閱「監管環境－中國關於藥品開發、批准及登記的規定－有關藥品臨床試驗和註冊的法規」。

行業概覽

內分泌藥物市場准入壁壘高

儘管內分泌藥物市場有著巨大的市場潛力及機遇，但准入壁壘仍然很高，主要由於以下所重點說明的多種因素：

- 內分泌領域的創新需要巨大的資本投入、強大的研發能力和較高的成功標準。許多內分泌藥物治療的是慢性疾病，因此需要大量資源和長期臨床研究的投資，以獲得監管批准進行商業化。對於現有研究尚未開發或較少觸及的內分泌適應症，通常需要技術進步或藥物開發方面的突破。此外，很難成功地開發出能夠在血液中保持持續且穩定的藥物濃度的治療藥物，而這往往是治療內分泌失調時要達到理想的療效和避免不良安全性問題必不可少的一點。例如，CNP對軟骨發育不全的作用機制及其治療潛力早已為人所知，但內源性CNP的半衰期極短，僅有約兩分鐘，且亦無針對軟骨發育不全的有效的疾病修正藥物在中國商業化上市。
- 內分泌藥物生產標準嚴格且需要長期的質量保證。內分泌藥物多為生物製品，與小分子藥物相比，生產標準更高。國家藥監局於2020年4月發佈藥品生產質量管理規範《生物製品》附錄修訂稿，要求對生物製品的生產過程實行特殊控制，並對中間產物進行檢查。此外，由於許多內分泌疾病為慢性病，通常需要長期治療，故而需要生產企業具備GMP認證的能力、經驗豐富的生產團隊、健全的流程及質量管理體系支持穩定的高品質藥物供應。
- 內分泌藥物的營銷需要專業的銷售隊伍。內分泌藥物的營銷往往涉及與醫生及監管部門的溝通，對政府採購及《國家醫保目錄》的了解，以及對特定治療領域或適應症的洞見。內分泌科是一個廣泛而多樣化的治療領域，包含170多種疾病。因此，基於地區的傳統通用方法遠不足以推銷內分泌藥物，因而需要一支專業化的銷售隊伍。
- 提高醫生診療觀念與患者藥物選擇教育需要投入大量努力。提高醫生診療觀念、患者教育及藥物選擇是推出內分泌新藥的關鍵環節，特別是由於對特定內分泌藥物的需求在很大程度上取決於內分泌患者的診治醫生的處方習慣。因此，務必讓醫生及患者有效認識到內分泌新藥所帶來的患者利益及經濟性，以提高他們對新藥的接受度。與急性疾病不同，多數內分泌疾病實質上均為慢性疾病，需長期治療，因此，於商業化後建立患者管理和其他後續服務體系至關重要。因此，建立內分泌藥物的品牌可能需若干年時間。

行業概覽

鑒於形成內分泌藥物市場准入壁壘的上述因素，內分泌藥物的一體化開發、生產及商業化能力將成為公司在內分泌藥物市場的主要競爭優勢。此外，專注於內分泌領域可令公司更好地開拓協同機會，並盡量提高其現有平台的價值。

人生長激素

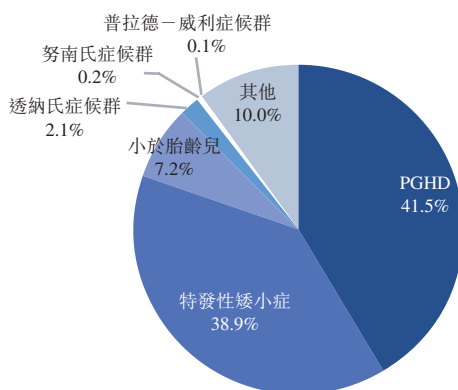
生長激素的功能

生長激素由腦垂體分泌。其具有維持正常的人體結構、心血管活動及代謝等多種功能。而PGHD通常與兒童發育不良有關，成人生長激素缺乏症的症狀包括精力下降、體形改變、骨密度降低、肌肉力量下降及心臟功能受損等若干多樣症狀。

兒童矮小症

矮小症是指同一種族、性別及年齡的個體，在相似的生活環境中，身高低於正常人群平均身高的兩個標準差(-2SD)或低於第三個百分位(-1.88SD)。於2021年，中國18歲以下矮小症患者人數估計為8.2百萬人。PGHD、特發性矮小症及小於胎齡兒為最常見的矮小症類型，佔中國18歲以下矮小症患者總數的41.5%、38.9%及7.2%。下圖概述不同類型矮小症的估計患病率及其明細。

中國18歲以下不同類型矮小症患者的患病率明細（2021年）



附註：其他包括多種垂體激素缺乏症、甲狀腺功能減退、營養不良、垂體瘤、羅素－西弗氏症、慢性腎病及若干其他疾病，對於其中的大部分疾病，人生長激素並無獲批適應症

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

PGHD是18歲以下患者中最常見的矮小症。PGHD是一種由於生長激素不足而導致兒童身高明顯偏矮的醫療狀況。生長激素可直接作用於軟骨細胞及脂肪細胞等周邊組織，也可通過刺激局部及肝臟IGF-1的產生，間接發揮作用。生長激素與IGF-1協同工作，IGF-1可增強生長激素的合成代謝作用，同時對抗生長激素的升血糖和脂解作用。PGHD可以是(i)先天性，由基因突變或大腦結構缺陷引起；(ii)由於創傷、感染、放射治療或腦內腫瘤生長而後天獲得；或(iii)特發性的，尚無已知或可診斷的原因。PGHD帶來的負擔巨大，且不限於矮小症。PGHD對兒童影響的嚴重程度是多樣的且因人而異，但早期診斷和生長激素治療可能會減少長期併發症的發生。中國於2021年的PGHD新發病例數估計為3.4百萬例，表明有龐大的醫療需求未被滿足。

中國PGHD的患病人數及估計治療率(2017年至2030年(估計))

	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	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)
	以千計，百分比除外													
患病人數	3,354.5	3,370.8	3,371.3	3,393.1	3,385.5	3,388.2	3,390.2	3,391.6	3,392.2	3,392.2	3,391.8	3,391.0	3,389.8	3,386.5
估計治療率	3.5%	3.7%	3.9%	4.2%	4.5%	4.9%	5.3%	5.7%	6.4%	7.1%	7.9%	8.9%	9.8%	10.4%

資料來源：專家訪談、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

除PGHD外，還存在其他病理性矮小症可進行人生長激素治療，如下所述。這些疾病在具體的病症及病因上與PGHD有所不同。

- **特發性矮小症。**特發性矮小症是一種個體身高較同年齡、性別及人群的相應平均身高低兩個標準差以上且無明顯障礙的病症。特發性矮小症主要由遺傳及環境因素引起，是在排除其他明顯矮小症原因後得出的診斷。因此，特發性矮小症兒童是具有多種潛在病理生理機制的高度異質性人群。未來幾年，可能會發現更多可識別臨床病症，但該等病症目前仍以「特發性」概括。於2021年，中國特發性矮小症兒童的患病人數估計為3.2百萬人。
- **小於胎齡兒。**小於胎齡兒是指出生體重及／或體長較胎齡平均水平至少低兩個標準差評分的病症。大多數小於胎齡兒兒童會出現追趕性生長，身高會比平均水平低兩個標準差評分以上。追趕生長通常在受試者兩歲前完成。於2021年，中國小於胎齡兒兒童的患病人數估計為58.74萬人。

行業概覽

- **透納氏症候群。**當一條X染色體完全或部分缺失時，會導致透納氏症候群。透納氏症候群可引起各種疾病及發育問題，包括矮小症、卵巢發育不全及心臟缺陷。成人透納氏症候群患者平均較正常女性群體矮20厘米。FDA已批准人生長激素用於治療透納氏症候群相關矮小症。於2021年，中國患有透納氏症候群的兒童人數估計為17.29萬人。
- **努南氏症候群。**努南氏症候群是一種常染色體顯性疾病或基因突變。努南氏症候群的發病機制主要與Ras-MAPK信號通路逾16個基因異常相關。努南氏症候群有礙身體不同部位的正常發育，且通常表現為矮小症。目前中國在努南氏症候群診斷及治療方面經驗不足。於2021年，中國患有努南氏症候群的兒童人數估計為1.96萬人。
- **普拉德-威利症候群。**普拉德-威利症候群是一種由父源染色體15q11.2-q13區域基因表達缺失所引起的遺傳病，約15,000至30,000名活產嬰兒中就有1人患有該疾病。男女患病比例約為1:1。普拉德-威利症候群表現為因缺乏生長激素及其他激素導致的低肌張力、發育不良等。於2021年，中國患有普拉德-威利症候群的兒童人數估計為0.82萬人。

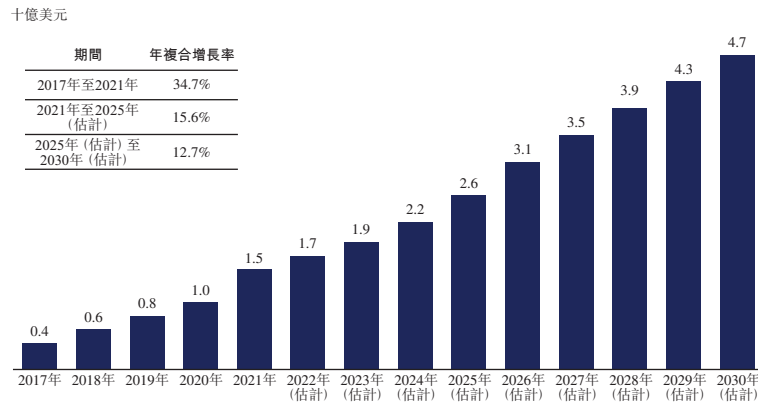
中國人生長激素市場規模

根據弗若斯特沙利文的資料，中國人生長激素市場規模由2017年的4億美元迅速增至2021年的15億美元，年複合增長率為34.7%，預計到2025年將持續增至26億美元，自2021年至2025年的年複合增長率為15.6%，並且到2030年將增至47億美元，自2025年至2030年的年複合增長率為12.7%。根據弗若斯特沙利文的資料，自2017年至2021年，中國人生長激素市場規模的年複合增長率預計高於美國人生長激素市場規模。於2021年，中國人生長激素市場規模預計超過了美國人生長激素市場規模。隨著中國矮小症（如PGHD）的治療率增加，中國市場規模預計有極大的增長潛力。

除可觀的市場規模和巨大的增長潛力外，鑒於在整個中國人生長激素市場中，由國家醫保支付的銷量僅佔很小的一部分，因此與其他醫保藥品相比中國人生長激素市場受潛在政府削減成本措施（例如《國家醫保目錄》談判、由國家醫療衛生體系付費的集中帶量採購）的影響亦較低。具體而言，中國67.1%的人生長激素市場由私營醫院及診所覆蓋，而該等醫院及診所的藥品不符合國家醫保報銷條件；其餘32.9%由公立醫院覆蓋，其中只有一小部分患者有資格獲得國家醫保報銷，且可能無法全額報銷。下圖說明中國人生長激素市場的歷史及預測規模。

行業概覽

中國人生長激素市場規模及預測（2017年至2030年（估計））



資料來源：專家訪談、年度報告、弗若斯特沙利文分析

人生長激素療法的劑型－短效生長激素及長效生長激素

按給藥次數計，人生長激素療法可分為短效生長激素療法和LAGH療法。

短效生長激素

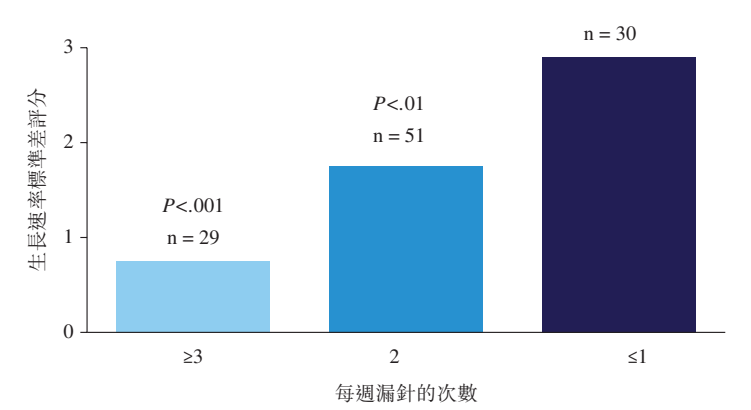
短效生長激素療法需要每天給藥，有粉劑或水劑形式，通常稱為「短效粉劑」和「短效水劑」。短效粉劑於1998年推出，為中國第一款可用的短效生長激素療法。由於中國缺乏注射裝置，短效粉劑採用標準注射器注射，通常涉及複雜的注射過程且會引起患者不適。該注射過程對患者而言較為痛苦，導致不依從，治療效果降低，因此市場接受度及成功商業化推廣均受到限制。

短效水劑是中國第二種可用的人生長激素療法劑型，引進注射簡易裝置後，其給藥的複雜度減低。因此，短效水劑的市場份額迅速增長，是目前最受歡迎的PGHD療法。

然而，多年來每日注射的負擔導致許多患者在治療期間出現漏針情況及過早停止治療，從而影響治療效果。根據弗若斯特沙利文的資料，2021研究顯示，高達82%的PGHD患者每週至少遺漏一次每日注射。在一項針對110名兒童的獨立研究中，三分之二的患者平均每週遺漏一次以上的注射。每週遺漏一劑以上的患者，與平均遺漏不超過一劑的患者相比，患者的生長速率標準差評分的變化呈現臨床相關的降低。生長速率標準差評分越高顯示生長越快。

行 業 概 覽

基於四個月人生長激素療法依從度的生長速率標準差評分



資料來源：Cutfield WS、Derraik JG、Gunn AJ等。兒童不依從生長激素治療是很常見的，並且會損害線性生長。PLoS One. 2011 Jan 31;6(1):e16223

長效生長激素

為克服短效生長激素療法相關的局限性，LAGH被引入作為新的劑型，旨在減少注射次數以改善依從性及治療效果。由於LAGH在提高患者接受度、耐受性及治療靈活性方面比短效生長激素療法具有潛在顯著優勢，預計LAGH將逐漸取代短效生長激素療法成為PGHD的首選療法。根據弗若斯特沙利文的資料，LAGH市場規模預計將繼續大幅增長，並超越短效生長激素療法市場規模。

下表載列中國人生長激素療法的比較。

中國不同人生長激素療法劑型的比較

	中國最初 上市年度	注射及依從性	2021年估計中國 每名患者每年 平均治療費用
			(人民幣元)*
短效生長激素 (粉劑)	1998年	- 由於中國缺乏注射裝置，故涉及多個操作步驟的注射準備過程較複雜 - 每日注射導致依從性差，影響治療效果	23,813至28,770 ⁽¹⁾

行業概覽

			2021年估計中國 每名患者每年 平均治療費用 (人民幣元)*
中國最初 上市年度	注射及依從性		
短效生長激素(水劑)	2005年	• 與短效粉劑相比，複雜度減低，但仍需要每日注射，影響治療效果	60,845至69,974 ⁽¹⁾
LAGH	2014年	• 每週注射在很大程度上提升了依從性，從而有望最大限度地提高臨床療效	145,600 ⁽²⁾

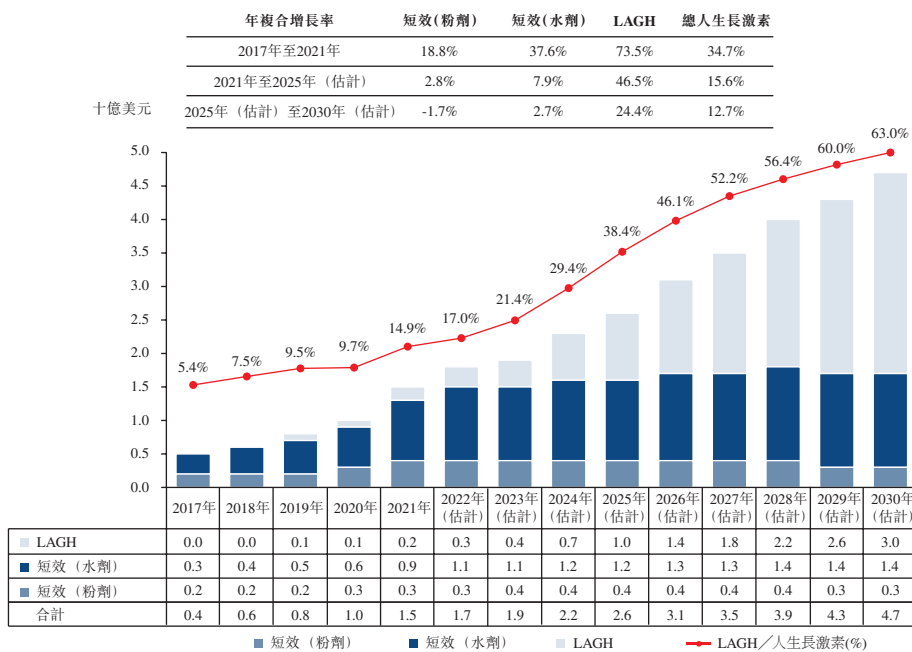
* 僅包括市場份額超過5%的主要參與者的年度治療費用。

(1) 在計算短效生長激素的年度治療費用時假設：(i)患者的平均體重為30kg；及(ii)短效激素的劑量為每日0.15IU/kg。

(2) 計算LAGH的年度治療費用時假設：(i) LAGH的劑量為每週0.2mg/kg；及(ii)一年有52週。

下表載列按劑型劃分的人生長激素療法的市場規模明細。

中國按劑型劃分的人生長激素市場規模明細(2017年至2030年(估計))



資料來源：專家訪談、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

長效生長激素療法的開發

目前有多種不同的技術方法用於開發LAGH藥物，其中部分方法可能存在固有局限性。下表列出了目前用於開發LAGH的技術、製劑型、優缺點及結構。

行業概覽

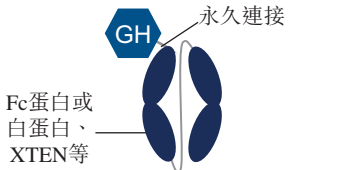
目前用於開發長效生長激素的技術

方法一 未經修飾的人生長激素

劑型	具代表性產品(公司)	優點	缺點	結構
前藥劑型	隆培促生長素 (lonapegsomatropin) (Ascendis Pharma、維昇)	- 人生長激素可預測釋放 - 未經修飾的人生長激素，活性完整	需要更先進的生產技術	
儲庫劑型 (目前已撤出美國市場)	- Nutropin Depot (Genentech) - LB03002 (LG Life Sciences)	未經修飾的人生長激素，活性完整	- 受限於載體的載藥量 - 初期突釋高，初期突釋後釋放延遲 - 非中和抗體的發生率較短效(每日注射)人生長激素高五倍 - 注射部位反應	

行業概覽

方法 — 經修飾的人生長激素

劑型	具代表性產品 (公司)	優點	缺點	結構
聚乙二醇化劑型	- 金賽增 (金賽藥業) - PHA-794428 (輝瑞) - NNC1126-0083 (諾和諾德) - ARX201 (Ambrx)	基於聚乙二醇分子量大小的可調半衰期	- 脂肪萎縮風險增加 - 破壞組織分佈，導致代謝失衡 - 生長激素受體親和力降低	
非共價白蛋白結合人生長激素	Sogroya®/NNC0195-0092 (諾和諾德)	基於脂肪酸對白蛋白的結合親和力的可調半衰期	- Sogroya 2期研究報告脂肪萎縮 - 破壞組織分佈，導致代謝失衡	
人生長激素融合蛋白	- Albutropin/TV-1106 (梯瓦) - Somavaratan/VRS-317 (Versartis) - Somatrogon/MOD-4023 (OPKO Health 及輝瑞) - Eftansomatropin/GX-H9/TJ101 (Genexine 及 Handok) - LAPS人生長激素/HM10560A (韓美製藥)	半衰期延長	- 脂肪萎縮風險增加 - 生長激素受體親和力降低 - 誘發中和抗體的風險增加 - 注射部位反應 - 破壞組織分佈，導致代謝失衡	

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

並非以上所有LAGH劑型均已取得成功。在曾經處於臨床階段甚或已獲批准的近20款LAGH候選藥物中，大部分候選藥物未能進入商業化階段，如使用聚乙二醇化人生長激素劑型的PHA-794428(由輝瑞開發)及使用生長激素融合蛋白的TV-1106(由梯瓦開發)，及若干候選藥物進入商業化階段但隨後已退出市場，如使用儲庫劑型的Nutropin Depot(由Genentech開發)。由於技術限制，在安全有效的LAGH療法及創新長效技術方面，仍有龐大的需求未被滿足。通過靈活、多變及可靠的暫時連接技術(TransCon)，隆培促生長素(lonapegsomatropin)是第一款也是唯一一款同時獲得美國及歐盟批准用於治療PGHD的每週一次LAGH替代療法，分別於2021年8月25日及2022年1月12日獲FDA及EMA的上市批准。下表載列用於治療PGHD的LAGH劑型的開發嘗試概覽。

全球已上市用於PGHD的LAGH療法(截至最後實際可行日期)

方法	產品	公司	已獲批上市地區
未經修飾的 人生長激素	隆培促生長素(lonapegsomatropin)(暫時性聚乙二醇化人生長激素前藥)(釋放的活性藥物為22 kDa)	Ascendis Pharma	• 在美國及歐盟獲批准
	Nutropin Depot®(封裝在具有生物相容性、可生物降解的乳酸-聚乙醇酸聚合物微球(22 kDa)中)	Genentech	• 在美國獲批准； 隨後被撤銷 ⁽¹⁾
	Eutropin Plus™/LB03002(含有人生長激素的微粒子被摻入透明質酸鈉中並分散在中鏈甘油三酯(22 kDa)的油基中)	LG Life Sciences	• 已在歐盟獲批准但並未上市 • 在韓國獲批准
經修飾的 人生長激素	金賽增®(附著於人生長激素的40-kDa PEG (62 kDa))	金賽藥業	• 在中國獲批准
	Somatrogon/MOD-4023(重組人生長激素融合於人生長激素 b-亞單位的三份羧基末端肽(41 kDa))	OPKO Health 及輝瑞	• 在日本、澳大利亞、加拿大、歐盟獲批准 • 在美國被FDA拒絕

(1) 由於生產問題和上市後隨訪試驗中報告的療效較差而撤回。

資料來源：FDA、EMA、國家藥監局、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

全球處於臨床開發的治療PGHD的LAGH療法 (截至最後實際可行日期)

方法	產品	公司	開發狀況	年份*
經修飾的 人生長激素	Sogroya®/Somapacitan (人生長激素的單點突變，同時附有白蛋白結合部分 (非共價白蛋白結合特性) (23 kDa))	諾和諾德	3期 (全球及中國)	2019年
	Eftansomatropin/GX-H9/TJ101 (重組人生長激素融合於IgD及IgG4的混合非胞溶性免疫球蛋白Fc部分(100 kDa))	Genexine及 Handok	全球2期	2017年
		天境生物及 濟川藥業	中國3期	2020年

* 指最近臨床試驗開始年度

資料來源：ClinicalTrials.gov、藥審中心、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

已終止用於PGHD的LAGH療法的臨床開發 (截至最後實際可行日期)

方法	產品	公司	終止臨床 開發時間	終止原因
未經修飾的 人生長激素	ALTU-238 (採用蛋白質結晶技術的長效釋放劑型(22 kDa))	Altus	2009年	生產商的資金已耗盡

行業概覽

方法	產品	公司	終止臨床 開發時間	終止原因
經修飾的 人生長激素	PHA-794428 (按人生長激素的 N-端分支40 kD PEG (62 kDa))	輝瑞	2009年	注射部位脂肪萎縮率高
	NNC 126-0083 (43-kDa PEG 殘留附著於谷氨酰胺141 (65 kDa))	諾和諾德	2011年	IGF-1水平的峰值及持續時間未達預期
	ARX201 (30-kDa PEG加到併入 人生長激素的非天然氨基酸中 (52 kDa))	Ambrx	2009年	猴子脈絡叢上皮細胞中含有聚乙二醇化液泡
	Albutropin/TV-1106 (人血清白 蛋白融合到人生長激素 N-端 (88 kDa))	梯瓦	2016年	潛在中和抗體的生成； 成人生長激素缺乏症研究因不明原因終止；預計風險和收益比不令人滿意
	Somavaratan/VRS-317 (重組人 生長激素的融合蛋白及天然親 水氨基酸長鏈藥理不活躍部分 (XTEN技術) (119 kDa))	Versartis	2017年	就患有PGHD的兒童的生長速率而言，在對每日重組人生長激素進行非劣效性比較時，3期研究並未達到研究主要終點

資料來源：ClinicalTrials.gov、文獻綜述、弗若斯特沙利文分析

中國長效生長激素市場的競爭格局

已在中國上市的大多數人生長激素療法均為短效粉劑及短效水劑。該等短效（每日注射）人生長激素療法由國內生物製藥公司（如金賽藥業、安徽安科及上海聯合賽爾）以及跨國公司諾和諾德銷售。許多該等已上市的療法均針對多種適應症，包括生長激素缺乏症、重度燒傷、努南氏症候群及／或透納氏症候群。如下表所概述，目前僅

行業概覽

有一款LAGH療法在中國獲得上市批准，部分LAGH療法目前正處於臨床開發階段。此外，在中國所有處於臨床階段的LAGH中，除安徽安科的PEG-rhGH於2018年完成3期試驗後尚未獲得上市批准外，隆培促生長素(lonapegsomatropin)的開發狀況最為臨近期。

中國已上市的LAGH療法（截至最後實際可行日期）*

商標名稱	公司	劑型	開發方法	國家藥監局 批准時間	適應症
金賽增	金賽藥業	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	2014年	PGHD

中國處於臨床階段的在研LAGH療法（截至最後實際可行日期）*

研究藥物	藥物劑型	開發方法	公司	全球現狀	中國現狀	日期**	適應症
隆培促生長素 (lonapegsomatropin)	暫時連接 人生長激素	未經修飾的 人生長激素	維昇 ⁽¹⁾	已獲FDA及 EMA批准 ⁽²⁾	3期***	2020年 3月17日	PGHD
Eftansomatropin GX-H9/TJ101	Hy-Fc (Fc融 合蛋白)	經修飾的 人生長激素	Genexine/ 天境生物	已完成 2期	3期	2020年 12月8日	PGHD
Somapacitan	附在白蛋白親 和標記物上 的突變人生長 激素	經修飾的 人生長激素	諾和諾德	已獲FDA批准 (成人生長激素 缺乏症)、 3期(PGHD)	3期	2021年 6月11日	PGHD
PEG-重組人生長激素	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	安徽安科	尚未啟動	2/3期	2017年 11月23日	PGHD
Y型聚乙二醇化 生長激素	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	廈門特寶	尚未啟動	2/3期	2019年 7月24日	PGHD
HSA-重組人生長激素	HSA/重組 人生長激素	經修飾的 人生長激素	優諾金	尚未啟動	2期	2021年 12月10日	PGHD
人生長激素 (Fc融合蛋白)	Fc融合蛋白	經修飾的 人生長激素	億帆	尚未啟動	1期	2021年 5月28日	不適用
QHRD211/ZHB111	聚乙二醇化 人生長激素	經修飾的 人生長激素	千紅製藥	尚未啟動	1期	2022年 4月14日	PGHD

* 所有已上市及處於臨床階段的在研LAGH療法均已及／或正在通過與短效（每日注射）人生長激素的陽性藥物對照及平行組試驗比較進行研究。中國已上市LAGH的價格信息因地區不同而存在差異，同時取決於患者體重。目前尚無法獲得中國正在進行臨床開發的LAGH療法的價格信息。

** 指臨床試驗資料首次公開發佈的日期

*** 於2022年4月，隆培促生長素(lonapegsomatropin)在中國就PGHD完成了對人類受試者的3期關鍵試驗。

(1) 維昇已獲得在大中華區開發、生產及商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma保留在大中華區以外開發、生產及商業化的權利。

(2) 隆培促生長素(lonapegsomatropin)是第一款也是唯一一款同時獲得FDA及EMA批准用於治療PGHD的每週一次的LAGH療法。

資料來源：藥審中心、國家藥監局、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

LAGH成功的標準不僅包括每週給藥方案，至少還須較短效（每日注射）人生長激素具有非劣效性及安全性。許多LAGH開發項目都失敗了，有的是因為療效不佳或療效不一致，有的是因為不良安全性問題。

隆培促生長素(lonapegsomatropin)是基於暫時連接技術(TransCon)設計的。「連接」能夠延長半衰期，也因此實現了每週一次的給藥方案，而「暫時」功能可以在血液中釋放未經修飾的人生長激素，其成分和內源性生長激素相同。

由於這些獨特的特性，從隆培促生長素(lonapegsomatropin)釋放的人生長激素保留了與內源性生長激素相同的作用方式及生理學分佈量。內源性生長激素具有雙重作用方式，通過將生長激素輸送至靶組織直接作用，及通過在肝臟促進IGF-1的產生間接作用（通過生長激素受體）。相較之下，經修飾的人生長激素通常會大幅改變分子大小，從而改變了其受體結合的親和力以及到達靶組織的能力，最終可能影響其療效。隆培促生長素(lonapegsomatropin)的活性成分是釋放的人生長激素，其分子結構與內源性生長激素相同，其安全性已被臨床證實近40年。相較之下，經修飾的LAGH是一種新的活性藥物分子，除臨床試驗外，先前概無任何臨床安全經驗。人生長激素在血液中釋放前，隆培促生長素(lonapegsomatropin)以一款非活性前藥存在，因此，其不具生物活性且在注射部位皮下組織有良好的耐受性。相較之下，一些經修飾的LAGH由於高劑量以及注射部位活性分子長時間的暴露，出現了嚴重的注射部位反應甚或出現脂肪萎縮反應。

由於隆培促生長素(lonapegsomatropin)的設計優點，在全球3期陽性藥物對照和平行組比較試驗中，其已證明較短效（每日注射）人生長激素具有非劣效性及優效性，表現為年生長速率為11.2厘米／年，而短效（每日注射）人生長激素為10.3厘米／年，52週的p值為0.0088。其亦表現出與短效（每日注射）人生長激素相似的安全性，並為第一款也是唯一一款同時獲得FDA及EMA批准用於治療PGHD的每週一次LAGH療法。已完成的中國3期關鍵試驗持續支持隆培促生長素(lonapegsomatropin)與短效（每日注射）人生長激素相比的優越生長特性以及同等安全性，隆培促生長素(lonapegsomatropin)於52週時AHV為10.66厘米／年，而短效（每日注射）人生長激素為9.75厘米／年，p值為0.0010。

此外，隆培促生長素(lonapegsomatropin)與自動注射裝置配合使用，可實現注射簡易、隱藏針頭、注射量小及6個月室溫儲存等特點，所有這些均能顯著改善患者注射體驗並成為競爭優勢。隆培促生長素(lonapegsomatropin)獲FDA批准，該批准包括新的自動注射器和藥筒，允許家庭在室溫下儲存藥物長達6個月。

行業概覽

中國人生長激素藥物市場的主要驅動因素

- **LAGH治療接受度日益提高。**隨著市場對創新高價LAGH的接受度不斷提高，將推動治療模式向LAGH轉變，促進中國人生長激素藥物市場規模的自身增長。基於在臨床前及臨床科學（尤其在內分泌學及生物技術領域）取得的進步，LAGH已取得顯著進展。LAGH可以在保留短效（每日注射）人生長激素良好的安全性、療效和耐受性的同時，創造更加適宜的生長激素給藥特點。研究表明，較少的注射次數使患者易於接受，並能提高患者依從性，從而改善生長結果。根據弗若斯特沙利文的預測，LAGH市場規模將繼續顯著增長，並超過短效（每日注射）人生長激素市場規模。根據弗若斯特沙利文的資料，到2030年，LAGH市場規模預計將達到30億美元，約佔中國人生長激素市場規模總值的63.0%。
- **平均治療時間延長。**根據弗若斯特沙利文的資料，中國PGHD的平均治療時間少於1.7年，而發達國家的平均治療時間為3.5年以上。根據弗若斯特沙利文的資料，在未來數年，中國矮小症的平均治療時間預計將因多種因素而增加，包括開發經改進的藥物管理、引入更適宜的注射方式以及預計更早的診斷及治療。平均治療時間的增加有望推動中國的人生長激素市場規模的增長。
- **更早的診斷和啟動治療。**作為成長中的個體，兒童有著與生長發育有關的特殊需求，因此他們往往面臨著有限的治療窗口，故迫切需要及時進行治療。雖然中國兒童目前存在診斷過晚的問題，即延誤了治療的開始，但隨著標準化的診斷和治療指南的制訂、負擔能力的提高、疾病意識和技術的發展，PGHD的早期精確診斷和有效治療方案將會出現。更早的診斷和治療亦將增加對不適和疼痛更為敏感的中國年輕患者的人數，從而促進對更適宜的治療方案的需求。
- **不斷增加的患者滲透率。**兒童矮小症的診斷率及治癒率將受到多種因素的推動，包括政府關於改善兒童健康的政策、健康意識提高和臨床診斷能力的提升。根據弗若斯特沙利文的資料，中國PGHD患者的治療率預計將由2021年的4.5%增至2030年的10.4%。診斷率的不斷提高，再加上更安全、更易於給藥的治療方案的發展，亦將直接提高治療率。不斷增加的患者滲透率有望推動中國的人生長激素市場規模的增長。

行業概覽

軟骨發育不全

軟骨發育不全是最常見的一種侏儒症，在活產兒中的發生率為一萬分之一至三萬分之一，影響全世界約250,000人。軟骨發育不全可導致嚴重的骨骼併發症和合併症，包括枕骨大孔早閉導致的椎管狹窄、睡眠呼吸暫停及慢性耳部感染。患者往往需要進行多次手術，以緩解其諸多併發症。根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年及2021年，中國軟骨發育不全的患病人數估計分別為4.97萬人及5.08萬人，估計於2025年及2030年分別達到5.20萬人及5.26萬人。

中國軟骨發育不全市場的競爭格局

目前，中國並無經批准的治療軟骨發育不全基因基礎的治療方法，醫學及手術干預僅限於治療若干症狀，包括椎管狹窄、腦積水及阻塞性睡眠呼吸暫停。部分地方人生長激素藥物已擴大適應症，納入了由軟骨發育不全引起的矮小症，如賽增（由金賽藥業銷售）和安蘇萌（由安徽安科銷售）。然而，該等藥物均不是疾病修正療法。據國際軟骨發育不全共識聲明小組指出，對患有軟骨發育不全的兒童進行生長激素治療的效果一直存在爭議，並且其長期效果尚不明朗。下表載列在中國進行臨床開發的軟骨發育不全療法。

在中國開展臨床活動的軟骨發育不全療法（截至最後實際可行日期）

產品	作用機制	公司	研發狀況
TransCon CNP	CNP-38前藥	維昇 ⁽¹⁾	2期
Recifercept/PF-07256472	FGFR3拮抗劑	輝瑞	1期

(1) 維昇已獲得在大中華區開發、生產及商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma保留在大中華區以外開發、生產及商業化的權利。

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

在中國以外地區，截至最後實際可行日期，Voxzogo (vosoritide) (由拜瑪林製藥研發) 獲得了FDA及EMA的上市批准，及Infigratinib/BGJ398 (由QED Therapeutics研發) 及Recifercept (由輝瑞研發) 均在FDA批准的2期試驗中進行研發。

給軟骨發育不全的患者及軟骨發育不全的動物模型服用CNP已被發現可以刺激生長。然而，內源性CNP的半衰期極短，僅有約兩分鐘。已開發的CNP類似物—Voxzogo (vosoritide)可提供更好的CNP穩定性，並分別在美國及歐盟被FDA及EMA批准用於治療軟骨發育不全。然而，Voxzogo (vosoritide)是一款短效的CNP-39類似物，其半衰期為20至45分鐘，且需每日注射。

行業概覽

與Voxzogo (vosoritide)不同，TransCon CNP是CNP的一款研究性長效前藥，具有良好的耐受性並提供方便的每週一次給藥，持續提供治療水平的CNP暴露。利用暫時連接技術(TransCon)，TransCon CNP持續提供活性CNP暴露，從而為軟骨發育不全的兒童患者使用時提供最佳藥代動力學效果，1期試驗TCC-101中觀察到成人受試者的有效平均排除半衰期為120小時，為每週一次的給藥方案提供了支持。除療效有限外，產生高C_{max}水準的短效CNP及CNP類似物還可導致不良心血管事件。由於軟骨發育不全是因成纖維細胞生長因子受體3(「FGFR3」)突變長期抑制生長所引起，TransCon CNP能夠在較低C_{max}水準下提高CNP暴露的持續性，預期可改善治療結果並降低心血管風險。根據TransCon CNP正在進行的全球2期臨床試驗的頂線數據，劑量為100μg/kg/週的TransCon CNP在主要終點(52週AHV)上較安慰劑具有優效性，p值為0.0218。數據顯示，各年齡組及劑量水平的預定分析結果均穩健且一致，支持按選定劑量100μg/kg/週繼續開發。TransCon CNP普遍耐受性良好，注射部位反應頻次低。

下表載列TransCon CNP與Voxzogo (vosoritide)的比較。

	TransCon CNP	Voxzogo (vosoritide)
作用機制	未經修飾CNP-38前藥	經修飾CNP-39類似物
技術	暫時連接	人類CNP53序列的37個C末端氨基酸加上N端的Pro Gly，以傳遞對中性內肽酶降解的抗性。
臨床開發狀況	- 中國2期 - 全球2期	- 獲FDA及EMA批准 - 中國無臨床活動
半衰期	120小時	20-45分鐘
給藥	每週注射	每日注射
估計每名患者年均治療成本	不適用	在美國每年約340,000美元(無優惠券或折扣)
療效	劑量為100μg/kg/週的TransCon CNP在主要終點(52週AHV)上較安慰劑具有優效性，p值為0.0218	Voxzogo (vosoritide)組與安慰劑組患者之間調整後的年生長速度平均差異為1.57厘米/年，Voxzogo (vosoritide)組優於安慰劑組
適應症	處於開發階段的軟骨發育不全治療方案	FDA批准的治療5歲或以上有開放骨骺的軟骨發育不全患者，及EMA批准的治療2歲或以上有開放骨骺的軟骨發育不全患者

資料來源：文獻綜述、弗若斯特沙利文

行業概覽

中國軟骨發育不全治療市場的主要驅動力

- **缺乏有效療法及新興療法的開發。**目前，中國尚無已獲批的針對軟骨發育不全的有效的疾病修正療法，顯示軟骨發育不全患者對治療的迫切需求。作為中國第一款處於臨床開發中的軟骨發育不全療法，被授權予維昇的TransCon CNP具有良好的耐受性並提供方便的每週一次給藥，持續提供治療水平的CNP暴露，從而持續抑制異常FGFR3信號，恢復軟骨細胞增殖及分化，重新平衡骨骼生長。因此，TransCon CNP可能在中國成為一款真正有效的疾病修正療法。藥物的不斷開發，加上對這種異常現象的認知日益提高，預計將在未來幾年為軟骨發育不全治療市場創造增長機會。
- **利好政策。**為了鼓勵罕見病藥物的研發，中國政府啟動了一系列行動，例如根據2019年《中華人民共和國藥品管理法》對罕見病藥物和新藥實施加速審查制度和優先審查制度。其他提高孤兒藥的負擔能力，減少徵稅，並將相關藥物納入國家醫療保險的政策也相繼出台。

甲狀旁腺功能減退症

甲狀旁腺功能減退症是一種甲狀旁腺激素分泌減少或功能缺陷引起的鈣磷代謝紊亂綜合症，是以低鈣血症、高磷血症及血清甲狀旁腺激素水平低或異常為特徵的疾病。甲狀旁腺功能減退症可能為先天性，亦可能後天性疾病所致。獲得性甲狀旁腺功能減退症的最常見原因為手術，約佔所有病例的75%。在甲狀腺切除術和甲狀旁腺切除術後由於甲狀旁腺及／或其血液供給受損會引發術後甲狀旁腺功能減退症。甲狀旁腺功能減退症的非手術原因包括自身免疫性疾病或遺傳異常、侵襲性甲狀旁腺疾病，以及甲狀腺疾病的外照射治療和放射性碘治療。

甲狀旁腺功能減退症患者不能充分調控鈣磷代謝，血液中鈣含量低且磷酸鹽含量升高。這會引發各種身體、認知及情緒症狀。具體而言，患者會出現疲勞、肌肉疼痛或痙攣、感覺異常、手足抽搐、疼痛、四肢沉重或無力。甲狀旁腺功能減退症相關的低鈣血症在嚴重情況下可導致喉痙攣或癲癇發作。超過50%的患者表示有焦慮和抑鬱。其他情緒症狀包括情緒敏感、應激性亢進、被誤解感、易怒及孤僻。根據弗若斯特沙利文的資料，於2017年及2021年，中國甲狀旁腺功能減退症患者人數估計分別為35.66萬人及39.03萬人，估計於2025年及2030年分別達到43.37萬人及50.55萬人，市場潛力巨大。

行業概覽

現有療法

甲狀旁腺功能減退症的治療目標是糾正低鈣血症及高磷血症、減少症狀及預防由該疾病或其治療引起的慢性併發症。由於目前治療方案的局限性，甲狀旁腺功能減退症患者普遍接受的目標血清鈣濃度處於正常血清鈣範圍的下限。根據中國甲狀旁腺功能減退症治療指南，甲狀旁腺功能減退症是最後一種所缺乏激素為尚未獲批療法的經典內分泌缺乏疾病。現有療法大致分為兩類：常規療法及甲狀旁腺激素療法。

- **常規療法。**常規療法包括鈣與活性維生素D的結合，有時還包括其他補充劑。雖然常規療法可增加血清鈣水平，但很難將血清鈣水平恢復到正常範圍內。此外，常規療法通常需要使用非常高劑量的鈣及活性維生素D，可能導致血清鈣濃度波動、尿鈣高、血清磷酸鹽高，可能使甲狀旁腺功能減退症患者面臨腎功能受損及異位鈣化等多種併發症的風險。某些患者即使在使用常規療法治療後仍存有症狀或未能達到治療目標，且某些患者因為低鈣血症或甲狀腺功能減退併發症需要多次住院治療。
- **甲狀旁腺激素療法。**甲狀旁腺激素療法作為常規療法的一款可行替代療法，經證明可維持正常血鈣濃度，對利用治療劑量的鈣及活性維生素D類似物同期聯合治療的需求減少。到目前為止，每日一次Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）是唯一一款在美國及歐盟獲批准的甲狀旁腺激素療法，雖然只是用於輔助鈣和維生素D控制甲狀旁腺功能減退症患者的低鈣血症。Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）分別於2015年和2017年獲得FDA的上市批准和EMA的有條件上市許可，但隨後於2019年從美國市場召回。於2022年10月，Natpara被宣佈將於2024年底在全球範圍內停止生產。由於Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）被批准作為鈣及維生素D的補充療法，並不能消除與常規療法相關的固有風險。此外，甲狀旁腺激素(1-84)不能顯示對低鈣血症或高鈣血症的臨床發作或對24小時尿鈣排泄的作用有顯著效益。

中國甲狀旁腺功能減退症市場的競爭格局

中國尚無獲批准用於治療甲狀旁腺功能減退症的甲狀旁腺激素替代療法。被授權予維昇的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)是唯一一款已在中國開始臨床開發的甲狀旁腺激素替代療法。下表載列在中國進行臨床開發的甲狀旁腺激素替代療法。

於中國進行臨床活動的甲狀旁腺激素替代療法（截至最後實際可行日期）

研究藥物	作用機制	公司	研發狀況
帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)	甲狀旁腺激素 前藥	維昇 ⁽¹⁾	3期
⁽¹⁾ 維昇已獲得在大中華區開發、生產及商業化的獨家許可權；而Ascendis Pharma保留在大中華區以外開發、生產及商業化的權利。			

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

中國境外，由Shire-NPS Pharmaceuticals（該公司隨後於2019年被Takeda Pharmaceutical Company（「Takeda」）收購）開發的Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）在2015年獲FDA的上市批准，批准每日一次皮下注射，用於輔助鈣和維生素D控制甲狀旁腺功能減退。此外，截至最後實際可行日期，EB612（由Entera Bio開發）、CLTX-305（由Calcilytix Therapeutics開發）及AZP-3601（由Amolyt Pharma開發）正在進行2期全球臨床試驗；MBX2109（由MBX Biosciences開發）及EXT608（由Extend Biosciences開發）正在進行1期全球臨床試驗。這些候選藥物都未在中國開展臨床活動。

Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）是目前唯一可用的甲狀旁腺激素療法，但由於半衰期短，不能達到甲狀旁腺激素的生理水平及活性，因此不具有理想的藥代動力學效果。與常規療法相比，Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）治療患者後尚未證實能夠降低高鈣血症（血清鈣濃度升高）、低鈣血症（血清鈣濃度低）或高鈣尿症（尿鈣濃度高）的發生率。於2019年9月，Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）因可能形成橡膠微粒而被從美國市場召回。為解決此潛在問題，Takeda已於2021年向FDA提交Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）的事先批准補充文件，而根據FDA於2022年3月發出的完整答覆函，FDA並未予以批准。於2022年10月，Takeda宣佈，由於該產品特有的供應問題尚未解決，其將於2024年底在全球範圍內停止生產Natpara，且不會在美國重新商業化Natpara。

與Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）不同的是，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)為每日一次的甲狀旁腺激素替代療法，半衰期長，通過將全天24小時的甲狀旁腺激素恢復至穩定生理水平，從而解決甲狀旁腺功能減退症的病因。Ascendis Pharma對健康受試者進行的帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide) 1期臨床試驗的多次劑量遞增試驗隊列的藥代動力學數據顯示半衰期約為60小時，模擬游離甲狀旁腺激素持續輸注的特性。甲狀旁腺激素半衰期顯著延長更能反映於健康人體內觀察到的甲狀旁腺激素生理水平，表示維持了正常的血鈣濃度、尿鈣排泄恢復正常、臨床高鈣血症及臨床低鈣血症有所減少且血清磷酸鹽濃度及骨轉換恢復正常。帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的上述持續輸注藥代動力學效果轉化為可預測的血清鈣反應，表明滴定給藥能使甲狀旁腺功能減退症患者恢復至正常血鈣範圍。詳情請參閱「業務－我們的內分泌藥物產品線－帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)－針對甲狀旁腺功能減退症基本病因的潛在同類最佳甲狀旁腺激素替代療法」。通過在生理範圍內提供穩定水平的甲狀旁腺激素，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)有潛力解決如甲狀旁腺激素(1-84)及甲狀旁腺激素(1-34)等短效甲狀旁腺激素分子的基本限制，並成為甲狀旁腺功能減退症的高度差異化療法。於2022年11月，EMA接受了帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的MAA申請。

下表列出了帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)與Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）的比較。與Natpara（甲狀旁腺激素(1-84)）相比，帕羅培特立帕肽(palopegteriparatide)的臨床效果更佳，半衰期更長且療效更好。

	帕羅培特立帕肽 (palopegteriparatide)	Natpara (甲狀旁腺激素(1-84))
劑型	- 未經修飾的甲狀旁腺激素 甲狀旁腺激素(1-84) (1-34)的前藥 - 將全天24小時的甲狀旁腺激素恢復至穩定生理水平	
臨床開發狀況	- 中國3期 - 向FDA提交NDA（以2023年4月30日為PDUFA目標行動日期）；向EMA提交MAA	- 獲FDA及EMA批准；美國隨後撤銷批准 - 中國無臨床活動

行業概覽

	帕羅培特立帕肽 (palopecteriparatide)	Natpara (甲狀旁腺激素(1-84))
半衰期	60小時	3小時
給藥	每日注射	每日注射
估計每名患者年均 治療成本	不適用	不適用
療效	91%的患者停止服用維生素D，並將鈣降至$\leq 500\text{mg}/\text{天}$ 76%的患者完全停止了維生素D和鈣的補充 - QoL*：SF-36較基線有所提高* - PCS*：44至51 - MCS*：44至52	43%的患者停止服用維生素D，並將鈣降至$\leq 500\text{mg}/\text{天}$ - QoL：SF-36較基線有所提高* - PCS：47至49 - MCS：50至52
適應症	處於開發階段的甲狀旁腺功能減退症療法	用於輔助鈣和維生素D控制甲狀旁腺功能減退症患者的低鈣血症

附註：

* QoL= 生存質量、SF-36= 36項健康調查簡表(SF-36)、PCS =軀體健康總評、MCS=精神健康總評

資料來源：文獻綜述、FDA、EMA、弗若斯特沙利文

中國甲狀旁腺功能減退症治療市場的主要驅動力

- 甲狀旁腺功能減退症的新興療法。如上所述，目前可用治療存在各種限制，包括併發症風險及減少高鈣血症、低鈣血症或高鈣尿症的情況發生的能力有限。另一方面，帕羅培特立帕肽(palopecteriparatide)作為甲狀旁腺功能減退症的新興療法可以通過每天24小時恢復甲狀旁腺激素生理穩定水平來解決甲狀旁腺功能減退症的根本病因，從而維持正常的血鈣濃度、尿鈣排泄恢復正常、臨床高鈣血症及臨床低鈣血症有所減少且血清磷酸鹽濃度及骨轉換恢復正常。帕羅培特立帕肽(palopecteriparatide)等新興療法一旦上市，有望促進市場規模增長。
- 患者群日益增加及疾病意識日益提升。甲狀腺癌早期篩查和診斷的提高，將有助於增加甲狀腺癌和甲狀腺切除術病例的患者群，從而將引發更多的甲狀旁腺功能減退症。此外，醫生及患者教育程度的不斷提高，預計將提高其知曉率及治療率，這將進一步支持中國甲狀旁腺功能減退症治療市場規模的增長。

行業概覽

- **利好政策。**中國政府一直致力於通過擴大醫療保險的覆蓋範圍來提高醫療服務的可及性和可負擔性。我們希望看到更多新藥被納入《國家醫保目錄》，這預計將推動該等新藥物的採用率，並最終帶動中國的甲狀旁腺功能減退症治療市場。

資料來源

我們委託弗若斯特沙利文對全球及中國內分泌藥物市場進行分析並編製報告。我們同意向弗若斯特沙利文支付總費用165,462美元。除另有說明外，本節所包含的所有數據及預測均摘自弗若斯特沙利文報告。弗若斯特沙利文是一家獨立的全球市場研究及諮詢公司，成立於1961年，總部設在美國。弗若斯特沙利文提供的服務包括對眾多行業進行市場評估、競爭基準測試以及戰略和市場規劃。

弗若斯特沙利文報告基於下列假設編寫：(i)於預測期內，中國的社會、經濟及政治環境將保持穩定，這將確保中國醫療保健行業的可持續及穩定發展；(ii)由於醫療保健的需求及供應不斷增加，中國醫療保健市場將按預期增長；及(iii)中國政府將繼續支持醫療改革。

於編寫及編製弗若斯特沙利文報告時，弗若斯特沙利文使用以下主要方法收集多個來源的數據及資料並加以核實，並將各受訪者的資料及意見與他人的資料及意見反覆核對：(i)二手研究，其涉及基於弗若斯特沙利文自身的研究數據庫審查已發佈的資料來源，包括國家統計數據、上市公司年報、行業報告及數據；及(ii)一手研究，其涉及對行業參與者的深入訪談。

弗若斯特沙利文的預測乃根據各種市場決定因素及其分配給市場的係數（表明其相對重要性）作出。市場決定因素指主觀假設及客觀因素，因此，預測數據可能與真實數據不一致。