

医学信息速递

Medical Information Express

《2023-2027年全球及中国免疫抑制剂市场数据深度分析与发展前景预测专题报告》解读

产品战略&医学与信息部
2024-3



目录

CONTENTS

01 前言

02 报告重点内容

- 免疫抑制剂行业国内外发展概述
- 2022-2023年中国免疫抑制剂行业市场数据深入分析
- 中国免疫抑制剂产业市场竞争格局分析
- 中国免疫抑制剂重点企业及代理商市场竞争力分析
- 2023-2027年中国免疫抑制剂产业与技术环境分析
- 2023-2027年中国免疫抑制剂发展趋势预测
- 全国城市、地区市场调查分析及监测数据分析



前言

1

免疫系统

2

免疫性疾病

3

免疫抑制剂



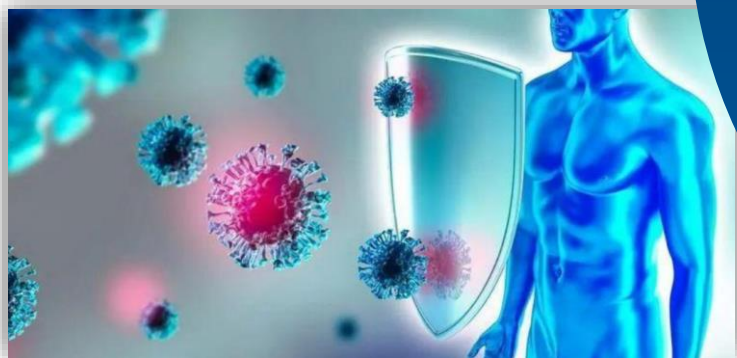
监视

识别并清除病变/癌变细胞



防御

消灭各种入侵的细菌/病毒



自稳

清理衰老细胞
稳定正常代谢



传递最有价值的医学信息

免疫性疾病：免疫调节失去平衡影响免疫应答引起的疾病

正常的免疫应答反应在抗感染、抗肿瘤以及抗器官移植排斥反应方面具有重要意义。



免疫性疾病的治疗策略：免疫抑制剂

免疫抑制剂是一种可以抑制与免疫反应有关细胞的增殖和功能的药物，能起到减轻人体异常免疫反应的作用。

免疫抑制剂分类及代表药物

01 糖皮质激素
泼尼松、甲泼尼松、地塞米松等

02 细胞增殖抑制剂
吗替麦考酚、硫唑嘌呤、咪唑立宾等

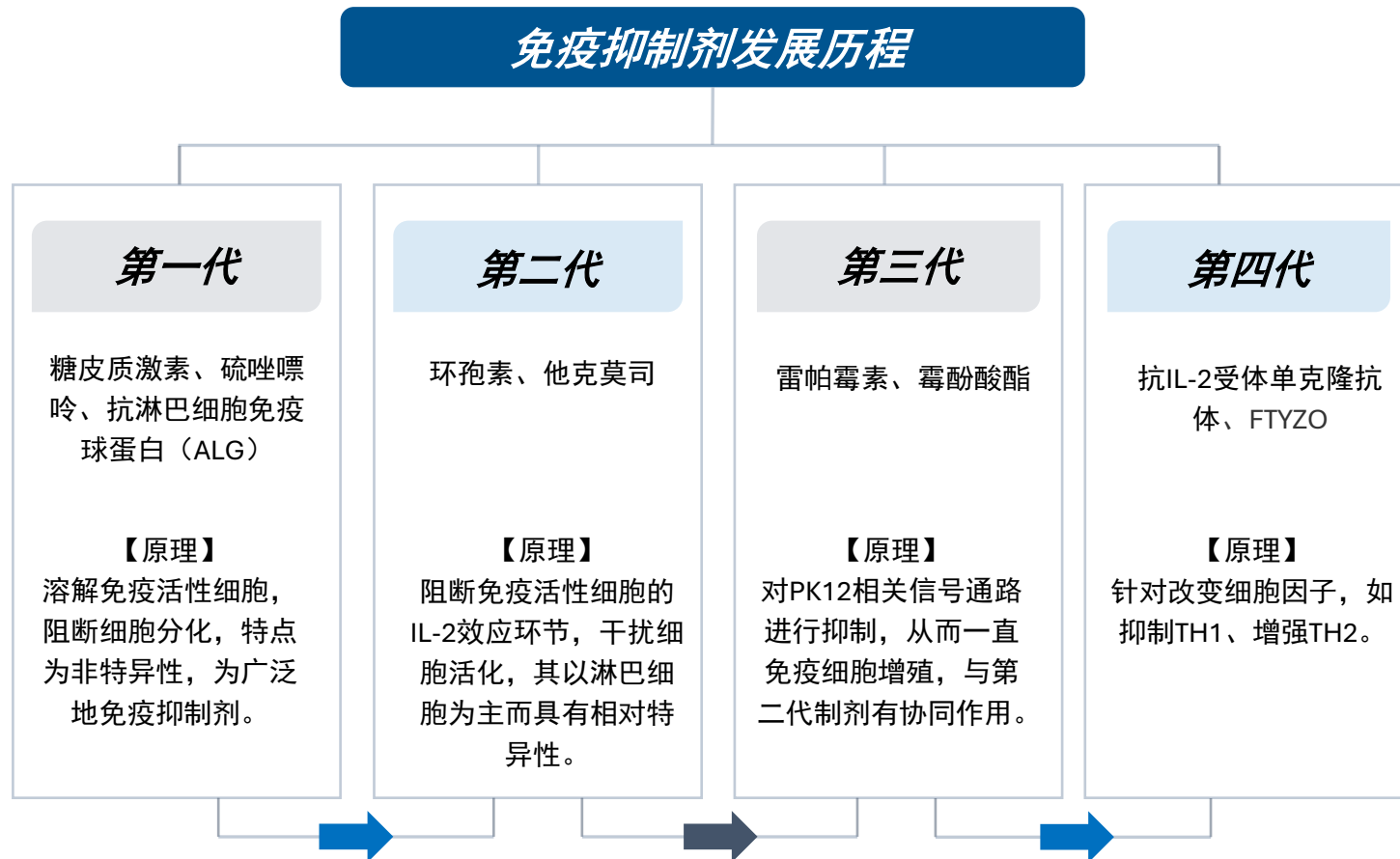
03 微生物代谢类
环孢素、他克莫司

04 生物制剂
阿达木单抗、利妥昔单抗、托珠单抗等

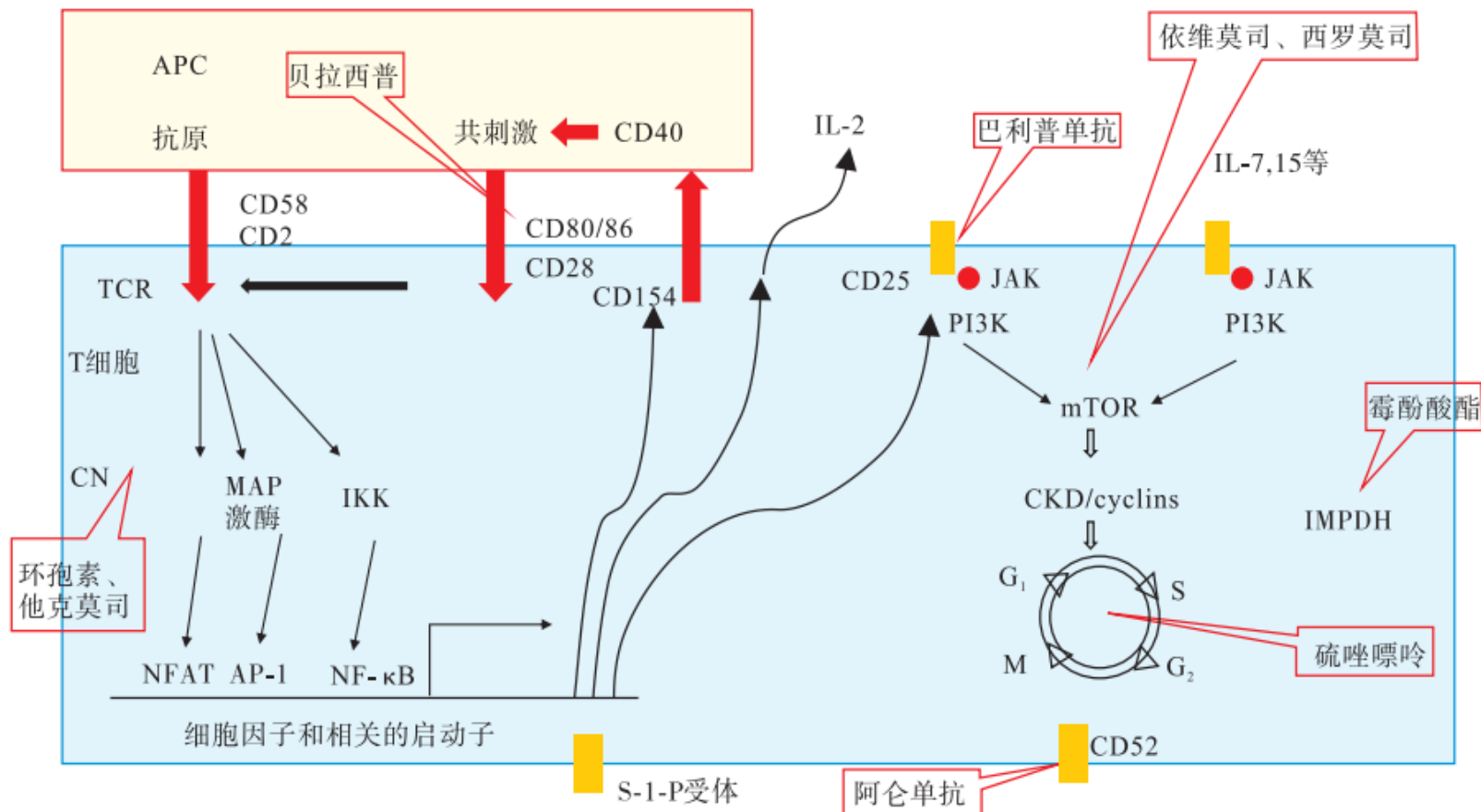
05 中药类
雷公藤

06 JAK抑制剂
托法替布、芦可替尼等

免疫抑制剂发展历程

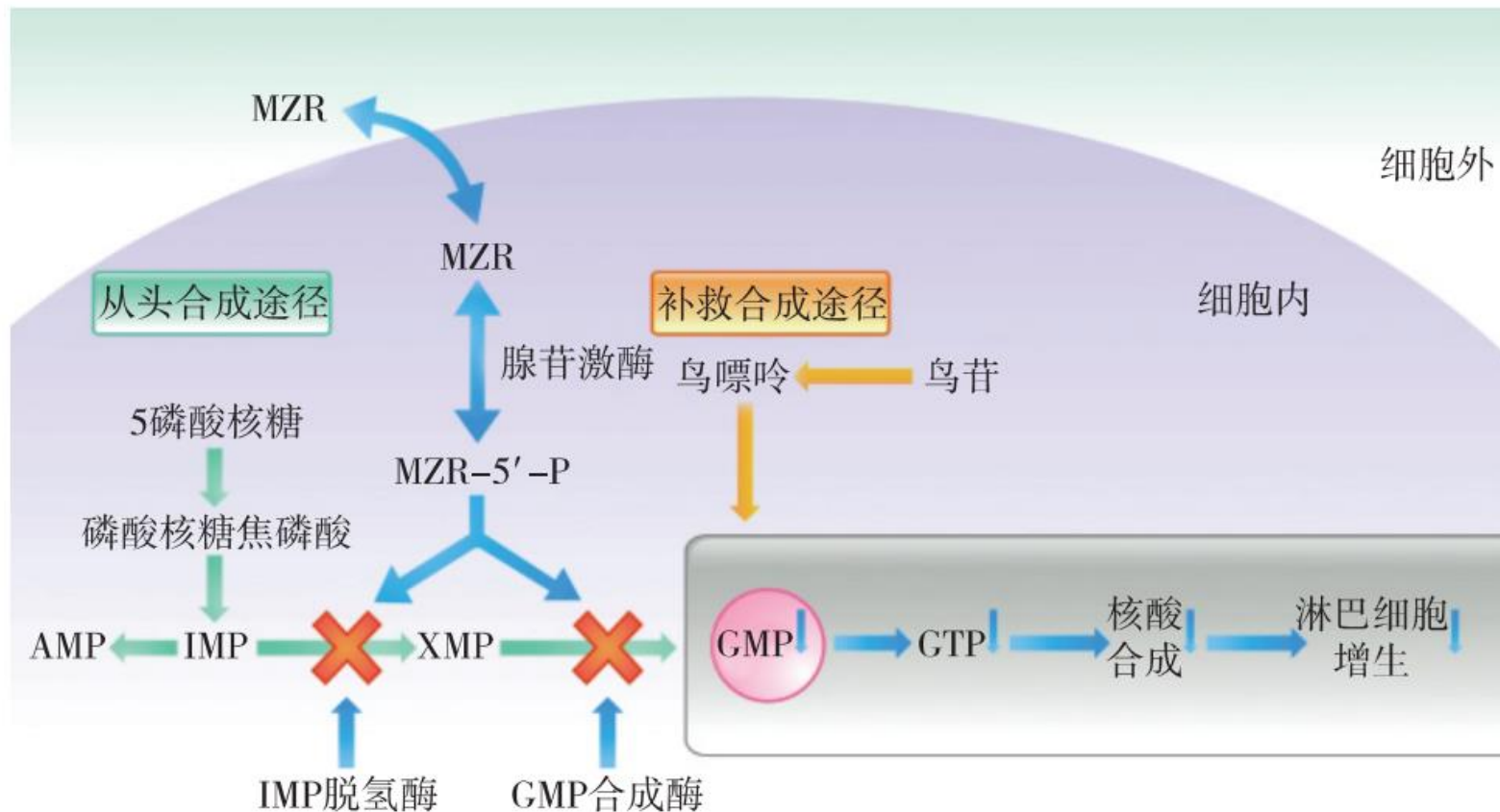


各类免疫抑制剂作用环节示意图



APC 为抗原提呈细胞；IL 为白细胞介素；TCR 为 T 细胞受体；JAK 为 Janus 激酶；PI3K 为磷脂酰肌醇-3- 激酶；mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；CN 为钙调磷酸酶；MAP 激酶为有丝分裂原活化蛋白激酶；IKK 为核因子-κB 激酶抑制剂；NFAT 为活化 T 细胞核因子；AP-1 为激活蛋白因子；CKD/cyclins 为周期蛋白依赖激酶；IMPDH 为次黄嘌呤核苷酸脱氢酶。

咪唑立宾作用机制示意图



- MZR通过特异性抑制淋巴细胞增生发挥免疫抑制作用。MZR利用细胞内、外的浓度差向细胞内移动，在细胞内被腺苷激酶磷酸化成为其活性形式——5'-磷酸MZR (MZR-5'-P)，后者是肌苷酸 (IMP) 脱氢酶和鸟苷酸 (GMP) 合成酶的竞争性抑制物，抑制GMP的从头合成。
- 因为增生期的淋巴细胞中GMP合成主要通过从头合成途径，而几乎不通过补救合成途径，所以MZR可特异性抑制淋巴细胞的增生。

MZR: 咪唑立宾; MZR-5'-P: 5'-磷酸MZR; AMP: 腺苷酸; IMP: 肌苷酸; XMP: 黄苷酸; GMP: 鸟苷酸; GTP: 三磷酸鸟苷酸; DNA: 脱氧核糖核酸



免疫抑制剂的临床应用

器官移植抗排斥反应治疗

肾脏移植、肝脏移植、肺移植、心脏移植、胰腺移植、小肠移植等

01



02

自身免疫性疾病治疗

系统性红斑狼疮、多发性硬化、银屑病、类风湿关节炎、强直性脊柱炎等



目录

CONTENTS

01 前言

02 报告重点内容

- 免疫抑制剂行业国内外发展概述
- 2022-2023年中国免疫抑制剂行业市场数据深入分析
- 中国免疫抑制剂产业市场竞争格局分析
- 中国免疫抑制剂重点企业及代理商市场竞争力分析
- 2023-2027年中国免疫抑制剂产业与技术环境分析
- 2023-2027年中国免疫抑制剂发展趋势预测
- 全国城市、地区市场调查分析及监测数据分析



PART01 免疫抑制剂行业国内外发展概述

1

全球免疫抑制剂行业
发展概况

2

中国免疫抑制剂行业
发展概况

3

细分领域

4

自免新药研发市场



全球免疫抑制剂行业发展概况

2022年全球免疫抑制剂市场规模达到271.4亿美元，同比增长12.5%，为增长速度最快的生物医药。

全球市场

主要生产商包括瑞士诺华集团（Novartis）、瑞士罗氏公司（Roche）、美国艾伯维公司（AbbVie）、美国艾尔建公司（Allergan）、美国辉瑞公司（Pfizer）、旭化成（AsahiKasei）等。

本土市场

主要参与者包括华润三九医药股份有限公司、华北制药股份有限公司、陕西康惠制药股份有限公司等。目前，我国免疫抑制剂企业以生产仿制药为主，外资及中外合资企业占据我国市场主导地位。



中国免疫抑制剂行业发展概况

市占率

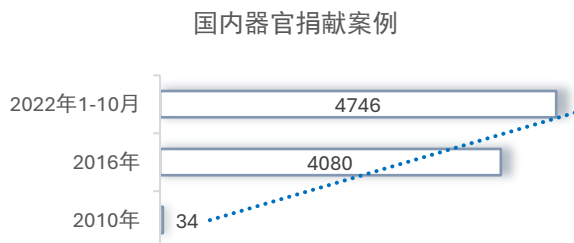
前三为他克莫司、吗替麦考酚酯及环孢素。其中，**我司产品咪唑立宾市占率也逐年上升。**

行业玩家

跨国原研药厂 → 国内厂家

主适应市场扩容

免疫抑制剂主要应用于器官移植前后的抗排异反应，行业空间和**器官移植手术数量**密切相关。器官移植的病人需要长期用药，患者依从性极高，器官移植手术市场的逐年增加势必带动免疫抑制剂药物销量的增长。



根据中国器官移植发展基金会公开数据，国内器官捐献案例逐年增长，连续五年居全球第二位。



传递最有价值的医学信息



中国免疫抑制剂行业发展概况

其他适应症市场前景

2017年医保目录取消了他克莫司和环孢素的部分适应症限制，昭示着免疫抑制剂药品在除器官移植之外的自身免疫类疾病方面存在一定的潜在市场前景。



移植术后免疫抑制剂首次纳入集采

- 2022年吗替麦考酚酯进入第七批国家集采，一举打破免疫抑制剂不进集采的幻想。华东医药的他克莫司胶囊等产品进入陆续过评阶段，环孢素相关产品也箭在弦上，短期内被纳入集采概率非常大。



细分领域市场

序号	药品名称	靶点	作用机制	适应症
1	环孢素	钙调磷酸酶	CsA主要通过选择性抑制T淋巴细胞活化而发挥免疫抑制作用。主要机制如下：（1）抑制淋巴细胞在抗原或分裂原刺激下的分化、增殖，阻断淋巴细胞生长周期使其停滞在G0期或G1期，使白细胞介素（IL）-2、干扰素（IFN）- γ 分泌抑制；（2）选择性作用于B淋巴细胞的某些亚群；（3）不仅阻断巨噬细胞中IL-2的释放，使其与细胞毒T淋巴细胞（CTL）的活力完全抑制，还通过抑制T淋巴细胞和促炎因子进而影响巨噬细胞产生和释放IL-1。	适用于预防肾、肝和心脏同种移植的器官排斥反应。
2	他克莫司	细胞内蛋白FKBP-12	他克莫司已被证实可以抑制T淋巴细胞活化，首先与细胞内蛋白FKBP-12结合，形成由他克莫司-FKBP-12、钙、钙调蛋白和钙调磷酸酶构成的复合物，从而抑制钙调磷酸酶的磷酸酶活性，阻止活化T细胞核转录因子（NF-AT）的去磷酸化和易位，NF-AT这种核成分会启动基因转录形成淋巴因子（例如IL-2， γ 干扰素）。他克莫司还可以抑制编码IL-3、IL-4、IL-5、GM-CSF和TNF-的基因的转录，所有这些因子都参与早期阶段的T细胞活化。此外，他克莫司可以抑制皮肤肥大细胞和嗜碱性粒细胞内已合成介质的释放，下调朗格罕细胞表面FC ϵ RI的表达。	适用于因潜在危险而不宜使用传统疗法、或对传统疗法反应不充分、或无法耐受传统疗法的中到重度特应性皮炎患者，作为短期或间歇性长期治疗。



序号	药品名称	靶点	作用机制	适应症
3	吗替麦考酚酯	次黄嘌呤核苷酸脱氢酶	MPA抑制T、B淋巴细胞，平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖。MPA是次黄嘌呤核苷酸脱氢酶（IMPDH）的非竞争性、可逆性抑制剂，而IMPDH是鸟嘌呤核苷酸合成的限速酶，抑制IMPDH便可导致鸟嘌呤核苷酸的耗竭，进而阻断DNA的合成。	预防器官移植排斥反应，自身免疫性疾病如天疱疮、大疱性类天疱疮、系统性红斑狼疮(SLE)、银屑病等。
4	硫唑嘌呤	干扰胞核内碱基配对	AZA 为嘌呤类抗代谢剂，干扰细胞分裂，抑制核酸生物合成，进而抑制活化的T、B 淋巴细胞的增殖。	预防器官移植免疫排斥反应，或作为风湿性疾病的辅助用药。
5	咪唑立宾	次黄嘌呤核苷酸脱氢酶、鸟嘌呤合成酶	MZR是一种嘌呤类似物，在细胞内通过腺苷激酶磷酸化形成有活性的5-磷酸MZR，后者是次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶和鸟苷酸合成酶的竞争性抑制剂，故MZR 能竞争性抑制嘌呤合成系统中的肌苷酸至鸟苷酸途径从而抑制核酸合成。	预防器官移植的排斥反应，也可用于系统性狼疮等自身免疫性疾病、肾病综合征等的治疗。
6	西罗莫司	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白酶	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）是一种多功能激酶，在淋巴细胞的共刺激活化和细胞周期中均存在，主要作用机制：与FKBP12相结合形成复合物（SRL-FKBP12-mTOR）能抑制钙依赖性和非钙依赖性的IL-2R后转导信号，以及由非淋巴性细胞因子如纤维母细胞生长因子、干细胞因子、血小板源性生长因子等所传递的增殖信号，从而阻断T淋巴细胞及其它细胞周期中由G1期至S期的进程，在转录水平上抑制蛋白质的合成。	用于接受肾移植的患者，预防器官排斥。



序号	药品名称	靶点	作用机制	适应症
7	甲氨蝶呤	叶酸还原酶	<p>甲氨蝶呤的主要作用机理是竞争性抑制叶酸还原酶。在DNA合成和细胞复制的过程中叶酸必须被此酶还原成四氢叶酸。甲氨蝶呤抑制叶酸的还原，并且干扰了组织细胞的复制。甲氨蝶呤是一种细胞周期特异性药物，它主要作用于DNA合成期的细胞。增殖活跃的组织如恶性肿瘤细胞、骨髓、胚胎细胞、皮肤上皮细胞、口腔和肠粘膜以及膀胱细胞通常对甲氨蝶呤作用更敏感。恶性肿瘤组织中的细胞增殖比大部分正常组织中的更快，因此甲氨蝶呤可以削弱恶性肿瘤的生长而不对正常组织产生非可逆性的损伤。</p>	<p>广谱抗肿瘤活性，可单独使用或与其他化疗药物联用。片剂适应症包括：1、各型急性白血病；2、头颈部癌、肺癌、各种软组织肉瘤、银屑病；3、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、睾丸癌。注射剂适应症包括：1、抗肿瘤治疗，单独使用；2、抗肿瘤治疗，联合使用；3、鞘内注射；4、大剂量治疗；5、银屑病化疗。</p>
8	阿普米司特	4型磷酸二酯酶 PDE4	<p>1、阿普米司特在炎症细胞中抑制PDE4酶； 2、抑制作用可提高细胞cAMP浓度； 3、最终，阿普米司特可间接调控炎症因子的产生，使抗炎症因子上升（IL-10等），促炎症因子（IL-2等）下降。</p>	<p>治疗符合接受光疗或系统治疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成人患者。</p>



序号	药品名称	靶点	作用机制	适应症
9	马昔腾坦	内皮素受体A及内皮素受体B	内皮素-1 (ET-1) 及其受体 (ETA和 ETB) 介导了多种不良效应, 如血管收缩、纤维化、增生、肥大和炎症, 在如肺动脉高压 (PAH) 等的疾病状态下, 可见局部 ET 系统的上调并参与了血管肥大和器官损伤。马昔腾坦为内皮素受体拮抗剂, 可阻止 ET-1 与 ETA和 ETB受体结合。在人肺动脉平滑肌细胞中, 马昔腾坦对 ET 受体有较高亲和力且可持久地结合。	肺动脉高压 (PAH, WHO分类1)
10	曲前列尼尔	前列腺素受体	1)可以有效模仿内源性前列环素, 与其受体结合, 提高胞浆内cAMP浓度, 抵抗TAX2增多引起的缩血管效应。有基础研究证实曲前列尼尔与DP1、EP2、IP前列腺素受体亲和力较高, 从而提高细胞内cAMP浓度, 舒张血管。(2)通过与IP受体结合, 作用于过氧化物酶体增殖体激活受体, 抑制细胞增殖。(3)通过降低血浆中肿瘤坏死因子(TNF)相关凋亡诱导配体水平来改善右心室收缩压以及右心室肥厚。(4)通过间充质干细胞分泌的血管内皮生长因子-A有效提高内皮集落形成细胞的增殖数量, 保护内皮功能。(5)可下调多种肺组织中的巨噬细胞、单核细胞和T淋巴细胞所分泌的炎症因子[如TNF- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6及干扰素 γ]以及趋化因子[单核细胞趋化因子(MCP)-1、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、人巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1]等以达到抗炎的目的。	肺动脉高压 (PAH, WHO分类1)



序号	药品名称	靶点	作用机制	适应症
11	来氟米特	二氢乳酸脱氢酶	LEF 具有抗增殖活性，能高效、特异、非竞争性抑制线粒体内二氢乳酸脱氢酶的活性，通过抑制嘧啶的全程生物合成，影响活化的淋巴细胞嘧啶合成，使T 淋巴细胞和B 淋巴细胞的增殖停止在G1 期，从而抑制淋巴细胞介导的细胞性和体液性免疫应答。	适用于成人类风湿关节炎，有改善病情作用；狼疮性肾炎。
12	阿达木单抗	TNF- α	阿达木单抗可以与TNF特异性结合，通过阻断TNF与p55和p75细胞表面TNF受体的相互作用从而消除其生物学功能。阿达木单抗还可以调节由TNF 介导或调控的生物学效应，包括改变对白细胞游走起到重要作用的粘附分子的水平（ELAM-1，VCAM-1 和ICAM-1，半数抑制浓度为0.1-0.2nM）。	类风湿关节炎；强直性脊柱炎；银屑病；克罗恩病
13	司库奇尤单抗	IL-17A	司库奇尤单抗是一种全人源IgG1单克隆抗体，能够选择性结合细胞因子-白细胞介素17A（IL-17A）并抑制其与 IL-17 受体的相互作用。IL-17A 是人体正常炎症和免疫应答过程中天然形成的细胞因子。司库奇尤单抗可抑制促炎细胞因子和趋化因子的释放。	银屑病、强直性脊柱炎



序号	药品名称	靶点	作用机制	适应症
14	乌司奴单抗	IL-12、IL-23	乌司奴单抗是一种人源化IgG1κ单克隆抗体，可与人白细胞介素IL-12和IL-23的p40蛋白亚单位以高亲和力特异性结合。IL-12和IL-23是天然产生的细胞因子，参与炎症和免疫应答过程，例如自然杀伤细胞的活化和CD4+T细胞的分化和激活。	成人斑块状银屑病、儿童斑块状银屑病、克罗恩病
15	托珠单抗	IL-6	托珠单抗是免疫球蛋白IgG1亚型的重组人源化抗人白介素6（IL-6）受体单克隆抗体。托珠单抗特异性结合可溶性及膜结合的IL-6受体（sIL-6R和mIL-6R），并抑制sIL-6R和mIL-6R介导的信号传导。IL-6是一个多功能细胞因子，由多种类型的细胞产生，其具有局部的旁分泌功能，可以调节全身的生理和病理过程，如诱导分泌免疫球蛋白，激活T细胞，诱导分泌肝脏急性反应蛋白及刺激红细胞生成。	类风湿关节炎、全身型幼年特发性关节炎
16	贝利尤单抗	B淋巴细胞刺激因子(BLyS)	贝利尤单抗是针对可溶性人B淋巴细胞刺激因子蛋白（BLyS，也称为BAFF和TNFSF13B）的特异性人IgG1λ单克隆抗体，可阻断可溶性BLyS与其B细胞上的受体结合发挥作用。贝利尤单抗可抑制B细胞（包括自体反应性B细胞）的存活，抑制B细胞分化为产免疫球蛋白浆细胞。	系统性红斑狼疮、活动性狼疮肾炎成人患者



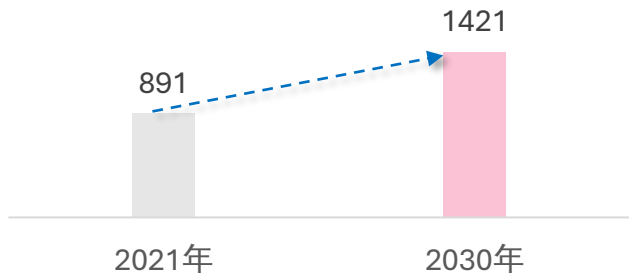
自免新药研发市场分析

自身免疫疾性病又被称为“不死的癌症”，自免疾病发病机制复杂，需长期用药，耐药性、依从性等问题比较普遍，常常需要更新换代，推动自身免疫疾病药物行业持续发展。

- 《柳叶刀》杂志数据显示，2019-2020 年全球约有7.6%~9.4%的人群患有各种类型的自免疫性疾病，且每年患病数量逐年递增。
- 庞大的患病人群催生免疫疾病治疗需求快速增长，用药方案逐步从化学制剂向生物制剂/新一代靶向药升级，潜在市场空间巨大。

数据显示，
预计到2030年全
球自身免疫性疾
病生物制剂市场
规模将增至1421
亿美元。

全球自免性疾病生物制剂市场规模（亿美元）



自免药物市场销售火热



	全球药品销售 TOP100自免药物	总销售额（亿美元）
2021	21	936
2022	22	974

诸多跨国制药巨头旗下的销售冠军也来自自免领域：
艾伯维Humira（阿达木单抗）、赛诺菲Dupixent（度普利尤单抗）、
罗氏Ocrevus（奥瑞珠单抗）、强生的Stelara（乌司奴单抗）等

当前，超千亿的市场吸引药企们纷纷布局，自免新药开发正在加速，不过不再局限于类风湿关节炎、炎症性肠病、银屑病等热门疾病，以及IL-4、IL-13、IL-17、IL-23、JAK等热门靶点，新一代靶点如IL-4R、TSLP、FcRn等为自免疾病带来疗效提升的同时，也带来了新一阶段的市场机会，正逐渐兴起。

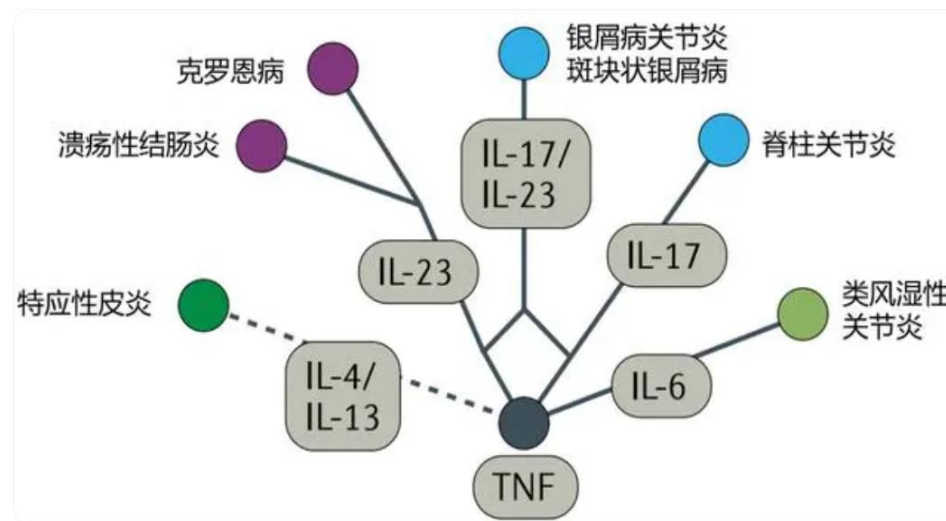


继续追逐修美乐建立的市场

纵使修美乐已获批16个适应症，成就超百亿美元年销售额，自身免疫药物治疗市场还远未被满足，全球自身免疫治疗市场在5年内会达到1400亿美元。在修美乐专利过期之后其他靶点药物将在自身免疫药物研发中如何前行？



自身免疫疾病相关主要靶点



RA之后，银屑病是目前自身免疫疾病治疗的第二大市场，随着对疾病机制的研究深入，白介素开始在多种自身免疫疾病中大放异彩。

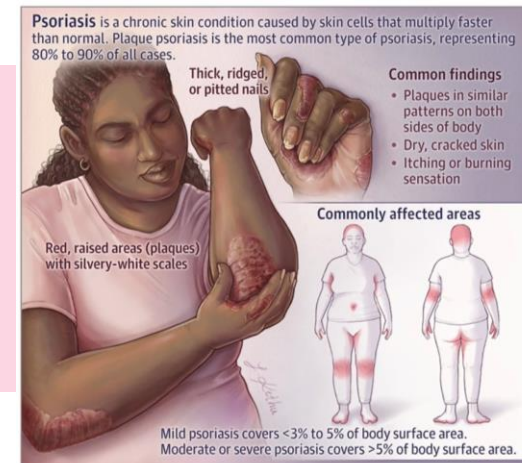
白介素在银屑病领域的应用

• 银屑病

俗称牛皮癣，是一种免疫介导的多基因遗传性皮肤病，累及全身。病程较长，易复发，甚至终生不愈。

临床表现为红斑、鳞屑为主，全身均可发病，以头皮、四肢伸侧较为常见。

适应性免疫系统过度激活被认为是银屑病发病机制的核心。多种免疫细胞分泌多种细胞因子，刺激角质形成细胞增殖，并使免疫细胞渗入病变皮肤，产生银屑病的各种症状。



银屑病市场已上市白介素类抑制剂：

生产厂家	药品名称	靶点
Johnson & Johnson	乌司奴单抗	IL12/23
	古塞库单抗	IL23
NOVARTIS	苏金单抗	IL17A
Lilly	伊珠单抗	IL17
abbvie	瑞莎珠单抗	IL23

头对头试验中
最晚进入市场的瑞莎珠单抗
疗效优于苏金单抗

	对银屑病患者评分	缓解率
传统TNF-α抑制剂	第12周PASI 75	50-70%
白介素类抑制剂	PASI 75	80%
瑞莎珠单抗 (IL23)	第52周PASI 90	90%

※ IL-23目前看上去是斑块状银屑病的主谋，IL-23浓度升高可以激活病理性Th17细胞，而对IL-17生理浓度调控皮肤角质形成细胞无影响，所以IL-23抑制剂目前看起来也许是更优的选择。



自身免疫追逐新靶点OX40

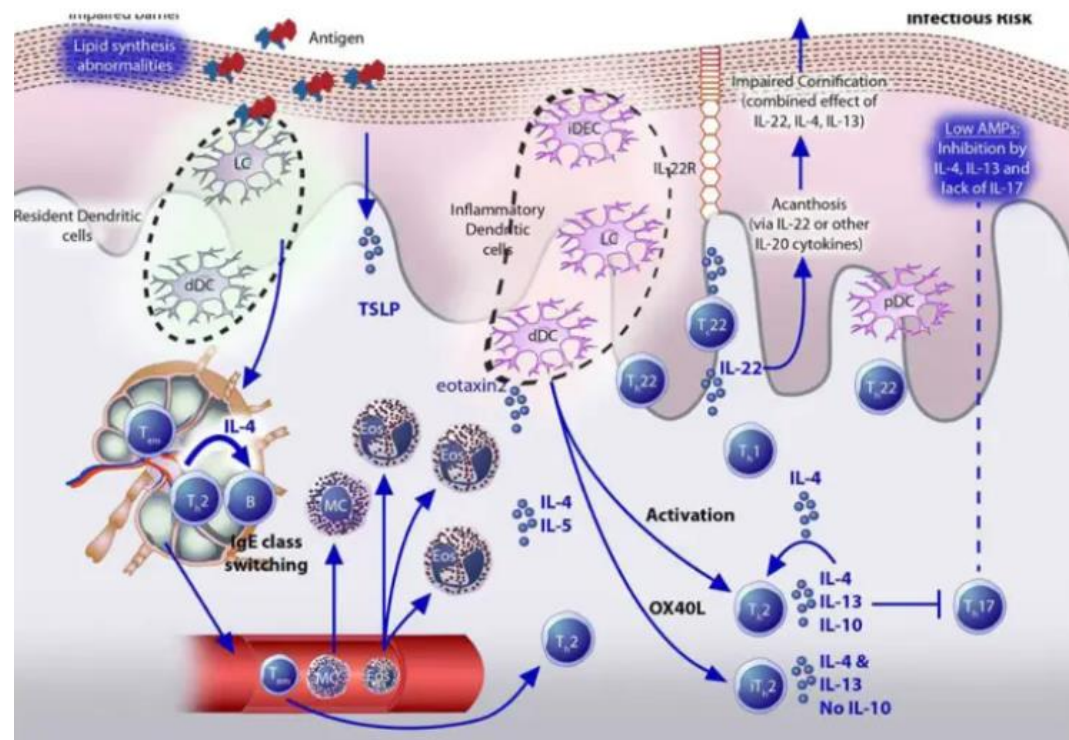
如果说TNF α 抑制剂是自免治疗市场靶向治疗的开拓者，白介类抗体或JAK抑制剂将这一市场继续扩宽，但目前主要还是基于白介素的机制，随着对疾病的研究增加，各大制药公司也在寻找可能带来变革的新靶点。

靶点介绍

- AD发病主要认为与Th2下游的IL-4/IL-13通路有关，但目前也发现其上游的胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）是皮肤表皮与先天性、适应性免疫激活相互作用的关键。
- 炎症反应通过激活未成熟树突细胞表达OX40L，进而与OX40结合，使得Th2产生应答。
- 同时，上皮细胞产生的IL-33也会正向调节TSLP-树突细胞-OX40 L轴，增强Th2的应答。

理论上抑制这条上游通路可能适用于更早期的治疗

生产厂家	在研OX40拮抗剂
安进与协和发酵麒麟	用于特应性皮炎的OX40抗体KHK4083
Ichnos Sciences	ISB 830
赛诺菲	KY1005



特应性皮炎的发病机制

行业目光转变：OX40激动剂 \rightarrow OX40阻断型抗体



自身免疫新兴疗法之FcRn拮抗剂

靶点介绍

IgG是已知能从母体转移至胎儿，使胎儿获得短期被动免疫能力的抗体。IgG的特异性转运是由FcRn所介导，FcRn能保护IgG和白蛋白在细胞内“不被降解”，并将其释放回血液循环中，起到增长IgG体内半衰期作用，参与IgG体内转运、维持和分布代谢过程中。

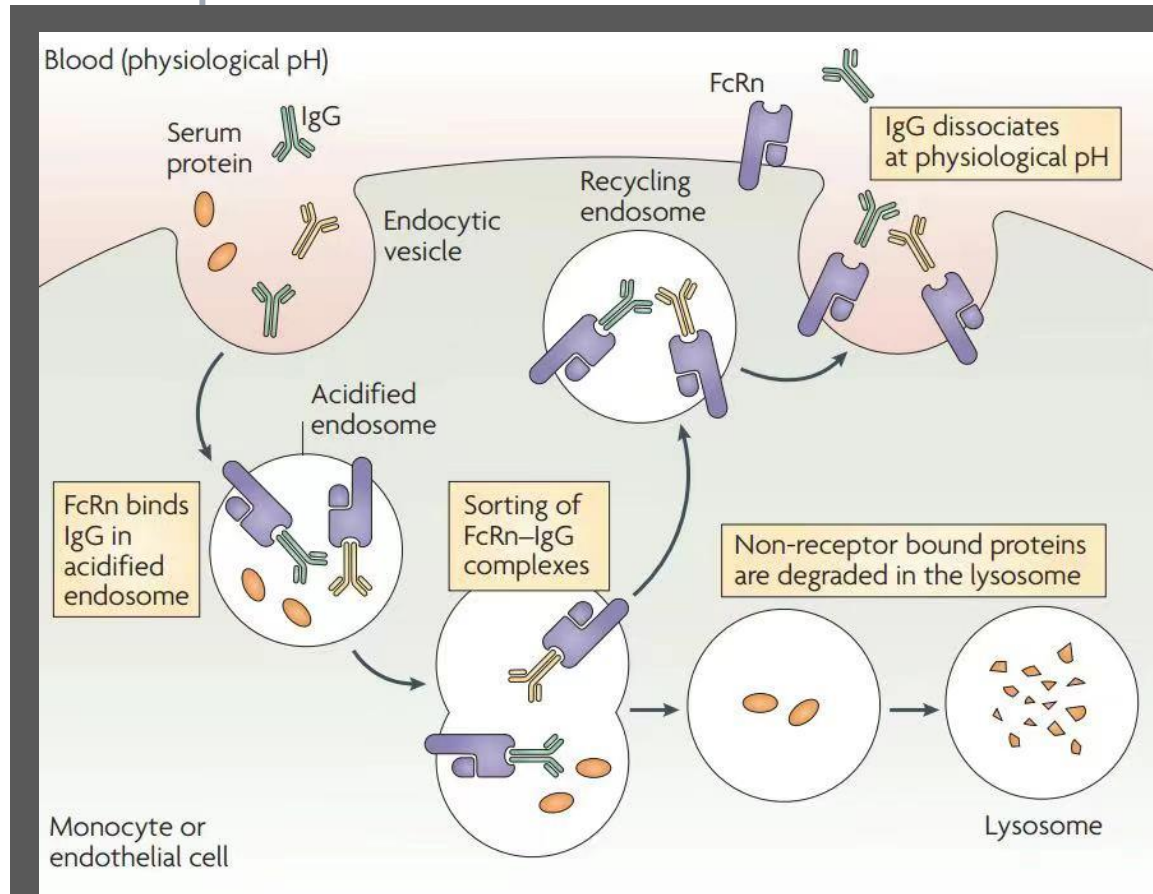
临床应用

- 由致病IgG抗体驱动导致的自身免疫性疾病，包括全身性重症肌无力（gMG）寻常型天疱疮（PV）、原发性免疫性血小板减少症（ITP）。

作用机制

- FcRn在全身中都有广泛表达，扮演着IgG循环并达到长效的角色，阻断FcRn则可以直接抑制浆B细胞的效应蛋白-IgG抗体。

靶向FcRn的药物，并不像其他常规靶点一样将FcRn作为治疗干预的直接靶点，而是利用其细胞药物传递的优势，被称为可将所有自身免疫性疾病一网打尽的“革命性疗法”，具备极高的潜力。



FcRn介导的IgG与血清白蛋白再循环示意图

PART02 2022-2023年中国免疫抑制剂行业市场数据深入分析

1

BTK抑制剂市场分析

2

国产BTK抑制剂是否能改写国际竞争格局

3

类风湿性关节炎药物



BTK抑制剂市场分析：国际竞争格局

• 伊布替尼

伊布替尼最早获批的BTK抑制剂用于治疗各种血液疾病、自身免疫相关疾病如干细胞移植、移植后的免疫抵抗以及关节炎等。作为全球首个上市的BTK抑制剂于2013年11月，伊布替尼获得美国FDA批准上市。伊布替尼上市第一年实现6.92亿美元销售额，上市第二年销售额达13.38亿美元，而到2021年全球销售收入已达96.83亿美元。



作为治疗B细胞淋巴瘤、炎症和自身免疫等疾病的重要治疗药物
全球已获批BTK抑制剂：

生产企业	中文通用名	审批机构	2021年财报数据 (亿美元)
Johnson & Johnson	伊布替尼	FDA、NMPA	97.77
AstraZeneca	阿卡替尼	FDA	12.38
小野薬品工業株式会社	替拉鲁替尼	-	-
BeiGene	泽布替尼	FDA、NMPA	2.17
INNOCARE 诺诚健华	奥布替尼	NMPA	2.14亿元

BTK抑制剂对恶性B细胞淋巴瘤疗效显著，但随着伊布替尼等BTK抑制剂的广泛应用，耐药问题也成为亟需解决的问题。未来进一步明确具体的BTK抑制剂耐药机制，通过换用非共价结合的新型BTK抑制剂、联合其他靶向药物、降解BTK蛋白，利用CAR-T疗法或重塑代谢等方式，可能有助于克服BTK抑制剂耐药，让恶性B细胞淋巴瘤患者再次获益。



BTK抑制剂市场分析：国内竞争格局



- 国内BTK抑制剂市场将形成进口药、国产创新药、国产仿制药同台竞争的局面。
- 泽布替尼成为全球首个且唯一在CLL/SLL中“头对头”对比伊布替尼，PFS方面达到优效性的BTK抑制剂。
- 奥布替尼于2021年12月纳入国家医保药品目录，2023上半年销售量2.17亿元，同比销量翻番。

中国三款BTK抑制剂均已纳入医保

生产厂家	通用名	时间	纳入适应症
 Johnson & Johnson	伊布替尼	2018年	慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）二线治疗和一线治疗、套细胞淋巴瘤（MCL）二线治疗以及华氏巨球蛋白血症（WM）二线治疗
 BeiGene	泽布替尼	2020年12月	MCL和CLL/SLL的二线治疗
		2021年12月	WM二线治疗症
 INNO CARE 诺诚健华	奥布替尼	2021年12月	MCL及CLL/SLL

经过医保降价，预计在未来进一步驱动产品的销售放量。

✓ 此外，国内当前已有10家企业布局伊布替尼仿制药。如此，后续的市场竞争格局究竟谁能拔得头筹，将成为一大悬念。



国产BTK抑制剂能否改写国际市场竞争格局



10月16日，国盛证券发布研究报告指出，泽布替尼有望成为本土创新药首个真正意义上的best-in-class，同时也是国药“出海”里程碑。

临床疗效

- 今年以来，美国FDA和欧洲EMA先后发布警示，提示应用第一代BTK抑制剂伊布替尼伴随的心血管风险，而考虑到一代BTK抑制剂的毒性，2023年V1版NCCN指南将伊布替尼在一线和二线CLL治疗推荐由“优先推荐”转移至“其他推荐”。

商业布局

- 泽布替尼目前已在全球28个市场中开展了35项试验，总入组受试者超过4,500人。
- 同时，泽布替尼已在美国、中国、欧盟、加拿大、澳大利亚等超过55个国家和地区获批。
- 其2021年总销售额2.18亿美元，同比增长423%，且主要来自美国市场，商业化价值已经得到证明。



类风湿性关节炎药物

我国类风湿关节炎（RA）的患病人数呈逐年递增趋势，2021年我国类风湿关节炎患者人数达510.6万人，较2020年增加了3.50万人，同比增长0.7%

传统合成改善病情抗风湿药物

- 治疗类风湿关节炎的经典药物，至今仍是“主力”，常见的包括甲氨蝶呤、柳氮磺嘧啶、来氟米特、硫唑嘌呤、羟氯喹、环孢素、霉酚酸酯、环磷酰胺等。



生物改善病情抗风湿药物

- 与传统抗风湿药物相比，生物制剂不仅能有效缓解病情，还能阻断疾病对关节的破坏，甚至可能修复受损的关节结构。
- 我国上市的生物原研药主要为两类：①TNF- α 拮抗剂（可溶性TNF- α 受体融合蛋白依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗）②是IL-6拮抗剂（托珠单抗）。



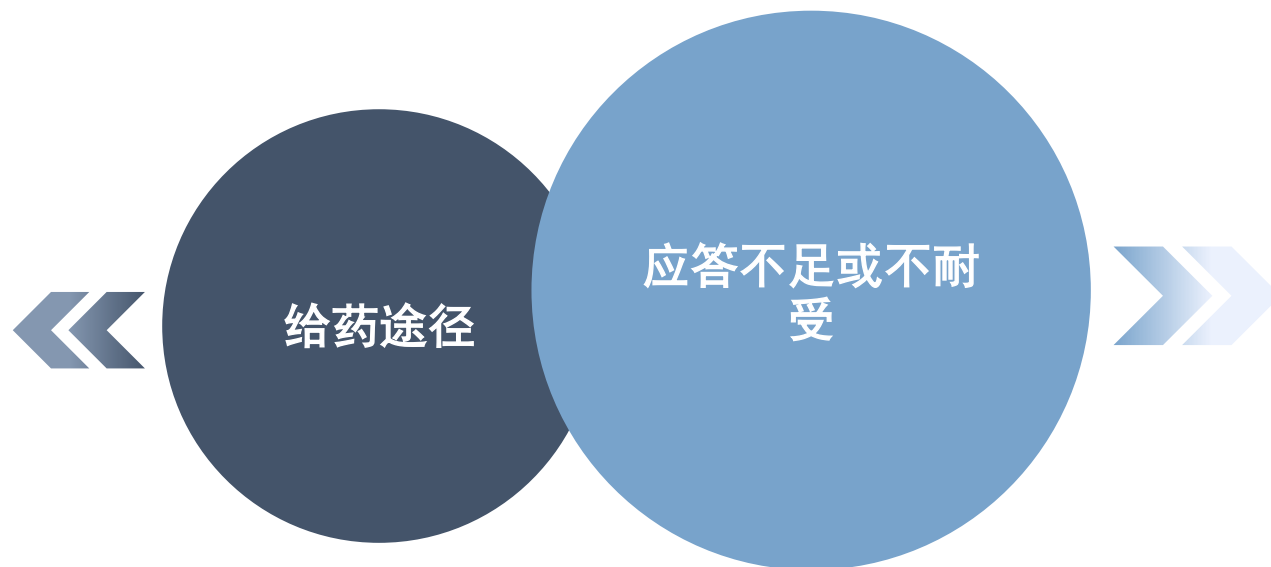
靶向合成改善病情抗风湿药物

- 新作用机制的抗风湿药物，代表药物包括已上市的JAK抑制剂如托法替布，以及在研的Syk、PDE4抑制剂等。
- JAK是目前RA药物市场增长的主要驱动力，我国已批准芦可替尼、托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼和阿布昔替尼5个药物用于免疫介导炎症性疾病的治疗。



类风湿性关节炎：现有治疗方案仍存在局限

- bDMARDs需要注射或输液，频繁的注射可能为患者带来不便与痛苦。调查显示，79%的类风湿性关节炎患者更喜欢口服药片而不是注射药物或输液。因此未来，
- 探索创新更有效、更适合患者的类风湿性关节炎药物及给药途径是行业可持续发展的关键。



- 在我国治疗类风湿性关节炎疾病的过程中，一般首先会联合应用1种消炎止痛药加1-3种慢作用抗风湿药物，如甲氨蝶呤、来氟米特、艾拉莫德，以控制病情的进展，防止骨质的破坏以及相关脏器的损害。虽然甲氨蝶呤仍是类风湿性关节炎治疗的基础药物，但存在着许多患者对甲氨蝶呤作为单一治疗或与DMARDs联合治疗时的应答不足或不耐受的现象。

PART03 中国免疫抑制剂产业市场竞争格局分析

1

免疫抑制剂产业
竞争现状分析

2

免疫抑制剂产业
集中度分析

3

免疫细胞疗法的
发展概况与趋势

4

CAR-T疗法



2023-2027年免疫抑制剂产业竞争现状分析

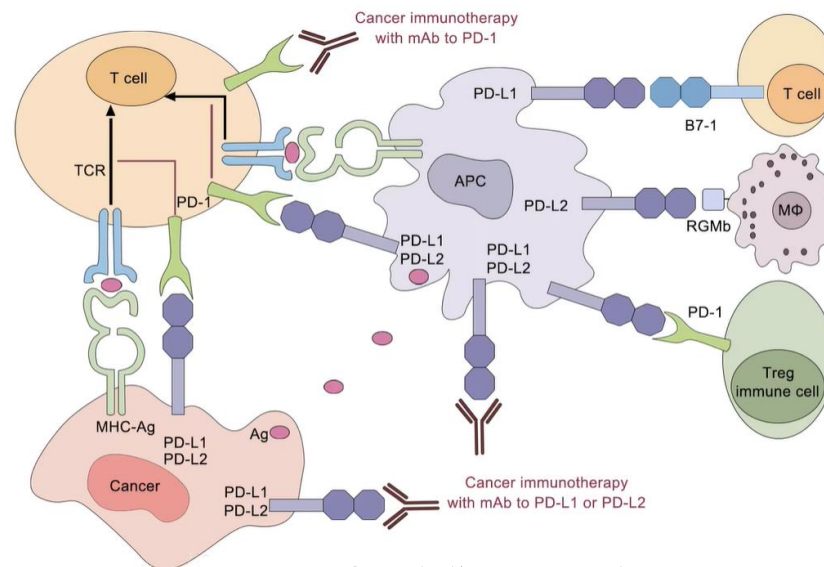
肿瘤免疫已成为一种革命性的癌症疗法，旨在通过刺激和激活患者自身的免疫系统来消灭癌细胞。

肿瘤免疫疗法主要类型

- 免疫检查点抑制剂
- 细胞疗法
- 治疗性癌症疫苗

免疫检查点抑制剂已成为过去十年中最成功的癌症疗法之一

其中PD-1/PD-L1抑制剂自其于2014年首次获批以来，前所未有的地扩大了适应症范围并扩展了市场。如今，PD-1/PD-L1抑制剂已获批广泛用于治疗全球范围内的多种癌症。2021年其全球销售额达到344亿美元。

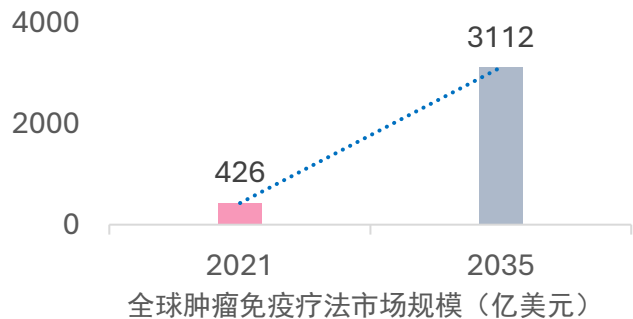


PD-1抑制剂作用机制示意图

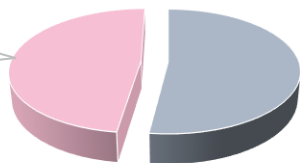
目前批准的肿瘤免疫疗法主要侧重于通过T细胞激活来刺激适应性免疫反应。然而，这些基于T细胞的免疫疗法有一定的局限性。近期研究显示，通过利用先天免疫以及先天免疫与适应性免疫之间的协同作用，能够克服当前免疫治疗的局限性。全球范围内尚无任何获批的先天免疫检查点靶向疗法，预示着一个规模巨大且尚未被挖掘的全球市场。

2023-2027年免疫抑制剂产业集中度分析

由于适应症的进一步扩展、以及不同联合用药策略以及新的免疫疗法的出现，尤其是靶向先天免疫检查点的免疫疗法的发展，预计肿瘤免疫疗法的可治疗患者群体和市场规模在不久的将来会迅速增长。



2035年全球肿瘤免疫疗法市场规模, 48%



2035年全球肿瘤市场总额 (亿美元)



2021年全球肿瘤免疫疗法市场规模

426亿美元

受癌症新发病例数量增加、病患存活率提高及治疗周期延长，以及免疫疗法发展的推动，预计在可预见未来将继续保持快速增长。



2035年全球肿瘤免疫疗法市场规模

3112亿美元

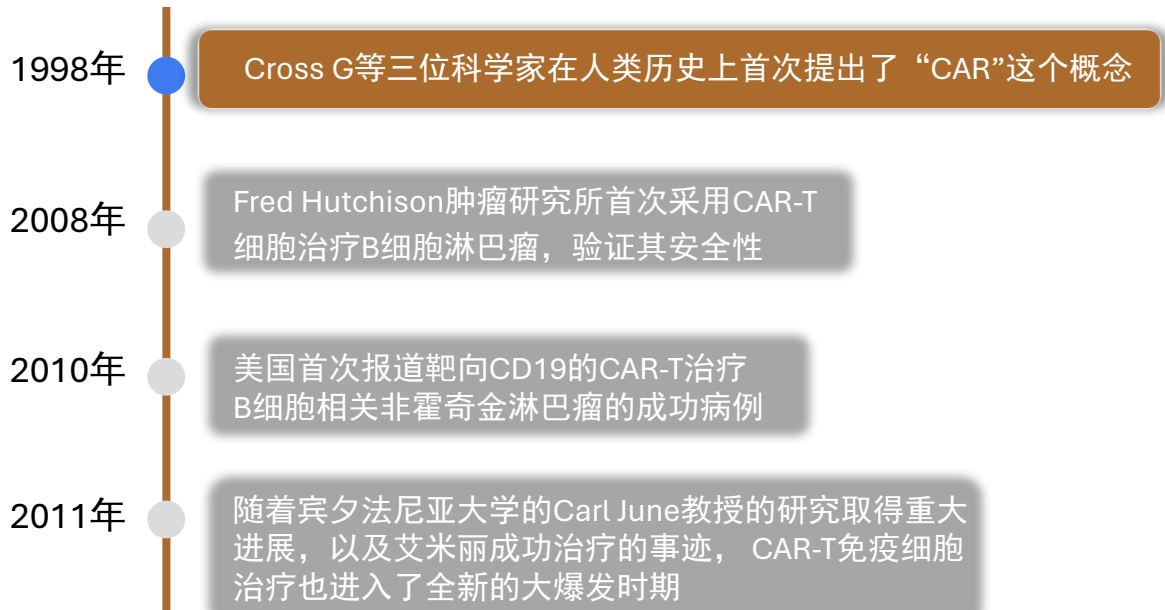
48%

占全球肿瘤市场总额

得益于新药的不断推出和患者负担能力的提高，中国肿瘤免疫疗法市场不断增长，预期增长速度将超过全球和美国市场。



免疫细胞疗法的发展概况与趋势



免疫细胞疗法

一种将免疫细胞注入患者体内以治疗癌症的免疫疗法，主要类型包括CAR-T、TCR转导T细胞、肿瘤浸润淋巴细胞和自然杀伤细胞疗法。经过一段时间的发展，CAR-T细胞疗法已成为免疫细胞治疗中的热点。

现已从第一代LAK细胞治疗发展到第六代CAR-T细胞治疗，涵盖非特异性细胞治疗（DC、NK、CIK、LAK）和特异性细胞治疗（CAR-Macrophages、CAR-NK、TIL、TCR-T、CAR-T）等手段，其抗原特异性和靶向性逐渐增强，杀伤性和持久性也随之增强。

细胞来源分类

自体细胞治疗

从患者自身外周血中分离免疫细胞或干细胞等再经过体外激活、扩增后回输入患者体内，修复正常细胞或直接杀死肿瘤细胞或者病毒感染细胞，调节和增强机体免疫功能。

异体细胞治疗

细胞来源于健康人体，当部分患者存在自身细胞活性不足、治疗效果不佳时，异体健康细胞可以弥补这一缺陷，但其也存在移植物抗宿主病（GVHD）、治疗效果有待验证和持久性等问题。

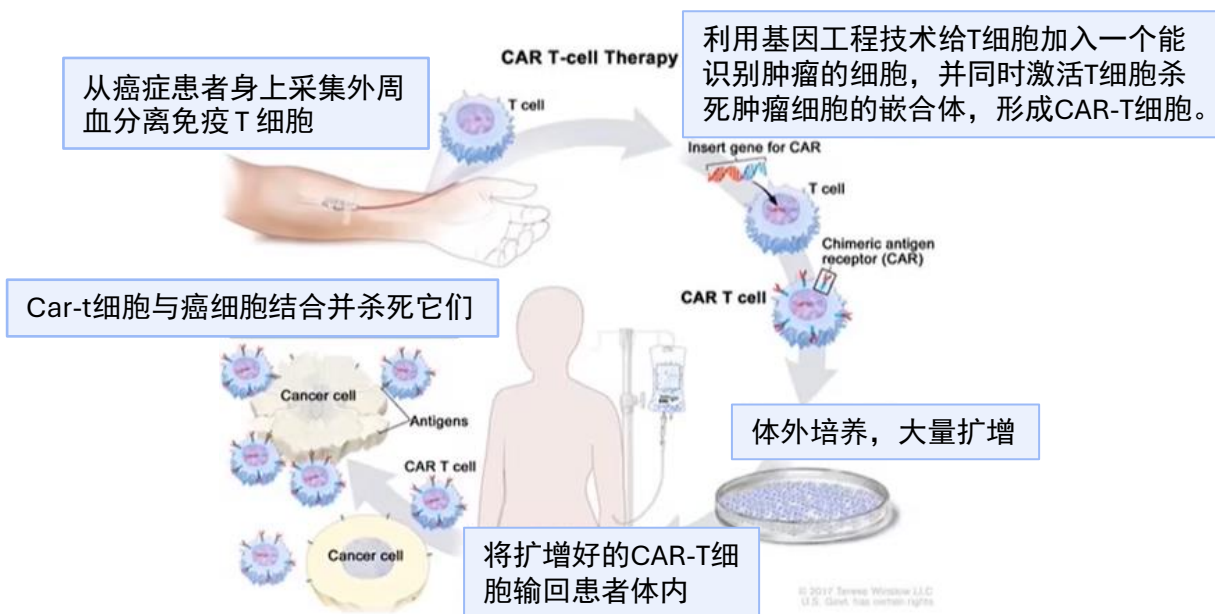


CAR-T疗法发展概况

• CAR-T疗法

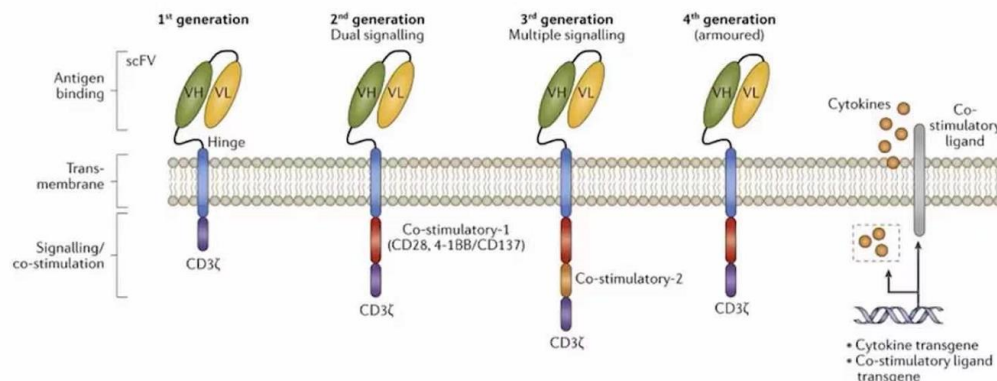
一种利用人体自身免疫细胞对抗癌症的创新性体外CGT疗法。该疗法利用慢病毒等作为递送载体，将治疗用基因序列转移到T细胞基因组，使得病人的T细胞能特异性识别并结合肿瘤细胞，随后通过释放穿孔素等因子杀伤肿瘤细胞，从而达到治疗的目的。该疗法还可形成记忆T细胞，为病人提供抗肿瘤的长效机制，有效延长了病人的生存率，甚至可能达到治愈的效果。

CAR-T制备过程



CAR-T技术迭代

- 第一代CAR-T增加了一个共刺激体后形成第二代CAR-T
- 第三代又在第二代基础上增加了一个共刺激体
- 第四代、第五代都是继续增加对下游基因的表达刺激



多发性骨髓瘤领域的CAR-T细胞疗法

• 多发性骨髓瘤 (MM)

第二大常见的血液癌症，归因于一种浆细胞恶性肿瘤，具体表现为突变浆细胞的增殖增加。目前有几种治疗方法被指定用于治疗MM患者，包括免疫调节药物、单克隆抗体、供体淋巴细胞输注和异基因干细胞移植。然而，复发难治性患者的治愈率和预后大多较差。



CAR-T细胞治疗，需要目标抗原在肿瘤细胞上的严格和选择性表达，以及它们在正常细胞上的非表达。

临床确定多种表达在MM异常浆细胞上的靶抗原

BCMA CAR-T cell	CD138-CAR-T cell
CD19-CAR-T cell	SLAMF7-CAR-T cell
Kappa (κ) light chain-CAR-T cell	Lewis Y-CAR-T cell
NY-ESO-1-CAR-T细胞	NKG2D-CAR-T cell
CD38-CAR-T cell	TACI-CAR-T cell
CD44v6-CAR-T cell	GPRC5D-CAR-T cell
CD56-CAR-T cell	Integrin-β7-CAR-T cell
CD70-CAR-T cell	CD299-CAR-T cell
CD1d-CAR-T cell	

CAR-T疗法充满未知的前景

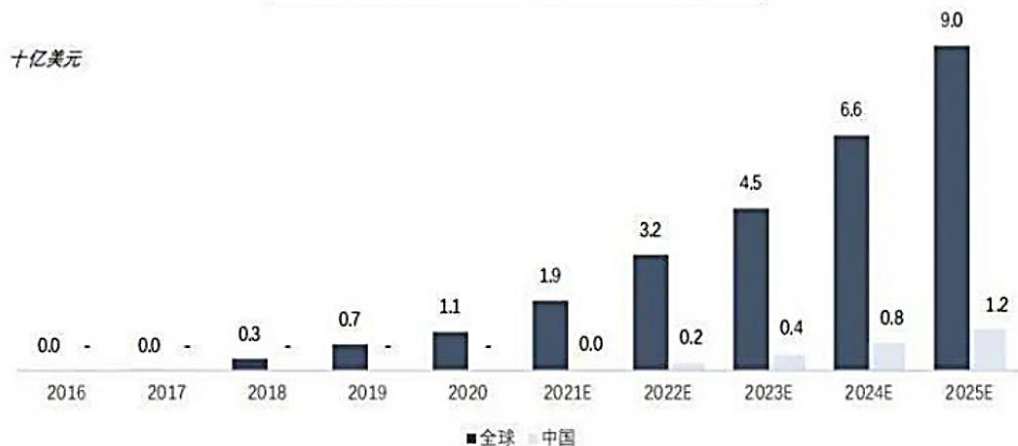
- CAR-T细胞疗法的出现为MM病例的治疗开辟了新领域。尽管在寻找合适的靶抗原方面存在困难，但MM对CAR-T细胞治疗显示出很有希望的反应。
- CAR-T细胞通过靶向多种靶点，可以在其他CAR-T细胞或治疗方法的作用下，成为治疗多发性骨髓瘤患者的利器。然而，为了识别易感的和特异性的靶抗原，修饰有效的CAR-T细胞，提高CARs的安全性，这将有助于CAR-T细胞对肿瘤细胞产生令人印象深刻的反应，进行相关的临床研究是至关重要的。



CAR-T疗法全球市场规模分析

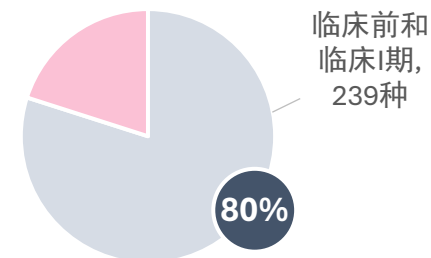
- ✓ 2017年，随着前两款CAR-T产品获得上市批准，全球CAR-T市场开始发展。从2017年的约0.1亿美元暴增到2020年的约11亿美元，预计未来五年将以53.0%的CAGR加速增长。国内2025年市场预计将增长到12亿美元。

CAR-T细胞疗法市场规模 复合年均增长率	全球	中国
2017-2020	336.5%	NA
2020-2025E	53.0%	NA



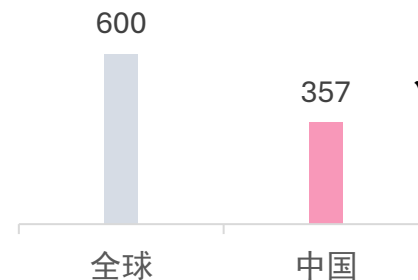
- ✓ 截至2021年4月16日，CAR-T细胞疗法共增加299种新药，比2020年同期增加了35%。

CAR-T细胞疗法新增药品数量



- ✓ 据Clinical Trials统计，截至2020年6月30日，中国以357项CAR-T细胞疗法的临床试验登记项目位居全球首位。

CAR-T细胞疗法
临床试验登记项目



- ✓ 随着传奇生物、永泰生物、药明巨诺及亘喜生物相继上市后，国内CAR-T细胞疗法竞争愈发激烈。

全球已上市CAR-T疗法产品






截止目前，全球已有8款CAR-T细胞疗法获批上市，主要用于淋巴瘤、多发性骨髓瘤治疗。

生产厂家	商品名	审批机构	上市时间	靶点	适应症
诺华	Kymriah	FDA	2017年8月	CD19	前体B细胞急性淋巴细胞白血病和复发、难治性
Kite Pharma	Yescarta	FDA	2017年10月	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤
吉利德	Tecartus	FDA	2020年7月	CD19	复发或难治性套细胞淋巴
BMS	Breyanzi	FDA	2021年2月	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤成年患者的治疗
BMS、Bluebird	Abecma	FDA	2021年3月	B细胞成熟抗原（BCMA）	复发性/难治性多发性骨髓瘤的成人患者
复星凯特	阿基仑赛	NMPA	2021年6月	CD19	成人复发难治性大B细胞淋巴瘤，包括弥漫性大B细胞淋巴瘤非特指型、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、高级别B细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的DLBCL的治疗
药明巨诺	瑞基奥仑赛	NMPA	2021年9月	CD19	经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大B细胞淋巴瘤
传奇生物	CARVYKTI	FDA	2022年2月	两种靶向B细胞成熟抗原（BCMA）单域抗体	复发或难治性多发性骨髓瘤



国内代表企业布局情况

据不完全统计，国内共有24家企业布局CAR-T疗法，除复星凯特和药明巨诺外，还有传奇生物、科济生物、西比曼生物、信达生物等。

生产企业	布局情况
	<ul style="list-style-type: none"> 正在开发多种技术平台，包括自体 and 异体嵌合抗原受体T细胞、T细胞受体（TCR-T）和基于自然杀伤（NK）细胞的免疫疗法。
	<ul style="list-style-type: none"> 正在开发10款为CAR-T细胞疗法，其中5款CAR-T细胞疗法已进入临床阶段。其中，CT053是一种针对BCMA的潜在同类最佳自体CAR-T候选产品，是科济药业的核心产品，拟用于治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）。目前，CT053已获FDA授予的再生医学先进疗法资格和孤儿药资格，及欧洲药品管理局授予的优先药物资格和孤儿药资格。此外，用于治疗实体瘤的CT041（）CLDN18.2 CAR-T为全球唯一靶向CLDN18.2的、且已获得美国食品药品监督管理局、中国国家药监局和加拿大卫生部IND批准、并正在进行临床试验研究的CAR-T细胞免疫治疗方法。
	<ul style="list-style-type: none"> 目前在研管线12个，涉及TCR T细胞疗法（I期临床1个，临床前1个）、CAR T细胞疗法和T细胞疗法（II期临床1个，I期临床1个，临床前1个），CAR T细胞疗法7个。目前进展最快的是T细胞疗法处于II期临床状态，适应症为直肠癌、胃癌、肺癌、肝癌和胶质瘤。
	<ul style="list-style-type: none"> 2021年9月，国家药监局批准了其靶向CD19自体CAR-T细胞免疫治疗产品relma-cel的新药上市申请，用于治疗患有r/r LBCL并已接受二线或以上系统疗法的成年患者。Relma-cel是中国首个按1类生物制品获批的CAR-T产品及全球第六个获批的CAR-T产品。
	<ul style="list-style-type: none"> 其GC012F是一款基于FasTCAR平台开发的双靶点自体CAR-T疗法候选产品。目前，该候选产品正在中国开展的多项由研究者发起的临床试验中评估其治疗MM以及B细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）的安全性和有效性。



CAR-T细胞疗法发展趋势：“现货”CAR-T

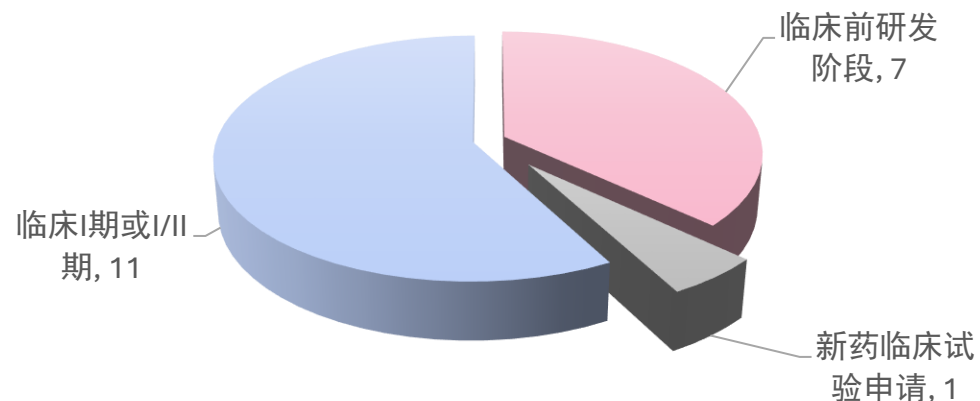
定义

目前，CAR-T细胞疗法属于自体细胞治疗，每种细胞只针对独立个体，细胞的生产、储存、回输、运输等过程均需不同的工艺设计导致该疗法成本奇高。而UCAR-T（通用型CAR-T疗法）具有工业化批量生产、周期短、成本低等优势，被称为现货CAR-T疗法，可同时用于实体瘤的治疗。

通用型CAR-T最热门的研发靶点仍然是CD19，其次则是BCMA，这是两个已经在自体CAR-T中证明有效效果的靶点，尤其是CD19靶点——目前已在美国上市的四款自体CAR-T产品都是靶向CD19。

热门靶点

通用型CAR-T产品研发阶段



- 中国目前已有335个进行中的CAR-T临床试验
- 包括19个通用型的CAR-T产品。
- 总体研发阶段仍在早期阶段
- 主要适应症为血液瘤



CAR-T治疗支付难题

目前CAR-T免疫细胞治疗定价均超百万，远超传统治疗收费标准。



医保

- 美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）同意将CAR-T疗法纳入医保报销，并提出按疗效付费的策略。此后，加拿大、英国、日本等也纷纷将CAR-T纳入医保，极大地推动CAR-T疗法的可及性。



商保

- 国内首个CAR-T产品获批不久后，以平安险为代表的商业保险宣布入场CAR-T细胞治疗领域。随后，多地惠民保以及众安保险、泰康保险等商业保险将CAR-T疗法纳入了报销范围。



CAR-T疗法面临的困难及挑战

目前发现可影响CAR-T细胞治疗疗效的几个关键因素

CAR-T细胞的制造

自体细胞和异体细胞来源



毒副作用管理

细胞因子释放综合征（CRS）和免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）

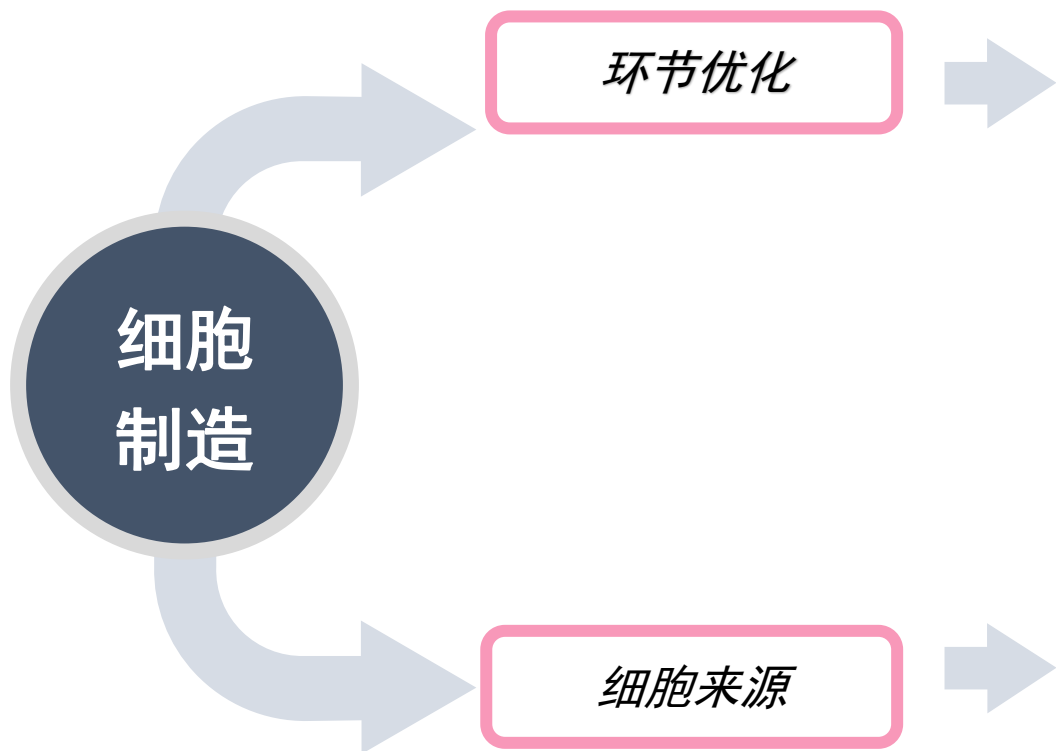


耐药复发

抗原阴性复发和抗原阳性复发



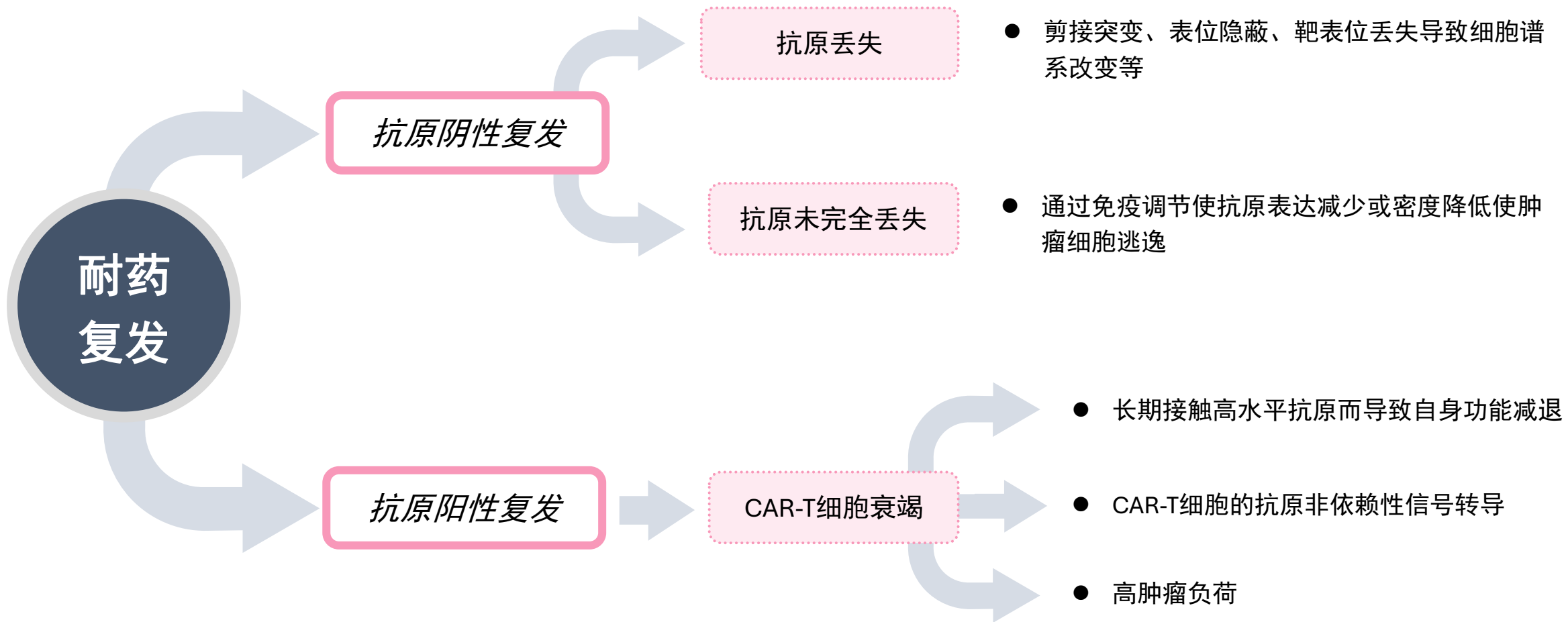
目前FDA批准的CAR-T细胞都是自体来源的，没有同种异体排斥和GVHD风险，但获取难度较大，且细胞质量往往得不到保障。



- 优化T细胞的获取、分离筛选、转导、培养扩增、起始T细胞表型选择等多个环节实现CAR-T细胞产品更高的临床疗效与更小的毒副作用。

- 早期临床研究证实了异基因移植后疾病复发的患者使用供体来源CAR-T细胞的可行性，其GVHD发生风险较低。

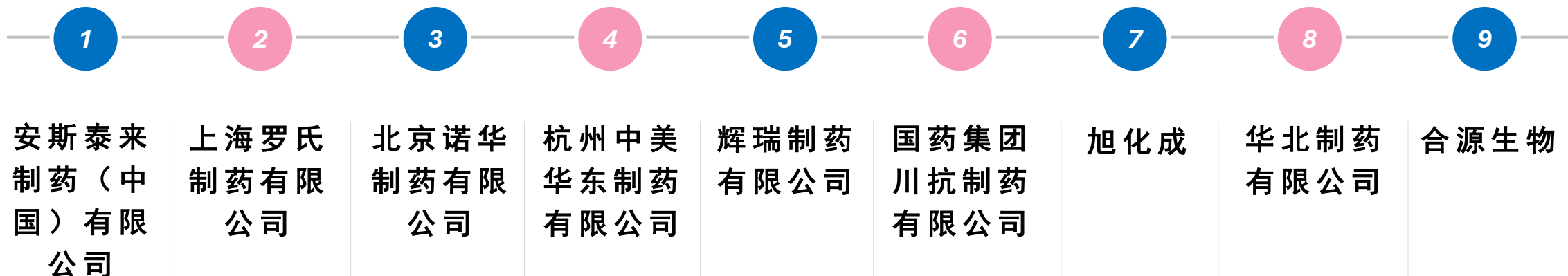
尽管CAR-T细胞治疗血液系统恶性肿瘤取得了巨大突破，但在接受CD19靶向CAR-T细胞治疗的患者中，**耐药复发比例高达30%~50%**，且大部分复发发生在治疗后12个月以内。



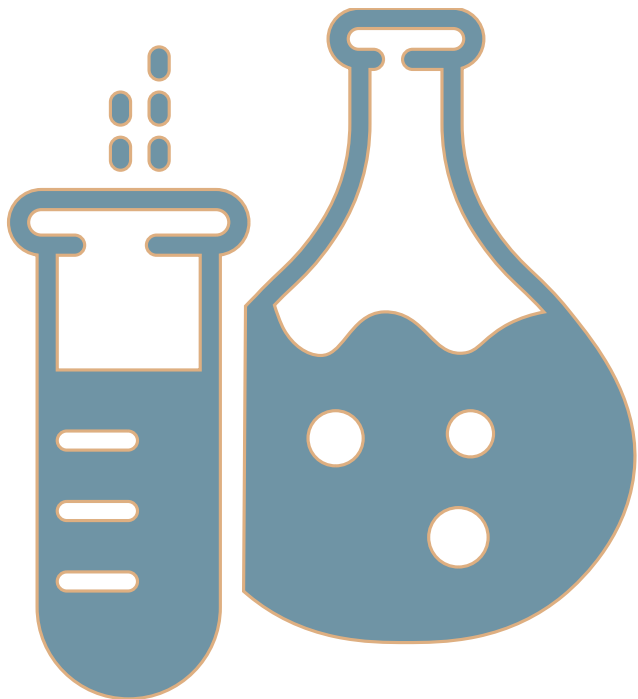
几乎所有接受CD19靶向CAR-T细胞治疗的患者都出现了不同程度的毒副作用，包括**细胞因子释放（CRS）**和**免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）**等，后者也称神经毒副作用。



PART04 中国免疫抑制剂重点企业及代理商市场竞争力分析



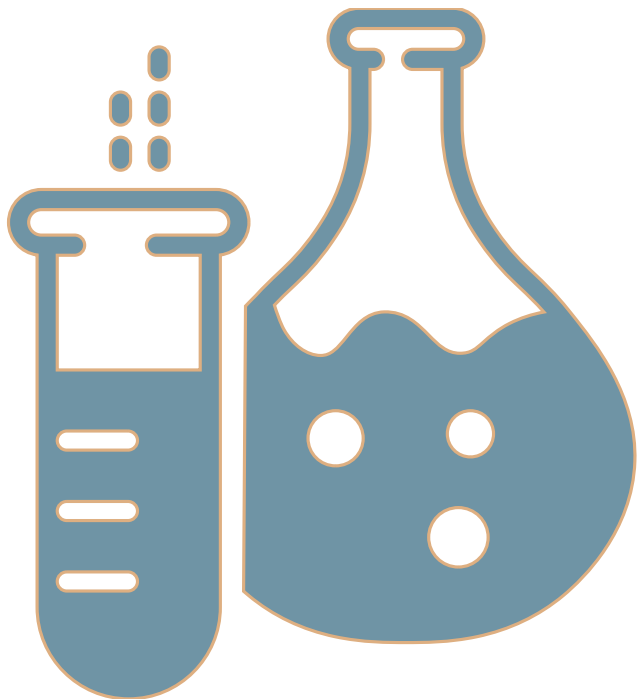
安斯泰来制药DGK ζ 抑制剂获批临床



- ▶ 安斯泰来多年来深耕移植免疫领域，先后上市了一系列药物，主要用于预防及治疗器官移植后的排斥反应，帮助数万名器官移植患者获得新生。
- ▶ 6月9日，CDE官网显示，安斯泰来ASP1570片获批临床，**用于局部晚期或转移性实体瘤患者**，这是国内首款获批临床的DGK ζ 抑制剂。
- ▶ ASP1570是一种新型DGK ζ 抑制剂，具有增强DAG下游信号通路的潜力，可以激活T细胞，而不受PD-1信号通路的影响，从而增强肿瘤杀伤作用。



罗氏制药与科济药业达成一项合作，评估AB011与PD-L1免疫检查点抑制剂联合治疗胃癌的效果

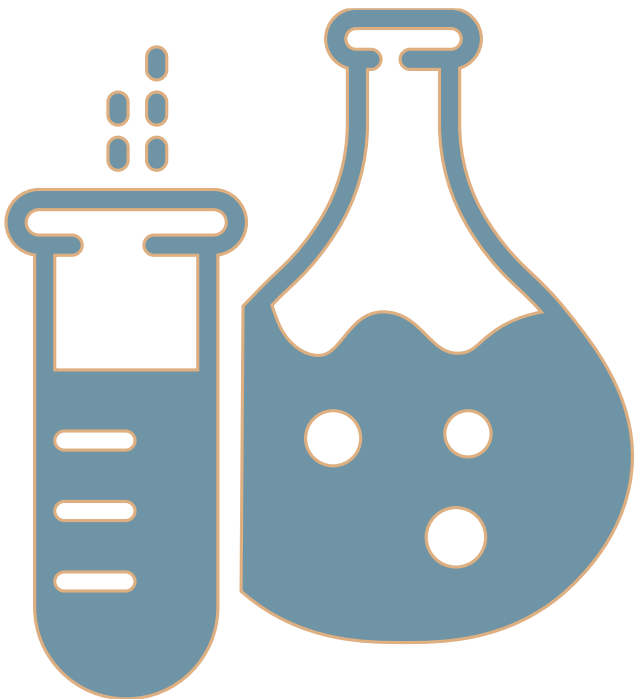


▶ 科济药业全球首个获批IND的人源化Claudin18.2（CLDN18.2）单克隆抗体产品AB011与罗氏PD-L1免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗（atezolizumab）及标准治疗化疗，开展联合用药治疗胃癌患者或者胃食管结合处癌患者的临床试验。

▶ AB011是一种人源化Claudin18.2单克隆抗体(mAb)产品，获得国家药品监督管理局（NMPA）的新药临床试验申请（IND）批准，用于治疗Claudin18.2阳性实体瘤。



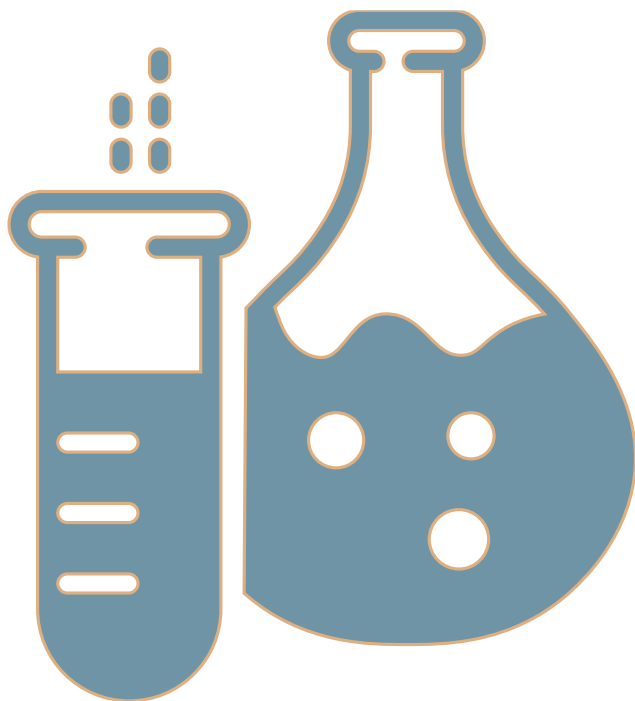
华东医药持续加码布局ADC赛道



- ▶ 由中美华东与美国合作方ImmunoGen,Inc. 合作开发的索米妥昔单抗注射液（商品名：ELAHERE）的上市许可申请获得受理。
- ▶ 索米妥昔单抗注射液是**全球首个获批的针对叶酸受体 α （FR α ，一种在卵巢癌中高表达的细胞表面蛋白）靶点的全球首创ADC药物。**
- ▶ 华东医药方面表示，今年7月，索米妥昔单抗注射液已被国家药品监督管理局药品审评中纳入优先审评品种名单，根据优先审评审批程序，ELAHERE上市许可申请的审评时限为130个工作日。



国药集团川抗制药有限公司



- ▶ 国药集团川抗制药有限公司是中国医药集团上海现代制药股份有限公司的子公司。
- ▶ 致力于生物免疫抑制剂及抗肿瘤治疗药品的生产。其中他克莫司、吗替麦考酚酯、环孢素、甘露聚糖肽、乌苯美司、盐酸格拉司琼等产品技术先进性处于全国前列。



诺华JAK抑制剂「芦可替尼」在中国获批新适应症

4月13日，诺华JAK抑制剂磷酸芦可替尼片获得了中国国家药监局（NMPA）批准，用于治疗对糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的12岁及以上急性GVHD患者。磷酸芦可替尼是一种强效JAK1/2抑制剂，通过下调JAK-STAT信号通路达到靶向治疗的目的。

“

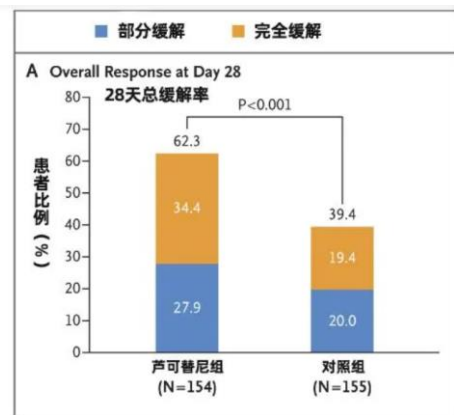
GVHD

- 芦可替尼本次在中国获批的新适应症为GVHD，这是异基因造血干细胞移植后的致命性并发症。
- GVHD一般可分为急性和慢性两种，急性GVHD发生率高达30%~60%，中度和重度急性GVHD患者伴随一系列并发症，从而影响其非复发死亡率。

传统治疗

- 糖皮质激素是目前海内外指南推荐的急性GVHD标准一线治疗方案，然而仍有约50%的患者无法获得持续性缓解。
- 接受传统治疗方案的激素难治性患者，6个月生存率仅约50%，超过2年的不足30%。

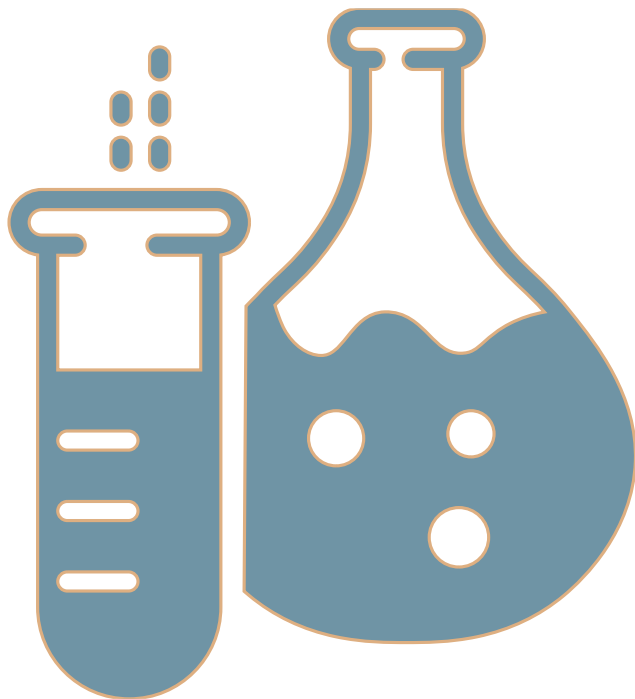
- 临床试验中，芦可替尼在针对激素难治性急性GVHD患者的3期试验中被证明优于最佳可及疗法。与BAT相比，芦可替尼可为激素难治性急性GVHD患者带来快速持久缓解，28天总缓解率62%，约为BAT组1.6倍，显著延长患者生存，中位总生存期为11.1月 vs BAT 6.5月；为患者带来更快的激素减停，更佳的生活质量。
- 基于循证医学证据支持，芦可替尼获美国国家综合癌症网络（NCCN）指南1类推荐，用于治疗激素难治性急性GVHD。



芦可替尼



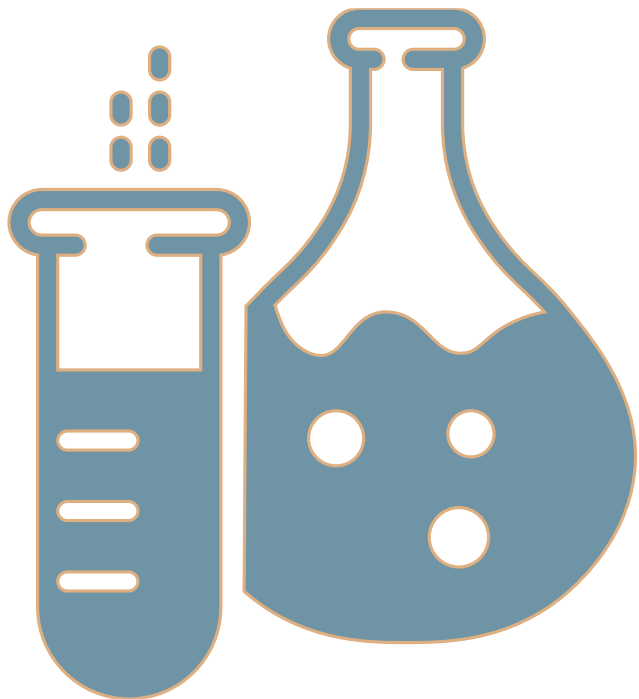
辉瑞JAK3抑制剂「利特昔替尼胶囊」在华获批上市



- ▶ 10月19日，药监局官网显示，辉瑞JAK3抑制剂甲苯磺酸利特昔替尼胶囊（乐复诺）已获批上市，用于适合接受系统性治疗的12岁及以上青少年和成人斑秃患者，包括全秃和普秃。
- ▶ 甲苯磺酸利特昔替尼是一种激酶抑制剂，能够不可逆地抑制JAK3和酪氨酸激酶家族。研究证明，利特昔替尼可阻断信号分子和免疫细胞活性，这些信号分子和免疫细胞被认为是导致斑秃的原因。
- ▶ 与第一代泛JAK抑制剂相比，利特昔替尼在降低毒性方面更有优势。



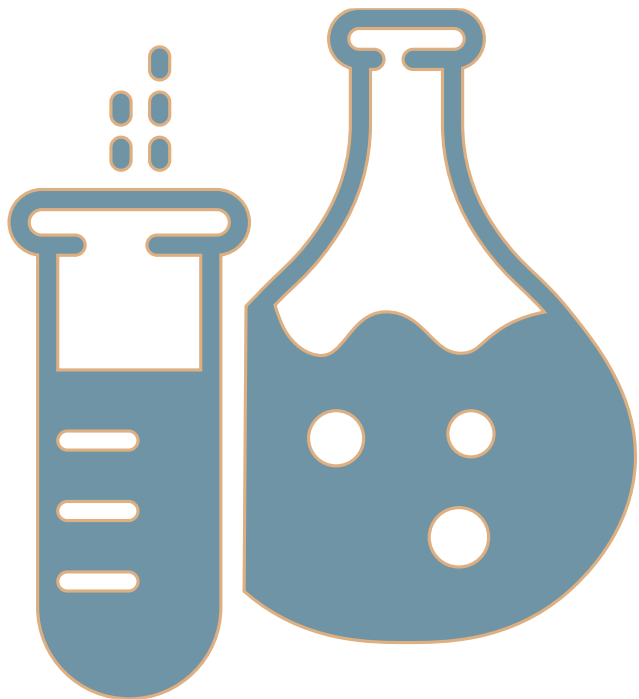
华北制药实现免疫抑制剂国产化



- ▶ 免疫抑制剂药品的国产化，使器官移植成本大幅下降。其中，华北制药功不可没。
- ▶ 截至目前，公司已拥有从原料药到制剂药全产业链免疫抑制剂产品4个，其中环孢素、西罗莫司制剂产品位居第二。
- ▶ 国内首仿药环孢素软胶囊“田可”，其2个规格2019年国内首批通过仿制药一致性评价。该厂另一免疫抑制剂产品吗替麦考酚酯分散片（商品名：美芬可）目前正在接受国家仿制药一致性评价审评。



合源生物获批国内首个CD19 CAR-T药物

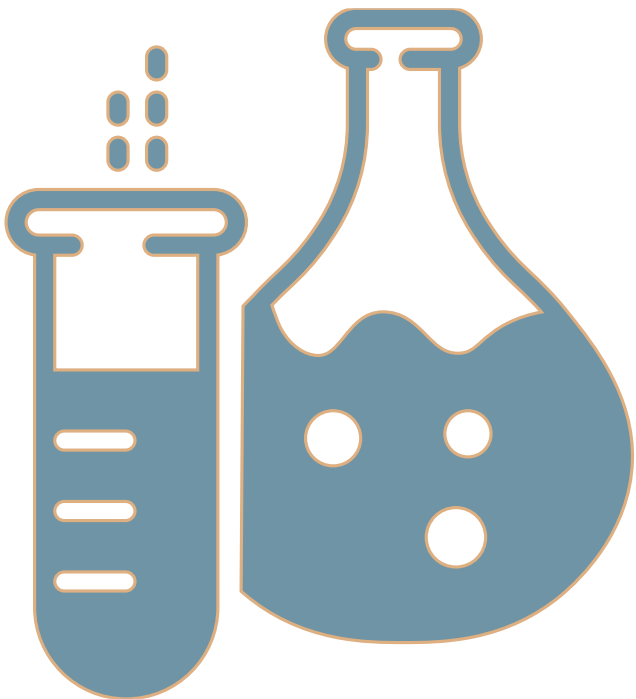


▶ 首个核心产品源瑞达®（纳基奥仑赛注射液，CNCT19）于2023年11月正式获国家药品监督管理局批准上市。该产品是中国白血病治疗领域首个CAR-T药物，也是中国全自主创新的首个CD19 CAR-T药物。

▶ 深度合作国家一流院所，构建了以CAR技术平台、iPSCs技术平台以及基因编辑技术平台等为核心的国际化新药研发体系，拥有覆盖血液肿瘤、实体肿瘤及自身免疫性疾病等疾病领域的10余种管线产品在研。



旭化成制药在中国的历史和现状



▶ 20世纪80年代从青霉素制造技术和抗生素原料药出口业务起步，90年代转向药品出口。

- Elcitonin[®], 治疗骨质疏松
- Exacin[®], 用于治疗传染病
- Bredinin[®], 肾移植后免疫抑制
- Eiril[®], 脑血管痉挛改善剂

} 销售及分销
通过当地合作伙伴

▶ 具有价格谈判和进口产品审批申请的经验。

▶ 具有在中国的开发经验:

- Flivas[®]
- 布雷迪宁[®]

✓ 根据现行ICH指南在中国完成扩大狼疮肾炎和肾病综合征适应症的临床试验



PART05 2023-2027年中国免疫抑制剂产业与技术环境分析

1

创新药出海：首
个国产PD-1单抗
在美获批

2

国产CAR-T产品
获批，细胞免疫
疗法升温

3

Medeor 细胞疗
法帮助肾移植患
者减少免疫抑制
剂药物的使用

4

恒瑞医药子公司
免疫抑制剂获药
品注册证



创新药出海：首个国产PD-1单抗在美获批

10月28日，中国创新药产业抵达了一个新里程碑，国内某创新药龙头的PD-1药物特瑞普利单抗获FDA批准上市，获批适应症为鼻咽癌领域。这是我国首个获得FDA批准上市的自主研发和生产的创新生物药。

PD-1单抗市场空间广阔，据Research and Markets预测，随适应症不断获批和新药上市持续加速，未来全球PD-1/PD-L1销量将保持23.4%年复合增长率，至2025年达到500亿美元。



又一款国产CAR-T产品获批，细胞免疫疗法升温

11月8日，据国家药监局官网信息，合源生物递交的CAR-T产品纳基奥仑赛注射液（CNCT19细胞注射液）的新药上市申请（NDA）已获得正式批准，用于治疗成人复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病（r/r B-ALL），成为国内首款获批上市的用于治疗急淋白血病的CAR-T产品。

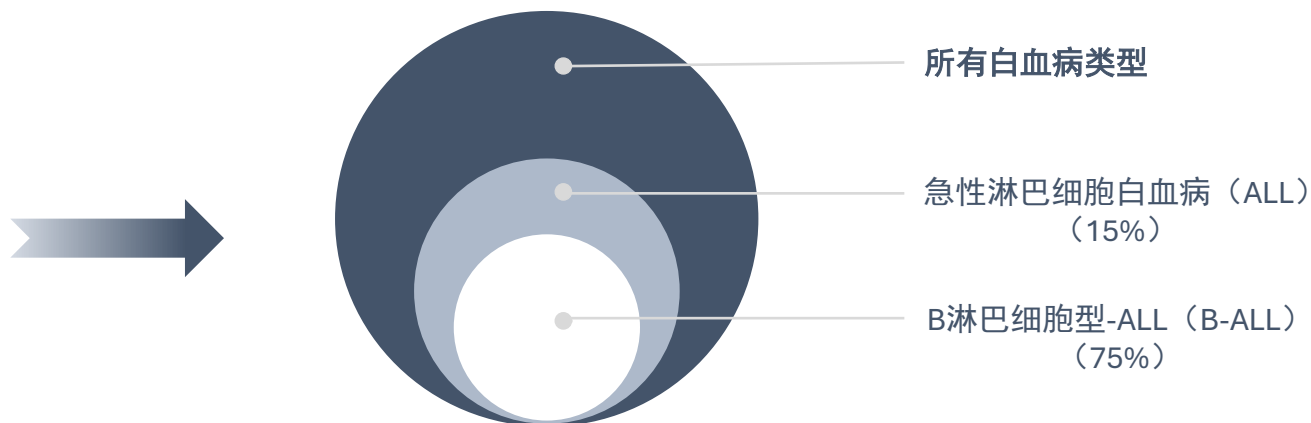
“

白血病

- 白血病是最常见的血液肿瘤之一，中国白血病发病率约为每年6.21/10万，美国白血病年发病率约为12.9/10万。
- 成人B-ALL初治后复发率高，约60%-70%的患者会进展到复发或难治阶段（r/r B-ALL）
- 成人r/r B-ALL患者预后极差，严重危及生命，临床缺乏有效治疗手段，生存期仅2-6个月，近30年生存无显著改善，存在巨大的未被满足的临床需求。

随着纳基奥仑赛注射液的上市，目前国内已获批的CAR-T产品达到四款

获批企业	上市时间	通用名	适应症
复星医药合营公司 复星凯特	2021年6月	阿基仑赛注射液	淋巴瘤
药明巨诺	2021年9月	瑞基奥仑赛注射液	淋巴瘤
信达生物与驯鹿生物	2023年7月	伊基奥仑赛注射液	复发或难治性多发骨髓瘤（R/R MM）成人患者



Medeor 细胞疗法预防肾移植风险Ⅲ期临床积极

Medeor Therapeutics 的肾移植细胞疗法将活体捐赠者的细胞与受体的细胞相结合，使第三阶段关键试验中超过一半的研究参与者能够在两年内不使用免疫抑制剂。

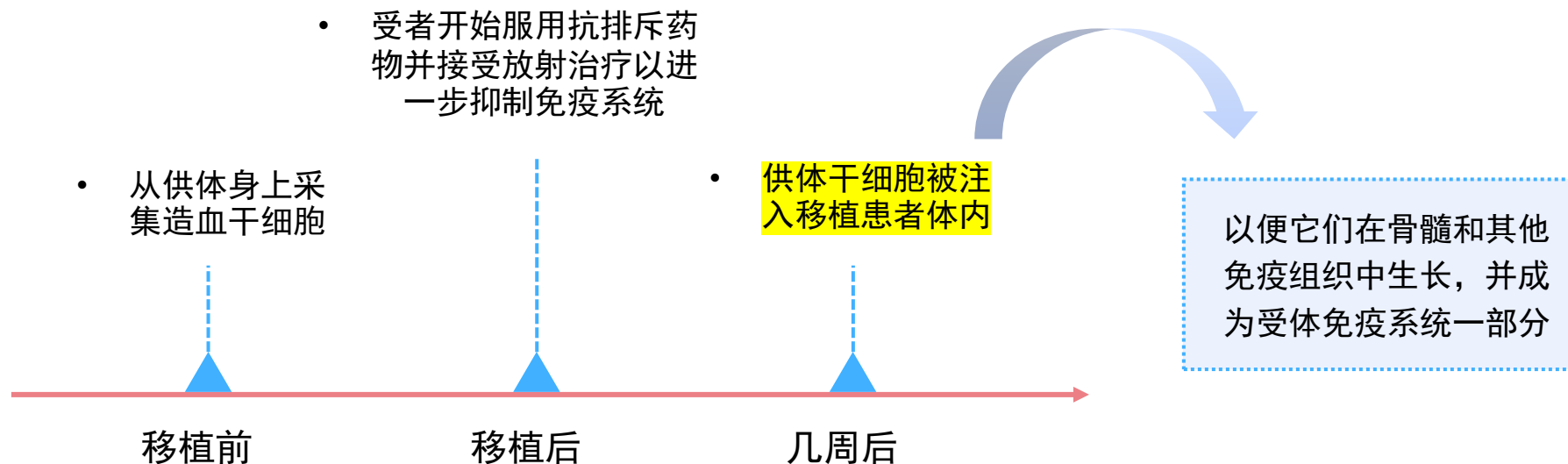
• MDR-101

一种单剂量细胞疗法，使用活体肾捐赠者的血液制成。目标是通过诱导供体特异性免疫耐受来帮助身体适应新器官并防止肾脏排斥。

这项针对20名活体肾移植受者的小型研究发现：

- 12名患者（63%）两年内不服用免疫抑制剂
- 4名患者研究结束后不到6个月不再服用免疫抑制剂
- 3名患者试验期间恢复使用免疫抑制剂
- 1名患者退出研究

当输注供体干细胞后，肾接受者的血液中残留低水平的供体血细胞时，就会发生混合嵌合的过程。



恒瑞医药子公司免疫抑制剂获药品注册证

7月1日，恒瑞医药发布公告称子公司成都盛迪医药有限公司收到国家药品监督管理局核准签发的关于他克莫司缓释胶囊的《药品注册证书》。

据悉，他克莫司缓释胶囊由安斯泰来研发，2007年4月在丹麦、拉脱维亚、荷兰和捷克共和国获批，随后在欧洲其他国家批准上市，商品名为Advagraf®。2008年7月在日本获批，商品名为Graceptor®。2013年7月在美国获批，商品名为AstagrafXL®。

目前除恒瑞医药外，国内尚无他克莫司缓释胶囊仿制药获批上市。



PART06 2023-2027年中国免疫抑制剂发展趋势预测

1

最新全球Top10
制药企业分析

2

全球肿瘤、自免
两大赛道的趋势

3

创新免疫疗法一
年回顾及5大趋
势展望



全球TOP10制药企业分析

全球TOP10药企2023半年报陆续出炉，从管线布局来看，肿瘤、自身免疫仍最受重视的前两大赛道，也是市场规模最大、药企重要的营收支柱。

23上半年全球制药领域前两大并购

- 辉瑞430亿美元收购全球ADC领域明星企业Seagen加码**肿瘤**管线。
- 默沙东108亿美元收购Prometheus加码**自身免疫**管线。

未来的“药王”

- 每年的“药王”桂冠是行业风向标，自免领域的修美乐已在药王宝座十年；2023年将易主肿瘤领域的K药。
- 而随着**K药2028年专利到期**，未来的“药王”，是否还将在肿瘤、自免这两个超级领域诞生？

细分赛道

- 肿瘤领域：**默沙东**依靠K药跃至第一位；原本的“王者”罗氏受仿制药的冲击，与排名第二的BMS的差距逐渐拉大。
- 自免领域：**艾伯维**靠修美乐营收，仍然排位第一；第二名强生正在全力追赶，今年上半年两者差距还有近40亿美元



肿瘤领域：新药王诞生地

目前TOP10药企60%将肿瘤作为其第一大业务

肿瘤药领域TOP3：默沙东、BMS、罗氏制药

	商品名	通用名	2023上半年营收 (亿美元)
	Keytruda	帕博利珠单抗	121 (+23%)
	Opdivo	纳武利尤单抗	43.5 (+9%)
	Yervoy	伊匹单抗	10.93 (+53%)
	Revlimid	来那度胺	32 (-39%)
	Pomalyst	泊马度胺	16.8 (-3%)
	Abecma+Breyanzi	CAR-T	4.5
	Perjeta	帕妥珠单抗	23.7 (+9%)
	Polivy	泊洛妥珠单抗	3.5 (+114%)
	Tecentriq	阿特珠单抗	3.99 (+12%)

默沙东卫冕全球“肿瘤之王”

- K药占比肿瘤业务营收91%。K药在美国获批适应症高达45项，在中国获批适应症达10项。

BMS

- 头号肿瘤产品PD-1单抗Opdivo
- 老牌肿瘤产品Revlimid，核心专利2025年到期
- 治疗多发性骨髓瘤免疫调节剂Pomalyst

罗氏制药

- 新产品乳腺癌药物Perjeta销售额最高
- 非霍奇金淋巴瘤治疗药物Polivy增速最快
- PD-L1药物Tecentriq

- K药、O药的专利都将在2028年到期。目前来看，后续肿瘤赛道默沙东押注ADC领域，而BMS的Y药增长显著。此外，2020年获批的白血病新药Onureg上半年增长42%开始放量，后续谁将更胜一筹还需观察。



肿瘤领域：新药王诞生地

排名赛道4-10位药企，增长或下滑的肿瘤药品

	商品名	通用名	增速/降速
Pfizer	Ibrance	帕博西尼	-7%
	Bavencio	阿维鲁单抗	34%
Johnson+Johnson	Darzalex	达雷木单抗	24.50%
abbvie Genentech	Venclexta	维奈托克	13.40%
NOVARTIS	Kymriah	CAR-T疗法	3%
	Kisqali	瑞博西尼	73%
	Tafinlar+Mekinist	曲美替尼+达拉非尼	15%
AstraZeneca	Lynparza	奥拉帕尼	10%
	Imfinzi	度伐鲁单抗	57%
	Tagrisso	奥希替尼	12%

辉瑞

- 靶向药Ibrance受2027年专利临期影响
- 与默克共同开发PD-L1抑制剂Bavencio

AZ

- EGFR靶向抗癌药Tagrisso
- 肺癌重磅药Imfinzi
- 与默沙东联合开发PARP抑制剂Lynparza
- 与第一三共联合开发ADC明星产品Enhertu

诺华

- 脑癌药Tafinlar+Mekinist
- 新上市乳腺癌药Kisqali、前列腺癌药Pluvicto
- 血液瘤：CAR-T疗法Kymriah

强生制药

- 骨髓瘤药物Darzalex
- 与传奇生物合作的CAR-T疗法西达基奥仑赛



自身免疫领域：未来王者是谁

相比肿瘤赛道，自免赛道相对格局稳定，前三与2022年相同。

自免药领域TOP3：艾伯维、强生制药、罗氏制药

	商品名	通用名	23上半年营收 (亿美元)
abbvie	修美乐	阿达木单抗	75.5 (-25%)
	Skyrizi	瑞莎珠单抗	32.4 (+48%)
	Rinvoq	乌帕替尼	16.04 (+51.7%)
Johnson+Johnson	Stelara	乌司奴单抗	52.4 (+8.7%)
	Remicade	英夫利昔单抗	9.5 (-26%)
	Tremfya	古塞库单抗	13.5 (+15%)
Roche	Ocrevus	奥美珠单抗	36.5 (+15%)
	Actemra/RoActemra	托珠单抗	14.8 (-6%)
	Xolair	奥马珠单抗	11.8 (+4%)

艾伯维

- 艾伯维认为修美乐情况比其预想的好很多
- 被作为修美乐“接替者”的IL-23单抗Skyrizi、口服JAK1抑制剂Rinvoq，分别已获批三项适应症和获批四项适应症。

强生制药

- 营收最高IL-12/IL-23抑制剂Stelara
- 昔日超级重磅产品抗炎药Remicade跌幅上涨
- IL-23抑制剂Tremfya

罗氏制药

- 多发性硬化症药物Ocrevus
- 与诺华联合开发治疗过敏性哮喘的Xolair
- Actemra/RoActemra雅美罗新冠适应症放量见顶



自身免疫领域：未来王者是谁

排名赛道4-10位药企，增长或下滑的自免药品

	商品名	通用名	增速/降速
sanofi	Dupixent	杜匹鲁单抗	36.70%
	Aubagio	特立氟胺	-38%
	Kevzara	沙利鲁单抗	-2.90%
NOVARTIS	Kesimpta	奥法妥木单抗	103%
	Cosentyx	苏金单抗	-1%
	Xolair	奥马珠单抗	-1%
Bristol Myers Squibb	Orencia	阿巴西普	1%
	Sotyktu	德卡伐替尼	0
Pfizer	Xeljanz	托法替布	-12%
	Enbrel	依那西普	-22%
AstraZeneca	Saphnelo	阿尼鲁单抗	0

赛诺菲

- IL-4R抑制剂Dupixent，2023全年营收将超百亿美元，或帮助赛诺菲跻身23年自免前三
- 多发性硬化药物Aubagio2026年专利到期
- 与再生元合作的、全球首个抗IL-6抗炎药Kevzara

诺华

- 治疗多发性硬化症Kesimpta
- 重磅产品Cosentyx可善挺
- 与罗氏制药合作的Xolair

BMS

- 全球首款TYK2抑制剂Sotyktu

阿斯利康

- I型干扰素受体拮抗剂Saphnelo

辉瑞

- JAK抑制剂Xeljanz



全球肿瘤、 自免两大赛 道的趋势

肿瘤转战ADC赛道

2023年，全球ADC领域交易事件超过24起，其中交易总额超10亿美元的项目有7个。

- 默沙东花费总金额超116亿美元，与中国创新药企科伦博泰达成授权协议，共同开发ADC管线。
- 2月，阿斯利康以11.88亿美元里程碑付款，与康诺亚/乐普生物就Claudin 18.2抗体偶联药物CMG901达成全球独家授权协议。
- 4月，BMS和Tubulis公司宣布达成一项达10亿美元的战略许可协议，以开发差异性的抗体偶联药物。
- 3月，诺华以总金额超17亿美元与Bicycle Therapeutics达成合作协议，在后者双环肽技术平台基础上开发肿瘤靶向双环肽核药。

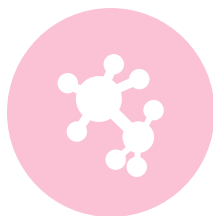
自免布局双抗、细胞基因疗法

加码自免赛道，TOP药企正在从生物制剂拓展到双抗，甚至细胞基因治疗领域。

- 诺华CEO表示自免疾病将成为公司未来Car-T疗法研究的首要任务，并将超越肿瘤的优先级。
 - 6月，阿斯利康与Quell Therapeutics达成合作，以共同开发针对两种自身免疫性疾病的自体工程化CAR-Treg细胞疗法。
- 此外，赛诺菲正在奋力加码自身免疫赛道：
- 3月，以29亿美元收购自免双抗公司Provention Bio。
 - 7月，以总金额超12亿美元与Recludix Pharma达成战略合作。

下一代药王诞生

如果诞生在肿瘤、自免领域，从上半年营收前列且增长较高的产品来看最有潜力的产品。



肿瘤领域

- 强生制药骨髓瘤药物Darzalex



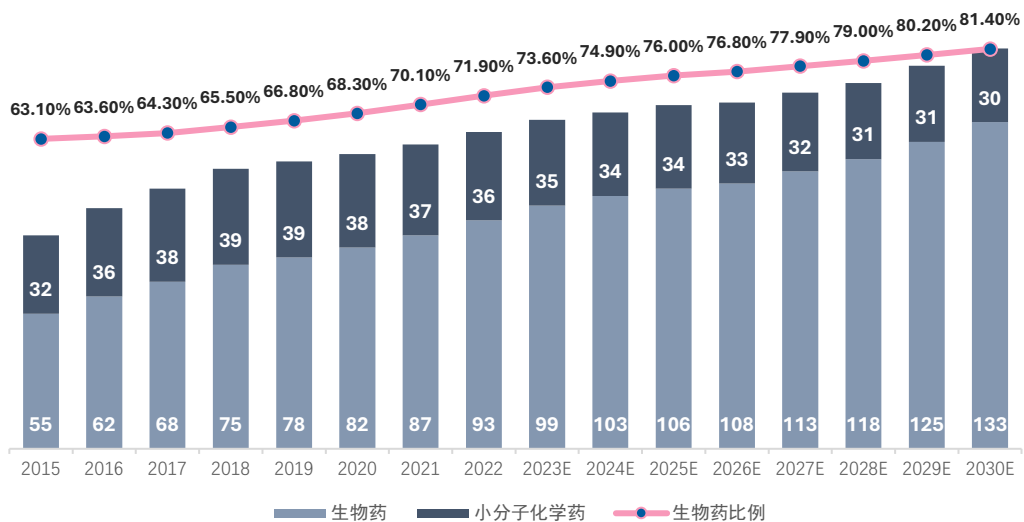
自免领域

- 强生制药IL-12/IL-23抑制剂Stelara
- 赛诺菲IL-4R抑制剂Dupixent
- 罗氏多发性硬化症药物Ocrevus
- 艾伯维IL-23单抗Skyrizi



全球自身免疫病药物市场规模预测

	2015-2019	2019-2024E	2024E-2030E
生物药	9.2%	5.6%	4.5%
小分子化学药物	4.8%	-2.4%	-2.0%
总计	7.6%	3.2%	3.0%



许多制药公司正加大研究和开发力度，不断推出新的免疫抑制剂产品。其中，基于生物技术的免疫抑制剂是市场上的主要产品之一，具有更好的疗效和更少的副作用。此外，基因治疗等新技术的应用也为免疫抑制剂市场带来了新的机遇。因此，预计免疫抑制剂市场将进一步扩大，市场规模也将不断增长。



创新免疫疗法一年回顾及5大趋势展望

癌症对全球的公共卫生构成了重大挑战，世界各地新诊断的癌症和癌症死亡人数在逐步增长。但在过去的一年里，FDA总共批准了8款癌症创新疗法，创新药在癌症治疗领域取得了较大的成果。

在血液肿瘤方面，主要分为三大方向：分子靶向治疗、免疫疗法、联合疗法

- CD19 CAR-T疗法Tecartus于2021年10月获批用于治疗复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病（ALL）成人患者，这也是美国首个获批治疗成人ALL的CAR-T疗法。据悉，该疗法的这一适应症于2022年9月又获欧盟批准。
- CMA CAR-T疗法Carvykti于2022年2月获FDA批首个国内自主研发在海外获批上市的细胞疗法，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）患者。2022年5月，获欧盟委员会（EC）有条件批准。
- 全球首个CAR-T细胞疗法Kymriah早在2017年就已经上市。2022年5月，FDA加速批准其用于治疗两线或多线全身治疗后复发或难治性滤泡性淋巴瘤的成年患者。
- 目前，CAR-T疗法获批的适应症全部集中于血液瘤。但随着CAR-T技术的发展、候选产品的竞争加剧和临床需求的影响，不少企业已经布局了实体瘤领域，且自体CAR-T也正朝着通用型CAR-T发展。同时，又延伸出体内瞬时制备CAR-T疗法。可见，CAR-T疗法正多元化发展。

癌症科学的进步帮助了更多癌症患者，这也让人更加期待未来十年的抗癌发展趋势。

5种有望推动抗癌进步的新兴尖端技术

1. CRISPR-Cas9系统
2. 靶向蛋白降解疗法
3. 空间转录组学
4. 去卷积表型筛选
5. 单分子成像技术



PART07 全国城市、地区市场调查分析及监测数据分析

1

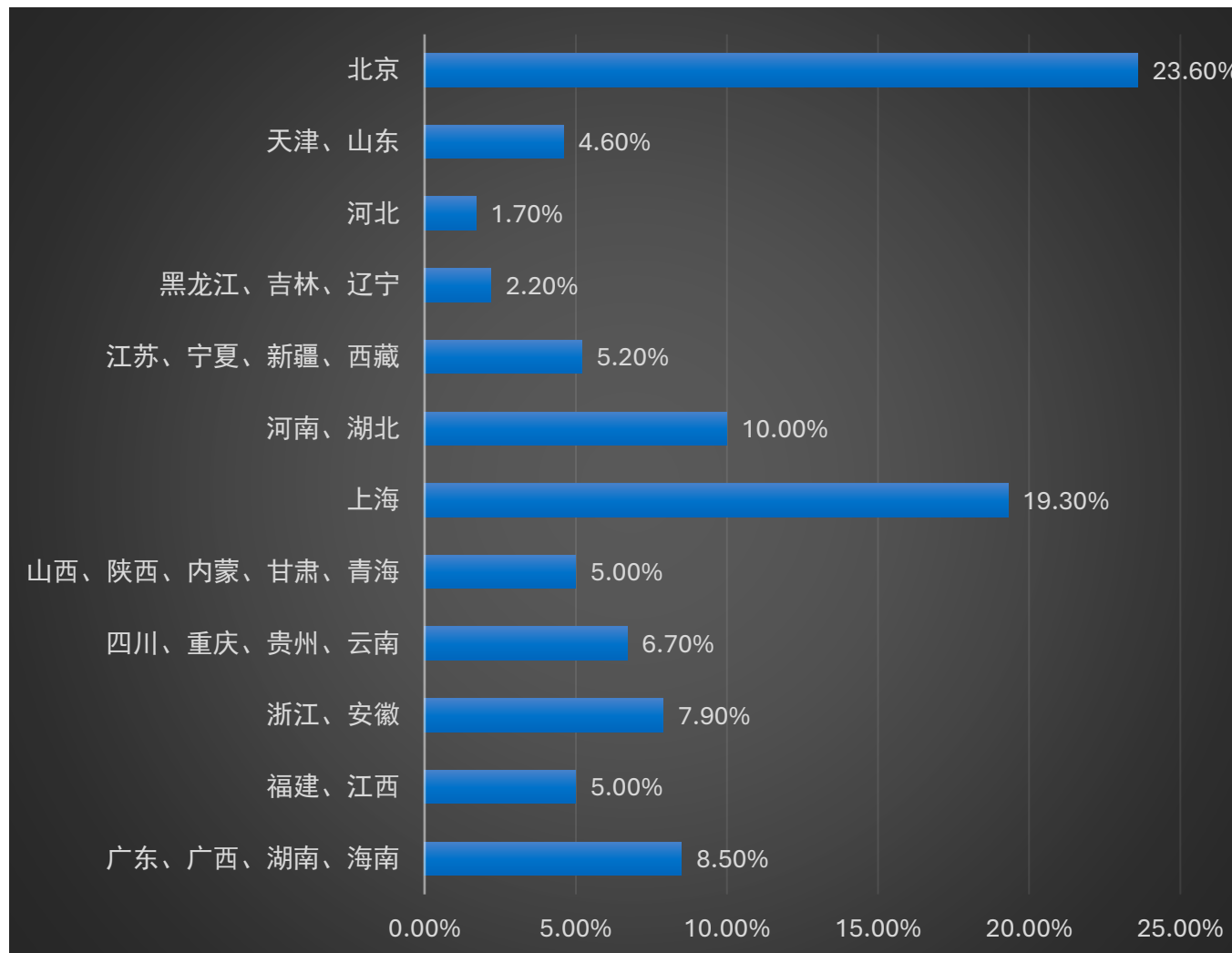
国内主要城市免疫抑制剂
市场总体规模横向比较

2

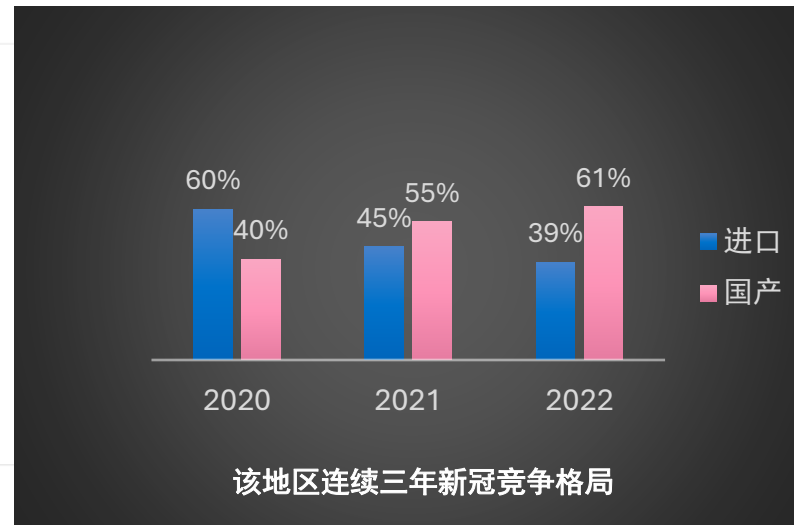
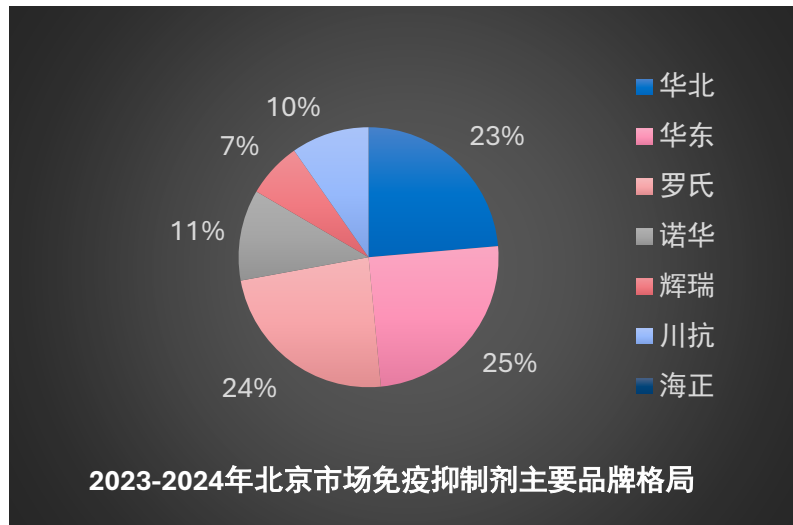
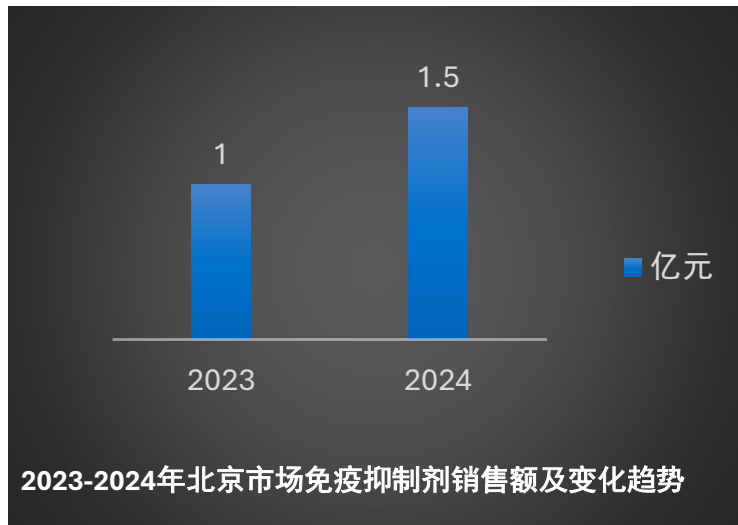
北京、上海、浙江、江苏、
四川、广东市场分析及医
院相关监测数据



国内主要城市免疫抑制剂市场总体规模横向比较



北京市场分析及医院相关监测数据

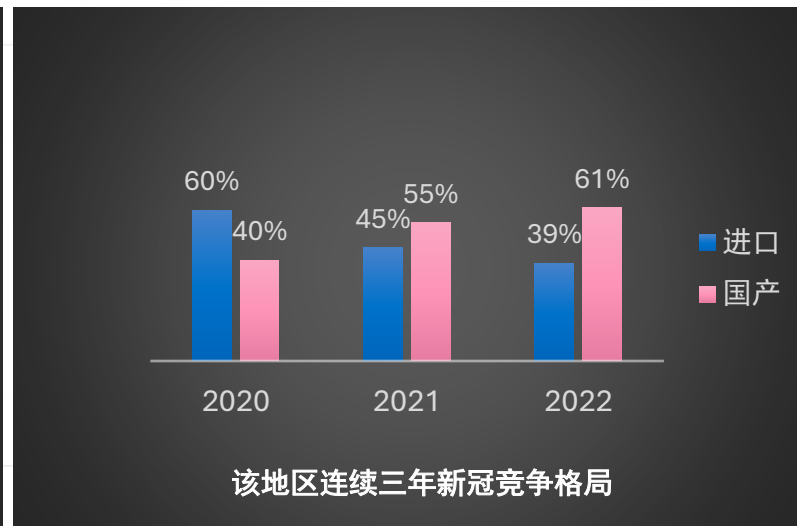
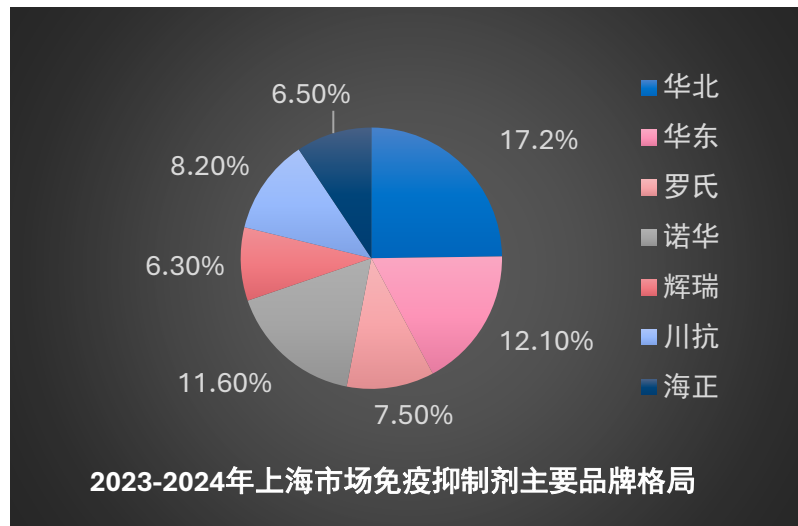
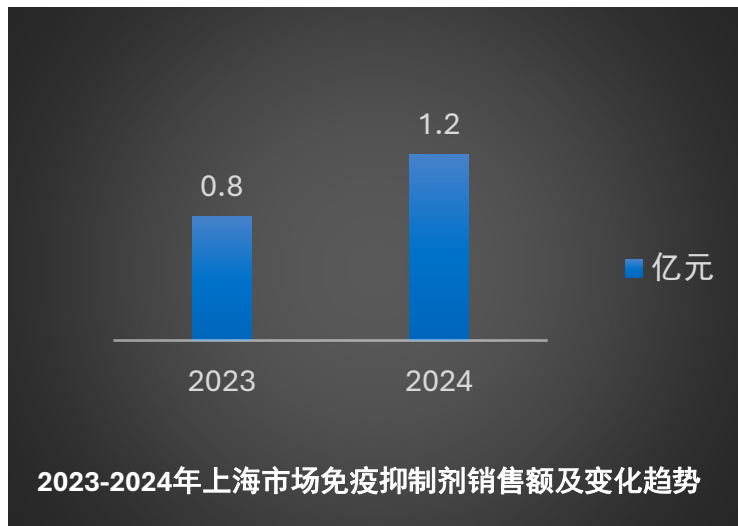


该地区市场门诊量、检查量、手术量、品牌使用量数据监测分析						
门诊诊疗人次	构成比%	住院人数	手术量	床位使用率	平均住院日	品牌使用量
12562	53%	8923	5326	139.6	10.2	3658

- 整体来看，2023-2024年北京市场免疫抑制剂销售额年增长达到50%
- 华北、华东、罗氏占据主要市场份额
- 新冠竞争格局中，2020年进口免疫抑制剂占优，2021-2022国产免疫抑制剂占优。



上海市场分析及医院相关监测数据

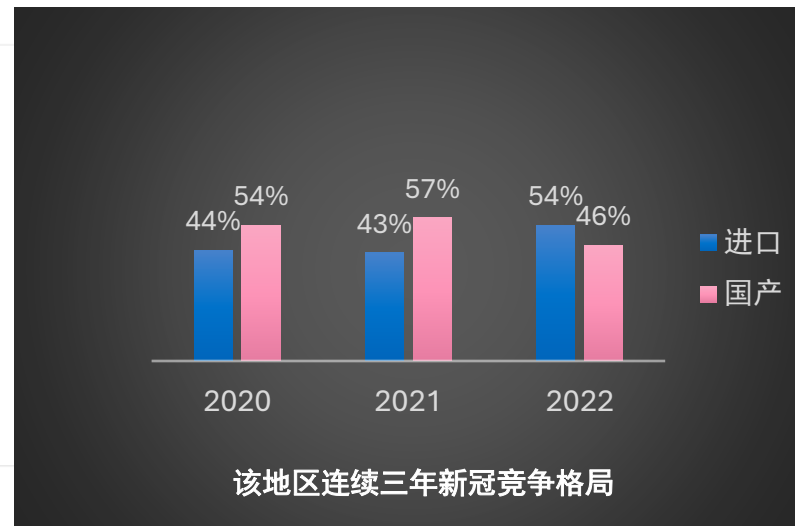
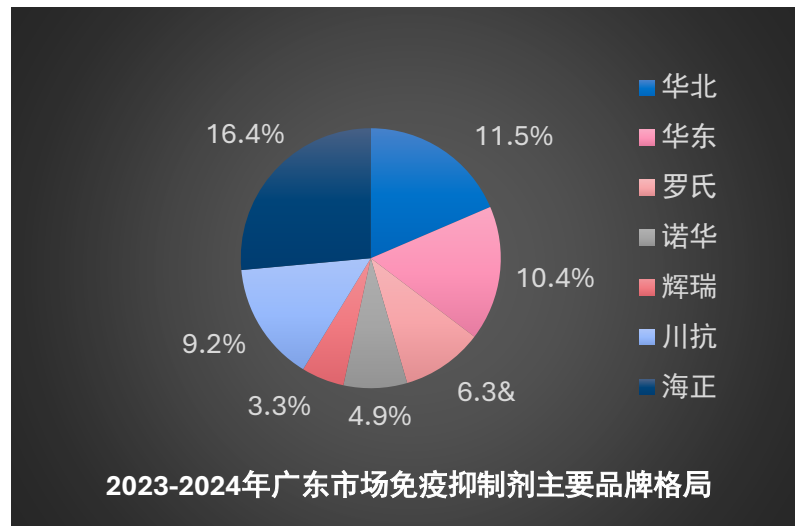
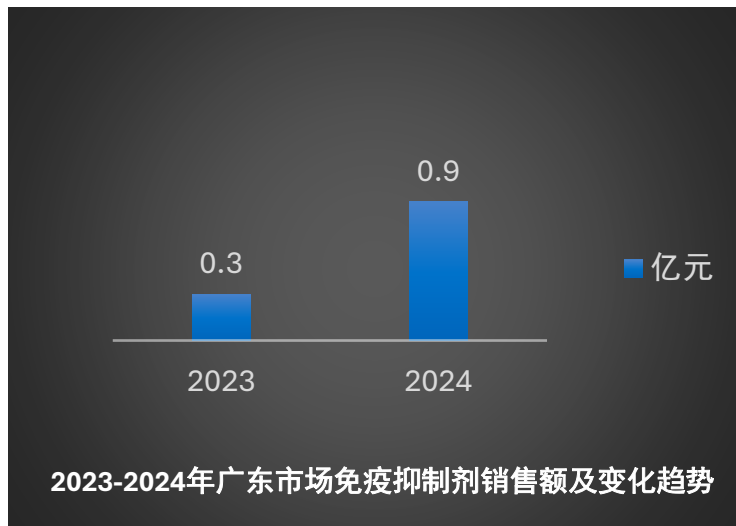


该地区市场门诊量、检查量、手术量、品牌使用量数据监测分析						
门诊诊疗人次	构成比%	住院人数	手术量	床位使用率	平均住院日	品牌使用量
13250	61%	9102	5260	125	109	3901

- 整体来看，2023-2024年上海市场免疫抑制剂销售额年增长达到50%
- 华北、华东、诺华占据主要市场份额
- 新冠竞争格局中，2020年进口免疫抑制剂占优，2021-2022国产免疫抑制剂占优。



广东市场分析及医院相关监测数据

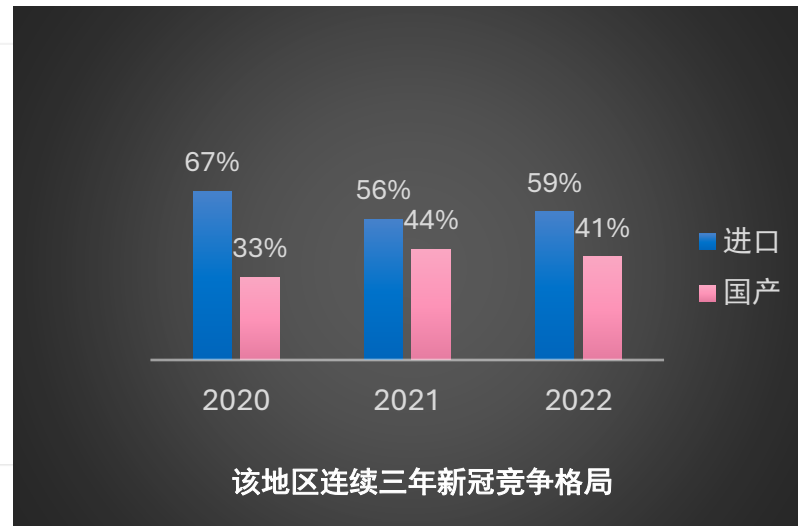
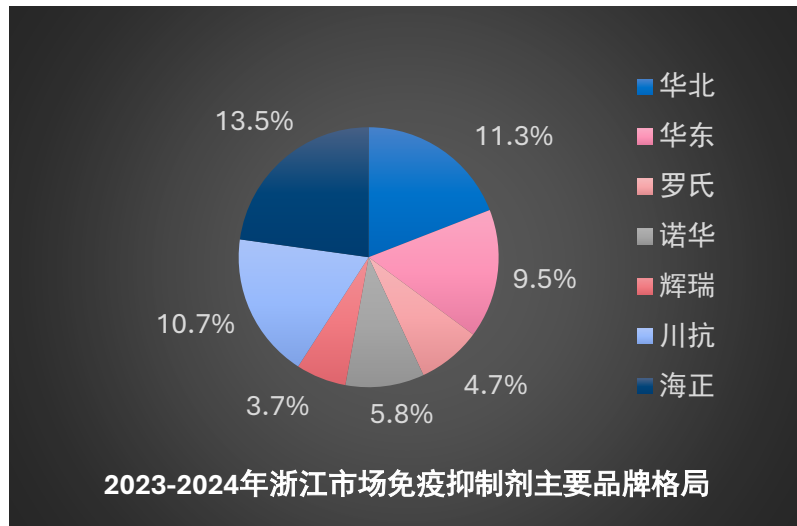
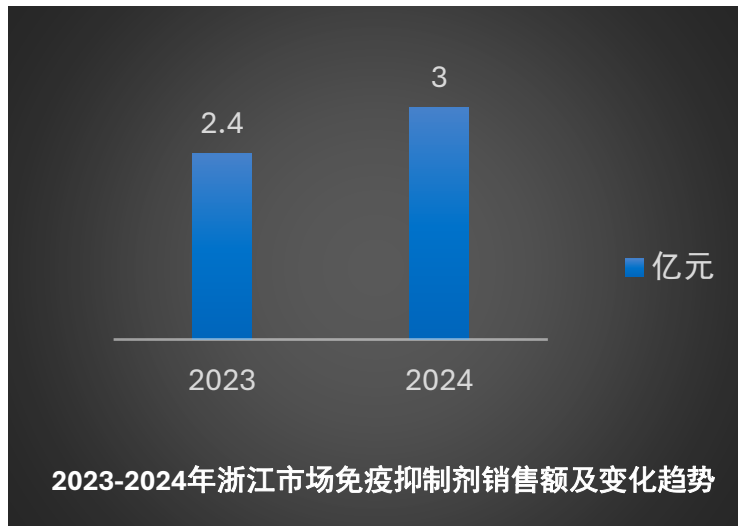


该地区市场门诊量、检查量、手术量、品牌使用量数据监测分析						
门诊诊疗人次	构成比%	住院人数	手术量	床位使用率	平均住院日	品牌使用量
11256	55%	7536	5027	110.6	11.5	3032

- 整体来看，2023-2024年广东市场免疫抑制剂销售额年增长达到200%
- 海正、华北、华东、川抗占据主要市场份额
- 新冠竞争格局中，2020-2021年国产免疫抑制剂占优，2022年进口免疫抑制剂占优。



浙江市场分析及医院相关监测数据

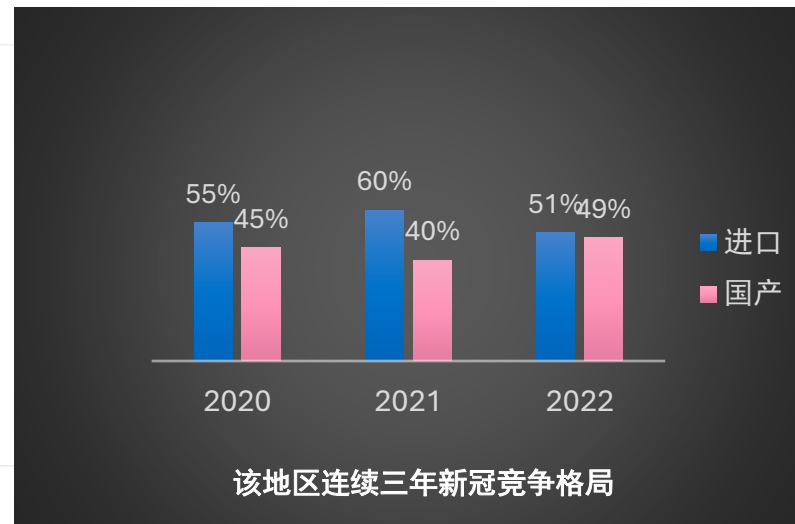
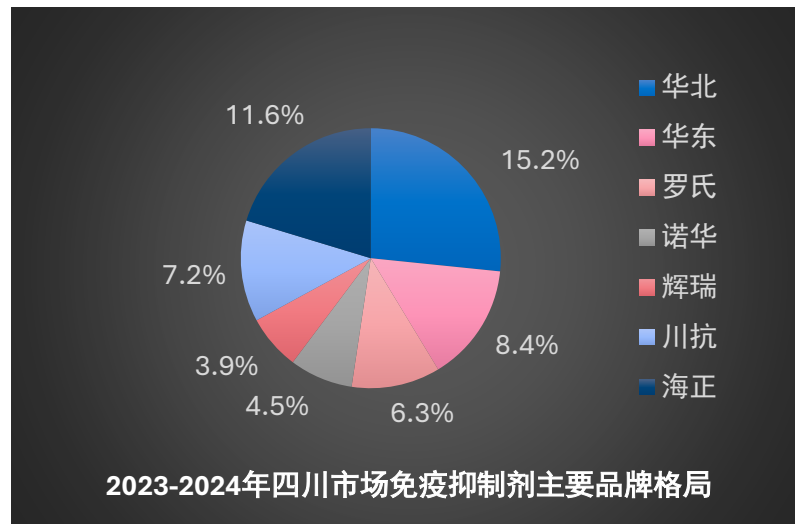
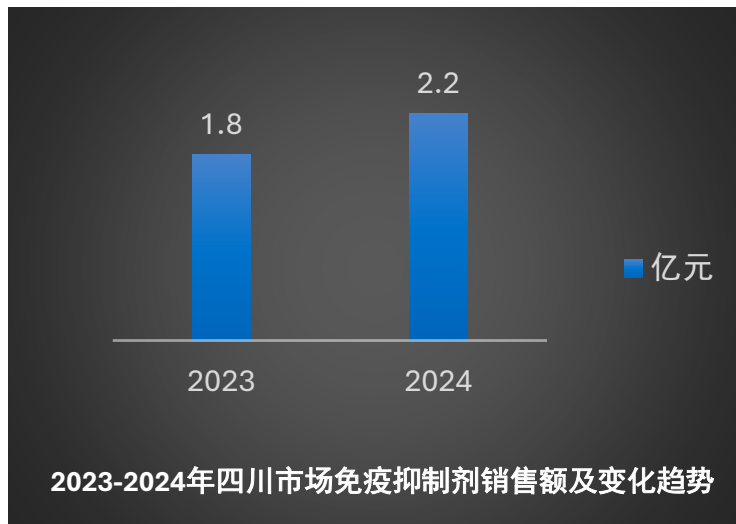


该地区市场门诊量、检查量、手术量、品牌使用量数据监测分析						
门诊诊疗人次	构成比%	住院人数	手术量	床位使用率	平均住院日	品牌使用量
11027	51%	9102	4963	103.5	12.4	3209

- 整体来看，2023-2024年浙江市场免疫抑制剂销售额年增长达到25%
- 海正、华北、川抗、华东占据主要市场份额
- 新冠竞争格局中，2020-2022年进口免疫抑制剂占优



四川市场分析及医院相关监测数据

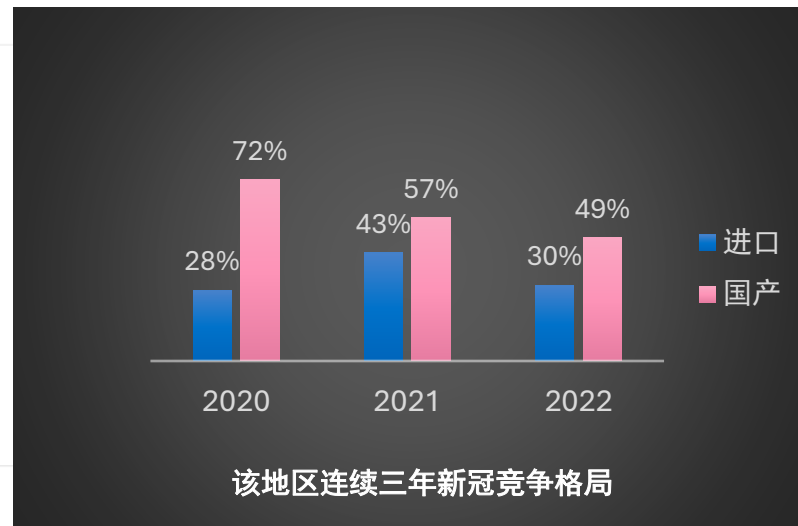
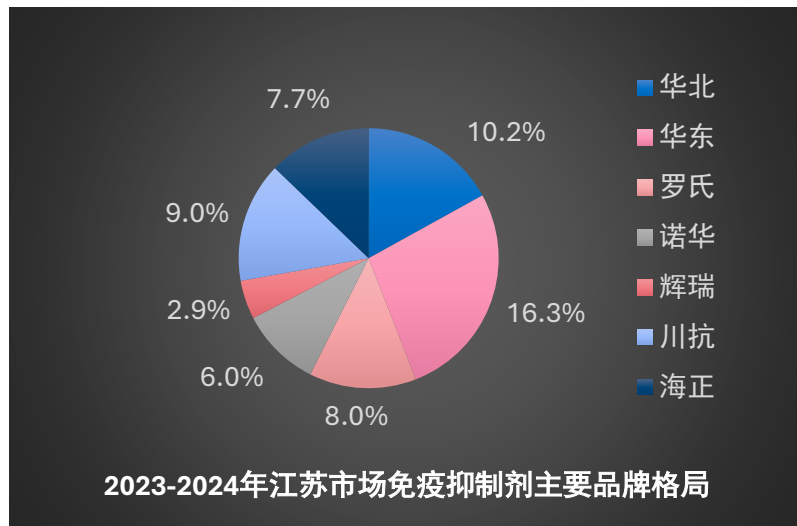
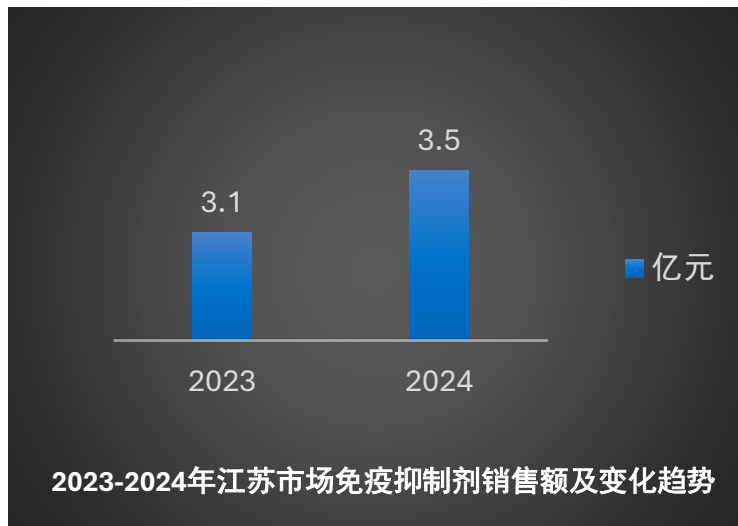


该地区市场门诊量、检查量、手术量、品牌使用量数据监测分析						
门诊诊疗人次	构成比%	住院人数	手术量	床位使用率	平均住院日	品牌使用量
10896	55.2%	7968	6936	100.7	13	3079

- 整体来看，2023-2024年广东市场免疫抑制剂销售额年增长达到22%
- 华北、海正、华东占据主要市场份额
- 新冠竞争格局中，2020-2022年进口免疫抑制剂占优



江苏市场分析及医院相关监测数据



该地区市场门诊量、检查量、手术量、品牌使用量数据监测分析						
门诊诊疗人次	构成比%	住院人数	手术量	床位使用率	平均住院日	品牌使用量
12786	57.5%	10365	8900	101.9	12.6	3500

- 整体来看，2023-2024年广东市场免疫抑制剂销售额年增长达到1.9%
- 华东、华北、罗氏占据主要市场份额
- 新冠竞争格局中，2020-2022年国产免疫抑制剂占优



谢谢关注！

thanks for your attention.

