



灼识咨询 全球及中国高磷血症药物 行业蓝皮书

版权所有 © 2023灼识咨询，本档提供的任何内容均系灼识咨询公司独有的高度机密性资料。未经灼识咨询公司事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、传播、出版、引用、改编本档内容。

2023年6月

中国ESRD患者人数呈连年增长态势，2022年已超350万人

- ESRD也被称为终末期肾功能衰竭，是指肾脏功能发生不可逆转的衰退，几乎完全丧失自主清除血液中的废物的能力，使得患者只能依赖肾替代治疗，即肾移植和透析治疗，以维持正常生命需要，其中多数患者通过接受血液透析治疗来延长生存期。
- 当患者的肾小球滤过率（Glomerular Filtration Rate, GFR）小于15 mL/min/1.73m²时，患者即需做透析前准备¹。

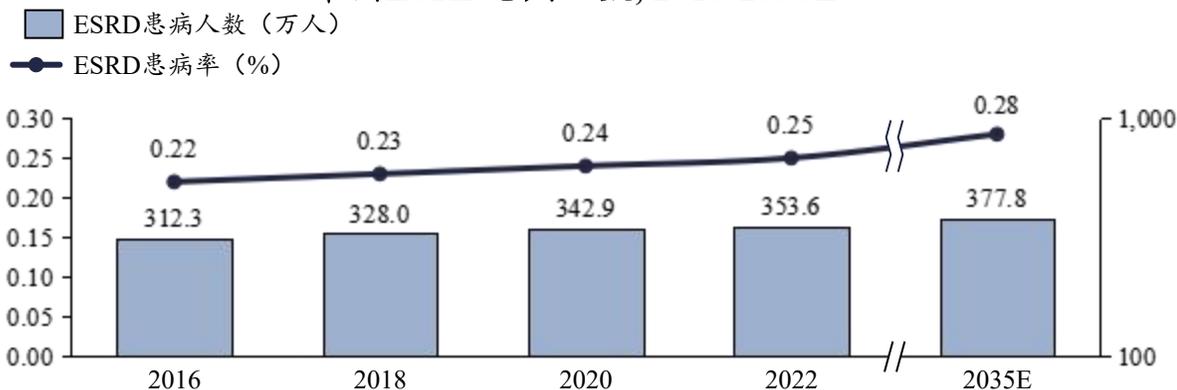
肾功能障碍、糖尿病、高血压等常见ESRD病因的患病率持续抬升

ESRD患者几乎完全丧失自主清除血液中废物的能力，为透析治疗刚需人群

ESRD的常见病因

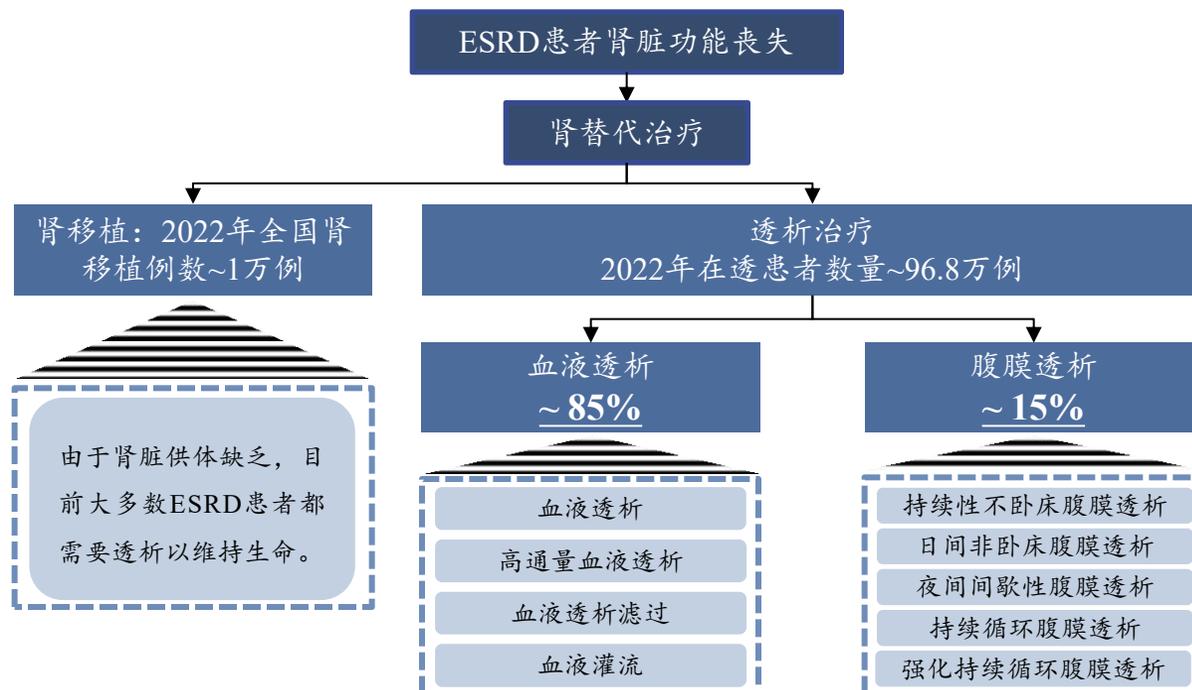
- 肾脏功能障碍，如：肾小球疾病、囊肾疾病、急性肾损伤等
- 糖尿病
- 高血压
- 血管疾病
- 泌尿系统梗阻
- 药物影响，如：非甾体抗炎药（NSAIDs），抗逆转录病毒药物等

中国ESRD患病人数，2016-2035E *



参考文献：1. Hashmi, M.F., Benjamin, O. and Lappin, S.L. (2023) *End-stage renal disease - StatPearls - NCBI bookshelf, StatPearls*. 2. Quintela, Bárbara Cibelle Soares Farias et al. (2021) "Dietary patterns and chronic kidney disease outcomes: A systematic review," *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 26(7), pp. 603–612. 3. Conley, Marguerite et al. (2022) "Dietary habits in Australian, New Zealand and Malaysian patients with end stage kidney failure: A pre-specified cross-sectional study of the FAVOURED trial participants," *Journal of human nutrition and dietetics*, 35(6), pp. 1178–1191.

ESRD的诊疗路径

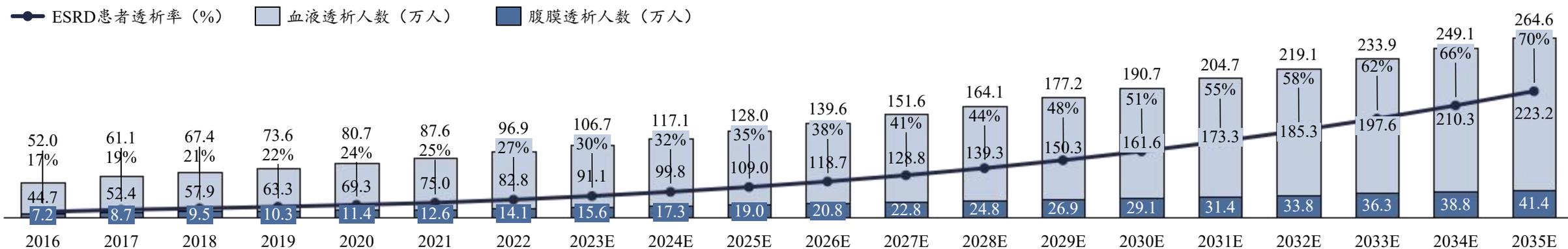


由于肾脏供体缺乏，目前大多数ESRD患者都需要透析以维持生命。

注：*目前中国尚未出现全国范围的ESRD流行病学调查结果，仅有少量单中心内的ESRD流行病学统计数据，不具有代表性。同时，肾病病因复杂与国情与饮食文化习惯直接相关²，需要考虑减少的饮食习惯对于流行病学造成的差异³，因此中国患病率数据参照USRDS数据库中与中国国情相似、饮食习惯相似的韩国及新加坡的ESRD患病率

中国ESRD患者中透析治疗渗透率仅为27%，2035年中国ESRD患者的透析治疗渗透率有望达到70%

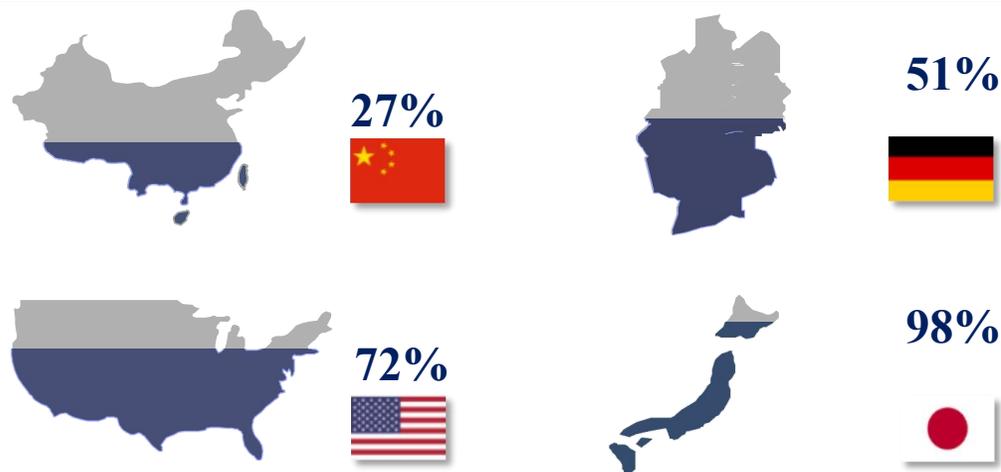
中国透析治疗人数及ESRD患者透析渗透率，2016-2035E



与发达国家相比，中国的透析治疗渗透率提升空间巨大

国家持续支持透析中心建设和透析医保报销

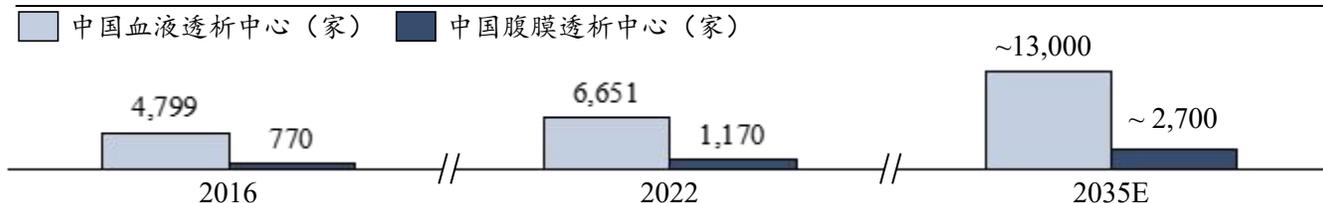
中国与发达国家ESRD患者透析治疗渗透率对比*



国家政策支持不断扩大透析治疗可及性

- 2016年 《“健康中国2030”规划纲要》 为独立透析中心的建立提供了政策支持
 - 2019年 《关于印发促进社会办医持续健康发展规范发展意见的通知》 鼓励社会力量参与透析中心的建设和运营
 - 2021年 《血液净化标准操作规程》 增强了血液净化的可操作性，使其更为适应社会需求
- 肾透析医保报销比例高 国家医保报销比例为70%-95% 居民医保、新农合医保报销比例为70%-80%

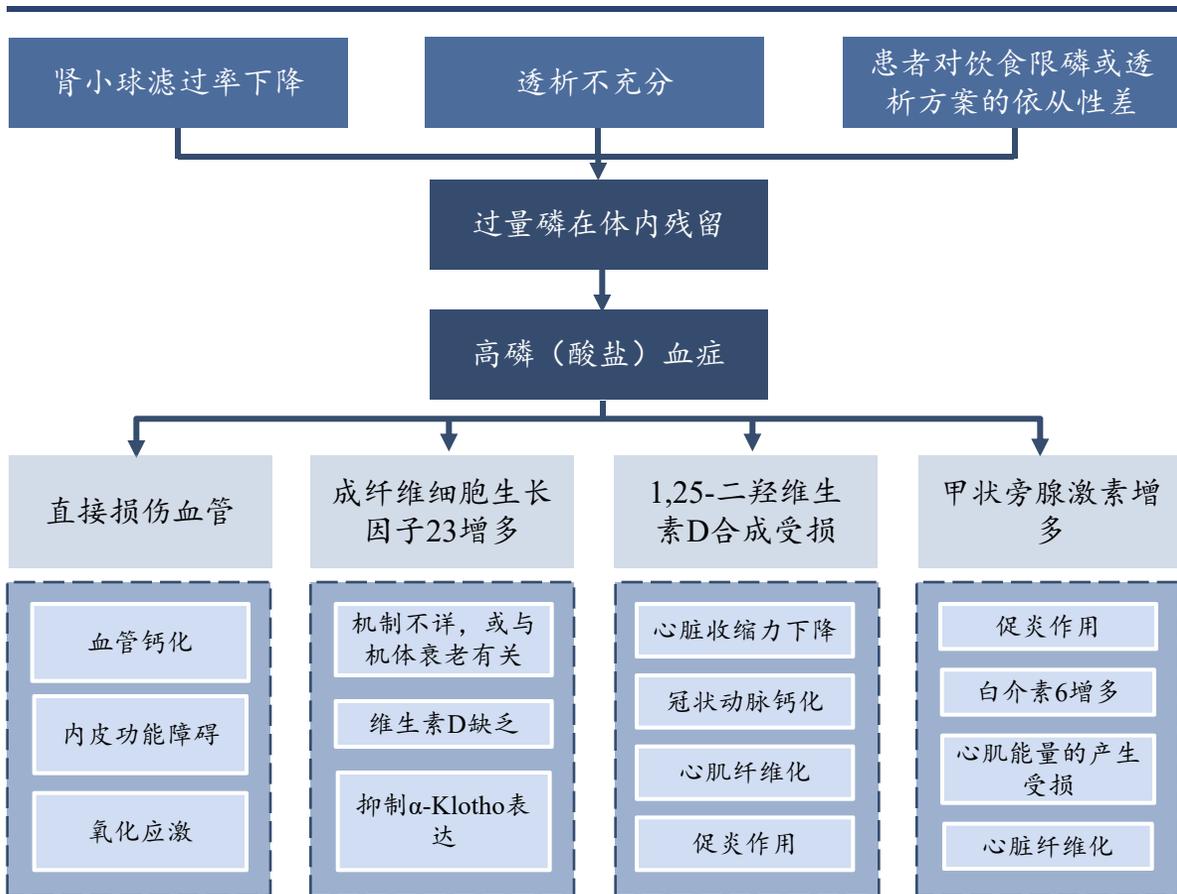
中国透析中心数量连年增长，医疗资源短缺逐年得到改善



注：*德国、日本最新渗透率为2020年更新数字，为最新公布数据；中国及美国为2022年数据

高磷血症是ESRD患者的重要并发症，其所带来肾衰竭、心血管疾病、高血压等并发症风险将带来严重的疾病社会负担

ESRD患者高磷血症的致病机理



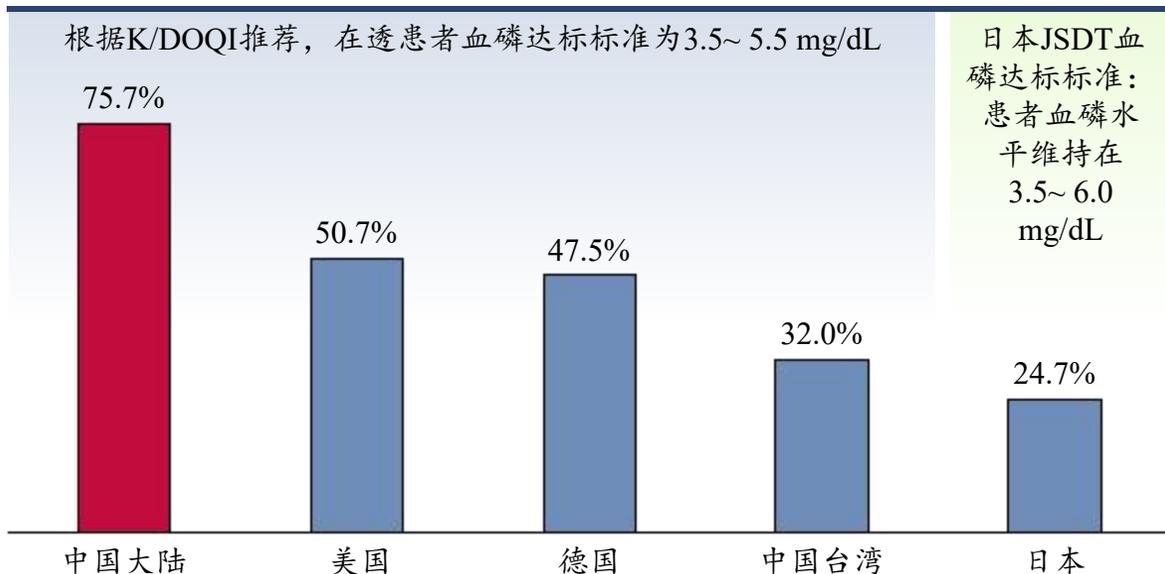
高磷血症的并发症及危害

高磷血症的并发症	高磷血症的危害
肾衰竭	血磷水平每升高1mg/dl, 肾衰竭风险增加 36% ¹
心血管疾病	CKD患者血磷每升高1mg/dl (约0.3mmol/L), 心血管事件风险增加 20% ² ; 在CKD血液透析患者中, 高磷血症与心血管死亡风险显著相关
继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT)	PTH分泌增加并促进继发性甲状旁腺功能亢进的进展
高血压	CKD患者收缩压与血浆磷酸盐水平呈 正相关 ³
血管钙化	中国透析患者总体血管钙化患病率高达 77.4% ⁴
CKD各期发生风险	每增加约0.16mmol/L, CKD 4期发生风险显著增加 1.61倍 , 5期发生风险显著增加 2.85倍 ⁵

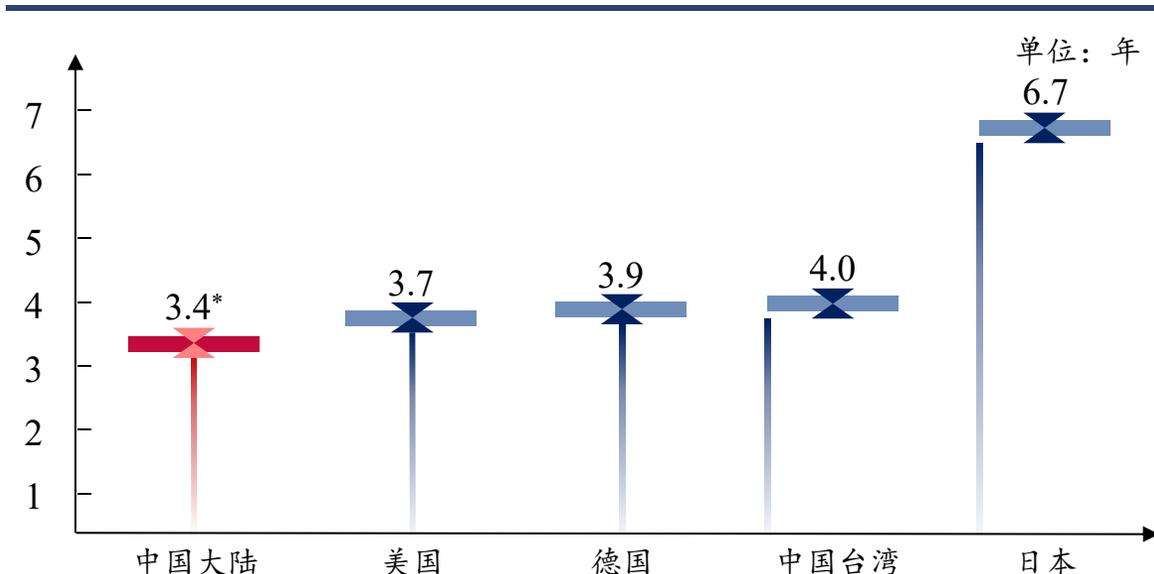
参考文献: 1. Da J, Xie X, Wolf M, et al. Serum Phosphorus and Progression of CKD and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(2): 258-265. 2. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0192895. 3. Mendes M, Resende L, Teixeira A, et al. Blood pressure and phosphate level in diabetic and non-diabetic kidney disease: Results of the cross-sectional "Low Clearance Consultation" study[J]. Porto Biomed J, 2017, 2(6): 301-305. 4. Liu ZH, Yu XQ, Yang JW, et al. Prevalence and risk factors for vascular calcification in Chinese patients receiving dialysis: baseline results from a prospective cohort study[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(8): 1491-1500. 5. Li J. He D, Zhao W, et al. Association of mineral metabolism biomarkers with chronic kidney disease in Chinese adults[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(7): 760-770

全球来看，透析患者的血磷不达标率普遍偏高，影响透析年限；其中中国大陆高于平均水平

中国大陆与其它国家及地区在透患者血磷水平不达标率¹



中国大陆与其它国家及地区在透患者透析年限中位数对比²



关键分析

- 中国大陆75.7%的在透患者血磷不达标，比例显著高于其他国家及地区
 - 与其它国家及地区相比，中国大陆在透患者血磷不达标率偏高，**中国大陆在透患者中血磷不达标的患者比例高达75.7%，显著高于美国（71.2%）、德国（66.2%）、中国台湾（29.3%）、以及日本（24.7%）**，其中日本血磷达标的判定规则遵循日本透析医学会（JSDT）标准（3.5~6 mg/dL为正常区间），血磷达标判定较为宽松，因此不达标率显著低于其他国家及地区。**中国大陆地区在透患者每周药物排磷需求量大、临床每周未满足的排磷需求多，致使在透患者中血磷不达标的患者比例相较其他国家与地区，显著偏高。**
- 中国大陆在透患者的透析年限中位数仅为3.4年，透析管理水平较其它国家及地区仍有巨大的提升空间
 - 同时，由于中国透析质量与合并症管理（包括血磷）与上述国家及地区的差距，**中国血液透析患者的透析年限中位数为3.4年，显著低于上述国家及地区**。以日本为例，其全民医保可报销99%~100%的透析费用，患者仅需每月缴付少许诊疗管理费，因此透析依从性及渗透率极高，在透患者透析年限中位数亦显著高于其他国家及地区。由于在透患者透析年限中位数可间接反映在透患者生存率水平，由此可知中国大陆地区较其它国家及地区在透患者生存率方面水平亦有一定距离。

参考文献：* Zhao X, Niu Q, Gan L, Hou FF, Liang X, Ni Z, Chen Y, Zhao J, Bieber B, Robinson B, Chen X, Zuo L. Baseline data report of the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Sci Rep. 2021 Jan 13;11(1):873. doi: 10.1038/s41598-020-79531-4. PMID: 33441625; PMCID: PMC7806992.

注：1. 德国、美国及日本数据来自DOPPS最新数据、中国台湾数据来自2021年台湾肾病年报。德国数据截至2015年，中国大陆、中国台湾、美国数据截至2021年，日本数据截至2022年；2. 德国数据截至2014年，中国大陆、美国、日本及中国台湾数据截至2021年。

治疗高磷血症应遵从3D原则，其中服用降磷药物仍为临床最常用且最有效的治疗手段

高磷血症管理的3D原则

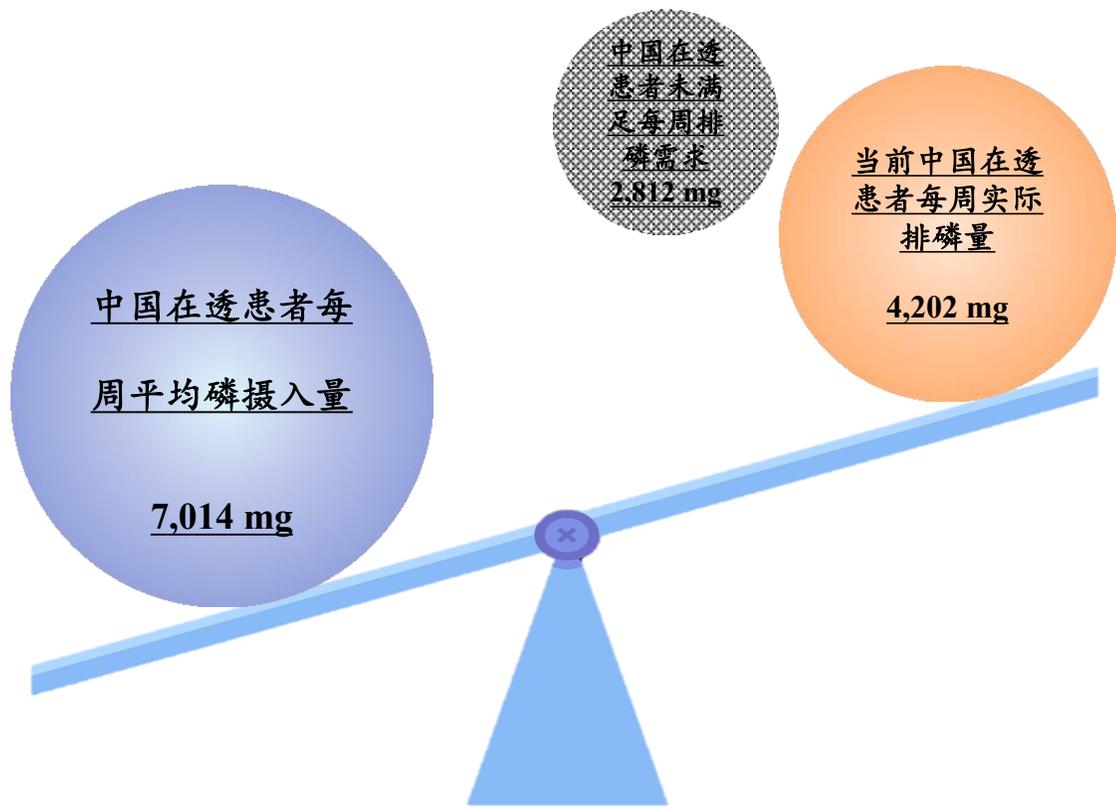
	限磷饮食 Diet 	调整透析方案 Dialysis 	使用磷结合剂 Drug 	“专家访谈摘要”
适用人群	CKD G3a期至G5期（ESRD）患者、血磷水平超过目标区间（2D级推荐） ¹	CKD G5期（ESRD）患者（2C级推荐） ¹	CKD G3a至G5期（ESRD）患者 ¹	<p>高磷血症的治疗主要以使用磷结合剂为主，透析和限磷饮食的疗效有限，一般不会特别调整透析方案，同时限磷饮食的话会导致病人营养不良...</p> <p>目前的常用治疗药物为钙基磷结合剂、碳酸镧、以及司维拉姆，其中司维拉姆在临床中最为常用，但是现有磷结合剂普遍有口感差、用药量大、患者依从性低的问题..</p> <p>-- 专家访谈纪要</p>
指南推荐措施	<ul style="list-style-type: none"> 建议应限制饮食磷摄入 选择磷/蛋白比值低、磷吸收率低的食物 限制摄入含有大量磷酸盐添加剂的食物 	<p>应充分透析，并考虑延长透析时间或增加透析频率（采用夜间透析）</p> <p><u>透析对血磷水平的降低作用只能维持4小时左右，且即使采用更好的透析设备也难以有效调整血磷水平</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> 应强调磷结合剂使用的个体化 钙基磷结合剂会导致高钙血症，提高心血管死亡风险，指南已建议G3a至G5期患者限制使用（2B级推荐）¹ <p><u>可有效控制血磷水平，是高磷血症最重要的治疗手段</u></p>	
实际疗效 不良反应 执行难度	<p>单靠饮食控制，<u>患者难以自行判断磷摄入量，导致磷达标率低</u></p> <p>饮食中的磷限制常使蛋白质的摄入降低，导致患者营养不良</p> <p>蒸煮等低磷饮食烹饪方法会显著影响食物口感，降低限磷饮食的患者依从性</p>	<p>常见的透析副作用如低血压、贫血等问题</p> <p>执行难度较高，目前医疗资源有限，夜间透析的时间长、成本高、可行性差，临床开展少</p>	<p>钙基磷结合剂易导致患者血钙升高；司维拉姆在胃肠道方面有较大的副作用；日本近期开展的Landmark研究表明，与碳酸钙组相比，碳酸镧组在心血管死亡率和继发性甲状旁腺功能亢进的发病率上均有显著增加</p> <p>由于磷结合剂需要随餐服用，且部分磷结合剂服用口感差，患者存在依从性问题</p>	

注：1. 推荐等级参考中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要；分级参考慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南（2022年版）

目前中国在透患者每日磷摄入量与磷排出量存在不平衡，患者难以单独依靠透析或现有药物有效清除每日磷摄入



- 不同于其他肾病患者人群，在透患者多数已经出现肾功能不全或基本丧失肾功能，其身体无法自然代谢每日摄入的磷等元素。因此，在透患者的血磷控制也可理解为每日磷摄入量与每日磷排出量的平衡与否。



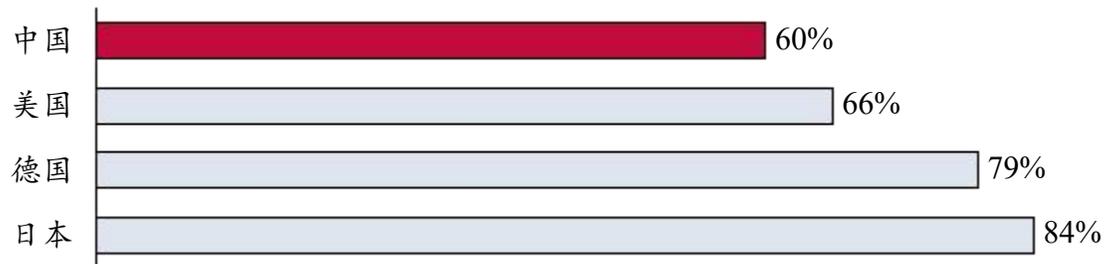
- 一项来自上海仁济医院的研究显示，中国在透患者每日饮食平均磷摄入量平均约为1002 mg（每周合计约7014 mg磷摄入），其中磷摄入量较高的在透患者单日磷摄入量可达1331 mg。然而，在现有血磷管理的三驾马车中，增加透析次数及充分性受到中国患者支付能力及医保支付能力的限制、控磷饮食则存在显著降低患者生活质量的问题，导致现阶段难以实现仅靠饮食调整或透析方案调整降低在透患者每日药物排磷需求量。



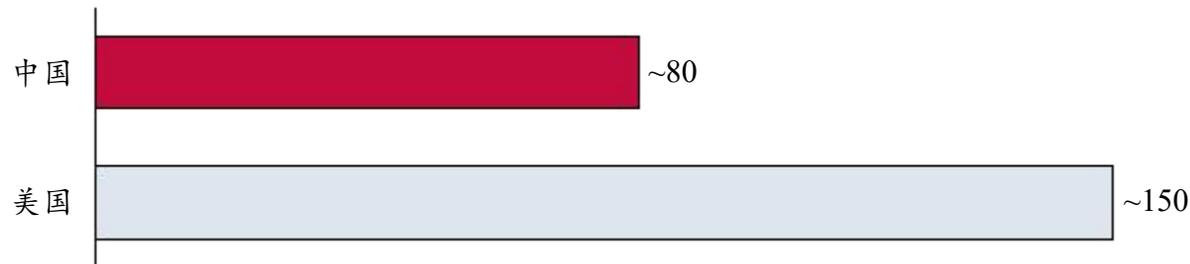
- 在充分透析的前提下，单次血液透析可排出约1000 mg磷，假设每周3次充分透析，则每周可排3000 mg磷；上述仁济医院研究显示，中国在透患者中使用磷结合剂平均每日仅可排出约171.7 mg磷，合计每周可通过药物排出1202 mg磷，导致仍有约2812 mg的每周排磷需求未被满足。目前已有的高磷血症药物及透析治疗均无法有效帮助患者排除过量摄入的磷元素，控磷领域仍有巨大的未满足临床需求。

中国在透患者磷结合剂使用比例以及磷结合剂使用患者的用药时长方面均仍有较高提升空间

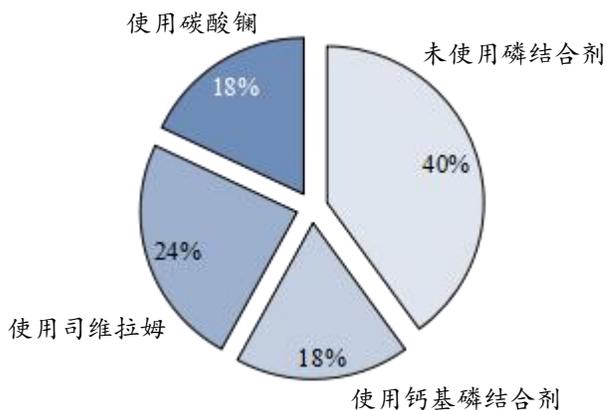
中国及部分国家在透患者磷结合剂使用比例，根据DOPPS及最新公开数据



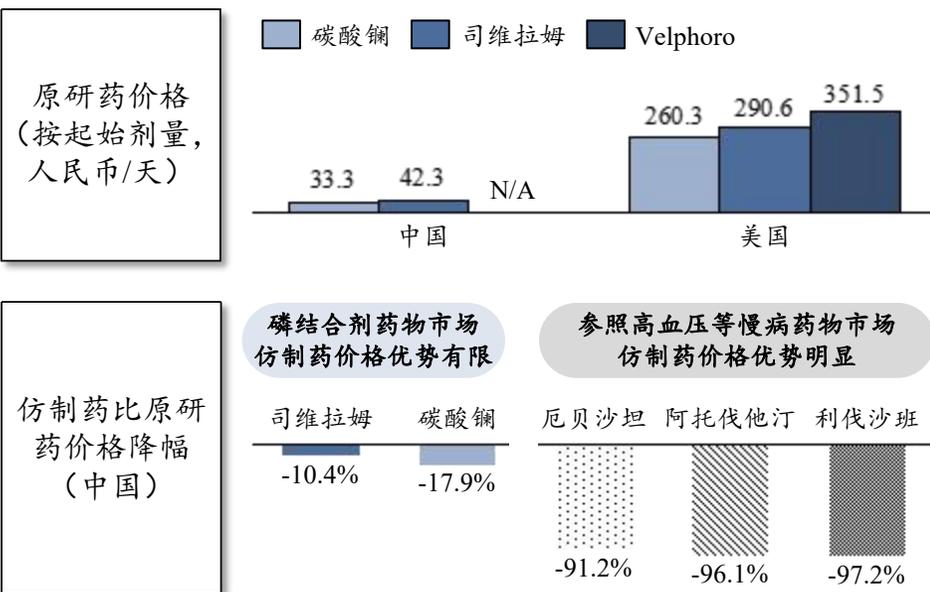
中美在透患者非含钙磷结合剂平均用药时长 (Duration of Therapy, DOT), 天数, 2022



2022年中国在透患者药物使用情况



中美磷结合剂价格分析, 2022



原研药价格 (按起始剂量, 人民币/天)

仿制药比原研药价格降幅 (中国)

磷结合剂药物市场仿制药价格优势有限

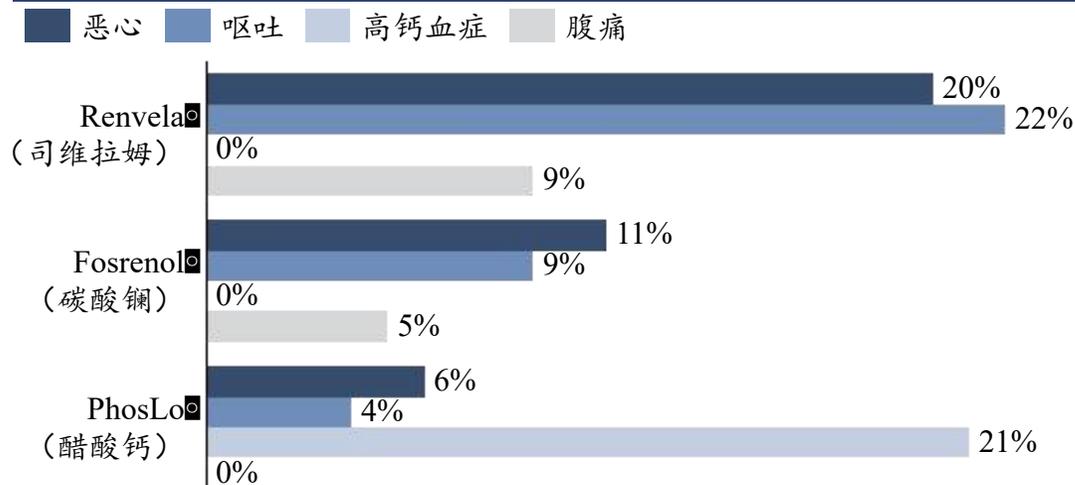
参照高血压等慢病药物市场仿制药价格优势明显

磷结合剂使用率及用药时长影响因素分析

- 磷结合剂使用率及用药时长的影响因素包括 **药物价格**、**医保报销情况**、**患者服药体验**、**患者教育强度**、以及 **患者社会/家庭支持** 等多个方面。在药物价格方面，**磷结合剂仿制药的面世虽在一定程度上降低了药物单价及患者经济负担，但由于其成本压缩的空间有限，其降价幅度并非断崖式的，也并未迅速取代原研药物。**
- 降磷药物巨大的临床需求以及相应的头部企业规模效应很大程度上阻滞了磷结合剂仿制药取代原研药物的进程。
- 可以预见的是，开发药效更佳且价格合理的创新药物仍将是**中国降磷药物市场的制胜秘诀**。正所谓真金不怕火炼，**真正优秀的降磷药物并不会因集采或仿制药的冲击而日渐淡出视野，反而会在医保及集采政策的助力下，更好地触达目标患者，提高患者用药时长。**

现有磷结合剂普遍存在副作用大、日剂量高等问题，导致患者依从性差，因而急需更为理想的磷结合剂

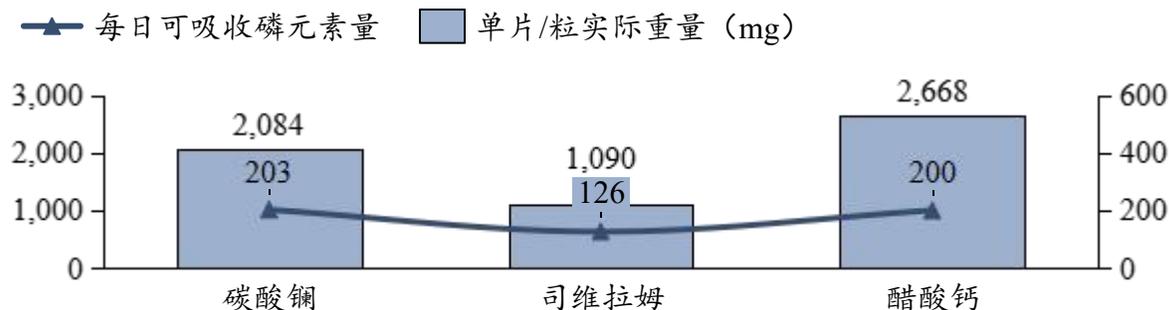
中国已上市药物副作用情况



中国已上市药物患者使用情况

药品通用名	维持血磷理论所需药量及价格	最大耐受剂量	中国患者实际DOT	实际年花费
碳酸司维拉姆 (赛诺菲)	约8.7片/天，共计约9.5g，单片6.33元	总剂量 19.62 g；最高单日可降378 mg血磷	40~50天	约3000元；可按医保乙类报销
碳酸镧咀嚼片 (武田)	约3片/天，共计约9.9g，单片9.5元	总剂量 18.76g；最高单日可降608 mg血磷	50~60天	约1700元；可按医保乙类报销
醋酸钙 (昆明邦宇)	约10片/天，共计约26.7g，单片3.58元	总剂量 32 g；最高单日可降352 mg血磷	30~40天	约1400元；可按医保乙类报销

患者服用药物剂量 (总片重) 情况



- 目前中国已获批磷结合剂磷结合效率较低，无法有效满足在透患者的血磷控制需求。除此之外，磷结合剂类药物普遍存在患者用药时长偏短的问题，患者药物依从性较低，进一步降低了药物治疗的治疗效果。
- 目前已有磷结合剂药物普遍存在副作用较大的问题。究其原因，可归纳为两点：
 - 磷结合效率较低，所需剂量巨大，容易带来消化道副作用
 - 磷结合剂有效成分仍会为人体吸收或可能形成体内金属离子累积
- 副作用更小的含铁磷结合剂Velphoro刚刚获批，国内商业化处于起步阶段
- 受限于磷结合效率、药物副作用等因素，中国在透患者磷结合剂DOT过短，用量原不足适当控磷。**中国高磷血症药物市场仍然亟待开发，具有数倍于现有市场规模的潜在市场空间**

理想的高磷血症药物应当具有磷结合效率高、副作用小、用药便利、每日使用剂量小、无系统吸收、对人体正常生理环境无影响六大特征，以更好地满足患者的降磷需求，同时提高患者的用药依从性

理想的高磷血症药物应当具有磷结合效率高、副作用小、用药便利、每日使用剂量小、无系统吸收、对人体正常生理环境无影响六大特征，以此更好地满足患者的降磷需求，提高患者的用药依从性



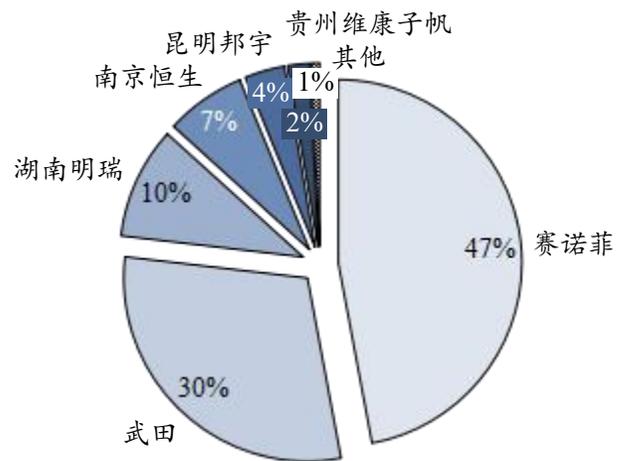
在中国高磷血症治疗1类创新药研发领域，礼邦医药处于领先地位

厂商	药物注册类型	药物名称	新分子实体 NME	MoA	临床试验号/试验类型	IND	I期	II期	III期	NDA	已获批
礼邦医药	1类新药	AP301 (VS-505)	是	磷结合剂	III期IND已通过 CXHL2200936		中国III期临床进行中				
	1类新药	AP306	是	磷酸盐转运蛋白抑制剂	CTR20230189		中国II期临床进行中				
济民可信	1类新药	JMKX003002片	是	NHE3抑制剂	CTR20231039		已获批中国 I期临床				
厂商	药物注册类型	药物名称	新分子实体 NME	MoA	临床试验号/试验类型	IND	I期	II期	III期	NDA	已获批
Ardelyx/ 复星医药	2.4类	Tenapanor	是	钠氢交换剂3抑制剂	CTR20202588		2023年5月美国已提交NDA				
							2022年6月已完成中国III期临床				

- 目前在中国已进入临床阶段的高磷血症治疗药物中，仅AP301、AP306、Tenapanor、JMKX003002四款药物属于创新药产品，其中AP301、AP306、JMKX003002属于1类药，Tenapanor在高磷血症中为2.4类药，[在1类高磷血症治疗创新药研发进度中，礼邦医药处于领先地位](#)；礼邦医药旗下AP301预计将于2024年上半年向美国FDA提交IND申请。
- 2021年7月，美国FDA心血管和肾脏咨询委员会于投票后，以10票反对、2票同意否决了Tenapanor的高磷血症适应证NDA申请。2022年12月，FDA批准了Ardelyx的上诉，同意就Tenapanor在高磷血症领域的开发提供指导。Ardelyx再次向美国FDA提交的Tenapanor高磷血症领域NDA申请已经于2023年5月获得审理。
- 磷结合剂作为血磷控制领域最经典且治疗获益与风险最为明确的药物，临床上仍有较大需求，小分子药物如Tenapanor主要是作为磷结合剂的联合治疗选择，目前尚无法完全取代磷结合剂的地位，新型磷结合剂仍具有良好的市场前景。
 - 当今全球唯一的磷结合剂和磷转运抑制剂的降磷产品组合由于未来商业化策略灵活，而引起了市场注意

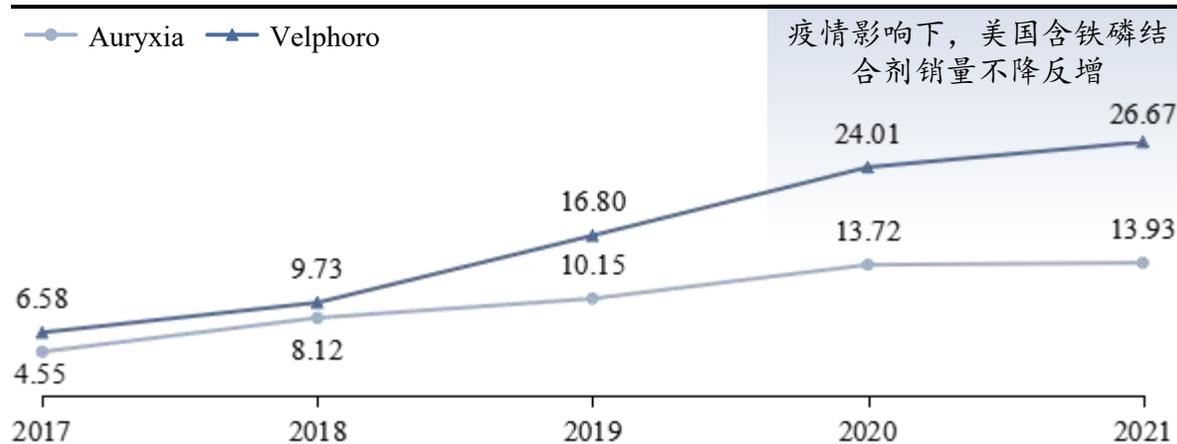
随着新一代磷结合剂和降磷产品的上市，预计2035年中国高磷血症药物市场规模将达到97.6亿元人民币，含铁磷结合剂将成为未来市场增长主力

中国高磷血症药物市场竞争格局，
销售额口径，2022

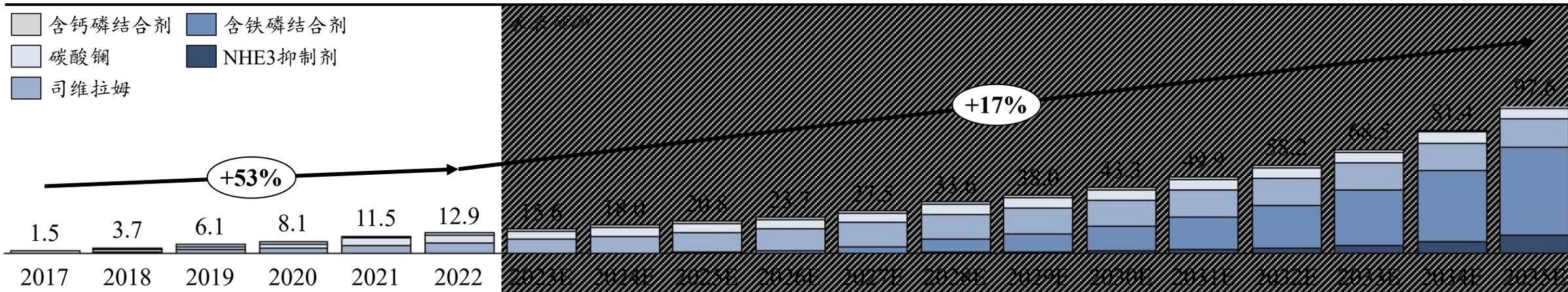


- 中国高磷血症药物市场呈现快速增长的态势；预计到2035年，市场规模将达到104亿元
- 司维拉姆维为当下中国磷结合剂市场的主流药物品类
- 以Auryxia和Velphoro为例，美国含铁磷结合剂销售额持续攀升
- 未来，含铁磷结合剂将成为主流药物，相比司维拉姆，它具有药效更好、药物负担更小等优势

美国部分含铁磷结合剂销售额，2017-2021，亿人民币



中国高磷血症药物总销售额及预测，2017-2035E，亿人民币



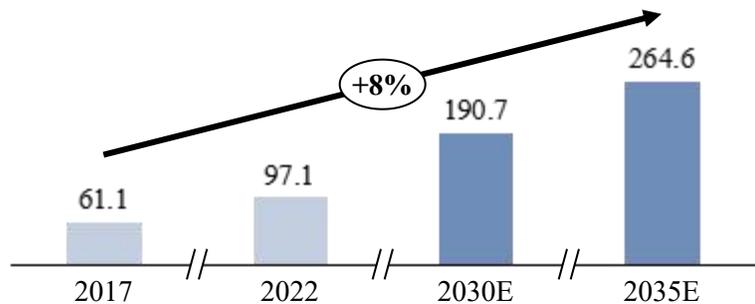
注：以上所有历史销售额相关数据均为样本地区销量额

小结：患者数量的增加、新产品对患者用药依从性的提升是未来高磷血症药物市场高速增长的核心驱动因素

需要控磷的患者数量不断增加



中国在透患者人数，万人，2017-2035E



患者用药依从性提高后治疗时间的延长



高磷血症药物陆续被纳入医保，为其持续性放量提供支持

- 碳酸钙与醋酸钙在2004年时被纳入乙类医保
- 司维拉姆与碳酸镧在2017年被纳入乙类医保

2017年
司维拉姆被纳入医保

各地医保
报销比例
达75%-
95%

司维拉姆近5
年销售额提升
超过27倍



所有透析患者均需控磷

未来透析患者的肾功能大幅下降，无法代谢磷
透析治疗的磷清除效率低

中国磷结合剂市场规模，2017-2035E，亿人民币



磷结合效率不断提高，更为理想的高磷血症治疗药物正处于临床试验上市或正在研究阶段

- 新药拥有磷结合效率更高，副作用更轻等优点

ALEBUND

Jemincare 济民可信

FOSUN PHARMA
复星医药

随着透析患者人数的不断增加，越来越多的人需要控制血磷水平

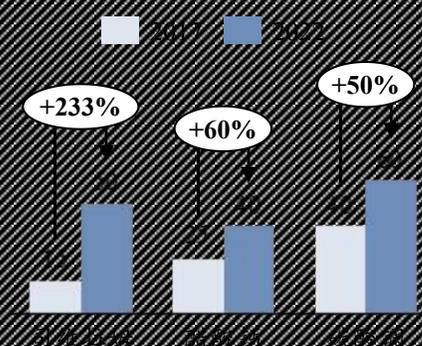
透析治疗费用持续增加，透析中心数量增加，中国透析患者数量人数不断上涨

透析医保报销比例逐步提升，未来有望减轻患者透析治疗的经济压力

透析中心数量不断增加，提升了透析治疗的可行性

国家医保的支持及理想药物的研发与上市将逐渐填补高磷血症治疗的未满足需求，患者用药的依从性有望得到提高，用药时间也得以延长

患者平均DOY对比，天



磷酸盐纳入医保与患者的用药依从性提升

新一代磷结合剂可在控制血磷的同时减轻副作用，提升DOY并降低治疗成本，有望成为透析患者的新选择

扫码添加灼识行业交流群
获取更多灼识独家报告



上海办公室：上海市静安区普济路88号静安国际中心B座10楼

北京办公室：北京市朝阳区远洋国际中心A座1510A

南京办公室：江苏省南京市建邺区江东中路333号金奥大厦10楼