

医药生物

创新药周报：六问六答，诺思兰德再聚焦

12月11日，我们发布诺思兰德深度报告《基因治疗大时代一马当先，50亿级别重磅单品价值当前低估》，认为诺思兰德是北交所优质创新药标的，存在较大认知差和预期差，市场重塑空间巨大；下肢缺血性疾病稀缺基因治疗产品 **NL003** 已推进至 **III** 期临床，具 **50** 亿级别大单品发展潜质。

本周周报，我们针对市场对诺思兰德及 NL003 项目的主要分歧点和担忧，六问六答进行详细阐述分析。报告全面解读 **NL003** 项目 **II**、**III** 期临床试验设计和结果，梳理 **NL003** 大单品发展逻辑，深挖诺思兰德裸质粒基因治疗平台价值。

基于对诺思兰德技术平台和对 NL003 项目的研究，我们认为：

- **临床数据方面**：NL003 的 II 期临床数据已经可以证明该产品对 CLI 的治疗作用，积极的分析结果和扎实的经验积累为 III 期临床研究奠定了坚实基础。当前一些市场对于早期数据的质疑我们在后文均有讨论；
- **市场空间方面**：NL003 作为 CLI 潜在“治愈”药物，面对空前广阔的患者市场，相比其他仅能在病程较轻阶段缓解症状的治标类药物极具应用优势，竞争格局较好；
- **平台技术方面**：裸质粒基因治疗平台虽然开发时间较早，但非常契合下肢缺血治疗模式；半衰期短的特性恰恰保障了血管的定向生长。

医药板块创新药个股行情回顾：本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前 **5** 的为南新制药、科兴制药、众生药业、亿帆医药、前沿生物-U。后 **5** 的为键凯科技、君实生物-U、舒泰神、微芯生物、贝达药业。

本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前 **5** 的为云顶新耀-B、和铂医药-B、翰森制药、三生制药、康哲药业。后 **5** 的为腾盛博药-B、信达生物、康宁杰瑞制药-B、金斯瑞生物科技、荣昌生物-B。

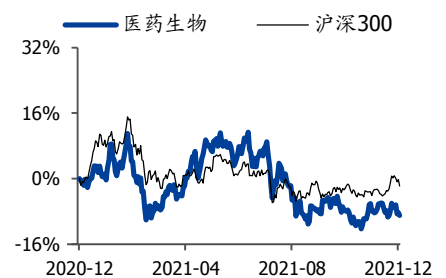
本周 IPO：亚虹医药——深耕泌尿生殖肿瘤，创新发展可期

创新药行业中长期观点：近几年，政策刺激下资本涌入，国内迎来创新大风口。我国的创新市场有较强的政策属性，2017年10月8日，两办联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，开启了第一波创新浪潮。叠加药品注册管理办法修订、药品谈判、医保动态调整机制等出台，从政策顶层设计彻底解决了历史上由于研发资源有限、审评不规范&进度慢、招标效率低、入院难度高、医保对接难等造成的创新动力不足的问题。在纲领性政策刺激之下，叠加近年科创板、注册制等推动，创新药赛道资本蜂拥，创新药企业融资加速，也引领了我国创新药投资进入大风口时代。在良好的政策环境与资本推动下，国内创新崛起加速。国产创新药陆续进入收获期，未来几年将看到更多重磅创新产品在国内陆续获批上市。

风险提示：1) 负向政策持续超预期；2) 行业增速不及预期。

增持（维持）

行业走势



作者

分析师 张金洋

执业证书编号：S0680519010001

邮箱：zhangjy@gszq.com

分析师 胡佑碧

执业证书编号：S0680519010003

邮箱：huruobi@gszq.com

分析师 应沁心

执业证书编号：S0680521090001

邮箱：yingqinxin@gszq.com

相关研究

- 1、《医药生物：创新药周报：PD-(L)1 竞争加剧，皮下注射再拓疆途》2021-12-12
- 2、《医药生物：医药策略精要：2021 何处来？2022 何处去？核心五问为何？》2021-12-12
- 3、《医药生物：创新药周报：2021 年医保目录结果落地，创新赛道未来可期》2021-12-05

内容目录

1、本周聚焦：六问六答，诺思兰德再聚焦	3
问题一：如何看待诺思兰德 II 期临床试验结果，III 期临床试验终点设计思路？	3
问题二：为什么诺思兰德的基因治疗产品 NL003 具备大单品潜质？	4
问题三：如何看待裸质粒基因治疗平台？技术是否已经过时？	6
问题四：NL003 临床周期较长，推进效率尚需提升？	10
问题五：诺思兰德后续产出 milestone 有何预期？	10
问题六：NL003 项目百亿估值详细解读？	12
2、医药板块创新药个股行情回顾	13
3、公司公告及行业动态一周汇总	14
4、国内新药临床受理信息更新	17
5、本周 IPO——亚虹医药	18
风险提示	21

图表目录

图表 1：6 个月随访治疗组对比对照组溃疡愈合率有显著性差异	3
图表 2：中国 PAD 患病率随年龄增长而急剧增加	5
图表 3：目前临床 CLI 治疗药物	5
图表 4：CLI 基因治疗药物研发进展	6
图表 5：裸质粒可以实现 HGF 对横纹肌细胞的有效转染	7
图表 6：HGF 质粒转染后血流明显增加（鼠后肢缺血模型）	7
图表 7：AMG-0001 治疗组 6 个月时 VAS 较基线水平有显著改善	8
图表 8：DPN 3-1 临床试验给药方案设计	9
图表 9：DPN 3-1b Engensis 治疗组对比安慰剂组 VAS 较基线水平变化	9
图表 10：DPN 3-1b 中未用加巴喷丁/普瑞巴林个体疼痛减轻更明显	9
图表 11：诺思兰德在研产品管线	11
图表 12：诺思兰德主要临床研究项目进度计划	11
图表 13：NL003 中性销售预测	13
图表 14：沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股	14
图表 15：港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股	14
图表 16：新药 IND 受理信息更新	17
图表 17：亚虹医药技术平台	18
图表 18：亚虹医药在研产品管线	19
图表 19：亚虹医药管理层	20
图表 20：亚虹医药股权结构	21

1、本周聚焦：六问六答，诺思兰德再聚焦

12月11日，我们发布诺思兰德深度报告《基因治疗大时代一马当先，50亿级别重磅单品价值当前低估》，认为诺思兰德是北交所优质创新药标的，存在较大认知差和预期差，市场重塑空间巨大；下肢缺血性疾病稀缺基因治疗产品 **NL003** 已推进至 **III** 期临床，具 **50亿级别大单品发展潜质**。

本周周报，我们针对市场对诺思兰德及 NL003 项目的主要分歧点和担忧，六问六答进行详细阐述分析。报告全面解读 **NL003** 项目 **II、III** 期临床试验设计和结果，梳理 **NL003** 大单品发展逻辑，深挖诺思兰德裸质粒基因治疗平台价值。

问题一：如何看待诺思兰德 II 期临床试验结果，III 期临床试验终点设计思路？

市场认为 NL003 的 II 期临床试验结果仅在溃疡愈合率和疼痛缓解评分上产生有统计学差异的积极结果，在血流动力学等指标上未见改善，有效性存疑；III 期临床研究主要终点设置为治疗后 6 个月时静息痛缓解和溃疡完全愈合率，未关注截肢率和死亡率改善。

我们认为，**NL003** 的 II 期临床数据已经可以充分证明该产品对 **CLI** 的治疗作用，积极的分析结果和扎实的经验积累为 **III** 期临床研究奠定了坚实基础。

- 首先，溃疡愈合和静息痛缓解可以充分证明血运重建效果，指标设置具备现实性的临床意义。对于下肢缺血性疾病患者，对生存质量产生直接影响的症状就是疼痛、溃疡，溃疡持续发展将造成截肢甚至死亡。使血管新生、建立侧支循环、改善血供是治疗手段，减少截肢、降低死亡率是最终目标，而通过血运改善之后实现缓解疼痛、促进溃疡愈合则是 CLI 疾病治疗的本质，同时基础疾病的治疗控制也很重要。
- 第二，受试者的个体差异会在很大程度上影响溃疡面积变化绝对值的平均水平。NL003 的 II 期临床试验并未对入组患者的初始溃疡面积进行限制或分层，随机分组下各组样本的基线水平分布并不平均，个体病程进展节奏差异较大。这种个体差异导致最终各组溃疡面积相对基线变化的结果方差很大，组间比较未产生统计学意义上的显著差异，最终均值也并不具备参考价值。但结果表明给药 6 个月后治疗组对比对照组溃疡愈合率显示显著性差异。基于 II 期临床研究的经验，公司审慎制定 III 期临床方案，限制患者单个溃疡面积不大于 10cm² 为入选标准，使目前进行的 III 期临床试验更加科学可信。

图表 1：6 个月随访治疗组对比对照组溃疡愈合率有显著性差异

分组	基线时溃疡患者数	最后随访时溃疡完全愈合 (%)	最后随访时溃疡愈合 ≥50% (%)	溃疡面积变化 (cm ²) (95% CI)
对照组	22	6 (27.27)	9 (40.91)	-1.36 ± 3.32 (-2.91-0.20)
低剂量 (4mg)	19	8 (42.11)	15 (78.95) ^b	-1.75 ± 2.52 (-3.01-0.50)
中剂量 (6mg)	23	12 (52.17)	15 (65.22)	0.92 ± 8.33 (-2.87-4.72)
高剂量 (8mg)	18	12 (66.67) ^c	14 (77.78) ^d	0.71 ± 5.76 (-2.16-3.58)

溃疡面积变化=最终测量溃疡面积-基线测量溃疡面积

^bp=0.0251 versus placebo.

^cp=0.0243 versus placebo.

^dp=0.0266 versus placebo.

资料来源: *Molecular Therapy*, 国盛证券研究所

- **第三, ABI、TBI、TcPO₂ 等血流动力学指标极易受患者自身病变血管条件的干扰。** 踝肱指数 (ABI) 指踝部胫后动脉或胫前动脉以及肱动脉的收缩压比值, 趾肱指数 (TBI) 是指/趾压与肱动脉压比值; 经皮氧分压 (TcPO₂) 反映微循环功能。下肢缺血有三大病因: 糖尿病性动脉硬化闭塞症 (DAO)、动脉粥样硬化闭塞症 (ASO)、血栓闭塞性脉管炎 (TAO), 患者在原有疾病的病程进展中会出现基底膜增厚、粥样斑块形成、血管钙化等病理特征, 极大地影响了血压测量结果。因而 ABI 等血流动力学指标可作为临床诊断依据, 但现实情况下难以准确反应血运的改善。
- **第四, 目前尚无直接、准确测定血流变化的通用可行性方案。** 现有成像技术如 CT、核磁等技术精度不够, 对末端小血管成像敏感性差, 准确性存在限制, 同时会对患者有一定辐射量; 敏感度高的分子显影受推入速度、造影时间等人为操作因素影响, 且多家中心同时参与情况下试验仪器、显影试剂、人员不统一, 操作平行性差, 难以准确量化; 对于受试者, 参与期间需多次进行造影, 顺应性难以保证。

NL003 的 III 期临床方案在严谨、客观、科学的基础上, 可实现对产品真实治疗效应体现的最大化。

诺思兰德在结束 II 期临床试验后, 对试验结果进行了全面、细致的分层分析。基于 II 期临床试验开展经验, 在与业内专家、CDE 充分沟通后, 审慎制定了 III 期临床试验方案。2 项 III 期临床试验现已启动北京协和医院在内的 20 余家临床试验中心, 静息痛和缺血性溃疡将分别招募 300 例、240 例受试者, 临床主要终点设置为治疗 180 天后的疼痛完全消失病例百分比和全部缺血性溃疡完全愈合病例百分比。

- **客观试验要求导致截肢率、死亡率指标产生差异的临床难度过高。** 截肢率和死亡率的差异追踪需要至少对 500 例样本进行 2 年以上, 实际甚至多达 1000 例样本维持 3-5 年的随访观察才能充分显示。包括赛诺菲等跨国大药企在内, 均未能在相关临床试验中实现截肢率和死亡率上的显著改善。
- **随着 CLI 临床研究不断发展, 学术界对该疾病的认知持续进步, 评价标准也在发生变化。** 德国已将不愈性溃疡的愈合和静息痛缓解作为治疗标准纳入 CLI 治疗指南, FDA 也已接受以此作为 CLI 治疗药物的有效性评价标准。以溃疡完全愈合率和疼痛完全缓解率作为临床试验主要终点指标, 契合 CLI 疾病治疗的本质, 也顺应 CLI 相关科学研究发展下对疾病认知的趋势。
- **未来产品实现上市后或可推行进一步的临床研究, 基于大样本观测产品使用对截肢率和死亡率的改善。** 截肢和死亡现象的减少是有效缓解疼痛和改善溃疡愈合的终局, 产品上市后真实世界研究对未来的学术推广也具有积极意义。

问题二: 为什么诺思兰德的基因治疗产品 NL003 具备大单品潜质?

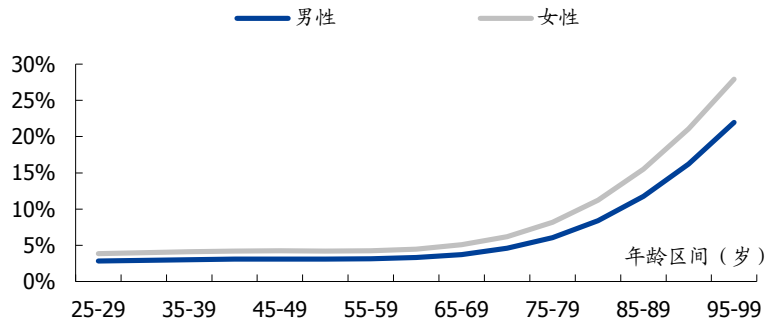
市场认为目前对于下肢缺血性疾病已有不少药物在临床实现了普遍应用, NL003 未来发展可能面临较大竞争压力。

我们认为, **NL003 作为 CLI 潜在“治愈”药物, 面对空前广阔的患者市场, 相比其他仅能在病程较轻阶段缓解症状的治标类药物极具应用优势, 竞争格局较好。**

- **首先, 我国下肢缺血市场具千亿空间, 随着老龄化加剧还将急速扩容, NL003 潜在市场前景空前。** CLI 患者基数大。重症下肢缺血 (CLI) 属外周动脉疾病 (PAD) 终末期, 随疾病进展会出现感染、溃疡和坏疽等症状, 严重者需要截肢。据研究,

PAD患病率在65岁以后与年龄成指数相关，最高可达22%-28%。弗若斯特沙利文预测，2021年我国PAD患病人群将达到5110万人，而PAD患者中有10%-20%会发展为CLI。由此推测，2021年我国CLI患者人数或可达767万人。

图表2: 中国PAD患病率随年龄增长而急剧增加



资料来源: Journal of global health, 国盛证券研究所

- 我国尚无 CLI 潜在治愈药物，NL003 品种稀缺。现有手术、介入疗法尚存局限，包括远期通畅率低、不适于年老体弱患者等。而目前的药物治疗仍以缓解症状为主，尚无“治本”药物。CLI 患者接受现有治疗 1 年后，仅 25% 可获得治愈，截肢或死亡的比例高达 55%。不同于仅能改善 CLI 症状、延缓病程进展的现有治疗药物，基因治疗产品 NL003 可促进新生血管再生，有望实现缺血性疾病的根本治愈，填补了市场空白。

图表3: 目前临床 CLI 治疗药物

作用机制	产生疗效	产品
抗血小板，抗血栓	控制心血管危险因素	阿司匹林 氯吡格雷
抑制磷酸二酯酶，扩血管、抗血栓	改善症状	西洛他唑
扩血管、抗动脉粥样硬化	改善症状	前列地尔 贝前列素钠 伊洛前列素
拮抗 5-HT 受体，抗血栓、扩血管	改善症状	沙格雷酯
降脂、抗动脉粥样硬化	控制心血管危险因素	辛伐他汀
降低全血粘滞性 溶栓		己酮可可碱 华法林 肝素钠
止痛	疼痛控制	对乙酰氨基酚

资料来源: 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南, 国盛证券研究所

- 我国 CLI 药物治疗市场规模可达 1704 亿元。假设 2021 年我国 CLI 患者人数 767 万人，其中 70% 的患者选择就诊，且就诊患者中 40% 不满足血运重建的条件或未选择血运重建，而选择采用药物保守治疗。参考日本 AnGes 公司基因治疗药物 Collatogene[®] 的年治疗费用 (7.94 万元，按一个疗程治疗 2 次计算)，由此推测，2021 年我国 CLI 药物治疗市场可达 1704 亿元，NL003 潜在市场规模极大。

在针对 CLI 的基因治疗产品中，NL003 研发进展处于前列。目前仅有日本 AnGes 的

Collatogene 获得限时有条件批准，诺思兰德与 Helixmith 合作产品均处于 III 期临床阶段；此外，人福医药产品处于 III 期临床。

图表 4: CLI 基因治疗药物研发进展

产品	表达产物	公司	临床阶段			
			I 期	II 期	III 期	NDA
Collatogene	HGF	AnGes				II 期，日本有条件批准
NL003	HGF	诺思兰德			III	
VM202	HGF	Helixmith			III	
pUDK-HGF	HGF	人福医药			III	
riferminogene pecaplasmid	HGF	赛诺菲			终止研发	
AAV-hTERT	活性端粒酶	Libella Gene Therapeutics	I			
pVGI.1	VEGF	Losordo Douglas (心脏病医师)	I			
重组 SeV-hFGF2/dF 注射液	FGF	信立泰	IND 获批			

资料来源: ClinicalTrials.gov, 国盛证券研究所

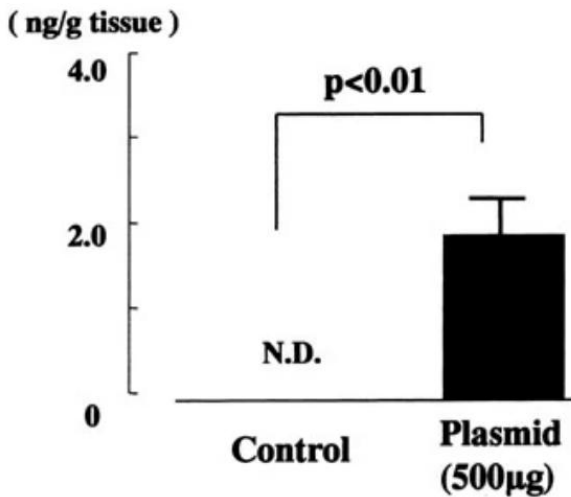
问题三：如何看待裸质粒基因治疗平台？技术是否已经过时？

市场担忧裸质粒基因治疗技术出现已有多年，是否还有发展潜力？并且对 DNA 在体液中的半衰期短，是否能进入细胞进行有效转染尚存疑问。

我们认为，裸质粒基因治疗平台虽然开发时间较早，但非常契合下肢缺血治疗模式；半衰期短的特性恰恰保障了血管的定向生长。

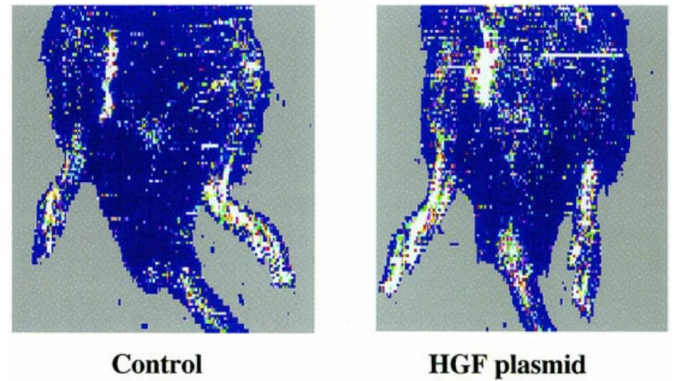
- **有效性佳：**随质粒 DNA 技术研究持续深入，利用横纹肌肌质网特殊结构构建的质粒 DNA 可促进心肌和骨骼肌对其摄取，对质粒中基因启动子和增强子的改造更可有效提高基因在肌肉细胞中的表达效率，实现外源性治疗基因足量表达并发挥相应作用。已有研究表明，在缺血部位注射裸质粒，可在横纹肌细胞中实现外源基因的有效转染，重构血管，显著增加缺血部位血流量，实现对下肢缺血的根本性治疗；

图表 5: 裸质粒可以实现 HGF 对横纹肌细胞的有效转染



资料来源: Nature Gene Therapy, 国盛证券研究所

图表 6: HGF 质粒转染后血流明显增加 (鼠后肢缺血模型)



资料来源: Nature Gene Therapy, 国盛证券研究所

- **可控性高:** 由于较短的半衰期, 裸质粒基因治疗可实现精准的局部表达, 避免了血管生长不受控的可能。这一特性使得裸质粒非常适合 NL003 利用局部肌肉注射改善缺血部位血流供应的治疗模式;
- **安全性好:** 采用裸质粒作为递送载体, 相比病毒载体免疫原性、毒性更低, 无基因整合风险;
- **操作难度低:** 仅需将携带外源基因的裸质粒直接注入肌肉, 由肌细胞摄取表达后即可作用于相关靶细胞。骨骼肌直接注射给药简单易行, 尤其适合于下肢动脉缺血性疾病的治疗。

基于 HGF 递送的基因疗法有望治愈下肢缺血, 相关研究已有布局。Clinicaltrials 检索显示, CLI 相关临床研究已超 300 项, 其中 12 项为基因疗法, 其余为缓解型药物治疗、运动疗法、手术及介入疗法等。基因疗法中, 大部分所用表达产物为肝细胞生长因子(HGF)。通过转染横纹肌细胞, 使其持续表达、分泌 HGF 蛋白, 促进血管新生。通过“分子搭桥”在缺血部位建立新的侧支循环, 增加血流供应, 从根本上实现治疗缺血性疾病的目的。

HGF 可以刺激 MMP-1、VEGF 以及 C-Met 在血管内皮细胞和血管平滑肌细胞表达, 并显著增加 Ets-1 的 mRNA 表达和转录活性, 在新生血管形成过程中发挥重要作用。

HGF 的促血管生成作用更加强烈、全面。 同样具有促血管生成作用的 VEGF 只具有血管内皮细胞增殖作用, 而血管平滑肌细胞缺乏 VEGF 的受体。与之相比, HGF 可同时促进血管内皮细胞和血管平滑肌细胞迁移, 但不引起血管平滑肌细胞增殖, 产生的新生血管成熟较早, 避免了向基质中释放血细胞起源的其他细胞。

已有多项临床试验证实基于 HGF 递送的裸质粒载体基因疗法对 CLI 具有治疗潜力:

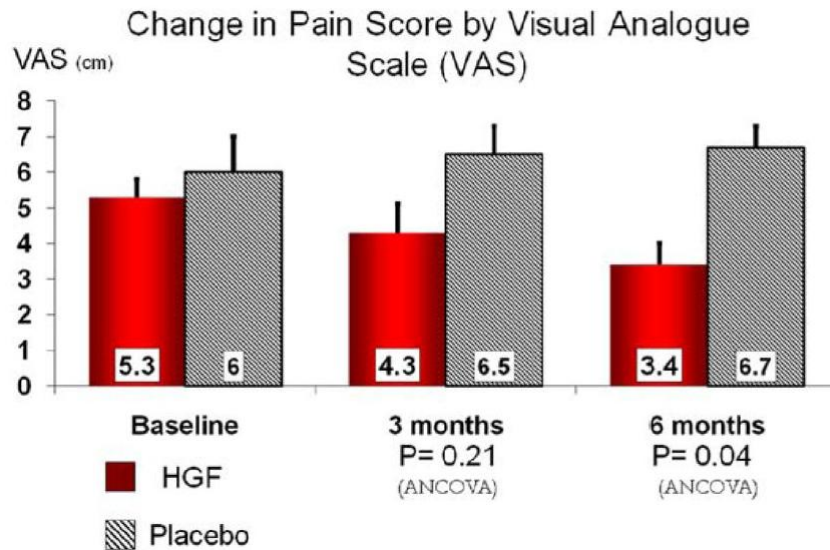
日本 AnGes 公司: Collatogene® (AMG0001)

采用 HGF cDNA 基因开发 HGF 裸质粒, 使用 pVAX1HGF/MGBI 载体, 插入 HGF 目的基因后只能表达 HGF₇₂₈ 一种异构体。在日本有条件限时获批, 用于在标准药物治疗不足且难以进行血运重建的慢性动脉闭塞 (ASO 和 Buerger 病) 患者的溃疡治疗, 即限后线疗法, 且只能用于溃疡。

II 期临床研究结果表明:

- 1) AEs 和 SAEs 无差异，主要表现为注射部位瞬间不适、CLI 恶化和并发疾病。
- 2) 与安慰剂相比，HGF 治疗组的 TBI (趾肱指数) 在 6 个月时较基线显著改善 (0.05 ± 0.05 vs -0.17 ± 0.04 ; $p=0.047$)。
- 3) 与安慰剂相比，HGF 治疗组 6 个月时 VAS 较基线水平的变化也有显著改善 (-1.9 ± 1.3 vs $+0.06 \pm 0.2$; $p=0.04$)。
- 4) 12 个月时，31% 的 HGF 组溃疡完全愈合，而安慰剂组溃疡完全愈合的比例为 0% ($P=0.28$)，无显著性差异；6 个月时 HGF 组 19% 溃疡愈合，安慰剂组 0%，无显著性差异；
- 5) 治疗组间 12 个月时的主要截肢率 (HGF 29%，安慰剂 33%) 和 12 个月时的死亡率 (HGF 19%，安慰剂 17%) 无差异。

图表 7: AMG-0001 治疗组 6 个月时 VAS 较基线水平有显著改善



资料来源: *Journal of Vascular Surgery*, 国盛证券研究所

AMG0001 虽对治疗后 6 个月及 12 个月溃疡愈合率并无显著改善，但仍显示了对疼痛的有效缓解。

韩国 Helixmith 公司: Engensis (VM202)

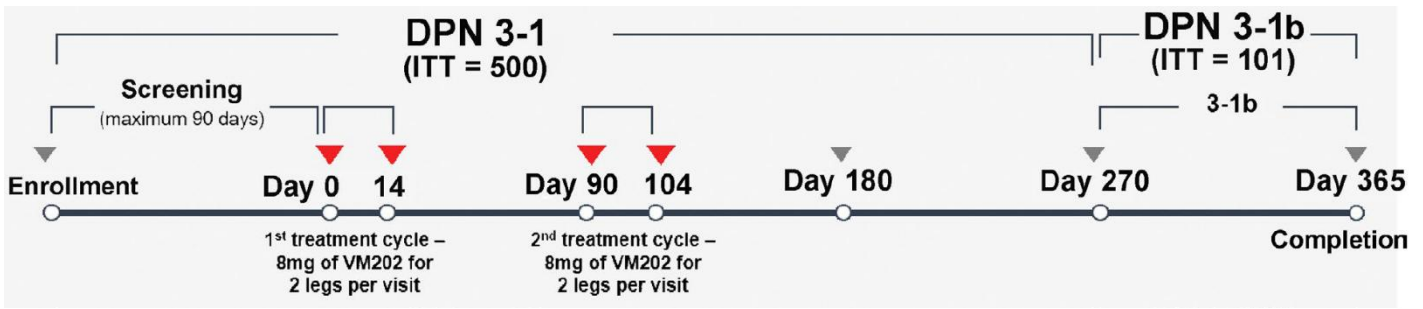
治疗基因为肝细胞生长因子 (HGF) 编码基因，可同时表达两种 HGF 蛋白异构体，HGF₇₂₈ 和 HGF₇₂₃。目前处于美国 III 期临床阶段，适应症为糖尿病周围神经病变 (Diabetic Peripheral Neuropathies, DPN)。

III 期临床研究分为 2 个部分: (1) DPN 3-1 为期 9 个月，包含 500 名受试者 (Engensis: $n=336$; 安慰剂: $n=164$)，主要终点为平均 24 小时疼痛评分与基线的变化; (2) DPN 3-1b 非干预延长至 12 个月，包含 101 名受试者子集 (Engensis: $n=65$; 安慰剂: $n=36$)，主要终点是安全性，次要疗效终点是从基线到 12 个月的平均疼痛评分变化。

研究结果表明:

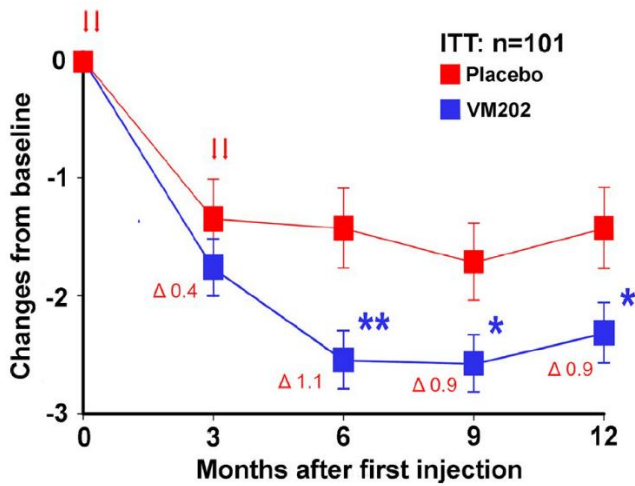
- 1) DPN 3-1 中，Engensis 治疗组与安慰剂组相比，3 个月的疼痛评分未达到统计学意义的主要终点;
- 2) 在 DPN 3-1b 中，Engensis 治疗组与安慰剂相比有显著的临床意义的疼痛减轻，观察到主要疗效指标 (平均疼痛评分从基线开始的变化) 在 12 个月时显著降低;
- 3) 在未接受加巴喷丁或普瑞巴林治疗的受试者中，疼痛减轻程度更大。在 6, 9 和 12 个月时，治疗后平均 24 小时疼痛评分平均值降低了 -1.34, -1.24 和 -1.48 点 (分别 $p=0.0308$, $p=0.0504$ 和 $p=0.0155$)。

图表 8: DPN 3-1 临床试验给药方案设计



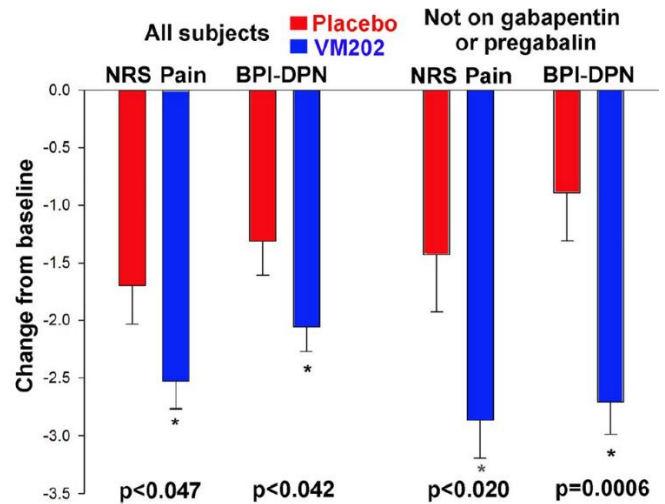
资料来源: *Clinical Translational Sci.* 国盛证券研究所

图表 9: DPN 3-1b Engensis 治疗组对比安慰剂组 VAS 较基线水平变化



资料来源: *Clinical Translational Sci.* 国盛证券研究所

图表 10: DPN 3-1b 中未用加巴喷丁/普瑞巴林个体疼痛减轻更明显



资料来源: *Clinical Translational Sci.* 国盛证券研究所

2021年10月, Helixmith 在 2021 年糖尿病足溃疡年会 (DFCon) 上公布了 VM202 治疗糖尿病足溃疡的 3 期研究中期分析结果。在 23 名患有此类足部溃疡的患者中, Engensis 治疗组在第 3、4、5 个月时溃疡完全愈合的患者百分比显著高于对照组(分别 p=0.0391、0.0391 和 0.0361)。

结合以上理论依据和实践经验,我们认为,基于 HGF 递送的裸质粒基因治疗产品 NL003 对下肢缺血疾病导致的静息痛和不愈性溃疡极具治疗潜力。

目前, 诺思兰德与韩国 Helixmith 公司合作使用的 pCK 基因载体可同时表达具协同作用的两种 HGF 蛋白异构体, 但尚存一些缺点。

基于 Helixmith 载体技术, 诺思兰德通过改构修饰自行设计出简化的更小单位重组载体 pSN。pSN 含有 SV40 启动子、SV40 polyA 信号、卡那霉素抗性基因、ColE1 复制起始点以及人肝细胞生长因子基因等原件, 可实现原核细胞中高效复制、真核细胞中高效表达:

- pSN 重组质粒在启动子后不含有非结构基因, 分子量在同类型表达质粒中较小。在

- 没有脂质体等其他辅助手段的参与下，提高转染效率高；
- pSN 重组质粒采用 SV40 启动子，有效提高目的蛋白表达效率；
- 采用增强信号肽策略，提高目的蛋白分泌量，有效降低用药剂量；
- 给药策略为局部肌肉注射，除注射部位外，目的基因在体内其它部位无法进行转染和表达，安全性高；
- 表达 HGF 蛋白可有效促进了血管生成和形成侧支循环，增加缺血部位的血流供应。

未来，pSN 重组载体有望赶超现有 pCK 重组载体，诺思兰德裸质粒平台或将产出更多创新成果。

另外，诺思兰德具备先进裸质粒制备工艺技术，裸质粒基因治疗药物制备培养规模已经达到 500L，达到了规模化生产要求。

问题四：NL003 临床周期较长，推进效率尚需提升？

市场认为，NL003 项目 2004 年开始与韩国 Helixmith 公司建立合作，II 期临床试验 2014 年 12 月完成，III 期临床试验 2019 年方才首次公示，各研发阶段间隔时间较长，是否由于顾虑较多？CLI 人群庞大，但 III 期临床入组速度并不快是什么原因？

我们认为，十余年的积淀体现了诺思兰德对 NL003 的审慎部署和深谋远虑。作为真正意义上的 FIC 级别创新药，临床试验开启前方案制定的科学严密为关键临床的顺利推进奠定了坚实基础。

- 首先，创新药临床试验需要充足的现金流支持，而诺思兰德彼时作为规模有限的初创型创新药公司，在挂牌新三板之前资金有限，只能选择跟随合作伙伴韩国 Helixmith 公司的研发节奏以缩减研发开支，自主选择空间有限；
- 第二，NL003 项目于 2006 年申报临床，彼时我国药品审批制度正处改革巨变时期，历时两年才实现临床试验的获准开展；II 期临床结束后，又逢 2015 年 7 月 22 日 CFDA 发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》，临床核查新政进一步延缓了 III 期临床的开展步伐，客观审评环境使诺思兰德对该项目进行了更充分的审视；
- 第三，诺思兰德对 III 期临床方案的制定进行了多方沟通、充分修正、审慎思考。作为真正意义上的 first-in-class 创新产品，NL003 项目真正走在世界前列，临床试验推进并无前例可循。诺思兰德通过与国内外专家积极沟通，对终点设置、观察时长、剂量选择等要点逐一推敲，力求实现临床研究的高效率、低风险；
- 第四，基于 II 期临床推进积累的经验，诺思兰德对 III 期临床试验受试者入选标准进行了严格限定，在保障试验科学性的基础上最大程度考虑受试者的用药安全，使临床数据详实、可信；另外叠加 2019 年末以来新冠肺炎疫情的影响，众多异地来源受试者行程受限导致脱落，对 III 期临床的推进也产生了负面影响。

问题五：诺思兰德后续产出 milestone 有何预期？

诺思兰德目前共有 13 款生物工程创新药在研，覆盖 15 种适应症。其中基因治疗药物 7 个、重组蛋白质类药物 6 个，共 3 款产品进入临床研究阶段。

- 重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液(NL003)治疗缺血性溃疡和静息痛处于 III 期临床阶段，我们预计 2022Q1 完成入组，2022 年内提交上市申请，2023 年获批；

- **重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子-11(NL002)**治疗肿瘤化疗导致的小血小板减少症处于临床 III 期研究阶段，我们预计 2023 年提交上市申请，2024 年获批；
- **重组人胸腺素 β 4(NL005)**治疗急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤进入临床 II 期，我们预计 2025 年提交上市申请，2026 年获批。

图表 11: 诺思兰德在研产品管线

类型	在研产品	分类	适应症	Pre-IND	I 期	II 期	III 期
基因治疗	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液 (NL003)	1 类	缺血性溃疡 静息痛 间歇性跛行			I	III
	注射用重组人甲状旁腺激素裸质粒 (Y001)	1 类	绝经后妇女骨质疏松症	临床前			
	注射用重组人胰高血糖素样肽裸质粒 (Y002)	1 类	2 型糖尿病	临床前			
	重组 2019 新型冠状病毒 DNA 疫苗注射液 (Y003)	1 类	预防 2019 新型冠状病毒感染	临床前			
	重组带状疱疹病毒 DNA 疫苗注射液 (Y004)	1 类	预防带状疱疹病毒感染	临床前			
	重组发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒 DNA 疫苗注射液 (Y005)	1 类	预防发热伴血小板减少综合征 (SFTS)	临床前			
	重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊 (NL006)	1 类	结直肠癌	临床前			
重组蛋白	注射用重组人胸腺素 β 4 (NL005)		急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤			II	
	重组人胸腺素 β 4 滴眼液 (NL005-1)	1 类	干眼症	临床前			
	注射用重组人胸腺素 β 4 (NL005-2)		急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征	临床前			
	注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子-11 (NL002)	2 类	肿瘤化疗导致的小血小板减少症				III
	注射用重组人凝血因子 VIII (NL202)	3 类	血友病 A 患者出血控制与预防	临床前			
	注射用重组人凝血因子 VIIa (NL201)	3 类	血友病患者的出血发作及预防	临床前			

资料来源: 诺思兰德官网, 国盛证券研究所

图表 12: 诺思兰德主要临床研究项目进度计划

产品	适应症项目	2020		2021		2022		2023				
		Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	
NL003	缺血性溃疡 (III)					LPI	LPO	NDA				
	静息痛 (III)					LPI	LPO	NDA				
NL005	MIRI IIa		FPI							LPO		

I1b		LPO		
NL002	CIT(I11b)	FPI	LPO	NDA

资料来源：诺思兰德公开发行说明书，国盛证券研究所

诺思兰德针对未被满足的临床需求，专注研发裸质粒基因治疗和大肠杆菌重组蛋白两类产品。一方面对现有产品在研适应症进行积极拓展，NL003、NL005 潜在市场前景不断扩大；另一方面通过技术平台发掘更多创新候选药物。目前裸质粒基因治疗候选产品尚有处于临床前研究阶段的重组人甲状旁腺激素裸质粒（Y001）、重组人胰高血糖素样肽裸质粒（Y002），分别用于绝经后妇女骨质疏松症和 2 型糖尿病，以解决临床长期用药机体产生抗体、导致药效降低的问题。通过治疗基因导入，使机体天然的蛋白合成系统表达相应活性生物分子，降本增效。诺思兰德还积极布局 DNA 疫苗，充分发挥裸质粒平台的技术储备。

问题六：NL003 项目百亿估值详细解读？

NL003 销售峰值预计超过 50 亿元，全面渗透下肢缺血性疾病广阔市场。估值假设：

- **患者流：**2021 年 CLI 患者基数为 686.2 万，当前诊断率约为 70%，治疗率为 50%。随着医疗技术发展和民众健康意识增强，诊断率和治疗率逐年升高；每年患者基数为上一年存量患者数与新发患者数之和；
- **治疗率：**目前保守药物治疗比例为 25%；随着研发推进、NL003 品牌效应建立，知名度提升，药物治疗渗透率逐步提升，首选药物治疗的一线使用患者数增加；
- **一线二线：**对于二线 CLI 药物治疗人群，分为一线、二线均选择药物治疗和一线手术/介入治疗后选择药物治疗分别讨论。
对于一线选择药物治疗后进展（20%）的人群，二线可能更倾向于手术疗法，设定药物治疗渗透率相对更低（20%）；
对于一线手术/介入（50%）后进展的人群（统计显示比例为 20%），二线不会再选择做手术，即为一线手术后二线选择药物治疗人群。
二者加和，得 NL003 潜在使用人群。
- **上市时间：**NL003 于 2023 年国内实现上市；日本 AnGes 并未在中国开展临床试验或申请上市注册，且 NL003 已有临床数据显示有效性、安全性、覆盖度均占较大优势，可在 CLI 基因治疗药物市场形成统治力；
- **渗透率：**目前基因疗法商业化尚处于起步阶段，NL003 有望首个开辟 CLI 基因治疗商业化市场。初始渗透率保守设定为 0.3%。由于 NL003 是首个可实现治愈的 CLI 治疗药物，且随着技术提升、医生和患者教育逐渐普及、市场推广显现成效、进入医保降价大大提升患者可及性，2030 年该基因治疗在 CLI 药物治疗中所占比例可达 28%；
- **定价：**NL003 定价参照日本 AnGes 同类上市产品 Collatogene®（说明书年治疗费用 8 万元），考虑我国支付能力和生物制药市场行情，保守设定初始定价为 4 万元/年，每年按 10%幅度降价；上市前 4 年未被纳入医保，此后按谈判周期（2 年）阶梯降价，最终价格设为 1 万元/年。
- **毛利率：**一般生物制剂类药品毛利率可达 90%以上，基于基因治疗尚需发展形成规模效应，保守设定产品毛利率由 70%增长至 78%，并持续保持一定的研发投入；
- **成功率：**NL003 目前处于 III 期临床阶段，且 2021 年内将完成所有病患入组。II 期临床试验结果已发表，两大指标静息痛缓解率、溃疡完全愈合率表现优异。基于悲观、中性、乐观三种可能性分别设定 III 期临床试验成功率 60%、75%、85%；
- **收入分成：**NL003 载体技术部分来自韩国 Helixmith 公司，根据合作协议需在上市后 7 年内支付产品销售收入的 7%，计入费用；
- **折现率、永续增长：**设定折现率 9.0%，给予永续增长率 2%，通过风险调整后现金流折现计算得 2021 年对应项目价值为：研发成功率悲观假设下 104.5 亿元，中性假设下 131.2 亿元、乐观假设下 149.0 亿元。取中性假设得项目估值为 131.2 亿元。

就市场容量看，我国 CLI 患者仅以 600 万计算，40%实施治疗，以 NL003 保守估计年治疗

费用4万元计算，目前仅一线治疗的市场空间即可达到960亿元。面对治愈性药物市场的空白，NL003同时具备有效、安全、便利、普适性强的特征，50亿元销售在理性范围内。

图表 13: NL003 中性销售预测

	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
外周动脉疾病患者(万)	4574.62	4672.55	4772.56	4874.70	4979.01	5076.10	5175.08	5275.98	5378.86	5483.73
yoy	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%
PAD 中患 CLI 比例	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
诊断率	70%	71%	72%	73%	74%	75%	76%	77%	78%	79%
治疗率	50%	52%	54%	56%	58%	60%	62%	64%	66%	68%
存量患者数(万)	626.15	636.19	646.00	655.58	663.61	668.93	662.41	661.73	661.26	661.44
新发患者数(万)	13.45	13.72	14.02	14.32	14.62	14.94	15.23	15.53	15.83	16.14
一线 CLI 药物治疗人群(万)	60.04	68.48	70.78	79.63	89.17	99.25	109.64	118.71	129.25	140.39
二线 CLI 药物治疗人群(万)	26.42	28.45	27.87	29.79	31.79	33.79	35.72	37.07	38.76	40.47
基因疗法渗透率	0.0%	0.0%	0.3%	0.8%	2.5%	5.0%	15.0%	20.0%	24.0%	28.0%
NL003 预计用药人数(万)	0.00	0.00	0.30	0.88	3.02	6.65	21.80	31.16	40.32	50.64
NL003 年治疗费用(万元)			4.0	3.6	3.2	2.9	1.2	1.2	1.0	1.0
预计 NL003 销售额(亿元)			1.21	3.15	9.80	19.40	26.16	37.39	40.32	50.64
yoy				160%	211%	98%	35%	43%	8%	26%
研发成功率			75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%
技术使用费率			7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	0%
风险调整收入(亿元)			0.91	2.36	7.35	14.55	19.62	28.04	30.24	37.98
折现率	9.0%									
永续增长率	2.0%									
持股比例	100%									
股权价值(2021, 亿元)	131.2									

资料来源: 诺思兰德公开发行说明书, 国盛证券研究所

2、医药板块创新药个股行情回顾

本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前5的为南新制药、科兴制药、众生药业、亿帆医药、前沿生物-U。后5的为键凯科技、君实生物-U、舒泰神、微芯生物、贝达药业。
 本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前5的为云顶新耀-B、和铂医药-B、翰森制药、三生制药、康哲药业。后5的为腾盛博药-B、信达生物、康宁杰瑞制药-B、金斯瑞生物科技、荣昌生物-B。

图表 14: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
南新制药	6.15	无特殊原因	键凯科技	-8.88	无特殊原因
科兴制药	3.47	第三剂克尔来福疫苗可有效提高血清对 Omicron 变异株的能力和	君实生物-U	-5.45	研究表明 Omicron 变异株几乎完全逃逸 LY-CoV016 抗体
众生药业	2.36	无特殊原因	舒泰神	-4.45	无特殊原因
亿帆医药	1.89	多项在研产品进展顺利	微芯生物	-4.31	股东权益变动
前沿生物-U	1.67	新冠药物 FB2001 项目在国内临床获批	贝达药业	-3.99	无特殊原因

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

图表 15: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
云顶新耀-B	19.12	戈沙妥珠单抗治疗二线转移性三阴性乳腺癌新药上市申请获韩国受理	腾盛博药-B	-22.74	港股生物医药板块普跌
和铂医药-B	3.48	无特殊原因	信达生物	-18.63	港股生物医药板块普跌
翰森制药	0.87	甲磺酸阿美替尼获批治疗 EGFR 突变阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌	康宁杰瑞制药-B	-16.89	港股生物医药板块普跌
三生制药	0.15	无特殊原因	金斯瑞生物科技	-16.81	港股生物医药板块普跌
康哲药业	-1.70	与韩国 OVMEDI 公司就线雕产品订立独家合作协议, 持续发展医美业务	荣昌生物-B	-15.82	港股生物医药板块普跌

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

3、公司公告及行业动态一周汇总

NDA 及上市信息:

【基石药业】舒格利单抗 (PD-L1 单抗) 即将获批, 用于联合化疗一线治疗晚期 NSCLC

【辉瑞】伊珠单抗奥唑米星 (ADC 药物靶向 CD22) 即将获批, 用于复发性或难治性 CD22 阳性急性淋巴细胞白血病

【恒瑞医药】注射用卡瑞利珠单抗 (人源化抗 PD-1 单克隆抗体) 获得药品注册证书, 联合紫杉醇和卡铂用于不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌患者的一线治疗及局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗

【海思科】环泊酚注射液 (GABAA 受体激动剂) 获得药品注册证书, 用于支气管镜检查中的镇静

- 【百奥泰】阿达木单抗注射液(重组全人源单克隆抗体)获得药品补充申请批准通知书,增加儿童克罗恩病适应症
- 【Veru】由 II 型 5 α 还原酶抑制剂非那雄胺和 PDE5 抑制剂他达拉非组成的口服胶囊 Entadfi 获 FDA 批准上市,用于治疗良性前列腺增生引发的尿路症状
- 【神州细胞】在研产品阿达木单抗注射液(TNF- α)药品注册申请获受理,拟用于治疗银屑病、类风湿关节炎及强直性脊柱炎等免疫系统疾病
- 【再鼎医药&海正】甲苯磺酸奥玛环素(氨基环素类药物)获 NMPA 批准上市,用于治疗急性细菌性皮肤及皮肤结构感染
- 【豪森药业】阿美替尼(EGFR 抑制剂)新适应症获 NMPA 批准上市,用于治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌
- 【德琪医药】首款新药塞利尼索(XPO1)获 NMPA 批准上市,用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤
- 【百时美施贵宝】Orencia(CTLA-4 与 Fc 构成的融合蛋白)的补充生物制品许可申请(sBLA)获 FDA 批准,用于与某些免疫抑制剂联用,预防 2 岁以上儿童或成人患者的急性移植抗宿主病(aGVHD)
- 【诺华】奥法妥木单抗(CD20 抑制剂)的上市申请已获 NMPA 行政审批,用于治疗复发型成人多发性硬化
- 【礼来】pirtobrutinib(BTK 抑制剂)向 FDA 递交上市申请,用于治疗套细胞淋巴瘤
- 【辉瑞】艾沙康唑(CYP51)获 NMPA 批准上市,用于治疗成人侵袭性曲霉病和毛霉菌病
- 【艾迪药业】艾诺韦林片(非核苷类逆转录酶抑制剂)获 NMPA 签发《药品补充申请批准通知书》,用于治疗成人 HIV-1 感染初治患者

临床进展信息:

国内:

- 【信达生物 & 驯鹿医疗】IBI326(BCMA CAR-T)注册临床数据发布,用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤
- 【亚盛医药】APG-2575(Bcl-2 抑制剂)获批关键注册 2 期临床,用于复发/难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
- 【百济神州】公布百悦泽®(泽布替尼)(BTK 抑制剂)治疗对 BTK 抑制剂不耐受的复发/难治性 B 细胞恶性肿瘤患者的安全性和有效性的最新临床试验数据
- 【百济神州】在第 63 届 ASH(美国血液学会)年会上公布百悦泽®(BTK 抑制剂)在 SEQUOIA 试验中作为慢性淋巴细胞白血病一线治疗的研究结果
- 【药明巨诺】在第 63 届美国血液学会年会上公布倍诺达®(瑞基奥仑赛注射液)(靶向 CD19 的 CAR-T 药物)的主要临床效果,用于治疗复发/难治性滤泡淋巴瘤
- 【君实生物&Coherus Biosciences】PD-1 单抗特瑞普利与化疗一线治疗显著延长晚期肺癌患者生命
- 【东阳光药】甲磺酸莫非赛定胶囊(靶向 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂)/利托那韦片(HIV 天冬氨酸蛋白酶抑制剂)联合核苷类药物与核苷类药物单药相比治疗慢性乙肝的 3a 期临床试验启动
- 【西比曼生物】CD19/CD20 双靶点 CAR-T 产品 C-CAR039 在美国获批临床,拟用于治疗复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤
- 【和黄医药】选择性口服 Syk 抑制剂 HMPL-523 治疗成人原发性血小板减少症的 1b 期临床试验结果,以及治疗复发或难治性淋巴瘤患者的 1 期临床试验初步结果
- 【石药集团】靶向 CD20 的特异性 SIRP α 融合蛋白 JMT601 治疗晚期非霍奇金淋巴瘤的 1/2 期临床试验在美国完成首例患者给药
- 【三生国健】重组抗 IL-5 人源化单克隆抗体注射液(610)治疗嗜酸性粒细胞增高哮喘的 Ib 期临床试验完成首例受试者入组
- 【亚盛医药】第三代 BCR-ABL TKI 抑制剂奥雷巴替尼治疗 TKI 耐药的慢性髓细胞白血病患者 1 期和关键性 2 期临床试验最新结果;新型 BCL-2 抑制剂 lisaftoclax 治疗血液系统肿瘤患者的 1 期临床试验结果;BCL-2/BCL-xL 双靶点抑制剂 pelcitoclax 的抗自然杀伤/T 细胞淋巴瘤活性临床前研究结果

- 【先声药业】在中国申报1类新药PQ912 (pGlu-A β) 治疗阿尔茨海默症的临床试验
- 【索元生物】其合作伙伴Aytu Biopharma收到FDA关于在研产品DB102 (PKC β 、PI3K和AKT) 用于治疗血管性埃勒斯-当洛综合征的关键性临床试验的IND批准和孤儿药资格
- 【创响生物】与其合作伙伴Affibody及ACELYRIN共同开发的产品IMG-020 (IL-17A) 在银屑病关节炎全球II期临床试验中获积极结果
- 【天境生物】双抗TJ-CD4B (Claudin 18.2/4-1BB) 获NMPA批准1期临床研究, 用于治疗实体瘤

国外:

- 【辉瑞】新冠口服药Paxlovid (包含新冠病毒3CL蛋白酶抑制剂Nirmatrelvir和HIV天冬氨酸蛋白酶抑制剂利托那韦) 体外数据表明对新冠Omicron变异株有效
- 【BELLUS Health】治疗难治性慢性咳嗽的选择性口服P2X3受体拮抗剂BLU-5937的2b期临床试验获得积极结果
- 【罗氏】抗体偶联药物Polivy (CD79b) 与R-CHP的治疗方案联用治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤, 3期临床试验获积极结果
- 【赛诺菲】公布在研小干扰RNA疗法fitusiran (antithrombin) 3期临床试验积极数据, 用于血友病A和血友病B成人和青少年患者的预防性治疗
- 【Pharma Two B】新型复方制剂P2B001 (普拉克索0.6 mg和雷沙吉兰0.75 mg) 临床试验达到关键性3期临床终点, 用于治疗帕金森病(PD)
- 【Nektar】NKTR-358 (IL-2) 1b期临床数据积极, 用于治疗中到重度特应性皮炎

License-in/out:

- 【阿斯利康&Ionis Pharmaceuticals】就eplontersen (反义寡核苷酸疗法) 达成一项全球开发和商业化协议, 通过减少转甲状腺素蛋白(TTR)的产生, 治疗遗传性和非遗传性TTR淀粉样变性(ATTR)
- 【翰森制药】自Keros引入KER-050 (经修饰的TGF- β 受体配体结合区域与人源抗体的Fc区域融合蛋白), 用于骨髓增生异常综合症患者和骨髓纤维化患者血细胞减少的治疗, 金额逾1.9亿美元
- 【百济神州&维立志博】达成治疗晚期实体瘤的LAG-3抗体LBL-007的全球授权和合作协定, 首付款3000万美元, 总交易款项至多达7.42亿美元
- 【三生国健&Numab Therapeutics】获得靶向MSLN的CD3 T细胞衔接器NM28合作授权, 可用于治疗间皮瘤
- 【BMS&Immatics】达成合作, BMS获得TCR双特异性疗法IMA401 (MAGEA4/8) 治疗实体瘤的全球独家许可, 金额逾9.2亿美元
- 【先声药业】与Avilex签署战略合作协议, 获得候选药物AVLX-144 (PSD-95) 在大中华地区对所有适应症的开发、生产和商业化的权益, 可治疗急性缺血性脑卒中(AIS)及蛛网膜下腔出血(SAH)等多种神经系统疾病

其他:

- 【OncoMyx Therapeutics】完成5000万美元的B轮融资, 将用于推进OncoMyx的粘液瘤病毒免疫疗法产品管线, 用于治疗实体瘤和血液性恶性肿瘤, 并支持公司主要候选药物进入临床试验
- 【星锐医药】完成近千万美元天使轮融资, 将用于mRNA组织特异性靶向技术平台的建立和管线推进
- 【礼来&Foghorn Therapeutics】达成合作协议, 针对基因表达调控机制开发新型肿瘤学药物
- 【辉瑞&Arena Pharmaceuticals】辉瑞斥资约67亿美元收购Arena Pharmaceuticals, 扩展免疫炎症性疾病管线
- 【CSL】宣布将以117亿美元收购Vifor Pharma, 将获得治疗铁缺乏症、肾病和心肾疾病产品管线
- 【百济神州】在上海证券交易所科创板正式上市

【Mythic Therapeutics】获 1.03 亿美元的 B 轮融资,用于治疗肺癌的抗体偶联药物(ADC)的首次人体临床试验和公司产品管线的研发

【德琪医药&晶泰科技】达成合作,利用人工智能方法 in silico 加速药物研发

【君实生物】全资子公司君拓生物拟增注册资本 1.40 亿元,获 14 名 A 轮投资者 12.75 亿元认购 31.875%股权

4、国内新药临床受理信息更新

图表 16: 新药 IND 受理信息更新

受理号	产品名称	注册分类	承办日期	企业名称
CXHL2101735	NIP003 片	化药 1	2021/12/14	中国医药研究开发中心有限公司
CXHL2101737	HS-10370 片	化药 1	2021/12/14	江苏豪森药业集团有限公司
CXHL2101743	ORIN1001 片	化药 1	2021/12/14	复星弘创(苏州)医药科技有限公司
CXHL2101744	HL-085 胶囊	化药 1	2021/12/14	上海科州药物研发有限公司
CXHL2101750	TQH3910 片	化药 1	2021/12/14	正大天晴药业集团股份有限公司
CXHL2101755	盐酸右美托咪定鼻喷雾剂	化药 2.2;2.4	2021/12/14	宜昌人福药业有限责任公司
CXSL2101476	AK104 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/14	康方药业有限公司
CXSL2101478	FKC889	治疗用生物制品 1	2021/12/14	复星凯特生物科技有限公司
CXSL2101479	YH003 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/14	祐和医药科技(北京)有限公司
CXSL2101480	QL1706 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/14	齐鲁制药有限公司
CXSL2101483	Zilovertamab vedotin 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/14	默沙东研发(中国)有限公司
CXSL2101484	注射用 IMM01	治疗用生物制品 1	2021/12/14	宜明昂科生物医药技术(上海)有限公司
CXSL2101485	HBM9378(SKB378) 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/14	和铂医药(上海)有限责任公司,四川科伦博泰生物医药股份有限公司
CXHL2101739	富马酸卢帕替芬胶囊	化药 1	2021/12/15	福建省闽东力捷迅药业股份有限公司
CXHL2101756	盐酸美金刚口溶膜	化药 2.2	2021/12/15	浙江和泽医药科技股份有限公司
CXSL2101486	QX005N 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/15	江苏荃信生物医药股份有限公司
CXHL2101734	注射用 ATAP-M8	化药 1	2021/12/16	北京爱泰浦生物医药科技有限责任公司
CXHL2101740	AL01211 胶囊	化药 1	2021/12/16	艾司林科(苏州)生物医药有限公司
CXHL2101748	BC0305 胶囊	化药 1	2021/12/16	山东丹红制药有限公司
CXHL2101758	JYP0061 片	化药 1	2021/12/16	广州嘉越医药科技有限公司
CXHL2101761	IN10018 片	化药 1	2021/12/16	应世生物科技(上海)有限公司
CXHL2101763	D-1553 片	化药 1	2021/12/16	益方生物科技(上海)股份有限公司
CXHL2101765	HE006 片	化药 1	2021/12/16	南昌弘益药业有限公司
CXHL2101767	注射用 TFX05-01	化药 1	2021/12/16	深圳扬厉医药技术有限公司
CXSL2101477	PM8002 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/16	普米斯生物技术(珠海)有限公司
CXSL2101482	IBI311	治疗用生物制品 2.1	2021/12/16	信达生物制药(苏州)有限公司
CXSL2101487	重组十五价人乳头瘤病毒疫苗(大肠埃希菌)	预防用生物制品 1.1	2021/12/16	辽宁成大生物股份有限公司;北京康乐卫士生物技术股份有限公司
CXSL2101481	YH001 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/17	祐和医药科技(北京)有限公司

CXSL2101488	重组抗 HER2 结构域 II 和结构域 IV 双特异性抗体注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/17	轩竹生物科技股份有限公司; 北京轩竹康明生物科技有限公司
CXSL2101489	人 iPSC 来源心肌细胞注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/17	南京艾尔普再生医学科技有限公司
CXSL2101490	重组人源化 PDL1/CTLA-4 双特异性单域抗体 Fc 融合蛋白注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/17	江苏康宁杰瑞生物制药有限公司

资料来源: 药智数据, 国盛证券研究所

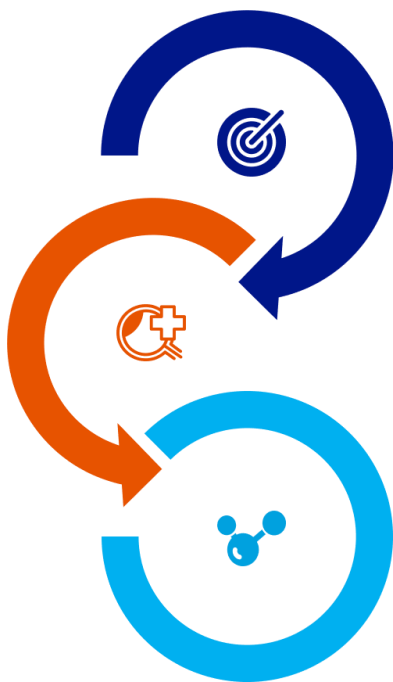
5、本周 IPO——亚虹医药

12月16日, 亚虹医药发布首次公开发行股票并在科创板上市招股意向书, 本次公开发行股票的数量为 1.1 亿股, 占发行后股本比例为 19.30%, 原股东不进行公开发售股份。此次发行上市的初步询价日期为 2021 年 12 月 22 日, 申购日期为 2021 年 12 月 27 日, 由中信证券保荐。

亚虹医药成立于 2010 年 3 月, 是一家专注于泌尿生殖系统肿瘤及其它重大疾病领域的全球化创新药公司, 致力于围绕泌尿生殖系统疾病推出全球首创 (First-in-Class) 药物和其它存在巨大未被满足治疗需求的创新药物。

技术平台: 亚虹医药经过十余年的积累和发展, 已经构筑了药物发现及机制研究、临床前开发、药学研究、转化医学研究、中国和国际多中心临床研究、全球法规与注册申报的研发体系。在此完整、高效的研发架构体系的基础上, 结合多年的药物临床研发实践, 亚虹构建了三大核心技术平台, 发现了多项全新的药物作用机理, 开发出多个新型候选药物并有序推进至临床阶段。

图表 17: 亚虹医药技术平台



□ 靶向免疫调节正常化 (TIMN)

- ✓ 专注于靶向肿瘤免疫微环境及自身免疫疾病的新药发现平台
- ✓ 集靶点发现、药物筛选和药效评价以及作用机制和转化医学研究功能为一体

□ 前药和精准药物递送 (PADD)

- ✓ 针对药物前药化学结构及传递技术进行改进
- ✓ 可获得**吸收更好、药效更优、药代性质更佳、不良反应更低**的新专利化合物

□ 靶向蛋白降解 (FASTac)

- ✓ 基于蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 技术的平台
- ✓ 通过建立高成药性分子片段库**提高靶向蛋白降解剂分子成药性并高效筛选**出目标化合物

资料来源: 亚虹医药官网, 国盛证券研究所

- **靶向免疫调节正常化 (TIMN) 技术平台:** 自主研发构建的集体外、体内模型以及转化科学研究为一体, 同时在药物作用靶点和机制上专注于靶向调节肿瘤免疫微环境及治疗自身免疫疾病的新药发现平台。
- **前药和精准药物递送 (PADD) 技术平台:** 具备药物前药化学结构改造和药物递送系统改进的双重功能。通过对原药特定基团进行结构改造并结合药物缓控释制剂技术从而获得药效、安全性、给药途径等方面更优越的新药产品。
- **基于分子片段组装的靶向蛋白降解 (FASTac) 技术平台:** 在靶向蛋白降解技术基础上, 通过建立高成药性分子片段库, 以提升靶向蛋白降解剂成药性并高效筛选出目标化合物的技术平台。

产品管线: 目前公司核心产品均处于在研状态, 主要产品管线拥有 9 个产品、12 个在研项目, 其中 7 种产品为自主研发, 1 种产品为合作研发, 1 种产品为外部引进。核心产品为治疗非肌层浸润性膀胱癌的 MetAP2 抑制剂 APL-1202 和用于治疗宫颈高级别鳞状上皮内病变的光动力治疗药械组合产品 APL-1702, 共有 3 项研究已处于 III 期或关键性临床试验阶段。

图表 18: 亚虹医药在研产品管线

治疗领域	产品	靶点/类型	技术来源	权益范围	适应症	临床开展区域	研究开发阶段					重要事件及节点
							临床前研究	IND	I 期临床	II 期临床	关键性/III 期临床	
泌尿系统疾病	唯施可® (APL-1202)	MetAP2	自主研发 ¹	全球	化疗灌注复发的中高危 NMIBC (与化疗灌注联合使用, 二线治疗 ²)	中国						2019 年 9 月中国关键性 II 期临床试验完成入组; 预计 2022 年向 NMPA 提交 NDA
					未经治疗的中危 NMIBC (单药, 一线治疗)	中国						2020 年 10 月启动中国 III 期临床试验; 预计 2024 年上半年完成第一阶段临床试验期中分析
					BCG 灌注复发的中高危 NMIBC (与 BCG 灌注联合使用)	美国						2020 年 6 月美国 Ib 期临床试验完成
					MIBC 的术前新辅助治疗 (与替雷利珠单抗联合使用)	美国、中国						2021 年 6 月获得 FDA IND 许可, 2021 年 9 月未获得 CDE IND 批准
	APL-1501	MetAP	自主研发	全球	泌尿系统肿瘤; 耐药尿路感染	澳大利亚						2020 年 10 月澳大利亚 I 期临床试验启动; 预计 2022 年中国 II 期临床试验启动
海克威® (APL-1706)	显影剂	外部引进 ³	中国	中国	NMIBC 诊断和手术	-						预计 2021 年四季度向 NMPA 提交桥接临床试验申请
生殖系统疾病	希维她® (APL-1702)	光动力药械组合产品	合作研发 ⁴	全球	宫颈高级别鳞状上皮内病变 (HSIL)	国际多中心						2020 年 7 月国际多中心 III 期临床试验启动; 预计 2022 年四季度向 NMPA 提交 NDA
	ASN-1764	靶向蛋白降解剂	自主研发	全球	三阴性乳腺癌等	-						预计 2022 年申报 IND
	ASN-1780	靶向蛋白降解剂	自主研发	全球	转移性去势抵抗性前列腺癌	-						预计 2023 年申报 IND
	APL-1901	SERD	自主研发	全球	ER 阳性乳腺癌	-						预计 2023 年申报 IND
其他疾病	APL-1401	未披露	自主研发	全球	自身免疫疾病	-						预计 2021 年申报 IND
	ASN-1733	未披露	自主研发	全球	鲍曼不动杆菌感染	-						预计 2022 年申报 IND

资料来源: 亚虹医药招股书, 国盛证券研究所

- **APL-1202 (唯施可®):** 是全球首个 (First-in-Class) 进入抗肿瘤关键性/III 期临床试验的口服、可逆性 II 型甲硫氨酰氨肽酶 (MetAP2) 抑制剂, 也是国际上首个进入关键性 /III 期临床试验的非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 口服靶向治疗药物。已

于2021年6月取得美国FDA关于APL-1202与替雷利珠单抗联合治疗MIBC的I/II期临床试验的许可，目前正筹备于美国启动临床入组，于2021年9月末获得中国CDE IND批准。

- **APL-1702 (希维她®)**: 是从Photocure公司获得全球专利权益授权的基础上，推进至国际多中心III期临床试验的光动力治疗药械组合产品，用于非手术治疗包括所有HPV病毒亚型感染所致的宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)。已于2020年7月启动国际多中心III期临床试验，预计将于2022年四季度率先在中国提交上市申请。
- **APL-1706 (海克威®)**: 是由Photocure公司开发的一种新一代荧光显影剂，是全球唯一获批的辅助膀胱癌诊断或手术的显影剂类药物，通过与蓝光膀胱镜的联合使用可以有效提高非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)的检出率(尤其是原位癌的检出率)，使切除手术更完全，从而降低肿瘤复发率，已在全球30多个国家获批上市。亚虹医药于2021年1月引进了APL-1706在中国大陆和台湾地区的独家注册和商业化权利，预计将于2021年下半年向国家药品监督管理局提交上市申请。
- **其他在研产品**: MetAP抑制剂APL-1501、靶向蛋白降解剂ASN-1764和ASN-1780、选择性雌激素受体降解剂APL-1901等。

公司高管团队情况:

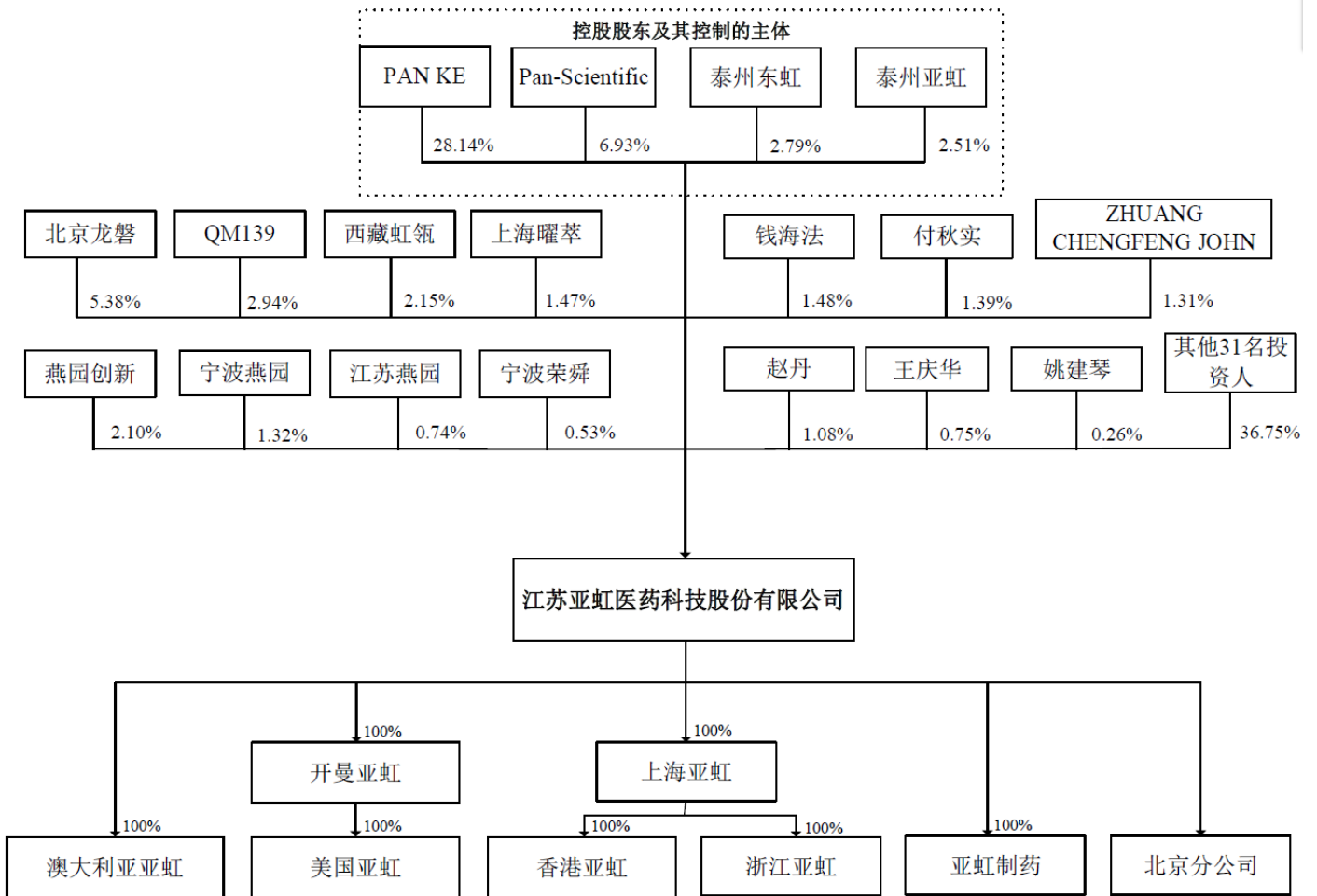
图表 19: 亚虹医药管理层

姓名	职位	履历	教育背景
潘柯	创始人、董事长、首席执行官	香港和记黄埔有限公司健康投资集团技术总代表; 和记黄埔医药(上海)有限公司新药开发化学部总监、高级总监, 商务拓展部执行总监; 美国BroadSources, Inc. 总裁	美国新泽西州立大学生物有机化学博士, 上海复旦大学化学学士
庄承锋	首席运营官	美国宝洁公司高级科学家; 美国礼来公司高级科学家; 美国强生公司下属公司高级总监	麻省理工学院毒理学博士。中山大学物理化学硕士和化学学士
薛湧	首席医学官	曙方医药首席医学官, 资深副总裁; 法国赛诺菲及美国健赞全球新药临床研发及医学总监; 美国泌尿学协会(AUA)、欧洲泌尿学协会(EAU)等医学专业学会会员; 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科住院医师	荷兰奈梅亨大学医学中心泌尿科博士, 北京医科大学临床医学系(现为北京大学医学部)医学学位
苏中	国际商业拓展高级副总裁	前Boston Scientific公司大中华区商业发展副总裁; 前ICOS公司科学家; 前Endocyte公司(后被诺华公司收购)联合创始人	美国普渡大学生物化学博士, 上海复旦大学化学学士
王铁林	新药发现高级副总裁	罗欣药业新药研究院首席科学官; 睿智化学副总裁; 美国伊克力西斯生物制药公司新药研究副总监	上海有机化学研究所博士
陈峪	新药发现部生物学研究副总裁、转化医学研究负责人	美国23andMe公司肿瘤领域总负责人; 23andMe公司和GSK公司肿瘤领域合作项目的的主要领导人; NGM Biopharmaceuticals和诺华研究基金会的基因组学研究所主要项目负责人或研究科学家	斯坦福大学神经科学博士, 美国加州理工大学生物学学士
邓一军	新药发现副总监	曾任职于美国强生、Viropharma Inc、Tetralogic Pharmaceuticals、VenatoRx Pharmaceuticals等制药公司	美国Case Western Reserve University生物有机化学博士, 广州中山大学化学硕士/学士
郭玉申	药学副总监	曾任职于Merial、Aventis、Sanofi等制药公司; 上海药明康德合全药业制剂部高级主任	美国爱荷华州立大学化学博士
江新明	市场营销副总监	曾服务于辉瑞、百特等多家知名跨国药企; 法国皮尔法伯制药中国销售及市场负责人; 罗氏市场总监、大区经理及销售总监	上海交通大学医学院临床医学专业

资料来源: 亚虹医药官网, 亚虹医药招股书, 国盛证券研究所

招股书显示，亚虹医药 2018 年度至 2020 年度均未实现销售收入，归属于母公司所有者净利润分别为：-0.6 亿元、-1.72 亿元、-2.47 亿元。截至招股说明书签署日，亚虹医药控股股东和实际控制人均为潘柯。

图表 20: 亚虹医药股权结构



资料来源：亚虹医药招股书，国盛证券研究所

风险提示

- 1) 负向政策持续超预期；
- 2) 行业增速不及预期。

免责声明

国盛证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及其研究人员对该等信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，可能会随时调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本公司力求报告内容客观、公正，但本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。

本报告版权归“国盛证券有限责任公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何机构或个人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。任何机构或个人如引用、刊发本报告，需注明出处为“国盛证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。

分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的任何观点均精准地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法，结论不受任何第三方的授意或影响。我们所得报酬的任何部分无论是在过去、现在及将来均不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

投资评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
评级标准为报告发布日后的6个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准，美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	相对同期基准指数涨幅在15%以上
		增持	相对同期基准指数涨幅在5%~15%之间
		持有	相对同期基准指数涨幅在-5%~+5%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在5%以上
	行业评级	增持	相对同期基准指数涨幅在10%以上
		中性	相对同期基准指数涨幅在-10%~+10%之间
减持		相对同期基准指数跌幅在10%以上	

国盛证券研究所

北京

地址：北京市西城区平安里西大街26号楼3层

邮编：100032

传真：010-57671718

邮箱：gsresearch@gszq.com

南昌

地址：南昌市红谷滩新区凤凰中大道1115号北京银行大厦

邮编：330038

传真：0791-86281485

邮箱：gsresearch@gszq.com

上海

地址：上海市浦明路868号保利One56 1号楼10层

邮编：200120

电话：021-38124100

邮箱：gsresearch@gszq.com

深圳

地址：深圳市福田区福华三路100号鼎和大厦24楼

邮编：518033

邮箱：gsresearch@gszq.com