

IgA肾病治疗中创新药的竞争格局分析

——创新药疾病透视系列行业研究第五期

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

二零二二年九月八日



■ 1、中国及全球IgA肾病流行病学统计

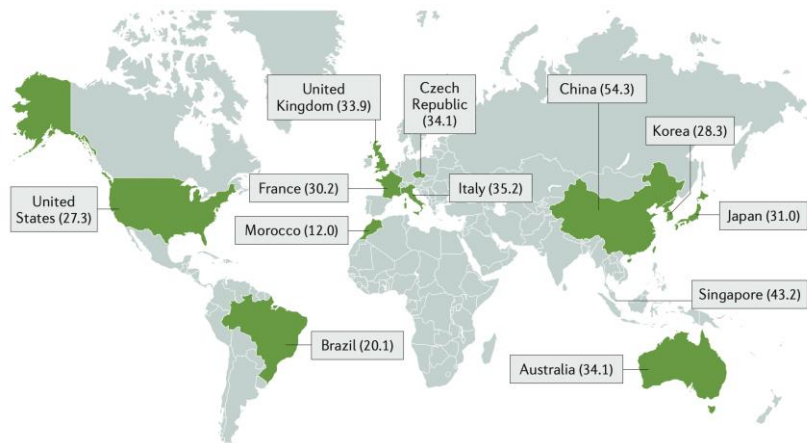
■ 2、全球IgA肾病标准疗法

■ 3、全球IgA肾病创新药研发现状

■ 4、IgA肾病创新药市场机会

中国及全球IgA肾病流行病学统计

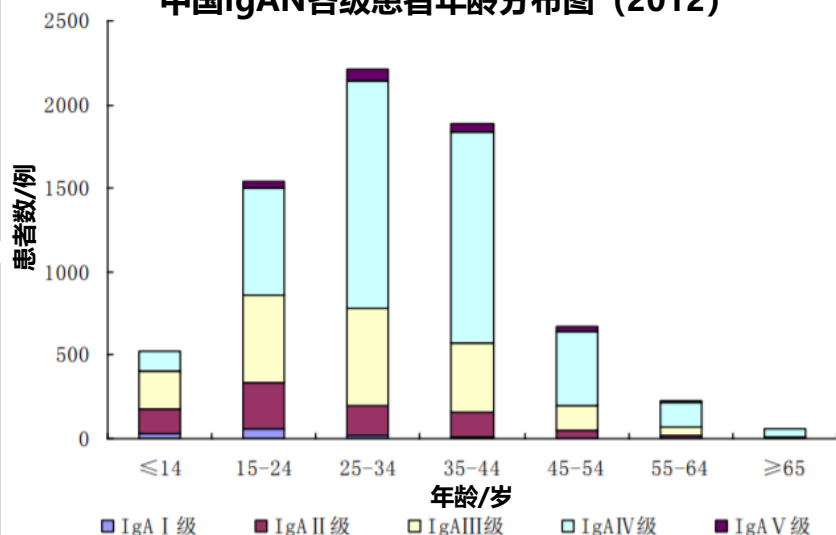
IgA肾病在全球关键地区发病率分布



患病率以占活检确诊的原发性肾小球肾炎的百分比表示

- **IgA肾病 (IgAN) 是全球最常见的原发性肾小球肾炎。** 一项跨越多个国家的基于活检的研究的系统回顾表明，总体人口发病率至少为2.5/100000。由于可能存在未记录的亚临床病例，**IgAN的真实患病率和发病率可能高于公认水平。** 日本的一项研究表明，16%的同种异体肾移植体（来自活体和已故供体）在移植时进行的活检中有肾小球IgA沉积，其中10%表现出典型的IgAN组织学特征。在芬兰，1.3%的创伤受害者尸检中检测到亚临床或“无症状性”IgAN。
- **IgAN是一种高度异质性疾病，患病率因人种、地理位置、性别而异。IgAN的患病率在不同种族/群体之间差异很大，东亚血统的人群中发病率最高，其次是高加索人，在撒哈拉以南非洲血统的个体中相对罕见。** IgAN约占日本所有本地肾活检的40%，欧洲25%，美国12%，但中非不到5%。在我国，IgA肾病占肾活检中原发性肾小球疾病的43.5%-58.2%。其中一些差异可以解释为地区之间健康筛查政策和活检实践的差异，但也可能是种族或群体的遗传学因素。**IgAN发病率在男女之间可能存在差异，在北美和欧洲患病男女比例为2~3:1，但在亚洲为1:1。** IgAN的异质性还体现在临床表型中，在肾活检中观察到的组织病理学病变程度存在明显的种族差异。
- **IgA肾病不是良性疾病，相当一部分病程呈现进展性，是导致慢性肾脏病(CKD) 和终末期肾脏病(ESRD) 的重要原因，15%~40%的患者在诊断后10年内发展为ESRD。** 关于IgAN患者预后的报告发现，虽然正在接受治疗，但超过1/3的患者发病20年后进展至ESRD，近一半的患者在30年内发展为ESRD，高达20%-40%的IgA患者在诊断后10-20年内发生肾功能衰竭，**是引起我国青年人肾衰竭的常见病因。** 预后因素的早期临床干预可用于延缓IgAN的进展。
- **IgAN仍仅能够通过肾活检进行诊断，唯一诊断标准仍然是肾活检中存在显性系膜免疫球蛋白A沉积，无血清或尿液生物标志物。大多数IgAN病例是散发性的，但也有部分家族性IgAN的病例。** 与散发性IgA肾病患者相比，家族性IgA肾病患者起病时严重程度较轻，可能与家族性患者的早期筛查与早期确诊有关。
- **IgAN并发症有高血压和心力衰竭。** 有20%-50%的IgA肾病患者患有高血压，少数患者可发生恶性高血压。心力衰竭常发生于IgA肾病患者肾损伤的终末期，体内的水钠潴留，增加肾脏的负担，导致心衰发生。
- **IgAN分为3种类型，Hass分型、Lee氏分型、牛津分型（从患者病理结果的5个方面去评估MSETC：系膜细胞增殖积分(M)、节段肾小球硬化或粘连(S)、毛细血管内增生性病变(E)、间质纤维化/肾小管萎缩/(T)、新月体(C)）。目前比较流行的是牛津分型，但是在报告上有的时候也会使用Lee氏分型（级数越高病情越严重）。**
- **从年龄分布上看，IgA肾病发病年龄很轻，一般为35岁以下的人群，通常表现为肉眼血尿或持续性镜下血尿，而在35岁以上人群中表现为无症状蛋白尿和镜下血尿高血压，不容易被发现。** 按照Lee分级，IgAN I级、IgAN II级患者的年龄段分布特征以15-24岁为主，IgAN III级患者中15-24岁、25-34岁、35-44岁三个年龄阶段分别占26.5%、29.8%、21.6%，IgAN IV级、IgAN V级患者以25-34、35-44岁构成为主。

中国IgAN各级患者年龄分布图 (2012)

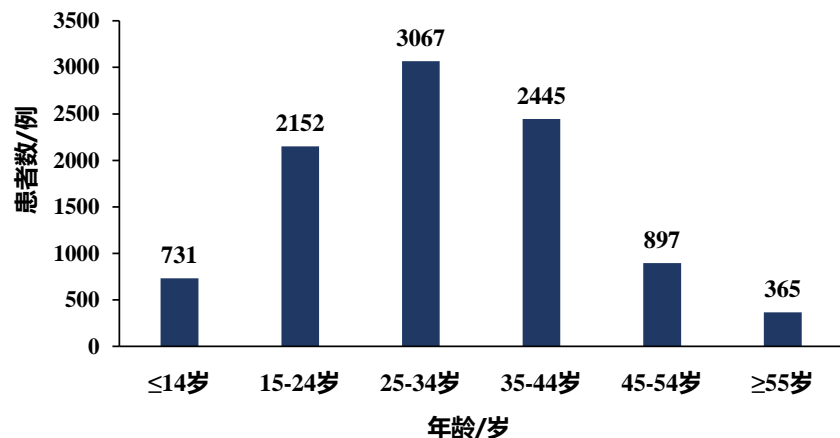


全球主要国家IgA肾病流行病学数据

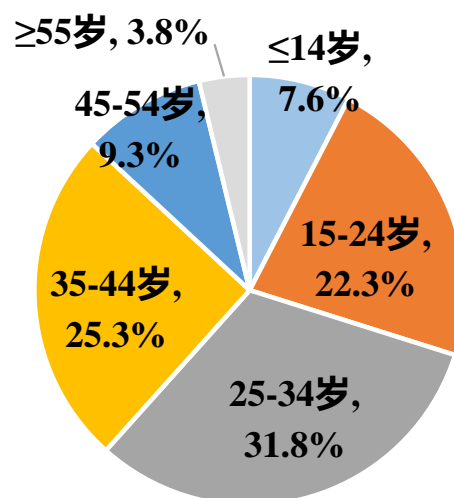
国家	2021年总人口数 (百万)	IgAN发病率 (每百万人每年)	IgAN发病人数 (人/年)	IgAN患病率占原发性肾小球肾炎比例	原发性肾小球肾炎患病率 (每百万人每年)	原发性肾小球肾炎患者数 (万人)	IgA肾病患者数 (万人)
中国	1412	50	70600	54.3%			67.2~293.5
日本	128	45	5760	47.4%			
美国	327	21	6867	27.3%	研究1: 700 研究2: 3060	22.9~100.1	6.3~27.3
英国	66	9.9	653.4	33.9%			
法国	67	28	1876	30.2%			

*基于已报道数据的推算值

IgA患者人数 (收集于1993-2010年)

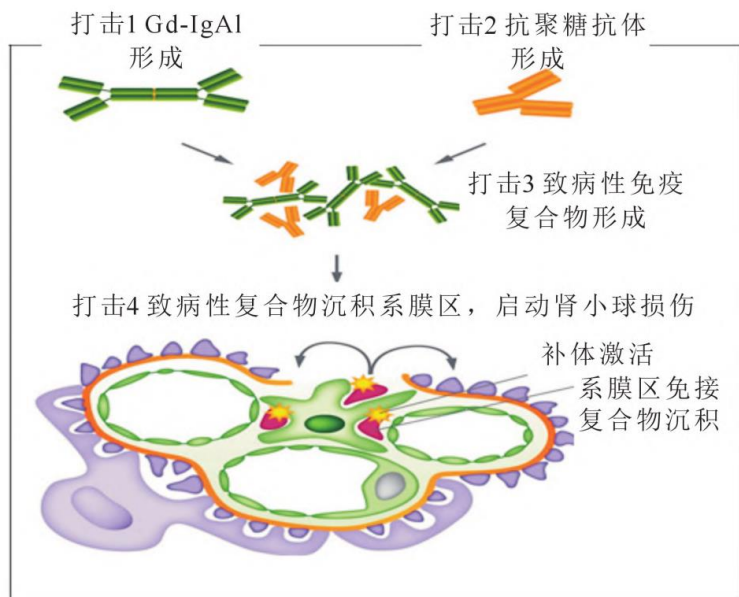


IgA患者年龄占比

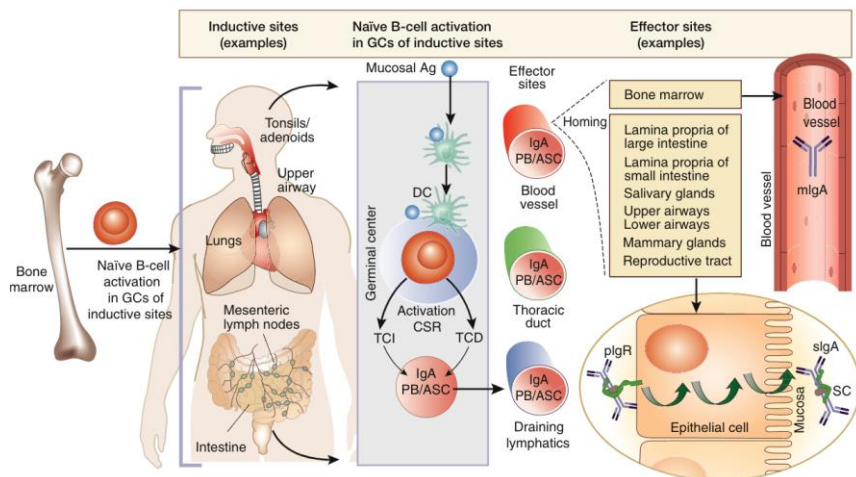


- IgA肾病的流行，在不同国家地区的差异很大，如亚洲的中国、日本，每年IgA肾病的发病率约为50/百万人、45/百万人，而欧美国家发病率较亚洲低，约10~30/百万人。因此，**中国每年IgA肾病新发病例约7万人。**
- IgA肾病是常见的慢性肾小球肾炎之一，在西方国家其患病率占原发性肾小球肾炎20%-30%，亚洲人群中患病率明显偏高，在我国IgAN的患病率约占原发性肾小球肾炎的54.3%。
- Medicare研究和EGHP研究是2007-2011年于美国开展的两项回顾性研究，两项研究分别纳入540万和1370万人，旨在探究美国肾小球肾炎的患病率结果显示，原发性肾小球肾炎患病率在Medicare研究中为3060人/每百万人，在EGHP研究中为700人/百万人。我们结合美国总人口数推算，**美国原发性肾小球肾炎患者总数约22.9~100.1万人。**
- 结合一项2016年发表在《Nature Reviews Disease Primers》上的研究表明，美国IgAN的患病率约占原发性肾小球肾炎的27.3%。因此，我们推算**美国IgAN患者人数约为6.3~27.3万人。**
- 综合多项研究数据，中国IgAN发病率约为美国2.5倍，总人口数约为美国4.3倍，基于此，我们**推测中国IgAN患者人数约为67.2~293.5万人。**
- 此外，根据弗若斯特沙利文数据显示，2020年，中国IgA肾病患者人数为220万人；预计2025年中国IgA肾病患者总数将达到230万人。此数据与我们推算人数基本相符。
(由于暂时没有权威文献统计国内IGA肾炎的真实患病人数，我们采用多方数据推算的方式估计我国患者人数)
- 一项中国回顾性分析研究，收集了1993-2010年中国各地近200家医院肾活检标本，共36379例。
- 统计发现，IgA肾病多发于青壮年，我国患者年龄较轻大多数患者都在45岁以下，25-34岁占最大比例，约为31.8%；15-24岁约占22.3%，由于IgA肾炎可能影响患者生育能力，我们认为该患者人群具备良好的支付意愿。
- 中国IgAN患者性别比例大致相等。但据相关报道，全球不同地区患者性别比例亦有差别，北美欧洲IgAN男女患者比例约2~3:1。

IgAN “四重打击” 模式图



粘膜免疫系统与循环和粘膜IgA



➤ IgAN作为世界范围内最常见的原发性肾小球疾病，因其发病机制的不明朗导致一直以来的治疗都缺乏针对性。

➤ 关于 IgAN 的发病机制，目前比较公认的是的“四重打击”学说：

- ✓ 第一重打击为遗传或环境因素导致Gd-IgA1（半乳糖缺陷型IgA1）产生，这种异常的抗体其实对机体而言也是一种抗原物质；
- ✓ 第二重打击为循环中针对Gd-IgA1 的特异性抗体的产生（大多为 IgG，少数为 IgA1）；
- ✓ 第三重打击为含Gd-IgA1的致病性免疫复合物的形成；
- ✓ 第四重打击为致病性免疫复合物穿过肾小球内皮细胞窗孔，沉积于肾小球系膜区，激活补体途径，启动肾小球损伤。

➤ 目前的研究还没有明确IgAN的致病基因

✓ 但目前在IgAN方面已进行了5次大规模的全基因组关联分析（GWAS）鉴定，先后确定了包括经典组织相容性区域的HLA-B等共计18个IgAN易感位点，最近的一项针对IgAN的全基因组荟萃分析又确定了3个新型易感位点。

✓ 尽管如此，目前发现的易感位点对IgAN的遗传变异性解释度仍不足10%。

➤ IgAN依据病因分为原发性IgA肾病、继发性IgA肾病、家族性IgA肾病。

✓ 继发型指的是在全身系统性疾病基础上继发的IgAN，有一定的发病原因可寻。原发性IgAN和继发性IgAN在病理上没有特征性区别。研究结果显示，过敏性紫癜，消化系统疾病，免疫风湿性疾病，皮肤病，慢性感染，呼吸系统疾病，肿瘤，冷免疫球蛋白血症，单克隆球蛋白病，红细胞增多症，腹膜后纤维化等疾病都是导致继发性IgAN发病的主要原因。典型病因包括与肝病有关的IgAN、紫癜性肾炎和与结缔组织病相关的IgAN。IgA血管炎和慢性肝病是继发性IgAN的主要原因。

✓ 家族性与散发性IgAN肾脏预后类似。家族性IgA肾病定义为：同一家系中有2例或2例以上家庭成员经活检确诊为IgA肾病；或1名家系成员经活检确诊为 IgA 肾病，另有1名家系成员存在不明原因的尿检异常（血尿或蛋白尿）或肾功能不全。

全球IgA肾病标准疗法

诊断

- IgAN仅能通过肾活检进行诊断。
- 根据修订后的Oxford分类确定MEST-C评分（系膜[M]和毛细血管内[E]细胞过多、节段性硬化[S]、间质纤维化/肾小管萎缩[T]和新月体[C]）。
- IgAN无血清或尿液生物标志物。

预后

- 活检结果与牛津分类可用于患者的危险分层。
- 国际IgAN预测工具结合肾活检、临床和组织学检验，可有效预测eGFR下降50%或肾衰竭的风险。
- IgAN的预后除eGFR和蛋白尿外，无其他有效的血清或尿液生物标志物。



治疗方式



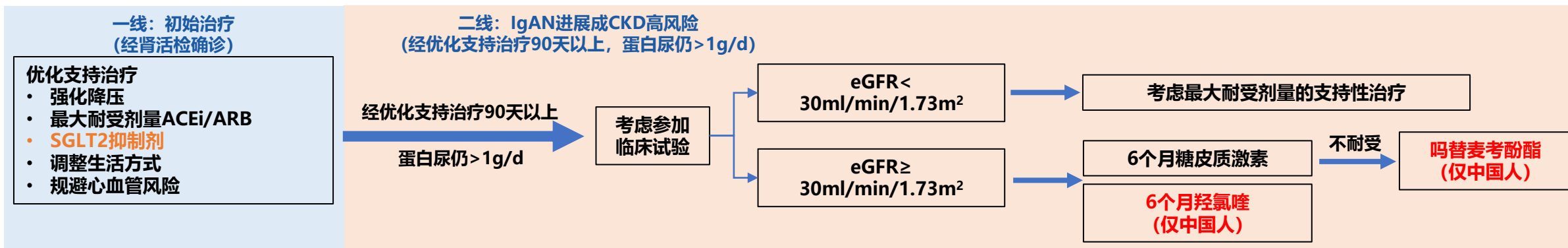
关键发现

- ✓ **KDIGO 2021指南**可以看作是各国专业学者们的“最大公约数”，是经过临床试验、实践证实后被推荐为一线医生使用的最基本也是最核心的指导意见。中国近6年尚无针对IgA肾病相关的诊疗指南发布。
- ✓ 现阶段的证据显示，抗凝剂、硫唑嘌呤、钙调磷酸酶抑制剂等免疫抑制剂抑治疗手段对IgA肾病有一定疗效，但由于缺乏有效的书面证据，故在KDIGO 2021指南中不推荐使用；目前国内针对免疫抑制剂的使用较为混乱，尚无诊疗指南做出明确的指引。
- ✓ KDIGO 2021指南推荐**羟氯喹**用于治疗高进展风险的**中国IgA患者**。
- ✓ 对于**中国人群而言**，若患者不耐受糖皮质激素，则可考虑**吗替麦考酚酯**作为糖皮质激素节约剂。
- ✓ **KDIGO 2021指南中并未提及新型免疫调节剂等创新药治疗方案。**

*《中国IgA肾病临床实践指南》最新纳入治疗方案

**KDIGO 2021指南中更新的治疗方案

临床表现及病理类型均无特殊的IgAN治疗策略



特殊类型的IgAN治疗策略

<h3>新月体型IgAN</h3> <ul style="list-style-type: none"> 表现为更高的血压水平和蛋白尿水平、肉眼血尿发生率更高、肾脏毛细血管袢更严重的破坏。 大剂量口服或静脉糖皮质激素联合口服或静脉环磷酰胺治疗 	<h3>活动性病变的IgAN</h3> <ul style="list-style-type: none"> 内皮细胞增生明显、新月体比例多、有纤维素样坏死。 正在考虑使用糖皮质激素的中国患者，吗替麦考酚酯可用作糖皮质激素减量制剂，但对于非中国人，因证据不足故不推荐。 	<h3>IgAN伴肾病综合征</h3> <ul style="list-style-type: none"> 水肿、低蛋白血症和肾病范围的蛋白尿>3.5g/24h。 考虑最大限度的支持治疗，仍以与进展性CKD高风险患者相同的方式进行治疗。 	<h3>微血管病变IgAN</h3> <ul style="list-style-type: none"> 内皮细胞肿胀和内膜下水肿、血栓形成和纤维蛋白样坏死、洋葱皮病变；患者表现出更高血压、更严重蛋白尿和更低估算肾小球滤过率。 抑制补体活化剂及选择性内皮素受体拮抗剂可能对此类病变的治疗有效。 	<h3>扁桃体炎相关IgAN</h3> <ul style="list-style-type: none"> 有学者提出扁桃体是异常IgA的来源，通过切除扁桃体可以减少Gd-IgA1的产生，从而减少尿蛋白。 应根据不同人群判断是否采取扁桃体切除术（日本：常规执行；中国：不常规执行；白种人：不执行）。
---	--	--	---	--

*《中国IgA肾病临床实践指南》最新纳入方案

*KDIGO 2021指南中更新的治疗方案

关键发现

- ✓ KDIGO 2021指南建议所有蛋白尿>0.5g/d的患者，无论是否患有高血压，**初始治疗使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEi)或血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)**。
- ✓ **优化支持治疗指ACEi/ARB用量已是患者最大耐受剂量**，若此剂量患者依旧呈现疾病进展，则需在使用ACEi/ARB的同时，加用6个月糖皮质激素治疗。
- ✓ 糖皮质激素作为二线用药，**长期服用会产生众多副作用，且患者产生耐药情况，停药后有IgA肾病复发风险**，亟需新型治疗方案满足尚未被满足的临床需求。
- ✓ 2021年12月，中国首部成人IgA肾病指南《中国IgA肾病临床实践指南》(意见征求稿)发布，**SGLT2抑制剂药物治疗首次写入中国IgA肾病临床指南**，但参与临床试验的患者并未接受最大耐受剂量的治疗方案，因此，尚不清楚SGLT2抑制剂能否提供更多获益。
- ✓ 小型研究表明，ACEi和ARB联合使用可以更有效地降低尿蛋白水平，但大型Meta分析却表明两者联合有较高的AKI和高钾血症风险。因此，关于联合使用，无法得出确切结论。

流行病学

引用替代临床终点大大加速创新药物的研发步伐：肾脏病的研究终点选取较为困难，IgAN发展至尿毒症平均需要20年；进行一次药物有效性的观察需要庞大的样本量且随访20年，显然不太现实，而替代终点的出现能一定程度上解决这一问题。

- KDIGO指南建议蛋白尿降低至1g/d以下是IgAN肾脏结局改善的替代标志，**蛋白尿降低至1g/d以下是合理的治疗目标，蛋白尿水平也常作为临床研究的替代终点**，已被广泛用于治疗IgA肾病的新药研究设计中。
- 2021年12月，FDA第一次基于蛋白尿下降这个替代临床终点批准了Calliditas Therapeutics公司治疗IgA肾病的新药TARPEYO（布地奈德）。

肾炎治疗为何要降低尿蛋白？尿蛋白会导致血液蛋白量下降，血浆渗透压下降，血浆水份向外周渗透，造成全身水肿；载脂蛋白降低，导致脂肪的堆积，形成高血脂，诱发心血管问题；长期蛋白尿损伤肾小球和肾小管的功能，是肾小球纤维化的独立危险因素。IgA肾炎的治疗也以降低尿蛋白为直接目的。

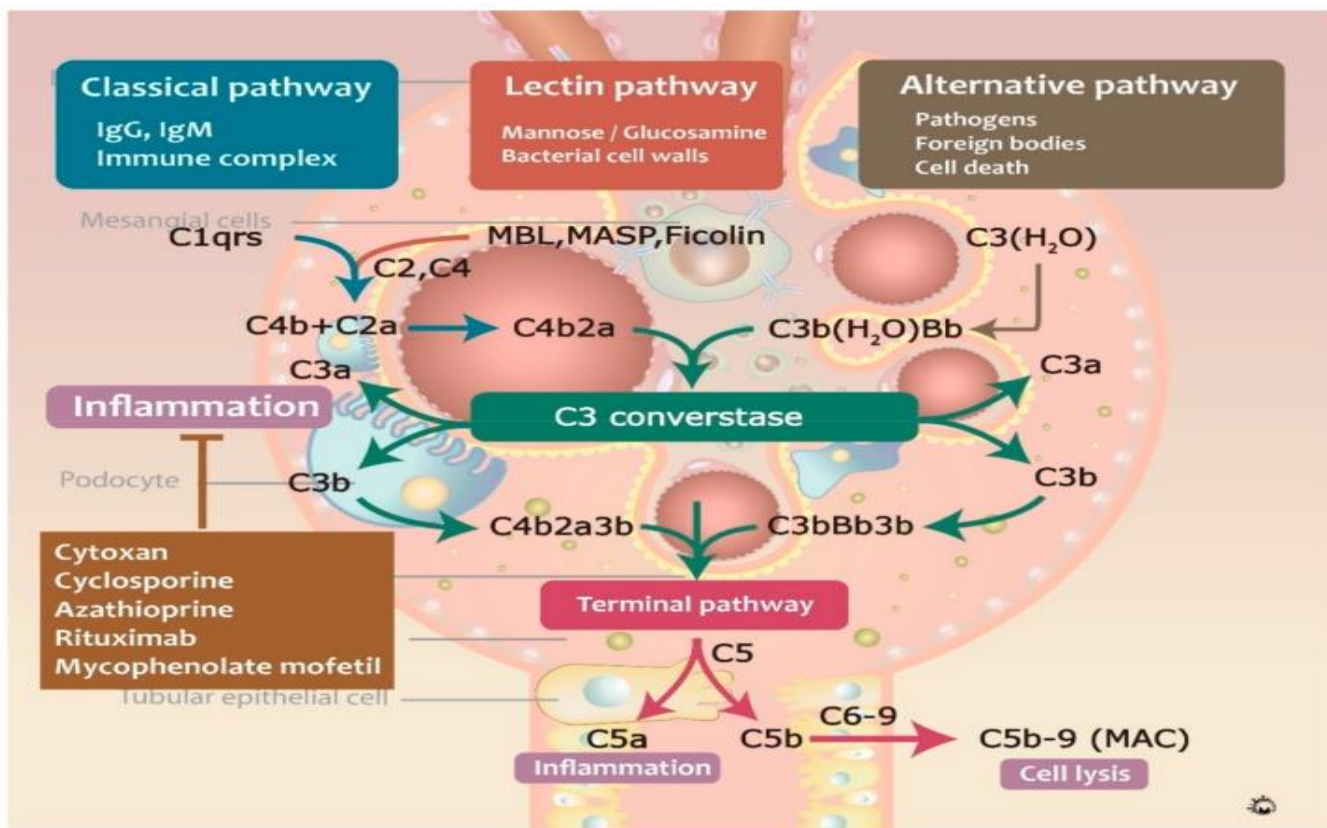
标准治疗

创新药

市场机会

评价指标	内容介绍
24h尿蛋白测定	1) 通过收集24小时的全部尿液，来测定其中的蛋白质的含量，进而计算出24小时内的蛋白总量； 2) 缺点：尿样收集过程时间长，常常存在收集尿液繁杂、定时和定量不准确、部分尿样丢失、膀胱排空不完全、患者依从性差等问题，影响结果的准确性； 3) 正常值小于150mg/24h
UPCR: Urine Protein-to-Creatinine Ratio(尿蛋白肌酐比值)	1) 采用晨尿测量，因为研究表明晨尿与24小时的对应关系最好； 2) 能可靠的反映24小时尿蛋白量；可以替代24小时尿蛋白定量的传统方法； 3) 具有快速、简便、精确特点，为临床上理想的定性、定量诊断蛋白尿和随访的指标； 4) 正常值小于150mg/g。
UACR: Urinary Albumin-to- Creatinine Ratio (尿白蛋白肌酐比)	1) 采用晨尿测量； 2) ACR查的是患者 白蛋白 的严重程度，PCR查的是 总蛋白 严重程度。（24小时尿蛋白定量测的也是总蛋白）； 3) 正常值小于30mg/g。
Creatinine: 尿肌酐	1) 尿肌酐对肾功能的评估没有特定的价值，它的临床意义在于，尿肌酐和其他项目的比值，有校正作用，经常用于肾功能指标进行计算比值； 2) 人体的肌酐属于肌肉代谢的产物，通常会以平稳的速率释放到血液当中，一旦喝水量较多时，尿中的肌酐也会被水稀释而浓度降低；反之，喝水量少时浓度升高。因此，与mALB（尿微量白蛋白）的比值能抵消喝水造成的稀释或浓缩效应，能较客观的评估白蛋白的排出量。
eGFR: 估计肾小球滤过率	1) 指单位时间（通常为1 min）内两个肾脏生成滤液的能力，正常成人80-125 ml/min； 2) 推荐通过血肌酐结合患者的年龄、体重、性别等运用公式计算（估算）GFR。
IgA肾病牛津分型	IgA肾病对肾脏是一个综合性损害，肾脏损害可能不仅仅局限于肾小球，也会出现肾小管的损伤等，所以引入IgA牛津分型：系膜[M]和毛细血管内[E]细胞过多、节段性硬化[S]、间质纤维化/肾小管萎缩[T]和新月体[C]。但需要肾穿病理检验，不适合做临床试验终点
IgA肾病LEE分级	I级：绝大多数正常，偶尔轻度系膜区增宽（阶段）、伴（不伴）细胞增生；II级：肾小球局灶系膜增生和硬化（<50%）；罕见小的新月体；III级：弥漫系膜增生和增宽（偶尔局灶阶段），偶见小新月体和粘连；IV级：重度弥漫系膜增生和硬化，部分或全部肾小球硬化；可见新月体（≤45%）；V级：病变性质类似IV级，但更严重，肾小球新月体形成（>45%）。但需要肾穿病理检验，不适合做临床试验终点

全球IgA肾病创新药研发现状



补体激活在IgA肾病中的作用

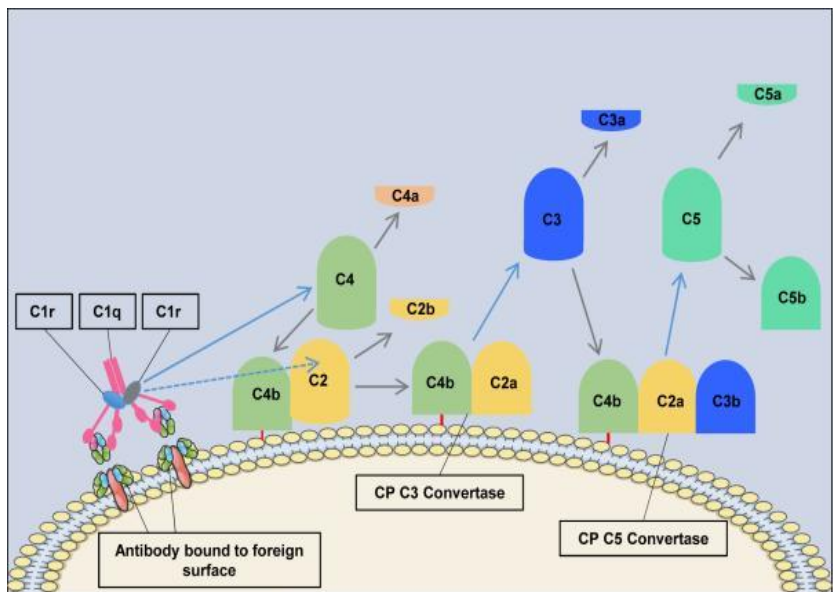
补体系统：补体是补足免疫系统对病原体及异常细胞杀伤能力的一套系统，它广泛存在于血清、组织液和细胞膜表面的蛋白质组成，可以通过一系列的级联机制形成膜攻复合物，杀伤靶细胞/病原体，这套系统可根据不同的级联活化途径，分为三类，分别为**补体经典途径、补体替代途径和补体凝集素途径**。正常情况下，补体是参与破坏或清除病原微生物及异常细胞的重要机制，但**过度激活也会作用于机体自身导致政策器官及组织的损伤**。

目前IgA肾病最广泛接受的发病机制是多重打击学说，该学说提示**补体激活贯穿于IgA肾病发生发展的全过程**。且近年来全基因组关联研究 (GWAS)发现IgA肾病的易感基因位于补体活化的调控区域。补体系统在IgAN 的作用逐渐引起了人们的重视，是目前研究的热点。

IgAN相关补体抑制剂：

- **因子B抑制剂—Iptacopan (III期)**：诺华研制的首个口服补体系统调节因子B靶向抑制剂，通过抑制B因子阻断替代途径放大循环，减少尿液中的蛋白质（蛋白尿）。IgA肾病患者的血清因子B水平升高可能与B细胞激活和黏膜免疫有关。
- **抗MASP-2单抗—Narsoplimab (III期)**：Omeros在研的一款IgAN新药，其靶向补体凝集素途径上的一个效应酶—MASP2蛋白，旨在减少肾小球凝集素途径的激活，阻断IgA肾病补体活化导致的肾损伤。
- **靶向C5蛋白RNAi疗法—Cemdisiram (II期)**：由Alnylam与再生元合作开发的一款靶向补体C5蛋白的RNAi候选药物，可以抑制C5产生。
- **抗MASP-2单抗—CM338 (I期)**：康诺亚具有全球自主知识产权的1类创新药CM338靶向MASP-2，是全球第二、中国第一获得许可进入临床研究阶段的同靶点药物。
- **抗C5单克隆抗体—依库珠单抗 (I期)**：是一种选择性地抑制C5的重组单克隆抗体，能防止C5a 释放和膜攻击复合物形成。

补体经典激活途径



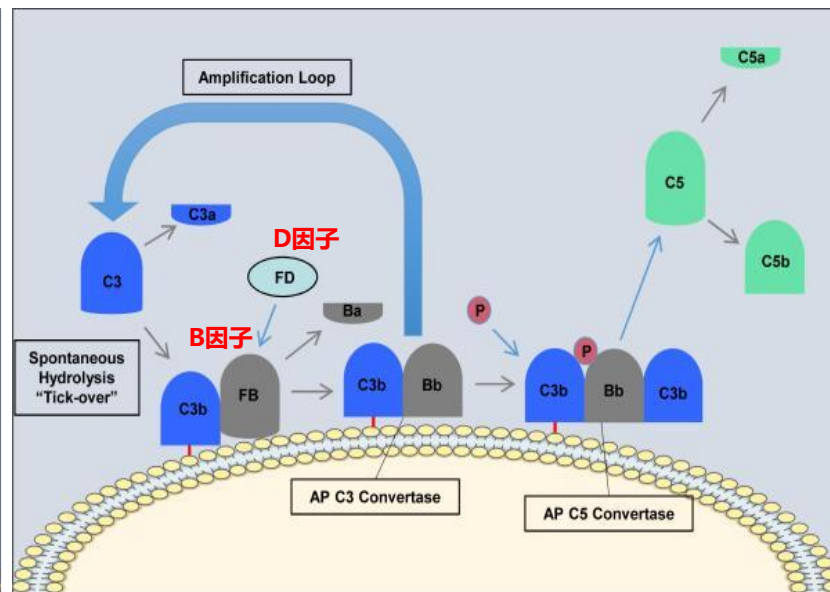
补体的经典途径，由抗原抗体复合物激活：

第一步是补体固有成分C1与免疫复合物（抗原抗体复合物）结合，活化C1。
 第二步活化后的C1可水解C4，形成C4a和C4b片段，也可水解C2形成C2a和C2b的片段，C4b结合到靶细胞的细胞膜上，通过和C2a结合形成C4b2a，即经典途径的C3转换酶。
 第三步 C3转换酶将C3裂解为C3b和C3a，形成C4b2a3b，即C5转换酶，催化C5裂解为C5a和C5b。
 第四步 C5b结合到靶细胞膜上和 C6、C7结合，形成C5b67复合物，进而与 C8、C9分子联结成 C5b6789复合体，即为攻膜复合体，造成细胞膜溶解。

补体经典途径与IgA肾病：

- 目前补体经典途径和IgA肾病的关联证据尚不足。
- 肾脏部位存在明显C1q沉积的患者通常可考虑是否为狼疮肾炎。

补体旁路途径



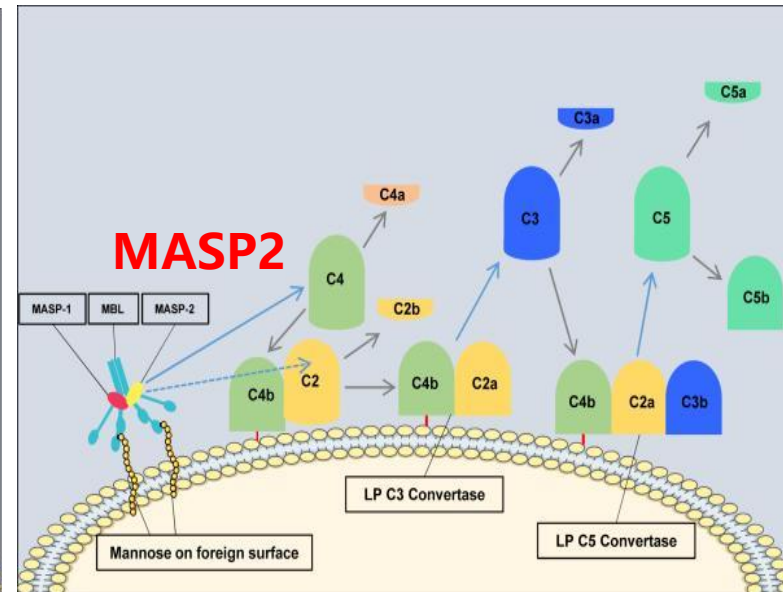
补体的旁路途径，由病原微生物的多糖抗原激活：

第一步旁路途径的第一步起始于C3的水解，水解成C3a和C3b，C3b结合到靶细胞的表面。
 第二步补体因子B裂解成Ba和Bb，Bb和C3b结合，产生C3bBb，即为C3转化酶。
 第三步C3bBb以更高的效率水解C3，形成更多的C3b，结合在C3bBb上形成 C3bBb3b，即为旁路途径的C5转化酶，催化C5裂解为C5a和C5b。
 第四步 C5b结合到靶细胞膜上和 C6、C7结合，形成C5b67复合物，进而与 C8、C9分子联结成 C5b6789复合体，即为攻膜复合体，造成细胞膜溶解。

补体旁路途径与IgA肾病：

- IgA肾炎患者血清B因子和D因子水平显著升高，这也证明补体替代途径参与了IgA肾病的发病。
- IgA肾炎患者的病灶部位发现大量IgA和C3的沉积，证明了替代途径在参与患者肾脏损伤。

补体凝集素途径



补体的凝集素途径，由病原体的甘露糖残基激活：

凝集素途径的第一步起始于甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)和病原体结合启动的，MBL与靶分子结合后再和MASP1,MASP2形成复合物，该复合物为C4和C2转换酶，水解C4和C2，之后形成攻膜复合物的过程和经典途径类似。

补体凝集素途径与IgA肾病：

- 研究发现35%的IgA肾病患者肾组织中存在MBL沉积，其沉积部位主要为肾小球系膜区，并且MBL的沉积与IgA肾病更严重的临床病理表现有关。
- IgA肾病患者也常存在C4(尤其是C4d)中沉积，一项研究显示22.9%的IgA肾病患者肾组织存在C4d沉积，并且其沉积也与更严重的临床及病理表现有关，提示预后不良。
- 随后一项研究进一步证实C4d的沉积通常与MBL相关丝氨酸蛋白酶和L-ficolin共沉积，因此补体凝集素途径在患者肾脏部位被异常激活，是参与肾脏损伤的重要途径。

流行病学

标准治疗

创新药

市场机会

流行病学

标准治疗

创新药

市场机会

产品	企业	靶点机制	IgAN 适应症 全球最快进度	IgAN 适应症 中国最快进度	已公布数据 临床试验号	患者基线	试验方案	患者人数	蛋白尿较基线减少					安全性
									12周	18周	24周	32周	54周	
Iptacopan	Novartis	补体B因子抑制剂	III期	III期	NCT03373461 II期 (2018.2.7-2021.6.22)	年龄≥18岁，已接受90天最大耐受的RAS抑制剂治疗；UPCR≥0.5g/g eGFR≥30ml/min/1.73m ² ；	Iptacopan高剂量组(200mg, BID)；安慰剂	112	较安慰剂减少23%		较安慰剂减少40%			没有死亡、严重不良事件或者严重感染的发生。
Narsoplimab	Omeros	anti-MASP2单抗	III期	IND获批	NCT02682407 II期 (2016.2.29-2020.12.31)	中位年龄36岁，接受过RASi优化支持治疗；中值24h蛋白尿排泄为3.0g/d；中值eGFR为37.6ml/min/1.73m ²	Narsoplimab 370mg QW；安慰剂	6		18.40%			61.40%	没有报告与药物相关的AE。3名患者发生5次3级AE，但均可逆。
Cemdisiran	Alnylam	补体C5	II期	无申报	NCT03841448 II期 (2019.4.24-至今)	年龄≥18岁，接受过RASi优化支持治疗；尿蛋白≥1g/24h	cemdisiran 600mg Q4W	22				37%		没有药物相关的严重不良事件(SAE)，没有因AE停止研究药物。
CM338	康诺亚	anti-MASP2单抗	I期	I期	无数据									
依库珠单抗	Alexion	anti-C5单抗	I期	无申报	无数据									

当前补体途径的几个在研产品主要为：抑制补体旁路途径的补体B因子抑制剂——Iptacopan，以及补体凝集素途径的MASP2单抗——Narsoplimab和CM338，以及直接抑制攻膜复合物形成的C5抑制剂——依库珠单抗和Cemdisiran。初步的临床数据显示三者对IgA肾炎均具备一定的治疗作用，根据已发表的文献，凝集素途径在IgA肾炎患者的发病中可能存在普遍的致病作用，看好MASP2靶点在IgA肾炎上的治疗前景。



Iptacopan Clinical trial Profile NCT03373461



- **Iptacopan(LNP023)**是诺华研制的首个口服补体系统调节因子B靶向抑制剂，通过抑制B因子阻断旁路途径放大循环，减少尿液中的蛋白质（蛋白尿）。
- **全新独特作用机制：**首次通过抑制调节因子B的活性阻断补体系统旁路途径的激活；其独特之处在于能够高选择性地优先结合活性调节因子B，使其能够在较低浓度有效阻断旁路途径的激活，同时在活性浓度下不抑制补体系统的其他2个途径的正常激活（经典途径与凝集素途径）。
- **目前全球及中国针对IgA肾病适应症均进入III期临床阶段**，预计2023年公布3期数据；Iptacopan有望成为第一个可延缓IgA肾病病情进展到透析的靶向药物，欧洲药品管理局（EMA）已授予Iptacopan治疗IgAN的“孤儿药”资格认定。
- NCT03373461是研究Iptacopan针对原发性IgAN疗效的II期随机、双盲、安慰剂对照临床试验。结果表明Iptacopan高剂量组患者的蛋白尿在3~6个月的时候持续下降。

临床阶段: Phase II

地区: 国际多中心

入组患者数: 112

- Iptacopan高剂量组(200mg, BID)
- Iptacopan低剂量组 (10mg, BID)
- 安慰剂组

入组患者基线:

- 年龄≥18岁，已接受90天最大耐受的RAS抑制剂治疗
- UPCR≥0.8g/g或蛋白尿≥0.75g/24h
- eGFR≥30ml/min/1.73m²

主要终点:

Iptacopan相对安慰剂在减少患者蛋白尿（通过24小时尿蛋白肌酐比值 [UPCR 24h] 测定）的剂量反应效应

疗效

安全性

试验达到主要终点:

Iptacopan 200mg bid:

- 在**90天**时，与安慰剂相比，患者的**蛋白尿减少23%** (p=0.038)；
- 在**180天**时，与安慰剂相比，患者的**蛋白尿减少40%**；
- 超过10mg bid的所有剂量iptacopan组均观察到反映补体旁路途径激活的生物标志物和尿sC5b-9的持续抑制。

- Iptacopan耐受性良好，整个试验期间没有死亡、严重不良事件或者严重感染的发生。大部分不良事件为头疼、背部疼痛，并且没有证据表明这些不良事件与药物相关。

流行病学

标准治疗

创新药

市场机会



Narsoplimab Clinical trial Profile NCT02682407



- **Narsoplimab** (OMS721)是Omeros在研的一款IgA肾病新药，其靶向针对补体系统上的一个效应酶—MASP2蛋白，旨在从源头上阻断IgA肾病补体活化导致的肾损伤。
- **作用机制**：MASP-2是一种新的促炎蛋白靶点和补体系统凝集素途径的效应酶；凝集素途径主要由组织损伤或微生物感染激活；Narsoplimab对MASP-2的抑制作用并不干扰经典补体途径；Narsoplimab的作用是防止补体介导的炎症和内皮损伤，而不影响其他先天免疫途径的功能。
- 目前海外治疗IgA肾病适应症处于III期临床试验阶段；**2022年3月在中国获批临床，拟定适应症为IgA肾病。**
- NCT02682407子研究是评估Narsoplimab针对IgAN患者疗效和安全性的II期临床试验。结果表明Narsoplimab持续给药至31-54周时，患者的蛋白尿排泄水平较基线下降61.4%。

临床阶段: Phase II

地区: 美国

入组患者数: 12

- Narsoplimab 370mg QW; N=6
- 安慰剂组 (葡萄糖水溶液); N=6

入组患者基线:

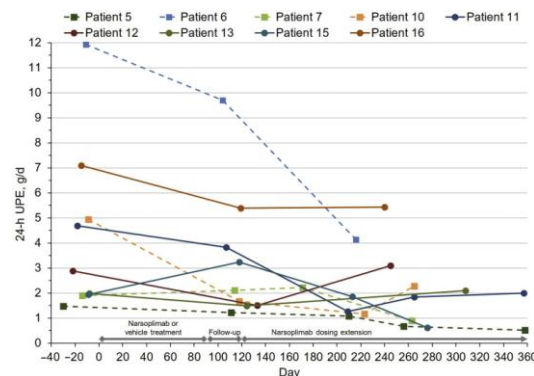
- 中位年龄36岁，接受过RASi优化支持治疗。
- 中值24h蛋白尿排泄为3.0g/d
- 中值eGFR为37.6ml/min/1.73m²

主要终点:

- 蛋白尿从基线的变化
- 不良事件发生率

疗效

24小时尿蛋白排泄 (UPE)水平变化
实线代表Narsoplimab; 虚线代表安慰剂



Narsoplimab 370 mg QW:

- 在18周时，患者的**蛋白尿排泄水平较基线下降18.4%**;
- 在31至54周时，患者的**蛋白尿排泄水平较基线下降61.4%**;

安全性

Adverse events (preferred term)	Vehicle (n = 6)	Narsoplimab (n = 6)	All (N = 12)
Fatigue	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
Upper respiratory tract infection	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Metabolic acidosis	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25)
Hyperkalemia	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Gout	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Diarrhea	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Hematochezia	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Ligament sprain	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)

- Narsoplimab在子研究中安全且耐受性良好，没有报告与药物相关的 AE。3名患者发生5次3级AE，但均可逆。

针对内皮素受体、APRIL等靶点药物具有显著的疗效与安全性

流行病学

标准治疗

创新药

市场机会

产品	企业	靶点机制	IgAN适应症全球最快进度	IgAN适应症中国最快进度	已公布数据临床试验号	患者基线	试验方案	患者人数	蛋白尿较基线减少						安全性
									6周	12周	24周	36周	48周	76周	
布地奈德 (Nefecon)	Calliditas/云顶新耀	口服糖皮质激素类	批准上市 2021-12-15 美国	III期	NCT03643965 III期 (2018.9.5-至今)	年龄≥18岁, 已接受最大耐受的RASi治疗; 尿蛋白≥1g/d; eGFR≥35ml/min/1.73m ²	Nefecon 16 mg QD, 持续9个月 安慰剂组 QD, 持续9个月	199				31%			最常见的不良反应(≥5%)为高血压、外周水肿、肌肉痉挛、痤疮、皮炎、体重增加、呼吸困难、面部水肿。
sparsentan	BMS	ETA-AT1受体双效拮抗剂	申请上市	无申报	NCT03762850 III期 (2018.12.20-至今)	年龄≥18岁, 已接受12周最大耐受的RASi治疗; 尿蛋白≥1g/d; eGFR≥30ml/min/1.73m ²	sparsentan 200mg QD; 2周后sparsentan 400mg QD, 持续至第110周 irbesartan 150mg QD; 2周后 irbesartan 300mg QD, 持续至110周。	202 202				49.8% 15.1%		总体上具有良好的耐受性。	
阿利吉仑	Speedel	肾素抑制剂	III期	无申报	NCT00922311 IV期 (2009.7-2010.12)	年龄≥18岁, 已接受3个月最大耐受的RASi治疗; UPCR>1 mg/mg	阿利吉仑150 mg QD; 4周后, 阿利吉仑300 mg QD	25			22%		26%	试验期间没有死亡、严重不良事件或者严重感染的发生。大部分不良事件为过敏(8%)、瘙痒、高钾血症(24%)。	
sibeprenlimab	Visterra	anti-APRIL单抗	III期	IND获批	NCT03719443 I期 (2018.10.9-2019.8.10)	年龄≥18岁; eGFR≥80ml/min/1.73m ²	第1天IV给予单剂量 VIS649 (20 mg/kg≥剂量≥0.5 mg/kg); 安慰剂	38	-						无严重不良事件或导致研究中止的不良事件。大多数治疗引起的不良事件(TEAE)较轻
阿曲生坦	艾伯维/Chinook	ETA拮抗剂	III期	III期	NCT04573920 II期 (2021.2.1-至今)	年龄≥18岁, 已接受12周最大耐受的RASi治疗; 1.0g/g≥UPCR≥0.5g/g; eGFR≥30ml/min/1.73m ²	Atrasentan 0.75 mg QD, 持续52周	20	38.0%	49.9%	58.5%			到目前为止, 没有与研究药物相关的严重不良事件。	
泰它西普	荣昌生物	TAC1-Fc融合蛋白	II期	II期	NCT04291781 II期 (2020.4.13-2021.5.20)	年龄≥18岁, 已接受24周RASi标准治疗; 24小时尿蛋白排泄量≥1g/d; eGFR≥45ml/min/1.73m ²	泰它西普240mg QW; 安慰剂	44			49%			治疗期间出现的不良事件均为轻至中度。	
BION-1301	Chinook	anti-APRIL单抗	II期	无申报	NCT03945318 I/II期 (2019.4.8-至今)	年龄≥18岁, 已接受3个月最大耐受的RASi治疗; 尿蛋白≥0.5g/24h或UPCR≥0.5g/g; eGFR≥30ml/min/1.73m ²	BION-1301 450 mg BIW, 24周后, 600 mg BIW, 持续52周; 安慰剂	112			50%		70%	没有治疗相关严重不良事件、输注相关反应和因治疗导致的停药。	
DM199	DiaMedica/复星医药	重组人组织激肽释放酶1	II期	无申报	NCT04123613 II期 (2019.12.17-2022.3.16)	年龄≥18岁, 正在接受RASi治疗; UACR>150 mg/g 和 <5000 mg/g; eGFR II期60to<90 mL/min/1.73m ² 或III期30to<60 mL/min/1.73m ²	DM199 2.0 μg/kg SC BIW, 持续95天	16		33%				没有药物相关的严重不良事件(SAE)或因药物相关不良事件(AE)导致的停药。	
HR19042	恒瑞医药	免疫抑制剂	II期	II期	无数据										
SHR-2010	恒瑞医药	改善免疫复合物沉积	I期	I期	无数据										

calliditas
THERAPEUTICS

Nefecon Clinical trial Profile NCT03643965



- **Nefecon**是瑞典公司Calliditas研发的一款布地奈德口服缓释制剂，属于一种糖皮质激素；于2021年12月15日在美国获得FDA加速批准。
- 作用机制：Nefecon被设计为一种口服缓释胶囊，具有肠溶衣，在回肠末端靶向释放布地奈德，能够在肠道黏膜免疫源头抑制致病性IgA的产生，降低蛋白尿、稳定肾功能，减少IgA肾病患者进展到终末期肾病的风险。
- 2019年6月，云顶新耀引进Nefecon，目前国内已推入III期临床；Nefecon已于2020年12月被CDE认定为突破性治疗品种，预计2022年下半年递交上市申请。
- NCT03643965是评估Nefecon治疗有进展为终末期肾病 (ESRD) 风险的原发性IgAN患者的疗效、安全性和耐受性的III期临床试验。结果表明对于有疾病进展风险的IgA患者，在最大耐受的RAS抑制剂治疗无效后，接受Nefecon治疗，可以有效降低蛋白尿水平。

临床阶段: Phase III

地区: 国际多中心

入组患者数: 199

- Nefecon 16 mg QD, 持续9个月
- 安慰剂组 QD, 持续9个月;

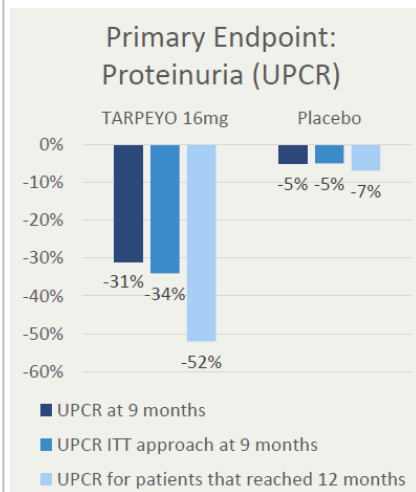
入组患者基线:

- 年龄≥18岁
- 尿蛋白≥1g/d
- eGFR≥35ml/min/1.73m²
- 已接受最大耐受的RAS抑制剂治疗

主要终点:

- 蛋白尿的变化

疗效



Nefecon 16 mg QD:

- 给药**9月**时，服用Nefecon患者蛋白尿水平与基线相比**减少34%**;
- 给药**12月**时，服用Nefecon患者蛋白尿水平与基线相比**减少52%**;
- 2022年4月云顶新耀宣布中国人群亚组的主要结果与全球III期分析结果一致。

安全性

Adverse Reaction	TARPEYO 16 mg (N=97) n (%)	Placebo (N=100) n (%)
Patients with any Adverse Reaction	84 (87)	73 (73)
Hypertension	15 (16)	2 (2)
Peripheral edema	14 (14)	4 (4)
Muscle spasms	13 (13)	4 (4)
Acne	11 (11)	2 (2)
Dermatitis	7 (7)	1 (1)
Weight increased	7 (7)	3 (3)
Dyspnea	6 (6)	0 (0)
Face edema	6 (6)	1 (1)

- 最常见的不良反应(≥5%)为高血压、外周水肿、肌肉痉挛、痤疮、皮炎、体重增加、呼吸困难、面部水肿。

流行病学

标准治疗

创新药

市场机会



Atrasentan Clinical trial Profile NCT04573920 (AFFINITY)



- **Atrasentan (阿曲生坦)** 是Chinook公司研发的一种选择性内皮素A受体 (ETA) 小分子拮抗剂, 可治疗免疫球蛋白A肾病 (IgAN) 和其它蛋白尿性肾小球疾病。2019年, Chinook从艾伯维获得Atrasentan的开发授权。
- **作用机制:** 选择性ETA受体拮抗剂可阻断ETA功能, 同时对ETB受体的影响最小, 可提供有益的肾脏作用, 包括血管舒张和减轻炎症, 同时仍可清除ET-1。
- **目前全球及中国针对IgA肾病适应症均进入III期临床阶段,** 一旦Atrasentan获批, 将是近50年来IgAN疾病的首款非免疫抑制治疗新药。
- NCT04573920 (AFFINITY) 是评估阿曲生坦对有进行性肾功能丧失风险的蛋白尿性肾小球疾病患者的疗效和安全性的II期临床研究。结果表明Atrasentan给药至24周时, 患者蛋白尿水平较基线下降58.5%。

临床阶段: Phase II

地区: 国际多中心

入组患者数: 20

➢ **Atrasentan 0.75mg QD 持续52周;**

入组患者基线:

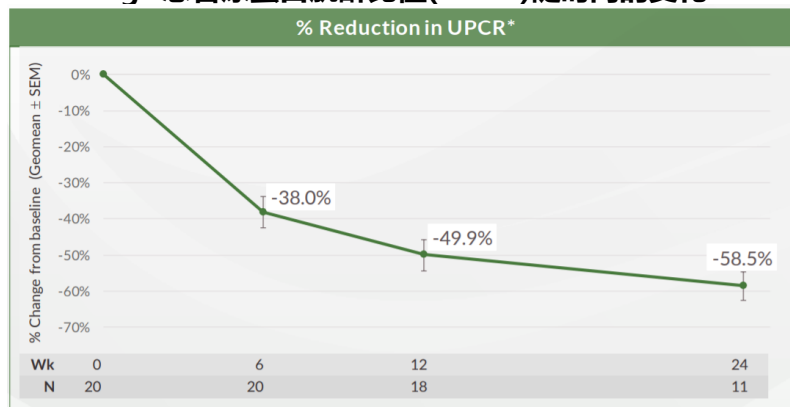
- 年龄≥18岁, 已接受12周最大耐受的RAS抑制剂治疗
- UPCR≥0.5且 < 1.0 g/g
- eGFR≥30ml/min/1.73m²

主要终点:

- 尿蛋白: 肌酐比 (UPCR) 的变化

疗效

IgA患者尿蛋白肌酐比值(UPCR)随时间的变化



Atrasentan 0.75mg QD 持续52周:

- 在给药**6周**时, 患者UPCR**较基线下降38.0%**;
- 在给药**12周**时, 患者UPCR**较基线下降49.9%**;
- 在给药**24周**时, 患者UPCR**较基线下降58.5%**;

安全性

AE Category	n (%)
Treatment-related AE	5 (25)
Moderate related AE	3 (15)
Headache	1
Creatinine increase	1
Peripheral edema	1
➢ No SAEs related to study drug to date	

- **Atrasentan耐受性良好, 迄今为止没有与研究药物相关的SAE。**

流行病学

标准治疗

创新药

市场机会



BION-1301 Clinical trial Profile NCT03945318



- **BION-1301**是Chinook Therapeutics研发的一款抗APRIL单克隆抗体。
- **作用机制**：增殖诱导配体(APRIL)是一种刺激肿瘤细胞生长的类TNF（肿瘤坏死因子）细胞因子。BION-1301通过阻断APRIL，降低半乳糖缺陷IgA1(gd-IgA1)循环水平来治疗IgA肾病。
- 目前海外已完成II期临床试验。
- NCT03945318是评估BION-1301在健康志愿者和成年患者中的安全性、药代动力学和药效学的II期临床试验。结果表明在给药**52-76周**时，患者的尿蛋白肌酐比值(UPCR)**较基线下降70.9%**。

临床阶段: Phase II

地区: 国际多中心

入组患者数: 10

- BION-1301 450 mg BIW; 24周后, 600 mg BIW, 持续52周

入组患者基线:

- 年龄≥18岁, 已接受12周最大耐受的RAS抑制剂治疗
- 尿蛋白≥0.5g/24h或UPCR≥0.5g/g
- eGFR≥30ml/min/1.73m²

主要终点:

- 不良事件发生率

疗效

IgA患者尿蛋白肌酐比值(UPCR)随时间的变化



BION-1301 450mg BIW, 24周后, 600mg BIW, 持续52周:

- 在给药**12-24周**时, 患者UPCR**较基线下降50%**;
- 在给药**52-76周**时, 患者UPCR**较基线下降70%**;

安全性

AE Category	n (%)
Subjects with any TEAE	5 (50)
Any TEAE occurring in N>1 subjects	0 (0)
Treatment-related AE	0 (0)
AE leading to discontinuation	0 (0)
SAE	0 (0)
Infusion-related reactions	0 (0)

- BION-1301耐受性良好, 没有治疗相关严重不良事件、输注相关反应和因治疗导致的停药。3名患者出现轻度(1级)治疗相关AE, 包括1次注射部位反应。



泰它西普 Clinical trial Profile NCT04291781



- **泰它西普 (RC18)** 是由荣昌生物自主研发的全球首款、同类首创 (first-in-class) 的双靶点新型融合蛋白产品，2021年3月9日，国内获批上市，用于治疗系统性红斑狼疮。
- **作用机制：**泰它西普是一种TACI-Fc融合蛋白，靶向B淋巴细胞刺激因子 (BLyS) 和增殖诱导配体 (APRIL)，IgA 肾病的发生和进展与半乳糖缺乏的 IgA1 (Gd-IgA1) 有关，其会导致免疫复合体的形成和在肾小球膜的沉积，继而导致肾脏损伤。由于BLyS和APRIL会导致B细胞和浆细胞等IgA分泌细胞的激活，因此BLyS和APRIL有望成为IgA肾病治疗的靶点。
- 目前国内治疗IgA肾病适应症已完成II期临床试验。
- NCT04291781是评估泰它西普针对IgAN患者疗效和安全性的II期临床试验。结果表明用药24周后，患者尿蛋白平均水平较基线下降49%。

临床阶段: Phase II	疗效	安全性
地区: 中国	泰它西普 240mg QW: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 用药24周，患者尿蛋白平均水平较基线下降49%，相对于安慰剂组有统计学意义 (p<0.05)。 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 据公司相关报道，泰它西普治疗IgA肾病患者临床表现安全性良好，治疗期间出现的不良事件均为轻至中度。
入组患者数: 44 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 泰它西普 160mg QW ➢ 泰它西普 240mg QW ➢ 安慰剂组 QW 		
入组患者基线: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 年龄≥18岁，已接受24周最大耐受的RAS抑制剂治疗 ➢ 24小时尿蛋白排泄量≥1g/24h ➢ eGFR≥45ml/min/1.73m² 		
主要终点: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 尿蛋白排泄水平相对于基线的变化 		

流行病学

标准治疗

创新药

市场机会

IgA肾病创新药市场机会

IgA肾病治疗痛点：诊疗面临着**疗效难以评估**（因为进展为终末期肾病是长期过程）和**缺乏针对性治疗手段**的难题，目前**糖皮质激素**为二线治疗普遍推荐方案，**但长期服用会产生众多副作用，且患者产生耐药情况，停药后有疾病复发风险**，因此，亟需新型治疗方案满足尚未被满足的临床需求。

一线：初始治疗方案已达成共识，尚无创新药物布局：

- 优化支持治疗（最大耐受剂量的ACEI/ARB）方案得到各国专家的普遍认可。
- **SGLT2抑制剂药物治疗首次写入中国IgA肾病临床指南**，临床结果显示，达格列净降低主要终点风险达71%，降低肾脏特异性终点风险达76%，达格列净用药32个月可降低IgA肾病患者UACR水平26.3%。但参与临床试验的患者并未接受最大耐受剂量的治疗方案，因此，尚不清楚SGLT2抑制剂能否提供更多获益。

二线：现有治疗手段匮乏，全球多款靶向创新药进展快速：

- 针对最大支持治疗后，仍存在进展高风险的IgAN患者，指南推荐使用为期6个月糖皮质激素治疗，但感染等严重不良事件发生率明显升高。
- **Nefecon是一款布地奈德口服缓释制剂**，于2021年12月15日在美国获得FDA加速批准，**全球首个IgA肾病靶向治疗药物**。虽然它也属于激素类药物，但因其靶向释放作用，口服后仅有大约10%的药物进入血液循环，**副作用远远低于传统意义上的激素**。2019年6月，云顶新耀与瑞典公司Calliditas签署协议引进Nefecon，**目前国内已推入III期临床**，被CDE认定为突破性治疗品种，预计2022年下半年递交上市申请。
- **补体抑制剂类创新药**成为未来治疗高风险IgA患者的重要研发方向，目前全球多款药物布局于此：①**Iptacopan**诺华研制的首个口服补体系统调节因子B靶向抑制剂，**全球及中国均推入III期临床阶段**；②**Narsoplimab (OMS721)**是Omeros在研的一款靶向补体凝集素途径上MASP-2蛋白的单抗，海外处于III期临床试验阶段，**2022年3月在中国获批临床**；③**CM338**是康诺亚具有全球自主知识产权的1类创新药，靶向MASP-2，是全球第二、中国第一获得许可进入临床研究阶段的同靶点药物，**目前处于I期临床阶段**。
- **Atrasentan (阿曲生坦)**是Chinook公司研发的一种选择性内皮素A受体（ETA）小分子拮抗剂，Atrasentan治疗与免疫治疗效果相当，但相较于激素的严重副作用，RAS抑制剂的低血压、高肌酐禁忌症，Atrasentan的临床耐受性更好，截止目前没有出现严重不良反应，水钠潴留问题并没有出现，**全球及中国均推入III期临床阶段**，一旦获批，将是近50年来IgAN疾病的首款非免疫抑制治疗新药。
- **泰它西普 (RC18)**是由荣昌生物自主研发的全球首款、同类首创（first-in-class）的双靶点新型融合蛋白产品，2021年3月9日国内获批上市，用于治疗系统性红斑狼疮。**国内治疗IgA肾病适应症已完成II期临床试验**。

KDIGO指南推荐治疗方案的用药金额：

- 血管紧张素受体阻断剂（ARB）类药物以半衰期最长（20-24h）的替米沙坦为例，入选集采目录后，以每天80mg的最大日剂量来计算，**每月用药费用约35元**。
- 血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）类药物以血药浓度变化最稳定的依那普利为例，入选集采目录后，以每天80mg的最大日剂量来计算，**每月用药费用约70元**。
- 糖皮质激素药物以醋酸泼尼松片（强的松）为例，以最大剂量60mg/d服用2个月，每两周减少5mg，六个月内停止，**六个月用药费用约160元**。

综合以上，针对IgA肾病适应症，目前全球市场尚无创新药获批（Nefecon为布地奈德改良型新药）。二线糖皮质激素治疗方案整体疗效有限且副作用较大，而当前在研创新药物靶点均布局于二线治疗，安全性显著优于激素类药物。此外，后续IgA肾病新药均有望使用尿蛋白水平申报上市，有助于研发申报效率的提升。总之，**目前在研创新药兼顾疗效与安全性，长期用药或能延缓肾功能进展，未来将会重塑IgA肾病治疗格局**，为目前临床治疗有限的选择和高度未满足需求的患者带来新的希望。

➤ 创新药疗效不及预期风险

创新药研发II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，III期由于受试者的数量增多，以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败

➤ 研发速度不及预期风险

随着全球疫情的影响，以及在研创新药品种的增多，临床试验中患者的入组速度往往不受企业完全掌控的，数据读出的时间点以及报产的时间点可能低于预期

➤ 竞争格局恶化风险

我国创新药研发靶点扎堆现象严重，同质化竞争可能导致产品商业化价值的萎缩

➤ 医保谈判价格不及预期风险

进入医保的创新药品种增多加之近几年疫情的支出影响，医保基金的压力逐年增加，可能导致药物的谈判价格不及预期，降低市场价值

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“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，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，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。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

- 买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；
- 增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；
- 中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；
- 减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；
- 卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

- 增持：预期未来6个月内，行业指数相对强于大盘5%以上；
- 中性：预期未来6个月内，行业指数相对大盘-5%与5%；
- 减持：预期未来6个月内，行业指数相对弱于大盘5%以上。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街5号
邮政编码：215021

传真：(0512) 62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券 财富家园