

中国平安 PINGAN

专业·价值

专业 让生活更简单

证券研究报告

IgA肾病全景图—— 国内百万级患者基数，IgAN掘金之路待启航

医药行业 强于市（维持）

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号:S1060514100001 邮箱: YEYIN757@PINGAN.COM.CN

何敏秀 投资咨询资格编号:S1060524030001 邮箱: HEMINXIU894@PINGAN.COM.CN

2024年05月14日

请务必阅读正文后免责条款

平安证券

投资要点

- **IgA肾病不同国家和地区流行病学差异大，亚洲地区发病率高，国内存量患者百万级别。** IgA肾病主要特征为免疫球蛋白A（IgA）在肾脏中的积聚，无症状血尿伴不同程度的蛋白尿是最常见的临床表现，疾病多始发于青壮年，20-40岁患者占比约80%。IgA肾病是我国最常见的原发性肾小球疾病，占原发性肾病约35%-50%。从患者数来看，据沙利文报告数据全球IgA肾病患者人数由2015年的880万人增加至2020年的930万人，其中我国约占220万人；预计2030年全球患病人数达到1020万人，中国约达240万人。在美国IgA肾病属于罕见病，患者基数不大，仅约13万-15万患者数，相比之下，我国确诊为IgA肾病的存量患者数百万级别，群体基数庞大。
- **IgA肾病目前尚无特异性治疗方法，主要仍是以控制血压及蛋白尿，延缓肾功能及疾病进展为主要目标。** 2021版KDIGO指南指出对于蛋白尿 $>0.5\text{g/d}$ 患者推荐长时间使用血管紧张素转换酶抑制剂ACEI或血管紧张素受体拮抗剂ARB治疗，目标是达到蛋白尿 $<1\text{g/d}$ ；若经过3-6个月支持治疗后，尿蛋白仍大于等于 1g/d ，且 $\text{eGFR}>50\text{ml/min}$ 的患者，可使用持续6个月的糖皮质激素治疗，但由于长时间使用糖皮质激素存在众多不良反应，糖皮质激素治疗IgA肾病中高进展风险患者仍存在一定争议；指南对于免疫抑制剂治疗IgA肾病推荐程度较低，仅当IgA伴新月体形成且肾功能下降较快时使用，目前用于治疗IgA的免疫抑制剂主要包括环磷酰胺CTX、吗替麦考酚酯MMF、他克莫司等。
- **从IgA肾病“四重打击假说”发病机制出发，治疗原发性IgA肾病创新疗法可分为四大类。** IgA肾病发病机制目前尚未明确，相对比较公认的为“四重打击假说”，针对该假说的各个步骤，可将治疗原发性IgA肾病疗法分为几大类：（1）抑制过度的黏膜免疫反应，从源头减少免疫原的产生，代表性药物为云顶新耀已获批上市产品耐赋康（2023年11月大陆获批），其完整2年临床3期观察到持久的蛋白尿下降作用，且显著减少eGFR下降。（2）B细胞因子（BAFF/APRIL）抑制剂：消除产生抗体的b细胞并减少自身抗体的产生，进度偏后期项目有泰它西普（BAFF&APRIL双重抑制剂，荣昌生物，临床3期）、阿塞西普（BAFF&APRIL双重抑制剂，vera Pharmaceutical，临床3期）、zigakibart（单靶点APRIL，诺华，临床3期）、sibeprenlimab（单靶点APRIL，Otsuka，临床3期）、povetacicept（BAFF&APRIL双重抑制剂，Vertex，预计24H2进入临床3期）。（3）内皮素/血管紧张素拮抗剂：扩张血管降低血压。双重内皮素血管紧张素受体拮抗剂sparsentan（Travere）于2023年2月在美获加速批准，2024年3月提交补充新药申请；诺华收购Chinook的内皮素受体拮抗剂Atrasentan预计2024年在美提交上市申请；国内智康弘义SC0062进入临床2期。（4）补体系统靶向治疗：抑制补体活化路径，降低机体免疫和炎症反应发生。其中诺华iptacopan（靶向CFB）临床3期达到中期分析主要终点，预计2024年在美递交加速批准申请；阿斯利康ravulizumab（靶向C5）处在全球3期中；恒瑞医药HRS-5965（靶向CFB）、康诺亚CM338（靶向MASP2）、恒瑞医药SHR-2010（靶向MASP2）均处在临床2期。
- **投资建议：**国内IgA肾病发病率相比全球其他国家地区高，国内确诊IgA存量患者百万级别，且目前IgA肾病治疗以支持性治疗为主。患者群体庞大及临床需求未被满足，建议关注IgA肾病产品在研的创新药企如云顶新耀、荣昌生物、康诺亚、恒瑞医药等。
- **风险提示：**行业政策变动风险；研发进展不及预期风险；竞争加剧风险；产品上市后商业化表现不及预期。



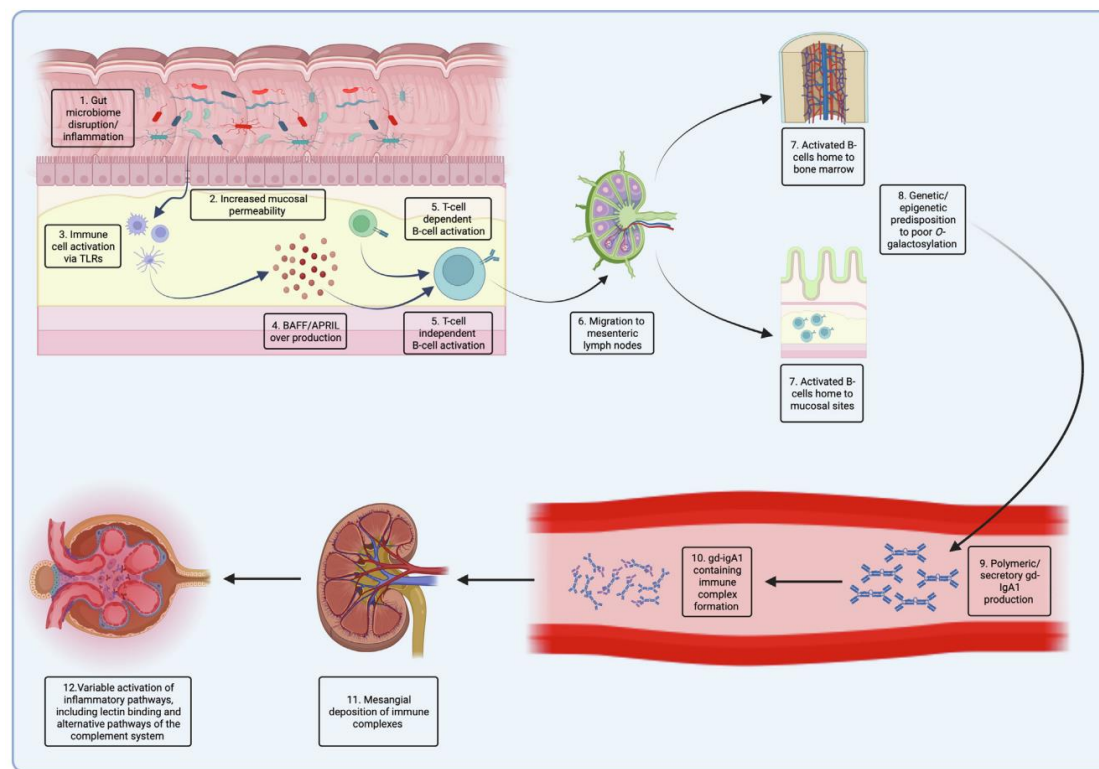
目录CONTENTS

- ① 1: IgA肾病病理、发病机制、现有治疗简介
- ② 2: IgA肾病创新疗法机制及对应管线
- ③ 3: 投资建议：关注在研布局进度领先企业
- ④ 4: 风险提示

IgA肾病：以IgA沉积为特征的肾小球疾病

- IgA肾病主要特征为免疫球蛋白A (IgA) 在肾脏中的积聚，无症状血尿伴不同程度的蛋白尿是最常见的临床表现，疾病多始发于青壮年，20-40岁患者占比约80%。IgA肾病是我国最常见的原发性肾小球疾病，占原发性肾病约35%-50%。从患者数来看，据沙利文报告数据全球IgA肾病患者人数由2015年的880万人增加至2020年的930万人，其中我国约占220万人；预计2030年全球患病人数达到1020万人，中国约达240万人。在美国IgA肾病属于罕见病，患者基数不大，仅约13万-15万患者数，相比之下，我国确诊为IgA肾病的存量患者数百万级别群体基数庞大。

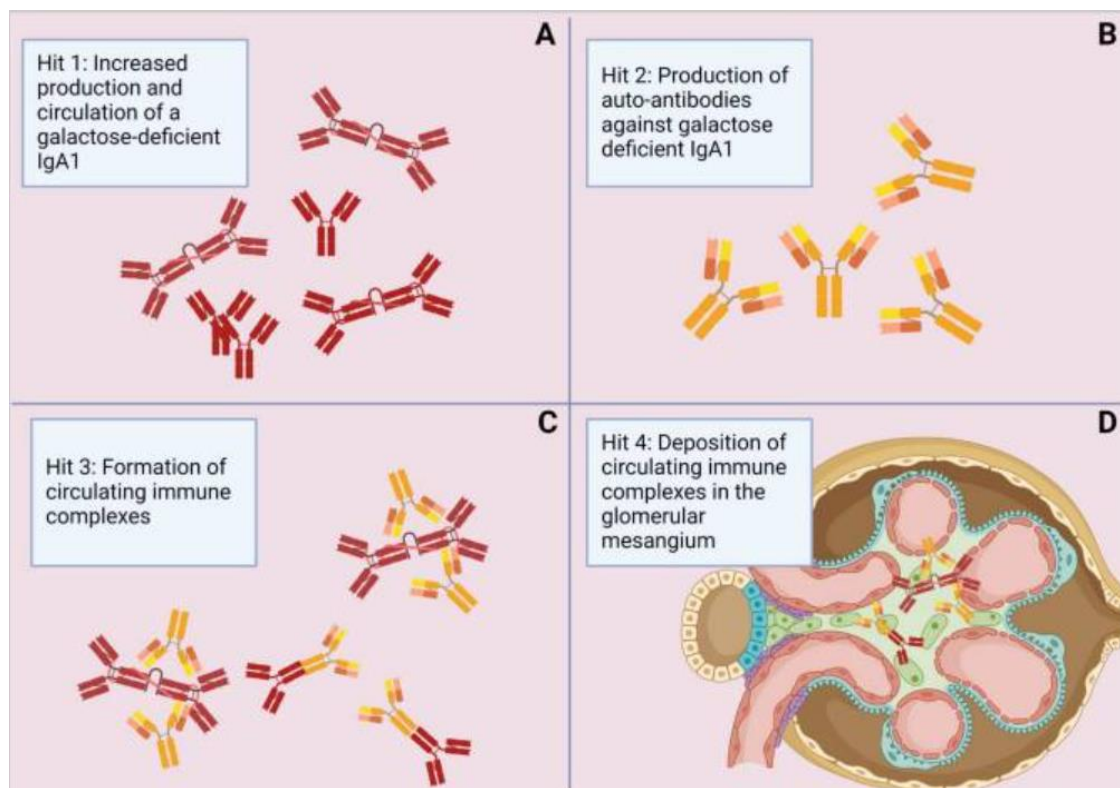
图表1：IgA肾病病理学概览



IgA肾病发病机制：“多重打击假说”

- IgA肾病的“多重打击假说”。IgA肾病的发病机制尚未明确，目前被广泛接受的理论认为，IgA肾病是多种机制共同导致的，而非单一机制，被称为“多重打击假说”。此假说有4个环节①肾小球IgA属于IgA1亚类，表现为不完全糖基化（半乳糖缺陷型IgA1，Gd-IgA1），首个环节为遗传决定的致病性Gd-IgA1产生并积聚；②免疫系统合成针对这些Gd-IgA1的抗体；③自身抗体与IgA1结合形成免疫复合物；④免疫复合物在肾小球系膜沉积，引起系膜细胞激活并释放醛固酮、血管紧张素II、促炎细胞因子（白介素介素IL-6）和生长因子TGF- β ，导致系膜细胞增殖和补体途径激活，最终导致肾小球损伤。

图表2: IgA肾病的“多重打击假说”



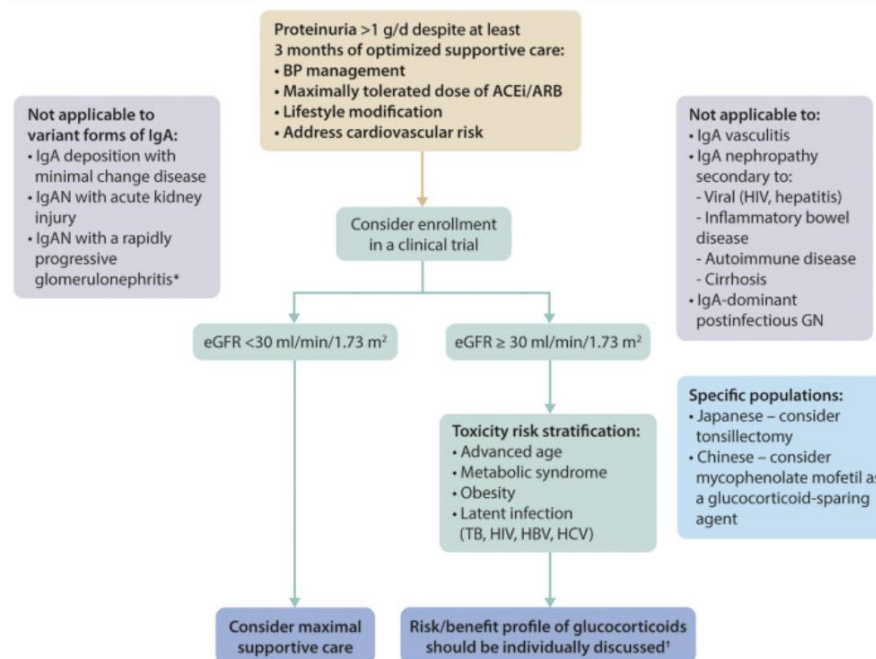
IgA肾病现有治疗：优化支持性治疗方案

► IgA肾病治疗方式主要是优化支持性治疗。尽管IgA临床和病理特点具有高度异质性，但所有IgA患者的共同治疗目标是延缓疾病进展和肾功能进一步下降。2021版KDIGO指南指出对于没有变异形式的原发性IgA患者，治疗方式主要是优化支持性治疗，即控制血压、指导生活方式(包括低盐饮食、戒烟、控制体重、适当运动等)、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEi/ARB)至最大耐受剂量、评估心血管风险，并在必要时启动使用免疫抑制剂治疗。免疫抑制剂对于IgA的治疗价值仍具有争议，研究认为糖皮质激素对降低蛋白尿有显著影响，但长期延缓ESRD进展的获益结论不一，且不良事件相对常见。关于免疫抑制剂，除环磷酰胺仅适用于伴有新月体病变及快速进展的临床病程的患者，霉酚酸酯(Mycophenolate Mofetil, MMF)、羟氯喹(Hydroxychloroquine, HCQ)被证实对于中国IgA患者有特殊获益外，其他免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环孢素)的疗效及安全性仍有待研究证实。

图表3: IgA肾病治疗主要方式为优化支持性治疗

Supportive therapy in IgAN			
Blood pressure management	Dietary advices and fluid management	Lifestyle modifications	Additional measures
<ul style="list-style-type: none"> target sitting systolic BP <120 mmHg preferred antihypertensives: <ul style="list-style-type: none"> - first choice: ACE inhibitors or ARBs (with dosage uptitration as tolerated) in all patients with proteinuria > 0.5 g/d; no combination therapy - non-dihydropyridine calcium channel blockers (e.g. verapamil, diltiazem) - aldosterone antagonists - beta blockers - avoid dihydropyridine calcium-channel blockers (e.g. amlodipine, nifedipine) 	<ul style="list-style-type: none"> restrict sodium intake to less than 2 g/d or 90 mmol/d and/or use diuretics control protein intake control fluid intake (less than 1.5 to 2 L/d) 	<ul style="list-style-type: none"> quit smoking normalize body weight encourage regular endurance sports, avoid strenuous exercise 	<ul style="list-style-type: none"> avoid NSAIDs avoid prolonged severe hyperkalemia consider hydroxychloroquine in proteinuric patients despite maximal dosage of RAS blocker SGLT-2 inhibitor (currently off-label; status 8/2021)

图表4: 最大支持治疗后仍处于进展高风险的IgA患者的管理方式





目录CONTENTS

① 1: IgA肾病病理、发病机制、现有治疗简介

② 2: IgA肾病创新疗法机制及对应管线

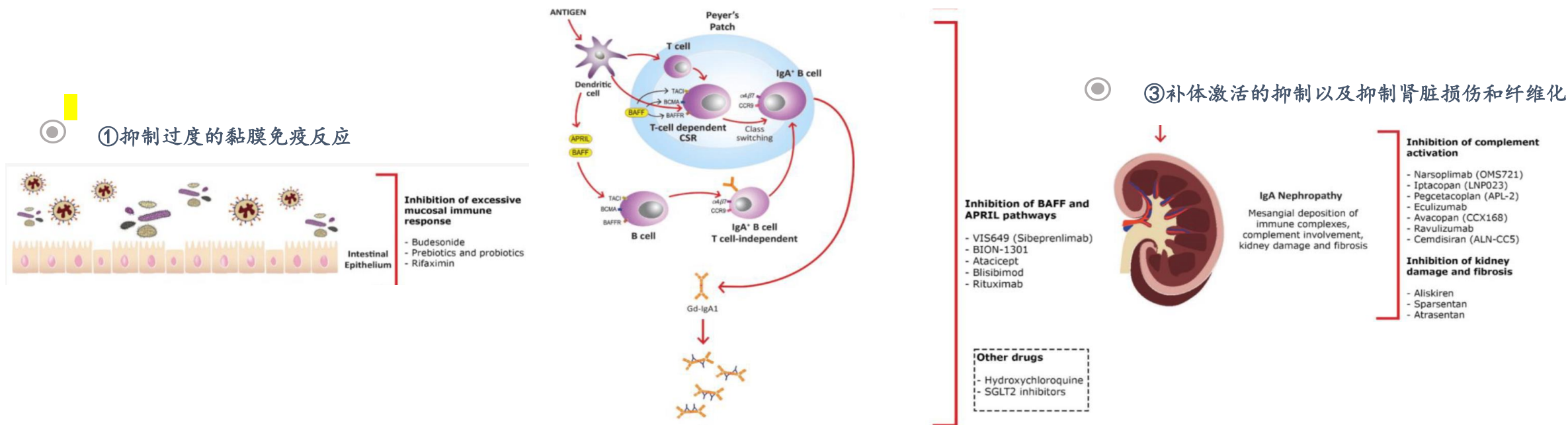
③ 3: 投资建议：关注在研布局进度领先企业

④ 4: 风险提示

IgA肾病创新疗法分类

- 针对IgA发病机制的“多重打击”假说各个步骤，治疗原发性IgA不同疗法分几大类：①抑制过度的黏膜免疫反应。从源头减少Gd-IgA1的产生。肠道免疫耐受缺陷致使肠道黏膜屏障受损时，引发肠道黏膜相关淋巴组织（MALT）活化和亚临床肠道炎症，导致在全身微炎症背景下Gd-IgA1的产生增加；②IgA发病机制受血液抗Gd-IgA1自身抗体含量的显著影响，消除产生抗体的B细胞并减少致病性自身抗体的产生。TNF家族成员BAFF（B细胞活化因子）和APRIL（增殖诱导配体）作为炎症受体作用于受体TACI（跨膜激活剂和亲环蛋白配体相互作用物）和BCMA（B细胞成熟抗原），维持B细胞库和体液免疫并参与多种自免疾病的发病机制，如在系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿关节炎和IgA患者血清中均检测到这些细胞因子水平的升高；③内皮素/血管紧张素拮抗剂：扩张血管降低血压；④补体系统靶向治疗：抑制补体活化路径，降低机体免疫和炎症反应发生。

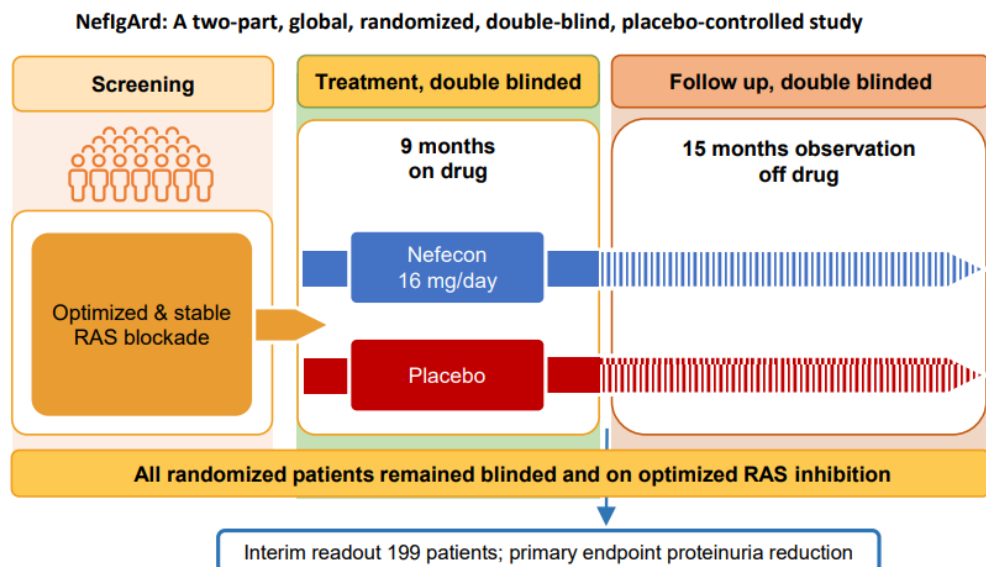
图表5：抑制B细胞激活因子BAFF和增殖诱导配体APRIL途径



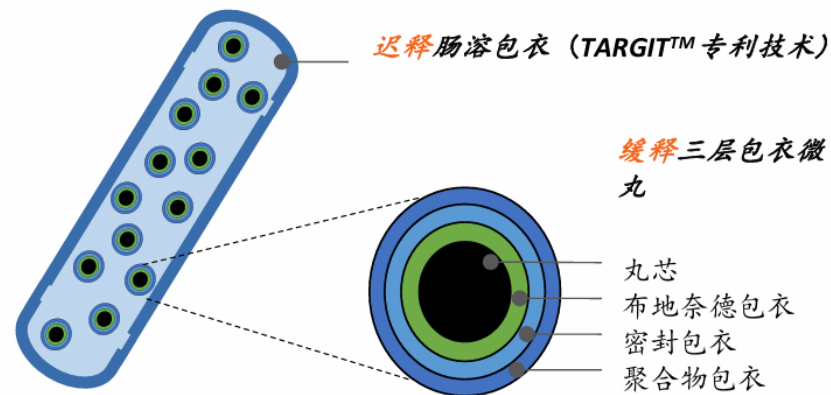
IgA肾病治疗（1）：口服靶向释放糖皮质激素制剂-Nefecon

- Nefecon以靶向制剂的形式将布地奈德输送至回肠的肠道相关淋巴组织（GALT），解决GALT派尔氏区域免疫失调问题，并下调Gd-IgA1的产生；
Nefecon获批情况：2021年12月在美附条件上市，2023年6月向FDA提交补充新药申请，2023年11月在美完整获批；2022年7月欧盟获批；2023年10月中国澳门获批；2023年11月国内大陆地区获批。
- Nefecon临床3期NefIgArd整体2年完整3期数据表明，治疗期可显著减少eGFR下降，并持久减少蛋白尿。（1）Nefecon治疗组eGFR自基线下降6.11 ml/min/1.73m²；而安慰剂组自基线下降12.00 ml/min/1.73m²，显示9个月的Nefecon治疗可以延缓肾功能衰退达50%；并且eGFR的获益与基线UPCR水平无相关性；（2）在整体2年的治疗和随访期，同时也观察到了持久的蛋白尿下降作用，Nefecon治疗组12-24个月的UPCR（尿蛋白与肌酐比）平均值减少了41%；（3）在研究观察随访期，观察到具有临床意义的镜下血尿患者比例下降，镜下血尿患者比例较安慰剂组减少60%。

图表6: NefIgArd临床3期试验设计

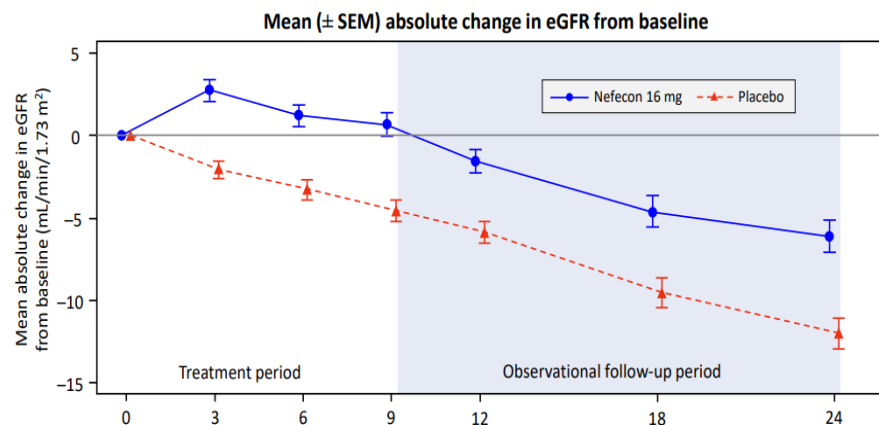


图表7: Nefecon靶向缓释包裹技术

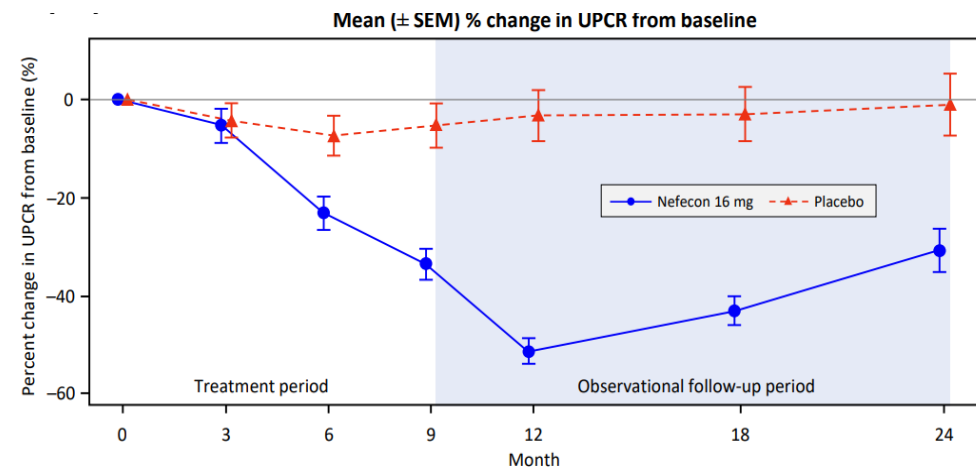


IgA肾病治疗 (1) : 口服靶向释放糖皮质激素制剂-Nefecon

图表8: Nefecon完整临床3期疗效数据

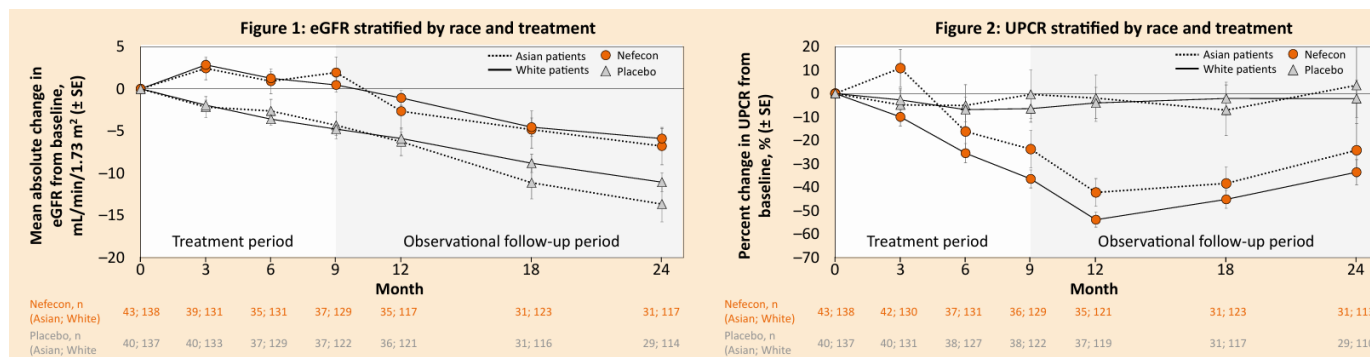


Nefecon 16 mg/day, mL/min/1.73 m ²	+0.66	-1.52	-6.11
Placebo, mL/min/1.73 m ²	-4.56	-5.85	-12.00
Absolute difference, mL/min/1.73 m ² (95% CI)	5.21 (3.35-7.58)	4.33 (2.44-6.66)	5.89 (3.35-9.15)



Nefecon 16 mg/day, %	-33.6	-51.3	-30.7
Placebo, %	-5.2	-3.2	-1.0
Corresponding percentage reduction, % (95% CI)	30 (20-39)	50 (42-57)	30 (16-41)

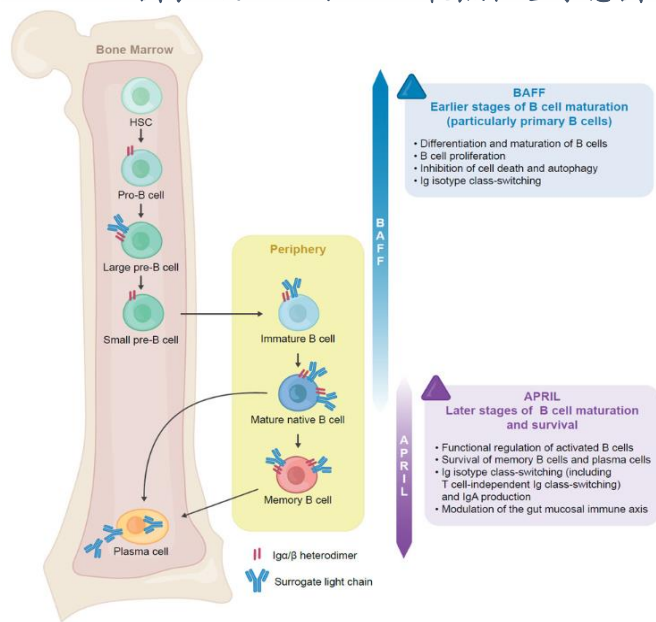
图表9: Nefecon完整临床3期东亚人群疗效数据



IgA肾病治疗（2）：B细胞因子（BAFF/APRIL）靶点及在研管线

- **B细胞因子（BAFF/APRIL）靶点治疗IgA肾病机制：**在生理条件下，BAFF、APRIL及其受体在B细胞成熟和存活中具有特定作用。其中BAFF与三种受体（BAFF受体；B细胞成熟抗原BCMA；跨膜激活剂、钙调节剂和亲环蛋白配体相互作用物TACI）结合作用于原代B细胞发育和成熟的早期阶段，对于B细胞成熟为产生免疫球蛋白的细胞至关重要；APRIL与BCMA强烈结合，与TACI亲和力较低，调节骨髓和黏膜中B细胞和浆细胞成熟存活的后期功能。BAFF和APRIL及其信号通路的失调通过影响B细胞和浆细胞功能，从而影响IgA和抗聚糖自身抗体的产生、免疫复合物的形成及其作用，从而促进IgA疾病的发生。
- **BAFF/APRIL靶点临床管线进展：**截至2024年4月中旬，BAFF&APRIL双重靶点抑制剂泰它西普和阿塞西普均已进入临床3期；单靶点APRIL抑制剂zigakibart和sibeprenlimab已推进全球临床3期；povetacicept（BAFF&APRIL双重抑制剂）已完成临床1/2期，预计2024下半年进入全球3期。

图表10: BAFF/APRIL靶点机理示意图



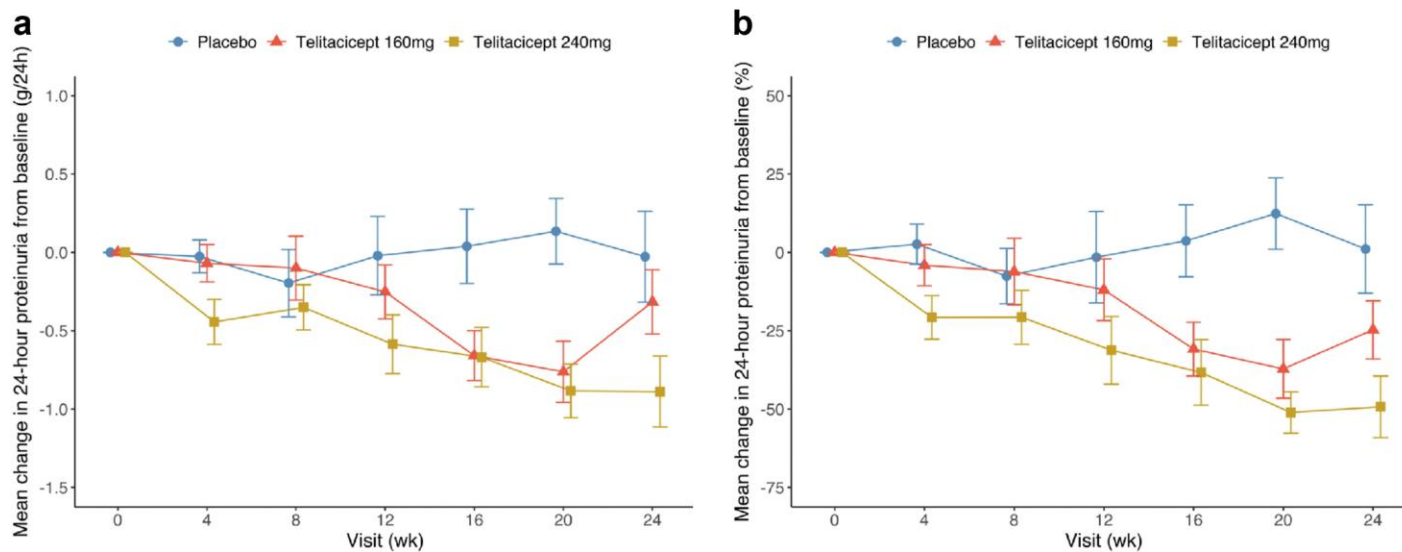
图表11: BAFF/APRIL靶点临床管线进展

给药方式	药品	靶点	企业	临床阶段	三期计划入组人数
皮下注射	泰它西普	BAFF&APRIL	荣昌生物	临床3期	308人
皮下注射	阿塞西普	BAFF&APRIL	Vera	临床3期	376人
皮下注射	zigakibart	APRIL	诺华	临床3期	292人
注射	sibeprenlimab	APRIL	Visterra (Otsuka)	临床3期	600人
皮下注射	Blisibimod	BAFF	Zenyaku Kogyo	终止临床	-
皮下注射	povetacicept	BAFF&APRIL	Vertex Pharmaceuticals	临床1/2期已完成。24H2开展注册性3期	-
-	AB001	BAFF&APRIL	AKSO	临床前	-

IgA肾病治疗（2）：BAFF&APRIL双靶点抑制剂-泰它西普

- 泰它西普治疗IgA肾病中美临床3期进行中，每周一次240mg，皮下注射。泰它西普是通过重组DNA技术将BAFF受体TAC1胞外特定的可溶部分与人IgG1 Fc段融合的蛋白，可以阻断Blys和APRIL与细胞膜受体相互作用。2022年11月在美获批开展IgA肾病临床3期，2023年2月启动国内临床3期，试验方案分为两个阶段：A阶段双盲治疗期39周，每周1次给药，1次240mg；B阶段给药频率每2周1次给药240mg。其中A阶段主要终点为39周尿蛋白肌酐比UPCR相较于基线变化，B阶段主要终点为第104周年化肾小球滤过率eGFR斜率。
- 泰它西普治疗IgA肾病临床2期数据：临床2期共纳入44名肾活检证实的IgA患者，随机分为160mg泰它西普、240mg泰它西普、安慰剂组共三组，治疗时长24周。结果表明，泰它西普显著改善IgA患者尿蛋白：240mg治疗组24小时尿蛋白平均水平较基线下降49%，具有统计学差异；160mg治疗组平均24小时尿蛋白水平较基线下降了25%，差异但无统计学意义。且泰它西普治疗期间所有治疗组患者eGFR基本保持稳定。

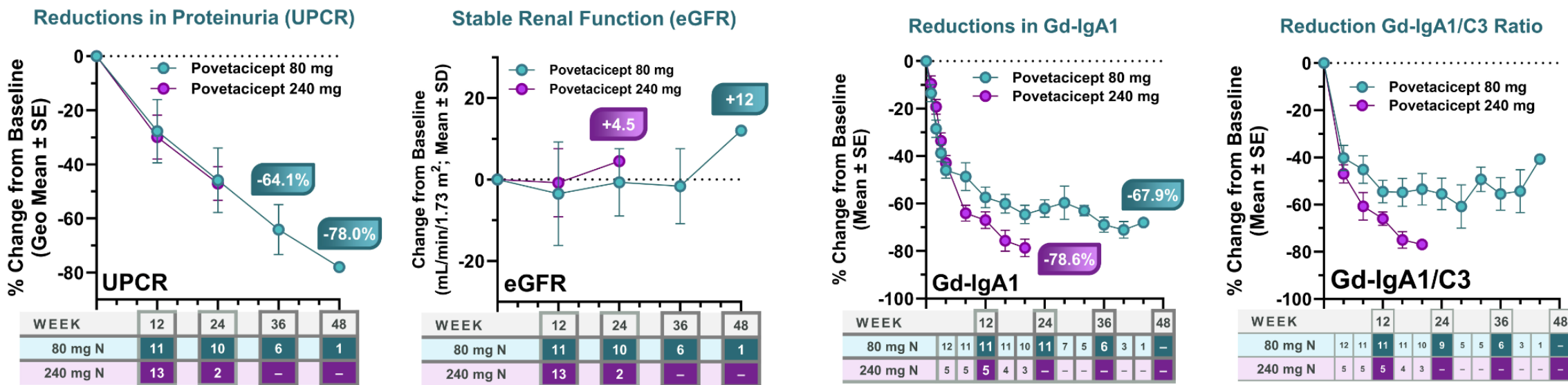
图表12：泰它西普临床2期改善IgA患者尿蛋白数据



IgA肾病治疗 (2) : BAFF&APRIL双靶点抑制剂-Povetacicept (Vertex收购)

- Povetacicept每4周皮下注射一次80mg；Alpine预计2024下半年进入临床3期，预计2027年上市。
- Povetacicept临床1b/2a期数据：2024年4月Alpine公布最新1b/2a期数据，41例IgA肾病患者每4周皮下注射80或240mg povetacicept，80mg剂量组在第36周时6名患者UPCR较基线降低64.1%，与此同时67%患者（4名患者）达到缓解（UPCR<0.5g/g），肾功能稳定（≤eGFR较基线降低25%）且所有患者均在36周或更长时间（n=4）时实现血尿的消退。此外80mg、240mg两种剂量治疗都与关键生物标志物Gd-IgA1的显著减少有关，其中80mg剂量在40周时减少了67.9%，240mg剂量在20周时减少了78.6%。

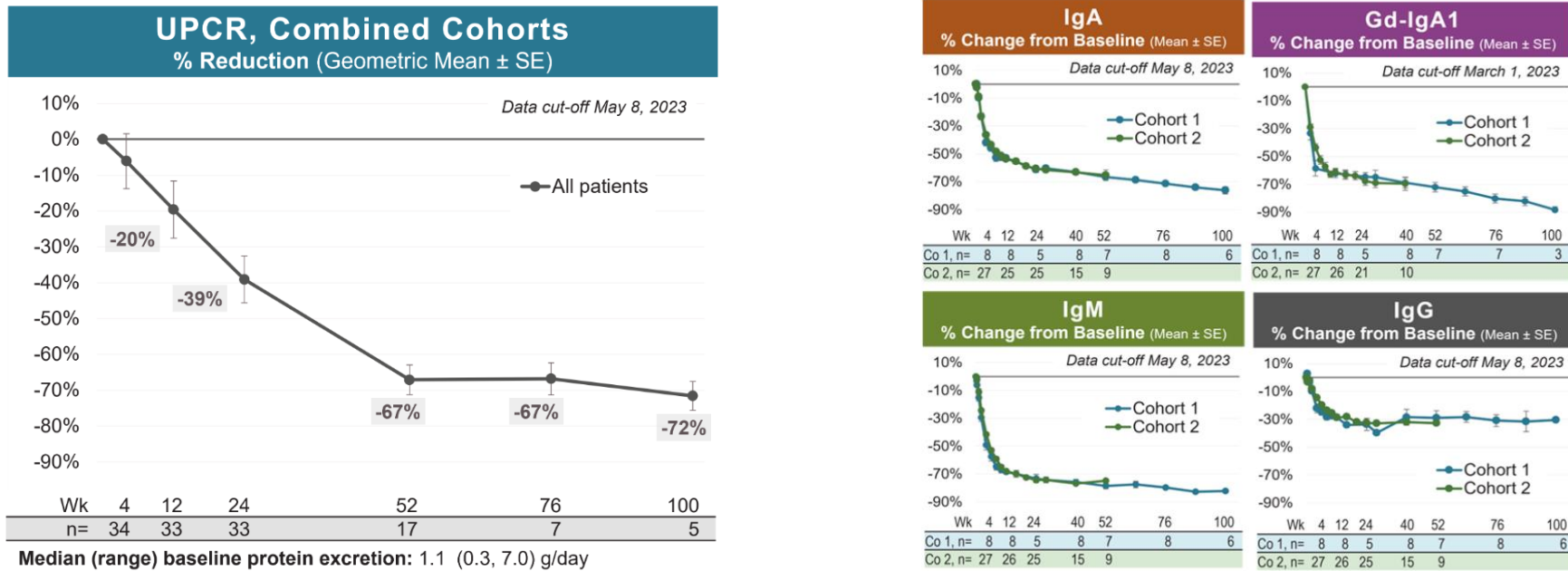
图表13: Povetacicept临床1b/2a期最新数据 (2024年4月公布)



IgA肾病治疗（2）：APRIL单靶点抑制剂-Zigakibart (诺华收购)

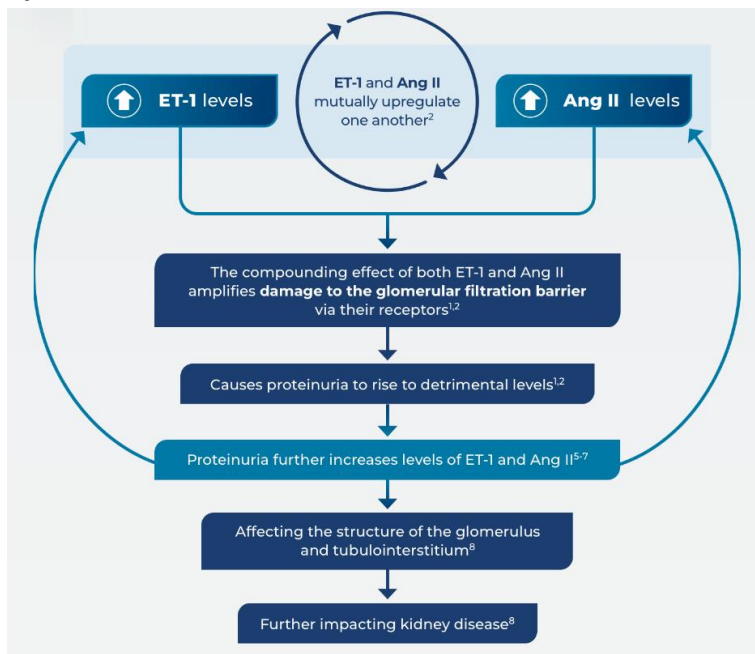
- **Zigakibart每2周皮下注射一次600mg（150mg/ml/支，用量4支）；全球3期进行中：**2023年7月Chinook宣布首例IgA患者入组关键3期BEYOND研究，该临床3期预计入组292人，实验组给药方案为每2周一次皮下注射600mg，持续104周；主要终点观测第40周UPCR相较基线的变化幅度，次要终点包括评估eGFR从基线到104周的变化。
- **Zigakibart临床1/2期数据：**2023年在第60届欧洲肾脏协会（ERA）大会上Chinook展示了zigakibart（BION-1301）临床1/2期最新数据，在队列1和队列2的所有患者中，zigakibart在治疗12周时平均蛋白尿降低率20%，在治疗24周时降低了39%，在治疗52周时降低率67%；且zigakibart的延长治疗带来了持续的临床益处，治疗76周时，7名患者的平均蛋白尿减少了67%，治疗100周时，5名患者的平均蛋白尿减少了72%。

图表14: Zigakibart临床1/2期数据



IgA肾病治疗（3）：内皮素ET/血管紧张素II拮抗剂

- 血管内皮素系统（内皮素和血管紧张素II）参与IgA肾病疾病进展。其中内皮素（ET）尤其是ET1亚型被认为是内皮素家族中对心血管和肾脏作用最强大的内源性缩血管物质，一方面ET通过强烈的收缩血管作用，导致内皮功能不良诱导肾小球过度滤过；另一方面ET还可促进肾脏固有细胞增殖，介导炎症反应，刺激细胞外基质合成从而加速肾脏纤维化，阻断内皮素作用有望减少肾脏的损害；此外阻断血管紧张素II（Ang II）可以使血管扩张，降低血压，有助于减少肾脏再吸收。
- 上市及在研管线:针对内皮素及血管紧张素靶点，Travere产品司帕生坦已于2023年2月在美获加速批准，2024年3月递交了sNDA申请完全批准；诺华阿曲生坦在2023年10月宣布临床3期中期分析达到主要临床终点，预计2024年在美递交上市；国内企业智弘义SC0062临床2期中，信立泰SAL0120临床获批。图表15：内皮素ET和血管紧张素Ang II作用机制



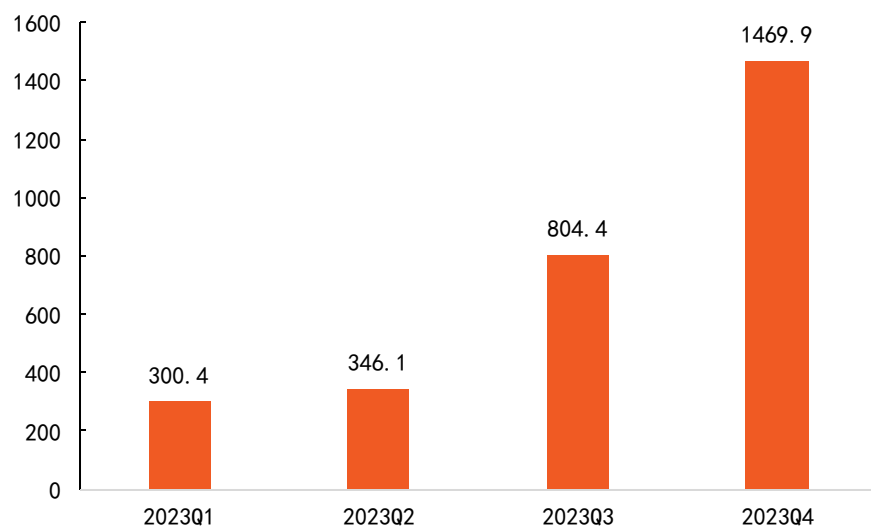
图表16：内皮素ET和血管紧张素靶点在研管线情况

药品	企业	项目进度	靶点
Sparsentan (司帕生坦)	Travere Therapeutics	2023年2月FDA获批上市； 预计24H1提交补充新药申请，获得完全批准	ETA&Ang II
Atrasentan (阿曲生坦)	Chinook (诺华)	2023年10月临床3期36周中期分析达到主要疗效终点，预计2024年在美递交上市申请（加速上市）	ETA
Ambrisentan (安立生坦)	Gilead; GSK	2024年1月获批3期临床：恒格列净、安立生坦及二者联合用药治疗IgA肾病的单中心、随机、开放标签、交叉对照临床研究	ETA
SC0062	智康弘义； 解放军总医院	国内临床2期	ETA
SAL0120	信立泰	2023年10月国内获批临床	ETA
GMA301/getagozumab	鸿运华宁	临床前	ETA

IgA肾病治疗（3）：双重内皮素血管紧张素受体拮抗剂Sparsentan(司帕生坦)

- 2023年2月FDA加速批准Sparsentan用于IgA治疗，2024年3月Traverse向FDA提交补充新药申请（sNDA）。Sparsentan每日口服一次，前2周200mg/次，若患者耐受则剂量增至400mg/次。
- **Sparsentan临床数据：**II期研究表明，与单用厄贝沙坦相比，在局灶性节段性肾小球硬化症（FSGS）患者中，Sparsentan可以减少蛋白尿。III期PROTECT试验将活检证实的IgA和持续性蛋白尿>1g/天的患者（接受了至少12周的最佳支持治疗）随机分配至Spasentan 400mg每日一次（n=202）或厄贝沙坦300mg每日一次（n=202），36周预先指定的中期分析显示，与安慰剂组（-15.1%）相比，Sparsentan组蛋白尿减少幅度更大（-49.8%）；后续为期两年的随访结果进一步显示，与厄贝沙坦相比，Sparsentan组在110周时蛋白尿降低了40%，且Sparsentan组患者的eGFR下降速度也慢于厄贝沙坦组，分别为-2.7/ml/min/1.73m²和-3.8ml/min/1.73m²。

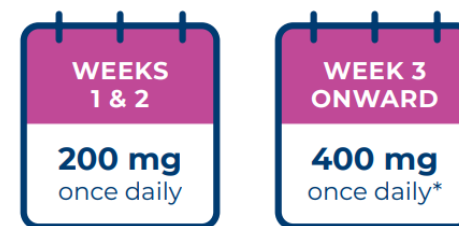
图表17: Sparsentan 2023年季度间销售额/万美元



图表18: Sparsentan服用剂量说明

It is recommended that you begin FILSPARI as follows:

- ✔ **Before taking FILSPARI**, you should stop taking any angiotensin receptor blockers, endothelin receptor antagonists, or aliskiren. All patients must get a liver function test. Patients who can become pregnant must also have a negative pregnancy test.
- ✔ **For the first 14 days** (Weeks 1 & 2), take 200 mg once daily
- ✔ **After 14 days** (Week 3 onward), your doctor may increase your dose to 400 mg once daily, depending on how well you tolerate FILSPARI

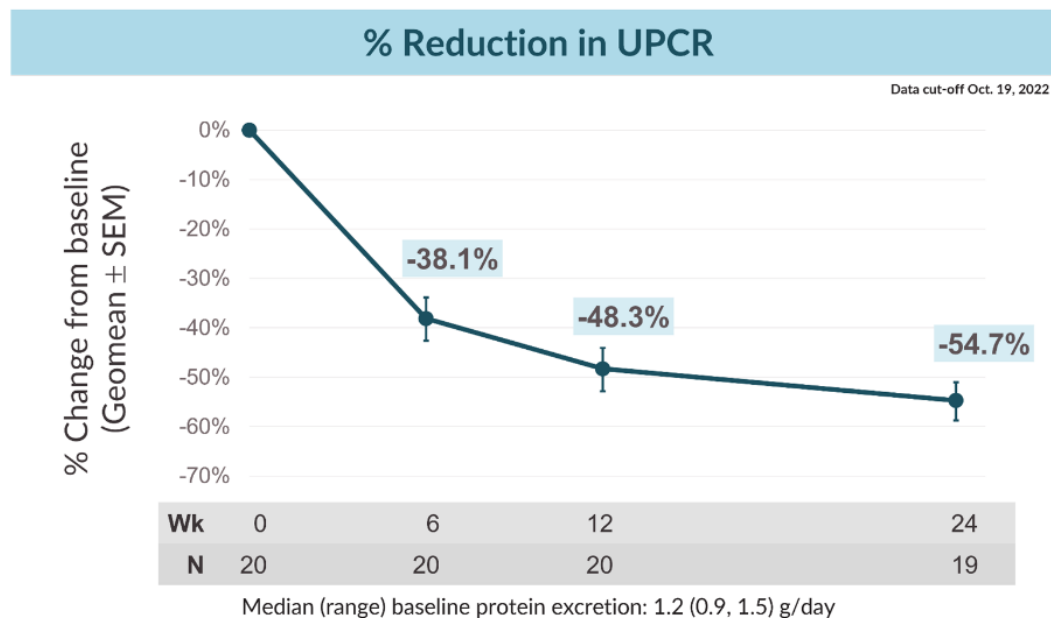


*If tolerated.

IgA肾病治疗（3）：内皮素受体拮抗剂Atrasentan（阿曲生坦，诺华收购）

- Atrasentan预计2024年在美提交上市申请（加速批准）；预计2026年第一季度获得验证性终点分析的顶线结果。
- ALIGN临床3期中期分析达到主要疗效终点：340名经活检证实患有IgA且基线总蛋白超过1g/天的患者随机分配至治疗组（每日一次口服0.75mg阿曲生坦）或安慰剂组，为期132周，主要疗效终点为36周UPCR较基线变化情况，次要终点包括eGFR测定。2023年10月ALIGN临床3期36周中期分析达到主要终点，研究结果表明IgA患者蛋白尿减少具有临床意义和统计学差异。
- Atrasentan临床2期数据：AFFINITY是一项全球2期开放标签篮子研究，20名患者加入IgA队列，结果表明Atrasentan治疗6周时，24小时尿蛋白肌酐比值UPCR平均降低38.1%，治疗12周时降低48.3%，治疗24周时降低54.7%。

图表19：Atrasentan临床2期AFFINITY

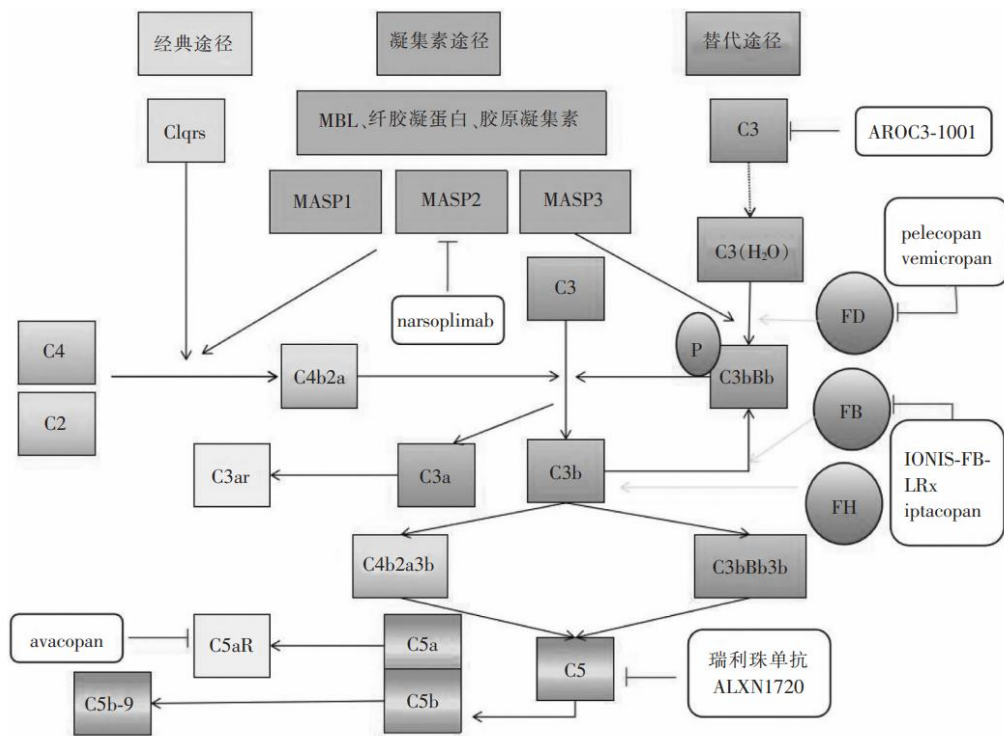


IgA肾病治疗（4）：补体系统靶向治疗

补体系统是参与机体免疫反应和炎症反应的重要系统之一，是由40多种蛋白组成的高度调节的蛋白酶级联反应体系，包括补体成分蛋白（C3、C5等）、补体调节因子（H因子、I因子等）和补体受体蛋白（CR1、CR2等）。目前公认的补体活化途径包括经典途径、凝集素途径和替代途径，IgA肾病最常见的补体活化途径是替代途径，多项研究发现IgA肾病患者肾组织广泛存在替代途径补体成分（B因子、P因子）及补体调节因子（H因子）；除替代途径外，部分IgA患者检测出凝集素途径起始蛋白甘露聚糖结合凝集素MBL，表明IgA除替代途径外，还具有凝集素途径引起的补体活化；而补体经典途径起始蛋白C1q在IgA肾病患者肾组织中较为罕见。

图表21：补体系统靶向治疗在研管线

图表20：补体系统靶向治疗机理



MBL:甘露聚糖结合凝集素(mannan-binding lectin);MASP:MBL相关丝氨酸蛋白酶(MBL-associated serine protease)。

药品	企业	靶点	IgA适应症临床进展
iptacopan	诺华	CFB	临床3期
IONIS-FB-LRx	罗氏; Ionis	CFB反义疗法	临床3期
HRS-5965	恒瑞医药	CFB	临床2期
XH-S003	星浩彭博	CFB	临床1期
MY008	朗来科技	CFB	申报临床
ravulizumab	AZ	C5	临床3期
avacopan	Amgen	C5R	临床2期
cemdisiran	Alnylan; 再生元	靶向C5蛋白RNAi疗法	临床2期
KP104	Kira Pharmaceuticals	C5&CFH	临床2期
LP-005	天辰生物; 艾尔健康	C3&C5	申报临床
pegcetacoplan	Swedish Orphan Biovitrum	C3	临床2期
narsoplimab	Omeros	MASP2	临床3期 (注: 临床3期未达到疗效终点)
CM338	康诺亚	MASP2	临床2期
SHR-2010	恒瑞医药	MASP2	临床2期
vermicopan	AZ	CFD	临床2期

IgA肾病治疗（4）：补体系统靶向治疗-iptacopan（Complement Factor B）

- Iptacopan临床3期达到中期分析主要终点，预计2024年向FDA提交加速批准申请。Iptacopan全球多中心临床3期目标入组患者人数450人（国内患者数70人），服用剂量为一天2次，每次200mg，主要终点为治疗9个月UPCR降幅及治疗24个月eGFR水平。2023年10月诺华宣布iptacopan临床3期APPLAUSE-IgA研究达到预先指定的中期分析主要终点（9个月UPCR相较基线降幅），结果表明与安慰剂相比，治疗组9个月蛋白尿减少了38.3%。诺华预计2024年向FDA提交加速批准申请。

图表22：Iptacopan临床3期期中分析疗效数据

Table: Repeated measures analysis of log ratio to baseline in UPCR (from 24-hour urine collection) at 9 months

	Treatment	n/N	Geometric adjusted mean (95% CI)	Iptacopan 200 mg b.i.d. vs Placebo		
				Geometric mean ratio % (95% CI)	% Reduction (95% CI)	1-sided p-value
Month 9	Iptacopan	118/125	0.562 (0.491, 0.642)	0.617 (0.514, 0.740)	38.3 (26.0, 48.6)	<0.0001*
	Placebo	106/125	0.910 (0.792, 1.046)			

N: Number of all patients included in the analysis (with non-missing baseline and covariates).

n: Number of patients with values non-missing/not imputed as per the intercurrent event handling strategy.

Log transformed ratio to baseline was analyzed using a MMRM including treatment, timepoint (as categorical variable), randomization strata as fixed effects, treatment*timepoint and timepoint*log (baseline 24h-UPCR) as interaction terms and baseline log (24h-UPCR) as a fixed covariate. Results were back-transformed and expressed as geometric means.

*Significant at 1-sided multiplicity-adjusted alpha so that overall study type-I error was controlled at 1-sided 2.5%.

b.i.d., twice daily; CI, confidence interval; MMRM, mixed model for repeated measures; UPCR, urine protein creatinine ratio.



目录CONTENTS

- ① 1: IgA肾病病理、发病机制、现有治疗简介
- ② 2: IgA肾病创新疗法机制及对应管线
- ③ 3: 投资建议：关注在研布局进度领先企业
- ④ 4: 风险提示

投资建议：国内IgA肾病治疗临床价值待挖掘，关注在研布局相关企业

- 国内IgA肾病发病率相比全球其他国家地区高，国内确诊IgA存量患者百万级别，且目前IgA肾病治疗以支持性治疗为主。患者群体庞大及存在对创新疗法的临床需求，建议关注国内布局IgA肾病在研创新药企如云顶新耀（口服靶向糖皮质激素Nefecon于2023年11月大陆地区获批上市，即将进入商业化销售）、荣昌生物（BAFF&APRIL双重抑制剂泰它西普中美临床3期中）、康诺亚（靶向MASP2 CM338临床2期中）、恒瑞医药（靶向补体因子CFB抑制剂HRS-5965临床2期中，靶向MASP2 SHR-2010临床2期中）等。



目录CONTENTS

- ① 1: IgA肾病病理、发病机制、现有治疗简介
- ② 2: IgA肾病创新疗法机制及对应管线
- ③ 3: 投资建议：关注在研布局进度领先企业
- ④ 4: 风险提示

风险提示

- **行业政策变动风险：**医药行业受到国家及各级地方药品监督管理部门和卫生部门等监管部门的严格监管。随着国家医疗卫生体制改革的不断深入和社会医疗保障体制的逐步完善，行业政策环境可能面临重大变化。
- **研发进展不及预期风险：**新药研发包括药物的新药发现、临床前研究和开发、新药临床试验申请、临床 I-III 期试验开发、新药上市申请及上市后研究等多个环节，创新药研发难度大，存在研发进展不及预期风险。
- **竞争加剧风险：**新药的研发和商业化领域竞争激烈，未来随着更多企业 IgA 肾病药物产品陆续获批上市，市场竞争格局加剧，进而对行业规模产生不利影响等。
- **产品上市后商业化表现不及预期：**新药研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更广泛地被医生和患者所接受，在新药市场教育初期阶段，医生或患者不了解产品特点，导致产品销售不达预期等。

股票投资评级：

强烈推荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现20%以上）

推 荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现10%至20%之间）

中 性（预计6个月内，股价表现相对市场表现±10%之间）

回 避（预计6个月内，股价表现弱于市场表现10%以上）

行业投资评级：

强于大市（预计6个月内，行业指数表现强于市场表现5%以上）

中 性（预计6个月内，行业指数表现相对市场表现在±5%之间）

弱于大市（预计6个月内，行业指数表现弱于市场表现5%以上）

公司声明及风险提示：

负责撰写此报告的分析师（一人或多人）就本研究报告确认：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本公司研究报告是针对与公司签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本公司研究报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的，本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。

市场有风险，投资需谨慎。

免责声明：

此报告旨在发给平安证券股份有限公司（以下简称“平安证券”）的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准，不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠，但平安证券不能担保其准确性或完整性，报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价，报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任，除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断，可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问，此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司2024版权所有。保留一切权利。