

证券研究报告|行业深度

医药生物

行业评级 强于大市（维持评级）

2025年3月31日



小核酸行业深度：技术平台和适应症不断验证，迎来销售和临床密集兑现期

证券分析师：

陈铁林 执业证书编号：S0210524080007

吴沛柯 执业证书编号：S0210524070003

请务必阅读报告末页的重要声明

更多免费行业报告

并购家

www.ipopo.cn

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

- **投资逻辑：**我们认为2025年为小核酸药物投资重要年份：（1）递送平台GalNac非常成熟；（2）适应症有望进一步拓展；（3）小核酸药物催化密集。
- **技术突破——小核酸技术平台、发展逐步成熟：**此前的递送系统如LNP，由于分子结构较大，可能引发免疫反应（炎症因子释放），且肝外靶向性差，生产工艺复杂，成本较高，易发生安全性和肝肾毒性。2014年GalNac递送系统的出现促进了小核酸药物发展，GalNac具有高效肝脏靶向性，该递送系统通过较低药物剂量即可实现长效性，因而毒性较小。Alnylam公司成功的将小核酸GalNac应用到多个疾病领域中，并取得了非凡的临床数据和商业化成果。
- **适应症突破——罕见病到慢病和其他更大疾病领域：**（1）**疾病领域拓展：**最先上市的小核酸药物Vitravene（CMV）、Spinraza（SMA）和Patisiran（TTR）等多为治疗罕见病的药物，患者容量相对有限，但随着近几年小核酸药物在高血脂（Inclisiran）、高血压、乙肝等多个疾病领域的临床数据读出，小核酸能够治疗的患者群体持续扩大，小核酸药物的市场想象力巨大，甚至未来小核酸技术平台有望在CNS领域如AD和帕金森等疾病取得突破。（2）**新的平台技术验证：**例如ProQR在2025年或将启动RNA编辑管线，以及Regulus的RGLS8429（miRNA）或有1期数据读出。
- **小核酸药物即将迎来密集催化剂：**（1）**大单品放量：**2025年诺华inclisiran有望加速放量，Arrowhead plozasiran商业化元年；（2）**产品获批：**Alnylam的Vutrisiran和Fitusiran已于2025年3月底获批，Ionis的eplotersen（OUS）、Olezarsen（EU）、Donidalorsen（US）预计也会年内获批；（3）**重磅产品数据读出：**诺华/Ionis的Pelacarsen的III期数据读出，Ionis的Olezarsen（sHTG）的III期数据读出，Zilebesiran（高血压）的II期数据读出，ARO-INHBE（肥胖）的I期数据读出。
- **建议关注：**国内企业：恒瑞医药、正大天晴、信立泰、腾盛博药、圣诺医药、舶望制药、瑞博生物等；海外企业：Alnylam、Ionis、Arrowhead等。
- **风险提示：**研发进度不及预期、产品销售不及预期、集采政策影响。

目 录

- 小核酸应用广泛，技术成熟商业化逐步兑现中
- 从罕见病到慢病：多款药物迎来数据、商业化关键时点
- 复盘美股小核酸龙头
- 投资建议
- 风险提示

目前小核酸药物以ASO和siRNA为主

- 核酸药物可主要分为小核酸药物和mRNA两大类。小核酸药物主要包括反义核酸（ASO）、小干扰核酸（siRNA）、微小RNA（miRNA）、核酸适配体（Aptamer）和转运RNA（tRNA）碎片。mRNA产品可分为mRNA疫苗和mRNA药物。
- 小核酸药物是指长度小于30nt的寡核苷酸序列，药物机制为作用于mRNA，通过干预靶标基因表达实现疾病治疗目的的药物。**根据小核酸结构、药物机制、作用靶点的不同，发展出了多种类型，广义的小核酸包括小干扰RNA(siRNA)、反义寡核苷酸 (ASO)、微小RNA(miRNA)、核酸适配体 (Aptamer) 等。**已获批和在研的核酸药物以ASO和siRNA为主。**

图表：治疗药物的演变趋势



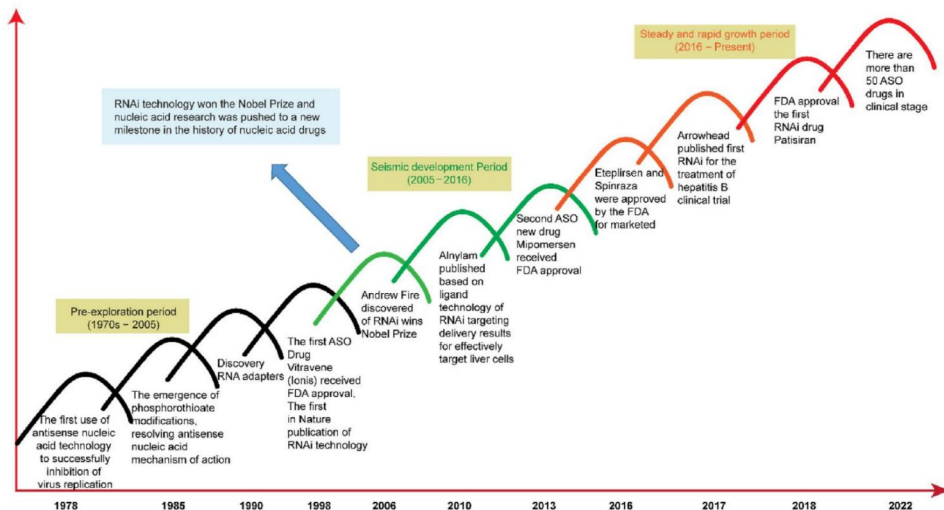
图表：核酸药物分类



小核酸药物发展超40年，技术逐步成熟

- **小核酸发展历程**：1978年发现互补核苷酸链可抑制病毒复制，推动ASO发展，1998年首个ASO药物获批；1993年发现首个miRNA，之后RNAi技术发展，2006年相关研究获诺奖；2014年GalNAc递送系统促进药物发展，近年来多种药物获批用于治疗多种疾病；2018年首个siRNA药物获批。

图表：小核酸药物发展里程碑



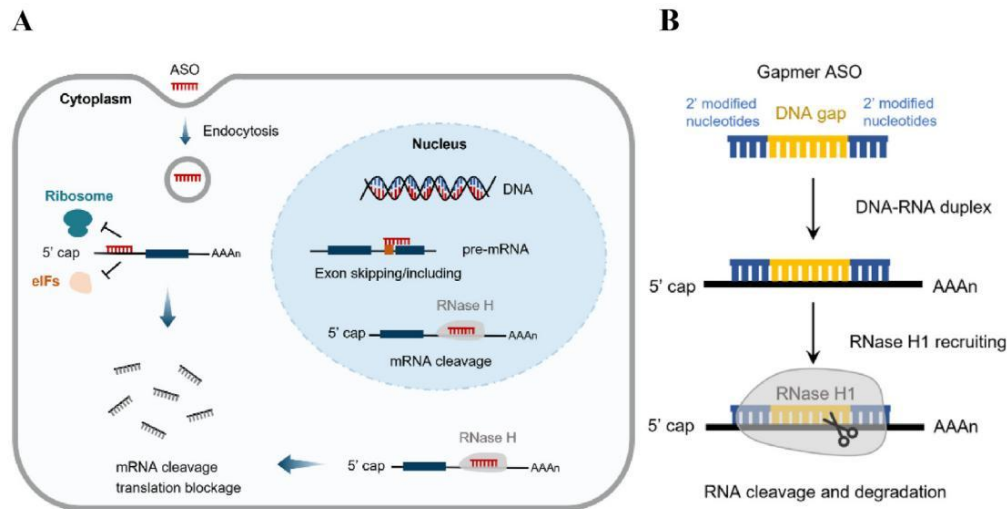
图表：不同类型小核酸药物的结构特征和作用机制

Category	Structure	First discovery	The first approved drug	Mechanism
ASO	Antisenseoligonucleotides (13–30 nt)	1978	1998	RNase H1 recruitment induced mRNA cleavage, steric hindrance in the process of translation, etc.
siRNA	dsRNA (21–25 nt)	1998	2018	RNA interference
miRNA	dsRNA (~21 nt)	1993	—	RNA interference
Aptamer	ssDNA or ssRNA	1990	2004	Inhibit the biological activity of target proteins.
saRNA	dsRNA (~21 nt)	2006	—	RNA activation
sgRNA	ssRNA (Around 20 nt)	2011	—	CRISPR/Cas9 gene editing
tRNA	ssRNA	1965	—	Gene silencing, RNA processing, etc.

—Not available.

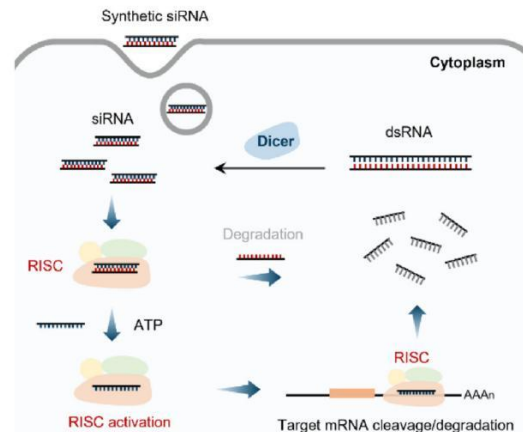
- (1) **ASO**: 单链核酸序列, 通过 Watson - Crick 杂交与靶RNA结合, 主要机制有RNase H酶介导和空间位阻, 可用于**降解致病基因**、**调节RNA剪接和翻译等**, 但存在易降解、清除快和免疫刺激等问题, 化学修饰可改善这些问题。
- (2) **RNAi——siRNA**: 双链RNA, 经Dicer酶切割和RISC复合物作用**降解靶mRNA**, 实现**基因沉默**, 但穿透细胞膜能力差、不稳定, **递送系统是关键**。
- (3) **RNAi——miRNA**: 单链 RNA, 转录后调控基因表达, 与靶mRNA部分互补结合, 作用广泛, **有miRNA类似物和靶向miRNA药物两种形式**。
- (4) **Aptamer**: 合成的单链DNA或RNA序列, 通过三维结构与靶分子高亲和力结合, 可抑制或激活靶蛋白, 还可作为载体, 经SELEX技术筛选, 在传感器领域应用广泛。
- (5) **其他**: 包括saRNA (激活基因表达)、sgRNA (参与基因编辑)、tRNA (部分片段有潜在治疗作用) 等

图表：ASO作用机制

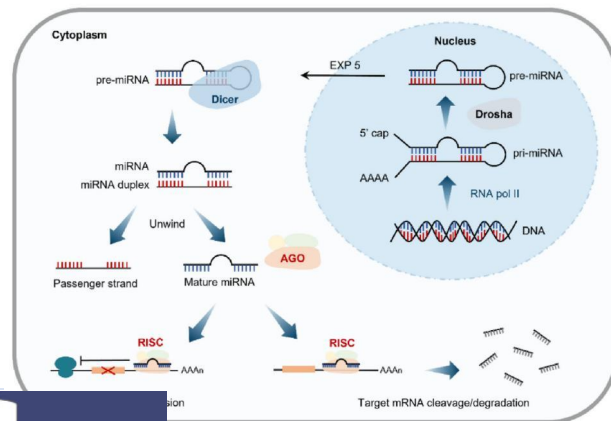


资料来源: Yuxi Miao et al. 《Current

图表：siRNA作用机制



图表：miRNA作用机制



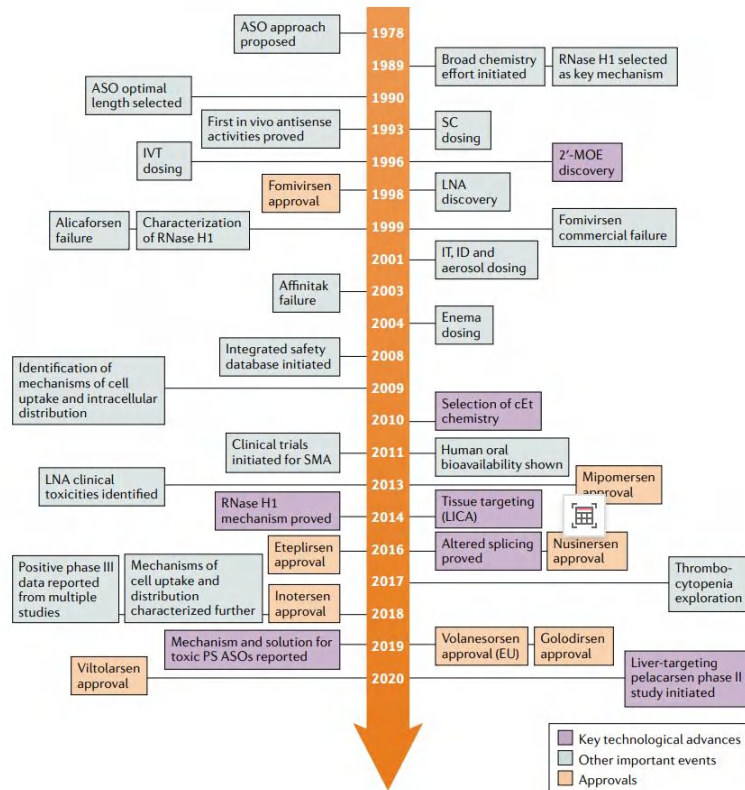
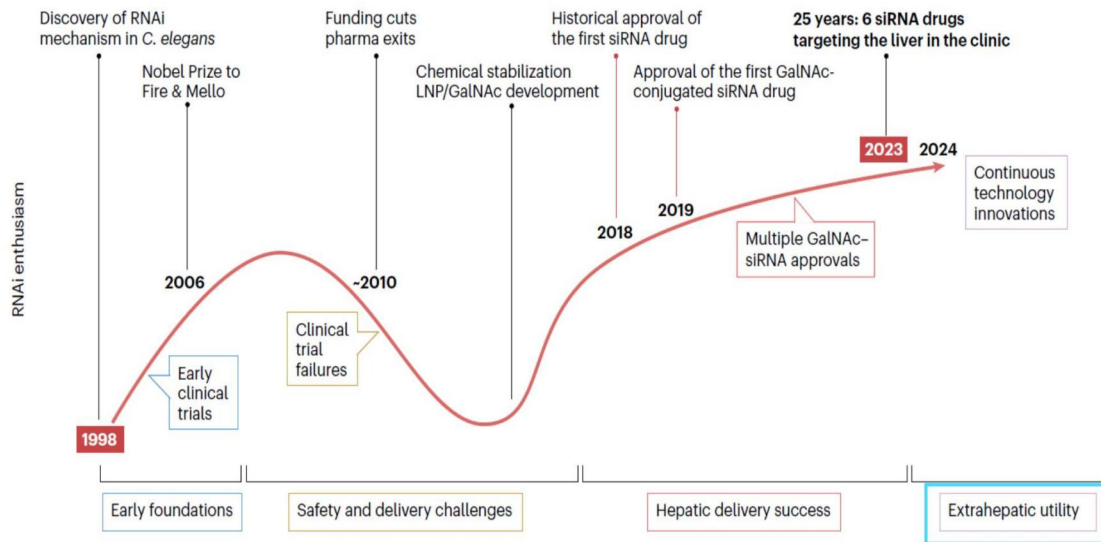
- siRNA技术：2024年后多个产品逐步进入上市商业化阶段。
- ASO技术：解决了硫代磷酸酯（PS）主链上的高亲和力化学物质可能会导致肝毒性或肾毒性的问题（PS-ASO药物的肝肾毒性主要由其序列设计中更高亲和力的LNA和cEt等化学修饰核苷酸所引起）。
- 最新ASO研究：利用患者来源的类器官，能够快速进行ASO疗法的临床前筛选评估。

图表：ASO技术进入新阶段

Article

Rapid and scalable personalized ASO screening in patient-derived organoids

图表：siRNA技术进入新阶段

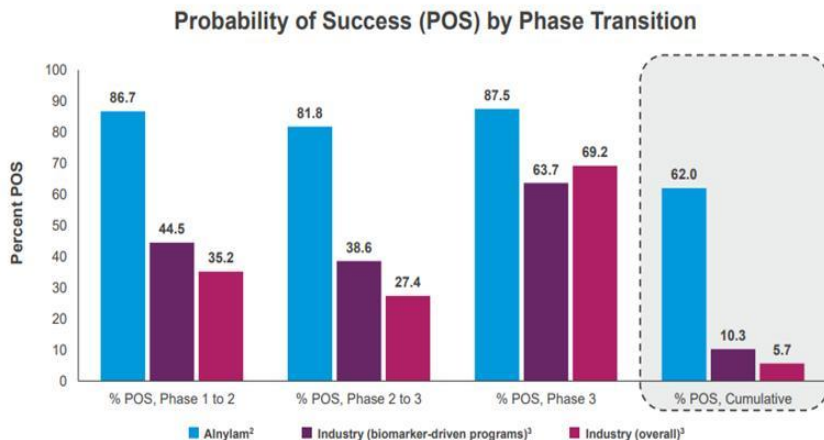


小核酸药物相较于抗体、小分子有一定优势

- Alnylam在2018年上市第一款小核酸药物Patisiran之后，4年内相继获批了5款产品，临床阶段成功率更是高达62.0%，相比整个医药行业5.7%的累计转化率高出了10倍有余。
- 小核酸行业的飞速发展一定程度上依赖于递送技术的出现，能够克服**系统循环、外渗、组织渗透、细胞摄取以及内涵体逃逸**等重大挑战的递送平台是小核酸领域的“卡脖子”技术，也是小核酸药物获得成功的必要条件。
- 相较于抗体和小分子，小核酸药物主要具备：**研发周期较短、靶点丰富、效果持久、研发成功率相对较高的优势。**

图表：Alnylam小核酸研发平台成功率较高

High-Yield Productivity of Alnylam RNAi Therapeutics Platform Comparison of Historical Metrics to Alnylam Portfolio over Past Decade¹

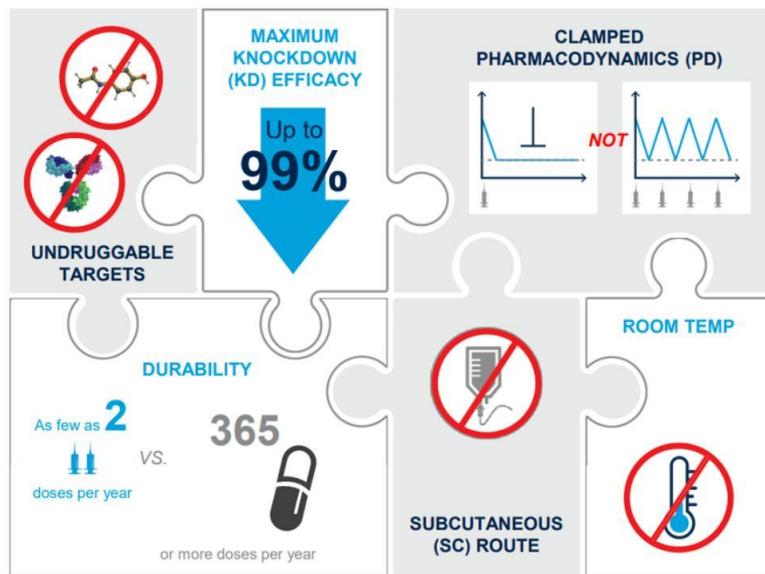


¹ Analysis of Alnylam programs from January 2012 through December 2022. Past rates of Alnylam and industry respectively may not be predictive of the future.

² Alnylam programs biomarker-driven at all stages of development (100%); figures include Alnylam-originated molecules now being developed by partners.

³ Wong et al., Biostatistics (2019) 20, 2, pp. 273-286.

图表：小核酸药物相较于小分子和抗体的优势



小核酸药物市场处于快速增长阶段，常见病市场潜力巨大

- 根据医药魔方数据，2022年小核酸药物市场体量已从2018年的20亿美元扩充至38亿美元。
- 小核酸药物目标患者最初以罕见病为主，后续逐步拓展到心血管（如高血压、高血脂、血栓）和慢病（如乙肝、NASH），甚至后续有望拓展到肿瘤等疾病领域，整体来看，该技术路径潜在的市场空间非常巨大。

图表：小核酸药物市场规模



资料来源：医药魔方，中合基因公众号。

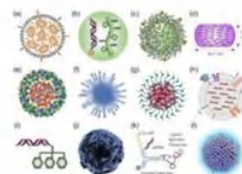
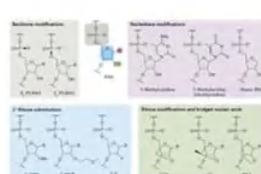
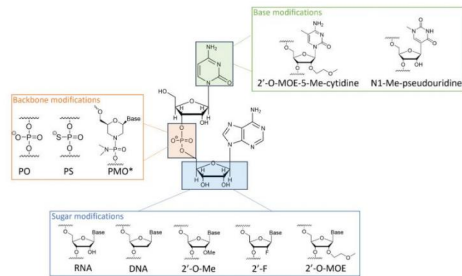
图表：小核酸药物常见治疗领域患者群体

疾病领域	全球患者数	中国患者数	数据来源
罕见病	约3亿	超2000万	美国食品药品监督管理局（FDA）测算； 福建卫生报
高血压	13亿	2.45亿	世界卫生组织《全球高血压报告2023》； 国家心血管病中心《中国心血管健康与疾病报告2023》
高血脂	4亿	1亿	网络来源；中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)
血栓类疾病	约1亿	1242万	《2022年全球卒中数据报告解读》； 《中国脑卒中防治报告(2023)》
乙肝	2.54亿感染者	7500万感染者	WHO《2024年全球肝炎报告》； 2024中国慢性病毒性肝炎流行现状研究成果报告
高尿酸及痛风	9.3亿	1.77亿	《2021中国高尿酸及痛风趋势白皮书》；《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识（2023年版）》
NASH	约4亿	预估4000万	弗若斯特沙利文“全球NASH流行病学分析”
肿瘤	每年新增2000万	每年新增480万	世界卫生组织《2022年全球恶性肿瘤统计报告》

小核酸研发三道关卡：序列设计、化学修饰和递送系统

小核酸研发主要涉及：**适应症选择、靶点筛选和序列设计、化学修饰、药物递送和扩大生产**五个步骤。

图表：小核酸药物研发流程



适应症的选择 → 靶点筛选和序列设计 → 化学修饰 → 药物递送 → 扩大生产

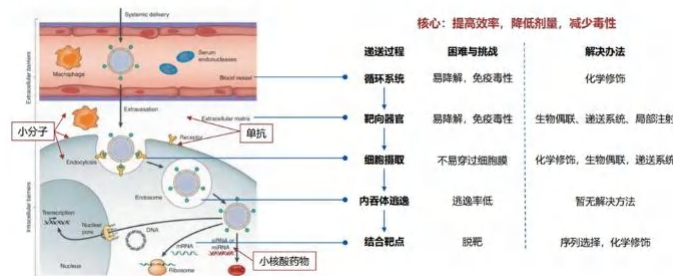
图表：序列设计主要考量因素

考量因素	设计参考
合适的序列长度	主流的合成序列长度区间在 15~25bp
核苷酸单体的含量	对于 CG 核苷酸, 在进行序列设计的时候要保证核苷酸单体的含量适中, 一般占总序列长度的 35~55% 之间
碱基单体的序列	对于碱基单体 A 或 T, 在进行序列设计的时候, 一般遵循的原则是避免出现超过 4 个连续的 A 或 T

图表：常见化学修饰

修饰位点	结构	备注
主链骨架		具有更强的亲脂性, 提高细胞吸收, 对核酸酶具有更强的抵抗性
碱基的修饰		具有更强的亲脂性, 提高细胞吸收
2'-OH 核糖		具有更强的亲脂性, 提高细胞吸收
核糖的修饰		具有更强的亲脂性, 提高细胞吸收
替代化学物		对核酸酶具有更强的抵抗性, 特异性极强

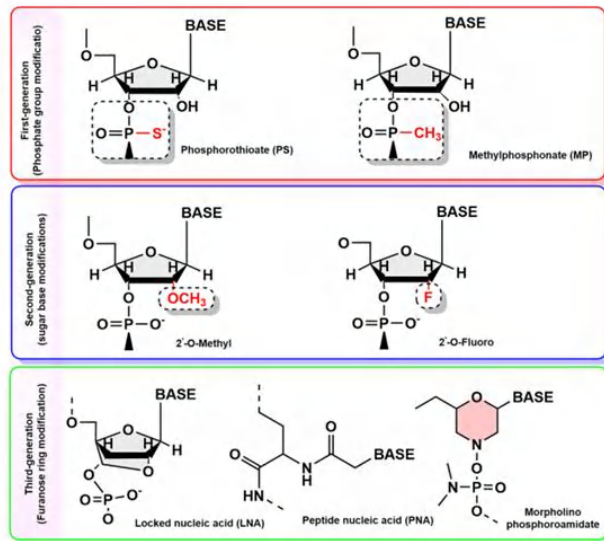
图表：小核酸药物递送环节主要挑战及解决办法



第三代化学修饰：进一步提高特异性和稳定性

通过化学修饰可以进一步提高小核酸药物的特异性和稳定性，但是仍然存在合成成本、应用领域/组织局限性等问题。

图表：三代核酸修饰变化：提高了特异性和稳定性



图表：核酸治疗常见修饰

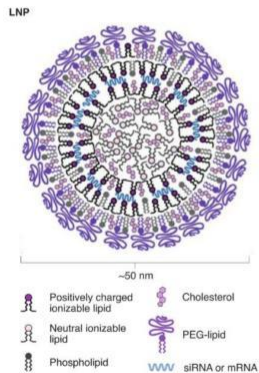
Name	Modification profile	Advantages	Limitations	Applications
2'-O-Methylation (2'-OMe)	Addition of a methyl group at the 2'-hydroxyl of ribose	Increases stability, reduces immune recognition	May affect RNA function in some contexts	siRNA, ASOs
2'-Fluoro (2'-F)	Replacement of 2'-hydroxyl with fluorine	Enhances resistance to nucleases, increases binding affinity	Can increase the cost of synthesis	siRNA, ASOs
Locked Nucleic Acid (LNA)	Methylene bridge between 2'-oxygen and 4'-carbon	Increases binding affinity to complementary RNA strands	Increases synthesis complexity and cost	ASOs
5-Methylcytosine (5mC)	Methylation at the 5th carbon of cytosine	Enhances base pairing stability, reduces immune activation	May not be effective in all contexts	ASOs, mRNA
Phosphorothioate (PS) Linkages	Replacement of non-bridging oxygen with sulfur in the phosphate backbone	Increases nuclease resistance, prolongs half-life	Can introduce toxicity and off-target effects	siRNA, ASOs
Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers (PMOs)	Replacement of ribose with morpholine ring and phosphorodiamidate linkage	High stability, resistance to enzymatic degradation	Limited to specific applications	ASOs
2'-O-Methoxyethyl (2'-MOE)	Addition of methoxyethyl group at the 2' position	Enhances stability, reduces immune stimulation	Can introduce off-target effects	siRNA, ASOs
Anti-Reverse Cap Analog (ARCA)	Modified cap structure preventing reverse attachment	Ensures proper translation and stability	Specific to mRNA applications	mRNA therapeutics, vaccines
Cap 1 and Cap 2 Structures	Additional methylations at first and second nucleotides adjacent to the cap	Enhances stability, reduces immune activation	Specific to mRNA applications	mRNA therapeutics, vaccines
Pseudouridine (Ψ)	Isomerization of uridine	Increases stability, reduces immune response	Not universally accepted by all cellular machinery	mRNA vaccines, therapeutics
N1-Methylpseudouridine (m1Ψ)	Methylation at N1 position of pseudouridine	Further increases stability, reduces immunogenicity	Limited understanding of long-term effects	mRNA vaccines, therapeutics
GalNAc Conjugation	Conjugation with N-Acetylgalactosamine	Facilitates liver-specific delivery	Specific to hepatocyte targeting	siRNA, ASOs
PEGylation	Attachment of polyethylene glycol (PEG)	Increases solubility, reduces clearance, decreases immunogenicity	May cause immune reactions, complicates manufacturing	siRNA, ASOs

- 目前递送系统主要有LNP（应用于mRNA）、GalNac（仅能靶向肝脏细胞）和其他递送系统（病毒、非病毒载体、抗体欧联核酸等）。探索肝外递送技术，比如多肽核酸偶联等全新技术，通过寡核苷酸药物的偶联技术，可以为其提供“导航”功能，促进靶向传递至特定细胞和组织，显著降低药物的毒性。

图表：GalNac-siRNA 肝靶向递送技术原理

LNP 递送系统

- ✓ 包封效果、体内外表达效果好，体内安全性高
- ✓ 现多应用于 mRNA 疫苗领域



- 代表企业：

moderna
BIONTECH

- 国内企业：

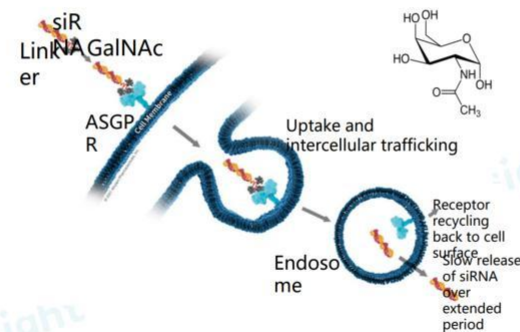
嘉晨西海
immorna

艾博生物

INNORNA

GalNac 缀合

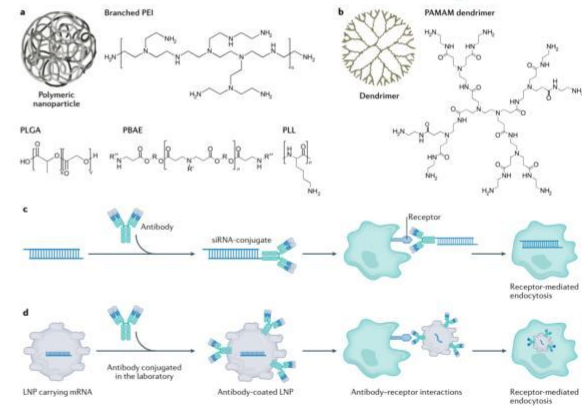
- ✓ 优势：偶联分子量小，皮下注射即可达到较好的体内分布；作用时间长；肝脏靶向性高效
- ✓ 局限性：仅能用于靶向肝脏细胞



Alnylam 公司拥有 GalNac 技术的专利权

其他递送系统

- ✓ 病毒载体：多用于 RNA 编辑、miRNA、shRNA
- ✓ 非病毒载体：多肽纳米粒 PNP、聚合物胶束
- ✓ 抗体偶联核酸：可实现主动靶向性

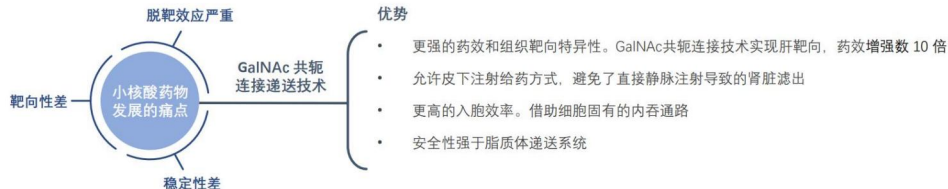


- N-乙酰化的半乳糖胺(GalNac)通常用于靶向肝脏，特别是肝细胞，因为肝细胞的表面有高表达的去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR)，GalNac可以与之结合，通过受体介导的内吞作用将药物送入细胞。
- **GalNac递送系统的核心优势：**
 - (1) **高效的肝细胞靶向性：**在治疗肝脏相关疾病时能够将治疗药物准确地递送至肝细胞发挥作用，减少药物在其他非靶器官的分布，从而降低药物对正常组织可能产生的副作用。
 - (2) **化学修饰灵活性：**GalNac 分子本身具有多个可以进行化学修饰的位点。可以通过化学键连接不同类型的药物分子。这种灵活性使得它能够适配多种治疗药物的递送需求。
 - (3) **良好的体内稳定性：**当药物与 GalNac 形成递送复合物后，它能够保护药物分子免受血液中各种酶和蛋白质的降解，有助于药物在到达目标细胞之前能够维持其完整的化学结构和生物活性，确保后期药物有效地发挥其治疗作用。
 - (4) **相对较低的免疫原性：**GalNac 是一种生物体内天然存在的糖类分子，与人体自身的成分具有一定的相似性。人体免疫系统对其识别为外来异物相对较低。不容易引发强烈的免疫反应。
- **Alnylam是GalNac-siRNA技术先驱，拥有多项基础专利：**Onpattro是首个GalNac-siRNA药物，用于治疗hATTR淀粉样变性。Alnylam拥有GalNac递送技术的重要专利，涉及GalNac靶头、连接臂、GalNac-寡核苷酸偶联物等。

图表：GalNac-siRNA 肝靶向递送技术原理



图表：GalNac-siRNA 肝靶向递送技术优势

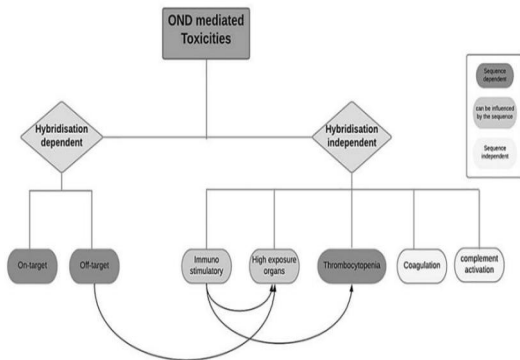
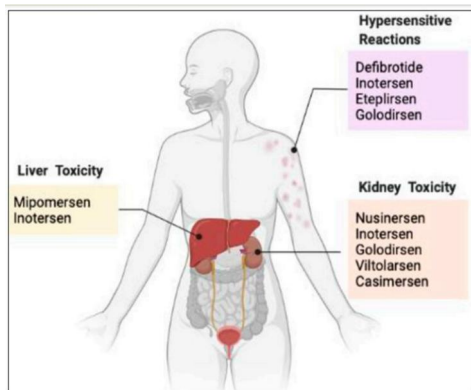


小核酸药物毒性/不良反应:通过序列设计和递送系统解决

- 小核酸药物主要毒性：**靶向毒性、脱靶毒性、器官毒性以及免疫原性**；少数药物需要关注血小板减少。
- 小核酸药物毒性来源：（1）**依赖序列杂交**：靶向毒性和脱靶毒性；（2）**不依赖序列杂交**：免疫原性、高组织浓度、血小板减少、凝血异常、补体激活等。其中**靶向毒性、脱靶毒性以及血小板减少主要是受药物的序列影响**；而**免疫反应和高组织浓度主要是特定机体和药物序列影响**。

图表：小核酸药物容易引起肝毒性、肾毒性和超敏反应

图表：已上市药物不良反应总结

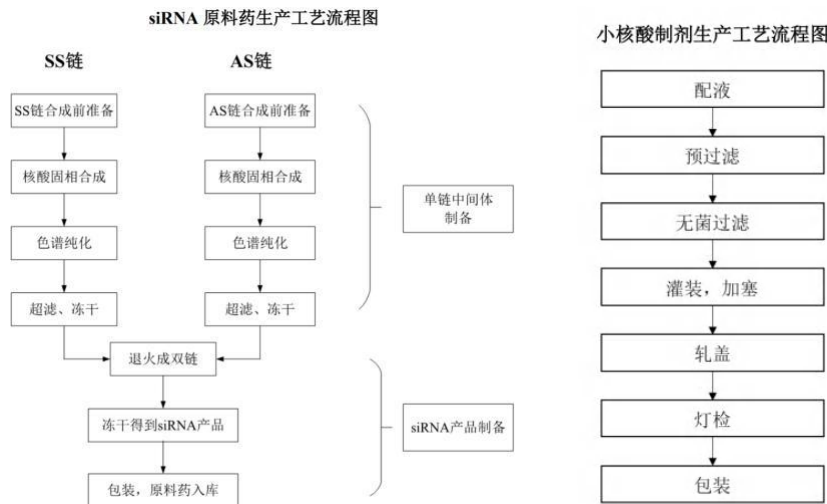


产品	不良反应	FDA警告和注意事项	多数药物共同不良反应
Fornivirsen	眼压升高、眼部炎症	眼部炎症和眼内压增加	注射部位反应、头痛、发热、呼吸道感染、咳嗽、呕吐、反胃
Pegaptanib	前腔室炎症、视力模糊、结膜出血、角膜水肿、分泌物增多眼刺激性、眼痛、高血压、眼内压增加、眼部不适、角膜炎视力敏感下降、视力障碍、玻璃体浑浊	眼内炎、眼内压升高	
Mipomersen	注射部位反应、类似流感症状	黑框警告:肝毒风险、ALT和AST升高、肝脏脂肪变性	
Defibrotide	血压过低、腹泻、呕吐、鼻出血	出血、过敏反应	
Eteplirsen	下呼吸道感染、发热、便秘、头痛、呕吐、背痛	/	
Nusinersen	注射部位反应、作呕、头痛、疲劳、血小板减少、发烧	血小板减少、凝血异常、肾毒性	
Inotersen	平衡障碍、呕吐、接触性皮炎	黑框警告:血小板减少、肾小球肾炎和肾毒性、ALT和AST升高、炎症和免疫反应、超敏反应、血清维生素A减少	
Golodirsen	头痛、发热、腹痛、鼻咽炎、咳嗽、呕吐、恶心	超敏反应、肾毒性	
Viltolarsen	注射部位反应、上呼吸道反应、咳嗽、发热	超敏反应、肾毒性	
Casimersen	上呼吸道感染、咳嗽、发热、头痛、关节痛、口咽疼痛	肾毒性	

小核酸药物需突破产能瓶颈，进一步降低成本

- **小核酸药物涉及核苷单体、原料药及制剂的生产：**1) 核苷单体生产涉及多个技术环节，在纯度、杂质控制、自动化、批量等多方面均有复杂的工艺要求，需要长时间的技术积累；2) 小核酸原料药生产使用固相合成技术，在工艺开发、工艺放大和质量控制上存在较高壁垒，固相合成配套设备、洁净环境等前期投入非常大；另外，核酸类杂质结构非常近似，分析及控制是一大难点；3) 由于国内有能力生产核苷单体、小核酸原料药的企业较少，相关产业配套不完善，随着市场需求的增加，能否保证小核酸药物产品及时供应成为小核酸药物开发和商业化成功的挑战之一。
- **成本仍然需要进一步降低：**核酸单体与试剂的生产构成了小核酸药物研发的基石。这些核心原材料的供应状况不仅设定了药物研发的起点高度，而且深刻影响着最终药物产品的品质与成本控制。尽管近年来核酸合成的价格有所下降，但相对于传统药物而言，其成本仍然较高，需在推动小核酸药物发展的同时，优化生产、降低成本，以进一步拓展应用范围并惠及更多患者。

图表：siRNA原料药生产工艺流程图



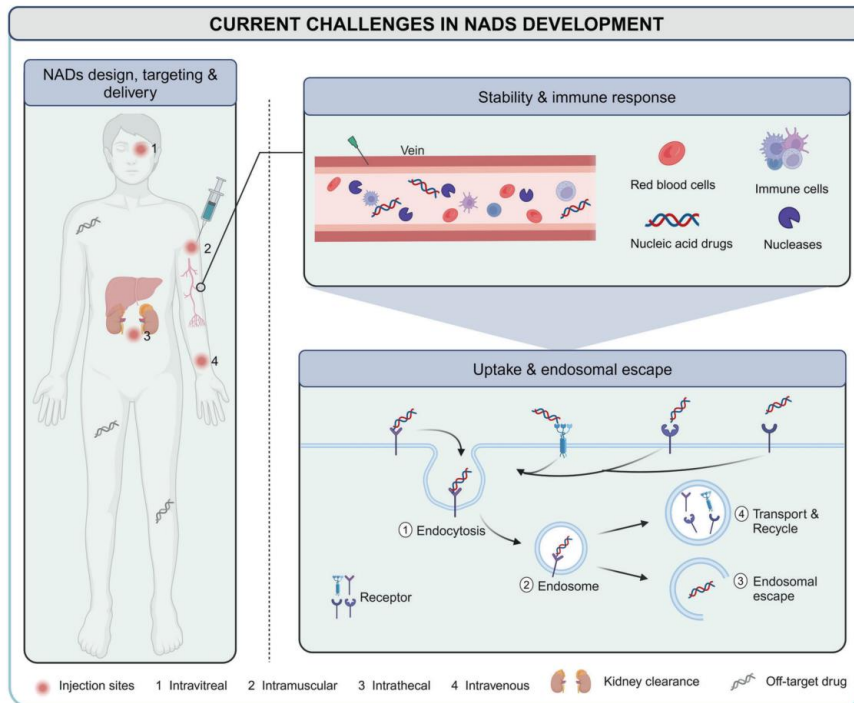
总结：小核酸药物目前面临的挑战

- (1) **稳定性问题**：需对磷酸骨架、核糖或碱基进行修饰，如磷酸酯修饰、2' 糖修饰、碱基修饰等，以提高核酸稳定性、抗降解能力和亲和力。
 - (2) **组织特异性靶向挑战**：siRNA 药物需递送系统帮助进入细胞，GalNAc 技术可实现肝脏靶向递送，但外肝组织递送仍是难题，多种新型策略正在探索中。
 - (3) **内涵体逃逸**：ASO 和 siRNA 药物需从内涵体逃逸至细胞质才能发挥作用，目前逃逸效率低，**化学修饰和递送系统**可影响该过程。
 - (4) **不良反应**：存在肝损伤、过敏等不良反应，与药物组织靶向性差、非靶标结合及递送成分毒性有关。
 - (5) **其他技术挑战**：生产需考虑原材料和设备的规模、质量、速度和成本，小核酸单体合成技术要求高，不同客户需求比较多样。
- 最关键的核心技术是小核酸药物递送技术。药物递送在保护RNA结构、增强靶向能力、降低给药剂量和降低毒副作用等方面起重要作用。

图表：小核酸药物开发目前面临的挑战

Technical item	Definition	Core technical challenges	Purpose
Design technology	Design and screening of corresponding RNA drug molecule sequences based on target disease genes.	Accurate access to functional information on pathogenic genes for proactive, unambiguous, and targeted small nucleic acid drug sequence design	- Improving effectiveness - Improved specificity
Modification technology	Techniques for modifying and optimizing the <i>in vivo</i> properties of small nucleic acid drugs by chemically modifying their structure.	- Phosphoric acid skeleton modification - Ribose modifications - Ribose pentacyclic modification - Base modifications - End-to-end transformation	- Improves serum stability and intracellular stability - Reduction of specific or non-specific drug toxicity
Delivery technology	Technology to enhance the biological activity of nucleic acid drugs using vectors, improve distribution <i>in vivo</i> and increase drug concentration and bioavailability in target tissues.	- Lipid-based nano-delivery systems, polymer delivery systems, nucleic acid coupled delivery systems, exosome delivery systems, etc. - Optimized synthesis design to address the delivery system's toxicity and tendency to aggregate and leak	- Enhance cell or tissue targeting - Improving delivery efficiency - Reducing delivery system-mediated drug toxicity
Synthesis technology	Oligonucleotides are obtained by adding nucleotides one by one to the synthesized oligonucleotide chain, removing the protecting groups from the bases and phosphate groups, purifying and quantifying.	- Research on liquid phase synthesis technology for future commercial production of large varieties - New small nucleic acid monomer synthesis technology - Small nucleic acid fermentation technology	- Ensure the supply of nucleoside monomers of the required quality on time - Towards the development and commercialization of small nucleic acid drug products
Formulation technology	Technology for optimizing small nucleic acid drugs at the formulation level and developing individual or compounded drugs.	Development of multi-targeted small nucleic acid complexes for silencing multiple signaling pathways	- Achieving multi-targeted action regulation - Enhancing the effects of small nucleic acid drugs

图表：核酸药物递送过程存在的挑战



- 欧美小核酸技术发展时间更长，因而相关法规监管框架更为完善，中国市场在多项纲领性文件中逐渐强调了小核酸技术平台发展的重要性。

图表：中国发布的与小核酸相关的政策文件

文件名	发布时间	机构	主要内容
《“十三五”生物产业规划》	2016年12月	国家发展改革委	文件提到发展治疗性疫苗， 核糖核酸（RNA）干扰药物，适配子药物 ，以及干细胞、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（CAR-T）等生物治疗产品。
《新药I期临床试验申请技术指南》	2018年1月	CDE	对于采用发酵工艺、提取工艺制备以及多肽、 小分子核酸药物等 ，需要提供更多的制备工艺信息
《“十四五”生物经济规划》	2021年12月	国家发展改革委	鼓励在 核酸 和重组疫苗等重点领域建设关键共性生物技术创新平台。

图表：欧美小核酸监管框架

文件名	发布时间	机构	主要内容
系列指导文件	2021年	FDA	涵盖了为开发用于严重致残或危及生命（SDLT）遗传疾病的个性化反义寡核苷酸（ASOs）的主办 - 研究者的行政、非临床、临床和 CMC（化学、制造和控制）建议
《寡核苷酸治疗药物开发的临床药理学考虑指南》	2024年6月	FDA	详细说明了开发者在确定哪些研究是必要时应考虑的几个因素，以表征这些产品的临床药理学。
《寡核苷酸开发和制造指南》	2024年7月	EMA	用以解决用于临床试验和上市许可的合成寡核苷酸的开发、制造和控制所需的具体信息。

➤ 核酸产业链主要包括上游的核酸单体和试剂生产厂商，中游主要为核酸研发企业和药品生产企业，下游主要为小核酸药品商业化环节。

图表：小核酸药物产业链分析



产业链上游

在上游，核酸单体和试剂的生产是小核酸药物（如 siRNA、miRNA、ASO 等）开发的基础。这一环节的质量和成本直接影响药物的最终效果。小核酸的合成通常需要经过以下单体和试剂：

核苷酸单体

这包括 A（腺嘌呤）、T（胸腺嘧啶）、C（胞嘧啶）、G（鸟嘌呤）或 U（尿嘧啶）等核苷酸单体。单体通常是经保护基保护的，以避免在合成过程中出现不必要的反应。

Deprotection（去三苯甲基保护基）试剂

用于去除核苷酸上的 4'-O-三苯甲基保护基（DMT）保护基。在固相合成或液相合成过程中，每次核苷酸单体偶合完成后，需要去除前一个核苷酸上的 DMT 保护基，以便继续下一步的合成。常用的 deprotection 试剂包括酸性试剂，最常用的是三乙胺（DEAC）或三乙胺（TCA）在二氯甲烷（DCM）中的溶液。这些酸性溶液能够有效去除 DMT 保护基。

活化剂

用于激活核苷酸之间的连接反应。在小核酸合成过程中，活化剂是用于促进核苷酸单体之间的偶合反应，使得核苷酸链能够有序形成。常见的核苷酸合成活化剂包括 1-甲基咪唑（1-Methylimidazole, 1-MeIm），四唑基（Tetrazole），噻唑基咪唑（Thiazolimidazole），二异丙基氨基羧基三唑基四氮杂（DIPAT）。

保护基试剂

保护核苷酸单体上的反应性基团，以控制反应的选择性。常见的保护基包括 DMF（4'-O-三苯甲基三苯基），Bt（三苯基基）等。

偶合试剂

用于促进核苷酸单体之间的连接。常用的偶合试剂包括四氮杂、三乙胺等。

清洗剂

用于合成过程中各个步骤的清洗，通常使用三乙胺（TCE）等有机溶剂。

脱保护剂

用于去除保护基，恢复核苷酸上的反应性基团。脱保护剂的选择依赖于使用的保护基，常见的包括强酸性或碱性溶液。

纯化试剂

在需要合成或纯化的核苷酸时，如纯化磷酸酯核苷酸，纯化试剂（如纯化水）用于将磷酸酯连接转化为水溶性核苷酸。

纯化试剂

合成完成后，常用纯化试剂如 HPLC（高效液相色谱）中的流动相来纯化最终的核苷酸产物。

在核苷酸单体方面，上海光科科技发展有限公司凭借其多年的高质量、大规模生产和全产业链等优势，成为全球核苷酸的重要供应商，覆盖国内外多家核酸企业。海外的单体主要供应包括 Sigma-Aldrich 和 Thermo Fisher，目前多家国内企业开始进入单体的生产业务，客户可以根据对于不同质量的要求选择供应商。

产业链中游

小核酸（如 siRNA、miRNA、ASO 等）的中游环节主要集中在新药的研发和生产过程，这是整个小核酸产业链中至关重要的部分。具体而言，这一阶段包括以下几个关键步骤：

靶标验证和药物发现

在这一阶段，研究人员首先需要根据与特定疾病相关的基因靶标，并利用小核酸技术干预这些靶标的表达。例如，siRNA 可以靶向特定的 mRNA，抑制相应蛋白质的合成，从而达到治疗效果。这个阶段的通常涉及高通量筛选技术，用于识别和优化候选分子。

临床前研究

在完成初步的药物发现后，筛选小核酸药物需要进行临床前研究，以评估其安全性、有效性和药代动力学特性。这包括体外实验和动物模型中的测试，目的是确认药物对目标基因的抑制效果以及对机体的安全性。

临床试验

如果临床前研究结果显示有足够的潜力，候选药物将进入临床试验阶段。临床试验通常分为三个阶段：

- Ⅰ期临床试验：主要评估药物的安全性和耐受性，通常在少数健康志愿者中进行。
- Ⅱ期临床试验：进一步评估药物的有效性和安全性，通常在患有目标疾病的患者中进行。
- Ⅲ期临床试验：在更大规模的患者群体中评估药物的有效性和长期安全性，并为药物的上市申请提供数据支持。

生产和工艺优化

一旦小核酸药物通过临床前研究并获得批准，生产环节就成为了关键。由于小核酸药物通常具有较高的复杂性，生产过程需要高度精确的工艺控制和质量保证。此阶段包括工艺的规模化、生产设施的选择、质量控制以及符合 GMP（良好生产规范）的标准化生产。目前国内具备从临床前到商业化生产的小核酸 CDMO 企业包括药明合全、凯莱英、兆维科技等。其他企业具备小试到中试规模的企业包括知源和生物、成都先导、锐博生物、联利生物等。

法规批准和上市

在完成所有试验和生产工艺优化后，药企需要向相关监管机构（如 FDA、EMA 等）提交上市申请。这一过程中，生产、质量控制和临床试验的数据将被仔细审查，以确保药物的安全性和有效性。一旦获得批准，小核酸药物将正式进入市场。

在小核酸中游环节，研发和生产的第一步都至关重要，决定了最终药物能否成功上市并应用于临床治疗。这一过程不仅需要先进的技术支持，还需要跨领域的合作，包括药理学、临床医学、化学工程等多个学科的协同工作。

产业链下游

在小核酸药物产业链的下游环节，主要涉及药物的市场化以及患者服务。这些步骤对药物的成功推广和患者的长期治疗效果至关重要。具体来说，这一阶段包括以下几个关键部分：

药物的市场化

一旦小核酸药物获得上市批准，制药公司需要制定市场推广策略。这包括确定目标市场、制定定价策略、以及开展各种市场推广活动。制药公司通常会与医疗机构、医生、以及患者组织合作，提升药物的知名度和接受度。市场推广还涉及到教育和培训，确保医疗专业人士了解如何正确使用这些新型药物。

供应链管理

为了确保药物能够顺利到达市场，制药公司需要建立高效的供应链管理系统。这包括原材料采购、生产、包装、仓储、物流等环节的管理，确保药物在整个流通过程中保持质量和有效性。

患者服务

患者教育

由于小核酸药物通常涉及复杂的治疗机制，患者教育是至关重要的。制药公司和医疗机构需要提供详细的药物使用说明，包括如何管理治疗、潜在的副作用、以及如何与其他治疗方法结合使用。

药物安全监测与反馈

在药物上市后，持续的监测（药物警戒）是关键环节。制药公司和监管机构会密切监控药物的使用情况，收集患者反馈，并根据需要调整治疗方案或发布安全警示。这种反馈机制有助于发现药物在大规模使用中的潜在问题，确保患者安全。

市场反馈与持续改进

收集市场数据

药物市场化后，制药公司需要不断收集市场反馈，包括药物的疗效、安全性、市场接受度等。这些数据可以用于调整市场策略、改进产品配方，或者为新药开发提供参考。

持续改进与新产品开发

基于市场反馈和临床数据，制药公司可能会对现有产品进行改进，如优化剂量、减少副作用或开发新的给药途径。此外，持续的研发投入有助于开发下一代小核酸药物，以应对新的疾病挑战或提高现有治疗的效果。

商业化：Ionis和Alnylam为小核酸领军企业

- FDA 已批准19种小核酸药物上市，涉及多种疾病，以肿瘤和遗传疾病为主。如Nusinersen 治疗SMA，Inclisiran用于心血管疾病，Vutrisiran 治疗hATTR - PN 等，目前市场产品多针对罕见病，缺乏大患者群体适应症。
- **全球企业中，Ionis在ASO平台较为领先，Alnylam在siRNA技术平台较为领先。**

图表：FDA已获批的小核酸药物

Type	Generic name	Trade name	Target	Indication	Modification	Delivery system	Company	Year of approve ^a	Ref.
ASO	Fomivirsen	Vitravene	CMV IE2	CMV	PS	/	Ionis	1998 ^b	19
	Mipomersen	Kynamro	APOB	HoFH	PS, 2'-O-MOE, 5 mC gapmer	/	Ionis	2013 ^b	81
	Nusinersen	Spinraza	Exon 7 of SMN2	SMA	PS, 2'-O-MOE, 5 mC	/	Ionis&Biogen	2016	82
	Eteplirsen	Exondys 51	Exon 51 of DMD	DMD	PMO	/	Sarepta	2016	83
	Inotersen	Tegsedi	TTR	hATTR-PN	PS, 2'-O-MOE gapmer	/	Ionis	2018	84
	Volanesorsen	Waylivra	APOC3	FCS	PS, 2'-O-MOE gapmer	/	Ionis	2019	85
	Golodirsen	Vyondys 53	Exon 53 of DMD	DMD	PMO	/	Sarepta	2019	86
	Vitolarsen	Viltepso	Exon 53 of DMD	DMD	PMO	/	Nippon Shinyaku	2020	87
	Casimersen	Amondys 45	Exon 45 of DMD	DMD	PMO	/	Sarepta	2021	88
	Tofersen	QALSODY	SOD1	ALS	PS, 2'-O-MOE gapmer	/	Ionis	2023	89,90
siRNA	Eplontersen	Wainua	TTR	hATTR-PN	PS, 2'-O-MOE	GalNAc	Ionis & AstraZeneca	2023	91-94
	Patisiran	Onpattro	TTR	hATTR-PN	2'-O-Me, 2'F, PS	LNP	Alnylam	2018	26,95,96
	Givosiran	Givlaari	ALAS1	AHP	2'-O-Me, 2'F, PS	GalNAc	Alnylam	2019	95-97
	Lumasiran	Oxlumo	HAO1	PH1	2'-O-Me, 2'F, PS	GalNAc	Alnylam	2020	98
	Inclisiran	Leqvio	PCSK9	FH	2'-O-Me, 2'F, PS	GalNAc	Alnylam & Novartis	2020	99
	Vutrisiran	Amvuttra	TTR	hATTR-PN	2'-O-Me, 2'F, PS	GalNAc	Alnylam	2022	100
	Nedosiran	Rivfloza	LDHA	PH	2'-O-Me, 2'F, PS	GalNAc	Dicerna Pharmaceuticals	2023	101
Aptamer	Pegaptanib	Macugen	VEGF-165	wAMD	/	/	Eyetech & Pfizer	2004 ^b	102
	Avacincaptad pegol	Izervay	C5	GA	/	/	Iveric Bio & Archemix	2023	103

/Not available.

CMV, cytomegalovirus retinitis; HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; SMA, spinal muscular atrophy; DMD, Duchenne muscular dystrophy; hATTR-PN, hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy; FCS, familial coeliac disease; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; AHP, acute hepatic porphyria; PH1, primary hyperoxaluria type I; FH, familial hypercholesterolemia; wAMD, wet age-related macular degeneration; GA, geographic atrophy. PS, phosphorothioate; 2'-F, 2'-fluoro; 2'-MOE, 2'-O-methoxyethyl; 2'-O-Me, 2'-O-methyl; PMO, phosphorodiamidate morpholino oligonucleotide; 5 mC, 5-methylcytosine.

^aUS FDA-approved time.

^bThe drug has been delisted.

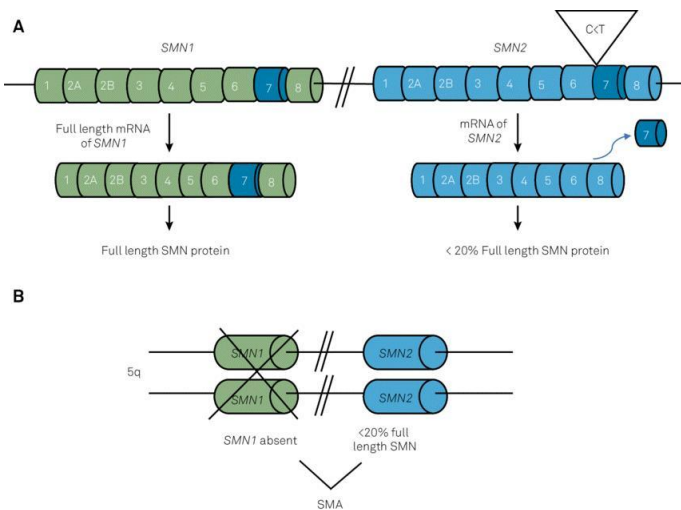
目 录

- 小核酸应用广泛，技术成熟商业化逐步兑现中
- 从罕见病到慢病：多款药物迎来数据、商业化关键时点
- 复盘美股小核酸龙头
- 投资建议
- 风险提示

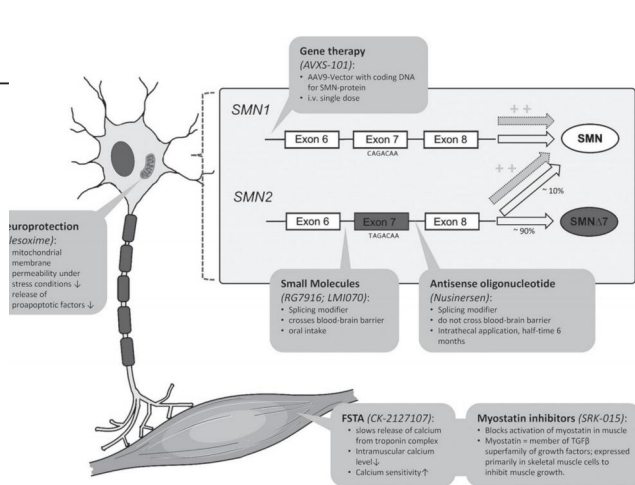
罕见病—脊髓性肌萎缩症：Spinraza为首款治疗药物，上市曾大获成功

- 脊髓性肌萎缩症（SMA）是2岁以下婴幼儿群体中的头号遗传病杀手，在新生儿中的患病率为1:6000-1:10000，中国大约有患儿3~5万人。SMA是由体内的**SMN1基因和SMN2基因突变**引起的。目前治疗方法主要有：（1）作用域SMN2基因转录剪接过程：渤健产品；（2）SMN1基因替代疗法：诺华产品；（3）其他治疗方法：比如神经保护药物、靶点作用于肌肉的小分子药物、干细胞移植治疗等。
- Spinraza是一款SMN2基因的剪切修饰剂，属于含18个碱基的反义寡核苷酸（ASO），用于治疗因SMN1基因（位于染色体5q）突变或缺失，造成SMN蛋白缺乏，进而引起的SMA。2016年12月Spinraza获FDA批准，2019年2月在我国获批，并于2021年纳入医保目录，价格从70万元降至3万元。
- 目前渤健的诺西那生钠（Spinraza），诺华的索伐瑞韦（Zolgensma）和罗氏的利司扑兰（Evrysdi）呈现三足鼎立之势，整体市场竞争有所加剧。2024年诺西那生钠前三季度营收有所下滑。

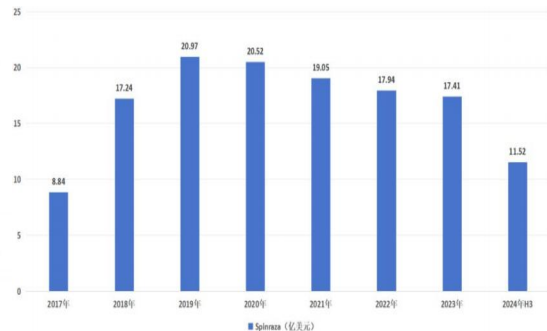
图表：SMA的发病机理示意



图表：SMA的治疗方法



图表：Spinraza销售额



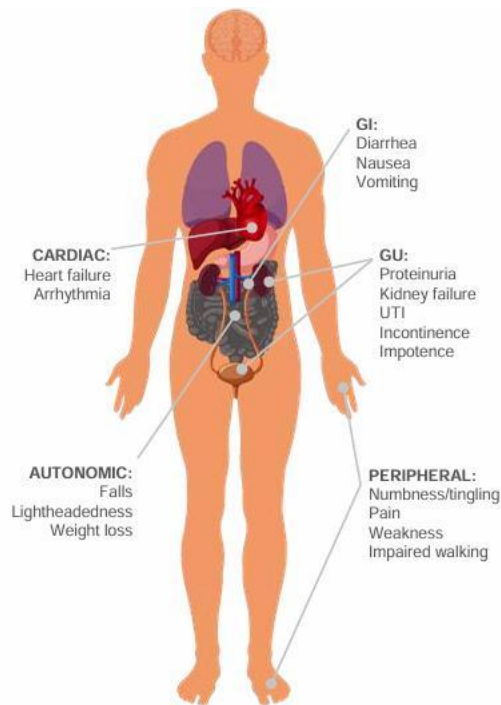
罕见病-转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (ATTR) , 有望诞生下一个爆品

- ATTR (转甲状腺素蛋白淀粉样变性) 是一种由错误折叠的转甲状腺素蛋白 (TTR) 形成淀粉样纤维并沉积于组织器官中引发的系统性退行性疾病。淀粉样沉积可累及周围神经、心脏、肾脏、胃肠道等多个系统, 导致器官功能进行性衰竭。TTR是一种由肝脏合成的蛋白质, 正常情况下负责运输甲状腺素和视黄醇结合蛋白。在遗传性ATTR (hATTR) 中, TTR基因发生突变 (已发现130+种突变), 导致蛋白质结构不稳定, 容易错误折叠并沉积。而野生型ATTR (wtATTR) 则是由于年龄增长导致正常TTR逐渐错误折叠沉积, 多见于老年人, 通常影响心脏。按临床表现分类可分为**神经病变主导型hATTR-RN**、**心肌病变主导型wtATTR-CM**和**全身多器官型**。
- 现有治疗手段:** 目前常见治疗手段主要包括TTR稳定剂和TTR合成抑制剂, 涉及到RNAi药物和ASO药物, 后续联合疗法有望增强疗效。

图表: ATTR全球患者人数

图表: 不同器官发生ATTR影响

图表: ATTR主要治疗手段



治疗策略	作用机制	代表药物/技术	适应症
TTR合成抑制剂	抑制肝脏中TTR蛋白的合成, 减少淀粉样沉积来源	(1) RNAi疗法: Patisiran (Onpattro®)、Vutrisiran (Amvuttra) (2) 反义寡核苷酸: Inotersen (Tegsedi)	hATTR-PN、hATTR-CM
TTR稳定剂	结合TTR四聚体, 阻止其解聚和纤维形成	Tafamidis (Vyndaqel)、Diflunisal (超适应症使用)	hATTR/wtATTR-CM
对症支持治疗	缓解器官损伤引起的症状	(1) 心衰: 利尿剂、β受体阻滞剂 (2) 神经痛: 加巴喷丁、普瑞巴林 (3) 胃肠道症状: 止泻药、营养支持	所有类型
器官移植	替换病变器官 (如肝移植清除突变TTR来源, 心脏移植治疗终末期心衰)	肝移植 (hATTR-PN)、心脏移植 (ATTR-CM)	特定严重病例
基因编辑疗法	通过CRISPR/Cas9等技术敲除或修复TTR基因	NTLA-2001 (Intellia/Regeneron, I期试验单次给药降低TTR>90%)	未来潜力方向

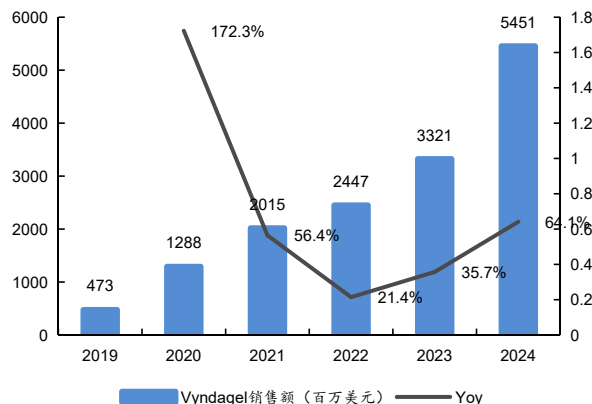
罕见病：ATTR药物仍具备较大市场潜力

- Alnylam公司TTR产品销售环比持续增加，2024年Q3总共实现销售3.09亿美元，同比+34%，其中ONPATTRO实现销售0.5亿美元，AMVUTTRA实现销售2.59亿美元。
- 辉瑞公司Tafamidis (Vyndaqel) 销售额持续增长2024年该药物销售额达54.5亿，同比增长64.1%。
- Ionis公司药物Inotersen由于说明书上的黑框警告导致该药物整体销售额不及预期。

图表：Alnylam公司Patisiran(Onpattro)和Vutrisiran(Amvuttra)销售情况



图表：辉瑞Tafamidis (Vyndaqel) 销售情况



图表：Inotersen黑框警告导致销售不及预期

TEGESDI (inotersen) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: THROMBOCYTOPENIA AND GLOMERULONEPHRITIS
See full prescribing information for complete boxed warning.

Thrombocytopenia

- TEGESDI causes reductions in platelet count that may result in sudden and unpredictable thrombocytopenia, which can be life-threatening. (5.1)
- Testing prior to treatment and monitoring during treatment is required (2.3, 2.4, 5.1)

Glomerulonephritis

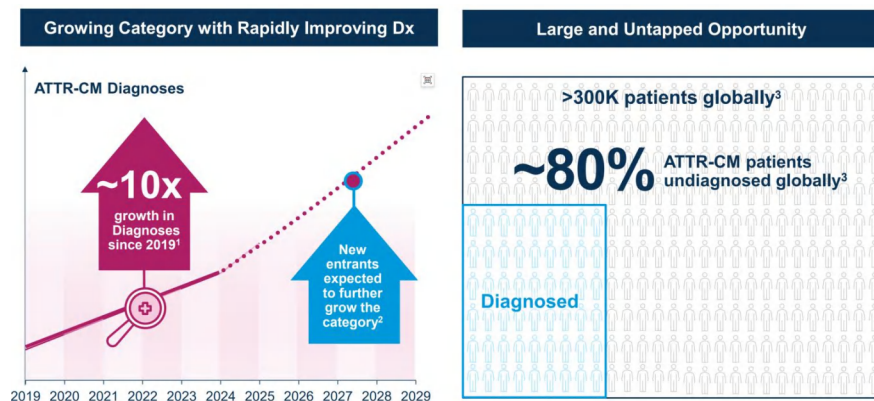
- TEGESDI can cause glomerulonephritis that may require immunosuppressive treatment and may result in dialysis-dependent renal failure. (5.2)
- Testing prior to treatment and monitoring during treatment is required (2.3, 2.4, 5.2)

TEGESDI is available only through a restricted distribution program called the TEGESDI REMS Program (5.3).

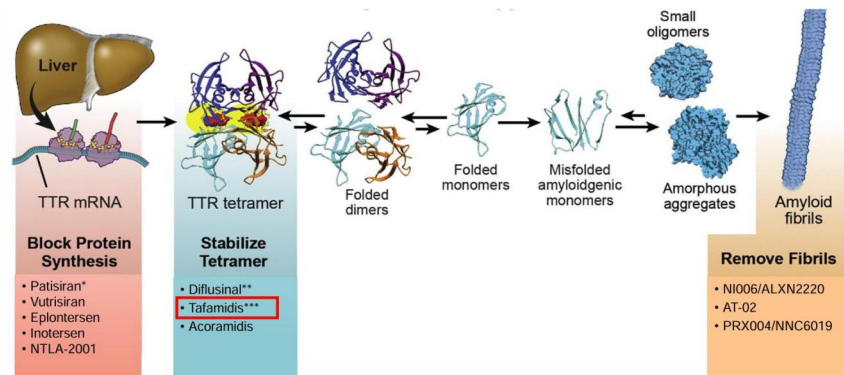
罕见病：ATTR药物主要临床数据

- ATTR-CM仍然具有巨大患者人群，根据Alnylam数据，目前全球超过30万患者中，80%的ATTR-CM患者仍然未被诊断，潜在治疗人群超过24万人。
- 现有治疗手段：**（1）TTR合成抑制剂；（2）TTR稳定剂；（3）纤维移除药物。
- 根据Alnylam公司公告，随着Vutrisiran临床数据逐渐丰富，该药有望逐步成为ATTR临床1线用药。

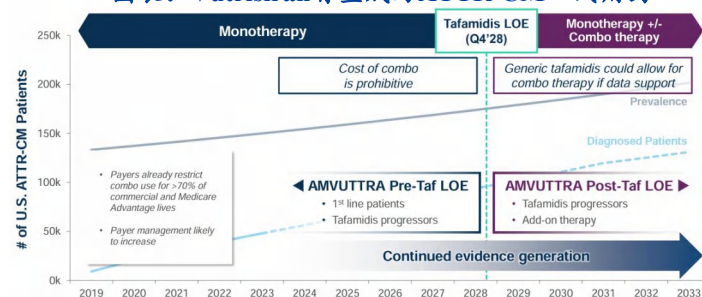
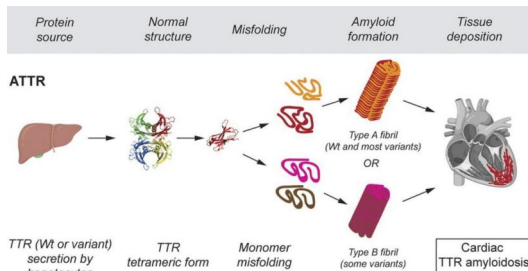
图表：ATTR-CM巨大未被满足需求



图表：TTR靶向药物原理



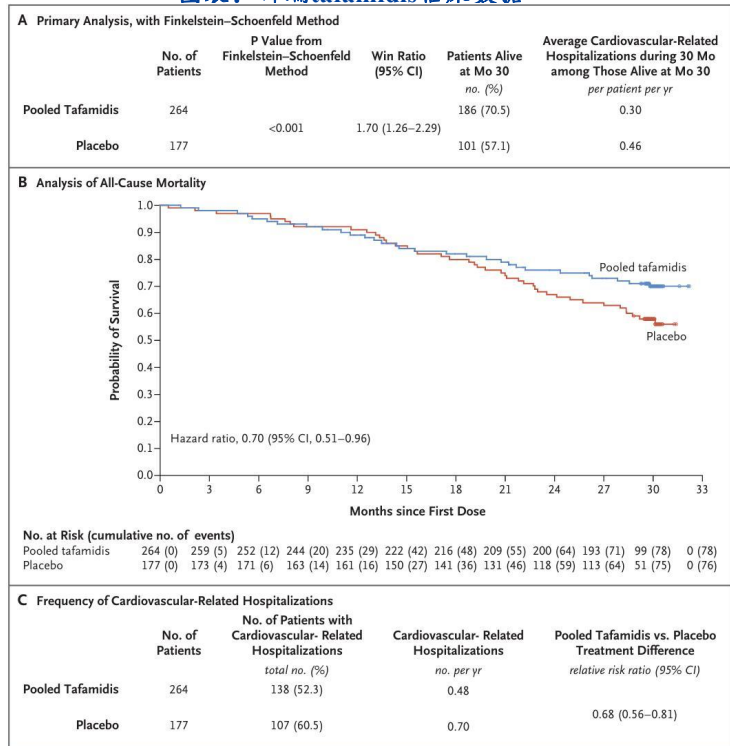
图表：Vutrisiran有望成为ATTR-CM一线用药



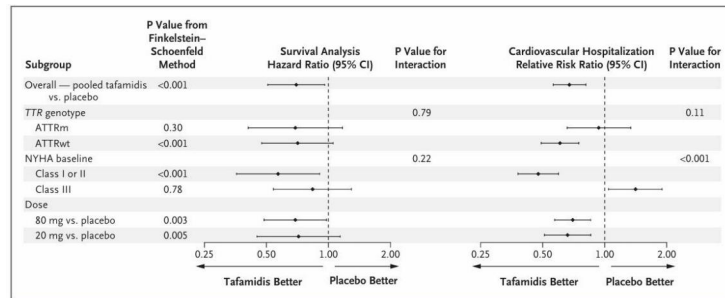
辉瑞Tafamidis: 显著降低ATTR-CM全因死亡率和再住院风险

- **临床试验设计:** 441例确诊ATTR-CM患者（遗传型ATTRm或野生型ATTRwt），随机分配至Tafamidis 80mg组（n=264）、20mg组或安慰剂组（n=177），治疗30个月。主要终点：全因死亡率（优先）及心血管相关住院率（Finkelstein-Schoenfeld分层分析）。次要终点：6分钟步行距离（6MWT）、堪萨斯城心肌病问卷评分（KCCQ-OS）的变化。
- **主要临床数据:** (1) 主要终点：全因死亡率：Tafamidis组显著低于安慰剂组（29.5%vs. 42.9%，HR=0.70，95% CI 0.51-0.96）。(2) 心血管住院率：Tafamidis组风险降低32%（相对风险比0.68，95% CI 0.56-0.81）。(3) 次要终点：6MWT：Tafamidis组步行距离下降幅度显著小于安慰剂组（P<0.001）。KCCQ-OS评分：生活质量下降幅度更小（P<0.001），差异从第6个月开始显现。

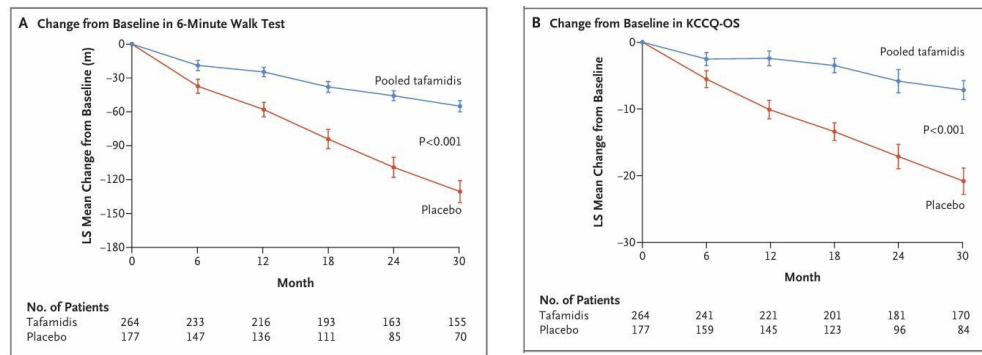
图表：辉瑞tafamidis临床数据



图表：tafamidis亚组分析结果



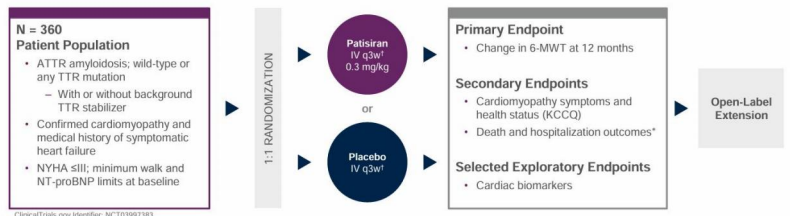
图表：tafamidis次要终点指标



Patisiran: APOLLO·B达到主要终点, 且验证平台技术价值

- Patisiran于2018年8月获批ATTR-PN适应症; Patisiran Ⅲ期在ATTR-CM适应症研究中, 主要终点6MWT和KCCQ-OS达到临床终点, **但是在12个月双盲期间, 全因死亡率和心血管事件没有显著改善。**

图表: Vutrisiran HELIOS·B 临床试验设计方案



APOLLO·B

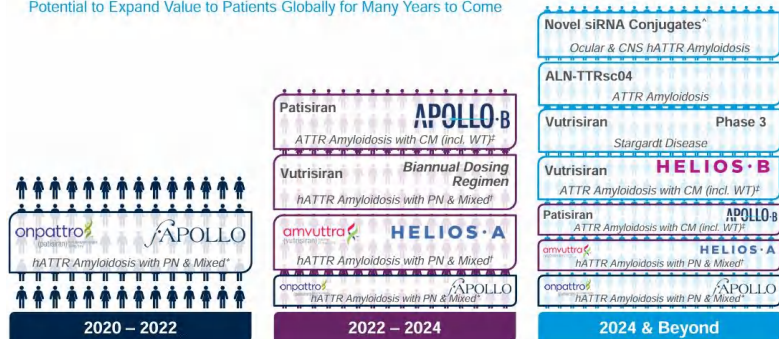
Positive topline results reported August 2022

Full results to be presented at ISA, September 2022

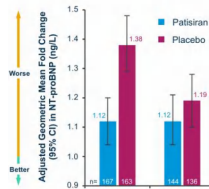
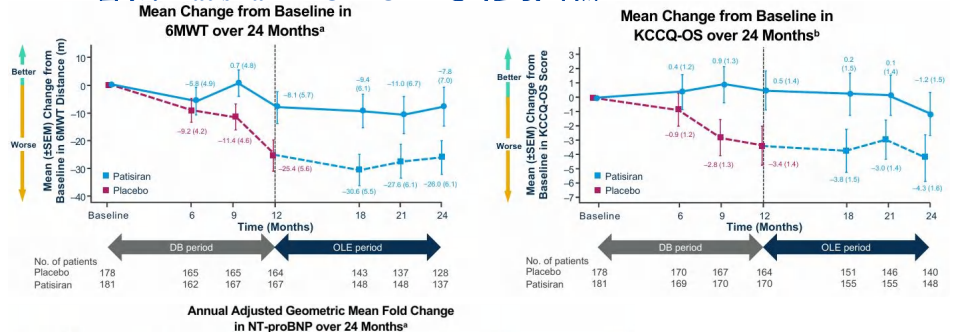
图表: Alnylam早期TTR布局

Alnylam TTR Franchise

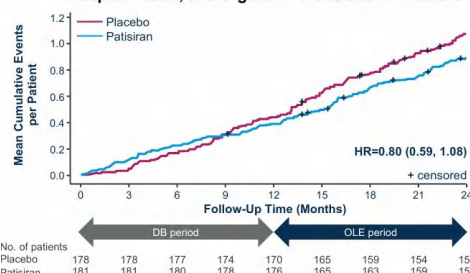
Potential to Expand Value to Patients Globally for Many Years to Come



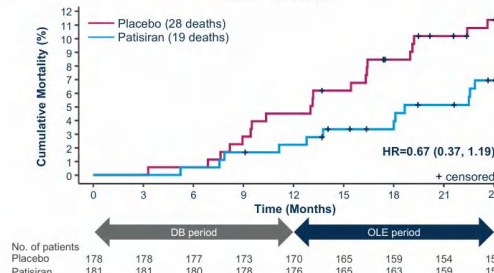
图表: Patisiran APOLLO·B 达到主要终点



Hospitalization, and Urgent HF Visits over 24 Months^{a-c}



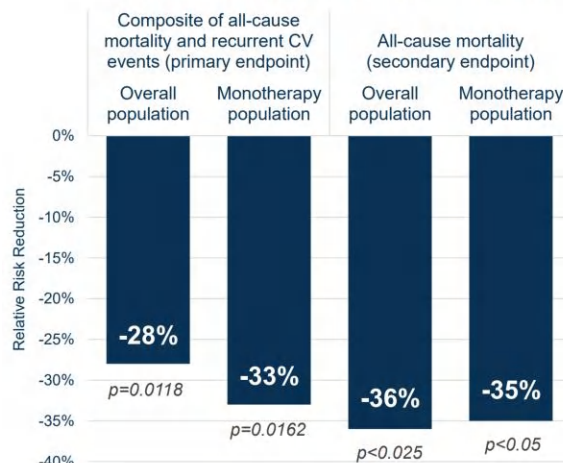
Cumulative Plot of All-Cause Mortality over 24 Months^{a,b,d,e}



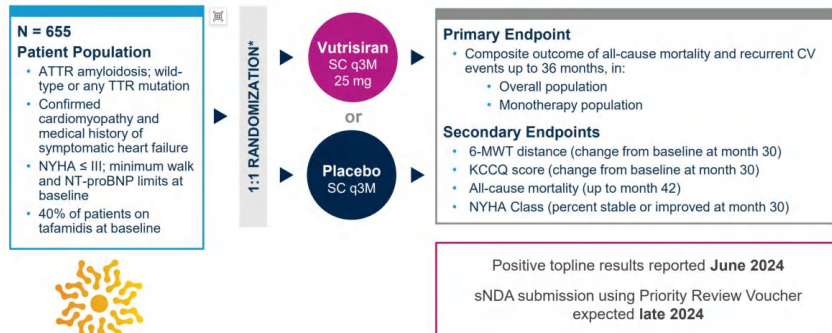
Vutrisiran: HELIO·B关键性三期数据大获成功

- Vutrisiran III期在ATTR-CM适应症总体人群和单药人群中达到了所有主要和次要终点，在降低全因死亡率和复发性心血管事件上呈现显著疗效。

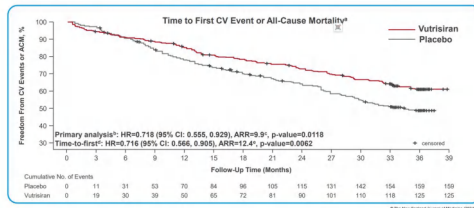
图表：Vutrisiran HELIOS·B 关键性三期临床结果：达到所有终点结果
Relative Risk Reduction Versus Placebo



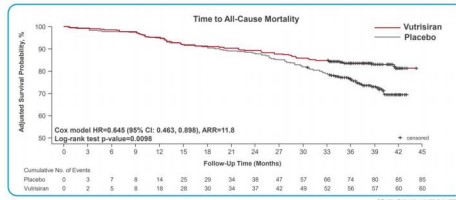
图表：Vutrisiran HELIOS·B 临床试验设计方案



Achieved 28% Reduction in Overall Population



Achieved 36% Reduction in Overall Population



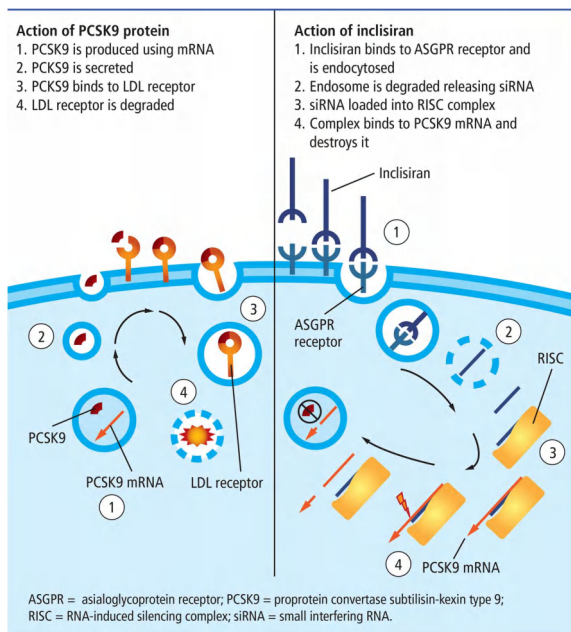
	Overall population (N=654)	Monotherapy population (N=395)
PRIMARY ENDPOINT		
Composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV events up to 36 months	HR=0.718 p=0.0118	HR=0.672 p=0.0162
SECONDARY ENDPOINT		
6-minute walk test (6-MWT) (change from baseline at 30 months)	p<0.025	p<0.025
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (change from baseline at 30 months)	p<0.025	p<0.025
All-cause mortality (up to 42 months)	HR=0.645 p<0.025	HR=0.655 p<0.05
New York Heart Association (NYHA) Class (% stable or improved at 30 months)	p<0.025	p<0.025

Consistent effects on primary composite endpoint and all secondary endpoints observed across all key subgroups, including by disease severity, ATTR disease type, and measures of disease severity

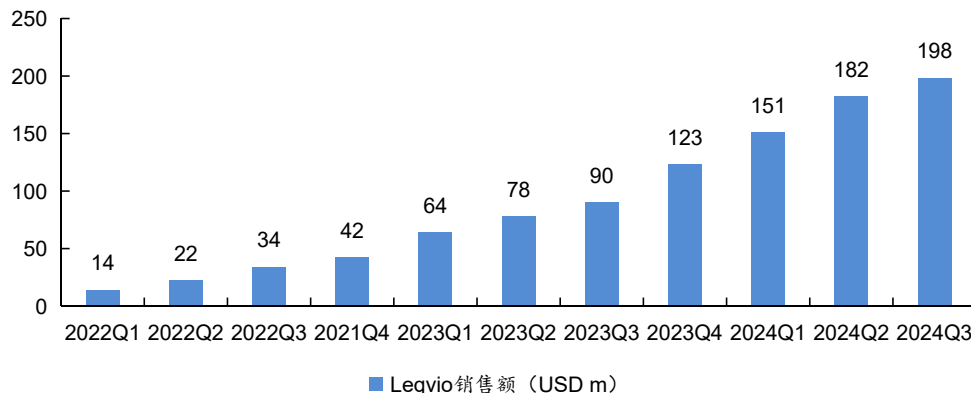
降脂药：诺华长效降脂药Leqvio逐季加速放量

- 作为全球首款上市的siRNA降血脂药物（慢病领域首款siRNA产品），Inclisiran的作用靶点为编码前蛋白转化酶枯草溶菌素9（PCSK9）的mRNA。PCSK9是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶，可与低密度脂蛋白受体（LDL-R）结合并使其降解，减少LDL-R对血清中LDL-C的清除。
- **Inclisiran与单抗类的最大不同点在于：**可直接作用于编码PCSK9蛋白的mRNA，通过RNA干扰作用降低mRNA的水平，从而减少肝脏中PCSK9的表达，因而可以达到长效的作用（半年一针）。
- Inclisiran于2021年12月获FDA批准，2023年8月获得NMPA批准，从销售数据来看，Inclisiran呈现逐季加速趋势，2024Q3销售额达1.98亿美元。

图表：诺华Leqvio治疗原理



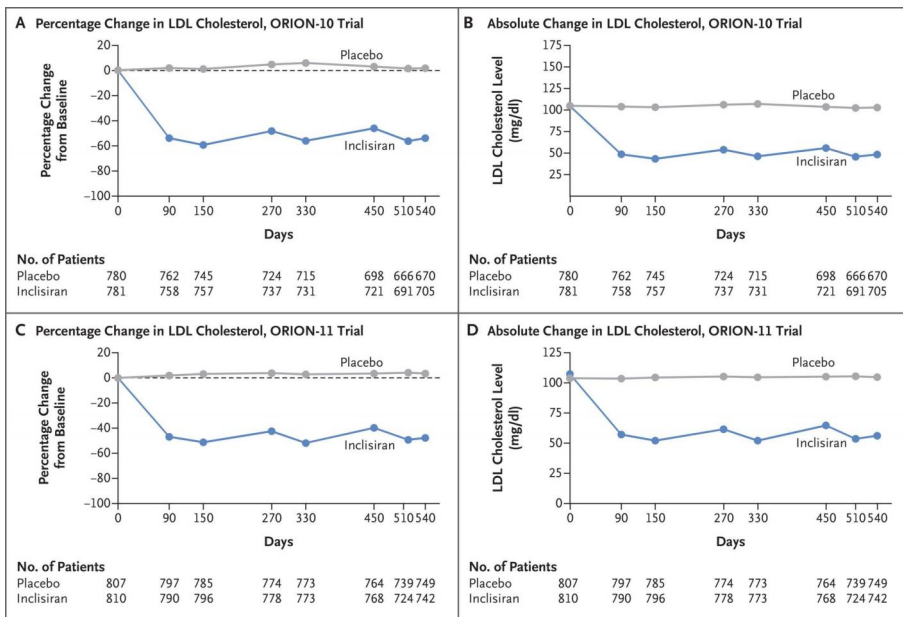
图表：诺华Leqvio季度销售情况



诺华Leqvio临床数据逐步丰富

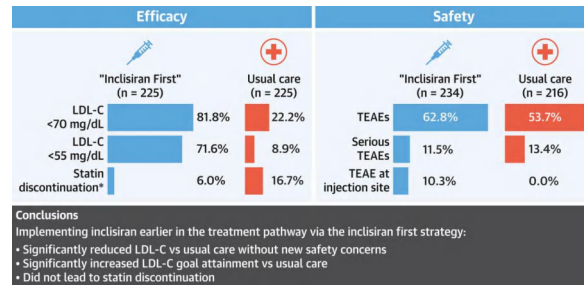
- inclisiran FDA获批源于三项关键临床ORION9、ORION10和ORION11：这3项临床试验汇总分析显示，Inclisiran 治疗 17 个月后，平均 LDL-C 降低了 50.7%，平均PCSK9降低了80.9%；在安全性方面，Inclisiran组与安慰剂相似。
- 丰富的全球临床研究布局奠定产品长期增长潜力：后续主要研究包括ORION-4, V (VictORION)-2-PREVENT, V-INITIATE, V-INCEPTION, V-REAL, V-DIFFERENCE和V-PLAQUE等。

图表：诺华LeqvioIII期关键临床试验



资料来源：诺华官网，诺华公告，Michael et al. (2023), "Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Primary Hypercholesterolemia", *Journal of Clinical Medicine*.

图表：V-INITIATE (inclisiran first策略)



图表：诺华Leqvio获批后的部分临床结果

临床研究	发布时间	临床意义
ORION-3开放试验	2022年11月	验证产品长达4年降低LDL-C的有效性
ORION-8开放延长试验	2023年8月	验证产品长达6年降低LDL-C的有效性
V-INITIATE	2024年4月	对于他汀无法达到LDL-C水平患者， 尽早启用 Inclisiran，相较于常规治疗组可显著降低LDL-C水平
V-MONO III期临床试验	2024年8月	验证 leqvio单药 降LDL-C优于依折麦布和安慰剂

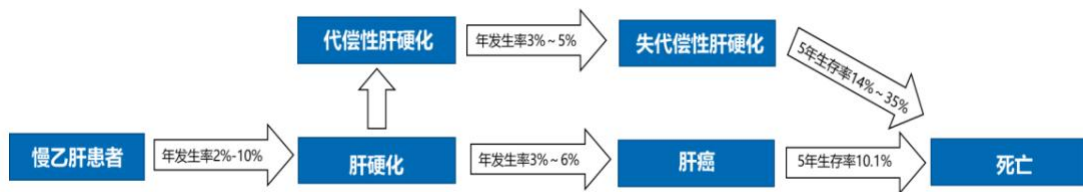
图表：诺华Leqvio后续临床数据披露计

	2024年读出	2025年读出	2026年读出	2027年读出	2029年读出
适应症	儿童高血脂 (HeFH)	儿童高血脂 (HoFH)	HeFH	LDL-C升高后的二次预防	CVPR
试验编号	NCT04652726 (ORION-16)	NCT04659863 (ORION-13)	NCT03705234	NCT05030428	NCT05739383
人数	141	13	16124	16970	14000
主要临床终点指标	330天LDL-C较基线改变百分比	330天LDL-C较基线改变百分比	综合心血管评价指标 (心梗死亡、冠心病死亡等)		3P-MACE

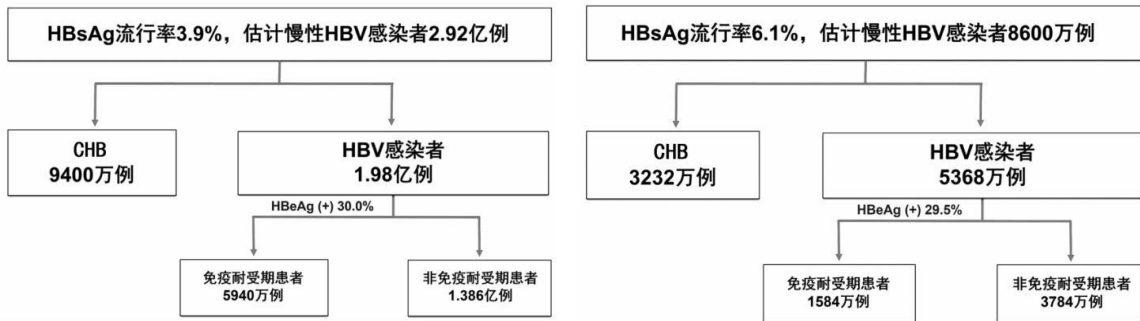
肝脏疾病：中国HBV感染患者超8kw，慢乙肝有发展为肝癌风险

- 根据《全球和我国HBV感染免疫耐受期患者人数估计更正说明》数据，我国慢性HBV感染者为8600万例，其中CHB患者3232万例，HBV感染者5368万例（其中包括HBeAg阳性和阴性者，HBV免疫耐受期患者为HBeAg阳性）。
- **慢乙肝有发展为肝癌的风险：**慢乙肝患者肝硬化年发生率2%-10%，肝硬化患者肝癌年发生率高达3%-6%。从慢性乙肝发展为肝硬化，再到肝癌的过程，被形象地称为“乙肝三部曲”。乙肝病毒感染是引起肝硬化和肝癌等末端肝病发生的主要原因，中国每年分别有60%和80%比例的肝硬化和肝癌源自乙肝病毒感染。
- 我国《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》**乙肝治疗目标：**最大限度地长期抑制HBV复制，减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC和其他并发症的发生，改善患者生活质量，延长其生存时间。对于部分适合条件的患者，**应追求临床治愈（又称功能性治愈）。**
- **功能性治愈概念：**停止治疗后HBsAg持续阴性，伴或不伴-HBs出现，HBV DNA低于最低检测下线，肝脏生物化学指标正常。（停止治疗后24周持续HBsAg<0.05 IU/mL（即阴性），伴或不伴有乙肝表面抗体（抗-HBs，HBsAb）出现，HBV DNA<LLOQ（最低检测下限））

图表：乙肝进展示意图



图表：全球（左）和我国（右）HBV免疫耐受期患者人数估计



图表：慢乙肝治疗终点



相关概念	具体含义和关系	对应的治疗终点/俗称
ALT 复常	ALT 指标恢复正常，通常意味着患者肝损伤程度受到一定程度控制。	/
HBV DNA 转阴	转阴意味着乙肝病毒的复制强度较弱。	基本的治疗终点（铜牌）
e 抗原（HBeAg）和 e 抗体（HBeAb）	血清清除：e 抗原由阳性转换为阴性，称为 e 抗原血清清除，说明患者体内 e 抗原表达水平极低。 血清转换：e 抗原血清清除的情况下，检测出患者 e 抗体由阴性转为阳性，称为实现 e 抗原血清学转换；实现 e 抗原血清学转换意味着患者针对 e 抗原的免疫能力较强。	满意的治疗终点（俗称“大三阳转小三阳”，银牌）
表面抗原（HBsAg）和表面抗体（HBsAb）	血清清除：表面抗原由阳性转换为阴性，称为表面抗原血清清除，说明患者体内表面抗原表达水平极低。 血清转换：表面抗原血清清除的情况下，检测出患者表面抗体由阴性转为阳性，称为实现表面抗原血清学转换；实现表面抗原血清学转换意味着患者针对表面抗原的免疫能力较强。	理想的治疗终点（即临床治愈，金牌）

肝脏疾病：慢乙肝分期较为复杂，需结合多项检测指标

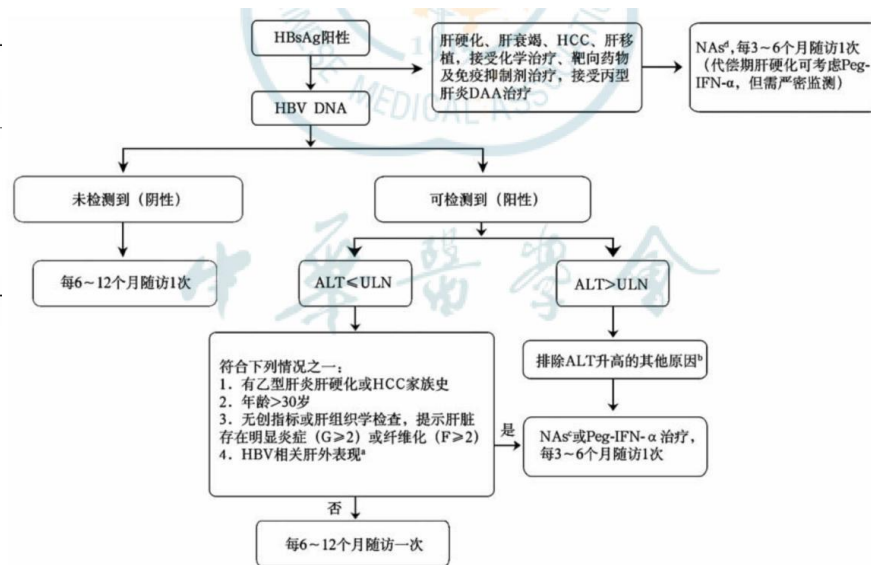
- **HBV感染可分为4个期**：慢性HBV感染自然史的划分主要依据**病毒学、生物化学及组织学特征**等进行综合考虑。即HBeAg阳性慢性HBV感染（也称**免疫耐受期**、慢性HBV携带状态）、HBeAg阳性CHB（也称**免疫清除期、免疫活动期**）、HBeAg阴性慢性HBV感染（也称非活动期、**免疫控制期**、非活动性HBsAg携带状态）和HBeAg阴性CHB（也称**再活动期**）。部分未经治疗的慢性HBV感染者随访1年，按其HBV DNA、ALT水平及组织学均难以明确归于以上4期，在文献中被称为“**不确定期**”慢性HBV感染者，约占28%~55%。
- **HBV作用机制**：HBV不直接破坏肝细胞，**病毒引起的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症坏死的主要机制**，而炎症坏死持续存在或反复出现是慢性HBV感染者进展为肝硬化甚至HCC的重要因素。
- 在慢性乙肝治疗过程中，包括三组重要的检测指标体系——即**HBV（慢性乙肝病毒）血清学检测、HBV基因检测和生物化学检测**。HBV血清学检测（HBsAg表示HBV感染）、HBV病毒学检测（用于评价病毒复制水平进而指导治疗）、HBV新兴标志物检测、血清生化检测（ALT和AST）。

图表：慢性HBV感染自然史分期

项目	HBeAg 阳性慢性 HBV 感染 (免疫耐受期、慢性 HBV 携带状态)	HBeAg 阳性 CHB (免疫清除期、 免疫活动期)	HBeAg 阴性慢性 HBV 感染 (非活动期、免疫控制期、 非活动性 HBsAg 携带状态)	HBeAg 阴性 CHB (再活动期)
HBsAg(IU/mL)	$>1 \times 10^4$	+	$<1 \times 10^3$	+
HBeAg	+	+	-	-
HBV DNA(IU/mL)	$>2 \times 10^7$	+	-	+
ALT	< 正常值上限	持续或反复升高	< 正常值上限	持续或反复升高
肝脏病理学	无明显炎症坏死 和纤维化	有明显炎症坏死 和/或纤维化	无或仅有轻度炎症， 可有不同程度的纤维化	有明显炎症坏死 和/或纤维化

注：HBV，乙型肝炎病毒；HBsAg，乙型肝炎表面抗原；HBeAg，乙型肝炎 e 抗原；CHB，慢性乙型肝炎；ALT，丙氨酸转氨酶

图表：慢性HBV感染抗病毒治疗适应证的选择流程图



- **两类药物机制不同，或能互补：**NAs药物抑制乙肝病毒复制强度，降低正常肝细胞进一步感染的风险；干扰素尽可能清除体内受感染的肝细胞，降低ccc DNA 表达水平，降低恶化为肝硬化、肝癌的风险。（1）核苷（酸）类药物在实现基本的治疗终点方面具有显著优势；（2）干扰素 α 在实现安全停药、实现满意的治疗终点具有显著优势；（3）两者药物联合治疗HBV DNA 持续控制、HBsAg 低水平的患者（即“优势患者”），能够实现较高的临床治愈率。

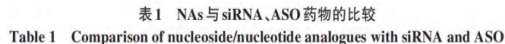
图表：CHB治疗畅销干扰素和NAs药物对比

Current treatment strategies for chronic hepatitis.		
Features	Peg-IFN	ETV, TDF, and TAF
Route of administration	Subcutaneous injections	Oral
Treatment duration	48 weeks	Long-term
Tolerability	Low	High
Strategy	Long-term immune response	Inhibition of viral replication
Level of viral suppression	Moderate	High
Effect on HBeAg loss	Moderate	Low in the first year, moderate over long-term
Effect on HBsAg levels	Variable	Minimal to none
Risk of viral resistance	No	Minimal to none

图表：两药联用在优势患者中逐步体现出优势

疗效指标 (48-52 周)	核苷（酸）类药物 ²⁷ 单药治疗方案	聚乙二醇干扰素 α 单药 治疗方案	联合治疗方案
HBV DNA 阴转率	67%-94%	7-19%	与核苷（酸）类药物单药治疗方案类似
HBcAg 血清学转换率	10-21%	29%-35%	14.9%-55%
HBsAg 清除率	0-3%	3-11%	整体患者：8.5%-30% 优势患者：20%-80%

- 图表：HBV生命周期主要治疗药物机制**



项目	NAs	siRNA	ASO
分子量	<500 Da	>7 kDa	>7 kDa
分子靶点	HBV 聚合酶/逆转录酶	HBV RNA	HBV RNA
作用部位	肝细胞核内	肝细胞内	肝细胞内, 间质细胞?
作用机制	竞争性抑制 HBV 聚合酶, 终止病毒 DNA 链的延长, 从而抑制病毒复制	通过募集 RNase H 来调节 mRNA 切割, 从而阻止病毒蛋白翻译	加载到 RISC 中与靶标 mRNA 结合导致 mRNA 切割, 从而阻止蛋白翻译
用法	口服, 每日 1 次	皮下注射, 每 4 周 1 次或间隔更长	皮下注射, 每周 1 次
挑战	耐药性与肾毒性, 可改良	体内逃逸仅少量能进入肝细胞	潜在肝肾损伤, 在修饰后可改良

乙肝全球部分在研管线

类别/药物名称	作用机制	生产企业	美国FDA批准状态
直接抗病毒药物：靶向病毒并干扰HBV的复制过程			
• siRNAs：干扰和破坏病毒RNA			
ALN-HBV02 (VIR-2218)	RNAi基因沉默	Alnylam and VirBiotech, USA with Bii Biosciences, China	II期
GSK5637608 (JNJ3989)	RNAi基因沉默	GSK Biologicals, UK	IIb期 (联合治疗)
AB-729	RNAi基因沉默	Arbutus Biopharma, USA	II期
RBD1016	RNAi基因沉默	Ribo life science, China	II期
HRS-5635	RNAi基因沉默	Hengrui Pharmaceuticals, China	II期
BW-20507	RNAi基因沉默	Argo Biopharma, China	I/II期
TQA3038	RNAi基因沉默	ChiaTai TianQing, China	Ib/IIa期
• 进入抑制剂：干扰HBV进入肝细胞			
Hepcludex (Bulevirtide formerly Myrcludex B)	进入抑制剂	Gilead Sciences, USA	II期 (乙肝IIb期; 丁肝上市)
Hepalutide	进入抑制剂	Shanghai HEP Pharmaceutical Co. Ltd., China	II期 (HBV/HDV)
HH-003	单克隆抗体	Huahui Health, China	II期 (HBV/HDV)
hzVSF (IgG4)	进入抑制剂	ImmuneMed, South Korea	II期
• 衣壳抑制剂：干扰病毒DNA蛋白的形成			
Morphothiadin, GLS4	衣壳抑制剂	HEC Pharma, PR China	IIIa期
QL-007	衣壳抑制剂	Qilu, China	II期
EDP-514	衣壳抑制剂	Enanta Pharma, USA	II期
GST-HG141	衣壳抑制剂	Cosunter pharmaceutical co.,LTD, Fujian, China	II期 (联合治疗)
ZM-H1505R	衣壳抑制剂	ZhiMeng Biopharma, PR China	IIa期
TQA3605	衣壳抑制剂	ChiaTai TianQing, China	Ib/IIa期

• HBsAg抑制剂：干扰HBsAg的产生			
REP 2139	HBsAg抑制剂	Replicor, Canada	II期 (联合治疗)
REP 2165	HBsAg抑制剂	Replicor, Canada	II期 (联合治疗)
GST-HG131	HBsAg抑制剂	Cosunter pharmaceutical, China	II期
• 反义RNA：与病毒mRNA结合以防止病毒蛋白形成			
Bepirovirsen (IONIS-HBVRx或 GSK 3228836)	病毒蛋白抑制剂	Ionis Pharma, USA with GSK	III期
AHB-137	病毒蛋白抑制剂	AusperBio, China	II期
• 基因编辑			
PBGENE-HBV	病毒基因编辑 (ARCUS)	Precision Biopharma, USA with Gilead	I期
EBT107	病毒基因编辑 (CRISPR/Cas 9)	Excision Biotherapeutics, USA	临床前
CBEs	基因编辑 (胞嘧啶碱基编辑器)	Beam Therapeutics, USA	临床前
ABEs	病毒基因编辑 (腺嘌呤碱基编辑器)	Beam Therapeutics, USA	临床前
间接抗病毒药物：靶向人体免疫系统来攻击HBV病毒			
• 治疗性疫苗：疫苗技术被用作激活人体免疫系统的治疗方法			
NASVAC	治疗性疫苗	CIGB, Cuba	III期 (古巴上市, 日本研究中, 中国退出研究)
CVI-HBV-002	治疗性疫苗	CHA Vaccine Institute, Korea	IIb期
GS-4774	治疗性疫苗	Gobelimmune with Gilead, USA	II期 (联合治疗)
VVX001	治疗性疫苗	Viravaxx, Austria	II期
VBI-2601 (BRII-179)	治疗性疫苗	VBI Vaccines, USA with Bii Biosciences	IIa/IIb期 (联合治疗)
AIC 649	治疗性疫苗	AiCuris, Germany	II期
GSK3528869A	治疗性疫苗	GSK Biologicals, UK	II期
GSK4388067A	治疗性疫苗	GSK Biologicals, UK	II期 (联合治疗)
HB-110	治疗性疫苗	Ichor Medical Systems with Genexine, USA	II期
VTP-300	治疗性疫苗	Vaccitech, USA	IIb期 (联合治疗)
TVAX-008	治疗性疫苗	CGE HEALTHCARE, China	II期

• 先天免疫防御途径：激活先天免疫系统的化合物			
GS9688	TLR-8激动剂	Gilead Sciences, USA	II期
TQA3334	TLR-7激动剂	ChiaTai TianQing, China	II期
TQA3810	TLR-8激动剂	ChiaTai TianQing, China	II期
HRS9950	TLR-8激动剂	Hengrui Pharmaceuticals, China	II期
CB06	TLR-8激动剂	ZhiMeng Biopharma, PR China with GSK Biologicals, UK	I/II期
• 宿主作用途径：诱导程序性细胞死亡(凋亡)的化合物			
APG-1387	凋亡诱导剂	Ascentage Pharma, China	II期
CRV 431	Ciclofillin抑制剂	ContraVir, USA	III期 (NASH-IIa期)
• 单克隆抗体			
GC1102	HBsAg单克隆抗体	Green Cross, South Korea	II期
VIR-3434 (BRII-877)	单克隆抗体	Vir Biotech, USA with Bii Biosciences, China	II期 (联合治疗)
• 免疫检查点抑制剂			
ASC22 (KN035)	PD-L1抑制剂	Ascleptis Pharma, PR China	IIb期
TQB2450	PD-L1抑制剂	ChiaTai TianQing, China	II期 (联合治疗)
• 其他免疫学物质			
IMC-I109V	T细胞受体	Immunocore, USA	I/II期
LT-V11	T细胞免疫治疗	Lion TCR, Singapore	临床前
其他			
Hepatect® CP	免疫球蛋白	Biotest AG, Germany	II期 (联合治疗, 预防用已上市)
Zutectra®	免疫球蛋白	Biotest AG, Germany	II期 (联合治疗, 预防用已上市)
GSK3965193	PAPD5/7抑制剂	GSK Biologicals, UK	I/II期
DF-006	ALPK1激动剂	Drug Farm, Shanghai	I期
EPI-003	表观遗传编辑	Epigenic Therapeutics, China	I期
	表观遗传编辑	Tune Therapeutics, USA	Ib期
	重组多克隆抗体	GigaGen, USA	I期

NAs药物TMF和长效干扰素派格宾处于快速增长阶段

- **NAs药物各有特点：**四款一线NAs用药中，艾米替诺福韦（TMF）于2021年上市，2024H1艾米替诺福韦保持较高增长水平，该产品低剂量就能发挥较高抗病毒活性，因而对肾脏和骨骼肌影响很小。
- **特宝生物独占长效干扰素市场：**默沙东佩乐能已经停产，罗氏派格宾也已经在2022年退出中国市场，因而特宝派格宾具有较强的竞争格局优势。

图表：一线NAs类药物米内网城市公立医院销售额

	2019	2020	2021	2022	2023	2024H1
恩替卡韦	63.6	29.1	23.7	19.1	16.3	7.7
丙酚替诺福韦	0.7	4.1	10.6	15.2	9.8	5.2
艾米替诺福韦	--	--	0.1	2.5	5.6	3.5
替诺福韦二吡呋酯	15.2	8.1	8.0	6.5	5.5	2.6

图表：干扰素类药物销售额

药品名称	2019	2020	2021	2022	2023	2024H1
聚乙二醇干扰素 α 2b	5.1	6.0	11.3	14.0	18.5	10.5
重组人干扰素 α-2b (人干扰素 α-2b)	13.4	12.7	16.1	15.7	16.0	8.6
重组人干扰素 α-1b (人干扰素 α-1b)	5.6	4.4	5.0	4.2	4.6	2.1
重组人干扰素 α-2a (人干扰素 α-2a)	0.4	0.4	0.6	0.8	0.8	0.4
聚乙二醇干扰素 α 2a	5.6	4.9	5.3	3.8	1.4	0.1
重组人干扰素 β 1b	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

- 国内乙肝核酸在研管线中，GSK的ASO产品bepirovirsen进度最快，目前处于临床III期阶段。根据GSK2025年最新财报，该品种预计将于2026年提交监管并获批，预期2025年会有部分3期临床数据读出，2026年完整数据将会读出。

图表：中国乙肝核酸创新药在研情况（截至2025年2月11日）

药物名称	研发企业	研发阶段	适应症	试验首次公式日期
bepirovirsen	GSK	Phase III	慢性乙型肝炎	2023-05-06
HT-101	星曜坤泽	Phase II	慢性乙型病毒感染	2024-12-19
AHB-137	浩博医药	Phase II	慢性乙型肝炎	2024-11-22
HRS-5635	盛迪医药/恒瑞医药	Phase II	慢性乙型肝炎	2024-05-22
elebsiran	腾盛博药	Phase II	BR11-835（VIR-2218）与聚乙二醇干扰素α（PEG-IFNα）联合治疗慢性乙型肝炎病毒（HBV）感染	2023-09-08
daplusiran+tomligisiran	西安杨森/GSK	Phase II	慢性乙型肝炎	2021-03-25
GSK3389404	GSK	Phase II	慢性乙型肝炎	2018-05-30
TQA3038	正大天晴	Phase Ib/IIa	慢性乙型肝炎	2024-06-04
BW-20507	舶临医药	Phase I	慢性乙型肝炎病毒感染	2024-06-04
R07062931	罗氏	Phase I	慢性乙型肝炎	2018-05-21

部分已发布的ASO与siRNA乙肝疗效数据对比

图表：ASO和siRNA乙肝药物临床数据对比

纳入人群	研究对象		用药方案			治疗结束时		治疗结束后		
	筛选时 HBsAg	基线 HBsAg	新药	NA联合用药	新药疗程	HBsAg<0.05 IU/mL	HBsAg<100 IU/mL	停药随访时长	HBsAg<0.05 IU/mL	HBsAg<100 IU/mL
初治	>100 IU/mL	(3.72±0.77) log ₁₀ IU/mL	Bepirovirsen 300 mg ^[18]	无	24周	20/70(29%)	59%	24周	10/70(14%)	29%
NA经治	>100 IU/mL	(3.29±0.62) log ₁₀ IU/mL	Bepirovirsen 300 mg ^[18]	NA	24周	18/68(26%)	63%	24周*	8/68(12%)	39%
NA经治	>100 IU/mL	(5.231.4±8.939.8) IU/mL	Bepirovirsen 300 mg ^[19]	序贯 PEG-IFN-α 24周	24周	BPV:20/55(36%) IFN:13/55(24%)	BPV:65% IFN:29%	24周*	5/55(9%)	36%
NA经治	>100 IU/mL	(5.218.5±8.437.4) IU/mL	Bepirovirsen 300 mg ^[19]	序贯 PEG-IFN-α 24周	12周	BPV:12/53(23%) IFN:9/53(17%)	BPV:59% IFN:28%	24周*	8/53(15%)	23%
NA经治	>0.05 IU/mL	(2.8±1.0) log ₁₀ IU/mL	Xalnesiran 200 mg ^[16]	NA	48周	1/30(3%)	93.3%	24周	1/30(3%)	76.6%
NA经治	>0.05 IU/mL	(2.9±1.0) log ₁₀ IU/mL	Xalnesiran 200 mg ^[16]	联合 Ruzotolimod 24周	48周	6/34(18%)	85.2%	24周	4/34(12%)	50%
NA经治	>0.05 IU/mL	(2.9±0.8) log ₁₀ IU/mL	Xalnesiran 200 mg ^[16]	联合 PEG-IFN-α 48周	48周	9/30(30%)	63.3%	24周	7/30(23%)	46.4%
NA经治	>0.05 IU/mL	0.05 ~ 1.000 IU/mL	Xalnesiran 200 mg ^[16]	联合 PEG-IFN-α 48周	48周	9/15(60%)	未报告	24周	7/15(47%)	未报告
NA经治	>50 IU/mL	3.37(2.83 ~ 3.91) log ₁₀ IU/mL	VIR-2218 200 mg ^[22]	联合 PEG-IFN-α 24周	24周	1/18(6%)	88%	24周*	0/18(0)	44%
NA经治	>50 IU/mL	2.92(2.12 ~ 3.62) log ₁₀ IU/mL	VIR-2218 200 mg ^[22]	联合 PEG-IFN-α 48周	24周	4/18(22%)	61%	24周*	3/18(17%)	44%
NA经治	>50 IU/mL	3.69(2.92 ~ 3.72) log ₁₀ IU/mL	VIR-2218 200 mg ^[22]	联合 PEG-IFN-α 48周	48周	4/13(31%)	92%	24周*	2/13(15%)	69%
初治与经治	>0.05 IU/mL	3.8(3.2 ~ 4.3) log ₁₀ IU/mL	JNJ-3989 100 mg ^[28]	NA	48周	1/88(1%)	69.3%	24周	0	37.8%
初治与经治	>0.05 IU/mL	3.9(3.3 ~ 4.3) log ₁₀ IU/mL	JNJ-3989 200 mg ^[28]	NA	48周	3/91(3%)	74.7%	24周	0	47.0%
NA经治	>100 IU/mL	(3.43±0.53) log ₁₀ IU/mL	JNJ-3989 200 mg ^[31]	JNJ-6379 250 mg 48周	48周	0/76(0)	71%	24周	0	67%
NA经治	200 ~ 5 000 IU/mL	(3.21±0.40) log ₁₀ IU/mL	HT-101 200 mg ^[29]	NA	4周	W12<10 IU/mL: 3/6	W12: 83%	W24*	未报告	33.3%
NA经治	200 ~ 5 000 IU/mL	(3.02±0.42) log ₁₀ IU/mL	HT-101 400 mg ^[29]	NA	4周	W16<10 IU/mL: 6/6	W16: 100%	W24*	未报告	100%
NA经治	100 ~ 3 000 IU/mL	2.87(2.07 ~ 3.54) log ₁₀ IU/mL	AHB-137 300 mg ^[30]	NA	24周	W12:20/32(62%)	未报告	未报告	未报告	未报告

注：#未涉及NA停药；JNJ-3989；JNJ-73763989；JNJ-6379；JNJ-56136379；BPV指Bepirovirsen；IFN指PEG-IFN-α；W12、W16、W24分别指基线后第12周时、第16周时、第24周时。

资料来源：侯金林等《乙型肝炎功能性治

更多免费行业报告

并购家

www.ipoipo.cn

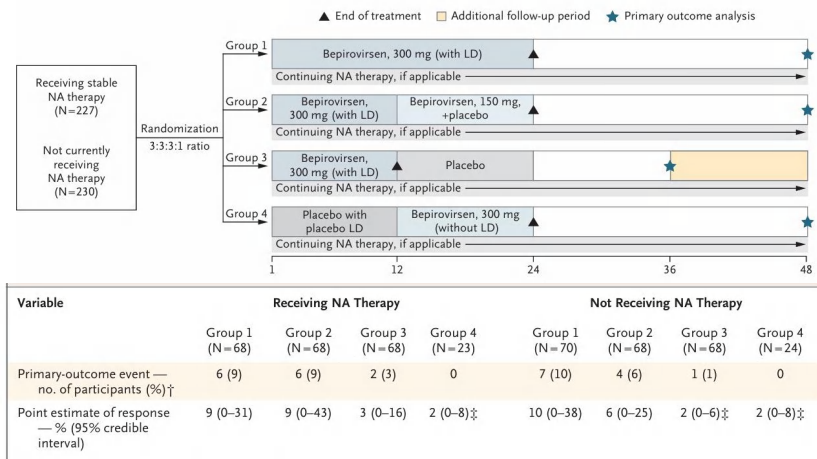
Bepirovirsen: ASO数据即将迎来催化

图表: Bepirovirsen 完整三期数据以及上市申请预计在2026年完成

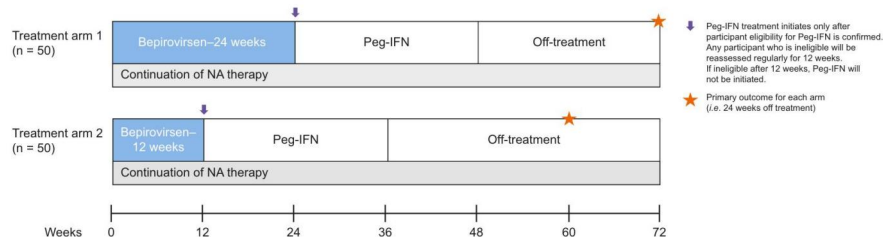
Trial name (population)	Phase	Design	Timeline	Status
B-Well 1 bepirovirsen in nucleos(t)ide treated patients (chronic hepatitis B) NCT05630807	III	A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of treatment with bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus	Trial Start: Q1 2023	Active, not recruiting
B-Well 2 bepirovirsen in nucleos(t)ide treated patients (chronic hepatitis B) NCT05630820	III	A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of treatment with bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus	Trial Start: Q1 2023	Active, not recruiting
B-United bepirovirsen sequential therapy with dapivirsin/tomilgisiran in nucleos(t)ide treated patients (chronic hepatitis B) NCT06537414	IIb	A multi-centre, randomized, partially placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety and efficacy of sequential therapy with dapivirsin/tomilgisiran followed by bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus on background nucleos(t)ide analogue therapy	Trial start: Q4 2024	Recruiting

- Bepirovirsen是一种ASO药物,能够靶向结合由cccDNA和整合HBV DNA转录的所有HBV RNA,减少病毒蛋白HBsAg、HBeAg、HBcAg和HBx的表达。2019年, GSK从Ionis获得了Bepirovirsen的许可。2021年获得CDE突破性疗法认证, 2024年获得日本SENKU和FDA快速通道资格。
- II期临床结果: (1) B-clear试验: 24周治疗后, 29%达标, 停药后第1组试验中, 9%接受NA治疗的受试者和10%未接受NA治疗者在Bepirovirsen治疗结束24周后保持HBsAg和HBV DNA阴性; (2) B-Sure试验: 评价持久性; (3) B-Together试验: 在 Arm 1和 Arm 2分别有 5 (9%) 和 8(15%) 名受试者达到研究主要终点。对于接受稳定NA用药的慢乙肝而言, 先用 bepirovirsen, 再用Peg-IFN的序贯疗法是可耐受和有效的。
- Bepirovirsen预计2026年数据读出和上市: 在此之前, 如2025年亚太肝病学会年会 (APASL2025)、2025年欧洲肝病学会年会 (EASL2025)、2025年美国肝病学会年会 (AASLD2025) 预计也会零星公布一些有关该药正在进行的3期临床试验临床数据。

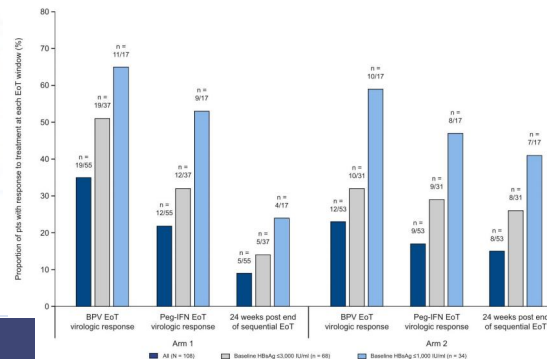
图表: Bepirovirsen II期B-clear临床研究



图表: Bepirovirsen II期B-together临床研究



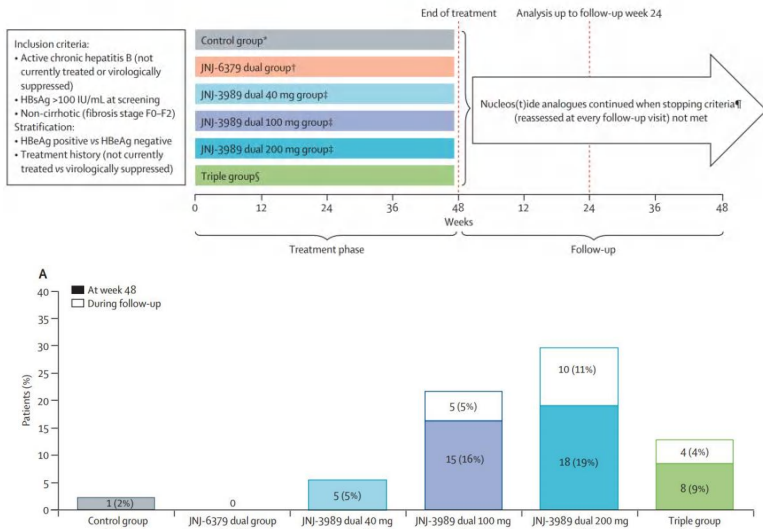
	Arm 1 (n = 50)	Arm 2 (n = 50)
Overall		
Participants with primary outcome response, n (%)	5 (9)	8 (15)
Bayesian point estimate of primary outcome response rate, % (95% CrI)	12 (5, 45)	15 (5, 36)
By baseline strata		
Stratum 1: HBsAg <1,000 IU/mL, HBsAg negative		
n	16	14
Participants with primary outcome response, n (%)	3 (19)	7 (50)
Stratum 2: HBsAg <1,000 IU/mL, HBsAg negative		
n	25	25
Participants with primary outcome response, n (%)	1 (4)	1 (4)
Stratum 3: HBsAg <1,000 IU/mL, HBsAg positive		
n	1	3
Participants with primary outcome response, n (%)	1 (100)	0
Stratum 4: HBsAg >1,000 IU/mL, HBsAg positive		
n	13	11
Participants with primary outcome response, n (%)	0	0
Post hoc analyses – overall		
Participants achieving alternative primary outcome* response, n (%)	7 (13)	8 (15)



Daplusiran/Tomligisiran: siRNA开展与bepirovirsen序贯疗法

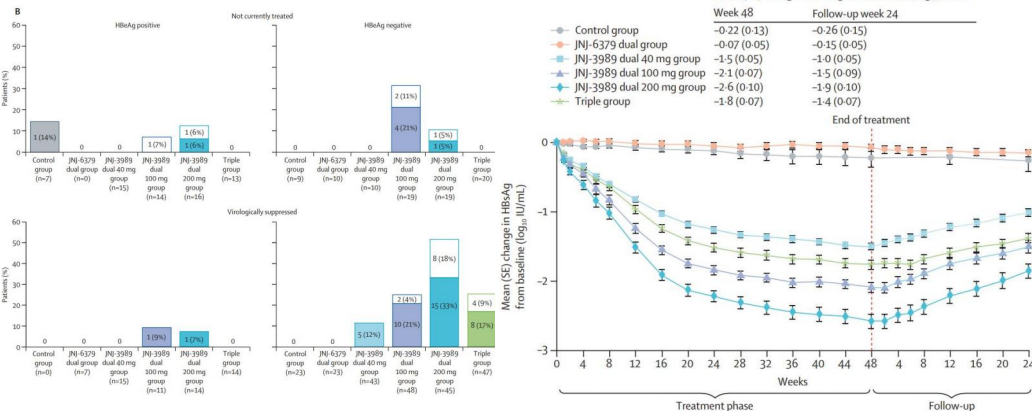
- 2023年10月31日, GSK和Arrowhead共同宣布, 已与强生公司旗下杨森制药 ("Janssen") 就JNJ-3989的开发及转让签订全球独家协议, GSK将承担杨森和 Arrowhead之间现有许可协议的权利和义务, 负责向 Janssen 和 Arrowhead 支付总计约10亿美元的预付款和潜在的里程碑付款。JNJ-3989 (以前称为 ARO-HBV) 最初由 Janssen 于 2018 年从Arrowhead 获得许可。
- Daplusiran/Tomligisiran (JNJ-3989)** 是一款口服衣壳组装调节剂 (CAM) siRNA, 该药采用GalNAc修饰, 通过诱导缺乏基因组物质的病毒衣壳 (HBV空壳化) 的形成来抑制病毒复制。该药由两个触发器组成: **S触发器 JNJ-73763976**, 靶向所有 S 开放阅读框 (ORF) mRNA包括源自整合 DNA 和 cccDNA 衍生转录物的转录物, 以及**X触发器 JNJ-73763924**, 靶向存在于所有 cccDNA 衍生转录物中的 X ORF mRNA。
- 临床结果:** 主要终点是根据第44周的实验室检测结果, 在第48周达到核苷酸类似物停药标准的患者比例。JNJ-3989组呈剂量依赖性应答, 200 mg组应答率最高 (19% vs 对照组2%), **但HBsAg清除率 (<0.05 IU/mL) 极低 (仅4例短暂清除)**。
- 临床意义:** 该研究认为2a临床中使用的抗病毒治疗组合不足以实现慢乙肝功能性治愈。然而, **大多数接受JNJ-3989治疗的患者HBsAg大幅下降**, 这被认为是建立了一个**支持更好免疫控制的肝脏环境**, 并可能对免疫调节疗法产生更好的反应。旨在功能性治愈慢性乙型肝炎的联合研究包括免疫调节剂在内的不同作用机制的联合研究正在进行中。后续有IIb期项目开展。

图表: Daplusiran/Tomligisiran IIa期临床REEF-1研究结果



图表: Daplusiran/Tomligisiran IIb期临床研究计划

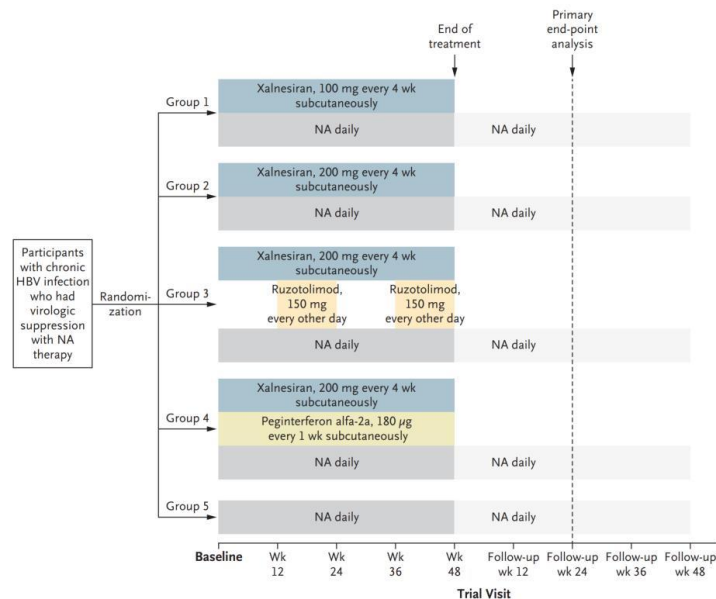
B-United bepirovirsen sequential therapy with daplusiran/tomligisiran in nucleos(t)ide treated patients (chronic hepatitis B)	IIb	A multi-centre, randomized, partially placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety and efficacy of sequential therapy with daplusiran/tomligisiran followed by bepirovirsen in participants with chronic hepatitis B virus on background nucleos(t)ide analogue therapy	Trial start: Q4 2024	Recruiting
NCT06537414				



Xalnesiran: 罗氏siRNA, 现已将该项目移除

- 罗氏Xalnesiran (2019年2亿美金首付款, 合计15亿美元里程碑从Dicerna购买) 通过与肝脏中高表达的去唾液酸糖蛋白受体结合而具有肝脏靶向性, 形成RNA诱导沉默复合物 (RISC) 后, 其反义链靶向作用于HBV RNA, 通过触发RNA干扰介导的HBsAg编码序列裂解, 引起RNA降解。(注: RuzotolimodTLR-7激动剂, 口服小分子免疫调节剂治疗CHB)
- 主要临床终点: 治疗结束24周后, HBsAg阴转比例最高的是Xalnesiran加免疫调节剂的组别: 第3组为12%, 第4组为23%, 第1组为7%, 第2组为3%, 第5组为0。血清转换率方面: 第4组治疗结束时为23%, 治疗后24周为20%, 结束后48周为17%。说明Xalnesiran+干扰素疗效最好。
- 研究显示, 无论是否使用免疫调节剂, Xalnesiran都能在治疗过程中显著降低HBsAg水平, 在治疗结束后48周, 多达60%的参与者的HBsAg水平保持在每毫升100IU以下。

图表: Xalnesiran II期临床PIRANGA研究设计



图表: Xalnesiran II期临床PIRANGA研究结果

Table 2. HBsAg and HBV DNA Treatment Response in the Modified Intention-to-Treat Population and According to Stratum with HBsAg Level below 1000 IU per Milliliter at Screening.*

End Point	Modified Intention-to-Treat Population					Participants with Screening HBsAg Level <1000 IU/ml				
	Group 1: Xalnesiran, 100 mg (N=30)	Group 2: Xalnesiran, 200 mg (N=30)	Group 3: Xalnesiran, 200 mg + Ruzotolimod (N=34)	Group 4: Xalnesiran, 200 mg + Peginterferon Alfa-2a (N=30)	Group 5: NA Alone (N=35)	Group 1: Xalnesiran, 100 mg (N=14)	Group 2: Xalnesiran, 200 mg (N=15)	Group 3: Xalnesiran, 200 mg + Ruzotolimod (N=17)	Group 4: Xalnesiran, 200 mg + Peginterferon Alfa-2a (N=15)	Group 5: NA Alone (N=19)
number of participants (percent)										
HBsAg loss										
At the end of treatment	2 (7)	1 (3)†	6 (18)	9 (30)	0	2 (14)	1 (7)†	6 (35)	9 (60)	0
Primary end point: at 24 wk after the end of treatment	2 (7)	1 (3)†	4 (12)	7 (23)	0	2 (14)	1 (7)†	4 (24)	7 (47)	0
At 48 wk after the end of treatment	3 (10)‡	0	4 (12)	5 (17)	1 (3)	3 (21)‡	0	4 (24)	5 (33)	1 (5)
HBsAg seroconversion										
At the end of treatment	1 (3)	0	0	7 (23)	0	1 (7)	0	0	7 (47)	0
At 24 wk after the end of treatment	1 (3)	0	1 (3)	6 (20)	0	1 (7)	0	1 (6)	6 (40)	0
At 48 wk after the end of treatment	1 (3)	0	2 (6)	5 (17)	1 (3)	1 (7)	0	2 (12)	5 (33)	1 (5)
HBsAg loss and HBV DNA <10 IU/ml										
At the end of treatment	2 (7)	1 (3)†	6 (18)	9 (30)	0	2 (14)	1 (7)†	6 (35)	9 (60)	0
At 24 wk after the end of treatment	1 (3)	1 (3)†	3 (9)	7 (23)	0	1 (7)	1 (7)†	3 (18)	7 (47)	0
At 48 wk after the end of treatment	3 (10)‡	0	2 (6)	5 (17)	1 (3)	3 (21)‡	0	2 (12)	5 (33)	1 (5)

* HBsAg loss was defined as an HBsAg level below 0.05 IU per milliliter. The primary end point was HBsAg loss at 24 weeks after the end of treatment. The modified intention-to-treat population included all the participants who had undergone randomization and received at least one dose of each drug from their assigned regimen. All the participants continued their established NA regimen (entecavir, tenofovir alafenamide, or tenofovir disoproxil fumarate) until the criteria for stopping NA therapy were met at the end of treatment (week 48) or during the follow-up period. The analysis involving participants with an HBsAg level below 1000 IU per milliliter at screening was an exploratory analysis (see the statistical analysis plan, available with the protocol).

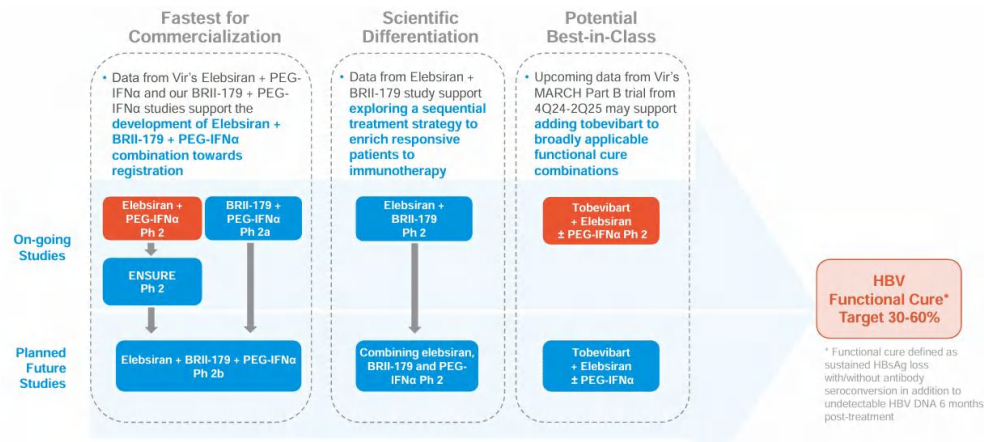
† In group 2, HBsAg loss was observed at baseline before the start of treatment with 200 mg of xalnesiran in one participant.

‡ In group 1, one participant had HBsAg loss after discontinuing NA therapy.

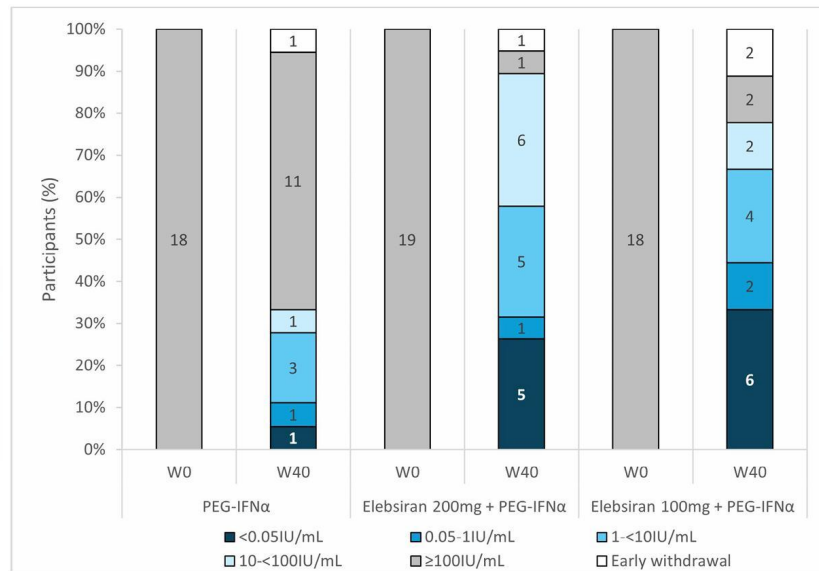
Elebsiran: 联合INF α II期数据初获成功

- 腾盛博药Elebsiran (BR1835、VIR-2218) 是一种经皮下注射给药的靶向HBV的siRNA药物, 旨在降解HBV RNA转录本及限制乙型肝炎表面抗原的产生, 其具有针对HBV及HDV的直接抗病毒活性。其是首个进入临床的采用增强稳定化学增强技术的siRNA, 以增强稳定性并最大程度地减少脱靶活性, 从而有可能提高治疗指数。腾盛博药于2020年从Vir获得了在大中华地区开发和商业化elebsiran的独家权益。
- 二期临床数据: ENSURE2期研究旨在评估elebsiran+PEG-IFN α 对HBsAg基线为100-3000 IU/mL的慢性HBV感染者的作用。ENSURE 48周治疗结束 (EOT) 数据显示, 在治疗结束时, 接受200mg或100mg elebsiran+PEG-IFN α 治疗的参与者中分别有**26.3% (5/19) 或33.3% (6/18)** 实现HBsAg血清清除, 而接受PEG-IFN α 单药治疗的参与者中只有**5.6% (1/18)** 实现HBsAg血清清除。公司于2024年11月AASLD会上以late-breaking口头报告了ENSURE该最新数据。
- Elebsiran联合tobevibart (公司乙肝中和抗体药物) 组合疗法于2024年12月获得FDA授予的突破性疗法认定, 用于治疗慢性丁甘。

图表: 腾盛博药HBV功能治愈: 联合治疗策略



图表: Elebsiran AASLD 40周临床数据

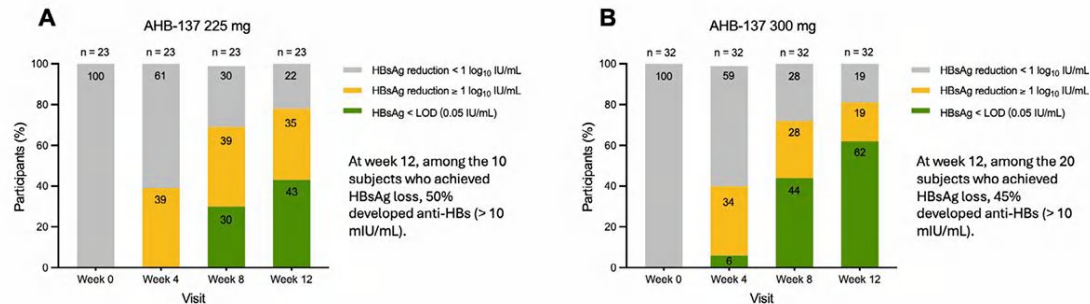


AHB-137和HT-101同样闪耀2024AASLD

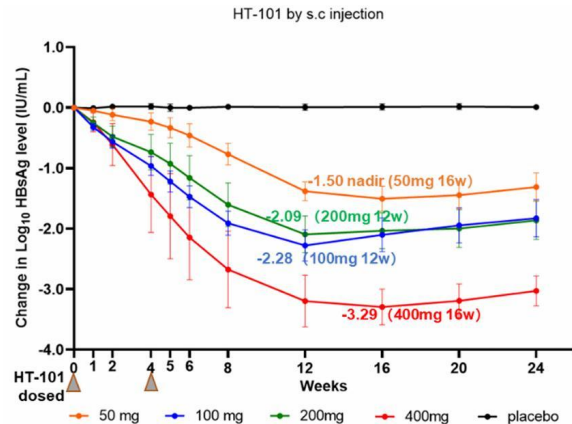
- 浩博医药AHB137: HBsAg基线水平100-3000IU/ml, ASO AHB137治疗12周后, 225mg和300mg剂量组HBsAg转阴率分别为43%和62% (该数据远远优于GSK Bepirovirsen)。
- 星曜坤泽HT101: HBsAg基线水平为200-5000IU/ml, GalNAc-siRNA HT-101初步临床也表现出优异的HBsAg降低数据, 高剂量组治疗16周HBsAg下降3.29个log

图表: AHB-137 临床IIa期12周的数据结果

Figure: Cumulative proportion of subjects within each HBsAg categories over time in the 225mg (A) and 300 mg (B) AHB-137 arms.



图表: HT101 临床IIa期12周的数据结果



Disclosures: Dong Shanzhong Wang Zhang: No Relevant Financial Relationships



Program	Indication	Product Type	CMC	IND	Phase I	Phase II	Phase III	NDA	Rights
HT-101	HBV/HDV	siRNA				Phase 1b China			Global
						Phase 1b FDA Cleared			
HT-102	HBV/HDV	Neutralizing Antibody				Phase 1b China			Global
Como-regime HT101+HT102	HBV/HDV	siRNA+ Neutralizing antibody				Phase 2 China			Global
HT-201	NASH	Fusion Protein							Global

- 正大天晴TQA3038 (siRNA) 于2024年4完成 I 期临床试验。2024年AASLD会议上 I 期部分数据结果显示：单次给药剂量高达800mg的TQA3038在健康志愿者中安全且耐受性良好。研究明确了血浆药代动力学变量。这些数据支持该药在CHB患者中继续开发。
- 恒瑞医药HRS-5635 (siRNA) 已于2024年上半年进入II期临床。
- **目前两款产品均处于临床2期阶段。**

图表：TQA3038临床进展

评价 TQA3038 注射液在慢性乙型肝炎患者中安全性、耐受性、药代动力学特征和抗病毒疗效的 Ib/IIa 期临床试验

Phase Ib/IIa 进行中(招募中)

登记号	CTR20241960	试验实施范围	国内试验
试验用药	[主] TQA3038	申办方	正大天晴药业集团股份有限公司
靶点	HBV		
适应症描述	慢性乙型肝炎		
实际入组人数	国内: 12 ;	目标入组人数	国内: 162 ;
2024-06-04	2024-06-04	2024-07-25	2024-08-03
首次公示	进行中(尚未招募) 试验状态变更	第一例受试者入组(国内)	进行中(招募中) 试验状态变更

图表：HRS-5635临床进展

评价 HRS-5635 注射液单药或与其他药物联合在慢性乙型肝炎经治患者中的有效性和安全性的多中心、随机、开放、平行设计II期临床研究

Phase II 进行中(招募中)

登记号	CTR20241805	试验实施范围	国内试验
试验用药	[主] HRS-5635	申办方	福建盛迪医药有限公司
靶点	HBV; ASGPR		
适应症描述	慢性乙型肝炎		
实际入组人数	国内: 4 ;	目标入组人数	国内: 165 ;
2024-05-22	2024-05-22	2024-06-14	2024-06-24
首次公示	进行中(尚未招募) 试验状态变更	第一例受试者入组(国内)	进行中(招募中) 试验状态变更

目 录

- 小核酸应用广泛，技术成熟商业化逐步兑现中
- 从罕见病到慢病：多款药物迎来数据、商业化关键时点
- 美股小核酸龙头
- 投资建议
- 风险提示

2025年小核酸领域重要催化剂

- 产品获批预期：(1) Alnylam的Fitusiran：用于预防血友病A和B患者；(2) Alnylam的Vutrisiran：获批ATTR-CM；(3) Ionis的Donidalorsen：遗传性血管性水肿 (HAE)。
- 产品重要数据：(1) Regulus的RGLS8429：**miRNA**，用于治疗常染色体显性多囊肾病 (ADPKD) 的phase 1数据；(2) **ProQR：启动RNA编辑管线**；(3) **wave life science：WVE-007 (减肥增肌) 有望实现每年1次/2次给药**；(4) **诺华/Ionis的Pelacarsen：3期数据验证ASCVD**；(5) Ionis的Zilganersen：亚历山大病的III期数据；(6) Ionis的Olezarsen：**重度高甘油三酯血症 (sHTG) 的III期**。

图表：2025年小核酸里程碑汇总

	Company	RNA medicine type	Program	Indication	Catalyst	Exp. Data Update
5	Sanofi/Alnylam	siRNA	Fitusiran	Hemophilia A & B	PDUFA	28-Mar-25
4	Alnylam	siRNA	Amcuttra(vutrisiran)	ATTR-CM	PDUFA	23-Mar-25
2	Regulus Therapeutics	anti-microRNA	RGLS8429	ADPKD	Ph1b Cohort 4 data	Early 2025
1	ProQR Therapeutics	RNA editing	AX-0810; AX-1412	Cholestatic Disorders; Cardiovascular	Phase 1 initiation	Late 2024/Early 2025
3	Wave Life Sciences	siRNA	WVE-007	obesity	Phase 1 initiation	1Q25
6	Novartis/Ionis	ASO	Pelacarsen	Cardiovascular	Phase 3 data	2025
7	Ionis Pharmaceuticals	ASO	Zilganersen	Alexander Disease	Phase 3 data	2025
8	Ionis Pharmaceuticals	ASO	Olezarsen	SHTG	Phase 3 data	2025
9	Ionis Pharmaceuticals	ASO	Donidalorsen	HEA	PDUFA	21-Aug-25

Alnylam: 管线丰富, 适应症持续拓展

➤ Alnylam研发管线目前以TTR和罕见病为主, 同时进一步拓展到心脑血管、代谢和神经等疾病领域。

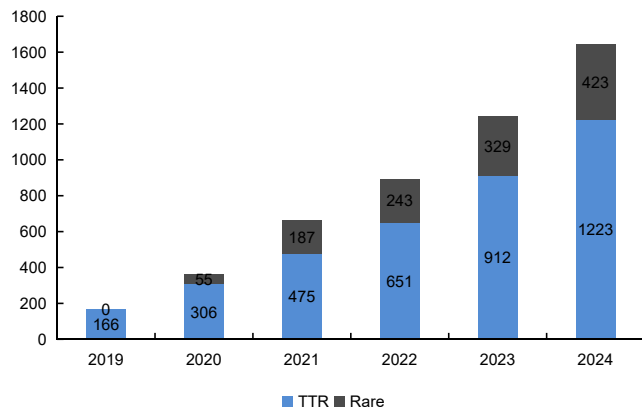
图表: Alnylam核心管线总结 (截至2025年JP Morgan大会)

		IND-ENABLING	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	APPROVED
TTR	ONPATTRO® (patisiran)	hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy				
	AMVUTTRA® (vutrisiran)	hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy				
	Vutrisiran*	ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy				
	Nucresiran (ALN-TTRsc04)	ATTR Amyloidosis				
RARE	GIVLAARI® (givosiran)	Acute Hepatic Porphyria				
	OXLUMO® (lumasiran)	Primary Hyperoxaluria Type 1				
	Fitusiran ¹	Hemophilia				
	Cemdisiran ¹	Myasthenia Gravis				
	Cemdisiran ¹	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria				
	ALN-6400	Bleeding Disorders				
CARDIOVASCULAR	LEQVIO® (inclisiran) ¹	Hypercholesterolemia				
	Zilebesiran ²	Hypertension				
	Zilebesiran + REVERSIR ²	Hypertension				
METABOLIC	Raprosiran (ALN-HSD) ¹	Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH)				
	ALN-4324	Type 2 Diabetes Mellitus				
	ALN-PNP ³	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)				
NEUROLOGIC	Mivelsiran	Cerebral Amyloid Angiopathy				
	Mivelsiran	Alzheimer's Disease				
	ALN-HTT02 ⁴	Huntington's Disease				
	ALN-SOD ³	SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis				
OTHER	Cemdisiran ¹	Geographic Atrophy				
	Elebsiran ⁵	Hepatitis B Virus Infection				
	Elebsiran ⁵	Hepatitis D Virus Infection				
	ALN-BCAT	Hepatocellular Carcinoma				
	ALN-ANG3 ¹	Healthy Volunteers				

Alnylam: 销售增长强劲，管线布局充足

➤ 2024年Alnylam主要产品实现销售收入16.46亿美元，同比+32.6%；2025年目标实现收入20.5-22.5亿美元，同比+24.5%-36.7%。

图表：2019-2024年Alnylam销售情况（亿美元）

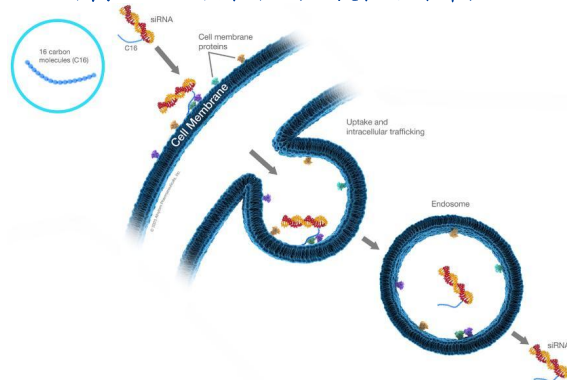


图表：2025年Alnylam目标及催化剂总结

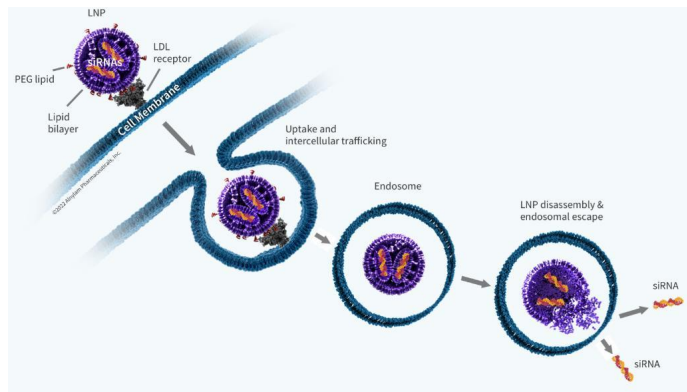
 galium trisaccharide	 vutrisiran	 givosiran	 lumasinan	Combined Net Product Revenue Guidance \$2,050M – \$2,250M	2025
VUTRISIRAN	ATTR Amyloidosis	U.S. FDA Approval		PDUFA date March 23, 2025	
		Additional Global Approvals (Japan, EU)		Q2, Q3	
NUCRESIRAN* (ALN-TTRsc04)	ATTR Amyloidosis	Initiate Phase 3 Study in ATTR-CM		H1	
ZILEBESIRAN*	Hypertension	KARDIA-3 Phase 2 Results		H2	
		Initiate Phase 3 CVOT		H2	
MIVELSIRAN*	Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease	Interim Phase 1 Part B Data in EOAD		H2	
		Initiate Phase 2 Study in AD		H2	
ALN-6400*	Bleeding Disorders	Initiate Phase 2 Study		H2	
ADDITIONAL PROGRAMS		File ≥4 New INDs		2025	
KEY PARTNER-LED PROGRAM MILESTONES					
FITUSIRAN* (Sanofi)	Hemophilia	U.S. FDA Approval		PDUFA date March 28, 2025	
ELEBSIRAN* (Vir)	Chronic HBV/HDV	Initiate Phase 3 study in HDV		H1	
		Phase 2 HBV Functional Cure Results		Q2	
CEMDISIRAN* (Regeneron)	Complement-Mediated Diseases	Phase 3 MG Results		H2	

- Alnylam目前拥有LNP、GalNAc和C16三种RNAi递送系统。
- (1) **LNP递送系统**: IV注射, 公司首个品种patisiran递送方式;
- (2) **GalNAc递送系统**: 与肝脏ASGPR受体结合, 结合强度与GalNAc价数相关, 公司GalNAc是三价分子, 促进了结合效率, 该种递送系统药物通常是皮下注射方式, givosiran、lumasiran、vutrisiran和inclisiran均采用GalNAc注射;
- (3) **C16递送系统**: 一种短脂链, 亲脂性能够与细胞膜和膜蛋白相互作用, 能够靶向多种细胞, 如CNS、肺部和眼部。公司用于治疗AD和脑淀粉样血管病的ALN-APP即采用C16递送系统靶向淀粉样前体蛋白, 注射方式为鞘内注射。

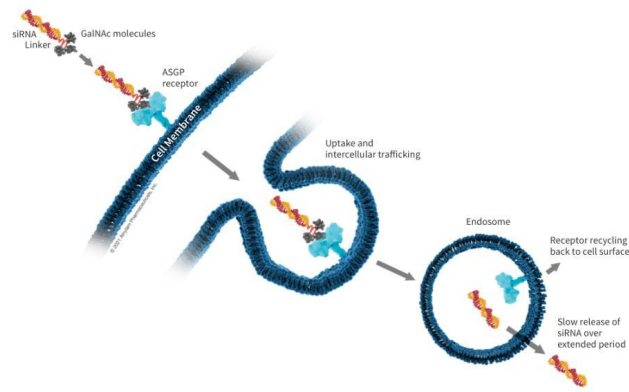
图表: C16偶联物 (已授权给诺华)



图表: LNP递送系统



图表: GalNAc偶联物



Ionis: 核心产品Pelacarsen、Bepirovirsen数据或将披露

- Ionis管线布局逐步从罕见病向慢性病拓展：两款罕见病药物eplontersen和olezarsen（2024年12月获批FCS）均已成功上市，而用于Lp（a）CVD治疗的**Pelacarsen**以及用于HBV治疗的**Bepirovirsen**预计关键3期数据将于2026年披露。此外HAE（遗传性血管性水肿）药物Zilganersen预计将于2025年获批。

图表：Ionis2025、2026年主要催化剂

图表：Ionis2025年主要临床催化

2025 and 2026 Key Value-Driving Events¹

Phase 3 Clinical Events		Regulatory Actions			Product Launches	
2025		2025			2025	
Olezarsen Data (sHTG)	Zilganersen Data (Alexander disease)	Donidalorsen U.S. approval (HAE)	TRYNGOLZA EU approval (FCS)	WAINZUA EU approval (ATTRv-PN)	Donidalorsen U.S. (HAE)	
ION582 Study start (Angelman syndrome)		Olezarsen U.S. Submission (sHTG)	Higher Dose Nusinersen ✓ U.S. & EU submissions U.S. approval (SMA)		✓ TRYNGOLZA U.S. (FCS)	
2026		2026			2026	
Pelacarsen HORIZON data (Lp(a)-CVD)	Bepirovirsen B-Well data (HBV)	Donidalorsen EU approval (HAE)	Olezarsen U.S. Approval (sHTG)	Pelacarsen U.S. Submission (Lp(a)-CVD)	WAINZUA EU (ATTRv-PN)	
Eplontersen CARDIO-TTTransform data (ATTR-CM)	Sefaxersen IMAGINATION data (IgAN)				Olezarsen U.S. (sHTG)	
ION582 Enrollment completion (Angelman syndrome)	Ulefnersen Phase 3 data (FUS-ALS)	Bepirovirsen Submission(s) & approval(s) (HBV)	Zilganersen U.S. submission & approval (Alexander disease)		Zilganersen U.S. (Alexander disease)	

		Indication	Prevalence ²	Anticipated Next Event ³
WAINZUA (eplontersen)	IONIS AstraZeneca	ATTRv-PN		OUS approvals (2025)
		ATTR-CM		Ph3 data (2026) ⁴
TRYNGOLZA (olezarsen)	IONIS ⁵	FCS		EU approval (2025)
		sHTG		Ph3 data (2025) ⁶
Donidalorsen	IONIS ^{5,7}	HAE		U.S. approval (2025)
Zilganersen	IONIS	Alexander disease		Ph3 data (2025)
Pelacarsen	NOVARTIS	Lp(a) CVD		Ph3 data (2026)
Bepirovirsen	GSK	HBV		Ph3 data (2026)
Sefaxersen	Roche	IgA nephropathy		Ph3 data (2026)
Ulefnersen	Otsuka	FUS-ALS		Ph3 data (2026)
Tofersen	Biogen	Presymptomatic SOD1-ALS		Ph3 data (2028)

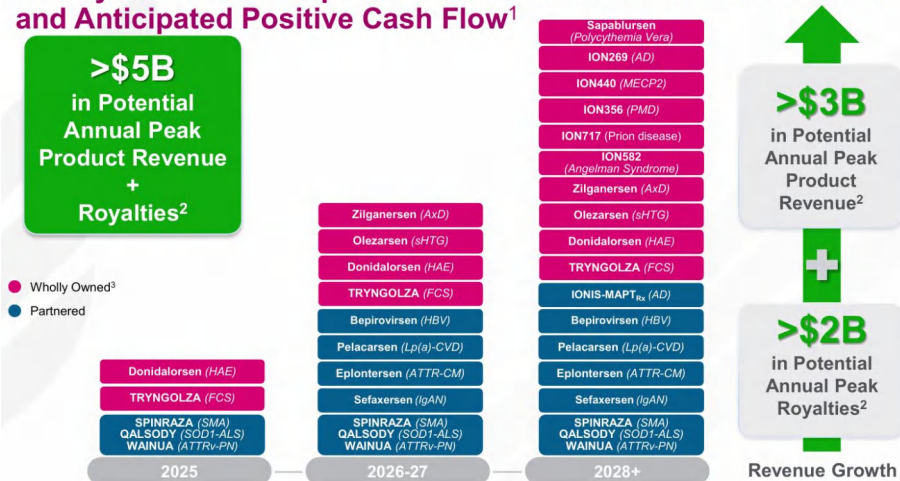
¹ Assuming approval. ² Market data on file. ³ Timing expectations are based on current assumptions and are subject to change.
⁴ Data expected in H2-2026. ⁵ Granted Theratechnologies exclusive rights to commercialize olezarsen and donidalorsen in Canada.
⁶ Olezarsen sHTG data expected in H2-2025. ⁷ Granted Otsuka exclusive rights to commercialize donidalorsen in Europe and Asia
⁸ specific regions.

<200K 200K – 500K >500K
 ● Cardiovascular ● Neurology ● Specialty ● Other

IONIS

图表：Ionis 2025-2028年销售主要增长潜力

Steady Cadence of Expected Launches to Power Revenue Growth and Anticipated Positive Cash Flow¹



图表：Ionis 商业化伙伴预期合作产品销售峰值

Late-Stage Partnered Programs: Potential Significant Upside, Streamlined Pipeline, Resources Focused on Wholly Owned Medicines

	Total Milestones and Other Payments	Total Remaining Payments	Royalties	Partner Estimated Annual Peak Sales ¹
WAINUA ATTRv-PN ATTR-CM	\$3.6B	\$3.3B	US: Mid-20% OUS: Tiered up to high teens	\$5B+
Pelacarsen ² Lp(a)-CVD	>\$1.5B ³	\$1.3B	Tiered, mid-teens to low 20%	Multi-Billion
Bepirovirsen HBV	~\$260M ⁴	~\$200M	Tiered, up to low teens	>\$2.5B
Sefaxersen IgAN	\$430M	>\$390M	Tiered, high-teens to 20%	Multi-Billion
Sapablursen ⁵ PV	\$940M	\$660M	Mid-teens	>\$1B ⁶

Ionis后续管线：聚焦CNS、心血管领域

- Ionis整体管线布局聚焦在CNS、心血管和罕见病领域，其中神经学领域有多款产品具备较强竞争力。

图表：Ionis自有管线

Ionis Owned Pipeline

Neurology	Indication	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Zilganersen (GFAP)	Alexander Disease	Ionis Owned			
ION582 (UBE3A-ATS)	Angelman Syndrome	Ionis Owned			
ION269 (APP)	Alzheimer's Disease	Ionis Owned			
ION717 (PRNP)	Prion Disease	Ionis Owned			
ION356 (PLP1)	Pelizaeus-Merzbacher Disease	Ionis Owned			
ION859 (LRRK2)	Parkinson's Disease	Ionis Owned			
ION464 (SNCA)	Multiple System Atrophy & Parkinson's Disease	Ionis Owned			
ION440 (MECP2)	MECP2 Duplication Syndrome	Ionis Owned			
Cardiology	Indication	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Olezarsen (ApoC-III)	Severe Hypertriglyceridemia	Ionis Owned			
Specialty/Rare	Indication	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Donilalorsen (PKK)	Hereditary Angioedema	Ionis Owned			
Sapablursen (TMPRSS6)	Polycythemia Vera	Ionis Owned			

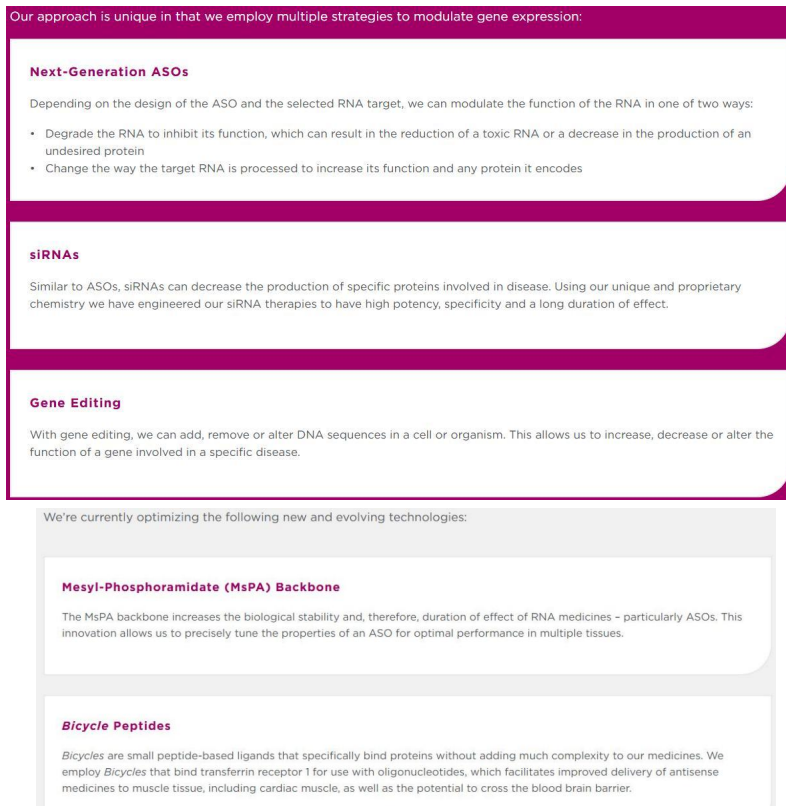
图表：Ionis合作授权的管线

Ionis' Partnered Pipeline

Neurology	Indication	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Ulefnersen (FUS)	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Otsuka			
Tofersen (SOD1)	Amyotrophic Lateral Sclerosis (Presymptomatic SOD1)	Biogen			
IONIS-MAPT _{Rx} (TAU)	Alzheimer's Disease	Biogen			
Tominersen (HTT)	Huntington's Disease	Roche			
ION306 (SMN2)	Spinal Muscular Atrophy	Biogen			
Cardiology	Indication	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Eplontersen (TTR)	Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy	AstraZeneca			
Pelacarsen (Apo(a))	Cardiovascular Disease	Novartis			
Tonlamarsen (Angiotensinogen)	Treatment-Resistant Hypertension	Kardigan			
Other Medicines	Indication	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Bepirovirsen (Hepatitis B Virus)	Hepatitis B Virus Infection	GSK			
Sefaxersen Complement Factor B	IgA Nephropathy	Roche			
Sapablursen (TMPRSS6)	Polycythemia Vera	Ono			
ION839 (PNPLA3)	Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis	AstraZeneca			
ION532 (APOL1)	Chronic Kidney Disease	AstraZeneca			

- 化学修饰和递送系统目标：**增强稳定性、增强特异性、减少毒副作用、更简单和更小的结构降低成本同时能够突破血脑屏障。**

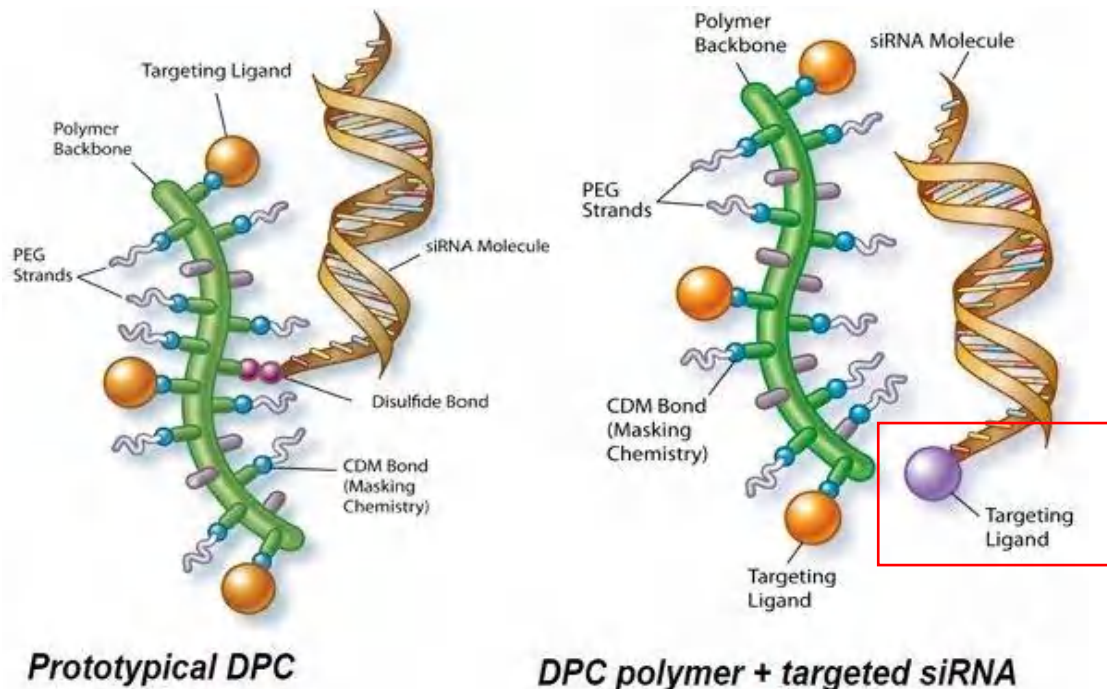
图表：Ionis现有技术路线和修饰方法



Arrowhead: DPC平台存在一定毒性

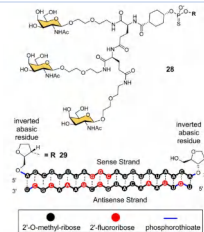
- Arrowhead的Dynamic PolyConjugates (DPC™)，是一款将siRNA递送至肝细胞的递送系统。DPC™递送平台的核心特征是含有**丁基氨基烷基醚的聚合物PBAVE**。PBAVE具有**感应内涵体/溶酶体pH而促进逃逸的能力**，GalNAc修饰的PBAVE**可通过二硫键与siRNA偶联**形成DPC™-siRNA复合物，也即第一代DPC™递送系统（Prototypical DPC）。
- Arrowhead开发了第二代DPC™递送平台（DPC polymer+targeted siRNA），第二代技术中**siRNA不用二硫键与PBAVE键合**，而是直接**将胆固醇修饰的siRNA（Chol-siRNA）与PBAVE聚合物通过共注射的方式**进行给药。基于此，Arrowhead开发了治疗慢性HBV的药物ARC-520，该产品在临床II期时被FDA叫停，推测是DPC™平台毒性所致。

图表：Arrowhead第一代和第二代DPC平台



Arrowhead: TRiM平台提高递送效率, 重点关注CNS和代谢领域

- Arrowhead医药公司在TRiM递送平台开发出了一款GalNAc化合物。这款三触角化合物是**基于γ-谷氨酰二肽**为核心的产品, 类似于之前提到的YEE-GalNAc。它用于一款alpha-1 抗胰蛋白酶(AAT)的肝部疾病的药物, 目前也已经到了临床后期。



- Arrowhead TRiM平台: 公司在成功开发代表性递送平台TRiM™之前, 曾开发两代DPC™递送平台 (DPC polymer+targeted siRNA), **虽因实验结果不理想而搁浅**, 但为后续的技术平台开发积累了宝贵的经验。基于过去十多年在靶向药物递送载体上的研发经验, Arrowhead构建了全新的递送平台TRiM™ (Targeted RNAi Molecule), **该平台去除了有问题的活性体内逃逸剂(PBAVE、MLP), 有利于靶向配体与目标受体的直接结合。**
- 该平台对不同的候选药物可针对性的优化以下组件: **高亲和力靶向配体、连接器、稳定的候选RNA药物、增强药代动力学的结构。**

图表: Arrowhead核心平台TRiM™

TRiM™ – Targeting the gene, to Silence the disease

- Activity** characterized by depth & duration of effect
 - Ability to unlock previously undruggable targets
- Specificity** to maximize activity and innate stability with the potential for reduced off-target effects
- Versatility** in formulation & ligand design offers multiple routes of administration, and access to multiple tissues
 - Facilitates rapid drug development and speed to patients
- Simplicity** in design translates to relatively lower costs, and production at scale

Cardiometabolic

PLOZASIRAN

(ARO-APOC3)

Liver

Severe Hypertriglyceridemia

Phase 3

ZODASIRAN

(ARO-ANG3)

Liver

Dyslipidemia

Phase 2

OLPASIRAN

Licensed to Argen

Liver

Cardiovascular Disease

Phase 3

ARO-ALK7

Adipose

Obesity

Phase 1

ARO-INHBE

Liver

Obesity

Phase 1

GSK4532990

(ARO-HSD)

Licensed to GSK

Liver

NASH

Phase 2

ARO-PNPLA3

Liver

NASH

Phase 1

ARO-C3

Liver

Complement Mediated Disease

Phase 1

ARO-CER

Liver

NASH

Phase 1

ARO-ALKB

Adipose

Obesity

Phase 1

ARO-ALKB

Adipose

Obesity

Phase 1

ARO-ALKB

Adipose

Obesity

Phase 1

ARO-ALKB

Adipose

Obesity

Phase 1

图表: Arrowhead公司管线

Central Nervous System

ARO-ATXN2

CNS

Spinocerebellar Ataxia 2

Phase 1

Pulmonary

ARO-RAGE

Lung

Inflammatory Pulmonary Diseases

Phase 1

ARO-MMP7

Lung

Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Phase 1

Liver

FAZIRSIRAN

(ARO-AAT)

Partnered with Takeda

Alpha-1 Liver Disease

Phase 3

ARO-HBV

Liver

Licensed to GSK

Hepatitis B

Phase 2

Muscular

ARO-DUX4

Muscle

FSHD

Phase 1

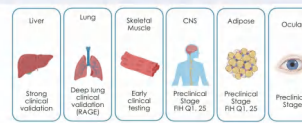
ARO-DM1

Muscle

Myotonic Dystrophy Type 1

Phase 1

TRiM™ Platforms Drive Robust Pipeline for Multiple Tissue Types



- 重点品种：（1）**Plozasiran**预计即将上市（PDUFA: 2025.11.18）；（2）APOC3-PCSK9（降血脂）双靶点项目：欧盟CTA；（3）ARO-INHBE（肥胖）：读出数据；（3）ARO-ALK7：2025开展临床并读出数据；（4）**ARO-C3和ARO-CFB（补体介导的疾病）** 2025年中数据读出；（5）**AD和帕金森疾病药品**申报临床。

图表：2025年Arrowhead催化剂总结

Now, in the cardiometabolic area we are focusing resources on the following:

- Plozasiran, which is rapidly progressing toward commercial stage;
- Zodasiran, which is Phase 3 ready;
- The APOC3-PCSK9 dimer program, that we expect to file a CTA on in 2025;
- ARO-INHBE, which should begin enrolling a P1/2 study in the next couple months;
- ARO-ALK7, for which we expect to file a CTA shortly and begin enrollment by mid-2025;
- Additional undisclosed adipose-targeted programs;
- Undisclosed CNS programs that leverage our systemic sub cutaneous delivery; and
- Possible cardiomyocyte-targeted programs.

The programs that sit within this category are:

- ARO-RAGE for asthma and COPD, which is Phase 2 ready and we are assessing various options and designs before moving forward
- ARO-PNPLA3 for MASH, which is also Phase 2 ready and for which we are also considering options
- ARO-C3 and ARO-CFB in the complement space, which should both have clinical readouts by mid-2025
- ARO-MAPT for Alzheimer's and other tauopathies, as well as ARO-SCNA for Parkinson's, which both use what we believe is our very promising subcutaneous TRiM™ system for CNS delivery and are on schedule for CTAs in 2025

ARO-INHBE dosing should initiate very soon and dosing with ARO-ALK7 should initiate in 2025. We look forward to providing updates on these studies throughout 2025.

Dicerna: 已被诺和诺德收购，成为创新药重要板块

- 2021年11月，诺和诺德以33亿美元收购Dicerna，把Dicerna的RNAi平台添加到其多元化的研究技术平台中。仅约2年时间，FDA于2023年批准诺和诺德的首款RNAi疗法Rivfloza（Nedosiran）。
- **Dicerna的GalXC™和GalXC-Plus™技术平台：**肝脏靶向的 GalXC™递送平台可实现RNAi疗法的皮下给药，该平台利用了GalNAc较高的肝脏选择性实现精准递送，构建了结构特异的siRNA，其包含**单价GalNAc偶联的四环（tetraloop）结构**。区别于Alnylam的三触GalNAc递送系统，GalXC™在过客链中引入了独特的四环结构，可增强偶联物的稳定性，同时，还能准确定位多个GalNAc配体，将siRNA成功递送至肝细胞。Dicerna进入临床阶段的产品**Nedosiran（DCR-PHXC）**、RG6346（DCR-HBVS）和Belcesiran（DCR-A1AT）均利用GalXC™技术开发而成。2015年，Dicerna便对GalXC™递送平台进行了保护，相关专利将持续到2035年，限定特征**包含正义链、反义链及其互补部分的碱基长度、特征四环的序列、四环与GalNAc缀合数目**等。

图表：GalXC™和GalXC-Plus™递送平台

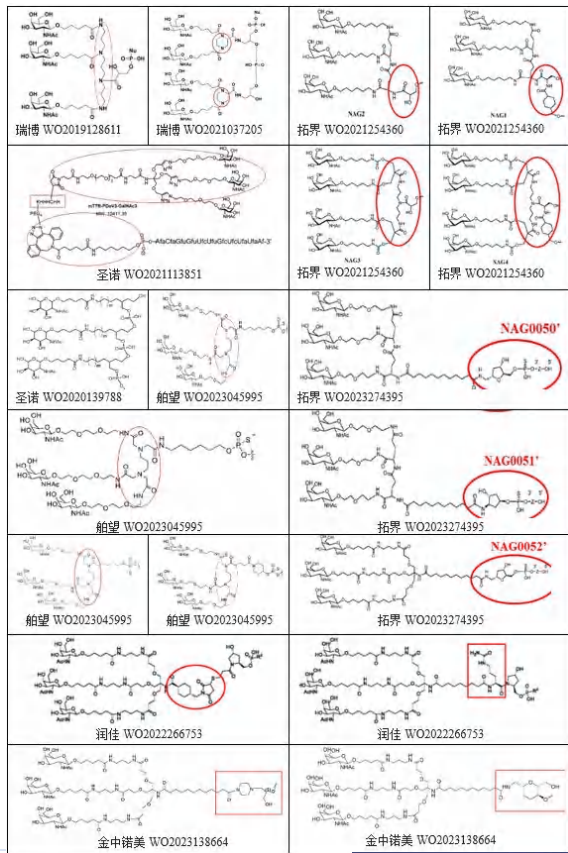


目 录

- 小核酸应用广泛，技术成熟商业化逐步兑现中
- 从罕见病到慢病：多款药物迎来数据、商业化关键时点
- 复盘美股小核酸龙头
- 投资建议
- 风险提示

图表：部分国内GaINAc专利结构情况

图表：2024年国内获批临床的核酸1类药物



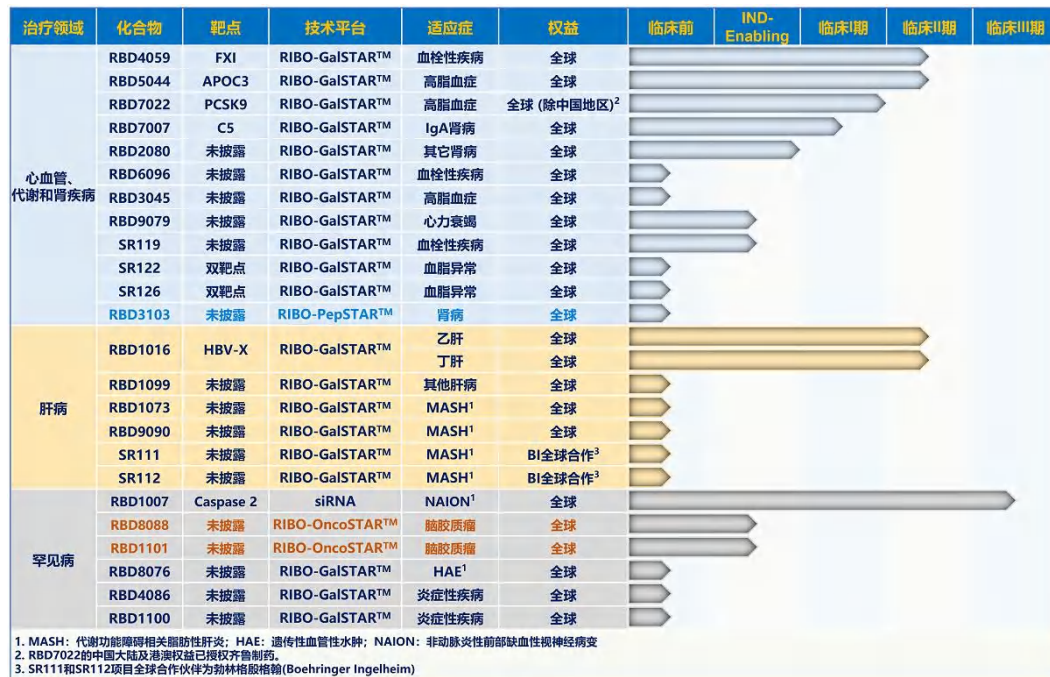
IND获批日期	药品名称	公司	适应症	药物类型
20240102	RN0191注射液	大睿生物	高胆固醇症或混合型血脂异常	siRNA
20240301	A24110He注射液	先衍生物	严重高甘油三酯血症	ASO
20240305	SRSD107注射液	靖因生物	预防或治疗动静脉血栓	siRNA
20240305	IAMA-001鼻用喷雾剂	吉盛澳玛生物	季节性过敏性鼻炎	SNA
20240308	Cemdisiran注射液	再生元	阵发性夜间血红蛋白尿	siRNA
20240318	Kylo-11注射液	甘宝利生物	高脂蛋白（a）血症	siRNA
20240509	BW-20507注射液	舶临医药	慢性乙型肝炎病毒感染	siRNA
20240515	RAG-17注射液	中美瑞康	肌萎缩侧索硬化症	siRNA
20240604	ER2001注射液	艾玛生物	早期显性亨廷顿舞蹈病	siRNA
20240624	SGB-9768注射液	圣因生物	补体介导的肾脏疾病	siRNA
20240708	SGB-3908注射液	圣因生物 信达生物	原发性高血压	siRNA
20240830	RG002C0106注射液	炫景生物	补体参与介导的肾小球疾病	siRNA
20241011	HRS-9563注射液	恒瑞医药	高血压	siRNA
20241031	YKYY015注射液	天龙药业	高胆固醇血症或混合型高脂血症	siRNA
20241112	LDR2402注射液	先衍生物	原发性高血压	siRNA
20241127	BEBT-507注射液	必贝特医药	真性红细胞增多症	siRNA

国内小核酸企业研发布局情况

图表：铂望制药研发管线



图表：瑞博生物研发管线



国内小核酸企业研发布局情况

图表：腾盛博药研发管线

感染性疾病项目										
适应症	项目	临床前阶段	临床试验 申请阶段	临床1期	临床2期	临床3期	注册批准	商业化	权益归属	合作伙伴
乙型肝炎	治疗 ⁽¹⁾	BR11-179							全球	VBI
		Elebsiran ⁽²⁾							大中华区*	VIR
		Tobevibart ⁽³⁾							大中华区*	VIR
	预防	PreHevbn ^{TM(4)}							除日本以外的 亚太地区	VBI
人类免疫缺陷病毒感染		BR11-732							全球	内部研发
		BR11-753							全球	内部研发
多重耐药/广泛耐药 革兰氏阴性菌感染		BR11-693							全球	莫纳什大学
非结核分枝杆菌 肺病		Eptaborole ⁽⁵⁾							大中华区*	AN2 Therapeutics

中枢神经系统疾病项目										
适应症	项目	临床前阶段	临床试验 申请阶段	临床1期	临床2期	临床3期	注册批准	商业化	权益归属	合作伙伴
产后抑郁症	BR11-296								全球	内部研发
焦虑及抑郁类疾病	BR11-297								全球	内部研发

图表：圣诺医药研发管线(重点：STP705和STP122G)

肿瘤学

候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权
STP705	TGF-β1/COX-2	isSCC	PNP-IT						美国	全球
		BCC	PNP-IT						美国	全球
STP707	TGF-β1/COX-2	多发性实体瘤	PNP-IV				美国			全球

医学美容

候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权
STP705	TGF-β1/COX-2	脂肪重塑	PNP-ID				美国			全球

抗病毒物质

候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权
RV-1730	SARS-CoV-2	新冠病毒疫苗	LNP 肌肉注射				美国			全球

GalAhead™

候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权
STP122G	因子XI	抗凝剂/血栓性疾病	GalAhead™ 皮下					美国		全球
STP125G	APOC3	高胆固醇血症	GalAhead™ 皮下				美国			全球
STP144G	补体因子B	补体介导相关疾病	GalAhead™ 皮下				美国			全球

目 录

- 小核酸应用广泛，技术成熟商业化逐步兑现中
- 从罕见病到慢病：多款药物迎来数据、商业化关键时点
- 复盘美股小核酸龙头
- 投资建议
- 风险提示

- **研发进度不及预期：**本报告提到的部分小核酸创新产品尚处于临床阶段，研发进度可能受到实验经费、实验设计以及产品本身临床效果的限制，可能导致研发进度不及预期。
- **产品销售不及预期：**本报告提到的部分小核酸药物产品销售规模已较大，如若后续市场竞争加剧或者产品销售策略出现问题可能导致相关产品销售不及预期。
- **集采政策影响：**集采可能导致抗体药物和小分子药物的价格下降，相较于小核酸药物有明显的价格优势，因而小核酸药物作为新型治疗手段未来相关产品上市后可能面临与小分子药物和抗体药物的直接竞争，可能导致小核酸销售额和销售量不及预期，进而影响相关企业业绩。

分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

一般声明

华福证券有限责任公司（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，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。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，之后可能会随情况的变化而调整。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。

在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。

本报告版权归“华福证券有限责任公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

特别声明

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。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级声明

类别	评级	评级说明
公司评级	买入	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在20%以上
	持有	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于10%与20%之间
	中性	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来6个月内，行业整体回报高于市场基准指数5%以上
	跟随大市	未来6个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与 5%之间
	弱于大市	未来6个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的6~12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；香港市场以恒生指数为基准；美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

诚信专业 发现价值

联系方式

华福证券研究所 上海

公司地址：上海市浦东新区浦明路1436号陆家嘴滨江中心MT幢20层

邮编：200120

邮箱：hfyjs@hfzq.com.cn

