

心血管领域药物重回主赛道 小核酸药物表现抢眼

2024.05

目录

01 心血管领域投资交易事件

交易趋势、管线交易特征、重大交易事件

02 心血管领域药物研发趋势

全球首次获批新药、全球药物研发情况、国内药物研发情况

03 小核酸在心血管领域研发进展及挑战

发展历程/研发趋势、心血管领域研发重点、挑战及代表企业

04 总结与展望

- 报告中「心血管病」纳入主要依据为国家心血管病中心《心血管病健康与疾病报告》中纳入疾病以及高脂血症等
- 数据来源：除外特殊说明，数据主要来源为 Insight 数据库，截止时间：2024.4.30



- 2020 年，心血管病是我国城乡居民的首要死亡原因，分别占农村、城市死因的 48.00% 和 45.86%。由于我国居民中不健康饮食、身体活动不足和吸烟等与 CVD 密切相关的不良生活方式流行，有心血管危险因素的人群巨大，人口老龄化加速，我国 CVD 发病率和死亡率仍在升高，疾病负担下降拐点尚未出现。
- 心血管病给居民和社会带来的经济负担日渐加重，已成为重大的公共卫生问题。

首位

城乡居民疾病死亡构成比中，CVD 占首位

2 / 5

每 5 例死亡中就有 2 例死于 CVD

48.06%

2005 年中国 CVD 死亡人数为 309 万，2020 年增长至 458 万，较 2015 年增长了 48.06%

3.3 亿人

推算 CVD 现患人数 3.3 亿：其中脑卒中 1300 万人，冠心病 1139 万人，心力衰竭 890 万人，肺源性心脏病 500 万人，心房颤动 487 万人，风湿性心脏病 250 万人，先天性心脏病 200 万人，外周动脉疾病 4530 万人，高血压 2.45 亿人

持续上升

中国 CVD 患病率处于持续上升阶段

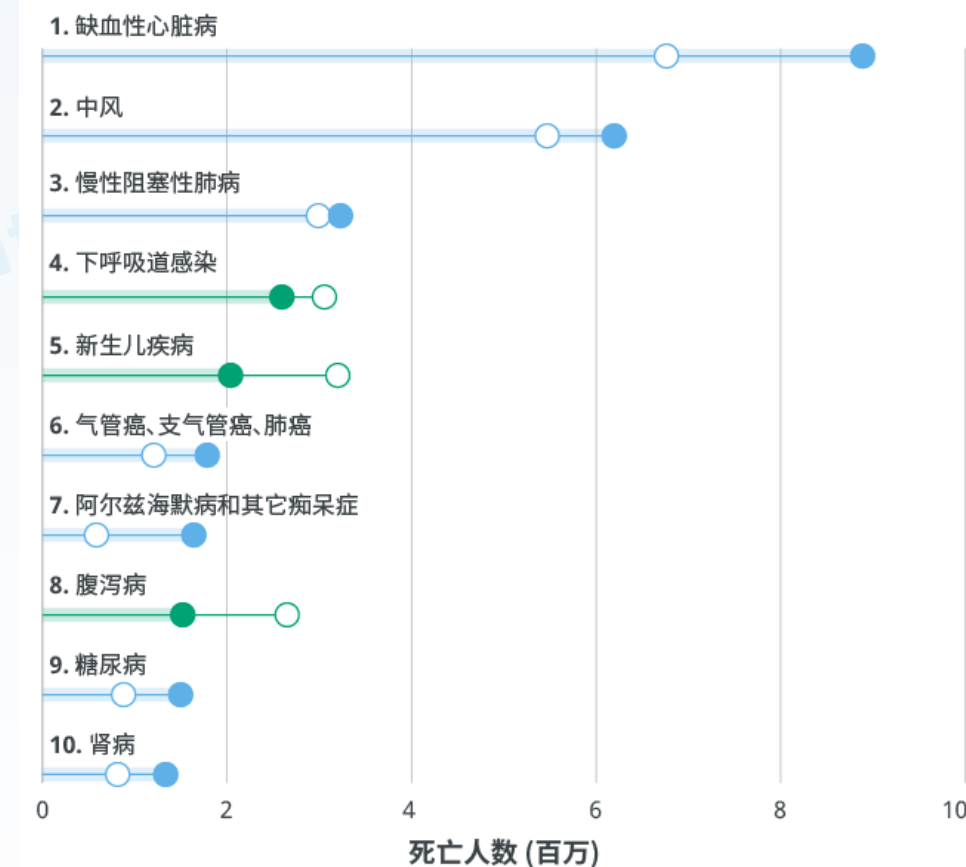
2709 亿元

2020 年中国心脑血管疾病的住院总费用合计为 2709.01 亿元

根据 WHO 世界卫生统计，全球最主要的死亡原因与三大类疾病相关：心血管疾病（缺血性心脏病、中风）、呼吸系统疾病和新生儿疾病。全球“最大杀手”是缺血性心脏病，占世界总死亡人数的 16%。

全球主要死亡原因

○ 2000年 ● 2019年



● 非传染性疾病 ● 传染病 ● 伤害

来源：世卫组织《全球卫生估计》

目录

01

心血管领域投资交易事件

交易趋势、管线交易特征、重大交易事件

02

心血管领域药物研发趋势

全球首次获批新药、全球药物研发情况、国内药物研发情况

03

小核酸在心血管领域研发进展及挑战

发展历程/研发趋势、心血管领域研发重点、挑战及代表企业

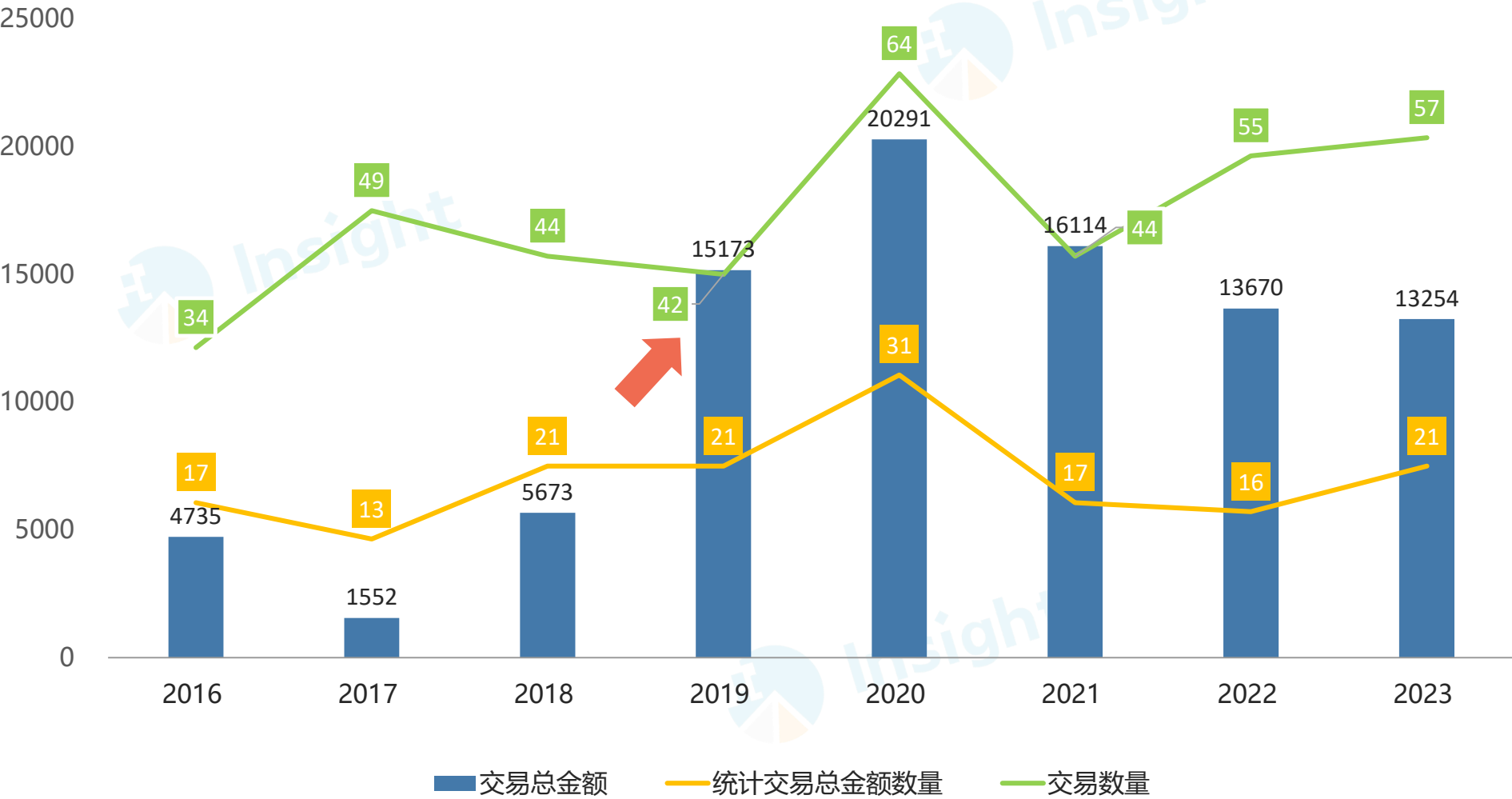
04

总结与展望

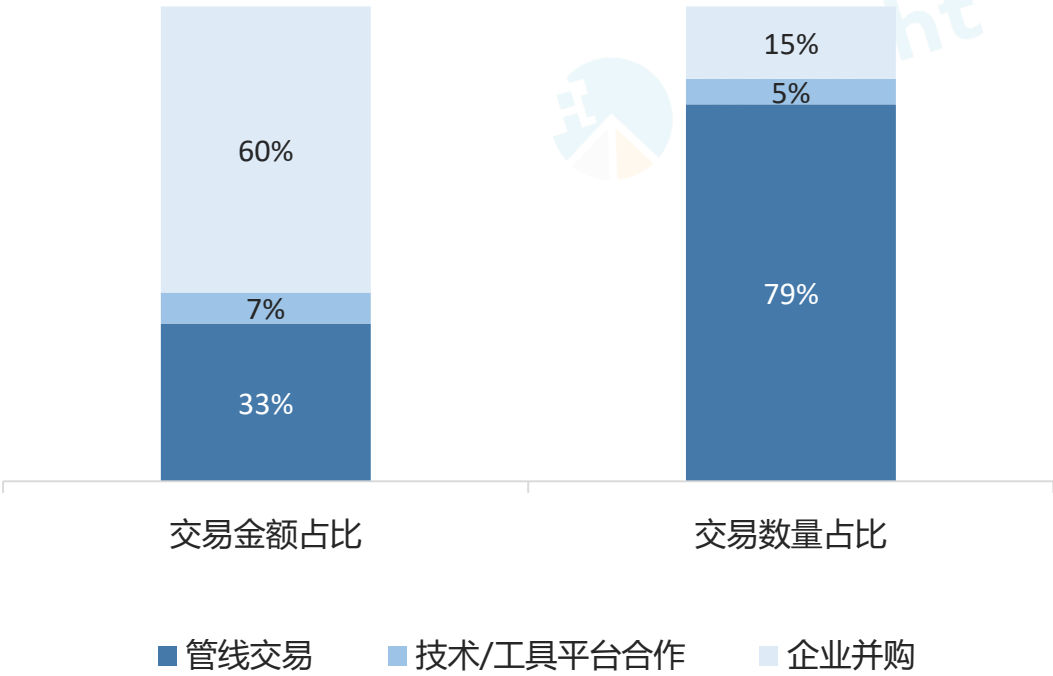
历经多年「沉寂」，随着多款大笔收购，投资趋势重回心血管领域

- 从 2019 年开始，心血管领域交易金额有了大幅提升，投资趋势重回心血管领域
- 从交易类型占比看，大额金额交易主要来源于企业并购：2019 年诺华以 97 亿美元收购 The Medicines Company；2020 年 BMS 以 131 亿美元收购 MyoKardia；2021 年默沙东以 115 亿美元收购 Acceleron
- 布局已取得成果：诺华收购获得的乐可为、BMS 收购获得的玛伐凯泰、默沙东收购获得的 Winrevair 分别在 2021 年、2022 年、2024 年上市，并拥有 20 多亿美元的潜力销售峰值

2016-2023 年全球心血管领域交易数量金额统计（交易金额：MUSD）



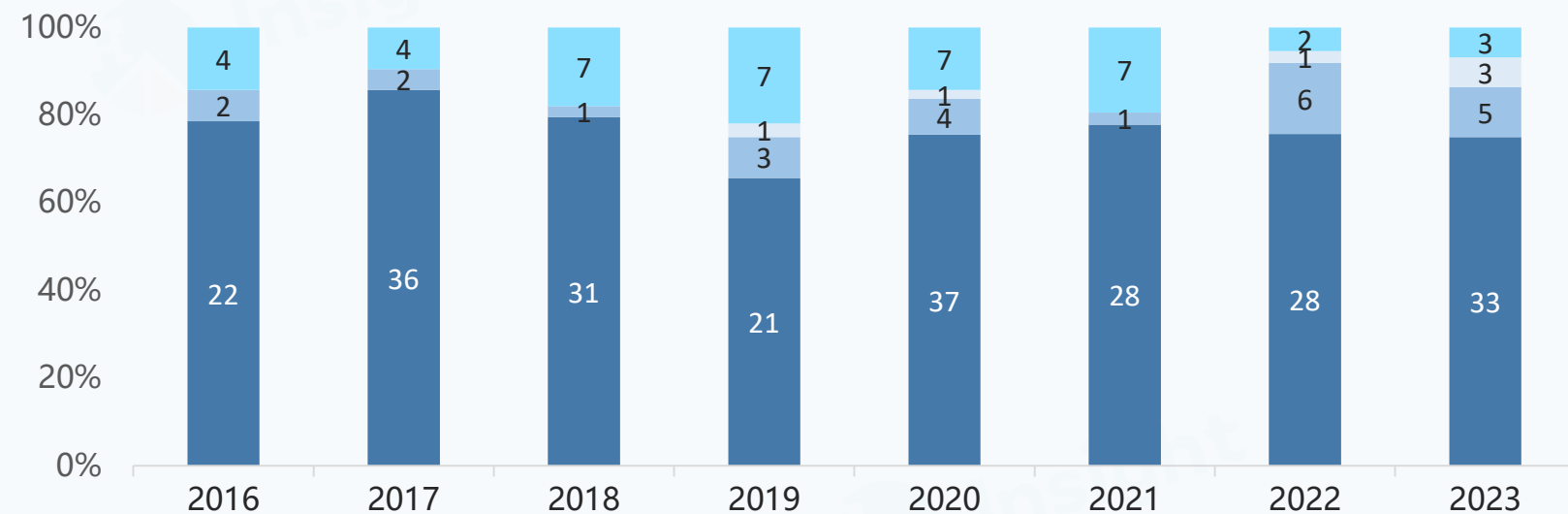
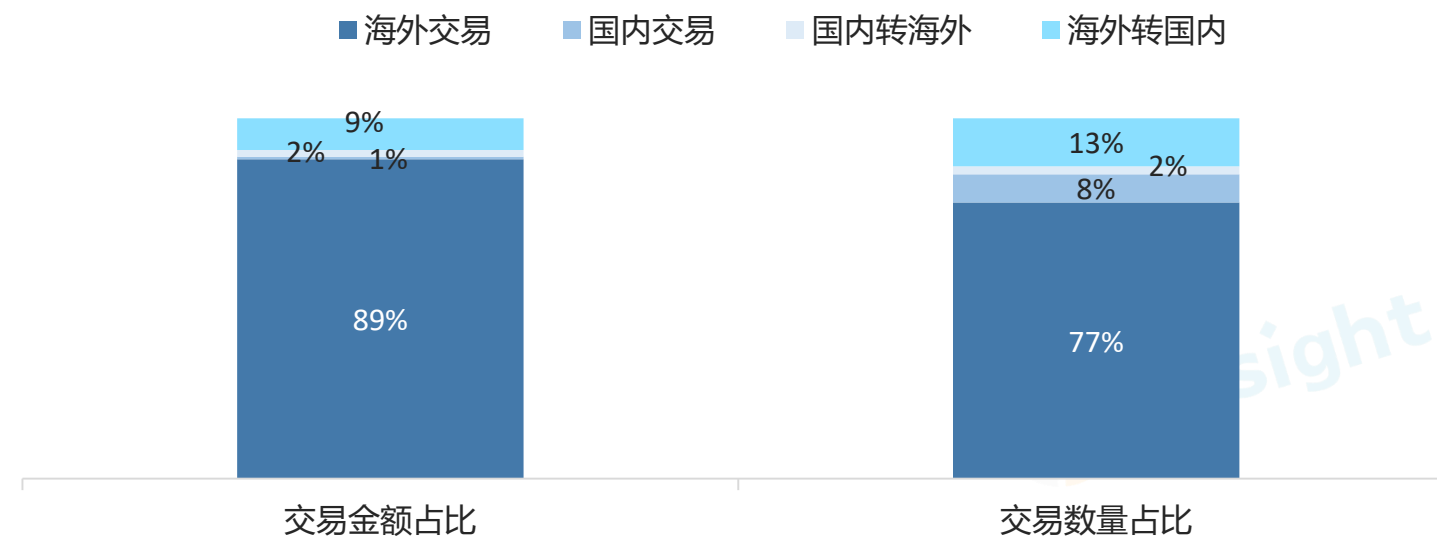
交易类型占比情况



注：企业并购指收购某企业；管线交易指双方企业针对某药品的权益/许可进行交易；技术/工具平台合作指双方企业利用某平台进行合作研发，如附带具体管线交易，则算作管线交易。

聚焦心血管领域管线交易，大手笔布局集中在大型 MNC 企业

2016-2023 年全球心血管领域管线交易行为占比

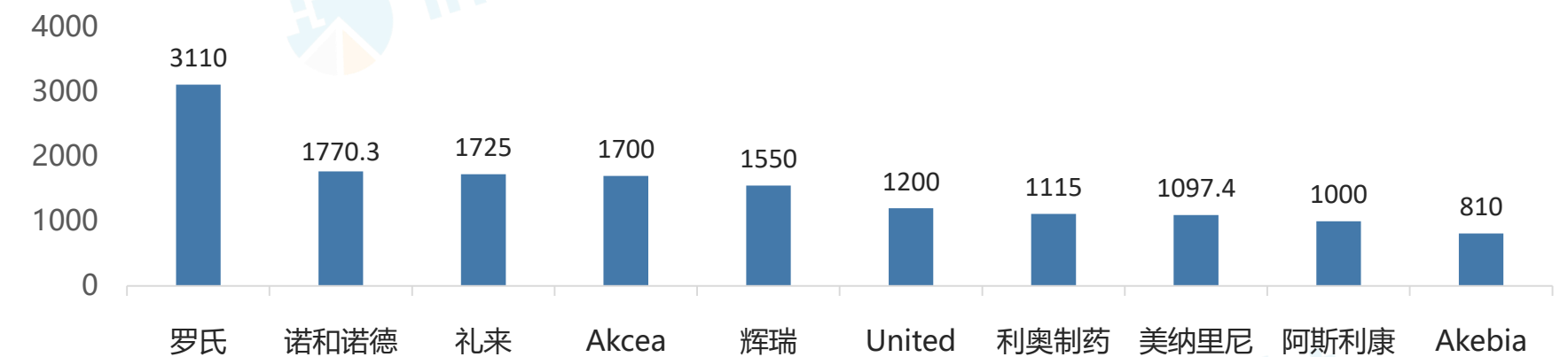


注：数据仅包含管线交易，双方企业针对某药品的权益/许可进行交易；不包含企业并购指收购、某企业技术/工具平台合作。

Source: Insight 医药交易数据

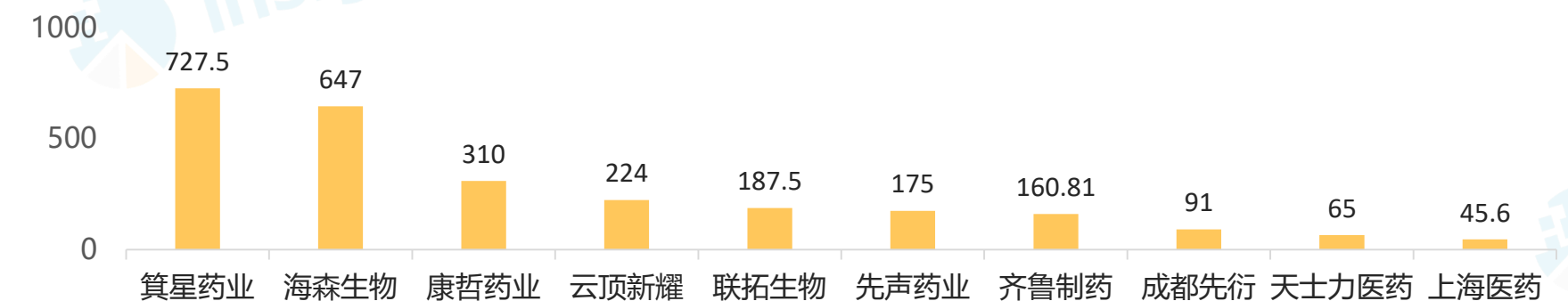
2016-2023 年全球心血管领域管线交易受让方交易总额 TOP 10

海外受让方交易总额 (交易金额: MUSD)



未包含其它大型收购交易：如 2021 年，默沙东以总价值约合 115 亿美元收购 Acceleron 制药公司，加强心血管领域管线；2020 年，BMS 以 131 亿美元收购 MyoKardia，加速扩展百时美施贵宝的心血管产品组合等

国内受让方交易总额 (交易金额: MUSD)



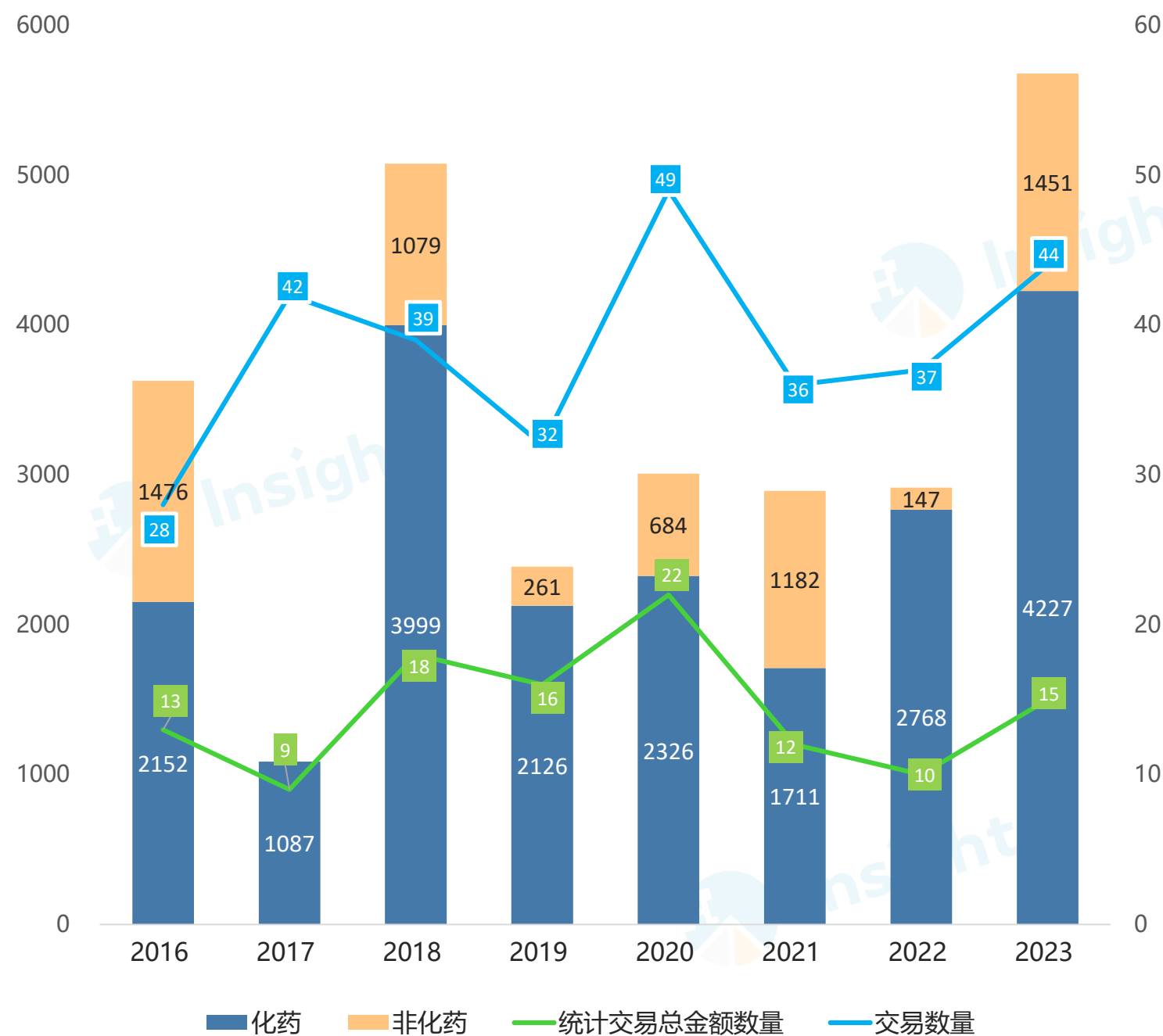
注：仅部分交易公示交易金额，交易总额仅统计有公布交易金额的交易事件



从 2019 年起，除外医药行业整体交易下滑的 2022 年，非化药管线交易金额占比大幅提升；核酸药物交易量在 2023 年提升迅猛；交易品种靶点聚焦在高脂血通路重要的 PCSK9，以及心血管系统中发挥重要作用的 PPAR 靶点



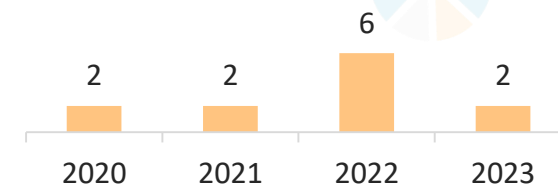
2016-2023 年全球心血管领域管线交易成分类别占比



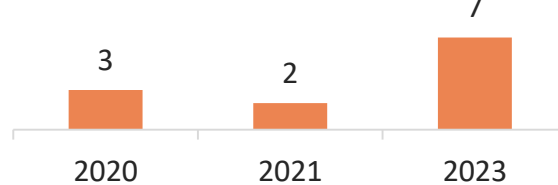
Source: Insight 医药交易数据

2016-2023 年全球心血管领域管线交易靶点数量

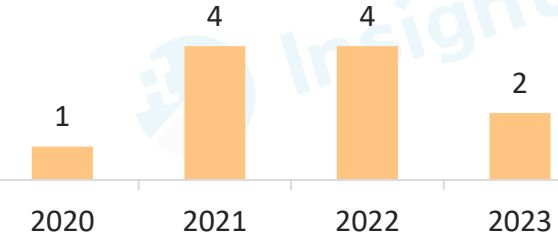
单抗



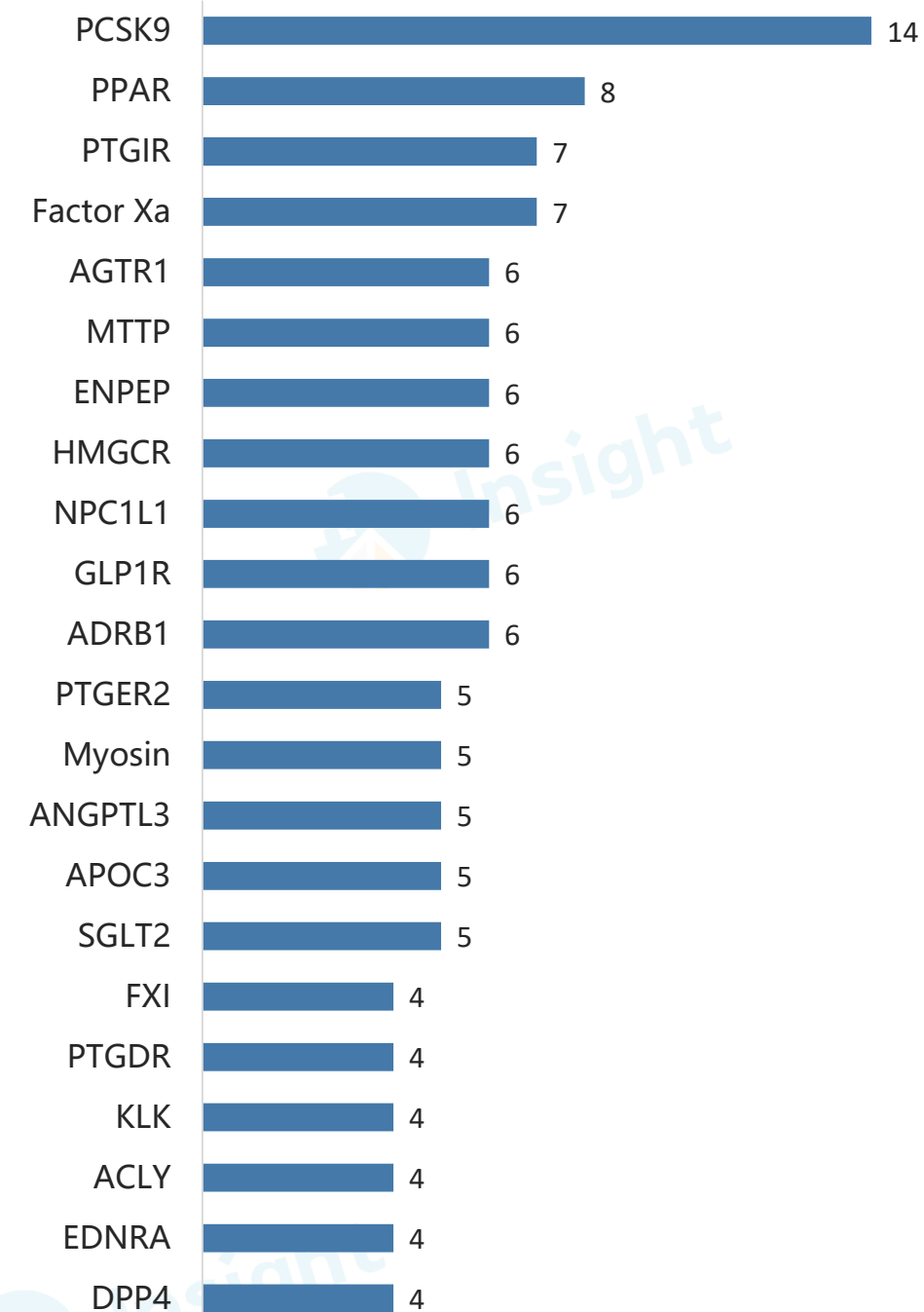
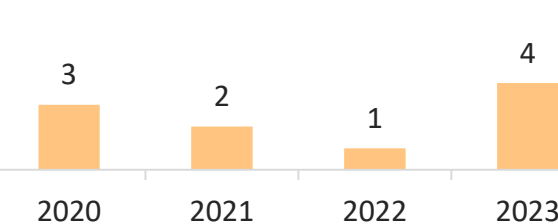
核酸



细胞疗法



基因疗法



从心血管领域全球重磅交易事件看，投资聚焦在 FIC、对因治疗、技术突破等未满足需求高价值领域

2016 年至今全球心血管领域相关重磅交易

总金额 MUSD	转让方	受让方	交易类型	项目名称	成分类别	交易时间
13100	MyoKardia	BMS	转让/收购	加速扩展百时美施贵宝的心血管产品组合 玛伐凯泰, danicamtiv, MYK-224	化药	2020-10-05
11500	Accelaron Pharma	默沙东	转让/收购	加强心血管领域管线 Winrevair, REBLOZYL	抗体类融合蛋白	2021-09-30
9700	The Medicines Company	诺华	转让/收购	此次收购将把 乐可为 添加到诺华的产品线中	siRNA	2019-11-25
6700	阿里那制药	辉瑞制药	转让/收购	etrasimod, temanogrel, APD418	化药	2022-03-11
4165	上海舶望制药	诺华	授权/许可 期权	a Phase 1/2a stage cardiovascular asset a Phase 1 stage cardiovascular asset compounds directed against up to two cardiovascular targets.	siRNA	2024-01-07
3700	ChemoCentryx	安进制药	转让/收购	TAVNEOS®	化药	2022-10-20
3110	阿尔尼拉姆	罗氏	授权/许可	Zilebesiran	siRNA	2023-07-24
2300	Avidity Biosciences	BMS	合作	up to Five Targets Utilizing Avidity's Proprietary AOC™ Platform Technology	抗体寡核苷酸偶联 AOC	2023-11-28
2100	Corvidia Therapeutics	诺和诺德	转让/收购	ziltivekimab	单特异性抗体	2020-06-11
1800	CinCor Pharma	阿斯利康	转让/收购	Baxdrostat	化药	2023-01-09
1700	Ionis	Akcea	合作	AKCEA-TTR-LRx, inotersen	化药	2018-03-14

✓ **FIC 疗法：** 玛伐凯泰
依据肥厚性心肌病（HCM）的致病机理开发，可通过抑制肌钙-肌球蛋白结合，阻止肌桥形成，从而改善 HCM 患者的心肌收缩功能亢进，进而改善患者心肌舒张功能（Winrevair、乐可为也均 FIC 药物）

✓ **对因治疗：** Winrevair
成为第一个可以改变治疗肺动脉高压（PAH）疾病进程的治疗药。早期的药物没有解决这种疾病的根本原因，只是扩张动脉，打开阻塞或狭窄的血管，让更多的氧气流通
Winrevair 被证明可以调节血管细胞增殖，逆转血管和右心室重塑，具有成为治疗 PAH 的基石性疗法的潜力

✓ **技术突破：** 乐可为
基于独特的小干扰核酸（siRNA）技术，乐可为能从源头上阻断 LDL-C 升高的「帮凶」 PCSK9 蛋白的合成，从而长期稳定降低 LDL-C 水平，还有一年两次便捷给药的优势

2016 年至今中国心血管领域相关重磅交易

总金额 MUSD	转让方	受让方	交易类型	项目名称	成分类别	交易时间
4165	上海舶望制药	诺华	授权/许可 期权	多个 RNAi 项目合作	siRNA	2024-01-07
477.5	联拓生物	BMS	授权/许可	玛伐凯泰	化药	2023-10-24
400	Cytokinetics	箕星药业	授权/许可	omecamtiv mecarbil	化药	2021-12-20
325	LIB Therapeutics	海森生物	授权/许可	Lerodalcibep	非抗体类融合蛋白	2023-09-12
322	武田	海森生物	转让/收购	five select non-core prescription pharmaceutical assets	化药	2020-12-21
310	阿斯利康	康哲药业	授权/许可	非洛地平	化药	2016-02-26
224	阿里那制药	云顶新耀	授权/许可	Ralinepag、Etrasimod	化药	2017-12-05
200	Cytokinetics	箕星药业	授权/许可， 投资	CK-274	化药	2020-07-14
194	阿斯利康	西藏诺迪 康药业	转让/收购	依姆多	化药	2016-02-26
187.5	MyoKardia	联拓生物	授权/许可	Mavacamten	化药	2020-08-11

✓ 海森生物

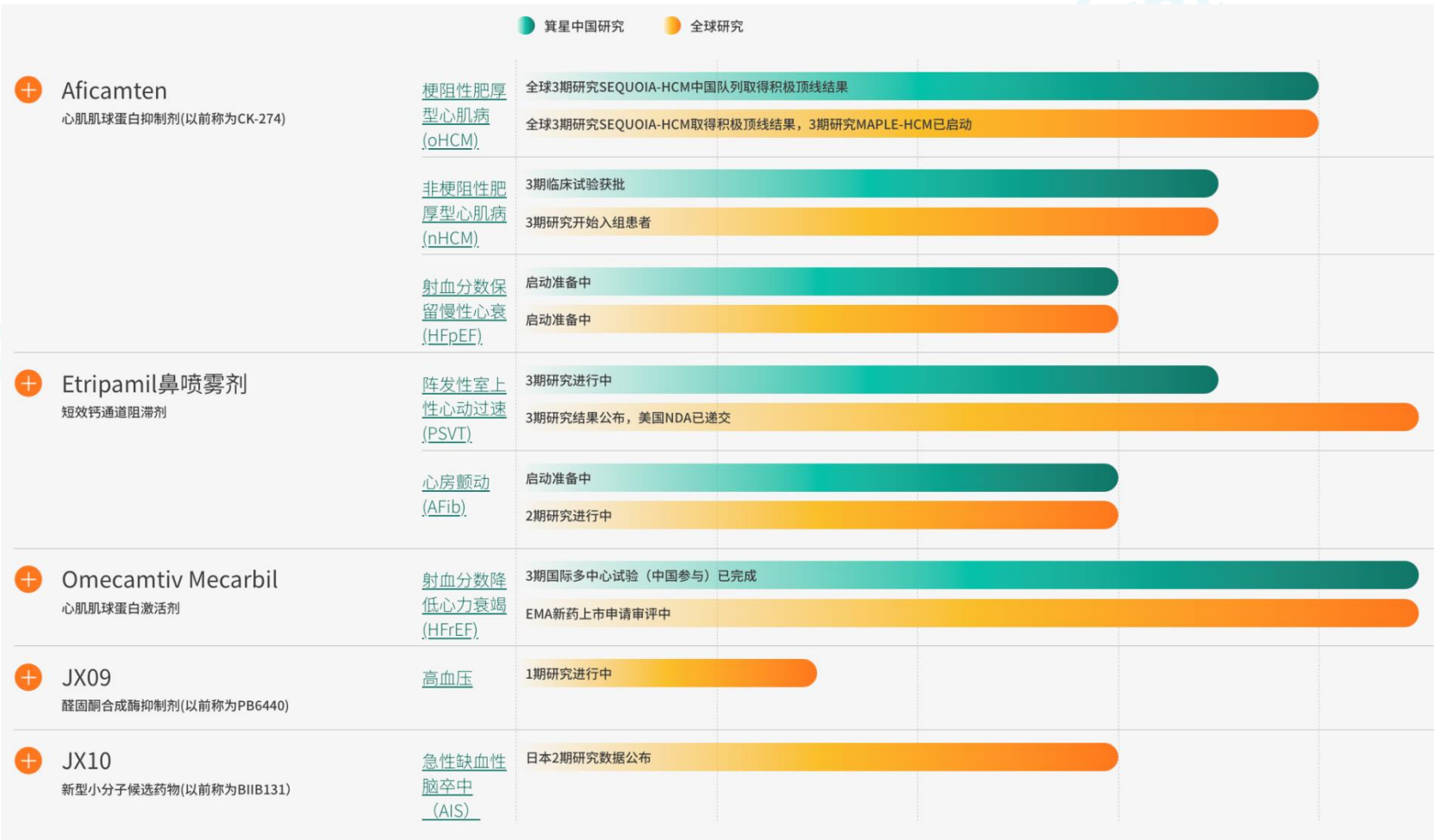
和 LIB Therapeutics 达成开发和商业化达成战略合作，LIB 是一家私人控股，专注于后期研究的生物制药公司，致力于为数百万心血管疾病患者和 3000 万 家族性高胆固醇血症 (FH) 患者提供新型、安全、方便的皮下和口服 PCSK9 抑制剂新疗法

✓ 舶望制药

专注于 siRNA 药物发现和开发，行业领先的 siRNA 平台技术 RADS，基于这个平台，药物在某些适应症上可以实现临床上一年的预期效果。与诺华达成多个 RNAi 项目许可及战略合作，将加强和扩展诺华在心血管和代谢疾病 (CVM) 合作金额达 41 亿美元

✓ 箕星

为中国心血管和眼科患者提供一流的创新疗法的箕星



Source: Insight 数据库医药交易

目录

01

心血管领域投资交易事件

交易趋势、管线交易特征、重大交易事件

02

心血管领域药物研发趋势

全球首次获批新药、全球药物研发情况、国内药物研发情况

03

小核酸在心血管领域研发进展及挑战

发展历程/研发趋势、心血管领域研发重点、挑战及代表企业

04

总结与展望

近 5 年首次获批心血管新药中，适应症集中在高脂血症，在肺动脉高压、高血压、心肌病有多款 FIC 药物上市

全球

Minnebro®
Esaxerenone

高血压

JP

第一三共

waylivra®
(volanesorsen) injection
285 mg/1.5 mL

家族性乳糜微粒血症综合征

EU

Ionis

NEXLIZET®
(bempedoic acid/ezetimibe) tablets

高脂血症

US

Esperion

NEXLETOL®
(bempedoic acid) tablets

高脂血症

US

Esperion

LEQVIO®
(inclisiran) injection
284 mg/1.5 mL

高脂血症

EU

诺华

Verquvo®
(vericiguat) tablets
2.5 mg, 5 mg, 10 mg

心衰

US

默沙东制药

Evkeeza®
(evinacumab-dgnb) injection

高脂血症

US

再生元制药

PIVLAZ
clazosentan

脑血管病

JP

IDORSIA

CAMZYOS™
(mavacamten) capsules
2.5, 5, 10, 15 mg

肥厚性心肌病

US

BMS

TRYVIO™
(aprocritentan) 12.5mg tablets

高血压

US

IDORSIA

WINREVAIR™
(sotatercept-csrk) for injection
45 mg, 60 mg

肺动脉高压

US

默沙东

国内

先必新®
依达拉奉+右旋莪醇
缺血性卒中

先声

赛斯美®
海博麦布
高脂血症

海正

信必乐®
托莱西单抗注射剂
高脂血症

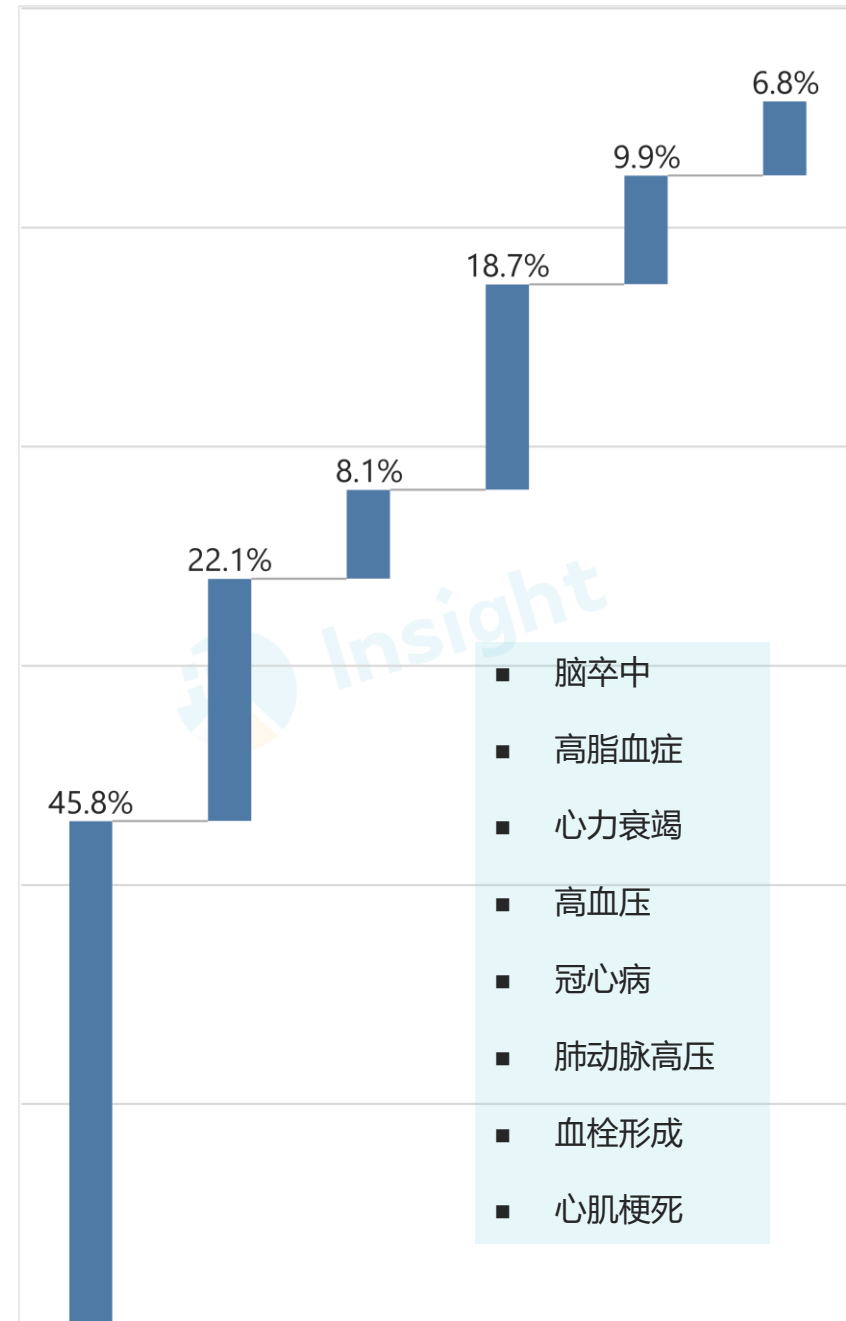
信达



近 5 年，全球在研心血管领域管线总体呈现上升趋势，肺动脉高压管线数量在 2019 年开始激增 2021 年达到峰值；高脂血症以及高血压管线则出现持续增长趋势

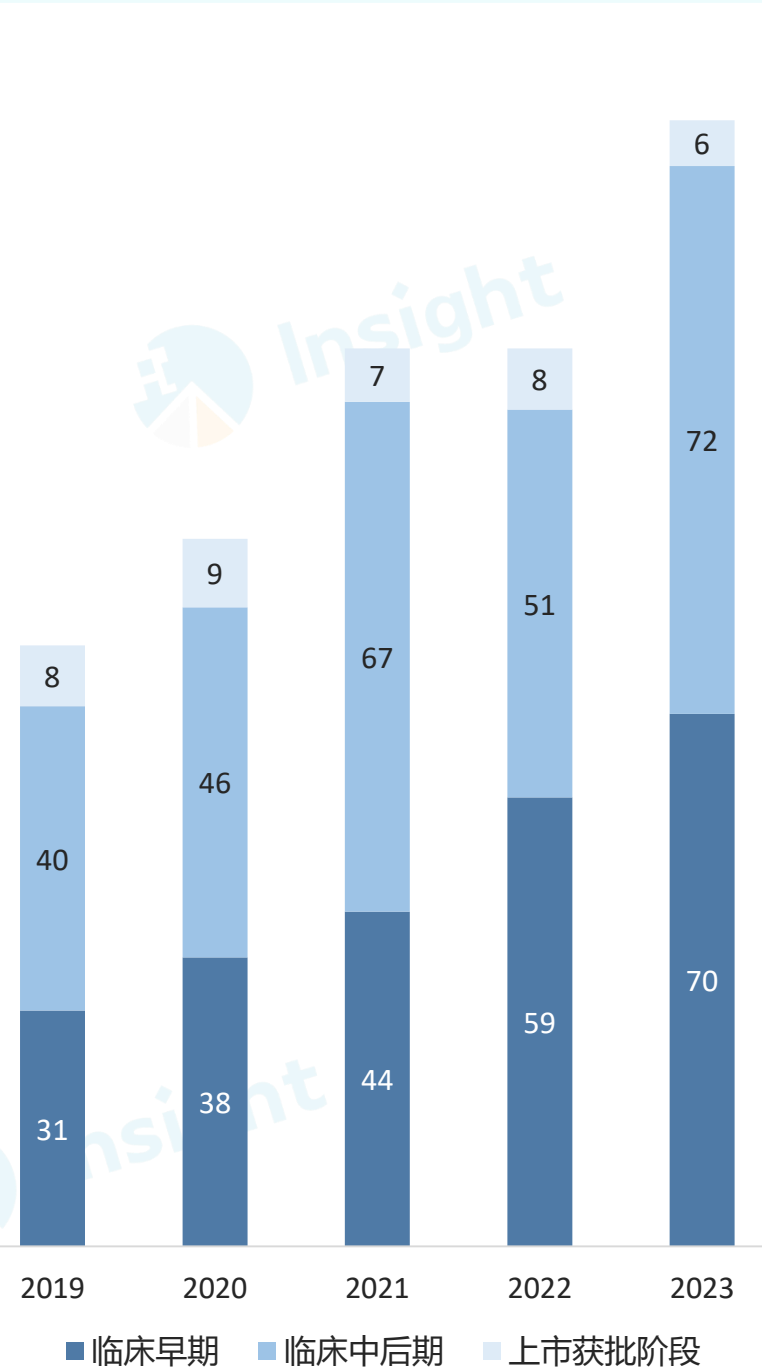


2019 年~2024.4 各类疾病管线占比

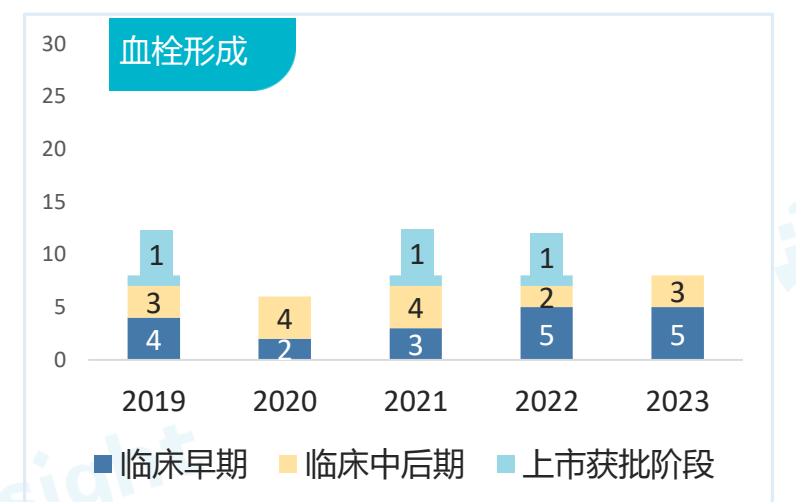
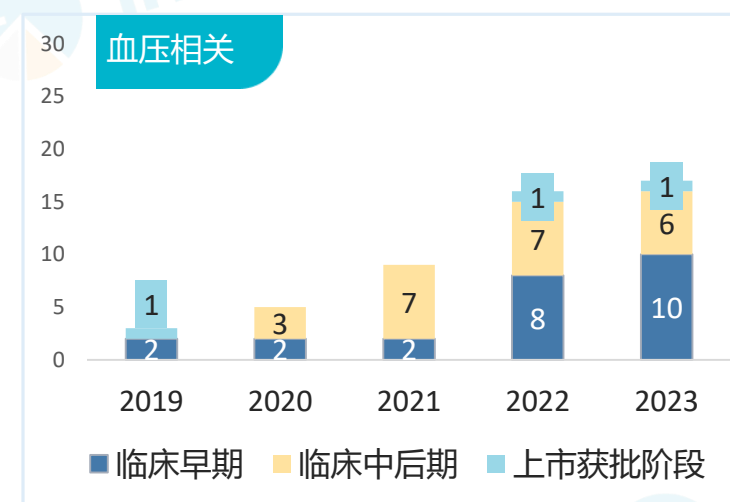
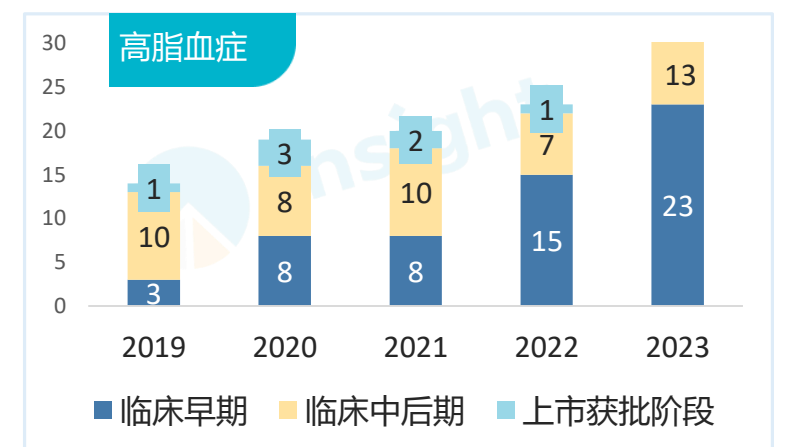
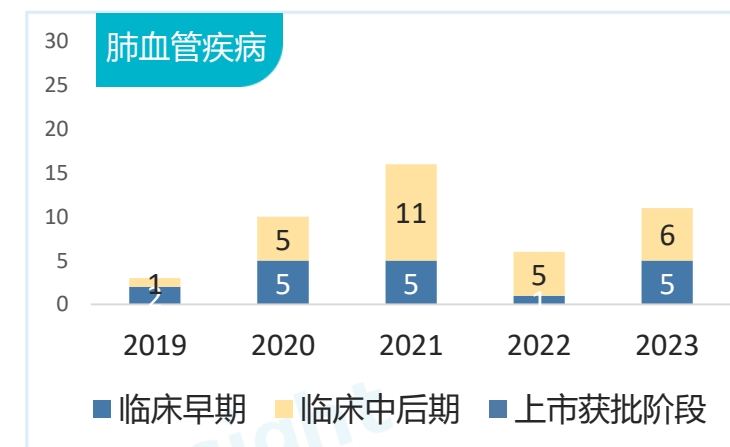
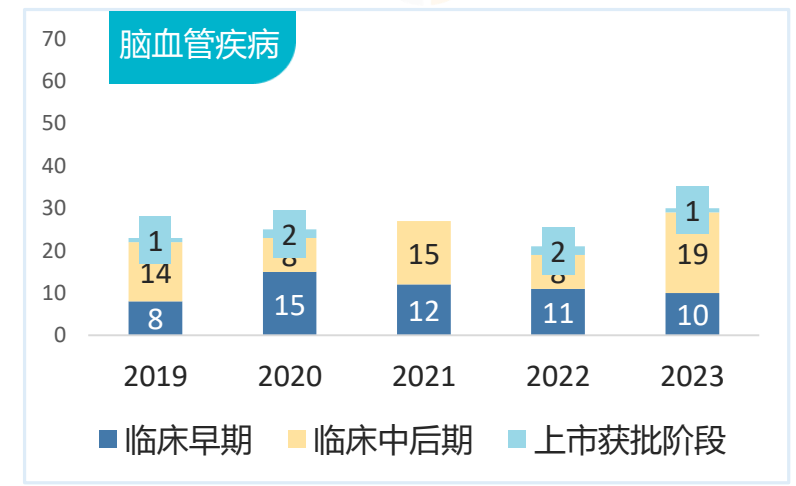
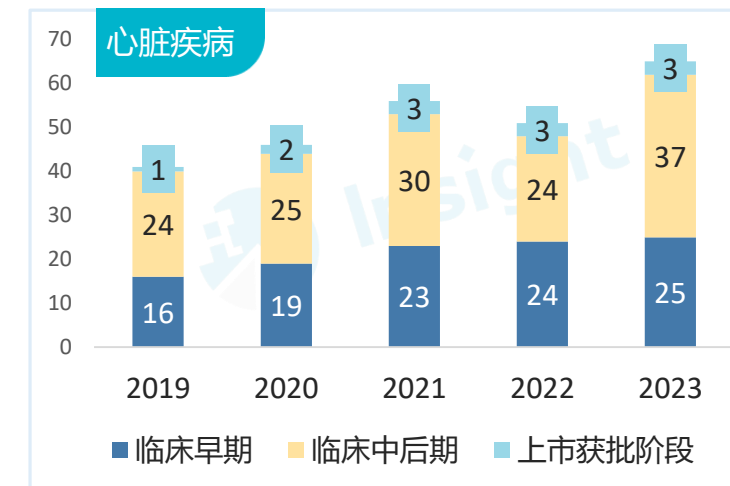


心脏疾病 脑血管 肺血管 血脂相关 血压相关 血栓形成

2019 年~2023 历年相关管线数量 — 心血管疾病



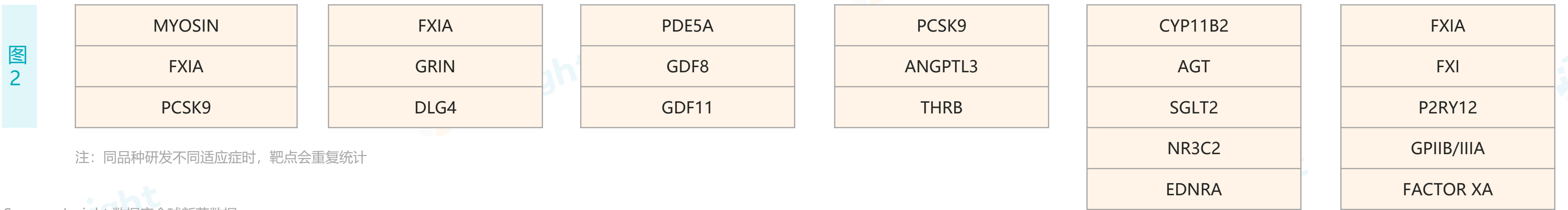
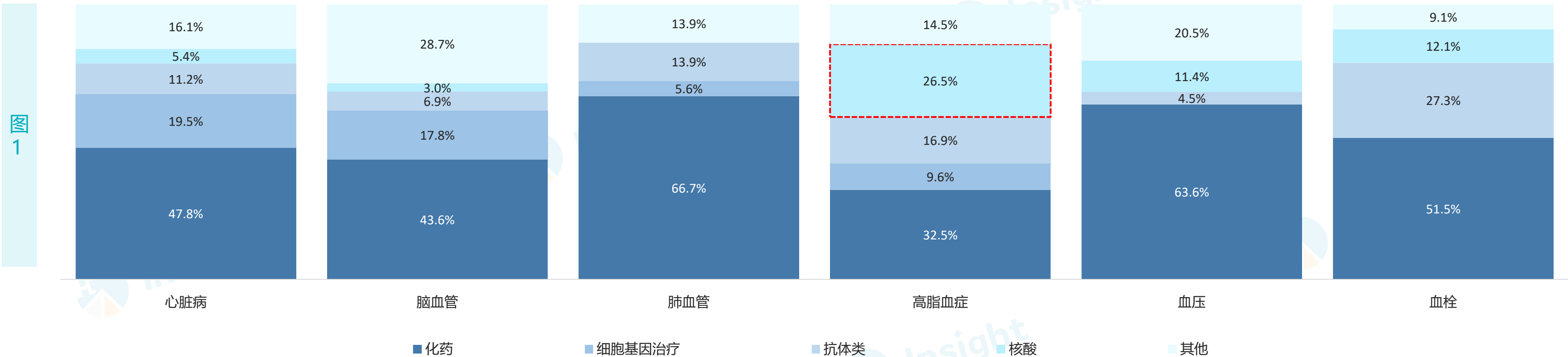
临床早期：1 期临床；临床中后期：2~3 期临床，后同



临床早期：1 期临床；临床中后期：2~3 期临床，后同

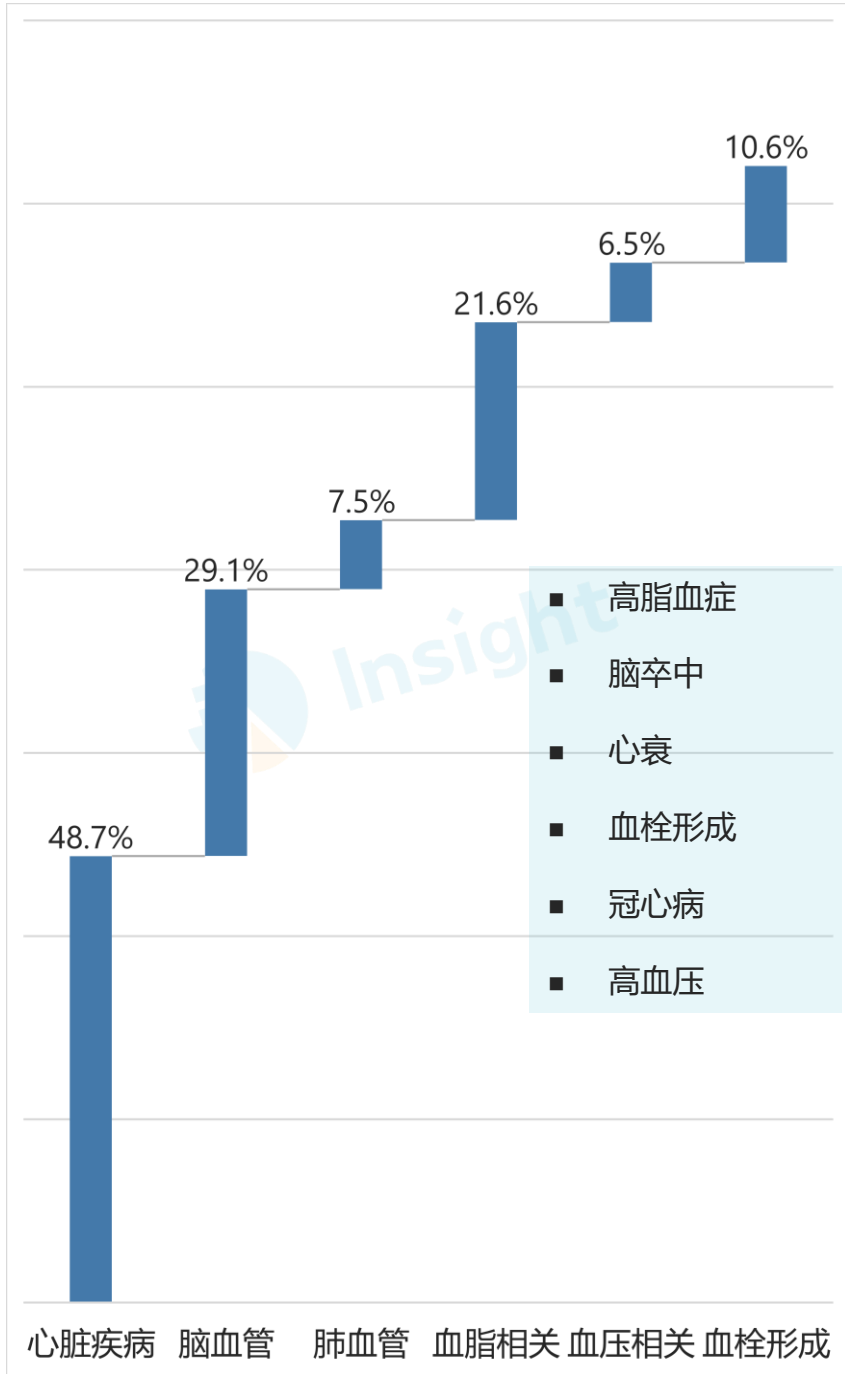
近 5 年，全球在研心血管领域趋势及类型分布，在高脂血症药物中有超一半的管线为非化药类别的品种，以核酸药物最为突出

不同疾病领域管线占比，按技术类型划分（图 1） & 不同疾病领域靶点集中情况（图 2）

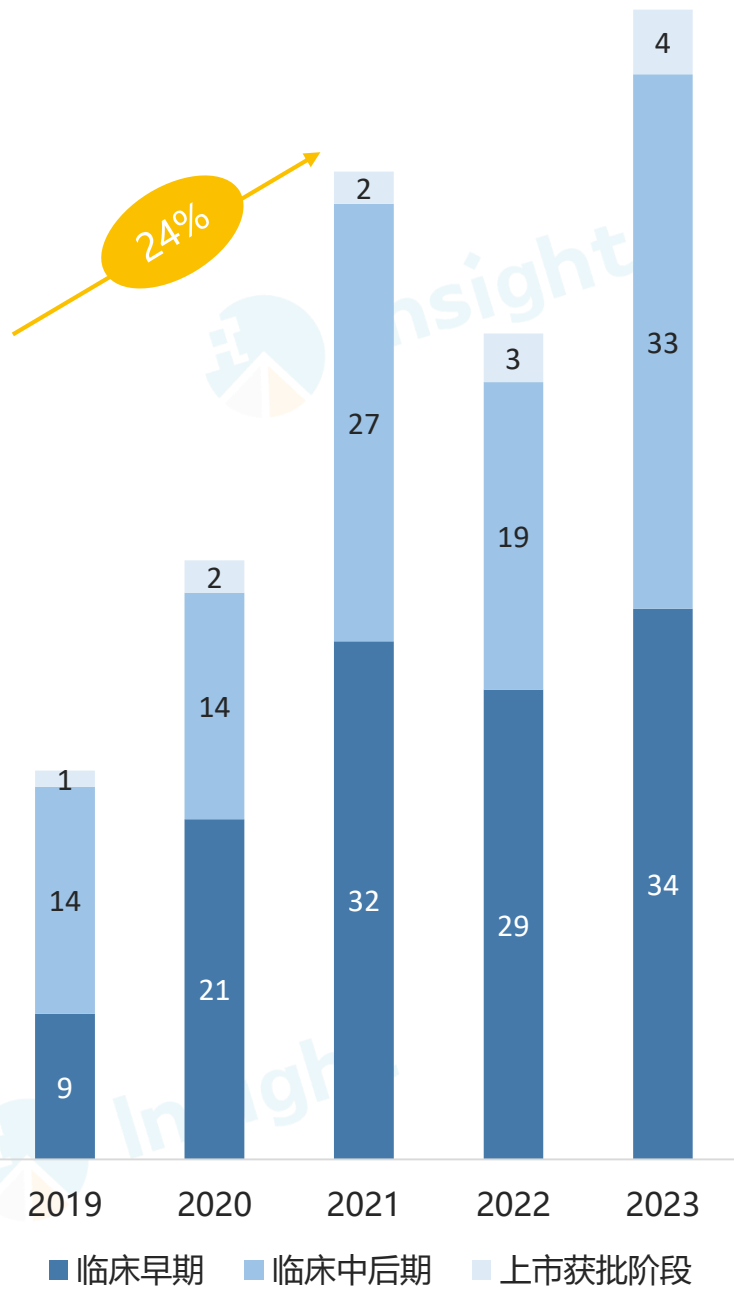


近 5 年，国内在研心血管领域管线总体呈现上升趋势，高脂血症以及抗血栓形成管线则出现持续增长趋势，高脂血症管线数超越脑卒中

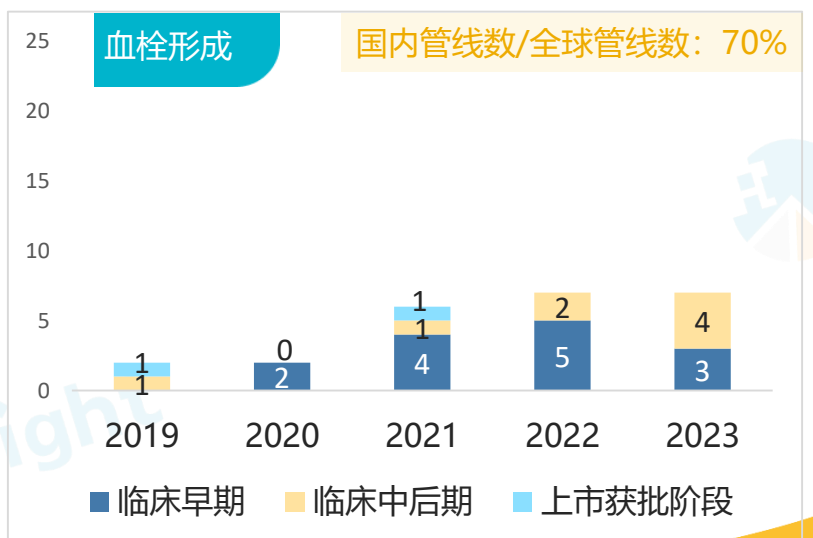
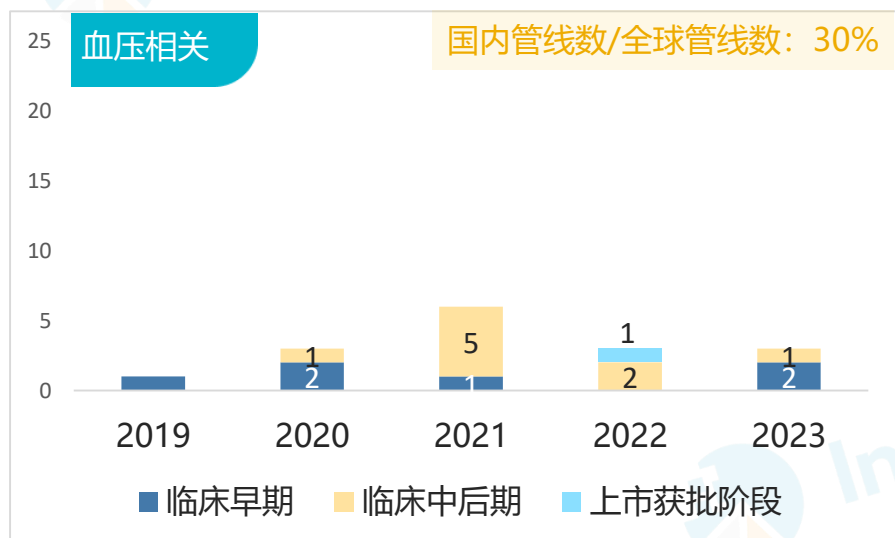
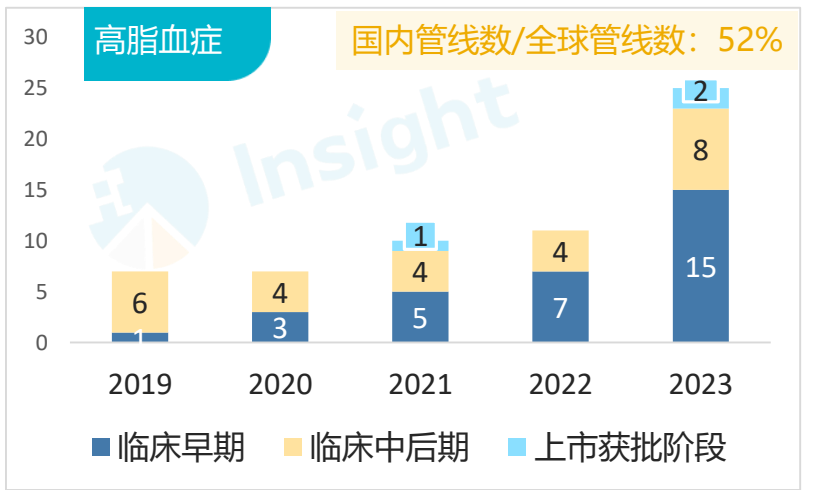
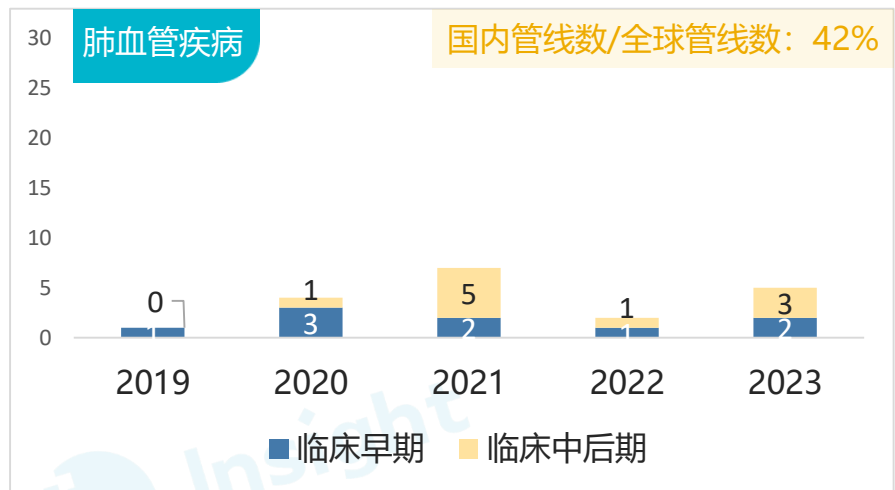
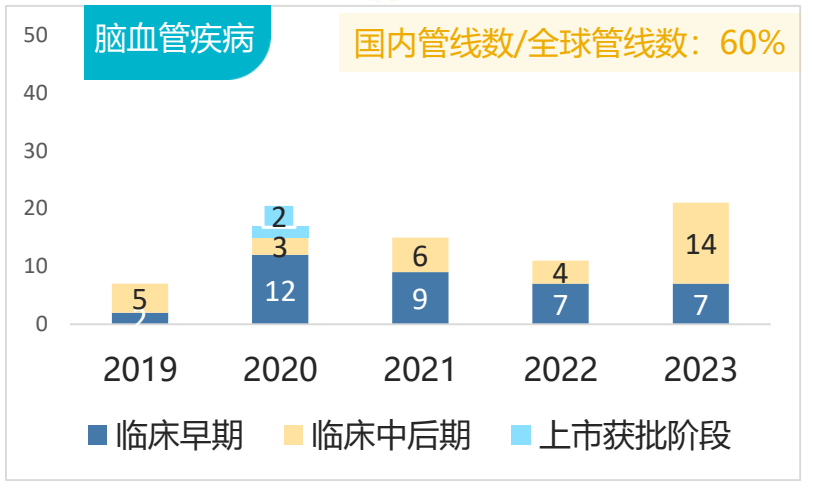
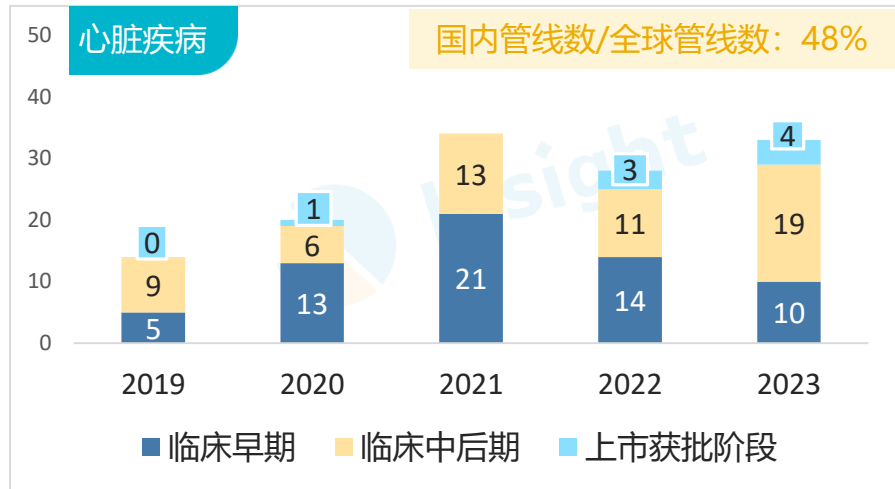
2019 年~2024.4 各类疾病管线占比



2019 年~2023 历年相关管线数量 — 心血管疾病

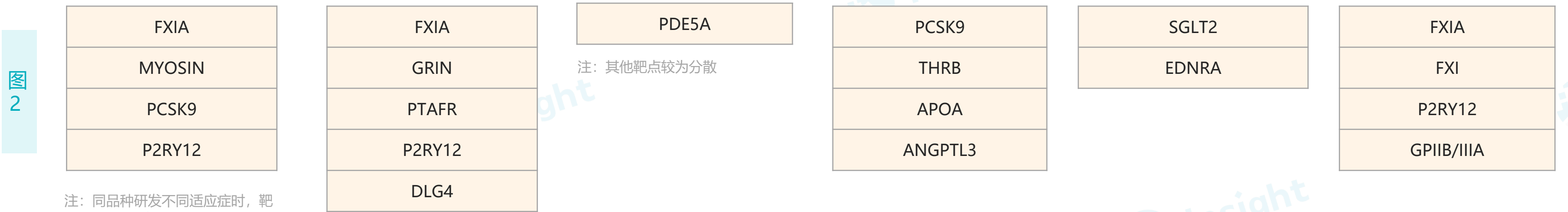
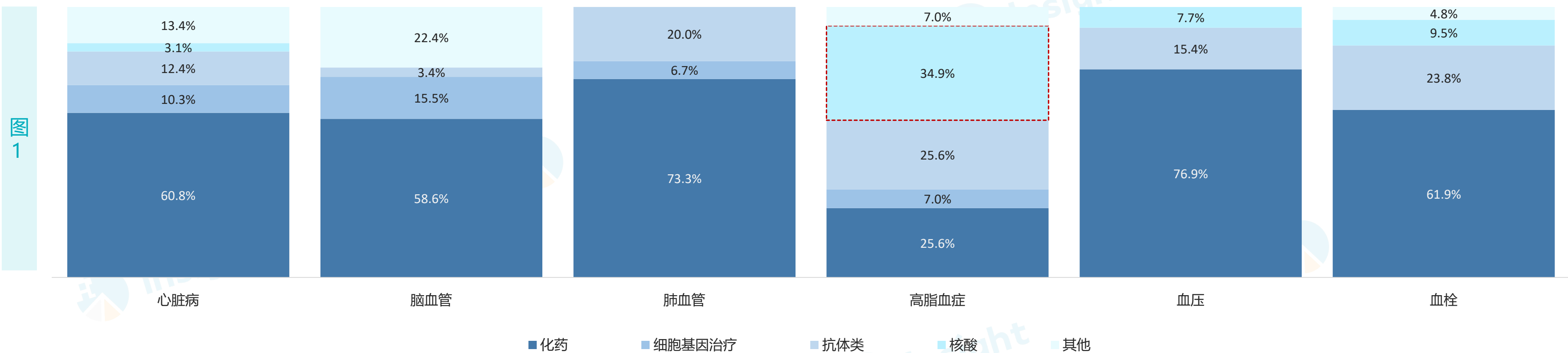


临床早期：1 期临床；临床中后期：2~3 期临床，后同



近 5 年，国内在研心血管领域趋势及类型分布，在高脂血症药物中核酸药物管线比例
远超与其他药物，且高于全球管线比例

不同疾病领域管线占比，按技术类型划分（图 1） & 不同疾病领域靶点集中情况（图 2）



心脏相关疾病

Aficamten (Cytokinetics) ●●●

症状性梗阻性肥厚型心肌病 (HCM) 的突破性治疗药, 潜在新一代心肌球蛋白抑制剂

Selatogrel (晖致从 Idorsia 引入) ●●●

用于治疗急性心肌梗死 (AMI)。速效、可逆、高选择性的 P2Y12 抑制剂, 患者可自行注射, 有可能成为首个治疗复发性急性心肌梗死的自控药物

Apabetalone (Resverlogix, 海普瑞参股企业) ●●●

一种具有表观遗传作用机制的小分子治疗候选药物, 是同类疗法中第一个获得 FDA 针对心血管适应症的突破性疗法认定的疗法。Apabetalone 可以预防患有 2 型糖尿病的高危心血管疾病患者的主要不良心脏事件

高血脂

APOC3: 经基因验证的降低甘油三酯的靶点

✓ Olezarse (Ionis) ●●●

针对载脂蛋白 APOC3 信使核糖核酸的反义寡核苷酸, 能显著降低甘油三酯、载脂蛋白 B 和 non-HDL-C 水平

✓ Plozasiran (Arrowhead) ●●●

以 APOC3 为靶标的小干扰核糖核酸 (siRNA) 药物, 其通过沉默 APOC3 促进 TRL 分解代谢和肝脏清除, 从而减少 TG 的水平。

(Arrowhead 与维梧资本合资成立维亚臻生物技术 (上海) 有限公司)

靶点脂蛋白(a) Lp(a) 水平受后天因素影响较小, 靶向 Lp(a) 降脂疗法成为心血管疾病防治的重要突破点之一

✓ Pelacarsen (诺华从 Ionis 引入) ●●●

作为针对心血管疾病潜在 Lp(a) 的反义寡核苷酸类药物

✓ Olpasiran (AMGEN 从 Arrowhead 引入) ●●●

拟用于治疗动脉粥样硬化性心血管疾病成人患者, 以降低冠状动脉心脏病死亡、心肌梗死和紧急冠状动脉血运重建的风险

高血压

Zilebesiran (罗氏从 Alnylam 引进) ●●

一种皮下注射用 RNA 干扰治疗药物, 靶向肝脏合成的血管紧张素原探索了长效降压药物临床应用的可能性。目前高血压的治疗仍以口服用药为主

血栓形成

FXIa 抑制剂能够降低静脉血栓的发病率而对出血并没有明显影响, 是一种新型的抗血栓药物

✓ Milvexian (强生 / BMS 合作) ●●●

新一代口服凝血因子 XIa 抑制剂, 有望成为重磅抗凝血疗法。3 期研究项目评估的所有三种适应症: 缺血性卒中、急性冠状动脉综合征和心房颤动

✓ Abelacimab (Anthos, 黑石、诺华合办) ●●●

相比于抗凝药物利伐沙班 Abelacimab 表现出了降低患者出血事件发生率的压倒性优势。Abelacimab 是一种新型、高选择性的全人源单克隆抗体, 可将凝血因子 XI 锁定在非活性状态, 从而对 FXI 及其活化形式 FXIa 产生双重抑制活性

●●● Ph3
●● Ph2

CardiAMP

2023 年 9 月 5 日，临床阶段的细胞治疗公司 BioCardia 公布了其干细胞疗法「CardiAMP」治疗心力衰竭的 III 期试验中期数据，结果显示，中期疗效未能达到主要终点的三项指标。

CardiAMP 是首个利用患者自身细胞治疗心衰的综合治疗手段，在治疗时首先需要患者的骨髓细胞是否能用于治疗进行确认。然后通过一种专有的干细胞导管介入微创手术，将患者的自体骨髓干细胞输送到患者的心脏，从而刺激患者自身的愈合，实现治疗心衰。

CardiAMP 被认为是第一个获得美国食品和药物管理局突破性设备地位的干细胞疗法，旨在刺激身体的自然愈合反应，激起有益的旁分泌反应，可以修复受损的心脏

恩格列净

ACC 2024，EMPACT-MI 研究结果公布，该研究显示，相比安慰剂，在心梗后 2 周内给予 SGLT2 抑制剂恩格列净 10mg/日，不能降低首次心衰住院或全因死亡的复合终点风险。

SGLT2 抑制剂已被证明对慢性心衰和其他高危人群有明显的获益，因此研究其在心梗后早期的作用备受关注。

尽管 EMPACT-MI 的主要终点为阴性，但对心衰住院的探索性分析结果仍给人积极信号，但研究人员仍然从中汲取了宝贵经验

CSL112

ACC 2024，AEGIS-II 试验的完整结果公布，结果显示 CSL112 相较安慰剂未显著降低 CV 死亡、MI 或卒中的发生风险，但其发生率在数据上均较低。

急性心肌梗死后早期复发心血管（CV）事件发生率高，尤其是冠状动脉多支病变患者。载脂蛋白 A-I（ApoA-I）介导的巨噬细胞胆固醇外排是胆固醇逆向运输的第一步，动脉粥样硬化斑块中的胆固醇被转运到肝脏排泄。

CSL112 是一种血浆来源的人 ApoA-I 静脉制剂，可增加胆固醇外排能力（CEC）。虽然该研究未能到达主要终点，但其数据支持以下假设：HDL-C 通过增强胆固醇外排在减少随后的冠状动脉斑块破坏事件（如心脏病发作）中发挥作用

Asundexian

2023 年 11 月 19 日，拜耳宣布将提前终止 asundexian 用于预防有卒中风险的房颤患者发生卒中或体循环栓塞的 III 期 OCEANIC-AF 研究，研究期间发现，asundexian 与阿哌沙班相比「疗效较差」。公司将「继续在 OCEANIC-STROKE 研究中研究 asundexian」。早期停止 OCEANIC-AF 的决定不会影响卒中试验的设计和实施。

Asundexian 是一种新型口服抗凝 FXIa 抑制剂，通过抑制 XIa 因子，预防病理性血栓形成，进而防止缺血性事件复发。拜耳将 asundexian 视为公司的下一代重磅抗凝药物

国内预计在 2024 年获批的心血管领域新药集中在高脂血症，国外已经获批的梗阻性肥厚型心肌病新药玛伐凯泰已获批，此外还有 2 款高血压药物、1 款抗血栓形成药物预计获批

药品成分	适应症	中国内地状态	预计获批时间	企业	全球上市状态
玛伐凯泰	梗阻性肥厚型心肌病	批准上市 (2024-04-30)	2024-04-30	上海联拓生物 百时美施贵宝制药	美国：批准上市 2022-04-28
阿利沙坦酯+沙库巴曲-S086	原发性高血压	申请上市 (2023-07-07)	2024 Q4 (预测)	信立泰	-
瑞卡西单抗	高胆固醇血症	申请上市 (2023-06-21)	2024 Q4 (预测)	恒瑞医药	-
伊努西单抗	原发性高胆固醇血症 混合型高脂血症	申请上市 (2023-06-02)	2024 Q4 (预测)	中山康方	-
昂戈瑞西单抗	原发性高胆固醇血症 混合型高脂血症	申请上市 (2023-04-26)	2024 Q3 (预测)	上海君实生物	-
巴替非班	血栓形成	申请上市 (2020-10-14)	2024 Q2 (预测)	百奥泰	-
司妥吉仑	原发性高血压	申请上市 (2023-06-17)	2024 Q2 理想状态 (预测)	上海医药 田边三菱制药株式会社	-
佩玛贝特	高脂血症	申请上市 (2023-10-19)	2024 Q3 理想状态 (预测)	兴和株式会社 Kowa Research Institute	日本：批准上市 2017-07-03

Source: Insight 数据库中国上市及时长预测模块

目录

01

心血管领域投资交易事件

交易趋势、管线交易特征、重大交易事件

02

心血管领域药物研发趋势

全球首次获批新药、全球药物研发情况、国内药物研发情况

03

小核酸在心血管领域研发进展及挑战

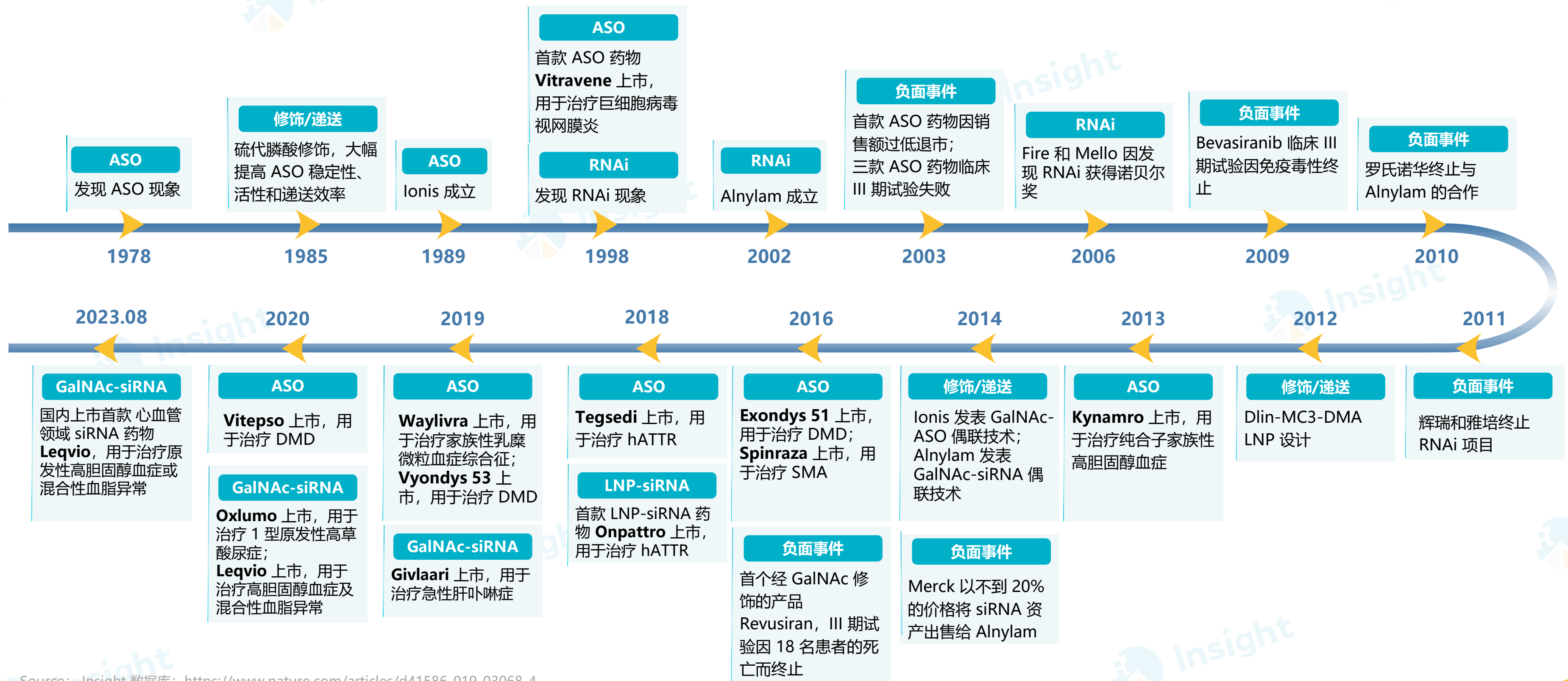
发展历程/研发趋势、心血管领域研发重点、挑战及代表企业

04

总结与展望



小核酸药物在近 40 年的发展中，经历过高开低走，最终通过迭代核酸化学修饰和递送技术，已上市产品在多领域展现极佳疗效



小核酸疗法的治疗领域集中在罕见病，用于心血管领域的治疗初见曙光

由该获批清单可见，治疗领域主要集中在罕见病，国内仅获批两款产品。英克司兰钠获批高胆固醇血症，使小核酸用于心血管慢病管理初见曙光

企业	项目	靶点	类别	适应症	获批地区
Ionis 阿斯利康	Eplontersen	TTR	ASO-GalNAc	遗传性转甲状腺素淀粉样变性	美
阿尔尼拉姆 诺和诺德	Nedosiran	LDHA	siRNA-GalNAc	1型原发性高草酸尿症	美
Archemix 阿斯泰来	Izervay	C5	适配体	地图状萎缩	美
渤健 Ionis	托夫生	SOD1	ASO	脊髓性肌萎缩症	美
阿尔尼拉姆 赛诺菲*	Vutrisiran	TTR	siRNA-GalNAc	遗传性转甲状腺素淀粉样变性	美日欧
Sarepta Therapeutics	Casimersen	DMD	ASO	杜氏肌营养不良症	美
诺华 阿尔尼拉姆	英克司兰钠	PCSK9	siRNA-GalNAc	高胆固醇血症 [@]	中美日欧
阿尔尼拉姆 Dicerna	Lumasiran	HAO1	siRNA-GalNAc	1型原发性高草酸尿症	美欧
日本新药株式会社	维托拉生	DMD	ASO	杜氏肌营养不良症	美日
Sarepta Therapeutics	Golodirsen	DMD	ASO	杜氏肌营养不良症	美

企业	项目	靶点	类别	适应症	获批地区
阿尔尼拉姆	Givosiran	ALAS1	siRNA-GalNAc	肝卟啉症	美日欧
Ionis PTC Therapeutics	Volanesorsen	APOC3	ASO-GalNAc	家族性高乳糜微粒血症 [@]	欧
阿尔尼拉姆 GENESIS 赛诺菲*	帕替司兰	TTR	siRNA-LNP	遗传性转甲状腺素淀粉样变性	美日欧
Ionis PTC Therapeutics 葛兰素史克*	Inotersen	TTR	ASO	遗传性转甲状腺素淀粉样变性	美欧
渤健 Ionis	诺西那生	SMN2	ASO	脊髓性肌萎缩症	中美日欧
Sarepta Therapeutics	依特立生	DMD	ASO	杜氏肌营养不良症	美
AIM ImmunoTech	Rintatolimod	TLR3	双链RNA	慢性疲劳综合征	阿根廷 ^b
贾兹制药 日本新药株式会社	去纤苷	/	核酸混合物	肝静脉阻塞症	美日欧
Ionis Kastle 赛诺菲*	米泊美生 ^a	ApoB	ASO	纯合子型家族性高胆固醇血症 [@]	美
Bausch Health 吉利德, Nektar 辉瑞 辰巳化学 阿斯泰来 PR Pharmaceuticals	培加尼布	VEGFA	适配体	年龄相关性黄斑变性	美日欧
Ionis 诺华	福米韦生 ^a	CMV IE2	ASO	巨细胞病毒性视网膜炎	美欧

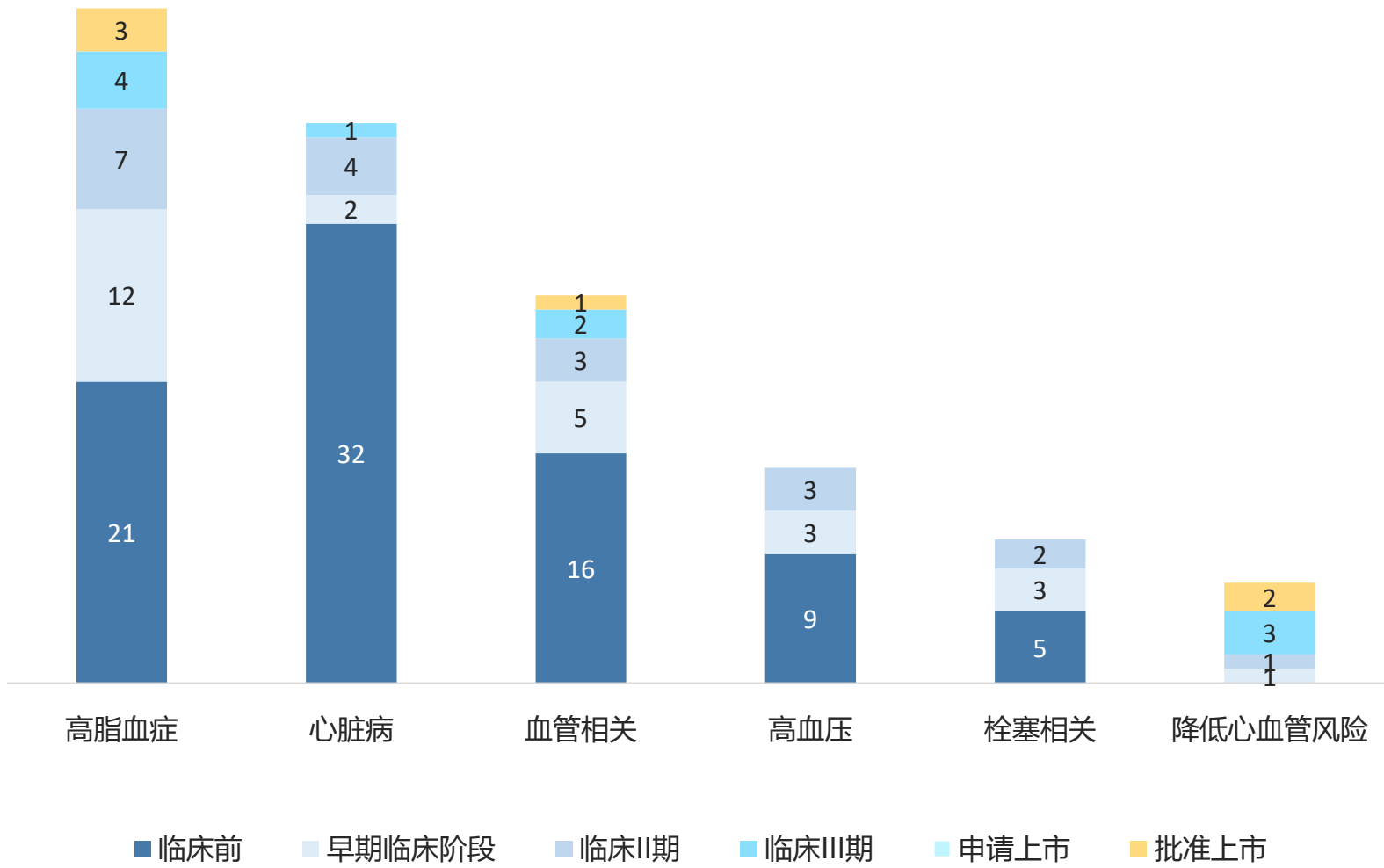
*交易终止，^a已撤市，^b美国不批准，[@]心血管领域适应症

Source: Insight 数据库

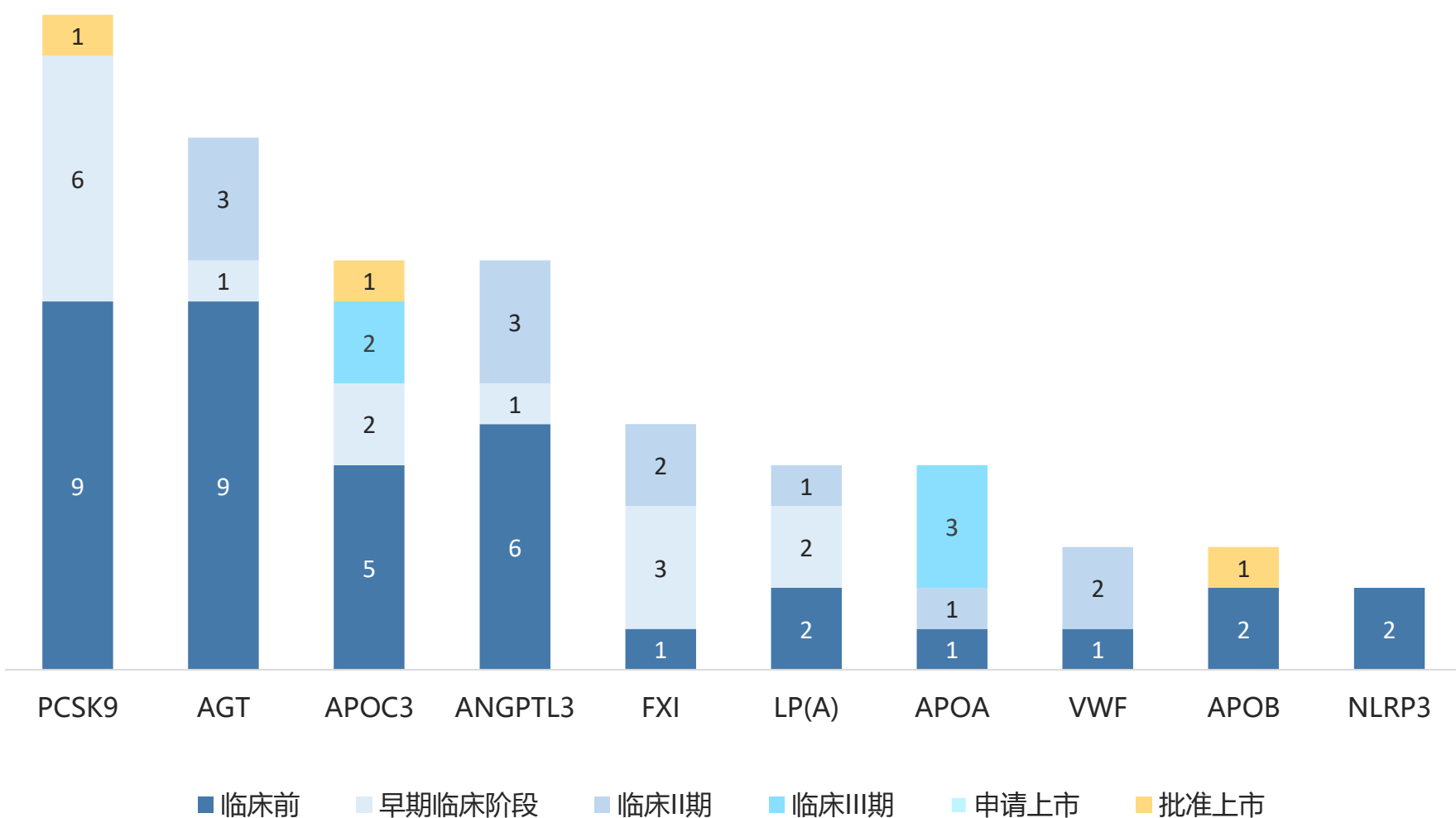
全球心血管领域小核酸研发的适应症集中于高脂血症，靶点集中于 PCSK9、AGT 和 APOC3

- 小核酸在心血管领域的应用中，适应症集中于高脂血症，以高甘油三酯和高胆固醇血症为重点，中国企业的布局与全球发展趋势一致，但都集中在早期临床阶段
- 中国企业在研管线 49 个，TOP 10 靶点的集中度为 71%；境外企业在研管线 106 个，TOP 10 靶点的集中度为 36%

全球心血管领域小核酸疗法所有适应症的研发阶段分布



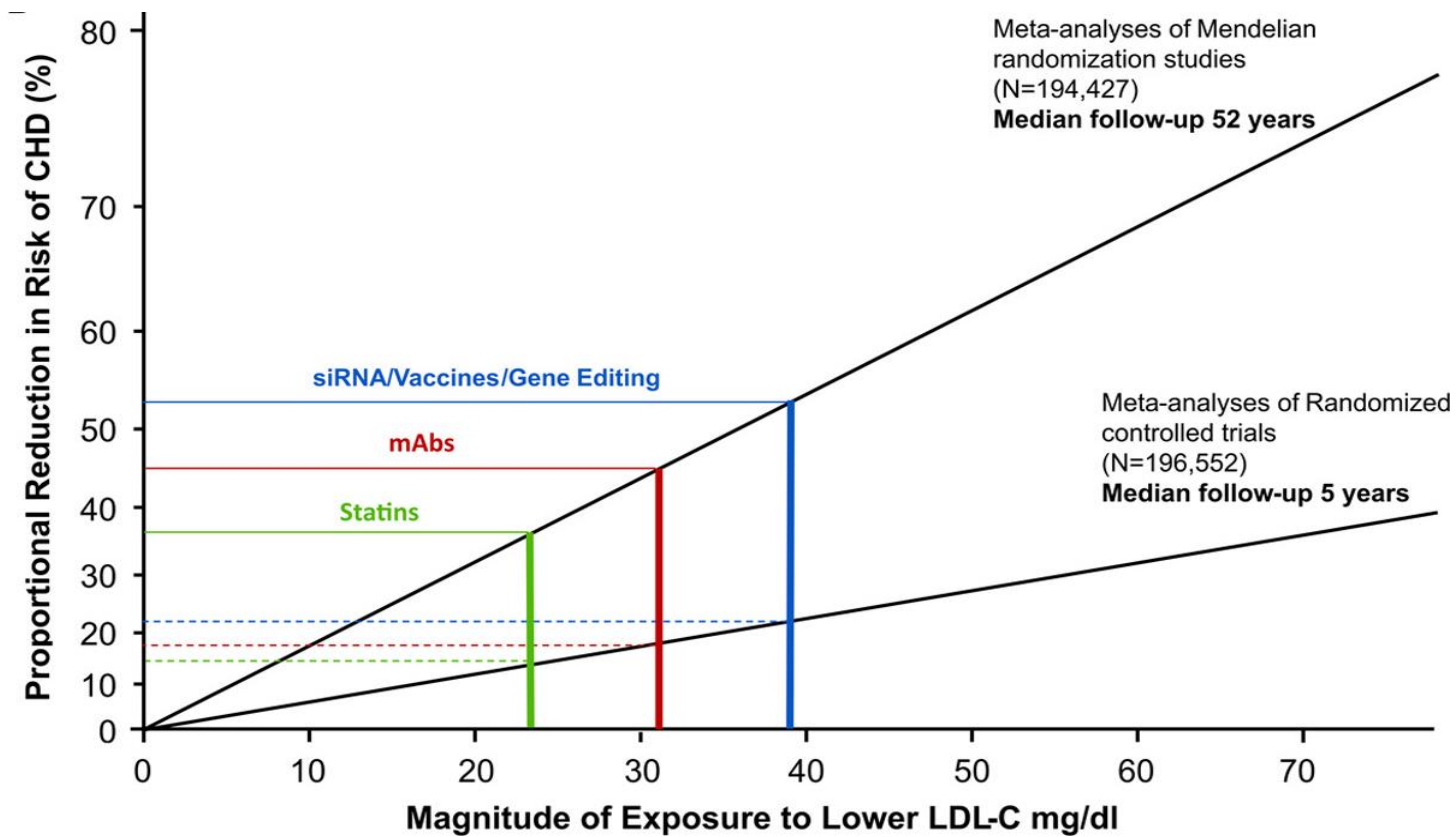
全球心血管领域小核酸疗法 TOP 10 靶点的研发阶段分布



Source: Insight 数据库，只统计项目为积极的心血管领域小核酸疗法；临床前、申报/获批临床、I 期临床、临床未知分期并入早期临床阶段，I / II 期并入 II 期，II / III 期并入 III 期统计；中外合作开发项目重复统计；数据统计截止 2024.04.30

PCSK9

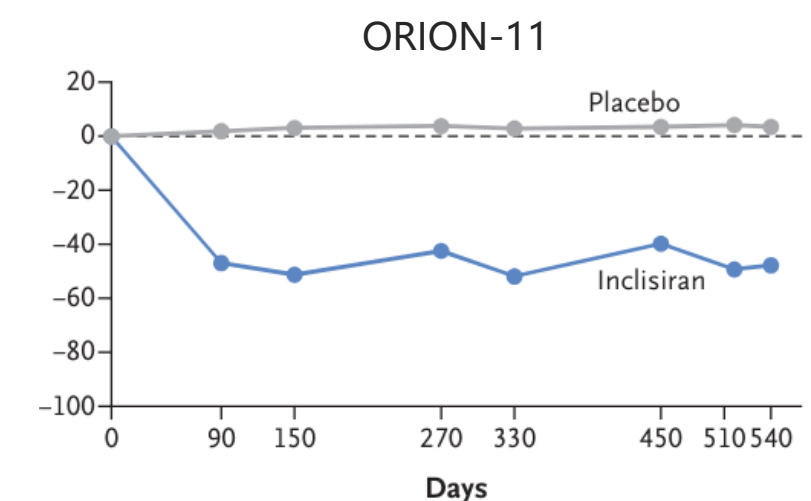
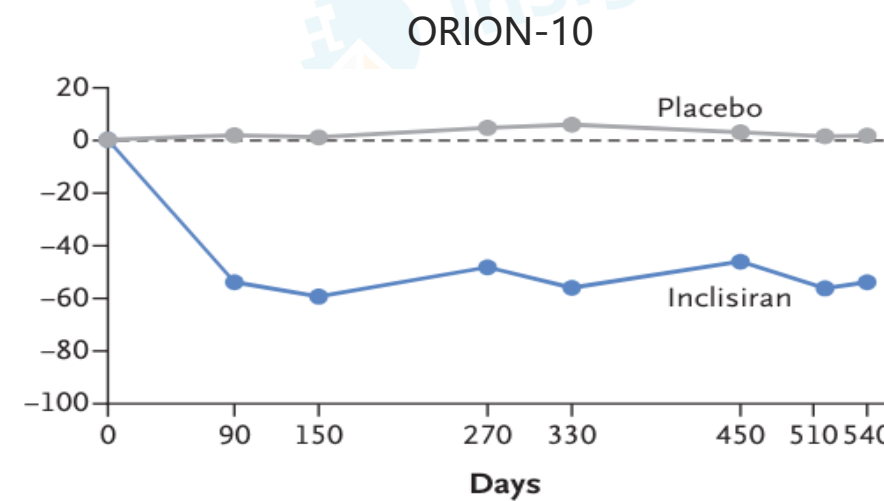
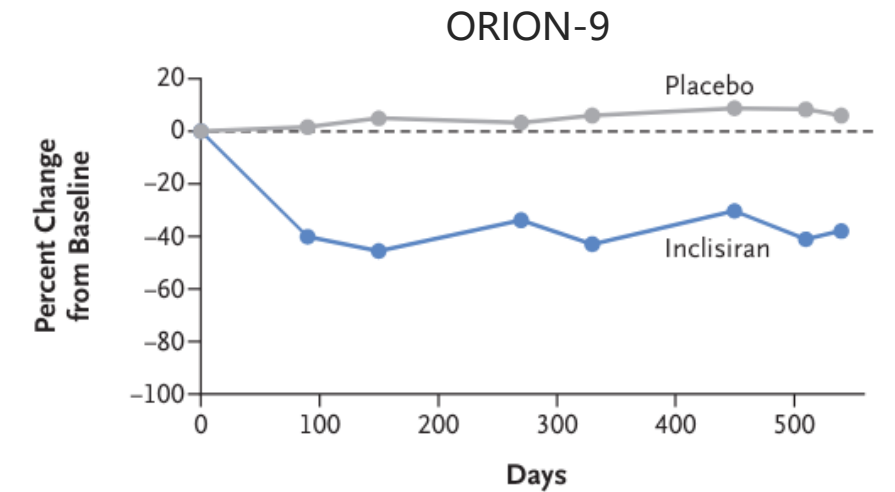
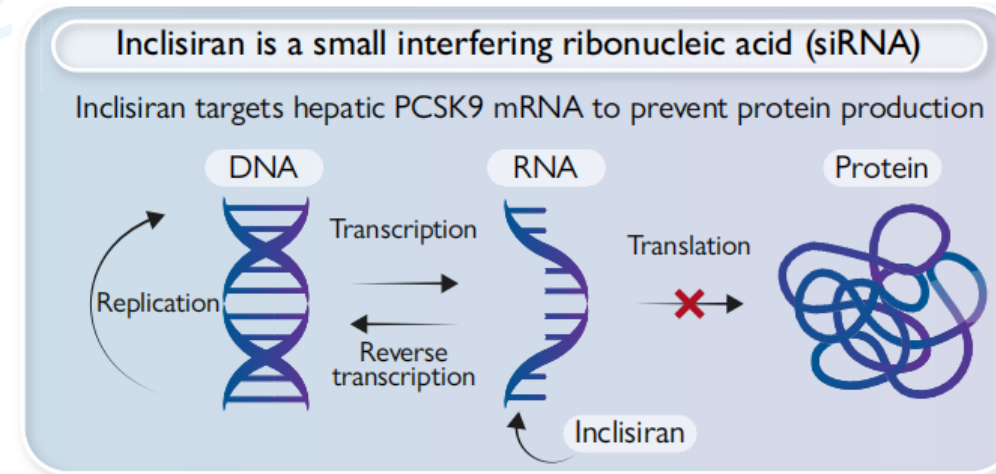
- PCSK9 的失活可促进 LDL-C 的溶酶体内降解，使在不影响 mRNA 表达的情况下降低 LDL-C 蛋白水平。因此，PCSK9 是脂质代谢的关键酶，也是高胆固醇血症及其相关心血管疾病的革命性治疗靶点
- PCSK9 单抗因半衰期短，所以给药频率高，患者依从性低；首款获批的 siRNA 药物乐可为，半年一次的给药频率，有效改善了 PCSK9 单抗的依从性低问题



Source: Insight 数据库, 企业官网, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043406>

英克司兰钠（ORION-9/10/11 试验）

- 英克司兰钠是一种长效、皮下注射的合成药物 siRNA，针对与三触角 GalNAc 缀合的 PCSK9
- 三项大型临床试验 ORION-9/10/11 临床结果显示，英克司兰钠可长时效下实现 LDL-C 的降低效果，对高血脂患者的心血管事件一级和二级预防都起到很好的效果



已获批 PCSK9 产品疗效比较

类别	单抗			siRNA
项目	依洛尤单抗	阿利西尤单抗	托莱西单抗	英克司兰钠
企业	安进 安斯泰来	再生元 赛诺菲	信达 Adimab	Alnylam 诺华
关键临床	FOURIER (n=27564)	ODYSSEY LONG TERM (n=2341)	CREDIT-4 (n=303)	ORION-10 (n=1561)
人群特征	ASCVD 高风险; LDL-C ≥1.8mmol/L	ASCVD 高风险; LDL- C ≥1.8mmol/L	HeFH 或 ASCVD 高 风险的 non-FH; LDL-C ≥1.8 mmol/L	ASCVD 高风险; LDL-C ≥1.8mmol/L
给药方式	1 次/月, SC	Q2W, SC	Q2W/Q4W/Q6W SC	1 次/ 6 月, SC
有效性 (LDL-C)	48-week: -59%	24-week: -62%	12-week: -63.0%	510-day: -52.3%
安全性	ISR: 2.1%	ISR: 5.9%, 肌痛: 5.4%, 神经认知: 1.2%, 眼部: 2.9%	尿路感染: 5.9%, 高 尿酸血症: 3.4%	ISR: 2.6%

非 siRNA 的 PCSK9 小核酸项目

- 据统计，现全球共计 55 个靶向PCSK9 的项目在研，依旧是以抗体类为主
- 小核酸相关研究聚焦在 siRNA，ASO、肽核酸技术也有涉及，但疗效待确认

类别	项目	企业	全球研发进度	特点
ASO	AZD 8233	Ionis 阿斯利康	II 期	非积极：LDL-C 达到 -62.3%， 未达预设的 -70%
	CiVi 007	CiVi 罗氏	II 期	3-5 年不活跃
	CiVi 008	CiVi 罗氏	临床前	第三代 PCSK9 ASO，口服
	SPC-5001	Santaris 罗氏	I 期	非积极 毒性强，安全性不足
	BMS 844421	Ionis BMS	I 期	非积极：研发策略调整
肽核酸	PCSK9(OliPass)	OliPass	临床前	通过在碱基上引入阳离子脂质， 改善细胞通透性；口服

除小核酸外，部分创新技术的企业 & 项目可以关注



基因编辑：VERVE-101、
VERVE-102



多肽结合疫苗：
AT04A、FB6001



溶酶体靶向嵌合体：
CFHR3/PCSK9 靶向 LYTAC

APOC3/ANGPTL3 机制介绍

- 甘油三酯脂蛋白（TRLs）增加可导致高甘油三酯血症和增加动脉粥样硬化性等心血管疾病的风险，另外严重的乳糜微粒血症还可引起急性胰腺炎
- 载脂蛋白 C-III（APOC3）主要在肝中合成，少量在肠中合成，通过抑制脂蛋白脂肪酶（LPL）以及低密度脂蛋白受体（LDLR）的活性来调节脂质代谢
- 血管生成素样蛋白 3（ANGPTL3）仅在肝脏中合成，可以通过抑制 LPL 活性而调节脂质代谢；研究表明，抑制 APOC3、ANGPTL3 基因表达，可显著降低 TRLs 水平，减少心血管疾病风险，是改善 TRLs 代谢新靶点

APOC3/ANGPTL3 抑制剂临床应用统计

- 根据在研临床试验统计，APOC3/ANGPTL3 抑制剂都可以有效改善混合性高脂血症、胰岛素抵抗/糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、乳糜微粒血症综合征和高甘油三酯血症性
- ANGPTL3 抑制剂有效性覆盖更多，可更有效降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），在混合性动脉粥样硬化性血脂异常症和更严重的家族性高胆固醇血症中有更广泛的应用
- 在抑制 ANGPTL3 和 APOC3 方面，核酸可能比单抗疗法更有效，siRNA 通过 RISC 的内在作用模式，皮下给药频率更低，也可能比 ASO 更具价格优势

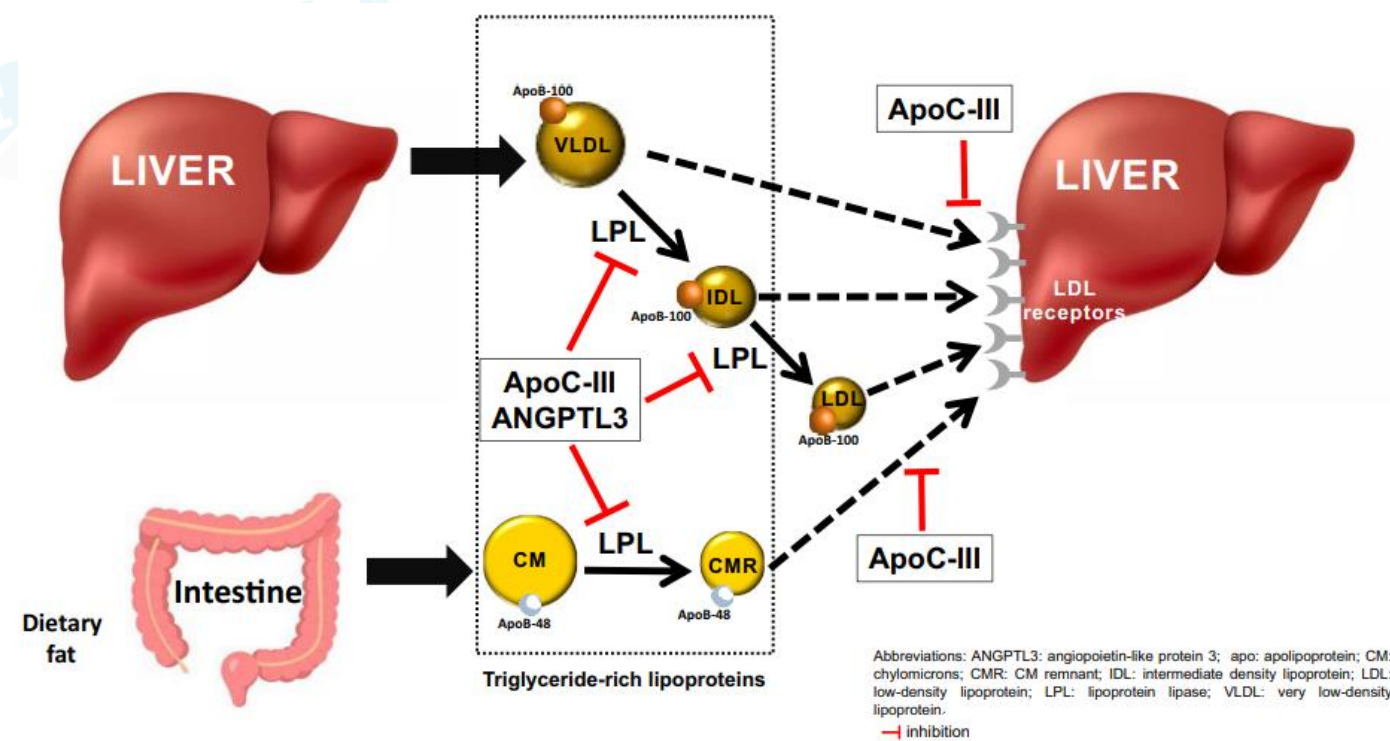
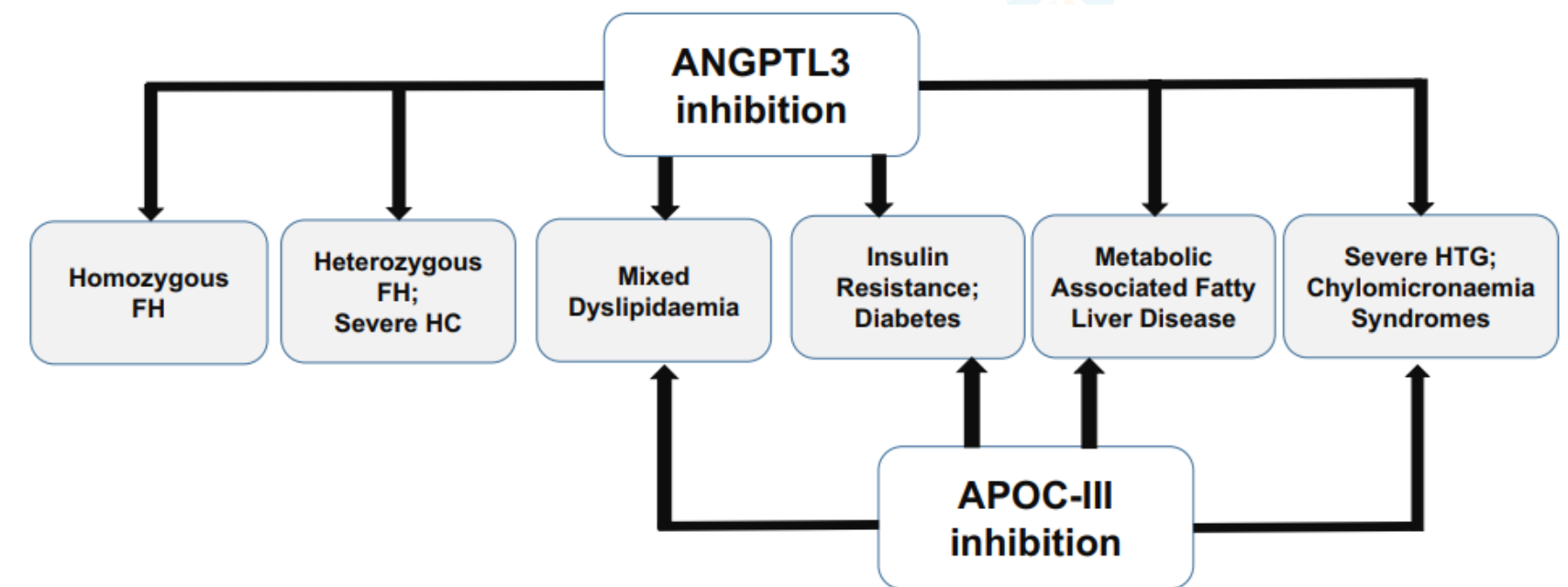
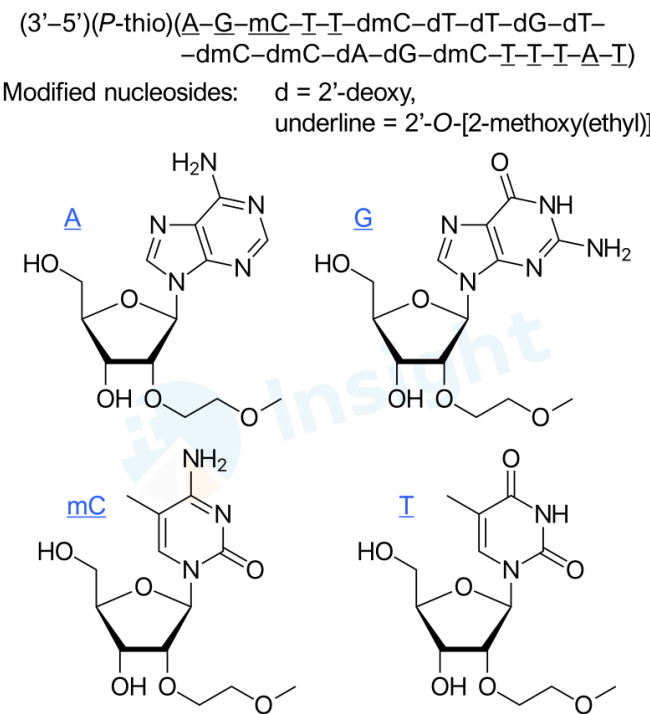


图 APOC3和ANGPTL3抑制体循环中脂蛋白运输的机制



全球首款 APOC3 抑制剂-Volanesorsen

- 家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS) 是一种由 LPL 功能受损引起的罕见疾病，以严重高甘油三酯血症为特征，具有潜在致命的急性胰腺炎风险
- Volanesorsen 是 Ionis 开发的 GalNAc-ASO 药物，用于抑制 APOC3 生成，于 2019 年 5 月被 EMA 有条件批准治疗 FCS，也是 FCS 患者唯一可用的治疗药物
- Volanesorsen 采用第二代 2'-MOE 化学修饰，GalNAc 作为载体，给药方式皮下注射



Volanesorsen 关键临床

临床代号		APPROACH		COMPASS	
干预药	Volanesorsen	安慰剂	Volanesorsen	安慰剂	
适应症	家族性高乳糜微粒血症		高甘油三酯血症 家族性高乳糜微粒血症		
TG 主要终点	-77%	+18%	-71.2%	-0.9%	

APOC3 竞争格局

- 共 4 款进入临床的积极项目，目前进展最快项目为 GalNAc-ASO，Ionis 于 2024/5/7 日向 FDA 提交上市申请用于治疗 FCS
- 另外三款皆为 GalNAc-siRNA，其中仅 Plozasiran 布局国内市场

项目	类别	企业	临床阶段
Olezarsen	GalNAc-ASO	Ionis 诺华(无权益)	境外: 申请上市
Plozasiran	GalNAc-siRNA	维亚臻 Arrowhead	境外: 临床III期 国内: 临床III期
APOC3 siRNA	GalNAc-siRNA	礼来	境外: 临床I期
SR044	GalNAc-siRNA	苏州瑞博	境外: 临床I期

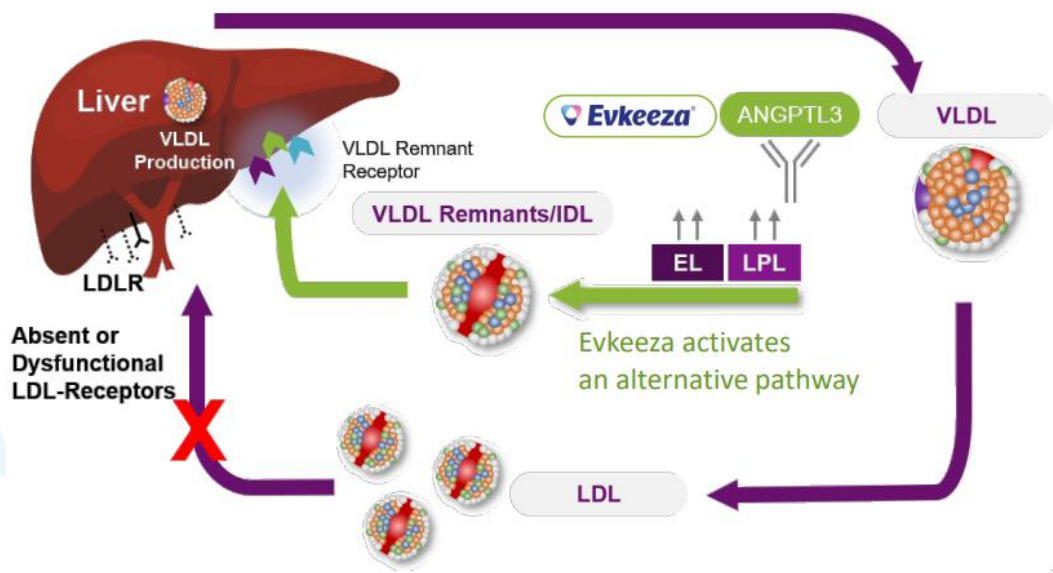
Plozasiran 有望率先收割国内 FCS 市场

- 维亚臻 2023/7/25 宣布完成国内III期临床试验首例患者给药 (NCT05902598)
- 2024/4/7, SHASTA 2 试验结果公布
- Plozasiran 在 SHTG 患者可以安全有效降低 TG 和 APOC3 的水平，有望成为治疗 SHTG 的新选择，也进一步为 III 期临床提供指导
- 需要进一步的研究来确定 Plozasiran 是否有利于调节 SHTG 相关并发症

临床代号	SHASTA 2
临床阶段	临床II期
干预药	Volanesorsen
适应症	高甘油三酯血症
TG 主要终点	-57%
APOC3	-77%

全球首款靶向 ANGPTL3 单抗-依维苏单抗

再生元制药的依维苏单抗 evinacumab-dgnb 早在 2021 年获 FDA 批准上市，作为其他低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 降低疗法的辅助疗法，用于治疗 12 岁及以上纯合子家族性高胆固醇血症的成人和儿童患者



依维苏单抗关键临床结果

登记号	NCT03399786		NCT04233918
干预药	依维苏单抗	安慰剂	依维苏单抗
适应症	纯合子型家族性高胆固醇血症		
LDL-C 主要终点	-47.1%	+1.9%	-48%

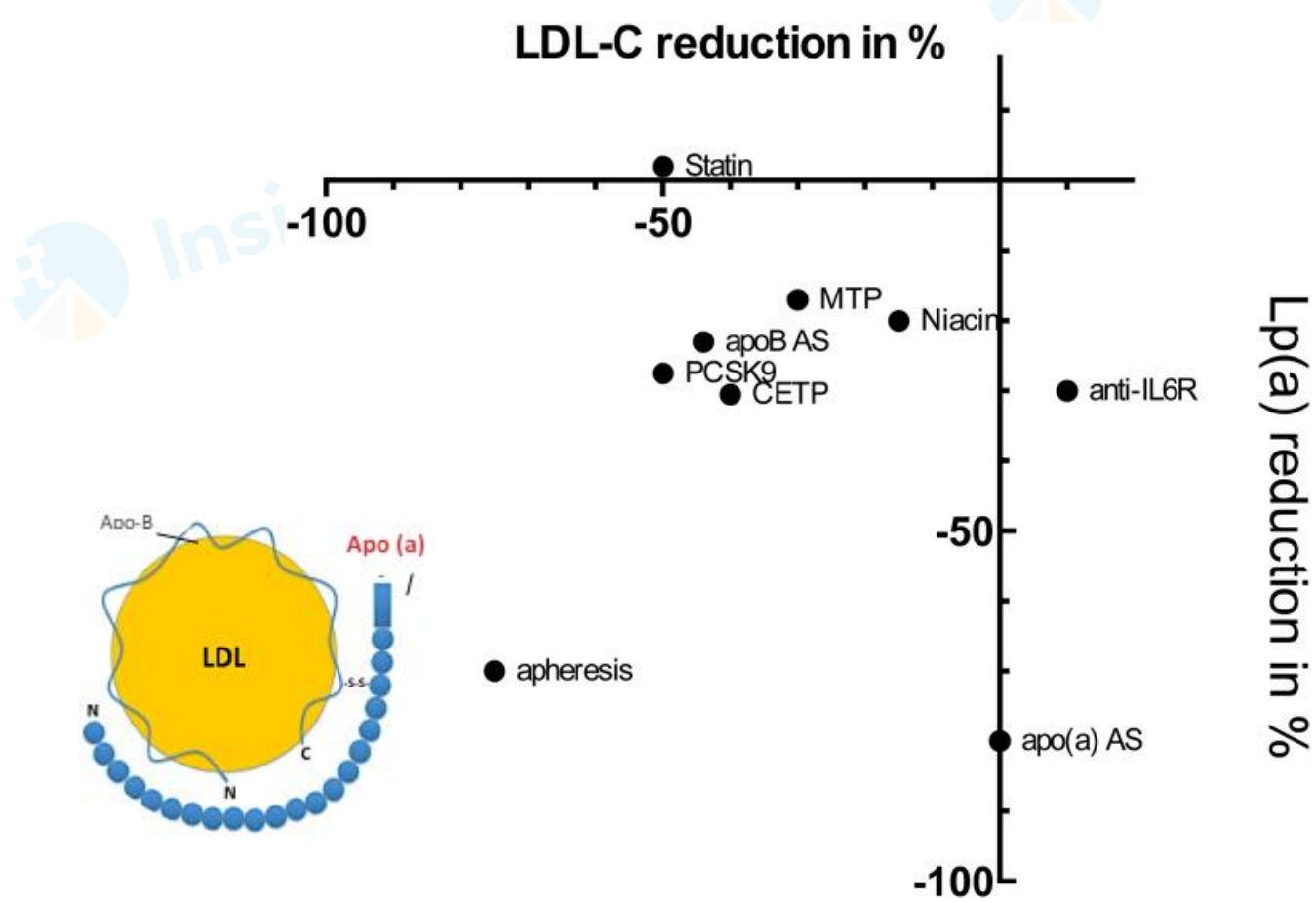
ANGPTL3 竞争格局及各类药物优劣势对比（II 期及以上）

- siRNA 可显著降低 ANGPTL3 和 TGs 水平，更低的皮下给药的频率和价格，提供了后期优势
- 靶向 ANGPTL3 的 ASO 药物 Vupanorsen 因为 non-HDL-C 和 TG 降低幅度不支持其继续进行高甘油三酯血症的开发

	 SHR-1918	 Solbinsiran	 VISIRNA Zodasiran
类别	单抗	siRNA-GalNAc	siRNA-GalNAc
研发阶段	临床II期	临床II期	临床II期
适应症	高脂血症	混合型高脂血症	混合型高脂血症
临床进展	NCT06109831 2023/11 首例入组	NCT05256654 2023/8 招募完成	ARCHES-2 临床II期 ANGPTL3: -77% TGs: -56% LDL-C: -15.2%
优势	有效降低LDL-C 良好的安全性	更长的给药间隔 有效降低 LDL-C	
劣势	工艺复杂、成本高	不稳定性、递送效率低	

Lp(a)

- Lp(a) 由含有载脂蛋白 B 的 LDL 样颗粒组成，与纤溶酶原样共价连接糖蛋白载脂蛋白(a) (apo(a))
- 以他汀类、PCSK9 为代表的大部分药物均是对 LDL-C 效果更好，而 Lp(a) 效果不佳；血浆分离术也仅仅只能实现最多 70% 的降 Lp(a) 效果
- 新兴的 Apo(a) 反义疗法通过聚焦 Lp(a) 通路，可将治疗上限提升至 80% 以上



高 Lp(a) 血症在研项目清单

- 现有针对高 Lp(a) 血症的研究仅有 9 项，无获批药物可用，存在极大的市场空缺
- 现有研究集中在小核酸领域的研发，进展较快的两项 III 期研究为高脂蛋白(a)血症的治疗带来希望

企业	项目	靶点	类别	高Lp(a)血症研发进度
厦门甘宝利生物	Kylo-11	LP(a)	siRNA	I 期
礼来 Dicerna	Lepodisiran	APOA	siRNA-GalNAc	III 期
上海舶望制药	BW-20829	LP(a)	siRNA	I 期
CRISPR Therapeutics	CTX320	LP(a)	基因编辑: CRISPR/Cas9 (LNP)	I 期
安进制药 Arrowhead	Olpasiran	APOA	siRNA-GalNAc	III 期
礼来	Muvalaplin	LP(a)	化药	II 期
Silence Therapeutics	Zerlasiran	LP(a)	siRNA-GalNAc	II 期
诺华 Ionis	Pelacarsen	APOA	ASO-GalNAc	III 期
Ionis	IONIS APOARx	APOA	ASO-GalNAc	II 期

Source: Insight 数据库, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003159/>

多款小核酸项目布局高 Lp(a) 血症，Olpasiran 展现出明显的长期有效性，ASO 有效性有待观察

用于高 Lp(a) 血症的小核酸疗法结果对比

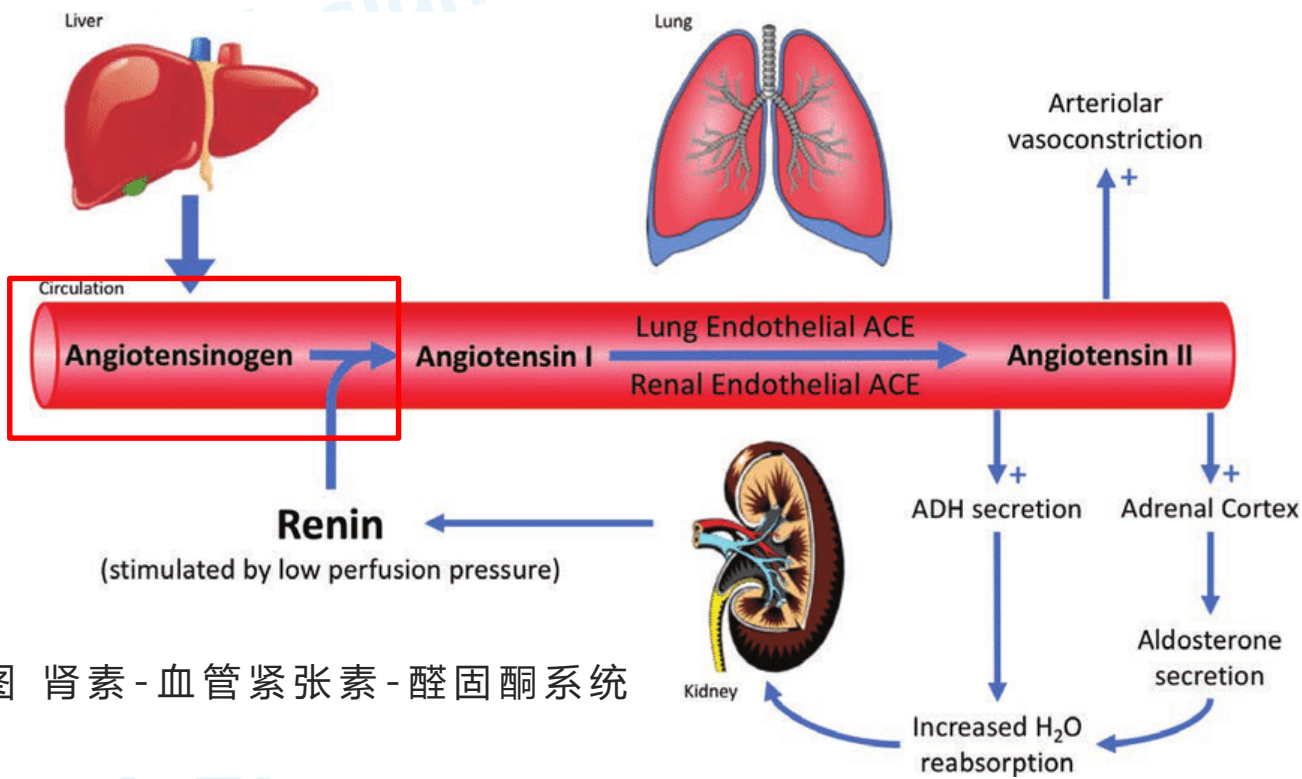
- 相比于小分子化药 Muvalaplin 的降 Lp(a) 水平：-65% (14-day)，小核酸在该疾病上的治疗效果更显著
- 基于现有已发布的有效性结果，ASO 相关项目的短期有效性呈现出明显的降 Lp(a) 效果，但长期有效性还需要观察

类别	siRNA-GalNAc			ASO-GalNAc	
项目	Zerlasiran	Lepodisiran	Olpasiran	IONIS APOARx	Pelacarsen
代号 / 登记号	ALPACAR-360 (NCT05537571)	NCT04914546	NCT04270760	NCT02160899	NCT02414594
分期 (N)	II 期 (N=178)	I 期 (N=48)	II 期 (N=281)	II 期 (N=64)	I/II 期 (N=58)
人群特征	ASCVD 高风险; Lp(a) ≥ 125 nmol/L	无心血管疾病; Lp(a) ≥ 75 nmol/L	动脉粥样硬化性心血管疾病; Lp(a) ≥ 150 nmol/L	无心血管疾病; Lp(a) ≥ 175 mg/dL	Lp(a) ≥ 75 nmol/L
给药剂量	300/450 mg	96/304/608 mg	75 mg/225 mg q12w/225 mg q24w	≥ 438 nmol/L	40 mg
有效性 LP(a)	36-week: ≥ -90%	337-day: -90%/-96%/-97%	36-week: -97.4%/-101.1%/-100.5%	99-day: -71.6%	36-day: -92%

Source: Insight 数据库, 企业官网

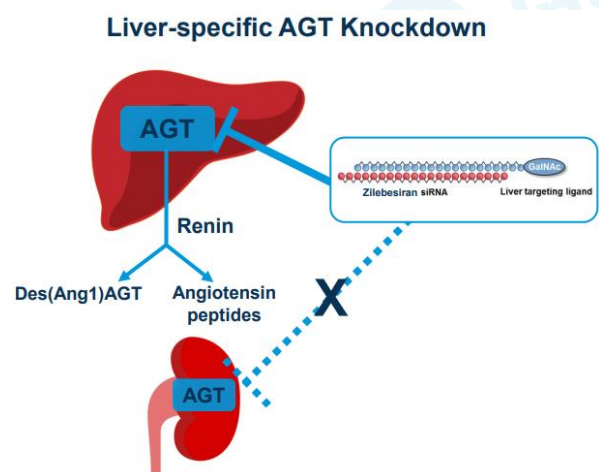
AGT-直击源头把控 RAS 上游

- 目前市场上大多数抗高血压药物作用在肾素-血管紧张素系统（RAS），皆以口服用药为主，当大量失血或血压下降时，这个系统会被启动，用以协助调节体内的长期血压与细胞外液量，过度激活的 RAS 是产生高血压的原因之一
- 高血压耐药（TRH）是一种难治性高血压，即尽管使用了 3-4 种降压药，但血压仍 $BP \geq 140$ 和 ≥ 90 mmHg。其中，每 5 个高血压患者中就有 1 名 TRH
- 血管紧张素原（AGT）是肾素的底物，是 RAS 系统中最上游的激素，研究表明，抑制 AGT 的生成可抑制下游血管紧张素 II 的表达，从而达到降低血压的效果。AGT 被认为是直击源头的高血压疗法，目前无上市药物



siRNA/ASO 各显神通，重大交易亮眼

GalNAc-siRNA Zilebesiran 临床II期 Alnylam | 罗氏



临床代号	KARDIA-2
临床阶段	临床II期
干预药	Zilebesiran 咧达帕胺
适应症	高血压
SBP ¹	- 12.1 mmHg
SBP ²	- 18.5 mmHg

- 核心优势：Alnylam 的 (ESC+) GalNAc 偶联技术实现不频繁的皮下给药，具有更高的选择性，可能实现强直性血压控制，显示出在整个 24 小时内持续持久的血压降低效果，持续长达六个月。

GalNAc-siRNA BW-00163 临床I期 上海帕望 | 诺华

推测

- 2024/1 上海帕望宣布与诺华公司达成两个心血管领域两个 RNAi 项目的许可和战略合作，交易总额高达 4165 百万美元
- 据 Insight 数据库推测，交易项目包括 BW-00163，补充了诺华 AGT 靶点产品线

GalNAc-ASO ION904 临床II期 Ionis

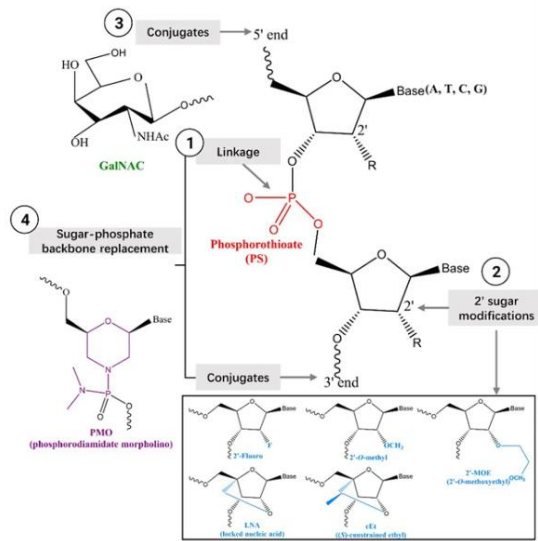
- 下一代 LICA 药物
- ION904 与第一代 IONIS-AGT-LRx 相比，其给药频率较低



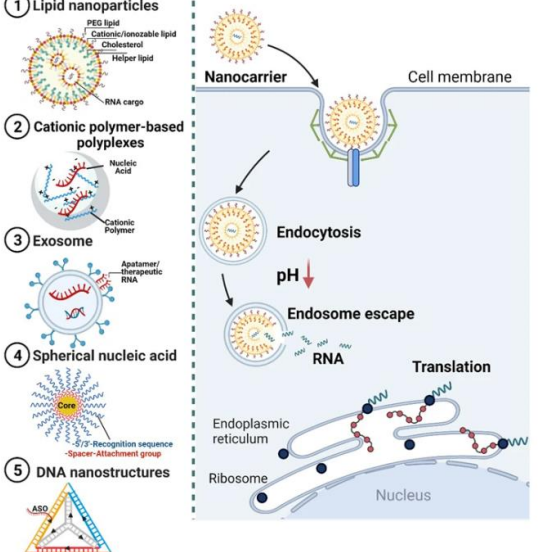
小核酸药物研发面临多项挑战，创新递送技术成主要研发思路，国内多家企业紧跟全球前沿进度

- 小核酸药物的研发需要经过适应症和靶点筛选、序列设计、化学修饰、药物递送、工艺放大等过程，其中化学修饰和药物递送是该限制该技术应用和发展的关键
- 目前，核酸类药物存在的主要问题是体内稳定性差、难以跨越屏障或跨膜和体内的靶向性弱，现有研发思路主要通过改善药物递送系统来解决
- 我国小核酸药物行业起步较晚，尚无国产小核酸药物上市，国内存在明显的生产壁垒，但已有多家企业从多角度布局小核酸研发，紧跟全球前沿进度

A Chemical modifications



B Nanocarrier delivery



适应症和靶点筛选

序列设计

化学修饰

药物递送

工艺放大

上游

下游

核酸单体和试剂:

RIBOPharm 锐博制药

金斯瑞生物科技



ThermoFisher SCIENTIFIC

Hongene Biotech

GENE 吉凯基因

Ribo 瑞博

仪器设备:

擎科生物

cytiva

ThermoFisher SCIENTIFIC

新药研发与药品生产:

IONIS

Alnylam

Ractigen THERAPEUTICS

Biogen

Ribo 瑞博

NOVARTIS

海昶生物 HAICHANG BIOTECH

siRNAomics Advancing RNAi Therapeutics

Biomics BIOPHARMA

SAREPTA THERAPEUTICS

第三方研发、生产服务提供商:

RIBOPharm 锐博制药

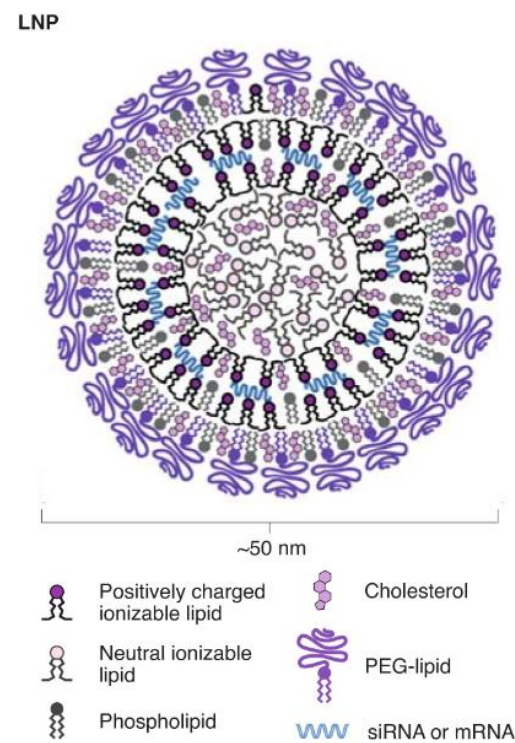
药明康德 WuXi AppTec

ASYMCHAM

- 药物递送系统是小核酸药物研发企业的核心壁垒之一
- 其中目前已上市的小核酸药物递送系统有脂质纳米颗粒（Lipid Nanoparticle, LNP）递送系统和 N-乙酰化的半乳糖胺（GalNac）缀合递送系统。但 LNP 和 GalNac 技术都已被专利保护，突破专利具有较大的壁垒，而开发新的递送系统有很高的技术门槛，导致很多核酸药物厂商倾向于去取得已有递送系统的专利授权

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：

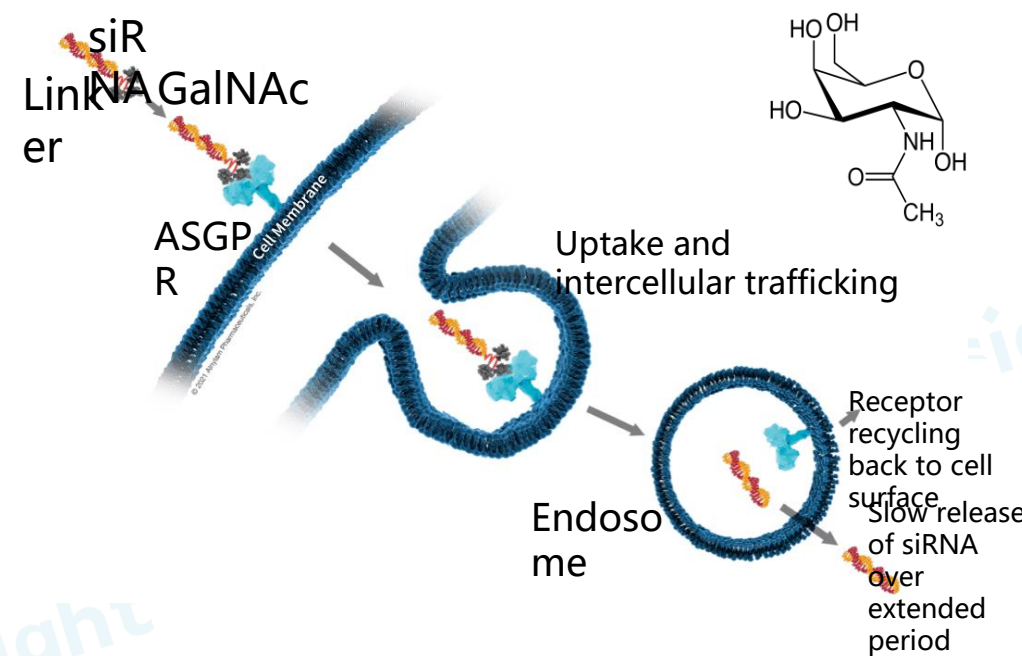


- 国内企业：



GalNac 缀合

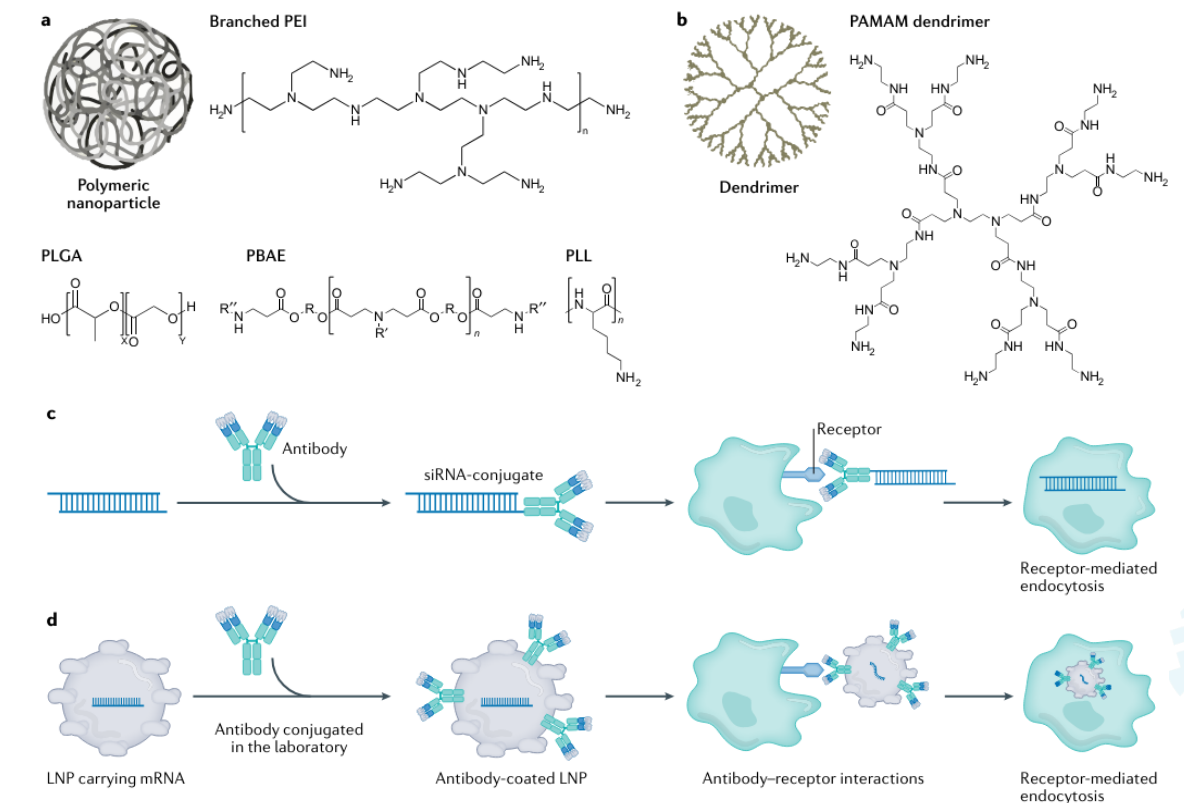
- ✓ 优势：偶联分子量小，皮下注射即可达到较好的体内分布；作用时间长；肝脏靶向性高效
- ✓ 局限性：仅能用于靶向肝脏细胞



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



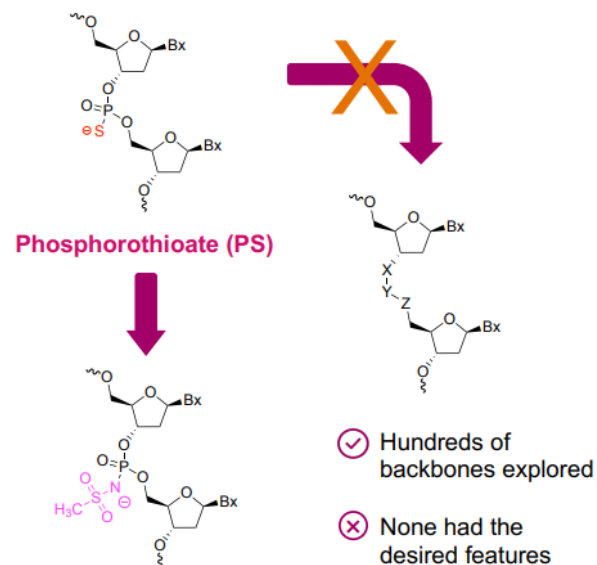
- Ionis 成立于 1989 年，作为 ASO 药物研发龙头企业，有 5 种已上市药物和 10 多种处于中期或后期开发的药物
- 核苷酸化学修饰技术平台：Ionis 公司在 ASO 药物的开发取得了非常多的进展，并且布局了较为完善的专利保护，并且继第二代的 2'-MOE 修饰技术之后，Ionis 公司还开发了 2.5 代的 cEt 技术和配体共轭反义 LICA 技术，不断优化药物分子

Ionis 目前主要从三方面优化提高新技术和扩展未来药物管线

MsPA Backbone



- 在 ASO 的修饰位点用 MsPA 骨架取代，可以通过增加稳定性从而改善作用时间

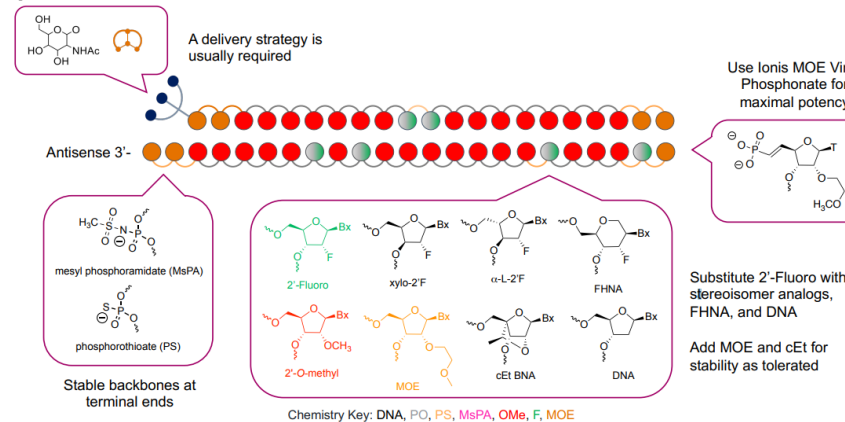


Methyl Phosphoramidate (MsPA) meets these key objectives

Ionis' siRNA Technology



- Ionis 早在探究 siRNA 机制,并得到几项重点修饰结构, 如 MOE VP 和 2'-F, 2'OMe,MOE,DNA,FHNA, 并且个性化打造每个项目, 评估多种方法并提出最佳分子
- siRNA 优化策略: 最大限度地提高效力, 增加稳定性和减少 2'-F核苷含量



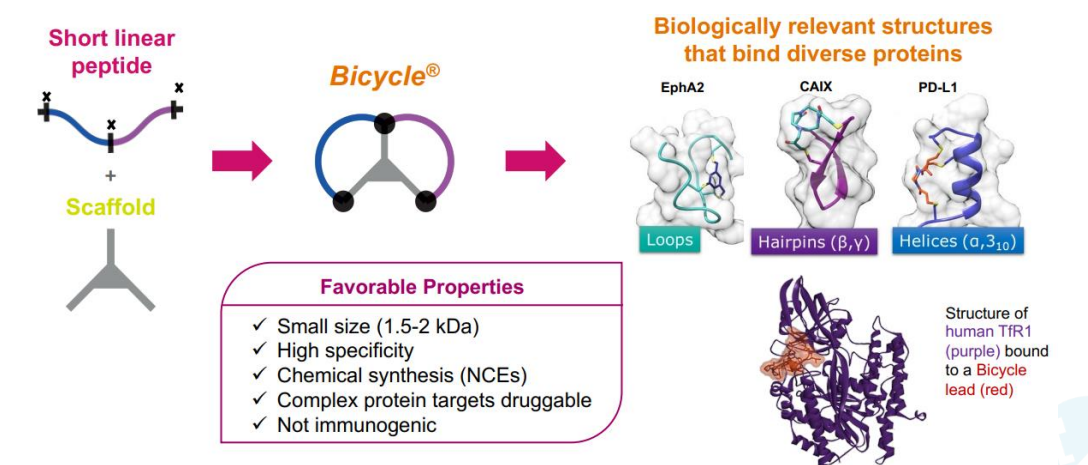
- ✓ 减少给药频率
- ✓ 增强对特定目标的效力
- ✓ 扩展到肝脏以外

Targeted Delivery



Bicycle®

- 限制性多肽提供抗体样结合位点和小型药物支架结合组成「自行车」结构, 用于药物运输



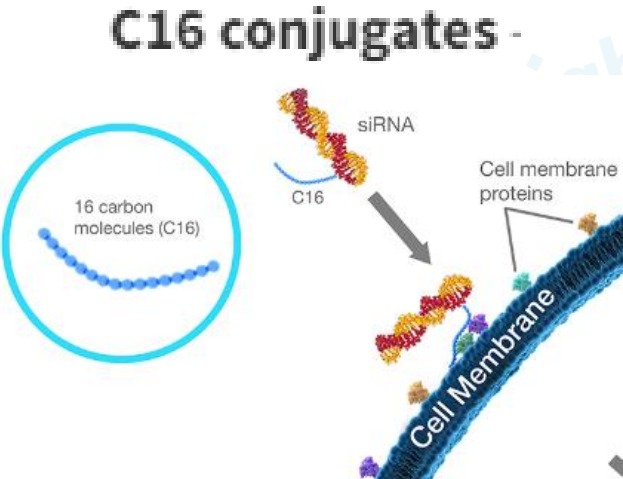
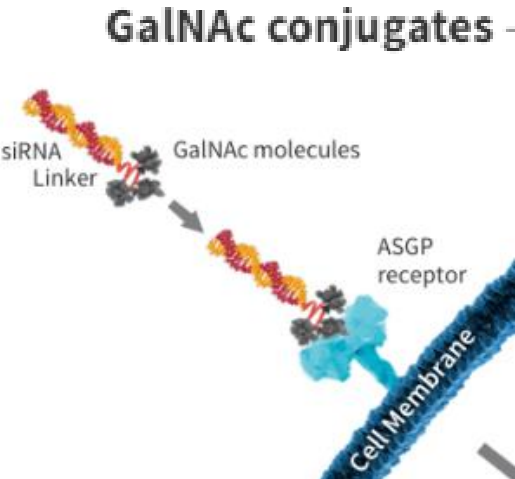
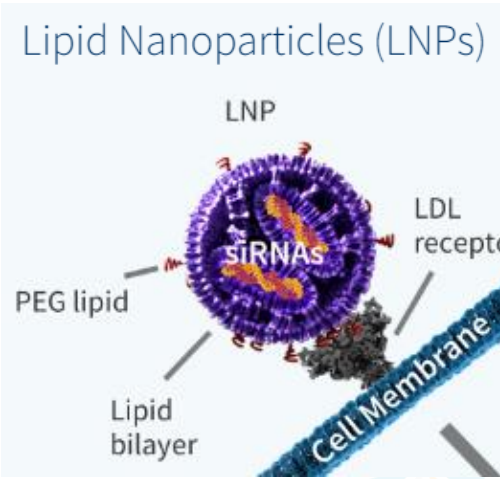
- ✓ 载体优势: 低分子量更小, 易简化生产
- ✓ 将 ASO 和 siRNA 更有效地递送到骨骼肌和心肌
- ✓ 通过血脑屏障的潜能, 使得未来神经学药物能够通过血脑屏障输送

- Alnylam 成立于 2002 年，其开创性的突破了基于 RNAi 的药物，使 RNAi 疗法可能的。目前全球上市 6 款 siRNA 药物，皆出自 Alnylam，其中乐可于 2023 年 8 月获 NMPA 批准，有望开启中国血脂管理治疗新时代
- 为了使 siRNA 靶向到达靶组织目标 mRNA，Alnylam 科学家率先使用 LNPs 和缀合物（GalNAc 缀合物）进行药物递送，并且正在不断改进和扩展新型输送系统，并将其应用于新的器官和疾病。如 C16 缀合物，C16 是连接 siRNA 的短脂质链，具有亲脂性，可与细胞膜或膜蛋白相互作用，从而被多种细胞类型（包括中枢神经系统 (CNS) 细胞）摄取、肺和眼
- 目前，Alnylam 有十多种 RNAi 疗法处于临床开发阶段，其中多种处于后期开发阶段。这些疾病分为五个主要治疗领域：遗传性疾病、心脏代谢疾病、传染病、中枢神经系统疾病和眼部疾病

PRODUCT	DISEASE	PIPELINE			
		PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	COMMERCIAL
ONPATRO® (patisiran)	hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (PN)				
AMVUTTRA® (vutrisiran)	hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (PN)				
GIVLAARI® (givosiran)	Acute Hepatic Porphyria (AHP)				
OXLUMO® (sumasiran)	Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1)				
Leqvio® (inclisiran)	Hypercholesterolemia**				
Vutrisiran	ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy (CM)				
Fitusiran	Hemophilia**				
Cemdisiran (c/r-Pozelimab)	Myasthenia Gravis**				
Cemdisiran (c/r-Pozelimab)	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria**				
Zilebesiran (ALN-AGT)	Hypertension*				
ALN-HSD	NASH**				
Elebsiran (ALN-HBV02/VR-228)	Hepatitis B Virus Infection†				
Elebsiran (ALN-HBV02/VR-228)	Hepatitis D Virus Infection†				
Belcesiran	Alpha-1 Liver Disease**				
ALN-APP	Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)*				
ALN-TTRsc04	ATTR Amyloidosis				
ALN-APP	Alzheimer's Disease*				
ALN-KHK	Type 2 Diabetes Mellitus				
ALN-BCAT	Hepatocellular Carcinoma				
ALN-PNP	NASH†				

Alnylam 管线

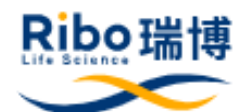
DELIVERY PLATFORMS



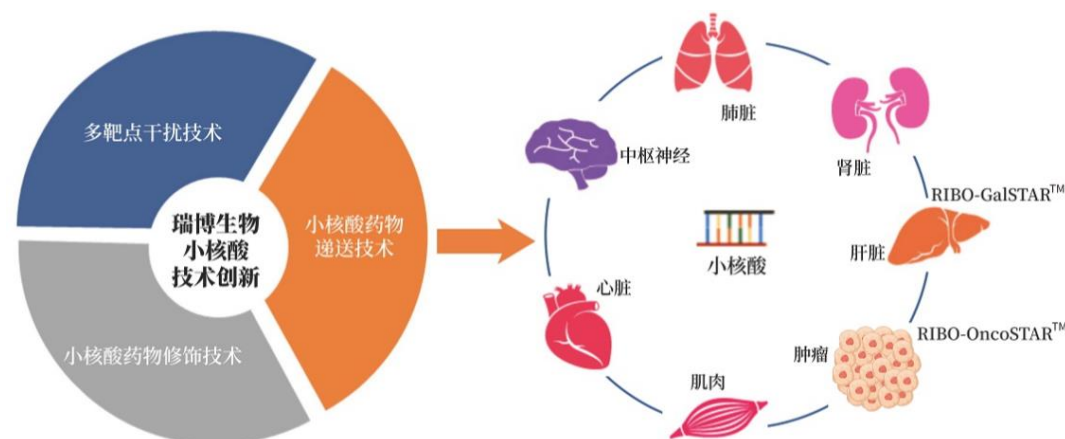
递送系统	LNP	GalNAc	C16
代表项目	帕替司兰	英克司兰钠	ALN-APP
适应症	转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病（已上市）	原发性高胆固醇血症（已上市）	阿尔兹海默病（临床 I 期）
给药方式	静脉注射	皮下给药	鞘内注射

国内小核酸药物正值战略机遇期，多家企业齐头并进打造核心优势

- 国内小核酸药物的发展正值战略机遇期，关键技术取得突破，重磅品种开始出现，核酸产业即将进入爆发性发展期
- 国内小核酸企业普遍起步较晚，但发展迅速，并且多家企业已形成自己的核心技术平台优势，有望占领国内市场蓝海



- ✓ 中国小核酸技术和制药产业的主要开拓者
- ✓ 拥有 8 款临床品种，其中 4 款布局心血管与代谢领域

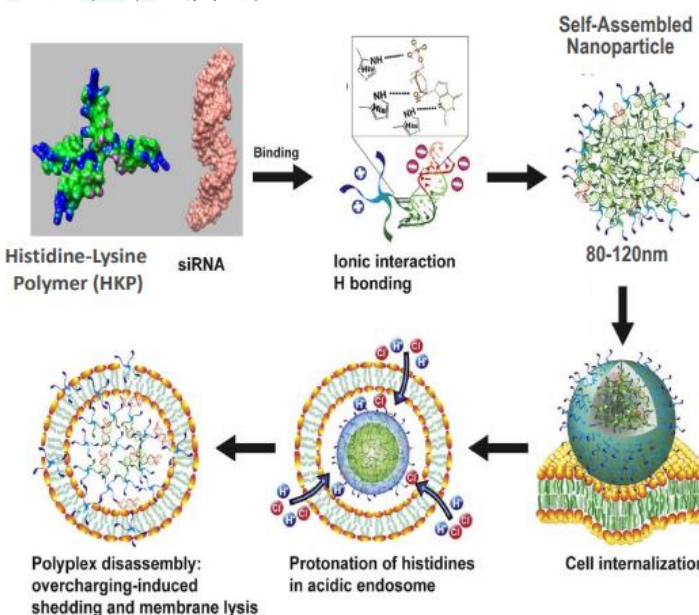


核心优势：

- RSC2.0 小核酸药物修饰技术
- 基于 GalNAc 开发了独有的 RIBO-GalSTAR 肝靶向递送技术，并已被运用于多种肝靶向的核酸药物的研发
- 肝外递送技术：RIBO-OncoSTAR 是瑞博生物自主研发的小核酸肿瘤靶向递送平台技术，可用于肿瘤相关的靶向药物递送



- ✓ 差异化 RNA 递送平台；6 款临床品种，适用于广泛的适应症领域

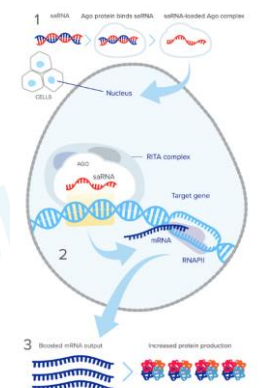


核心优势：

- 独有的多肽纳米颗粒（PNP）递送平台及 GalNAc 技术平台：纳米颗粒大小可控，使组织分布多样化，提高安全性，有望解决肝外递送
- 双靶设计：科特拉尼 临床 II 期
- 基于 PNP 递送的 TGF- β /COX-2 双靶点 siRNA

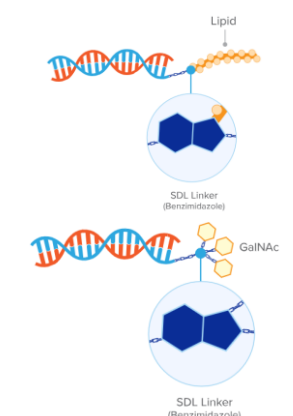
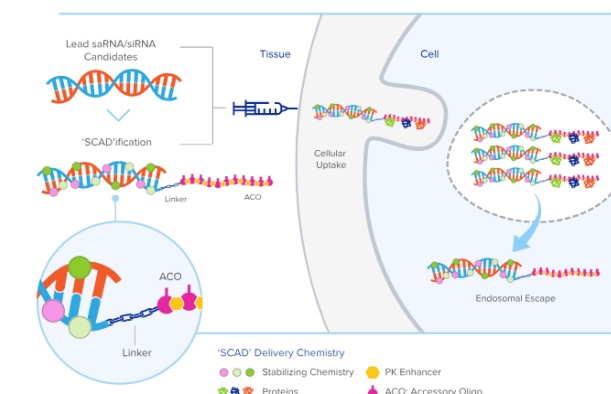


- ✓ 独辟蹊径：小激活 RNA（saRNA）领域全球领先
- ✓ saRNA 通过重新开启内源性基因的表达、恢复蛋白质的天然功能来治疗疾病，有望填补现有靶向治疗药物只能抑制靶基因靶蛋白表达的巨大空白



核心优势：

- 全球领先 saRNA 技术
- 拥有 SCAD（智能化学辅助递送）、SDL™（智能多样化接头）和 GLORY 肝脏靶向递送技术



目录

01 心血管领域投资交易事件

交易趋势、管线交易特征、重大交易事件

02 心血管领域药物研发趋势

全球首次获批新药、全球药物研发情况、国内药物研发情况

03 小核酸在心血管领域研发进展及挑战

发展历程/研发趋势、心血管领域研发重点、挑战及代表企业

04 总结与展望



- 曾经是制药行业重磅炸弹频出的中流砥柱领域，在过去一段时间研发及投入都出现了低迷，从 2019 年开始，投资趋势又开始重回心血管领域。从重磅交易事件看，投资聚焦对因治疗、FIC、技术突破、未满足需求等高价值领域，其中大手笔布局集中在大型 MNC 企业：诺华、BMS、默沙东均出手百亿美元收购心血管领域公司且布局取得成果。
- 近 5 年首次获批心血管新药中，适应症集中在高脂血症，此外在肺动脉高压、高血压、心肌病有多款 FIC 药物上市。全球在研心血管领域管线总体呈现上升趋势，高脂血症以及高血压管线则出现持续增长趋势。已经获批的、未来值得期待的心血管病药物及创新疗法中，小核酸类药物占据重要位置。
- 近 40 年的发展中，小核酸药物经历过高开低走，最终通过迭代核酸化学修饰和递送技术，已上市产品在多领域展现极佳疗效，尽管获批品种治疗领域集中在罕见病，但在心血管领域的治疗已初见曙光。首款用于降低 LDL-C 的 siRNA 药物乐可为开启了血脂管理的新时代，掀动慢病治疗市场，多款新型降脂类小核酸药物蓄势待发。
- 国内小核酸药物行业起步较晚，尚无国产小核酸药物上市，小核酸药物研发面临多项挑战，国内存在明显的生产壁垒；但已有多家企业从多角度布局小核酸研发，紧跟全球进度。
- 截至 2024 年 4 月，已有两款心血管领域 FIC 药物全球获批，并有多款重磅交易达成，期待未来在心血管领域有更多重磅药物出现，惠及全球 5 亿+心血管病患者。

关于 Insight



Insight 数据库 (db.dxy.cn) 是丁香园在药学领域建立的数据情报平台，专注于医药行业 18 年，为药企、投资公司、CRO 等国内外 3000+ 家企业提供全球新药、临床试验结果、品种筛选、企业分析等整合分析解决方案以及申报进度、临床试验、上市产品、一致性评价、市场准入等国内外药品 **全生命周期** 基础数据。



全球新药



临床试验



流行病学



靶点分析



时长预测



医药交易

...

Insight 数据库为企业提供数据准确、功能好用的数据情报产品，同时项目团队提供有效的专业服务，助力企业决策更精准，工作更高效。



18 年
专注医药行业

3,000 +
服务过业内企业数

30,000 +
数据覆盖来源数



>> 扫描二维码申请试用 <<

Thank you

声明:

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的, 不构成决策建议理由和依据

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得, 但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效, 在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告

