湘财证券
XIANGCAI SECURITIES

肝病创新疗法破局在即，掘金巨大Unmet蓝海市场

Unmet医疗需求系列之一

分析师：张德燕
证书编号：S0500521120003
Tel：021-50295326
Email：zhangdy@xcsc.com

2022年11月24日

Unmet医疗需求：基于rNPV估值模型下的药品投资分析框架

$$Drug\ Value = P \times [\sum_{i=T_0}^{T_n} \frac{Di}{(1+r)^i} + \frac{Dc}{(1+r)^{T_n}}]$$

P: 新药商业化成功概率

- 分子--5P: Probability of success、Patient pool、Penetration、Price、Patents

核心变量-销售峰值Sales=年费用*患者数量*销售放量周期

定价　流行病学分析=发病率*治疗率*产品渗透率

核心观点

■ **核心要点：**

1、肝病是刚性医疗需求市场，巨大Unmet蓝海市场：中国是肝病大国，患病人数基数巨大，慢病乙肝、丙肝和NASH患病人数合计超过1亿人，肝癌每年新发高达46万，占全球新发病例超过50%。当前肝病领域乙肝、肝癌、NASH等疾病临床治疗药物相对匮乏且存在一定缺陷，临床需求存在巨大尚未满足缺口，潜在市场规模巨大。

2、肝病治疗创新疗法破局在即，疗效将有大幅提升：近十年新型免疫疗法和新型核酸药物发展迅猛，创新疗法给肝病治疗带来全新的治疗方案。肝癌2020年正式进入免疫联合疗法时代，疗效大幅提升，当前肝癌免疫联合疗法百花齐放，产品管线正密集上市，肝癌迎来免疫联合治疗黄金时期。乙肝领域新型核酸药物在功能性治愈上展示出巨大潜力，实现乙肝功能性治愈目标破局在即。NASH领域全球首款创新药物已提交上市申请，治疗药物空白历史将被改写。创新疗法的突破将激活肝病Unmet市场，肝病新一轮高增长正在开启。

3、医药产业趋势由可及性转向改善性，肝病领域弹性巨大：十三五期间政策导向集中在创新药的可及性上，医药产业采用Fastfollow策略推动创新药快速上市，行业创新能力也得以大幅提升，而同时也出现了热门赛道拥挤，竞争格局恶化，投资收益率降低的情况。进入十四五期间无论政策导向还是产业选择均指向更高临床价值的改善性需求方向，肝病领域将成为产业、资金重点布局方向，有望成为弹性最大的细分领域。

■ **投资建议：**

肝病因病理复杂十几年来治疗药物更新节奏缓慢，甚至在NASH领域治疗药物仍为空白，肝病领域存在巨大的Unmet临床需求。同时因产品管线老化，集采冲击巨大，短期市场规模出现一定萎缩，相关公司估值水平也大幅回归。我们梳理供给端在研创新管线进展情况，肝癌、乙肝及NASH三个细分领域均出现重大进展，创新疗法破局在即，我们认为肝病市场正处于新一轮爆发前夕，当前为战略性布局良机，给予行业增持评级。

评级：维持肝病行业“增持”评级

■ **风险提示：**

创新药临床数据未达到终点，技术迭代风险。

湘财证券
XIANGCAI SECURITIES

目　录

一、肝病流行病学

二、肝癌步入免疫联合疗法黄金时期

三、乙肝功能性治愈破局在即

四、NASH治疗药物空白将被改写，激活市场需求

五、投资建议

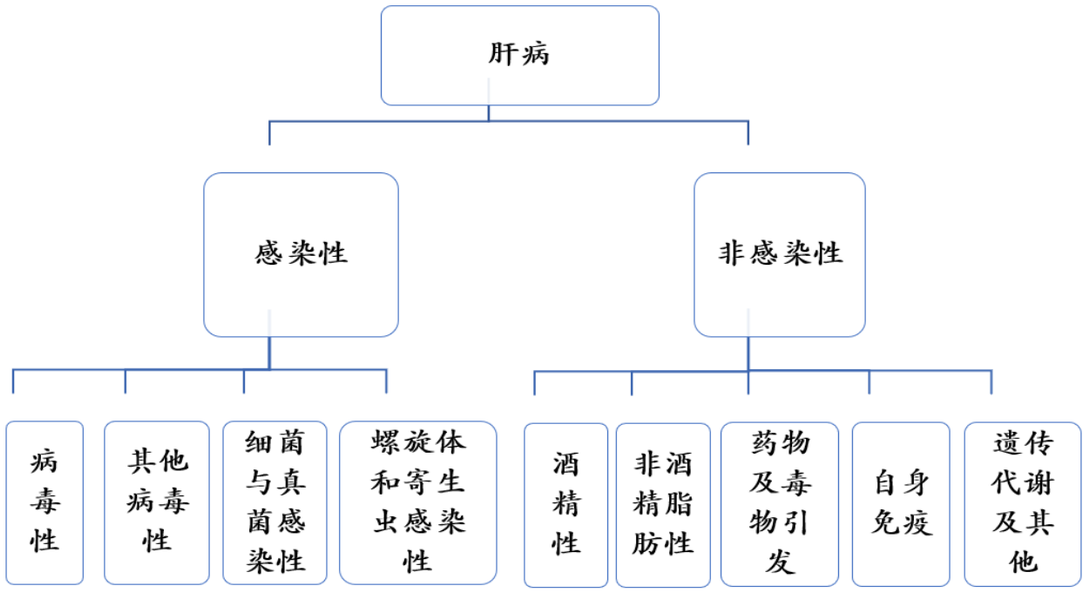
六、风险提示

一、肝病流行病学

1.1 肝病发病机理

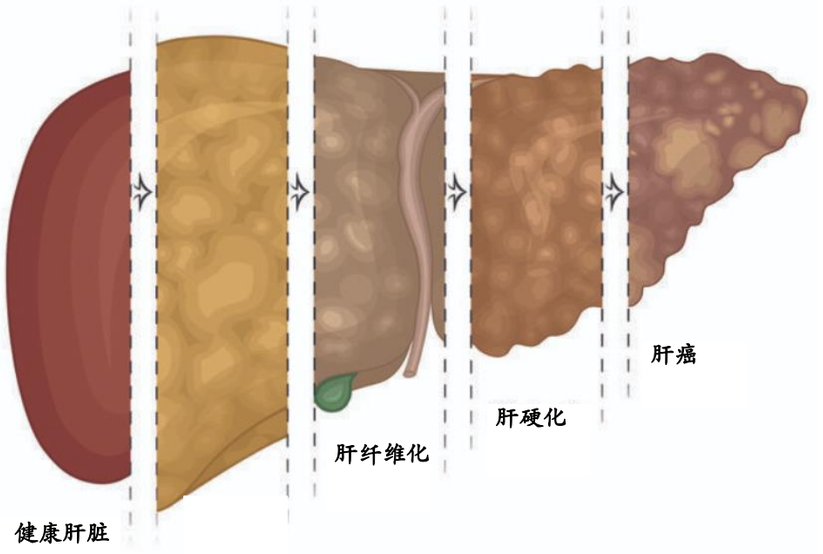
- 肝病按照发病机理可以分为感染性肝病和非感染性肝病。
- 感染性肝病具有传染性，主要以病毒性肝炎为主，病毒性肝炎有五种主要毒株，分别称为甲型、乙型、丙型、丁型和戊型。
- 非感染性肝病不具备有传染性
- 肝病进展大致经历肝炎、肝纤维化、肝硬化至肝癌。

图 1 肝病分类



资料来源：公开资料，湘财证券研究所

图 2 肝病进展



资料来源：公开资料，湘财证券研究所

1.2 肝病发病率

- 发病率:中国在乙肝、肝硬化及肝癌远高于其他地区;非酒精性脂肪疾病发病率与全球水平一致。

表 1 全球肝病患者及各地区发病率

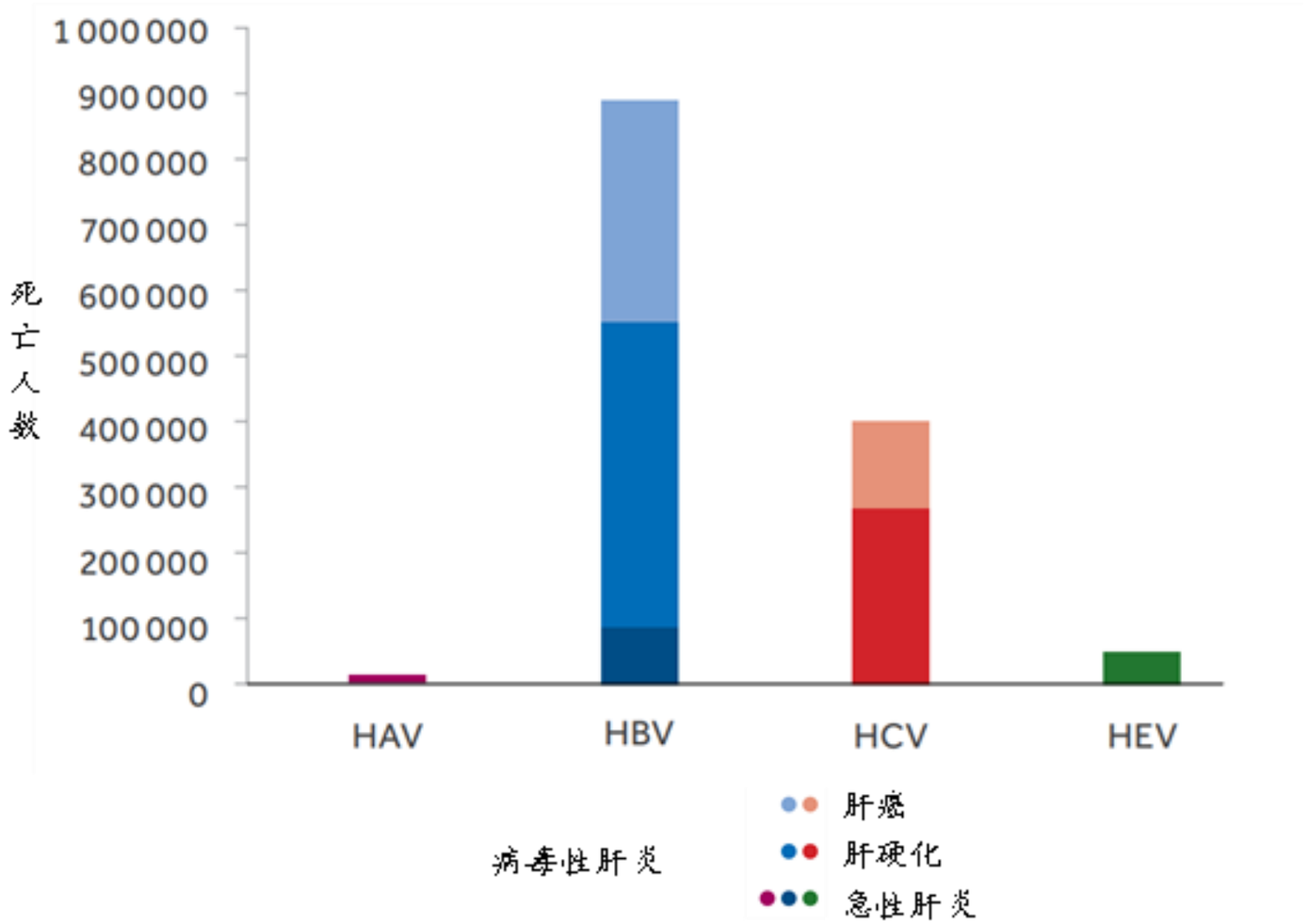
肝病分类	中国（%）	美国（%）	欧洲（%）	日本（%）
乙肝	**9000 万 (6.52)**	220 万 (0.71)	450 万 (0.90)	150 万 (1.17)
丙肝	1000 万 (0.72)	350 万 (1.13)	600 万 (1.10)	200 万 (1.56)
NAFLD	1.73-3.1 亿 (12.5-22.4)	7600 万 (24.13)	1.2 亿(23.71)	3200 万 (25)
ALD	6200 万 (4.50)	1900 万 (6.20)	3100 万(6.00)	200-300 万 (1.56-2.34)
肝硬化	700 万 (0.51)	63.3 万 (0.27)	50 万 (0.10)	40–50 万 (0.31–0.39)
肝癌	**46 万 (0.03)**	3.9 万(0.01)	3 万 (<0.01)	4.1 万(<0.01)

资料来源：Journal of Hepatology 2019 vol. 71 212 – 221，湘财证券研究所

1.3 病毒性肝病死亡因素溯源归因

- **HBV、HCV为导致死亡主要原因：**2015年病毒性肝炎导致134万人死亡，96%是由慢性HBV（66%）和HCV（30%）感染的并发症造成的，而甲肝和戊肝分别占死亡的0.8%和3.3%。在HBV和HCV并发症死亡人数中，肝硬化（72万例）高于肝癌（47万例）。

图 3 病毒性肝炎导致死亡人数（人）



资料来源：Global Hepatitis Report 2017，湘财证券研究所

1.4 肝病药物治疗概览

- 丙肝：已实现治愈，受益于泛基因治疗药物研发成功上市，丙肝普遍治愈率在90%以上。
- 乙肝：只有3%-5%可以达到治愈，其他的患者则需长期服药以控制疾病进展。
- 晚期肝癌靶向药包括索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼及免疫联合用药等，生存期仍然不高。
- NASH当前治疗药物仍然是一片空白。

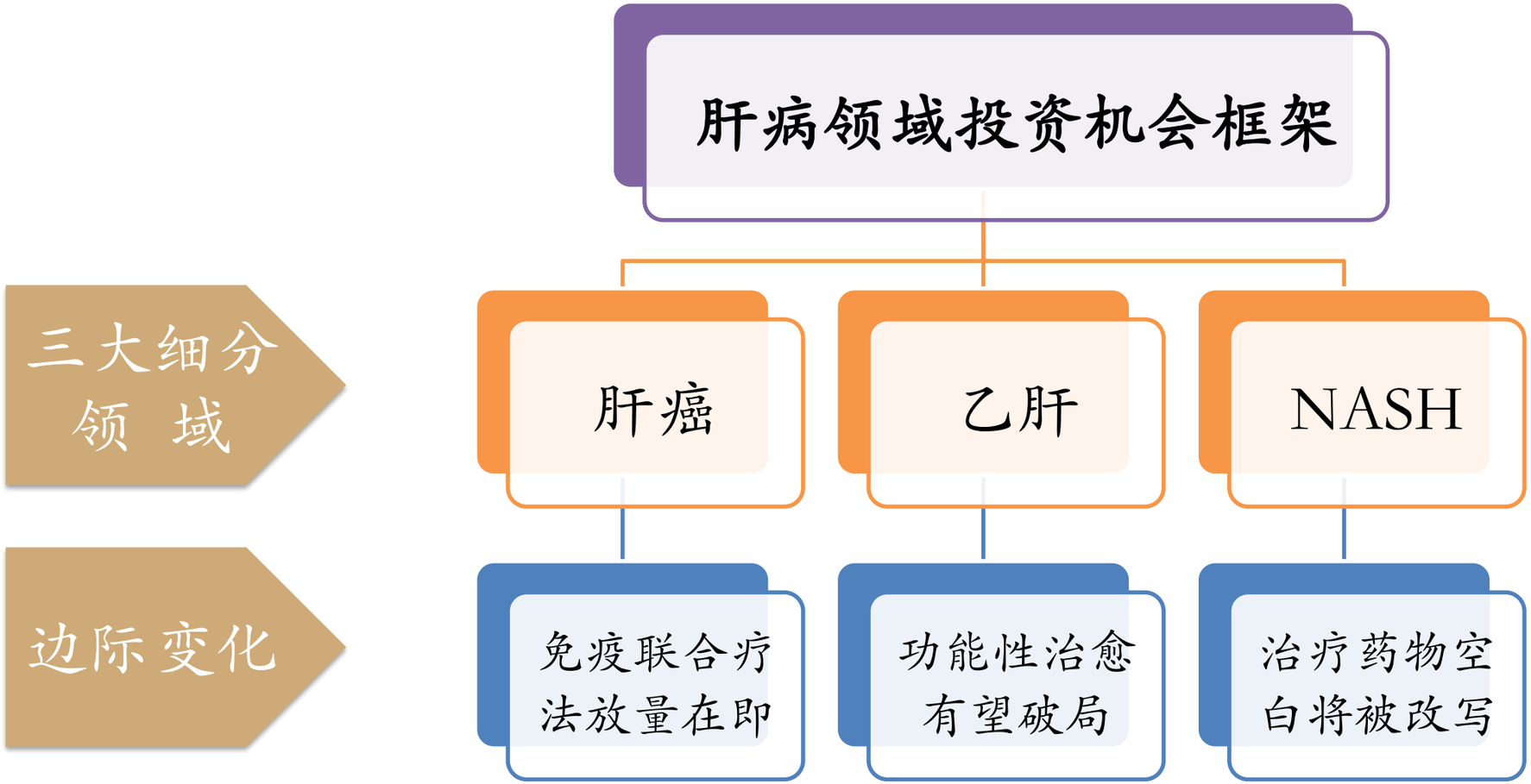
表 2 肝病治疗用药及预后

	一线用药	二线用药	预后
丙肝	**索非布韦/维帕他韦等**	**/**	**治愈率普遍在90%以上**
乙肝	恩替卡韦、TAF、干扰素	/	减缓进展
NASH	保肝抗炎类药及中药等		减缓进展
ALD	维生素及微量元素、水飞蓟、美他多锌、糖皮质激素等	/	治愈
肝硬化	参照原发疾病，抗炎保肝类药包括熊去氧胆酸、中药等	/	减缓进展，失代偿期的5年生存率40%左右
肝癌	T+A、仑伐替尼、多纳非尼等	瑞戈非尼、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗	中位生存19.2月

资料来源：公开资料整理，湘财证券研究所

1 本章小结

- **肝病机理：**发病机制相对复杂，慢病类疾病，疾病最终进展至肝硬化及肝癌导致死亡。
- **发病及死亡：**中国在乙肝、肝癌发病率全球最高，发病病人基数巨大；NASH全球病人基数庞大。
- **治疗：**丙肝已治愈，免疫疗法机制下的乙肝、肝癌新型治疗方案放量在即，NASH治疗药物空白历史将被改写。

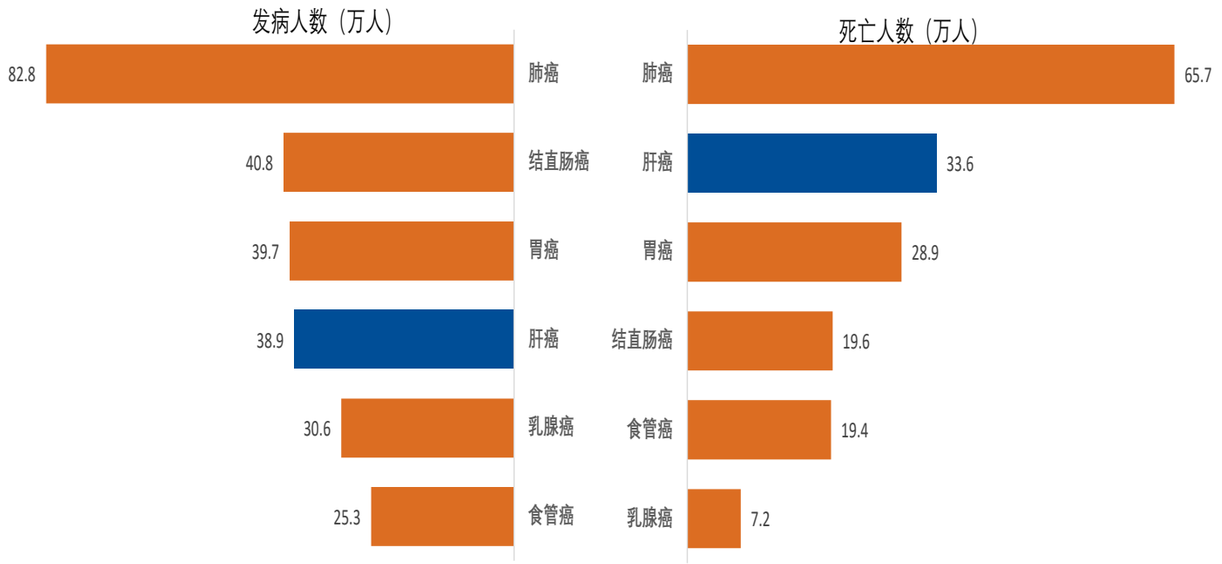

肝病领域投资机会框架
三大细分领域
肝癌
乙肝
NASH
边际变化
免疫联合疗法放量在即
功能性治愈有望破局
治疗药物空白将被改写

二、肝癌步入免疫联合疗法黄金时期

2.1 肝癌流行病学

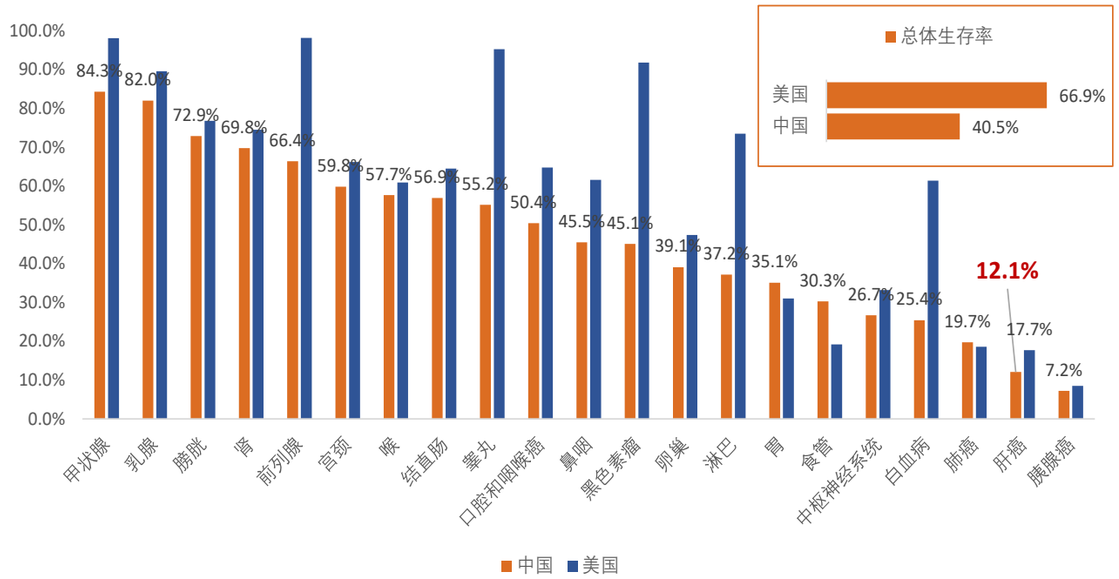
- **高发病及死亡:** 特高发癌种,发病第4，死亡第2。2020 年中国肝癌新发及死亡病例数分别为 38.9 万例、33.6 万人。新增病例占全球新发病例 48%。据WHO预测到 2040 年将有超过 130 万人死于肝癌。
- **生存率仅为12.1%:** 肝癌起病隐匿且缺乏早期预测和诊断方法，早期很难发现，57%患者在第一次诊断时已达晚期或终末期，疾病进展迅速，预后较差，据统计我国 5 年生存率仅为12.1%。

图 4 肝癌位列我国癌症发病及死亡前列



资料来源：Cancer incidence and mortality China 2016国家癌症中心，湘财证券研究所

图 5 2021-2017中美癌症5年生存率对比

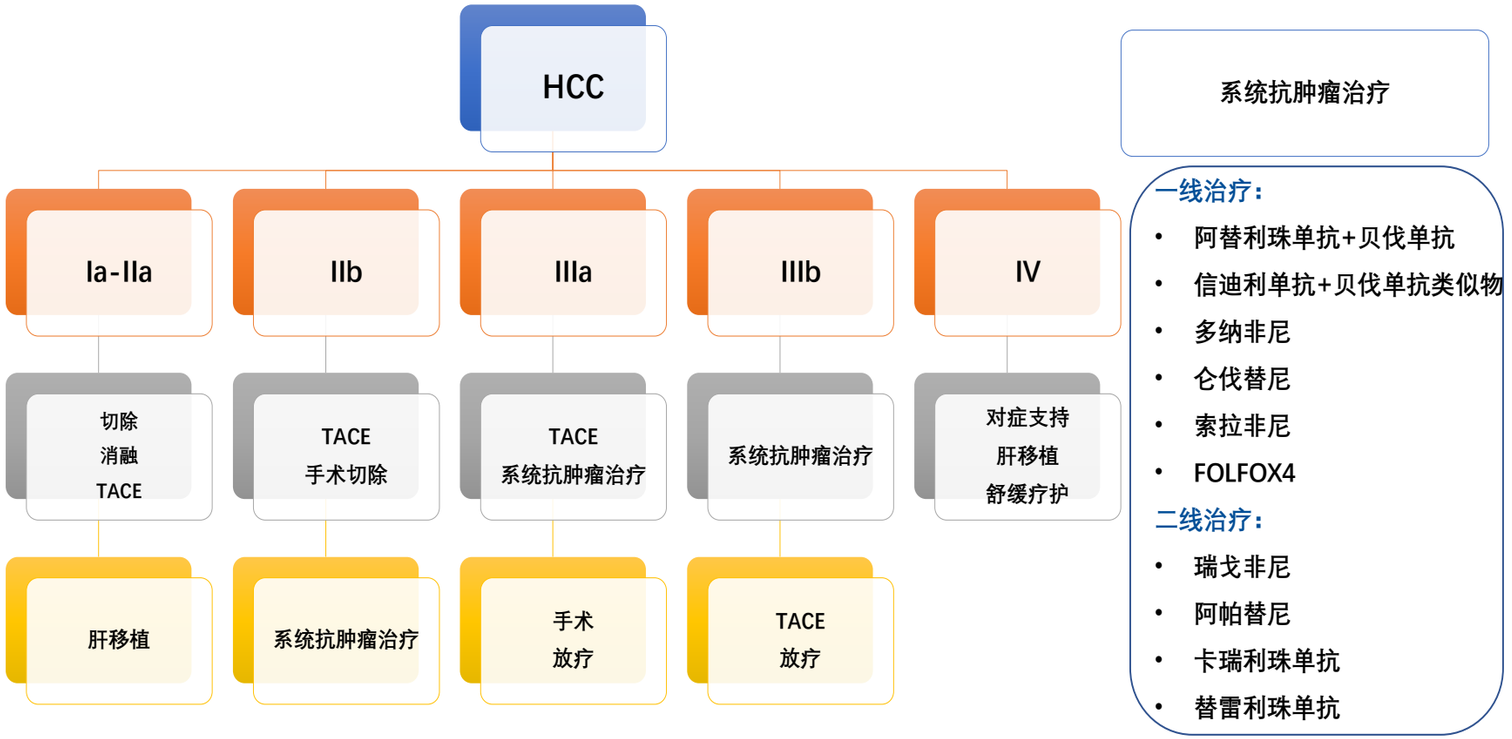


资料来源：沙利文，湘财证券研究所

2.1 肝癌流行病学

- HCC存在巨大的未满足临床需求，患者总体生存率较低，主要因为早期发现率低且疾病进展迅速，超过半数患者首次确诊即为晚期。当前治疗方案相对有限，尤其是晚期阶段，对于IIIa或IIIb患者而言，只有少数二线及后续治疗方案，而IV患者治疗方案更加匮乏。

图 6 肝癌临床治疗方案

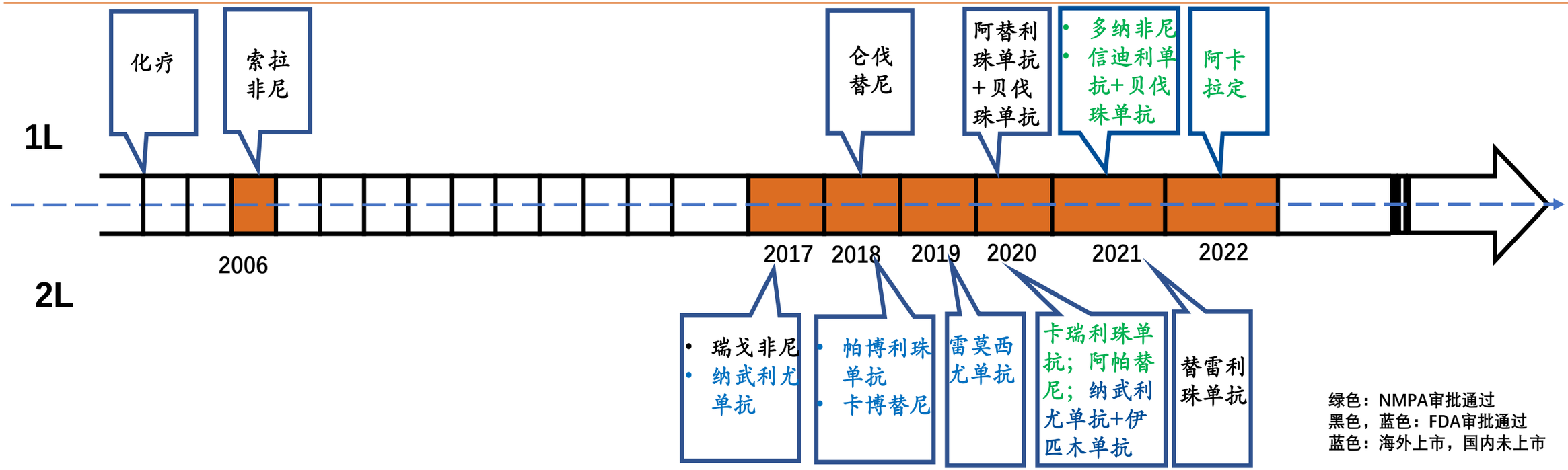


资料来源：原发性肝癌诊疗指南2022，湘财证券研究所，备注：TACE: 动脉化疗栓塞; FOLFOX4: 氟尿嘧啶,亚叶酸及奥沙利铂

2.2 肝癌治疗药物开发历史及未来趋势

- **肝癌药物开发推进相对缓慢:**直到2006年首款靶向药物索拉非尼才成功获批上市，随后10年均无新药上市，直到2017-2018年仑伐替尼、瑞伐非尼及卡博替尼靶向小分子相继获批上市，近5年免疫疗法在肿瘤治疗领域大放异彩，肝癌适应症患者也大幅获益。2020年免疫疗法T+A在肝癌一线领域首次重大突破，首款免疫联合疗法获批上市。随着肿瘤药理学研究不断深入，未来细胞疗法及其他免疫疗法治疗手段也有望在肝癌适应症应用。

图 7 肝癌治疗用药获批历程



资料来源：Biomarker Research，Insight，湘财证券研究所，罗氏T+A：PD-L1阿替利珠+VEGF贝伐珠单抗Avastin

2.2 肝癌治疗药物开发历史及未来趋势

- 肝癌药物开发药理机制从传统的毒副作用较高的化疗发展到分子靶向治疗，临床广泛应用的主要以VEGFR 为主的多靶点抑制剂，近5年随着免疫疗法的快速发展，PD-1免疫联合疗法也成为治疗晚期肝癌的全新选择。

图 8 肝癌药物研发药理机制演进



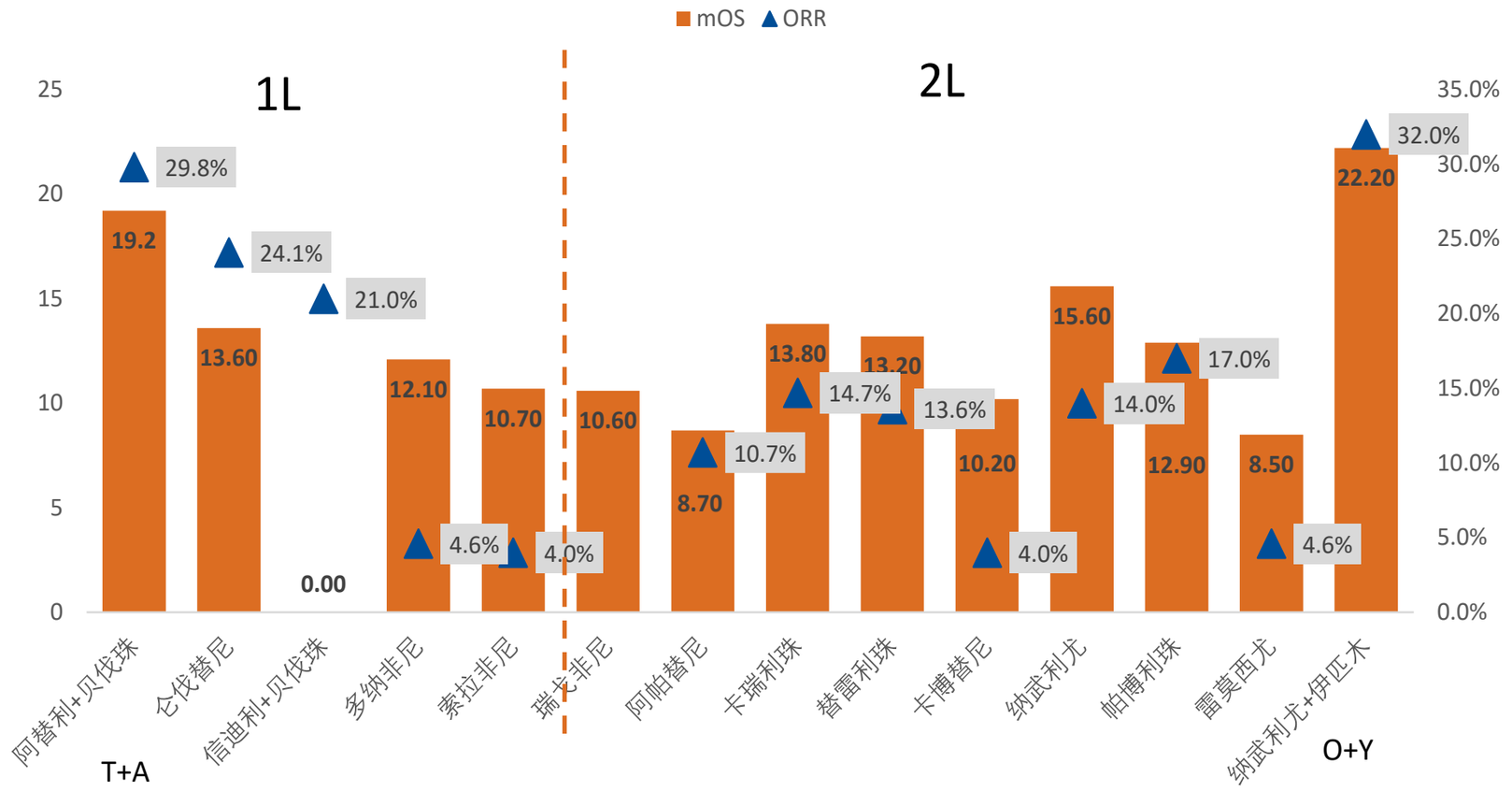
资料来源：沙利文，Insight，湘财证券研究所

2.2 肝癌治疗药物开发历史及未来趋势

肝癌免疫联合疗法大放异彩：

- 1L：免疫联合为首推用药，免疫联合T+A和国产T+A为首推用药，mOS从过去12月提升到19.2月，ORR也由个位数提升至30%。
- 2L：双免疫临床数据出色，mOS达到22.2月，ORR也高达32%。

图 9 肝癌已上市药物临床数据对比（月）

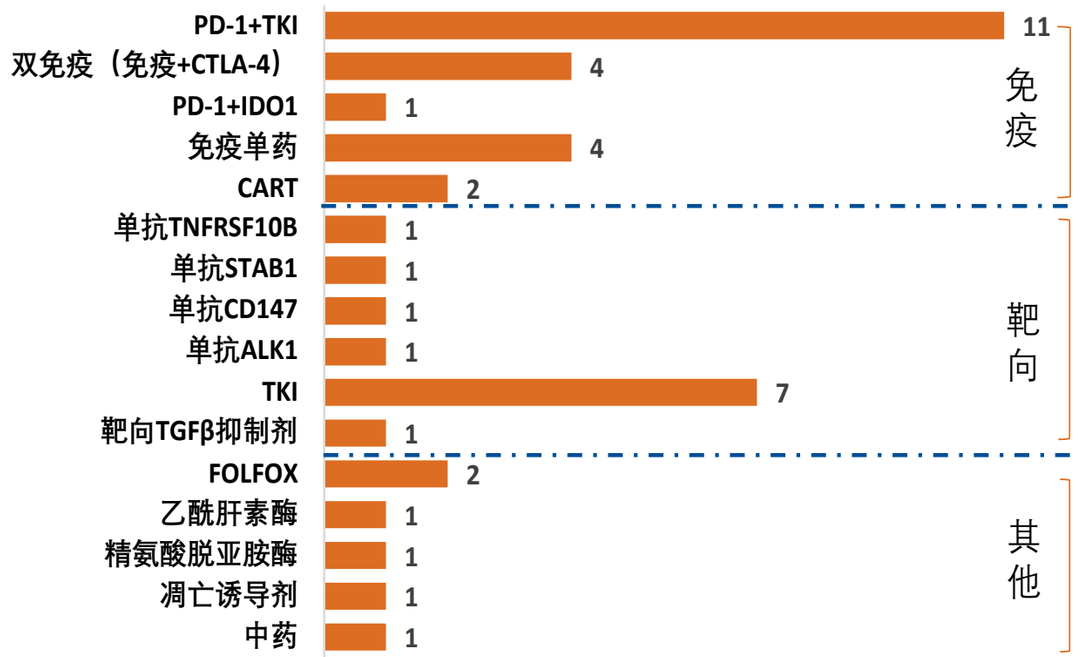


资料来源：Biomarker Research，Insight，湘财证券研究所

2.3 肝癌在研管线分析：免疫+TKI为热点

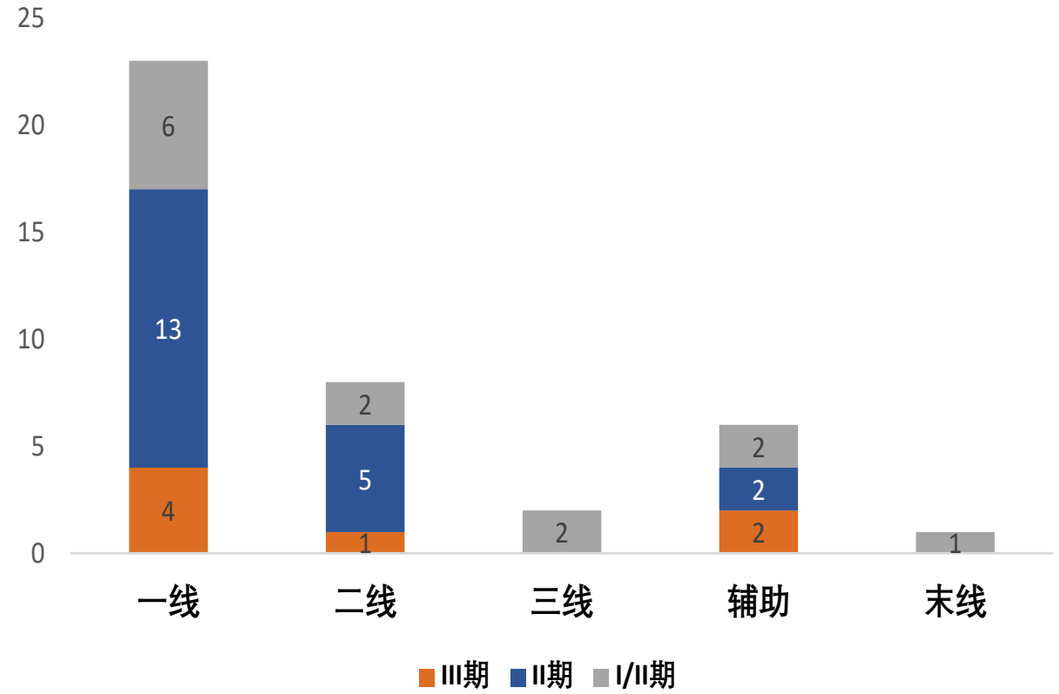
- **肝癌有40款药品推进至临床不同阶段：**7个项目研究推进至三期，20个项目研究在二期阶段，其中57.5%的项目为一线用药，辅助及末线项目较少。
- **在研药物机制:**一半以上的项目在免疫领域，其中免疫+TKI联合疗法最为拥挤，靶向药方面TKI抑制剂项目居多。

图 10 肝癌在研项目药物机制分布



资料来源：Insight，湘财证券研究所

图 11 肝癌临床在研项目阶段分布



资料来源：Insight，湘财证券研究所

2.3 肝癌在研管线分析：免疫+TKI为热点

- **肝癌免疫疗法近几年获得巨大的突破：**免疫+VEGF，双免疫PD-1+CTLA-4得到验证，在肝癌治疗广泛应用的TKI与免疫联用成为当前研发热点，国产管线与海外管线同台竞技，恒瑞双艾疗法三期临床获得优效，竞争对手可乐组合三期临床失败。

图 12 肝癌在研免疫联合TKI管线

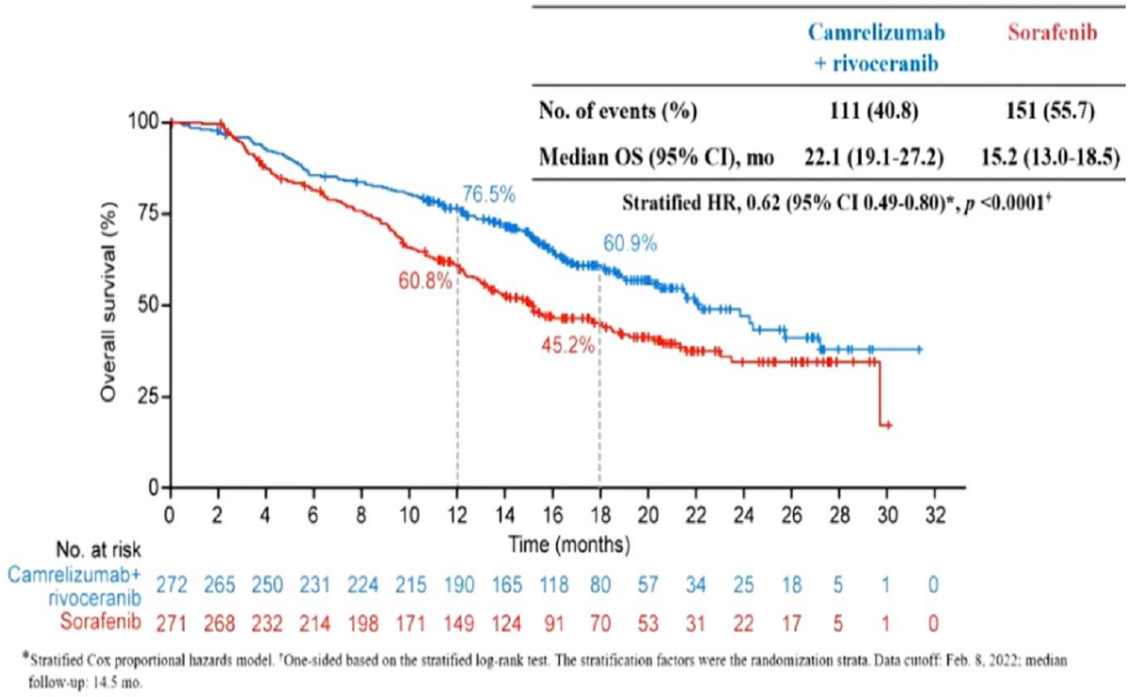
机制	试验代号	PD-1/PD-L1	TKI	结果倾向	疗法	分期	人数	公司	试验结果
免疫+TKI		卡瑞利珠	阿帕替尼	优效	一线	III期	543	恒瑞医药	mPFS：5.6 m VS 3.7 m mOS：22.1 m VS 15.2 m ORR：25.4% VS 5.9%
	LEAP-002	帕博利珠K	仑伐替尼	不佳	一线	III期	794	卫材/默沙东	mOS (final analysis)：21.2 m VS 19.0 m mPFS (first interim analysis)：8.2 m VS 8.0 m mPFS (final analysis)：8.2 m VS 8.1 m
	HCC-S0903	特瑞普利	仑伐替尼	积极	一线	II期	36	君实	PFS (6-month)：80.6% mPFS：10.4 m mOS：17.9 m
		KN046	仑伐替尼	积极	一线	II期	55	康宁杰瑞	ORR：51.9% DCR：86.5% mPFS：9.3 m
	IMMUNIB	纳武利尤O	仑伐替尼	积极	一线	II期	50	BMS/卫材	ORR (RECIST 1.1)：28% mPFS：9.0 m mTTP：11.5 m
		信迪利	索拉非尼	积极	一线	II期	12	信达	ORR：17% DCR：33% mPFS：3.2 m
	BGB-900-104	替雷利珠	Sitravatinib	积极	二/三线	II期	43	百济神州	ORR：10.0% mDoR：5.4 m mPFS：4.8 m
		TQB2450	安罗替尼	积极	二线	I期	19	正大天晴	ORR：23.5% DCR：76.5% mPFS：5.49 m
免疫+VEGF	IMbrave150	阿替利珠单抗	贝伐珠单抗	优效	一线	III期	501	罗氏制药	mOS：19.2 m VS 13.4 m mPFS：6.9 m VS 4.3 m
	ORIENT-32	信迪利单抗	贝伐珠单抗	优效	一线	II/III期	571	信达生物	mPFS：4.6 m VS 2.8 m mOS：NR VS 10.4 m
		斯鲁利单抗	贝伐珠单抗	积极	二线，一线	II期	120	复宏汉霖	ORR：30.0% VS 14.3% VS __ VS 26.2% mOS：11.6 m VS 14.3 m VS __ VS NR mPFS：2.2 VS 3.5 VS __ VS 5.5
双免疫	HIMALAYA	度伐利尤单抗PD-L1	替西木单抗	优效	一线	III期	1171	阿斯利康制药	OS (36-month)：30.7% VS 24.7% VS 20.2% OS (24-month)：40.5% VS 39.6% VS 32.6% ORR：20.1% VS 17.0% VS 5.1%
		卡度尼利单抗	仑伐替尼	积极	一线	II期	30	康方生物	ORR：44.4% DCR：77.8% mPFS：NR
		KN046	仑伐替尼	积极	一线	II期	25	康宁杰瑞	ORR：57% DCR：95%
	PRIME-HCC	纳武利尤单抗	伊匹木单抗	积极	新辅助	I期	17	BMS	surgery delay：1 pt ORR：23% RR (pathological)：78%

资料来源：Insight，湘财证券研究所

2.3 肝癌在研管线分析：免疫+TKI为热点

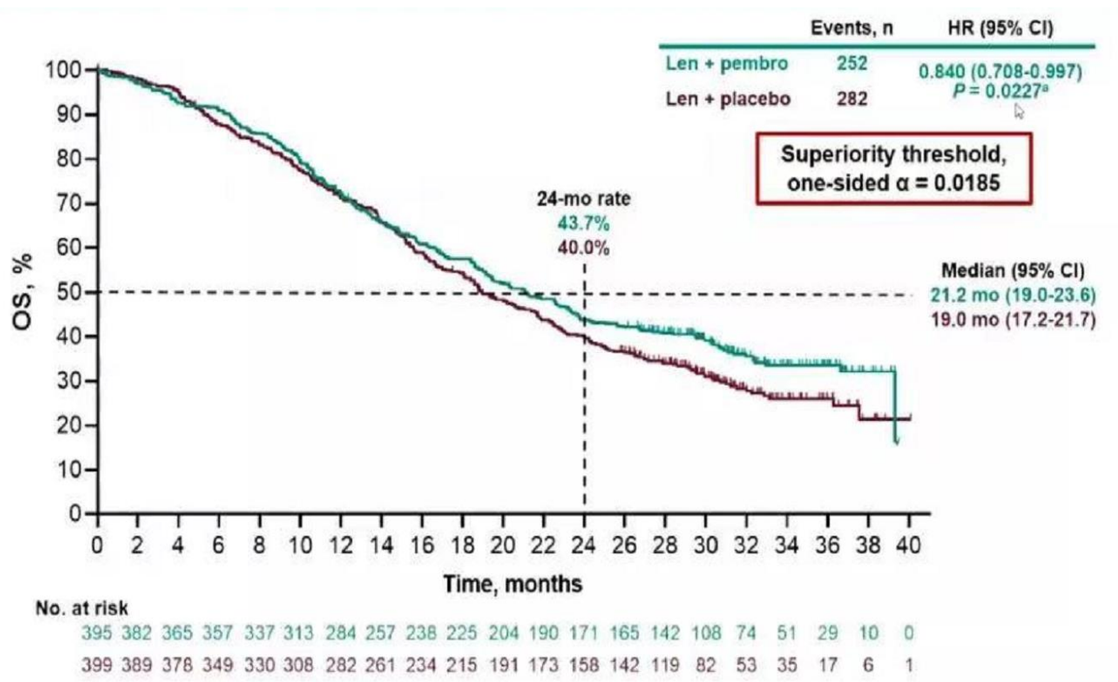
- **国产双艾免疫+TKI首个冲线：**首个成功验证了PD-1/L1+TKI联合疗法可行的研究。在目前所有一线治疗晚期HCC的关键III期研究中，卡瑞利珠单抗+阿帕替尼提供了最长OS，高达22.1个月。恒瑞拟于近期向美国 FDA 递交新药上市的沟通交流申请。
- LEAP-002研究未取得显著性差异原因一方面对照组选择仑伐替尼，对照组仑伐替尼效果远高于预期，OS达到了19月，高于预期13.5月。另外病毒性肝炎相关肝癌患者比例高低可能会对临床结果有一定影响。

图 13 双艾SHR-1210-III-310主要研究终点OS



资料来源：ESMO 2022，湘财证券研究所

图 14 LEAP-002 三期主要研究终点OS

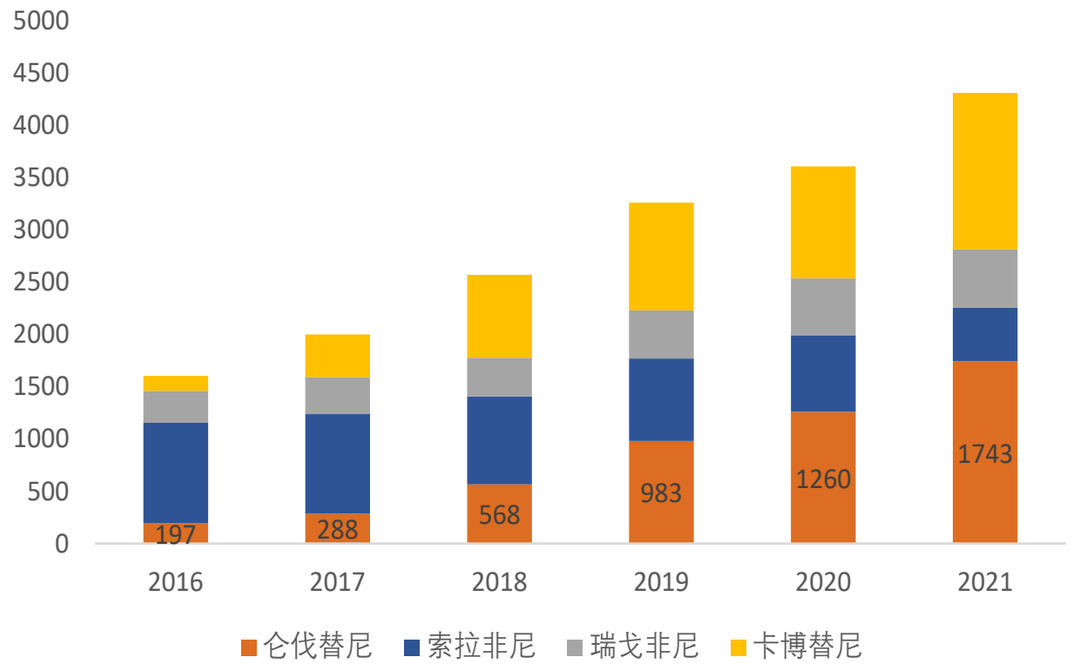


资料来源：ESMO 2022，湘财证券研究所

2.4 肝癌市场规模大幅扩容

- 全球靶向用药来看，第一代靶向药索拉非尼独享市场长达十年，随着第二代仑伐替尼获批上市，增长开始下滑，仑伐替尼基于优秀的临床数据库快速抢占市场。二线药品瑞戈非尼和卡博替尼临床数据不够出色，预计市占率将持续萎缩。
- 一线靶向用药均已纳入医保，免疫联合疗法也有部分产品纳入医保。索拉非尼早在2017年就被纳入医保，经历两轮医保谈判，年医疗费用大幅降低。临床数据更加优秀的仑伐替尼2021年降价81%纳入医保，年治疗费用下降至7万元附近。

图 15 2016-2021肝癌一二线靶向药全球销售规模（百万美元）



资料来源：Insight，湘财证券研究所，卡博替尼、瑞戈替尼销售额为所有适应症合计

图 16 国内肝癌一线用药医保覆盖情况

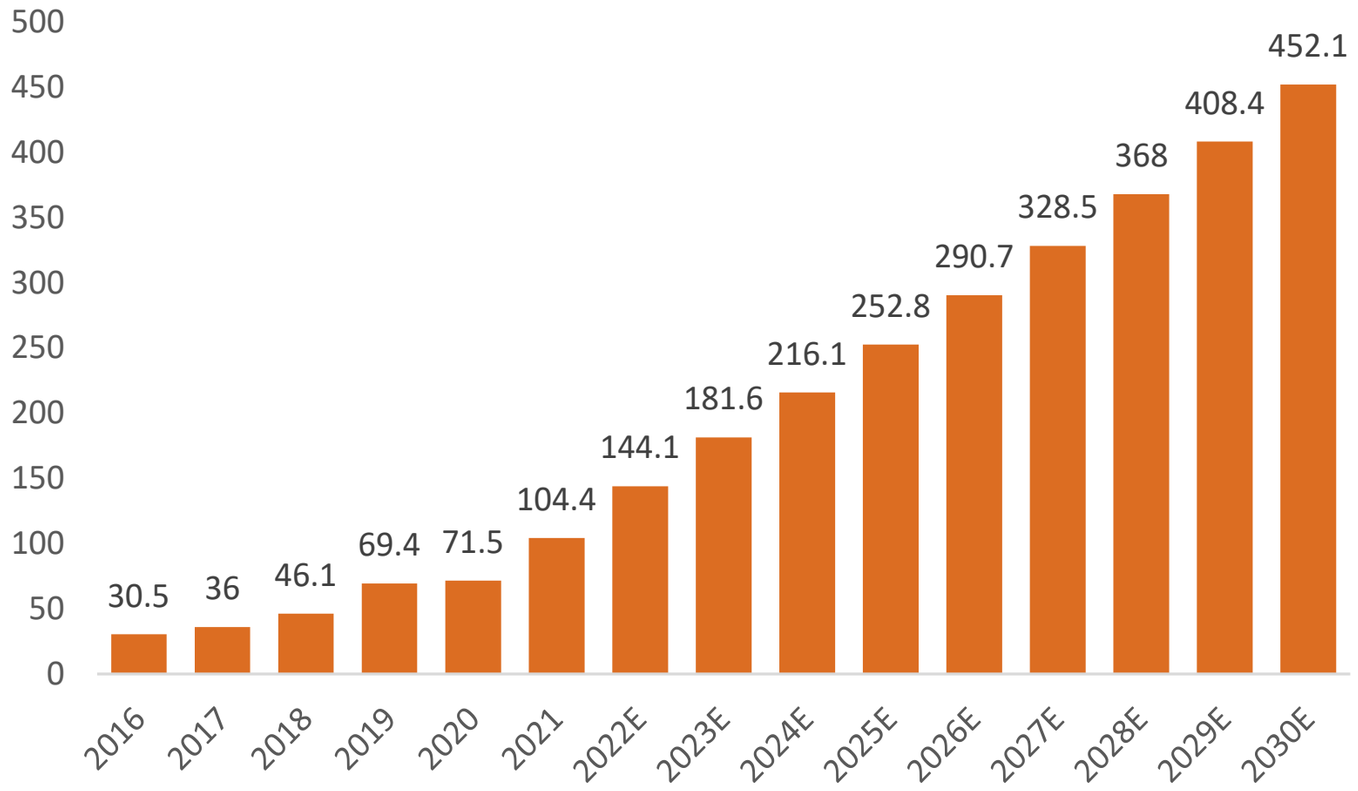
通用名	商品名	厂家	FDA	NMPA	纳入医保
阿替利+贝伐珠	圣泰奇	罗氏	2020.5	2020.10	未纳入
	安维汀				纳入
信迪利+贝伐珠	达伯舒	信达生物	/	2021.6	纳入
	达攸同				未纳入
仑伐替尼	乐卫玛	卫材	2015	2018	纳入
多纳非尼	泽普生	泽璟制药	/	2021.6	纳入
索拉非尼	多美吉	拜耳	2005	2009	纳入

资料来源：Insight，湘财证券研究所

2.4 肝癌市场规模大幅扩容

- 肝癌市场过去受制于药物可及性及医保支付压制，用药渗透率低，市场规模较小。
- 第一轮扩容：驱动力为靶向药渗透率快速提升：2016-2020复合增长率达到23.7%，2021年预计市场规模达到100亿元。
- 第二轮扩容来临：驱动力免疫联合疗效提升及物获批上市并逐步纳入医保。

图 17 2016-2030E中国肝癌药物市场规模（亿元）



资料来源：Insight，湘财证券研究所

2 本章小结

- 肝癌流行病学：新发39万，死亡34万，5年生存率12.1%
- 肝癌治疗药物开发历史及未来趋势：

  1、研发难度大，免疫疗法落地之前，10年内无新药。

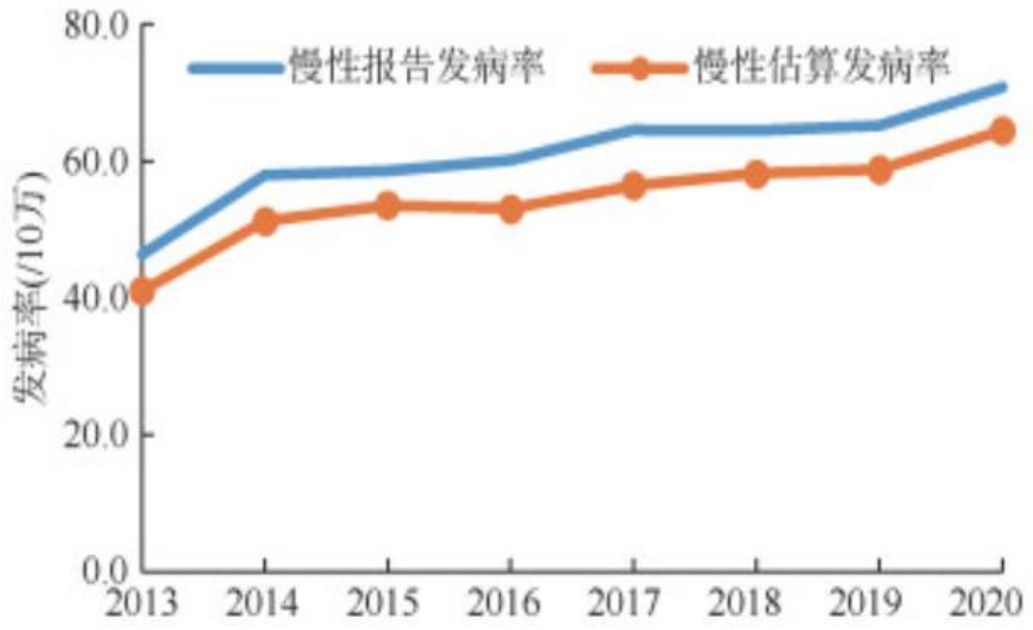
  2、近十年免疫疗法落地，治疗管线丰富，国内正迎来免疫治疗方案放量期。

  3、免疫联合疗法成主要研发方向。
- 肝癌在研管线分析：免疫+VEGF, 双免疫PD-1+CTLA-4得到验证，免疫+TKI为热点，国产双艾疗法成为首款成功验证产品。
- 肝癌免疫联合疗法市场规模将大幅扩容。

三、乙肝功能性治愈破局在即

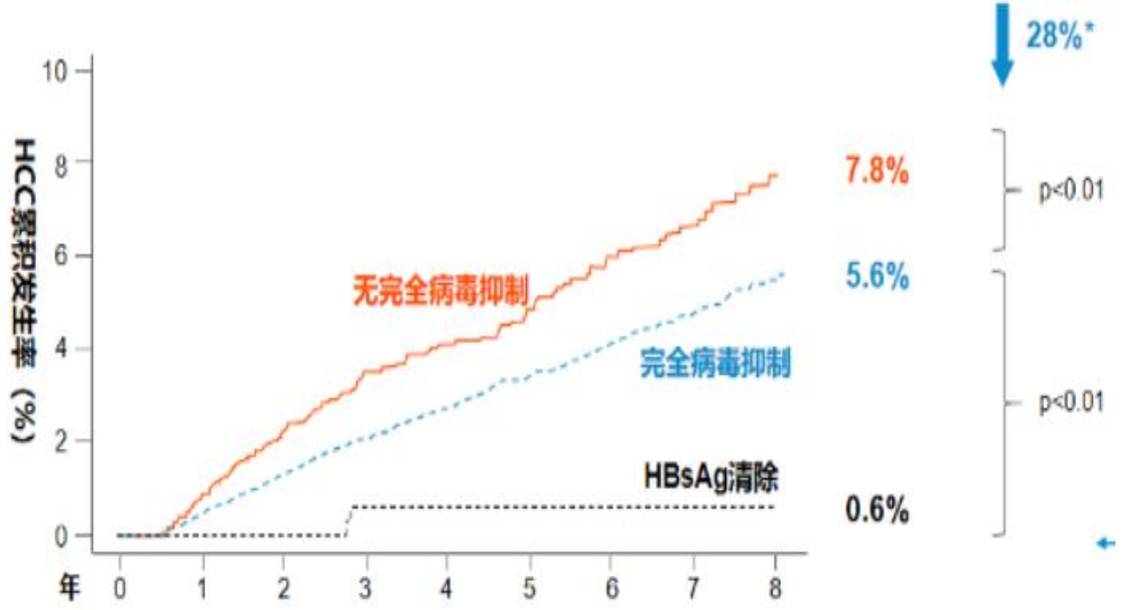
- 中国为乙肝高负担国家：中国HBV感染人数有8600万，需要治疗病人数有2000-3000万，发病率64.4/10万并呈现上升趋势。

图 18 2013-2020我国慢性乙肝发病率



资料来源：中国流行病学杂志，湘财证券研究所

图 19 HCC累积发生率



资料来源：中国流行病学杂志，湘财证券研究所

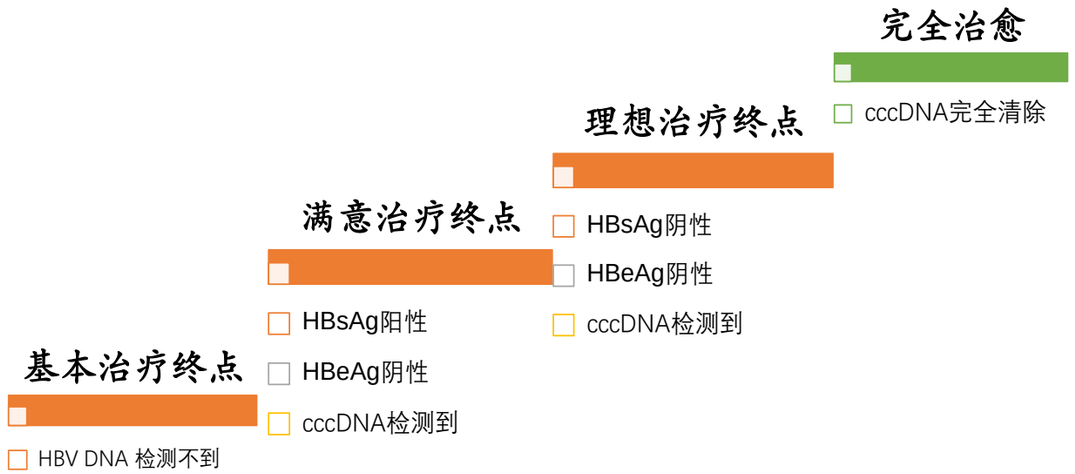
- 治疗药物：抑制病毒复制核苷酸类药物和诱导免疫的干扰素类。
- 治疗终点：当前只能达到抑制病毒复制（e抗原阴性），表面抗原仍为阳性。

图 20 慢性乙肝治疗方案对比

治疗方法	NAs		干扰素-α
药品类别	核苷类似物	LAM、TBV、ETV	Peg-IFN-α
	核苷酸类似物	ADV、TDF、 TAF	干扰素-α
机制	通过抑制病毒复制来阻止肝炎和疾病进展		通过有限治疗诱导长期免疫控制
给药途径	口服		皮下注射
用药周期	长期服用直至 HBsAg 转阴		48 周
耐受性	**高**		**低**
禁忌	无（根据 eGFR2 进行剂量调整）		较多
病毒抑制水平	普遍较高		中度
HBeAg loss	第一年低，在长期治疗期间增加至中度		中度，取决于基线特征
HBsAg levels	低：在 HBeAg 阳性患者中随着治疗时间缓慢增加； HBeAg 阴性患者通常非常低		不同，取决于基线特征（总体上比 NA 高）
停药复发风险	如果在 HBeAg 血清学转换后提供巩固治疗，则为中度，HBeAg 阴性高		治疗后 6-12 个月持续反应的患者低

资料来源：沙利文，湘财证券研究所

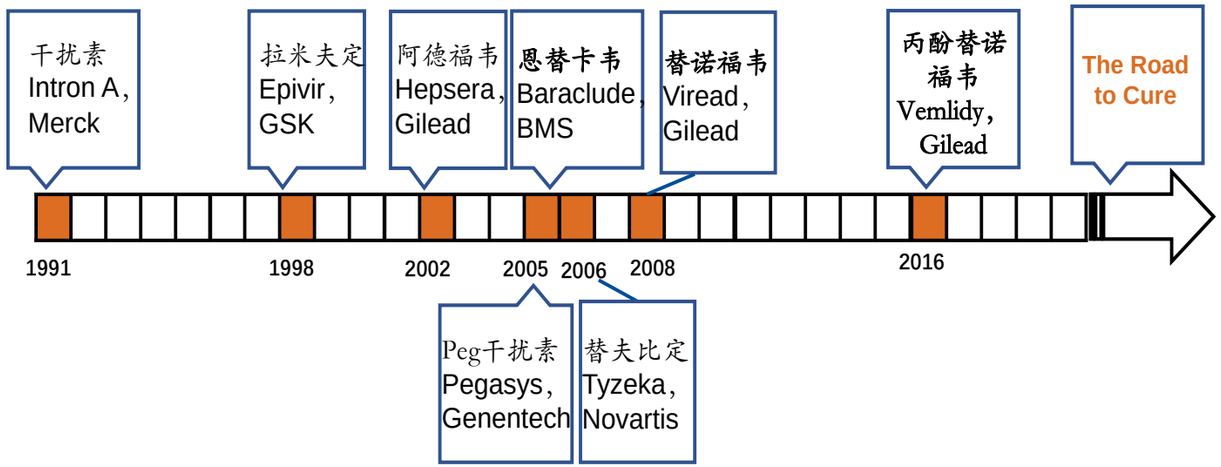
图 21 慢性乙型肝炎防治指南治疗终点



资料来源：慢性乙型肝炎防治指南，湘财证券研究所

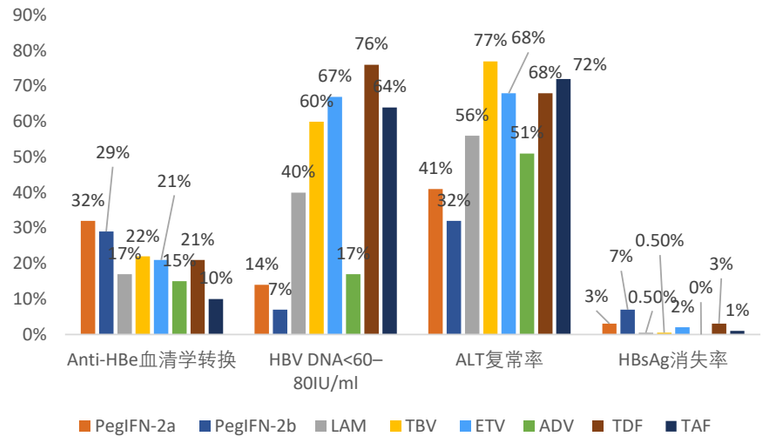
- 慢性乙肝治疗药物匮乏：目前FDA批准 8 款药物用于治疗慢性乙型，其中7款药物在2008年以前上市，近十几年仅有一款替诺福韦升级版获批上市，乙肝用药亟待丰富。
- 当前治疗方案问题：HBsAg消除率较低，长期用药。
- 药物开发趋势：探索临床治愈。

图 22 FDA获批通过治疗慢乙肝抗病毒药物



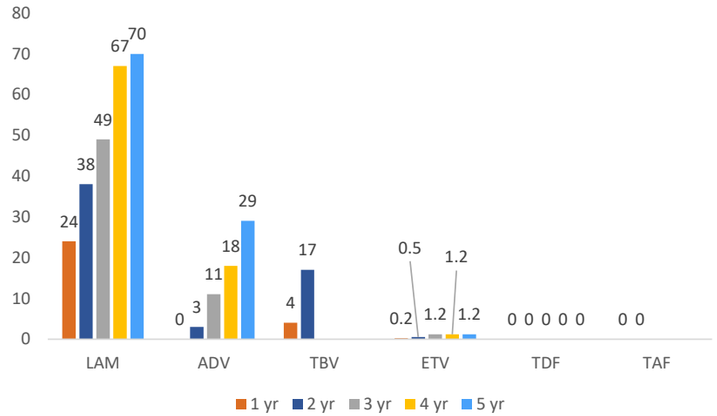
资料来源：Atea Pharmaceuticals，湘财证券研究所

图 23 HBeAg阳性HBV 48-52周临床数据



资料来源：EASL临床实践指南2017，湘财证券研究所

图 24 NAS治疗HBV累积耐药发生率

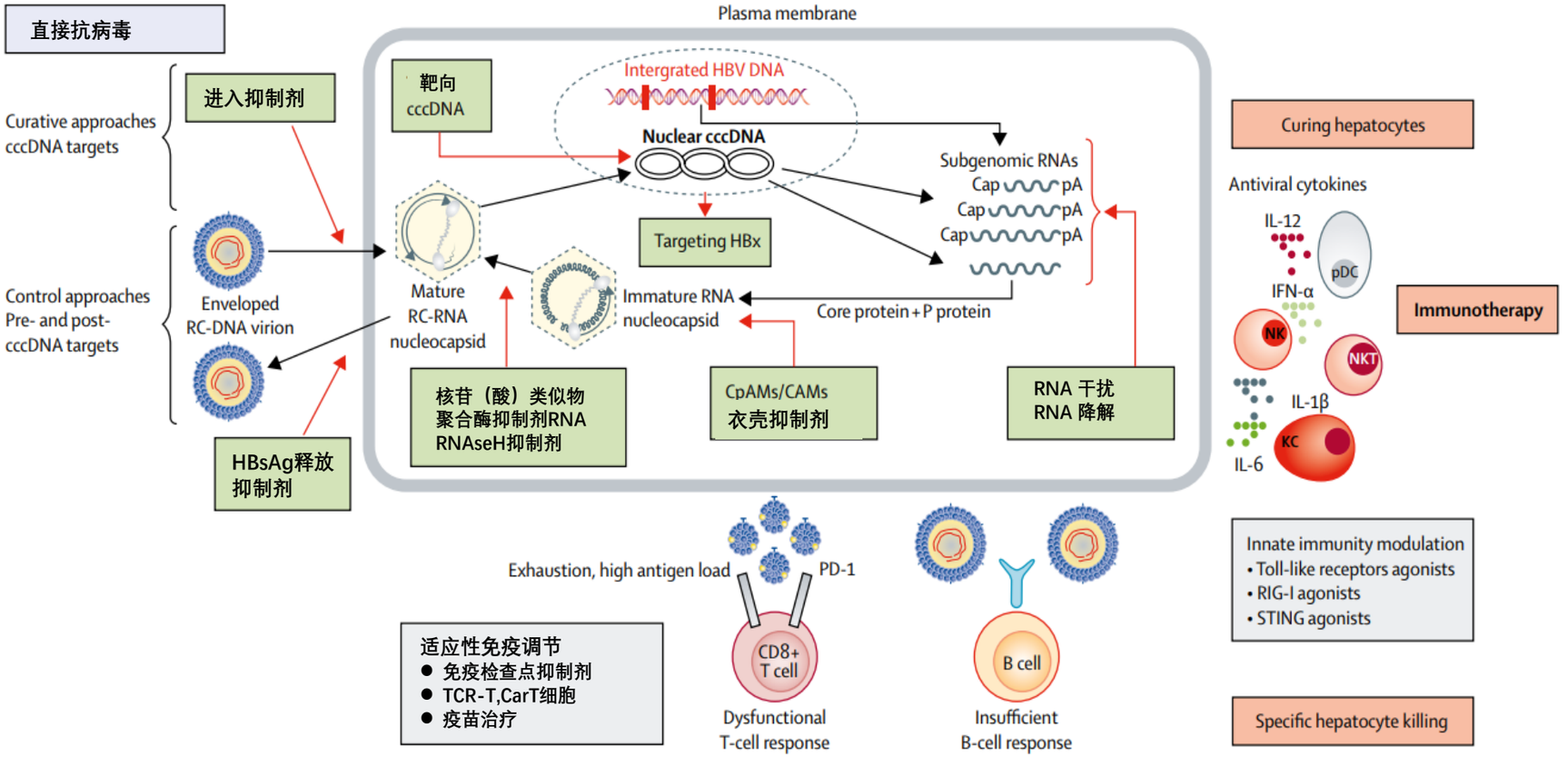


资料来源：EASL临床实践指南2017，湘财证券研究所

3.2 乙肝在研管线：ASO药物2B数据积极

- **药物开发机制变化：**过去治疗方案以孤立抗病毒、孤立激活先天免疫为主，新型疗法是通过降低病毒量和调动免疫体系以实现停药后达到动态平衡状态。

图 25 慢性乙肝治疗药物开发机制

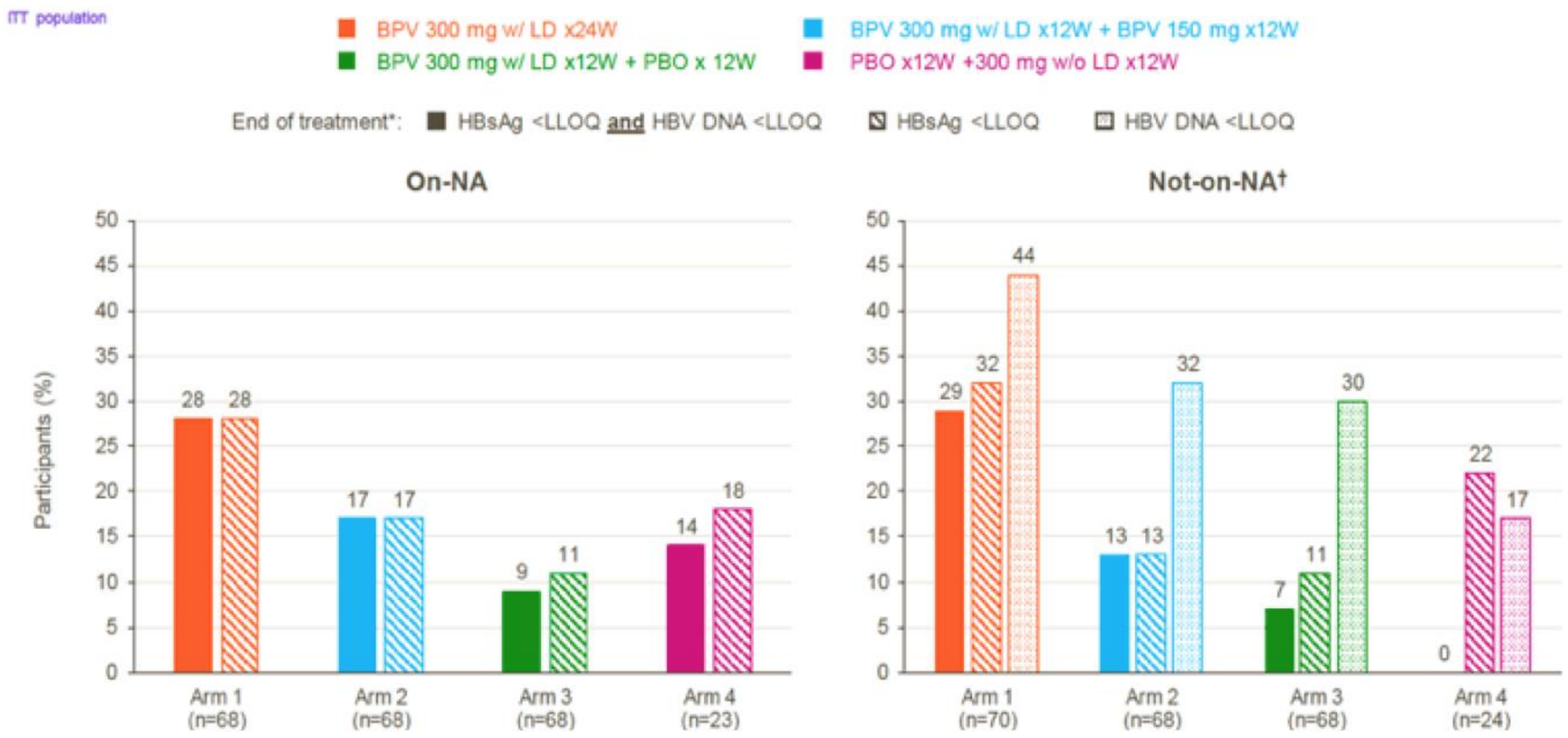


资料来源：Lancet Gastroenterol Hepatol 2019，湘财证券研究所

3.2 乙肝在研管线：ASO药物2B数据积极

- **ASO核酸药物已实现单药HBsAg转阴：**GSK Bepirovirsen作用机制一方面抑制HBsAg蛋白表达，同时通过TLR8刺激免疫应答，激活免疫系统清除血液循环系统中的病毒。治疗24周近30%的患者实现HBsAg和HBV DNA低于定量下限（LLOQ），有望实现功能性治愈。预计2023年上半年开始III期试验。

图 26 Bepirovirsen 临床2B B-Clear研究中期结果

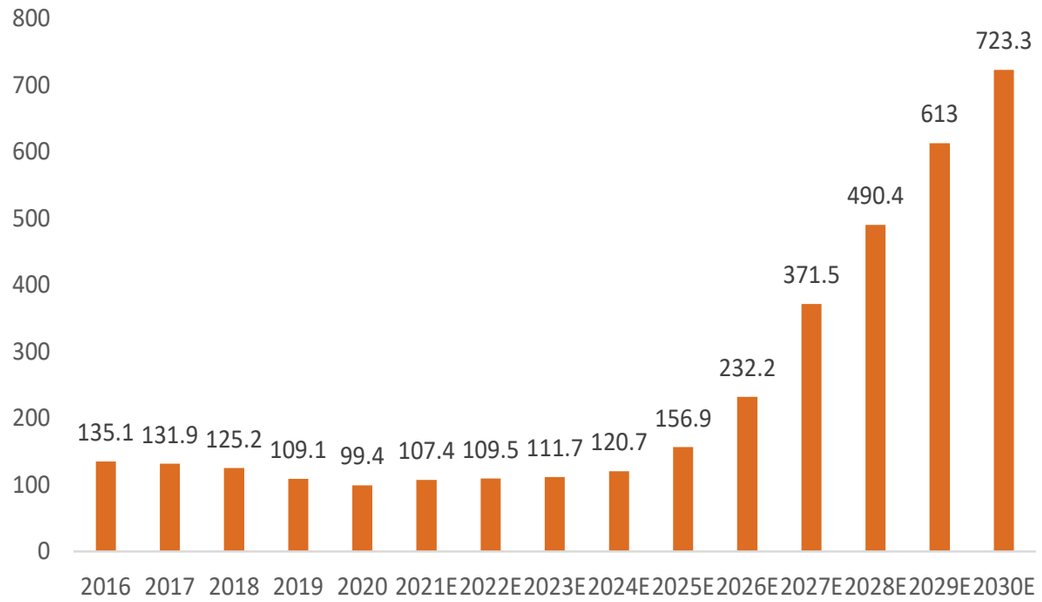


资料来源：Bepirovirsen Presentation ILC 2022，湘财证券研究所

3.3 乙肝市场有望开启新一轮增长

- 中国乙肝治疗药物主要以核苷（酸）和干扰素类为主，其中核苷（酸）类药物为主流治疗方案，2017年市占率达到85%，干扰素类药物占比较低，为7.4%。近几年受到带量采购政策冲击，乙肝药物市场规模呈现萎缩，2016-2020年市场规模复合增长率下降7.4%，2020市场规模大约100亿元。
- 企业竞争格局情况，国内创新药研发实力不断提升，2021年首款国产二代替诺福韦获批上市，同年纳入国家医保。当前国内13款已获批药物均已纳入医保，核苷酸类创新药年治疗费用在6500元左右，仿制药在200元左右。

图 27 2016-2030E中国乙肝抗病毒市场规模（亿元）



资料来源：沙利文，湘财证券研究所

图 28 乙肝治疗用药医保覆盖及治疗费用情况

分类	通用名	获批时间	公司	专利状态	年费用（美元）	医保
核苷（酸）类	艾米替诺福韦片（TMF）	2021 年	豪森药业	/	800～	✓
	丙酚替诺福韦（TAF）	2018 年	吉利德	已到期	984	✓
	替诺福韦（TDF）	2015 年	吉利德	已到期	382	✓
	拉米夫定（LAM）	2013 年	GSK	已到期	212	✓
	恩替卡韦（ETV）	2013 年	BMS、正大天晴等	已到期	34	✓
	替比夫定（LDF）	2007 年	诺华	已到期	/	✓
	阿德福韦（ADV）	2005 年	GSK	已到期	/	✓
干扰素	干扰素 alfa-2b	1999 年	Cain、哈药等	已到期	751	✓
	干扰素 alfa-2a	2002 年	上海腾瑞	已到期	497	✓
	聚乙二醇干扰素 alfa-2a	2003 年	罗氏	已到期	7164	✓
	干扰素 alfa-1b	2003 年	Ternary 等	已到期	2177	✓
	聚乙二醇干扰素 alfa-2b	2004 年	默克、特宝	已到期	6473	✓
	重组细胞因子衍生蛋白	2018 年	杰华生物	2023 到期	7605	✓

资料来源：腾盛博药招股说明书，Insight，湘财证券研究所

3 本章小结

- 乙肝流行病学

  1、病人基数巨大，中国感染8000万，需治疗2000-3000万，发病率64.4/10万并呈现上升趋势。

  2、研发问题：新药更新缓慢。当前治疗方案问题HBsAg消除率较低，长期用药。

- 乙肝新药在研管线分析

  1、研发开发理念变化，探索临床治愈：从单一抗病毒、单一激活先天免疫发展至通过降低病毒量和调动免疫体系寻找动态平衡状态。

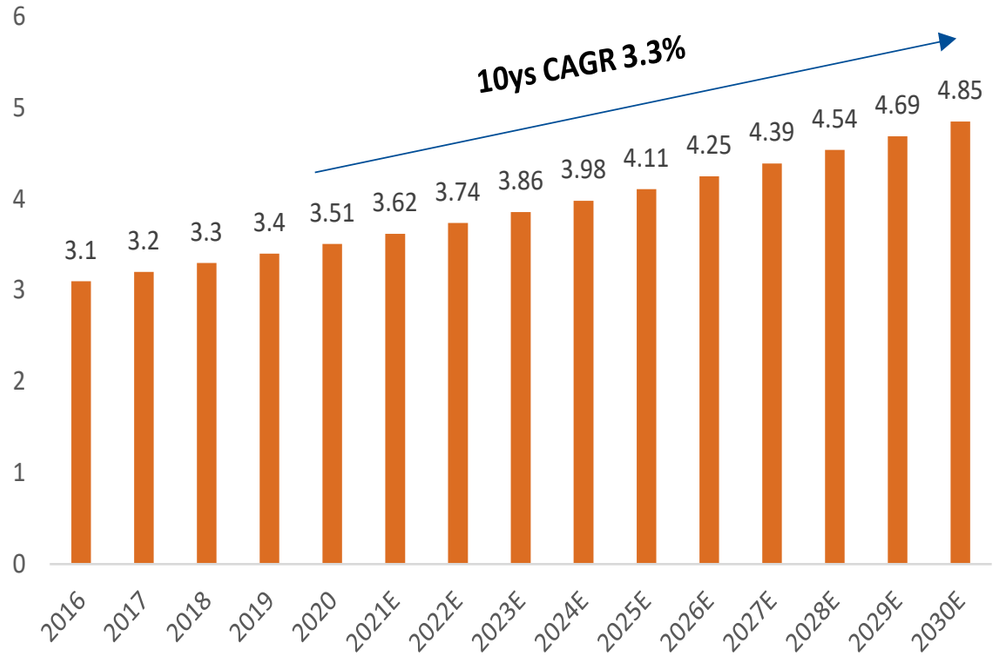
  2、在研管线最新进展：新型ASO药物2B数据积极

- 乙肝市场有望开启新一轮增长：预计到2025年功能性治愈产品有望上市，市场需求将被激活。

四、NASH治疗药物空白将被改写，巨大市场需求得以激活

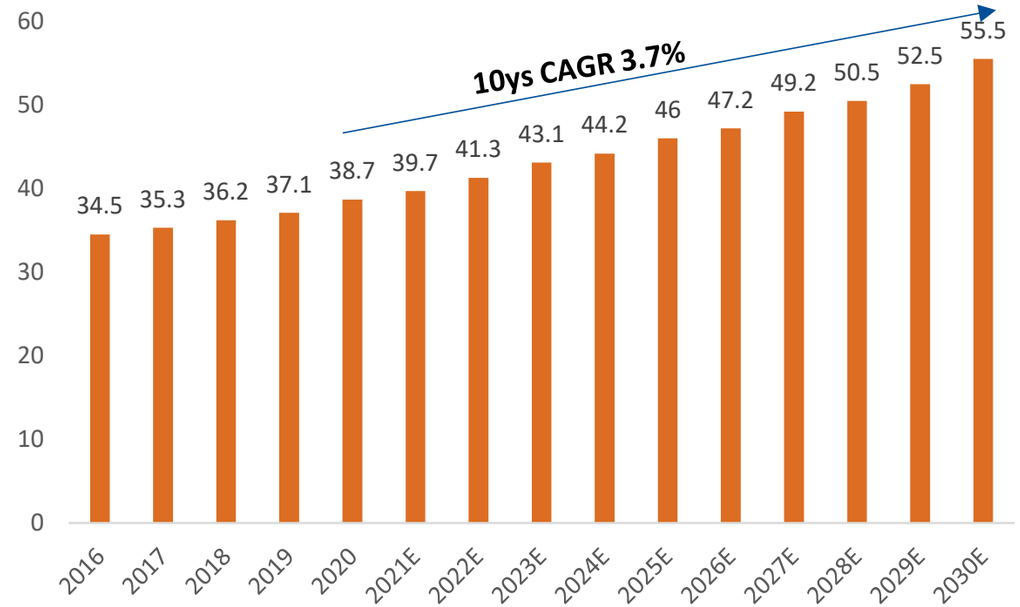
- 全球NASH 患病人数从 2016 年的 3.1 亿人已上升到 2020 年的 3.5 亿，2021-2030 年，全球 NASH 患病人数将持续增长，预计 2030 年将达到 4.9 亿人。
- 中国 NASH 患病人数2020 年已达到3870 万人，2021-2030 年，中国的 NASH 患病率将以更快的速度增长，2030 年将达到 5,550 万人。

图 29 全球NASH患病人数（亿人）



资料来源：派格生物招股书，沙利文，Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021，湘财证券研究所

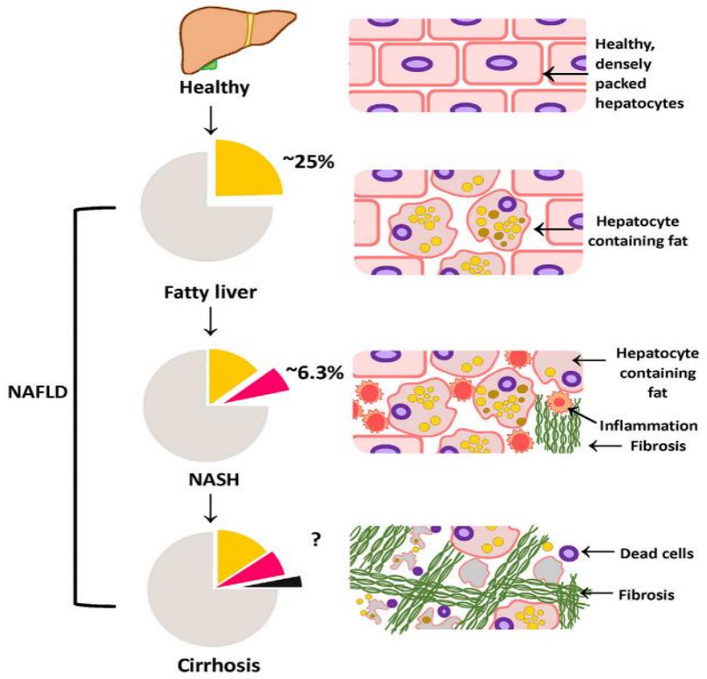
图 30 中国NASH患病人数（百万人）



资料来源：派格生物招股书，沙利文，Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021，湘财证券研究所

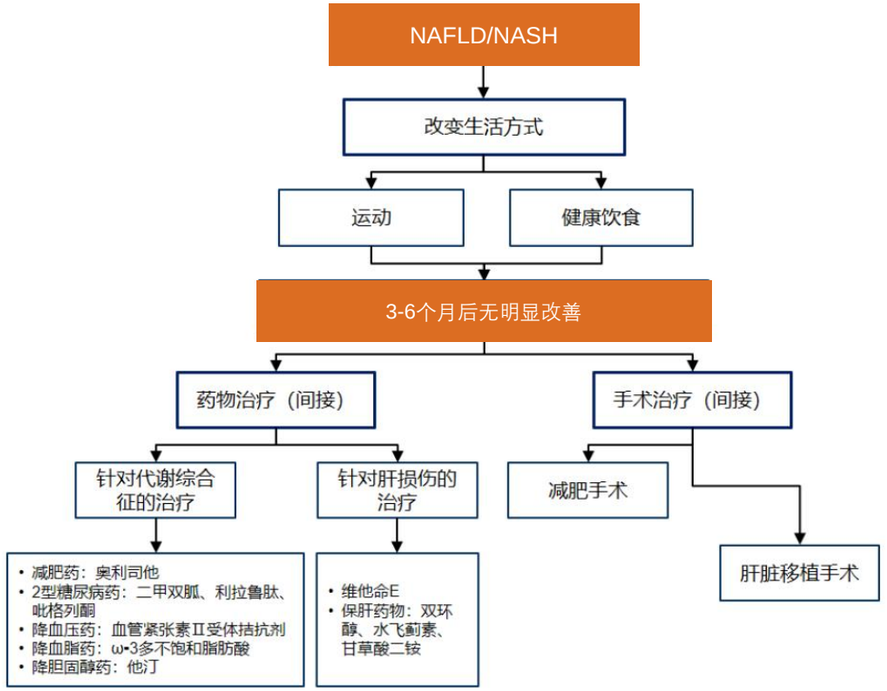
- 非酒精性脂肪肝病疾病进展：肝炎、肝纤维化，最终发展为肝硬化甚至肝细胞癌。
- 目前尚未有治疗药物获批上市。

图 31 非酒精性脂肪肝疾病进展



资料来源：NASH Mechanisms,Model, Medical Treatment Frontiers in Phamacology，湘财证券研究所

图 32 非酒精性脂肪肝防治指南



资料来源：非酒精性脂肪性肝病防治指南2018，湘财证券研究所

4.2 NASH在研管线

- NASH 机制进展至“多重平行打击”理论，风险因素包括胰岛素抵抗、氧化应激、激素失调、慢性炎症、纤维化、免疫和肠道菌紊乱等，涉及肝脏、肠道和脂肪组织中的各种细胞。
- NASH药物开发路径主要针对代谢异常、炎症、纤维化3个方向，其中代谢类又分为脂质代谢、糖代谢和胆酸代谢相关靶点。
- 目前全球有超200个NASH新药项目在研，其中有超过100个项目处于临床开发阶段。辉瑞、诺华、礼来、BMS、强生、诺和诺德等头部企业布局多个临床项目。
- 国内共有89个在研项目，大部分项目尚处于早期阶段。从开展项目数量来看正大天晴、歌礼及众生等公司布局项目较多。近期老牌乙肝龙头正大天晴超3亿美元引进 NASH 新药泛 PPAR 激动剂 lanifibranor，丰富其在NASH领域的布局。

图 33 全球部分NASH进入二/三期临床项目

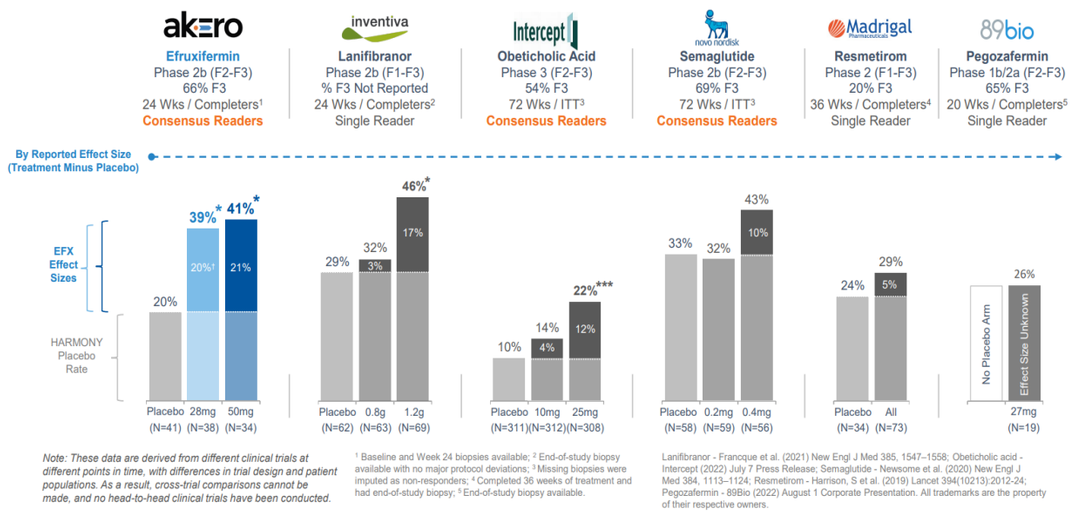
药品成分	靶点	研发机构	全球状态	内地状态	特殊审评通道
Saroglitazar Magnesium	PPARα | PPARγ	Zydus /印度卡迪拉	临床III期	-	
奥贝胆酸	FXR	住友/Intercept	临床III期	-	美国:优先审评，快速通道，加速审批;EMA:附条件批准
Lanifibranor	PPARα | PPARγ | PPA	Inventiva/正大天晴	临床III期	-	美国:快速通道，突破性治疗
Aramchol	SCD1	Galmed/Samil	临床III期	批准临床	
MSDC-0602K	MPC	Cirius	临床III期	-	
Resmetirom	THRB	Madrigal/罗氏制药/VIA	临床III期	-	
司美格鲁肽	GLP1R	诺和诺德	临床III期	临床III期	中国内地:突破性治疗;美国:优先审评
Selonsertib	MAP3K5	吉利德	临床III期	-	
Cenicriviroc	CCR5 | CCR2	艾伯维/武田	临床III期	-	
Elafibranor	PPARα | PPARD	Genfit/益普生/Terns	临床III期	-	美国:突破性治疗
Efruxifermin	**FGFR21**	**Akero /安进制药**	**临床II期**	-	
Cotadutide	GLP1R | GCGR	阿斯利康/MedImmune	临床II/III期	临床II/III期	
Belapectin	LGALS3	Galectin	临床II/III期	-	美国:快速通道
司美格鲁肽	GLP1R	诺和诺德制药	临床II期	-	中国内地:突破性治疗;美国:优先
替尔泊肽	GLP1R | GIPR	礼来制药	临床II期	-	美国:优先审评
Seladelpar	PPARD	CymaBay/强生制药	临床II期	-	美国:突破性治疗
Leronlimab	CCR5	CytoDyn	临床II期	-	美国:快速通道，突破性治疗
Namodenoson	ADORA3	Can-Fite /康哲药业	临床II期	-	美国:快速通道
Clesacostat	ACCase	辉瑞制药	临床II期	临床II期	美国:快速通道
AXA1125		Axcella Health	临床II期	-	美国:快速通道
HM15211	GIPR | GCGR | GLP1R	韩美制药	临床II期	-	美国:快速通道
氘代吡格列酮		Poxel，DeuteRx	临床II期	-	美国:快速通道

资料来源：Insight，湘财证券研究所

4.3 NASH在研管线最新进展

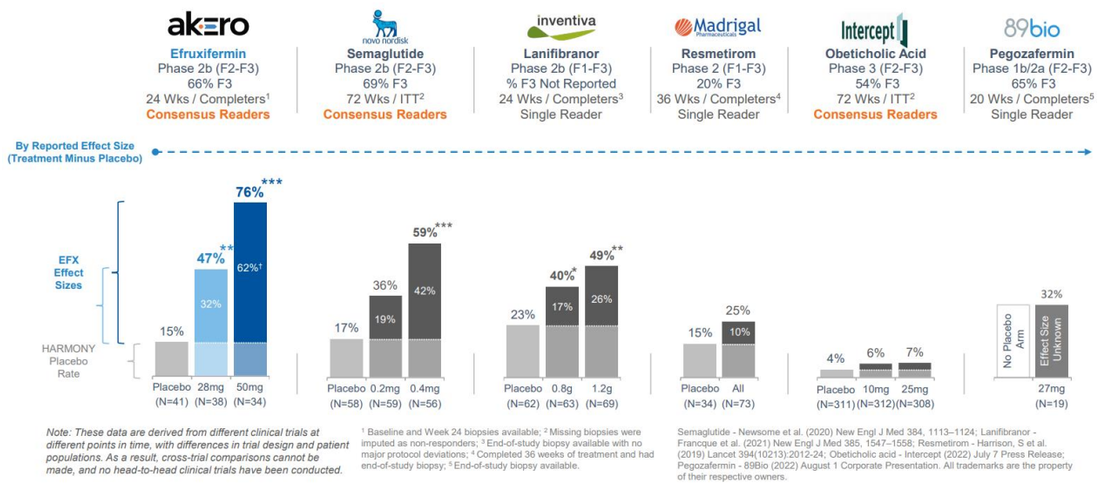
- Aekro Efruxifermin依鲁西夫明2b临床数据表现优秀: 纤维化方面, 高剂量组改善达到41%, 是安慰剂组(20%) 的2倍; NASH缓解方面,高剂量组改善达到76%, 是安慰剂组 (15%) 的5倍。
- Efruxifermin是一种Fc-FGF21融合蛋白，经过工程化改造以模拟天然FGF21的生物活性特征，FGF21是一种内源性激素，可调节全身新陈代谢。

图 34 NASH主要在研药物临床数据:纤维化改善



资料来源：Akero Phase 2b HARMONY Readout Presentation 2022，湘财证券研究所

图 35 NASH主要在研药物临床数据:NASH缓解

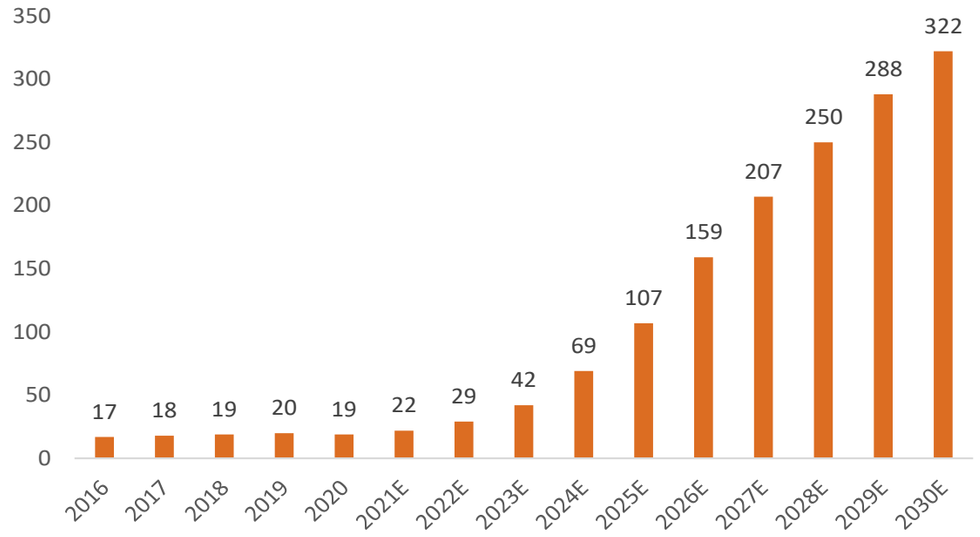


资料来源：Akero Phase 2b HARMONY Readout Presentation 2022，湘财证券研究所

4.3 NASH市场规模

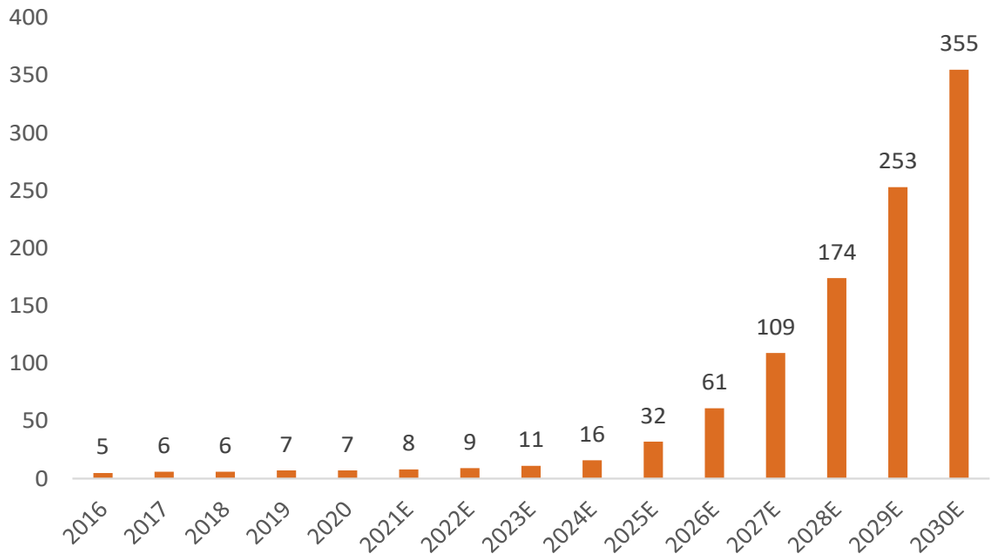
- 目前，NASH药物治疗一片空白，FDA 尚未正式批准用于治疗NASH 的药物，全球仅有一款针对该疾病领域的治疗药物在印度获批，市场需求巨大。据弗若斯特沙利文报告，随着创新药物逐步商业化，预计2030 年将达到322 亿美元。全球非酒精性脂肪肝病市场规模。中国NASH市场规模也将达到355亿元。

图 36 全球NASH市场规模（亿美元）



资料来源：派格生物招股书，沙利文，湘财证券研究所

图 37 中国NASH市场规模（亿元）



资料来源：派格生物招股书，沙利文，湘财证券研究所

4 本章小结

- **NASH流行病学：**患病基数巨大，全球3.5亿/中国3800万；肝病进展肝硬化、肝癌；治疗药物空白。
- **NASH在研管线及最新进展：**机制复杂，国内外产业界多维度布局；AKRO FGF21类似物2b临床数据表现优秀。
- **NASH市场规模：**创新药激活市场需求。

五、投资建议

■ 投资建议：

肝病因病理复杂十几年来治疗药物更新节奏缓慢，甚至在NASH领域治疗药物仍为空白，肝病领域存在巨大的Unmet临床需求。同时因产品管线老化，集采冲击巨大，短期市场规模出现一定萎缩，相关公司估值水平也大幅回归。我们梳理供给端在研创新管线进展情况，肝癌、乙肝及NASH三个细分领域均出现重大进展，创新疗法破局在即，我们认为肝病市场正处于新一轮爆发前夕，当前为战略性布局良机，给予行业增持评级。

■ 评级：维持肝病行业“增持”评级

六、风险提示

风险提示

- 创新药临床数据未达到终点
- 技术迭代风险

湘财证券
XIANGCAI SECURITIES

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，以独立诚信、谨慎客观、勤勉尽职、公正公平准则出具本报告。
本报告准确清晰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。

湘财证券投资评级体系（市场比较基准为沪深300 指数）

买入： 未来6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数15%以上；
增持： 未来6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数5%至15%；
中性： 未来6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至5%；
减持： 未来6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数5%以上；
卖出： 未来6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数15%以上。

重要声明

湘财证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可。
本研究报告仅供湘财证券股份有限公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。
本报告由湘财证券股份有限公司研究所编写，以合法地获得尽可能可靠、准确、完整的信息为基础，但对上述信息的来源、准确性及完整性不做任何保证。湘财证券研究所将随时补充、修订或更新有关信息，但未必发布。
在任何情况下，报告中的信息或所表达的意见仅供参考，并不构成所述证券买卖的出价或征价。本公司及其关联机构、雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。投资者应明白并理解投资证券及投资产品的目的和当中的风险。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎抉择。
在法律允许的情况下，我公司的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。
本报告版权仅为湘财证券股份有限公司所有。未经本公司事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发布、转发或引用本报告的任何部分。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“湘财证券研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。
如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。