

医药生物

优于大市（维持）

证券分析师

陈铁林

资格编号：S0120521080001

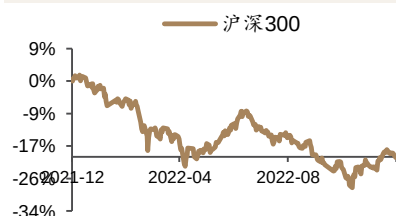
邮箱：chentl@tebon.com.cn

研究助理

李霁阳

邮箱：lijy7@tebon.com.cn

市场表现



相关研究

- 1.《掘金疫后复苏，共迎 23 年医药牛市》，2022.12.18
- 2.《医药政策深度：医保改革回顾与 2022 医保谈判机会梳理》，2022.12.14
- 3.《看好 23 年疫情复苏下血制品板块投资机会》，2022.12.13
- 4.《医药行业周报：抗疫需求爆发，可关注药品、药店、ICU 基建等高相关领域》，2022.12.11
- 5.《中药行业专题：传承民族瑰宝，创新求实前行》，2022.12.4

NASH 治疗取得重大突破，中国临床格局如何？

—德邦医药海外事件点评

投资要点：

- **事件：NASH 治疗重大突破，Resmetirom 三期达到主要临床终点。**Madrigal Pharmaceuticals 今日宣布 Resmetirom(THR-β 肝导向甲状腺激素靶向药)治疗 NASH 的临床 3 期研究 MAESTRO-NASH 达到主要临床终点。该品种通过靶向甲状腺激素通路降低肝脏脂肪。目前公司计划自己保留美国权益，在美国以外地区寻求商业化合作。
- **临床疗效数据明确显著。**两个主要临床终点：1) NAS 评分下降超 2 分：80mg 组 26%，100mg 组 30%，安慰剂组 10%， $P<0.0001$ ；2) 纤维化缓解：80mg 组 24%，100mg 组 26%，安慰剂组 14%， $P<0.0001$ 。关键次要临床终点：3) LDL-C 胆固醇含量：80mg 组降低 12%，100mg 组降低 16%，安慰剂组提升 1%， $P<0.0001$ ；安全耐受性良好：SAE：80mg 组 12%，100mg 组 13%，安慰剂组 12%。
- **NASH 患者基数庞大。**我国肝病发病率总体高于欧美日，乙肝、肝硬化、肝癌发病率均明显偏高。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是非酒精性脂肪性肝病的一种严重形式，可进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌。NASH 难以自发缓解，若进一步恶化为肝硬化后，无法逆转。根据 Journal of Hepatology 统计显示，我国肝病患者人数约 4 亿人，其中非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者人数最多，高达 1.73 亿至 3.1 亿人。全球范围普通成年人 NAFLD 的患病率为 15%-30%，其中 15%-25% 进展为 NASH，NASH 患者 10-15 年内肝硬化发生率高达 15%-25%。根据贝壳社数据显示，美国 NASH 患者人数约为 1500-3000 万，中国约有 5000 万 NASH 患者。
- **国内临床梳理：**1) 针对 NASH 开展的临床试验大多集中在临床早期。靶点布局方面 FXR、GLP1 研发热度较高。2) GLP-1 中，诺和诺德 GLP-1 司美格鲁肽治疗 NASH 已处于三期阶段，阿斯利康双靶点 GLP-1 处于二/三期，BI 双靶点处于二期；3) 国内上市公司中，歌礼制药 THR-β 激动剂 ASC41 目前处于临床二期阶段，FAS 抑制剂已完成二期；海思科 THR-β 激动剂处于一期阶段；东阳光药 FXR 激动剂 HEC96719 目前处于临床二期阶段；国产进度领先；4) 检测及服务：采用瞬时弹性成像(VCTE)技术的 FibroScan 成为全球通用的临床评价标准，几乎参与了药品研发的每个重要环节。福瑞股份于 2011 年通过收购法国 Echosens 公司将 Fibroscan 纳入囊中。
- **投资建议：**NASH 市场潜力巨大，目前尚无有效药物上市，建议关注歌礼制药、福瑞股份、东阳光药、海思科等。
- **风险提示：**临床进度不及预期，竞争格局恶化，销售不及预期等

1. NASH 治疗重大突破，Resmetirom 三期达到主要临床终点

2022 年 12 月 19 日 Madrigal Pharmaceuticals 宣布针对肝脏定向选择性甲状腺激素受体激动剂 Resmetirom 的关键 3 期 MAESTRO-NASH 临床试验达到积极顶线结果。

临床疗效明确、显著、无争议。两个主要临床终点：1) NAS 评分下降超 2 分：80mg 组 26%，100mg 组 30%，安慰剂组 10%， $P<0.0001$ 。2) 纤维化缓解：80mg 组 24%，100mg 组 26%，安慰剂组 14%， $P<0.0001$ 。关键次要临床终点：LDL-C 胆固醇含量：80mg 组降低 12%，100mg 组降低 16%，安慰剂组提升 1%， $P<0.0001$ 。

安全耐受性良好。SAE：80mg 组 12%，100mg 组 13%，安慰剂组 12%。

表 1: Resmetirom 关键 3 期 MAESTRO-NASH 临床试验积极顶线结果

主要终点	Resmetirom 80 mg (n=316)	p-value	Resmetirom 100 mg (n=321)	p-value	Placebo (n=318)
NAS 评分下降超 2 分	26%	<0.0001	30%	<0.0001	10%
纤维化缓解	24%	0.0002	26%	<0.0001	14%
关键次要终点					
LDL-C 胆固醇含量降低	-12%	<0.0001	-16%	<0.0001	1%

资料来源：Madrigal Pharmaceuticals 官网，德邦研究所

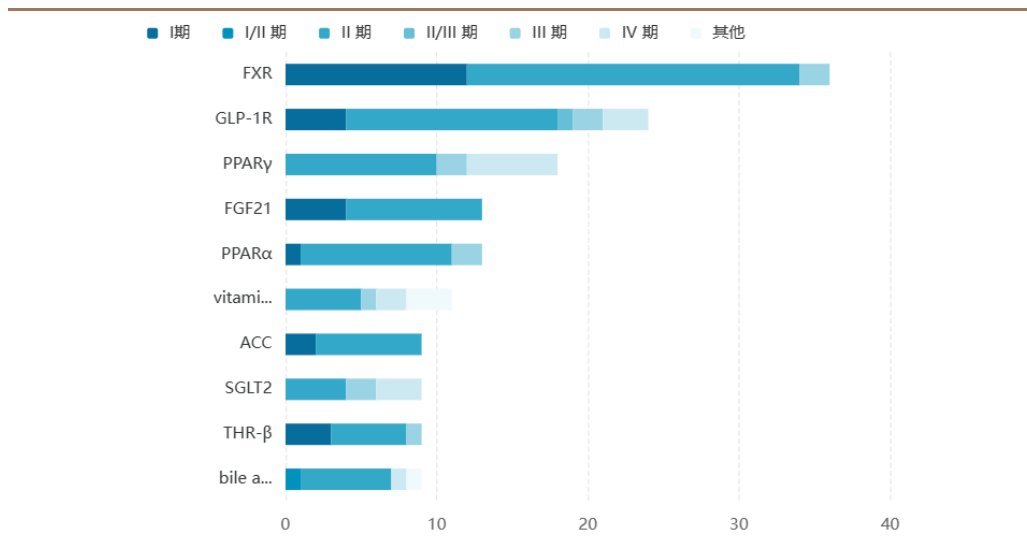
NASH 患者基数庞大。我国肝病发病率总体高于欧美日，乙肝、肝硬化、肝癌发病率均明显偏高。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是非酒精性脂肪性肝病的一种严重形式，可进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌。NASH 难以自发缓解，若进一步恶化为肝硬化后，无法逆转。根据 Journal of Hepatology 统计显示，我国肝病患者人数约 4 亿人，其中非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者人数最多，高达 1.73 亿至 3.1 亿人。全球范围普通成年人 NAFLD 的患病率为 15%-30%，其中 15%-25% 进展为 NASH，NASH 患者 10-15 年内肝硬化发生率高达 15%-25%。根据贝壳社数据显示，美国 NASH 患者人数约为 1500-3000 万，中国约有 5000 万 NASH 患者。

NASH 药物市场空间巨大。根据弗若斯特沙利文数据显示，全球 NASH 药物市场从 2016 年的 17 亿美元增至 2020 年的 19 亿美元，复合年增长率为 3.2%。预计未来会呈现快速增长的趋势，到 2025 年将达到 107 亿美元，并于 2030 年达到 322 亿美元，期间复合年增长率为 41.8%和 24.6%。国内方面，中国 NASH 药物市场从 2016 年的 5 亿元增至 2020 年的 7 亿元，复合年增长率为 5.5%。未来随着创新药走向大众化，NASH 药物市场将会呈现明显的增长势头，到 2025 年预计将达到 32 亿元，并于 2030 年达到 355 亿元，期间复合年增长率为 37%和 61.4%。

2. NASH 研发火热，谁将是下一个重磅药？

目前，全球针对 NASH 适应症的靶点种类繁多，包括 FXR、PPARs、PXR、NRF2、GLP-1、SGLT-2、ASK-1、ACC 等，已经开发出的 NASH 靶点已多达几十个，在研 NASH 药物更是多达上百个。

图 1: NASH 研发靶点分布



资料来源：医药魔方、德邦研究所

国内目前已有多款针对 NASH 药物进入临床阶段。靶点布局方面，FXR 激动剂、GLP1 在研发热度上远超其他靶点。GLP-1 中，诺和诺德 GLP-1 司美格鲁肽治疗 NASH 已处于三期阶段，AZ 双靶点 GLP-1 处于 2/3 期，BI 双靶点处于 2 期；歌礼制药 THR-β 激动剂 ASC41 目前处于临床二期阶段，FAS 抑制剂已完成二期；东阳光药 FXR 激动剂 HEC96719 目前处于临床二期阶段，国产进度领先；众生药业的 ZSP1601 已完成 Ib/IIa 临床试验。检测及服务：采用瞬时弹性成像 (VCTE) 技术的 FibroScan 成为全球通用的临床评价标准，几乎参与了药品研发的每个重要环节。福瑞股份于 2011 年通过收购法国 Echosens 公司将 Fibroscan 纳入囊中。

表 2: 国内 NASH 药物临床进展

公司	药品	靶点	试验分期	试验状态	首次公示日期
诺和诺德	司美格鲁肽	GLP-1R	Phase III	进行中(招募中)	2021-07-27
AZ	Cotadutide	OXM; GCGR; GLP-1R	Phase II/III	进行中(尚未招募)	2022-10-31
默沙东	MK-3655	KLB; FGFR1	Phase IIb	进行中(招募中)	2021-01-21
南京弘景	岩黄连总碱	not available	Phase IIa	进行中(招募中)	2021-05-13
金耀集团; 天津医药	胡黄连总苷	not available	Phase II	进行中(尚未招募)	2022-08-12
歌礼制药	ASC41	THR-β	Phase II	进行中(招募中)	2022-06-21
微芯生物	西格列他钠	PPARα; PPARγ; PPARδ	Phase II	进行中(招募中)	2021-12-07
勃林格殷格翰	BI 456906	GCGR; GLP-1R	Phase II	进行中(招募中)	2021-09-01
东阳光药	HEC96719	FXR	Phase II	进行中(招募中)	2021-07-27
辉瑞	PF-06865571	ACC; DGAT2	Phase II	进行中(招募中)	2021-03-15
诺华	LJN452	FXR; SGLT2; SGLT1	Phase II	主动终止	2020-12-17
赛默飞世尔科技; 歌礼制药	TVB-2640	FAS	Phase II	已完成	2020-04-30
诺华	LMB763	FXR	Phase II	主动暂停	2018-05-02
广药集团; 白云山	降脂宁	not available	Phase II	已完成	2014-08-20
众生药业	ZSP1601	PDE	Phase Ib/IIa	已完成	2020-02-21

资料来源：医药魔方，德邦研究所

THR-β 激动剂全球布局中，Madrigal 研发的 Resmetirom 进展最快。国内方面，歌礼制药，海思科两家药企较为领先。

表 3：全球临床阶段 THR-β 激动剂格局

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	适应症	研发阶段 (全球)	研发阶段 (中国)	当前状态
resmetirom	THR-β	THR-β 激动剂	Roche ; Madrigal Pharmaceuticals ; Via Pharmaceuticals	肝硬化; 非酒精性脂肪性肝炎; 杂合子型家族性高胆固醇血症	III 期临床	无申报	Active
eprotrirome	THR-β	THR-β 激动剂	Karo Bio ; Bristol-Myers Squibb	杂合子型家族性高胆固醇血症	III 期临床	无申报	Inactive
ASC41	THR-β	THR-β 激动剂	歌礼制药	非酒精性脂肪性肝炎; 肥胖	II 期临床	II 期临床	Active
TERN-501	THR-β	THR-β 激动剂	Terns Pharmaceuticals	非酒精性脂肪性肝炎	II 期临床	无申报	Active
VK2809	THR-β	THR-β 激动剂	Viking Therapeutics ; Metabasis Therapeutics (Ligand Pharmaceuticals)	非酒精性脂肪性肝病; 高胆固醇血症	II 期临床	无申报	Active
sobetirome	THR-β	THR-β 激动剂	University of California, Los Angeles ; NeuroVia ; QuatRx Pharmaceuticals	肾上腺脑白质失养症; 血脂异常	I/II 期临床	无申报	Active
ASC43F	THR-βFXR	THR-β 激动剂; FXR 激动剂	歌礼制药	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床	无申报	Active
VK0214	THR-β	THR-β 激动剂	Viking Therapeutics	肾上腺脑白质失养症; 非酒精性脂肪性肝病; 高胆固醇血症	I 期临床	无申报	Active
TDM-105795	THR-β	THR-β 激动剂	特科罗生物	雄激素性脱发	I 期临床	无申报	Active
ZYT1	THR-β	THR-β 激动剂	Zydus Lifesciences	肥胖	I 期临床	无申报	Active
ABX-002	THR-β	THR-β 激动剂	Autobahn Therapeutics	肾上腺脊髓神经病; 重度抑郁症; 多发性硬化症	I 期临床	无申报	Active
ALG-055009	THR-β	THR-β 激动剂	Aligos Therapeutics	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床	无申报	Active
HSK31679	THR-β	THR-β 激动剂	海思科	高胆固醇血症	I 期临床	I 期临床	Active
ECC4703	THR-β	THR-β 激动剂	诚益生物	非酒精性脂肪性肝炎	I 期临床	申报临床	Active

资料来源：医药魔方、德邦研究所

3. 风险提示

临床进度不及预期；竞争格局恶化，销售不及预期等。

信息披露

分析师与研究助理简介

陈铁林 德邦证券研究所副所长，医药首席分析师。研究方向：国内医药行业发展趋势和覆盖热点子行业。曾任职于康泰生物、西南证券、国海证券。所在团队获得医药生物行业卖方分析师 2019 年新财富第四名，2018 年新财富第五名、水晶球第二名，2017 年新财富第四名，2016 年新财富第五名，2015 年水晶球第一名。

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，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人不保证该等信息的准确性或完整性。分析逻辑基于作者的职业理解，清晰准确地反映了作者的研究观点，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

投资评级说明

1. 投资评级的比较和评级标准： 以报告发布后的 6 个月内的市场表现为比较标准，报告发布日后 6 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期市场基准指数的涨跌幅； 2. 市场基准指数的比较标准： A 股市场以上证综指或深证成指为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普 500 或纳斯达克综合指数为基准。	类 别	评 级	说 明
	股票投资评级	买入	相对强于市场表现 20%以上；
		增持	相对强于市场表现 5%~20%；
		中性	相对市场表现在-5%~+5%之间波动；
		减持	相对弱于市场表现 5%以下。
	行业投资评级	优于大市	预期行业整体回报高于基准指数整体水平 10%以上；
		中性	预期行业整体回报介于基准指数整体水平-10%与 10%之间；
		弱于大市	预期行业整体回报低于基准指数整体水平 10%以下。

法律声明

本报告仅供德邦证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。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。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。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。

市场有风险，投资需谨慎。本报告所载的信息、材料及结论只提供特定客户作参考，不构成投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。在法律许可的情况下，德邦证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经德邦证券研究所书面授权，本研究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。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。如欲引用或转载本文内容，务必联络德邦证券研究所并获得许可，并需注明出处为德邦证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。

根据中国证监会核发的经营证券业务许可，德邦证券股份有限公司的经营经营范围包括证券投资咨询业务。