



华安证券
HUAAN SECURITIES

创新药专题之二——慢乙肝临床治愈研究

乙肝治愈新希望频现，新疗法进度与海外比肩

华安证券医药团队

分析师：谭国超（S0010521120002）

2023年2月23日

华安证券研究所

主要观点

- **市场大小——每年新增百万患者大病种：**中国系全球乙肝病毒中高度流行区，为全世界慢性乙肝发病人数最高的国家。中国乙肝存量患者7000万~8600万人，根据《2021中国卫生健康统计年鉴》发布的最新乙肝发病情况数据，从2013年到2016年乙肝新发人数都相对稳定在95万左右，2017年又开始出现增长趋势，突破100万，2019年至今，乙肝新发人数变动幅度不大，基本维持在100万以上。
- **临床痛点——慢乙肝临床治愈药物尚缺：**HBV由于与肝细胞形成环状DNA，往往难以完全清除，临床治愈（又称：功能性治愈或免疫学治愈）即完成有限疗程治疗后，持续检测不到血清HBsAg和HBV DNA，HBeAg转阴，残留cccDNA可持续存在，终末期肝病发生率显著降低，是目前国内外指南推荐的理想治疗目标。临床治愈可在优势慢乙肝人群中通过优化治疗方案，如联合用药、序贯疗法等方案实现。
- **关注重点——国内研发进度比肩海外，关注疗效及应用潜力：**国内公司在多个机制路径上均有布局，且不发全球领先的疗法。乙肝临床治愈疗法针对需要清除最后“一公里”的血清HBsAg小于100IU/ml的亚组人群，占全部慢乙肝患者15%~22%（中国约1200~1900万人），应关注药物对该亚组的疗效；且慢乙肝患者多集中于门诊，药物的给药方式值得注意；药物的后期应用延展性，是否能在优势人群外扩展应用范围，决定该药物天花板高度。
- **建议关注：**
 - **特宝生物：**深耕临床多年，派格宾已进行多年真实世界大队列研究，临床端医患接受度高，是国内仅有的经过大队列验证的乙肝临床治愈疗法；应用线数靠前，接续核苷类似物进行治疗或单药使用，且在研创新药物多数需与干扰素联用；**市场稀缺性**，目前国内仅派格宾一款上市产品，持续放量中；
 - **歌礼制药：**全球进度最快，皮下注射慢乙肝PD-L1抑制剂已到IIb期临床，领先MNC；小样本临床结果优异，可达42.9%(3/7)临床治愈率；**NASH领域2款产品潜在同类FIC**，关注公司在肝脏疾病领域（HBV、NASH）的进展；
 - **腾盛博药：**多疗法布局：siRNA联用重组蛋白、siRNA联用干扰素均在II期临床阶段，处于国际第一进度梯队中，两种疗法目前对HBsAg清除率分别为5%及30.8%，疗效仍待验证。
 - **其他慢乙肝治疗在研公司：**齐鲁制药/Arbutus（AB729、QL-007）、恒瑞医药（HRS5091、HRS9950）、舒泰神（STSG-0002），研发HBsAg抑制剂的广生堂（GST-HG131、GST-HG121）、爱科百发（AK0706），复宏汉霖、科伦药业等布局。
- **风险提示：**新药研发失败的风险、药物临床进度不及预期的风险、审批进度不及预期的风险、上市产品销售浮动、行业政策不确定性。



华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

目录

01| 慢乙肝疾病现状

02| 药物研发现状

03| 相关公司梳理



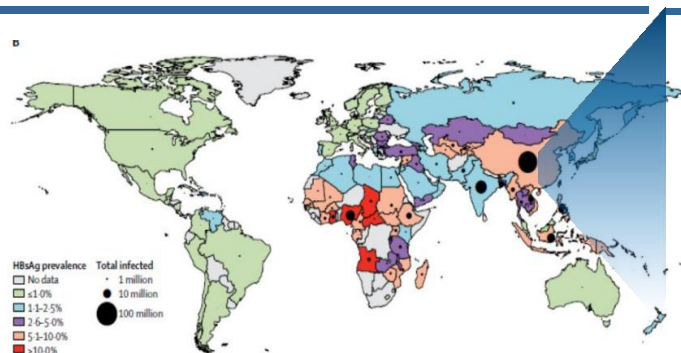
华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

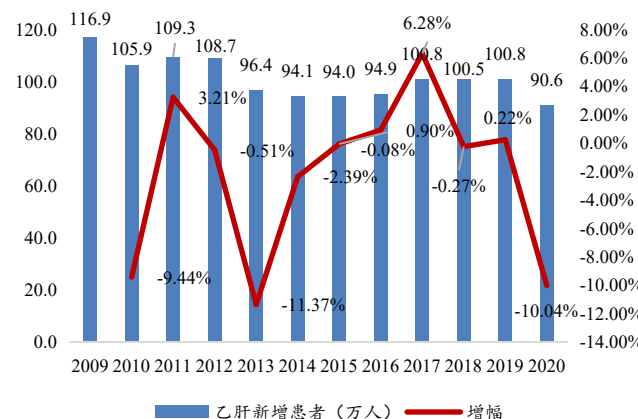
1.1慢性乙肝流行病学：全球每年新发患者150万，中国100万

- 全球：**慢性乙型肝炎（Chronic Hepatitis B）是指由乙型肝炎病毒持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病。世界卫生组织（WHO）数据显示，2019年，全球约2.96亿人为慢性乙肝感染者，乙型肝炎导致约82万人死亡，主要缘于肝硬化和肝细胞癌（即原发性肝癌）。截至2019年，有3040万人（占有乙肝患者估计数的10%）知晓自己的感染状况，而660万（22%）得到诊断的感染者在接受治疗。根据世卫组织的最新估计，五岁以下儿童感染慢性乙肝病毒的比例，从20世纪80年代至21世纪初疫苗问世前的约5%，下降到2019年的略低于1%。尽管已有高效疫苗，但每年仍有约150万人新感染乙型肝炎。
- 中国：**中国系全球乙肝病毒中高度流行区。中国乙肝存量患者7000万~8600万人，根据《2021中国卫生健康统计年鉴》发布的最新乙肝发病情况数据，从2013年到2016年乙肝新发人数都相对稳定在95万左右，2017年又开始出现增长趋势，突破100万，直至2019年，乙肝新发人数变动幅度不大，基本维持在100万以上。

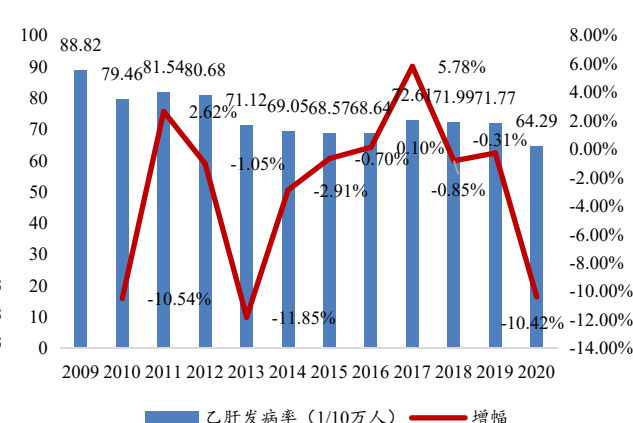
慢性乙肝病毒全球流行率分布



2009~2020年中国乙肝新增患者数



2009~2020年中国乙肝发病率



资料来源：WHO，《中国卫生健康统计年鉴》，华安证券研究所

华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明



华安证券

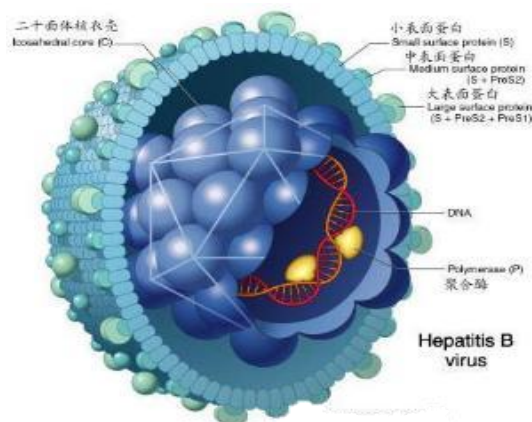
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

1.2 HBV 病原学及发病机制：与肝细胞形成cccDNA难以清除

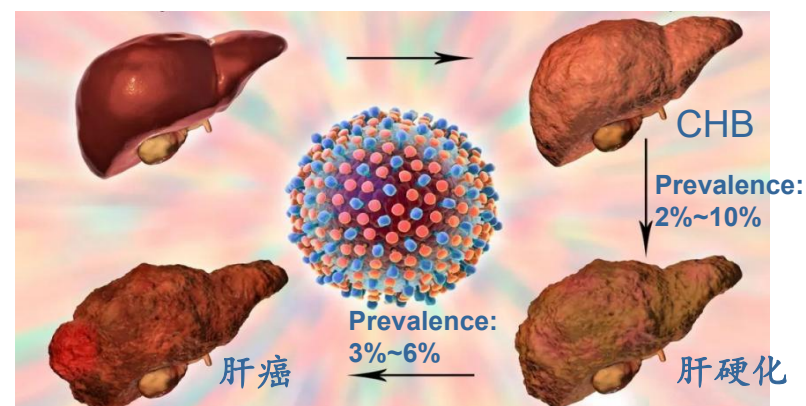
- 乙肝病毒病原学概述：乙肝病毒（HBV）属嗜肝DNA病毒科，基因组长约3.2kb，为部分双链环状DNA，其基因组编码HBsAg、HBcAg、HBeAg、病毒多聚酶和HBx蛋白等。近来研究发现，乙肝病毒通过与肝细胞膜上的细胞受体17的结合感染正常的肝细胞。当乙肝病毒侵入肝细胞后，部分双链环状乙肝病毒DNA在细胞核内以负链DNA为模板延长正链以修补正链中的裂隙区，形成共价闭合环状DNA（即cccDNA）；然后以cccDNA为模板，转录成几种不同长度的mRNA，分别作为前基因组RNA和编码乙肝病毒的各种抗原。cccDNA半寿（衰）期较长，难以从体内彻底清除，是慢性乙肝难以治愈的重要原因。

乙肝病毒结构



- 乙型肝炎疾病进展情况和发病机制：感染慢性乙肝病毒后，除对患者日常生活会造成一定影响外，还会大幅增加患者未来罹患肝衰竭、肝硬化和肝癌的风险。大量研究表明，乙肝病毒不直接杀伤肝细胞，其引起的免疫应答是肝细胞损伤及炎症发生的主要机制，而炎症反复存在是慢性乙肝患者进展为肝硬化甚至肝癌的重要因素。慢性乙肝患者肝硬化的年发生率为2%-10%，代偿期肝硬化进展为肝功能失代偿的年发生率为3%-5%，失代偿期肝硬化5年生存率仅为14%-35%。此外，非肝硬化的慢性乙肝感染者的肝癌年发生率达到0.5%-1.0%，肝硬化患者肝癌年发生率则高达3%-6%，肝癌患者5年生存率仅为10.1%。

乙肝三部曲



资料来源：Pubmed，华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所

1.3 乙肝治疗现状及乙肝临床治愈

- 慢乙肝治愈：根据《慢性乙型肝炎临床治愈（功能性治愈）专家共识》慢乙肝治愈包括：1）完全治愈（又称：病毒学治愈）即检测不到血清HBsAg、肝内和血清HBV DNA清除（包括肝内cccDNA和整合HBV DNA）、血清抗-HBc抗体持续阳性，由于cccDNA持续稳定存在，目前缺乏针对cccDNA的特异性靶向药物，因此认为完全治愈难以实现。2）临床治愈（又称：功能性治愈或免疫学治愈）即完成有限疗程治疗后，持续检测不到血清HBsAg和HBV DNA，HBeAg转阴，残留cccDNA可持续存在，肝脏炎症缓解及肝组织病理学改善，终末期肝病发生率显著降低，是目前国内外指南推荐的理想治疗目标。临床治愈可在优势慢乙肝人群中通过优化治疗方案，如联合用药、序贯疗法等方案实现。
- 由于临床治愈相关理念在我国和欧美的权威慢性乙肝防治指南的提出时间较短，目前全球尚未有注册性临床试验对慢性乙肝临床治愈进行研究，缺乏足够的科学证据，个体差异也对慢性乙肝的治疗效果起着重要影响，因此，相关权威慢性乙肝防治指南提出了不同的慢性乙肝治疗终点。根据我国《慢性乙型肝炎防治指南》（2015版），抗病毒治疗是慢性乙肝治疗的关键，慢性乙肝抗病毒治疗可达到3个不同的治疗终点，即基本的治疗终点、满意的终点和理想的终点，俗称“铜牌”、“银牌”和“金牌”。
- 由于HBsAg难以完全清除，患者停药后复发是常态，治疗药物若能使患者达到停药后半年不复发将会成为有效的临床获益。

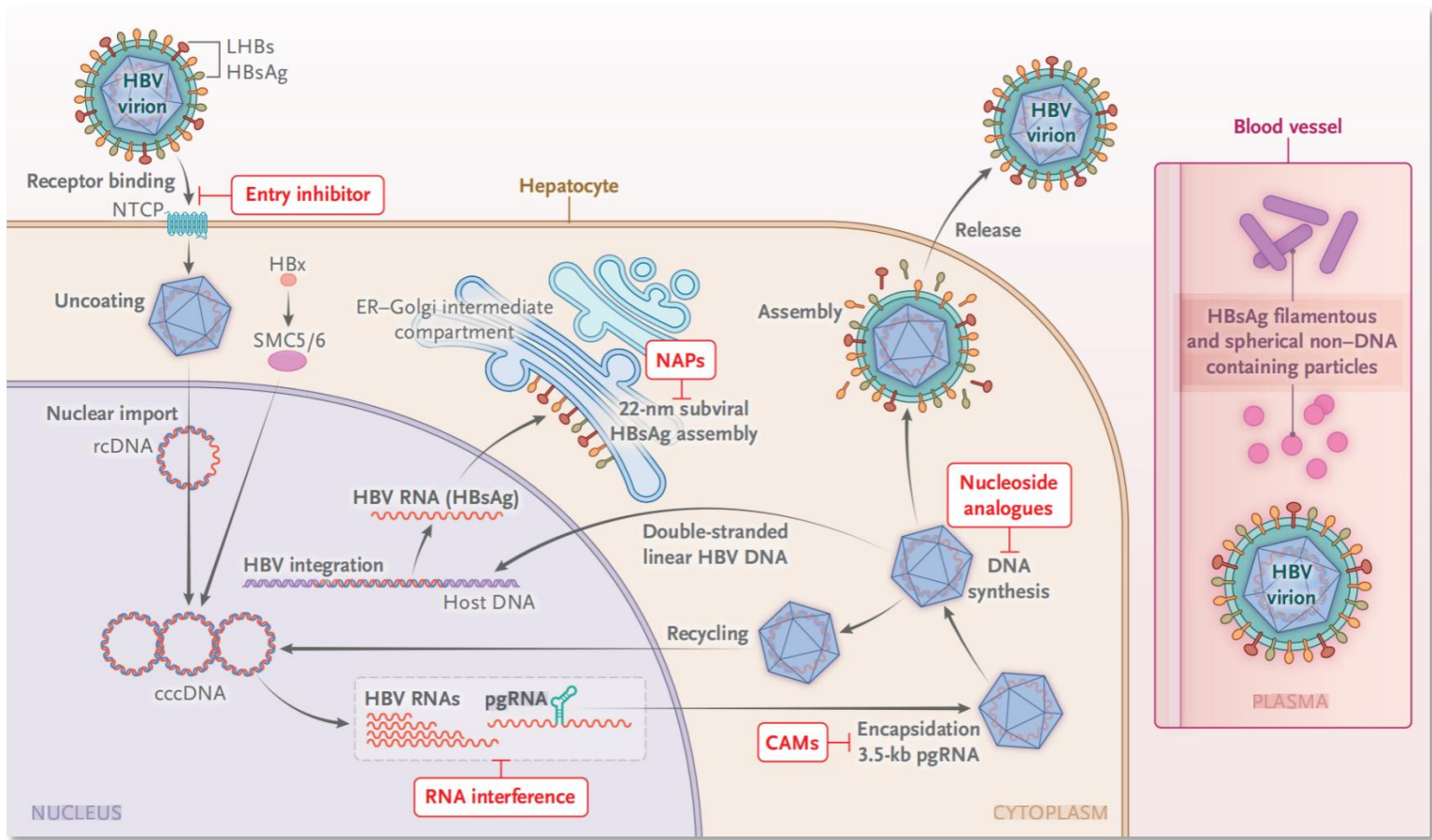
慢性乙肝抗病毒治疗的三个终点



资料来源：《慢性乙型肝炎临床治愈（功能性治愈）专家共识》，《慢性乙型肝炎防治指南》，华安证券研究所



1.4 乙肝病毒生命周期及药物治疗机制（1/2）



抗HBV药物主要在HBV感染肝细胞并繁殖的过程中实施阻断抑制，有如下几类机制：

- I. 进入抑制剂：阻断HBV进入肝细胞；
- II. 核酸聚合物NAPs：抑制肝表面抗原HBsAg的产生；
- III. 核苷类似物NA：干扰HBV DNA复制所需DNA聚合酶，为常见抗病毒口服药物；
- IV. RNA干扰药物RNAi：干扰或抑制HBV的RNA，阻止病毒翻译，包括小干扰RNA(siRNA)及反义寡核苷酸(ASO)；
- V. 衣壳抑制剂CAMs：干扰HBV的蛋白外壳，阻止病毒组装；

资料来源：《新英格兰》，华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

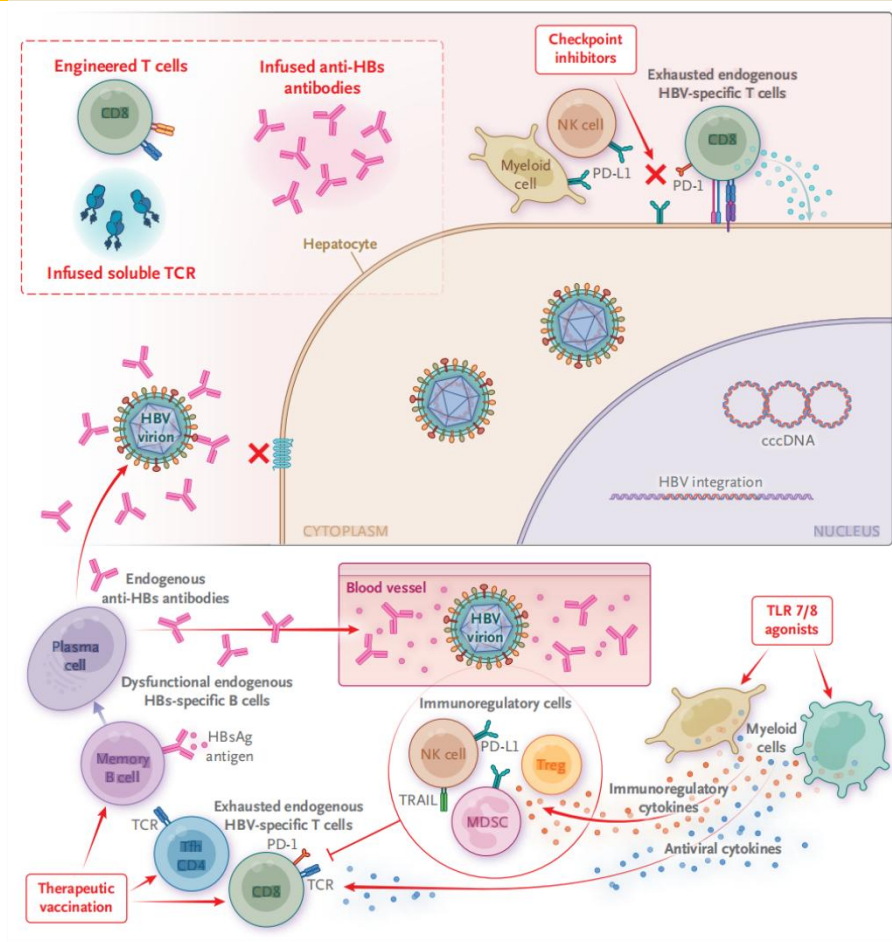


华安证券

HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

1.4 乙肝病毒生命周期及药物治疗机制 (2/2)



有不少在研乙肝疗法为免疫调节相关机制，即激活自身免疫系统清除HBV及感染细胞

- I. 免疫调节类：激活免疫系统清除HBV及感染细胞，如长效干扰素
- II. 免疫检查点抑制剂：激活细胞免疫，剩余T细胞及NK细胞等免疫细胞清除HBV感染细胞，如PD-(L)1抑制剂；
- III. 先天免疫防御途径：激活先天免疫系统，产生免疫因子抑制HBV作用于免疫细胞，如Toll样受体（TLR 7/8）激动剂；
- IV. 治疗型疫苗：刺激免疫系统作治疗用，清除HBV及感染细胞；
- V. 基因细胞治疗：通过体外编辑T细胞，增强患者免疫系统靶向清除HBV；
- VI. 中和单克隆抗体：直接中和或结合HBV蛋白以减少感染。

资料来源：《新英格兰》，华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所

2.1 全球乙肝治疗药物研发：加注小核酸及免疫调节类

- 在创新乙肝治疗研究中，小核酸干扰（RNAi）是近几年最火热的赛道，包括siRNA及ASO，通过沉默病毒cccDNA和已整合到宿主DNA转录的所有mRNA，具有彻底治愈慢性乙肝的潜力，并且递送小核酸的GalNac（N-乙酰半乳糖胺）递送系统具有肝靶向效应。
- 新疗法中进展最快的是反义寡核苷酸ASO，Ionis/葛兰素史克（IONIS-HBVRx，IONIS-HBV-LRx）已经到达III期临床，有望首个撞线。布局siRNA的有强生/Arrowhead公司（JNJ-3989、JNJ6379），Vir/Alnylam（VIR-2218）、Arbutus公司（GalNac-RNAi药物AB-729）、罗氏/Dicerna公司（DCR-HBVS）等。另外衣壳抑制剂CAM已有多个产品来到III期临床阶段，Toll样受体激动剂TLR亦有多个管线在研（见附录）。

全球在研乙肝siRNA药物

siRNA			
药物名称	公司	阶段	状态
ARO-HBV(JNJ-3989)	JNJ/Arrowhead	Phase IIb	Recruiting
RG6346(RO7445482)	Roche/Dicerna	Phase II	Recruiting
AB-729	Arbutu	Phase II	Ongoing
Vir-2218(BRIL-835)	Alnylam/Vir/腾盛博药	Phase II	Ongoing
RG6346 (DCR HBVS)	Roche	Phase I	Ongoing
STSG-0002	舒泰神	Phase I	Ongoing
ALG-125755	Aligos	Phase I	Recruiting
BB-103	Benitec	Preclinical	

全球在研乙肝ASO药物

反义寡核苷酸ASO			
药物名称	公司	阶段	状态
Bepirovirsen (GSK3228836)	GSK/Ionis	Phase III	Recruiting
ATI-2173	Antios	Phase II	Completed
nitazoxanide	Romark/Lupin	Phase II	Unknown
RO7062931	Roche	Phase I	Completed
ALG-020572-401	Aligos	Phase I	Completed
ALG-020572	Aligos	Phase I	Completed

资料来源：Clinical Trials.gov，公司官网，华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



2.1 国内乙肝治疗药物研发：多技术路径布局，PD-L1全球领先

- 国内布局乙肝创新疗法的公司有：进度较快的歌礼制药/康宁杰瑞PD-L1（ASC22）、腾盛博药/Vir（BRII835、BRII179），布局siRNA、CAM的齐鲁制药/Arbutus（AB729、QL-007）、恒瑞医药（HRS5091、HRS9950）、舒泰神（STSG-0002），研发HBsAg抑制剂的广生堂（GST-HG131、GST-HG121）、爱科百发（AK0706），以及复宏汉霖、科伦药业等都有乙肝治疗产品布局。

国内慢性乙肝治疗药物

药物名称	作用机制	公司	阶段
派格宾	长效干扰素	特宝生物	已上市
Morphothiadin (GLS4)	CAM	东阳光药	Phase III
QL-007	CAM	齐鲁制药	Phase II
Canocapavir (ZM-H1505R)	CAM	挚盟医药	Phase IIa
VBI-2601 (BRII179)	重组蛋白	VBI/腾盛博药	Phase II
恩沃利单抗ASC22	PD-L1抑制剂	歌礼制药	Phase IIb
ASC42	FXR 激动剂	歌礼制药	Phase II
斯鲁利单抗HLX10	PD-1抑制剂	复宏汉霖	Phase II
Vir-2218 (BRII835)	siRNA	Alnylam/Vir Biotech/腾盛博药	Phase II
STSG-0002	siRNA	舒泰神	Phase I
HRS5091	CAM	恒瑞医药	Phase I
GST-HG141	CAM	广生堂	Phase I
KL060332	CAM	科伦药业	Phase I
AK0706	HBsAg抑制剂	爱科百发	Phase I
GST-HG131	HBsAg抑制剂	广生堂	Phase I
GST-HG121	HBsAg抑制剂	广生堂	Phase I
YS-HBV-002	治疗性疫苗	依生生物	Phase I
HRS9950	TLR-8 激动剂	恒瑞医药	Phase I
CB06-036	TLR-8 激动剂	挚盟医药	Phase I

资料来源：《新英格兰》，公司官网，华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所

2.2乙肝临床治愈药物临床数据：ASO及PD-L1潜力显现

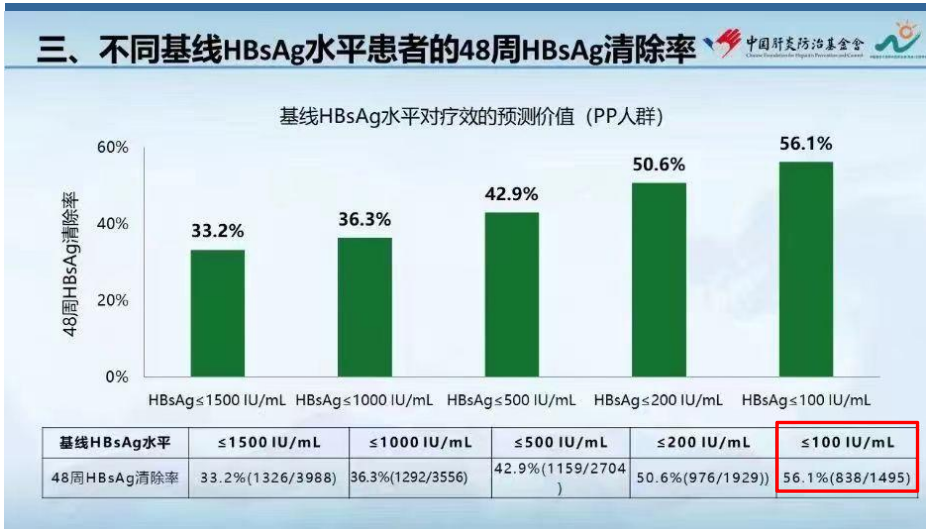
公司	药品	技术路径	最高阶段	试验阶段	试验类型	<100IU/ml队列 占总入组人数	治疗结束<LLOQ 清除率	24周随访<LLOQ清 除率	治疗方案	给药方式
特宝生物	派格宾	重组蛋白	上市	上市后研究	真实世界大队 列研究	1495/25285*	56.1% (838/1495) ¹	尚未统计	单药或联合核苷 类药物NA	皮下注射QW
GSK/Ionis	Bepirovirsen	ASO	III期	IIb (NCT02981602)	随机双盲安慰 剂对照	68/227	28%(19/68) ²	9%(6/68)	核苷经治-单药	皮下注射QW
						70/230	29%(20/70) ²	10%(7/70)	初治-单药	皮下注射QW
歌礼制药/ 康宁杰瑞	ASC22 (恩沃利单抗)	PD-L1单抗	IIa期	IIa (NCT04465890)	随机双盲安慰 剂对照	7/208	42.9%(3/7) ³	42.9%(3/7)	单药	皮下注射Q2W
强生/ Arrowhead	JNJ-3989	siRNA	IIb期	IIb (NCT04129554)	随机双盲安慰 剂对照	85/130	0.00% ⁴	0.00%	联合用药 RNAi+CAM+NA	皮下注射Q4W
			II期	II (NCT04667104)	单臂开放标签 试验	/48	2.1%(1/48) ⁵	尚未统计	联合用药 RNAi+CAM+IFN +NA	皮下注射Q4W
罗氏/ Dicerna	RG-6346	siRNA	II期	II (NCT04225715)	随机开放标签 对照	/275	0.00% ⁶	0.00%	联合用药 RNAi+CAM/IFN/ 单抗+NA	皮下注射Q4W
腾盛博药/ Vir	VIR-2218(BRII835)	siRNA	II期	II (NCT04412863)	随机开放标签 对照	13/79	30.8%(4/13) ⁷	尚未统计	单药或联合用药 RNAi+IFN	皮下注射Q4W
				II (NCT04856085)	随机开放标签 对照	40/260	5%(2/40) ⁸	尚未统计	联合用药 RNAi+BRII179	皮下注射Q4W
Arbutus/ 齐鲁制药	AB729	siRNA	II期	IIa (NCT04980482)	随机开放标签 对照	28/43	尚未统计	尚未统计	联合用药 RNAi+IFN+NA	皮下注射Q8W
			II期	II (NCT04820686)	随机开放标签 对照	32/65	0.00% ⁹	尚未统计	联合用药 RNAi+CAM+NA	皮下注射Q8W

3.1 特宝生物：国内乙肝领域长效干扰素深耕企业

特宝生物是一家主要从事重组蛋白质及其长效修饰药物研发、生产及销售的创新型生物医药企业，致力于为病毒性肝炎、恶性肿瘤等重大疾病治疗领域提供更优解决方案，重点聚焦慢性乙肝临床治愈领域，立志成为国内相关领域领导者。公司上市产品聚乙二醇长效干扰素——派格宾近几年成功放量，并在临床应用端有了多年的铺垫，并正在开展多个真实世界大队列研究，由国内流行病领域大专家领衔。

- “珠峰计划”面向乙肝临床治愈研究，已于2022年底结项，中期共计入组25285例患者，实现临床治愈4268例，**基线HBsAg < 100 IU/mL的患者48周HBsAg<LLOQ清除率可达56.1%**，随访数据即将公布；
- “绿洲计划”探究长效干扰素对肝癌的预防作用，已完成入组，近日由华山医院张文宏教授公布部分数据；
- “星光计划”针对非活动期HBeAg阴性的HBV携带者，积极探究长效干扰素用于优势人群外的更广阔应用。

派格宾慢乙肝疗效数据



特宝生物布局管线

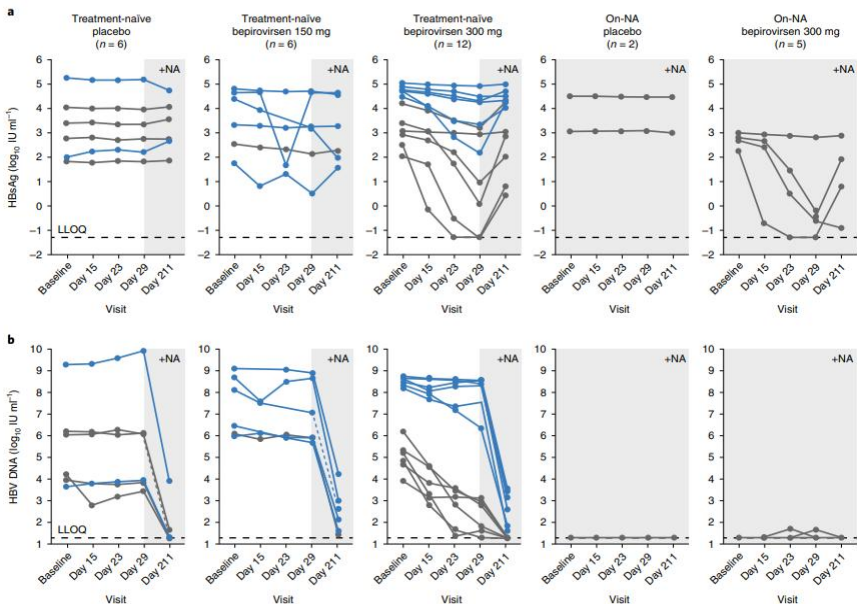
药品	适应症	MoA	研发阶段
派格宾	HBV 慢乙肝临床治愈	IFN	已上市 III期
特尔立	肿瘤、血液疾病		已上市
特尔津	肿瘤、血液疾病		已上市
特尔康	肿瘤、血液疾病		已上市
YPEG-G-CSF	血液疾病		NDA
YPEG-GH	生长激素缺乏症		III期
YPEG-EPO	慢性肾功能不全导致 贫血		II期
ACT50	肿瘤		临床前
ACT60	过敏性呼吸道疾病		临床前
AK0706(爱科百发)	乙肝	PAPD5/7激动剂	IND

资料来源：公司官网，华安证券研究所

3.2 GSK：大举布局小核酸，ASO疗法乙肝临床治愈疗效初现

葛兰史素克以抗病毒为重要战略管线，在HIV等疾病领域有多年领先优势。在人类遗传学、功能基因组学以及人工智能领域的大量投资基础上，GSK开始将重点放在提高成药概率上，而在ASO上得到了初步的疗效验证，通过与Alnylam 和 Ionis 这样该领域的早期先驱生物技术公司合作，是最早抢滩RNAi领域的跨国药企。后GSK在2022年12月斥资1.7亿美元与Wave Life Sciences就8项寡核苷酸管线进行合作，再次印证公司对小核酸技术的重视。GSK与Ionis公司的合作开发的一款反义寡核苷酸（ASO）药物 bepirovirsen 目前正在进行两项3期临床试验，有望成为全球率先上市的乙肝ASO疗法，实现对乙型肝炎的功能性治愈。2022年6月，GSK在2022年国际肝脏大会上公布了 bepirovirsen 的2b期临床试验的中期数据。数据显示，经过24周的治疗后，近30%的乙肝患者体内的乙肝病毒水平到了无法检测到的水平，9%的受试者实现功能治愈。

Bepirovirsen慢乙肝疗效数据



GSK乙肝管线布局

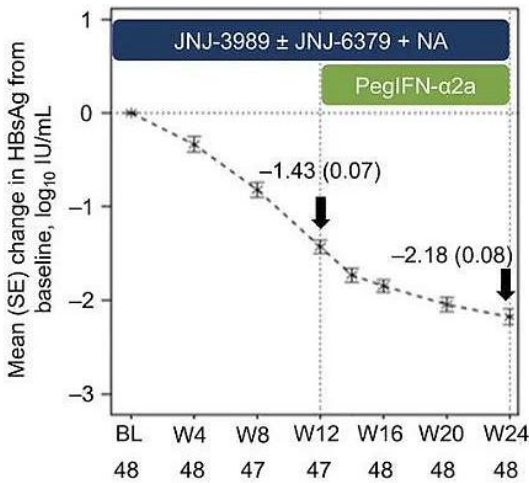
药品	适应症	MoA	研发阶段
bepirovirsen GSK3228836	乙肝	ASO	III期
bepirovirsen GSK3228836	乙肝联合聚乙二醇干扰素序贯治疗	ASO	II期
GSK3528869A	慢乙肝功能治愈	病毒载体联合重组蛋白	II期
GSK3965193	乙肝	PAPD5/7抑制剂	I期
GSK5251739	乙肝	TLR8激动剂	I期

资料来源：公司官网，Nature Medicine，华安证券研究所

3.3 JNJ：尝试跨越siRNA乙肝临床治愈鸿沟

国际大厂通过并购、合作biotech布局新技术之际，JNJ选择与Arrowhead合作siRNA药物开发，双方合作的乙肝管线JNJ-3989含有两段siRNA，各自偶联了GalNAc，对肝细胞集中靶向。2022年美肝会上，公布了其三联疗法（siRNA+CAM+NA）的IIb期REEF-2研究的完整随访结果，然而疗效却不尽人意，没有患者达到临床终点，即治疗结束后随访24或48周，没有患者在不重新使用NA的情况下达到HBsAg<LLOQ。所以业界普遍认为siRNA对于乙肝临床治愈不是一个有效的技术路径，然而JNJ又继续选择增加聚乙二醇干扰素的四联疗法（siRNA+CAM+IFN+NA），其IIb期PENGUIN研究结果显示，64.6%（31/48）的患者在第24周血清HBsAg水平得到显著降低，其中有2.1%（1/48）的患者实现血清HBsAg清除，达到临床终点。但由于联合药物较多，临床应用潜力不及ASO，疗效有待进一步验证。

JNJ-3989慢乙肝疗效数据



Patients with HBsAg <10 IU/mL	0%	10.6%	47.9%
Patients with HBsAg <100 IU/mL	2.1%	57.4%	91.7%

JNJ乙肝管线布局

药品	适应症	MoA	研发阶段
JNJ3989+JNJ6379+IFN联合治疗	乙肝	siRNA	III期
JNJ3989	乙肝、丁肝	siRNA	II期
JNJ7744	乙肝	NA	I期
cetrelimab JNJ3283联合治疗	乙肝	PD-1单抗	I期

资料来源：公司官网，AASLD2022，华安证券研究所

华安证券研究所

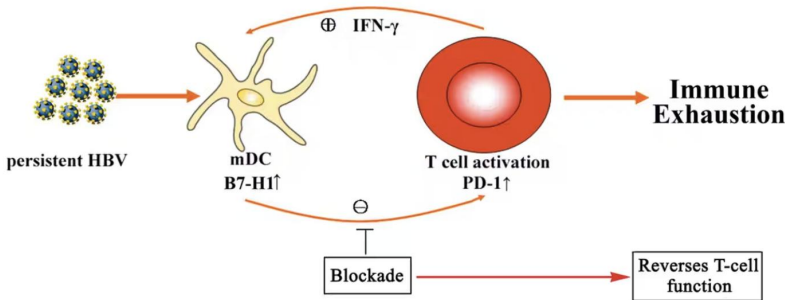
敬请参阅末页重要声明及评级说明

3.4歌礼制药：全球最快皮下PD-L1，手握NASH全球FIC

歌礼制药是一家致力于病毒性疾病、非酒精性脂肪性肝炎/原发性胆汁性胆管炎、肿瘤等领域创新药的研发和商业化，是国内最早布局NASH等肝脏疾病的公司，具有高效的临床管线推进及商业化合作能力。

- 旗下ASC22为2019年1月引进自康宁杰瑞的恩沃利单抗，成为全球首个应用于慢乙肝治疗的PD-L1单抗，目前歌礼制药拥有ASC22包括乙型肝炎在内的所有病毒性疾病的全球独家权益，成功上市后康宁杰瑞将获得15%~20%的梯度销售额分成，同类在研的产品还有强生的cetrelimab。公司在APASL2023上公布了ASC22的关键数据，HBsAg<100IU/ml亚组患者在24周治疗及24周随访后均实现**42.9%(3/7)的清除率（HBsAg<LLOQ）**认为具有乙肝临床治愈能力，公司将尽快开展IIb期临床试验，获得更大样本数据并争取快速上市。作为采用皮下注射的PD-L1适用于门诊患者，两周1次注射，每次用量约为用于肿瘤适应症的一半，料年治疗费用相对合理。
- 公司在非酒精性脂肪肝（NASH）进展同样亮眼，经过多年布局与努力，已有两款NASH产品推进至临床II期，ASC40有望成为全球同类首创。

ASC22治疗乙肝机制



通过抑制免疫检查点，减少免疫应答耗竭以恢复T细胞功能，增强对HBV病毒的清除

歌礼制药抗病毒及NASH布局管线

药品	适应症	MoA	研发阶段
ASC22	慢乙肝/HIV功能治愈	PD-L1	II期
	慢乙肝功能治愈		II期
ASC42	原发性胆汁性胆管炎	FXR	II期
	NASH		I期
ASC10	呼吸道合胞病毒	RdRp	II期
	COVID-19/猴痘		I期
ASC11	COVID-19	3CL	I期
ASC40	NASH	FASN	II期
ASC41	NASH	THRβ	II期
ASC43F复方	NASH	THRβ+FXR	II期

资料来源：公司官网，华安证券研究所



华安证券
HUAAN SECURITIES

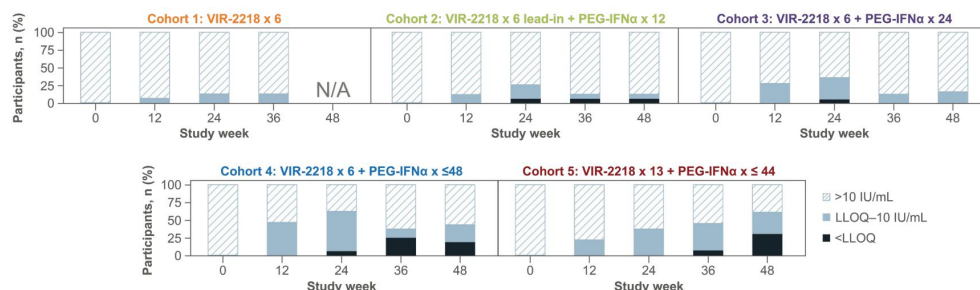
华安研究·拓展投资价值

3.4 腾盛博药：积极产品引进，siRNA 疗效仍待验证

腾盛博药是一家致力于针对患者需求未被满足的疾病开发治疗方案的生物技术公司，成立于2017年，2021年7月港交所上市。通过自研及海外公司合作获取大中华区权益的方式，布局抗病感染及中枢神经类药物。

- 旗下慢乙肝siRNA药物BRII-835引进自Vir Biotechnology与小核酸领先公司Alnylam，另一款慢乙肝治疗BRII-179为抗HBV抗原的重组蛋白药物，引进自VBI Vaccine，腾盛博药拥有两款药物的大中华区权益。在近期ASAPL2023上公布两款联合用药的临床数据：与单独使用BRII-835或BRII-179相比，联合疗法诱导了更强的抗HBsAg抗体应答，第40周时观察到在联合治疗队列中5%(2/40)的患者实现血清HBsAg<LLOQ，同时观察到稳健的HBsAg特异性抗体应答和T细胞应答，待进一步随访。
- 此前在AASLD2022上已公布BRII835联合聚乙二醇干扰素治疗的临床数据：治疗48周后达到30.8%(3/14)的治愈率，随访结果待公布。

BRII835+干扰素治疗慢乙肝疗效数据



	Cohort 1 (n=15)	Cohort 2 (n=15)	Cohort 3 (n=18)	Cohort 4 (n=18)	Cohort 5 (n=13)
Participants with HBsAg seroclearance, n (%)	VIR-2218 x 6	VIR-2218 x 6 lead-in + PEG-IFNα x 12	VIR-2218 x 6 + PEG-IFNα x 24	VIR-2218 x 6 + PEG-IFNα x 548	VIR-2218 x 13 + PEG-IFNα x 44
At any time up to Week 48	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (5.6%)	4 (22.2%)	4 (30.8%)
At Week 48	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	3 (16.7%)	4 (30.8%)
With Anti-HBs (>10 mIU/mL) at Week 48	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)	3 (16.7%)	4 (30.8%)

腾盛博药布局管线

药品	适应症	MoA	研发阶段
BRII-835+BRII-179 联合治疗	慢性乙肝	siRNA+重组蛋白	II期
BRII-835+聚乙二醇干扰素联合治疗	慢性乙肝	siRNA+IFN	II期
BRII-877	慢性乙肝	中和抗体	II期
BRII-732	HIV	NA前药	I期暂停
安巴韦/罗米司韦单抗联合治疗	COVID-19	中和抗体	已上市

资料来源：公司官网，MF. Yuen et al., AASLD2022，华安证券研究所

华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明



华安证券
HUAAN SECURITIES

华安研究·拓展投资价值

附录：全球乙肝治疗药物在研进展

衣壳抑制剂CAM			
药物名称	公司	阶段	状态
Morphothiadin (GLS4)	东阳光药	Phase III	Ongoing
QL-007	齐鲁制药	Phase II	Ongoing
Vebicorvir (ABI-H0731)	Assembly	Phase II	Completed
JNJ-6379	Janssen	Phase IIb	Ongoing
Canocapavir (ZM-H1505R)	挚盟医药	Phase IIa	Ongoing
R07049389 (RG7907)	Roche	Phase II	Ongoing
AB-836	Arbutus	Phase I/II	Terminated
JNJ56136379	Janssen	Phase I	Ongoing
JNJ-0440	Janssen	Phase I	Withdrawn
EDP-514	Enanta	Phase I	Completed
ALG-000184	Aligos	Phase I	Recruiting
KL060332	科伦药业	Phase I	
AB-836	Arbutus	Phase I	Terminated
HRS5091	恒瑞医药	Phase I	Completed
GST-HG141	广生堂	Phase I	Completed
ABI-H3733	Assembly	Phase I	Recruiting
EDP-514	Enanta	Phase I	Completed
ALG-000184	Aligos	Phase I	Recruiting
VNRX-9945	Venatorx	Phase I	Terminated
O7049839	Roche	Phase I	
ALG-000111	Aligos	Preclinical	
ALG-000286	Aligos	Preclinical	
GLP-26	Emory University	Preclinical	
ABI-4334	Assembly	Preclinical	

HBsAg抑制剂			
药物名称	公司	阶段	状态
REP 2139/ REP 2165	Replicor	Phase III	Completed
AK0706	爱科百发	Phase I	Not recruiting
GST-HG131	广生堂	Phase I	Unknown
GST-HG121	广生堂	Phase I	Recruiting
ALG-010133	Aligos	Phase I	Terminated

Toll样受体激动剂				
药物名称	作用机制	公司	阶段	状态
Selgantolimod (GS9688)	TLR-8 激动剂	Gilead	Phase II	Completed
RG7854 (RO7020531)	TLR-7 激动剂	Roche	Phase I	Completed
HRS9950	TLR-8 激动剂	恒瑞医药	Phase I	Ongoing
CB06-036	TLR-8 激动剂	挚盟医药	Phase I	
JNJ-4964 (AL-034/TQ-A3334)	TLR-7 激动剂	JNJ	Phase I	Unknown
CB06-036	TLR-8 激动剂	挚盟医药	Phase I	

免疫检查点抑制剂PD-(L)1			
药物名称	公司	阶段	状态
ASC22	歌礼制药	Phase II	Recruiting
HLX10	复宏汉霖	Phase II	Unknown
Cemiplimab	Regeneron Pharmaceuticals	Phase I/ II	Suspended
GS4224	Gilead, USA	Phase I	Terminated
cetrelimab JNJ3283	JNJ	Phase I	Unknown
RG6084	Roche, Switzerland	Phase I	

治疗性疫苗			
药物名称	公司	阶段	状态
Nasvac	Center for Genetic Engineering	Phase III	Unknown
HepTcell	Altimmune	Phase II	Recruiting
vvx001	Viravaxx	Phase II	Recruiting
VBI-2601 (BRIL-179)	VBI/腾盛博药	Phase II	Not recruiting
VTP-300	vaccitech	Phase II	Recruiting
GSK3528869A	GSK	Phase II	Recruiting
AIC 649	AiCuris	Phase I/ II	Unknown
CVI-HBV-002	Cha Vaccine Institute	Phase I/ II	Unknown
HB-110	Ichor Medical Systems/Janssen	Phase I	Unknown
TG1050 (T101)	Transgene	Phase I	Completed
YS-HBV-002	依生生物	Phase I	Unknown
JNJ-64300535	Janssen	Phase I	Completed
TherVacB	Helmholtz	Phase I	Not recruiting
TVAX-008	南京远大赛威信	Phase I	Completed
Chimigen HBV	Akshay	Preclinical	
CARG-201	CaroGen	Preclinical	
PRGN-2013	Precigen	Preclinical	
ISA104	ISA Pharma,	Preclinical	
VRON-0200	Viron T	Preclinical	
HBV Vaccine	Clear B	Preclinical	

资料来源：Clinical Trials.gov，公司官网，华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明

华安证券研究所



投资建议

- **市场大小——每年新增百万患者大病种：**中国系全球乙肝病毒中高度流行区，为全世界慢性乙肝发病人数最高的国家。中国乙肝存量患者7000万~8600万人，根据《2021中国卫生健康统计年鉴》发布的最新乙肝发病情况数据，从2013年到2016年乙肝新发人数都相对稳定在95万左右，2017年又开始出现增长趋势，突破100万，2019年至今，乙肝新发人数变动幅度不大，基本维持在100万以上。
- **临床痛点——慢乙肝临床治愈药物尚缺：**HBV由于与肝细胞形成环状DNA，往往难以完全清除，临床治愈（又称：功能性治愈或免疫学治愈）即完成有限疗程治疗后，持续检测不到血清HBsAg和HBV DNA，HBeAg转阴，残留cccDNA可持续存在，终末期肝病发生率显著降低，是目前国内外指南推荐的理想治疗目标。临床治愈可在优势慢乙肝人群中通过优化治疗方案，如联合用药、序贯疗法等方案实现。
- **投资建议——国内研发进度比肩海外，关注疗效及应用潜力：**国内公司在多个机制路径上均有布局，且不发全球领先的疗法。乙肝临床治愈疗法针对需要清除最后“一公里”的血清HBsAg小于100IU/ml的亚组人群，占全部慢乙肝患者15%~22%（中国约1200~1900万人），应关注药物对该亚组的疗效；且慢乙肝患者多集中于门诊，药物的给药方式值得注意；药物的后期应用延展性，是否能在优势人群外扩展应用范围，决定该药物天花板高度。
- **建议关注：**
 - **特宝生物：**深耕临床多年，派格宾已进行多年真实世界大队列研究，临床端医患接受度高；应用线数靠前，接续核苷类似物进行治疗或单药使用，且创新药物多数需与干扰素联用；**市场稀缺性**，目前国内仅派格宾一款上市产品，持续放量中；
 - **歌礼制药：**全球进度最快，皮下注射慢乙肝PD-L1抑制剂已到IIb期临床，领先MNC；**疗效颇具前景**，小样本临床结果优异，可达42.9%(3/7)临床治愈率；**NASH领域2款产品潜在同类FIC**，关注公司在肝脏疾病领域（HBV、NASH）的进展；
 - **腾盛博药：**多疗法布局：siRNA联用重组蛋白、siRNA联用干扰素均在II期临床阶段，处于国际第一进度梯队中，两种疗法目前对HBsAg清除率分别为5%及30.8%，疗效仍待进一步随访及验证。
 - **其他慢乙肝治疗在研公司：**齐鲁制药/Arbutus（AB729、QL-007）、恒瑞医药（HRS5091、HRS9950）、舒泰神（STSG-0002），研发HBsAg抑制剂的广生堂（GST-HG131、GST-HG121）、爱科百发（AK0706），以及复宏汉霖、科伦药业等都有乙肝治疗产品布局。

乙肝相关疾病的临床试验开展周期较长，往往需要24周以上的治疗及24周以上的随访观察，乙肝创新药是否能成功从初步疗效可见一斑，实际的临床应用需要更多确证性大样本治疗及随访数据。

相关公司估值

相关公司估值表

股票		总市值	净利润（百万元）				PE			PS		
代码	名称	亿元	2021A	2022E	2023E	2024E	2022E	2023E	2024E	2022E	2023E	2024E
688278.SH	特宝生物	199.37	181.20	306.24	450.31	658.12	38.80	26.44	18.06	NA	NA	NA
1672.HK	歌礼制药-B	38.59	-243.70	-213.14	-92.82	-107.66	NA	NA	NA	43.35	10.65	13.07
2137.HK	腾盛博药-B	47.71	-5,098.63	-735.30	-638.72	-977.61	NA	NA	NA	166.39	154.13	184.91

总市值参考2023.2.22收盘价，特宝生物为华安证券医药组覆盖，采用华安预测值，其余为市场一致预测

资料来源：iFinD，华安证券研究所

敬请参阅末页重要声明及评级说明



风险提示

- ☐ 新药研发失败的风险
- ☐ 药物临床进度不及预期的风险
- ☐ 审批进度不及预期的风险
- ☐ 上市产品销售浮动
- ☐ 行业政策不确定性



重要声明

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，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，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来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接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证，据此投资，责任自负。本报告不构成个人投资建议，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。华安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，未经华安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。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。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。

投资评级说明

以本报告发布之日起6个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

- 增持：未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 5%以上；
- 中性：未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-5%至 5%；
- 减持：未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 5%以上；

公司评级体系

- 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%至15%；
- 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

无评级：因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。市场基准指数为沪深300指数。