



医药行业行业研究

买入（维持评级）
行业专题研究报告

证券研究报告

医药组
分析师：袁维（执业 S1130518080002）

yuan_wei@gjzq.com.cn

慢乙肝治愈行业深度系列：创新疗法探索道阻且长，长效干扰素基石地位稳固

投资逻辑

慢性乙肝治愈赛道是我们团队持续看好并推荐的赛道之一，慢乙肝临床治愈从早期探索到国际认可再到快速深入发展，目前已进入新的阶段。随着 2022 年版《慢性乙型肝炎防治指南》等官方指南的发布，慢乙肝临床治愈正向着扩大抗病毒治疗人群、拓展临床治愈人群的新阶段发展。我们特为广大投资者梳理了现阶段慢性乙肝肝炎治疗药物格局，并按照药物类型汇总了慢乙肝治愈领域在研药物最新临床试验进展，并整理了相应药物的治疗方案及治愈率。

我国乙肝患者众多且诊疗率低，未竟临床需求+政策推动有望持续催化市场增长。根据《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》，慢性乙肝呈世界性流行，2016 年我国一般人群 HBsAg 流行率为 6.1%，慢性 HBV 感染者为 8600 万例。根据 WHO 提出的“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”的目标，届时慢性乙型肝炎诊断率应达到 90%、治疗率达到 80%，而到 2022 年我国慢性乙型肝炎的诊断率及治疗率仅分别为 22%和 15%。2023 年 11 月国家卫生健康委医院管理研究所等单位在全国启动“乙肝临床治愈门诊规范化建设与能力提升项目”，计划到 2025 年，在全国建设超过百家乙肝临床治愈门诊，实现乙肝诊疗、临床治愈网络广覆盖，未竟临床需求+政策推动有望持续催化市场增长。

真实世界循证医学证据不断完善，NAs+长效干扰素慢乙临床治愈率可达 30%以上。干扰素 α 最早于 20 世纪 80 年代被 FDA 获批用于治疗病毒性肝炎，研究发现其在调节宿主免疫方面发挥重要作用，长效干扰素+利巴韦林一度是治疗丙肝的推荐治疗方案，但在乙肝适应症的使用相对有限。近年来多项研究证实核苷经治人群、非活动性 HBsAg 携带状态人群、儿童慢乙肝、孕妇产后采用基于聚乙二醇干扰素 α（PEG-IFN α）治疗的临床治愈率均可达 30%以上甚至更高，较单药治疗的临床治愈率有较大提升，其中珠峰项目 4 年阶段性数据显示 NAs（核苷（酸）类似物）经治的慢乙肝患者经基于 PEG-IFN α 治疗 48 周的 HBsAg 清除率达 33.2%，较以往单药治疗方案有显著提升。2022 年指南新增推荐意见，推荐在一些符合条件的患者中，结合患者意愿可考虑加用 PEG-IFN α 治疗，以追求临床治愈。

创新疗法探索道阻且长，乙肝治疗药物格局短期难以颠覆。乙肝治愈的主要障碍包括 cccDNA、HBV DNA 整合、高病毒负荷以及宿主免疫反应受损等。目前多款在研创新药物展现出较好的应用前景，其中 GSK 研发的 ASO（反义寡核苷酸）药物 bepirovirsen 目前已经进入临床 3 期，根据 2 期临床试验结果，24 周单药治疗结束后表面抗原清除率为 28~29%，但停药后复发概率较高，加用长效干扰素可降低患者停药后复发概率。整体上看，现有慢乙肝治疗领域创新药物单药治疗效果仍未较现有长效干扰素+NAs 药物方案显现出相应优势，多数药物仍处于早期临床阶段，此外创新药物和长效干扰素及 NAs 多药联用方案为现阶段临床试验方案中的重要趋势。

投资建议

慢性乙肝治愈赛道潜在市场空间广阔，相关政策落地将加速乙肝临床治愈门诊建设，进一步催化市场增长。近年来真实世界的循证医学证据不断积累，基于长效干扰素治疗的临床治愈率可达 30%以上，为现阶段可及的治愈最高的治疗方案。目前乙型肝炎领域多款在研创新药物展现出较好的应用前景，但治愈率仍未较现有长效干扰素+NAs 药物方案显现出相应优势。此外创新药物单药治疗往往存在复发率高的局限性，创新药物和长效干扰素及 NAs 多药联用方案为现阶段临床试验方案中的重要趋势，多个药物临床试验结果证实加用或联用长效干扰素可降低患者停药后复发率。整体看乙肝治疗药物格局短期难以颠覆，长效干扰素及 NAs 仍将是未来慢乙肝治疗重要药物，持续推荐慢乙肝治愈赛道中布局长效干扰素及相关创新药物的企业。

重点公司：特宝生物、中国生物制药、凯因科技、腾盛博药、歌礼制药。

风险提示

产品销售不及预期风险，临床试验进度不及预期风险，行业政策变化风险，市场竞争加剧风险，创新药物对现有疗法的取代风险。



内容目录

乙肝诊疗率提升有望带来市场增量，功能性治愈为当前治疗理想终点.....	4
我国慢性乙型肝炎患者超 2000 万，相关政策有望推动诊疗率不断提升.....	4
乙肝病毒难以彻底清除，功能性治愈为当前治疗理想终点.....	5
单药治疗难以实现功能性治愈，NAs+长效干扰素为当前最有前景治疗策略.....	7
NAs: 口服直接抗病毒药物，可有效抑制病毒复制.....	7
长效干扰素: 具有免疫调节和抗病毒双重作用，曾为丙肝治愈里程碑药物.....	8
长效干扰素+NAs: 现阶段获批的治愈率最高的乙肝治疗方案.....	10
创新疗法探索道阻且长，乙肝治愈用药短期格局难以颠覆.....	13
小核酸: 初露峥嵘，引领乙肝功能性治愈新药研发.....	13
衣壳组装调节剂 (CAMS): 可高效实现 HBV RNA 和 DNA 的清除，临床地位尚不明确.....	17
治疗性疫苗: 可有效激活宿主免疫反应，但对病毒的抑制效果尚待进一步验证.....	17
免疫检查点抑制剂: 小核酸药物潜在的良好合作伙伴.....	19
其他处于临床阶段的乙肝疗法.....	20
推荐标的: 关注布局长效干扰素及创新疗法的公司.....	21
特宝生物: 长效干扰素进入国内独占期，有望驱动业绩加速增长.....	21
中国生物制药: 深耕肝病领域多年，创新管线有望逐步兑现.....	22
凯因科技: 公司进入临床数据读出阶段，有望共享慢乙功能性治愈蓝海市场.....	23
GSK: bepirovirsen 引领乙肝创新药物研发.....	23
Arbutus biopharma: LNP 载体领域积累深厚，现阶段专注于 HBV 新药研发.....	24
腾盛博药: 内部研发+外部 BD 相结合，中美两地运营的生物制药企业.....	25
歌礼制药: 用于慢乙肝治疗的 PD-L1 单抗研发进度处于全球第一梯队.....	25
投资建议.....	25
风险提示.....	25

图表目录

图表 1: 诊疗率提升有望带动抗病毒治疗人群持续扩大.....	4
图表 2: 近年来针对乙型肝炎防治相关政策及临床指南.....	5
图表 3: cccDNA 高度稳定、难以清除，为彻底清除乙肝病毒最大障碍.....	6
图表 4: 功能性治愈与完全治愈的区别.....	6
图表 5: 近三版官方指南中追求乙肝患者临床治愈的治疗目标不变.....	7
图表 6: 慢性乙肝一线 NAs 临床数据比较.....	7
图表 7: 专利已到期的一线 NAs 仿制药价格较低.....	8
图表 8: 干扰素/长效干扰素对 HBV 抑制作用的主要信号通路.....	9
图表 9: 长效干扰素曾长年为丙肝治愈基石药物.....	9
图表 10: 长效干扰素+利巴韦林曾是丙肝治愈最优治疗手段.....	10
图表 11: 派罗欣上市后全球销售额 (亿瑞士法郎) 及增长率 (%，固定汇率).....	10
图表 12: “优势人群”慢乙肝治愈率达 33.2%.....	11
图表 13: 基线 HBsAg 水平为重要早期预测指标.....	11



图表 14:	非活动期患者经聚乙二醇干扰素- α 治疗后 HBsAg 清除率最高可超过 90%.....	11
图表 15:	复发后基于长效干扰素再治疗治愈率超过 85%.....	12
图表 16:	部分基于长效干扰素的慢乙肝治愈研究项目.....	12
图表 17:	HBV 生命周期及成药靶点.....	13
图表 18:	HBV 成药靶点及对应药物类型.....	13
图表 19:	全球部分在研小核酸药物进度.....	13
图表 20:	ASO 介导的基因调控机制.....	14
图表 21:	siRNA 介导的基因调控机制.....	14
图表 22:	使用 bepirovirsen 期间患者的 HBsAg 水平较安慰剂组快速下降.....	15
图表 23:	bepirovirsen 治疗结束后实现 HBsAg 清除的患者比例逐步降低 (复发).....	15
图表 24:	加用长效干扰素降低了 bepirovirsen 停药后的患者复发率.....	16
图表 25:	联用长效干扰素可更显著降低患者 HBsAg 水平.....	16
图表 26:	联用长效干扰素组在治疗结束后 12 周疗效维持.....	16
图表 27:	部分代表性小核酸单药疗法临床数据梳理.....	17
图表 28:	部分在研衣壳组装调节剂进度.....	17
图表 29:	部分在研治疗性疫苗临床进度.....	18
图表 30:	随访结果显示 NASVAC 治疗后第 4 年患者表面抗原清除率为 12.7%.....	18
图表 31:	BR11-179 与小干扰 RNA 及长效干扰素联用实现表面抗原清除效果有限.....	19
图表 32:	部分在研免疫检查点抑制剂临床进度.....	19
图表 33:	ASC22 作用原理.....	20
图表 34:	ASC22 治疗 24 周实现 21.1%HBsAg 清除率.....	20
图表 35:	IMC-1109V 早期数据.....	20
图表 36:	REP401 治疗方案为包括长效干扰素的三联疗法.....	21
图表 37:	治疗结束后 48 周 HBsAg 清除率达 50%.....	21
图表 38:	碱基编辑为乙肝完全治愈带来希望.....	21
图表 39:	特宝生物派格宾样本医院销售额 (亿元) 及销售占比逐步提升.....	22
图表 40:	凯因科技在研管线中有多个项目布局乙肝领域.....	23
图表 41:	GSK 在研乙肝管线.....	24
图表 42:	Vir Biotechnology 在研乙肝管线.....	24
图表 43:	Arbutus 在研乙肝管线.....	25



乙肝诊疗率提升有望带来市场增量，功能性治愈为当前治疗理想终点

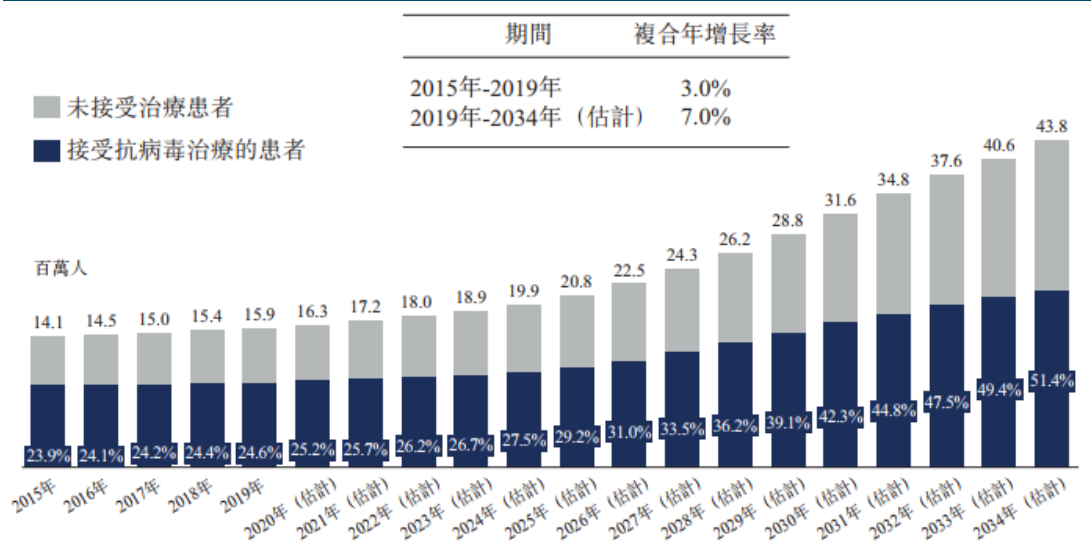
我国慢性乙型肝炎患者超2000万，相关政策有望推动诊疗率不断提升

乙肝是一种由乙型肝炎病毒（HBV）诱发的传染性肝炎，可通过母婴、性接触、体液等途径传播。根据慢性乙型肝炎基层诊疗指南，慢性乙型肝炎病毒感染指乙型肝炎表面抗原（HBsAg）和/或 HBV DNA 阳性 6 个月以上，慢性乙型肝炎（CHB）指由 HBV 持续感染 6 个月以上引起的慢性肝脏炎症性疾病。

根据《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》，HBV 感染呈世界性流行，2019 年全球一般人群 HBsAg 流行率为 3.8%，约有 150 万例新发 HBV 干扰者，2.96 亿例慢性感染者，82 万例死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化或 HCC 等相关疾病。2014 年中国 CDC 调查结果显示，我国 1~29 岁人群的 HBsAg 阳性率为 2.94%，5 岁以下儿童为 0.32%。据估计，目前我国全人群 HBsAg 流行率为 5%~6%，慢性 HBV 感染者约 7000 万例，其中 CHB 患者 2000 万~3 000 万例。

HBV 相关疾病所致的医疗负担沉重，但大多数 HBV 感染者对自身感染状况知晓率仍较低，据估计 2022 年我国慢性乙型肝炎的诊断率和治疗率仅分别为 22% 和 15%，导致部分患者就医时已经进展到疾病晚期。

图表1：诊疗率提升有望带动抗病毒治疗人群持续扩大



来源：腾盛博药招股书，frost sullivan，国金证券研究所

相关政策及指南更新有望共同推动我国乙肝诊疗率持续上升。WHO 为乙肝治疗设定的目标是 2030 年诊断率和治疗率分别应达到 90% 和 80%，目前我国距离目标仍有较大差距。近年来，政府部门出台一系列相关政策推动病毒性肝炎的预防、筛查及治疗工作。根据《中国病毒性肝炎防治规划(2017—2020 年)》，到 2020 年我国整体实现：儿童甲型肝炎、乙型肝炎疫苗全程接种率继续保持在 95% 以上，新生儿乙型肝炎疫苗首针及时接种率继续保持在 90% 以上，5 岁以下儿童乙型肝炎病毒表面抗原流行率继续控制在 1% 以上；大众人群病毒性肝炎防治知识知晓率达 50% 以上。2023 年 11 月，国家卫生健康委医院管理研究所等单位在全国启动“乙肝临床治愈门诊规范化建设与能力提升项目”，计划到 2025 年，在全国建设超过百家乙肝临床治愈门诊，实现乙肝诊疗、临床治愈网络广覆盖。



图表2：近年来针对乙型肝炎防治相关政策及临床指南

政策&文件	时间	发布单位	相关内容
《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)	2015	中华医学会肝病学会等	推荐治疗用药：干扰素α、聚乙二醇干扰素和5种核苷（酸）类药物。
《中国病毒性肝炎防治规划(2017—2020年)》	2017.10	国家卫生计生委等	(五) 规范治疗管理，提高治疗效果。卫生计生部门要根据医药科学技术发展，适时修订病毒性肝炎诊断标准，按照循证医学原则定制、调整病毒性肝炎临床诊断和治疗路径，及时将疗效确切的抗病毒治疗新药纳入。医疗机构要加强病毒性肝炎的规范化诊疗，根据患者病毒性肝炎类型、临床阶段严格掌握治疗适应症，科学规范使用抗病毒药物，加强病情和药物不良反应监测，优先推动疾病进展快、纤维化程度高及病情严重的慢性病毒性肝炎患者的抗病毒治疗，持续扩大抗病毒治疗覆盖面
“十四五”国民健康规划	2022.04	国务院办公厅	(二) 加强传染病、寄生虫病和地方病防控。做好重点传染病防控…全面实施病毒性肝炎防治措施，开展消除丙肝公共卫生危害行动。
《慢性乙型肝炎防治指南》(2022年版)	2022	中华医学会肝病学会等	在不涉及入托、入学和入职的健康体格检查或就医时，应进行HBsAg筛查。对一般人群均应进行HBsAg筛查。 在一些符合条件的患者中，如：NAs治疗后HBV DNA定量<检测下限、HBeAg阴转，且HBsAg<1500 IU/ml时，结合患者意愿可考虑加用Peg-IFN-α治疗，以追求临床治愈
“乙肝临床治愈门诊规范化建设与能力提升项目”	2023.11	国家卫生健康委医院管理研究所等	乙肝临床治愈门诊是以“慢性乙型肝炎临床治愈”为目标的专病门诊，为乙肝患者提供以患者为中心的“全病程科学管理”的诊疗新模式，为患者制定个体化的诊疗方案，提供预约挂号、规范检查的一站式服务，项目还将搭建乙肝专病数据库，对患者进行疾病风险预判，智能辅助治疗等。计划到2025年，在全国建设超过百家乙肝临床治愈门诊，实现乙肝诊疗、临床治愈网络广覆盖。

来源：中华医学会，国家卫生计生委，国务院办公厅，国家卫生健康委管理研究所，国金证券研究所

此外，我国慢性乙型肝炎防治指南也不断修订完善，逐步扩大筛查及建议抗病毒治疗人群。《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》的推荐意见中较上一版指南进一步扩大了筛查人群范围，2022年版指南推荐意见8提出：在不涉及入托、入学和入职的健康体格检查或就医时，应进行HBsAg筛查。对一般人群均应进行HBsAg筛查。

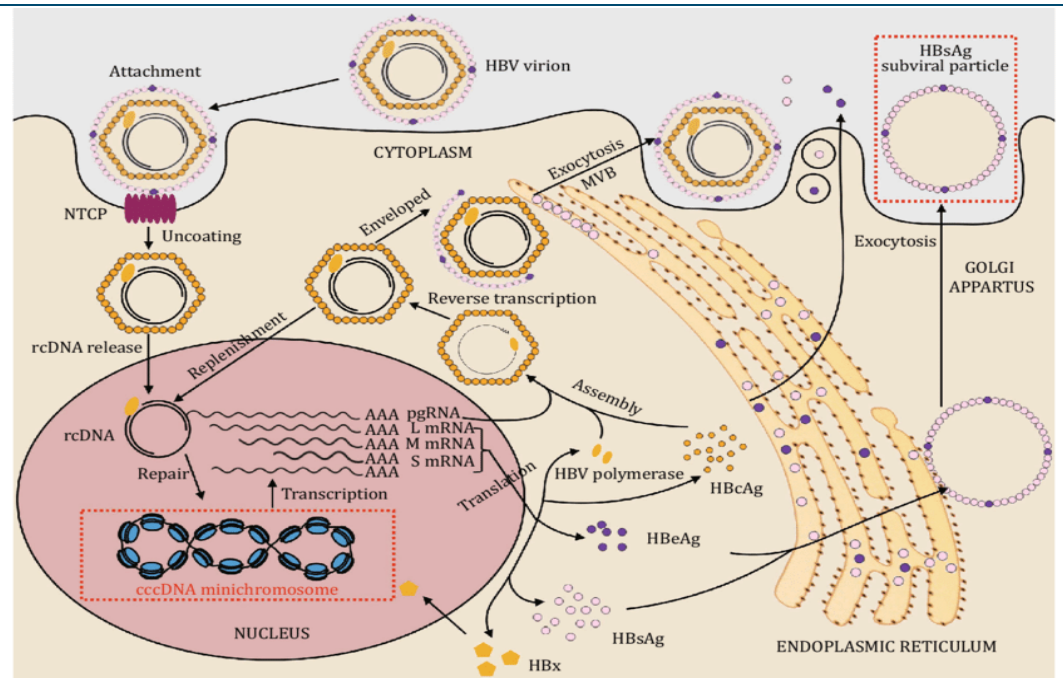
此外，指南建议抗病毒治疗人群进一步扩大：2019年版指南中建议有肝硬化/肝癌家族史且年龄>30岁人群进行抗病毒治疗，2022年版指南将肝癌家族史与年龄分别为两个独立的危险因素，对有乙型肝炎肝硬化家族史、HCC家族史或年龄>30岁的人群，均建议抗病毒治疗。

乙肝病毒难以彻底清除，功能性治愈为当前治疗理想终点

根据《慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识》，HBV作为一种独特的嗜肝DNA病毒，HBV感染人体后通过肝细胞膜上受体，如钠离子-牛磺酸-协同转运蛋白(NTCP)侵入肝细胞内，其基因组部分双链的松弛环状DNA(relaxed circular DNA, rcDNA)进入细胞核并形成病毒复制的模板cccDNA，HBV cccDNA与宿主组蛋白和非组蛋白结合形成病毒微染色体，具有高度稳定性，cccDNA半衰期较长，无需新的病毒进入肝细胞即可自我补充，保持一定数量的转录模板。此外，HBV基因组在宿主细胞酶的作用下，病毒双链线性DNA还可整合至宿主DNA中，整合的病毒基因组片段缺少核心蛋白的启动子和增强子，无法成为病毒复制的模板，但因其含有HBsAg的启动子区域，可持续表达HBsAg，是HBeAg阴性患者HBsAg的主要来源。HBV独特、复杂的基因组和复制模式使病毒难以从体内彻底被清除。



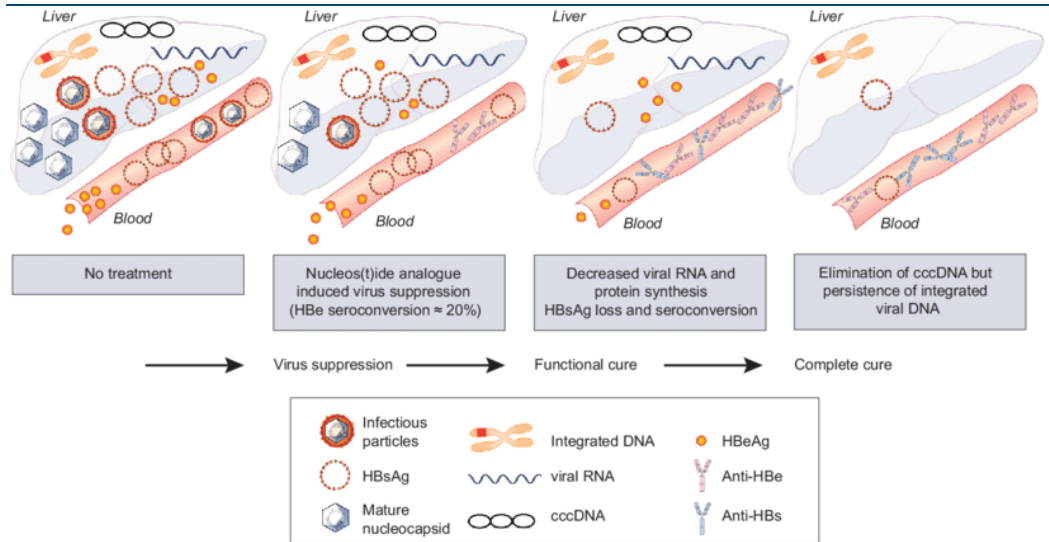
图表3: cccDNA 高度稳定、难以清除, 为彻底清除乙肝病毒最大障碍



来源: Biophysics Reports, 国金证券研究所

CHB 治愈的类型主要包括完全治愈(又称为病毒学治愈)和临床治愈(又称为功能性治愈或免疫学治愈)。完全治愈即血清 HBsAg 检测不到, 肝内和血清 HBV DNA 清除(包括肝内 cccDNA 和整合 HBV DNA), 血清抗-HBc 持续阳性, 伴或不伴抗-HBs 出现。由于 cccDNA 持续稳定存在, 且目前缺乏针对 cccDNA 的特异性靶向药物, 所以完全治愈难以实现。

图表4: 功能性治愈与完全治愈的区别



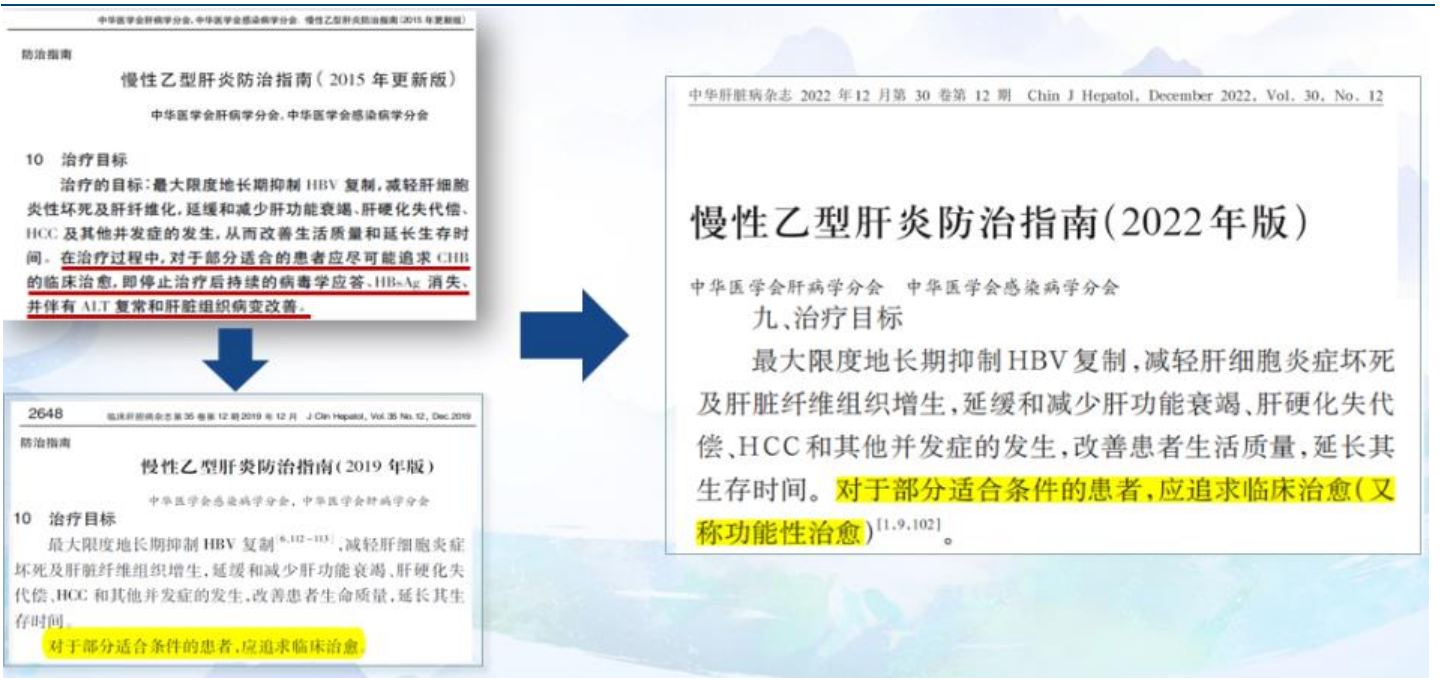
来源: JOURNAL OF HEPATOLOGY, 国金证券研究所

功能性治愈为目前可及的临床治疗理想终点。临床治愈即完成有限疗程治疗后, 血清 HBsAg 和 HBV DNA 持续检测不到, HBeAg 阴转, 伴或不伴 HBsAg 血清学转换, 残留 cccDNA 可持续存在, 肝脏炎症反应缓解和肝组织病理学改善, 终末期肝病发生率显著降低。临床治愈类似于急性 HBV 感染后自发性病毒清除的状态, 标志着 CHB 的持久免疫学控制, 是目前国内外指南推荐的理想治疗目标。

根据官方指南, HBsAg 阴转时的年龄 ≥ 50 岁是发生肝癌的危险因素之一。因此, 对于适合的优势人群应尽可能追求早期功能性治愈。与完全治愈不同, 临床治愈可在优势 CHB 患者中通过优化治疗方案实现。



图表5: 近三版官方指南中追求乙肝患者临床治愈的治疗目标不变



来源：中联肝健康促进中心，国金证券研究所

从2015年到2022年，我国《慢性乙型肝炎防治指南》不断更新，但追求乙肝患者临床治愈的治疗目标不变。根据2022年版指南，在一些符合条件的患者中，如：NAs治疗后HBV DNA定量<检测下限、HBeAg阴转，且HBsAg<1500 IU/ml时，结合患者意愿可考虑加用Peg IFN-α治疗，以追求临床治愈。

单药治疗难以实现功能性治愈，NAs+长效干扰素为当前最有前景治疗策略

目前批准的慢性乙肝抗病毒药物包括免疫调节剂(如Peg IFN/聚乙二醇干扰素)以及直接作用于病毒复制周期不同靶点的直接抗病毒药物(如NAs/核苷类似物)。有限疗程的Peg IFN或长期NAs治疗可获得持续生物化学和病毒学应答，肝脏组织学改善，可显著降低但无法彻底消除肝细胞癌发生风险。然而现阶段单独应用Peg IFN或直接抗病毒药物均难以实现HBsAg清除。

NAs:口服直接抗病毒药物，可有效抑制病毒复制

NAs(核苷(酸)类药物)类药物为慢乙肝一线用药，但难以实现HBsAg清除。根据《慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识》，NAs使用方便且耐受性良好，目前约有80%以上接受抗病毒治疗的患者应用NAs治疗，最新指南推荐慢乙肝患者(HBeAg阳性或阴性)首选NAs(恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦、艾米替诺福韦)治疗。

图表6: 慢性乙肝一线NAs临床数据比较

	恩替卡韦 (ETV)	替诺福韦酯 (TDF)	富马酸丙酚替诺福韦 (TAF)	艾米替诺福韦 (TMF)
治疗48周或52周				
HBsAg阳性患者				
抗-HBe血清学转换率	21%	21%	10%	10%
HBV DNA<60~80IU/ml	67%	76%	64%	53% (<20IU/ml)
ALT复常率	68%	68%	72%	84%
HBsAg清除率	2%	3%	1%	0
HBsAg阴性患者				
HBV DNA<60~80IU/ml	90%	93%	94%	90% (<20IU/ml)
ALT复常率	78%	76%	83%	89%
HBsAg清除率	0	0	0	1%

来源：Clinical gastroenterology and hepatology，艾米替诺福韦说明书，国金证券研究所



一线 NAs 均可强效抑制病毒复制。恩替卡韦可改善肝脏炎症，长期治疗可改善肝硬化患者的组织学病变，显著降低肝硬化并发症和 HCC 的发生率，降低肝脏相关和全因病死率。在初治慢乙肝患者中，恩替卡韦 5 年累积耐药发生率为 1.2%。富马酸替诺福韦酯（TDF）长期治疗可显著改善肝脏组织学，降低 HCC 发生率，且耐药率极低，在临床研究中 8 年累积耐药发生率为 0。富马酸丙酚替诺福韦（TAF）长期应用的疗效较 TDF 病毒学应答率相似，生物化学应答率更优。艾米替诺福韦（TMF）病毒学应答率与 TDF 相似，ALT 复常率略优于 TDF。

图表7：专利已到期的一线 NAs 仿制药价格较低

药物	类型	国内最早上市时间	最低中标价	年化治疗费用
恩替卡韦	原研	2005	20.22元/片 (0.5mg)	7380.3元
	仿制药	2010	0.12元/片 (0.5mg)	43.8元
富马酸替诺福韦酯	原研	2008	10.98元/片 (0.3g)	4007.7元
	仿制药	2017	0.29元/片 (0.3g)	105.85元
富马酸丙酚替诺福韦	原研	2018	12.59元/片 (25mg)	4595.35元
	仿制药	2020	0.32元/片 (25mg)	116.8元

来源：医药魔方，国金证券研究所

一线 NAs 类药物中恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦原研药专利均已到期，上述品种目前国内均已有多款仿制药上市，仿制药目前中标价较原研药大幅降低，患者长期使用经济负担较轻。

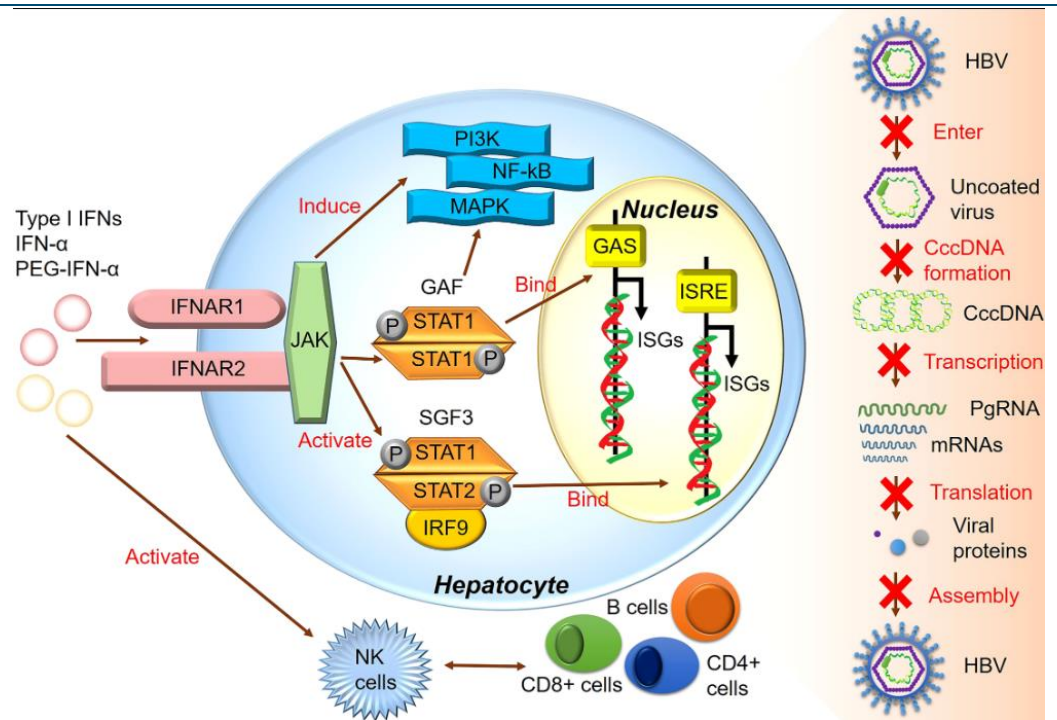
作为逆转录酶抑制剂，NAs 可强效抑制 HBV 复制，然而即使是一线 NAs，均不能直接抑制 ccc DNA 的转录活性，从而无法有效抑制病毒蛋白如 HBsAg 的表达。尽管长期 NAs 治疗 ccc DNA 和 HBsAg 水平逐渐下降，但 HBsAg 阴转率仅 0~3%，且 NA 治疗难以获得持久的免疫学控制，停药后复发率高，因此绝大多数患者需要长期甚至终身服用。如何进一步提高 NA 经治患者的治疗效果并尽可能实现临床治愈是临床亟待解决的热点和难点问题。

长效干扰素：具有免疫调节和抗病毒双重作用，曾为丙肝治愈里程碑药物

干扰素通过增强免疫细胞功能和促进细胞因子的表达、诱导干扰素刺激基因的产生并经干扰素信号通路编码多种抗病毒蛋白等环节作用于 HBV 复制、转录等重要生物学过程，从而发挥免疫调节和抗病毒的双重作用。此外，干扰素可通过增强 HBV 前基因组 RNA (pgRNA) 和核心颗粒的降解，或通过 cccDNA 的表观遗传修饰来抑制 HBV 转录并减少病毒蛋白如 HBsAg 的表达。与 NAs 相比，干扰素疗程有限，血清学应答较高且应答更持久，但干扰素单独使用仅在部分患者中有效，且耐受性相对较差。Peg IFN 单药治疗 HBsAg 阴转率为 3%~7%，稍高于 NAs 治疗。



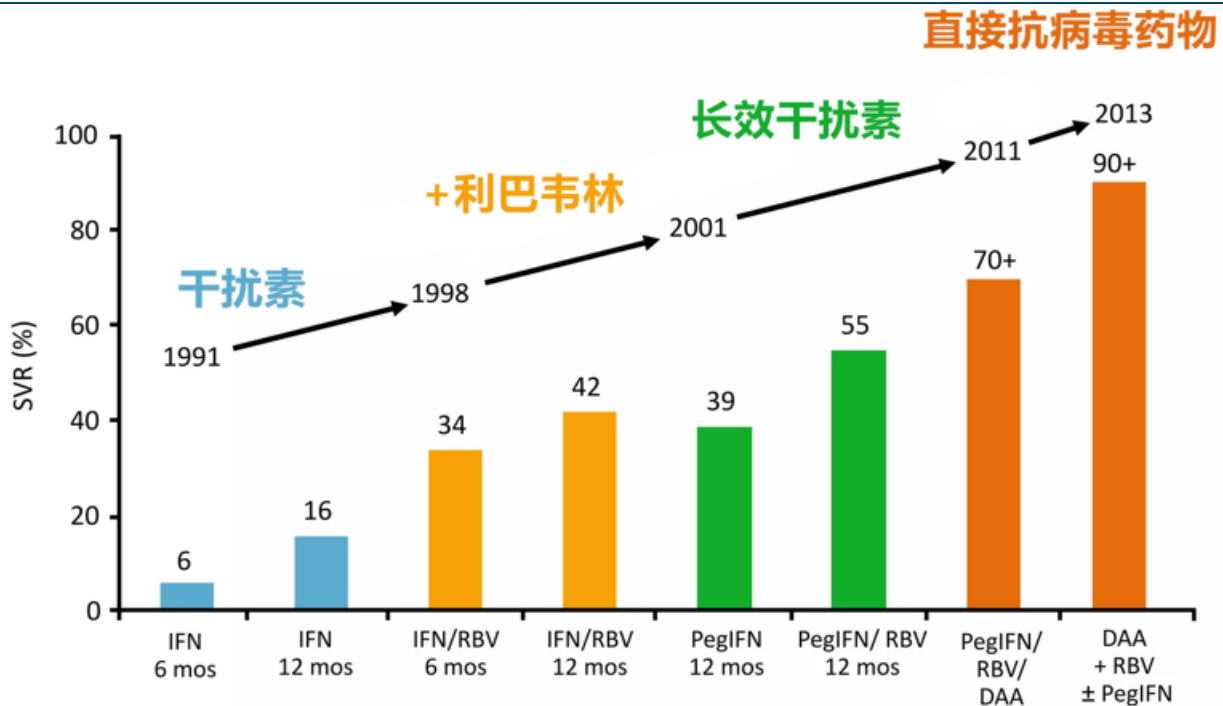
图表8: 干扰素/长效干扰素对 HBV 抑制作用的主要信号通路



来源: Sec. Viral Immunology, 国金证券研究所

干扰素最早于 20 世纪 80 年代用于治疗丙肝，但干扰素 α 对于丙肝的治愈率很难突破 40%。20 世纪 90 年代，利巴韦林被用于治疗丙肝，相较于单药治疗，多个大型中心证实了联用疗法的卓越疗效，联用疗法逐步成为丙肝的治疗标准疗法。长效干扰素为丙肝治疗的又一个里程碑，聚乙二醇干扰素显示出更优的依从性及更高的抗病毒功效，直到西美瑞韦、达拉他韦以及索磷布韦等直接抗病毒药物问世之前，2001~2011 年，长效干扰素+利巴韦林一直是丙肝的治疗标准疗法。

图表9: 长效干扰素曾长年为丙肝治愈基石药物



来源: FDA, 国金证券研究所

长效干扰素+利巴韦林曾是丙肝治愈最优手段，派罗欣上市后迅速达峰。我国丙型肝炎防治指南(2022年版)中，关于丙肝治疗终点的定义为抗病毒治疗结束后12周，血清或血浆 HCV RNA 检测不到 (SVR12)。根据派罗欣临床试验结果，针对未经干扰素治疗的丙肝



患者，在使用派罗欣（一周一次）或短效干扰素（每周三次）治疗48周并随访24周后，使用派罗欣的患者实现持续的病毒学应答的比例显著高于短效干扰素。派罗欣单药治疗实现持续病毒学应答的比例为26~38%，而短效干扰素仅15~22%。

图表10：长效干扰素+利巴韦林曾是丙肝治愈最优治疗手段

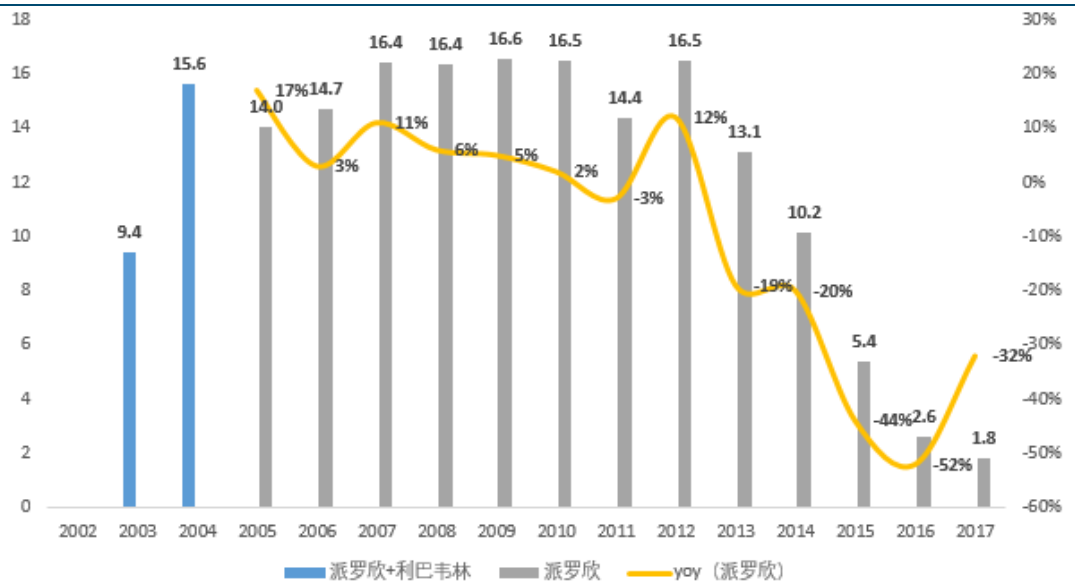
	研究1			研究2			研究3		
	短效干扰素 3 MIU (N=207)	派罗欣 (180 μg) (N=208)	差异 (95% CI)	短效干扰素 6/3 MIU (N=261)	派罗欣 (180 μg) (N=265)	差异 (95% CI)	短效干扰素 3 MIU (N=86)	派罗欣 (180 μg) (N=87)	差异 (95% CI)
合并持续的病毒学及生物学应答 (72周)	11%	24%	13%	17%	35%	18%	7%	23%	16%
持续的病毒学应答	11%	26%	15%	19%	38%	19%	8%	30%	22%

来源：FDA，国金证券研究所

当使用派罗欣+利巴韦林进行联合治疗时，患者实现持续的病毒学应答比例较长效干扰素单药使用有了更进一步提升。根据临床试验结果，联合治疗方案（派罗欣每周一次，口服利巴韦林1000mg/1200mg 每日两次）在48周治疗结束并随访24周后实现了53%~70%的持续病毒学应答。

2002年10月，罗氏公司宣布FDA批准长效干扰素α-2a（Pegasys/派罗欣）作为治疗丙型肝炎的单一疗法；2002年12月，FDA进一步批准罗氏公司长效干扰素α-2a与利巴韦林（Copegus）联合用于治疗丙型肝炎。2005年，派罗欣先后被EMA和FDA批准用于治疗慢性乙型肝炎，为全球首个获批用于治疗慢性乙型肝炎的长效干扰素。

图表11：派罗欣上市后全球销售额（亿瑞士法郎）及增长率（%，固定汇率）



来源：罗氏官网，国金证券研究所

派罗欣上市之后，销售额迅速达峰，2007年派罗欣全球销售额为16.4亿瑞士法郎（按当前汇率约合18.6亿美元），到2008年，派罗欣已占据全美丙肝适应症近70%的处方份额。随着在全球获批国家增加以及在乙肝适应症上的应用深入，派罗欣自2002年获批上市后前十年派全球销售额整体持续维持稳步增长（固定汇率），2004~2014年间全球单药销售额累计约160亿瑞士法郎（按当前汇率约合182亿美元）。

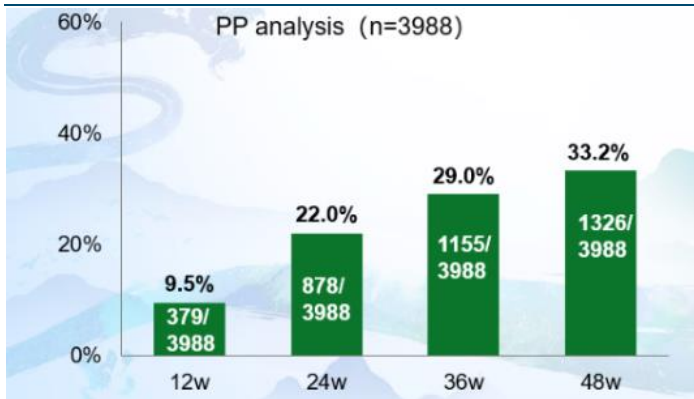
长效干扰素+NAs：现阶段获批的治愈率最高的乙肝治疗方案

根据《慢性乙型肝炎临床治愈（功能性治愈）专家共识》，NAs和Peg IFN（聚乙二醇干扰素）两类药物的联合治疗通过整合强效抑制病毒和恢复宿主免疫应答的效应，是现阶段最可能实现临床治愈的有前景的治疗策略。临床实践中，NAs和Peg IFN联合治疗方案积累了诸多成功实现HBsAg阴转以及NA安全停药的案例和经验。10余年来，国内外肝病学



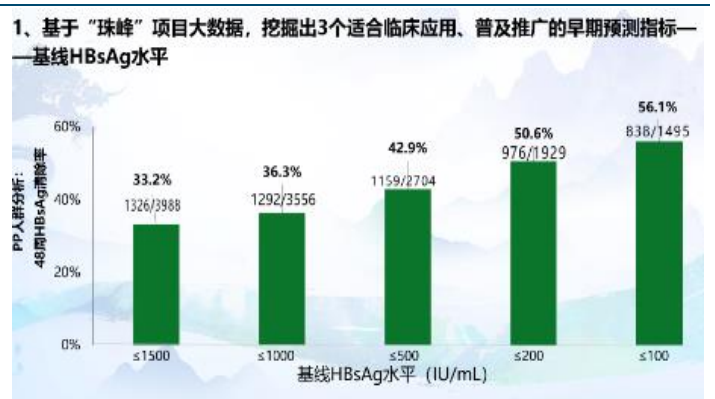
者就联合策略陆续进行了大量探索,尤其是中国学者针对 NAs 和 Peg IFN 联合个体化治疗策略不断进行优化,在选择何种药物联用、如何进行联用等方面开展了多项多中心随机对照临床研究。

图表12: “优势人群”慢乙肝治愈率达 33.2%



来源: 中联肝官网, 国金证券研究所

图表13: 基线 HBsAg 水平为重要早期预测指标



来源: 中联肝官网, 国金证券研究所

针对 NAs 经治的慢乙肝患者, NAs 序贯/联合长效干扰素治疗方案治愈率达 33.2%。珠峰项目 4 年阶段性数据显示 NAs 经治的慢乙肝患者经基于 Peg IFN α 治疗 48 周的 HBsAg 清除率达 33.2%。2022 年指南新增推荐意见, 推荐在一些符合条件的患者中, 如 NAs 治疗后 HBV DNA 定量<检测下限、HBeAg 阴转, 且 HBsAg<1500 IU/mL 时, 结合患者意愿可考虑加用 PEG IFN α 治疗, 以追求临床治愈。

图表14: 非活动期患者经聚乙二醇干扰素- α 治疗后 HBsAg 清除率最高可超过 90%

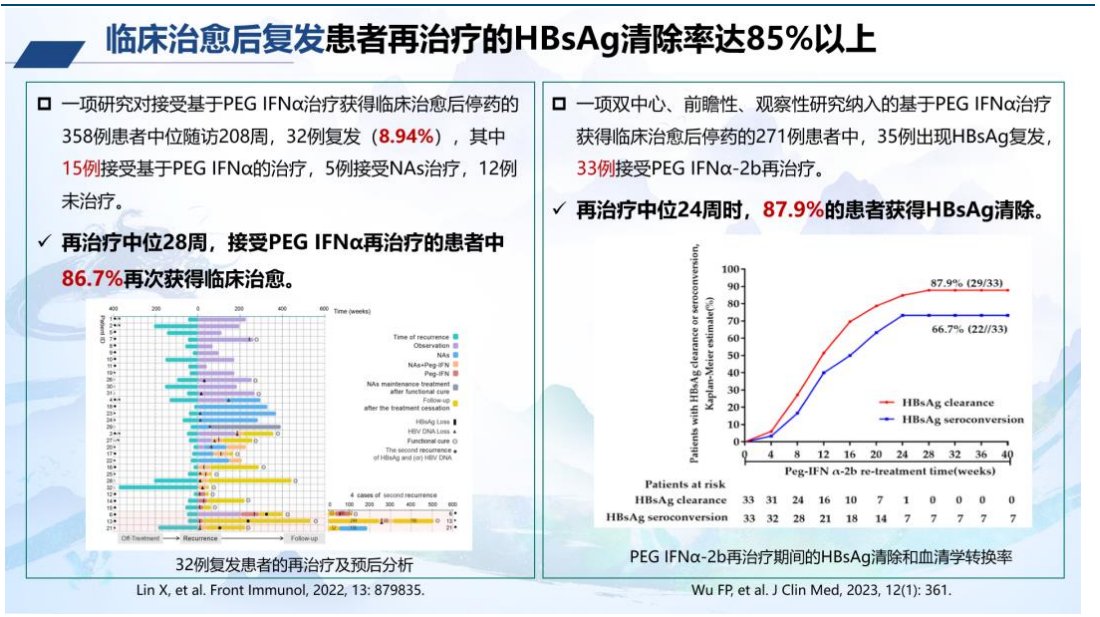
研究	HBsAg (IU/ml)	HBV DNA (IU/ml)	治疗组	对照组	疗程	HBsAg清除率/治疗组	对照组
Li 2016	<100	<100	20	40	72周	72周: 60% 96周: 65%	0
Gao 2017	<1000	<2000	102	42	96周	48周: 29.8% 96周: 44.7%	48周: 2.5% 96周: 2.5%
史 2018	<1000	<3.31g 拷贝/ml	40	-	48周	24周: 20% 48周: 32.5%	24周: 2.5% 48周: 6.3%
Lim 2019	<1000	<2000	60	30	24周/48周	24周: 30% 48周: 20%	0
Zeng 2020	<20	未检测到或<200	16	16	48周	24周: 68.8% 48周: 93.8%	0
赵 2020	<15	<20	12	26	24周	24周: 83.3%	55周: 7.7%
周 2020	<1000	未检测到或<200	77	30	96周	48周: 24.7% 96周: 40.3%	0
陈 2020	<1500	<20	51	-	48周	48周: 37.25%	-
Chen 2021	<1000	-	27	63	48周	24周: 40.7% 48周: 55.6%	0
Huang 2021	<2000	<2000	19	20	72周	48周: 84.2%	0
Wu 2021	<2000	<2000	142	156	48周	48周: 43.3% 72周: 50.7%	48周: 1.4% 72周: 2.1%

来源: 国际流行病学传染病学杂志, 国金证券研究所

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, 根据国际流行病学传染病学杂志, 我国非活动性 HBsAg 携带状态 (IHC) 患者的比例约 36.08%, 以此推算中国 IHC 人群约 3096 万。近年来, 针对非活动性 HBsAg 携带状态患者治疗的研究不断深入, 基于聚乙二醇干扰素实现临床治愈的循证医学证据逐渐丰富。因患者的基线 HBsAg 水平以及治疗方案、疗程的不同, 各项研究报道的临床治愈率有所差异, 但总体的临床治愈率均较高。



图表15: 复发后基于长效干扰素再治疗治愈率超过 85%



来源：中联肝官网，国金证券研究所

慢乙肝患者临床治愈后的持久性佳。两项来自我国的研究均表明基于 PEG IFN α 治疗获得临床治愈后复发的患者，接受 PEG IFN α 再治疗的 HBsAg 清除率达 85% 以上。

图表16: 部分基于长效干扰素的慢乙肝治愈研究项目

项目名称	人群	入组人数	治愈率	项目简介及最新进展
珠峰	核苷经治慢乙肝患者	29625例	33.2% (48周)	自2018年4月启动，现今已执行5年，截至2023年5月，全国已有400余家医院、1000多位医生参与，已入组29625例患者，5258例慢乙肝患者实现临床治愈。
绿洲	慢乙肝全人群	32071例	28.0~33.3% (48周)	由复旦大学附属华山医院张文宏教授牵头的“绿洲项目”是亚洲最大的前瞻性慢乙肝真实世界队列之一，截至2022年10月，有295家医院参与，累计入组患者32071例。
星光	非活动期	5790例	53% (累计清除率，36周)	“星光计划”为全球最大样本的首个针对IHC人群临床治愈的乙肝临床治愈“星光计划”于2022年6月25日启动，预计入组15000例患者。截至2023年11月30日，已有303家医院参与项目，入组5790例患者。
启航	免疫耐受期	n/a	4.11% (48周)	“启航”项目是由中联肝健康促进中心发起、云南省第一人民医院牵头的多中心前瞻性队列研究，旨在评价不同抗病毒方案对免疫耐受期和HBeAg阴性不确定期患者的治疗效果。
领航	不确定期	n/a	n/a	为南京大学医学院附属鼓楼医院牵头的我国首个针对“不确定期”乙肝患者的大型真实世界研究，旨在评价HBsAg>1000 IU/mL、HBeAg阴性、ALT正常、HBV DNA>2000 IU/mL的慢性HBV感染者的长期预后及抗病毒治疗的疗效和安全性。

来源：中联肝官网，EASL，AASLD，国金证券研究所

各类慢乙人群临床治愈研究不断深入，抗病毒治疗人群持续拓展。2022 年指南首次明确不确定期患者人群定义，指出这部分患者疾病进展风险相对较高，建议抗病毒治疗。目前对于各类慢乙人群临床治愈的一系列研究探索正在不断深入，主要包括珠峰（核苷经治）、绿洲（慢乙全人群）、星光（非活动期）、容愈（非活动期）、领航（不确定期）、启航（免疫耐受期）、萌芽（儿童患者）等。目前对于各类慢乙人群临床治愈的一系列研究探索正在不断深入，多项研究证实核苷经治人群、非活动性 HBsAg 携带状态人群、儿童慢乙肝、孕妇产后采用基于聚乙二醇干扰素 α (Peg IFN α) 治疗的临床治愈率均可达 30% 以上甚至更高。

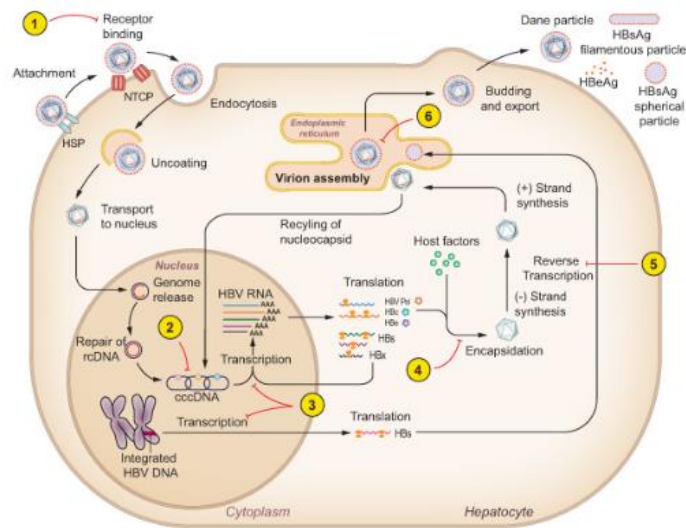


创新疗法探索道阻且长，乙肝治愈用药短期格局难以颠覆

现阶段创新药物一般靶向乙肝病毒生命周期的某一步骤，主要包括进入抑制剂、干扰cccDNA的形成、逆转录酶抑制剂、分泌抑制剂、衣壳组装调节剂及siRNA/ASO等。

根据美国肝病研究协会（AASLD）和欧洲肝脏研究协会（EASL）于2023年发布的《治愈慢性乙型肝炎和丁型肝炎的临床试验的治疗终点和研究设计指南》，对于慢性乙型肝炎新疗法，推荐终点为实现功能性治愈：HBsAg消失，且在停止治疗24周时使用常规检测方法检测不到HBsAg（检测限0.05IU/mL）且HBV DNA低于LLOQ（即<10IU/mL）。

图表17: HBV 生命周期及成药靶点



图表18: HBV 成药靶点及对应药物类型

HBV生命周期/成药靶点	药物类型/成药原理
①病毒进入肝细胞	病毒进入抑制剂与NTCP受体结合，阻止病毒感染
②在肝细胞核内形成cccDNA	抑制cccDNA的形成或降解
③转录为HBV RNA	siRNA和ASO靶向并降解HBV转录物，从而抑制病毒蛋白合成
④核心蛋白形成、RNA衣壳化	衣壳组装调节剂（CAMs）抑制核心蛋白的形成和前基因组RNA的衣壳化
⑤逆转录	NAs等靶向HBV聚合酶的逆转录酶并充当新生DNA的终止子
⑥HBsAg分泌	核酸聚合物（NAPs）阻止HBsAg的分泌

来源：EASL，国金证券研究所

来源：EASL，国金证券研究所

针对创新药物和已获批药物（NAs和长效干扰素）是否应当进行联合开发这一问题，指南指出长效干扰素与其他药物联合使用可提供额外的治疗益处，以增强HBsAg的清除。长效干扰素与新药联合的治疗方案主要包括：（1）在治疗早期便开始使用长效干扰素，以获得促进cccDNA沉默的协同作用并降低HBsAg水平（2）在长效干扰素治疗之前便通过新疗法降低HBV DNA和HBsAg水平。指南建议：根据新药的作用机制，将新药与已获批药物（NAs和长效干扰素）联合评估作为有限治疗可能是合适的。

小核酸：初露峥嵘，引领乙肝功能性治愈新药研发

小核酸药物可实现HBsAg的迅速降低，联合治疗方案应用前景良好。血清中HBsAg检测不到（定义为HBsAg<0.05 IU/mL）检测不到是乙肝功能性治愈的重要标准，小核酸药物可直接作用于HBV RNA，根据部分在研小核酸药物已读出的临床实验数据，bepirovirsen、VIR-2218等小核酸药物可快速降低慢乙肝患者的HBsAg水平，但患者HBsAg水平往往在停药后出现反弹。目前多个在研小核酸药物临床试验方案设置了联用/序贯NAs或长效干扰素的对照组，以期进一步改善患者的临床获益。

图表19: 全球部分在研小核酸药物进度

药物名称	药物类型	公司	最高临床阶段
GSK3228836	ASO	GSK	III期
JNJ-73763989	RNAi	GSK、arrowhead	II期
VIR-2218 (BRI I-835)	RNAi	Vir Biotechnology/腾盛博药	II期
AB-729	RNAi	Arbutus	II期
RBD-1016	RNAi	瑞博生物	II期

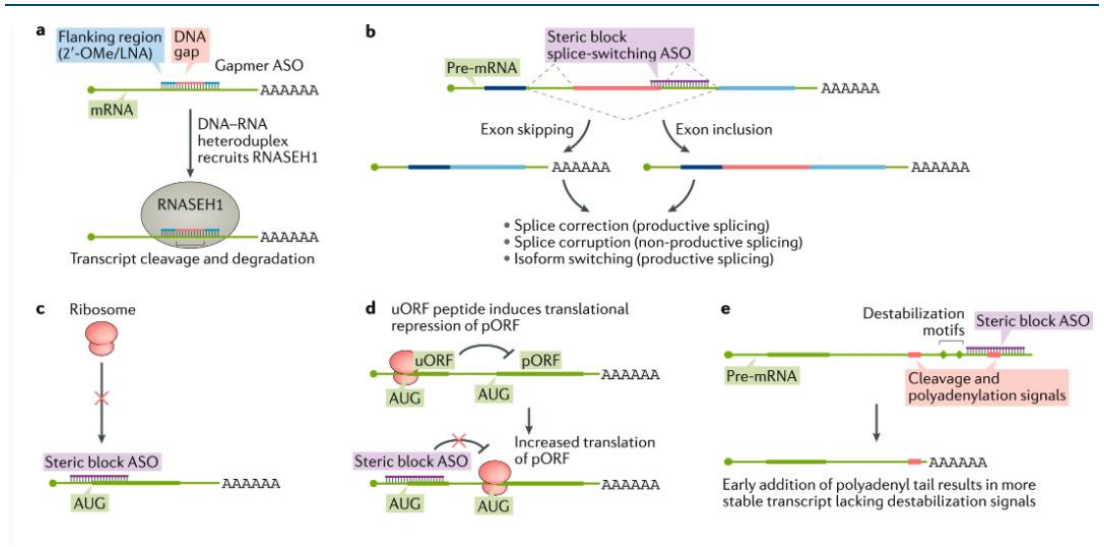
来源：医药魔方，国金证券研究所

小核酸药物依据作用机制、结构主要分为反义寡核苷酸（Antisense Oligonucleotides, ASO）和小干扰RNA（Short interfering RNA, siRNA）两类。ASO一般是长度为18-30个



碱基的单链核苷酸，可以干扰 mRNA 的剪接或是招募 RNA 酶 H1 对 mRNA 进行切割。

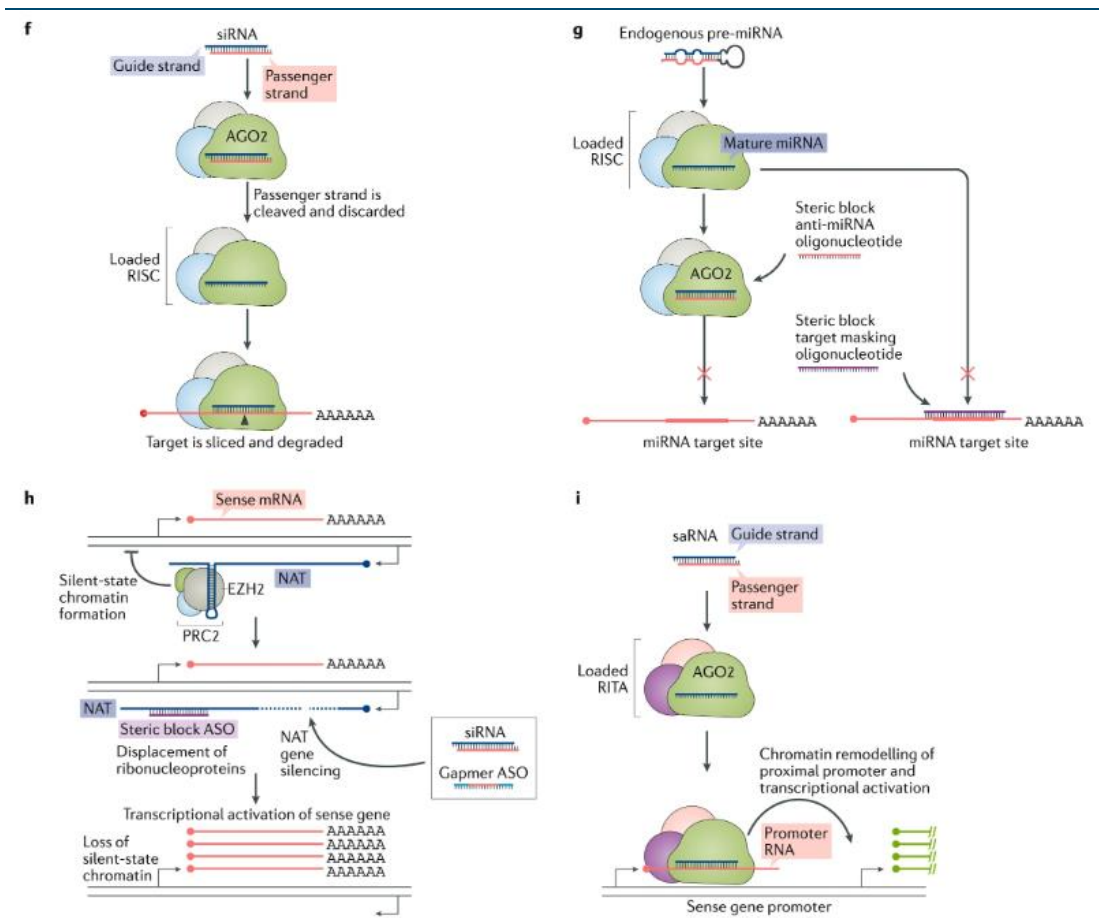
图表20: ASO 介导的基因调控机制



来源: nature reviews drug discovery, 国金证券研究所

siRNA 一般是长度为 20-25 个碱基对的双链 RNA 分子，可以与一系列蛋白酶形成 RNA 沉默诱导复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC)，RISC 可特异地实现目标 mRNA 的降解。

图表21: siRNA 介导的基因调控机制

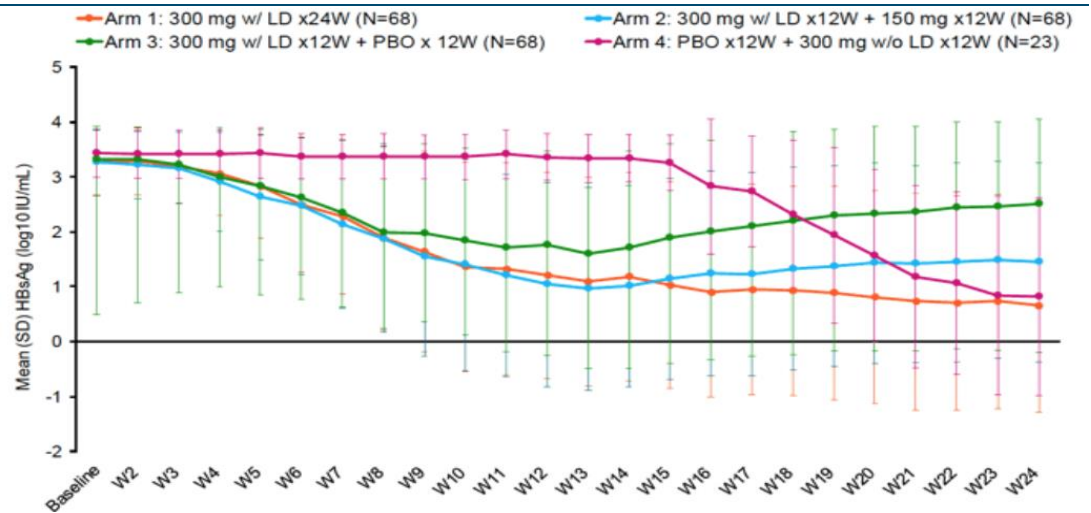


来源: nature reviews drug discovery, 国金证券研究所

Bepirovirsen 治疗结束后 HBsAg 清除率优异，但停药后复发率高。 小核酸药物可以通过碱基互补配对与乙肝病毒基因组转录形成的 mRNA 特异性结合并抑制其翻译或诱导其降解。由 GSK 开发的 GSK3228836 (bepirovirsen) 是目前进度最快的治疗乙肝的小核酸药物，目前已进入临床 3 期。



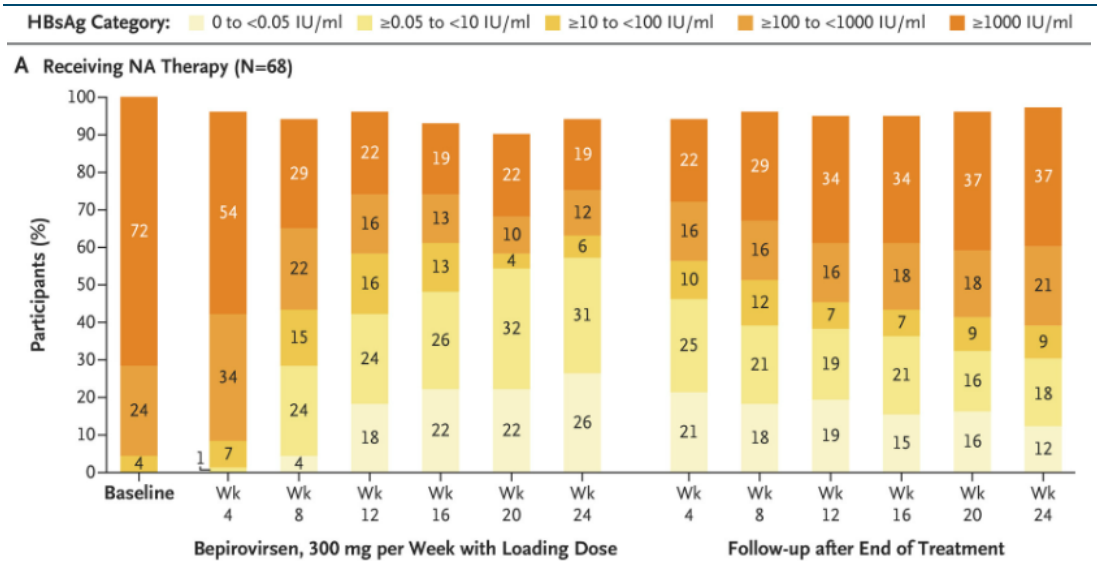
图表22: 使用 bepirovirsen 期间患者的 HBsAg 水平较安慰剂组快速下降



来源: NATAP, 国金证券研究所

根据 GSK 公布的 2b 期临床试验 (B-Clear) 数据, 在治疗启动后的前 12 周, 使用 bepirovirsen 的慢乙肝患者 (Arm 1-3) HBsAg 水平较同时期使用安慰剂的对照组 (Arm4) 在治疗期间快速降低, Arm 4 患者在后 12 周开始使用 bepirovirsen 后同样观察到乙肝表面抗原水平的迅速降低。试验结果显示, 使用 bepirovirsen 前 12 周里, 4 组患者 HBsAg 水平分别降低了 2.1、2.2、1.6、2.6 log10IU/ml, 且 bepirovirsen 治疗结束后合计 68% 的患者实现 HBsAg 水平低于 100IU/ml。

图表23: bepirovirsen 治疗结束后实现 HBsAg 清除的患者比例逐步降低 (复发)

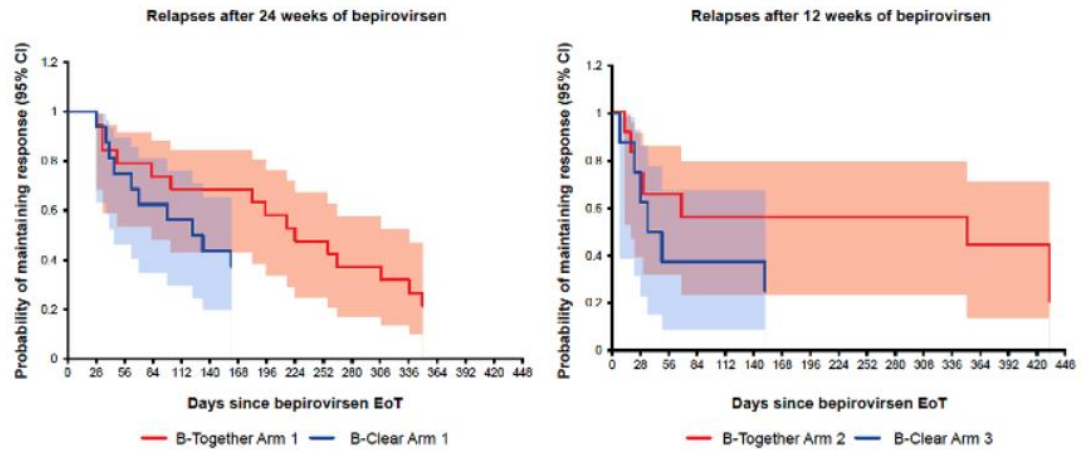


来源: NEJM, 国金证券研究所

NA 经治患者在使用 bepirovirsen 连续治疗 24 周后, 有 26% 的患者实现了 HBsAg 水平低于检测限。但在治疗停止后, 患者整体的 HBsAg 又逐步升高, 到治疗结束后第 24 周, 仅剩 12% 的 NA 经治患者 HBsAg 水平维持在检测限之下, 先前实现 HBsAg 清除的患者多数在停药后复发。



图表24: 加用长效干扰素降低了 bepirovirsen 停药后的患者复发率

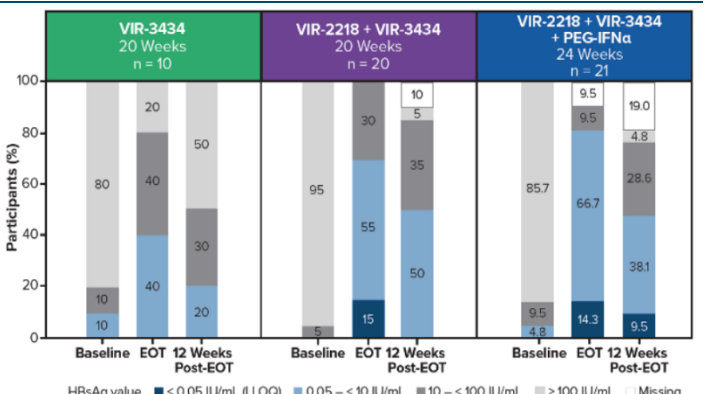
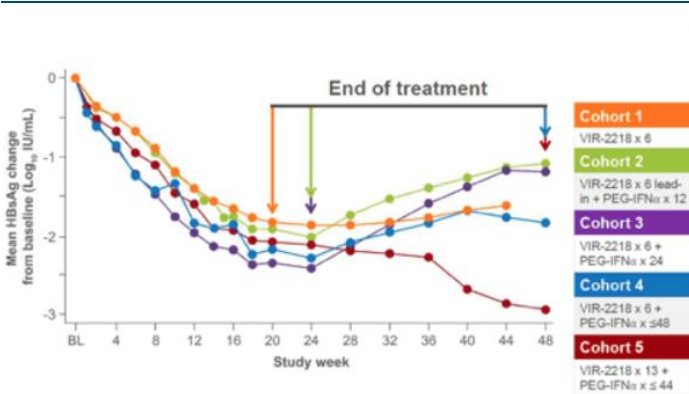


来源: NATAP, 国金证券研究所

加用长效干扰素较 bepirovirsen 单药治疗可降低复发率。GSK 在 bepirovirsen 单药治疗的基础上, 进一步探索了序贯使用长效干扰素维持疗效、降低复发率的效果。根据 GSK 公布的 2b 期临床试验 (B-Together) 数据, 在 bepirovirsen 治疗结束后序贯使用长效干扰素 12 周, 近 60% 的患者在使用长效干扰素期间维持 HBsAg 清除及 HBV DNA 持续低于检测限; 在长效干扰素治疗结束后, 仍有一组患者 (Arm 2) 疗效持续维持。整体上看, 序贯使用长效干扰素 12 周较 bepirovirsen 单药治疗可降低患者复发率。

图表25: 联用长效干扰素可更显著降低患者 HBsAg 水平

图表26: 联用长效干扰素组在治疗结束后 12 周疗效维持



来源: NATAP, 国金证券研究所

来源: NATAP, 国金证券研究所

联用长效干扰素较 VIR-2218 单药治疗可提升治愈率、降低复发率。VIR-2218 是腾盛博药自 Vir Biotechnology 引进的 siRNA 药物, 目前腾盛博药和合作伙伴正开展多项 II 期临床, 根据已有的临床试验结果: VIR-2218 与长效干扰素联用可实现达到更低的 HBsAg 水平, 且联用长效干扰素可显著降低停药后 12 周时患者的复发率。

2 期临床试验设置了 5 个组别, 其中仅第一组为 VIR-2218 单药治疗, 其余 4 个对照组均设置了不同疗程的长效干扰素联用, 第 48 周观察到 5 个组别中仅 VIR-2218 单用未实现任何一例 HBsAg 清除, 其余 4 个组别中最高实现了 30.8% (4/13) 的 HBsAg 清除率, 平均 HBsAg 降低了 2.9log₁₀ IU/ml, 该组用药方案为: 从第 0 天开始每四周皮下注射 VIR-2218 以及每周注射长效干扰素, VIR-2218 最多不超过 13 剂次。此外, 根据 MARCH 研究 (2 期), 对比 VIR-2218 与治疗性单抗 VIR-3434 及长效干扰素联用 24 周后, 相较于 VIR-3434 单用 (20 周) 及 VIR-2218+VIR-3434 联用 (20 周) 疗效发现: VIR-3434 单药治疗未能实现 HBsAg 清除, 而二联疗法及三联疗法在治疗结束后 HBsAg 清除率分别为 15% 和 14.3%; 停药后 12 周, 联用长效干扰素组仍有 9.5% 患者维持 HBsAg 清除, 而未联用长效干扰素组患者均复发。



图表27: 部分代表性小核酸单药疗法临床数据梳理

药物名称	公司	最高进度	治疗方案涉及联用药物	HBsAg清除率
GSK3228836 (bepirovirsen)	GSK	3期	NAs、长效干扰素	停药后加用长效干扰素, 结束治疗后24周清除率为9~15%
VIR-2218 (BR11-835)	Vir Biotechnology/ 腾盛博药	2期	治疗性单抗、长效干扰素	联用治疗性单抗、长效干扰素, 治疗结束后12周清除率为9.5%
JNJ-3989	GSK	2b期	NAs、长效干扰素、衣壳组装调节剂JNJ-6379	联用NAs、衣壳组装调节剂48周, 并在37-48周加用长效干扰素, 停药后24周清除率为16.3%

来源: NATAP, 国金证券研究所

根据目前研发进度靠前的部分小核酸药物的临床实验方案, 联用 NAs、长效干扰素或者其他创新药物进行联合治疗是重要趋势, 联用方案相较于单药治疗一般均可获得更高的临床治愈率, 尤其是联用或者加用长效干扰素已经在多款小核酸药物临床试验中展现出降低复发率的疗效。但根据已读出的临床实验数据, 小核酸药物单用及联用方案目前实现的停药后 12~24 周的临床治愈率仍较为有限, 治疗疗程及用药方案有待进一步探索。

衣壳组装调节剂 (CAMS): 可高效实现 HBV RNA 和 DNA 的清除, 临床地位尚不明确

衣壳组装调节剂对 pgRNA 和 HBV DNA 的清除效果较好, 但难以实现 HBsAg 的清除, 且停药后 pgRNA 易出现反弹。衣壳组装调节剂通过与病毒核心二聚体结合干扰衣壳组装并破坏 pgRNA 的封装以及 HBV DNA 的复制抑制病毒的产生, 由于衣壳组装调节剂对细胞核内已存在的 cccDNA 及 cccDNA 转录本的含量没有影响, 因此难以实现翻译自整合 HBV 基因组的 HBsAg 的清除。

图表28: 部分在研衣壳组装调节剂进度

药物名称	公司	临床进度
Morphothiadin (GLS4)	东阳光药	III期
QL-007	齐鲁制药	II期
Canocapavir	挚盟医药	II期
EDP-514	Enanta	II期
RG7907	罗氏	II期

来源: 医药魔方, 国金证券研究所

治疗性疫苗: 可有效激活宿主免疫反应, 但对病毒的抑制效果尚待进一步验证

治疗性疫苗单药对病毒的抑制效果有限, 需寻求联用。研究表明 HBV 特异性 CD4 和 CD8 T 细胞功能障碍和衰竭是慢性乙肝患者免疫反应的特点, 并且血清中高 HBV DNA、HBsAg 和 HBeAg 水平是维持慢性 HBV 感染者 HBV 特异性免疫耐受的重要因素, 为此研发人员希望借助疫苗等手段以增强患者的免疫。



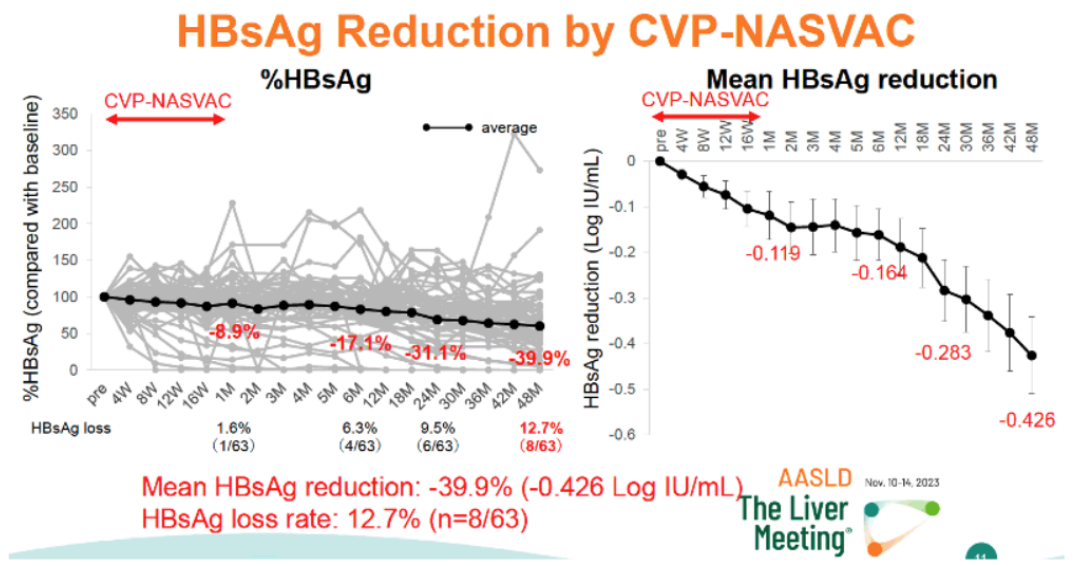
图表29：部分在研治疗性疫苗临床进度

药物名称	公司	最高临床阶段
Nasvac	Center for Genetic Engineerin	III期
HepTcell	Altimune	II期
vvx001	Viravaxx	II期
VBI-2601 (BRII-179)	VBI/腾盛博药	II期
GSK3528869A	GSK	II期

来源：医药魔方，国金证券研究所

进度最快的 NASVAC 长期随访结果显示降低 HBsAg 效果有限。根据一项基于 CVP-NASVAC 治疗性疫苗的使用后长期随访结果，前 10 次给药之后经过 48 个月，患者 HBsAg 水平较基线降幅仅 39.9%（降低 0.426 Log10IU/ml），其中 12.7%（8/63）的患者实现了 HBsAg 清除。

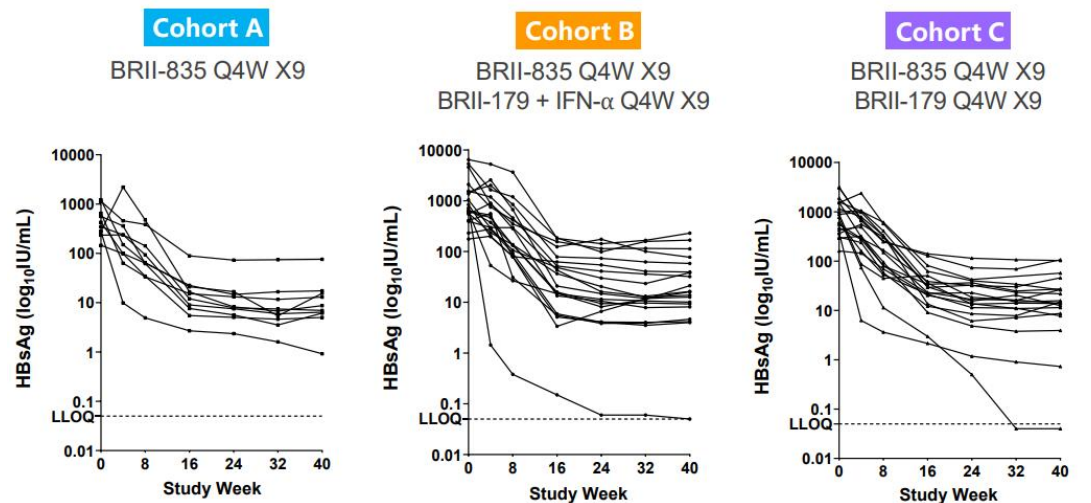
图表30：随访结果显示 NASVAC 治疗后第 4 年患者表面抗原清除率为 12.7%



来源：AASLD，国金证券研究所



图表31: BR11-179 与小干扰 RNA 及长效干扰素联用实现表面抗原清除效果有限



来源: brii biosciences 官方网站, 国金证券研究所

BR11-179 是腾盛博药自 Vir Biotechnology 引进的一款重组疫苗, 目前已经进入 2 期临床。根据已经公布的临床试验结果, 小核酸药物 BR11-835 (VIR-2218) +BR11-179 土长效干扰素的联合疗法相较于单药治疗, 在治疗 40 周后实现了 5% 的临床治愈率 (二联疗法、三联疗法各实现一例)。

免疫检查点抑制剂: 小核酸药物潜在的良好合作伙伴

免疫检查点抑制剂是小核酸药物潜在的联用对象。PD-1、CTLA-4 等免疫负调节因子上调是慢性乙肝患者免疫反应的特点之一, 因此免疫检查点抑制剂被视为逆转 T 细胞耗竭的重要策略, 此前已有多款药物进入临床阶段。

图表32: 部分在研免疫检查点抑制剂临床进度

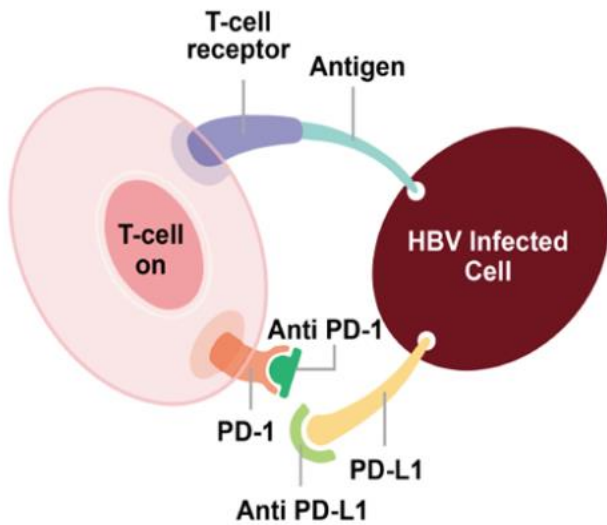
药物名称	公司	最高临床阶段
ASC22	歌礼制药	II 期
HLX10	复宏汉霖	II 期
Nivolumab	Vaccitech (UK) Limited	II 期

来源: 医药魔方, 国金证券研究所

使用 ASC22 治疗 24 周后实现 HBsAg 清除率达 21%。ASC22 是歌礼制药自主研发的可皮下注射的 PD-L1 单抗, 在同类药物中进度最快。IIb 期数据显示, 在 19 名 NAs 经治, HBV DNA < 20 IU/mL、HBsAg < 10⁴ IU/mL, ALT ≤ 2 × ULN (正常上限值), HBeAg 阴性的慢乙肝患者中, 使用 ASC22 联合 NAs 治疗 24 周 HBsAg 转阴率为 21%, 且药物相关不良反应多为 1 级和 2 级, 仅在 2 例患者中观察到 3 级以上不良反应。



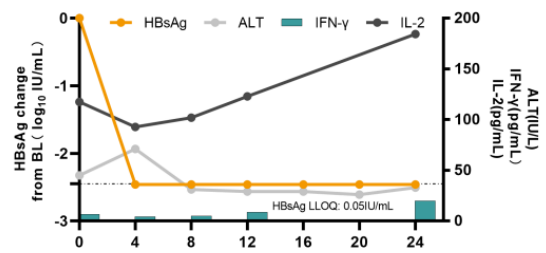
图表33: ASC22 作用原理



图表34: ASC22 治疗 24 周实现 21.1%HBsAg 清除率

	1.0mg/kg ASC22+NAAs (n=19)	PBO+NAAs (n=6)
HBsAg loss, n(%)	4(21.1%)	0
HBsAg reduction $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL, n(%)	8(42.1%)	0
HBsAg reduction $\geq 0.5 \log_{10}$ IU/mL, n(%)	11(57.9%)	0
HBsAg reduction $\geq 0.3 \log_{10}$ IU/mL, n(%)	12(63.2%)	1(16.7%)

Figure 2. Clinical measures of a patient who achieved HBsAg loss



来源：歌礼制药官网，国金证券研究所

来源：歌礼制药官网，国金证券研究所

临床前研究证实靶向其余免疫抑制相关靶点的药物也具备乙肝治愈潜力：

CTLA-4: 在 HBV 感染模型小鼠和慢性 HBV 感染患者中，使用 ipilimumab 可以抑制 Treg 细胞，进而恢复滤泡 T 细胞 (Tfh 细胞) 清除 HBV 的能力。

TIGIT: 通过阻断小鼠体内的 TIGIT 相关通路可以使小鼠肝脏中 CD8+T 细胞数目增多，此外，转移和进展的乙肝病毒相关性肝细胞癌患者的外周血中 PD-1+TIGIT+CD8+T 细胞数量明显升高，且与总生存率和无进展生存率呈负相关。

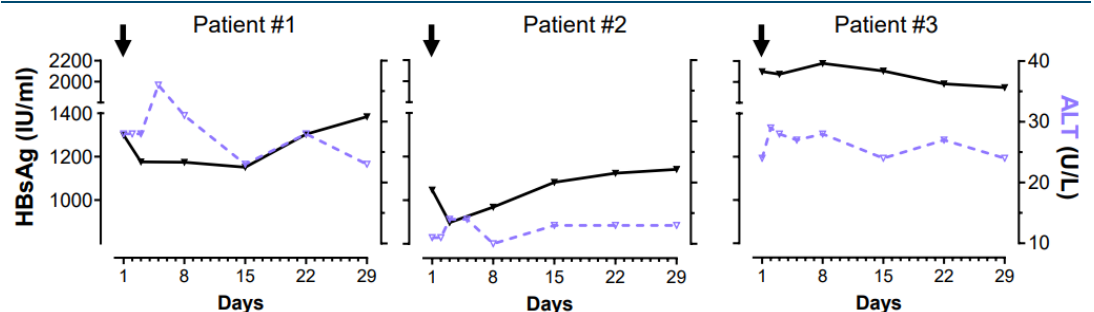
Tim-3: 在慢性 HBV 感染过程中，Tim-3 在多种免疫细胞中的表达量会显著增加，且与 ALT 水平呈正相关。

lag-3: 处于免疫耐受期的慢性乙肝患者的 lag3+CD8+T 细胞的含量显著高于处于免疫清除期和低复制期的患者，且患者外周血中 lag3+CD8+/CD4+T 细胞的数量与血清 HbeAg 含量呈正相关。

其他处于临床阶段的乙肝疗法

T 细胞衔接器: IMC-1109V 是 Immunocore 开发的一款双抗，可诱导患者体内的 T 细胞清除被病毒感染的肝细胞，目前正开展治疗乙肝的 I/II 期研究，从早期数据来看，3 名基线 HBsAg 小于 2200IU/ml 的患者接受极低剂量 IMC-1109V (0.8 mcg 单剂量) 3 至 15 天后，血清 HBsAg 水平短暂下降了 11-15%，3 周内恢复到基线水平，实验还观察到患者 ALT 的抬升，该药物整体耐受性良好。

图表35: IMC-1109V 早期数据



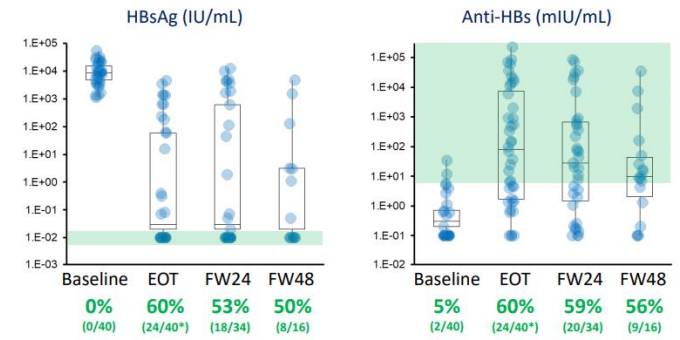
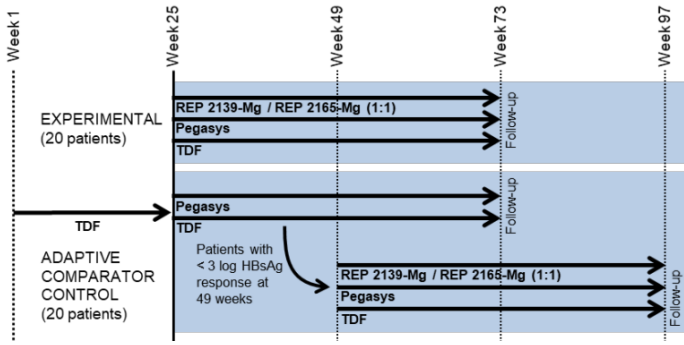
来源：Immunocore 官网，国金证券研究所

核酸聚合物: REP 2139 和 REP 2165 是 Replicor 开发的两款核酸聚合物，可以阻断 HBV 亚病毒颗粒的组装和分泌，目前正开展多项 2 期临床。根据 2 期临床试验 REP401 结果，在 HBeAg 阴性患者中使用 REP 2139/REP 2165 并结合长效干扰素及 TDF 进行三联治疗 (48/72 周)，治疗结束后有 60% 的患者实现了 HBsAg 清除；治疗结束后 24 周，仍在随访的 34 名患者中，HBsAg 维持清除状态的患者比例仍保持在 53%。



图表36: REP401 治疗方案为包括长效干扰素的三联疗法

图表37: 治疗结束后 48 周 HBsAg 清除率达 50%



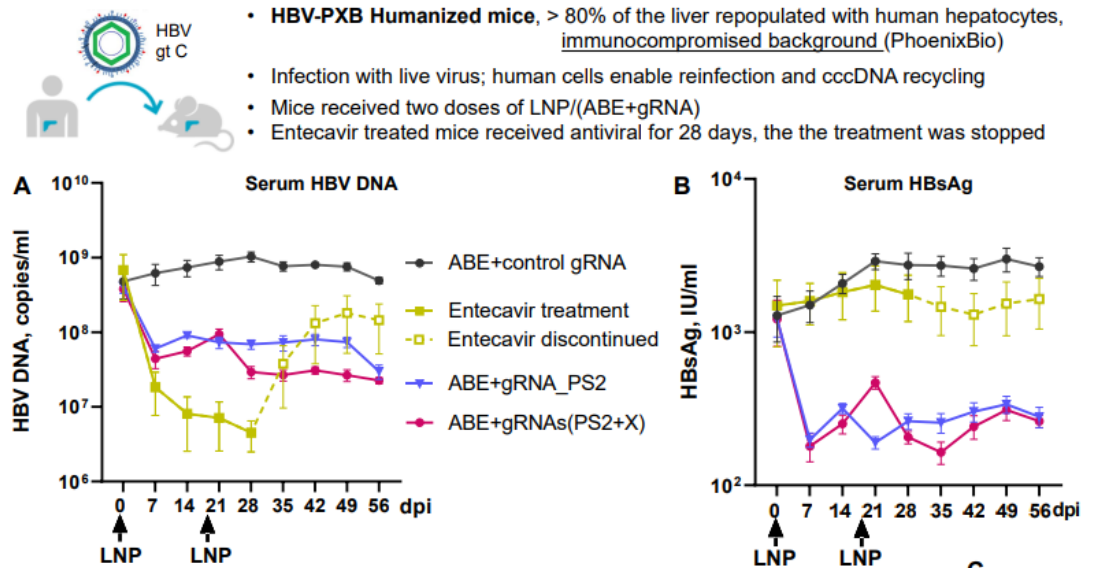
来源: replicor 官网, 国金证券研究所

来源: replicor 官网, 国金证券研究所

Toll 样受体激动剂: 对 HBsAg 的清除效果有限。Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是先天免疫中一类十分重要的模式识别受体, 在巨噬细胞和树突细胞中表达, TLR 参与调控 NF- κ B 信号通路, 可促进多种细胞因子和趋化因子的分泌。目前多款 TLR 受体激动剂在开展治疗乙肝的临床研究, 从已有数据来看, Toll 样受体激动剂对患者 HBsAg 的清除效果有限。

进入抑制剂: 突破丁肝治疗难题, 未来有望应用于乙肝治疗。进入抑制剂率先在丁肝治疗领域取得突破, 对乙肝的疗效有待进一步验证。NTCP 指 Na⁺-牛磺胆酸共转运多肽, 表达于人肝脏细胞的表面, 是负责胆汁酸转运的重要载体, 已被证明 NTCP 是乙肝病毒和丁肝病毒的共同受体, 在 HBV 和 HDV 病毒侵袭细胞的过程中发挥着重要作用, 阻断 NTCP 与病毒的结合被视为一个潜在的药物研发方向。由吉利德开发的 Bulevirtide 已获批用于丁肝患者的治疗, 对于乙肝的疗效尚在探索阶段。

图表38: 碱基编辑为乙肝完全治愈带来希望



来源: Beam Therapeutics 官网, 国金证券研究所

基因编辑: 未来实现乙肝完全治愈最值得期待的治疗方案。cccDNA 是导致乙肝无法被完全治愈的元凶, 现有疗法均无法清除 ccc DNA, 基因编辑是一种可以准确改变目标 DNA 序列的生物学手段。Beam therapeutic 正在临床前探索使用碱基编辑器清除 ccc DNA 的可能性, 碱基编辑器可在不造成 DNA 双链断裂的情况下实现单碱基替换, 安全性更好, 在人源化小鼠模型中进行的实验证明, 碱基编辑器可使小鼠血清中 HBsAg 和 HBV DNA 含量在 7 周内持续降低约 90%。

推荐标的: 关注布局长效干扰素及创新疗法的公司

特宝生物: 长效干扰素进入国内独占期, 有望驱动业绩加速增长

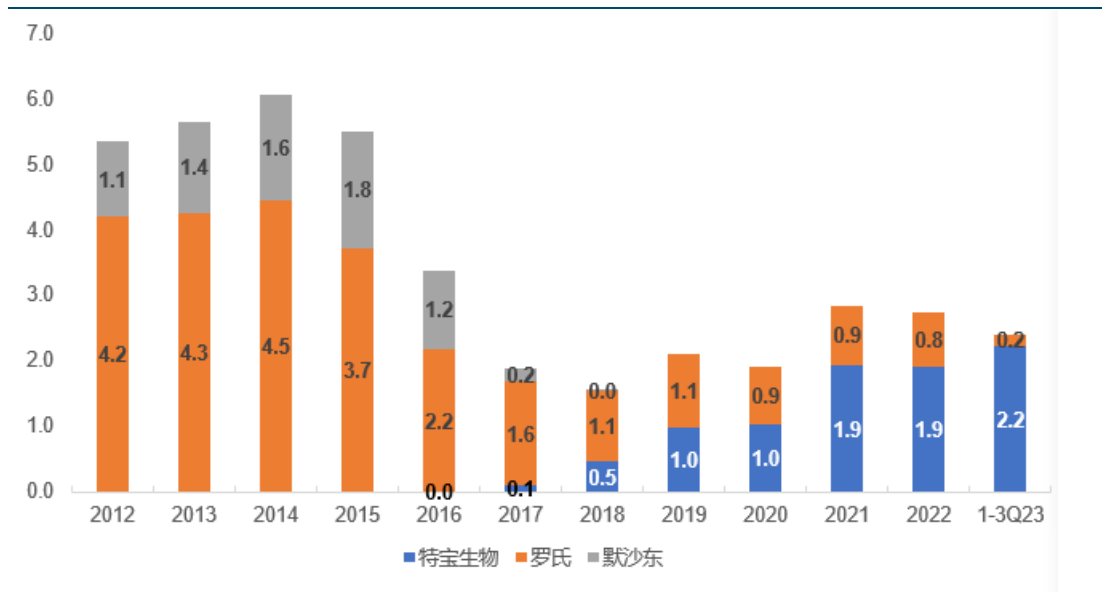
公司从 2014 年开始与相关专家开展关于乙肝临床治愈方面的研究, 核心产品派格宾作为全球第一个 40KD 聚乙二醇干扰素 α 2b 注射液, 上市后在乙肝临床治愈领域应用广泛, 销



量持续增长。此前在我国获批用于慢性乙肝治疗的长效干扰素只有公司的派格宾、罗氏的派罗欣和默沙东的佩乐能三个品牌，其中样本医院数据显示佩乐能已退出中国市场。上海罗氏制药有限公司与中国合作方歌礼制药于2022年9月16日完成补充协议的签署，根据该协议，中国合作方将于2022年12月31日起终止向罗氏制药中国提供派罗欣的推广服务，罗氏将不会再寻求其他合作方，也不会在中国大陆地区开展派罗欣的商业推广。公司长效干扰素进入市场独占期，有望加速推动公司业绩增长。

公司持续推进以派格宾为基础的乙肝临床治愈研究，相继支持了“珠峰”等多项乙肝临床治愈及肝癌防控公益项目，深挖派格宾市场潜力，2022年公司核心产品派格宾销售194.07万支(+43%)，实现收入11.61亿元(+51%)。随着慢乙肝抗病毒治疗人群不断扩大、乙肝临床治愈科学证据的不断积累和认知的持续提升，结合市场独占地位，未来派格宾销售有望实现持续突破。

图表39：特宝生物派格宾样本医院销售额（亿元）及销售占比逐步提升



来源：PDB, 国金证券研究所

根据公司公告，公司积极探索不同机制药物的联合及更优的治疗方案，2023年公司与爱科百发合作开展的乙肝新药AK0706已经进入1期临床，同时与寡核苷酸药物开发公司Aligos Therapeutics, Inc.开展合作研发项目，力争全面提升治疗人群的临床治愈率，真正实现治愈更多慢乙肝感染者的目标，为实现消除乙肝的目标贡献力量。

中国生物制药：深耕肝病领域多年，创新管线有望逐步兑现

肝病为公司传统优势领域，目前已上市产品包括润众（恩替卡韦）分散片、天晴甘美（异甘草酸镁）注射液、天晴甘平（甘草酸二铵）肠溶胶囊、天丁（马来酸恩替卡韦）片、名正（阿德福韦酯）胶囊、甘泽（恩替卡韦）胶囊等。

2023年7月，公司宣布附属公司正大天晴自主研发的1类新药TQA3038（siRNA）注射液已向国家药品监督管理局药品审评中心提交临床试验申请并获得受理。TQA3038注射液是正大天晴自主研发的一种靶向乙型肝炎病毒的小干扰RNA（siRNA）药物，适应症为慢性乙型肝炎。TQA3038是GαINAc缀合的siRNA药物，富集于肝脏。通过与细胞内的Ago2等蛋白形成RISC复合物，有效地降解靶向的RNA，抑制相关蛋白的翻译，从而阻断乙肝病毒的复制，有望在临床上显著提高患者的功能性治愈率。

根据公司公告，TQA3038采用具有自主知识产权的核酸序列，与目前临床进展最快的siRNA相比，具有更强的体外及体内抗病毒活性。非临床研究结果显示，TQA3038可显著抑制AAV-HBV模型小鼠的感染指标；在大鼠和食蟹猴毒理试验中展现了良好的安全性和耐受性，具有较大的安全窗口。TQA3038注射液在乙肝临床试验的获批，将进一步丰富正大天晴在肝病领域创新药的产品管线，有望成为实现乙肝功能性治愈的基石，为广大患者带来全新的治疗选择。

截至2023年上半年末，公司在肝病领域共有7个候选药物已进入临床申请及以上开发阶段，其中包括1个产品处于临床3期，3个产品处于临床2期，2个产品处于临床1期。此外，公司还有三个肝病领域的生物类似药或仿制药候选药物处于临床申请及以上开发阶段。



凯因科技：公司进入临床数据读出阶段，有望共享慢乙功能性治愈蓝海市场

公司在研的培集成干扰素 α-2 注射液（派益生）治疗低复制期慢性 HBV 感染的 III 期临床试验于 2021 年 12 月完成首例患者入组，2022 年 H1 完成 III 期临床全部受试者入组，2023 年 H1 完成 48 周给药，2023 年底按计划完成随访，进入数据读出阶段。目前在研的针对乙肝适应症的长效干扰素研发管线中，凯因科技处于领先梯队，有望成为继特宝生物后第二家上市针对乙肝适应症长效干扰素产品的国内公司。

除派益生外，凯因科技在研管线中有多个针对乙肝适应症的项目，包括 KW-027、KW-034 以及 KW-040 等。新型慢乙临床治愈方案中，凯因科技以派益生为基础，联合 NAs 并和 KW-027/KW-034 开发组合用药，以期将慢乙临床治愈率不断提高。

KW-027 是具有自主知识产权的生物制品 1 类新药，作用机制是通过单克隆抗体，特异性结合并清除 HBsAg 抗原，实现血清 HBsAg 抗原水平大幅降低。有效降低血液中 HBsAg 抗原水平可解除 HBsAg 对人体免疫系统的抑制和耗竭作用，是清除 HBV 感染细胞的前提和实现乙肝功能性治愈的关键。

KW-034 是治疗乙肝的化药 1 类新药，该药主要作用于乙肝病毒结构蛋白，具有选择性高、副作用小的优点，与现有核苷（酸）类和干扰素类抗病毒药物联用有可能发挥良好的治疗效果，有效缓解病毒耐药问题，增加治疗成功率。

KW-040 是基于 GalNAc 肝靶向递送平台技术的 siRNA 药物，通过对乙肝病毒生命周期的阻断，高效且持久地清除乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝 E 抗原(HBeAg)及其他病毒相关蛋白，解除病毒对机体免疫系统的抑制，有望实现乙肝表面抗原的血清学转换，乃至乙肝功能性治愈。

图表40：凯因科技在研管线中有多个项目布局乙肝领域

药物名称	药物类型	进度
KW-027	单克隆抗体（生物制品 1 类新药）	Ia期
KW-034	化药（1 类新药）	临床前
KW-040	siRNA 药物	临床前

来源：凯因科技公司公告，国金证券研究所

GSK：bepirovirsen 引领乙肝创新药物研发

GSK 旗下产品管线覆盖传染性疾病、HIV、呼吸系统疾病/免疫学、肿瘤学四大疾病领域。公司拥有多款在研乙肝治疗新药管线，其中与 IONIS 合作的 bepirovirsen 是现在全球范围内进度最快的用于乙肝治疗的 ASO 药物，已有临床数据展现出良好的应用前景，目前正在开展 III 期临床。2024 年 2 月，GSK 宣布 FDA 已授予 bepirovirsen 快速通道资格。

2023 年 10 月，GSK 宣布与强生达成协议，获得一款处于 II 期临床阶段的 siRNA 新药 JNJ-3989 的全球权益，GSK 将负责向强生和 Arrowhead 支付总计约 10 亿美元的预付款和潜在的里程碑付款，后续 GSK 考虑将 JNJ-3989 加入到 bepirovirsen 的序贯治疗方案中。



图表41: GSK 在研乙肝管线

药物名称	药物类型	进度
bepirovirsen (GSK3228836)	ASO	III期
bepirovirsen (GSK3228836) 序贯联合干扰素	ASO+长效干扰素	III期
JNJ-3989	siRNA	II期
GSK3528869	病毒载体联合重组蛋白	II期
GSK3965193	PAPD5/7抑制剂	I期
GSK5251738	TLR8激动剂	I期

来源: GSK 官网, 国金证券研究所

Vir Biotechnology: 专注于传染病治疗的 biotech。 Vir Biotechnology 目前有多款产品处于临床研发阶段, 但尚无产品获批, 在研管线覆盖乙肝、丁肝、HIV、RSV、流感等多个适应症, 在乙肝领域, 公司拥有多款在研乙肝创新疗法, VIR-2218 是公司自 Alnylam 引进的一款 siRNA 疗法, II 期数据证实其联合干扰素有望实现乙肝的功能性治愈, 其中华区权益授予腾盛博药, 双方正合作探索 VIR-2218 与其他药物联合应用的潜力。VIR-3434 是一款中和抗体, II 期早期数据证明可增强患者的特异性免疫, 中华区权益同样授予腾盛博药。

图表42: Vir Biotechnology 在研乙肝管线

药物名称	药物类型	进度
VIR-2218+PEG-IFN- α	siRNA+长效干扰素	II期
VIR-2218+vir-3434 \pm PEG-IFN- α	中和抗体+siRNA+长效干扰素	II期
VIR-2218 +GS-9688 + nivolumab	siRNA+TLR8激动剂+PD-1单抗	II期

来源: Vir Biotechnology 官网, 国金证券研究所

Arbutus biopharma: LNP 载体领域积累深厚, 现阶段专注于 HBV 新药研发

脂质纳米颗粒 (LNP) 是现在 mRNA 药物的主要递送载体, Arbutus 在 LNP 载体领域相关专利积累深厚。从在研管线看, 公司两款临床阶段的在研药物均属于乙肝治疗领域, 分别是 siRNA 药物 Imdusiran (AB-729) 和口服 PD-L1 抑制剂 AB-101, 二者具备潜在的联用机会。



图表43: Arbutus 在研乙肝管线

药物名称	药物类型	进度
AB-729	siRNA	I期
AB-729 + Peg-IFN α -2a + NA	siRNA+核苷类似物+长效干扰素	II期
AB-729 + VTP-300 + NA +/- checkpoint inhibitor	siRNA+疫苗+核苷类似物+/-免疫检查点抑制剂	II期
AB-101	口服PD-L1抑制剂	I期
AB-729	siRNA	I期

来源: Arbutus 官网, 国金证券研究所

腾盛博药: 内部研发+外部BD 相结合, 中美两地运营的生物制药企业

腾盛博药成立于 2018 年, 2021 年在港交所上市, 目前在罗利-达勒姆、旧金山湾区、北京和上海等生物技术中心开展业务。公司管线覆盖乙肝、HIV、细菌感染以及产后抑郁、焦虑等多种疾病。目前, 公司共有四款乙肝相关药物, 分别是引进自 VBI Vaccines 的治疗性疫苗 BR11-179 (VBI-2601)、预防性疫苗 PreHevbri[®], 以及引进自 Vir Biotechnology 的 siRNA BR11-835 (VIR-2218) 和中和抗体 BR11-877 (VIR-3434), 除 PreHevbri[®] 外其余疗法均处于临床研发阶段, 后续进展值得关注。

歌礼制药: 用于慢乙肝治疗的 PD-L1 单抗研发进度处于全球第一梯队

歌礼制药于 2018 年在香港证券交易所上市, 公司致力于病毒性疾病、非酒精性脂肪性肝炎/原发性胆汁性胆管炎、肿瘤 (口服肿瘤代谢检查点与免疫检查点抑制剂) 等领域创新药的研发和商业化, 以解决国内外患者临床需求。在乙肝功能性治愈领域, 公司持续探索以皮下注射 PD-L1 抗体 ASC22 与其他靶点药物联合的治疗方案, 有望为乙肝功能性治愈带来重大突破。ASC22 是公司研发的通过阻断 PD-1/PD-L1 通路用于乙肝功能性治愈的免疫疗法, 在同类药物中研发进度处于全球第一梯队, 2b 期临床试验数据显示 ASC22 联合 NAs 治疗 24 周 HBsAg 转阴率可达 21%。

投资建议

慢性乙肝治愈赛道潜在市场空间广阔, 相关政策落地将加速乙肝临床治愈门诊建设, 进一步催化市场增长。近年来真实世界的循证医学证据不断积累, 基于长效干扰素治疗的临床治愈率可达 30% 以上, 为现阶段可及的治愈最高的治疗方案。目前乙型肝炎领域多款在研创新药物展现出较好的应用前景, 但治愈率仍未较现有长效干扰素+NAs 药物方案显现出相应优势。此外创新药物单药治疗往往存在复发率高的局限性, 创新药物和长效干扰素及 NAs 多药联用方案为现阶段临床试验方案中的重要趋势, 多个药物临床试验结果证实加用或联用长效干扰素可降低患者停药后复发率。整体看乙肝治疗药物格局短期难以颠覆, 长效干扰素及 NAs 仍将是未来慢乙肝治疗的重要药物, 持续推荐慢乙肝治愈赛道中布局长效干扰素及相关创新药物的企业。重点公司: 特宝生物、中国生物制药、凯因科技、腾盛博药、歌礼制药等。

风险提示

产品销售不及预期风险: 我国慢性乙肝诊疗率仍有较大提升空间, 长效干扰素及未来创新疗法推广需要持续推动市场教育, 存在产品销售不及预期风险。

临床试验进度不及预期风险: 在研创新药物存在临床进度不及预期以及临床试验失败的风险。

行业政策变化风险: 行业政策对医药行业存在一定影响, 行业政策更新较快, 因此可能存在行业监管等因素对产品销售以及厂商盈利产生影响的风险。

市场竞争加剧风险: 布局乙型肝炎治疗的企业较多, 未来相关药物若顺利获批上市后可能加剧市场竞争。

创新药物对现有疗法的取代风险: 针对乙肝功能性治愈, 目前全球已有众多企业布局不



同技术路线的创新药物，尽管基于现阶段读出的临床试验结果尚未出现足以颠覆当前慢乙肝治愈方案的药物，但不能排除未来可能会出现取代现阶段疗法的创新药物。



行业投资评级的说明：

- 买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；
- 增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；
- 中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；
- 减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



特别声明：

国金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。

形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券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。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于C3级(含C3级)的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海
电话：021-80234211
邮箱：researchsh@gjzq.com.cn
邮编：201204
地址：上海浦东新区芳甸路1088号
紫竹国际大厦5楼

北京
电话：010-85950438
邮箱：researchbj@gjzq.com.cn
邮编：100005
地址：北京市东城区建国内大街26号
新闻大厦8层南侧

深圳
电话：0755-86695353
邮箱：researchsz@gjzq.com.cn
邮编：518000
地址：深圳市福田区金田路2028号皇岗商务中心
18楼1806



【小程序】
国金证券研究服务



【公众号】
国金证券研究