

证券研究报告|行业深度

医药生物

强于大市（维持评级）

2023年11月17日



AD诊断行业研究报告（一）：阿尔兹海默症新药即将在 国内获批上市，如何判断AD诊断行业空间？

证券分析师：

盛丽华 执业证书编号：S0210523020001

请务必阅读报告末页的重要声明

更多免费行业报告

并购家

www.ipopo.cn

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

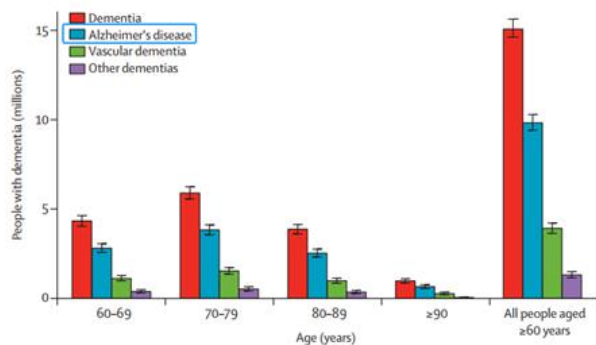
- **阿尔兹海默症（AD）**：中国有**983万患者**，**3877万轻度认知障碍（MCI）患者**，**就诊率极低**，**行业成长空间大**。AD治疗原则是尽早治疗，及时治疗，终身管理。1/3的MCI患者会在3-5年内进展为痴呆症，如果病人能够接受早期诊断并采取早期的药物治疗，能够在一定程度延缓病情发展，因此**早期干预是减缓MCI患者进展为痴呆症的关键**。卫材/渤健的Lecanemab获FDA完全批准上市，礼来开发的Donanemab已提交上市申请，获批的确定性较高，适应症均为AD 源性 MCI和轻症AD患者，催生早期AD诊断的需求。
- **脑脊液（CSF）和PET/CT检查是目前早期AD诊断的金标准**，**血液IVD试剂研发难度较大**，**国内仍处于早期开发阶段**，**第三方实验室检测服务可能率先打开局面**。FDG-PET/Aβ-PET显像剂国内已获批，Tau蛋白示踪剂处于临床III期，驱动国内AD早期PET-CT诊断市场增长。但长期来看，随着血液检查试剂的准确度和灵敏度提升，更方便大规模早筛的血液IVD试剂有望成为主流。**当前在美国暂无没有FDA批准的早期AD的血液IVD试剂**。Quanterix等公司已经开发了血液Aβ/p-Tau检测方法，并且正用LDT的方式提供检测服务。参考美国AD血液检查的发展模式，我们认为，在国内产品临床注册之前，可能会从第三方实验室开始对患者进行早期诊断。随着创新药在国内上市，可能加快国内血液检查试剂的研发进度。我们预计，2024年可能会出现ICL的PET/CSF前分流血液检测，2027年国内血液检测产品可能获批上市。但中、长期来看，血液检查主要用于PET/CSF前的分流检测及大规模老年人群的初步筛选，很难实现完全替代PET/CSF，约20%的患者仍需进一步的明确诊断。
- **我们预计2030年AD的血液检测的市场规模约171.93亿元**，**受到血液检查的冲击**，**CSF检查可能被完全替代**，**PET会成为补充血液检查的主要检查方式**，**预计2030年PET检测市场规模约71.64亿元**。具体假设如下：1）我们预计来自高、中等偏上收入家庭的早期AD患者是诊疗的主要人群；2）血液标志物检测更方便快捷，患者可及性高，随着血检产品正式获批，灵敏度和准确度提升至用以开具处方水平，会成为主流检测方式，**我们预计2030年90%的患者选择血液检查**；3）长期来看，未来会多种方法联合诊断早期AD并指导临床用药。我们认为，随着PET检查费用纳入部分省份医保范围，2030年有望下降至5000元/次，预计2030年PET检查占比15%；4）**我们预计高收入家庭患者2030年就诊渗透率达35%，中等偏上收入家庭患者达20%，总体MCI患者渗透率达17%**。主要考虑早期AD诊断和治疗药品上市时间较短，价格相对较高，患者诊疗教育仍需加强，后续仍有较大渗透空间。
- **投资建议**：建议关注：1）东诚药业（Aβ-PET示踪剂8月已申报上市，Tau-PET示踪剂处于临床III期）；2）金域医学（国际化高精尖设备的质谱检测平台、单分子免疫分析法检测血浆p-Tau181/NFL）；3）迪安诊断（高灵敏度质谱技术、化学发光法）；4）诺唯赞、亚辉龙、热景生物（布局早期AD血液检测仪器与试剂）。
- **风险提示**：Lecanemab医保谈判失败的风险；早期AD患者就诊渗透率不及预期的风险；血液检测方法研发进度不及预期的风险。

目 录

- **AD治疗出现曙光，靶向A β 抗体获FDA批准上市**
- 早期AD诊断行业方兴未艾，如何判断未来主流检查手段？
- 新药国内获批后，如何判断国内AD 诊断行业空间？
- 投资建议与风险提示

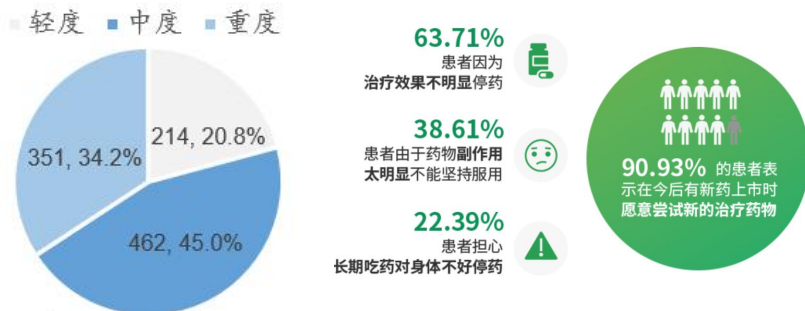
- 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐袭、呈进行性发展的神经退行性疾病，临床特征主要为认知障碍、精神行为异常和社会生活功能减退。中国年龄 ≥ 60 岁老年人中，阿尔茨海默病患者率为3.9%，相当于有983万患有阿尔茨海默病。
- 轻度认知障碍 (Mild cognitive impairment, MCI)，这是一个介于正常和失忆症之间的过渡状态。中国 ≥ 60 岁老年人中，MCI整体患病率约为15.5%，有3877万MCI患者。
- AD患者就诊率极低，71.4%AD患者从未因痴呆症就诊过，97.2% MCI患者没有接受诊疗。接受就诊的患者中，约80%为中重度AD患者。只有14.4%AD患者服用胆碱酯酶抑制剂、美金刚等药物。超过一半的患者因为治疗效果不佳而停药，90%的患者表示愿意尝试新药。
- AD治疗原则：尽早治疗，及时治疗，终身管理。1/3的MCI患者会在3-5年内进展为痴呆症，为治疗提供了时间窗口。如果病人能够接受早期诊断并采取早期的药物治疗，能够在一定程度延缓病情发展。

图表：中国70-79岁老年人的痴呆症患者数量最多（百万）



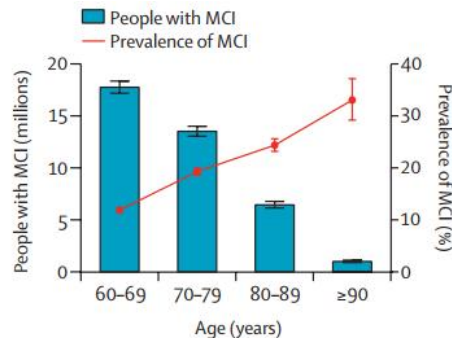
数据来源：The Lancet Public Health, 华福证券

图表：就诊时AD患者疾病严重程度及用药情况



数据来源：《阿尔兹海默症患者临床就诊情况分析》，《2019年中国阿尔兹海默病患者家庭生存状况调研报告》，华福证券研究所

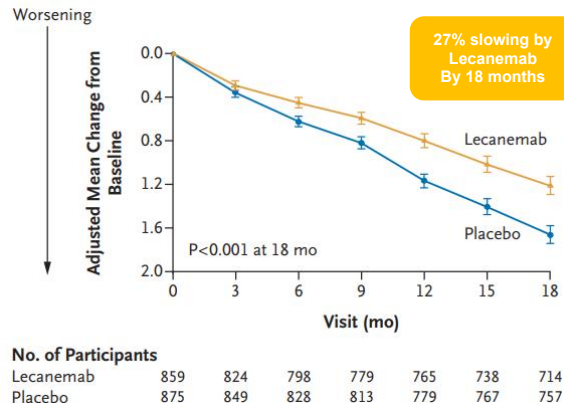
-图表：中国60-69岁老年人的轻度认知障碍患者数量最多（百万）



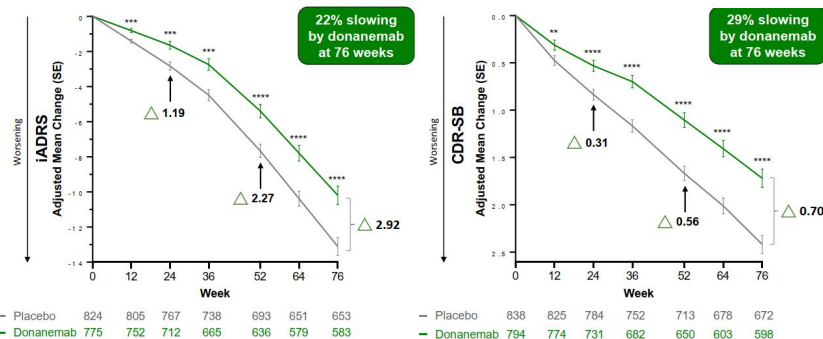
早期AD新药Lecanemab获FDA批准上市，Donanemab已提交申请

- 现有的抗阿尔茨海默病药物不能逆转疾病，只能延缓进展。AD患者大脑的病理改变呈弥漫性脑萎缩，镜下病理改变以A β 淀粉样蛋白、Tau 蛋白缠结和神经元减少为主要特征。近年来，抗A β 、靶向Tau蛋白的免疫疗法是目前最令人关注的治疗方法之一。
- Lecanemab (Leqembi, 仑卡奈单抗)**是卫材/渤健开发针对A β 的单克隆抗体，**2023年7月成为20年来首款FDA完全批准的AD新疗法**。主要基于大型全球Clarity AD临床试验的III期数据，与安慰剂相比，所有早期AD患者（MCI和轻症AD）经Lecanemab治疗18个月时，终点指标临床痴呆症评分总表（CDR-SB）的临床下降减少了**27%**。
- 礼来A β 单抗Donanemab紧随其后于2023Q2向 FDA 提交新药上市申请，公司预计在年底前得到反馈。主要基于 III 期临床试验 TRAILBLAZER-ALZ 2研究，所有早期AD患者经Donanemab治疗19个月时，终点指标阿尔茨海默病综合评分量表（iADRS）的下降减少**22%**，CDR-SB 下降减少**29%**。

图表：Lecanemab使患者CDR-SB的临床下降减少了27%



-图表：Donanemab使患者CDR-SB的临床下降减少了29%



- **不确定性中找确定性：**今年3月礼来宣布Solanezumab用于治疗阿尔茨海默病患者的III期研究失败，而Donanemab的III期临床成功后正在进行上市审批。我们具体将从患者入组标准、有效性与安全性来比较其与Lecanemab的特点与优势，以此来判断Donanemab顺利获批的可能性。
- **入组情况：**两个III期临床的入组人数相近，均来自不同多家、多中心的试验结果，载脂蛋白ApoE E4基因携带的分布相似。礼来的Donanemab试验组根据Tau-PET检测Tau蛋白病变程度将病人分为低/中-Tau组和合并病变组，对结果进行了分组或合并分析。
- **入组基数指标：**认知功能障碍程度常用简易精神状态检查（MMSE）、综合性阿尔茨海默病评估量表（CDR-SB）以及Aβ蛋白指标几项数据均定性显示，**Donanemab相比Lecanemab的入组病人基数指标更严重。**Donanemab入组的轻症AD患者占比更高，而Lecanemab的MCI患者占比更高，研究中CDR-SB与MMSE程度均较轻。

图表：Donanemab与Lecanemab的入组病人基数指标对比情况

类别（公司）	Donanemab(礼来)		Lecanemab(渤健/卫材)
入组人数	1736		1795
地点	8 个国家的 277 个医学研究中心/医院		包括北美、欧洲、亚太地区和中国的约 200 个医学研究中心/医院
ApoE E4基因携带	非携带者: 30.2% 杂合携带者: 53.1% 纯合携带: 16.7%		非携带者: 31.1% 杂合携带者: 53.1% 纯合携带者: 15.8%
入组标准	早期AD（MCI/轻度痴呆），伴有Aβ和低/中Tau蛋白病变(PET检测)	早期AD（MCI/轻度痴呆），伴有Aβ和低/中或高度Tau蛋白病变(PET检测)	早期AD（MCI/轻度痴呆），伴有Aβ蛋白病变（PET或脑脊液检测）
CDR-SB（0.5至6表明早期，评分越高表示病损越严重）	3.7±2.1	4.0±2.1	3.17±1.34
MMSE（认知障碍：严重0-9、正常25-30，评分越低表示病损越严重）	23.1± 3.6	22.4±3.8	25.5±2.2
Aβ蛋白指标	102.4±34.7	103.5±34.5	77.92±44.84

- Donanemab在患者基数指标相对更严重的情况下，在疗效和安全性上与Lecanemab具有非劣的效果，我们认为具有FDA获批上市的充分条件。
- 从给药剂量来看：二者单次注射总剂量近似，Donanemab的给药频率较低（Q4W vs Q2W）；
- 从疗效上来看：选取相同指标CDR-SB进行比较，Donanemab和Lecanemab的给药组均和安慰剂组有显著差异（29%vs27%），药物减缓了认知能力的下降；相比合并患者，Donanemab对于轻/中度Tau病变的患者的治疗效果更好（29%vs36%）。
- 从安全性指标来看：Lecanemab治疗相关死亡的绝对数更多（6 vs 3），Donanemab引起的严重AE事情更多（17.4% vs 14.0%）Donanemab引起ARIA-E（脑水肿）的比例更高（24% vs 12.6%），但输注反应较少；Dona和Leqembi引起的ARIA-E大部分均为轻度至中度(>90%)，大部分为无症状且能够自行缓解。

图表：Donanemab与Lecanemab的疗效和安全性指标对比情况

类别（公司）	Donanemab(礼来)		Lecanemab(渤健/卫材)
FDA 获批时间	尚未获批,预计2023Q4有结果		2023年7月
给药剂量	Q4W, 前三剂700 mg, 之后为1400 mg		Q2W, 10 mg/kg (500-700mg)
分组	低 / 中Tau病变组	低 / 中/高Tau病变合并组	Lecanemab
人数	Donanemab (N=588) Placebo (N=594)	Donanemab (N=860) Placebo (N=876)	Lecanemab (N =859) Placebo (N =875)
主要终点（相比基数）	iADRS: 35% CDR-SB: 36%	iADRS: 22% CDR-SB: 29%	CDR-SB: 27%
治疗相关死亡	Donanemab vs Placebo 3 (0.4%) vs 1 (0.1%)		Lecanemab vs Placebo 6 (0.7%) vs 7 (0.8%)
严重AE	148 (17.4%) V 138 (15.8%)		126 (14.0%) vs 101 (11.3%)
安全性指标	ARIA-E: 24% vs 1.9% ARIA-H: 19.7% vs 7.4% 输注反应: 8.7% vs 0.5%		ARIA-E: 12.6% vs 1.7% ARIA-H: 17.3% vs 9.0% 输注反应: 26.4% vs 7.4%

- 现有药物治疗情况：对中度或中重度的AD患者，国内外临床专家共识均建议使用1种胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体抑制剂联合治疗。这些药品均已过专利期，国内多款仿制药已通过一致性评价。
- 国内厂家研发目前主要聚焦抑制AChE和NMDA受体，多处于II期临床阶段；BACE1抑制剂在全球范围内尚未获批，诺华Umibecestat、卫材Elenbecestat和礼来Lanabecestat的III期临床均失败。此外，礼来开发的γ-分泌酶抑制剂Semagacestat的III期临床也提前终止。
- 国内抗体药物研发：进展最快的是已在美国获批的Lecanemab，2022年12月在国内申报上市，目前已进入海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区，卫材预计将于2023Q4在华获批。礼来Donanemab在2023年10月31日国内申报上市，2024Q4年有望获批上市。

图表：国内仍在研的治疗AD的抗体类药物研发进展

药物类型	药品名称	阶段	生产厂家
Aβ抑制剂	Lecanemab	NDA	渤健；卫材
	Donanemab	NDA	礼来
	Gentenerumab	III期	罗氏；MorphoSys
	Remternetug	III期	礼来
	SHR-1707	I期	恒瑞医药
Tau抑制剂	Posdinemab	II期	杨森制药
GLP-1R	司美格鲁肽	III期	诺和诺德

图表：国内治疗AD的主要仍在研的小分子药物研发进展

药物类型	药品名称	阶段	生产厂家
胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂	多奈哌齐	已上市	石药集团；江苏豪森等
	利斯的明	已上市	绿叶制药，京新药业等
	琥珀八氢氮吡啶片	III期	通化金马；华洋高科
	AD-35	II期	海正药业
	氟诺哌齐	II期	康缘药业
甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂	盐酸美金刚	已上市	联亚药业；天士力等
	加兰他敏	已上市	一新制药；国药集团等
	MN-08片	II期	喜鹊医药；
QPCT	盐酸 varoglutamstat 片	II期（国际）	先声药业
Aβ	OAB-14 干混悬剂	I期	新华制药

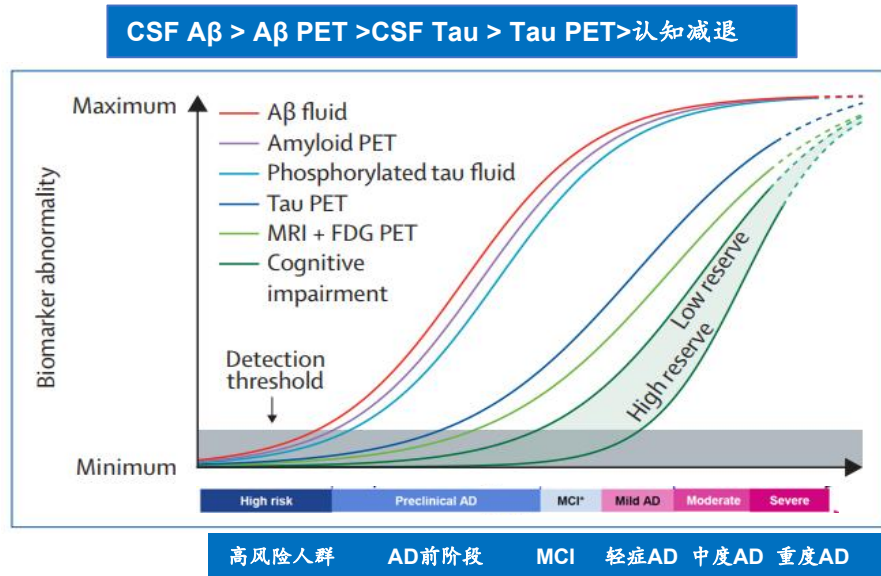
- AD治疗出现曙光，靶向A β 抗体获FDA批准上市
 - 中国有983万AD患者，3877万MCI患者，就诊率极低
 - 靶向A β 药物Lecanemab获FDA批准上市，Donanemab顺利获批的确定性高
- 早期AD诊断行业方兴未艾，如何判断未来主流检查手段？
- 新药国内获批后，如何判断国内AD诊断行业空间？
- 投资建议与风险提示

- 根据《阿尔兹海默症源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021》，AD源性MCI的诊断与鉴别诊断主要包括神经心理评估、体液检查和影像学检查来联合诊断。Aβ-PET和Aβ脑脊液（CSF）检查两者结果存在很强的一致性，是目前早期AD明确诊断的主要方式。在整个AD疾病进展过程中，CSF Aβ/P-tau 217/以及Aβ PET 在无症状个体中（MCI之前的阶段）可以被检测出增加，**Tau-PET开始增加的时间相对较晚，伴随着脑萎缩和认知症状的出现（MCI），并随着疾病的进展而继续增加，Tau PET 也被认为是预测认知能力下降速度的最佳方法。**
- PET和CSF检查均有患者接受程度较低的缺点。CSF需要住院做穿刺，检查前需要评估患者凝血功能，腰椎穿刺步骤复杂，有感染风险，造成患者依从性较差。PET侵入性低，但PET单次约1万元，成本方面没有优势，且PET也有一定的辐射风险。

图表：阿尔兹海默的PET和CSF检查生物标志物及其优缺点

类别	检查项目	优点	缺点	价格
常规影像学检查	MRI、CT	脑组织成像清晰	不具备特异性、无法真正诊断AD	MRI单次约1500； CT单次约300
分子影像学检查	Aβ-PET、 Tau-PET、 FDG-PET	显示Aβ脑中分布、半定量、早期明确诊断	价格昂贵，可及性低、FDG-PET缺少特异性、只能用于鉴别诊断	PET单次约1万元
脑脊液标志物	Aβ42/Aβ40、 Tau、P-tau	特异性高、敏感性高	需住院做穿刺，患者依从性差	1000-3000元

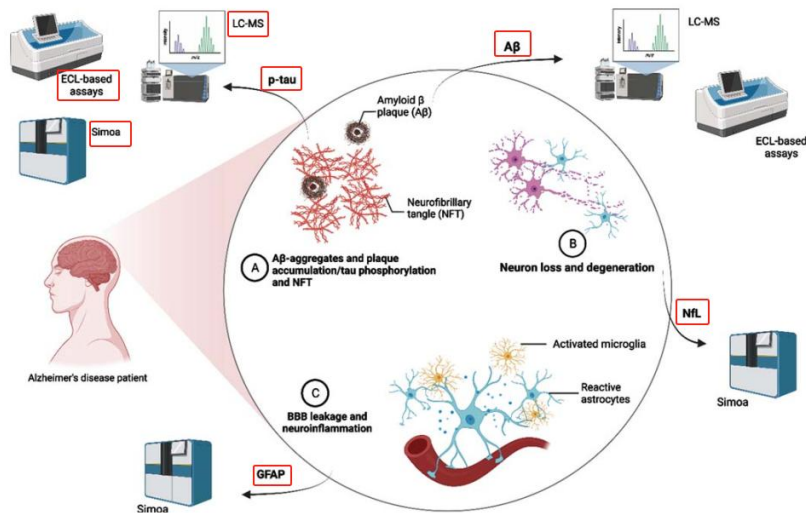
图表：从认知正常到轻度认知障碍最后痴呆的过程中生物标志物的变化



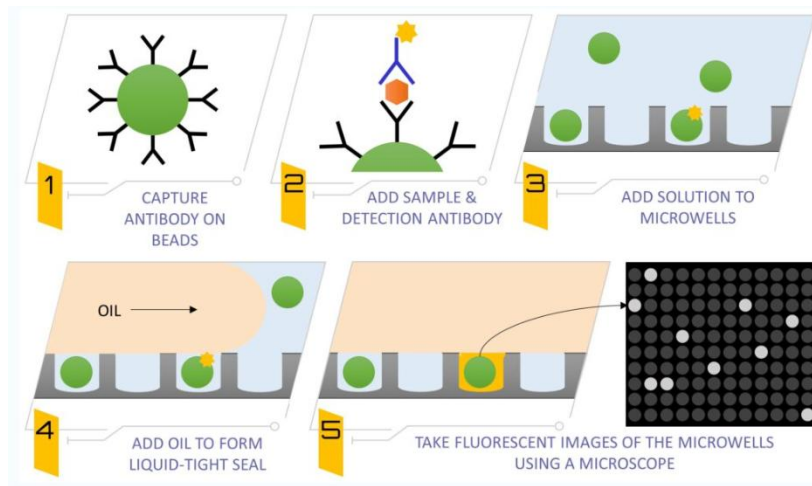
质谱检测、Simoa技术和基于化学发光的检测方法是主要技术路线

- 在2023年的阿尔茨海默病协会国际会议(AAIC)上, NIA-AA公布了阿尔茨海默病最新诊断标准指南, 明确将蛋白**血浆生物标志物**纳入生物标志物分类、疾病诊断和分期更新标准。目前研究表明, 血液测试能够与新的AD疗法协同, 有望成为测量A β 蛋白的金标准。考虑到血液测试的成本和可及性较高, 未来有可能替代CSF和PET检查。
- 目前已开发和临床验证多种血浆生物标志物, 包括血浆 **A β 42/A β 40、p-tau181、p-tau217、p-tau231、NfL 和 GFAP**。但人体有血脑屏障, 标志物从脑里渗透到血液的蛋白指标本身浓度极低, 对检测方法的灵敏度要求极高。各生物技术公司试图从各个角度入手改进现有的蛋白检测技术, 以突破超低丰度蛋白质检测的瓶颈问题。普遍分为3个技术流派: **质谱仪检测 (LC-MS)**、**超敏感的ELISA单分子免疫阵列技术 (Simoa技术)** 以及 **基于化学发光的检测方法 (ECL-based assays)**。Simoa是一种超敏感的ELISA, 使用抗体涂层珠与荧光共轭检测抗体和数字读数, 而Simoa技术灵敏度比ELISA提高出**1000倍以上**, 检测下限达到**fg/mL**, 实现了超低丰度蛋白的有效检测和定量。

图表：血液检查的主要分析平台以及有前景的生物标志物



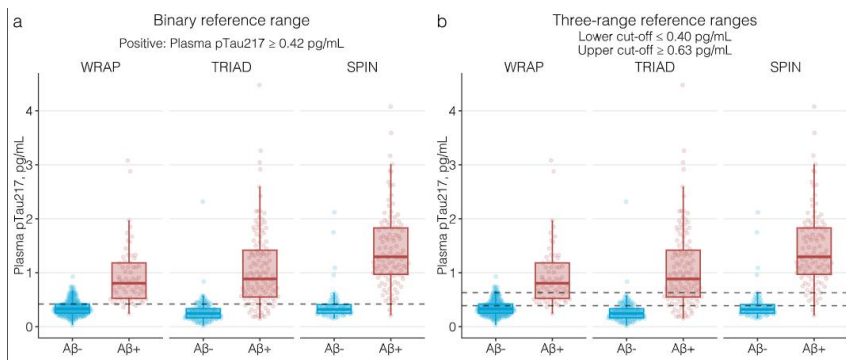
-图表：Simoa使用荧光偶联的检测抗体和微孔来检测蛋白



- CZN证明了其质谱方法检测A β 40 灵敏度 10 -1780 pg/mL; A β 42 为 2 - 254 pg/mL，低于在患者样本中观察到的浓度（在数千个临床样本中，A β 40和A β 42测量的最低浓度分别为163 pg/mL和12 pg/mL）。一项发表在神经领域核心期刊《Brain》的研究纳入10个公司的血浆p-Tau的性能比较，从检测方法来看，质谱检测的数据与脑脊液检测结果的相关性较好，其次为Simoa法；从标志物来看，P-tau217更有前景。
- ALZpath公司开发的基于Simoa技术的血浆ALZpath pTau217是目前唯一可用于血浆P-tau 217商业测试的产品，与已建立的CSF和PET生物标志物相比，血浆ALZpath pTau217对A β 和tau病变的诊断准确性相似或更高。对参考点创建了一个“中间”区域(pTau217水平在0.4-0.63 pg/mL之间)，大约20%的个体落入“中间区域”，需要通过CSF或PET进行确认性检查。即这个方法可以用来作为PET/CSF前的分流检测，筛除A β 阴性极低风险的患者。

图表：十个公司血浆P-tau的检测用于诊断早期AD的性能比较

-图表：A β 阳性的二分和三分ALZpath pTau217参考范围



数据来源：medRxiv. 2023 Jul 12:2023.07.11.23292493., 华福证券研究所

备注：MRI, A β - PET和tau-PET数据可用于TRIAD和WRAP的一个子集。

		CSF							
		p-tau217WashU	p-tau217Lilly	p-tau217Janss	p-tau181ADx	p-tau181WashU	p-tau231UCOT	p-tau181UCOT	p-tau181Fuj
Plasma	p-tau217WashU	0.891	0.858	0.837	0.836	0.789	0.682	0.696	0.766
	p-tau217Lilly	0.805	0.755	0.747	0.722	0.754	0.630	0.643	0.654
	p-tau217Janss	0.700	0.682	0.659	0.619	0.645	0.487	0.513	0.589
	p-tau181ADx	0.685	0.665	0.667	0.669	0.633	0.597	0.592	0.571
	p-tau181WashU	0.716	0.681	0.659	0.648	0.580	0.521	0.544	0.621
	p-tau231UCOT	0.427	0.421	0.406	0.376	0.366	0.320	0.320	0.368
	p-tau181UCOT	0.436	0.449	0.469	0.420	0.369	0.414	0.410	0.441
	p-tau181Fuj	0.421	0.384	0.368	0.362	0.329	0.257	0.288	0.372
	p-tau181Lilly	0.535	0.537	0.512	0.490	0.547	0.427	0.423	0.445
	p-tau181Splex	0.279	0.327	0.291	0.308	0.255	0.316	0.340	0.321

- 当前在美国没有FDA批准的阿尔茨海默症血液IVD产品，但是医疗诊断和检测服务公司Quanterix、C2N和罗氏诊断等公司已经开发了基于质谱和Simoa技术的血液检测方法，并且正用LDT的方式提供检测服务。根据ALZpath官网，公司正在建立混合多种老年综合症的独立临床队列中评估（前瞻性研究），以促进更具有临床意义的IVD诊断试剂获批上市。卫材预计到2024年血液检测会作为PET前的分流检测，筛除Aβ阴性病人，预计2026年血液检测可能会代替PET/CSF可用于处方。
- 目前限制血液检测大规模临床应用的因素主要有：1) 各个实验室检测方法不一致，缺乏头对头研究的验证；2) 多数就诊患者为重度AD，而血液检查往往是早筛指标，缺乏阳性参考值的统一标准；3) 缺乏大规模、多中心、多样化人群的临床研究数据；4) 目前的价格在100-500美元之间，并未形成巨大价格优势；5) 缺乏针对复杂情况如合并症的研究结果，衰老的常见合并症（如肾脏疾病，糖尿病，高血压）会错误地影响血浆生物标志物水平，从而影响临床实用性和普遍性。

图表：C2N、Quanterix和罗氏诊断与阿尔兹海默症血液检测相关产品的研发进展

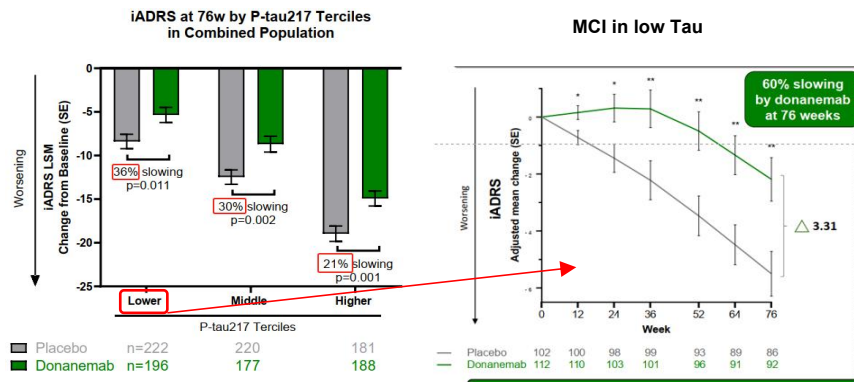
公司	技术手段	进展
C2N (diagnostics company)	公司专有的质谱检测方法	C2N2020年推出首个Aβ淀粉样蛋白血液测试，2023年发布了一款新的β淀粉样蛋白检测PrecityAD2，标志物在Aβ42/40基础上增加了Tau 蛋白 (p-tau217/np-tau217)。在583例认知障碍患者，Aβ-PET作为参考标准，PrecitiveAD2血液测试获得了0.94 AUC，准确度为88%。该比率合并为专有的统计算法，范围为0-100的数值，决定患者是阳性（可能性很高）还是负（可能性很小）。因此，可用来作为PET前的分流检测，目前已用于临床用途的实验室开发测试（LDT），用于55岁以上的MCI患者。
Quanterix (digitizing biomarker analysis)	Simoa技术	LucentAD p-Tau 217的LDT血液检测，公司认为p-Tau 217可能更好地说明疾病的进展，测试的总体准确性超过90%。 Quanterix正与ALZpath开展合作，在Quanterix半自动的SIMOA平台上开发检测 pTau217的Alzpathdx。Alzpathdx已于实验室开发测试（LDT）启动供临床用途，可用来作为PET/CSF前的分流检测。目前正在建立具有多种综合症的独立临床队列以促进IVD诊断。
罗氏诊断 (生产用于研究和医疗诊断应用的设备和试剂)	未披露	Roche宣布与礼来合作开发Elecsys Amyloid Plasma Panel（淀粉样蛋白血浆面板），检测p-Tau 181和ApoE4，FDA已授予Elecsys淀粉样蛋白等离子体面板的突破性检测设备。据罗氏乐观估计，该设备将于2025年接受FDA审查。有可能确保更好地识别需要进一步确认性测试的患者，即可用来作为PET前的分流检测。

- AD治疗出现曙光，靶向A β 抗体获FDA批准上市
 - 中国有983万AD患者，3877万MCI患者，就诊率极低
 - 靶向A β 药物Lecanemab获FDA批准上市，Donanemab顺利获批确定性高
- 早期AD诊断行业方兴未艾，如何判断未来主流检查手段？
 - CSF和PET/CT检查是目前早期AD诊断的金标准，Tau-PET可预测认知能力下降速度
 - 血液检测可作为PET/CSF前的分流检测，约20%的患者需进一步PET/CSF检查
 - 美国企业正用LDT的方式提供检测服务，预计2026年可能替代PET/CSF用于处方
- 新药国内获批后，如何判断国内AD诊断行业空间？
- 投资建议与风险提示

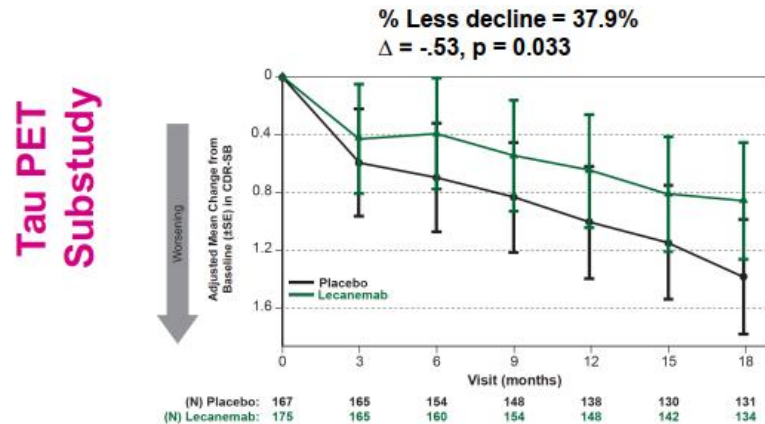
需求端：低Tau组和MCI患者的疗效更优，驱动AD患者早期诊断和治疗

- 我们认为，两款治疗早期AD的创新药的成功对于AD的早期诊断来说，具有里程碑的意义。因为早期AD“有药可治”，才有催生早期AD诊断的需求。低Tau组 MCI患者的更优疗效都强调了在疾病发展过程中，更早阶段开始诊断和治疗的重要性。
- 处于 AD 早期阶段的低 tau 患者被认为表现出缓慢疾病进展，礼来根据受试者的入组的 Tau 蛋白水平进行分层，在Tau更低在患有MCI的受试者中，Donanemab 使 iADRS 的下降减慢了 **60%**，CDR-SB 的下降减慢了 **46%**。
- 渤健/卫材的试验也发现，在低 Tau 亚群中(N=167,其中MCI患者占比64.7%)，Lecanemab组中 **76%** 的人在18个月内没有表现出病情恶化，CDR-SB的下降减缓了37.9%。

图表：Donanemab使低Tau的MCI患者iADRS的下降减缓了60%



图表：Lecanemab使低Tau患者CDR-SB的下降减缓了37.9%



需求端：患者年经济负担约8-12万元，延缓病情发展即减轻家庭负担

- 我国已经步入老龄化社会，根据《国家人口发展规划（2016-2030）》，预计2030年全国总人口将达到14.5亿，60岁以上老年人占比25%。我们认为，人口老龄化不仅是社会人口结构的变化，更重要的时候要面对疾病图谱的变化，尤其是以AD为主要代表的老年患者群体的激增。贾建平教授团队在《Alzheimer's & Dementia》研究显示，2015年中国AD患者的人均年花费为1.9万美元，我国AD所致社会经济负担总额达到1677.4亿美元。中国AD成本被大大低估，预计到2030年，我国AD经济负担将达到2.54万亿美元。
- AD患者平均疾病经济负担高达8-12万元/年，年平均照料者劳动损失高于药品花费：**阿尔茨海默症不仅对患者造成了不可逆的伤害，也给家庭带来很大的心理负担。2019的阿尔茨患者家庭状况调研表明了照护者的负担，有80.12%的照护者不得不一直看护患者，直接导致家庭照料者成为AD患者的负担主体。根据《阿尔茨海默疾病经济负担及承担主体责任研究》，对国内一所阿尔茨海默病重点专科三甲医院的171名患者的调查结果显示药品的平均年花费2.53万元，平均护工费1.60万元，而年平均照料者劳动损失为3.40万元。
- 如果病人能够接受早期诊断并采取早期的药物治疗，能够在一定程度延缓病情发展。**延缓病情发展就能够尽可能的减轻家庭负担，因此早诊断、早期干预是减缓MCI患者进展为痴呆症的关键。**

图表：国内阿尔兹海默病经济负担相关研究

作者	年份	地区	机构类型	样本量	直接医疗费用	直接非医疗费用	间接费用	总费用
贾建平	2015年	全国	81个中心	3046	门诊 15578.35元/年 住院 60366.21元/年	31683.93元/年	62477元/年	119239 元/年
雷婷	2011年	苏州市	福星护理院	104	26118元/半年	8843元/半年	10501 元/半年	90922 元/年
李小卫	2017年	北京市	居家、老人院；医院	131	4518元/月	2578 元/月	206元/月	87636元/年
谢其鑫	2018年	北京市	三甲医院	171	26122.76 元/年	24337.02元/年	41380.29 元/年	91830元/年

数据来源：《阿尔茨海默疾病经济负担及承担主体责任

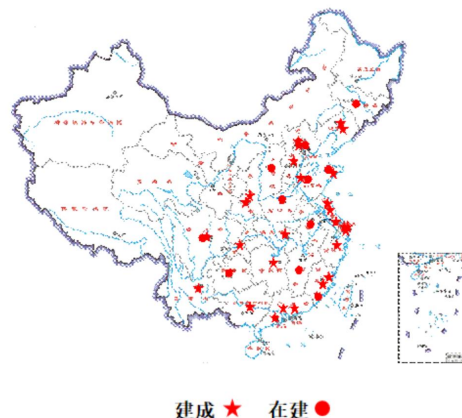
- 我们认为，中国PET-CT配置量增加以及AD相关影像示踪剂的顺利获批上市驱动国内AD早期PET-CT诊断市场增长。根据2020年全国核医学现状普查结果简报，中国2019年PET/CT保有量为427台，根据医工研学社，中国2022年PET/CT保有量已达到873台。从政策层面讲，《“十四五”大型医用设备配置规划》要求2025年PET/CT达到三甲医院全覆盖，核医学行业将迎来更快速的发展。
- 2023年9月，先通医药的欧韦宁（氟[18F]贝他苯注射液）NMPA正式批准，这是国内首个获批的用于阿尔茨海默病诊断的Aβ-PET示踪剂，其国际合作方LMI在国外为Lecanemab等多个AD治疗药的临床研究供应Aβ-PET显像剂。先通医药也在Tau-PET领域布局了Tau-PET显像剂MK-6240，目前处于I期临床阶段。东诚药业旗下安迪科参与研发的Aβ-PET显像剂氟[18F]洛贝平注射液在8月已申报上市。此外，东诚药业全资子公司益泰医药引进新旭医药18F-APN-1607（Tau PET示踪剂）获得大陆地区权益，2020年已在国内进入III期临床阶段。
- PET影像示踪剂属于核素药物，行业具有高壁垒属性，需要同时布局核药与核药生产中心。截止到2023年3月底，东诚药业已投入运营27个核药生产中心，目前11个正电子核药生产中心正在建设中。根据东诚药业2022年报，23年底投入运营的核药房将超30个，未来基本覆盖国内93.5%人口的核医学的需求。

图表：国内用于AD诊断的显影剂在研情况

公司	产品名	标志物	状态	时间	合作方
先通医药	氟[18F]贝他苯注射液	Aβ	已上市	2023年9月	Life Molecular Imaging
东诚药业	氟[18F]化钠注射液	Aβ	NDA	2023年10月	仿制礼来的Amyvid
东诚药业	18F-APN-1607	Tau	III期	2020年	新旭医药
中国同辐	氟[18F]贝他嗪注射液	Aβ	I期	2023年3月	北京师范大学
先通医药	18F-MK6240	Tau	I期	2023年6月	Cerveau

数据来源：CDE，先通医药官网，先通医药公众号，

-图表：东诚药业核药生产中心布局



供给端：2024年可能出现PET/CSF检查前的分流血液检测服务

- 目前，国内AD血液检查IVD试剂仍处于早期产品开发阶段，参考美国血液检查的发展模式，我们认为，在产品临床注册之前，可能会从金域医学（国际化高精尖设备的质谱检测平台、单分子免疫阵列技术和化学发光法）、迪安诊断（高灵敏度质谱技术和化学发光法）等第三方实验室（ILC）开始对患者进行早期诊断。但长期来看，随着血液检查试剂的准确度和灵敏度提升，血液检查可能成为早期AD主流诊断方式。
- 随着创新药在国内上市，早期AD患者就诊渗透率逐步提高，获取“标准品”难度降低，可能会加快国内相关企业的研发进度。我们预计，2024年可能会出现ILC服务的PET/CSF前分流血液检测，2027年国内血液检测产品可能获批上市，但中短期内仍主要用于大规模患者初步筛选和及PET/CSF前的分流检测，很难实现完全替代PET/CSF，约20%的患者可能仍需进一步的明确诊断方式。
- 长期来看，AD病理机制复杂，以肿瘤诊断为参考，血液里会有肿瘤标志物，但无法判断患者肿瘤的大小和转移，通过神经影像检查可以清晰的判断肿瘤情况，未来会多种方法联合诊断并指导临床用药。

图表：国内上市企业阿尔兹海默症的血液检查研发进展

公司	研发阶段
迪安诊断	已推出：Aβ42（酶联免疫法，血清），P-tau 181（酶联免疫法，血清），阿尔茨海默病相关神经丝蛋白AD7c-NTP（化学发光法，尿液）； 基于凯莱谱CalQuant-S精确定量质谱分析平台；超高效液相色谱-串联质谱联用技术，高分辨质谱技术实现自动、快速地鉴定和定量代谢物。
金域医学	已形成了完整的AD全流程检测服务，同时拥有各类国际化高精尖的检测设备，构建了完备的质谱检测平台。 1) AD风险检测：APOE多态性检测（荧光PCR法，外周血）； 2) AD早筛检测：p-tau 181(单分子免疫阵列分析/化学发光法，外周血)、AD外周血四项/（五项）：p-tau 181、Aβ40、Aβ42、Aβ42/Aβ40比值/（NFL）（单分子免疫阵列分析，外周血），AD相关神经丝蛋白AD7C-NTP（化学发光法，尿液）； 3) 脑损伤监测：神经轻丝链蛋白NFL（单分子免疫阵列分析，外周血），胶质纤维酸性蛋白GFAP（单分子免疫阵列分析，外周血）； 4) AD诊断检测：AD辅助四项/（五项）：Aβ40、Aβ42、Aβ42/Aβ40比值、T-tau、p-tau/（APOE基因型）（酶联免疫吸附法，脑脊液/APOE基因型为荧光PCR法，外周血）
热景生命	主要为Tau蛋白系列检测试剂盒，共4种；子公司智源具有独特抗原表位的治疗AD的抗淀粉样蛋白聚集体特异性抗体。已在临床前研究和开发方面取得较大进展。公司参股公司智源生物专注于生物创新药和诊断试剂研发，自主研发的具有独特抗原表位的AD的抗Aβ聚集体特异性抗体。
诺唯赞	AD核心生物标志物和神经退行性疾病非特异性生物标志物共5项检测指标，外周血样本。目前仍在产品开发阶段，尚未进入临床试验。立项于2020年，目前已有3项检测指标完成试剂开发和内部验证工作，预计于2023Q4开展客户测试验证与型式检测。
亚辉龙	Aβ1-42/T-tau/ p-181的脑脊液和血液检测项目，研发阶段

数据来源：亚辉龙公告，诺唯赞公告，迪安诊断公众号，迪安诊断官网，金域医学公众号，金域医学官网，热景生物2023半年度报告，热景生物投资者互动回答，华福证券研究所

注：上表目前仅统计部分披露相关信息上市公司

支付端：PET/CT费用暂不纳入国家医保，部分省份已纳入医保范围

- PET/CT按照收费结构分为检查费+造影剂。根据《全国PET/CT配置与使用情况调查简报》，局部检查平均收费为6020元，全身检测平均收费为8826元。全身最高收费13000元，局部11640元；最低全身6370元，局部3500元。不同医院收费会有一定差异，大部分医院的同机CT检查未加收另外费用。
- **PET-CT暂不纳入国家医保，个别省市将PET/CT纳入医保支付范围**：2023年10月，国家医保局对十四届全国人大一次会议第3342号建议“关于降低PET-CT检查费用并将PET-CT检查费用纳入国家医保报销目录”做出答复，我国医保筹资整体水平不高，2022年城乡居民医保人均筹资水平仅960元，保障能力有限。PET-CT等医疗项目检查费用普遍较高，不属于基本医疗保险支付范围，将其纳入国家医保，**特别是纳入甲类报销目录尚需充分论证**。
- 2023年10月，美国CMS宣布将应用于AD早期诊断的PET/CT纳入医保。目前全国部分省份已将PET-CT纳入医保范围，如浙江省将肿瘤全身断层显像（PET-CT）价格调整为5300元/次并纳入支付范围。我们认为，随着国内人口老龄化进程持续加深、中国PET-CT配置量增加，PET-CT检测市场竞争加剧，PET-CT检测可能进一步降价，未来PET/CT全面纳入国家乙类医保也有可能。

图表：PET/CT纳入省级医保支付范围

时间	地区	文件	内容
2021.05	浙江省	《关于将肿瘤全身断层显像纳入大病保险支付范围等有关事项的通知》	限定支付范围：限恶性肿瘤分期及治疗后复发/转移的检测；原发灶不明转移性肿瘤原发灶的寻找；指导放疗计划靶区的设定。 待遇支付标准：肿瘤全身断层显像（PET-CT）价格调整为5300元/次，由大病保险按规定支付。
2023.04	河北省	《关于将部分医疗服务项目和医用耗材纳入河北省基本医疗保险和工伤保险支付范围》	从2023年4月1日起，PET/CT纳入河北省基本医保支付范围。限价额度为2000元。
2019.12	深圳市	《深圳市社会医疗保险门诊特定病种待遇享受范围（2022年版）》	连续参保12个月以内可报销60%；连续参保12-36个月以内可报销75%；连续参保36个月以上可报销90%以上。
2021.04	上海市	《关于部分新增医疗服务项目纳入本市基本医疗保险支付范围有关事项的通知》	SPECT/CT图像融合技术
2018.12	珠海市	《关于实施珠海市补充医疗保险附加项目有关问题的通知》	投保年度内新确诊和复发的恶性肿瘤可享受一次PET-CT检查项目补偿，报销比例为60%。

数据来源：浙江省医保局，深圳市医保局，河北省医保局，新华网，上海市医保局，华福证券研究所

支付端：预计高、中等偏上收入家庭患者是早期AD诊疗的主要人群

- 目前AD早期诊断仍存在一定难度，如患者缺乏对AD早期的认识和理解、明确诊断方法可及性不高等。我们认为，对轻微认知障碍的老年人来说，诊断不是目的，诊疗才是。因此，在我们分析早期AD诊断的市场空间之前，更重要的是分析国内对早期AD疾病有一定的认知程度、能够负担早期诊断和创新药治疗的患者人群。我们预计来自高、中等偏上收入家庭的早期AD患者是诊疗的主要人群。主要基于以下测算：
 - 1) 国家统计局数据显示2022年高收入组人均年收入9.01万元，同比2021年增长4.99%，预计2024年人均年收入达9.93万元。2022年中国家庭户规模人口平均值为2.76，以此测算2024年中国高收入家庭平均可支配收入为27.41万元/年，中等偏上家庭平均14.55万元/年。
 - 2) Lecanemab目前在美国已进入医保，年费用2.65万美元，目前进入海南乐城定价为3328.2元/瓶（200mg/2ml），按照说明书中推荐剂量为10mg/kg，每两周一次，据此测算月治疗费用约2万元，年治疗费用约24万元。假设产品顺利获批并降价60%，在纳入医保目录的情况下，**2024年个人支付年费用约4.8万元，年治疗费用占高收入家庭年收入比例为17.51%，占中等偏上收入家庭年收入比例为33.00%。**在不纳入医保的情况下，个人支付年费用约9.6万元，2024年年治疗费用占高收入家庭年收入比例为35.02%，占中等偏上收入家庭年收入比例为66.00%。

图表：中国居民五等分分组人均年收入等数据（元）



-图表：2024年药品费用占不同收入分组家庭年收入的比例（万元）

	不纳入医保			纳入医保	
药品年费	24	12	9.6	12	9.6
下调额度		-50%	-60%	-50%	-60%
报销比例	0	0	0	50%	50%
医保支付	0	0	0	6	4.8
个人支付	24	12	9.6	6	4.8
占20%高收入家庭收入比例	87.55%	43.77%	35.02%	21.89%	17.51%
占20%中等偏上家庭收入比例	165.00%	82.50%	66.00%	41.25%	33.00%
占20%中等收入家庭比例	256.22%	128.11%	102.49%	64.05%	51.24%
占20%中等偏下收入家庭比例	411.32%	205.66%	164.53%	102.83%	82.26%

假设2027年血液检查产品上市，2030年国内AD诊断市场空间超240亿元

- 假设2024年出现第三方实验服务的PET/CSF前分流血液检测，2027年国内血液检测产品获批上市，早期AD整体就诊渗透率大幅提升，我们预计，2030年AD的血液检测的市场规模约171.93亿元；受到血液检查的冲击，预计CSF检查可能被完全替代。Tau-PET能预测患者认知能力的下降速度，随着PET价格进一步下降，我们预计PET会成为补充血液检查的主要检查方式，预计2030年PET检测市场规模约71.64亿元。

图表：预计2030年AD血液检测的市场约171.93亿元，PET检测市场规模约71.64亿元

	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国60岁以上老年人（亿）	2.67	2.76	2.86	2.96	3.06	3.16	3.27	3.38	3.50	3.63
MCI患者（万）	4144	4281	4428	4580	4738	4901	5070	5244	5424	5619
其中 来自高收入家庭患者数量（万）	829	856	886	916	948	980	1014	1049	1085	1124
就诊渗透率	6.00%	7.00%	8.00%	10.00%	12.00%	13.50%	15.00%	25.00%	30.00%	35.00%
其中 来自中等偏上收入家庭患者数量（万）	829	856	886	916	948	980	1014	1049	1085	1124
就诊渗透率	4.50%	5.00%	5.50%	6.00%	6.50%	7.00%	8.00%	12.00%	16.00%	20.00%
其他收入家庭患者数量（万）	2486	2569	2657	2748	2843	2941	3042	3146	3255	3371
就诊渗透率	1.50%	1.50%	2.00%	2.50%	3.00%	3.50%	4.00%	6.00%	8.00%	10.00%
早期AD诊断人数（万）	124	141	173	215	261	304	355	577	759	955
总MCI人群渗透率	3.00%	3.30%	3.90%	4.70%	5.50%	6.20%	7.00%	11.00%	14.00%	17.00%
血液诊断市场占比				40.00%	50.00%	60.00%	80.00%	80.00%	90.00%	90.00%
血液检测单次价格（万）				0.25	0.25	0.25	0.22	0.22	0.20	0.20
血液检测市场规模（亿）				21.53	32.57	45.58	62.46	101.52	136.69	171.93
YOY					51.31%	39.93%	37.03%	62.55%	34.64%	25.78%
PET诊断市场占比	3.00%	4.00%	6.00%	10.00%	10.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%
PET单次价格（万）	1	1	1	0.8	0.8	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5
PET检测市场规模（亿）	3.73	5.65	10.36	17.22	20.85	27.35	31.94	43.26	56.96	71.64
YOY		51.51%	83.37%	66.21%	21.05%	31.18%	16.79%	35.46%	31.65%	25.78%

- **AD治疗出现曙光，靶向A β 抗体获FDA批准上市**
 - 中国有983万AD患者，3877万MCI患者，就诊率极低
 - 靶向A β 药物Lecanemab获FDA批准上市，Donanemab顺利获批确定性高
- **早期AD诊断行业方兴未艾，如何判断未来主流检查手段？**
 - CSF和PET/CT检查是目前早期AD诊断的金标准，Tau-PET可预测认知能力下降速度
 - 血液检测可作为PET/CSF前的分流检测，约20%的患者可能需进一步PET/CSF检查
 - 美国企业正用LDT的方式提供检测服务，预计2026年可能替代PET/CSF用于处方
- **新药国内获批后，如何判断国内AD诊断行业空间？**
 - 需求端：MCI患者相比轻症AD的疗效更佳，更早阶段延缓病情发展能减轻家庭负担
 - 供给端：PET示踪剂国内已获批，2024年可能出现PET/CSF检查前的分流血液检测服务
 - 支付端：PET/CT费用暂不纳入国家医保，高、中等偏上收入家庭是AD诊疗主要支付人群
 - 市场空间：预计国内2030年AD诊断市场空间超240亿元
- **投资建议与风险提示**

建议关注：

- 东诚药业（A β -PET示踪剂8月已申报上市， Tau-PET示踪剂处于临床III期）；
- 金域医学（国际化高精尖设备的质谱检测平台、单分子免疫分析法检测血浆p-Tau181/NFL）；
- 迪安诊断（高灵敏度质谱技术、化学发光法）；
- 诺唯赞、亚辉龙、热景生物（布局早期AD血液检测仪器与试剂）。

- **Lecanemab或Donanemab**医保谈判失败未能纳入国家医保目录的风险。尽管医保新增谈判药品的价格平均降幅较大，但对于大多数新上市的创新药产品而言，在医保支付价格相对合理的情况下，通过谈判降价进入医保，实现“以价换量”，大幅提升产品上市后对患者的可及性，并快速提升产品的市场份额和销售收入，仍是优先选择。如果医保谈判中医保意愿支付价格大幅低于卫材或礼来的预期，则可能导致上述药品医保谈判失败未能纳入医保目录。
- **AD源性MCI**和轻症患者就诊渗透率不及预期的风险。创新药物研发成功后，需要经历市场开拓及学术推广等过程，产品的临床优势转化为医生和患者的认知不是一蹴而就的过程，可能出现创新药推广困难，患者对早期**AD**治疗认知程度低，可能导致患者就诊率不及预期。
- 血液检测方法研发进度不及预期或研发失败的风险。目前各个实验室的检测方法不一致，缺乏大规模、多中心、多样化人群的临床研究数据，缺乏针对复杂情况如合并症的研究结果，而衰老的常见合并症如肾脏疾病，糖尿病，高血压等会错误地影响血浆生物标志物水平，可能导致血液检测方法研发进度不及预期或研发失败。

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，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确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。

一般声明

华福证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。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。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，之后可能会随情况的变化而调整。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。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。

本报告版权归“华福证券有限责任公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本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。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

特别声明

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级声明

类别	评级	评级说明
公司评级	买入	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在20%以上
	持有	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于10%与20%之间
	中性	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来6个月内，行业整体回报高于市场基准指数5%以上
	跟随大市	未来6个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与 5%之间
	弱于大市	未来6个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的6~12个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中，A股市场以沪深300指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

诚信专业 发现价值

联系方式

华福证券研究所 上海

公司地址：上海市浦东新区浦明路1436号陆家嘴滨江中心MT座20楼

邮编：200120

邮箱：hfyjs@hfzq.com.cn

