

# NAFLD/NASH治疗领域市场和研发格局

## 分析报告



药融咨询团队  
2024年3月

- 1 NAFLD/NASH概览及背景介绍
- 2 NAFLD/NASH发病机制及主要治疗方法
- 3 NAFLD/NASH治疗领域全球及中国药物市场格局
- 4 NAFLD/NASH治疗领域新药全球及中国药物研发格局
- 5 NAFLD/NASH在研重点产品及临床试验追踪
- 6 小结

# NAFLD是一种严重的慢性肝脏疾病，NASH是NAFLD的严重类型

- **非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)** 是一种与胰岛素抵抗 (IR) 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤，疾病谱包括非酒精性单纯性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)，严重者可能发展为NASH相关肝硬化和肝癌 (HCC)。**非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)** 是NAFLD的一种严重类型。
- 2020年一个国际专家小组达成共识，用代谢性相关脂肪肝病 (MAFLD) 来替代NAFLD，改用肯定性的诊断标准。对于存在脂肪肝证据的患者，只要合并超重/肥胖、2型糖尿病、代谢功能障碍等任一条件即可诊断为MAFLD。

## NAFLD相关定义

### 疾病

### 定义和特征

#### 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)

是一个涵盖所有疾病等级和分期的总体术语。特征是在没有脂肪肝继发性原因(例如，药物、饥饿、单基因疾病、大量饮酒和病毒)的人群中，肝脏脂肪异常堆积，≥5%的肝细胞表现为大泡性脂肪变性。

#### 非酒精性单纯性肝脂肪变 (NAFL)

又称单纯性脂肪肝，是NAFLD的早期表现，大泡性或大泡为主的脂肪变累及5%以上肝细胞，可以伴有轻度非特异性炎症，没有气球样变性和纤维化，通常不会引起肝损伤和或并发症。

#### 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)

是NAFLD的严重类型，可能发展为肝硬化和肝癌。5%以上的肝细胞脂肪变合并小叶内炎症和肝细胞气球样变性，伴有或不伴有纤维化。规定不合并肝纤维化或仅有轻度纤维化 (F0/F1) 为早期NASH，合并显著纤维化或间隔纤维化 (F2/F3) 为纤维化性NASH，合并肝硬化 (F4) 为NASH肝硬化。

## NAFLD和MAFLD区别与联系

NAFLD

肝脂肪  
变性

MAFLD

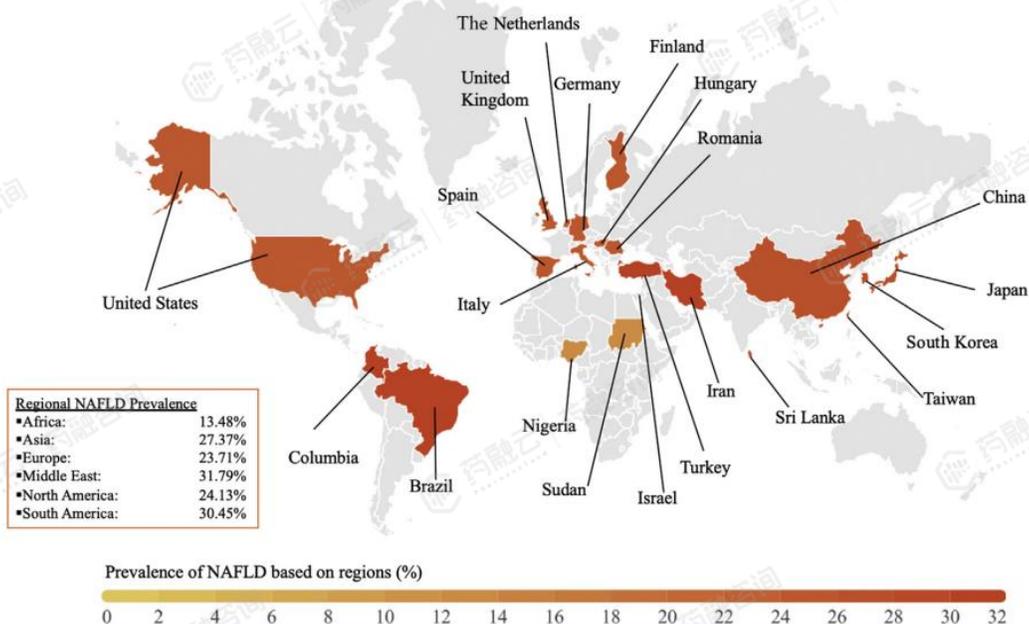
- ✓ 用排除法诊断
- ✓ 不包括其他原因的脂肪肝疾病，如乙肝，丙肝和酒精肝

- ✓ 阳性数据诊断
- ✓ 存在超重/肥胖、糖尿病或者至少2种代谢危险异常
- ✓ 允许脂肪肝双重病因

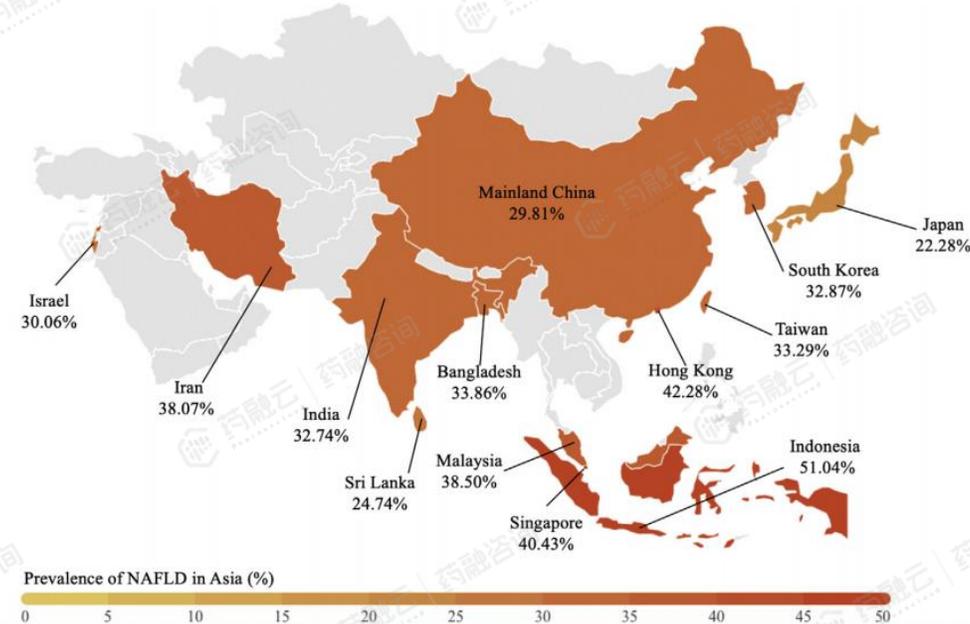
## 全球NAFLD亚洲患病率最高，中国患病率为29.8%

- 全球NAFLD的患病率预计在25%-30%左右，各个地区因诊断，种族和地理区域而异。中东地区患病率最高（32%）。NAFLD在亚洲的患病率（27%）已经超过了北美（24%）和欧洲（24%）。
- 亚洲地区NAFLD的患病率为30%，其中东南亚的NAFLD患病率最高（42%）。亚洲地区患病率最高的国家是印度尼西亚（51%）；日本NAFLD患病率最低（22%）。中国的患病率为29.8%，处于亚洲患病率的中间水平。

### NAFLD全球患病率



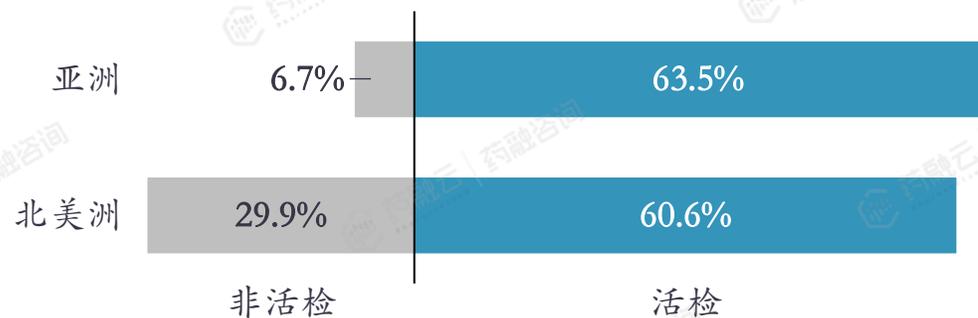
### NAFLD亚洲患病率



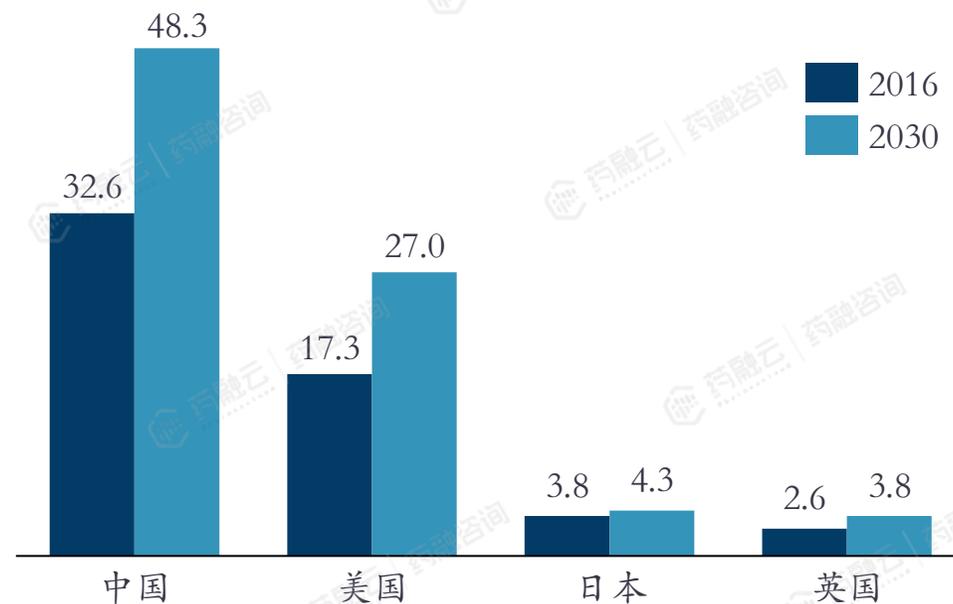
## NASH患病率因诊断手段和地区而不同，预期2030年中国患病人群有大幅增长

- 由于诊断手段的原因，NASH在普通人群中的患病率很难确定。不同诊断手段对NASH的患病率影响很大。NASH诊断的金标准为肝组织活检。一项研究显示，经过活检诊断，NASH在NAFLD人群中的总患病率为59.1%。
- 相关建模预测到2030年中国NASH病例将增长48%，达到4830万人；美国NASH患病人数也将有较大幅度的增长，将从2016年的1730万人增至2700万人；或许是人口基数较少的缘故，预测日本和英国NASH患病人数增长幅度不大。

### 不同诊断手段NASH患病率



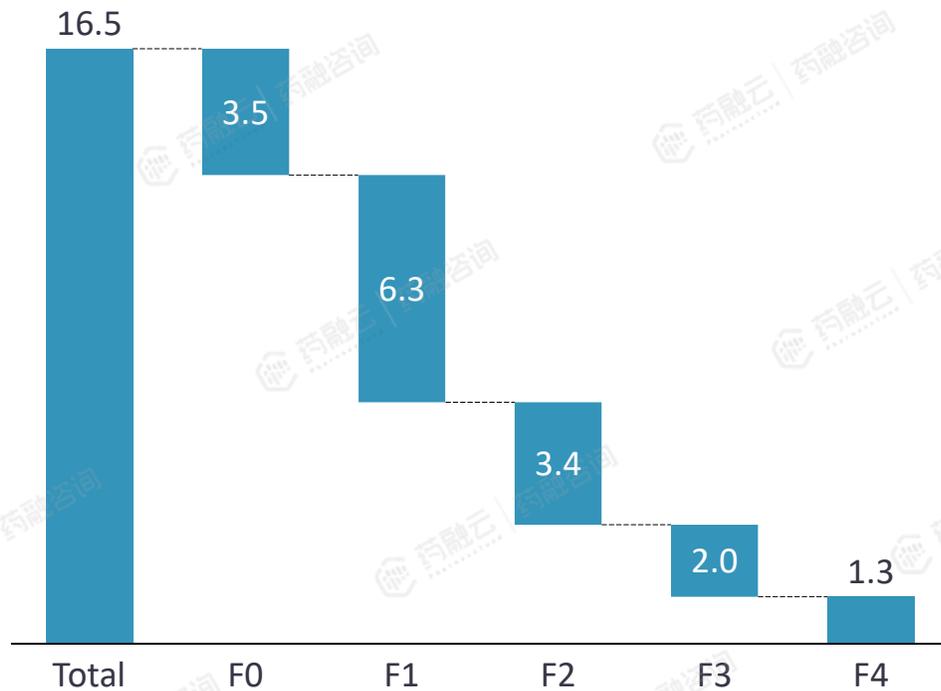
### 不同国家2016年与2030年NASH患病人数对比 (百万人)



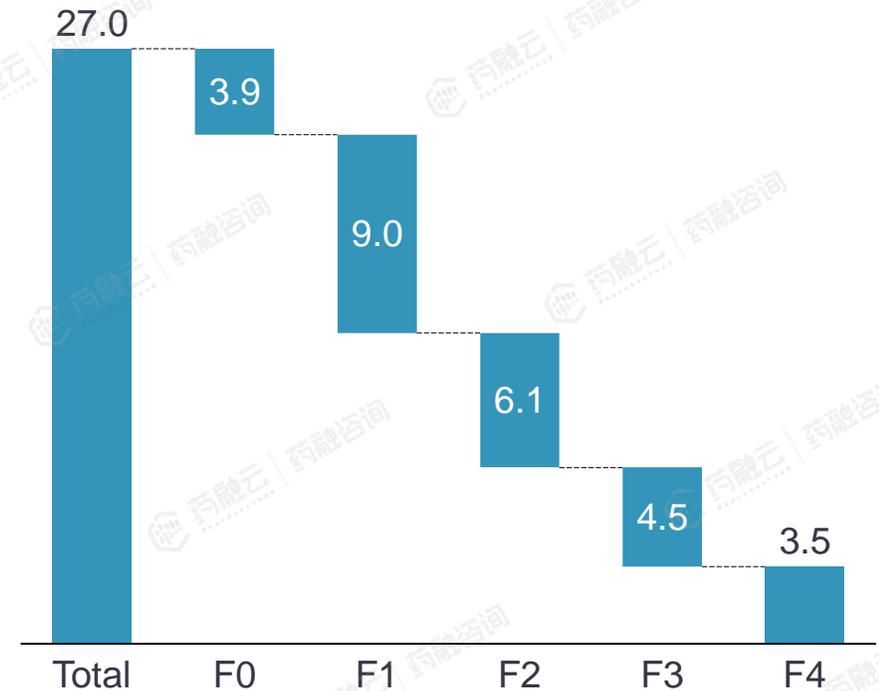
## NASH人群中F2-F4期患者比例不断攀升，纤维化患者成倍增长

- 自先前的前瞻性患病率研究发表以来，临床显著纤维化(2期或更高阶段纤维化)的患病率增加了>2倍。预计到2030年，晚期肝纤维化(定义为桥接纤维化(F3)或代偿性肝硬化(F4))患者将不成比例地增加。预计到2030年与NASH肝硬化相关的肝失代偿、HCC和死亡的发生率预计也将增加2-3倍。

2015年美国NASH各期人数 (百万)



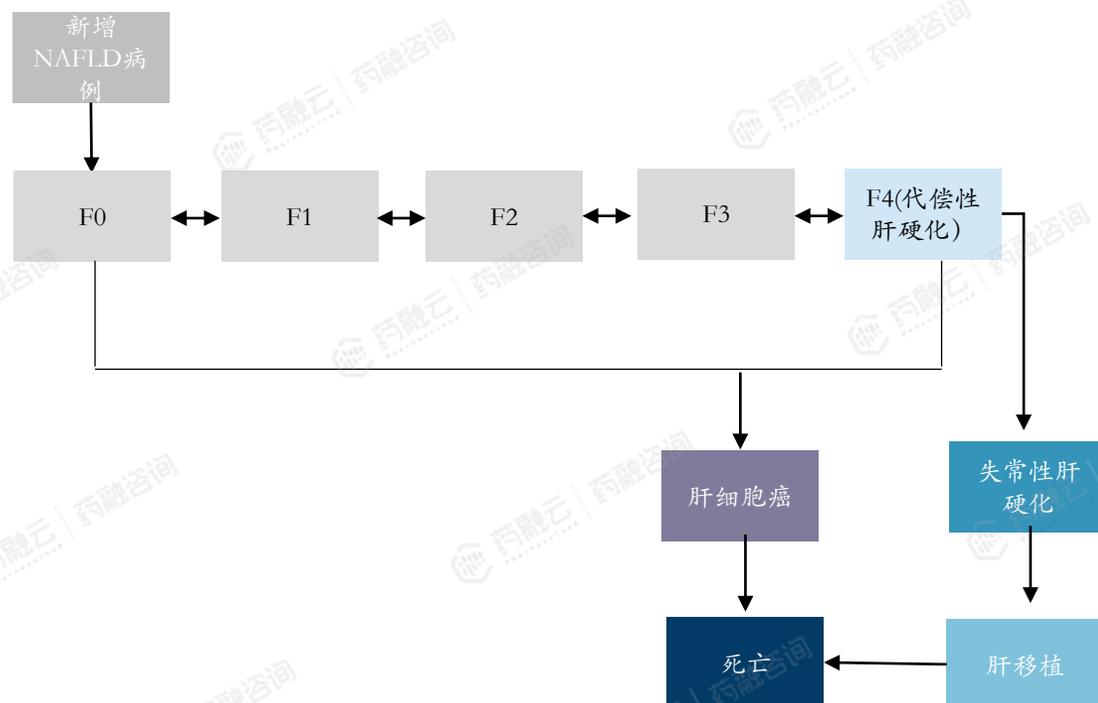
2030年美国NASH各期人数 (百万, 预测)



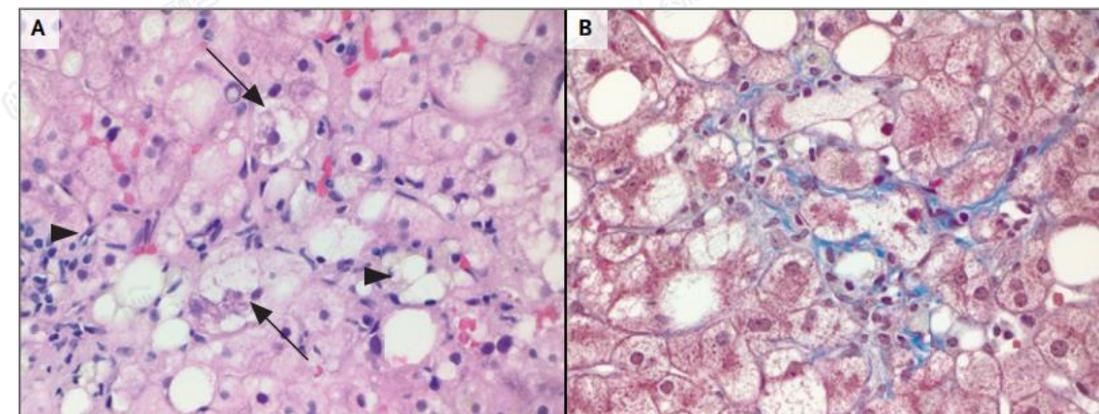
# NAFLD的进展为肝炎、肝纤维化，最终发展为肝硬化甚至肝细胞癌

- 肝纤维化程度按弹性数值分为F0、F1、F2、F3和F4五个等级，病变程度分别为F0：无纤维化；F1：汇管区纤维性扩大，但无纤维间隔形；F2：汇管区纤维性扩大，少数纤维间隔形成；F3：多数纤维间隔形成，但无硬化结节；F4：肝硬化。一般F1-F4肝纤维化被认为是NASH。
- F0-F4阶段，理论上是可以逆转的，一旦疾病进行至失常性肝硬化，将不可逆转，严重至肝癌甚至死亡。

## NAFLD的发展进程



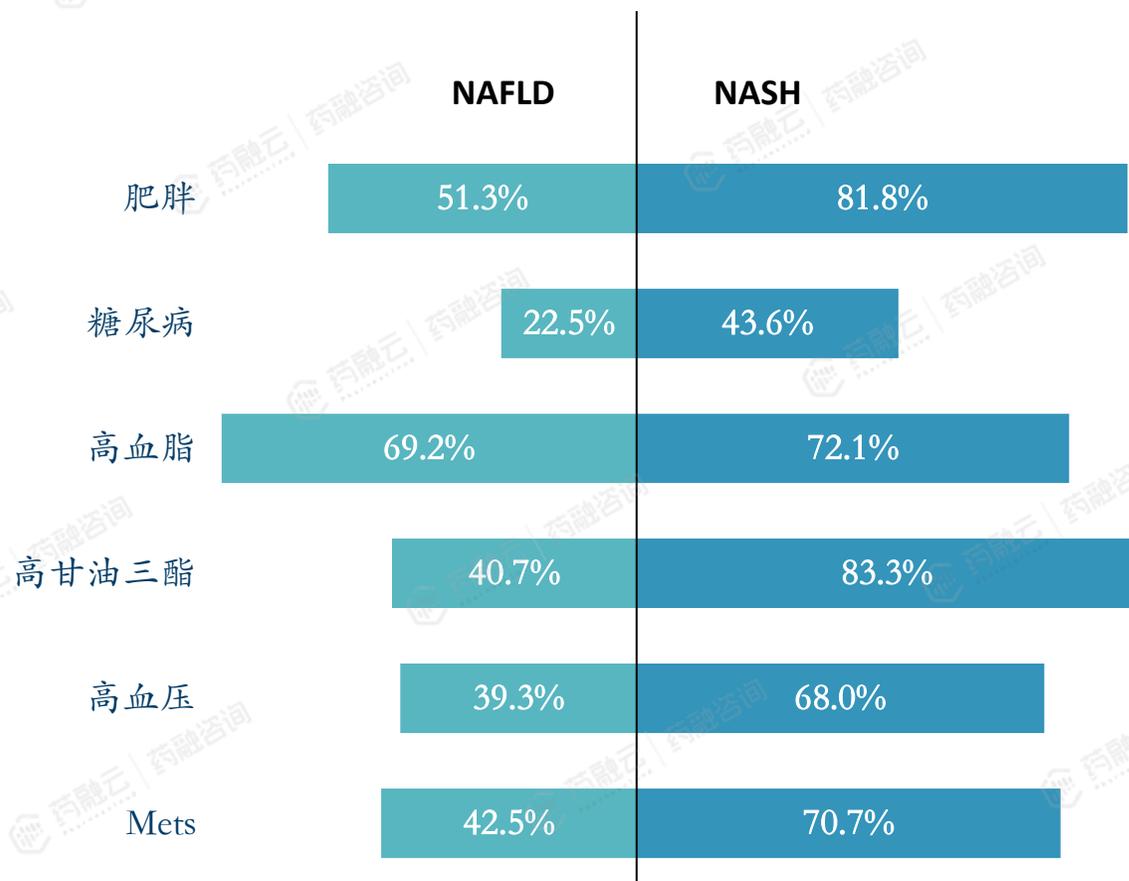
## NASH组织病理学特征



- ✓ 图A和B显示肝活检标本中NASH的特征性组织学特征:肝细胞气球样变性(A,长箭头)、炎症浸润(A,箭头)和纤维化(B)。

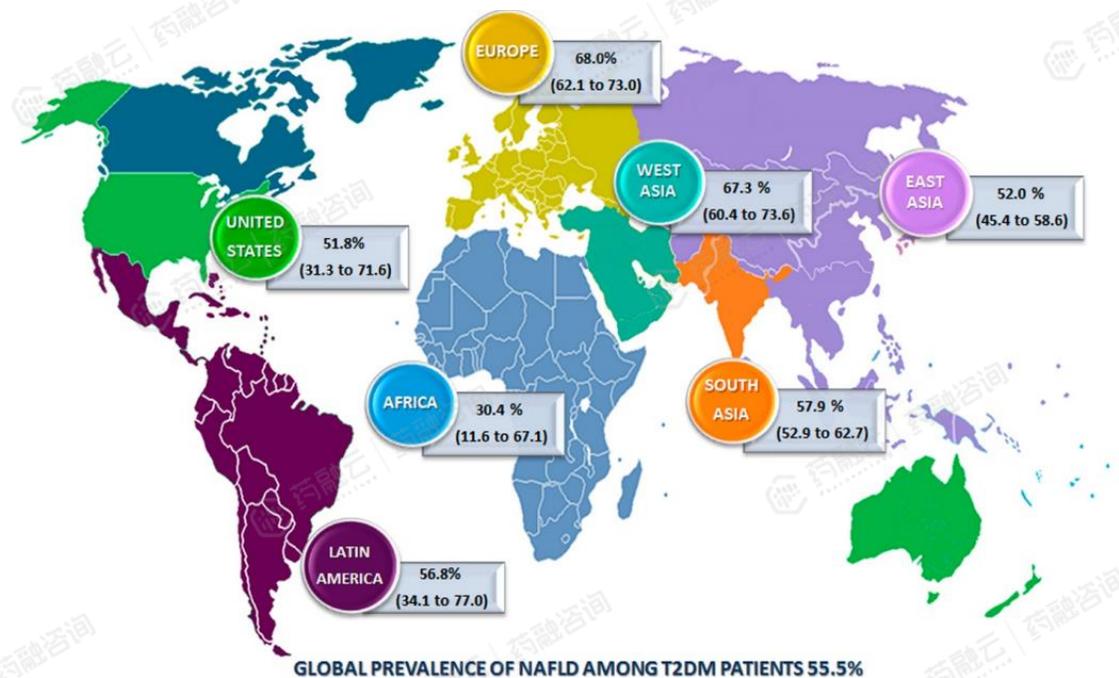
# NAFLD和NASH患者多合并有二型糖尿病和肥胖等代谢类疾病

### NAFLD和NASH人群中不同共患病占比



- NAFLD/NASH和肥胖、2型糖尿病、高血脂，高甘油三酯、和高血压以及Mets类疾病密切相关。尤其是在NASH人群中,有高达81.8%的人群肥胖，NASH糖尿病患者的比例是NAFLD的大约一倍。
- 全球约55.5%的T2DM人群合并患有NAFLD，其中欧洲最高，达68.0%。

### 全球T2DM人群中NAFLD占比



1

NAFLD/NASH概览及背景介绍

2

NAFLD/NASH发病机制及主要治疗方法

3

NAFLD/NASH治疗领域全球及中国药物市场格局

4

NAFLD/NASH治疗领域新药全球及中国药物研发格局

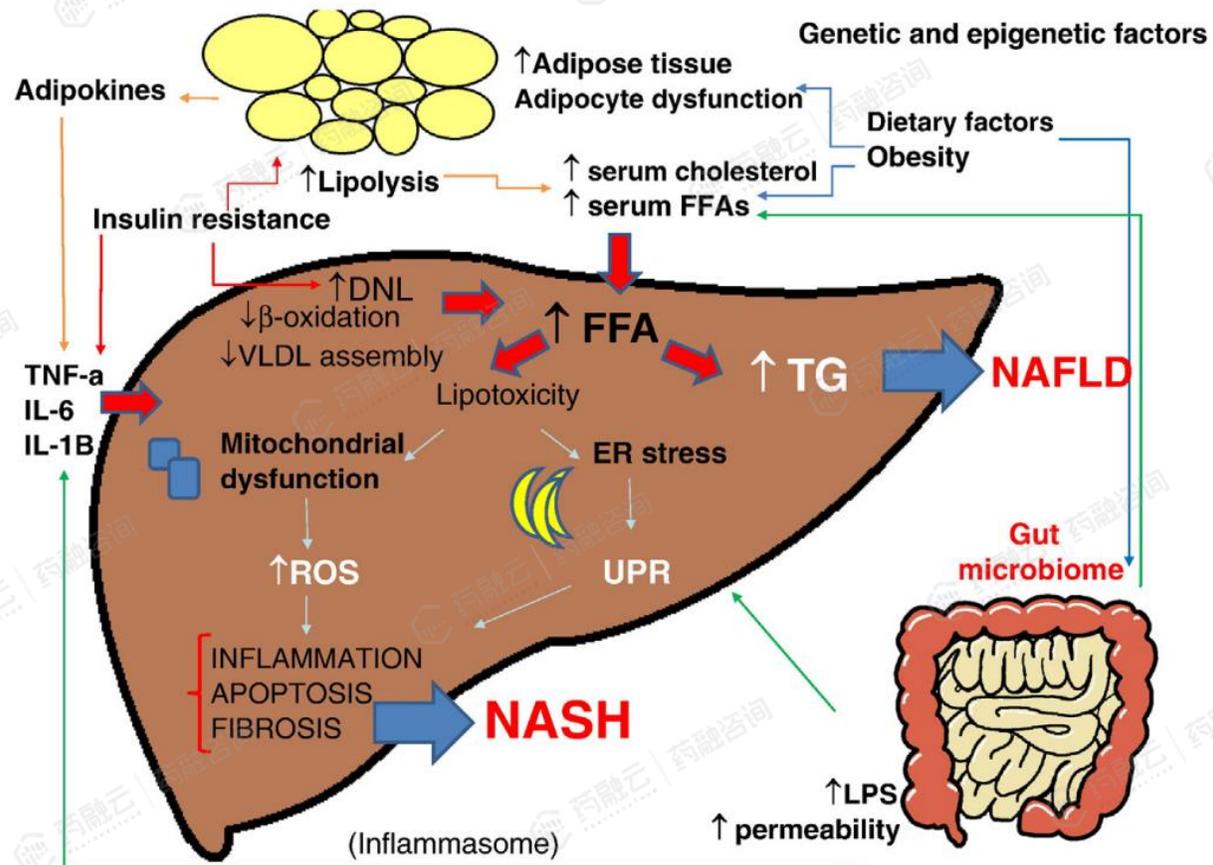
5

NAFLD/NASH在研重点产品及临床试验追踪

6

小结

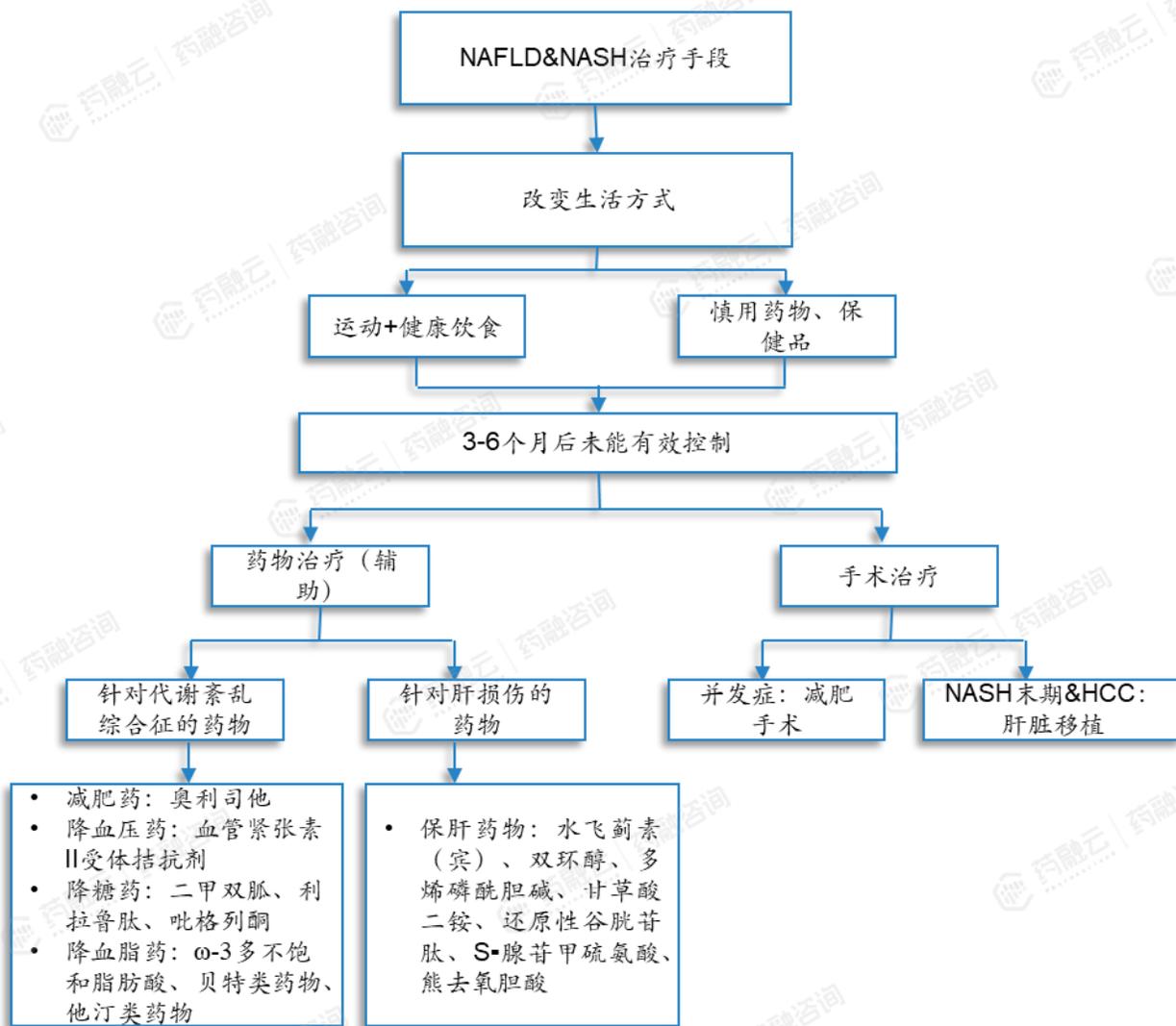
# 多重打击学说为NAFLD的发病机制提供了更准确的解释



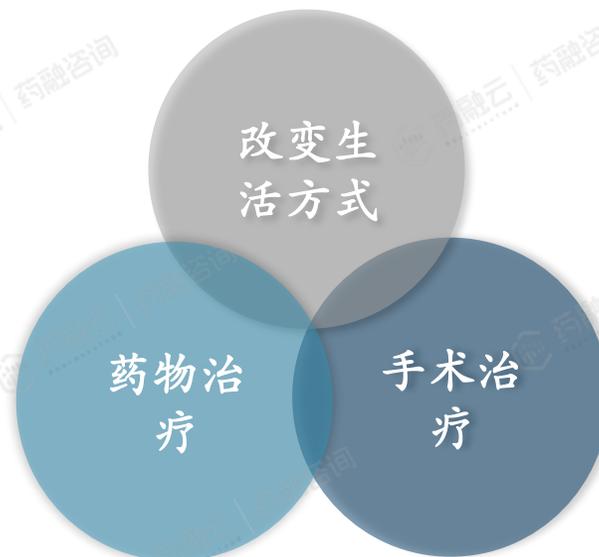
- 多重打击学说认为多重伤害共同作用于基因易感的个体从而诱导NAFLD的发生：
- 饮食、环境和肥胖因素，导致血清脂肪酸(FFAs)和胆固醇(CH)水平升高、胰岛素抵抗的发展、脂肪细胞的增殖和功能障碍以及肠道微生物群活性的变化。胰岛素抵抗作用于脂肪组织，加重脂肪细胞功能障碍，诱导脂肪分解，释放脂肪因子和促炎因子如TNF- $\alpha$ 、IL-6，维持胰岛素抵抗状态。在肝脏中，胰岛素抵抗会放大新生脂肪生成(DNL)。上述过程会导致肝脏游离脂肪酸的增加，肝脏游离脂肪酸的增加会导致两个不同的结果：甘油三酯(TG)的合成积累和线粒体功能障碍、氧化应激、活性氧产生、内质网应激和未折叠蛋白反应(UPR)的激活，最终导致炎症的发生。除此之外，小肠通透性因一些能够促进炎症发生和促炎因子释放的因子而提高。遗传和表观遗传修饰影响肝细胞脂肪含量、酶促过程和肝脏炎症环境，从而影响炎症和纤维化(NASH)进展或疾病稳定阶段的持续。

- ✓ 胰岛素抵抗
- ✓ 脂肪组织分泌的激素
- ✓ 营养因素
- ✓ 肠道微生物群
- ✓ 遗传和表观遗传因素

治疗方式：首先通过改变不良生活方式减重，如效果不佳，考虑药物治疗和手术治疗



- 鉴于 NAFLD 是肥胖和 MetS 累及肝脏的表现，大多数患者肝组织学改变处于单纯性脂肪肝阶段，NAFLD和NASH的治疗目标有所不同：
- NAFLD治疗目标：
  - ✓首要目标：减肥和改善胰岛素抵抗，预防和改善并发症
  - ✓次要目标：减少肝脏脂肪沉积，避免NASH和肝功衰竭
- NASH治疗目标：
  - ✓脂肪肝炎和纤维化程度都能显著改善



## 欧美日中对现有相关治疗药物（非直接治疗药物）的推荐程度不一

- 在美国获批Resmetirom之前，美国、欧盟、日本和中国并没有批准药物可直接治疗或缓解 NAFLD/NASH，各个国家对一些正在使用的药物做了不同程度的推荐。

国内外指南推荐NAFLD/NASH及伴随共病的使用药物

	中华医学会指南 <sup>[1]</sup>	美国AASLD临床实践指南 <sup>[2]</sup>	欧洲EASL临床实践指南 <sup>[3]</sup>	英国NICE指南 <sup>[4]</sup>	ILTS国际肝移植学会指南 <sup>[5]</sup>	日本JSGE/JSH临床指南 <sup>[6]</sup>	韩国KASL临床实践指南 <sup>[7]</sup>
奥利司他	可以使用	/	/	/	/	/	/
血管紧张素II受体拮抗剂	可以使用	/	/	/	/	推荐使用	/
二甲双胍	可以使用	不推荐使用	不推荐使用	不推荐使用	/	不推荐使用	推荐使用
利拉鲁肽/司美格鲁肽	可以使用	推荐使用	需要进一步证实	/	需要进一步证实	需要进一步证实	/
吡格列酮	可以使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用
SGLT2抑制剂	/	/	/	/	/	可以使用	/
ω-3多不饱和脂肪酸	可以使用	不推荐使用	可以使用	/	不推荐使用	/	推荐使用
他汀类药物	可以使用	不推荐使用	可以使用	/	需要进一步证实	推荐使用	可以使用
维生素E	需要进一步证实	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用	推荐使用
DPP4抑制剂	/	/	/	/	不推荐使用	需要进一步验证	/
水飞蓟素（宾）/熊去氧胆酸/双环醇/多烯磷脂酰胆碱/甘草酸二铵/还原性谷胱苷肽/S-腺苷甲硫氨酸	可以使用	不推荐使用水飞蓟素和熊去氧胆酸	/	/	不推荐使用熊去氧胆酸	不推荐使用熊去氧胆酸	/

表注：推荐使用是指南中明确推荐使用药物；可以使用是指南中提及某些合并适应症（如肥胖，2型糖尿病等）可以使用的药物；需要进一步验证表示指南中提及此药物但未明确推荐使用药物；不推荐使用表示指南中明确不推荐使用药物；/表示指南中未提及此药物。

1

NAFLD/NASH概览及背景介绍

2

NAFLD/NASH发病机制及主要治疗方法

3

NAFLD/NASH治疗领域全球及中国药物市场格局

4

NAFLD/NASH治疗领域新药全球及中国药物研发格局

5

NAFLD/NASH在研重点产品及临床试验追踪

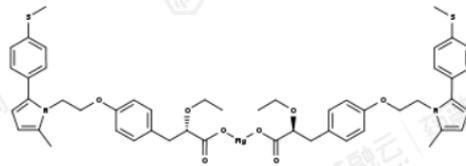
6

小结



# PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$ 双重激动剂-Saroglitazar 2020年在印度获批

- Saroglitazar是2020年3月印度药企Zydus-Cadila Group在印度获批上市非脂肪型肝炎适应症的一款药物。此药目前在印度已获批了包括非酒精性脂肪肝病和非酒精性脂肪肝炎在内的共计5个适应症（2型糖尿病、高甘油三酯血症、糖尿病血脂异常[2]）。但目前该药物未在美国，欧盟和日本等国家地区获批。
- 是一款PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$ 的双重激动剂，属于过氧化物酶体增殖物活化受体（PPAR）家族的两名成员，该靶点与脂肪代谢、氧化应激作用有关，已经多款用于治疗代谢性疾病的药物上市。



## 支持Saroglitazar在NASH适应症的上市关键性临床试验结果（NCT03061721, 临床II期）<sup>[2]</sup>

适应症	NAFLD/NASH
入组人数	106人
入组患者标准	
给药剂量及周期	1 mg、2 mg、4 mg；16周
主要及次要终点	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 主要终点：给药16周后血清ALT的变化百分比</li> <li>✓ 次要终点：16周ALT降低至少25%和50%的患者比例；16周肝脏脂肪含量（LFC）变化的百分比；16周肝纤维化评分的变化百分比；K18较基线的变化</li> </ul>
有效性	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 给药16周后，血清ALT呈剂量(1, 2, 4mg)依赖式降低（-25.5%；-27.7%；-45.8%VS 3.4%安慰剂）；</li> <li>✓ 4mg剂量给药16周后显著降低了LFC（-4.1%VS19.7%安慰剂组）</li> </ul>
安全性	59名患者发生不良反应事件，两例患者报告了严重不良事件最常见的不良反应为腹泻，咳嗽和支气管炎。

## Saroglitazar 药物NASH适应症临床在研状态<sup>[3]</sup>

适应症	临床阶段	国家
NAFLD	批准上市	印度
NASH	批准上市	印度
NAFLD	II期临床	墨西哥
NAFLD	II期临床	美国
NASH	II期临床	美国



# 万众瞩目的“first-in-class” NASH治疗药物 Resmetrom 2024年3月获FDA批准上市

- Resmetrom是Madrigal Pharmaceuticals公司研发的一款口服甲状腺激素受体- $\beta$  (THR- $\beta$ ) 选择性激动剂，商品名：Rezdiffra，2024年3月14日获美国FDA通过加速审评批准上市，用于联合饮食和运动，治疗患有中重度肝纤维化（F2至F3期）的非肝硬化非酒精性脂肪性肝炎（NASH）成人患者<sup>[1]</sup>。该款药物是FDA批准的首款NASH疗法，标志着该领域的一项重要里程碑。



有效性和安全性 <sup>[2]</sup>	80 mg (n=316)	100 mg (n=321)	Placebo(n=318)
主要终点1	26% ( $p<0.0001$ )	30% ( $p<0.0001$ )	10%
主要终点2	24% ( $p=0.0002$ )	26% ( $p<0.0001$ )	14%
LDL-C百分比变化(24 weeks) (次要终点)	-12% ( $p<0.0001$ )	-16% ( $p<0.0001$ )	1%
严重不良事件比率	11.8%	12.7%	12.1%
严重不良事件导致的研究终止率	2.8%	7.7%	3.7%

除上述外，还观察到了肝酶的显著降低，并观察到了致动脉粥样硬化脂质和脂蛋白、纤维化生物标志物和影像学检查（MRI-PDFF、CAP和肝硬度测量）的减少

## 支持Resmetrom申请NASH适应症上市的关键性临床试验 (MAESTRO-NASH, NCT03900429, 临床III期)<sup>[2]</sup>

适应症	NASH伴肝脏纤维化
入组人数	预计2000人
给药剂量及周期	80mg、100 mg; 52周-54个月; 口服
主要及次要终点	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 52周双重主要替代终点：1.NASH缓解（气球样变性0分，炎症0或1分并且NAS评分至少降低2分）同时肝纤维化等级未恶化；2.至少一个等级肝纤维化改善和NAS评分不降低；</li> <li>✓ 54个月主要终点：包括全因死亡率、肝脏移植和重大肝脏事件（肝失代偿）、组织学进展为肝硬化、MELD分数从&lt;12增长到≥15在内的综合性结果</li> <li>✓ 52周次要终点：24周时，LDL-C的百分比变化</li> </ul>

## Resmetrom全球主流国家最高研发状态<sup>[2]</sup>

适应症	药物发现	临床前	I期临床	II期临床	III期临床	申请上市	批准上市
NASH							
代偿期肝硬化							(美国)
NAFLD							(美国)
家族性高胆固醇血症							(丹麦)

# 预计全球和中国NAFLD/NASH市场将持续增长，至2030年国内市场将达到355亿人民币



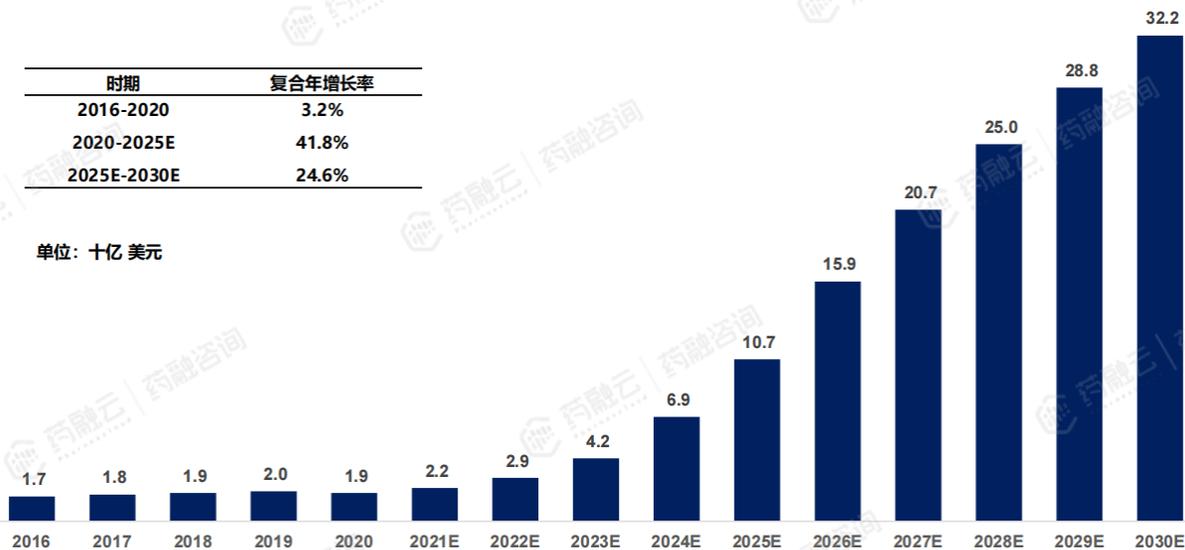
药融咨询

- 全球目前没有药物可直接治疗 NAFLD/NASH，许多公司已加速布局这一领域。全球NASH 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%<sup>[1]</sup>。
- NASH 药物市场从2016 年的5亿人民币增至2020 年的7 亿人民币，复合年增长率为5.5%。未来随着创新药走向大众化，会呈现明显的增长，到2025 年预计将达到32 亿人民币，并于2030 年达到355 亿人民币，期间复合年增长率为37.0%和61.4%<sup>[2]</sup>。

### 全球NAFLD市场规模及预测

时期	复合年增长率
2016-2020	3.2%
2020-2025E	41.8%
2025E-2030E	24.6%

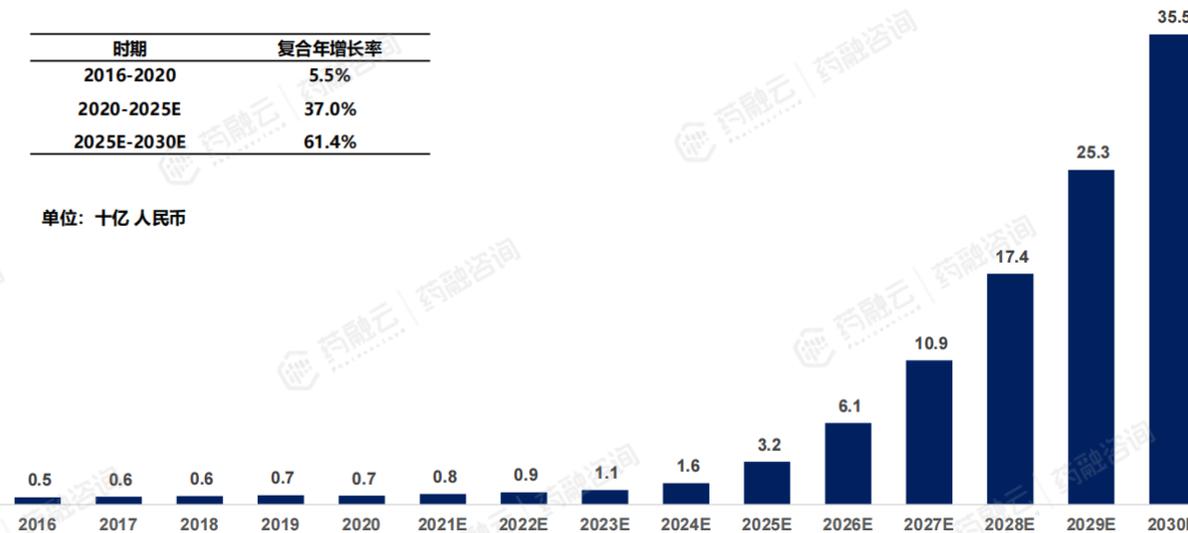
单位：十亿美元



### 中国NAFLD市场规模及预测

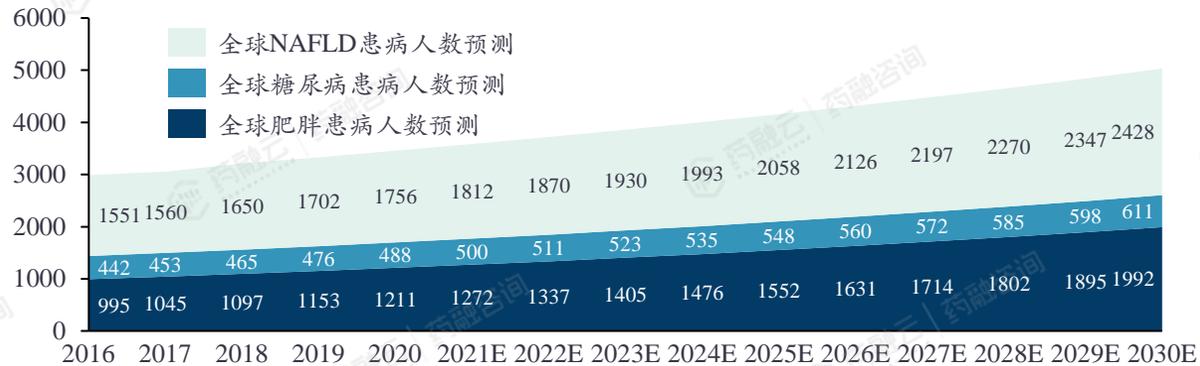
时期	复合年增长率
2016-2020	5.5%
2020-2025E	37.0%
2025E-2030E	61.4%

单位：十亿人民币



# 市场关键驱动因素：在肥胖、糖尿病等疾病因素的作用下，患病人数持续上升

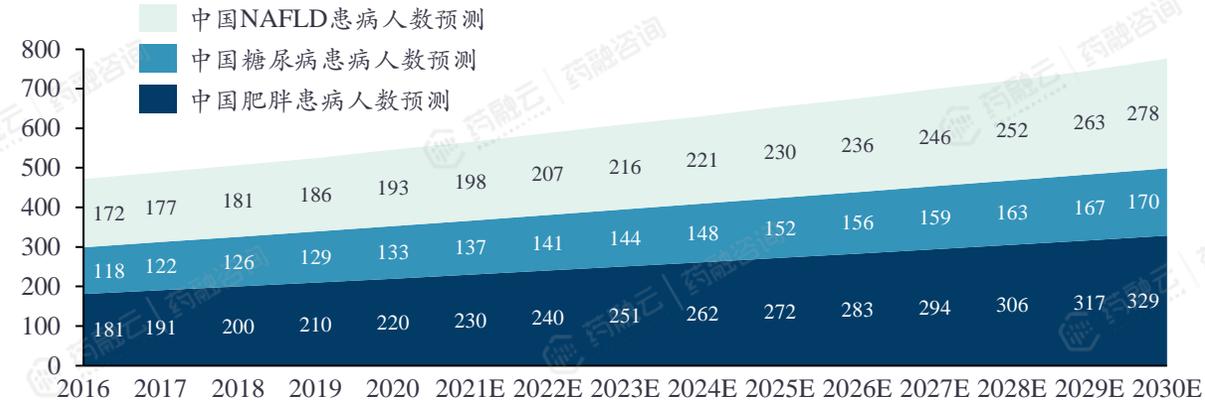
## 全球NAFLD、糖尿病及肥胖患病人数预测(百万人)



期间	全球NAFLD患病人数预测	全球糖尿病患病人数预测	全球肥胖患病人数预测
2016-2020复合年增长率	3.1%	2.5%	5.0%
2020-2025E复合年增长率	3.2%	2.3%	5.1%
2025E-2030E复合年增长率	3.4%	2.2%	5.1%

- 全球糖尿病患者人数从 2016 年的4.4亿人上升到 2020 年的4.9亿，复合年增长率为2.5%，全球糖尿病患者人数将在2025年接近5.5亿，并于2030年超过6亿；
- 全球肥胖患病人数从 2016 年的10.0亿人上升到 2020 年的12.1亿，复合年增长率为5.0%，全球肥胖患病人数将在2025年接近15.5亿，并于2030年接近20亿；
- 全球NAFLD患病人数从2016年的15.5亿人上升到2020年的17.6亿，复合年增长率为3.1%；在肥胖、糖尿病等疾病因素的作用下，2021-2030年，全球NAFLD患病人数将以稳定的速度持续增长，2030年将达到24.3亿人。

## 中国NAFLD、糖尿病及肥胖患病人数预测 (百万人)

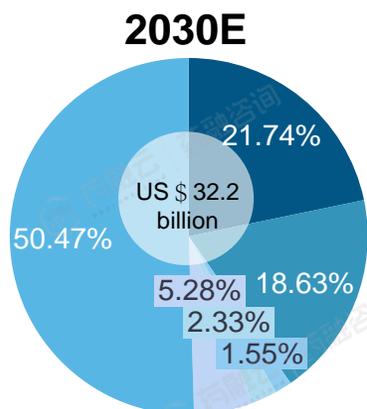
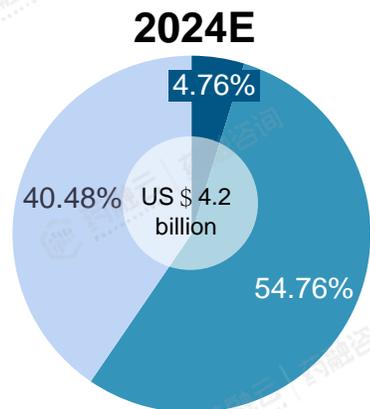


期间	中国NAFLD患病人数预测	中国糖尿病患者人数预测	中国肥胖患病人数预测
2016-2020复合年增长率	2.9%	3.0%	5.0%
2020-2025E复合年增长率	3.6%	2.7%	4.4%
2025E-2030E复合年增长率	3.8%	2.3%	3.8%

- 中国糖尿病患者人数从 2016 年的1.2亿人上升到 2020 年的1.3亿，复合年增长率为3.0%，中国糖尿病患者人数将在2025年接近1.5亿，并于2030年超过1.7亿；
- 中国肥胖患病人数从 2016 年的1.8亿人上升到 2020 年的2.2亿，复合年增长率为5.0%，中国肥胖患病人数将在2025年接近2.7亿，并于2030年超过3亿；
- 中国NAFLD患病人数从2016年的1.7亿人上升到2020年的2.0亿，年复合增长率为2.9%；在肥胖、糖尿病等疾病因素的作用下，2021-2030年，中国NAFLD患病人数会以更快的速度增长，将于2030年达到2.8亿人。

## 市场关键驱动因素：新药不断获批上市，非侵入诊断方式推动药物开发

NASH治疗领域：预计未来10-15年将有10余种药物获批上市



- Resmetirom
- 司美格鲁肽
- Efruxifermin
- 拉尼兰诺
- 传统治疗药物
- 其它（创新药）

- 预计未来10-15年内，将有10余种NASH药物获批。
- 进展最快的THR-β激动剂Resmetirom 2024年3月14日获FDA加速批准上市。
- FGF21类似物Efruxifermin改善NASH患者肝脏纤维化水平为对照组2倍，并且显著改善NAS评分，具有同类最优（Best-in-class）潜力，FDA已授予其突破性疗法资格认定（临床II期）。目前Efruxifermin已进入III期临床。
- 正大天晴引进的PPAR激动剂拉尼兰诺为首个同时能改善纤维化和炎症的口服NASH新药，美国FDA已授予该药用于NASH的突破性疗法认定和快速通道资格（临床III期）。

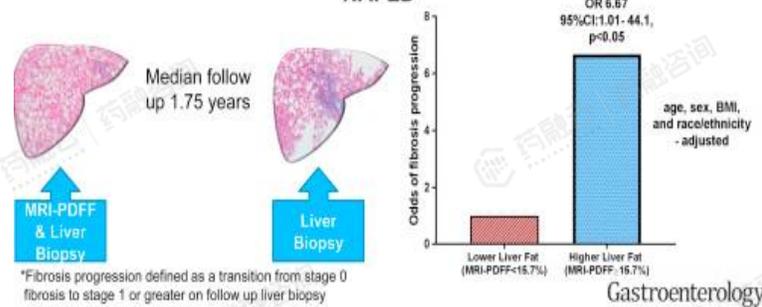
### 联合疗法或为NASH治疗带来新希望

- 由于NASH是一种机制复杂、多风险因素的慢性进行性疾病，业内认为单药治疗并不是唯一的途径，理论上讲，如果几个机理互补的药物联合使用，就更有可能提高有效率和患者依从性，同时还可能降低副作用。因此，联合疗法成为关注NASH的企业在不断探索的路径之一。
- 目前最具前景的疗法是将FXR激动剂与GLP-1R激动剂、THR-β激动剂联用。

备注：传统治疗药物包括维生素E、吡格列酮及其它II型糖尿病治疗药物

### NASH非侵入诊断方式推动药物开发

Higher liver fat on MRI-PDFF is associated with fibrosis progression\* in NAFLD

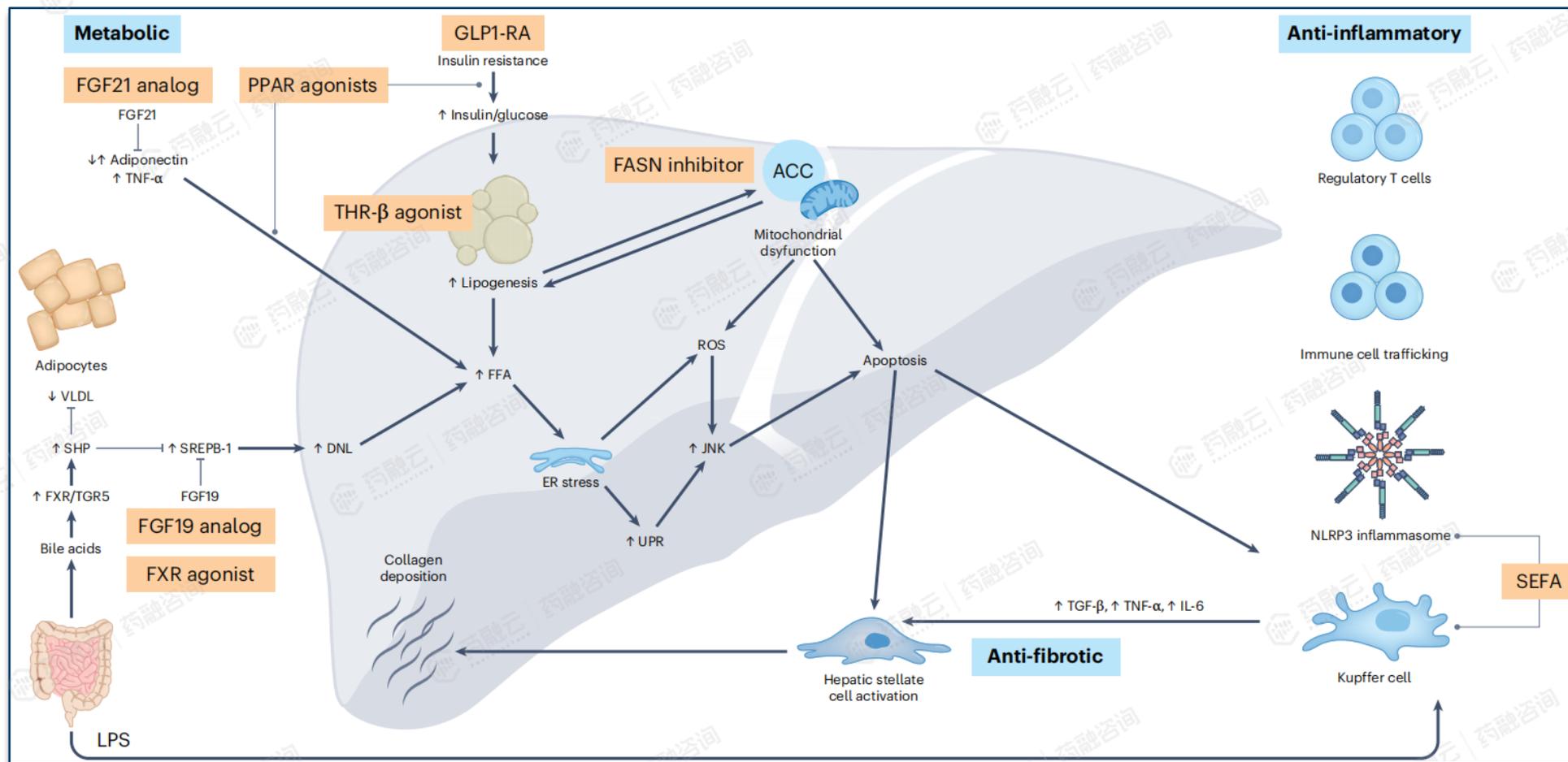


- 长期以来，在NASH临床试验中，需要通过肝活检来筛选受试者和作为疗效终点。但由于其高侵入性，存在着患者依从性较低的问题。
- 由于肝活检的局限性，目前已经开发出一些非侵入性诊断方式，以影像学为主。如FibroScan评估肝脏脂肪变性和纤维化，MRI-PDFF对肝脏脂肪进行定量，ARFI利用超声波监测肝脏纤维化程度。其中，MRI-PDFF或可用于2a期研究的主要终点。

- 1 NAFLD/NASH概览及背景介绍
- 2 NAFLD/NASH发病机制及主要治疗方法
- 3 NAFLD/NASH治疗领域全球及中国药物市场格局
- 4 NAFLD/NASH治疗领域新药全球及中国药物研发格局**
- 5 NAFLD/NASH在研重点产品及临床试验追踪
- 6 小结

# 抗NAFLD/NASH药物可以分为调节代谢、抗纤维化和抗炎三类机制

- 根据靶点作用机制不同，可以将NASH研发的主流靶点分为3类：代谢类、抗纤维化类和抗炎类，代谢类靶点是目前研究最多也是临床进展最快的靶点。



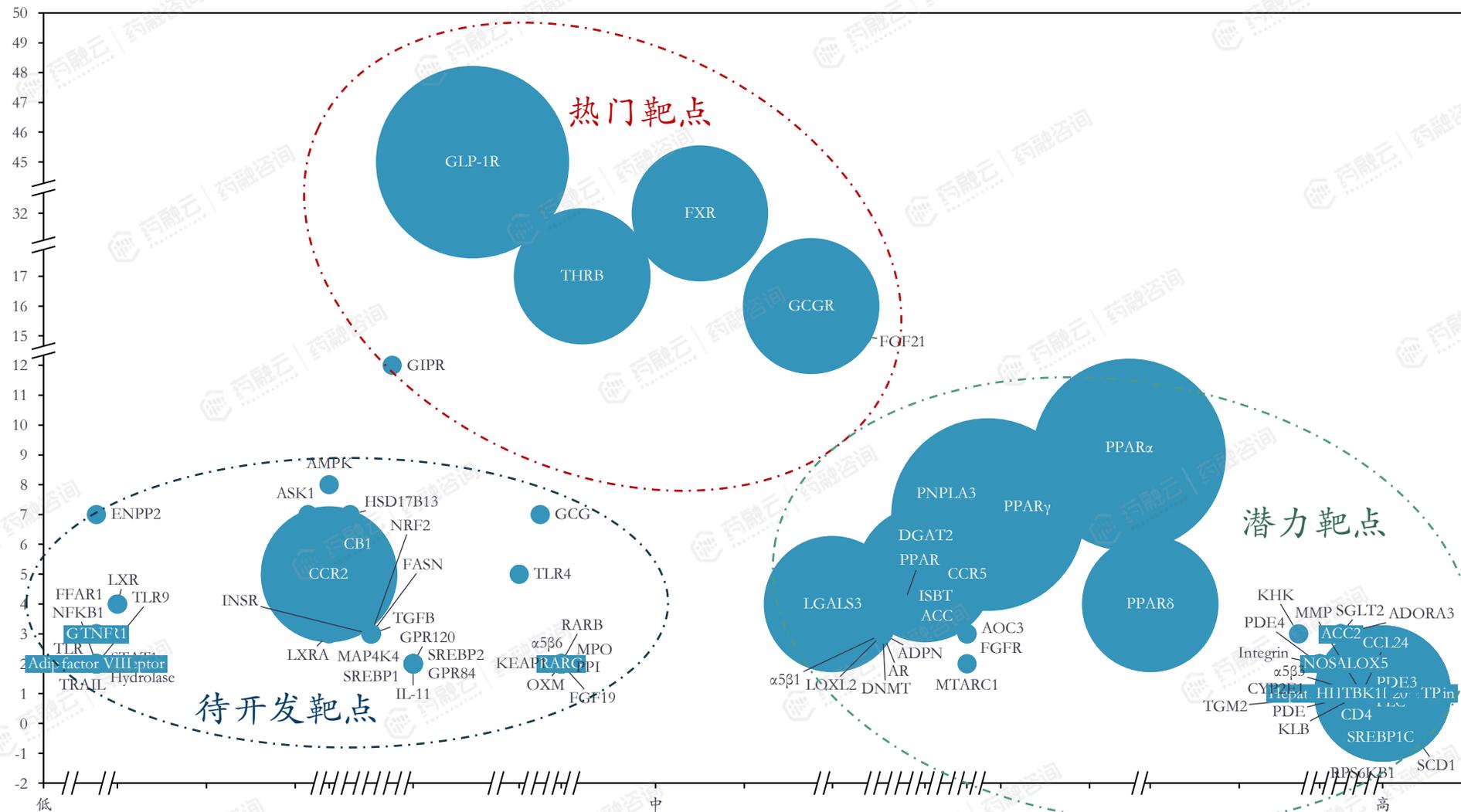
代谢类  
 糖代谢类：GLP-1R、  
 FGF21、SGLT2  
 脂代谢类：THR-β、ACC  
 胆汁酸代谢类：FGF19、  
 PPAR、FXR

抗纤维化类：Galatin-3、  
 CCR2\CCR5、PPAR、ASK-  
 1

抗炎类：CCR2\CCR5、  
 FGF19、TNF-α

# 目前NAFLD/NASH领域全球有百余个靶点正在研发，但成熟靶点相对较少

临床在研药物数量



- ### 研发积极靶点
- GLP-1
  - THR-β
  - FXR
  - FGF21
  - PPAR

在研药物临床阶段

资料来源：1. 药融云数据库；2. 整理自药融咨询

# NMPA、FDA和EMA都规定NASH晚期确证性临床试验须使用肝组织活检进行疗效确证



		NMPA <sup>[1]</sup>	FDA <sup>[2]</sup>	EMA <sup>[3]</sup>
发布日期		2019.12	2018.12	2018.11
指导文件		非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验技术指导原则（试行）	Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis: Developing Drugs for Treatment-Guidance for Industry(Draft Guidance)	Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for chronic non-infectious liver diseases (PBC, PSC, NASH)- (Draft)
指导原则适用范围		只针对NASH伴有显著肝纤维化（F2~F4）（包括代偿期肝硬化）的成人患者，不涉及失代偿期肝硬化或儿童患者。	非肝硬化的NASH伴肝纤维化	NASH患者
临床三期替代终点（肝组织病理穿刺评价）	1	NASH缓解，同时纤维化无恶化（NASH缓解定义为NAS评分中炎症评分为0-1分，气球样变评分为0分，脂肪变评分不增加）	NASH缓解，同时纤维化CRN评分无恶化（NASH缓解的定义为无脂肪肝或孤立的脂肪肝或单纯脂肪变性无脂肪肝炎即NAS评分中炎症评分为0-1分，气球样变评分为0分，任何分数脂肪变性评分）	NASH缓解且肝脏纤维化评分无恶化（NASH缓解的定义为小叶炎症最多1分、气球样变评分为0分和任何程度的脂肪变性）
	2	肝组织纤维化改善1分及以上，同时NASH无恶化（NASH无恶化定义为在NAS评分中的炎症、气球样变和脂肪变评分均不增加）	肝脏CRN纤维化评分改善至少1分，同时脂肪肝肝炎无恶化（脂肪肝无恶化定义为NAS评分中炎症、气球样变和脂肪变评分均不增加）	肝脏纤维化评分改善至少1分，同时脂肪肝肝炎无恶化（脂肪肝无恶化定义为NAS评分中炎症、气球样变不增加和脂肪变性评分变化至多一个等级）
	3	NASH改善同时肝组织纤维化改善1分及以上。	NASH缓解同时肝脏CRN纤维化评分改善至少1分	/
	备注	1、2、3满足其中一个即可	1、2、3满足其中一个即可	1和2都必须满足
安全性		1.需足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察； 2.特别关注以下可能的不良事件：肝脏/肾脏/心血管/代谢的内分泌不良事件；	1.临床试验的设计应该充分与FDA讨论，安全性数据应该包括暴露于多个相关剂量的患者的数据； 2.鼓励申办者开发一种方法检测肝功异常的患者的肝脏以监测肝代偿事件或药物性肝损伤； 3.充分监测心血管安全性；	1.关注药物对肝脏的安全性 2.关注不良事件的发生如动脉高血压，糖尿病，严重肥胖和胆固醇血症； 3.关注心血管安全性；

## 全球共有不到10个药物进入临床三期试验且目前进展积极

药物名称	靶点	药物类型	全球最高研发阶段	中国最高研发阶段	研发企业	最快进展	备注
saroglitazar magnesium	PPAR $\alpha$ ;PPAR $\gamma$	化学药	批准上市	/	Zydus-Cadila Group	已在印度上市	全球首个获批NASH适应症的药物
resmetirom	THR $\beta$	化学药	批准上市	/	Madrigal Pharmaceuticals Inc	2024.3获批上市 (FDA加速审评)	全球首款获FDA批准的NASH治疗药物
semaglutide	GLP-1R	生物药	III期临床	III期临床	诺和诺德	III期临床进行中	FDA突破性疗法认定, 中国突破性治疗品种
belapectin	LGALS3	化学药	III期临床	/	Galectin Therapeutics Inc	临床试验进行中, 前期已经报道部分积极结果	NASH伴随肝硬化III期
lanifibranor	PPAR $\alpha$ ;PPAR $\gamma$ ;PPAR $\delta$	化学药	III期临床	III期临床	Inventiva Phrama;正大天晴	2021.3月启动临床三期, 目前正在进行中	其IIb期试验是第一个证明对NASH缓解和纤维化改善的符合组织学终点有效效果的临床试验;2021年9月获得NASH伴随肝硬化适应症快速通道;2020年获得NASH快速通道和突破性疗法认定
oltipraz	RPS6KB1;SREBP1C	化学药	III期临床	/	PharmaKing Co Ltd	已经完成2个三期临床试验, 暂未公布结果	/

# 中国多个药企布局NAFLD/NASH，整体开发进度落后于全球-1

## NAFLD/NASH领域中国企业研发进展

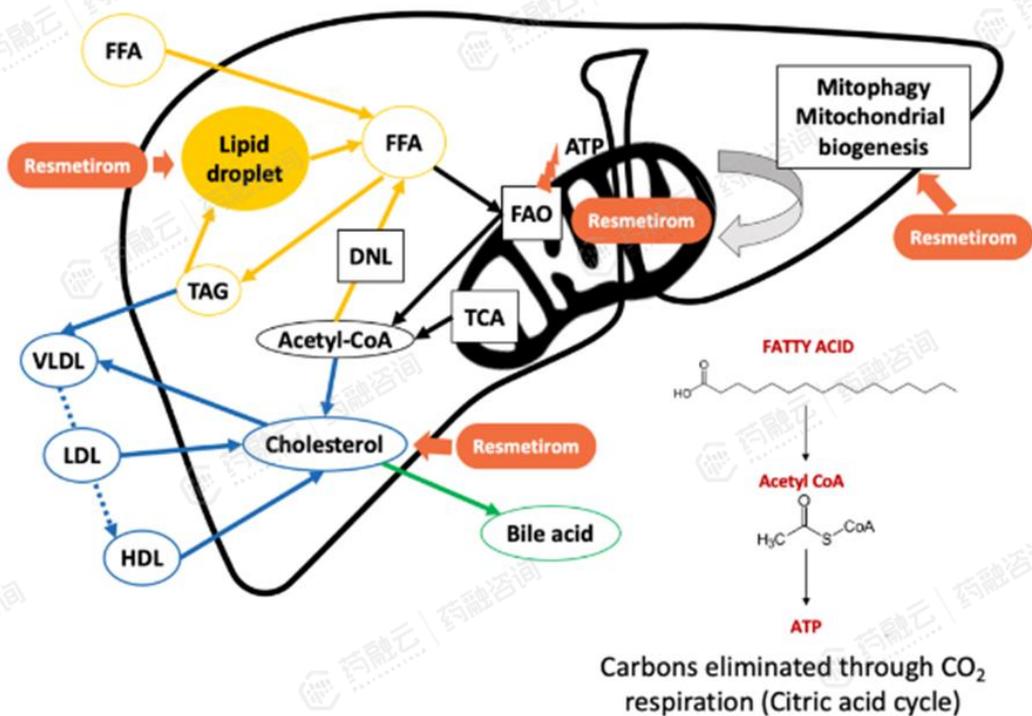
药物名称	靶点	药物类型	NASH	研发企业
chiglitazar	PPAR $\alpha$ ;PPAR $\gamma$ ;PPAR $\delta$	化学药	II期临床	深圳微芯生物科技股份有限公司
HEC-88473	FGF21;GLP-1;GLP-1R	生物药	II期临床	宜昌东阳光长江药业股份有限公司
HPG-1860	FXR	化学药	II期临床	雅创医药技术（上海）有限公司
berberine + ursodeoxycholate	/	化学药	II期临床	深圳君圣泰生物技术有限公司
GH-509	/	化学药	II期临床	北京强新生物科技有限公司
denifanstat	FASN	化学药	II期临床	歌礼生物
ASC-41	THR $\beta$	化学药	II期临床	歌礼生物
fibroblast growth factor 21	FGF21	生物药	II期临床	安源医药科技（上海）有限公司;正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司
HSK-31679	THR $\beta$	化学药	II期临床	海思科医药集团股份有限公司
BGT-002	ACL	化学药	II期临床	博骥源（上海）生物医药有限公司;中国科学院上海药物研究所
ZSP-1601	PDE	化学药	II期临床	广东众生药业股份有限公司;无锡药明康德新药开发股份有限公司
HEC-96719	FXR	化学药	II期临床	广东东阳光药业有限公司

# 中国多个药企布局NAFLD/NASH，整体开发进度落后于全球-2

药物名称	靶点	药物类型	NASH	研发企业
ecnoglutide	GLP-1R	生物药	I 期临床	杭州先为达生物科技有限公司
MT-2004	FXR	化学药	I 期临床	陕西麦科奥特科技有限公司
ECC-4703	THRB	化学药	I 期临床	基石药业（苏州）有限公司;上海诚益生物科技有限公司
BEBT-503	PPAR	化学药	I 期临床	广州必贝特医药股份有限公司
PB-718	GCGR;GLP-1R	生物药	I 期临床	派格生物医药（苏州）股份有限公司
KYLO-0603	THR $\beta$	化学药	I 期临床	厦门甘宝利生物医药有限公司
RJ-4287	THR $\beta$	化学药	I 期临床	南京奥利墨斯医药科技有限公司
ASC-42	FXR	化学药	I 期临床	歌礼生物
DR-10627	GIPR;GLP-1R	生物药	I 期临床	浙江道尔生物科技有限公司
B-1344	FGF21	生物药	I 期临床	天士力医药集团股份有限公司
GST-HG-151	ASK1;JNK;p38 MAPK	化学药	I 期临床	福建广生堂药业股份有限公司;无锡药明康德新药开发股份有限公司
TT-01025	AOC3	化学药	I 期临床	药捷安康（南京）科技股份有限公司
SYHA-1805	FXR	化学药	I 期临床	石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司
XZP-6019	/	化学药	I 期临床	轩竹生物科技股份有限公司
beinuosita	ACSF	化学药	I 期临床	南京圣和药业股份有限公司
ZSP-0678	PPAR	化学药	I 期临床	广东众生睿创生物科技有限公司;无锡药明康德新药开发股份有限公司
XZP-5610	FXR	化学药	I 期临床	轩竹生物科技股份有限公司
HS-10356	/	化学药	I 期临床	江苏豪森药业集团有限公司
HPN-01	SREBP1;SREBP2	化学药	I 期临床	上海赫普化医药技术有限公司
TQA-3526	FXR	化学药	I 期临床	正大天晴药业集团股份有限公司
TQA-3563	/	化学药	I 期临床	正大天晴药业集团股份有限公司
hydronidone	ATs;TGFBR	化学药	I 期临床	北京康蒂尼药业股份有限公司;上海睿星基因技术有限公司

- 1 NAFLD/NASH概览及背景介绍
- 2 NAFLD/NASH发病机制及主要治疗方法
- 3 NAFLD/NASH治疗领域全球及中国药物市场格局
- 4 NAFLD/NASH治疗领域新药全球及中国药物研发格局
- 5 NAFLD/NASH在研热门靶点及重点产品临床试验追踪**
- 6 小结

# THR-β-专注于NASH疾病的脂代谢靶点



药物名称	靶点	药物类型	NASH全球最高研发阶段	NASH中国最高研发阶段	研发企业
resmetirom	THR-β	化学药	批准上市	/	Madrigal Pharmaceuticals Inc
VK-2809	THR-β	化学药	II 期临床	/	Viking Therapeutics Inc
TERN-501	THR-β	化学药	II 期临床	/	Terns Pharmaceuticals Inc
ASC-41	THR-β	化学药	II 期临床	II 期临床	歌礼生物
HSK-31679	THR-β	化学药	II 期临床	II 期临床	海思科医药集团股份有限公司
ECC-4703	THR-β	化学药	I 期临床	申报临床	基石药业（苏州）有限公司；上海诚益生物科技有限公司
KYLO-0603	THR-β	化学药	I 期临床	I 期临床	厦门甘宝利生物医药有限公司
RJ-4287	THR-β	化学药	I 期临床	I 期临床	南京奥利墨斯医药科技有限公司；
ALG-055009	THR-β	化学药	I 期临床	/	Aligos Therapeutics Inc
ASC-43-F	FXR； THR-β	化学药	I 期临床	/	Gannex Pharma Co Ltd

- 甲状腺激素通过激活肝细胞中的β受体，在肝功能中起着核心作用，影响从血清胆固醇和甘油三酯水平到肝脏中脂肪的病理性堆积等一系列健康参数。THR-β作用是正常肝功能的关键，包括调节线粒体活性，如肝脏脂肪分解和控制正常、健康的线粒体水平。NASH患者肝脏中的THR-β受体活性水平降低<sup>[1]</sup>。

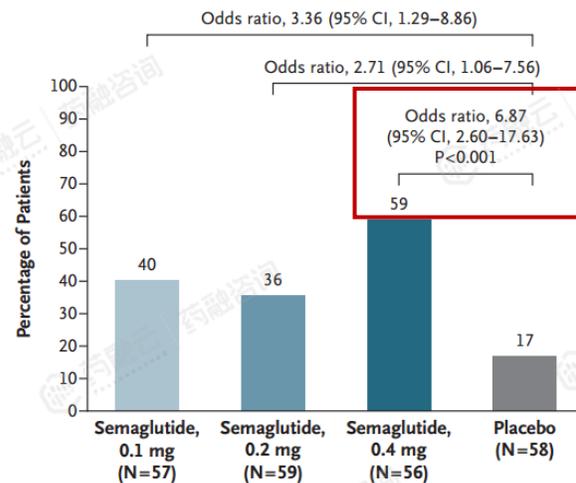
# GLP-1R优秀的降糖减重效果也成为NASH的热门靶点

药物名称	靶点	药物类型	NASH全球最高研发阶段	NASH中国最高研发阶段	研发企业
semaglutide	GLP-1R	生物药	III期临床	III期临床	诺和诺德
tirzepatide	GIPR;GLP-1R	生物药	II期临床	/	礼来;田边三菱制药
HM-15211	GCGR;GIPR;GLP-1R	生物药	II期临床	/	韩美制药
BI-456906	GCGR;GLP-1R	生物药	II期临床	II期临床	勃林格殷格翰
efinopegdutide	GCGR;GLP-1R;OXM	生物药	II期临床	II期临床	默克
AZD-9550	GCGR;GLP-1R	化学药	II期临床	/	阿斯利康
ecnoglutide	GLP-1R	生物药	I期临床	申报临床	杭州先为达生物科技有限公司
DD-01	GCGR;GLP-1R	生物药	I期临床	药物发现	D&D Pharmatech; 深圳信立泰药业股份有限公司
PB-718	GCGR;GLP-1R	生物药	I期临床	申报临床	派格生物医药(苏州)股份有限公司
SCO-094	GIPR;GLP-1R	生物药	I期临床	药物发现	杭州中美华东制药有限公司
HEC-88473	FGF21;GLP-1R	生物药	II期临床	II期临床	宜昌东阳光长江药业股份有限公司
DR-10627	GIPR;GLP-1R	生物药	I期临床	I期临床	浙江道尔生物科技有限公司
pemvidutide	GCGR;GLP-1R	生物药	II期临床	/	Altimmune Inc
VK-2735	GIPR;GLP-1R	化学药	I期临床	/	Viking Therapeutics Inc
YH-25724	FGF21;GLP-1R	生物药	I期临床	/	勃林格殷格翰;
NN-6177	GCGR;GLP-1R	化学药	I期临床	/	诺和诺德

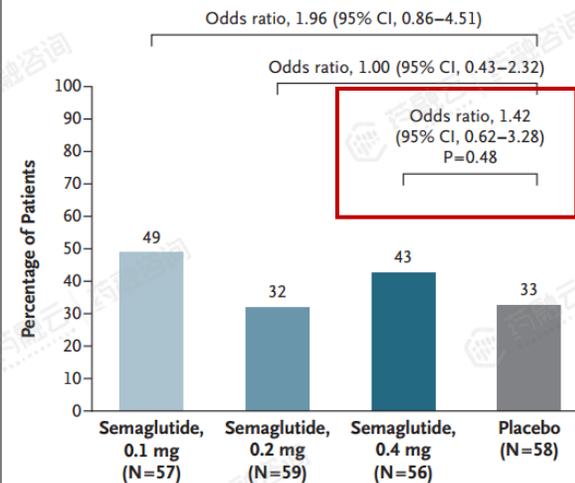
# NASH有望成为司美格鲁肽继二型糖尿病，减重后的第三个适应症

- semaglutide是诺和诺德开发的一款靶向GLP-1R的新型长效胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物药物，其注射液和口服制剂已经获批用于治疗二型糖尿病和肥胖。研究发现GLP-1与肝脏细胞受体结合后能降低肝脏脂肪变性等疗效而拓展GLP-1类药物在治疗NASH中的应用。
- 目前semaglutide正在进行三期临床试验中。

**A Resolution of NASH with No Worsening of Liver Fibrosis (primary end point)**



**B Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of NASH (confirmatory secondary end point)**

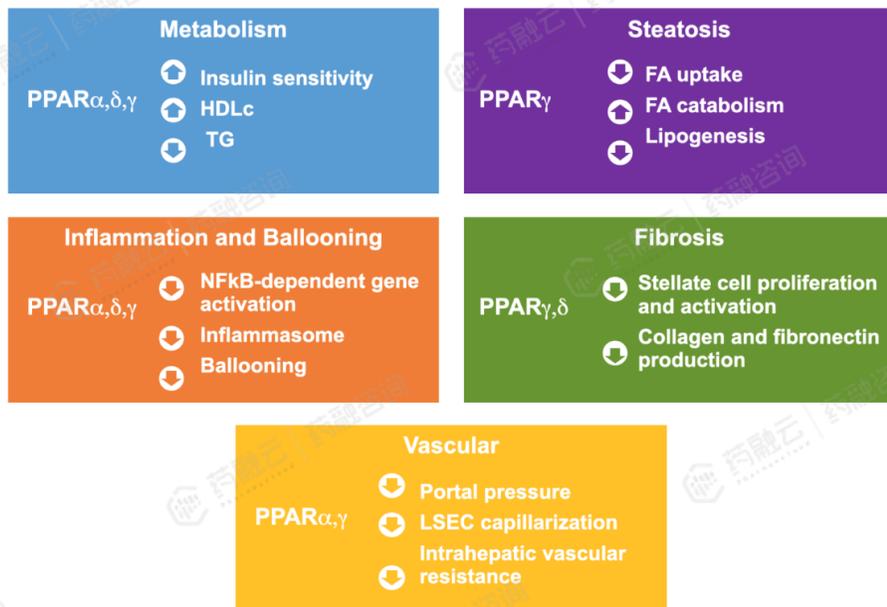


- 72周时，0.4mg组有59%的人群达到NASH缓解且肝纤维化等级未恶化，且具有统计学意义，安慰剂组为17%，达到了主要临床终点；但次要临床终点未达到。除此之外，还观察到了肝酶水平的降低。
- 接受司美格鲁肽治疗的患者中，0.4mg组平均体重减轻13%，安慰剂为1%。胃肠道疾病的最常见的不良事件，0.4 mg组出现恶心、便秘、食欲下降、呕吐和腹痛的患者比例高于安慰剂组；司美格鲁肽组有15%发生肿瘤，安慰剂组为8%（司美格鲁肽有3%恶性肿瘤，安慰剂组没有）

## 司美格鲁肽II期临床试验 (NCT02970942, 临床II期) [1]

适应症	NASH中F1/F2/F3
入组人数	320人
给药剂量及周期	0.1/0.2/0.4mg; 72周, 每周一次, 皮下注射
主要及次要终点	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 72周主要终点: 1.NASH缓解 (气球样变性0分, 炎症0或1分) 并且肝纤维化等级未恶化;</li> <li>✓ 72周次要终点: 至少一个等级肝纤维化改善和NASH不恶化 (恶化的定义为炎症或气球样变性评分增加<math>\geq</math>1分);</li> </ul>

# PPAR靶点研发进度靠前，目前已有药物获批上市



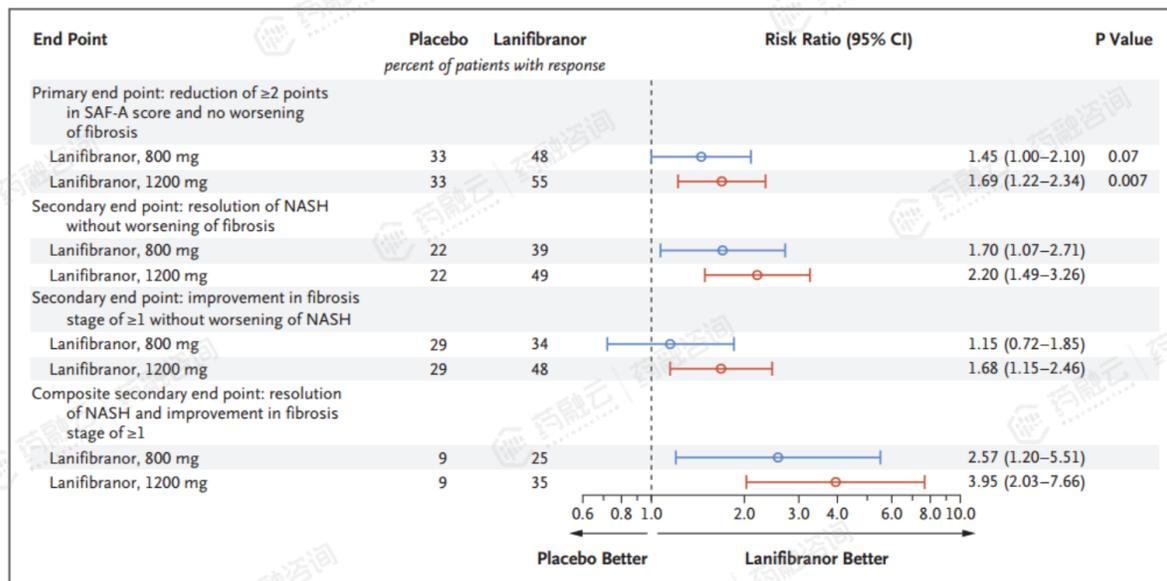
药物名称	靶点	药物类型	全球最高研发阶段	中国最高研发阶段	药物名称
saroglitazar magnesium	PPAR $\alpha$ ;PPAR $\gamma$	化学药	批准上市	/	Zydus-Cadila Group
lanifibranor	PPAR $\alpha$ ;PPAR $\gamma$ ;PPAR $\delta$	化学药	III期临床	III期临床	Inventiva SA; 正大天晴药业集团股份有限公司;
chiglitazar	PPAR $\alpha$ ;PPAR $\gamma$ ;PPAR $\delta$	化学药	II期临床	II期临床	深圳微芯生物科技股份有限公司
pemafibrate	PPAR $\alpha$	化学药	II期临床	临床前	兴和株式会社
elafibranor	PPAR;PPAR $\alpha$ ;PPAR $\delta$	化学药	II期临床	/	Genfit SA;益普生;拓臻生物制药
deuterated pioglitazone R-enantiomer	MPC;PPAR $\gamma$	化学药	II期临床	/	Poxel SA
BEBT-503	PPAR	化学药	I期临床	I期临床	广州必贝特医药股份有限公司
ZSP-0678	PPAR	化学药	I期临床	I期临床	广东众生睿创生物科技有限公司;无锡药明康德新药开发股份有限公司
pemafibrate + tofogliflozin	PPAR $\alpha$ ;SGLT <sub>2</sub>	化学药	I期临床	/	Kowa Research Institute Inc

## • 激活PPAR可以在多个水平改善NASH:

- ✓ 代谢:  $\alpha$ 和 $\delta$ 亚型的激活被证明可以降低甘油三酯水平并增加HDL胆固醇水平,  $\gamma$ 的激活被证明可以增加胰岛素敏感;
- ✓ 脂肪变性:  $\alpha$ 和 $\gamma$ 亚型的激活通过增强脂肪酸代谢并最终减少脂肪生成来解决脂肪变性;
- ✓ 炎症和气球变性:  $\alpha$ ,  $\delta$ 和 $\gamma$ 的激活与炎症和气球变性的统计学显著减少有关;
- ✓ 纤维化:  $\gamma$ 的激活与纤维化过程中的抗纤维化作用有关。

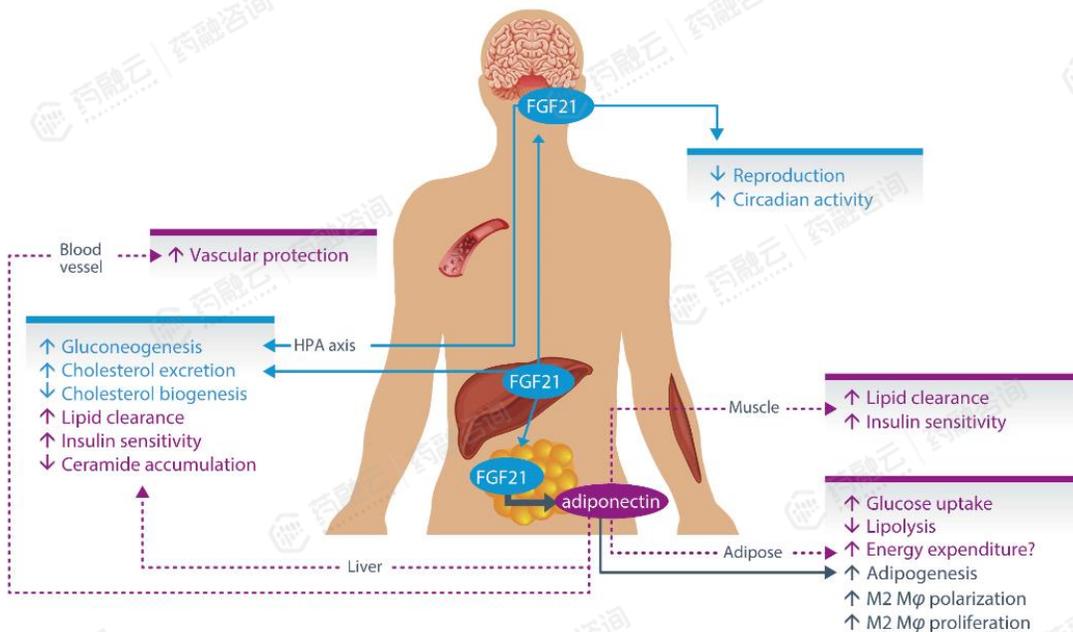
# Lanifibranor-NASH疾病领域进度最为领先的pan-PPAR抑制剂药物

- Lanifibranor是Inventiva SA公司研发的一款口服pan-PPAR小分子抑制剂。2022年9月正大天晴与 Inventiva S. A. 签订正式许可协议以在中国大陆、香港、澳门、台湾（大中华区）开发、生产并商业化 lanifibranor。
- Lanifibranor在2b期完成后，正在进行一项NASH适应症III期临床研究。除此之外Lanifibranor还与SGLT2抑制剂empagliflozin进行一项针对T2D和非肝硬化NASH患者的IIa概念性验证临床试验。



Lanifibranor IIb期临床试验 (NCT03008070, 临床IIb期) [1,2]	
适应症	非肝硬化NASH
入组人数	247人
给药剂量及周期	800mg和1200mg, 每天一次; 24周;
主要及次要终点	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 24周主要终点: 1. SAF-A评分至少降低两分并且肝纤维化等级未恶化</li> <li>✓ 次要终点: NASH缓解和纤维化消退</li> </ul>
有效性	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 24周时, 1200mg组有55%人群达到SAF-A评分至少降低两分并且肝纤维化等级未恶化, 具有统计学意义, 安慰剂组为33%;</li> <li>✓ 接受800mg和1200mg组治疗的患者中, NASH缓解且纤维化未恶化的百分比为39%和49% (安慰剂组为22%); 纤维化至少改善一个等级NASH未恶化的百分比为34%和48% (安慰剂组为29%); 纤维化至少改善1个等级且NASH缓解的百分比为25%和35% (安慰剂组为9%)。除此之外还观察到肝酶水平降低, 一些脂质、炎症和纤维化生物标志物水平得到改善。</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 具有良好的安全性和耐受性。&lt;5%的患者发生了不良事件, 主要的不良事件包括腹泻、恶心、外周水肿、平血和体重增加</li> </ul>

# FGF21在NASH研发火热，多个药物临床II期达到终点



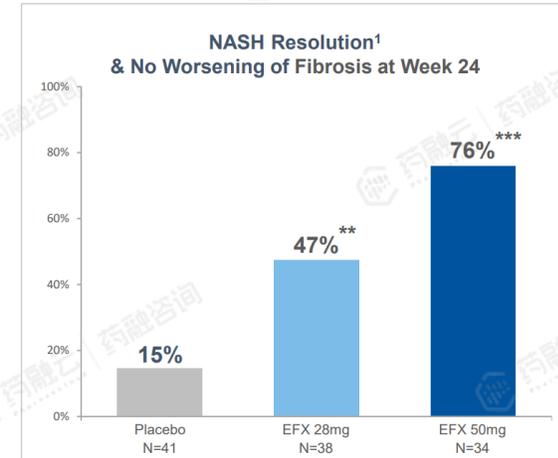
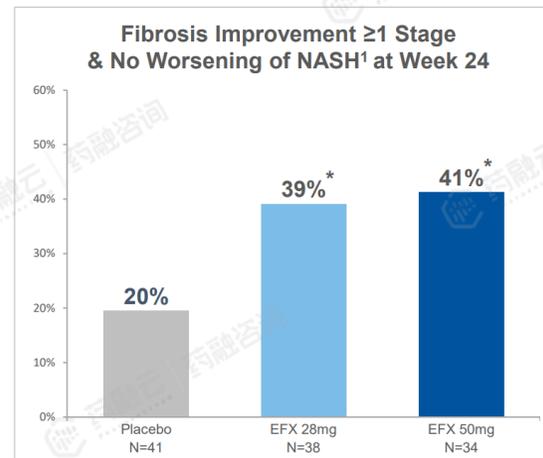
• FGF21是一种内源性代谢激素，具有调节能量消耗和糖脂代谢的作用。FGF21药物已显示出减少肝脏纤维化的疗效。这种疗效是通过两种潜在途径介导的：

- ✓ 首先，通过改善代谢，减少了持续的肝损伤，从而给肝脏时间进行愈合。
  - ✓ 其次，FGF21产生靶效应会增加脂联素，脂联素是一种从脂肪组织释放的激素，可以抑制肝纤维化的发生和进展。
- 除了对肝脏的作用外，FGF21已被证明可以降低全身脂质水平(甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇)，并改善血糖控制。

药物名称	靶点	药物类型	全球最高研发阶段	中国最高研发阶段	研发企业
pegozafermin	FGF21;FGFR	生物药	II期临床	/	89bio Inc
BOS-580	FGF21	生物药	II期临床	/	Boston Pharmaceuticals Inc
efruxifermin	FGF21;FGFR	生物药	III期临床	/	Akero Therapeutics Inc
NNC-0194-0499	FGF21	生物药	II期临床	I期临床	诺和诺德
MK-3655	FGFR1;KLB	生物药	II期临床	II期临床	默克
pegbelfermin	FGF21	生物药	II期临床	/	百时美施贵宝
HEC-88473	FGF21;GLP-1;GLP-1R	生物药	II期临床	II期临床	宜昌东阳光长江药业股份有限公司
B-1344	FGF21	生物药	I期临床	申报临床	天士力医药集团股份有限公司
fibroblast growth factor 21	FGF21	生物药	II期临床	II期临床	安源医药科技(上海)有限公司;正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司
YH-25724	FGF21;GLP-1R	生物药	I期临床	/	勃林格殷格翰; Yuhuan Corporation

## Efruxifermin潜力巨大，IIb期临床结果疗效优于对照两倍

- Efruxifermin是Akero Therapeutics公司开发的一款长效FGF21-Fc融合蛋白，通过模拟成纤维细胞生长因子FGF21的生物活性作用于FGF21受体，在肝脏和脂肪组织中传递持续的和平衡的信号来调节代谢。具有3-4天的半衰期，可实现每周一次皮下注射。
- 目前Efruxifermin已经完成两项临床IIb临床研究，正在进行一项为期36周的NASH伴肝硬化的临床IIb临床研究,另外两项III期临床研究也预计在2023年下半年启动。



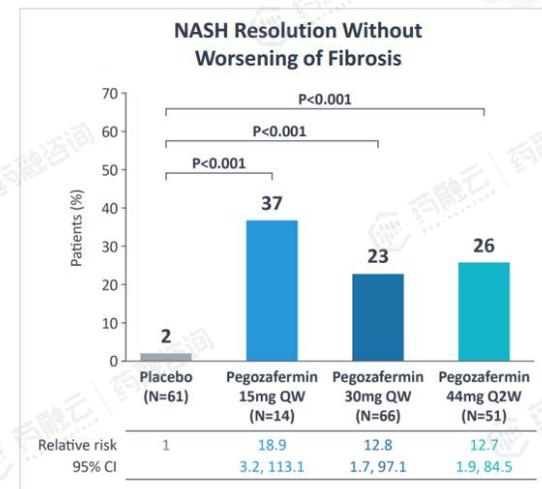
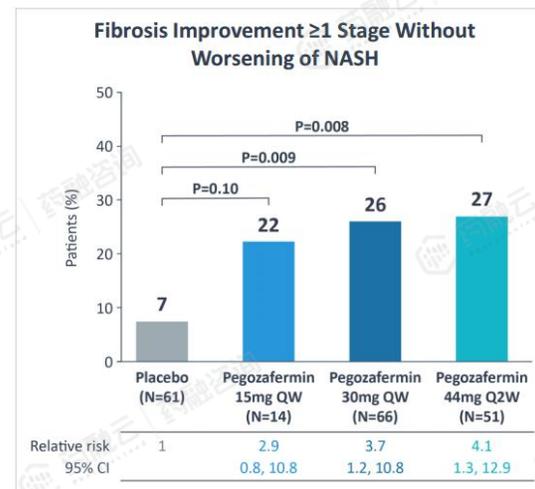
- 24周时，28mg和44mg组有39%和41%的人群达到肝纤维化改善且NASH不恶化，具有统计学意义，安慰剂组为20%；同时28mg和44mg组有76%、47%患者达到显著NASH缓解且肝纤维化等级未恶化，安慰剂组为15%。达到了主要重点和一个关键次要终点。除此之外，还改善了一些包括肝酶在内的其他指标。
- 具有良好的安全性和耐受性。接受efruxifermin治疗的患者中，药物相关的不良反应事件为2%，仅在高剂量组，安慰剂组为0%。仅有7%的患者因为不良事件停止试验，安慰剂为0%。主要的不良反应为腹泻，恶心，呕吐。

**efruxifermin IIb期临床试验方案  
(NCT04767529)**

<b>适应症</b>	NASH中F2-F3; NAS $\geq 4$ ; 肝脏脂肪 (MRI-PDF) $\geq 8\%$
<b>入组人数</b>	128人
<b>给药剂量及周期</b>	28mg和50mg,每周一次; 24周; 皮下注射
<b>主要及次要终点</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 24周主要终点: 1.至少一个等级肝纤维化改善和NASH不恶化 (NAS评分中的炎症、气球样变不增加) ;</li> <li>✓ 次要终点: NASH缓解并且肝纤维化等级未恶化; 脂蛋白; MRI-PDF;体重变化等多个指标</li> </ul>

# Pegozafermin超长半衰期，处于FGF21靶点研发前列

- Pegozafermin是89bio Inc采用glycoPEGylation技术研发的一款FGF21类似物，可以延长其生物活性时间，同时保持天然FGF21的有效性，在改善NASH的同时，Pegozafermin还具有显著降低甘油三酯的效果
- NASH疾病领域2b期完成后，计划2023下半年开始进行3期临床研究。



- 24周时，30mg和44mg组有26%和27%的人群达到肝纤维化改善且NASH不恶化，具有统计学意义，安慰剂组为7%；15mg、30mg和44mg组有37%、23%和26%的人群达到显著NASH缓解且肝纤维化等级未恶化，安慰剂组为2%；达到了双重主要终点。除此之外，还改善了一些非侵入性指标。
- 具有良好的安全性和耐受性。接受Pegozafermin治疗的患者中， $\geq 10\%$ 的患者出现了药物相关不良反应，主要的不良反应为腹泻，恶心，呕吐。2%的患者出现了严重不良反应，均在44mg高剂量组。

## Pegozafermin IIb期临床试验 (NCT04929483, 临床IIb期) [1,2]

适应症	NASH中F2-F3; NAS $\geq 4$
入组人数	222人
给药剂量及周期	15/30mg, 每周一次; 44mg, 每两周一次; 48周; 皮下注射
主要及次要终点	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 24周两个主要终点: 1.至少一个等级肝纤维化改善和NASH不恶化 (NAS评分中的炎症、气球样变不增加); 2.无脂肪肝病或单纯性NASH缓解 (无脂肪肝或孤立的脂肪肝或单纯脂肪变性无脂肪肝炎即NAS评分中炎症评分为0-1分, 气球样变评分为0分, 任何分数脂肪变性评分) 并且肝纤维化等级未恶化</li> <li>✓ 次要终点: NAS改善<math>\geq 2</math>分且无纤维化恶化; 一些非侵入性肝脏指标 (脂肪肝, 肝脏损伤, 纤维化标志)</li> </ul>

# 尽管奥贝胆酸被拒，FXR仍是NASH的热门研发靶点之一

药物名称	靶点	药物类型	全球最高研发阶段	中国最高研发阶段	研发企业
HPG-1860	FXR	化学药	II 期临床	I 期临床	雅创医药技术（上海）有限公司
TERN-101	FXR	化学药	II 期临床	临床前	拓臻
cilofexor tromethamine	FXR	化学药	II 期临床	/	吉利德
tropifexor	FXR	化学药	II 期临床	II 期临床	诺华
cilofexor + firsocostat	ACC; FXR	化学药	II 期临床	/	吉利德
HEC-96719	FXR	化学药	II 期临床	II 期临床	广东东阳光药业有限公司
omesdafexor	FXR	化学药	II 期临床	/	Metacrine Inc
vonafexor	FXR	化学药	II 期临床	/	ENYO Pharma SA
MT-2004	FXR	化学药	I 期临床	I 期临床	Xian Aolitai Technology Co Ltd
ASC-42	FXR	化学药	I 期临床	申报临床	歌礼生物
SYHA-1805	FXR	化学药	I 期临床	I 期临床	石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司
XZP-5610	FXR	化学药	I 期临床	I 期临床	轩竹生物科技股份有限公司
TQA-3526	FXR	化学药	I 期临床	I 期临床	正大天晴药业集团股份有限公司
ID-11903	FXR	化学药	I 期临床	/	Ildong Pharmaceutical Co Ltd
INT-787	FXR	化学药	I 期临床	/	Intercept Pharmaceuticals Inc
ID-119031166M	FXR	化学药	I 期临床	/	Ildong Pharmaceutical Co Ltd
ASC-43-F	FXR; THRB	化学药	I 期临床	/	Gannex Pharma Co Ltd
AGN-242266	FXR	化学药	I 期临床	/	艾伯维

表-热门靶点进展积极药物临床有效性对比

作用靶点		THR-β	GLP-1R	PPAR	FGF21	FGF21
药物名称		Resmetirom	Semaglutide	Lanifibranor	Pegozafermin	Efruxifermin
临床试验编号		NCT03900429	NCT02970942	NCT03008070	NCT04929483	NCT04767529
临床试验阶段 <sup>1</sup>		III期	II期	IIb期	IIb期	IIb期
入组人数		预计2000	320	247	222	128
给药剂量和频率		100mg	0.4mg	1200mg	44mg	50mg
给药频率		每天一次	每周一次	每天一次	每两周一次	每周一次
给药方式		口服	皮下注射	口服	皮下注射	皮下注射
治疗周期		52周	72周	24周	24周	24周
有效性1	NASH缓解, 肝脏纤维化不恶化 <sup>2</sup>	30% (10%)	59% (17%)	55% (33%)	26% (2%)	76% (15%)
有效性2	肝脏纤维化改善至少一个等级, NASH不恶化 <sup>3</sup>	26% (14%)	43% (33%), 无统计学差异	48% (29%), 无统计学差异	27% (7%)	41% (20%)

表注: 1.指上面临床试验号对应的临床阶段, 不代表该药物当前所处临床阶段; 2/3.各个药物临床终点表述略有差异, 具体描述请见对应的临床试验。3.括号内为安慰剂组结果; 5.除了红字外, 其余均具有统计学差异。

1

NAFLD/NASH概览及背景介绍

2

NAFLD/NASH发病机制及主要治疗方法

3

NAFLD/NASH治疗领域全球及中国药物市场格局

4

NAFLD/NASH治疗领域新药全球及中国药物研发格局

5

NAFLD/NASH在研热门靶点及重点产品临床试验追踪

6

小结

## 小结

- NAFLD/NASH领域存在巨大的未满足的市场空间：

- ✓ NAFLD/NASH是一种复杂的，由多种致病因素导致的严重的慢性肝脏疾病，和二型糖尿病和肥胖密切相关，患病率近年来呈不断上涨的趋势；
- ✓ 当前NAFLD/NASH患病人口巨大，且需要长期用药，目前全球只有一款药物专门用于治疗NASH，存在巨大的未满足的临床需求。

- 全球研发热度高，靶点众多，但开发难度大：

- ✓ 全球有百余个靶点和企业进行研药物研发，随着Madrigal Pharmaceuticals Inc口服小分子药物 Resmetirom已经获FDA加速审评批准上市，研发热度会更高；
- ✓ 中国、美国、欧盟对晚期验证性临床试验均严格规定了临床终点替代指标，须使用肝组织病理检查进行疗效确证。包含奥贝胆酸在内的等多个药物在不同阶段相继失败和退出。

# 版权声明：

## COPYRIGHT NOTICE:

**本报告版权属于药融云数字科技（成都）有限公司，并受法律保护。**

**转载、摘编或利用其它方式使用本报告文字或者观点的，应注明“来源：药融云数字科技（成都）有限公司”。**

**违反上述声明者，编者将追究其相关法律责任。**

The copyright of this report belongs to Yaorongyun Digital Technology (Chengdu) Co., Ltd. and is protected by law.

If you reprint, excerpt or otherwise use the text or opinions of this report, please indicate "Source: Yaorongyun Digital Technology (Chengdu) Co., Ltd.".

Anyone who violates the above statement will be held accountable by the editor.