德邦证券
Topsperity Securities

证券研究报告 | 行业深度
生物医药
2024年4月3日

代谢相关脂肪肝炎（MASH/NASH）无药可治局面被打破，巨大市场需求待挖掘

证券分析师
姓名：李霁阳
资格编号：S0120523080003
邮箱：lijy7@tebon.com.cn

核心要点及投资建议

- **代谢性脂肪性肝炎（MASH，原称NASH）疾病负担沉重，需求空间大。**NASH是非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）中较为严重的一种表现为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，伴或不伴肝纤维化。MASH难以自发缓解，可进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌。中国成年人中NAFLD患病率高达29.2%，10年内整体增长10%，中国NASH患病率约为2.4%-6.1%，我国NAFLD/NASH患者疾病负担沉重。据弗若斯特沙利文报告预计， 2030 年全球 NASH 患病人数将达到 4.9 亿人，全球NASH药物市场将达到 322 亿美元。
- **首款创新药FDA获批，2024催化密集。**NASH药物研发面临缺乏可靠的、无创的终点，标准肝组织病理学评估存在局限性等困难，药物研发难度较高。在研治疗NASH的三种最常见途径是作用于新陈代谢，纤维化和炎症。靶向新陈代谢的研究最为热门，涉及靶点包括THR-β ，FXR，GLP-1R，PPAR，FGF21等，联合疗法也展现出较大的潜力。其中**THR-β、 FGF21 、GLP-1前景较为明确**，其中Madrigal的resmetirom（THR-β） 已于2024年3月14日获得FDA批准上市，成为FDA批准的第一款MASH新药。Akero Therapeutics公布了efruxifermin (FGF-21)治疗MASH 96周积极结果，纤维化改善效果优异。礼来和默沙东等药企也陆续披露GLP-1多靶点药物治疗MASH结果，明显改善MASH相关指标，显著降低肝脏脂肪水平。
- **国内企业多点布局，多个产品进入临床后期。多个企业布局MASH相关药物：1）中国生物制药：引进**Inventiva的拉尼兰诺（PPAR，III期）和安源医药的AP025（FGF21，II期）；2）**歌礼制药：**布局多个靶点，FASN抑制剂、 THR-β激动剂处于临床II期，多款不同机制产品在研。**3）海思科：**THR-β激动剂进入二期临床。4）**东阳光药：**FGF21/GLP-1-Fc融合蛋白处于临床二期。**5）信达生物、恒瑞医药、众生药业、博瑞医药**等多个药企布局GLP-1双靶点药物。同时建议关注**微芯生物、君圣泰**，MASH无创检测龙头**福瑞股份等**。
- **风险提示：临床研发失败风险、竞争格局恶化风险、销售不及预期风险、行业政策风险等**

目 录
CONTENTS

01 NASH：亟待满足的临床需求

02 MASH药物研发：捷报频传

03 海外MASH治疗药物研发火热

04 国内企业研发进展概览

01 非酒精性脂肪肝炎（NASH）：临床需求亟待满足

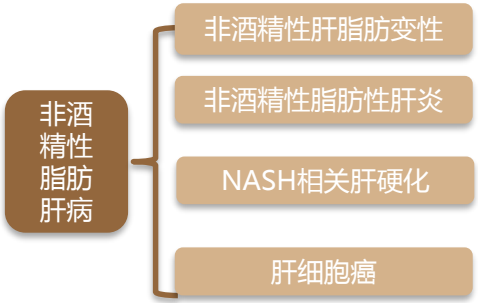
1.1 非酒精性脂肪性肝炎：疾病进程逐渐恶化，纤维化难以逆转

- **非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）**已取代慢性乙型肝炎成为我国最常见的慢性肝病（现已更名为代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）），是指除酒精和其他明确损肝因素所致的肝细胞内**脂肪过度沉积（＞5%）**为主要特征的临床病理综合征，**是一种与胰岛素抵抗、遗传易感密切相关的代谢性、应激性肝损伤。**疾病谱包括非酒精性肝脂肪变（等同非酒精性脂肪肝NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）及NASH相关肝硬化和肝细胞癌。
- **NAFLD活动评分(NAS)：**NAS评分包括脂肪变性、小叶炎症、气球化细胞三部分，总分反映了疾病等级和纤维化的严重程度。
- **非酒精性脂肪性肝炎（Nonalcoholic Steatohepatitis，NASH）**：NASH被定义为**5%以上的肝脏脂肪变性，合并炎症、肝细胞损伤，伴或不伴肝纤维化。**可进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌。**NASH难以自发缓解，不合并肝纤维化或仅有轻度纤维化（F0-1）为早期NASH；合并显著肝纤维化或间隔纤维化（F2-3）为纤维化性NASH；合并肝硬化（F4）为NASH肝硬化。(现更名为代谢相关脂肪性肝炎(MASH))**

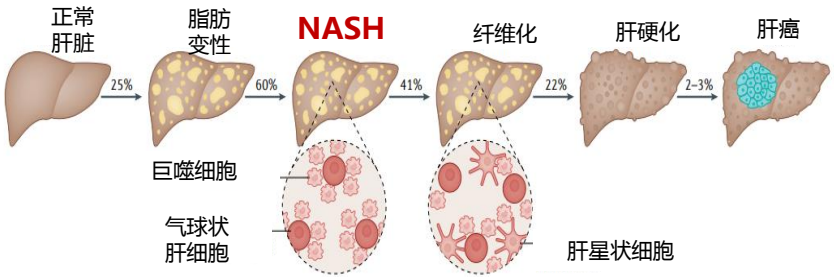
表 1　CRN 提出的 NAFLD/NASH 病理诊断分级 NAS 评分法
Table 1　NAS scoring of NAFLD/NASH

组织学特征	评分	诊断标准
脂肪变性(低倍镜)	0	<5%
	1	5% ~33%
	2	34% ~66%
	3	>66%
肝细胞气球样变性	0	无
	1	少量
	2	数量较多,同时形态较为明显
小叶炎症(所有炎症病灶)	0	无
	1	<2 点灶坏死/20 倍镜视野
	2	2~4 点灶坏死/20 倍镜视野
	3	>4 点灶坏死/20 倍镜视野
NAS 总分	0~8	

图：NAFLD的疾病谱



图：NAFLD病情演变

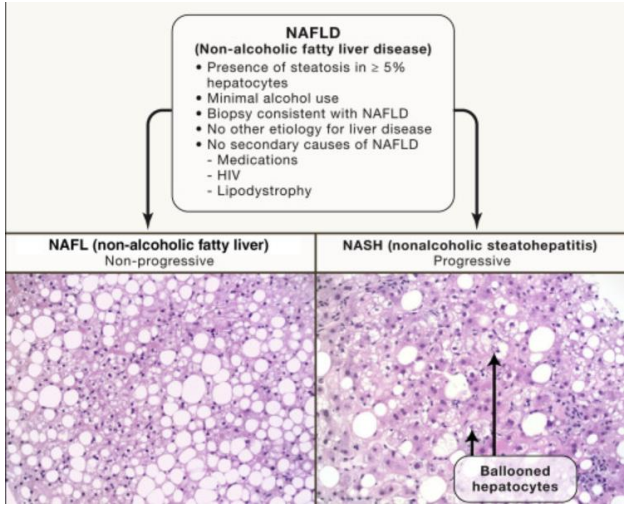


资料来源：《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验技术指导原则》，Daniel Ferguson et al.《Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. Nature reviews. Endocrinology》，Stephen A. Harrison et al.《Challenges and opportunities in NASH drug development》、《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》、德邦医药研究所

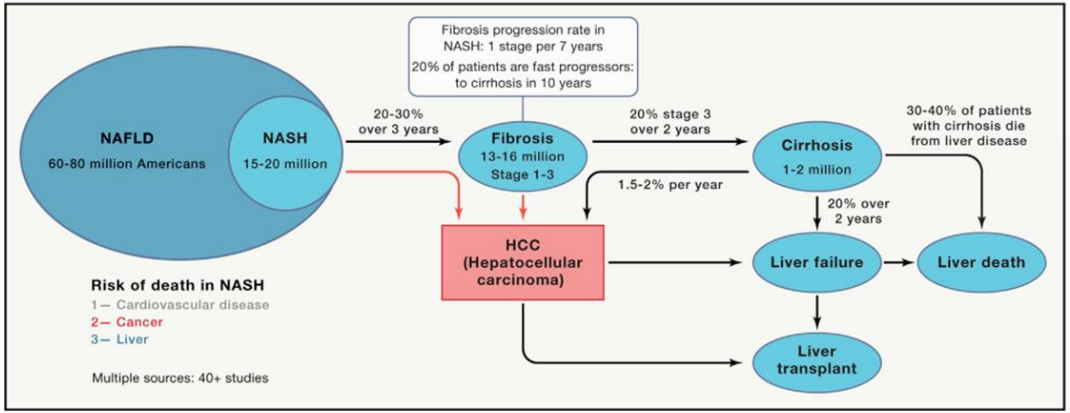
1.1 NASH纤维化更快，最终可能进展为肝硬化和肝癌

- **NASH患者发展为肝纤维化的风险很高，大约有15%的患者会发展为肝硬化**。NASH的组织学特征：除脂肪变性和小叶炎症外，还显示气球样肝细胞。据《Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease》研究表明，从NAFL到NASH的转变是相当动态的，NAFL患者的纤维化进程明显慢于NASH，每个阶段进展需要14年，而**NASH患者每个阶段进展仅7年，其中20%的NASH患者可被归类为快速进展者；只有 20% 的 NAFLD 患者患有 NASH，其中 20% 的人可能会在 3-4 年内发展为肝硬化； NASH相关肝硬化患者每年发生HCC的风险为~1.5%-2%。**

图：NAFLD和NASH的组织学差异



图：NAFLD各病程进展过程

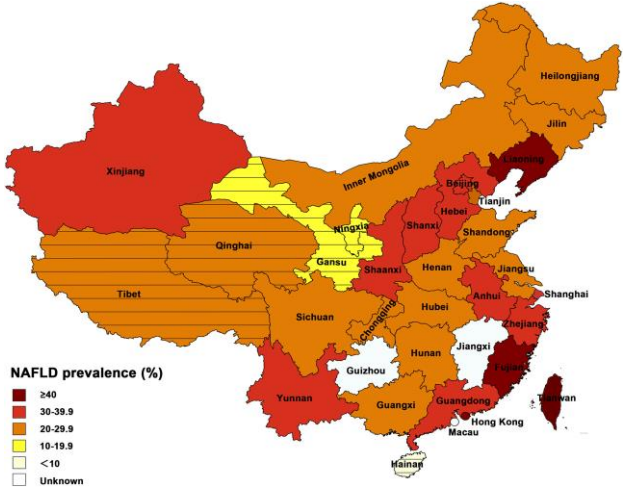


资料来源： Rohit Loomba et al.《Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease》，德邦证券研究所

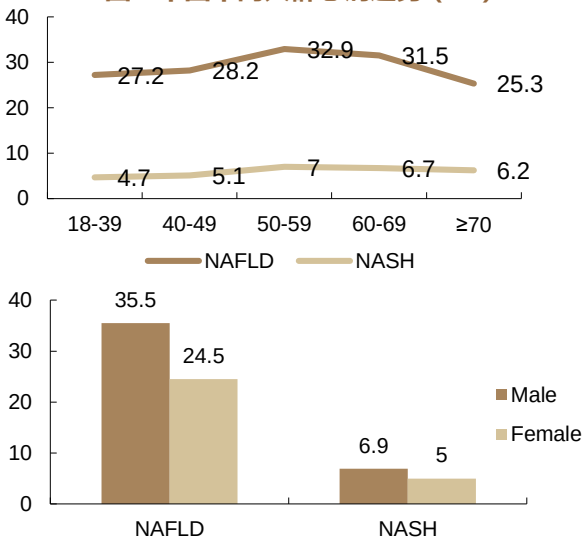
1.2 NAFLD患病率超过30%，加重我国疾病负担

- **肥胖和2型糖尿病发病率的上升加剧了非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的流行，**据“诺和诺德医学资讯”报道，中国成年人中**NAFLD患病率高达29.2%**，10年内整体增长10%，中国NASH患病率约为2.4%-6.1%。NAFLD和NASH患病率随年龄增长，在50-59岁的年龄组达到峰值，随后在60岁后下降 ，男性发病率高于女性。
- **我国NAFLD/NASH疾病负担急剧加重。**我国病毒性肝炎与NAFLD/NASH合并率高，共同促进肝纤维化发生，在我国肝脏相关死亡中NAFLD/NASH 所占比例将进一步提升，预计2030年占比34%。**我国NASH患者常常合并其他代谢疾病**，如肥胖、二型糖尿病、高血压、高血血脂症等。

图：中国非酒精性脂肪性肝病的地区分布



图：中国不同人群患病趋势（%）



图：我国预估与NAFLD/NASH相关疾病

资料来源：诺和诺德医学资讯公众号， 德邦证券研究所；

Ran Lu MD et al. 《Epidemiological characteristics and management of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in China: A narrative review》

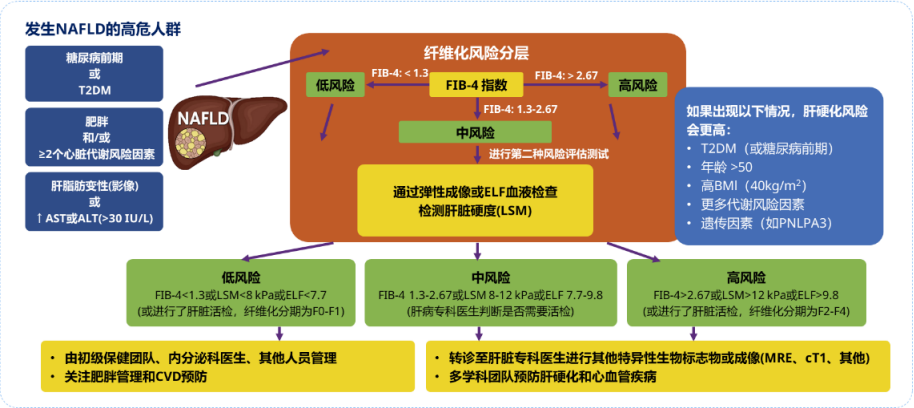
1.3 NASH诊断：肝脏活检是金标准

德邦证券 Topsperity Securities

- **NAFLD诊疗指南：**2022年5月，美国临床内分泌医师学会(AACE)与美国肝病学会(AASLD)共同制定和发布了非酒精性脂肪性肝病的诊断和治疗指南。对于肥胖和（或）代谢综合征、糖尿病前期或T2DM、任何影像学证实有肝脏脂肪变和/或血清转氨酶水平持续升高（超过6个月）者，**临床医生应将其视为“高危”人群，并且进行NAFLD和晚期纤维化筛查。临床医生应使用肝纤维化预测模型评估NAFLD伴肝纤维化的风险。**首选的无创模型是FIB-4（fibrosis-4 index，纤维化-4指数：FIB-4 = 年龄（岁）×AST（U/L)/PLT（× 10^9/L）× ALT（U/L）$^{1/2}$）。**对于FIB-4评分不确定或较高的属于“高危”群体的人群，临床医生应考虑进一步实施肝脏硬度测量（LSM）或增强肝纤维化（ELF）检测。**

- **NASH临时诊断：**确定NASH的首要步骤通常是来自实验室或影像检查的非特异性肝病发现。医生必须确认肝脏脂肪变性和炎症，并排除已知导致此类肝损伤的原因，包括病毒性肝炎和酒精性疾病，必须满足以下**五个关键标准：**①必须存在**肝脏脂肪变性；**②由于肝脏脂肪变性引起了**肝细胞损伤**；③没有与肝脏脂肪变性相关的其他病因；④没有伴随慢性肝病的其他原因；⑤**没有**明显的**饮酒**（饮酒必须符合指南）。
- **NASH确诊诊断：**基于这些临床参数，可以做出NASH的临时诊断。但是现有影像学技术和实验室检查等无创方法不能准确诊断NASH，确诊需要组织学的证据，**需要进行肝活检，以证明：超过5%的肝脏脂肪变性、小叶炎症、肝细胞膨胀。**

图：成人非酒精性脂肪性肝病的诊断



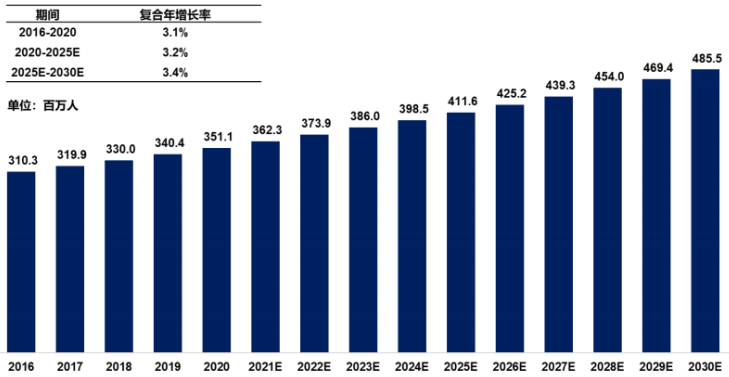
NAFLD，非酒精性脂肪性肝病；T2DM，2型糖尿病；AST，谷草转氨酶；ALT，丙氨酸转氨酶，FIB-4，纤维化4-指数；CVD，心血管疾病；BMI，体质指数；MRE，核磁共振弹性成像

资料来源：诺和诺德医学资讯公众号，消化医声公众号，中华肝脏病杂志公众号、德邦证券研究所

1.4 市场空间巨大，需求亟待满足

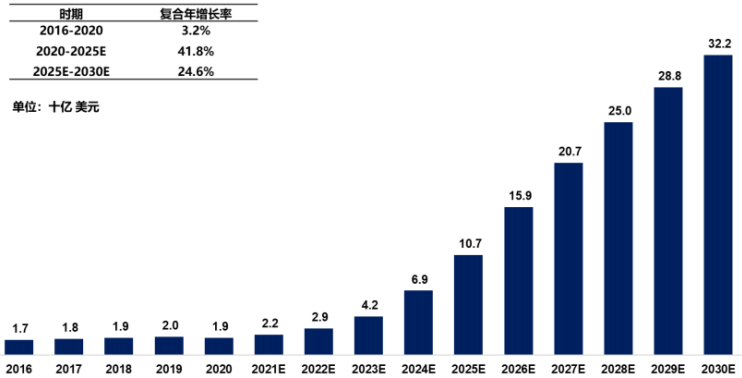
- 近年来，全球 NASH 患病人数呈上升趋势，由 NASH 导致肝癌的比例也持续上升，而肝癌已成为全球第四大癌症死因。据弗若斯特沙利文报告，全球NASH 患病人数从 2016 年的 3.1 亿人已上升到 2020 年的 3.5 亿；2021-2030 年，全球 NASH 患病人数将持续增长，预计 **2030 年将达到 4.9 亿人。**
- 据弗若斯特沙利文报告，全球非酒精性脂肪肝病相关药物的市场规模已从 2016 年的 17 亿美元增至 2020 年的 19 亿美元，复合年增长率为 3.2%；非酒精性脂肪肝病药物市场呈现快速增长的趋势，**预计 2030 年将达到 322 亿美元。**

图：全球NASH患病人数预测



资料来源：弗若斯特沙利文

图：全球非酒精性脂肪肝病市场规模预测



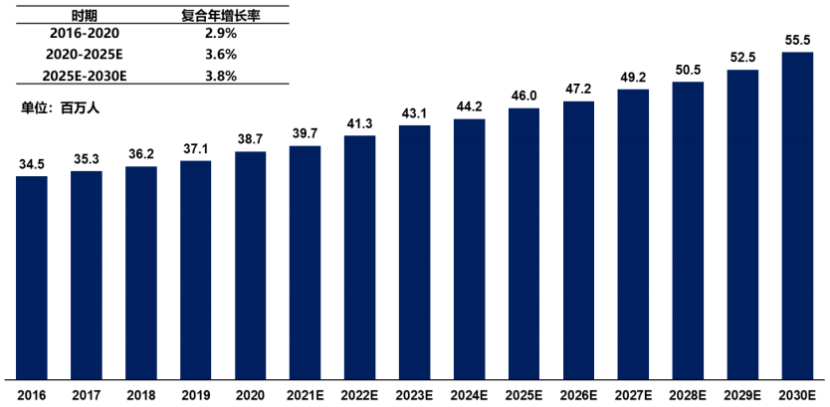
资料来源：弗若斯特沙利文

资料来源：弗若斯特沙利文，派格生物医药招股书，德邦证券研究所

1.4 市场空间巨大，需求亟待满足

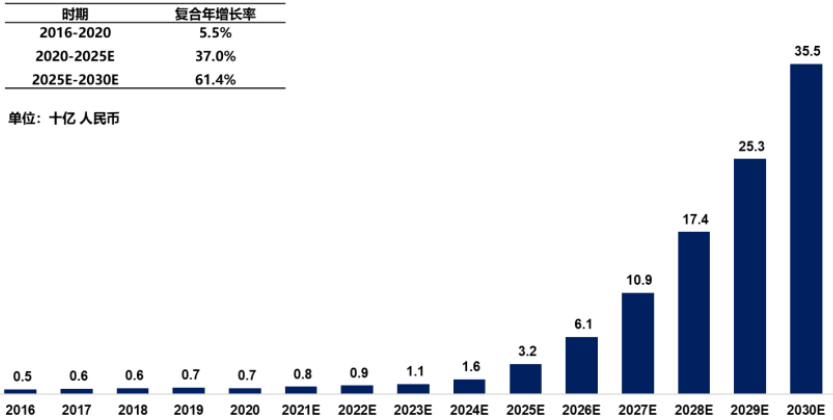
- 中国 NASH 患病人数呈上升趋势，据弗若斯特沙利文报告，2020 年已达到3,870 万人；2021-2030 年，中国的 NASH 患病率将以更快的速度增长，2030 年将达到 5,550 万人。
- 据弗若斯特沙利文报告，中国非酒精性脂肪肝病相关药物的市场规模，从 2016 年的 5 亿元增至 2020 年的 7 亿元，年复合增长率为 5.5%；**非酒精性脂肪肝病市场规模，将于 2030 年达到 355 亿人民币。**

图：中国NASH患病人数预测



资料来源：弗若斯特沙利文

图：中国非酒精性脂肪肝病市场规模预测



资料来源：弗若斯特沙利文

资料来源：弗若斯特沙利文，派格生物医药招股书，德邦证券研究所

02 MASH药物研发：捷报频传，首款新药迎来获批

2.1 NASH发病机制复杂，涉及多个代谢过程

- **NASH的发病机制是涉及饮食、肠道微生物群、各种代谢器官（例如胰腺、脂肪组织和骨骼肌）和免疫系统的高度复杂的过程，**而**饮食诱导的肥胖是驱动NAFLD和NASH的最大风险因素之一**，此外，遗传易感性也在NASH的发展和发病机制中也发挥了作用。导致NASH的部分机制如下：

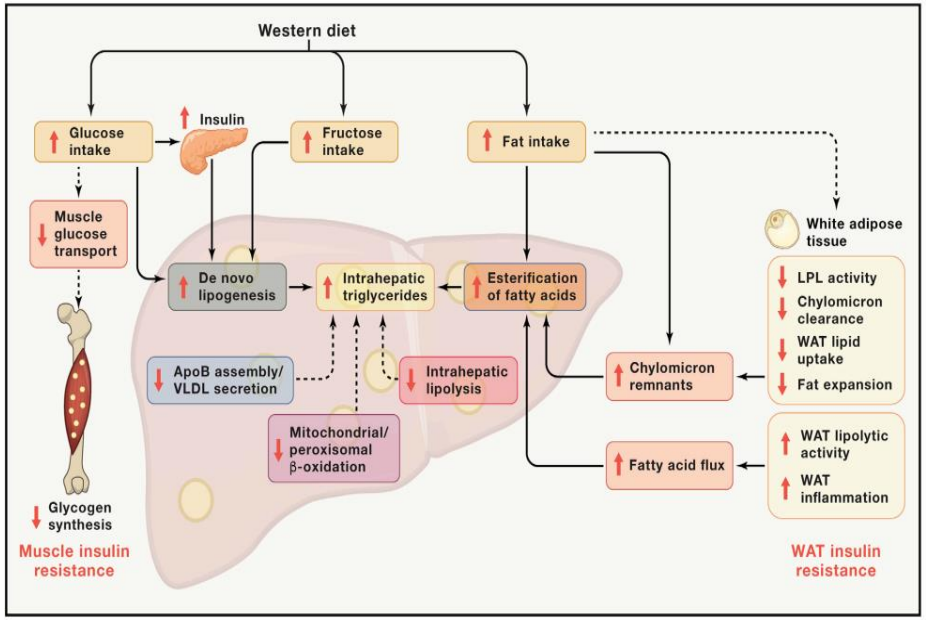
① 西式饮食可导致肌肉及**白色脂肪组织的胰岛素抵抗**，以增加肝脏中的脂肪堆积；

② 其它NAFLD的**代谢驱动因素**（通常与遗传相关）包括：肝内脂肪分解障碍、甘油三酯运输障碍、葡糖激酶活性增加、肝脏线粒体/过氧化物酶体的β-氧化减少；

③ **肠道菌群**促进NAFLD的机制包括：改变能量获取、增加支链/芳香族氨基酸水平、增加苯乙酸及乙醇等代谢产物以促进肝脏脂肪堆积、增加细菌内毒素以促进炎症；

④ NAFLD和NASH的**遗传成分**约为35%-61%。

图：NAFLD/NASH发病的代谢机制



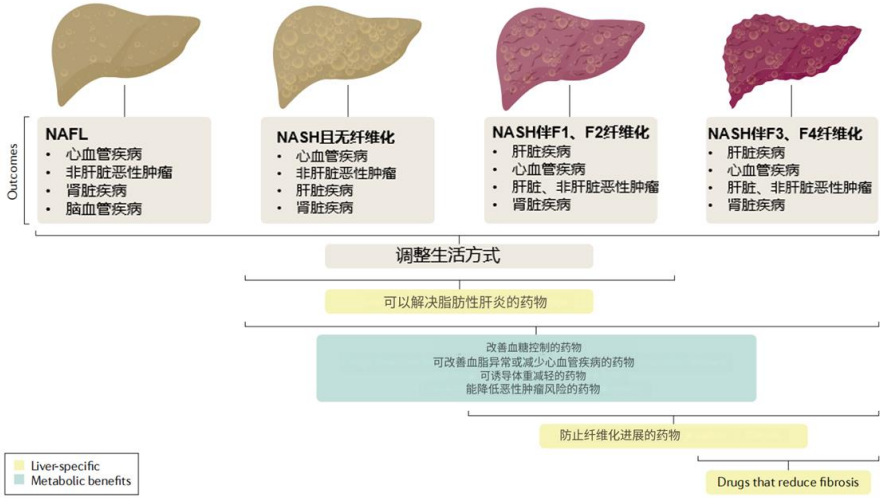
资料来源： Rohit Loomba 等《Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease》，Suchira Gallage等《A researcher's guide to preclinical mouse NASH models》，德邦证券研究所

2.1 NASH治疗药物：后期药物设计

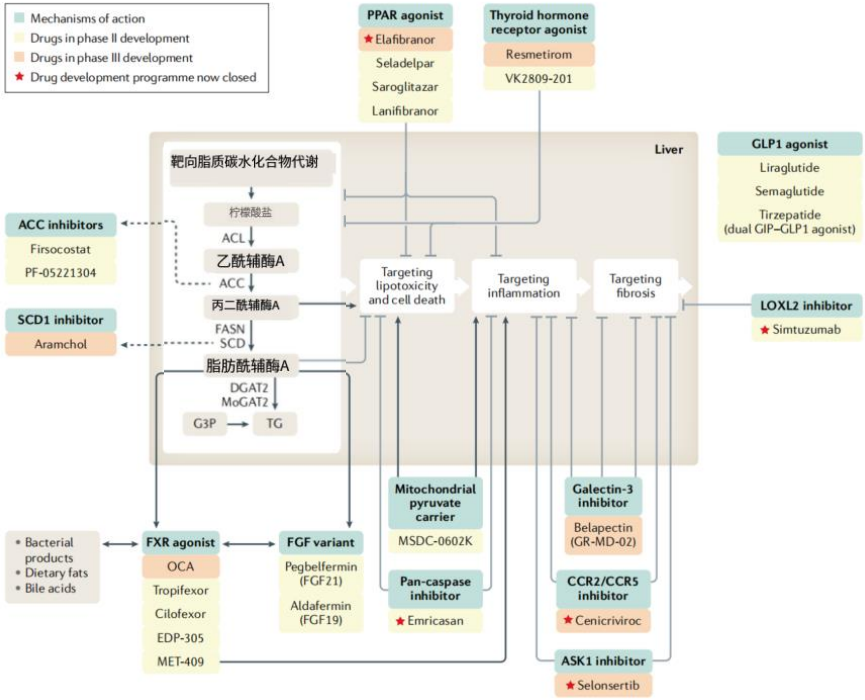
德邦证券 Topsperity Securities

- 几种非酒精性脂肪性肝炎(NASH)药物目前正处于后期开发阶段。靶点涉及法尼酯X受体(FXR)激动剂、甲状腺激素受体β (THR-β)激动剂、胰高血糖素样肽-1受体（GLP-1R）激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）激动剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、成纤维细胞生长因子19(FGF19)和FGF21类似物、脂肪酸合成酶（FASN）抑制剂等。

图：NAFLD/NASH常见治疗方式



图：现有后期NASH药物的靶点机制



资料来源：Vuppalanchi R, Noureddin M, Alkhouri N, Sanyal AJ.《Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis》，德邦证券研究所

2.1 NASH治疗药物：干预代谢、纤维化和炎症

德邦证券 Topsperity Securities

■ **在研治疗NASH的三种最常见途径是作用于新陈代谢，纤维化和炎症。**靶向新陈代谢的研究最为热门，涉及靶点包括FXR，GLP-1R，PPAR，FGF21，THR-β等，从给药方式来看，GLP-1和FGF21的常规给药方式为注射，其余均为小分子靶向化药。

表：NASH主要候选药物的作用机制

药物类型	作用机制
靶向成纤维细胞生长因子受体（FGF21）-注射	✓ 成纤维细胞生长因子21（FGF21）是一种**内分泌激素，调节能量代谢以及蛋白质、脂质和葡萄糖稳态。**
靶向 FXR	✓ FXR 途径通常受胆汁酸调节，在调节肝脏脂肪生成、糖异生和糖原生成以及在胰岛素敏感性中发挥作用至关重要。**FXR 激动剂可以帮助恢复FXR信号传导，维持胆汁酸和脂质稳态，并具有抗炎和抗纤维化作用。**FGF19是一种由肠道FXR激活诱导的肠道激素，是维持胆汁酸稳态的关键因素。
靶向PPAR	✓ PPAR具有3种亚基α/δ/γ，通过**改善胰岛素抵抗以及调节葡萄糖和脂质代谢**在NASH中显示出有益的特性。
靶向甲状腺激素β（THR-βs）	✓ 甲状腺激素可以**刺激肝脏脂肪酸氧化，并将胆固醇和磷脂排泄到胆汁中。**在肝脏中，甲状腺激素受体β（THR-β）的比例最大。THR-β能够降低血清胆固醇和肝脏脂肪含量，从而改善NASH患者的脂质异常。
靶向新生脂肪生成（DGAT2i/ACCi）	✓ **从头减少脂肪生成**过程（乙酰辅酶A羧化酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂）。
靶向线粒体	✓ 如线粒体丙酮酸载体（MPC）抑制剂：MPC将丙酮酸转运过线粒体膜，其中丙酮酸影响三羧酸循环酶产生柠檬酸和草酰乙酸，**导致脂肪生成和新生葡萄糖生成增强。**
靶向纤维化	✓ 如半乳糖凝集素-3抑制剂：半乳糖凝集素-3（Galectin-3）是一种主要存在于免疫型细胞中的蛋白质，在NASH纤维化的发展中起关键作用。
靶向GLP-1受体-注射	✓ 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)可以**增强胰岛素的分泌，抑制胰高血糖素的分泌，延缓胃排空，和降低食欲。**GLP-1受体激动剂在糖尿病和肥胖症的治疗中已经显示出显著的效果。近年来，GLP-1受体激动剂也被研究用于NASH的治疗。

资料来源：Stephen A. Harrison 等《Clinical Trial Landscape in NASH》，《Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis》，医药魔方，药明康德公众号、德邦证券研究所

2.1 研发进度： THR-β、 FGF21 、GLP-1前景明确

德邦证券 Topsperity Securities

表：全球NASH在研药物竞争格局（截至2024.3.14，III期以上）

药品名称	药品类别二	靶点	研发机构	中国阶段	美国阶段	欧洲阶段	日本阶段
resmetirom	**化药**	**THR-β**	**Madrigal Pharmaceuticals;Roche;Via Pharmaceuticals**		**批准上市**	**申请上市**	
cenicriviroc	化药	CCR2;CCR5	Dong-A Pharma;Tobira Therapeutics(AbbVie);Takeda Pharmaceuticals	III期临床	III期临床	III期临床	
efruxifermin	**生物**	**FGF21**	**Akero Therapeutics;Amgen**		**III期临床**		
belapectin	化药	galectin-3	Galectin Therapeutics		II/III期临床	II/III期临床	
司美格鲁肽	生物	GLP-1R	Novo Nordisk	III期临床	III期临床	III期临床	III期临床
瑞舒伐他汀	化药	HMG-CoA reductase	Shionogi;AstraZeneca;Grünenthal		I期临床		
ZSP1601	化药	PDE	众生睿创;药明康德	III期临床			
拉尼兰诺	化药	PPARγ;PPARδ;PPARα	正大天晴;Hepalys Pharma;Inventiva	III期临床	III期临床	III期临床	
elafibranor	化药	PPARδ;PPARα	Ipsen;Genfit;Terns Pharmaceuticals		III期临床	III期临床	
Aramchol	化药	SCD1	Galmed Pharmaceuticals	II期临床	III期临床	II期临床	
恩格列净	化药	SGLT2	Eli Lilly;Boehringer Ingelheim		II期临床	II期临床	
达格列净	化药	SGLT2	AstraZeneca;Bristol-Myers Squibb	III期临床			
地奥司明	化药	not available	Servier				
CA-NASH	其他	not available	CureApp	临床前	临床前	临床前	III期临床
azemiglitazone	化药	not available	Cirius Therapeutics;Metabolic Solutions Development		II期临床		

资料来源：医药魔方，德邦证券研究所

2.2 MASH药物研发捷报频传，首款新药迎来获批

德邦证券 Topsperity Securities

■ **2022-2023年多项临床研究传来捷报，NASH药物研发迎来了转机。**

✓ **2022年9月，Akero公布了Efruxifermin（FGF21类似物）**治疗NASH的IIb期数据，肝穿刺活体组织学数据惊艳四座；

✓ **2022年12月，Madrigal宣布Resmetirom（THR-β激动剂）**治疗NASH的III期MAESTRO研究达到了双重主要终点。公布结果的当日，Madrigal股价大涨268%，市值超过了40亿美元。

✓ **2023年6月，多个GLP-1类药物接连公布NASH适应症数据，强势发起冲击。**

- **2023年6月，**发表的*Gastroenterology & Hepatology*上关于**司美格鲁肽（GLP-1）**治疗NASH的II期临床结果显示司美格鲁肽组脂肪变性减少显著高于安慰剂。
- **2023年6月，默沙东（MSD）公布efinopegdutide（GLP-1/GCGR）**治疗非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的IIa期临床试验结果，efinopegdutide与司美格鲁肽相比，显著降低患者肝脏脂肪水平。
- **2023年6月，礼来公布了Retatrutide（GIP/GLP-1/GCG）**在NASH治疗中的最新临床试验数据，所有剂量组的Retatrutide均展现出了强大的肝脏脂肪减少效果，且NASH相关的生物标志物也有显著改善。

✓ **2023年9月13日，Madrigal宣布Resmetirom（THR-β激动剂）**治疗NASH的上市申请获得FDA受理并被授予优先审评资格，PDUFA日期为2024年3月14日。

✓ **2024年2月06日，礼来公布替尔博肽 SYNERGY-NASH 数据，NASH消退且纤维化没有恶化的患者剂量组和安慰剂组的比例分别是:74% 和13%。**

✓ **2024年3月04日，Akero Therapeutics公布了HARMONY研究96周初步积极结果，**该项IIb期研究评估了其主要候选产品efruxifermin (EFX)对肝硬化前代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH，之前被称为NASH），纤维化2期或3期（F2-F3）患者的有效性和安全性。

✓ **2024年3月14日，FDA批准Resmetirom（商品名：Rezdiffra）上市，用于治疗伴有肝纤维化的非酒精性脂肪性肝炎成人患者。这是FDA批准的首款治疗NASH的创新药物。**

资料来源：医药魔方公众号，医脉通公众号，CPHI制药在线公众号，德邦证券研究所

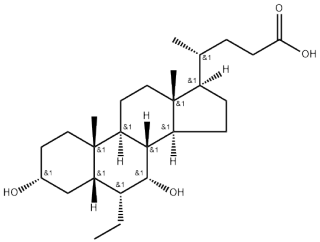
03 海外药企研发火热，多个靶点争锋

3.1 奥贝胆酸：两次闯关失败， NASH先驱Intercept终止相关投资

德邦证券 Topsperity Securities

- **Intercept是NASH新药研发领域的元老公司**，成立于2002年，一直致力于研发治疗慢性肝病的新疗法。
- **其的核心产品是奥贝胆酸（OCA），是一种法尼酯X受体（FXR）激动剂**，FXR通常在肠与肝脏中表达，是**胆酸、炎症反应、纤维化与代谢通路的关键调节分子。是目前FDA批准的唯一一款用于二线治疗原发性胆汁性胆管炎（PBC）的药物，也是全球第一个进入III期临床的NASH药物，一度被后来者视为标杆。**
- **2023年6月22日**，Intercept Pharmaceuticals宣布奥贝胆酸治疗NASH的上市申请收到FDA的完全回应函（CRL）不支持奥贝胆酸获得批准，第二次折戟，**Intercept决定停止NASH领域所有投资。2023年9月26日**，Intercept Pharmaceuticals与意大利制药公司 Alfasigma共同宣布，Alfasigma将以总收购价约8亿美元收购Intercept。

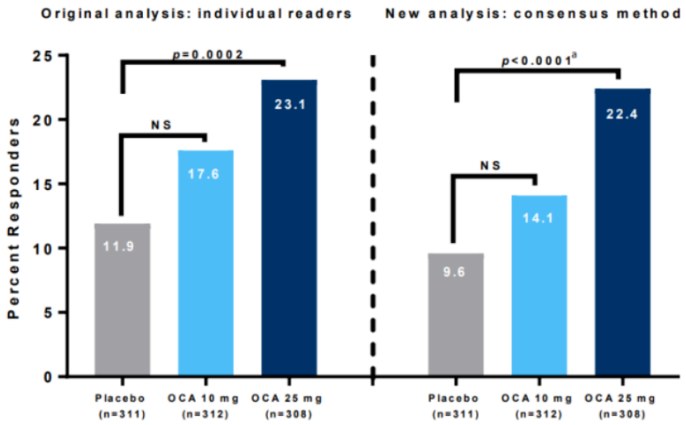
图：奥贝胆酸结构图



图：奥贝胆酸研发历程

- **2015年**，奥贝胆酸治疗NASH肝纤维化被FDA就授予突破性疗法认定。
- **2019年**，Intercept就第一次中期分析数据向美国FDA递交了奥贝胆酸治疗NASH肝纤维化的NDA申请。**该研究的主要终点为纤维化改善≥1级且NASH无恶化的患者比例。**结果表明，在治疗18个月时，**奥贝胆酸高剂量组中23%的患者实现了纤维化改善≥1级且NASH无恶化**，而安慰剂组仅有12%的患者达到这一指标。**安全性问题十分突出。**高剂量组瘙痒发生率高达51%，安慰剂组这一数值为19%。高低剂量组低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高发生率均为17%，而安慰剂组这一数值为7%。**FDA评估，奥贝胆酸中期组织学终点数据显示，药效带来的获益仍具有不确定性，因此拒绝了加速批准治疗NASH肝纤维化。**
- **2022年7月**，Intercept公布REGENERATE研究的第二次中期分析数据。这次，高剂量组有22.4%的患者实现了纤维化改善≥1级且NASH无恶化，安慰剂组有9.6%（p<0.0001）患者达到该指标，低剂量组没有达到统计学意义的改善。**安全性问题仍然严重。**高剂量组瘙痒发生率为55%，低剂量组为33%，而安慰剂组为24%。
- **2023年6月22日**，Intercept Pharmaceuticals宣布已收到美国（FDA）的完整回应函（CRL），**再次拒绝奥贝胆酸的上市申请。**根据CRL的内容，任何重新提交有关奥贝胆酸治疗NASH的NDA，都至少需要成功完成REGENERATE研究的长期结果阶段。

图：奥贝胆酸两次期中分析数据



资料来源：医药魔方公众号，Chemicalbook官网、药时代公众号、同写意公众号、《Clinical Trial Landscape in NASH》，德邦证券研究所

3.2 THR-β激动剂：靶点已得到验证，首款新药获批上市

Resmetirom:首款NASH新药获得FDA批准上市

- **THR-β（甲状腺激素受体β亚型）在人体肝脏中高表达，能够调节脂代谢，降低LDL-C、甘油三酯和致动脉粥样硬化性脂蛋白。**同时，THR-β可以通过促进脂肪酸的分解和刺激线粒体的生物发生来减少脂肪毒性并改善肝功能，进而减少肝脏脂肪。而NASH患者肝脏的THR-β功能弱于健康人，也加重了线粒体功能异常和脂肪毒性。THR-β激动剂具备单药调控多种肝脏通路来治疗MASH的潜力，包括：调控脂肪合成、调控脂肪酸氧化作用、调控胆固醇代谢，以及调控线粒体功能，通过抑制TGF-β信号通路发挥抗炎和抗纤维化作用。
- 目前全球治疗NASH进入临床阶段的THR-β激动剂共有10个，**3月14日，Resmetirom获加速批准上市，成为FDA批准的首个治疗NASH的创新药物。**

图：THR-β激动剂治疗NASH竞争格局（临床以上）

药品名称	药品类别	靶点	研发机构	疾病	全球阶段	中国阶段
resmetirom	化药	THR-β	Madrigal Pharmaceuticals;Roche;Via Pharmaceuticals	代谢相关脂肪性肝炎	批准上市	
ASC41	化药	THR-β	歌礼制药	代谢相关脂肪性肝炎	II期临床	II期临床
HSK31679	化药	THR-β	海思科	代谢相关脂肪性肝炎	II期临床	II期临床
TERN-501	化药	THR-β	Terns Pharmaceuticals	代谢相关脂肪性肝炎	II期临床	临床前
VK2809	化药	THR-β	Viking Therapeutics;Metabasis Therapeutics(Ligand Pharmaceuticals)	代谢相关脂肪性肝炎	II期临床	
ALG-055009	化药	THR-β	Aligos Therapeutics	代谢相关脂肪性肝炎	I期临床	临床前
ASC43F	化药	FXR;THR-β	歌礼制药	代谢相关脂肪性肝炎	I期临床	临床前
ECC4703	化药	THR-β	诚益生物	代谢相关脂肪性肝炎	I期临床	
Kylo-0603	化药	THR-β;ASGPR	甘宝利	代谢相关脂肪性肝炎	I期临床	I期临床
RJ4287	化药	THR-β	瑞捷医药	代谢相关脂肪性肝炎	I期临床	I期临床

资料来源：医药魔方，凯莱英药闻，德邦证券研究所

3.2 Madrigal：首款NASH新药获FDA加速获批

Resmetirom:首款NASH新药获得FDA批准上市

- **2024年3月14日，Madrigal官网发文正式宣布收到FDA批准Resmetirom的通知。**Resmetirom为一款THR-β选择性激动剂，其可以减少肝脏脂肪、下调纤维化生物标志画、降低甘油三酯、LDL、ApoB等。三期临床表明，Resmetirom两个剂量组NASH消退的比例都显著超过安慰剂组，至少一个阶段纤维化改善比例都显著超过安慰剂组，关键次要终点LDLC的下降显著超过安慰剂组。 Resmetirom标签显示该药物针对F2/F3期病人，**标签显示不需要活检，一日一次口服，没有禁忌症和黑框警告，年治疗费用为47400美元。**

图：关键注册三期MAESTRO-NASH试验结果

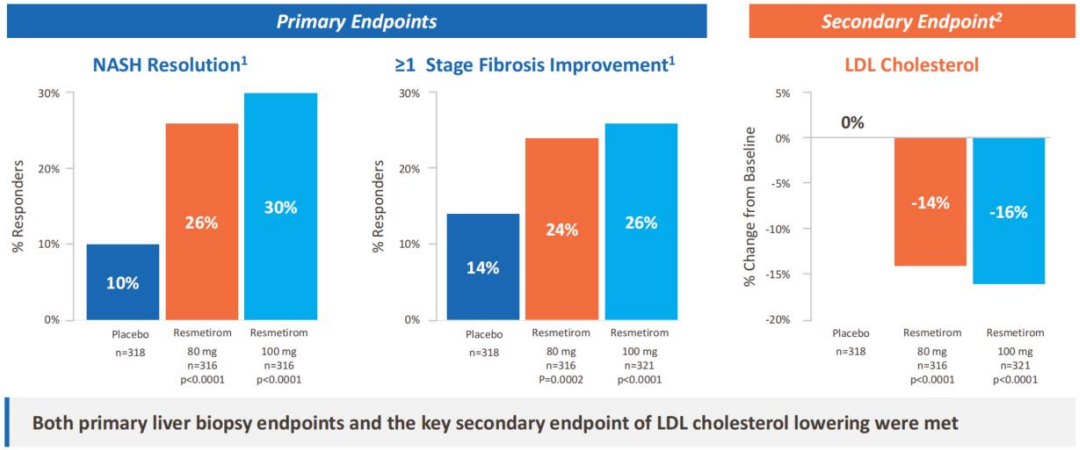


图:Resmetirom的药物标签

- Indicated for the treatment of NASH with moderate to advanced liver fibrosis (F2/F3)
- No biopsy requirement in label
- Once-daily, oral; simple dosing
- No contraindications; no boxed warning; no monitoring requirements beyond SOC

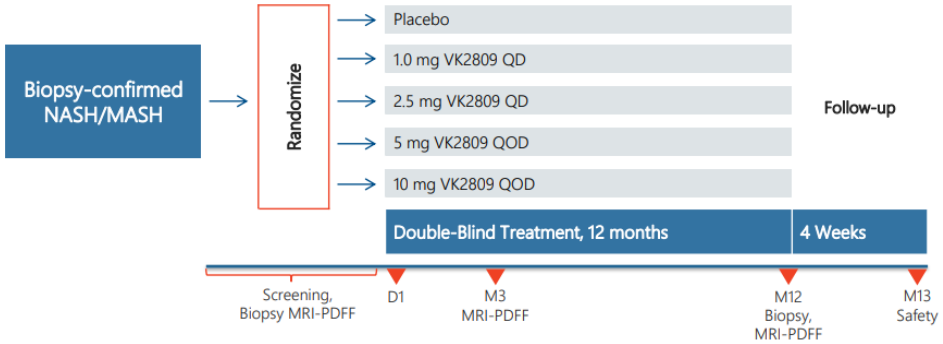
资料来源：Madrigal官网材料，德邦证券研究所

3.2 Viking：VK2809潜在同类最佳THR-β激动剂

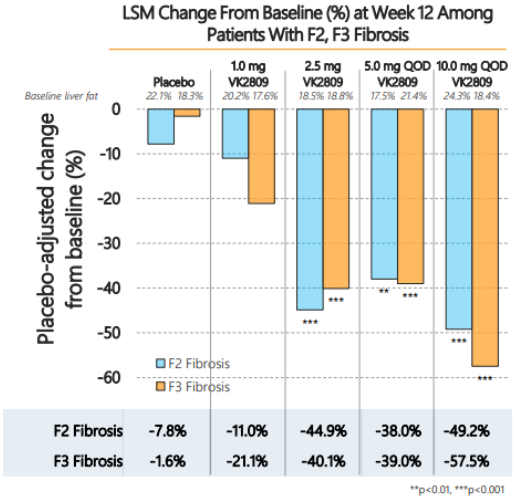
THR-β激动剂处于临床二期开发阶段

- **Viking**是一家致力于开发代谢和内分泌疾病新疗法的临床阶段公司。**VK2809**是Metabasis/Viking Therapeutics联合开发的一款用于治疗NASH的THR-β激动剂。2b 期 VOYAGE 研究成功实现了其主要终点，与安慰剂相比，接受 VK2809 的患者从基线到第 12 周的肝脏脂肪含量在统计学上显着降低。对于接受 VK2809 的患者，通过 MRI-PDFF 评估的肝脏脂肪相对于基线的中位相对变化范围为 **38% 至 55%**。重要的是，高达**85%**接受VK2809治疗的患者肝脏脂肪含量相对降低至少30%，这一降低水平与NASH组织学反应的可能性更大有关。此外还实现了**LDL-C 、甘油三酯和致动脉粥样硬化蛋白的统计学显著降低**，并表现出良好的安全性。**52周数据预计将于2024H1读出。**

图：VOYAGE Study: VK2809 2b期临床试验设计



图：VK2809实现了显著的肝脏脂肪减少



资料来源：Viking官网，德邦证券研究所

3.3 FGF21靶点疗效惊艳，Akero领跑

Akero和89Bio领跑，多家国内企业参与竞争

德邦证券 Topsperity Securities

■ **FGF21是FGF家族成员，缺乏有丝分裂活性，并作为一种激素对葡萄糖和脂质代谢具有多效性作用，具有胰岛素增敏和保肝特性。**成纤维细胞生长因子（FGF）是一组结构相似的蛋白质超家族，目前已知的FGF家族共有22个成员，根据系统发育相似性，这22个FGF分属于7个亚类。FGF21是FGF19亚类的一员，可以作用于不同的FGFR，介导对脂肪组织代谢的直接自分泌作用，减少肝脏脂肪和炎症，逆转纤维化，增加胰岛素敏感性并改善脂蛋白，治疗NASH。**目前全球已经有14个FGF21靶点药物进入临床阶段。**

图：FGF21靶点药物治疗NASH竞争格局（临床以上）

药品名称	作用机制	研发机构	全球阶段	中国阶段
efruxifermin	FGF21类似物	Akero Therapeutics;Amgen	III期临床	临床前
pegozafermin	FGF21类似物	89Bio;Teva Pharmaceutical	III期临床	临床前
AP025	FGF21-Fc融合蛋白	正大天晴;安源医药	II期临床	II期临床
HEC88473	FGF21/GLP-1-Fc融合蛋白	东阳光药(广东东阳光药业)	II期临床	II期临床
LLF580	FGF21类似物	Boston Pharmaceuticals;Novartis	II期临床	临床前
NN9499	FGF21类似物	Novo Nordisk	II期临床	II期临床
fazpilodemab	FGF21模拟物;anti-KLB/FGFR1双特异性抗体	Roche	II期临床	临床前
pegbelfermin	FGF21类似物	Ambrx(Johnson & Johnson);Bristol-Myers Squibb	II期临床	I期临床
AP026	FGF21/GLP-1-Fc融合蛋白	正大天晴;安源医药	I期临床	I期临床
B1344	FGF21类似物	东北农业大学;天士力	I期临床	申报临床
BMS-986171	FGF21类似物	Bristol-Myers Squibb	I期临床	临床前
DR10624	GLP-1R激动剂;GCGR激动剂;FGF21类似物	道尔生物	I期临床	I期临床
NNC0194-0499+司美格鲁肽	GLP-1R激动剂;FGF21类似物	Novo Nordisk	I期临床	临床前
YH25724	GLP-1-Fc融合蛋白;FGF21-Fc融合蛋白	Boehringer Ingelheim;Yuhan	I期临床	临床前

资料来源：医药魔方，Mohammad Zarei et al.《Targeting FGF21 for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis》，德邦研究所

3.3 Akero:Efruxifermin进度领先，疗效惊艳

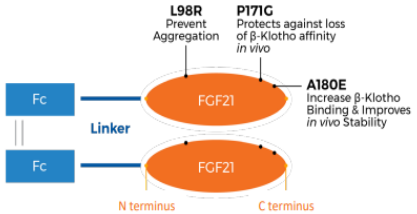
Efruxifermin：FGF21靶点进度领先，疗效优异

- **Efruxifermin（EFX）是安进基于天然FGF21的生物活性谱设计的一款FGF21类似物**，通过融合Fc延长其半衰期，同时替换了FGF21序列中的某些氨基酸。该药物的半衰期达到3-4天，**可以实现每周1次或每2周1次皮下注射给药**。2018年6月，Akero自安进方获得了Efruxifermin的全部权益，总交易额为1.2亿美元。12月8日，Akero 启动了Efruxifermin治疗NASH/MASH和NAFLD/MASLD的III期研究。**该产品为NASH领域首款进入III期阶段的FGF21类似物。**

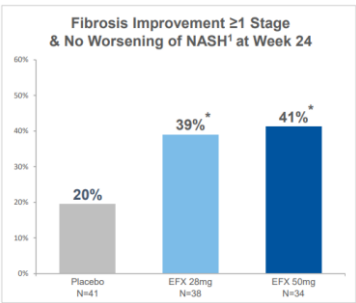
图： Efruxifermin分子设计

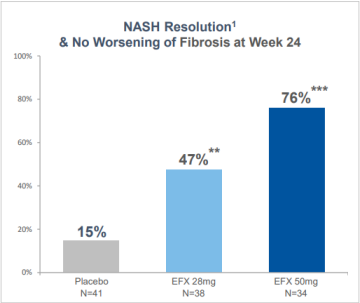
EFX Engineering (ex-Amgen)

- Human FGF21 with 3 mutations fused to IgG1 Fc domain
- Half-life of 3-4 days: once-weekly dosing
- Balanced receptor potency comparable to native FGF21



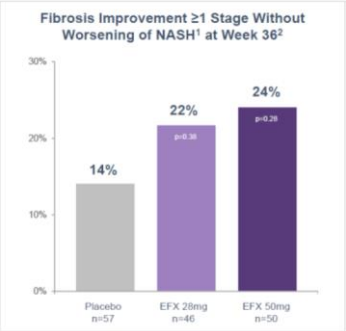
图： Efruxifermin治疗NASH（F2-F3）结果

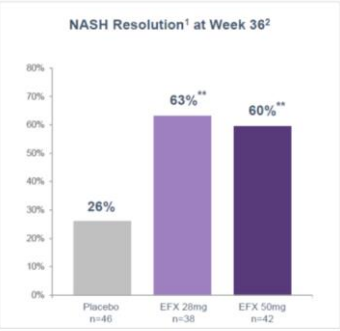




- **肝硬化前NASH**：2023年10月3日，efruxifermin治疗**中度（F2）或重度（F3）肝纤维化NASH患者**2b期结果正式公布，efruxifermin 50 mg组中24周时NASH缓解且肝纤维化未进展的患者比例高达**76%**（P < 0.001），24周时肝纤维化逆转≥1期且NASH缓解的患者比例达到**41%**（P < 0.001）。
- **肝硬化NASH**：2023年10月10日，Akero Therapeutics公布FGF21类似物Efruxifermin治疗NASH（**F4代偿性肝硬化阶段**）的2b期临床最新数据。对于主要终点纤维化改善，EFX治疗表现出改善趋势，但没有达到统计学显著。对于NASH Resolution，两个剂量都达到统计学显著改善。安慰剂、28mg EFX、56mg EFX治疗组达到复合组织学终点（纤维化改善≥1 stage，且达到NASH Resolution）的比例分别为9%、21%、14%。

图： Efruxifermin治疗NASH（F4）结果





** p<0.01, versus placebo (Cochran–Mantel–Haenszel test [CMH])

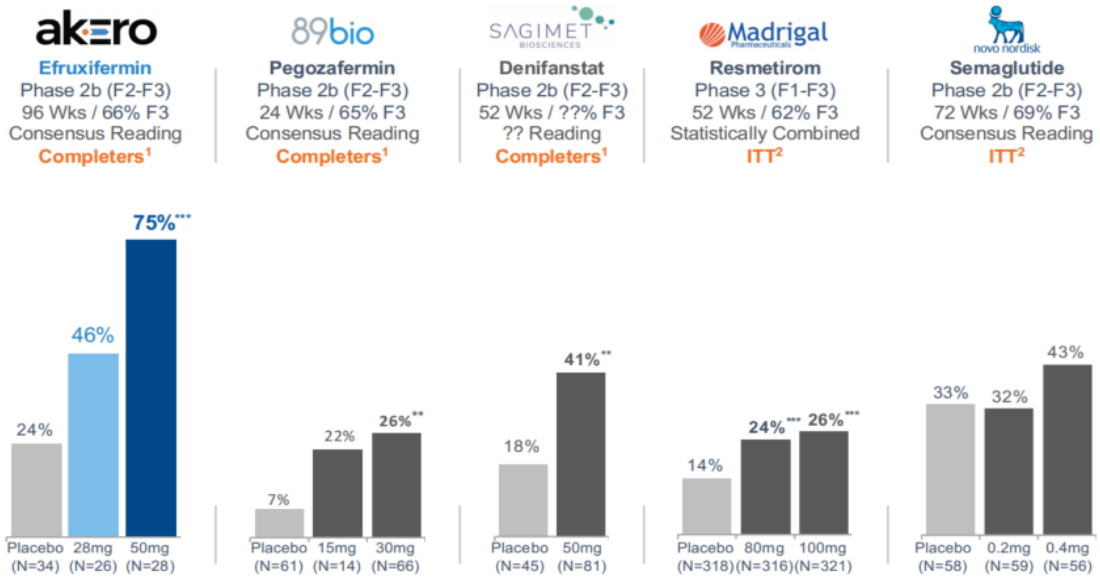
资料来源： Akero官网、医药魔方、德邦研究所

3.3 Akero:Efruxifermin进度领先，疗效惊艳

Efruxifermin：纤维化缓解效果明显

- 3月4日，Akero 公布了HARMONY研究96周初步积极结果，该项IIb期研究评估了其主要候选产品efruxifermin (EFX) 对肝硬化前代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH，之前被称为NASH），纤维化2期或3期（F2-F3）患者的有效性和安全性。此次数据显示，**在第96周，与安慰剂组的24%相比，Efruxifermin 50mg组的肝脏纤维化缓解率增加到75%（p<0.001）**，28mg组的缓解率增加到46%（p=0.07）。对第24周至第96周治疗效果的分析表明，Efruxifermin组患者不仅实现更广泛的纤维化改善且MASH无恶化，且缓解效果是持续的，特别是50mg剂量组。

图：EFX治疗NASH结果：超过1阶段的纤维化改善且MASH无恶化



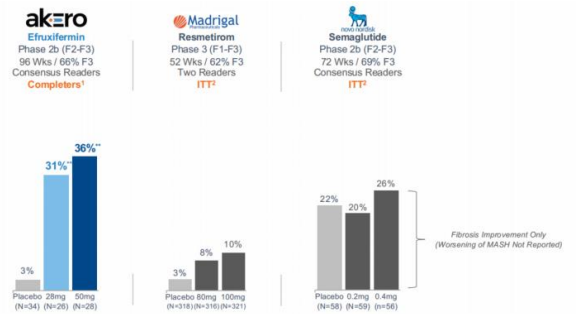
资料来源：Akero公司官网、医药魔方等，德邦研究所

3.3 Efruxifermin：96周疗效显著，各项指标显著改善

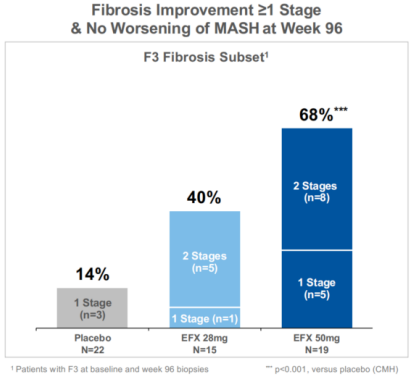
Efruxifermin疗效数据一览：各项指标显著改善

德邦证券 Topsperity Securities

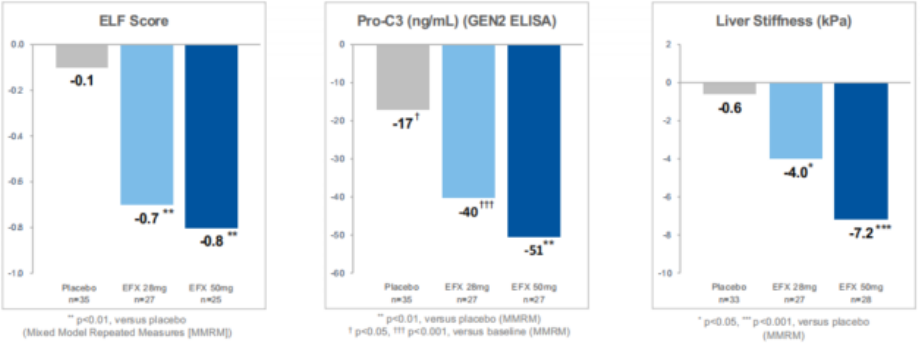
图：纤维化改善 > =2且NASH没有恶化



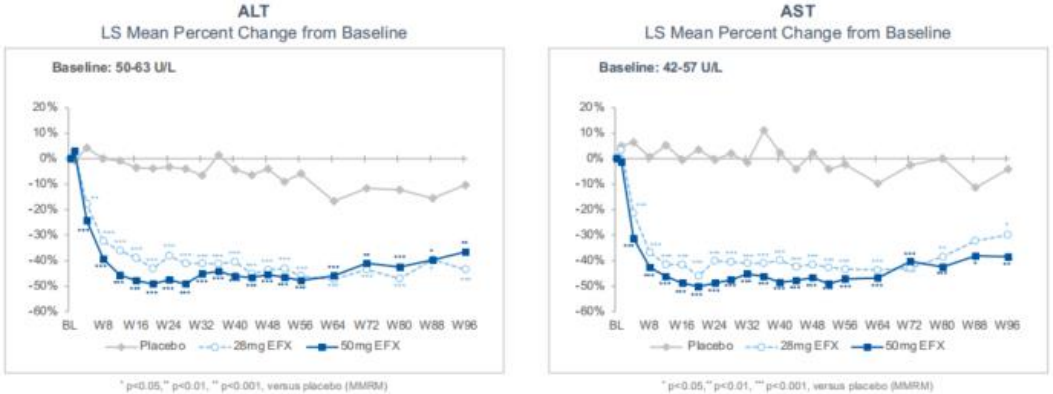
图：纤维化改善 > =1且NASH没有恶化



图：无创性标志物的统计学上显著减少反映了纤维化的组织学改善



图：持续到第96周的肝损伤标志物的改善有统计学意义



资料来源：Akero公司官网、德邦研究所

3.3 89BIO: FGF21靶点药物Pegozafermin 进展较快

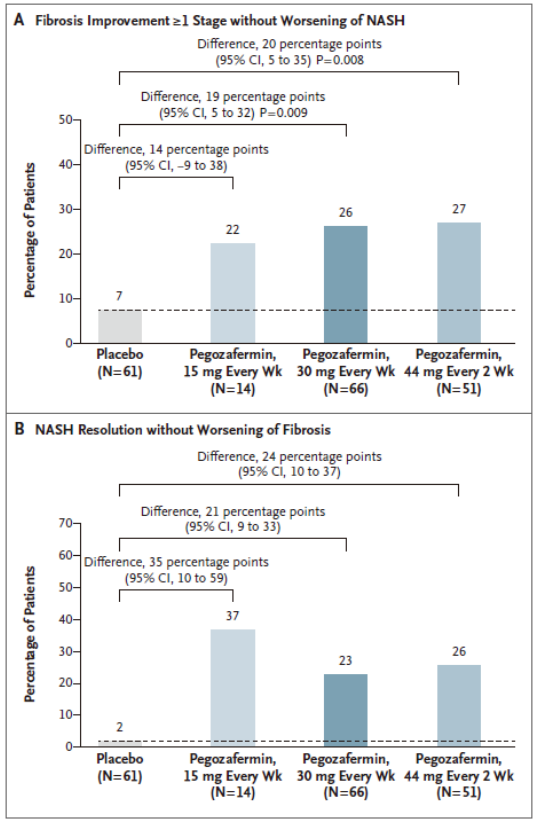
Pegozafermin ：2b期结果积极，FDA授予BTD

89bio

- **Pegozafermin是一款开发用以治疗NASH与严重性高甘油三酯血症（SHTG）的成纤维细胞生长因子21（FGF21）类似物。**Pegozafermin利用该公司专有的糖基聚乙二醇化技术，可延长天然FGF21的半衰期和优化生物活性。FDA授予其治疗NASH的突破性疗法认定(BTD)。
- 2023年9月14日，Pegozafermin治疗NASH的Ⅱb期研究在*New England Journal of Medicine*上发表，研究纳入经活检证实、出现**F2期或F3期（中度或重度）纤维化的NASH患者**，并将其随机分配至pegozafermin组**（皮下注射，每周一次15 mg或30 mg，或每2周一次44 mg）**或安慰剂组（每周一次或每2周一次）。主要终点包括纤维化改善至少1个阶段且NASH未恶化；NASH消退且无纤维化恶化。

- **第24周，给药组纤维化改善至少1个阶段且NASH未恶化的患者比例均显著高于安慰剂组（7%）：**
  - Pegozafermin每周一次30 mg组（26% ）
  - Pegozafermin每周一次15 mg组（22% ）
  - Pegozafermin每2周一次**44 mg组（27% ）**
- **第24周，给药组NASH消退且无纤维化恶化的患者比例也优于安慰剂组（2%）：**
  - Pegozafermin每周一次30 mg组（23% ）
  - Pegozafermin每周一次**15 mg组（37%）**
  - Pegozafermin每2周一次44 mg组（26%）
- **与pegozafermin治疗相关的最常见不良事件为恶心、腹泻和注射部位红斑。**

图： Pegozafermin治疗NASH（F2-F3）结果



资料来源：Rohit Loomba et al. 《Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegozafermin in NASH》，药明康德公众号、iNature公众号，德邦研究所

3.3 89BIO: FGF21靶点药物Pegozafermin 进展较快

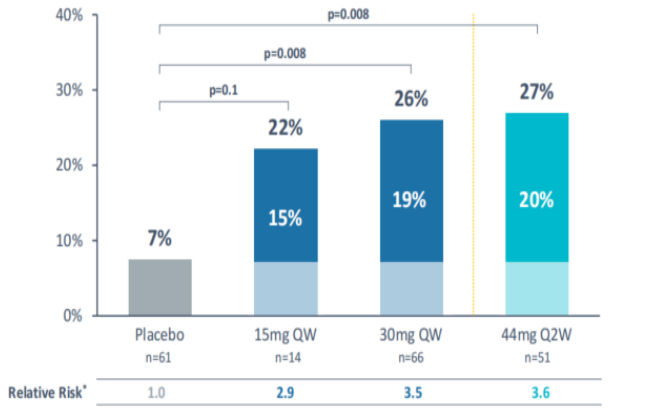
Pegozafermin ：2b期结果积极，FDA授予BTD

- Pegozafermin在30mg QW和44mg Q2W剂量下对纤维化的改善有统计学意义。与其他药物临床数据比较表现优异.
- **该公司计划将于 2024 年第一季度和第二季度启动 2 项研究 Pegozafermin 在 NASH 中的 3 期临床试验**，其中一项试验主要针对代偿性肝硬化（F4 期）患者，另一项试验则主要针对 F2 至 F3 期纤维化患者

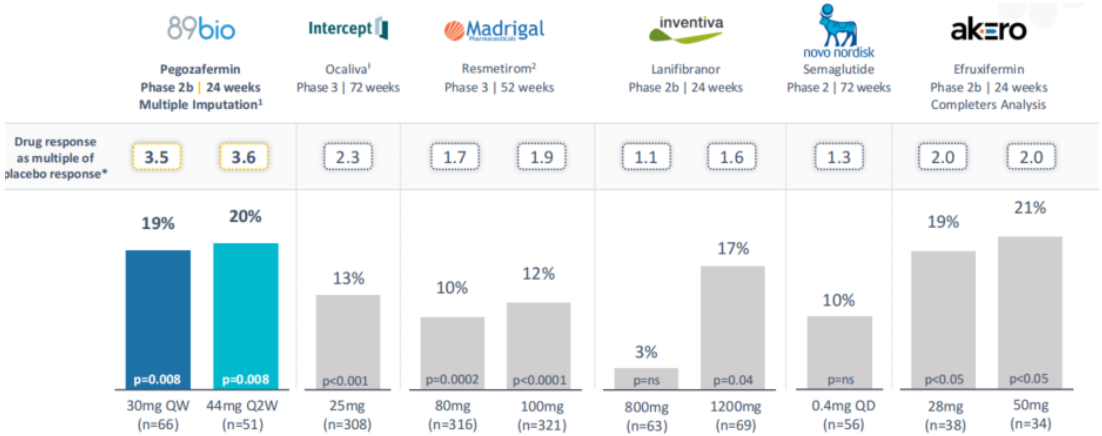
图 推进 Pegozafermin 的临床试验

INDICATION	TRIAL	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
NASH *Breakthrough Therapy designation*	ENlighten Fibrosis	Phase 3 trial in F2/F3: Histology & Outcomes – 1Q24			
	ENlighten Cirrhosis	Phase 3 trial in F4: Histology & Outcomes – 2Q24			
SHTG	ENtrust	Phase 3 trial – Ongoing			

图：第24周NASH纤维化改善且NASH无恶化



图：纤维化改善 > 1且NASH没有恶化



资料来源：89bio公司官网、德邦研究所

3.4 GLP-1类药物：扩张MASH适应症，临床获益明显

诺和诺德&礼来领跑，国内GLP-1药物开启新一轮竞赛

德邦证券 Topsperity Securities

- 胰岛素抵抗是NAFLD和T2DM的关键致病决定因素，临床前证据表明，GLP-1类似物对增加肝脏胰岛素敏感性、减少脂肪变性和改善肝脏组织学有作用。目前多项临床研究显示GLP-1类药物在治疗NASH中患者显示出明显的获益。**多个GLP-1药物开展了针对NASH的临床研究，其中诺和诺德的司美格鲁肽已进入临床三期，礼来、默克等大药企均有布局。**

图：GLP-1类药物治疗NASH竞争格局（二期临床及以上）

药品名称	药品类别	靶点	研发机构	疾病	全球阶段	中国阶段
利拉鲁肽	生物	GLP-1R	Novo Nordisk	非酒精性脂肪性肝炎	III期临床	
司美格鲁肽	生物	GLP-1R	Novo Nordisk	非酒精性脂肪性肝炎	III期临床	III期临床
度拉糖肽	生物	GLP-1;GLP-1R	Eli Lilly	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	II期临床
替尔泊肽	化药	GLP-1R;GIPR	Eli Lilly	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
survodutide	化药	GLP-1R;GCGR	Boehringer Ingelheim;Zealand Pharma	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	II期临床
cotadutide	化药	OXM;GLP-1R;GCGR	MedImmune(AstraZeneca)	非酒精性脂肪性肝炎	II/III期临床	II/III期临床
HEC88473	生物	FGF21;GLP-1	东阳光药	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	II期临床
bamadutide	化药	GLP-1R;GCGR	Sanofi	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
efinopegdutide	生物	OXM;GLP-1R;GCGR	Hanmi Pharmaceuticals;Merck & Co.;Johnson & Johnson	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	II期临床
efocipegtrutide	生物	GLP-1;GLP-1R;GIP;glucagon;GCGR;GIPR	Hanmi Pharmaceuticals	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
pemvidutide	生物	GLP-1R;GCGR	Altimmune	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
AZD9550	化药	GLP-1R;GCGR	AstraZeneca	非酒精性脂肪性肝炎	I/II期临床	

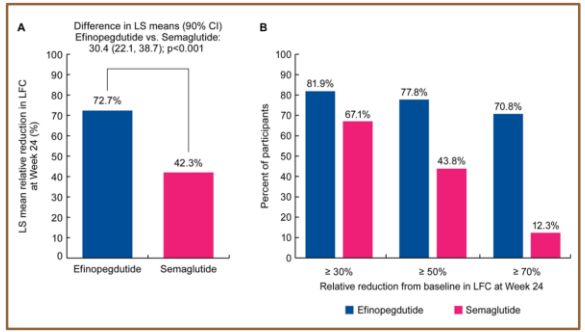
资料来源：医药魔方，Bifari et al.《Multiple target tissue effects of GLP-1 analogues on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH)》，德邦研究所

3.4 GLP-1类药物：扩张MASH适应症，临床获益明显

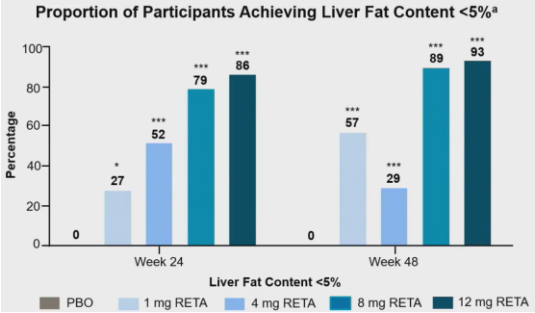
多靶点药物陆续发表数据，MAFLD，MASH改善明显

- **诺和诺德-司美格鲁肽:**根据2023年6月发表的Gastroenterologv& Hepatology上关于司美格鲁肽治疗NASH的II期临床结果显示，2.4 mq剂量每周注射一次司美格鲁肽，不能在不恶化NASH的情况下改善纤维化，但是治疗可以改善心脏代谢参数和肝损伤的非侵入性标志物，治疗48周后,司美格鲁肽组中23名(49%)患者的脂肪变性减少了30%或更多，显著高于安慰剂组(13%)。
- **Efinopegdutide：**2023年6月，默沙东（MSD）在欧洲肝脏研究协会（EASL）年会上公布在研胰高血糖素样肽-1（GLP-1）/胰高血糖素受体双重激动剂efinopegdutide，治疗非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的IIa期临床试验结果，结果显示，efinopegdutide与GLP-1激动剂活性对照（司美格鲁肽）相比，显著降低患者肝脏脂肪水平。Efinopegdutide组患者24周后肝脏脂肪水平降低72.7%，司美格鲁肽组为42.3%。
- **礼来三靶点药物Retatrutide（GIP/GLP-1/GCG）：**在98例NAFLD亚组研究结果显示，与安慰剂相比，**所有剂量的Retatrutide治疗均显示出更强大的肝脏脂肪减少效果**，NASH相关的生物标志物（K-18和Pro-C3）也明显改善。在8 mg和12 mg的治疗剂量下，患者平均相对肝脏减脂率＞80%；在8 mg和12 mg的治疗剂量下，实现减脂率≥70%的患者占比超过80%；在8 mg和12 mg的治疗剂量下，**48周时>85%的患者肝脏脂肪变性消失。**
- **替尔泊肽（tirzepatide）：**2024年2月，礼来公司在第4季度财报中宣布，重磅GLP-1类药物tirzepatide在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH）的2期临床试验中获得积极结果。接受最高剂量tirzepatide治疗的患者中，**73.9%达到试验的主要终点**，在接受治疗1年后MASH症状消除并且肝纤维化没有恶化。

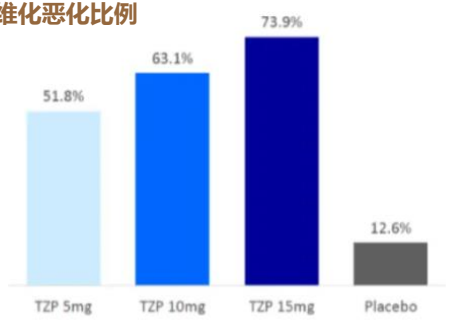
图：efinopegdutide治疗NASH结果



图： Retatrutide治疗NASH结果



图：SYNERGY-NASH结果，MASH改善且没有纤维化恶化比例



资料来源：默沙东公告，药明康德微信公众号，中国医学论坛报今日内分泌公众号，德邦研究所

3.5 PPAR激动剂：多款药物处于三期，尚未在欧美获批

多款药物位于III期，赛格列扎印度获批

- **过氧化物酶体增殖物激活受体（PPARs）是一类由配体激活的核转录因子，包括PPARα、PPARβ/δ和PPARγ 3种类型。**PPARs作为脂质代谢、葡萄糖稳态和炎症的重要调节因子，已成为NASH治疗的潜在靶点。PPARα在肝脏中高表达，**调节脂肪酸的转运和氧化**；因此PPARα的活性降低会导致脂肪酸的合成分解异常，加重肝脏的脂质的沉积。PPARβ/δ和PPARγ参与巨噬细胞的功能调控，激活后可使巨噬细胞由M1（促炎）表型向M2（抗炎）表型转化，**从而减轻肝脏炎症。**PPARs激动剂在临床试验中的证据也不断涌现，有望在NAFLD/NASH的治疗中发挥重要作用。**目前全球正在开展治疗NASH临床试验的PPAR激动剂共12个，其中赛格列扎（saroglitazar magnesium）2020年3月在印度获批，是世界上第一款获批治疗非肝硬化性NASH的药物。**

表：PPAR激动剂治疗NASH竞争格局（临床以上）

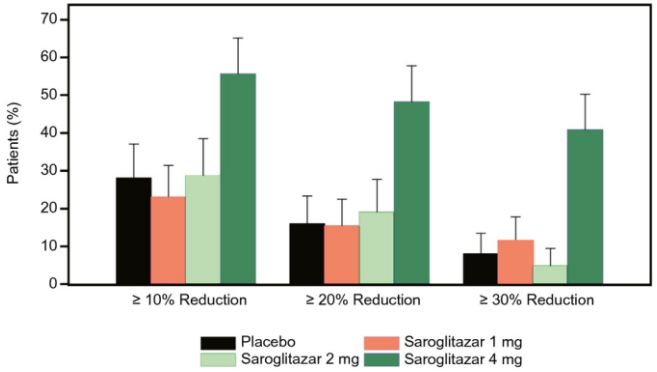
药品名称	药品类别	靶点	研发机构	疾病	全球阶段	中国阶段
赛格列扎	化药	PPARγ;PPARα	Zydus Lifesciences	非酒精性脂肪性肝炎	批准上市（印度获批）	
elafibranor	化药	PPARδ;PPARα	Ipsen;Genfit;Terns Pharmaceuticals	非酒精性脂肪性肝炎	III期临床	
吡格列酮	化药	PPARγ	Eli Lilly;Takeda Pharmaceuticals	非酒精性脂肪性肝炎	III期临床	
拉尼兰诺	化药	PPARγ;PPARδ;PPARα	正大天晴;Inventiva	非酒精性脂肪性肝炎	III期临床	III期临床
佩玛贝特	化药	PPARα	Kowa	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
二十碳五烯酸乙酯	化药	PPARα;EPA	Amarin;Mochida Pharmaceutical;Neopharm(Insys Therapeutics);亿腾医药	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
罗格列酮	化药	PPARγ	GSK	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
西格列他	化药	PPARγ;PPARδ;PPARα	微芯生物	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	II期临床
seladelpar	化药	PPARδ	Johnson & Johnson;Kaken Pharmaceutical;CymaBay Therapeutics	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
PXL065	化药	PPARγ	DeuteRx;Poxel	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	
ZSP0678	化药	PPAR	众生睿创	非酒精性脂肪性肝炎	I期临床	I期临床
佩玛贝特+托格列净	化药	SGLT2;PPARα	Kowa	非酒精性脂肪性肝炎	I期临床	临床前

资料来源：医药魔方，《国际内分泌代谢杂志》2022年9月第42卷第5期，德邦证券研究所

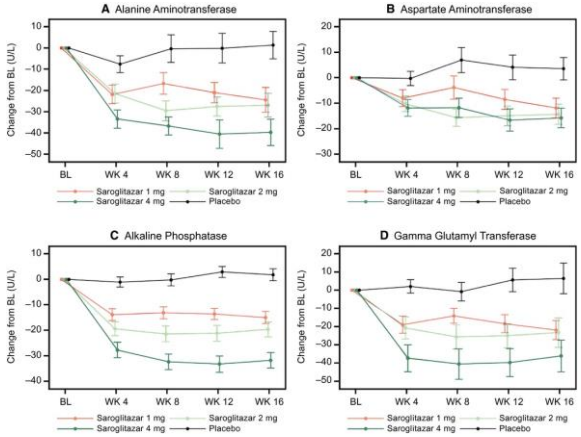
3.5 PPAR激动剂：赛格列扎印度获批治疗NASH

- **Saroglitazar magnesium是由Zydus Lifesciences研发的一种新型的过氧化物酶体增殖物活化受体（PPAR）激动剂，它同时具有调节PPARα和PPARγ活性的功能。该药物于2013年9月在印度获批上市**，治疗他汀类药物无法控制的2型糖尿病患者的糖尿病血脂异常和高甘油三酯血症。2020年1月，该药物获得了治疗2型糖尿病患者的批准。2020年3月获印度药物管理局批准用于治疗非肝硬化性非酒精性脂肪性肝炎（NASH），是世界上第一款获批治疗非肝硬化性NASH的药物。
- 该药物**曾在美国进行的一项2期临床研究中接受检验，该研究名为EVIDENCES IV**，是一项随机，双盲，含安慰剂对照组的研究，共有106名患者参与。试验结果表明，与安慰剂组相比，saroglitazar magnesium使患者的**ALT水平下降了44.39%**。此外，通过MRI-PDFF定量评估患者的肝脂肪含量也达到了统计学意义上的显著降低。

图：第16周肝脏脂肪含量减少百分比



图：肝酶与基线的变化



资料来源：药明康德公众号，Gawrieh《Saroglitazar, a PPAR-α/γ Agonist, for Treatment of NAFLD: A Randomized Controlled Double-Blind Phase 2 Trial》，德邦证券研究所

3.5 Inventiva：PPAR药物获得FDA突破性疗法认定

- Lanifibranor是一种口服小分子泛PPAR激动剂，它对PPARα和PPARδ产生均衡的激活，并且能够部分激活PPARγ，诱导体内抗纤维化、抗炎症反应，和有益的血管和代谢变化。Inventiva认为lanifibranor适度且平衡的泛PPAR结合特征有助于实现在临床试验和临床前研究中观察到的良好耐受性特征。2020年10月，lanifibranor获得了美国FDA授予的突破性疗法认定，用于治疗NASH/MASH。
- 2024年3月，Inventiva公司宣布，小分子泛PPAR激动剂lanifibranor联用SGLT2抑制剂恩格列净（empagliflozin）治疗代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎（MASH）/非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和控制不佳的2型糖尿病（T2D）患者的**2期概念验证试验LEGEND取得了良好的中期分析结果，达到了主要疗效终点。**
- 2022年9月21日， Inventiva 和正大天晴子公司中国生物制药签订了一份许可和合作协议，以在大中华区独家开发和商业化 Inventiva 的独有药物 Lanifibranor，用于治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和潜在的其他代谢性疾病。根据协议，正大天晴将向Inventiva支付1200万美元的预付款，如果达到某些临床里程碑，短期内预计还将支付500万美元。Inventiva有可能获得高达2.9亿美元的临床、监管和商业里程碑付款和分级销售成

图：拉尼兰诺临床开发情况

疾病	国家/地区	研发阶段	日期
代谢相关脂肪性肝炎 突破性疗法(US;CN) →	全球	III期临床	2021-04-19
肝纤维化	全球	III期临床	2021-04-19
系统性硬化症	全球	II期临床	2015-07-21
II型糖尿病	全球	II期临床	2018-03-08

图：第24周时肝脂肪变性、炎症和纤维化标志物以及肝损伤的非侵入性检测结果

	Full Analysis Set		
Mean Change from Baseline to Week 24	Placebo	Lani 800mg	Lani 800mg +Empa 10mg
MRI-PDFF (%)[a]	0 (n=5)	-47* (n=12)	-38* (n=9)
cT1 (ms)[b]	15 (n=4)	-82 (n=12)	-85 (n=9)
ALT (%)[a]	2.5 (n=9)	-36.4** (n=12)	-51.3*** (n=10)
AST (%)[a]	17.1 (n=9)	-24.7** (n=12)	-34.6*** (n=10)

[a] LS Mean relative change from baseline to week 24, from an Analysis of Covariance model (ANCOVA) or Mixed Model Repeated Measure (MMRM)

[b] LS Mean absolute change from baseline to week 24, from an ANCOVA.

*p≤0.05, **p<0.01, ***p<0.001, versus placebo (ANCOVA or MMRM)

ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, cT1: Corrected T1, LS=Least Square, MRI-PDFF: Magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction.

资料来源：医药魔方、药明康德公众号，德邦证券研究所

04 国内药企NASH研发看点

4.1 中国NASH在研药物竞争格局

德邦证券 Topsperity Securities

表：中国NASH在研药物竞争格局（截至2024.02，临床以上）

药品名称	靶点	药品类别二	研发机构	中国阶段
ZSP1601	PDE	化药	众生睿创;药明康德	III期临床
拉尼兰诺	PPAR	化药	正大天晴;Hepalys Pharma;Inventiva	III期临床
西格列他	PPAR	化药	微芯生物	II期临床
HTD1801	bile acid	化药	君圣泰	II期临床
地尼法司他	FAS	化药	Sagimet Biosciences;歌礼制药	II期临床
AP025	FGF21	生物	正大天晴;安源医药	II期临床
ASC41	THR-β	化药	歌礼制药	II期临床
HEC88473	FGF21;GLP-1	生物	东阳光药	II期临床
HEC96719	FXR	化药	东阳光药	II期临床
HSK31679	THR-β	化药	海思科	II期临床
VSA006	17β-HSD13	化药	维亚臻生物	II期临床
BGT-002	ACL	化药	博骥源医药	I/II期临床
GH509	not available	化药	强新生物	I/II期临床
聚乙二醇洛塞那肽	GLP-1R	化药	翰森制药	I期临床
HPG1860	FXR	化药	雅创医药	I期临床
TQA3526	FXR;bile acid	化药	正大天晴	I期临床
ENN0403	not available	化药	轶诺药业	I期临床
GST-HG151	ASK1	化药	药明康德;广生堂	I期临床
Kylo-0603	THR-β;ASGPR	化药	甘宝利	I期临床
RJ4287	THR-β	化药	瑞捷医药	I期临床
SYHA1805	FXR	化药	石药集团	I期临床
TQA3563	caspase	化药	正大天晴	I期临床
XZP-5610	FXR	化药	轩竹生物	I期临床
ZSP0678	PPAR	化药	众生睿创	I期临床

药品名称	靶点	药品类别二	研发机构	中国阶段
司美格鲁肽	GLP-1R	生物	Novo Nordisk	III期临床
达格列净	SGLT2	化药	AstraZeneca;Bristol-Myers Squibb	III期临床
cenicriviroc	CCR2;CCR5	化药	Dong-A Pharma;Tobira Therapeutics(AbbVie);Takeda Pharmaceuticals	III期临床
度拉糖肽	GLP-1;GLP-1R	生物	Eli Lilly	II期临床
Aramchol	SCD1	化药	Galmed Pharmaceuticals	II期临床
cagrilintide	amylin	化药	Novo Nordisk	II期临床
cilofexor	FXR	化药	Phenex Pharmaceuticals;Gilead Sciences	II期临床
survodutide	GLP-1R;GCGR	化药	Boehringer Ingelheim;Zealand Pharma	II期临床
AZD2693	PNPLA3	化药	Ionis Pharmaceuticals;AstraZeneca	II期临床
NGM313	FGFR1;KLB	生物	NGM Biopharmaceuticals;Merck & Co.	II期临床
NN9499	FGF21	生物	Novo Nordisk	II期临床
clesacostat	ACC	化药	Pfizer	II期临床
efinopegdutide	OXM;GLP-1R;GCGR	生物	Hanmi Pharmaceuticals;Merck & Co.;Johnson & Johnson	II期临床
ervogastat	DGAT2	化药	Pfizer	II期临床
firsocostat	ACC2;ACC1	化药	Gilead Sciences;Nimbus Therapeutics	II期临床
licogliflozin	SGLT2;SGLT1	化药	Novartis	II期临床

资料来源：医药魔方，德邦证券研究所

4.2 中国生物制药：4款药物进入临床，获得多款产品授权

德邦证券 Topsperity Securities

■ **中国生物制药（正大天晴）**通过合作授权收获两款临床阶段NASH治疗药物，分别是Inventiva的拉尼兰诺（III期），安源医药的AP025（II期），加上两个公司自研产品，**NASH治疗药物进入临床数量达到4个。布局PPAR，FGF-21等多个机制。**

正大天晴 CHIATAI TIANQING　inventiva

表&图：中国生物制药在NASH领域管线布局全面

药品名称	药品类别	作用机制	研发机构	疾病	全球阶段	中国阶段
拉尼兰诺	化药	PPARα/γ/δ激动剂	正大天晴;Inventiva	非酒精性脂肪性肝炎	III期临床	III期临床
AP025	生物	FGF21-Fc融合蛋白	正大天晴;安源医药	非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	II期临床
TQA3526	化药	FXR激动剂;bile acid类似物	正大天晴	非酒精性脂肪性肝炎	I期临床	I期临床
TQA3563	化药	caspase抑制剂	正大天晴	非酒精性脂肪性肝炎	I期临床	I期临床
WO2021073643	化药	caspase抑制剂	正大天晴	非酒精性脂肪性肝炎	临床前	临床前

		pan-PPAR	FXR	THR-β	FGF-21	GLP-1
	给药途径	口服	口服	口服	注射	注射
	胰岛素抵抗	✓	✗	✗	✓	✓
	脂肪变性	✓	✗	✓	✓	✓
	坏死炎症	✓	✗	✓	✓	✓
	纤维化	✓	✓	✓	✓	✗
	POC	✓	✗	✓	✓	✓
中生布局	药品名	Lanifibranor			TQA2225	TQA2226
	机制	Pan-PPAR激动剂			FGF21长效融合蛋白	FGF21/GLP-1双功能蛋白
	临床阶段	3期			2期	1期
	特点/优势	潜在全球BIC、中国FIC口服药			中国FIC	全球进度最快

资料来源：医药魔方，中国生物制药官网，德邦证券研究所

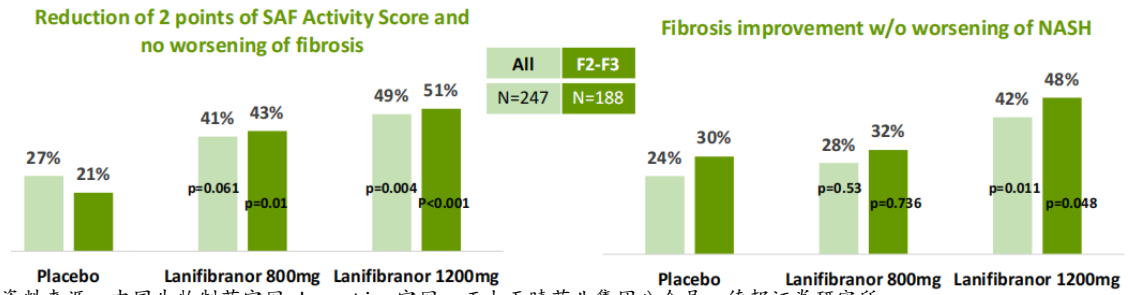
4.2 中国生物制药：Lanifibranor效果优异，已恢复三期入组

- **拉尼兰诺**是一种口服小分子药物，通过激活三种过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）亚型，在体内调节抗纤维化、抗炎症通路。在NATIVE IIb期研究中，拉尼兰诺治疗F1-F3 MASH患者达到了主要终点和关键次要终点，包括MASH改善且纤维化不恶化、纤维化好转且MASH不恶化，该研究结果已发表在《新英格兰医学杂志》上。**FDA 已授予拉尼兰诺用于 MASH 的突破性疗法认证和快速通道资格。**
- 2023年3月，拉尼兰诺向中国国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）递交临床试验申请并获得受理，7月，拉尼兰诺被CDE纳入突破性治疗品种名单。目前，拉尼兰诺正在全球开展III期临床试验，用于治疗F2/F3 MASH患者。**公司合作方Inventiva已于2024年3月7日宣布恢复拉尼兰诺III期临床试验的国际受试者入组，并预计将于2024年完成所有受试者入组。拉尼兰诺是中国第一个进入临床III期的MASH口服药物。**

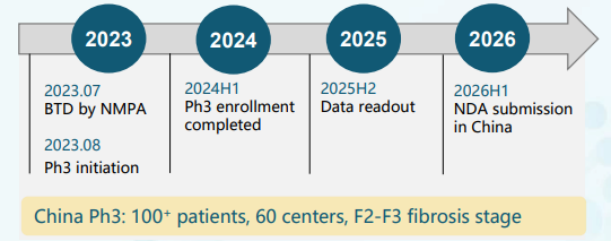
图：拉尼兰诺治疗NASH与竞品对比

	ORAL		INJECTABLE		
	Lanifibranor (pan-PPAR) inventiva	Resmetirom (THR-β) Madrigal	Efruxifermin (FGF) akero	Pegozafermin (FGF) 89bio	Semaglutide (GLP-1) novo nordisk
STATUS	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III
ROUTE OF ADMINISTRATION	Oral	Oral	Injectable	Injectable	Injectable
INSULIN-RESISTANCE	✓	✗	✓	✓	✓
STEATOSIS	✓	✓	✓	✓	✓
NECRO-INFLAMMATION	✓	✓	✓	✓	✓
FIBROSIS	✓	✓	✓	✓	✗

图：拉尼兰诺治疗NASH部分临床数据



图：拉尼兰诺临床开发进度表



资料来源：中国生物制药官网，Inventiva官网、正大天晴药业集团公众号、德邦证券研究所

4.2 正大天晴：4款药物进入临床，获得多款产品授权

正大天晴 CHIATAI TIANQING　安源医药科技(上海)有限公司 AMPSOURCE BIOPHARMA SHANGHAI INC.

- **TQA2225（AP025)是一款全人源长效成纤维细胞生长因子21（FGF21）融合蛋白。**与其他同类靶点药物相比，TQA2225采用了纯天然的人源FGF21作为活性形式，减少了可能存在的免疫原性，具有良好的安全性。此外，TQA2225利用特有的连接子平台技术，在保留了人FGF21生物学基础上，延长了FGF21的体内半衰期，**是全球第一款进入临床阶段的全人源的长效FGF21融合蛋白。**
- 临床研究显示，FGF21信号转导可以逆转MASH发病机制的许多特征，具有逆转纤维化、减少肝脏脂肪、改善血糖控制等潜力。近期，Akero公司公布了同靶点同样使用融合蛋白技术的产品Efruxifermin的IIb期临床数据，获得了目前最好的肝纤维化改善数据。FGF21融合蛋白改善肝纤维化的能力突出，有潜力成为MASH治疗的同类最佳药物。
- 2022年4月，中国生物制药旗下核心子公司正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司从安源医药科技（上海）有限公司获得AP025和AP026两个创新生物药在非酒精性脂肪肝炎（NASH）和II型糖尿病（T2DM）治疗领域的中国区和部分亚洲区域的开发和商业化权益的独家许可。目前，TQA2225正在中国开展II期临床试验，用于治疗MASH。

资料来源：正大天晴公众号，德邦证券研究所

4.3 歌礼制药：管线多靶点覆盖，探索早期组合疗法

德邦证券 Topsperity Securities

■ **歌礼制药：**甘莱成立于2019年，是歌礼制药有限公司的全资子公司，致力于NASH领域新药的研发和商业化。甘莱有三种不同靶点（FASN、THRβ和FXR）的临床阶段候选药物

图：歌礼制药研发管线

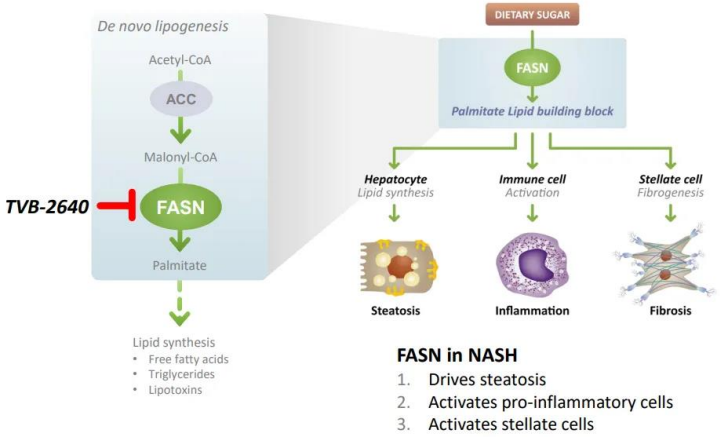
领域	产品（类型）	靶点	适应症	权益区域	Pre-IND	IND	I期	II期	III期
病毒性疾病	ASC22（皮下注射单抗）	PD-L1	慢性乙肝功能性治愈	全球[1]					
非酒精脂肪肝/原发性胆汁胆管炎	ASC40（口服小分子）	FASN	非酒精性脂肪性肝炎	大中华区[2]					
	ASC41（口服小分子）	THRβ	非酒精性脂肪性肝炎	全球					
	ASC43F固定剂量复方制剂（口服小分子）	THRβ + FXR	非酒精性脂肪性肝炎	全球					
肿瘤	ASC40（口服小分子）+贝伐珠单抗	FASN+ VEGF	复发性胶质母细胞瘤	大中华区[2]					
	ASC61（口服小分子）	PD-L1	晚期实体瘤	全球					
痤疮	ASC40（口服小分子）	FASN	痤疮	大中华区[2]					

资料来源：歌礼制药官网，德邦证券研究所

4.3 ASC40(FASN): IIb期取得积极顶线结果

- **ASC40 （Denifanstat，TVB-2640）是歌礼制药和Sagimet公司合作研发的FASN 抑制剂**。脂肪酸合成酶（Fatty Acid Synthase, FASN）是新脂质合成途径中的一种关键酶, 它能催化合成棕榈酸，以使其他脂肪酸和复合脂质得到进一步分解。由于FASN活性的失调而导致的疾病包括肝病和癌症。其中非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝炎可以恶化演变为肝硬化和肝癌等疾病。该通路导致NASH患者肝脏中产生多余的脂肪，并激活纤维化和炎症机制。
- ASC40 治疗NASH患者2b期临床试验（FASCINATE-2，NCT04906421）结果显示该研究达到了双重主要终点。Denifanstat组患者NASH消退且纤维化程度不恶化且NAS下降≥2分的比例为36%，而安慰组该比例为13%，具有统计学意义（P=0.002); Denifanstat组患者达到纤维化程度不恶化且NAS下降≥2分的比例为52%，安慰剂组为20%（P=0.0001）。此外也达到了炎症和纤维化生物标记物如ALT、AST以及肝脏脂肪含量PDFF改善等多个次要终点。**Sagimet表示将在2024年下半年启动Denifanstat治疗伴纤维化的NASH患者的III期临床试验。**

图： FASN靶点药物作用机制



表：ASC40IIb期FASCINATE-2研究结果

	地尼法司他 50毫克(n=81)	安慰剂 (n=45)	P值 对比安慰剂
主要终点			
NASH改善且纤维化无恶化且NAS降低≥2分	36%	13%	0.002
NAS降低≥2分且纤维化无恶化	52%	20%	0.0001
其他终点			
纤维化改善≥1分且NASH无恶化	41%	18%	0.005
NASH改善且纤维化无恶化	38%	16%	0.002
人工智能病理纤维化评估(qFibrosis)*	-0.3	0.1	0.002
ALT较基线变化的百分比	-30.5%	-17.2%	0.03
MRI-PDFF应答率**	65%	21%	<0.0001
FibroScan AST (FAST)评分	-0.3	-0.1	<0.0001
低密度脂蛋白(mg/dL)***	-19.1	-9.1	--

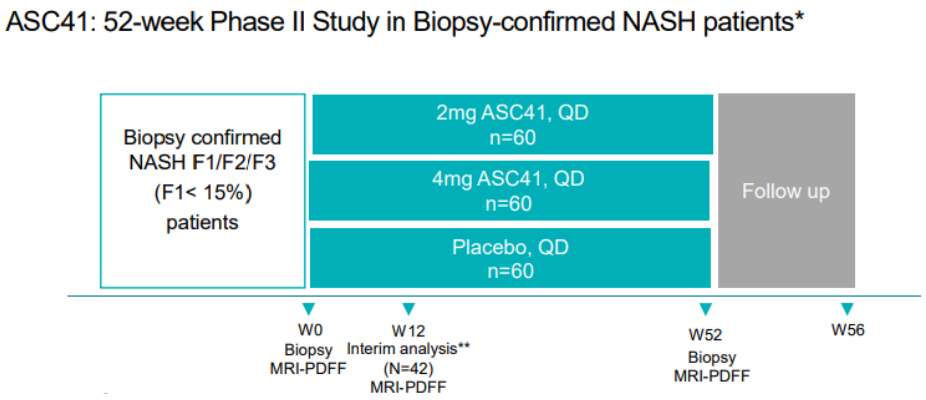
资料来源：歌礼制药官网、药渡公众号、医药经济报公众号、德邦证券研究所

4.3 ASC41(THRβ):52周Ⅱ期临床试验取得积极期中结果

德邦证券 Topsperity Securities

- **ASC41（THRβ激动剂）：**II期临床试验（ClinicalTrials.gov: NCT05462353）正在中国开展，预计入组约180名经肝穿活检证实的NASH患者，以1:1:1的比例随机分配进入两个ASC41片治疗队列（2毫克或4毫克，一日一次）和一个安慰剂对照队列，治疗52周并随访4周。预设的期中分析在42名入组患者完成为期12周的ASC41片或安慰剂治疗后进行。52周的Ⅱ期临床数据显示，接受12周ASC41片剂（4mg每日）治疗的活检证实的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者，肝脏脂肪比基线平均减少**68.2%**，在12周治疗后，高达**93.3%**的患者肝脏脂肪相对减少至少30%，经安慰剂调整后，**低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)较基线的平均降低分别高达27.7%、23.4%和46.5%。**接受ASC41片剂治疗的患者ALT和AST的显著降低具有统计学意义和临床意义，这与其他THRβ激动剂有显著区别。ASC41片剂显示出出色的安全性和耐受性。

图：ASC41 二期临床实验设计



表：经MRI-PDFF评估的第12周肝脏脂肪含量降低

	ASC41片		
	安慰剂 (n = 14)	2毫克，每日一次 (n = 13)	4毫克，每日一次 (n = 15)
基线肝脏脂肪含量平均值	18.2%	17.8%	18.9%
肝脏脂肪含量较基线的相对变化平均值	-13.1%	-55.0% (p = 0.0001对比安慰剂)	-68.2% (p < 0.0001对比安慰剂)
肝脏脂肪含量较基线的相对变化中位数	-5.8%	-48.8%	-70.1%
肝脏脂肪含量较基线相对降低≥30%的患者比例	21.4%	92.3% (p = 0.0002对比安慰剂)	93.3% (p < 0.0001对比安慰剂)

资料来源：歌礼制药官网，德邦证券研究所

4.4 海思科：THRβ激动剂进入二期临床

- 海思科自主研发的THR-β激动剂HSK31679 片。其一种高选择性甲状腺激素β受体（THR-β）激动剂，通过与甲状腺激素β受体结合，影响脂代谢过程中的关键步骤，起到降血脂和肝脏脂肪的作用。临床拟用于治疗非酒精性脂肪性肝炎。按我国新化学药品注册分类规定，其药品注册分类为化药 1 类。该品种“治疗成人原发性高胆固醇血症”适应症于 2022 年 1 月获许进入临床，据海思科2023年6月公告，目前正在进行该适应症的Ⅱ期临床试验。
- 根据临床设计，其计划共入组180人，探索不同剂量 HSK31679片治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的有效性和安全性。临床网站显示其2023年11月首次公示，并在2024年1月完成首例受试者入组。

图：HSK31679 二期临床实验设计

组别类型	名称	用法
试验药	1 中文通用名:HSK31679片 英文通用名:HSK31679 Tablets 商品名称:NA	剂型:片剂 规格:80mg 用法用量:口服，每次一片（80mg组）或2片（160mg组），每日一次。 用药时程:52周
对照药	1 中文通用名:HSK31679安慰剂 英文通用名:HSK31679 placebo 商品名称:NA	剂型:片剂 规格:80mg 用法用量:口服，每次一片（80mg组）或2片（安慰剂组），每日一次。 用药时程:52周

表： HSK31679临床开发情况

疾病	研发阶段（全球）	日期	全球研发状态
高胆固醇血症	II期临床	2023/3/17	Active
代谢相关脂肪性肝病	II期临床	2023/4/3	Active
代谢相关脂肪性肝炎	II期临床	2023/11/9	Active

资料来源：医药魔方，德邦证券研究所

风险提示

临床研发失败风险

- 创新药研发II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，III期由于受试者的数量增多，以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败

竞争格局恶化风险

- 我国创新药研发靶点扎堆现象严重，同质化竞争可能导致产品商业化价值的萎缩

销售不及预期风险

- 产品销售受到本身特性，竞争格局，销售队伍，行业发展等多方面因素影响，存在销售不及预期风险

行业政策风险

- 随着进入医保的创新药品种增多加之近几年疫情的支出影响，医保基金的压力逐年增加，可能导致药物的谈判价格不及预期，存在受到行业政策或监管政策影响的风险

信息披露

分析师与研究助理简介

李霁阳 德邦证券研究所 医药行业分析师。研究方向：创新药。电子科技大学生物技术学士，华威大学商学院会计与金融学硕士，拥有三年医药生物投资研究经验，曾任职于中泰证券等。所在团队获得2023年卖方分析师医药生物领域 水晶球第二名，2023年新浪财经金麒麟创新药行业菁英分析师第二名。执业证书编号：S0120523080003；

分析师声明

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

投资评级说明

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

法律声明

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

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

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

本报告仅向特定客户传送，未经德邦证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。如欲引用或转载本文内容，务必联络德邦证券研究所并获得许可，并需注明出处为德邦证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。

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

德邦证券
Topsperity Securities

德邦证券股份有限公司

地 址：上海市中山东二路600号外滩金融中心N1幢9层

电 话： +86 21 68761616　　传 真： +86 21 68767880

400-8888-128