

华创医疗器械随笔系列6

诊断——打通NASH临床解决方案的关键一环

华创医药首席分析师 郑辰

执业编号: S0360520110002

邮箱: zhengchen@hcyjs.com

华创医药高级分析师 李婵娟

执业编号: S0360520110004

邮箱: lichajuan@hcyjs.com

本报告由华创证券有限责任公司编制

报告仅供华创证券有限责任公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。华创证券对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。报告中的内容和意见仅供参考,并不构成本公司对所述证券买卖的出价或询价。本报告所载信息均为个人观点,并不构成对所涉及证券的个人投资建议。

请仔细阅读PPT后部分的分析师声明及免责声明。

- **大病种无药可治局面终被打破。**非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）疾病谱中的非酒精性脂肪性肝炎（NASH）可进展为肝硬化、肝细胞癌。根据Hepatology文献报道，2019年，全球20岁以上人群中NAFLD、NASH患病率分别达到32%、5%，患者基数巨大，并且患病率仍在提高。直到2024年3月14日，FDA才批准了第一个NASH药物Resmetirom，此外还有多家药企临床试验取得优异结果，NASH治疗开启新纪元。
- **诊断是打通NASH临床解决方案的关键一环。**虽然已经出现了多种无创检测技术（Non-invasive tests, NIT），但是目前临床的金标准依然是肝活检，这也是NASH药物管线推进艰难的重要原因。随着技术的发展，NIT能够在入组、临床替代终点、随访三个阶段加速NASH药物的临床试验进展。并且上市NASH药物的商业化流程在初级诊断、进阶诊断、治疗效果监测阶段也都面临阻碍，NIT技术的进步有望打通药物上市后的商业化流程。
- **多方合力推动NIT发展，组合式分级诊断方案最具潜力。**药企、诊断公司、社会组织正在合力推动NIT的发展。当前全球NASH临床管线丰富，药企正通过合作、资产交易的方式发展NIT。对NIT的迫切需求也吸引了众多诊断公司进入NASH领域，目前已经出现了FibroScan、ELF等知名的商业化NIT产品。此外还有LITMUS与NIMBLE两个多方联合的项目推动着NIT在美国、欧洲监管部门的认证流程。我们认为纤维化指标是NASH诊断的关键，组合式分级诊断方案可在性能和成本上满足临床需求，最有可能率先获得监管部门、临床、患者和支付方的认可。
- **风险提示：**1、产品研发进展不及预期；2、行业竞争加剧；3、监管政策变化。

第一部分

01

大病种无药可治局面终被打破

02

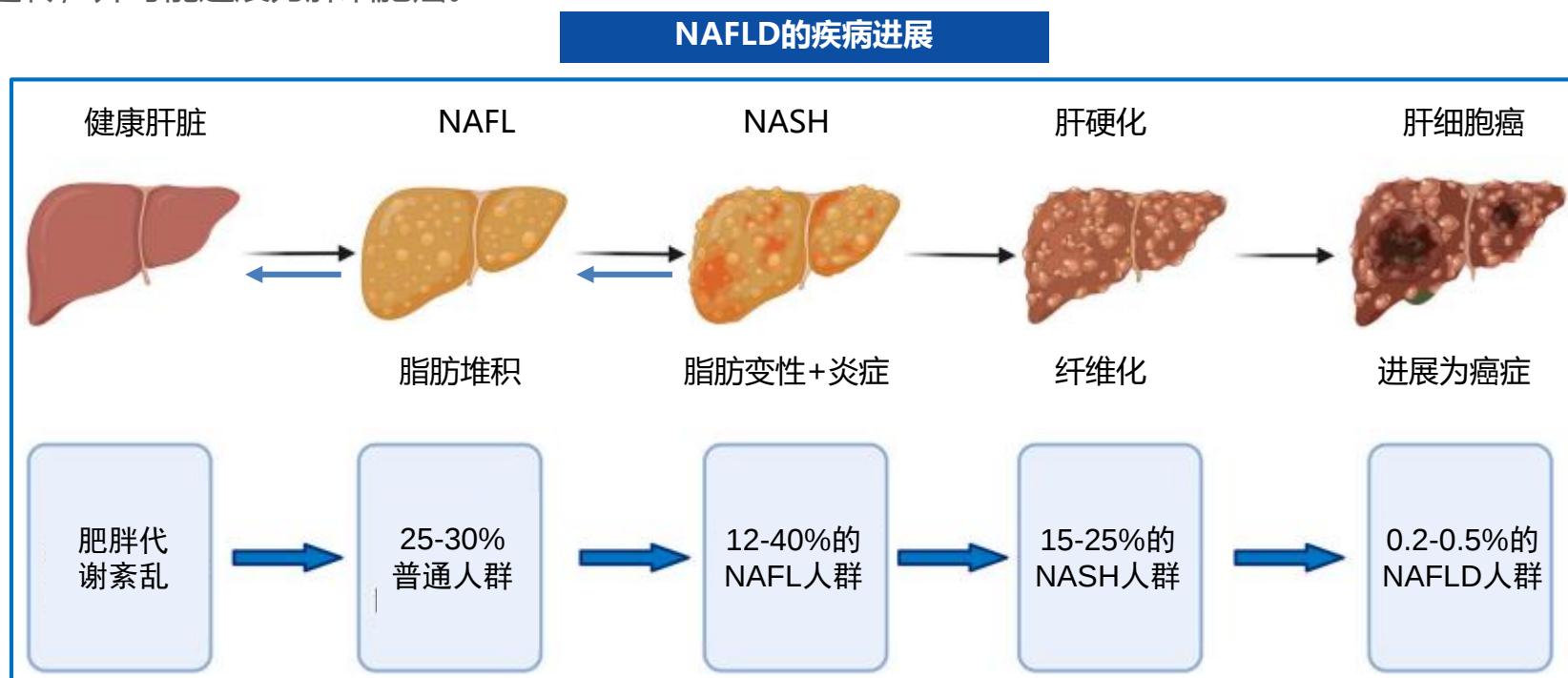
诊断是打通NASH临床解决方案的关键一环

03

多方合力推动NIT发展，组合式分级诊断方案最具潜力

NAFLD疾病谱中的NASH可进展为肝硬化、肝细胞癌

- **NAFLD疾病谱中的NASH可进展为肝硬化、肝细胞癌，NAFL和NASH是可逆的。**非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）是一系列慢性肝病状态的疾病谱总称，涵盖了非酒精性单纯性肝脂肪变（NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、肝硬化和肝细胞癌（HCC）。NAFLD疾病进展的主动驱动因素是肝细胞脂肪堆积和炎症，其发病开始于代谢异常导致肝脏中的脂肪过度蓄积，当肝脏中有超过5%的肝细胞出现脂肪变性时，就可以被认为进入到NAFLD的第一个阶段NAFL。当肝脏进一步出现肝细胞气球化、小叶炎症时，即进入到NASH阶段。在持续炎症带来的免疫反应影响下，肝脏开始出现纤维化，随着纤维化程度的加深，患者将逐渐进展为肝硬化乃至肝细胞癌。NAFL和NASH阶段是可逆的，但当NASH患者的纤维化程度加重导致进展为肝硬化时，组织病理学将不可逆转，并可能进展为肝细胞癌。

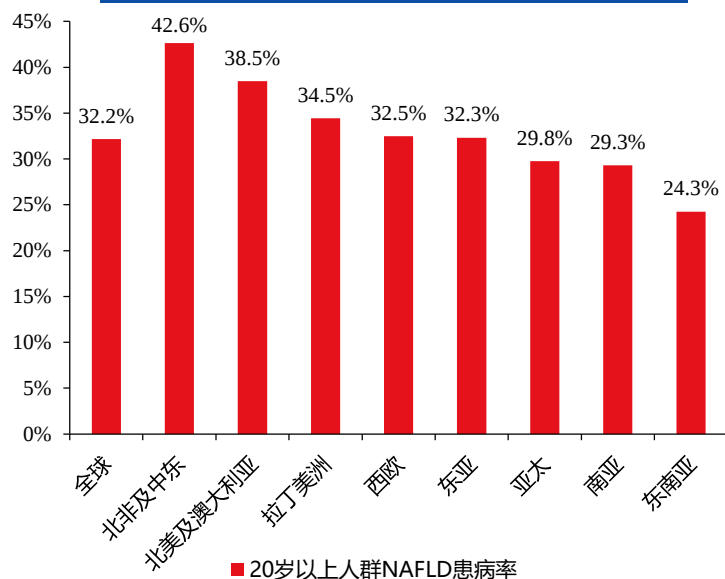


数据来源: Cornelius et al. 《The Potential Role of Cellular Senescence in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease》, Leen et al. 《Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment》, 华创证券

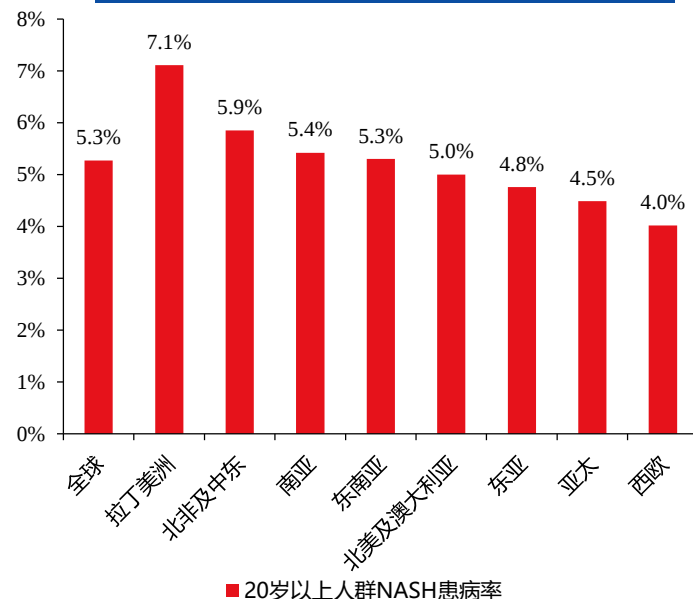
NASH患者基数巨大，患病率仍在提高

- **2019年，全球20岁以上人群中NAFLD、NASH患病率分别达到32%、5%，患者基数巨大。**根据Younossi等人的研究，2019年，全球20岁以上人群中NAFLD、NASH患病率分别达到32%、5%，NAFLD患者数达到16.6亿人，NASH患者数达到2.7亿人。分区域来看，北非及中东、北美及澳大利亚、拉丁美洲的NAFLD患病率较高，分别达到42.6%、38.5%、34.5%；拉丁美洲、北非及中东、南亚的NASH患病率较高，分别达到7.1%、5.9%、5.4%。
- **患病率仍在提高。**根据Teng等人的预测，随着全球肥胖和糖尿病患病人数的增长，未来各国的NAFLD患病率将继续上升，其中中国的NAFLD患者数将从2016年的2.44亿人增长至2030年的3.15亿人。预计未来NASH患病率也将随着NAFLD患病率一同提高，患者基数持续扩大。

2019年20岁以上人群NAFLD患病率

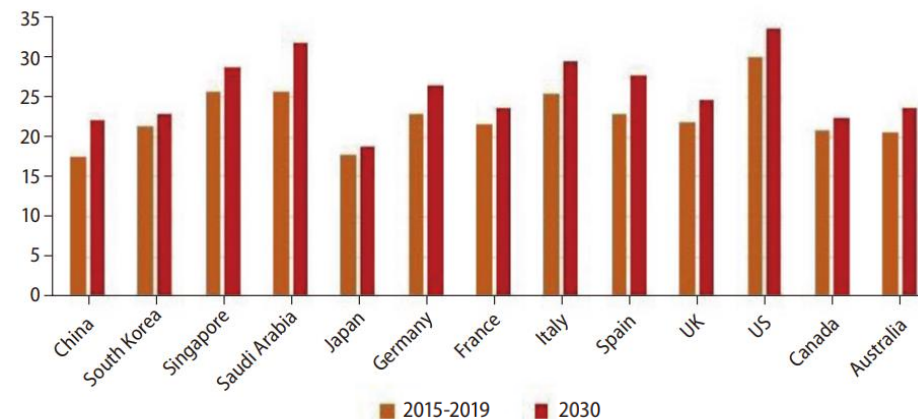


2019年20岁以上人群NASH患病率



数据来源: Younossi et al. 《The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review》, 华创证券

NAFLD患病率预测



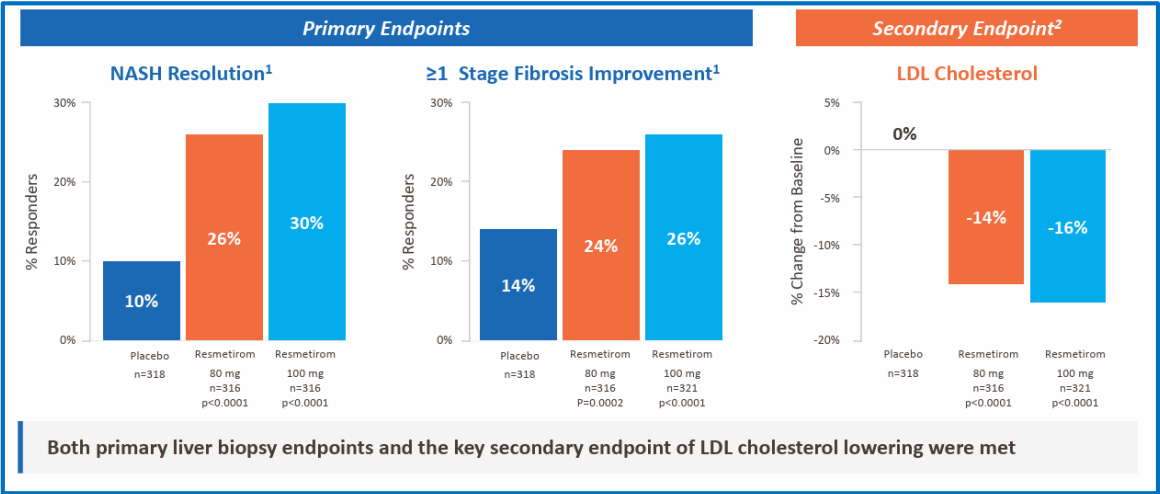
数据来源: Margaret et al. 《Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease》

- **Madrigal公司的NASH药物Rezdiffra（Resmetirom）带来转机。**NASH作为尚无有效治疗药物的大病种，吸引了众多药企布局研发管线，但多年来没有NASH药物获得FDA批准，直到2022年，NASH药物研发才出现转机。2022年1月，Madrigal发布了THR-β激动剂Resmetirom首个III期试验MAESTRO-NAFLD-1的积极数据。12月，Madrigal宣布Resmetirom的第二个临床III期研究MAESTRO-NASH达到双重主要终点及关键次要终点，该试验的双重主要终点是根据肝活检判断NASH缓解即NAS（NAFLD活动评分）降低≥2分且纤维化没有恶化，或纤维化程度减少1分且NAS评分没有恶化，达到任一终点都被认为是达到主要终点，关键的次要终点是LDL-C的降低。2022年8月，Madrigal启动了MAESTRO-NASH-OUTCOMES试验，涉及约700名早期NASH肝硬化患者，这项研究有可能将Resmetirom的适应症扩大至代偿良好的NASH肝硬化患者。

Resmetirom完善的临床试验布局

 MAESTRO-NASH Significant Fibrosis	 MAESTRO-NAFLD-1 Safety	 MAESTRO-NASH OUTCOMES Compensated Cirrhosis
Evaluates NASH resolution and/or fibrosis improvement on liver biopsy and composite clinical events	Evaluates safety & tolerability as measured by incidence of adverse events	Event-driven trial evaluating progression to hepatic decompensation
52 weeks biopsy (completed) 54 months clinical outcomes	52 weeks (completed)	~36 months
~1700 patients (ongoing)	~1200 patients, including 200 with compensated cirrhosis	~700 patients (recruiting)

MAESTRO-NASH试验结果



数据来源：Madrigal官网，华创证券

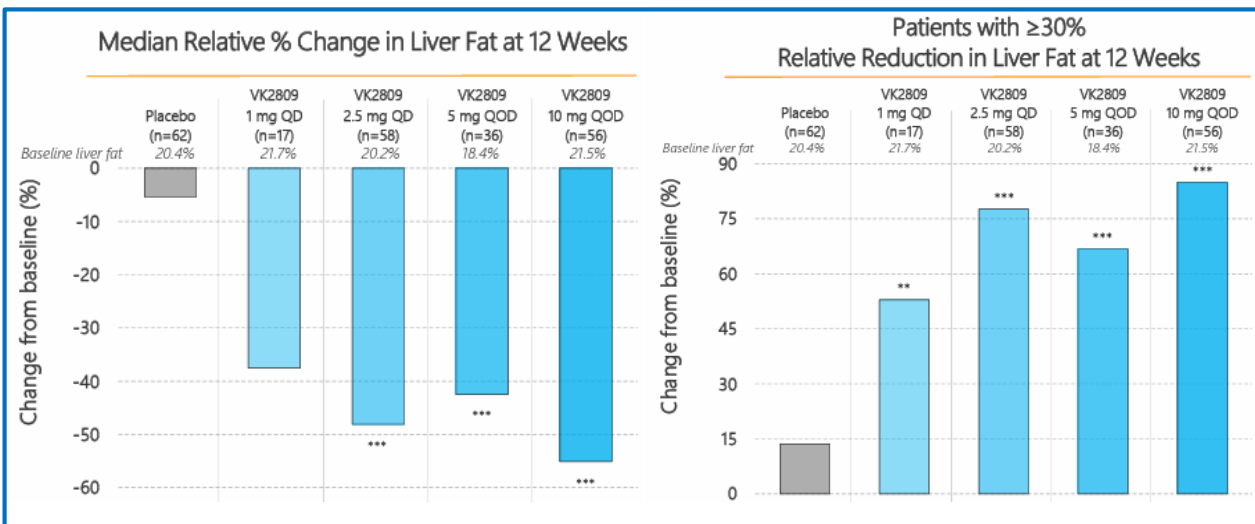
- **Madrigal公司的NASH药物Resmetirom获得FDA批准，NASH大病种无药可治局面终被打破。**2024年3月14日，FDA批准Resmetirom药物用于治疗患有F2-F3纤维化阶段（非肝硬化，伴有中期至晚期肝纤维化）的NASH成人患者，Resmetirom成为首个获得FDA批准的NASH治疗药物，NASH大病种无药可治局面从此被改写。后续如果MAESTRO-NASH-OUTCOMES试验出现积极结果，Resmetirom的适应症有望进一步扩展，用于治疗代偿良好的NASH肝硬化患者（F4C阶段）。

NASH各阶段的治疗方式					
	No or Mild Fibrosis		Moderate to Advanced Fibrosis		Cirrhosis
 Fibrosis Stage	F0	F1	F2	F3	F4C Compensated F4D Decompensated
 HCP Setting	Primary Care + Specialists		Specialists (Hep or GI)		Hepatologist or Surgeon
 Primary Treatment Goal	Manage Cardiometabolic Risk		Halt or Improve Fibrosis; Resolve NASH		Prevent Liver Failure, HCC, Need for Transplant, Death
 Potential Treatment	Lifestyle change, GLP-1		Rezdiffra [®] resmetirom tablets		OUTCOMES trial in F4C Liver Transplant
 % of NASH Patients by 2030 ¹	~10-15% ~30-35%		~20-25% ~15-20%		~10-15% <5%

注：欧洲脂肪肝协作组提出的SAF积分将NAFLD分为单纯性脂肪肝、早期NASH（F0，F1）、纤维化性NASH（F2，F3）以及NASH肝硬化（F4）。

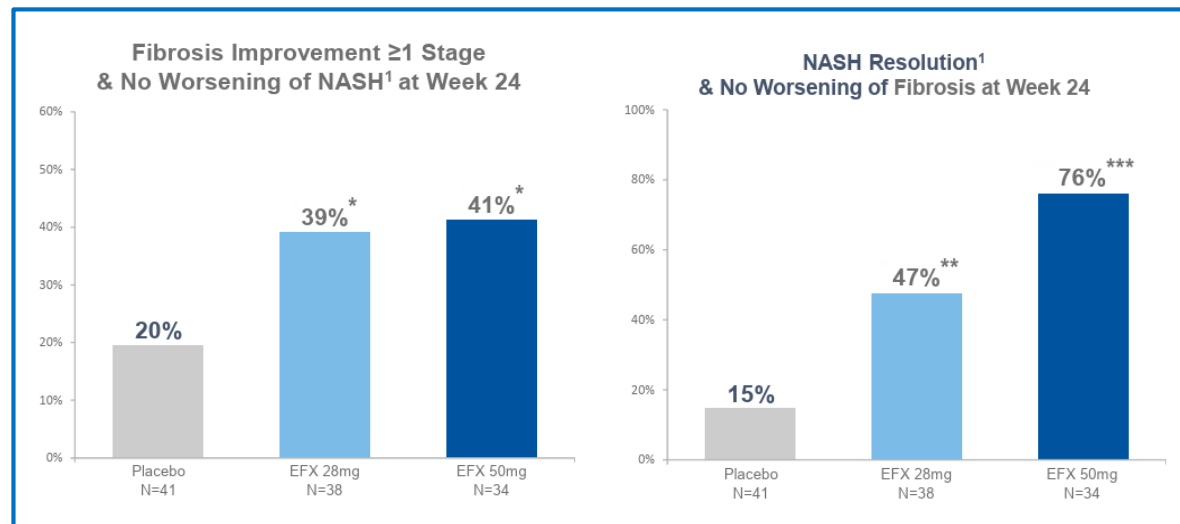
- **多家药企临床试验取得优异结果，NASH领域有望出现更多获批药物。**除Madrigal外，还有多家药企的NASH药物临床试验出现积极结果。Viking公司的VK2809药物在2b期临床试验中表现出优异的肝脏减脂效果，成功达到了其主要终点，与安慰剂相比，接受VK2809治疗的NASH患者从基线到第12周的肝脏脂肪含量在统计学上显著降低，在患有2型糖尿病或处于F2-F3纤维化阶段的NASH患者中，VK2809的治疗也能够带来肝脏脂肪的显著降低。另一家药企Akerob的药物efruxifermin (EFX) 也在2b期临床试验中达到其主要终点，治疗24周后纤维化改善≥1期且NASH无恶化的患者比例分别为39% (28mg EFX) 和41% (50mg EFX)，在第96周时，该比例提高至46%和75%，并且31% (28mg EFX) 和36% (50mg EFX) 的患者出现了纤维化改善≥2期且NASH无恶化。此外，还有诺和诺德、礼来、Terns (拓臻生物)、89bio、Sagimet、Inventiva等药企的NASH药物管线均在推进，可以预见，在Resmetirom获批后，更多NASH治疗药物有望实现上市，NASH治疗的新纪元已经开启。

Viking公司的VK2809显著降低肝脏脂肪含量



数据来源：Viking官网，华创证券

Akerob公司的efruxifermin在临床2b期达到主要终点



数据来源：Akerob官网，华创证券

第二部分

01

大病种无药可治局面终被打破

02

诊断是打通NASH临床解决方案的关键一环

03

多方合力推动NIT发展，组合式分级诊断方案最具潜力

- 无创检测技术众多，金标准依然是肝活检。传统上对于NASH检测的金标准是肝活检，但肝活检成本昂贵，具有侵入性，可能导致手术并发症，并且取样部位和病理分析人员不同都会导致同一患者的结果出现差异。因此需求推动着多种无创检测技术（Non-invasive tests, NIT）的出现，临床上在NAFLD发展的各个阶段都已经开始使用NIT进行初步诊断。但是目前还没有NIT被证明能够与肝活检等效，临床的金标准依然是肝活检。

NASH无创检测技术梳理

使用场景	NIT分类	技术名称	介绍
脂肪堆积	影像检测	超声	属于半定量评估：轻度/中度/重度；在脂肪变性较轻的情况下敏感性低；脂肪变性可具有与晚期纤维化相似的超声特征
		FibroScan（CAP，受控衰减参数）	利用超声波在脂肪变性的肝脏中传播出现显著衰减的特征，通过CAP评估肝脏脂肪变性程度，对脂肪肝诊断的敏感性优于传统B超；缺点是不能定量
		MRI-PDFF	磁共振质子密度脂肪分数，应用磁共振技术测量脂肪的成像方法，可对整个肝脏中的脂肪进行定量评估；敏感度最高，能够准确评估动态变化；成本高，难以普及
高危NASH（纤维化阶段≥F2）	影像与血液检测结合	FAST评分	FibroScan检查结果与血液标记物的结合，0.35分以下的灵敏度为90%，0.67分以上的特异性为90%
		MAST	MRI-PDFF、MRE（磁共振弹性成像）和血清天冬氨酸转氨酶的综合评分
		MEFIB	FIB-4和MRE的结合，按序检测发现F2以上NASH患者的阳性预测值达到90%以上
	影像检测	MRI-CT1	还需要进一步炎症
晚期纤维化	血液检测	FIB-4	临床评估肝纤维化进展的指数，无额外费用，对于年龄 <35 岁患者不准确
		NFS	NAFLD纤维化评分，无额外费用，对于年龄 <35 岁或肥胖/2型糖尿病患者不准确
		ELF	增强肝纤维化试验，需送到指定实验室检测，有额外成本
		FIBROSpect II	需送到指定实验室检测，有额外成本
	影像检测	VCTE	利用振动控制的瞬时弹性成像技术，即时检测
		ARFI	声辐射力脉冲弹性成像，分割阈值未得到充分验证
		SWE	横波弹性成像，分割阈值未得到充分验证
		MRE	与晚期纤维化相关
肝硬化	血液检测	FIB-4	诊断为肝硬化的特异性为90%，排除肝硬化的灵敏度为90%
		ELF	评分≥11.3时与肝硬化患者的肝失代偿风险增加有关
	影像检测	VCTE	测量得到的肝硬度值≥20kPa时与肝硬化相关，排除肝硬化的阈值是≤8kPa
		MRE	测量得到的肝硬度值≥5kPa时确诊肝硬化的特异性为95%，也与肝失代偿风险增加有关

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/028050001102006052>