



# 公司介绍

歌礼制药有限公司

2022年1月



# 关于歌礼



中美两地运营，涵盖新药发现、开发、生产和商业化的**国际化平台型**生物科技公司



以**代谢和免疫调节**为核心手段，专注**病毒性疾病、NASH和肿瘤**等具有巨大未满足临床需求的治疗领域



潜在**First-in-class/Best-in-class**创新管线全球布局、高效推进



重要合作伙伴：



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  
*Johnson & Johnson*



# 上市产品

## 慢性丙肝上市方案



达诺瑞韦钠片  
Danoprevir Sodium Tablets  
100毫克 28片/瓶

利托那韦片  
Ritonavir Tablets  
100mg 28片/瓶

(达诺瑞韦钠; 利托那韦)  
戈诺卫®



盐酸拉维达韦片  
Ravidasvir Hydrochloride Tablets  
200毫克 14片/瓶

新力莱®

(盐酸拉维达韦)  
新力莱®

## 慢性乙肝上市产品



聚乙二醇干扰素α2a(40K)注射液

派罗欣®

PEGASYS®

peginterferon alfa 2a (40KD)

(聚乙二醇干扰素a-2a)  
派罗欣®

# 均已进入国家医保目录

附注: 1.本集团已从上海罗氏制药有限公司获得派罗欣®的中国大陆独家授权。  
2.本集团已从罗氏(F. Hoffmann-La Roche AG)获得戈诺卫®的大中华区独家授权。  
3.本集团已从Presidio Pharmaceuticals, Inc.获得新力莱®的大中华区独家授权。

# 20条在研管线

疾病领域	靶点	候选药物	权益区域	Pre-IND	IND	I 期	IIa 期	IIb 期	III 期/ 关键性临床
病毒性疾病	FXR	ASC42 (口服小分子)	全球	乙肝功能性治愈					
	PD-L1	ASC22 (皮下注射单抗)	全球	乙肝功能性治愈					
	PD-L1	ASC22 (皮下注射单抗)	全球	艾滋病功能性治愈					
	RdRp	ASC10 (口服小分子)	全球	直接抗新冠病毒					
	3CLpro	ASC11 (口服小分子)	全球	直接抗新冠病毒					
非酒精性脂肪性肝炎/原发性胆汁性胆管炎	FASN	ASC40 (口服小分子)	大中华区	NASH					
	THRβ	ASC41 (口服小分子)	全球	NASH					
	FXR	ASC42 (口服小分子)	全球	NASH					
	FXR	ASC42 (口服小分子)	全球	原发性胆汁性胆管炎					
	THRβ + FXR	ASC43F (口服固定剂量复方制剂)	全球	NASH					
	FASN + FXR	ASC44F (口服固定剂量复方制剂)	全球	NASH					
	FASN+THRβ	ASC45F (口服固定剂量复方制剂)	全球	NASH					
肿瘤	FASN	ASC40 (口服小分子)	大中华区	复发性胶质母细胞瘤					
	FASN	ASC40 (口服小分子)	大中华区	耐药性乳腺癌					
	FASN	ASC40 (口服小分子)	大中华区	KRAS突变非小细胞肺癌					
	FASN	ASC60 (口服小分子)	大中华区	实体肿瘤 1					
	FASN	ASC60 (口服小分子)	大中华区	实体肿瘤 2					
	PD-L1	ASC61 (口服小分子)	全球	实体肿瘤					
	PD-L1	ASC63 (口服小分子)	全球	实体肿瘤					
拓展性适应症	FASN	ASC40 (口服小分子)	大中华区	痤疮					

病毒性疾病  
肿瘤

NASH/PBC  
拓展性适应症

# 病毒性疾病

## 乙肝 (功能性治愈)

靶点	候选药物	权益区域	Pre-IND	IND	I 期	IIa期	IIb期	III期	竞争优势
程序性细胞死亡配体1 (PD-L1)	ASC22	全球 <sup>1</sup>							<ul style="list-style-type: none"> <li>在PD-1/PD-L1用于乙肝功能性治愈赛道全球第一</li> <li>期中分析结果显示基线表面抗原≤500 IU/mL的患者中有19%的患者实现表面抗原清除</li> <li>皮下注射依从性好</li> </ul>
法尼醇X受体 (FXR)	ASC42	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一作用机制</li> <li>抑制DNA到RNA的转录</li> <li>降低HBV cccDNA稳定性</li> </ul>

## 艾滋病免疫重建 / 功能性治愈

靶点	候选药物	权益区域	Pre-IND	IND	I 期	IIa期	IIb期	III期	竞争优势
程序性细胞死亡配体1 (PD-L1)	ASC22	全球 <sup>1</sup>							<ul style="list-style-type: none"> <li>皮下注射, 给药方便, 体现临床价值</li> </ul>

1. 本集团已从苏州康宁杰瑞生物科技有限公司获得ASC22的全球独家授权。

# 病毒性疾病 — 口服直接抗新冠病毒管线

## 已上市产品



## 在研管线

### ASC10

#### 靶点为聚合酶（RdRp）的口服直接抗新冠病毒候选药物

体外数据显示出显著的抗新冠病毒活性。ASC10是完全自主研发的候选药物，拥有全球知识产权和商业化权益。与已被美国FDA批准的、同靶点的口服聚合酶抑制剂Molnupiravir相比，ASC10有新的和差异化的化学结构。歌礼已提交多项化合物和用途的专利申请。动物试验数据显示ASC10与Molnupiravir相比有更好的生物利用度。歌礼计划于2022年上半年向中国、美国等国家提交临床试验申请。

### ASC11

#### 靶点为蛋白酶（3CLpro）的口服直接抗新冠病毒候选药物

与歌礼已上市的利托那韦口服片剂联用治疗新型冠状病毒感染。ASC11是完全自主研发的候选药物，拥有全球知识产权和商业化权益。与已被美国FDA批准的、同靶点的口服蛋白酶抑制剂Nirmatrelvir相比，ASC11有新的和差异化的化学结构。歌礼已提交化合物和用途的专利申请。歌礼计划于2022年下半年向中国、美国等国家提交临床试验申请。

# NASH/PBC产品管线

靶点	候选药物	权益区域	Pre-IND	IND	I 期	IIa期	IIb期	III期	竞争优势
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC40 (NASH)	大中华区 <sup>1</sup>	美国 FDA 快速通道						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，抑制新生脂肪合成</li> <li>美国和中国II期临床试验结果显示显著降低肝脏脂肪含量，与其他NASH靶点候选药物相比副作用极小</li> </ul>
甲状腺激素β受体 (THRβ)	ASC41 (NASH)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>全球第三、中国第一</li> <li>每天1mg剂量即可实现甘油三酯降低30%以上</li> <li>与NASH患者常用药物无DDI</li> </ul>
法尼醇X受体 (FXR)	ASC42 (NASH)	全球	美国 FDA 快速通道						<ul style="list-style-type: none"> <li>有望成为同类最佳，有效剂量范围内无瘙痒、LDL-c变化</li> <li>FXR靶向作用的生物标志物FGF19增加高于同靶点其他候选药物</li> </ul>
THRβ + FXR	ASC43F 固定剂量复方制剂 (NASH)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，THRβ和FXR双靶点</li> </ul>
FASN + FXR	ASC44F 固定剂量复方制剂 (NASH)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，FASN和FXR双靶点</li> </ul>
FASN + THRβ	ASC45F 固定剂量复方制剂 (NASH)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，FASN和THRβ双靶点</li> </ul>
法尼醇X受体 (FXR)	ASC42 (PBC)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>无瘙痒</li> <li>已获CDE批准进入II/III期临床试验</li> </ul>

1.本集团已从Sagimet Biosciences Inc.获得ASC40的大中华区独家授权。

# 口服肿瘤代谢检查点与免疫检查点抑制剂

靶点	候选药物	适应症	权益区域	Pre-IND	IND	I 期	概念性验证	关键性临床	竞争优势
脂肪酸合成酶 (FASN) + 血管内皮生长因子(VEGF)	ASC40 (口服) + 贝伐珠单抗	复发性胶质母细胞瘤	大中华区 <sup>1</sup>	获批开展 III 期中国临床试验					<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，阻断脂肪酸合成抑制肿瘤细胞能量供应及细胞膜稳定性</li> <li>II期临床显示与贝伐珠单抗联合可大幅提高患者6个月无进展生存的比例</li> </ul>
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC40 (口服)	耐药性乳腺癌	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一的作用机制</li> <li>I 期临床显示初步疗效</li> </ul>
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC40 (口服)	KRAS突变 NSCLC	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一的作用机制</li> <li>I 期临床显示初步疗效</li> </ul>
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC60 (口服)	实体瘤 <sup>1</sup>	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一</li> <li>相比ASC40具有更高体外活性</li> </ul>
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC60 (口服)	实体瘤 <sup>2</sup>	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一</li> <li>相比ASC40具有更高体外活性</li> </ul>
程序性细胞死亡配体1(PD-L1)	ASC61 (口服小分子)	多种肿瘤	全球						<ul style="list-style-type: none"> <li>PD-L1口服小分子抑制剂给药方便，体现临床价值</li> <li>动物试验显示与注射抗体药物的疗效相当</li> </ul>
程序性细胞死亡配体1(PD-L1)	ASC63 (口服小分子)	多种肿瘤	全球						<ul style="list-style-type: none"> <li>PD-L1口服小分子抑制剂给药方便，体现临床价值</li> <li>与竞品小分子相比介导了更强的PD-L1内吞</li> </ul>

1.本集团已从Sagimet 获得ASC40和ASC60的大中华区独家授权。



# 拓展性适应症

## 痤疮

靶点	候选药物	权益区域	Pre-IND	IND	I 期临床	II期临床	III期临床	竞争优势
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC40	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"><li>• 同类第一作用机制</li><li>• I期试验显示抑制脸部皮脂分泌</li></ul>

1. 本集团已从Sagimet 获得ASC40和ASC60的大中华区独家授权。

# 未来12个月预计重要里程碑\*

## 病毒性疾病

- ASC22/HBV--中国**关键性III期**临床设计与监管机构沟通取得进展
- ASC42/HBV--中国**II期**临床试验获得**顶线数据**
- ASC22/HIV--中国**II期**临床试验启动

## NASH/PBC

- ASC40/NASH--52周肝活检**美国IIb期**临床试验取得**中期结果**
- ASC41/NASH--52周肝活检**美国IIa/IIb期**适应性研究**首例患者**给药
- ASC42/NASH--递交52周肝活检**美国IIa/IIb期**适应性**临床试验**申请
- ASC43F/NASH—启动**美国人体PK**试验并获得**顶线数据**
- ASC42/PBC-- 启动**中国II期**临床并获得**顶线数据**

## 肿瘤

- ASC40/复发性胶质母细胞瘤--完成**中国III期**临床试验**80%的患者**入组
- ASC40/多种实体瘤--启动**中国II期**临床试验
- ASC60/多种实体瘤--启动**中国I期**临床试验
- ASC61/多种实体瘤--**中国、美国**临床试验申请获批

## 拓展性适应症

- ASC40/痤疮--**中国II期**临床试验取得**顶线数据**

声明：上述里程碑仅为预期，本公司不保证所有里程碑的实现

# 巨大市场潜力

HBV

## 乙肝

- 中国共有约8600万乙肝病毒携带者。近年每年上报的新发患者数量为100万人；美国159万HBV感染者；
- 现有的乙肝标准治疗（核苷类似物）无法获得临床治愈。

NASH

## 非酒精性脂肪性肝炎

- 美国NAFLD患者约8000万，NASH患者约1860万；
- 2020年中国NAFLD患者约1.93亿，NASH患病人数约占NAFLD的20%-25%，即中国的NASH患者约3800-4800万；
- 全球尚未有被FDA批准的NASH治疗药物。

PBC

## 原发性胆汁性胆管炎

- 2010年PBC 流行病学研究显示，中国的PBC患病总人数为65.6万，其中40岁以上女性的患病人数为44万；美国流行病学研究显示，2014年，美国的PBC患者人数约为12万；
- 熊去氧胆酸（UDCA）是中国唯一批准的具有延缓疾病进展作用的药物。然而，约40%的PBC患者对UDCA应答不足或不耐受。在美国，奥贝胆酸（Ocaliva）已被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗对UDCA应答不足或不耐受的PBC患者。但奥贝胆酸存在明显不良反应，如瘙痒（63%）和疲劳（22%）。

# 巨大市场潜力



## 复发性胶质母细胞瘤

- 在中国，胶质母细胞瘤占胶质瘤的46.1%，年发病率约为2.85~4.56例/10万人，据此估算，每年约有4万~6.4万新发胶质母细胞瘤病例；
- 在美国，胶质母细胞瘤占胶质瘤的 56.6%，年发病率约为 3.21例/10万人
- 在手术、放疗、化疗后超过 90% 的胶质母细胞瘤患者会出现复发；
- 贝伐珠单抗是中国唯一被批准用于治疗rGBM的药物（ 6个月无进展生存的比例为16%，有待改善）。



## 痤疮

- 痤疮是世界第八大流行疾病，全球痤疮患者人数超过6.4亿；
- 痤疮的发病通常与青春期的激素变化有关，在12至25岁的青少年群体中，受此困扰的比例约占85%。然而，痤疮也可以持续至成年或在成年后形成；
- 2019年，全球痤疮药物市场规模为118.6亿美元，预计到2027年将达到133.5亿美元。

# 病毒性疾病

# 乙肝功能性治愈

## 乙肝功能性治愈 (临床治愈)

停药后至少维持6个月以上:

- 肝功能正常
- 血浆中检测不到HBV DNA (< 20 IU/ml) 和HBsAg (<0.05 IU/ml)

**8600万**

中国乙肝病毒携带者人数

**100万**

中国近年每年上报的新发患者数量

**159万**

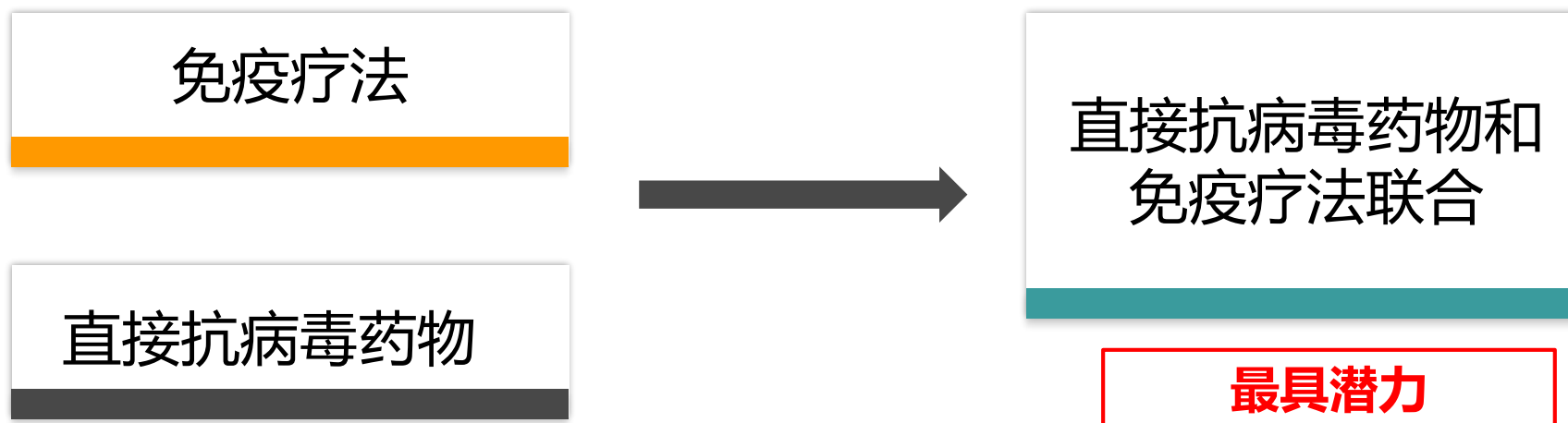
美国乙肝病毒感染人数

**现有的乙肝标准治疗 (核苷类似物) 无法获得临床治愈。**

## 乙肝: 部分治愈 vs 功能性治愈

检测指标	部分治愈	功能性治愈
血清 HBV DNA	阴性	阴性
血清 HBsAg	阳性	阴性

### 实现功能性治愈的治疗方案



# 乙肝（功能性治愈）

靶点	候选药物	权益区域	Pre-IND	IND	I 期	IIa期	IIb期	III期	竞争优势
程序性细胞死亡配体1 (PD-L1)	ASC22	全球 <sup>1</sup>							<ul style="list-style-type: none"> <li>在PD-1/PD-L1用于乙肝功能性治愈赛道全球第一</li> <li>期中分析结果显示基线表面抗原≤500 IU/mL的患者中有19%的患者实现表面抗原清除</li> <li>皮下注射依从性好</li> </ul>
法尼醇X受体 (FXR)	ASC42	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一作用机制</li> <li>抑制DNA到RNA的转录</li> <li>降低HBV cccDNA稳定性</li> </ul>

1. 本集团已从苏州康宁杰瑞生物科技有限公司获得ASC22的全球独家授权。



# 歌礼 HBV 功能性治愈策略

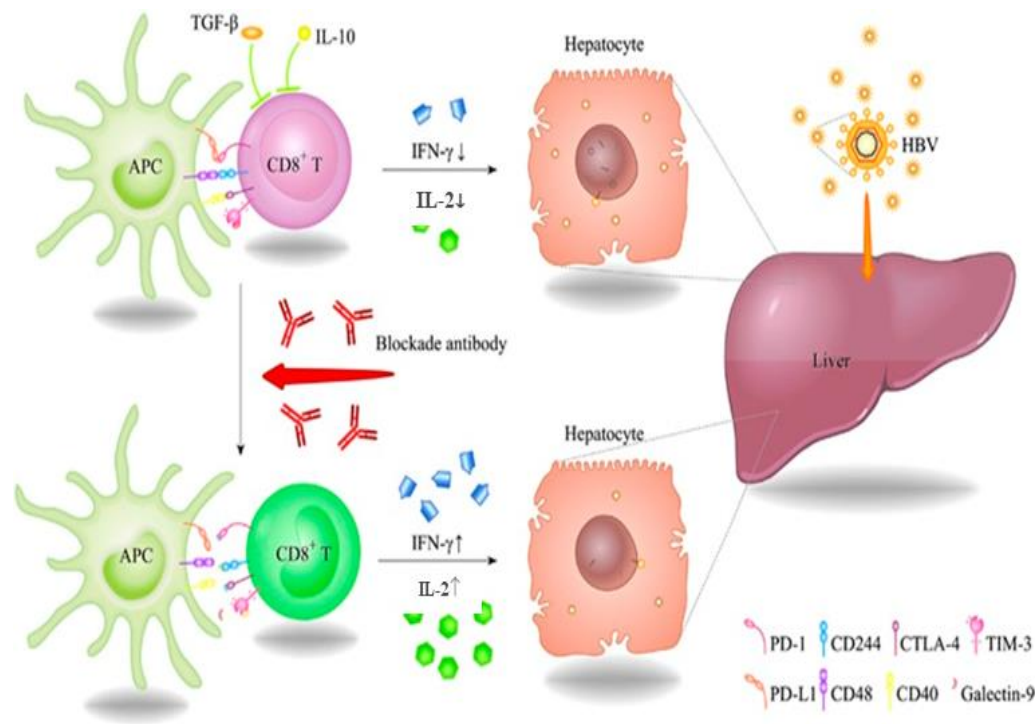
- 基石药物：已上市的派罗欣®和通过皮下注射的PD-L1抗体ASC22
- 将派罗欣®与内部研发的针对新靶点如FXR的候选药物相结合
- 将PD-L1抗体ASC22与内部研发的针对新靶点如FXR的候选药物相结合
- 将派罗欣®或PD-L1抗体ASC22与行业领军企业的候选药物合作
  - siRNA药物
  - 衣壳抑制剂
  - HBV入胞抑制剂
  - 治疗性疫苗

# PD-L1抗体疗法对抗慢性乙肝的核心机制

- ASC22 (恩沃利单抗) 可以通过抑制PD-1/PD-L1通路, 重建T细胞免疫功能, 从而抑制乃至消除HBV。

PD-1/PD-L1通路激活导致T细胞耗竭  
—— 持续性HBV感染

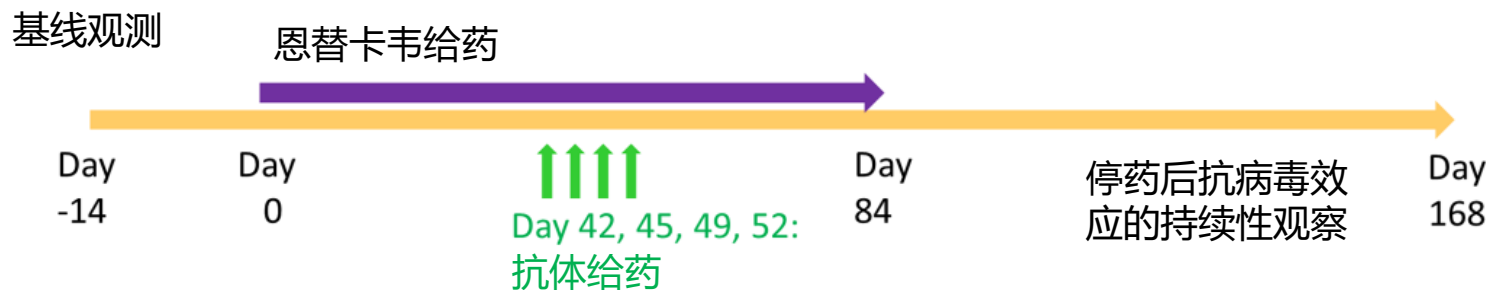
PD-1/PD-L1通路抑制可以恢复T细胞活性  
—— 清除HBV感染



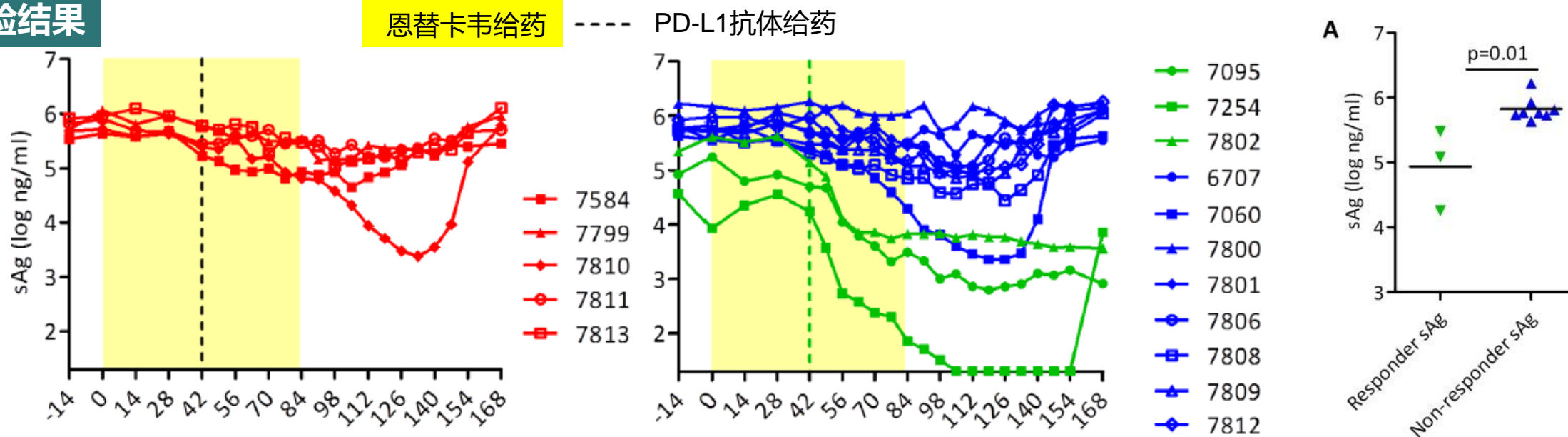
1. Peng G, et al. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. Mol Immunol. 2008;45(4):963-70.
2. B Ye, et al. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance. Cell Death Dis. 2015 Mar 19;6:e1694.

# PD-L1抗体在土拨鼠病毒性肝炎模型中的研究

## 试验设计



## 试验结果



■ PD-L1抗体联合恩替卡韦在土拨鼠病毒性肝炎模型中诱导表面抗原降低，特别是在治疗前表面抗原较低低的动物中

# PD-1/PD-L1抗体用于乙肝功能性治愈临床试验

## ■ 歌礼

- PD-1 / PD-L1 抗体 (ASC22, 恩沃利单抗), 可皮下注射
- 已完成 IIa 期单剂量递增试验 (剂量分别为0.3, 1.0 and 2.5 mg/kg)
- 正在进行 IIb 期多剂量 (剂量分别为1.0 and 2.5 mg/kg, 每2周给药1次, 共24周), 中期数据显示在基线乙肝表面抗原 $\leq 500$  IU/mL的患者中有19% (3/16) 的患者实现了表面抗原清除, 并在ASC22停药后没有反弹, 显示了乙肝的功能性治愈

## ■ 吉利德

- PD-1 抗体 Opdivo (纳武单抗), 静脉注射, 与 TLR8激动剂, siRNA, 以及TAF联用, II 期临床试验进行中

## ■ Vaccitech

- PD-1 抗体 Opdivo (纳武单抗), 静脉注射, 与治疗性疫苗联合使用, I/II期临床试验进行中

## ■ Henlix

- PD-1 抗体 HLX10, 静脉注射
- 正在进行 II 期临床试验, HLX10剂量1 mg/kg, 每4周给药1次, 最多3次

# HBV功能性治愈：同类第一皮下注射PD-L1抗体

- ASC22（恩沃利单抗）是一种单域PD-L1抗体。作为一种免疫疗法，ASC22有望为乙肝功能性治愈带来重大突破。



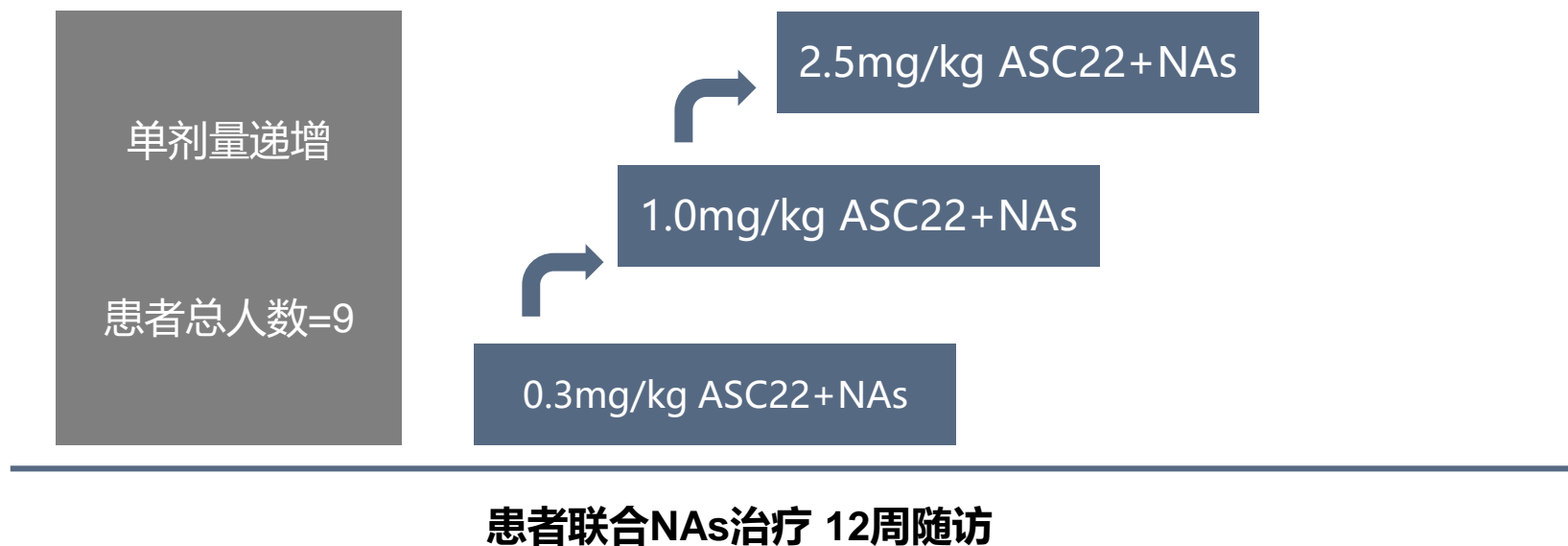
# HBV功能性治愈: 皮下注射PD-L1抗体ASC22 vs 静脉注射PD-L1抗体

公司	罗氏	默克	阿斯利康	歌礼
通用名/代号	Atezolizumab	Avelumab	Durvalumab	ASC22 (恩沃利单抗)
作用靶点	PD-L1	PD-L1	PD-L1	PD-L1
剂量	1200 mg/3 weeks	800mg/2 weeks	10mg/kg/2 weeks	1-2.5mg/kg/2 week
给药方式	静脉注射	静脉注射	静脉注射	皮下注射
适应症	局部晚期或转移性尿路上皮癌; 转移性非小细胞肺癌	成人和12岁以上儿童转移性默克尔细胞癌 (MCC) 患者; 局部晚期或转移性尿路上皮癌患者	局部晚期或转移性尿路上皮癌; 不可切除, III期非小细胞肺癌 (NSCLC)	慢性乙肝

- 1、ASC22 (恩沃利单抗) 对比已上市的PD-L1抗体, 剂量更低, 给药方式安全便捷;
- 2、ASC22 (恩沃利单抗) 是首个已进入后期临床开发的皮下注射的PD-1 / PD-L1抗体;
- 3、IIa期研究数据表明, ASC22 (恩沃利单抗) 在慢性乙肝患者中表现出了良好的安全性和耐受性, 已启动IIb期临床试验
- 4、ASC22 (恩沃利单抗) 已在中、美、日三国开展多项临床试验, 包括在中国开展的两项验证性试验, 入组癌症患者超过1000名。

# ASC22 IIa 期慢性乙型肝炎功能性治愈临床试验设计

## 疗效与安全性评价

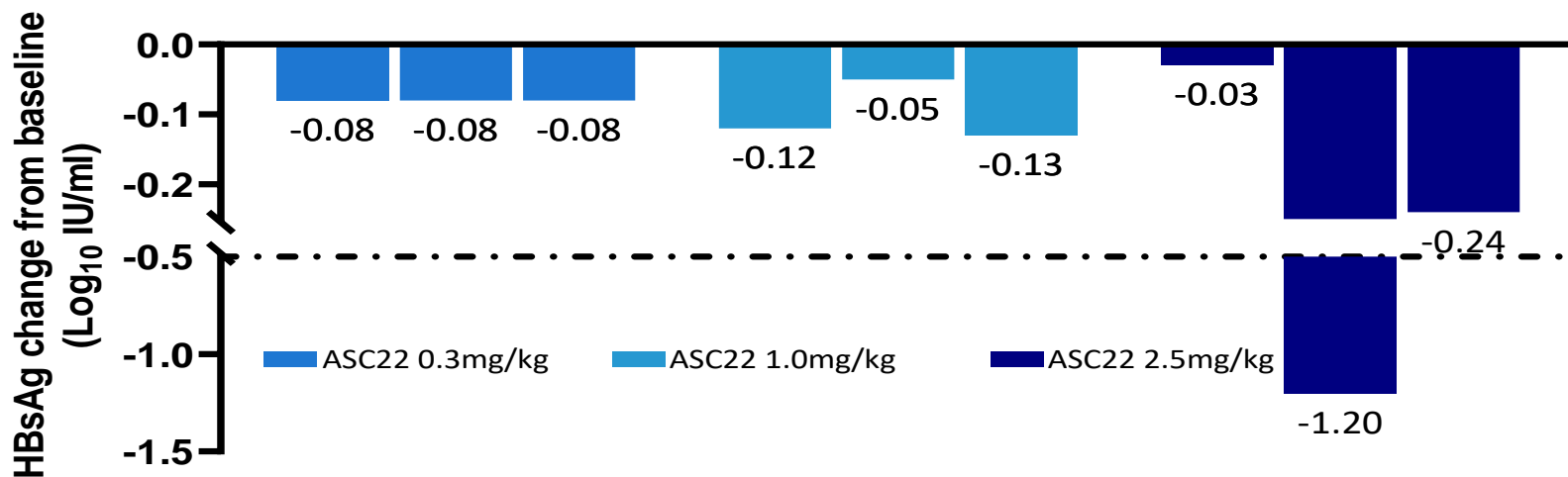


主要入组标准:

HBsAg < 10,000 IU/mL ; HBV DNA < 20 IU/mL negative HBeAg

# ASC22 IIa 期单剂量研究取得良好疗效数据

- 经过单次给药ASC22（恩沃利单抗）后（分别为0.3, 1.0, 2.5 mg/kg剂量），乙肝表面抗原呈现剂量依赖性下降的趋势。
- 注射2.5 mg/kg剂量的三名患者中，一名患者在12周随访中，乙肝表面抗原最大降幅达1.2 log<sub>10</sub> IU/mL。

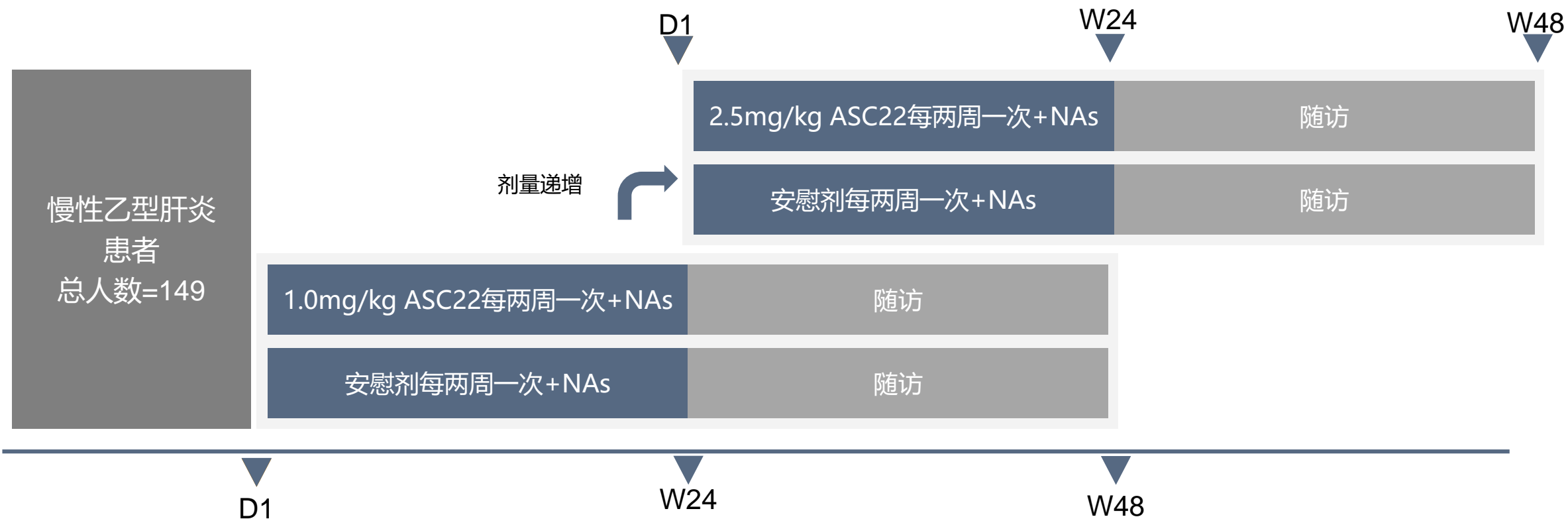




# ASC22 IIa 期单剂量研究取得良好安全性数据

- ASC22（恩沃利单抗）在不同剂量组中均表现出了良好的安全性和耐受性，所有和药物相关的不良反应均为1级。
- 在12周随访中，未观察到2级或以上不良反应。
- 无药物严重不良事件及停药情况发生。
- ASC22（恩沃利单抗）单次给药剂量至2.5mg/kg，并未影响丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）水平（均低于正常值上限）。

# ASC22: IIb 期慢性乙型肝炎功能性治愈临床试验设计

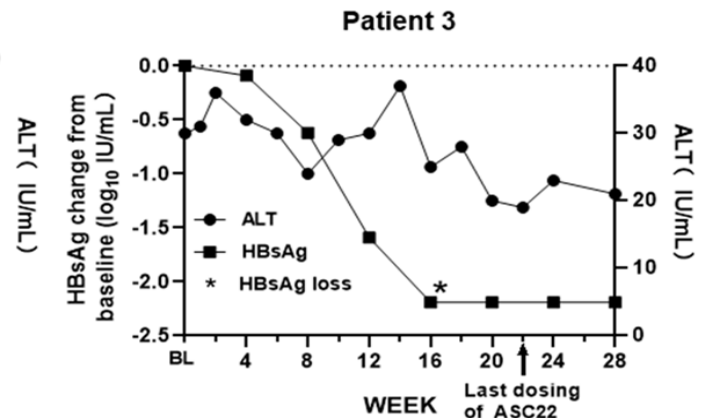
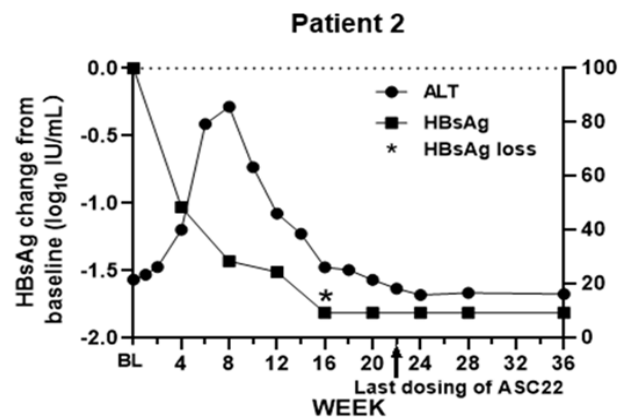
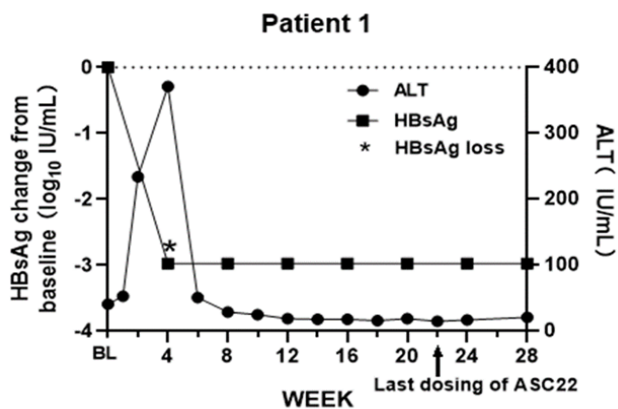


主要入组标准:

HBsAg < 10,000 IU/mL ; HBV DNA < 20 IU/mL negative HBeAg

# 良好中期结果：PD-L1抗体ASC22联合核苷(酸)类似物中国 IIb 期乙肝试验 (149名患者)

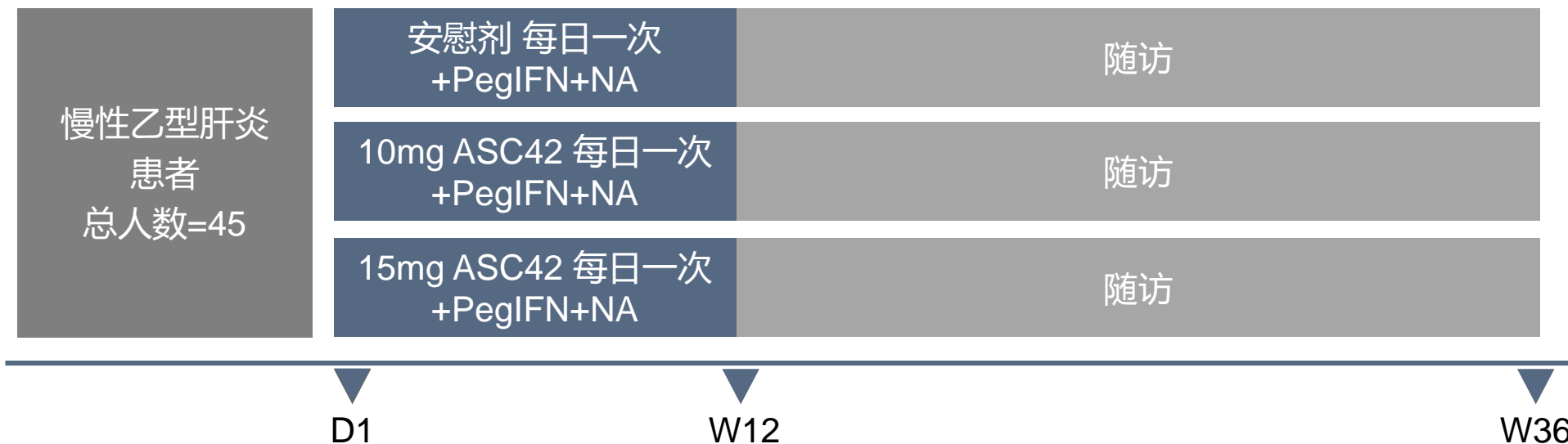
- 在1mg/kg ASC22 (每2周给药1次) 联合核苷(酸)类似物组中, 观察到乙肝表面抗原下降
  - 在基线乙肝表面抗原 $\leq 500$  IU/mL的患者中降幅更明显
  - 在基线乙肝表面抗原 $\leq 500$  IU/mL的患者中有19% (3/16) 的患者实现了表面抗原清除, 并在ASC22停药后没有反弹, 显示了乙肝的功能性治愈
  - 在安慰剂联合核苷(酸)类似物组中未观察到乙肝表面抗原下降
- 在1mg/kg和2.5 mg/kg剂量给药1个月后, 预测的受体占有率仍 $>90\%$ , 表明ASC22有望实现每月给药1次
- 使用1 mg/kg ASC22联合核苷(酸)类似物治疗的患者, 其不良事件发生率与安慰剂联合核苷酸类似物治疗的患者相当



# FXR激动剂ASC42对乙肝病毒具有独特的作用机制

- ASC42可抑制HBV cccDNA转录为HBV RNA，进而抑制HBV RNA翻译为HBsAg
- ASC42可能会降低HBV cccDNA的稳定性
- 体外人原代肝细胞（PHH）研究和小鼠腺相关病毒介导的乙肝病毒（AAV-HBV）感染研究均显示，ASC42对HBsAg和HBV pgRNA具有显著的抑制作用

# ASC42: 中国 II 期慢性乙型肝炎功能性治愈临床试验设计



# 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) / 原发性胆汁性胆管炎 (PBC)

# 甘莱简介



甘莱制药是歌礼制药有限公司旗下专注于非酒精性脂肪性肝炎（NASH）领域创新药的开发和商业化的全资子公司。甘莱制药有三款分别针对脂肪酸合成酶（FASN）、甲状腺激素受体 $\beta$ （THR $\beta$ ）及法尼醇X受体（FXR）的处于临床阶段的候选药物及三种固定剂量复方制剂。

# 非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎是日益严重的重大健康问题

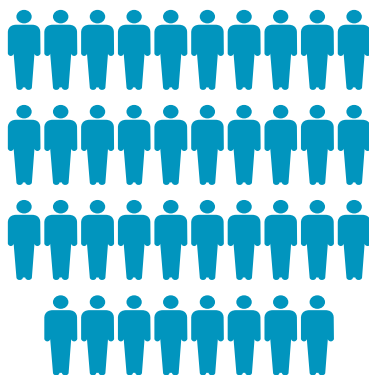
- 一项大型前瞻性研究评估了美国参加门诊结肠镜检查的无症状中年人群中 NAFLD/NASH 患病率和严重程度

中年人群 (美国)



非酒精性脂肪肝 (NAFLD)

患病率约为**38%**



非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)

患病率约为**14%**



存在显著肝纤维化

**5.9%**



存在桥接肝纤维化

**1.6%**



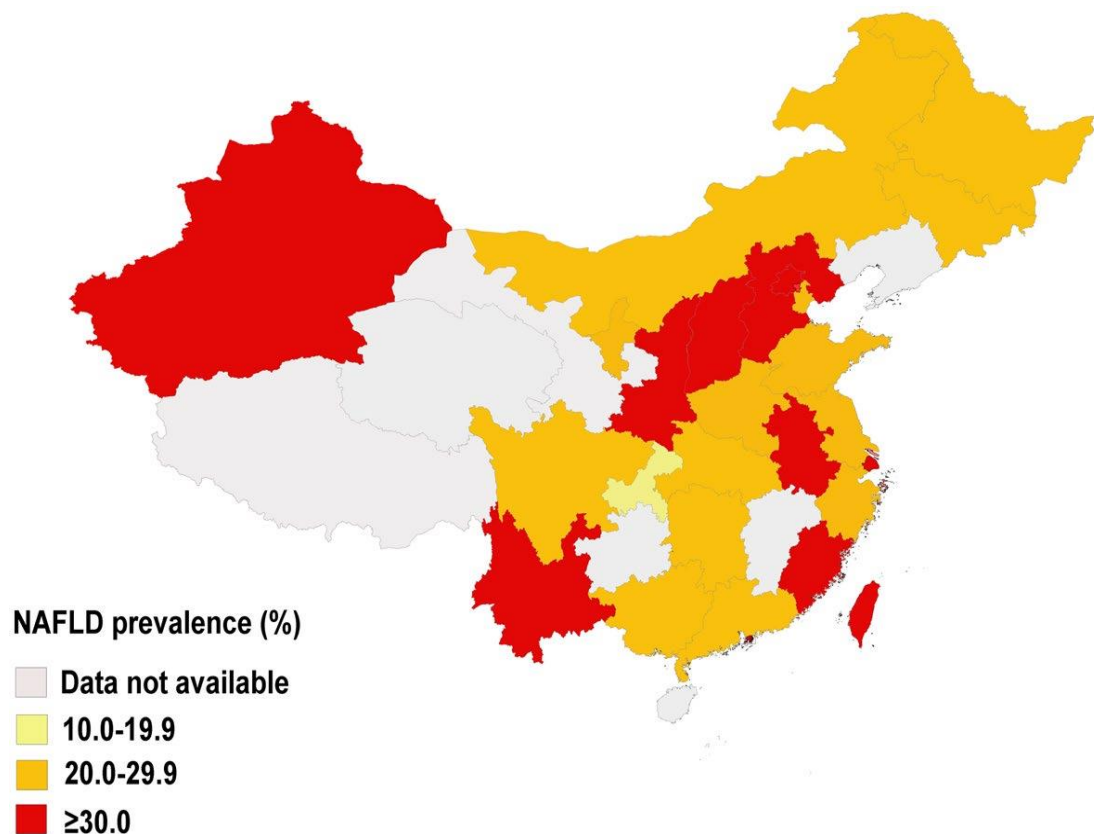
**肥胖** 和 **糖尿病**

是进展为NASH的危险因素



# 非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎是日益严重的重大健康问题

- 一项大型荟萃分析从各个角度揭示了中国 NAFLD 患病率高达 **29.2%**



中国 NAFLD 患病率统计图

## NAFLD 患病率最高年龄段

- 50~59岁(**32.9%**; 95% CI, 30.3-35.5)

## 肥胖人群 NAFLD 患病率

- **51.6%**, 5倍于非肥胖人群(10.8%)

## 中国 NAFLD 患病率呈现快速增长态势

- 2008~2010年 (25.4%) vs. **2015~2018年 (32.3%)**
- 两倍于西方国家, 并已超过其平均患病率 (29.2% vs. 25.2%)

# 原发性胆汁性胆管炎的治疗仍然存在巨大未满足临床需求

## 中国

- 患病率为 49.2/10万，其中，40 岁以上女性的患病率为 155.8/10万。由此推算中国的 PBC 患病总人数为 65.6 万，其中 40 岁以上女性的患病人数为 44 万。
- 熊去氧胆酸 (UDCA) 是中国唯一批准的具有延缓疾病进展作用的药物。然而，约 40% 的 PBC 患者对 UDCA 应答不足 或不耐受。

## 欧美

- 2014年美国的PBC患病人数为12万人。
- 奥贝胆酸 (Ocaliva) 已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准，其适应症为与UDCA联用对UDCA应答不足的成人PBC患者治疗，或用作对UDCA不耐受的成人PBC患者的单药疗法。
- 奥贝胆酸存在明显不良反应，如瘙痒 (63%) 和疲劳 (22%) 。

# NASH/PBC产品管线

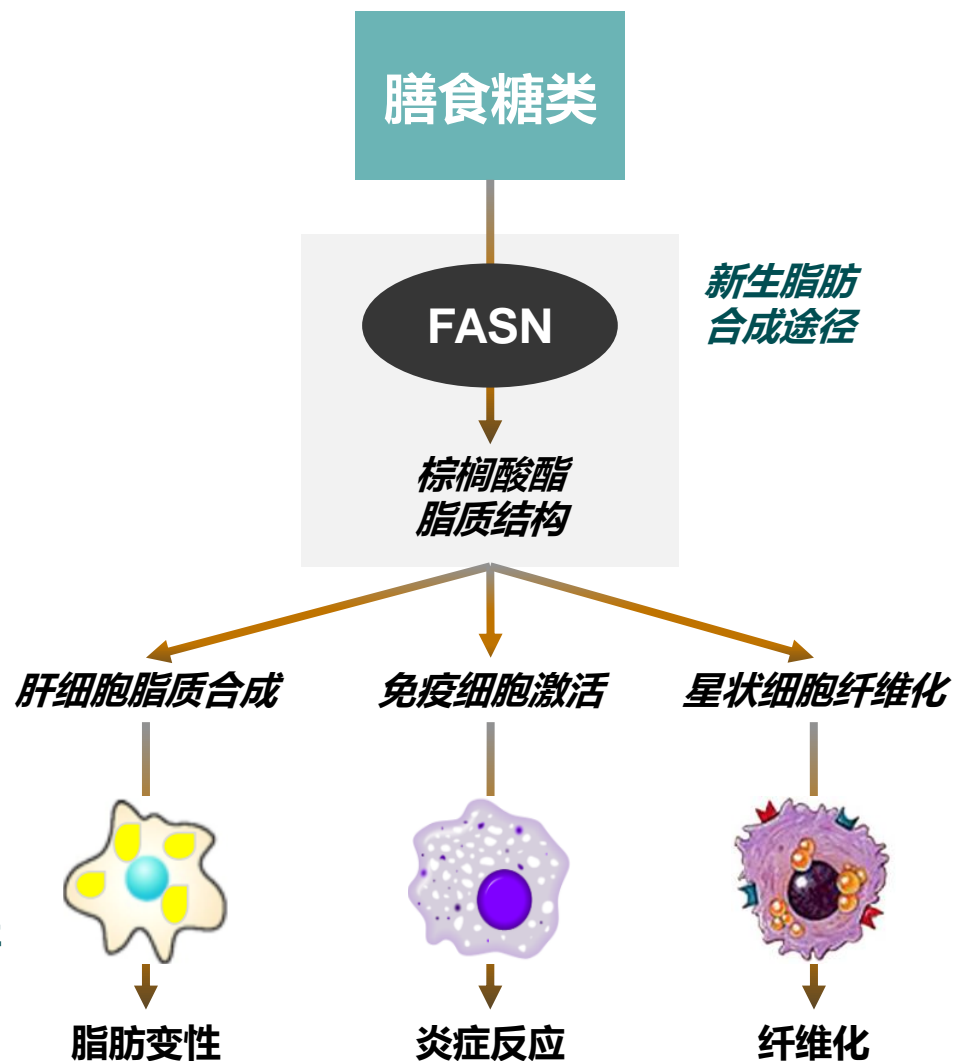
靶点	候选药物	权益区域	Pre-IND	IND	I 期	IIa期	IIb期	III期	竞争优势
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC40 (NASH)	大中华区 <sup>1</sup>	美国 FDA 快速通道						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，抑制新生脂肪合成</li> <li>美国和中国II期临床试验结果显示显著降低肝脏脂肪含量，与其他NASH靶点候选药物相比副作用极小</li> </ul>
甲状腺激素β受体 (THRβ)	ASC41 (NASH)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>全球第三、中国第一</li> <li>每天1mg剂量即可实现甘油三酯降低30%以上</li> <li>与NASH患者常用药物无DDI</li> </ul>
法尼醇X受体 (FXR)	ASC42 (NASH)	全球	美国 FDA 快速通道						<ul style="list-style-type: none"> <li>有望成为同类最佳，有效剂量范围内无瘙痒、LDL-c变化</li> <li>FXR靶向作用的生物标志物FGF19增加高于同靶点其他候选药物</li> </ul>
THRβ + FXR	ASC43F 固定剂量复方制剂 (NASH)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，THRβ和FXR双靶点</li> </ul>
FASN + FXR	ASC44F 固定剂量复方制剂 (NASH)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，FASN和FXR双靶点</li> </ul>
FASN + THRβ	ASC45F 固定剂量复方制剂 (NASH)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，FASN和THRβ双靶点</li> </ul>
法尼醇X受体 (FXR)	ASC42 (PBC)	全球							<ul style="list-style-type: none"> <li>无瘙痒</li> <li>已申请 II 期临床</li> </ul>

1.本集团已从Sagimet Biosciences Inc.获得ASC40的大中华区独家授权。

# ASC40: 同类第一用于治疗NASH的口服脂肪酸合成酶 (FASN) 抑制剂

脂肪酸合成酶 (FASN) 是肝内脂肪酸合成以及  
新生脂肪合成 (DNL) 过程中重要的限速步骤

- 通过阻断肝内新生脂肪合成 (DNL) 抑制脂肪变性
- 通过减少细胞因子分泌和Th17分化, 降低肝内炎症反应程度
- 通过减少原胶原蛋白和深层纤维化基因表达, 延缓肝脏纤维化进程



## II 期临床美国队列：在NASH患者中的ASC40临床试验设计

■ 多中心、随机、安慰剂对照 II 期临床试验 1:1:1 25mg:50mg:安慰剂 (N=99)

### 标准

#### • 入选

- 肝脏脂肪含量 $\geq 8\%$
- MRE $\geq 2.5\text{kPa}$ 或近期肝活检

#### • 排除

- 肝硬化证据
- 其他慢性肝脏疾病

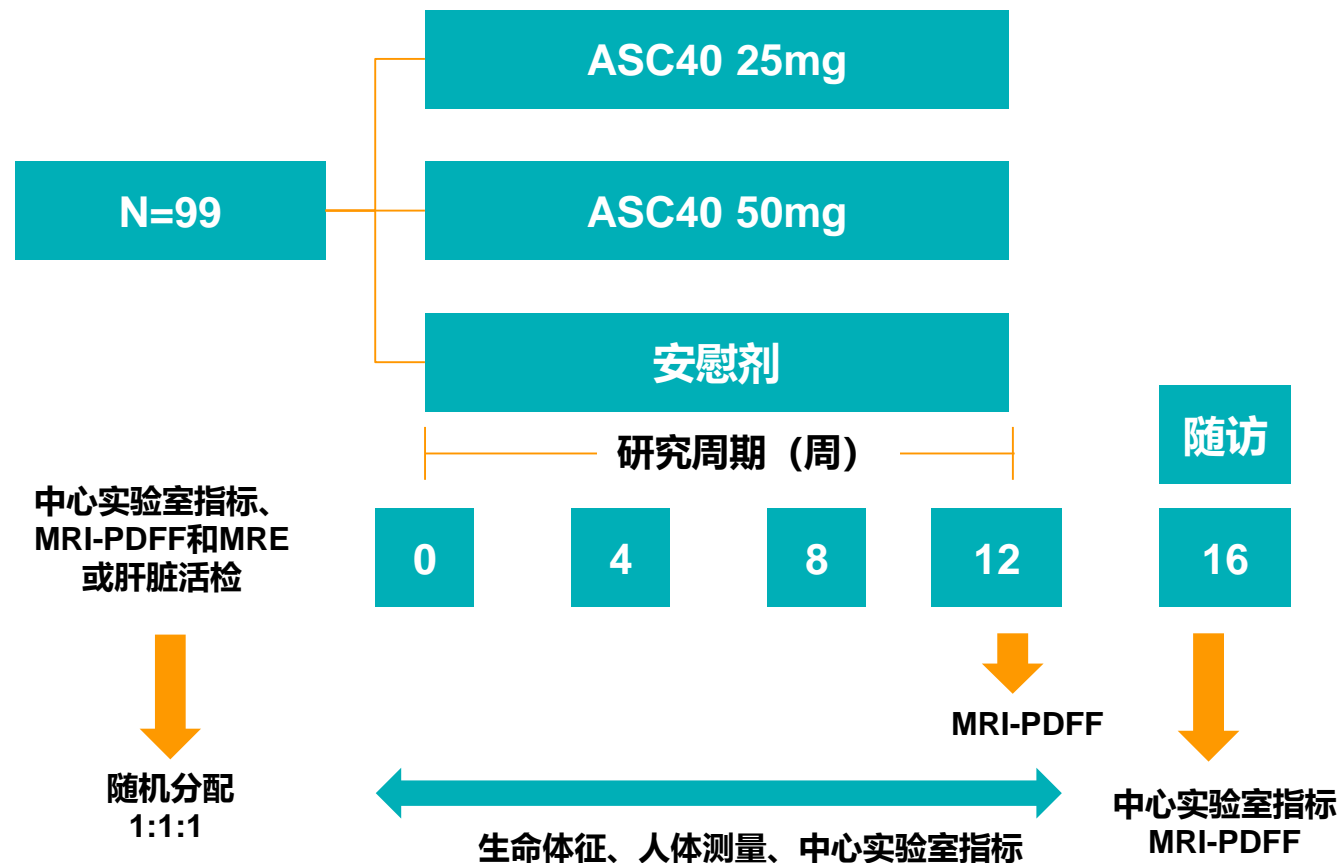
### 研究终点

#### • 主要

- 通过MRI-PDFF测定肝脏脂肪含量的减少
- 安全性

#### • 次要

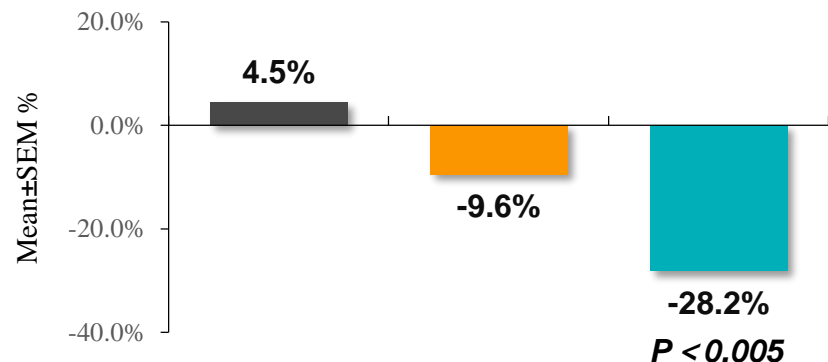
- 肝脏脂肪含量的减少 $\geq 30\%$ 的患者比例
- 治疗期间肝功能指标 (ALT, AST) 的变化
- 其他生物指标的变化



## II 期临床美国队列：ASC40显著降低肝脏脂肪含量

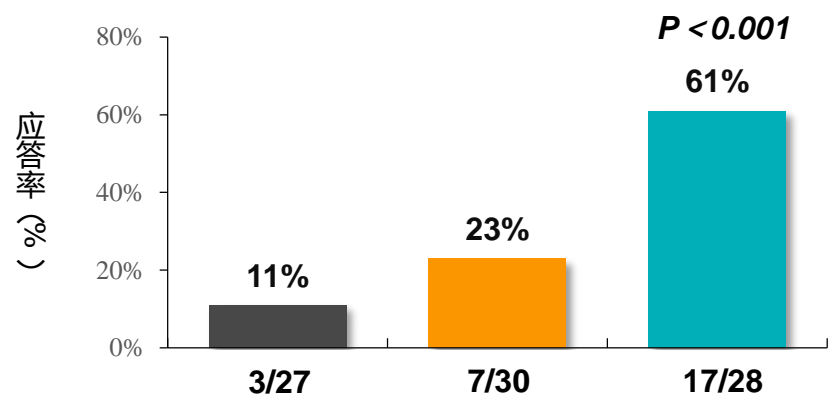
肝脏脂肪含量相对下降平均值

第12周 MRI-PDFF



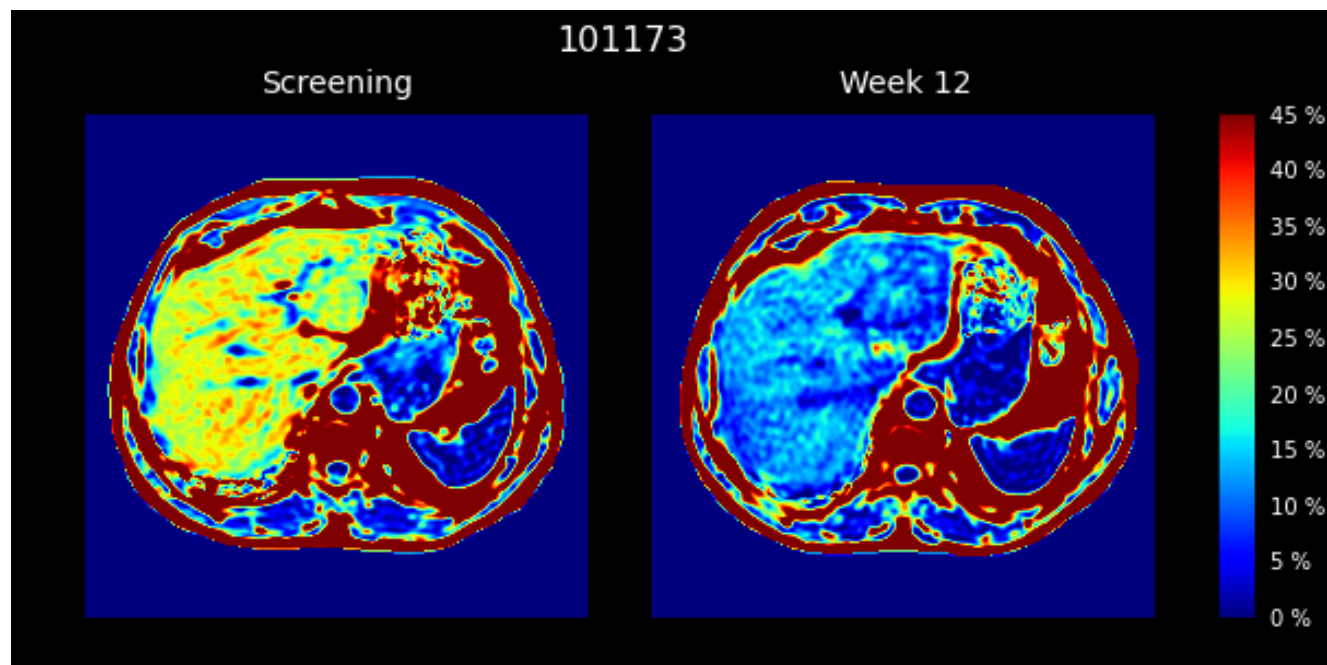
应答率

肝脏脂肪含量降低≥30%的患者比例



■ 安慰剂    ■ 25mg    ■ 50mg

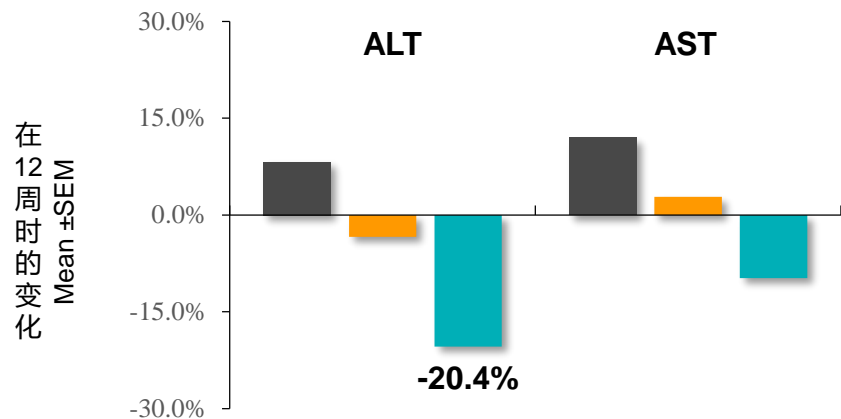
治疗12周显著降低肝脏脂肪含量



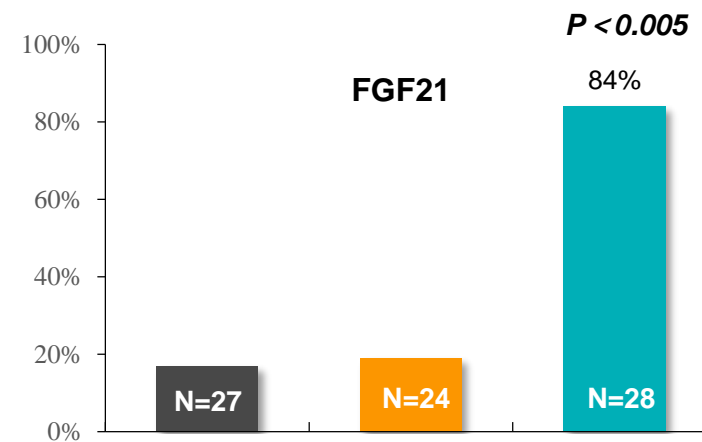
MRI-PDFF相对于基线下下降≥30%者为MRI-PDFF应答者

## II 期临床美国队列：ASC40显著改善NASH相关指标

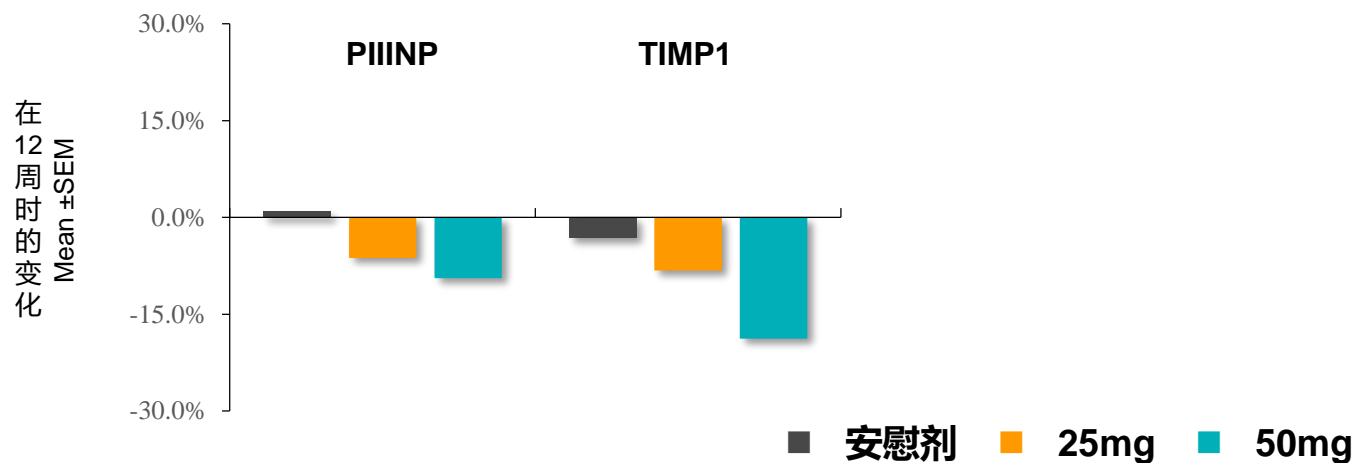
降低AST/ALT过程中的剂量依赖性反应



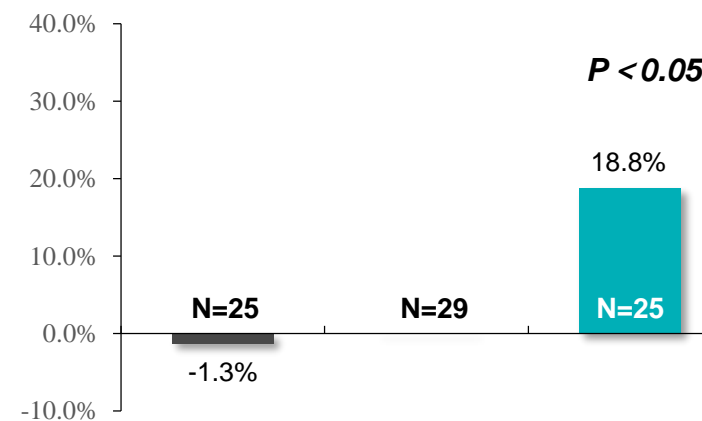
改善肝脏胰岛素敏感性标志物



减少纤维化标志物



脂联素 (Adiponectin)



# 与其他 II/III 期临床NASH候选药物比较，ASC40 II 期数据具有优势

候选药物	公司	靶点	剂量	周期	肝脏脂肪含量降低 ≥30%的患者比例，%		去除安慰剂效应后， 肝脏脂肪含量降低 ≥30%的患者比例，%	安全性
					药物	安慰剂		
ASC40 <sup>1</sup>	甘菜 /Sagimet	FASN	50 mg	12	60.7	11.1	49.6	副作用极小
Firsocostat <sup>2</sup>	吉利德	ACC	20mg	12	47.8	15.4	32.4	甘油三酯 ↑
Tropiflexor <sup>3</sup>	诺华	FXR	200μg	12	64	20	44	低密度脂蛋白胆固醇 ↑， 瘙痒
Resmetirom <sup>4</sup>	Madrigal	THRβ	80mg	36	74.4	29.4	45	腹泻，恶心

非头对头研究

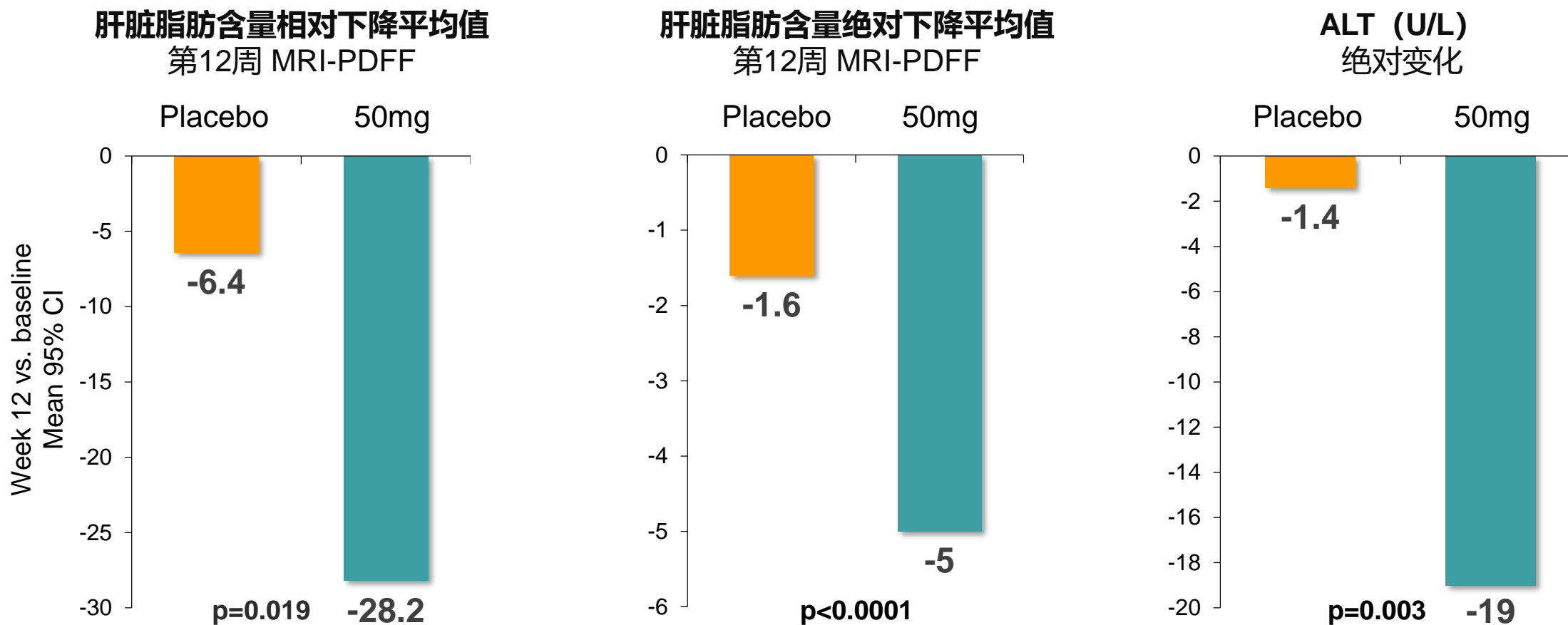
1、Rohit Loomba et al. 2020, Hepatology 72;103.EASL 2020 Oral Presentation  
3、Marcos Pedrosa et al. Contemp Clin Trials. 2020 Jan;88:105889.

2、Eric J Lawitz et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec;16(12):1983-1991  
4、Stephen A Harrison et al. Lancet. 2019 Nov 30;394(10213):2012-2024



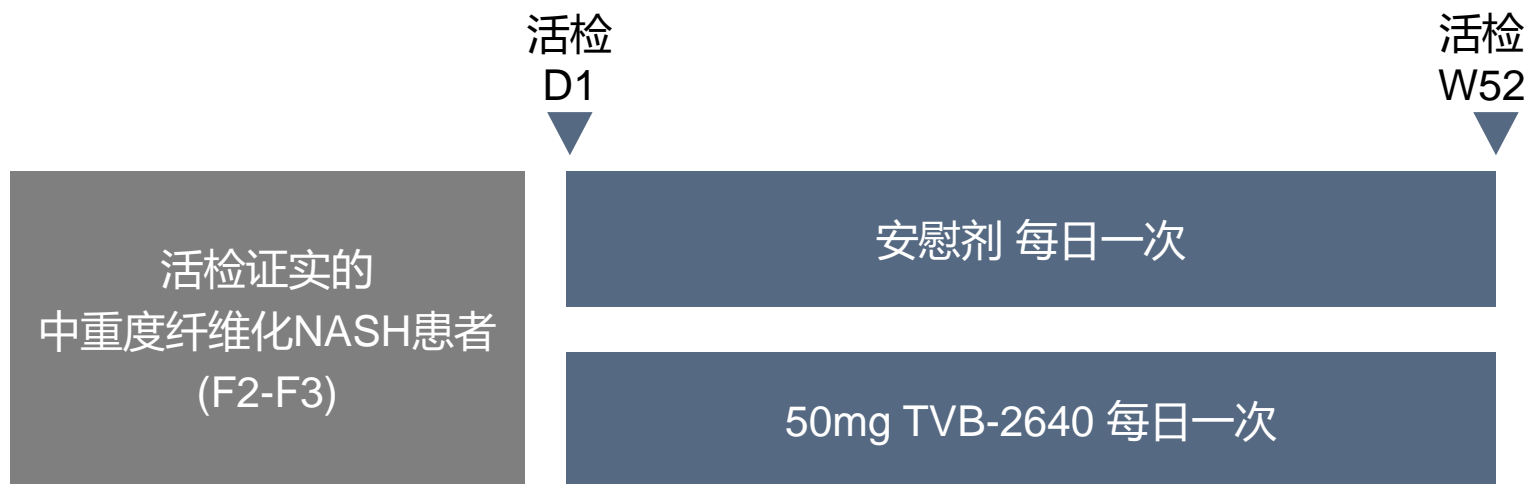
## II 期临床美中队列合并分析: ASC40降低肝脏脂肪含量

中美队列合并分析50mg剂量组 (治疗组 N=48; 安慰剂组N=19/20)



Source: NOVEL, FIRST-IN-CLASS, FATTY ACID SYNTHASE (FASN) INHIBITOR TVB-2640 DEMONSTRATES ROBUST CLINICAL EFFICACY AND SAFETY IN A GLOBAL PHASE 2 RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED NASH TRIAL (FASCINATE-1) CONDUCTED IN THE US AND CHINA 72<sup>th</sup> American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & The Liver Meeting®, November 12-15, 2021. Virtual Conference.

# ASC40 (TVB2640): 美国IIb期NASH临床试验设计

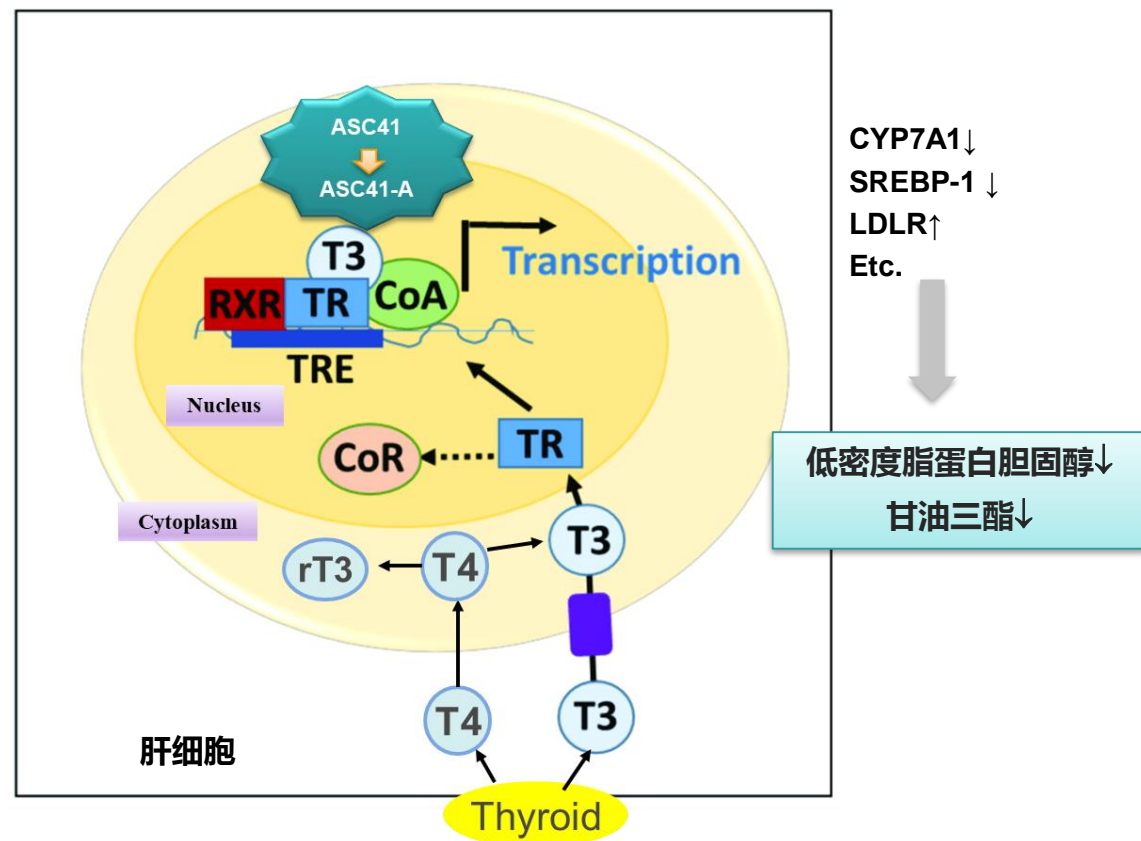
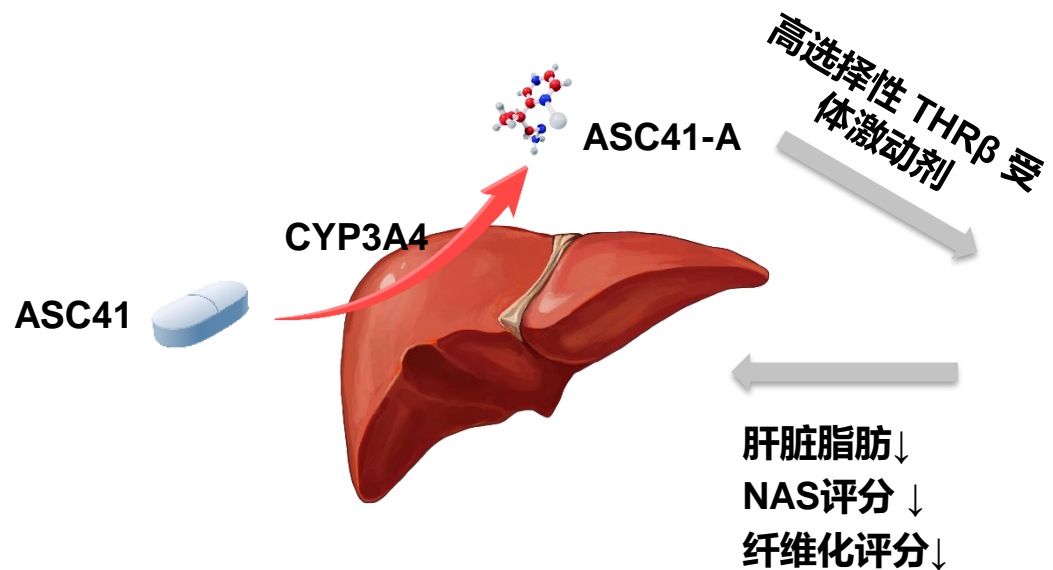


主要疗效终点:

1. 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 活动评分 (NAS) 改善  $\geq 2$  分 (炎症或气球样变改善) ; 或
2. 纤维化的改善。

# ASC41: 肝脏靶向性甲状腺激素β受体 (THRβ) 激动剂

- ASC41是一种肝脏靶向小分子, 在肝脏中转化为活性代谢产物ASC41-A (一种高效选择性THRβ 激动剂)



# ASC41：美国第三、中国第一的THR $\beta$ 激动剂

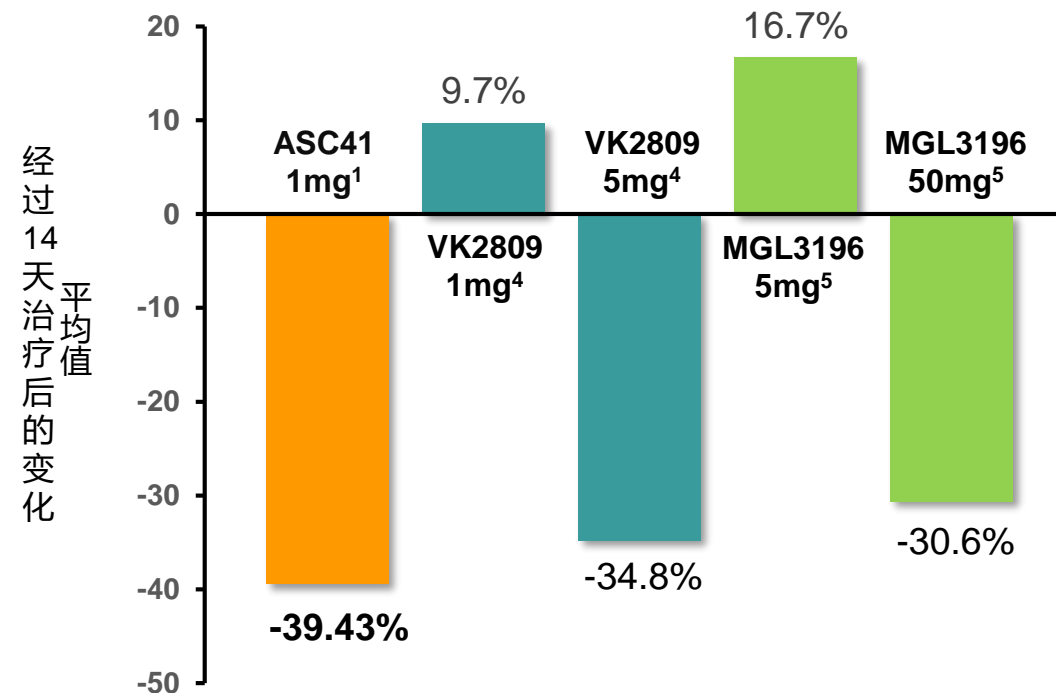
- 两个NASH动物模型中，在剂量为1/10的MGL-3196的条件下，ASC41对肝脂肪变性、炎症和纤维化均有相同程度的改善
- 甘菜专有技术开发的口服片剂，已满足商业化生产条件
- 完成两项 I 期临床试验
  - 单剂量给药(1, 2, 5, 10, 20 mg) and 14天多剂量给药(1, 2, 5 mg) 试验，试验人群为65位低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 大于110 mg/dL的受试者
  - 在12名健康受试者中的食物影响试验
- 完成一项临床 Ib 期试验
  - 试验周期为28天，剂量为10 mg，试验人群为20名低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 大于110 mg/dL的超重和肥胖受试者
- 美国I期临床显示ASC41与NASH患者常用的抗抑郁药及他汀类药物之间无明显药物相互作用
- 根据上述研究，已确认NASH患者 II 期临床试验剂量

Source: 1. PO1908. Significant Improvement of NAFLD Activity Scores and Liver Fibrosis by ASC41, a Selective THR $\beta$  Agonist, in High Fat Diet Induced NASH SD Rats. Journal of Hepatology 2021 vol. 75(2) | S294–S803  
2. PO1851. Significant lipid lowering by ASC41 oral tablet, a liver targeted THR $\beta$  agonist, in a phase I randomized, double-blind, placebo controlled single- and multiple-ascending dose study. Journal of Hepatology 2021 vol. 75(2) | S294–S803

# THRβ 候选药物的比较：甘菜 vs Viking、Madriral

	甘菜 ASC41 <sup>1</sup>	Viking VK2809 <sup>2</sup>	Madriral MGL3196 <sup>3</sup>
口服剂型特点	片剂，可室温保存，已满足商业化生产条件	胶囊，需冷藏保存	片剂，可室温保存，已满足商业化生产条件
给药频率	每日一次	每两日一次	每日一次
药物相互作用	弱	明显	弱
实现甘油三酯降低30%以上所需人体剂量	1 mg	2.5 mg	50 mg

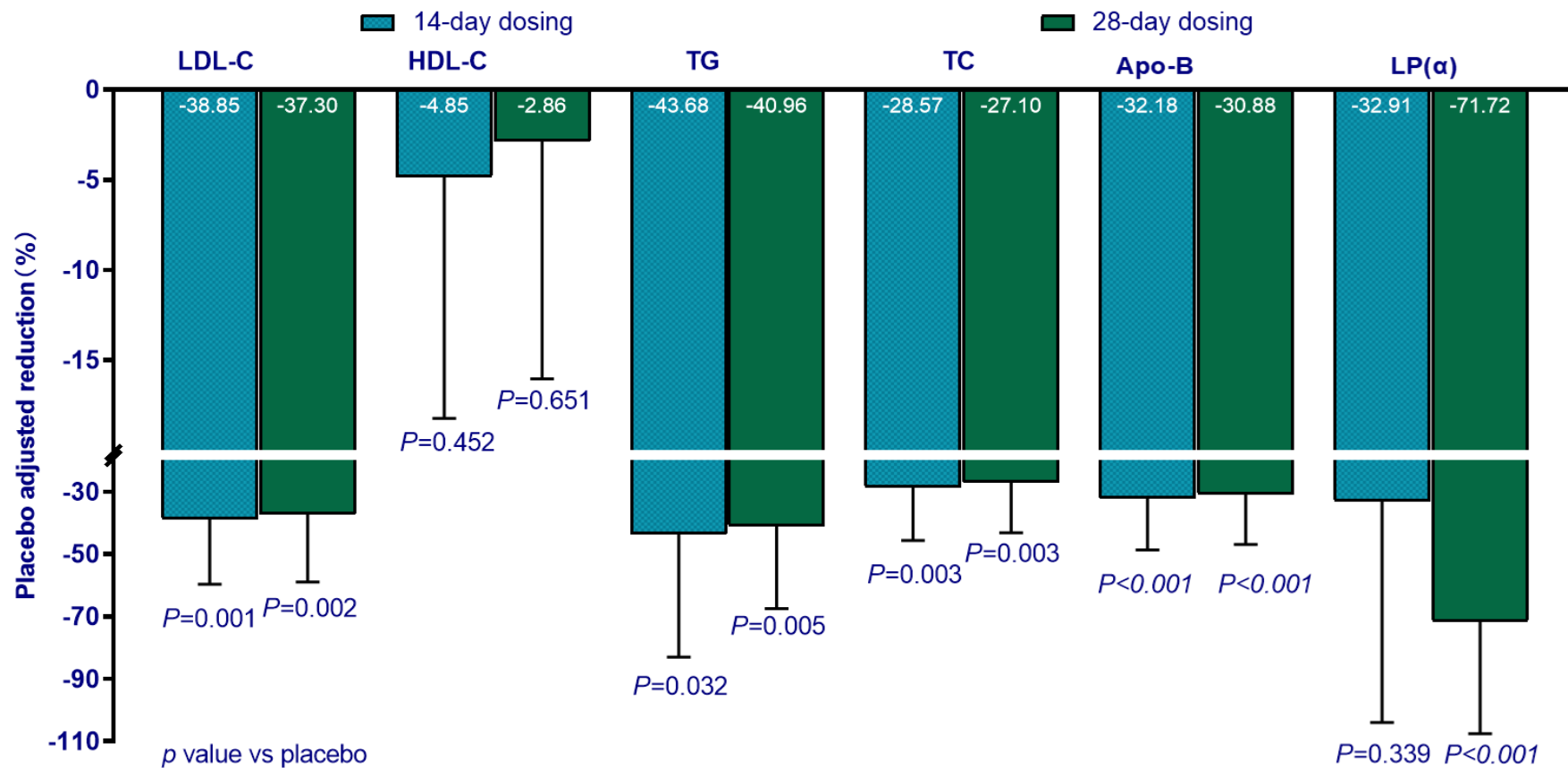
经过14天治疗后，去除安慰剂效应，甘油三酯 (TG) 相对基线降低



1.EASL 2021 Abstract No. PO-1851 2.EASL2020 Abstract No. AS073. 3.Stephen A Harrison et al. Resmetiroam (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. [www.thelancet.com](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6) Published online November 11, 2019 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6)  
 4 [VK2809 data presented at the 2016 Meeting of the American College of Cardiology](#) 5 Taub et al. Lipid lowering in healthy volunteers treated with multiple doses of MGL-3196, a liver-targeted thyroid hormone receptor-b agonist. *Atherosclerosis* 230 (2013) 373e380

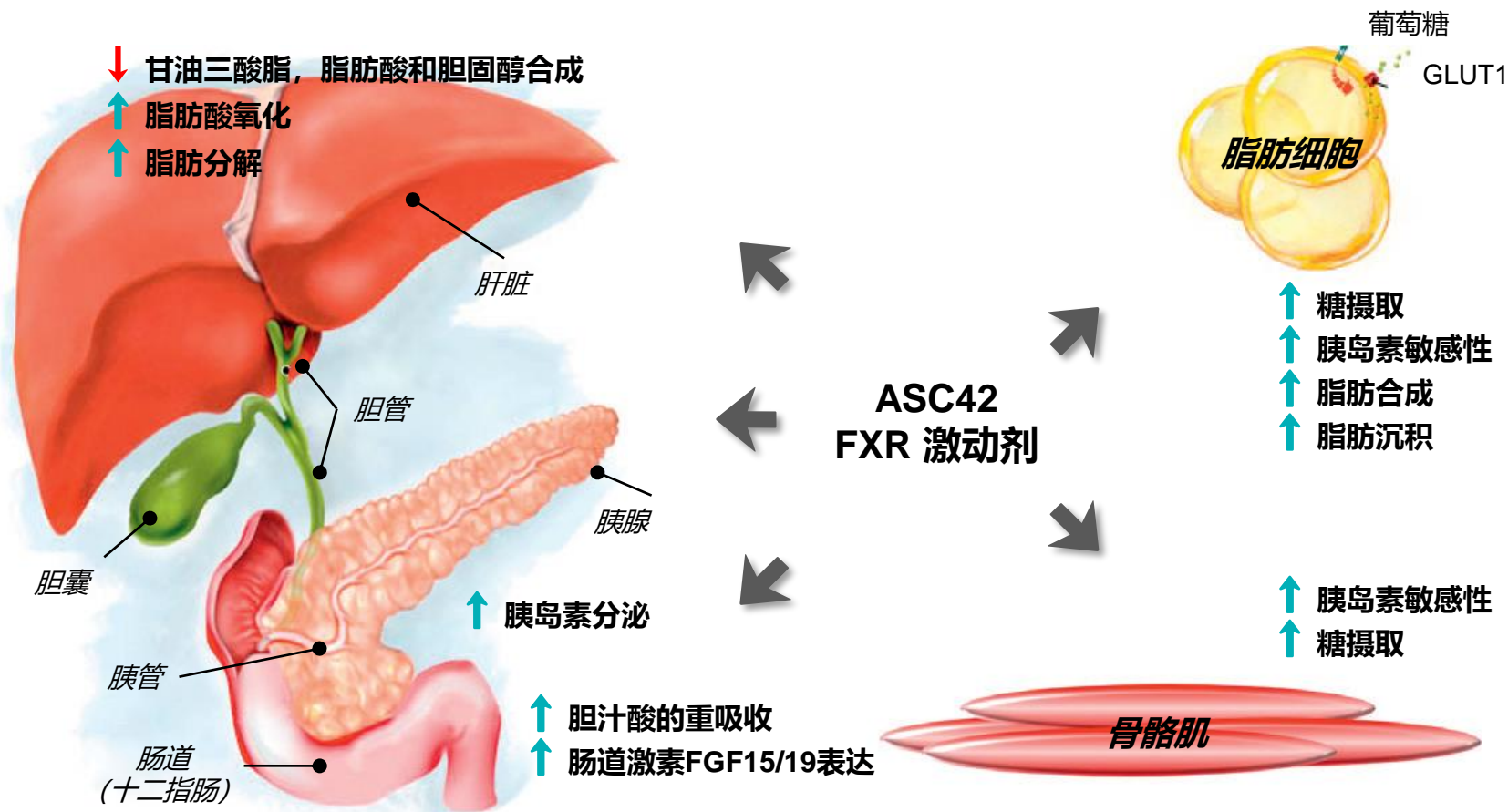
# 在超重和肥胖受试者接受 ASC41, 可显著降低血浆LDL-C、TG、TC、Apo-B和LP( $\alpha$ )

去除安慰剂效应后, 超重和肥胖受试者经过14天或28天的每日口服一次10 mg ASC41片剂治疗后相对基线变化 (平均值)



Source: A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ASC41, a THR- $\beta$  Agonist, for 28-days in Overweight and Obese Subjects with Elevated LDL-C, a Population with Characteristics Of NAFLD. 72th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)& The Liver Meeting  $\text{\textcircled{R}}$ , November 12-15, 2021. Virtual Conference.

# ASC42: 法尼醇X受体 (FXR) 激动剂



- 提高脂肪细胞及骨骼肌细胞对胰岛素敏感性, 增加外周组织对葡萄糖摄取并增加能耗
- 降低肝内甘油三酯, 脂肪酸以及胆固醇的合成, 促进肝内脂肪分解及脂肪酸氧化

# ASC42：新型高效选择性非甾类法尼醇X受体(FXR)激动剂

- 有望成为同类最佳，在人体有效剂量中未观察到瘙痒症状
- 2020年10月美国临床试验申请获批
- 2020年12月获美国FDA快速通道资格认定
- 已完成美国 I 期临床试验
  - 单剂量和多剂量递增试验
  - 食物影响试验
- 2021年11月原发性胆汁性胆管炎II、III期临床试验获得中国国家药监局批准
- 甘菜专有技术开发的口服片剂，室温下稳定



# ASC42: 美国 I 期临床试验顶线数据

剂量 (每日一次)	5mg	15mg
14天治疗期内瘙痒发生率	0	0
给药第14天LDL-C相较基线变化 (% , Median)	-6.6	2.43
给药第14天FGF19相较基线变化 (%)	471	1780
给药第14天C4相较基线变化 (%)	53	91
给药第14天ALT相较基线变化 (U/L, Median)	-1.0	-2.5

Source: ASC42, a Novel Non-steroidal FXR Agonist, Demonstrates a Normal Cholesterol Profile and Lack of Pruritus at Therapeutic Doses in a 14-day Phase I Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study in Healthy Volunteers. 72th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)& The Liver Meeting @, November 12-15, 2021. Virtual Conference.

# 固定剂量复方制剂 (FDC): ASC40, ASC41和ASC42之间的互补作用

治疗目标	单药疗法			固定剂量复方制剂 (FDC) 一日一片		
	ASC40 脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC41 甲状腺激素β受体 (THRβ)	ASC42 法尼醇X受体 (FXR)	ASC43F THRβ + FXR	ASC44F FASN + FXR	ASC45F FASN + THRβ
减少肝脏脂肪	★★★	★★★	★★	★★★	★★★	★★★
降低炎症	★★	★★	★★	★★	★★	★★
逆转纤维化	★★	★★	★★★	★★★	★★★	★★
降低低密度脂蛋白胆固醇 和甘油三酯		★★★		★★★		★★★

# 肿瘤

# 肿瘤分子疗法

种类	作用机制	已上市药物举例
信号转导	血管增生和增殖抑制剂	Bevacizumab, Imatinib, Erlotinib, Sorafenib, Ibrutinib, Tofacitinib, Palbociclib
免疫疗法	免疫检查点抑制剂	Keytruda <sup>®</sup> , Opdivo <sup>®</sup> , Tecentriq <sup>®</sup> , Bavencio <sup>®</sup> , Imfinz <sup>®</sup>
代谢	控制能量与物质的异常需求, 抑制毒性代谢产物	Ivosidenib, Enasidenib

# 口服肿瘤代谢检查点与免疫检查点抑制剂

靶点	候选药物	适应症	权益区域	Pre-IND	IND	I 期	概念性验证	关键性临床	竞争优势
脂肪酸合成酶 (FASN) + 血管内皮生长因子(VEGF)	ASC40 (口服) + 贝伐珠单抗	复发性胶质母细胞瘤	大中华区 <sup>1</sup>	获批开展 III 期中国临床试验					<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一，阻断脂肪酸合成抑制肿瘤细胞能量供应及细胞膜稳定性</li> <li>II期临床显示与贝伐珠单抗联合可大幅提高患者6个月无进展生存的比例</li> </ul>
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC40 (口服)	耐药性乳腺癌	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一的作用机制</li> <li>I 期临床显示初步疗效</li> </ul>
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC40 (口服)	KRAS突变 NSCLC	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一的作用机制</li> <li>I 期临床显示初步疗效</li> </ul>
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC60 (口服)	实体瘤 <sup>1</sup>	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一</li> <li>相比ASC40具有更高体外活性</li> </ul>
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC60 (口服)	实体瘤 <sup>2</sup>	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"> <li>同类第一</li> <li>相比ASC40具有更高体外活性</li> </ul>
程序性细胞死亡配体1(PD-L1)	ASC61 (口服小分子)	多种肿瘤	全球						<ul style="list-style-type: none"> <li>PD-L1口服小分子抑制剂给药方便，体现临床价值</li> <li>动物试验显示与注射抗体药物的疗效相当</li> </ul>
程序性细胞死亡配体1(PD-L1)	ASC63 (口服小分子)	多种肿瘤	全球						<ul style="list-style-type: none"> <li>PD-L1口服小分子抑制剂给药方便，体现临床价值</li> <li>与竞品小分子相比介导了更强的PD-L1内吞</li> </ul>

1.本集团已从Sagimet 获得ASC40和ASC60的大中华区独家授权。

# 肿瘤脂质代谢

# 肿瘤代谢：发现百年之后的突破



## Warburg 效应 (~1921)

即使在功能完全的线粒体存在的情况下，癌细胞的葡萄糖摄取和糖酵解成乳酸增加



## FDA批准急性髓系白血病新药 Enasidenib 上市 (2017)

### FDA approves first-in-class cancer metabolism drug

The FDA approved Agios' and Celgene's enasidenib for acute myeloid leukaemia (AML), validating metabolism-modulating drugs as a means of killing cancer cells.

Enasidenib (formerly AG-221) is a first-in-class inhibitor of mutated isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2). The IDH enzymes normally metabolize isocitrate into  $\alpha$ -ketoglutarate. When they are mutated in cancers, they also convert  $\alpha$ -ketoglutarate into 2-hydroxyglutarate, an oncometabolite that causes cell differentiation defects by impairing histone demethylation.

In clinical trials of enasidenib, 23% of treated patients had complete responses or complete responses with partial haematologic recovery lasting a median of 8.2 months. The most common side effects were nausea, vomiting, diarrhoea, elevated bilirubin and decreased appetite. The agency approved the drug with a black box warning noting the risk of differentiation syndrome, a potentially fatal complication that is associated with certain forms of AML.

*Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16, 593

RESEARCH 10.1126/science.aaw5473

REVIEW

Science 2020

CANCER

## Metabolic reprogramming and cancer progression

BJC  
British Journal of Cancer

www.nature.com/bjc



EDITORIAL  
Cancer Metabolism

## Development of cancer metabolism as a therapeutic target: new pathways, patient studies, stratification and combination therapy

Cancer metabolism has undergone a resurgence in the last decade, 70 years after Warburg described aerobic glycolysis as a feature of cancer cells. A wide range of techniques have elucidated the complexity and heterogeneity in preclinical models and clinical studies. What emerges are the large differences between tissues, tumour types and intratumour heterogeneity. However, synergies with inhibition of metabolic pathways have been found for many drugs and therapeutic approaches, and a critical role of window studies and translational trial design is key to success.

*British Journal of Cancer* (2020) 122:1–3; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0666-4>

## 肿瘤代谢：已获批上市和临床阶段药物

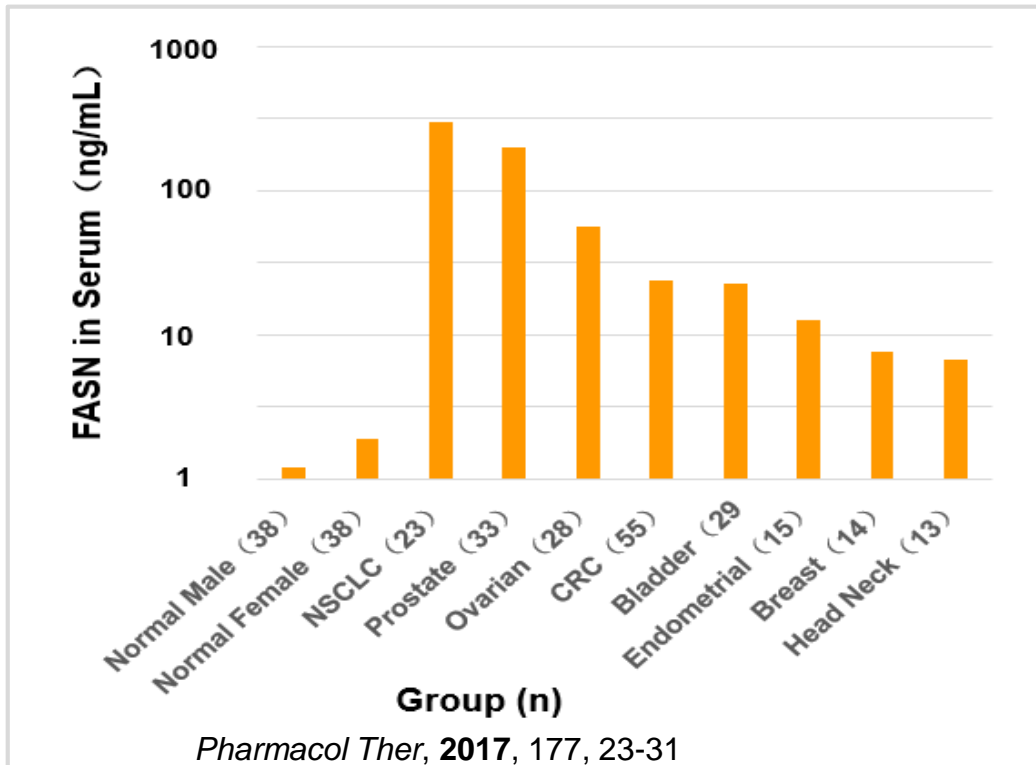
药物	靶点	适应症	阶段和开发公司
Ivosidenib (AG-120)	<b>Mutant IDH1</b> TCA cycle metabolism	AML with IDH1 Mutation	已获批上市 Agius Pharmaceuticals/Celgene
Enasidenib (AG-221)	<b>Mutant IDH2</b> TCA cycle metabolism	AML with IDH2 Mutation	已获批上市 Agius Pharmaceuticals/Celgene
Vorasidenib (AG-881)	<b>Mutant IDH1/2</b> TCA cycle metabolism	Low grade glioma	III 期临床 Agius Pharmaceuticals
Devimistat (CPI-613)	<b>Pyruvate dehydrogenase/<math>\alpha</math>-ketoglutarate dehydrogenase</b> TCA cycle metabolism	Lymphoma, Leukemia, Pancreatic cancer	II 期临床 / 关键性试验 Rafael Pharmaceuticals
INCB001158	<b>Arginase inhibitor</b> Maintains arginine levels	Relapsed or Refractory multiple myeloma	II 期临床 Incyte Corporation
AZD3965	<b>Monocarboxylate transporter 1</b> Lactate metabolism	Advanced cancer	I 期临床 Cancer Research UK
ASC40(TVB-2640)	<b>Fatty acid synthase</b> Lipid metabolism	GBM, Breast cancer and other solid tumors	III 期临床 Ascleitis (Greater China)/Sagimet Biosciences (outside Greater China)



# 脂肪酸合成酶：具有潜力的肿瘤代谢靶点

## 脂肪酸合成酶 (FASN):

- 利用乙酰辅酶A和丙二酰辅酶A从头合成棕榈酸
- 发现于上世纪九十年代，最初命名为致癌抗原-519 (OA-519)
- 在多种肿瘤中过表达，可作为预后的标志物



Cell Metabolism Review

### Greasing the Wheels of the Cancer Machine: The Role of Lipid Metabolism in Cancer

Marteinn Thor Snaebjornsson,<sup>1,2,\*</sup> Sudha Janaki-Raman,<sup>1,\*</sup> and Almut Schulze<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Biochemistry and Molecular Biology, Theodor-Boveri-Institute, Biocenter, Am Hubland, 97074 Würzburg, Germany  
<sup>2</sup>Division of Tumor Metabolism and Microenvironment, German Cancer Research Center, Im Neuenheimer Feld 581, 69120 Heidelberg, Germany

\*Correspondence: [m.snaebjornsson@dkfz-heidelberg.de](mailto:m.snaebjornsson@dkfz-heidelberg.de) (M.T.S.), [sudha.janaki\\_raman@uni-wuerzburg.de](mailto:sudha.janaki_raman@uni-wuerzburg.de) (S.J.-R.), [almut.schulze@dkfz-heidelberg.de](mailto:almut.schulze@dkfz-heidelberg.de) (A.S.)  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.010>

Altered lipid metabolism is among the most prominent metabolic alterations in cancer. Enhanced synthesis or uptake of lipids contributes to rapid cancer cell growth and tumor formation. Lipids are a highly complex group of biomolecules that not only constitute the structural basis of biological membranes but also function as signaling molecules and an energy source. Here, we summarize recent evidence implicating altered lipid metabolism in different aspects of the cancer phenotype and discuss potential strategies by which targeting lipid metabolism could provide a therapeutic window for cancer treatment.

FULL PAPER

# BJC

British Journal of Cancer (2018) 118, 43–51 | doi: 10.1038/bjc.2017.374

Keywords: acetyl-CoA carboxylase; cancer; metabolism; membrane characteristics; metastasis; sorafenib; proliferation; tumour growth

## Targeting *de novo* lipogenesis as a novel approach in anti-cancer therapy

Katharina Stoiber<sup>1,2</sup>, Olga Naglo<sup>1</sup>, Carla Pernpeintner<sup>2,3</sup>, Siwei Zhang<sup>1</sup>, Andreas Koeberle<sup>4</sup>, Melanie Ulrich<sup>1</sup>, Oliver Werz<sup>4</sup>, Rolf Müller<sup>5</sup>, Stefan Zahler<sup>1</sup>, Theobald Lohmüller<sup>2,3</sup>, Jochen Feldmann<sup>2,3</sup> and Simone Braig<sup>\*,1</sup>

# 胶质母细胞瘤

- 在中国，胶质母细胞瘤占胶质瘤的46.1%，年发病率约为2.85~4.56例/10万人，据此估算，每年约有 4万~ 6.4万新发胶质母细胞瘤病例。
- 在美国，胶质母细胞瘤占胶质瘤的 56.6%，年发病率约为 3.21例/10万人。
- 在手术、放疗、化疗后超过 90% 的胶质母细胞瘤患者会出现复发。

Source: 1. 赫捷, 等. 2017 中国肿瘤登记年报. 人民卫生出版社. 2017

2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. Neuro Oncol. 2018;20(suppl 4):iv1-iv86.

3. 《复发性/进展性胶质母细胞瘤的治疗指南》

# 肿瘤脂质代谢: 脂肪酸合成酶抑制剂在复发性胶质母细胞瘤中的最新突破性进展

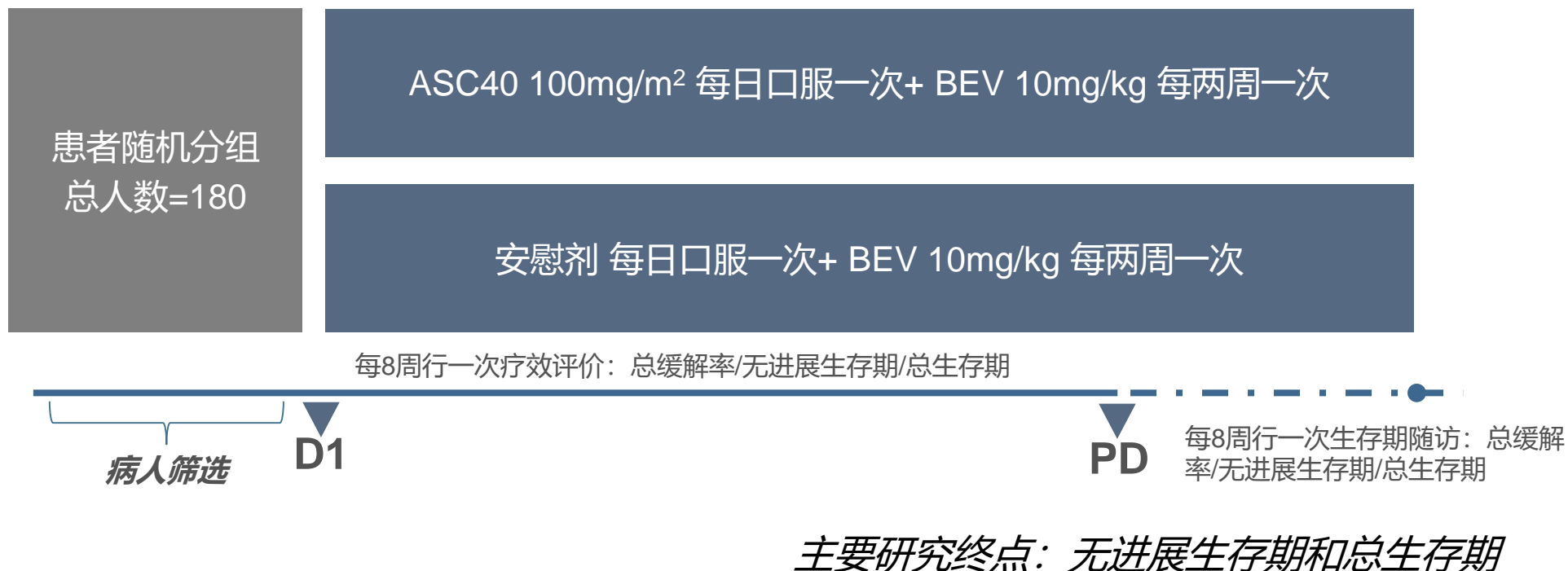
- 由研究者发起的ASC40 (TVB-2640) 联合贝伐珠单抗治疗高级别星形细胞瘤 (复发性胶质母细胞瘤) 首次复发患者的 II 期临床试验
  - 入组25名患者
  - 所有患者均接受ASC40 (TVB-2640) (100mg/m<sup>2</sup> PO QD) 加贝伐珠单抗 (10mg/kg IV D1,15) 治疗, 直至出现疾病进展或毒性反应不可耐受
- ASC40(TVB-2640)加贝伐珠单抗的总缓解率(ORR)为65%
  - 完全缓解率 (CR) 为20%
  - 部分缓解率 (PR) 为45%
- ASC40(TVB-2640)加贝伐珠单抗观察到的6个月无进展生存期(PFS6)为47%
  - 相比较过往贝伐珠单抗单药治疗的6个月无进展生存期历史数据16% (BELOB试验, P=0.01), 在统计学上有显著意义
  - ASC40 (TVB-2640) 联合贝伐珠单抗治疗复发性胶质母细胞瘤患者安全性和耐受性良好
- 数据在2020年欧洲肿瘤内科学会年会(ESMO)上公布

# 中国国家药监局批准开展ASC40联合贝伐珠单抗治疗复发性胶质母细胞瘤患者的 III 期临床试验

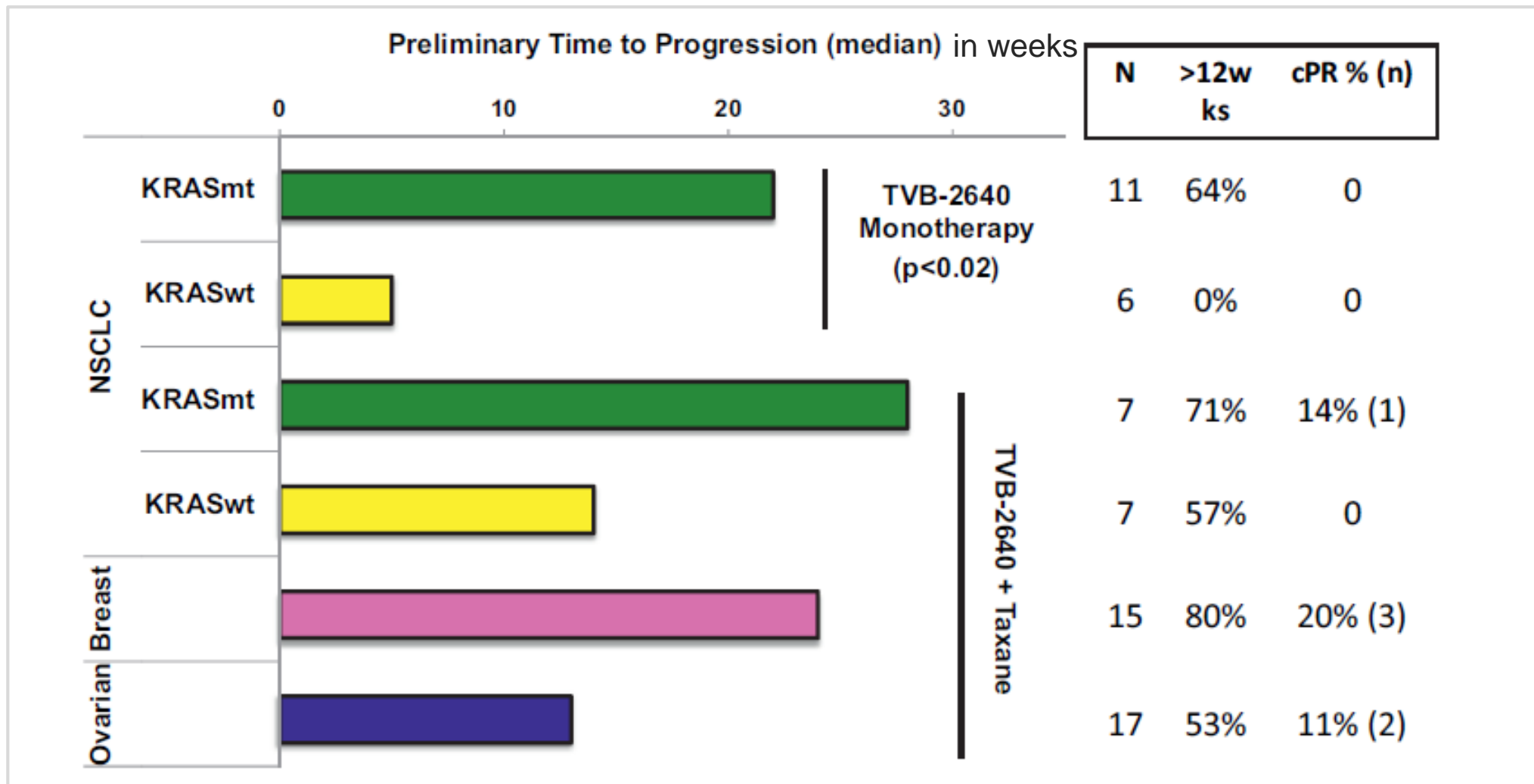
- ASC40是一款抑制肿瘤脂质代谢的同类第一（first-in-class）候选药物，该试验是ASC40首个III期临床试验
- 贝伐珠单抗是中国目前唯一用于治疗复发性胶质母细胞瘤的药物，该适应症于2020年9月获批。
- BELOB试验的数据表明，使用贝伐珠单抗治疗的复发性胶质母细胞瘤患者，中位无进展生存期为3个月。

# ASC40: 中国复发性胶质母细胞瘤 III 期临床试验设计

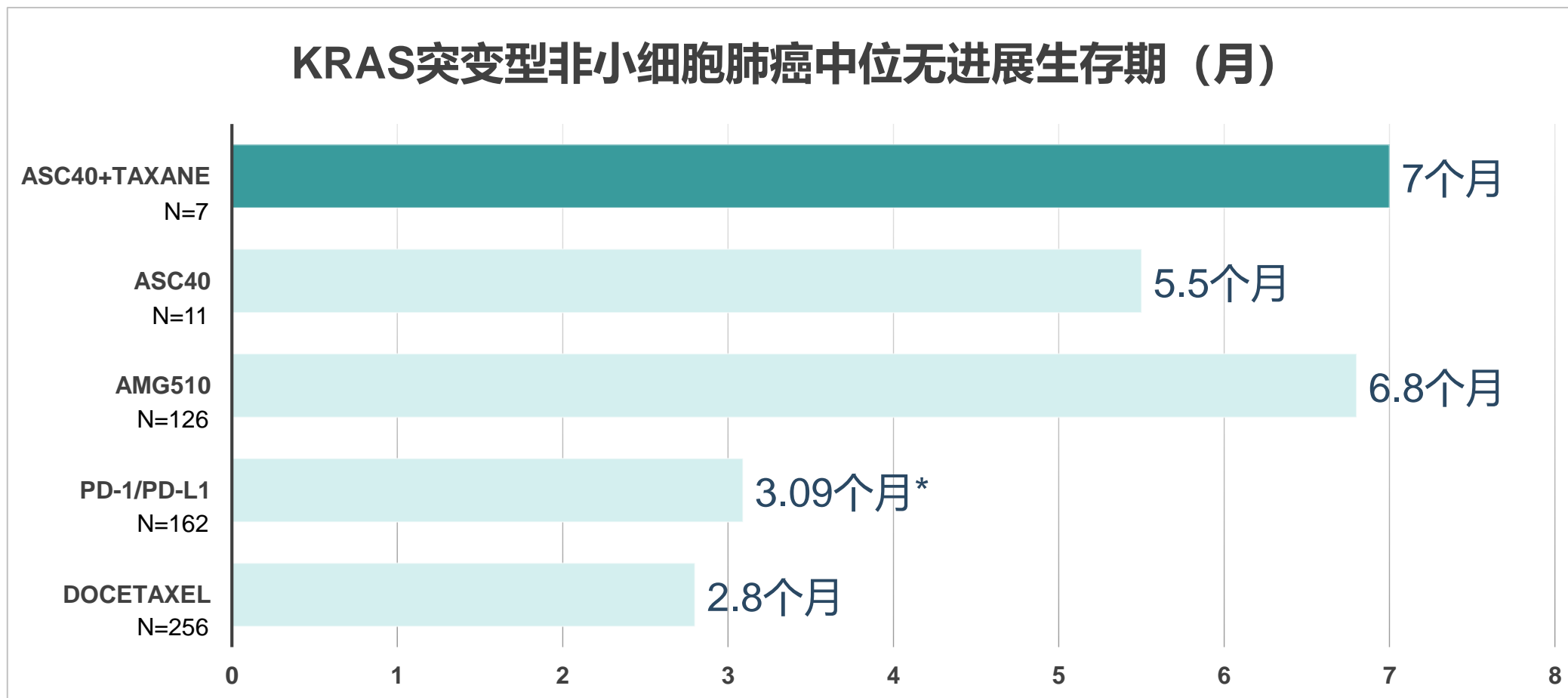
- 一项ASC40联合贝伐珠单抗治疗复发性胶质母细胞瘤的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验



# I 期临床：TVB-2640单药或联合紫杉烷治疗在KRAS突变型与KRAS野生型非小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌患者中的病情进展中位时间



# ASC40在KRAS突变NSCLC中显示出具有竞争力的临床有效性



\*: 平均无进展生存期 (2.36-3.82个月)

## 其他 ASC40 (TVB-2640) 临床试验

- 在KRAS突变的非小细胞肺癌患者中开展的临床试验 (临床试验注册编号: NCT03808558)
- 在乳腺癌患者中开展的临床试验 (临床试验注册编号: NCT03179904)
- 在结肠癌/头颈癌患者中开展的临床试验 (临床试验注册编号: NCT02980029)



# 口服免疫检查点抑制剂

# 免疫疗法：单抗已取得巨大成功，口服药物的时代已到来

## ■ BMS最先开展了口服PD-L1抑制剂的研究

- 早在2013年，BMS就已开始申请口服PD-L1抑制剂的专利
- 由于成药性等方面的原因，BMS随后停止开发口服PD-L1抑制剂

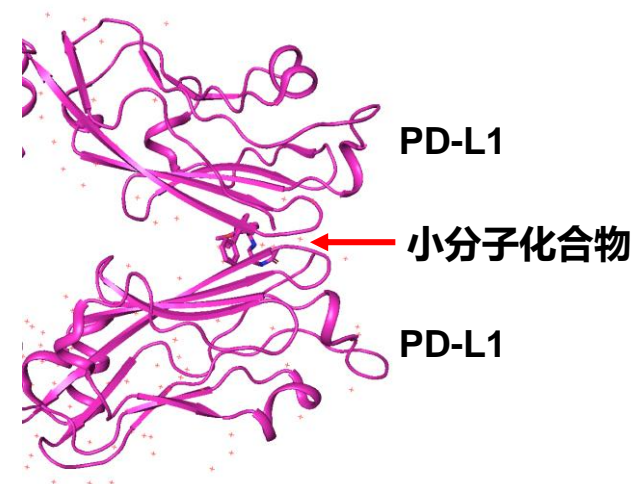
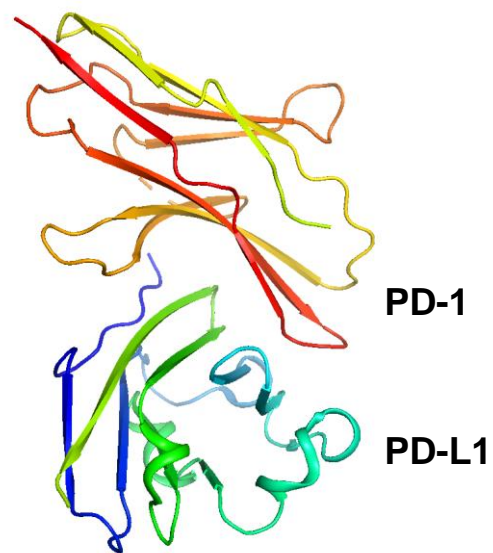
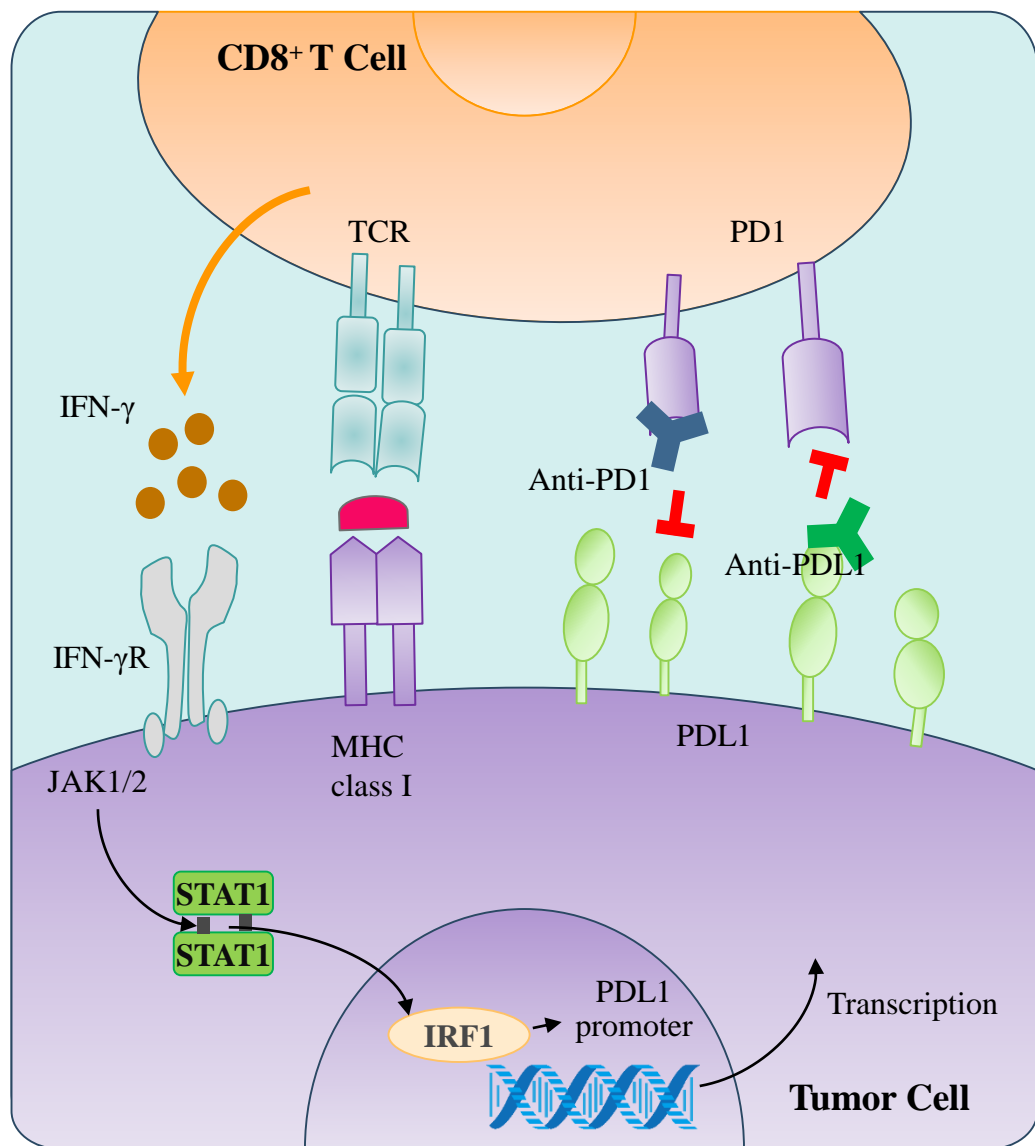
## ■ Gilead是口服PD-L1抑制剂领域的领先者之一

- 数年前，Gilead公布其口服PD-L1抑制剂用于慢性乙肝
- 在2021 JP Morgan的虚拟会议上，Gilead公布其口服PD-L1抑制剂GS-4224已进入非小细胞肺癌的I期临床试验

## ■ Incyte是口服PD-L1抑制剂领域的另外一个领先者

- 在2021年癌症免疫治疗学会（SITC）年会上，Incyte公布其口服PD-L1抑制剂INCB86550在多种实体瘤的I期临床试验数据。在可评估疗效的68名患者中，ORR为11.8%，DCR为19.1%，且所有致命的TEAE都被认为与研究药物无关。目前INCB86550在特定实体瘤的II期临床试验正在展中

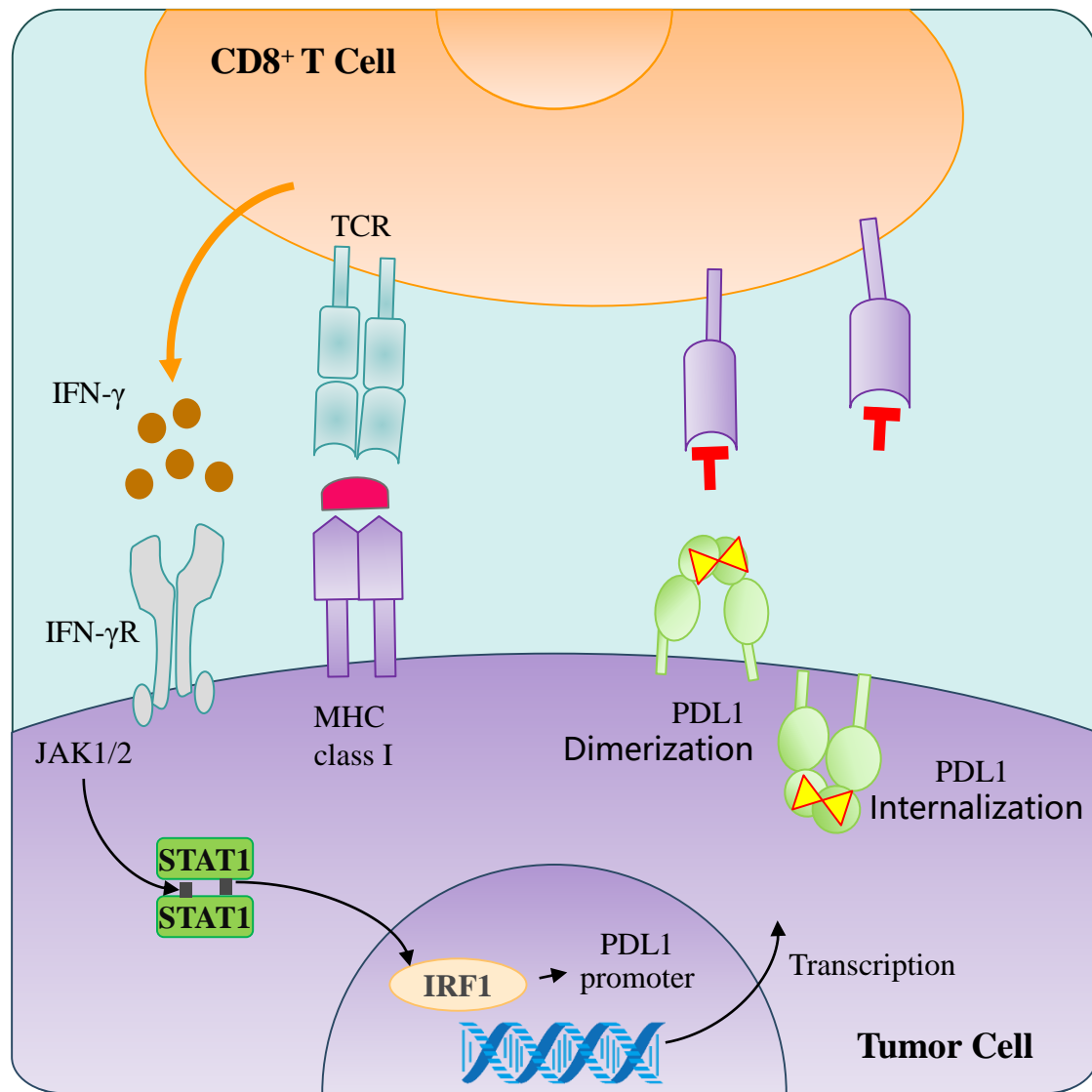
# PD-L1 小分子抑制剂的挑战和机遇



- PD-1抗体或PD-L1抗体可以阻隔PD-1/PD-L1结合界面
- 传统小分子化合物不能有效抑制蛋白-蛋白相互作用

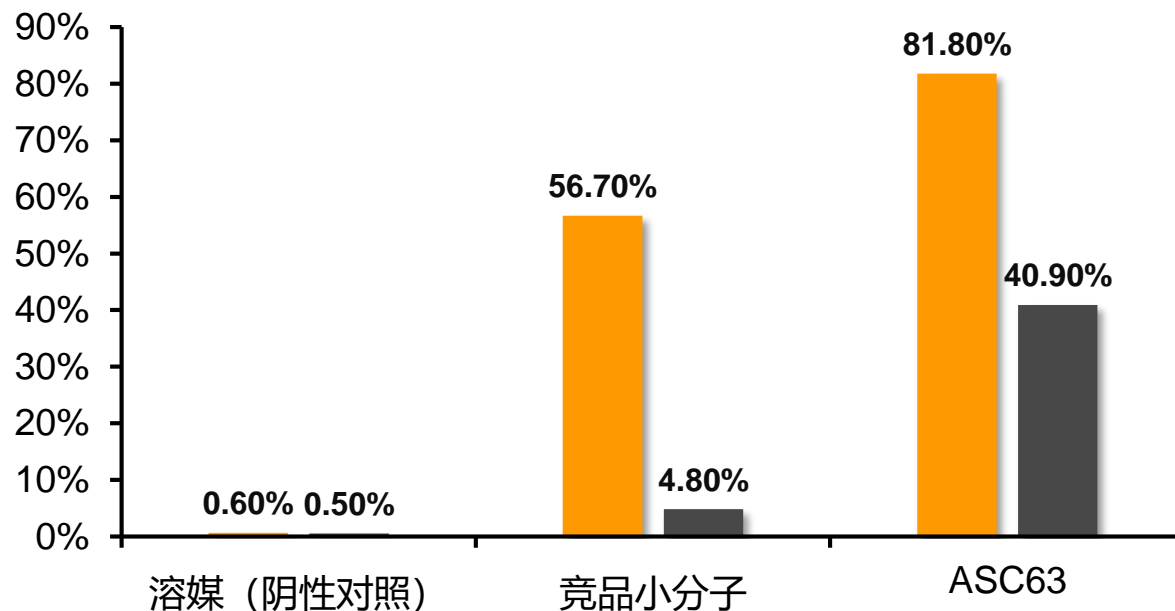
- PD-L1小分子抑制剂可以诱导PD-L1二聚和内吞，以阻止PD-1和PD-L1的相互作用

# ASC63: 可诱导PD-L1二聚以及持续的内吞



Source: Asclepis data

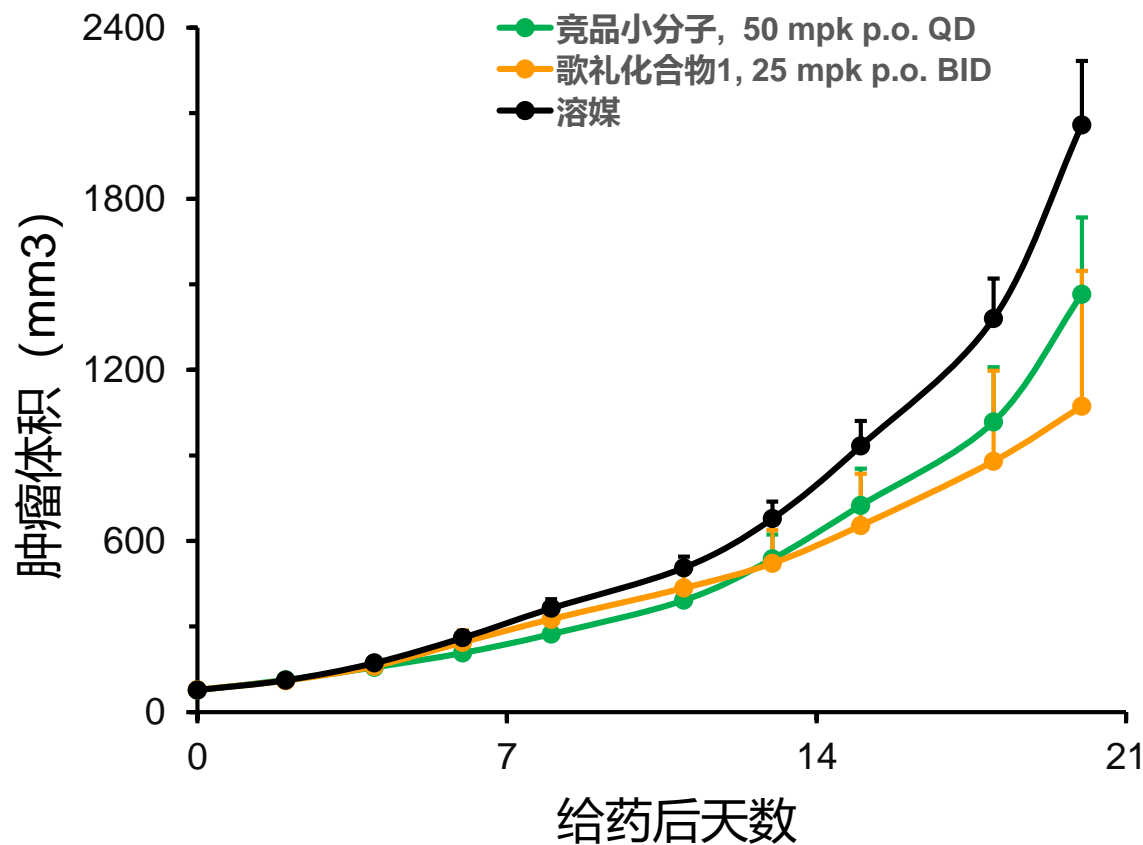
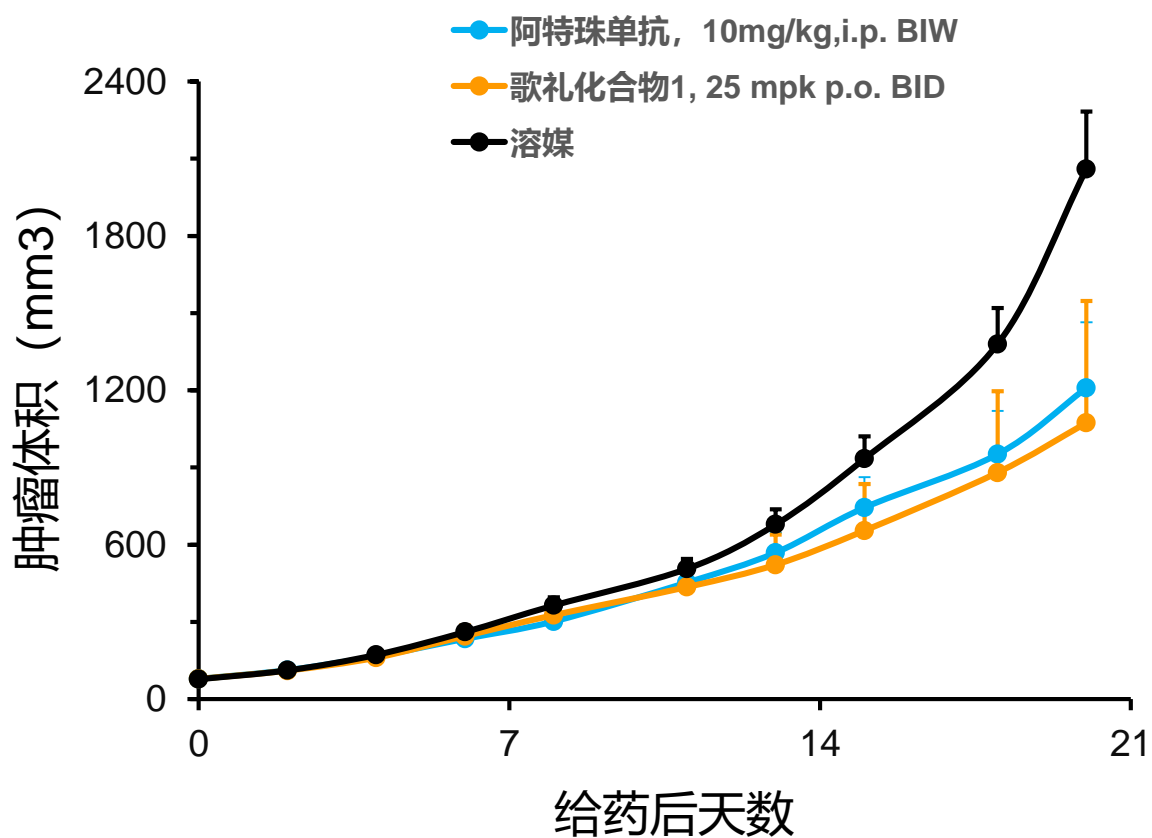
细胞表面的PD-L1信号降低



## 歌礼开发的PD-L1小分子抑制剂ASC63

- 高效诱导PD-L1二聚和内吞 (橙色柱形)
- 从培养基移除小分子16小时后, 细胞表面PD-L1信号仍降低40%, 表明内吞效果可以持续 (黑色柱形)

# 口服PD-L1小分子抑制剂在小鼠同源肿瘤模型中的活性



# 拓展性适应症

# 拓展性适应症

## 痤疮

靶点	候选药物	权益区域	Pre-IND	IND	I 期临床	II期临床	III期临床	竞争优势
脂肪酸合成酶 (FASN)	ASC40	大中华区 <sup>1</sup>						<ul style="list-style-type: none"><li>• 同类第一作用机制</li><li>• I期试验显示抑制脸部皮脂分泌</li></ul>

1. 本集团已从Sagimet 获得ASC40和ASC60的大中华区独家授权。

# 痤疮

- 痤疮是世界第八大流行疾病，全球痤疮患者人数超过6.4亿
  - 痤疮的发病通常与青春期的激素变化有关，在12至25岁的青少年群体中，受此困扰的比例约占85%
  - 然而，痤疮也可以持续至成年或在成年后形成
- Allied Market Research最近发布的一份报告显示：2019年，全球痤疮药物市场规模为118.6亿美元，预计到2027年将达到133.5亿美元
  - 目前治疗痤疮的一线药物包括外用乳膏如维甲酸类、雄激素受体抑制剂、口服异维甲酸和抗生素

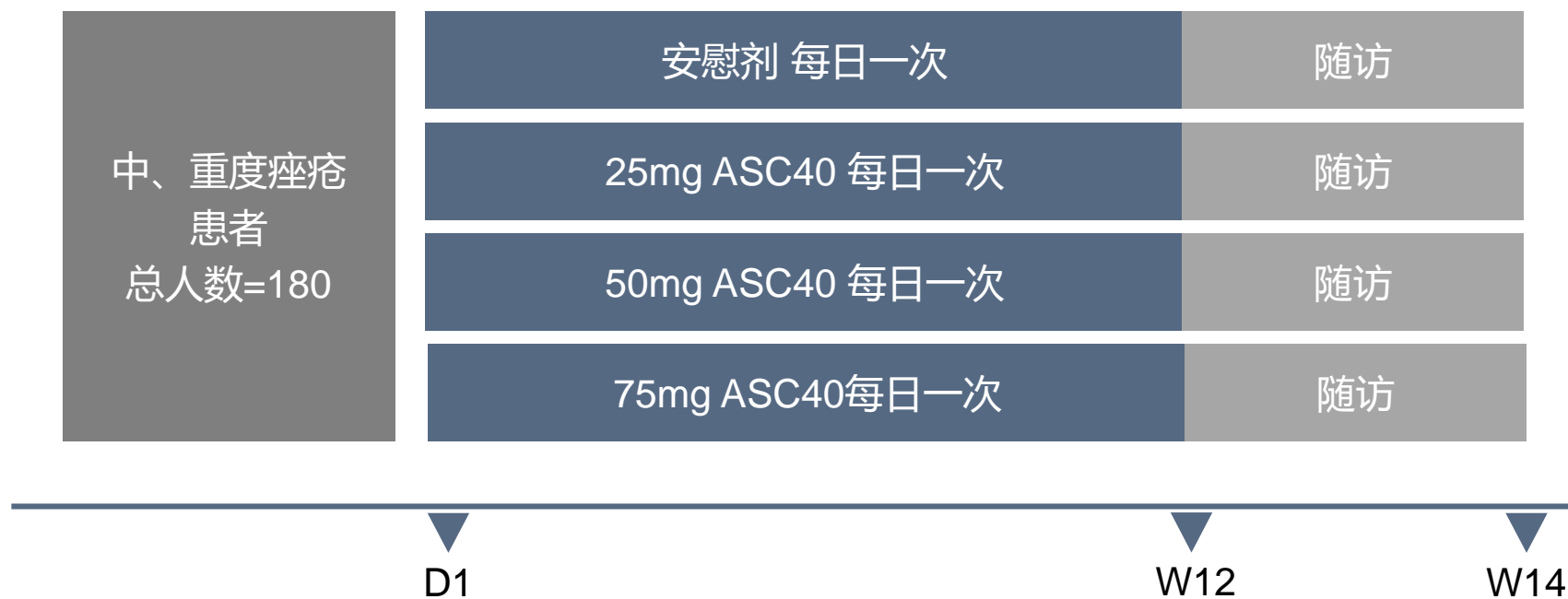


# ASC40: 具有新作用机制治疗痤疮的同类第一药物

- 脂肪酸合成酶（FASN）是调节脂肪酸从头合成（DNL）途径中的关键酶
  - 皮脂分泌依赖于脂肪酸的从头合成，在痤疮形成的过程中，皮脂分泌增多，这一步骤可被FASN抑制剂ASC40所抑制。
- 临床概念验证数据
  - 临床试验结果表明，ASC40对皮脂生成的抑制呈剂量依赖效应

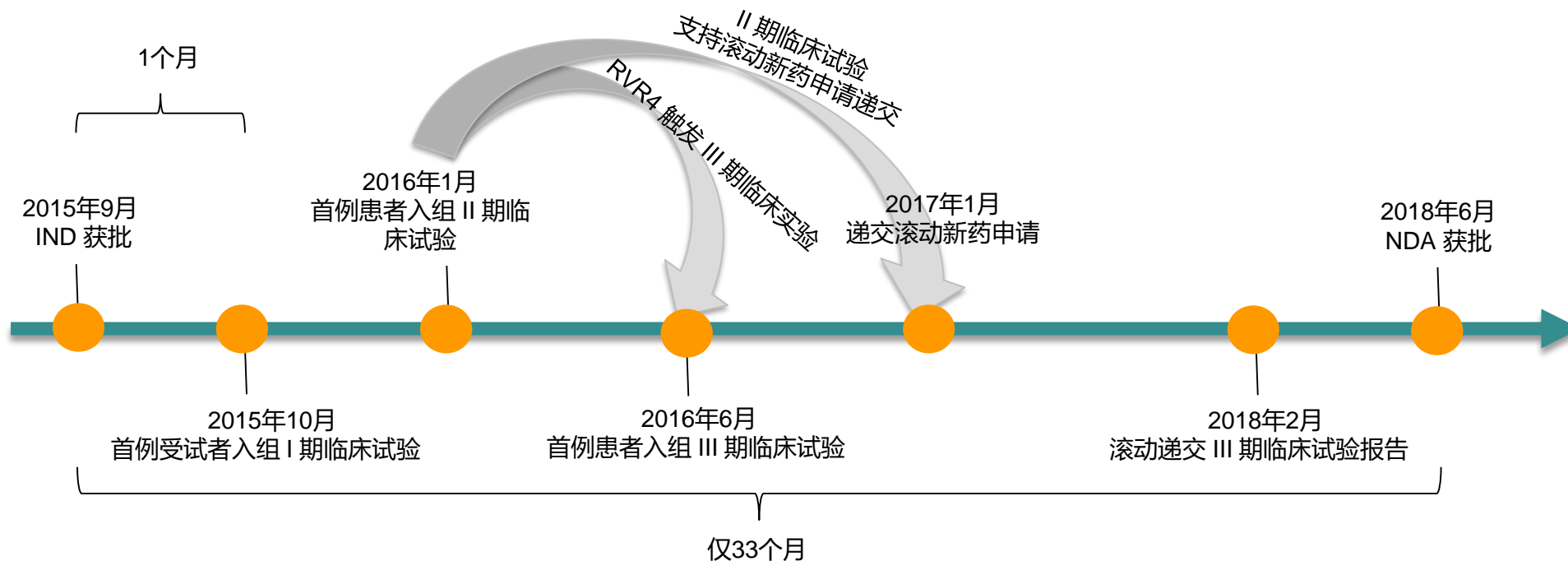


# ASC40: 中国 II 期痤疮适应症临床试验设计



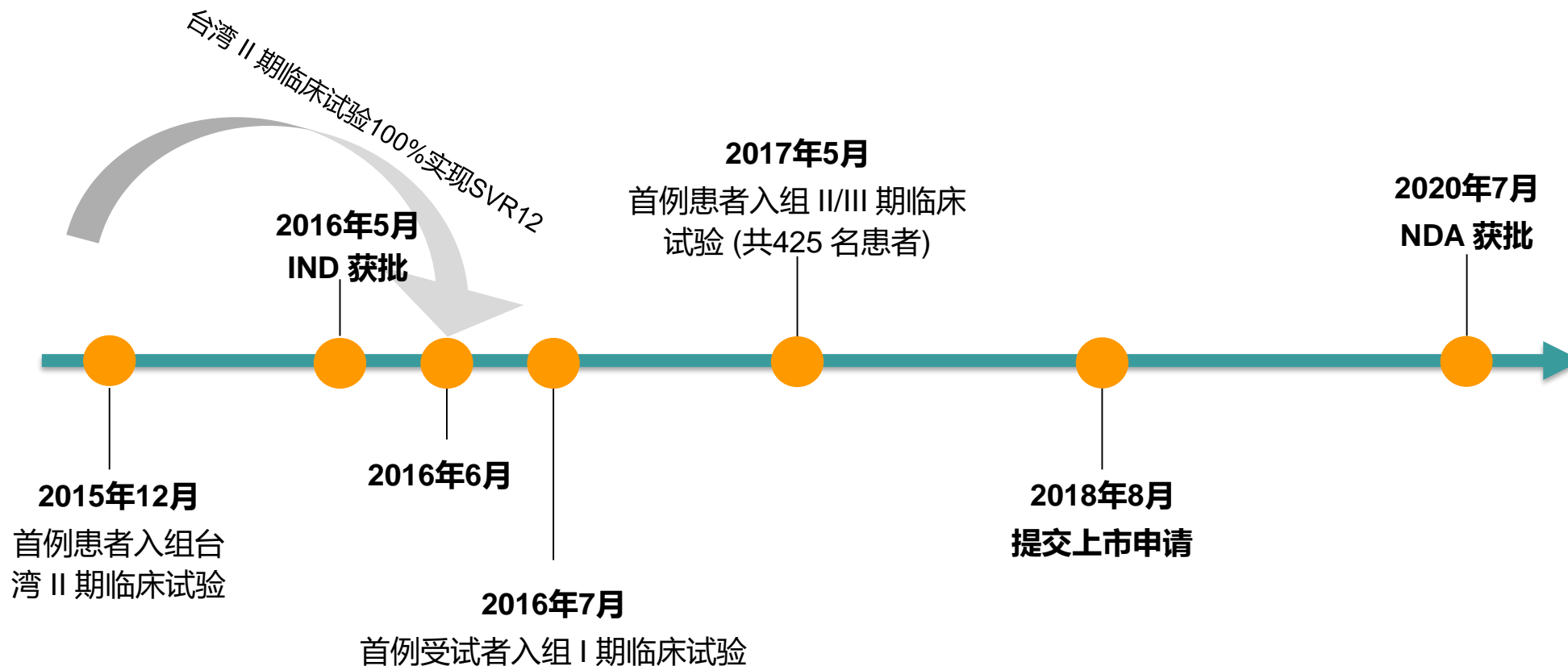
卓越的研发能力和执行效率  
以品质为核心的制造能力  
以学术推广为核心的商业化能力

# 研发能力和执行效率：戈诺卫®从IND获批到NDA获批历时33个月

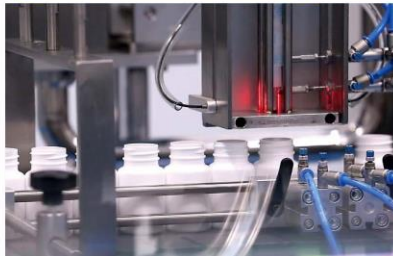


公司 (靶点)	IND 获批时间	NDA 获批时间	IND到NDA 获批时长 (月)
歌礼 (HCV NS3/4A)	2015年9月	2018年6月	33
百时美施贵宝 (HCV NS3/4A and 5A)	2013年6月	2017年6月	48

# 研发能力和执行效率：新力菜®从IND获批到NDA获批历时50个月



# 以品质为核心的制造能力



## 行业规范

- 生产基地从设计、建设到运行均严格遵循最严苛的cGMP规范

## 品质保障

- 广泛采用国际高端设备和先进生产技术，确保每一颗药品的高品质

## 国际水准

- 来自跨国药企的生产技术人员确保我们的生产质量管理体系保持国际水准

## 产能保障

- 充足产能为持续推出的创新药物产业化奠定基础，保障临床用药供应

# 以学术推广为核心的商业化能力

## 资深团队



五大职能部门：包括医学事务、销售、市场策略、市场准入、渠道/分销



总监及以上管理层在上述代表性公司有超过10年丙肝和乙肝领域的相关工作经验

## 网络覆盖

- 约**1,000**家医院位于中国丙肝和乙肝最流行的地区
- 约**5,400**位肝炎领域的专家和关键意见领袖
- 已与**22**家经销商签订分销协议，建立全国分销商网络

## 品牌策略

- 品牌建立和市场研究
- 患者研究及分析
- 提高丙型肝炎和乙型肝炎认知度

戈诺卫®

19天

2018年

获新药证书

6月8日

获GMP证书

6月14日

全国首单销售

6月27日

# 全球商务拓展战略



# 全球合作伙伴



# 全球商务拓展战略



# 联合开发：关注领域

## 慢性 乙型肝炎

- ASC22 (皮下注射PD-L1 抗体) + 小干扰RNA
- ASC22 + 衣壳抑制剂
- ASC22 + 进入抑制剂

## 非酒精性 脂肪性 肝炎

### 胰高血糖素样肽-1/ 胰高血糖素样肽-1受体

- ASC42 (法尼醇X受体) + 每周皮下注射胰高血糖素样肽-1 /胰高血糖素样肽-1受体
- ASC40 (脂肪酸合成酶) + 每周皮下注射胰高血糖素样肽-1 /胰高血糖素样肽-1受体

### 钠-葡萄糖协同转运蛋白

- ASC42 (法尼醇X受体) + 每日一次口服钠-葡萄糖协同转运蛋白药物
- ASC41 (甲状腺激素β受体) + 每日一次口服钠-葡萄糖协同转运蛋白类药物

## 肿瘤

- 胶质母细胞瘤：ASC40 (脂质代谢药物) + 贝伐珠单抗
- 转移性乳腺癌：ASC40 + 其它药物
- KRAS突变非小细胞肺癌：ASC40 + 其它药物

## 授权转让 (License-Out) : 关注领域



### 非酒精性脂肪性肝炎

- ASC41 (甲状腺激素 $\beta$ 受体)
- ASC42 (法尼醇X受体)



### 慢性乙型肝炎



### 肿瘤

## 授权引进 (License-In) : 关注领域



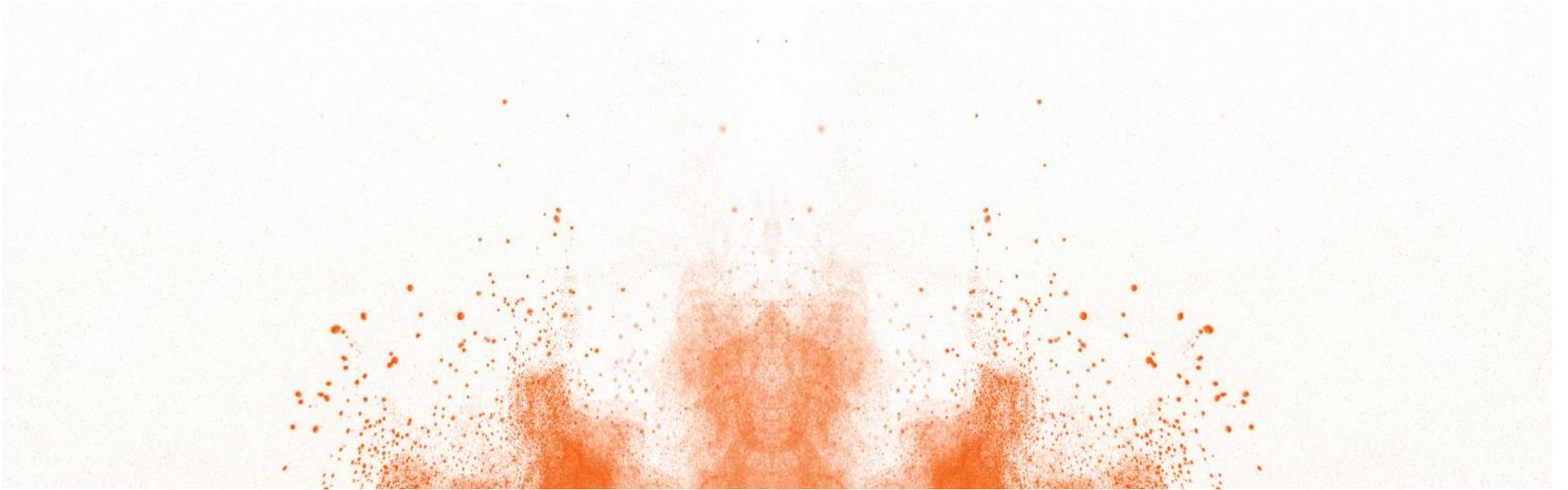
慢性乙型肝炎



肿瘤

# Disclaimer

- The documents, opinions and materials presented and distributed in the presentation (collectively, the “Document”), which were prepared by Ascletris Pharma Inc. (the “Company”) together with its subsidiaries and affiliates (collectively, the “Group”), are provided to you solely for your exclusive use and information in connection with a proposed investment and are not for public dissemination. The Document is not prepared by Morgan Stanley Asia Limited, Goldman Sachs (Asia) L.L.C. and China Merchants Securities (HK) Co., Limited (collectively, the “Joint Sponsors”), nor any of their respective affiliates, controlling persons, directors, officers, partners, employees, agents, advisors or representatives. You fully understand that the Document is being made available on a confidential basis and subject to the following provisions, to a limited number of recipients for the sole purpose of providing information to assist them in deciding whether they wish to proceed with a further investigation of the Company. The contents of this Document have not been reviewed by any regulatory authority in any jurisdiction. The distribution of this Document in certain jurisdictions may be restricted by law, and the recipients into whose possession this Document comes should inform themselves about, and observe such restrictions. By accessing this Document, you are agreeing (i) that you have read and agree to comply with the contents of this notice and disclaimer and (ii) to maintain absolute confidentiality regarding the information disclosed in this Document.
- This Document has not been independently verified and is not intended to form the basis of any investment decision. It does not constitute an offer or invitation to sell, or any solicitation of any offer to subscribe for or purchase any securities in any jurisdiction in which the making of such offer, solicitation or sale would be unlawful prior to registration or qualification under the securities laws of such jurisdiction or would not otherwise be in compliance with the laws and regulations of such jurisdiction, and nothing contained herein shall form the basis of any investment decision, contract or commitment whatsoever. Any decision to purchase securities of the Company in any public or private offering should be made solely on the basis of the prospectus and/or international offering circular to be prepared by the Company in relation to any such contemplated offering together with any supplementary pricing information. This Document contains no information or material which may result in it being deemed (1) to be a prospectus within the meaning of section 2(1) Companies (Winding Up and Miscellaneous Provisions) Ordinance (Chapter 32 of the Laws of Hong Kong) (the “Companies Ordinance”), or an advertisement in relation to a prospectus or proposed prospectus or extract from or abridged version of a prospectus within the meaning of section 38B of the Companies Ordinance or an advertisement, invitation or document containing an advertisement or invitation falling within the meaning of section 103 of the Securities and Futures Ordinance (Chapter 571 of the Laws of Hong Kong) (the “Securities and Futures Ordinance”) or (2) in Hong Kong to have effected an offer to the public without compliance with the laws of Hong Kong or being able to invoke any exemption available under the laws of Hong Kong, and is subject to material change without notice.
- The securities of the Company have not been and will not be registered under the U.S. Securities Act 1933, as amended (the “U.S. Securities Act”), or under the laws of any state of the United States. This Document does not constitute or form a part of any offer or solicitation to purchase or subscribe for securities in the United States and is not for distribution and may not be distributed, directly or indirectly, in or into the United States (including its territories and possessions, any state of the United States and the District of Columbia). The securities of the Company will not be offered or sold in the United States except pursuant to an exemption from, or in a transaction not subject to the registration requirements of the U.S. Securities Act. There will be no public offer of the Company’s securities in the United States.
- This Document and the information contained herein as well as information presented orally or otherwise are strictly confidential and must be treated as such. No part of this Document or its contents may be copied or reproduced, or redistributed or passed on, directly or indirectly, to any other person in any manner or published, in whole or in part, for any other purpose. By accessing this Document, you are deemed to represent to the Company and the Joint Sponsors and their respective affiliates, controlling persons, directors, offices, partners, employees, agents, advisors or representatives that you are, and any customers you represent are either (i) a “qualified institutional buyer” within the meaning of Rule 144A of the U.S. Securities Act, or (ii) outside the United States. You also represent that you are, and any customers you represent are “professional investors” described in Part I of Schedule 1 to the Securities and Futures Ordinance and any subsidiary legislation thereunder (including but not limited to the Securities and Futures (Professional Investor) Rules (Chapter 571D of the Laws of Hong Kong)). To the extent you purchase the securities of the Company, you will be doing so pursuant to either Rule 144A or Regulation S or another exemption from registration under the U.S. Securities Act. Neither this Document nor any copy of it may be taken or transmitted into or distributed, directly or indirectly, in the United States. Neither this Document nor any copy of it may be taken or transmitted into Canada or distributed or redistributed in Japan or to any resident thereof. Upon request, the recipient will promptly return this Document and all information made available in connection with the proposed investment, without retaining any copies.
- The information in this Document has been provided by the Company. This Document does not purport to be comprehensive or to contain all the information that a recipient may need in order to evaluate the Group. No representation, warranty or undertaking, express or implied, is given and, so far as is permitted by law, no responsibility or liability is accepted by any person (for the avoidance of doubt, including but not limited to, the Company and the Joint Sponsors and their respective affiliates, controlling persons, directors, officers, partners, employees, agents, advisors or representatives of any of the foregoing), with respect to the accuracy, reliability, correctness, fairness or completeness of this Document or its contents or any oral or written communication in connection with the proposed investment. In particular, but without limitation, no representation or warranty is given as to the achievement or reasonableness of, and no reliance should be placed on, any assumptions, projections, targets, estimates, forecasts or any forward-looking statements contained in this Document. Each of the Company and the Joint Sponsors and their respective affiliates, controlling persons, directors, officers, partners, employees, agents, advisors or representatives of any of the foregoing assumes no obligation to update or otherwise revise these forward-looking statements for new information, events or circumstances that occur subsequent to such dates. None of the Company and the Joint Sponsors and any of their respective affiliates, controlling persons, directors, officers, partners, employees, agents, advisors or representatives of any of the foregoing shall have any liability (in negligence or otherwise) in respect of the use of, or reliance upon, the information contained herein by you or any person to whom the information herein is disclosed.
- In furnishing this Document, the Company and the Joint Sponsors and their respective affiliates undertake no obligation to provide any additional information or to update this Document or any additional information or to correct any inaccuracies which may become apparent. This Document does not create an obligation on the Company or the Joint Sponsors or any of their respective affiliates to consider any offer. The provision of the information contained herein shall not be or be taken as any form of commitment on the Company, the Joint Sponsors, any of their respective affiliates or on you to proceed with the proposed placing or offering of securities in the Company.
- The Company reserves the right to negotiate with one or more prospective investors at any time and to enter into a definitive agreement for the sale for the financing of this transaction without prior notice to the other prospective investors. The Company, the Joint Sponsors and their respective affiliates each also reserves the right, without advance notice, to change the procedure or to terminate negotiations at any time prior to the entry into of any binding contract for the proposed investment.
- The Joint Sponsors or their affiliates are acting for the Company and not the recipient of this Document and the receipt of this Document by any recipient is not to be taken as constituting the giving of investment advice by the Joint Sponsors or their affiliates to that recipient, nor to constitute a customer or client relationship between the recipient and the Joint Sponsors or any of their affiliates. Accordingly, the Joint Sponsors or any of their affiliates will not be responsible to the recipient for providing protections afforded to their customers or clients or advising the recipient in relation to the proposed investment.
- You acknowledge and represent to the Company and the Joint Sponsors and their respective affiliates, controlling persons, directors, officers, partners, employees, agents, advisors or representatives that you are a professional investor, that you have the knowledge, experience and capability to conduct your own assessment of the Company and its securities and that you have conducted and will conduct your own investigation with respect to the Company and its securities and have obtained or will obtain your own independent advice relating to any investment in the securities of the Company.
- All enquiries or requests for additional information in connection with this Document should be submitted or directed to the Joint Sponsors. Management of the Company should not be contacted directly under any circumstances in connection with this Document and any unauthorized contact may result in termination of negotiations in relation to the proposed investment.



# Thanks

Innovative cures liberate life to the fullest

