

持有

2024年4月17日

聚焦四大治療領域，替爾泊肽爆炸性增長帶動市值飆升

- 禮來聚焦四大治療領域：**禮來於 1876 年創辦，在不同的時代都推出了自己的代表性產品。禮來聚焦四大治療領域：糖尿病/肥胖和心臟代謝、腫瘤、神經科學和免疫，研發進度持續加速。公司通過內部研發和外部合作，不斷擴大其創新藥物的管線。根據 Evaluate Pharma 的資料，禮來累計花費了約 500 億美元研發費用，產生了近 2500 億美元的淨現值，這在醫藥公司中屬於最優水準之一。近年來加大早期並購項目的投入，目前公司一半的管線來自合作夥伴。
- 各版塊重點產品：**1、代謝板塊：胰島素周製劑產品反覆運算在即，恩格列淨穩居 SGLT-2 賽道龍頭，替爾泊肽與 Retatrutide (GLP-1/GIP/GCG 三受體激動劑)、Orforglipron (口服小分子) 將共同支撐禮來 GLP-1 管線的未來銷售，前景廣闊。2、神經科學板塊：35 年來禮來花了超過 80 億美元投入到阿爾茨海默病藥物的研發，Donanemab 終於迎來重要的轉捩點。Donanemab 部分資料顯示優秀療效，安全性問題值得關注，其早期預防適應症具有更大潛力。同升級版藥物 Remternetug 已進臨床 3 期，3 倍澱粉樣蛋白清除速率凸顯優勢。3、自免板塊：2016 年依奇珠單抗開啟自免板塊商業化，並購獲取口服口服小分子直面未來競爭。巴瑞替尼斑禿系統療法獲批迎接第二春。Lebrikizumab (IL-13) 上市在即治療特應性皮炎。針對 IL-23 的 亞基的單克隆抗體 Mirikizumab 也已於 2023 年 10 月獲 FDA 批准上市，用於治療潰瘍性結腸炎，潛力巨大。4、腫瘤板塊：CDK4/6 抑制劑阿貝西利支撐腫瘤板塊增長動力，獨佔早期乳腺癌適應症帶來高速增長。入局第二代 SERD 激烈競爭，力求瓜分氟維司群耐藥市場。
- 目標價 841.4 美元，首次評級持有：**我們預計 2024-2026 年預計禮來收入分別為 411 億、511 億和 615 億美元，淨利潤分別為 110 億、158.6 億和 218.1 億美元。我們採用 DCF 估值法，假設 WACC 為 7%，永續增長為 3.0%對公司進行估值，測算得出合理估值為 8008 億美元，對應目標價 841.4 美元，較現有價格有 12.2%上升空間，首次評級為持有。

但玉翠

852-253219539

[Tracy.dan@firstshanghai.com.hk](mailto:Tracy.dan@firstshanghai.com.hk)

高小迪

852-25321960

[xiaodi.gao@firstshanghai.com.hk](mailto:xiaodi.gao@firstshanghai.com.hk)

曲佳宜

852-25321597

[Coco.qu@firstshanghai.com.hk](mailto:Coco.qu@firstshanghai.com.hk)

主要資料

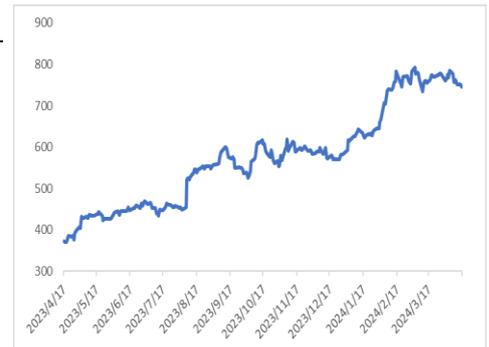
行業	醫藥行業
股價	750. 美元
目標價	841.4 美元 (+12.2%)
股票代碼	LLY
已發行股本	9.51 億股
總市值	7038 億美元
52 周高/低	800.78 美元/367.6 美元
每股淨資產	11.3 美元
主要股東	Lilly endowment 10.98%

表：盈利摘要

百万美元	2022A	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入	28,541	34,124	41,118	51,126	61,502
增长	0.8%	19.6%	20.5%	24.3%	20.3%
净利润	6,245	5,240	10,997	15,856	21,805
增长	-7.3%	0.0%	-5.5%	15.3%	25.9%
净利润率	21.9%	-15.9%	109.9%	44.2%	37.5%
每股盈利(美元)	6.90	5.80	12.17	17.55	24.14
市盈率@750美元	108.7	129.3	61.6	42.7	31.1
每股派息	4.1	4.7	5.5	7.9	10.9
派息率	0.5%	0.6%	0.7%	1.1%	1.4%

資料來源：公司資料，第一上海預測

股價表現



資料來源：彭博

## 代謝領域產品優勢顯著，全球糖尿病慢病管理領軍企業

禮來製藥 (Eli Lilly) 是一家全球知名的製藥公司，在 1876 年創辦，總部位於美國印第安那州。公司積極佈局新一代口服 GLP-1 靶向藥物，以及創新技術平臺開發心腦血管、代謝和神經等有未被滿足醫學需求的疾病領域。禮來在長達一個多世紀的發展歷程中，始終致力於開發創新藥物，以改善患者的生活品質。

禮來製藥 (Eli Lilly) 是一家全球知名的製藥公司，由化學家兼藥劑師埃利·莉莉 (Eli Lilly) 在 1876 年創辦，總部位於美國印第安那州的印第安納波里斯。公司全球業務範圍不斷擴大，在全球各地設有多個辦事處和生產基地。此外，禮來在美國還設有多個辦事處和研發中心，分佈在加利福尼亞州、新澤西州、麻塞諸塞州等地。

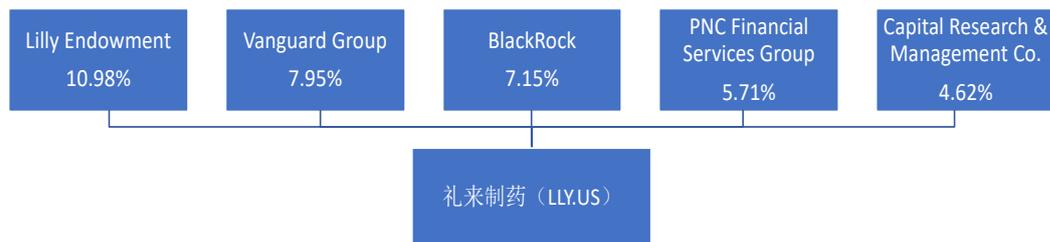
公司成立以來，禮來致力於不斷推出新的醫藥產品，並建立了良好的聲譽。禮來在不同的時代都推出了自己的代表性產品，如 19 世紀 20 年代，禮來的主要產品包括治療瘧疾的藥物奎寧、明膠膠囊、明膠包衣丸劑、含水果香精的口服液、糖衣片和含片等劑型等，1923 年禮來提取並純化了世界第一款動物胰島素 Iletin 因蘇林，並進行大規模生產開始商業化，但動物提取胰島素產能有限。19 世紀 30 年底公司主要產品有殺菌劑硫柳汞鈉，19 世紀 40 年年代的主要產品是青黴素，50 年代的主要產品是紅黴素和萬古黴素，19 世紀 80 年代公司的頭孢克洛連續數年創抗生素銷售額第一，同時其重組人胰島素 Humulin 獲得 FDA 批准上市，成為首個第二代胰島素，但由於生產工藝仍比較落後，沒有充分放量。19 世紀 90 年代公司於 1996 年推出了第一支胰島素類似物賴脯胰島素 (Humalog)，大幅降低了起效時間，成功改善患者對餐後血糖的控制，胰島素的市場競爭開始轉向第三代胰島素，禮來的胰島素在美國市占率高達 90%。而在 20 世紀 10 年代公司錯失長效胰島素機會，2017 年，全球 240 億美元的胰島素市場中，禮來的佔有率只剩下五分之一。近幾年公司在 GLP-1 靶點和阿爾茲海默症等領域取得突破，促使公司市值大幅上漲，達到歷史新高。

禮來的產品管線涵蓋多個治療領域，如糖尿病/肥胖、自免性疾病、神經科學、癌症、心血管等。公司不斷進行創新研發，推出了一系列重要的藥物，如代謝疾病領域的重組賴脯胰島素 Humalog，新一代 SGLT2 抑制劑恩格列淨 Jardiance，周劑型 GLP-1R 啟動劑利拉魯肽 Trulicity，GLP-1R/GIPR 雙重激動劑替爾泊肽 tirzepatide 等，腫瘤領域的口服 CDK4/6 抑制劑阿貝西利 Verzenio，非共價可逆 BTK 抑制劑 Jaypirca。免疫領域靶向 IL-17A 的依奇珠單抗注射液 TALTZ，口服 JAK 抑制劑巴瑞替尼 Olumiant 等。

近年來，禮來製藥繼續注重研發投入，尤其是在糖尿病管理、癌症治療、自身免疫疾病治療等領域。禮來在癌症治療領域的研發重點包括靶向療法 and 免疫療法，旨在開發出針對特定癌症類型更為有效和個性化的治療方案。糖尿病管理方面，繼胰島素之後，禮來繼續在糖尿病領域推進研發，包括開發新型胰島素和口服藥物，以及利用數位工具來說明患者更好地管理疾病。自身免疫方面，重點研發能夠針對特定自身免疫反應的創新藥物，如用於治療風濕性關節炎和銀屑病的生物製劑。神經科學是禮來的另一個研發重點，尤其是在阿爾茨海默病和抑鬱症治療領域，禮來致力於開發新的治療方案以應對這些複雜的神經系統疾病。

公司通過內部研發和外部合作，不斷擴大其創新藥物的管線。禮來與其他製藥公司進行合作開發和收購，與學術界、醫療機構及研究機構建立緊密的合作關係，以加強其市場地位和創新能力。在長達一個多世紀的發展歷程中，禮來始終致力於開發創新藥物，以改善患者的生活品質。

圖表 1: 股東持股情況 (截止至 2024 年 4 月)



資料來源: 公司資料, 第一上海

圖表 2: 公司業務發展里程碑事件



資料來源: 公司資料, 第一上海

公司核心管理團隊擁有豐富的學術知識及實戰經驗。

禮來製藥核心管理團隊擁有豐富的學術知識及實戰經驗, 核心管理層包括 David A. Ricks, Daniel M. Skovronsky 以及 Anat Ashkenazi 等關鍵成員。該團隊領導著公司在全球醫藥領域的創新和發展。

以下為核心管理層資歷簡介:

**David A. Ricks:** Ricks 於 2017 年開始擔任禮來的董事長兼首席執行官。Ricks 在

1996年加入禮來，先後負責商業化合作、美國銷售、加拿大和中國的運營管理等多個高管職位，在推動公司的全球業務增長和創新方面發揮了重要作用。2012年，Ricks升職成為 Lilly Bio-Medicines 主席，負責神經科學、疼痛和免疫的藥物研發和商業化。Ricks 於 1990 年從普渡大學獲得學士學位，1996 年從印第安那大學獲得商業管理碩士學位，擁有普渡大學的藥學管理榮譽博士學位。

**Daniel M. Skovronsky:** Skovronsky 是禮來現任執行副總裁、首席科學兼禮來研究實驗室 (Lilly Research Laboratories) 總裁，在生物醫學領域有著廣泛的研究經驗和科學背景。加入禮來之前，Skovronsky 于 2004 年創立了 Avid Radiopharmaceuticals Inc. 並擔任 CEO，隨後公司被禮來收購，Skovronsky 加入禮來並擔任糖尿病副總裁、臨床和產品開發的高級副總裁。Skovronsky 於賓夕法尼亞大學完成病理學 residency 和神經病理學 fellowship，他 2001 年和 2000 年從賓夕法尼亞大學獲得 M.D. 和 Ph.D. 學位，他於 1994 年從耶魯大學獲得分子生物物理學和生化學學士學位。

**Anat Ashkenazi:** Ashkenazi 是禮來現任 CFO 和執行副總裁。自從 2001 年加入禮來，Ashkenazi 擔任過包括戰略、財務等職位。她曾擔任 Lilly Research Laboratories 的 CFO 和高級副總裁，在研發、生產質控和商業化等領域的管理有豐富經驗。加入禮來之前，Ashkenazi 在 Ma' alot Standard & Poor's 和 Ha'poalim Bank in Israel 擔任過財務相關職位。Ashkenazi 從希伯來大學獲得金融和經濟學學士學位，從特拉維夫大學獲得商業管理碩士學位。

**Edgardo Hernandez:** Hernandez 是禮來的執行副總裁兼製造運營總裁。從 2018 年至 2021 年，他擔任過全球注射劑藥品、輸送設備和地區製造的高級副總裁，負責全球注射劑製造、新興市場製造、藥品合同製造、包裝和分銷業務，監督了位於北美、南美、歐洲和亞洲 12 個國家的製造工廠，這些工廠生產禮來藥品的最終注射劑（非口服）配方產品。Hernandez 擁有波多黎各大學和北卡羅來納州立大學的化學工程學士和碩士學位。

**Patrik Jonsson:** Jonsson 是禮來糖尿病和肥胖症部門執行副總裁兼總裁，兼任禮來美國公司執行副總裁兼總裁。Jonsson 已在禮來工作 30+ 年，此前擔任過禮來免疫學、生物醫藥事業部的執行副總裁兼總裁，以及禮來瑞典、挪威的納維亞、義大利和日本的總經理。自 1990 年以銷售代表身份加入禮來以來，派翠克在銷售、行銷和總經理等多個領域擔任過多個職務。他曾擔任 Zyprexa 和神經科學客戶組的歐洲行銷總監，瑞典和後來的挪威的納維亞（瑞典、挪威和丹麥）的總經理，以及禮來義大利的總裁兼總經理，並在 2012 年負責中歐和東南歐國家。2014 年，他成為了禮來日本的總裁兼總經理。Jonsson 是瑞典隆德大學經濟與管理學院的商業碩士畢業生。他曾擔任 PhRMA 日本區執行委員會主席，並曾在美國駐日本商會董事會任職。

## 內生增長持續更新反覆運算，外延並購擴充研發管線

禮來的研發效率遠高於行業平均水準，且通過收購並購，不僅加強了其在現有治療領域的領導地位，也為進入新的療法領域和技術平臺鋪平了道路。

23 年禮來自身研發費用同比增長 30% 至 93.1 億元，23 年已收購在研項目研發費用同比增長 318% 至 38 億美金。禮來聚焦四大治療領域：糖尿病/肥胖和心臟代謝、腫瘤、神經科學和免疫，研發進度持續加速。根據 Evaluate Pharma 的資料，禮來累計花費了約 500 億美元，產生了近 2500 億美元的淨現值，這在醫藥公司中屬於最優水準之一。即使去掉替而泊肽，禮來的研發產出率仍高於其他同行。

禮來認為其研發區別於其他公司的主要因素：1、專注，公司有比其他大多數公司有更嚴格的治療重點，並給公司帶來優勢，使得期可以招聘和吸引一定密度的專業人才，能夠持續做出正確的決策。2、加快進度，持續投資。公司在管道開發速度

和臨床前速度方面有一個非常嚴格和有目的的進度表，從而將藥物開發和藥物臨床前時間縮短了 50%。時間就是金錢，時間就是獎賞。對病人來說，時間就是失去的機會。這在很大程度上有助於公司的成功。公司可以和其他人同時產生想法，某些情況下甚至比他們超前數年達成目標。雖然加速，但是卻增加了成功的概率。在這段時間裡，公司臨床前和臨床的實際成功率都有所上升。3、外部收購，之前禮來的外部創新比較少，但是持續在提升，今後會加強外部創新以達成增長戰略。目前公司產品和管線中 50%+來自外部創新，大部分是早期的管線。更多的早期資產組成一個更有價值的投資組合，如果成功率超過 30%就超過了行業平均水準，如果成功率能做到 50%+則獲得成功。另外其他的合作方式禮來有自己的 Gateway 實驗室（支持生物技術初創企業，目前已經在三藩市、聖地牙哥和波士頓推出，未來會更多）和禮來基金，從而取得與新興生物技術的更全面的接觸，公司最近在新分子上非常活躍，尤其是核酸療法。4、持續投資，堅持好的想法。公司有持續投資的一貫原則，持續投資在順風順水的時候很容易，但在艱難時刻就困難了，但持續投資會帶來藥物和管線的穩步增長。5、追求大的人群中大的未被滿足的需求，同時公司不追求“me-too”或者“pretty good”的藥物，而是遵守高標準的紀律研究“好到成為禮來醫藥”的產品，產品必須符合市場領先、重大變革或者優秀的標準。

最近大火的替爾泊肽（GLP-1/GIPR）就是以上禮來研發特點的一個典型例子，替爾泊肽始於 John Eng 博士於 1996 年發明的 exendin-4 並將其授權給 Amylin 公司，exendin-4 是從大毒蜥唾液中發現的一種人工合成激素，模仿天然生成的人體激素“腸降血糖素”。2005 年禮來-AMYLIN 的 Byetta（艾塞那肽）獲批，這是一個每天兩次、功效中等的注射劑藥物。公司繼續工作，於 2014 年推出了 Trulicity（dulaglutide，度拉糖肽，GLP-1 受體激動劑，每週注射一次）。2017 年展示了替爾泊肽（tirzepatide，GLP-1/GIP）在減重上的首次人體資料，雖然替而泊肽 2010 年就開始了臨床一期試驗，但是直到這個資料的發佈公司才確認其重磅炸彈的地位。目前公司仍在研究瑞他曲肽（retatrutide，GIPR/GLP-1R/GCGR 三重激動劑），瑞他曲肽有望減輕超過 25%的體重。另外公司仍在研究口服小分子 GLP-1R 激動劑 Orforglipron，這是中外製藥開發的一款口服一天一次給藥的非肽類胰高血糖素樣肽-1 受體（GLP-1R）激動劑。2018 年禮來與中外製藥達成合作，以 5000 萬美元首付款獲得處於臨床前階段的該藥的全球開發和商業化權益，這也是首個步入臨床 III 期階段的口服小分子 GLP-1R 激動劑，另外公司還有 6 個關於減肥和肥胖及其在其他慢性疾病的臨床階段資產。

為了加速新藥的研發和商業化過程，禮來積極尋求與生物技術公司的合作機會，並通過收購來補充和加強其研發管線。

自 2023 年 6 月以來，禮來公司開始了持續不斷的大型收購，幾乎每個月都有一起新的收購事件。這些收購涵蓋了糖尿病細胞療法、ADC、核藥等多個領域，交易金額集中在 10 億美元至 30 億美元之間，通過被收購標的技術優勢可以看出禮來明確的擴張意圖，持續專注於糖尿病、免疫、腫瘤、神經科學四大領域，鞏固自身優勢領域地位的同時，通過外延並購擴充管線，拓展全球潛力研發領域和模式。

2023 年 10 月 3 日，禮來宣佈以 14 億美元收購生物製藥公司 Point Biopharma Global，標誌著禮來正式進軍癌症靶向放射治療（核素偶連藥物）領域。Point Biopharma 的主要專案，包括 PNT2002 1 和 PNT2003 1 等，目前正處於後期開發階段。PNT2002 1 是一種前列腺特異性膜抗原（PSMA）靶向放射配基療法，而 PNT2003 1 是一種針對生長抑素受體（SSTR）的放射配基療法。

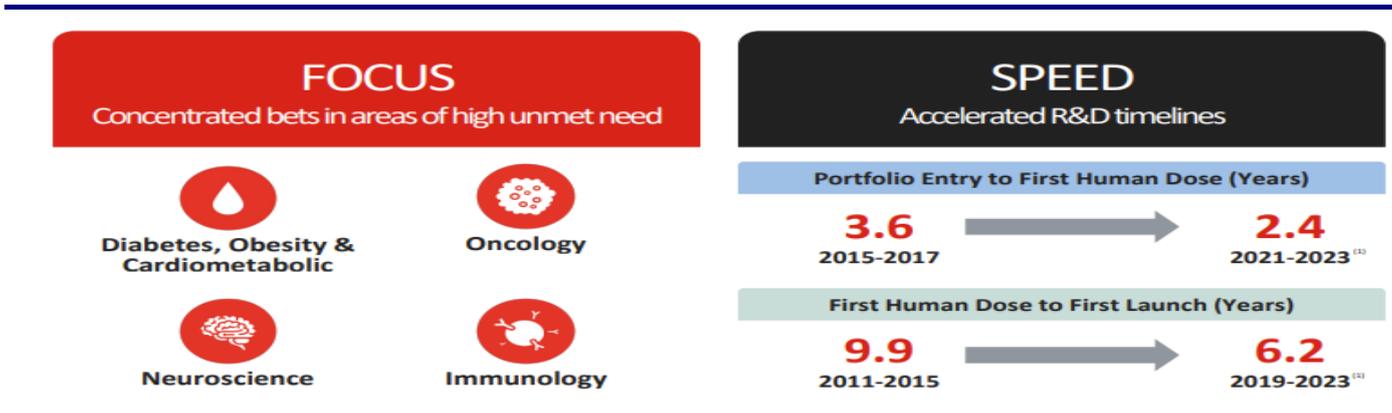
2023 年 7 月 14 日，禮來公司宣佈以 19.25 億美元收購 Versanis Bio，這是一家專注於開發針對心臟代謝疾病的療法的生物製藥公司。Versanis Bio 管線中僅一款在研產品 bimagrumab，是一種針對肥胖和心血管代謝疾病的創新治療方法。

2023 年 6 月 20 日，禮來公司宣佈與 DICE Therapeutics 達成了收購協定，禮來將

以每股 48 美元的價格現金收購 DICE Therapeutics 公司，交易總額達到了 24 億美元。DICE Therapeutics 是一家致力於開發新型口服免疫製劑的生物製藥公司，其專有 DELSCAPE 技術平臺能夠開發可以影響蛋白-蛋白相互作用的創新口服小分子藥物，包括多款口服細胞白介素-17 (IL-17) 抑制劑。

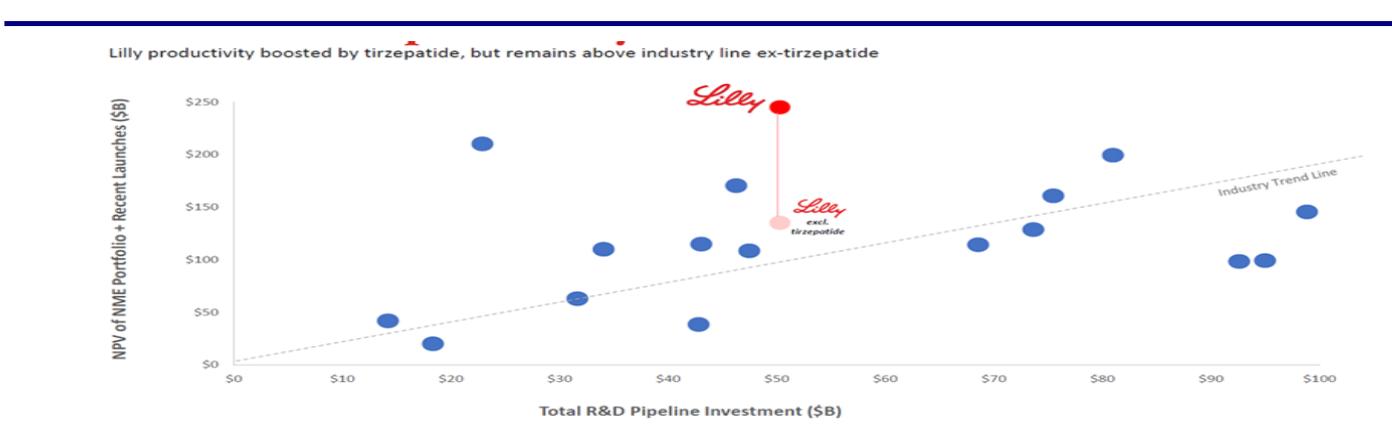
綜上，通過收並購，禮來不僅加強了其在現有治療領域的領導地位，也為進入新的療法領域和技術平臺鋪平了道路。

圖表 3：禮來聚焦四大研發領域，臨床進度持續加速



資料來源：公司資料

圖表 4：禮來的研發效率在行業中名列前茅



資料來源：公司資料，第一上海

圖表 5：禮來歷史並購項目



資料來源：公司資料

## 公司業務

### 代謝管線：百年積澱，實力雄厚

胰島素商業化百年歷史，新機制藥品競爭和降價壓力導致市場萎縮。部分治療場景需求穩定，周製劑產品反覆運算在即。

自 1923 年 2 月全球首個動物胰島素上市以來，禮來在糖尿病領域佈局已超過 100 年，並長期處於研發的前沿。1982 年和 1996 年，禮來分別推出了全球首款第二代重組人胰島素 Humulin 和全球首款第三代胰島素類似物 Humalog。胰島素產品線曾經佔據公司銷售的重要地位。不過，隨著諾和諾德門冬胰島素在超短效胰島素品類伴隨 GLP-1 類藥物、SGLT-2 抑制劑等新療法的競爭，胰島素類產品的總銷售額於 2019 年開始緩慢下滑。另一方面，胰島素在美國市場長期處於高溢價狀態，但隨著 2022 年 8 月通過的《通脹削減法案》於 2023 年 1 月起正式實行，三大企業紛紛宣佈旗下胰島素產品降價。禮來兩款主力產品 Humulin 和 Humalog 分別降價 70%。2023 年 Q4 重組賴脯胰島素 Humalog 銷售額同比降低 33.1%，23 年銷售收入同比降低 19.3%。

儘管胰島素市場正在萎縮，胰島素仍然具有相當大的用藥需求。糖尿病最主要的兩個分型分別為 1 型糖尿病和 2 型糖尿病，分別約佔據全部糖尿病患者的 10% 和 90%。1 型糖尿病的病因是自身免疫導致胰島 β 細胞遭到破壞，引起體內胰島素生產不足而造成的。1 型糖尿病患者由於功能性 β 細胞的永久性喪失，只能依靠外源性胰島素調控血糖。2 型糖尿病則是以胰島素抵抗為特徵，機體胰島素分泌可能正常甚至偏高。目前已開發出多種機制的非胰島素藥物用於治療 2 型糖尿病，但隨著疾病進展，胰島素分泌的降低，2 型糖尿病患者會逐漸開始需要外源性胰島素來維持葡萄糖穩態。

在胰島素美國市場價格大幅下降的同時，長效胰島素的更新換代也正在進行中。諾和諾德已宣佈，將在 2024 年停產地特胰島素。新一代胰島素周製劑開發方面，諾和諾德已於 2023 年 4 月遞交 BLA 申請，24 年 3 月歐洲藥品管理局人用藥品委員會（CHMP）採納了積極意見，建議給予 Awiqli（基礎胰島素周製劑依柯（icodec）胰島素）用於治療成人糖尿病的上市許可，諾和諾德期待在約 2 個月內將受到歐盟委員會的最終上市許可。而禮來的 3 期臨床試驗，也預計將在 2024 年上半年取得結果。更長效的基礎胰島素周製劑藥物，不僅能夠進一步提高患者的依從性，在與 GLP-1 等周製劑的協同用藥方面也更為便捷。預計胰島素周製劑將極大取代甘精胰島素、地特胰島素、德穀胰島素等日製劑的市場份額，成為胰島素市場的競爭焦點。

禮來的胰島素周製劑 insulin efsitora alfa 是一種融合蛋白，結構上將一種新的胰島素單鏈變體與人 IgG2-Fc 結構域結合，以實現長達 17 天的半衰期。在先前接受基礎胰島素治療的 2 型糖尿病患者中，相比每天一次的德穀胰島素，每週一次 BIF 在安全性和有效性方面沒有顯著差異。研究結果提示，每週給藥胰島素是一種可行的選擇，在減少治療負擔的同時能夠保證穩定的血糖控制。目前該藥正在進行 4 項治療 2 型糖尿病的 III 期臨床試驗，對比胰島素 Efsitora Alfa 在首次使用基礎胰島素或正在接受基礎胰島素治療的患者中與甘精胰島素、德穀胰島素等的比較研究，該研究預計 24 年 3 月-8 月完成。同時在一型糖尿病治療中也有一項 III 期臨床進行（NCT05463744）對比胰島素 Efsitora Alfa 與德穀胰島素，預計 24 年 5 月完成。

恩格列淨穩居 SGLT-2 賽道龍頭寶座。

禮來糖尿病治療領域另一款重要產品，與勃林格殷格翰合作開發的鈉-葡萄糖協同轉運蛋白-2（SGLT-2）抑制劑恩格列淨依然保持高速增長趨勢。23 年其收入同比增長 32.9% 至 27.5 億美金，其中美國收入同比增長 34% 至 16.0 億美金，公司在美國的

市場佔有率達到 63%，海外收入同比增長 31%至 11.4 億美元。

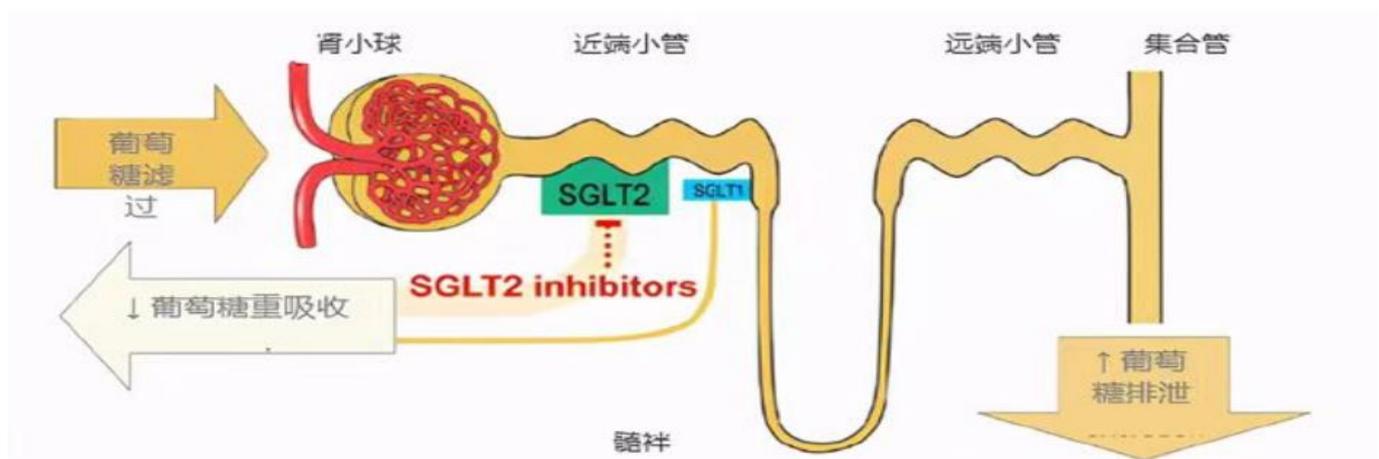
與其他降糖藥不同，SGLT2 抑制劑是通過抑制表達於腎臟的鈉依賴的葡萄糖運載體 SGLT2，降低葡萄糖的腎閾值，阻斷近曲小管對葡萄糖的重吸收而通過尿排出多餘的葡萄糖，促進尿糖排泄，從而降低血糖濃度。且 SGLT-2 作用機制獨特，不依賴於胰腺  $\beta$  細胞的功能，也與胰島素抵抗的程度無關，還具有減重、降壓、降尿酸等多重獲益。

恩格列淨 2014 年 8 月獲批成人 II 型糖尿病適應症，同時 FDA 接受 10-17 歲患者 II 型糖尿病適應症的補充新藥申請，如果補充新藥申請 (sNDA) 獲得批准，Jardiance 將成為首個適用於該人群的 SGLT-2 抑制劑。22 年 2 月 FDA 批准擴大恩格列淨治療慢性心衰適應症 (HFrEF)，用於降低成人衰患者心血管死亡和住院風險，使之成為不受射血分數限制的心衰患者的治療藥物。23 年 Q3 FDA 批准其慢性腎病的新適應症，因為其在 EMPA 腎臟 3 期試驗中，Jardiance 顯著降低了慢性腎病成年患者腎臟疾病進展和心血管死亡的風險。23 年 10 月其心肌梗塞的適應症已完成 III 期臨床，但是結果顯示其沒有顯著降低 AMI (急性心肌梗死 acute myocardial infarction) 後首次因 HF (心力衰竭) 住院或全因死亡的複合結局發生風險，但能夠降低 23% 的首次 HF 住院風險及 33% 的總心衰住院次數，恩格列淨沒有增加不良事件的發生風險。

SGLT-2 賽道中，恩格列淨的主要競爭對手是阿斯利康的達格列淨。二者同樣獲批了 2 型糖尿病和慢性心力衰竭、慢性腎病的適應症。相比達格列淨，恩格列淨的副作用更小，且在減肥、心臟獲益方面更具優勢，外加略高的定價，令恩格列淨成為銷售額最高的 SGLT-2 藥物。恩格列淨的美國、歐洲和日本專利到期時間分別為 2028、2029 和 2030 年，但其中國區專利已在 2020 年被判無效。

另外恩格列淨強勁的增長可能會受到美國定價動態的抑制，美國拜登政府於 2023 年 9 月 1 日公佈第一批醫療保險價格談判藥物名單，作為《通脹消滅法案》的關鍵內容，希望將選定藥物價格上限設定在其平均價格的 40%-75%，預計 2024 年啟動第一輪談判，2026 年起生效，名單中就包括禮來公司的 Jardiance。目前各藥企和行業機構正在以違法美國憲法、阻礙醫藥創新、有損療法投資和傷害專利保護等理由對“美版醫保談判”提起了多起訴訟。

圖表 6: SGLT-2 抑制劑作用機制示意圖



資料來源： 網路資料

GLP-1 降糖效果優異，代謝、心血管多疾病領域展現潛力。

胰高血糖素樣肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是糖尿病治療領域目前最受關注的靶點。GLP-1 受體激動劑屬於腸促胰素類藥物。GLP-1 主要由回腸和結腸中的 L 細胞分泌，以葡萄糖濃度依賴性方式促進胰島β細胞分泌胰島素，參與機體血糖穩態調節。人體分泌的 GLP-1 半衰期很短，僅為 1-2min，分泌到血液迴圈後易被二肽基肽酶 4 (DPP-4) 快速降解而失去促胰島素分泌的活性。為了充分發揮 GLP-1 的“天然”作用，藥物研發人員對其結構進行修飾，開發了一系列 GLP-1 受體激動劑。GLP-1 受體激動劑可發揮與天然 GLP-1 相同的生物學作用，還能避免被降解失去活性，從而延長作用時間，發揮調節血糖治療糖尿病的作用。

GLP-1R 在許多組織中都有表達，其中在肺和胰腺中表達量最高，在胃、腸、腎、心臟和腦中表達量較低。GLP-1 受體激動劑具有多重降糖機制，包括促進胰島素生物生成和分泌、增加胰島素敏感性、抑制胰高血糖素分泌、抑制β-細胞凋亡、促進β-細胞增殖、減少肝糖輸出、抑制食欲、增加飽腹感、延緩胃排空和胃腸蠕動。

積極投入多靶點激動劑開發，協同效應實現更優療效。

相比諾和諾德定點突破，對司美格魯肽的全方位開發，禮來則是採取了廣撒網、多藥物開發的策略，尤其是在多靶點 GLP-1 的藥物開發上持續發力。由於 GLP-1 受體分佈廣泛，可以與其他受體共同調節關鍵靶組織的代謝。目前，已有多種有潛力的分子在臨床前或臨床試驗中與 GLP-1 受體激動劑聯合製成複方製劑或多受體激動劑，例如長效人胰澱素 (IAPP) 類似物、膽囊收縮素 A 受體 (CCK1R) 激動劑、成纖維細胞生長因數 21 (FGF 21)、胰高糖素 (GCG)、葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (GIP)、胰島素、多肽 YY (PYY) 及胃酸調節素等。

替爾泊肽是目前禮來最重要的一款 GLP-1 藥物。替爾泊肽同時靶向 GLP-1R 和 GIPR。葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (GIP) 是一種 42 個氨基酸組成的多肽，由主要位於近端小腸的 K 細胞分泌，是第一個被發現的腸促胰素。在早期的研究中，2 型糖尿病患者急性輸注 GIP 引發的促胰島素分泌效應減弱，限制了其作為藥物開發靶點的可能性。但近年來的研究發現，2 型糖尿病患者在接受降糖藥物治療，改善血糖控制後，GIP 的促胰島素作用可以得到恢復。此外，GIP 能作用於骨和脂肪組織，抑制骨的重吸收，並促進脂肪細胞的脂質合成，進而影響脂代謝與脂肪分佈，其效應獨立於胰島素作用。GIP 還可能通過啟動下丘腦中的 GIPR+神經元，減少食物攝入，減輕體重。

替爾泊肽降糖適應症 PK 司美格魯肽注射液獲得優效。23 年 11 月獲批准重適應症，公司在減重適應症上也在正面競爭司美格魯肽，預計該 3 期臨床試驗 24 年 11 月完成。同時還在進行非酒精性脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暫停綜合症、心力衰竭和慢性腎病的適應症開發。

2022 年 5 月替爾泊肽首次獲 FDA 批准上市，用於治療 2 型糖尿病，商品名為 Mounjaro。23 年 Mounjaro 的收入同比增長 969% 至 51.6 億美元，其中美國收入為 48.3 億美元，美國市占率升至 27%。Mounjaro 在 2 型糖尿病上有 10 項大型 III 期 SURPASS 專案，計畫招募超過 13000 例 2 型糖尿病患者，其中 5 項試驗是全球性的註冊研究，不僅在試驗設計上與司美格魯肽的大型 III 期 SUSTAIN 項目類似，還直接跟司美格魯肽發起了“頭對頭”PK。2020 年 12 月，禮來公佈了沒有任何背景療法下 tirzepatide vs 安慰劑的 SURPASS-1 試驗的陽性頂線結果。21 年 3 月，為期 40 周的 3 期臨床試驗 SURPASS-2 結果公佈：與諾和諾德 1mg 注射用司美格魯肽相比，3 種劑量的 tirzepatide 均能使成人 II 型糖尿病患者的糖化血紅蛋白和體重從基線水準顯著降低。SURPASS-2 試驗是禮來大型 III 期 SURPASS 專案中迄今為止規模最大的一個，在全球範圍內招募了 1879 例每日單獨服用二甲雙胍 ≥1500mg 不能較好控制血糖的成人 2 型糖尿病患者（基線 HbA1c 水準 8.28，基線體重 93.7kg），按照 1:1:1:1 隨機分組，在二甲雙胍基礎上給予每週 1 次 tirzepatide 5mg，10mg，15mg 或司美格魯肽 1mg，研究的主要終點是 tirzepatide 10mg，15mg 治療組患者第 40 周的 HbA1c 水準較基線的改善程度不劣於司美格魯肽。關鍵次要終點包括：1) tirzepatide 5mg 組的降糖效果非劣效；2) HbA1c 水準和體重較基線改善更明顯以及 tirzepatide 3 個劑量組 HbA1c <7 的患者比例更高；3) tirzepatide 10mg，15mg 治療組患者 HbA1c <5.7 的患者比例更高。按療效估量的結果顯示，3 個劑量 tirzepatide 治療組在降低血糖和減輕體重方面的效果均好於

司美格魯肽，並且 HbA1c < 7 的患者比例均高於司美格魯肽（10mg 和 15mg 劑量組具有統計學顯著性差異，5mg 組同樣具有統計學顯著性差異）。如果從治療方案估量的具體資料來看，Tirzepatide 5mg, 10mg, 15mg 或司美格魯肽 1mg 組 HbA1c 水準較基線分別降低 2.01%，2.24%，2.30%，1.86%；體重分別降低 7.6kg, 9.3kg, 11.2kg, 5.7kg；HbA1c < 7 的患者比例分別為 82.0%，85.6%，86.2%，79.0%；HbA1c < 5.7 的患者比例分別為 27.1%，39.8%，45.7%，18.9%。安全性方面，SURPASS-2 試驗報導的資料與之前研究以及 GLP-1R 激動劑的情況一致。Tirzepatide 5mg, 10mg, 15mg 或司美格魯肽 1mg 最常見的不良事件均為胃腸道相關不良事件，包括噁心（17.4%，19.2%，22.1%，17.9%）、腹瀉（13.2%，16.4%，13.8%，11.5%）、嘔吐（5.7%，8.5%，9.8%，8.3%），因不良事件終止治療的患者比例分別為 5.1%，7.7%，7.9% 和 3.8%。低血糖（< 54mg/dL）的發生率分別為 0.6%，0.2%，1.7% 和 0.4%。後來禮來陸續公佈了二甲雙胍基礎上添加 tirzepatide vs 德穀胰島素的 SURPASS-3 試驗、tirzepatide vs 甘精胰島素的 SURPASS-4 試驗以及在基礎胰島素基礎上添加 tirzepatide vs 安慰劑的 SURPASS-5 試驗的陽性頂線結果。目前還在進行的臨床 III 期試驗有：2 型糖尿病伴心血管風險的 surpass-covt3 期臨床、二甲雙胍或基礎胰島素控制不足的兒童或青少年 2 型糖尿病的 surpass-peds 3 期臨床、確認 2 型糖尿病和肥胖患者中 Tirzepatide 劑量 3 期臨床、2 型糖尿病的 surpass-early 4 期臨床試驗，這些試驗將在 24 年 10 月-25 年 9 月之間完成。

2023 年 11 月，替爾泊肽減重適應症成功獲批，商品名 Zepbound，正式在減重市場上公開與諾和諾德正面競爭。FDA 根據加速批准計畫批准 Zepbound 用於肥胖成年人（身體品質指數為 30 千克/平方米或更高）或超重成年人（身體品質指數 ≥ 27 千克/平方米或更高）以及至少患有一種與體重相關的其他疾病的成年人，如高血壓、血脂異常（高膽固醇或高脂肪血症）、二型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暫停或心血管疾病，以減輕體重，它應該與低熱量飲食和增加體育活動一起使用。上市不到 2 個月，Zepbound 即拿下了 1.76 億美元的銷售額。禮來公佈的替爾泊肽治療不伴有糖尿病的肥胖患者的 3 期 SURMOUNT-1 研究結果顯示，與安慰劑比替爾泊肽（5mg, 10mg, 15mg）治療組患者第 72 周時減重效果均顯著優於安慰劑組，平均減重最高達到 20.9%。替爾泊肽也成為首個在 I 期臨床試驗中將體重平均減輕超過 20% 的在研藥物。禮來選擇再度挑戰司美格魯肽，啟動了替爾泊肽減重適應症首次頭對頭司美格魯肽（2.4mg）的 III 期 SURMOUNT-5 研究，旨在證明替爾泊肽用於不伴有 2 型糖尿病的肥胖群體的優效性，預計 24 年 11 月完成。另外公司的生活方式（參與減重管理後的）肥胖患者 SURMOUNT-3 研究和維持減重的肥胖或超重患者的 SURMOUNT-4 研究已於 23 年中出資料，試驗資料顯示持續治療對持續體重管理的重要性，並且如果獲得批准，替爾泊肽可以成為那些僅通過飲食和運動難以保持體重減輕的人的肥胖管理的重要組成部分。另外肥胖或有體重相關併發症的超重青少年患者（SURMOUNT-ADOLESCENTS）III 期臨床預計 26 年 2 月初步完成。肥胖或有體重相關適應症的超重患者的體重降低維持的（SURMOUNT-MAINTAIN）III 期臨床將於 26 年 5 月完成。降低成人肥胖症患者的發病率和死亡率的 surmount-MMO 3 期臨床預計 27 年 10 月完成。

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）是指酒精和其他明確的損肝因素之外所導致的肝細胞內脂肪過度沉積引發的代謝應激性肝臟損傷。非酒精性脂肪性肝炎（NASH）是 NAFLD 的嚴重形式，根據流行病學資料，15%~25% 的 NAFLD 患者最終會發展為 NASH。NASH 可能繼續發展成進行性纖維化，並且與肝癌的發生風險直接相關。根據 Evaluate Pharm 和 Frost & Sullivan 的評估，到 2025 年，全球 NASH 藥物市場預計將達到 350-400 億美元。目前已有多種機制的藥物被開發用於針對 NASH 治療，包括 FXR 激動劑、THR-β 激動劑、GLP-1R 激動劑、PPAR 激動劑、ACC 抑制劑、FGF19 和 FGRF21 類似物核 FASN 抑制劑等。替爾泊肽的臨床（NCT04166773）是一項

替爾泊肽在成人非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 中的 2 期研究，也稱為代謝功能障礙相關脂肪性肝炎 (MASH) (SYNERGY-NASH)，入組 196 人，臨床終點為無肝組織纖維化惡化的 NASH 參與者百分比，臨床試驗於 24 年 2 月完成。臨床結果顯示高達 73.9% (TZP 15mg) 的參與者在 52 周時實現了 MASH 的消失，沒有纖維化惡化，而安慰劑組的這一比例 12.6%。公司希望在未來能夠在不依賴活檢的情況下進行第三階段 NASH 試驗。

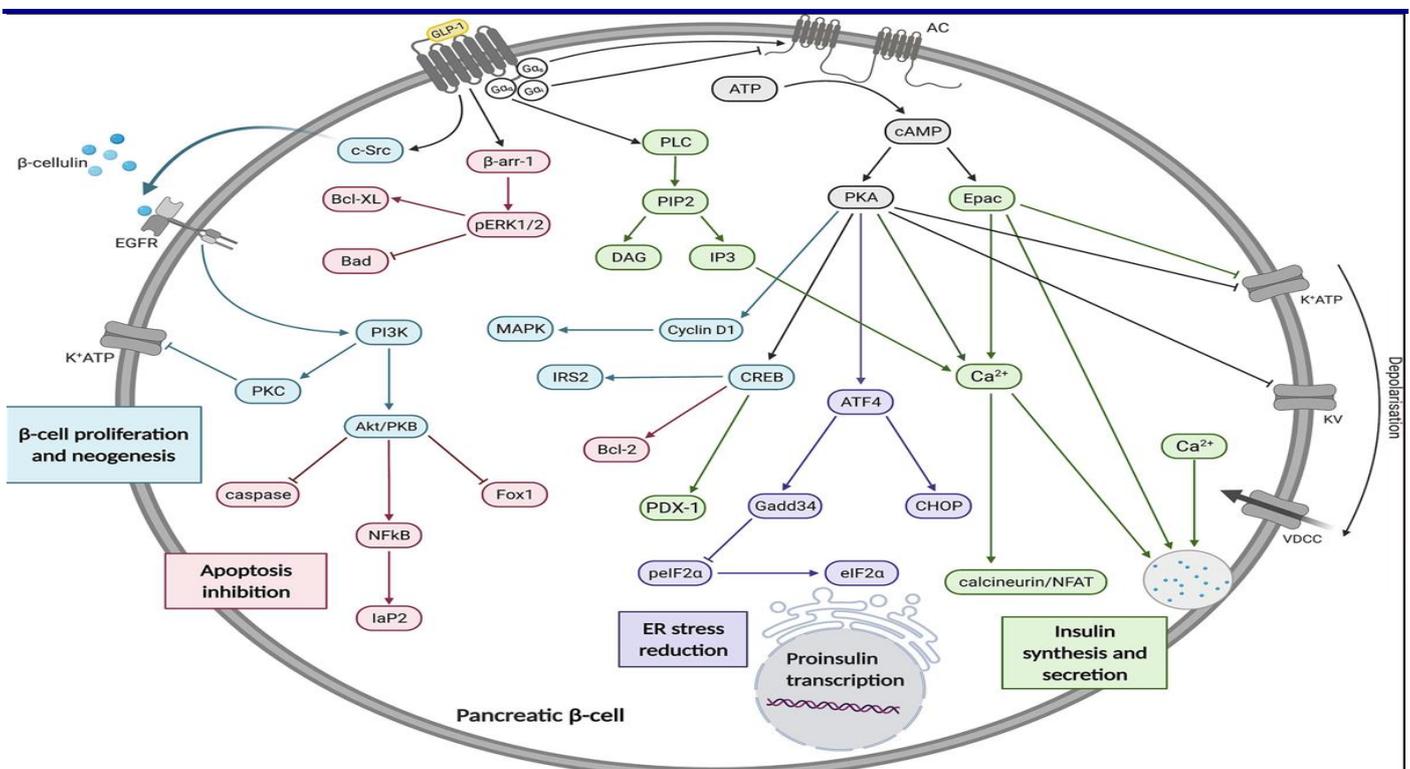
替爾泊肽針對阻塞性睡眠呼吸暫停綜合征 (OSA, Obstructive Sleep Apnea) 正在進行 3 期臨床 (NCT05412004)，代碼 SURMOUNT-OSA 研究，入組 469 人，單藥劑量遞增 vs 安慰劑，臨床終點為呼吸暫停-低呼吸指數 (AHI) 與基線相比的百分比變化，預計 24 年 3 月完成。

替爾泊肽針對心力衰竭 (HFpEF) 的 3 期臨床 (NCT04847557) 代碼為 SUMMIT 研究，入組 469 人保留射血分數的心力衰竭與肥胖患者，臨床終點為全因死亡率、心力衰竭事件、6 分鐘步行測試距離 (6MWD) 和坎薩斯城心肌病問卷 (KCCQ) 臨床總結得分，預計 24 年 7 月完成。

替爾泊肽正在進行針對慢性腎病 (CKD, Chronic Kidney Disease) 的 2 期臨床 (NCT05536804)，代碼為 TREASURE-CKD 研究，入組 140 位超重/肥胖的慢性腎病有或沒有 2 型糖尿病患者，臨床終點為患有或不患有 T2D 的參與者的腎臟氧合與基線相比的變化，血氧水準依賴性磁共振成像 (BOLD MRI)，預計 26 年 2 月完成。

隨著替爾泊肽的降糖和減肥適應症的獲批，以及其臨床進展，公司上一代 GLP-1 產品度拉魯肽 Trulicity 的銷售受到影響，23 年其銷售收入同比下降 4.1% 至 71.3 億美元，其中美國收入 -4% 至 54.3 億美元，美國市場佔有率降至 24%，國際市場收入 -3% 至 17 億美元。

圖表 7: GLP-1 對胰島素合成、分泌、β 細胞增殖、新生和凋亡抑制的影響示意圖



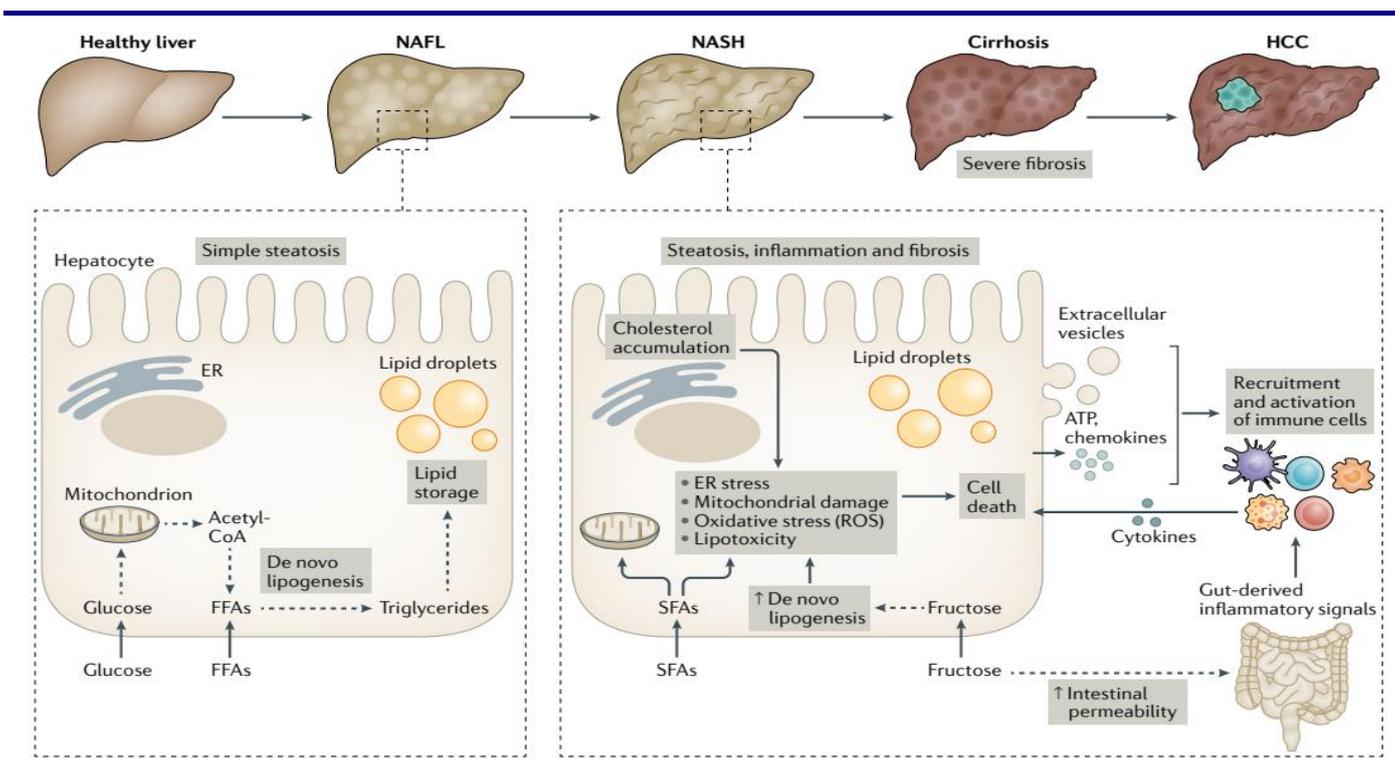
資料來源: Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. Thierry Huby & Emmanuel L. Gautier. Nature Reviews Immunology volume 22, pages 429 - 443 (2022)

圖表 8: 輝瑞預計到 2030 年美國 GLP-1RA 藥物在糖尿病+減重適應症的市場空間將超過 900 億美元



資料來源：輝瑞官網

圖表 9: NASH 機制及進展示意圖



資料來源：Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. Thierry Huby & Emmanuel L. Gautier. Nature Reviews Immunology volume 22, pages 429 - 443 (2022)

Retatrutide 是一種 GLP-1/GIP/GCG 三受體激動劑，從機制上看，Retatrutide 相比替爾泊肽，在減重和 NASH 治療方面會更具有潛在優勢。

Retatrutide 是一種 GLP-1/GIP/GCG 三受體激動劑，GIPR/GLP-1R/GCGR 是維持人體血糖平衡的重要“調節器”，其中 GLP-1R 具有促進胰島素分泌、降低血糖和減輕體重等作用，GCGR 參與血糖和能量調節，而 GIPR 在高血糖時增加胰島素分泌，在低血糖時則刺激胰高血糖素的釋放。其中胰高血糖素 (GCG) 由胰島 α 細胞分泌，其主要生理作用是迅速升高血糖水準。但是胰高血糖素同樣可通過結合胰高血糖素受體 (GCGR) 和 GLP-1 受體，來發揮抑制食物攝入，進而減輕體重的作用。這一作用與其肝臟脂質合成路徑中多種酶的磷酸化和抑制相關。肝臟缺乏 GLP-1R 或 GIPR，但高表達 GCGR。因此，GCGR 激動劑能夠直接作用於肝臟，對肝臟代謝疾病產生更為明

顯的療效。從機制上看，Retatrutide 相比替爾泊肽，在減重和 NASH 治療方面會更具有潛在優勢。

2023年6月，禮來公佈了 Retatrutide 在肥胖和 NASH 的一系列 2 期臨床資料。在減重領域，與安慰劑相比，所有劑量（1mg、4mg、8mg、12mg）的 Retatrutide 治療均顯示出具有臨床意義的體重減輕，且對女性的減重效果更佳。每週注射 Retatrutide（12 mg），48 周後受試者平均體重減輕 24.2%，藥物減肥效果進一步提升。每週注射 Retatrutide（12 mg），所有受試者可實現減重 >5%；近一半受試者可實現減重 ≥25%；1/4 的受試者可實現減重 ≥30%。每週注射劑量為 8 mg 時，48 周後所有受試者實現減重 >5%。安全性方面，Retatrutide 治療組中最常見的不良事件是胃腸道不良事件，嚴重程度一般為輕至中度，通常發生在劑量遞增期間。Retatrutide 在肥胖治療中的療效和耐受性良好。

目前禮來正在開啟 Retatrutide 的一系列 III 期臨床試驗，包括不伴 2 型糖尿病，伴或不伴阻塞性睡眠呼吸暫停（OSA）/膝關節骨關節炎（OA）的超重或肥胖患者的 TRIUMPH-1 臨床試驗，針對患有 2 型糖尿病的肥胖或超重患者的 TRIUMPH-2 臨床試驗，針對患有心血管疾病肥胖患者的 TRIUMPH-3 臨床研究，針對患有 OA（Osteoarthritis of the Knee 膝關節骨關節炎）的超重或肥胖患者的 TRIUMPH-4 臨床研究，這些研究將於 26 年 2 月-5 月完成。

在 NASH 治療領域，Retatrutide 上述臨床 II 期入組 338 名患者中有 98 名為 NAFLD 患者，BMI 與全人群相比更高（38.4 vs 37.3 kg/m<sup>2</sup>）。NAFLD 亞組有效性和安全性探索資料顯示：所有劑量組的 Retatrutide 均展現出了強大的肝臟脂肪減少效果，且 NASH 相關的生物標誌物也有顯著改善。24 周時，8mg 和 12mg 劑量組患者平均相對肝臟減脂率為 81.4%和 82.4%，vs. 安慰劑 0.3%（P < 0.001）；48 周時，8mg 和 12mg 劑量組患者平均相對肝臟減脂率為 81.7%和 86%，vs. 安慰劑 4.6%（P < 0.001）。24 周時 8mg 和 12mg 脂肪肝消失的患者比例為 79%和 86%，48 周時為 89%和 93%。Retatrutide 在 NAFLD 亞群中的安全性與在肥胖人群中相似，治療 48 周內未發現肝毒性。

儘管對於 NASH 來說，目前療效評估的最重要標準仍然是活體肝穿刺資料，而本實驗並未進行肝穿刺，但該臨床資料仍然展現出了非常優秀的 NASH 改善結果。而隨著幾款 NASH 治療藥物獲批，真實世界對非肝穿刺檢測方法驗證資料的增多，FDA 有可能改變要求肝穿刺作為關鍵臨床主要終點的態度，從而有利於更多 NASH 治療藥物的獲批，這也包括了替爾泊肽、Retatrutide 在內的多款 GLP-1 類藥物。

另外 Retatrutide 還在進行慢性腎炎（Chronic Kidney Disease）的 II 臨床試驗（NCT05936151），該試驗計畫入組 120 人，觀察 Retatrutide 在慢性腎炎（伴或不伴 2 型糖尿病）超重或肥胖患者的腎功能研究，主要臨床終點為腎小球濾過率（GFR）與基線的變化，試驗預計 25 年 11 月完成。

24 年 2 月 7 日，信達生物瑪仕度肽的首個新藥上市申請（NDA）已獲 CDE 受理，用於成人肥胖或超重患者的長期體重控制，預計 25 年上半年於中國上市。預計其 2 型糖尿病和肥胖（9mg）適應症將於 25 年和 26 年於中國上市。

此外，禮來於 19 年 8 月將其 GLP-1/GCG 雙受體激動劑瑪仕度肽的中國區開發及商業化權益授予了信達生物。信達生物於中國的多個臨床研究在 2 型糖尿病和減重適應症方面展現出了優秀的療效，有望令瑪仕度肽成為 first-in-class 的 GLP-1/GCG 雙受體激動劑。瑪仕度肽臨床研究結果顯示，在中國超重或肥胖受試者中（平均 BMI 基線 34.3kg/m<sup>2</sup>，平均體重基線 96.9kg），9.0mg 瑪仕度肽 48 周減重達到 18.6%，治療期間嚴重不良事件發生率和治療期間因不良事件提前終止研究藥物治療發生率均為 0%。2024 年 2 月 7 日，信達生物瑪仕度肽的首個新藥上市申請（NDA）已獲中國國家藥品監督管理局（NMPA）藥品審評中心（CDE）受理，用於成人肥胖或超重患者的長期體重控制，預計 25 年上半年於中國上市。預計其 2 型糖尿病和肥胖（9mg）適應症將於 25 年和 26 年於中國上市，且其還在進行代謝相關脂肪性肝炎和青少年肥胖的臨床研究。

禮來則小分子口服藥物 Orforglipron 成為全球口服小分子 GLP-1R 激動劑的領跑者。

在 GLP-1 口服藥物方面，禮來則是開發了小分子藥物 Orforglipron。Orforglipron 是中外製藥（Chugai）開發的一款可口服的非肽類胰高血糖素樣肽-1 受體（GLP-1R）激動劑。2018 年，禮來與中外製藥達成合作，以 5000 萬美元首付款獲得處於臨床前階段的該藥的全球開發和商業化權益，該藥口服一天一次給藥。小分子藥物的胃腸道吸收效率顯著高於大分子多肽類藥物，服用過程不受食物或水的限制。其臨床研究結果也足夠出色，對於不伴有 2 型糖尿病的肥胖患者，Orforglipron 在 36 周時能使患者體重減輕 14%-15%，而對於伴有 2 型糖尿病的肥胖患者而言，Orforglipron 在 26 周時能達到了 2.1% A1c 降低和 9.6% 的減重。預計公司針對 2 型糖尿病的 III 期臨床 (ACHIEVE-1) 將於 25 年 4 月完成。2023 年 5 月，禮來相繼開展了每日 1 次口服 Orforglipron 兩項減肥 3 期 ATTAIN-1 和 ATTAIN-2 臨床研究，預計 25 年 6 月-9 月初步完成，成為全球口服小分子 GLP-1R 激動劑的領跑者。

替爾泊肽、Retatrutide 與 Orforglipron 將共同支撐禮來 GLP-1 管線的未來銷售。

圖表 10: NASH 藥物臨床資料對比

藥物名稱	公司	靶點	目前進度	臨床數據	數據時間點	分組	纖維化改善 ≥1 級且未出現 NASH 惡化	NASH 改善且未出現纖維化惡化	肝臟脂肪相對基線變化	ALT 降低
奧貝胆酸	Intercept	FXR	已終止	3 期	18 個月	25mg	22%	7%		
						10mg	14%	6%		
						安慰劑	10%	4%		
Resmetirom	Madrigal	THR-β	已獲批	3 期	52 周	100mg	26%	30%	-48%	-12%
						80mg	24%	26%	-43%	-11%
						安慰劑	14%	10%	-8%	-1%
VK-2809	Viking	THR-β	2b 期	2b 期	12 周	10mg			-52%	與安慰劑無顯著差異
						5mg			-37%	
						2mg			-45%	
						1mg			-16%	
						安慰劑			-4%	
TERN-501	Terns	THR-β	2a 期	2a 期	12 周	6mg			-45%	與安慰劑無顯著差異
						安慰劑			-4%	
ASC41	歌禮製藥	THR-β	2 期	2 期	12 周	4mg			-68%	-42%
						2mg			-55%	-38%
						安慰劑			-13%	/
Lanifibranor	Inventiva	泛 PPAR	3 期	2b 期	24 周	1200mg	48%	49%		
						800mg	34%	39%		
						安慰劑	29%	22%		
Pegozafermin	89Bios	FGF21	3 期	2b 期	24 周	30mg QW			-60%	-35%
						44mg Q2W			-47%	-42%
						安慰劑			-11%	-11%
Efruxifermin	Akero	FGF21	3 期	2b 期	24 周	50mg	41%	76%	-64%	-47%
						28mg	39%	47%	-52%	-38%
						安慰劑	20%	15%	-6%	-4%
Denifanstat	Sagimet	FASN	2b 期	2b 期	52 周	50mg	41%	38%		-31%
						安慰劑	18%	16%		-17%
司美格魯肽	諾和諾德	GLP-1R	3 期	2b 期	72 周	0.4mg	43%	59%		-58%
						0.2mg	32%	36%		-42%
						0.1mg	49%	40%		-37%
						安慰劑	33%	17%		-19%
替爾泊肽	禮來	GLP-1R/ GIPR	2 期	2 期	52 周	15mg		74%		
						10mg		63%		
						5mg		52%		
						安慰劑		13%		
Retatrutide	禮來	GLP-1R/ GIPR/ GCCR	2 期	2 期	48 周	12mg			-86%	
						8mg			-82%	
						安慰劑			-5%	
Efinopegdutide	默克	GLP-1R/ GCCR	2 期	2a 期	24 周	Efinopegdutide			-73%	
						司美格魯肽			-42%	
Pemvidutide	Altimmune	GLP-1R/ GCCR	2 期	2 期	24 周	2.4mg			-76%	
						1.8mg			-75%	
						1.2mg			-56%	
						安慰劑			-14%	

資料來源：公司資料，第一上海

圖表 11: GLP-1 類藥物減重臨床資料對比

藥物名稱	公司	靶點	臨床研究	適應症	臨床周期	劑量組	入組人數	基線 BMI	體重變化	不良事件	嚴重不良事件	停藥
多肽												
替尔泊肽	礼来	GLP-1R/ GIPR	SURMOUNT-1 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症	72周	5mg	630	37.4	-15.0%	81.0%	6.3%	4.3%
						10mg	636	38.2	-19.5%	81.8%	6.9%	7.1%
						15mg	630	38.1	-20.9%	78.9%	5.1%	6.2%
						安慰剂	643	38.2	-3.1%	72.0%	6.8%	2.6%
			SURMOUNT-2 3期	肥胖伴2型糖尿病	72周	10mg	312	36.0	-12.8%	77.6%	5.8%	3.8%
						15mg	311	35.7	-14.7%	71.4%	8.7%	7.4%
						安慰剂	315	36.6	-3.2%	75.9%	7.3%	3.8%
			SURMOUNT-3 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症 生活方式干预12周后	72周	最大耐受剂量	287	36.1	-18.4%	87.1%	5.9%	10.5%
						安慰剂	292	35.7	2.5%	76.7%	4.8%	2.1%
			SURMOUNT-4 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症 持续用药对比停药	36周+52周	最大耐受剂量	335	30.3	-5.5%	60.3%	3.0%	1.8%
						转安慰剂	335	30.7	14.0%	55.8%	3.0%	0.9%
			Retatrutide	礼来	GLP-1R/ GIPR/ GCGR	2期	肥胖或超重并伴有相关合并症	48周	1mg	69	37.5	-8.7%
4mg (ID 2mg)	33	37.3							-16.3%	72.7%	0.0%	6.1%
4mg	34	37.4							-17.8%	82.4%	5.9%	8.8%
8mg (ID 2mg)	35	37.4							-21.7%	80.0%	2.9%	14.3%
8mg (ID 4mg)	35	37.0							-23.9%	94.3%	5.7%	5.7%
12mg (ID 2mg)	62	37.4							-24.2%	91.9%	3.2%	3.2%
安慰剂	70	37.3							-2.1%	70.0%	4.3%	0.0%
玛仕度肽	信达生物/ 礼来	GLP-1R/ GCGR	2期	肥胖或超重并伴有相关合并症	24周	3mg	62	31.8	-6.7%	93.5%	3.2%	0.0%
						4.5mg	63	31.8	-10.4%	95.2%	6.3%	1.6%
						6mg	61	31.7	-11.3%	96.7%	9.8%	0.0%
						安慰剂	62	32.0	1.0%	80.6%	0.0%	0.0%
			2期	肥胖	48周	9mg	43	34.7	-18.6%	/	0.0%	0.0%
						安慰剂	16	/	相对差值	/	/	/
司美格鲁肽	诺和诺德	GLP-1R	STEP-1 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症	68周	2.4mg	1306	37.8	-14.9%	89.7%	9.8%	7.0%
						安慰剂	655	38.0	-2.4%	86.4%	6.4%	3.1%
			STEP-2 3期	肥胖或超重伴2型糖尿病	68周	1.0mg	403	35.3	-7.0%	81.8%	7.7%	5.0%
						2.4mg	404	35.9	-9.6%	87.6%	9.9%	6.2%
			STEP-3 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症 提前8周生活方式干预	68周	2.4mg	407	38.1	-16.0%	95.8%	9.1%	5.9%
						安慰剂	204	37.8	-5.7%	96.1%	2.9%	2.9%
			STEP-4 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症 持续用药对比停药	20周+48周	2.4mg	535	34.5	-7.9%	81.3%	7.7%	2.4%
						转安慰剂	268	34.1	6.9%	75.0%	5.6%	2.2%
			STEP-5 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症	104周	2.4mg	152	38.6	-15.2%	96.1%	7.9%	5.9%
						安慰剂	152	38.5	-2.6%	89.5%	11.8%	4.6%
			STEP-6 3期	东亚 肥胖或超重患者 伴或不伴2型糖尿病	68周	1.7mg	101	31.6	-9.6%	82.0%	6.9%	3.0%
						2.4mg	199	32.0	-13.2%	85.9%	5.0%	2.5%
						安慰剂	101	31.9	-2.1%	79.2%	6.9%	1.0%
STEP-8 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症	68周	2.4mg司美格鲁肽	126	37.0	-15.8%	95.2%	7.9%	3.2%			
			3.0mg利拉鲁肽	127	37.2	-6.4%	96.1%	11.0%	12.6%			
安慰剂	85	38.8	/	95.3%	7.1%	3.5%						
司美格鲁肽 口服制剂	诺和诺德	GLP-1R	OASIS-1 3期	肥胖或超重并伴有相关合并症	68周	50mg	334	37.3	-15.1%	91.9%	9.6%	5.7%
安慰剂	333	37.7	-2.4%	85.6%	8.7%	3.6%						
司美格鲁肽 + Cagrilintide	诺和诺德	GLP-1R + GIPR	2期	超重伴2型糖尿病	32周	CagriSema	31	35.9	-15.6%	67.7%	0.0%	0.0%
						司美格鲁肽	31	36.2	-5.1%	71.0%	6.5%	3.2%
						Cagrilintide	30	34.4	-8.1%	80.0%	13.3%	0.0%
Survodutide	勃林格殷格翰/ Zenland Pharma	GLP-1R/ GCGR	2期	肥胖或超重	46周	0.6mg	77	37.1	-6.2%	90.9%	4.2%	24.6%
						2.4mg	78		-12.5%			
						3.6mg	77		-13.2%			
						4.8mg	77		-14.9%			
						安慰剂	77		-2.8%			
小分子												
Orforglipron	礼来	GLP-1R	2期	肥胖或超重并伴有相关合并症	36周	12mg	50	37.7	-9.4%	86.0%	0.0%	14.0%
						24mg	53	38.1	-12.5%	86.8%	3.8%	18.9%
						36mg	58	38.0	-13.5%	89.7%	5.2%	15.5%
						45mg	61	37.7	-14.7%	90.2%	3.3%	14.8%
						安慰剂	50	37.8	-2.3%	76.0%	0.0%	2.0%

資料來源：公司資料，第一上海

收購獲得增肌減重潛在新藥 Bimagrumb，完善體重管理佈局，彌補 GLP-1 短板。

雖然 GLP-1 在減重領域大放異彩，但其仍然有一些問題尚待解決。肌肉流失是藥物開發者關注的重點之一。肌肉流失不僅會增加患心血管、骨質疏鬆症等疾病的風險，且停止減重後體重反彈恢復的主要是脂肪，如此迴圈減重會逐漸將肌肉替換為脂肪，不利於健康。在司美格魯肽減重臨床實驗 STEP 1 試驗中，140 名患者接受了身體成分分析，發現其減掉的肌肉佔據了減掉總體重的 39%。而在 SUSTAIN 8 實驗中，同樣在 178 名患者的亞組研究中發現了 40% 的去脂體重損失。在另一項 SUSTAIN 8 試驗對 178 名患者進行了一項亞組研究，將司美格魯肽作為糖尿病治療藥物，儘管與 STEP 1 試驗相比，司美格魯肽的劑量較低且患者總體重減輕較少，但患者的去脂體重損失仍然達到了 40%。所以司美格魯肽的 Step 1 試驗展示了 1.5:1 的脂肪肌肉降低比，而禮來的替爾泊肽的 SURMOUNT-1 實驗展示了 3:1 的脂肪肌肉比的減重效果，表現更為優異。

2023 年 8 月 14 日，禮來宣佈完成了對 Versanis Bio 的收購，收購金額為 19.25 億美元，包括預付款和實現某些開發和銷售里程碑後的後續付款。Versanis 最重要的資產是其在研的潛在 first-in-class 靶向啟動素 2 型受體 (ActRII) 單克隆抗體 Bimagrumb。ActRII 受體傳導信號的活化會導致肌肉萎縮和脂肪組織中脂肪的累積，因此阻斷該信號通路有望在促進脂肪流失的同時，增加患者的肌肉組織。Bimagrumb 最早由諾華和 MorphoSys 共同研發，目標適應症是肌肉萎縮。然而 2b/3 期臨床未能顯示出與安慰劑的差異。2021 年，Bimagrumb 在減肥方面的一項小型 2 期臨床中顯現出了潛力，同年 Bimagrumb 被以 7000 萬美元的價格轉手給了 Aditum Bio，而後後者拆分出了 Versanis Bio，以推進該藥的後續開發。在一項為期 48 周的 2 期臨床試驗中，在帶有 2 型糖尿病的過重或肥胖患者身上，與安慰劑相比，bimagrumb 能夠造成患者約 22% 脂肪品質的損失，並增加 4.5% 的無脂體重。Bimagrumb 資產的獲得有望彌補 GLP-1 減重導致肌肉流失的短板，令禮來進一步完善了其在減重賽道上的佈局。目前禮來在對 Bimagrumb 進行與司美格魯肽對照的臨床 2 期實驗，主要終點是 48 周時體重與基線的變化，預計該試驗 25 年 9 月完成。

Sigilon 與禮來自 2018 年開始合作，通過 Sigilon 的 Shielded Living Therapeutics™ (SLTx) 細胞封裝技術平臺開發 1 型糖尿病細胞療法 SIG-002，該療法可以克服直接輸注胰島細胞的免疫反應和普通封裝設備纖維化的局限。

另一方面，禮來同樣在 2023 年 8 月 14 日宣佈以 3.1 億美元完成了對 Sigilon Therapeutics 的收購。Sigilon 與禮來自 2018 年開始合作，通過 Sigilon 的 Shielded Living Therapeutics™ (SLTx) 細胞封裝技術平臺開發 1 型糖尿病細胞療法 SIG-002，該療法可以克服直接輸注胰島細胞的免疫反應和普通封裝設備纖維化的局限。該平臺主要包括以下三個主要部分：1、特定的工程細胞開發。2、保護工程細胞的球體製造。這種球體是建立在麻省理工學院的基礎性發現上，是一種可容納數千個治療細胞的雙層球體。外層是通過 Afibromer™ 封裝平臺開發出的生物相容性材料，可以防止免疫反應和降低纖維化程度，並且滿足營養物質的流入和蛋白質的流出；內部隔層可以優化細胞的生存能力和生產力。3、產品製造。2023 年 6 月 28 日，FDA 批准了 CellTrans 開發的首個治療 1 型糖尿病的細胞療法 Lantidra。Lantidra 採用死者胰島細胞，類似器官移植，需要使用免疫抑制藥物。而禮來的 SIG-002 通過 SLTx 細胞封裝技術平臺開發的現貨型非病毒工程細胞療法能夠支援重複給藥，且不需要修改患者基因。SIG-002 治療 1 型糖尿病有望今年進入臨床階段。

其他早期管線探索產品。

代謝板塊的其他早期管線包括：公司 21 年收購 Protomer 開發的下一代工程化蛋白質療法，該產品為可以感知體內的分子啟動劑。Protomer 已經使用該療法推進了一系列治療候選藥物，包括能夠感知血液中血糖水準並在全天根據需要自動啟動的葡萄糖應答性胰島素。其他一期臨床產品包括：1、治療肥胖的 Amylin 受體長效激動劑 (Amylin Agonist Long Acting)。2、治療 2 型糖尿病的 Nisotirostide (Peptide YY Analog Agonist, 是一種 PYY 類似物激動劑)；3、治療糖尿病的 GIPR Agonist Long Acting (LA)；4、治療肥胖的 DACRA QW II；5、治療非酒精性脂肪肝的 PNPLA3-siRNA；6、治療血脂異常的 SCAP siRNA 等。

## 神經管線：阿爾茨海默病面臨突破，競爭巨大潛在市場

精神類藥物專利到期，偏頭痛藥物維持收入，阿爾茨海默病藥物尋求突破。

禮來在神經板塊深耕多年，曾推出過奧氮平、度洛西汀等精神疾病明星藥物。但隨著其專利到期，禮來神經科學領域的收入也明顯萎縮。2018年，治療偏頭痛的CGRP受體單抗藥物Galcanezumab獲批上市，銷售額逐步增長，有望成為超過10億美元的單品。但該藥也面臨著輝瑞、艾伯維等口服速效藥物的競爭。阿爾茨海默病則是禮來乃至全球在神經領域最為關注的研究方向，長期以來，多家藥企嘗試開發能夠有效減緩疾病進展的藥物，投入巨大，但收效甚微。如今，阿爾茨海默病治療已現曙光。

阿爾茨海默病是65歲及以上老年人的第5大死因，其發病率隨著年齡增長不斷升高。65歲老年人發病率約5%，而85歲老年人發病率則達到30%以上。根據世界衛生組織報告，全球有約5000萬人罹患癡呆，其中阿爾茨海默病是主導，約占60-70%。目前，美國65歲以上阿爾茨海默病患者約620萬，預計在2050年將達到1380萬。阿爾茨海默病市場仍然是非常藍海的市場，嚴重缺乏有效的治療手段，尤其是中重度阿爾茨海默病患者，目前僅能夠依靠膽鹼酯酶抑制劑、NMDA拮抗劑、非典型抗精神病藥改善症狀。世衛組織公佈的全球十大死因中，阿爾茨海默病是唯一一種沒有治療方法的疾病。

阿爾茨海默病發病機制尚未完全判明，因為這是一種非常複雜的疾病，發病的因素可能是多方面的，有些是因為遺傳背景，有些是由環境因素引起，每一種生活方式都可能影響大腦的認知能力。目前主流觀點認為阿爾茨海默病的主要機制來自兩種蛋白，即β澱粉樣蛋白(β amyloid protein, Aβ)寡聚體的異常沉積形成斑塊與tau蛋白的異常磷酸化形成神經元纖維纏結從而造成突觸和神經元損傷。二者同時也具有協同作用，進一步加深損傷，導致疾病惡化。神經毒性Aβ或Tau蛋白也相應成為了新型阿爾茨海默病治療藥物開發的主要靶點。2021年，FDA加速批准了衛材與渤健聯合開發的Aducanumab用於治療輕度阿爾茨海默病，這是近20年來首個獲批上市的阿爾茨海默病藥物，同時也是首個獲批上市的靶向Aβ的療法。然而，差強人意的療效與擴大的安全性問題導致臨床醫生對該藥的認可度較差，政府醫療保險計畫也對Aducanumab的承保範圍作出了嚴格限制。2022年Aducanumab銷售收入僅480萬美元。2023年1月，FDA加速批准了另一款同樣是衛材與渤健聯合開發的Aβ單抗藥物Lecanemab，用於治療輕度阿爾茨海默病。同年7月，該藥獲得了完全批准。該藥物相比Aducanumab，安全性和療效都有顯著提高。

Donanemab與渤健藥物臨床評分標準存在差異，難以直接對比，部分資料顯示優秀療效。安全性問題值得關注。

35年來，禮來花了超過80億美元投入到阿爾茨海默病藥物的研發，Donanemab終於迎來重要的轉捩點，Donanemab的作用就是攻擊大腦中由過量β-澱粉樣蛋白產生的斑塊。試驗資料顯示，18個月內，早期患者的認知與功能下降速度減緩了35%。在輕度認知功能障礙的患者中效果更加明顯，減緩幅度超過了50%，並且71%的患者在使用該藥物一年左右就可以基本清除所有斑塊。這款藥物的副作用是當藥物清除患者大腦中的斑塊時，確實有個位數的患者出現了腦腫脹。但考慮到阿爾茨海默病是一種致命性疾病，確診後的平均預期壽命只有7年，因此公司認為就像癌症治療一樣，人們要容忍一定的風險。公司也在告知醫生，如何盡可能識別出更容易產生腦腫脹的患者，並及時告知他們。未來公司會繼續尋找還沒有任何症狀的更早期患者，找出可能存在認知下降風險的人。因為目前阿爾茨海默病是無法被治癒的，只能減緩，越早進行藥物干預，減緩的效果越好。所以，對阿爾茨海默病的治療而言，關鍵在於早期識別。未來，各國都應建立一個更完整的早期檢測診斷系統，實現早篩查、早干預、早治療。

24年4月11日，禮來與羅氏共同開發的Elecsys PTau217獲得FDA突破性設備認定。該檢測方法通過血漿中的生物標誌物監測患者澱粉樣蛋白病變，相比腦脊液(CSF)分析或正電子發射斷層掃描(PET)，無侵入性，不依賴高端檢測設備及檢測場地，更易推廣。該檢測方法若能獲批，將有望極大增強阿爾茨海默病早期診斷的準確性、便利性、時效性，為更多患者及時用藥提供篩查的基礎。對於Aβ抗體藥物最

令人擔憂的腦出血不良事件，更前期的用藥也能夠將蛋白沉積在對腦血管產生不可逆損傷前及時去除，從而降低出血風險。預計便捷篩查手段的出現將極大拓展 A $\beta$  抗體的市場空間。

禮來所研發的 Donanemab 也已於 2023 年 7 月遞交了 BLA 申請，但 2024 年 3 月 8 日，FDA 計畫召開外周和中樞神經系統藥物諮詢委員會會議（PCNSDAC）討論其阿爾茨海默病新藥 Donanemab 的 III 期臨床研究 TRAILBLAZER-ALZ 2 試驗，以評估 Donanemab 在早期症狀性阿爾茨海默病（AD）中的療效和安全性。由於尚未確定 PCNSDAC 的日期，所以 FDA 對 Donanemab 的上市申請做出決定的時間（PDUFA date）繼續推遲。市場推測因為對比 TRAILBLAZER-ALZ 2 和 Clarity AD 的安全性結果可以看出，Donanemab 患者發生 ARIA-E（腦水腫）和 ARIA-H（腦出血）的風險是要比侖卡奈單抗高不少的，而且 Donanemab 組還有 3 例死亡被認為與治療相關，所以 FDA 的審批將更為謹慎。

目前 Donanemab 和衛材/渤健 Lecanemab 博建二者無頭對頭臨床資料對比，且二者的 3 期臨床入組標準和主要、次要終點資料評價指標方面存在較大差異，很難進行全面量化的比較。臨床癡呆評定量表（CDR）由 Hughes 教授于 1982 年首先發表，在臨床實踐過程中經歷數次修改，1993 年美國 Morris 教授團隊對其再次修訂並規範評分方法。CDR 提供了對患者整體認知功能的綜合評估，包括記憶、定向力、判斷力和日常生活技能。這使得 CDR 能夠更全面地捕捉患者認知功能的變化，而不僅僅關注某個方面。目前該量表廣泛應用於評估阿爾茨海默病（AD）的嚴重程度分級及縱向變化，成為 AD 臨床和科學研究領域極為重要的量表。Lecanemab 所選擇的臨床主要終點就是該量表評分總和（CDR-SB）。禮來的臨床研究則採用了自行開發的綜合性阿爾茨海默病評估量表（iADRS）量表。該量表綜合了阿爾茨海默病評估量表-認知子量表（ADAS-Cog）和阿爾茨海默病合作研究-工具性日常生活活動（ADCS-iADL）兩份量表的得分，從認知和活動能力兩方面綜合監測阿爾茨海默病患者的疾病進展。

$$iADRS \text{ 得分} = [-(ADAS-Cog13) + 85] + iADL$$

忽略雙方認知評分系統上的差異，僅從數位上看，Donanemab 認知衰退速率減緩 36% 的結果是優於 Lecanemab 的 27% 的。然而，Donanemab 3 期臨床中主要入組患者 Tau 蛋白水準為中度，而 Tau 蛋白水準會顯著影響患者對抗體的響應。該實驗中 Tau 蛋白高度累積的患者，衰退延緩僅為 22%。Lecanemab 則未區分入組患者的 Tau 蛋白水準。不過，阿爾茲海默症領域的一個看法是 CDR-SB 評分差別在 0.5 分以上算是具有臨床意義的差別。Lecanemab 三期臨床試驗裡，經過 18 個月的用藥，Lecanemab 組 CDR-SB 評分降低了 1.21 分，安慰劑組降低了 1.66 分，絕對差距只有 0.45 分，不到 0.5 分。Donanemab 所公佈的資料裡，18 個月安慰劑組 CDR-SB 下降 2.4 分，絕對差距接近 0.7 分，佔有優勢。

安全性方面，澱粉樣蛋白相關影像異常（ARIA）是  $\beta$  澱粉樣蛋白抗體藥物最受關注的不良事件。免疫細胞吞噬清除  $\beta$  澱粉樣蛋白時引發炎症反應，可導致了水腫（ARIA-E）、出血（ARIA-H）等不良反應。Donanemab 的資料中，ARIA-E 在用藥組的發生率是 24%，有症狀的 ARIA-E 是 6.1%。而在 Lecanemab 的三期臨床試驗中，ARIA-E 發生率是 12.6%，有症狀是 2.8%。ARIA-H 方面，Donanemab 的發生率 31.4%，而 Lecanemab 則是 17.3%。單看這些資料，Donanemab 處於劣勢。不過，雙方患者招募也存在差異，Lecanemab 試驗中安慰劑組的 ARIA-H 發生率是 9%，而 Donanemab 試驗安慰劑組 ARIA-H 發生率更高，達到了 13.6%。此外，Donanemab 實驗中存在 3 名患者死亡事件。

所以以目前的資料來看，很難判定禮來的 Donanemab 療效是否確實優於 Lecanemab，且其安全性問題也較為緊迫。

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/415224204340011142>