

海外创新药龙头研究系列（一）：礼来LLY.N
——从管线变动趋势看MNC未来研发策略

降糖领域加速兑现，肿瘤、自免管线持续加码

西南证券研究发展中心
2024年6月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxu@swsc.com.cn

核心观点

- ◆ **从管线变动趋势看礼来未来研发策略。**礼来的业务定位相对集中，其产品主要涉及内分泌领域（如降糖、减重、心肌梗塞）、肿瘤学（如非小细胞肺癌、乳腺癌）、免疫（如类风湿性关节炎、特应性皮炎）、神经退行性疾病（如阿尔茨海默病，感音神经性听力损失）、疼痛等治疗领域。截至2024Q1，礼来的管线中有68个项目，其中糖尿病领域24种（占比35%），肿瘤领域9种（占比13.2%），免疫疾病15种（占比22%），神经退行性疾病16种（占比23.5%），疼痛领域4种（占比5.9%）。与2022年报所披露管线相比，礼来截至2024Q1新增在研管线17项，主要集中在糖尿病、肿瘤及免疫疾病等领域。新管线布局主要包括GLP-1R、GIPR、CDK4/6、RET等靶点；此外，截至2024Q1获批新药5种，从现有在研管线中消失10项。
- ◆ **内分泌领域：替尔泊肽领跑全球减重降糖市场，多项新适应症持续开发。**2023年礼来内分泌领域产品替尔泊肽（Tirzepatide）上市，用于治疗II型糖尿病及减重适应症。替尔泊肽是首个且目前唯一的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）双重受体激动剂。除了已上市的针对肥胖适应症的替尔泊肽，目前礼来多项针对新适应症的管线处于开发阶段，包括射血分数保留的心力衰竭、阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管风险、非酒精性脂肪性肝病等；Retatrutide是一种由GIP肽骨架设计而成、含39个氨基酸的单肽，可在GLP-1R、GCGR和GIPR上实现三重激动活性，人体内平均半衰期长达6天。2023年5月Retatrutide率先启动三项全球III期减重临床（TRIUMPH-1/2/3），分别纳入伴有阻塞性睡眠呼吸暂停、膝骨关节炎、心血管系统疾病的肥胖患者，预计2026年初步完成。
- ◆ **肿瘤领域：低估值下加速配置优质资产，CDK4/6抑制剂Abemaciclib获批后保持增势。**在肿瘤领域，礼来拥有CDK 4/6抑制剂Abemaciclib这一大单品，RET抑制剂Selpercatinib与BTK C481S抑制剂Pirtobrutinib也陆续进入商业化阶段，但相比其在代谢、神经及自免领域的品种潜力，肿瘤领域的表现在众多MNC中并不突出。2023年以来，礼来明显加速肿瘤领域收购扩张步伐，补强肿瘤领域短板。2023H2礼来单笔并购交易金额基本在3-20亿美元，低估值下配置肿瘤领域优质资产；此外，礼来在2023H2还收购了Sigilon、Versanis等Biotech，进一步巩固其代谢、自免领域既有优势。
- ◆ **免疫领域：IL-13/IL-23p19陆续获批。**Lebrikizumab是一种单克隆抗体，旨在通过靶向和抑制白细胞介素-13（IL-13）发挥作用。IL-13是一种在多种炎症性疾病中起重要作用的细胞因子，包括哮喘和特应性皮炎（也称为异位性皮炎）。通过阻断IL-13作用，lebrikizumab可减少炎症和相关症状；Mirikizumab（商品名：Omvoh）用于治疗中度到重度溃疡性结肠炎，通过靶向白细胞介素23（IL-23）的p19亚单位来发挥作用，为对常规疗法或生物制剂治疗反应不足的成人患者提供新的治疗选择。
- ◆ **神经退行性疾病：GBA1基因疗法变动，Donanemab或将在美完全获批。**2023年以来礼来新增管线中，PR001是一种基因替代疗法，用于治疗因GBA1基因突变导致的1型和2型戈谢病，截至2024Q1，礼来从Prevail获得的PR001已终止一项2型戈谢病II期研究，但至少有一个GBA1突变的1型戈谢病和帕金森病相关临床仍在推进中；礼来在研的AK-OTOF基因疗法旨在治疗由OTOF基因突变引起的感觉神经性听力丧失，这项治疗通过特定的病毒载体向耳蜗传送健康OTOF基因，以恢复听力功能；Donanemab由礼来开发，是一种靶向仅存在于已形成斑块中的特定形式A β （A β 的N端第3位焦谷氨酸化，简称 N3pG-A β ）的人源化IgG1抗体，2024年6月10日，FDA通过神经系统药物专家咨询委员会会议讨论，并以11:0全票赞成推荐礼来Donanemab用于治疗早期AD患者。
- ◆ **疼痛领域：新增管线主要布局AT2R抑制剂。**AT2R抑制剂为靶向并阻断血管紧张素II受体2型（Angiotensin II Type 2 Receptor, AT2R）药物，适应症为神经痛。血管紧张素II是一种强效血管收缩肽，通过作用于其受体（主要是血管紧张素II受体1型AT1R、血管紧张素II受体2型AT2R）发挥作用，以调节血压和水电解质平衡。目前在研管线中进展最快的AT2R激动剂为Buloxibutid，其新冠病毒感染和特发性肺纤维化适应症试验处于临床III期；神经痛适应症AT2R靶点相关药物目前在研管线仍较为早期，主要集中于临床I期和临床前阶段。
- ◆ **风险提示：**创新药研发的不确定性、研发进展不及预期、商业化进展不及预期、药品降价风险，医药行业政策风险等。

礼来2022年新药管线总览

礼来新药管线总览

- ◆ 礼来的业务定位相对集中，其产品主要涉及内分泌领域(如降糖、减重、心肌梗塞)、肿瘤学(如非小细胞肺癌、乳腺癌)、免疫(如类风湿性关节炎、特应性皮炎)、神经退行性疾病(如阿尔茨海默病，感音神经性听力损失)、疼痛五个治疗领域。截至2022年，礼来管线中有72个项目，其中糖尿病领域24种(占比44%)，肿瘤领域10种(占比18.7%)，免疫疾病10种(占比18.7%)，神经退行性疾病9种(占比16%)，疼痛领域3种(占比5%)。

礼来2022年报在研管线

Compound	Indication	Status	Developments
Diabetes			
Basal Insulin-Fc	Type 1 and 2 diabetes	Phase III	Phase III trials initiated in 2022 and 2023.
ANGPTL3 siRNA	Cardiovascular disease	Phase II	Phase II trial initiated in 2022.
LP(a) Inhibitor	Cardiovascular disease	Phase II	Phase II trial initiated in 2022.
LP(a) siRNA	Cardiovascular disease	Phase II	Phase II trial initiated in 2022.
Orforglipron	Obesity Type 2 diabetes	Phase II	Phase II trials were recently completed.
Retatrutide	Obesity Type 2 diabetes	Phase II	Phase II trials were recently completed.
Immunology			
Lebrikizumab ⁽¹⁾	Atopic dermatitis	Submitted	Submitted in the U.S. and Europe in 2022. Phase III trials are ongoing.
Mirikizumab	Ulcerative colitis	Submitted	Submitted in the U.S., Europe, and Japan in 2022.
	Crohn's Disease	Phase III	Phase III trials are ongoing.
BTLA MAB Agonist	Systemic lupus erythematosus	Phase II	Phase II trial initiated in 2022.
CXCR1/2 Ligands Monoclonal Antibody	Hidradenitis suppurativa	Phase II	Phase II trial is ongoing.
Peresolimab	Rheumatoid arthritis	Phase II	Phase II trial is ongoing.
Rezpegaldesleukin	Systemic lupus erythematosus	Phase II	Phase II trial is ongoing.

Our pipeline also contains several new indication line extension (NILEX) products. The following certain NILEX products for use in the indication described are currently in Phase II or Phase III clinical trials or have been submitted for regulatory review or have received regulatory approval in the U.S., Europe, or Japan. The following table reflects the status of certain NILEX products, including certain other developments, up to the time of the filing of this Annual Report on Form 10-K:

Compound	Indication	Status	Developments
Diabetes			
Empagliflozin (Jardiance [®]) ⁽¹⁾	Chronic kidney disease	Submitted	Granted FDA Fast Track designation ⁽²⁾ . Submitted in the U.S. and Europe in January 2023.
Tirzepatide (Mounjaro [®])	Obesity	Submission initiated	Granted FDA Fast Track designation ⁽²⁾ in 2022. Initiated a rolling submission in the U.S. in 2022. Phase III trials are ongoing.
	Heart failure with preserved ejection fraction	Phase III	Phase III trials are ongoing.
	Obstructive sleep apnea	Phase III	Phase III trial initiated in 2022. Granted FDA Fast Track designation ⁽²⁾ in 2022.
	Nonalcoholic steatohepatitis	Phase II	Phase II trial is ongoing.
Oncology			
Abemaciclib (Verzenio [®])	Prostate cancer	Phase III	Phase III trials are ongoing.

Compound	Indication	Status	Developments
Neuroscience			
Donanemab	Early Alzheimer's disease	Complete Response Letter	Granted U.S. Food and Drug Administration (FDA) Breakthrough Therapy designation ⁽²⁾ . Submitted in the U.S. in 2022 under the accelerated approval pathway. In January 2023, the FDA issued a complete response letter for the accelerated approval submission. Phase III trials are ongoing.
	Preclinical Alzheimer's disease	Phase III	Phase III trial is ongoing.
Remternetug	Early Alzheimer's disease	Phase III	Phase III trial initiated in 2022.
Solanezumab	Preclinical Alzheimer's disease	Phase III	Phase III trial is ongoing.
GBA1 Gene Therapy (PR001)	Parkinson's disease	Phase II	Granted FDA Fast Track designation ⁽³⁾ . Phase II trial is ongoing.
GRN Gene Therapy (PR006)	Frontotemporal dementia	Phase II	Granted FDA Fast Track designation ⁽³⁾ . Phase II trial is ongoing.
O-GlcNAcase Inh	Alzheimer's disease	Phase II	Phase II trial is ongoing.
P2X7 inhibitor	Pain	Phase II	Phase II trials initiated in 2022.
SSTR4 Antagonist	Pain	Phase II	Phase II trials are ongoing.
TRPA1 Antagonist	Pain	Phase II	Phase II trials are ongoing.
Oncology			
Pirtobrutinib (Jaypirca [™])	Mantle cell lymphoma	Approved ⁽⁴⁾	FDA granted accelerated approval ⁽⁴⁾ in the U.S. in January 2023. Phase III trial is ongoing.
	Chronic lymphocytic leukemia	Phase III	Phase III trials are ongoing.
	B-cell malignancies	Phase II	Phase II trial is ongoing.
Selpercatinib (Retevmo [®])	Lung cancer	Approved ⁽⁴⁾	Phase III trials are ongoing.
	Thyroid cancer	Approved ⁽⁴⁾	Phase III trial is ongoing.
Imlunestrant	Adjuvant Breast Cancer ER+HER2- metastatic breast cancer	Phase III	Phase III trial initiated in 2022. Phase III trial is ongoing.

⁽¹⁾ In collaboration with Almirall, S.A. in Europe.

⁽²⁾ Breakthrough Therapy designation is designed to expedite the development and review of potential medicines that are intended to treat a serious condition where preliminary clinical evidence indicates that the treatment may demonstrate substantial improvement over available therapy on a clinically significant endpoint.

⁽³⁾ Fast Track designation is designed to facilitate the development and expedite the review of medicines to treat serious conditions and fill an unmet medical need.

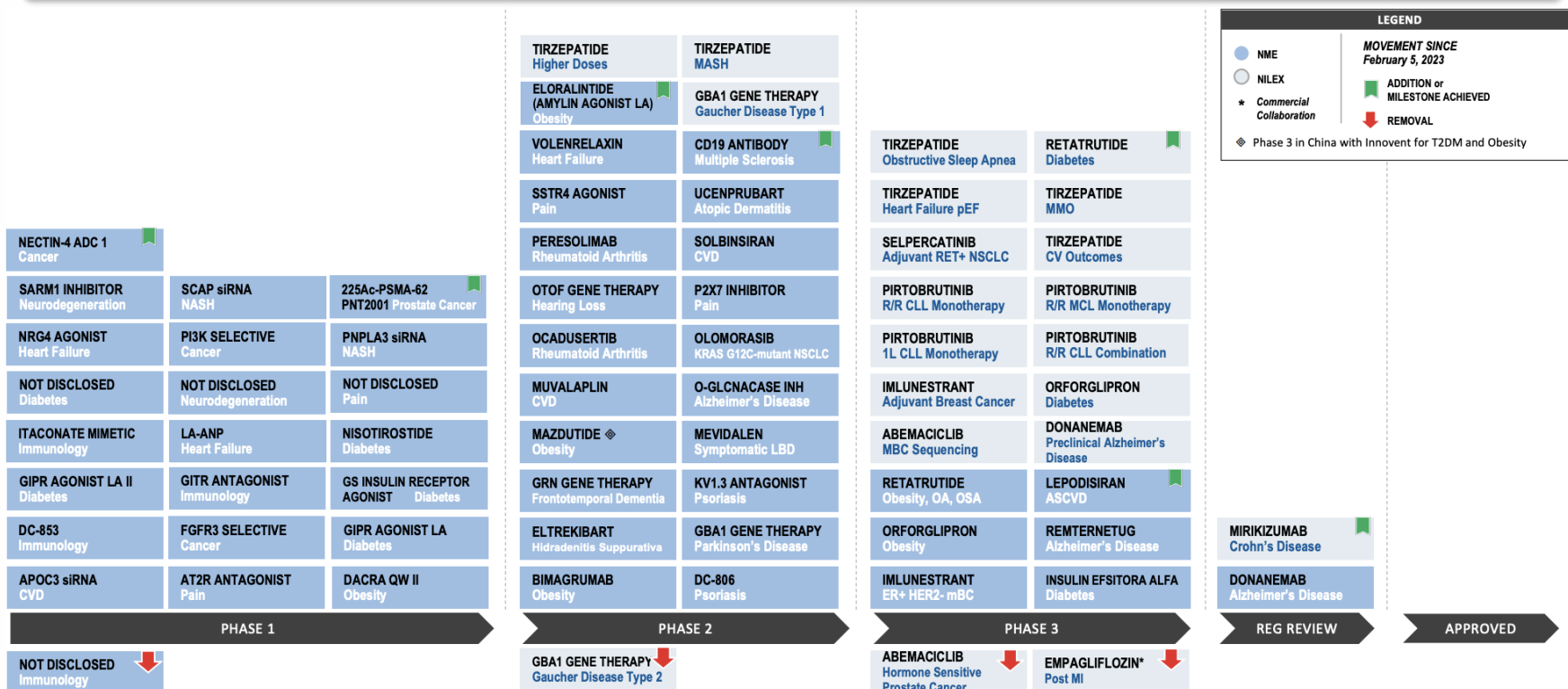
⁽⁴⁾ Continued approval may be contingent on verification and description of clinical benefit in confirmatory Phase III trials.

礼来2024Q1新药管线总览

礼来新药管线总览

- ◆ 礼来的业务定位相对集中，其产品主要涉及内分泌领域(如降糖、减重、心肌梗塞)、肿瘤学(如非小细胞肺癌、乳腺癌)、免疫(如类风湿性关节炎、特应性皮炎)、神经退行性疾病(如阿尔茨海默病，感音神经性听力损失)、疼痛五个治疗领域。2023年以来，礼来的管线中有68个项目，其中糖尿病领域24种(占比35%)，肿瘤领域9种(占比13.2%)，免疫疾病15种(占比22%)，神经退行性疾病16种(占比23.5%)，疼痛领域4种(占比5.9%)。

礼来2024Q1披露NME、NILEX在研管线布局



礼来2024Q1新药管线总览

礼来新药管线总览

- ◆ 与2022年报所披露管线相比，礼来截至2024Q1新增在研管线17项，主要集中在内分泌、肿瘤及免疫疾病等领域。新管线布局主要包括GLP-1R、GIPR、CDK4/6、RET等靶点；此外，截至2024Q1获批新药5种，现有在研管线中消失10项。

礼来在研管线相较2022年变动情况对比

■ 已上市
■ 新增管线
■ 消失管线

内分泌领域	Tirzepatide	Retatrutide	Tirzepatide with new indications	GS insulin receptor agonist	LA-ANP	ELORALINTIDE	LEPODISIRAN	GIP/GLP coagonist peptide	Empagliflozin	
肿瘤	Pirtobrutinib	FGFR3 selective	Abemaciclib with new indications ³	PI3K selective	Selpercatinib	NECTIN-4 ADC 1	225Ac-PSMA-62 PNT2001	IDH1/2 inhibitor	Abemaciclib ¹	RET inhibitor II
免疫	Lebrikizumab	Mirikizumab	Itaconate Mimetic	CD19 antibody	Not disclosed	Rezpegaldesleukin				
神经退行性疾病	Mevidalen	GBA1 Gene Therapy With new indications ⁴	GBA1 Gene Therapy ²	Solanezumab						
疼痛	AT2R antagonist	Not disclosed	TRPA1anagonist							

1.1 内分泌领域: 替尔泊肽领跑全球减重降糖市场, 多项新适应症持续开发

- ◆ 2022年5月礼来内分泌领域产品替尔泊肽(Tirzepatide)于美国上市, 用于治疗II型糖尿病及减重适应症, 商品名为Mounjaro®和Zepbound®, 给药方式为皮下注射。替尔泊肽是首个且目前唯一的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)双重受体激动剂。除了已上市的针对肥胖适应症的替尔泊肽, 目前礼来多项针对新适应症的管线处于开发阶段, 包括射血分数保留的心力衰竭、阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管风险、非酒精性脂肪性肝病等。
- ◆ Retatrutide是一种由GIP肽骨架设计而成、含39个氨基酸的单肽, 可在GLP-1R、GCGR和GIPR上实现三重激动活性, 人体内平均半衰期长达6天。Retatrutide的II期临床数据显示, 不伴有2型糖尿病的肥胖患者接受48周Retatrutide治疗后, 最高剂量组患者体重降低22-24%, 主要受益于脂肪含量减少; 含有2型糖尿病的患者接受36周Retatrutide治疗后, 最高剂量组Hb1A降低2%, 体重减轻15-17%。2023年5月Retatrutide率先启动三项全球III期减重临床(TRIUMPH-1/2/3), 分别纳入伴有阻塞性睡眠呼吸暂停、膝关节炎、心血管系统疾病的肥胖患者, 预计2026年初步完成。

2022年-2024Q1礼来降糖领域在研管线变动情况

产品名称	靶点	作用机制	研发机构	适应症	最高研发阶段(美国)	最高研发阶段(中国)
Tirzepatide	GLP-1R;GIPR	GLP-1R/GIPR激动剂	Eli Lilly	肥胖	批准上市(2023.11 US)	申请上市(2023.8)
Tirzepatide	GLP-1R;GIPR	GLP-1R激动剂;GIPR激动剂	Eli Lilly	射血分数保留的心力衰竭*	III期临床	III期临床
				阻塞性睡眠呼吸暂停	III期临床	III期临床
				心血管风险	III期临床	III期临床
				慢性肾病*	II期临床	临床前
				非酒精性脂肪性肝病	II期临床	临床前
Retatrutide	GLP-1R;GCGR;GIPR	GLP-1R激动剂;GIPR激动剂;GCGR激动剂	Eli Lilly	糖尿病	III期临床	III期临床
Lepodisiran	apolipoprotein(a)	RNA疗法	Dicerna Pharmaceuticals(Novo Nordisk);Eli Lilly	脂蛋白(a)增高	III期临床	III期临床
				心血管风险*	III期临床	II期临床
				动脉粥样硬化	申报临床	申报临床
Eloralintide*	AMXR	AMXR激动剂	Eli Lilly	肥胖	II期临床	临床前
GS Insulin Receptor Agonist	InsR	InsR激动剂	Eli Lilly	II型糖尿病	I期临床	*
LA-ANP	ANP	NA	Eli Lilly	心力衰竭	I期临床	临床前
GIP/GLP COAGONIST PEPTIDE				糖尿病	I期临床	2023 q2 remove
Empagliflozin*	SGLT2	SGLT2抑制剂	Eli Lilly;Boehringer Ingelheim	心肌梗塞	III期临床	2024 q1 remove

WWW.SWSC.COM.CN

数据来源: 医药魔方, 礼来2022年报、2023年报、2024Q1季报, Nauck MA, D'Alessio DA. 礼来投资者演示材料, Lancet 2023; 402: 529-44, 西南证券整理。*为2024Q1新增变动

2023年已上市
2023年新增管线
2023年消失管线

1.1 内分泌领域: 替尔泊肽领跑全球减重降糖市场, 多项新适应症持续开发

2022年-2024Q1 礼来降糖领域在研未变动管线

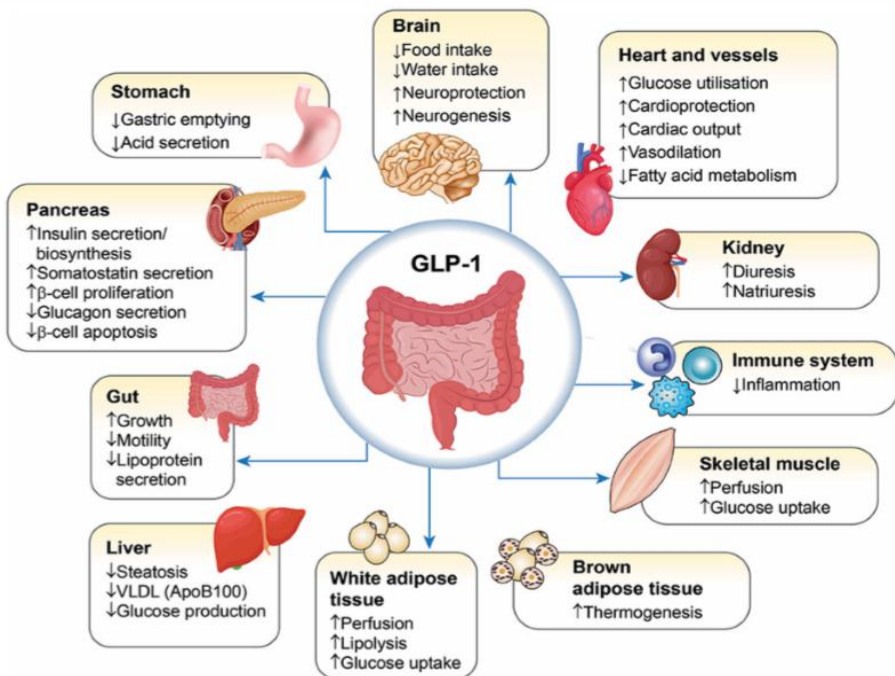
编号	产品名称	靶点	作用机制	研发机构	适应症	最高研发阶段 (美国)	最高研发阶段 (中国)
LY3209590	Insulin Efsitora Alfa	insulin	insulin-Fc融合蛋白	Eli Lilly	II型糖尿病; I型糖尿病	III期临床	III期临床
LY3502970	Orforglipron	GLP-1R	GLP-1R激动剂	Eli Lilly; Chugai Pharmaceutical	II型糖尿病 肥胖	III期临床 III期临床	III期临床 III期临床
LY3437943	Retatrutide	GLP-1R; GCGR; GIPR	GLP-1R激动剂; GIPR激动剂; GCGR激动剂	Eli Lilly	肥胖	III期临床	III期临床
NCT05616013	Bimagrumab	ACVR2A; ACVR2B	anti-ACVR2B/ACVR2A 单抗	Versanis Bio(Eli Lilly); Novartis; MorphoSys(Novartis)	肥胖	II期临床	临床前
LY3819469	Lepodisiran	apo(a)	RNAi疗法	Dicerna Pharmaceuticals(Novo Nordisk); Eli Lilly	脂蛋白(a)增高	III期临床	III期临床
LY3305677	Mazdutide	OXM; GLP-1R; GCGR	OXM类似物; GLP-1R激动剂; GCGR激动剂	信达生物; Eli Lilly	肥胖	II期临床	NDA (2024.2)
LY3473329	Muvalaplin	apo(a); ApoB	apo(a)/ApoB蛋白蛋白相互作用抑制剂	Eli Lilly	脂蛋白(a)增高	II期临床	II期临床
LY3561774	Solbinsiran	ANGPTL3	RNAi疗法	Dicerna Pharmaceuticals(Novo Nordisk); Eli Lilly	血脂异常	II期临床	临床前
LY3298176	Tirzepatide	GLP-1R; GIPR	GLP-1R激动剂; GIPR激动剂	Eli Lilly	Higher Doses	II期临床	*
LY3540378	Volenrelaxin	relaxin-2	relaxin-2类似物	Eli Lilly	射血分数保留的心力衰竭	II期临床	临床前
	Nisotirostide	PYY	PYY类似物	Eli Lilly	II型糖尿病	I期临床	临床前
LY3541105	DACRA QW II	AMYR; CALCR	CALCR激动剂; AMYR激动剂	Eli Lilly	肥胖	I期临床	临床前
LY3841136	Amylin Agonist Long Acting	AMYR	AMYR激动剂	Eli Lilly	肥胖	II期临床	临床前
LY3875383	APOC3 siRNA	ApoC3	RNAi疗法	Eli Lilly	高甘油三酯血症	I期临床	临床前
LY3537021	GIPR Agonist Long Acting	GIPR	GIPR激动剂	Eli Lilly	糖尿病	I期临床	临床前
LY3532226	GIPR Agonist Long Acting II	GLP-1R; GIPR	GLP-1R激动剂; GIPR激动剂	Eli Lilly	II型糖尿病	I期临床(EU)	临床前
*	Non-Disclosed				Diabetes	I期临床	*
LY3461767	NRG4 Agonist	NRG4	NRG4激动剂	Eli Lilly	射血分数降低的心力衰竭	I期临床	临床前
LY3849891	PNPLA3 siRNA	PNPLA3	RNAi疗法	Dicerna Pharmaceuticals(Novo Nordisk); Eli Lilly	非酒精性脂肪性肝病	I期临床	临床前
LY3885125	SCAP siRNA	SCAP	RNAi疗法	Eli Lilly	非酒精性脂肪性肝病	I期临床	临床前

1.1 内分泌领域: 替尔泊肽领跑全球减重降糖市场, 多项新适应症持续开发

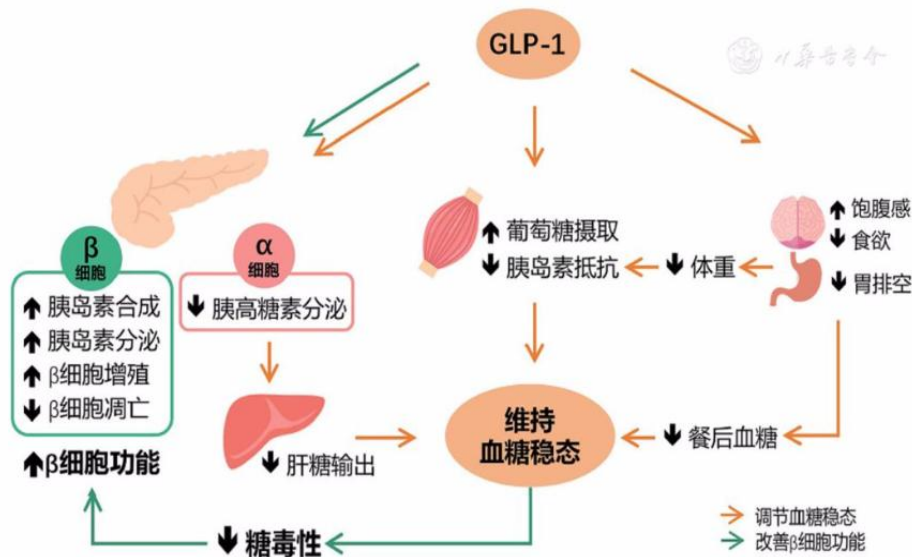
1.1.1 GLP-1靶点作用机制

- ◆ 胰高血糖素样肽 (GLP-1) 是人在进食过程中由肠黏膜内分泌细胞L细胞分泌的肠源性激素。1964年, 研究者发现“肠促胰素效应”, 即口服葡萄糖刺激胰岛素分泌量明显大于静脉输注葡萄糖所引起的胰岛素释放量, 肠促胰素效应对餐后血糖调节的贡献率达到**60-70%**。在T2DM患者中, 由于肠促胰素分泌减少及受体信号缺陷, 肠促胰素对总体胰岛素分泌的反应贡献度不足**20%**, 导致餐后血糖升高。
- ◆ 人体多个组织中有GLP-1受体的表达, 包括胰腺(α 细胞、 β 细胞)、中枢神经系统、胃肠道及心血管等组织, 因此GLP-1受体激动剂通过与GLP-1受体结合, 具有多重降糖机制, 包括延缓胃排空、抑制肝糖输出、增加心脏输出、心血管保护等作用。

GLP-1受体的多重表达及其作用



GLP-1降糖多重作用机制 (胰岛机制+减肥机制)



www.swsc.com.cn

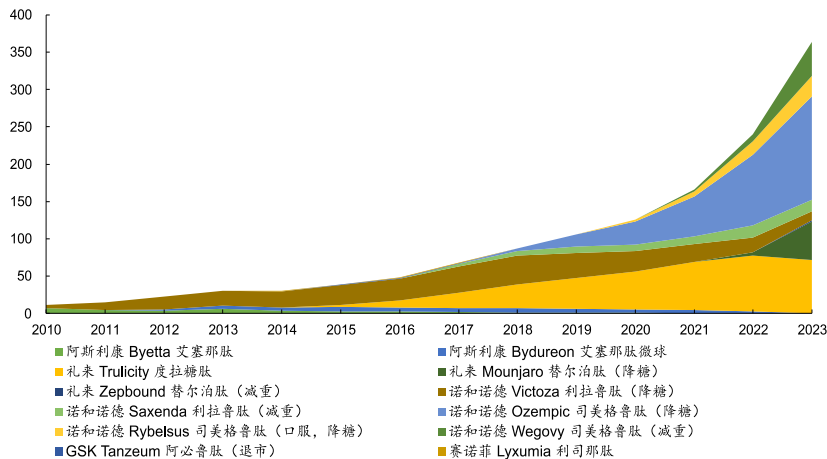
数据来源: 《2019 南亚工作组共识建议: 应用胰高血糖素样肽-1受体激动剂 (GLP-1 RAs) 治疗2型糖尿病》; Meier, JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus., 《胰高血糖素样肽-1受体激动剂 (GLP-1RA) 临床应用医药专家共识》《肠促胰素效应的发现及其临床应用展望》, 中华内分泌代谢杂志, 2018 (8), p629-633, 西南证券整理

1.1 内分泌领域：替尔泊肽领跑全球减重降糖市场，多项新适应症持续开发

1.1.2 诺和诺德、礼来瓜分全球GLP-1RA降糖市场

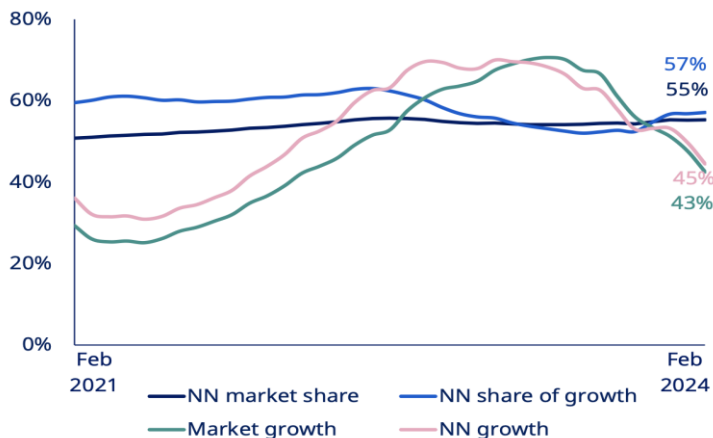
- ◆ 重磅新品迭出，全球GLP-1产品销售额迅速爬坡。全球GLP-1激动剂销售额从2018年的87.3亿美元迅速增至2022年的240.1亿美元，2021-2024Q1年全球GLP-1类药物市场规模年复合增长率高达28.7%。
- ◆ 市场集中度较高，诺和诺德、礼来两大巨头瓜分。2023年诺和诺德的司美格鲁肽共占约38%的市场份额，其中Ozempic、Rybelsus、Wegovy分别贡献94.3、17.8、9.8亿美元；利拉鲁肽药物Victoza、Saxenda分别贡献19.4、16.8亿美元，共占7%的市场份额；截至2024年2月诺和诺德GLP-1产品占全球市场份额的55%。礼来的度拉糖肽2023年销售额71.3亿美元（-6.5%），其首款双靶GLP-1R/GIPR受体激动剂替尔泊肽（降糖）2022年5月FDA获批上市，2023年销售额51.6亿美元（+970.1%），获批第6个季度单季销售额即逼近20亿美元，爬坡速度远超同期度拉糖肽及司美格鲁肽。

全球GLP-1激动剂历年销售额（亿美元）

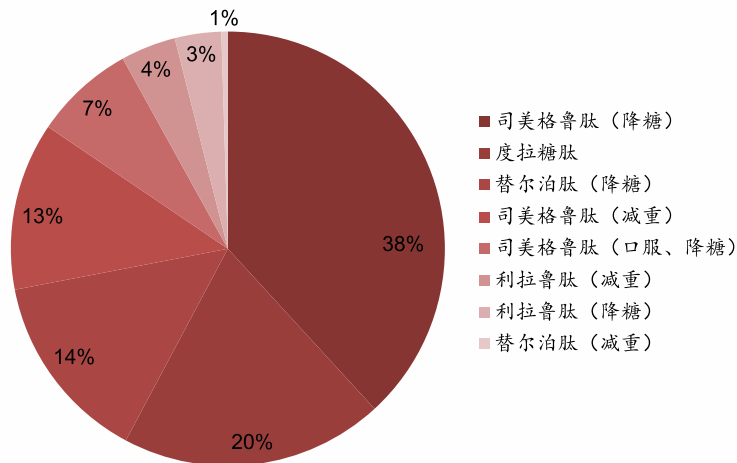


诺和诺德GLP-1产品全球市场份额及增速（截止2024Q1）

GLP-1 market growth and Novo Nordisk market share



2023年全球GLP-1激动剂市场份额



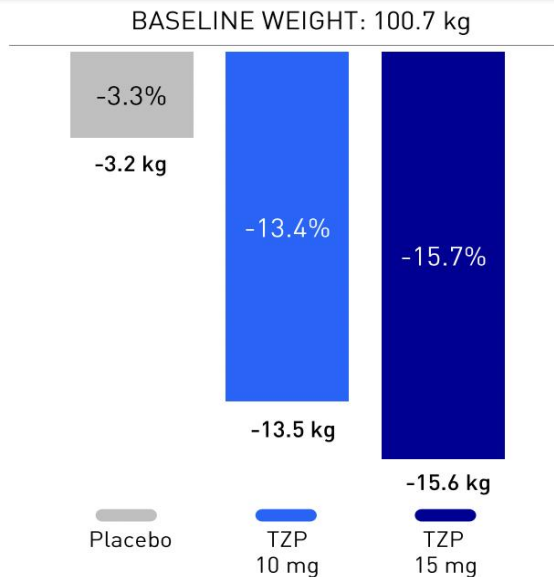
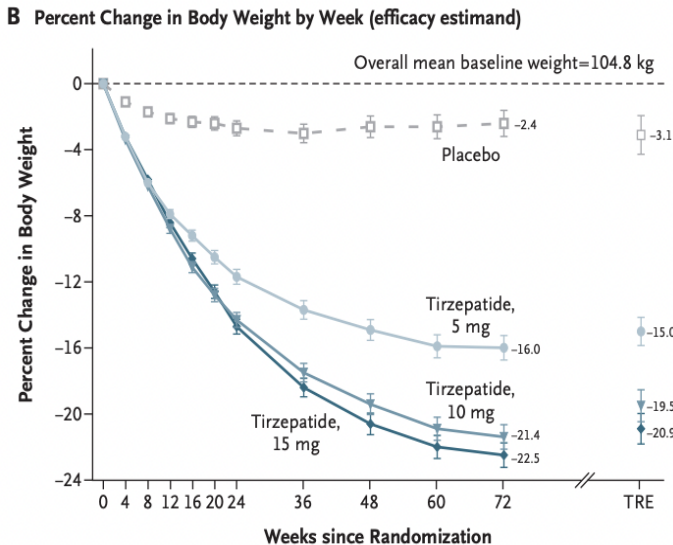
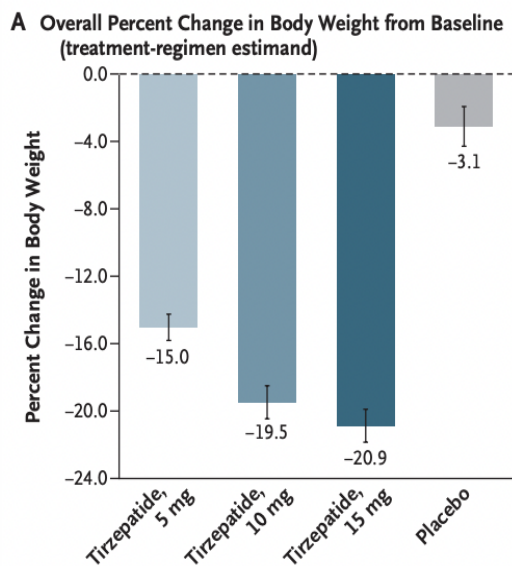
1.1 内分泌领域：替尔泊肽领跑全球减重降糖市场，多项新适应症持续开发

1.1.3 Tirzepatide：开启降糖减重药物GLP-1R/GIPR双靶点时代

- ◆ 2023年11月替尔泊肽减重适应症（商品名：**Zepbound®**）在美批准上市，其用于治疗超重/肥胖疗效显著。2023年11月8日，FDA批准礼来Tirzepatide注射液用于于肥胖（BMI≥30kg/m²）或至少有一种合并症（如高血压、血脂异常、II型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停或心血管疾病）的超重成人（BMI≥27kg/m²）长期体重管理（在低热量饮食和增加体力活动基础上），是首个且目前唯一获FDA批准的可激活GIP/GLP-1RA的肥胖治疗药物。此次获批基于SURMOUNT-1/2临床III期研究结果。
- ◆ SURMOUNT-1/2分别为固定剂量针对超重/肥胖、超重/肥胖合并糖尿病患者的研究。1）2022年7月，替尔泊肽III期SURMOUNT-1研究达到两个共同主要终点，所有剂量均优于安慰剂。2539名肥胖且至少患有一种体重相关并发症（不包括糖尿病）患者在经过72周治疗后，替尔泊肽5mg、10mg、15mg实验组体重分别下降15%、19.5%、20.9%，安慰剂组体重下降3.1%；2）2023年4月27日，替尔泊肽SURMOUNT-2研究取得优效于安慰剂的减重效果，达成共同主要终点和所有关键次要终点。替尔泊肽10mg和15mg受试者在72周治疗后平均体重分别降低了13.4%（13.5kg）和15.7%（15.6kg），安慰剂组受试者体重降低3.3%（3.2kg）；此外，替尔泊肽10mg、15mg组分别有81.6%和86.4%受试者实现体重减轻≥5%，而安慰剂组这一比例为30.5%，达成共同主要终点。

SURMOUNT-1: 72周不同剂量替尔泊肽体重减轻比例

SURMOUNT-2: 72周不同剂量替尔泊肽体重减轻比例



www.swsc.com.cn

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台，clinicaltrials，N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205-216. Molecules. 2022 Jul 5;27(13):4315. touchREV Endocrinol. 2022 Jun;18(1):10-19. 礼来官网，西南证券整理

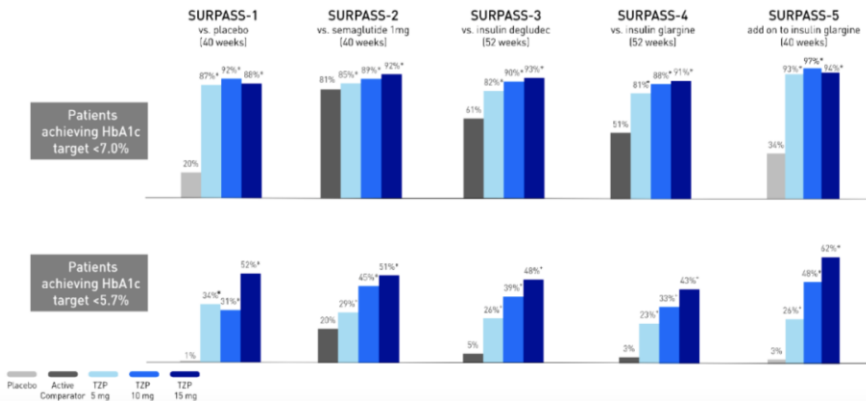
1.1 内分泌领域：替尔泊肽领跑全球减重降糖市场，多项新适应症持续开发

1.1.3 Tirzepatide：开启降糖减重药物GLP-1R/GIPR双靶点时代

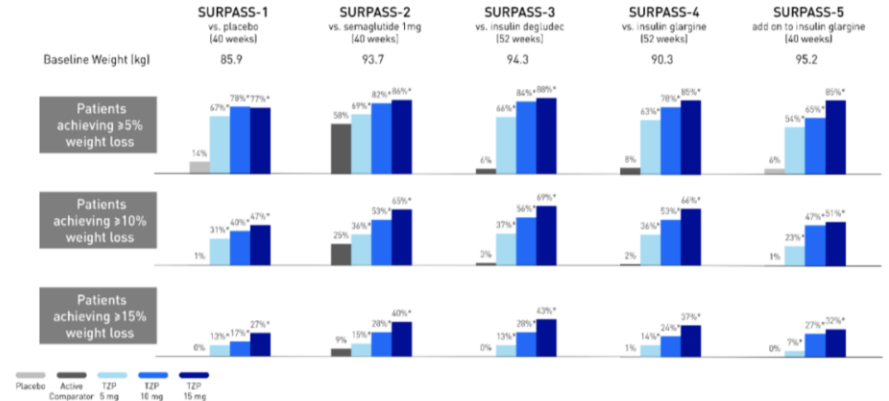
- ◆ 2024年5月15日，Tirzepatide（Mounjaro，商品名：穆峰达®）在中国获批上市，适用于在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍和/或磺脲类药物治疗血糖仍控制不佳的成人II型糖尿病患者。本次获批主要基于在T2DM患者中开展的全球关键III期注册试验SURPASS 1-5及亚太地区关键III期注册试验SURPASS-AP-Combo（83.4%的受试者为中国患者）。其中：
- ◆ **SURPASS-2**：纳入的T2DM患者基线平均糖尿病病程为8.6年、平均HbA1c为8.28%、平均体重为93.7kg、平均BMI为34.2kg/m²。其中，穆峰达®5mg、10mg治疗组受试者第40周时HbA1c较基线的平均降幅为2.09%、2.37%，司美格鲁肽1mg组HbA1c平均降幅为1.86%。此外，体重自基线的平均变化是关键次要终点之一，穆峰达®5mg、10mg受试者体重平均降低7.8kg、10.3kg，司美格鲁肽1mg组平均降低6.2kg。**SURPASS-AP-Combo**：纳入的T2DM患者基线平均糖尿病病程为7.7年、平均HbA1c为8.71%、平均体重为76.6kg、平均BMI为27.9kg/m²，47.5%的受试者基线时使用磺脲类药物。其中，穆峰达® 5mg、10mg治疗组受试者第40周时HbA1c较基线的平均降幅为2.24%、2.44%，甘精胰岛素组HbA1c平均降幅为0.95%。此外，体重自基线的平均变化是关键次要终点之一，穆峰达®5mg、10mg受试者体重平均降低5.0kg、7.0kg，甘精胰岛素组体重平均增加1.5kg。
- ◆ 穆峰达®在中国人群为主的亚太地区T2DM患者中的总体安全性与全球人群一致，未发现新的安全性信号。胃肠道反应为最常见的不良反应，通常发生在剂量递增期，并随时间推移而减少，其严重程度多为轻度或中度。

SURPASS 1-5系列临床研究数据

TIRZEPATIDE T2D SURPASSED EXPECTATIONS HELPE UP TO 97% AND 62% OF PATIENTS REACH HBA1C BELOW 7.0% AND 5.7%, RESPECTIVELY



TIRZEPATIDE WEIGHT LOSS PROVIDED STATISTICALLY SIGNIFICANT WEIGHT REDUCTION VERSUS ALL COMPARATORS STUDIED



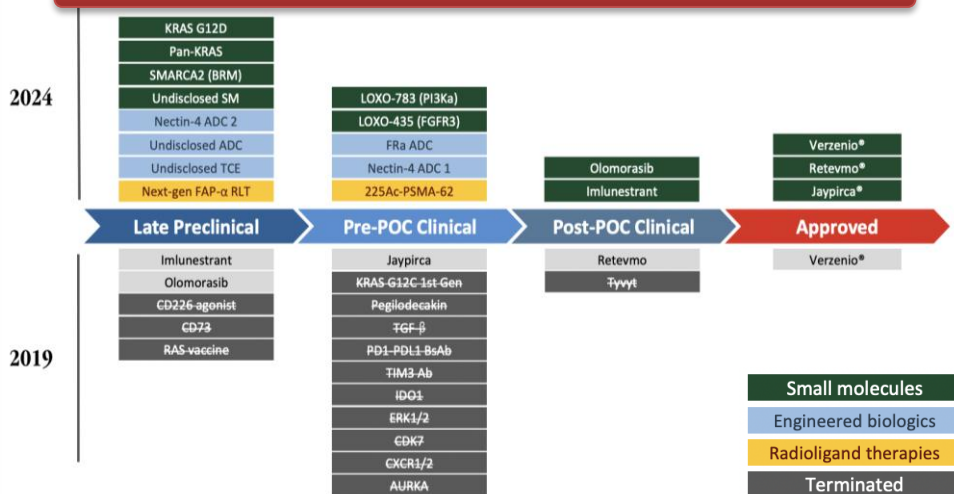
www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，礼来官网，clinicaltrials，西南证券整理

1.2 肿瘤领域:加速收购扩张, 低估值下配置优质资产

- ◆ 礼来在肿瘤领域布局已久, 但早年间多条管线开发相继折戟。在肿瘤领域, 礼来拥有CDK 4/6抑制剂Abemaciclib这一大单品, RET抑制剂Selpercatinib与BTK C481S抑制剂Pirtobrutinib也陆续进入商业化阶段, 但相比其在代谢、神经及自免领域的品种潜力, 肿瘤领域的表现在众多MNC中并不突出。2023年以来, 礼来明显加速肿瘤领域收购扩张步伐, 补强肿瘤领域短板。
- ◆ 2023H2礼来单笔并购交易金额基本在3-20亿美元, 低估值下配置肿瘤领域优质资产。2023年6月20日, 礼来宣布收购DICE Therapeutics所有流通股, 收购价为48美元现金/美股(总计约24亿美元)。DICE的DELSCAPE平台旨在发现选择性口服小分子, 这些小分子具有与生物药一样有效调节蛋白质-蛋白质相互作用(PPIs)潜力, 其主要候选治疗药物促炎信号分子IL-17口服拮抗剂DC-806和DC-853涉及多种免疫学适应症。该公司还在开发靶向整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的口服候选治疗药物, 用于治疗炎症性肠病; 8月24日, 礼来以4.7亿美元收购ADC疗法公司Emergence。Emergence于2021年底筹集了8700万欧元的A轮融资, 旨在开发用于实体瘤的ADC药物, 其核心管线是一款靶向Nectin-4 ADC药物ETx-22, 该靶点在大多数膀胱癌中过表达。10月3日, 礼来宣布已与放射性配体疗法制药公司POINT Biopharma Global达成最终收购协议, 将以总计约14亿美元现金收购POINT所有流通股。POINT的主要产品靶向前列腺特异性膜抗原(PSMA)放射配体疗法PNT20021已进入临床后期。10月18日, 礼来与另一家ADC生物技术公司Mablink Bioscience达成收购协议, 这是礼来近半年内收购的第二家ADC公司, 也是礼来2023年的第六次收购。Mablink主要致力于开发ADC药物, 其亲水性药物连接子专利技术PSARLink™能够设计出均质、血浆稳定、具有高DAR(药物抗体比)的下一代ADC, 同时保持良好的药理特性和耐受性。2022年10月Mablink完成3100万欧元A轮融资, 以推动其主要产品进入实体瘤临床开发。此外, 礼来在2023H2还收购了Sigilon、Versanis等Biotech, 进一步巩固其代谢、自免领域既有优势。

2019-2024年礼来肿瘤领域在研管线布局变动情况



2023H2礼来并购交易项目

适应症	时间	核心业务/管线	交易金额(亿美元)
DICE Therapeutics	2023.6	口服IL-17拮抗剂、免疫慢病	24
Sigilon Therapeutics	2023.6	非病毒工程细胞疗法	3.096
Versanis Bio	2023.7	代谢性疾病、肥胖症	19.25
Emergence Therapeutics	2023.8	Nectin-4 ADC	4.7
POINT Biopharma	2023.10	PSMA放射配体疗法	14
Mablink Bioscience	2023.10	ADC连接子技术平台	—

1.2 肿瘤领域:CDK4/6抑制剂Abemaciclib获批后保持增势

- ◆ 肿瘤领域，礼来不断深化Pirtobrutinib（商品名：Jaypirca®）系列产品用于治疗特定类型的血液瘤的研发工作，目前特定适应症已获FDA加速批准。Pirtobrutinib于2023年1月获批用于治疗复发或难治性的套细胞淋巴瘤（MCL）、2023年12月获批用于治疗经至少两种先前治疗失败（包括一种BTK抑制剂和一种BCL-2抑制剂）的成人慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞性淋巴瘤（SLL）患者，NCCN肿瘤学临床实践指南也为Jaypirca标记人群提供了2A类治疗建议。
- ◆ 新增管线中，Abemaciclib（商品名：Verzenio®）是一种用于治疗某些类型乳腺癌的药物，属于CDK4/6抑制剂类。细胞周期蛋白依赖性激酶4和6（CDK4/6）在细胞分裂尤其是在癌细胞增殖中起重要作用，通过抑制这些激酶可延缓或阻止癌细胞生长。Abemaciclib主要用于治疗HR+（激素受体阳性）、HER2-（人类表皮生长因子受体2阴性）晚期或转移性乳腺癌，可单药使用/与内分泌疗法（如芳香化酶抑制剂）/其他药物联用以提高治疗效果。2024ASCO数据显示，受乳腺癌早期适应症推动，2024Q1 Verzenio全球销售额强劲增长40%；美国近60%的高危早期癌症患者接受了Verzenio治疗，2024Q1其美国总处方量增速超32%，超过CDK4/6整体市场规模增速。Abemaciclib用于激素敏感性前列腺癌的III期临床试验中因无明显临床效果于2024年2月中止。

2022年-2024Q1礼来肿瘤领域在研管线变动情况

编号	产品名称	靶点	作用机制	研发机构	适应症	最高研发阶段（美国）	最高研发阶段（中国）
	Pirtobrutinib	BTK C481S	BTK C481S抑制剂	Loxo Oncology(Eli Lilly);Redx Pharma	慢性淋巴细胞白血病 小淋巴细胞性淋巴瘤	批准上市(2023.12 US) 批准上市(2023.12 US)	III期临床 III期临床
	Selpercatinib	RET	RET抑制剂	Loxo Oncology(Eli Lilly);Array BioPharma(Pfizer)	套细胞淋巴瘤 非小细胞肺癌 髓样甲状腺癌 甲状腺癌	批准上市(2023.1 US) 批准上市(2020.5 US) 批准上市(2020.5 US) 批准上市(2021.2 EU)	申请上市(2023.12 CN) 批准上市(2022.10 CN) 批准上市(2022.10 CN) I期临床
	Immunestrant	ER	选择性雌激素受体降解剂	Loxo Oncology(Eli Lilly)	RET融合阳性实体瘤 HR阳性乳腺癌	批准上市(2022.9 US) III期临床	II期临床 III期临床
LY3537982	Olomorasib (KRAS G12C II)	KRAS G12C	KRAS G12C抑制剂	Loxo Oncology(Eli Lilly)	乳腺癌 非小细胞肺癌	III期临床 III期临床	III期临床 III期临床
	LOXO-435	FGFR3	FGFR3抑制剂	Loxo Oncology(Eli Lilly)	胰腺癌	III期临床	I期临床
	LOXO-783	PI3Kα H1047X	PI3Kα H1047X变构抑制剂	Loxo Oncology(Eli Lilly)	实体瘤	III期临床	I期临床
	Abemaciclib	CDK4;CDK6	CDK4抑制剂;CDK6抑制剂	Eli Lilly	尿路上皮癌 乳腺癌 实体瘤	I期临床 I期临床 申报临床	I期临床 I期临床 申报临床
	225Ac-PSMA-62 PNT2001	PSMA	放射性配体治疗	Eli Lilly	转移性乳腺癌	NA	NA
	NECTIN-4 ADC 1	NECTIN-4	NECTIN-4变构	Eli Lilly	前列腺癌	I期临床	I期临床
2023 q2 removed	IDH1/2 Inhibitor				肿瘤		I期临床
2024 q1 removed	Abemaciclib	CDK4;CDK6	CDK4抑制剂;CDK6抑制剂	Eli Lilly	肿瘤		I期临床
2024 q1 removed	RET inhibitor II	RET	RET抑制剂	Eli Lilly	激素敏感性前列腺癌	III期临床	III期临床
					肿瘤	-	-

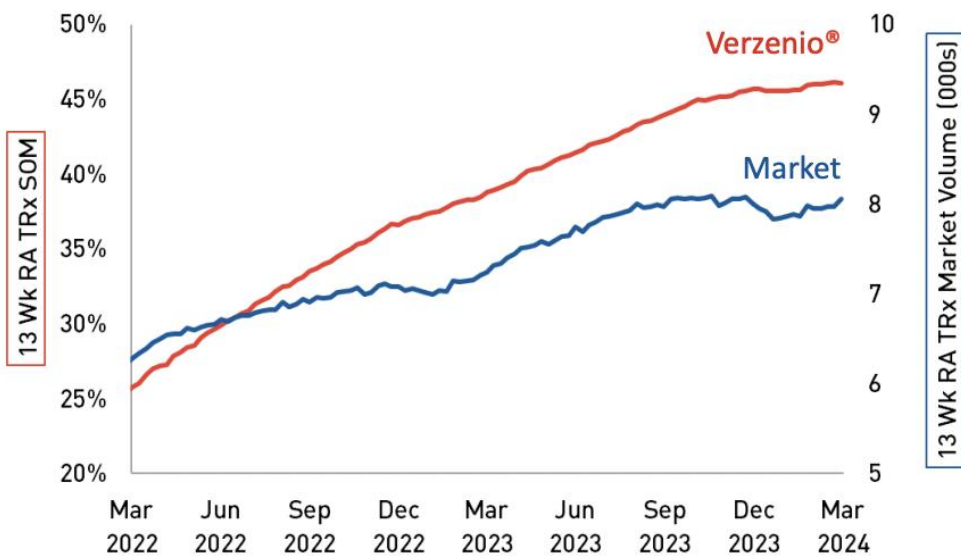
www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，礼来2022年报、2023年报、2024Q1季报，礼来官网，ASCO2024，西南证券整理

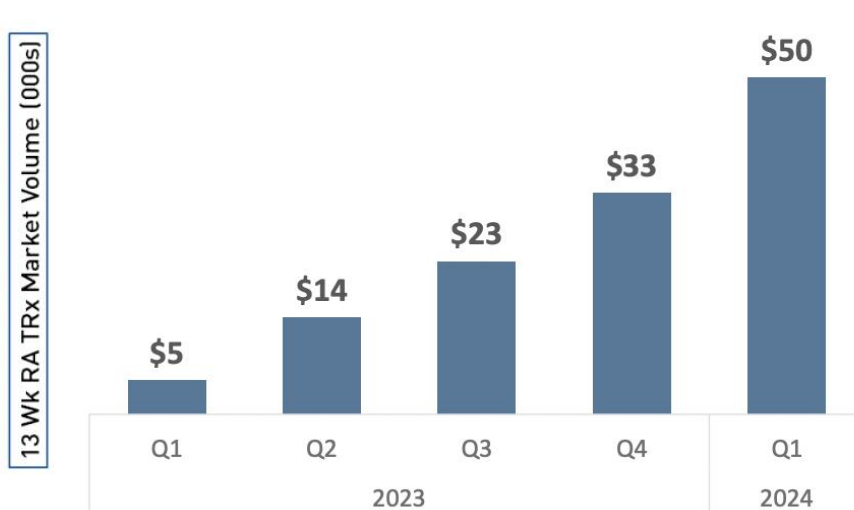
1.2 肿瘤领域: Selpercatinib新适应症获批

- ◆ 礼来不断深化Selpercatinib（塞普替尼，美国商品名：**Retevmo®**）药品开发。塞普替尼是一种强效、高选择性、口服转染重排（RET）酪氨酸激酶抑制剂，对RET融合和变异有极佳的抑制效果。2020年5月首次获FDA批准上市，成为全球首个上市的高选择性RET抑制剂。2024年5月29日，塞普替尼获FDA加速批准用于治疗携带RET基因改变的转移性甲状腺癌（包括甲状腺髓样癌）的2岁及以上儿科患者和接受系统治疗期间或之后疾病进展或无令人满意的替代治疗选择的2岁及以上儿科实体瘤患者。FDA此次批准主要基于III期LIBRETTO-121研究的积极结果。25例对现有疗法无反应或没有标准系统治疗、携带RET激活突变的2-20岁局部晚期或转移性实体瘤患者中，试验组总缓解率（ORR）为48%（95%CI: 28%, 69%）；中位缓解持续时间（DOR）尚未达到（95%CI: NE, NE），92%的应答者在第12个月时仍有反应。14例携带RET突变的甲状腺髓样癌（MTC）及10例RET基因融合阳性甲状腺癌儿科和年轻成人患者中均观察到持久应答，ORR分别为43%（95%CI: 18%, 71%）和60%（95%CI: 26%, 88%）。安全性方面，最常见不良事件（发生率≥25%）是肌肉骨骼疼痛、腹泻、头痛、恶心、呕吐、新冠病毒感染、腹痛、疲劳、发热和出血；最常见的3级或4级实验室参数异常（发生率≥5%）是钙降低、血红蛋白降低和中性粒细胞计数下降。

Abemaciclib (Verzenio®) 美国处方量及市占率情况



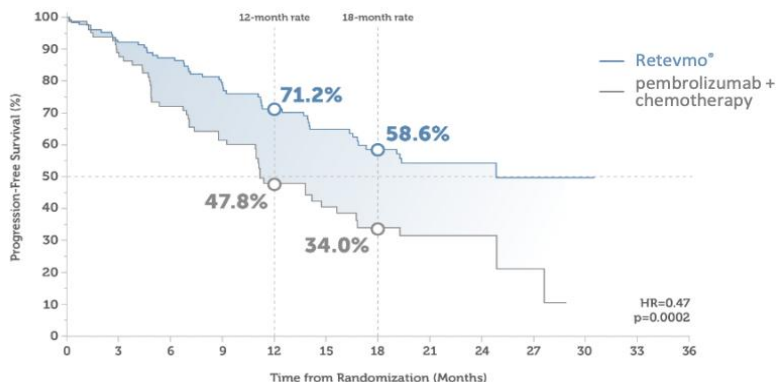
Pirtobrutinib (Jaypirca®) 商业化放量情况(百万美元)



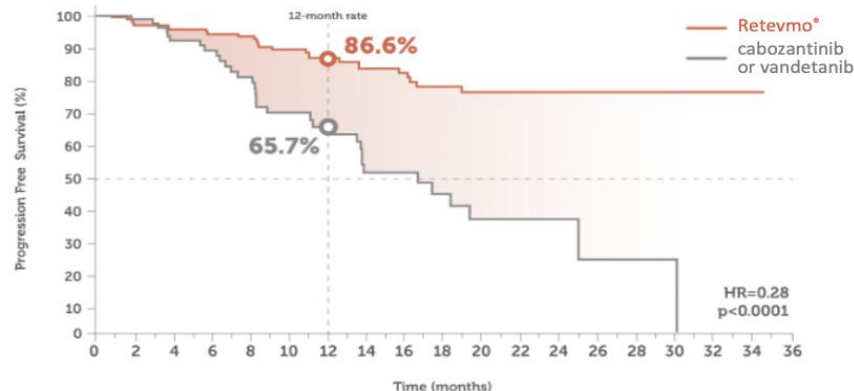
1.2 肿瘤领域: Selpercatinib新适应症获批

- ◆ **2023ESMO年会上**, 礼来公布了塞普替尼LIBRETTO-431和LIBRETTO-531全球III期研究结果。**1) LIBRETTO-431**: RET基因融合阳性晚期/转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 全球III期研究, 评估塞普替尼单药与培美曲塞+铂类化疗 (联合/不联合帕博利珠单抗) 作为患者初始治疗疗效。研究入组261例RET融合NSCLC初治患者 (ITT人群), 其中212例患者为意向治疗-帕博利珠单抗人群 (ITT-帕博利珠单抗, 对照组接受化疗-帕博利珠单抗治疗), 随机分配接受塞普替尼 (129例) 或化疗联合帕博利珠单抗 (83例) 治疗。塞普替尼组和化疗+帕博利珠单抗组的mPFS为24.8m (95%CI: 16.9-NE) vs 11.2m (95%CI: 8.8-16.8), 进展/死亡风险降低53.5% (HR: 0.465, P<0.001)。塞普替尼组显著延长PFS达13.6m, 且所有亚组无进展生存期均长于化免联合治疗; 塞普替尼组ORR更高 (84% vs 65%), 中位缓解持续时间 (DOR) 为24.2m (95%CI: 17.9-NE) vs 11.5m (95%CI: 9.7-23.3); 基线脑转移患者中塞普替尼组更优 (颅内ORR: 82.4% vs 58.3%, CR: 35% vs 17%), 表明其对中枢神经系统转移实现强效缓解; 颅内进展时间数据也表明塞普替尼可预防或延缓脑转移发生。塞普替尼一线PFS较对照组翻倍, 成为RET+NSCLC一线标准治疗首选。
- ◆ **2) LIBRETTO-531**: RET突变甲状腺髓样癌 (MTC) 全球III期研究, 旨在评估塞普替尼对比多激酶抑制剂 (MKIs) 作为RET突变型MTC患者的疗效。291名患有进行性RET突变MTC且既往未接受过MKI治疗的晚期或转移性MTC患者被随机纳入该研究, 其中193名患者被随机分配至塞普替尼组, 98名患者被随机分配至对照组 (卡博替尼: 73名/凡德他尼: 25名)。最小随访12m, 相比于对照组, 塞普替尼显著改善患者PFS, 疾病进展或死亡风险显著降低72%, mPFS为NE vs 16.8m (HR: 0.28, P<0.0001), 所有亚组患者均可从塞普替尼治疗中获益 (包括RET M918T突变和其他突变)。塞普替尼显著改善患者TFFS (无治疗失败生存期, 自随机化至首次发生疾病进展、因TRAE停药或死亡时间), mTFFS为NE vs 13.9m (HR=0.254, P<0.0001); 塞普替尼组ORR更高、疗效更持久 (ORR: 69.4% vs 38.8%, CR: 11.9% vs 4.1%, DOR: NE vs 16.6m); 塞普替尼安全性获益显著, 试验组与对照组≥3级TRAE为52.8% vs 76.3%, 因不良事件导致永久停药的患者比例为4.7% vs 26.8%。与卡博替尼或凡德他尼相比, 塞普替尼治疗具有更优越的无进展生存期和无治疗失败生存期, 是RET突变MTC一线治疗首选。

Retevmo vs KEYNOTE-189在1L NSCLC患者中临床数据



Retevmo vs MKIs在MTC患者中临床数据



1.3 免疫领域:IL-13/IL-23p19陆续获批

- ◆ 2022-2024Q1礼来在免疫领域取得重要进展,两款产品Lebrikizumab(2023.11, EU)和Mirikizumab(2023.3, JP)获批上市。Lebrikizumab(商品名:Ebglyss®)是一种单克隆抗体,旨在通过靶向和抑制白细胞介素-13(IL-13)来发挥作用。IL-13是一种在多种炎症性疾病中起重要作用的细胞因子,包括哮喘和特应性皮炎(也称为异位性皮炎)。通过阻断IL-13的作用,lebrikizumab可以减少炎症和相关症状。Mirikizumab(商品名:Omvoh®)用于治疗中度到重度溃疡性结肠炎。它通过靶向白细胞介素23(IL-23)的p19亚单位来发挥作用,为对常规疗法或生物制剂治疗反应不足的成人患者提供了新的治疗选择。Mirikizumab是治疗溃疡性结肠炎的首创新药,并成为用于治疗克罗恩病的同类第三个抗体。

2022年-2024Q1礼来免疫领域在研管线变动情况

编号	产品名称	靶点	作用机制	研发机构	适应症	最高研发阶段(美国)	最高研发阶段(中国)
	Lebrikizumab	IL-13	anti-IL-13单抗	Dermira(Eli Lilly);Almirall;Tanox(Roche)	特应性皮炎	批准上市(2023.11 EU; 2024.1 JP)	III期临床
OMVOH	Mirikizumab	IL-23p19	anti-IL-23p19单抗	Eli Lilly	溃疡性结肠炎	批准上市(2023.3 JP; 2023.5 EU; 2023.10 US)	III期临床
					克罗恩病		
	DC-806	IL-17F;IL-17A		DICE Therapeutics(Eli Lilly)	斑块状银屑病	II期临床	临床前
	Eltrekibart	CXCR1;CXCR2	CXCR1拮抗剂;CXCR2拮抗剂	Eli Lilly	化脓性汗腺炎	II期临床	临床前
LY3972406	LY3972406	potassium channel Kv1.3	Kv1.3拮抗剂	Eli Lilly	斑块状银屑病	II期临床	临床前
LY3871801	Ocadusertib	RIPK1	RIPK1抑制剂	Eli Lilly;Rigel Pharmaceuticals	类风湿性关节炎	II期临床	临床前
	Peresolimab	PD1	anti-PD1单抗	Eli Lilly	类风湿性关节炎	II期临床	II期临床
	Ucenprubart	CD200R	anti-CD200R单抗	Eli Lilly	特应性皮炎	II期临床	II期临床
	DC-853	IL-17	IL-17抑制剂	DICE Therapeutics(Eli Lilly)	银屑病	临床前/phase 1(礼来官网)	临床前
暂无数据	GITR Antagonist				Immunology		
LY3839840	Itaconate Mimetic	N/A	N/A	Eli Lilly	未知/待定	I期临床	临床前
LY3541860	CD19 Antibody	CD19	anti-CD19抗体	Eli Lilly	多发性硬化症	II期临床	临床前
	Not Disclosed				Immunology		
2023 q1	Rezpegaldesleukin	IL-2R	IL-2R激动剂	Nektar Therapeutics;Eli Lilly	Systemic lupus erythematosus	II期临床	II期临床

1.4 神经退行性疾病：GBA1基因疗法变动，Donanemab或将在美完全获批

- ◆ 礼来2023年以来新增管线中，PR001是一种基因替代疗法，其靶点GBA1基因编码的是酸性β-葡萄糖苷酶（β-glucocerebrosidase）是一种在溶酶体中发现的酶，负责分解葡萄糖神经酰胺。GBA1基因突变与罕见遗传性疾病戈谢病有关，戈谢病患者体内某些类型脂肪无法正常分解，导致脂肪积累在身体特定部位如肝脏、脾脏和骨髓。PR001管线设计目标是治疗因GBA1基因突变导致的1型和2型戈谢病。2020年11月，礼来向Precision支付1亿美元现金，投资3500万美元用于合作开发3款体内基因编辑疗法，主要针对杜氏肌营养不良症（DMD），并承诺为每款产品提供4.2亿美元的开发和商业化里程碑付款，合作总金额高达26亿美元。此后礼来以约10亿美元收购Prevail并指派其接管与Precision的合作，合作围绕Precision的ARCUS核酸酶基因编辑平台展开，该平台使用序列特异性ARCUS核酸酶切割DNA，相比CRISPR-Cas9可能更适合通过AAV递送实现体内基因编辑。2023年7月，礼来和Prevail对交易条款进行调整，2024年4月该合作正式终止，Prevail放弃双方合作开发包括DMD在内的3款基因编辑疗法。2024Q1礼来财报显示，此前从Prevail获得的PR001已终止一项2型戈谢病II期研究，但至少有一个GBA1突变的1型戈谢病和帕金森病相关临床仍在推进中。
- ◆ 礼来在研的AK-OTOF基因疗法旨在治疗由OTOF基因突变引起的感觉神经性听力丧失，这项治疗通过特定的病毒载体向耳蜗传递健康OTOF基因，以恢复听力功能。在1/2期临床试验中取得了积极的初步临床结果，参与者可以在单次给药后30天内恢复了药理学听力。FDA和EMA已为该治疗授予孤儿药资格和罕见儿科疾病认定，显示了其在治疗罕见听力障碍方面的潜力和重要性。

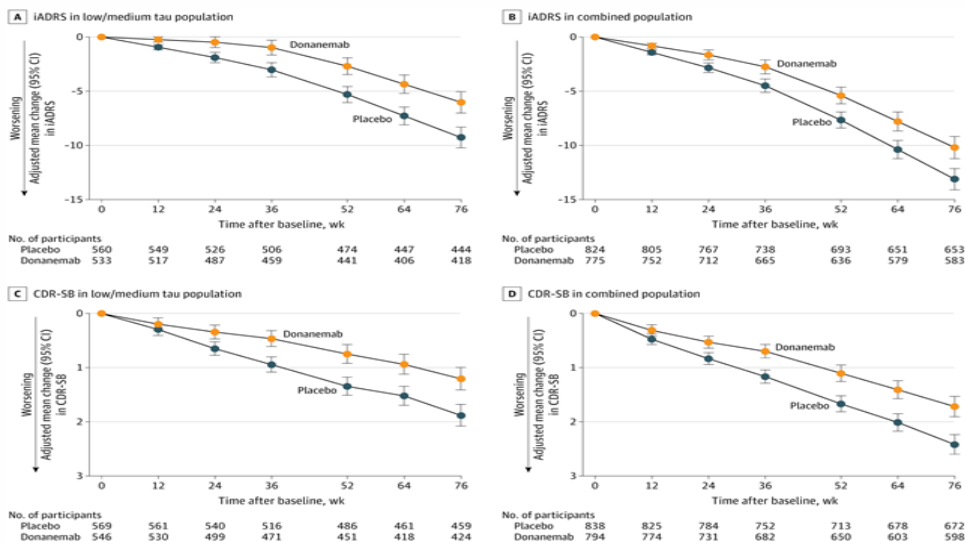
2022年-2024Q1礼来神经退行性疾病领域在研管线变动情况

编号	产品名称	靶点	作用机制	研发机构	适应症	最高研发阶段（美国）	最高研发阶段（中国）
LY3002813	Donanemab	pGlu3-Aβ	anti-pGlu3-Aβ单抗	Eli Lilly	阿尔茨海默病	申请上市	申请上市
					轻度认知障碍	申请上市	申请上市
LY3372993	Remternetug	pGlu3-Aβ	anti-pGlu3-Aβ单抗	Eli Lilly	阿尔茨海默病	III期临床	III期临床
PR001	GBA1 Gene Therapy	GBA	基因疗法	Prevail Therapeutics(Eli Lilly)	1型戈谢病	VI期临床	临床前
	GBA1 Gene Therapy	GBA	基因疗法	Prevail Therapeutics(Eli Lilly)	帕金森	VI期临床	临床前
	Mevidalen	D1 receptor	D1 receptor正向变构调节剂	Eli Lilly	路易斯特体病	II期临床	临床前
LY3372689	O-GlcNAcase Inhibitor	OGA	OGA抑制剂	Eli Lilly	阿尔茨海默病	II期临床	临床前
	OTOF Gene Therapy	OTOF	基因疗法	Akouos(Eli Lilly)	感音神经性听力损失	VI期临床	VI期临床
	Not Disclosed				Neurodegeneration		
LY3873862	SARM1 Inhibitor	SARM1	SARM1抑制剂	Disarm Therapeutics(Eli Lilly)	神经系统疾病	I期临床	临床前
2023 Q1	Solanezumab	Aβ	anti-Aβ单抗	Eli Lilly	阿尔茨海默病	III期临床	III期临床
2024Q1	GBA1 Gene Therapy	GBA	基因疗法	Prevail Therapeutics(Eli Lilly)	2型戈谢病	VI期临床	临床前

1.4 神经退行性疾病：GBA1基因疗法变动，Donanemab或将在美完全获批

- ◆ **Donanemab临床III期效果显著。** Donanemab由礼来开发，是一种靶向仅存在于已形成的斑块中的特定形式Aβ（Aβ的N端第3位焦谷氨酸化，简称 N3pG-Aβ）的人源化IgG1抗体，这种N3pG-Aβ更易聚集，因而成为备受关注的阿尔茨海默病（AD）治疗靶点。2023年5月，礼来公告 TRAILBLAZER-ALZ 2的III期研究积极结果，Donanemab显著减缓了早期症状性AD患者的认知和功能下降。
- ◆ **临床试验效果显著，已处于NDA阶段。** 临床III期试验TRAILBLAZER-ALZ 2显示Donanemab达到基于综合阿尔茨海默病评定量表（iADRS）的主要终点，1182例Tau蛋白低水平参与者中，治疗显著减缓iADRS评分下降35%，减缓CDR-SB评分下降36%；1736例淀粉样蛋白阳性早期症状性AD研究参与者中，治疗显著减缓iADRS评分下降22%，减缓CDR-SB评分下降29%。此外，Donanemab治疗显著降低淀粉样斑块水平，所有参与者中18个月实验组淀粉样斑块平均减少84%，安慰剂组仅减少1%。根据礼来公告，Donanemab已于2023Q2向FDA递交上市申请，全球主要市场上市申请大部分预计年内完成；2023年10月31日，CDE官网显示其上市申请已获受理。2024年6月10日，FDA通过神经系统药物专家咨询委员会会议讨论，并以11:0全票赞成推荐礼来Donanemab用于治疗早期AD患者，尽管专家咨询委员会成员对其潜在副作用提出了质疑。FDA批准并非完全遵循专家咨询委员会意见，更重要的是基于其III期关键性临床试验结果。如此次成功获批，Donanemab将成为继由卫材开发、卫材和渤健共同商业化的AD治疗药物Lecanemab（Leqembi）后，FDA完全批准的第二款针对早期AD治疗的Aβ单抗药物。

Donanemab临床III期有效性验证结果



Donanemab临床III期安全性验证结果

Event	Donanemab (n = 853) ^a	Placebo (n = 874) ^a
Overview of AEs, No. (%)		
Death ^b	16 (1.9) ^c	10 (1.1)
Death considered related to treatment ^d	3 (0.4)	1 (0.1)
Participants with ≥1 serious AE ^e	148 (17.4)	138 (15.8)
Any ARIA, No. (%) ^h		
ARIA-E, No. (%)	205 (24.0)	18 (2.1)
Asymptomatic	153 (17.9)	17 (1.9)
Symptomatic	52 (6.1)	1 (0.1) ^f
ARIA-H, No. (%)	268 (31.4)	119 (13.6)
Microhemorrhage	229 (26.8)	109 (12.5)
Superficial siderosis	134 (15.7)	26 (3.0)
Intracerebral hemorrhage >1 cm	3 (0.4)	2 (0.2)

WWW.SWSC.COM.CN

数据来源：礼来官网, John R. Sims, Jennifer A. Zimmer, et al: Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial, JAMA, 2023;330(6):512-527, MarketWatch专访, 西南证券整理

1.5 疼痛领域:新增管线主要布局AT2R抑制剂

- ◆ 礼来2023-2024Q1在疼痛领域的新增管线主要为AT2R抑制剂。AT2R抑制剂为靶向并阻断血管紧张素II受体2型(Angiotensin II Type 2 Receptor, AT2R)药物,适应症为神经痛。血管紧张素II是一种强效血管收缩肽,通过作用于其受体(主要是血管紧张素II受体1型AT1R、血管紧张素II受体2型AT2R)发挥作用,以调节血压和水电解质平衡。
- ◆ 目前在研管线中进展最快的AT2R激动剂为Buloxibutid,其新冠病毒感染和特发性肺纤维化适应症试验处于临床III期阶段;神经痛适应症领域AT2R靶点相关药物目前在研管线仍较为早期,主要集中于临床I期和临床前阶段。

2022年-2024Q1礼来疼痛领域在研管线变动情况

编号	产品名称	靶点	作用机制	研发机构	适应症	最高研发阶段(美国)	最高研发阶段(中国)
LY3857210	P2X7 Inhibitor	P2X7 receptor	P2X7 receptor拮抗剂	Asahi Kasei;Eli Lilly;RaQualia Pharma	慢性疼痛	II期临床	临床前
LY3556050	SSTR4 Agonist	SSTR4	SSTR4激动剂	Eli Lilly;Centrexion Therapeutics	慢性疼痛	II期临床	临床前
CFTX-1554	AT2R Antagonist	AT2R	AT2R抑制剂	Conforma Therapeutics(Biogen);Eli Lilly	神经痛	I期临床(礼来官网)	临床前
	Not Disclosed				Pain		
2023 q1	TRPA1Antagonist				Pain	II期临床	

AT2R靶点全球在研管线布局情况

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	适应症	最高研发阶段(美国)	最高研发阶段(中国)
Buloxibutid	AT2R	AT2R激动剂	Vicore Pharma;Nippon Shinyaku	新型冠状病毒感染	III期	临床前
				特发性肺纤维化	III期	
				雷诺综合征	II期	
				系统性硬化症	II期	
				系统性硬化症相关间质性肺病	II期	
CFTX-1554	AT2R	AT2R抑制剂	Conforma Therapeutics(Biogen);Eli Lilly	神经痛	I期	临床前
MOR107	AT2R	AT2R激动剂	Lanthio Pharma(Novartis)	糖尿病肾病	I期	临床前
MP-157	AT2R	AT2R激动剂	Mitsubishi Tanabe Pharma	高血压	I期	临床前
TRD205	AT2R	AT2R拮抗剂	泰德制药	周围神经痛	I期	I期
				神经痛	申报临床	申报临床
VP03	AT2R	AT2R激动剂	Vicore Pharma	肺高压	I期	临床前
				特发性肺纤维化		
WXSH0024	AT2R	AT2R拮抗剂	药明康德;步长制药	神经痛	I期	I期

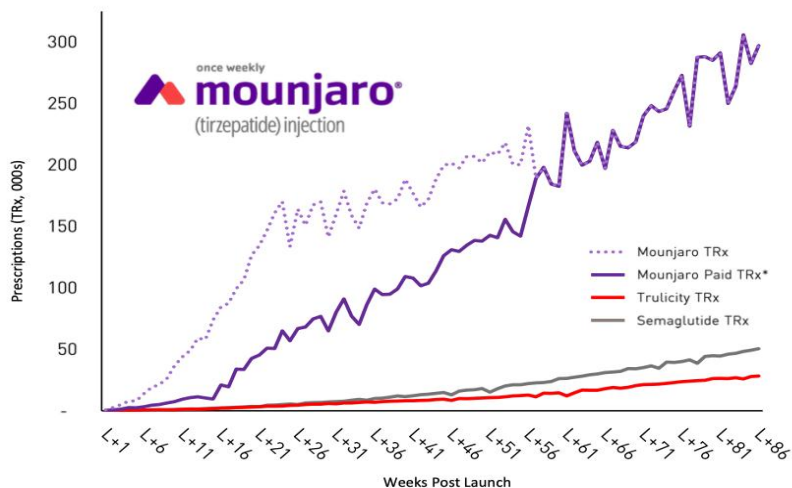
www.swsc.com.cn

数据来源:医药魔方,礼来2022年报、2023年报、2024Q1季报,礼来官网,西南证券整理

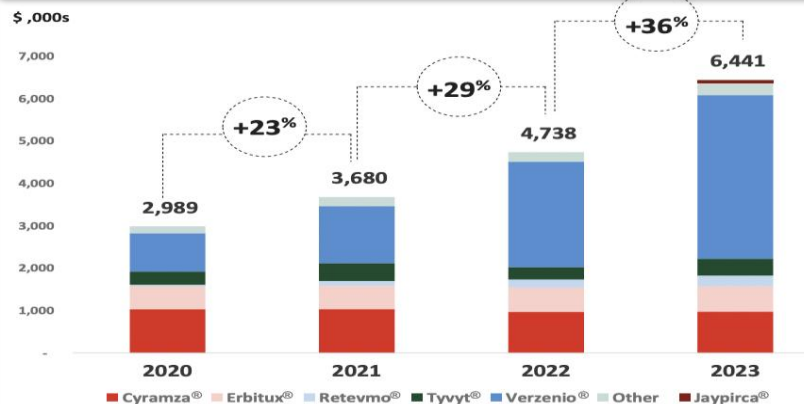
2 礼来2023年商业化品种放量情况

- ◆ **2024Q1年礼来收入增长28%**, 主要得益于Mounjaro、Verzenio、Jardiance和Zepbound等产品的销售。Mounjaro(降糖)上市推广进展显著, 其2023年销售额达51.63亿美元(+970.1%), 远超司美格鲁肽上市初表现(2019年销售额16.86亿美元, +490%), 2024Q1销售额达18.07亿美元(+568.5%); 2023年11月18日替尔泊肽获批减重适应症(Zepbound), 即实现全年销售额1.758亿美元, 2024Q1实现销售额5.17亿美元, 呈现爆发式增长, 主要得益于市场的强劲需求。

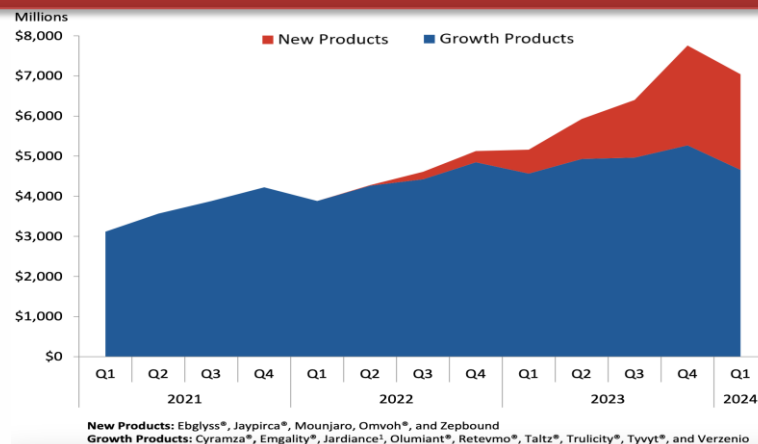
Mounjaro销售额(百万美元)及处方量增长情况(截至2024Q1)



礼来肿瘤领域收入贡献迅速提升(百万美元)



新产品1占总收入比重迅速提升



风险提示

- ◆ 创新药研发的不确定性；
- ◆ 研发进展不及预期；
- ◆ 商业化进展不及预期；
- ◆ 药品降价风险；
- ◆ 医药行业政策风险等。

附录 礼来2022年年报披露在研管线

Compound	Indication	Status	Developments
Diabetes			
Basal Insulin-Fc	Type 1 and 2 diabetes	Phase III	Phase III trials initiated in 2022 and 2023.
ANGPTL3 siRNA	Cardiovascular disease	Phase II	Phase II trial initiated in 2022.
LP(a) Inhibitor	Cardiovascular disease	Phase II	Phase II trial initiated in 2022.
LP(a) siRNA	Cardiovascular disease	Phase II	Phase II trial initiated in 2022.
Orforglipron	Obesity Type 2 diabetes	Phase II	Phase II trials were recently completed.
Retatrutide	Obesity Type 2 diabetes	Phase II	Phase II trials were recently completed.
Immunology			
Lebrikizumab ⁽¹⁾	Atopic dermatitis	Submitted	Submitted in the U.S. and Europe in 2022. Phase III trials are ongoing.
Mirikizumab	Ulcerative colitis	Submitted	Submitted in the U.S., Europe, and Japan in 2022.
	Crohn's Disease	Phase III	Phase III trials are ongoing.
BTLA MAB Agonist	Systemic lupus erythematosus	Phase II	Phase II trial initiated in 2022.
CXCR1/2 Ligands Monoclonal Antibody	Hidradenitis suppurativa	Phase II	Phase II trial is ongoing.
Peresolimab	Rheumatoid arthritis	Phase II	Phase II trial is ongoing.
Rezepgaldesleukin	Systemic lupus erythematosus	Phase II	Phase II trial is ongoing.

Our pipeline also contains several new indication line extension (NILEX) products. The following certain NILEX products for use in the indication described are currently in Phase II or Phase III clinical trials or have been submitted for regulatory review or have received regulatory approval in the U.S., Europe, or Japan. The following table reflects the status of certain NILEX products, including certain other developments, up to the time of the filing of this Annual Report on Form 10-K:

Compound	Indication	Status	Developments
Diabetes			
Empagliflozin (Jardiance [®]) ⁽¹⁾	Chronic kidney disease	Submitted	Granted FDA Fast Track designation ⁽²⁾ . Submitted in the U.S. and Europe in January 2023.
Tirzepatide (Mounjaro [®])	Obesity	Submission initiated	Granted FDA Fast Track designation ⁽²⁾ in 2022. Initiated a rolling submission in the U.S. in 2022. Phase III trials are ongoing.
	Heart failure with preserved ejection fraction	Phase III	Phase III trials are ongoing.
	Obstructive sleep apnea	Phase III	Phase III trial initiated in 2022. Granted FDA Fast Track designation ⁽²⁾ in 2022.
	Nonalcoholic steatohepatitis	Phase II	Phase II trial is ongoing.
Oncology			
Abemaciclib (Verzenio [®])	Prostate cancer	Phase III	Phase III trials are ongoing.

Compound	Indication	Status	Developments
Neuroscience			
Donanemab	Early Alzheimer's disease	Complete Response Letter	Granted U.S. Food and Drug Administration (FDA) Breakthrough Therapy designation ⁽²⁾ . Submitted in the U.S. in 2022 under the accelerated approval pathway. In January 2023, the FDA issued a complete response letter for the accelerated approval submission. Phase III trials are ongoing.
	Preclinical Alzheimer's disease	Phase III	Phase III trial is ongoing.
Remternetug	Early Alzheimer's disease	Phase III	Phase III trial initiated in 2022.
Solanezumab	Preclinical Alzheimer's disease	Phase III	Phase III trial is ongoing.
GBA1 Gene Therapy (PR001)	Parkinson's disease	Phase II	Granted FDA Fast Track designation ⁽³⁾ . Phase II trial is ongoing.
GRN Gene Therapy (PR006)	Frontotemporal dementia	Phase II	Granted FDA Fast Track designation ⁽³⁾ . Phase II trial is ongoing.
O-GlcNAcase Inh	Alzheimer's disease	Phase II	Phase II trial is ongoing.
P2X7 Inhibitor	Pain	Phase II	Phase II trials initiated in 2022.
SSTR4 Agonist	Pain	Phase II	Phase II trials are ongoing.
TRPA1 Antagonist	Pain	Phase II	Phase II trials are ongoing.
Oncology			
Pirtobrutinib (Jaypirca [™])	Mantle cell lymphoma	Approved ⁽⁴⁾	FDA granted accelerated approval ⁽⁴⁾ in the U.S. in January 2023. Phase III trial is ongoing.
	Chronic lymphocytic leukemia	Phase III	Phase III trials are ongoing.
	B-cell malignancies	Phase II	Phase II trial is ongoing.
Selpercatinib (Retevmo [®])	Lung cancer	Approved ⁽⁴⁾	Phase III trials are ongoing.
	Thyroid cancer	Approved ⁽⁴⁾	Phase III trial is ongoing.
Imlunestrant	Adjuvant Breast Cancer	Phase III	Phase III trial initiated in 2022.
	ER+HER2-metastatic breast cancer	Phase III	Phase III trial is ongoing.

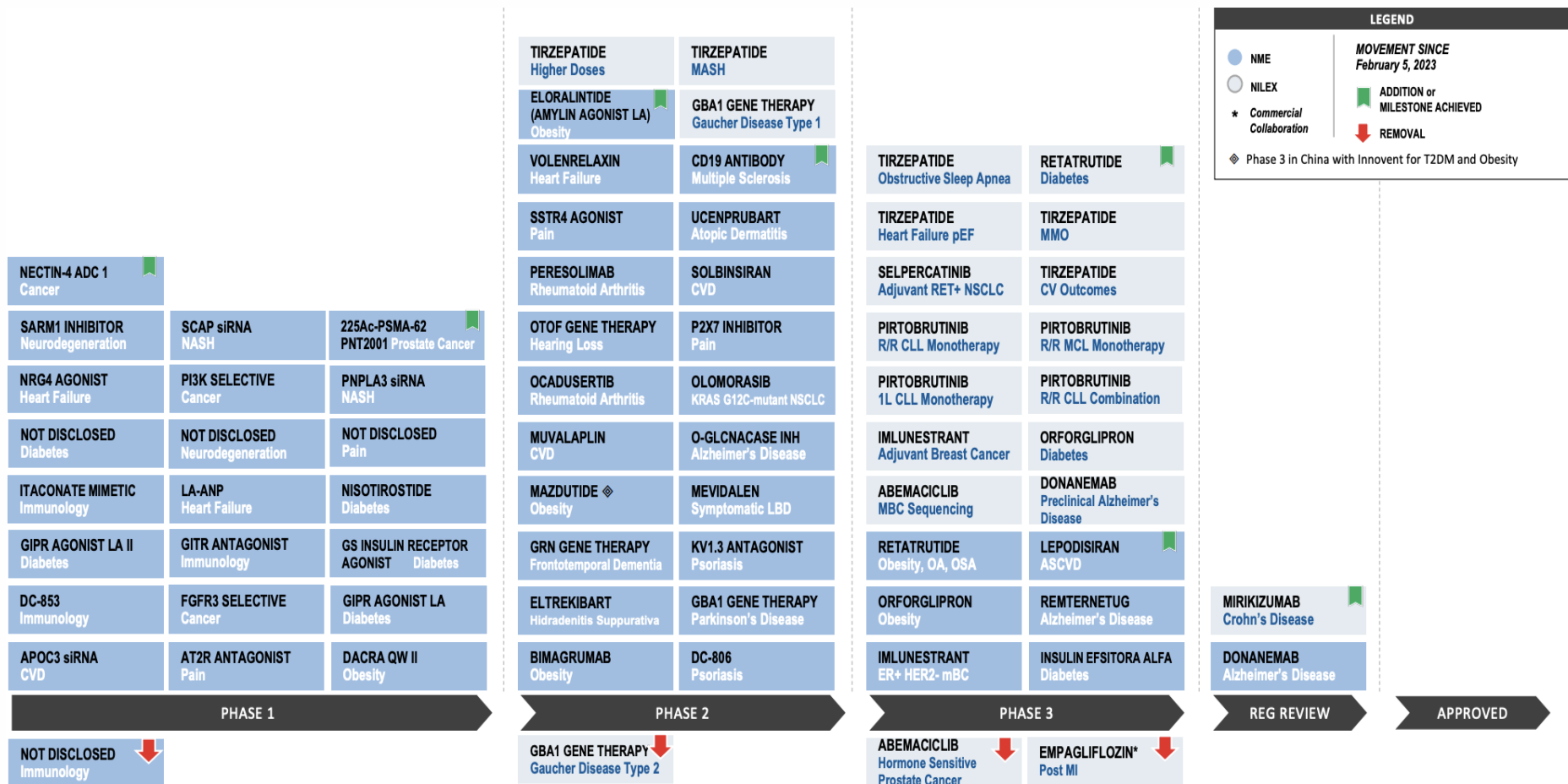
⁽¹⁾ In collaboration with Almirall, S.A. in Europe.

⁽²⁾ Breakthrough Therapy designation is designed to expedite the development and review of potential medicines that are intended to treat a serious condition where preliminary clinical evidence indicates that the treatment may demonstrate substantial improvement over available therapy on a clinically significant endpoint.

⁽³⁾ Fast Track designation is designed to facilitate the development and expedite the review of medicines to treat serious conditions and fill an unmet medical need.

⁽⁴⁾ Continued approval may be contingent on verification and description of clinical benefit in confirmatory Phase III trials.

附录 礼来2024Q1季报披露NME、NILEX管线布局



附录 礼来2024年重要里程碑事件

Phase 3 Initiations

- ✓+ Retatrutide for type 2 diabetes
Retatrutide for cardiovascular outcomes in chronic weight management
- ✓+ Lepodisiran [Lp(a) siRNA] for cardiovascular disease
Olomorasib [KRAS G12C] for first-line non-small cell lung cancer
Remternetug for early Alzheimer's disease [efficacy trials]
- Lebrikizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis
- Lebrikizumab for allergic rhinitis due to perennial allergens

Phase 3 Data Disclosures

- ✓+ Tirzepatide for obstructive sleep apnea [SURMOUNT-OSA]
Tirzepatide for HFpEF [SUMMIT]
Tirzepatide H2H study vs. semaglutide [SURMOUNT-5]¹
Insulin efsitora alfa for diabetes [QWINT-1 / 2 / 3 / 4✓+ / 5]
- ✓- Abemaciclib for metastatic CRPC² [CYCLONE-2]
- Imlunestrant for metastatic breast cancer [EMBER-3]

Regulatory Submissions

- Mirikizumab for Crohn's disease [US✓+ / EU✓+ / J]
- Tirzepatide for obstructive sleep apnea [US / EU]
- Tirzepatide for HFpEF [US]
- Tirzepatide for chronic weight management [JP✓+]
- Imlunestrant for metastatic breast cancer [US/EU/J]
- Pirtobrutinib for CLL prior BTKi + BCL2 [EU/J]

Regulatory Actions

- Lebrikizumab for atopic dermatitis [US/J✓+]
- Donanemab for early Alzheimer's disease³ [US/EU/J]
- ✓+ Empagliflozin⁴ for chronic kidney disease [J]
- Pirtobrutinib for MCL prior BTKi [J]

¹ Classified as a Phase 3B/4 study

² CRPC = castrate-resistant prostate cancer

³ Under the traditional approval pathway

⁴ Jardiance is part of the company's alliance with Boehringer Ingelheim. Lilly reports as revenue royalties received on net sales of Jardiance.

西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司
评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

行业
评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或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或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。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、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。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，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



西南证券研究发展中心

西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴21世纪大厦10楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

深圳

地址：深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦22楼

邮编：518038

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼21楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	手机	邮箱	姓名	职务	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理/销售总监	18621310081	jsf@swsc.com.cn	张玉梅	销售经理	18957157330	zmyf@swsc.com.cn
	崔露文	销售副总监	15642960315	clw@swsc.com.cn	魏晓阳	销售经理	15026480118	wxyang@swsc.com.cn
	谭世泽	高级销售经理	13122900886	tsz@swsc.com.cn	欧若诗	销售经理	18223769969	ors@swsc.com.cn
	李煜	高级销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn	李嘉隆	销售经理	15800507223	ljlong@swsc.com.cn
	卞黎昶	高级销售经理	13262983309	bly@swsc.com.cn	龚怡芸	销售经理	13524211935	gongyy@swsc.com.cn
	田婧雯	高级销售经理	18817337408	tjw@swsc.com.cn				
北京	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	王一菲	销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	王宇飞	销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	杨薇	资深销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	路漫天	销售经理	18610741553	lmtyf@swsc.com.cn
	姚航	高级销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	马冰竹	销售经理	13126590325	mbz@swsc.com.cn
	张鑫	高级销售经理	15981953220	zhxin@swsc.com.cn				
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn	丁凡	销售经理	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn
	杨新意	广深销售联席负责人	17628609919	yxy@swsc.com.cn	陈紫琳	销售经理	13266723634	chzlyf@swsc.com.cn
	张文锋	高级销售经理	13642639789	zwf@swsc.com.cn	陈韵然	销售经理	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	gongzh@swsc.com.cn				