

证券研究报告|行业深度

医药生物

行业评级 强于大市（维持评级）

2025年1月8日



# 降脂药行业深度：庞大患者群体，前沿靶点迎来新突破

**证券分析师：**

陈铁林 执业证书编号：S0210524080007

吴沛柯 执业证书编号：S0210524070003

请务必阅读报告末页的重要声明

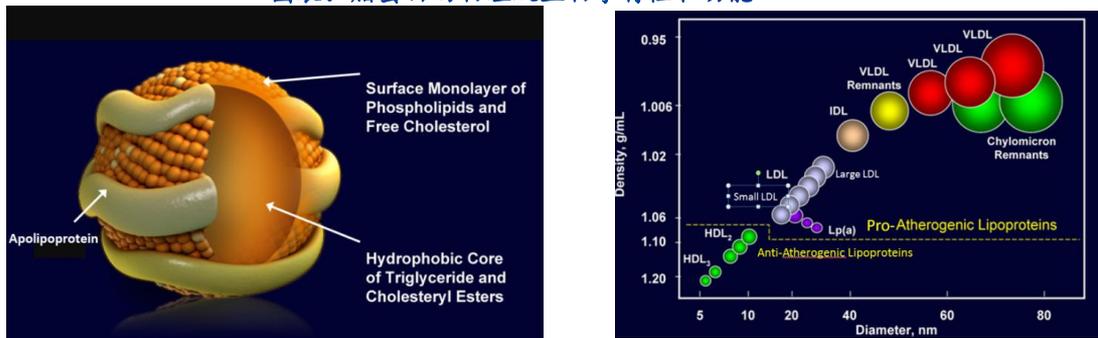
- **投资逻辑：**（1）高血脂人群约1亿人；（2）降脂药存在未被满足需求；（3）多款创新药即将迎来数据催化。
- **我国高血脂患者人群众多，血脂达标率较低：**根据银华康龄健康管理公众号《中国居民营养与慢性病状况报告 2020》数据，我国血脂异常人口有2亿人，高血脂人群约1亿人，高血脂可能引起血管栓塞。以动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）为主的心血管疾病（CVD）是我国城乡居民第一位死亡原因，占死因构成的40%以上。目前已证实，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）是ASCVD的致病性危险因素。ASCVD是威胁全球人类健康最主要的慢性非传染性疾病，尤其在疾病负担日益加重，超高危患者中低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）长期达标率仅为30.1%。
- **降脂行业存在较大未被满足需求：**我国患者目前的血脂治疗率低，现有药物中传统他汀类药物存在一定局限性，如部分患者存在他汀不耐受的情况，LDL-C疗效不足等情况，而前蛋白转化酶枯草溶菌素9（PCSK9）单抗长期依从性不佳等。Lp（a）作为心血管事件减少的独立影响因素缺乏特定靶向药物。降脂领域存在较大未被满足需求。**更低降脂目标值、更早降脂干预，以及长期达标**是目前降脂新药研发的方向。
- **多款前沿靶点迎来数据催化，成药性确定性强：**目前来看PCSK9靶点作为成熟靶点逐渐朝更前沿的新技术路线发展（如小核酸药物），其他靶点CETP、Lp（a）、APOC3、ANGPTL3等降脂创新靶点研发也十分火热，这些新靶点的开发有望解决不同血脂指标降低、更大幅度LDL-C降低以及血脂异常罕见病的治疗需求。
- **建议关注：**布局降脂创新药新靶点的国内企业：恒瑞医药、石药集团、康方生物、信达生物、信立泰、京新药业等。
- **风险提示：**研发进度不及预期；产品销售不及预期；集采政策不及预期。

- 血脂行业概览：患者众多，市场庞大
- PCSK9：成熟靶点，竞争格局较差，关注新技术路线
- Lp (a)：降脂新靶点，MNC积极布局
- 其他靶点：CETP、APOC3和ANGPTL3
- 投资建议
- 风险提示

# LDL-C是ASCVD致病危险因素

- 血脂是血清中的胆固醇、甘油三酯 (TG) 和类脂 (如磷脂) 等的总称, 与临床密切相关的血脂主要是**胆固醇和TG**。血脂不溶于水, **必须与特殊的蛋白质, 即载脂蛋白 (Apo), 结合形成脂蛋白才能溶于血液**, 被运输至组织进行代谢。脂蛋白分为乳糜微粒 (CM)、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中间密度脂蛋白 (IDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL) 以及Lp (a)。**非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 是指除去HDL以外其他脂蛋白中含有的胆固醇总和, 代表的是“坏”胆固醇。**
- 以动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 为主的心血管疾病 (CVD) 是我国城乡居民第一位死亡原因, 占死因构成的40%以上。目前已证实, **低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 是ASCVD的致病性危险因素。**
- 依据**ASCVD危险分层进行不同强度干预是血脂管理的核心策略**, ASCVD总体风险评估是血脂管理决策的基础。血脂异常的临床分类可分为**高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症和低密度脂蛋白胆固醇血症**, 而血脂水平是否达标要依据ASCVD风险的不同来判断。

图表：脂蛋白的物理及生物学特性和功能



分类	密度 (g/ml)	直径 (nm)	主要脂质成分 (%)				载脂蛋白		主要来源	功能
			TG	胆固醇	磷脂	胆固醇	主要	其他		
CM	<0.950	80~100	90~95	2~4	1	B48	A1, A2, A4, A5	小肠合成	将食物中的TG和胆固醇从小肠转运至其他组织	
VLDL	0.950~1.006	30~80	50~65	8~14	12~16	B100	A1, C2, C3, E, A5	肝脏合成	转运内源性TG至外周组织, 经脂酶水解后释放游离脂肪酸	
IDL	1.006~1.019	25~30	25~40	20~35	16~24	7~11	B100	C2, C3, E	VLDL中TG经脂酶水解后形成	
LDL	1.019~1.063	20~25	4~6	34~35	22~26	6~15	B100		VLDL和IDL中TG经脂酶水解后形成	
HDL	1.063~1.210	8~13	7	10~20	55	5	A1	A2, C3, E, M	主要是肝脏和小肠合成	促进胆固醇从外周组织移去, 转运胆固醇至肝脏或其他组织再分布
Lp (a)	1.055~1.085	25~30	4~8	35~46	17~24	6~9	Apo (a)	B100	在肝脏或肝外Apo (a) 通过二硫键与LDL形成的复合物	功能尚不完全清楚

注: CM为乳糜微粒, VLDL为极低密度脂蛋白, IDL为中间密度脂蛋白, LDL为低密度脂蛋白, HDL为高密度脂蛋白, Lp (a) 为脂蛋白 (a), TG为甘油三酯, Apo (a) 为载脂蛋白 (a)

图表：中国ASCVD一级预防低危人群（非糖尿病患者）主要血脂指标的参考标准 (mmol/L)

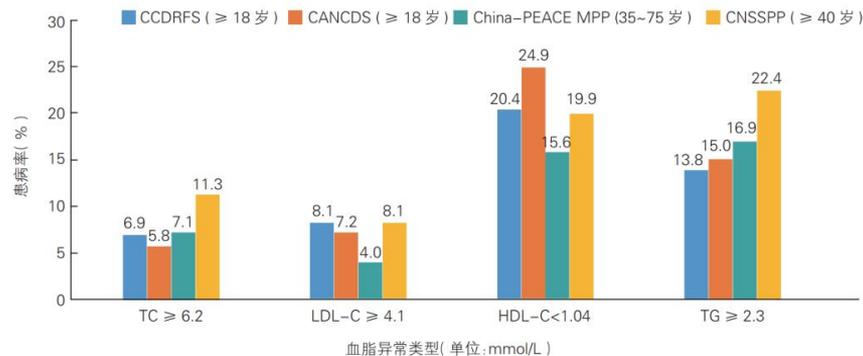
分类	TC	LDL-C	HDL-C	TG	非HDL-C
理想水平	—	<2.6	—	—	<3.4
合适水平	<5.2	<3.4	—	<1.7	<4.1
边缘升高	≥ 5.2 且 <6.2	≥ 3.4 且 <4.1	—	≥ 1.7 且 <2.3	≥ 4.1 且 <4.9
升高	≥ 6.2	≥ 4.1	—	≥ 2.3	≥ 4.9
降低	—	—	<1.0	—	—

注: ASCVD= 动脉粥样硬化性心血管疾病, TC= 总胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, TG= 甘油三酯; —表示无; 表中所列数值是干预前空腹 12 h 测定的血脂水平。

# 我国血脂异常人数众多，高血脂人数约1亿人

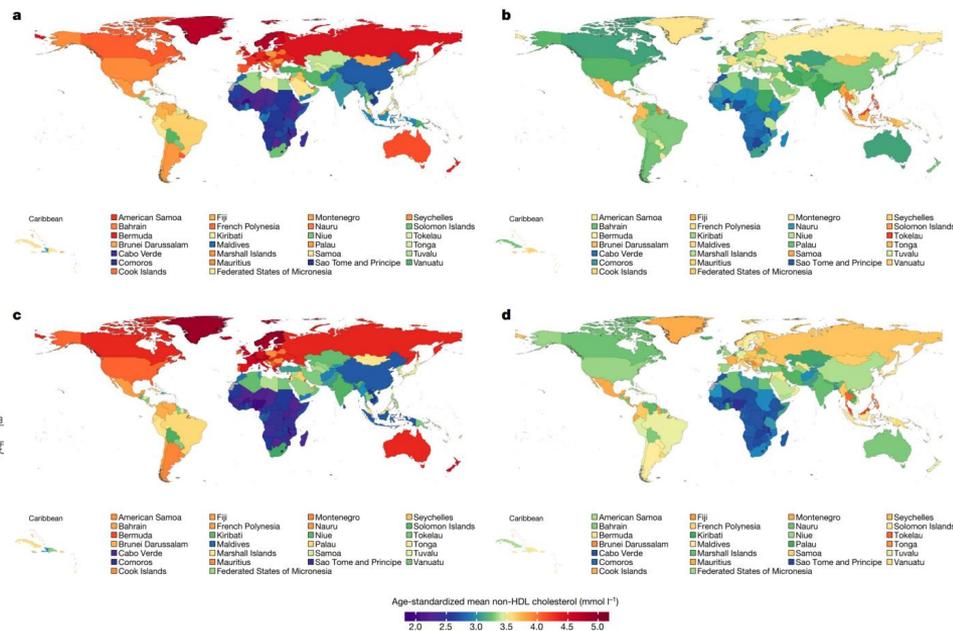
- **中国成人血脂异常患病率近年来一直维持在较高水平。**2018年全国调查结果显示，≥18岁成人血脂异常总患病率为35.6%，与2015年全国调查的血脂异常患病率相比依然有所上升。根据银华康龄健康管理公众号《中国居民营养与慢性病状况报告2020》数据，我国血脂异常人口有2亿人，高血脂人群约1亿人。2014~2019年China-PEACE MPP项目调查结果均显示，**我国成年居民血脂异常的主要类型是低HDL-C血症和高TG血症。**
- **根据nature文章显示，中国人群自1980-2018这近40年间，非高密度脂蛋白胆固醇（non-HDL-c）水平增长最快的国家。**

图表：中国成人不同血脂异常类型患病率



注: CCFDRFS: 中国慢性病及危险因素监测; CANCDS: 中国成人营养与慢性病监测; China-PEACE MPP: 中国心血管病高危人群早期筛查与综合干预百万人群项目; CNSSP: 中国脑卒中筛查与预防项目; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯

图表：1980年和2018年全球各地区男女非高密度脂蛋白胆固醇水平



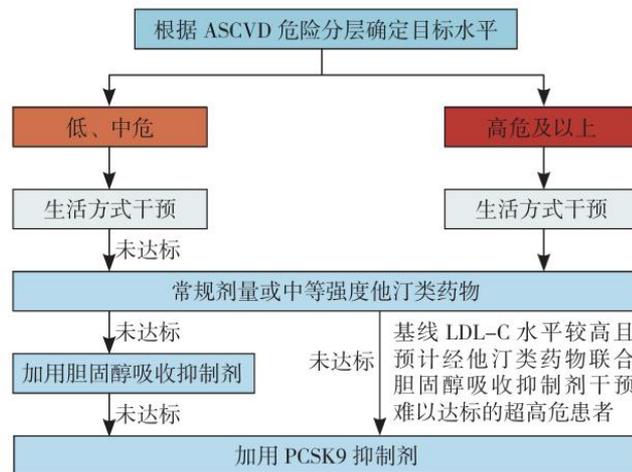
- **降脂目标:** LDL-C 是降脂治疗的首要靶点。**LDL-C达标后, 非HDL-C为次要干预靶点。** LDL-C和非HDL-C达标后TG仍高 ( $\geq 2.3$  mmol/L) 的ASCVD高危及以上患者, 可同时采用二十碳五烯酸 (EPA) 治疗以进一步降低ASCVD风险。LDL-C降幅越大, 持续时间越长, ASCVD风险下降越多。
- **ApoB是所有致动脉粥样硬化脂蛋白的主要结构蛋白,** 是低密度脂蛋白 (LDL) 受体的主要配体。通常, 每一分子的致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中均有1个ApoB分子, 且ApoB不能在各脂蛋白颗粒间自由交换, 因此ApoB较LDL-C和非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 更能精确地反映出血液中**致动脉粥样硬化脂蛋白的颗粒数。**
- **降脂策略:** 在无ASCVD的人群中, 当生活方式干预3个月后不能达到降脂目标时, 应考虑加用降脂药物。**他汀类药物是降胆固醇治疗的基础,** 推荐起始使用常规剂量或中等强度他汀类药物。当LDL-C不能达标时, 可联合使用非他汀类降脂药物, 如胆固醇吸收抑制剂或/和前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 抑制。对于ASCVD超高危患者, 可考虑直接联用他汀类药物和PCSK9抑制剂, 以保证患者 LDL-C 早期达标。
- **降TG策略:** TG升高与不健康生活方式及饮食密切相关, **运动和控制饮食**可有效降低TG。饮酒是TG升高的非常重要的因素, TG升高的个体更需要严格限制酒精摄入。降低TG的药物主要包括**贝特类、 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸 ( $\omega$ -3脂肪酸, 指高纯度医用处方级) 及烟酸类药物。**

图表: 降脂靶点的目标值

ASCVD 风险等级	LDL-C 推荐目标值 (mmol/L)
低危 <sup>a</sup>	$< 3.4$ <sup>[5]</sup>
中、高危 <sup>a</sup>	$< 2.6$ <sup>[6-7]</sup>
极高危	$< 1.8$ 且较基线降低幅度 $> 50\%$ <sup>[8-10]</sup>
超高危	$< 1.4$ 且较基线降低幅度 $> 50\%$ <sup>[8-10]</sup>

注: <sup>a</sup> 表示合并糖尿病的 ASCVD 低、中和高危患者血脂目标值见“特定人群的血脂管理”糖尿病患者部分。

图表: 降脂策略流程图



注: PCSK9= 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9。

# 他汀类药物是首选降脂药

- 根据降脂药物主要作用可分为**降低胆固醇的药物和主要降低TG的药物**。主要降胆固醇药物包括他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、PCSK9抑制剂、普罗布考及其他降脂药。主要降TG的药物包括贝特类药物、 $\omega$ -3脂肪酸、烟酸及其同类物。
- 降脂药物联合应用是当前血脂异常干预策略的趋势，主要目的是**提高血脂达标率，进一步降低ASCVD风险，减少药物不良反应**。

图表：他汀类降脂药物

降胆固醇强度	药物及其剂量
高强度 (每日剂量可降低 LDL-C $\geq$ 50%)	阿托伐他汀 40-80 mg
	瑞舒伐他汀 20 mg
中等强度 (每日剂量可降低 LDL-C 25%~<50%)	阿托伐他汀 10-20 mg
	瑞舒伐他汀 5-10 mg
	氟伐他汀 80 mg
	洛伐他汀 40 mg
	匹伐他汀 1-4 mg
	普伐他汀 40 mg
	辛伐他汀 20-40 mg
	血脂康 1.2 g

图表：胆固醇吸收剂、PCSK9降脂药

分类	药物	用量	特点
胆固醇吸收剂	依折麦布	10mg, 1次/d	与他汀联用, 可进一步降低LDL-C约18%-20%
	海博麦布	10mg, 1次/d	与他汀联用, 可进一步降低LDL-C约16%
PCSK9	依洛尤单抗	140mg, 每2周1次皮下注射	可降低LDL-C约50%-70%
	阿利尤单抗	75mg, 每2周1次皮下注射	可降低LDL-C约50%-70%
	托莱西单抗	150mg, 每2周一次皮下注射	可降低LDL-C约50%-70%
	英克司兰	小干扰RNA, 注射1剂维持半年	作用更持久, 降幅类似
其他	普罗布考	0.5g, 2次/d	联合其他降脂药物用于家族性高胆固醇血症

图表：主要降TG药物

药物分类	常用药物	剂量	不良反应
贝特类	非诺贝特片	0.1 g, 3次/d	包括肝脏、肌肉和肾毒性等
	微粒化非诺贝特	0.2 g, 1次/d	
	非诺贝特缓释胶囊	0.25 g, 1次/d	
	苯扎贝特	0.2 g, 3次/d	
	苯扎贝特缓释片	0.4 g, 1次/d	
$\omega$ -3脂肪酸	吉非贝齐	0.6 g, 2次/d	胃肠道反应, 大剂量可能增加轻微出血、新发心房颤动风险
	IPE EPA+DHA	1-4 g/d	
烟酸及其同类物	烟酸缓释片	0.375-1.000 g, 1次/d	颜面潮红、皮肤瘙痒、皮疹、肝脏损害、高尿酸血症、高血糖、棘皮症和消化道不适等
	阿昔莫司	0.25-0.50 g, 2次/d	

注：IPE=二十碳五烯酸乙酯, EPA=二十碳五烯酸, DHA=二十二碳六烯酸。

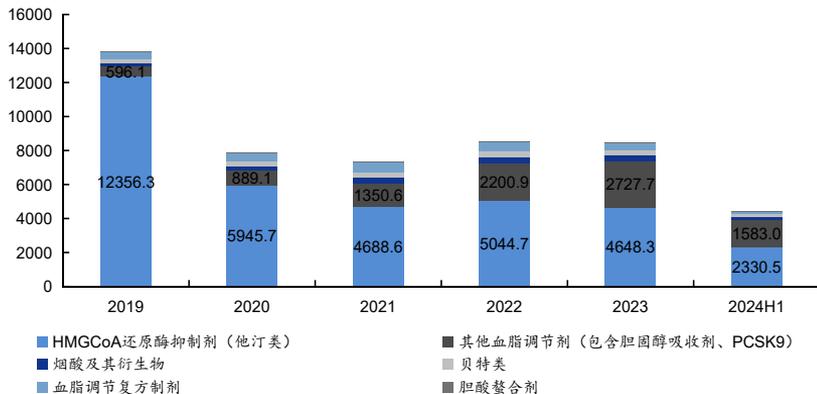
图表：降脂药物的联合应用策略

联合应用策略 <sup>a</sup>	适用情况	安全性关注点
他汀类药物 + 胆固醇吸收抑制剂	单药治疗后 LDL-C 不达标	常规监测
他汀类药物 +PCSK9 抑制剂	单药治疗后 LDL-C 不达标	常规监测
他汀类药物 + 胆固醇吸收抑制剂 +PCSK9 抑制剂	双联用药后 LDL-C 不达标	常规监测
他汀类药物 + $\omega$ -3 脂肪酸 (IPE、EPA+DHA) 或非诺贝特	LDL-C 达标、TG 2.3~5.7 mmol/L	心房颤动、出血、肾功能
贝特类药物 + $\omega$ -3 脂肪酸 (IPE、EPA+DHA)	单药治疗后 TG $\geq$ 5.7 mmol/L	常规监测

注：PCSK9=前蛋白转化酶枯草溶菌素9；<sup>a</sup>联合应用策略中的他汀类药物均指中等强度他汀类药物（具体药物和剂量见表3）。

➤ 根据米内网数据，2023年城市公立医院降脂化药/生物药市场规模约84.3亿，其中增长较快的品种主要是PCSK9抑制剂（依洛尤单抗、阿利西尤单抗和英克司兰）以及胆固醇吸收剂（海博麦布）等新品种。

图表：米内城市公立医院降脂化药/生物药市场规模（百万元）



图表：米内城市公立医院降脂化药/生物药Top20品种（亿元）

主要品种	2019	2020	2021	2022	2023	2024H1
阿托伐他汀	67	24	23	26	25	12
瑞舒伐他汀	35	14	11	13	12	6
依洛尤单抗	0	1	1	4	9	5
阿利西尤单抗	0	0	0	2	5	3
依折麦布	4	6	10	11	6	3
普伐他汀	4	5	6	6	5	3
海博麦布	—	—	0	2	4	2
阿昔莫司	2	3	4	4	3	2
非诺贝特	2	2	3	3	3	2
普罗布考	1	1	2	2	2	1
匹伐他汀钙	10	10	3	3	2	1
氯氟地平阿托伐他汀	5	5	6	5	4	1
氟伐他汀	3	4	3	2	2	1
辛伐他汀	5	3	1	1	0.5	0.2
苯扎贝特	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
多廿烷醇	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2
英克司兰	—	—	—	—	0.0	0.1
烟酸	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.1
多烯酸乙酯	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1	0.1
非诺贝酸	—	—	—	—	0.02	0.04

➤ 根据米内网数据，2023年城市公立医院降脂中成药市场中血脂康为销量最高的品种，2023年单年销售额达7.9亿元。

图表：米内城市公立医院降脂中成药Top20品种（百万元）

	2019	2020	2021	2022	2023	2024H1
血脂康	330.1	418.8	666.2	749.2	789.9	383.0
绞股蓝总苷(绞股蓝总甙)	163.1	166.8	216.3	249.6	360.3	186.1
脂必泰	107.9	126.8	170.6	214.0	261.3	131.7
血滞通	119.9	126.8	155.9	142.0	122.2	54.6
降脂通脉	67.5	71.9	73.4	77.8	67.8	35.5
脂必妥	34.0	36.7	47.7	53.5	50.9	26.6
降脂灵	55.5	65.7	81.8	73.6	50.0	20.9
荷丹	59.6	61.6	58.2	57.0	38.3	19.7
月见草油	28.3	76.9	40.0	38.0	43.3	15.1
降脂通路	11.2	7.8	14.7	17.3	20.1	15.0
祛浊	--	--	0.2	7.1	20.5	11.3
蒲参	19.9	18.6	18.2	18.1	19.0	9.5
降脂宁	11.9	9.4	12.2	12.6	13.5	8.6
降浊祛瘀	11.4	14.6	19.5	18.7	26.2	6.0
藏降脂	8.5	7.4	9.4	6.8	6.9	4.4
保利尔	53.3	17.0	8.1	7.3	10.4	4.2
脉安	4.7	4.4	4.8	5.4	7.5	3.4
脂脉康	13.8	10.6	9.1	8.2	6.1	3.4
祛瘀健脾	--	--	0.0	0.2	0.1	3.2
降脂化浊	9.8	8.5	14.1	9.2	7.0	3.2
Top20品种合计	1110.54	1250.16	1620.29	1765.27	1921.16	945.33

- 根据赛柏蓝数据，降脂药销售额Top10主要品种中，阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、氨氯地平阿托伐他汀钙以及依折麦布均已纳入集采，增长较快的品种均为近几年新获批的创新药，如依洛尤单抗、阿利西尤单抗和海博麦布等。

图表：2023年降脂药国内等级医院销售额TOP10集采情况

排名	通用名	销售额 (百万元)	是否进入国家集采
1	阿托伐他汀钙	4230	第一批
2	瑞舒伐他汀钙	2112	第一批
3	依洛尤单抗	1141	否
4	血脂康	864	否
5	普伐他汀	671	否
6	阿利西尤单抗	613	否
7	氨氯地平 阿托伐他汀钙	594	第八批
8	依折麦布	593	第七批
9	海博麦布	569	否
10	非诺贝特	502	否

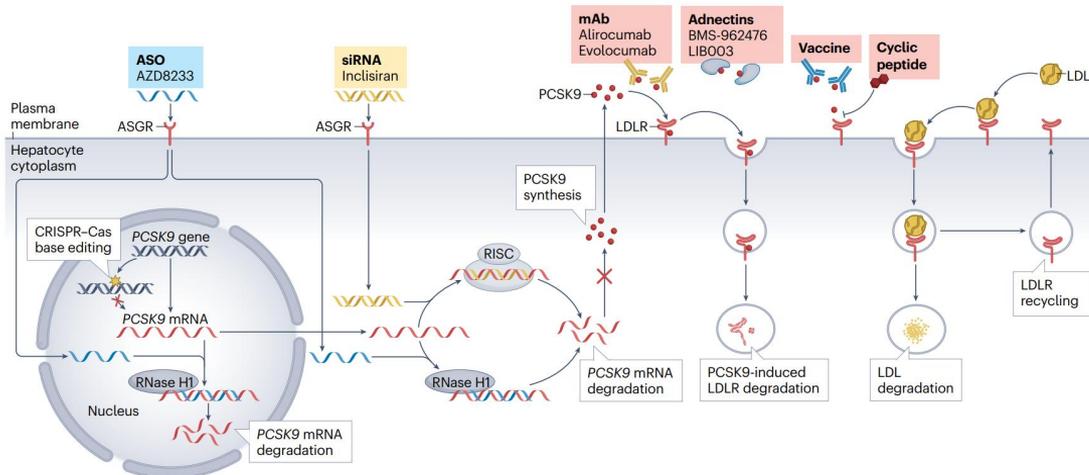
图表：2023年主要降脂药品种价格梳理

药品名称	规格	单片价格(元)	用法	年治疗费用(元)
阿托伐他汀	10mg	3.2	起始剂量为10 mg每日一次。剂量调整时间间隔应为4周或更长。本品最大剂量为80mg每日一次。	1181
瑞舒伐他汀	5mg	3.4	起始剂量5mg，每日1次	1229
瑞舒伐他汀依折麦布片	每片含瑞舒伐他汀钙10mg(按瑞舒伐他汀计)与依折麦布10mg	8.9	本品口服，推荐剂量为每日一次，每次一片。	3236
依折麦布	10mg	6.1	推荐剂量为每天一次，每次10mg	2229
海博麦布	10mg	6.4	每次10mg或20mg，每天一次	2325.05-4650.1
依洛尤单抗	1ml: 0.14g	283.8	皮下给药剂量为140mg每两周1次或420 mg每月1次	10217
阿利西尤单抗	1ml: 75mg	290.7	起始剂量为75mg，皮下注射，每2周一次(Q2W)。	7558
英克司兰	1.5ml: 0.284g	9988.0	首次注射后，在3个月后再次给药，此后每6个月1次	19976
血脂康	0.3g	1.1	口服。一次2粒，一日2次，早晚饭后服用	1534

- 血脂行业概览：患者众多，市场庞大
- PCSK9：成熟靶点，竞争格局较差，关注新技术路线
- Lp (a)：降脂新靶点，MNC积极布局
- 其他靶点：CETP、APOC3和ANGPTL3
- 投资建议
- 风险提示

- PCSK9是由PCSK9基因编码的丝氨酸蛋白酶, 主要由肝脏产生。PCSK9与肝细胞表面的LDL受体 (LDL-R)结合, 使LDL-R降解, 血浆LDL-C水平升高, PCSK9抑制剂可以达到降低LDL-C水平的目的。
- **目前上市的靶向PCSK9的药物主要包含单抗和siRNA两种机制。**PCSK9单克隆抗体可在循环中结合肝细胞/肝细胞外组织产生的PCSK9蛋白, 阻止其与LDLR结合, 并减少LDLR分解代谢, 从而降低循环LDL-C水平。而PCSK9 siRNA的作用机制主要是N-乙酰半乳糖胺糖基 (GalNAc) 共轭的PCSK9 siRNA通过与去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 结合进入肝细胞, 进而通过RNA干扰机制降解PCSK9 mRNA, 减少肝脏中PCSK9产生。
- **PCSK9靶点重点关注新技术路线。** (1) **反义核苷酸ASO:** 阿斯利康AZD8233的ETESIAN II b期剂量范围试验结果显示, 与安慰剂相比, AZD8233可显著降低PCSK9及LDL-C水平73%~79%, 这是迄今为止报道的所有PCSK9靶向药物中可使LDL-C水平降低最高的药物。 (2) **靶向PCSK9环肽疗法:** II b期多中心随机安慰剂对照研究显示, 在ASCVD患者中, MK-0616治疗第8周LDL-C水平自基线变化显著优于安慰剂组 (降幅: 41.2%~60.9%)。 (3) **靶向PCSK9的疫苗:** 目前, AT04A和AT06A两种疫苗已进行I期临床试验, 患者在0、4或8周时进行首次免疫接种, 在随后的第60周接受加强针免疫。 (4) **PCSK9基因编辑技术:** 通过CRISPR-Cas基因编辑技术可实现PCSK9的永久抑制。在食蟹猴模型中, 已成功通过CRISPR-Cas碱基编辑技术引入PCSK9功能缺失突变。2024年8月, 尧唐生物与信立泰对PCSK9靶点的碱基编辑药物YOLT-101达成战略合作 (总交易金额近10.35亿人民币)。

图表: PCSK9靶点药物作用机制



- 根据医药魔方数据，目前国内PCSK9靶点已上市多款药物，除了此前已上市的依洛尤单抗、阿利尤单抗、托莱西单抗、英克司兰，以及今年新上市的两款PCSK9单抗以外，目前还有4款产品处于Ⅲ期或者申报上市阶段，整体该靶点研发较为内卷。

图表：国内PCSK9在研情况（临床Ⅱ期及以上）

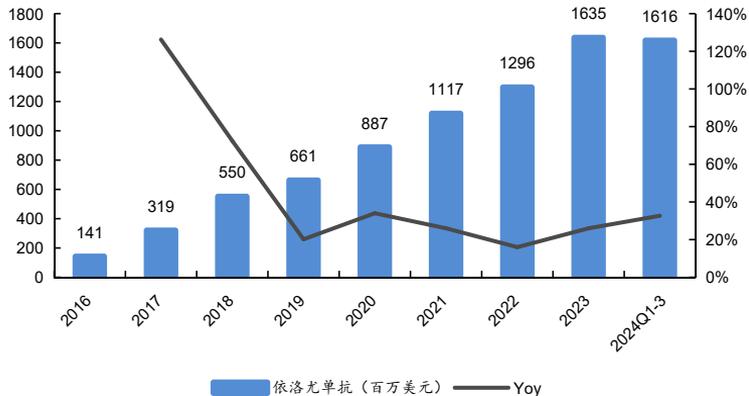
药品名称	生产企业	靶点	适应症	研发阶段
伊努西单抗	康方生物	PCSK9	原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症	已上市 (2024. 9)
昂戈瑞西单抗	君实生物	PCSK9	原发性高胆固醇血症及混合型高脂血症	已上市 (2024. 10)
瑞卡西单抗	恒瑞医药	PCSK9	高胆固醇血症和高脂血症	申请上市 (2023. 6)
enlicitide	默克	PCSK9	动脉粥样硬化；高胆固醇血症	Phase III
SAL003	信立泰	PCSK9	高胆固醇血症和混合型高脂血症	Phase III
Lerodalcibep	海森生物	PCSK9	高胆固醇血症	Phase III
AZD0780	阿斯利康	PCSK9	拟用于在标准治疗基础上LDL-C未达标的患者中进行血脂异常的治疗。	Phase II / III
SYH2053 (siRNA)	石药集团	PCSK9	中国原发性高胆固醇血症或混合血脂异常	Phase II
CVI-LM001	西威埃医药	PCSK9	高胆固醇血症	Phase II
重组全人源单克隆抗体MIL86	天广实	PCSK9	高脂血症	Phase II

- 安进依洛尤单抗于2015年8月获FDA批准，2018年7月在国内获批；赛诺菲阿利西尤单抗2015年7月获FDA批准，2019年12月在国内获批。
- 从销售额方面来看，目前安进依洛尤单抗销售额总量和增速明显快于赛诺菲阿利西尤单抗。

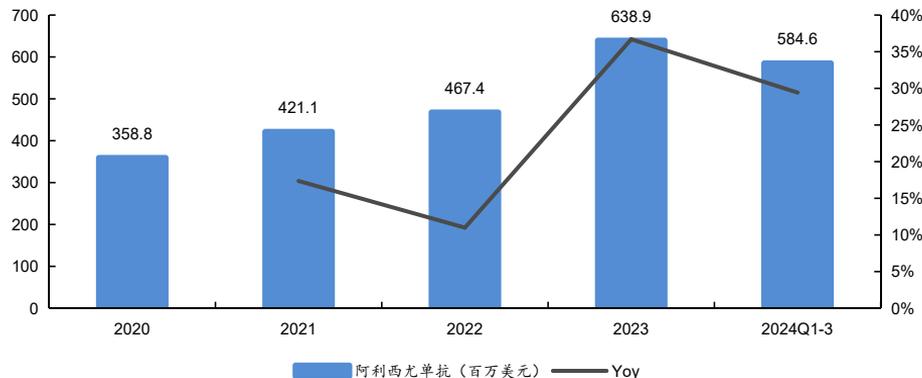
图表：四款PCSK9药物对比

药物类型	药品名	生产厂商	国内获批时间	用法	降LDL-C幅度
PCSK9	依洛尤单抗	安进	2018年7月	140mg, 每2周1次皮下注射	真实世界：12个月中位LDL-C降幅70.2%
	阿利尤单抗	赛诺菲	2019年12月	75mg, 每2周1次皮下注射	真实世界：降低LDL-C48.6%
	托莱西单抗	信达生物	2023年8月	150mg, 每2周一次皮下注射	LDC-C降幅达65%, Lp (a) 降幅43.3%, 同类最优
	英克司兰	诺华	2023年8月	小干扰RNA, 注射1剂维持半年	作用更持久, 治疗至第9个月, LDL-C降幅33%-35%

图表：安进依洛尤单抗销售情况



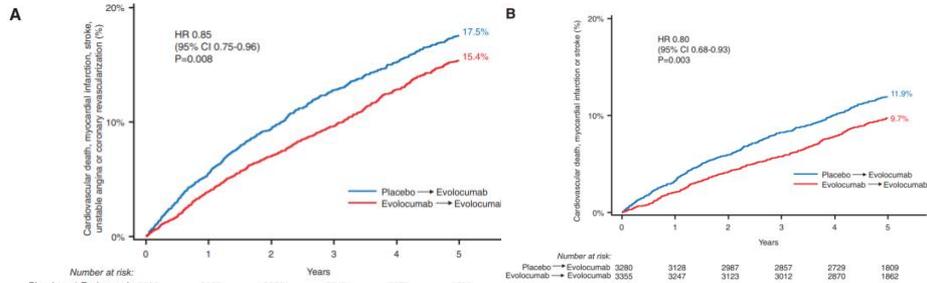
图表：再生元/赛诺菲阿利西尤单抗销售情况



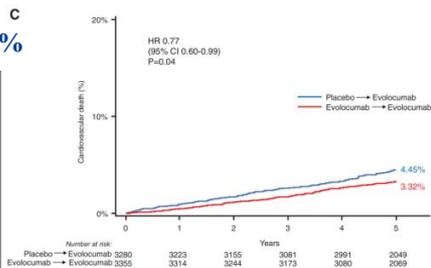
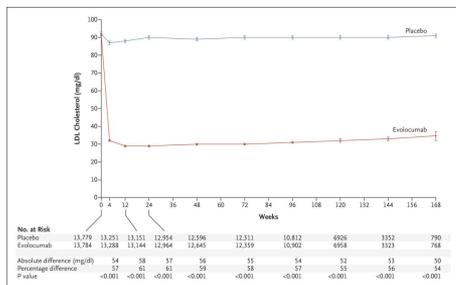
# 安进PCSK9单抗心血管获益更明显

- 安进的依洛尤单抗长期安全性和疗效数据发布时间快于赛诺菲的阿利西尤单抗。此外安进依洛尤单抗能够持续降脂60%左右，赛诺菲的阿利西尤单抗LDL-C降幅随着时间推移降幅有所收窄。

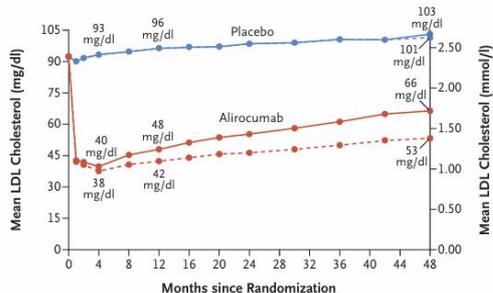
图表：安进依洛尤单抗FOURIER-OLE长期临床数据（验证长期安全性、主要心血管风险） 图表：再生元/赛诺菲阿利西尤单抗临床数据(ODYSSEY OUTCOMES)



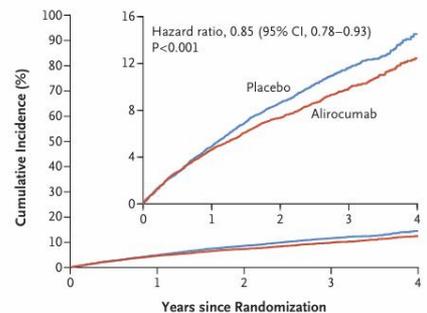
图表：安进依洛尤单抗降脂幅度约60%



LDL-C长期下降情况



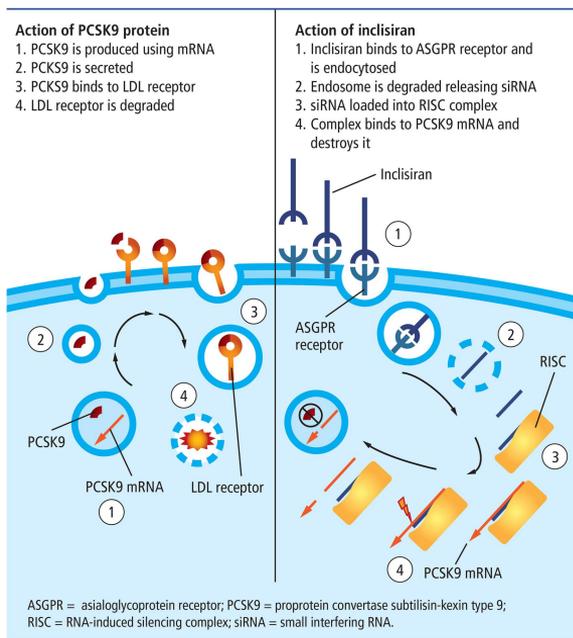
心血管相关复合终点



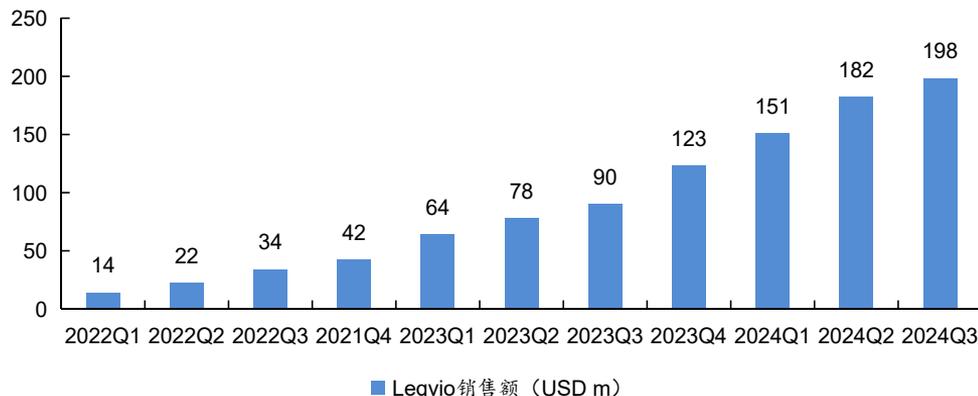
No. at Risk	0	1	2	3	4
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

- 作为全球首款上市的siRNA降血脂药物，Inclisiran的作用靶点为编码前蛋白转化酶枯草溶菌素9（PCSK9）的mRNA。PCSK9是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶，可与低密度脂蛋白受体（LDL-R）结合并使其降解，减少LDL-R对血清中LDL-C的清除。
- **Inclisiran与单抗类的最大不同点在于：**可直接作用于编码PCSK9蛋白的mRNA，通过RNA干扰作用降低mRNA的水平，从而减少肝脏中PCSK9的表达，因而可以达到长效的作用（半年一针）。
- Inclisiran于2021年12月获FDA批准，2023年8月获得NMPA批准，从销售数据来看，Inclisiran呈现逐级加速趋势，2024Q3销售额达1.98亿美元。

图表：诺华Leqvio治疗原理

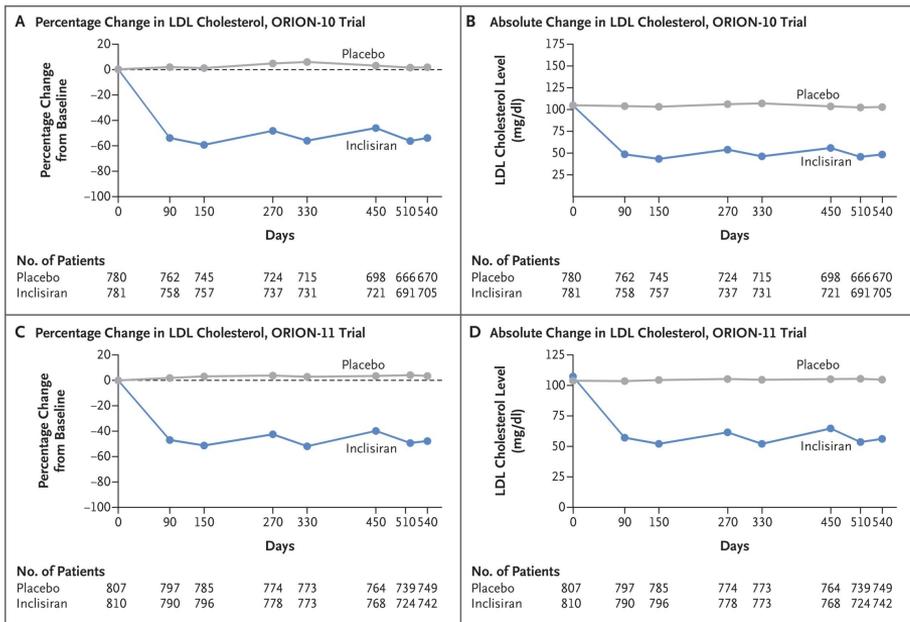


图表：诺华Leqvio季度销售情况

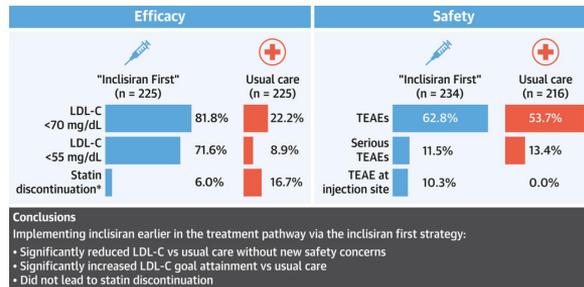


- **inclisiran FDA获批源于三项关键临床ORION9、ORION10和ORION11**：这3项临床试验汇总分析显示，Inclisiran 治疗 17 个月后，平均 LDL-C 降低了 50.7%，平均PCSK9降低了80.9%；在安全性方面，Inclisiran组与安慰剂相似。
- **丰富的全球临床研究布局奠定产品长期增长潜力**：后续主要研究包括ORION-4, V (VictORION)-2-PREVENT, V-INITIATE, V-INCEPTION, V-REAL, V-DIFFERENCE和V-PLAQUE等。

图表：诺华LeqvioIII期关键临床试验



图表：V-INITIATE (inclisiran first策略)



图表：诺华Leqvio获批后的部分临床结果

临床研究	发布时间	临床意义
ORION-3开放试验	2022年11月	验证产品长达4年降低LDL-C的有效性
ORION-8开放延长试验	2023年8月	验证产品长达6年降低LDL-C的有效性
V-INITIATE	2024年4月	对于他汀无法达到LDL-C水平患者， <b>尽早启用</b> Inclisiran，相较于常规治疗组可显著降低LDL-C水平
V-MONO III期临床试验	2024年8月	验证 <b>leqvio单药</b> 降低LDL-C优于依折麦布和安慰剂

图表：诺华Leqvio后续临床数据披露计

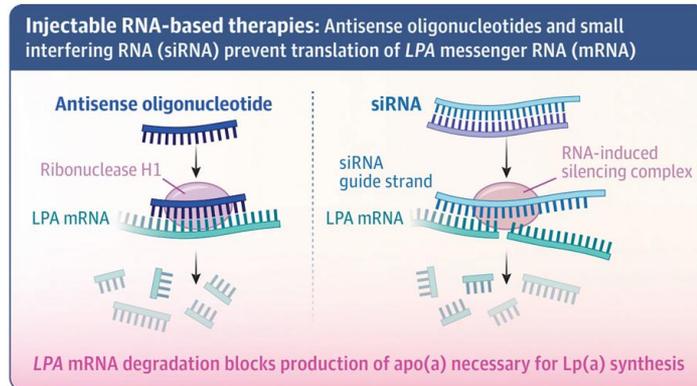
	2024年读出	2025年读出	2026年读出	2027年读出	2029年读出
适应症	儿童高血脂 (HeFH)	儿童高血脂 (HoFH)	HeFH	LDL-C升高后的二次预防	CVPR
试验编号	NCT04652726 (ORION-16)	NCT04659863 (ORION-13)	NCT03705234	NCT05030428	NCT05739383
人数	141	13	16124	16970	14000
主要临床终点指标	330天LDL-C较基线改变百分比	330天LDL-C较基线改变百分比	综合心血管评价指标 (心梗死亡、冠心病死亡等)		
				<b>3P-MACE</b>	<b>4P-MACE</b>

- 血脂行业概览：患者众多，市场庞大
- PCSK9：成熟靶点，竞争格局较差，关注新技术路线
- Lp (a)：降脂新靶点，MNC积极布局
- 其他靶点：CETP、APOC3和ANGPTL3
- 投资建议
- 风险提示

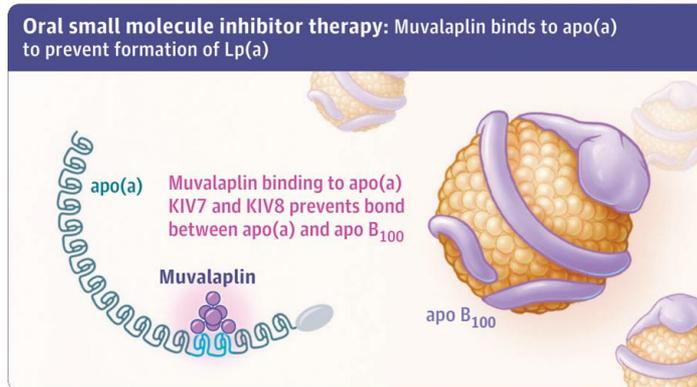
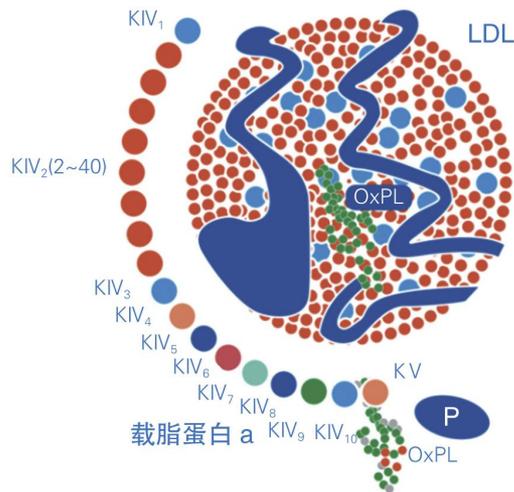
# 新靶点Lp (a) : 与心血管疾病风险直接相关

- 流行病学和遗传学数据表明，脂蛋白(a) (Lp(a)) 在动脉粥样硬化性心血管疾病和主动脉狭窄中起着因果作用，**Lp(a)水平的增加与心血管疾病风险的增加直接相关**。脂蛋白(a)浓度几乎完全由遗传决定，不受传统心血管风险降低方法的影响，包括生活方式改变和他汀类药物。在中国，约有20%人群的Lp(a)水平异常，但目前市场上尚无批准用于降低Lp(a)水平的药物。Lp(a)由低密度脂蛋白 (LDL) 样颗粒和载脂蛋白 a [Apo(a)] 组成，两者以二硫键共价结合，因此，阻止Apo(a)的生成就能降低脂蛋白(a)水平。

图表：三种降脂蛋白(a)药物的作用机制(Pelacarsen, Olpasiran, Muvalaplin)



图表：Lp(a) 组成结构示意图表：LDL(包括 ApoB100)颗粒、载脂蛋白a和 OxPL



注: Lp(a): 脂蛋白(a); LDL: 低密度脂蛋白; OxPL: 氧化磷脂; ApoB100: 载脂蛋白B100

- 目前全球Lp (a) 在研药物中诺华的pelacarsen、安进的olpasiran和礼来的lepodisiran处于临床三期，此外礼来的小分子药物muvalaplin目前完成临床II期试验近期亦有数据读出。
- **Lp (a) 靶点或有授权预期。**2024年10月阿斯利康和石药集团达成独家授权协议，推进开发一款临床前创新小分子脂蛋白(a) (Lp(a)) 抑制剂。根据协议，阿斯利康将获得石药集团临床前候选小分子药物YS2302018，一款口服脂蛋白(a)抑制剂，用于开发新型降脂疗法，以及用于多种心血管疾病的单一疗法或联合疗法，包括与口服小分子PCSK9抑制剂AZD0780联用。**国内关于Lp (a) 小分子药物专利布局企业主要包括恒瑞医药和京新药业等。**

图表：全球Lp (a) 新药部分研发进展

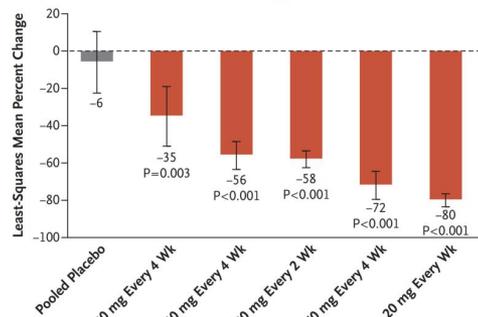
试验药物	研发企业	靶点	适应症	临床阶段	试验更新日期
pelacarsen (ASO)	诺华	apo (a) ; ASGPR	脂蛋白 (a) 增高	临床 III 期	2024/10/1
olpasiran (siRNA)	安进	apo (a) ; ASGPR	心血管风险	临床 III 期	2024/11/12
lepodisiran (siRNA)	礼来	apo (a)	脂蛋白 (a) 增高	临床 III 期	2024/10/23
zerlasiran (siRNA)	Silence Therapeutics	apo (a) ; ASGPR	脂蛋白 (a) 增高；血脂异常	临床 II 期完成	2024/7/31
Kylo-11 (siRNA)	厦门甘宝利	apo (a) ; ASGPR	心血管风险	临床 I 期	2024/4/12
muvalaplin (小分子)	礼来	apo (a) ; ApoB	脂蛋白 (a) 增高	临床 II 期完成	2024/3/28
JX2201 (小分子)	京新药业	apo (a)	脂蛋白 (a) 增高	申请临床	2024/12/22

# 诺华Pelacarsen: ASO Lp (a) , 目前进度最快

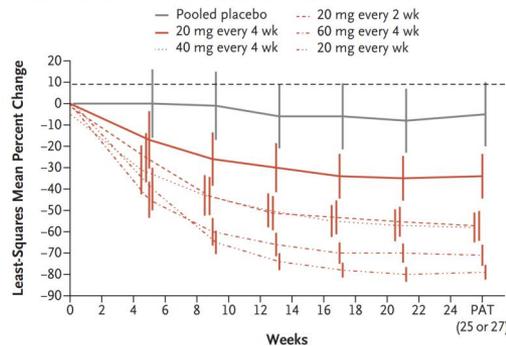
- 2019年Ionis和诺华达成Pelacarsen合作, 2023年Royalty pharma买入Ionis持有的Pelacarsen剩余权益的25%, Pelacarsen是一种靶向Apo(a) mRNA的反义寡核苷酸类药物 (ASO), 通过进入肝细胞, 选择性切割Apo(a)的信使核糖核酸(mRNA), 抑制其翻译成脂蛋白(a)的蛋白, 并抑制Lp(a)的合成, 从而有效降低Lp(a)在血浆中的水平。
- **JACC临床2期数据初步验证了药物疗效**, 286名患者分为6个小组, 5个实验组Lp (a) 水平降低从35%-80%; 从降脂达标率来看 (Lp (a)  $\leq 50\text{mg/dl}$ ), 最多让98%患者 (20mg every week) 达标。安全性方面实验组对照组无显著性差异。

图表: Pelacarsen临床2b期数据

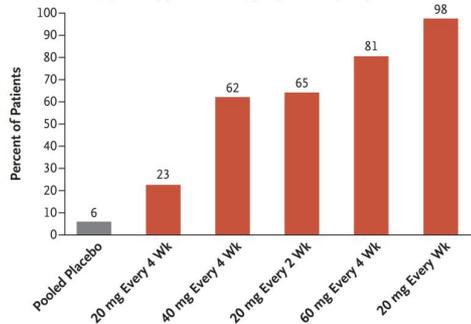
A Change from Baseline to PAT in Lipoprotein(a) Level



B Change from Baseline over Time in Lipoprotein(a) Level



C Patients with Lipoprotein(a) Level  $\leq 50\text{ mg/dl}$  (125 nmol/liter) at PAT



图表: Pelacarsen预计2025年3期MACE数据读出

## pelacarsen - Antisense oligonucleotide (ASO) targeting Lp(a)

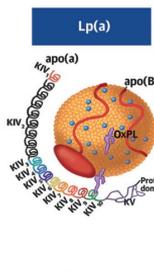
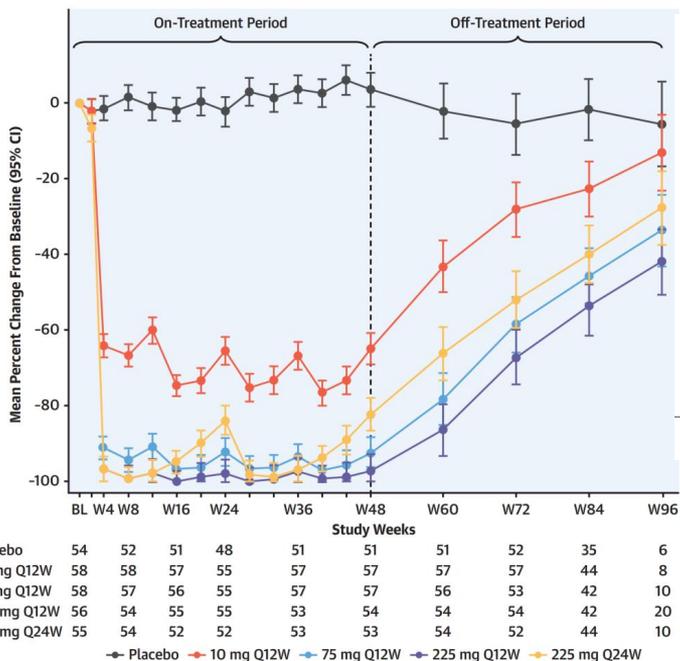
### NCT04023552 Lp(a)HORIZON (CTQJ230A12301)

Indication	Secondary prevention of cardiovascular events in patients with elevated levels of lipoprotein(a)
Phase	Phase 3
Patients	8323
Primary Outcome Measures	Time to the first occurrence of MACE (cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke and urgent coronary re-vascularization)
Arms Intervention	TQJ230 80 mg injected monthly subcutaneously or matched placebo
Target Patients	Patients with a history of Myocardial infarction or Ischemic Stroke, or a clinically significant symptomatic Peripheral Artery Disease, and Lp(a) $\geq 70\text{ mg/dL}$
Readout Milestone(s)	2025 (Event driven)
Publication	TBD

# 安进Olpasiran: Lp (a) 降低长期有效, 26年关键数据读出

- Olpasiran是安进2016年从Arrowhead引进的项目, Olpasiran是一种N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 偶联的siRNA分子, 通过降解编码apo(a)的mRNA来阻断LPA基因的表达, 从而阻止在肝细胞中Lp(a)颗粒的组装。
- OCEAN(a)-DOSE extension临床试验结果 (旨在评估停药后Lp (a) 恢复基线时间点及长期安全性): 总共281名患者入组, 分为4个实验组+1个对照组, 试验分为治疗期和非治疗期, 最后一次给药在第36周, 第48周后进行至少24周停药后的观察。患者接受  $\geq 75\text{mg Q12W}$  能够维持1年降低40%-50%Lp (a) 的疗效水平。OCEAN (a) -DOSE试验中, 皮下注射高剂量组 ( $\geq 75\text{mg, Q12W}$ ), 在第36周Lp (a) 下降95%+。

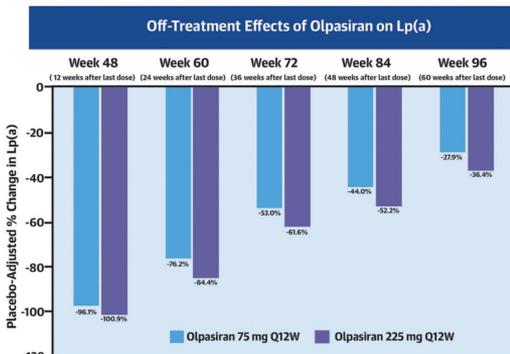
图表: Olpasiran治疗/停药阶段Lp (a) 变化情况



O'Donoghue ML, et al. J Am Coll Cardiol. 2024;84(9):790-797.

The placebo-adjusted percent change in lipoprotein(a) (Lp(a)) for the 2 higher doses of olpasiran during the off-treatment period. Values are the least-squares estimates. apo = apolipoprotein; KIV = Kringle IV; KV = Kringle V; Q12W = every 12 weeks.

图表: Olpasiran目前已完成3期临床入组

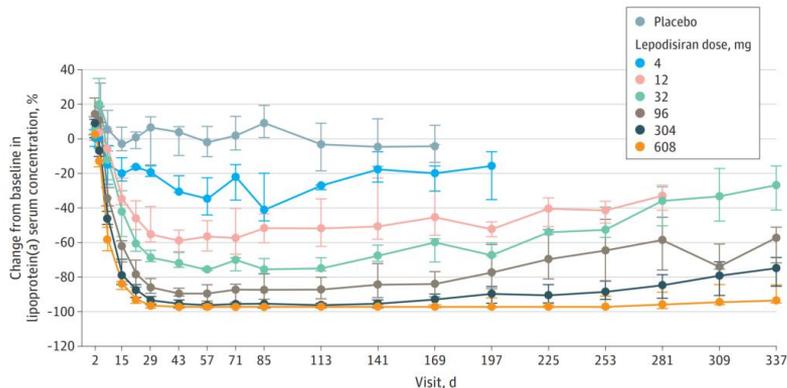


- MariTide Phase 2 data readout late 2024
- ✓ AMG 786 Phase 1 study complete
- ✓ Olpasiran Phase 3 enrollment completion H1 2024

# 礼来Lepodisiran: 注射1针, 可实现长效降脂1年

- Lepodisiran是一种靶向apo(a)编码基因LHA的短干扰 RNA (siRNA) 降脂药物。Lepodisiran最初由Dicerna开发, 2018年与礼来达成合作 (Dicerna于2021年被诺和诺德以33亿美元价格收购)。
- **Lepodisiran临床数据:** 总共48个患者, 6个实验组和1个对照组, 显示注射一针疗效可持续一年。与安慰剂相比, Lepodisiran单次给药可安全、强效、持久地 (第337天下降94%) 降低受试者的血清Lp(a)水平, 其中608mg剂量组受试者的Lp(a)水平在**第48周时最大中位降幅达到了97%**。(安慰剂组、4、12、32、96、304、608mg分别最大下降5%、41%、59%、76%、90%、96%、97%)

图表: Lepodisiran不同剂量Lp(a)下降幅度



No. of observations	12	12	11	11	12	12	12	12	11	11	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Placebo	12	12	11	11	12	12	12	12	11	11	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lepodisiran dose, mg	4	6	6	5	5	6	6	5	5	6	6	4	NA	NA	NA	NA
12	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	4	4	4	4	NA	NA
32	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4
96	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5
304	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	4	6	6	6	6
608	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

图表: Lepodisiran临床进展情况

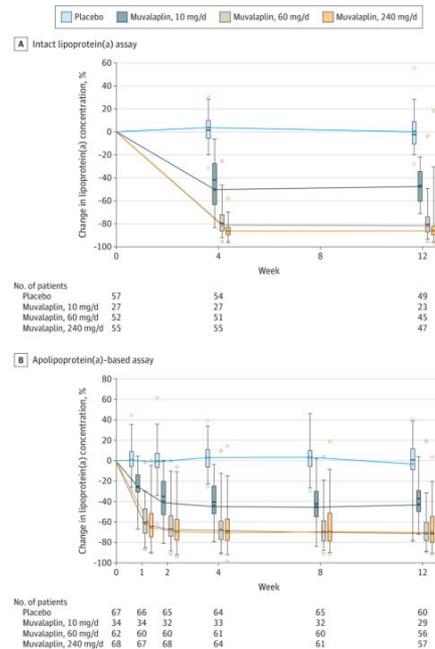
Study	Indication*	Title	Phase	Patients	Primary Outcome**	Primary Completion	Completion
NCT05565742	Lipoprotein Disorder	A Study of LY3819469 in Participants With Elevated Lipoprotein(a) [Lp(a)] (ALPACA)	2	216	Percent Change from Baseline in Time Averaged Lipoprotein(a) [Lp(a)]	Oct 2023	Oct 2024
NCT06292013	Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD)	A Study to Investigate the Effect of Lepodisiran on the Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events in Adults With Elevated Lipoprotein(a) - ACCLAIM-Lp(a)	3	12500	Time to First Occurrence of Any Component of the Major Adverse Cardiac Event (MACE)-4 Composite Endpoint	Mar 2029	Mar 2029

# 礼来muvalaplin小分子数据：亦能降低ApoB

- muvalaplin是一种强效的多价小分子药物，通过干扰载脂蛋白(a)[Lp(a)]与载脂蛋白B (ApoB) 结合从而减少Lp(a)的形成。在美国，约20% (即大约6300万) 的人群存在Lp(a)水平升高。**Lp(a)水平升高可使心脏病发作的风险增加一倍或甚至两倍，并与其他心血管问题相关。**2024年11月礼来公布了口服小分子muvalaplin的二期积极数据，研究表明muvalaplin能显著降低成人Lp(a)水平，达到了主要终点 (即从基线到第12周Lp(a)变化百分比)。
- **具体临床结果：**在12周的主要研究终点上，与安慰剂相比，muvalaplin (10mg、60mg和240mg) 显著降低Lp(a)水平。使用Lp(a)完整分子检测法，安慰剂调整后的**Lp(a)降幅最高达85.8%**，使用apo(a)检测法则降幅最高达70.0%。具体而言，使用Lp(a)完整分子检测法，降幅分别为47.6% (10mg)、81.7% (60mg) 和85.8% (240mg)；使用apo(a)检测法，降幅分别为40.4% (10mg)、70.0% (60mg) 和68.9% (240mg)。**此外60mg和240mg剂量在ApoB降低方面也达到了有显著统计学意义的改善。**

图表：muvalaplin 2期临床数据 (主要终点：Lp(a) 下降水平)

End points	Least-squares mean (95% CI)			
	Muvalaplin 10 mg/d (n = 34)	60 mg/d (n = 63)	240 mg/d (n = 68)	Placebo (n = 67)
<b>Primary end point</b>				
Lipoprotein(a) measured by intact lipoprotein(a) assay				
Baseline, nmol/L	211.0 (174.0 to 248.0) [n = 27]	198.2 (173.2 to 223.3) [n = 52]	223.5 (196.1 to 251.0) [n = 55]	234.2 (205.9 to 262.5) [n = 57]
Week 12, nmol/L	113.6 (93.1 to 134.1) [n = 23]	39.8 (34.5 to 45.0) [n = 45]	30.9 (26.9 to 34.8) [n = 47]	216.9 (189.7 to 244.0) [n = 49]
Absolute change, nmol/L	-101.8 (-122.2 to -81.4)	-175.3 (-180.5 to -170.1)	-184.2 (-188.1 to -180.2)	1.0 (-26.0 to 28.1)
% Change	-47.4 (-56.0 to -37.0)	-81.6 (-83.8 to -79.0)	-85.7 (-87.4 to -83.8)	0.5 (-11.4 to 13.9)
Placebo-adjusted % change	-47.6 (-57.7 to -35.1)	-81.7 (-84.6 to -78.1)	-85.8 (-88.0 to -83.1)	
Lipoprotein(a) measured by apolipoprotein(a)-based assay				
Baseline, nmol/L	258.2 (229.2 to 287.1)	238.8 (219.0 to 258.6) [n = 62]	259.4 (238.0 to 280.0)	252.9 (232.7 to 273.1)
Week 12, nmol/L	145.2 (123.0 to 167.4) [n = 29]	73.2 (64.9 to 81.5) [n = 56]	75.7 (67.4 to 84.0) [n = 57]	243.5 (217.0 to 270.0) [n = 60]
Absolute change, nmol/L	-105.5 (-127.6 to -83.5)	-177.1 (-185.3 to -168.8)	-174.5 (-182.8 to -166.3)	-7.9 (-34.2 to 18.4)
% Change	-42.3 (-50.4 to -32.7)	-69.9 (-74.0 to -66.4)	-69.9 (-73.0 to -66.4)	-3.2 (-13.1 to 8.0)
Placebo-adjusted % change	-40.4 (-50.5 to -28.3)	-70.0 (-74.2 to -65.0)	-68.9 (-73.3 to -63.8)	
<b>Secondary end points</b>				
Apolipoprotein B				
Baseline, mg/dL	79.5 (70.9 to 88.1) [n = 33]	74.2 (68.4 to 80.1) [n = 62]	77.3 (71.3 to 83.3) [n = 64]	75.5 (69.8 to 81.2)
Week 12, mg/dL	68.0 (61.5 to 74.5) [n = 29]	64.9 (60.4 to 69.5) [n = 56]	62.6 (58.3 to 66.9) [n = 57]	74.7 (69.6 to 79.7) [n = 60]
Absolute change, mg/dL	-8.0 (-14.5 to -1.5)	-11.0 (-15.6 to -6.5)	-13.4 (-17.7 to -9.0)	-1.3 (-6.3 to 3.7)
% Change	-10.5 (-18.7 to -1.5)	-14.5 (-20.3 to -8.3)	-17.6 (-23.0 to -11.7)	-1.7 (-8.1 to 5.2)
Placebo-adjusted % change	-8.9 (-18.8 to 2.2)	-13.1 (-20.9 to -4.4)	-16.1 (-23.7 to -7.8)	
High-sensitivity C-reactive protein				
Baseline, mg/L	1.5 (0.9 to 2.1)	1.0 (0.7 to 1.3) [n = 62]	0.8 (0.6 to 1.1)	1.0 (0.7 to 1.3)
Week 12, mg/L	1.2 (0.8 to 1.6) [n = 29]	1.0 (0.8 to 1.2) [n = 56]	0.9 (0.7 to 1.1) [n = 57]	0.9 (0.7 to 1.1) [n = 58]
Absolute change, mg/dL	0.2 (-0.2 to 0.6)	0 (-0.3 to 0.2)	-0.2 (-0.4 to 0)	-0.1 (-0.3 to 0.1)
% Change	21.9 (-11.9 to 68.5)	-2.4 (-23.0 to 23.6)	-15.4 (-32.8 to 6.6)	-9.9 (-28.4 to 13.4)
Placebo-adjusted % change	35.3 (-8.6 to 100.3)	8.3 (-21.6 to 49.7)	-6.1 (-31.9 to 29.5)	
Participants with lipoprotein(a) <125 nmol/L at week 12, %				
Intact lipoprotein(a) assay	64.2 (45.3 to 79.6)	95.9 (86.8 to 98.8)	96.7 (85.7 to 99.3)	6.0 (2.3 to 14.9)
Apolipoprotein(a)-based assay	38.9 (24.8 to 55.1)	81.9 (71.2 to 89.3)	77.4 (66.7 to 85.4)	3.6 (0.9 to 13.2)

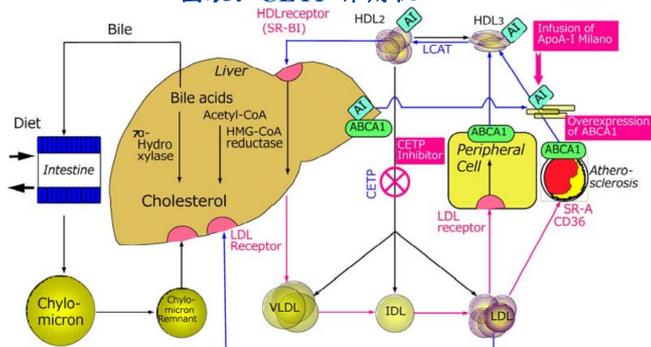


- 血脂行业概览：患者众多，市场庞大
- PCSK9：成熟靶点，竞争格局较差，关注新技术路线
- Lp（a）：降脂新靶点，MNC积极布局
- 其他靶点：CETP、APOC3和ANGPTL3
- 投资建议
- 风险提示

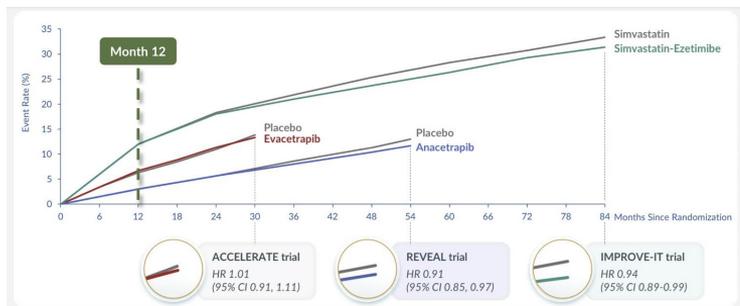
# 降脂药其他靶点-CETP：成药性较为确定

- **CETP靶点：**血浆中胆固醇主要以胆固醇酯的形式存在，人类体内存在的**CETP是由肝脏分泌的血浆糖蛋白**，介导胆固醇酯和甘油三酯在低密度脂蛋白（LDL）、LDL中相互转换，CETP通常将胆固醇酯从HDL转运至LDL，**抑制CETP活性有助于升高HDL水平，降低LDL水平**。HDL有助于胆固醇逆向转运（即将胆固醇从外周组织转移至肝脏清除），同时具有抗炎、抗血栓、抗氧化和抗动脉粥样硬化作用。流行病学研究表明，低HDL-C水平与ASCVD风险相关，因此CETP抑制剂有望降低ASCVD疾病发生风险。
- **曾有四款CETP抑制剂进入后期临床阶段**，均为大型跨国企业（辉瑞、罗氏、礼来和默沙东）开发，但因安全性问题或疗效不佳等原因研发受阻处于Inactive状态。（1）辉瑞 Torcetrapib：疗效差、脱靶毒；（2）罗氏Dalcetrapib：对LDL-C和ApoB↓小，类似吃了安慰剂；（3）礼来Evacetrapib：↓ApoB差，随访时间短，高血压+CRP↑；（4）默沙东 Anacetrapib：有疗效，但亲脂，长期残留体内。

图表：CETP作用机



图表：此前产品MACE未达到预期目标



图表：脂蛋白和载脂蛋白相较于基线变化幅度

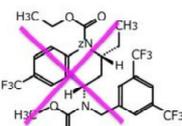
	% Changes from baseline by different CETP inhibitors			
	Dalcetrapib 600 mg	Torcetrapib 60 mg	Anacetrapib 100 mg	Evacetrapib 500 mg
HDL-C	+31	+61	+138	+132
Apo-A1	+11	+25	+45	+50
LDL-C	-2	-24	-40	-40
Apo-B	+4	-12	-21	-26
TG	-3	-9	-7	-20
TC	+8	+4	+16	+16



JTT-705 (Dalcetrapib)

(JT, Roche)

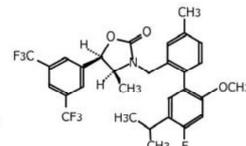
Dosage; 600mg/day  
 HDL-C ↑; 31%  
 LDL-C ↓; 2%



Torcetrapib

(Pfizer)

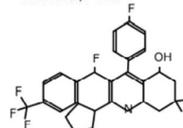
Dosage; 60mg/day  
 HDL-C ↑; 61%  
 LDL-C ↓; 24%



Anacetrapib

(Merck)

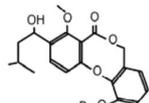
Dosage; 100mg/day  
 HDL-C ↑; 138%  
 LDL-C ↓; 40%



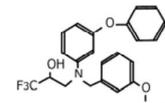
Evacetrapib

(LY2484595, Eli Lilly)

Dosage; 500mg/day  
 HDL-C ↑; 129%  
 LDL-C ↓; 36%



Dibenzodioxinones

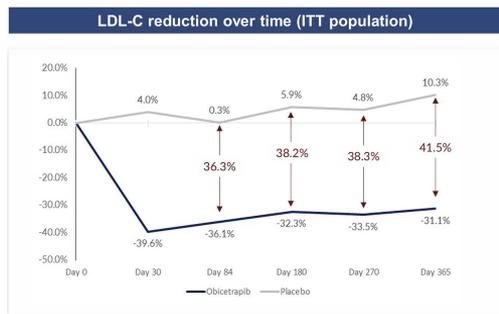
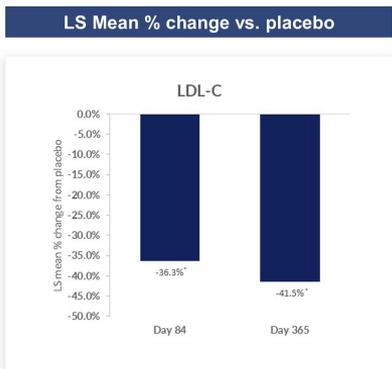


SC-795

# 降脂药其他靶点-CETP：成药性较为确定

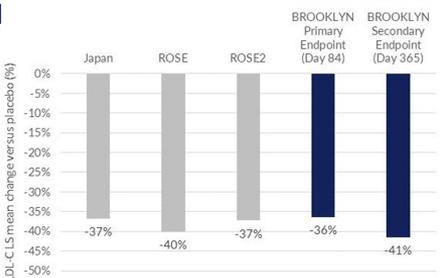
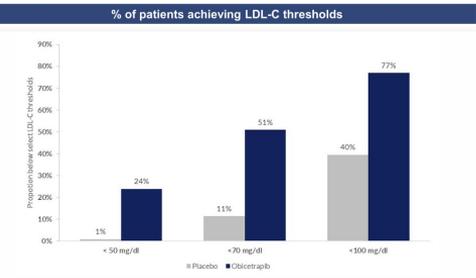
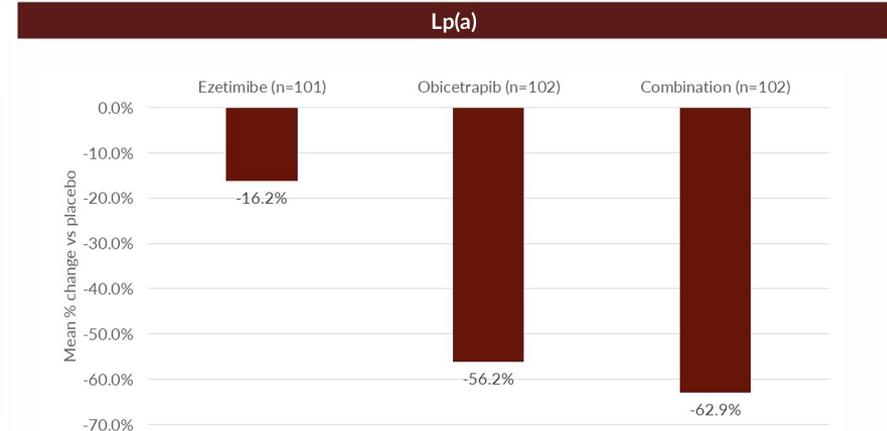
- NAMS的全球关键性3期临床开发项目包括**四项试验**，共涉及超过12250名患者，其中三项评估obicitrapib单药治疗，一项评估obicitrapib与依折麦布的固定剂量复方。
- **(1) BROOKLYN试验**：2024年7月29日，NAMS宣布，公司obicitrapib开展的3期BROOKLYN 临床试验获得积极顶线数据。BROOKLYN是NewAmsterdam针对obicitrapib四项关键临床开发计划中的第一项，旨在评估obicitrapib对杂合子家族性高胆固醇血症（“HeFH”）成年患者的效果，**84天和365天LDL-C分别下降36.3%和41.5%**。
- **(2) TANDEM试验**：评估Obi与非他汀类口服降低LDL-C药物依折麦布的固定剂量复方片剂，2024年11月发布了临床数据结果，**单药LDL-C下降31.9%，联合依折麦布下降48.6%**。

图表：BROOKLYN III期临床试验结果



图表：TANDEM III期临床试验结果

	Ezetimibe (n=101)	Obicitrapib (n=102)	Obicitrapib and Ezetimibe (n=102)
<b>Day 84 – from placebo</b>			
Mean %	-23.3	-35.5	-52.2
Median %	-22.6	-37.2	-54.0
LS mean %	-20.7	-31.9	-48.6
Comparison to pbo	-	(p<0.0001)	(p<0.0001)
Comparison to eze 10 mg	-	-	(p<0.0001)
Comparison to obi 10 mg	-	-	(p=0.0007)



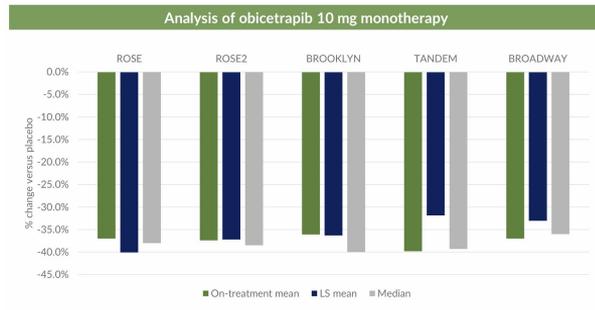
# 降脂药其他靶点-CETP：成药性较为确定

- **NAMS2024年12月公布BROADWAY 3期临床研究积极结果**：52周的全球3期试验，评价2530名患者按照2：1比例10mg obicetrapib（每日口服一次）与安慰剂相比作为最大耐受降脂治疗辅助用药的疗效和安全性，研究对象为LDL-C控制不佳的ASCVD和/或HeFH患者。**主要终点结果显示LDL-C显示降低33%，MACE下降21%。**
- **后续关注的III期试验**：Prevail试验——心血管结局试验，2022年3月开启，2024年4月完成入组，随机分组超过9500名患者，**预计2026年发布试验结果。**

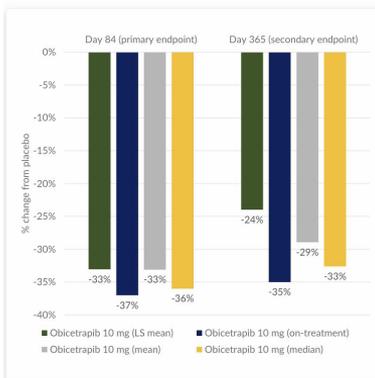
图表：III期临床试验LDL-C降低幅度表现出一致性

	BROADWAY	BROOKLYN	TANDEM
Day 84 - from placebo	Obicetrapib 10mg	Obicetrapib 10mg	Obicetrapib 10mg + ezetimibe 10mg
Mean	-33%	-36%	-52%
Median	-36%	-39%	-54%
LS mean (with imputation)	-33%	-36%	-49%

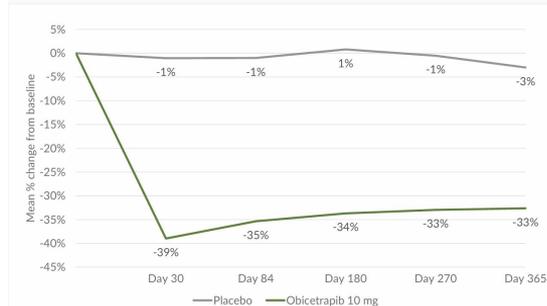
图表：10mg Obi降脂幅度情况



LDL-C at day 84 and 365



Mean LDL-C reduction over time



图表：探索性试验MACE降低21%，Obi显示出优势

BROADWAY MACE Data<sup>(1)</sup>

	Placebo N = 844	Obicetrapib N = 1686	Hazard Ratio	95% CI
All-cause mortality - no. (%)	12 (1.4)	19 (1.1)	0.83	(0.40-1.71)
Coronary heart death - no. (%)	5 (0.6)	8 (0.5)	0.80	(0.26-2.44)
First 4-point MACE - no. (%)	44 (5.2)	70 (4.2)	0.79	(0.54-1.15)

BROADWAY + BROOKLYN Pooled MACE Data<sup>(1)</sup>

	Placebo N = 962	Obicetrapib N = 1920	Hazard Ratio	95% CI
All-cause mortality - no. (%)	14 (1.5)	20 (1.0)	0.78	(0.39-1.58)
Coronary heart death - no. (%)	7 (0.7)	9 (0.5)	0.63	(0.24-1.70)
First 4-point MACE - no. (%)	49 (5.1)	75 (3.9)	0.75	(0.53-1.08)

# ANGPTL3和APOC3共同解决难治性血脂异常问题

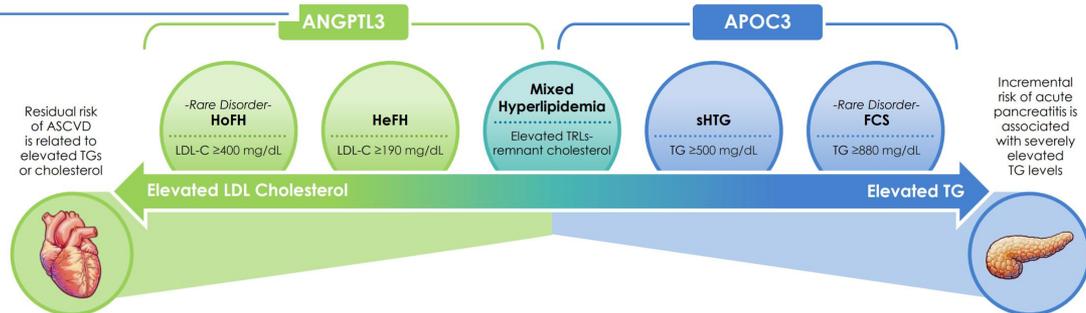
- ANGPTL3靶点和APOC3靶点可实现高脂血症和心血管相关疾病的完整治疗。2023年6月，Arrowhead同时公布了其针对混合型血脂异常的两个临床2期试验结果（ARO-APOC3的MUIR研究和ARO-ANG3的ARCHES-2研究）。两个临床试验入组病人指标相似，且都是在第1天和第12周各给药一次，但给药剂量ARO-APOC3低于ARO-ANG3。
- 结果显示，（1）在第16周时，最高剂量组对各自**靶标蛋白的降低能力**上，ARO-APOC3显著优于ARO-ANG3；（2）**对TG的降低水平**上，ARO-APOC3优于ARO-ANG3；（3）**对残余胆固醇**的降低水平上两者相当；（4）对**Non-HDL-C以及LDL-C的降低程度**上，ARO-ANG3略优于ARO-APOC3。（5）**HDL-C**：ARO-APOC3能显著提高HDL-C的水平（升高65%），而ARO-ANG3在不同剂量下均显著降低HDL-C的含量（降低17.3%~30.6%）。

图表：APOC3和ANGPTL3临床数据验证成药性

Lipid Parameters in Heterozygotes and Homozygotes for APOC3 and ANGPTL3 LOF Mutations Versus Non-carriers

Metric (serum level) <sup>c</sup>	APOC3 deficient heterozygote <sup>1</sup>	APOC3 deficient homozygote <sup>2</sup>	ANGPTL3 deficient heterozygote <sup>3</sup>	ANGPTL3 deficient homozygote <sup>3</sup>
ApoC-III	-46%	-88.9%	NA	NA
ANGPTL3	NA	NA	-40% to -87%	undetectable
Triglycerides	-39%	-59.6%	-21.1%	-71.2%
LDL-C	-16%	Similar to non-carrier	-8.6%	-67.2%
HDL-C	+22%	+26.9%	-16.8%	-39.0%
CAD risk	-40%	Not reported	-41% <sup>4</sup>	NA
Adverse Phenotype/AEs	None described	None described	None described	None described

图表：APOC3和ANGPTL3可开发适应症情况

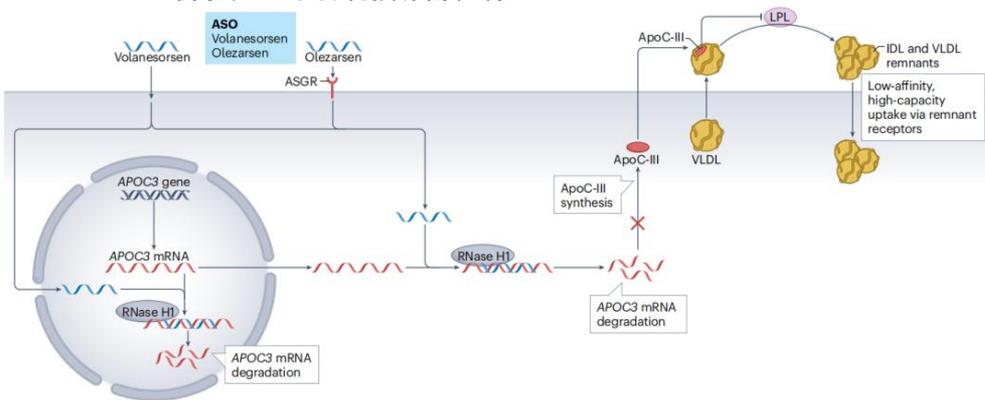


ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; FCS, familial chylomicronemia syndrome; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; sHTG, severe hypertriglyceridemia; TG, triglyceride; TRL, triglyceride-rich lipoprotein.

# 降脂药其他靶点-apoC3

- 载脂蛋白C (APOC) 家族包括APOC1、APOC2、APOC3和APOC4四种亚型, APOC3是一种较小的载脂蛋白。APOC3是APOC家族中含量最丰富的一类, 主要在肝细胞中表达, 在肠上皮细胞中表达较少。在血液循环中, APOC3与富含甘油三酯的脂蛋白(TRLs)(来自肠道的CM和来自肝脏的VLDL组成)和HDL结合, 还有少量APOC3与LDL结合。研究发现, **APOC3可通过抑制脂蛋白脂酶(LPL)活性来增加血浆甘油三酯水平, 并通过干扰LDLR和低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)对TRLs及其残余物的清除来增加甘油三酯和胆固醇水平。** TRLs清除率的降低与血浆APOC3水平的升高密切相关。
- 首款靶向apoC的药物Waylivra是由Inoio及其子公司Akcea Therapeutics联合开发的一款反义寡核苷酸药物, 于2019年5月获批上市, 适应症为乳糜微粒血症综合征和高甘油三酯血症。
- (1) **Olezarsen**: 2024年6月Ionis 公司宣布, 美国FDA接受其ASO疗法olezarsen用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)成人患者的新药申请(NDA)并授予优先审评资格。Olezarsen于2024年12月获FDA批准上市。基于Balance临床3期试验的结果。80 mg olezarsen剂量组达到了主要终点。与基线相比, 接受olezarsen治疗6个月患者的甘油三酯(TG)水平(经安慰剂调整)显著降低, 降幅为44% ( $p < 0.001$ )。接受治疗第6个月到第12个月期间, olezarsen可持续降低TG水平, 经安慰剂调整的TG水平降低了59%。在50 mg剂量组中, 接受olezarsen治疗6个月降低了TG水平(22%,  $P = 0.078$ ), 但与安慰剂组相比无统计学差异。
- (2) **Plozasiran**: 2024年9月, Arrowhead Pharmaceuticals公布了PALISADE在家族性乳糜微粒血症(FCS)患者中进行的plozasiran三期PALISADE研究的新关键数据, **并计划在2024年底前向FDA提交新药申请。** Plozasiran, 之前称为ARO-APOC3, 是一种首创的RNAi治疗药物, 旨在减少载脂蛋白C-III(APOC3)的产生, 从而降低甘油三酯并恢复更正常的脂质水平。Plozasiran在PALISADE试验中达到了主要终点: 25mg和50mg剂量在10个月内分别实现了80%和78%的甘油三酯中位数降低, 而安慰剂组的降低率为17%。plozasiran还达到了所有关键次要终点: APOC3显著降低, 25mg组中位数降低了-93%, 50mg组降低了-96%, 安慰剂组降低了-1% ( $p < 0.001$ )。

图表: APOC3靶点作用机制

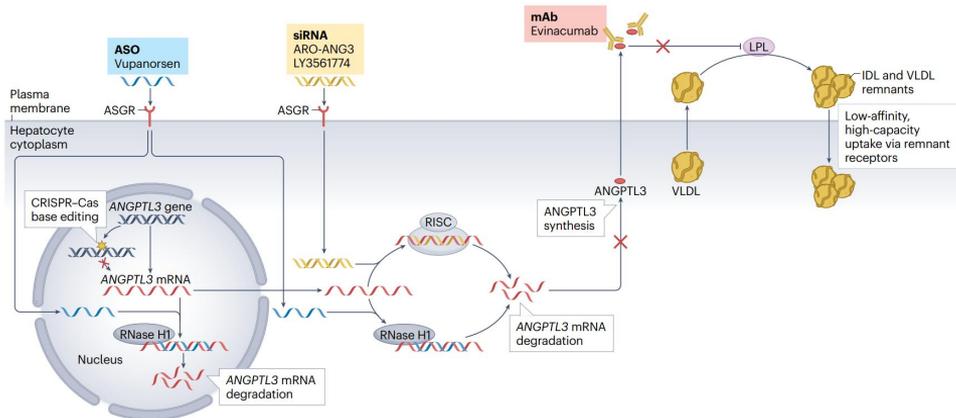


图表: 全球APOC3靶点部分在研情况

药品名称	研发企业	靶点	适应症	研发阶段
olezarsen	Ionis	ApoC3; ASGPR	家族性高乳糜微粒血症, 高甘油三酯血症, 动脉粥样硬化	2024年12月上市
Plozasiran	Arrowhead	ApoC3	家族性高乳糜微粒血症, 高甘油三酯血症	临床III期
RN0361	Ikaria	ApoC3	高甘油三酯血症; 家族性高乳糜微粒血症	临床I期
LY3875383	礼来	ApoC3	高甘油三酯血症	临床I期
SR044	瑞博生物	ApoC3; ASGPR		临床I期
ARGX-116	Staten Biotechnology	ApoC3	高甘油三酯血症	临床I期

- ANGPTL3是血管生成素样蛋白家族的成员之一，是肝脏分泌的血清脂质和脂蛋白代谢的关键调节因子。ANGPTL3通过抑制LPL而调节TG的血管内清除。ANGPTL3还可以通过抑制内皮脂肪酶（EL）来调节高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和极低密度脂蛋白胆固醇（VLDL-C）的分解代谢。抑制ANGPTL3可降低VLDL-脂质含量和大小，并产生VLDL残余物，这些残余物可被EL迅速从血液中清除。
- (1) Evkeeza: FDA批准的第一款靶向ANGPTL3的药物Evkeeza于2021年2月获批，该药物用于和其它降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的疗法联用，治疗12岁以上纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH）患者。ELIPSE3期临床试验结果显示，在接受治疗24周以后，Evkeeza治疗组与对照组相比，LDL-C水平降低49%（ $p < 0.0001$ ）。LDL-C在接受治疗后2周内就开始出现降低，而且在为期24周的临床试验和为期48周的开放标签扩展试验中得到维持。
- (2) VSA003注射液：于**2024年1月被CDE纳入突破性治疗品种**，用于在饮食疗法和其他降脂治疗基础上需要进一步降低LDL-C的成人纯合子型家族性高胆固醇血症（HoFH）患者，或其他降脂治疗无效、或不耐受其他降脂治疗的HoFH成人患者。
- (3) SHR-1918：2024年恒瑞SHR-1918的I期数据亮相ESC年会，与安慰剂相比，SHR-1918在降低血清LDL-C和TG水平方面表现出显著效果，并具有剂量依赖性，300mg及以上剂量水平的LDL-C降低超过30%，持续64天以上，最高达49.1%；TG降低超过50%，持续85天以上，最高达82.8%。
- (4) ARO-ANG3：I期临床数据显示，该药物耐受性良好，可显著降低受试者的甘油三酯（TG）和非高密度脂蛋白胆固醇（non-HDL-C）水平。重复给药后，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平也随之降低，药效可维持三个月以上。

图表：ANGPTL3靶点作用机制



图表：全球ANGPTL3靶点部分在研药物

药品名称	研发企业	靶点	适应症	临床阶段
VSA003	Visirna	ANGPTL3	血脂异常	III期
SHR-1918	恒瑞医药	ANGPTL3	血脂异常	II期
solbinsiran	礼来	ANGPTL3	血脂异常	II期
ARO-ANG3	Arrowhead	ANGPTL3	纯合子型家族性高胆固醇血症	II期
LNA043	诺华	ANGPTL3	膝骨关节炎	II期
vupanorsen	辉瑞	ANGPTL3; ASGPR	血脂异常	II期
VERVE-201	Verve Therapeutics	ANGPTL3	高胆固醇血症	I期
ALN-ANG3	再生元	ANGPTL3	高血脂症	I期
JS401	君实生物	ANGPTL3	高甘油三酯血症	I期
NNC0491-6075	诺和诺德	ANGPTL3	血脂异常	I期
LY3475766	礼来	ANGPTL3; ANGPTL8	血脂异常	I期

- 血脂行业概览：患者众多，市场庞大
- PCSK9：成熟靶点，竞争格局较差，关注新技术路线
- Lp（a）：降脂新靶点，MNC积极布局
- 其他靶点：CETPi、APOC3和ANGPTL3
- 投资建议
- 风险提示

我们建议关注布局降脂领域创新药的相关标的：

- 恒瑞医药：创新药龙头企业，全面覆盖肿瘤、代谢、心血管等领域，降脂领域创新药主要包括SHR-1209（PCSK9单抗）、SHR-1918（ANGPTL3）、SHR-7249等。
- 康方生物：目前核心产品为卡度尼利单抗和伊沃西单抗均已成功纳入2024年医保，有望带动25年业绩增长，降脂领域创新药伊努西单抗（PCSK9）已于2024年9月获批，产品管线丰富。
- 信达生物：公司托莱西单抗（PCSK9单抗）纳入2024年医保目录，为首个本土原研PCSK9抑制剂，有望带动公司25年业绩增长。
- 石药集团：降血脂领域创新药主要包括SYH2053注射液（PCSK9 siRNA），临床前药物YS2302018（Lp（a）小分子，与AZ达成独家授权协议，1亿美元首付款+19.2亿美元里程碑付款+分级特权许可使用费）
- 信立泰：深耕心脑血管领域，其中降脂领域创新药主要包括SAL003（PCSK9单抗，临床3期阶段），此外与尧唐生物合作的YOLT-101为PCSK靶点基因编辑药物，信立泰亦有Lp（a）小分子专利。
- 京新药业：降脂领域为公司传统优势领域，降脂领域主营产品包括瑞舒伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀等，目前公司降脂领域1类创新药JX2201（靶向Lp（a））已进入临床阶段。

- 血脂行业概览：患者众多，市场庞大
- PCSK9：成熟靶点，竞争格局较差，关注新技术路线
- Lp（a）：降脂新靶点，MNC积极布局
- 其他靶点：CETPi、APOC3和ANGPTL3
- 投资建议
- 风险提示

- **研发进度不及预期：**本报告提到的部分创新产品尚处于临床阶段，研发进度可能受到实验经费、实验设计以及产品本身临床效果的限制，可能导致研发进度不及预期。
- **产品销售不及预期：**本报告提到的部分降脂药产品销售规模已较大，如若后续市场竞争加剧或者产品销售策略出现问题可能导致相关产品销售不及预期。
- **集采政策影响：**集采可能导致相关降脂药产品销售额和销售量不及预期，进而影响相关企业业绩。

## 分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，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收到任何形式的补偿。

## 一般声明

华福证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，之后可能会随情况的变化而调整。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及资料保持在最新状态，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。

**在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。**

本报告版权归“华福证券有限责任公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

## 特别声明

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

## 投资评级声明

类别	评级	评级说明
公司评级	买入	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在20%以上
	持有	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于10%与20%之间
	中性	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来6个月内，行业整体回报高于市场基准指数5%以上
	跟随大市	未来6个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与 5%之间
	弱于大市	未来6个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的6~12个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中，A股市场以沪深300指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

诚信专业 发现价值

## 联系方式

华福证券研究所 上海

公司地址：上海市浦东新区浦明路1436号陆家嘴滨江中心MT幢20层

邮编：200120

邮箱：[hfyjs@hfzq.com.cn](mailto:hfyjs@hfzq.com.cn)

