

医药行业专题报告：

GLP-1引领全球降糖药时代变革

www.swsc.com.cn

西南证券研究发展中心

2020年11月

分析师：杜向阳

执业证号：S1250520030002

电话：021-68416017

邮箱：duxu@swsc.com.cn

分析师：张熙

执业证号：S1250520070005

电话：021-68416017

邮箱：zhangxi@swsc.com.cn

核心观点

投资要点

- **国外GLP-1RA实现高速增长，加速实现胰岛素替代。** 2019年GLP-1RA全球销售额超100亿美元，在全球降糖药市场中占比达到19%。近十年，GLP-1类药物在全球保持了39.7%的复合增长率，高于胰岛素类14.4%的增速及口服降糖药11.7%的增速。2020年上半年，全球糖尿病巨头诺和诺德的GLP-1RA逆势增长28%，胰岛素却同比下降3%，可见大多数情况下GLP-1RA替代胰岛素是大势所趋。
- **我国糖尿病市场规模超500亿元，GLP-1RA有较大提升空间。** GLP-1RA受价格较高、患者认知程度不高等因素影响，目前市占率仅为3%。在我国糖尿病患者中超重比例为41%、肥胖比例为24.3%，心血管疾病是糖尿病第一并发症，因此具备减肥与保护心脏的降糖药在我国市场潜力巨大。GLP-1RA已经逐渐在我国引起重视，在2020年最新糖尿病协会发布的共识文件中，对特定患者优先推荐使用GLP-1受体激动剂。同时，利拉鲁肽、利司那肽等已经纳入医保，艾塞那肽及利拉鲁肽专利到期，仿制药未来2-3年大量上市，将推动我国GLP-1类药市场份额快速提升。
- **仿制+新药加速推进国产化，口服GLP-1将展开新一轮角逐。** 国内99%的GLP-1RA市场由国外企业诺和诺德的利拉鲁肽和阿斯利康的艾塞那肽垄断。预计未来1-3年将会有多款国产仿制药陆续上市，通化东宝等企业的利拉鲁肽仿制药已经进入III期临床。同时国内巨头加紧GLP-1靶点的新药研发，恒瑞医药的诺利糖肽、昆药集团的苏帕鲁肽及常山药业的艾本那肽已经进入临床II期。2019年诺和诺德的索马鲁肽口服制剂上市，自口服索马鲁肽上市以来，全球掀起口服GLP-1受体激动剂研究的浪潮。国内仅有恒瑞和华东医药的口服制剂新药进入临床阶段。
- **全球长效减肥药稀缺，利拉鲁肽独占鳌头。** FDA目前仅批准了5款肥胖症长期治疗药物，2014年诺和诺德的利拉鲁肽减肥适应症获批上市，2019年销售额9亿美元，占全球肥胖处方药市场56%的市场份额。诺和诺德的第二代减肥产品索马鲁肽也正进入临床III期试验。与此同时，艾塞那肽针对肥胖的适应症也已经进入临床。我国目前仅有一款减肥处方药获批，随着利拉鲁肽仿制药即将上市，将有望填补我国减肥药市场的需求缺口。仁会生物、九源基因（华东医药旗下）等均正在展开GLP-1靶点的肥胖适应症药品研发。
- **长效化、多靶点、口服制剂、与胰岛素混合疗法成为发展趋势。** 1) 通过蛋白质修饰技术的改进，不断实现长效化，有望突破一月给药一次；2) 礼来、诺和诺德和赛诺菲的GIP/GLP-1双重激动剂与GCC(胰高血糖素)/GIP/GLP-1三重激动剂研发正在进行，有望进一步降低GLP-1RA的副作用；3) 索马鲁肽口服制剂展现出较好的降糖效果，掀起新一轮研发浪潮；4) GLP-1与胰岛素的混合鸡尾酒疗法推广，诺和诺德与赛诺菲已推出混合成分降糖药，能更大程度上降糖，将有利于在提升GLP-1RA的市场份额同时，抢占其他公司胰岛素的市场。

核心观点

建议关注

- **三生制药 (1530.HK)**：三生制药2016年获得阿斯利康艾塞那肽和艾塞那肽微球独家商业化许可。艾塞那肽是全球首个GLP-1RA品种，2009年在我国上市，目前国内艾塞那肽的市场份额仅次于诺和诺德的利拉鲁肽，2019年市场份额占比为7%。艾塞那肽微球作为艾塞那肽的长效版本，2018年获批，将有望进一步提占在我国的市场份额。
- **瀚森制药 (3692.HK)**：2019年，旗下公司豪森药业自主研发的聚乙二醇洛塞那肽（商品名：孚来美）获批上市，是我国第一个国产自主研发的长效GLP-1RA，可实现一周一次注射，该药有望打破利拉鲁肽和艾塞那肽微球在国内的垄断市场份额。
- **仁会生物**：贝那鲁肽2016年获批上市，是我国第一个自主研发上市的国产GLP-1RA。贝那鲁肽的肥胖适应症在我国已经进入Ⅲ期临床，在美国进入Ⅰ期临床，同时针对多囊卵巢综合症和非酒精性脂肪肝/脂肪性肝炎正在进行临床前研究。仁会生物拟在科创板上市。
- **翰宇药业 (300199)**：目前进展最快的GLP-1类似物，以化药3+6申报艾塞那肽和利拉鲁肽及艾塞那肽注射液和利拉鲁肽注射液，均已完成生物等效性试验，且已报产。
- **恒瑞医药 (600276)**：自主研发口服GLP-1类似物SHR-2042，用于治疗2型糖尿病和肥胖患者，目前正处于Ⅰ期临床。注射GLP-1RA制剂诺利糖肽已经进入临床Ⅱ期。
- **华东医药 (000963)**：2017年从美国vTv Therapeutics LLC引进口服GLP-1受体激动剂小分子创新药TTP273，据美国的Ⅱ期临床试验显示，该药具有显著的降糖效果，减重效果与已上市的利拉鲁肽、利司那肽相似。旗下九源基因的利拉鲁肽仿制药已经进入Ⅲ期临床试验。
- **通化东宝 (600867)**：利拉鲁肽已经进入Ⅲ期临床，率先布局度拉糖肽、索马鲁肽，目前正积极进行临床前研究。
- **复星医药 (600196)**：旗下公司江苏万邦的利拉鲁肽2型糖尿病和肥胖适应症均已进入Ⅲ期临床试验。
- **常山药业 (300255)**：独立研发艾本那肽今年已经完成Ⅱ期临床试验，正在开展Ⅲ期临床试验准备工作，预计2-3年内上市。
- **昆药集团 (600422)**：旗下子公司银诺医药自主研发的苏帕鲁肽已经进行Ⅱ期临床。

风险提示：产品研发不及预期；重大不良反应风险；药品降价风险。

目录

- 1 国外率先重视GLP-1RA，我国市场潜力巨大
 - 1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速
 - 1.2 全球GLP-1RA市场份额仅次于胰岛素
 - 1.3 国内提高GLP-1RA占比提升将是大势所趋
- 2 GLP-1RA降糖显著，巨头强势进入加速国产替代
 - 2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好
 - 2.2 全球竞争加剧，长效+口服成为战略至高点
 - 2.3 国内GLP-1RA市场处于培育期，发展潜力巨大
 - 2.4 国内巨头抢占先机，有望加速进口替代
- 3 GLP-1减肥药市场潜力巨大
 - 3.1 全球科学长效减肥药可选品种较少
 - 3.2 利拉鲁肽占绝全球减肥药市场半壁江山
 - 3.3 GLP-1减肥适应症新药研发竞争激烈
 - 3.4 我国减肥药市场空间测算
- 4 多重靶点与口服制剂是未来发展趋势
 - 4.1 多靶点激动剂成为未来研发重点
 - 4.2 GLP-1口服制剂获即将展开新一轮角逐
 - 4.3 GLP-1+基础胰岛素鸡尾酒疗法抢占胰岛素份额
 - 4.4 不断更新长效机制提升半衰期
 - 4.5 开拓多种适应症应用前景
- 5 投资建议

1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速

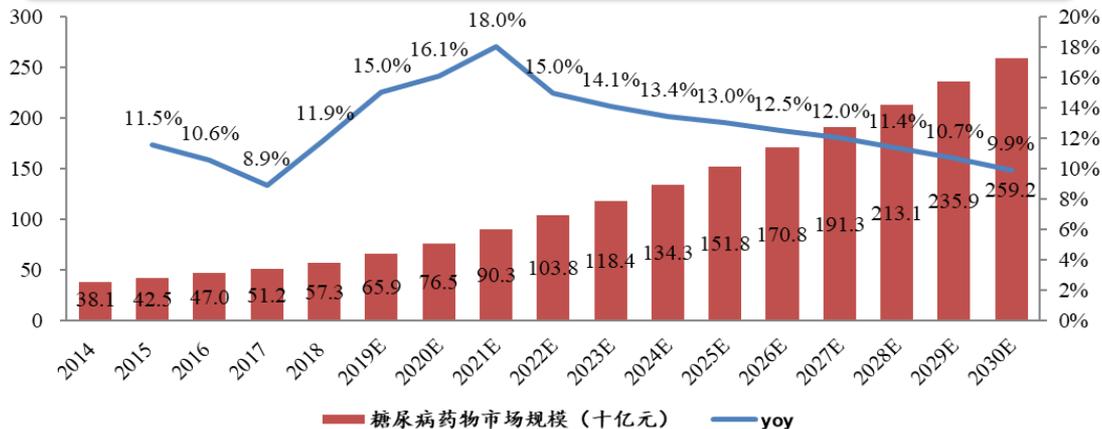
1.1.1 国内降糖药千亿市场可期

- ◆ **我国糖尿病人口全球第一，并持续快速增长。**2019年中国糖尿病患者约为1.16亿人，预计到2040年中国糖尿病患者数量将达到1.5亿人。成年人糖尿病患病率高达12.8%，1994年患病率仅为2.28%，患病率总体呈现不断上升的趋势。
- ◆ **中国降糖药市场快速增长，**规模从2013年的330亿元上升到2017年的512亿元，CAGR达11.6%。根据Frost&Sullivan的预测，中国的降糖药市场将在2023年和2028年分别达到1184亿元和2131亿元。
- ◆ **防治水平不断提升，带来降糖药市场快速增长。**我国的糖尿病防控工作还存在很大的提升空间，糖尿病未诊断率高达63.3%，远远高于发达国家（美国36.4%、欧洲37.9%），也高于世界平均水平（50.1%）。美国全国健康及营养调查（NHANES）数据显示，2012年美国糖尿病患者知晓率为72.2%，控制率为63.7%，我国糖尿病患者知晓率仅为36.5%，控制率也仅为49.2%。未来随着国内人们生活水平的持续提高，人均医疗保健支出增长，我国糖尿病患者的控制水平有望大幅提升。

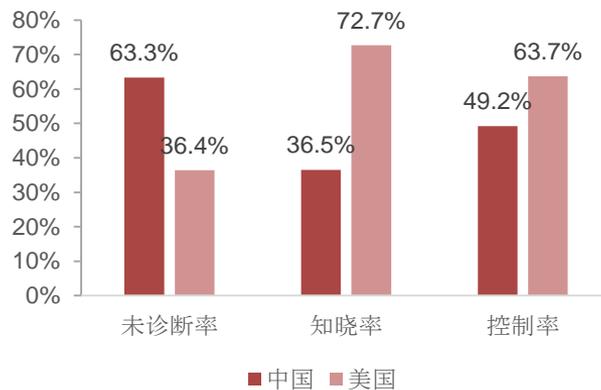
中美及全球糖尿病患者人数（百万人）



中国糖尿病药物市场规模（十亿元）



中美糖尿病控制水平对比



1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速

1.1.2 国内降糖药可选种类较多，竞争激烈

◆ 目前的糖尿病治疗药物可以分为注射类和口服类。注射类包括胰岛素和GLP-1受体激动剂（简称：GLP-1 RA）。口服药包括传统的二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、磺脲类药物（SU）、噻唑烷二酮类药物（TZDs）、格列奈类药物，近年来也出现一些创新口服降糖药，如二肽基肽酶-4抑制剂（DPP-4i）、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂（SGLT-2i）、GLP-1 RA口服制剂。

我国目前糖尿病市场主要药品分类

给药方式	种类	药品名称	药理作用
注射类	胰岛素及其类似物	三代：甘精胰岛素、赖脯胰岛素、门冬胰岛素、德谷胰岛素； 二代：重组人胰岛素	外源性胰岛素，与人体分泌的胰岛素作用机制相同
	GLP-1受体激动剂	艾塞那肽、利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉糖肽	通过激动GLP-1受体而发挥降低血糖的作用。GLP-1以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌，并能延缓胃排空，通过中枢性的食欲抑制来减少进食量
口服类	双胍类	二甲双胍	减少肝脏葡萄糖的输出、改善外周胰岛素抵抗
	α -糖苷酶抑制剂	阿卡波糖、伏格列波糖	抑制碳水化合物在小肠上部的吸收
	磺脲类药物	格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、格列美脲	刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素
	格列奈类	瑞格列奈、那格列奈、米格列奈	刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素
	TZDs	罗格列酮、吡格列酮	增加靶细胞对胰岛素作用的敏感性，改善胰岛素抵抗
	DPP-4抑制剂	西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀	抑制DPP-4而减少GLP-1在体内的失活
	SGLT-2抑制剂	恩格列净、达格列净、坎格列净	抑制肾脏肾小管中负责从尿液中重吸收葡萄糖的SGLT-2 降低肾糖阈，促进尿葡萄糖排泄
GLP-1受体激动剂	索马鲁肽	通过激动GLP-1受体而发挥降低血糖的作用。GLP-1以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌，并能延缓胃排空，通过中枢性的食欲抑制来减少进食量	

1.1国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速

1.1.2 国内降糖药可选种类较多，竞争激烈

- ◆ GLP-1受体激动剂是目前最理想的降糖药。 1) GLP-1受体激动剂可有效降低血糖；2) 单独使用GLP-1受体激动剂不明显增加低血糖发生的风险, 部分品种与胰岛素等联用还可以明显降低低血糖的风险。3) 利拉鲁肽、索马鲁肽和度拉糖肽还被证明具有心血管获益功效；4) 所有GLP-1RA均不同程度具有减肥功效。

我国目前糖尿病市场主要药品对比

给药方式	种类	HBA1c降低幅度(%)	低血糖风险	体重变化	心血管影响		常见不良反应	每月花费(元)	适用人群
					ASCVD	HF			
注射类	胰岛素及其类似物	1.5-3.5	高危	增重	中性	中性	低血糖、体重增加	103-402	生活方式和口服降糖药联合治疗后血糖仍未达标者
	GLP-1受体激动剂	1.0-1.5	低危	减重	有益：利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉糖肽；其余：中性	可能有益	胃肠道	408-2130	合并ASCVD或CKD患者优先选择
口服类	双胍类	1.0-1.5	低危	中轻度减重	可能有益	中性	胃肠道/乳酸酸中毒	137-139	一线用药，无禁忌症且能耐受者应持续使用
	α-糖苷酶抑制剂	0.5-1.0	低危	中性	中性	中性	胃肠道	204-735	餐后高血糖且碳水化合物摄入量高的患者
	磺脲类药物	1.0-1.5	中危	增重	中性	中性	低血糖/体重增加	193-386	有一定胰岛功能患者
	格列奈类	0.5-1.5	中低危	增重	不明确	中性	低血糖/体重增加	212-916	餐后高血糖患者
	TZDs	0.7-1.0	低危	增重	可能有益	中性	水肿/心衰/骨折	545	胰岛素抵抗患者
	DPP-4抑制剂	0.4-0.9	低危	中性或轻度增重	中性	中性	鼻咽炎、头痛上呼吸道感染	221-246	餐后高血糖患者
	SGLT-2抑制剂	0.5-1.0	低危	减重	有益	有益	泌尿生殖道感染/脱水	127-367	合并ASCVD或CKD患者优先选择

www.swsc.com.cn

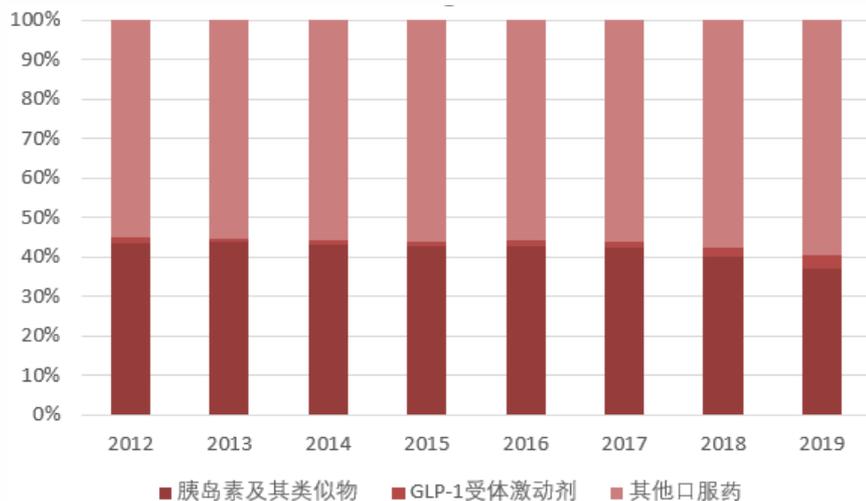
数据来源：《中国成人2型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识》、《GLP-1受体激动剂临床应用专家指导意见》，西南证券整理。注：HBA1c指糖化血红蛋白；ASCVD：动脉粥样硬化性心血管疾病；HF：心力衰竭；CKD：慢性肾脏疾病

1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速

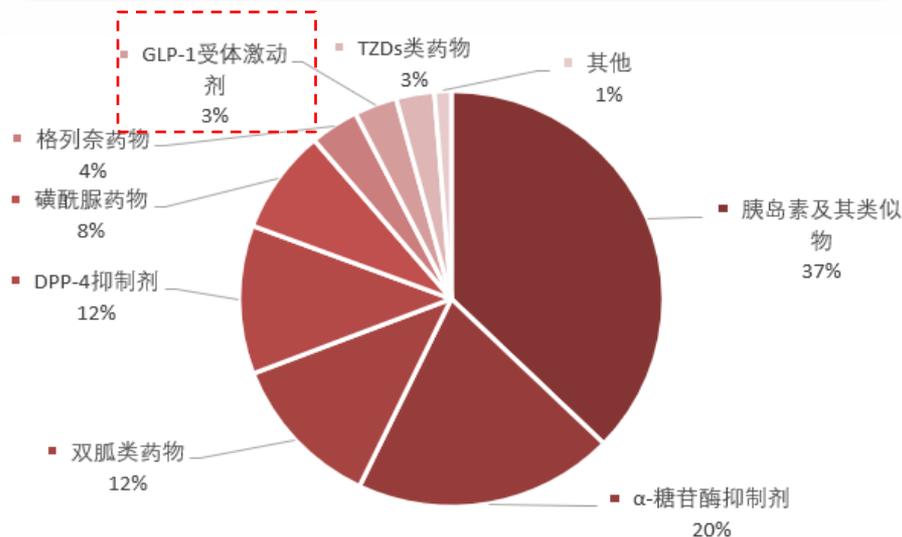
1.1.3 GLP-1RA在我国处于市场培育期

- ◆ 根据国内主要糖尿病药物历年销售额的统计，**GLP-1受体激动剂**在国内还处于市场培育期。从2015年开始GLP-1受体激动剂的销售占比呈现缓慢上升的趋势，2019年国内GLP-1 RA市场规模为11亿元，占比约为3%，胰岛素以及双胍类、磺脲类和α-糖苷酶抑制剂类等传统口服药物仍占较大比例。尽管市占率较低，但从中国样本公立医疗机构GLP-1受体激动剂销售额2012-2019年的复合增速来看已经达到25.1%，呈现出快速发展态势。
- ◆ **GLP-1受体激动剂**在国内的潜在空间十分巨大，成长性较好。目前受到费用高昂、患者认知程度不高等因素影响，GLP-1类降糖药在我国接纳程度还不高，但随着逐渐纳入医保降低费用，同时国产仿制药及新药陆续推出，GLP-1有望快速占领市场份额。

国内主要降糖药品种市场份额



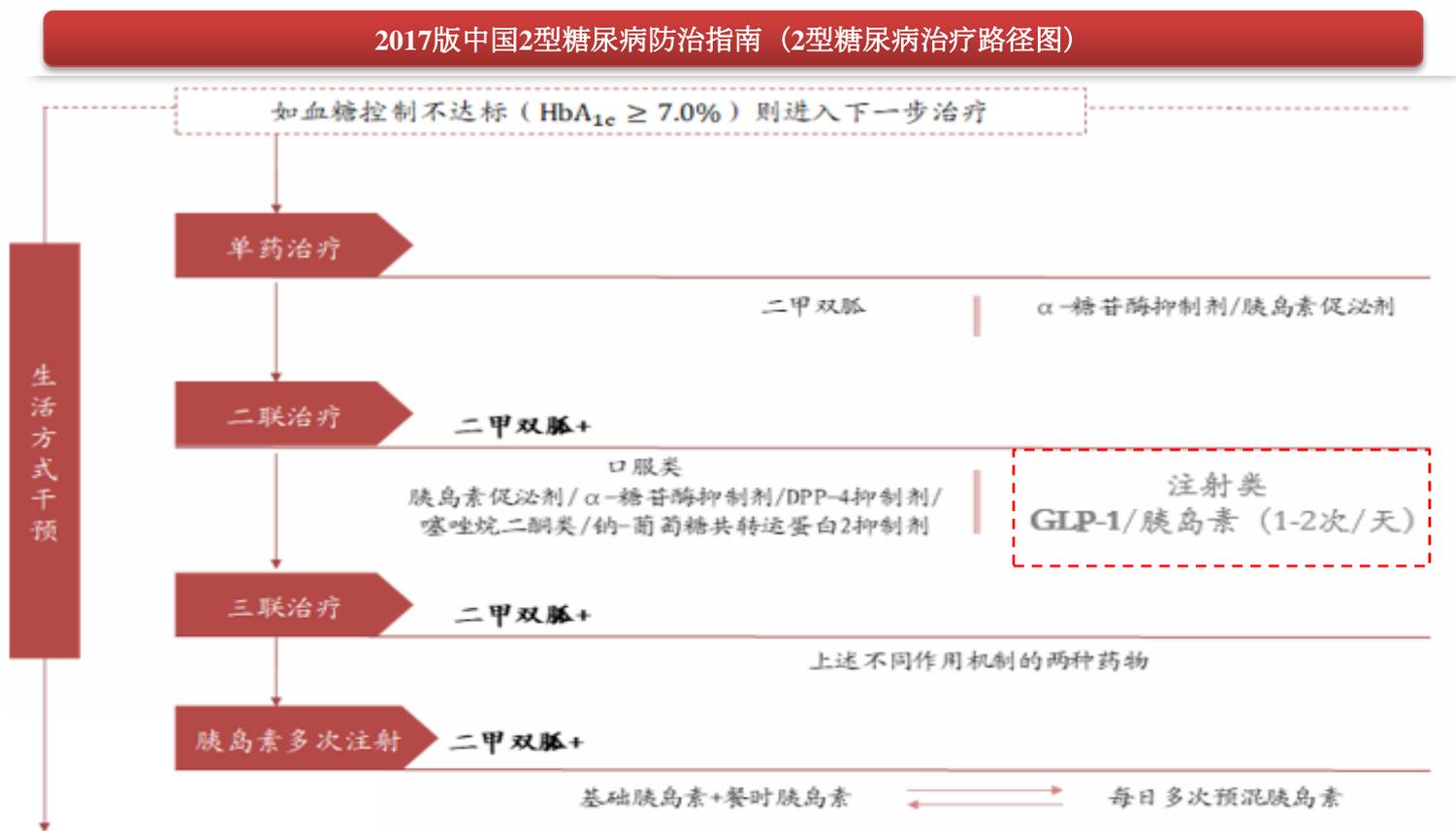
2019年中国各类糖尿病药物市场份额



1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速

1.1.4 新版指南肯定GLP-1治疗地位

- ◆ 2017版治疗指南中将GLP-1列为二联治疗药物。生活方式干预是2型糖尿病的基础治疗措施，若疗效不佳，药物治疗的首选是二甲双胍。不适合二甲双胍治疗者可选择 α -糖苷酶抑制剂或胰岛素促泌剂。如单独使用二甲双胍治疗而血糖仍未达标，则可进行二联治疗，加用GLP-1受体激动剂或其他口服药。仍不达标使用三联治疗。如三联治疗控制血糖仍不达标，则进行多次胰岛素治疗。

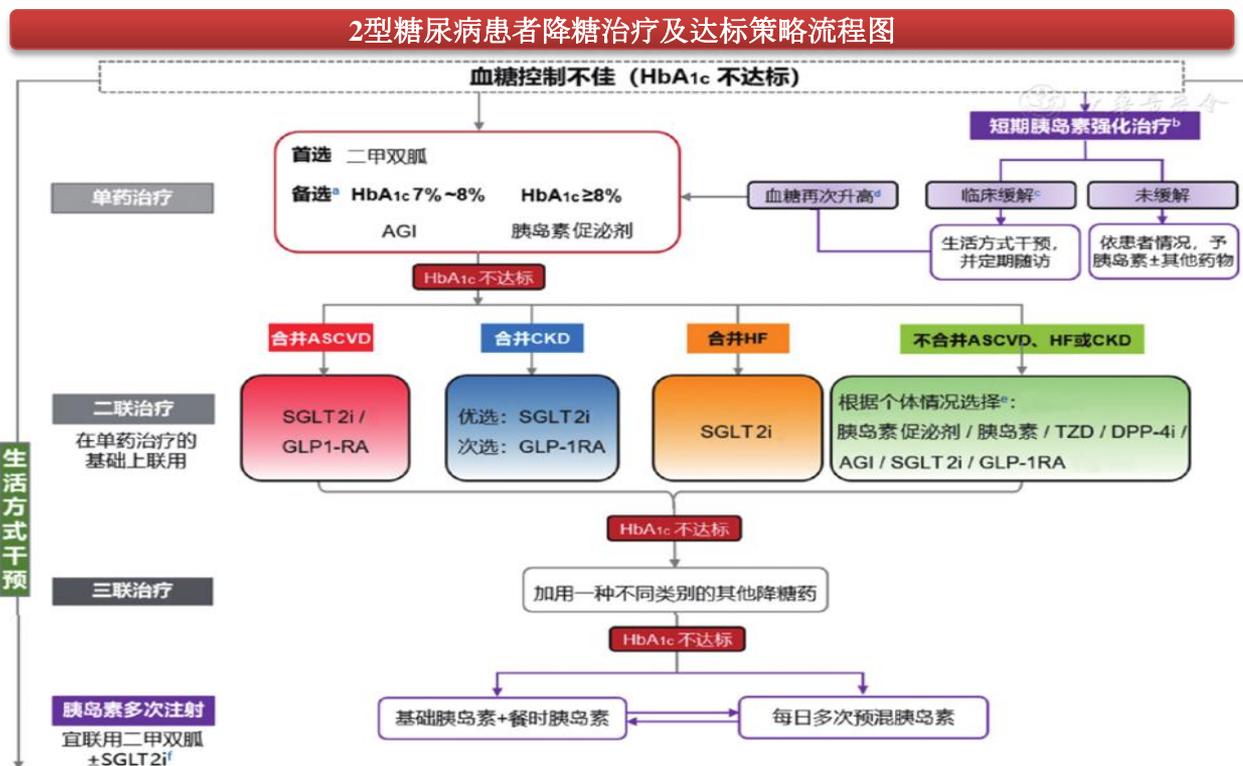


www.swsc.com.cn

1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速

1.1.4 新版指南肯定GLP-1治疗地位

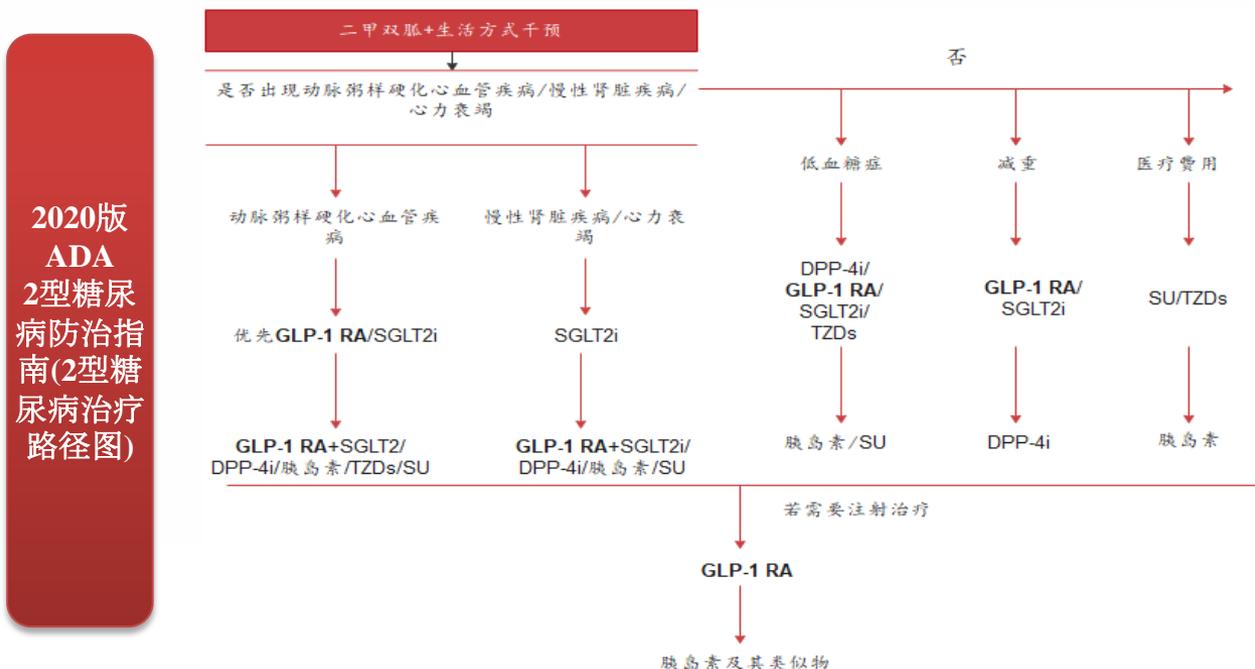
- ◆ 2020年2月，最新发布《中国成人2型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识》，肯定了GLP-1RA的地位，共识建议二甲双胍单药治疗3个月未达到糖化血红蛋白（HbA1c）目标值的患者，则可选择GLP-1RA进行二联治疗。并且对于低血糖风险较高或低血糖危害较大（如独居老人）以及需要减重的患者，可优先考虑GLP-1RA。
- ◆ 2020年6月中华医学会糖尿病学分会（CDS）和中华医学会内分泌学分会（CSE）共同发表的《中国成人2型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》也对T2DM合并ASCVD或心血管风险极高危患者使用GLP-1 RA进行了I类推荐。



1.2 全球GLP-1市场份额仅次于胰岛素

1.2.1 美国治疗指南优先推荐GLP-1RA

- ◆ 根据美国ADA2020年发布的糖尿病诊疗指南，2型糖尿病应首先应用二甲双胍治疗辅助生活方式干预，由病人自身健康状况选择后续治疗方案，主要有GLP-1 RA、SGLT2i、DPP-4i、TZDs、SU、胰岛素六类药物。对于有动脉粥样硬化性心血管疾病或者有较高患心血管疾病风险的2型糖尿病患者优先使用GLP-1 RA，慢性肾脏疾病和心力衰竭的2型糖尿病患者，推荐使用GLP-1 RA受体激动剂、SGLT2抑制剂等。对于没有确定性心血管疾病及风险、慢性肾病和心力衰竭的2型糖尿病患者，当患者有降低低血糖、肥胖等并发症需求时，应首选GLP-1受体激动剂。
- ◆ 2019年，ESC（欧洲心脏协会）/EASD（欧洲糖尿病研究协会）将GLP-1类药物推荐为合并ASCVD（动脉硬化性心血管疾病）或高危/极高危心血管风险患者的一线首选。



1.2 全球GLP-1市场份额仅次于胰岛素

1.2.2 全球GLP-1RA加速获批上市

- ◆ 自从2005年第一款GLP-1RA艾塞那肽上市以来，目前，全球已上市9种GLP-1类药物。阿斯利康拥有短效和长效2款药品，分别是艾塞那肽和艾塞那肽微球。诺和诺德拥有2款长效产品，分别是利拉鲁肽和索马鲁肽。赛诺菲和GSK的产品上市较晚，赛诺菲2013年上市利司那肽，而GSK在2014年上市了阿必鲁肽。两款国产GLP-1类药分别是2016年上市的贝那鲁肽和2019年上市的洛塞那肽。
- ◆ 在国内批准上市的药物包括艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽、艾塞那肽缓释微球、利司那肽、度拉糖肽以及聚乙二醇洛塞那肽。阿必鲁肽和索马鲁肽暂未在国内上市。

全球及国内已上市GLP-1激动剂产品情况

项目	艾塞那肽	利拉鲁肽	艾塞那肽微球	利司那肽	阿必鲁肽	度拉糖肽	贝那鲁肽	索马鲁肽	聚乙二醇洛塞那肽
商品名	百泌达 (Byetta)	诺和力 (Victoza)	百达扬 (Bydureon)	利时敏 (Lyxumia)	Tanzeum	度易达 (Trulicity)	谊生泰	Ozempic	孚来美
生产厂家	阿斯利康	诺和诺德	阿斯利康	赛诺菲	GSK	礼来	仁会生物	诺和诺德	豪森药业
国内批准时间	2009年	2011年	2017年	2018年	未上市	2019年	2016年	未上市	2019年
海外上市时间	2005年 (美国)	2009年 (欧盟)	2012年(美国)	2013年 (欧盟)	2014年 (美国)	2014年 (美国)	未上市	2017年	未上市
分子结构	Exendin-4	改构的GLP-1	Exendin-4	改构的Exendin-4	改构的GLP-1	改构的GLP-1	重组的GLP-1	改构的GLP-1	改构的Exendin-4
结构同源性	53%	97%	53%	50%	97%	90%	100%	94%	53%
抗体阳性率	28-38%	8.6%	45%	70%	5.5%	1.6%	-	-	5.2%
作用时间	短效	长效	长效	短效	长效	长效	速效	长效	长效
半衰期	2-4h	11-15h	-	2.7-4.3h	120h	120h	11min	165h	104-121h
使用方法	一日两次	一日一次	一周一次	一日一次	一周一次	一周一次	一日三次	一周一次	一周一次

WWW.SWSC.COM.CN

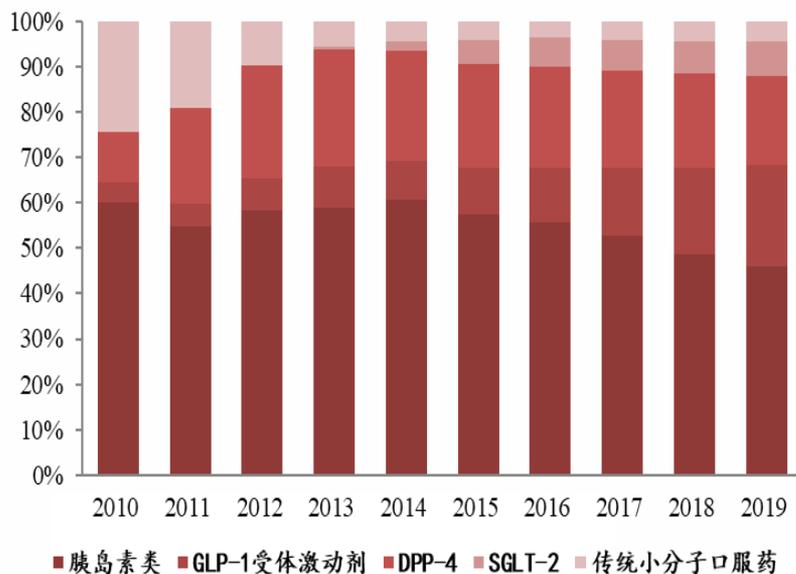
数据来源：阿斯利康、诺和诺德、赛诺菲、GSK、礼来等公司财报，仁会生物招股说明书，药品说明书，药智网，西南证券整理

1.2 全球GLP-1市场份额仅次于胰岛素

1.2.3 GLP-1已成为全球最畅销降糖药

- ◆ 根据全球主要糖尿病药物历年销售额的统计，2010年至2020年2月，GLP-1类药物保持了39.7%的复合增长率，高于胰岛素类14.4%的增速及口服降糖药11.7%的增速。2019年全球降糖药市场规模达509.8亿美元，GLP-1类药物的销售额约100亿美元，占全球市场份额约为19%。
- ◆ 3款GLP-1 RA挤占2019年全球降糖药top10。礼来的度拉糖肽以41.28亿美元的销量占据世界第一，诺和诺德的利拉鲁肽和索马鲁肽分别以36.3亿美元和18.6亿美元的销售额占据第二和第十。

全球主要降糖药品种市场份额



2019年全球降糖药top10 (亿美元)

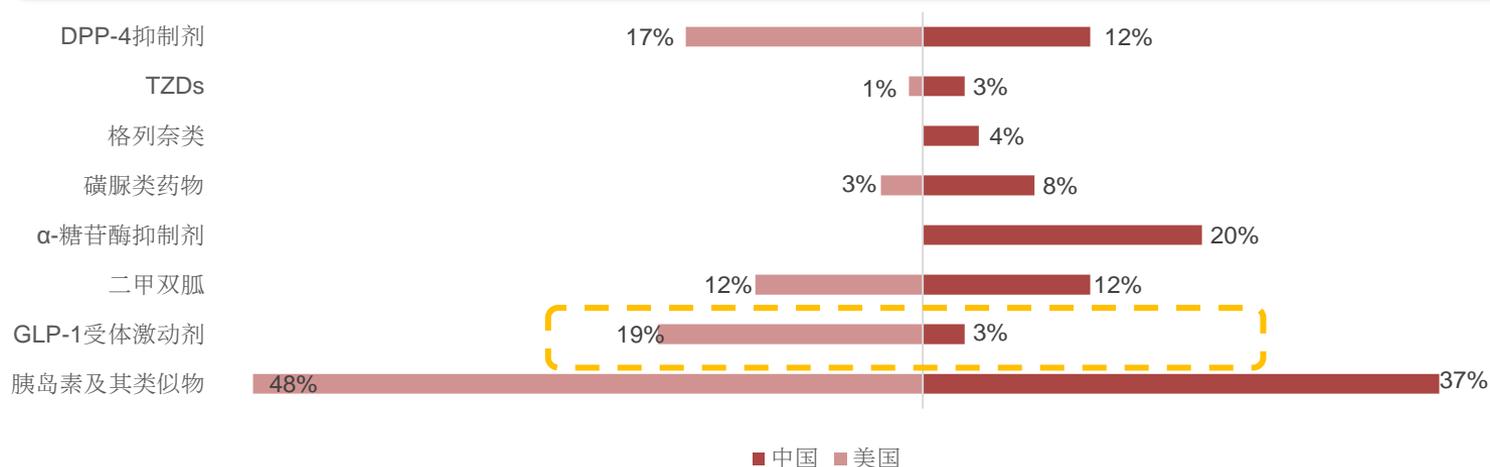
排名	商品名	通用名	类别	企业	2019年收入
1	Trulicity	度拉糖肽	GLP-1	礼来	41.28
2	Victoza	利拉鲁肽	GLP-1	诺和诺德	36.3
3	Januvia	西格列汀	DPP-4	默沙东	34.82
4	Lantus	甘精胰岛素	insulin	赛诺菲	33.85
5	Jardiance /Glyxambi	恩格列净	SGLT2	礼来	33.63
6	NovoRapid	门冬胰岛素	insulin	诺和诺德	29.89
7	humalog	赖脯胰岛素	insulin	礼来	28.21
8	Trajenta /Jentadueto	利格列汀	DPP-4	礼来	23.43
9	Janumt	西格列汀/二甲双胍	DPP-4	默沙东	20.41
10	Ozempic	索马鲁肽	GLP-1	诺和诺德	18.6

1.3 国内提高GLP-1占比提升将是大势所趋

1.3 国外GLP-1市场份额已快速提升至19%，国内提升空间大

- ◆ 国外糖尿病治疗方案更具有个性化，更加注重心血管、肥胖并发症综合控制。根据患者是否具有特定疾病、血糖控制水平、并发症控制目标及经济水平，选择不同的治疗方案，更加强调心血管获益、肾脏保护以及肥胖等多种危险因素的综合管理；国内指南单纯依据血糖高低进行阶梯式选择治疗药物。
- ◆ 国外高价新型降糖药占比更高。国外指南中费用较高的新药品如GLP-1、DPP-4抑制剂等占比更高，低价品种SU（磺脲类）以及TZDs类药物占比更低。国内传统的口服降糖药占比更高， α -糖苷酶抑制剂、SU、TZDs等药品占比更高，国外在各阶段均未应用 α -糖苷酶抑制剂。
- ◆ 国外指南同种类设置优先级，多次优先推荐GLP-1 RA。GLP-1 RA具有更低的低血糖风险和减重功效，并且适用于心血管病、慢性肾脏疾病并发的患者，在诊疗指南中多次被优先使用。

2019年中国和世界主要降糖药品种市场份额对比



目录

- 1 国外率先重视GLP-1RA，我国市场潜力巨大
 - 1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速
 - 1.2 全球GLP-1RA市场份额仅次于胰岛素
 - 1.3 国内提高GLP-1RA占比提升将是大势所趋
- 2 GLP-1RA降糖显著，巨头强势进入加速国产替代
 - 2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好
 - 2.2 全球竞争加剧，长效+口服成为战略至高点
 - 2.3 国内GLP-1RA市场处于培育期，发展潜力巨大
 - 2.4 国内巨头抢占先机，有望加速进口替代
- 3 GLP-1减肥药市场潜力巨大
 - 3.1 全球科学长效减肥药可选品种较少
 - 3.2 利拉鲁肽占绝全球减肥药市场半壁江山
 - 3.3 GLP-1减肥适应症新药研发竞争激烈
 - 3.4 我国减肥药市场空间测算
- 4 多重靶点与口服制剂是未来发展趋势
 - 4.1 多靶点激动剂成为未来研发重点
 - 4.2 GLP-1口服制剂获即将展开新一轮角逐
 - 4.3 GLP-1+基础胰岛素鸡尾酒疗法抢占胰岛素份额
 - 4.4 不断更新长效机制提升半衰期
 - 4.5 开拓多种适应症应用前景
- 5 投资建议

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

2.1.1 GLP-1RA降糖减重优势明显，是最理想的降糖药

- ◆ 多项研究表明 GLP-1 受体激动剂不但具有显著的降糖疗效，同时兼有低血糖发生率低的优点。除此之外，GLP-1受体激动剂还有一些降糖之外的作用，包括降低体重、降低收缩压、改善血脂紊乱以及潜在的心血管获益。
- ◆ 劣势主要包括胃肠道不良反应及一些罕见不良反应，同时由于纳入医保品种较少，费用高。

优势	劣势
降糖机制： 降低低血糖风险，GLP-1类似物为血糖依赖性降糖，低血糖发生率低。同时促进胰岛β细胞的再生和修复	胃肠道不良反应： 通常会出现恶心、呕吐、腹泻、腹痛、消化不良、食欲下降等
减重机制： 抑制食欲，胃酸分泌、胃蠕动以及胃排空，减少肠道对食物的推进和消化吸收	低血糖： 尽管单用GLP-1低血糖发生率较低，但与其他降糖药联用时仍有低血糖风险
心血管保护机制： 舒张冠脉血管，增加冠脉血流，同时还可以增加心肌细胞葡萄糖的摄取率，促进细胞能量代谢，增加心肌收缩力，抑制心脏重构和心肌凋亡（利拉鲁肽、索马鲁肽和度拉糖肽被证明对心血管有益）	产生抗体： 作为蛋白质源性药物在使用过程中易产生抗体，分子结构同源性越高越不容易产生抗体（利司那肽和艾塞那肽抗体阳性率较高） 甲状腺C细胞癌： 促进甲状腺C细胞环磷酸腺苷的形成，血清降钙素的合成及释放，导致发生甲状腺C细胞癌的可能性增加
肾脏保护机制： GLP-1受体主要分布在肾脏小动脉的平滑肌细胞内，其可以减少近端肾小管钠离子重吸收，改善球管平衡，降低肾小球压力	大部分产品未纳入医保，平均费用较高，目前仅仅只有3款产品纳入医保（利拉鲁肽、艾塞那肽、艾塞那肽微球）

常用降糖药对血糖、体重及内脏脂肪的作用

分类	HbA1c	低血糖风险	体重	内脏脂肪	每月人均费用（元）	常见不良反应
胰岛素	↓↓↓	↑↑↑	↑↑	—	103-402	低血糖
磺脲类药物	↓↓	↑↑	↑	—	193-386	低血糖
格列奈类药物	↓↓	↑↑	↑	—或↓	212-916	低血糖
GLP-1受体激动剂	↓↓	↑	↓↓	↓↓	408-2130	胃肠道
二甲双胍	↓↓	↑	↓	—	137-139	胃肠道/乳酸酸中毒
α-糖苷酶抑制剂	↓	↑	↔ 或 ↓	—	204-735	胃肠道
DPP-4抑制剂	↓	↑	↔	↔	221-246	罕见
SGLT-2抑制剂	↓	↑	↓↓	↓	127-367	泌尿生殖道感染/脱水

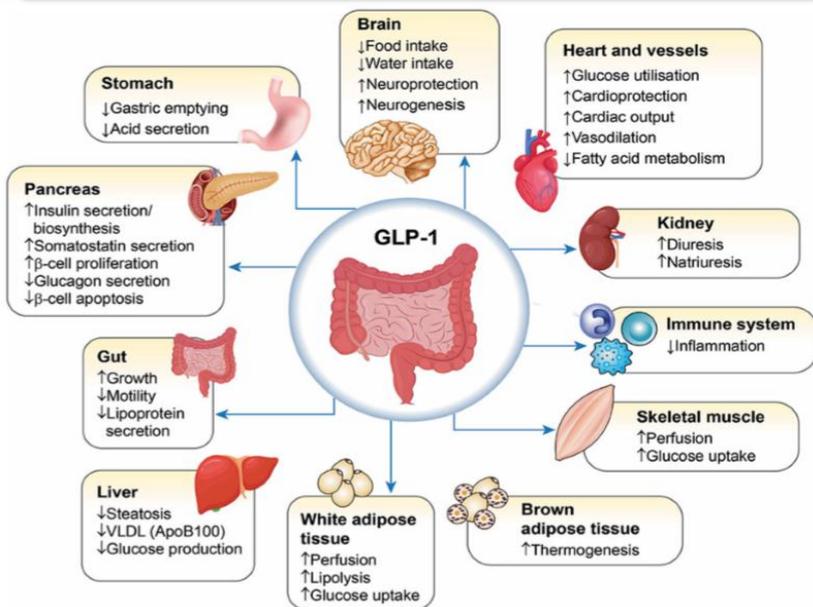
数据来源：《中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识》，仁会生物招股说明书，西南证券整理
注：↓代表下降，↑代表上升，↔代表中性，—代表不确定

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

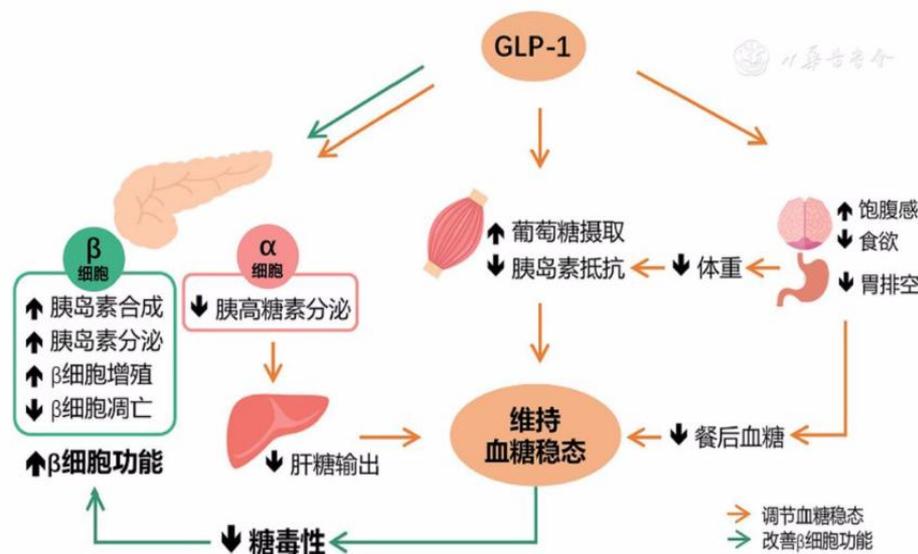
2.1.2 GLP-1受体众多，可实现多重降糖机制

- ◆ 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。20世纪中期，研究发现“肠促胰岛素效应”，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，**肠促胰岛素效应对餐后血糖调节的贡献率达到60-70%**。在T2DM患者中，由于肠促胰岛素分泌减少及受体信号缺陷，肠促胰岛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）

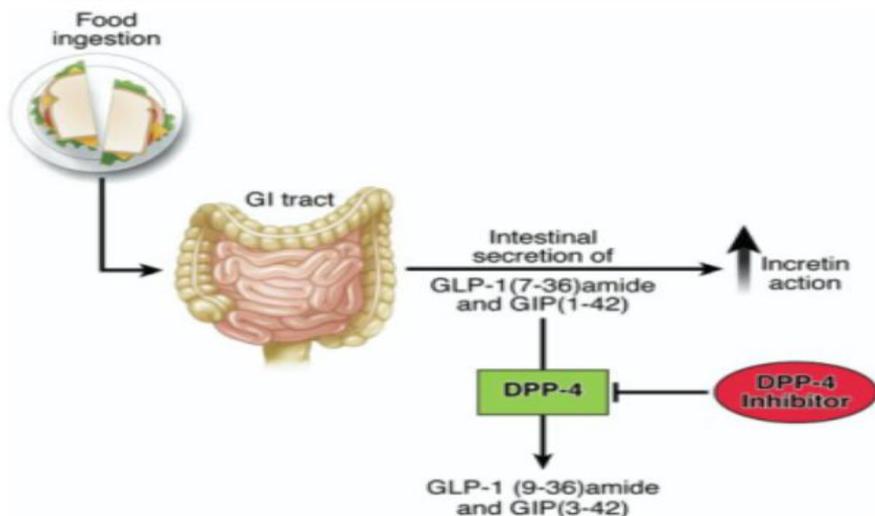


2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

2.1.2 长效与短效降糖机制不同

- ◆ GLP-1 RA可分为**短效和长效**。长效半衰期更长，通常可一周一次注射，不仅能作用于胰脏提高胰岛素分泌，抑制胰高血糖素的释放降低餐后血糖，还能有效降低空腹血糖，并且减重效果更佳；短效GLP-1的半衰期较短，更有利于降低胃排空速度，能够更好地控制餐后血糖。另外长效和短效都能作用于中枢神经系统，可以降低食欲，但短效的胃肠道不良反应更强。
- ◆ **蛋白质修饰技术成为延长半衰期的关键**。天然GLP-1主要经过3种途径代谢：肝脏、肾脏以及被二肽基肽酶(DPP)-4降解。二肽基肽酶(DPP-4)降解只需1-2min，为了使外源性GLP-1制剂不易被DPP-4降解，GLP-1 RA采取不同的蛋白质修饰技术或者改变剂型延缓半衰期：短效的GLP-1RA通过改变第2或3个N端位置的氨基酸（如艾塞那肽和利司那肽），可以降低其被DPP-4酶清除的可能，但仍然有被肾清除的可能，目前长效的GLP-1修饰技术包括：脂肪酸链修饰（利拉鲁肽和索马鲁肽）、融合Fc片段技术（度拉糖肽）、PEG修饰技术（洛塞那肽）。此外，PLGA微球技术通过改变药物剂型达到药物缓慢释放（艾塞那肽微球）。

天然GLP-1的降解过程



短效GLP-1和长效GLP-1类药物的临床作用

指标		短效GLP-1药物	长效GLP-1药物
半衰期		2-5小时	12小时-1个月
作用机制	空腹血糖	中度刺激	显著刺激
	餐后胰岛素分泌	降低	降低
	胰高血糖素分泌	降低	降低
	胃排空率	延迟	无作用
临床作用	空腹血糖	中度降低	显著降低
	餐后高血糖	显著降低	中度降低
	血压	降低	降低
	心率	无影响或适度增加	中度增加
		0-2bpm	2-5bpm
	减重	1-5kg	2-5kg
	胃肠道不良反应	20-50%	20-40%

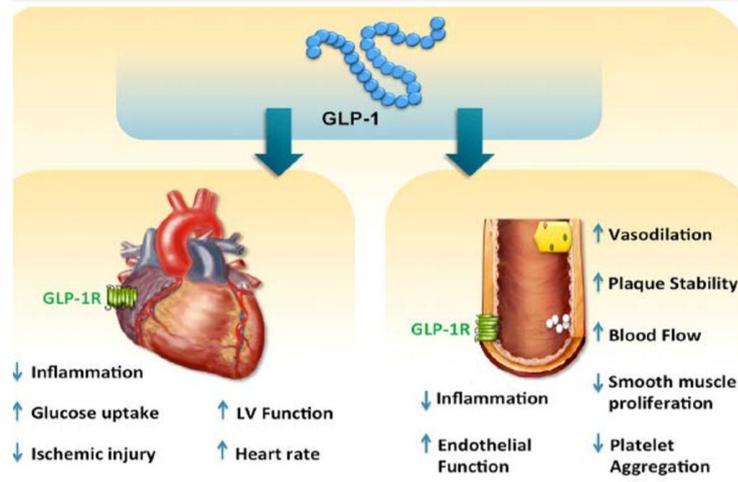
WWW.SWSC.COM.CN

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

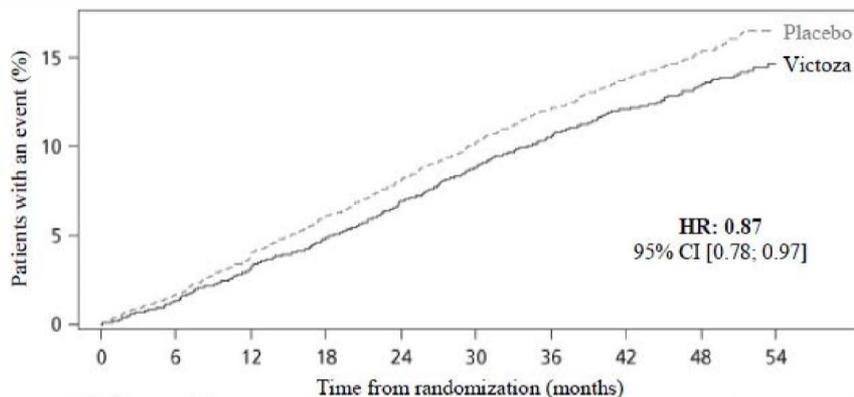
2.1.3 GLP-1降糖具有心血管获益功效

- ◆ **心血管保护机制：**GLP-1 可与心肌细胞及动脉平滑肌细胞上的 GLP-1 受体结合，舒张冠脉血管，增加冠脉血流，同时还可以增加心肌细胞葡萄糖的摄取率，促进细胞能量代谢，增加心肌收缩力，抑制心脏重构和心肌凋亡，减轻冠脉血管内皮炎性和超氧化性损害，从而达到改善心脏功能和保护心脏的作用。
- ◆ **利拉鲁肽的临床试验均表明降低心血管风险。**根据利拉鲁肽的一项多国、多中心、安慰剂控制、双盲的试验，9340名2型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病的患者被随机注射利拉鲁肽1.8mg或安慰剂，试验结果表明标准治疗基础上加用利拉鲁肽组较安慰剂组主要的心血管事件风险降低13%，心血管死亡风险降低22%。
- ◆ **索马鲁肽同样被证明具有心血管获益功效：**在一项持续时间为2年，3297名2型糖尿病患者并伴有动脉粥样硬化性心血管疾病每周一次索马鲁肽的实验中，相对于安慰剂组，索马鲁肽组显著降低了不良心血管事件风险（MACE）。

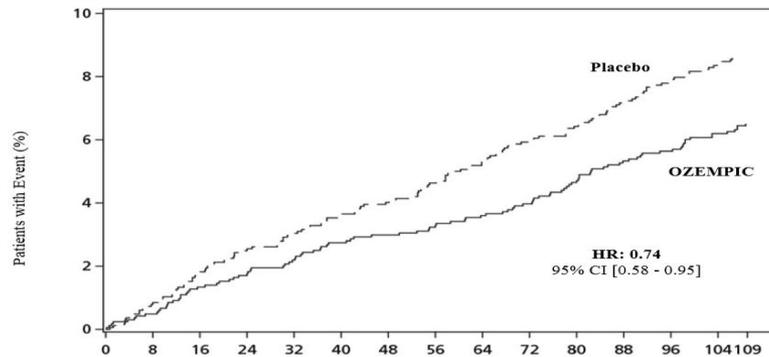
GLP-1的心血管保护机制



利拉鲁肽不良心血管事件（MACE）发生率



索马鲁肽不良心血管事件(MACE)发生率



数据来源：Cell Metabolism, 利拉鲁肽说明书, 索马鲁肽说明书, Laurie L.Baggio and Daniel J. Drucker, Biology of Incretins: GLP-1 and GIP, GASTROENTEROLOGY, 2007, 132; 2131-2157, 西南证券整理

注：MACE是Major Adverse Cardiovascular Events的缩写，即主要心血管不良事件，其主要包括三个终点事件：心血管死亡、心肌梗死和卒中。MACE是降糖药物的心血管结局研究主要的终点指标。

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

2.1.4 GLP-1在我国通常与其他降糖药联用

- ◆ GLP-1受体激动剂可作为单药或多种口服降糖药物及基础胰岛素治疗控制血糖效果不佳时的联合治疗药物。
- ◆ 利拉鲁肽的保护心血管作用更强，在有心血管疾病患者中优先使用。
- ◆ 所有GLP-1 RA均有常见的胃肠道反应，因此不适用于胃肠道疾病患者。

		艾塞那肽	利拉鲁肽	贝那鲁肽	利司那肽	艾塞那肽微球
使用范围		适用于服用二甲双胍、磺脲类、TZDs、二甲双胍和磺脲类联用、二甲双胍和TZDs联用不能有效控制血糖的T2DM患者的辅助治疗以改善血糖控制	适用于成人T2DM患者控制血糖，适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的T2DM患者，与二甲双胍或磺脲类药物联合应用	用于成人T2DM患者控制血糖，适用于单用二甲双胍血糖控制不佳的患者	适用于饮食控制和运动基础上接受二甲双胍单药或联合磺脲类药物控制不佳的成年T2DM患者。	用于改善T2DM患者的血糖控制，适用于单用二甲双胍、磺脲类及二甲双胍合用磺脲类血糖仍控制不佳的患者
使用方法	用量	起始5μg，常规10μg	初始剂量为每天0.6mg。一周后，增加剂量至1.2 mg，如1.2 mg剂量无法达到血糖控制，剂量可增至1.8 mg	起始剂量为每次0.1mg，治疗2周后，剂量应增至每次0.2mg，每日三次。	起始剂量每天一次10ug，共14天，在第15天剂量增加至20ug每天/次	常规剂量2mg
	用法	2次/d，在早餐和晚餐前60分钟内或每天的2顿主餐前皮下注射	1次/d，任意时间皮下注射	3次/d，餐前5分钟皮下注射	1次/d，每天第一餐前	1次/周，任意时间皮下注射
不良反应	胃肠道反应	常见				
	低血糖	单独使用不增加低血糖风险				
特殊人群应用	心血管高危人群	安全性尚未得到评价	具有保护心血管作用，在有心血管疾病患者中优先使用	安全性尚未得到评价	安全	安全
	超重/肥胖	明显改善体重				
	肾功能受损	肌酐清除率<30ml/min禁用	终末期肾病禁用	未知	肌酐清除率<30ml/min禁用	肌酐清除率<30ml/min禁用，30~50ml/min慎用
	肝功能受损	未知	重度肝功能受损者禁用	未知	肝功能受损者无需调整剂量	未知
	胰腺炎病史	慎用				
	严重胃肠道疾病	慎用				
	甲状腺髓样癌病史或家族史	不推荐				

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

(1) 阿斯利康-艾塞那肽：全球第一款GLP-1RA，联用降糖效果更好

- ◆ 艾塞那肽为蜥蜴唾液腺分泌的毒液中提取的一种天然 GLP-1 类似物，与人 GLP-1 有 53% 同源性，是阿斯利康研发的全球第一款GLP-1RA，2005年在美国上市。艾塞那肽属于短效GLP-1RA，其半衰期为2-4h，一天需注射2次。经临床研究发现，艾塞那肽可降低 HbA1c **0.5%~1.0%**。艾塞那肽与二甲双胍联用对降血糖的效果最佳，在每日两次，每次10微克的剂量下，20周时可达 HbA1c ≤7% 患者的比例为46.4%，血糖下降0.9%。
- ◆ 艾塞那肽与二甲双胍联用体重控制效果好。30周治疗期中使用艾塞那肽（10微克）+二甲双胍的2型糖尿病患者的体重较基线下降2.8KG。艾塞那肽与二甲双胍和噻唑烷二酮类（TZD）联用不增加低血糖风险，但与磺脲类合用会增加低血糖发生率。恶心不良反应发生率为40%-50%，大多数治疗开始时出现恶心的患者，症状的发生频度和严重程度会随着继续治疗时间的延长而减轻。由于艾塞那肽的分子结构是蜥蜴源多肽Exendin-4，同源性较低，38%的患者产生了抗体。艾塞那肽的清除经肾小球滤过与蛋白酶水解完成，因此终末期肾病及肾功能严重损害患者（肌酐清除率 < 30 mL/min）不推荐使用。
- ◆ 艾塞那肽注射液缓释剂型（Bydureon）为艾塞那肽长效版本，采用PLGA微球技术通过改变药物剂型达到药物缓慢释放，只需每周1次给药，2011年6月在欧盟获批，2012年1月获得美国FDA批准上市。研究分别比较了艾塞那肽缓释剂型、艾塞那肽常规剂型、大剂量匹格列酮、西格列汀或甘精胰岛素的治疗效果，结果显示，艾塞那肽缓释注射剂降低HbA1c水平和体重效果更佳，同时不增加低血糖风险，且缓释剂型引起的恶心反应及注射部位硬结较普通剂型少。

药品		与二甲双胍联用（30周）			与磺脲类联用（30周）			与二甲双胍+磺脲类联用（30周）		
		安慰剂	艾塞那肽	艾塞那肽	安慰剂	艾塞那肽	艾塞那肽	安慰剂	艾塞那肽	艾塞那肽
给药方式		每日两次	每日两次 每次5微克	每日两次 每次10微克	每日两次	每日两次 每次5微克	每日两次 每次10微克	每日两次	每日两次 每次5微克	每日两次 每次10微克
ITT人群（N）		113	110	113	123	125	129	247	245	241
HbA1c（%）	基线	8.2	8.3	8.2	8.7	8.5	8.6	8.5	8.5	8.5
	变化	0.1	-0.4	-0.8	0.1	-0.5	-0.9	0.2	-0.6	-0.8
达到HbA1c≤7%比例		13%	31.60%	46.40%	8.80%	32.60%	41.30%	9.20%	27.40%	33.50%
体重	基线	99.9	100	100.9	99.1	94.9	95.2	99.1	94.9	98.4
	变化	-0.3	-1.6	-2.8	-0.6	-0.9	-1.6	-0.9	-1.6	-1.6

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

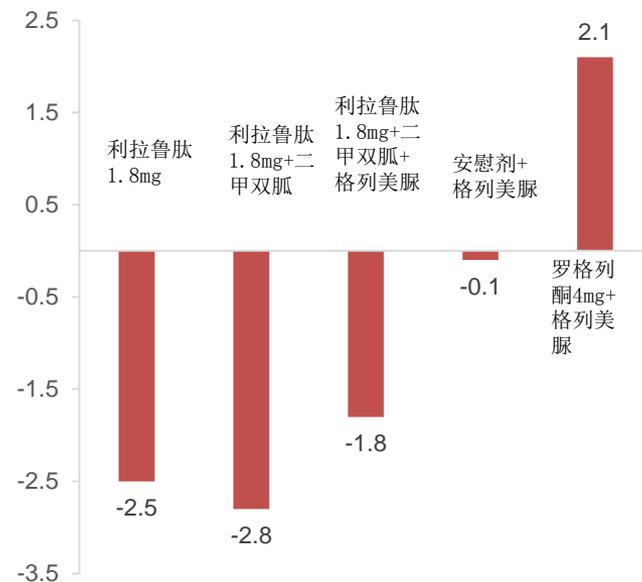
(2) 诺和诺德-利拉鲁肽：降糖与减肥效果俱佳

- ◆ 利拉鲁肽是诺和诺德生产的第一代GLP-1RA，由GLP-1类似物与脂肪酸共价结合形成的衍生物，半衰期为11~15h，利拉鲁肽是全球第一款长效GLP-1RA，可以实现一天注射一次。最早在2009年欧盟上市，在我国2011年获得NMPA批准上市。
- ◆ HbA1c降低可达到1.0%-1.5%，单用效果优于格列美脲，联用降糖效果优于艾塞那肽、西格列汀、甘精胰岛素，其中与二甲双胍和罗格列酮一起联用在26周治疗过程结束后达到HbA1c≤7%比例达到57%，血糖下降1.5%。利拉鲁肽作为长效的GLP-1降糖药，有利于对空腹血糖控制；
- ◆ 无论是单药还是联用药均表现出较好的减肥效果。每天单独使用1.8mg和1.2mg利拉鲁肽情况下，体重分别下降2.5KG和2.1KG。与此同时，与二甲双胍联用时，体重分别下降2.8KG和2.6KG。

利拉鲁肽HbA1c下降对比 (%)



利拉鲁肽减重对比 (kg)



2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

(2) 诺和诺德-利拉鲁肽：降糖与减肥效果俱佳

		单药治疗（52周）			与二甲双胍联用（26周）				与二甲双胍联用（26周）			与磺脲类联用（26周）			
药品		利拉鲁肽 1.8mg	利拉鲁肽 1.2mg	格列美脲	利拉鲁肽 1.8mg+ 二甲双胍	利拉鲁肽 1.2mg+二 甲双胍	安剂+ 慰二 甲双 胍	格列美 脲 4mg+ 二甲双 胍	利拉鲁 肽 1.8mg+ 二甲双 胍	利拉鲁 肽 1.2mg+ 二甲双 胍	西他列 汀 100mg+ 二甲双 胍	利拉鲁 肽 1.8mg+ 格列美 脲	利拉鲁 肽 1.2mg+ 格列美 脲	安剂+ 慰二 甲双 胍	罗格列 酮 4mg+ 格列美 脲
ITT人群（N）		246	251	248	242	240	121	242	218	221	219	234	228	114	231
HbA1c （%）	基线	8.2	8.2	8.2	8.4	8.3	8.4	8.4	8.4	8.4	8.5	8.5	8.5	8.4	8.4
	变化	-1.1	-0.8	-0.5	-1	-1	0.1	-0.1	-1.5	-1.2	-0.9	-1.1	-1.1	0.2	-0.4
达到HbA1c≤7% 比例		51%	43%	28 %	42%	35%	11%	36%	56%	44%	22%	42%	35%	7%	22%
空腹血糖 （mg/dL）	基线	172	168	172	181	179	182	180	179	182	180	174	177	171	179
	变化	-26	-15	-5	-30	-30	7	-24	-39	-34	-15	-29	-28	18	-16
体重	基线	92.6	92.1	93. 3	88	88.5	91	89				83	80	81.9	80.6
	变化	-2.5	-2.1		-2.8	-2.6						-0.2	0.3	-0.1	2.1

		与二甲双胍和胰岛素联 用（12周）		与二甲双胍和磺脲类联用（26周）			与二甲双胍和罗格列酮联用（26周）			与艾塞那肽对比（26周）	
药品		地特胰岛素 +利拉鲁肽+ 二甲双胍	利拉鲁肽 +二甲双 胍	利拉鲁 肽 1.8mg+ 二甲双 胍+格 列美脲	安剂+二 甲双胍+ 格列美 脲	甘精胰岛 素 +二甲双 胍+格 列美脲	利拉鲁 肽 1.8mg+ 二甲双 胍+罗 格列酮	利拉鲁 肽 1.2mg+ 二甲双 胍+罗 格列酮	安剂+二 甲双胍+ 罗格列 酮	利拉鲁 肽 1.8mg 每天1次 +二甲双 胍或磺 脲类	艾塞那 肽10ug 每天2次 +二甲 双胍或 磺脲类
ITT人群（N）		162	157	230	114	232	178	177	175	233	231
HbA1c （%）	基线	7.6	7.6	8.3	8.3	8.1	8.6	8.5	8.4	8.2	8.1
	变化	-0.5		-1.3	-0.2	-1.1	-1.5	-1.5	-0.5	-1.1	-0.8
达到 HbA1c≤7% 比例		43%	17%	53%	15%	46%	54%	57%	28%	54%	43%
空腹血 糖 （mg/dL）	基线	166	159	165	170	164	185	181	179	176	171
	变化	-39	-9	-28			-44	-40	-8	-29	-11
体重	基线			85.8			94.9	95.3	98.5		
	变化			-1.8			-2	-1	0.6		

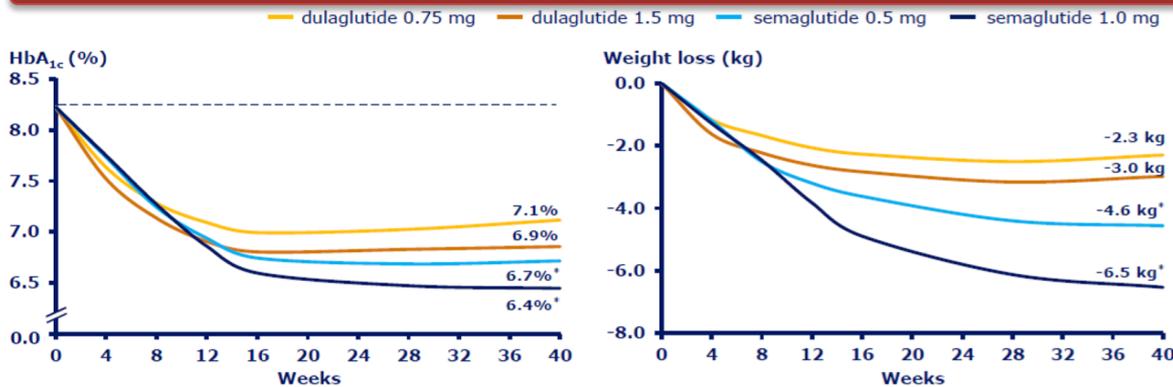
数据来源：利拉鲁肽说明书，西南证券整理

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

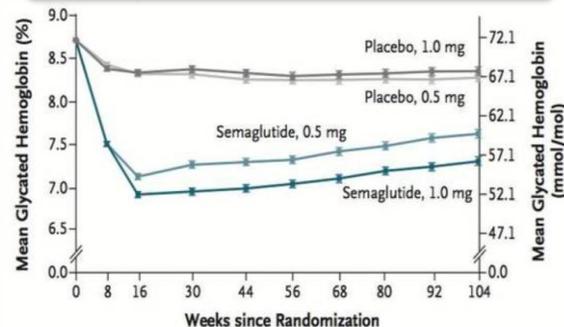
(3) 诺和诺德-索马鲁肽：效果优于一代产品利拉鲁肽

- ◆ 索马鲁肽（Ozempic）是诺和诺德第二代GLP-1 RA，相对于诺和诺德的第一代GLP-1类短效降糖药利拉鲁肽（一天一次），索马鲁肽为长效降糖，一周注射一次。
- ◆ **HbA1c降低可达到1.5%-1.8%**，单用效果优于西格列汀（DPP-4）、利拉鲁肽及度拉鲁肽。1) **SUSTAIN2**：索马鲁肽（1mg）HbA1c下降1.5%，西格列汀只下降了0.7%。2) **SUSTAIN10**：3期临床试验数据表明，在接受治疗30周后，索马鲁肽组HbA1c水平下降1.7%，优于利拉鲁肽的1.0%。3) **SUNSTAIN7**：索马鲁肽（0.5mg）和度拉糖肽（0.75mg）组HbA1c分别降低1.8%和1.4%，
- ◆ **减重效果佳**，在与基础胰岛素和二甲双胍联用30周时，体重下降6kg，单药治疗56周体重也下降了5.5kg。在SUSTAIN2中(见下页)，相较于西格列汀的1.7kg，索马鲁肽减重达到4.2kg（0.5mg）和5.5kg（1.0mg）。在SUNSTAIN7中减重效果同样优于度拉糖肽。
- ◆ **索马鲁肽具有对心脑血管获益功效**。在一项持续时间为2年，3297名2型糖尿病患者并伴有动脉粥样硬化性心血管疾病每周一次索马鲁肽的实验中，索马鲁肽组和安慰剂组分别有6.6%和8.9%受试者发生了不良心血管事件风险（MACE），相对于安慰剂组，索马鲁肽组不良心血管事件降低了26%，心肌梗死的风险降低26%，心血管死亡风险降低2%，治疗2年后，脑卒中风险显著降低39%。

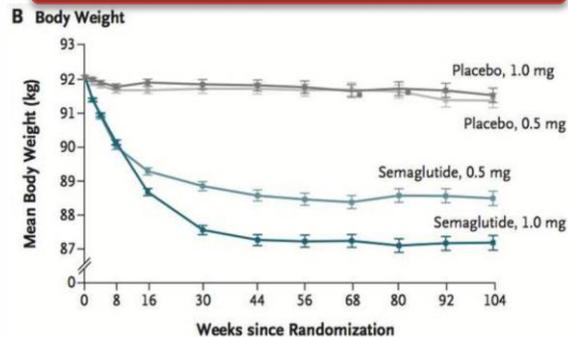
索马鲁肽VS度拉糖肽（SUNSTAIN7）



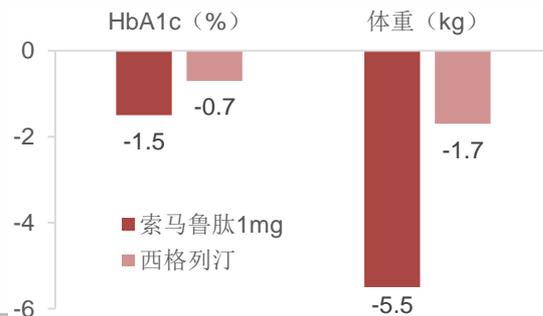
单用索马鲁肽HbA1c变化情况



单用索马鲁肽体重变化情况



索马鲁肽VS西格列汀（DPP-4）



数据来源：Marso SP, Bain SC, Consoi A, Eliasschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Sep 15. 西南证券整理

注：MACE是Major Adverse Cardiovascular Events的缩写，即主要心血管不良事件，其主要包括三个终点事件：心血管死亡、心肌梗死和卒中。MACE是降糖药物的心血管结局研究主要的终点指标。

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

(3) 诺和诺德-索马鲁肽：效果优于一代产品利拉鲁肽

		SUNSTAIN1单药治疗（30周）			SUNSTAIN2单药治疗（56周）			SUNSTAIN3与二甲双胍联用（56周）	
药品		安慰剂	索马鲁肽 0.5mg	索马鲁肽 1mg	索马鲁肽 0.5mg	索马鲁肽 1mg	西格列汀	索马鲁肽1mg+二甲双胍	艾塞那肽2mg+二甲双胍
ITT人群（N）		129	128	130	409	409	407	404	405
HbA1c（%）	基线	8	8.1	8.1	8	8	8.2	8.4	8.3
	变化	-0.1	-1.4	-1.6	-1.3	-1.5	-0.7	-1.4	-0.9
达到HbA1c≤7%比例		28%	73%	70%	66%	73%	40%	62%	40%
空腹血糖 (mg/dL)	基线	174	174	179	168	167	173	191	188
	变化	-15	-41	-44	-35	-43	-23	-44	-34
体重	基线	89.1	89.8	96.9	89.9	89.2	89.3	96.2	95.4
	变化	-1.2	-3.8	-4.7	-4.2	-5.5	-1.7	-4.8	-2

		SUNSTAIN4与甘精胰岛素对比（30周）			SUNSTAIN5三联治疗（30周）		
药品		索马鲁肽0.5mg+二甲双胍/磺脲类	索马鲁肽1mg+二甲双胍/磺脲类	甘精+二甲双胍/磺脲类	安慰剂+基础胰岛素+二甲双胍	索马鲁肽0.5mg+基础胰岛素+二甲双胍	索马鲁肽1mg+基础胰岛素+二甲双胍
ITT人群（N）		362	360	360	133	132	131
HbA1c（%）	基线	8.1	8.2	8.1	8.4	8.4	8.3
	变化	-1.2	-1.5	-0.9	-0.2	-1.3	-1.7
达到HbA1c≤7%比例		55%	66%	40%	13%	56%	73%
空腹血糖 (mg/dL)	基线	172	179	174	154	161	153
	变化	-35	-46	-37	-8	-28	-39
体重	基线	93.7	94	92.6	89.9	92.7	92.5
	变化	-3.2	-4.7	0.9	-1.2	-3.5	-6

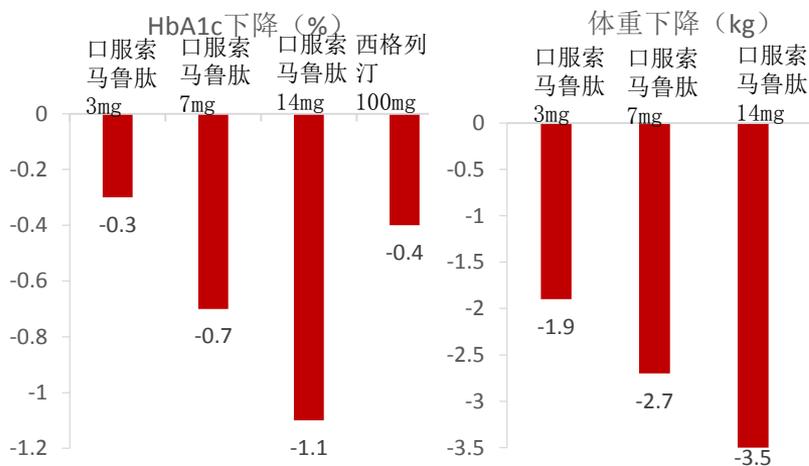
数据来源：索马鲁肽说明书，西南证券整理

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

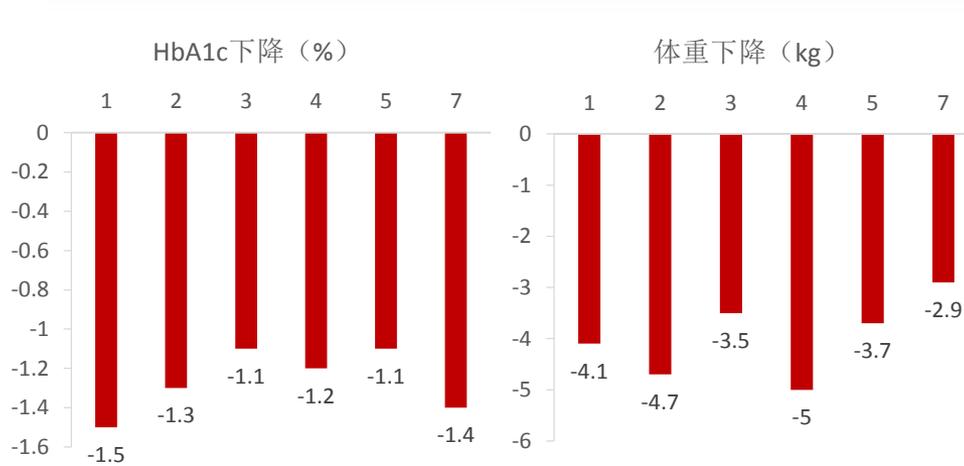
(4) 诺和诺德-索马鲁肽（口服）：全球第一款口服GLP-1 RA

- ◆ 索马鲁肽（Rybelsus）是诺和诺德第三代GLP-1 RA，也是全球第一款口服制剂的GLP-1受体激动剂降糖药物，在2019年9月获得FDA批准在美上市，上市首年销售额就达到了750万美元，截至目前已经在欧盟、日本、加拿大等国家或地区上市，并于2020年4月向我国CDE申报上市。
- ◆ 口服索马鲁肽相继击败恩格列净、西格列汀，与利拉鲁肽降糖效果相当，减肥效果更好。PIONEER1-7系列临床试验表明，口服Rybelsus可以使HbA1c降低1-1.8%，体重降低2.9-5KG。PIONEER4结果显示每日一次7mg的Rybelsus降糖效果不劣于每日注射一次0.75mg的利拉鲁肽，52周时，口服索马鲁肽、利拉鲁肽和安慰剂组HbA1c分别降低1.2%、0.9%和0.2%。在减重方面，口服索马鲁肽的效果明显优于利拉鲁肽（5.0kg vs 3.1kg vs 1.2kg）。某些剂量的Rybelsus降糖减重效果优于西格列汀（DPP-4抑制剂）、恩格列净（SGLT2抑制剂）和利拉鲁肽。
- ◆ 在PIONEER 6研究中证明具有一定的心血管安全性并且能够显著降低2型糖尿病患者的心血管死亡率。在PIONEER 5研究中显示，口服14mg的Rybelsus能够使中度肾损伤糖尿病患者显著获益。

Rybelsus降糖减重效果优于西格列汀（78周）



Rybelsus在PIONEER1-10系列临床试验结果（78周）



2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

(4) 诺和诺德-索马鲁肽（口服）：全球第一款口服GLP-1 RA

PIONEER1-5临床试验结果					
试验	试验设计	时间	分组	HbA1c降低幅度	体重降低
PIONEER1 NCT02906930	N=703 口服索马鲁肽VS安慰剂	26周	索马鲁肽3mg	0.80%	1.7kg
			索马鲁肽7mg	1.30%	2.5kg
			索马鲁肽14mg	1.50%	4.1kg
			安慰剂	0.10%	1.5kg
PIONEER2 NCT02863328	N=816(26和52周) 口服索马鲁肽14mgVS 恩格列净25mg	26周	索马鲁肽14mg	1.40%	4.2kg
			恩格列净25mg	0.90%	3.8kg
		52周	索马鲁肽14mg	1.30%	4.7kg
			恩格列净25mg	0.80%	3.8kg
PIONEER3 NCT02607865	N=1864 (78周) 口服索马鲁肽3、7、14mgVS 西格列汀100mg	26周	索马鲁肽3mg	0.50%	1.2kg
			索马鲁肽7mg	1.10%	2.2kg
			索马鲁肽14mg	1.40%	3.3kg
			西格列汀100mg	0.80%	0.7kg
		78周	索马鲁肽3mg	0.30%	1.9kg
			索马鲁肽7mg	0.70%	2.7kg
			索马鲁肽14mg	1.10%	3.5kg
			西格列汀100mg	0.40%	1.1kg
PIONEER4 NCT02863419	N=711 口服索马鲁肽14mgVS利拉鲁 肽1.8mg	26周	索马鲁肽14mg	1.30%	4.7kg
			利拉鲁肽1.8mg	1.10%	3.2kg
			安慰剂	0.10%	0.7kg
		52周	索马鲁肽14mg	1.20%	5.0kg
			利拉鲁肽1.8mg	0.90%	3.1kg
			安慰剂	0.20%	1.2kg
PIONEER5 NCT02827708	N=324,中度肾功能损害 口服索马鲁肽14mgVS安慰剂	26周	索马鲁肽14mg	1.10%	3.7kg
			安慰剂	0.10%	1.1kg

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

(5) 礼来-度拉糖肽：长效降糖，降低心血管风险

- ◆ 一周注射一次的度拉糖肽极大提高患者的接纳程度，与此同时降糖效果也较好。单药治疗对比数据来看，降糖效果明显优于单用西格列汀。在和西格列汀的对比试验中，每周一次1.5mg度拉糖肽，HbA1c下降1.22%，空腹血糖下降42.84mg/dL，显著优于西格列汀。无论是单用还是联用，减重减肥效果好，每周注射一次1.5mg度拉糖肽，52周后最多可减轻3.03kg。
- ◆ 度拉糖肽被证明具有心血管获益功效。根据Lancet上公布的REWIND研究结果发现，度拉糖肽可将心血管不良事件风险降低12%。该研究报告指出，在常规治疗中加入度拉糖肽，可作为伴有心血管疾病风险的T2DM患者一级预防和二级预防的良好干预手段。

		与二甲双胍单药对比（26周）			与二甲双胍单药对比（52周）			与甘精胰岛素单药对比（26周）			与甘精胰岛素单药对比（52周）		
药品		度拉糖肽	度拉糖肽	二甲双胍	度拉糖肽	度拉糖肽	二甲双胍	度拉糖肽	度拉糖肽	甘精	度拉糖肽	度拉糖肽	甘精
给药方式		每周一次 1.5mg	每周一次 0.75mg	每天1.5- 2g/天	每周一次 1.5mg	每周一次 0.75mg	每天1.5- 2g/天	每周一次 1.5mg	每周一次 0.75mg	每日一次	每周一次 1.5mg	每周一次 0.75mg	每天1.5- 2g/天
ITT人群 (N)		269	270	268	269	270	268	192	190	194	192	190	194
HbA1c (%)	基线	7.63	7.58	7.6	7.63	7.58	7.6	8.6	8.58	8.56	8.6	8.58	8.56
	变化	-0.78	-0.71	-0.56	-0.7	-0.55	-0.51	-1.19	-1.12	-1.13	-1.1	-1.1	-1
达到HbA1c≤7%比例		61.50%	62.60%	53.60%	60%	53.20%	48.30%						
达到HbA1c≤6.5%比例		46.00%	40.00%	29.80%	42.30%	34.70%	28.30%						
达到HbA1c≤8%比例								78.30%	72.60%	75.30%	69.10%	69.50%	70.30%
空腹血糖 (mg/dL)	变化	-28.98	-26.28	-24.12	-28.08	-18	-20.7	23.04	17.64	-19.08	28.26	20.7	-6.3
体重	变化	-2.29	-1.36	-2.22	-1.93	-1.03	-2.2	-2.81	-2.02	1.11	-2.66	-1.71	1.57

		与西格列汀单药对比（26周）			与西格列汀单药对比（52周）			与西格列汀单药对比（104周）			
药品		度拉糖肽	度拉糖肽	安慰剂	西格列汀	度拉糖肽	度拉糖肽	西格列汀	度拉糖肽	度拉糖肽	西格列汀
给药方式		每周一次 1.5mg	每周一次 0.75mg		每天一次 100mg	每周一次 1.5mg	每周一次 0.75mg	每天一次 100mg	每周一次 1.5mg	每周一次 0.75mg	每天一次 100mg
ITT人群 (N)		304	302	177	315	304	302	315	304	302	315
HbA1c (%)	基线	8.12	8.19	8.1	8.09	8.12	8.19	8.09	8.12	8.19	8.09
	变化	-1.22	-1.01	0.03	-0.61	-1.1	-0.87	-0.39	-0.99	-0.71	-0.32
达到HbA1c≤7%比例		60.90%	55.20%	21%	37.80%	57.60%	48.80%	33%	54.30%	44.80%	31%
达到HbA1c≤6.5%比例		46.70%	31%	12.50%	21.80%	41.70%	29%	19.20%	39.10%	24%	14.10%
空腹血糖 (mg/dL)	变化	-42.84	-35.46	-8.82	-17.46	-42.84	-29.34	-16.2	-35.82	-25.02	-8.46
体重	变化	-3.18	-2.63	-1.47	-1.46	-3.03	-2.6	-1.53	-2.88	-2.39	-1.75

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

(6) 赛诺菲-利司那肽：联用效果更好，抗体比率较高

- ◆ 与二甲双胍/胰岛素/波格列酮联用均优于单用的降糖效果。利司那肽与甘精胰岛素及二甲双胍（或噻唑烷二酮）进行三联使用效果最佳，达到HbA1c≤7%患者比例可以达到50%，下降幅度为0.7。单用或者与二甲双胍联用对空腹血糖控制较好，但与其他降糖药联用对空腹血糖控制不佳。
- ◆ 利司那肽减重效果显著，单用或者与二甲双胍联用取得不错的效果，但与胰岛素联用时，减重效果不佳。
- ◆ 出现较高比例的抗利司那肽抗体，由于分子结构为改构的Exendin-4，结构同源性最低，仅为50%，在安慰剂对照研究24周结束时，69.8%的患者呈现抗体阳性状态，但利司那肽抗体并未影响药物降糖效果。

		单药治疗（12周）		与二甲双胍联用（24周）		与二甲双胍+磺脲类联用（24周）		与磺脲类和二甲双胍联用（24周）		与吡格列酮和吡格列酮联用	
药品		安慰剂	利司那肽	安慰剂+二甲双胍	利司那肽+二甲双胍	安慰剂+二甲双胍+磺脲类	利司那肽+二甲双胍+磺脲类	安慰剂+磺脲类+二甲双胍	利司那肽+磺脲类+二甲双胍	安慰剂+吡格列酮+二甲双胍	利司那肽+吡格列酮+二甲双胍
ITT人群（N）		122	119	162	161	195	196	286	573	161	323
HbA1c（%）	基线	8.07	8.07	8.03	7.99	7.85	7.95	8.21	8.28	8.06	8.08
	变化	-0.18	-0.83	-0.26	-0.72	-0.57	-0.84	-0.18	-0.17	-0.43	-0.91
达到HbA1c≤7%比例		24%	44%	24%	44%	37%	49%	13%	33%	25%	49%
空腹血糖（mg/dL）	基线	160.39	162.77	170.32	172.23	157	159	167.47	174.24	164.49	164.16
	变化	1.46	-15.84	-7.25	-16.88	47	26	-10.36	-17.09	-14.12	-24.56
体重	基线	86.08	86.5	87.87	90.21	72.74	73.18	84.34	82.34	96.74	92.93
	变化	-2.03	-1.94	-1.71	-2.7	-1.12	-1.36	-0.83	-1.63	0.26	-0.11

		与胰岛素和二甲双胍/磺脲类联用（24周）				与甘精胰岛素联用（24周）		与赖谷胰岛素对比（26周）			与艾塞那肽对比（24周）	
药品		安慰剂+胰岛素+二甲双胍	利司那肽20ug+胰岛素+二甲双胍	安慰剂+胰岛素+二甲双胍	利司那肽20ug+胰岛素+二甲双胍	安慰剂+甘精+二甲双胍\噻唑烷二酮	利司那肽+甘精+二甲双胍\噻唑烷二酮	利司那肽+二甲双胍	赖谷胰岛素QD	赖谷胰岛素TID	利司那肽+二甲双胍	艾塞那肽+二甲双胍
ITT人群（N）		167	329	157	154	223	223	298	298	298	318	316
HbA1c（%）	基线	8.37	8.42	8.52	8.54	7.6	7.56	7.77	7.73	7.79	7.95	7.97
	变化	-0.34	-0.71	0.07	-0.7	-0.42	-0.7	-0.57	-0.53	-0.8	-0.73	-0.9
达到HbA1c≤7%比例		11%	25%	6%	33%	39%	50%	38.60%	36.60%	47.70%	43.10%	45.60%
空腹血糖（mg/dL）	基线	144.94	146.44	139.69	138.25	120.67	117.99	118.55	123.21	119.8	174.24	173.88
	变化	-13.07	-13.02	2.02	-4.38	6.05	5.74	-3.39	-3.68	-1.42	-19.79	-24.19
体重	基线	88.94	87.1	65.6	65.93	86.75	87.31	90.06	88.45	90.08	94.01	96.09
	变化	-0.36	-1.55	-0.03	-0.48	1.09	0.31	-0.64	0.98	1.26	-2.74	-3.72

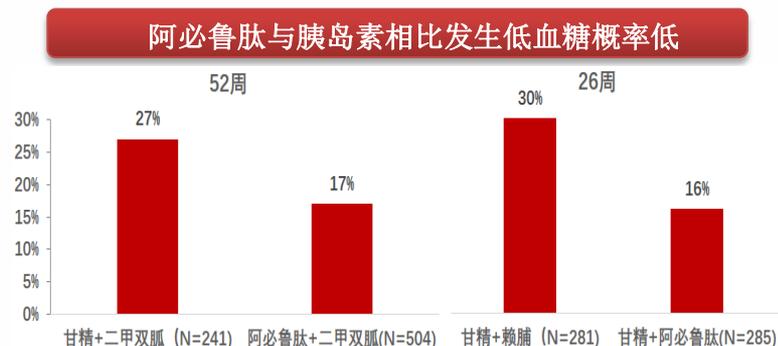
WWW.SWSC.COM.CN

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

(7) 葛兰素史克-阿必鲁肽 (Tanzeum)：长效降糖，显著降低低血糖概率

- ◆ 阿必鲁肽是葛兰素史克研发的长效GLP-1受体激动剂降糖药，可实现一周一次给药。
- ◆ 阿必鲁肽降糖效果相对于利拉鲁肽要弱一些，每周一次阿必鲁肽相比每日一次利拉鲁肽的对照组HbA1c降幅更小（利拉鲁肽对阿必鲁肽：-0.8%vs-1%），同时阿必鲁肽组注射部位反应更大（利拉鲁肽对阿必鲁肽：12.9% vs 5.4%），但是阿必鲁肽组出现肠道不良反应事件较少（利拉鲁肽组对阿必鲁肽组：49%vs35.9%）
- ◆ 与胰岛素联用能显著降低低血糖发生概率，相对于甘精胰岛素+二甲双胍和赖脯胰岛素+甘精胰岛素发生低血糖概率分别为27%和30%，而对应的阿必鲁肽组发生低血糖概率分别为17%和16%。

药品	单药治疗 (52周)			与吡格列酮联用 (52周)		与利拉鲁肽对比 (32周)	
	安慰剂	阿必鲁肽 30mg/周	阿必鲁肽 50mg/周	阿必鲁肽+ 吡格列酮	安慰剂+ 吡格列酮	阿必鲁肽	利拉鲁肽
ITT人群 (N)	99	100	97	150	149	402	403
HbA1c (%)	基线	8	8.1	8.2	8.1	8.2	8.2
	变化	0.2	-0.7	-0.9	-0.8	-0.1	-0.8
达到HbA1c≤7%比例	21%	49%	40%	44%	15%	42%	52%
空腹血糖 (mg/dL)	基线	163	164	171	165	169	167
	变化	18	-16	-25	-23	6	-22



药品	与二甲双胍联合治疗 (104周)				三联治疗对比 (52周)			与甘精胰岛素对比 (52周)		与赖脯对比 (26周)	
	阿必鲁肽+二甲双胍	安慰剂+二甲双胍	西他列汀+二甲双胍	格列美脲+二甲双胍	阿必鲁肽+二甲双胍+格列美脲	安慰剂+二甲双胍+格列美脲	吡格列酮+二甲双胍+格列美脲	阿必鲁肽+二甲双胍	甘精+二甲双胍	阿必鲁肽+甘精	赖脯+甘精
ITT人群 (N)	297	100	300	302	269	115	273	496	239	282	281
HbA1c (%)	基线	8.1	8.1	8.1	8.1	8.2	8.3	8.3	8.3	8.4	8.4
	变化	-0.6	0.3	-0.3	-0.4	-0.6	0.3	-0.8	-0.7	-0.8	-0.7
达到HbA1c≤7%比例	39%	16%	32%	31%	30%	9%	35%	32%	33%	30%	25%
空腹血糖 (mg/dL)	基线	165	162	165	168	171	174	177	169	175	153
	变化	-18	10	-2	-8	-12	12	-31	-16	-37	-18
体重	基线	90	92	90	92	91	90	91	95	95	93
	变化	-1.2	-1	-0.9	1.2	-0.4	-0.4	4.4	-1.1	1.6	-0.7

www.swsc.com.cn

2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好

(8) 仁会生物-贝那鲁肽：首款国产短效GLP-1

- ◆ 贝那鲁肽是由仁会生物自主研发生产的短效GLP-1RA，2016年获NMPA批准上市，也是我国首款国产研发成功上市的GLP-1RA。
- ◆ III期临床试验中，贝那鲁肽联合二甲双胍治疗方式，12周后患者达到HbA1c≤7%比例为21.4%，只服用二甲双胍的对照组仅有11.8%比例达到HbA1c≤7%。但由于贝那鲁肽属于短效GLP-1RA，需每日进行三次皮下注射，造成患者适从性不佳。

II 期临床试验		安慰剂组	0.1mg贝那鲁肽组	0.2mg贝那鲁肽组
给药方式		每日3次注射安慰剂，原用二甲双胍用量保持不变	每日3次，每次注射0.1mg贝那鲁肽，原用二甲双胍用量保持不变	每日3次，每次注射0.2mg贝那鲁肽，原用二甲双胍用量保持不变
ITT人群 (N)		73	73	71
HbA1c (%)	基线	8.06±1.4	8.25±1.41	8.21±1.39
	12周后变化	8.16±1.74	7.75±1.66	7.69±1.73

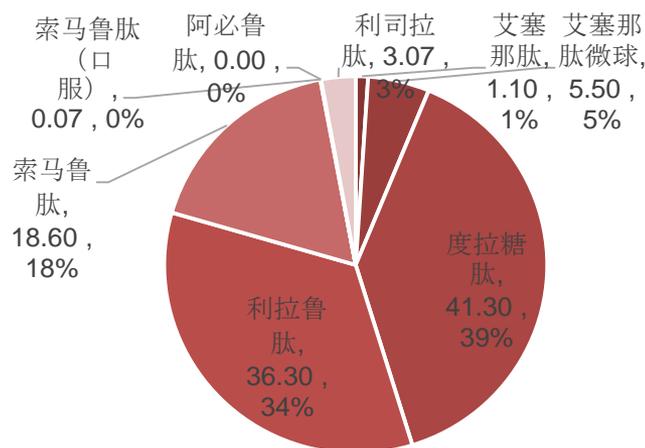
III期临床试验		安慰剂组	0.2mg贝那鲁肽组
给药方式		每日3次注射安慰剂，原用二甲双胍用量保持不变	每日3次，每次注射0.2mg贝那鲁肽，原用二甲双胍用量保持不变
ITT人群 (N)		113	346
HbA1c (%) 相对基线降低值		0.13±0.081%	0.38±0.044%
达到HbA1c≤7%比例		11.80%	21.40%

2.2 全球GLP-1竞争加剧,长效+口服成为战略至高点

2.2.1 诺和诺德占据全球GLP-1半壁江山

- ◆ 2019年全球GLP-1的销售额为106亿美元，过去的十年中全球GLP-1类药物的年复合增长率达到了39.7%，胰岛素增长率为14.4%，口服药的增长率则为11.7%。
- ◆ 市场集中度高，销售额前三名共占据91%的市场份额。礼来的度拉糖肽在全球市场中以41.3亿美元占39%市场份额，其次为诺和诺德的利拉鲁肽和索马鲁肽分别销售了36.3亿元和18.6亿元，共占据全球52%的市场份额。

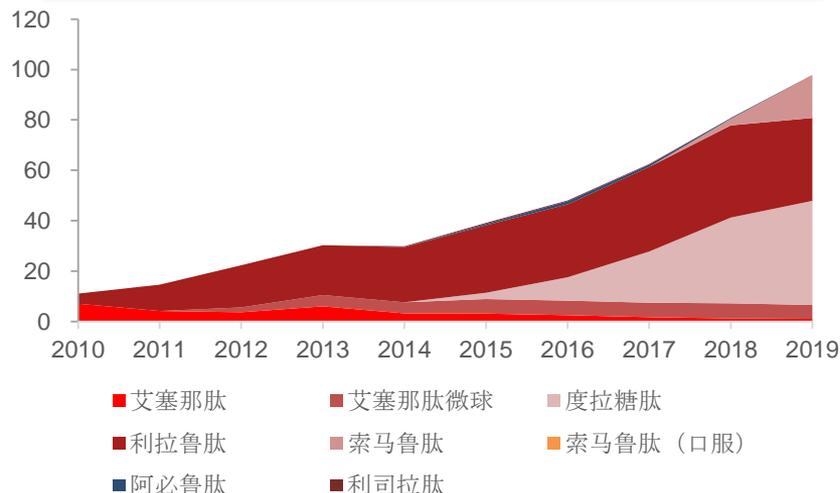
全球GLP-1激动剂市场份额（亿美元）



全球GLP-1激动剂占比逐年提升（亿美元）



全球GLP-1激动剂历年销售额（亿美元）



2.2 全球GLP-1竞争加剧,长效+口服成为战略至高点

2.2.1 诺和诺德占据全球GLP-1半壁江山

全球GLP-1激动剂历年销售额（亿美元）

公司	产品	通用名	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
阿斯利康	Byetta	艾塞那肽	7.10	4.22	3.72	6.06	3.27	3.16	2.54	1.76	1.26	1.10
	Bydureon	艾塞那肽微球	0.00	0.00	1.93	4.49	4.40	5.80	5.78	5.74	6.00	5.50
礼来	Trulicity	度拉糖肽	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.49	9.26	20.30	34.02	41.30
诺和诺德	Victoza	利拉鲁肽	4.00	10.44	16.71	19.76	21.90	26.79	28.94	33.58	36.56	36.3
	Ozempic	索马鲁肽	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.60	18.6
	Rybelsus	索马鲁肽（口服）	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08
GSK	Tanzeum	阿必鲁肽	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.56	1.21	0.87	0.31	0.00
赛诺菲	Lyxumia	利司拉肽	0.00	0.00	0.00	0.00	0.34	0.42	0.38	0.98	2.08	3.07
合计			11.10	14.66	22.36	30.31	29.97	39.22	48.11	63.23	82.83	105.94

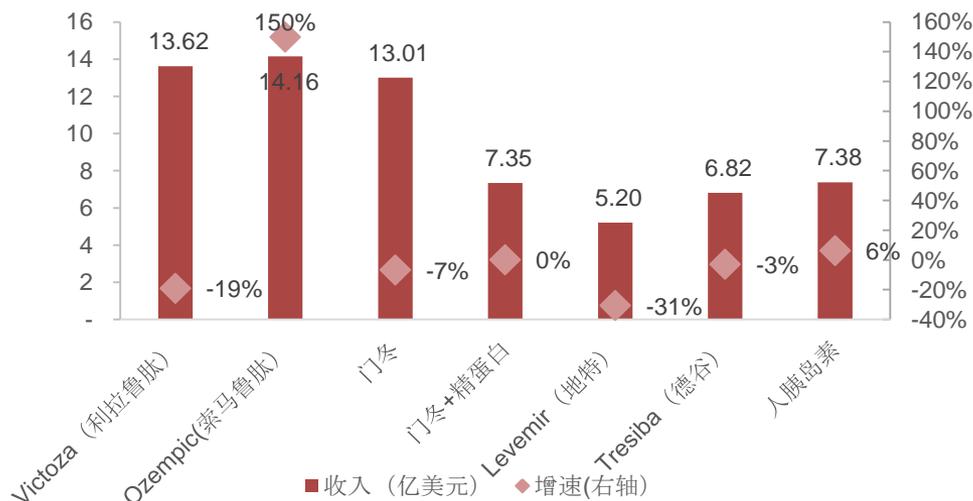
数据来源：PDB, 诺和诺德、礼来、GSK、赛诺菲公司公告，西南证券整理

2.2 全球GLP-1竞争加剧,长效+口服成为战略至高点

2.2.2 全球GLP-1RA加速实现胰岛素替代

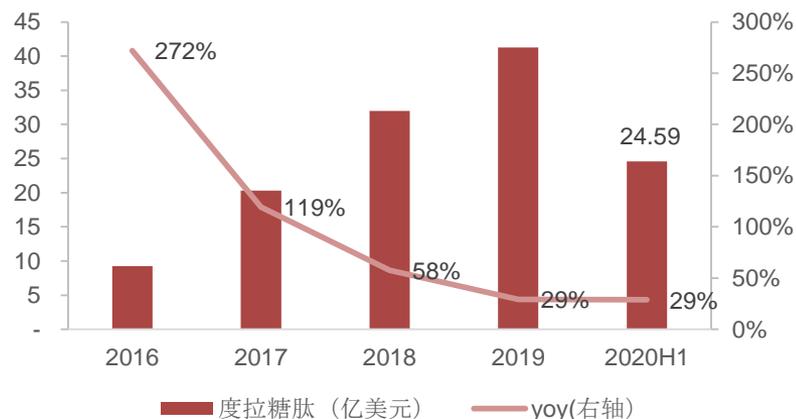
- ◆ **诺和诺德**：旗下一共有3代GLP-1受体激动剂药物，2020H1一共实现28.3亿美元收入，同比增长28%，同期胰岛素同比下降3%，快速实现胰岛素的替代。1) 利拉鲁肽作为全球第二款GLP-1受体激动剂于2009年上市，上市以来销售额持续增长，2020年上半年收入为13.6亿美元。2) 2017年上市第二款GLP-1RA索马鲁肽，2020年上半年取得14.2亿美元收入，已经超过利拉鲁肽的销售额。3) 2019年诺和诺德研发的全球首个口服GLP-1降糖药索马鲁肽（商品名：Rybelsus）在美获批上市，2020年H1实现5240万美元销售收入，Rybelsus已被美国纳入医保范围，凭借其出色的疗效有望超越利拉鲁肽甚至索马鲁肽注射液。
- ◆ **礼来**：2014年度拉糖肽上市，2015-2019年已经累计实现107.37亿美元，年复合增速达到了102%，成为目前最畅销的GLP-1 RA产品，2019年全球销售额达到41.3亿美元，2020H1同比增长了29%，达到24.59亿美元。

2020H1诺和诺德的降糖产品销售额



数据来源：PDB, 诺和诺德公司官网, 西南证券整理

礼来的度拉糖肽持续高速增长



2.3 国内GLP-1市场处于培育期，发展潜力巨大

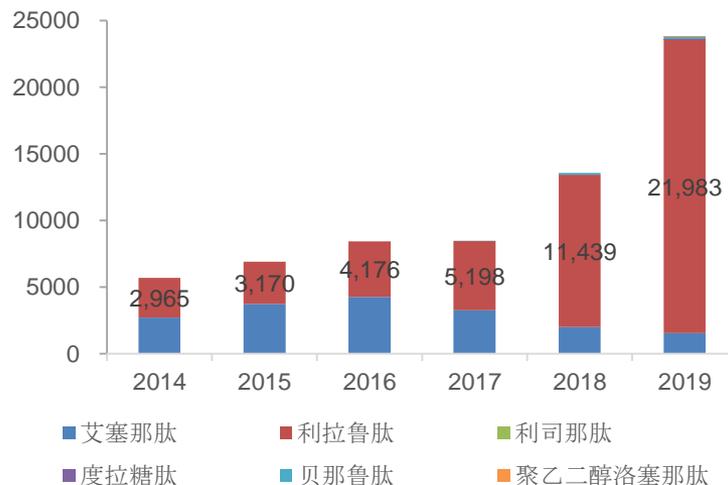
2.3.1 进口企业垄断国内GLP-1 市场

- ◆ 国内已上市GLP-1受体激动剂共8款，包括进口产品5款：艾塞那肽（阿斯利康/三生制药）、艾塞那肽微球（阿斯利康/三生制药）、利拉鲁肽（诺和诺德）、利司那肽（赛诺菲）、度拉糖肽（礼来）；国产产品2款：贝那鲁肽（仁会生物），以及2019年5月刚刚获批的聚乙二醇洛塞那肽（江苏豪森）。
- ◆ 诺和诺德的利拉鲁肽占据我国市场最高的市场份额。2019年利拉鲁肽PBD销售额达到2.2亿元，占我国GLP-1市场份额为92%。
- ◆ 阿斯利康与三生制药合作生产的艾塞那肽，2019年的市场份额为7%。百泌达（Byetta）2009年获NMPA批准上市，是最早进入我国市场的GLP-1 RA。2016年三生制药向阿斯利康支付6.7亿元购买艾塞那肽和艾塞那肽微球在国内商业化的独家许可。

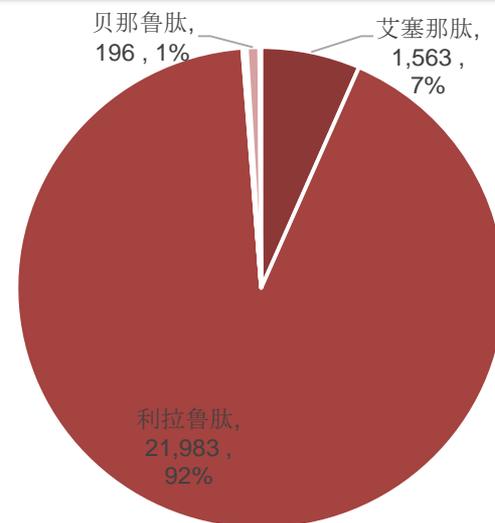
通用名	商品名	厂商	NMPA 批准时间	长效/短效	2019年国内样本医院销 售额（单位：万元）
艾塞那肽	Byetta	阿斯利康/ 三生制药	2009	短效/长效	1,563
利司那肽	Lyxumia	赛诺菲	2017	短效	9
利拉鲁肽	Victoza/Saxenda	诺和诺德	2011	短效	21,983
贝那鲁肽	Beinaglutide	仁会生物	2016	短效	196
度拉糖肽	Trulicity	礼来	2019	长效	61
艾塞那肽 微球	Bydureon	三生制药	2018	长效	-
聚乙二醇 洛塞那肽	孚来美	江苏豪森	2019	长效	28

数据来源：药智网，PBD，仁会生物招股说明书、诺和诺德公司公告，西南证券整理

我国样本医院GLP-1激动剂历年销售额（万元）



我国GLP-1RA市场份额占比情况

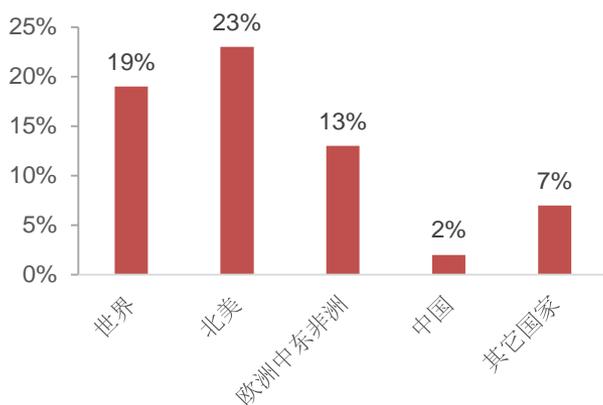


2.3 国内GLP-1市场处于培育期，发展潜力巨大

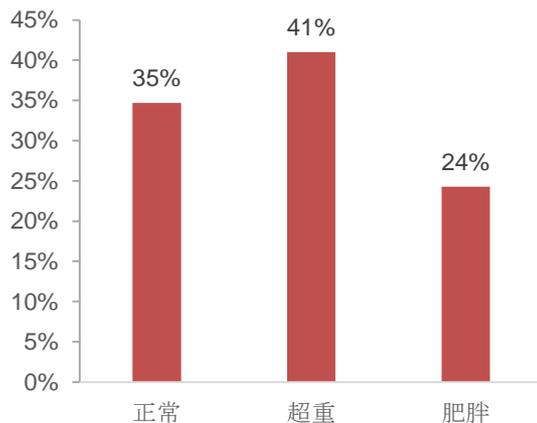
2.3.2 国内GLP-1 市场潜力巨大

- ◆ 国内GLP-1RA短期内受市场认知度不足和费用较高影响占比较低。GLP-1类药物在中国上市时间晚于国际市场，前期欠缺医保支付的支持，2018年我国GLP-1市场份额达到7亿元，其国内市场目前份额为3%。据Frost&Sullivan预测，到2030年将达到515亿元的市场份额。
- ◆ 我国GLP-1市场份额提升空间大。1) 随着2020年越来越多GLP-1类药物进入医保目录、GLP-1类药物在指南中的地位不断提高、药物临床证据和市场推广的进一步强化以及患者健康意识的持续提高，中国GLP-1药物市场份额将快速提升。2) 我国糖尿病患者多为肥胖或超重患者。一项研究表明，中国糖尿病患者中超重比例为41%、肥胖比例为24.3%。因此，GLP-1类药物具有良好的降糖及减重双重效果需求潜力巨大；3) GLP-1 RA更有利于治疗合并心血管患者。动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）包括冠心病、缺血性卒中及外周动脉疾病，是糖尿病患者致死和致残的主要原因。糖尿病患者脑卒中的发病率为非糖尿病患者的2~4倍，约有46%的糖尿病患者死于心血管疾病。GLP-1RA作为对心血管获益具有明确作用的稀缺降糖品种市场潜力巨大。

全球GLP-1销售额占总糖尿病市场份额



2007-2008我国糖尿病患者BMI分布



2019年我国GLP-1激动剂市场规模



2.3 国内GLP-1市场处于培育期，发展潜力巨大

2.3.3 国内GLP-1 糖尿病适应症市场规模测算

- ◆ 纳入医保产品较少，目前费用较高。国内将利拉鲁肽、艾塞那肽、利司那肽纳入医药谈判乙类药品目录，贝那鲁肽未纳入全国医保目录名单中，2020年有望进入医保目录。2017年利拉鲁肽成为第一个成功纳入医保谈判的品种，价格由723元降低至410元（3ml：18mg），降幅达43%。
- ◆ 根据艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽及艾塞那肽微球近半年的中标价格及市场份额加权计算人均每月花费金额为1100元。
- ◆ 假设2021-2026年每年增加2%的市场渗透率，计算出GLP-1受体激动剂的整体市场规模到2026年可以达到203亿元。

GLP-1 RA人均治疗费用测算

	艾塞那肽	利拉鲁肽	贝那鲁肽	艾塞那肽微球
平均中标价格（元/支、盒）	408.00	524.30	597.95	514.21
每月使用数量	1	3	4	4
每月费用（元/月）	408.00	1,123.50	1,739.49	2,056.86
2019年市场份额占比	7%	92%	1%	1%
平均每月费用	1100.14			

进入医保目录的GLP-1 RA

药品名称	厂商	上市时间	进入医保时间	进入医保形式	医保类别
利拉鲁肽注射液	诺和诺德	2011年	2017年-2019年	谈判/续约谈判	乙类
利司那肽注射液	赛诺菲	2016年	2019年	谈判	乙类
贝那鲁肽	仁会生物	2016年	2017年	贵州、黑龙江、上海省级医保目录	乙类

中国GLP-1 RA市场规模测算

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
渗透率	3.00%	4.00%	6.00%	8.00%	10.00%	12.00%	14.00%
使用人数（万人）	232	491.84	737.76	983.68	1229.6	1475.52	1844.4
月均花费（元）	1,100.14	1,100.14	1,100.14	1,100.14	1,100.14	1,100.14	1,100.14
年总费用（亿元）	25.52	54.11	81.16	108.22	135.27	162.33	202.91

WWW.SWSC.COM.CN

数据来源：药智网，西南证券整理

注：每月费用为最近半年中标价，平均每月费用按照市占率加权平均

2.4 国内巨头抢占先机，自主研发与仿制扎堆并进

2.4.1 国内：医药巨头涌入GLP-1新药研发市场

- ◆ 我国现有10家药企正在对GLP-1靶点药物进行新药研发，预计未来2-3年内陆续会有更多国产GLP-1类药上市。仁会生物与豪森药业的GLP-1RA已经上市，其余进展较快的主要包括：1) **派格生物**：聚乙二醇化艾塞那肽现在已经进入Ⅲ期临床，该药在艾塞那肽基础上进行聚乙二醇化修饰，延长药物的半衰期，最终有望实现一周一次控制血糖，该药同时在中国和美国启动Ⅲ期临床；2) **恒瑞医药**：恒瑞医药和豪森药业均开启了诺利糖肽的研发，恒瑞的研发已经进展到Ⅱ期，两大创新药研发巨头的加入也加剧了国内GLP-1市场的竞争；3) **昆药集团**：旗下子公司银诺医药自主研发的苏帕鲁肽已经进行Ⅱ期临床，该药同样为长效GLP-1RA，给药方式可以实现1-2周一次；4) **常山药业**：完成艾塞那肽的Ⅱ期临床试验，即将启动艾本那肽的Ⅲ期临床，预计2-3年内上市。艾本那肽为艾塞那肽经过修饰后，结合重组人白蛋白而成，艾本那肽半衰期达到7天，因此临床上可以做到患者每周只需注射一次。

公司	药物名称	适应症	临床前	IND	I 期	II 期	III 期	上市
仁会生物	贝那鲁肽	2型糖尿病						
		肥胖（中）						
		肥胖（美）						
		多囊卵巢综合症						
		NAFLD/NASH						
豪森药业	聚乙二醇洛塞那肽	2型糖尿病						
	诺利糖肽	2型糖尿病						
昆药集团	苏帕鲁肽	2型糖尿病						
恒瑞医药	诺利糖肽	2型糖尿病						
东方百泰	Exendin-4Fc融合蛋白	2型糖尿病						
石药集团/天境生物	TG103	2型糖尿病						
常山药业	艾本那肽	2型糖尿病						
浙江华阳	注射用重组艾塞那肽-人血清白蛋白融合蛋白(酵母菌)	2型糖尿病						
贝达药业	BPI-3016	2型糖尿病						
派格生物	聚乙二醇化艾塞那肽（PB119）	对二甲双胍单药治疗不佳的2型糖尿病/未经治疗的2型糖尿病						
鸿运华宁	重组抗人GLP-1受体人源化单克隆抗体注射液	超重或肥胖						
		2型糖尿病						

2.4 国内巨头抢占先机，自主研发与仿制扎堆并进

2.4.2 国内：利拉鲁肽与艾塞那肽成为仿制重点品种

- ◆ 由于利拉鲁肽和艾塞那肽在中国的专利已经到期，国内药企纷纷参与仿制。目前仿制利拉鲁肽的企业有11家，仿制艾塞那肽及艾塞那肽微球的有6家。目前进展最快的是翰宇药业，以化药3+6申报艾塞那肽和利拉鲁肽及艾塞那肽注射液和利拉鲁肽注射液均已经报产，目前处于在评审状态。以生物药申报已经进入利拉鲁肽Ⅲ期临床的企业有6家：通化东宝、江苏万邦（复星医药旗下）、联邦制药、东阳光药、润众制药及九源基因（华东医药旗下）。
- ◆ 索马鲁肽在中国的专利到期时间是2026年，度拉糖肽专利到期时间是2027年，通化东宝瞄准优势品种，已经提前布局度拉鲁肽和索马鲁肽，率先进行临床前研究，有望在专利到期之际，实现迅速上市。

药物名称	公司	适应症	临床前	IND	I 期	II 期	III 期
艾塞那肽微球	齐鲁制药	2型糖尿病					
艾塞那肽缓释微球	山东绿叶	2型糖尿病					
艾塞那肽	青海晨菲	2型糖尿病					
	无锡和邦	2型糖尿病					
	长春百益	2型糖尿病					
	山西麦科奥特	2型糖尿病					
利拉鲁肽	九源基因	成人肥胖或超重					
		2型糖尿病					
	双鹭药业	2型糖尿病					
	润众制药	2型糖尿病					
	派金生物	2型糖尿病					
	北京亦庄	2型糖尿病					
	江苏万邦	2型糖尿病					
		成人肥胖或超重					
	联邦制药	2型糖尿病					
	东阳光药	2型糖尿病					
	北京诺博特	2型糖尿病					
通化东宝	2型糖尿病						
度拉糖肽	通化东宝	2型糖尿病					
索马鲁肽	通化东宝	2型糖尿病					

目录

- 1 国外率先重视GLP-1RA，我国市场潜力巨大
 - 1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速
 - 1.2 全球GLP-1RA市场份额仅次于胰岛素
 - 1.3 国内提高GLP-1RA占比提升将是大势所趋
- 2 GLP-1RA降糖显著，巨头强势进入加速国产替代
 - 2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好
 - 2.2 全球竞争加剧，长效+口服成为战略至高点
 - 2.3 国内GLP-1RA市场处于培育期，发展潜力巨大
 - 2.4 国内巨头抢占先机，有望加速进口替代
- 3 GLP-1减肥药市场潜力巨大
 - 3.1 全球科学长效减肥药可选品种较少
 - 3.2 利拉鲁肽占绝全球减肥药市场半壁江山
 - 3.3 GLP-1减肥适应症新药研发竞争激烈
 - 3.4 我国减肥药市场空间测算
- 4 多重靶点与口服制剂是未来发展趋势
 - 4.1 多靶点激动剂成为未来研发重点
 - 4.2 GLP-1口服制剂获即将展开新一轮角逐
 - 4.3 GLP-1+基础胰岛素鸡尾酒疗法抢占胰岛素份额
 - 4.4 不断更新长效机制提升半衰期
 - 4.5 开拓多种适应症应用前景
- 5 投资建议

3.1 全球科学长效减肥药可选品种较少

3.1.1 全球长效减肥药选择较少

- ◆ **我国肥胖采取阶梯疗法**：根据《肥胖症基层诊疗指南（2019年）》，在超重且不合并其他与肥胖相关的异常情况时，通过生活方式干预进行体重控制，当体重进展到肥胖时，则需要增加药物治疗，手术一般作为最后选择。《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》显示当超重或肥胖患者伴有高血糖、高血压、血脂异常和脂肪肝，需采用药物治疗。
- ◆ **全球长效减肥药稀缺**。目前FDA只批准了利拉鲁肽、奥利司他、芬特明-托吡酯、氯卡色林、安非他酮-纳曲酮5款肥胖长期治疗药物。
- ◆ **国内肥胖市场长期治疗药物市场仅有奥利司他仿制药获得NMPA批准上市**。奥利司他是由罗氏于1999年推出的一款脂肪酶抑制剂类减重药，随后葛兰素史克也推出处方药版的奥利司他。自重庆植恩药业首家实现国产化以来，中山万汉制药、鲁南新时代、杭州中美华东制药、浙江华海制药等国内企业纷纷加入市场竞争。

我国肥胖症阶梯诊疗方式



获FDA批准上市的长效减肥药

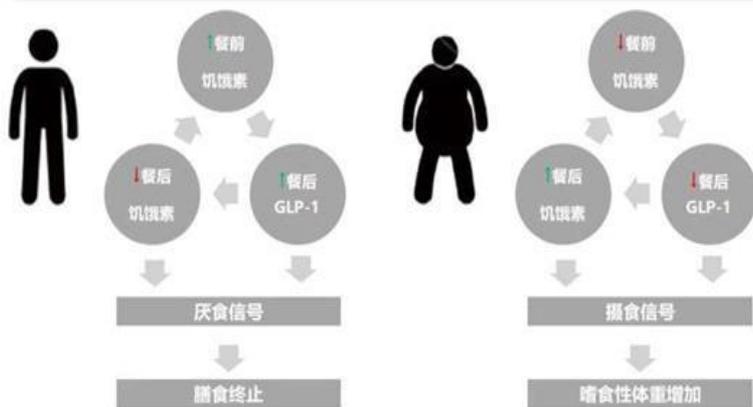
产品	商品名	公司	作用机制	FDA 获批时间
利拉鲁肽 (Saxenda)	Saxenda	诺和诺德	GLP-1激动剂	2014
奥利司他 (Orlistat)	Xenical	罗氏	脂肪酶抑制剂	1999
	Alli	葛兰素史克	脂肪酶抑制剂	2007
芬特明-托吡酯	Qsymia	Vivus	肾上腺素受体激动剂	2012
氯卡色林 (Lorcaserin)	Belviq	Arena	5-HT2C受体激动剂	2012
	Belviq XR			2016
安非他酮-纳曲酮	Cntrave	Orexigen	阻断阿片受体介导的 POMC 自抑制	2014

3.1 科学长效减肥药可选品种较少

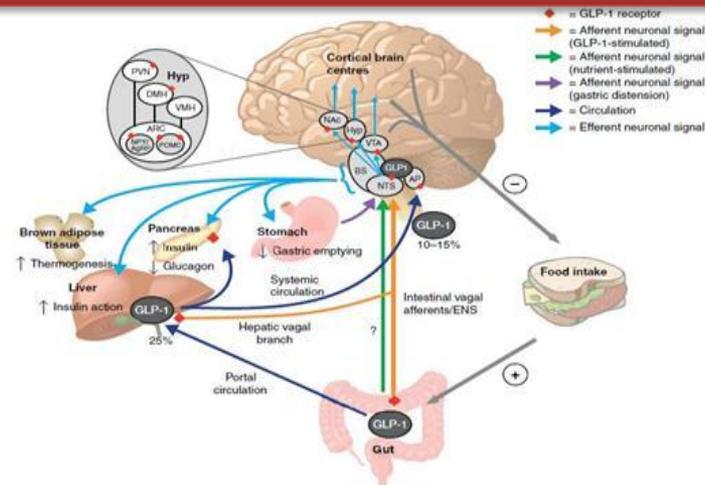
3.1.2 GLP-1：最科学的减肥机制

- ◆ **GLP-1分泌不足导致肥胖。** 发表于International Journal of Obesity的研究结果表明肥胖患者餐时GLP-1分泌不足，因此GLP-1作用缺陷是肥胖的病理生理学机制之一。GLP-1受体广泛分布于全身多个器官和组织，包括胰腺、中枢神经系统、胃肠道、脂肪组织等，学术界已开展深入研究并广泛认可的GLP-1减重作用机制主要与抑制中枢食欲、延缓胃排空有关。
- ◆ **中枢神经的食欲抑制作用：**GLP-1作用于中枢上的GLP-1受体（特别是下丘脑）和中枢的饱涨中心，使人体产生饱胀感并降低食物的摄入，通过抑制食欲产生减肥的功效。
- ◆ **延缓胃排空作用：**GLP-1受体激动剂可以作用于胃肠道上的GLP-1受体，抑制胃肠道蠕动和胃液分泌，抑制食欲及摄食，延缓物质的吸收及胃内容物排空，减少进食量。研究表明，胃排空速度与体重有显著的相关性，肥胖的患者胃排空速度明显加快，GLP-1可调节食物在消化道的推进速率。

GLP-1分泌不足导致肥胖



GLP-1减肥作用机制

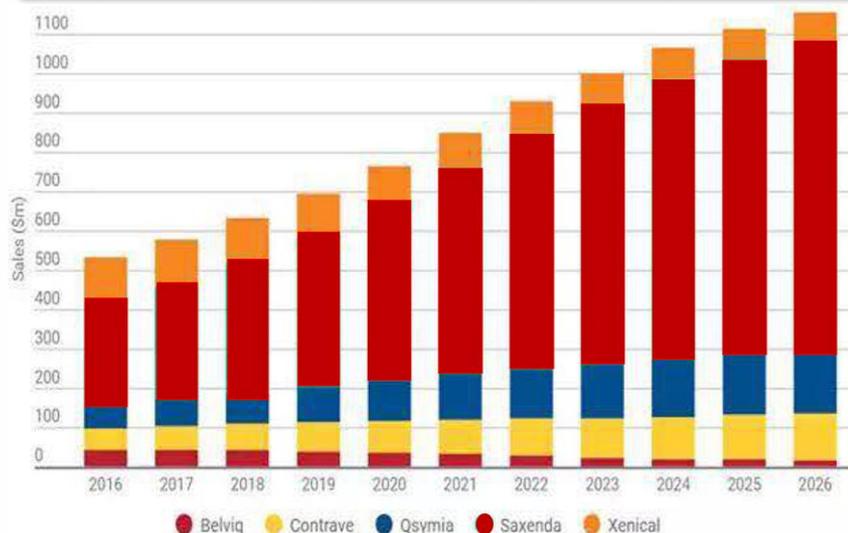


3.2 利拉鲁肽占绝全球减肥药市场半壁江山

3.2.1 利拉鲁肽占据全球减肥市场半壁江山

- ◆ 利拉鲁肽（Saxenda）由诺和诺德研发，于2014年12月获得FDA批准用于肥胖人群的减肥减重适应症，适用于BMI \geq 30kg/m²或BMI \geq 27kg/m²但有肥胖相关并发症如糖尿病或高血压的成年肥胖患者。目前已经在近46个国家获批。
- ◆ 2019年诺和诺德的Saxenda营业收入为9亿美元，同比上涨47%。目前，诺和诺德在全球肥胖处方药市场占有56%的市场份额，2020年上半年收入为4.25亿美元，在疫情冲击影响下仍然保持8%的增速，诺和诺德的目标是到2025年将在肥胖症领域的销售额增加一倍。
- ◆ 中国地区Saxenda销售情况由2018年开始计入财报营业收入，销量从2018年的110万元人民币增长至2019年的986万元人民币。

美国减肥市场各药物销售额（百万美元）



诺和诺德减肥用利拉鲁肽销售情况（百万美元）



3.2 利拉鲁肽占绝全球减肥药市场半壁江山

3.2.2 利拉鲁肽(减肥适应症)：第一款减肥适应症GLP-1RA

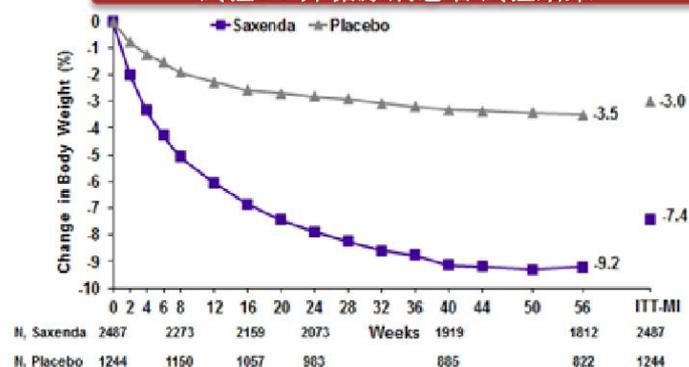
◆利拉鲁肽（Saxenda）作为减肥药既适用于糖尿病患者也适用于非糖尿病患者。每天使用3mg Saxenda持续56周时，仅为肥胖或超重患者体重较基线减轻9.2kg，同时患有糖尿病及肥胖超重患者较基线减轻5.4kg。III期临床试验显示，约有62%的肥胖患者注射Saxenda后体重下降5%，34%的患者体重下降幅度能达10%。Saxenda实验组的平均腰围、血压、胆固醇及甘油三酯均有所下滑。

◆Saxenda给药后恶心、腹泻、便秘、呕吐、消化不良的发生率依次为39.3%、20.9%、19.4%、15.7%和9.6%，并显著高于安慰剂对照组。

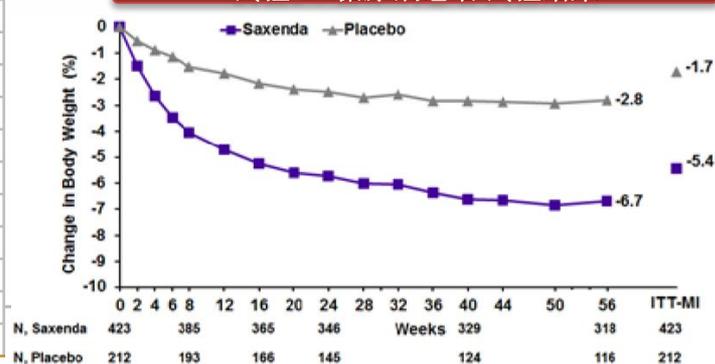
		试验1（肥胖与超重）		试验2（糖尿病伴有肥胖与超重）	
样本特征		BMI≥30，或BMI≥27且至少有一种肥胖相关病，如高血压、糖尿病、血脂异常等的成人患者，排除2型糖尿病患者		BMI≥30，或BMI≥27且至少有一种肥胖相关病，如高血压、糖尿病、血脂异常等的成人患者，且患有2型糖尿病	
用药方法		每天使用3mg的Saxenda或安慰剂持续56周			
用药		Saxenda	安慰剂	Saxenda	安慰剂
人数分配		2487	1244	423	212
腰围 (cm)	基线	115	114.5	118.1	117.3
	变化	-8.2	-4	-6	-2.8
收缩压 (mmHg)	基线	123	123.3	128.9	129.2
	变化	-4.3	-1.5	-3	-0.4
舒张压 (mmHg)	基线	78.7	78.9	79	79.3
	变化	-2.7	-1.8	-1	-0.6
心率 (bpm)	基线	71.4	71.3	74	74
	变化	2.6	0.1	2	-1.5
总胆固醇 (mg/Dl)	基线	193.8	194.4	171	169.4
	变化	-3.2%	-0.9%	-1.4%	2.4%
LDL胆固醇 (mg/Dl)	基线	118.8	112.3	86.4	85.2
	变化	-3.1%	-0.7%	0.9%	3.3%
HDL胆固醇 (mg/Dl)	基线	51.4	50.9	45.2	45.4
	变化	2.3%	0.5%	4.8%	1.9%
甘油三酯 (mg/Dl)	基线	125.7	128.3	156.2	155.8
	变化	-13.0%	-4.1%	-14.5%	-0.7%

数据来源：利拉鲁肽处方集，四期临床数据

试验1：非糖尿病患者试验结果



试验2：糖尿病患者试验结果



3.3 GLP-1减肥适应症竞争激烈

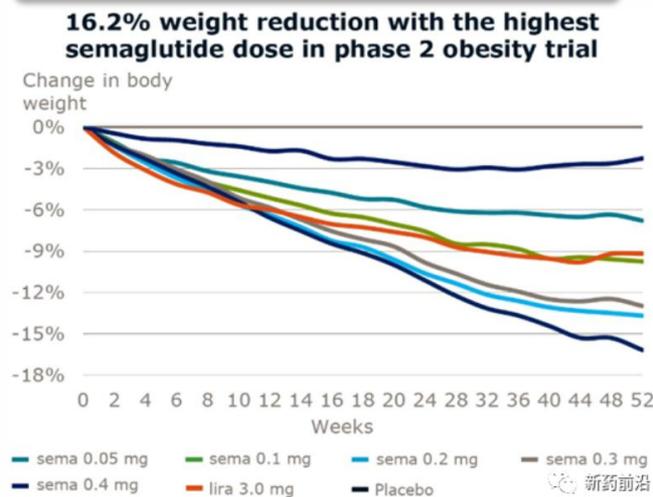
3.3.1 索马鲁肽：III期临床效果超越其一代产品利拉鲁肽

- ◆ 索马鲁肽（Semaglutide）是诺和诺德研发的第二代肥胖适应症的GLP-1受体激动剂，相对于第一代减肥适应症的利拉鲁肽（Saxenda），第二代使用方式从一天一次，改进到了一周一次，具有更好的患者适从性。
- ◆ 2018年，诺和诺德启动了III期项目STEP1-4试验，四项试验的持续时间均为68周，2020年上半年均宣布试验结果，索马鲁肽2.4mg治疗单纯肥胖症的减重效果均在15%左右（68周），如果结合辅助强化行为疗法（IBT）体重降幅可以达到16%。II期试验表明，与一代减肥产品利拉鲁肽减重5-7%左右相比，索马鲁肽的减重效果约为利拉鲁肽的2倍，52周体重下降16.2%。一代产品Saxenda专利于2022-2023年即将到期，诺和诺德将加快推进Semaglutide上市，预计索马鲁肽减肥药上市后，也将快速完成对Saxenda的替代。
- ◆ 安全性方面，索马鲁肽具有良好的安全性和耐受性。最常见的不良事件是胃肠道事件。与其他GLP-1受体激动剂类似，索马鲁肽的大多数不良事件是轻至中度。

索马鲁肽减肥适应症3期临床试验（均为68周）

患者特点	STEP 1		STEP 2			STEP 3		STEP 4	
	肥胖/超重		肥胖/超重的2型糖尿病患者			肥胖/超重		肥胖/超重	
治疗方案	一周一次2.4mg的索马鲁肽或者安慰剂		一周一次2.4mg、1.0mg索马鲁肽或者安慰剂			一周一次索马鲁肽2.4mg或者安慰剂，并进行辅助强化行为疗法（IBT）		20周导入治疗从107.2kg下降至96.1kg，进行一周一次索马鲁肽2.4mg或者安慰剂	
体重基线 (kg)	105.3		99.8			105.8		前20周从107.2kg降至96.1kg	
人数	1961		1210			611		803	
试验分组	索马鲁肽2.4mg	安慰剂	索马鲁肽2.4mg	索马鲁肽1.0mg	安慰剂	索马鲁肽2.4mg	安慰剂+辅助强化行为疗法 [IBT]	索马鲁肽2.4mg	安慰剂
体重变化幅度 (%)	-14.90%	-2.40%	-9.60%	-7%	-3.40%	-16%	-5.70%	-7.90%	6.90%
体重变化 (kg)	-15.69	-2.53	-9.58	-6.99	-3.39	-16.93	-6.03	-7.59	6.63

索马鲁肽2期临床试验（52周）



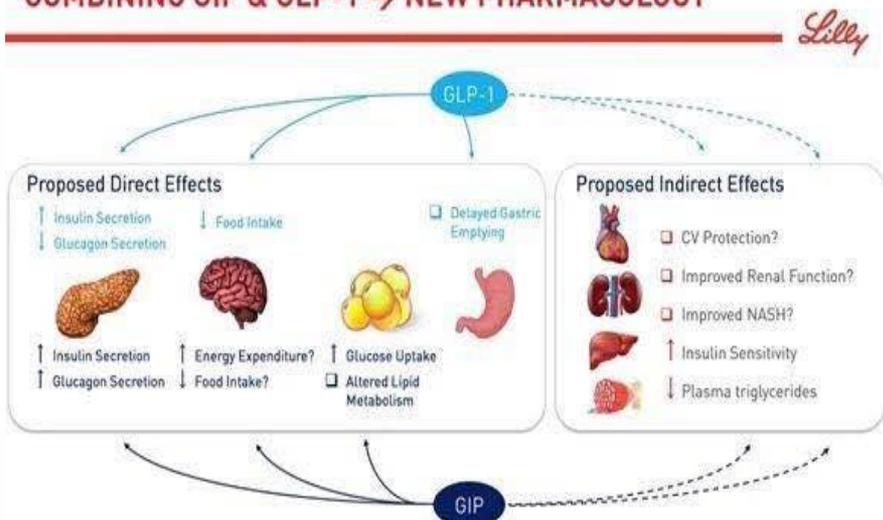
3.3 GLP-1减肥适应症竞争激烈

3.3.2 在研产品：Tirzepatide的II期临床减肥效果显著

- ◆ 2020年1月21日，礼来的Tirzepatide注射液在中国获得临床默示许可，用于超重或肥胖患者的长期体重管理。Tirzepatide（LY3298176）是一种葡萄糖依赖性促胰岛素分泌肽（GIP）/胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体双重激动剂，正在进行III期临床研究肥胖症的治疗。
- ◆ Tirzepatide（LY3298176）II b期临床试验发现，治疗26周后，Tirzepatide在改善2型糖尿病患者的血糖水平和体重方面优于礼来的一代产品度拉糖肽，HbA1c降幅达到2.4%，体重减轻11kg。

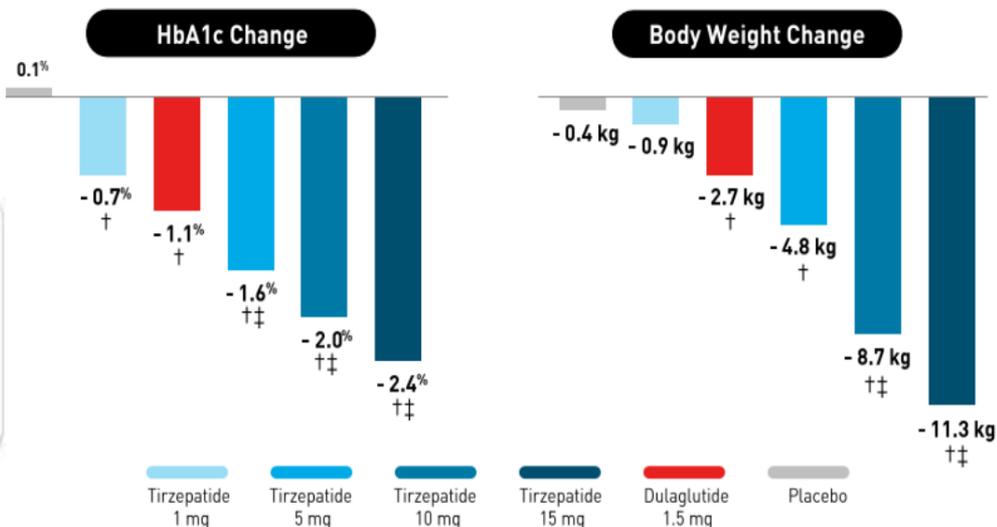
Tirzepatide双靶点作用机制

COMBINING GIP & GLP-1 → NEW PHARMACOLOGY



Tirzepatide II b期临床结果优于其一代产品度拉糖肽

PHASE 2B DATA AT 26 WEEKS



3.3 GLP-1减肥适应症竞争激烈

3.3.3 GLP-1减肥药在研情况：

- ◆ **贝那鲁肽**：2018年11月，仁会生物用于成人超重/肥胖适应症的药品临床试验申请获得国家药品监督管理局的正式受理，并于2019年1月正式获批。BEM-014超重/肥胖适应症研究已进入III期临床，预计2020年完成全部临床工作。
- ◆ **利拉鲁肽**：在国内另有两家企业仿制研发，江苏万邦和九源基因（华东医药旗下）分别于2019年9月和2020年3月获得临床试验默示许可，目前已经进入III期临床试验。

减肥适应症GLP-1在研情况

通用名	商品名	厂商	在研阶段
利拉鲁肽	N/A	江苏万邦	III期
利拉鲁肽	N/A	九源基因	III期
贝那鲁肽	N/A	仁会生物	I期（美）
贝那鲁肽	谊生泰BEM-014	仁会生物	III期（中）
Tirzepatide	N/A	美国礼来	III期
利拉鲁肽	LY3298176	美国礼来	I期
利拉鲁肽	N/A	诺和诺德	III期
利拉鲁肽	N/A	诺和诺德	IV期
艾塞那肽	N/A	阿斯利康	II期
索马鲁肽	N/A	诺和诺德	III期

3.4 我国减肥药市场空间测算

3.4.1 我国减肥药市场空间测算

- ◆ 2019年奥利司他全球销售额约为12.7亿元（按市场零售价算），按照目前奥利司他（商品名：雅塑）零售价256元（26片/盒），一个疗程3个月（每日3片）计算人均花费达1917元。
- ◆ 诺和诺德生产的利拉鲁肽减肥药Saxenda在美国在美国的销售单价为 1297美元/盒，一盒 5 支，一支 3ML。根据 Saxenda 药品说明书，患者一个月的药物用量为 15ML，即患者每月治疗费用为 1297美元，按照（OECD）公布的2019年购买力平价指标（PPP）对Saxenda销售单价进行折算约为5436元/月。
- ◆ 以2018 年国内肥胖患者人数2亿人（Frost & Sullivan 分析报告数据）为基数，参考利拉鲁肽减肥药物Saxenda3个月的治疗费用1.63万元。假如肥胖患者每年接受利拉鲁肽治疗的比率分别为0.1%、0.2%和1%，则GLP-1 RA对应的减肥适应症药物的市场规模分别为32.62亿元、65.24亿元和326.18亿元。

国内减肥市场测算

情景模拟	国内每年接受药物治疗的肥胖患者人数（万人）	以奥利司他仿制药雅塑3个月治疗费用测算市场规模（亿元）	以Saxenda3个月的治疗费用为基准估算市场规模（亿元）
情景1：肥胖患者每年接受药物治疗的比率为0.1%	20	3.83	32.62
情景2：肥胖患者每年接受药物治疗的比率为0.2%	40	7.67	65.24
情景5：肥胖患者每年接受药物治疗的比率为1%	200	38.34	326.18

目录

- 1 国外率先重视GLP-1RA，我国市场潜力巨大
 - 1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速
 - 1.2 全球GLP-1RA市场份额仅次于胰岛素
 - 1.3 国内提高GLP-1RA占比提升将是大势所趋
- 2 GLP-1RA降糖显著，巨头强势进入加速国产替代
 - 2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好
 - 2.2 全球竞争加剧，长效+口服成为战略至高点
 - 2.3 国内GLP-1RA市场处于培育期，发展潜力巨大
 - 2.4国内巨头抢占先机，有望加速进口替代
- 3 GLP-1减肥药市场潜力巨大
 - 3.1 全球科学长效减肥药可选品种较少
 - 3.2 利拉鲁肽占绝全球减肥药市场半壁江山
 - 3.3 GLP-1减肥适应症新药研发竞争激烈
 - 3.4我国减肥药市场空间测算
- 4 多重靶点与口服制剂是未来发展趋势
 - 4.1 多靶点激动剂成为未来研发重点
 - 4.2 GLP-1口服制剂获即将展开新一轮角逐
 - 4.3 GLP-1+基础胰岛素鸡尾酒疗法抢占胰岛素份额
 - 4.4 不断更新长效机制提升半衰期
 - 4.5 开拓多种适应症应用前景
- 5 投资建议

4 GLP-1未来发展趋势

4.1 多靶点激动剂成为未来研发重点

- ◆ 多靶点激动剂成为糖尿病领域的新药研发热门方向。GIP/GLP-1双重激动剂与GCC(胰高血糖素)/GIP/GLP-1三重激动剂研发正在进行。
- ◆ 礼来：GIP/GLP-1双重激动剂在我国已经进入III期临床试验，1) 针对2型糖尿病、肥胖适应症都已经在国外完成III期临床，II期临床数据显示减重和降糖效果都明显优于度拉糖肽，在II期临床试验中Tirzepatide (15mg) 组在26周HbA1c较基线降低2.4%，平均体重降低11.3kg，疗效远超目前效果最佳的索马鲁肽；2) 对非酒精性脂肪性肝炎目前已经进入II期临床。3) 2020年6月，开始针对心血管风险展开III期临床，将评估tirzepatide在改善心血管结局方面与长效GLP-1R激动剂Trulicity（度拉糖肽）相比是否具有相似（非劣效）和更好（优效）的效果。礼来还有一款针对GLP-1R/GIPR/GCCR的三重激动剂LY3437943目前处于II期临床阶段。
- ◆ 诺和诺德及赛诺菲的三重激动剂NN9423、SAR441255处于I期临床阶段。信达生物：2020年4月信达的IBI362在我国获批两项临床试验，适应症分别为减重和2型糖尿病。IBI362（OXM3）由礼来开发，是一款处于临床开发中期阶段的潜在同类最优的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和胰高血糖素受体双重激动剂。礼来与信达共同推进IB362（OXM3）的开发和商业化。派格生物：GLP-1/GCC双靶点药PB-718在中美同时针对2型糖尿病、肥胖和非酒精性脂肪肝申请临床试验。

公司	药品名称	靶点	适应症	临床前	IND	I 期	II 期	III 期
礼来	Tirzepatide	GIPR/GLP-1R	2型糖尿病					
		GIPR/GLP-1R	肥胖					
		GIPR/GLP-1R	心血管风险					
		GIPR/GLP-1R	非酒精性脂肪性肝炎					
阿斯利康	MEDI0382	GLP-1R/GCCR	2型糖尿病、肥胖					
赛诺菲	SAR441255	GLP-1R/GCCR	肥胖					
信达生物	IBI362 (OXM3)	GLP-1R/GCCR	减重					
			2型糖尿病					
礼来	LY3437943	GLP-1R/GIPR/GCCR	2型糖尿病					
诺和诺德	NNC0480-0389 0389	GLP-1R/GIPR/GCCR	2型糖尿病、肥胖					
派格生物	PB-718	GLP-1R/GCGR	2型糖尿病					
			肥胖					
			非酒精性脂肪肝					

4 GLP-1未来发展趋势

4.2GLP-1口服制剂获即将展开新一轮角逐

- ◆ 自从诺和诺德的口服索马鲁肽2019年上市以来，掀起口服GLP-1 RA研究的浪潮。索马鲁肽口服制剂采用向制剂中添加吸收促进剂的方法提高生物利用度，具体方法为：索马鲁肽与N-[8-(2-羟基苯甲酰基)-氨基]辛酸钠(SNAC)共同混合，产生弱的非共价药物——载体复合体，该复合体阻止了胃液对索马鲁肽的破坏，并促进药物通过胃膜跨细胞吸收，使索马鲁肽能够完好无损地到达体循环，以达到给药目的。口服索马鲁肽由于方便快捷，效果不输于注射于利拉鲁肽，具有非常广阔的发展前景。据Evaluate Phamra预测，口服索马鲁肽在2024年预计销售额将达到32.3亿美元。
- ◆ 国内仅有恒瑞和华东医药进入临床阶段。江苏恒瑞正在研究口服GLP-1类似物SHR-2042，用于治疗2型糖尿病和肥胖潜在治疗，2018年6月，CFDA批准了临床试验，目前正处于I期临床。华东医药2017年从美国vTv Therapeutics LLC引进口服GLP-1受体激动剂小分子创新药TTP273，据美国的II期临床试验显示，该药具有显著的降糖效果，减重效果与利拉鲁肽、利司那肽相似。
- ◆ 国外有3家企业进展较快。1) 礼来：在2018年与罗氏旗下的Chugai Pharmaceutical（日本中外制药株式会社）达成协议，获得开发口服GLP-1 RA口服制剂OWL833的许可。2) 诺和诺德：为了克服口服索马鲁肽生物利用度低的缺点，开发了新一代口服GLP-1类似物OG2023SC，具有更长的半衰期，剂量可大幅缩减，2018年8月，开启临床试验。3) Oramed Pharmaceuticals Inc：开发的口服GLP-1类似物ORMD-0901，是艾赛那肽的口服制剂，2018年在美国进行II期临床试验。

公司	药物名称	临床地点	适应症	临床前	IND	I 期	II 期	III 期
恒瑞医药	SHR-2042	中国	2型糖尿病及肥胖症					
华东医药	TTP273	中国	2型糖尿病					
诺和诺德	OG2023SC	美国	2型糖尿病及肥胖症					
Oramed Pharmaceuticals Inc	ORMD-0901	美国	2型糖尿病及肥胖症					
礼来	OWL833	美国	2型糖尿病					
vTv Therapeutics	TTP273	美国	2型糖尿病					

4 GLP-1未来发展趋势

4.3 GLP-1+基础胰岛素鸡尾酒疗法抢占胰岛素份额

- ◆ 基础胰岛素和GLP-1受体激动剂在血糖控制和体重方面和副作用方面作用恰好可以互补，因此将二者进行联合治疗或者研发成一种新的复方制剂。从血糖控制方面既可以控制餐后血糖(FPG)，也可以降低空腹血糖（PPG），同时还可以达到体重的平衡，降低低血糖发生概率。
- ◆ 诺和诺德2015年推出糖尿病鸡尾酒降糖药Xultophy，是全球首个长效胰岛素和GLP-1受体激动剂复方药。该药由德谷胰岛素和利拉鲁肽组成，德谷胰岛素属于长效基础胰岛素，利拉鲁肽则属于GLP-1受体激动剂。根据IIIb期临床试验表明，与甘精胰岛素相比，Xultophy治疗能更大程度降低HbA1c，且低血糖发生率降低57%。Xultophy的上市在一定程度上能提升诺和诺德的甘精胰岛素销量。
- ◆ 赛诺菲在2017年推出Soliqua，是由甘精胰岛素和利司那肽组成，基础甘精胰岛素作用于空腹血糖，而利司那肽属于短效GLP-1RA作用于餐后血糖，二者具有互补性。该药用于接受长效胰岛素或利司那肽治疗血糖不受控制的2型糖尿病患者，现在也可用于接受口服降糖药不受控制的2型糖尿病患者。

胰岛素与GLP-1的互补机制

	基础胰岛素	利司那肽
作用机制	补充基础胰岛素 促进葡萄糖利用 降低肝糖输出	葡萄糖依赖性促进胰岛素分泌 葡萄糖依赖性促进高糖素分泌 延缓胃排空 增加饱腹感
血糖控制	主要降低FPG	主要降低PPG
体重影响	增加	降低
主要副作用	低血糖	胃肠道反应 低血糖风险低

目前已经上市胰岛素与GLP-1RA复方药

活性成分	商品名称	公司	上市时间
甘精胰岛素+利司拉肽	Soliqua	赛诺菲	2017
德谷胰岛素+利拉鲁肽	Xultophy	诺和诺德	2015

4 GLP-1未来发展趋势

4.4 不断更新长效机制提升半衰期

- ◆ GLP-1RA长效化机制主要包括氨基酸替换、脂肪酸侧链修饰、Fc融合蛋白、PEG化等。从最早的艾塞那肽采用氨基酸替换机制，实现2.4h的半衰期以后，长效化机制不断更新，成为GLP-1 RA的一个核心的竞争力。到目前为止，索马鲁肽运用氨基酸替换和脂肪酸修饰技术，是长效化最为成功的产品，半衰期长达160h，可以实现一周一次给药，极大提高患者使用的便利性。度拉糖肽使用了Fc融合蛋白技术，半衰期达到120h，同样可以实现1周一次给药。
- ◆ 赛诺菲/韩美药业正在研发长效GLP-1类药efpeglenatide，目前已经进入III期临床，该药为艾塞那肽的长效生物改良制剂，有望实现每月注射一次，成为超长效的降糖药。

胰岛素与GLP-1的互补机制

药品名称	原研企业	长效机制	半衰期	给药频率
艾塞那肽	阿斯利康	氨基酸替换	2.4h	2次/天
利拉鲁肽	诺和诺德	脂肪酸修饰	13h	1次/天
艾塞那肽微球	阿斯利康	缓释制剂		1次/周
贝那鲁肽	仁会生物	无	1-2min	3次/天
度拉糖肽	礼来	氨基酸替换、Fc融合	90h	1次/周
阿必鲁肽	葛兰索史可	氨基酸替换、HSA融合	120h	1次/周
利司那肽	赛诺菲	氨基酸替换	3-4h	1次/周
索马鲁肽	诺和诺德	氨基酸替换、脂肪酸修饰	160h	1次/周
聚乙二醇洛塞那肽	豪森药业	氨基酸替换、PEG修饰	80h	1次/周

4 GLP-1未来发展趋势

4.5 开拓多种适应症应用前景

- ◆ 全球目前对GLP-1类似物研发的适应症从2型糖尿病及肥胖，逐步拓展至非酒精性脂肪肝、儿童及成人2型糖尿病、帕金森病及改善糖尿病并发症等诸多领域。**诺和诺德**：Semaglutide的非酒精性脂肪肝已经完成临床Ⅱ期试验，阿斯利康Exenatide针对儿童及成人的2型糖尿病已经进入了Ⅲ期临床试验。**初创生物**：对帕金森病和2型糖尿病的临床已经进展到第Ⅱ期。

公司	药物名称	适应症	地点	临床前	IND	I 期	II 期	III 期	上市申请	上市
诺和诺德	索马鲁肽	2型糖尿病	美国							
	索马鲁肽	肥胖	美国							
	索马鲁肽	非酒精性脂肪肝	美国							
	索马鲁肽	改善成人2型糖尿病合并外周动脉疾病患者的间歇性跛行	中国							
	利拉鲁肽	2型糖尿病	美国							
	利拉鲁肽	肥胖	美国							
礼来	度拉鲁肽	2型糖尿病	美国							
	利拉鲁肽	肥胖	美国							
	Tirzepatide	肥胖	美国							
阿斯利康	艾塞那肽	儿童及成人2型糖尿病	美国							
	艾塞那肽	2型糖尿病	美国							
	艾塞那肽	肥胖	美国							
Peptron, Inc.	艾塞那肽	早期帕金森病	美国							
初创生物	NLY01	帕金森病	美国							
	NLY01	2型糖尿病	美国							
赛诺菲/韩美药业	efpeglenatide	2型糖尿病	中国							

数据来源：药智网，FDA，西南证券整理

目录

- 1 国外率先重视GLP-1RA，我国市场潜力巨大
 - 1.1 国内降糖药市场大，降糖药更新迭代加速
 - 1.2 全球GLP-1RA市场份额仅次于胰岛素
 - 1.3 国内提高GLP-1RA占比提升将是大势所趋
- 2 GLP-1RA降糖显著，巨头强势进入加速国产替代
 - 2.1 GLP-1RA降糖显著，对肥胖及心血管合并患者友好
 - 2.2 全球竞争加剧，长效+口服成为战略至高点
 - 2.3 国内GLP-1RA市场处于培育期，发展潜力巨大
 - 2.4 国内巨头抢占先机，有望加速进口替代
- 3 GLP-1减肥药市场潜力巨大
 - 3.1 全球科学长效减肥药可选品种较少
 - 3.2 利拉鲁肽占绝全球减肥药市场半壁江山
 - 3.3 GLP-1减肥适应症新药研发竞争激烈
 - 3.4 我国减肥药市场空间测算
- 4 多重靶点与口服制剂是未来发展趋势
 - 4.1 多靶点激动剂成为未来研发重点
 - 4.2 GLP-1口服制剂获即将展开新一轮角逐
 - 4.3 GLP-1+基础胰岛素鸡尾酒疗法抢占胰岛素份额
 - 4.4 不断更新长效机制提升半衰期
 - 4.5 开拓多种适应症应用前景
- 5 投资建议

投资建议

建议关注

- **三生制药 (1530.HK)**：三生制药2016年获得阿斯利康艾塞那肽和艾塞那肽微球独家商业化许可。艾塞那肽是全球首个GLP-1RA品种，2009年在我国上市，目前国内艾塞那肽的市场份额仅次于诺和诺德的利拉鲁肽，2019年市场份额占比为7%。艾塞那肽微球作为艾塞那肽的长效版本，2018年获批，将有望进一步提占在我国的市场份额。
- **翰森制药 (3692.HK)**：2019年，旗下公司豪森药业自主研发的聚乙二醇洛塞那肽（商品名：孚来美）获批上市，是我国第一个国产自主研发的长效GLP-1RA，可实现一周一次注射，该药有望打破利拉鲁肽和艾塞那肽微球在国内的垄断市场份额。
- **仁会生物**：贝那鲁肽2016年获批上市，是我国第一个自主研发上市的国产GLP-1RA。贝那鲁肽的肥胖适应症在我国已经进入III期临床，在美国进入I期临床，同时针对多囊卵巢综合症和非酒精性脂肪肝/脂肪性肝炎正在进行临床前研究。仁会生物拟在科创板上市。
- **翰宇药业 (300199)**：目前进展最快的GLP-1类似物，以化药3+6申报艾塞那肽和利拉鲁肽及艾塞那肽注射液和利拉鲁肽注射液均已完成生物等效性试验，都已报产。
- **恒瑞医药 (600276)**：自主研发口服GLP-1类似物SHR-2042，用于治疗2型糖尿病和肥胖患者，目前正处于I期临床。注射GLP-1RA制剂诺利糖肽已经进入临床II期。
- **华东医药 (000963)**：2017年从美国vTv Therapeutics LLC引进口服GLP-1受体激动剂小分子创新药TTP273，据美国的II期临床试验显示，该药具有显著的降糖效果，减重效果与已上市的利拉鲁肽、利司那肽相似。旗下九源基因的利拉鲁肽仿制药已经进入III期临床试验。
- **通化东宝 (600867)**：利拉鲁肽已经进入III期临床，率先布局度拉糖肽、索马鲁肽，目前正积极进行临床前研究。
- **复星医药 (600196)**：旗下公司江苏万邦的利拉鲁肽2型糖尿病和肥胖适应症均已进入III期临床试验。
- **常山药业 (300255)**：独立研发艾本那肽今年已经完成II期临床试验，正在开展III期临床试验准备工作，预计2-3年内上市。
- **昆药集团 (600422)**：旗下子公司银诺医药自主研发的苏帕鲁肽已经进行II期临床。

风险提示：产品研发不及预期；重大不良反应风险；药品降价风险

西南证券投资评级说明

公司评级	买入：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在20%以上
	持有：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于10%与20%之间
	中性：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于沪深300指数5%以上
	跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于沪深300指数-5%与5%之间
	弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于沪深300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，本报告仅供本公司客户中的专业投资者使用，若您并非本公司客户中的专业投资者，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，未经书面许可，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东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区南礼士路66号建威大厦1501-1502

邮编：100045

重庆

地址：重庆市江北区桥北苑8号西南证券大厦3楼

邮编：400023

深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	地区销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	张方毅	高级销售经理	021-68413959	15821376156	zfyi@swsc.com.cn
	杨博睿	销售经理	021-68415861	13166156063	ybz@swsc.com.cn
	吴菲阳	销售经理	021-68415020	16621045018	wfy@swsc.com.cn
	付禹	销售经理	021-68415523	13761585788	fuyu@swsc.com.cn
	黄滢	销售经理	18818215593	18818215593	hying@swsc.com.cn
	蒋俊洲	销售经理	18516516105	18516516105	jiangjz@swsc.com.cn
	刘琦	销售经理	18612751192	18612751192	liuqi@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	陈慧琳	销售经理	18523487775	18523487775	chhl@swsc.com.cn
北京	张岚	高级销售经理	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	彭博	销售经理	13391699339	13391699339	pbyf@swsc.com.cn
广深	王湘杰	地区销售副总监	0755-26671517	13480920685	wxj@swsc.com.cn
	林芷璇	高级销售经理	15012585122	15012585122	linzw@swsc.com.cn
	陈慧玲	高级销售经理	18500709330	18500709330	chl@swsc.com.cn
	谭凌岚	销售经理	13642362601	13642362601	tll@swsc.com.cn
	郑龔	销售经理	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn