

诺和诺德口服降糖药获批

◎ 记者 唐菁阳

近日，国内迎来首个获批上市的口服胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂：诺和诺德(中国)制药有限公司旗下的司美格鲁肽片。虽然此次获批的适应症并非预期的减重，而是 2 型糖尿病，但据了解，司美格鲁肽口服片也还正在中国同步开展阿尔茨海默症、减重等多项适应症的临床实验，其中减重适应症的开发已进入临床Ⅲ期阶段。有市场观点认为，口服片剂型的上市，以及未来适应症的扩容，将再度带动司美格鲁肽的销售额增长。

千亿美元赛道两极分化

1 月 26 日，诺和诺德中国发布消息称，近日，国家药品监督管理局 (NMPA) 批准了诺和诺德公司研发生产的诺和忻(司美格鲁肽片) 在中国的上市申请，用于成人 2 型糖尿病治疗。这是全球首个且目前唯一的口服胰高血糖素样肽-1 受体激动剂，标志着 GLP-1RA 类药物将进入口服时代。

事实上，有关司美格鲁肽、利拉鲁肽等 GLP-1 类药品的消息从去年下半年起就接连不断，更是被摩根大通给予了到 2030 年将超过 1000 亿美元的销售额估值。各大药企虽然踊跃布局，但在结果上却是两级分化。

从研发阶段来看，各大跨国药企 (MNC) 位于前列，其中诺和诺德无疑是最大的赢家。截至去年第三季度，诺和诺德共拥有五款 GLP-1 类药物，分别是

编者按：

风头正盛的口服 GLP-1 类药物为患者提供了更加高效简便的用药方式，但仍有药品超适应症使用的问题待解，也需面对口服降糖药竞争格局的变化。



图虫创意 图

另一家 MNC 巨头礼来的 GLP-1 药物 Zepbound 也已于去年 11 月获得 FDA 批准，用于患有至少一种与体重相关的疾病(例如高胆固醇、高血压或 2 型糖尿病) 的肥胖或超重成人的长期体重管理，并于去年 12 月上市。从药物数据公司艾昆纬公布的数据来看，Zepbound 在上市第四周就达到每周 2.2 万份的处方量。BMO Capital Markets 的生物制药分析师 Evan Seigerman 指出，这是对礼来 GLP-1 药物将在 2024 年占据主导地位初步验证。

相比之下辉瑞在 GLP-1 药物的研发上却屡屡受挫，去年因安全性问题相继停掉了两条相关管线，Danuglipron 和 Lotiglipron。罗氏则可谓是为他人做了嫁衣，早在 2008 年罗氏旗下企业 Chugai

曾将 I 期临床的小分子 GLP-1 药物 OWL833 授予礼来，而后来该药物成为了礼来如今一款在研的明星口服小分子减肥药 Orforglipron。

如今罗氏只得又在去年底斥资约 30 亿美元收购减肥药物开发商 Carmot Therapeutics 来获得三条 GLP-1 在研管线。罗氏制药公司首席执行官特蕾莎·格雷厄姆(Teresa Graham)曾表示，“这些资产都处于相对早期的阶段，因此我们预计至少要到 2030 年才能真正将这些产品推向市场。”

滥用风险存忧

国内方面，华东医药全资子公司杭州中美华东制药有限公司(下称“中美华

东”)旗下的利拉鲁肽注射液(商品名“利鲁平”)肥胖或超重适应症率先于去年 7 月成功获批。随后，由仁会生物自主研发的贝那鲁肽注射液(商品名“菲塑美”)肥胖或超重适应症的上市许可申请也获批，用于成年人体重管理。招银国际研报数据显示，2022 年全球 GLP-1 药物销售中，约 89% 来自于糖尿病治疗；2023 年前三季度，糖尿病销售额占比约为 81%，其中有一部分被超适应症用于肥胖的治疗。

需要警惕的是，超适应症使用存在风险。司美格鲁肽的药品说明书中就有黑框警告，提示甲状腺癌风险。去年 7 月，欧盟药品监督管理局(EMA)发布消息称，安全委员会(PRAC)正在审查有关 GLP-1 类药物的自杀念头和自残念头风险的数据。去年年末，EMA 风险评估委员会表示，需要进一步了解可能与 GLP-1 受体激动剂有关的自杀和自残念头的潜在风险，要求 GLP-1 药物生产商对相关药物多个方面的问题作出澄清。

此外，目前从用药者自身的感受来看，最明显的是对消化系统的影响。据央视财经报道，国际知名医学期刊《美国医学杂志》在 2023 年 10 月 5 日发表的一篇文章中指出，丹麦诺和诺德研发的司美格鲁肽这类药物可能会增加使用者患严重胃肠道疾病的风险。

降糖药格局或生变

自 GLP-1 爆火以来，减肥药概念似乎已经成为了国内外药企股价涨跌的密码。1 月 26 日，诺和诺德宣布口服降糖

药获批上市后的下一个开盘日(1 月 29 日)，国内减肥药概念股开盘初活跃，金凯生科高开超 10%，昊帆生物、常山药业、德展健康高开超 5%。

民生证券去年 11 月 28 日发布的研报数据显示，在 GLP-1 口服片剂领域，诺和诺德和礼来依然走在前列。如今诺和诺德的司美格鲁肽口服降糖适应症已获批上市，减重适应症在国内已进入Ⅲ期临床试验阶段。礼来的 Orforglipron 的减重和降糖适应症也均处于国内Ⅲ期临床试验。此外还有中美华东、甘李药业、杭州德睿智药、信立泰、海思科等国内药企处于临床早期。

国投证券分析师预测，2022 年整体销售额达 60 亿元。从国内 GLP-1 市场份额来看，2022 年样本医院 GLP-1 多肽类药物市场份额最大的产品为司美格鲁肽注射液，市场份额达到 38%。预计口服司美格鲁肽片上市销售后将进一步增大 GLP-1 类药物市场规模。

GLP-1 类口服药物的出现，可能被取代的不只是 GLP-1 注射类药物，还有部分口服类降糖药。中康开思数据显示，2023 年前三季度，口服降糖药在等级医院的市场规模达到了 128.52 亿元，其中达格列净、西格列汀、利格列汀三款销售额超过了 10 亿元，二甲双胍和阿卡波糖的销售额超过了 9 亿元。零售市场方面，2023 年前三季度口服降糖药的市场规模为 87.28 亿元，其中二甲双胍销售额超过 20 亿元，达格列净销售额超 10 亿元。如今口服 GLP-1 类药物降糖适应症获批，能否在众多口服降糖药中脱颖而出，值得期待。

药企忙着并购出海

◎ 记者 唐菁阳

2024 年的第一个月，药企们都在忙着并购。

1 月 24 日，新诺威披露重组预案，公司拟通过发行股份及支付现金方式购买维生药业、石药上海和恩必普药业持有的石药百克 100% 股权。

1 月 15 日，远大医药宣布，附属公司西安碑林药业与重庆多普泰制药达成第二次收购协议，拟以 4.42 亿元收购重庆多普泰医药科技有限公司 63% 的股权。

1 月 12 日，华人健康发布《重大资产购买实施情况报告书》，其中提到将以支付现金方式受让舟山里肯 60% 股权，交易价格为 1.12 亿元。本次交易完成

后，上市公司将持有舟山里肯 60% 股权，舟山里肯将成为上市公司的控股子公司。

华润版图再添一员“大将”。1 月 5 日，华润三九近期发布公告称，其通过受让润生药业部分股权及增资的方式对润生药业进行投资，并取得润生药业丙酸氟替卡松吸入粉雾剂产品上市后在中国大陆地区的独家经销及推广权利一揽子交易。本次交易全部完成后，华润三九将拥有润生药业 23.57% 的股权，成为润生药业的第一大股东。润生药业专注于呼吸用药产品研发、生产，主要在研产品包括沙美特罗替卡松吸入粉雾剂、丙酸氟替卡松吸入粉雾剂、噻托溴铵吸入粉雾剂等。

1 月 1 日，先声药业宣布，旗下间接

全资附属公司“先声生物制药”作为买方，将从“江苏先声诊断”手中买下 100% 控股的目标公司“南京百家汇”。

药企忙并购

目前在 IPO 阶段性收紧的背景下，药企间的并购呈现了新特点，尤其是新诺威从石药子公司一跃成为老药企的“创新药”资产，让业内意识到，不少老牌巨头药企已经有意识借助资本市场的力量在体外孵化创新药。比如，在港股上市的四环医药子公司轩竹生物此前谋求在科创板上市；绿叶制药控股子公司博安生物在港交所上市等，这些子公司都承担着创新药的使命。

相较于前三年的热钱涌动，医药行业在 2023 年迎来了资本寒冬，但是种种迹象显示，药企突围的劲头并未减弱。动脉网数据显示，去年全球共完成医疗健康领域一级市场投资 3076 笔，累计融资 574 亿美元，融资总额相对 2022 年，进一步收缩超两成。其中，国内共完成 1300 笔医疗健康产业一级市场融资，累计融资 109 亿美元，降幅达 30.1%，扎紧裤腰带过日子是最形象的描述。

在此背景下，有的药企选择向外扩张，拓宽市场；有的向内收购，进一步加强对控股公司的控制权；还有的将创新药板块分离出来，孵化业绩金蛋。

“华润系”的并购扩张最为迅速。2023 年 1 月，华润双鹤以现金方式用 29.09 亿元完成了对昆药集团股权的收购，成为了昆药集团的控股股东。据米内网统计，自华润三九 2008 年并入华润集团以来，已成功发起至少 15 起并购事件，涉及皮肤、骨科、心血管、儿科等多个细分领域。华润医药在半年报中表示，将以外延并购作为重要发展方式之一，重点关注自我诊疗、生物制品、创新药、特色仿制药领域的优质标的。

2023 年年初，华润三九完成昆药并购，这场 A 并 A 中，华润三九与昆药在业务领域具有协同效应，尤其在围绕三七资源发展产业体系上。2019 年，华润三九宣布以 14.2 亿元收购誉衡药业持有的澳诺(中国)制药 100% 股权，澳诺制药核心产品为葡萄糖酸钙锌口服溶液等，其中“澳诺”、“金辛金巧特”牌葡萄糖酸钙锌口服溶液是儿童补钙大产品。如今，华润三九所属主要子公司已超三十家。

寻求海外市场的机遇

相较于竞争者众多的国内市场，海外市场让药企们看到了更多的开拓空间。医药魔方于 2023 年 12 月 21 日发布的数据显示，2023 年，国内共发生了近 70 笔创新药 License-Out 交易，已披露交易总金额超 350 亿美元。而对比 2022 年，这两项数据分别为 44 笔和

275.5 亿美元，均有大幅提升。

在 PD-1 领域，2023 年 9 月，百济神州替雷利珠单抗获得欧盟上市批准，成功打响国产 PD-1“出海”第一枪；一个月后，君实生物的 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗在美国获批上市，摘得首个闯关 FDA 的国产 PD-1 桂冠。

爆火的 ADC 赛道在今年依然捷报不断。继新年第一天恒瑞医药的 ADC 药物获 FDA 授予快速通道资格后，宜联生物、百奥赛图也均有管线授权给跨国药企。有业内人士认为，目前已经进入了国产创新药出海的收获期，但药企仍然要保证有足够的耐心进行长期投入，才能经得起出海的挑战。因为出海不止给药企带来了更为广阔的市场前景和利润空间，更是一项考验。此前，百济神州、诺诚健华、基石药业等国内龙头企业均遭遇过“退货”。

此外，产品出海后的高定价，也是部分药企选择海外市场的一个重要原因。和黄医药的呋喹替尼和君实生物的特瑞普利单抗在美国上市后，定价都达到了国内价格的 20-30 倍。这背后是国内外不同的定价体系和支付方式。而近期国内也在药品定价方面迎来了新政策。1 月 22 日发布的《浦东新区综合改革试点实施方案(2023-2027 年)》，明确提出依照有关规定允许生物医药新产品参照国际同类药品定价，支持创新药和医疗器械产业发展，这一政策的出台，让更多业内人士感受到了“保护创新”的风向。

如何穿越寒冬？

海内外市场需求减少、融资受阻、临床开发难度大都是近年来 biotech 公司的真实写照，而频繁出现的“黑天鹅”事件更让整个行业如雪上加霜。

12 月 12 日，国内专注于 CAR-T 疗

法研发的科济药业突然发布公告称，收到美国 FDA 通知，要求暂停 CT053、CT041 和 CT071 三款产品在美临床试验，等待北卡罗来纳达勒姆生产基地进行检查后得出结论。而这三条管线分别正处于上市注册申请(NDA)、II 期临床试验以及新药临床试验申请(IND)阶段。至于何时能够解除限制，仍未可知。

近日，药明生物又因业内流传的美国《生物安全法案》股价大跌。随后药明生物发布公告称，公司注意到美国众议院上提出一项法案草案，建议限制美国行政机关与若干生物技术供应商订立合约。法案草案仍有待美国立法机构进一步审议变更，其中对公司首席执行官及执行董事陈智胜有关经历的描述具有误导性。

困境之下，部分 biotech 开始选择“卖身”跨国药企。2023 年 12 月末，阿斯利康宣布将以最高 12 亿美元收购亘喜生物；不久后，在今年的 1 月 5 日，诺华制药又宣布收购信瑞诺医药，以进一步加强在肾病领域的布局。除了公司整体收购，国内 biotech 公司的管线也备受跨国药企的青睐。百利天恒同百时美施贵宝、和铂医药同辉瑞、翰森制药同 GSK 在去年 12 月分别达成了 84 亿美元、10.5 亿美元、17 亿美元的交易。在业内人士看来，对于未实现盈利的 biotech 公司而言，被收购为投资者提供了新的退出路径，当然这也意味着国内生物科技行业得到了海外巨头的认可。

华鑫证券分析师认为，目前已经实现授权收益和自我造血能力的 biotech 后续的发展将更具有持续性。而对于现金流断裂的企业，可能最终选择被并购整合或者破产退出。而授权出海为 biotech 企业提前收回部分研发成本，分担了后续研发的风险，在资本严冬下，可以帮助企业渡过最艰难时刻。

图虫创意 图