

# 多种模式并驾齐驱 创新药出海捷报频传



视觉中国图片

## 多种出海模式齐上阵

在首创证券看来,2023年以来,中国本土创新药出海实现质的突破,一方面多款创新药获得美国FDA批准,进入商业化兑现阶段;另一方面国内创新药企实现了多笔License-Out交易,且合作方包括了多家国际头部大药企。“从业绩兑现概率和经营风险控制的角度考虑,我们认为通过合作的方式开拓海外市场是现阶段中国制药企业较为理想的选择。”

东吴证券进一步称,如果说2023年是中国药企出海“元年”,2024年将是药企出海的“加速年”。目前在中国创新药出海之路上,多种模式并驾齐驱,共同推动国产创新药走向国际市场。目前国产创新药出海模式可细分为自建团队、NewCo、License-Out以及兼并收购,每种模式均赋予了企业不同程度的海外市场研发、商业化及整体战略的话语权。

具体来看,License-Out是目前中国药企出海探索中的主流选择。中国银河证券表示,海外授权可大幅降低创新药出海的投入门槛,同时缓解企业资金营运压力,成为目前创新药出海的主流模式。2023年中国已披露的License-Out交易总金额超460亿美元。进入2024年后该增长势头仍在延续,2024年上半年国产创新药已披露的交易总金额超260亿美元。

NewCo模式方面,徐潮表示,在国内创新药行业逐步迈向“深水区”的当下,NewCo模式具有“融资”的属性,通过引入海外资本,企业获得了新的资金来源,有助于缓解其资金压力,企业也可以在资本运作、海外市场拓展等方面获得宝贵的经验与资源。

“NewCo模式在海外已有应用先例,但在国内尚属药企出海的创新探索阶段,未来的落地情况还需要时间的检验。我认为在项目驱动上的风险之一是,NewCo模式的成功往往高度依赖于单一项目的推进情况。同时,NewCo模式对团队能力也提出了较高的要求,包括专业化能力、前瞻性以及国际化视野等。对于公司来说,应建立完善的项目管理体系和风险控制机制,密切关注国际创新药市场的竞争态势、法律法规的具体规定、监管要求的动态变化等。”徐潮称。

展望未来,西南证券表示,创新药出海需要满足三大要素,分别是市场空间大、疗效和安全性优势、先发优势。其中,药物的临床疗效和安全性优势是药品拓展市场的关键,最终反映出医生和患者对药品的信赖度。目前多款国产创新药正在海外开展临床试验,放眼未来,和黄医药的赛沃替尼、迪哲医药的舒沃替尼、海思科的环泊酚等多个品种有望取得海外市场关键进展。

近日,国内创新药出海消息不断:默沙东以5.88亿美元首付款获得礼新医药PD-1/VEGF双特异性抗体LM-299的全球独家许可;BioNTech以8亿美元预付款收购普米斯100%已发行股本;维立志博宣布与Aditum Bio成立新药研发公司,以NewCo(成立新公司)模式实现产品国际化。

业内人士表示,海外广阔的医药市场吸引着中国生物医药企业走出去。目前License-Out(海外授权)、兼并收购、NewCo等多种出海模式并驾齐驱,共同推动国产创新药走向国际市场。值得一提的是,今年以来,维立志博、恒瑞医药、康诺亚等多家企业通过NewCo模式让创新产品实现出海。越来越多的中国创新药企逐步具备与国际接轨的研发实力和产品管线,凭借创新产品,融入全球生物制药行业的多样化生态圈。

● 本报记者 李梦扬

## 创新药出海火热

11月14日,全球生物制药领域迎来了一项重大合作。默沙东宣布,公司与礼新医药达成协议,获得礼新医药新型在研PD-1/VEGF双特异性抗体LM-299的全球开发、生产和商业化独家许可。根据协议条款,礼新医药将获得5.88亿美元的首付款。基于LM-299多项适应症的技术转让、开发、获批和商业化进展,礼新医药还将获得最高27亿美元的里程碑付款。该交易预计将于2024年第四季度完成。

11月13日,普米斯宣布,公司与德国生物科技公司BioNTech达成股权收购协议。根据协议条款,BioNTech将以8亿美元预付款收购普米斯100%已发行股本(可根据惯例对收购价格进行调整),支付方式主要为现金和部分美国存托股份(ADS)。此外,BioNTech将在普米斯达到双方约定的里程碑条件时,额外支付最高1.5亿美元的里程碑付款。该交易预计于2025年第一季度完成,具体取决于按惯例完成交割条件和监管部门

的批准。

记者注意到,在本次股权收购前,普米斯与BioNTech已于2023年11月就普米斯自主研发的抗PD-L1/VEGF双特异性抗体(PM8002/BNT327)达成全球独家许可与合作协议,该协议授予BioNTech在除大中华地区以外的全球范围内开发、生产和商业化PM8002/BNT327的权利。通过此次收购,BioNTech将拥有PM8002/BNT327完整的全球范围权益。

公开资料显示,普米斯于2018年注册成立。PM8002/BNT327是公司一款临床试验阶段的抗PD-L1/VEGF双特异性抗体药物,具有多重抗肿瘤机制。PM8002/BNT327联合白蛋白紫杉醇一线治疗三阴性乳腺癌(TNBC)已被国家药品评审中心(CDE)纳入“突破性治疗品种名单”,三阴性乳腺癌和小细胞肺癌两项适应症已先后获CDE批准开展注册性III期临床试验。

## NewCo模式兴起

除了上述License-Out、兼并收购等交易外,近期NewCo模式兴起,相关交易频现。近日,维立志博与生物技术风险投资公司Aditum Bio(简称“Aditum”)宣布,基于维立志博全球首创CD19xBCMAxCD3三特异性T细胞衔接器抗体LBL-051成立新药研发公司Oblenio Bio(简称“Oblenio”)并达成了独家选择权及许可协议。Aditum将为Oblenio提供资金,双方将合作推进LBL-051进入临床研究。

根据协议条款,维立志博将授予Oblenio在全球范围内开发、生产和商业化LBL-051的独家选择权和许可,并有获得3500万美元的首付款和近期付款,在达成开发、监管注册、销售里程碑事件后,维立志博还将有权获得最高达5.79亿美元的总交易额款项,以及未来产品的销售分成。此外,维立志博还将有权获得Oblenio的股权。

何谓NewCo模式?沙利文大中华区生命科学事业部咨询经理徐潮向记者介绍,相较于完全将药物的

海外权益转让给合作方的License-Out模式,NewCo模式使得创新药企不仅能获得首付款和里程碑付款,还能获得NewCo公司的部分股权。一方面,创新药企能够分享到股权增值的收益。另一方面,由于保留着部分股权,创新药企也拥有着一定的话语权和参与度,有权参与NewCo公司在运营和后续药物开发过程中的决策,并锁定更多远期收益,确保在产品出海进入商业化阶段后,仍持有相当比例的海外权益。

记者梳理发现,在维立志博之前,今年以来,恒瑞医药、康诺亚、嘉和生物、岸迈生物等多家创新药企都曾通过NewCo模式使创新产品实现出海。

以恒瑞医药为例,今年5月,恒瑞医药选择与美国知名基金合作,不仅拿下首付款、里程碑付款、销售分成,还获得新公司19.9%的股权。5月16日,恒瑞医药公告,公司将具有自主知识产权的GLP-1产品组合有许可予给Hercules CM Newco, Inc.(简称“美国Hercules公司”)。

根据协议条款,美国Hercules公司将向恒瑞医药支付首付款和近期里程碑款总计1.1亿美元,临床开发及监管里程碑款累计不超过2亿美元,销售里程碑款累计不超过57.25亿美元,及达到实际年净销售额低个位数至低两位数比例的销售提成。作为对外许可交易对价的一部分,恒瑞医药将取得美国Hercules公司19.9%的股权。

“今年以来,NewCo模式的热度一路走高。越来越多的中国创新药企逐步具备与国际接轨的研发实力和产品管线,凭借能够得到海外市场认可的创新产品,深度融入全球生物制药行业的资本运作。”徐潮认为,未来,随着国内创新药企国际化步伐的加快和海外资本对中国创新药市场的兴趣日益浓厚,越来越多NewCo模式的实践案例将出现,交易金额的规模有望持续增长。此外,NewCo模式的合作形式可能会更加多样化,出现与海外资本、跨国药企、生物技术公司等多种形式的合作。

# 减肥药赛道竞争激烈 创新药企布局热情高涨

● 本报记者 李梦扬

近日,诺和诺德的“明星产品”诺和盈在国内上市迎来新进展,记者在美团、淘宝、京东等多个平台上均搜索到有诺和盈在销售。11月14日,记者走访了上海部分私立医疗机构,多位工作人员表示,目前诺和盈已经到货,咨询的客户较多。

业内人士表示,GLP-1(胰高糖素样肽-1)已经成为全球减肥药研发的核心靶点。目前已有华东医药、仁会生物、恒瑞医药、信达生物等多家国内企业布局。从研发趋势来看,长效化、多靶点成为GLP-1药物的核心方向。

## 诺和盈咨询量增多

诺和盈又被称为“减肥版”司美格鲁肽。诺和诺德于今年6月宣布,国家药品监督管理局(简称“国家药监局”)批准了诺和诺德研发生产的诺和盈(用于长期体重管理的司美格鲁肽注射液)在中国的上市申请。此前其司美格鲁肽注射剂的降糖适应症于2021年在国内获批。

近日,诺和诺德宣布与和睦家医疗集团、爱康集团、毓筋集团等私立医疗机构启动合作。11月14日,记者走访了上海部分私立医疗机构,位于上海静安区的毓筋医疗集团门诊相关工作人员告诉记者:“近期咨询诺和盈的客户比较多,客户可以在线上提前预订,然后来我们这边面诊,要符合适应症才可以使用。”“因为之前很多人已经了解了‘降糖版’司美格鲁肽,所以咨询量很大,我们这边诺和盈已经到货了。”

同时,记者观察到一些私立医疗机构



视觉中国图片

构也在出售减重评估套餐。记者日前咨询了美华沃德医疗的客服,该客服称,诺和盈预计下周到货,目前美华沃德医疗提供减重评估套餐,价格为880元,该套餐包括医生健康评估、血脂代谢检查、糖代谢检查、甲状腺检查等。爱康门诊的一位工作人员告诉记者,目前门诊的减重版司美格鲁肽评估套餐,价格为998元。根据检查指标,医师面诊评估后,若符合适应症,将制定个性化减重方案。

不少“胖友”对诺和盈充满期待。在复旦大学附属中山医院内分泌代谢科,一位年轻女士对记者表示:“我的体重大概180斤,之前尝试过运动减

肥,效果不太好,听说诺和盈快到货了,想来咨询一下。”

复旦大学附属中山医院内分泌科副主任、肥胖脂肪肝亚专科主任卞华告诉记者,目前“减肥版”司美格鲁肽主要用于成人减肥,适应症包括初始身体质量指数BMI超过30kg/m<sup>2</sup>,或在27kg/m<sup>2</sup>至30kg/m<sup>2</sup>之间且存在至少一种体重相关并发症,例如高血糖、高血压、血脂异常等。符合适应症的患者需要自费使用诺和盈。

“值得注意的是,包括司美格鲁肽在内的GLP-1激动剂存在一定的不良反应,可能会增加患胰腺炎、胃轻瘫以及肠梗阻等胃肠道疾病的风险。既往有

胰腺炎病史、重度高甘油三酯血症、甲状腺髓样癌病史或家族史、MEN2(多发性内分泌腺瘤病2型)、胃轻瘫、肠梗阻等患者不适合使用。”卞华表示,生活方式干预是肥胖治疗管理的基石,药物治疗在肥胖的管理中发挥重要作用。保持理想体重,健康生活方式是关键。

## GLP-1赛道火热

去年以来,国家药监局批准了多个用于减重适应症的GLP-1类药物。2023年7月,华东医药的利拉鲁肽注射液(商品名:利鲁平)、仁会生物的贝那鲁肽注射液(商品名:非塑美)用于肥

胖或超重适应症的上市许可申请先后获批。

今年6月,用于长期体重管理的诺和盈在中国获批。紧接着,7月,礼来替尔泊肽注射液(商品名:穆峰达)长期体重管理新适应症获得国家药监局批准。替尔泊肽是葡萄糖依胰岛素样肽素多肽(GIP)/胰高糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂。

在德邦证券看来,GLP-1研发赛道已经高度内卷,但相比于司美格鲁肽与替尔泊肽,绝大多数创新GLP-1品种仍然处于研发前期,研发进展大部分处于临床I期和II期,进入III期品种较少。未来疗效突出的GLP-1在研品种仍然具备较高的投资价值。

GLP-1管线研发方面,华东医药日前在2024年三季度业绩交流会上表示,公司自主研发的口服小分子GLP-1受体激动剂HDM1002,已完成用于超重或肥胖人群的体重管理适应症II期临床研究全部入组,预计于2024年第四季度进行pre-III期沟通;同时已完成糖尿病适应症II期临床研究首例受试者入组。

甘李药业近日宣布公司自主研发的口服胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 RA)GZR18片在中国健康受试者中的I期临床试验取得积极结果。

HRS9531是恒瑞医药自主研发的一种新型GLP-1/GIP双受体激动剂。恒瑞医药日前表示,随着HRS9531的II期临床研究数据的相继披露,HRS9531在减重、降糖等疾病领域的治疗效果逐渐凸显,未来有望为中国的肥胖人群及2型糖尿病患者带来新的治疗选择。

信达生物介绍,公司创新产品玛仕度肽作为全球首个申报上市的

GCG/GLP-1双靶激动剂,是一款“天然双靶、燃脂护肝、优质减重、综合获益”的突破性减重降糖药物,目前减重和2型糖尿病适应症上市申请已获国家药监局药品审评中心受理。

## 市场空间广阔

从研发趋势来看,招商银行研报表示,长效化、多靶点已经成为GLP-1药物研发的核心方向。其中,长效化可以增强患者使用便捷度;多靶点、药物联用等是从快速减重和增肌等需求出发;口服药物则可以为患者提供更多使用选择。

具体到国内口服GLP-1药物开发进展方面,国投证券表示,目前有多家国内企业布局的多个产品进入临床开发阶段。其中,外资企业礼来的Orforglipron胶囊已在III期临床阶段,恒瑞医药的HRS-7535片、华东医药的HDM1002片已领先进入II期临床阶段,德睿智药、翰森制药、信达泰等已在I期临床阶段。

市场方面,“GLP-1药物全球市场空间广阔。”招商银行研报指出,全球2023年GLP-1药物在减重方面的销售额超过80亿美元。GLP-1药物的快速放量,带动全球减重药物市场规模快速增长。“我们预计2030年国内GLP-1药物减重适应症销售规模有望超200亿元。”

我国减肥药产业链主要包括上游的原料药、试剂耗材厂商,中游的CDMO(合同研发生产组织)公司,下游的减肥药物研发和制药企业。华鑫证券分析称,国内GLP-1药物参与企业众多,GLP-1药物市场有望快速打开,预计将带动相关CDMO及上游市场需求。