

大药企退出、致癌风险……  
GLP-1 赛道面临“降温”

“降糖+减肥”“马斯克亲测”……“网红减肥药”司美格鲁肽带火了 GLP-1,也彻底激发了国内外药企开发 GLP-1 类药物的热情,大批药企争先恐后涌入该赛道。然而,这欣欣向荣的景象背后,却可能暗藏深坑:“内卷”让 GLP-1 类药物不但研发门槛越来越高,还因日前发布的致癌风险增加了市场的不确定性。

■新快报记者 梁瑜

名人“带货”让 GLP-1  
受体激动剂药物火遍全球

近日, GLP-1 类药物被欧洲药品管理局(EMA)标记为有甲状腺癌的潜在风险,引起了业内广泛关注。

国内消费者最初关注司美格鲁肽,是因为特斯拉首席执行官埃隆·马斯克 2022 年 10 月在回复网友提问时称,自己通过司美格鲁肽 30 天成功瘦了 9 公斤。名人背书和“带货”,司美格鲁肽以“减肥神药”之誉火遍全球。

司美格鲁肽是一类胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,通过抑制食欲、延迟餐后早期胃排空作用、提高胰岛素功能等多种作用机制达到减重药效,其中食欲抑制是使用这类药物的直接感受,也被认为是减重作用的主要原因。中国目前已批准司美格鲁肽用于治疗肥胖型 2 型糖尿病的处方药,并已纳入乙类医保。今年 6 月,诺和诺德的司美格鲁肽注射液“减重”适应症上市申请获受理。业内人士预计,新适应症获得受理到适应症上市可能还需要几个月时间。

迄今为止, FDA 已批准了 8 款 GLP-1 受体激动剂药物,包括最早上市的艾塞那肽(阿斯利康),运用较多的利拉鲁肽(诺和诺德)、度拉糖肽(礼来)、司美格鲁肽(诺和诺德)等。它们主要用于 2 型糖尿病治疗,而利拉鲁肽和司美格鲁肽还在 FDA 获批了减肥适应症。

司美格鲁肽的生产企业诺和诺德 2022 年财报显示,其全年总收入 1769.54 亿丹麦克朗(约合 256.46 亿美元),其中 GLP-1 业务全年收入 833.71 亿丹麦克朗(约合 120.84 亿美元),同比增长 56%,主要由司美格鲁肽贡献。另一款 GLP-1 受体激动剂度拉糖肽的生产企业礼来公布的 2022 年财报显示,公司全年总营收 285.41 亿美元,其中 GLP-1 受体激动剂以 15% 的增速实现 74.4 亿美元收入。

国内外药企  
积极布局 GLP-1 类减肥药市场

据中金企信统计数据显示,2020 年全球 GLP-1 受体激动剂药物市场规模达到 131 亿美元,占糖尿病药物市场的 18.8%,全球 GLP-1 受体激动剂药物市场将会在 2030 年增长到 407 亿美元。

就我国来看,2020 年公布的第六次针对糖尿病的大型流行病学调查显示,中国糖尿病患者总人数约为 1.298 亿。其中 2 型糖尿病患者超过 90%。而《全球营养不良状况报告》显示,中国逾 3 亿人属于超重和肥胖人群。

近两年,司美格鲁肽的火热出圈,促进了国内外药企积极布局 GLP-1 类减肥药市场。根据医药魔方 NextPharma 数据库,截至 2023 年 6 月 27 日,全球有超过 150 款 GLP-1 新药在研,适应症覆盖 2 型糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪性肝炎、阿尔茨海默症等多种疾病。

在日前召开的美国糖尿病协会(ADA)第 83 届年会科学会议上,围绕 GLP-1 领域的行业布局,国内外企业颇有“神仙打架”的势头。据不完全统计,国内外超 10 家知名药企公布 GLP-1 类新药最新进展,包括跨国企业礼来、勃林格殷格翰,国内创新企业恒瑞医药、先为达、硕迪生物、银诺医药等。

此外,司美格鲁肽化合物专利将在 2026 年到期,国内的华东医药、信达生物、石药集团、天境生物、恒瑞医药、甘李药业等多家企业均积极布局 GLP-1 受体激动剂领域。据 Insight 数据库,目前国内已有 112 款 GLP-1 类新药进入临床阶段。从项目申报数量来看,近三年临床申报已处于爆发期。2016-2020 年平均每年该类新药仅申报临床 5-6 个项目,在今年上半年已有 16 个项目申报,几乎是去年全年的数量。



■廖木兴/图

## 不断拉升的减重比例,让研发门槛越来越高

GLP-1 类药物研发门槛已被大大抬高且预计会越来越高。后入局者,想要在 GLP-1 赛道上挤出生存空间,就必须在疗效上优于已有药物,至少与之相当。

司美格鲁肽虽然占据了先发优势,在 GLP-1 类药物中知名度最高,但多个大型跨国药企不断刷新的减肥数据,使得赛道后来者的人局门槛日益抬高。礼来的替尔泊肽也已递交上市申请,有望最快在今年底获批作为减肥药上市。其 3 期临床试验发现,15mg 剂量 72

周治疗后平均体重减轻高达 22.5%(24 公斤),有望成为效果最好的减肥药物。勃林格殷格翰公布了胰高血糖素/GLP-1 受体双重激动剂 Survodutide 的 II 期临床试验数据,46 周治疗期结束后,在接受两个最高剂量组中,四成受试者体重下降至少 20%。礼来公布的另一款 GLP-1R/GIPR/GCGR 三靶点激动剂 retatrutide 的 II 期临床试验数据:每周皮下注射一次,持续给药 48 周后,受试者平均体重减轻 24.2%(26.2kg)。而此前上市的药

物减肥效果均在 15% 左右。

就剂型、靶点等机制来看,随着发展和技术的迭代, GLP-1 类药物的竞争门槛也大幅提高。目前已有注射、口服、单靶、双靶、三靶等各类产品在研。据药智网统计数据,全球 GLP-1 靶点在研管线有 184 项,其中单靶点、双靶点、三靶点和多靶点的药物数量,分别达到了 97 项、60 项、21 项和 6 项。未来还可能出现更新机制的药物,而且这个过程不会耗费太长时间。

## 部分跨国药企开始理性止损

一些跨国企业似乎已嗅到了残酷竞争的味道,开始及时止损。

因安全问题,辉瑞在 6 月 26 日表示,已更新了小分子 GLP-1R 激动剂项目的临床计划,决定放弃第二代的 Lotiglipron,全力推进第一代的 Danuglipron。辉瑞的放弃决定主要基于 I 期药物相互作用研究的药理学数据,以及在这些 I 期研究和正在进行的 II 期研究测量的转氨酶升高结果。

阿斯利康也先后宣布放弃两款 GLP-1 药物的临床开发。近期,其口服 GLP-1R 激动剂 AZD0186 没有达到预期目标,未显示出足够的差异性和超越性,故决定终止该临床研究。早在今年 4 月,阿斯利康就宣布放弃已经进入 II b/III 期阶段的 GLP-1/GCGR 双靶点激动剂 Cotadutide,原因是与已上市的几款药物相比并不具备竞争优势。但阿斯利康并未完全放弃

GLP-1 研发,表示将集中资源开发一款同机制但为周制剂药物 GLP-1R/GCGR 激动剂 AZD9550。

业内观察人士表示,在日新月异的 GLP-1 类药物研发热潮中,由于新药研发流程很长,若后来者急于蹭热度,眼光不够长远,脚步迈得太慢,好不容易研发的产品面世即面临淘汰,付出的心血和金钱都有可能打了水漂,只能紧握棘手的鸡肋,剩下一地鸡毛。

## 潜在安全性风险也为最热赛道“降温”

近日发布的一则 GLP-1 类药物被欧洲药品管理局(EMA)标记为甲状腺癌的潜在风险的提醒,也在给 GLP-1 过度火爆的热潮“降温”,让一股脑冲入或计划冲入赛道的企业不得不静下心来思考风险利弊。

6 月 22 日,据媒体报道,EMA 标记为甲状腺癌潜在风险的 GLP-1 类药物包括司美格鲁肽(商品名: Ozempic、Wegovy)和礼来的替尔泊肽(商品名: Mounjaro)。监管机构要求相关企业在 7 月 26 日之前提交更多信息。欧盟药品监管局补充说明, GLP-1 药物用于减肥是否也会存在像糖尿病患者使用时一样会增加患甲状腺癌的风险仍需试验证明。

据了解,EMA 对 GLP-1 类药物的安全性警告,源于去年 11 月发表在《糖尿病护理》杂志上的名

为“GLP-1 受体激动剂与甲状腺癌的风险”的研究。研究结果显示,与不使用 GLP-1 类药物的患者相比,使用 GLP-1 类药物 1-3 年或超过 3 年的患者高甲状腺癌发生率更高。

其实, GLP-1 与甲状腺癌渊源已久。司美格鲁肽在临床前试验中就出现了小鼠甲状腺 C 细胞肿瘤发病率增加的情况。一项发表在《柳叶刀》上的研究也表明,服用利拉鲁肽长达 104 周的大鼠小鼠,会以剂量依赖性方式导致甲状腺 C 细胞增生和 C 细胞肿瘤形成。对此,美国 FDA 早已对利拉鲁肽药物进行“黑框警告”,警告使用者患甲状腺癌的潜在风险。

然而诺和诺德表示, GLP-1 受体激动剂已经用于治疗 2 型糖尿病超过 15 年,没有发现司美格鲁肽或利拉鲁肽与甲状腺癌的发

生存在因果关系。

但是,脑袋发热抵不过安全性带来的行业阴霾。

美国的安全用药和实践研究所(ISMP)就曾对 2011 年 7 月 1 日到 2012 年 6 月 30 日间向 FDA 报告的 5 款 GLP-1 类药物发生的共 1723 例严重不良反应事件进行分析,从中发现了 831 例胰腺炎、105 例胰腺癌和 32 例甲状腺癌。数据经过校正后,研究者发现,相比二甲双胍等糖尿病药物, GLP-1 类药物使用者出现胰腺炎的可能性高出了 20 倍以上,其中注射剂型比口服剂型更高。ISMP 专家 Thomas Moore 曾直言,他担心整个 GLP-1 类药物的未来都有问题。

扫码获取更多  
健康医药资讯