

优质BIOTECH标的已具备战略性配置价值

——从发达市场看我国创新药/技术产业的发展前景

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

2022年2月

2015年7.22事件后国内经历了一系列药审及医保改革，为创新药提供肥沃土壤、港交所18A上市规则的实施，国内BIOTECH像雨后春笋般爆发式发展。但加入ICH后，2021年下半年药监局《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》通知，进一步全面提升创新药门槛，2月10日信达生物与礼来的PD-1抗体关于非鳞非小细胞肺癌在FDA暂未获批，也充分表明FDA对创新药应满足未满足临床需求的坚持。由国内外市场因素、产业政策因素等多方面影响，国内BIOTECH股价从2021年下半年以来经历了50-60%回调，东吴医药团队认为：国内外创新药环境尚未发生较大改变，优质BIOTECH公司已进入价值区间，是战略性布局创新药最佳时间点，但不排除伪创新药标的公司退出历史舞台。本文重点分析国内外创新药环境变化、靶点选择等，希望对国内创新药公司管理层、机构投资者选择优质创新药标的有所启发。

- **第一章主要探讨：创新药推广的道路上，PD1的降价是否真的打破了创新药国内市场的价值？医保对创新药支付保持何种支付态度？监管审批政策在不断收紧，如何帮助我国创新药企发展？信达在ODAC会议上失利，我国创新药出海逻辑真的破了吗？研发投入大，商业化难，创新药企应该如何平衡研发和商业化的投入？反摩尔定律是医药行业永远的魔咒吗？**
- **第二章主要探讨：哪些技术领域是能够突破现有疾病治疗边界必须关注的下一代技术？选择技术领域；哪些疾病领域依然将带来持续的研发价值？选择疾病领域；临床失败是常态，如何发现临床试验中的问题，判断临床成功率？判断临床结果；已上市的重磅炸弹药物具备哪些潜质？寻找大品种；成熟的创新药产业具备何种特征？产业发展方向；美股的政策和商业模式如何鼓励创新？政策和商业模式发展方向；**
- **第三章主要探讨：通过回顾、归纳全球跨国医药公司股价变化及关键事件等，希望对国内创新药公司有所借鉴。哪些因素会在短期内成为企业股价剧烈波动的影响因子？这些短期内的影响因子从长远角度来看对企业发展起到何种作用？一路走来，国外制药巨头的发展轨迹是什么？其未来的战略又是如何？企业历史是如何影响其未来战略规划的吗？**

■ 为什么要继续关注创新药？

政策最终是走向鼓励创新发展的：

1. 在疫情导致的医保基金压力激增的年份医保谈判结果展示对优质品种良好的支付态度；
2. 双通道保护下DRGs/DIP政策对创新药影响有限；
3. 基于临床价值的审评审批标准，为头部优质创新药提供更加健康的竞争环境，节约临床资源帮助头部药物的临床推进，其促进作用需逐步显现；
4. 我国药品的审评审批策略在进步，稀缺优质创新药的评审和上市速度在加快。

国产创新药出海并不能一蹴而就，海外认可度在提高，格局在变好：

1. 国内创新药临床数据获得海外监管机构广泛认可，获得多项海外优惠政策，国际顶级期刊和医学学术会议上国产创新药屡次惊艳四座；
2. 国产创新药通过海外授权获取大额收益，产品疗效和质量获得跨国药企青睐，2020-2021年超10亿美元的授权合作多达7个；
3. 部分出海先锋企业在积极搭建自己的海外商业化团队，随着国产创新药企知名度的提升，建立海外团队的难度会越来越小；
4. 作为带有民生性质的领域，受到政策制裁的可能性极小。

■ 投资策略：

选股时的关注点需要从产品未来潜在市场大小转向产品解决的临床痛点是否足够痛、产品的商业化定位是否明确、海外竞争力是否强

1. 创新药企需要逐渐重视管线联动和产品布局逻辑，未来癌症的联合用药以及医保谈判是趋势，DRGs/DIP逐步落实，打包销售将在严峻的单品种竞争格局中获得极大优势；
2. 在优势治疗领域建立起品牌地位，产品迭代和生命周期管理做得好的领域龙头，加深对后来者的商业化壁垒；
3. 重视创新技术标的，细胞基因治疗，个性化的肿瘤疫苗，溶瘤病毒等将是IO治疗后的下一个革新技术；
4. 产品具有差异化临床优势，商业定位，进入确定性业绩兑现期的BioTech标的。

■ 风险提示：

医改政策执行低于预期风险；药物研发进度不及预期，药物研发失败风险；企业出海政策风险等。

一、国内创新药企发展中的阵痛

二、从美股创新药的发展历史洞见中国创新药价值

三、它山之石可以攻玉，以史为镜可知兴替

一、国内创新药企发展中的阵痛

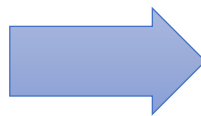
二、从美股创新药的发展历史洞见中国创新药价值

三、它山之石可以攻玉，以史为镜可知兴替

- 创新药推广的道路上，PD1的降价是否真的打破了创新药国内市场的价值？
- 医保对创新药支付保持何种支付态度？
- 监管审批政策在不断收紧，如何帮助我国创新药企发展？
- 信达在ODAC会议上失利，我国创新药出海逻辑真的破了吗？
- 研发投入大，商业化难，创新药企应该如何平衡研发和商业化的投入？
- 反摩尔定律是医药行业永远的魔咒吗？

当前痛点:

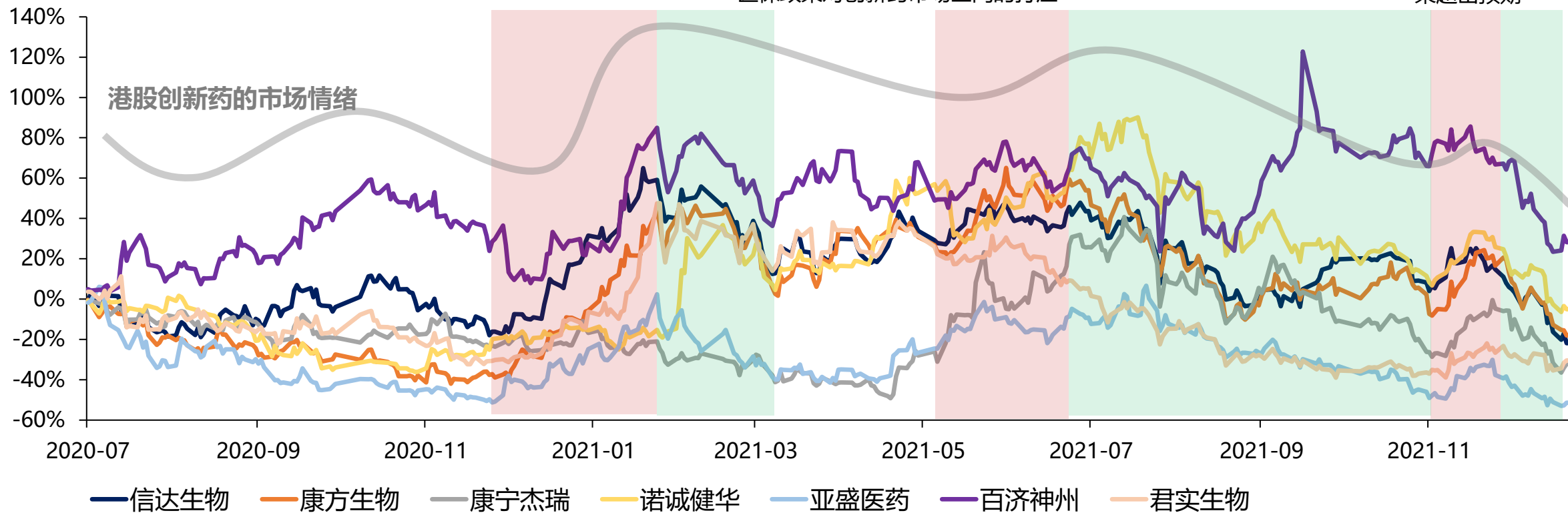
- PD1大幅降价使市场对创新药的国内市场价值产生怀疑
- 大多数BioTech企业无盈利，估值受市场情绪影响大
- 市场对国内创新药企的原始创新力不自信，而药企短期内无法通过业绩证明自己的价值，市场容易忽视企业基本面而恐慌性抛出



未来看点:

- ✓ 以始为终，关注未满足的临床需求
- ✓ 技术驱动，聚焦差异化创新能力
- ✓ 出海加速，全球多中心临床试验快速增长
- ✓ 价值兑现，biotech公司逐步进入商业化阶段

前复权股价相对变化



PD1降价是当前国情下国产创新药探索国内市场的必经之路

PD1降价是必然：

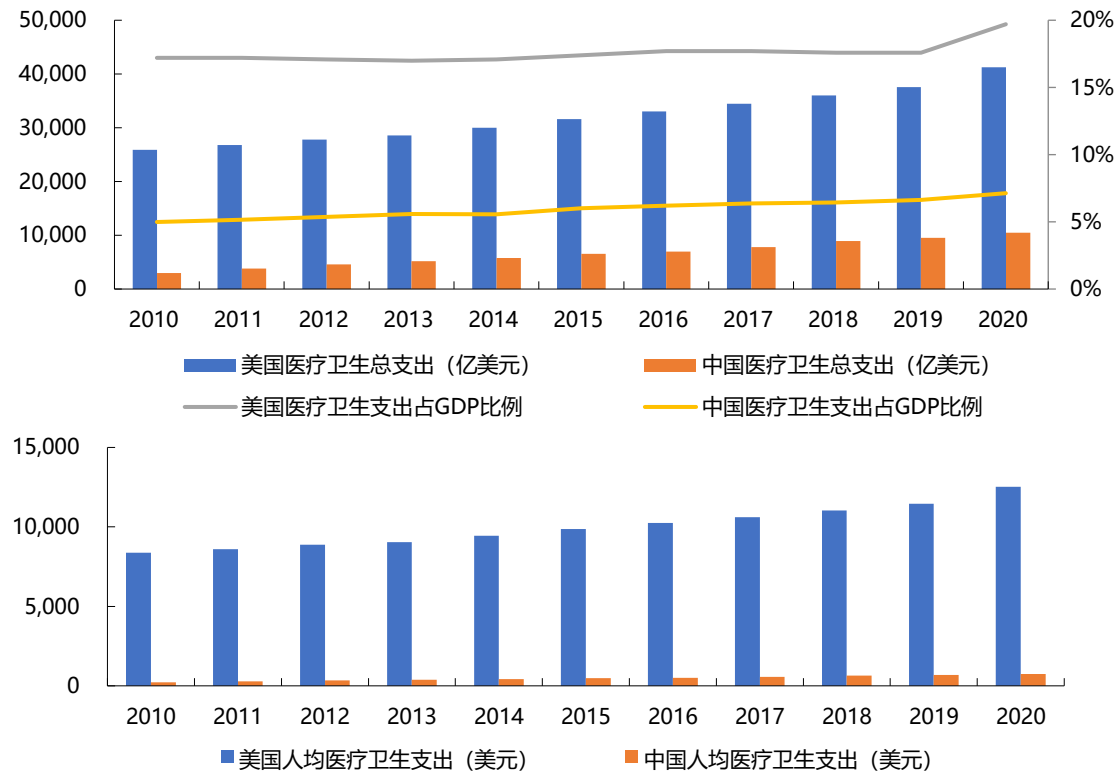
- PD1作为诺奖级靶点疗效明确适应症大，是第一批创新药企最好啃的骨头，容易造成扎堆研发的问题，研发扎堆产品扎堆，自然降价；
- PD1维持高价无法快速达到如此高的市场渗透率，考虑到后续产品管线的商业化推广，抢占市场是彼时各企业的头等大事，而降价可能是性价比最高的方式，站在局中人的角度降价是必然；

PD1降价的积极意义：有助于国产创新药长期发展

- Combo治疗是未来一线疗法的趋势，PD1作为多个主流癌种治疗的标配，能够拉动众多搭档创新药的销售；
- PD1降价大大增加其市场渗透率，改善医患对中国创新药低质量的偏见，帮助年轻的国产创新药企快速建立起自己的品牌黏性；
- PD1的普及有助于基层医生教育，和学术推广，帮助其他创新药向基层市场的渗透；

PD1将成为国产创新药市场化的重要催化剂

相比发达国家中国的医疗卫生支出增长空间大，创新药市场空间潜力大



- 2020年美国医疗费用支出达4.12万亿美元，占GDP的19.70%，人均12,530美元。受新冠疫情影响，相比2019年增长加速。
- 2020年中国医疗费用支出达1.05万亿美元，占GDP的7.12%，人均746美元。
- 2020年中国人口是美国的4.31倍，医疗卫生支出仅为美国1/4，人均医疗卫生支出仅为美国1/17。

中国在医药卫生方面的支出有巨大的增长空间，未来得益于人均收入的提高，医保将不再是所有创新药唯一的核心支付方，商保终会成为部分创新药的主要支付方。

公司名称	药物名称	药物靶点	获批上市的适应症	是否为医保品种	本次谈判的适应症	用药频次	2021医保谈判前		2021医保谈判后		降价幅度
							销售价格(元/单位)	年用药费用	销售价格(元/单位)	年用药费用	
诺诚健华	奥布替尼	BTK	二线 MCL, CLL, SLL	否	首次谈判	推荐剂量为150 mg/次(50 mg/片, 3片), 1次/d, 直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应	50mg*30片/瓶, 7197元/盒	26万元	50mg*30片/瓶, 3560.4元/盒	13万元	51%
荣昌生物	维迪西妥单抗	HER2	三线及以上HER2 过表达局部晚期或转移性胃癌	否	首次谈判	2.5mg/kg, 两周一次	13500元/盒	88万元	3800/60mg	24.8万元	72%
	非格司亭	长效重组人粒细胞刺激因子	非骨髓癌的癌症患者化疗引起的中性粒细胞减少症	是	续约谈判	每个化疗周期抗肿瘤药物给药结束后48小时皮下注射1次。推荐使用剂量为一次注射固定剂量6mg。本品也可按患者体重, 以100μg/kg 进行个体化治疗。	3680元/(0.6ml:6mg)	4.4万元(以每个化疗周期一个月计)	2710.4元/盒	3.2万元	26%
恒瑞医药	氟唑帕利	PARP	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的维持治疗 三线及以上治疗BRCA突变的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者	否	首次谈判	推荐剂量为一次150mg, 一日2次(早晚各一次)。	50mg*36粒/盒, 3388元/盒	20万元	1928.16元/盒	11.4万元	43%
和黄医药	索凡替尼	VEGFR/FGFR1	无法手术切除的局部晚期或转移性神经内分泌瘤	否	首次谈判	每次 300 mg (6 粒), 每日 1 次;	50mg*42片/盒, 4250元/盒	22.2万元	2035.32元/盒	10.6万元	52%
	味唑替尼	VEGFR1/2/3	二线及以上治疗转移性结直肠癌患者	是	续约谈判	每次5mg, 每日1次, (给药3周/停药1周)	378/5mg, 5mg*7粒/盒, 2646元/盒; 94.5/1mg, 1mg*21粒/盒, 1984元/盒	10万元 (5mg规格)	5mg*7粒/盒, 2513.7元/盒; 1mg*21粒/盒, 1885.38元/盒	9.8万元	5%
百济神州	帕米帕利	PARP1和PARP2小分子抑制剂	三线及以上治疗BRCA突变相关复发晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	否	首次谈判	每天2次, 每次2粒, 一盒可以吃15天	116.67/20mg, 60粒*20mg/盒, 7000元/盒	17万元	3216元/盒	7.8万元	54%

医保对竞争格局好, 且临床需求大的产品拥有宽松的价格政策, 例如荣昌生物的维迪西妥单抗, 由于其本次谈判的适应症为三线胃癌, 而国内并未有针对此适应症的有效药物, 维迪西妥未满足的临床需求大, 最终的医保价格为年费25万元, 大超市场预期; 此外和黄医药的索凡替尼也由于其为神经内分泌瘤为数不多的有效靶向药, 而给与其52%的温和降幅, 最终价格和此前索凡替尼赠药后的价格接近, 将帮助其快速放量。

热门靶点的扎堆现象

靶点	中国已上市产品数量	中国在研产品数量	中国在研临床项目数量
PD1 (单抗)	6	74	763
EGFR (小分子)	11	72	383
BTK (小分子)	3	78	81
HER2 (单抗)	5	11	87
HER2 (ADC)	2	13	61
CD19 (CAR-T)	1	37	81
CD47 (单抗)	0	6	15
Claudin18.2 (单抗)	0	6	8
CD20 (单抗)	2	7	89
BCMA (CAR-T)	0	11	19

随着创新药研发的火热，成熟靶点的扎堆现象也愈演愈烈，根据医药魔方的数据，目前国内PD1单抗已上市6款产品，依然有多达74款产品在研，相关临床项目数量更是高达763个。

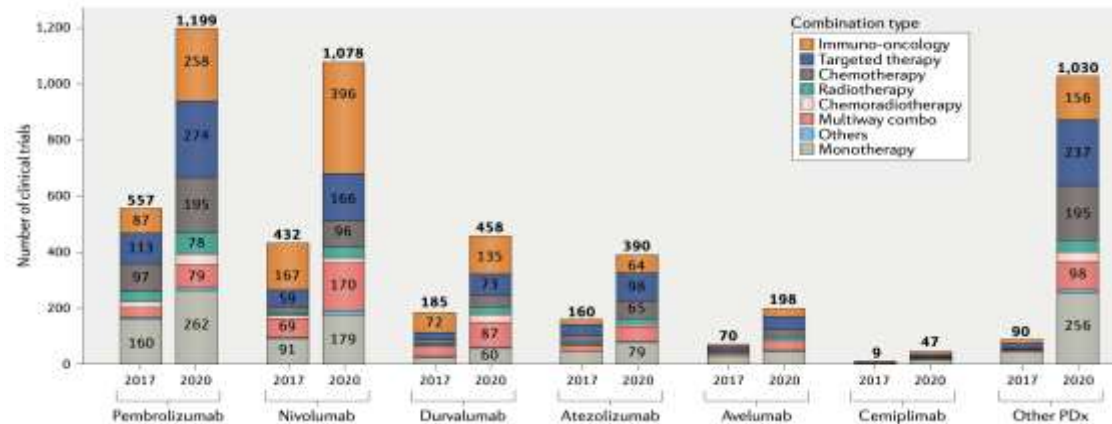
但这种扎堆现象却也正常，靶点发现的速度比不上药物开发的速度，成熟的靶点数量极其有限，其发现到验证的过程常常比药物研发更加耗时。**更容易做的是对药物作用机制的优化，以求做到更好的治疗效果、更优的安全性、更友好的给药方式，最佳的药物组合等。**

行业“内卷”的危害

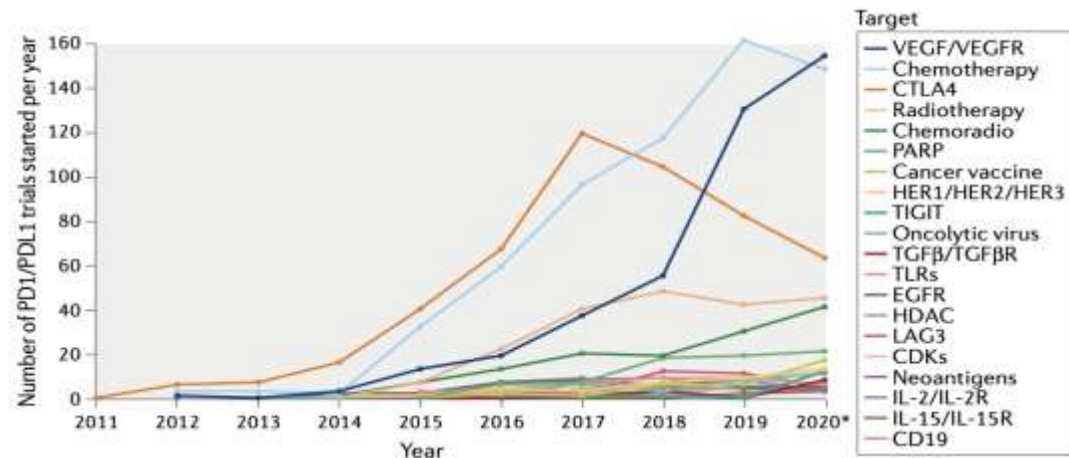
- 对临床患者资源的浪费。** 临床试验进程缓慢，很大一部分原因在于患者入组速度，如果相似的在研药物太多，会相互争抢患者资源，拖累彼此的临床进度，减缓了上市速度，对药企和广大等待救命药的患者均是损失。
- 对资金的浪费。** 新药开发需要大量资金，相似产品太多，其中会有很多产品无法获批上市，这些在临床阶段折戟的药物，所带来的资金损失是非必要的，它们本该集中用于开发未满足临床需求的“first in class”药物。
- 对科研人员的浪费。**
- 对行业本身发展前景的毒害。** 扎堆是在存量空间内的厮杀，探索增量空间把蛋糕做大是整个行业发展的核心。

PD1/PDL1的疯狂

从2017年至2020年全球PD1/PDL1单抗的临床试验数量，截至2020年9月，一共有4400项临床试验用于评估PD1/PDL1的治疗效果



PD1/PDL1单抗和其他药物联用治疗的临床试验数量。和化疗、VEGF/VEGF靶向药的联用也非常火热



- **新药研发启动供给侧改革。**2021年11月19日，国家药监局组织制定了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》，以落实以临床价值为导向，以患者需求为核心的研发理念，促进抗肿瘤药科学有序的开发。

图表：临床价值导向的临床研发指导原则

背景：临床价值导向的抗肿瘤药物临床研发

- 在对患者的需求、反馈、信息的收集、分析和方法学的完善，确定研发方向，开展临床试验，都应贯彻以临床需求为导向的理念

立题：以患者需求确定研发立题

- **患者需求导向：**加强机制研究，精准化治疗、关注需求变化、改善药物安全性
- **倾听患者声音：**深入挖掘了解患者需求，引导药物研发方向

设计：体现患者需求的临床试验设计

（一）探索研究阶段

- **研发决策：**早期临床试验中对某种肿瘤没有达到期望的效果（如抗肿瘤活性太低和/或毒性太高），则应及时做出判断，停止继续入选患者，或终止该药物的研发。

（二）关键研究阶段

- **对照药的选择：**
 - **不应为提高成功率和效率，选择安全有效性不确定，或已被更优的药物所替代的治疗手段。**
 - **选择非最优的治疗作为对照时，无法说明试验药物可满足临床中患者的实际需要和药物对患者的价值。**
- **单臂临床实验：**只适合在无标准治疗可选择的末线患者中开展，只有疗效突出的药物才适合采用单臂临床实验。

机遇挑战

- **机遇：**《原则》要求肿瘤药物的研发以临床需求为导向，龙头企业在研发方面的领先优势将得到进一步巩固。
- **挑战：**标志着药物研发供给侧改革的启动，审评审批标准趋严，对药物的临床试验立项、设计、开展提出了更高的要求。

百济、传奇、君实、和黄的成功获批将吹响中国创新药出海的号角

企业名称	向FDA提交的时间	目前进展	药物名称	申报数据类型	靶点	适应症	目标日期
和黄医药	2020/12/28 (滚动提交, 2021年7月受理)	等待结果	索凡替尼	两项中国的III期数据+美国的I/II期研究数据	CSF-1R; VEGF; FGFR1	胰腺和非胰腺神经内分泌瘤	2022年4月30日
传奇生物	2020/12/21 (滚动提交)	检测方法相关事宜需要补充数据, 延期3个月	西达基奥仑赛	中美注册性II期数据	BCMA	r/r MM	2022年2月28日
康方生物	2021/05/24 (BLA获受理, 实时肿瘤学审查(RTOR)程序下进行评估)	等待结果	派安普利	中国II期临床	PD1	单药三线治疗转移性鼻咽癌	
信达生物	2021/05/18 (BLA获得受理)	等待结果	信迪利单抗	中国III期临床	PD1	联合培美曲塞和铂类用于晚期或复发性非鳞状非小细胞肺癌一线治疗	2022年2月10日
百济神州	2021年9月13日BLA 获受理	等待结果	替雷利珠单抗	全球III期临床 (RATIONALE302)	PD1	二线及以上食管鳞癌	2022年7月12日
君实生物	2021年10月31日BLA 获受理	等待结果	特瑞普利单抗	中国II期, 国际多中心III期	PD1	联合吉西他滨/顺铂一线治疗晚期转移性鼻咽癌 单药二线及以上治疗晚期转移性鼻咽癌 (含铂化疗后)	2022年4月
亿帆医药	2021/03/31 (提交BLA, 2021年5月28日获受理)	等待结果	F-627 (NCT03252431和NCT02872103)	全球多中心III期临床	G-CSF-Fc融合蛋白	化疗致中性粒细胞减少症	2022年3月30日

- FDA并非对国产创新药关上了上市的大门，而希望将“政策灵活性”赋予缺医少药的疾病领域。尽管会议花了大量的时间讨论ORIENT-11的临床终点、对照药物、人种多样性，但ODAC拒绝直接获批的核心原因在于临床需求的紧迫性不够，在一个有类似药物的领域，FDA没有必要冒任何潜在的可能的风险，将会用最高标准要求临床质量。
- 2021年10月，在ORR高于K药的情况下，依然拒绝具备优先评审资格的Agenus Balstilimab 的上市，FDA的理由是在当下K药已获得宫颈癌完全批准的前提下不适合基于一项单臂II期结果批准Balstilimab。FDA在考虑药物的获批时，严格参考ICH E17指导原则。
- 若国内创新药企业按照FDA制定的标准设计临床方案，并实时保持和FDA的沟通，也会获得批准。市场上一些认为中国出海逻辑已破的观点过于悲观，如果FDA不愿意敞开对国产创新药上市的大门，那么完全不需要批准如此多的临床试验，而浪费美国本地宝贵的临床资源。

我国创新药出海，必定是在先行者们的汗与泪中开出希望之花，人才的培养和经验的积累是必经之路，相信凭借中国创新药企的勤奋和努力，很快将完成质的飞跃

ICH E17指南推动全球多中心临床试验 (MRCT) 的发展

➢ **国际人用药品技术要求协调会 (ICH)** 是制药领域全球最具影响力的非政府组织。中国于2017年加入ICH，药物研发与国际接轨，给中国的制药产业带来了巨大的机遇和挑战。

➢ ICH在2017年推出E17指南《多地区临床试验计划与设计的总体原则》，用以指导**全球多中心临床试验 (MRCT)** 的开发。MRCT对患者而言可以缩短不同国家间药品上市的时间差，提高新药可及性，造福病患，对制药企业而言可以提高研发效率，节约成本，快速在多地区实现商业化。

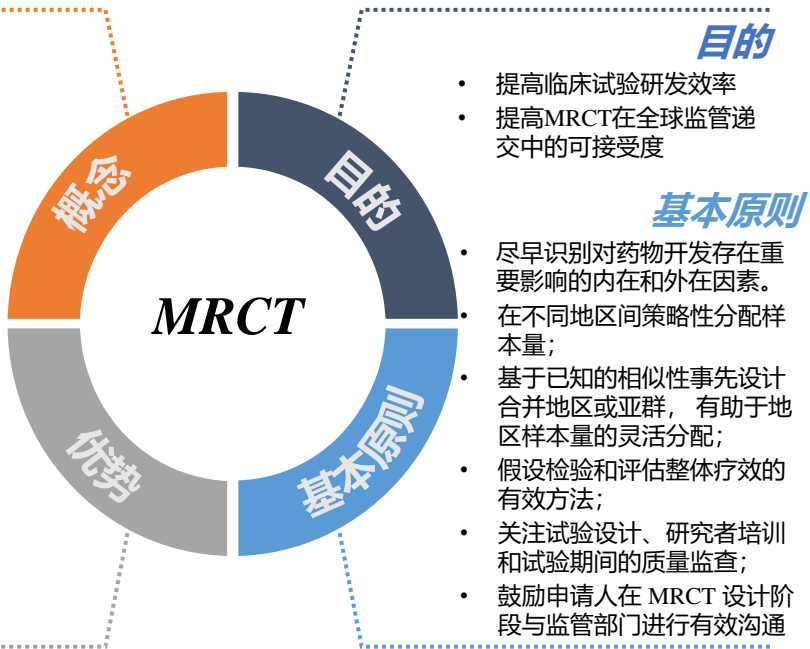
➢ 对于中国的制药企业而言，MRCT一方面缩短了海外创新药进入中国的时间，压缩了国内创新药fast-follow模式下盈利的“时间窗口”，迫使中国制药企业不断提升创新能力；另一方面也有助于国内创新性强、疗效突出的产品走出国门，抢占广阔的海外市场，尤其是美国市场。

概念

- 按照同一方案在多个国家或地区实施的临床试验。

优势

- 推进药物全球同步研发，提高全球注册效率；
- 避免药物研发中的重复研究，节省投入成本；
- 提高药物研发效率，缩短药物开发周期；
- 缩短国家间新药上市延迟时间，提高可及性；
- 便于WHO-GCP、ICH-GCP等各类国际原则的实施，促进我国的临床数据能够得到国际认可，加速海外商业化。



MRCT临床试验设计策略



地区间差异的影响

内在因素：发病率、基因多态性、肝肾功能、身高、体重等。

外在因素：气候、语言、教育程度、疾病定义、治疗方法、临床操作、患者依从性以及监管法规要求等。

应充分考虑上述因素对MRCT有效性和安全性的影响。



临床终点的选择

主要终点：具有临床相关性，为医疗实践所公认，并且对检测到预期处理效应具有足够的敏感性和特异性，还应被所有相关监管机构所接受。

次要终点：尽可能使用统一的次要终点，以维持试验的可操作性并提高试验实施质量。



统计分析计划

主要分析：重点考虑的目标人群；主要关注的终点/变量；多地区、多亚群的相关内在和外在因素；描述疗效所需的人群数据总结。

各地区/亚群一致性检验；计划的亚组分析；地区疗效的评估；试验质量对分析的影响等。



受试者的选择

具有清晰明确的入选和排除标准。采用统一的疾病诊断、分类标准或高危人群的定义。

当受试者入选过程中需要诊断工具(如生化检测、基因检测)时，应明确规定所使用的诊断工具，包括是否可使用当地经过验证的工具以及具备资质的实验室。



样本量计划

总样本量：通过综合所有地区的整体疗效确定。

地区样本量的分配：在按比例和平均分配间保持平衡，避免单个地区主导试验结果的情况。

合并地区与合并亚群：根据人群相似性设定亚群，有助于区域样本量的灵活分配。



对照药的选择

选择对照药应基于现有的标准疗法，并应说明选择的科学合理性及伦理考虑。

对照药的选择应与监管机构达成一致。原则上，MRCT中的所有参与地区应该选择相同的对照药。



剂量选择

在早期临床研究中设计合理试验，如PK，PK-PD研究，充分探索可能影响剂量选择的潜在地区间差异，为确证性MRCT试验的药物剂量选择提供参考。

原则上，确证性MRCT中**不同种族的给药剂量和给药方案应该相同。**



信息的收集与处理

遵守ICH-GCP指南，收集和^{和处理}有效性和安全性信息的方法需进行标准化；

为研究者提供标准化培训；

采用独立的数据监察委员会和独立的终点判定委员会；

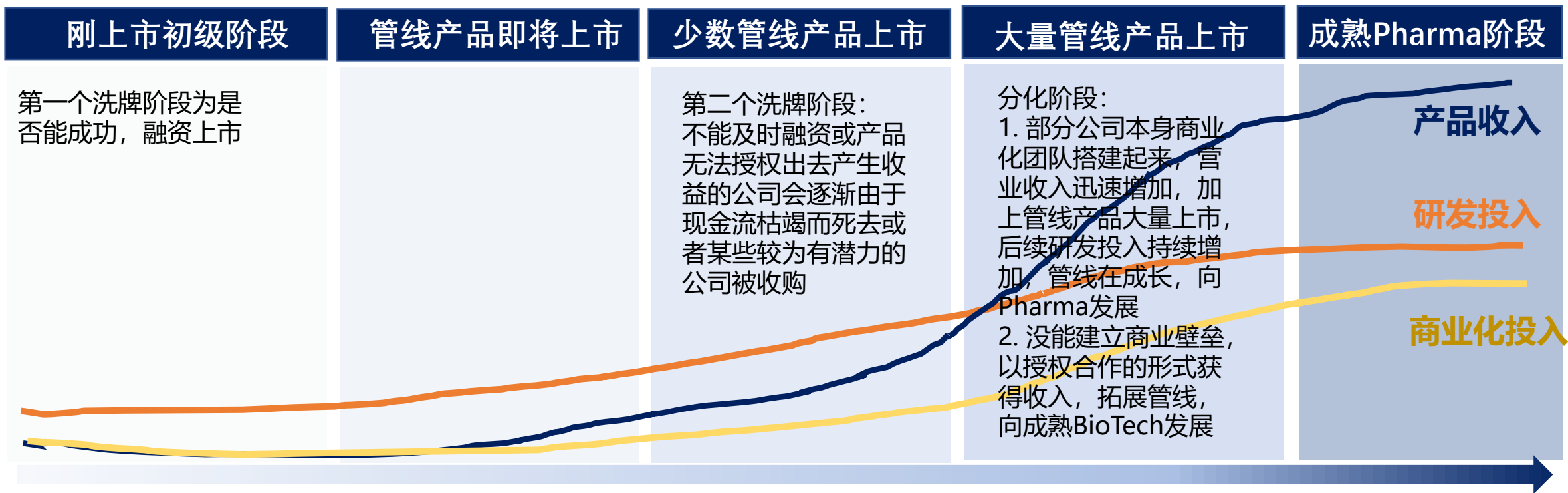
采用标准化的电子方式进行数据收集和报告等。



合并用药的处理

一般情况下，与试验药合并使用的药物在各区域间应尽可能相同，但由于医疗实践差异，实际使用的药物和/或剂量可能存在一定差异。如果预期不会对试验结果产生实质性影响，则可接受上述差异。临床试验方案中应规定允许和不允许使用的合并用药及剂量。

➤ 处于不同发展阶段的创新药企，其研发和商业化投入的占比不同



- 刚上市阶段，融资多，现金很充裕
- 主要为研发投入
- 但由于产品暂未广泛开展临床研发投入较小

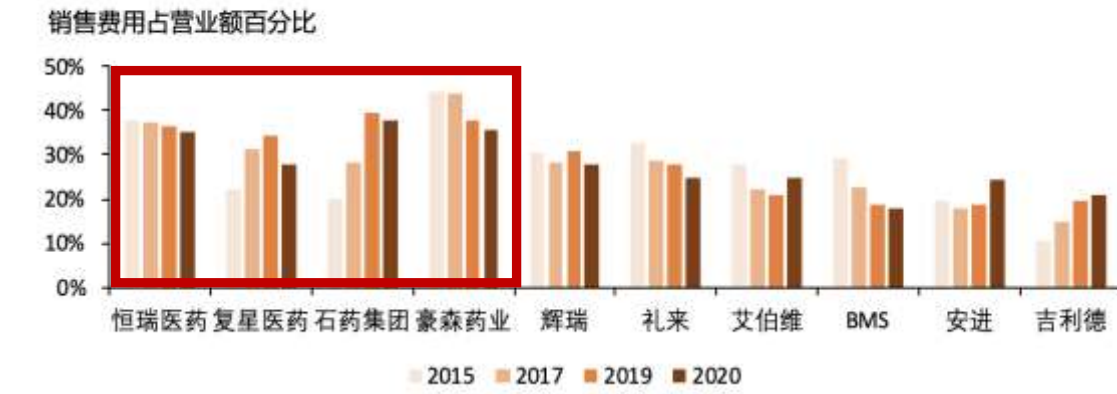
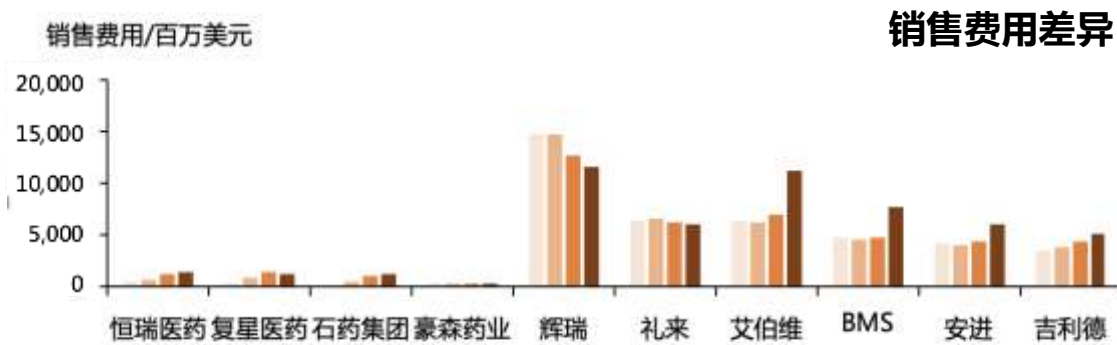
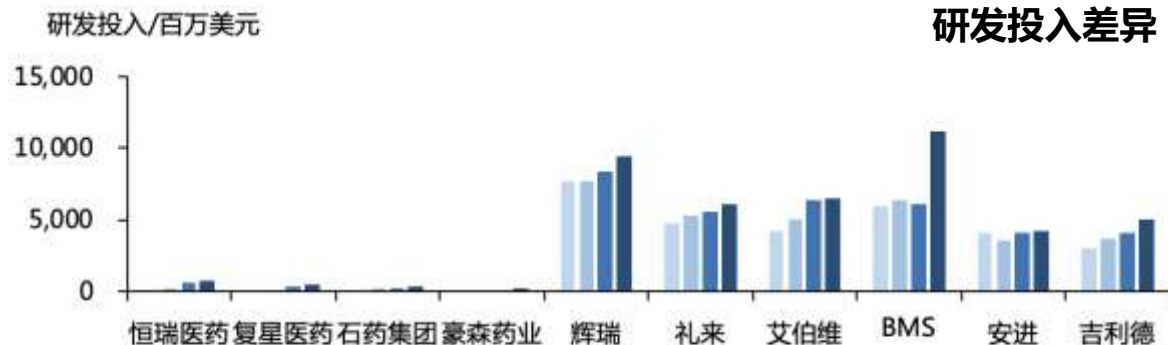
- 现金较充裕
- 主要为研发投入，开始着手搭建商业化团队，有部分商业化投入
- 产品的临床逐渐获批开展，核心产品进入注册临床，研发费用增长较快，无营业收入

- 现金流紧张
- 主要为研发投入，商业化投入，少量收入
- 多个产品进入后期临床研究费用迅速增长，部分产品进入商业化，销售费用激增，但产品上市不久，营业收入少

- 现金流平稳
- 主要为研发投入，商业化投入，大量收入
- 研发费用稳定增长，大量产品已进入商业化，销售费用激增，但核心产品已放量，多个产品在销售，营业收入迅速增加

- 现金流健康
- 主要为研发投入，商业化投入，稳定的大量收入
- 研发费用趋于稳定，大量产品已进入商业化，销售费用趋于稳定，多个产品已放量，营业收入稳步增加

中美头部药企的差距



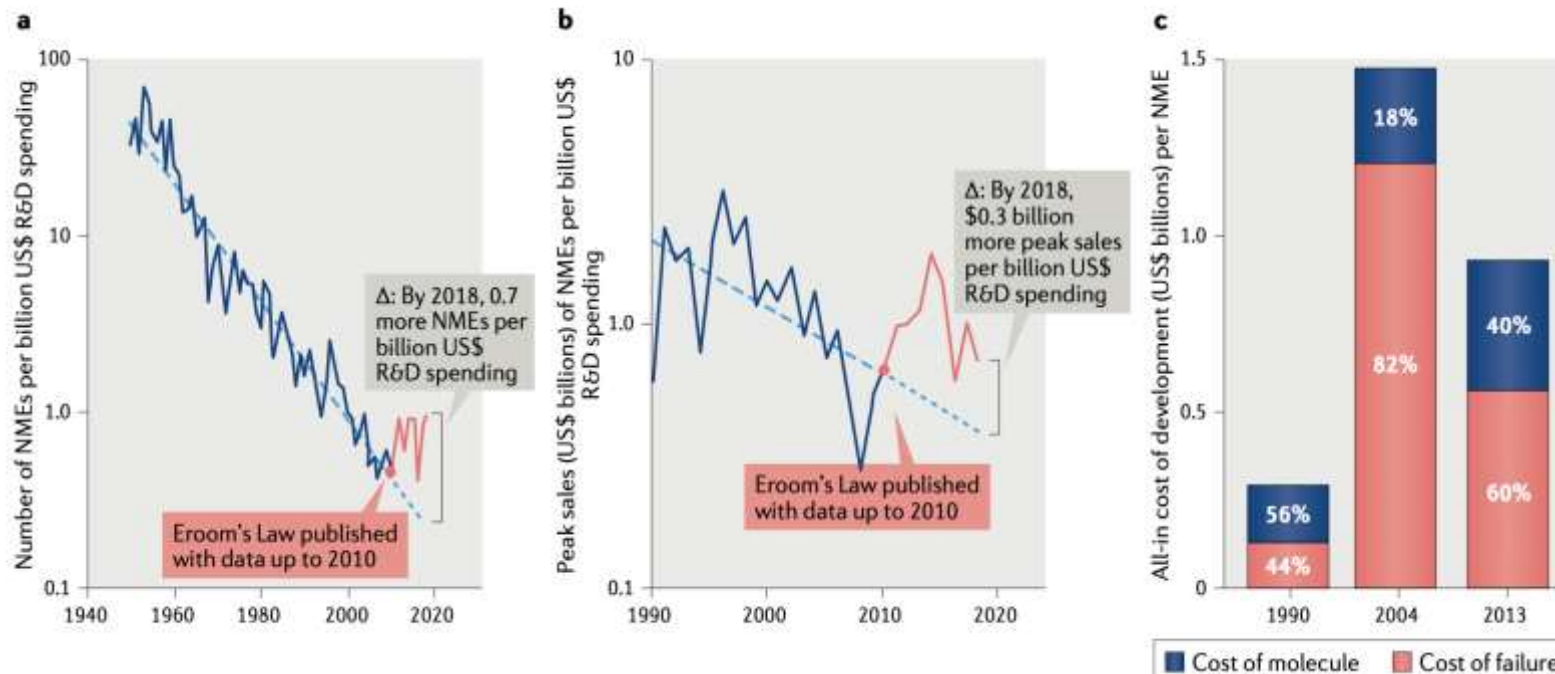
- 中美头部企业的规模差异巨大，销售费用和研发投入也不在一个量级。
- 以研发投入在营业收入中的占比来看，国内头部药企业的研发占比也比美国头部药企低，即使是恒瑞医药——国内市值最大的创新药企，这一数字依然低于大多数制药巨头。但差距在逐年缩小，国内头部药企对创新的重视程度逐年升高。
- 从销售费用占营业收入的比例来看，国内企业的比例稍高于制药巨头。
- 国内企业重销售轻研发的状况正在逐步改善。

恒瑞医药对销售团队的优化，短期虽引起一些波动和争议，但长远看有利于平衡研发和商业化费用，利于产品研发，提升管线竞争力和推进效率

反摩尔定律

自1950年以来，每10亿美元研发费用对应的美国FDA批准的新药数量大约每隔9年就会下降一半。这表明60年间FDA批准的新药研发总成本每9年就会翻一番，这就是制药行业的“反摩尔定律”。造成这一趋势的潜在原因有两个：

- 对现有疗法改进的门槛越来越高，药物的疗效越来越好，研发更优质新药的难度越来越高。
- 监管机构承受风险的能力逐渐降低，药品的审评过程变得越来约严格。



2020年发表在Nature reviews of Drug Discovery上的一篇文章指出，2010年以来反摩尔定律可能已逐渐被打破，每10亿美元新增的分子实体的数目不再继续下降转而增加。文章同时指出每十亿美元的研发投入所带来的销售峰值增加，主要原因在于：

- **可用信息的增加。**基因组学的发展使得GWAS（全基因组关联分析）能够将基因突变和疾病的发生相关联，GWAS数据的验证大大增加了靶点的可信度。现代分子生物学的发展使得我们对生物学过程的理解越来越深刻，**药物研发过程中的目标更明确盲目性大大降低，成功率提高。**
- **管理经验的增加，决策流程的改善。**平衡了药物研发人员在“追求进步”和“追求正确”之间的抉择问题。有利于降低由于乐观偏见，对损失厌恶这些原因导致失败项目门槛定的过高，从而使失败成本增加的风险。（大药企做商业化，BioTech做创新。）
- **审批标准的变化，特别是对于一些缺乏药物的严重罕见病，适当放宽了药物的审评标准。**（例如在临床数据不充足的情况下批准了Eteplirsen用于治疗杜氏肌营养不良症）
- **CXO的发展和成熟。**药企将非核心业务外包给具有成本效益的服务商，从而最大限度减少了与研发相关的内部风险。

当前创新药的研发不再完全是摸着石头过河，资金的使用效率是提升的。

疾病选择（临床诉求决定市场空间）

管线布局

商业能力

疾病赛道决定是否值得投资

靶点管线布局决定公司价值走向

市场化团队及营销资源

- 该疾病领域的患者人群大小和市场空间
- 该疾病的治疗现状是否存在较大未满足需求，对创新药的诉求是否迫切，患者对疗效更好的创新药的支付意愿如何（痛点要足够痛）
- 该疾病的科室发展如何，医生更换创新药/疗法的意愿是否强烈。

对产品竞争格局的把控应该从疾病的治疗出发，寻找未满足临床需求，而非仅看靶点和技术手段

- 管线布局的逻辑是否支持内部联动
- 管线布局是否注重某一核心疾病领域
- 管线内产品是否具备差异化优势
- 管线的靶点布局是否着眼未来（新靶点）

- 核心领域的销售资源积累
- 商业化合作模式
- 商业化团队领导在销售领域内的经验和成绩
- 商业化团队的规模
- 商业策略选择是否能结合产品特征和疾病领域特征

GV971进医保所带来的启示：

2021年的医保谈判中阿尔兹海默症药物GV971成功进入医保，我们认为主要由于我国老龄化逐渐加重，阿尔兹海默症的患病人数不断增加，而该疾病极度缺医少药，作为该疾病唯一的创新药，医保局从民生角度出发将其纳入医保。此举，也传达一个信号，即鼓励创新药企向真正缺医少药的领域探索。例如神经退行性疾病、纤维化疾病领域、罕见病、难治性感染等。

政策支持管线联动：

- 医保报销严格规定了治疗组合，A药物和B药物进的医保，那么和C药物一起用时A药物就不能报销，因此药企在开发时，必须慎重考虑联用策略；
- DRGs/DIP的按病种结算制度有利于药企的打包销售策略；

寻找卖得出去的创新药：

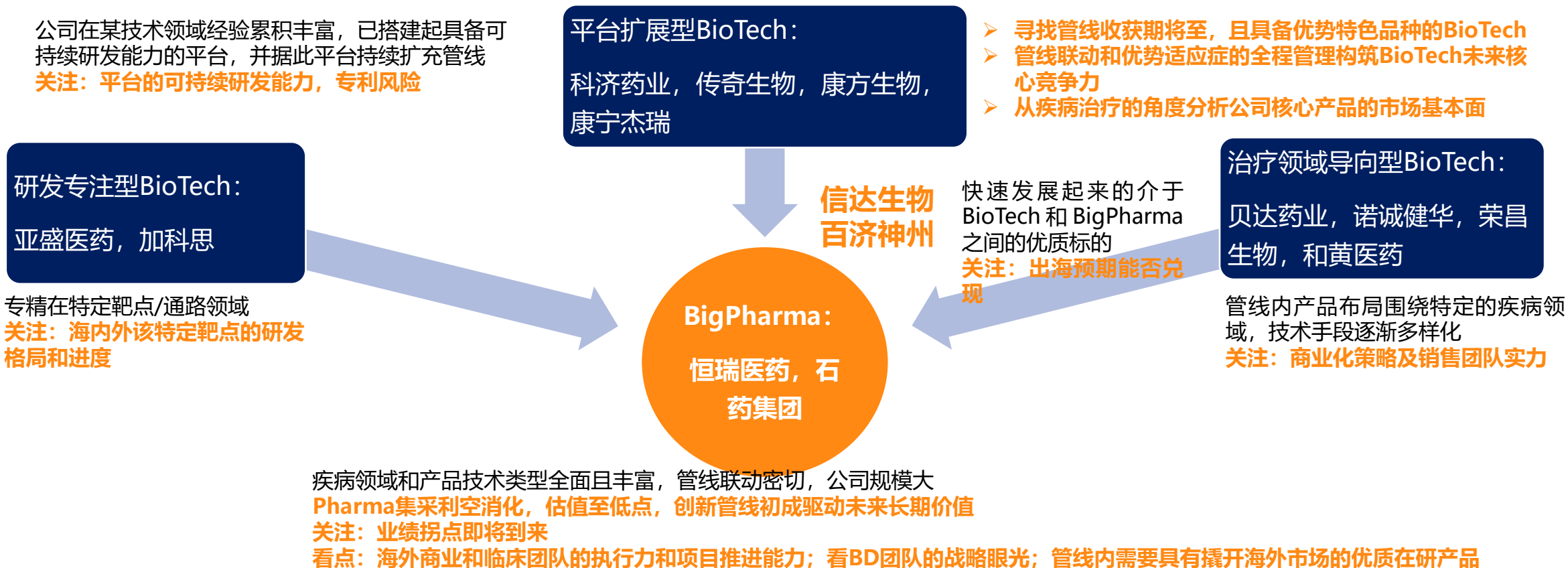
- 中国的创新药产业，做临床相对容易但商业化困难，医保控费商保不成熟，基层市场难渗透等都限制了创新药的放量，成熟市场的再渗透较困难，大药企的商业壁垒高；

三位一体充分兑现企业研发价值

- 国内创新药行业格局暂未定型，大多数BioTech都有成长为Pharma的目标，不断扩充自己的研发管线，扩展疾病治疗领域，催化估值增加
- BioTech的资源有限，对核心管线的投入、开发策略、临床进度尤其重要，首要任务应该是尽快获得收入，使公司能够持续运转

对于创新药个股的选择：需关注能够增加个股商业确定性的催化剂事件，一是研发确定性，即临床需求的紧迫性+注册性临床数据；二是商业化确定性，即销售数据和放量速度是否符合预期；值得注意的是在估值时需要甄别能够带来营业收入的“收入管线”和用于提高估值的“花瓶管线”

对于创新药行业的选择：如何让资金重新相信创新药的高回报性是2022年行业投资核心。需关注明年我国创新药在美上市能否成功，恢复市场对国产创新药出海的信心；关注头部BioTech企业核心产品进入医保后明年的放量速度，以及高价药物CAR-T产品国内的销售情况是否能够超预期，恢复市场对国内市场容量的信心。



一、国内创新药企发展中的阵痛

二、从美股创新药的发展历史洞见中国创新药价值

三、它山之石可以攻玉，以史为镜可知兴替

- 哪些技术领域是能够突破现有疾病治疗边界必须关注的下一代技术？ —— 选择技术领域
- 哪些疾病领域依然将带来持续的研发价值？ —— 选择疾病领域
- 临床失败是常态，如何发现临床试验中的问题，判断临床成功率？ —— 判断临床结果
- 已上市的重磅炸弹药物具备哪些潜质？ —— 寻找大品种
- 成熟的创新药产业具备何种特征？ —— 产业发展方向
- 美股的政策和商业模式如何鼓励创新？ —— 政策和商业模式发展方向

创新药在人类复杂疾病治疗中的贡献

多发性硬化症

近年来MS创新药的上市，MS患者拥有更好的疾病管理以及减缓进展的治疗机会。包括使用方便的口服药物，进展性MS能够得到治疗。

丙肝

丙肝患者得到了治愈，显著减少了因此而产生的肝硬化、肝癌、他严重肝疾病及其导致的死亡。



肿瘤

创新疗法将肿瘤死亡率降低29%，避免了290万人的死亡。

风湿性关节炎

创新生物制剂以及口服制剂改变了风湿性关节炎的治疗规范，将其从专注于症状管理变为缓解疾病进程。

随着生物技术的发展，具有全新作用机制及分子结构的创新药正不断为多种致命疾病的患者带去新的希望。根据PhRMA的统计，2020年全球有超过 8,000 种药物正在开发中，其中 74% 具有最佳治疗方法的潜质。

全球医药市场规模

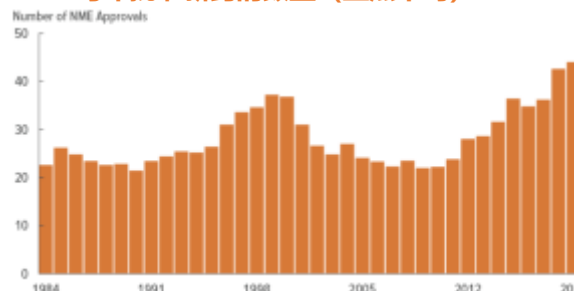
(十亿美元)



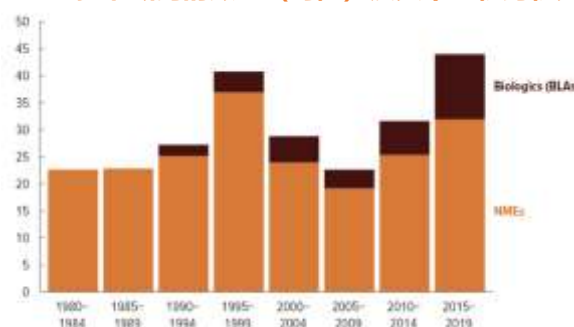
根据弗若斯特沙利文提供的统计数据，2019年全球创新药市场规模达8,877亿美元，与此同时仿制药或生物类似物的市场规模只有其一半为4,267亿美元，合计的市场规模达13,144亿美元，并以4.4%的年复合增长率在2024年达16,395亿美元。值得注意的是，**2019年之后创新药的年复合增长率将高于仿制药的年复合增长率 (5.0% VS 3.1%)**。创新药创造需求。

伴随生物技术的蓬勃发展FDA迎来新一轮新药潮

FDA每年批准新药的数量 (五点平均)



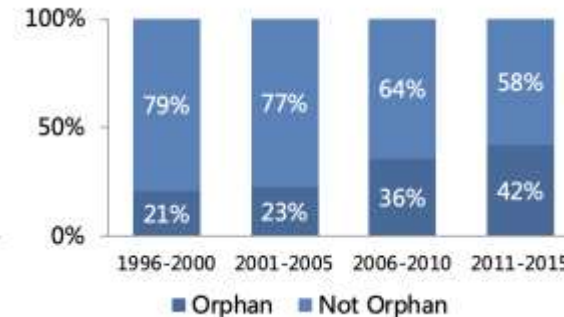
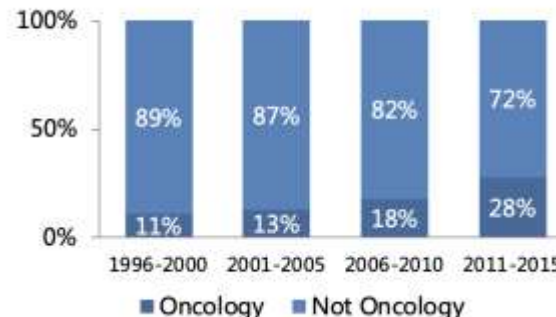
FDA批准新药的数量 (均值) 及其中生物药物比例



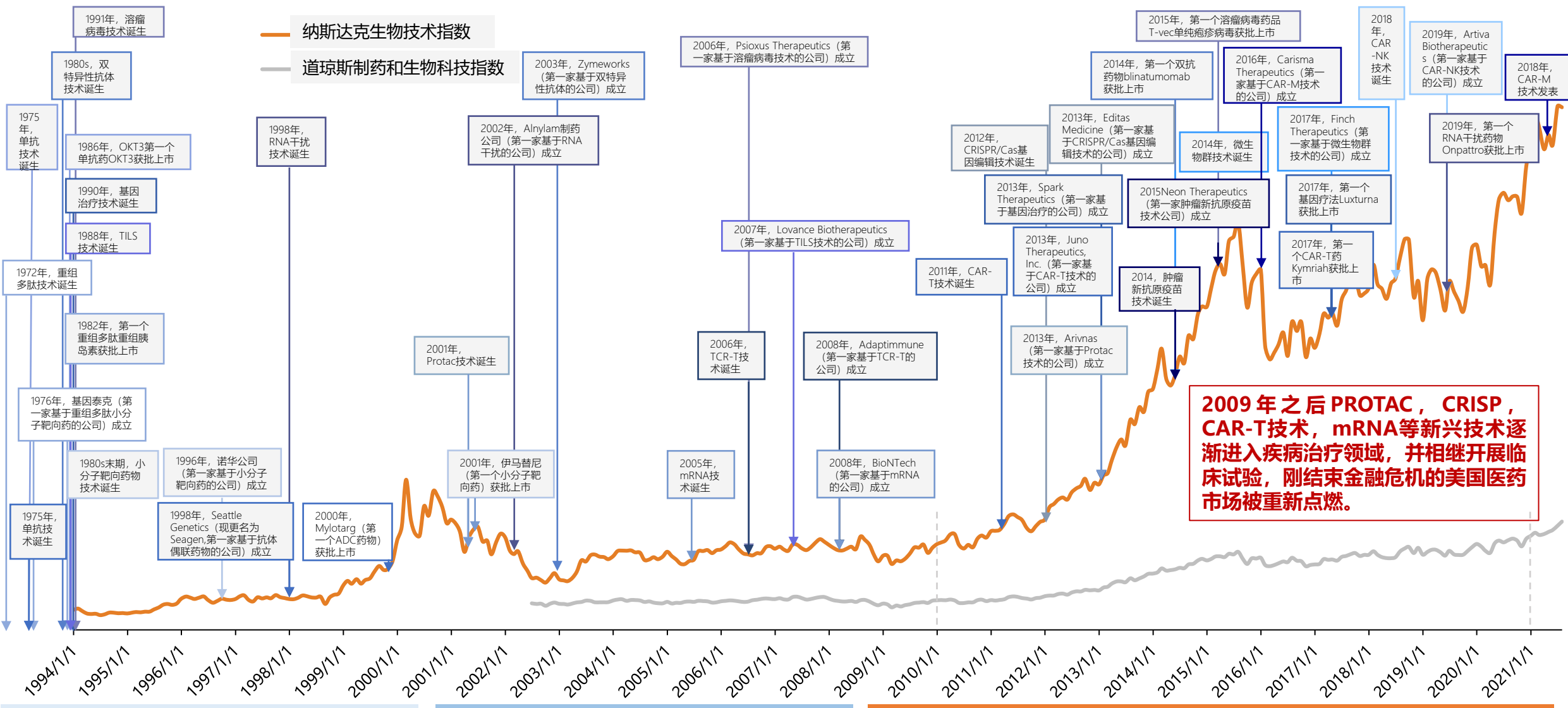
➢ 从1990年到2000年间FDA每年批准上市的药物数量持续增长，这段时间的增长主要由小分子药物驱动，在这段时间内获批药物以心脑血管类药物小分子受体拮抗剂类药物为主。

➢ 2000年到2010年间FDA批准药物数量出现下滑，同时生物药物开始兴起，抗体类药物的批准逐渐开始常态化。

➢ 2010年之后FDA批准药物数量又恢复了增长趋势，此时生物类创新药数量和比例开始逐渐增长，2015年FDA批准了第50款抗体距第一款抗体药物已历时29年，但从第50款到100款只用了短短6年时间。在治疗领域方面，2010年之后上市的肿瘤药物比例显著增加，此外针对少数患者的孤儿药比例显著增加。**可以说生物技术的发展带动了这波新药获批潮。**



创新技术创造需求，扩大市场蛋糕，是医药市场发展的催化剂



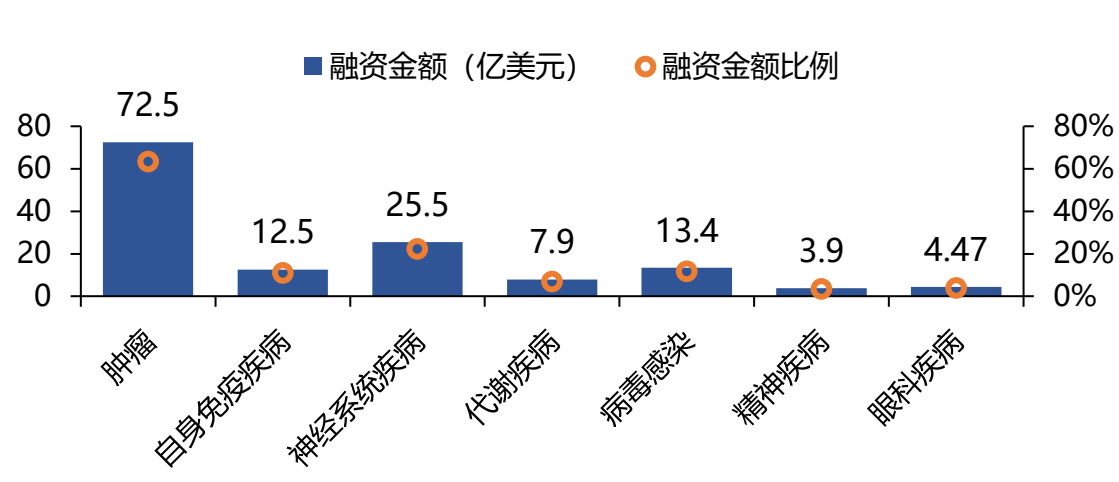
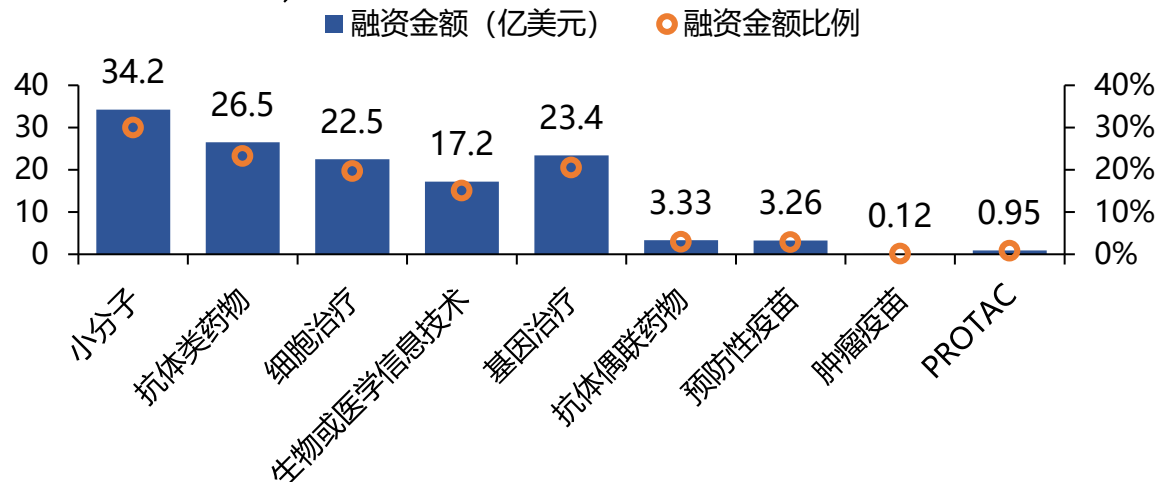
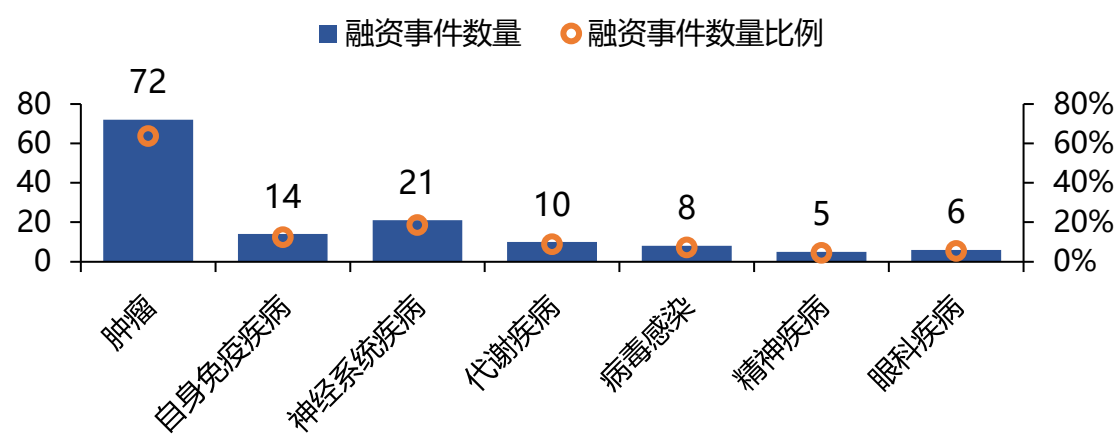
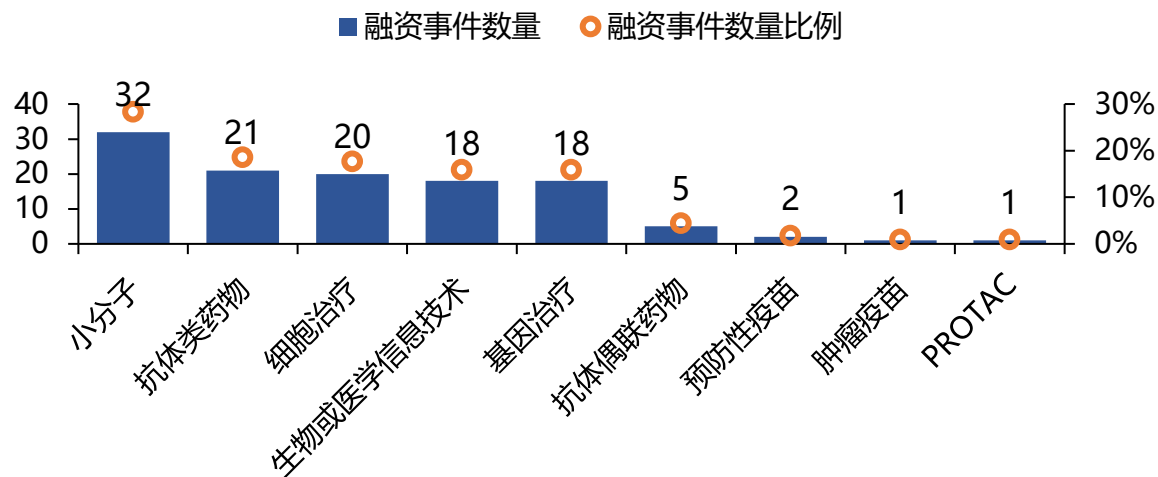
技术诞生及成熟期，从小分子、多肽药物到单抗、双抗再到ADC、细胞基因治疗、PROTAC 创新技术相关公司成立上市并实现产品商业化，创造一个又一个超级重磅炸弹药物

创新技术是能够颠覆性解决临床未满足需求，是将医药市场蛋糕做大的技术，最大的市场机会藏在创新技术中

技术名称	核心优势	技术突破难点	相关国内领先标的	相关海外领先标的
双抗及T细胞连接子技术	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 双靶实现更精准靶向 ➢ 双靶实现更多靶点抑制 ➢ 能够拉近T细胞和肿瘤细胞的物理距离，帮助T细胞杀伤肿瘤 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 基于机制的靶点组合策略 ➢ 克服T细胞连接子技术，防止T细胞提前活化 	康方，康宁杰瑞，天境生物，康诺亚	罗氏，Immunocore, Immatix
细胞治疗	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 一次输注长期有效，血液瘤效果好，患者生存质量高 ➢ 以细胞作为改造对象，操作空间大，前景广 ➢ 能够搭配其他疗法起到1+1>2的疗效 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 对实体瘤疗效有待提升 ➢ CRS和神经毒性相关风险 ➢ 成本高价格昂贵，商业化策略暂不成熟 ➢ 对患者免疫状态有要求，可及性底 	科济药业，传奇生物，驯鹿医药	Fate, Allogene, Juno, Kite, BlueBird
基因治疗	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 解决传统疗法无法解决的疾病； ➢ 一次治疗，长期有效，甚至终生有效 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 安全性：病毒载体的毒性、免疫源性以及基因编辑的脱靶效应等 ➢ 有效性：载体的靶向性、转导效率等 	纽福斯、信念医药、博雅基因等	AGTC、BioMarin、Spark /罗氏、AveXis/诺华、Audentes/阿斯泰来
小核酸药物	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 从mRNA水平控制下游蛋白产生，避免了蛋白不可成药、耐药的难题 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 肝脏以外的组织靶向递送技术； ➢ RNA的稳定性和核酸修饰技术 	圣诺医药、苏州瑞博发展领先	Alnylam、Ionis、Arrowhead等
ADC及其衍生技术	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 生物导弹，疗效好 ➢ 产品迭代速度快，可改造空间大，是抗体/linker/小分子毒素三重迭代 ➢ 对实体瘤有优势 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 制备过程复杂，需控制药物抗体比，链接子性质，控制血清稳定性 	荣昌，浙江医药，多禧生物，恒瑞医药	罗氏，武田，辉瑞，第一三共
肿瘤新抗原疫苗	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 针对肿瘤特异性新生抗原，毒性低 ➢ 适宜和其他IO联用，将“冷”肿瘤变热 ➢ 可根据个体肿瘤组织新抗原的不同个性化定制，疗效更好 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 肿瘤新抗原的发现技术难度大 	缺乏相关标的	BioNTech, Moderna,
PROTAC	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 可靶向不可成药靶点，增加可靶向基因的范围 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 分子量大会，药代动力学差 	海思科，开拓，恒瑞	Arvinas, Kymera, Nurix

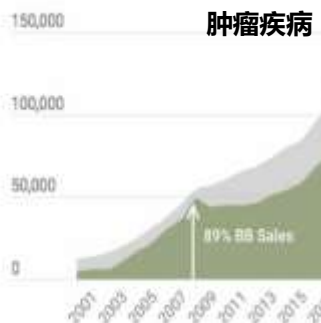
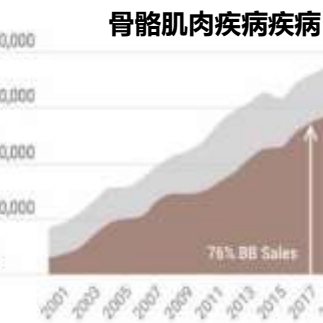
细胞和基因治疗企业成为融资焦点

2021年以来共131项融资项目的技术和适应症分布情况



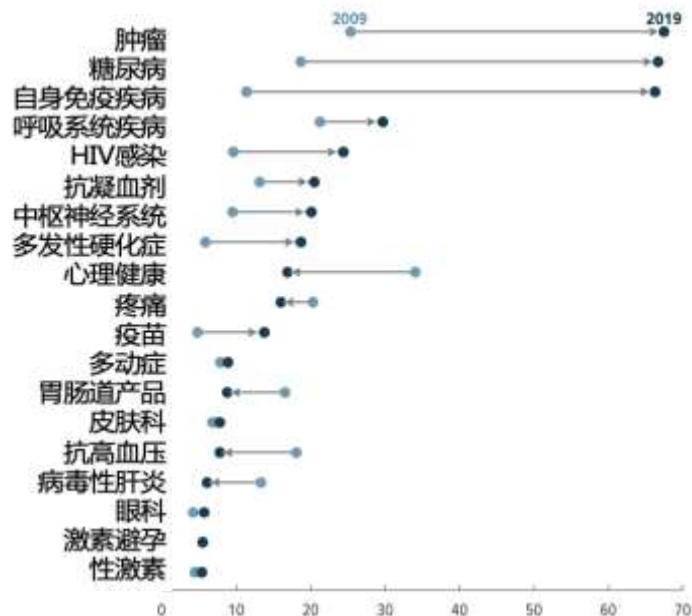
从上述统计结果中可以看出，细胞基因治疗相关企业的融资金额和融资事件占比仅次于小分子和抗体类药物，近期，这些新型生物技术公司备受资本关注。从疾病领域来看，肿瘤依然是最受关注的投资领域。

不同治疗领域重磅炸弹药物的生命周期



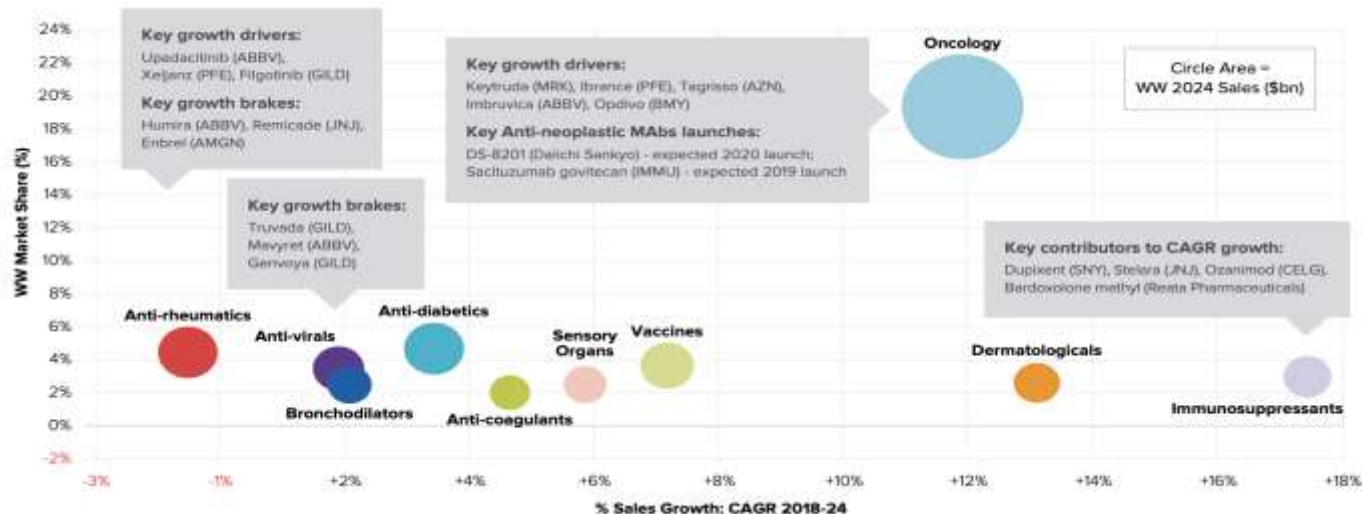
In Vivo Informa Pharma Intelligence 的报告统计了不同疾病领域重磅炸弹药物的销售总额变化。从上述结果可以看出针对感染类疾病以及神经系统疾病的重磅炸弹药物的销售峰值已过，针对内分泌或骨骼肌肉疾病的重磅炸弹药物的销售峰值即将到来，而肿瘤系统疾病相关的重磅炸弹药物的销售额进入加速阶段，未来销售峰值将不断创新高。

过去的10年间美国肿瘤和自免药物零售额增长最多

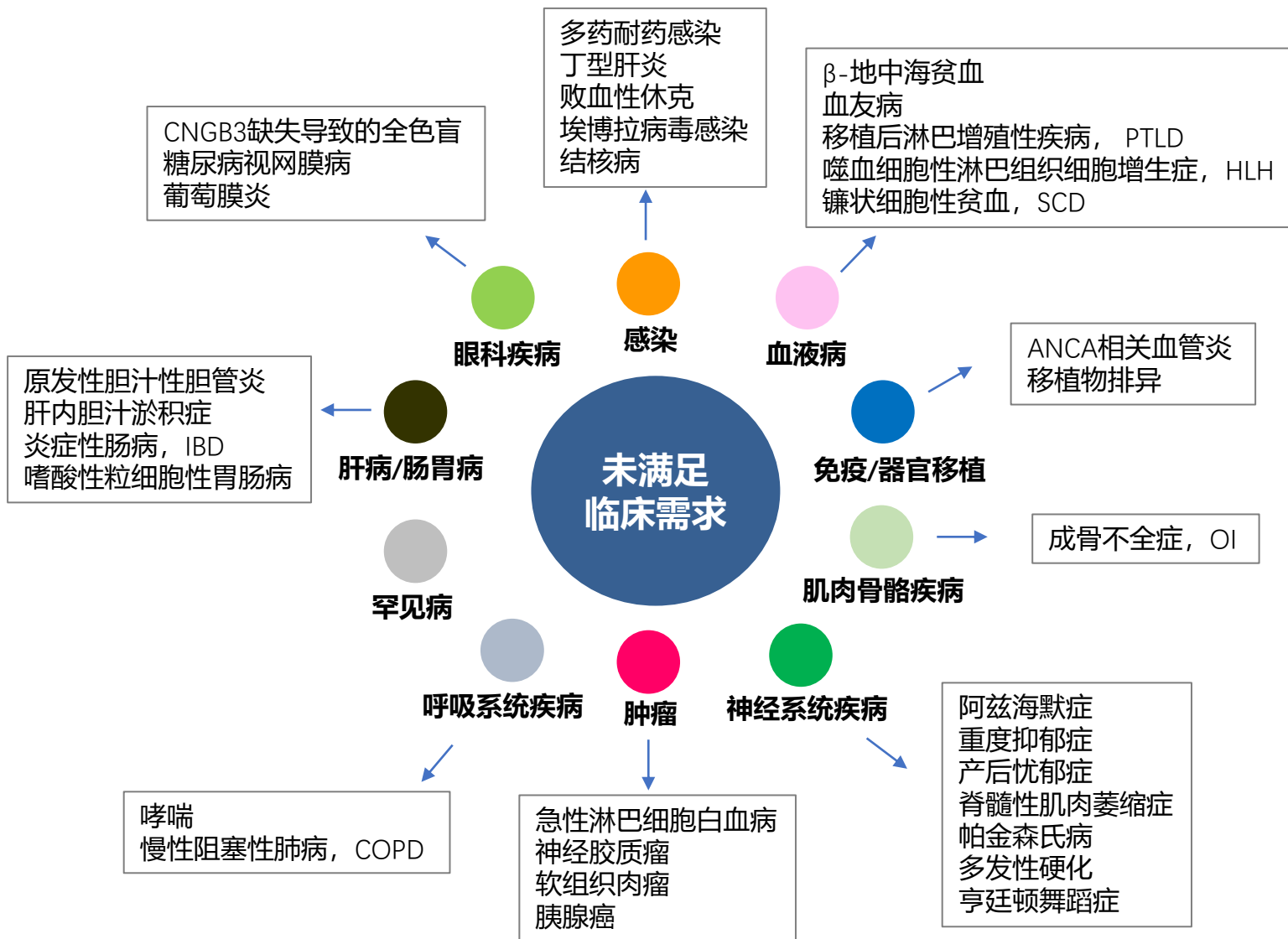


Congressional Budget office 的报告统计了2009年至2019年间，不同疾病领域药物的零售额变化，上述结果显示：肿瘤、糖尿病、自身免疫疾病领域的零售额增长幅度最高，但由于美国的糖尿病药物有较大比例的rebate因此真实的零售额增长不如肿瘤和自身免疫疾病。

肿瘤依然是未来3-5年内最有价值的治疗和药物研发领域



EvaluatePharma World Preview 2019的报告统计了不同治疗领域药物销售额的年增长率和全球市场占比，如上图所示，圆圈大小表示2024年全球销售额预期，三个维度看，肿瘤治疗领域将继续成为最有价值的疾病领域，也将是创新药研发的核心领域。

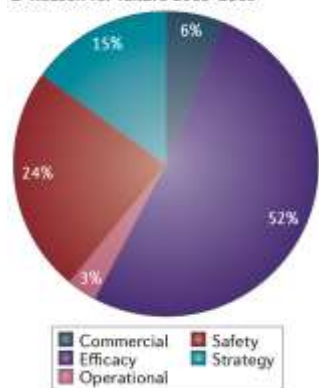


- 在一个疾病领域内将产品从70分做到90分的意义远不如在一个缺医少药的领域研发新药。
- 在众多未满足临床需求中，肿瘤和免疫领域已有较多产品进行探索，但随着人口老龄化的加重和**衰老相关的疾病将成为下一个重磅炸弹聚集地。**
- 例如神经退行性疾病、下肢缺血坏死、器官纤维化损伤。
- 这些疾病致病机制复杂，靶点发现难度大，愿意在此深耕的企业具有较好的投资价值。

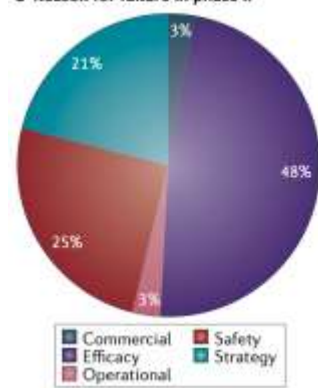
临床试验为何会失败

不同临床阶段不同时期临床试验失败的原因总结

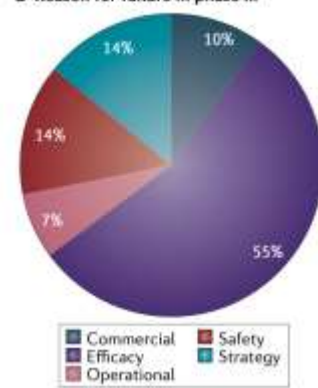
a Reason for failure 2013-2015



c Reason for failure in phase II



d Reason for failure in phase III



投资人在观察早期临床数据时应该注意哪些关键信息？

- **从现有药物作用机制来看难以解释的临床副作用。** 在动物试验阶段没有被观察到的安全性问题，可能出现在患者体内，已知的作用机制无法解释的副作用显示了药物本身存在很大的未知安全隐患。
- **对安全性问题的临床处理手段。** 临床副反应是否能够妥善处理，是否对患者造成不可逆损伤。
- **患者退出临床试验的比例及原因。** 早期试验中这一信息反映了药品威胁生命的潜在安全问题。
- **入组患者的筛选标准，实际入组患者的病情状况。**
- **患者的预处理方法。** 这对单臂临床试验结果的比较具有重要意义。
- **头对头试验应该注意相对于安慰剂组的疗效优势大小，单臂试验相比标准疗法的治疗效果是否存在较大幅度提升。** 实验组优势不大很难指望在扩大患者规模后试验能取得更好的疗效。
- **患者治疗效果的评价方式。** 第三方机构还是研究者自己，客观的生理生化指标还是患者主观感觉。
- **试验长久未推进的原因。** 反映企业临床开发的执行力，或药物存在其他潜在风险，或企业资金问题。

临床试验失败的因素和案例分析

纵观整个临床研究，失败的主要原因有：

- **有效性。** 有效性是临床II期和III期失败的主要原因，主要表现在试验药物的疗效和安慰剂或现有疗法比较没有显著优势。
- **安全性。** 安全性是临床I期失败的主要原因，不同疾病对药物的安全性要求不同，对于需要长期用药的慢性疾病，往往对药物的临床副作用以及长期安全性有很高的要求，此外药物的治疗窗口也会被考虑，过窄的治疗窗口会给临床运用带来极大的风险。
- **临床试验设计问题。** 这是整个临床试验阶段最重要的可控因素，临床开发人员应根据临床试验的目的，设置合理可行的试验策略。既需要了解药物本身的特点及其最可能发挥良好疗效的患者人群，也要了解适应症的特点和其治疗现状，还需要熟悉临床审批政策，积极和相关部门沟通。
- **临床试验实施问题。** 如果临床试验设计合理，药物本身也优秀，临床试验却失败了，这可能是在临床试验实施过程中不规范的操作造成的，选择优质的合作机构。
- **决策问题。** 公司在面对临床前以及临床早期的数据时，需要根据以往经验，科学理论，疾病治疗现状，市场竞争格局对药物的价值进行客观合理的判断。临床数据的记录应该格外详细，全面评估产品的可能风险，再进行决策。研发人员在面对自己的开发成果时，可能会无意识得选择性忽略掉风险因素，错误的决策会给公司造成巨额不必要的损失。
- **资金问题。** 临床试验花费太高，超出了企业的承受能力，企业出现资金问题。

案例分析：

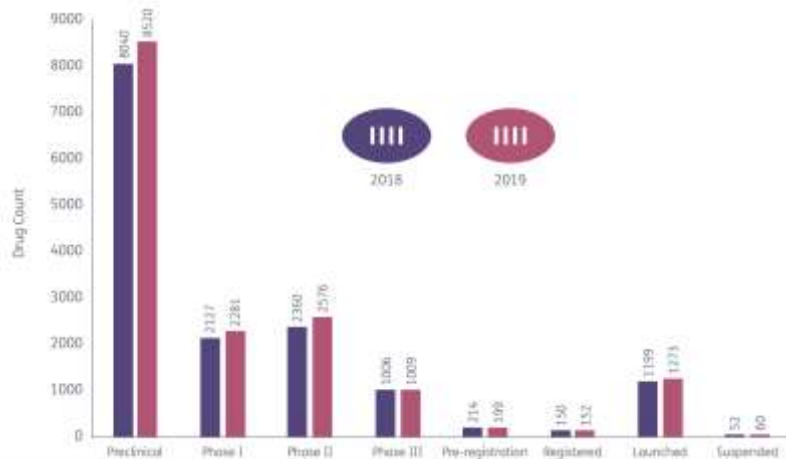
案例一：**有效性+决策失误。** 辉瑞的舒尼替尼（索坦），II期单臂试验结果显示其乳腺癌适应症应答率仅11%，不及卡培他滨。辉瑞依然决定继续进行III期临床，结果显示其PFS只有对照组卡培他滨的一半，ORR也不及对照组。侥幸心理的辉瑞白白花费了巨额的试验费用，换来了试验的彻底失败。

案例二：**临床试验设计未遵循FDA意见。** 安进的AMG-706，首先开展了对甲状腺癌的II期单臂试验，结果显示良好的疗效，尽管这次单臂试验入组患者大，但与FDA沟通后，被要求追加一个随机对照，又耽误了几年时间，安进决定放弃这个小适应症。如果提早和FDA沟通将避免这么长的时间损耗。

案例三：**对单次试验结果的盲目自信，及想当然地推而广之。** 安进的AMG-706做非小细胞肺癌适应症，结果显示药物相对对照组差距不显著，但在亚洲患者中效果不错，于是安进将产品授权给武田，在日本开展III期试验，但结果显示和对照组相比，疗效并无显著提升，试验失败。这说明在对临床亚组进行分析时必须十分小心，因为亚组数据是根据结果推导的潜在假设，特别是对于人这种难以解释的因素，只相信单次试验的统计学结果可能需要冒很大的风险。（国际多中心的意义）

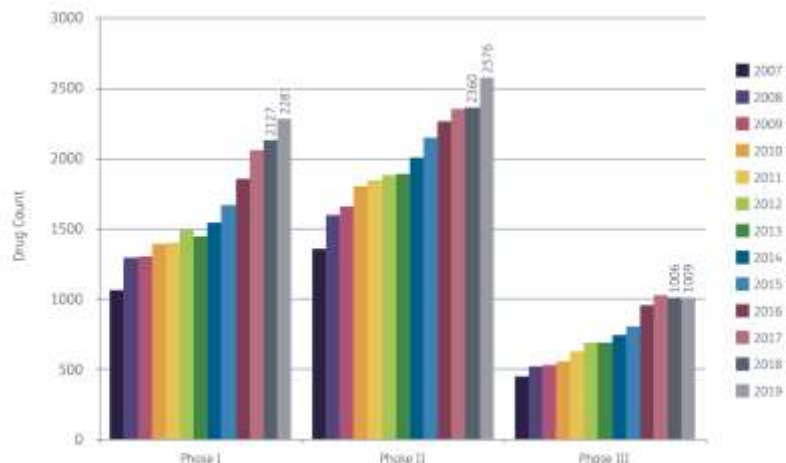
临床II期是药物进入临床后的第一个分水岭

2018年到2019年处于不同临床阶段药物的数量



➤ 图中可以看出，处于临床前，临床I期（增加7.2%），II期阶段（增加9.2%）的药物数目随着时间增加明显，但处于III期临床之后阶段的药物数目几乎没有增加。

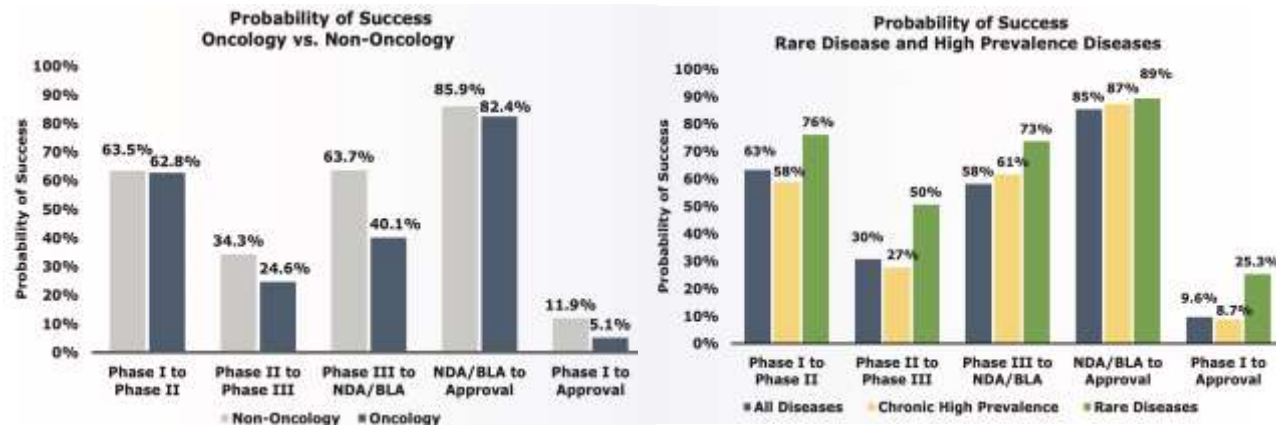
不同年份处于临床I期，II期，III期的药物数量统计



➤ 放到更长期的时间维度去看，几乎每一年都有很大比例的处于临床试验阶段的药物在临床II期折戟。临床II期成为进入临床试验后药物的第一个障碍。

➤ 进入临床后的药物中只有约12%的药物能够最终获批上市。

抗肿瘤药物更易在临床试验中失败，罕见病药物获批成功率最高



肿瘤药物临床研发成功率低于其他药物，临床I期到获批的总体成功率只有5.1%，只有其他药物的一半左右。罕见病临床开发成功率高于其他药物，进入临床I期的罕见病药物成功获批的概率甚至是高发慢性疾病的3倍。

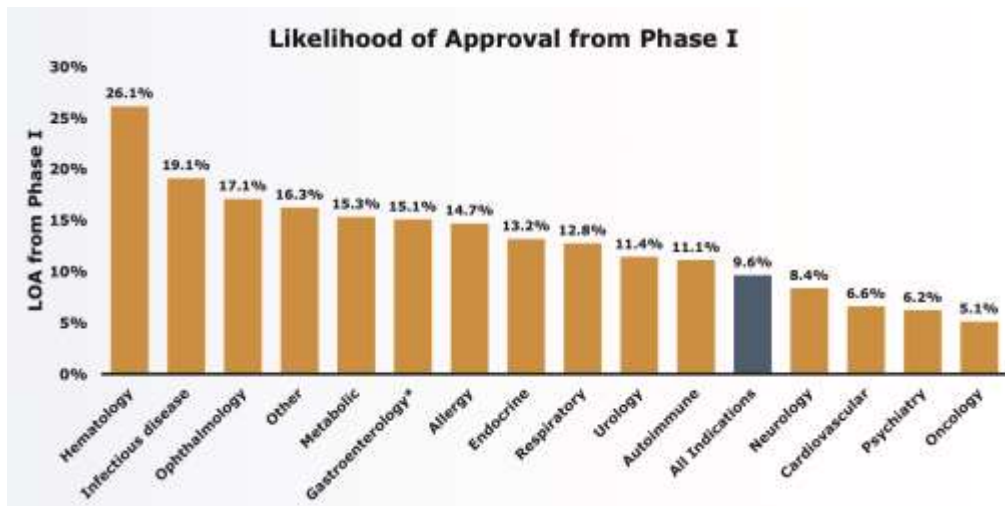
肿瘤药物的评审时间快

Disease Area	% Approved on 1st Review	% Approved by 2nd Review	% Ultimately Approved	Filing to Approval Time (Years)
Oncology	79%	89%	89%	1.1
Allergy	71%	93%	93%	1.3
Respiratory	71%	94%	94%	1.6
Cardiovascular	69%	83%	85%	1.4
Infectious disease	69%	86%	92%	1.4
Urology	64%	73%	82%	1.7
Autoimmune	63%	82%	86%	1.6
Metabolic	63%	83%	83%	1.5
Ophthalmology	62%	69%	73%	1.3
All Diseases	61%	80%	86%	1.6
Hematology	60%	76%	90%	1.6
Gastroenterology	56%	84%	92%	1.8
Endocrine	56%	77%	83%	1.8
Neurology	45%	70%	81%	2.0
Psychiatry	37%	70%	91%	1.6

尽管抗肿瘤药物的获批成功率低，但其提交申请后，评审次数最少，一次评审即获批上市占79%，是所有疾病中最高的，且其评审时间平均只有1.1年，而神经疾病药物需要2年时间。

抗肿瘤药物的这一优势得益于其针对未满足临床需求所获得的快速审评通道资格。

肿瘤药物从临床到成功获批的可能性最低

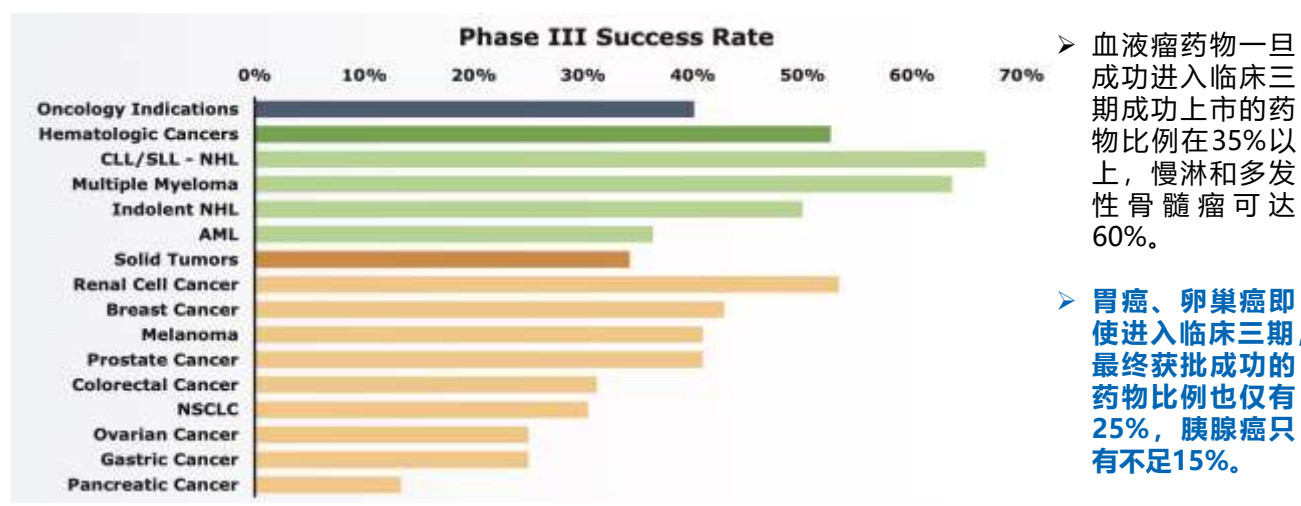


不同疾病领域的药物从进入临床I期后成功上市的概率



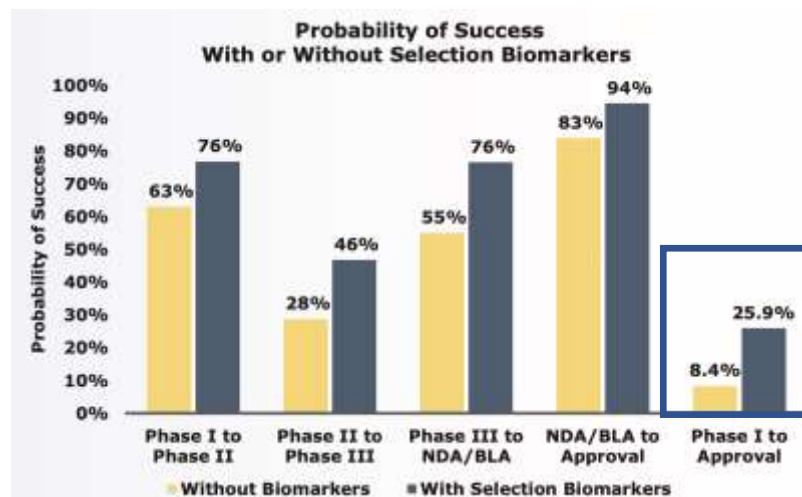
不同疾病领域的药物从进入临床III期后成功上市的概率

不同癌肿获批成功率差异大，血液瘤高，实体瘤低



➢ 血液瘤药物一旦成功进入临床三期成功上市的药物比例在35%以上，慢淋和多发性骨髓瘤可达60%。
 ➢ 胃癌、卵巢癌即使进入临床三期，最终获批成功的药物比例也仅有25%，胰腺癌只有不足15%。

寻找分子诊断Marker，细化适用患者人群可极大提高获批成功率



有生物标志物的药物相比没有的药物期I期到成功上市的概率从**8.4%**提升**25.9%**

有生物标志物的药物其所有阶段的临床成功率均高于没有生物标志物的药物。靶向药物在进行临床试验时，**根据其靶点机理对患者进行合理筛选能够大大提高成功率。**

因此鉴定出目标患者人群，配备相应的伴随诊断策略也是药物研发中非常重要的一步。

重磅炸弹药物的核心特征

药物名称	原研药企	FDA获批上市时间	适应症	产品类型	销售峰值 (亿美元)	2020年全球销售额 (亿美元)	上市当年药物的竞争类型	销售额的核心推动因素
Humira(阿达木单抗)	AbbVie	2002年	自身免疫疾病	单抗	199.36 (2018年)	198.32	Me better	患者数目庞大
Keytruda(帕博利珠单抗)	默沙东	2014年	多种肿瘤	单抗	143.8 (2020年)	143.8	Me better	治疗方法与传统方式不同, 有所创新
Revlimid(来那度胺)	新基	2005年	MM, 多功能骨髓瘤	免疫调节剂	121.06 (2020年)	121.06	Me better	双产品竞争格局, 市场扩容和用药时程的增加
Imbruvica(伊布替尼)	强生	2013年	MCL GVHD	小分子(TKI)	94.42 (2020年)	94.42	First in class	药物设计罕见且高效安全
Eliquis(阿哌沙班)	BMS/辉瑞	2012年	抗凝血	小分子 (Xa抑制剂)	91.68 (2020年)	91.68	Best in class	分子结构设计精益求精
Eylea(阿柏西普)	拜耳	2011年	湿性AMD 糖尿病黄斑水肿	融合蛋白	79.08 (2020年)	79.08	Me better	患者给药间隔时间延长、给药次数变少
Opdivo(纳武利尤单抗)	BMS/小野	2014年	黑色素瘤, 非小细胞肺癌	单抗	78.1 (2020年)	78.1	First in class	第一个在中国获批上市的PD-1/L1单抗
Stelara(乌司奴单抗)	强生	2020年	自身免疫病	单抗	77.07 (2020年)	77.07	Me better	安全良好的疗效和广大的市场需求
Xarelto(利伐沙班)	拜耳	2008年	抗凝血	FXa抑制剂	74.98 (2020年)	74.98	First in class	市场规模增长
Biktarvy(比克恩丙诺)	吉利德	2018年	HIV-1感染	TAF+整合酶抑制剂	72.59 (2020年)	72.59	Me better	依从性高、安全性佳, 多药耐药性好
Enbrel(依那西普)	辉瑞	1998年	自身免疫病	融合蛋白	88.74 (2016)	63.46	First in class	全球首个全人源化的、第一个用于治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的可溶性肿瘤坏死因子拮抗剂
Ibrance(哌柏西利)	辉瑞	2015年	乳腺癌	小分子抑制剂	53.92 (2020年)	53.92	First in class	高效, 赛道竞品不多
Avastin(贝伐珠单抗)	罗氏	2004年	乳腺癌 结直肠癌 肺癌	单抗	53.21 (2020年)	53.21	Me better	安全良好的疗效和广大的市场需求
Trulicity(杜拉糖肽)	礼来	2014年	2型糖尿病	多肽	50.68 (2020年)	50.68	Me better	唯一可以使用的每周一次的GLP-1受体激动剂
Ocrevus	罗氏	2017年	多发性硬化症	人源化单克隆抗体	46.11 (2020年)	46.11	First in class	有效性好, 安全性高
Tagrisso(奥希替尼)	阿斯利康	2020年	T790M突变NSCLC	小分子(TKI)	43.28 (2020年)	43.28	Me better	患者数目庞大, 安全高效
Darzalex(达雷妥尤单抗)	强生	2015年	多发性骨髓瘤	单抗	41.9 (2020年)	41.9	Me better	全球首个CD38单抗
Perjeta(帕妥珠单抗)	罗氏	2012年	HER2+乳腺癌	单抗	41.39 (2020年)	41.39	First in class	市场需求大
Remicade(英夫利昔单抗)	强生	2018年	自身免疫病	单抗	40.77 (2020年)	40.77	Me better	副作用小, 市场需求大
Soliris(依库珠单抗)	Alexion	2019年	阵发性夜间尿蛋白 溶血尿毒综合症	C5补体抑制	40.64 (2020年)	40.64	First in class	首款C5补体抑制, 给药时间周期短
Dupixent(度普利单抗)	赛诺菲/再生元	2020年	特应性皮炎、哮喘	单抗	40.45 (2020年)	40.45	Me better	适应症广泛
Cosentyx(司库奇尤单抗)	诺华	2020年	斑块状银屑病、银屑病关节炎	单抗	39.95 (2020年)	39.95	Me better	长期安全性和有效性
Jardiance(恩格列净)	BI/礼来	2014年	2型糖尿病	SGLT2抑制剂	39.84 (2020年)	39.84	Me better	适用性广
Herceptin(曲妥珠单抗)	罗氏	1998年	HER2+乳腺癌	单抗	70.42 (2018)	39.78	First in class	安全有效, 患者数目庞大

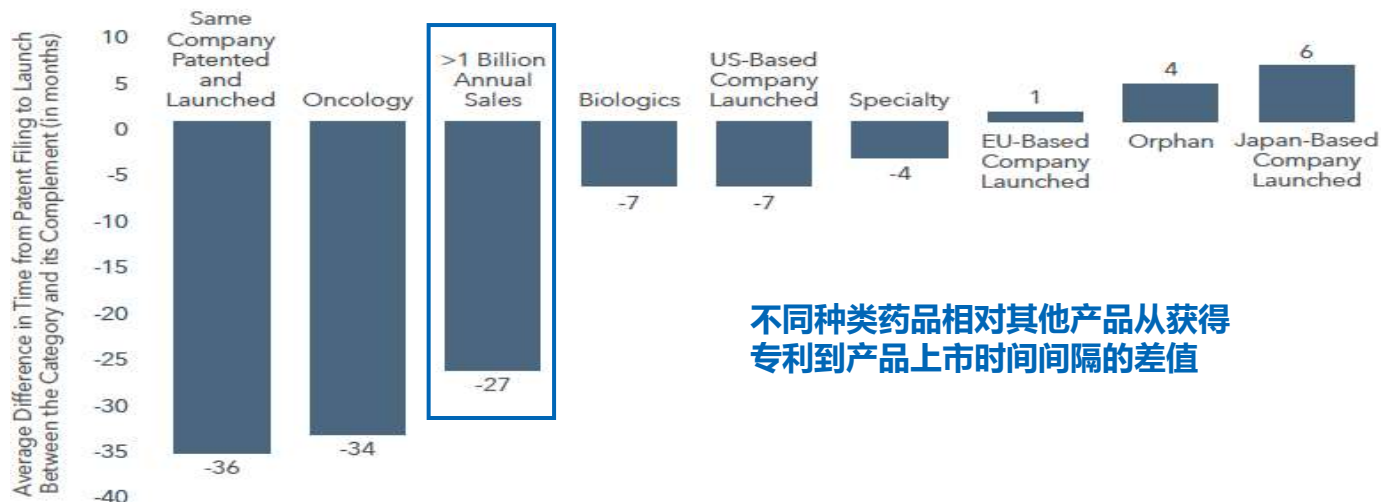
重磅炸弹药物具有如下6个特征:

- **药品本身质量好, 疗效好副作用小,** 能够得到医生患者的认可, 能够成为某一疾病的标准治疗药物。
- **所针对的疾病领域患者人数多, 市场规模本身比较大。**
- **机制/靶点/技术创新带来了疗效上的大幅改善, 或者快速占领未满足临床需求的市场。**
- **做了充足的后续临床研究工作。** 这些药物成功还在于其上市后不断进行后续研究, 扩充新的适应症、完善药物安全性信息、联合用药等, 进一步拓展其市场容量和规避风险的能力。
- **重视市场教育。** 当重磅炸弹药物带着全新的作用机制上市后, 企业需要花费大量的人力财力去做医患教育。每一个重磅炸弹药物背后都有成功的商业策略和强大的品牌支持。
- **专利保护期带来的垄断地位。** 多数重磅炸弹药物具有更长的专利独占期, 药物享有绝佳的竞争环境。

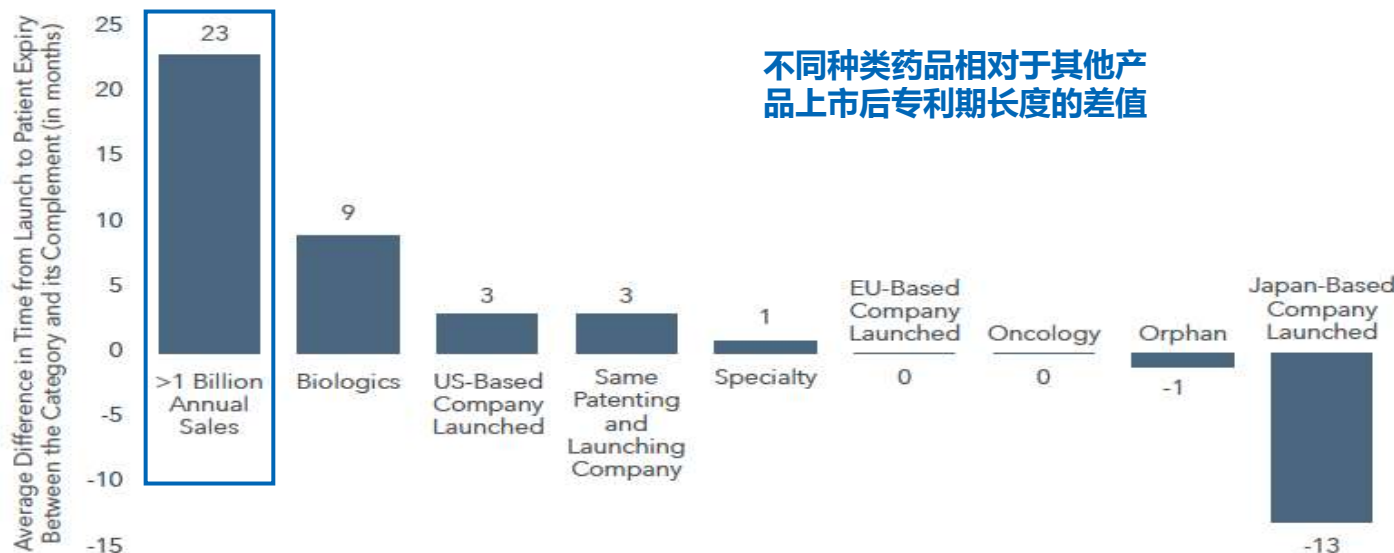
根据IQVIA的统计，在1996年到2015年这20年间，**从获得专利到产品上市之间平均间隔约12.8年**，且该时间间隔从2008年之后逐步下降，**而从产品上市到专利到期的平均时间间隔为13.5年**，而该时间间隔在这20年间具有下降趋势。

如果我们对药物进行分类来看该时间间隔，可以发现：

- **从获得专利到产品上市时间间隔最短的是那些年销售额达10亿美元的“重磅炸弹”药品以及肿瘤药物**，约比其他药物短27和34个月左右，说明其临床开发时间短效率高。这可能与这些药物所针对的是未满足的临床需求相关，FDA更容易给这些药物快速审评资格。
- **产品上市后专利期最长的也是年销售额大于10亿美元的“重磅炸弹”药物**，约比其他药物长23个月，销售额越高的产品原研药企越重视其专利保护，这也是导致这一现象的重要原因。此外生物药物也比其他药物专利期更长。



不同种类药品相对其他产品从获得专利到产品上市时间间隔的差值

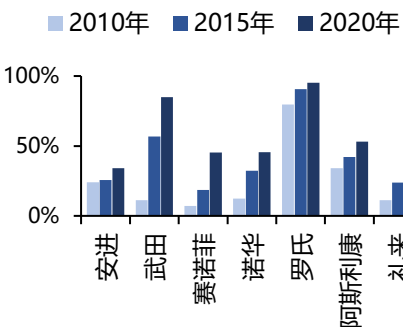


不同种类药品相对于其他产品上市后专利期长度的差值

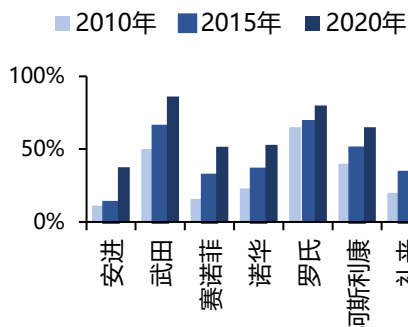
外部引入的创新药产品已逐渐成为制药巨头收入的主要组成部分

根据德勤发布的《2018年全球生命科学行业展望》数据预测，2022年时仅有不到四分之一的创新药由大型药企投放市场，**越来越多的新药创新将来自专注于发现新药的中小型Biotech公司。**

非自研产品销售额占比



非自研产品数量占比



制药巨头的研发管线中非自研外来产品的销售额和销售数量占比逐年升高，说明创新技术公司在大型制药公司的产品开发中占据越来越重要的地位。

制药巨头销售额的产品占比



全球跨国药企研发模式也正在改变，曾经耗费巨资建立研发中心，重资产自主研发的模式已经成为过去。根据EvaluatePharma对全球12家大型制药企业的统计，License in和并购已经逐渐成为制药巨头们产品销售的主要来源。

制药巨头和中小BioTech 企业间逐渐建立取长补短、互利双赢的合作模式

美国中小BioTech的发展模式：

目前美国的中小BioTech起源于特定领域的创新生物技术，或前沿的科研成果，创始人一般为高校或者研究机构的科学家。企业有其专注的疾病领域，重视创新研发。商业化资源和能力欠缺，一般会寻求和制药巨头的合作或者被其收购。

美国制药巨头的发展模式：

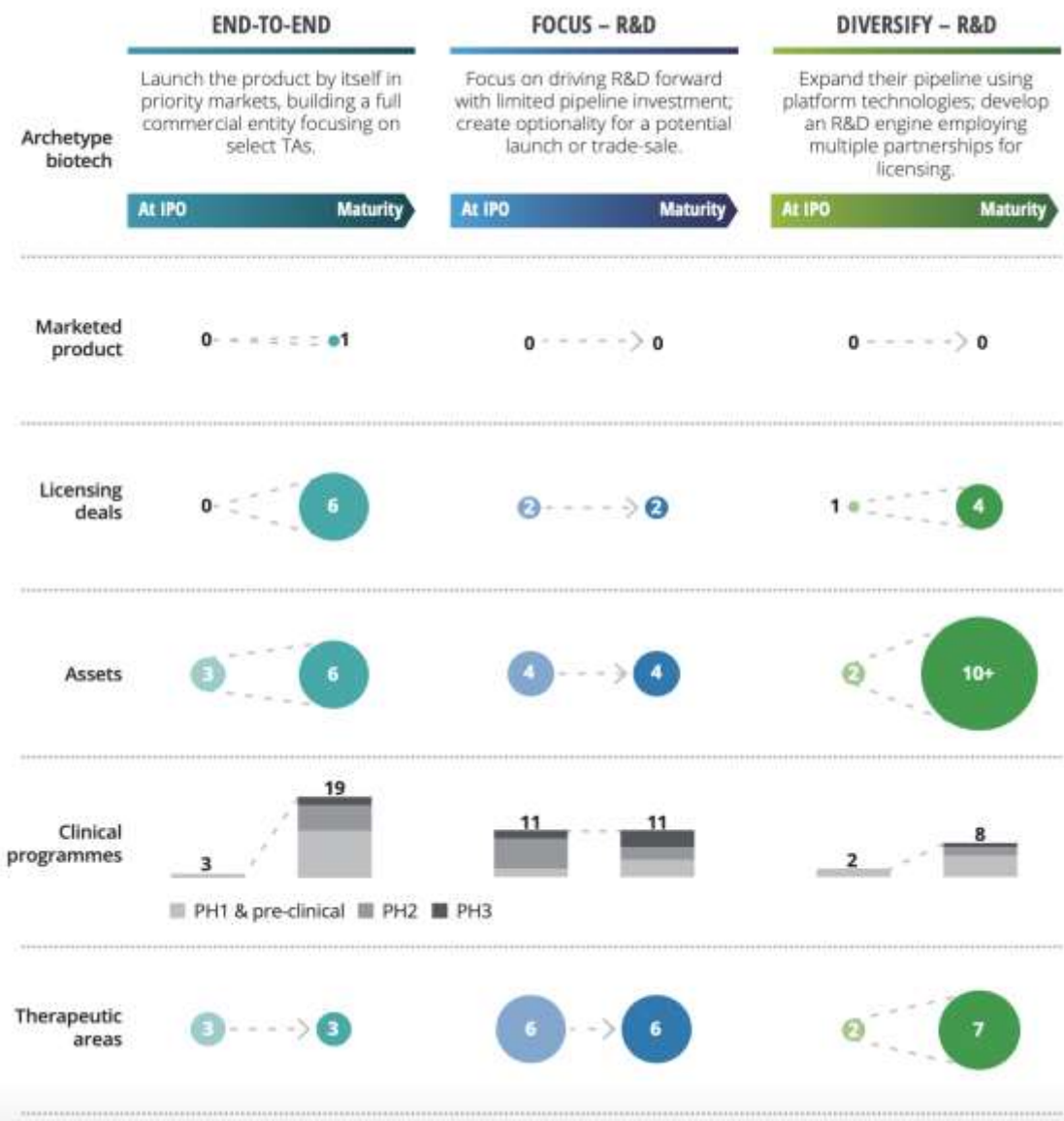
成立较早，经过几十年的成长和积淀，成立初期通过自主研发或其他业务积累资本，后期通过慧眼识珠的收购合作等模式扩充产品种类，凭借自己积累的商业资源以及收购来的优质管线，缔造了一个又一个重磅炸弹的销售传奇。早期发展起来的制药巨头们已经有了难以逾越的商业护城河。

美国中小BioTech制药巨头的合作为彼此带来了什么？

中小BioTech依靠制药巨头的资金支持帮助其产品高效完成临床开发，并进行后续商业化，最大化产品的商业价值。制药巨头需要相对确定性而又有创新性突破的产品充实自己的管线，保持自己治疗领域内的领先地位，减小竞争加剧药品降价及专利悬崖的不利影响。

- **研发效率：**随着巨头们规模的扩大，风险承受能力下降，研发立项更保守，自主研发效率会降低。决策者面对创新产品的立项和科研项目推进时不得不考虑多个部门的意见，这可能拖慢了前期的开发效率。而中小BioTech 公司规模小，所需要承担的风险小，且实际决策者多为研发人员，一般会以研发项目推进为首要原则，立项上也更大胆激进，更有可能做出first in class 产品和技术。
- **创新专利：**由于研发效率高，很多前沿的突破性的科学技术专利诞生于中小 BioTech 企业。这些BioTech企业往往都有属于自己的技术专利和特定的疾病领域，并在此深耕。制药巨头在自主研发时，不得不面对专利壁垒。
- **商业化能力：**中小 BioTech 的核心价值在于技术，他们现阶段无法和制药巨头们拼商业化能力和资金实力。而制药巨头们凭借多年积累的商业资源、临床试验经验、转化医学能力、强大的资金支持等，具有最大化一个研究成果的商业价值的的能力。

综上所述，目前，美国的 BioTech 核心战略是早期开发突破性创新药物或技术，最终被制药巨头收购，用技术换取大公司的影响力和丰厚的回报；而制药巨头的战略是选择市场上优质的 BioTech 公司，通过**合作开发、研发外包、并购**获取他们的专利技术或产品，维持自己的领先地位。这种发展模式效率高，已成为主流。



一般新药专利保护期为20年，等到新药获批上市销售，实际有效的专利保护期仅剩一半左右。如果专利到期后，还会有大量的仿制药出现，专利药的销售价格和销售额就会快速下降，这就是制药企业不得不面临的“专利悬崖”问题。而解决这一问题的唯一方法，就是不断进行新药研发，不断丰富在研产品管线，维持自己“有价值的未来”。同时，也避免不了“高成本、高风险、周期长”的行业属性。但无论如何，研发始终决定着创新药企业的核心竞争力。因此，能否选对研发模式至关重要。**在投资创新药的时候，就更有必要摸清楚研发模式。**

美国的BioTech主要有三种研发模式，分别是：端对端（End-to-End），研发专注型（FOCUS-R&D），研发扩展型（Diversify-R&D）。

- **端对端型**：这类BioTech拥有自己的商业化团队，并且专注于特定的治疗领域，不断累积自己在该领域的商业化资源，拥有将产品成功推向市场的能力。这种BioTech公司拥有成为Pharma的潜质和野心。这类公司从IPO阶段到成熟阶段，管线中的产品数量会大幅增加，且管线产品的临床进度持续推进。他们往往会通过内部产品组合维持自己在某一治疗领域的竞争力。
- **平台扩展型**：这类BioTech企业拥有特定的研发平台（例如ADC平台，双抗平台，CAR-T平台等），通过该研发平台这类BioTech企业能够研发多种基于同类技术不同适应症的产品，这种BioTech企业在走向成熟过程中管线数量增加速度会非常快，覆盖的治疗领域也会迅速增加，在不同的领域会有不同的合作者，**他们非常依赖通过产品授权的方式获得资金收入进行后续产品的临床前和临床I期研发。**
- **研发专注型**：这类BioTech和平台扩展型相似，也没有成熟的商业化队伍。但这类BioTech会专注于自己核心产品的研发，让自己的产品能够在自主开发和对外授权间拥有选择的余地。这类公司从IPO到成熟过程中管线数量几乎没有变化，治疗领域也变化不大，他们将有限的资金和精力用于特定产品的临床推进。

在对这三类公司进行投资时，所需要关注侧重点不同：

- **端对端型**：需重点关注其商业化团队建设，以及某一治疗领域内的产品布局和销售资源。
- **研发扩展型**：需重点关注其研发平台的优越性，以及公司的研发效率和BD能力。
- **研发专注型**：需要重点关注其核心产品的硬实力，包括该产品是否具有机制优势、临床数据是否足够优秀、竞争环境是否友好。

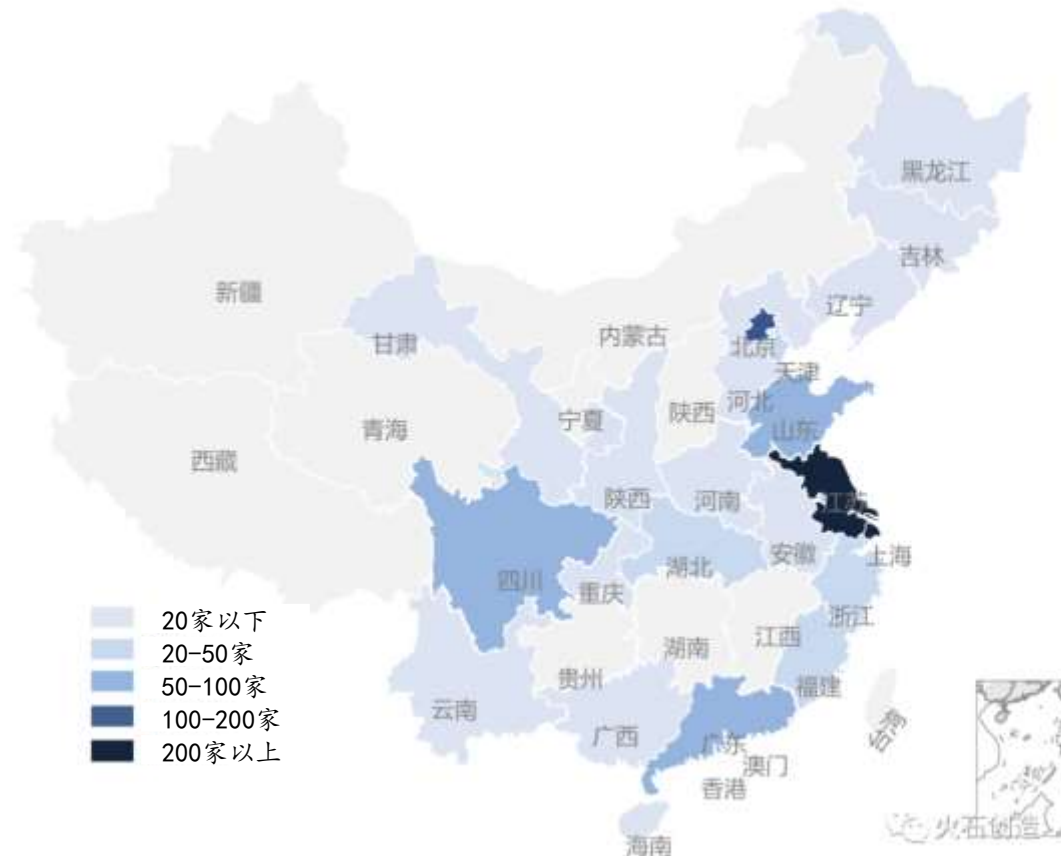
生物产业集群效应会在我国逐渐凸显

美国高度发达的生物技术产业，一部分归功于高度集聚的产业集群。

- 产业集群的建立帮助上下游的企业建立更密切和高效的合作关系
- 帮助吸引生物医药高端人才的长久驻留

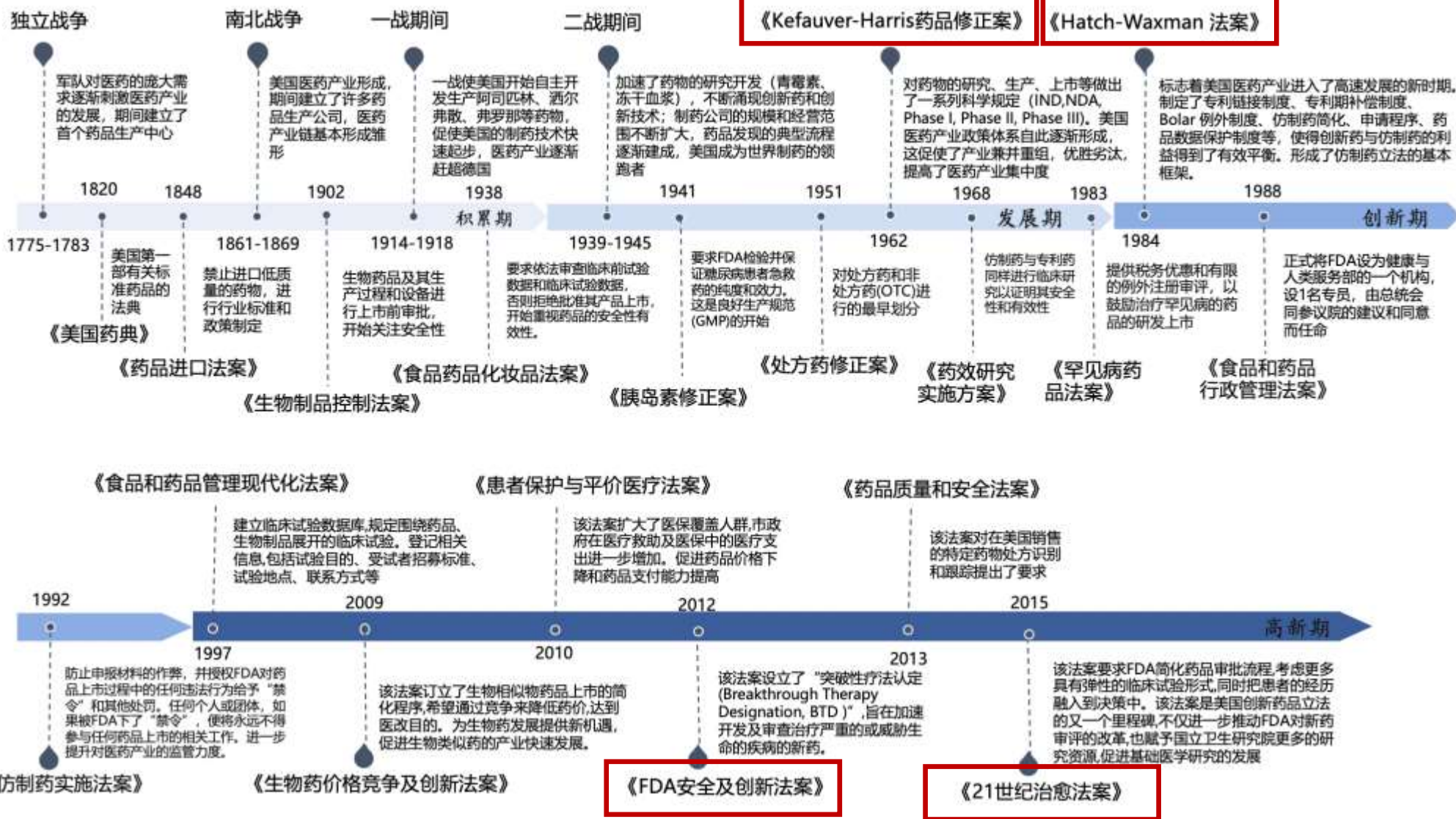
对企业和人才的发展都大有裨益。美国的许多州把发展生物技术集群作为重要发展战略。目前已经形成旧金山、波士顿、华盛顿、北卡罗莱纳、圣地亚哥五大生物技术产业集聚区。

中国的生物医药产业集群主要集中在江苏、上海、北京、成都，特别是苏州和上海生物医药产业区，具备成为“中国药谷”的实力。



美国医药产业的发展与监管法案相辅相成，从萌生到发达历经300余年

1984年创新药鼓励政策开始起步



积累期：

美早期战争对医药产业的影响很大，由于战争对药品的需求，加速了药品产业化的进程，刺激了药品研发需求，此期间形成了医药产业的雏形。

发展期：

这段时期内发明了大量全新的药物种类，包括合成维生素、磺胺类药物、抗生素、激素、抗精神病药物、抗组胺药物和新疫苗等。药品安全性，审查合规性开始被关注，逐渐出台相应的法案进行管理。

创新期：

1984年颁布的Hatch-Waxman法案在整个美国医药产业史中具有划时代的里程碑意义。它鼓励仿制药的同时延长了新药专利期，微妙的平衡了各方利益，标志着美国医药产业进入了高速发展的新时期。

高新时期：

此阶段美国医药产业已经处于全球领先地位，一大批优秀的制药企业占据着全球市场。此阶段法案主要不断适应新的技术和疗法，更加关注患者。

中国医疗政策百年改革史是中国医药产业漫漫创新成长史



2015年创新药鼓励政策开始起步

孕育期：

中国共产党带领建立了初步的医疗卫生体系，新中国百废待兴，医疗资源较为匮乏，国家大力发展医药工业，逐渐摆脱原料药依赖进口的局面。

积累期：

改革开放使医药行业取得了巨大的发展，中国医药行业从计划经济逐渐转为市场经济，合资企业开始进入中国的医药市场。

发展期：

这一阶段国家大力整顿医药市场，相继出台药品管理、药品注册、保险等法律法规，一大批药企抓住进入资本市场，如华润、人福、通化金马、复星

改革期：

2009年开始了中国医药史最重要的新医改

创新期：

此期间中国医疗政策体系与国际接轨，对于创新药、创新技术的鼓励措施基本明确，一致性评价/带量采购让市场快速转型升级，医药企业如百济、信达、君实、再鼎、恒瑞等加速研发，开始迅速占领原本被进口药垄断的创新药市场。

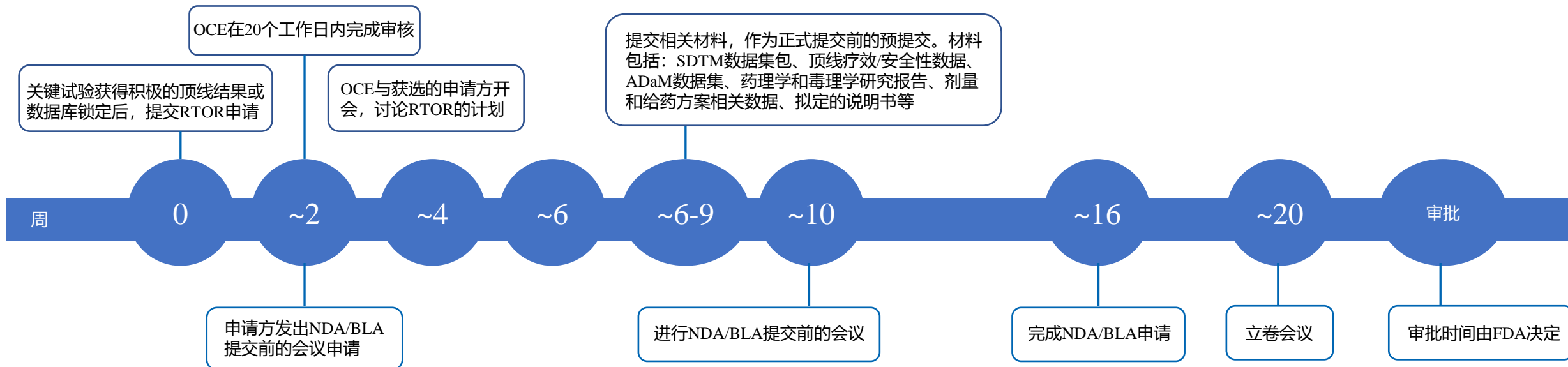
高新期：

中国形成完善的政策、法律、投融资体系

实时肿瘤审评 (Real-Time Oncology Review, RTOR) 概览

简介	入选条件	所享优势	获批药物 - 适应症 - 审批用时	Kisqali 获批流程
<p>RTOR是正在试点中的重大创新性肿瘤新药审批新政策,旨在确保药物能尽早及安全有效地用于癌症患者的治疗,提高评审质量;是FDA目前审批速度最快的程序</p>	<ul style="list-style-type: none"> 相较于现有药物有显著改善 由审查部门和肿瘤学卓越中心 (OCE) 认定的简洁易懂的试验设计 终点易于解释 (例如总生存期、无进展生存期等) 	<p>企业与FDA高效沟通,数据在NDA/BLA提交前就已经被FDA审阅,并得到FDA的“手把手”指点;获批率大大提升,目前被纳入RTOR的药物全部获批</p>	<ul style="list-style-type: none"> Adcetris – 一线治疗CD30表达外周T细胞淋巴瘤 – 12天 Kisqali – HR+ HER2-晚期或转移性乳腺癌 – 21天 Kyprolis – 复发或难治性多发性骨髓瘤 – 27天 Keytruda – 一线治疗转移性非小细胞肺癌 – 147天 	<ul style="list-style-type: none"> Novartis - Ribociclib (Kisqali) 2018年4月6日, Novartis和FDA开会讨论通过RTOR项目NDA 4月24日, 向FDA递交安全有效性数据、说明书、临床药理等 4-6月, FDA要求Novartis进一步的提供多个信息数据,在此过程中双方定期每两周进行电话会议沟通 6月28日, Novartis将完整的资料全部递交完成 7月18日, 获批, 比优先审评预设的PDUFA提前了近6个月

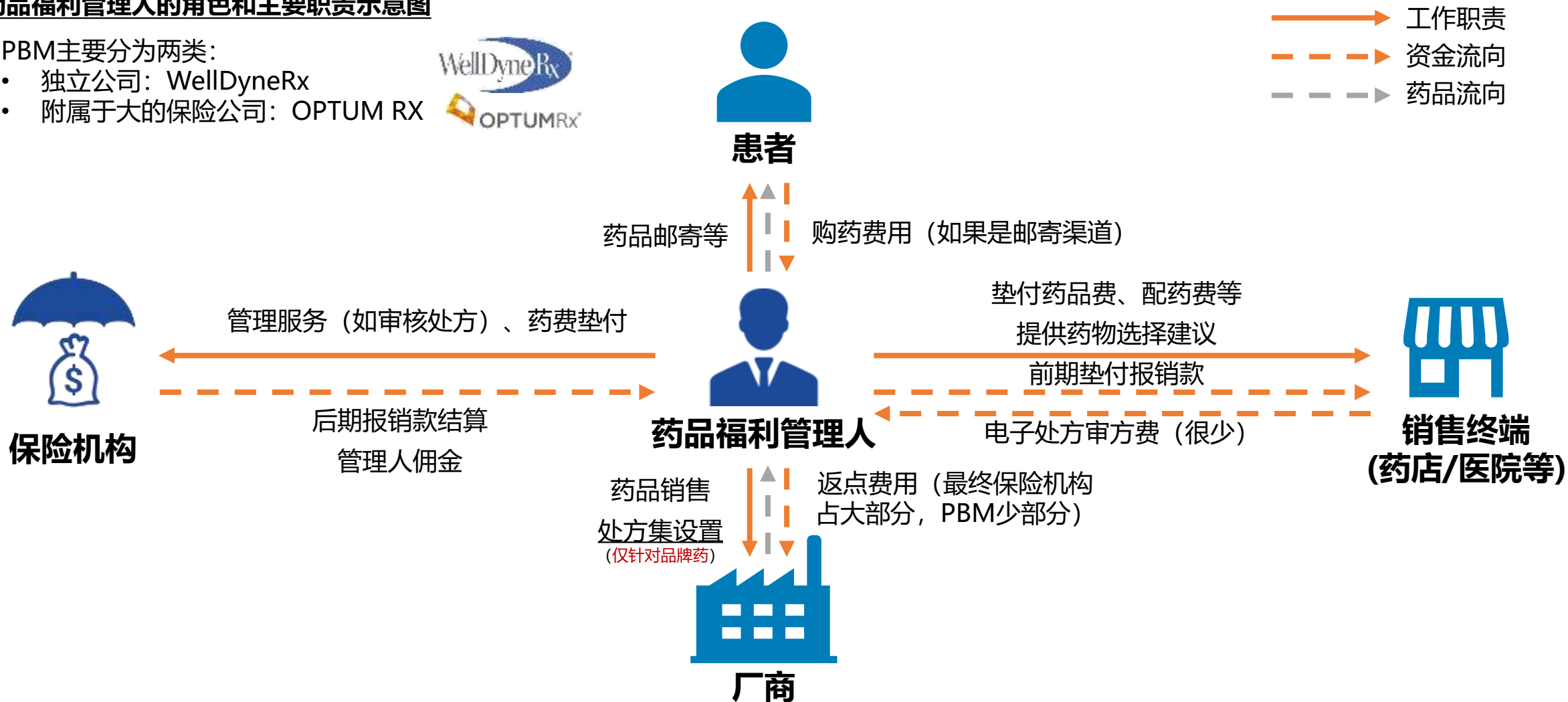
RTOR受理流程



药品福利管理人的角色和主要职责示意图

PBM主要分为两类：

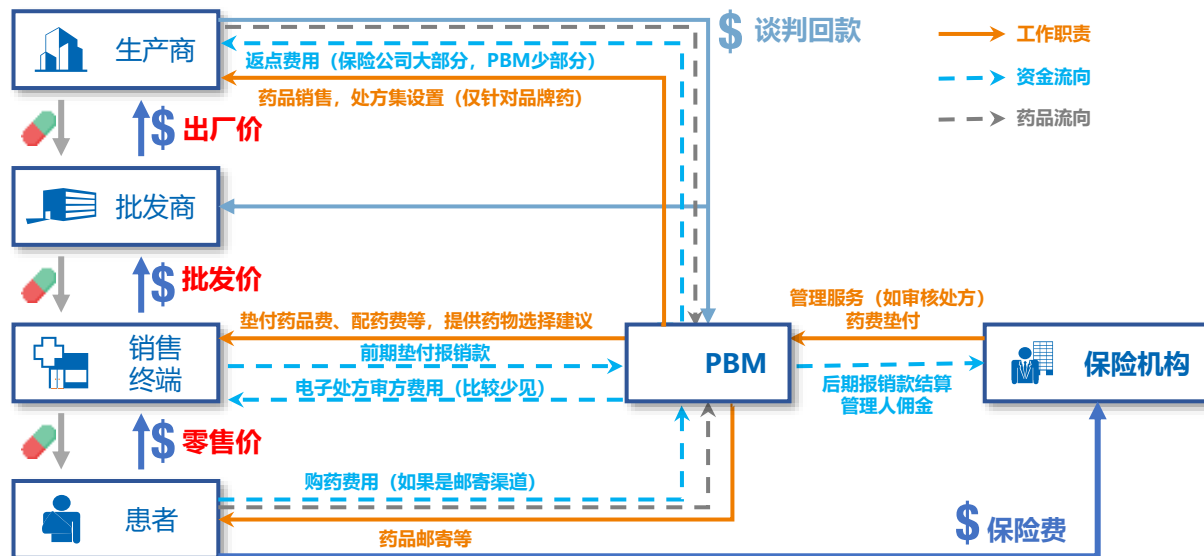
- 独立公司：WellDyneRx
- 附属于大的保险公司：OPTUM RX



美国商业化渠道模式

- 美国药品实行市场自由定价制度，联邦政府不直接对药价进行管制，而是通过批发商、药品福利管理人（PBM）等分别与药企谈判确定药价。
- **集团采购和药品福利管理**是美国采取的两种典型医疗控费模式。
- **集团采购组织**（Group Purchasing Organizations, GPOs）是医疗机构等的代理人，负责为医疗机构团购商品（如医疗器械、部分药品、IT服务、甚至院内餐饮服务等），通过团购提高议价能力，从而降低医疗成本。
- **药品福利管理人**（Pharmacy Benefit Managers, PBMs）主要为商业保险公司提供处方药第三方专业经办服务。负责制定和管理医保的药品目录、与药店签定供应合约、与药品生产企业谈判以获得折扣，同时经办保险受益人的处方药报销，在不降低医疗服务质量的前提下，影响医生或药师的处方行为，达到控制药品费用增长和管理医疗服务质量的目的。

美国以PBM为核心的商业化渠道简图



PBM重点审核的是高价药及用法用量较为复杂的药品

高价药
(如新特药等)

用法用量
复杂的药品

低价
仿制药

作为控费的重点对象，占PBM审核处方的绝大部分时间和精力

需要重点审核用药方式是否符合医保要求

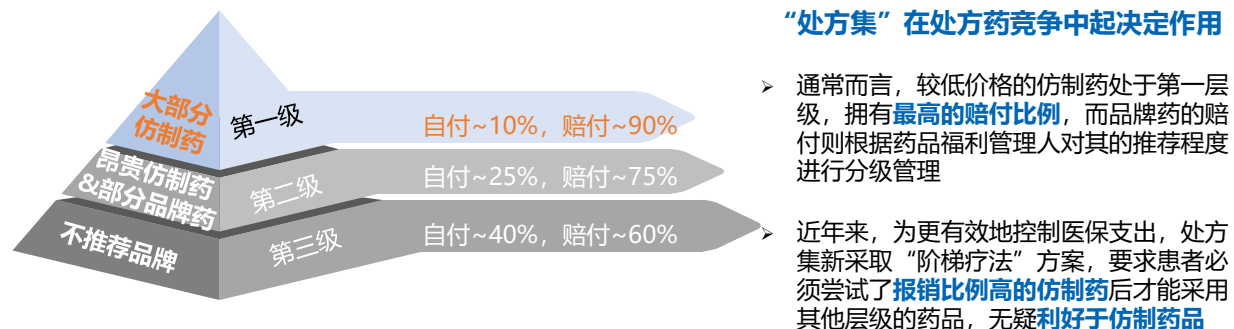
- **审核患者是否符合限定条件**：需要查看患者病历，或将进行进一步检测结果支持
- **审查治疗是否符合标准疗法**：需要检查患者治疗过程中的用药时间及治疗效果
- **确定患者是否必须使用该药**：需要明确患者经过传统药物治疗无法达到预期疗效

并非药品福利管理人的审核工作重点

美国医疗保险体系以商业保险为主导

- 美国保险体系主要以商业保险为主导，商业保险的投保达68%的人口
- 美国公立保险主要覆盖低收入（Medicaid¹-贫困者医疗补助保险）以及老年人群（Medicare¹-联邦医疗照顾保险）等
- 赔付比例以“处方集”的形式公开，不同的保单的支付比例存在不同

“处方集”在处方药竞争中起决定作用



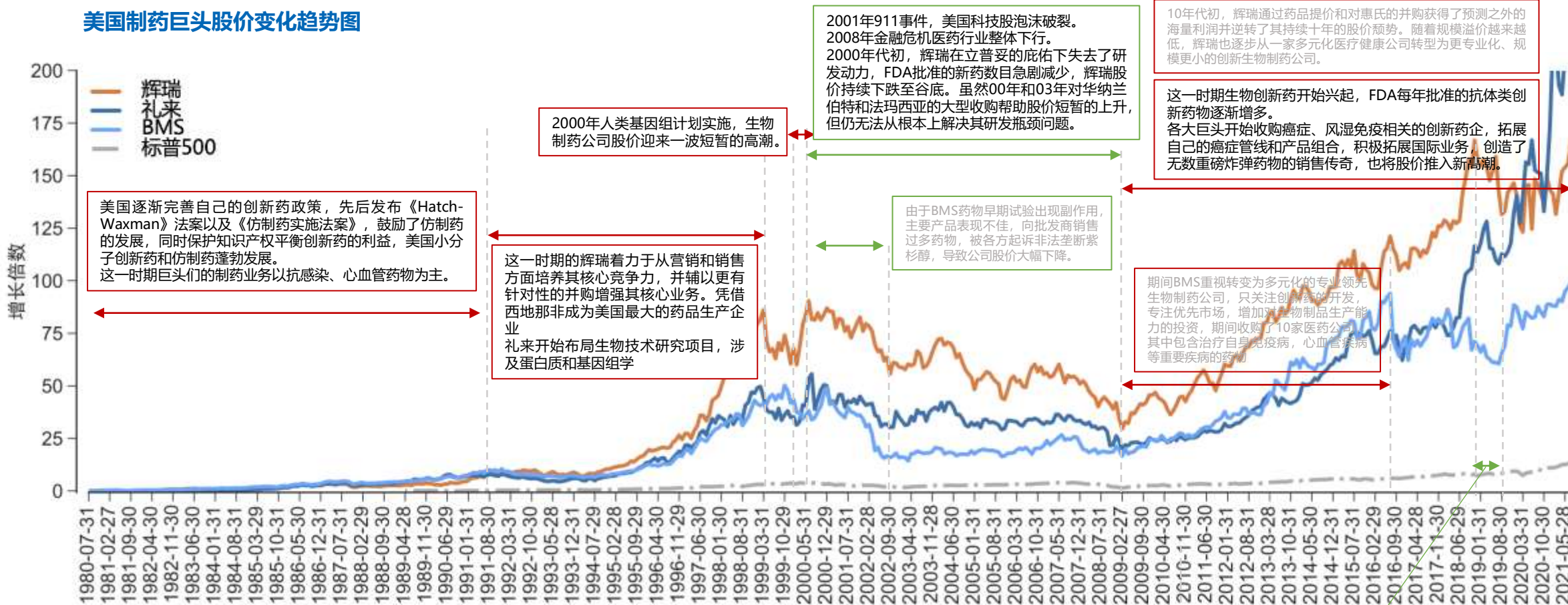
一、国内创新药企发展中的阵痛

二、从美股创新药的发展历史洞见中国创新药价值

三、它山之石可以攻玉，以史为镜可知兴替

- 哪些因素会在短期内成为企业股价剧烈波动的影响因子？
- 这些短期内的影响因子从长远角度来看对企业发展起到何种作用？
- 一路走来，国外制药巨头的发展轨迹是什么？其未来的战略又是如何？企业历史是如何影响其未来战略规划的吗？

美国制药巨头股价变化趋势图



对我国传统制药龙头未来发展的启示：

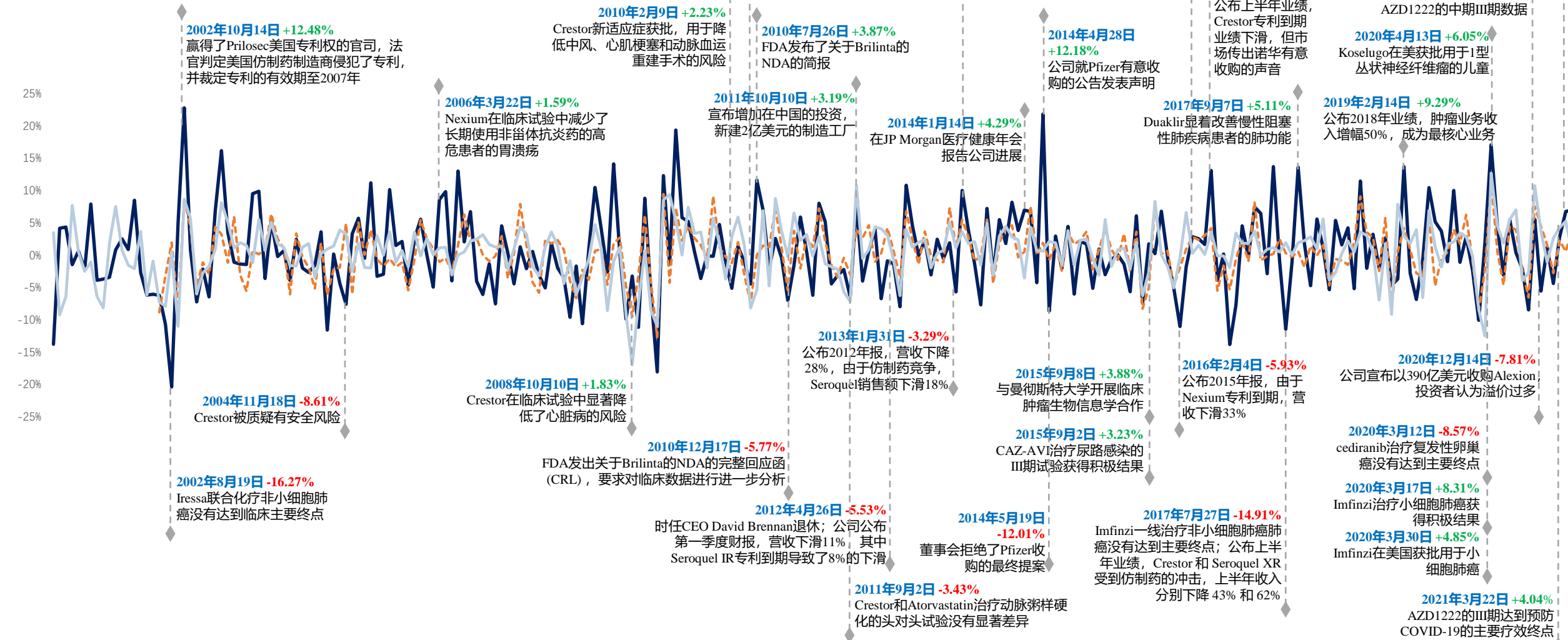
- 龙头药企最根本的困境来自于专利悬崖和创新不足，持续不断提高管线创新水平是药企做大做强康庄大道。
- 逐渐巩固自己在某几个特定疾病领域的优势，有针对性得布局自己的研发管线。
- 积极开拓国际市场
- 大量并购投资其他优质中小创新药/技术企业，降低自己的研发风险，扩充自己的研发管线。

当制药企业规模达到一定程度时，简单的增加产品种类和销售额并不一定会提升股价，此时将会迎来企业成长的瓶颈期。在这一阶段，企业需要通过并购或自主研发产生创新型重磅产品方能在高额的研发费用下产生超额盈利。

— 阿斯利康股价月涨跌幅

— 标普500月涨跌幅

- - - 道琼斯美国制药指数月涨跌幅



数据来源：公司公告，公开新闻稿，东吴证券研究所整理

CEO

Tom McKillop (1999-2006)

David Brennan (2006-2012)

Pascal Soriot (2012至今)

研发策略

1999年4月，原瑞典阿斯特拉公司和原英国捷利康公司合并成立了阿斯利康公司，**专注心血管、胃肠、呼吸、肿瘤以及局部和全身麻醉领域**

- 专注**心血管、胃肠、神经科学、肿瘤学、呼吸和炎症以及感染领域**
- 2005~2010年，公司从候选药物到完成III期的成功率仅为4%。并面临明星产品2010年专利到期的问题。因此公司决定**强化研发管线，提高药物开发效率，增加候选药物的产量**，战略投资瞄准提高新产品质量和产量的领域
- **重视新兴市场**：2007年建立用于研发的中国创新中心

- 面对辉瑞发起的并购，公司坚持独立，继续扩张研发管线和研发投入
- **注重心血管和代谢疾病、肿瘤、呼吸炎症和自身免疫**，其中肿瘤学为核心。**达成完整的药物生命周期管理**，从研发到制造、供应和销售
- 2013年，耗资5亿美元在剑桥建造全球肿瘤药物研发中心
- 2012~2016年，候选药物到III期成功率提升至19%
- 中国成为公司第二大市场

- 公司重视中国等地区的经济增长，**在中国市场进行本土化运营**，积极扩张基层市场
- 应对新冠疫情的爆发，投入疫苗研发工作
- **坚持创新研发，融入数字化技术**

核心产品

- Prilosec (胃食管反流)
- Plendil和Atacand (高血压)
- Seroquel (双向情感障碍)
- Xylocaine (局部麻醉)

- **Gefitinib (非小细胞肺癌)**
- Crestor (高胆固醇血症)
- Nexium (胃酸倒流、溃疡)
- Pulmicort (哮喘)
- Casodex (晚期前列腺癌)
- Nolvadex和Arimidex (乳腺癌)

- **Imfinzi、Tagrisso、Iressa (非小细胞肺癌)**
- Caprelsa (晚期甲状腺髓样癌)
- **Lynparza (BRCA突变的晚期卵巢癌)**
- **Forxiga和Bydureon (II型糖尿病)**
- Brilinta (急性缺血性中风)
- Siliq (斑块状银屑病)

- Vaxzevria (新冠疫苗)
- Enhertu (HER2阳性乳腺癌)
- Koselugo (1型丛状神经纤维瘤)
- DS-1062 (在研，非小细胞肺癌)
- MEDI2228 (在研，多发性骨髓瘤)

1990s

2000s

2010s

2020s

并购

- 2005 KuDOS Pharmaceuticals
- 2006 Cambridge Antibody Technology (单抗)
- 2007 MedImmune (疫苗)**
- 2007 Arrow Therapeutics (传染病)
- 2009 Novexel (抗生素)

- 2012 Ardea Biosciences (小分子药物)
- 2012 与BMS联合收购Amylin (糖尿病)**
- 2013 Spirogen (肿瘤)
- 2013 BMS全球糖尿病联盟的全部股份**
- 2014 Almirall Sofotec: Eklira (呼吸) => 成为Sofotec
- 2015 ZS pharma (心血管)
- 2015 Acerta Pharma 55%股份，获得**Acalabrutinib (肿瘤)**
- 2015 Takeda呼吸业务获得Daxas全球销售权**
- 2016 Moderna 9%股份 (mRNA)**

- 2020 Alexion (罕见病补体免疫)**
- 2020 Dogma旗下PCSK9抑制剂 (高胆固醇血症)
- 2020 Northern Biologics旗下 anti-LIF抗体 (肿瘤)

合作

- 2002 Dyax (单抗)
- 2003 Abgenix (肿瘤单抗), Array (肿瘤)
- 2005 Targacept (神经科学), Astex (肿瘤), Avanir (心血管)
- 2007 BMS (糖尿病)
- 2007 Argenta Discovery (呼吸)

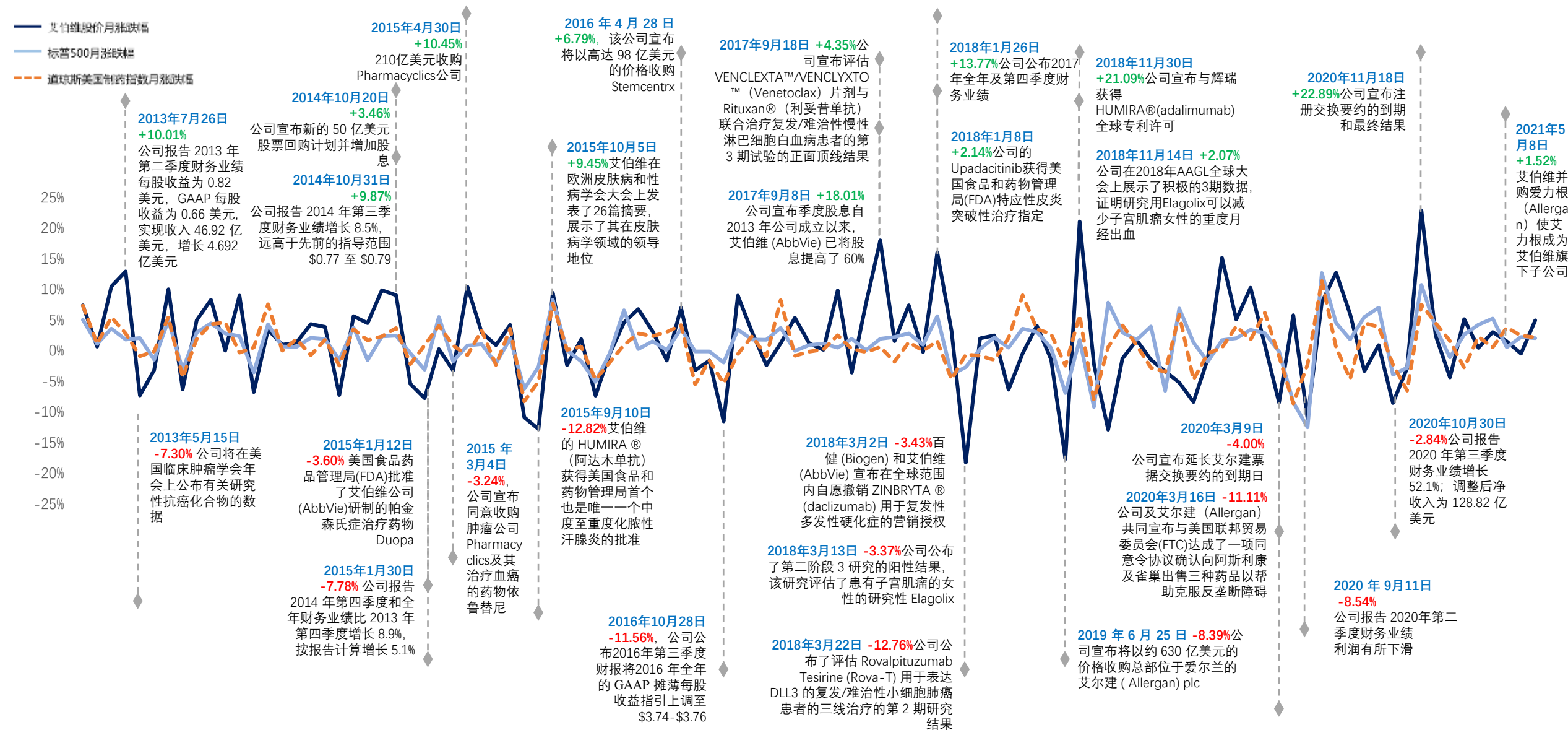
- 2013 Moderna (mRNA)
- 2013 Merck: Adavosertib (肿瘤)
- 2014 Mitsubishi Tanabe Pharma (糖尿病肾病)
- 2017 Merck: Lynparza联用PD(L)1 + selumetinib (肿瘤)
- 2017 Berg Health (AI研发外包)
- 2019 Daiichi Sankyo: HER-2 ADC (肿瘤)
- 2019 BenevolentAI (药物发现)

- 2020 Silence Therapeutics (siRNA)
- 2020 Accent Therapeutics (RNA修饰蛋白-RMP)
- 2021 君实生物: 特瑞普利单抗 (肿瘤)**



(说明：后文分析的股价单位均为美元，后文股价变化趋势图左轴均为SP500指数，右轴均为股价)

	 第一代EGFR-TKI gefitinib 250mg tablets	 第三代EGFR-TKI osimertinib	 第一代PARP1/2抑制剂 olaparib	AZD5305 第二代PARP1选择性抑制剂
时间线	2003年获FDA批准	2017年获FDA批准	2014年获FDA批准	2020年10月启动I期临床
专利到期	2016年	2032年	2027年	n/a
适应症	<ul style="list-style-type: none"> 2003年首次获批，适应症为晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 2015年步入更精准的靶向治疗，适应症改为一线治疗EGFR19号外显子缺失或21号外显子 (L858R) 突变的转移性非小细胞肺癌患者 	<ul style="list-style-type: none"> 接受过第一代、第二代EGFR-TKI 药物治疗的EGFR突变患者中，约2/3的患者会由于T790M突变而耐药，导致疾病再次进展 2017年获批二线治疗EGFR-T790M突变阳性的晚期NSCLC患者 2019年获批一线治疗EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者 	<ul style="list-style-type: none"> 2014年：晚期卵巢癌 2018年：BRCA突变转移性乳腺癌；一线BRCA突变的晚期卵巢癌 2019年：BRCA突变转移性胰腺癌 2020年：贝伐单抗联用一线治疗HRD阳性晚期卵巢癌；HRR基因突变转移性去势抵抗性前列腺癌 	<ul style="list-style-type: none"> Lynparza同时抑制PARP1和PARP2，而PARP2并非疗效所必须，还是导致血液学毒性的潜在因素 AZD5305具备显著 PARP1 DNA捕获活性的同时无PARP2活性，也不结合PARP家族任何其他成员 I期适应症为实体瘤



CEO

Richard A. Gonzalez (2013-至今)

研发策略

- 业务分为**免疫学、肿瘤学、神经科学、艾尔建美学、眼科学与病毒学**六大方向
- 公司致力于实现可持续增长，并解决世界上紧迫的健康难题
- 公司是一家美国生物技术公司，专注于免疫学，病毒学等领域
- 公司将巴塞尔免疫学的研究重点转向遗传学
- 公司重视分子层面的发病机制，**增厚业绩基础，拓展药物组合管线。新增产品组合营收89.43亿美元，新增神经科学、眼科、美学、女性健康的治疗领域**

核心产品

- 修美乐 (类风湿关节炎、强直性脊柱炎和中重度斑块状银屑病)
- Imbruvica (套细胞淋巴瘤)
- Skyrizi (活动性银屑病关节炎PsA)
- Rinvoq-- (银屑病关节炎PsA、中轴型脊柱关节炎axSpA、克罗恩病CD、特应性皮炎AD)
- Venclexta (慢性淋巴细胞白血病)
- Zinbryta (多发性硬化症MS)
- 克力芝/洛匹那韦 (艾滋病)
- 诺韦/利托那韦 (乙肝)
- Mavyret/Maviret (成人慢性C 型肝炎病毒)
- 保妥适 (眼睑痉挛、面肌痉挛及相关局灶性肌张力障碍)
- Botox Therapeutic (眼睑痉挛和斜视，成人上下肢痉挛、慢性偏头疼)
- Vraylar (精神分裂症)
- Ubrelvy (偏头痛)

2013-2016

2017-2019

2020-至今

并购

2013年艾尔建收购MAP Pharmaceuticals
2014年1月，以未公开的价格收购了ImmuVen
2015年3月4日，艾伯维收购肿瘤公司Pharmacyclics及其治疗血癌的药物依鲁替尼
2015年艾尔建收购Kythera
2016年4月28日，艾伯维98 亿美元收购 Stemcentrx

2017年收购Zeltiq Aesthetics
2017年收购Keller Medical
2017年收购Repros Therapeutics
2019年6月25日，630亿美元收购肉毒杆菌素(Botox)制造商艾尔建约200亿美元债务，该交易估值为830亿美元
2019年开始收购艾尔建
2019年收购Envy Medical
2019年收购Mavupharma

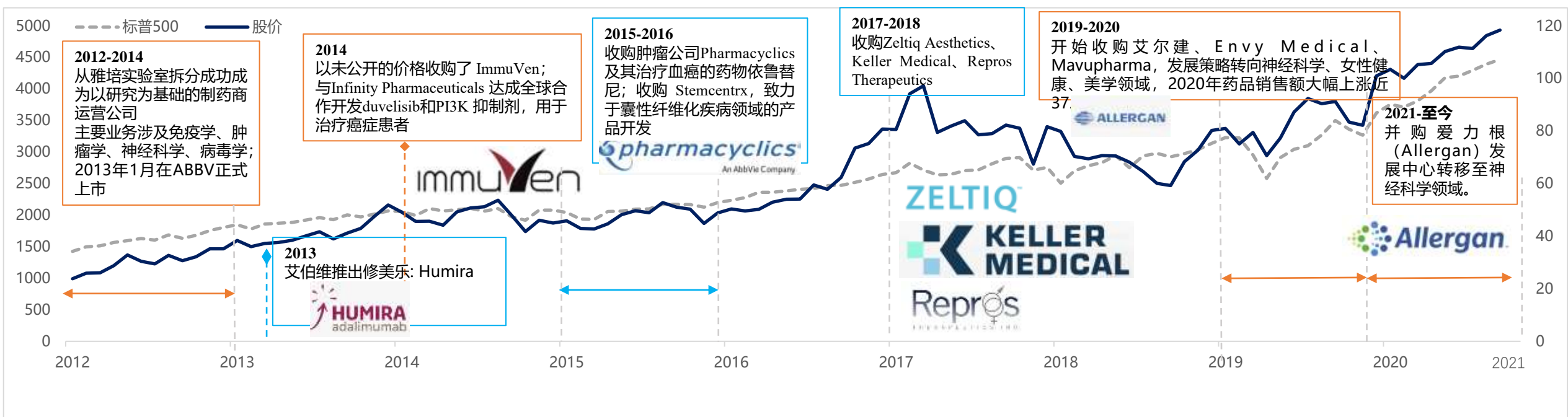
2020年5月，正式完成对艾尔建里程碑式收购
2021年5月，艾尔建美学公司收购 Soliton
2021年6月，收购 TeneoOne 及其主要化合物TNB-383B (复发性或难治性多发性骨髓瘤的BCMA靶向免疫治疗剂)
2021年艾尔建收购孤子

合作

2016年2月10日，公司和总部位于马萨诸塞州剑桥的Synlogic 宣布一项多年的研发合作，用于治疗炎症性肠病的益生菌技术的全球权利
2016年4月，艾伯维与芝加哥大学合作调查多个肿瘤学领域：**乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌和血液癌**

2017年10月18日艾伯维和 Harpoon Therapeutics 宣布开展免疫肿瘤学研究合作
2017年10月24日Alector 和 AbbVie 宣布合作并为阿尔茨海默病患者推进一类新型免疫疗法
2019年12月9日AbbVie 和 Scripps Research 宣布合作开发广泛的新疗法，包括**肿瘤学、免疫学、神经病学和纤维化治疗领域**

2020年第一季度，艾伯维与勃林格殷格翰合作研究Skyrizi用于治疗活动性银屑病关节炎 (PsA) 成人患者，并未发现新的重大安全性风险，与Skyrizi在斑块状银屑病上的安全性整体一致。
2020年9月，基于与天境生物炙手可热的明星管线产品 lemozoparlimab (TJC4) 的全球战略合作艾伯维 **AbbVie 将向天境生物支付 1.8 亿美元的首付款以获取 lemozoparlimab 相关授权**



制药部门核心产品

*约占制药部门85%销售额

免疫学:	HUMIRA	2010年在中国获批类风湿性关节炎适应症并在中国上市,
修美乐	*2016年核心专利到期 目前续约到2023年	2013年在中国获批强直性脊柱炎,2017年获批的银屑病
HUMIRA	2019修美乐营收共计\$142.52亿 同比-3.9%	
病毒学:	Kaletra/Aluvia	全球首个增强型蛋白酶抑制剂, 是全球领先的艾滋病治疗药物,
克力芝	*组合物专利以及晶形和制备方法专利 的保护期先后于2017年和2019年到期	是《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》中二线方案的首选蛋白酶抑制剂
Kaletra/Aluvia	2020年+\$2.83亿销售额	
肾脏学:	Zemplar	全球首个维生素D受体激动剂, 2013年在中国上市
胜普乐	2020年全球销售额+\$1.19亿	
Zemplar		

艾伯维发展复盘

策略:

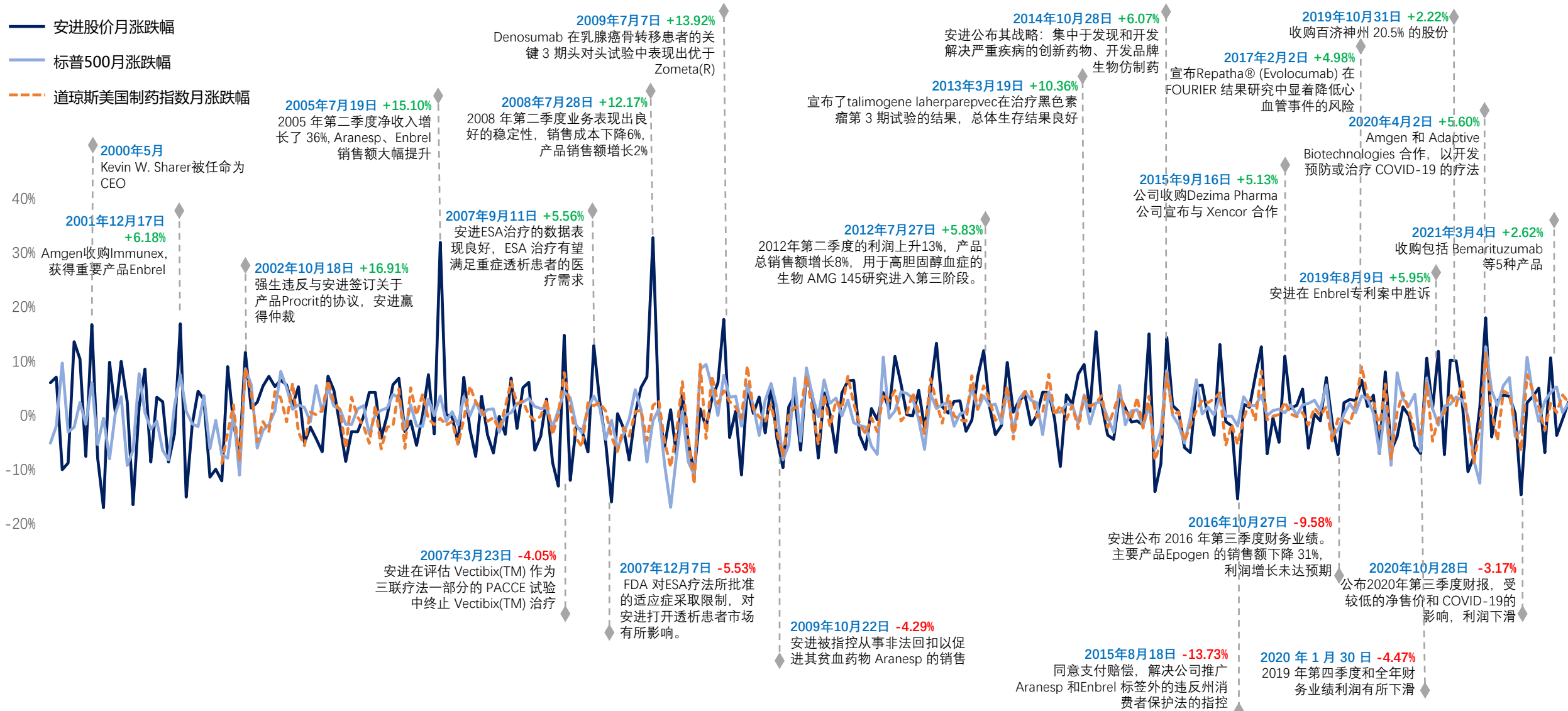
- 1) 对内优化公司组织结构, 对外通过合作并购扩大业务规模, 进入神经科学新领域。
- 2) 深耕免疫学, 病毒学等领域抢占市场份额以扩大自身盈利能力

现在:

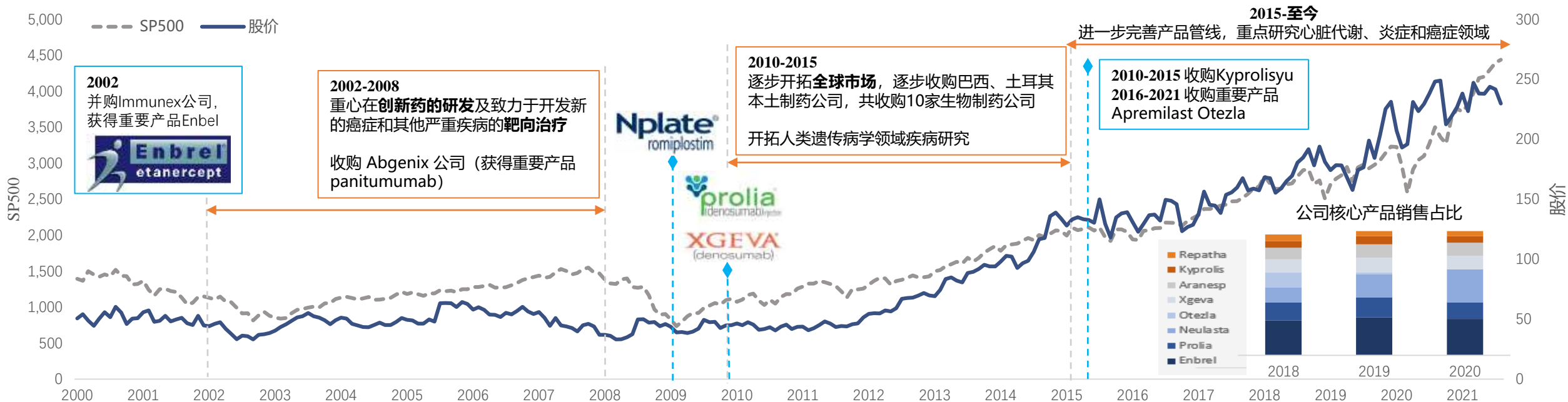
拳头产品修美乐销售额占2020半年制药部门总销售额 **43%(\$198.32亿)**
主要产品例如修美乐、Kaletra/Aluvia、Calcijex、Zemplar、Sevoflurane驱动业绩增长

未来:

- 1) 适应症: 深耕免疫学、病毒学、女性保健、肿瘤、神经科学和眼科疾病领域
- 2) 未来发展策略: 拓展药物组合管线, 新增神经科学、眼科、美学、女性健康的治疗领域



	1990s	2000s	2010s	2020s
CEO	Gordon Binder (1988-2000)	SKevin W. Sharer (2000-2012)	Robert A. Bradway (2012-至今)	
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 集中在血细胞生长因子、软组织生长因子以及神经生物学、炎症和核酸疗法 开始探索有助于治愈烧伤、手术伤口、骨骼损伤和其他伤害 	<ul style="list-style-type: none"> 致力于开发新的癌症和其他严重疾病的靶向治疗 重点治疗受骨转移和骨质流失影响的癌症患者。 在临床开发上投入了大量资金，推出四种新产品—ARANESP™、anakinra、abarelix-depot 和 SD/01 	<ul style="list-style-type: none"> 将促进严重疾病治疗的药物推向市场，对研发进行大量和持续的投资，并参与广泛的治疗领域 将经营足迹扩展到新兴市场和日本 维持强大的社会架构，以吸引最优秀的员工并使他们能够在最高水平上发挥作用 	<ul style="list-style-type: none"> 重点研究心脏代谢、炎症和癌症治疗领域的投资 扩展人力数据资源，包括蛋白质组学、转录组学和相关数据，以深入了解疾病生物学 利用在分子工程方面的优势，扩大当前药物平台（包括 BiTE @分子）的成功，并开拓新的模式来解决现在被视为无法成药的目标
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Epogen (治疗贫血) Neupogen (用于骨髓移植) Neulasta (治疗化疗感染) Aranesp (治疗贫血) 	<ul style="list-style-type: none"> Epogen (治疗肾病型贫血) Nplate® (romiplostim) Enbrel (治疗类风湿关节炎) Aranesp (治疗贫血) Neulasta (治疗化疗感染) 	<ul style="list-style-type: none"> Prolia® (denosumab) (治疗绝经后骨质疏松症) Xgeva® (denosumab) (预防骨骼相关事件) Enbrel (治疗类风湿关节炎) Repatha® (evolocumab) (治疗高血脂症) Aranesp (治疗贫血) 	<ul style="list-style-type: none"> Enbrel (治疗类风湿关节炎) Prolia® (治疗绝经后骨质疏松症) Neulasta®(治疗中性粒细胞减少症) Xgeva® (预防骨骼相关事件) Aranesp® (治疗贫血)
并购	1994 收购Synergen公司 (获得治疗败血症药物Antril)	2000 收购Kinetix Pharmaceuticals公司 2002 并购Immunex公司 (重要产品Enbel) 2004 收购Tularik公司 2006 收购 Abgenix 公司 (获得重要产品panitumumab) 2007 收购Alantos Pharmaceuticals 及Ilypsa公司	2011 收购 BioVex group与Bergamo (获得OncoVex/开拓巴西市场) 2012 获得deCODE Genetics (开拓人类遗传学疾病领域) 2012 收购Micromet与Mustafa Nevzat (开拓土耳其市场) 2012 收购KAI Pharmaceuticals 2013 并购 Onyx Pharma (获得重要产品Kyprolisyu) 2013 并购NextCODE genetics (获得重要产品KAI-4169) 2015 收购 Dezima Pharma与Catherex (获得产品Dezima) 2019 收购赛尔基因的银屑病治疗药物Apremilast 2019 认购百济神州已发行股本的20.5% 2019 收购 Nuevolution AB与 治疗银屑病药物Otezla	2021 收购Five Prime Therapeutics (获得抗胃癌药品bemarituzumab) 2021 收购Rodeo Therapeutics (获得15-前列腺素脱氢酶调节剂等产品)
合作	1994 与Amcell Corp合作 1994 与Kirin Brewery合作 1995 与NPS 制药公司合作	2006 与布莱根妇女医院和NIH合作开展WGHS 2009 与GlaxoSmithKline合作在欧洲将狄诺塞麦商业化	2011 Actavis合作开发商业化肿瘤抗体生物仿制药 2012 AstraZeneca合作开发5种单克隆抗体 2013 Amgen Astellas BioPharma K.K.在日本成立 2013 Amgen-Betta Pharmaceuticals在中国成立 2015 与 Xencor 就早期免疫肿瘤学和炎症项目进行合作 2016 和Daichi Sankyo达成合作	2020 与百济神州进行战略合作 2020 和Adaptive Biotechnologies 合作



“三驾马车”

*约占制药部门50%销售额

迭代/扩展

EPO	Epogen 2001 US/EU 获批 2020 CN 获批	2001 Aranesp 长效的、基因突变型产品上市 2019 在NSCLC临床试验上表现出良好的效果 2020 在中国获批用于治疗慢性肾病贫血
TNFR2	Enbrel 1998 US 获批 2000 EU 获批 2010 CN 获批	2017 联用甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎获批 2021(截止) 获批上市的适应症 6个 进入III期临床试验的适应症 5个
G-CSF	Neupogen 1991 US 获批	2002 G-CSF Neulasta 上市 2021 (截止) 获批上市的适应症 3个 2021 开展治疗新冠II期临床试验

安进发展复盘

策略:

- 1) 在研发商投入更多资金, 扩展管线产品
- 2) 在世界各个地区收购本土生物制药公司, 将其核心产品进行迭代研究开拓全球市场

现在:

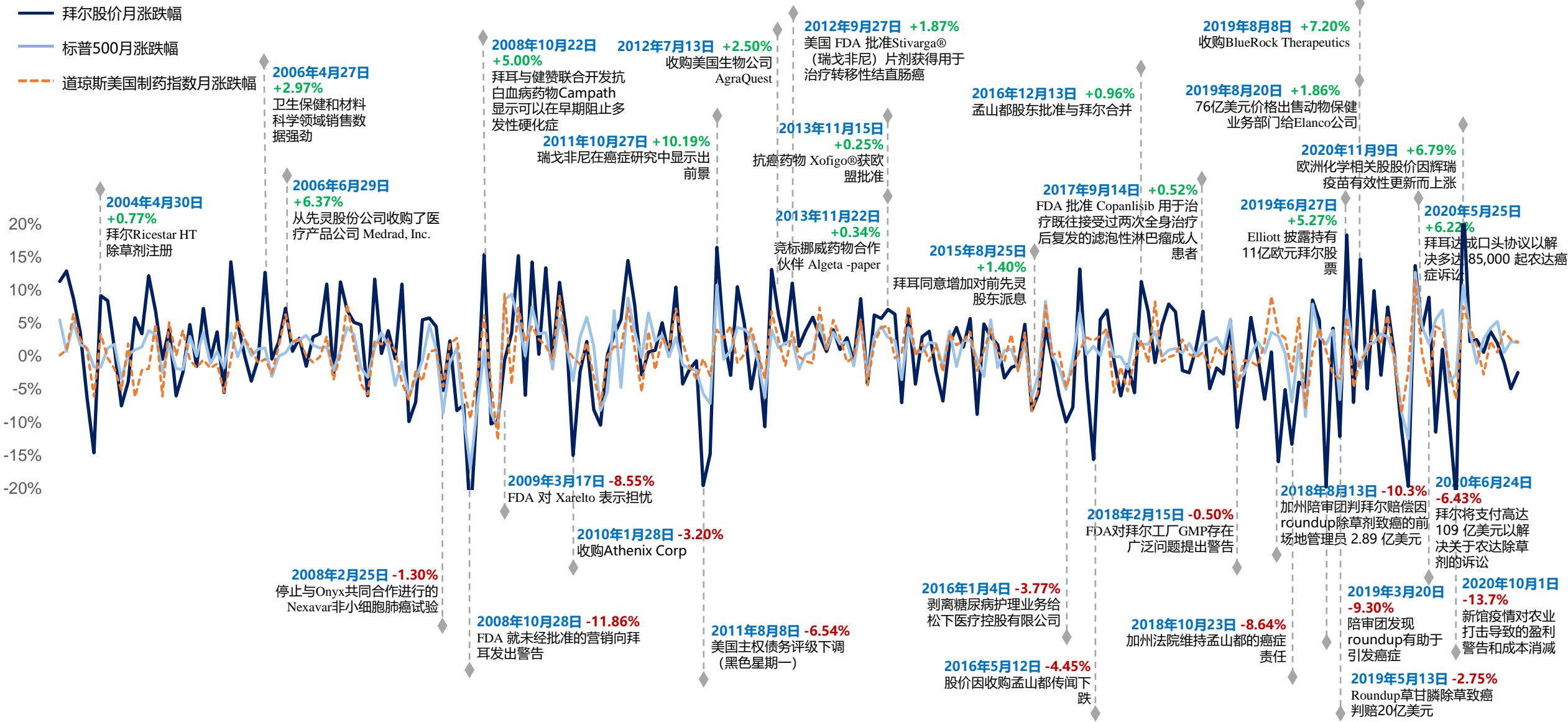
2010年后上市的产品销售额占比超过36%, 主要三大产品销售额占比为50%
Epogen、Neupogen、Enbrel为公司创造大量收入

未来:

- 1) 研究领域: **心脏代谢、炎症和癌症**治疗
- 2) 未来策略: 扩展人力数据资源, 包括**蛋白质组学、转录组学和相关数据**, 以深入了解疾病生物学, 扩大当前**药物平台** (包括 BiTE®分子) 的成功, 并开拓新的模式



拜耳2003-2021股价异动解析

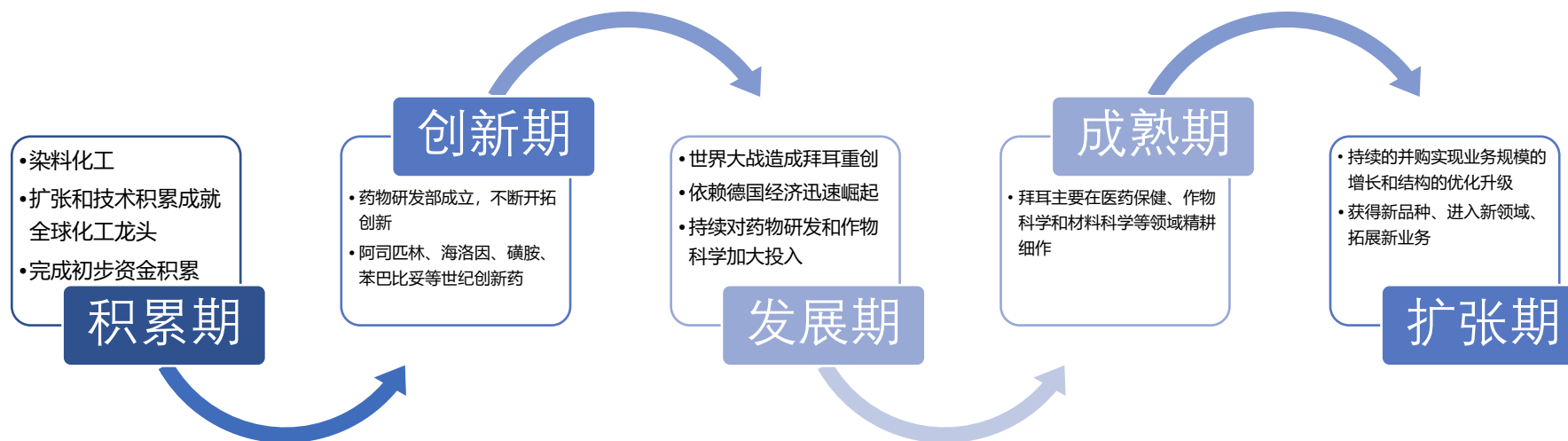


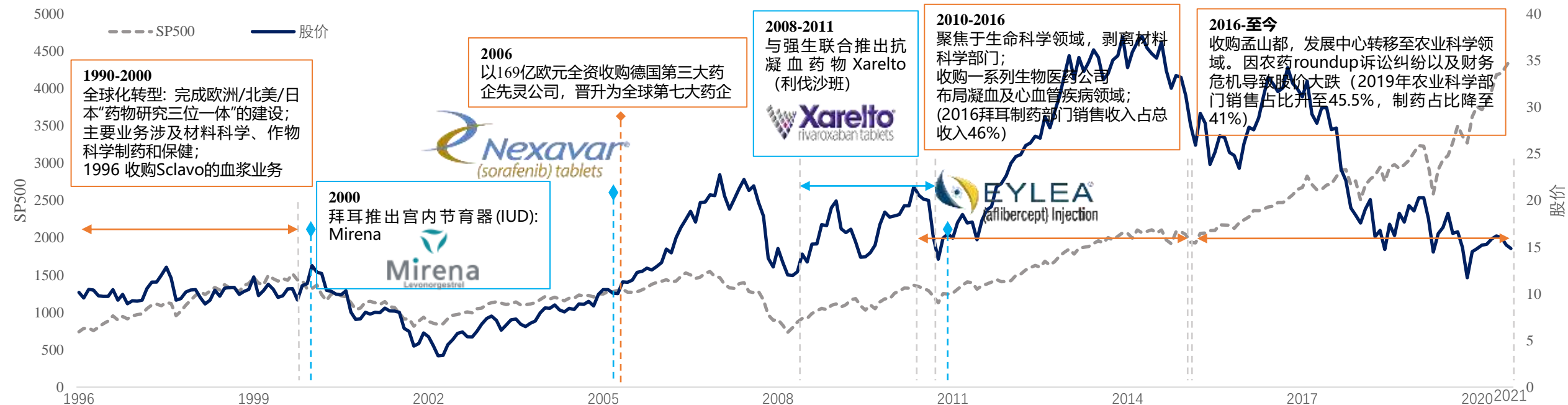
数据来源：公司公告，公开新闻稿，东吴证券研究所整理

CEO	Hermann Josef Strenger (1984-1992) Manfred Schneider (1992-2002)	Werner Wenning (2002-2010)	Dr. Marijn Dekkers (2010-2016)	Werner Baumann (2016-)
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 拜耳进行转型与全球化 业务涉及材料科学、作物保护和制药和保健等 非处方药业务，转变为研究密集型的处方药业务 	<ul style="list-style-type: none"> 拜耳将一系列业务整合成医疗保健、作物科学、材料科学等三大核心业务板块，其中医疗保健板块下设制药、保健、动物保健和诊断器械等子部门 	<ul style="list-style-type: none"> 集中力量发展品牌处方药、OTC药品，通过合作研发、并购等方式获取疗效好、利润高的品牌专利药品，剥离无关的诊断业务以及低利润的业务。 推动基于新产品、新方法、新方案的科技发明创新 积极布局凝血及心血管疾病领域 	<ul style="list-style-type: none"> 主要发展制药、消费者健康、作物科学以及动物科学等领域 药物研发专注于处方产品，特别是心脏病学和妇女保健，以及肿瘤学、血液学和眼科领域的专业治疗。
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Nimotop (老年性大脑功能性障碍) Avelox(抗菌) Glucobay (糖尿病) Gadavist (造影剂) Ciprobay, Cipro, Ciproxin, 治疗细菌感染的化学疗法 	<ul style="list-style-type: none"> Nexavar (晚期肾细胞癌) Levitra (勃起障碍) Xarelto (抗凝血) Yasmin (激素) Fosrenol (高磷酸盐血症) 	<ul style="list-style-type: none"> Stivarga (肝癌) Adempas (肺动脉高压) Kovaltry (凝血) Xofigo (放射性药物) Nexavar (甲状腺癌) Eylea (湿性年龄相关性黄斑变性) 	<ul style="list-style-type: none"> Copanlisib (淋巴瘤) Vitrakvi (晚期实体瘤) Verquvo (心力衰竭)

	1990s	2000s	2010s	
并购	<ul style="list-style-type: none"> 1994 收购Sterling Winthrop的北美OTC业务 1996 收购Sclavo的血浆业务 1998 收购Chiron Diagnostics诊断业务 1999 收购LIONbiosci诊断业务 1999 收购OSI Pharma的诊断业务 	<ul style="list-style-type: none"> 2008 收购DIREVO Biotech (抗体和酶) 2006 收购OTC公司Topsun 2006 收购诊断公司Metrika 2006 收购先灵公司 2005 收购基因公司Zeptosens 2004 收购罗氏保健业务 2003 收购诊断公司Visible Genetics 	<ul style="list-style-type: none"> 2014 收购默沙东保健部门 2014 收购滇虹药业 (OTC) 2013 收购Algeta, 获得Xofigo (前列腺癌) 2013 收购Steigerwald (中药) 2013 收购医疗器械公司Conceptus 2012 收购Schiff Nutrition (维生素) 2010 收购动物保健公司Bomac Group 	<ul style="list-style-type: none"> 2018年, 收购农业巨头孟山都, 660亿美元 (作物保护) 2020 收购 AskBio, 并在制药部门推出了一个新的细胞和基因治疗平台。
合作	<ul style="list-style-type: none"> 1993年与日本卫材签订了处方药销售协议 1994年中国部署几家合资企业并开启相关的生产业务 	<ul style="list-style-type: none"> Bayer Chemicals AG 和 Bayer HealthCare AG 以及服务公司 Bayer Technology Services GmbH 获得法律独立。 	<ul style="list-style-type: none"> 2016 BlueRock (基因疗法) 2016 PeptiDream (多肽/PDC) Nesvacumab/ aflibercept (眼科疾病) 	<ul style="list-style-type: none"> 2021 Vericiguat (sGC激动剂) 2020 STING (心血管、肺部疾病) 2020 Atara (CAR-T) 2019 FoundationOneCDx (伴随诊断) 2018 Larotrectinib (TRK抑制剂) 2018 CureVac (疫苗)

- 积累期（1863-1983）：1863年Friedrich Bayer和Johan Friedrich Weskott在德国创立染料化工厂，1865年收购了一家美国的染料工厂并开始向美国出口产品，后相继在欧洲开办多家工厂。由于迅速发展的化工技术和巨大的市场需求，早期的拜耳发展非常迅速，到十九世纪末期，拜耳已经成为全球最大的化工巨头之一。
- 创新期（1984-1925）：在化学家Carl Duisberg的带领下，拜耳积极开拓创新，在染料工业的基础上成立药物研发部门，相继合成了阿司匹林、海洛因、磺胺、苯巴比妥等世纪创新药，奠定了拜耳在制药工业中的地位。
- 发展期（1926-1992）：经过两次世界大战，拜耳从重创到依托德国高速发展的经济而再次崛起，通过不断地国际扩张、收购以满足业务发展的需求，此期间不断加大对在制药领域、作物科学等的研发投入，在此期间，制药部门成功推出了心血管药物Adalat（硝苯地平），喹诺酮类抗生素Ciprobay（环丙沙星）和广谱抗菌药Bayleton（三唑酮）。在这些产品的助力之下，拜耳的药品销售额大幅增长。
- 成熟期(1992-2010)：拜耳主要在医药保健、作物科学和材料科学等领域精耕细作
- 扩张期（2010-至今）：通过持续的并购实现业务规模的增长和结构的优化升级。拜耳通过并购不断获得新品种、进入新领域、拓展新业务。





制药部门核心产品

*约占制药部门80%销售额

Xa inhibitor	Xarelto (Rivaroxaban) *专利到期 EU2023/US2024 2020FY +9.4%	Antihemophilic factor VIII	Kogenate (Recombinant) *专利到期 EU2025/US2025 2020FY -3.4%
VEGF	Eylea (Aflibercept) *专利到期 US2025 2020FY -1.0%	--	Xofigo (radium Ra 223 dichloride) *专利到期 EU2024/US2022 2020FY -13.5%
sGC	Adempas (Riociguat) *专利到期 EU2028/ US2026 2020FY +50.2%	Multi-kinase inhibitor	Nexavar (Atezolizumab) *专利到期 EU2021/US2020 2020FY -9.5%

拜耳发展复盘

策略:

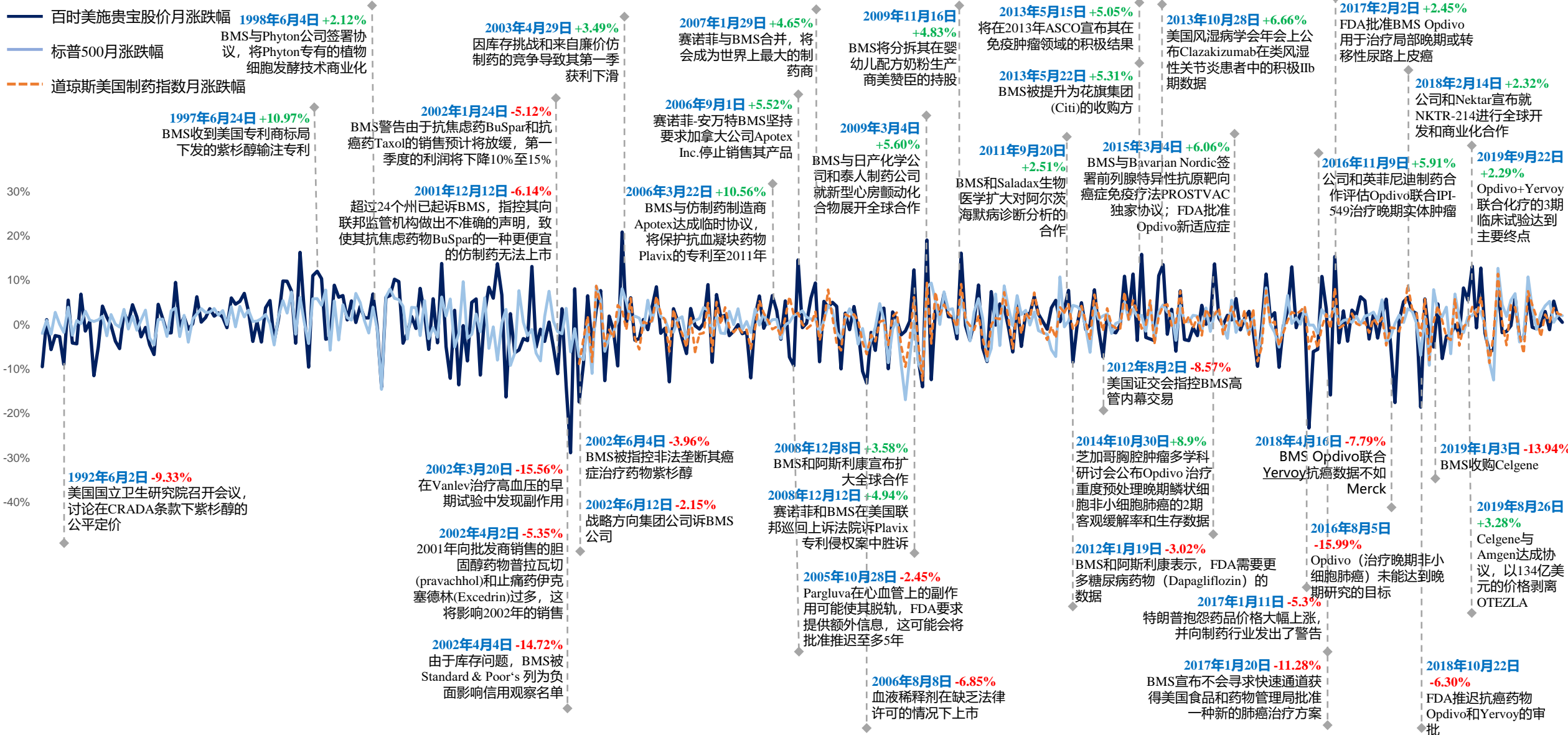
- 1) 对内优化公司组织结构, 对外通过合作并购扩大业务规模, 进入新领域。
- 2) 深耕农业领域抢占市场份额以扩大自身盈利能力

现在:

拳头产品Xarelto和Eylea销售额占2021上半年制药部门总销售额 **41%**
主要产品例如Eylea, Mirena, Yaz, Adalat, Adempas驱动业绩增长

未来:

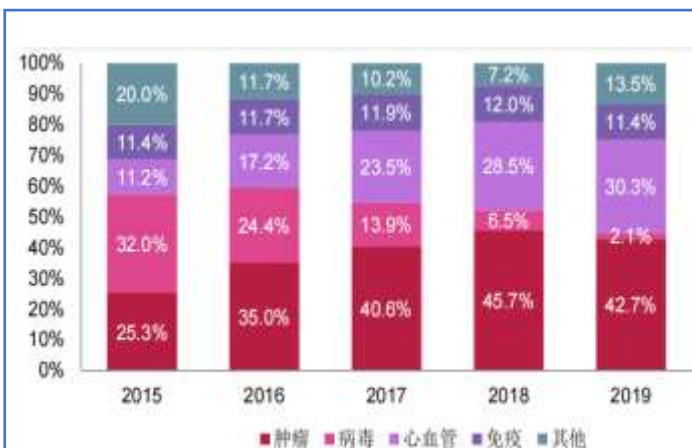
- 1) 适应症: 深耕女性保健、心脏病、肿瘤、血液病和眼科疾病领域
- 2) 技术平台: 抗体, **小分子**, ADC, **基因疗法**



CEO	Richard L. Gelb (1972-1993) Charles A. Heimbold Jr.(1994-2001)	Peter R. Dolan (2001-2006) Jim Cornelius (2007-2010)	Lamberto Andreotti (2010-2015) Giovanni Caforio, M.D (2015-至今)
------------	---	---	---

研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 与 NCI 发展合作关系, 投入抗癌领域 除紫杉醇外, 业务分为降血脂药 Pravachol (普伐他汀)、新艾滋病药物 Zerit (司他夫定), 以及降糖药 Glucophage (二甲双胍)的研发与上市 	<ul style="list-style-type: none"> 公司专注于开发创新药物, 增加对成长型品牌和新型产品的投资, 以解决对关键疾病领域未满足的医药需求, 将销售和市场聚焦于专科医生和高价值的初级保健处方医生, 以完成和保持高效的成本结构 增加对制造设施和第三方制造的投资 与主要的biotech和研究机构保持合作, 以提高公司的产品组合的生命周期 公司多年来旨在转变为下一代生物制药公司, 包含业务的所有方面, 充分利用诱人的市场机会, 将会节约大量成本并增加公司的财务灵活性 	<ul style="list-style-type: none"> 公司重视转变为多元化的专业领先生物制药公司, 只关注创新药的开发, 以满足迫切的医疗需求, 专注优先市场, 增加对生物制品生产能力的投资 公司去除糖尿病和HIV部门, 专注于肿瘤, 免疫肿瘤, 免疫, 心血管疾病, 纤维化和遗传疾病 公司的战略优先事项:推动业务绩效, 保持在免疫肿瘤学领域的领先地位, 保持免疫肿瘤内外多元化投资组合, 保持严格的资本配置 将公司的资源规模能力与速度结合并专注于生物科技产业的创新 	<ul style="list-style-type: none"> 公司重点关注肿瘤(包括实体瘤和血液瘤)、免疫肿瘤、心血管和纤维化等领域, 开发和提供变革性药物 通过在内部管线和业务发展中大量投资, 继续推进下一波创新药物 公司通过多种方式和作用机制努力解决多发性骨髓瘤的医疗需求, 如脑调节(CELMoD)、CAR-T细胞治疗 投资单药治疗、联合治疗以及新分子和作用机制的新研究 将公司的资源、规模和能力与生物技术行业研发速度和重点放在创新上
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Pravachol (高血脂) Zerit (艾滋病) Glucophage (糖尿病) Taxol (肿瘤) 	<ul style="list-style-type: none"> Baraclude (乙肝) Sprycel (慢粒白血病) Orencia (类风湿性关节炎) EMSAM (抑郁症) Plavix (心脏病或脑卒中) Abilify (急性躁症发作) Reyataz (艾滋病) 	<ul style="list-style-type: none"> Eliquis (卒中和静脉血栓) Opdivo (膀胱癌) Orencia (类风湿性关节炎) Sprycel (慢粒白血病) Yervoy (黑色素瘤) Necitumumab (非小细胞肺癌) Elotuzumab (多发性骨髓瘤) Abilify (精神分裂症) 	<ul style="list-style-type: none"> Revlimid (多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征) Pomalyst/Imnovid (抗肿瘤活性)

	1990s	2000s	2010s	2020s
并购	1989合并, 百时美占 55%, 施贵宝则占 45%	2001 DuPont Pharma (艾滋病) 2007 Adnexus Therapeutics (Angiocept和一个名为 Adnectins的研发平台) 2008 Kosan Biosciences (HSP90抑制剂和Epothilones) 2009 Medarex (黑色素瘤)	2011 Amira Pharmaceuticals (AM152, 用于纤维化的LPA1受体拮抗剂) 2014 iPierian (临床前IPN007, 神经退行性疾病Tau功能障碍) 2015 Cardioxyl (CXL-1427, 治疗心衰) 2016 Cormorant Pharmaceuticals (HuMax-IL8, IL-8单抗) 2016 Padlock Therapeutics (临床前PAD抑制剂, 自身免疫病) 2017 IFM Therapeutics (临床前STING和NLRP3两个激动剂项目) 2019 Celgene (大型企业并购, 包含Revlimid, 免疫调节剂)	2020 Forbius (TGF-beta Asset, AVID200; 抗肿瘤和纤维化) 2020 MyoKardia (mavacamten, 阻塞性肥厚型心脏病)
合作		2002 Otsuka (精神分裂症) 2007 Pfizer (心血管疾病)	2014 Ono (膀胱癌) 2015 Lilly (晚期胶质母细胞瘤、肝癌和非小细胞肺癌) 2016 AbbVie (复发性广泛期小细胞肺癌) 2016 Nektar (肿瘤免疫治疗) 2018 Janssen (心血管疾病)	2020 Dragonfly Therapeutic (免疫治疗) 2020 Obsidian (细胞治疗) 2021 Prothena (阿尔兹海默症)



2015-2019年药物板块收入结构

- BMS药物板块收入中肿瘤和心血管药物占比逐渐增加, 抗病毒药物逐年减少, 免疫药物基本不变
- **Revlimid** (肿瘤药物) 从新基收购后年销售额高达121.06亿美元, 占比第 (关键专利2026到期)
- **Eliquis** (心血管药物) 作为BMS传统销售第一的药物 (关键专利2029到期) 仍保持较高的销售额
- **Opdivo** 作为全球首个获批的PD-1抑制剂, 是BMS的明星药物, 但随着竞争对手 (K药) 和专利悬崖 (关键专利2028到期) 的逼近, 仍旧需要在临床研究方面取得重大突破

百时美施贵宝发展复盘

策略:

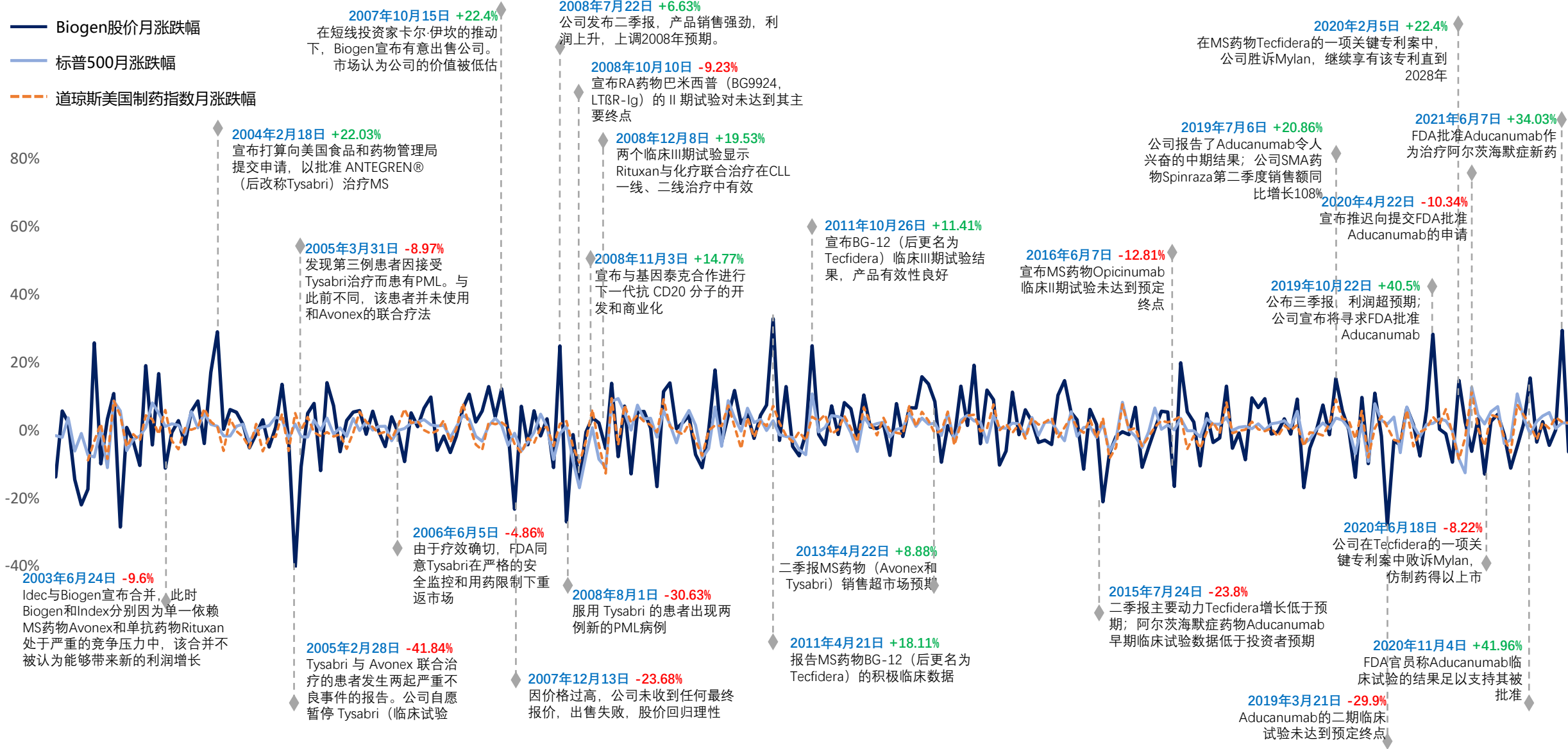
- 1) 大量投资内部管线和业务发展中, 推进下一波创新药物
- 2) 投资单药治疗、联合治疗以及新分子和作用机制的新研究
- 3) 由于在扩大适应症遭遇瓶颈, 收购新基以图实现实体瘤和血液瘤的强强联合

现在:

从新基收购的**Revlimid** 2021上半年销售额为**61.46**亿美元, 已成为近两年来最主要的增长驱动力由**Revlimid, Eliquis, Opdivo, Orenicia, Pomalyst** (肿瘤, 心血管, 免疫疾病) 驱动增长 (共约占2021上半年制药部门总销售额**85%**)

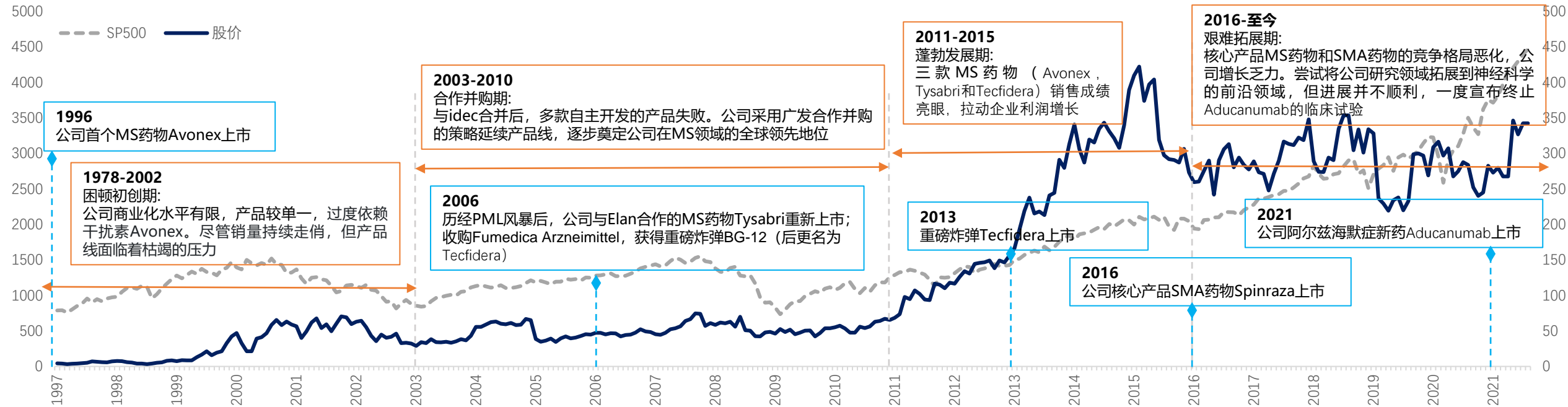
未来:

- 1) 适应症: 深耕肿瘤(包括实体瘤和血液瘤)、免疫肿瘤、心血管和纤维化, 广泛布局 Opdivo+Yervoy联合用药; 涉及其他疾病领域 (遗传病, 炎症, 皮肤病)
- 2) 技术平台: **单抗, 双抗**, 小分子, ADC, 细胞疗法等



分期	初创期 (1978-1986)	积累期 (1986-2000)	转型期 (2000-2010)	创新期 (2010-至今)	
发展问题	创始人研究水平较高 (获得诺贝尔奖), 但商业化能力差, 没有明确的公司战略, 公司一直处于亏损状态	公司商业化水平有限, 产品较单一; 没有明确的发展重心及研发方向	公司管线单一, 主要专注于大分子	产品多, 但明星产品较少; 重磅产品占总收入比重高; 专利案与临床试验对股价影响较大	
策略	授权产品, 出让专利 更换经验更加丰富的CEO	截至1989年, 公司重新获得90%以上的药物专利 公司致力于研究, 但在商业销售和营销方面的经验有限。在美国以外, 寻求与成熟制药公司的合作来销售产品。 公司专注于在抗体生产的细胞培养技术方面建立和保持领先地位。	2003年, 与Idec合并, 技术互补 2004年, 公司加大力度将小分子药物纳入其研发管线。 小分子更有可能穿过血脑屏障, 对于针对神经系统疾病的药物尤其重要。 加快并购及商业化合作	2010年, 重新将研发重心聚焦于血液病和神经退行性疾病的治疗。 2016年, 开始技术与数字化转型, 并努力创造更具创新性和个性化的客户互动。进一步扩大 MS 特许经营权。 在神经疾病领域, 推动产品组合多样化以创造新的价值。在帕金森病等运动障碍和 ALS 等神经肌肉疾病方面取得了进展。	聚焦于神经科学的前沿领域, 在努力改善患者生活的同时, 改善大脑健康、活动能力和视力等方面的潜力
核心产品		Avonex (免疫系统调节剂)	Rituxan (淋巴瘤) Tysabri (多发性硬化) Avonex(多发性硬化) Zevalin (B细胞淋巴瘤) Tecfidera (多发性硬化症; 克罗恩病)	Tecfidera (多发性硬化症) FAMPYRA(改善患有多发性硬化成年患者的行走障碍) Spinraza (脊髓性肌肉萎缩症SMA) Eloctate (血友病) Alprolix (血友病) ZINBRYTA (多发性硬化症)	Aducanumab (阿兹海默症) LUCENTIS (血管生成抑制剂)

	1990s	2000s	2010s	2020s
并购	-----	2006 Conforma Therapeutics获得实体瘤治疗HSP90拮抗剂 2006 Fumedica Arzneimittel获得Fumedica可用于治疗银屑病的商业产品; BG-12, 用于治疗多发性硬化症 (MS) 和银屑病 2007 Syntonix Pharmaceuticals获得血友病产品以及开发可吸入治疗的技术。	2015 Convergence Pharmaceuticals获得 治疗神经性疼痛的产品组合 。重要产品为临床候选药物 (CNV1014802) 的开发, 该药物已在三叉神经痛 (TGN) 的概念验证研究中证明了临床活性, 在其他几种神经性疼痛状态中具有潜在的适用性 2019 Nightstar Therapeutics获得两个临床中后期资产, 以及临床前项目, 专注于 针对遗传性视网膜疾病的腺病毒治疗	2020 购买辉瑞BIIB118(睡眠节律障碍)
合作	1994 Seikagaku(anti-CD23) 1995 Eisai(自身免疫疾病) 1995 Genetech(Rituxan) 1999 Schering AG(Zevalin)	2001 Mitsubishi Pharma(anti-CD80) 2004 Sunesis Pharmaceuticals (自身免疫疾病和癌症) 和 Immunogen 2004 Vernalis plc (帕金森病) 2004 Genetech (Tysabri) 2009 Acroda(氨基吡啶,多发性硬化症)	2011 Swedish Orphan Biovitrum AB(recombinant Factors VIII and IX.) 2011 Portola Pharmaceuticals (Syk 抑制剂) 2012 Isis Pharmaceuticals (SMA) 2015 Applied Genetic Technologies Corporation (合作开发多种眼科疾病的治疗) 2015 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (amiselimod) 2019 Alkermes(RMS)	2020.4 Sangamo Therapeutics (ST501 阿兹海默症; ST502 帕金森病) 2020.10 Denali Therapeutics Inc. (LRRK2 的小分子抑制剂治疗帕金森病) 2020.12 Sage Therapeutics(SAGE-217, 重度抑郁症、产后抑郁症和其他精神疾病)



Biogen发展复盘

过去:

1) 策略:

专注于MS药物的研发, 在该细分赛道上积累出技术优势, 成为全球领先的MS药物研发公司

2) 主要问题:

产品比较单一, 一旦新一代产品临床试验不达预期 (如Opicinumab), 副作用严重 (如Tysabri), 或者竞争格局恶化, 公司产品线就面临枯竭的压力

3) 解决方案:

通过大规模的合作并购, 公司接连推出炸弹, 使得公司营收实现持续高速增长, 例如, MS药物Tecfidera和SMA药物Spinraza

现在:

1) 策略:

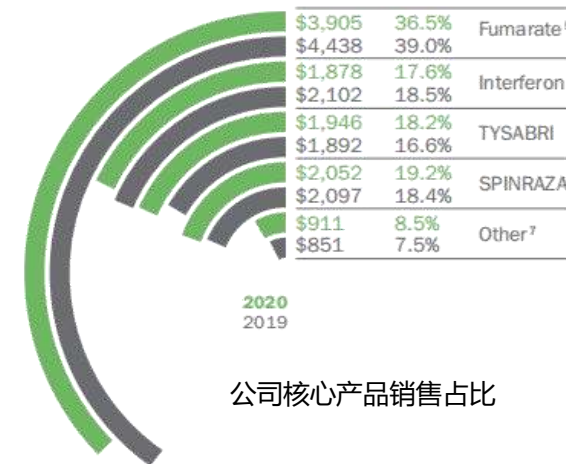
在继续巩固在MS领域全球领先地位的同时, 聚焦于神经科学的前沿领域, 防止由于专利争端带来的仿制药冲击使得整个公司陷入危机

2) 主要问题:

神经科学的前沿领域研发成功率极低, 且致病机理富有争议。例如, 公司研发的阿尔兹海默病新药Aducanumab数次几乎夭折, 但即使2021年FDA已经批准其上市, 相关专家依旧因阿尔兹海默病致病机理不明而对其持有强烈怀疑态度

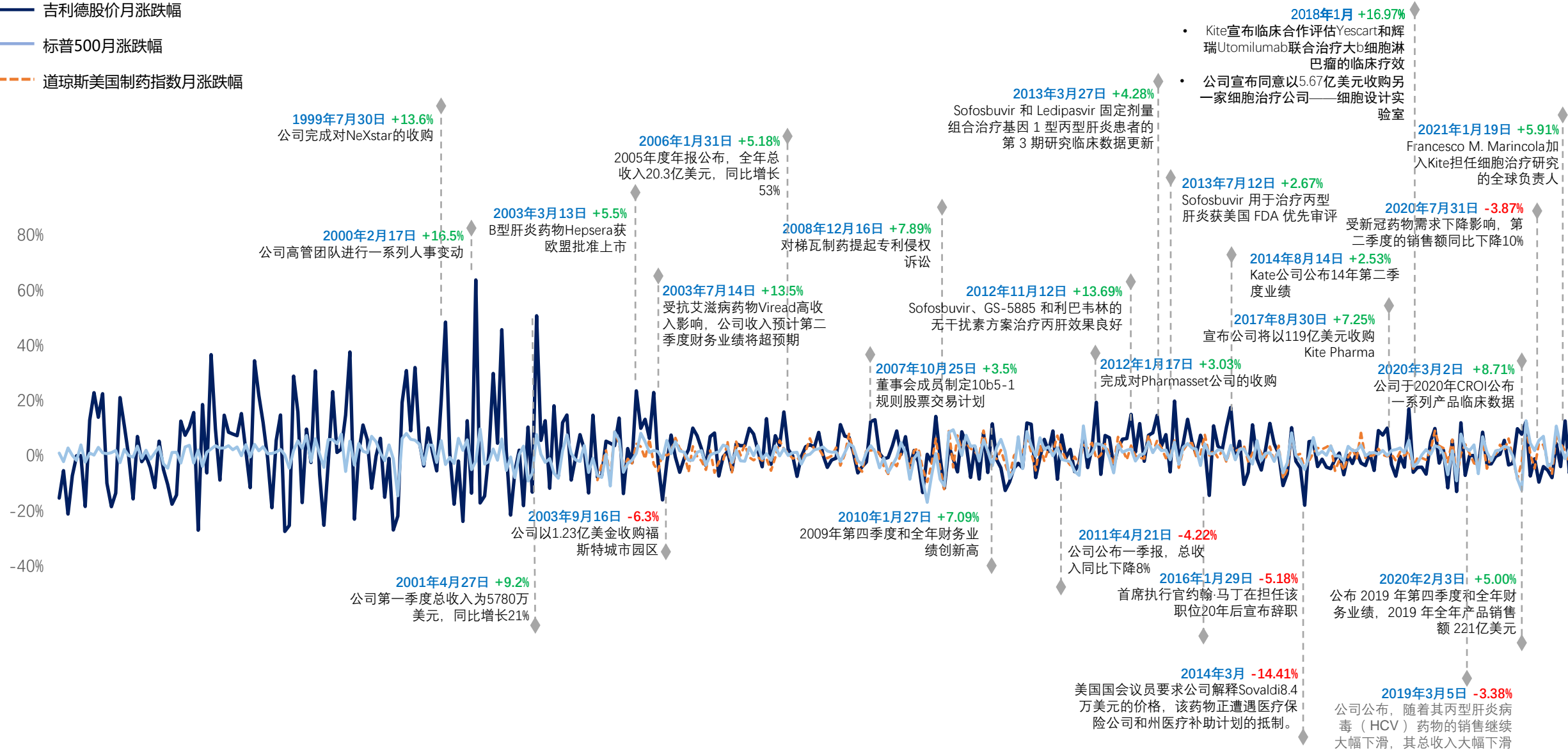
3) 解决方案:

不断加高专利护城河, 以抵抗生物仿制药的冲击; 实行全球化战略, 扩大国际市场营收利润占比, 增加公司抵御风险的能力



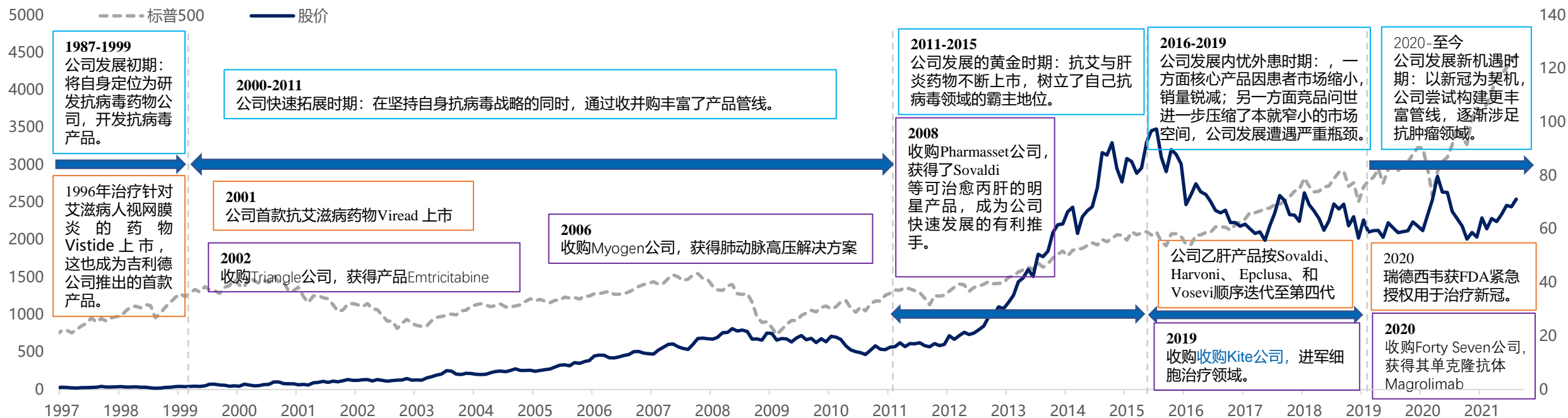
公司核心产品销售占比

— 吉利德股价月涨跌幅
— 标普500月涨跌幅
- - - 道琼斯美国制药指数月涨跌幅



CEO	Michael Riordan (1987-1996)	John Martin (1996-2016)	John F. Milligan (2016-2019)	Daniel O 'Day (2019-至今)
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 公司创立初期将产品管线定位至抗病毒产品 开始开发小核酸药物 	<ul style="list-style-type: none"> 公司出售癌症药物管线，专注于抗病毒产品 抗艾滋病管线进一步丰富 通过收购，管线延伸至心血管和呼吸治疗领域 	<ul style="list-style-type: none"> 致力于开发更有效、可耐受、方便下一代的艾滋病单片治疗方案 正在进行早期研究，以确定可能有助于根除艾滋病感染的新型治疗药物 积极与外部公司合作，扩展癌症药物的管线 	<ul style="list-style-type: none"> 通过完善的BD活动，增强商业产品组合，丰富管线。 关注可选择机会大的产品管线 重新确定项目的优先级，确定新项目组合的统治地位 招募核心人才(研究、临床开发、数据科学、商业战略)，在肿瘤学领域有所建树
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Vistide (视网膜炎) 	<ul style="list-style-type: none"> Viread (抗艾滋病药物) Emtriva (抗艾滋病药物) Truvada (抗艾滋病药物) Hepsera (乙肝) Tamiflu (流感) 	<ul style="list-style-type: none"> Sovaldi (丙肝) Harvoni (丙肝) Epclusa (丙肝) Vosevi (丙肝) AmBisome (抗真菌) Letairis (肺动脉高压) Ranexa (抗心绞痛) Biktarvy (HIV 整合酶抑制剂) 	<ul style="list-style-type: none"> Veklury (新冠) Tecartus (细胞疗法)

	1990s	2000s	2010s	2020s
并购	<p>1999 以免税换股的方式收购NeXstar的所有流通股，涉及金额5.5亿美元 (获得了一个可靠的脂质体技术的新药物输送平台)</p>	<p>2002 以4.64亿美元收购Triangle Pharmaceuticals (丰富了自身抗艾药物管线)</p> <p>2006 以3.65亿美金收购Corus Pharma (管线扩展至呼吸领域)</p> <p>2006 25亿美元收购Myogen公司 (获得用于治疗肺动脉高压的药物ambrisentan)</p>	<p>2011 约110亿美元收购Pharmasset (加速全口服方案治疗HCV)</p> <p>2019 119亿美元收购Kite公司 (获得产品Yescarta, 涉足细胞治疗领域)</p>	<p>2020 47亿美元收购Forty Seven公司 (获得其针对多种实体瘤，血液瘤的单克隆抗体Magrolimab)</p> <p>2020 以现金加里程碑付款方式收购MYR GmbH公司 (获得用于治疗HDV的抑制剂Hepcludex)</p> <p>2020 将以每股88.00美元的现金收购Immunomedics公司 (获得处于临床阶段，治疗三阴乳腺癌和其他实体瘤的ACD药物Trodelvy)</p>
合作	<p>1996 与Pharmacia & Upjohn S.A.公司合作开发、生产和销售Vistide</p>	<p>2009 与葛兰素史克达成一项许可协议，GSK拥有Viread在亚洲5个国家将慢性乙型肝炎成人感染的治疗的独占商业化权利</p> <p>2006 与百时美施贵宝联合销售Atripla</p> <p>2006 与IOCB建立联合合作中心开发抗病毒药物</p> <p>2009 与ROCHE就流感药物Tamiflu达成专利合作</p>	<p>2018 与Scholar Rock 公司达成战略合作，合作开发高特异性转化生长因子β (TGFβ)激活抑制剂，用于治疗纤维化疾病</p> <p>2018 与Agenus合作，获得癌症抗体疗法开发权</p> <p>2019 与Insitro合作开发非酒精性脂肪性肝炎(NASH)新疗法</p> <p>2019 与诺和诺德合作开展临床试验，探索联合用药治疗NASH</p>	<p>2020 子公司Kate与Draper公司签署协议，加速癌症免疫疗法的开发</p> <p>2020 与Arcus公司建立10年合作伙伴关系，共同开发和商业化下一代癌症免疫疗法</p> <p>2021 与oNko-innate 公司进行一项为期三年的癌症免疫治疗研究合作，专注于CAR-NK疗法</p>



吉利德发展复盘

核心催化剂（股价上涨）：

1) 抗艾药物不断迭代，横扫市场：如 Emtricitabine, Genvoya, Descovy, Odefsey 和 Biktarvy

2) 收购获得肝炎类药物，确立霸主地位：如 Sovaldi、Harvoni

挑战（股价波动/下跌）：

1) 适应症市场被压缩

2) 市场竞品的不断上市

3) 单一领域管线可能面临的专利断崖问题

应对策略：

1) 通过收并购进一步丰富管线，涉猎癌症领域

2) 通过合作丰富公司在其他疾病领域研发能力

3) 进行自身产品迭代，推出后续产品巩固市场地位

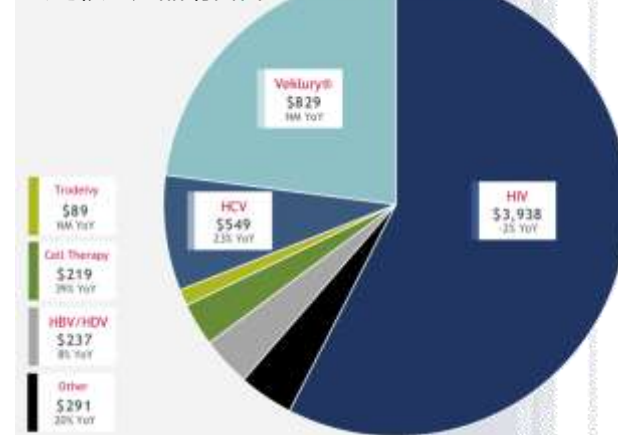
现在：

1) 战略核心为增强商业化能力，转变公司初创伊始的抗病毒企业定位，不断拓宽产品管线，尤其是肿瘤领域

2) 公司核心疾病领域仍旧为艾滋病领域，丙肝市场不断缩小，抗新冠药物瑞德西韦同样扮演重要角色

3) 疾病疗法不断丰富，关注细胞治疗与免疫疗法，通过收并购及合作不断增强自身研发能力

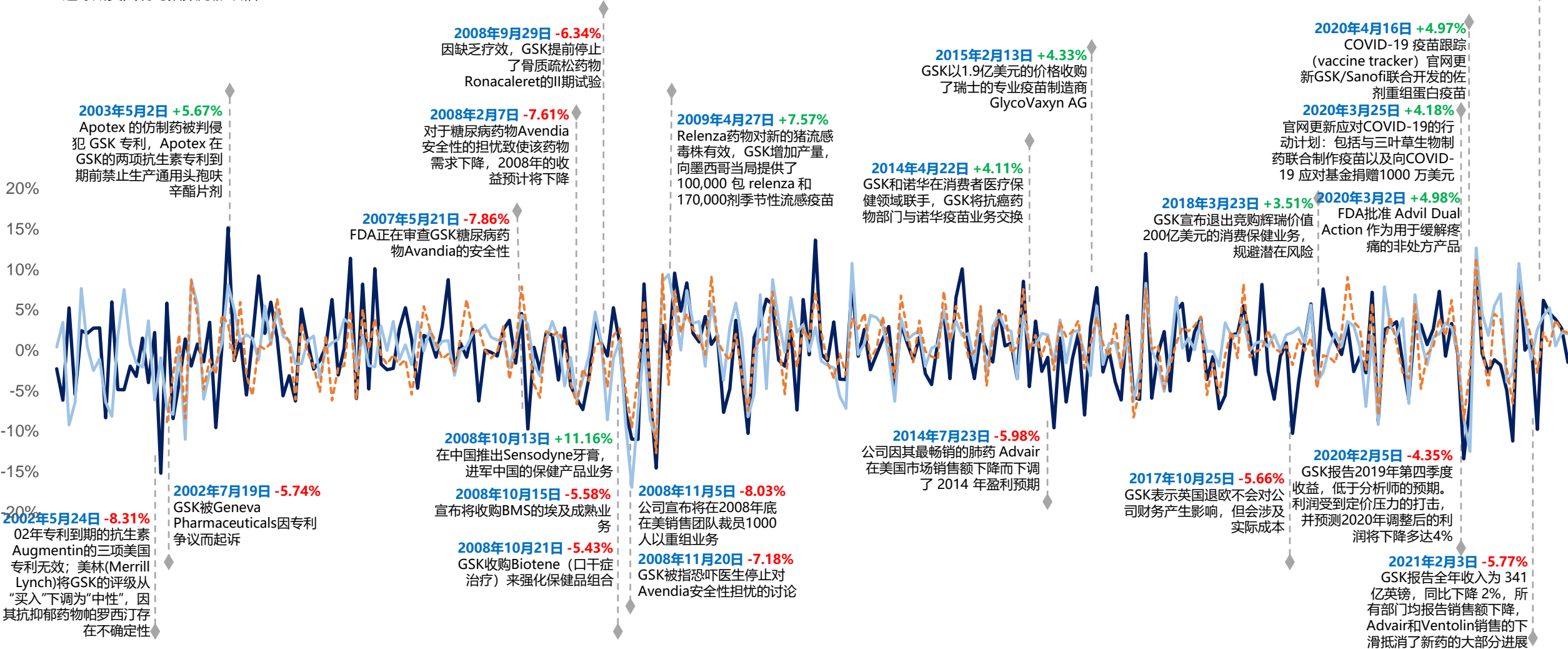
公司核心产品销售占比





葛兰素史克2000-2021股价异动解析

— GSK股价月涨跌幅
 — 标普500月涨跌幅
 - - - 道琼斯美国制药指数月涨跌幅



数据来源: 公司公告, 公开新闻稿, 东吴证券研究所整理

CEO

Jean-Pierre Garnier (2001-2008)

Andrew Wittly (2008-2017)

Emma Walmsley (2017-至今)

研发策略

- 2000年合并后，产品主要为三大板块：**疫苗、处方药、非处方药和消费保健品**。
- 作为**中枢神经系统、呼吸、代谢/胃肠和抗感染药**领域市场领导者，继续扩大药物价值。
- 2005，致力于提高研发生产力，**开发新药**，优化在售药品和在研药品管线，通过**战略收购和研发疫苗**应对病毒。

- 2010，**多元化**全球业务，创建**更平衡产品**组合，建立在**皮肤病学**领域的领导地位，发展疫苗和消费者保健业务，提高研发回报率。
- 2015，**舍弃肿瘤业务**，**巩固疫苗**领域地位，提升**OTC药物**和**消费保健品**收入。

- 注重**新药研发**，发展**Biotech**。
- 2020，GSK宣布拆分计划，剥离消费者保健业务，新GSK将**加强生物制药管道**，专注于**传染病、艾滋病、肿瘤学和免疫学**的药物和疫苗开发。

核心产品

- Seroxat/Paxil (中枢神经系统)
- Flixotide/Flovent, Seretide/Advair (哮喘)
- Combivir, Ziagen, Trizivir (HIV/AIDS)
- Coreg (充血性心力衰竭)
- Avandia (糖尿病)
- Lamictal (癫痫)
- Valtrex (生殖器疱疹、带状疱疹)

- Avodart (前列腺)
- Boniva (骨质疏松)
- Requip (不宁腿综合征)
- Cervarix (宫颈癌)

- Anoro、Incruse (COPD)
- Advair (呼吸)
- Bexsero、Menveo (脑膜炎疫苗)
- Benlysta (红斑狼疮)
- Relvar/Breo、Nucala (哮喘)
- Tivicay、Triumeq (HIV-1)
- Valtrex (唇疱疹)
- Sensodyne (消费保健)
- Flonase (过敏治疗剂)

- Dovato、Juluca、Cabenuva (HIV)
- Nucala (哮喘)
- Trelegly (哮喘、COPD)
- Zejula (卵巢癌)
- Blenrep (多发性骨髓瘤)
- Shingrix (带状疱疹疫苗)

1990s

2000s

2010s

2020s

并购

- 2000, Glaxo Wellcome和SmithKline Beecham合并成为Glaxo Smith Kline

- 2005.3 Corixa Corp (疫苗佐剂MPL)
- 2005.12 ID Biomedical (抗流感疫苗)
- 2006.12 Pracecis Pharma (PPI-2458和其他SIP-1激动剂的管线药物)
- 2006.12 Domantis (新抗体结构的“Domain Antibodies (dAbs)”技术)
- 2007.12 Reliant Pharma(心血管疾病的lovaza和其他管线药物)
- 2008.4 Sirtris Pharma (抗衰老的Sirtuins管线药物)
- 2009.7 Stiefel Lab (皮肤科管线药物)

- 2010.12 Nanjing Meirui Pharma (泌尿/过敏科药品)
- 2012.5 CellZome (Chemical Proteomics技术)
- 2012.8 Human Genome Sciences (治疗红斑狼疮的Benlysta以及其他治疗心血管/糖尿病的管线药物)
- 2013.5 Okairios AG (疟疾、HIV和丙肝疫苗)
- 2015.2 GlycoVaxyn AG (Antibacterial Conjugate疫苗)
- 2018.12 Tesaro (Zejula药物, 治疗卵巢癌和其他癌症的PARP抑制剂)
- 2019.9 Sitari Pharma (治疗Celiac疾病的药物)

--

合作

--

- 2009.5 Aspen (扩大战略合作)
- 2009.6 Chroma Therapeutics (新型巨噬细胞靶向药物)
- 2009.7 Amgen (Denosumab商业化)

- 2012.7 Amicus Therapeutics (扩大法布里病合作)
- 2015.3 诺华 (合资成立以OTC和消费保健品为业务的新公司)
- 2015.7 Francis Crick Institute (医药新途径)
- 2016.1 Janssen (HIV-1疗法)
- 2016.2 Adaptimmune (扩大战略免疫治疗合作)
- 2016.3 Miltenyi Biotec (细胞和基因治疗)
- 2016.9 再鼎 (授权PARP在中国的独家研发和销售权)
- 2019.10 Lyell Immunopharma (下一代癌细胞疗法)

- 2020, 为CEPI、Vir Biotechnology、Sanofi、Clover Biopharmaceuticals、Medicago等提供疫苗研发佐剂;
- 2020.7 CureVac (战略性mRNA技术合作)
- 2020.12 Adrestia (研发精准药物)
- 2021.6 iTeos Therapeutics (EOS-448)
- 2021.6 Halozyme (ENHANZE给药技术)
- 2021.7 Alector (免疫神经学领域)

核心发展战略	<p>作为中枢神经系统、呼吸、代谢/胃肠和抗感染药领域市场领导者，继续扩大药物价值。</p> <p>致力于提高研发生产力，开发新药，优化在售药品和在研药品管线，通过战略收购和研发疫苗应对病毒。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 多元化全球业务，创建更平衡产品组合，建立在皮肤病学领域的领导地位，发展疫苗和消费者保健业务，提高研发回报率。 • 舍弃肿瘤业务，巩固疫苗领域老大地位，提升OTC药物和消费保健品收入。 	<ul style="list-style-type: none"> • 注重新药研发，发展Biotech。 • 提升药物研发成功率；舍弃优势不明显研发项目；重回免疫疗法赛道；借助基因数据库和人工智能搭建研发平台。 	<ul style="list-style-type: none"> • 2020，GSK宣布拆分计划，剥离消费者保健业务，新GSK将加强生物制药管道，专注于传染病、艾滋病、肿瘤学和免疫学的药物和疫苗开发。
主要业务特征	<ul style="list-style-type: none"> • 疫苗 • 处方药 • 非处方药 • 消费保健品 	<ul style="list-style-type: none"> • 疫苗 • OTC药物 • 消费保健品 	<ul style="list-style-type: none"> • 抗肿瘤药物 • 抗艾滋、抗感染药物 • 哮喘、呼吸疾病药物 • 自身免疫和慢性疾病药物 	

初创期 (2000-2005)

成长期 (2006-2015)

转型期 (2016-2019)

成熟期 (2019年-现在)

发展瓶颈

两家公司体量巨大、机构庞杂，合并公司需重新划分事业部，融合企业文化，改革管理方式。

专利断崖带来的销售额急剧下滑，研发进展不如人意，老药大势已去（如 Advair），新药后继无力（Darapladib、MAGE-3、Losmapimod等失败）。

全球制药巨头布局biotech赛道，GSK抛弃抗肿瘤药物市场，与整个制药业风向相悖；新药研发后劲不足，消费保健品业务利润较低。

疫苗业务仍为GSK重要板块，艾滋病药物是GSK制药业务主力，自身免疫病与抗肿瘤药物还在起步，份额不高。
新冠疫情导致股价下跌以及带来的挑战。

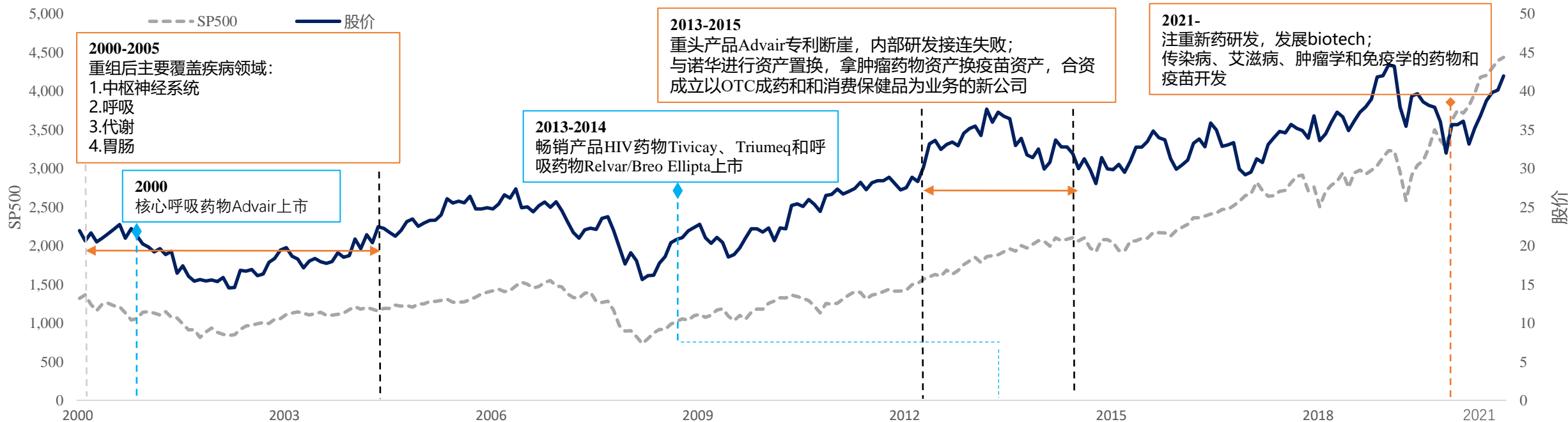
解决方案

- 在公司管理中平衡营销和科学，规划又有效的市场营销策略，加强研发管理和决策，提升公司业绩和社会形象

- 与诺华进行资产置换，剥离已上市的肿瘤药物资产，获得诺华除流感疫苗外的的所有疫苗资产，合资成立以OTC和消费保健品为业务的新公司。

- 聘请基因泰克负责研发的前任副总裁Hal barron担任GSK首席科学官和研发总裁，加大研发力度。
- 通过并购获得抗肿瘤核心药品（如并购Tesaro获得Zejula）。

- 与药企合作研发新冠疫苗，提供疫苗佐剂。
- 保持核心业务的贡献，加强biotech的研发



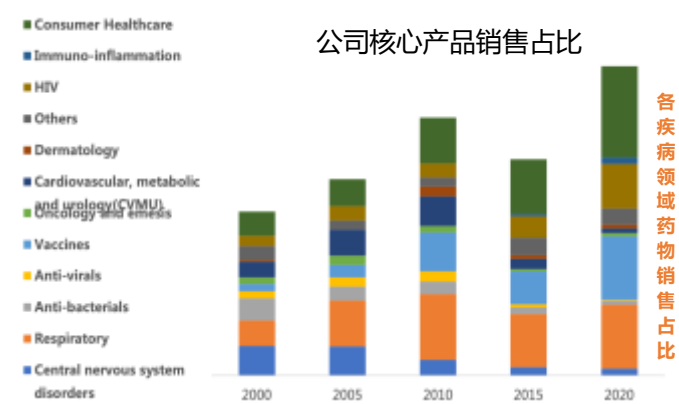
疾病领域	核心产品	迭代/扩展
呼吸疾病	Advair Diskus *专利到期 吸入器装置2016 *专利到期 化合物US2010/EU2013	Approval: 成人和4岁及以上的儿童COPD和哮喘 2006 Advair HFA 12岁及以上患者的哮喘 Extension: 2013 COPD新药Breo Ellipta (氟替卡松维兰特罗) 和Anoro Ellipta (乌美溴铵维兰特罗)
HIV	Tivicay *专利到期 US2027	2017 Juluca-TIVICAY与rilpivirine 联合治疗成人 HIV-1 感染 2020 Tivicay PD-用于治疗儿童 (体重3至14kg) HIV患者

GSK发展复盘

策略:
1) 聚焦四个关键治疗领域 (**传染病、艾滋病、肿瘤和免疫疗法**) 的药物和疫苗研发;

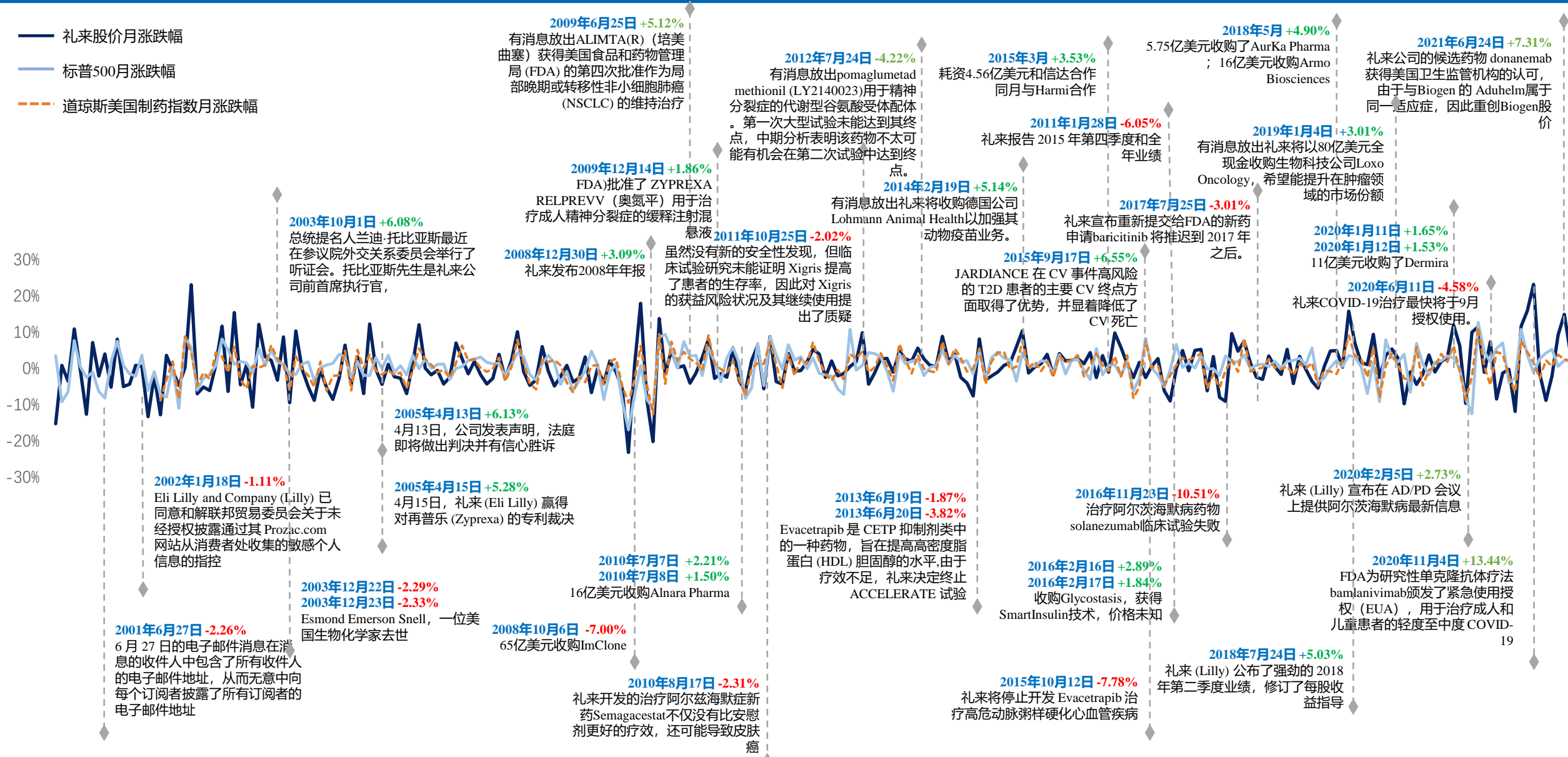
现在: 拆分消费者保健业务, 新GSK通过剥离非优先品种, 重点支持疫苗和特殊药物。

未来:
1) 提出十年计划, 向新GSK过渡专注转型 (由单核转型为双子星运营模式)



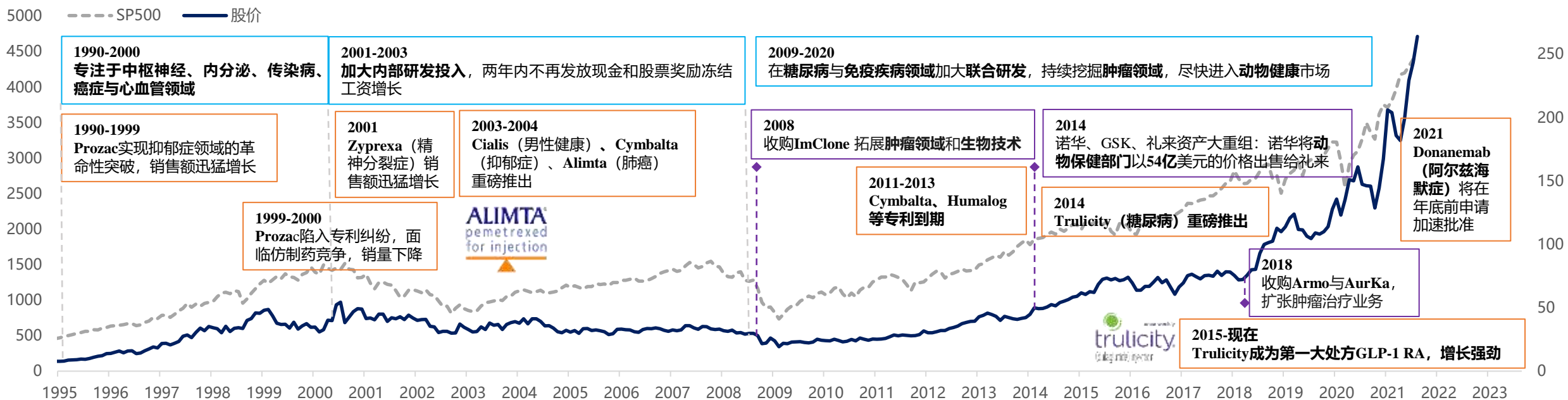
Lilly 礼来2000-2021股价异动解析

— 礼来股价月涨跌幅
— 标普500月涨跌幅
- - - 道琼斯美国制药指数月涨跌幅



数据来源: 公司公告, 公开新闻稿, 东吴证券研究所整理

	1990s	2000s	2010s	2020s
CEO	Vaughn Bryson (1991-1992) Randall L. Tobias (1992-1998)	Sidney Taurel (1998-2008)	John Lechleiter (2009-2016) David A. Ricks (2017-至今)	
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 1995年和1996年初, 公司完成了其资产剥离医疗设备和诊断 (“MDD”) 业务。 公司的研究主要关注合成化学品和天然产品对生物系统的影响。 公司专注于五个治疗类别的药物研发工作: 中枢神经系统及相关疾病; 内分泌疾病, 包括糖尿病和骨质疏松症; 传染性疾病; 癌症; 和心血管疾病。 公司从事生物技术研究项目, 涉及重组 DNA、蛋白质研究和基因组学 (通过鉴定致病基因及其细胞功能开发治疗方法)。 	<ul style="list-style-type: none"> 2008年至2011年间, 随着旧专利的到期, 礼来的产品组合将进一步加强。同时, 礼来拥有其历史上最强大的中期分子管道, 公司正以协调一致的战略加速其中一些分子的开发。因此, 到2011年, 礼来应至少有10种NME进入第三阶段试验, 目标是从那时起每年推出两种新药, 2014年增至每年三种。 	<ul style="list-style-type: none"> 公司将通过加速创新药物的流通, 为所有利益相关者创造价值改善个别患者的预后; 	<ul style="list-style-type: none"> 发现、获取和开发一流或最好的药物, 以解决公司核心治疗领域糖尿病、肿瘤、免疫学、神经退行性变和疼痛的重大未满足需求; 直接或通过与医疗保健系统和合作伙伴的合作, 让世界各地的患者受益于公司的创新药物, 为他们提供广泛的安全、改变生活的药物; 将公司的时间和资源集中在客户最重视的新药上, 实现数量驱动的可持续增长; 对公司的业务和人员进行再投资, 以发现新的药品, 解决未满足的医疗需求, 提高成本生产率, 减少环境影响, 可靠地供应优质药品, 同时将资本返还给股东。
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> ProzacR (神经中枢药物、抑郁症) CeclorR, KeflexR, and KeftabR (抗生素) HumulinR (内分泌产品、胰岛素) AxidR (抗溃疡药、食管炎) OncovinR (溶瘤剂、白血病) 	<ul style="list-style-type: none"> Prasugrel (ACS) Cialis® (勃起功能障碍) Cymbalta (重度抑郁症) Byetta® (糖尿病) Alimta® (非小细胞肺癌) 	<ul style="list-style-type: none"> Zyprexa® (狂躁症、精神分裂) Humalog® (糖尿病) Alimta® (非小细胞肺癌) Cymbalta (重度抑郁症) Cialis (勃起功能障碍) 	<ul style="list-style-type: none"> Trulicity® (糖尿病) Humalog® (糖尿病) Cialis (勃起功能障碍) Alimta® (非小细胞肺癌) Forteo® (骨质疏松)
并购	Pacific Biotech (Acq 1990) Origin Medsystems (Acq 1992) Heart Rhythm Technologies, Inc. (Acq 1992) PCS System (Acq 1994)	Icos Corporation (Acq 2007) Hypnion, Inc (Acq 2007) ImClone Systems (Acq 2008) SGX Pharmaceuticals, Inc](Acq 2008) Avid Radiopharmaceuticals(Acq 2010) Alnara Pharmaceuticals (Acq 2010)	CoLucid Pharmaceuticals (Acq 2017) Armo Biosciences (Acq 2018) AurKa Pharma (Acq 2018) Loxo Oncology (Acq 2019)	Disarm Therapeutics (Acq 2020) Prevail Therapeutics Inc (Acq 2020)
合作	1996 Millennium (肿瘤学领域) 1999 Chugai (合资开拓日本市场)	2006 Amylin Pharmaceuticals (糖尿病药物 Byetta®) 2009 Incyte Corporation (开发和商业化口服抗炎和自身免疫疗法)	2011.7 Lupin Limited (推广和分销礼来的 Huminsulin 系列产品) 2019.11 Boehringer Ingelheim (开发和商业化糖尿病产品组合)	2020.1 CureVac (癌症疫苗) 2020.3 Sitryx (自身免疫性疾病的临床前化合物) 2021.5 MiNA Therapeutics Limited (使用专有的 saRNA 技术平台开发新的候选药物) 2021.2 Rigel Pharmaceuticals (合作开发RIPK1)



礼来发展复盘

核心催化剂 (股价上涨):

- 1) 重磅产品的推出以及销售增长: 如Prozac (1989-1999)、Trulicity (2014-现在)、Donanemab (2021)
- 2) 通过并购合作强化或拓展核心业务领域: ImClone (肿瘤), Armo (肿瘤)、Aurka (肿瘤)

挑战 (股价波动/下跌):

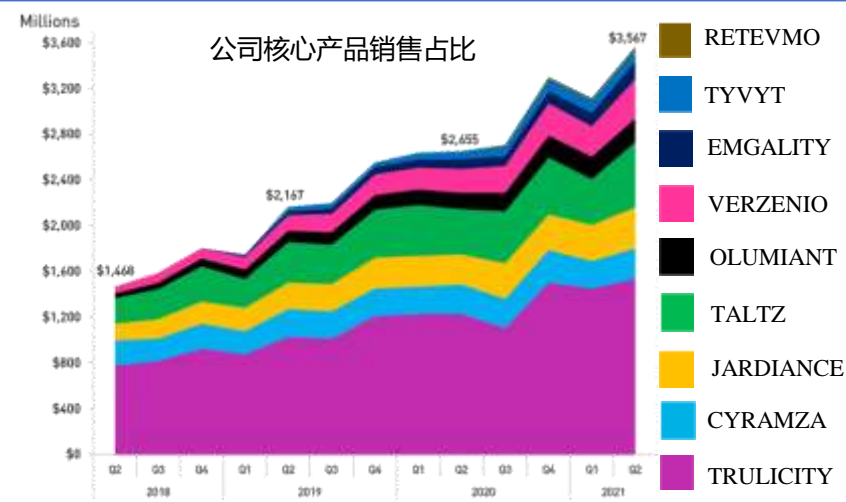
专利到期后的仿制药竞争: Prozac (1999)、Cymbalta (2014)、Humalog (2014)

应对策略:

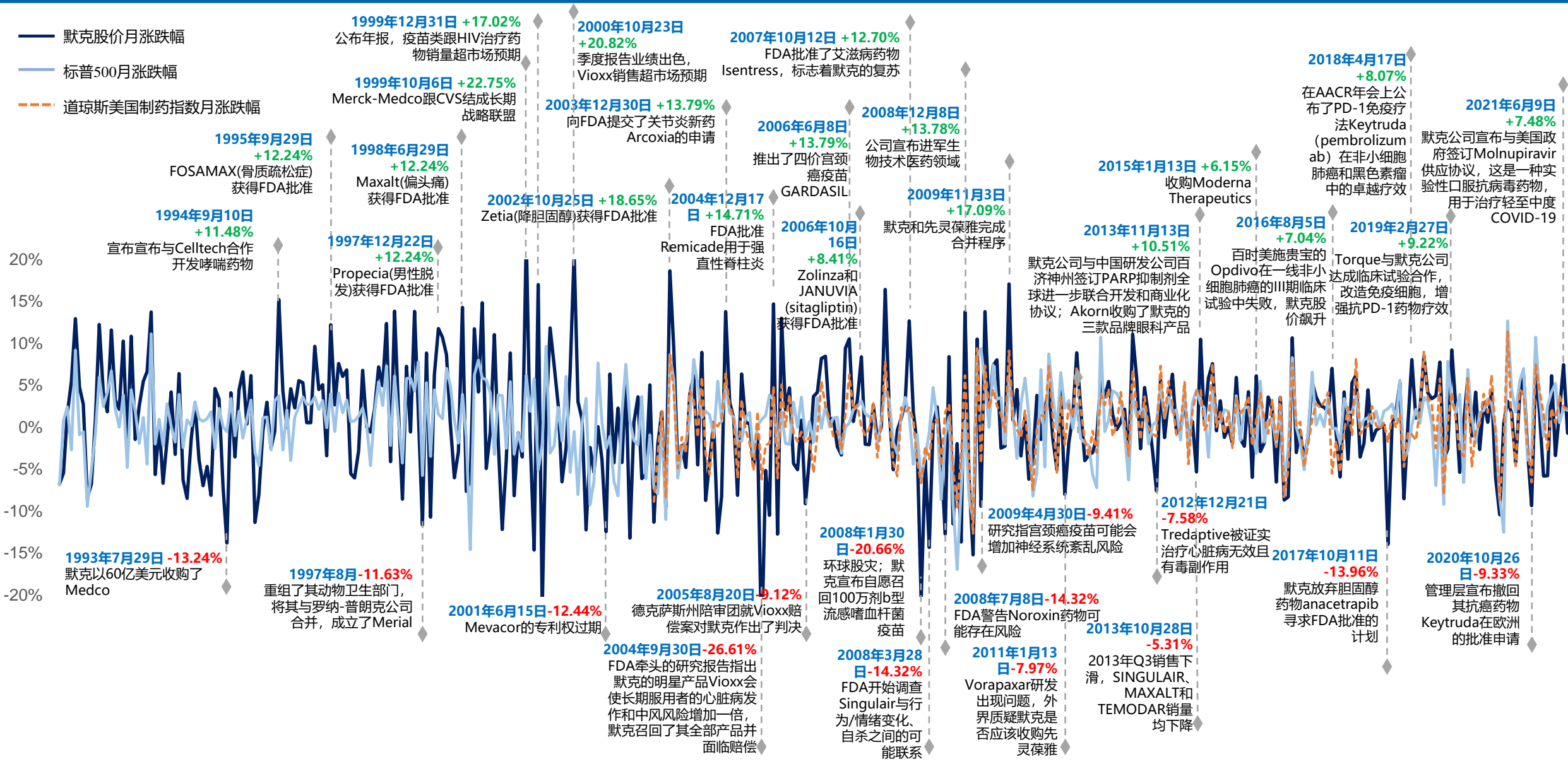
- 1) 构建专利池 (1995-1999, 失败)
- 2) 重大资产重组, 剥离非核心资产 (2011-2014)
- 3) 加大其他市场拓展力度 (目前)

现在:

- 1) 专注于糖尿病、肿瘤、免疫学、神经退行性变和疼痛等领域
- 2) 目前Trulicity为核心产品并且收入持续增长
- 3) 2021年6月FDA授予公司Donanemab突破性疗法的认定, 这是继渤健的Aduhelm (阿杜那单抗) 获批上市后, 阿尔兹海默症药物又一最新进展, 未来潜力巨大

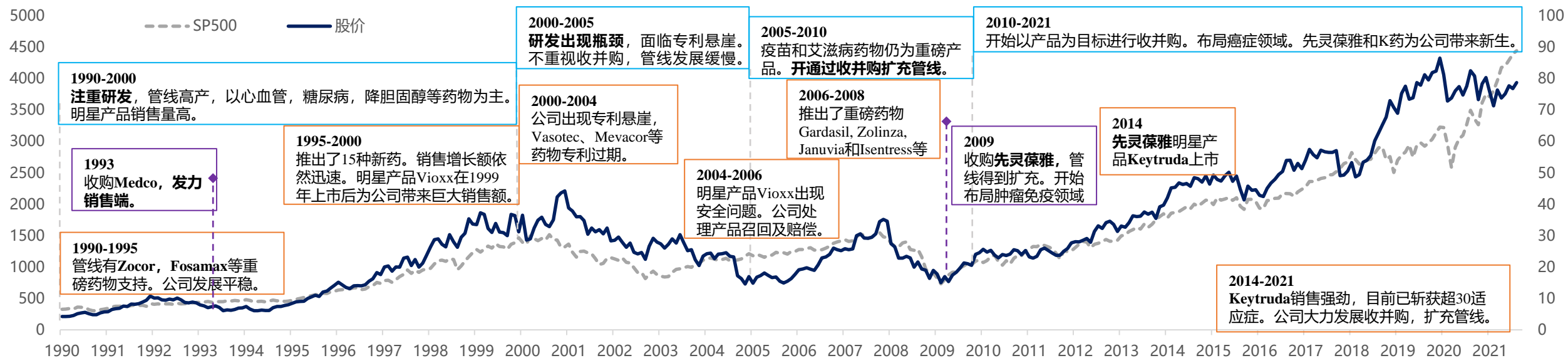


默克1990-2021股价异动解析



数据来源: 公司公告, 公开新闻稿, 东吴证券研究所整理

	1990s	2000s	2010s	2020s
CEO	P. Roy Vagelos (1985-1994)	Raymond Gilmartin (1995-2005)	Richard Clark (2005-2010)	Kenneth Frazier (2011-2021)
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 公司鼓励进行生物化学研究项目以及相关产品的开发。涉及与人类及动物健康有关项目在细菌和病毒感染等各个领域。 药物涵盖心血管功能, 癌症, 糖尿病, 炎症, 溃疡治疗, 肾脏功能, 心理健康, 神经系统, 眼科研究, 前列腺治疗、呼吸系统、骨骼疾病、动物营养及生产改良、内、外寄生虫病和家禽遗传学。 	<ul style="list-style-type: none"> 专注于小分子化学药的研发。 产品集中在疫苗、抗真菌、艾滋病、糖尿病等领域。 开始通过收并购拓展疾病领域 	<ul style="list-style-type: none"> 公司由制药部门和疫苗部门两部分组成。 研发模式旨在通过优先将公司的研发资源用于疾病领域, 如动脉粥样硬化、高血压、糖尿病和肥胖、新型疫苗、神经退行性疾病和精神疾病以及靶向肿瘤治疗, 提高生产率和成功率。 积极进行收并购与合作 	<ul style="list-style-type: none"> 公司的运营主要以产品为基础进行管理, 包括四个运营部门, 即制药、动物健康、医疗保健服务和联盟部门。 公司有意将旗下女性健康、传统品牌和生物仿制药业务的产品剥离。 公司的临床产品线包括多个疾病领域的候选药物, 包括癌症、心血管疾病、糖尿病和其他代谢疾病、感染性疾病、神经科学、疼痛、呼吸系统疾病和疫苗。
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Lovastatin (降低胆固醇) Losartan (治疗高血压) Zocor (降低胆固醇) Vasotec (充血性心力衰竭) Ivermectin (河盲症) 	<ul style="list-style-type: none"> Crixivan (治疗HIV) Singulair (治疗哮喘) Fosamax (治疗骨质疏松症) Invanz (治疗中至重度的微生物感染) Zetia&Vytorin (降胆固醇) Cozaar (治疗高血压) Propecia (男性脱发) 	<ul style="list-style-type: none"> Januvia (2型糖尿病) Gardasil (人类乳头瘤病毒疫苗) Zolinza (治疗皮肤T细胞淋巴瘤患者在两次全身治疗期间或之后疾病持续, 恶化或复发时的皮肤表现) Isentress (艾滋病) Emend (预防化疗引起的呕吐) 	<ul style="list-style-type: none"> Keytruda (首个PD-1疗法) Gardasil9 (新增5种HPV毒株的表面蛋白) Ervebo (埃博拉扎伊尔活疫苗) Verquvo (慢性心力衰竭恶化) Koselugo (1型神经纤维瘤的儿童患者)
并购	<p>1993 收购药品分销商Medco (2003年剥离), 66亿美元</p>	<p>2001 收购Rosetta Inpharma (基因组领域)</p> <p>2003 收购Banyu pharma</p> <p>2004 收购Aton Pharma (开发癌症疗法)</p> <p>2007 收购NovaCardia (用于急性心力衰竭的药物)</p> <p>2009 411亿美元收购Schering- Plough</p>	<p>2014 收购Idenix Pharma</p> <p>2014 收购Cubist Pharma</p> <p>2015 收购OncoEthix</p> <p>2015 收购cCAM Biotherapeutics</p> <p>2015 收购Moderna Therapeutics</p> <p>2016 收购IOMET Pharma</p> <p>2016 收购Afferent Pharma</p> <p>2016 收购StayWell</p> <p>2017 收购Vallée S.A</p> <p>2017 收购Rigontec</p> <p>2018 收购Viralytics</p> <p>2019 收购Tilos Therapeutics (靶向潜在TGFβ复合物)</p>	<p>2020 收购OncoImmune (危重症COVID-19)</p> <p>2020 收购VelosBio (血液恶性肿瘤和实体瘤)</p> <p>2021 收购Pandion Therapeutics(自身免疫性疾病)</p>
合作	<p>1991 E.I. du Pont de Nemours (Cozaar和Hyzaar)</p> <p>1993 Johnson & Johnson (扩展欧洲市场)</p> <p>1994 Celltech (哮喘药物)</p>	<p>2001 Merck-Medco与Advance PCS和Express Scripts联合创建了RxHub</p>	<p>2012 Supera Farma</p> <p>2015 Eisai (PD-1联合多靶点治疗癌症)</p> <p>2017 AstraZeneca (肿瘤学战略合作)</p> <p>2019 4D Pharma (生物治疗活性疫苗)</p> <p>2019 NeoImmuneTech (Hyleukin-7联合Keytruda治疗晚期实体瘤)</p>	<p>2020 Seattle Genetics (ADC药物ladiratumumab vedotin)</p> <p>2021 Gilead (共同开发HIV治疗药物)</p> <p>2021 Surface Oncology (靶向IL-27)</p>



默克发展复盘

核心催化剂（股价上涨）：

- 1) 重磅产品的推出以及销售增长：**如Fosamax（1995-2000）、Vioxx（1999-2001）、Gardasil（2006-2008）、Januvia和Isentress（2006-2008）、Keytruda（2014-目前）
- 2) 通过并购合作强化或拓展核心业务领域：**Medco（90年代带来了销售的发展），先灵葆雅（K药）

挑战（股价波动/下跌）：

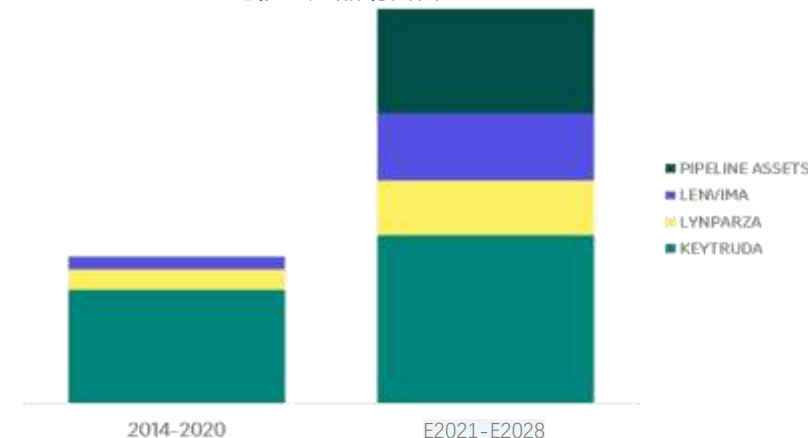
- 专利到期后的仿制药竞争（2000-2004）；
- 管线布局局限（2000-2009）；
- 药品安全问题（2004-2008）。

应对策略：加强收并购，重视研发。获得重磅产品或研发管线。

现在：

- 1) 在继续发展糖尿病、HIV和疫苗等领域的同时，**布局肿瘤免疫赛道。**
- 2) **通过收并购扩充管线。**
- 3) **K药销售强劲，截至2021年底已斩获30+适应症，成为公司发展最核心产品。**

公司核心产品销售占比

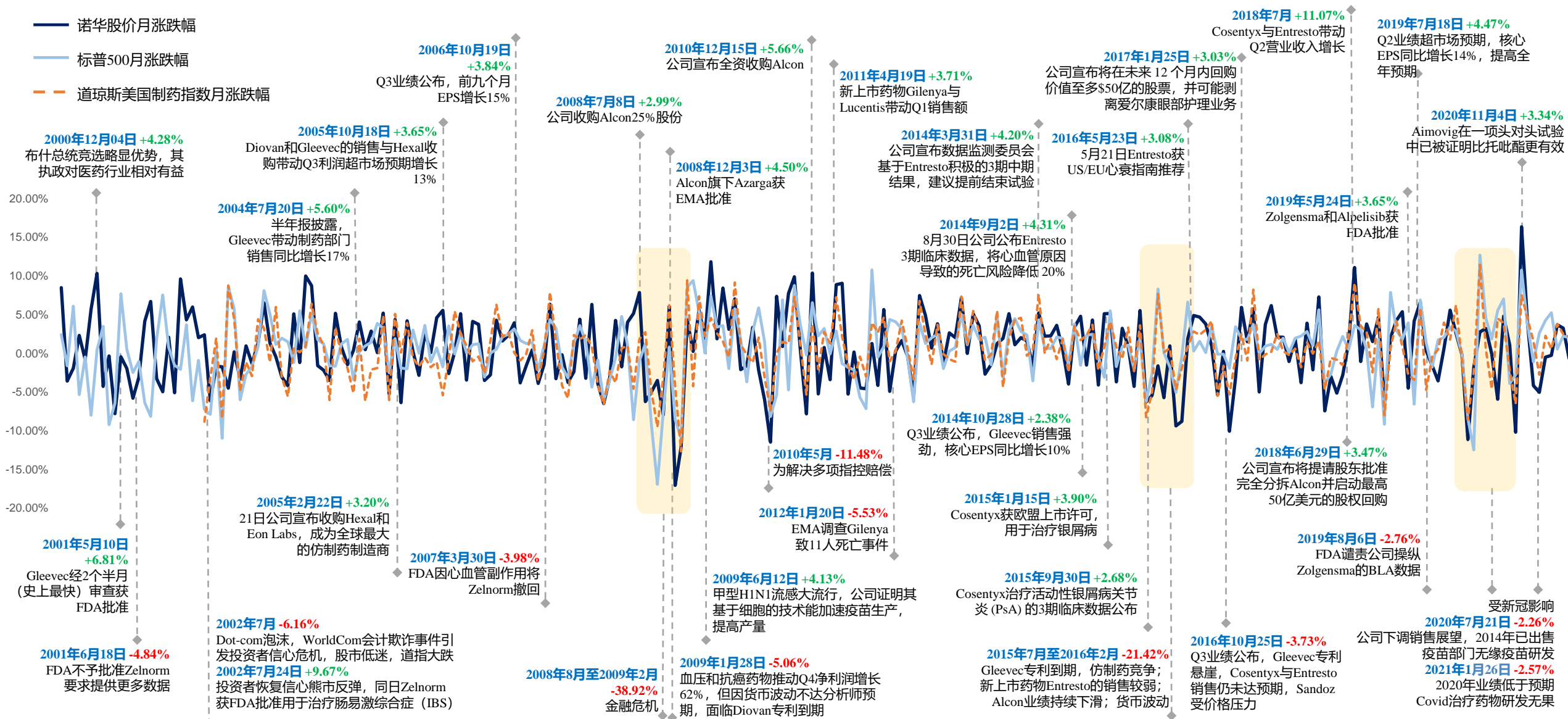


诺华2000-2021股价异动解析

— 诺华股价月涨跌幅

— 标普500月涨跌幅

— 道琼斯美国制药指数月涨跌幅



CEO

Daniel Vasella (1996-2010)

Joseph Jimenez (2010-2018)

Vasant Narasimhan (2018至今)

研发策略

1996年, Sandoz和Ciba-Geigy合并成立了诺华从药物化学和工业转型成**以制药为核心的多元化医疗集团**

- 通过分割整合, 转型成**制药和消费者健康 (包括OTC、动物健康、医疗营养和婴幼儿业务部门)**为核心部门的医药公司。公司重视**现代遗传学和化学**进展, 借此研发**临床高度未满足的疾病的药物**。
- 2000-2002年, 分割了农用化学品和种子公司Syngenta和食品饮料部门
- 2002年, 成立诺华生物医学研究中心NIBR
- 2003年, 整合成立了仿制药子公司Sandoz

- 诺华以**基于科学的创新**为信条, 探究**疾病在分子层面的机制**, 以此为基础**提高了生物制剂的占比**, 攻克未满足的医疗需求。
- 2015年, 剥离了血液诊断、疫苗、保健品业务, 彻底转型为制药公司, **核心部门为制药、Alcon、Sandoz**
- 2019年4月, 将Alcon分拆上市。
- 制药部门主研肿瘤学、神经科学、视网膜、免疫学和皮肤病学、呼吸、心脏代谢以及细胞和基因治疗

公司进行**数字化转型, 利用数字化技术、分析技术和人工智能, 推动研发、销售和运营**, 来提高成本有效性和效率。目标打造一家由治疗平台和数据科学驱动的药企。

核心产品

Valsartan (高血压)
Diovan和Lotrel (高血压)
Letrozole (乳腺癌)
Lamisil (真菌感染)
Famvir (带状疱疹)

Gleevec和Tasigna (慢粒白血病)
Valturna和Aliskiren (高血压)
Starlix (糖尿病)
Sebivo (乙型肝炎)
Indacaterol (慢性阻塞性肺疾病)

Gilenya (多发性硬化症)
Kymriah (B-细胞急性淋巴细胞白血病)
Kisqali (HR+/HER2-乳腺癌)
Cosentyx (银屑病)
Azarga和Simbrinza (青光眼)
Entresto (射血分数保留心力衰竭)
Zolgensma (脊髓性肌肉萎缩症)

Beovu (黄斑变性)
Piqray (HR+/HER2-乳腺癌)
Kesimpta (多发性硬化)
Tabrecta (非小细胞肺癌)

1990s

2000s

2010s

2020s

并购

1995-1996 SyStemix
Genetic Therapy Inc., Imutran Ltd. (生物技术)
1998 Hiborn (婴儿)

2000 Wesley Jessen并入诺华子公司视康 (眼科保健)
2000 SmithKline Beecham旗下Famvir, Vectavir, Denavir (传染病)
2001 收购Roche有具表决权的股份21.3%, 于2002年增持至32.7%, 2003年增持至33.3%
2002 Lek (仿制药)
2005 Hexal & Eon Labs并入Sandoz (仿制药)
2006 Chiron => 整合成为诺华疫苗与诊断业务部
2008 Alcon 25%股权, 于2011年完成全资收购 (眼科保健)

2011 浙江天元 85% 股份 (疫苗)
2014 GSK肿瘤产品获得Tafinlar, Votrient, Promacta等
2017 Advanced Accelerator Applications获得**Lutathera (肿瘤放射性配体疗法)**
2018 AveXis获得Zolgensma (基因疗法) => 成为Novartis Gene Therapies
2018 Endocyte获得177Lu-PSMA-617 (肿瘤放射性配体疗法)
2018 CellforCure (细胞/基因治疗CDMO)
2019 Takeda旗下药物Xiidra® (干眼症)
2019 The Medicines Company获得inclisiran (RNAi)

2020 Amblyotech (弱视数字疗法)
2020 Merck旗下anti-ADAMTS5靶点纳米抗体 (骨关节炎)
2020 Vedere Bio (光遗传学基因疗法)
2020 Cadent (神经科学)

合作

1997 Titan Pharma: **Iloperidone** (精神分裂症)

2000 Vertex (小分子研发)
2002 Dainippon: **AC-5216 (焦虑症)**
2003 Genentech: Lucentis 于2006获FDA批准 (眼科用药)
2004 MorphoSys (治疗用抗体)
2004 Vertex (肿瘤)
2004 Genentech/Tanox: Xolair (免疫)
2009 Incyte: **Jakavi & Tabrecta (肿瘤)**

2015 Amgen: **erenumab** 于2018获FDA批准 (偏头痛); Intellia (CRISPR/Cas9/CART)
2016 Conatus: **Emricasan** (非酒精性脂肪性肝炎)
2017 Lubris LLC: **ECF843 (干眼症)**, Celyad (异体CART技术)
2018 Pear Therapeutics (数字化疗法), Spark therapeutics: **LUXTURN A (基因疗法)**, 腾讯 (医疗数字化)
2019 微软 (AI药物研发)

2020 Molecular Partners; Mesoblast: **remestemcel-L (新冠)**
2021 百济神州: **替雷利珠单抗 (肿瘤)**
2021 Cellerys (多发性硬化症)
2021 Artios Pharma (DNA损伤应答)



核心产品

*约占制药部门

慢性粒细胞白血病	Gleevec/Glivec (Imatinib) *专利到期 US2015/EU2016 2016FY -29% (-1335mUSD) 2017FY -41% (-1380mUSD)
心血管	Diovan (valsartan, 高血压) *专利到期 EU2011/US2012, US仿制药竞争延至2014Q2 2014FY -33% (-1179mUSD) 2015FY -45% (-1061mUSD)
神经系统	Gilenya (Fingolimod, S1PR调节剂, 复发性多发性硬化症) *专利期已延长, 与仿制药公司签订协议同意仿制药在 2027年前 (US给药方案专利到期) 进入市场

迭代/扩展

2007 Tassigna (nilotinib, 第二代TKI, 对BCR/ABL具更高选择性, 旨在克服耐药) 在研 asciminib (STAMP抑制剂)
2015 Entresto (sacubitril/valsartan, 心衰) 2020EU Leqvio (siRNA降LDL-C疗法) 在研 pelacarsen (反义寡核苷酸降LipoproteinA疗法)
2019 Mayzent (选择性S1PR调节剂, 复发性多发性硬化症) 2020 Kesimpta (CD20单抗, 复发性多发性硬化症) 2019 Zolgensma (基因疗法, 脊髓性肌萎缩)

诺华发展复盘

策略:

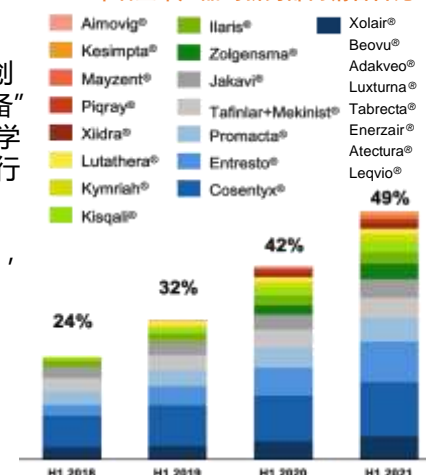
- 1) 重组“瘦身”: 剥离表现不佳的资产项目, 非核心业务以专注于创新药, 将成熟的创新药产品转入Sandoz, 面对仿制药竞争“攻防兼备”
- 2) “precision M&A”: 精准并购, 持续加注新兴技术平台与数据科学
- 3) 产品线丰富, 自研产品占比大 (2017-2020全球在研新药数量排行第一, 2017-2021年12款新药获FDA批准)

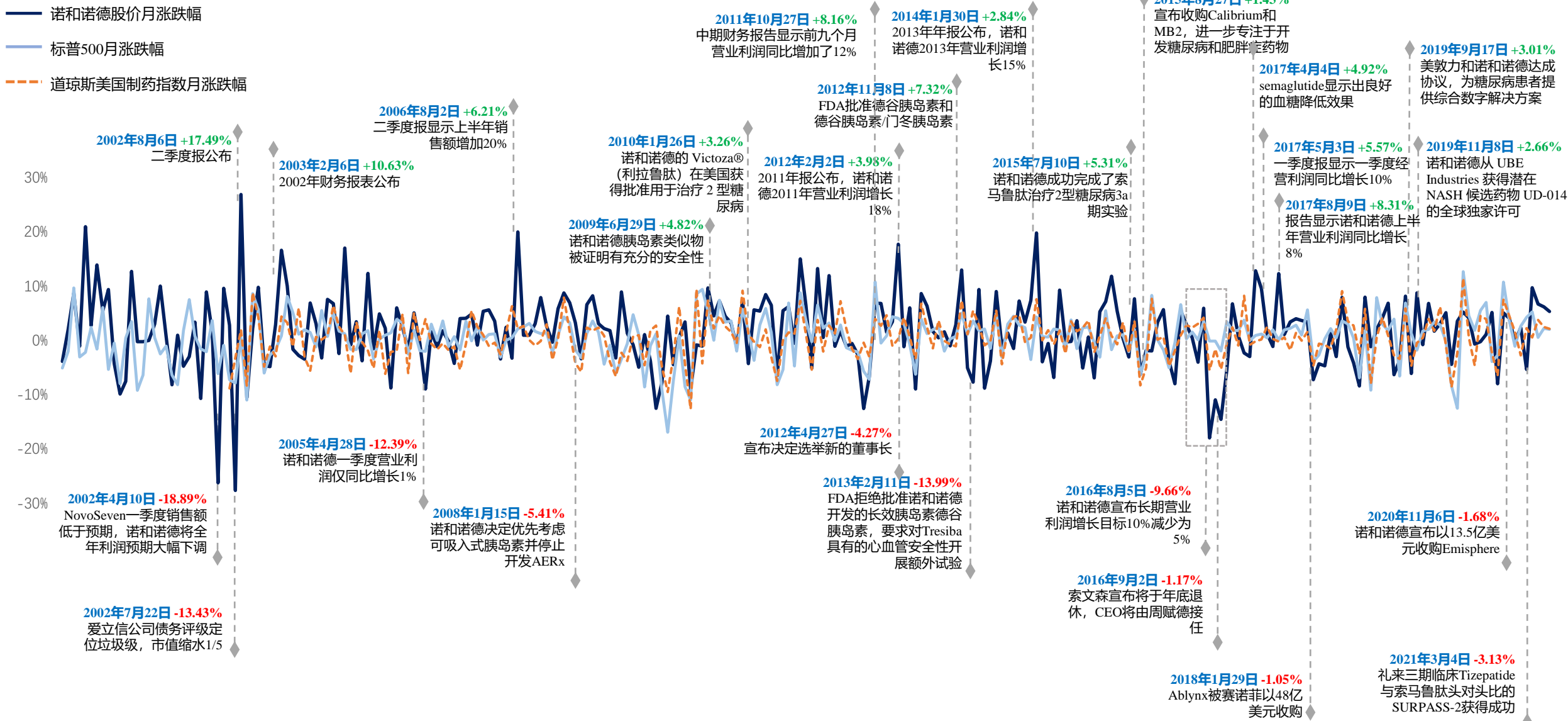
现在: 截至2021年底拥有15个重磅炸弹, 由Cosentyx (IL17A单抗), Entresto, Zolgensma (基因疗法) 驱动增长

未来:

- 1) 适应症: Entresto (高血压, 儿童心衰) 与Cosentyx (皮肤, 风湿10+); 肿瘤 (新兴+传统疗法联用), 罕见病, 眼科, 呼吸
- 2) 技术平台: 细胞/基因疗法, 放射性配体疗法, RNA, 数字疗法, molecular glue

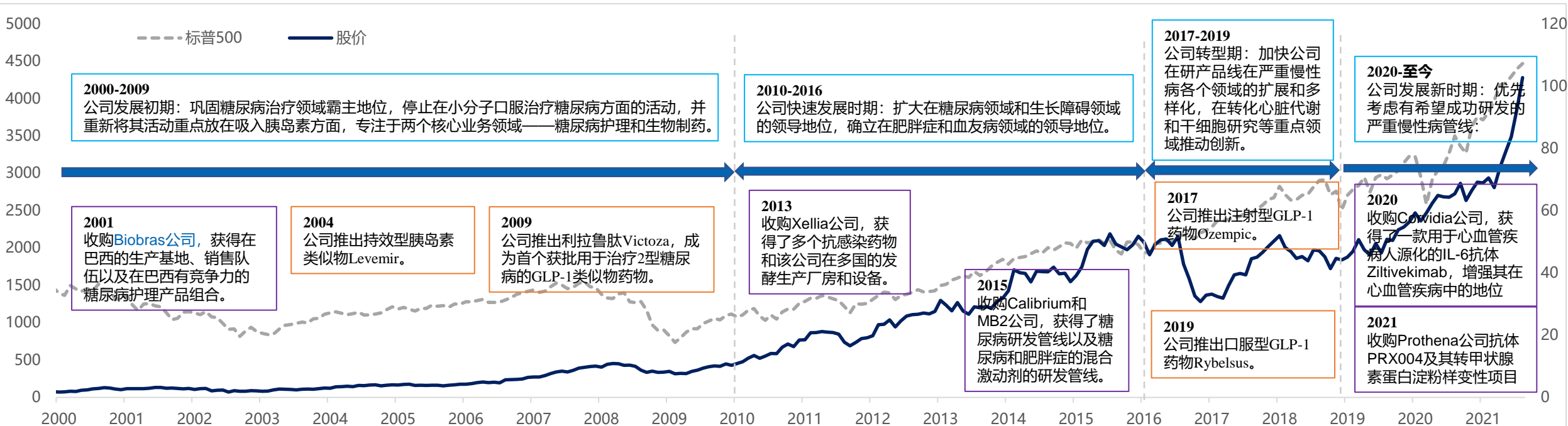
2018年后上市产品创新药部门销售占比





	CEO	n/a	Lars Rebien Sørensen (2000-2016)	Lars Fruergaard Jrgensen (2017-至今)	
研发策略		• 治疗糖尿病	• 停止在小分子口服治疗糖尿病方面的活动，并重新将其活动重点放在吸入胰岛素方面，专注于两个核心业务领域——糖尿病护理和生物制药	<ul style="list-style-type: none"> • 扩大糖尿病领域的领导地位 • 在肥胖症领域建立影响力 • 在血友病领域追求影响力 • 在生长障碍领域扩大领导力 • 在炎症领域建立影响力 • 加快公司在研产品线在严重慢性病各个领域的扩展和多样化 • 在转化心脏代谢和干细胞研究等重点领域推动创新 	• 优先考虑有希望的严重慢性病管线
核心产品		<ul style="list-style-type: none"> • Seroxat (抑郁症) • NovoSeven (血友病) • Prandin (糖尿病口服药物) • Activella (缓解更年期) • NovoRapid (糖尿病) 	<ul style="list-style-type: none"> • InDuo 血糖测试和胰岛素注射 • NovoMix30 (糖尿病) • Levemir (糖尿病) • Novolin (糖尿病) • Victoza (2型糖尿病) • NovoSeven (血友病) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tresiba、Ryzodeg、NovoMix70/50 (糖尿病) 胰岛素产品组合 • GLP-1 (2型糖尿病) • Rybelsus (2型糖尿病) • NovoPen 胰岛素注射装置 • Saxenda (肥胖症) • NovoEight (血友病) • Refixia (血友病) • Esperoct (血友病) • Norditropin (生长障碍症) 	• Ozempic (2型糖尿病、肥胖症)
		1990s	2000s	2010s	2020s
并购		n/a	2001 Biobras 获得在巴西的生产基地、销售队伍以及在巴西有竞争力的糖尿病护理产品组合：动物和人胰岛素以及 2 型口服糖尿病治疗药物 Glucoformin 2003 Aldaph 获得阿尔及利亚的一家制药公司，在当地市场销售胰岛素和其他产品	2013 Xellia 获得了多个抗感染药物和该公司在多国的发酵生产厂房和设备 2015 MB2 获得了糖尿病和肥胖症的混合激动剂的研发管线 2015 Calibrium 获得了肽类药物的研发管线用以治疗糖尿病及相关的代谢性疾病 2018 Ziylo 获得了葡萄糖结合分子平台，用于葡萄糖反应性胰岛素的研发	2020 Corvidia 获得了一款人源化的IL-6抗体Ziltivekimab用于心血管疾病和一个临床前的ApoC药物COR-003 2020 Emisphere 获得专有给药技术平台Eligen，并用于制备获批上市的GLP-1受体激动剂索马鲁肽的口服制剂 2021 Prothena 获得了处于临床研发阶段的抗体PRX004及其转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (ATTR) 项目
合作		n/a	2002 Maxygen 蛋白质合成技术	2015 Ablynx 利用其纳米抗体技术开发至少一种新的候选药物 2016 Xencor 针对急性髓系白血病和B细胞恶性肿瘤的双特异性抗体 2018 Epigen 肾病药物口服LPA1受体拮抗剂EPGN696 2019 Dicerna 肝脏相关心脏代谢疾病的RNAi疗法 2019 国药控股 合约销售在中国推广诺和龙	2020 Evotec 肾脏病 (CKD) 药物 2021 Heartseed HS-001干细胞疗法

诺和诺德股价变化趋势图 (2000-至今)



诺和诺德发展复盘

核心催化剂 (股价上涨)：

- 1) 糖尿病药物不断迭代，产品生命周期管理优异，确立拳头产品管线：如利拉鲁肽，索马鲁肽
- 2) 立足糖尿病市场，探索现有药物相关疾病领域适应症拓展：如索马鲁肽在NASH以及肥胖症领域的应用

挑战 (股价波动/下跌)：

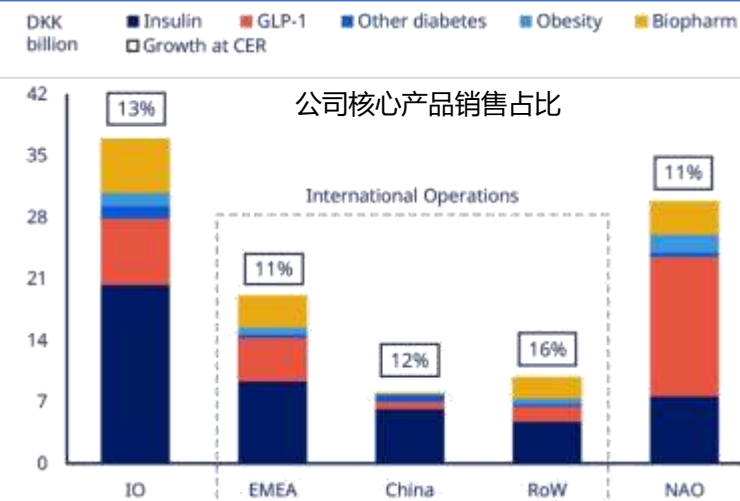
- 1) 其他公司重磅产品压缩市场空间：如礼来度拉糖肽
- 2) 产品面临非专利药竞争，产品溢价较少
- 3) 公司管线较为单一，易受政策和市场情绪等外界环境影响

对策：

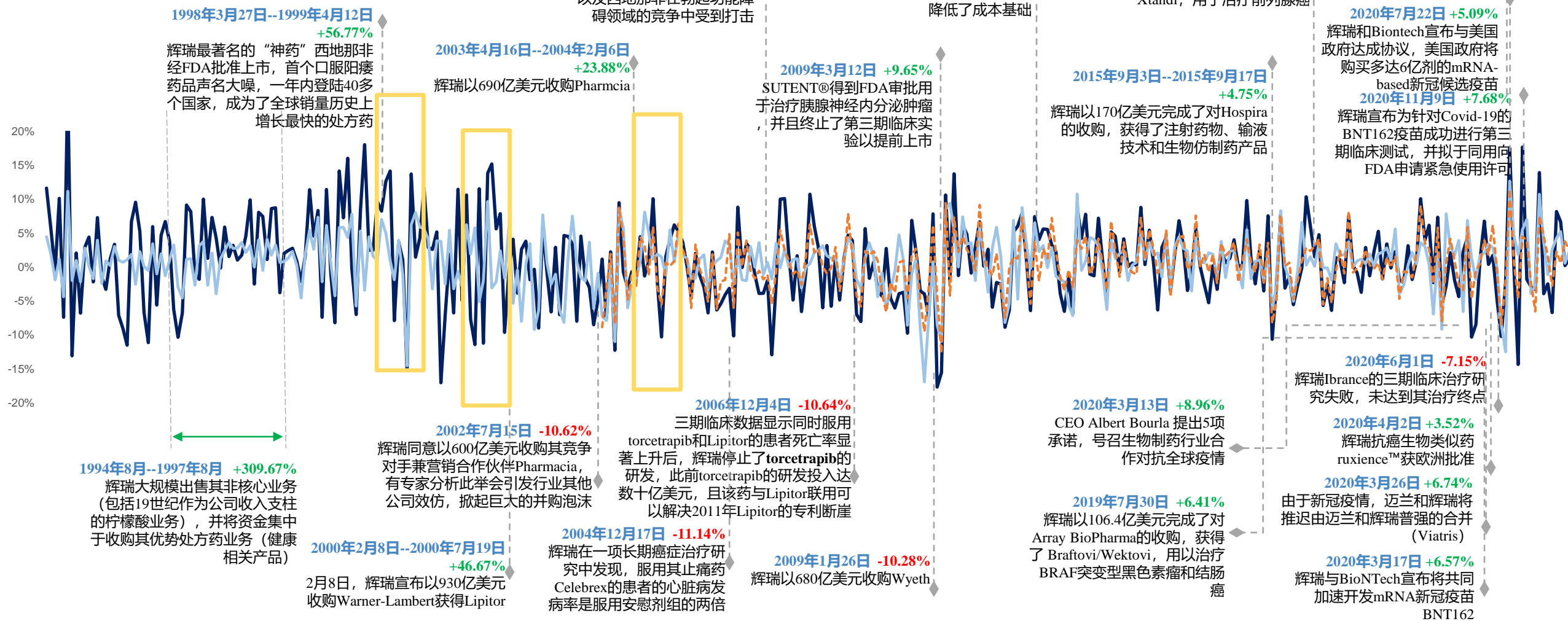
- 1) 拓展现有产品适应症，增强药品市场广阔性
- 2) 拓宽产品管线，在巩固现有领域同时，加快其他慢性病与罕见病领域渗透

现在：

- 1) 公司继续立足于糖尿病这一巨大市场，以索马鲁肽为核心产品拓宽适应症
- 2) 优化现有产品给药方式与给药周期，增加患者依存性
- 3) 拓宽现有管线，以糖尿病产品带来的良好现金流发展涉足NASH及心脑血管疾病领域



— 辉瑞股价月涨跌幅
— 标普500月涨跌幅
- - - 道琼斯美国制药指数月涨跌幅



CEO	William C. Steere, Jr (1991-2000)	Henry McKinnell (2001-2006) Jeffrey Kindler (2006-2010)	Ian C. Read (2010-2019)	Albert Bourla (2019-至今)
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 从为“多元化”而并购，到为“集中处方药优势”而进行针对性并购 出售柠檬酸业务、香水业务、矿产业务、医疗器械部门业务、防晒产品业务等 	<ul style="list-style-type: none"> 目标是拥有规模更大、更多样化的、有独特价值的药物组合，覆盖更广的治疗领域，并辅以增值产品和服务 降低成本基础，减小运营单位规模，提升创新能力 解决未满足的医疗需求，解决过度依赖于Lipitor的现状 在阿尔茨海默症，肿瘤学，糖尿病，炎症，疼痛，精神疾病六个领域建立市场领先地位 	<ul style="list-style-type: none"> 去除动物健康等部门，开始逐步从一家多元化医疗健康公司，转型为专注于开发处方药和疫苗的全球创新生物制药公司 建立一个科学和创新的可持续发展平台，提升并持续转变创新内核，大力增加研发合作 致力于神经科学和疼痛，心血管和代谢疾病，肿瘤学，炎症和免疫学，疫苗，罕见病，生物仿制药七个领域。2017年增添抗感染药领域 2018年重组公司业务为三个板块：生物制药，Upjohn，消费者健康 	<ul style="list-style-type: none"> 公司聚焦于内科药，炎症和免疫学，肿瘤学，罕见病，疫苗，抗感染药六个领域 随着辉瑞对消费者保健业务的剥离和迈兰-普强交易的完成，转型为一个纯粹的、科学驱动的创新生物制药公司 公司运用大数据、AI等数字化技术 2020年，公司全力投入于新冠疫苗研究
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Zithromax (呼吸道及生殖道感染) Norvasc (高血压) Feldene (关节、肌肉疼痛) Viagra (勃起功能障碍) Zolofit (抑郁和焦虑症) Diflucan (抑制真菌) Neurontin (癫痫) 	<ul style="list-style-type: none"> Lipitor (降低LDL胆固醇) Lyrica (抗癫痫，止痛) Celebrex (关节炎疼痛和炎症，急性疼痛) Xalatan/Xalacom (青光眼和高眼压) Detrol/Detrol LA (膀胱过度活动症) Zyrtec/Zyrtec-D (过敏) Geodon/Zeldox (精神分裂症) Chantix/Champix (戒烟药) 	<ul style="list-style-type: none"> Enbrel (关节炎和脊柱炎) Prevnar/Prevenar 13 (肺炎球菌疫苗) Sutent (肾细胞癌，GIST和胰腺神经内分泌肿瘤) Premarin family (更年期) Effexor (抑郁症) Ibrance (乳腺癌) Eliquis (静脉血栓和中风) Xeljanz (类风湿性关节炎，强直性脊柱炎等) 	<ul style="list-style-type: none"> Vyndaquel/ Vyndamax (心脏病，治疗ATTR-CM) BNT162b2疫苗 (新冠)
	1990s	2000s	2010s	2020s
并购	<p>1991 Oral Research Laboratories Plax (漱口水)</p> <p>1992 Koshin Medical (医疗设备经销商)</p> <p>1996 Vesta Medical</p>	<p>2000 Warner-Lambert 获得Lipitor</p> <p>2003 Pharmacia 获得Celebrex</p> <p>2003 Esperion Therapeutics 获得ET-216 (HDL胆固醇)，辉瑞于2008年撤出了该公司</p> <p>2004 Meridica 获得一种药物输送技术</p> <p>2005 Angiosyn 获得用以管理血管生成的药品管线</p> <p>2005 Idun pharma 获得IDN-6556 (丙肝) 以及其他肿瘤和炎症治疗的药品管线，该公司于2010年被剥离。</p> <p>2005 Vicuron Pharma 获得抗菌剂阿尼芬净和达巴万星</p> <p>2005 Bioren 获得WTM/LTM平台技术 (优化抗体开发)</p> <p>2006 PowerMed 获得基于DNA的疫苗药品管线</p> <p>2007 Coley Pharma 获得治疗癌症的TLR 7/8/9激动剂药品管线</p> <p>2009 Wyeth 获得Prevnar 13 (肺炎双球菌疫苗)</p>	<p>2010 Foldrx 获得Tfamidis (TTR淀粉样多发性外周神经退化症和其他罕见疾病)</p> <p>2011 King Pharma 获得已经上市的疼痛管理产品</p> <p>2012 NextWave Pharma 获得Quillivant-XR (多动症)，2018年拆分了该公司</p> <p>2014 Baxter International的疫苗产品NeisVac-C和FSME-IMMUN/TicoVac</p> <p>2015 Hospira 获得注射药物、输液技术和生物仿制药产品</p> <p>2016 Anacor Pharma 获得Crisaborole (湿疹)</p> <p>2016 Medivation 获得Xtandi (前列腺癌)</p> <p>2019 Therachon 获得TA-46 (侏儒症)</p> <p>2019 Array BioPharma 获得Braftovi/Mektovi (BRAF突变型黑色素瘤和结肠癌)</p>	<p>2020 CStone Pharmaceuticals (anti-PD-L1单克隆抗体)</p> <p>2020 Arixa 获得ARX-1796 (口服抗生素)</p> <p>2020 辉瑞普强和Mylan合并为Viatris</p> <p>2021 Amplyx 获得Fosmanogepix (侵袭性真菌感染)</p>
合作	<p>1996 Eisai Aricept (阿尔茨海默症)</p> <p>1997 Warner-Lambert Lipitor</p>	<p>2003 Organon</p> <p>2006 NicOx ophthalmology</p> <p>2007 Bristol-Myers Squibb Eliquis (静脉血栓和中风)</p> <p>2009 Shanghai Institutes for Biological Sciences</p> <p>2009 GlaxoSmithKline (HIV)</p> <p>2009 Astellas Caduet Combination Tablets</p>	<p>2012 Hisun-Pfizer Pharmaceuticals</p> <p>2014 Merck (ALK抑制剂，癌症)</p> <p>2015 Spark Therapeutics (B型血友病)</p> <p>2015 Eli Lilly (Tanezumab)</p> <p>2016 Merck ertugliflozin (II型糖尿病)</p> <p>2017 Sangamo Therapeutics (A型血友病)</p> <p>2018 GlaxoSmithKline (Consumer Healthcare合资企业)</p> <p>2018 BioNTech (mRNA流感疫苗)</p> <p>2018 Astellas Pharma Xtandi (前列腺癌) FDA批准</p>	<p>2020 Akcea AKCEA-ANGPTL3-LRx (心血管和代谢疾病)</p> <p>2020 Homology Medicines</p> <p>2020 Springworks Therapeutics</p> <p>2020 Vivet Therapeutics</p> <p>2020 和BioNTech合作开发BNT162疫苗</p> <p>2021 Arvinas ARV-471</p>

核心发展战略

- 销售高质量的化学品
- 为军队提供药品
- 通过发酵技术保持稳步扩张
- 参与到青霉素的生产研究中

- 从精细化学品公司逐步过渡为制药公司，自己销售自己的产品
- 海外扩张+兼并收购
- 持续推进药物研发并开启业务多元化时代

- 从为“多元化”而并购，转型为“集中处方药优势”而进行针对性并购
- 同时使用并购和出售进行业务重组，把跟处方药不相关的业务都进行出售或分拆上市
- 扩张销售团队

- 全力壮大公司发展规模，多样化管线中药物组合，覆盖更广的治疗领域
- 降低成本基础，减小运营单位规模，大力加强科研合作，提升创新能力和科研水平

- 2010-2019年从一家多元化医疗健康公司，成功转型为专注于开发处方药和疫苗的全球创新生物制药公司
- 2018年重组公司业务为三个板块：生物制药，Upjohn，消费者健康
- 2020年随着辉瑞普强的剥离，转型为纯粹的创新生物制药公司

主要业务特征

- 柠檬酸
- 青霉素（产量超全世界产量一半）
- 发酵技术

- 抗生素（土霉素，四环素）
- 从处方药延展到非处方药、化妆品，甚至到石油钻探、专业金属和材料领域
- 健康保健产品领域

- 处方药
- 健康相关产品（医疗护理，消费者保健）
- 医疗器械
- 动物保健业务
- 络活喜，西地那非

- 阿尔茨海默症
- 肿瘤学
- 免疫学
- 心血管和代谢疾病
- 罕见病
- 生物仿制药
- 疫苗

- 最活跃的三个领域：肿瘤学，免疫学，罕见病
- 其他聚焦领域：内科药，抗感染药，疫苗
- 2020年全年投入于新冠疫苗领域

初创期（1849-二战）

成长期（1945-1990）

转型期（1990-2000）

成熟期（2000-2009）

创新期（2010-现在）

发展瓶颈

- 缺乏柠檬酸的原材料--酸橙

- 研发支出被显著压缩
- 青霉素及新产品业绩下滑

- 无发展瓶颈，公司持续稳定增长，并成为美国最大的药品生产企业

- 主打专利到期后，依赖于并购，深陷于被动收购
- FDA批准的新药数目急剧减少，没有研发出新药足以填补立普妥即将到来的专利到期

- 2011年立普妥专利到期，仿制药涌入市场，公司销售额连续4年下降
- 研发成本过高

解决方案

- 自主研发柠檬酸生产技术，并开始大批量生产

- 把研发预算从销售收入的5%提高到15%-20%

- 分别以900亿美元和600亿美元对Warner-Lambert和Pharmacia进行历史级大型收购，获得了立普妥和西乐葆的全部所有权

- 对药品提价（有咨询公司数据显示，辉瑞2012-15年内有34%的销售额增长归因于药品提价）
- 通过收购来聚合研发项目，降低运营成本以及研发成本



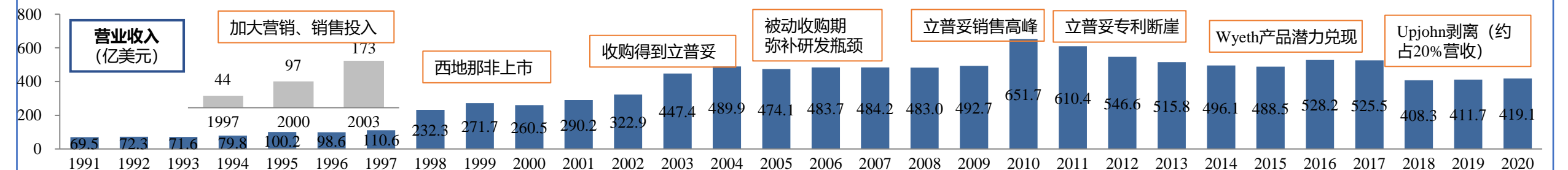
辉瑞发展复盘

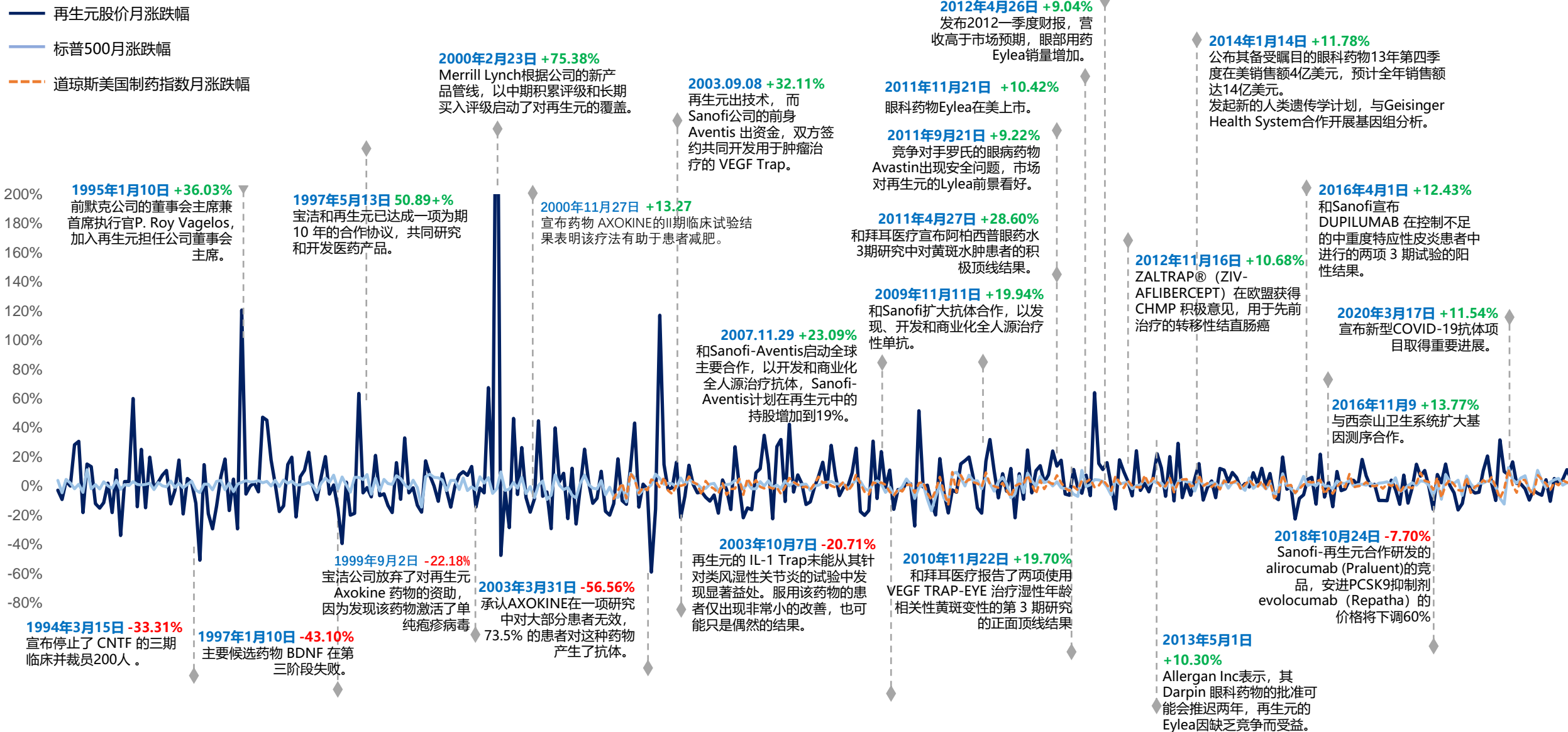
战略转变： 一流营销 → 一流并购 → 一流科学

- ① 精细化学品公司 → 多元化化学制药公司 → 创新生物制药公司
- ② 收购处方药业务+售卖非制药部门 → 大型并购获得重磅药物 → 更小型、更聪明的合作与并购
- ③ 重心：营销+销售 → 节省成本+提升药价 → 自主创新药物研发

发展特点：

- 2003-2020年营收水平稳定，2021年有望依靠新冠疫苗达到800亿美元的营业收入
- 依赖于并购合作，收购获得的药物占据大部分销售额（2020年度八大主要产品62.9%的销售额来自于收购所得药物）
- 科研能力稳步提高，药物研发水平上升，临床试验成功率逐年上涨，管线极其丰富（2021/8/16，共有100个在研药物，最活跃于肿瘤、炎症和免疫、疫苗三个领域，分别有32、22、15个在研药物）





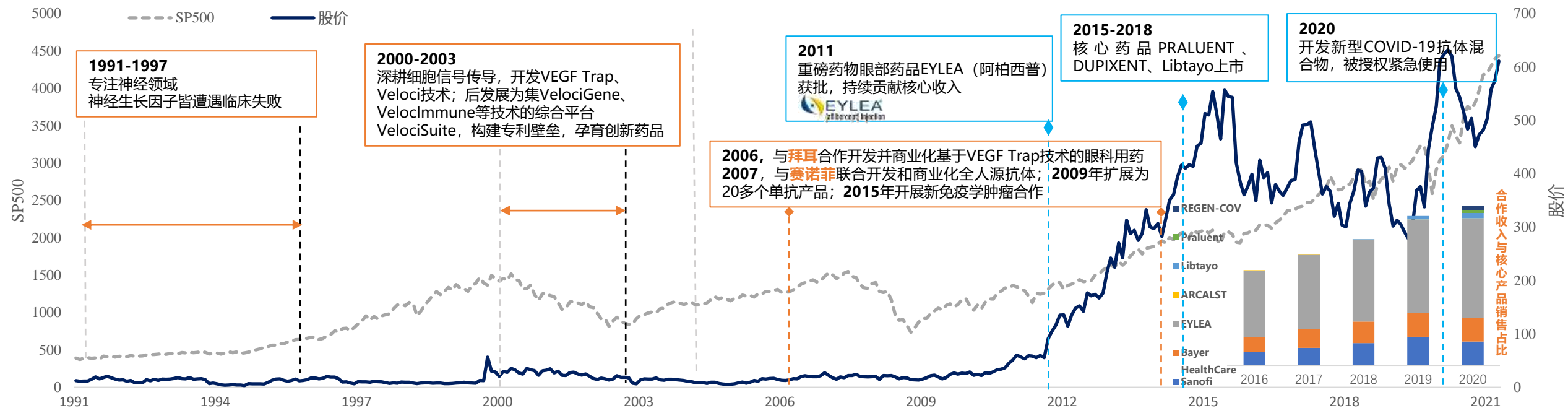
CEO	Leonard S. Schleifer (1988-至今)		
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 关注神经系统疾病领域 着力攻克阿尔茨海默症、ALS等神经疾病, 重点开发神经营养因子 	<ul style="list-style-type: none"> 深化细胞信号传导方面的研究, 开发Trap技术, 构建VEGF Trap技术 开发VelociGene、VelociImmune、VelociT、Veloci-Bi、VelociMouse、VelociMab、VelociHum平台 上述各类技术平台整合进入VelociSuite综合平台 (基于该平台, 再生元开发了药物Arcalyst、Eylea、Praluent、Dupixent、Kevzara和Libtayo) 	<ul style="list-style-type: none"> 旨在帮助眼科疾病、过敏和炎症疾病、癌症、心血管和代谢疾病、疼痛、血液系统疾病、传染病和罕见疾病患者。 通过专有的VelociSuite®技术加速和改进传统药物的开发过程 发展CRISPR基因编辑、RNAi、Universal CAR-T、基因与细胞治疗等创新技术
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> BDNF (肌萎缩侧索硬化症, 止步III期) CNTF (肌萎缩侧索硬化症, 止步III期) 	<ul style="list-style-type: none"> VelociSuite综合平台 Arcalyst (riloncept) 注射液 (CAPS) Zaltrap (结直肠癌) 	<ul style="list-style-type: none"> Eylea (阿柏西普) (湿性黄斑病变, 黄斑水肿) Praluent (alirocumab) 注射液 (不稳定型心绞痛、胆固醇) Dupixent (dupilumab) 注射液 (湿疹, 哮喘, 慢性鼻窦炎伴鼻息肉病) Kevzara (sarilumab) 注射液 (活动性类风湿性关节炎) Libtayo (cemiplimab-rwlc) (皮肤鳞状细胞癌, 基底皮肤癌, 非小细胞肺癌)

	1990s	2000s	2010s	2020s
并购	<ul style="list-style-type: none"> 1993, 葛兰素史克购买再生元股份 (对价约1000万美元) 	<ul style="list-style-type: none"> 2000, 宝洁公司购买再生元股权 (对价约1700万美元) 2004, 赛诺菲购买再生元股权 (对价2500万美元) 	--	<ul style="list-style-type: none"> 2020.05, 再生元回购赛诺菲直接持有的约 50 亿美元股份
合作	<ul style="list-style-type: none"> 1993 Glaxo Wellcome plc 1994 住友制药 (BDNF) 1995 默克 (生产默克儿科疫苗中间体) 	<ul style="list-style-type: none"> 2000 Emisphere 2003 Sanofi (VEGF Trap) 2006 Bayer (基于VEGF Trap技术的眼科用药) 	<ul style="list-style-type: none"> 2014.05 Avalanche (基因治疗) 2014.12 Adimab(Antibody) 2015.07 Sanofi (IO) 2016.03 Bayer (Nesvacumab 和 Eylea 组合药物) 2016.04 Intellia (CRISPR) 2016.08 Adicet (Universal CAR-T) 2018.08 Bluebird (Cell/Gene Therapy) 2019.04 Alnylam (RNAi) 2019.04 Calixar (Membrane Protein) 	<ul style="list-style-type: none"> 2020.4 再鼎医药 (REGN-1979)

核心发展战略	<ul style="list-style-type: none"> • 重点关注神经系统疾病领域 • 着力攻克阿尔茨海默症、ALS等神经疾病，重点开发神经营养因子 	<ul style="list-style-type: none"> • 深化细胞信号传导方面研究，开发并整合各类技术平台，如VEGF Trap, VelocImmune, Veloci-T等，整合入VelociSuite的综合平台，基于技术平台开发药品 	<ul style="list-style-type: none"> • 丰富和发展抗体产品线，开发新药，扩大原有药品适应症 • 着力于遗传学的研究，支持管线的开发 	<ul style="list-style-type: none"> • 通过专有的VelociSuite®技术加速和改进传统药物的开发过程 • 发展CRISPR基因编辑、RNAi、Universal CAR-T、基因与细胞治疗等创新技术
主要业务特征	<ul style="list-style-type: none"> • 脑源性神经生长因子” (BDNF) (肌萎缩侧索硬化症) • 睫状神经生长因子” (CNTF) (肌萎缩侧索硬化症) 	<ul style="list-style-type: none"> • 眼病 • 癌症 • 传染病 • 疼痛 • 心血管和代谢疾病 • 炎症 		<ul style="list-style-type: none"> • 眼科疾病 • 过敏和炎症疾病 • 癌症 • 心血管和代谢疾病 • 疼痛 • 血液系统疾病 • 传染病 • 罕见疾病

初创期 (1988-1995)	成长期 (1996-2013)	转型期 (2014-2018)	成熟期 (2019-现在)
-----------------	-----------------	-----------------	---------------

发展瓶颈	公司战略不明晰，缺乏可行；，药品研发成功率低，商业化难度大	研发资金不足	未及时跟上Biotech新风口	专利到期以及新产品竞争
解决方案	<ul style="list-style-type: none"> • 聘请前默沙东CEO Roy Vagelos担任董事会主席 • 不局限于神经系统疾病领域，加强对细胞信息的深入研究，发展新领域 	<ul style="list-style-type: none"> • 与其他公司合作，以技术换资金，联合开发，加大研发力度 	<ul style="list-style-type: none"> • 通过合作快速跟进CRISPR, RNAi, Universal CAR-T, 基因与细胞治疗等等创新技术，多元化产品管线 	<ul style="list-style-type: none"> • 加快新产品研发和扩大对外合作 • 深耕抗病毒感染领域 • 布局前沿RNA干扰疗法



疾病领域	核心产品	迭代/扩展
眼部疾病	EYLEA (VEGF)	专利到期 (欧洲2020, 美国2023) Extension: 糖尿病眼病、ROP等新适应症 单抗、RNA干扰和基因治疗探索其他眼病
过敏和炎症	DUPIXENT (IL-4R)	Approval: 6-11岁 特应性皮炎 Extension: 6-11岁 哮喘, 1-11 EoE, COPD
肿瘤	Libtayo (PD-1)	Approval: CSCC Extension: 非小细胞肺癌、宫颈癌
心血管疾病	Praluent (PCSK9)	专利之争: 安进Repatha (PCSK9) Approval: 胆固醇、心绞痛 新胆固醇药物: Evinacumab (ANGPTL3)

再生元发展复盘

策略:

- 1) 坚持**自主创新研发**, 增强科技实力, 搭建技术平台 (VelociSuite综合平台) 以支持新药开发, 不断加大研发投入同时提升研发效率;
- 2) 通过与Big Pharma商业化合作, 获得研发资金, 拓宽销售渠道, 获得产品授权的利润分成

现在: 眼科药品Lylea (抗VEGF) 仍是支柱产品, 未来因壁垒限销量仍制持续增长; 其他新产品开始发力, 贡献了年收入增速的80%; 目前有20多个药品处于临床开发中

未来:

- 1) 深化**遗传学**的研究, 支持新管道的开发; 将再生元的**抗体技术**与CRISPR基因编辑和RNA技术结合, 推进临床开发
- 2) 开发基因与细胞疗法, 引领**免疫肿瘤学**的浪潮; 持续抗病毒感染领域的抗体疗法研究

罗氏2001-2021股价异动解析

— 罗氏股价月涨跌幅
— 标普500月涨跌幅
- - - 道琼斯美国制药指数月涨跌幅

2002年11月14日 +3.02%
Pegasis和Copegus联用治疗丙型肝炎获得优先审评资格和委员会的一致推荐

2005年7月20日 +6.71%
抗肿瘤药物Avastin和Tarceva带动制药部门上半年销售额增长22%

2005年2月2日 -6.03%
公布2004年持续经营收入增长41%，但低于市场预期，2005年展望因Rocephin在美专利到期较消极

2003年初
受美国伊拉克战争影响股市波动

2002年9月3日 -5.20%
罗氏以22.9亿的价格出售维生素业务

2002年9月26日 +7.43%
Pegasis和Copegus联用治疗丙型肝炎显示比干扰素α-2b和ribavirin更优异的疗效；

2008年7月21日 -5.86%
提出以\$89每股收购Genentech剩余股份，投资者认为金额过高且可能需要更高价以达成协议

2008年2月25日 +4.01%
Avastin获FDA批准用于一线治疗转移性HER2-乳腺癌

2009年2月4日 -11.93%
受Tamiflu销售下降以及货币波动影响2008年利润和每股收益分别同比下滑5%与7%，下调2009年销售预期

2009年4月22日 -10.10%
Avastin在早期结肠癌试验中未达成终点

2009年3月12日 -0.78%
达成以\$95每股(468亿美元)收购Genentech剩余股份的协议

2009年3月10日 +6.08%
召开股东大会，股息增加9%

2011年7月25日 +3.01%
罗氏为南非婴儿早期诊断提供HIV/AIDS检测

2011年7月20日 +2.63%
Cellavista系统的细胞分析可用于再生医学的高通量细胞培养平台

2011年4月20日 +3.67%
筛查宫颈癌高风险女性的HPV检测获批

2010年5月 -12.94%
闪电崩盘，欧洲债务危机等导致市场波动

2010年7月16日 -4.70%
Avastin后续研究未减缓乳腺癌生长

2010年7月20日 -3.51%
FDA Oncologic Drugs Advisory Committee投票12:1支持撤回该适应症（于2011年11月18日正式宣布撤回决定）

2011年12月8日 +3.26%
Perjeta获得HER2+乳腺癌III期积极结果

2012年6月6日 +3.08%
Tocilizumab单药治疗类风湿性关节炎显著优于阿达木单抗

2014年1月30日 +4.02%
2013年报公布，由三驾马车以及多个HER2新产品驱动销售增长

2012年5月7日 -2.58%
CETP抑制剂Dalcetrapib的临床III期试验失败

2017年6月5日 -5.12%
ASCO数据显示Herceptin和Perjeta联用辅助治疗HER2阳性乳腺癌与对照组并无显著DFS数据差异

2014年12月19日 -6.59%
终止Gantenerumab治疗阿兹海默症的III期试验（于2017年重启关键III期临床试验）

2019年7月19日 -2.41%
Herceptin和Avastin的生物类似药在美上市

2016年5月27日 +3.36%
Gazyva/Gazyvaro一线治疗滤泡性淋巴瘤较Rituxan显示出更优越的PFS

2017年3月2日 +6.12%
公司宣布Herceptin和Perjeta联用治疗HER2阳性乳腺癌的临床III期试验达到主要终点
2017年3月15日 -3.12%
Mylan获得罗氏许可可在全球销售Herceptin生物类似药

2020年3月13日 +13.01%
自动化新冠监测系统获得FDA紧急批准

2019年1月31日 +3.16%
公布2018年报，Tecentriq与Ocrevus销售翻倍，Hemlibra上市第一年销售超市场预期

2021年3月15日 +2.49%
罗氏收购Genmark

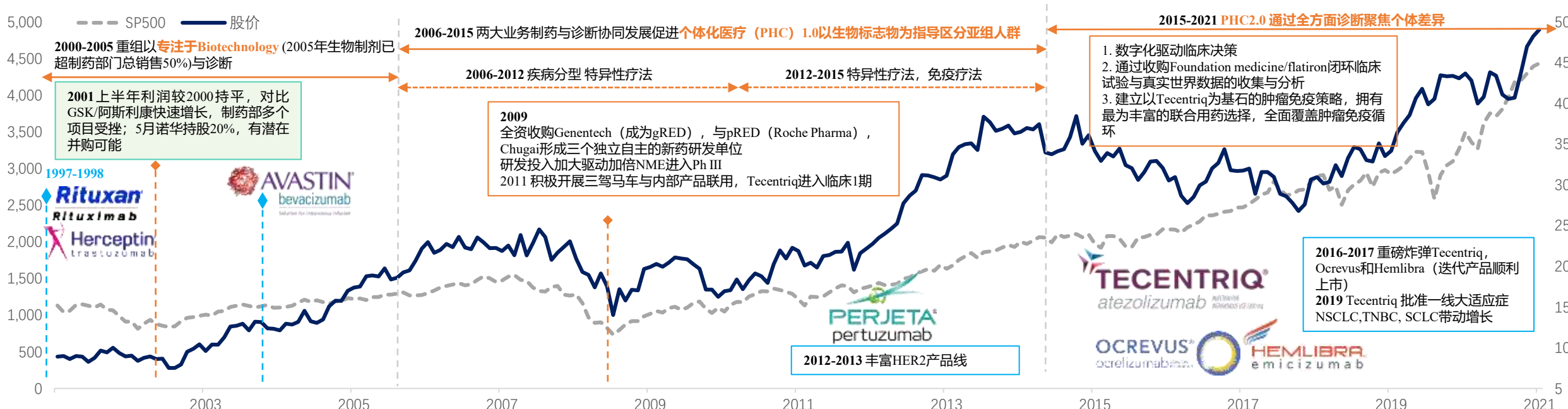
2020年7月23日 -5.21%
上半年业绩披露，受疫情影响利润和收入下滑不达预期

2021年7月22日 -4.27%
上半年利润下滑，尽管诊断业务带动了销售额增长

2021年6月7日 +3.45%
Biogen的Aduhelm获批治疗阿兹海默症，Roche拥有相似在研产品Gantenerumab

CEO	Fritz Gerber (1978-1998)	Franz Humer (1998-2008)	Severin Schwan (2008-至今)
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 业务分为制药、诊断、维生素与特种化学品和香水香料四大方向 药物研发从花销制品向生物工程转变 公司的巴塞尔免疫学研究所将重点转向遗传学，致力于研究基因功能以及基因在疾病中的作用 	<ul style="list-style-type: none"> 2000年，公司去除香水部门，转型为以制药、诊断、维生素和化学品为重心的医药企业 2002年，公司出售维生素业务，制药和诊断成为业务核心，两个部门独立运营，但研发成果相辅相成，诊断测试可以预测药物治疗对个体患者的疗效、毒性和风险，并监测患者对治疗的反应，提高药物疗效 	<ul style="list-style-type: none"> 公司重视疾病在分子层面的发病机制，着重制药和诊断的配套研发，目标是研发更精准的个性化靶向疗法 诊断和药品有机结合、协同发展。以精确的诊断带动合适的药品使用，提高医疗效率 2012年，超过60%的在研疗法伴有相应的诊断产品
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Herceptin (转移性乳腺癌) Inhibace (高血压) Mabthera/Rituxan (肿瘤/自免) Zenapex (器官移植后免疫排斥) Invirase (HIV蛋白酶抑制剂) 	<ul style="list-style-type: none"> Valcyte与Fuzeon (治疗HIV的新型融合抑制剂) Avastin (转移性结直肠癌) Tarceva (非小细胞肺癌) Actemra (风湿性关节炎) 	<ul style="list-style-type: none"> Vemurafenib (BRAF V600突变黑色素瘤) + BRAF突变分子测试 Perjeta与Kadcyla (HER2阳性乳腺癌) + HER2受体或基因表达测试 Tecentriq (尿路上皮癌) + PDL1 配套检测 Mericitabine (丙型肝炎) + Hepatitis C 病毒测试 CINtec PLUS (宫颈癌筛查) Ocrevus (多发性硬化症)

	1990s	2000s	2010s	2020s
并购	<p>1990 Genentech 56%股份</p> <p>1991 Nicholas (OTC) => 整合入消费者健康业务部门</p> <p>1991 从Cetus收购了PCR全球营销权</p> <p>1994 Syntex (器官移植) => 1995 成为罗氏生命科学部门</p> <p>1998 Boehringer Mannheim (诊断)</p>	<p>2000 AVL Medical Instruments (诊断)</p> <p>2001 日本中外 50.1%股份, 2002与罗氏日本合并, 2001年罗氏拥有中外 59.89% 的已发行股份</p> <p>2005 GlycArt Biotech (单抗技术)</p> <p>2008 Ventana (诊断)</p> <p>2009 Genentech 剩余股份</p>	<p>2014 Santaris 获得antisense LNA平台 (RNA靶向疗法)</p> <p>2014 Dutalys 获得DutaMab技术 (双抗)</p> <p>2014 InterMune 获得Esbriet (特发性肺纤维化)</p> <p>2014 Seragon 获得选择性雌激素受体下调剂SERD (肿瘤)</p> <p>2015 Foundation Medicine 56.3%股份; 2018 剩余股份 (肿瘤诊断)</p> <p>2016 Tensha 获得BET抑制剂 (肿瘤)</p> <p>2017 Ignyta 获得 Entrectinib (于2019年获FDA批准) (肿瘤)</p> <p>2018 Flatiron Health (肿瘤电子健康记录=> 真实世界证据)</p> <p>2019 Spark Therapeutics (基因治疗)</p> <p>2019 Promedior 获得rhPentraxin-2 (特发性肺纤维化)</p>	<p>2020 Inflazome (炎症)</p> <p>2020 Stratos Genomics (诊断测序)</p> <p>2021 GenMark (诊断传染病检测)</p>
合作	<p>1996 Gilead: Tamiflu 于1999年获FDA批准 (流感)</p>	<p>2006 Plexxikon: Zelboraf 于2011年获FDA批准 (肿瘤)</p> <p>2007 Alnylam (RNAi)</p>	<p>2011 PTC Therapeutics (脊髓性肌肉萎缩症)</p> <p>2015 SQZ (肿瘤细胞疗法)</p> <p>2018 Syapse (肿瘤真实世界证据)</p> <p>2018 Halozyme: ENHANZE @ 药物输送技术 (应用于Phesgo)</p> <p>2019 Dicerna (HBV siRNA疗法)</p> <p>2019 Parvus: Navacim (免疫调节)</p> <p>2019 Sarepta: SRP-9001 (裘馨氏肌肉失养症罕见病)</p> <p>2019 Skyhawk (RNA靶向小分子)</p>	<p>2020 Bicycle Therapeutics (双环肽肿瘤免疫疗法)</p> <p>2020 Regeneron: REGN-COV2 (新冠抗体鸡尾酒)</p> <p>2020 Arrakis (RNA靶向小分子)</p> <p>2020 Blueprint: Gavreto (RET小分子抑制剂)</p> <p>2020 Vividion (E3 ligase靶向小分子)</p>



“三驾马车”		迭代/扩展	
*约占制药部门50%销售额			
HER2	Herceptin (Trastuzumab) *专利到期 EU2014/US2019 2020FY -34% (-2307mCHF)	2012 Perjeta HER2不同抗原表位 (单抗, 联用) 2013 Kadcyla Trastuzumab-Emtansine (ADC) 2020 Phesgo Perjeta + Herceptin + hyaluronidase (皮下给药, 提高患者依从)	
VEGF	Avastin (Bevacizumab) *专利到期 US2019/EU2022 2020FY -25% (-2081mCHF)	联用 Tecentriq (PD-L1单抗, 一线/辅助肝癌/NSCLC) & Tarceva (一线EGFR突变NSCLC) 在研 眼科用药 Faricimab (anti-VEGF/Ang-2双抗)	
CD20	Rituxan (Rituximab) *专利到期 EU2013/US2018 2020FY -43% (-2254mCHF)	2013 Gazyva (单抗, 慢性淋巴细胞性白血病/淋巴瘤) 2017 Ocrevus (单抗, 多发性硬化症) 在研 mosunetuzumab & glofitamab (CD20xCD3双抗)	

罗氏发展复盘

策略:

- 1) 配套诊断构成协同性, 利于商业化推广与按价值支付
- 2) 积极开展合作并购以引入新技术, 扩展pipeline (2020年达成92项新协议), 以中小型补强交易为主, 针对性地加固精确诊疗

现在:

拥有15个重磅炸弹, 由**Ocrevus, Tecentriq, Hemlibra** (双抗, 甲型血友病), **Her2产品线**驱动增长

未来:

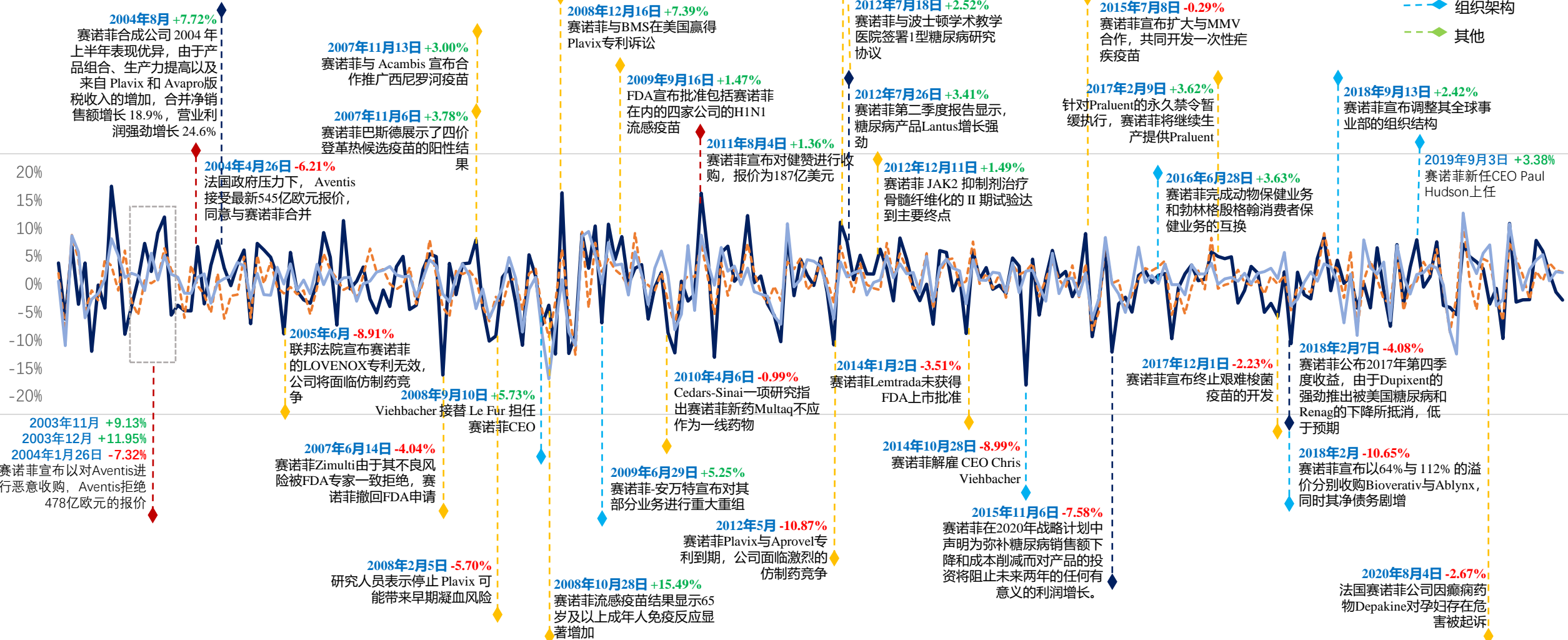
- 1) 适应症: 深耕肿瘤 (血液瘤, 乳腺癌, 肺癌), 广泛布局肿瘤免疫 (PD-L1联合用药以及围手术期应用, 肿瘤疫苗); 拓宽其他疾病领域 (神经系统, 眼科, 血友病)
- 2) 技术平台: 单抗, **双抗**, **ADC**, **基因疗法**, 融合蛋白, RNA等

2018年后新上市产品制药部门销售占比

20% (H1 2018), 28% (H1 2019), 38% (H1 2020), 51% (H1 2021)

— 赛诺菲股价月涨跌幅
 — 标普500月涨跌幅
 - - - 道琼斯美国制药指数月涨跌幅

- - ◆ 企业并购
 - - ◆ 产品研发
 - - ◆ 财务年报
 - - ◆ 组织架构
 - - ◆ 其他

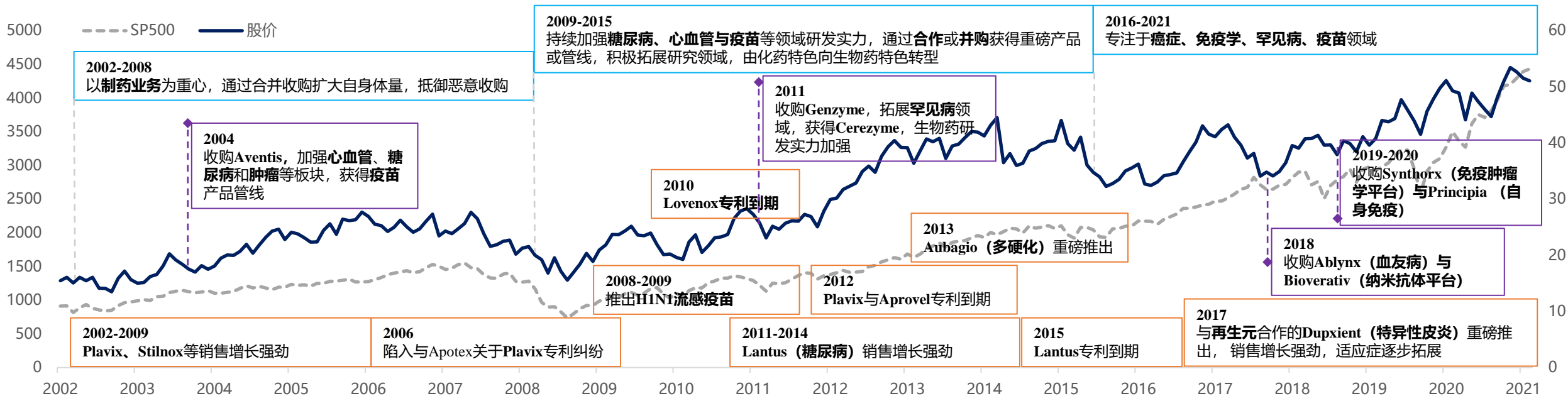


CEO	<ul style="list-style-type: none"> Jean-François Dehecq (1988-2007) 	<ul style="list-style-type: none"> Jean-François Dehecq (1988-2007) G�rard Le Fur (2007-2008) Chris Viehbacher (2008-2014) 	<ul style="list-style-type: none"> Chris Viehbacher (2008-2014) Olivier Brandicourt (2015-2019) Paul Hudson (2019-至今) 	<ul style="list-style-type: none"> Paul Hudson (2019-至今)
研发策略	探索研发非甾体抗炎药、抗血小板药物、低分子肝素等	<ul style="list-style-type: none"> 专注于心血管/血栓形成、中枢神经系统、内科以及肿瘤学四个治疗领域 	<ul style="list-style-type: none"> 主要业务覆盖糖尿病、疫苗、动物健康以及消费者健康等领域 通过加强外部合作，扩大公司现有研究领域（包括糖尿病、肿瘤以及疫苗） 逐渐增加生物制品与疫苗的研发比重 	<ul style="list-style-type: none"> Play to Win 战略：利用突破性科学改变医学实践，战略重心在于免疫学、疫苗、血友病、肿瘤学和罕见病等关键研发领域
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Plavix (抗血栓) Avapro (抗高血压) 	<ul style="list-style-type: none"> Aprovel (抗高血压) Plavix (抗血栓) Stilnox (失眠症) Eloxatin (结直肠癌) 	<ul style="list-style-type: none"> Lantus (糖尿病) Taxotere (乳腺癌、非小细胞肺癌) Lovenox (抗凝血) Plavix (抗血栓) Aprovel (抗高血压) Stilnox (失眠症) 	<ul style="list-style-type: none"> Dupixent (特异性皮炎) Aubagio (多发性硬化) Myozyme (戈谢病) Eloctate (血友病) Lovenox (抗凝血) Lantus (糖尿病) Polio/Pertussis/Hib Vaccines

1990s	2000s	2010s	2020s
-------	-------	-------	-------

并购	<p>1999 Sanofi与Synth�elabo宣布合并成立Sanofi Synthelabo</p>	<p>2004 Sanofi Synthelabo收购Aventis，宣布更名为立Sanofi-Aventis</p> <p>2009 Bipar (PARP抑制剂)</p> <p>2009 Fovea (眼科药物)</p>	<p>2010 TargeGen (Jak-2抑制剂)</p> <p>2011 Topaz (头虱治疗药)</p> <p>2011 收购Genzyme Corporation (罕见病)</p> <p>2012 收购Santha Biotechnics (疫苗)</p> <p>2017 收购Protein Sciences (疫苗)</p> <p>2018 收购Bioverativ (血友病)</p> <p>2018 收购Ablynx (纳米抗体)</p> <p>2019 收购Synthorx (免疫肿瘤学平台)</p>	<p>2020 Principia Biopharma (自身免疫)</p> <p>2020 Kiadis Pharma (NK 细胞疗法)</p> <p>2021 Kymab Ltd (单抗)</p> <p>2021 Tidal Therapeutic (mRNA 创新研究平台)</p>
合作	<p>Bristol-Myers Squibb (血小板聚集抑制剂)</p>	<p>2003 Regeneron Pharmaceuticals (VEGF Trap技术平台)</p> <p>2009 Exelixis, Inc. (肿瘤)</p> <p>2009 Alopexx Pharmaceuticals LLC (抗体)</p>	<p>2017 ImmuNext, Inc. (自免)</p> <p>2017 AstraZeneca (疫苗)</p> <p>2018 Denali Therapeutics (RIPK1 抑制剂)</p> <p>2018 Sobi (血友病)</p> <p>2018 Sangamo Therapeutics (细胞疗法)</p>	<p>2020 Translate Bio (COVID-19 mRNA疫苗)</p> <p>2020 Kymera (IRAK4蛋白降解疗法)</p> <p>2020 Nurix (蛋白质降解疗法)</p> <p>2021 Biond Biologics Ltd (癌症免疫疗法)</p> <p>2021 SIRION Biotech GmbH (罕见病)</p>

	夹缝之中求生存	小巨头到大巨头	稳中求进，再进却难	逆向而行，回归初心
核心发展战略	<ul style="list-style-type: none"> 多元化经营战略 全球化战略 	<ul style="list-style-type: none"> 集中化战略，集中优势于制药领域 企业合并战略，通过扩大规模来抵御大型制药公司的恶意收购 	<ul style="list-style-type: none"> 由化药特色向生物药特色转型 通过加强外部合作，扩大现有研究领域 	<ul style="list-style-type: none"> 专注于癌症、免疫学、罕见病、疫苗领域，聚焦业务重点在成熟市场和新兴市场的具体需求上
主要业务特征	<ul style="list-style-type: none"> 以药品业务为主、同时覆盖医疗器械、化妆品、动物健康、明胶、奶制品等 	<ul style="list-style-type: none"> 以处方药业务为主，专注于心血管/血栓、中枢神经、内科、肿瘤学等板块 	<ul style="list-style-type: none"> 以五大事业部为主：糖尿病与心血管疾病、普药与新兴市场、赛诺菲健赞（罕见病）、赛诺菲巴斯德（疫苗）、健康药业（消费者健康）。 	<ul style="list-style-type: none"> 新五大事业部：基础医疗、中国及新兴市场、专业护理、疫苗、消费者健康 三大核心业务单元：特药（免疫、罕见病、血液、神经、肿瘤）、疫苗、普药（糖尿病、心血管和成熟药品） 消费者健康业务作为集研发和生产功能于一体的部门独立运营
	初创期（1973-1998）	成长期（1999-2008）	转型期（2009-2015）	成熟期（2016-现在）
发展瓶颈	<ul style="list-style-type: none"> 公司规模小 业务领域单一 核心竞争力较弱 	<ul style="list-style-type: none"> 公司存在被收购的风险。1990年起，大型药企并购潮来袭，赛诺菲公司成为其他巨大药企收购目标之一 多元化战略使得资产过于分散，限制公司核心业务（制药）发展 	<ul style="list-style-type: none"> 产业需要转型，生物药成为大趋势 多种药物专利到期，面临仿制药竞争压力 	<ul style="list-style-type: none"> 创新产品过度依赖关键并购以及合作开发，内部研发成功案例较少 多次并购之后，公司内部组织复杂 糖尿病与心血管领域市场份额逐渐下滑
解决方案	<ul style="list-style-type: none"> 加大药物研发力度。公司分别于1974、1997年上市核心产品噻氯匹定（Ticlid）与波立维（Plavix） 迅速多元化扩张。公司陆续收购制药、化妆品、动物保健等公司，同时布局全球业务，进军美国、日本等市场 	<ul style="list-style-type: none"> 主动寻求并购、扩大规模。公司于1999年主动收购Synthelabo；于2004年主动收购Aventis； 集中发展制药业务。公司剥离化妆品、医疗器械、动物药品等业务，并于2007年与2009年加大与再生元的合作，于2008年收购健赞 	<ul style="list-style-type: none"> 以外生增长为主。通过收购、开放式外部研发合作获得重磅产品进入特定领域或增强该领域竞争力，如疫苗、罕见病以及肿瘤等 加大生物制品的研发 	<ul style="list-style-type: none"> 转变研发模式，以内部创新为主。由原来外部合作研发：内部研发=2:1，转向为外部合作研发：内部研发=1:2，加大对新药研发的布局 简化组织架构，削减成本：公司出售动物保健业务（非核心竞争业务）给勃林格殷格翰 转变研发重心。公司暂缓心血管和糖尿病领域研发，进而集中于公司核心四大领域。



赛诺菲发展复盘

核心催化剂 (股价上涨) :

- 1) 重磅产品的推出以及销售增长: 如Plavix (2002-2009)、H1N1流感疫苗 (2008-2009) Lantus (2011-2014)、Aubagio (2013-现在)、Dupixent (2017-目前)
- 2) 通过并购合作强化或拓展核心业务领域: Aventis (心血管、糖尿病、肿瘤与疫苗), Genzyme (罕见病)
- 3) 剥离非核心资产, 改变业务重心

挑战 (股价波动/下跌) :

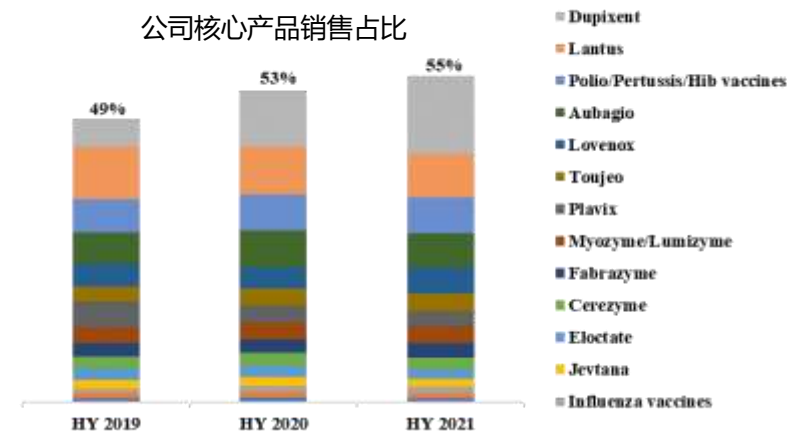
专利到期后的仿制药竞争: Lovenox (2010)、Plavix (2006&2012) Aprovel (2012)、Lantus (2015)

应对策略: 吸纳新兴生物制药公司, 获得重磅产品或研发管线。

现在:

- 1) 专注于癌症、免疫学、罕见病、疫苗领域, 逐步退出心血管与糖尿病领域
- 2) 2021年品牌药物产品销售收入占总收入55%, 目前以Dupixent、Lantus、PPH疫苗与Aubagio为主, 其中Dupixent增长潜力巨大
- 3) 通过收购Kiadis、Kymab与Tidal布局NK细胞疗法、免疫肿瘤疗法与mRNA研究平台等

公司核心产品销售占比



临床管线图谱

产品技术图谱 (最快进展)

	单抗	双抗/多抗	疫苗	小分子	Protac	ADC	基因治疗	细胞治疗	生物酶/酶替代	其他
已上市	7		6	5					6	7
NDA/BLA	1								1	
临床III期	2		3	4		1	1			1
临床II期	3		6	2			1			1
临床I期	6		2	4	1		1	3		
IND										
临床前										

治疗领域图谱

肿瘤	自身免疫/慢性炎症	病毒感染	细菌感染	呼吸系统疾病	代谢类疾病	疼痛	皮肤科疾病	眼科	神经系统疾病	精神疾病	罕见遗传病	血液病
4	2	1	3		11				2		6	3
1											1	1
8	11	3	1						3		2	4
10	7	4	2						2		4	1
8	3	2							1		1	3

赛诺菲管线优势:

赛诺菲强势领域为**自身免疫、罕见病、癌症与疫苗**四大领域。

公司通过2004年收购Aventis在肿瘤与疫苗领域奠定基础。2011-2012年收购了Santha、Protein加强疫苗领域优势，同年赛诺菲收购健赞布局罕见病领域。2017年，得益于与再生元的合作，Dupixent重磅上市并且销售增长强劲，公司加大研发积极拓展其适应症。2019年收购Synthorx获得免疫肿瘤学平台，强化肿瘤领域。

目前Dupixent已成为公司销售收入的核心驱动力，预计随着未来适应症的拓展，Dupixent市场潜力巨大。在研产品中，作为BTK抑制剂，Tolebrutinib有望接过Aubiago与Lemtrada大旗继续占领多发性硬化症市场。抗体领域，Nirsevimab目前已被多国认定为突破性治疗药物，未来有望快速全球布局。

核心驱动产品

产品介绍

Dupixent是赛诺菲/再生元合作开发的一款单克隆抗体药物，可以阻断2型炎症中具有关键作用的IL-4和IL-13蛋白（炎症因子）。

目前适应症包括：**中度至重度特应性皮炎（≥6岁患者）、中度至重度哮喘（≥12岁患者）、伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎（CRSwNP，成人患者）**

核心推动力

- 1) 唯一靶向IL-4R的上市药物
- 2) 适应症的持续拓展：儿童哮喘（6-11岁，III期）、儿童特应性皮炎（6个月-5岁，II/III期）、嗜酸性食管炎（III期）、慢性阻塞性肺病（III期）、大疱性类天疱疮（III期）、结节性痒疹（III期）、慢性自发性荨麻疹（III期）、食物和环境过敏（II期）



重要在研项目

Nirsevimab

Nirsevimab由赛诺菲/阿斯利康联合开发的预防呼吸道合胞病毒感染的长效单克隆抗体。

IIb期临床结果显示，相比于对照组Nirsevimab可以降低70-80%的呼吸道合胞病毒感染风险。

Nirsevimab已获美国FDA突破性疗法认定，被欧洲药品管理局（EMA）批准纳入的优先药物计划以及进入中国国家药监局突破性治疗药物程序等。

Tolebrutinib

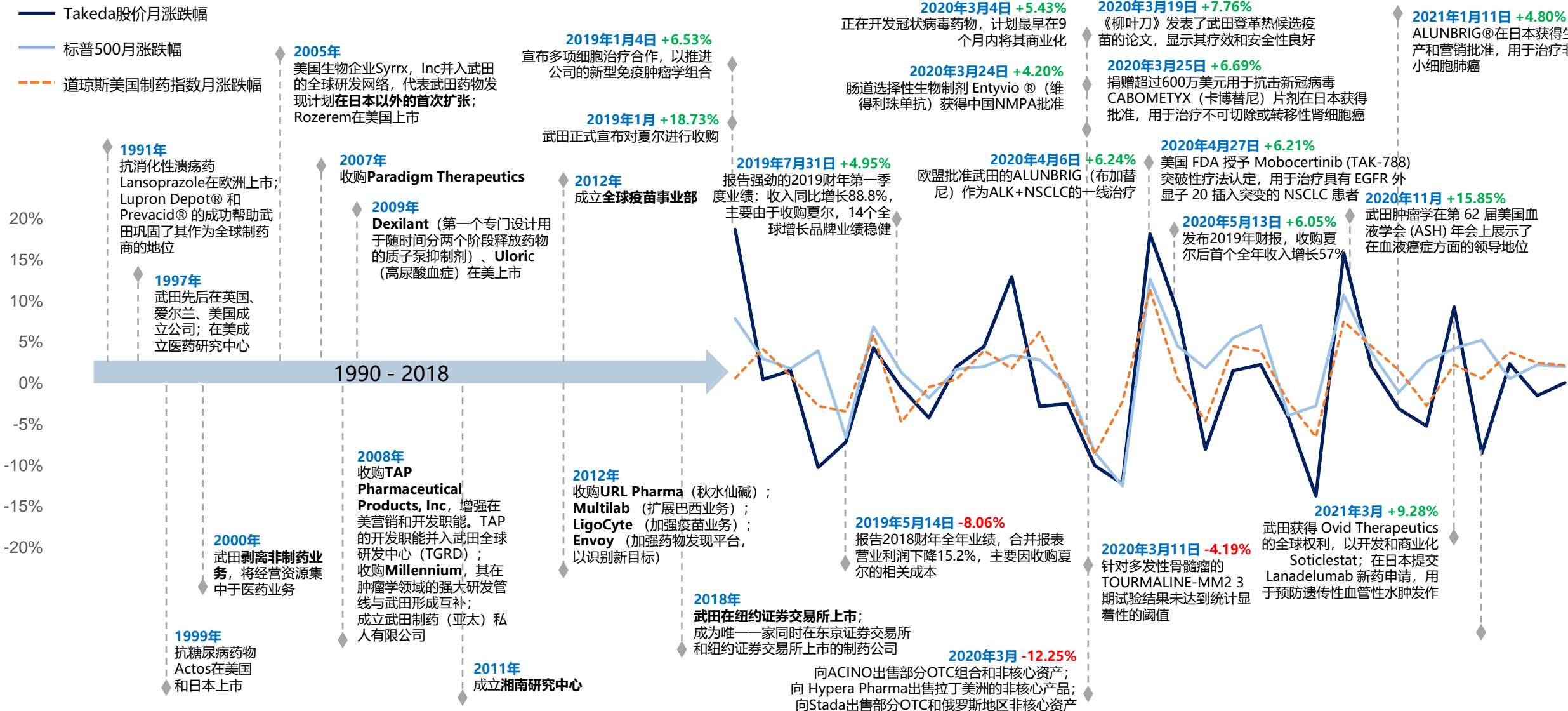
Tolebrutinib (SAR442168) 是一种有效的，具有口服活性和BTK抑制剂，有赛诺菲收购美国Principia公司获得，适应症为3种类型多发性硬化症（MS），包括RMS、PPMS与SPMS。

目前多发性硬化症市场规模庞大，但公司多发性硬化症药物主要产品Aubiago与Lemtrada销售收入持续下降。神经领域中Tolebrutinib有望接过二者大旗。

Amcenestrant

Amcenestrant是一种口服SERD，可拮抗和降解雌激素受体（ER），从而抑制ER信号通路。其正在研发的适应症包括：**作为二线或三线治疗ER+/HER2-MBC的单药疗法，联合palbociclib一线治疗ER+/HER2-MBC，辅助治疗早期乳腺癌，联合palbociclib一线治疗ER+MBC。**

联合palbociclib一线治疗ER+/HER2-MBC的临床结果令人鼓舞的抗肿瘤活性：**PR率34.3%，SD率62.9%，CBR率74.3%，其中没有3级毒性发生。**



CEO	武田国男 (1993-2009)	长谷川闲史 (2009-2015)	Christophe Weber (2015-至今)
研发策略	<ul style="list-style-type: none"> 通过联合研发、国外分公司和合资公司方式, 进一步扩大国际化; 专注制药业务, 逐步搭建研、产、销一体化世界格局 	<ul style="list-style-type: none"> 通过收购世界一流的生物制药公司加强肿瘤管线 通过分立和整合 TAP Pharmaceutical 调整运营结构 开发和建立肿瘤和中枢神经系统疾病特许经营权 	<ul style="list-style-type: none"> 完成对夏尔的整合 进攻不存在安全有效疫苗的传染病领域 聚焦冠状病毒治疗领域 开创CoVlg-19 Plasma Alliance
核心产品	<ul style="list-style-type: none"> Lupron (前列腺癌) Prevacid (胃和肠道溃疡、糜烂性食管炎) Candesartan (高血压) Actos (改善胰岛素抗性并降低血糖值, 适用于2型糖尿病) 	<ul style="list-style-type: none"> Rozerem (失眠治疗) Dexilant (糜烂性食管炎) Febuxostat (高尿酸血症、痛风) 	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig (NSCLC) Takhzyro (遗传性血管性水肿) Entyvio (溃疡性结肠炎和克罗恩病)

	1990s	2000s	2010s	2020s
并购	-	<ul style="list-style-type: none"> 2005.2 Syrrx (高通量 X 射线晶体学技术) 2007.3 Paradigm Therapeutics (中枢神经系统疾病) 2008.2 Amgen (结直肠癌药物 Vectibix) 2008.3 TAP (Prevacid等药物管线) 2008.4 Millennium (血癌药物 Velcade等蛋白质内稳态研究) 	<ul style="list-style-type: none"> 2011.9 Nycomed (Daxas及其他肺病药物) 2012.4 URL Pharma (痛风治疗药物Colcrys) 2012.5 Multilab (OTC组合的 Neosaldina、Eparema 和 Nebacetin) 2012.10 LigoCyte (疫苗业务) 2012.11 Envoy (bacTRAP 技术及CNS 药物管线) 2013.5 Inviragen (DENVax等活病毒/灭活病毒疫苗) 2017.1 Ariad (白血病药物 Ponatinib等小分子抗肿瘤药) 2018.8 TiGenix (Alofisel) 2019.1 Shire (注意力缺陷多动障碍药物 Vyvanse) 	<ul style="list-style-type: none"> 2021.3 Maverick (COBRA™ 平台等T细胞接合疗法) 2021.3 Ovid (癫痫药物soticlestat)
合作	-	<ul style="list-style-type: none"> 2007.9 Lundbeck (治疗情绪和焦虑症的CNS 化合物) 2008.5 Alnylam (RNAi) 2009.12 Seattle Genetics (Brentuximab Vedotin) 	<ul style="list-style-type: none"> 2014.9 MacroGenics (DART 技术) 2015.8 Orexigen (Contrave) 2016.10 Crescendo (Humabody) 2017.8 Shattuck Labs (新型检查点融合蛋白) 2017.9 Noile-Immune (Prime CAR-T平台) 2018.1 Denali (神经退行性疾病) 2019.5 Frazier (Phathom) 2019.11 MD Anderson (CAR NK) 	<ul style="list-style-type: none"> 2020.3 Anima (mRNA转译调节剂) 2020.10 Arrowhead (ARO-AAT) 2020.10 Moderna (新冠疫苗) 2020.8 Novavax (新冠疫苗) 2020.6 Neurocrine (精神疾病疗法)

核心发展战略

- **国际化发展**：从英、美、德等国**进口**西药到日本销售；实行“**出海**”战略；与外国药企**联合研发**和成立**合资公司**；在全球建立**分公司**。
- **专注高收益的制药业务**并剥离维生素、食品、保健品及其它非制药业务。
- 以**自营、并购和合作**模式扩展药品管线和增加销售额，全面搭建起研、产、销一体化的世界格局。
- 通过**大规模并购**新增产品，增加销售额。
- 积极推进**罕见病**管线药物研发和销售，进军**孤儿药领域**。

主要业务特征

- 处方药
- 抗肿瘤药物
- CNS疾病药物
- 罕见遗传病/血液病药物
- 罕见遗传病/血液病药物
- 罕见遗传病/血液病药物
- 罕见遗传病/血液病药物
- 疫苗

- 将研发工作及投资集中在五个核心治疗领域：**肿瘤学、罕见遗传疾病和血液学、神经科学和胃肠病学和血浆衍生治疗药物**。
- **剥离非核心资产**以优化核心领域业务、简化运营、减少债务并加速去杠杆化。
- 将疫苗领域研发重点放在登革热、COVID-19、大流行性流感和寨卡病毒上

初创期 (1970-1999)

成长期 (2000-2012)

转型期 (2013 -2019)

成熟期 (2020年-现在)

发展瓶颈

本土市场因药价限制政策日渐利薄，出口战略在进军美国市场时受挫，两大阿尔兹海默症药物（Citicoline和 Isquinone）被FDA拒批，药品外贸利润低。

与雅培在合资企业TAP的经营上产生分歧；新药（Ramelteon、Febuxostat和d-Lansoprazole等）不足以弥补三款大药（Prevacid、Actos和 Atacand）因专利断崖而即将下跌的销售额。

新增产品的销售额仍无法抵消三大重磅大药销售下降带来的损失；因大规模收购（620亿美元收购夏尔）以及隐瞒Actos 可能致癌而面临巨额赔偿产生巨大财政负担。

日本疫情攀升急需国产疫苗，在本土疫苗研发赛道武田并不具有生产疫苗最有优势的技术

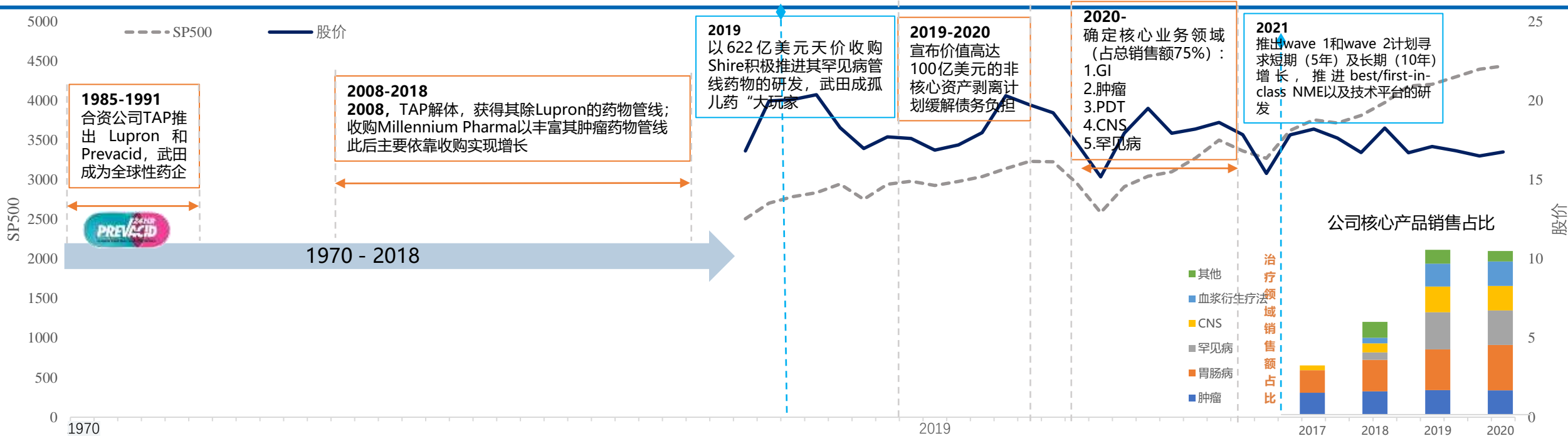
解决方案

- 国际化进程升级，与雅培合作成立合资公司Takeda Abbott Products (TAP) Pharma，合作包括研发、生产和销售以作为武田药品销往美国的一个渠道。

- TAP解体，收获其所有在研管线药物。
- 收购专注抗肿瘤药物研发的Millennium Pharma，并入肿瘤部门（Takeda Oncology），收获其具有成为重磅药物潜力的在研抗癌药管线。
- 收购Nycomed，获得 Pantoprazole。
- 收购URL pharma，获得 Colcrys。

- 通过裁员、出卖资产等手段，大量削减开支。
- 将其干眼病药物 Xiidra出售给诺华；将其外科手术贴片产品 TachoSil 出售给强生。
- 执行资产剥离战略：剥离的产品阵容涵盖各种治疗类别的非核心处方药品，包括心血管/代谢和抗炎产品，累计交易总价值高达约116亿美元。

- 和美国药企Moderna签订合同，计划在日本进口、分销、推广接种其疫苗，同时也测试其对病毒的治疗效果。
- 获得Novavax疫苗制造技术转移与使用的许可，公司预计每年可提供2.5亿剂的产量。



疾病领域	核心产品	迭代/扩展
胃肠病	Prevacid (lansoprazole) *专利到期 US2009	2002 Prevacid® SoluTab™口服片剂处方 (15mg/30mg) 2003 缓释胶囊 成分: 兰索拉唑; 蔡普生 (已停产) 2004 静脉注射 (已停产)
肿瘤	Velcade *专利到期 US2022	Approval: 2014 多发性骨髓瘤患者的再治疗和套细胞淋巴瘤患者的一线治疗 Extension: 2015 后续口服药物Ninlaro (ixazomib)
CNS	Vyvanse *专利到期 US2023	Approval: 6岁及以上患者的注意力缺陷/多动障碍 Extension: 4至5岁的学龄前儿童ADHD

武田发展复盘策略:

1) 将研发工作及投资集中在五个核心治疗领域: **肿瘤学、罕见遗传疾病和血液学、神经科学和胃肠病学和血浆衍生治疗药物**;

2) 以**自营、并购和合作**模式扩展药品管线和增加销售额, 全面搭建起研、产、销一体化的世界格局。

现在: 以优秀的**内部研发能力**和200多个积极的**合作伙伴关系**作为研发引擎, 稳定推进WAVE 1研发管线项目; 剥离**非核心资产**以聚焦主营领域、简化运营、减少债务并加速去杠杆化。

未来:

1) 瞄准**新兴市场**进行针对性投资, 为现有品牌的持续增长和Wave 1管线资产提供强大的平台;

2) 快速稳步地推进**第二波价值转化高峰**中的下一代创新疗法, 为核心治疗领域中高度未满足需求的目标人群提供转化或治疗潜力

- 医改政策执行低于预期风险;
- 药物研发进度不及预期, 药物研发失败风险;

创新药企业在海外进行临床, 由于试验设计, 审批政策的变化等影响, 研发进度可能会不及预期

- 企业出海政策风险;

受到中美贸易摩擦的影响, 可能存在部分医药企业在海外业务的拓展进度不及预期

- 集采风险;

2022年下半年可能会有生物类似物集采对部分企业的业绩造成影响

- 业绩不及预期风险;
- 新冠疫情防控不及预期;

随着Omicron毒株的蔓延, 国际疫情防控不利, 会对国内疫情的防控造成困难, 有再一次大范围传播的可能, 对部分药企产品的运输, 对患者的按时就医和药品的销售造成不利影响。

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“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，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属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投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，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。

本报告的版权归本公司所有，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、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；

中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月行业指数涨跌幅相对大盘在5%以上；

中性：预期未来6个月行业指数涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月行业指数涨跌幅相对大盘在-5%以下。

东吴证券研究所

苏州工业园区星阳街5号

邮政编码：215021

传真：(0512) 62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券 财富家园