

DRUG TIMES

药时代

制药巨擘的 成功密码

小故事，大策略
为你解读跨国药企背后的秘密

◎ 作者 / 主编: Fiona Yu

药时代
荣誉分享，
隆重推荐！

前国家药监局首席科学家

何如意

+

国际业务及中国总裁
阿斯利康全球执行副总裁

王磊

作序推荐

A black and white portrait of a woman with dark, shoulder-length hair, looking slightly upwards and to the right. She is wearing a dark, possibly black, top. The background is a soft, out-of-focus grey.

◎ 作者 / 主编：Fiona Yu

制药巨擘的 成功密码

小故事，大策略
为你解读跨国药企背后的秘密

作者简介

Fiona Yu 女士是美国麻省理工学院的斯隆学者 (MIT Sloan Fellows), 获得麻省理工学院和长江商学院的双料 MBA, 拥有 20 多年的企业高管经验。她曾经创办了优维生物科技咨询公司 (Univita Biotech Consulting), 专注于药企战略研究, 在中美两国的生物制药领域积累了广泛经验。本书收录了她作为《药时代》签约作者所撰写的一系列关于全球制药巨头战略分析的文章, 一共 22 篇, 涵盖了 20 家企业。这些文章倍受业界的关注与好评, 众多资深人士一致认为, 它们对我国制药业的发展很有借鉴和思考价值。

作 者 的 话

提笔为这本书写自序的这一瞬间，我自然而然想起了一年前炎热的夏天，只是发心动念想在公众号上和同行分享一下我对药企战略研究的一点体会。没有想到，这些文章受到了许多同行的喜爱，催促我出书的呼声此起彼伏，于是，它们被集结成为这本《制药巨擘的成功密码》。

这本书不是人物传记，虽然每篇都以近乎小说的形式在开场。这本书也不是药企历史，虽然每篇都会叙述企业跌宕起伏的来时去路。我的这本书其实是关于制药企业的战略研究的，细细读来，它呈现了全球 20 家不同背景、不同目标的制药巨头在数十年甚至数百年间的历史中，如何审时度势地运用大开大合的智慧，走过各种艰难险阻而茁壮成长起来的战略集锦。

古人曾经总结了这样的智慧：“夫以铜为镜，可以正衣冠；以史为镜，可以知兴替；以人为镜，可以知得失。”在当代的经济社会中，应该还有一句，“以其它企业为镜，可以知进退。”中国的制药行业正在经历一个千载难逢的黄金上升期，却也是一个摸着石头过河的时期。我们成熟的传统制药企业面临转型，而新兴的生物科技企业才刚刚进入赛道，无论企业战略方面还是科学技术方面，我们都有尚待提升的巨大空间。这 20 家成功的跨国制药公司，正是我们可以摸到的 20 颗“石头”。在战略高度上，它们如何确定经营领域、培养人才、提升内部科技研发与系统管控能力、对外进行兼并与合作，以及在资本市场上融到必要的资金，最终成长为行业领军企业，这一步步都是值得学习和借鉴的模范教材。

对制药企业作战略研究分析，与其说是我的工作，不如说是我的爱好。每一家筚路蓝缕走过来的企业，无论规模大小，都是一首首气势澎湃磅礴的诗歌。要对每一家药企的战略分析透彻，就应该像分析 Elon Musk 的

Space X 能不能成功让火箭一飞冲天那样客观全面——

1. 关注价值创造和价值捕捉：商务定位和发展方向；
2. 关注科技研发和制造工艺：药品开发平台和管线资产；
3. 关注时代给予的商业环境：不同时间和不同市场所带来的机会与挑战；
4. 掌舵人的性格特质：历任 CEO 的背景和能力。

以上这些要点，书中的每篇文章中都已一一涵盖。当然，我的每篇文章才不过万字左右，因篇幅所限，既不能够涵盖企业的全方全面，也不可能涉及所有相关的科技与药品。挂万漏一之处，还请读者们海涵。

作者：Fiona Yu

序言



2019 年的一天，我在微信朋友圈读到了一篇朋友转发的 Fiona Yu 老师介绍国际知名药企赛诺菲 (Sanofi) 的文章，感到很有意思，一气读完，意犹未尽。从那时起，我开始关注 Fiona 的文章和评论，感觉读她的文章很有趣。她的文章中有数据，有内容，有故事，还有她的心得。有时，读后竟不自觉地围绕她文章中提出的问题的陷入深深的思考。今得知 Fiona Yu 老师将要把发表的系列文章整理成册，很是高兴。这将是一本有价值的好书，尤其对致力于新药研发的朋友和该领域内创业的朋友。这本书分析了 20 家全球最大的优秀药企，聚焦真正起到效果的最有力量的一些战略，把它们呈现出来，包括这些企业当时是怎么创业的，他们在发展过程中经历了哪些大事，从而帮助我们在工作中去学习、去思考。读后感觉大大开阔视野，拓展知识结构，并最终受益匪浅。期待着本书的出版对我国新药研发创业能起到良好的推动作用，加快这一领域与国际接轨，并创造出高质量有临床价值的好药，以造福全人类。我非常高兴读到这本书，也非常乐意推荐这本书。

——何如意（前国家药监局首席科学家）

序言



我从事医药行业 24 年以来，目睹了外资医药企业进入中国开展业务，中国国内制药企业完成从仿制药到创新药的迭代并不断崛起，大量优秀中国医药研发营销人才成长为行业领军人物并不断走向国际化。国家政策从加速审批、加快医保评审和运用资本市场多方面鼓励创新，中国的医药企业会不会像高铁、建设和通讯等其他行业那样从此走上国际化的道路而成为另外一张中国名片？非常令人期待。

这是中国制药企业面临的一个非常实际的问题。答案在哪里呢？

当我第一次读到 Fiona 创作的 20 大跨国药企（MNC）战略分析系列文章时，我就被文章独特的风格、详实丰富的数据和深入专业的解读所深深吸引，她关于罗氏和阿斯利康的故事更是让我故地重游，昨日重现。她的每一篇文章都以一个有趣的故事开始，让读者如同身临其境，回溯几十年甚至上百年，亲眼回看一个个重要的历史时刻。这种写法瞬间拉近了读者与文章主角，每一家跨国药企，之间的距离，让读者带着好奇心迫不及待地走进 MNC 或漫长或神奇的历史。接下来，Fiona 用庖丁解牛的手法细致入微地分析了 20 家世界一流制药公司的战略战术、成功或失败的关键因素，内容涵盖宏观经济环境、产品线 and 管线、技术创新、企业管理、BD 与合作等方面。

这些丰富而系统的信息可以帮助我们回答上面的那个问题，对于快速发展的中国新药研发行业无疑是颇具指导作用的。

我推荐 Fiona 的这本 500 页图书，期待朋友们也享受这本书带给我们的可谓是 First-in-class 的价值和体验！她为我们学习国际先进经验做出了贡献！

——王磊（阿斯利康全球执行副总裁，国际业务及中国总裁）



目录

01 走下神坛后，吉利德（Gilead）有何妙计翻身？ 015

一句价值二亿美元的谎言 / 700 亿美元的创业神坛 / 约翰·马汀的
并购之路 / 成也萧何、败也萧何 / 产品销售、一路走低 / 药品管线
与未来 / 新官再上任、再烧三把火 / 结语与启思

02 生物链上的江湖，新基（Celgene）是猎人还是猎物？ 035

一个猎手的成长史 / 一个猎手的成长 / 围猎四方 / 逐鹿市场 / 药品
管线与未来 / 三十年河东，三十年河西 / 结语与启思

03 百年药企强生（JNJ），能否再走百年？ 055

秦始皇兵马俑所作的大媒 / 此杨森不是彼强生 / 强生因何而强 / 并
购与扩张 / 药品管线与未来 / 强生高管与对外合作 / 强生外部创新
战略 (JNJ External Innovation) / 结语与启思

04 武田 (Takeda) 模式能否帮助亚洲药企杀入国际? 073

意义重大的一场法、日冲突 / 大和民族中的欧罗巴人 / 成长必要的三份营养: 进口、出口与合资 / 功不可没的一场相爱相杀 / 确保增长的神器: 研发与并购 / 在售药品与销售额 / 药品管线与未来 / 结语与启思

05 化工老大到药企龙头, 从诺华 (Novartis) 的转型经验你学到啥? 094

一场寒冷的大规模裁员 / 一个不是制药出身的 CEO / 天下大事 分久必合 / 从化工老大到制药巨头的脱胎换骨 / 新官上任 / 诺华主要的产品与销售 / 药品管线与未来 / Alcon (爱尔康) 的分拆上市 / 诺华 vs 罗氏的好戏 / 结语与启思

06 从不合并的礼来 (Lilly), 单靠自己究竟能走多远? 117

百优解的问世 / 华人之光 - 汪大卫的故事 / 礼来制药的今生 / 数代 CEO, 同一大使命 / 并购与被并购 / 在售药品和业绩 / 药品管线和未来 / 地道美国药企的中国缘份 / 结语与启思

07 默沙东 (MSD) 能凭 K 药乘风破浪, 霸王再起吗? 147

一骑绝尘的哈姆雷特王子 / 百年征途 / 15 年王者 / 水满则溢, 月盈则亏 / 复兴之路, 兼并为先 / 销售成长, 稳步向上 / 药品管线和未来 / 结语与启思

08 靠兼并长大的赛诺菲 (Sanofi), 真正的绝招是啥? 168

一颗治愈人心的良药灵丹 / 健赞, 孤儿药领域的“苹果公司” / 赛诺菲, 长袖善舞的法兰西骄傲 / 成就雄图霸业的交响乐四乐章 / 稳中求进, 再进却难 / 销售和主要在售药品 / 药品管线和未来 / 新领袖, 新未来 / 结语与启思

09 BMS 能否东山再起，靠的是 O 药还是 Celgene？ 195

世纪名药，花落谁家 / 两枝并蒂莲，百年漫长路 / 与世界第一擦肩而过的三十年 / 并购与扩张 / 销售业绩 / 药品管线与未来 / 结语与启思

10 沉寂多年的至尊辉瑞 (Pfizer)，还有并购以外的法宝吗？ 221

一场寒冷的董事会议 / 老大的基因 / “适当研发 + 一流营销” / V 字型的 20 年 / 在售药品和销售业绩 / 药品管线与未来 / 结语与启思

11 在转型中纠结的拜耳 (Bayer) 245

不再被信任的 CEO / 一场“地狱联姻” / 鲍曼和他的孟山都之梦 / 从染料和阿司匹林开始的拜耳 / 收购和扩展 / 主要产品和销售 / 药品管线与未来 / 波澜壮阔的沉浮 / 结语与启思

12 赢了反收购战，阿斯利康 (AZ) 如何称霸药业？ 270

千钧压顶 何以淡定 / 临危受命 背水一战 / 兵临城下 硝烟难灭 / 绝处逢生 力挽狂澜 / 与时俱进 奋发图强 / 结语与启思

13 药企的老司机，安进 (Amgen) 的绝杀大招你未必懂？ 289

基因新秀 逆势而生 / 否极泰来 飞龙在天 / 更上层楼 管线多发 / 野蛮生长，销售传奇 / 绝杀大招 成功关键 / 结语与启思

14 兼并了基因泰克 (Genentech)，罗氏 (Roche) 能否就此号令群雄？ 307

基因世纪，泰克出鞘 / 一代王者，罗氏称雄 / 强强联手，倚天屠龙 / 并购高手，择肥而噬 / 财经高管 独特策略 / 销售增长，未来可期 / 药品管线与未来 / 研发精英，女中豪杰 / 结语与启思

15 从不被看好到 550 亿美元市值的 Vertex 传奇 329

被梦想逼到创业之路的一代英才 / 黑暗夜 崎岖路 / 兵出华容道 绝处又逢生 / 四十亿销售额 一种适应症 / 集中罕见病 聚焦 CF 症 / 三套好牌 一方霸主 / 过去与未来 / 结语与启思

16 贵族 Vs 平民，两家医药巨头 CEO 女强人的巅峰对决 349

不同河畔 一样花开 / 两条起跑线 一个“中”点站 / 一场并无短兵相接的巅峰对决 / 实力与性别无关 / 艾玛，行业最激进之换血疗法 / 瓦希玛，行业最佛系之萧规曹随 / 结语与启思

17 兼并界鼻祖葛兰素（GSK），300 多岁能否再次回春？ 366

偷梁换柱 乾坤挪移 / 差评满满的一张成绩单 / 前世今生 并购鼻祖 / 英明睿智的领路人 / 激进霸气的继任者 / 美国队长巴伦 / 史上的主要并购项目 / 结语与启思

18 在埃博拉中先拔头筹的再生元（Regeneron），能否在新冠中再下一城？ 392

埃博拉跑道上一匹完胜的千里马 / 不走诺贝尔之路的两位超级学霸 / 友谊的小船驶入了万里商海 / 马失前蹄 初战落败 / 三顾茅庐 老师出征 / 老树已死 新芽再生 / 相濡以沫 终达坦途 / 主要上市产品与管线 / 精英化与狼性化的用人之道 / 结语与启思

19 鲸吞艾尔健，力推克力芝，后新冠时代的艾伯维（AbbVie）招招精狠！ 415

七年星光 百年征程 / 成于怀特 分于怀特 / 老当益壮的“铁帽子王” / “上帝的礼物” BTK / “滑铁卢的诅咒” Rova-T / “抹平经营皱纹”的 Botox / 销售与核心药品 / 药品管线与未来 / 结语与启思

20	主攻糖尿病的诺和诺德（Novo Nordisk），能否靠	
	GLP-1 通杀全场？	440
	一城辉煌 再下两城 / 二代CEO 一轮新浪潮 / 一样花开为底迟 / 拆分、收购与兼并 / 主要产品和销售 / 药品管线与未来 / 结语与启思	
21	富可过三代！德国勃林格殷格翰（BI）教你如何做大家族	
	式跨国药企	465
	心遂人愿 霸业成真 / 富贵之花 四世未衰 / 并购交易 借力之道 / 销售与主要药品 / 研发管线和未来 / 结语与启思	
22	概览与总结	488
	一串有趣的统计数据 / 企业战略总概 / 新冠之前与新冠之后	
23	附录	503
24	读者评论	504
25	编者按	505
26	药时代简介	506

The background is a deep blue with abstract, swirling patterns. In the upper left, a magnifying glass is visible, with its lens focusing on a bright blue, glowing particle. Other similar glowing particles are scattered throughout the scene, creating a sense of depth and focus. The overall aesthetic is scientific and futuristic.

走下神坛后，
吉利德 (Gilead)
有何妙计翻身？

2016年3月的一天，随着下班时间的到来，加州福斯特镇的阳光变得越来越柔和。一位银发碧眼的中年人在他的办公室里坐立不安，焦急地等待着什么。终于，电话铃响了，他迫不及待地接起来。

听筒里传出了公司首席法律顾问的声音，“Milligan先生，根据陪审团的决定，加州地方法院已经作出了裁决。对我们而言，这个裁决里有一个好消息，也有一个坏消息。您要先听哪个？”

这位中年人回答道：“那就从坏消息先说起吧。”

“坏消息是，陪审团一致认定我们要为丙肝药物向默沙东支付专利使用费用。”

这个中年人心头一紧，感觉内心被沉重地击打了一下。他紧接着又问：“那还能有什么好消息呢？”

“好消息是，金额只是2亿美元，而不是对方所要求的20亿。”

听到了只要2亿美元这个数字，这位中年人刚刚被悬在空中的一颗心又重新踏踏实实归回了原位。在制药领域，关于专利的法律诉讼向来都是家常便饭，围绕着技术来追逐利益的大戏堪为你方唱罢我登场，舞台大幕从来没有真正合拢过。在道儿上混的大公司，几乎都是从既做过原告又做过被告的枪林弹雨里走过来的。即使这样，这个案子对这位银发中年人依然非同寻常。他是一个月前才刚被任命为吉利德（Gilead）公司CEO的约翰·米利根（John Milligan）。该场法律诉颂如何处理，不仅仅涉及到吉利德在财务上将面临多大的损失，也涉及到公众对米利根新官上任后领导能力的评价。

一句价值二亿美元的谎言

丙肝曾经一直被视为不可攻克疾病，众多制药企业的相关努力最多只能对它起到缓解的作用。幸运的是，吉利德的神药 Sovaldi 在 2013 年被美国 FDA 批准上市，彻底治愈了一位又一位病患，在全球展开了丙肝

剿灭战。2014 年，吉利德又推出了副作用更小、治愈率更高的升级版本 Harvoni。不过，手握救命神丹的吉利德似乎缺乏菩萨心肠，为期 12 周的治疗被定价为 8-9 万美元，于是该药物系列单在 2015 年就为吉利德贡献了高达 191 亿美元的天价收入。自此，民众私下也将吉利德的拼写由 Gilead 改为 Greed，以嘲讽这家公司的贪婪。

归根溯源，吉利德的这头现金牛是来自于它以 110 亿美元所购买的 Pharmasset 公司。2011 年底，Pharmasset 整体净亏损累积高达 9 千多万美元，而它的口服丙型肝炎药物刚进入 III 期临床。业界不相信这款药物可以彻底治愈丙肝，他们一致认为，吉利德用自己 1/3 的企业价值去追求一个主要药物临床风险极高的公司，很可能会赔得底都掉光了。不过，吉利德却仿佛有一双超越了业界认知水平的一双慧眼，Pharmasset 的丙肝药喜获 FDA 批准，而且疗效惊人。此后三年半的时间内，吉利德的股价从 20 美元升至 120 美元，公司一跃成为了全球的十大药企业之一。

巨利当头，必生事端。Sovaldi 和 Harvoni 为吉利德带来了滚滚洪利，也招来了一匹大灰狼。默沙东一纸诉状将其告到美国法院，声称这些丙肝药物的化学结构是基于自己公司的专利而开发的，要求获赔 20 亿美元的专利使用费。

坦率地说，当科技进化到一定阶段，一些药物的基本研发原理往往都是业界所共知的。某位科学家在某一权威杂志上发表了一篇学术论文，就有可能启发了其他科学家朝同一方向努力，最后产生出许多结构类似的药品。再加上同源同宗的学派林立，一旦有了好药，“利”字当头，自然而然就引发了无数专利之争。作为局外人，我们很难判定这些研发究竟应该属于谁，业界也只能根据法律的规则，作出“相对合法”却不能“绝对合理”的判定。

2 亿美元的赔偿金尚在吉利德能够轻松支付的范围内，米利根舒了一口长气。然而，电话里法律顾问的声音还没结束：“另外一个可喜的消息是，我们已有充分证据，证明默沙东原来负责这项专利的律师菲利普·杜

雷特 (Philippe Durette)，在调查时数次作了伪证。他曾经代表默沙东在一次会议中参与了对 Pharmasset 公司的尽职调查，甚至清晰地看到了 Sovaldi 的关键分子结构。IT 系统有他参与过电话会议的确切记录，可是他却反复不予承认。”

听到了之里，药企老将米利根甜蜜地会心一笑，铁证如山之下，他意识到了吉利德在这场诉讼中将扭转乾坤而完胜默沙东。果然，在吉利德的全力反击下，三个月后美国地区法院法官 Freeman 提交了 65 页的案件调查意见，整个事态突然发生了 180 度大翻转。因为杜雷特向法院作伪证，法官判定吉利德完全不用支付默沙东任何专利使用费。自从以后，最昂贵的一句谎言在历史上被刷新高，以 2 亿美元的高额被收录进了美国的司法历史，这就是默沙东的专利律师杜雷特所作的伪证。

米利根拥有生物制药行业高管的标准配置式教育背景，即伊利诺大学的博士学位以及 UCSF 的博士后培训。1990 年，他以基层研究科学家的身份加入了吉利德，成为了第 32 号员工。过去 26 年间，他几乎在公司所有重要的职位上都服务过，包括作为公司的 COO 和 CFO。在 2006 和 2007 两年，“机构投资者”杂志曾连续两年将米利根评选为生物制药界的最佳 CFO。2016 年，米利根走上了他的人生巅峰，成为了吉利德的第三任 CEO。

700 亿美元的创业神坛

时间回推至 1987 年，一位 29 岁名叫迈克·韦奥丹 (Michael Riordan) 的医生创立了“吉利德科学公司” (Gilead Sciences)。韦奥丹拥有华盛顿大学的化学学士学位，但他在拿到了约翰霍普金斯的医学博士学位后，职业方向有了很大的转变，从此立志一生从商，又攻读了

一个哈佛商学院的 MBA 学位。毕业后，他在门罗风险投资公司（Menlo Ventures）工作了一年，摸透了风险投资的运营套路后，就下海创立了吉利德。吉利德（Gilead）是中东的一个地名，在旧约《圣经》中屡屡被提到。后来，中东又出产了一种以吉利德而命名的乳膏，它被视为人类历史上第一个真正意义上的药品。

韦奥丹小时候感染过登革热，所以他就将吉利德的商业方向锁定在抗病毒领域。初创的生物药企都有一致的基本特征，就是要钱没钱、要人没人、要技术却不成熟、要商誉却飘渺在未来。那么，为什么只有像吉利德这样为数极少的公司能够成为全球前 50 大药企呢？在企业刚萌芽的时候，谈未来的战略和执行都很远，当下所能拼的，就只有创始人的人格魅力和性格定力，该粘合住的团队要呵护好，该面对的困境要走得过。在公司一无所有之初，韦奥丹凭借自己的领导力将内部的各位大神各归其位，作为一驾完整的马车按照策划好的技术路线开始上路奔跑，尽管那时他们并不具备做出世界一流创新药品的能力。

韦奥丹对外长袖善舞，在董事会中云集了一批知名的政治家、诺贝尔奖得主，还有当红的律师和经济学家为新的公司站台。他还曾经写信邀请巴菲特入股，只是巴菲特并没有同意。和其它靠烧钱才能存活下来的生物制药公司一样，吉利德在创立之后十年都没有足够的收益来填补研发和运营所造成的亏空，正是拥有这一批名人的背书，使他在资本市场上频频融资得到了神一般的助攻。

像当年艰苦卓绝的中国人民经历了八年抗战一样，吉利德也花了八年多的时间在种种困难中反围剿，最终获得了成功。1996 年，它的第一个新药 Vistide 终于获批上市，用于艾滋病患者因 CMV 病毒感染而诱发的视网膜炎。不过，Vistide 的商业表现不佳，年销售额从未超过 1000 万美元，并在 2002 年后就在吉利德的年报中销声匿迹了。虽然吉利德连它的成本都没有收回来，却以这次新药获批上市成功为名，募集到近 2.5 亿美元的新融资。正是这笔钱的支持，吉利德才具备了支持后期高速发展的财力。

约翰·马汀的并购之路

1997 年，韦奥丹将自己 CEO 的接力棒交到了约翰·马汀（John Martin）。从此，马汀开始了约 20 年的 CEO 执政生涯。马汀也是科班出身，背景为芝加哥大学有机化学博士；他早在 1990 年公司成立之初就开始担任研发副总裁，是一位老将。截至 2016 年马汀卸任时，吉利德这个“美国梦”仅仅诞生了 30 年，销售收入就已翻了 1000 倍，总资产达 703 亿美元，持有的现金和现金等价物达到 367 亿美元，成为世上“最有钱”的药企之一。

马汀从韦奥丹那里承袭了公司的初心，集中了所有资源在抗病毒领域继续抢滩夺地，也成为了制药历史上最会买买买的 CEO 之一。表 1-1 显示了过去吉利德的关键并购项目。

1999 年，吉利德以小吃大，以 5.5 亿美元的价格收购了年销售额 1.3 亿美元的 NeXstar Pharma，从而获得了 AmBisome 和 DaunoXome 两大脂质体产品。次年，吉利德的营收从几千万美元增加到了 1.7 亿美元，其中 AmBisome 单独贡献了 1.3 亿美元。吉利德的主要收入来源首次从收取与大药企合作研发的经费转变为药品的销售额，标志着它从一家初创公司终于成长为一家地地道道的药企了。

2001 年，吉利德首个抗艾滋病药物 Viread 获 FDA 批准。2002 年，吉利德以 4.6 亿美元收购了 Triangle 公司，次年，该公司带来的 HIV 药物 Emtricitabine 获 FDA 批准上市。接下来，吉利德又接连推出了基于 TAF 的三款疗效更好而副作用更低的 HIV 药物 Genvoya, Descovy, Odefsey。2018 年，号称历史上“最强效”的 HIV 整合酶抑制剂 Biktarvy 也获批上市。至此，吉利德的多个药物横扫了艾滋病的整个市场。

吉利德近年的主要并购项目

年份	金额	被并购公司	并购意义
2020	49亿美元	Forty Seven	获得了一款名为5F9 (magrolimab) 的CD47抗体
2019	51亿美元	Galapagos	获得Galapagos公司9.7%的股份, 达20%, 并可最高扩大至29.9%。吉利德将获得Galapagos的药物研发平台和管线药物道在欧洲以外的销售权; 并修改2015年的协议, 允许Galapagos拥有新药Filgotinib在欧洲更高的销售权。
2018	N/A	Gadeta	与荷兰 Gadeta 公司 (γ δ T细胞技术公司) 达成协议, 使其逐步获得 Gadeta 公司的更大股份, 并在后来可决定是否完全收购该公司 (KITE公司本来的文易项目)
2017	119亿美元	KITE	获得了CAR-T疗法Yescarta
2017	5.7亿美元	Cell Design Labs	收购 Cell Design Labs (KITE 公司本来的交易项目)
2016	4亿美元	Nimbus Apollo	获得了NDI-010976 和其他治疗NASH疾病的ACC抑制剂
2015	4.7亿美元	Phenex	获得了治疗NASH疾病的小分子FXR激动剂
2015	6500万美元	EpiTherapeutics	得到了HDAC抑制剂
2015	4.3亿美元	Galapagos	获得Galapagos公司12.3%的股权, 另加其他款项以购买抗炎药Filgotinib
2013	5.1亿美元	YM Bioscience	获得CYT387, 一种口服的JAK1/JAK2抑制剂
2011	3.8亿美元	Calistoga	扩展其在肿瘤和炎症方面的布局
2011	104亿美元	Pharmasset	获得了丙肝旗舰大药Sofosbuvir
2010	1.2亿美元	CGI制药公司	将其研究专长扩展到激酶生物学和化学领域
2010	2.3亿美元	Arresto	获得了用于纤维化疾病和癌症方面的管线药物
2009	14亿美元	CV治疗公司	得到了Ranexa和Lexiscan
2007	N/A	Parion	与Parion公司签订用于治疗肺病的上皮钠通道抑制剂的许可协议
2006	3.7亿美元	Corus	获得了Aztreonam lysine
2006	1.3亿美元	Raylo	Raylo是API生产制造商
2006	25亿美元	Myogen	得到了Ambrisentan, Darusentan and Flolan等药物
2002	4.6亿美元	Triangle	获得Emtricitabine和另外两种抗病毒药物
1999	N/A	NeXstar	得到了AmBisome和DaunoXome两药

表 1-1

抗 HIV 病毒注定需要长期服药，治疗方案的方便性非常重要，于是，吉利德率先推出了每日一片的二联、三联和四联的鸡尾酒疗法。虽然艾滋病依然是不治之症，吉利德的药品却已将 HIV 控制在不容易发展为 AIDS 的状况。科技上的领先和战略上的成功，确保吉利德一举击败了以 GSK 为代表的资深对手。2018 年，吉利德以 51% 的市场份额和超过 146 亿美元的总销售额，成为了抗艾滋病领域的绝对霸主。而这 146 亿美元的收入也占到了吉利德 2018 年全年 221 亿销售额的约 70%。

不过，马汀头顶上最引人瞩目的一道商业光环，是来自于他对 Pharmasset 公司的收购。2011 年，吉列德以 112 亿美元的天价，获得了能将丙肝治愈的 Sovaldi、Harvoni、Epclusa、和 Vosevi 等四款药物。在马汀最后任期前的 2015 年，光是吉一代 Sovaldi 和吉二代 Harvoni 就斩获了 191 亿美元的年销售额，并将吉列德推入了全球药企 10 强榜。

成也萧何、败也萧何

2016 年初，米利根从马汀手中拿到了接力棒，成为了吉利德的第三任 CEO。他带领公司“幸运地”阻击了默沙东挑起的专利大战后，也曾踌躇满志地畅想未来。不过，他预料过 100 种公司的未来，但接下来的三年内，吉利德却走上了他不曾预料到的第 101 种未来，那就是从神坛上跌落下来！

在专利断崖期还没有到来之前，吉利德的丙肝药物就已经悲壮地出现了专利断崖期的一系列“综合症”。2016 年，疗效更强的吉三代 Epclusa 加入了阵营，三药合并的销售额却下滑至 148 亿美元；2017 年吉四代 Vosevi 再次问世，但四药合并的销售额继续跌落至

94 亿美元；到了 2018 年，整个丙肝药品管线的销售额萎缩至三年前的 20%，只有 37 亿美元。受此影响，吉利德的股价也跌至 66 元，仅为三年前的一半。

客观而言，米利根并没有任何重大决策失误。引发这些丙肝药物销售额巨幅缩水的主因来自两方面：第一、随着大量丙肝患者的治愈，患者对相应药品的需求自然降低；而药物的高治愈率又导致新增受感染的病人持续减少，从而恶性循环再次加剧了药品市场的萎缩。总而言之，任何一种药物，如果它能将一种传染疾病彻底治愈，那么，它从问世的第一天就必然走上了自身消亡之路，而且消亡的速度与其疗效成正比。第二、吉利德的四代药品，已经不再是世间可治愈丙肝的唯一“神药”了。艾伯维于 2017 年也推出了丙肝新药 Mavyret，它的疗效不弱于吉利德的所有药品，但将治疗周期由 12 周缩短至 8 周，定价仅为 2.6 万美元。至此，吉利德在丙肝市场的辉煌像昙花一现，最终黯然落幕，走下神坛。

产品销售、一路走低

根据吉利德的财报，2018 年全年总收入为 221 亿美元，与 2017 年的 261 亿相比下滑 15%。按产品细分，艾滋病产品销售额为 146 亿美元，同比增长 12%，主要原因为 Biktarvy 的上市，以及 Descovy、Genvoya、Odefsey 等持续大卖。而丙肝产品只贡献了 37 亿美元，只及 2017 年的 94 亿的 40%。而新买的 KITE 公司所带来的 CART-T 疗法 Yescarta 却只贡献了 2.6 亿美元，远远不如预期。其他产品，包括治疗乙肝、心脑血管、肿瘤等的合并销售额为 31 亿美元，也比 2017 年有所减少。

根据吉利德所发布的 2019 年报，销售额为 224 亿美元。不过，下滑



Pharmasset 丙肝神药 Sovaldi 的化学结构

的业绩并不影响吉利德高管层在公众面前所表达的信心，似乎自己口袋中完全有充足现金银两来驱动未来的并购和合作，药品管线的增加好像只在弹指之间。真的会这样简单吗？

重整管线、老树新花

作为 CEO，面对结伴下滑的销售额和股价，米利根可辞其疚，但难推其责。不幸的是吉利德最近流年不利，多个重磅新药出师未捷，无疾而终。2016 年 1 月，吉利德的 Simtuzumab(LOXL2 单抗)在胰腺癌的失败后，在特发性肺纤维化 (IPF) 也铩羽而归。2016 年 3 月，肿瘤新药 Zydelig (PI3K 抑制剂) 因在临床研究中出现感染相关死亡而遭到 EMA/FDA 调查，吉利德宣布暂停 Zydelig 的全部 6 个项目研发。2016 年 9 月，吉利德又因疗效不足而停止了 GS-5745 (MMP-9 单抗) 的溃疡性结肠炎研究。2017 年 11 月，吉利德的抗骨髓纤维化新药 Momelotinib (JAK1/2

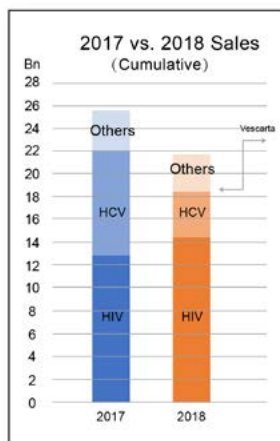


图 - 1 2017-2018 年吉利德各产品销售额

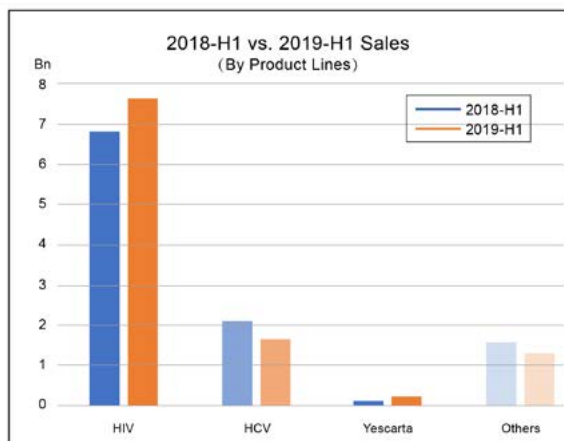


图 - 2

抑制剂) 的三期临床效果同样令人失望。2018 年 7 月, 吉利德又停止了对一款心脏病药物的研究。

面对一次次的失败, 吉利德绝对不想束手就擒。在淘汰了以上一大堆重磅大药后, 吉利德仍将卷土重来, 决意把力量集中在艾滋病、肝炎 / NASH、肿瘤与炎症等药物的研发上, 继续深耕细作。下图为吉利德最新的研发管线图表, 供大家参考:

A- 艾滋病: 吉利德继续深挖自己在抗艾滋药物市场上的潜力。它的 Bistavy 被称为有史以来最好的 HIV 产品, 2019 年的销售额有望达到 60 亿美元的峰值。它还有一种可成为长效组合艾滋病治疗支柱的新药 GS-6207, 目前虽然还处于 1 期临床, 评估净值就已超过了 200 亿美元。此外, 它用于预防 HIV 感染的药物 Truvada 的专利在 2021 年才会过期, 它的更新版本 Descovy 是一种组合药物, 已经获 FDA 批准用于 HIV 治疗和预防。

B- 乙肝: 吉利德坚持在乙肝方面进行探索, 如 TDF、TAF 等都属于乙肝治疗的一线药物, TAF 更是近年来 FDA 批准的首个乙肝药物。

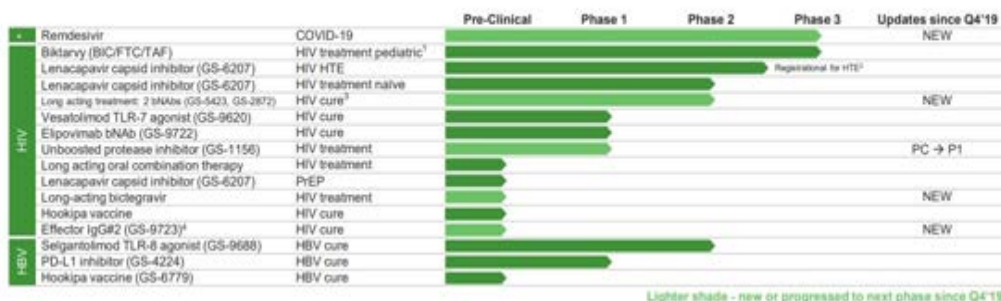
另外，乙肝新药 GS-9688 是 TLR8 激动剂，目前在开展两个二期临床，预计明年完成。2019 年 2 月，吉利德还宣布与 Precision 公司合作，利用 ARCUS 基因组编辑技术开发乙肝治疗方案。

C- 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH): 吉利德目前有三款 NASH 药处于临床期。其中 Selonsertib 是 ASK1 抑制剂，Firsocostat 是 ACC 抑制剂，Cilofexor 是 FXR 激动剂。去年吉利德还与韩国 Yuhan 公司达成合作协议，共同开发治疗晚期 NASH 患者的创新小分子疗法。此外，2018 年 12 月吉利德又与 Scholar Rock 公司达成战略合作，共同开发高度特异性 TGF- β 抑制剂，用于治疗包括 NASH 在内的纤维化疾病。2019 年 4 月，吉利德又与诺和诺德合作开展一项临床试验，把诺和的 Semaglutide (GLP-1) 与吉利德的 Cilofexor 和 Firsocostat 联用，治疗 NASH。同月，吉利德又与 Insitro 达成战略合作，用 Insitro 的研发平台来构建 NASH 的疾病模型，以发现新的靶点。通过内部研发与对外的多个合作协议，吉利德在 NASH 上深耕的苦心，非常明显。

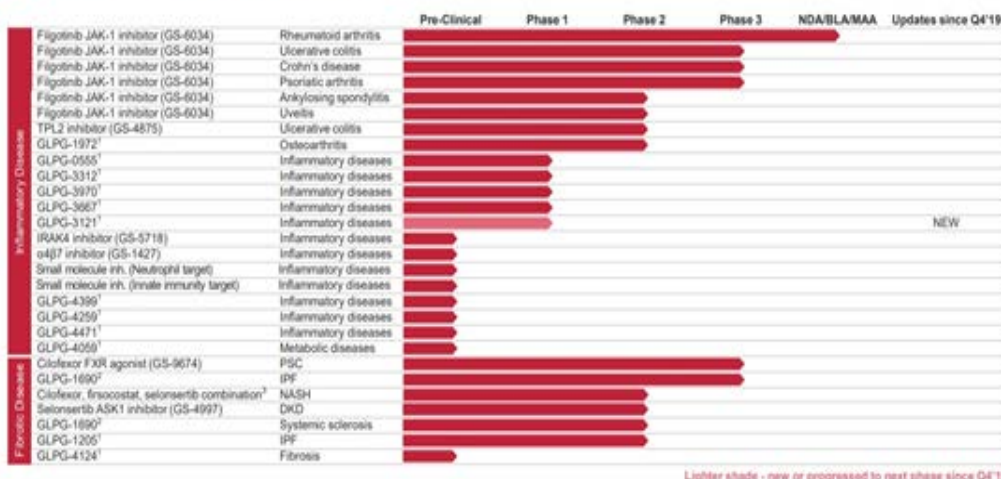
吉利德的 NASH 开发之路却比较曲折。2019 年 2 月，Selonsertib 的首个三期临床 STELLAR-4 以失败收场。其后，另一个大型的三期临床 STELLAR-3 也未达主要终点。吉利德称正积极研究 STELLAR 数据，并表示将与 PathAI 和 Insitro 等公司合作，推进新的研发计划。吉利德并称非常期待其 Selonsertib、Cilofexor 和 Firsocostat 的三药组合二期临床数据，结果将于 2019 年底时可见。

相对于吉利德的落泊，却是有人欢喜有人愁。2019 年 9 月，Intercept 公司宣布已向 FDA 提交了产品 Ocaliva 的上市申请。Ocaliva 是 FXR 激动剂，在 2016 年时已被 FDA 批准用于治疗原发性胆汁性肝硬化 (PBC)。它是目前唯一在治疗 NASH 的三期临床上达到主要终点的药物，也是唯一获得 FDA 突破性药物资格认定的 NASH 新药。Intercept 在今年 2 月公布了其三期临床 REGENERATE 的期中分析结果。数据显示：Ocaliva 治疗组在第 18 个月时，肝纤维化程度至少改善

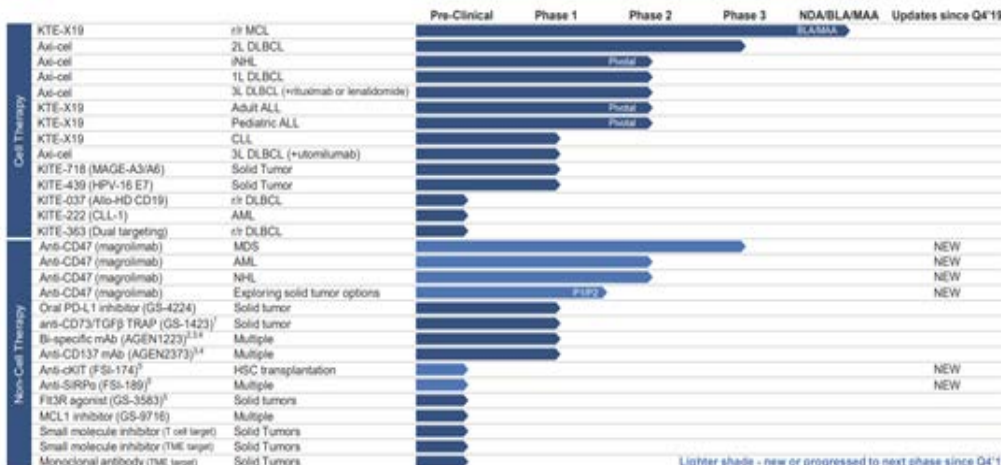
Viral Disease Pipeline



Inflammatory Disease Pipeline



Oncology Pipeline

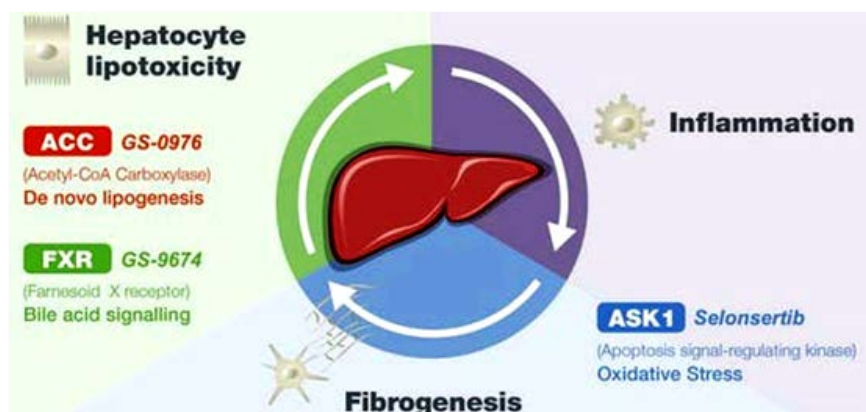


1级或以上的比例显著高于安慰剂组 (23.1% vs 11.9%, $p=0.0002$)。另外, 脂肪蓄积减少比例也较安慰剂组有所提高, 虽然未达统计上差异。该药耐受性良好, 最常见的不良事件为瘙痒。

与此同时, 另一竞争对手 Enanta 公司也马上公布其 EDP-305 的 2A 期临床数据。EDP-305 与 Ocaliva 同为 FXR 激动剂。虽然高剂量 EDP-305 可降低肝酶水平, 但程度上没有比 Ocaliva 更好, 且高剂量引来的瘙痒副作用非常高。另外, 目前处于三期临床的 NASH 其它主要药物还有 Takeda/Tobira 的 CCR2/CCR5 拮抗剂 Cenicriviroc mesylate 以及 Genfit 公司的 PPAR α /PPAR δ 激动剂 Elafibranor 等, 市场竞争非常激烈, 吉利德想要要追赶未必容易。

D- 肿瘤 / 细胞疗法: 为了将跌落的销售额再次拉升起来, 米利根不得不将公司的药品管线拓展到永远不会落幕的抗肿瘤领域。其中颇具代表性的一次战略决策, 就在 2017 年, 吉利德斥 119 亿美元的巨资购买了 KITE 公司, 收获了它的 CAR-T 细胞疗法 Yescarta 及其管线。据一个名为 ZUMA-1 的长期疗效临床试验显示, 在接受治疗的复发 / 难治大 B 细胞淋巴瘤患者中, 50% 以上在 24 个月后仍对疗法产生持续响应。除

吉利德在 NASH 上的管线与布局图



Yescarta 外，吉利德还开展了其它细胞疗法的研究，其中包括治疗实体瘤的 CAR-T 疗法，以及建立同种异体的“通用型”CAR-T 疗法。

除了 KITE 的这项收购，吉利德还积极与外部公司合作，以增强癌症药物的管线。2018 年 10 月，吉利德与 Tango 公司达成协议，将从该公司基于功能基因组学的药物研发平台获取 5 款针对免疫逃逸方面的新疗法。2018 年 12 月，吉利德又与 Agenus 公司合作，取得 3 款创新抗体疗法的研发权，包括激活 CD137 的单抗 AGEN2373，清除 TREG 调节细胞的双抗 AGEN1223，和调节肿瘤微环境的双抗 AGEN1423。吉利德还将获得 AGENUS 另外两个抗体的未来购买权。2019 年 6 月，吉利德又宣布和 Carna 公司合作开发免疫肿瘤的小分子化合物，并获取使用 Carna 的脂质激酶药物发现平台，另外也收获了 Carna 公司一尚未公开靶点的新抑制剂。通过这些合作，吉利德的抗癌管线将包括细胞疗法、抗体和小分子靶向药物。

E- 炎症疾病：吉利德的 Filgotinib 是与 Galapagos 公司自 2015 年起联合开发的 JAK1 抑制剂。目前在多项临床中用于治疗多种炎症疾病。在治疗类风湿关节炎方面，总计有 3 项名为 FINCH 的三期临床，效果积极，预计今年年底会向 FDA 提出上市申请。此外，Filgotinib 在溃疡性肠炎和克罗恩病的治疗上也处于三期。吉利德正在对该药在炎症性疾病方面的应用进行一系列的 systemic 临床研究，致力囊括所有可能的适应症，从而最大化市场分额。

2019 年 7 月，吉利德再宣布与 Galapagos 公司达成 51 亿美元并长达 10 年的全球研发新合作协议。吉利德将获得该公司一系列创新的化合物组合，包括目前正在进行临床试验的 6 个新分子、超过 20 个临床前项目和一个新的药物发现平台。此外，吉利德还将获得在欧洲以外所有国家开发和商业化 Galapagos 一切独家管线药品的许可和选择权。吉利德也获得了 Galapagos 肺纤维化疾病的三期药物 GLPG-1690 的权利和骨关节炎的 2B 期药物 GLPG-1972 在美国的选择权。GLPG1690 和

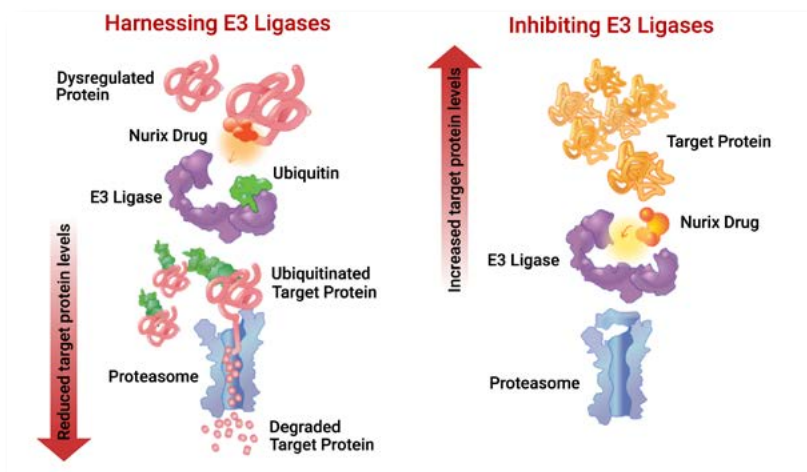
GLPG1972 可为吉利德中后期研发管线提供新的机会。

F- 其它管线协议： 蛋白靶向降解是药物研发领域的一个新发展方向，有望解决细胞中约八成的无法成药靶点。今年 6 月，吉利德宣布与 Nurix 公司达成合作协议，利用 Nurix 的泛素 / E3 泛素连接酶平台开发新的蛋白降解药物，用以治疗癌症和其它疾病。依据协议，吉利德将有权对自 Nurix 技术平台开发出的 5 个靶向降解药物行使许可选择权。不过，蛋白靶向降解技术还新，而且竞争激烈，吉利德能否在这领域胜出，未来实属难料。

新官再上任、再烧三把火

米利根在带领了吉利德两年多后在 2018 年 7 月时突然宣布离职，前罗氏资深高管丹尼尔·奥岱 (Daniel O' Day) 遂于 2018 年底被任命为公

Nurix 公司的蛋白靶向降解技术图



司的新 CEO，并于今年 3 月正式上任。奥岱在罗氏的工作中积累了多年关于抗肿瘤药物的资深经验，这也许是吉利德招揽他的其中一个重要原因。虽然 KITE 的 CAR-T 业绩远远低于 \$ 市场预期，但奥岱明确表示，吉利德还会不断加强在 KITE 和细胞疗法方向上的长期投资，以期获得在 CAR-T 领域技术与市场上的突破。

作为新官，奥岱也烧了三把火，为吉利德的未来方向制定了三个主要目标：

1. 带领吉利德走上有序的向前发展道路；
2. 进行公司重组 / 组织调整，以确保正确的人处于正确的位置，以实现业绩最大化；
3. 利用并购或与外部科技公司合作来丰富吉利德的产品管线。

从口号上看，奥岱强调的路线与前任米利根的战略并无本质上的区别，近一年来，他领导下的吉利德在两件事情上受到了关注。

第一件重要的事情，新冠爆发以来，吉利德在埃博拉之疾中甘拜其它药下风的瑞德西韦（Remdesivir）出尽了风头，一度被称之为“人民和希望”。遗憾的是，它在中国的首发临床研究中疗效并不突出。不过，基于不同的设计方案和试验终点，它在美国实现了剧情大翻转，成为少数获批用于抗击新型冠状病毒的药物。根据在美国取得的实验数据，静脉注射瑞德西韦的患者，康复所用时间平均为 11 天，而使用安慰剂的患者康复所用时间为 15 天。FDA 局长斯蒂芬·哈恩曾说：“这款药物的获批可谓光速了。从临床试验到获批只用了 90 天。”不过，该药的紧急使用仅限于救治血氧量低或需要呼吸支持的新冠肺炎住院患者。

第二件重要的事情，2020 年 3 月 2 日，吉利德宣布将以 49 亿美元收购肿瘤生物技术公司 Forty Seven。该交易价格比投资者预期多出近 16 亿美元，几乎是该公司市值的两倍多。它以志在必得之心花那么多钱究竟意义何在呢？Forty Seven 公司成立于 2016 年，是一家致力于靶向癌症免疫逃逸通路的生物医药公司，其主打研发项目是一种名为 5F9

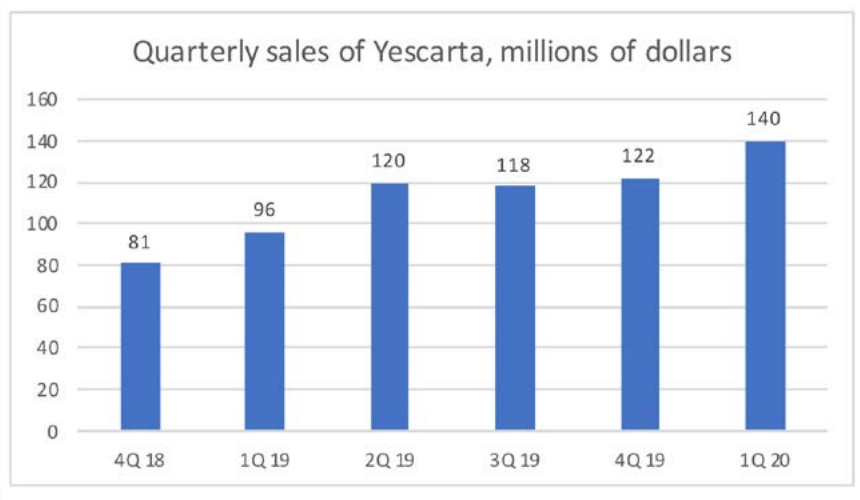
(Magrolimab) 的单克隆抗体。它针对的靶点为 CD47，通过释放出“不要吃我”的信号，可使癌细胞避免受到破坏，从而让患者自身的先天免疫系统吞噬并消灭那些癌细胞。

5F9 目前在不同的临床试验中治疗多种类型的癌症患者，其中包括实体瘤、急性骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌和结直肠癌。早前，5F9 曾获得美国 FDA 授予的快速通道资格和孤儿药资格。在 2019 年 12 月的美国血液学会会议上，Forty Seven 公司布了四十七名患者在它 1B 期临床实验的数据，呈现出 50% 的应答率和 40% 的完全应答率。如此令人鼓舞的结果，预示着 Magrolimab 有望成为未来一个重要的疗法。

吉利德的 CAR-T 疗法 Yescarta 与 Forty Seven 的 5F9 有重叠的适应症，但它们是本质上不同的治疗类型。而且，其 CAR-T 疗法一直销售不佳。如果吉利德要在肿瘤业务上持续发力，买下 Forty Seven 是值得冒的风险。因为它提供了一种处于临床中期的免疫肿瘤药物和两种临床前药物。

结语与启思

再次回头说说吉利德创办人韋奧丹。1997 年，他在创业 10 年后交棒给了马汀，彻底退出了药企的江湖，成为了 Beaufort Twelve 控股公司的董事长。韋奧丹是 MD/MBA 出身，也在 VC 混过，根正苗红，是生物科技公司创始人的首选。他不负众望，把初创生物公司的所有绝招套路倾数使出来创立吉利德。虽然出招正确，吉利德一路走来还是跌跌撞撞。直到 1996 年才能推出第一个上市产品 Vistide。尽管销售不好，它依然是吉利德“赚来”的一桶金。有钱好办事，有了这钱以后，吉利德一路在收购、兼并上奋力前进，最后达到 2015 年时的高峰。



吉利德 Yescarta 销售额增长缓慢

艾滋病是吉利德企业策略上最成功的选择，直到现在仍为公司带来每年七成多的现金流。丙肝也是它的经典代表作，虽然昙花一现，但问世三年就攀升至近 200 亿美元的年销售额，堪称前无古人的一代药王之王，值得写入制药历史。然而，光辉的背后存在巨大隐忧。正如哈佛教授 Clayton Christensen 有名的破坏性创新理论 (Disruptive Innovation) 所言，如果 HIV 有天也有了彻底有效的预防疫苗，或者 CRISPR、CAR-T 等新技术的发展能将艾滋病彻底治愈，在那一天到来的时候，吉利德抗 HIV 的现金牛就有可能如当年抗丙肝的一样，消失得无影无踪。

在丙肝失利后，吉利德开始转战乙肝研发，渴望重拾当年在丙肝上的辉煌，但 DNA 病毒与 RNA 病毒终究不可同日而语，未来的道路未必好走。

目前吉利德似乎钟情于 CAR-T，在用天价收购了 KITE 后，开始全力推进多个 CAR-T 项目的临床。不过，CAR-T 现阶段只能在血液肿瘤上建功立业，如未来仍不能在实体瘤上成功，加上细胞因子风暴、神经毒性

等毒副反应的阴影，CAR-T 的前景未必看好。另外，通用型 (Universal) 和现货型 (Off-the-Shelf) 的 CAR-T 仍存着很大需要改进的空间，这都意味着吉利德未来需要投入大量资金进行更多的研发。这样一来，其它的研发方向和药品管线就会被排挤，可能得不到足够的资源向前推进。最后，CAR-T 市场的竞争极端激烈，除了诺华的 Kymriah 外，还有 Juno/ 新基，Bluebird，强生 / 南京传奇等公司的蓄势待发。此外，CAR-NK，TCR-T，TIL 等新技术领域还有众多公司积极进场，再加上类似靶点的 CD3 双抗或 ADC 药物的竞争，即使吉利德在 CAR-T 上投入巨大的资源，也未必就能保证它一击即中，在竞争中获得绝对的优势。

吉利德现在全力主打 JAK1 抑制剂 Filgotinib 的冲刺，但 JAK 市场非常拥挤，已有多个药物上市或处于后期临床研发中。况且，JAK 类药物存在血栓塞与心血管等方面的 Class Effect 安全隐患，这些地雷一天若不扫除，未来可能难以实现广泛应用。所以吉利德能否在 JAK 上杀出一条新的血路，还属未知之数。

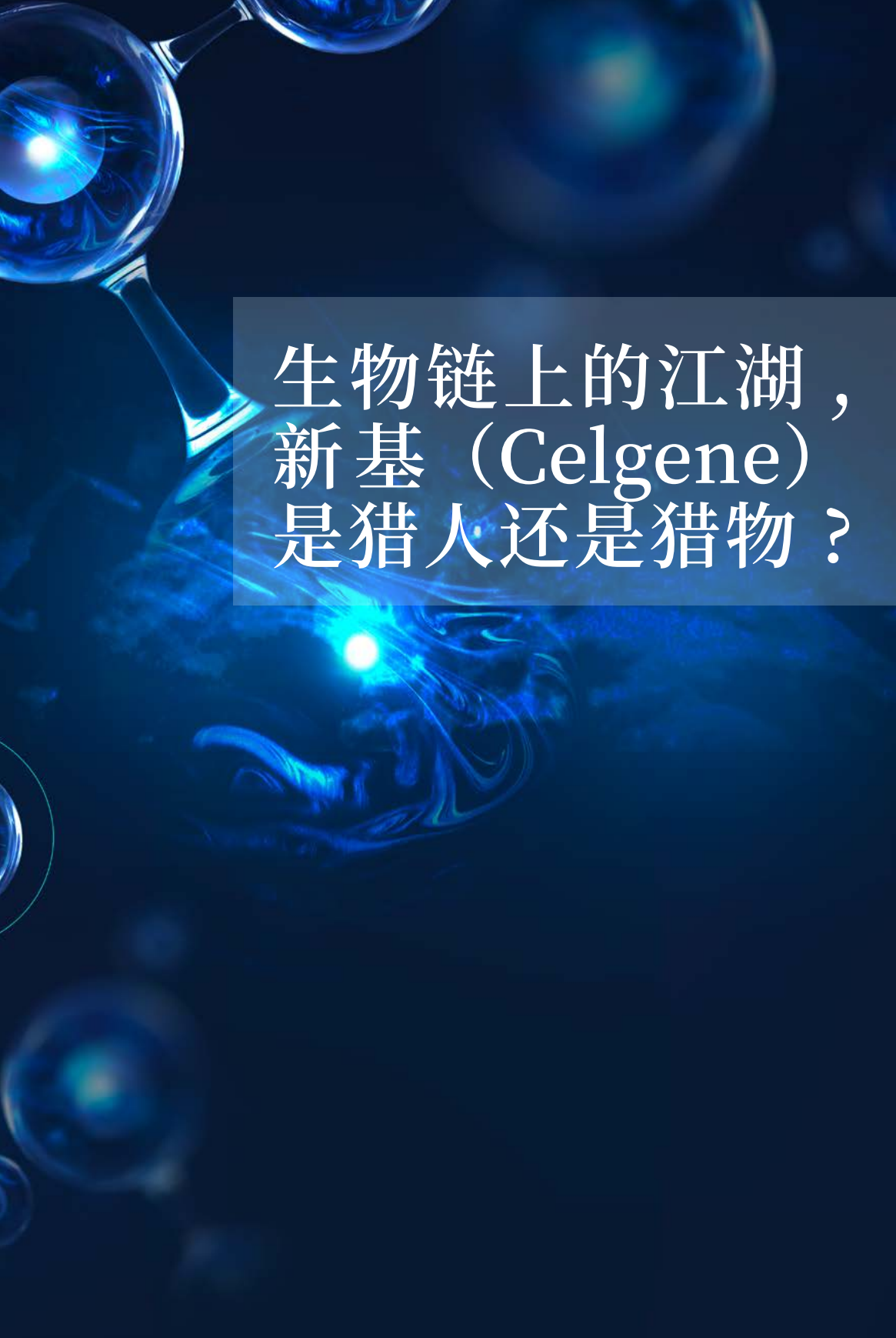
那么，吉利德真正的翻身妙计是什么？其实就是它每年从 HIV 药物所产生的巨大现金流。

然而，近年来它所购买的项目或合作的公司，大多只是技术尚处于早期阶段的高风险小公司。在吉利德处于创业初期缺乏资金时，这样以小搏大的赌局确实让它赢得了抗艾滋病的市场。可是现在的吉利德已经成长为一家大药企，还有必要在这种“撞大运”的路上一路走到黑吗？华尔街曾有多位分析师公开质疑过吉利德这种“捡漏”式的买买买策略实在小家子气。既然有钱，为啥不买一些更加稳健而靠谱，拥有三期临床或已有上市产品的成熟公司呢？或者，吉利德也应多来中国来看看，这片新兴市场中有众多产品管线丰富的公司，说不定能给吉利德带来多几个选择。

读者诸君们，您所在的企业有没有经历过、或者正在经历着吉利德的同样阵痛？您对吉利德的翻身有何忠告？欢迎您带着自己的想法，在留言区与我们一起互动分享。

参 考 资 料

- ◆ <http://investors.gilead.com/news-releases/news-release-details/gilead-and-galapagos-enter-transformative-research-and>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Gilead_Sciences
- ◆ <https://finance.yahoo.com/news/gileads-rating-upgraded-potential-coronavirus-142302695.html>
- ◆ <https://finance.yahoo.com/news/implications-gilead-increased-focus-oncology-003220396.html>
- ◆ <https://seekingalpha.com/article/4330635-gilead-sciences-acquisition-of-forty-seven-was-wise-move-cd47-space-is-key-future-cancer>
- ◆ <https://www.barrons.com/articles/gilead-stock-outperform-rating-remdesivir-covid-19-treatment-51591190584>
- ◆ <https://www.crunchbase.com/organization/gilead-sciences/timeline/timeline>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/biotech/gilead-pens-2b-arcus-pact-for-immuno-oncology-targets-past-and-future>
- ◆ <https://www.gilead.com/>
- ◆ <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-remdesivir-in-patients-with-moderate-covid-19>
- ◆ <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/3/gilead-to-acquire-forty-seven-for-49-billion>
- ◆ <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/7/gilead-and-galapagos-enter-into-transformative-research-and-development-collaboration>
- ◆ <https://www.marketwatch.com/story/galapagos-shares-rise-on-phase-3-studies-of-arthritis-drug-its-making-with-gilead-2020-06-04>
- ◆ <https://www.nurixtx.com/research-development/e3-ligase-platforms/>
- ◆ <https://www.reuters.com/article/us-usa-court-merck/merck-loses-bid-to-revive-200-million-gilead-verdict-at-u-s-high-court-idUSKCN1P11G5>

The background is a deep blue with abstract, swirling patterns. Several glowing blue spheres of varying sizes are scattered throughout, some with bright white centers. In the upper left corner, a magnifying glass is visible, its handle and frame partially shown, focusing on one of the glowing spheres. The overall effect is one of scientific exploration and discovery.

生物链上的江湖，
新基（Celgene）
是猎人还是猎物？

一个猎物的修炼史

2011 年 12 月，湖人队对公牛队的第一场比赛在斯坦普斯中心开战，科比以一个漂亮的打板扣篮，再次为湖人队拿下了一场胜利，最终以 102:89 取得首场比赛的开门红。这个球馆的场内 VIP 席堪称篮球史上最贵，一个赛季的门票就高达 11 万美元。而且，这些座位并不是光有钱就能够坐得上去的，它们每一个都是非富即贵的标志。当电视转播的摄像镜头摇过这个区域，许多美国超级明星和超级富豪的脸一一闪现：好莱坞巨星小李子、迪士尼前总裁的遗孀、中东的石油巨头、还有欧洲的皇室成员... 都是名流贵胄。当镜头聚焦在第 4,110 区的 VIP 席上时，出现了一对中年华人夫妇的面孔。先生的头发已经花白，而太太的眼角也有了皱纹，但他们都有着一种内敛却又志得意满的神情。2011 年 6 月，这对华人夫妇从“魔术师”约翰逊手中买下了湖人队 4.5% 的股份后，才刚刚晋升到了美国的这个新“阶层”。

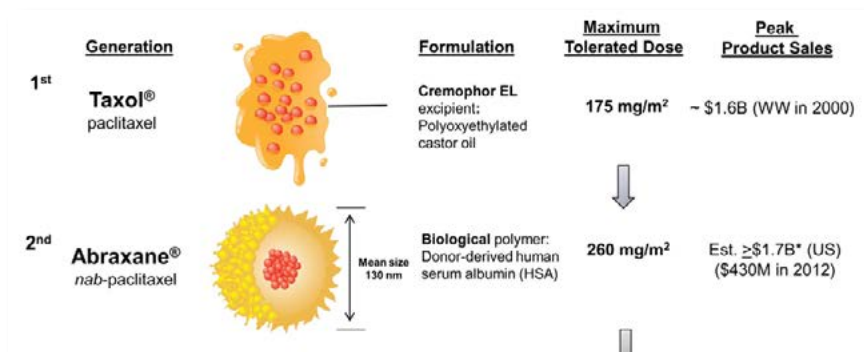
他们是谁呢？大部分中国人对这两张面孔相当陌生，这位男士名为黄馨祥 (Patrick Soon-Shiong，曾有人译作陈颂雄)，是全世界最有钱的医生、全美国最有钱的华人、以及流金之地洛杉矶的首富。根据 2019 年福布斯提供的数据，他以 66 亿美元的身家，超越了投资传奇孙正义、传媒大亨默多克和科技新贵马斯克的财富，位居美国富豪榜第 81 位。然而，在 27 年前的 1984 年，他与一直紧紧依偎着他的爱妻一起到美国为梦想寻路时，连一个月 400 美元的房租都捉襟见肘。

为了逃避二次世界大战的战乱，他的父亲从广东台山历经千辛万苦来到了南非，并以一间小小杂货铺维持一家的生计。黄馨祥生于 1952 年，他对财富的认识，是从几美分的盐、肥皂和报纸开始的。他明白自己唯

一出人头地的方式只有靠读书，并将未来的方向锁定在医学上。可无论多么努力多么优秀，他也不可能在南非得到与白人同等的薪酬和机会。于是，他不得不像父亲从中国远走南非那样，再次从南非远走北美。1979年，黄馨祥先在加拿大学习了四年；1983年，他带着妻子又辗转来到了美国，在加州大学洛杉矶分校 (UCLA) 的医学院接受外科手术医生的训练。1991年，他成为了 UCLA 的讲师，从此，他才拥有了一块可以踏踏实实站稳脚根的沃土。

就在一切刚刚稳定下来之后，黄馨祥接触到一种能够将紫杉醇的疗效大大提高，同时将副作用大大降低的新技术，称为“白蛋白结合型紫杉醇”。1992年，他成立了一家名为 Abraxis 的公司，开始全力开发这项技术。由于紫杉醇在化疗中的运用太普遍了，这项“老药新用”的技术除了为他吸引来无数业内的嘲笑，并没有为他吸引到充足的资源。接下来的13年里，赌上了全部身家的黄馨祥一直在黑暗中摸索。任何一项重磅药物的问世往往都要耗费数以亿计的美金，一个没有大资本支持的第一代新移民搞药研，缺人缺钱更是家常便饭。好在黄馨祥唯一不缺的，是妻子不折不扣的支持。在研发最紧要的关头，他们夫妻甚至卖掉了千辛万苦在美国建设起来的家园。

两款紫杉醇的比对



好在皇天不负苦心人，黄馨祥的努力终于在 2005 年结出了丰硕的果实，白蛋白结合型紫杉醇新药 Abraxane 获 FDA 批准用于乳腺癌治疗。Abraxane 能够将载药量提高 50%，还能够让紫杉醇更加有效率地进入癌细胞内部。在 Abraxane 诞生之前，紫杉醇的药物中需要加入聚氧乙烯蓖麻油作为溶媒，容易刺激患者体内的组胺，造成 2-4% 的患者产生严重的过敏反应，因此使用紫杉醇的患者必须事先用类固醇和抗组胺药作预处理。而 Abraxane 利用人源性白蛋白作为载体，彻底避免了化学溶媒的一系列副作用和不必要的辅助治疗。该药于 2005 年首次获批之后，其适应症又拓展至非小细胞肺癌和胰腺癌。基于明显的临床优势，Abraxane 的销售额每年都在增加，2015 年就迈入了 10 亿美元的重磅药门槛，而预估的年销售峰值还将更高。

生物制药是资本与技术高度密集性的行业，只拥有一款单药的公司往往难以成势，深谙此道的黄馨祥作出了一个明智的决定。2010 年，他以 29 亿美元将 Abraxis 公司 80% 的股份卖给了新基 (Celgene) 公司。连同另一个创业项目的收益，黄馨祥妥妥地实现了自己的美国财富之梦。

一个猎手的成长史

一场你情我愿的交易之后，Abraxis 公司拿着巨额酬金满意地退场了。如果简单地将卖方定义成猎物、买方定义成猎手，这场交易中的猎手新基公司有着与猎物 Abraxis 公司神似的发家史。虽然两家公司的基因不同，后来走过的道路也不一样，可有着同样的命运，即被另外一个更强的猎物所搏获。

1986 年，美国化工巨头塞拉尼斯公司 (Celanese Corporation) 兼并了赫斯特公司 (Hoechst) 后，就将生物制药原料药的业务剥离，重

组了一个独立的企业，这就是新基公司。与黄馨祥单打独斗不一样，它拥有一批明星阵容的创始团队：担任 CEO 的费尔·南德斯 (Louis Fernandez) 刚刚从孟山都公司董事长职位上退下来，而董事会的成员有 IBM、默沙东以及大通曼哈顿银行的一群前任 CEO。可惜，豪华的团队并不能够保证同样豪华的业绩。新基于 1987 年在纽交所挂牌上市，最初专注于处理医药化工生产领域内的废气和有害物质，可它在 1988 年的销售额才不过 200 万美元，还不够支付这批董事会成员昂贵的车马费。

1992 年，一件扭转新基命运的事情发生了，与黄馨祥“老药新用”的药物研发同出一辙。当时，洛克菲勒大学的免疫学家吉娜·凯普兰 (Gilla Kaplan) 正在对沙利度胺 (Thalidomide) 的新适应症进行探索。在一次会面中，他向新基的联合创始人和时任 COO 的索尔·巴尔 (Sol Barer) 阐述了自己的科学理论，希望能邀请新基来主导产业化过程。沙利度胺可谓是人类制药历史上最臭名昭著的药物，它曾经造成了数万家庭的噩梦。1957 年，沙利度胺作为治疗孕期呕吐的药物被 40 多个国家批准上市。当时不知道该药也有抗血管生成的作用，于是数万名为了止吐而服下该药的孕妇都产下鳍状肢体的“海豹胎”婴儿。30 多年以后，凯普兰却有足够的科学依据证明，正因为它能抗血管生成，对麻风病人皮肤溃烂所引起的疼痛有潜在疗效，而且可能具备治疗艾滋病和肿瘤的潜力。

新基知道，对有毒物质进行生化处理的业务已经走上了末路穷途，它不得不改弦更张。基于凯普兰的名望和强有力的科学理论，1992 年新基收购了沙利度胺的全球独家开发权益，并与洛克菲勒大学签订了共同开发的协议。大家应该还记得，同一年黄馨祥也开始了 Abraxane 的研发。

从此以后，新基走上了所有生物科技企业年年巨额亏损的老路。到了 1997 年，山穷水尽的新基只能再维持两周的公司运转。真是天佑新基，一位对沙利度胺新市场充满必胜信心的 CEO 约翰·杰克逊 (John Jackson) 在 1996 年开始履职。千钧一发之际，他通过越战时期的海军陆战队战友筹集到了 1800 万美元的救命款，帮助公司度过了命中大劫。

这口气喘得非常及时，1998 年 7 月，FDA 终于批准了沙利度胺用于麻风病治疗，并授予其孤儿药的资格。然而，公司依然看不到光明，看到的只是接踵而来的四大困难。第一大困难是，20 世纪 60 年代时该药的受害者仍旧竭力反对让它重见天日。第二大困难是，沙利度胺的化合物专利早已过期，其它家随时可以仿制。第三大困难是，麻风病在美国近乎绝迹，整个北美地区才只有 4000 左右的病例，而且每年的新发病例不足 100 人，这个市场小到几乎可以被忽视。第四大困难是，在反对者的强大压力下，为了避免再次出现“海豹胎”的悲剧，美国政府对沙利度胺的用药进行了滴水不漏的限制，该药必须在 FDA、患者倡导团体和新基公司三方共同制定的管制措施下才能销售。

对于许多小的创业公司而言，这些困难瞬间就能把一款药的微弱命脉所掐死。不过，新基的 CEO 杰克逊是一位商业奇才，他将这四大困难都转化为了沙利度胺顺势腾飞的翅膀。对他而言，没有了化合物专利的保护，正好可以利用严格的管制流程将其它仿制药挡在市场之外。具体做法就是，新基对其 REMS 管理方案（即风险评估和减缓战略），以及潜在临床用法申请了一系列的专利，这样，其它公司就不可能再挤进沙利度胺的赛道中来。对于麻风病患者太少的问题，新基就通过旁敲侧击的方式，鼓励肿瘤科医师在适应症外（off-label）使用沙利度胺。因为肿瘤是危及生命的疾病，适应症外用药是当年行业内默许的事情。新基抓住了这一机会，收集各种临床证据在各大学术会议上宣传沙利度胺对肿瘤治疗的有效性。看到市场一点点起来之后，新基又不断地利用孤儿药的优势让沙利度胺一次次提价。于是，这款老药的销售额竟然年年看涨：1998 年为 330 万美元，1999 年为 2410 万美元，2003 年为 2.2 亿美元，2008 年达到销售峰值 5.1 亿美元。2003 年，枯木逢春的沙利度胺帮助新基首次实现了年盈利，净利润近 1400 万美元。

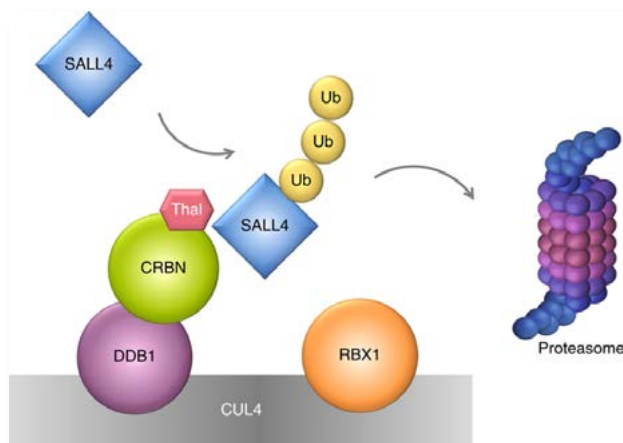
对于有着坚韧毅力的商业天才而言，危机往往就是转机。杰克逊领导下的新基团队有勇有谋，让曾经制造了数万个家庭悲剧的沙利度胺竟然在

他们手中成为了抗癌神药。自此，新基在制药企业的丛林中开始日渐身体健。

后来，新基又从沙利度胺的类似物中找到了 Revlimid(来那度胺)，它有更好的疗效和更低的副作用，但同样需要特别的安全性销售管制。该药于 2005 年获批上市以后，新基将沙利度胺的策略照搬在它的身上，也对其安全管理方案 (REMS) 和潜在临床用法申请了一系列的专利。在具体的销售中，新基授权 McKesson 作为其 RevAssist 项目的独家代理来发售来那度胺。于是，新基再一次将竞争者有力地拦截在外。基于明显的疗效和有利的销售，来那度胺成为了迄今历史上最畅销的小分子药物。2018 年，它的单药销售额达到了 97 亿美元，仅次于药王修美乐。同年，新基的总销售额为 153 亿美元，来那度胺占到了 64% 的比例，相当惊人。

除了商业上的卓越表现，沙利度胺和来那度胺还贡献了一个价值重大的生物研究新方向。在 2010 年，新基研究人员发现它们的靶点可能是 Cereblon (CRBN)，一个跟蛋白降解有关的 E3 连接酶。利用这个作用机制，就可以用小分子选择性地把致病的蛋白降解掉。近来，小分子蛋白降解剂 PROTAC 类技术已经成为了一个新的研究热点，希望这些新用的“老药”也能因这一创新机理而带来其它新的突破，以造福病人。

新基认为 Revlimid 的最新作用机制



围猎四方

基因不同，孩子长大以后的志向也完全不一样。站稳了脚跟的新基并不像黄馨祥的 Abraxis 那样把自己卖掉，而是开始进行大幅的资本运作，通过巨量的融资和并购迅速做大做强。在制药企业的生物链中，新基就像一头少壮狮子，开始不断地吞食猎物。

2000 年，新基以 2 亿美元的价格收购了 Signal Pharma，这是一家专注癌症和免疫疾病药物开发的公司。尽管当年新基的销售额只有 6200 万美元，净亏损达 2200 万美元，但是新基通过股票交易的方式实现了小鱼吃大鱼。收购 Signal 之后，新基的总资产从 4700 万美元猛增到 3.7 亿美元。2002 年，它又以 4500 万美元的价格收购了一家从事脐带血开发的公司 Anthrogenesis。2005 年，为解决原料的问题，它收购了原料生产厂 Siegfried。2008 年，为了拥有年销售额 8 亿美元的 Vidaza，它以 29 亿美元收购了 Pharmion 公司，成为了血液肿瘤方面的领跑者。2009 年，为了继续加强自己的血液肿瘤的管线，新基以 6.4 亿美元将 Gloucester 收入囊中，获得了其旗舰药品 Istodax。

2010 年，新基的年销售额达到 36.3 亿美元，总资产首次超过了 100 亿美元，血液肿瘤的管线已经不够支持其发展。于是，新基便以 29 亿美元的价格收购了 Abraxis，获得了 Abraxane，从而将管线扩充到了实体瘤领域。2014 年，新基和 OncoMed 签订了干细胞治疗癌症的开发协议，该协议涵盖了 Demcizumab 和 OncoMed 药品管线中的其它五种生物制剂。在 2014 年后期，新基又和 Sutro 达成了一项含期权的战略合作协议，以研发多特异性抗体和抗体药物结合物（又或称抗体偶联药物，ADCs）。

2015 年 6 月, Lycera 公司将价值高达 1.1 亿美元的 RORg 激动剂的管线组合授权给了新基, 继续让新基开发其治疗炎症性肠病的临床一期药物 LYC- 30937, 并让新基获得了未来收购 Lycera 的选择权。同年 7 月, 为了获得治疗多发性硬化症重磅大药 Ozanimod, 新基以 72 亿美元收购了 Receptos 公司。2016 年, 新基又以 10 亿美元开启了与 Agios 制药公司的合作关系, 共同开发代谢性免疫肿瘤疗法。

2017 年, 新基与百济神州 (BeiGene) 达成战略合作。该次合作备受瞩目, 百济神州以 13.9 亿美元 (约合 95 亿元人民币) 将其 PD-1 单抗 BGB-A317 亚洲地区 (除日本) 以外的实体瘤开发权益转让给了新基, 创造了中国药企单品种权益转让的新纪录。作为回报, 新基将 Abraxane、Revlimid 和 Vidaza 等抗肿瘤产品的中国权益甚至它在国内的运营团

YEAR	COMPANY	MAJOR PRODUCTS ACQUIRED
2018	Impact Biomedicines	Fedratinib, a kinase inhibitor to treat myelofibrosis
2018	Juno Therapeutics	CAR-T
2017	Delinia	Autoimmune disease therapy
2016	EngMab AG	BCMA TCR-T and CD3 bispecific antibody for myeloma
2015	Quantice	Epigenetic-based cancer drug pipelines
2015	Receptos	Organimod and other inflammation and immunology pipelines
2012	Avila Therapeutics	AVL-292, a BTK inhibitor
2010	Abraxis BioScience	Abraxane
2009	Gloucester Pharma	Istodax
2008	Pharmion Corp	Vidaza
2002	Anthrogenesis	Anthrogenesis is in cord blood banking business and is developing technology for the recovery of stem cells from placental tissues following the completion of full-term successful pregnancies. Anthrogenesis now operates as "Celgene Cellular Therapeutics", a wholly owned subsidiary of Celgene.
2000	Signal Pharma	Signal searches for and develops pharmaceuticals that regulate disease-related genes. Signal is now operating as "Celgene Research San Diego", a wholly owned subsidiary of Celgene.

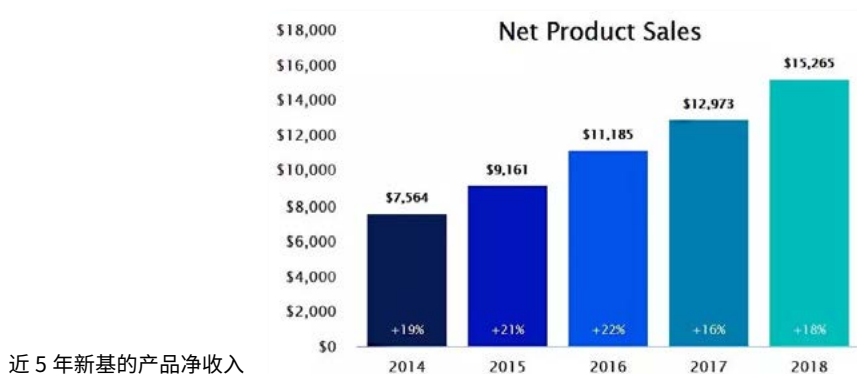
表 2-1 新基近年来比较重要的一些并购项目

队全数转让给了百济神州。这次战略合作让刚刚成立了才 7 年的百济神州一夜间就拥有了成熟的肿瘤产品和销售团队，股价两度单日大涨超过 20%，总市值达到 30 亿美元，为上市之初的 4 倍之多。

2018 年，新基又分别以 70 亿美元和 90 亿美元的价格吃掉 Impact 和 Juno，获得了 JAK 抑制剂管线和 CAR-T 管线，其中 Fedratinib 和 JCAR017 都是具有重磅潜力的药物。在生物制药领域，新基堪称最为勤奋的一位猎人。它从没有利润的时候就懂得利用股票杠杆以小吃大，单是过去七年，新基涉及的交易就达 100 多项。从 2000 年到 2018 年，新基一共投入了 332 亿美元用于企业并购，公司规模得以迅速地扩张，市值达到了 708 亿美元。为了方便大家查阅，表 2-1 中总结了新基近年来比较重要的一些并购项目。

逐鹿市场

单纯从销售额上来看，新基的运营是非常健康的，近五年而言，每一



年它都较上一年有 16% 至 22% 的明显提升。

单单在 2018 年，新基就取得了 153 亿美元的销售业绩，主要得益于下列四款药物的优秀市场表现：1) 基于病患治疗时间的普遍延长和市场份额的增加，Revlimid 的销售额同比增长 18%，达到 96.9 亿美元；2) 基于病患治疗时间的普遍延长和市场份额的增加，Pomalyst/Imnovid 的销售额同比增长 26%，达到 20.4 亿美元；3) 由于美国市场需求的增长，以及开辟了日本等新市场，Otezla 的销售额同比增长 26%，达到 16.1 亿美元；4) 由于市场需求的增长，Abraxane 的销售额同比增长 7%，达到 10.6 亿美元。根据市场预测，这四款药在 2019 年还将达到 10% 以上的增长。

2019 Sales Forecast (as of 07-2019)	
Total Revenue	\$17.2B-\$17.4B
REVLIMID® Net Sales	~\$10.8B
POMALYST® / IMNOVID® Net Sales	~\$2.5B
OTEZLA® Net Sales	~\$1.9B
ABRAXANE® Net Sales	~\$1.2B
Adjusted Operating Margin	——58.0%

2019 年新基产品的销售额预期

药品管线与未来

新基目前的药物研发主要集中在肿瘤、炎症及免疫疾病领域，并开始涉足神经系统疾病。新基还与多家生物制药公司在一些颇具潜力的领域上

		Phase 1	Phase 2	Phase 3
MULTIPLE MYELOMA (MM)				
ide-cel (BCMA CAR T)	Relapsed/refractory			
	Second-line			
	Third-line			
bb2 1217 (BCMA CAR T)	Relapsed/refractory			
JCARH125 (BCMA CAR T)	Relapsed/refractory			
Iberdomide (CC-220)	Relapsed/refractory			
CC-92480 (CELMoD)	Relapsed/refractory			
CC-93269 (BCMA TCE)	Relapsed/refractory			
MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (MDS)				
CC-486 (DNMT inhibitor)	Lower Risk			
	Post hypomethylating agent (HMA) failure			
Luspatercept (ACE-536)	Previously treated with ESA			
	ESA naive			
ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)				
CC-486 (DNMT inhibitor)	Post-induction AML maintenance			
IDH1FA® (enasidenib)	Newly diagnosed AML with an IDH2 mutation			
CC-90009 (CELMoD)	Relapsed/refractory			
CEM333 (CD3xCD33)				
CC-95775 (BET inhibitor)				
LYMPHOMA				
iso-cel ; CD-19 (CAR T)	Diffuse large B-cell lymphoma :Third-line			
	Aggressive large B-cell lymphoma :Relapsed/refractory			
	Diffuse large B-cell lymphoma :Second-line			
CC-486 (DNMT inhibitor)	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma			
CC-90002 (Anti-CD47)	Non-Hodgkin lymphoma			
CC-90010 (BET inhibitor)	Non-Hodgkin lymphoma			
CC-95775 (BET inhibitor)	Non-Hodgkin lymphoma			
CC-99282				
CC-95251				
CC-90011				
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL)				
iso-cel ; CD-19 (CAR T)				
BETA-THALASSEMIA				
Luspatercept (ACE-536)	Transfusion-dependent			
	Non-transfusion-dependent			
MYELOFIBROSIS (MF)				
Fedratinib				
Luspatercept (ACE-536)	MF anemia			
SOLID TUMORS				
Marizomib	Glioblastoma			
Mortitomod/PD-1	Head and Neck			
CC-90011	Extensive stage small cell lung cancer			
CC-90010 (BET inhibitor)				
CC-95251				
POMALYST®/IMNOVID® (pomalidomide)	GBM pediatric			
GEWob CD3xPSCA	Solid tumor			
INFLAMMATION & IMMUNOLOGY				
Dzanimod	Relapsing multiple sclerosis			
	Ulcerative colitis			
	Crohn's disease			
CC-93 538	Eosinophilic esophagitis			
Iberdomide (CC-220)	Systemic lupus erythematosus			
CC-90001	Idiopathic pulmonary fibrosis			
CC-90006	Psoriasis			
CC-92252	Autoimmune			

开始合作，开发治疗癌症和炎症疾病领域的抗体、基因疗法以及免疫疗法。下表描绘了新基目前主要的管线药物：

在众多未来的管线药物中，新基把重点放在近期较有机会上市的以下 5 个产品上：

1: Ozanimod: (RPC-1063) Ozanimod 是新基期望很高的后期管线药物，在 2015 年以 72 亿美元收购 Receptos 公司而获得。作为治疗复发性多发性硬化症 (MS) 的药物，它是一种口服的 S1P1/S1P5 受体调控剂，通过与 S1P1 受体结合，它可防止特定被激活的淋巴细胞迁移到炎症病灶，从而减低炎症反应。而与 S1P5 结合可帮助增强髓鞘再生，防止神经损伤。在已结束的三期临床中，Ozanimod 的疗效优于目前 MS 的标准疗法。在 2017 年 5 月第 2 个关键性 III 期临床 RADIANCE 的积极数据出炉后，新基在 2017 年底提交了 Ozanimod 的新药申请 (NDA)。但马失前蹄，在 2018 年 2 月时，新基却收到了 FDA 的拒绝受理通知书 (Refuse to File)，而 FDA 的拒绝理由竟然是，申请书中该药的非临床和临床药理学部分数据不足。2018 年 10 月，新基公布了来自另一个三期临床 SUNBEAM 以及 RADIANCE Part B 的积极数据，并于 2019 年 3 月再次向 FDA 提交 NDA 申请，新基期望 Ozanimod 能于 2020 年初获批。另外，Ozanimod 用于溃疡性结肠炎和克罗恩病的三期临床正在进行中，数据或可在 2019 年底时呈现。新基预期 Ozanimod 会成为数十亿美元的重磅大药。

2: Fedratinib (Inrebic) : Fedratinib 是新基通过收购 Impact 公司获得的骨髓纤维化的 JAK2 抑制剂。该药物的适应症除了骨髓纤维化之外，还可以拓展到 AML 和结直肠癌。2019 年 8 月，FDA 批准该药用于治疗高危骨髓纤维化的患者，该药因而有望成为诺华 Jakafi 的新竞争对手。不过，由于该药可能引发严重和致命的脑病变 (encephalopathy)，需要医生主动监测，于是 FDA 的批准是带有黑盒警告 (Black Box Warning) 的，这势必将会影响该药的销量。

3: Luspatercept (Reblozyl) : Luspatercept 是新基和 Acceleron 公司联合开发的一种刺激血红细胞成熟的药物。它是一种新型融合蛋白,可阻断 TGF β 家族的天然红细胞生成抑制剂,因而提高血红细胞的生成,从而治疗多种原因造成的贫血。该药的最新临床结果非常出色,在治疗骨髓增生异常综合征 (MSD) 导致的贫血和 β 地中海贫血症患者的两项 III 期临床试验中,它都达到了试验的主要终点。新基在 2019 年 4 月向 FDA 递交新药申请,并预期在 2020 年 4 月时首先获得 MSD 导致的贫血的批准上市。

4: JCAR017(Liso-cel) : 新基的 JCAR017 是 Juno 研发的靶向 CD19 的 CAR-T 疗法。2018 年底公布的最新数据表明,在治疗复发 / 难治性慢性淋巴性白血病 (CLL) 患者的 I / II 期临床试验中, JCAR017 获得了高达 81% 的 ORR 和 43% 的 CR。在 2019 年底时,该药在治疗淋巴瘤和白血病的 II / III 期临床数据亦将会公布,这将决定它能否有望继 Kymriah 和 Yescarta 后,成为第三款获得 FDA 批准的 CAR-T 疗法。另外, JCAR017 亦已获 FDA 颁发的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的突破性疗法认定。

5: bb2121 (Ide-cel) : bb2121 是新基与 Bluebird 合作开发的 BCMA 新一代 CAR-T 疗法,并在 CAR 中插入了 4-1BB 共刺激蛋白域,与上一代 CAR-T 疗法相比,提高了 CAR-T 细胞在人体中的持久性。2019 年 5 月,新基公布了该疗法在 CRB-401 临床试验上 (中) 的最新中期数据,在 33 名使用 bb2121 的患者中,该治疗可带来 85% 的 ORR, 45% 的患者实现 CR,另有 27% 的患者实现 VGPR。16 名对 bb2121 有反应的患者对评估最小残留疾病 (MRD) 在一个或多个时间点都检测到为 MRD 阴性。患者中 PFS 中位数为 11.8 个月,反应期的中位持续长度为 10.9 个月。细胞因子风暴为 76%,神经毒性则为 42%,但所有毒

新基的 CAR-T 管线

- **BCMA CAR T:** bb2121*, bb21217*, JCARH125
- **CD19 CAR T:** liso-cel (JCAR017)
- **CD22:** JCAR018
- **L1CAM:** JCAR023
- **MUC16/ IL-12:** JCAR020
- **ROR-1:** JCAR024
- **LeY**
- **WT1:** JCAR016

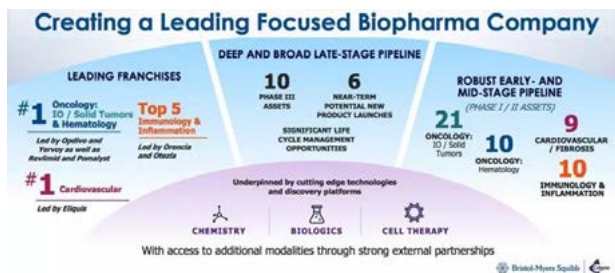
*partnered with bluebird

副反应均为可逆转的。在经历细胞因子风暴的患者中，CAR-T 细胞扩张率也较高，在注射后 6 个月，57% 的患者血液中仍可检测到 CAR-T 细胞。2017 年 11 月，bb2121 被 FDA 授予突破性治疗指定。新基预计 2020 年下半年 FDA 可能批准 bb2121 上市。

三十年河东，三十年河西

大开大合的成长经历，似乎意味着这是一家蓄势待发的生物科技新贵。然而，2019 年 1 月传来了一则惊人的新闻，百时美施贵宝 (BMS，以下简称施贵宝) 将以 740 亿美元收购新基，如果连同清偿负债，交易金额将高达 950 亿美元。这场历史上最大的医药企业并购案，约在 2019 年底或 2020 年初时完成，施贵宝从此可获得新基在肿瘤、免疫、炎症领域的多个重磅管线资产。另外，因为新基的 Otezla 和施贵宝的 Orencia 都是治疗银屑病的，为了避免违反美国的反庞断法，新基在 2019 年 8 月时宣布将 Otezla 以 134 亿美元的价格卖给安进公司。

施贵宝并购新基后的
管线预测



消息一经公布后，新基的股票价格单日就应声上扬 13.8%。在竞争异常激烈的生物医药行业，一直以猎人身份出现的新基公司，最终自己也成为了其它公司的猎物。或者，这就应了中国成语“螳螂捕蝉，黄雀在后”的意思吧。如果新基还有潜力循着原来的扩张路线往前推进，为什么要将自己卖掉呢？下面这张新基的股票走势图说明了，从 2017 年 9 月份开始，投资者们早已洞察到了新基的疲态。

新基的股票在 2017 年 9 月 25 日后开始从 145.92 美元的高峰持续下跌，并在 2018 年 12 月 17 日达到最低点 60.92 美元，腰斩了近 60% 的股份。在表面花团锦簇的背后，究竟是什么样的具体原因导致了这一“败相”呢？施贵宝在 2019 年初的出现，究竟是拯救新基于危难的“白武士”，还只是一个趁低吸纳的掠夺者，大鱼吃小鱼般把新基吞入肚内呢？

2017 年 9 月股票大跌的导火线，是治疗炎症性肠炎 GED-0301(Mongersen) 的两个三期临床的失败。GED-03 是一种口服的 antisense 寡核苷酸 (oligonucleotide)，可以降低 Smad7 蛋白，从而影响 TGF- β 信号传导。为了从这个爱尔兰的生物科技公司 Nogra Pharma 获得这个药物，新基在 2014 年时支付了 7.1 亿美元的现金，并曾奢望它能达到每年 5 亿美元的销售额。

三期临床的失败意味着投资的巨大损失，不过，这还不至于让一家数百亿美元级别的大公司损伤元气。不幸的是，新基开始一路水逆，不断传出一长串坏消息，跌落的股价很难再爬起来了。首先，Otezla 在 2016 年实现了 10 亿的年销售额，虽然卖的还不错，却只有华尔街预测销量



新基的股票走势图

的一半，让投资者大失所望。其次，为了获得 Ozanimod 这款药物，2015 年时新基以 72 亿美元收购了 Receptos 公司。可深具讽刺意味的是，它在 2018 年 2 月为 Ozanimod 申请 NDA 时，却因为部分临床前数据的缺失而被 FDA 拒绝审核。作为一家经历过多个新药获批的堂堂大药企，这种表现堪称荒唐。再者，新基花了 90 亿美元买来的 Juno 和它 CAR-T，可除了继续烧钱外，贡献出的有限销售额一直被投资者所质疑。

当然，导致股价下跌的核心原因在于它最重要的药物都将在 2022 年后迎来专利断崖期。尽管公司继续加大内在的研发，并在市场上激进而活跃地捕猎，依然没有获得任何能扭转乾坤的新方向。

占到了新基 64% 销售额的 Revlimid，虽然仍被 18 项专利所保护，但其主要专利 (Composition of Matter) 已经于 2019 年 10 月到期，其 REMS 专利的保护计划也将在 2020 年 10 月到期。事实上，除了两种多晶体的专利将可分别地延续到 2024 和 2027 年外，大多数的主要专利都

将于 2022 年左右到期。

自 2010 年起，新基与多家仿制药公司包括 Natco、Arrow 和 Watson(统称为“Natco 等”)进行了多项法律诉讼。2015 年时，新基与“Natco 等”达成和解，同意从 2022 年 3 月开始，让他们销售一定少数量的仿制 Revlimid。但仿制药的数量其后将逐年增加，到 2026 年 1 月将完全不受限制。2019 年 3 月，新基又与另一家仿制药公司 Alvogen 达成了类似的协议。除了这两家公司，Dr Reddy、Cipla、Zydus、Lotus 等多家仿制药公司也想分一杯羹，而在部分欧洲及其它小市场，Revlimid 的仿制药将会更快上市。总而言之，2022 年初开始，Revlimid 这头现金牛势必越来越瘦，很快不复雄风。

不幸的是，新基余下的几款大药也好不到哪里，都将在差不多的时间段相继失去专利权，例如 Pomalyst(2023 年 EU, 2024 年 US) 和 Abraxane(2022 年 EU, 2026 年 US) 等。未来数年，新基眼前的这些摇钱树似乎都将枯萎和凋零。

这样一个又一个颓败的现相背后，是一个无力的领导团队，早已经失去了前任 CEO 杰克逊那样的智慧和胆魄。不怕神一般的对手，只怕猪一般的队友，打垮一家企业的从来不是竞争对手，而是公司自己。无论是对外兼并公司，还是对内拓展药品管线，新基的领导团队已经相当乏力，甚至向 FDA 递交一份重磅药品的 NDA 都错误百出。在法庭上，他们与多家仿制药公司左右纠缠，头疼不已。无心恋战的整个管理层，以及对他们已经失去了信心的华尔街的投资者，都巴不得赶快将公司脱手，以求一了百了。当更加魁梧的施贵宝一出现，生物制药的森林中曾经像少壮狮子一样捕猎的新基顿失雄风，马上束手就擒。新基的管理层和股东们，似乎视自己的公司好像烫手的山芋，巴不得赶快脱手以求套现，以相对比股市公开价格多一点点的溢价，就将公司匆匆卖掉了。

结语与启思

读者诸君，在你看来，新基近年来的问题究竟出在哪里？是内部研发不力；是 BD 没有把尽调做好，买来了一堆次货管线；还是把太多的鸡蛋放在 Revlimid 一个篮子中，引来了专利悬崖的巨大恐慌呢？如果你是新基的 CEO，你会有何对策？如果你是新基的一个策略顾问，你觉得施贵宝的收购是一项合理交易吗？除了被收购之外，你觉得新基还有第二条可以渡过难关的道路吗？

记得我自己当年在波士顿求学的时候，曾听过 MIT 的教授讲过一则商业寓言故事。在非洲大草原上，当太阳出现第一缕光线的时候，羚羊群和狮子都将开始奔跑。如果羚羊跑得不够快，它们将成为狮子的猎物；相反地，如果狮子跑得不够快，它就捕不到食物而将被饿死。羚羊群和狮子每天都在竞争，如果一方不超过另一方，它们就会成为对方的牺牲品，而竞争的结果必须有一方残酷的死亡。

在商业世界里，你的公司能否超越竞争对手，将决定你最终会成为猎人，还是成为猎物。当然，卖与买在生物制药的江湖上不是绝对输赢的标志，任何一家企业，在不同的境遇之下，必然会有不同的愿景和目标。只要价格合理，卖与买也是求仁得仁的好缘份。当年黄馨祥将 Abraxis 卖给新基时，更多是基于对自己优势与劣势的了解。他套现出场，更能有利于其后几个创业项目的发展。但对于新基而言，这两年所遇到的挫折也并不一定是要卖掉自己的必然原因。如果董事会坚持继续做下去，而 CEO 也愿意逢山开路、遇水架桥，这些挫折和它初创时的大风大浪一样也“不是事儿”，始终会有逢凶化吉、遇难呈祥的一天。但他们既然无心恋战，将自己的总舵交给更有资源和更有动力的公司来把握，对于整个行业来说，可能未尝不是一件好事。

你目前所在的公司有遇到专利悬崖的问题吗？你们的企业策略是什么？是靠内部求实创新，以自身的研发去寻求突破；还是靠外部积极拓展，以深耕 BD 来买买买？希望这些问题能够有助您的思考。

参 考 资 料

- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Celgene>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Patrick_Soon-Shiong
- ◆ <https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/bristol-myerssquibb-acquire-celgene-create-premier-innovative>
- ◆ <https://www.celgene.com/>
- ◆ <https://www.fool.com/investing/2017/11/03/why-celgene-crashed-30-in-octoberand-what-now.aspx>
- ◆ <https://www.ipwatchdog.com/2017/11/21/celgenes-new-revlimid-lawsuits-showshifting-tactics/id=90357/>

The background is a deep blue with abstract, glowing elements. In the top left, a magnifying glass is visible, with its lens focusing on a bright, swirling blue light. Below the text, there is a large, bright blue light source surrounded by intricate, swirling patterns that resemble smoke or energy. Other smaller, out-of-focus glowing spheres are scattered throughout the scene, creating a sense of depth and scientific exploration.

百年药企强生(JNJ),
能否再走百年?

秦始皇兵马俑所作的大媒

上世纪 70 年代中，在西安的一个闷热夏天，一位金发碧眼的外国人仔细端详着一只兵马俑头像，显得忧心忡忡，焦虑感并不亚于医生在照顾一位病入膏肓的病人。二十多分钟后，他请旁边一位身穿藏青色卡叽布外套的男士向身后的中国官员翻译，他需要尽快给比利时拨一个国际长途电话。

电话接通后，他将所观察到的状况告诉了对方：“这是一批 2000 多年前的陪葬品，全部都是陶土烧制而成的，刚刚出土了三年。由于土壤里真菌所产生的酸腐蚀，它们正遭受着严重的损坏。我已经在中国仔细检验过，公司正在研发的抗菌剂也许对他们会有一些帮助。请帮我进一步分析确认一下。如果可行，请尽快将药品发往中国！”

事情的背景是这样的。1973 年西安郊外的一位农民在挖井时，意外地发现了 7000 多座真人一般大小的陶俑。这一发现让世界惊叹不已，经过考证，陶俑的主人正是 2000 多年前气吞八方、统一六国的第一位皇帝嬴政，史称秦始皇。这位皇帝作古的时候，为了代替真人陪葬，人们用陶土制作了近万名假人和近千匹假马，世人称之为秦始皇兵马俑，为世界第八大奇境。由于交通不易，上世纪 70 年代的时候，中国对于大多数欧美人士而言，依然是一个存在于文学作品和传说中的神秘国度。然而，这位比利时人是一个地道中国文化迷，得知这一重大的文物发现之后，即使飞行困难、入境手续繁杂，也无法阻挠他的这趟西安之行。

虽然之前已拿着照片看过千百遍，当这位比利时人置身于摆放着这些陶俑的墓室时，他依然被眼前的壮观景象深度震撼。当时，密封的墓室已经被打开了 3 年，夏天潮湿而炎热的气候使整个墓室和里面所有的兵马俑都面临着严重的真菌感染问题。比利时人深感痛惜，如果再不加以合理保

护，这些来之于尘土的兵马俑，必将很快归之于尘土。幸而天佑中国，他的公司有一种用于防止蔬菜和瓜果被真菌感染的抗菌剂，被证实可以保护这些珍贵文物。他马上决定，向西安市捐赠一批抗真菌剂，而且，他还留下来耐心而详细地教导了博物馆工作人员如何更有效地控制温度和湿度。

这位友善而智慧的比利时男士，就是保罗·杨森博士 (Dr. Paul Janssen)，杨森制药公司 (Janssen Pharmaceutical) 的创始人。他也是二十世纪发明新药最多的一位科学家，而自抗生素问世以来，在世界医疗卫生领域所产生的贡献可谓无人能及。

通过这一危机事件的处理，杨森博士收获了中国人民的深厚友谊。潜移默化中，这些友谊让他的善意在这个东方古国得到了满满的回报，比如西安政府赠送给他一辆黑牌照的红旗轿车，杨森公司的高管还可以享受直接进入兵马俑坑参观的特权。1985 年，杨森博士在西安设立了中国最早的合资制药企业“西安杨森公司” (Xi' an-Janssen)，建有工厂和实验室，开始向中国市场生产和提供高品质的西药。

西安杨森的设立标志着我国的制药科技和生产工艺正式与西方接轨，而保下这份大媒的，竟然是我们秦朝老祖宗留下的随葬品。二千年前，这些貌似真人的陶俑曾经救下了本应为秦始皇陪葬的近万名生命；二千年前，通过引入发达的现代制药业，它们又“挽救”了无数当代中国人的生命。

此杨森不是彼强生

保罗·杨森的父亲康斯坦·杨森 (Constant Janssen) 早先在比利时行医，后来做起了药品的分销生意。追寻着父亲的足迹，保罗自己也成为了

一名医生。1951 年，他获得了比利时 Ghent University 大学的医学学士学位；1956 年，他又获得了同一所大学的博士学位，此外，他还在德国科隆大学的药理研究所就读过。1953 年，保罗向并不宠溺自己的父亲借了 5 万元比利时法郎，并得到了一间几十平方米的小房间，创立了一家名为“杨森制药”的公司。刚开始，这家小公司仅是隶属于父亲公司的一个内部实验室，不过，它的业绩很快震惊了业界。杨森公司推出的第一款药物为缓解女性月经疼痛的 Ambucetamide，自此之后，它势如破竹般成功地发明了 80 多种新药，其中许多药物在人类现代医疗史上都堪称功勋卓著，比如用于精神分裂症的 Haloperidol(氟哌啶醇)、用于止痛的 Fentanyl(芬太尼)、用于麻醉的 Droperidol(氟哌利多)，以及用于医治腹泻的 Diphenoxylate(氟苯哌酯)，等等。

杨森博士是一位卓越的科学导师，他认为创新才是制药企业的灵魂，所以，他最喜欢问研发人员一个问题：“what’s new？”当内部有人对竞争对手的技术路径有过度的负面评价时，他就会提醒大家：“究竟谁是我们的竞争对手？”实际上，“疾病”才是药研人员唯一的竞争对手。当组织变得复杂而出现效能低下的情况，他就鼓励大家：“病人在等着我们呢。”

在杨森博士的领导下，比利时杨森公司拥有了全球药品研发的顶尖技术。但它的市场营销能力却并非最强。上世纪 60 年代时，以护理产品和健康消费品为主的强生公司 (Johnson & Johnson，股票代码为 JNJ)，通过 70 多年的经营，已经积累了强大的财务实力和市场渠道。50、60 年代时，强生刚开始进入处方制药业，就被比利时杨森公司的光芒所吸引。于是，强生于 1961 年将杨森公司纳入麾下，在此基础上奠定了自己处方药的产业优势。1985 年，当“西安杨森”这家中外合资公司成立时，比利时杨森已经是强生集团属下独立运作多年的一家子公司了。

强生因何而强

在强者如林的世界制药界，强生毫无疑问是强者中的强者，其业务共分为制药、医疗设备和保健消费品三个主要版块。它约有员工 12 万人，在 57 个国家共设有 230 家独立运作的子公司，产品销往 175 个国家。过去 134 年的历史中，强生从来没有亏损过一年，近年来还一直保持着公司总市值和总销售额在业界的双料冠军，妥妥地坐稳了全球第一大医疗保健集团的龙椅。2018 年，它的股票市值为 3720 亿美元，销售额 816 亿美元。即使将它巨大的消费品业务和医疗器械业务剥离出来，它的制药业务本身也有高达 407 亿美元的销售额，位居全球前四名。对于许多巨型企业，发展到一定规模后就难以跳脱僵硬而效率低下的大企业病 (Bureaucracy)，盛极而衰似乎是一种必然的宿命，强生恰恰是一个例外。它雄居业界世界第一的宝座多年，尊荣不减且帝王之气依旧，始终以历久弥新之势迎接着每一个新时代的来临。它的经营智慧究竟在哪里呢？且听我们从强生的发展史一一分析。

强生公司英文名字为 Johnson & Johnson，大家可能自然而然地以为，这家公司的创始人要不就是父子两人，不然就是兄弟两人。事实上，它们创始人的确是兄弟们，不过，不是两兄弟，而是三兄弟。

十九世纪末美国内战期间，一位著名的英国医生约瑟夫·李斯特 (Joseph Lister) 发现手术室内的细菌可以通过空气传播，便率先创立了“看不见的细菌”这一学说，并积极鼓励进行无菌外科手术。当时，从事过战地医疗工作的大哥罗伯特·伍德·强生 (Robert Wood Johnson, RWJ) 非常认可这一观点，就带着两位弟弟詹姆斯·强生 (James Wood Johnson, JWJ) 和爱德华·米德·强生 (Edward Mead Johnson, EMJ)

一起创业，成立了强生公司 (Johnson & Johnson)。他们三人在 1886 年时推出了即时可用的无菌外科手术敷料，在市场上大获全胜，赚到了第一桶金。那个年代，随着铁路的诞生，人们的活动范围开始变得更广，出行频率也开始变得更高，开始需要携带一些能随身救急的药品。应对这一趋势，强生将医药应急包推向了市场，再一次赚得盆满钵满。

在强生历史的前 78 年里，它一直是地地道道的家族企业。公司的第一任总裁是大哥 RWJ，他在任时带领着强生，对提升美国的公共卫生水平起到了巨大的贡献。1910 年，RWJ 因慢性肾病去世后，公司的领导权移交给了二弟 JWJ；1932 年，大哥的儿子 RWJ 二世又从叔叔手上接过了领导权，一直到 1963 年荣誉退休。RWJ 二世离任后，强生才结束了家族化管理而进入了职业经理人管理的阶段。1944 年，强生在纽交所 IPO，公司的股权也从强生家族手中流向了普通公众。

强生家族一门三杰，他们不仅缔造了伟大的强生公司，最小的老三 EMJ 还创立了另外一家享有全球盛誉的美赞臣公司 (Mead Johnson)。说到这个品牌的起源，确实是 EMJ 的不得已而为之。1895 年，EMJ 在接受律师培训时，欢欢喜喜迎来了自己的第一个儿子。不幸的是，宝宝患有先天性心脏缺陷和喂食困难的病症。为了救助儿子，EMJ 不得不做起了副业，成立了这家专门生产婴儿辅助食品的公司美赞臣。1897 年，他离开了 JNJ 家族企业，全职从事婴幼儿营养配方和产品生产。1910 年，它的第一款婴儿配方奶粉问世了；1911 年，一种称为“右旋麦芽糖”的牛奶改良剂也诞生了。吃过美赞臣奶粉的宝宝们遍布全球五大洲数百个国家，可谓代代无穷而生生不息。耐人寻味的是，强生一直强调母乳喂养。1967 年，美赞臣竟然被强生的竞争对手百时美施贵宝 (BMS) 所并购。2009 年，百时美施贵宝又将美赞臣分拆独立上市，可惜 2017 年时，美赞臣又被英国的 Reckitt Benckiser 公司收购。

强生自成立七十多年后一直专注于护理和健康消费品，1959 年时，它收购了两大制药公司 McNeil Lab 和 Cilag Chemie，并获得了治疗感冒的非处方药泰诺，从此，强生开始进入了制药领域。1961 年，强生又收购了比利时的杨森制药，奠定了自己在处方药研发上的品牌优势。

以杨森为代表的制药部门，成为了强生随后几年增长最快的业务。因限于篇幅，本文只重点分析强生的制药业务。

并购与扩张

这家以卖绷带和应急医药包而起家的公司，扩张之道首先是靠收购。整个公司历史上最大的一次收购发生在 2017 年 1 月，强生以 295 亿美元的价格将一家中型的瑞士制药公司 Actelion 纳入囊中。从此，强生获得了 Actelion 在肺动脉高压药物的管线和平台技术。当时对这家公司起心动念的还有法国的赛诺菲，但强生势在必得，谁又有能力与之争锋呢？除此以外，强生的并购多如繁星，下图仅罗列它近年全资购买的主要公司：

强生的制药业务主要涵盖免疫学、肿瘤学、神经科学、病毒传染病、心血管、代谢和肺动脉高压等领域。过去的几十年里，集团的总销售额稳步增长，至 2019 年达到了 821 亿美元时，药品贡献了 51.4%，达 422 亿美元。无论对于集团总销售额还是药品总销售额，美国都是强生最大的市场，占一半以上的业绩。表 3-1 是强生 2014-2018 年的销售数据，仅供参考。

进一步对强生的销售数据分析，我们可以看到，制药业务一直是它的核心增长引擎。它在 2017 年实现了 363 亿美元的销售额，而 2018 年增长了 44 亿美元，达到了 407 亿美元。然而，强生的整体收入在 2018 年为 816 亿美元，仅比 2017 年的 765 亿美元增长了 40 亿美元。由此可见，制药业务是带动强生 销售额增长的绝对因素。继续深入探究，强生制药业务的增长引擎又在哪里呢？是它的免疫疗法，而几款免疫大药都势头强劲。

Stelara 这款治疗银屑病和银屑病关节炎的药物在 2019 年卖了 64 亿美元，比 2018 年增长了 23%。治疗牛皮癣的新药 Tremfya 带来 10.1

强生近年的重点并购

2018年5月	以未公开的价格收购了BeneVir Biopharm，获得了其在溶瘤病毒方面的药物与技术
2017年1月	以295亿美元的价格收购了Actelion，获得了其在肺动脉高压方面的药物与管线
2015年11月	收购了Novira Therapeutics，获得了其在乙肝方面的明星药物NVR 3-778
2015年3月	收购了 X01公司，获得了其抗凝血领域的单抗
2014年11月	以17.5亿美元的价格收购了Alios BioPharma，并将其合并进入了强生的传染病研究部门
2014年8月	收购了专门开发基于多特异性蛋白质疗法的Covagen，从而获得了Covagen的主要候选药物COVA 322（一种用于牛皮癣的双特异性TNF α x IL-17 α 抗体）
2013年8月	以10亿美元收购了Aragon Pharm，获得了药物Aplalutamide
2012年6月	收购了CorImmune GmbH，获得了其主要的化合物COR-1，一种治疗心力衰竭的小环肽
2010年9月	以23亿美元收购了Crucell，并以此作为强生的疫苗中心
2010年6月	收购了RespiVert，获得了其用于治疗肺部疾病的小分子吸入疗法
2009年6月	以10亿美元收购了Cougar Biotechnology，获得了药物Abiraterone
2008年11月	以4.4亿美元收购了Omrix BioPharma，获得了免疫产品管线
2005年4月	以10亿美元收购了Peninsula Pharma，获得了抗生素 Doripenem
2005年3月	以2.3亿美元收购了Transform Pharma，获得了特殊剂型技术
2003年3月	以23亿美元收购了Scios，获得了治疗充血性心力衰竭的药品
2002年4月	以3.2亿美元收购了Tibotec-Virco，获得了其HIV方面的药物与技术
2001年3月	以105亿美元收购了ALZA，获得了Concerta, Doxil 等和独特药物传递技术
1999年7月	以51亿美元收购了Centocor，获得了Remicaide和其它单抗药物与技术
1961年10月	收购了Janssen Pharmaceuticals
1959年	收购了Cilag 公司

表 3-2 近年强生全资购买的主要公司

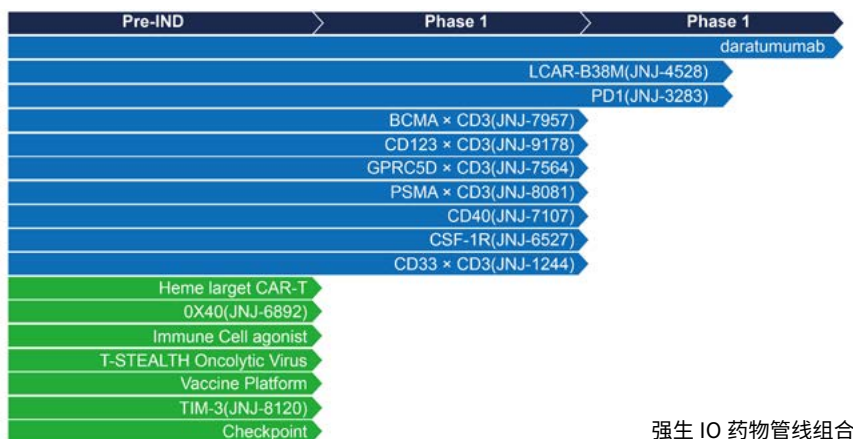


表 3-1 2014-2018 年销售数据

亿美元的收入，比 2018 年增长了 85.9%。治疗类风湿性关节炎的老药 Remicade 在 2018 年前就失去了欧洲的专利保护，2018 年后又失去了美国的专利保护，辉瑞和默克公司已经推出了 Remicade 的生物类似药，并在 2018 年第四季度开始销售，必然会一点点吞食 Remicade 的市场，所以，它在 2019 年仅卖出了 43.8 亿美元的业绩，下降了 17.8%。

强生在 2017 年斥资 295 亿美元购买的 Actelion 公司，其三款肺动脉高压药物 Opsumit、Tracleer 和 Uptravi 合起来，在 2019 年就贡献了 25 亿美元的销售额。强生公司的抗凝剂 Xarelto 在 2019 年的销量为 23 亿美元，而 2016 年为 25 亿美元左右，而销量下降的部分原因在于辉瑞 /BMS 的 Eliquis 开始与之竞争。SGLT-2 糖尿病药物卡格列净 (Invokana) 的销售仅为 7.4 亿美元，而 2018 年为 8.8 亿美元，主要是由于市场对安全性有所担忧，从而削弱了这款重磅药物的销量。

强生的肿瘤治疗药物在 2019 年有明显增长。治疗血癌的药物 Imbruvica 和 Darzalex 总共赚了 64 亿美元；而 Darzalex 在推出仅三年之后，销量近 30 亿美元。没有专利的保护前列腺癌药物 Zytiga 的销



售额下降了 20.1%，为 28 亿美元。2019 年，抗癌药物为强生一共带来了近 106.9 亿美元的收入。

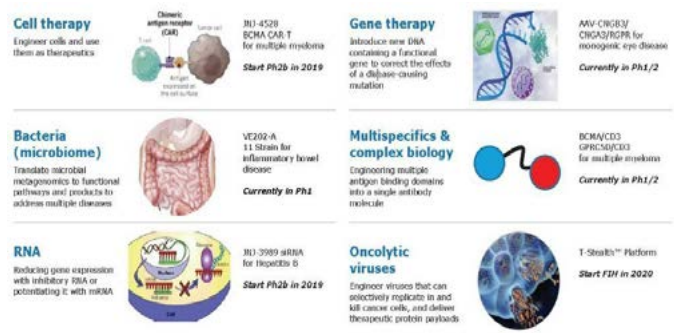
药品管线和未来

强生拥有非常复杂而多样的药品管线，因篇幅所限，难以在此一一详述。下表总结强生在未来 5 年计划向 FDA 申报的主要药物，里面有丰富的新分子实体 (NME) 和其它已上市药品的新适应症。

强生是免疫肿瘤学 (IO) 领域的后发力者，关注点一直集中在以 CD3 双抗为主的技术上。它还有一个名为 JNJ-3283 的 PD-1 单抗，正处于二期临床。另外，强生认为 Daratumumab(一种 CD38 抗体) 也同时具备 Treg 细胞的调控作用，现正全力用该药在 IO 领域上冲刺。下图为强生在 IO 药物管线组合上的现状：

此外，值得强调的是，强生一直积极紧跟现代医学领域上不断涌现的革命性新技术。目前，除了在细胞治疗和基因治疗领域密集开火

强生近年来
跟进的新兴技术



外，强生还积极展 开肠道微生物菌群的技术研发，一种治疗炎症性肠病的药品 VE202-A 正处于 一期临床。此外，一种治疗乙肝的药物 siRNA(JNJ-3989) 正处于二期临床。2018 年，它又收购了 Benevir 溶瘤病毒公司，计划从 2020 年开始 T-Stealth 溶瘤病毒的一期临床。下表总结了强生近年来跟进的新兴技术：

强生高管与对外合作

除了科技力量和药品资产，如果我们要分析强生的商业战略和执行能力，一定要审视一下它的用人之道，因为事情永远是人做出来的。近年来，强生有 三位关键性人物值得一提。

我们聚焦的第一位人物，是强生现任的 CEO 亚历斯·戈斯基 (Alex Gorsky)。他在拿到了西点军校的学士学位后，在美国陆军服役了六年，并以上尉军衔结束了他的军旅生涯。1988 年，他加入了强生集团，以销售代表开始 了自己的职业生涯。基于卓越的工作业绩，他于 1996 年获

得了强生的赞助，在宾大的沃顿商学院拿到了 MBA 学位。从 1988 年到 2004 年，他在强生的销售、市场营销和公司管理方面担任过众多不同的职位。2001 年，他被任命为强生集团旗下杨森子公司的总裁；2003 年，他又升任为强生制药部门的公司集团主席。然而，戈斯基不知为何突然在 2004 年离开强生加入了诺华公司，担任诺华在北美的制药业务总裁。不过，在 2008 年他又回到了老东家，出任强生医疗设备子公司 Ethicon 的总裁。2009 年，他被任命为强生全球医疗器械和诊断部门的集团主席。2012 年 4 月，他成为了强生集团自 1944 年股票上市后的第七任 CEO。纵观戈斯基的成长和发展历程，他既是熟悉制药行业运作的业界老兵，也是强生体系通过优中选优而产生的一位名帅。在他的任期中，强生推出了许多新技术和新药品，综合实力得到了更进一步的巩固和加强。

第二位要提及的人物是克莉丝汀·潘 (Christine Poon) 女士，她曾出任过强生集团的副主席和董事会成员，是全球制药巨头中职位最高的华人之一。潘的父亲是一位内科医生，家里有兄弟姐妹 7 人，自小在俄亥俄州的郊区长大。她拥有西北大学的生物学本科学位以及波士顿大学的 MBA。1985 年时，她在施贵宝 (BMS) 公司开始了她的药企职业生涯。凭借踏实的作风和出色的业绩，一路晋升到施贵宝国际医药销售部总裁的职位。2000 年她加入强生，接受了制药业务部总裁的职位，负责强生在疼痛、精神分裂症和艾滋病毒领域的药物项目。刚开始时，潘顺风顺水地进入了公司董事会，并于 2005 年被任命为董事会副主席，达到了事业的顶峰。2008 年，她被福布斯杂志评为“100 位最有影响力的女性”。但就在同一年，她的职业生涯突然无声无息地走到了尽头。强生的几个重磅药物在 2008 年前后迎来了专利断崖，而潘所领军的几个被寄予重望的三期临床药物却接连失败，公司股票一路下滑。潘确实无力回天，于是不得不在 2009 年初选择“退休”，那一年她才 56 岁。

从潘的职业生涯中可以看出，强生奉行的用人策略是“你行你就上，你不行你就下”，并不像其它一些制药巨头多多少少会为美国的

少数族裔或女性设置一些“玻璃天花板”。不过，强生也会在一个高管的职位上储备 2-3 个候选人，如果某位高管在三年左右的时间内没有业绩，就会被替换掉。正是这样的人才培养机制，确保了强生多年来上将千员，很少出现人才之荒。退休后的潘回到了老家俄亥俄州，于 2009 年至 2015 年出任俄亥俄州立大学商学院的院长，带着全身的才华和毕生的经验开始倾心于教书育人。目前，她还出任 Regeneron、Prudential Financial、和 Sherwin- Williams 等公司的董事会成员，在幕后为不同的大企业把脉引航。

第三位要介绍的是保罗·斯弗司 (Paul Stoffels)。由于他的父亲是比利时杨森制药的开国功臣，斯弗司从小就被保罗·杨森所器重，并在这位大科学家的嫡传亲授下成长起来。他曾在比利时顶尖的安特卫普大学 (University of Antwerp) 学习医科，1987 至 1991 年间，斯弗司在非洲开始了一位传染病科执业医生的生涯，同时在杨森研发基金的赞助下对 HIV 和热带传染病进行研究。1991 年，他回到比利时，开始在已经隶属于强生集团的杨森制药公司负责抗 HIV 药物的研发。1993 年，他被晋升为强生传染病临床研究部的主任。1997 年，他离开了强生创建了自己的 Tibotec-Virco 公司，专注于抗 HIV 药物的研发，而这家公司在 2002 年又以 3.2 亿美元被强生收购。斯弗司又顺势回到了离开 5 年的老东家，出任强生全球病毒学部门的总裁。从此，斯弗司在强生如鱼得水，目前已经升任强生的首席科学官和执行委员会副主席。

有人曾经问斯弗司如何评价什么是值得合作与信赖的科研人才，他想了想，回答了两个字“Be True”。这让人不禁想起邓小平同志所主张的实事求是。在科研的道路上，总会经历失败，或者自己的研究被超越的情况。面对负面境遇，如何 Be True 地坦然接受和立即调整，是科研人才的宝贵品质。斯弗司自己也践行了这个准则，比如起初他并不看好细胞疗法，但当他看到确凿的实验数据后，马上意识到了自己的错误并且调整方向全速朝着细胞疗法的方向奔跑。

斯弗司用自己在强生积累的技术与经验孵化了新公司，之后又卖回给老东家，重新回到老巢继续奋斗。这种一出一进的经历非常特别，是许多其它公司都无法包容的。斯弗司的职业生涯可以看出强生的坦然大气与王者风范，正是凭着这份宽容，强生才可将全球最顶尖的人才和技术为己所用。

强生外部创新战略 (JNJ External Innovation)

斯弗司是一位卓富远见的领导者，他用尽毕生精力矢志不移地寻找到最好的科学技术。斯弗司曾说过，“当今的生物技术产业正面临着各种各样的挑战。通过 JNJ Innovation (JJI)，我们致力于促进全球生命科学领域的创新，并帮助病患获得突破性的治疗方案。JJI 目前已成为了强生创新战略的一个重要组成部分，因为我们知道，一个伟大的构想可能来自世界任何地方。”

a- 强生创新中心与 JLABS：在斯弗司的推动下，强生创新中心 (JNJ Innovation Center) 于 2013 年成立。目前，在波士顿、旧金山、伦敦和上海总共有 4 个区域创新中心。通过战略合作、授权和收购等多种形式，强生创新中心有效地为强生带来更多的早期药物管线。此外，强生还在全球设有约 10 多个用以培育和孵化新技术的 JLABS。2012 年，JLABS 首次在加州圣地亚哥亮相之后，就一直在支持生物技术初创公司的成长。JLABS 的核心任务就是为这些初创公司提供必要的实验器具、基础设施和辅导培训，以便他们新颖的想法可走下绘图板而走进实验室，最终走向世界。尽管这些 JLABS 内的创新公司并不需要承诺在未来将其

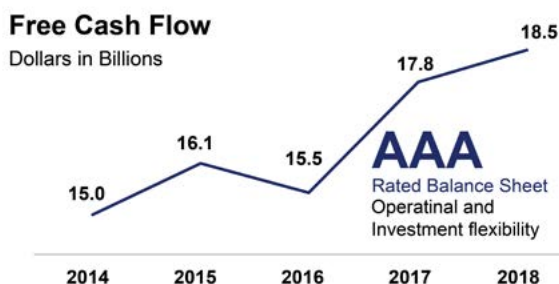
技术卖给强生，但近水楼台，强生在未来主动选择它们成为合作伙伴的机会自然比其它公司更大。

b- 强生风投基金 (JJDC)：除此之外，强生还有一个历史悠久的风投部门，名为强生企业发展部 (Johnson & Johnson Development Corporation, 简称 JJDC)。JJDC 的使命是为强生寻找在生物制药和健康领域有良好发展潜质的公司，而任何一家被 JJDC 所投资的公司又都能受益于强生在全球的整合能力。强生进行的第一笔风投始于上世纪 60 年代，而到 1973 年 JJDC 才正式成立。当时，全球的风险投资产业才刚刚萌芽，由此可以看出，强生可谓是生命科学领域中最富经验的投资者。在过去四十多年，JJDC 一直作为强生重要的战略部门服务于集团内的各个子公司，所投资的产业横跨医疗器械、诊断、制药、生物技术和消费品等不同领域，所投的资金覆盖从种子轮到 C 轮等不同阶段的需求。

结语与启示

作为全球第一大医疗保健集团，强生的成功主要依靠战略上的三把利剑：

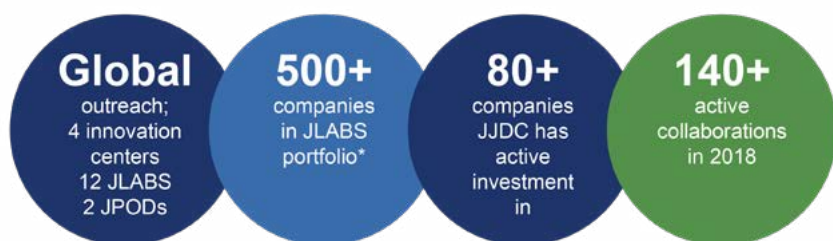
第一把利剑：采用跨部门多样化的产品战略来平衡商业风险。任何公司都无法预测生物技术的更替节奏，谁也无法知道接下来的一周将会出现哪一种跨时代新科技，而强生也无法把握自己的重磅药物一直都能卖得很好。况且，对于药企而言，一旦某项药品走到专利断崖期，如果没有可替代的新产品，势必面临销售额和股价双双跌落的困境。这种行业内必然存在规律，势必引发不可把控的销售波谷，而强生的跨部门多样化的产品战略堪为抹平这一波谷的定海神针。强生的业务范围有制药、医疗设备和保健消费品等三个主要版块，每一块的体量都很大，而且产品线都很丰富。一旦某一款药品或产品的销量下降，在强生巨大的产品池



强生的现金流、
以及 AAA 的债务评级

子里，这个波谷比较容易被其它产品的波峰 填平。这也是大集团规模化经济带来的优势，体量小而产品线单一的公司很难模仿。尽管制药业务目前是强生的核心，它也丝毫不放松医疗设备和保健消费品 方面的业务。这两块业务的监管路径和消费方式与制药业务完全不同，比较不受 专利悬崖的影响，而销售量大多依靠于品牌的忠诚度和销售渠道网络。无论是隐 形眼镜、婴儿产品，还是像泰诺这样的专利早已经过期几十年的老牌 OTC 大药， 每年仍能为强生带来数十亿美元的收入。正是拥有多样化的投资组合，强生才拥 有了一个更加从容的商业生存态势，从而可以更从容地应对大多数制药 公司所无法承受的专利悬崖和新技术冲击。

第二把利剑：优良健全的财务状况。在业界，强生可能并非最好的研发型企业，但是，它却大可挥手，坦然地说一声“咱不在乎”。巨大的资产、健康的现金流、以及 AAA 的债务信用评级，使强生具备了任何其它公司都难以具备的财务实力。只要是强生看中的技术和企业，无论是制药业，还是医疗器械业或保健消费品业， 一般没有它买不起的。即使偶有财力不逮的时候，强生的 AAA 债务评级也可保证它能以较低的利率轻松获得贷款，为重大交易提供 融资支持。不过，相较于其它的制药巨头，不差钱的强生在买买买方面却相当谨慎。 作为一个价值追求者，它所专注的



强生的“外部创新模式”

是性价比高的 Best Deals, 很少为了增大企业 体量进行巨额并购。历史上, 强生最大的一次购买才不过 295 亿美元, 那是因为它看中了 Actelion 公司的肺动脉高压药物与管线。

第三把利剑：外部创新。强生的外部创新并不等同于其它药企简单的 BD 合作, 而是有更深邃和丰富的内涵。它在全球设立了四个区域创新中心, 目的是在行业 内寻找先进的科学技术。通过这些创新中心, 强生与卓越的科学家和企业家建立 深入的联系和沟通。一旦他们的研发取得引人瞩目的商业价值, 强生就可以抢得 优先收购的机会。强生的 JJDC 风险投资基金不断投资于创新公司, 如果这些公 司后继获得了成功, 强生也可优先购买它们, 或与他们进行更大的商务 合作。此外, 对于 JLABS 所孵化的新技术和新想法, 强生也能近水楼台得到与他 们合作的机会。目前, 强生这个“外部创新模式”已被其它多个制药巨头模仿。不过, 强生在这方面的组织构架和运营型态可以被模仿, 但强生巨大的行业势能却无法被模仿。所以, 以全球的行业而论, 这方面做得最好的依然是强生。

文章到了最后, 想问问读者诸君, 您是如何看待强生的这三大企业战略的? 您所在的公司是否也采用过这些战略中的一招两式? 您认为, 这些战略是否适合中国的制药巨头? 希望我的文章可以带给您思考。

参 考 资 料

- ◆ <https://dwinnex.com/2019/11/05/johnson-johnson-jnj-why-is-it-on-the-rise-a-focus-on-fundamental-analysis/>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Alex_Gorsky
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Christine_Poon
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Johnson_%26_Johnson
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Mead_Johnson
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Janssen
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Stoffels
- ◆ <https://jnjinnovation.com/>
- ◆ <https://www.cnbc.com/2019/10/15/johnson-johnson-jnj-earnings-q3-2019.html>
- ◆ <https://www.jnj.com/>
- ◆ <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-to-acquire-actelion>
- ◆ <https://www.reuters.com/companies/JNJ.N>

The background is a deep blue with abstract, glowing elements. In the top left, a magnifying glass is visible, with its lens focusing on a bright blue light source. Several other glowing spheres of varying sizes are scattered throughout the frame, some with internal patterns resembling marbled paper or liquid. The overall effect is one of scientific exploration and discovery.

武田 (Takeda) 模式
能否 帮助 亚洲药企
杀入国际？

意义重大的一场法、日冲突

2018年12月的日本，初冬已经来临。傍晚时分，一位中年日本男士在位于大阪的一间豪宅内安静地沉思着。他的双眼注视着把武士刀，那是从祖先手中传下来的家族信物。他暗问自己，“两百多年前老祖宗代代传下来的财产，会在我的手中丢失吗？”不过，这份财产不是这把武士刀，而是它所代表的一家日渐兴盛的卓越企业。最近一年，这家企业正面临着发展史上最为重大的决策，这位中年男士在家族内部和其他股东间左右沟通，希望能避免公司作出他所认为的“错误”决策，从而陷入巨大的财务危机。而就在明天，股东大会投票就要举行了，可20%的股份能够确保多大的赢面呢？这位日本男士陷入了沉思……

此时此刻，大阪黄金地段的一间豪华办公室里，一位头发微秃的法国男人站在落地玻璃窗前，眺望着远方的夜色。他以亲身的经历所想所感，日本和西方社会的文化融合，并不总是美好的。相反，传统和现代角力，可能是他职业生涯中面对过最大的挑战了。过去几年来，他带领着一家日本企业在世界版图上一路攻城拔寨，殚心竭虑之际，虽然“胜利”在望，却遭遇到了公司内部日本传统势力的阻挠和反对。明天，以他为核心的管理团队能不能赢呢？

令这一日一法两位男士陷入沉思的都是同一件事情，即日本制药行业第一巨头武田制药（Takeda）对爱尔兰药企夏尔（Shire）的并购案。日本人 Kazuhisa Takeda，是公司创始人武田家族的嫡系子孙；法国人克里斯多福·韦伯（Christophe Weber），则是武田制药现任的 CEO。

随着这家企业在数十年内一轮轮的资本稀释和股份调整，武田家族目前只握少量股权。以 Kazuhisa Takeda 和前社长武田国男为代表的武田

家族成员，和其他部分小股东都反对此次收购，原因有三：第一：2017年武田制药和夏尔两家公司的销售业绩基本相当，夏尔为152亿美元，而武田为167亿美元。当武田提出收购要约之际，武田的市值为390亿美元，夏尔却高达450亿美元。这种标准意义上小鱼吃大鱼的并购，很可能让武田陷入高昂的负债之中。第二：即使能成功鲸吞夏尔，武田将因庞大的债务从而失去收购其它中小企业的财力，也许这些小规模的企业才是适合武田发展所需的并购对象。第三：夏尔的血友病药物因为面临罗氏的激烈竞争而销量不佳，收购成功后也未必能够贡献预期的销售额。

武田家族的反对丝毫没有影响韦伯对夏尔志在必得的决心。武田宣布了并购计划之后，就与全球各大金融机构签订了75亿美元的贷款协议，同时公布了一系列的“节流”规划，比如出售武田位于芝加哥的美国总部，以及撤销近1000个相关工作岗位。这两项举措，大概能让武田每年节省约1.6亿美元的开支。

第二天，股东大会如期召开。虽然武田家族及并购反对派握有约20%的股份，但在2018年12月5日举行的股东大会上，依然有88%的股东投票支持了武田并购夏尔，大大超过了所必须的67%。这个结果显示，绝大多数的股东都愿意承受可能的财务风险，坚决要将武田做大做强。大家选择与武田第一位非日裔的CEO韦伯站在一起，意志坚决地收购夏尔，彻底地实现武田的全球化战略。

2019年1月8日，武田官宣正式对夏尔进行并购。合并后的武田即刻就跻身全球前十大药企之列，药品主要涵盖肿瘤、消化、神经科学、罕见病、疫苗和血浆产品所衍生的疗法，总收入将超过300亿美元。当然，武田付出了巨大的代价，新增了149亿美元的贷款，导致负债增长了6倍。在交易刚结束后不久，信用评级机构穆迪将其信用从A2降到了BAA2，仅比“垃圾”级别高了微弱的两级，意味着武田的贷款性融资成本将会大幅增长。

大和民族中的欧罗巴人

股东大会结束后，韦伯再一次站在办公室的玻璃窗前，看着大阪熙来攘往的街景，一幕幕往事却走进了他的脑海。韦伯在法国里昂大学获得了两个硕士和一个博士学位，在加入武田前，他是葛兰素史克（以下简称葛兰素）核心企业管理团队的一员，曾经在三大洲七个国家的不同高管职位上做出优秀的业绩。他在比利时担任葛兰素疫苗业务的总裁时，被武田的当家人长谷川闲史看中并钦定为下一任的接班人。

2014年4月，韦伯以COO的身份加入武田，在长谷川的亲身教导下接管了所有职能部门。2015年4月，韦伯升任名义上的CEO，继续汇报给当时已从CEO退居为董事长的长谷川。在接下来两年中，韦伯朝全球化方向不断优化武田的经营结构，并大大提升了武田的管理实力，用业绩充分证明了自己的才德足以驾驭这家日本最大的药企。2017年，他顺利地长谷川手中捧过了公司的接力棒，成为公司第二任非武田家族和第一任非日籍的掌舵人。

与长期国际化的欧美企业大不相同，武田的企业文化极为传统和保守，这样的公司要走国际化路线确实有挑战度。长谷川离任的那天，许多日本媒体曾质疑，失去了老领导的保驾护航，法国人韦伯是否具备足够强硬的领导力，在巨浪滔天的生物制药领域中继续平稳地驾驶这艘日本商业巨舰？不过，这些媒体既忽略了武田迈向全球市场的凌云壮志，也忽略了韦伯超凡的沟通力、领导力和不破楼兰誓不还的强大执行力。一年以后，韦伯成功达到了事业上的一个重要坐标点：击退公司内部的反对派，如愿以偿收购了夏尔！

成长必要的三份营养： 进口、出口与合资

武田制药有着地地道道“大和民族式”的 DNA。1781 年，32 岁的武田长兵卫（Chobei Takeda）在大阪开设了一家小药店“近江屋”，主要做一些传统中药的分销和批发。关于这家药铺的经营状况，大家可脑补一下电视剧《大宅门》中的白家药铺。不同的是，“近江屋”没有自己的研发能力，它只能卖药而不能制药。由于家风端正、做事精明，武田家的生意稳稳妥妥地一代代传承了下来。

做药品批发只能小富节安，为了发大财，稍有积累之后，武田就走上了研发制药的道路。顺应旺盛的市场需求，“近江屋”的资本积累加速提升。1925 年，它更名为“武田长兵卫株式会社”（Chobei Takeda & Co., Ltd），是一家总部设在大阪，资本达 530 万日元的股份有限公司，并由武田长兵卫五世出任第一任总裁。它很快又进入了当时蓬勃兴起的化工行业，并在 1937 年成功合成了维生素 C 和维生素 B1。二次世界大战爆发后，抗生素的需求增长很快，武田的生意更大了。战争结束后，武田又逐渐渗透到食品领域。从此，它以药品、维生素、食品和化工品为主要产品线，从一家仅限于大阪的地方性公司成长为日本全国性的大企业。

春风得意之时，武田又遇上了重大利好的年代。1961 年，日本政府开始花费巨大的国家资源去打造全民健康保险，老百姓看病只需支付一半费用；1963 年后，降到只需支付 30%。而且，政府不仅允许厂家对药品进行定高价，还允许医生从药品的价差中赚取利润。这样的政策推动下，日本的医药消费额以每年超过 20% 的高速增长。可惜的是，日

本的专利法却掉了链子。它非常奇葩，只保护配方和工艺，并不保护化合物。于是，技术本来就薄弱的日本本土企业就更加不愿意做基础创新，以致于在很长一段时间内，日本国内卖出的药物 80% 都是进口而来的。也就是说，日本用巨额国家财富来买单的医疗保险产业主要喂肥了国外的制药企业。

日本政府在 1970 年代中期意识到了问题的严重性，马上开始调整政策，一边严格限制国外药品进入日本，一边积极鼓励日本药企研发新药。他们的举措共有下列四点：第一、不允许国外企业直接在日本申请药品的应用和临床研究；第二、如果国外药企的产品要在日本销售，必须和日本企业合作，让日本企业赚取利价；第三、为鼓励日本企业进行技术创新，日本的专利保护延伸到了化合物（Composition of Matter）领域；第四、日本开始控制总体药价，但为了鼓励创新药，政府仍然允许本国的创新药可以定高价，以确保它们用溢价的高利润来覆盖前期的研发成本。政策四管齐下之后，日本药企自然铆足劲儿大力投入创新研发，真正进入飞速成长的阶段。1980 年代，日本总共收获了 130 多种新化学实体，约占到全球同期研发成果的 30%。1990 年代初期，日本本土药品的市场占有率已经提升到了 40%。

整个过程中，武田顺热而为、深耕细作，逐渐成长为日本的第一药企。以它的实力和野心，哪里有未来它就朝哪里进发，哪里有局限它就在那里突破。日本的 GDP 虽然位居世界第三，但毕竟只是弹丸之地，羽翼丰满以后的武田早就不甘屈居一隅，眼光越过了日本海域，开始向全球举目。

早在日本的国门被明治维新打开后，武田就清晰地意识到西药的疗效比传统草药更为显著，于是直接从英、美、德等国进口西药到日本销售，并先后与 20 多家国外公司达成了合作协议。这些西药都非常好卖，武田品尝到了不少西引东用的甜头。这个简单粗暴的进口型经营模式共维持了一百多年的时间，我们称之为“武田国际化 Version 1”，它亦为武田与外国制药公司进行深入合作打下了坚实的基础。但在 1990 年

代以后，日本的泡沫经济破裂，为了节省医疗支出，日本政府出台了严格的药价限制政策。受到了日渐利薄的本土市场的打击，武田加紧实行“出海”战略。一开始，它把药品卖到了东南亚一些小国家的市场，成功后，又再转战到了德国和意大利。不过，这些小打小闹的药品外贸并没有斩获多少利润，它属于简单的出口试水型模式，我们称之为“武田国际化 Version 2”。

随着不断发展，武田的财务和科研实力就更加强大了。1970 年代，武田通过研发斩获了两大抗生素 Cefmenoxime（头孢甲肟）和 Cefotaxime（头孢替安），多年来一直占据着日本药品市场约四分之一左右的份额。1980 年代以后，意识到了国家老龄化将日益明显，武田研发了 Citicoline（胞磷胆碱）和 Isquinone（艾地苯醌）等“治疗”阿尔兹海默症的药物，实际上这两款药物仅能缓解老年痴呆的一些症状，却并不能够改变和消除真正的病因。不过，它们却帮武田赚到了大钱，激励着这家胸有鸿鹄之志的公司更加不惜血本地投入创新研发。1985 年，它的研发投入为 1.3 亿美元；1988 年，这个数字增加至 3.5 亿美元，并进入到更具市场潜力的糖尿病和高血压等领域。

武田的国际化发展也就从简单的药品销售代理模式，进入到了更复杂的联合研发和合资公司阶段，我们称之为“武田国际化 Version 3”。1977 后，武田与雅培成立了一家合资公司 Takeda Abbott Products Pharma（以下简称 TAP），后来又与 GSK、诺和诺德、礼来等达成了不同维度的合作。1990 年代中后期，武田更直接在国外建立了一系列的分公司，包括美国武田、英国武田、爱尔兰武田和中国武田（天津）等。1995 至 2000 年的五年内，随着武田国际化的脚步越迈越大，它的海外营收几乎翻了两倍，海外占比从 11% 增加到 29%，达 26 亿美元。根据 2017 财年数据，日本市场贡献的销售额仅占武田营收的 33%，2018 年武田收购了夏尔后，它对本土市场的依赖度进一步降低到 20% 以下。

功不可没的一场相爱相杀

基于健全的医疗保障体系，美国不仅有着全球最大的药品市场；而且基于成熟的科技研发系统，美国还有着全球领先的医药研发技术和人才。在武田领导层心中，一直相信能得美国市场与技术方可得制药之天下。于是，在它还处于“武田国际化 Version 2”的时代，便携带着自己在日本最畅销的两大阿尔兹海默症药物去美国抢滩夺地。可惜，在本土攻无不克的武田，在美国却连敲门砖也没有拿到，这两款药双双被 FDA 拒之门外。武田认识到自己的实力和经验并不足以在美国单独扬帆，马上决定借船出海，将国际化进程升级到“Version 3”。这个国际化版本奠定了后来武田的世界化格局，绝对值得详述。

1977 年，武田相中了美利坚市场中的一位老司机雅培（Abbott），而雅培当时也希望通过与武田的合作来增加自己的药品管线。于是，双方一拍即合以 50 : 50 的股份成立了合资公司 Takeda Abbott Products (TAP) Pharma。刚开始，武田与雅培在这个平台上的合作以研发为主，后来慢慢演化进入了生产和销售领域，并以此作为武田药品销往美国的一个渠道。

在合作期内，雅培发现了一种用于治疗前列腺癌的一类多肽。凭着对这项技术的后续研发，TAP 推出的第一个药物 Lupron（亮丙瑞林）在 1985 年获 FDA 批准上市。随后，武田的两个头孢类抗生素药物也通过 TAP 获得了 FDA 批准。不过，这些药物都没有明显的药效优势，TAP 一直经营惨淡。由于弃而不舍进行持续研发，TAP 终于在 1989 年迎来了命运的转机。结合了武田的新长效微球技术，亮丙瑞林的微球长效版 Lupron Depot 其后获批上市。由于避免了频繁注射，而适应症也不断拓宽，Lupron Depot 的销售额一路上扬，在 1995 年突破了 5 亿美元，

并在 2001 年达到 10 亿美元。1995 年，TAP 的另外一款药物 Prevacid 也获得了 FDA 的批准，销售额在 1998 年达到了 15 亿美元，在 2001 年达到 30 亿美元。此后，TAP 相继推出的 Pioglitazone (Actos, 吡格列酮) 和 Candesartan (坎地沙坦) 也很快都上升为重磅药物。

随着 TAP 在美国的掘金能力日益增长，武田和雅培的矛盾却开始一桩桩浮现出来。首当其冲的，是武田激进的销售方式不被雅培接受。Lupron 在 1985 年获批治疗前列腺癌，在适应症还没有被扩大到子宫肌瘤领域的时候，TAP 的医药代表就堂而皇之地到各大医院将 Lupron 推销用于子宫肌瘤，此举在 1990 年被 FDA 提出警告。此外，为了迎战 Zeneca 公司一款治疗前列腺癌的药物 Zoladex，TAP 不仅经常向医生们赠送大量免费样品，还将 2% 的行政管理费奖励给开出 Lupron 处方的医生。2001 年，美国政府在查明了这一行为后，对 TAP 处以 8.9 亿美元的天价罚款。这些违规行为发生时，TAP 的轮值总裁是武田一方的，而当 TAP 接到美国政府起诉时，轮值的总裁却已变成了雅培一方。总之，错误是武田犯的，屁股却要雅培来擦。这对在美一直奉公守法，老实运作的雅培是一场天降横祸，自然心生怨气。

销售方式的差异还只是表面现象。当武田在美国扎稳脚跟之后，TAP 对它的价值就大不如前了，武田渐渐想甩开 TAP 在美国单干。1998 年，在雅培毫不知情的状况下，武田在美国成立了自己的独立子公司 Takeda Pharma America 进行药品销售，并与糖尿病市场的老大礼来公司合作销售 Actos。接着，武田竟然公开提出协议离婚，打算把雅培所持的另一半 TAP 的股份买下来。作为一家年销售额在三、四十亿美元的制药企业，TAP 赚得顺风顺水，忽然要被扫地出门，雅培相当不爽。它认为武田提出的分手费远不够有诚意，没有答应。在这样你来我往的纠纷中，双方的积怨发展到不可调和，2008 年 TAP 终于正式解体。

放眼世上众多企业的合资公司，成功的少，大多以失败告终。好在 TAP 是一家业绩优良的公司，分手时双方能带走的资源都不差。雅培最

后获得了武田的 15 亿美元解约金，并带走了 Lupron 这一大药。武田收获的不仅有 Prevacid，还有 TAP 所有的在研管线药物。经此一役，“武田国际化 Version 3”正式收官。武田在 TAP 这所学校里算不上一名全优生，但它学会了进入美国市场所必需的技能。从此，武田更加头也不回地朝全球化方向进发，并以自营和并购模式，全面搭建起研、产、销一体化的世界格局，是为终极版本的“武田国际化 Version 4”。

确保增长的神器：研发与并购

1989 年以来，武田通过几个自主开发的大药赚得盆满钵满，国际地位也一步步得到提升。2004 年，武田的营收已达 104 亿美元，比 1988 年时翻了一倍，其中制药业务约 90 亿美元，占总销售额的 87%。有鉴于最赚钱的是制药业务，武田于 2000 年决定专注于此，并剥离了维生素、食品、保健品以及其它非制药业务。2001 年，武田在美国设立了投资部门，专业进行投资和业务拓展。2003 年，武田又在日本、美国和欧洲设立了全球研发中心。在扩展药品管线和增加销售额方面，武田最初集中在 First-in-class 的药物研发方向上。可惜的是，很长一段时期内，尽管武田进行了无数尝试，但屡屡碰壁，收效差强人意。于是，武田开始进行第二种尝试 ---- 并购。

2005 年，武田以 2.7 亿美元的价格吃下了美国圣地亚哥的 Syrrx 公司。这一牛刀小试，获得了丰厚的回报，不但获得以 DPP-4 抑制剂 Alogliptin（阿格列汀）为代表的多个在研降糖药物，还获得了先进的 X- 射线晶体分析技术。除了获得了药品，武田还以 Syrrx 为起点，在美国建立了研发中心。在收购 Syrrx 后 2 年，武田又把战略中心转移到自身研发上，并与多家公司合作研发新药。在 2005-2010 年间，武田在新

药方面有不小的收获，先后有安眠药 Ramelteon（雷美替胺）、痛风药 Febuxostat（非布司他）和胃酸药 d-Lansoprazole（右兰索拉唑）获得 FDA 批准。不过这几个较小的药品远远无法弥补 Prevacid（兰索拉唑）、Actos（吡格列酮）和 Atacand（坎地沙坦）三款大药因专利断崖而即将下跌的销售额。

迫于这种状况，武田在 2008 年再度出手，以 88 亿美元的价格收购了位于波士顿的 Millennium Pharma。这是一家专注抗肿瘤药物研发的公司，后来被整合成为武田的肿瘤部门（Takeda Oncology）。Millennium 已获批上市的产品包括多发性骨髓瘤药物 Velcade（硼替佐米）、Ninlaro（艾莎佐米）、骨肉瘤药物 Mepact（米伐木肽）和白血病 ADC 药物 Adcetris。多年后的销售业绩证明，武田的这一笔收购真是捡了个巨大的便宜，Velcade 在 2014 年销售额超过了 30 亿美元，而 Ninlaro 也有望成为重磅药物。不过，早在 2008 年时，这些药品大多只处于临床二期或三期，远水依然解不了三款大药专利断崖的近渴。于是在 2011 年，武田再以 95 亿美元的价格收购了瑞士的制药公司 Nycomed（奈科明），获得 Pantoprazole（泮托拉唑）。

这两起大规模并购让武田在 3 年里花掉了 184 亿美元，好在 2011 年，武田的药品销售额已达 190 亿美元，有能力支付这些收购。2012 年，武田趁热打铁再次出击，以 8 亿美元吃下美国的 URL pharma，获得 Colcrys（秋水仙碱），该药品对武田的年销售贡献高达 5.5 亿美元。同年，武田又以 2.5 亿美元纳入了南美的制药公司 Multipara。不过该公司其后的营运业绩不佳，在 2018 年被卖出了。

从财务数据来看，武田的这几起并购都是极富眼光的，可惜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。2012 年以后，它的销售额几乎停下了增长的步伐，而 2013 年到 2016 年间，销售额又下降了 30 亿美元（不考虑日元贬值）。天雨偏逢屋漏，2014 年 4 月，武田与美国礼来公司因隐瞒了其合作的糖尿病药物 Actos 可能导致癌症

风险的信息，被美国路易斯安那州法院判决需支付 60 亿美元的惩罚性赔偿，(礼来作为经销商也被罚以 30 亿美元)，武田因而元气大伤。

沉寂了几年之后，武田又继续开始买买买的节奏，在 2017 年以 52 亿美元买下 Ariad Pharma。这是一家专注小分子抗肿瘤药研发的公司，有白血病药物 Ponatinib、非小细胞肺癌药物 Brigatinib、骨肉瘤药物 Ridaforolimus，以及在研药物 Rimiducid 和 AP32788 等。尤其 Brigatinib 是 2017 年 4 月才刚被 FDA 批准上市的肺癌新药。2018 年初，武田又以 6.3 亿美元的价格完成了对 TiGenix 公司的收购，获得克罗恩病干细胞疗法 Cx601。

总而言之，在 2008 年以后，武田的增长主要依靠收购。当韦伯担任 CEO 以后，第一大招就是披荆斩棘也要买下夏尔，誓将武田送入真正全球化的十大药企俱乐部。

2018 年 3 月，武田首次披露对夏尔的收购意向时，出价为 554 亿美元，但夏尔董事会认为出价过低。后来又经过数轮报价，第五次时高达 622 亿美元，夏尔才终于点头。夏尔凭什么对这场提亲如此骄傲和淡定？因为它身后有许多家世和背景都很好的追求者。早在 2014 年，艾伯维试图以 537 亿美元收购夏尔，可惜因美国财政部的新规阻拦，不得已而放弃。此外有传闻称辉瑞、安进、百健等均对夏尔抛过绣球。

创立于 1986 年的夏尔是制药行业的后起之秀，最初专注于销售预防骨质疏松的钙片。1990 年代，夏尔在自己研发新药品的同时，也开始了 20 多次战略性收购。2016 年 6 月，它买下了生物制药公司 Baxalta，增加了血液学、免疫学和肿瘤学三个治疗领域，并一跃成为罕见病领域的巨头。不过，夏尔后来的发展并不顺利，2017 年底始，夏尔的重磅血友病药物的销售因罗氏的强烈竞争而频频下滑，而该收入占到夏尔总收入的 26%。或缘于此，曾经的猎人自己却沦为了武田的猎物。

以下是近年来武田主要并购和合作的项目列表：

武田近年来的主要收购 / 合资 / 分拆项目

年份	金额	被并购公司	并购意义
2019. 01	620亿美元	Shire	以 620 亿美元收购爱尔兰的Shire公司，获得罕见病和CNS药物管线。
2018. 08	6. 3亿美元	TiGenix	以6. 3亿美元收购比利时干细胞治疗公司TiGenix 。
2017. 02	52亿美元	Ariad Pharma	以52亿美元收购美国癌症药物公司Ariad Pharma，获得小分子抗肿瘤药管线。
2016. 12	N/A	Cerevance	将其神经科学研究部门分拆，与 Lightstone Ventures成立合资公司Cerevance 。
2015. 12	5. 8亿美元	AstraZeneca	阿斯利康（AstraZeneca）斥资5. 8亿美元收购武田的核心呼吸药品业务, 包括COPD药物 Roflumilast
2014. 09	约2500万美元	BioMotiv	宣布将与 BioMotiv公司合作，在五年内确定和开发新化合物，价值约2500万美元。
2014. 09	16亿美元	MacroGenics	宣布与MacroGenics公司扩大合作意向，价值高达16亿美元。合作侧重于自身免疫化合物MGD010的共同开发。 MGD010是一种靶向 B细胞表面蛋白CD32B和CD79B 的双抗，可用于红斑狼疮和类风湿性关节炎。
2013. 05	25亿美元	Inviragen	以25亿美元收购美国疫苗公司Inviragen
2012. 11	1. 4亿美元	Envoy	以1. 4亿美元收购美国Envoy公司，获得CNS药物管线与becTRAP技术。
2012. 1	0. 6亿美元	LigoCyte	以0. 6亿美元收购美国疫苗公司LigoCyte及其Norovirus病毒疫苗和病毒研发平台
2012. 06	8亿美元	URL Pharma	以8亿美元收购美国URL Pharma公司，获得Colcrys（秋水仙碱）
2012. 05	2. 5亿美元	Multilab	以2. 5亿美元收购巴西制药公司Multilab，增加南美市场的影响力，但于2018 — 04卖出。
2011. 12	3. 1亿美元	Intellikine	以3. 1亿美元收购美国Intellikine公司及肿瘤药物管线。
2011. 09	95亿美元	Nycomed	以95亿美元收购瑞士Nycomed公司，获得Pantoprazole（泮托拉唑）。
2008. 04	88亿美元	Millennium	以88亿美元收购从事癌症药物研究的Millennium公司。获得了Velcade及其他肿瘤药物管线。Millennium后来成为了武田在美的独立子公司“Takeda Oncology” 。
2008. 03	N/A	N/A	武田和雅培宣布结束他们30多年的合资企业TAP Pharma 的运营。
2008. 02	N/A	Amgen	收购日本的Amgen公司业务，并获得了Amgen十几个候选产品的日本市场权益。武田把该业务改名为“Takeda Bio Development Center ” 。
2007. 03	N/A	Paradigm	收购英国Paradigm公司, 并将其更名为“Takeda Cambridge”并专注于早期研发。
2005. 02	2. 7亿美元	Syrrx	以2. 7亿美元收购美国的Syrrx公司，获得 OPP-4 抑制剂，并高通量X射线晶体学技术。
1977	N/A	TAP Pharma	武田与雅培成立合资公司TAP Pharma进入美国市场。

在售药品与销售额

本来在罕见病领域没有多大作为的武田,将接管夏尔的全部药品销售,成为了孤儿药的大玩家。2017年时,由于 Elaprase 和 Replagal 的积极市场需求,夏尔的遗传性疾病产品销售额已达 14.4 亿美元,这两大药物被批准用于多种罕见的代谢性遗传疾病。另外,武田亦将积极推进夏尔其它罕见病管线药物的研发,其中包括 SHP609,该药将用于患有亨特综合征(Hunter Syndrome)的儿童。

在接下来的几年中,罕见病、肿瘤、胃肠病、神经科学和血浆衍生疗法将为武田贡献 75% 的销售额,而武田的总销售额将有一半来自美国市场。此外,武田认识到血浆治疗业务在中国等国家拥有巨大市场,开始创立了血浆衍生治疗药物产品系列。

为了应对购买夏尔而产生的巨大财政负担,武田已开始勒紧裤头,以图通过裁员、出卖资产等手段,大量削减开支。武田在 2019 年初表示,计划出售 100 亿美元的公司资产;5 月时,武田已向此目标迈出了一大步,以 34 亿美元将其干眼病药物 Xiidra (lifitegrast) 出售给了诺华,还以约 4 亿美元价格将其外科手术贴片产品 TachoSil 出售给了强生。其它待售的资产还包括,夏尔的甲状旁腺激素药物 Natpara,和炎症性肠病药物 SHP647 (该药正处于三期临床)。SHP647 是武田必须出售的药物,因它与武田原有的 Entyvio 药理重叠,为避免市场垄断,欧盟委员会在批准武田对夏尔进行收购时,将此项出售作为了一个批准条件。

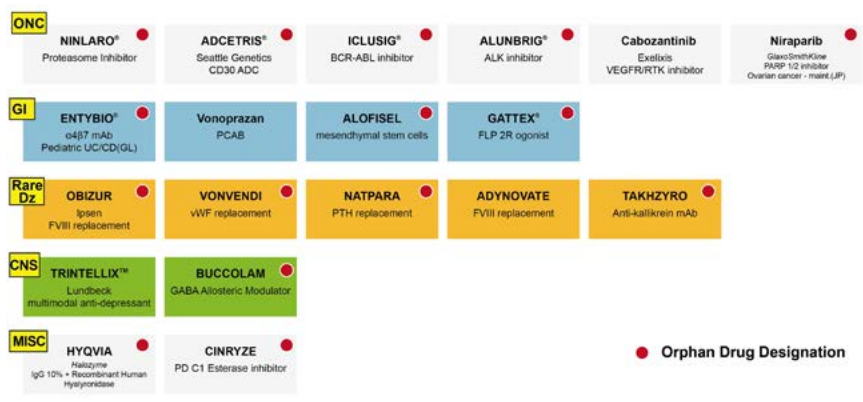
2019 年 9 月,武田宣布其肠道性抗炎药 Entyvio (vedolizumab,

$\alpha 4\beta 7$ 单抗) 治疗 769 例溃疡性结肠炎 (UC) 患者的三期临床评估已结束。该研究是 UC 领域第一个头对头 (Entyvio vs. Humira) 生物制剂研究, 其结果显示, 在治疗中度至重度 UC 患者时, 与修美乐 (Humira) 相比, Entyvio 在主要终点 (第 52 周 临床缓解率: 31.3% vs 22.5%, $p=0.006$) 和次要终点表现出明显的优势 (第 52 周内窥镜观测黏膜愈合率: 39.7% vs 27.7%, $p < 0.001$)。该数据将进一步支持 Entyvio 作为一线生物疗法在 UC 治疗方面的应用 (该药早在 2014 年已获 FDA 和 EMA 批准上市)。该药 2019 年上半年的 6 个月销售额跃升 34%, 达 15.6 亿美元。

在抗肿瘤药物领域, 武田主要推广的是用于多发性骨髓瘤的口服蛋白酶体抑制剂 Ninlaro (ixazomib), 以替代专利期结束了的 Velcade。它的卖点在于可以改善病患的生活质量, 而且口服药物有更大的便利性。ALK 抑制剂 Alunbrig (brigatinib) 在一个拥挤的市场卖的算是很不错了。Adcetris 是一款与 Seattle Genetic 合作开发的药物, 用于霍奇金淋巴瘤的治疗。武田也拥有 GSK 著名的 PARP 抑制剂 Niraparib 在日本的销售权。

下面是武田正在销售的药品, 它们属于肿瘤 (Oncology)、消化 (GI)、罕见病 (Rare Disease) 和 CNS 等多个领域:

武田还有一款明星药物, 就是治疗遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema) 的 Takhzyro。在 2019 年的第二季度, 该药的销售额已达 1.5 亿美元。目前, Takhzyro 正推动着整个美国预防遗传性血管性水肿市场的增长, 约有三分一的这类病人之前均未尝试过 Takhzyro 这种预防性治疗。Takhzyro 和 Natpara (一种治疗甲状旁腺功能减退的药物) 都是武田极为看重, 作为公司主要增长动力的药物之一。另外, 短肠综合征 (Short Bowel Syndrome) 治疗药物 Gattex 和 过动障碍 (ADHD) 药物 Vyvanse 的销售额也受益于两家公司的合并, 因为它们得到了更多的营销推广支持。



不过，武田销售额近期也有不少冲击。夏尔曾经的血友病重磅大药 Advate，因来自罗氏同类药品 Hemlibra 的激烈竞争，2019 年上半年的销售额骤降 16% 至 7.7 亿美元。另外，2019 年 9 月，武田 Natpara，因为一些药瓶中发现了橡胶颗粒，被全数召回（Recall）。下表是武田在过去 5 年的总销售额，2016 年与 2017 年销售有所下降。2018 年，夏尔被并购之后，贡献了武田总销售额的 38% 之后，于是武田的销售额大幅提升。2019 年，武田总的销售额又有 3.2% 左右的轻微下降（图 4-1）。

药物管线和未来

在收购夏尔前，武田治疗领域聚焦于消化（GI）、肿瘤（Oncology）和 CNS 三个治疗领域，目前有 5 种药物进入了临床三期或申报阶段。收购夏尔后，它将拥有罕见病（Rare Disease）方面的重量药物管线，以

2015-2019年 武田制药的销售收入与研发投入					
	2015	2016	2017	2018	2019
武田销售收入	1807.4	1732.1	1770.5	2097.2	3291.2
夏尔销售收入				1301.8	
研发投入	335.8	312.3	325.4	368.3	492.4



图 4-1 2015-2019 年武田制药销售收入与研发投入 (单位: Billion 日元)

及一个新的口服抗炎药 SHP-621/TAK-721, 该药是武田与 UCSD/Fortis 公司合作开发的。

武田在肿瘤学方面的药物管线主要来自于所收购的 Millennium 和 Ariad 两家公司。这些管线药物重点聚焦于血液肿瘤和多发性骨髓瘤的方向。目前武田主要的药品管线如下: TAK-924 为一种 NAE 抑制剂, 目前正被开发运用于 MDS/CMML 这款药物; TAK-649 为一种 Syk/FLT-3 抑制剂; 两个 CD38 药物, 一为 TAK-079 (CD38 单抗), 另一为 TAK-573, 是与 Teva 公司合作开发的 CD38 衰减药物。此外, TAK-385 是治疗前列腺癌的 GnRH 拮抗剂, 目前正处于三期临床中。

武田还有一款值得瞩目的新药，名为 TAK-788。它是用外显子 20 来治疗非小细胞肺癌的一种 EGFR 抑制剂。在一项一 / 二期临床试验中，28 名非小细胞肺癌患者每天接受 160 mg 剂量的治疗。这些患者中，一半接受过三种或以上的治疗方案，60% 接受过免疫检查点抑制剂的治疗。数据显示，全部 28 名参与临床的患者中，43% (n= 12/28) 有明确的客观反应，PFS 中位数为 7.3 个月，疾病控制率为 86% (n=24/28)，而最常见的 ≥ 3 级治疗相关不良事件为腹泻 (18%)、恶心 (6%) 等，疗效相当明显。

在细胞疗法上，武田也不甘人后。2019 年 11 月，武田刚与美国安德森癌症中心 (MD Anderson) 达成联合开发 CAR-NK 的协议。它是一项以开发脐带血衍生的、以 IL-15 为“武装”的 CAR-NK 细胞疗法，用于治疗 B 细胞恶性肿瘤和其他癌症。根据协议，武田将获得 MD Anderson 的 CAR-NK 平台的访问使用权，及其已商业化的四个项目的专有权，其中包括 CD-19 和 BCMA 的 CAR-NK 细胞疗法。

下表列出了武田收购夏尔后的最新药品管线：

	PHASE I			PHASE II		PHASE III/IV		APPROVED*		
ONCOLOGY	TAK-252 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-373 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-479 TAK-373 + CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-228 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-639 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-885 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-624 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	INNADY Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	ADCT-219 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	CLONIS Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma
	TAK-154 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-881 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma		TAK-788 Anti-EGFR Non-small cell lung cancer	TAK-675 Anti-EGFR Non-small cell lung cancer			ALUNEST Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	Calquence Anti-EGFR Non-small cell lung cancer	Minigraft Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma
GASTRO-ENTEROLOGY	TAK-951 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	Eglynase Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-152 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-606 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-675 Anti-EGFR Non-small cell lung cancer		TAK-788 Anti-EGFR Non-small cell lung cancer	ENTYVIO Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	Vismazole Anti-EGFR Non-small cell lung cancer	ALONIS Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma
	TAK-681 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-475 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma		TAK-654 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma				GATTEX Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma		
RARE DISEASES		TAK-881 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-754 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-607 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-679 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-788 Anti-EGFR Non-small cell lung cancer	TAK-624 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	ORION Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	Vismazole Anti-EGFR Non-small cell lung cancer	RATPARA Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma
				TAK-611 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma					ACHENATE Anti-EGFR Non-small cell lung cancer	TAK-679 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma
NEUROSCIENCE	TAK-633 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-458 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-681 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-615 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-621 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma			TRINTELLO Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	BUCCOLAN Anti-EGFR Non-small cell lung cancer	
	MED-1341 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma	TAK-615 Anti-CD19/CD20 B-cell lymphoma								

武田收购夏尔后的最新药品管线，标红点的为孤儿药

结语与启思

武田是第一家步入全球前 20 强的亚洲制药巨头，在完成对夏尔的收购后，又进入了全球前十大药企俱乐部。在一定程度上，它映射了日本高速发展的制药业，里面既有武田这种深练内功、厚积厚发的实力派，也有依靠单一几款药品暴发的致富派。目前阶段，中国的制药业现状与日本上世纪 1980 至 1990 年代非常相似。回到我们文章题目所提到的问题上，武田（Takeda）模式能否帮助亚洲药企杀入国际？

武田的历史超过 230 年，真正的爆发是在 1960 年代以后短短的 50 多年间实现的。刚开始时，武田借着日本全民医保改革的春风积蓄了实力，1970 年代开始布局创新研发，至 1985 年时，年研发投入也仅为 1.3 亿美元。当前，国内有不少药企已经具备了武田在 80 年代中期的实力，研发投入也早已达到了这一水平。从这些数据对比来看，日本的龙头药企与中国药业老大的差距大约只有 10-30 年。

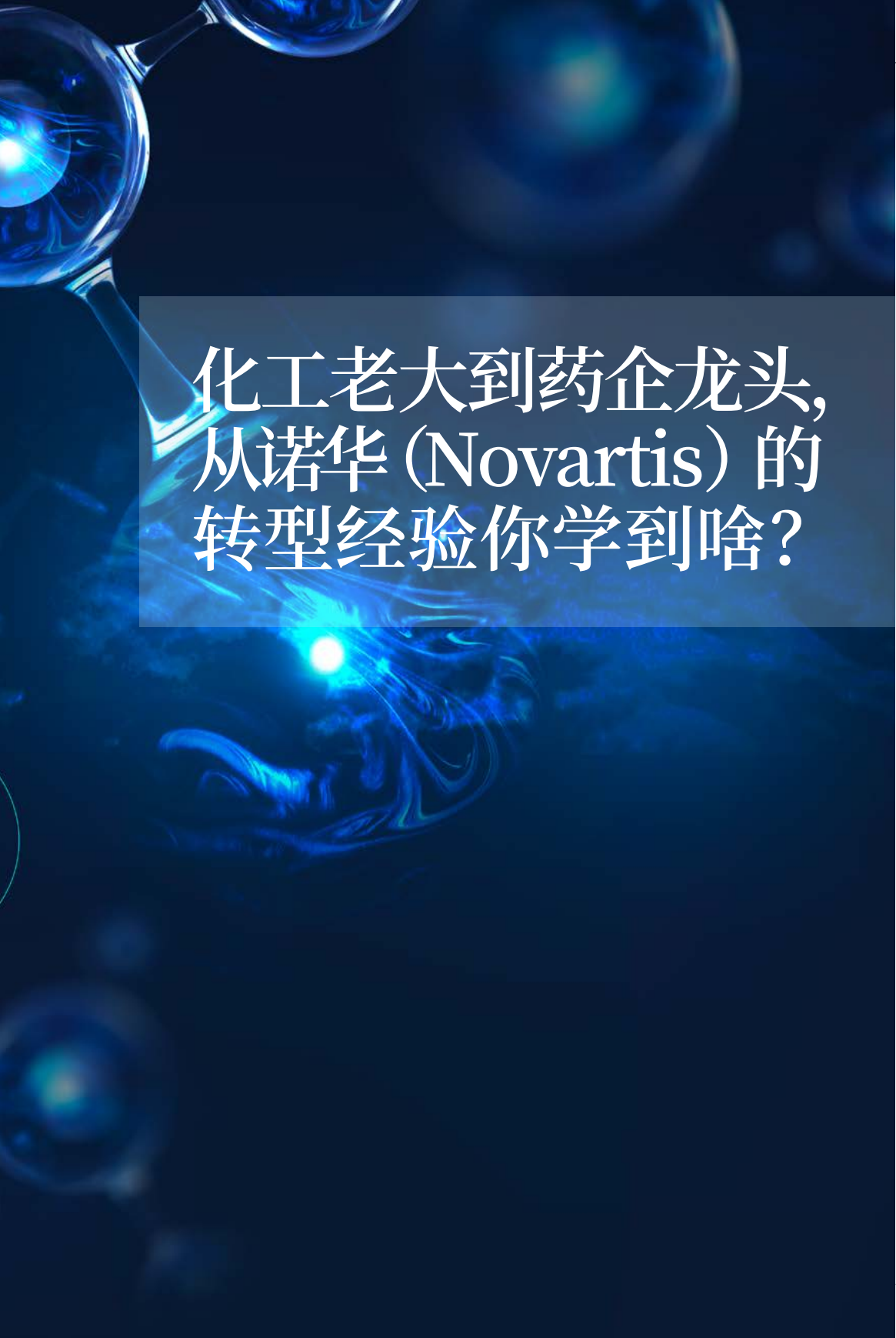
一一回顾，我们完全照搬武田模式是不可能的，但借鉴武田模式也是必须的。在政策方面，日本曾实施“排外政策”来保护本土企业。然而随着中国药监加入 ICH，中国药企不再具备这一“红利窗口”了，而更合理的途径似乎是以 Me Too、Me Better、Biosimilar（生物类似药）或者仿制药作为起点，先利用人口优势来内销自己的产品，等积累了足够实力后再转换为武田的发展模式。不过，单纯的仿制药是无法撑起一个制药帝国的，创新研发是任何一家优秀药企必练的内功。此外，通过并购其它具备研发实力的药企也不失为一项明智之举，这能够很快获得在研的创新

药品，并大大扩张企业实力。任何一家药企，要成为世界巨头也都必须通过海外扩张，相信在未来的 5-10 年内，海外扩张也将渐渐成为中国药企发展的一种常态。

读者诸君，你对武田的全球化战略有何感想？你认为武田哪些特别的战略举措是它成功的关键性因素？中国哪一家生物制药企业最有可能引领全球化进程？哪些公司最具备潜质，能够很快走出中国？它们会是恒瑞、豪森、百济神州、信达、和记黄埔、君实、再鼎、基石、绿叶这些药企中的一员吗？或者是另外一家您所熟识的企业？

参 考 资 料

- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Takeda_Pharmaceutical_Company
- ◆ <https://ja.wikipedia.org/wiki/%E6%AD%A6%E7%94%B0%E8%96%AC%E5%93%81%E5%B7%A5%E6%A5%AD>
- ◆ <https://pharmaphorum.com/news/takeda-breaks-into-top-20-largest-pharmas-with-shire-merger/>
- ◆ <https://www.businesswire.com/news/home/20191014005742/en/Takeda-Agrees-Divest-Select-OTC-Non-core-Assets>
- ◆ https://www.crunchbase.com/organization/takeda-pharmaceutical/acquisitions/acquisitions_list
- ◆ <https://www.evaluate.com/takeda>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/hemophilia-rivalry-pressures-post-shire-takeda-but-ceo-weber-points-to-14-drugs-for-growth>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/takeda-ex-chairman-publicly-opposes-shire-buyout-a-week-before-key-votes>
- ◆ <https://www.pharmaceutical-technology.com/deals-analysis/takeda-shire-deal-japan-largest-foreign-acquisition/>
- ◆ <https://www.takeda.com>

The background is a deep blue with abstract, swirling patterns and glowing light spots. In the top left corner, a magnifying glass is visible, with its lens focusing on a bright blue light source. The overall aesthetic is scientific and futuristic.

化工老大到药企龙头，
从诺华 (Novartis) 的
转型经验你学到啥？

一场寒冷的大规模裁员

2011 年底的一天下午，两位男士焦急不安地走进了一间超大的办公室内，其中一位手中捧着一份厚厚的报告。看到了办公桌后的另一位男士，他们不约而同地先后说道：“我们四年前获批上市的药品在最近的临床试验中出现了一些颇为严重的副作用，公司的研发部门与独立的安全顾问委员会都建议提前结束这项临床试验……”

办公室的主人皱了一下眉头，用凝重的口吻回答说：“知道了！”简简单单的三个字，代表他明白了整个事件背后的沉重意义。

透过这间办公室的窗户，就可看见莱茵河冬日的粼粼波光。这座城市名为巴塞尔 (Basel)，人口仅有 16 万，大部分建筑都是 18 世纪的老房子，街头也很少见到除公交以外的汽车。看着它那份可以凝结住时光的欧洲童话之美，谁又能够想到，巴塞尔的人均 GDP 竟然在极为富裕的瑞士位居第三。而且，流过它境内的莱茵河还孕育了两家全球制药巨头中的超级巨头：诺华 (Novartis) 和罗氏 (Roche)。

刚刚说出“知道了”三个字的男士，就是诺华公司的第二任 CEO 约瑟·詹门尼斯 (Joseph Jimenez，另有译为‘江慕忠’)，刚才的对话起因在于诺华历史上曾经扛鼎的第一重磅大药 Diovan (代文)。这款降血压药曾在 2011 年以 60 亿美元的业绩达到了药品生命期的销售峰值，但它于 2012 年失去了专利保护以后，其它公司的各种低价仿制药蜂拥而至，大口大口蚕食着本来专属于它的市场和销售。

像诺华这样的大药企，并非对此没有防备，相反，它在战略上早已规

划好了代文的“接班药” Aliskiren。该药是一种直接的肾素（renin）抑制剂，于 2007 年首次被 FDA 批准用于治疗高血压。不幸的是，截止 2011 年底所累积的临床数据显示，当 Aliskiren 与 ACEI/ARB 等常用降压药联用时，会导致非致命性中风、肾脏并发症、高血钾和低血压等严重毒副反应。此后，该药甚至被权威的欧洲医学杂志《Prescrire》列为应该尽量避免使用的高血压药物。文章开头那一幕，正是诺华用 Aliskiren 来接替代文的如意算盘打空了，詹门尼斯不得不艰难地告别这款药。新药的折戟沉沙，导致诺华在很长的时间内都无力扭转销售下滑的态势，不得不在 2010 年至 2014 年间多次裁员，累计高达数千人。

一个不是制药出身的 CEO

与制药巨头里同层级的绝大多数高管不同，詹门尼斯的教育背景和医学、药学、化学都毫无瓜葛，而职业背景也与制药相去甚远。他在斯坦福大学获得商科的学士学位，后在加大伯克利分校获得 MBA 学位，之后 20 多年他一直专注于食品行业并一步步向上攀登。2007 年，当 47 岁的詹门尼斯正在亨氏食品（Heinz）的北美区负责人位置上时，他被诺华的第一任 CEO 丹尼·瓦瑟纳（Daniel Vasella，另有译为‘魏思乐’的）所器重，被邀请来执掌诺华的制药业务。

詹门尼斯是一位拎得清自己斤两的明白人，在与瓦瑟纳的初次沟通中，他直言不讳：“诺华是全球一流的药企，可我既不是科学家，又不是医生，怎能堪此重任？”瓦瑟纳却没有轻看他的潜质，温文尔雅地回应道：“诺华已有众多优秀的科学家和医生，但我们现在需要的是一位能以全新视角分析外部变化，从而帮助诺华重新定位的商业领袖。”就这样，医药界的

“门外汉”詹门尼斯在 2007 年“空降”到了诺华最为关键的制药业务部门，并于 2010 年顺利升任为公司的第二任 CEO，而他的伯乐瓦瑟纳则退任为董事长。

过去的几十年里，医药行业都将战略重点和利润核心围绕在原创新药的研发上。任何药企一旦研发出一款好药，在长达 20 年的专利期内都可以定一个好价格，从而获取高额利润。无论是针对传染病、心脏病、肿瘤、糖尿病还是罕见病，只要药品有显著疗效，比如文中这款降压药代文，在专利保护期内都是一台功率强劲的印钞机。不过，当药品的专利保护失效后，大量仿药就会涌入市场，高额的利润将不可为继，同时也会对公司的股价连带产生灾难性的影响。2010 年左右，全球各大药企都面临近期内多项药品专利到期的挑战，诺华也不例外。

詹门尼斯是制药业的一位门外汉，虽然没有让诺华日月换新天，却深谙宏观战略的重要性，是一位战略型的药企领袖。在他看来，如果企业是一辆汽车，那么战略好像方向盘，决定着汽车奔跑的目的地；执行力好像发动机，决定着汽车奔跑的速度。如果战略错误了，无论执行力有多强，永远也无法达到成功的目的。不过，早在詹门尼斯之前，诺华的战略一直都在取大势而为，走得顺风顺水。他作为第二任 CEO，并没有在公司内部推行巨大的变革，所采用的宏观战略是“萧规曹随”的一脉相承。

天下大事 分久必合

我们先穿越回诺华的历史背景中，去剖析一下它的基因。

20 世纪初，全球化工业的竞争主要在三个最发达的国家间展开，它们就是德国、瑞士和美国。化工业是规模经济效应 (Economy of Scale) 非常明显的行业，产业越大，就越能降低生产成本，也有越多的市

场份额去控制定价。为了防止美国化工业后来居上，德国化工巨头率先成立了行业垄断的联盟法本公司（IG Farben）。而为了应对法本公司的压力，瑞士最大的三家化工企业汽巴（Ciba）、嘉基（Geigy）和山德士（Sandoz）也开始抱团取暖，于1918年组建了同样性质的联盟巴塞尔股份公司（Basel AG）。瑞士这三家化工企业的历史可以分别追溯到1859年、1758年和1886年，其经营范围主要是染料、化工品和少量药品。

结盟后的三四十年间，兄弟三家实现了技术共融共享、利润统一分配，与真正意义上的一家企业没有太大区别。不过，由于巴塞尔股份公司违反了美国反垄断法的相关规定，不得进入美国市场。但是，二战以后美国经济飞速发展，谁都不愿错失这块新大陆上的商机。为了能在美国掘金，“桃园结义”的三位好兄弟不得不各奔前程，1951年，巴塞尔股份公司宣布正式解散。

天下大事分久必合，更何况外界的力量永远都无法拆散任何一班好到骨子里的基友们。70年代以后，化工行业的生意开始变得越来越难做了。汽巴和嘉基都采用了多元化扩张和技术升级来确保竞争力，但单打独斗的势能毕竟有限。为了重新走在一起，同时还能够避开美国《反托拉斯法》的限制，这两家公司忍痛卖掉了一些优良的资产，并于1971年以嘉基接管汽巴的形式完成了合并。合并后，新汽巴-嘉基（Ciba-Geigy）公司“1+1>2”的协同效应很快就展现出来，销售额迅速提升。1992年，它以220亿瑞士法郎的销售额位列全球前五大化工巨头。

它的销售额虽高，利润率却仅为6.9%，远远低于当时制药公司的水平。汽巴-嘉基意识到这个根本性问题之后，一方面它大刀阔斧开始朝制药业转向，以谋求更高的利润率；另一方面它继续增加自己的体量，以达成更大的规模效应。当然，制药行业的规模效应和化工行业有着不一样的触发

机制。在制药行业，销售渠道的建设和维护都是非常昂贵的，同一个销售网络上卖的药品种类分摊到每一个药品上的成本便会更少。

此外，药企规模也是化解药品专利断崖期的最优化方案之一。对于一些只有一、二款药品的企业，一旦这些药物专利保护期一过，转眼就可能面临着生死存亡的考验。然而，对于体量巨大的药企，即使一款药物的销售额下跌，还有数款其它药物的销售额支撑着整个局面。因此，制药行业内一个个超级大企在 1990 年后开始大举进行此起彼伏的兼并收购。这些药企所追求的，就是所谓“不管风吹浪打，我自闲庭信步”的规模效应优势。

表 5-1 总结了部分发生在 1989 至 2019 年间，各大药企间的一些规模在 200 亿美元以上的并购案。这种强强联手，已成为药企江湖间纵横捭阖的必杀技之一。

一别四十年，山德士的业务发展路径与汽巴 - 嘉基极其相似，销售节节攀升的同时，瓶颈也如约而至。体验到协同作战确实远比单兵作战更有效，汽巴 - 嘉基和山德士又不约而同想到了对方，毕竟打虎还需亲兄弟、上阵还靠父子兵。为了让欧洲当局和美国政府点亮两家合并的绿灯，两家公司同样舍弃了一些表现优良的业务与产品。1996 年底，以 309 亿美元为交易金额，山德士原股东持股 55% 和汽巴 - 嘉基原股东持 45%，合并成立了名为诺华 (Novartis, 从拉丁文 Novae Artes 而来，意为“新技术”) 的新公司。原来的三兄弟，完全亲密无间地重新走到了一起。

1993 至 1996 年间，汽巴 - 嘉基和山德士的药品销售所占比重仅为 1/3。诺华成立后，将自己重新定位为“生命科学的引领者”，心无旁骛地转向制药这一康庄大道，并渐行渐顺。2000 年，诺华在纽交所挂牌上市，当年总销售额约为 172 亿美元，而药品销售的比重已经上升到了三分之二。

年份	原公司	被收购 / 合并的公司	新公司名称
1989	Bristol-Myers	Squibb	Bristol-Myers Squibb (BMS)
1989	Dow Chemical (Pharma Division)	Marion Lab	Marion Merrell Dow
1989	Smith-Kline	Beecham	Smith Kline Beecham
1994	American Home Products	American Cyanamid/Ledeile	American Home Products*
1995	Gloxo	Weilcome	Glaxo-Wellcome
1995	Pharmacia	UpJohn	Pharmacia
1995	Hoechst AG	Marion Merrell Dow	Hoechst
1996	Ciba-Geigy	Sandoz	Novartis
1998	Astra AB	Zeneca	Astra-Zeneca
1999	Pfizer	Warner-Lambert	Pfizer
1999	Hoechst	Rhone-Poulenc	Aventis
2000	Pfizer	Parke-Davis	Pfizer
2000	Glaxo-Wellcome	Smith-Kline Beecham	Glaxo-Smith Kline (GSK)
2003	Pfizer	Pharmacia	Pfizer
2004	Sanofi	Aventis	Sanofi
2006	Bayer	Schering AG	Bayer
2006	Merck AG	Serono	Merck-Serono (EMD)
2007	Astra-Zeneca	Medimmune	Astra-Zeneca
2007	Schering-Plough	Organon	Schering-Plough
2009	Roche	Genentech	Roche
2009	Amgen	Immunex	Amgen
2009	Merck	Schering-Plough	Merck
2009	Pfizer	Wyeth	Pfizer
2011	Sanofi	Genzyme	Sanofi
2015	Abbvie	Pharmaceuticals	Abbvie
2016	Shire	Baxalta	Shire
2017	JNJ	Actelion	JNJ
2019	Takeda	Shire	Takeda
2019	BMS	Celgene	BMS
2019	Abbvie	Allergan	Abbvie

表 5-1 （*American Home Products (AHP) 在 2002 年时改名为 Wyeth）
1989-2019 年，各大药企间的并购案（规模超过 200 亿美元）

从化工老大到制药巨头的脱胎换骨

IPO 之后的十年间，诺华又前后发起了 20 多起的资产并购和出售，目的是让自己的每一项业务都成长为全球老大，不然就及时将其淘汰。在并购模式上，诺华刚开始时采取的是颇为特别的“精准并购”，目的是在其专注领域（制药、眼科产品和仿制药）上深耕，而不是盲目地进行随机的扩张。不过，近年来财大气粗的诺华择肥而噬，只看中利润率较高的业务和公司了。

在整个行业还没学会如何处理专利断崖的风险之前，诺华早已将其仿制药业务作了专一化的战略调整。诺华自己的任何一款专利药在保护期结束后，都不可避免要被仿制药企来分一杯“科技残利”之羹。想通了这点，诺华在战略上抢占了先机，发挥自己的生产和品控优势，将仿制药的利润也揣到自己兜里。2002 年，诺华收购了斯洛文尼亚的仿制药生产商莱柯（Lek）公司。2003 年，它重新启用了山德士（Sandoz）这一品牌，将集团所有的仿制药业务归入这个品牌名下。2005 年，诺华又以 83 亿美元收购了德国赫素制药公司的全部股份和 Eon Labs 公司的 68% 股份，将它们都放在山德士旗下，使其成长为世界仿制药的领跑者。

仿制药的利润率没有创新药高，但因为不涉及创新药巨大的研发投入和研发风险，依然是一门相当不错的生意。十多年过去了，山德士不仅在化学仿制药方面斩获颇丰，也已占领了生物类似药近一半的全球市场份额。2018 年，山德士的销售额为 99 亿美元，占到诺华总销额的约 20%。

诺华还不断加强自己在抗肿瘤治疗方面的优势地位。2014 年，它斥巨资 145 亿美元收购了葛兰素史克已经上市肿瘤药品，拓展了自己在靶向治疗和小分子治疗方面的势能。2015 年时，它肿瘤药物的销售额增长

了 15%，达到了 135 亿美元，一改前几年增速不到 5% 的颓势。2017 年，诺华又以 39 亿美元现金收购了法国放射性药物公司 Advanced Accelerator Applications，升级了自己在放射性肿瘤药物方面的实力。

同时，诺华也果断退出了疫苗等非核心业务。2006 年，它并购了疫苗巨头凯荣 (Chiron) 公司，开始进入疫苗领域。经过八年培育，见其难以具备左右世界市场的潜力，诺华于 2014 年以 71 亿美元外加专利使用金，把疫苗部门（不包括流感疫苗）出售给葛兰素史克。那一年，诺华又以 54 亿美元将其动物保健业务卖给了礼来，这两笔款项加起来为 125 亿美元。另外，诺华还把流感疫苗部门出售给 CSL 公司。这样三出一进的乾坤大挪移 (Asset Swab)，帮助诺华在没有太多财力负担的情况下完成了以抗肿瘤药为核心的产业调整。

总而言之，诺华是一位含着钻石汤匙而生的超级豪门贵子。从它落地开始，巨大家体和滚滚财富就为它日后实施一系列清晰而举措得当的战略大手笔垫定了底气，从而顺顺当当实现了两个宏愿：通过企业转型来提高整体利润率，并通过兼并收购来壮大实力。2014 年，从化工业中成功脱胎而出的诺华甚至一度取代了辉瑞 (Pfizer)，登顶全球制药巨头的榜首。

表 5-2 是诺华近年来的主要收购和交易案例。因篇幅所限，主要集中于制药和疫苗药品方面，仿制药、消费者药品、农业 / 化学制品等收购并未列入。

新官上任

a- 印裔称雄：铁打的营盘流水的帅，2018 年，詹门尼斯在担任了 CEO 八年之后，正式卸任离开了巴塞尔。诺华又迎来了它背景独特

诺华近年来的主要收购和交易案例

年份	金额	被并购公司	并购意义
2019-09	8亿美元	IFM公司	收购IFM公司的cGAS/STING药物项目,并拥有在未来收购整个IFM Due子公司的选择权。
2019-04	15.75亿美元	IFM Tre子公司	收购IFM公司的IFM Tre子公司,并获得了靶向NLRP3管线药物的权利。
2019-04	无	Alcon	分拆上市Alcon部门作为一家独立的新公司。
2018-12	未披露	CellforCufe CDMO公司	收购法国CellforCufe CDMO公司,以提高其生产细胞和基因疗法的能力,特别是CAR-T的制造。
2018-10	21亿美元	Endocyte公司	收购Endocyte公司,并获得177Lu - PSMA - 617药物以治疗前列腺癌。
2018-04	87亿美元	Ave Xis 公司	收购Ave Xis 公司,并获得用于治疗脊髓肌肉萎缩症(SMA)的基因疗法AVXS - 101 。
2017-10	39亿美元	Advanced Accelerator Applications 公司	收购Advanced Accelerator Applications 公司,以获得放射性药物的技术平台。
2016-12	未披露	Encore Vision 公司	收购Encore Vision 公司,并获得EV06a 药物以治疗近视。
2016-12	未披露	Ziarc公司	收购Ziarc公司,并获得了ZPL389,一种用于治疗湿疹的口服H4受体拮抗剂。
2016-11	6.65亿美元	Selexys公司	收购Selexys公司,并获得其用于治疗刀状细胞贫血症的抗体药物。
2015-10	未披露	Admune公司	收购Admune公司,并获得IL-15激动剂药物。
2015-10	1500万美元+里程碑付款	Palobiofarma 公司	获得Palobiofarma 公司PBF-509药物,该药是一款adenosine腺苷A2A受体拮抗剂,该合约并包含其他腺苷受体相关的专利许可。
2015-10	5.17亿美元	Xoma公司	获得Xoma公司TGFB抗体药物的权利。
2015-06	7亿美元	Spinifex公司	收购Spinifex公司,以获得其止痛药业务。
2014-10	2.75亿美元	CSL公司	以2.75亿美元将其流感疫苗业务出售给CSL公司。
2014-08	3500万美元	Gamida Cell公司	收购以色列Gamida Cell公司的15%股份,并拥有在未来以1.65 亿美元收购整个公司的选择权,该公司从事脐带血的细胞治疗研究。
2014-05	10亿美元	Ophotech公司	获得Ophotech公司的Fovista (一款PDGF Aptamer药物)在美国境外的销售权益。
2014-04	160亿美元	葛兰素史克	收购葛兰素史的抗癌药物业务,同时并将其本身的疫苗业务以 71 亿美元出售给葛兰素。
2014-02	未披露	CoStim公司	收购CoStim公司,并获得其10管线药物。
2011-03	未披露	中国浙江天元公司	收购中国浙江天元公司的85%股权,以便在中国建立疫苗业务。
2010-12	129 亿美元	Alcon公司	收购Alcon公司剩余的23%股份,从而获得其全部眼科产品的业务。(此前已在2008年7月支付104亿美元收购了Alcon公司的25%股份。在2010年8月又支付了283 亿美元收购Alcon公司另外的52%股份)。总收购费用为516 亿美元。
2006-04	51亿美元	Chiron公司	收购Chiron公司,并获得其生物技术和疫苗业务。

表 5-2 （*American Home Products (AHP) 在 2002 年时改名为 Wyeth）

的第三任 CEO，上任时仅 42 岁的印裔美国人瓦桑·纳拉森汉（Vasant Narasimhan）。与其它制药巨头所委任的 CEO 相比，出生于 1976 年的纳拉森汉相当年轻。他曾经获得了芝加哥大学生物本科学位，之后又分别获得了哈佛医学院和哈佛肯尼迪政治学院的医学博士及公共政策硕士学位。

纳拉森汉的职业生涯是以麦肯锡的一位咨询师身份开始的。2005 年进入诺华后，他经商务、开发和战略等部门的轮岗，很快被擢升为公司的首席医学官（CMO）和制药开发部负责人。对于一位既没有 MBA 学位，也未接受过住院医师训练的人来说，踩着风火轮一般的速度攀升到诺华这种超级巨无霸公司的 CMO，然后再登上 CEO 的宝座，确实是传奇一般的开挂人生。想想此前的 CEO 詹门尼斯也是以一位“门外汉”入局的，这不禁让人揣测，诺华董事会在挑选 CEO 的人选时，是否更看中候选人的战略眼光和综合素质，而不是专业能力呢？

b- 华人的骄傲： 纳拉森汉升任 CEO 后，今年 52 岁的蔡正华博士（John Tsai）也自 2018 年 5 月起接任了诺华首席医学官（CMO）与全球药物开发部主管的职位，并出任诺华最高层执行委员会的成员。蔡博士拥有位于美国华盛顿大学的电气工程本科学位，其后获得了美国路易斯维尔大学医学院（University of Louisville）的医学博士学位。

蔡博士的第一份职业是通用电气公司的工程师，后来转而从医，并在 2000 年加入辉瑞，任心血管药物研发部门的领导。2006 年，他转入百时美施贵宝（以下简称施贵宝）公司，并在之后 11 年内，先后担任心血管医学部门的副总裁、美国医疗事务部副总裁、欧洲首席医学官、全球医疗事务部主管和肿瘤学研究团队主管。他在施贵宝的最后一个职位是全球市场产品后期开发部主管。

2017 年，他被安进公司聘任为首席医学官兼高级副总裁。金子总会光芒熠熠，他在安进尚未呆满一年，就被诺华三顾茅庐请来接替纳拉森汉，走马上任成为新一任的 CMO。华人能在跨国大药企做到如此核心的高位，绝对值得大家为他鼓掌庆贺。

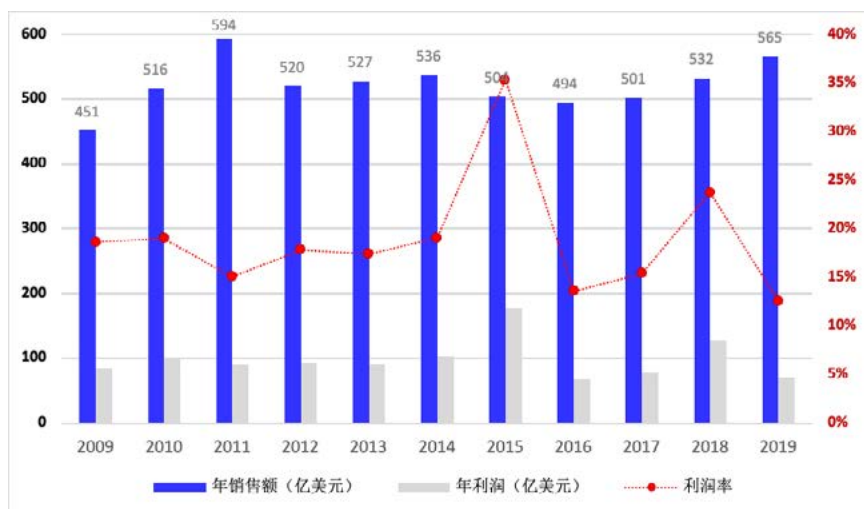


图 5-3 诺华过去 10 年的年销售额、年利润和利润率

诺华主要的产品与销售

自 2010 年以来，诺华的销售额一直稳定在 500 亿美元或以上，虽然有几年下滑与持平，但总体业绩喜人，并在 2018 年达到了 532 亿美元。诺华成功转型为医药企业后，利润率在 15-35%，没有辜负最初的预期。图 5-3 是其过去 10 年（2009-2019 年）的年销售额、年利润和利润率。诺华拥有非常丰富的药品，其中肿瘤产品所占比例较大，如 Tasisign、Gleevec、Afinitor、Promacta、Tafinlar/Mekinist、Votrient、Arzerra 等，以及近年新批的几个新药 Kisqali（CDK 4/6 抑制剂）、Piqray（PI3K 抑制剂）和 Rydapt（FLT3 抑制剂）等。

就单一产品而言，治疗多发性硬化症的 Gilenya（S1PR 调节剂）是最大的销售贡献者，2018 年的销售额为 33 亿美元。其次，是年销售额为

28 亿美元的银屑病新药 Cosentyx (IL-17 单抗) 和 20 亿美元年销售额的急性黄斑病变药物 Lucentis (VEGF 单抗)。此外, Xolair (用于过敏的 IgE 单抗) 以及 Entresto (用于心血管疾病的 ARN 抑制剂) 分别贡献了约 10 亿美元的销售。不过, CDK4/6、PI3K、FLT3、IL-17、VEGF 等都是非常拥挤的靶点, 市场竞争激烈, 后势并不一定看好。

2019 年 7 月, 诺华从武田收购了干眼药物 Xiidra, 补充了药品管线的丰富程度。2019 年 11 月, 诺华还获得了 FDA 对 Adakveo

Brands	Business franchise	Indication	US			Rest of world			Total		
			USD m	% change	USD/cc ²	USD m	% change	USD cc ²	USD m	% change	USD cc ²
Cosentyx	Immunology, Hepatology and Dermatology	Psoriasis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis	2 220	33		1 331	14	20	3 551	25	28
Gilenya	Neuroscience	Relapsing multiple sclerosis	1 736	-2		1 487	-6	0	3 223	-4	-1
Lucentis	Ophthalmology	Age-related macular degeneration				2 086	2	7	2 086	2	7
Tasigna	Oncology	Chronic myeloid leukemia	804	0		1 076	1	5	1 880	0	3
Entresto	Cardiovascular, Renal and Metabolism	Chronic heart failure	925	66		801	70	77	1 726	68	71
Sandostatin	Oncology	Carcinoid tumors and acromegaly	881	8		704	-9	-3	1 585	0	2
Afinitor/Votubia	Oncology	Breast cancer/TSC	1 003	8		536	-15	-10	1 539	-1	1
Promacta/Revolade	Oncology	Immune thrombocytopenia (ITP), severe aplastic anemia (SAA)	691	19		725	22	27	1 416	21	23
Tafinlar + Mekinist	Oncology	BRAF V600+ metastatic and adjuvant melanoma; advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)	481	5		857	23	30	1 338	16	20
Galvus Group	Established Medicines	Diabetes				1 297	1	5	1 297	1	5
Gleevec/Glivec	Oncology	Chronic myeloid leukemia and GIST	334	-24		929	-17	-14	1 263	-19	-17
Xolair ¹	Respiratory	Severe Allergic Asthma (SAA) and Chronic Spontaneous Urticaria (CSU)				1 173	13	19	1 173	13	19
Jakavi	Oncology	Myelofibrosis (MF), polycythemia vera (PV)				1 114	14	20	1 114	14	20
Diovan Group	Established Medicines	Hypertension	86	2		978	4	10	1 064	4	9
Exforge Group	Established Medicines	Hypertension	13	-32		1 012	3	8	1 025	2	7
Exjade/Jadenu	Oncology	Chronic iron overload	450	-14		525	-9	-6	975	-11	-9
Votrient	Oncology	Renal cell carcinoma	332	-18		423	0	5	755	-9	-6
Ilaris	Immunology, Hepatology and Dermatology	Auto-inflammatory (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJA, AOSD and gout)	304	16		367	26	33	671	21	25
Zortress/Certican	Established Medicines	Transplantation	169	17		316	-1	4	485	5	8
Kisqali	Oncology	HR+/HER2- metastatic breast cancer	250	45		230	nm	nm	480	104	111
Top 20 products total			10 679	11		17 967	5	11	28 646	7	11
Rest of portfolio			3 110	39		5 958	-1	4	9 068	10	13
Total division sales			13 789	16		23 925	4	9	37 714	8	11

¹ Net sales reflect Xolair sales for all indications.

² Constant currencies (cc) is a non-IFRS measure. For an explanation of non-IFRS measures, see "Item 5.A Operating results—Non-IFRS measures as defined by Novartis."

诺华 2019 年销售前 20 产品的年销售额

(Crizanlizumab / SEG101) 的上市批准，实是可喜可贺。该药是一种 p-Selectin 单抗，用于刀状细胞贫血 (Sickle Cell Anemia)，药理上相当新颖，值得为它鼓掌。

以下是诺华 2019 年销售额最大的 20 种产品，仅供参考：

不过，在推出新药的过程中，诺华也并不是招招必胜。最近几年中，它有两项决策看似并非明智之举，值得我们审慎思考或从中学习：

a- 有面子却无里子的 CAR-T： 2012 年，诺华抢先与 UPenn 的大牛 Carl June 教授（国内戏称六爷）所带领的项目小组合作开发 CAR-T，并负责其商业孵化。2017 年底，其 Kymriah CD19 CAR-T 疗法终于成为了全球首个获 FDA 批准的 T 细胞免疫疗法。当时正值 CAR-T 火红之际，这个“首批”光环本应意味着灿烂的商业前景。当时诺华负责这一药物开发的正是纳拉森汉，他能荣登第三任 CEO 的宝座，Kymriah 的成功上市功不可没。

不过在随后的两年中，真正愿意自掏腰包（含获保险支付）来接受 Kymriah 疗法的病人相当有限，销售惨淡不堪。2018 年，Kymriah 的销售总额仅为 7600 万美元，2019 年的估计销售额也大概只有 2 亿多美元，与本来的期望落差很大。业内人士总结的原因可能有下列两点：其一是目前 CD19 涵盖的适应症有限；此外，全球 CAR-T 的临床试验实在太多，病人们大多都能接受“免费”治疗，因而不愿意负担它 47.5 万美元的天价。当然，诺华仍然在努力突破技术壁垒，并扩大 Kymriah 的适应症，期待着在 CAR-T 上苦尽甘来的一天。

b- 颜面尽失的 Zolgensma： 商业决策的失误每个公司都有，即使 CAR-T 这一方向在近年内硕果有限，诺华也不至元气大伤。不过，诺华所错失的另外一步，由于有损公司的商誉和信用，负面影响更加深远，这就是它向 FDA 申报新药 Zolgensma 时涉嫌操纵数据的丑闻。

Zolgensma 这款药在 2019 年一共为业内贡献了两个超级大瓜：第

一只瓜，是它标出一针贵为 210 万美元的宇宙第一高价，上市后的第一个季度就实现了 1.6 亿美元的销售额；第二只瓜，是如此昂贵的药品竟然在向 FDA 申报时提供了部分虚假的数据。

2018 年初，诺华以 87 亿美元的价格收购了一家美国基因治疗公司 AveXis，并获得了一款治疗脊髓性肌萎缩症（SMA）的药物 Zolgensma。SMA 是一种单基因缺陷导致的遗传性神经退行性疾病，患了这种病的儿童，脑干和脊髓中的神经细胞会被逐步破坏，慢慢失去说话、走路的能力，到最后甚至无法呼吸和吞咽。SMA 的发病率仅为万分之一，且其中 90% 的患病婴儿活不过 2 岁。

Zolgensma 是一种针对 SMA 病因的基于腺相关病毒载体的基因疗法，该载体将 SMN 基因的全功能拷贝靶向递送到运动神经元细胞中。它适合治疗 2 岁以下的宝宝，只要输注一次 Zolgensma，就可令 SMN 蛋白在运动神经元中表达，从而改善肌肉运动和功能，并提高 SMA 患儿的存活期。

在此之前，治疗 SMA 的唯一一款药物是 Biogen 的 Spinraza。它是一种反义寡核苷酸（SAO）药物，通过修饰 SMN2 基因的前信使 RNA 剪接，从而制造出部分正常的 SMN 蛋白。与 Zolgensma 的基因疗法不同，Spinraza 需要终身连续治疗，第一年的费用为 75 万美元，之后每年的费用为 37.5 万美元。诺华认为，患者如果采用 Zolgensma 的治疗方案，一生只打一针，相较于 Spinraza 需要终身连续治疗而言，210 万美元的收费依然便宜很多。

然而，210 万美元对绝大多数患者家庭而言，是数代人的财富积累都难以企及的数字。2019 年 8 月初，当整个社会还在思索患者家庭如何支付这笔治疗费用时，FDA 又传出了爆炸性消息，Zolgensma 申报文件中有部分数据作假。如果处理不当，这一事件势必将严重影响 FDA 对诺华的信任，甚至可能引起 FDA 未来对其它基因疗法进行更严格的监管与审查。

诺华 CEO 纳拉森汉在事发之后承认，公司是在知道了数据有假后数

月才通知 FDA，而他所给出的理由是以便公司先行进行内部调查。纳拉森汉依然坚称 Zolgensma 的安全性并未受到影响，仍然是一种突破性疗法。然而当时的 FDA 局长 Ned Sharpless 却相当生气，在推特上严厉声称 FDA 将尽全力采取适当行动处理此事，且不排除对诺华处以民事或刑事上的处罚。

一款历史上最贵的疗法竟然被“数据造假”，这让 FDA、病患家庭，甚至全社会情何以堪？虽然诺华宣称造假是从 AveXis 员工而来，这些员工现在亦已被辞退；但诺华作为买方，在并购前做好尽调 (Due Diligence) 是责无旁贷的。对于任何一家制药公司而言，实现可持续发展的前提必须是对“数据操纵”这类侵犯道德底线的行为采取“零容忍”措施。

造假事件就像癌细胞，一旦引起了基因突变，整个企业内部渐渐会失去彼此的信任基础，最后也会像得了癌症一样被彻底毁掉。年轻的 CEO 纳拉森汉应该从这事中学到了如何对假数据的“零容忍”，唯愿他在未来执掌诺华的日子中，将这教训一以贯之。

药品管线与未来

诺华在许多治疗领域都有非常丰富的管线药物。在多发性硬化症药物方面，它于 2014 年从葛兰素史克 (GSK，以下简称葛兰素) 获得了一个 CD20 的 Me Too 单抗 Arzerra，后来因为强烈销售竞争而退出了美国以外的 CLL 白血病市场。目前，诺华将其改为皮下注射剂，并重新命名为 OMB157，以用于多发性硬化症，并作为其旗舰药物 Gilenya 的辅助药物。同时，诺华还开发出继 Gilenya 后的第二代 S1PR 调制剂 Mayzent

(BAF312)，该药目前正处于三期临床试验阶段。

在肿瘤药物方面，诺华有几个比较领先的管线药物，例如用于 NSCLC 的 INC280（c-MET 抑制剂）和用于前列腺癌的 PSMA 靶向的新放射性制剂 177-Lu-PSMA-617 等。大家可能不知道诺华也有自己的 PD-1 单抗 PDR001，但因为了解它比其它公司的 PD-1 单抗落后太多，诺华于是把它与治疗黑色素瘤的其它药品联用，开发它为 BRAF V600 突变黑色素瘤的治疗药物。这个适应症比较小众，诺华希望可以借此杀出重围，让自己的 PD-1 单抗可以获批上市。诺华还有一个 TIM3 单抗被称为 MBG453，该药目前处于骨髓增生综合征（MDS）的二期临床开发。

在眼科药物方面，除了 Lucentis 和 Xiidra，诺华还有 Beovu（Brolucizumab, RTH258，一款 VEGF 单抗）与 ECF843（重组人源 Lubricin），它们分别是诺华 AMD 和干眼症的下一代接班药物。Beovu 目前正处于三期临床开发阶段，而 ECF843 则处于二期临床。诺华还有一种有趣的新药，叫做 UNR844，它是一种用于治疗远视的二硫化键调制剂，相当新颖。

对于过敏、炎症和免疫系统疾病，诺华还有几款有趣的管线药物。在治疗哮喘方面，其领先的管线药物称为 Fevipiprant（QAW039），是一种 DP2 受体拮抗剂，目前处于三期临床开发阶段，诺华期望该药能于 2020 年时获批上市。另外，下一代 Xolair 的接班药物为一款名为 QGE31（Ligelizumab）的 IgE 抗体，目前正在开发用于慢性自发性麻疹（Chronic Spontaneous Urticaria）。另外，诺华还有一款名为 LOU064 的口服 BTK 抑制剂，目前在自身免疫性病中开发，目前处于二期临床。不过，BTK 抑制剂已经多如繁星，销售前景难以预料。

最后，诺华还有一款名为 VAY736（Ianalumab）的新药，是 BAFF

Early Clinical Trials

AVXS-201 Rett Syndrome	LJN452 NASH	ZPL389 Atopic dermatitis
CFZ533 Solid Organ Transplant	LOU064 CSU	CFZ533 Sjogren's Syndrome
CSJ117 Severe Asthma	LXE408 Visceral leishmaniasis	KAE609 Severe Malaria
ECF843 Dry eye	MBG453 MDS ²¹	Kymriah® + pembro r/r DLBCL
HDM201 AML	MOR106 Atopic Dermatitis	LNP023 Membranous nephropathy
KAE609 Malaria	QBW251 COPD	LNP023 C3 glomerulopathy
KAF156 Malaria	UNR844 Presbyopia	PDR001 combo Metastatic Melanoma
LMI070 Spinal muscular atrophy	VAY736 Autoimmune Hepatitis	VAY736 Primary Sjogren's syndrome
LJC242 NASH (teen)	SAF312 Chronic ocular surface pain	Zolgensma® SMA Type 2/3
LNP023 IgA nephropathy	VPM087 CRC 1L/RCC 1L	

Registration Trials – Phase III / Pivotal

ABL001 CML 3rd line	BYL719 (Piqray® US) HNSCC	Jakavi® Chronic GVHD
INC280 NSCLC	BYL719 (Piqray® US) Ovarian Cancer	Kisqali® HR+, HER2(-) BC (adjuvant)
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 mCRPC	BYL719 (Piqray® US) TNBC	Kymriah® r/r Follicular Lymphoma
PDR001 + TafMek Metastatic BRAF V600+ melanoma	BYL719 PIK3CA-related overgrowth spectrum	Kymriah® r/r DLBCL in 1st relapse
QGE031 CSU	Cosentyx® GCA	LAM320 MDR tuberculosis
QAW039 Asthma	Cosentyx® US non-axSpA	OMB157 Relapsing multiple sclerosis
TQJ230 CVRR	Cosentyx® PsA H2H	RTH258 Diabetic macular edema
ABL001 CML 1st line	Cosentyx® AS H2H	RTH258 Retinal vein occlusion
ACZ885 Adjuvant NSCLC	Cosentyx® Hidradenitis suppurativa	RTH258 PDR
ACZ885 1 st Line NSCLC	Entresto® Heart failure (PEF)	Rydapt® AML (FLT3 wild type)
ACZ885 2 nd Line NSCLC	Entresto® Post-acute myocardial infarction	Xolair EU Nasal Polyps
BYL719 (Piqray® US) HER2+ adv. BC	Jakavi® Acute GVHD	GP2411 (denosumab)® Osteoporosis, skeletal-related in bone met. pts (same as originator)

受体的单抗，算是一个比较特别的靶点，目前用于 Sjogren 综合征和自身免疫性肝炎的研发；还有一款 CFZ533 的新药，是 CD40 单抗，目前处于肾脏移植和 Sjogren 综合征的二期临床阶段。

上图是诺华的主要管线药物的列表（深蓝色表示 NME 新药，浅蓝色表示已上市药物的新适应症，橙色则是生物类似药）。

Alcon（爱尔康）的分拆上市

2008 年至 2012 年间，诺华曾一掷千金，累计耗资了 516 亿美元收购 Alcon（爱尔康），成为全球最大的眼科药物与保健产品制造商。当时的 CEO 瓦瑟纳与之后的詹门尼斯可能认为产品多样化会是一件好事，尤其是当年诺华正深受代文的专利悬崖之苦。

十年河东，十年河西，当新任 CEO 纳拉森汉掌权后，诺华在 2018 年 6 月的内部战略会议中，得出了剥离眼科业务更为明智的结论。2019 年 4 月，诺华宣布完成将 Alcon 分拆上市，新的独立公司 Alcon 市值将高达 280 亿瑞士法郎。诺华表示，剥离 Alcon 可以重塑自己，从而以突破性药物、数据科学和先进的治疗平台为动力，成为一家领先的制药公司。分拆成功后，诺华能将资本配置和管理重点完全集中在创新药品上，从而使自己的财务状况更接近于制药行业的最高利润水平。

从财务数据上分析，分拆 Alcon 上市确实是明智的。诺华 2018 年的 519 亿美元销售额中，只有 71 亿来自 Alcon。此外，制药业务在 2018 年时的年利润率为 32.0%，仿制药业务为 20.3%，而 Alcon 只有 17.9%，诺华平均年利润率因 Alcon 而被拉低到 26.6%，低于部分其它

药企同行。诺华希望通过将 Alcon 剥离，自身能专注于利润率更高的创新药物业务，从而增加股东价值，对其股价产生积极的影响。

近年来，各大药企将利润较低的部门出售或分拆剥离此起彼落，例子不胜枚举。诺华在 2015 年时曾与葛兰素组成的消费品合资公司，因为这一块的利润率低，它在 2018 年时，又以 150 亿美元将其股份全部出售给葛兰素。2019 年 7 月，辉瑞剥离了 Upjohn 仿制药业务，将其与 Mylan 公司合并。赛诺菲也刚宣布，将在不久的将来剥离其消费品业务。

诺华 vs 罗氏的好戏

许多人或许并不知道，在诺华买买买的清单中，竟然还有它巴塞尔老乡罗氏（Roche）的 32.7% 股份。罗氏与诺华同为全球五大制药巨头俱乐部的长驻会员，两家或明或暗的竞争从来没有消停过，这 32.7% 的股份当然很有故事性。当诺华的第一任 CEO 瓦瑟纳主政时，他一直很想与罗氏两好并一好地结缘为世界第一大药企。到了 2003 年，诺华将其持有的罗氏股份提高到了 32.7%，以便伺机收购。

不过，罗氏却一直四平八稳，从来不曾给过诺华一点机会。依照罗氏创始人霍夫曼最初对股份的划分，19% 为具有表决权的股票，另外 81% 为没有表决权的股票。在有表决权的股票中，50.1% 都牢牢归属于创始人霍夫曼家族和与之有关联的欧利家族手中。只要这两个家族不点头，任何其他人都很难染指罗氏的实际控制权。

在 2016 年时，罗氏的市值已增长到 2000 亿美元。诺华见收购无望，曾于该年 5 月想以 138 亿美元的价格，将其 32.7% 的股票平仓卖出，以换

取资金进行其它公司的并购。不过，由于没有接盘侠，这笔股票至今还在诺华的帐上。这为未来的好戏埋下了伏笔，大家不妨等着某天再买瓜看戏。

结语与启思

从诺华的发展历史中，我们可以透视到许多企业发展的核心智慧。

首先，要将自己的业务聚焦在力所可及的最高利润行业内。唯有稀缺性的商品才具备最高的交换价值，实现最大的盈利率，而当今社会的稀缺性（unmet need）必须通过新的科学技术来成就。换言之，行业和企业科技含量越高，利润率就越高。诺华刚成立之初，坐拥巨大的体量，本来吃着化工行业的老本也可逍遥过富裕日子。但是，当它意识到制药行业的利润远比化工行业更高，而制药行业又是自己的资源可及之处，便于23年前的1996年进行洗牌调整，如今拥有了一个华丽的转身。另外，诺华亦于近来把利润较低的消费品与眼科业务一一分拆和出售，以便专注于利润率更高的创新药业务，从而增加股东的价值。

您有没有思考过，您的企业如何规划产品方向，才能够获得最大的利润率呢？

其次，对于规模效应明显的行业，通过金融运作来进行良性并购，往往比单纯依靠自身的生态化发展更有效率。不过，也有另外一种战略观点，认为并购只适合弱公司与弱公司间的“抱团取暖”，强大的公司是不需要通过并购来“锦上添花”的。保持这一派言论的人士，常以强生和礼来为例来力证自己的观点。不过，事实上强生并非不会吃掉其它的公司，它只是根据自己的口味来选择较小的“盘中之餐”；而礼来的情况比较特殊，

我会在下一篇文章中详细论述。从整个诺华的发展历史来看，最靓丽的篇章都是通过良性收购而达成扩张，因为这不但迅速增大了自己的体量，还将其它公司积累了多年的资产和技术瞬间纳为己有，从而加强了自己的核心竞争力。诺华曾经在 2014 年登顶世界药王，那时候它才成立不过 18 年。很难想象，如果它单单只凭自己的力量从“化工原料提供商”而走向“生命科学引领者”，不知道要多少年才能从此岸走到彼岸。

如果您的企业想要发展壮大，最好的方式是并购还是依靠自身发展呢？最合适的并购目标又是哪家公司？

另外，我们也可从诺华第二任与第三任 CEO 的任命中看到它与其它药企不一样的人力资源战略。是不是一定要有资深的制药背景，才能把药企经营好呢？实际上，一家公司的发展需要具备许多要素，打造产品只是其中一个方面，还有战略定位、商业拓展、公共关系、人才培养等等其它重要因素。英雄不论出处，到了大公司的一定高位，专业能力的重要性必然低于战略定位和系统运作能力的重要性。像诺华这样巨无霸型公司的 CEO，很容易获得无数专业人士的辅助，而他的职责主要是带领着一个庞大而复杂的体系走向光明的前景。

您是否想过，自己所在的制药企业，最需要一位有着什么样素质的 CEO 呢？希望我们的文章能够给您带来思考。

参 考 资 料

- ◆ http://www.pharmatimes.com/news/novartis_continues_to_reimagine_itself,_as_alcon_spin-off_completed_1284192
- ◆ <https://boris.unibe.ch/15598/1/nejmoa1208799.pdf>
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Novartis>
- ◆ <https://twitter.com/endpts/status/1131685991788552198>
- ◆ <https://www.biospace.com/article/fda-approves-novartis-adakveo-for-sickle-cell-disease/>
- ◆ <https://www.crunchbase.com/organization/novartis/timeline/timeline>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/will-pharma-exodus-from-consumer-health-continue-into-2019>
- ◆ <https://www.fool.com/investing/general/2013/02/17/should-big-pharma-follow-the-spinoff-trend.aspx>
- ◆ <https://www.genengnews.com/topics/drug-discovery/novartis-buys-admune-licenses-palobiofarma-xoma-compounds/>
- ◆ <https://www.novartis.com/>
- ◆ <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-acquires-selexys-pharmaceuticals-corporation-and-selg1-antibody-reduction-pain-crises-sickle-cell-disease-scd>
- ◆ <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-enters-agreement-acquire-avexis-inc-usd-87-bn-transform-care-sma-and-expand-position-gene-therapy-and-neuroscience-leader>
- ◆ <https://www.thepharmaletter.com/article/novartis-enters-option-and-deal-with-ifm-therapeutics-worth-up-to-840-million>

The background is a deep blue gradient. In the upper left, a magnifying glass is partially visible, its lens reflecting a bright blue light. Scattered throughout the scene are various glowing blue elements: a bright point of light in the center, several out-of-focus circular bokeh lights, and wispy, smoke-like patterns of light. The overall effect is one of scientific exploration or discovery.

从不合并的礼来
(Lilly), 单靠自己
究竟能走多远?

百优解的问世

2014年8月，美国加州警方接到一个报警电话后，便火速赶往位于克里夫海地的一处豪宅。当他们打开门后，住宅的男主人已经自缢身亡。所有在场的警察都难以忘记眼前悲剧的一幕，死者竟然是电影巨星罗宾·威廉斯（Robin Williams），时年63岁。谁自杀，也不应该是他自杀啊！他出演过的一系列电影角色依然还在深深滋养着我们的灵魂——《心灵捕手》中，他是一位心理学家，帮助才华横溢的年轻人找到了自己并懂得了爱；《死亡诗社》中，他是一位老师，鼓励学生独立思考，用诗歌开启了他们对生命的认知；《机器人管家》中，他是一位机器人，为鲜活而温暖的真爱放弃了永生……就在他自杀前不久，他录制的一段视频还转到了网上，画面上他坚定而诚挚地鼓励一位身患绝症的粉丝勇敢面对人生。死讯传来，人们不禁感叹，这位伟大演员的演技实在太过炉火纯青了。他自己内心虽然痛苦不堪，却一直扮演着一个又一个励志而阳光的角色，以至于让人误以为这是他的本色表演。

像罗宾·威廉斯这样患有严重的抑郁症的病人，日常生活中我们接触到的就不少，有名望的人也比比皆是，例如三毛、张国荣、川端康成、弗洛伊德、林肯、丘吉尔等等……这些抑郁症患者，每天无能为力地承受着平常人无法体会的巨大心理重负，如果没有得到医治，很可能会主动踏上一条不归路。据世界卫生组织估计，全球七十亿人口中约有三亿抑郁症患者，而抑郁症致死的数字，仅仅排在癌症后面。为了摆脱这一顽疾，人类，真的很需要一颗不忧神丹。

实际上，为了发明这样一颗治“心病”的药丸，科学家已经翻越了无数生物化学的高山。1950 年左右，人类有了一种三环类抗抑郁药（Tricyclic Antidepressant），抑郁病人的症状能够得到一定程度的改善，但也会出现嗜睡、视力模糊和便秘等副作用。更为严重的是，只要它的服用剂量超过正常的 10 倍，就能引发病人心律失常而致死。后来，我们又有了另外一种单胺氧化酶抑制剂（MAOI）的抗抑郁药，也能在一定程度上帮助病人摆脱抑郁症状。不幸的是，MAOI 与许多常用药物联用时就会产生严重的药物相互作用（Drug Interaction）。许多抑郁症患者都有自杀倾向，如果开给他们的药物有极大的副作用，就相当于在治疗他们的同时，悄悄往他们手里递了一把方便杀死自己的刃。我们如何才能获得一颗低毒性和低副作用的无忧神丹呢？

1971 年夏天，美国印第安纳波利斯一个座无虚席的大礼堂内，一位 35 岁的亚裔男士安静地坐在一角，聚精会神地听着台上嘉宾的演讲，眼睛时不时闪出亮光。约翰·霍普金斯大学的所罗门·斯奈德（Solomon Snyder）教授正在向参会者介绍一种关于神经传递的一种新理论：他的团队将老鼠的大脑磨碎后分离出神经末梢，并从中提取出一些物质，而这种物质的作用竟然和活的神经细胞一样。台下那位年轻男士的双眼变得越来越明亮，好像被辛德教授的演讲点燃了灵感。

他名为汪大卫（David T.Wong），在 1968 年加入了礼来公司（Eli Lilly and Company）。不久之后，有一个项目小组意识到当时的抗抑郁药物有极大的局限性，就立志要研发出一种疗效更好而副作用却更弱的新药。汪大卫也有幸加入了这个小组，数年之后，他们果然大获全胜，在抗抑郁史上影响深远的一代名药百优解（Prozac）于数年后横空出世了。

故事回溯至 1963 年，雷·富勒（Ray Fuller）获得了普渡大学的生

化学博士学位之后，成为了礼来公司的一位药理学家。工作刚开始时，他专注于测试一些潜在的抗抑郁药，发现将氯苯丙胺注射到实验老鼠体内时能抑制其血清素的产生。被这一方面深深吸引着，他就开始研究各种化学物质是如何对老鼠的血清素水平产生影响的。当时，礼来还有一位来自苏格兰的有机化学家布莱恩·莫洛伊（Bryan Molloy）对神经递质乙酰胆碱及其对心脏的影响很感兴趣。两人偶遇之后，富勒建议莫洛伊放弃心脏病方面的研究，和他一起去发明一种更好的抗抑郁药。莫洛伊思考之后，对这一新领域很感兴趣，就高高兴兴接受了这一建议，两个人的研发小组成立了。

1971 年，汪大卫也投身到团队，作为第三号人物参加了这个抗抑郁药的研发小组。受文章刚开始时那位辛德教授的影响，汪大卫采用了他的方式来测试莫洛伊新合成的化合物。经过反反复复的试验，他发现这些化合物中，有一种的性质很独特，只会阻止动物对血清素的再摄取，而不会产生其它影响。该化合物在富勒的老鼠模型上进行测试后，也再次被证实它确实有这样的疗效。这种化合物就是氟西汀（Fluoxetine），人类第一种选择性血清素再摄取抑制剂（SSRI）。

氟西汀和当时已经有的抗抑郁药相比，有四个明显的优点：1、不良反应很小；2、没有成瘾性，健康人服用之后甚至不会有明显的情绪变化，不存在被人当做毒品滥用的风险；3、过量服用也没有生命危险；4、半衰期很长，药效也比较平缓稳定，有的患者甚至可以每周服用一次。除了用于治疗抑郁，这款药还可以治疗强迫症和神经性贪食症。1988 年，氟西汀被发明十多年后被 FDA 批准上市，并以“百优解”（Prozac）为名上市销售。

得益于明显的有效性和安全性，百优解迅速成为最为广泛使用的处方型抗抑郁药。1990 年，全球有超过 1 亿名抑郁症患者服用了百优解，它

成了大满贯的赢家：技术方向上，美国《圣荷西信使报》将百优解评为 20 世纪最伟大的科技创新之一；商业方向上，《时代杂志》以“一张可以印钞票的执照”来形容百优解的掘金能力。百优解的成功为礼来带来了滚滚财富，在 2001 年专利保护到期前，它的年峰值销售额达到了 23 亿美元，占到当时礼来总销售额的 1/3。

很可惜的是，即使有了这款世纪名药，我们还是会听到许多抑郁症患者的噩耗。触发抑郁的原因很复杂，而不同人又有着不同的生活状态，疗效甚佳的百优解依然不能带走所有人的忧伤和哀愁。

华人之光 - 汪大卫的故事

1936 年，汪大卫出生于香港，父亲经营一家机械工厂。长大以后，家里期盼他能子承父业，不过，他却志在远方。1957 年，他决定赴美留学，父亲见儿子去意已决，便说：“我不再奢望你成为一位机械工程师了，但是我希望你将来的事业能够造福于人。”他带着父亲的这句话上路了，此后一生无数的挫折与困境中，他都会想起父亲的激励。

1961 年，汪大卫从西雅图太平洋大学化学系毕业，接着在俄勒冈大学获得生化学博士学位后，又在宾州大学詹森基金会进行了一年半的博士后研究。1968 年，他加入了礼来制药公司，成为了一位药物研发的科学家。创新总是会被人质疑的，而一位专注于脑神经科学的创新者，总是走在一条孤独的探索道路上。不过，汪大卫认为中国智慧中的“定力”很重要，一位好的科学家应该有能力判断哪里是正确的方向，选定之后就全神贯注往前走，不要轻言放弃。正是凭着绝对的自信与坚持，他实现了父亲对他的期望。

汪大卫在生物化学和神经药理学领域颇有建树，一共发表了 150 多篇论文和书籍，参与过 35 项美国专利的发明。包括百优解，他还是其它几种重要中枢神经药物的共同发明者，包括 Strattera（托莫西汀）、Cymbalta（度洛西汀）和 Priligy（达帕西汀）等，它们彻底改变了精神病学和神经药理学领域。他获得过许多著名奖项，包括 1993 年的药品制造商协会的发现者奖、2000 年的神经科学研究杰出成就奖、和 2011 年的 Mahidol 王子医学奖。汪博士在中枢神经作用药物方面的贡献，绝对值得华人热烈鼓掌。

礼来制药的今生

靠着百优解赚得盆满钵满的礼来公司总部位于美国印第安纳州，在全球 18 个国家设有办事处，其产品销往约 125 个国家。1876 年，38 岁的伊纳·礼来上校（Colonel Eli Lilly）在美国南北战争结束后退伍了。作为一名专业药剂师，他对当时配方粗糙且疗效差强人意的药物非常失望，遂发心起愿要用最先进的科学技术来开发和生产优质的药品。于是，以他自己为名的礼来制药公司在当年成立了，投资额为 1000 美元。基于靠谱的药品质量，礼来的业务一帆风顺。礼来上校一直担任公司 CEO，1898 年去世之后，他的儿子和孙子继续管理公司。1952 年，礼来第一次公开发行股票，第一位非家族成员的尤金·比斯利（Eugene Beesley）坐上了 CEO 的位置。

a. 在制药领域的一路深耕：礼来公司的第一种药物是用于治疗疟疾的奎宁，而第一次创新是用于制造药片和胶囊的明胶涂层，并由此创建了自动化的胶囊生产线。为了让药物更易于吞咽，它还发明了水果调味剂

和糖衣药丸。

上世纪 20 年代，经过了三十多年的积累，礼来公司在科技与商业上实现了爆发性增长。当时多伦多大学的三位科学家麦克劳德(J.Macleod)、班廷(F.Banting)和贝斯特(C. Best)正在研究治疗糖尿病的胰岛素。礼来公司与这三位科学家接触后，就决定与之合作。1923 年，礼来推出了全球第一种动物源胰岛素 Iletin（因苏林）并进行大规模生产，而班廷和麦克劳德因在胰岛素方面作出的研究贡献也获得了诺贝尔奖。

1928 年，礼来公司与两名哈佛大学科学家米诺特(G. Minot)和墨菲(W. Murphy)合作，推出了用于治疗恶性贫血和血液性疾病的“肝脏提取物 343 号”。1930 年，礼来公司又与罗彻斯特大学的科学家惠普尔(G. Whipple)合作推出了“肝脏提取物 55 号”。1934 年，米诺特、墨菲和惠普尔三人因这项研究获得了诺贝尔医学奖。回想当年，礼来的产品都是诺奖大药，在制药界就像明星一样光芒四射。

1940 年代，礼来率先研发出世界上第一种抗生素“青霉素”，并开始大规模生产。1950 年代，强效抗生素“万古霉素”在礼来诞生，至今它仍然是某些耐药菌的最后一道防线。同时，礼来推出了广谱抗生素“红霉素”，为青霉素过敏患者带来了希望。60 年代，礼来研发出新一类口服和注射用抗生素“头孢菌素”，并实现了此类产品的大规模生产，其中包括 Keflex 和 Kefzol 等。70 年代，它拥有了二代头孢菌素 Cefaclor（希刻劳），这款药随后成为最畅销的口服抗生素。所以，礼来当年在抗生素上后浪推前浪的投入，确实博大精深。

礼来还推出了长春新碱和长春碱这两种抗癌药物，稍后，它又拥有了治疗心血管疾病的创新药物 Dobutrex。80 年代，礼来与基因泰克合作，推出了全球第一个人工基因合成的人源胰岛素 Humulin（优泌林），该药是首个用 DNA 重组技术制造的药品。

1988 年，新一类抑郁症治疗药物百优解获批上市，在专利保护期内贡献了公司 1/3 的销售额。从此之后，礼来成长为最大的精神科药物生产

商，后继推出了度洛西汀（Duloxetine）和奥氮平（Zyprexa）等，广泛用于临床抑郁症、焦虑症、躁郁症和精神分裂症等。

90 年代以后的 20 年，礼来在多个治疗领域上推出众多新药，包括：抗癌药健择（Gemzar）、力比泰（Alimta）；糖尿病药物艾可拓（Actos）、百泌达（Exenatide）；骨质疏松药物易维特（Evista）、复泰奥（Teriparatide），以及抗抑郁药欣百达（Duloxetine）、治疗性功能障碍药物希爱力（Cialis）、治疗多动症的择思达（Strattera），以及防止血栓的血小板抑制剂普拉格雷（Effient）等等。这些药品一一获得了极大成功，彼时的礼来江山多娇，正是一片繁花似锦的大好气象。

b. 在多元化路上的浅尝辄止：为了迅速扩大自身体量，70 年代以后，礼来和其它国际化大公司一样，开始兼并一些非制药行业的公司，尝试以多元化来进行扩张：

- 1971 年，礼来收购了化妆品制造商 Elizabeth Arden（伊丽莎白雅顿）。由于不满意它的销售业绩，礼来又在 1987 年将其出售给 Fabergé 公司；

- 1977 年，礼来收购了几家医疗器械领域的公司：IVAC 公司、Cardiac Pacemakers 公司、Physio-Control 公司、Advance Cardiovascular Systems 公司、Hybritech Pacific 公司、Origin Medsystems 公司和 Heart Rhythm Technologies 公司，等等。1990 年，礼来将它们合并为“医疗设备和诊断”部门，一度曾贡献了公司 20% 的年收入，不过后来又被礼来卖出；

- 1989 年，礼来旗下的 Elanco 分部与陶氏化学（Dow Chemical）成立了一家合资公司 Dow-Elanco，专注于农业化学品。1997 年，礼来将其所持的股份全部出售给了陶氏化学，该公司后来更名为陶氏益农科学公司（Dow AgroSciences）；

总体而言，礼来在多元化的方向上，始终没有尝到多大的甜头，仅仅浅尝辄止，于是它全身而退，又专心回归到制药的老本行上。



表 6-1 1999-2020 年礼来股价走势图

数代 CEO，同一大使命

任期为 2007 年至 2016 年的礼来 CEO 约翰·勒拉特 (John Lechleiter)，曾经说过一句玩笑话：“一位制药人的职业生涯中，有三件无耐的事情永远都逃不过，这就是死亡、交税和专利断崖。”事实上，就礼来的众多 CEO 而言，虽然战略方向不尽相同，领导风格也大相径庭，他们每个人在职时的主要任务都是带着整个公司与药品专利断崖不断博弈。下面这一张 1999 年到 2020 年 6 月的礼来公司股价走势图呈现出它这些年的商业表现。我们来聚焦礼来最近三任的 CEO，看看他们如何在任期之中带领公司攻守得宜。

a.YEAR X 时期： 1998 年，Sidney Taurel (悉尼·托雷尔) 从公司 COO 的位置被擢升为 CEO，任期内的最大任务就是在百优解专利保护

期满后，依然保持住公司的稳健经营。当时，礼来已经以百亿美元的年销售额贵为全球第七大制药巨头，而百优解的年销售额高达 23 亿美元，占到了礼来全年收入的 1/3。一旦它的专利断崖过渡不好，礼来面临的问题不仅仅是大批裁员和大幅削减开支，股价也将一泄千里，瞬间就可能沦为其它公司的并购对象。所以，托雷尔与太平之官无缘，他命中注定必须为保住礼来的百年品牌而光荣一战。不过，没有意料到的是，暴风雨竟然比他想象的还要猛烈许多。

在托雷尔上台之前，礼来公司已经尽了一切努力来延长百优解的专利保护期。它最早的专利始于 1974 年，之后十多年，礼来又陆陆续续为之申请了五项专利，最晚一项在 1986 年。专利保护期为 20 年，礼来本来打着如意算盘，希望在 2005 年之前都能享受“无忧”好时光。可惜的是，多家仿制药公司从 90 年代就开始和礼来进行纠缠。1999 年，仿制药公司 Barr Lab 起诉礼来用同一种技术申请两次专利，从而违反了“Double Patenting”的专利信条。美国法院经审理后，于 2000 年 8 月判定百优解只能被最早申请的一项专利所保护。于是，专利断崖携雷霆万钧之势不期而来。华尔街反应最快，法院裁决之后的几天内，礼来的股价马上跌落了近三分之一。其后，无数的仿制药涌入了市场，原来单价 2.50 美元的药最后降到了只有 0.25 美元，百优解每年 20 多亿美元的入帐就这样凭空蒸发。

托雷尔并非一位只懂治标、不懂治本的泛泛之辈。他明白，专利断崖对公司产生致命性影响的根源在于研发薄弱，没有重磅的新药可以接替旧药。所以，他一方面要承受巨大的收入下跌，另外一方面还要坚持提高研发投入。礼来将百优解专利断崖之后青黄不接的那几年称为“X”年，并制定了 Year X 计划，缩衣节食也要提高研发投入，从而提升研发能力。2001 年，由于公司的利润下降了 7%，托雷尔宣布两年内不再发放现金和股票奖励。2002 年，礼来的利润增长几乎为零，托雷尔马上冻结了工资增长，甚至把自己的薪酬降到了 1 美元。与此同时，他又想方设法与投

资者沟通，来改善华尔街对公司短期发展的预期。

托雷尔的努力最终开花结果，在研的药品管线大大丰富。礼来很快便推出了三种新药：Strattera、Forteo 和 Cialis，销售额得到稳定的同时，也顺利止住了公司股票的跌势。

b.YEAR YZ 时期：2007 年，托雷尔将 CEO 的接力棒交到了约翰·勒拉特（John Lechleiter）手中。正如他在本章开头的那句话，专利断崖不只困扰他的前任，实际上在他的任期内，这个老问题引发的排山倒海之势变得更加狂野。由于后一代的抗抑郁药 Zyprexa 和 Cymbalta、骨质疏松药物 Evista 和抗肿瘤药 Gemzar 和 Strattera 都将面临专利断崖，礼来将有高达 100 亿美元，即 60% 的销售总额会受到影响。悲催的是，勒拉特上任一年之后，华尔街不满他的策略，礼来的股票一跌再跌。2010 年 8 月 17 日，上任三年之后的勒拉特度过了生命中最黯淡的生日。那天他刚刚得到消息，礼来投入了巨大资源开发的治疗阿尔兹海默症的新药 Semagacestat 不仅在临床中没有取得比安慰剂更好的疗效，还可能会导致皮肤癌。靠这个大病拯救礼来的计划瞬间化为镜花水月，他不能够坐以待毙，遂出台了一个被称为 Year YZ 的计划。在这个如同“救生艇”一般的计划中，礼来几乎穷尽了一切可以自救的努力。

首先，为了确保财务安全，他们不得不削减了 10 亿美元的人力资源开支，直接导致 5600 名员工在 2011 至 2012 年失去了工作。礼来还冻结了加薪，并降低了上一年的奖金。此举之前，礼来曾为公司历史上一一直没有裁员而骄傲。

其次，礼来重组机构，将数十亿美元的资源配置到回报率更高的动物健康和肿瘤领域，并关闭了一些效率低下的实验室和生产基地。

更为重要的是，为了尽快获得具有潜力的药品管线和技术，它不仅多方寻求合作，比如与中国的信达生物合作开发以 PD1 为代表的药品，而且，也开启了买买买的节奏。不过，礼来依然不做特别大规模的并购，因为它始终认为，涉及到大量资金的并购可能会破坏两个公司的价值体系，不如将目光放在真正有价值的药品管线上。

最近的实践证明，Year YZ 计划最终获得了成功。2009 年，礼来与

华尔街分享了五年的销售和利润预测，最终几乎没有错过任何关键性指标。勒拉特承诺过2014年的销售额为200亿美元，实际达到了196亿美元，这是一个并不差的业绩。2016年，礼来公司成立140周年大庆时，年销售额达到了212亿美元，再次站回到200亿美元的大关口。

c. 阳光道，还是风雨路？：2017年新年刚过，带领风雨飘摇的礼来一路行来的勒拉特终于功德圆满地退任CEO，而在公司服务了20多年的销售大将大卫·瑞克斯（David A. Ricks，另有译为“戴文睿”的）扛下了这一重任，开始以新的思路和格局来领导这家百年药企。瑞克斯的战略思路主要体现在五个方面：

1. 礼来将加大与外界伙伴的联合研发，尤其是在糖尿病和免疫性疾病领域；
2. 为了提高研发效率，必须挑选最有潜力的在研新药，一旦选定就要舍得做大手笔的投资；
3. 继续削减在销售和营销方面的开支，目标是10亿美元；
4. 为了平衡药品在美国和欧洲的专利断崖风险，尽量加大其它市场拓展的力度，比如中国和日本；
5. 加快进入利润丰厚的动物保健品市场。

在他的领导下，礼来预计在2023年前会推出约20款新药。

并购与被并购

从1989年以后，药品的专利断崖开始集中式爆发，对各大制药企业都产生了巨大挑战。为了应对不断扑面而来的专利断崖，也为了获得规模经济效应，大型公司之间的兼并在制药行业相当普遍，比如最近百时美施贵宝刚刚收购了新基，而武田兼并了夏尔。不过，礼来公司却是少数几家从未与另一大药企进行大规模合并的公司。尽管最近几年一系列专利失

效，仿制药引来了激烈竞争，加之一些政府新措施对药品销售产生了负面影响，三重打击之下，礼来也做了一些小规模兼并，但骨子里面，礼来公司对主动依靠大规模的并购来增强公司实力有抵制之嫌。礼来高层认为，鲜有证据表明大规模的合并可以为股东创造价值，相反，因并购引来的内部干扰将超过其节省成本的收益。

表 6-2 是礼来近年来的主要收购和合作交易。

对于“被并购”，礼来也有一颗所谓的“药丸方案 (Poison Pill)”。1986 年，美国印第安纳州通过了一项名为《股权控制收购法案》，该法律大大增加了他方对州内公司进行恶意收购的困难度。该法案在 2017 年时亦获得了美国最高法院的支持。按照该法案，当恶意收购人想要购买更多公司股票以便进行收购时，州法规定：除非大多数“无私”股东投票同意（“无私”股东指股票持有人既不是公司管理层亦不是董事会成员），拥有公司 20% 以上股份的股东不能随便出卖自己的股票。全美 27 个州也有类似规定，不过，礼来是唯一一家位于这些州里的大药企。法律相当明确地将本州的利益放在首位，使大企业能继续在本州境内经营高于一般股东的总体利益。自 1988 年以来，恶意收购没有一桩发生在印第安纳州；相反，在没有这种法律的纽约或加州却屡屡发生。

八十年代中期，礼来公司本身还通过了另一项《超级大多数》规则，该规则不仅适用于防范恶意收购，还适用于以此为目的的其他举动，例如，防止在董事会任期届满前罢免某董事或扩大董事会人数以稀释董事票数等。不过，因为矫枉过正，礼来董事会后来自己也希望将这条规定放松，把“超级大多数”(>80%) 变成只需过半数即可 (51%)。但是，礼来公司在 2010 年至 2012 年曾经几次尝试更改，股东们却都投票反对这个改变动议。

礼来近年的主要收购和合作交易

日期	金额	合并/合作对象	意义
2020-01	11亿美元	收购了Dermira	收购该公司并获得了 Lebrikizumab（一款治疗湿疹的 IL-13 单抗）以及Qbrexza（一款已上市治疗多汗症的“医药用布”）。
2019-01	80亿美元	收购了Loxo Oncology	收购该公司，并获得了各种TRK和BTK抑制剂，包括LOX0-292（REK）和LOX0-305（BTK）。
2018-05	16亿美元	收购Armo Biosciences	收购该公司，并获得Pegilodecakin（聚乙二醇化il-10）和其他免疫肿瘤的药品管线。
2018-05	5.75亿美元	收购了AurKa Pharma	收购该公司，并获得了Aurora激酶A抑制剂药物AK-01。
2017-03	9.6亿美元	收购了CoLucid Pharmaceuticals	收购该公司，并获得偏头痛药物Lasmiditan。
2015-03	预计可贡献6.9亿美元	与Hanmi合作	与该公司合作，共同开发BTK抑制剂HM71224，但在2018年2月有被放弃。
2015-03	耗资4.56亿美元	与信达合作	共同开发至少三种信达的药物。
2011-01	未提及	与勃林格殷格翰公司合作	与该公司合作，开发几种口服糖尿病药物（Linagliptin, BI-10773, LY2605541和LY2963016）。
2010-11	8亿美元	收购了Avid Radiopharma	收购该公司，并获得用于检测阿尔茨海默氏病患者淀粉样斑块的分子成像剂Florbetapir F18（18F-AV-45）。
2010-07	3.8亿美元	收购了Alnara Pharma	收购该公司，并获得胰酶药物脂蛋白。
2008-10	65亿美元	收购了ImClone	收购该公司，并获得了Erbix和其他肿瘤抗体管线。
2008-07	6.4千万美元	收购了SGX Pharma	收购该公司，并获得了SGX的结构指导药物发现平台以及对SGX临床前肿瘤化合物的获得权。
2007-03	未透露	收购了Hypnion	收购该公司，并获得了安眠药HY10275。
2007-01	21亿美元	收购了ICOS	收购该公司，1998年，礼来公司与ICOS成立了一家合资企业，以开发Cialis并将其商业化，随后在2007年对其进行了全部收购。

表 6-2

在售药品和业绩

作为第一家生产并销售胰岛素的公司，礼来与诺和诺德、赛诺菲和强生等公司在糖尿病领域展开了激烈的竞争。虽然略弱于诺和诺德，它多年



图 6-3 礼来的主要糖尿病产品线

2014	2015	2016	2017	2018
trulicity.	basaglar	taltz	Verzenio	Emgality.
Jardiance	Portrazza	Lartruvo	olumiant	
CYRAMZA				
2019	2020	2021	2022-2023	
Nasal Glucagon (submitted)	Tanezumab (NGF1 mAb)	Mirikizumab (IL-23 mAb)	Tirzepatide (GIP/GLP1 Dual Agonist)	
Lasmiditan (submitted)	Ultra Rapid Lispro	Pegilodocakin (Pegylated IL-10)	• D1-PAM • IL-33 mAb • TIM-3 Abs and Combinations • AURA Kinase Inhibitor	
Connected Pen		Automated Insulin Delivery System		

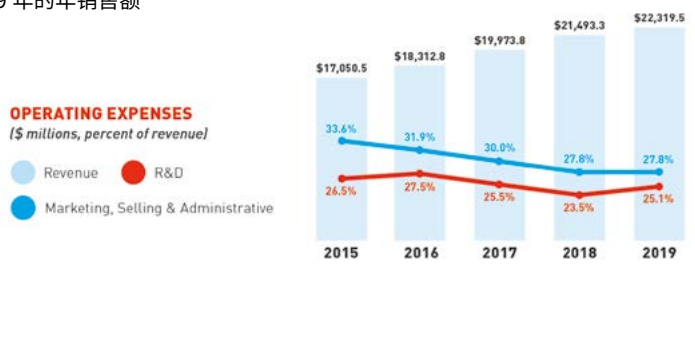
图 6-4 2019-2023 年
礼来可能会上市的重要产品

来仍在糖尿病市场上保持着主导地位。图 6-3 是礼来公司的主要糖尿病产品线。

图 6-4 是礼来在 2019-2023 年可能会上市的重要产品，其中糖尿病领域仍为礼来的主力。

礼来依靠内部研发力量和少数几桩价值性购买，走过了一段漫长的凄风苦雨之路，终于在 2018 年展现出良好的销售业绩。为了确保未来足够的药品管线去舒缓专利断崖，时时都能够“有药可卖”，礼来每年都会将

图 6-5 2015-2019 年的年销售额



超过 20% 的销售收入投入研发。不过，近年来它在阿尔茨海默氏症中多次出师不利（例如 Solanezumab），白白消耗了大量的研发资金。下图为 2014-2018 年度的销售额，红点为该年的研发 / 销售百分比，它在研发上的投入一般都在 20-25% 左右。

图 6-5 是礼来 2019 年各类药品在总销售额中的占比分析。糖尿病和内分泌药物仍然是销售的主要贡献者，其次是肿瘤药物。而动物药物部门也为礼来贡献了不少收入。

在 2020 年 4 月 23 日，礼来公司又宣布了该年第一季度业绩，销售额为 58.6 亿美元，比去年同期 50.9 亿增长了 15%；净利润达 15.9 亿美

2019 Lilly Sales by Therapeutic Areas

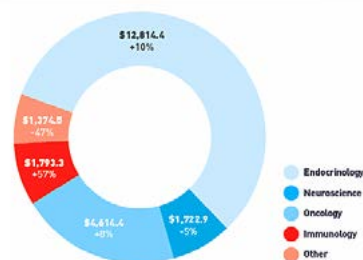


图 6-6 2019 年礼来各类药品在总销售额中的占比分析

TA	2019 Sales	% Total	%Chg fr 2018
Endocrinology	\$12,814.4	57.4%	10%
NeuroScience	\$1,722.9	7.7%	-5%
Oncology	\$4,614.4	20.7%	8%
Immunology	\$1,793.3	8.0%	57%
Others	\$1,374.5	6.2%	-47%
Total (\$MM)	\$22,319.5	100.0%	4%

Selected Revenue Highlights

Selected Products	(Dollars in millions)		
	First Quarter		% Change
	2020	2019	
Trulicity	\$ 1,229.4	\$ 879.7	40%
Humalog ^(a)	695.8	730.8	(5)%
Alimta	560.1	499.2	12%
Taltz	443.5	252.5	76%
Humulin®	315.7	297.7	6%
Basaglar	303.7	251.4	21%
Forteo®	272.4	312.9	(13)%
Jardiance ^(b)	267.5	203.6	31%
Cyramza	239.0	198.3	21%
Cymbalta®	210.4	164.1	28%
Verzenio	188.0	109.4	72%
Olumiant	139.7	82.1	70%
Emgality	74.0	14.2	NM
Tyvyt	57.4	9.9	NM
Baqsimi	17.8	—	NM
Total Revenue	5,859.8	5,092.2	15%

^(a) Humalog includes Insulin Lispro

^(b) Jardiance includes Glyxambi®, Synjardy®, and Trijardy® XR

NM – not meaningful; Numbers may not add due to rounding

图 6-7 2020 年礼来第一季度销售额

PHASE 1

Aur A Kinase Inhibitor Cancer	BAFF/IL-17 Bispecific Antibody Immunology	Basal Insulin Acylated Diabetes	BTK Inhibitor Cancer
BTLA Antibody Agonist Immunology	Cancer Oncology	CD200R Antibody Agonist Immunology	CXCR1/2 Ligands Monoclonal Antibody Immunology
Dual Amylin Calcitonin Receptor Agonist Diabetes	ERK Inhibitor Cancer	GDF15 Agonist Diabetes	GGG Tri-Agonist Diabetes Diabetes
GLP-1 Receptor NPA Diabetes	IDO1 Inhibitor Cancer	IL-2 Conjugate Immunology	O-GlcNAcase Inhibitor Alzheimer's Neurodegeneration
Oxyntomodulin Diabetes	PACAP38 Antibody Pain	PD-1 Antibody Agonist Immunology	PD-1/PD-L1 Bispecific Antibody Cancer
SSTR4 Agonist Pain	Tau Morphomer Alzheimer's	TIM-3 Monoclonal Antibody Cancer	TRPA1 Antagonist Pain

PHASE 2

Abemaciclib HR-/HER2+ Metastatic Breast Cancer	Abemaciclib Prostate Cancer	Automated Insulin Delivery System (AID) Diabetes	Basal Insulin-Fc Diabetes
D1 PAM Dementia	Donanemab Alzheimer's Alzheimer's	IL-33 Antibody Atopic Dermatitis Autoimmunity	Mirikizumab Crohn's Disease
Olaratumab Pancreatic Cancer	Pegilodecakin NSCLC	RET Inhibitor Cancer	TGFβ R1 Kinase Inhibitor Cancer
Zagotenemab Alzheimer's Alzheimer's			

PHASE 3

Abemaciclib Adjuvant Breast Cancer	Baricitinib Alzheimer's	Baricitinib Atopic Dermatitis	Baricitinib Systemic Lupus Erythematosus
Dulaglutide 3.0 / 4.5 mg Diabetes	Empagliflozin Diabetes, Kidney Disease	Empagliflozin Heart Failure	Flortaucipir F 18
Ixekizumab Non-Radiographic Axial Spondylarthritis	Mirikizumab Psoriasis	Mirikizumab Ulcerative Colitis	Pegilodecakin Pancreatic Cancer
Ramucicromab NSCLC	Solanezumab Preclinical Alzheimer's	Tanezumab Cancer Pain	Tanezumab Chronic Lower Back Pain
Tanezumab Osteoarthritis Pain	Ticagrelor Diabetes		

2019 年礼来的主要药物管线

元，较 2018 年同期的 12.4 亿美元增长明显。

按照产品细分，礼来公司在 2020 年一季节排名前 5 位的产品是：用于治疗糖尿病的 Trulicity 和 Humalog，用于治疗肿瘤的 Alimta，以及用于治疗银屑病的单抗 Taltz。

收入同比增长最大的赢家是 Taltz，达 76%。治疗乳腺癌药物 Verzenio，依然保持销售额同比猛增的势头 72%，达到 1.9 亿美元；而

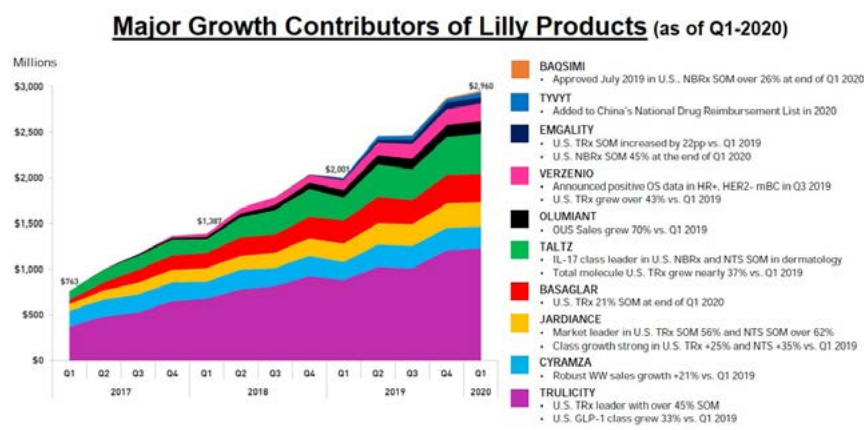


图 6-8 2020 年第一季度销售增长的贡献者

最畅销的是糖尿病药物 Trulicity，第一季度的销售额同比增长 40% 达到 12.3 亿多美元。Basaglar、Cyramza、Taltz 和 Jardiance 四种药物的收入也与同比增加了最少 20%。此外，偏头痛药物 Emgality 和类风湿性关节炎药物 Olumiant 增长势头也非常强劲。

然而，销售数据中并不全是好消息。Humalog 和 Forteo 的销售同比在下降。

研发管线和未来

目前，礼来专注于 5 个治疗领域：肿瘤学、免疫学、内分泌学、神经科学和疼痛学。以下是它 2019 年时的主要管线药物。

一直以来，糖尿病都是礼来的一个主要领域。除了各类胰岛素和注射装置外，礼来的主要药物是 Trulicity (Dulaglutide, GLP-1 激动剂) 和 Jardiance (Empagliflozin 恩格列净, SGLT-2 抑制剂)。不幸的是，在 2019 年 11 月，FDA 内分泌专家委员会以 14:2 票认定 Jardiance 给患者带来的益处不及潜在的风险，不建议批准它用于一型糖尿病的辅助治疗。这一结果对礼来带来不小的冲击，因为它的两个三期临床都达到试验终点。然而，虽然试验结果积极，FDA 专家委员会仍投了反对票。药理上，SGLT-2 抑制剂的降糖机制并不依赖胰岛素，它对一型糖尿病亦有疗效，而且还能降低体重与血压，为患者带来额外的效益。

似乎所有的 SGLT-2 抑制剂在该适应症上都一再受挫。早在 2019 年 3 月，FDA 认为“与单用胰岛素相比，联用胰岛素治疗会引起糖尿病酮症酸中毒 (Diabetic Keto Acidosis, DKA) 的风险增加”，从而拒绝了批准赛诺菲的 Zynquista。2019 年 7 月，FDA 又以相同原因再次拒绝了阿斯利康的 Farxiga。不过，在 SGLT-2 抑制剂家族成员中，Jardiance 算得上是 best-in-class 的药物，疗效和安全性都较有优势，也是首个被证实有心血管效益，可降低心衰和肾衰风险的 SGLT-2 药物。可惜，它竟然也难逃厄运，实属可惜。不过，阿斯利康和赛诺菲的 SGLT-2 都已拿到了 EMA 用于一型糖尿病的批准，礼来应该也可在欧洲扳回一城。礼来其它内分泌 / 糖尿病管线药物包括 GDF15 激动剂、Amylin/Calcitonin 双受体激动剂和 Oxyntomodulin 等，所有这些都有相当有趣的靶点与药理，值得跟进。

止痛药是礼来寄予厚望的另外一大领域。除了 Emgality (Galcanezumab, 一种 CGRP 抗体) 已获批用于预防偏头痛和治疗 cluster 头痛外, 2019 年 10 月, Reyvow (Lasmiditan) 也获得了 FDA 的批准, 用于治疗急性偏头痛。礼来还正在开发自己旗舰 NGF1 抗体药物 Tanezumab 用于癌症疼痛、骨关节炎疼痛以及腰痛等多种适应症, 并取得了颇为积极的效果, 该药极有可能会在 2020 年获批上市。随着目前美国阿片类药物的危机爆发, Tanezumab 未来的掘金潜力巨大。此外, 礼来还有其它药理的新管线镇痛剂, 如 TRPA1 拮抗剂、SSTR4 激动剂和 PCAP38 抗体等, 不过目前还都只处于一期临床阶段。

阿尔茨海默氏症一直是礼来积极投资的一个领域。它的 AD 管线非常丰富, 除了旗舰 β -Amyloid 抗体 Solanezumab, 还有 Donanemab (N3PG 淀粉样蛋白抗体)、Zagotenemab (Tau 抗体)、一种名为 Tau Morphomer 的新药、和一种 Tau 成像诊断剂 Flortaucipir。不幸的是, Solanezumab 近年来曾有多次的三期临床失败, 前景惨淡。然而, 随着 Biogen 的类似单抗 Aducanumab 的“正面”子组分析数据曝光和 FDA 的正面回应, 礼来的其它 β -Amyloid 药物似乎也可能在未来看到曙光。此外, 礼来神经科管线药物还有 O-GlcNAcase 抑制剂以及 D1 PAM, 后者是一种多巴胺 D1 受体 Positive Allosteric 调节剂。

免疫学药物方面, 礼来有一种 IL-17A 抗体 Taltz (Ixekizumab), 已被 FDA 批准用于银屑病, 目前用于脊柱关节炎的三期临床开发还在进行。礼来另一免疫大药是 Oluminant (baricitinib), 一种已被 FDA 批准用于 RA 的 JAK1/2 小分子抑制剂。该药的其它适应症也在拓展之中, 例如红斑狼疮、湿疹和脱发等。礼来其它主要的免疫管线药物包括一种 IL-23 抗体 Mirkizumab, 正处在银屑病、溃疡性结肠炎和克罗恩病的三期临床。礼来还具有一个 IL-33 单抗用于湿疹、一个 PD-1 激动剂 (不是 PD1 单抗) 和一个 IL-2 Conjugate 的新药, 也都非常有趣。

至于肿瘤药物, 礼来的主要资产 Verzenio (Abemaciclib) 是一种

用于乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂。另一个大药 Cyramza (Ramucirumab) 是一种用于 NSCLC 的 VEGF 类抗体。不过，礼来的肿瘤药物 Lartruvo (Olaratumab) 有些尴尬。它是一个 PDGF-Ra 抗体，最初于 2016 年 10 月以加速审批途径获 FDA 批准用于治疗肉瘤 (sarcoma)，不幸的是，后来的三期临床试验未能确认其最初的疗效。礼来决定在 2019 年 4 月时把该药从市场上撤出，然而它仍列在礼来的管线药物图表上，说是处于胰腺癌的二期临床，不知是否当真。礼来其它肿瘤管线药物，包括 TGF β -R1 激酶抑制剂、RET 抑制剂 (Loxo-292)、Aur A 激酶抑制剂和 BTK 抑制剂 (Loxo-305) 等。礼来还有一个与信达合作开发的 PD1xPDL1 双抗，不知一边是 PD1，另一边却是 PDL1，双抗药物疗效究竟如何，值得大家关注。

2019 年，礼来经历了两件令人尴尬的事。它于 1 月花费 80 亿美元收购 Loxo 公司，但 Loxo 的合作伙伴拜耳 (Bayer) 却马上行使合约权利，拿走了 FDA 刚批的 Vitrakvi (Larotrectinib) 以及其二代 TRK 抑制剂 LOXO-195 的权利，使礼来连联合推广销售的机会也没有，大大降低了当初收购 Loxo 的意义。2019 年 7 月，礼来决定从其管线中移除其 PD-L1xTIM-3 双抗。该药于 2018 年底刚进入一期临床，但一年不到就停止了，相信是疗效不佳所导至的。2019 年 10 月，礼来又终止了大药 Pegilodecakin 的三期临床。2018 年，它以 16 亿美元收购了 Armo 公司而获得了该药，它是一种 Pegylated IL-10 的药物，未能在胰腺癌的三期临床试验中与 FOLFOX 联用而延长胰腺癌患者的生命期，实属可惜。

一直以来，糖尿病都是礼来的一个主要领域。除了各类胰岛素和注射装置外，礼来的主要药物是 Trulicity (Dulaglutide, GLP-1 激动剂) 和 Jardiance (Empagliflozin 恩格列净, SGLT-2 抑制剂)。不幸的是，在 2019 年 11 月，FDA 内分泌专家委员会以 14:2 票认定 Jardiance 给患者带来的益处不及潜在的风险，不建议批准它用于一型糖尿病的辅助治疗。这一结果对礼来带来不小的冲击，因为它的两个三期临床都达到试验

终点。然而，虽然试验结果积极，FDA 专家委员会仍投了反对票。药理上，SGLT-2 抑制剂的降糖机制并不依赖胰岛素，它对一型糖尿病亦有疗效，而且还能降低体重与血压，为患者带来额外的效益。

似乎所有的 SGLT-2 抑制剂在该适应症上都一再受挫。早在 2019 年 3 月，FDA 认为“与单用胰岛素相比，联用胰岛素治疗会引起糖尿病酮症酸中毒（Diabetic Keto Acidosis, DKA）的风险增加”，从而拒绝了批准赛诺菲的 Zynquista。2019 年 7 月，FDA 又以相同原因再次拒绝了阿斯利康的 Farxiga。不过，在 SGLT-2 抑制剂家族成员中，Jardiance 算得上是 best-in-class 的药物，疗效和安全性都较有优势，也是首个被证实有心血管效益，可降低心衰和肾衰风险的 SGLT-2 药物。可惜，它竟然也难逃厄运，实属可惜。不过，阿斯利康和赛诺菲的 SGLT-2 都已拿到了 EMA 用于一型糖尿病的批准，礼来应该也可在欧洲扳回一城。礼来其它内分泌 / 糖尿病管线药物包括 GDF15 激动剂、Amylin/Calcitonin 双受体激动剂和 Oxyntomodulin 等，所有这些都有相当有趣的靶点与药理，值得跟进。

止痛药是礼来寄予厚望的另外一大领域。除了 Emgality（Galcanzumab，一种 CGRP 抗体）已获批用于预防偏头痛和治疗 cluster 头痛外，2019 年 10 月，Reyvow（Lasmiditan）也获得了 FDA 的批准，用于治疗急性偏头痛。礼来还正在开发自己旗舰 NGF1 抗体药物 Tanezumab 用于癌症疼痛、骨关节炎疼痛以及腰痛等多种适应症，并取得了颇为积极的效果，该药极有可能会在 2020 年获批上市。随着目前美国阿片类药物的危机爆发，Tanezumab 未来的掘金潜力巨大。此外，礼来还有其它药理的新管线镇痛剂，如 TRPA1 拮抗剂、SSTR4 激动剂和 PCAP38 抗体等，不过目前还都只处于一期临床阶段。

阿尔茨海默氏症一直是礼来积极投资的一个领域。它的 AD 管线非常丰富，除了旗舰 β -Amyloid 抗体 Solanezumab，还有 Donanemab（N3PG 淀粉样蛋白抗体）、Zagotenemab（Tau 抗体）、一种名为

Tau Morphomer 的新药、和一种 Tau 成像诊断剂 Flortaucipir。不幸的是，Solanezumab 近年来曾有多次的三期临床失败，前景惨淡。然而，随着 Biogen 的类似单抗 Aducanumab 的“正面”子组分析数据曝光和 FDA 的正面回应，礼来的其它 β -Amyloid 药物似乎也可能在未来看到曙光。此外，礼来神经科管线药物还有 O-GlcNAcase 抑制剂以及 D1 PAM，后者是一种多巴胺 D1 受体 Positive Allosteric 调节剂。

免疫学药物方面，礼来有一种 IL-17A 抗体 Taltz (Ixekizumab)，已被 FDA 批准用于银屑病，目前用于脊柱关节炎的三期临床开发还在进行。礼来另一免疫大药是 Oluminant (baricitinib)，一种已被 FDA 批准用于 RA 的 JAK1/2 小分子抑制剂。该药的其它适应症也在拓展之中，例如红斑狼疮、湿疹和脱发等。礼来其它主要的免疫管线药物包括一种 IL-23 抗体 Mirkizumab，正处在银屑病、溃疡性结肠炎和克罗恩病的三期临床。礼来还具有一个 IL-33 单抗用于湿疹、一个 PD-1 激动剂（不是 PD1 单抗）和一个 IL-2 Conjugate 的新药，也都非常有趣。

至于肿瘤药物，礼来的主要资产 Verzenio (Abemaciclib) 是一种用于乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂。另一个大药 Cyramza (Ramucirumab) 是一种用于 NSCLC 的 VEGF 类抗体。不过，礼来的肿瘤药物 Lartruvo (Olaratumab) 有些尴尬。它是一个 PDGF-Ra 抗体，最初于 2016 年 10 月以加速审批途径获 FDA 批准用于治疗肉瘤 (sarcoma)，不幸的是，后来的三期临床试验未能确认其最初的疗效。礼来决定在 2019 年 4 月时把该药从市场上撤出，然而它仍列在礼来的管线药物图表上，说是处于胰腺癌的二期临床，不知是否当真。礼来其它肿瘤管线药物，包括 TGF β -R1 激酶抑制剂、RET 抑制剂 (Loxo-292)、Aur A 激酶抑制剂和 BTK 抑制剂 (Loxo-305) 等。礼来还有一个与信达合作开发的 PD1xPDL1 双抗，不知一边是 PD1，另一边却是 PDL1，双抗药物疗效究竟如何，值得大家关注。

2019 年，礼来经历了两件令人尴尬的事。它于 1 月花费 80 亿美元

收购 Loxo 公司，但 Loxo 的合作伙伴拜耳（Bayer）却马上行使合约权利，拿走了 FDA 刚批的 Vitrakvi（Larotrectinib）以及其二代 TRK 抑制剂 LOXO-195 的权利，使礼来连联合推广销售的机会也没有，大大减低了当初收购 Loxo 的意义。2019 年 7 月，礼来决定从其管线中移除其 PD-L1xTIM-3 双抗。该药于 2018 年底刚进入一期临床，但一年不到就停止了，相信是疗效不佳所导致的。2019 年 10 月，礼来又终止了大药 Pegilodecakin 的三期临床。2018 年，它以 16 亿美元收购了 Armo 公司而获得了该药，它是一种 Pegylated IL-10 的药物，未能在胰腺癌的三期临床试验中与 FOLFOX 联用而延长胰腺癌患者的生命期，实属可惜。

地道美国药企的中国缘份

a. 信达生物（Innovent Bio）：进入了二十一世纪以后，随着中国经济和科技的发展，中国不再仅仅是礼来的一个市场，而是在资本运作和科技输入方面，有了价值更为突显的合作方式，其中涉及了两家公司。

信达生物于 2012 年诞生在苏州，用了短短 6 年时间，就于 2018 年在香港成功 IPO，目前市值已近 500 亿元人民币，并拥一条包括 21 个新品种的产品链，覆盖肿瘤、代谢疾病等多个疾病领域。礼来刚与信达开始合作时，它还只是一家才刚摆脱了租借实验室状态的创业型企业。为了与礼来牵手，信达经历了百炼成金的过程。礼来在三年内，分 3 批共派出了 157 人的尽职调查团队，先后到信达做实地调研。此外，信达的当家人俞德超博士也飞赴美国礼来总部 30 多趟。面对礼来种种高标准和严格的要求，当时缺人缺钱的信达从来没有畏难而退，而专注地根据礼来的反馈不断提升自己。

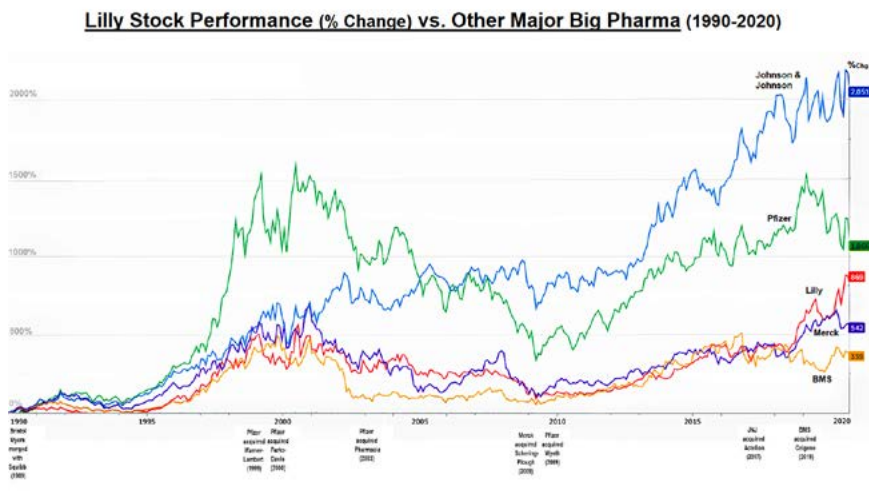
2015 年 3 月和 10 月，信达终于与礼来达成了两个战略合作计划，其中包括三个肿瘤免疫治疗双抗的全球合作开发协议，这三个抗体均使用来自于信达自主研发的 PD-1 单抗。信达将获得首付及潜在里程碑款等高达 33 亿美元，合作中，信达生物将主导中国市场的开发、生产和销售，而国外市场则交由礼来主导。

b. 礼来亚洲基金：礼来亚洲基金（Lilly Asia Ventures）于 2008 年始于礼来制药的风险投资部门，2011 年成为独立的投资管理公司，十多年来一直持续投资中国医疗健康产业，并逐步扩大至美国。礼来亚洲基金的总部设于上海，另在香港和美国硅谷均设有办公室。基金的创始人施毅博士在早年加入礼来美国总部，任职于企业投资与 BD 部门。由于任内表现卓越，其后在 2008 年参与创立礼来亚洲基金。基金初期的定位应该是一半为 VC 投资，一半为礼来在亚太寻找新的管线药物机会。后来因为业绩优秀，逐渐转化成为一支更为独立的基金（虽然礼来仍为 LP 之一），并在近年改名为 LAV。礼来亚洲基金如今管理着 4 支美元基金和 3 支人民币基金，资产总额超过 12 亿美元，而信达、贝达和微芯等一批新兴崛起的国内生物制药企业都是它的投资项目。

结语与启思

140 年历史的礼来，以治疗疟疾的奎宁和优质的药物胶囊起家，然后发展为胰岛素的最大生产和供应商。随后，它开始着力于抗生素，慢慢又拓展到了神经科学，并成功地在免疫学、生物制剂以及疼痛控制领域扎下了根。它又多次尝试开发治疗阿尔茨海默氏症的药物，虽然目前还没有获得显著成功。

90 年代以后，全球药品市场高速增长，在过去的 20-30 年间，药品



1990-2020 年礼来股票走势图

市场扩大了多倍，但礼来的销售额与其他公司相比，只增加了大约一半。从下图看，过去 30 年间，强生的股价成长了约 23 倍、辉瑞成长了 15 倍，但礼来只成长了 9 倍。另外，在药品市场迅速扩张的同时，创新药研发成本也快速上涨，为了适应新环境，强强合并、联合开发或收购都成为药企常态。虽然礼来在“不合并”的主张下，销售额依然增长，但该公司目前的年销售只有 240 亿美元，市值则只有 1080 亿美元，并没有一般制药巨头的风范，而排名也一直下跌。礼来的研发效率或许高于其它制药公司的平均水平，但增长潜力并不出众。2017 年，销售出身的瑞克斯成为了新任 CEO，在他的领导下，礼来的并购和合作似乎略有增加，不过，这家公司能否就此进入高速发展，仍待观察。

谈到礼来的发展速度，大部分人多会认为它是受制于礼来“非合并”的策略而导致的。不过，它总部所处的地理位置可能更加制约它的发展。

那个位于美国中西部的小城印第安纳波利斯 (Indianapolis), 甚至被美国人自己戏称为 “in the at no place” (Indianapolis 的谐音)。美国的大药企都集中在东西两岸, 而生物制药公司聚集在波士顿与三藩市湾区, 礼来却偏偏独安一隅, 在吸纳和留住顶尖高科技人才上自然会有一定困难。虽然礼来后来买下 Imclone 公司时, 在新泽西州立下据点, 又在纽约设立研发中心 (以至后来在南加州与麻省也设立其它更小的卫星据点), 但它的主要重心与决策依然位于 Indianapolis, 本质上并未有多大改变。

另外, 礼来当年为保护百优解而采取的一系列法律举措, 也很值得后来人思考。百优解的化学结构非常简单, 一直被多个仿制药厂商所攻击。可是礼来过于轻敌, 以为只要多申请几个一般的 “辅助” 专利, 再聘用一个华丽的外部法律顾问团队来帮忙打官司, 就能轻易把这些仿制药商打发。殊不知 Composition of Matter 的专利才是最为根本, 礼来的其它几个百优解辅助专利最终未能帮忙克服这个重大专利断崖。官司突然打输了, 命悬一线而窘态百出的礼来只能以 YEAR X 计划来应对危机。但是, 这种药品管线上青黄不接的状态实在是任何一家公司都应尽量避免的。实际上, 以百优解当年贡献了 1/3 以上的销售额而论, 礼来早就应该设计更精深的专利战略来保护自己, 或投入更多研发, 以准备好下一、二代的接班药物。不幸的是, 礼来未能完全做到, 或者是所谓 “Too Little, Too Late” 吧。其实, 新基近期被施贵宝并购, 亦与其重磅大药 Lenalidomide 在专利断崖上回天乏术有关。您的公司在保护自己龙头大药的知识产权时, 有否采取什么特别的举措吗?

最后, 我们为读者诸君留下另两个问题: 您认为大药企与另一个大药企合并是不是明智的企业战略? 例如施贵宝买下新基, 武田吞并了夏尔

等？此外，如果一家制药公司发源于地理位置比较偏远的地方，后继发展中，是否应该搬到经济更发达之处以便吸引顶尖人才？尤其是后者，如果公司不是设在一、二线大城市，在国内恐怕很难找到或留住人才，确是如此吗？希望我的文章能够引发您的思考。

参 考 资 料

- ◆ <http://innoventbio.com/en/>
- ◆ <http://www.lillyasiaventures.com/>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/David_T._Wong
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Eli_Lilly_and_Company
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Fluoxetine>
- ◆ <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/bayer-bags-full-vitrakvi-rights-as-lilly-signs-off-loxo-buy>
- ◆ <https://www.biospace.com/article/jpm17-eli-lilly-not-looking-for-a-mega-merger-but-stays-open-to-other-m-and-a-deals/>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/company/LLY:US>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/biotech/after-phase-3-bust-lilly-bids-armo-buyout-drug-adieu>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/biotech/lilly-drops-pd-11xtim-3-bispecific-from-clinical-pipeline>
- ◆ <https://www.fool.com/investing/2019/10/23/why-eli-lilly-stock-fell-despite-its-solid-q3-earn.aspx>
- ◆ <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2014/06/25/why-eli-lilly-may-never-get-bought-by-valeant-or-anyone-else/#476d725d612d>
- ◆ <https://www.lilly.com>
- ◆ <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/ray-w-fuller-david-t-wong-and-bryan-b-molloy>



默沙东 (MSD) 能凭
K 药乘风破浪，霸
王再起吗？

一骑绝尘的哈姆雷特王子

2009 年，风雪漫天的冬季又一次光临了与波士顿紧邻着的小城麻省剑桥（Cambridge）。一位年轻人踏着街道上厚厚的积雪，重新裹了裹围巾，向自己的实验室走去。他来到这个城市已经多年，但这个冬天却似乎特别寒冷。毕竟，对任何一个在事业上有困顿的年轻人，冬天的气温总要低几度。

麻省剑桥是两所世界一流名校的座席地，一所是哈佛，而另一所则是这位年轻人的母校麻省理工。不过，他似乎运气较差，从麻省理工获得了化学博士学位后，加入的第一家公司在一年后就垮掉了；于是，又加入了一家荷兰制药公司 Organon 位于麻省剑桥的实验室，其设立的目标就是要聚焦全球顶级生物技术。早在 2003 年，Organon 公司为了促进免疫疾病研发的进展，增加了一个叫做 PD-1 的辅助项目，这位年轻人正是团队中的一员，也是该抗体项目专利的主要撰写人。

科研的进展日新月异，他们很快验证了 PD-1 这个免疫检查点的作用，打算用在抗肿瘤领域上，并将其命名为 Pembrolizumab（商品化后名为 Keytruda，简称 K 药）。2007 年，就在大家准备对其进行新药临床申请（IND）时，Organon 被先灵葆雅公司（Schering Plough）收购了。当时肿瘤免疫疗法尚无一例成功记录，还没有上临床的 K 药也毫无份量，不得不在新公司里坐起了冷板凳。曾经干得热火朝天的这位年轻人感觉自己的一腔热情被突然踩了一脚刹车，一下子人就不好了。

毕竟是好的技术，压在箱底实在可惜。在 K 药项目发起人安德里·范·埃尔萨（Andrea van Elsas）的不断沟通下，新公司的高管终于同意给它一个自证价值的机会。这个年轻人从冰封状态解冻过来，准备大干一场，可就在这个节骨眼上，先灵葆雅公司又被默沙东公司（Merck Sharp & Dohme，

MSD) 并购了。在 2009 年时, 名不见经传的 K 药对于规模宏大的默沙东不过是一粒小小的细沙, 怎么看怎么不起眼, 顺势被直接打入了冷宫。

一个科学家在研发中所经历的挫折往往有两种, 其中一种就是无论如何努力, 终究拿不出所期盼的实验数据和结果, 那种暗无天日的黑暗是相当压抑的。而另外一种挫折, 则是辛辛苦苦做出的研发成果一直得不到承认, 自己空有一身无人赏识的天赋。那个冬天踏雪穿过麻省剑桥的年轻人, 就是 K 药项目中的骨干科学家格雷格·卡文 (Greg Carven)。他连续失去了三家愿意支持自己研发的老东家, 正陷于第二种不得志的郁郁寡欢之中。

不过, 套用电影“阿甘正传”中的名句, “生命的乐趣就在于不知道明天会吃到一颗什么样的巧克力。” 2010 年的时候, 本以为与医药江湖再无缘份的 K 药竟然逆势回归了, 而且并不是回来跑个龙套, 而是像归来的哈姆雷特王子一般, 一亮相就准备着登顶未来全球药王的宝座。一手将 K 药养育长大的年轻科学家卡文和其他项目组成员, 也终于迎来了温暖的春天。(注: 2014 年 11 月, 功德圆满后的卡文被一家专注于选择性靶向生长因子的生物技术公司 Scholar Rock 所聘任, 作为其研发副总裁, 负责抗体药物的开发和蛋白科学的研究。)

这场 K 药翻身仗之所以能够打赢, 仰仗的并不是“神一般的队友”, 而是“神一般的竞争对手”, 即百时美施贵宝公司 (Bristol-Myers Squibb, 简称施贵宝或 BMS) 的 O 药。2009 年, 施贵宝为了获得一款 CTLA-4 抗体 Yervoy, 以 28 亿美元收购了美国的 Medarex 公司。没有想到, 2010 年时, Medarex 原管线中的另一款 IO 药物 Nivolumab (商品名 Opdivo, 即 O 药) 竟然展现出对肿瘤的极高疗效, 一时威振四海。它和 K 药同属抑制 PD-1 的抗体。

一直挖空心思在其它技术平台上憋大招的默沙东, 此时才如梦方醒地意识到, 砸中了施贵宝家的那张天上掉下来的 PD-1 馅饼也同样砸中了自己家。于是, 他们麻溜儿地把 K 药从冷宫中召出来, 并迅速为其配备了整个集团在药品研发方面最精锐的“火箭小分队”。从此以后, K 药一骑绝尘, 大势无人可挡。2019 年的全球药品销售排行榜上, 霸气侧漏的 K 药以 111 亿美元的业绩位居第三; 截止 2020 年 6 月, 已经稳稳拿下了美

国 FDA 在 12 种肿瘤上批准的二十多个适应症，K 药已经有了二十几个适应症，仍有众多临床试验正在进行中。

年销售额早已经登顶 200 亿的老药王修美乐仅仅有 10 项获批的适应症，K 药每多批一项适应症，就意味着未来的销售额还将进一步看涨。而更为重要的是，当 K 药成为某肿瘤适应症上的标准治疗方案后，在该适应症范围内，其它 PD-1/PD-L1 药品如要再获 FDA 批准，一般都必须做头对头的临床试验。施贵宝、罗氏和阿斯利康这样巨型规模的药企，虽然卯足了火力在抢夺 PD-1/PD-L1 上的新适应症，却没有一家愿意用巨资来挑战 K 药已取得的适应症，因为即使耗时耗钱大张旗鼓作战，也未必能成功。至于其它小型公司各种差异化的 PD-1/PD-L1 抗体，既无财力支持又无笃定的必胜把握，未来的边际收益远远低于开发成本，继续拼下去更加无望。

默沙东使出这种雷霆手段，就为了在早已泛滥为一片红海的 PD-1/PD-L1 领域中不战而御敌于千里之外。局势果然越来越明朗了，K 药已经毫无悬念即将登顶为新一代的药王，不过，它并非没有竞争对手。也许有一天，方兴未艾的基因编辑、基因疗法、RNAi 或其它创新生物技术中也许会杀出一匹黑马，威力盖过所有 PD-1 和其它 IO 抗体……

百年征途

默沙东是一家总部位于新泽西州 Kenilworth 的地道美国公司，追根溯源，它的骨子里却流淌着德国日耳曼民族的血脉。1668 年，一家名为“默克天使”的小药店在德国达姆施塔特开张了，时间比美国建国还早了 108 年。这家药店在创始人默克家族中一代代传承，先后蹂踏着近代制药发展史上的每一个关键性节点，一步步光大了门楣。1827 年，这家小药店已经长大为一家制药厂，开始生产吗啡、可待因和可卡因，逐步积累了丰厚

的财富。1899年，家族中一位名为乔治·默克（Georg Merck）的子孙远渡重洋来到了美国，在这片新大陆上创立了一家独立于德国默克公司的美国默克公司（Merck & Co.）。

1917年，第一次世界大战打响之后，由于美德相互为敌，这家德国人创办的美国默克公司被美国政府作为敌方资产而没收了，并以300万美元的估值进行公开拍卖。从此，德国默克与美国默克便断绝了任何法律关系。一手创立了这家美国公司的老乔治·默克无奈成为了两国政治交恶的冤大头。心心念念之下，他依然无法割舍对它深厚的慈父情怀，就咬牙付出当年堪为天文数字的300万美元拍卖款，把自己“亲生的孩子”又领回了家门。1926年，老乔治·默克撒手人寰之后，他的儿子小乔治·W·默克（George W. Merck）传承了这家公司。

那时候，距离德国默克初创之时已经过去了258年，这么久的时间，足够任何王朝或豪门走上盛极而衰的下坡路。然而，默克家族却不一样，他们并没有用富贵毁掉了孩子，却用优良的家风和理性的教育把小乔治·默克培养为下一代的商业明君。

1933年，小乔治在制药行业里率先成立了一个大型的研究实验室，开发了二乙烯醚、链霉素、可的松和苯扎托品等药物。四、五十年代间，这个实验室的研究人员五次捧得了诺贝尔奖，并产生了17位诺奖大咖。在近30年的小乔治时代，美国默克的年销售额从600万美元提升到了1亿美元。他的商业核心信念是：“药物是为人类而生产的，不是为追求利润而制造的。只要我们坚守这一信念，利润必随之而来。”仔细琢磨一下，这样的为商之道确实是一种大智慧，如果一家药企的唯一目标是追求利润，潜移默化中必然会采取一些可能会断送公司前程的短期行为。然而，如果一家公司持续为社会贡献有益价值，始终会获得与其价值对等的

财富。小乔治在任时的贡献，奠定了美国默克后来称雄世界的实力。

自 1950 年起的 15 年内，公司迎来了三任非默克家族的 CEO，将美国默克的生意拓展到了全球，公司第一次实现了 2 亿美元的年销售额。当时它的优势在于药品的研发和制造，而另外一家成立于 1845 年的沙东公司（Sharp and Dohme）却在销售渠道和市场营销方面具备更强的实力。于是，两家公司之间缔结了一场两好并一好的大婚，产生了一家新的公司——默沙东（Merck, Sharp & Dohme, MSD）。

受限于科技水平，那个年代的药物研发一直胶着在抗生素领域。当市场上抗生素的品种越来越多，竞争就越来越激烈，而药企再推出新的抗生素也越来越不容易。在这种趋势中，许多药企都遇到了发展瓶颈，不得不以多元化方式来达成扩张和发展。1965 年，默沙东在新任总裁 Gadsden 的领导下，也像其它进行多元化的药企一样“不务正业”地收购了一系列其它行业的企业，比如化学品公司、眼药水制药商、制冷设备生产厂，甚至还组建了一家保健品公司。单纯看销售额，多元化好像不是一个坏主意，默沙东 1973 年的销售额首度超过了 10 亿美元。可惜，辉煌的数据背后却是惨淡的利润，跑偏的默沙东并没有获得本质上的成功。当然，Gadsden 也没有忘记默沙东的核心使命，他在任期内将研发资金从 3200 万美元追加到了 1.25 亿美元。只是这些海量研发费用并没有马上结出果子，Gadsden 掌权的十年，默沙东只有一款帕金森氏病药物 Sinemet 上市，公司渐渐陷入了困境。

1976 年，从法务部门出身的 Honran 接管了疲态中的默沙东，将公司重心再次回归到制药业，大力加强市场营销，严格把控药品质量，并积极开拓与其它公司的合作。不过，他最为明智的一件事情，就是任命了罗伊·瓦格洛斯（Roy Vagelos，我们曾经在关于再生元的文章中称他为“瓦叔”）为研发的负责人。那个时代，整个制药业已经摆脱了以抗生素为主的研发局限，降血压药和中枢神经药物陆续浮出了市场。在 Honran 的任期内，默沙东推出了肝炎疫苗和 Timolol、Enalapril、Sulindac 等几款畅销药品。随着 Honran 战略的层层推进，默沙东的销售额达到了 9%

的年平均增长率，从 1981 年的 26 亿美元提升到了 1985 年的 35 亿美元。1984 年，它毫无悬念地坐上了全球最大药企的宝座。

15 年王者

1985 年，瓦叔顺理成章地接替了 Honran，开启了默沙东的帝国时代。在他执掌默沙东王权的十年间，默沙东销售额翻了三翻，站上了 100 亿美元的大关。然而，仅仅用辉煌的销售业绩来衡量瓦叔仍然颇显单薄，因为论研发能力、论公司治理水平、甚至论人格魅力，他都是制药界可以被封圣的一位王者。

瓦叔一直清楚，制药企业一定要“有药可卖”，因此研发是所有工作的重中之重。在他的领导下，默沙东的研发费用从 1987 年的 5.7 亿美元增加到了 1994 年的 12.3 亿美元，在所有药企中率先占到了总销售额的 12%。有人曾经问他，如果公司的利润下滑严重，应该如何处理？他的回答是缩减市场部、销售部和公司总部的费用，但绝对不会压缩研发经费，因为那是公司的命脉所系。

瓦叔时代的默沙东研究中心被无数同行心所向往，其高产与高效的研发方法被众多药企竞相学习。他的研发战略紧紧围绕着“Pick the Winners”，意思就是用大量资源围攻少数重点项目。研发团队先充分了解疾病过程，寻找关键靶点，从药理和病理上确定一个好项目后就百折不挠地全力投入。这个策略最成功的案例就是洛伐他汀（Lovastatin）。当年日本三共制药公司的 Mevastatin（美伐他汀）在动物试验上表现出毒性，三共就停止了临床试验，但瓦叔却反其道而行之。他追加了许多投资，并用三年多的时间弄清高毒性是由于高剂量所引发的，最终说服了 FDA，收获了本来早已被判处死刑而盖棺定论的洛伐他汀。

八、九十年代时，默沙东的重磅药物一款接一款，其中 Lovastatin 和 Losartan 都是全球首发的大药。Vasotec 虽然是 Me Better 药物，但由于药效得到了医学界的认可，1988 年就成了默沙东史上年销售额破 10 亿美元的重磅大药。正是拥有硕果累累的研发管线，默沙东从来不像其它制药企业一样为专利断崖的事而发愁。其它公司总是穷尽一切办法去延长一款重磅药物的专利保护期，默沙东却处之坦然而豁达：“既然这款药结束了专利期，咱家再从百宝箱里拿一款新的出来就行！”

真正的王者从来不恃强凌弱和巧取豪夺，而是在拥有绝对强大的实力之后，全然去爱、去牺牲和去付出，那个年代的默沙东颇有王者风范。1989 年，公司将重组乙肝疫苗以 700 万美元的价格转让给了中国，当时这笔钱尚不够外派人员的工作费用。领导一家以药谋利的公司，瓦叔最初也想把药卖个好价钱，但在几轮谈判的过程中，他发现中国老百姓的收入根本负担不起近 100 美元的疫苗接种费。不幸的是，当时中国的乙肝病毒感染者已经达到了 1.2 亿人，如果再没有有效的疫苗接种，后果难以想像。瓦叔牢记着公司初创前辈小乔治·默克的信条，制药公司的目的就是治病救人，既然对方买不起，就得帮一帮。1993 年，默沙东的重组乙肝疫苗从中国的工厂正式上线后，初生的中国宝宝们都得到了它妥妥的保护。根据 2016 年世界卫生组织（WHO）的统计数据表明，超过 99% 的中国儿童因乙肝疫苗接种而避免了乙肝感染。

中国并非唯一得到默沙东帮助过的国家，非洲许多国家也曾经受益。有一种叫河盲症（River Blindness）的热带寄生虫疾病，通过黑蝇叮咬进行传播，感染者会产生皮肤瘙痒和严重疼痛，直至永久性失明。默沙东的药物伊维菌素（Ivermectin）能够治疗这一感染，避免患者失明。然而，河盲症所爆发的非洲国家都相当贫困，根本买不起这一药物。生命面前，默沙东没有袖手旁观。1987 年，它承诺在全球范围内无偿捐赠 Ivermectin，直到河盲症在地球上被彻底消灭为止。32 年内，默沙东已向 30 多个国家与地区捐赠超过 25 亿剂药物，帮助了大约 2.5 亿河盲症

患者。由于 Ivermectin 为人类健康作出了杰出贡献，发明它的科学家也因而获得了 2015 年的诺贝尔生理学或医学奖。

除此之外，在瓦叔的主导下，默沙东还于 1987 年将自己公司抗 HIV 药物的研发成果公开与竞争对手分享。那是一个艾滋病大量爆发却无药可治的年代，默沙东的无私加速了行业内抗病毒药物的研发。虽然其它制药巨头也会在人类面临重大疫情和灾难时给予人道援助，它们的药物也会根据不同国家的购买力进行差别定价，不过，给予帮助力度之大、投入资源之广、所耗财力之多，没有任何一家公司能与默沙东相比。单纯在中国乙肝疫苗和非洲河盲症治疗药物上，默沙东的捐赠已达数十亿美元。不过，这“一点点”捐赠并没有影响它当年强大的实力，老大依然还是老大。

1995 年，瓦叔从 CEO 的位置上退了下来。他对默沙东甚至整个制药界的影响力深远，“叔”虽然不在了，但有过“叔”的天空从此和以前不再一样。现任 CEO 福维泽（Frazier）当年就是瓦叔亲自招进公司，他一直以来为此甚感荣焉。

水满则溢，月盈则亏

瓦叔退休后，将大好的江山留给了一位哈佛商学院的 MBA 雷·吉尔马丁（Ray Gilmartin），一同留给他的还有三大资产：第一是在售的辛伐他汀（Zocor）、氯沙坦（Cozaar）、阿仑膦酸（Fosamax）和孟鲁斯特（Singulair）等重磅药物；第二是一个明星云集的药品管线；第三是一个具备行业顶尖能力的药物研发部门。刚开始几年，它的销售额增长依然很快，1993 年还买入了全美垄断性药品经销商 Medco。外面看起来，老本雄厚的默沙东依然繁花似锦，似乎有着铁打一般的千年富贵。

然而水满则溢，月盈则亏，这样的宿命谁也不能够逃脱。进入了

2000年后，各种隐忧便逐一在默沙东内部呈现出来，一边是众多大药的专利悬崖终于纷纷临近，另一边则是研发管线日渐力衰，难以结出丰硕的佳果。导致研发管线贫弱的原因很多并非来自公司内部，大多数都是时代造成的：一方面，默沙东当时的研发上一直专注于小分子化学药，但在这个方向上好摘的果子早已差不多全被摘光了（“The low hanging fruits had all been picked”）；另一方面，当时全球的药物研发方向已经转向到了大分子生物药领域和其它创新疗法，新的生物科技公司开始风起云涌，如 Amgen、Gilead、Genentech 等。可是，默沙东当时并不具备追趕上新潮流的技术基础，又不愿花大钱去收购这些新兴的高科技公司，只能够遗憾地与其失之交臂。

我们在之前的文章中已经谈过，1989年之后许多大药企都接二连三迎来了专利悬崖的危机，不仅仅是默沙东一家的困境。它们在穷尽种种法律努力来延长专利保护的同时，开始进行大规模合并来弥补下滑的股价，也通过规模经济效应来提升利润率。这些并购少数为强强联合，大多数则是抱团取暖。在这种战略变革驱动之下，制药行业的整体格局静静地发生着量子巨变。可是，养尊处优惯了的“默沙东人”却认为依靠并并和买买买来获得重磅药物只是“其它”公司的无奈之举，自己家大业大，何须如此。然而，2000年辉瑞与 Warner Lambert 合并后的新辉瑞，首度以 232 亿美元处方药的销售额远远超越了默沙东的 165 亿美元。失去了老大位置的默沙东如梦初醒，从来没有哪家的江山可以存在万万年。从此之后，默沙东戴了整整十五年的药企王冠第一次易主之后，再也没有重新戴回来。随着其它制药巨擎的并购一一完成，这家公司的排行位置被越甩越远，最后稳定在七、八位之间。

跨入 2004 年，一个让人头疼欲裂的问题又摆到了 CEO 吉尔马丁面前。当时默沙东有一款用作消炎止痛的药品 Vioxx（Rofecoxib，罗非昔布）市场表现很好，2003 年就卖了 25.5 亿美元，占到公司 11% 销售额。2004 年，一项由 FDA 牵头的研究报告显示，服用这款药物可能导致了约

2.7 万起心脏病发和心脏性猝死事例。默沙东不得不召回了全部相关药品，并面临可能高达 180 亿美元的赔偿指控。

默沙东的 CEO 一般在 65 岁时退休，任期在 10 年左右。按年纪来说，吉尔马丁再干一年就能安全着陆，领着巨额的退休金体面地告老还乡。不过，他的运气和领导力实在差强人意，花了近十年时间，不仅将默沙东的销售王位弄丢了，还因为对 Vioxx 药物引发的危机处理不力，让公司百多年来精心维护的商誉受到损伤。焦头烂额之下，他不得不在 2005 年以辞职离场。

复兴之路，兼并为先

2005 年，原来负责默沙东药品制造的理查德·克拉克（Richard Clark）临危受命接掌了 CEO 的帅印。克拉克的教育背景与其它制药巨头 CEO 所拥有的豪华学历相比，甚为黯淡。他在 Washington & Jefferson College 历史学系获得学士学位，在 American University 获得了 MBA 学位。入伍当了两年的美国大兵后，于 1972 加入了默沙东。克拉克以踏实的工作风格和卓越的工作业绩被一步步提升上来，不过，他的履任似乎没有彻底扭转公司效率低下的管理局面。2008 年，FDA 在接到了默沙东一个疫苗工厂内部技术人员的举报，经过 30 天的调查，发现它的生产过程问题众多，导致药品最后受到了污染。毕竟克拉克就是从制造部门上位而来的，这种问题确实让人费解。

克拉克在短短五年任期中还是办了两件大事，第一是解决了 Vioxx 的官司问题，第二是完成了对先灵葆雅公司的收购。而这两件事情的具体经办人是时任公司执行副总裁的肯尼斯·福维泽（Kenneth Frazier）。

福维泽是拿着全额奖学金接受了全美最顶尖法学教育的大学霸，依

次获得了宾州大学的法学学士和哈佛大学的法学博士学位。作为一位学习法律的非籍美国黑人，他年轻时最崇拜的偶像是美国最高法院大法官 Marshall，命运却让他成为了一位商业领袖。其实，所有大药企的兼并都殊途同归，默沙东对先灵葆雅的并购并不顺利，一波三折后，强悍的福维泽还是有能耐将其纳入了麾下。此后，新默沙东的销售额几乎翻了一番，2010 年时达 460 亿美元，重新回到全球前三。当然，默沙东在这场交易中最大的收获是它在初期根本看不上眼的 K 药。对于 Vioxx 所引发的赔偿金，福维泽的处理风格相当明快。当时，他们接到了 2.6 万宗起诉，共有 4.7 万病患要求赔偿。2007 年，福维泽从预算中拿出了 48.5 亿美元，以和解方式彻底摆平了这次危机。对于任何一家大公司，这都是一笔巨额的支出，不过好在它仍然要比预估的 180 亿美元低很多。

默沙东的赔偿危机和艰难并购，正好给法律背景的福维泽一个展现自己才华的机会。凭借这两场战役，他顺利于 2011 年 1 月上位接替克拉克成为新任 CEO。福维泽的使命是带领默沙东走上复兴之路，在药品研发方面，除了依靠内部力量，他们也跟随当下的潮流，向外部购买一些新技术和新公司。不过，在他们最近五年的 13 项购买中，十亿美元以上仅有 5 单，百亿美元以上的交易一单也没有。以默沙东的体量而言，这些小型的购买很难帮助它实现伟大复兴。

销售成长，稳步向上

八年时间，如白驹过隙。福维泽呈交上了一份什么样的成绩单呢？我们先来看一下 2019 年全球十大药企处方药的销售排行：图 7-1 和 7-2。

以处方药总销售额评估，默沙东以 11% 的同比增长率，在 2019 年取得了 417 亿的成绩，仅以微微 5 亿之差排在强生身后，取得了全球第

图 7-1 2019 年全球十大药企处方药的销售排行

2020年全球销售排行 (亿美元)			
		销售额	同比变化
1	辉瑞	497	1%
2	罗氏	494	11%
3	诺华	474	6%
4	强生	422	4%
5	默沙东	417	11%
6	赛诺菲	391	3%
7	艾伯维	333	2%
7	GSK	322	7%
9	BMS	261	16%
10	阿斯利康	244	10%

图 7-2 2019 年全球十大药企处方药的销售排行



图 7-3 2018-2019 年 GSK 主要产品销售额

2019 vs. 2018 Sales of Key MSD Products			
	2019	2018	Change
Total Sales \$ in millions	\$46,840	\$42,294	11%
Pharmaceutical	41,751	37,689	11%
KEYTRUDA	11,084	7,171	55%
JANUVIA / JANUMET	5,524	5,914	-7%
GARDASIL / GARDASIL 9	3,737	3,151	19%
PROQUAD, M-M-R II and VARIVAX	2,275	1,798	27%
PNEUMOVAX 23	926	907	2%
BRIDION	1,131	917	23%
ROTATEQ	791	728	9%
ISENTRESS / ISENTRESS HD	975	1,140	-15%
IMPLANON / NEXPLANON	787	703	12%
SIMPONI	830	893	-7%
Animal Health	4,393	4,212	4%
Livestock	2,784	2,630	6%
Companion Animals	1,609	1,582	2%
Other Revenues	696	393	77%

五的好名次。我们且回到它具体的药品销售清单中，聚焦于它卖得最好的三款大药，仔细分析一下，这样的好成绩是来自于福维泽整个管理团队的实力，还是其它因素？

第一款是 PD-1 单抗 K 药。它于 2018 年卖了 72 亿美元，2019 年已经跃升为 110 亿美元。随着 K 药的适应症不断拓展，其销售的增长率还会继续扩大，根据 Evaluate Pharma 预测，它将在 2024 年达到年 170 亿美元的销售峰值。很可惜的是，这款为公司贡献了全部销售额 1/4 甚至 1/3 的重磅药物既非来自于内部研发，也非来自于目标性收购，纯粹只是“天上砸下的金元宝”。如果没有 O 药的横空出世，早已经躺在垃圾桶里的 K 药可能一星半点重回江湖的希望也没有。所以，如果扣除了运气成份的 K 药销售，默沙东在 2019 年的销售额只有 307 亿美元，能够排在 BMS 前，以第八名进入到全球十强。

当然，K 药的成功不全凭走运。成药之后，默沙东的研发团队在与其它实力雄厚的公司 PK 时，依然以最快的速度斩获了最多的适应症，不得不说曾经的一代王者依然余威犹存。

默沙东的第二款大药是口服降糖药 Januvia/Janumet。Januvia（西格列汀，商品名为捷诺维）是自身研发体系中走出来的一款二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂，用于治疗 2 型糖尿病。该药的优点在于控制血糖的同时，不易导致低血糖和体重增加，安全性是它的优势。由于单药疗效显然不够，默沙东又将它和二甲双胍混合在一起，制作了一款联合药物 Janumet。两药 2019 年的总销量比 2018 年有所下降，但依然实现了 55 亿美元销售额。

从全球局势来看，DDP-4 类药物销售持续下跌实属意料中事，而默沙东降糖药物的未来前景并不看好。这是基于三个原因：一来，DDP-4 药物的市场竞争激烈，默沙东以外还有武田、百时美施贵宝 / 阿斯利康、勃林格殷格翰等的同类产品；二来，部分其它 DDP-4 药物的专利保护期已过，来自印度的仿制药已经获批；三来，默沙东并不像礼来、诺和诺德等公司那样有一系列糖尿病药品互相扶持，它只有单独这一款糖尿病药品，不得不面对“独木难成林”的遗憾。

第二款是宫颈癌疫苗 Gardasil，也是默沙东自身研发体系孕育出来

根红苗正的亲儿子。2019 年卖出了 37 亿多美元，比 2018 年增长 19%。据世界卫生组织统计，因宫颈癌而死亡的妇女，每年都超过 30 万，这意味着每一分钟就有一名妇女被诊断出患有宫颈癌，而其中 1/4 的病患就在中国。在所有肿瘤中，宫颈癌是少数一个能够找到确切病因的疾病，预防就很有意义。99% 以上的宫颈癌都是由 HPV（即人乳头瘤病毒，Human Papillomavirus）引起，它共有 200 多种亚型，而其中少数的几个常见亚型是导致宫颈癌的最主要原因。

在宫颈癌疫苗这条跑道上，默沙东还有一位强劲的对手葛兰素史克（GSK，以下简称葛兰素）。2006 年，默沙东率先推出了四价疫苗佳达修（Gardasil），主要针对 HPV6、11、16、18 型，可以预防 70% 的宫颈癌。而 2007 年，葛兰素紧跟其后推出了二价疫苗希瑞适（Cervarix），主要针对 HPV16、18 型，也可预防约 70% 的宫颈癌。尽管 HPV6 和 HPV11 不属于高危型 HPV 病毒，但它们可以引起下生殖道湿疣。同样打三针，任何人都想多预防几种疾病，于是这场竞争从一开始就胜负分明了。既然这样，默沙东并没有止步于四价疫苗，它在 2014 年时又推出了九价疫苗佳达修 9（Gardasil 9），针对 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52、58 九个亚型，可以预防约 90% 的宫颈癌，其中还包含最容易导致中国女性宫颈癌最高危的三型，即 HPV16、52、58。

九价疫苗 Gardasil 9 依然不能预防所有的宫颈癌，不过葛兰素的二价疫苗 Cervarix 已经被狠狠打趴下了。2016 年，Cervarix 在美国的销售额不过数百万美元，葛兰素不得不让它退出了美国市场。

药品管线与未来

默沙东的早期研发资产被分为四大类。其中，免疫肿瘤学将是其首要重点，目前 35% 的早期开发项目都处于这一领域。其次是抗感染药物和疫苗，有 30% 的项目属于这一类。神经科学领域药物和心血管 / 糖尿病

图 7-4 默沙东四大领域的研发重点

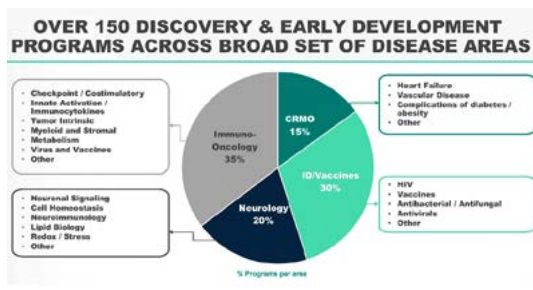
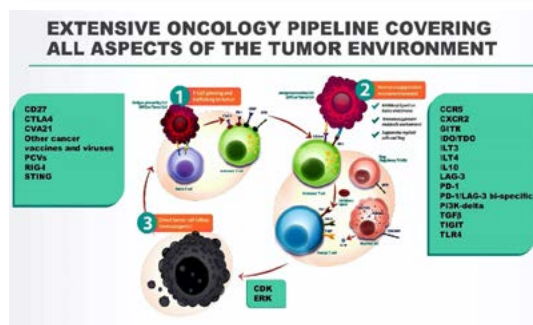


图 7-5



药物为其余两大项目。上图详细描述了默沙东在该四大领域的研发重点：

在早期肿瘤研发管线方面，默沙东分为 3 个大方向：首先是专注于 T 细胞 Priming 和 Trafficking 方面的药物，目前有 7 个项目，包括 CD27、RIG-1、STING 等靶点。其次是专注于肿瘤微环境的药物，有 14 个项目，包括 GITR、TGFβ、TIGIT、PD-1 和 x LAG3 双抗等。最后，默沙东还有两个早期资产，是可直接杀死癌细胞的药物，靶点为 CDK 和 ERK。图 7-5 详细介绍了以上信息：

另外，2019 年 11 月，默沙东公布了该公司目前有 12 个二期和 6 个三期临床项目在进行中。除了来自 K 药、Lynparza 和 Lenvima 的许多临床项目外，肿瘤管线药物的开发是默沙东目前的焦点。图 7-6 详细描述了默沙东 18 个处于二期和三期的临床项目。

与其它大药企相比，作为曾经的药企龙头，默沙东处于二、三期临床

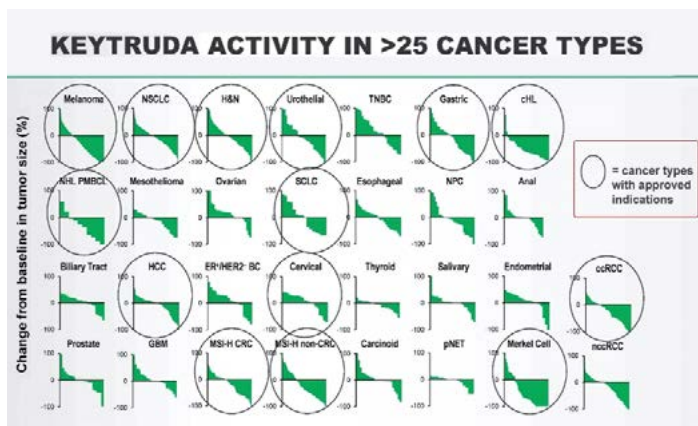
Phase 2	Phase 2	Phase 3	Phase 3
Cancer WOC MM-4482	Cancer Solid Tumors MM-7129 ²	Cancer Breast Breast Cervical (II) Colorectal Ovarian Squamous Cell Carcinoma (IV) Endometrial (II) SARL (II) Hepatocellular (II) (EU) Metastatic Neuroendocrine Ovarian Prostate Epidermal Lung (II) KUTV0243 MM-3476	Heart failure mivafagat MM-4242 ²
Cancer Advanced solid tumors KUTV0244 ² MM-3478	HIV-1 infection Islatravir MM-4091		
Cancer Bladder, Breast LEUVISA [®] MM-7902 ²	Hereditary neuroendocrine tumors Isotretinoin MM-0416 ²	Cancer Breast Endometrial (II) Metastatic MELC-1 LEUVISA [®] MM-7902 ²	Pneumococcal vaccine V114
Cancer Melanoma V977	Respiratory syncytial virus MM-4854	Cancer MELC-1 Respiratory LYMPH-024 ² MM-7228 ²	Cough galepa-ant MM-7254
Cancer Colorectal Cancer Vermox MM-7890 ²	Subconjunctivitis MM-4109		
Cancer Advanced solid tumors LYMPH-024 ² MM-7228 ²	Cytomegalovirus vaccine V169		

表 7-6 默沙东处于二期和三期的临床项目

的药物管线似乎有点单薄。目前，它的研发严重依赖于 K 药以及两个与其它公司合作的药物 Lynparza 和 Lenvima。Lynparza 是与阿斯利康合作开发的药物，它是一种 PARP 抑制剂，在卵巢癌和乳腺癌上已经获批，目前正在研发前列腺癌和肺癌的新适应症。Lenvima 则是与日本 Eisai 公司合作的药物，它是一种 VEGFR-1、2、3 多激酶抑制剂，已经批准用于甲状腺癌、肾癌和肝癌，目前正在开发膀胱癌、皮肤癌和非小细胞肺癌等新适应症。至于 K 药，默沙东则几乎疯狂地在开发任何可以用得上的肿瘤适应症，不论是单药还是联合用药，它都正在寻求最大的突破。表 7-6 显示默沙东在这方面的疯狂努力。

默沙东目前有 5 款肿瘤管线药物：第一个是 MK-7690 (Vicriviroc)，该药是一种 CCR5 抑制剂，最初开发用于艾滋病毒，但现在被默沙东“Repositioned”用于结肠癌。V-937 (Cavatak) 则是默沙东从澳大利亚收购的 Viralytics 生物技术公司获得的一种溶瘤病毒。它是一种天然的 Coxsackie A21 弱性病毒，目前正在开发用于黑色素瘤的适应症。不过，相对于其它 Engineered 病毒，这种天然病毒虽然比较安全，但疗效则可能会相对较弱。另一个有趣的新化合物是 MK-6482，这是一

图 7-7 K 药正在开发的肿瘤适应症



种 HIF-2a 抑制剂，目前正开发用于肾细胞癌。另一种药物为 MK-7123（Navarixin），这是一种 CXCR2 拮抗剂，最初开发用于 COPD，现在也被“Repositioned”用于前列腺癌。最后一种肿瘤药物是 MK-5618（Selumetinib），是与阿斯利康合作开发的药物，用于小儿神经纤维瘤，该药是一种 MEK 1/2 抑制剂。

此外，除了单一疗法或与其它标准疗法相结合外，大多数默沙东的癌症管线药物都有众多与 K 药联用的临床研究。虽然这种做法相当聪明，但风险则是，如果 K 药有一天突然被发现有些意想不到的长期毒性，整个王国就可能全军覆没了。

疫苗和抗感染病药物是默沙东押注的另一重大领域。MK-8591（Islatravir）是一种核苷逆转录酶易位（Nucleoside Reverse Transcriptase Translocation）抑制剂（NRTTI），目前正在与其它抗逆转录病毒药物联用以治疗艾滋病。另外，它亦作为单药开发用于预防 HIV 感染。此外，V160 是一种 CMV 疫苗，V114 是肺炎球菌疫苗，V920 则是一种埃博拉疫苗，疫苗管线可谓相当丰富。最后，默沙东还有一种名为 MK-1654 的药物，它是一款 RSV 病毒的单抗；这款药物的独

特之处在于，它在抗体上加入了 YTE 突变，因而可以延长其半衰期，从而只须每个 RSV 季节给药一次。

最后，默沙东还有几个治疗领域比较分散的药物：MK-1242（Vericiguat）是一款与拜耳公司合作开发的心血管药物。它是一种新型的易溶鸟苷酸环酶（Soluble Guanylate Cyclase）刺激剂，用于治疗心力衰竭；MK-8189 则是一款针对精神分裂症开发的非典型抗精神病药物，目前正与 Risperidone 进行二期临床的比试，但该药的作用机制并未公开。最后，默沙东还有 MK-7264（Gefapixant），是一种 Purinergic 受体 P2X3 拮抗剂，目前用于治疗咳嗽的三期临床试验中。

结语与反思

这些天，当几位经历过默沙东八、九十年代辉煌的朋友知道我在撰写本文时，依然表现出对老东家深深的敬意。然而，悠长历史中蝉联了十五年全球第一的制药巨头，仅仅用了十年就走上了下坡路。如果我们要将原因归究在外部环境，那确实是一个巨变的时代。首先，多家公司通过并购的方式获得了原子爆发般的高速发展，瞬间超过了默沙东的体量并获得了它原来的规模效应。其次，默沙东本来最擅长的小分子化学药已经发展到了一定的瓶颈，果子越来越难摘，而大分子生物药物的时代又随着基因泰克等新兴生物技术公司的出现而悄然来临。不过，大到巨型企业，小到个人，谁又不是天天都处在一个变化无穷的时代当中？我们只有与时俱进，积极调整心态才能不被时代所淘汰。试想，当时如果接替瓦叔的是另外一位商业智慧级别更高的人，也许默沙东早就在行业内寻找合适的并购对象，并早早开始布局于大分子生物药与其它创新技术上了。

今天的默沙东，在 K 药的光环笼罩之下似乎正在逐渐收复失地。而且，

它的九价宫颈癌疫苗刚刚进入到中国，这个具备强大购买实力的新兴市场对这款疫苗有着巨大的刚性需求，势必也会迎来一波波的销售增长。两药共同发力，默沙东未来几年的阳光必定灿烂，销售排名也将继续提升。不过，随着 K 药和九价宫颈癌疫苗所占的比重越来越大，默沙东越有必要迅速重整研发管线，预备其它接班的新重磅药物。无论是通过内部研发，还是通过外部购买，它都必须要“快准狠”地进行新布局。否则，制药业的十年只是弹指一挥间，如果准备不到位，默沙东的复兴之路可能转瞬即逝。

现任 CEO 福维泽已经上台八年，K 药和 Gardasil 必将迎来的断崖危机将由下一任 CEO 来直接面对。在医药界，所谓前人种树、后人填坑，不过，这可是两个巨型深坑。希望法律背景的福维泽能为默沙东重新架构起一个卓越的研发体系，好让他的继任者安然平稳地渡过新旧交替。不然，把所有的鸡蛋都放在 K 药和疫苗上，着实危险。另外，K 药的专利保护期还有一阵子，但 O 药的专利断崖在 2026 年即将来临。到时候，一批可能已经出现的 Biosimilar 是否会把 K 药（甚至整个 PD-1/PD-L1 市场）的布局搞乱，也是未知。且看一向对并并和买买买不大热衷的默沙东能否笑到最后吧。

您的公司有过多少年历史？发生过什么样跌宕起伏的故事？中国的制药界将迎来黄金发展的 20 年，您的企业在审时度势之后，是否有一些什么新的战略或举措？

文章的最后，我们邀请读者诸君一起来思考一下，什么是企业对社会的责任？默沙东在回馈社会上，为药企树立了一个极好的榜样。不论在中国乙肝疫苗和治疗非洲河盲症药物的捐赠上，甚至在 80 年代艾滋病高峰时，将自己 HIV 药物的研究成果与竞争对手分享，处处都显得默沙东在企业社会责任这个高道德标准上的大气大度。或者，正如它的开创人小乔治·默克的一句名言：“药物是为人类而生产的，不是为追求利润而制造的。只要我们坚守这一信念，利润必随之而来。”

你对这个议题的看法如何？你认为中国的制药公司在这方面做得到位吗？

参 考 资 料

- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Merck_%26_Co.
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Merck_Group
- ◆ <https://news.un.org/zh/story/2019/02/1028081>
- ◆ <https://www.barrons.com/articles/merck-stock-gains-review-keytruda-indication-bladder-cancer-51575294974>
- ◆ <https://www.businesswire.com/news/home/20191118005267/en/Merck-Bayer%E2%80%99s-Investigational-Drug-Vericiguat-Meets-Primary>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/research/turning-merck-s-copd-drug-against-resistant-prostate-cancer>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/marketing/keytruda-nabs-fda-quick-review-for-new-bladder-cancer-use-a-gene-therapy-breathing-down>
- ◆ <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2017/08/14/what-you-should-know-about-ken-frazier-the-ceo-who-just-resigned-from-trumps-council/#50323167e013>
- ◆ <https://www.future-science.com/doi/pdf/10.4155/ppa-2017-0015>
- ◆ https://www.inquirer.com/philly/news/homepage/20080424_FDA_report_shows_problems_at_Merck_vaccine_plant.html
- ◆ <https://www.merck.com/>
- ◆ <https://xconomy.com/san-francisco/2019/12/04/roche-notches-fda-nod-in-lung-cancer-amps-up-competition-with-merck/>

The background is a deep blue with abstract, swirling patterns and glowing light effects. In the upper left corner, a magnifying glass is visible, with its lens focusing on a bright, glowing blue spot. Other glowing spots and light trails are scattered throughout the image, creating a sense of depth and movement.

靠兼并长大的赛诺
菲 (Sanofi), 真正
的绝招是啥？

一颗治愈人心的良药灵丹

1998 年，美国旧金山市的一家医院病房里，一位像洋娃娃那么漂亮的小宝宝苏醒过来，用无辜的大眼睛看了看这个世界。宝宝的床边，一位 31 岁的男子慈爱而温柔地握着她的小手，内心却有一种被揉碎了五脏六腑般的痛苦。三十分鐘前，在医生的办公室里他被告知自己刚刚 15 个月大的女儿 Megan 被确诊为庞贝氏症 (Pompe disease)。这是一种会导致进行性肌肉无力的遗传性疾病，全世界的发病率大约为四万分之一至三十万分之一。其原发性症状为心脏肥大、骨骼肌无力、呼吸困难等，由于无药可治，患儿一般都活不过两年。

祸不单行，数月之后他刚刚出生的小儿子 Patrick 也被诊断为同样的疾病。风和日丽的日子顷刻间乌云密布，这个家庭被无辜地推到了苦难的深渊。眼睁睁地看着孩子们的健康每况愈下，无数个夜晚他都会从无比心疼中醒过来：“不，我绝对不能够在病魔前束手就擒。穷尽万般努力，我也要医治好自己的孩子们。”

他曾经是一名拥有哈佛 MBA 学位的律师，但为了寻找到救治孩子们的方案，他放弃了旧金山高薪的金融咨询工作。几经辗转，他了解到俄克拉荷马大学的 William Canfield 教授对该病有精深的研究。于是，他与这位教授在 2000 年 3 月合作创办一家生物技术公司 Novazyme，全力投入了相关新药的研发。其它医药研发公司支持胜负角逐的是技术与资金；然而对于 Novazyme 而言，支持胜负角逐的是如山之爱。自助者天助，奇迹伴随着一次又一次差点就将孩子们生命吞噬掉的危机来临。这家小公司在研发上取得了一个又一个突破，迅速成长为 80 人的企业，并于 2001 年被美国专注于罕见病领域的健赞公司 (Genzyme) 所收购。

由于父亲一直在研发为自己治病的药物，姐弟二人并没有如医生最初判断的那样早亡，2019 年，姐姐顺利拿到了圣母大学（University of Notre Dame）的本科学位，而弟弟还正在大学学习。这位父亲名叫约翰克劳利（John Crowley），他们一家的真实故事具备一碗十足营养的心灵鸡汤全部必要原材料，比如生命、父爱、生物科技、创业、商业并购以及财富创造等等，深度治愈了当代美国人的心灵。好莱坞根据它拍摄了一部大片《良医妙药》（Extraordinary Measure），以此事创作的报告文学《治愈：一个父亲是如何快速筹集到 1 亿美元、建立医药公司并拯救自己孩子性命的》也获得了 2006 年普利策奖（Pulitzer Prize）。

健赞，孤儿药领域的“苹果公司”

收购了 Novazyme 公司的健赞（Genzyme）是一家什么样的公司呢？

《波士顿环球报》的记者 Robert Weisman 是这样定义这家公司的：“在生物科技迅速发展的年代，健赞就是该行业的苹果公司，为罕见病的药物开发开辟了一条崭新的道路。”

健赞成立于 1981 年，最初为美国国立卫生研究院（NIH）提供经过修饰后用于临床试验的酶。它的科学创始人亨利·布莱尔（Henry Blair），本来是一位塔夫茨医学院的技术员。成立伊始，健赞在风险投资的支持下出招凌厉，先于 1981 年买下了 Whatman Biochemicals 公司，发展为其生化学部门；后于 1982 年又买下了英国的 Koch-Light Lab，发展为其制药部门。

1983 年，一位荷兰年轻人意气风发地迈入了健赞位于一间旧仓库里的办公室。他就是当年才 37 岁的亨利·特米尔（Henry Termeer），手握达顿商学院的 MBA 学位，正在颇有规模的 Baxter 公司担任负责销

售和市场营销的执行副总裁。被科学创始人布莱尔的创业激情点燃之后，特米尔放弃了 Baxter 的职位，并自降了一半的薪水来担任健赞的总裁。

自从特米尔将一双脚踏进那间简陋的办公室之后，整整 28 年都没有停止过奔跑。欲善其工，必先利其刃，他进入公司后并没有一下子就陷入事无巨细的销售和管理之中，而是格局宏大地先做了两件事情：第一，邀请了麻省理工学院的一群顶尖科学家组成了健赞的科学顾问委员会，为公司确定前景广阔的发展策略；第二，为确保公司的发展计划不掉链子，紧锣密鼓地去吸引资金。正是在此基础上，健赞明确了自己的战略，即前期产品定位在相对容易制造又容易销售的酶和碳水化合物方向上，一步步积累资金和实力之后，再将产品不断升级到技术含量更高的领域。

1986 年，健赞挂牌上市，筹措到了 2800 万美元。之后，它开始研发第一个主打药品 Ceredase（阿糖苷酶），一种针对戈谢病（Gaucher's disease）的药物。戈谢病是一种人体无法正常分解脂质而引起的致命疾病，如果得不到控制，脂肪会堆积在骨髓、肝脏和脾脏中，从而引起器官肿胀，患者终生痛苦，最终致死。这个新药实际上是通过功能正常的阿糖苷酶来改善患者相应的酶缺陷，从而医治这一病症的。该药的研发给身为健赞 CEO 的特米尔带来了两个巨大的挑战，一个是有关技术的，另一个则是有关商务的。

技术方面，Ceredase 最初看似颇有前途，甚至还得到了美国 NIH 的认可，不过，后来的临床试验数据并不明确。到了 1987 年，许多业内人士都不再看好这个研发方向，认为健赞应该放弃它。商务方面，戈谢病的患病率仅为四万分之一，整个美国的患病人数相当有限。为这么少的病人开发药品似乎是一件吃力不讨好的事。如果按照当时全美 FDA 所批新药的普遍价格，健赞为 Ceredase 所投入的研发老本可能都无法收回来。面对这样的双重挑战，许多 CEO 可能早已放弃了，可是，对技术和商业有着清晰洞见的特米尔依然坚持了下来。他说，自己在临

床试验中亲眼目睹了这款药物为一名四岁的戈谢病患者带来了“新生”，令人震撼的这一幕在他的内心注入了强大的动力，无论有多少困难，他也一定要让更多的病人用到这款药物。

果然心遂人愿，花了四年时间之后，研发团队终于突破了重重困境。1991年，Ceredase获FDA批准上市，成为了人类治疗戈谢病史上的首款药物。而价格方面，健赞出乎意料地将Ceredase的治疗费用标高至每年15万美元，是那个年代史上最昂贵的药物。特米尔认为，相较于它的疗效和带给病人的益处，这个数字是合理的；而且，只有这样的价格才能够保证健赞作为一家商业公司来健康运行。凭借着强大的沟通能力，特米尔说服了保险公司和政府接受了这一定价，从而确保了戈谢病患者具备长期的支付能力，健赞也能够持续不断地从中获利。

Ceredase成功问世之后，健赞在特米尔的带领下一路凯歌高奏，在接下来的20年间并购了许多家高科技的生物制药企业，其中包括了文章开始时所提及的Novazyme。28年的励精图治，健赞终于发展成为一家致力于罕见病、多发性硬化症、癌症和免疫研发的生物科技公司。在罕见病领域，除了戈谢病，它也覆盖了囊性纤维化病、庞贝氏症、脊髓性肌萎缩病等。不知不觉中，公司员工数也从特米尔刚进来时的20人，成长为1.1万人，成为全球最大的生物技术公司之一。

在生物制药史上，特米尔的功勋不仅仅是将健赞一家公司带领长大，他在整个罕见病领域都产生了致远致深的影响。FDA将罕见病定义为全美病患少于20万人的疾病，这类疾病大约有6000-7000种，可只有350种有药可治。由于市场小，研发投资难以回收，很少有公司愿意涉及这一领域。为了鼓励罕见病药物（又称孤儿药）的开发，里根总统在1983年就签署了《孤儿药法案》，里面包含多项政策优惠，例如给予研发补贴和税收优惠，给予孤儿药7年的市场独占期，进入FDA快速审批通道，要求较小的临床试验人数等等。不过，病患少就意味着该类药物很难赚钱，即使有政策鼓励，许多大公司依然不愿意投身此道。当

特米尔开创性地说服了保险公司和政府，愿意接受孤儿药“合理”的高定价之后，这一领域才真正变得有利可图，吸引了越来越多的公司致力于此。有些垄断性的药品，利润甚至高达 95%，当年无人问津的孤儿药才逐渐有了今日火爆的热度。

特米尔也是美国麻省生物制药行业的一位铁杆领袖，一生的作为可谓惠及当地。当年健赞需要建造工厂时，他坚持选择留在以麻省剑桥为中心的區域，因为这里是全球生物科技集群的核心所在地，不仅有众多以哈佛和麻省理工为旗舰的顶尖高校，还有以麻省总医院为代表的顶级医疗中心，以及一大批手握重金的风险投资公司。当健赞扎根于此地之后，它对人才的需求和培养，反过来又助推了相关产业和应用科技的良性发展。根据哈佛大学著名战略学教授波特的观点，特米尔的这一决定不仅仅帮助健赞获得了行业内最优化的群聚效应（Critical Mass），反之，也有助于系统性提升麻省剑桥在生物科技领域上的资源水平。

然而风水轮流转，进入 2009 年之后，行了 28 年大运的健赞却一路水逆。首先，FDA 在年初延迟了对健赞一种新药的批准；之后，它位于麻省的工厂又被发现有病毒污染的问题；健赞关闭了工厂之后，全美相关药品又面临严重短缺；紧接着，为了弥补健赞关厂后的市场需求，FDA 不得不加速受理了其竞争对手的药品；最后，FDA 竟然还发现健赞的五种药品里有少量钢丝和橡胶。五座大山一一压顶，健赞的股票从 83 美元一路狂跌至 48 美元，瞬间沦为了制药巨头和投资机构的猎物。曾经一度功勋卓著的特米尔左右受敌，在万般无奈的形势下无法保住健赞的独立权。

2011 年，赛诺菲正式公布以每股 74 美元的价格，一共支付了 201 亿美元现金，全资收购了健赞。从此之后，这家号称罕见病领域的“苹果”公司，名字前面加上了“Sanofi”六个字母，彻底失去了自己的独立经营权。特米尔这位在制药领域任职最长的 CEO，心不甘情不愿地从健赞退场了。2017 年 5 月，明灯忽灭，他与世长辞，带走了属于他年代的辉煌。

赛诺菲，长袖善舞的法兰西骄傲

起承转合地说完了前面小鱼吃虾米，大鱼又吃小鱼的故事，我们的主角终于闪亮登场了，这就是具有纯正法兰西血脉的制药巨头赛诺菲（Sanofi）。它成立于1973年，经历过20多次与其它大小公司的兼并，仅仅用了短短46年就在全球十大制药巨头的俱乐部中升至第六位。制药业一直以高科技与重资本这两种高额筹码进行着激烈的竞争和博弈，赛诺菲究竟有什么看家法宝，竟然能在这个弱肉强食的行业中如此长袖善舞？

70年代初期，由于种种因缘际会，法国一家国有石油公司 Elf Aquitaine（后来被 Total 公司兼并）接管了法国兴业银行下属的一家制药公司 Labaz，就在这个基础上成立了赛诺菲公司。1973年，赛诺菲的销售额为2.2亿美元，几乎全部依靠 Labaz 带过来的药物，在全球制药领域上谈不上任何话语权。不过，虽然自己不强大，但依靠着强大的国企石油老爸撑腰，小小的赛诺菲在那时候也轻松整合了几家规模不大的制药和化妆品公司。

在药物研发方面，赛诺菲开局则相当顺利。公司的科学家们在一次实验中，偶然发现正在研究的一种分子具有抗血小板聚集的功效，并在此基础上筛选出了噻氯匹定（Ticlid）。这款药于1978年获批在法国上市之后，公司拥有了第一款属于自己的创新药。

1979年，赛诺菲顺利在巴黎证交所挂牌。从此以后，它有了药又有了钱，就开始底气满满地走上了多元化的道路，收购了动物保健、明胶、奶制品和农作物种植等公司，销售额在八十年代中期一下子蹿升至32亿美元。九十年代，它开始进行全球布局。1993年，通过控股资产为1亿美元的匈牙利制药公司，它进军东欧市场；同年，通过与 Sterling

Winthrop 合作，它又出征美国市场。

发展过程中，赛诺菲相当重视研发，获得了多个新的产品线，如低分子肝素（Low Molecular Weight Heparin）产品线、艾滋病诊断设备等。在药品方面，赛诺菲也斩获颇丰，其中有一款与百时美施贵宝（以下简称施贵宝）联合开发的药物，名叫氯吡格雷（Plavix），在 1997 年获批上市。这是新一代的血小板聚集抑制剂，疗效好而不良反应小，很快成为了公司的重磅大药，达到了 99 亿美元的销售峰值。

成就雄图霸业的交响乐四乐章

当时的赛诺菲虽然业绩优秀，但销售额在全球仅排在 35 位，体量上与世界巨无霸相去甚远。九十年代之后，药企的并购大潮开始汹涌而来，赛诺菲成为了各大公司希望收购的“完美”标的。不过，它却像伟大的法兰西第一帝国皇帝陛下拿破仑那样，起点虽然不高，但一次次逃离了被“捕猎”和“剿杀”的命运，还吃掉了一个又一个“点儿正”和“靠谱”的公司，整个过程堪比一首气势磅礴的交响乐。

第一乐章：Synthelabo 奏鸣曲：在战术上，最好的防御就是进攻。1999 年，当时赛诺菲在法国药企中排名老二，老三是一家曾经由化妆品巨头欧莱雅（L'Oréal）公司控股的 Synthelabo。赛诺菲看上它之后，两家很快就牵手成为了一家人，将公司的名字、资产、上市产品还有在研的药品管线统统合并在了一起。新公司 Sanofi-Synthelabo 将总部设立在巴黎，战略上由多元化又回归到制药的专业化方向上，将利润相对较低的业务一一剥离出去，舍弃了化妆品、医疗器械、动物药品等业务。

第二乐章：Aventis 二部曲：如果不出意外，老二与老三叠加之后

的赛诺菲应该是全法最大了，可惜黑天鹅事件处处都有。同在 1999 年，德国的 Hoechst 与法国的 Rhone-Poulenc 也完成了合并，重组成为 Aventis 公司，以赛诺菲 2-3 倍的体量又稳稳坐在法国老大的位子上。

经过四年的发展，赛诺菲无法赶超 Aventis，这样的商业格局丝毫没有改变。2003 年，老二赛诺菲的销售额为 81 亿欧元，而老大 Aventis 的销售额则为 206 亿欧元，是赛诺菲整整的 2.5 倍。不过，作为一家有理想的企业，财富的巨大差距丝毫限制不了赛诺菲对 Aventis 的诚挚爱慕，因为它明白，与 Aventis 联姻是迅速上位的唯一途径。2004 年新年的钟声刚刚敲响，赛诺菲就斗起胆子以 478 亿欧元为价码，正式向对方求婚，要把日子过到一起。它的如意算盘是这样打的：

1. 一旦合并成功，新公司在全球药物市场的占有率将高达 6.3%，仅次于辉瑞的 10.1% 和葛兰素史克的 7.1%，为全球第三；
2. 赛诺菲用于这项收购的交易税前费用约为 20 亿欧元，但收购将带来规模扩大而成本减少的协同效应，每年能为新公司节省 16 亿欧元。如此本小利大，真是天字第一号的好买卖；
3. 企业的新药研发、生产和销售能力都将得到大大加强。

赛诺菲对外表示，这是预防性的主动收购，目的是避免自己在行业整合中被其它大公司吃掉。不过，Aventis 却认为，赛诺菲此举是通过购入比自己规模更大的一笔稳定资产来掩饰自己的财务漏洞，从而渡过一个很大难关。如果和赛诺菲两家并一家，本来家资丰厚的 Aventis 岂不是羊入了虎口吗？豪门千金岂能下嫁低门矮户，Aventis 表达了誓死不从的决心，不仅频频接触诺华和葛兰素史克，推升着赛诺菲的并购成本，还向美国联邦法院提起诉讼，请求法庭阻止这场并购提议。

碰了一鼻子一脸的灰，赛诺菲不得不偃旗息鼓，这篇乐章里的第一部曲就此结束了。就在各回各家的时候，没有想到此曲未终，第二部又接着演奏了起来。在赛诺菲的命运关键点上，一位神助攻出现了，自己的“亲

爷爷”法国政府竟然愿意出手来干涉这场婚姻。虽然赛诺菲已经从国有企业开始逐渐私有化，但以出生时的 DNA 而论，可不正是法国政府的亲孙子吗？

法国政府在干涉孩子们的并购婚姻方面相当老道，在电信业和银行业方面都有各大成功案例。这次，它一方面要求赛诺菲提高并购价格，另一方面又强压 Aventis 接受并购邀约。它还毫不遮掩地打开法律和金融通道，以帮助两家法国最大的制药公司“心怀国家利益，实现友好并购”。实际上，法国政府此举不仅为“护亲”，更为“护利”。制药产业关系到举国的民生健康，哪国政府不希望一线制药巨头的金交椅上坐着自己国家的企业？法国一共只有两个制药行业的大宝贝，政府绝对不会傻到允许混血的老大 Aventis 远嫁它国（Aventis 当时还有德国股东），也不会坐视嫡亲的老二赛诺菲孤立无援。

4 月初，不甘束手就擒的 Aventis 最后一搏，正式邀请瑞士诺华报价，但诺华不愿意陷入到与法国政府瓜葛中，谈判的条件是法国政府必须保持中立。这当然是做梦都不可能发生的事情，法国政府怎么可能放任不管。就这样，Aventis 让诺华接盘的最后一线希望泡汤了。万钧压顶之下，Aventis 再也守不住了，只能就范。2004 年 4 月 25 日，法国财政部高高兴兴对外正式宣布，Aventis 接受了赛诺菲的公开出价，以每股 69 欧元和整体 537 亿欧元的价格达成了并购协议。合并后，新公司核心的制药业务预计可达 250 亿欧元的年销售额，不但是欧洲第一，而且有望成为排在美国辉瑞和英国葛兰素史克之后的世界第三大制药企业。

那年赛诺菲还很年轻，仅仅 31 岁。它在自己的名字后面加上了 Aventis 七字母，一夜之间就跻身进入了全球制药巨头的超级阵容。在如此短的时间成就了如此宏大的丰功伟业，这不禁让人又一次想起了伟大的“拿破仑·波拿巴”，他也是在近 31 岁的时候，就成为法兰西的最高统治者。

第三乐章：再生元舞曲： Aventis 带来的嫁妆极其丰厚，其中有一

份合作协议，在 2004 年并购的时候还没有开花结果，几乎可以被忽略掉。然而 15 年之后，这一合作对赛诺菲越来越重要，甚至影响到了药品管线的整体布局，这就是 Aventis 于 2003 年开始与再生元公司的合作。

最初，合作限于采用再生元的 VEGF Trap 技术平台来探索肿瘤治疗方面的临床潜力。后来，由于感受到了再生元的技术实力，赛诺菲在 2007 年和 2009 年两次扩大了合作。多年以来，江湖上常常有这两家公司分手的传言，但它们规划中的药品一一上市，合作也层层深入，用胜于雄辩的事实粉碎了一切无稽的猜测。下面五款与再生元合作的药品中，已经成为了赛诺菲的头号重磅药 Dupixent 最值得关注，销售额还将随着适应症的拓展而不断提升，预计未来的销售峰值将达百亿美元以上。

赛诺菲所持再生元的股票，已经从最初的 4% 增至到 21%，这表达出赛诺菲对合作有着满满的诚意。当然，在两家公司的共舞中，研发成本由赛诺菲承担，成药以后实现的利润却基本共享，这又说明赛诺菲对合作的依赖度更强。也许，恃资金与体量为强的赛诺菲正在等待着一场天作之合，期盼有一天可以像罗氏当年并购了基因泰克那样，也与再生元两好并一好，将这段舞曲由双人舞跳成单人舞。

第四乐章：健赞协奏曲：成长为超级公司的赛诺菲在外界看来尊荣无比，内部的独立研发却渐渐显出了疲态。2008 年到任的 CEO Chris Viehbacher 在接受采访时表示，公司每年在研发上的投入高达 40 亿美元，却没有产生任何可以替补老药的研发管线。于是，它需要加紧吸纳一些科技力量强大的新兴生物制药公司。当健赞于 2009 年陷入危机而股份下跌的时候，目光如炬的赛诺菲迅速将其纳入囊中，又一次在瞬间获得到了罕见病领域世界一流的研发能力。

演奏完这部由四大乐章组成的交响曲，赛诺菲在世界制药界的强者地位基本上稳固了下来。

稳中求进，再进却难

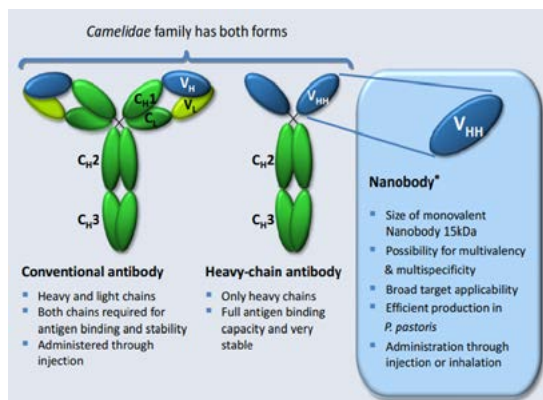
健赞之后，赛诺菲又并购了多家具备新兴技术力量的生物制药公司，进入了平稳的产业调整阶段。

2012 年和 2017 年，它收购了两家疫苗公司，即印度的 Santha Biotechnics 和后来的 Protein Sciences，来增强其疫苗领域的实力。

2018 年 1 月，为了收购比利时生物科技公司 Ablynx，赛诺菲与诺和诺德（Novo Nordisk）之间叫起了板儿。Ablynx 以其 Camelidae 小抗体技术 (Nanobody) 而闻名。小抗体是一种基于单域抗体片段的治疗性蛋白，具有天然重链抗体（Heavy Chain only）的独特结构和功能特性。Ablynx 最有价值的一款药物，是一种抗 von Willebrand 因子的小抗体 Calivi (caplacizumab)，用来治疗一种罕见的血栓性血小板减少性紫癜（TTP），当时正处于临床三期。

在并购方面，赛诺菲曾经从诺和诺德（Novo Nordisk）手中赢得了一桩很有价值的买卖。诺和诺德正在积极建立血液罕见病的药品管道的时

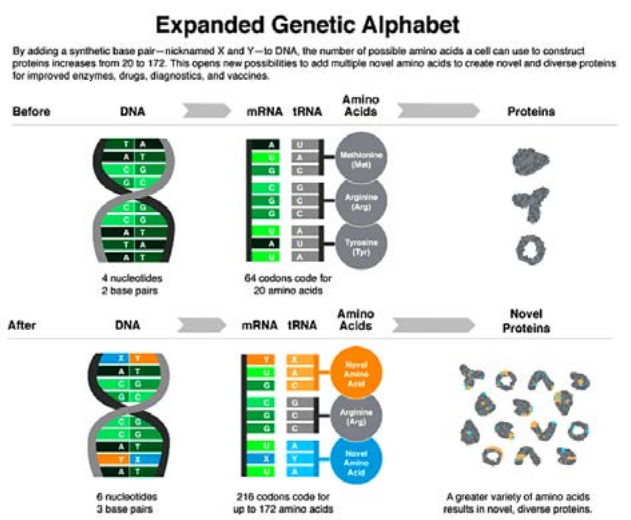
Ablynx 公司的
Nanobody 技术平台



候，发现了潜力巨大的 Ablynx。2018 年 1 月，它提出要以 32 亿美元收购 Alblynx，但被 Ablynx 董事会拒绝。随后，大气的赛诺菲却报出 48 亿美元的价格，几乎比诺和诺德高出 50%，成功赢得了 Ablynx 的芳心。这笔交易没有让人失望，还不到一年的时间，Calivi 就于 2018 年 9 月获 EMA 批准，又于 2019 年 2 月获 FDA 批准。

在收购 Alblynx 的同一个月，赛诺菲又以 116 亿美元收购了另一家专注于血友病的公司，它就是 2017 年从 Biogen 分拆出来的 Bioverativ。有了 Ablynx 和 Bioverativ 助阵，赛诺菲成为了血液罕见病领域的大牛，每年与罗氏、武田、拜耳、诺和诺德和 CSL 等公司直接竞争一个价值 100 亿美元的市场。

2019 年年底，赛诺菲宣布将以 25 亿美元收购 Synthorx。这家公司拥有一种独特的 Expanded Genetic Alphabet 平台技术，可通过添加新的 DNA 碱基对来扩展遗传密码，并旨在创建优化的生物制剂。用这种



Synthorx 公司的 Expanded Genetic Alphabet 技术平台

Year	Company	美元	主要药品和研发管线
2019	Synthorx	25亿	THOR-707 (IL-2), 以及其它IO的研发管线
2018	Bioverativ	116亿	血友病药物Alprolix和Eloctate
2018	Ablynx	48亿	Caplacizumab, 以及一个纳米抗体的技术平台
2017	Protein Sciences	7.5亿	Flublok (流感疫苗), 以及其它疫苗管线
2012	Shantha Bio	10亿	多种疫苗的研发管线 (2009年购进80%股份, 2012年购进20%股份)
2011	Genzyme	201亿	Cerezyme, Fabrazyme, 以及其它孤儿药的研发管线
2011	Topaz	未披露	头虱治疗药
2010	TargeGen	5.6亿	Fedratinib (TG101348, Jak-2抑制剂)
2009	Fovea	5.4亿	FOV1101, FOV2302, 和其它眼科药物的研发管线
2009	BiPar	5亿	BSI-201 (PARP抑制剂)
2004	Aventis	650亿	公司并购
1999	Synthelabo	未披露	公司并购

表 8-1 赛诺菲进行的主要并购项目

技术创建的生物制剂被称为 Synthorins。它的先导药物 THOR-707 是 IL-2 的一种变体, 目前正被研发用于治疗多种癌症。赛诺菲希望 THOR-707 能够成为其未来 IO-IO 药物组合的基础, 可以和 PD-1、CD-38 和其它调节 T 细胞和 NK 细胞的新药联用, 产生新的突破性疗效。

表 8-1 总结了多年来赛诺菲进行的主要并购项目 (其中不包括仿制药、非处方药、动物保健产品和医疗器械的收购)。

销售和主要在售药品

赛诺菲的业务主要由 3 部分组成: 药品、疫苗和消费者保健品 (包括非处方药)。其中, 药品约占总销售额的 70%, 而疫苗和消费者保健品各占 15% 左右, 本文的讨论主要集中在药品上。2019 年, 它的药品销售额为 257 亿欧元, 与 2018 年的 247 亿欧元相比, 略有提升。下表是赛诺菲 2017 年、2018 年和 2019 年的销售数据:

Sanofi 药品类细化的销售额		2019	2018	2017
(欧元:Million)				
Total Specialty Care		€ 10,431	€ 8,269	€ 6,678
	Rare Diseases	€ 3,165	€ 2,958	€ 2,890
	Multiple Sclerosis	€ 2,160	€ 2,049	€ 2,041
	Oncology	€ 1,695	€ 1,494	€ 1,517
	Immunology	€ 2,259	€ 871	€ 230
	Rare Blood Disorder	€ 1,152	€ 897	N/A
Total Diabetes & Cardiovascular		€ 5,718	€ 6,083	€ 6,908
	Diabetes	€ 5,113	€ 5,472	€ 6,398
	Cardiovascular	€ 605	€ 611	€ 510
Established Prescription Products		€ 9,559	€ 10,333	€ 11,587
Total Pharmaceuticals		€ 25,708	€ 24,685	€ 25,173
Consumer Healthcare (Consumer Healthcare GBU)		€ 4,687	€ 4,660	€ 4,798
Vaccines(Sanofi Pasteur GBU)		€ 5,731	€ 5,118	€ 5,101
Total net Sales		€ 36,126	€ 34,463	€ 35,072

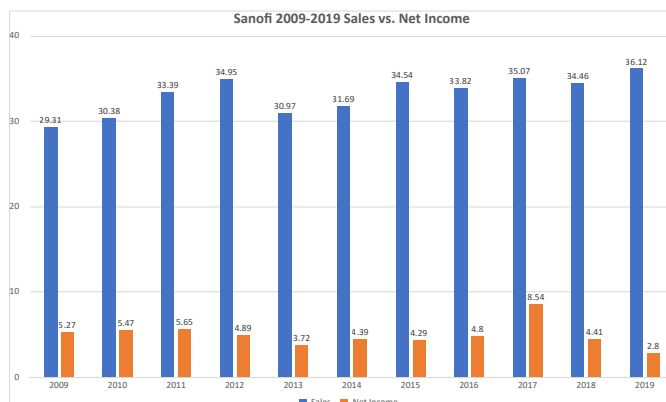
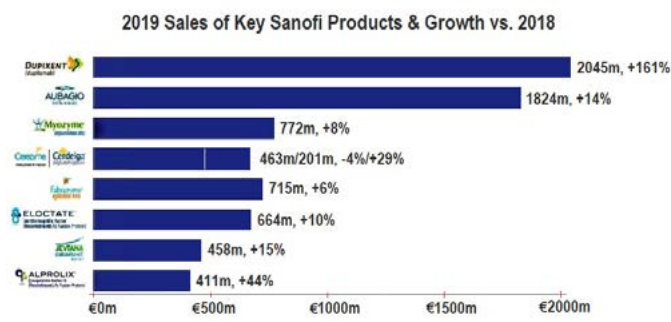
2017-2019 年的销售数据

被赛诺菲称为“Specialty Care”的专科药业务，是该公司新药部门的最重要一环，它在 2019 年贡献了 104 亿欧元，糖尿病和心血管药品则贡献了 57 亿欧元。赛诺菲由多个旧药组成的“成熟处方药”系列版块贡献了其余的药品销售额，其中也含仿制药业务。

在专科药的产品中，对销售贡献最多的是来自健赞的罕见病药物，依次排在后面的是多发性硬化症药物、肿瘤 / 免疫学药物以及血友病药物。

从 2017-2019 年的销售数据表来看，糖尿病药物的销售在明显萎缩，而心血管病药物的业务量更加微小。这两个领域的竞争过于激烈，自己又缺乏有潜力的新药，赛诺菲于 2019 年 12 月宣布将逐渐淡出糖尿病和心血管病的市场，在下面的章节中将有进一步的分析介绍。

过去十年间，赛诺菲的销售额都在 300-350 亿欧元之间波动。2019 年，

2009-2019 赛诺菲
的销售数据2018-2019 主要产
品的销售及增长

它实现了历史上最好的业绩 361.2 亿欧元；而过去五年，它的波动都很微小。从这些数据上看，赛诺菲业绩缺乏增长势能，但下跌的可能性也不大。

由于赛诺菲已经放弃了糖尿病领域，我们将视线关注在它正在发力的其它领域。其中，2020 年的销售冠军 Dupixent 是与 Regeneron 共同开发的 IL-4Rα 抗体，被 FDA 批准用于湿疹、哮喘和鼻息肉，而其它新适应症例如 COPD（慢性阻塞性肺疾病）、花粉过敏、花生过敏以及过敏性食管炎等，正在三期临床开发中。这一重磅药物在 2019 年的销售增长高达 162%，实现了 21 亿欧元的销售额，未来随着适应症的拓宽还会加速增长。

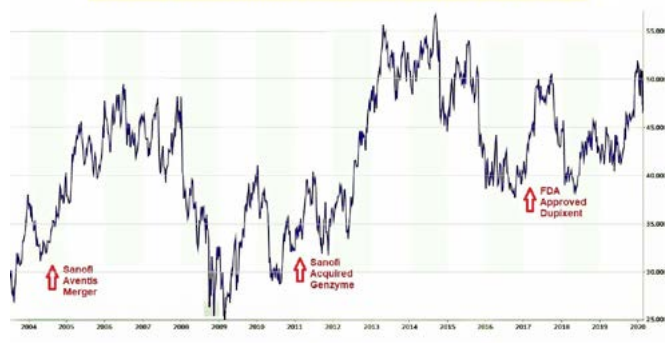
亚军药物是 Aubagio，一种抑制 Pyrimidine 合成的免疫调节

剂，用于多发硬化症。它在 2019 年实现了 19 亿欧元的销售额，但增速已经放缓至约 14%，反映出多发性硬化症市场上的竞争激烈。罗氏的 Ocrevus 因为获得了原发进展型以及复发缓解型的两种多发硬化症的适应症，覆盖了约 90% 的市场，销售远超预期。另外，诺华的 Ofatumumab 近期也有的积极临床试验数据，并计划在 2020 年获批上市。罗氏与诺华对赛诺菲在多发硬化症市场上的冲击，值得进一步关注。

赛诺菲在罕见代谢疾病方面，拥有健赞带来的多个替代酶药物：Myozyme (9.2 亿欧元)、Cerezyme (7.1 亿欧元) 和 Fabrazyme (8.1 亿欧元) 三大药物的销量稳定并略有增长，仍然是为赛诺菲带来滚滚财源的现金牛。血友病 A 型药物 Eloctate 上升了 12%，达到 6.8 亿欧元，但它的表亲血友病 B 型药物 Alprolix 增长了 44%，达到 4.1 亿欧元。不过，罗氏治疗血友病的单抗新药 Hemlibra 在 2018 年 10 月获批上市，马上迅速在各地与赛诺菲抢滩，未来竞争会越来越激烈。最后销量不错的另一款大药 Jevtana (Cabazitaxel) 是一种较旧的前列腺癌化疗药物，贡献了 4.8 亿欧元，增长率 15%。可惜它的专利保护即将在 2021 年结束，好日子不会持续太久。

接下来，我们看一看赛诺菲自 2004 年来的股价表现。那一年，它因并购 Aventis 而进入了全球十大药企，之后十五年的股价波动体现了它所经历的其它几项重大事件。Aventis 为赛诺菲带来了许多在售和在研的药物，并在 2007 年之前一直保持良好的增长势头。2008 年年底以后，受雷曼兄弟破产而引发的全球经济危机影响，赛诺菲的股价也同时下降。2011 年，购买了健赞之后，公司股票重新恢复增长。在 2014 年底达到了顶峰，其后又再次下降，直到 Dupixent 在 2017 年 3 月获得 FDA 批准之后，股票又回到上升的方向上。当然，除了这些主要事件，过程中还有其它药品和一些疫苗和消费者保健品的事件也造成了股票的波动，只是其影响远不及这几件大事。

Stock Performance of SANOFI (2004-2020)



2004-2020 年赛诺
菲股价走势

药品管线和未来

随着 Dupixent 成为了赛诺菲的药品销售冠军，公司自然而然会继续在免疫学方面深耕。它目前拥有的 3 款此类药品为：SAR440340，一种治疗特应性皮炎的 IL-33 抗体，处于二期临床阶段；Romikimab，一种治疗 Scleroderma 的 IL-4 x IL-13 双抗，处于二期临床阶段；以及 SAR441169，一种治疗牛皮癣的 ROR γ T 拮抗剂，处于一期临床。

基于健赞在罕见病领域上的研发优势，赛诺菲持续开发了许多新的药物。Venglustat 是一种小分子口服 GCS 抑制剂，它的药理机制是抑制葡萄糖神经酰胺（GL-1）物质的异常积聚，可用于多种罕见病的治疗，包括 Lysosomal 储存疾病（Gaucher Type 3, Fabry, Tay-Sachs）和一些帕金森病的亚型疾病等。该药目前处于 3 期临床，用以治疗遗传性多囊性肾脏疾病（ADPKD）。Avalglucosidase Alfa 则是一种新的 GAA 药物，可治疗庞贝氏症，也处于 3 期临床。此外，还有一种治疗精氨酸琥珀酸合成酶（AS）（ASS1）缺乏症的药物 Olipudase Alfa，以及一种治疗

Alport 综合征的 miRNA-21 药物 SAR339375，这两款药物目前都处于 2 期临床。总体而言，赛诺菲在罕见病领域上继续奋力前行，未来依然前途无量。

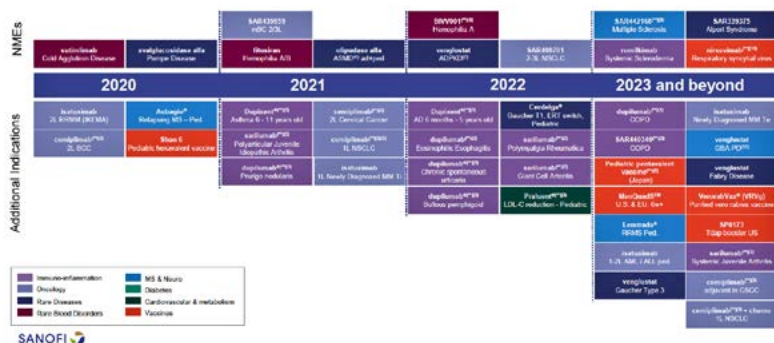
赛诺菲并购了 Aventis 后，一度也曾是抗肿瘤药物的王者，与施贵宝和罗氏并驾齐驱。令人遗憾的是，它在这一领域上早已不及当年之勇。目前，它在临床上开发较快的肿瘤药物为 Isatuximab，是治疗多发性骨髓瘤的 CD38 抗体。可惜该药早被强生的 Daratumumab 远远甩在身后，其前景并不看好。幸而通过与再生元的合作，它拥有了 3 款处于一期临床的肿瘤药物管线：两个 BCMA x CD3 双抗 REGN5458 和 REGN5459，以及一个 MU16 x CD3 双抗 REGN4018。此外，它还拥有了一些早期肿瘤管线药物，如 CEACAM5 单抗、TGF β 单抗、SHP2 抑制剂、SERD 和一种被命名为 SAR441000 的 Cytokine mRNA，它们目前都处于一期临床。通过近期高调收购的 Synthoryx，赛诺菲的新肿瘤管线或许能够更加丰富一些吧。

尽管多发性硬化症为赛诺菲带来了可观的销售额，可惜它在该领域并无多少新药品管线。唯一的药物 SAR442168，是一种处于 2 期临床的口服 BTK 抑制剂。虽然有众多公司开发 BTK 抑制剂用于自身免疫病，但用于多发性硬化症却很少，未来数据值得大家留意。

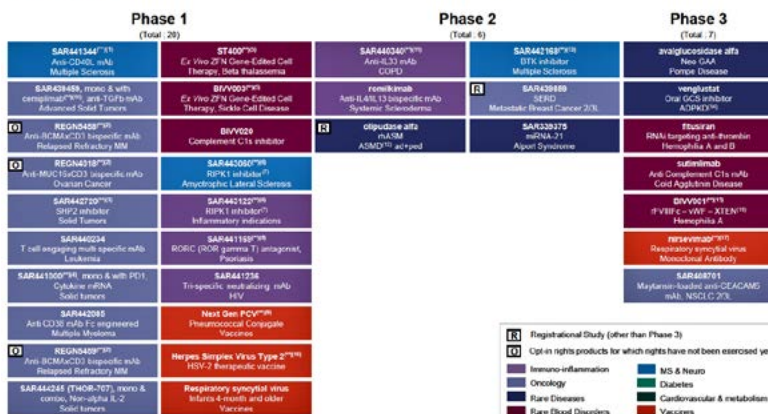
在罕见血液疾病方面，有一种名为 Fitusiran 的抗凝血酶 RNAi 药物正处于 3 期临床阶段。该药是一种从 Alynlam 公司得到的 RNAi 治疗药物，用于治疗血友病 A 型和 B 型，能提供每月一次给药的便利。还有一款治疗冷凝素病（Cold Agglutinin）疾病的药物 Sutimilimab，是一种抗 C1s Complement 的抗体，也处于 3 期临床研发之中。

下图显示了截至 2019 年第三季度赛诺菲公开的 NME 研发管线，其中不包括 Line Extension 资产（红点为赛诺菲刚宣布要加速开发的六大管线药物）：

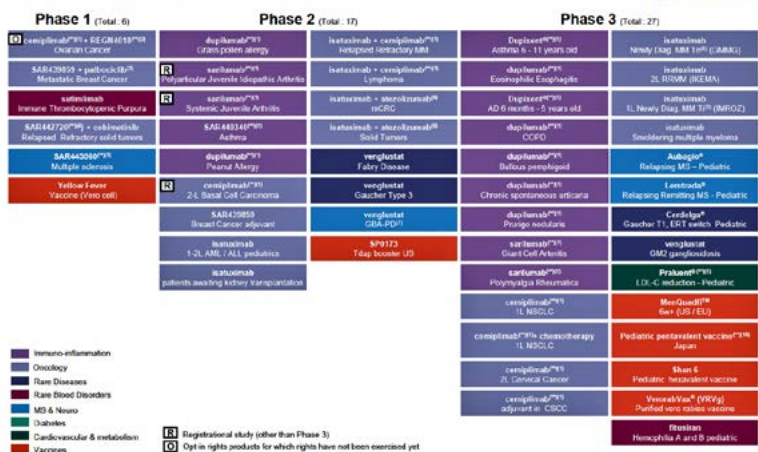
Expected submission timeline



R&D Pipeline – New Molecular Entities



Additional Indications (Line Extension)



2019 年第三季度赛诺菲公开的 NME 研发管线

新领袖，新未来

2019年9月，英国人保罗·哈德森（Paul Hudson）成为赛诺菲的新任 CEO。此前三年，他在诺华担任制药事业部的执行官，也是诺华执行委员会的成员，拥有遍及美国、日本和欧洲的广泛国际经验。在加入诺华前，他曾在阿斯利康担任过多个高级职位，最后晋升成为阿斯利康美国分公司和整个北美的执行副总裁。比起大多数制药巨头的 CEO 都有 MBA 或博士学位伴身，哈德森的教育背景却并不璀璨，仅拥有英国曼彻斯特城市大学的经济学本科学位和英国特许营销学院的市场营销文凭。不过，他在诺华任内表现相当出色，特别是将诺华银屑病新药 Cosentyx 在市场上打造成一款世纪大药，吸引了赛诺菲董事会的注意，因而使他成为这个法国大药企的第一位英裔 CEO。哈德森让我们再次感叹，英雄莫问出处，学历从来不是衡量一个人是否可以做出杰出贡献的重要尺标。

哈德森这位老司机上任之后的首要任务，就是驾驶着赛诺菲这一巨无霸成功实现大转型。2019年11月，公司宣布正式考虑将消费者医疗药物部门分拆，从而更加专注于专科病药物、疫苗和普通药品等业务。2019年12月，公司又宣布正式进行管线药物大重组，具体做法为：停止在糖尿病与心血管新药上的研究，为目前处于三期临床的 GLP-1 药物 Efpeglenatide 寻找合作伙伴来进行商业化，已经上市的糖尿病药品则并入通用药物部门按成熟药品经营。这些重组一共为公司节省了 22 亿欧元的开支。不过哈德森觉得光省这点还不够，还筹划在未来的年预算中再削减 20 亿欧元的成本，这可能会包括裁员或让部分员工提前退休等举措。

他为什么要如此意志坚定地和糖尿病告别呢？

实际上，糖尿病业务一直是赛诺菲最大的版块之一，尽管下滑严重，2019 年仍然贡献了 51 亿欧元的销售额。Lantus（甘精胰岛素）的销售峰值曾一度超过 70 亿美元，可惜这不过是好汉的当年勇，2019 年只有 30 亿欧元的产出。赛诺菲的其它糖尿病药品利西拉来（Lixisenatide）和 Insulin Glulisine（谷赖胰岛素），其销售均不足 Lantus 的零头，Lantus 目前孤军作战，份额正在被一点点蚕食。可惜的是，赛诺菲在糖尿病方面的竞争对手诺和诺德和礼来都有重磅新药在手，自己不仅管线匮乏，通过重金引进的几个合作项目也都全军覆没。

2014 年，赛诺菲与 Mannkind 公司合作，引进了吸入式胰岛素 Afrezza。然而该药安全性不佳，会导致病人肺功能下降并增加肺癌风险，FDA 其后要求它推出新的 REMS 计划，还给了一个“黑匣子”警告。这种情况下，Afrezza 很难卖出多少，赛诺菲的这项合作遂以失败告终。2015 年，赛诺菲又与韩国 Hanmi 公司合作，开发超长效胰岛素和 GLP-1 激动剂。但是 Hanmi 后来却出现了一堆数据问题，导致多家药企与其解约，赛诺菲也在 2016 年底时退出了该合作。2015 年，赛诺菲又与 Lexicon 公司就 SGLT 抑制剂 Zynquista 达成合作协议。可惜后来 Zynquista 三期临床失败，赛诺菲又终止了该合作。

糖尿病药物同质性高，竞争激烈，目前已有的标准治疗药物又非常有效。此外在慢性病市场，一款新药要获批上市并占据市场份额，必须具备更高的疗效和更优的安全性。可惜的是，赛诺菲在这一方面已经无牌可打了。既然早走晚走都是走，新 CEO 决定及时抽身未尝不是好事，这样，公司就可以把相应的资源用在更有价值的重点领域上，例如基因治疗、肿瘤和疫苗等。

果然，哈德森宣布了加速六大新药的开发，即 Fitusiran、Venglustat、TKi (SAR442168)、SERD (SAR439859)、BIVV001 和

Nirsevimab。前四种药物已在管线药物部分讨论过，这里再介绍一下后两种。BIVV001 是在收购 Bioverativ 公司时获得的一种 Factor VIII 新疗法，通过每周一次的预防性给药来帮助血友病 A 型患者重回正常生活；Nirsevimab 则是一种可预防呼吸道合胞病毒 RSV 的单抗，尤其可以保护婴儿免受感染。

赛诺菲与最重要的战略合作伙伴再生元也达成新的简化协议，它将获得 IL-6R 药物 Kevzara 的全球独家权利，以及美国市场以外 PCSK9 药物 Praluent 的独家经营权；而再生元则获得 Praluent 在美国的全部经营权。此外，双方将各自负责自己地区内药物的开发和商业化费用。不过，双方强调，与 Dupixent 有关的现有合作协议将保持不变。

市场分析师认为，这些重组是赛诺菲董事会对过去两任 CEO 表现不佳的一种反弹，他们是任期从 2008 年到 2014 年的 Chris Viehbacher 和任期从 2015 到 2019 年的 Olivier Brandicourt。按照实际业绩而论，近年来赛诺菲研发部门的业绩算得上是所有制药巨头当中最差之一。哈德森还将原来在罗氏负责药物研发的大牛 John Reed 聘来执掌研发大旗，希望能有改头换面的一番新景象。

结语与启思

我在这一篇文章中，前后谈到了三家规模不一的制药公司，分别是 Novozyme、健赞和赛诺菲。它们在不同格局的引导下，取得了不同层次的成功，有很多值得我们思考的地方。

成功的第一个层次是克劳利所创立的 Novozyme，他通过这家公司求仁得仁地救治了自己的孩子，也收获了财富。在美国，许多罕见病无

药可治，病患的亲友为了帮助他们寻找生存的希望，就创立了许多类似 Novozyme 这样微型的生物科技公司，不过，绝大多数都以失败而告终。Novozyne 的成功有三个主要的因素：1、深沉而坚定的父爱；2、哈佛商学院所赋予他的能力和人脉；3、Canfield 教授的科研成果。如果您要创业，是否有了充分的准备？它们是披荆斩棘的勇气、成熟稳健的商业运作能力、足够的人脉和必要的科学技术。

成功的第二个层次是健赞，在其 30 年历史中担任了 28 年掌舵人的特米尔确实是一位高瞻远瞩的商业领袖，他善于建立一支卓越的团队，以团队的战略布局和协同努力赢得了公司的成功。这家公司的价值在于三方面：1、许多命在旦夕的病人受惠于它“独此一家、别无分店”的孤儿药，有了重获健康的希望；2、一度作为全球顶尖的生物制药公司，它造就了巨大的资金财富；3、它与生物科技水平最高的麻省剑桥集群相互孵化、彼此成就，为全球生物制药界培养了许多卓越的科学家和商务人才。

中国哲学中的三大成功要素“取势、明道和优术”，健赞没有错失其中任何一个成功要素。开局时，它邀请 MIT 的顶级教授成立科学顾问委员会，以确定发展方向；起步时，它务实地以技术含量低的产品去积累实力；成长时，它寻找到医药领域最强的刚性需求，即那么多无药可治的罕见病，并充分发力；成熟时，它与全球顶尖科技集群同行并肩，不断增强实力。总而言之，健赞充分利用了年代赋予它的一切机会。您的公司能够发展为一个新的健赞吗？您可以取的“势”是什么，需要让团队明白并恪守的“道”是什么？在药物研发和商业管理方面，您对“术”的把握又有几成？

三家公司里，赛诺菲取得了最高层次的成功。它仅仅比健赞早生 10 年，就已经登顶了全球前十大药企。实际上，它能达到的技术水平健赞也完全

能达到。然而，它在一次又一次的并购中所能获得的资本和国家政策支持，却是健赞和绝大多数其它药企无法获得的。从九十年代到当下，药企迅速晋阶的不二法门就是在资本的帮助下买买买。就眼光而言，赛诺菲确实看得比较准，除糖尿病药物的合作项目外，买失手的公司和项目并不多。而赛诺菲不仅看得准，还有财力和政策方面强大的援助。最初，它有石油国企老爸做后盾，关键时刻，它还有法国政府做靠山。

在您看来，哪几个中国药企有潜质成长到赛诺菲的水平？国家政策上又该如何合理地孵化和支持这样的企业，既不破坏行业竞争环境，又不至于揠苗助长呢？

除了关于药企发展的问题，这篇文章中的孤儿药也很值得我们思考。中国的孤儿药是一个值得投资的领域吗？我国罕见病患者目前的就医情况如何？如果得不到健赞和其它国际制药公司的直接捐赠，我们的孩子能够负担得起这些昂贵的药品吗？我们的医保和商保对罕见病的支持，能够系统性地鼓励中国在罕见病新药上的研发吗？

最后一个思考角度是关于赛诺菲淡出糖尿病市场的决定，它毕竟还在2019年贡献了50亿欧元的销售额。您觉得这是一个明智之举吗？如果您是赛诺菲的CEO，当糖尿病药物的销售额急速萎缩，而研发管线又极度疲软，您是选择撤出这一领域，还是加大研发和投入力度来奋力追赶呢？

参 考 资 料

- ◆ <http://business.sohu.com/2004/05/14/18/article220131832.shtml>
- ◆ <http://www.modernweekly.com/lead/24140>
- ◆ http://www.pmlive.com/pharma_news/a_look_back_at_sanofis_merger_with_synthelabo_477146
- ◆ http://www.pmlive.com/pharma_news/a_look_back_at_sanofis_merger_with_synthelabo_477146
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Genzyme>
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Genzyme>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Glycogen_storage_disease_type_II
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Henri_Termeeer
- ◆ [https://en.wikipedia.org/wiki/John_Crowley_\(biotech_executive\)](https://en.wikipedia.org/wiki/John_Crowley_(biotech_executive))
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Sanofi>
- ◆ <https://endpts.com/a-struggling-sanofi-is-preparing-to-hire-novartis-senior-pharma-exec-paul-hudson-as-new-ceo-replacing-brandicourt-report/>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/ceo-paul-hudson-s-turning-clear-eyes-sanofi-and-hinting-at-changes-ahead>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/officially-job-new-sanofi-ceo-hudson-aims-to-apply-digital-technologies-to-r-d-and-marketing>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/sanofi-ceo-hudson-lays-out-roadmap-to-success-and-it-s-a-dramatic-reimagining-drugmaker>
- ◆ <https://www.icmrindia.org/casestudies/catalogue/Business%20Strategy2/The%20Aventis-Sanofi%20Merger-Role%20of%20French%20Government.htm>
- ◆ <https://www.sanofi.com/>
- ◆ <https://www.sanofi.com/en/about-us/governance/executive-committee/paul-hudson>
- ◆ <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2019/2019-12-09-22-42-41>

◆ <https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2017/03/03/trumps-most-inspiring-story-about-american-innovation-depends-on-the-rest-of-the-world/>



The background is a deep blue with abstract, swirling patterns and glowing light effects. In the upper left corner, a magnifying glass is visible, with its lens reflecting a bright blue light. Several glowing blue spheres and particles are scattered throughout the scene, creating a sense of depth and movement. A semi-transparent dark blue rectangle is positioned in the center, containing the text.

BMS 能否东山再起，
靠的是 O 药还是 Celgene ？

世纪名药，花落谁家

纽约曼哈顿每一天都繁华如昔。在白天的车水马龙和夜晚的炫目霓虹中，它仿佛时时刻刻都在向世界宣告，“我就是地球的中心，我就是经济的中心！”1977年的某天，与外界形成鲜明对比的是，曼哈顿最北部的一间实验室内，一位头发黝黑的白人女性正专注于显微镜和瓶瓶罐罐之中，她那份平和宁静的神态与咫尺之外的喧嚣有着一种强烈的对比。

这时候来了一位到访的客人，两人相互介绍完毕，他小心翼翼地将一只棕色的小瓶子递给了这位女士。她将瓶子举起来，透过阳光看到了里面有10毫升不知名的液体，好像考古学家发现了一件举世奇珍那样，眼神瞬间就亮了起来：“就是它吗？”

客人说：“是的。如果您对它感兴趣，我们国家癌症中心（National Cancer Institute, NCI）就把它拜托给您了。”

“我甚感荣幸，也会全力以赴。不过，我无法承诺一定可以给出你们所期盼的答案，毕竟这个领域在过去6年间只有一篇可以参考的论文。请让我们先尝试一下吧。”

客人留下了这10毫升神秘的液体就离开了。接下来一个月中，这只不凡的小棕瓶吸引着这位女士投入了全部时间和精力。她带着自己的助理和研究生，夜以继日地工作着。很快她就惊喜地发现，这种液体中的小分子对细胞有一种神奇的作用，是其它物质中的小分子都不具备的。带着一份强烈的好奇心，她在这个受托于NCI的研究项目上快步疾行，两年之后成功地发现了它的药理机制。

这位女士是美国纽约爱因斯医学院的生物化学家苏珊·霍维茨教授 (Susan B. Horwitz)，曾先后发现了喜树碱、表鬼臼毒素、博来霉素等肿瘤化疗药物的作用机制，在国际上声名显赫。1977 年时，她拿到的液体名叫紫杉醇 (Taxol)，其诞生要回溯到 1955 年。当时，NCI 为了更好地对抗肿瘤，就领头在自然界中寻找可能有效的药物，并将合作扩大到了美国农业部 (USDA)。在此之后的 21 年间，研究人员一共收集并测试了 30000 多个样本。皇天不负有心人，USDA 的一位植物学家于 1962 年采取到了太平洋紫杉树的树皮；两年之后，NCI 的两位研究人员从这种树皮中分离出一种具有很强细胞毒性的化合物，并将其称为紫杉醇。经过霍维茨教授的研究，它被证明是一种抗有丝分裂剂，可通过阻止细胞分裂来破坏癌细胞的生长。

遗憾的是，太平洋紫杉的生长速度非常慢，生态成本高到人类无法负担的程度。为了避开对紫杉树的依赖，人类必须寻找到化学合成的办法，才能够使紫杉醇真正有医疗和商业价值。于是，NCI 举美国国家之力，过程中借助了近百位一流科学家的力量才破解了这一大自然的密码，其中也包括霍维茨教授。除此之外，1991 年 NCI 与百时美施贵宝公司 (Bristol-Myers Squibb，以下均简称为 BMS) 合作，以半合成形式制造出了紫杉醇。1992 年，FDA 批准它用于治疗卵巢癌；1994 年，又批准它用于治疗乳腺癌。在科技日新月异的今天，大自然所馈赠的紫杉醇依然是最佳的癌症治疗方法之一，被广泛地用于治疗乳腺癌、卵巢癌和非小细胞肺癌等十六种癌症。

在将紫杉醇开发为药物的过程中，NCI 一共耗资 1.8 亿美元，而 BMS 在临床研发中共投入了 1600 万美元的资金和价值 9200 万美元的药品。1993 年至 2002 年间，这款药物的销售额合计为 90 亿美元，但

BMS 仅向 NCI 支付了 3500 万美元的特许权使用费。这在当时引来世人对 NCI 的批评，不过，NCI 表示研发这款新药并不是为了获得特许权使用费，而是为了帮助到更多的病人。

BMS 究竟是一家什么样的公司？为何 NCI 举国家之力研发出来的紫杉醇最后会花落“它”家，而不是默沙东、辉瑞或礼来等其它美国大药企呢？

两枝并蒂莲，百年漫长路

美国两大药厂百时美（Bristol-Myers）与施贵宝（Squibb）于 1989 年合并成立了 BMS。前者是由汉密尔顿学院的两位毕业生 William Bristol 和 John Myers 于 1887 年购买了 Clinton Pharmaceuticals 而成立的，后来迁移到了纽约市的布鲁克林区；后者是由医学科学家 Edward Squibb 于 1858 年同样在纽约布鲁克林成立的。这三位由陌路变为同乡的创始人肯定不会想到，一百多年之后他们的姓氏会被合并在一家人全球制药巨头的名字中，这就是 Bristol-Myers Squibb (BMS)。

偏重于非处方药的百时美：十九世纪末期是一个物资相当匮乏的年代，任何人只要能有资本进入一个切实有需求的行业并踏踏实实经营，一般生意都不会太差。但是，百时美的来时路却相当泥泞。刚开始，它生产一些简单的药品，再通过骡马直接运输给医生。这种类似中国茶马古道“风吹铃响马帮来”的销售渠道相当愚钝，它的日子总是过得捉襟见肘。一家资源有限的公司错误地覆盖了产业链中价值最低的运输环节，而且只运输自家的产品，自然很难赚到钱。

1898 年，它将名字从 Clinton Pharmaceuticals 改成了百时美

(Bristol-Myers)。意识到问题所在之后，它将销售方式改为委托批发商和药店来代售，情况才随之渐渐好转。1900 年左右，百时美推出了一种名为 Sal Hepatica 的矿物盐泻药，可以轻松地解决便秘；之后不久，它又推出一种名为 Ipana 的抑菌剂牙膏，能够有效地预防牙龈出血（此处友情提示，大家可以通过“云南白药”牙膏来脑补画面感）。这两款目前看来稀松平常的产品，在 120 年前的美国却像放了卫星一样的新奇，生产多少好像都不够卖，销售额节节增长。

于是，百时美毅然决然地朝非处方药和健康消费品方向进军，从此开启了百年大运。1951 年，它做了一桩买一赠一的好生意，收购了全美领军的染发剂生产商 Clairol，顺道收获了一位卓越的 CEO，Clairol 创始人的儿子理查德·盖博（Richard Gelb）也随之一起进入了公司。盖博原本反对父亲将一手创办的 Clairol 品牌卖掉，不过木已成舟，他就以既来之则安之的心态继续打好命运发到手中的牌。时日长久，他的业绩吸引了董事会的关注，于 1972 年被任命为 CEO。此后 21 年，他带领着公司一路打怪升级，将百时美扶上全球第二的制药巨擘位置。

进入 70 年代后期，随着产品的同质性越来越明显，为了保住江湖地位，百时美不得不和其它公司打起了价格战。这种杀敌一千自伤八百的恶性竞争中，它讨不到彩头，利润下滑却相当严重。反观同时代经营创新药的企业，利润要高很多。盖博意识到公司要扩大处方药所占的份额，就开始下起了一盘大棋。

首先，它利用自己在销售方面的优势，先授权代卖其它公司的处方药。与此同时，它又把有限的资源投向了抗肿瘤药物，成为了那个年代里美国少数专注于癌症领域的企业。当时，大多数制药公司都偏重规模更大的心血管病和糖尿病市场。百时美积极与以 NCI 为首的各大科研院

所合作，相继获得多个抗癌药品的销售权，并在 70 年代后期推出了以 Platinol（顺铂）和 Mutamycin（丝裂霉素）为主的 11 个药品。不过，心有鸿鹄之志的盖博深知这一切不过是小打小闹，真正要在处方药领域有所建树，必须要有一番腾龙转凤的大改变。这时候，盖博想起了自己在布鲁克林的老邻居和老对手施贵宝公司。

以处方药为主的施贵宝： 生长于同一地方的施贵宝公司为什么会与百时美有一段天所注定的姻缘呢？

相较于晚了二十年才成立的百时美，开局时的商业定位很正点，施贵宝在诞生初期走得更顺利一些。就像礼来公司的创始人礼来上校有过从军的经历一样，它的创始人爱德华·施贵宝（Edward Squibb）也是一位经历过墨西哥战争的海军军医，救死扶伤的天职让他对当时品质不佳的药品深恶痛绝。于是，他用自己的姓氏命名了这家公司 “Squibb Labs”，并赋予它坚持做地道好药的商业使命。因为药好，它从来没有为销售发过愁，在年复一年中实力逐渐强大起来。多年之后，它率先在制药行业里创建了自己的研究所，并在二战时建立起全球最大的青霉素生产线。

五十年之后，抗生素领域的实力玩家越来越多。一面是接踵而至的众多竞争对手，另一面是难以获得突破性研发创新，两面夹击之下，施贵宝于 1956 年失去了独立权，成为了化工巨头 Olin Mathieson 集团下属的一个独立部门。然而，它并不适合这种削足适履的投靠方式，利润率开始年年下滑，而且市盈率只能和化工行业齐平，远远低于制药行业的水平。当这个问题越来越明显的时候，时担任 Olin 执行副总裁的理查德·弗劳德（Richard Furlaud）站了出来，建议将施贵宝进行分拆，他自己也顺理成章地成为了这家新公司的 CEO。

只花了短短 2 年的时间，弗劳德就将公司的市盈率从原来的 13 倍提升到了 24 倍。在推出了两款创新药 Halog（氯氟松）和 Velosef（头孢拉定）之后，公司的销售额在 1975 年首次站上了 10 亿美元大关，市盈率又随

之上升到 30 倍以上。

由于深知创新是施贵宝的发展引擎，弗劳德一步步加大了研发投入，并在业内率先开始采用以化学结构为基础的新药设计方法来开发药物。不过，当年以默沙东为首的对手实在强大，施贵宝难免发出“既生瑜、何生亮”的感慨。他们深知要取得大幅的腾飞，单靠自己是不够的。

与世界第一擦肩而过的三十年

与布鲁克林的老邻居盖博相比，弗劳德年龄相近而背景相似，一样出生在纽约，又一样毕业于哈佛。区别仅在于弗劳德学的是法律，而盖博学的是工商管理。这两位能力和雄心难分伯仲的校友，在同一个流金岁月里共享着一样的光荣和梦想，自然而然走到了一起。1989 年，两家公司合并之后，拥有 127 亿美元总资产的 Bristol-Myers Squibb Company (BMS) 横空出世了。

合并之前的销售额，百时美高达 60 亿美元，而施贵宝只有 26 亿美元，所以百时美是这场并购案中当仁不让的主角。BMS 的股份，百时美占 55%，施贵宝则占 45%；BMS 的董事会席位，百时美拥有 60%，施贵宝拥有 40%。盖博担任新公司的董事长兼 CEO，而弗劳德担任总裁并负责制药业务。合并之后，BMS 的年销售额为 80 亿美元，盈利超过 10 亿美元，成为当时仅次于默沙东的全球第二大制药巨头。

两家公司有不同的药物资产、不同的研发管线，还有不同的销售渠道，把各有的龙珠合在一起不就可以召唤到神龙，成为行业至尊了吗？有理想有作为的 BMS 为了超越默沙东成为全球第一药企，倾尽了各种努力，30 年间大招频发。

百时美曾经是美国第一家全力投入抗癌领域的企业，早已用实力和诚意

与 NCI 发展起了深入的合作关系。当这一价值满满的“有效社交”被顺理成章地带到了 BMS 之后，一代名药紫杉醇的商业化也自然而然地归它所有了。

BMS 在整个九十年代都春风得意，除紫杉醇外的其它重磅药物也一一获批上市，比如降血脂药 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）等等。在这些大药一轮轮的推波助澜之下，BMS 信誓旦旦地要在 2001 年成为世界第一。不过，出乎预料的是，其它制药企业也不是吃素的，大家都懂得并购是获得飞速提升的捷径。既然你可以兼并，为什么我不可以兼并？风起云涌之中，辉瑞收购了华纳兰伯特、法玛西亚和惠氏，赛诺菲收购了安万特，罗氏收购了基因泰克，默沙东收购了先灵葆雅……一台台大戏上演之后，BMS 成为世界第一的梦想始终没有照进现实。天雨偏逢屋漏，到了 2000 年以后，它药品管线里很少结出丰润多汁的大果子，无法弥补重磅药物专利断崖造成的销售下滑。根据 IMS 数据，它的排名从第 2 位掉到了 2011 年时的第 13 位，又在 2014 年时掉到了最低潮时的第 21 位，好不容易在 2018 年时才回升到第 11 位。

制药行业投入和产出的周期都比较长。其实 BMS 在 2000 年之后就意识到了行业里的格局，开始大刀阔斧从三方面进行产业调整了：第一方面，它将一些非核心资产剥离出去，先后将非处方药卖给诺华、将美赞臣独立上市、将糖尿病业务卖给阿斯利康，并将艾滋病业务卖给葛兰素等，这些交易为公司贡献了 270 亿美元现金，得以支持更多的研发和并购；第二方面，它步步提升研发方面的投入，90 年代 BMS 每年的研发费用还没有占到总销售额的 10%，2000 年以后提升到了 15%；2010 年以后又继续攀升到了 20% 以上；第三方面，BMS 展开了波澜壮阔的多项并购，真是在那里跌倒从那里爬起来。我们且看看它们是些啥公司。

(2000年-2020年) BMS的主要并购项目			
时间	所购公司	金额(亿美元)	获得的主要资产
2019	Celgene	740	大型企业并购
2017	IFM Therapeutics	10.1	临床前STING和NLRP3两个激动剂项目
2016	Padlock Therapeutics	6	临床前PAD抑制剂, 该药用以治疗自身免疫疾病
2016	Cormorant Pharma	5.2	HuMax-IL8, 一种IL-8单抗
2015	Flexus Biosciences	12.5	临床前IDO1抑制剂F001287, 以及IDO/TDO发现程序
2015	Cardioxyl Pharma	20.8	CXL-1427, 一种治疗心衰的HNO Donor药物
2014	iPierian, Inc	7.3	临床前IPN007, 一种针对神经退行性疾病Tau功能障碍的药物
2012	Inhibitex	25	NS5B核苷酸药物INX-189, 以及丙肝药物
2012	Amylin Pharma	70	与AZ合资收购了Amylin, 获得了GLP-1激动剂药物, 包括Byetta和Bydureon
2011	Amira Pharma	4.8	AM152, 一种用于纤维化的LPA1受体拮抗剂
2010	ZymoGenetics	8.9	用于治疗丙肝的Pegylated-Interferon Lambda, 和用于手术出血的重组凝血酶Recothrom, 以及其他几种管线药物
2009	Medarex, Inc.	24	Ipilimumab, Nivolumab, 和其它管线药物
2008	Kosan Biosciences	1.9	HSP90抑制剂和Epothilones
2007	Adnexus Therapeutics	4.9	Angiocept和一个名为Adnectins的研发平台
2001	DuPont Pharma	78	Sustiva, Coumadin, Cardiolite和多条药品管线

并购与扩张

2000 年到 2020 年的二十年间, BMS 历经了十五次并购, 其中影响最其深远的四次分别发生在 2001 年、2009 年、2012 年和 2019 年, 它们的亮点各有不同:

杜邦制药 (DuPont Pharma) : 2001 年, BMS 以 78 亿美元的价格收购了杜邦制药 (DuPont Pharmaceuticals), 目的是获得艾滋病药物 Sustiva 和抗凝剂 Coumadin, 当时制药界普遍觉得这场交易的价格太高。不过, 杜邦制药一起带过来的管线中, 有一款凝血因子抑制剂 Razaxaban (利扎沙班)。就是这款起初并不吸引眼目的小

分子药物，使这场收购交易由风险型转为了稳赚不赔型。BMS 联合辉瑞对 Razaxaban 进行了改进，升级为疗效更好而副作用更低的新版本 Eliquis(Apixaban)。2012 年，它获批用于治疗静脉血栓和非瓣膜性房颤之后；2014 年，它又获批用于肺栓塞。从此之后，Eliquis 的销售开始异军突起，很快迈入了 10 亿美元的重磅药行列。2018 年，BMS/ 辉瑞两家公司这款药的销售额合计高达 99 亿美元，在极其拥挤的心血管病赛道上从容戴上了桂冠。

为了保护这款大药的独享利润期，BMS 为 Apixaban (Eliquis 的化学品名) 申请了许多新的专利，大多数是关于使用方法、配方和晶体等。但是，由于 Apixaban 和原始版本 Razaxaban 存在一些化学结构上的相关性，2017 年时，当 FDA 给予 Eliquis 的 5 年行政排它执法 (Regulatory Exclusivity) 过期之后，就有许多仿制药厂开始挑战其专利。当然，BMS 绝不会放弃这个重磅大药，一一对这些仿制药商提出诉讼，所以至今还没有 Eliquis 的仿制药上市。不过，2019 年 12 月 23 日，FDA 忽然对仿制药商赠送了一个圣诞大礼，批准了 Mylan 和 Micro Labs 两种 Eliquis 仿制药的 ANDA 申请。BMS 不甘坐以待毙，势必还会在这场专利大战中继续发招。至于最终谁会获胜，Eliquis 仿制药多久后才可以正式上市，依然是未知之数。无论如何，如果失去这个重磅大药的一天比 BMS 预计的来得更早，肯定是巨大的损失。事实上，许多分析师认为，BMS 当时如此急于收购 Celgene 的主要原因有两个，一则是 Eliquis 专利的不确定性，二则是 O 药的形势已经落后于 K 药了。

Medarex 公司：2009 年，BMS 开始了一项名为“珍珠串”的机构重组项目，意图通过结盟、合作和购买的方式获得有价值的生物科学技术。8 月份，它仅仅花了 24 亿美元就买下了在免疫肿瘤方面颇有建树的

Medarex 公司，后来证明这是捡到了一个宇宙级别的“大漏”。

1987 年，达特茅斯大学的一位毕业生 Drakeman 一度是一位长袖善舞的律师，后来他云集了一批医学院的免疫学家，并在风险投资的支持下成立了 Medarex。这家公司的研发能力很强，早时它就有一款名药 Simponi（TNF α 单抗）卖给了强生。通过买入 Medarex，BMS 获得了 Medarex 的 UltiMAb 全人源抗体开发技术平台和丰富的抗体管线药物，其中包括两个重磅大药 Ipilimumab（CTLA-4）和 Nivolumab（PD-1）。

Ipilimumab 的商标名称为 Yervoy，它于 2011 年获批用于黑色素瘤，是全球的第一款上市的免疫肿瘤药物，也是 BMS 的一款年销售额上 10 亿美元的重磅药。颇为可惜的是，由于毒性颇高，一直是该药的销售罩门。

Nivolumab 的商品名称为 Opdivo，在中国被称为 O 药，是全球首款的 PD-1 明星药物。目前 PD-1 靶点的免疫抑制剂已经像当年的紫杉醇一样，成为了抗肿瘤的革命性广谱药物，但 BMS 能拥有 O 药，却是无心插柳的一种收获。

1992 年，日本京都大学本庶佑教授（Tasuku Honjo）发现了一个新靶点 PD-1，而通过激活或阻断 PD-1 的信号通路就可以调节免疫应答，从而对抗肿瘤。2001 年时，Medarex 在王常玉博士的主导下，开始独立研发针对 PD-1 这一新靶点的抗体药物，日渐取得了成功。不过，在早期的临床试验中，这款药展现出的短期疗效并不显著，当时谁也没有把它太当一回事情。2009 年，BMS 收购 Medarex 时，O 药甚至连在谈判桌上都不算有份量的砝码。然而，这一情况在 2010 年时却被逆天翻转，它在临床中取得较高的应答率和总生存期好得震惊了整个世界。

2014 年 12 月，O 药获得 FDA 批准用于治疗黑色素瘤，成为全球第一个上市的 PD-1 药品。可惜 BMS 后来马失前蹄，在后继临床研发上不

敌比它晚到的默沙东 K 药，无论获批的适应症数量还是市场销售额，O 药都由第一转为了第二。

不过，任凭 K 药卖得再好，BMS 都可以从中抽到一份提成。虽然 O 药是 Medarex 独立开发的，但 BMS 却通过商业结构和手握本庶佑的 PD-1 专利权的小野制药有所合作。所以，BMS 在 2014 年 9 月以侵犯专利权为名将默沙东告上了美国联邦法庭。2017 年时，这场官司终以和解告终，BMS 和小野制药将获得默沙东 6.25 亿美元的专利首付款，并在未来 9 年间按照不同的比例获得 K 药的销售提成。

根据 FiercePharma 对 K 药的销售预计，这笔提成估计将高达 40 亿美元左右。如果在 BMS 和小野制药之间将按 3:1 的比例来分配，BMS 将拿走 30 亿美元，刚好等于当年收购 Medarex 的金额。这相当于 BMS 娶到了一位自带嫁妆的好媳妇，免费得到了一家顶尖科技的生物科技公司，还拿下了两款世纪大药。

Amylin 公司：2012 年，BMS 买下了专注于糖尿病的生物技术公司 Amylin Pharma。它成立于 1987 年，20 多年后曾一度弹尽粮绝，幸而依靠着意外收获的一款药物 Exendin-4，才得以绝处逢生。这款药物来源于一种蜥蜴的毒液，药理机制与人类肠道激素胰高血糖素（Glucagon）类似，可以调节胰岛素和胰高血糖素的释放，但有着更长的半衰期。在 2012 年，BMS 看中了基于 Exendin-4 研发出来的两款新药 Byetta 和 Bydureon（长效型 Byetta），就收购了 Amylin。当时，BMS 与阿斯利康（AstraZeneca, AZ）建立了一家糖尿病的合资企业，因此 AZ 也承担了部分收购 Amylin 的费用。2014 年，BMS 为了精简产品线，将所有糖尿病资产卖给了 AZ，其中也包括 Amylin。目前，胰高

血糖素样肽 -1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1) 已经是糖尿病领域的一面大旗，诺和诺德就是依靠一款 GLP-1 长效口服药 Rybelsus (索马鲁肽) 捧得了降糖药物的圣杯。

这款 Exendin-4 也有一条漫长而曲折的来时路。亚里桑那州沙漠里有一种被称为 Gila Monster 的巨型蜥蜴，每年只吃三、四顿饭，然后将能量储存在短胖的尾巴中慢慢消耗。科学家一直推测，它可能存在一种特殊的血糖调节机制。1992 年，这个谜题被纽约市布朗区 VA 退伍军人医院里的一位华裔内分泌科医生伍约翰 (John Eng) 解开了。他默默在医院工作了二十多年，为了能更好地治疗 2 型糖尿病人，一心想得到一种可以像人体胰高血糖素那样精确调整胰岛素平衡的药物。伍约翰的科研生涯是在诺贝尔奖得主 Rosalyn Yalow 教授的实验室里度过的，他沿袭 Yalow 在肽激素方向的研究，从 Gila 巨蜥的干燥样本里发现了一种类似胰高血糖素的激素，并将其命名为 Exendin-4。GLP-1 的价值在于它只有在血糖高时才刺激胰腺分泌胰岛素，可是它的半衰期很短，当时的科学

EvaluatePharma 公司基于
2018 年药品销售额的全球前
20 大药企排名

	Rx Sales		Rx Sales
1 Pfizer NEW YORK, NEW YORK (PFIZER.COM)	\$45.302	11 Bristol-Myers Squibb NEW YORK, NEW YORK (BMS.COM)	\$21.581
2 Roche BASEL, SWITZERLAND (ROCHE.COM)	\$44.552	12 AstraZeneca LONDON, ENGLAND (ASTRAZENCA.COM)	\$20.671
3 Novartis BASEL, SWITZERLAND (NOVARTIS.COM)	\$43.481	13 Eli Lilly INDIANAPOLIS, INDIANA (ELILLY.COM)	\$19.580
4 Johnson & Johnson NEW BRUNSWICK, NEW JERSEY (JNJ.COM)	\$38.815	14 Bayer LEVERKUSEN, GERMANY (BAYER.COM)	\$18.221
5 Merck & Co. KENILWORTH, NEW JERSEY (MERCK.COM)	\$37.353	15 Novo Nordisk BAGSKVAED, DENMARK (NOVONORDISK.COM)	\$17.726
6 Sanofi PARIS, FRANCE (SANOFI.COM)	\$35.121	16 Takeda OSAKA, JAPAN (TAKEDA.COM)	\$17.427
7 AbbVie NORTH CHICAGO, ILLINOIS (ABBVIE.COM)	\$32.067	17 Celgene SUMMIT, NEW JERSEY (CELGENE.COM)	\$15.238
8 GlaxoSmithKline BRENTFORD, ENGLAND (GSK.COM)	\$30.645	18 Shire DUBLIN, IRELAND (SHIRE.COM)	\$14.993
9 Amgen THOUSAND OAKS, CALIFORNIA (AMGEN.COM)	\$22.533	19 Boehringer Ingelheim INGELHEIM, GERMANY (BOEHRINGER-INGELHEIM.COM)	\$14.834
10 Gilead Sciences FOSTER CITY, CALIFORNIA (GILEAD.COM)	\$21.677	20 Allergan IRVINE, CALIFORNIA (ALLERGAN.COM)	\$14.700

Source: EvaluatePharma® May 2019, Evaluate Ltd, www.evaluate.com

家还不能将其转化为药物。而 Exendin-4 则不同，它的半衰期长达数小时，因而对治疗糖尿病有着非凡的潜力。

无论 Exendin-4 的价值如何，在伍约翰一名不闻的年代，他很难获得支持，只能独自走上了昂贵的专利申请历程。伍约翰几乎联系了当时在糖尿病领域叫得上名字的公司，可是谁也不愿意为这个前途不明的激素下赌注。每个月，面对像雪片一样从专利律师处飞来的帐单，唯一支持这个梦想的只有他太太，但这夫妻二人不知道曙光何时才会来临。

就在他们近乎身无分文的时候，命运出现了转机。1996 年 9 月，他参加了在旧金山的一次行业展会，并在会上演示了 Exendin-4 的机理。Amylin 公司正好也在相同的方向上耕耘，正苦于没有收获的时候，碰巧遇到了 Exendin-4。频频碰壁的 Amylin 自然懂得这款药的价值，于是慧眼识珠地从伍约翰处获得了它的专利许可权。16 年以后，Amylin 能够被作价 70 亿美元被 BMS 所收购，都是全凭这两款基于 Exendin-4 而开发的糖尿病药物。

新基公司 (Celgene)：2019 年，BMS 以 740 亿美元将 Celgene 收入到旗下，成就了它历史上最大的一笔并购。根据两家公司在 2018 年的销售数据，位列第十一的 BMS 和位列第十七的 Celgene 合并之后，销售额近 370 亿美元。按照这样的趋势，离开了制药巨头前十大俱乐部多年的 BMS 有潜力回归到第六位。

这次并购，除了要通过巨大的体量去获得经营上的规模优势，BMS 也想借助 Celgene 的研发管线来获得未来扛鼎的新药，以解决自己药品匮乏的难题。目前 Eliquis 和 Opdivo 两款大药已占到了 BMS 总销售额的约 60%，为了布局好新的药物来应对它们在未来的专利断崖，当务之急是要扩大管线。

令人担心的是，对经营产生致命性影响的专利断崖可能会更早更猛烈

地临“幸” Celgene，我在之前《生物链上的江湖，Celgene 是猎人还是猎物》的文章中已经聊得很透。占到它 64% 年销售额的 Revlimid，其主要专利在近年内就会到期，接下来各种仿制药势必将层出不穷来蚕食它的销售额和利润。而它的在售药品和研发管线，虽然丰富有趣，却没有任何一款药物有潜质上升为 Revlimid 那般灿烂的明日之星。

就当下而论，这场并购看起来更像是合薪抱团，而不是强强联手。当然，我们也期望它们走在一起之后能产生预料之外的“化学反应”，获得经营效率和研发能力上的巨大提升。未来难以预知，也许随着时间的推移，这两家公司看似中规中矩的研发管线中会跑出一款或多款新的重磅药物。

可喜的是，这场交易在开场的时候就带来了一点“小确幸”，与 Medarex 带来了躺着就能够赚到的 30 亿美元 PD-1 专利费同出一辙。2013 年，Juno 公司从纽约有名的 MSKCC 获得了 CAR-T 的相关专利授权。2017 年，Gilead/Kite 的 CAR-T 疗法 Yescarta 获批之后，就被 Juno 理直气壮地起诉侵犯了专利权。2018 年 3 月，Celgene 以 90 亿美元价格收购 Juno；2019 年 11 月，随着 BMS 并购了 Celgene，Juno 也就成为了 BMS 的一部分。这一新的“父子关系”确定还不到一个月的时间内，加州法院的陪审团就认定 Kite 侵权，应该赔偿给 BMS/Juno 专利使用费 7.25 亿美元。对于 BMS 这样的巨无霸，这笔钱不算很多，却是 CAR-T 诞生至今最大的一笔年交易金额，只可惜它不是在药品销售中产生的，而是靠打专利官司赢来的。

关于这场并购，还需要提到的另一点信息是关于开头时谈及的抗癌名药紫杉醇，BMS 算是紫杉醇之父。我另外一篇关于 Celgene 的文章中写到，美国的一位医生黄馨祥（Patrick Soon-Shiong）对该药作了升级，从而诞生出疗效更好而副作用更低的白蛋白结合型紫杉醇（Abraxane）。通过收购了 Celgene，又由于 Celgene 曾经购买了黄馨祥所研发的 Abraxane，现在这款升级版本也回归到了 BMS 老爹家。缘起缘落，似乎像冥冥中注定那样。

Worldwide Revenues (Dollars in Millions)				
	2019		2018	%Change
Prioritized Brands				
Revlimid \$	1,299	\$	—	N/A
Eliquis	7,929		6,438	23%
Opdivo	7,204		6,735	7%
Orencia	2,977		2,710	10%
Pomalyst/Imnovid	322		—	N/A
Sprycel	2,110		2,000	6%
Zervoy	1,489		1,330	12%
Abraxane	166		—	N/A
Empliciti	357		247	45%
Inrebic	5		—	N/A
Established Brands				
Baraclude	555		744	(25)%
Vidaza	58		—	N/A
Other Brands (a)	1,674		2,357	(29)%
Total Revenues \$	26,145	\$	22,561	16%
(a) Includes BMS and Celgene products in 2019.				

表 9-1 2019-2019 年 BMS 销售额

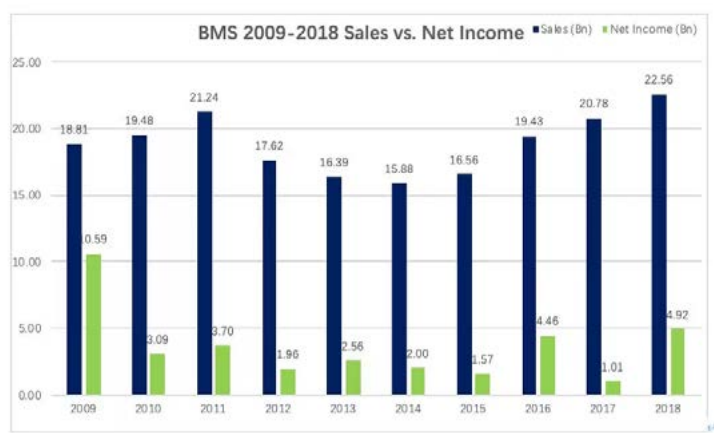


表 9-2 2009-2018 年 BMS 销售额以及净收入

销售业绩

Celgene 在 2019 年实现了 139 亿美元的销售额，但由于两公司的财务要在 2020 年才正式合并，我们先单独来看 BMS 在 2019 年的商业表现。它的年销售额为 261 亿美元，与 2018 年的 226 亿美元相比增长了 15.4%。总体而言，2014 年至 2019 年的销售均呈上升趋势，尤其是 O 药在 2014 年获批以后。根据 BMS 在 2019 年的销售地域来分析，美国为其主要市场，在整体销售中占 59% 的比重；欧洲市场占 24%，而来自世界其它地区市场的仅占 17%。由于美国市场在 Celgene 的销售中占比更大，在收购 Celgene 之后，本土市场的贡献可能比 59% 更高。表 9-2 为 BMS 过去十年的销售与盈利额，以供参考。

销售排在最前的几种药物分别是 Opdivo、Eliquis、Orencia、Sprycel、Yervoy 和 Empliciti，全部都处于增长势头中。BMS 名气最大的 O 药达到了 72 亿美元销售额，增长了 7%，在公司内部却已经退到了销售亚军的位置。O 药未能在与默沙东 K 药的竞争中占上风，但于 2014 年获批之后，已经在 11 种肿瘤中拿下了 19 种适应症，销售一直不错，未来也有可能达到每年 100 亿美元，跻身于全球前十大药物之列。为了向大家更好地展现这款战略性药物的情况，我们将其上市以后的销售数据见表 9-3。

BMS 的新晋冠军是同样误打误撞所收获的 Eliquis，迅速增长了 23%，只算 BMS 的收入部分也贡献了 79 亿美元的年销售额。这是一款与辉瑞合作的药物，如果专利战能够获胜，相信两家公司还可以靠它更上一层楼。

Opdivo: A Leading Cancer Medicine Across Multiple Tumor Types



Since 2014, Opdivo has been approved within 11 tumors, across 19 indications, and in 67 countries, generating sales of \$6.7Bn. in 2018

表 9-3 O 药上市后的销售数据

Orencia 是一种 CD80 和 CD86 的共刺激调节剂，用于治疗 RA、牛皮癣和少年关节炎等自身免疫性疾病。它通过与该两靶点的结合而抑制 T 细胞活化，从而阻断了与 CD28 的相互作用。这款药以 10% 的增速，在 2019 年斩获了 30 亿美元的销售额。

Sprycel 是一种较老旧的 BCR-ABL 抑制剂，在拥挤的 CML 市场上，它表现相当出色，2019 年与上一年同比增长了 6%，销售额为 21 亿美元。

Yervoy 这一款 CTLA-4 药物，仅仅获批用于黑色素瘤，销售有限，只卖了 15 亿美元。BMS 已经调整策略，尝试将 O 药和 Yervoy 结合起来以应对 K 药的竞争。如果 Yervoy 的毒性在 PD1 + CTLA4 的这一组合中得到调控，使组合疗效更佳，未来也许有机会在一些个别适应症上击败 K 药，成为针对默沙东的“复仇王子”。

Empliciti 是一款获批用于多发性骨髓瘤的药物。它是一种免疫刺激抗体，针对 SLAMF7 这个糖蛋白靶点，2019 年的销售额增长高达 45%，达到 3.6 亿美元。

药品管线与未来

我们最后看看 BMS 药品管线中有哪些可圈可点之处，又有哪些可能成为明日之星。

从 BMS 拥有一长串的肿瘤管线药物中，可以看到它在这个方向上的雄心壮志。首先是一长列 O 药与 Yervoy 的个别或联合开发计划，以及一长串的 IO 管线新药 LAG3、TIM3、TIGIT、ICOS、CD73 等等。

值得注意的是，BMS 的 Relatlimab (LAG3 单抗) 目前正与 O 药联用处于黑色素瘤的 3 期临床试验。之前几个 IO 药物在与 PD-1 联用后都表现一般，LAG3 能否与 PD-1 产生协同作用，希望尽快有所分晓。

本来 O 药与 Nektar 公司的 NKTR-214 (一种 IL-2 异体药物) 也有一连串联合开发计划，但 2019 年 9 月，Nektar 公司发表了其 1/2 期临床试验的最新数据，评估了 NKTR-214 和 O 药在三阴性乳腺癌患者的组合治疗结果。遗憾的是，其总体响应率 (ORR) 只有 13% (n=5/38)。这不仅使 Nektar 股价随之大跌，也让 BMS 的美梦落空。

Yervoy 的疗效一直受其药物毒性所阻碍，BMS 目前正尝试用两种方法制造下一代的 CTLA-4 抗体。方法一是一种名为 BMS-986218 的 CTLA-4 前药 (Prodrug)，希望它主要在肿瘤内分解释放，从而降低其它身体器官的毒性。方法二是通过增强 Yervoy 的 ADCC 活性，让 Treg 细胞在肿瘤中尽快耗尽，从而增加疗效。目前 BMS 已经制造了能增加 ADCC 活性的二代产品，称为 CTLA-4 NF，该药是一种无基化 Non-Fucosylated (NF) 版本的 Yervoy。我们拭目以待，看看这两款

ONCOLOGY

PHASE I	PHASE II	PHASE III	APPROVED INDICATIONS
OPDIVO* --Solid Tumors	OPDIVO* --1L CRC	OPDIVO* --1L Glioblastoma	OPDIVO* --1L BRAF wild-type Metastatic Melanoma
OPDIVO* + YERVOY* --Solid Tumors	--Ovarian	--1L HCC	--Adjuvant Melanoma
OPDIVO* + Motolimod --SCCHN	--Pan Tumor TMB High	--1L Head & Neck	--Melanoma across BRAF status
Relatlimab** --Solid Tumors	OPDIVO* + YERVOY* --Solid Tumors	--1L Head & Neck Locally Advanced	--Mesothelioma
NLRP3 Agonist* --Solid Tumors	--Metastatic Castration-Resistant Prostate	--Adjuvant Bladder	--Previously treated advanced RCC
Anti-TIM-3* --Solid Tumors	OPDIVO* + YERVOY** --Solid Tumors	--Adjuvant Gastric Esophageal/Gastroesophageal	--Previously treated Gastric cancer (Japan)
STING Agonist --Solid Tumors	OPDIVO* + CDK4/6 Inhibitor --Neoadjuvant ER+/HER2- Breast	--Adjuvant HCC	--Previously treated HCC
EP4* Antagonist* --Solid Tumors	OPDIVO* + Relatlimab* --Solid Tumors	--Adjuvant RCC	--Previously treated Metastatic Head & Neck
AHR* --Solid Tumors	OPDIVO* + Linrodostat --Solid Tumors	--Metastatic Castration-Resistant Prostate	--Previously treated Metastatic Melanoma
Anti-CTLA-4 NF-Probod --Solid Tumors	OPDIVO* + Bempegaldesleukin* --Solid Tumors	--Neoadjuvant ER+/HER2- Breast	--Previously treated Metastatic MSI-High CRC
Anti-ICOS* --Solid Tumors	OPDIVO* + Bempegaldesleukin** --1L Bladder	--Neoadjuvant NSCLC	--Previously treated Metastatic SCLC
Anti-TIGIT* --Solid Tumors	POMALYST/IMINOVID --Pediatric Glioblastoma	--Peri-adjuvant NSCLC	--Previously treated Metastatic Squamous NSCLC
Anti-CD73* --Solid Tumors	Anti-CTLA-4 NF* --Solid Tumors	--Unresectable NSCLC	--Previously treated Metastatic Urothelial
BET Inhibitor* --Solid Tumors	Anti-CTLA-4 Probod* --Solid Tumors	OPDIVO* + YERVOY* --1L Bladder	OPDIVO* + YERVOY* --1L Metastatic Melanoma
Anti-SIRP* --Solid Tumors	CCR2/5 Dual Antagonist* --Solid Tumors	--1L Esophageal	--1L RCC
GEMOAB CD3xPSCA* --Solid Tumors	Cabirizumab** --Solid Tumors	--1L Gastric	--BRAF wild-type Metastatic Melanoma
Anti-IL8* --Solid Tumors		--1L HCC	--Melanoma across BRAF status
LSI Inhibitor --Extensive Stage SCLC		--1L Head & Neck	--Previously treated Metastatic MSI-High CRC
MAT2A* --Solid Tumors		--1L Mesothelioma	YERVOY* --Adjuvant Melanoma
		--1L NSCLC	--Adolescent Metastatic Melanoma
		--Adjuvant Melanoma	--Metastatic Melanoma
		--Adjuvant RCC	--Metastatic Melanoma
		--NSCLC EGFR Mutant	--Breast
		--Unresectable NSCLC	--Gastric
		OPDIVO* + Relatlimab* --1L Melanoma	--Locally Advanced or Metastatic NSCLC
		OPDIVO* + Linrodostat --1L Metastatic Melanoma	--Metastatic Breast Cancer
		--Neoadjuvant Muscle Invasive Bladder Cancer	--NSCLC
		OPDIVO* + Bacillus Calmette-Guerin --High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer	--Pancreatic
		OPDIVO* + Bempegaldesleukin* --1L Melanoma	--Unresectable Pancreatic
		OPDIVO* + Bempegaldesleukin** --1L RCC	
		OPDIVO* + YERVOY* + Cabozantinib* --Metastatic RCC	
		Marizomib --Newly Diagnosed Glioblastoma	

表 9-4 BMS 的药品管线

IMMUNOLOGY

PHASE I	PHASE II	PHASE III	APPROVED INDICATIONS
TYK2 Inhibitor (2) --Autoimmune Disease	Branebrutinib --Rheumatoid Arthritis	ORENCIA --Idiopathic Inflammatory Myopathy	ORENCIA --Active Polyarticular JIA
TLR 7/8 Antagonist --Autoimmune Disease	--Sjogren's Disease	NULOJIX --Switch from Calcineurin Inhibitor Renal Transplant	--Early Rheumatoid Arthritis
S1P1 Agonist --Autoimmune Disease	TYK2 Inhibitor --Crohn's Disease	TYK2 Inhibitor --Psoriasis	--JIA Intravenous
IL-2 Agonist --Autoimmune Disease	--Lupus Nephritis	Ozanimod --Crohn's Disease	--JIA Subcutaneous
MK2 --Autoimmune Disease	--Psoriatic Arthritis	--Relapsing Multiple Sclerosis	--Psoriatic Arthritis
	--Systemic Lupus Erythematosus	--Ulcerative Colitis	--RA Intravenous
	--Ulcerative Colitis		--RA Subcutaneous
	Iberdomide(CELMoD) --Systemic Lupus Erythematosus		
	Anti-IL-13 --Eosinophilic Esophagitis		
			NULOJIX --De Novo Renal Transplant

FIBROTIC DISEASES			
PHASE I	PHASE II		
LPA₁ Antagonist --Pulmonary Fibrosis	HSP47⁺ --Fibrosis Pegbelfermin --Non-alcoholic Steatohepatitis JNK Inhibitor --Idiopathic Pulmonary Fibrosis --Non-Alcoholic Steatohepatitis		

CARDIOVASCULAR			
PHASE I	PHASE II	PHASE III	APPROVED INDICATIONS
Factor XIa Inhibitor⁺ (2) --Thrombotic Disorders FPR-2 Agonist --Heart Failure Relaxin --Heart Failure	ELIQUIS⁺ --Pediatric Heart Disease Nitroxyl Donor --Heart Failure Factor XIa Inhibitor⁺ --Thrombotic Disorders		ELIQUIS⁺ --Stroke Prevention in Atrial Fibrillation --Venous Thromboembolism Prevention Orthopedic Surgery --Venous Thromboembolism Treatment

CTLA-4 抗体的升级版能否为 BMS 带来新的 IO 武器。

Cabiralizumab (CSF1R 抗体) 和 BMS-813160 (双 CCR2/5 拮抗剂)，目前都处于 2 期临床开发阶段。而 1 期临床的肿瘤管线就更加多不胜数，其中包括溶瘤病毒、NLRP3 激动剂、IL-8 抗体 (HuMaxIL8)、EP4 拮抗剂和 CXCR4 抗体 (Ulocuplumab) 等等。

在免疫管线方面，除 Orencia 外，BMS 主要的新药是 TYK2 抑制剂，目前在银屑病和其它自体免疫疾病的开发上分别处于临床 3 期和 2 期。TYK2 是通过抑制 STAT 通路而导致 IL-12 和 IL-23 下降，该药对 TYK2 有很强的活性抑制作用，对 JAK2 的选择性也超过其它现有的 JAK 抑制剂。2018 年 9 月，BMS 公布了它在银屑病上的一项 2 期临床数据，试验不但达到了主要终点，而且高剂量组的有效性可媲美强生的尤特克单抗

(Ustekinumab)，而副作用则和安慰剂相当。基于这样优秀的表现，市场对该药寄望颇深。

有趣的是，辉瑞公司也有一个名为 PF-06700841 的 TYK2 药物，目前处于 2 期临床，未来势必与 BMS 展开激烈竞争。其实 Celgene 通过之前与 Nimbus 公司的合作，也拥有一个 TYK2 抑制剂，不过只处于临床前的开发阶段，未来可能会成为 BMS-986165 的后备药物。

BMS 还有两个 BTK 管线新药。一个处于 2 期临床阶段，另一个处于 1 期临床，BMS 称后者为 "BTK Max"，可能有更高的亲和力和药效。

自身免疫疾病方面，BMS 也有一大批管线新药，其中包括 TLR 7/8 拮抗剂、S1P1 激动剂以及 ROR γ T 抑制剂等等。

纤维化疾病是 BMS 的另一卖点，有一种名为 Pegbelfermin (BMS-986036) 的管线新药，是一种长效的 Pegylated 人类纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 的 analogue 药物，目前正处于治疗 NASH 的 2 期临床开发中。近来 NASH 的新药研发屡屡传来失败的消息，也许这种 FGF-21 的药理学机制能够带来突破。BMS 另有一款 HSP47 siRNA 正处于肝纤维化疾病的 2 期临床开发，也有一种 LPA1 拮抗剂处于一般纤维化疾病的 1 期临床。

随着 Eliquis 抗凝血剂的销售成功，BMS 将更多的宝押在了在心血管疾病药物上。Eliquis 是 Factor X-a 因子抑制剂，BMS 食髓知味，又开发一种名为 Factor XI-a 的因子抑制剂，目前处于 2 期临床。除了抗凝血剂，BMS 目前在心力衰竭上还有三个管线资产处于 2 期临床：一款 FPR-2 激动剂、一款 APJ 激动剂和最后一款名为 BMS-986231 的氮氧化物供体 (HNO Donor) 化合物。HNO Donor 的药理颇新，当暴露于血液的中性 pH 环境时，该药能分解并提供 HNO。HNO 通过与靶点蛋白上的特定硫酸盐上的直接相互作用，能增强心脏正性肌力与外周血管扩张，使心力衰竭患者获益。

(本篇文章是根据 2019 年 BMS 的商业信息而写作的，故不含 Celgene 的带来的管线信息。)

结语与启思

在文章结束时，我想问问大家，专利断崖究竟是好事还是坏事？

从药企一方而言，当然不是好事。很多人可能以为生物科技公司单凭一款好药就可以持续赚取巨额财富，事实并非如此。看过了一款款大药你方唱罢我登场的大起大落，不由让人感慨，这些巨型制药公司也都是在专利断崖的刀锋上行走，在火焰般跳动的销售曲线上奔跑。对于任何一家有责任感的药企，专利断崖是逃避不了的宿命，而持续性经营又是命定的责任。

可惜的是，在制药行业中，近年来投入研发的资金越来越多，但能收获的创新大药却越来越少。获得一款重磅药，或者一款举世瞩目的药王，不是公司的短期努力就可达成的，其中有很大的运气成份，就好像当年 BMS 获得了紫杉醇的商业开发权，现在又误打误撞地得到了 O 药和 Eliquis。听过了很多药王的故事，再看看销售榜单就仿佛在看一张六合彩的中奖名单。今年花落是它家，明年花落是哪家？每一次当它们的专利过期时，总是引发极大的销售下滑。对那些波动较大的药企，不仅许多人会在它的股票上损失惨重，许多高管将“引咎”辞职，甚至大规模的裁员也在所难免。

对于病患，专利到期却是一件大好事。那些每年可以卖几十亿到几百亿美元的“重磅大药”，任何一款都售价昂贵。不幸患上这些疾病的病人，如果没有医疗保险的支持，很快就会被它们耗光所有家财，有些甚至为之倾家荡产。相反，如果专利保护期结束，仿制药进入市场以效率和成本来竞争，药价就将大大降低。无论是一个国家，还是整个人类社会，可以分

配到医疗方面的资源总是有限的，如果被这些被专利保护着的大药企拿走得越多，能够分配留给其它药品的资源肯定就越少。

药企和病患两者在药品专利上形成的矛盾似乎难以调和。如果替药企考虑多一些，专利保护就是好事，这样它们可以通过高定价获得高利润，从而有足够的动能来激励新药的研发，攻克各种顽疾。如果替病患考虑多一些，专利保护就害苦了许多因药致贫的家庭。两者兼顾，何其之难？真是世间安得两全法，不负如来不负卿？您对 20 年的专利保护期是如何看待的呢？是太多还是远远不够？

关于 BMS 的故事，洋洋洒洒就写到这里。如同任何一家百年老店，多少次它在风浪中搏击，多少次它在辉煌中迷失。它那充满错综复杂转折点的历史，证明了世界上从来没有随随便便的成功，也证明了在竞争如火如荼的商业竞争中，只要稍一懈怠、稍一看错方向，就可能溃败千里。百年之中，一代一代的 BMS 人消失于时间的流逝中，它也一直用世界制药巨头的身份回答了一个又一个“生存还是灭亡”的问题，这本身才是 BMS 最伟大的成就。

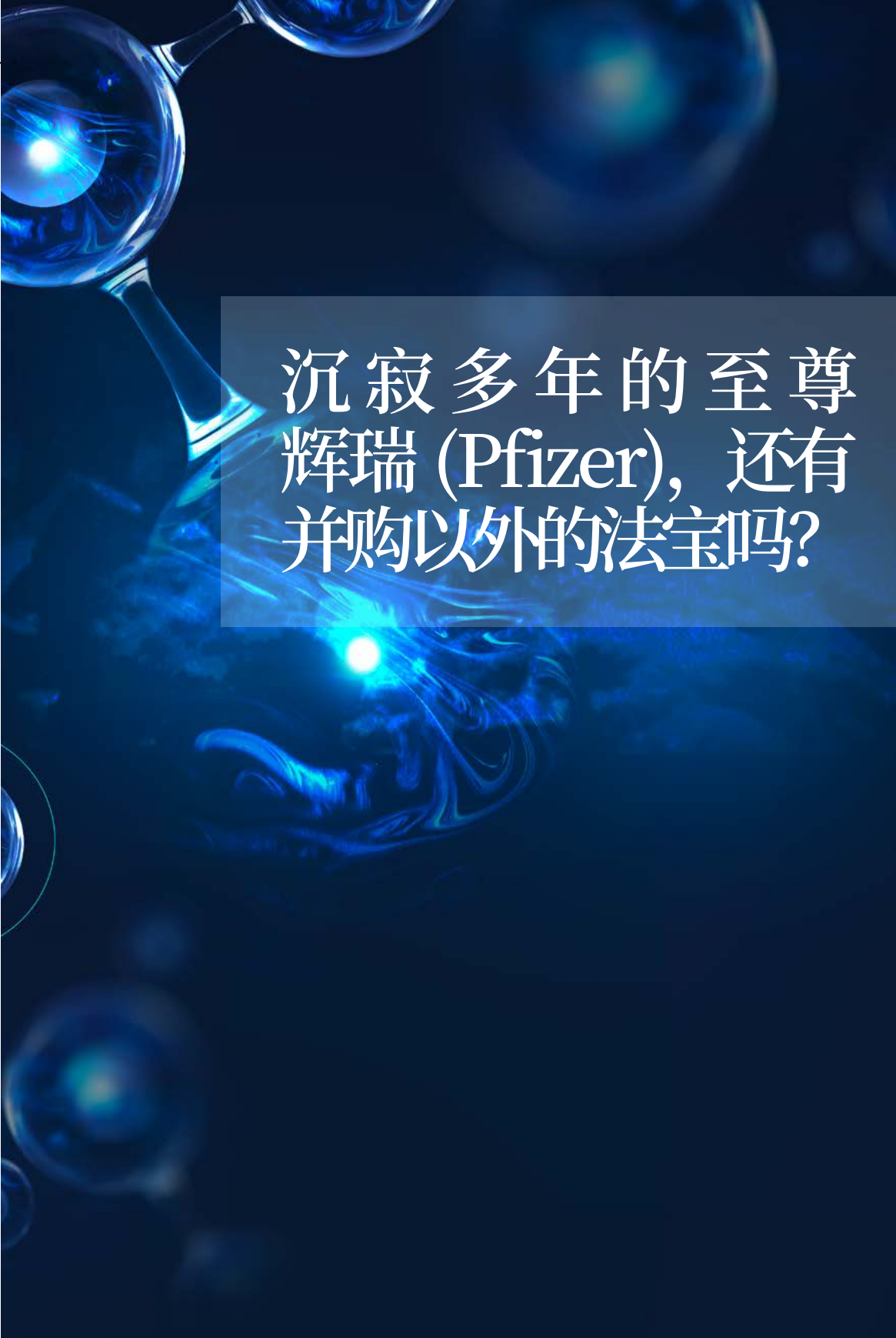
如今的 BMS 手握风头正劲的 O 药，又吃下了体量极大的 Celgene，正在努力地重拾当年的雄威。目前 O 药还有 20 多个临床试验在进行中，如果结合它自家的 Yervoy 或其它 IO 管线药物，从而释放出更好的疗效，依然有在个别适应症上击败 K 药的可能。尽管 Celgene 是在自身难保的情况下才被 BMS 并购，但合并之后，通过卖掉重复的资产和前景不明的管线来重整资源，就能回收更多的现金。同时，裁掉不必要的部门又可以降低大量的人力资源成本。有了这些红利，它就有力量将更多的资源和人才集中在更有前景的新药管线上，从而让公司走进光明的未来。

您所在的公司，有过什么样的来时路？目前是什么样的状况？如果您

是创业者，如何在每一个危机重重又惊心动魄的发展节点上鼓励自己和振奋团队？如果您是公司的掌舵人，如何在市场格局中明智地定位自己的未来，并带领着团队为目标去云集必要的资源？如果您是公司的员工，如何发挥自己在团队中的光与热，以支持好公司的总目标？希望这篇文章能够带给您思考。

参 考 资 料

- ◆ <http://www.diabetesincontrol.com/dr-john-engs-research-found-that-the-saliva-of-the-gila-monster-contains-a-hormone-that-treats-diabetes-better-than-any-other-medicine/>
- ◆ <http://www.pharmacognosy.us/wp-content/uploads/The-Story-of-Taxol.pdf>
- ◆ https://dtp.cancer.gov/timeline/flash/success_stories/S2_Taxol.htm
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Amylin_Pharmaceuticals
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Bristol-Myers_Squibb
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Celgene>
- ◆ [https://en.wikipedia.org/wiki/DuPont_\(1802%E2%80%9317\)](https://en.wikipedia.org/wiki/DuPont_(1802%E2%80%9317))
- ◆ <https://kuias.kyoto-u.ac.jp/e/profile/honjo/>
- ◆ <https://news.bms.com/press-release/bristolmyers/bristol-myers-squibbs-novel-oral-selective-tyk2-inhibitor-delivered-signi>
- ◆ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apixaban#section=Depositor-Supplied-Patent-Identifiers>
- ◆ <https://www.bms.com/>
- ◆ <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/timeline-of-progress>
- ◆ <https://www.drugpatentwatch.com/p/tradename/ELIQUIS>
- ◆ <https://www.drugpatentwatch.com/p/tradename/ELIQUIS>
- ◆ <https://www.ipwatchdog.com/2017/04/12/bristol-myers-squibb-pfizer-file-anda-lawsuits-against-makers-generic-eliquis/id=81883/>
- ◆ [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(19\)31082-5/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(19)31082-5/fulltext)
- ◆ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928588>



沉寂多年的至尊
辉瑞 (Pfizer), 还有
并购以外的法宝吗?

一场寒冷的董事会议

2010年12月4日，纽约曼哈顿中城区的一幢豪华办公楼里，一位中年男士勉为其难地向一间会议室走去。虽然他不愿意面对这一刻，但公司内部的政治斗争已经持续了相当长的一段时间，有一些面对面的冲突是逃避不了的。秘书把门打开之后，他看见自己所熟悉的几位董事会成员面色铁青地坐在里面，更加证实了自己的预感。无论过去八年中他在这家公司经历了什么样的辉煌、黯淡、困顿或者挫折，这里的道路似乎已到了尽头。

会议在极为寒冷的气氛中开始，对面几位男士所说的每句话都含有沉重的指责，他也习惯性地用大律师的语气进行否认和盘诘。室内的空气好像被冻住了，比纽约12月初的室外温度还低。双方无法继续谈下去，他疲惫地感到该说的都说了，该做的也做了，该崩盘的时候也到了。

第二天，他将一封撰写好的辞职信发给了董事会，而所有成员一致同意了他的离去。2010年12月6日，美国各大媒体的头条竞相报道了这一离职新闻，就像大地震发生了一样。原来，这位主人公不是泛泛无名之辈，他就是号称宇宙大药厂辉瑞的前任CEO和董事会主席杰夫·金德尔（Jeffrey Kindler）。

在他就任的四年多时间里，公司许多高管都不喜欢他那套法学院所培养出来的批判性思维方式，认为他说话的语气有种颐指气使的高傲。这些待人接物的小节，再加上他做事情抓小放大的微观型领导风格，使他逐渐远离了辉瑞那批制药行业里道行颇深的老臣。迫使他离职的真正原因当然不在于这些放不上台面的评语，在商言商，业绩要比温情更加重要。他被扫地出门是因为一直未能带领公司达到两个预定的战略性商业目标：第一、获得一款可以替代当年药王立普妥（Lipitor，通用名为

Atorvastatin) 的重磅药物，这款药在 2011 年即将迎来专利断崖期；第二、将 2006 年前被腰斩了一半的公司股价提升起来。实际上，他的前任亨利·麦金内尔 (Henry McKinnell) 也是同样由于业绩惨淡的原因，在 2006 年灰溜溜地离开了辉瑞。

金德尔在任上并非毫无作为。在他的领导下，辉瑞于 2009 年以 680 亿美元的交易金额并购了惠氏制药 (Wyeth)。一年之后，公司净利润提升高达 9%，销售额增长了 173 亿美元。重组的红利让辉瑞当时的艰难处境略有缓解，不过，2008 年开始，美国次贷危机引发了全球性大萧条，家家户户都缺钱。辉瑞的股价在收购之后稍稍上扬了一点，很快就因为这场巨大的金融风暴又坍塌下来，以致公司内部和华尔街分析师都认为金德尔所付出的溢价过高。然而，从长远来看，这场并购对辉瑞的产品转型功不可没。

辉瑞本是一家传统化学制药巨头，惠氏则是一家专注于生物制药的药企，重组之后，辉瑞华丽转身成为了一位双项全能的选手。进门之后，惠氏带来了以 Enbrel (依那西普) 为代表的 27 款生物药品，以 Prevenar (沛儿) 为代表的 6 款生物疫苗，还有众多的生物药研发管线。这些药品在金德尔引咎下台之前，并没有显示出任何能接替 Lipitor 的气势，而且 Enbrel 作为惠氏和安进共享销售的产品，安进还要拿走美国和加拿市场的进账。实际上，这些长跑选手的成长性都非常强，10 年之后的 2018 年，Prevenar 13 (沛儿 13 价) 以 58 亿美元稳坐辉瑞内部的销售冠军，Enbrel 也以 1400 亿美元的累积销售总额成为全球药物销售历史的第三号大药。虽然辉瑞只能够拿走 Enbrel 较少的那部份市场，但在 2018 年也收获了 21 亿美元。这些数字足够讽刺当年那些以“金德尔的领导风格过于微观”而逼迫他下台的人。可惜的是，制药行业从“种树”到“摘果”的周期很长，董事会和华尔街却只以当下的业绩来评价一位 CEO 的作为。

2010 年本该是金德尔的高光时刻，却被金融危机和短线的业绩评估砸了自己的大场子，本来看似一片锦绣的大好前程却终结于开头时那个冷

冰冰的会议。

与其它制药巨头的 CEO 相比，金德尔的成长道路相当特别。1980 年，他获得了哈佛大学的法律博士，之后一直在法律界担任职业律师。十年以后，他进入通用电器公司，做了六年的企业内部专职律师。在这份做起来游刃有余的工作中，他频频得到提拔。1996 年，他以总法律顾问的身份进入了麦当劳。顺利领导了麦当劳对 Boston Market 这一品牌的收购之后，他成为了负责这块非核心业务的总裁。不过，他唯一这一次“触商”的经历仅有两年多。2000 年，金德尔又一次以总法律顾问的身份进入了辉瑞。由于代表公司做了许多公益事业，比如为 911 的死难者家属提供法律支持和无偿援助等等，他的曝光度得到了大幅提升。2006 年，辉瑞的上一任 CEO 麦金内尔因业绩不佳而匆忙下台之际，金德尔被董事会仓促扶上了宝座。

制药行业里还有其他 CEO 也是哈佛培养的职业律师，其中一位是现今执掌默沙东的福维泽（Ken Frazier），但他和金德尔完全不同。福维泽从 1978 年开始工作时，他服务的事务所就是默沙东的外部律师班底。1992 年进入默沙东之后，福维泽更是在一桩桩法律诉讼和并购案中拿到一道道通关令牌，最终才登上了 CEO 的宝座。与之对比，金德尔在制药行业的积累不深，商业运作经验也很有限，不知道什么样的因缘际会让他抽中了人生的“上上签”，从而握住了“宇宙大药厂”的 CEO 权杖。

金德尔走得唐突，走得却不窘迫。如同以往“好聚好散”的 CEO 们那样，他背着一顶价值 8 位数美金的豪华降落伞安全跳离了辉瑞这架巨型航空飞船，而辉瑞则保持着它一贯的高度，继续往前飞行。

老大的基因

中国六、七十年代所生的一代人，基本都吃过一种用来驱除消化道里寄生虫的“宝塔糖”，它实际是辉瑞第一款药物的仿制药。170 年前，通

过将苦涩的驱虫药和太妃糖混合在一起，辉瑞制造出了甜甜的“宝塔糖”。它不仅为公司赚到了第一桶金，还在一百多年里守护着一代又一代宝宝的成长，这画风真是美极了。

辉瑞诞生于1849年，来自德国的移民查尔斯·辉瑞（Charles Pfizer）约上了自己的表哥查尔斯·埃哈特（Charles Erhart）一起创业，又向父亲借了一笔高达2500美元的巨款，就在纽约市布鲁克林区的一幢双层红砖房中开始卖起了化学品。他们的生意越做越大，在南北战争的时候成为了军需化学品的提供商。1886年以后，幸福的美国人民开历史之先河，享受起了可口可乐等碳酸饮料。辉瑞也把握住这一商机，开始从水果中提取柠檬酸以供应给饮料生产商们。当时一位食品化学家詹姆斯·柯里（James Currie）在发酵试验中偶然发现柠檬酸可以通过人工合成，就带着他的发明主动拜访了辉瑞。从此之后，辉瑞摆脱了天然水果的供给限制，一跃成为全球最大的柠檬酸生产厂家。三、四十年代时，沿袭着发酵的技术路线，它又先后成为了维生素和抗生素领域的领头羊。青霉素的深罐发酵法就是辉瑞首创的，二战期间，盟军使用的青霉素有90%来自辉瑞。它的基因里，似乎做什么都能做成老大，一直都是商业界里大家最羡慕和最嫉妒的“别人家的孩子”。

五十年代之后，辉瑞自主研发了土霉素和四环素。这两款药因副作用较大，早都已经退市了，但当年的辉瑞却凭借着它们的专利保护，逐渐在全球建立起了掌控在自己手里的销售网络。六、七十年代，抗生素因竞争激烈而导致利润日益稀薄。和其它制药企业一样，为了摆脱这一主业的束缚，辉瑞也开始采用多元化战略，将摊子铺得很大，进入了石油、金属材料、化妆品、甚至宠物产品等领域。虽然这些业务将辉瑞的规模撑了起来，却也分走了本该用于药品研发的资源。于是乎，公司的生意越热闹，药品管线就越乏力。在商场上没有规划的乱枪夺狗并不能让一家企业实现基业长青。

1972年，辉瑞迎来了新一任的CEO爱德华·普拉特（Edward Pratt），是一位沃顿商学院的老牌MBA学生。1949年，他离开学校之后，

先在 IBM 勤勤恳恳工作了 15 年，被升任为公司的财务主管 (Controller)。1964 年，他来到了辉瑞，继续负责财务会计工作。长年和经营数据打交道，他自然清楚什么是真正的好生意。当普拉特掌权之后，就“拨乱反正”地砍掉辉瑞那些汤汤水水不赚钱的业务，将资源全部集中在制药业这一真正的干货上。公司的研发投入也从总销售额的 5% 升到 10%，再升到 15%，最后升到了 20%。所谓一分耕耘一分收获，这些投入让数款大药横空出世，比如：1982 年推出的消炎药 Feldene，成为了辉瑞第一款年销售额 10 亿美元以上的药物；1992 年推出的降压药 Norvasc，年销售额也达到了 30 亿美元。

“适当研发 + 一流营销”

1991 年，医药代表起家的威廉·斯蒂尔 (William C. Steere, Jr) 从普拉特手中接过了 CEO 的重任，这一天之前，他在公司的销售和营销方面积累了整整 32 年的经验。天佑辉瑞，在他任期的 10 年，公司积累起了问鼎全球的强大实力。

斯蒂尔上台的时候，制药界正好是瓦叔 (罗伊·瓦格洛斯, Roy Vagelos) 领导下的默沙东时代。斯蒂尔深知，无论辉瑞在研发上投入再大，依然挑战不了当年“神”一般的瓦叔。于是，他另辟蹊径，着力于从营销和销售方面培养企业的核心竞争力，其中有两个较大的案例都值得记入制药发展史。

第一个案例是 1998 年推出的蓝色小药丸 Viagra (伟哥)，2012 年，它达到了年销售峰值 21.5 亿美元。在众多重磅药中，这并不是一个特别璀璨的数字。不过，深谙营销的斯蒂尔以四两拨千斤的方式对它进行了适当的宣传，就收获了远大于销售额的品牌效益。公司利用它的特别适应症所自带的网红效应，将“辉瑞”所具备的内涵“专做神奇好药”深深植入

了世人的印象之中。许多过去从来没有接触过辉瑞的人，也都通过伟哥而记住了辉瑞这个名字。

第二个案例，是关于一代药王 Lipitor。在这款药的销售过程中，辉瑞完善了一种可以被总结为“适当研发 + 一流营销”的战略升维打法，不仅能将单个药品的销售提升数个量级，还能集团性 PK 掉许多竞争对手。

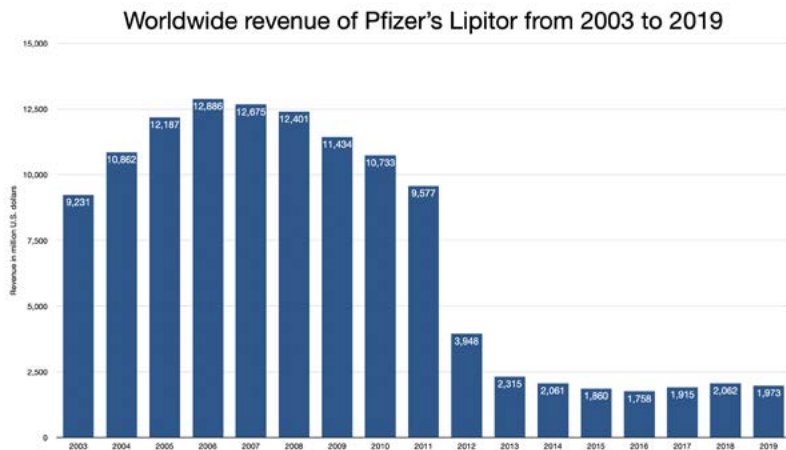
举个例子，在胆固醇治疗领域占据主导地位的本来是默沙东，它在 1992 年推出的新药 Zocor，很快就闯过 10 亿美元的销售大关。1997 年，Warner-Lambert 的一款降低胆固醇的新药 Lipitor 获批上市，销量虽好，却远不及 Zocor 风头强劲。斯蒂尔看中了 Lipitor 的潜力，以势在必得的决心，于 2000 年以 900 亿美元的价码发起恶意收购，从而成功吃掉了 Warner-Lambert，并一举拿下了这款尚处于销售“襁褓期”的药物。

为了打破默沙东的强势地位，辉瑞将 Lipitor 与 Zocor 进行头对头的临床对比，当试验数据明显更优时，它成功说服了 FDA 将试验结果放在 Lipitor 的产品说明书中。

当时行业内许多公司都在给自己的销售团队瘦身，辉瑞却反其道而行之，雇佣了人数远多于默沙东的医药代表。而且，他们对每一位在岗的医药代表都进行过严格培训。以沟通能力、销售技巧和专业医药知识来衡量，辉瑞拥有着一批被业界公认为素质最优、效率最高和业绩最好的医药代表。为了激励大家卖出更多药品，公司还将医药代表分入两支独立的团队，让他们相互展开销售竞争。

据统计，辉瑞在营销和销售上投入的资金比默沙东高出了 50%，从而大大提高了全美医生对 Lipitor 的辨识度。两年之后的 2003 年，Lipitor 就以 92 亿美元的年销售额彻底击败了 Zocor。2004 年，它以 108.6 亿美元的销售额，成为全球首支单药突破百亿美元的药物。根据 EvaluatePharma 的统计，截止到 2018 年底，Lipitor 的总销售额为 1644 亿美元，是历届药王中的药王。

斯蒂尔规划好了辉瑞的战略方向，在 2000 年底将执行策略交到了下一任 CEO 亨利·麦金内尔的手上，自己退任到董事会中继续发挥影响力。一直到 2010 年，送别了那位开场就背着黄金降落伞离开的金德尔之后数月，他才彻底挥别辉瑞。



2003-2019 年 Lipitor 销售额

V 字型的 20 年

我们以这一张辉瑞 20 年的股价走势图，来分析一下它在波峰和波谷中行走的 20 年。即使它的 V 型起伏如此明显，大势上也没有影响过它世界老大的地位。

麦金内尔时代：急燥之下，无奈腰斩： 2000 年之后，在 Warner-Lambert 的助力下，辉瑞的全球排名从第九名，高歌猛进到前三名；股价在 4 个月内也从 32 美元飙升了 33% 以上，达到了 48 美元。这场大并购之后第三年，辉瑞在 2003 年 9 月又以 600 亿美元的成交价格，吃掉了 Pharmacia，体量再次巨增。当时默沙东在内忧外困下终于拱手让出了雄霸多年的老大高位，辉瑞就乘着兼并了 Pharmacia 的势能成就了“宇宙第一大药厂”的别名。若以总销售额统计，辉瑞仍排在强生身后；若单



辉瑞 1999 年至 2019 年 20 年间的股价走势图

以药品销售额计算，它坐拥 447 亿美元，是当之无愧的冠军。那一年，辉瑞也将药品研发投入追加到 70 亿美元。

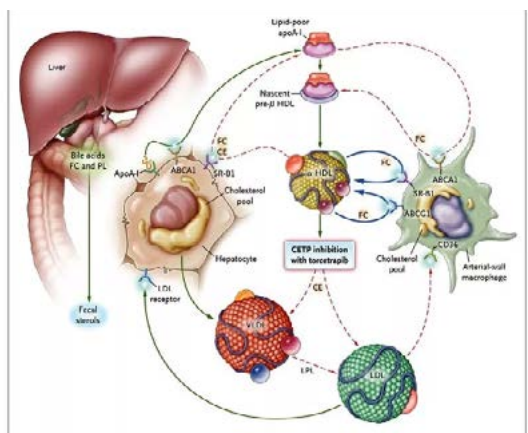
在麦金内尔的任下，辉瑞的销售额每年都以至少 10% 的数字往上升，不过，这在当时不过只是一个有“面子”却没有“里子”的“世界第一”。两场巨型并购导致它的财务指标屡屡恶化，公司股票不升反跌。当麦金内尔于 2006 年 7 月被迫下台时，仅值 24 美元，投资者损失惨重。

冒这么大的风险，辉瑞的目标其实是当时 Pharmacia 名下的一款大药 Celebrex。公司原以为它有潜力成长为类似 Lipitor 的超级重磅大药，可惜它的美丽终究是一阵烟。同一个时期，默沙东也有一款药理和疗效类似 Celebrex 的药物 Vioxx，2003 年上市不久就大卖了 25.5 亿美元。Celebrex 和 Vioxx 本可以像如今的 O 药和 K 药一样，在相互的竞争中双双唱红 COX-2 抑制剂这一消炎止痛药的大市场。遗憾的是，这两款药都出现了严重心脏病和心脏猝死的副作用。它们最终都没有获得世纪大药该有的尊荣，而两家公司还因病人的法律诉讼，付出了巨额的赔偿款。

在麦金内尔任期中，辉瑞内部的药品管线有一款 Torcetrapib (CP-

529,414), 一度也有望成就另外一个传奇。Torcetrapib 和 Lipitor 一样, 都是通过在胆固醇上施展神威来保护心脏。两药的区别在于, Lipitor 是用以降低所谓“坏胆固醇”(LDL)的水平, 而 Torcetrapib 则用以提升所谓“好胆固醇”(HDL)的水平。在市场布局方面, 辉瑞不仅计划推出 Torcetrapib 单药, 还尝试推出它和 Lipitor 的联用组合。从疗效而言, 双剑出鞘想必更能所向披靡, 而且两药联用的新专利还可以将 2011 年来临的 Lipitor 专利断崖化为无形。可惜如此丰满的理想终究又是一个肥皂泡, 2006 年三期临床数据显示, 这两款药联用会增加患者的死亡风险。就这样, 花费了数十亿美元巨资造就的一场昂贵梦想, 顷刻间又破碎了。

麦金内尔素以激进和铁腕而著称, 在公司内外都表现一样强悍。比如, 他一直主张对发展中国家进行严格的产品制裁, 原因多数是与这些国家就药品专利等知识产权产生了纠纷。2006 年, 由于他对菲律宾监管机构的负责人发起了激进的诉讼, 一些校友觉得过分了, 便将他踢出了斯坦福商学院的顾问委员会。



Torcetrapib 的药理作用机制

校友会这种名誉职位也许对麦金内尔无关痛痒，但辉瑞 CEO 和董事会主席的职位却是他的身家前途所系，可惜他也都一一失去了。在其五年半任期中，辉瑞“世界第一”的虚名没能当饭吃，股价整整跌去了一半，投资人的巨额财富因而打了水漂。公司股东在万分心疼之余，只感受到他声色俱厉的作风使整个管理层人心涣散，却见不到他还有逆势回轮的绝招。2006 年 7 月 28 日，董事会毅然将麦金内尔扫地出门，匆忙之下扶起了文篇开头的金德尔。

里德时代：慢慢地赢、稳定地赢：带着辉瑞走在最低谷的金德尔离开后，2010 年 12 月，公司 CEO 的宝座又迎来了苏格兰出生、津巴布韦长大的伊恩·里德（Ian C. Read）。里德刚刚就任的时候，功勋卓著的老帅斯蒂尔彻底马放南山了，也带着他的影响力一同离开了这家大药企。这样一来，比较起前两任 CEO，里德拥有了一个更为单纯的权力环境。

里德获得过伦敦帝国理工学院的化学工程学士学位，1978 年，他却以特许会计师（Chartered Accountant）的资格进入辉瑞，一开始做的是审计工作。里德非常善于和数字打交道，优秀的业绩推着他步步高升，直至成为了临危受命的一位 CEO。刚上任时，他的头顶高悬着三把利剑：被腰斩之后多年无法复苏的股价、即将于 2011 年到来的药王 Lipitor 专利断崖，以及每年消耗 70 亿美元却无实际性产出的辉瑞研发体系。他是如何挽狂澜于即倒、扶大厦于将倾的呢？

财务背景的里德，善于从财务结构中找到治疗辉瑞体虚症的方法。他的看家法宝，是以温水煮青蛙的策略开始对药品一点点提价。根据 SSR 咨询公司 2015 年的数据，连续过去三年，辉瑞有 34% 的销售额增长都归因于提高的药价；而这些增长的销售额都可以直接转为利润。一些新推出的肿瘤类药物，一年的治疗费用竟然达到 10 万美元以上。这是过去人们想都不敢想的，但里德做到了。他这种将辉瑞的幸福建立在病患痛苦之上的做法被民众所诟病，不过，他救了辉瑞。

关于对其它制药公司的买买买，里德也从来没有手软过。看见好的，他就拿进来，以这种方式让自己的研发实力“进补”。

他上任的前三年，辉瑞的内体还比较虚，从来没有涉及大金额在购买。

财务状况日渐好转之后，里德就在 2014 年开价高达 1170 亿美元，携雷霆万钧之势发起了对英国制药巨头阿斯利康（AZ）的恶意收购。如果成功，辉瑞不仅可以坐拥阿斯利康丰富的在售药品和研发管线，还可以享受更低的英国税赋。可惜，这项并购被阿斯利康现任的 CEO 帕斯卡索维奥（Pascal Soriot）在英国政府的支持下迎面阻击，里德只有铩羽而归。

一念不果、再生一念，兜里已经不差钱的辉瑞又于 2015 年底剑指爱尔兰制药巨头 Allergan，打算以高达 1600 亿美元的高价将其鲸吞下腹。此举一旦成功，辉瑞也必将迁往税赋更低的爱尔兰，每年节约近 200 多亿美元的税款。可是，辉瑞的这场如意算盘建立在美国政府的损失之上，被美国财政部以“税负倒置”的新法律拦截。交易失败之后，辉瑞只是失去了一场好梦，但 Allergan 却元气大伤，巨亏之势无以逆转。2016 年，它亏了 18.2 亿美元；2017 年，亏了 59.2 亿美元；2018 年，又亏了 62.5 亿美元。万般无奈之处，当 2019 年艾伯维（Abbvie）向其摇了摇橄榄枝，它就以 630 亿美元的超低身价嫁与豪门，这仅为三年前辉瑞报价的零头。

里德在公司销售与研发方面的作为，我会在后面的章节详细展现。2019 年 1 月，他传位给阿尔伯特·布尔拉（Albert Bourla），以功成身退之姿漂亮地放下了肩头重担。

在加入辉瑞之前，布尔拉是一位在希腊行医的兽医。1993 年，他加入辉瑞的动物健康部门，担任其希腊分公司的技术总监。此后，他在多个不同的职位中历练了 25 年，最终从 COO 的位置上被擢升为 CEO，是一位真正懂得辉瑞的人。他才刚上任一年，除了并购 Array BioPharma 和分拆 Upjohn 部门外，目前政策大多在萧规曹随，且看未来会否有重大改变。

激进收购的 20 年：下面这个列表总结了过去 20 年间，辉瑞在制药领域的并购项目，算是一篇宇宙第一大药厂的修炼记。这拥有不同科技和资源的企业就像大小不一的江河那般前前后后汇入了辉瑞这片大海，串联为一部波澜壮阔的缩小版世界制药企业发展简史。

辉瑞过去 20 年的主要并购项目

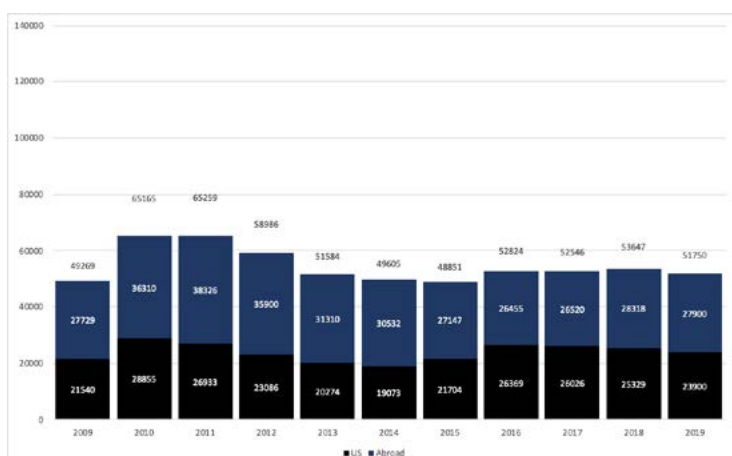
日期	合并/合作对象	金额	意义
2019-07	Array BioPharma	106.4	获得了 Braftovi/Mektovi，这是一个 BRAF/MEK 的联合抑制剂，用以治疗 BRAF 突变型黑色素瘤和结肠癌
2019-07	Therachon	8.1	获得了治疗软骨发育不全（侏儒症）的 TA-46
2016-09	Medivation	140	获得了 Xtandi，用以治疗前列腺癌
2016-08	Bamboo Therapeutics	6.45	获得了杜氏肌营养不良症的基因疗法
2016-07	Bind Therapeutics	0.4	获得了一种纳米粒子聚合物的药物递送平台
2016-06	Anacor Pharma	52	获得治疗湿疹的 Crisaborole
2015-09	Hospira	170	获得了注射药物、输液技术和生物仿制药产品
2015-01	Redvax GmbH	未披露	获得了 CMV 疫苗
2014-12	Baxter International **	6.35	已上市的疫苗产品包括 NeisVac-C 和 FSME-IMMUN/TicoVac
2014-09	Innopharma	3.6	仿制药公司
2012-10	NextWave Pharma	7	获得了多动症药物 Quillivant-XR，但 2018 年拆分了该公司
2011-12	Excaliard Pharma	未披露	获得了治疗纤维化疾病的 CTGF 反义寡核苷酸 EXC-001
2011-07	Icagen	0.56	获得了控制疼痛的钠通道抑制剂管线
2011-02	King Pharma	36	获得了已经上市的疼痛管理产品
2010-09	Foldrx	未披露	获得了 Tfamidis，用以治疗 TTR 淀粉样多发性外周神经退行症和其他罕见疾病
2009-01	Wyeth	680	大型药企合并
2008-06	Encysive Pharma	1.95	获得了 Thelin，一种用于肺动脉高压的内皮素 A 受体拮抗剂与其它研发管线
2008-03	Serenex	未披露	获得了 SNX-5422，一种治疗癌症的口腹 HSP90 抑制剂
2007-12	CovX	未披露	获得了肿瘤和糖尿病方面的药品管线，但于 2013 年撤资退出
2007-11	Coley Pharma	1.64	获得了治疗癌症的 TLR 7/8/9 激动剂药品管线
2006-10	Powermed	未披露	获得了基于 DNA 的疫苗药品管线
2006-04	Rinat Neuroscience	未披露	获得了用于疼痛的 RN624 和治疗阿尔茨海默病的 RN1219
2005-08	Bioren	未披露	获得了 WTM / LTM 平台技术，用以优化抗体开发
2005-07	Vicuron Pharma	19	获得了抗菌剂阿尼芬净和达巴万星
2005-02	Idun pharma	3	获得了治疗丙肝的 IDN-6556，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。
2005-01	Angiosyn	5.27	获得了用以管理血管生成的药品管线
2004-11	Meridica	1.25	获得了一种药物输送技术
2003-12	Esperion Therapeutics	13	获得了一种提高 HDL 胆固醇的药物 ETC-216，辉瑞于 2008 年撤出了该公司。
2003-04	Pharmacia	690	大型药企合并（获得 Celebrex）
2000-02	Warner - Lambert	900	大型药企合并（获得 Lipitor）
** 只收购了 Baxter 已经上市的疫苗产品，并非收购了整个公司			

在售药品和销售业绩

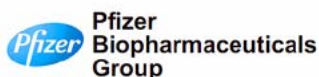
上图显示了辉瑞从 2009 年至 2018 年十年间的销售情况。2011 年，它达到 652 亿美元的峰值，Lipitor 的专利断崖也在那年底如期而至。仿制药纷纷涌入市场之后，Lipitor 带来的美好时光去而不返，公司的销售额连续四年下降，并在 2015 年以 489 亿美元跌至谷底。随着各种新药的推出，它终于开始在 2016 年回升，达到了 528 亿美元。从 2016 年至 2018 年的过去三年中，无喜无忧地趋于平坦。

尽管是一家美国公司，辉瑞的海外销售额一直都高于美国本土所贡献的，不过在 2016 年和 2017 年趋近于平均。从 2018 年开始，海外销售额再次高于美国本土，不过也所差无几。

截至 2019 年，辉瑞的销售额为 518 亿美元，比 2018 年 536 亿美元



辉瑞 2009-2018 年销售额



Biopharma is a science-based medicines business that includes six business units – Oncology, Inflammation & Immunology, Rare Disease, Hospital, Vaccines and Internal Medicine. The Hospital unit commercializes our global portfolio of sterile injectable and anti-infective medicines and includes Pfizer's contract manufacturing operation, Pfizer CentreOne. At the beginning of our 2019 fiscal year, we also incorporated our biosimilar portfolio into the Oncology and Inflammation & Immunology business units and certain legacy established products into the Internal Medicine business unit. Each business unit is committed to delivering breakthroughs that change patients' lives.

Select products include:

- Pevnar 13/Prevenar 13
- Ibrance
- Eliquis
- Xoljanz
- Enbrel (outside the U.S. and Canada)
- Chantix/Champix
- Sutent
- Xtandi
- Vyndaqel/Vyndamax



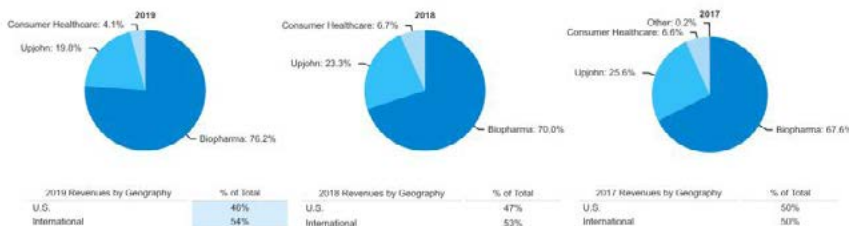
Upjohn is a global, primarily off-patent branded and generic medicines business, which includes a portfolio of 20 globally recognized solid oral dose brands, as well as a U.S.-based generics platform, Greenstone.

Select products include:

- Lyrica
- Lipitor
- Norvasc
- Celebrex
- Viagra
- Certain generic medicines

Pfizer Inc.	Year Ended December 31,								
	Worldwide			U.S.			International		
	2019	2018	2017	2019	2018	2017	2019	2018	2017
(MILLIONS OF DOLLARS)									
Operating Segments:									
Biopharma	\$39,419	\$37,558	\$35,530	\$19,605	\$18,243	\$17,961	\$19,814	\$19,315	\$17,569
Upjohn	10,233	12,484	13,447	3,259	5,209	6,150	6,974	7,275	7,297
Consumer Healthcare	2,098	3,605	3,472	988	1,877	1,851	1,110	1,728	1,621
Other	—	—	97	—	—	64	—	—	33
Total revenues	\$51,750	\$53,647	\$52,546	\$23,852	\$25,329	\$26,026	\$27,898	\$28,318	\$26,519

2019 vs 2018/2017 Pfizer Sales by Sector and by Region



辉瑞 2017 年至 2019 年三大板块的主要销售成绩

的销售额下降了 3.5%，而比 2011 年的峰值低 21% 左右。由此看来，辉瑞公司早已经失去了从前的霸气增长，8 年之后推出的新药品销量依然弥补不了 Lipitor 的专利悬崖所带来销售损失。如果辉瑞再没有新的重磅大药上市或不再进行大规模的企业兼并，它的销售额要重回 Lipitor 所在时的 600 亿美元大关已属难事。

辉瑞将业务分为三板块，第一类被称为“生物制药”（Biopharma），即有专利保护的新药；第二类被称为“Upjohn”，实际上它是辉瑞下属的一个主营仿制药的公司，放到里面的是那些失去专利但仍能贡献销售额的旧药，如 Lipitor、Lyrice 和 Viagra 等；第三类被称为“消费者健康”（Consumer Healthcare），主要是非处方药和大众健康消费品。

2019 年，“生物制药”型药物贡献了 394 亿美元的销售额，占 76.2%；“Upjohn”贡献了 102 亿美元，占 19.8%；“消费者健康”仅贡献了 21 亿美元，占 4.1%。根据它们在 2018 年和 2017 年的表现，可以明显看出，辉瑞将更多的重心转移到科技含量和利润都双高的“生物制药”板块上。

失去专利的药物还能够有如此高的销售额，主要原因有两个：第一，一些药品仅仅是美国的专利到期了，但在其它一些市场还受到专利保护，依然能卖一个好价；第二，某些地方市场对品牌的忠诚度很高，即使药品专利到期，病患也依然愿意支付原来的高价购买辉瑞的出品。2018 年，有专利保护和没有专利保护的药品，在美国市场的销售额各占 75% 和 25%；但在美国以外的市场，却各占 51% 和 49%，基本持平。实际上，2016 年和 2017 年，辉瑞在美国以外的市场，非专利药比专利药还卖得更好。

2019 年 6 月，辉瑞已经把自己的“消费者健康”业务单独拿出来和 GSK 成立了一个合资公司，这里批露的数据是按照合作协议归属于辉瑞的那部份销售额。

2017 年至 2019 年 辉瑞的重磅大药

Direct Product And/Or Alliance Revenues of More Than \$1 Billion		
2019	2018	2017
Prevnar 13/Prevenar 13	Prevnar 13/Prevenar 13	Prevnar 13/Prevenar 13
Ibrance	Lyrice	Lyrice
Eliquis*	Ibrance	Ibrance
Lyrice	Eliquis*	Eliquis*
Xeljanz	Enbrel	Enbrel
Lipitor	Lipitor	Lipitor
Enbrel	Xeljanz	Xeljanz
Chantix/Champix	Chantix/Champix	Viagra
	Sutent	Sutent
	Norvasc	

* Eliquis includes alliance revenues and direct sales in 2019, 2018 and 2017.
 These direct product sales and/or alliance product revenues represent 49% of our revenues in 2019, 51% of our revenues in 2018 and 46% of our revenues in 2017. See the "Analysis of the Consolidated Statements of Income—Revenues—Selected Product Discussion" section of this Financial Review for additional information.

辉瑞销售额超过 10 亿美元的产品

根据上表，我们来分析一下它主要药品的销售。预防肺炎链球菌细菌感染的 Prevnar13 价疫苗销量最高，2019 年达到 58.5 亿美元。第二大药物是 Ibrance，一种治疗乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂。自从 2015 年获批准以来，它就是辉瑞的骨干药品之一，帮助公司扭转着 Lipitor 专利悬崖之后的销售逆势。由于它的适应症在不断增加，市场渗透率也不断提高，2019 年的销售额为 49.6 亿，比 2018 年同比增长了 20%。第三款销售贡献最大的药是与百时美施贵宝（BMS）合作销售的 Eliquis，一种 Factor X-a 抑制剂。它在 2019 年的销量为 42.2 亿美元，比 2018 年增长了 23%。目前 Eliquis 的专利正在受到多家仿制药生产商的挑战，就在 2019 年结束之际，FDA 批准了 Mylan 和 Micro Labs 两种仿制药物的 ANDA。不过，仿制药能否真的可以上市，还要看随后的法律诉讼。如果仿制药商的专利挑战成功了，辉瑞和 BMS 都将损失惨重。

Xeljanz 和 Enbrel 构成次畅销产品。Xeljanz 被批准用于 RA（类风湿关节炎）和溃疡性结肠炎，在 2019 年贡献了 22.4 亿美元。JAK 抑

Phase 2		Phase 3	
Bavencio	1L Merkel Cell Carcinoma	Bavencio	1L NSCLC
Bavencio	Combo w/ PF-04518600 (OX40) - various solid tumors	Bavencio	1L gastric cancer
Bavencio	Combo w/ PF-05082566 (anti-4-1BB) - various solid tumors	Bavencio	1L urothelial cancer
Bavencio	Combo w/ Talzenna - locally adv./met. solid tumors	Bavencio	Locally advanced SCC11N
Bavencio	Combo w/ Talzenna - solid tumors w/ BRCA or ATM defect	Daurismo	Combo w/ azacytidine in AMI. (ORPHAN - U.S., EU)
Daurismo	Combo w/ low dose cytarabine - ANL (EU)	Ibrance	Early breast cancer in adjuvant setting
Daurismo	Myelodysplastic Syndrome	Ibrance	High risk early breast cancer
Talzenna	2L metastatic CRPC	Ibrance	ER+/HER2- breast cancer
Talzenna	Germline BRCA mutated locally advanced TNBC	Lorbrena	1L ALK+ NSCLC (ORPHAN - U.S.)
Dekavil	Rheumatoid arthritis	Talzenna	Combo w/ Xtandi for 1L metastatic CRPC
Dekavil	Inflammatory bowel disease	Xtandi	Metastatic HSPC
PF-06480605	Ulcerative colitis	Xtandi	Non-metastatic high risk HSPC
PF-06650833	Rheumatoid arthritis	PF-04965842	Atopic dermatitis (BREAKTHROUGH)
PF-06651600	Rheumatoid arthritis	PF-06651600	Alopecia areata (BREAKTHROUGH)
PF-06651600	Ulcerative colitis	Xeljanz	Ankylosing spondylitis
PF-06651600	Crohn's disease	PF-06425090	Primary <i>Clostridium difficile</i> infection (FAST TRACK)
PF-06651600	Vitiligo	PF-06482077	Invasive and non-invasive pneumococcal infections (BREAKTHROUGH)
PF-06700841	Alopecia Areata	Fidanacogene elaparovect	Hemophilia (BREAKTHROUGH, ORPHAN - U.S., EU, PRIME - EU)
PF-06700841	Psoriasis	PF-06838435	Acute vaso-occlusive crises associated with sickle cell disease in patients aged 6 years and above (FAST TRACK, ORPHAN - U.S., EU)
PF-06700841	Ulcerative colitis	Rivipansel	
PF-06700841	Crohn's disease	Somatogron	Adult growth hormone deficiency (ORPHAN - U.S., EU)
PF-06700841	Vitiligo	PF-06836922	Pediatric growth hormone deficiency (ORPHAN - U.S., EU)
PF-06823859	Inflammatory disorders	PF-06836922	OA (FAST TRACK), chronic low back pain (FAST TRACK), cancer pain
PF-06842433	Invasive and non-invasive pneumococcal infections	Tanezumab	Treatment of infections caused by gram-negative bacteria for which there are limited or no treatment options
PF-06730512	Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)		
PF-06741086	Hemophilia (ORPHAN - U.S., EU)		
PF-07055480	Hemophilia (ORPHAN - U.S., EU, FAST TRACK)		
PF-05221304	NASH with liver fibrosis (FAST TRACK)		
PF-06835919	NASH		
PF-07055341	Combo of PF-05221304 and PF-06865571 for NASH		

辉瑞 2 期和 3 期研发管线

制剂虽然效果不错，但毒副作用都比较强。实际上，2019 年 7 月 FDA 就在 Xeljanz 的药物标签上添加了黑匣子警告，称该药物可导致患者血栓和死亡风险增加，这肯定会损害其未来的销售成绩。Enbrel 是一款与安进（Amgen）合作销售的 TNF α 抑制剂，辉瑞获得了北美以外的全球市场销售权。2019 年它的销售额为 17 亿美元，与 2018 年相比下降了 20%。尽管安进通过专利诉讼守住了美国生物仿制药的冲击，却没能将这些保护延伸至海外市场。辉瑞在这款药上的销售额逐年下降，反映出生物类似药已进入了某些地方市场。

辉瑞的 Upjohn 部门负责非专利药物销售，它 2019 全年的销售额为 102 亿美元。销售额的前三名为 Lyrica、Lipitor 和 Norvasc。仿制药的侵蚀正在加剧，Upjohn 部门中的大多数药品与 2018 年同期相比都有

'Up to 15 in 5' Programs			
Up to 15 Potential Blockbusters Approved by 2022 (Subject to Attention)			
THERAPEUTIC AREA	PROGRAM	NEXT STEP	TIMING
Oncology	1 I/O Mono / Chemo Combo	Phase 3 pivotal readouts for Bavencio (1L gastric, 1L urothelial)	1H 2020
	2 I/O-Targeted Agent Combo	PDUFA June 2019 for Bavencio + Inlyta (1L advanced RCC)	1H 2019
	3 Targeted Cancer Agents (collective)	Potential EU approvals	1H 2019
	4 Ibrance Early-Stage Breast Cancer	Phase 3 pivotal readouts for PENELOPE and PALLAS	2H 2020
	5 Xtandi (M0 CRPC ✓ & M0M1 HSPC)	File ARCHES data (mHSPC); EMBARK Phase 3 readout (nmHSPC)	2019; 2H 2020
IBI	6 JAK1 (Atopic Dermatitis)	Phase 3 monotherapy readouts	1H 2019
	7 JAK3 (Alopecia Areata / Vitiligo)	Phase 3 pivotal readout for alopecia areata	2H 2021
	8 Xeljanz Lifecycle Mgt (PsA, UC, AS)	Phase 3 pivotal readout for ankylosing spondylitis	2H 2020
	9 Clostridium Difficile	Phase 3 pivotal readout	2H 2020
Vaccines	10 Staphylococcus Aureus	Discontinued (futility)	N/A
	11 20v Pneumococcal Next-Gen	PCV20 Infant POC readout; potential PCV20 Adult filing in the U.S.	2019; 2H 2020
	12 Domagrozumab (DMD)	Discontinued (futility)	N/A
Rare Disease & Internal Medicine	13 Rivipansel (VOC of SCD)	Phase 3 pivotal readout	2H 2019
	14 Tafamidis (ATTR cardiomyopathy)	PDUFA July 2019/(November 2019 for free acid formulation)	2H 2019
	15 Tanezumab (OA & CLBP)	Reviewing data and evaluating next steps	ongoing
Potential Upsides			
Hemophilia B (FIX Gene Therapy)		Pivotal Phase 3 study start	2H 2019
Biosimilars Bundle (RA & Cancer)		Up to four potential approvals (potential blockbuster in aggregate)	2019-2020

✓ Achieved Approval(s)
 + Positive Pivotal Data
 □ Negative Pivotal Data
 * Expedited Designation

Up to 15 in 5 计划

明显下降，由此看来，恋战在仿制药市场并非辉瑞的长远之策。实际上，2019 年 7 月，辉瑞宣布其 Upjohn 部门将与 Mylan 公司合并，并计划于 2020 年中期时正式将其分拆为“新”的仿制药公司。

研发管线和未来

辉瑞拥有相当丰富的研发管线，远超本文可以涉及的篇幅，上面的图表仅为二期和三期临床阶段的众多项目，辉瑞相信其中的 25 至 30 种药品有望于 2022 年前获批上市。它们属于多个研发领域，包括肿瘤学、免疫学、疫苗、罕见病、NASH（非酒精性脂肪性肝炎）、疼痛和其它不同的方向等。而肿瘤学、免疫学和罕见病是辉瑞目前最活跃的 3 个领域。

实际上，在肿瘤治疗方面，辉瑞有一款药物 Bavencio，是正在与德

国默克公司（Merck-AG）共同开发的 PD-L1 单抗。2017 年 3 月，该药已经获批用于转移性的默克尔细胞癌（一种皮肤神经内分泌癌），又于 2017 年 5 月获批用于晚期膀胱癌。2019 年 5 月，它再次获批，可以与辉瑞自己的一款 VEGF 抑制剂 Inlyta 联用，作为晚期肾细胞癌（RCC）患者的一线治疗方案。^{Torcetrapib 的药理作用机制}不过 Bavencio 这 3 种适应症的销售量都很小，还需要分一半给德国默克公司，目前辉瑞的公开销售资料中都难以找到它的身影。此外，Bavencio 还在进行包括一线 NSCLC 和胃癌等多种癌症的临床试验，其中包括 5 个二期临床和 4 个三期临床。虽然辉瑞在 Bavencio 上异常努力，从商业价值而论，它毕竟比 BMS、默沙东、罗氏和 AZ 等多个 PD-1/PD-L1 药品起步更晚，所谓一步差则步步差，未来道路将甚为艰难。

2017 年 6 月，辉瑞在洛杉矶举行的高盛医疗保健会议上启动了一项新计划，名为“15-in-5”。这一计划概述了辉瑞认为在未来 5 年内可以迅速获得审批的 15 个优先项目，它们分属于肿瘤学、免疫学 / 炎症、疫苗、罕见病和内科等五个领域：

- 在肿瘤学方面，辉瑞有以 Ibrance 和 Xtandi 为主要代表的免疫肿瘤药物，其适应症为乳腺癌和前列腺癌。

- 在免疫学 / 炎症方面，它有一款用于湿疹的新 JAK-1 抑制剂（PF-04965842），并于 2018 获 FDA 批准为突破性疗法（BTD）。它是一种小分子 JAK-1 抑制剂，与 IL-4、IL-13、IL-31 和 IFN- γ 等的调节相关，用于治疗多种免疫疾病。辉瑞另有一款针对脱发和白癜风的 JAK-3 抑制剂（PF-06651600），希望能够为脱发人士带来福音。此外，Xeljanz 除了用于 RA 和溃疡性结肠炎外，针对强直性脊柱炎的适应症也处于三期临床开发阶段。但是，该药品被 FDA 贴上了“黑匣子警告”，提示它可能会有导致死亡危险的副作用，前路也会充满坎坷。

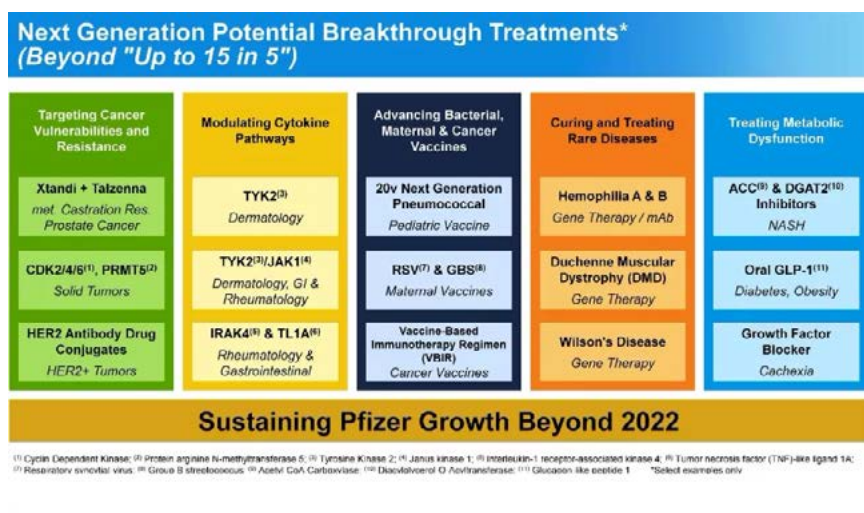
- 在预防性疫苗方面，辉瑞有 3 个研发计划。第一款是艰难梭菌疫苗 PF-06425090，第二款是第二代链球菌肺炎疫苗 PF-06482077，它将目前大卖的 13 价疫苗升级为 20 价，可以覆盖 20 个亚菌株。本来还有一款药物是针对金黄色葡萄球菌而开发的疫苗，但由于临床试验数据不佳，

该计划也就停止了。

· 在罕见病方面，辉瑞有一款药物 Rivipansel，是治疗镰刀状细胞病的 Pan-selectin 抑制剂。它还有一款药物 Tafamidis，是治疗 aTTR 心肌病的抑制剂。这两款有趣的药物看来充满前景。但不幸的是，治疗杜氏肌营养不良症的 Domagrozumab 因为临床试验失败，计划已经告吹了。

· 此外，辉瑞早年研制出一款用于治疗神经性疼痛的 NGF 单抗 Tanezumab。2013 年，礼来与辉瑞签署了一份价值 18 亿美元的协议，共同开发该药。与阿片类止痛药不同，它是一种 NGF 靶点的单抗。当身体处于疼痛状态时，体内的 NGF 水平便会随之升高，该药可以抑制疼痛信号进入大脑。鉴于目前阿片类药物在美国出现了严重的滥用危机，人们对 Tanezumab 寄予了厚望。2017 年时，它已经获得了 FDA 的快速审评资格。

总之，2017 年公布的这“15-in-5”计划，其中有两个已经失败而被终止。作为替补的其中一个新药是针对 B 型血友病的 PF-06838435。它是一种新型的基因治疗药物，含有一个优化的凝血因子 IX 基因，在进入



超越 Up to 15 in 5 计划

体内后能持续释放内源性凝血因子 IX，从而省去长期注射所造成的不便。

2016 年，该药已获得了 FDA 的突破性药物资格（BTD）。

其它不在“15-in-5”计划中的管线药物，目前有 2 个正处于三期临床阶段：一款 Aztreonam/Avibactam 组合的 PF-06947387 新型抗生素，目前处在“医院获得性肺炎”和其它复杂性感染的临床开发过程中；另一款新药 Somatrogen，是一种长效的人类生长激素 hGH-CTP。它是通过 OPKO 公司的 CTP 平台（Carboxyl Terminal Peptide）来修饰的激素，目前也处于侏儒症的开发之中。

辉瑞认为“15-in-5 计划”对提升研发能力有所帮助，最近又发布了一个升级版本，称为“超越 15-in-5 计划”，针对辉瑞早就有的另外一些开发项目提前发力。其中包括：

肿瘤学方面，有一款治疗实体瘤的 PRMT5 抑制剂和一款针对 HER-2 靶点的 ADC 药物；

免疫学方面，有一款治疗自身免疫性疾病的 TYK2 抑制剂，但这款药起步较晚，可能已经赶不上 BMS 的同类 TYK2 竞争。幸好辉瑞还有一款 IRAK4 抑制剂和一款 TNF-Ligand-Like 1A 抑制剂，都属比较新颖的靶点；

疫苗方面，有针对孕妇的 RSV（呼吸道合胞病毒）和 GBS（吉兰 - 巴雷综合征）疫苗，以及一些正在开发中的癌症疫苗。

随着近来基因科技的蓬勃发展，辉瑞还拥有针对 DMD（进行性肌营养不良症）、血友病 A 型和 B 型，以及 Wilson 病的多种新基因疗法。辉瑞还有治疗 NASH 的 ACC 和 DGAT2 抑制剂的两款药物。不过，最近多个治疗 NASH 的药物都宣布失败，这两款辉瑞的新药的前景也尚未可知。此外，为了与诺和诺德（Novo Nordisk）公司竞争，辉瑞的口服 GLP-1 也正在研发之中。辉瑞有一款用于治疗 Cachexia 的生长因子抑制剂，该领域医疗需求还未满足，也非常值得进一步关注。

不过遗憾的是，纵观辉瑞目前处于二期和三期临床的药品管线，它虽然拥有大量的可上市药物，却没有出现引人注目的明日之星，主要还是以 Me Too/Me Better 的管线为主。

结语与启思

毫无疑问，辉瑞是跨越两个世纪的伟大药企之一，即使这样，它迈出去的每一步都像其它任何一家公司那样有惊有险。身为今日的行业至尊，它也依然在自家药品的专利断崖和它家药品的技术突破前走得如履薄冰。

从辉瑞的一代药王 Lipitor 身上，我们再次感受到一款卓越的重磅药物是如此可遇而不可求。机会之难，甚至比宝宝们投生在白金汉宫的可能性更为渺茫。为了再获得一个类似 Lipitor 的大药，辉瑞穷尽了一切可能，无论是每年在研发方面投资 70 亿至 100 亿美元，还是花了 630 亿进行精准性并购，却连产生一款销售额只及 Lipitor 一半的药品也未能如愿。

不过，任何一家得到一款药王的公司不仅仅靠运气，骨子里还要靠实力。我们历数 Lipitor、Humira 和 Keytruda 这三任药王，再将当下全球销售额最高的十大药品一一过目，拥有它们的公司每一家都是世界级的制药巨头。一款重磅药品要走过所有适应症的临床试验，将花费掉一座座金山银山。一家公司如果没有足够的资金作入场券，连玩这场游戏的资格都没有。所以，对于制药企业来说，真正要追求的不是药王和重磅药，而是企业实力；真正要担心的不是专利断崖，而是研发实力。只要企业有实力，有没有药王都有可能称雄一方；只要研发有实力，一代后药推前药，一药更比一药好。在这个问题上，读者诸君可有不同的看法？

这本书会覆盖大大小小共二十家制药企业，它们之间强弱有别，而每一个药企自身也有盛衰变化。究竟是什么样的因素造成了这些区别呢？如果说是时代，为什么同样的历史背景之下，有的企业经营得好，有的企业经营得不好？如果说是地域，为什么同一个国家的药企也要排座次、论长幼？如果说是资金，哪一家企业的财富与江山不是凭借自己的能力挣来的？这些都是影响因素，但都不是最核心的。其实，造成企业之间大不相同的真正原因只有一个，就是掌舵人领导力的高下之别。

在纷繁复杂的商业环境中，一位卓越的 CEO 必须看得清前景、辨得明方向。辉瑞今天的成功，得益于 50 年历史中的三位领袖：1972 年上任的爱德华·普拉特，毅然决然地带着公司从多元化的泥沼中走出来，回归到了制药的正确轨道中来；1991 年上任的威廉·斯蒂尔，明白单单依靠研发无法在竞争中获胜，便制定了“适当研发+一流营销”的最佳营运战略；2010 年上任的伊恩·里德在公司危机重重，却无重磅药物可卖时，采用让药品逐渐涨价的方式获得了预测之外的海量利润，从而支撑着辉瑞度过了危机。当然，如果谈道德和伦理，里德的策略不值得为人称颂，他也远非瓦叔那样的伟大企业家；不过，如果谈公司治理，他确实救下了风雨飘摇中的辉瑞。如果没有这三位远见卓识的商业领袖，辉瑞很可能呼啦啦起了高楼，又呼啦啦高楼塌。我们所知道的柯达和摩托罗拉，一度也以老大之尊位执行业牛耳，却因为它们当时的 CEO 错看了企业的未来方向，今日已经烟消云散了。

除了能够清晰看见企业发展的方向，CEO 是否有足够的人格魅力带领团队朝着自己确定的愿景一路走过去，同样也至关重要。文章开头时退场的杰夫·金德尔和他的前任亨利·麦金内尔，都没有在这一项上拿到高分。大公司的 CEO 表面上大权在握，实际也处在所有复杂关系的交汇点上。如果他们没法平衡好来自各个山头的种种力量，不知不觉中领导力将大打折扣。人类历史数千年的长河，几乎任何一个篇章都在讲述得人心者得天下的故事，这些素材古今中外比比皆是。麻省理工的斯隆商学院在培养学生的時候，会精深地分析组织当中的个体和群体心理。以近代来说，中国有孙中山和毛泽东，而美国也有肯尼迪和里根。放在制药行业，或者放在辉瑞，何尝不是如此？

您对领导力有什么样的看法呢？什么样的领导风格最能带动制药公司的成长？欧美药企的 CEO 很多都是 MBA、律师、会计师、科学家、医生等出身，您认为什么样的人 and 什么样的背景最适合当 CEO 呢？希望我们的文章能够引起您的思考。

参 考 资 料

- ◆ <http://www.biodiscover.com/news/company/43000.html>
- ◆ <http://www.workcargroup.com/downloads/ForumSpS00.pdf>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Edmund_T._Pratt_Jr
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Henry_McKinnell
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Ian_Read
- ◆ <https://finance.yahoo.com/chart>
- ◆ <https://fortune.com/fortune500/2019/pfizer>
- ◆ <https://news.pharmacodia.com/web/informationMobileController/getMobileNewInformationById?id=8a2d9837612b05a10161382be3950448>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/person/18495385>
- ◆ <https://www.drugwatch.com/manufacturers/pfizer>
- ◆ <https://www.fool.com/investing/2019/04/14/the-3-greatest-risks-pfizer-faces.aspx>
- ◆ <https://www.forbes.com/companies/pfizer/#672e427f2d6b>
- ◆ <https://www.pfizer.com/about/history/all>
- ◆ https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/ian_read_to_retire_as_executive_chairman_of_pfizer_s_board_of_directors_chief_executive_officer_dr_albert_bourla_named_chairman
- ◆ <https://www.pfizer.com/science/drug-product-pipeline>
- ◆ <https://www.proclinical.com/blogs/2019-3/the-top-10-pharmaceutical-companies-in-the-world-2019>
- ◆ <https://www.rankingthebrands.com/Brand-detail.aspx?brandID=1047>
- ◆ <https://www.statista.com/statistics/264827/pfizers-worldwide-viagra-revenue-since-2003>
- ◆ <https://www.thepharmaletter.com/article/all-change-at-pfizer-as-new-ceo-shakes-up-leadership-team>
- ◆ <https://www.thepharmaletter.com/article/pfizer-current-difficulties-and-future-challenges-as-seen-by-visiongain>

The background is a deep blue, abstract composition. In the upper left, a portion of a magnifying glass is visible, with its lens reflecting a bright blue light. Below and to the right, there are swirling, ethereal patterns of light blue and white, resembling smoke or liquid in motion. Several bright, out-of-focus blue spheres are scattered throughout the scene, creating a sense of depth and movement. A semi-transparent dark blue rectangular box is positioned in the center, containing the title text in white.

在转型中纠结的 拜耳 (Bayer)

不再被信任的 CEO

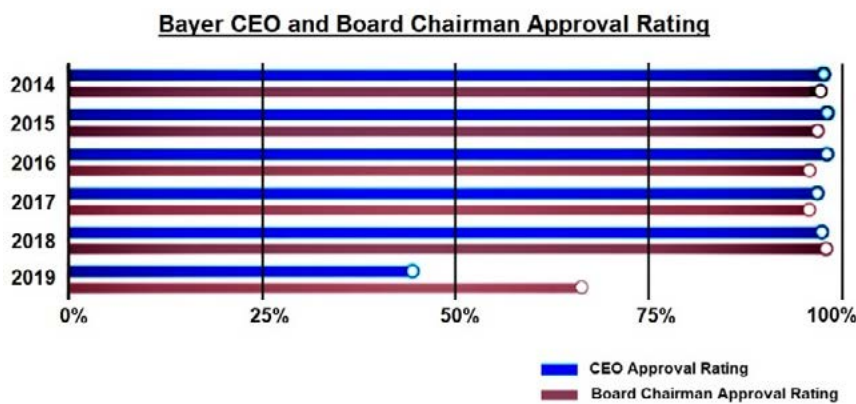
2019 年 4 月，德国勒沃库森（Leverkusen）乍暖还寒。一个头发微秃的中年男士灰头土脸地坐在会议中，承受着众多投资者对他一浪高过一浪的指责。看到大家齐刷刷地投过来那种失望而愤怒的眼神，他只想逃避。如果此时此刻地上能够裂出一道缝，相信他会毫不迟疑钻到里面。2016 年 5 月，同样在这个场地内，他却享受着大家的掌声、赞美，以及充满了期许和信任的目光。仅仅三年之隔，曾经的无限风光一去不返，他究竟经历了一个什么样的故事？

这位男士是德国制药巨头拜耳公司的当任 CEO 沃纳·鲍曼（Werner Baumann），2016 年 5 月是他被委任上台的时间。

拜耳成立于 1863 年，全球总部设立在德国的勒沃库森市。这里一边是具有百年历史的老区，另外一边是集合了现代各种高科技的新办公区。明媚的春光里，新与旧融合得优美而和谐，似乎向世界彰显着拜耳悠远的过往和实力满满的今天。不过，走过了 156 年光荣之路的拜耳，早已经不再像表面这样花团锦簇了。实际上，CEO 鲍曼在过去三年的领导里，给拜耳带来了重重危机。

就在 2019 年 4 月举办的年度股东大会上，拜耳的全体股东普遍表达出对鲍曼的强烈不信任感，并针对这位 CEO 举行了一次信任投票，这算是在德国所有上市公司中开了一条先河。鲍曼的得票连一半也不到，但由于他背靠着一棵结实的大树，避免了职场上的一场滑铁卢。而这棵大树，就是拜耳的董事会主席沃纳·温宁（Werner Wenning）。这位根深叶茂的老帅马上表态，自己对这样的投票结果深感遗憾，不过，他强调董事会依然和鲍曼在一起。为了缓解众多股东的不满，拜耳宣布将会对内加强对法律事务的监督，对外则聘任更多法律顾问。

拜耳真正面对着问题是大还是小，以至于董事会认为这样的表态就能够化解投资者对 CEO 如此巨大的信任危机？接下来，让我们进行抽丝剥茧的层层分析。



拜耳 CEO 与董事会成员的支持率

一场“地狱联姻”

2018 年 6 月，拜耳以 630 亿美元的巨资，收购了以种子和农药为主营业务的美国农业巨头孟山都（Monsanto）。这次交易刚刚尘埃落定的几周之内，孟山都原有的著名除草剂产品 Roundup 就面临巨额的诉讼，并且不幸以败诉告终。

这场官司的首位原告现年 46 岁，曾经负责多个学校的房屋管理工作，目前罹患晚期淋巴瘤。他认定 Roundup 除草剂是自己患病的主要原因，就将孟山都告上了法庭。陪审团认为孟山都犯有商业上的“欺诈罪”，因为它无视自己的责任，没有提醒用户该除草剂有致癌的可能，从而导致了原告持续多年大量使用该除草剂。美国旧金山陪审法庭裁定，孟山都必须向原告支付高达 2.9 亿美元的赔偿金。随后，受到这一案件的鼓舞，同类案件一一浮上台面。

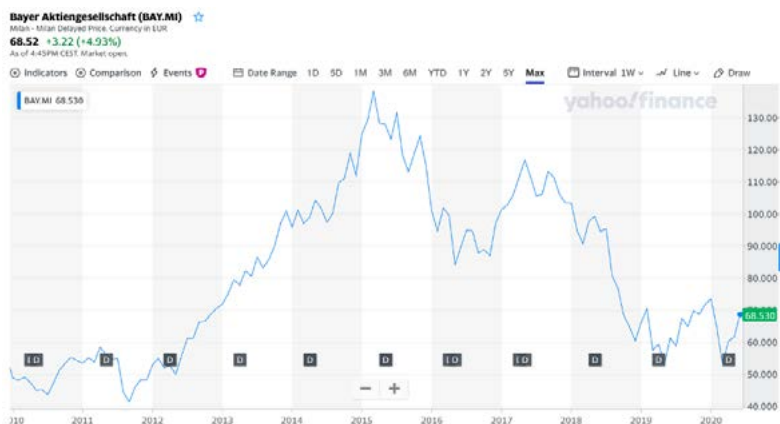
这一除草剂的主要成份为草甘膦，拜耳当然否认其致癌性。不过，国

际权威机构对此一直都有争议。美国国家环境保护局，以及欧盟和德国的监管机构都认为，相关除草剂不会致癌；然而，隶属于世界卫生组织的国际癌症研究机构(IARC)则在3年前就表示，草甘膦可能会引发人类的癌症。

陪审团和法庭并没有选择站在拜耳的一方。同年10月份，旧金山的一名联邦法官又批准了400多宗关于除草剂致癌的新起诉。单单在美国，拜耳就要面对5000多桩类似的官司。分析师估计，这些法律官司将使拜耳负债55亿至277亿美元。在德国，联邦农业部长克勒克考虑将限制草甘膦的使用，而其它国家也准备对其施行禁令，这意味着Roundup除草剂的市场很可能就此荡然无存。面对困境，拜耳宣布将对这些法律判决提出上诉。然而，投资者的信心已经遭受了重大的打击，拜耳的股价连连下挫，几个月内就蒸发了公司30%的市值。

为了在逆势中重拾投资者的信心，拜耳于2018年底宣布了重组计划。为了提高利润，它计划出售各种资产，同时裁员10%。裁员之后，受到严重影响的员工在2018年底进行了大规模的示威。这个重组计划非旦于事无补，还再一次打击了投资者的信心，股价继续掉得稀里哗啦。

2018年12月底，为了在溃不成军的状态下鼓舞士气并挽回自身形像，鲍曼公布了未来4年的销售预测。他认为，在孟山都的帮助下，公司的销售额和利润在2022年前都将稳步攀升。可惜在接下来的头半年就遭遇到了极端气候，以农业为主的孟山都深受其负面影响，业务极度疲软，只能交出一份让鲍曼打脸的业绩，拜耳股价继续一路狂泄。到了2019年的投资者大会之前，公司股价只有54欧元，仅为2015年高峰时137欧元的39%，相当于拜耳的整体市值已经跌到了为收购孟山都所付出的630亿美元的价格。也就是说，因为购买了孟山都，拜耳自身的价值差不多蒸发掉了。这一赤裸裸的现实，让投资者和媒体毫不客气地将这一商业并购称之为“地狱联姻”。2016年才上位的鲍曼，究竟是这一商业事件的始作俑者还是背锅侠？



拜耳股票走势图

鲍曼和他的孟山都之梦

1962 年，沃纳·鲍曼生于德国克雷菲尔德。他曾在亚琛工业大学和科隆大学学习经济学，希望自己有朝一日可以获得经济学博士学位。他最早的理想是在审计师事务所工作，后来却阴差阳错地进入了拜耳。1988 年，26 岁的鲍曼从拜耳财务部开始了第一份职位。很快，他就成了拜耳西班牙业务负责人温宁的私人助理，并由此平步青云。顶头上司温宁被一步步提升为拜耳的 CEO，退任后继续担任董事会主席，他也让鲍曼有机会在拜耳的各个部门得到历练。深得温宁器重，鲍曼逐渐升任为首席财务官，后又升任为首席战略官。2006 年，拜耳收购 Schering AG，鲍曼作为公司高管与战略负责人功不可没。2016 年 2 月，鲍曼被任命为继马林·德克斯（Marijn Dekkers）后的下一任 CEO，并于同年 5 月完成接棒过程。

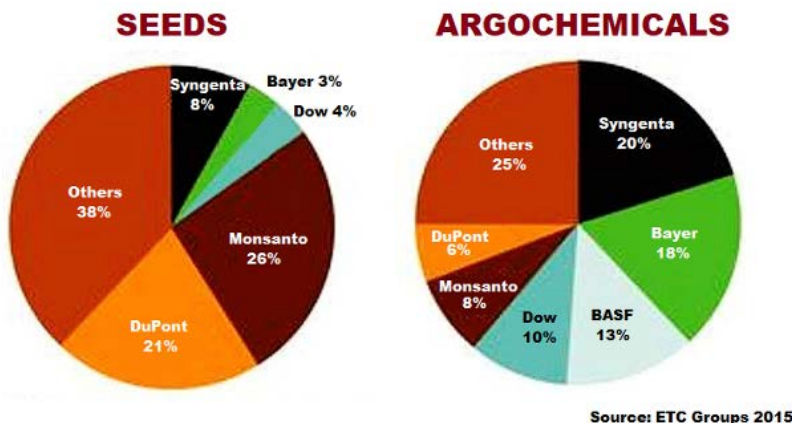
德克斯是何许人也？2010 年 10 月，他从温宁手中接下了拜耳 CEO 的重任，而拜耳的辉煌顶点即发生在他掌权后的 2015 年。他在荷兰蒂尔

堡长大，在拉德布德大学获得化学学士学位，又在埃因霍温科技大学获得了化学工程博士学位。1985 年他加入通用电气（GE），三年后就成长为 GE 系列聚合物的研究总监；1995 年他加入了联合信号公司（后来更名为 Honeywell 国际公司）；2002 年，他成为 Thermo Electron 公司的 CEO。在这个职位上，他发起了大规模的公司重组，剥离出多个利润低下的部门，将资源投入到公司最为赚钱的核心业务。2006 年，他主导 Thermo Electron 收购了 Fisher Scientific，并将迅速长大的公司更名为赛默飞世尔公司（Thermo Fisher Scientific）。

2010 年初，时年 53 岁的德克斯被拜耳请到了董事会，九个月之后，温宁将 CEO 的权杖交到了他的手中。这位深谙企业重组和整合的商业奇才，从默沙东（MSD）手中收购了消费者产品业务，并分拆出与主营业务相关较远的材料科学部门，从而将整个公司的系统聚焦于更为赚钱的生命科学领域。他还改革了拜耳的组织架构，使不同机构在一个强大的拜耳品牌大伞下协调运作。在属于他短短六年的 CEO 时代（2010-2016），拜耳的股价上涨超过 200%，公司的实力和价值得到了极大提升。然而出人意料的是，业绩卓越的德克斯竟然提早一年退休离任了。

2016 年，鲍曼刚刚接任德克斯 CEO 的职位不到 10 天，就马上发起收购孟山都。他原以为凭此一战，自己将名垂拜耳的青史，殊不知却败光了德克斯积累下来的家业。

鲍曼为何对孟山都如此情有独钟？实际上，还在担任拜耳的首席战略官时，他就在思考如何将公司规模较小的农业科学业务做成世界老大。孟山都的基因改良种子和高科技农作物产品举世无双，在鲍曼看来，这家公司就是实现自己宏图霸业一颗必胜的棋子。他认为，如果将拜耳势小量微的农业科学业务装到孟山都的大篮子里，就能够一举成就全球农业市场的领导格局。鲍曼的骨子里认为，随着人口增长，全球人均耕地的面积正在缩小。基于人类吃饭的刚需，农民必然要购买孟山都的转基因种子来提高单位土地的产量。而且，拜耳两种最畅销药物都将在 2023 年失去专利保护，



拜耳收购孟山都前各大公司种子和农药的市场份额

即抗凝血药 Xarelto 和黄斑病变大药 Eylea。一旦买到了“前景辉煌”的孟山都，两款大药专利断崖后下跌的销售额也将得到填补。此外，由公司并购而产生的“红利”也会使这场交易变得非常划算。收购成功后，只要将两家公司的重复部门进行合并和裁员，拜耳每年能够节省 12 亿美元的开支。这笔巨资足够加速公司新产品的开发，大大提升研发实力。

如此“百利而无一害”的买卖，难道不是每家公司都梦寐以求的吗？鲍曼起心动念之后，一直提心吊胆怕自己的如意算盘落空了。2015 年，孟山都试图收购瑞士先正达公司（Swiss Syngenta AG），如果成功，拜耳势单力薄的农业业务很可能被边缘化。不过，孟山都发起的这场并购并未成功，相反地因其失败而引来了自身的股价大跌。鲍曼见猎心喜，真是“天佑我也”，收购孟山都的最佳时机终于到了。就在这关键的时间点上，也就是 2016 年 5 月，拜耳的功勋 CEO 德克斯突然离任，而一心想实现“孟山都之梦”的鲍曼顺利上台。

正式手握拜耳大权还不到两周，鲍曼就在自己“老靠山”董事长温宁的大力支持下，踏上了美利坚的国土。他在圣路易斯孟山都的公司总部，后顾无忧地发出了邀约，计划以 620 亿美元收购孟山都。由于孟山都认

为这一价码过低，势在必得的鲍曼置资本市场的质疑于不顾，四个月内数次抬高报价，最终以 660 亿美元现金的收获条件获得了孟山都董事会的首肯，为德国历史上最大的一场公司收购。

孟山都入局之后，鲍曼还需要说服拜耳的股东们。实际上，许多拜耳的投资人认为公司应该专注于制药领域持续精耕，期望公司能收购一家中型生物制药公司，而不是孟山都这样的农业巨头。他们明白，为了获得收购孟山都所需的大量现金，公司必将负债累累，这会导致制药业务本该得到的资金出现匮乏。为了化解这批意见相左的股东们反对，鲍曼给出了一个终极承诺，即孟山都的交易不会降低公司对其他部门的投资，尤其是制药部门。当然，拿下孟山都之后，鲍曼面对的是一个巨大的财务黑洞，他要想履行诺言，怕也是巧妇难为无米之炊了。

按照最初的计划，这桩交易本该于 2017 年完成，但没想到半路会杀出一个程咬金，欧洲和美国反托拉斯监管机构开始对这次收购进行审查。这次审查将交易时间推迟到 2018 年 6 月，实际交易金额也降为 630 亿美元。这一波又引起三折，按照反托拉斯法，拜耳正式成为孟山都的新主人之前，必须将一些原有的农业资产出售掉，其中一位买家是巴斯夫公司（BASF）。这样一拖，又是好几个月，当孟山都的律师在为第一场 Roundup 的诉讼和审判作准备的时候，拜耳还没有真正接盘经营孟山都的业务，也没有任何高管被允许参与到这场法律纠纷的处理中。实际上，两家公司当时的主要精力都放在了如何收拾合并后的混乱局面，对这场官司的投入较为有限。于是，这场在科学上本该有争议的官司全部倒向了消费者一方。如此不堪的后果令拜耳股价大幅下跌，从此一蹶不振。

鲍曼本以为这场棋局必定全盘皆赢，却步步失利。他这一场关于孟山都的“人生美梦”，短短三年内就转变成了噩梦。不过，这场滑铁卢仅仅是拜耳在赢取历史性战略成功所必须付出的代价，还是不应该走的弯路？让我们再次复盘，如果政府当局的审查流程走得更快，拜耳可以参与到 Roundup 的法律纠纷中，是不是就可以避免这场滑铁卢呢？让我们回到拜耳的历史中寻找答案。

从染料和阿司匹林开始的拜耳

拜耳在不同国家的 350 个城市设有分支机构，共有十多万名员工。这家巨型公司于 1863 年起于微末之中，商人弗德里·拜耳（Friedrich Bayer）与颜料大师约翰·威斯考（Johann Weskott）在德国乌帕塔的巴门（Barmen）创建了一家颜料公司。1912 年，公司经历 50 年的发展之后实力得到了积累，将总部迁往德国莱茵河畔的勒沃库森。1925 年，拜耳与其它公司合并为当时欧洲最大的化学集团——法本公司（I.G. Farben AG）。二次世界大战时，法本公司曾经在纳粹集中营里开办化学劳动工厂，并进行药品的有关实验，因此一度臭名昭著。纳粹垮台后，法本被拆散，拜耳公司得以重新独立出来。

拜耳的第一款药物是乙酰水杨酸，它是水杨苷（salicin）的一种改良形式，最早是从柳树树皮中获得的一种草药，在民间应用很广。拜耳利用化学技术制造出纯度更高的乙酰水杨酸，比天然草药有更好的疗效和更低的副作用。1899 年，拜耳开始用“阿司匹林”为商品名开始销售这种药物。为了增加销量，拜耳向三万名医生发放了阿司匹林的宣传资料，并陆续在世界各地开设生产阿司匹林的工厂。由于推动力度强大，阿司匹林很快成为畅销药物。在乙酰氨基酚和布洛芬问世以前，阿司匹林“独占”了非阿片类止痛药市场数十年。阿司匹林是人类历史上最成功和最有效的一款药物，直到现在，它依然被世界卫生组织列为医疗系统所必需的“最重要”药物。

在 20 世纪初期，拜耳相继合成了止痛药海洛因、镇静催眠药苯巴比妥和抗菌药磺胺。拜耳不是首家合成海洛因的公司，但它却是首家将其以

吗啡替代品进行商业推广的公司，还把海洛因作为止咳和镇痛的 OTC 药物进行销售。后来，人类发现海洛因有很强的成瘾性，就逐渐让它消失于医疗市场了。

拜耳对现代医学的另一个重要贡献是苯巴比妥。1903 年，它从一位发明者那里获得了二乙基巴比妥酸的专利许可；1904 年，它将其作为一种睡眠辅助剂以商品名 Veronal 出售；后来，拜耳又对其化学结构进行调整，于 1911 年产生了疗效更好且药效持续期更长的苯巴比妥。1970 年代前，苯巴比妥被广泛用于失眠、焦虑、癫痫和麻醉。截至 2014 年，它仍然在世界卫生组织的基本药物清单上。

拜耳的病理学和细菌学研究所所长格哈德·多马克（Gerhard Domagk）还发明了一种硫磺基药物磺胺（Prontosil），该药物最初被拜耳定位为一种染料而非药物。后来科学家发现该产品对肺炎有效，逐渐掀起了磺胺类药物的研究高潮，使其成为了 20 世纪初期最重要的抗生素。这是世上第一个被成功商品化的抗生素，它的出现开启了人类医学新纪元，多马克本人于 1939 年获得了诺贝尔奖。直到二战时期，以青霉素为代表的新一类抗生素以“疗效广、毒副小”闪亮登场，磺胺才逐渐走下历史的舞台。

第二次世界大战后，法本公司被拆分回最初组成它的 6 家公司，随后又被合并为 3 家，即拜耳、巴斯夫和赫斯特。除了阿司匹林、海洛因、苯巴比妥和 Prontosil，拜耳在其它许多方面也领导着现代医学。例如，它开发的一种氟喹诺酮类广谱抗生素 Cipro（环丙沙星），于 1987 年获 FDA 批准上市。2010 年，环丙沙星的处方量超过了 2000 万张，排在美国常用抗菌处方药的第 5 名。拜耳还生产了一种著名的黄体酮避孕药 YAZ（屈螺酮），一直在避孕药市场上占据主导地位。

除制药业务以外，拜耳还有消费者健康、农业科学和动物健康其它三大板块业务。本文将只集中关注拜耳在制药业领域的动态与数据。

收购和扩展

1996年至2019年的23年间，拜耳在制药行业所进行的公司交易只达成9笔，数量并不算多。

在这些主要交易中，有两项值得进一步阐述，它们是早前收购的先灵公司和近期收购的Bluerock公司：

2006年3月，德国默克公司（Merck AG）公开希望以179亿美元收购成立于1851年的著名德国药企先灵公司。先灵公司当时的销售额为61亿美元，拥有员工26000名。得到消息后，拜耳以“白武士”之姿出价作出回应，并于同年7月提出以200亿美元高价收购先灵。2007年初，拜耳正式接管先灵公司并重命名为拜耳先灵医药（Bayer-Schering）。2011年，公司名称被改为“拜耳医疗保健制药公司”，“先灵”这个有着160年历史的名字永远消失了。

2016年，拜耳下属的Leaps Venture部门与外部的Versant

时间	公司	(美元)	主要资产
2019年	Century Therapeutics	2.15亿	拜耳持有该公司的一部份股份。它利用iPSCs技术产生修饰后细胞的主细胞库。这些细胞可扩展和分化为免疫细胞，从而提供大量同种异体、同源的治疗
2019年	BlueRock Therapeutics	6亿	iPSC平台，神经病学，心脏病学和免疫学。（于2016年以Bayer VC投资方式成立，2019年被拜耳全面收购）
2016年	CRISPR Therapeutics	2.55亿	拜耳与CRISPR公司成立名为Casebia Therapeutics的新合资企业，使用CRISPR的技术以治疗血液疾病，失明和心脏病
2016年	Panasonic Health	10.2亿	将拜耳糖尿病护理业务剥离给松下
2014年	Algeta Biotech	29亿	全面收购，获得的放射性药物Xofigo
2014年	默沙东（MSD）	21亿	默克公司向拜耳公司付款，共同开发可溶性鸟苷酸环化酶（sGC）调节资产
2008年	Direvo Biotech	3亿	全面收购，获得于药物发现的蛋白质工程平台
2006年	先灵公司	200亿	大药企购
2005年	Zeptosens	NA	全面收购，获得Ultra敏感芯片平台进行定量蛋白质组学研究
1996年	Sciavo Biotech	0.37亿	全面收购，获得血浆分离业务

1996-2019年拜耳的交易

Ventures 风险投资基金合作，以 2.25 亿美元的 A 轮融资建立了 BlueRock Therapeutics 公司。Leaps VC 是拜耳对内部研发所做的战略性补充，致力于投资孵化具有突破性潜能的生物科技公司。BlueRock 的 CELL+GENE 平台利用 iPSC 细胞来开发心脏病、免疫学和神经病学的新疗法。BlueRock 采用细胞疗法替代受损或退化的组织，具备恢复或再生人体细胞 / 组织所丧失的生理功能潜力。

对 BlueRock 进行了三年孵化之后，拜耳于 2019 年 8 月宣布以 6 亿美元的价格收购 Versant VC 所握有其余的 BlueRock 股份，其中 2.4 亿美元为现金，3.6 亿美元为里程付款。拜耳表示，细胞生物学与工程学的融合为患者提供了一种前所未有的新型治疗方式，使以前被认为难以治愈的疾病变得有药可治。尤其在退行性疾病方面，例如心脏病或退行性神经系统疾病，再生细胞疗法提供了无限可能。BlueRock 目前有一项针对帕金森氏病的干细胞疗法，在 2019 年年底进入临床。拜耳希望它能够重新激活并逆转大脑内的退化运动神经，以使全球超过 700 万的帕金森氏病患者有朝一日能恢复正常的生理功能。

主要产品和销售

下表显示了拜耳在 2014 年至 2019 年共五年间的销售和利润。2016 年，拜耳的销售额达到 468 亿欧元的峰值，随后 2017 年和 2018 年又急剧下降。事实上，由于举债收购孟山都，拜耳的利润在 2018 年受到了巨大影响，净收入仅为 17 亿欧元。好在否极泰来，2019 年拜耳打了一个很大的翻身仗，销售额和利润双双增长强劲，分别上升了 19% 和 149%，达到了 435 亿和 41 亿欧元。

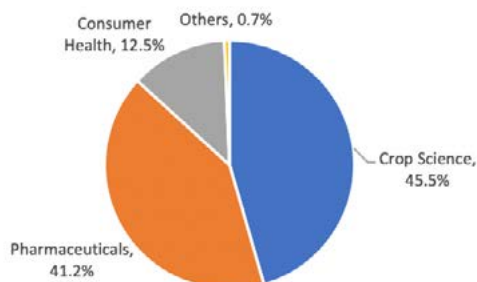
值得注意的是，截至 2018 年底，拜耳是制药企业中最大的雇主之一，在全球拥有约 108000 名员工。如此之高的人力资源成本势必为其增长带

年份	销售额（亿欧元）	净收入（亿欧元）	员工人数
2018	396	17	116998
2017	350	73	99820
2016	468	45	115200
2015	463	41	116800
2014	422	34	118888

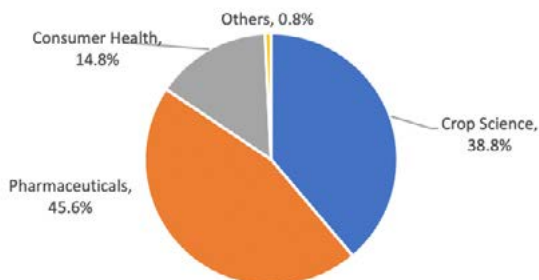
2014-2019 年销售和利润

2019 Bayer Sales by Divisions			
EUR Million	2019	2018	Changes %
Crop Science	19,832	14,266	39.0%
Pharmaceuticals	17,962	16,746	7.3%
Consumer Health	5,462	5,450	0.2%
Others	289	280	
Total	43,545	36,742	

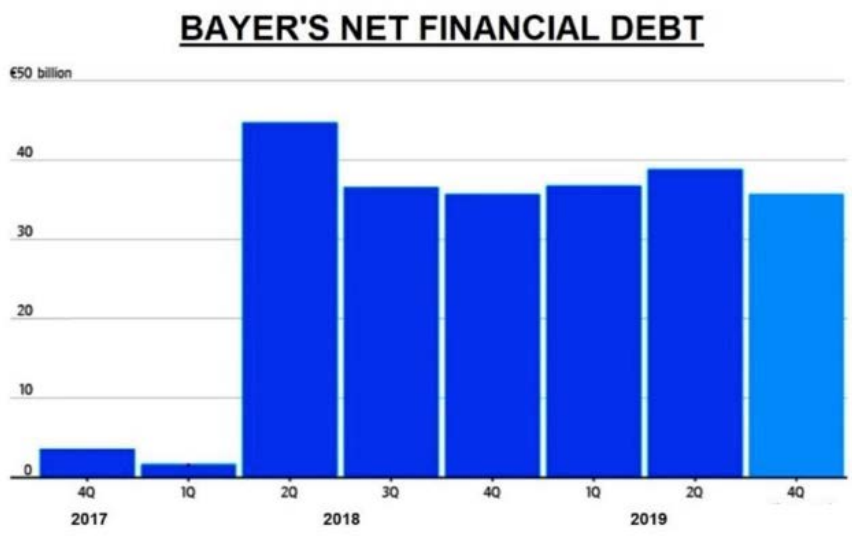
2019 Percentage of different divisions



2018 Percentage of Different divisions



2019 年拜耳各部门的销售额及占比



2017 年第三季度 -2019 年第四季度净金融债务变化

来巨大的财务负担，拜耳需要考虑进一步瘦身裁员，2019 年时，它的雇员人数下降为 104,000 左右。

不过，2019 年这场漂亮的“翻身仗”标志着拜耳背弃了自己在制药领域的百年辉煌路，却扬起了了农业界的一面硕大的旗帜。2018 年拜耳的 367 亿欧元总销售额中，制药业务贡献了 167 亿，占最大比例为 45.6%。然而，顺利整合了孟山都之后，2019 年的农业业务强势增长了 39%，变成了拜耳最大的板块，占到 435 亿欧元总营收的 45.5%；而制药为 180 亿，只占到 41.2%。2019 年拜耳的年报显示，它在制药方面的研发投入占到总销售额的 15.4%，而在农业方面的研发投入占到 11.7%，从对未来投入的数据可以看到，拜耳依然持续在制药方面精耕。

公司整体的营收和利润都上涨了，但这确实是当任 CEO 鲍曼和公司董事会求仁所得的“仁”吗？这样的定语也许还待确认。上表显示了 2017 年第 3 季度到 2019 年第 4 季度拜耳的净金融债务变化，全拜 2018

Best-Selling Pharmaceuticals Products									
€ million	Q4 2018	Q4 2019	Change % ¹		2018	2019	Change % ¹		
			Reported	Fx & p adj.			Reported	Fx & p adj.	
Xarelto™	993	1,148	+15.8	+14.0	3,631	4,126	+13.6	+12.6	
Eylea™	600	667	+11.2	+9.2	2,105	2,494	+14.1	+12.6	
Mirena™ / Kyleena™ / Jaydess™	270	302	+11.9	+9.6	1,143	1,223	+7.0	+3.3	
Kogenate™ / Kovaltry™ / Jivi™	216	222	+2.8	+0.5	855	882	+3.2	+0.4	
Nexavar™	177	164	-7.3	-8.9	712	706	-0.8	-2.5	
YAZ™ / Yasmin™ / Yasminelle™	161	172	+6.8	+3.8	639	681	+6.6	+5.3	
Glucobay™	150	167	+11.3	+9.3	623	667	+7.1	+6.1	
Adalat™	127	156	+22.8	+20.4	611	664	+8.7	+7.3	
Aspirin™ Cardio	137	147	+7.3	+6.1	557	579	+3.9	+3.8	
Betaferon™ / Betaseron™	139	125	-10.1	-11.8	544	457	-16.0	-18.0	
Adompos™	96	111	+15.6	+14.2	366	418	+17.4	+14.1	
Stivarga™	86	106	+23.3	+21.8	315	411	+30.5	+27.3	
Gadavist™ / Gadovist™	87	104	+19.5	+17.0	366	400	+9.3	+7.6	
Stellant™	92	94	+2.2	-0.5	342	371	+8.5	+4.4	
Ultravist™	80	87	+8.7	+8.4	320	340	+6.3	+6.6	
Total best-selling products	3,411	3,772	+10.6	+8.7	13,199	14,419	+9.2	+7.5	
Proportion of Pharmaceuticals sales	79%	81%			79%	80%			

Fx & p adj. = currency- and portfolio-adjusted

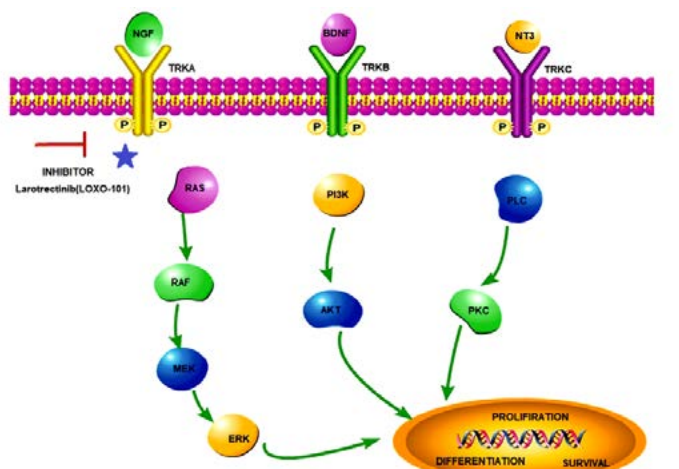
¹ For definition see A 2.3 "Alternative Performance Measures Used by the Bayer Group."

2018-2019 年产品销售额

年第2季度孟山都收购案的融资所赐，公司的金融债务净额一直居高不下，2019年依然高达340亿欧元。

分析了拜耳的战略转型，这篇文章的主旨还是制药，接下来我们聚焦到它的药品销售方面。拜耳制药业务设立在柏林 Wedding 市，专注于处方药物，尤其是针对女性保健、心脏病、肿瘤、血液病和眼科疾病的疗法。上表是拜耳2019年的最新销售数据，其中拜耳的制药业务贡献了180亿欧元，比2018年同期增长7.3%。2019年销售排名前四的产品是Xarelto、Eylea、Mirena系列、Kogenate系列和Nexavar，都比2018年增长了约3%至14%，各个产品的详细说明如下：

Xarelto（利伐沙班，Rivaroxaban）是凝血因子Factor Xa的小分子抑制剂，Factor Xa是参与凝血的关键酶。在美国，拜耳与强生共同推广该药物。FDA已批准Rivaroxaban用于预防因心脏房颤而引起的中风，预防髋关节手术患者的“深静脉血栓形成”（DVT），以及治疗“深静脉血栓形成”和肺栓塞等等。利伐沙班与其它新一代抗凝血药竞争，例如Apixaban阿哌沙班（BMS / Pfizer）和Dabigatran达比加群（Boehringer Ingelheim）以及抗凝血旧药华法林等。它具有与华法林相似的功效，但颅内出血的风险较低。2019年它的销售额为41亿欧元，



Vitrakvi (Larotrectinib) 的药理作用

比2018年增长了13.6%。

Eylea 是拜耳和再生元公司的共同骄傲。它在2019年的销售额为25亿欧元，比2018年增长14.1%。在黄斑病变（AMD）市场的激烈竞争下，它的增长无疑是相当可观的。诺华（Novartis）的Beovu（Brolucizumab）近期刚获得批准，将继续对Eylea的销售形成压力。罗氏公司的Faricimab亦处于3期临床试验中，未来也将构成新的威胁。

Kogenate（Kovaltry, Bay-94-9027）是市场上几种重组凝血因子VIII的药物之一，缺乏凝血因子VIII会导致A型血友病。诺和诺德的Turoctocog alfa和武田的Adynovate属于同类产品，罗氏的新药ACE910是一种模仿凝血因子VIII的双抗，BioMarin的BMN 270则是一种针对血友病的基因疗法，可恢复患者的自然凝血能力。BMN270已在欧洲获得批准，同时也获得了FDA的突破性新药指定资格。如此激烈的竞争市场中，Kogenate在2019年实现了7%的增长实在是可喜可贺。

妇女保健是拜耳另一个重要领域，Mirena是一种宫内节育器（IUD），2019年卖了12亿欧元。此外，它的YAZ和Yasmin都是使用新型的孕激素Drospirenone和雌激素结合而产生的避孕药，而Yaz还可用于经

Phase I (28)	Phase II (13)
Cancer // Sirtinectinib (TRK Inhibitor, formerly LOXO-195) Cancer // Regorafenib (pan-EGFR Inhibitor) Cancer // PTEF3 Inhibitor Cancer // ATRX Inhibitor Cancer // CHK2N Inhibitor Cancer // Copanlisib (PI3K Inhibitor) Cancer // Regorafenib (multi-Kinase Inhibitor) Cancer // Avelumab Ravansima (Metastatic-ADC) Cancer // PSMA-Targeted Thorium Conjugate Cancer // CEACAM6 Bv Antibody Cancer // ILDR2 Bv Antibody Cancer // AAR Inhibitor Anticoagulation // FXa Inhibitor Anticoagulation // Anti-FXI Antibody Chronic Kidney Disease // Muraglitazar (sGC Activator) Chronic Kidney Disease // Vasopressin V1a Receptor Antagonist Pulmonary Hypertension // sGC Activator 2 Endometriosis // PD23 Antagonist 1 Endometriosis // PD23 Antagonist 2 Endometriosis // PD24 Antagonist Hemophilia // FVII Gene Therapy Acute Respiratory Distress Syndrome // sGC Activator 3 Acute Respiratory Distress Syndrome // PEG-ADM Inhaled Obstructive Sleep Apnea // TASK Channel Blocker 2 COVID-19 // Prep-Inhibitor Rheumatoid Arthritis // IRAK4 Inhibitor 1 Rheumatoid Arthritis // IRAK4 Inhibitor 2	Liver Cancer // Regorafenib (pan-EGFR Inhibitor) Colorectal Cancer // Regorafenib + rivaroxaban combination Thrombosis // FXI Antisense (QAE5) Thrombosis // Chocimab (anti-FXI Antibody) Peripartum Artery Disease // Fadoltran (AR Alpha 2c Receptor Antag.) Heart Failure preserved EF // Vericiguat (sGC Stimulator) Heart Failure // Ptasireptin (Dual Vasopressin Receptor Antagonist) Chronic Kidney Disease (CKD) // Fulasimstat Endometriosis // Vilaprisan (SPR Modulator) Contraception // Combo IUS: LNG (Progestin) + Isonemethacin (NSAD) Obstructive Sleep Apnea // TASK Channel Blocker 1 Persistent Chronic Cough // PD23 Antagonist 1 Persistent Chronic Cough // PD23 Antagonist 2
Phase III (10)	
Prostate Cancer (mHSPC) // Docetaxel Non-Hodgkin Lymphoma // Copanlisib (PI3K Inhibitor) Glioblastoma // Regorafenib (multi-Kinase Inhibitor) Peripheral Artery Disease // Rivaroxaban (FXa Inhibitor) Venous Thromboembolism in Children // Rivaroxaban Heart Failure reduced EF // Vericiguat (sGC Stimulator) CKD in Type 2 Diabetes // Fiaserone (net MR Antagonist) Renal Anemia // Molivastat (sGC Inhib.) Sympt. Urinary Fibrosis // Vilaprisan (SPR Modulator) Retinopathy of Prematurity // AS101 (VEGF Inhibitor)	

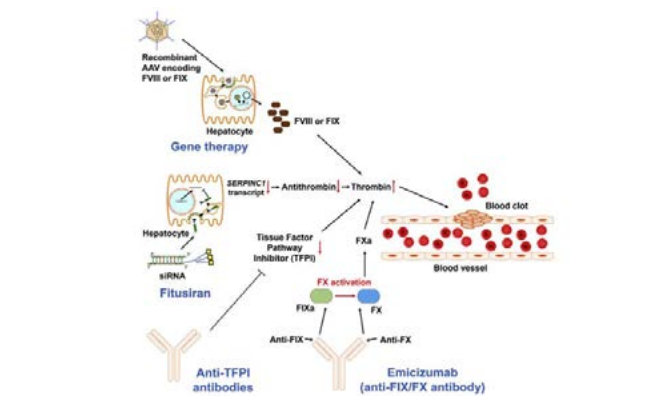
拜耳在研药品管线

前烦躁不安（PMDD）和中度痤疮，它们的年收入也达到了 6.8 亿欧元。这些妇女保健的销售都在增长，相较 2018 年又多卖了 7% 左右。

新药管线与未来

上表描述了拜耳的新药管线药物，1 期临床资产的清单很长，而 2 期和 3 期的药品相对比较薄弱，大多数是当前已上市产品的适应症扩张，还有一些是与其它公司的合作项目。由于 Rivaroxaban 是拜耳目前的领先药品，心血管领域是当下最受拜耳关注的领域。不幸的是，在百时美施贵宝和辉瑞的竞争激烈下，它们的 Apixaban 已经取代 Rivaroxaban 成为抗凝血药市场的领导者。

拜耳的心血管管线药物繁多。Vericiguat 是一种可溶性鸟苷酸环化酶（sGC）刺激剂，目前正处于和默沙东联合推进的心力衰竭 3 期



近年各类在研创新血友病疗法

临床和慢性肾功能衰竭 1 期临床。拜耳还有一个二代的 sGC 产品名为 Rencaciguat。Finerenone 是一个处在 3 期临床开发中的三代盐皮质激素受体拮抗剂，用于糖尿病相关的慢性肾脏病患者。Molidustat 是一款 HIF-PH 抑制剂，目前也处于肾性贫血的 3 期临床开发。至于 2 期临床，拜耳致力于开发凝血因子 Factor XI 的抗血栓形成新药物，种类繁多且形式多样，例如小分子抑制剂、抗体，甚至是 Anti-Sense 药物。Pecavaptan 是处于 2 期临床的 dual vasopressin 受体拮抗剂，可治疗心脏衰竭。Fadaltran 则是处于 2 期临床的 $\alpha 2$ - 肾上腺素受体拮抗剂，用于治疗外周动脉疾病。

拜耳也投资了最新的基因疗法。2018 年 8 月，它与 Ultragenyx Pharma 公司合作开发针对血友病 A 型的新基因疗法 BAY2599023 (DTX201)。该药是一种基于 AAV 病毒的载体，包含一条 B 结构域中缺失凝血因子 Factor VIII 的单链 DNA 基因组，能在肝脏特异性启动子和增强子的组合控制下完成转基因表达。在 2019 年 12 月的美国血液学会 (ASH) 年会上，拜耳公布了 DTX201 最新的 1/2 期临床试验数据，结果显示该药能有效提高 Factor VIII，并在试验时减少了两名重度血友病 A 型患者的出血情况。

拜耳在妇科、避孕药和节育设备领域优势明显，自然而然会寻求进一步扩展。Vilaprisan 是一种合成的选择性孕激素受体调节剂，目前处于子宫肌瘤 3 期临床和子宫内膜异位 2 期临床。这类适应症的市场上没有太多有实力的玩家，未来销售前景应该会不错。拜耳在子宫内膜异位的 1 期临床开发上还拥有其它几种药物，例如 P2X3 阻滞剂 1、P2X3 阻滞剂 2 和 P2X4 拮抗剂。对于众多女性而言，未来能够出现更多治疗这些常见妇科疾病的有效药物将是一大利好。

拜耳还拥有众多呼吸系统疾病的管线药物。BAY-2253651 是一种 TASK 通道阻滞剂，目前处于睡眠呼吸暂停症 2 期临床。另一种药物是与默沙东联合开发的一种 P2X3 拮抗剂 BAY-1817080，用于治疗慢性咳嗽的 2 期临床。拜耳还有两款用于 ARDS（急性呼吸窘迫综合征）的药物正处于 1 期临床，第一款是可溶的鸟苷酸环化酶（sGC）激活剂，第二款是称为 BAY 1097761 的 Pegylated Adrenomedullin 吸入剂。这两款药都具有相当独特的新作用机制，值得在未来进一步观察。

至于肿瘤学方面，除了刚在 2019 年 7 月被 FDA 批准用于前列腺癌的一款 Androgen 受体拮抗剂 Darolutamide，大多数处于 2 期或 3 期临床开发中的抗肿瘤药物都只是已上市产品的新加适应症。例如，PI3K 抑制剂 Aliqopa（Copanlisib）已被批准用于滤泡性淋巴瘤，目前正处于非霍奇金淋巴瘤的 3 期临床开发中。多激酶抑制剂 Stivarga（Rogarafenib）已被批准用于结肠癌、肝癌和 GIST 癌症，目前正处于治疗成胶质细胞瘤和尿路上皮癌的临床研发中。拜耳在 1 期临床的肿瘤管线药物清单就很长了，最值得关注的药物是 TRK 抑制剂 Selitrectinib（LOXO-195）和 pan-FGFR 抑制剂 Rogaratinib。放射性肿瘤药物方面，它以 PSMA 为靶标和以 MSLN 为靶标的 Thorium 偶联物与其它大药企研发的做法稍有不同，值得关注。此外，CEACAM6 抗体、ILDR2 抗体、PTEFb 抑制剂、DHODH 抑制剂等也都非常独特。此外，拜耳在 1 期临床上的还有一款 IRAK4 抑制剂，但它不是用于肿瘤，而是针对类风湿关节炎开发的。这些比较独特的新药在进入后期临床研发时，绝对值得进一步跟踪，看看它们能否带来新的科技突破。

总体而言，拜耳拥有非常丰富的 1 期临床管线，而且大多数都具有新颖独特的作用机理。然而，它处于 2 期或 3 期临床的管线资产则相对比较贫弱。这意味着它需要努力加速这些 1 期临床药物的开发，或者与其它大药企合作以获得更多资源来加快步伐。本来，它还有可能向一些较小的生物科技公司购买已处于 3 期临床或即将获 FDA 批准上市的新药，从而加强药物管线资产。无奈的是，对孟山都的并购给拜耳带来了巨大负债，让它在这方面变得有心无力。

波澜壮阔的沉浮

拜耳在全球制药巨头中排名 17，却是德国最大的制药公司。作为现代制药工业的发源地，德国曾经拥有以卓越疗效和极高品质而闻名于世的各种药品，但遗憾的是，当今世界十大制药巨头中没有一家德国药企。作为两次世界大战的战败国，战争对德国企业造成了巨大的致命打击——生产设备受损、出口中断、海外资产被没收，拜耳公司也身受其害。随着德国二战后经济复苏，拜耳才慢慢恢复了元气。1960 年代后，欧洲市场渐渐不能满足拜耳的发展需求，它就把发展重心转向北美。到了 1970 年代中期，拜耳的产品线已有超过数千种产品，并成功推出 Adalat 和 Cipro 等一系列畅销药物，同时拜耳的农作物和化工原材料业务也收获喜人。

这个黄金时代过去之后，到了 1980 年代末，全球化工行业经历了周期性大衰退，利润严重下滑。在制药业方面，德国政府于 1993 年时削减医疗开支，造成大量仿制药取代原研药，拜耳的药品收入难免顺势而跌。农业方面，由于欧盟致力于减少农药的使用，拜耳的农作物业务同样受到极大冲击。为了应对三个板块都无法避开的危机，拜耳只有大规模降低运营成本，于 90 年代初解雇了 14% 的员工，并剥离了一系列无利可图的业务。2000 年后，拜耳再将业务重组为三大领域，包括医疗保健、农业科学和材料科学。其中，医疗保健领域包括制药、消费者产品、OTC 药品、

动物健康和诊断设备等。尽管创新药物的研发成本与风险皆高，但利润丰厚，当时许多有实力化工巨头纷纷放弃原有业务，转型为药企。但拜耳并没有完全转型，只是加强了制药板块，并于 2006 年收购了先灵公司。

拜耳积极展开对外合作，联合安进和 Onyx 推出索拉菲尼(Nexavar)；联合再生元推出阿柏西普(Eylea)，联合武田和 Shire 推出碳酸镧(Fosrenol)。在这样的努力下，拜耳制药板块的总营收占比也从 2000 年的 20% 增加到 2018 年的 42%。通过多年的业务转型，拜耳对化工业务的依赖终于大幅下降，药品的比重持续上升。但是为了缓解多个收购后带来的财务压力，拜耳先后出售了其诊断业务和医疗器械业务，并于 2015 年将材料科学业务也剥离出局。新的 CEO 鲍曼上任之后，又重新认定了农业科技是未来的产业方向，遂于 2016 年时向孟山都发起了收购邀约。2018 年底时，拜耳再宣布剥离其动物健康业务和出售两个知名的消费者品牌 Coppertone 和 Dr.Scholl's，以便增加现金流来应对庞大的债务。纵观拜耳近年的发展，虽然销售额巨大，但业务繁多，利润远低于同等规模的其它药企。它这次朝农业方向迈出的步子相当巨大，最终是祸是福，却实属难料。

结语与启思

2020 年 6 月，将拜耳放到铁板上持续烘烤了多年的除草剂事件终于尘埃落定。拜耳将拨出 101 亿至 109 亿美元来终止十多万起已有的和将有的 Roundup 诉讼，从而在制药史上刷新了法律和解费用最高的纪录。

文章写到这里，需要和开篇时所提的问题有一个呼应，导致鲍曼这场“孟山都美梦”变恶梦的，仅仅只是除草剂引发的法律诉讼吗？股市的暴跌往往有两个引发器，除草剂的高额赔偿只是其中一个，另一个是投资者的不满。鲍曼为了孟山都而把百年根基的制药业放在一旁，头也不回地朝

农作物领域大举进发，这确实寒了投资者的信心。

多年来，拜耳经历了一次又一次的大起大落，从财务表现看，拜耳的资产积累快，但债务高、盈利水平偏低、市值也低。由于高利润的制药行业只占它一半不到的销售，购买了孟山都后又要偿付高额的贷款成本和利息，利润率肯定无法与其它制药巨头相比。拜耳虽然基本放弃了化工业务，但要完全走出化工业所造成的低盈利影子，似乎还有很长的一段路要走。如果要一心提高利润率，正确的打开方式是升级药品管线。这是正道，也是王道。可惜的是，由于近年的财务实力都投入到了孟山都身上，拜耳的药品研发投入乏力，收购也不活跃。受总体财务大盘的影响，公司的现金流紧张而债务又超高，在未来数年很难再有大的买卖。利伐沙班和 Eylea 又将在 2023 年时进入专利悬崖，一旦失去这两块利润率较高的销售额，拜耳将会何去何从？它准备好了么？

在收购了孟山都以后，拜耳确实在农业科技和种子领域上已经贵为世界第一。不过，这一块业务的年销售额只有近 200 亿欧元。即使在农作物这一方向上，拜耳已经谋划好未来的出路，但将本来属于制药业的资源都贴补在农业科技上，是否是一个明智的决策呢？

巨型企业发展的长期战略，贵在围绕实力最强的业务来不断整合和积累资源。在制药行业内跑到前十位的巨头，无论辉瑞、诺华、赛诺菲、艾伯维、还是安进，无一不是在数十年甚至上百年的时间内，通过持续性打造主营业务上每一根链条的实力来取得长远发展的。虽然强生的情况有一些特殊，它的制药产业、医疗器材和健康消费品都很强，但这几块的相关性也相当高。对比来看，拜耳舍近图远地放弃了本该进一步夯实的制药业而买下了孟山都，确实是一步险棋。乐观的一面是，孟山都的税后利润率常年都在 22% 以上，它因除草剂而面临的巨额赔偿只是暂时的。如果未来能够将 2019 年的增长平稳地延续下去，拜耳也有可能再次柳暗花明。不过，就全球市场总体量而言，农作物产业无法与制药业相比，加上部分政府与公民团体对转基因种子或农药化学品等的极大排斥，就算做了世界

老大，销售也有限。当然，梦想总是要有的，一旦鲍曼所认为的随着世界人口增长而必然出现的食物短缺真的来了，早已经摆兵布阵好的拜耳那时也许将赢一个大满贯了吧。

可惜，未来可能有点太远。看着眼前本有实力的拜耳制药因庞大债务而陷入了发展困境，确实令人有点着急。

读者诸君，您认同鲍曼的这个“孟山都”之梦吗？您认为药企在药物领域外进行多元化是一件好事吗？这次收购最终会赢得股票市场和投资者的认同吗？您的企业是如何确定发展方向和分配资源的呢？希望我们的文章能给您带来启思。

参 考 资 料

- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Bayer>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Schering_AG
- ◆ <https://finance.yahoo.com/quote/BAYRY?p=BAYRY>
- ◆ <https://pharma.bayer.com/development-pipeline>
- ◆ <https://www.barrons.com/articles/bayers-acquisition-of-monsanto-how-not-to-do-m-a-51553296373>
- ◆ <https://www.bayer.com/en/2001-2010.aspx>
- ◆ <https://www.bayer.com/en/bayer-annual-report-2018.pdf>
- ◆ <https://www.bayer.com/en/quarterly-reports.aspx>
- ◆ <https://www.businesstimes.com.sg/keywords/bayer>
- ◆ https://www.crunchbase.com/search/acquisitions/field/organizations/num_acquisitions/bayer-ag-germany
- ◆ <https://www.ewg.org/release/win-bayer-monsanto-trump-epa-claims-cancer-causing-weedkiller-safe>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/keyword/bayer>
- ◆ <https://www.forbes.com/sites/marcelmichelson/2016/05/23/is-bayer-bid-for-monsanto-more-than-baumann-boldness/#2cc8176f27c6>
- ◆ <https://www.ft.com/content/b5c48f46-6d93-11e9-a9a5-351eeaf6d84>
- ◆ <https://www.investor.bayer.de/en/news/investor-news/>
- ◆ <https://www.naturalblaze.com/2016/09/bayer-monsanto-acquisition-anti-competition-fears-competition-bureau-review.html>
- ◆ <https://www.reuters.com/article/us-bayer-glyphosate-lawsuit-trials-factb/factbox-bayer-faces-lengthy-roundup-appeals-and-settlement-talks-continue-idUSKBN1ZU2F7>
- ◆ <https://www.statista.com/statistics/263786/revenue-of-bayer-ag-by-segment/>

The background is a deep blue with abstract, glowing elements. In the upper left, a magnifying glass is visible, its lens reflecting a bright blue light. Scattered throughout the scene are various glowing blue particles, some appearing as soft, out-of-focus spheres and others as sharp, bright points of light. The overall effect is one of scientific or technological exploration.

赢了反收购战，
阿斯利康 (AZ) 如
何称霸药业？

千钧压顶 何以淡定

2014 年，新年之后的一个早晨，英国剑桥市保持着千年不变的优雅与宁静。由于世界名校剑桥大学的存在，这座 10 万多人口的小城市有着不同寻常的历史和文化底蕴。它淳朴的田园风光中点缀着各种时代的建筑，有十五世纪哥特式的，也有十九世纪维多利亚式的。当晨光洒满田野时，大地光彩重生。

一辆银灰色的豪华轿车穿城而过，意境颇像一部新推出的奔驰 S 系汽车广告。车内坐着一位身着藏青色 Scabal 面料西服的中年男性，目光内敛而坚韧，不过，他的眼角不经意飘过一丝忧愁，透露出忐忑不安的一种心情。于他而言，与如此宁静祥和的环境产生着强烈对比的，是肩上所扛的巨大压力。

虽然他并不敢奢望能够听到妻子的声音，他还是给她的手机拨了一个电话。昨天下午，由于肺栓塞突然发作，妻子被送往医院接受紧急治疗。由于整夜加班，早晨又有重要的会议，他一直无法陪伴自己的爱人。谢天谢地，电话接通了，听筒里传来了对方温柔的声音，他的内心随之涌起了一片柔情。虽然虚弱，她的病情已经完全稳定下来了，治疗方案也正在顺利地进行着。如果是平时，他一定会在病床前陪伴自己的爱人度过这一艰难时刻，但现在不行，因为还有更为重要和棘手的事情等待他去处理。

这位内外交困的男士就是帕斯卡·索维奥（Pascal Soriot），他所领导的公司正好和剑桥大学比肩为邻，这就是英国第二大制药巨头阿斯利康（AstraZeneca）。

临危受命 背水一战

1999 年，瑞典 Astra 和英国 Zeneca 两家大制药公司合并成立了 AstraZeneca（阿斯利康，简称 AZ）。它在全球共有 6 万名员工，并在英国剑桥和瑞典斯德哥尔摩设有庞大的研发、生产和销售基地。2011 年，阿斯利康的销售额约为 340 亿美元，为历史最高点。可惜这一高光时刻不过昙花一现，由于它的大量明星药品，如 Crestor、Plendil、Tenormin、Arimidex 等等开始陆续进入专利断崖期，销售额在接下来几年内一路下滑，一共失去了 160 亿美元的进项。

屋漏偏逢连夜雨，阿斯利康的几个重点管线药品在三期临床时又惨遭滑铁卢。这种情况下，公司不仅损失了巨额的研发成本，还失去了投资人的信心，股价连连大跌。当务之急，阿斯利康本应该开辟更多的药品管线，增加公司的造血机能。但是，索维奥的前一任 CEO 并没有采用这种健康的长线发展战略；相反，他用削足适履的方式将公司拖入更深的黑洞。为了不让股价继续下跌，这位“前任”竟然动用了数十亿英镑去回购 AZ 的股票，导致新药研发资金严重缺乏。这将公司带入了一个恶性循环，使药品管线进一步枯竭，而缺乏好药可卖，销售便进一步下滑，进而股价继续跌落。

无论多么强大的制药公司，一旦无药可卖，必然一败涂地。2012 年年底，它走到了究竟是继续发展还是消失的历史拐点上。这时候，53 岁的法国人索维奥临危受命，开启了他担任 CEO 的阿斯利康新时代。

1989 年，索维奥在巴黎获得了兽医的学位，虽然这个学历不算耀眼，他的职业发展却步步精彩。毕业后，他从 Roussel Uclaf 公司澳大利亚分公司的医药代表做起，一步步晋升为企业管理高层。离开 Roussel

Uclaf 后，他执掌过基因泰克，担任过罗氏制药的首席运营官等。在进入阿斯利康前的 23 年职业生涯中，索维奥早已深谙大型药企的运营之道，而且练就了如何规划药品管线的独道眼光。

2012 年，索维奥就任阿斯利康 CEO 后的第一件事情，就是收回了前任用来回购股票的数十亿英镑资金，把它们全部投入到了药品研发中。在他的理念中，肿瘤药物比其它药物面临的竞争更少，而利润更加丰厚。于是，他将公司的资源优先集结在肿瘤药物的研发上。同时，索维奥开始逐步将智能化更高的信息技术引入到药品研发的过程中，比如加速化合物合成的速度、利用结构化学来发现重要的新靶点分子、对研发时可能获得的检测结果进行可靠的预估、研究药物在细胞内的实际代谢情况、应用 AI，等等。

在施行了这一系列真正务实的策略之后，阿斯利康开始有了复苏的迹象，它的药品管线中积聚了越来越多的明日之星。然而，当索维奥正全力以赴率领团队打这场翻身之仗的时候，整个公司，甚至整个英国都没有料到，刚刚走出风雨飘摇状态的阿斯利康，又将面临更大的危机。

兵临城下 硝烟难灭

2014 年年初，美国最大的制药巨头辉瑞 (Pfizer) 由于自己药王立普妥 (Lipitor) 的专利断崖，无耐一度将世界老大的位置让给了瑞士的罗氏。不过，它雄风依旧，携雷霆万钧之势对阿斯利康发起了收购之战，整体交易达 1170 亿美元，为当时制药史上开价最高的一场并购。真正对辉瑞产生吸引力的，不仅仅是阿斯利康刚刚重振的药品管线，也不仅仅是能够帮助其重回王者之位的巨大体量，而是辉瑞可以借此达到合理避税的目的。当时，英国公司所纳的税率是 20%，而美国是 35%，辉瑞在美国境外的

累积利润已经达到了 690 亿美元左右。如果把这笔钱带回美国，它将要向美国政府交纳 242 亿美元的巨额税款，但如果收购一家英国公司，它就可以合理合法地将这笔利润转入英国公司，纳税额仅为 138 亿美元，一下子就能节约下 104 亿美元。而这仅仅是第一笔利益，未来还能长期享受英国的低公司税率。辉瑞何乐而不为呢？只需要用 Excel 简单拉一下这些数字，辉瑞就能够有足够的动力要将阿斯利康鲸吞下肚。

辉瑞长达 160 年的发展历史，本身就是一部药企兼并史。它近年一些比较大的并购包括：2000 年“吃掉”了 Warner-Lambert，2002 年“吃掉”了 Pharmacia-UpJohn，2009 年“吃掉”了 Wyeth，还有 2015 年又“吃掉”了 Hospira。它们曾经都是名声响亮的王牌药企，被并购之后，这些名字都渐渐淡没在江湖的烟云之中。不少属于它们的生产工厂和实验室也被一一关掉了，无数员工瞬间失去了赖以养家糊口的工作。为了达成“吃掉”阿斯利康的买卖，辉瑞也曾向英国政府妥协，5 年之内，它至少保留原辉瑞和原阿斯利康 20% 的英国员工，但是，另外的 80% 呢？面对这场没有爱情的婚姻，阿斯利康当然不愿意。一旦接受了这个并购动议，自己响当当的名字就要成为一个过去式，淹没在制药业的苍茫历史中。更为重要的是，以辉瑞一贯的作法而言，它绝不会善待阿斯利康的 6 万员工。不过，如果是其他 CEO，面对辉瑞非常具有诱惑力的开价，而公司自身的情况也并不是很好，很可能就将自己的大好江山拱手让给辉瑞了。反正这样的公司历史上已有很多，再多一个阿斯利康又有何妨？可惜辉瑞这次不太走运，遇到了大智又大勇的对手索维奥，一位绝不会轻易束手就擒的硬汉子。

说话间，索维奥的银灰色的轿车停在了阿斯利康总部，他不得不暂时放下对妻子的牵挂，快步走进自己的办公室。像前几天一样，公司财务部和法务部的核心管理团队，以及外部的几位银行家已经全部到齐。他们将这场并购所涉及的相关材料逐份整理讨论，希望能够寻找到最为行之有效的应对策略。可是，时间一分一秒地过去了，大家依然一筹莫展。

下午六点钟，天已经完全黑了。一位外部的投资银行家向他做了一个总结陈述，根据目前辉瑞的报价、公司的在售药品和管线药品、财务现状和董事会成员的相应态度，成功狙击这场收购的可能性只有 10%。辉瑞在前两次报价被拒之后，又一次势在必得地发出了第三次报价，每股价格高达 68 美元（55 英镑），比当时阿斯利康的公开股价高出了 50%。这是绝大多数股东都难以拒绝的一个数字，做生意不就是为了赚钱吗？这种情况下，索维奥要说服董事会赞成自己的决定，坚定地对辉瑞说 No，胜算确实微乎其微。索维奥抬了抬他的眉头，似乎向大家表示，这份压力过于沉重了。但是，他内心却很清楚，为了保住阿斯利康的独立性和完整性，哪怕只有 1% 的胜算，大家也要奋力一搏。

绝处逢生 力挽狂澜

向董事会汇报自己决策的那天，索维奥将上任之后新开发的药品管线详细地展现出来，里面都是未来公司一棵棵新的摇钱树。但是，董事会依然犹疑不定。两年前的阿斯利康已经进入了苟延残喘的状态，现在辉瑞以 50% 的溢价来收购股票，已经算是一个不错的交易了，为什么不接受呢？面对这种情况，索维奥没有丝毫犹豫，踢出了最后的临门一脚。他温和但坚定地请董事会再给他数年时间，他保证公司未来几年内销售额将增长 75%。而且，公司的股票一定会上涨到比辉瑞报价更高的水平。在索维奥的据理力争之下，董事会被打动了，他们决定和索维奥站到了一起，拒绝了辉瑞的收购。阿斯利康公开宣布，基于公司正在研发的一系列新药品，辉瑞的最高报价依然低估了它的真正价值。

索维奥的决定确实是“得道多助”，因为辉瑞动的，不仅是阿斯利康一家的奶酪。一旦并购成功，英国和瑞典两个国家都会面临大规模失业，

而美国则会失去巨额税收。这三个国家，或明或暗，都给予了索维奥强大的神助攻。否则，凭借任何公司的“一己之力”都很难挡住这场溢价50%的并购。为了保住就业，英国议会甚至不顾辉瑞未来每年将奉上的巨额税款，于2014年5月举行了一次听证会。会议上，当年的首相卡梅隆态度坚决地表示，必须要让本来属于英国的一切继续全部留在英国，包括就业机会和药品研发的核心科技。

面对多方阻挠，辉瑞不得不撤回了恶意收购的计划。

与时俱进 奋发图强

经此一役，索维奥才真正稳定住了阿斯利康的江山，终于可以踏踏实实地将自己一生的抱负寄托于这家伟大的企业。可是，套用一句流行语“理想是丰满的、现实是骨感的”，摆在索维奥面前仍然有三大难题：

第一、股价低迷。在辉瑞收购失败以后，那些被挡住财路的投资人非常不满，股价瞬间下挫了10%以上，这进一步加大了拉升公司股价的难度；

第二、研发风险。将任何一项生物科学的发现转化为治疗疾病的药物，都有相当大的不确定性。无论在阿斯利康还是其它制药公司，研发失败的消息总是此起彼伏。索维奥承诺要将销售额提升75%，真的能够实现吗？

第三、大公司的官僚主义。任何一个6万人的大型公司，必然有着大企业种种效率低下的症状，比如机构庞杂、人员臃肿、流程刻板，等等。只要企业的任督二脉不通畅，索维奥的决策自然无法执行到底，任何想法都只是空中楼阁。

为了解决这些难题，他并没有采用见子打子的巷战来逐个击破。他明白，要让阿斯利康这头大象灵活地跳起舞来，绝不是在它的外伤上粘几块创可贴那么简单，必须要为它打造一套良性的运营系统，才能够赋予它真

正健壮的体魄。于是索维奥挽起袖口，放出了三个绝杀大招：

第一招：病人第一，敢打要赢：药品本来是都用来救人治病的，但由于公司以销售业绩来考核员工，不知不觉中，工作的重心就从治病救人转移到销售和利润上。只要更多更多地把药品卖出去，定价、渠道和产品线的重要性往往都会排在药物的研发之上。对这种本末倒置的商业之道，索维奥坚定地说 No。他要整个公司的员工都必须遵循科学原则来做对的事情，不为任何短期的诱惑去牺牲长期的价值。只有研发和制造出真正能够治好疾病的药物，阿斯利康这家公司的存在才有意义。此外，索维奥鼓励员工，要有敢于梦想、敢于成功、也敢于去承担失败的企业家精神。有一次，某一药物的三期临床失败后，领导这项研发的团队眼看着巨大的研发成本打了水漂，当时就自责地向索维奥承诺，今后再也不会“失败”了。索维奥明白这种承诺毫无意义，他强调必须对项目 and 药品进行科学的严格筛选，而且他还鼓励大家要有一颗果敢的心。他说过：“想要不失败，最好的策略就是什么也不做。一旦去做，必然有可能会面临失败，但即使这样，我们还是要坚持去做。”

第二招：欲善其事，先利其器：为了革除工作流程中导致效率低下的大量不必要环节，阿斯利康进行了一轮又一轮的机构重组，可这还远远不够。任何一个体量达到了数万员工的药企，办公、研发和生产往往会分散在不同的地方，这种空间的阻隔也会让沟通效率大打折扣。许多大型的制药公司都曾经考虑过要建一个超大研发中心，将研发和创新工作放在同一个屋檐下，从而让彼此的合作更加有效率。可惜许多公司受到种种条件的限制，并没有任何一家真正实行过这一计划，唯有阿斯利康做到了。

2013 年，索维奥决定耗资 5 亿美元，在英国剑桥开工建造一个占地四个足球场大的全球肿瘤药物研发中心。建成之后，只需用一张门禁卡，研发人员就可自由进出中心内各个部门，寻找到他们需要协作的任何人，大家紧密地工作在一起。

要赋予这幢建筑真正的研发能力，光有硬件是不够的，还需要有配套

的软件。而这幢楼最重要的软件，不止是一套承载着阿斯利康整个研发体系的人工智能系统，还有全球赫赫有名的肿瘤专家何塞·巴塞加（Jose Baselga），他才是这幢大楼“CPU”的核心。巴塞加曾经参与了历史上许多著名的癌症药物的研发，如西妥昔单抗、曲妥珠单抗和拉帕替尼。2019年1月，他接受了索维奥的聘任，开始领导阿斯利康肿瘤药物的全球研发。

巴塞加于1982年获得了西班牙巴塞罗那自治大学的医学博士学位，在全球顶尖的纽约Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）完成了肿瘤学培训，专长是乳腺癌治疗。他的职业生涯中，曾在麻省总医院担任过主任专家和哈佛医学院教授。2012年，他以首席主任医生的身份回到了MSKCC，同时也成为康奈尔大学医学院教授。作为一位世界级的公知，巴塞加博士还担任过著名杂志《癌症发现》的联合主编，也是美国有名的抗癌公益组织“Stand Up To Cancer”的主要成员。

第三招：创新研发，放手一搏：2011年，阿斯利康的研发投入只占公司总销售额的15%；到了2018年，这个数字几乎被翻倍提高到了27%。高投入，也产生了高回报。索维奥就任前，药品研发的成功率只有4%，而索维奥就任的2012年至2018年间，成功率就稳定攀升至20%。阿斯利康一直专注于三个主要的治疗领域：肿瘤、心血管/肾脏/代谢疾病（统称为“CVRM”），和呼吸系统疾病。我们先来看一下它的创新研发管线，表12-1、12-2、12-3、12-4许多药品在药理机制方面都有跨时代的意义。

在这些治疗领域产品中，肿瘤是上市产品中表现最强，也是最多管线药物的领域，占公司总销售额的40%。

除了自主研发，阿斯利康也与其它制药企业积极探索合作机会。2017年，它与默沙东共同开发selumetinib，一种用于神经纤维瘤的MEK 1/2抑制剂。2019年3月，阿斯利康又和日本第一三共公司（Daiichi Sankyo）签署了69亿美元的协议，共同开发用于乳腺癌和胃癌的三期临

Q1 2020 new molecular entity (NME) pipeline

Phase I 20 new molecular entities	Phase II 25 new molecular entities	Phase III 7 new molecular entities
AZD4848 SCL/SM, haematological and solid tumours AZD1390 glioblastoma AZD4873 CDK8 haematological malignancies AZD8163 BRD4 haematological and solid tumours AZD5991 MCL1 haematological malignancies AZD7848P DNA/PK solid and haematological tumours AZD4946 SERO ER+ breast Galgescent/tenacanth BRK/ATK haematological tumours Galgescent/Hemifiner BRK/STAT3 haematological malignancies Infliximab/adalimumab PD-L1/Wee1 solid tumours	adavosertib Wee1 ovarian cancer, solid tumours AZD2811 Aurora solid tumours, haematological malignancies AZD4635 ADAR1 inhibitor prostate cancer AZD2833 SERO ER+ breast caphosertib AKT breast capivasertib AKT prostate Infliximab/duvelisib PD-L1/multiple novel ONC therapies NSCLC Infliximab (platform) NewCOAST PD-L1/multiple novel ONC therapies NSCLC Infliximab/AZD4630 PD-L1/A2AR prostate cancer Infliximab/lynganet ORON PD-L1/FAK/PI3K IL-15/NSCLC Infliximab/MED4457P PD-L1+DNA HPV vaccine HNSCC Infliximab/mesalimumab PD-L1/multiple solid tumours	capivasertib/rhemotherapy CAR/IL-20 ACT/rhemotherapy mHBC IL Infliximab/bemolimumab+chemo POSEIDON PD-L1/CTLA-4+5/5G IL NSCLC Infliximab/bemolimumab+CRT ADRIATIC PD-L1/CTLA-4+KRT L3-SCLC Infliximab/bemolimumab IMALAYA PD-L1/CTLA-4 IL HCC Infliximab/bemolimumab KESTREL PD-L1/CTLA-4 IL HNSCC Infliximab/bemolimumab+SuC NLE PD-L1/CTLA-4+5/5G IL, uterine cancer lynganet+infliximab/bevacizumab DUCO PARP+PD-L1+VEGF IL ovarian MED6752 PD-1/CTLA-4 solid tumours eculuma+AZD4630 CD73/A2AR prostate cancer eculuma+chemo or Infliximab+eculuma+chemo CD73/chemo or PD-L1/CD73/chemo pancreatic Tagitres combi TATTON EGFR+PD-1/IMEXMET NSCLC Tagitres+pan+eculuma SAVANNAH EGFR+MET advanced EGFR NSCLC

■ Oncology ● Precision medicine approach being explored

表 12-1 阿斯利康重磅药物的研发管线

Q1 2020 new molecular entity (NME) pipeline

Phase I 17 new molecular entities	Phase II 20 new molecular entities	Phase III 4 new molecular entities
AZD2204 RORα psoriasis / respiratory AZD4449 inhaled JAK inhibitor asthma AZD14028 inhaled IL-4/RA asthma AZD2373 Procyte health nephropathy AZD2693 neuroleptic strabismic AZD4641P orexin-1 receptor antagonist opioid use disorder AZD5634 inhaled ENAC cyclic fibrosis AZD5615 hypercholesterolemia CV disease AZD1154 inhaled PDGFR asthma	AZD6233 hypercholesterolemia cardiovascular AZD9977 MCR cardiovascular MED16188 PAR2 antagonist mAAb OA pain MED15418 alpha synuclein parkinson's disease MED18148 amyloid α Alzheimer's disease MED1117P China IL-17E rheumatoid arthritis MED16370 LOX-1 CV disease MED17219 anti-diabetic type-2 diabetes abobotinib LABA asthma / COPD antrolumab Type I IFN receptor SLE SC antrolumab Type I IFN receptor lupus nephritis AZD4831 MPO HβEF AZD5718 FLAP coronary artery disease velocetor (AZD7594) inhaled SGRM asthma / COPD AZD7958P DPP1 COPD AZD6618 VEGF-A cardiovascular navatenor (AZD8571) MABA COPD AZD9567 SGRM RA / respiratory	colaglutide SLP-1/glycan type-2 diabetes / obesity / NASH MED5585 Diabetic kidney disease MED5586 IL33 AD / COPD MED5848 cholesterol modulation cardiovascular MED6012 LCA/Coronary MED7352 NGF/TNF OA pain / painful diabetic neuropathy navatenor a-Ten/ Staphylococcus pneumonia isomalumab TSLP atopic dermatitis isomalumab TSLP COPD venmud URAT-1 chronic kidney disease antrolumab TSLP Type I IFN receptor SLE risivimab RSV mAb-YTE passive RSV immunisation PTD27 KCSABA asthma isomalumab NAVATOR SOURCE TSLP severe uncontrolled asthma

■ BioPharmaceuticals ● Precision medicine approach being explored

表 12-2 阿斯利康重磅药物的研发管线

Q1 2020 lifecycle management (LCM) pipeline

Phase I 1 Project	Phase II 9 Projects	Phase III 24 Projects	Under review 1 Project
Indinavir/ritonavir PD-1/ritonavir M25	Enfortumab ADC NSCLC	Calquence® BTK inhibitor 1st line MCL	Indinavir/CR1 PACIFIC-5 (Sema) PD-1/CR1 locally advanced stage II NSCLC
	Enfortumab DESTINY-CRC-01 ADC colorectal cancer	Calquence® BTK inhibitor in CLL, high risk	Indinavir/CR1 next-generation AZEALAN PD-1/CR1 locally advanced stage II NSCLC
	Enfortumab DESTINY-Gastro-02 ADC gastric	Calquence®/venetoclax BTK-inhibitor, 2nd/3rd CD20 1st line CLL	Indinavir/CR1 NIGARA PD-1/CR1 muscle invasive bladder cancer
	Indinavir PD-1 solid tumours	Enfortumab DESTINY Breast02 ADC breast	Indinavir/CR1 TORAZ-1 PD-1/CR1 TL, urinary tract cancer
	Indinavir (platform) BEGONA PD-1 TL, mNSCLC	Enfortumab DESTINY Breast03 ADC breast	Indinavir+VEGF EMERALD-2 PD-1+VEGF adjuvant HCC
	Indinavir (platform) MAGELLAN PD-1 TL, mNSCLC	Enfortumab DESTINY Breast04 ADC breast	Indinavir+VEGF+TACE EMERALD-1 PD-1+VEGF+TACE exogenous HCC
	Indinavir/FOLFIRI/oxaliplatin (platform) COLUMBA1 PD-1+chemo+VEGF+multiple lines CRC, 2nd/3rd line, mNSCLC	Indinavir/CR1 DESTINY-Gastro-01 ADC gastric	Lympazell Olympia PARP gBRCA adjuvant breast
	Lympazell (Questel) MK-7339-002 / LY4040137 PARP HR/HR cancer	Indinavir CALLA PD-1 adjuvant locally advanced cervical cancer	Lympazell SOLO-3 PARP BRCA/FSR ovarian
	Lympazell+irinotecan CONCERTO PARP+VEGF recurrent PAR ovarian	Indinavir PEARL PD-1 TL, metastatic NSCLC	Lympazell+irinotecan PRIPPEL PARP+HR prostate cancer
		Indinavir post-SIRT PACIFIC-4 PD-1 post-SIRT stage III NSCLC	Tagrisso ADAMIRA EGFR adjuvant NSCLC
		Indinavir POTOMAC PD-1 non muscle invasive bladder cancer	Tagrisso LAURA EGFR locally advanced unresectable NSCLC
		Indinavir/CR1 PACIFIC-2 PD-1/CR1 NSCLC	Tagrisso+chemo FLAURA2 EGFR+chemo TL adv EGFR NSCLC

■ Oncology
 ● Precision medicine approach being explored

表 12-3 阿斯利康重磅药物的研发管线

Q1 2020 lifecycle management (LCM) pipeline

Phase I 0 Projects	Phase II 2 Projects	Phase III 10 Projects	Under review 4 Projects
	Brexti LABALAMAVICS asthma	Brinto/Brinto HESTIA P2Y12 pde2s w/ sickle cell	Brinto/Brinto THEMIS P2Y12 diabetes & CAD outcomes
	roxadustat HIF-PH inhibitor chemo induced anemia	Brinto/Brinto THALES P2Y12 stroke	Fanigo/Fanigo DAPA-HF SGLT2 HF+HF
		Fanigo/Fanigo Dapa-CKD SGLT2 CKD	Nextium (CN only) stress ulcer prophylaxis
		Fanigo/Fanigo DELIVER SGLT2 HF+HF	Symbicort SYGMA as needed in mild asthma
		Fanigo/Fanigo DETERMINE- Preserved SGLT2 HF+HF	
		Fanigo/Fanigo DETERMINE-Reduced SGLT2 HF+HF	
		Fasentia MANDARA IL-5R EGPA	
		Fasentia OSTRO, ORCHID IL-5R nasal polyps	
		Fasentia RESOLUTE IL-5R COPD	
		roxadustat	

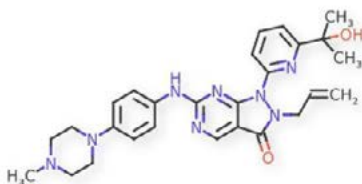
表 12-4 阿斯利康重磅药物的研发管线

床 HER-2 ADC 药物 (Trastuzumab Deruxtecan)。针对 HER-2 这样一个成熟的靶点，以及已有众多公司投入的 HER-2 ADC 市场，阿斯利康能够开出 69 亿美元的天价，必然是寄予了厚望。

阿斯利康于 2013 年从默沙东获得了 Adavosertib (AZD1775) 的权利。Adavosertib 目前正在接受针对胰腺癌、卵巢癌和其它实体肿瘤的 50 多项临床测试。该药近期的胰腺癌数据尤为瞩目，令人眼前一亮。胰腺癌被称为“癌中之王”，癌细胞在受到化疗和放射线损伤时可以修复自身的 DNA，这是导致标准疗法失败的原因之一。Adavosertib 是一种 Wee1 抑制剂，可以阻断胰腺癌细胞中的 DNA 损伤反应，消除耐药性并增加癌细胞对放、化疗的敏感性。2019 年下半年，在一项 34 例胰腺癌患者的 Adavosertib 与放疗和吉西他滨联合用药的一期临床试验中，结果显示中位总生存期 (median OS) 为 21.7 个月，大大地超过了文献上吉西他滨单药使用的结果 (OS 一般为 12-14 个月)。除了延长 OS 外，无进展生存期 (PFS) 亦达到 9.4 个月的中位值，并且耐受性良好。如果目前的数据能在二 / 三期临床中继续维持，Adavosertib 的前景将会非常灿烂。

在 CVRM 领域方面，阿斯利康主要的在销药品和在研药品有：

1) Roxadustat，一种 HIF-PH 抑制剂，用于慢性肾病引起的贫血；2)



AZD1775 selectively targets and inhibits WEE1, a tyrosine kinase that phosphorylates cyclin-dependent kinase 1 (CDK1, CDC2) to inactivate the CDC2/cyclin B complex. Inhibition of WEE1 activity prevents the phosphorylation of CDC2 and impairs the G2 DNA damage checkpoint. This may lead to apoptosis upon treatment with DNA damaging chemotherapeutic agents. Current ongoing trials of AZD1775 include monotherapy and combination therapy with certain DNA damaging agents in solid tumors, ovarian tumors, gynaecological cancer, non-small cell lung cancer. AZD1775 is genotoxic, which is considered to be a result of its mechanism of action. Common serious adverse events (with chemotherapy) include: febrile neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia.

药时代

Adavosertib，即 AZD1775 的药理作用和化学结构

Brilinta, 一种用于血栓的抗血小板药物; 3) Farxiga, 一种用于糖尿病的 SGLT2 抑制剂。

谈到 Farxiga, 2019 年 9 月份时它带给了阿斯利康一个大大的惊喜。在一个被称为 DAPA-HF 的三期临床上, 该药达到了降低心血管死亡或心力衰竭恶化的主要试验终点, 成功地降低了心力衰竭患者的心脏病发作或疾病进展风险。其它几个 SGLT2 药物似乎也有类似的益处, 这可能是这类药物的同类效应 (Class Effect)。不过, 能在数千人的大型三期临床中证明心血管效益, 仍是一大利好, 有助于阿斯利康进入这个已有多年没有什么新药的巨大心脏病 / 心力衰竭市场。

2019 年 6 月份, 美国糖尿病协会年会上公布的数据显示, Farxiga 可以将糖尿病患者因肾功能下降、终末期肾病等的死亡综合风险降低 47%。FDA 也授予该药快速审批通道认证的资格 (Fast Track Designation), 此举使得 Farxiga 在这项影响全世界约 2 亿人的疾病中得到一个高分。

在呼吸系统疾病领域方面, 阿斯利康正在销售和正在研究的药品有: 1) 基于类固醇的三药组合吸入剂 PT010, 用以治疗 COPD; 2) Fasenra, 2017 年被批用于哮喘的 IL-5 α 单抗; 3) 与 Amgen 合作的 TSLP 单抗 Tezepelumab, 正处于三期临床开发阶段。

然而, 就像索维奥自己说过的, 只要做一件事情, 都有可能失败。即使成功率大大提高了, 阿斯利康的药物研发仍有失手之时。2019 年 8 月中旬, Imfinzi 所参与的 NEPTUNE 三期临床试验失败了。这个试图使用阿斯利康 PD-L1/CTLA4 单抗组合在一线转移性非小细胞肺癌上取代传统化疗而做的三期临床, 未能在主要试验终点, 即延长的总生存期上击败化疗。就此, 阿斯利康在四期肺癌的 IO 疗法上与 “K 药” 和 “O 药” 一较长短的愿望顿时幻灭, 而其 Tremelimumab (CTLA4 单抗) 的未来发展方向, 也将更为不明朗。

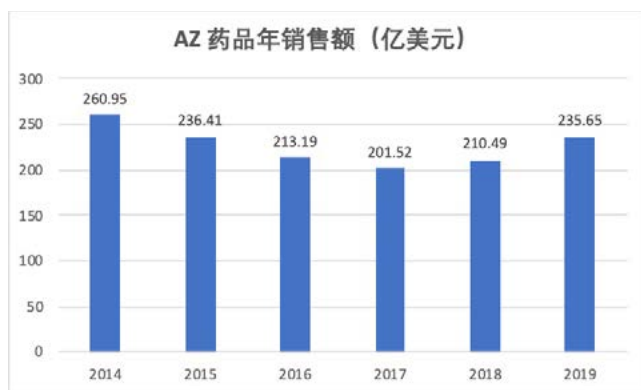
此外, 阿斯利康于 2016 年以 40 亿美元高调收购了 Acerta 公司

Calquence（一种 BTK 抑制剂）55% 的控制权，但其表现并不出色。经过三年的持续性研发，它只在 2017 年底获得了一个小适应症套细胞淋巴瘤（MCL）的审批上市，2019 年第 2 季度，它的销售额竟然不足一百万美元。幸运的是，2019 年 11 月它终于被 FDA 批准用于 CLL 白血病，希望它的销售业绩将随着时间的推移而改善。

前进的路上会经历失败，不过流汗撒种，必欢呼收割。目前，阿斯利康在销的产品管线中，有三款药物已经上升为了公司的“今日之星”：

1. Tagrisso（泰瑞沙，奥希替尼）：作为阿斯利康销量最大的抗肿瘤药物，泰瑞沙已经成为了针对 EGFR 突变非小细胞肺癌患者的一线药物。它在 2018 年的销量达到 18.6 亿美元，以 72% 的增长率在 2019 年达到了 32 亿美元。

2. Imfinzi：一种 PD-L1 单抗，在膀胱癌和泌尿癌的临床治疗上，它率先通过了 FDA 的“加速审批”流程，后来直攻三期非小细胞肺癌放化疗后的一线治疗市场。在研发时程上，Imfinzi 比罗氏的 Tecentriq 出道稍晚，更大大落后于默沙东的“K 药”和 BMS 的“O 药”多年。凭借药效，2019 年它达到了 133% 的惊人增长，年销售额达 14.7 亿美元。



2014-2019 年 AZ 药品年销售额

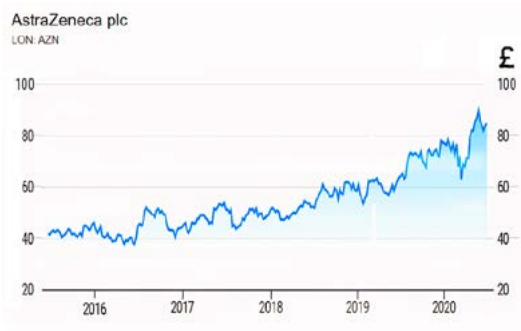
3. Lynparza（奥拉帕尼）：主要用于卵巢癌，并正在开拓胰腺癌和前列腺癌的治疗。它是阿斯利康最为看好的一款重磅药物，在 2018 年卖出了 6.5 亿美元，并在 2019 年实现了 85% 跳跃性增长，销售额达 12 亿美元。

当索维奥带领管理团队，放出了具备变革性意义的三大招之后，阿斯利康便一步步走出了当初无药可卖的窘境，并逐渐释放出未来称霸药业的后发实力。2018 年，在药品管线乏力而导致了连续 6 年总销售额下滑之后，它的年销售额第一次增长了 4%，达到了 210 亿美元。2019 年，它的销售额又稳步提升到 236 亿美元。

基于稳定而积极的商业表现，2020 年年中，阿斯利康的股票也终于被拉升到了 8489 便士，即 84.99 英镑，远比辉瑞当年 55 英镑的收购报价更高。

结语与启思

数百年历史的制药界总是风起云涌，大鱼吃小鱼，甚至大鱼吃大鱼都是司空见惯的事。最近大的并购案例，无论是艾伯维收购艾力健，还是百



AZ 股票走势图

时美施贵宝收购新基，都不是因为文化和战略的匹配而鸾凤和鸣地走到了一起。其实，这些都是基于重磅药品专利断崖期的来临，紧急之下要挽救公司急速下跌的销售额才促成的“婚姻”，例如艾伯维的 Humira、新基的 Revlimid，甚至多年前强生的 Remicade。这种类型的收购，和辉瑞为了避税而收购阿斯利康也如出一辙。然而，一个公司真正要发展，还是要回归到打铁还靠自身硬的老道理上来，否则，只能成为一条被吃掉的小鱼。

2020 年 6 月初，媒体传出消息，据说市值已经达 1400 亿美元的 AZ 正主动接触市值 900 亿美元的吉利德 Gilead，商议并购事宜。如果这桩交易确实可以落地，那么全球最大的一家制药企业又要被刷新规模，远超目前排行榜上的任何一家。

回到中国，我们的制药业正在面临技术升级和行业调整的历史时点，许多传统药企也正经历着阿斯利康在 2012 年所经历的危机。这时候，不妨参考一下索维奥是如何带领公司激战辉瑞，又带领公司走出了经营困境的故事。在全球前 25 家制药巨头的 CEO 中，索维奥的年薪是最低的，但他却给我们留下了教科书级别的商战案例，值得细细读过。文章的最后，我想问大家一个问题。你对目前阿斯利康药物管线的看法如何？本文末附上了阿斯利康 2020 年的研发管线详表。你觉得哪些药物将会是明日之星？哪款药物具备潜力，能在未来接替 K 药成为下一任药王？会是近期在 EGFR 靶点表达的非小细胞肺癌上所向无敌的 Tagrisso 吗？还是 PARP 抑制剂 Lynparza 吗？又或是把胰腺癌的总生存期大大提高的后起之秀 Wee1 抑制剂 Adavosertib 吗？另外，近期在心脏病和肾病上表现出色的 Farxiga，您觉得它的前景将会如何？如果您所在的制药企业也正在奋发图强、不断拓展的道路上，阿斯利康的药品研发管线可以给到您参考和借鉴吗？您公司的药品管线和阿斯利康的有何不同，还有哪些地方可以改进？如果您的公司研发策略正确，靶点选拔精准，或许下一个称霸药业的不会单单只是阿斯利康，还有未来您的公司。

Oncology (as at 24 October 2019)		
Phase I	Phase II	Phase III
AZD1390 metastatic	(olecumab+CTx) or (Imfini+olecumab+CTx) metastatic pancreatic cancer	capiarsertib + CTx CAPPhello-290 1st-line metastatic liver cancer, breast cancer
AZD4773 haematological malignancies	adavosertib ovarian cancer, solid tumours	Imfini + tremelimumab DANUBE 1st-line bladder cancer
AZD5153 solid tumours, haematological malignancies	AZD2811 solid tumours, haematological malignancies	Imfini + tremelimumab HIMALAYA 1st-line hepatocellular carcinoma
AZD9991 haematological malignancies	AZD4635 solid tumours	Imfini + tremelimumab KEYTRIEL 1st-line head and neck squamous cell carcinoma
AZD9496 oncology receptor +/- breast cancer	capiarsertib breast cancer	Imfini + tremelimumab + SoC NILE 1st-line epithelial cancer
AZD9833 oncology receptor +/- breast cancer	capiarsertib pancreatic cancer	Imfini +/- tremelimumab + CRT ADRATIC 1st-line second-stage small-cell lung cancer
Calquence + cerasertib (AZD6738) haematological malignancies	Imfini (platform) COAST non-small cell lung cancer	Imfini +/- tremelimumab + CTx POSEIDON 1st-line non-small cell lung cancer
Calquence + danvatrisen haematological malignancies	Imfini (platform) NeoCOAST non-small cell lung cancer	Imfini +/- tremelimumab + CTx CASPIAN 1st-line metastatic stage small-cell lung cancer
Imfini + adavosertib solid tumours	Imfini + AZD4635 solid tumours	Imfini +/- tremelimumab + SoC LAMOTIT 1st-line heavy cell leukaemia
Imfini + RT (platform) CLOVER breast, advanced head and neck squamous cell carcinoma, non-small cell lung cancer, small-cell lung cancer	Imfini + AZD5069 or Imfini + danvatrisen head and neck squamous cell carcinoma, bladder and NSCLC	Lynparso + Imfini + bevacizumab DUO-O 1st-line ovarian cancer
Imfini + selumetinib solid tumours	Imfini + POLFOX + bevacizumab COLUMBIA 1 1st-line metastatic microsatellite stable colorectal cancer	selumetinib SPRENT metastatic neuroendocrine type 1
Imfini + tremelimumab solid tumours	Imfini + Lynparso BAYOU 1st-line advanced stage IV bladder cancer	

Oncology (as at 24 October 2019)		
Phase I	Phase II	Phase III
Imfini + tremelimumab + CTx 1st-line previously treated adrenocorticaloma, neuroendocrine and small cell lung cancer	Imfini + Lynparso ORION 1st-line ovarian and non-small cell lung cancer	trastuzumab deruxtecan DESTINY-Breast03 HER2 positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with trastuzumab and taxane
MEDI1191 solid tumours	Imfini + MEDI0457 head and neck squamous cell carcinoma	trastuzumab deruxtecan DESTINY-Breast02 HER2 positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Prior Standard of Care HER2 Therapies, Including T-DM1
MEDI2228 multiple myeloma	Imfini + monalizumab solid tumours	trastuzumab deruxtecan DESTINY-Gastro01 HER2 overexpressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma patients who have progressed on two prior treatment regimens
MEDI5063 solid tumours	Imfini + olecumab solid tumours	trastuzumab deruxtecan DESTINY-Breast01 HER2 Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1
MEDI5752 solid tumours	Imfini + tremelimumab biliary tract, neuroendocrine	trastuzumab deruxtecan DESTINY-Breast04 HER2 low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects
MEDI7247 haematological malignancies, solid tumours	Imfini + tremelimumab gastric cancer	
olecumab + AZD4635 EGFR/HER2 NSCLC	Lynparso + adavosertib solid tumours	
olecumab + Tagrisso EGFR/HER2 NSCLC	Lynparso + cerasertib (AZD6738) VIOLETTE breast cancer	
	Lynparso + Imfini MEDIOLA ovarian cancer, breast cancer, gastric cancer and small-cell lung cancer	
	olecumab + AZD4635 gastric cancer	
	Tagrisso + or selumetinib or savolitinib TATTON advanced EGFR/HER2 non-small cell lung cancer	
	Tagrisso + savolitinib SAVANNAH advanced EGFR/HER2 non-small cell lung cancer	
	trastuzumab deruxtecan HER2 overexpressing advanced colorectal cancer	
	trastuzumab deruxtecan HER2 Over-Expression or Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non-Breast Cell Lung Cancer	

Cardiovascular, Renal and Metabolism (as at 24 October 2019)		
Phase I	Phase II	Phase III
AZD6615 CV disease	AZD4831 heart failure with a preserved ejection fraction	Epanova severe hypertriglyceridaemia
AZD8233 CV disease	AZD5718 coronary artery disease	Lokelma hyperkalemia
AZD9977 CV disease	AZD6601 cardiovascular disease	roxadustat anaemia in myelodysplastic syndromes
MED6570 cardiovascular disease	cotadutide type-2 diabetes and obesity	roxadustat OLYMPUS ROCKIES anaemia in chronic kidney disease/end-stage renal disease
MEDT219 type-2 diabetes	MED1384 cardiovascular disease	
	MED15012 cardiovascular disease	
	roxadustat chronic kidney disease/acute anaemia	
	verinsumad chronic kidney disease	

Respiratory (as at 24 October 2019)		
Phase I	Phase II	Phase III
AZD0449 asthma	abediterol asthmatic obstructive pulmonary disease	Beverpi Aerosphere (PT903) chronic obstructive pulmonary disease
AZD1462 asthma	AZD7594 asthmatic obstructive pulmonary disease	Bretri Aerosphere (PT010) chronic obstructive pulmonary disease
AZD5634 cystic fibrosis	AZD7986 chronic obstructive pulmonary disease	Passera CALIMA SROCCO ZONDA BISS BORA GREGALE severe uncontrolled asthma
AZD8154 asthma	AZD8871 chronic obstructive pulmonary disease	PT027 asthma
MED1306 chronic obstructive pulmonary disease	AZD9567 chronic obstructive pulmonary disease	tesepelumab NAVIGATOR SOURCE severe uncontrolled asthma
	Bretri Aerosphere (PT010) asthma	
	tesepelumab chronic obstructive pulmonary disease	
	tesepelumab chronic obstructive pulmonary disease	

2020 年 AZ 研发管线

参 考 资 料

- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/AstraZeneca>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Jos%C3%A9_Baselga
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Pascal_Soriot
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Pfizer>
- ◆ <https://www.astrazeneca.com/>
- ◆ <https://www.astrazeneca.com/our-company/our-strategy.html>
- ◆ <https://www.astrazeneca.com/our-science/pipeline.html>
- ◆ <https://www.biospace.com/article/astrazeneca-taps-controversial-former-msk-cmo-jose-baselga-to-head-oncology-r-and-d/>
- ◆ <https://www.cnbc.com/2014/06/02/planning-a-uk-takeover-theres-some-pitfalls.html>
- ◆ <https://www.cnbc.com/2014/11/28/pfizer-deal-probably-would-have-fallen-apart-az-ceo.html>
- ◆ https://www.crunchbase.com/organization/pfizer/acquisitions/acquisitions_list
- ◆ <https://www.empr.com/home/news/calquence-approved-for-chronic-lymphocytic-leukemia/>
- ◆ <https://www.reuters.com/article/us-astrazeneca-pfizer/pfizer-walks-away-from-118-billion-astrazeneca-takeover-fight-idUSBREA3R0H520140526>



药企的老司机，安
进 (Amgen) 的绝杀
大招你未必懂？

1981年初夏，顶级专业期刊《Science》登载了一则极为简单的招聘广告，一家科技初创公司要招聘一名新药研究员。为了省钱，广告上既没公司名称也没职位介绍，绝大多数读者都不会留意。不过，冥冥之中它还是吸引到一位四十岁的科学家投了份履历，算是让这点有限的广告费没有白花。由于背景吻合，这家初创公司录用了这位求职者。当他一拿到聘书，就将全部家当卷入了几只简单的行李箱，带着太太举家搬迁到公司的所在地加州千橡市。

回顾那个年代，这家公司微小得像一颗尘沙，如果经历稍大一点的风雨，它都会被冲刷得不知去向。而这位科学家在事业上也陷入了困境，对工作早没有了挑挑拣拣的“雅好”，只要有一份专业对口的工作得以养家糊口，他都能接受。一家无奈中的公司和一位落魄中的科学家走到了一起，算是雇主与雇员之间的一点“小确幸”。39年以后，这次巧合的真正价值和意义才彰显出来，它竟然成就了一家全球最大的生物制药公司Amgen（安进）。2020年2月，安进的股票市值1200亿美元；2019年全年，安进的年销售额为234亿美元。这就是当年那一点点“小确幸”最后爆发出的“大价值”。

这是一位出生在中国台湾基隆的科学家，名叫林福坤。青春年少，他离乡别井到美国留学时，也曾经意气风发，怀抱着男子汉志在四方的豪情壮志，打算在学术上成就一番事业。30岁时，他在美国伊利诺伊大学获得了植物学博士学位。然而，毕业之后整整十年，他一直都行走在人生的低谷中，似乎有一扇门刚为他开启，又很快无情地关上了。为了生计，他不断往返于太平洋两岸，换了五份工作，后来在南卡罗来纳医科大学做一些研究。动荡流离中，他早已偏离了自己所学的专业，进入了基因工程研究领域。到了40岁的不惑之年，林福坤依然不知道自己的天命何在，只

知道生存比天大。文章开头那个其他科学家丝毫看不上眼的工作机会，也吸引他毅然决然地投奔而去。最起码，它可解决一家人的生计啊！

天下大事，很多都是始于一个寒微的起点，这次也不例外。

彼时的安进是一家什么样的公司呢？那时候它无方向、无实力，也无资金，纯粹一家三无企业。林福坤去报到的时候，它已经东一榔头、西一棒槌地烧掉了大部分从 VC 募得的研发基金，可还是没有砸出一条稍有前景的正途。

1970 年代与 1980 年代的交汇之际，人类在生物科技方面已经积累了众多研究成果，它们的产业化趋势日益明显。顺应这样的大势，许多生物科技公司如雨后春笋般应运而生，位于南加州千橡市的 Applied Molecular Genetics (AMG) 公司就是其中的一家，后来改名为安进 (Amgen)。它的四位创始人之一是 VC 创投家威廉·鲍威 (William Bowes)，曾担任全美第一家生物科技公司 Cetus 的董事。1980 年 10 月，安进筹集到了 8 万美元的原始投资，正式开始运营；1981 年，融资高手鲍威为安进再次筹到了 1940 万美元资金。由于受到了基因泰克成功上市的利好消息鼓舞，生物技术公司成为了股市宠儿。1983 年，安进也成功 IPO 上市，又筹集到了 4000 万美元。

拿着这些在当年堪为巨资的钱，最初，他们试图从页岩中提取石油的微生物；后来，他们又努力让养殖场的鸡长得更快；再后来，他们又开始制造各种特殊化学品，比如克隆荧光素基因等等。可惜，白花花的银子都像是丢进了海里，败光了几千万美元后，他们还是一事无成。不幸中的万幸是，安进的第七号科研人员在 1981 年正式报到了，他就是后来挽狂澜于既倒、扶大厦于将倾的林福坤。

基因新秀 逆势而生

8月是千橡市气温最高的一个月，可当林福坤第一次走进自己的实验室，顿时暑意全消，心里变得拔凉拔凉的。他本来对这家公司的期望值已经够低了，可安进的简陋还是大大出乎他的预期。一家以研发为核心的生物科创公司，整个实验室里竟然只有一张工作台，所有科研人员要排队才能用得上。但凡还有其它职业机会的科学家，或许早已转身离开了。不过，失望之余，林福坤还是选择留了下来。也许是他坚毅的本性使然；也许是事业上困顿的时间太长，他非常珍惜这次机会。

在具体工作中，林福坤选中了促红素基因 EPO 为自己的研究方向。EPO 是由肾脏分泌的一种激素蛋白，能刺激骨髓产生红血球。肾功能衰竭的人，EPO 的分泌会随之而减少，导致严重贫血。在获取 EPO 方面，林福坤不是开创者。1970 年代时，芝加哥大学的 Goldwasser 教授已从再生障碍性贫血患者的尿液中分离纯化出 EPO，但含量极微，收集 2500 公升尿液才能提取出区区几毫克的 EPO，所以这种方法并无实用价值。当时人们对基因重组 DNA 所知甚少，基因测序和克隆所需要的技术方法也相当原始。人类 EPO 基因具有庞大的氨基酸序列，那个年代，人们想要寻找和分离出 EPO 基因，如同大海捞针般困难。当时安进的科研条件如此捉襟见肘，要钱缺钱且要人缺人，林福坤可以突围而出的可能性更加渺茫。

然而，有实力的人一旦运气来到了，在任何困难面前都可以逢山开路、遇难成祥。此前半辈子几乎一事无成的林福坤，此后的人生竟然被 EPO 点亮了。1983 年底，他与唯一的一位助手——台大学妹林启辉从 150 万个基因片段中成功分离出了 EPO 序列。他的这个促红素 EPO，

理论上可以治疗多种原因引起的贫血，具有巨大的药用潜力。

困难总是一个接一个，技术上迎来突破的时候，安进在财力上却已经弹尽粮绝，根本不可能支持它的临床试验。不过，安进命不该绝。1984年，EPO邂逅了在美国寻找发展机会却屡屡受挫的日本麒麟 (Kirin) 公司。麒麟同意以 1:1 的持股方式与安进成立一家合资子公司 Kirin-Amgen，麒麟注入 4450 万美元以获得了 EPO 在日本的独家销售权。

1985 年，安进的 EPO 首次进入临床试验，不过，钱很快又被烧光了。雪上加霜的是，由于安进多年来做啥啥失败，从来没有拿出点像样的业绩，这让投资者认定它“学渣”身份，于是它的股票在 1984 年后持续下跌，公开募资变得毫无希望。安进走投无路，为了活下来，就找到了强生，将 EPO 肾病以外适应症在美国和欧洲的市场销售权卖给了强生。

一向势大财雄的强生给安进划拨了续命款后，EPO 的临床试验才得以继续。与此同时，安进已有多个药品开始了人体试验，包括乙肝疫苗、三种细胞因子和两种干扰素。很快，EPO 的巨大潜力就在三期临床中快速地被展露了出来。1987 年，安进以 Epogen 为药名向 FDA 提交了上市申请。该药于 1989 年获批，成为了安进第一个成功上市的药品。1990 年，它的销售额很快飙升到 1.4 亿美元，人们称其为“红药”，被《财富》杂志评为年度最佳药品。此外，安进公司还有另一个由拉里·索萨博士 (Larry Souza) 领导的研究小组，在 1985 年成功地克隆出了粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)，主要用于治疗癌症放疗或化疗后引起的白细胞减少症。1991 年，该药被命名为 Neupogen，也被 FDA 批准上市，第一年就创造了 2 亿多美元的销售，人们称其为“白药”，同样也被《财富》杂志评为年度最佳产品。

否极泰来 飞龙在天

1994 年，FDA 再次批准将 Neupogen 用于骨髓移植，适应症得以拓宽。安进在红、白两药的核心竞争力驱动下一飞冲天。1999 年，它达到了 34 亿美元的年销售额；2000 年，安进成功进入全球制药 30 强俱乐部。回想寒微之时，这家公司曾高一脚低一脚在泥沼中濯濯独行，一次次险些被吞没，最终却惊艳地登陆上岸。很难想像，如果不是当时漂泊流离的林福坤因着一则极简版的招聘广告进了安进，又因坚定的毅力挺过了 EPO 的研发困境，安进前进的道路又会有什么别样风景？我们着实难以回答，历史上的许多事情，差之分毫，也许就谬之千里了。

2001 年，改良版的红药 EPO，即 Aranesp 获得 FDA 批准，这是一个带有两个含羟链唾液酸的 EPO，比普通 EPO 的半衰期延长了 2 倍。由于是全新的分子，Aranesp 不受当年与强生所签订的协议限制，可以和强生的产品进行正面竞争，EPO 的专利保护期也顺势得以有效地延长。2002 年，改良版的白药 G-CSF，即 Neulasta 也获得 FDA 批准。这是一个用 PEG 修饰的药，注射间隔达 14 天以上，销售额同样高速上升。

更上层楼 管线多发

有了充裕的资金，安进进一步扩大了对科研的投入，大大加速了新药的研发和生产。同时，安进也通过收购其它制药公司来获得更多的管线资产。2002 年，它以 160 亿美元的价格吃掉了 Immunex，将 Enbrel（依

那西普)收入囊中。它是一种重组 TNF α 受体融合蛋白,于 1998 年获批,用于治疗多种自身免疫疾病。安进接手后的第二年销售额已达 13 亿美元,此后多年,它一直是安进的最大摇钱树。

2002 年到 2006 年,安进的销售额如同坐着火箭般突飞猛进,从 55 亿美元一路涨到 143 亿美元。有钱的公司总是通过买买买的兼并策略来迅速扩张实力。2006 年,安进以 22 亿美元收购了 Abgenix,从而获得与之合作研发的重磅产品 Denosumab (地诺单抗)的全部权益。该药品于 2010 年获批用于骨质疏松,2017 年的销售峰值达到了 35 亿美元。2013 年,安进又以 104 亿美元吃掉了 Onyx,获得重磅药物 Kyprolis 及其他一些在研产品。随着财富的积累,安进先后吃了 20 多家公司,产品线得以极大丰富,成为了全球十大制药巨头之一。

安进在 2019 年的三项收购可圈可点。第一,由于新基公司 (Celgene) 被百时美施贵宝公司 (BMS) 兼并时,新基的 Otezla 与施贵宝的 Orencia 都是治疗银屑病的,美国的反庞断法不允许新基把这款药带到 BMS。于是该出手时就出手的安进,在 2019 年 8 月时宣布将以 134 亿美元拿下 Otezla。根据 2018 年时 Otezla 的 16 亿美元销售额,而且销量在快速增长的过程中,安进这笔买卖应该不会亏损。

为了增加在全球发展最快的中国市场的覆盖,安进在 2019 年底以 28 亿美元的交易金额,拿走了中国最为当红的生物制药公司 Beigene 20.5% 的股份。这桩买卖一度在业界传为佳话,它为安进的将来将贡献更多的管线资产,同时也大大加强了 Beigene 的名牌声誉和整体实力。

2020 年初,全球都挣扎在疫情中的时候,安进再次放了一个大招,宣布将买下 Amgen-Astellas 公司 49% 的股份。它原是由安进和 Astellas Pharma 在 2013 年在日本设立的合资公司,经过多年的磨合,

安进的主要并购与投资	
1.	2019 年, 134 亿美元从新基公司收购 Otezla (PDE4 抑制剂)
2.	2019 年, 1.7 亿美元收购丹麦 Nuevolution, 获得 DNA 编码库药物发现平台 Chemetics)
3.	2018 年, 投资 6600 万美元购买 DNA 测序公 Oxford Nanopore 部分股份
4.	2017 年, 7.8 亿美元买断 Kirin-安进 JV
5.	2015 年, 15.5 亿美元收购 Dezima, 获得降脂药 TA-8995
6.	2015 年, 1050 万美元收购 Catherex, 一家 CAR-T 的公司
7.	2013 年, 104 亿美元收购 Onyx, 获得 Kyprolis 在内的肿瘤药管线
8.	2013 年, 65 万美元剥离 NextCODE Genetics
9.	2012 年, 11.6 亿美元收购 Micromet, 获得 Blincyto
10.	2012 年, 7 亿美元收购 Mustafa Nevzat, 一家土耳其制药公司
11.	2012 年, 3.2 亿美元收购 KAI, 获得 Etelcalcetide
12.	2012 年, 4.2 亿美元收购 deCODE Genetics, 一家基因分析公司
13.	2011 年, 10 亿美元收购 BioVex, 获得溶瘤病毒 T-VEC
14.	2011 年, 4.5 亿美元收购 Laboratorio Quimico, 一家巴西药企
15.	2007 年, 3 亿美元收购 Alantos, 获得 DPP-4 抑制剂 ALS20426
16.	2007 年, 4.2 亿美元收购 Ilypsa, 获得 Bixalomer
17.	2006 年, 22 亿美元收购 Abgenix, 布局单抗, 获得产品 Denosumab
18.	2006 年, 3.8 亿美元收购 Avidia, 获得 IL-6 抑制剂
19.	2004 年, 13 亿美元收购 Tularik, 布局基因治疗, 获得包含 Batabulin 等在内的研发管线, 治疗肿瘤, 炎症性疾病, 糖尿病以及肥胖
20.	2002 年, 160 亿美元收购 Immunex, 获得 Enbrel 及其他细胞因子产品
21.	2000 年, 1.7 亿美元收购 Kinetix, 一家开发小分子蛋白激酶的公司
22.	1994 年, 2.4 亿美元收购 Synergen, 获得类风关药物 Antril

安进的收购历史

安进对它信心满满, 就决意拥有它全部股份, 并将其更名为 Amgen K.K, 以增加自己在日本的覆盖力度。

目前安进仍有多种药物进行临床试验。其中, 处于一期的药物多达 24 种, 二期药物 3 种, 三期药物 5 种, 涉及癌症、自身免疫疾病、心脏病等多个领域。此外, 它还有多个生物类似药。因为安进的管线药物非常丰富, 本文空间有限, 难以一一阐述。不过, 有颗冉冉上升的新星绝对不容忽视, 它就是 AMG-510。在 2019 年 9 月初的世界肺癌大会 (WCLC) 上, 安进公布了其 AMG-510 治疗非小细胞肺癌 (NSCLC)

的一期临床数据。KRAS 是常见的致癌基因，KRAS G12C 基因突变约发生在 13% 的肺癌患者上，AMG-510 的出现是靶向 KRAS 这一著名“不可成药”靶点的重大突破，它可将 KRAS 永久锁定在与 GDP 结合的失活状态，从而抑制其活性。这项 1 期临床试验包含了携带该突变的 76 名实体瘤患者。安进公布了 34 名 NSCLC 病人的数据，其中 23 名疗效可以被评估，11/23 (48%) 获得部分缓解 (PR)，11/23 (48%) 疾病状态稳定 (SD)。在有 PR 的 11 名患者中，10 人约在 5 周内已出现了初步反应，其治疗期中位数为 15 周，而 11 例的 SD 患者的治疗期中位数则为 10 周。

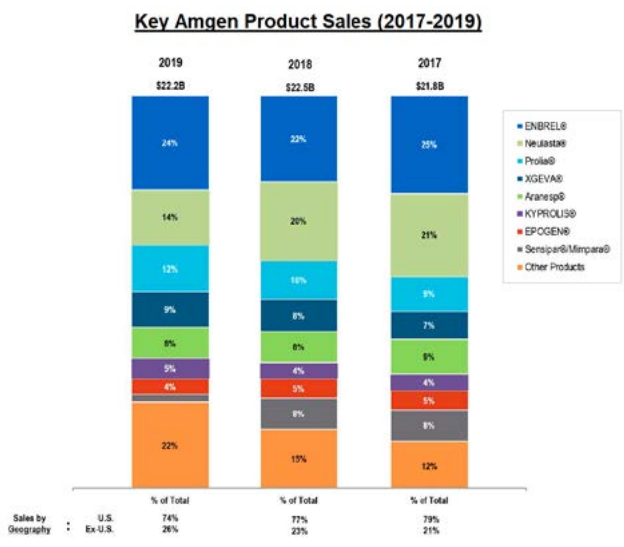
另外，AMG-510 也表现出良好的安全性和耐受性，治疗相关的不良事件 (TRAEs) 发生率仅为 35%，其中大多为 1、2 级，而且没有 4 级或致命的 AE。最常见的 AE 为腹泻、恶心和一例贫血。因为该药效果良好，FDA 已授予它未来快速通道审批的认定。AMG-510 单药治疗 NSCLC 的关键性二期临床现已启动，另加一个与 PD-1 (Keytruda) 的组合疗法二期临床。安进表示，还将继续探索 AMG-510 与其它疗法可能取得协同效果的临床试验。2020 年 1 月，安进宣布与 Guardant Health 和 Qiagen 公司达成合作协议，共同开发基于血液和组织的 KRAS 伴随诊断产品 (Companion Diagnostic)，以便进一步加强 AMG-510 的成功机会。

不过，该药还是略有隐忧。有两名患者在出现 PR 后，疾病继续进展 (PD)，原因不明，期待二期临床结束后这一问题能被进一步理清。KRAS 领域是一个非常拥挤的赛道，尽管安进目前领先，但后面有多个竞争对手正在紧紧追赶，比如 Mirati 的 MRTX849，阿斯利康的 AZD4785，Moderna/默克的 mRNA-5671，强生/WellSpring 的 ARS-3248，BridgeBio 和 Revolution Medicines 也有 KRAS 管线。安进还有一大堆 CD3 双特异抗体，甚至还有 PD-1 单抗处于一期临床 (这是否太迟？)。比较特别的是，安进有很多同一靶点的管线药物，会有“一般” vs “长效”两个不同的版本，颇有买一开二之感。在众多

Molecule	Disease/condition
Phase 3 programs	
EVENITY®	Male osteoporosis
IMLYGIC®	Metastatic melanoma
KYPROLIS®	Multiple myeloma
Nplate®	Weekly dosing for relapsed multiple myeloma
Omecamtiv mecarbil	Chemotherapy-induced thrombocytopenia
	Chronic heart failure
Otezla®	Behcet's disease
	Genital psoriasis
	Mild-to-moderate psoriasis
Repatha®	Cardiovascular disease
Tezepelumab	Severe asthma
ABP 798	Rheumatoid arthritis
	Non-Hodgkin's lymphoma
ABP 959	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Phase 2 programs	
Rozibafusp alfa (formerly AMG 570)	Systemic lupus erythematosus
Tezepelumab	Atopic dermatitis
	Chronic obstructive pulmonary disease
AMG 510	Solid tumors with KRAS mutations
AMG 714/PRV-015	Celiac disease
Phase 1 programs	
AMG 119	Small-cell lung cancer
AMG 160	Prostate cancer
AMG 171	Obesity
AMG 176	Hematologic malignancies
AMG 199	Metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer
AMG 212	Prostate cancer
AMG 330	Acute myeloid leukemia
AMG 397	Hematologic malignancies
AMG 404	Solid tumors
AMG 420	Multiple myeloma
AMG 424	Multiple myeloma
AMG 427	Acute myeloid leukemia
AMG 430	Cystic fibrosis
AMG 506	Solid tumors
AMG 562	Non-Hodgkin's lymphoma
Efavaleukin alfa (formerly AMG 592)	Inflammatory diseases
AMG 594	Cardiovascular disease
AMG 596	Glioblastoma
AMG 673	Acute myeloid leukemia
AMG 701	Multiple myeloma
AMG 757	Small-cell lung cancer
AMG 890	Cardiovascular disease

13-1 安进的药品管线

管线药物中，AMG-598（治疗肥胖的单抗）、AMG-890（控制脂蛋白 Lp (a) 的 siRNA）和 AMG-570（BAFF x ICOS 双特异抗体）看来比较有趣，大家可多留意参考。



	Year ended December 31, 2019	Change	Year ended December 31, 2018	Change	Year ended December 31, 2017
ENBREL	\$ 5,226	4 %	\$ 5,014	(8)%	\$ 5,433
Neulasta®	3,221	(28)%	4,475	(1)%	4,534
Prolia®	2,672	17 %	2,291	16 %	1,968
XGEVA®	1,935	8 %	1,786	13 %	1,575
Aranesp®	1,729	(8)%	1,877	(9)%	2,053
KYPROLIS®	1,044	8 %	968	16 %	835
EPOGEN®	867	(14)%	1,010	(8)%	1,096
Sensipar®/Mimpara®	551	(69)%	1,774	3 %	1,718
Other products	4,959	49 %	3,338	29 %	2,583
Total product sales	\$ 22,204	(1)%	\$ 22,533	3 %	\$ 21,795
Total U.S.	\$ 16,531	(5)%	\$ 17,429	2 %	\$ 17,131
Total ROW	5,673	11 %	5,104	9 %	4,664
Total product sales	\$ 22,204	(1)%	\$ 22,533	3 %	\$ 21,795

2017-2019 年安进销售额

野蛮生长，销售传奇

从安进在 2016-2019 年的销售数据中可以看出，最近四年它在缓慢增长，但在 2019 年有少许下降，实现了 222 亿美元的总营收。仔细分析它的主要在售药品的贡献，我们就知道这次销售下滑的原因在哪里。

2019 年，安进的第一大药 Enbrel 比 2018 年多卖了 4%，为 52.3 亿美元，占到公司总营收的 23.6%。受专利断崖和市场竞争的影响，Neulasta（长效 G-CSF）大跌 28%，只卖了 32.2 亿美元。也就是说，这一款药就蒸发了 12.5 亿美元的销售额，是直接导致安进总体销售下降 5 亿美元的原因。Prolia 的销售额同比增长 17%，达到了 27 亿美元，它在过去 3 年中一直稳定成长，目前占总销售额的 10%。。Xgeva 表现也不错，上升了 6%，业绩为 19.4 亿美元。

绝杀大招 成功关键

中国人讲究做事的取势、明道和优术，其中“取势”第一；而中国人将成功原因归结为天时、地利和人和，其中“天时”最为重要。用它来审视美国的公司，也恰如其分。安进成功的一大原因在于“取势”，也在于生逢其时地占到了“天时”。20 世纪 80 年代初是生物制药的萌芽时期，沾到这个概念就很容易成为资本界一、二级市场的宠儿，所谓站对了风口，猪也可能飞上天。安进最初的药品研发方向集中在细胞因子和激素方面，安全性和有效性比较容易显示，因而成功概率较高。另外，为安进研发出

“继命灵丹”的林福坤在公司的发展史中自然功不可没。不过，偶然总是存在于必然之中，如果安进缺乏一套可以支持自己造血和输血的“生态系统”，“林福坤”式的成功也许只属偶然，绝不可能缔造出安进 39 年来的辉煌。

近年来，安进投入了大量资金用以提高公司内部的科研能力，同时加强与各个科研院校的紧密合作。2001 年，安进在麻省剑桥市修建了最新的科创中心；还和 MIT 等高校合作设立科研中心。除了引进人才、招聘顶尖科学家、积极对外并购、补充研发管线、以及收购重磅大药外，安进还有什么样的绝杀秘籍是其它公司并不常见的呢？这一奇招就是：霸气的专利诉讼策略。

与其它大型药企的画风不同，紧密陪伴着安进科研之路的还有一条法律诉讼之路，或者说，安进比其它药企更加懂得如何积极地利用法律武器，来保护公司的市场份额：

1. EPO 之争：安进最初对 EPO 的定位是肾病综合症型（CKD）贫血。1985 年，陷入财务危机的安进找到了强生。强生同意以一千万美元与安进合作，条件是获得 EPO 在美国的非 CKD 贫血用途权益和欧洲地区独家销售权。其后，强生根据协议开展了因癌症化疗而导致贫血的临床试验。但是果子还没有熟，两家公司就为吃果子打起了架。EPO 还没有获批上市，强生就将官司打到了安进门上。按照之前的协议，强生可以在非 CKD 用途下销售 EPO。由于是同一药品，强生担心在推广自家产品 Procrit 会与安进的 Epogen 发生溢价销售问题，从而对己不利。为了防止安进因此独占美国市场，强生就以这个原因为由，将安进告上法院，希望安进推迟 EPO 上市。1989 年 3 月，法院判决安进和强生必须提交联合申请，以交叉授权形式将产品推向市场。

然而，这场官司并未就此结束。1991 年，强生又以安进违反 1985 年销售协议为名，再次把安进告上法院，安进被判赔偿 1.6 亿美元。对于刚刚缓过元气的安进而言，这笔索赔相当于当时的全部家当，安进不得不

做好破产的心理准备，同时抱着背水一战的心态进行了上诉。戏剧性的是，该案的局势在次年发生了反转，安进以强生未履行该合同规定而开发乙肝疫苗和 IL-2，并且未按合同支付授权费为由，要求强生赔偿 9000 万美元。两家公司的恩怨就此纠缠了下去，1998 年，法院判决安进因长期违反合同销售 Epogen 而需向强生支付 2 亿美元，不过也同时要求强生赔偿安进在长期争议中所损失的 1 亿美元。

消耗在这种漫长斗争中始终有害无益，安进苦思良策，最后终于找到了以产品换代的方式来解决与强生的纷争。1998 年，安进推出了升级版的长效 EPO（Aranesp），并于 2001 年上市。因为该药的长效临床优势明显，而且 EPO 专利也已快到期，安进很快就从强生手中夺下了大量的市场份额。

安进食髓知味，而且在多年的诉讼过程已经中培养了强大的法律团队，未来它在面对专利诉讼时竟然变得霸气逼人。2009 年，安进赢得了一项禁令，以阻止罗氏治疗贫血的药物 Mircera 上市。根据法院的裁决，罗氏侵犯了三项安进的专利。罗氏后来同意将该药延后到 2014 再上市，让安进的药品 Epogen 和 Aranesp 独霸该市场整整 5 年。这在制药行业，是一个运用法律武器妥妥保护了巨额销售的成功案例。

2. PCSK9 / IL-4R 之争：2014 年，安进与再生元之间正式打响了一场关于 PCSK9 单抗的专利侵权诉讼战。再生元的 Praluent 与安进的 Repatha 结构并不一样，专利纠纷焦点在于两药结合 PCSK9 的部分表位重合。安进认为 Praluent 虽结构不同，但表位与 Repatha 受 165、741 专利保护的表位重叠，侵犯了相应的专利。安进在 2016 年赢得了美国地方法院的有利判决，联邦法官批准了一项短期禁令，禁止再生元在美国市场销售 Praluent。再生元立即提出上诉，成功地将案件提交至美国联邦巡回上诉法院。2019 年 7 月，德国一家法院做出裁定，称再生元的 Praluent 侵犯了安进 Repatha 的专利，并授予安进允许将竞争对手药物逐出德国市场的权利。外界认为此次德国市场的专利胜诉无疑为安进在美

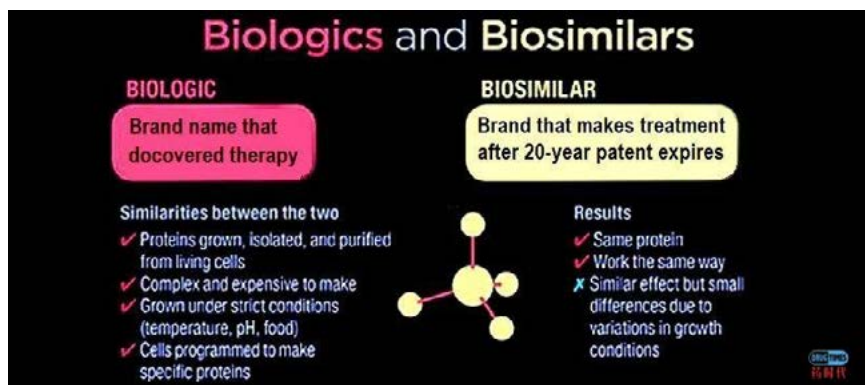
国的专利争夺战提升了信心。2019年8月,该专利纠纷案却出现了惊人的反转,美国上诉法院的一位法官宣判 Praluent 侵犯 Repatha 的专利指控不成立。根据最新裁决,安进对再生元提出的所有5项专利侵权都被判无效。对于这一判决,安进表示不服,并将继续寻求上诉。

由于有了与安进 PCSK9 连年诉讼的教训,再生元害怕自己的新药 Dupixent (IL-4R 抗体)也会受到同样命运,所以决定先下手为强;2017年3月,再生元申诉地方法院,要求法官理清其 Dupixent 并未侵犯安进专利。2017年4月,安进果然正式起诉再生元侵犯其 IL-4R 专利。安进认为,再生元在其 Dupixent 的专利中表明,在开发过程中,它依赖于安进的 mAb 12B5 作为对照组抗体,并开展了结合亲和力测试,这证实了再生元对安进的专利非常了解,因此是故意侵权。与 PCSK9 诉讼不同,安进并未寻求对再生元 Dupixent 发起禁令,因为安进目前没有销售竞争产品 (AMG-317 在 2009 年时的哮喘二期临床失败)。相反,安进只要求再生元为侵犯其专利而赔偿特许权使用费 (Royalty)。不过,2019年2月,美国专利局宣布安进在 IL-4R 的 17 项专利权利要求 (Patent Claims) 均无效,因为数据并没创新而且非常“明显” (Obvious)。欧洲专利局随后也撤销了同一安进专利权利要求,原因是安进在专利信息上披露不足。对于这一判决,善于打官司的安进表示,还将寻求上诉。

生物类似药之争: 2019年8月,美国新泽西地方法院裁定了安进在与诺华子公司 Sandoz 的生物类似药专利争执中胜诉,将迫使 Sandoz 的 Enbrel 生物类似药退出美国市场。打了3年多的 Enbrel 专利保卫战,安进又一次赢了,可以将 Enbrel 的专利保护延长至 2029 年 (横跨 34 年)。这个专利期限,甚至打破了此前艾伯维将 Humira 的专利延长至 31 年的历史纪录。对于 Sandoz 而言,这个打击非常尴尬。该公司一直在努力推出生物类似药,该药早于 2016 年已获 FDA 批准,预计 2020 年就会上市。现在败诉,该产品将被迫延迟推出十年。这项裁决对仍处于萌芽期的美国生物类似药市场来说也是一大挫折。2019 年春天,三星 Bioepis 的

Enbrel 生物类似药也获得了 FDA 批准，但安进早已经准备好马上起诉三星。

讽刺的是，安进自己也在做生物类似药。换到了这个角度，它同样也善于运用法律武器来保护自己，其法律团队积极并频繁地向其它原研药厂发起专利挑战。2019 年 8 月底，安进挑战 Alexion 公司天价抗体药 Soliris（C5 单抗）的专利，为其 Eculizumab 上市铺路。因为安进在专利挑战上的鼎鼎霸名，消息一出，Alexion 公司便闻风丧胆，股价一路狂跌。分析师估计，安进开发的生物类似药 Rituximab、Infliximab 和 Eculizumab 在 2023 年的销售额将为 28 亿美元。



结语与启思

有人戏称，安进其实是一家以医药为主的“律师事务所”，各种授权费和赔偿金才是其真正收入来源。弱小的时候，生存总是不易，成立之初的安进为了一千万美元的“生存金”而被迫向强生屈膝。这一千万美元救

了当时的安进，却为其带来了一系列的法律麻烦。但就是在与强生的斗争中，这一千万美元又变相地锻炼了安进的筋骨，不仅创立了它的 EPO 帝国和与之相关的千亿美元收入，还将安进培养得比任何其它一家公司更懂得利用法律武器来助攻战略版图。

读完这篇文章，您是否思考过自己公司产品的专利状况呢？您的公司是否有特别的专利策略和法律团队？如果您公司产品的专利受到了安进这样级别的大玩家挑战，你们的高层会有什么样的对策？

至于林福坤，他为安进打下江山的汗马功劳绝对值得写入制药业的历史。出人意料的是，他于 1998 年 57 岁时就提早退休。作为安进的第 7 号员工，当安进从一家小型的初创企业成长为一万多名员工的大药企后，他在公司的地位自然就无法像从前一样举足轻重了。随着公司的成长，原来自由灵活的研发氛围也逐渐消失了，让他心生了卸甲归田之念。退休后的林福坤，与朋友合作在台湾创立了一家名为“药华医药”的生物科技公司。不过，他再也没能重写 EPO 的辉煌。此时此刻，在加州的田园中，功已成身已退的林福坤正和太太过着采菊东篱下，悠然见南山的写意生活。他的人生没有任何遗憾，这本来就是最为朴素和真实的幸福。

在您的朋友圈里，有没有曾为大药企做出重大贡献的朋友呢？他们公司是如何对待他们的呢？他们有没有获得巨额奖励，并被晋升为公司高管？或者，他们现在还只是继续在实验室中默默耕耘的板凳科学家？如果您是林福坤，您也会选择离开大药企后创业吗？希望这篇文章能够引起您的思考。

参 考 资 料

- ◆ <http://investors.amgen.com/news-releases/news-release-details/amgen-files-lawsuit-against-sanofi-and-regeneron-patent>
- ◆ <http://investors.amgen.com/news-releases/news-release-details/amgen-resolves-epo-patent-dispute-roche>
- ◆ <https://boingboing.net/2010/07/21/the-2-billion-error.html>
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Amgen>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Fu-Kuen_Lin
- ◆ <https://www.amgen.com/>
- ◆ <https://www.amgenbiotech.com/manufacturing-innovation.html>
- ◆ <https://www.amgenpipeline.com/>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/company/AMGN:US>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/not-quite-a-year-into-launch-amgen-wants-to-can-its-aimovig-collaboration-novartis-lawsuit>
- ◆ <https://www.forbes.com/companies/amgen/#3c82d5e56ae3>
- ◆ <https://www.marketwatch.com/investing/stock/amgn>
- ◆ <https://www.nytimes.com/2002/10/19/business/johnson-johnson-to-pay-150-million-in-amgen-suit.html>
- ◆ <https://www.policymed.com/2013/02/amgen-settlement-and-corporate-integrity-agreement.html>
- ◆ <https://www.wsj.com/articles/amgen-tasks-its-labs-with-finding-new-blockbusters-11577638800>



兼并了基因泰克
(Genentech)，罗
氏(Roche)能否就
此号令群雄？

1999 年的一天早晨，美国旧金山市，一位眼神里有几丝忧伤的中年人为自己安排了一次特别的医院探访。出发前，他以为自己已经做好了足够的心理准备，但当房门打开的那一瞬间，病床上憔悴无言的老友向他投来了一个虚弱无比的微笑，他的一颗心还是禁不住颤抖起来，眼泪夺眶而出。面前这位被晚期脑癌折磨到一句话都说不出的人，是改变了他一生命运的挚友。这个淡淡的微笑让他意识到，两人间 23 年的深厚友谊无奈已经走到了尽头。

这位来探望病人的中年人叫赫伯特·伯耶（Herbert Boyer），是一位在 DNA 重组技术领域载誉多年的卓越科学家。他的记忆闪回到了 1976 年，当时自己才 40 岁，与另一位科学家斯坦利·科恩（Stanley Cohen）一起发明了 DNA 重组技术。在那个年代，这项技术不过是茫茫科研理念大海中的一朵小小浪花，人类世界尚未预测到它的璀璨未来，只有他一个人成天想着如何将自已的科研成果进行商业化。

一天下午，他在加州大学旧金山分校（UCSF）生化系的一间实验室内，像往常一样聚精会神地做着科学实验。这时候，一位满脸稚气的年轻人敲敲门走了进来。时至今日，他还清晰地记得这位 28 岁的小伙子眼睛里闪耀着一份单纯而热烈的激情。伯耶一直在象牙塔中从事纯粹和精深的科研，而来访的年轻人拥有丰富的商业经验，获得了 MIT 的化学学士和 MBA 学位，还在花旗银行和硅谷的创投公司做过风险投资。从交谈中，伯耶清晰地感知到对方在如何融资、如何经营公司以及如何利用科技实现创富等方面都有着深刻的思索和经验。这些能力是自己不具备的，又恰恰是经营一家科技初创公司所必需的。按照原来的日程安排，伯耶只打算花 10 钟时间来接待这位小伙子。没有想到，他们初次见面就两生欢喜，将聊天的场合从实验室转移到了附近的啤酒馆，继续畅谈了三个小时。后

来他们觉得共处三个小时也过于短暂，竟然携手走过了 23 年漫长的人生旅途，一起并肩穿越过最低的深谷，又携手攀登过最高的颠峰。

当时，这位年轻人刚刚失业，正过着用面包蘸花生酱吃都紧巴巴的日子。不过，贫穷从来限制不了一个人的雄心壮志。他将自己职业发展的未来锁定在 DNA 重组技术的商业化这一方向上。这一趟，他的目的就是邀请伯耶出山，与他共同成立一家新的生物科技公司。

对这位年轻人相见恨晚又惺惺相惜，伯耶心想，既然有这么合适的创业伙伴，为什么不试试和他一起下海呢？在啤酒馆昏暗的灯光中，一家生物制药公司孕育而生了。不过，无论他们当时的志向有多高大，自己一定也预料不到，他们筹划搭建的小舢板最终成为了一艘引领全球生物科技产业的实力派旗舰，并由“基因工程技术公司 (Genetic Engineering Technology) 改名为“基因泰克 (Genentech) 公司”。

那位当时身无分文却敲响了伯耶实验室大门的年轻人，就是基因泰克的第一任掌舵 CEO 罗伯特·斯万森 (Robert A. Swanson)。他最终用辉煌的商业业绩证实了，才华的含金量远远比钱包的含金量更有价值。23 年弹指一挥间，曾经意气风发指点江山的斯万森此时此刻却躺在病床上，不请自来的脑癌让他一句话都说不出来，只能一直微笑地看着自己的挚友，点滴往事尽涌心头。

基因世纪，泰克出鞘

我们回头来说说伯耶的故事。他小时候并不喜欢学习，由于家里经济条件有限，他在离家比较近的圣文森特专科学校渡过了大学时代。不

过，学霸始是学霸，他后来获得了匹兹堡大学的硕士和博士学位，又在耶鲁大学做了3年的博士后研究。1966年，伯耶获得了加州大学旧金山分校（UCSF）的一份教职，从此开始频频受到了幸运之神的宠爱。他在研究中发现，大肠杆菌有一种特别的抑制酶，这种酶不仅具备将DNA链切断的能力，还能够在DNA链上留下“粘端”。这样，被切断的DNA碎片就能够通过精确的粘合重新联在一起。带着这一发现，伯耶与斯坦福大学的科恩在夏威夷的某次会议中认识了。科恩当时正在研究DNA中被称为质粒的小环结构，这一结构能在某些细菌细胞的细胞质中自由流动，通过DNA链译码独立地自我复制。科恩开发出一套如何从细胞中分离这些质粒，再将它们植入其它细胞的技术。这两位科学家的技术相结合，就可以将DNA片段组合成需要的结构。将这种结构植入到细菌细胞中，就能生产出满足特殊需求的蛋白质，这就是DNA重组技术。

基于这项技术，斯万森和伯耶成立了一家初创公司，斯万森负责商务运作，伯耶负责科研，DNA重组技术的商业化正式拉开了序幕。不过，公司应该首先开发哪一种药品呢？

精明的斯万森对市场进行调研后，认为胰岛素是当仁不让的首选。从1920年代开始，胰岛素都是从猪和牛身上提取的，偶尔会导致过敏反应，而人体自身产生的胰岛素就不会有这些副作用。胰岛素蛋白的氨基酸序列由51个氨基酸组成，属于较小的蛋白质，便于实验设计和合成。最关键的是，胰岛素的市场已经相当成熟，这样的药品将省去了开拓新市场的巨大投入，非常适合一家缺乏资金的创业公司用来起步。

斯万森还为公司制定了“轻资产”的发展战略，即基因泰克利用DNA技术研发出具有高医疗价值的药物，之后将其授权给技术与财力雄厚的大药企来完成最终的药品研发销售。这种策略能帮助公司把后期天价的制药成本和风险都转移出去，从而专注于自身最擅长的早期研发。

有了产品方向和发展战略后，斯万森原以为凭借着自己的VC背景

马上就能拉到投资。然而，他带着商业计划书满世界转了一圈，都被一一拒绝了。这种情况下，他只有转向自己曾经工作过的 VC 公司寻求 50 万元的天使投资。不过，这家谨慎苛刻的投资方，也仅仅给他签了一张 10 万美元的支票。

拿着这笔捉襟见肘的资金，公司好歹能上路了，虽然一路上都走得跌跌绊绊。首先，科学家们一致都不认同斯万森要开发人源胰岛素的计划。他们认为，公司的第一要务是要确保科研成功，生长激素比人源胰岛素更有把握。寡不敌众，斯万森无奈地接受了这一思路，接下来的研发工作却屡屡进展不顺，迟迟跑不出有价值的数据，这让斯万森夜夜都睡不踏实。当生长激素好不容易取得了科研方面的突破之后，又陷入了专利纠纷。而且一波未平一波又起，紧接着美国国会开始对基因工程实验进行严格的限制，整个公司的商业目标又差一点胎死腹中。在一山还比一山难的众山之境中，坚毅的斯万森带着公司熬过了艰难的日日夜夜，历尽千辛万苦之后，生长激素终于获得了成功。可惜正如斯万森之前所判断的那样，生长激素根本没有足够的临床需求，自然也谈不上多少商业价值。耗费了大量资金和时间之后，这批撞了南墙才回头的科学家，这时才不得不接受斯万森本来所确定的研发方向，转回到人源胰岛素上来。

万幸的是，由于选对了技术路线和药品方向，这家不见经传的小公司果然在两年后成功合成了人源胰岛素。从此之后，DNA 重组技术开始受到全球生物制药界的肯定，一跃成为产业新技术的基石。基因泰克因此声名雀起，像放卫星一样一飞冲天。当时礼来在全球胰岛素市场上占有绝对份额，按照斯万森原定的公司战略，基因泰克以此技术与礼来公司携手，开始了长达 20 年的合作。礼来用基因泰克技术所生产和销售的人源胰岛素，收入的 6% 将付给基因泰克作专利费。基于这一合作，基因泰克获得了源源不断的资金，为未来的飞速扩张打下了坚实的财务基础。

在医院里，伯耶对病床上的斯万森说道，“知道吗，我这辈子从来没有见过比你更好的啦啦队长。我们是一家做基因科研的公司，但它的企业基因却是你所赋予的。”斯万森眨了眨眼睛，欣慰地笑了笑，这是他在交流中唯一能够给出的回应。

当年斯万森的年纪比其他核心成员都小很多，但公司的每一项管理中都深深打上了他的人格烙印。虽然不懂研发，他还是经常在公司里转来转去，积极与团队交流工作进程，及时提供大家必要的资源，并且像一位啦啦队长那样为大家加油打气。斯万森最怀念的是每周五的啤酒派对，所有人都会放下工作压力投入到无忧的快乐中，公司的气氛也越来越融洽友善。为了让公司的科学家们在专业领域上做得更好，斯万森和伯耶力排众议，允许他们可以花一部分时间在非公司项目的研究上，这样能够积累更广泛和深厚的专业知识。为了肯定科学家的价值，基因泰克给予研发人员的福利待遇一直是行业中最优厚的。举个例子，虽然负责科研的伯耶自己一直没有离开本来的大学岗位，他却享受着和斯万森一样的薪酬和股票份额。正是这些投入和努力，使得基因泰克在分子肿瘤学、免疫学和组织生长与修复等等领域都建树颇丰，一直让其他制药同行艳羡不已。

具备正确的技术方向、强大的领导力和高效的团队，基因泰克得以稳定而迅速地发展。1980年10月它在纳斯达克隆重上市，受到投资者热情空前的追捧。股票发行那天，股票总发行量已经提前从原来的100万提升到了110万，但开售钟声才敲响一分钟，股价就从35美元飙升到80美元，市值在数小时内攀升到5亿多美元。一般科创公司的烧钱速度总是大于赚钱速度，即使基因泰克发展良好，过去一直处在危如累卵的境地。它在股市成功挂牌之后，却瞬间就成为了真正的财富新贵。

伯耶站在病床前，人生中最后一次紧紧地握住了斯万森的手。1999年，斯万森因脑癌英年早逝。他短短52年的生命极其贵重，通过缔造了基因泰克，他自己拯救了无数的病患。

一代王者，罗氏称雄

我们把镜头拉回到 1896 年的瑞士巴塞尔，谈一谈另外一家伟大公司的崛起，这就是与强生和辉瑞常年并肩为全球三大医药巨头的罗氏（Roche）。它以维生素和植物生化碱药物起家，目前的业务范围主要涉及药品和医疗诊断两大领域。罗氏的研发能力相当强悍，历史上曾经出过三位诺贝尔奖的得主，目前在瑞士、美国和英国都设有大型科研中心，其中巴塞尔的医学免疫学研究中心和美国的基因研究中心在国际医药界享有殿堂级别的盛誉。它在历史上推出的好药难以细数，抗感染药 Gantrisin、镇静剂 Librium 和 Valium、肿瘤化疗药 Fluorouracil（5-FU）、恶性痤疮药 Accutane，还有几种重要的 HIV 抑制药和禽流感抗病毒药 Tamiflu 等等。

当然，罗氏的历史并非只有光彩夺目的一面。1999 年前，罗氏占有全球维生素市场 40% 份额，数次被控违反了“反托拉斯法”。1973 年，欧洲经济共同体（EEC）公布证据，指控罗氏与其竞争对手密谋进行价格操纵和市场分配，罗氏被处以了巨额的罚款。1990 年至 1999 年间，罗氏与德国的 BASF 和法国的 Rhone-Poulenc SA 又私下执行了一项非法的维生素价格操纵协议。此协议被坐实之后，它被美国政府重罚了 5 亿美元，为当时美国历史上最大的一笔罚金；同时，它又被欧盟重罚了 4.6 亿欧元，也破了当年欧洲罚金的记录。2002 年，受到了重创的罗氏不得不把维生素业务卖给荷兰制药集团 DSM，从而彻底退出了维生素市场。

不过，罗氏是恐龙级别的王者，从维生素的垄断市场中退出来并没有对它造成致命的打击，它的财务、销售和研发都依然稳健而强大。近年来，它的主要业务集中在肿瘤药物、神经系统药物和医疗诊断领域。作为唯

一一家同时涵盖药品和医疗诊断的医药巨头，罗氏的“诊+疗”一体化让它取得了其它竞争对手无法比拟的优势。通过“基因测序+体外诊断+生物制药”，它可以建立个性化精准医疗的闭环，使自己在抗肿瘤和其它领域上越来越无法被替代。

强强联手，倚天屠龙

一项药物研发动辄就需耗资数十亿美元的生物制药行业，是大赌大赢，也是大赌大输的一片汪洋商海。刚刚驶入良性发展航道的基因泰克只有一个尚不足十亿美元的财务盘子，还不能够完全平衡这个行业中稍大的风险。1989年，它不幸在纤溶酶原激活剂的研发过程中屡屡超支，一度现金流良好的公司竟然出现了“身无分文”的窘况。为度难关，1990年基因泰克不得不与制药业巨头罗氏达成了一项交易，出让它的60%股份，以换取罗氏21亿美元的资金，从而避免这项新药研发胎死腹中。

一款款药王，无论卖多高的价格，毕竟只是盘中之鱼，而基因泰克却是一艘最善于猎鱼的渔船。就以最近的三款药王，Lipitor、Humira和未来Keytruda为例，由于歪打正撞，购买它们的价格都远低于它们真实的价值，算得上是世纪最赚的药物买卖。不过，这几桩买卖的走运程度依然不及罗氏购买基因泰克。由于自身在研发和财务管理上的“马失前蹄”，基因泰克竟然以区区21亿美元就失去了控制权。多年之后，基因泰克对罗氏显得越来越重要，甚至被称为罗氏的核心发展引擎也不足为过。2007年，罗氏高达73%的管线药物都源自基因泰克的研发部门。基因泰克的药品在罗氏销售额中所占的比重，也由2000年的21%增加到2008年的66%。罗氏的三大王牌肿瘤药Rituxan（利妥昔单抗）、Herceptin

（曲妥珠单抗）和 Avastin（贝伐珠单抗），全都出自于基因泰克。

2009 年 3 月，罗氏意识到自己的命脉已经与基因泰克息息相关，就以 468 亿美元收购了它余下的全部股份，由绝对大股东的身份转而成为了唯一股东，全资拥有了这家生物制药界研发能力最强悍的公司。那时候，无论基因泰克多么想捍卫自己的独立权，它都无法在一位已经拥有了自己 60% 股份的收购者面前说“不”字了。

刚刚被罗氏收购之后的一段时间内，基因泰克依然保持着斯万森所赋予它的 DNA，活力不减。受益于罗氏的巨大财力支持，它依然源源不断地释放出了强大的研发潜能，成为了罗氏发展的核心动力引擎。

并购高手，择肥而噬

罗氏主要的并购案例	
1990 年 2 月	罗氏投资 21 亿美元，获得基因泰克 60% 的股份，成为控股方
1994 年 5 月	罗氏以 83 亿美元收购 Syntex，增强抗感染和器官移植药物方面的实力
2001 年 12 月	罗氏出资 16 亿美元收购日本中外制药 50.1% 的股份，另将罗氏日本分公司和中外制药合并。截至 2014 年，罗氏持有日本中外制药 61.6% 股份
2009 年 3 月	罗氏以 468 亿美元收购基因泰克余下的未持有股，完全拥有了该公司
2014 年 8 月	罗氏以 83 亿美元，收购美国生物科技公司 InterMune，取得了用于治疗特发性肺纤维化药物 Pirfenidone（吡非尼酮）
2015 年 1 月	罗氏以 4.7 亿美元收购法国生物科技公司 Trophos，展开 Olesoxime 对治疗脊髓性肌萎缩症的研发
2017 年 12 月	罗氏以 17 亿美元全资收购专注于肿瘤药研发的美国生物科技公司 Ignyta，从而扩大其肿瘤相关的药品组合
2018 年 6 月	罗氏以 24 亿美元完全收购 Foundation Medicine (FMI)（罗氏于 2015 年初已购买 FMI 56.3% 的股份）
2019 年 2 月	罗氏以 43 亿美元收购 Spark Therapeutics，确保在基因治疗领域上处于领先地位，并为血友病患者提供新的基因治疗选择，以保持罗氏在其血友病业务的快速增长

罗氏近年一些主要并购案

罗氏本身的研发能力就是行业中的翘楚，买入基因泰克以后便如虎添翼，更加所向披靡。一般药企并购的目的往往只在乎于对方的科技和产品，并购一旦成功后就会大量裁减对方的研发人员。不过，这种杀鸡取卵的并购方式，罗氏总是慎而避之。相反，罗氏要买就买下整个企业，将被并购公司的品牌和精英团队全部留下，并恰如其分地平衡好不同公司的企业文化，从而实现合作共赢。上图是罗氏近年一些主要的并购案，它纳入囊中的每一家企业都是所处行业里生命力蓬勃的佼佼者。

财经高管 独特策略

罗氏近年来大开大合、气象万千的恢弘态势，得益于现任的 CEO 塞佛林·施万 (Severin Schwan)。施万于 2008 年开始主掌这家世界巨擘时，年仅 41 岁，上任第二年就完成了对基因泰克余下股份的收购，并成功将其研发能力整合进集团内部。过去 12 年中，罗氏在他的领导下日益显现出王者霸气，不仅销售强劲、管线丰富，而且以诊断业务做辅助，使集团获得了其它药企不具备的产业结构势能。

施万是一位奥地利人，地道的财经与法律背景出身。他于 1991 年获得奥地利因斯布鲁克大学 (University of Innsbruck) 的经济学本科学位，又于 1993 年获得同校的法学博士学位。毕业时，26 岁的施万作为企业金融部门的培训生 (Corporate Trainee) 进入了罗氏。没有用多长的时间，他就崭露头角，两年后获升为罗氏比利时区的财务主管，三年后又晋升为罗氏德国公司的财务与信息部领导。

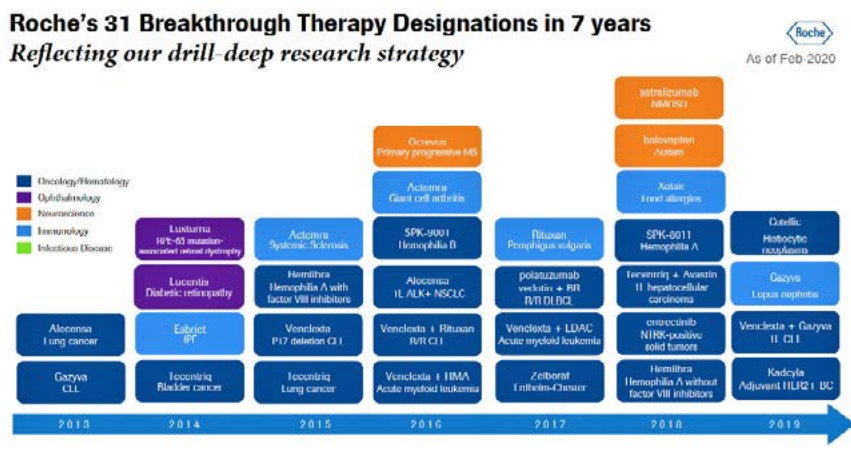
才气与运气兼得的施万，整个职业生涯都一路顺风顺水。2004 年，他 37 岁成为了罗氏诊断 (Roche Diagnostics) 的亚太区老大；2006 年，他 39 岁就升任为罗氏诊断业务的全球总裁；2008 年，在加入罗氏 15 年后，

仅仅 41 岁的施万就被加冕，成为整个罗氏控股集团的 CEO。

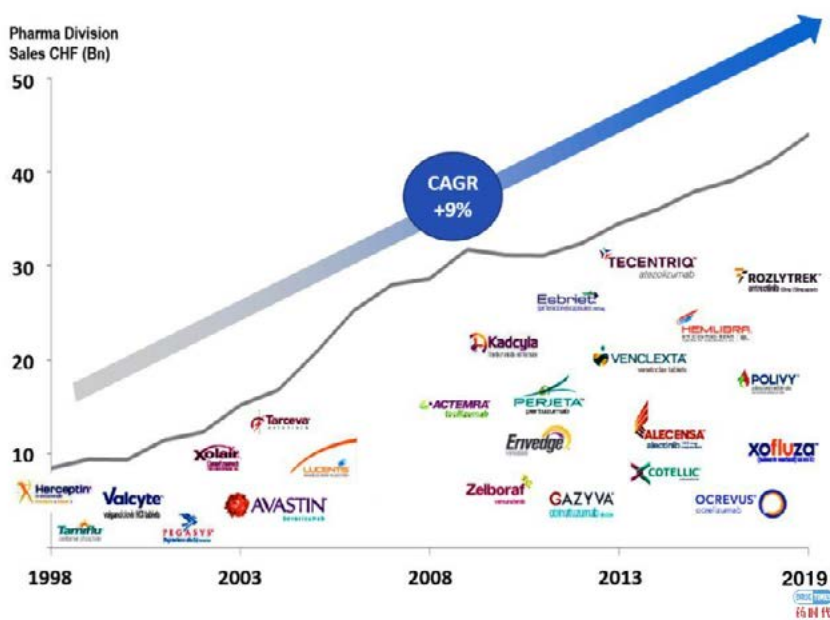
施万对自己的定位是为罗氏带来不断的创新和个性化医疗服务，他曾说道：“科学的成功不能被规划，但我们可以创造条件，使之得以实现；我们需要对新想法持开放态度，勇于冒险，并偶尔挑战大众普遍持有的观点；我们的研究人员需要自由地研究他们的想法，最重要的是，给他们充足的时间和持久努力的支持。”

由于财经背景出身，他认为罗氏的目标是应该让每一个病人获得他们所需要的药物。因此，他制定了基于购买力而定的地区差异化定价策略，以便即使贫穷地区的病人也能获得创新药物医治的机会。

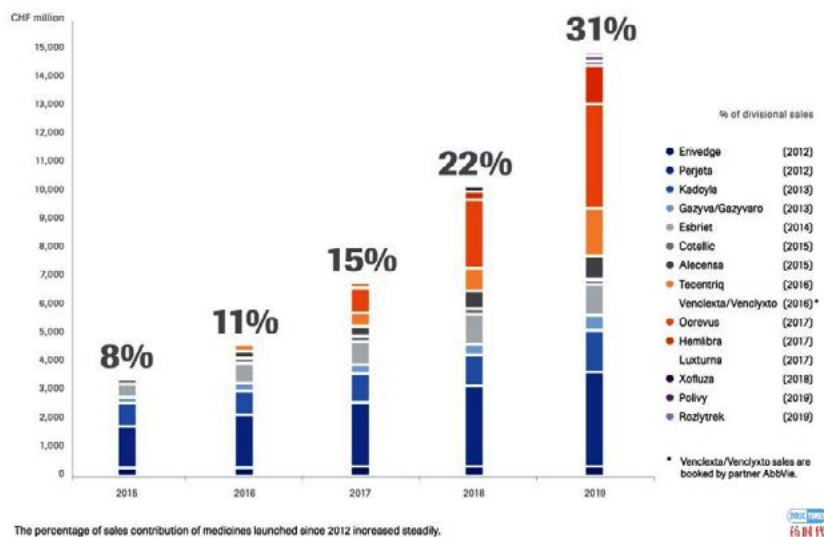
从施万的职业发展和职业成就来看，他是一位情商与智商双双奇高的天纵之才，不仅少年得志、中年大成，而且他未来还将有一番丰功伟绩。从他目前已经布置好的罗氏之局来看，这家在 2019 年超越了宇宙第一大药厂辉瑞的罗氏，有可能将在未来很多年里保持这一态势，继续领先下去。



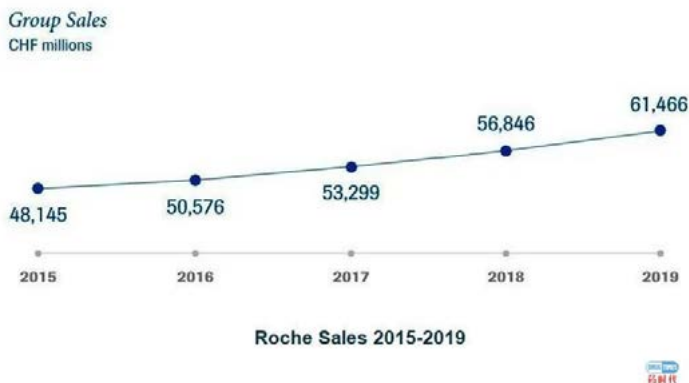
14-1 罗氏获得 BTD 认定的 31 项疗法



14-2 罗氏主要药品销售情况



14-3 罗氏主要药品销售情况



14-4 2015-2019 年销售额

Sales of Roche: 2019 vs 2018

CHF **61.5** billion

Sales: Roche Group



CHF **48.5** billion

Sales: Roche Pharmaceuticals



CHF **12.9** billion

Sales: Diagnostics



CHF **22.5** billion

Core operating profit



14-5 2018-2019 年销售比对

销售增长，未来可期

过去 20 年，罗氏公司每年的复合年均增长率（CAGR）稳定在约 9%。众多新药品的推出总能源源不断给到罗氏一枚枚定心丸，填补着因老药专利过期而锐减的销售空白。

2019 年，罗氏的销售额增长了 9%，达到了 615 亿瑞士法郎。这已经是罗氏销售持续增长的第三年，这个数字让它妥妥地碾压了辉瑞和诺华，在全球制药巨头中，仅仅次于强生。其中，罗氏药品板块的销售额为 485 亿瑞士法郎（约为 521 亿美元），占到总销售额的 79%。这一卓越业绩得益于四款新药的强劲力：多发性硬化症新药 Ocrevus、血友病新药 Hemlibra、肿瘤免疫 PDL1 单抗 Tecentriq，还有乳腺癌 ADC 新药 Kadcyla。从 2013 年至今，罗氏总计获得了 31 项突破性疗法认定（BTD）。突破性疗法认定的药物一般都会获得 FDA 批准上市，这意味着罗氏还将好药连连。

表 14-2、14-3 显示了罗氏主要药品的销售情况。

虽然前面一直在肯定罗氏的良性发展态势，但专业分析师预计它在 2022 年后的市场份额将会下降约 14%，主要归因于两方面：一是三大王牌大药 Rituxan、Herceptin 和 Avastin 的专利断崖期将逐渐到来，其销售会受到生物类似药的强烈冲击；二是罗氏“重组抗体”制备的 Cabilly 专利也于 2018 年底到期。”重组抗体”即重组细胞表达单抗，是近三十年抗体制备的主流工艺，被称为罗氏的“收费站”。因为抗体的细胞增殖过程都无法绕开罗氏拥有的 Cabilly 专利技术，雅培、强生和 GSK 等公司都需向基因泰克购买此专利许可，仅 2016 年罗氏就获得了 5 亿美元的专利权许可费。随着这项专利在 2018 年到期，这份躺着就可以

数的钱就不再进帐了。

即使真如分析师所料，市场份额下降也只是暂时性的，毕竟罗氏的战略布局已经到位。一城一池的得失，丝毫摇撼不动它的霸主地位。

药品管线与未来、

罗氏向来十分注重研发，历史上曾三位诺贝尔奖得主。它并购了基因泰克后，继续在研发方面投入了高额费用，收获了全球储备最丰富和净现值最高的药物管线。其中，罗氏处于一期临床的药物有 42 个 NME(New Molecular Entity)+18Als，二期临床有 15 个 NME+9Als，三期临床也有 8 个 NME+32Als，专注于肿瘤、神经、免疫和眼部疾病四个治疗领域。肿瘤药物是罗氏的重中之重，管线中含多个技术平台，可以从不同角度对付癌症。罗氏的免疫疗法（IO）药物，除了创新靶点外，还着重于与各种技术平台疗法相互组合，准备好向个体化疗法进军，就是根据病人的免疫特征（包括使用 RNAseq 等发现新抗原）选择适合病者的治疗模式。

面对自己的三大重磅药物即将临近专利断崖，罗氏早已布局好了下一代的接棒产品。例如，接替 Rituxan 的 CD20 单抗 Gazyva 和 Ocrevus，CD20xCD3 双抗 Mosunetuzumab 和 RG-6026；接替 Herceptin 的 Kadcyla（HER-2 ADC）、Perjeta（HER dimerization inhibitor）和 RG-6194（HER-2 x CD3 双抗）；还有接替 Avastin 的 Faricimab（ANG2 x VEGF-A 双抗）等。其中，多个产品早已经上市。

此外，PD-L1 单抗 Tecentriq 有可能成为罗氏在未来肿瘤市场的领军药物。目前，它已经拿下了非小细胞肺癌、小细胞肺癌、三阴性乳腺癌（TNBC）和膀胱癌等适应症，仍在临床试验中的新适应症还包括肾癌、结肠癌、肝癌、卵巢癌、黑色素瘤、头颈部癌和弥漫性淋巴大 B 瘤等。

Tecentriq 与化疗联用，正成为一线 TNBC 的标准疗法。罗氏宣布，Tecentriq 作为一线疗法，在单药治疗 PD-L1+ 的非小细胞肺癌三期临床中达到主要终点，详细数据将在 ESMO 大会上公布。尽管 PD-(L)1 免疫抑制剂的赛道已经非常拥挤了，基于如上实力，罗氏的 Tecentriq 仍有希望杀出一条血道，至于是否可以追上默沙东的 K 药和百时美施贵宝的 O 药，还要看天意如何。

Roche development pipeline

Phase I (42 NMEs + 18 AIs)				Phase II (19 NMEs + 9 AIs)				
RO6058	giffenaro / combos	home tumors	RO7049	PD1 x TIM3	solid tumors	RO4130	INSG1 + pembrolizumab	malignant melanoma
RO6059	single-agent combos	breast and solid tumors	RO7050	coxsutimab ± T	solid tumors	RO6057	SPK-8011	hematologic A
RO6060	CD19 + 18BCL	home tumors	RO7051	FAP-4-18BCL FP	solid tumors	RO6058	SPK-8011	hematologic A with inhibitors to factor VIII
RO6061	oxaliplatin	PDH	RO7052	monoclonal antibody / combos	home tumors	RO6059	trigaminate ± T	NSCLC
RO6062	PD1 + LAG3	solid tumors	RO7053	subcutaneous combos	solid tumors	RO6060	trigaminate	1. AML
RO6063	Fabry's / CD3	in MM	RO7054	PD1 + FX	hematologic	RO6061	Coeliac + Tecentriq ± tamoxifen	TNBC
RO6064	18BCL (S)	ER+/HER2- mBC	RO7055	CD133 x CD3	solid tumors	RO6062	Tecentriq	3C NSCLC
RO6065	INSG1 + T	solid tumors	RO7056	CD133	HCC	RO6063	Pulvis	in FL
RO6066	bikalesimab (anti-RAF inh) + Celestis	solid tumors	RO7057	PD1C vaccine	solid tumors	RO6064	Vendetta + azacitidine	in MDS
RO6067	HER2 + CD3	BC	RO7058	-	asthma	RO6065	Vendetta + subcutaneous	2L HR+BC
RO6068	MA6E-A4 mAb17C	solid tumors	RO7059	-	asthma	RO6066	Vendetta + carbimazole	in MM (1:1:1)
RO6069	CD35 mAb	solid tumors	RO7060	-	BD	RO6067	322 MAb	asthma
RO6070	IL18/IL18rh-1c	solid tumors	RO7061	IGG-IL2	autoimmune disease	RO6068	Anti-lymphoma	asthma
RO6071	Coeliac + Zalcosar + T	in leukemia	RO7062	-	HEV	RO6069	partisan-2 (PRM-181)	myelofibrosis
RO6072	Coeliac + T	2L BRV WT MM	RO7063	HIV-vRNA	HEV	RO6070	partisan-2 (PRM-151)	diagnosis: pulmonary fibrosis
RO6073	Coeliac + T	RCC, bladder, head & neck sq	RO7064	IL10 agonist (3)	HEV	RO6071	Gacra	lymph node metastasis
RO6074	partisan-1 + T	TNBC	RO7065	anti-5, alpha TAC	infectious disease	RO6072	temozolomide	RA
RO6075	partisan-1 + T	in CPOC, solid tumors	RO7066	HIV QpAM (2) (Capex)	infectious disease	RO6073	822-4c	inflammatory disease
RO6076	1-based Mariposa platform	solid tumors	RO7067	FGFR1 + KLB MAb	metabolic disease	RO6074	temozolomide	schizophrenia
RO6077	T + Avastin + Celestis	20L CRC	RO7068	DLK inh	ALS	RO6075	microdysphagia (SRP-001)	Adjuvant's
RO6078	T + Avastin + celestis	HCC, GL, PNC	RO7069	brain shuttle gartenemab	Alzheimer's	RO6076	microdysphagia (SRP-001)	DMD
RO6079	T + anti-CD20 combos	home tumors	RO7070	GABA Aα PAM	autism	RO6077	temozolomide	systemic sclerosis
RO6080	T + K19p	HER2+ BC	RO7071	-	DME	RO6078	temozolomide	essential Alzheimer's healthy ad.
RO6081	T + nusparib	ovarian cancer	RO7072	-	retinal disease	RO6079	-	psychiatric disorders
RO6082	T + CD34 MAb	in AML	RO7073	-	hypertension	RO6080	temozolomide	Parkinson's
RO6083	FAP 12h FP combos	solid tumors	RO7074	-	hypertension	RO6081	temozolomide	geographic atrophy
RO6084	Vendetta + celestis	in AML	RO7075	-	hypertension	RO6082	temozolomide	geographic atrophy
RO6085	Vendetta + AMG179	in AML	RO7076	-	hypertension	RO6083	temozolomide	Chorea
RO6086	Vendetta + azacitidine	in AML	RO7077	-	hypertension	RO6084	temozolomide	Chorea
RO6087	Vendetta + gilotinib	in AML	RO7078	-	hypertension	RO6085	temozolomide	Chorea

罗氏在研药品管线

Roche development pipeline

Phase III (8 NMEs + 32 AIs)				Registration (5 NMEs + 9 AIs)				
RO6088	Kadcyla + Fejista	HER2+ mBC	RO7079	Tecentriq ±18BCL high or entrectinib	ROS1+ NSCLC	RO6089	Pavane + Hexagon FDC SC	HER2+ BC
RO6089	Hondri	mild to moderate hemophila A	RO7080	Vendetta	in MM (1:1:1)	RO6090	Roche/temozolomide	RO6091 + NSCLC
RO6090	trigaminate	in SCCL	RO7081	Vendetta + azacitidine	in AML	RO6091	Roche/temozolomide	NTK+ tumor-agnostic
RO6091	mFAP alpha inh	in PD-L1+ NSCLC	RO7082	Alone	ALK+ NSCLC ad	RO6092	Tecentriq ± Avastin	in sq + non-sq NSCLC
RO6092	partisan-1 + celestis	in HR+ mBC	RO7083	Autism	COVID-19 pneumonia	RO6093	Tecentriq ± Avastin	in HR+ mBC
RO6093	partisan-1 + celestis	in SCIP	RO7084	Xclax	food allergy	RO6094	temozolomide	in NSCLC, ALK+
RO6094	partisan-1 + celestis	in TNBC/HR+ BC	RO7085	temozolomide	schizophrenia	RO6095	temozolomide	nasal polyps
RO6095	partisan-1 + celestis	in HR+ mBC	RO7086	temozolomide	schizophrenia	RO6096	temozolomide	in HR+ mBC
RO6096	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7087	temozolomide	schizophrenia	RO6097	temozolomide	in HR+ mBC
RO6097	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7088	temozolomide	schizophrenia	RO6098	temozolomide	in HR+ mBC
RO6098	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7089	temozolomide	schizophrenia	RO6099	temozolomide	in HR+ mBC
RO6099	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7090	temozolomide	schizophrenia	RO6100	temozolomide	in HR+ mBC
RO6100	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7091	temozolomide	schizophrenia	RO6101	temozolomide	in HR+ mBC
RO6101	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7092	temozolomide	schizophrenia	RO6102	temozolomide	in HR+ mBC
RO6102	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7093	temozolomide	schizophrenia	RO6103	temozolomide	in HR+ mBC
RO6103	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7094	temozolomide	schizophrenia	RO6104	temozolomide	in HR+ mBC
RO6104	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7095	temozolomide	schizophrenia	RO6105	temozolomide	in HR+ mBC
RO6105	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7096	temozolomide	schizophrenia	RO6106	temozolomide	in HR+ mBC
RO6106	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7097	temozolomide	schizophrenia	RO6107	temozolomide	in HR+ mBC
RO6107	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7098	temozolomide	schizophrenia	RO6108	temozolomide	in HR+ mBC
RO6108	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7099	temozolomide	schizophrenia	RO6109	temozolomide	in HR+ mBC
RO6109	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7100	temozolomide	schizophrenia	RO6110	temozolomide	in HR+ mBC
RO6110	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7101	temozolomide	schizophrenia	RO6111	temozolomide	in HR+ mBC
RO6111	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7102	temozolomide	schizophrenia	RO6112	temozolomide	in HR+ mBC
RO6112	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7103	temozolomide	schizophrenia	RO6113	temozolomide	in HR+ mBC
RO6113	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7104	temozolomide	schizophrenia	RO6114	temozolomide	in HR+ mBC
RO6114	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7105	temozolomide	schizophrenia	RO6115	temozolomide	in HR+ mBC
RO6115	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7106	temozolomide	schizophrenia	RO6116	temozolomide	in HR+ mBC
RO6116	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7107	temozolomide	schizophrenia	RO6117	temozolomide	in HR+ mBC
RO6117	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7108	temozolomide	schizophrenia	RO6118	temozolomide	in HR+ mBC
RO6118	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7109	temozolomide	schizophrenia	RO6119	temozolomide	in HR+ mBC
RO6119	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7110	temozolomide	schizophrenia	RO6120	temozolomide	in HR+ mBC
RO6120	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7111	temozolomide	schizophrenia	RO6121	temozolomide	in HR+ mBC
RO6121	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7112	temozolomide	schizophrenia	RO6122	temozolomide	in HR+ mBC
RO6122	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7113	temozolomide	schizophrenia	RO6123	temozolomide	in HR+ mBC
RO6123	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7114	temozolomide	schizophrenia	RO6124	temozolomide	in HR+ mBC
RO6124	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7115	temozolomide	schizophrenia	RO6125	temozolomide	in HR+ mBC
RO6125	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7116	temozolomide	schizophrenia	RO6126	temozolomide	in HR+ mBC
RO6126	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7117	temozolomide	schizophrenia	RO6127	temozolomide	in HR+ mBC
RO6127	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7118	temozolomide	schizophrenia	RO6128	temozolomide	in HR+ mBC
RO6128	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7119	temozolomide	schizophrenia	RO6129	temozolomide	in HR+ mBC
RO6129	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7120	temozolomide	schizophrenia	RO6130	temozolomide	in HR+ mBC
RO6130	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7121	temozolomide	schizophrenia	RO6131	temozolomide	in HR+ mBC
RO6131	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7122	temozolomide	schizophrenia	RO6132	temozolomide	in HR+ mBC
RO6132	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7123	temozolomide	schizophrenia	RO6133	temozolomide	in HR+ mBC
RO6133	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7124	temozolomide	schizophrenia	RO6134	temozolomide	in HR+ mBC
RO6134	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7125	temozolomide	schizophrenia	RO6135	temozolomide	in HR+ mBC
RO6135	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7126	temozolomide	schizophrenia	RO6136	temozolomide	in HR+ mBC
RO6136	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7127	temozolomide	schizophrenia	RO6137	temozolomide	in HR+ mBC
RO6137	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7128	temozolomide	schizophrenia	RO6138	temozolomide	in HR+ mBC
RO6138	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7129	temozolomide	schizophrenia	RO6139	temozolomide	in HR+ mBC
RO6139	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7130	temozolomide	schizophrenia	RO6140	temozolomide	in HR+ mBC
RO6140	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7131	temozolomide	schizophrenia	RO6141	temozolomide	in HR+ mBC
RO6141	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7132	temozolomide	schizophrenia	RO6142	temozolomide	in HR+ mBC
RO6142	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7133	temozolomide	schizophrenia	RO6143	temozolomide	in HR+ mBC
RO6143	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7134	temozolomide	schizophrenia	RO6144	temozolomide	in HR+ mBC
RO6144	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7135	temozolomide	schizophrenia	RO6145	temozolomide	in HR+ mBC
RO6145	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7136	temozolomide	schizophrenia	RO6146	temozolomide	in HR+ mBC
RO6146	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7137	temozolomide	schizophrenia	RO6147	temozolomide	in HR+ mBC
RO6147	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7138	temozolomide	schizophrenia	RO6148	temozolomide	in HR+ mBC
RO6148	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7139	temozolomide	schizophrenia	RO6149	temozolomide	in HR+ mBC
RO6149	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7140	temozolomide	schizophrenia	RO6150	temozolomide	in HR+ mBC
RO6150	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7141	temozolomide	schizophrenia	RO6151	temozolomide	in HR+ mBC
RO6151	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7142	temozolomide	schizophrenia	RO6152	temozolomide	in HR+ mBC
RO6152	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7143	temozolomide	schizophrenia	RO6153	temozolomide	in HR+ mBC
RO6153	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7144	temozolomide	schizophrenia	RO6154	temozolomide	in HR+ mBC
RO6154	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7145	temozolomide	schizophrenia	RO6155	temozolomide	in HR+ mBC
RO6155	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7146	temozolomide	schizophrenia	RO6156	temozolomide	in HR+ mBC
RO6156	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7147	temozolomide	schizophrenia	RO6157	temozolomide	in HR+ mBC
RO6157	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7148	temozolomide	schizophrenia	RO6158	temozolomide	in HR+ mBC
RO6158	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7149	temozolomide	schizophrenia	RO6159	temozolomide	in HR+ mBC
RO6159	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7150	temozolomide	schizophrenia	RO6160	temozolomide	in HR+ mBC
RO6160	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7151	temozolomide	schizophrenia	RO6161	temozolomide	in HR+ mBC
RO6161	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7152	temozolomide	schizophrenia	RO6162	temozolomide	in HR+ mBC
RO6162	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7153	temozolomide	schizophrenia	RO6163	temozolomide	in HR+ mBC
RO6163	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7154	temozolomide	schizophrenia	RO6164	temozolomide	in HR+ mBC
RO6164	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7155	temozolomide	schizophrenia	RO6165	temozolomide	in HR+ mBC
RO6165	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7156	temozolomide	schizophrenia	RO6166	temozolomide	in HR+ mBC
RO6166	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7157	temozolomide	schizophrenia	RO6167	temozolomide	in HR+ mBC
RO6167	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7158	temozolomide	schizophrenia	RO6168	temozolomide	in HR+ mBC
RO6168	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7159	temozolomide	schizophrenia	RO6169	temozolomide	in HR+ mBC
RO6169	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7160	temozolomide	schizophrenia	RO6170	temozolomide	in HR+ mBC
RO6170	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7161	temozolomide	schizophrenia	RO6171	temozolomide	in HR+ mBC
RO6171	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7162	temozolomide	schizophrenia	RO6172	temozolomide	in HR+ mBC
RO6172	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7163	temozolomide	schizophrenia	RO6173	temozolomide	in HR+ mBC
RO6173	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7164	temozolomide	schizophrenia	RO6174	temozolomide	in HR+ mBC
RO6174	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7165	temozolomide	schizophrenia	RO6175	temozolomide	in HR+ mBC
RO6175	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7166	temozolomide	schizophrenia	RO6176	temozolomide	in HR+ mBC
RO6176	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7167	temozolomide	schizophrenia	RO6177	temozolomide	in HR+ mBC
RO6177	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7168	temozolomide	schizophrenia	RO6178	temozolomide	in HR+ mBC
RO6178	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7169	temozolomide	schizophrenia	RO6179	temozolomide	in HR+ mBC
RO6179	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7170	temozolomide	schizophrenia	RO6180	temozolomide	in HR+ mBC
RO6180	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7171	temozolomide	schizophrenia	RO6181	temozolomide	in HR+ mBC
RO6181	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7172	temozolomide	schizophrenia	RO6182	temozolomide	in HR+ mBC
RO6182	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7173	temozolomide	schizophrenia	RO6183	temozolomide	in HR+ mBC
RO6183	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7174	temozolomide	schizophrenia	RO6184	temozolomide	in HR+ mBC
RO6184	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7175	temozolomide	schizophrenia	RO6185	temozolomide	in HR+ mBC
RO6185	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7176	temozolomide	schizophrenia	RO6186	temozolomide	in HR+ mBC
RO6186	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7177	temozolomide	schizophrenia	RO6187	temozolomide	in HR+ mBC
RO6187	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7178	temozolomide	schizophrenia	RO6188	temozolomide	in HR+ mBC
RO6188	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7179	temozolomide	schizophrenia	RO6189	temozolomide	in HR+ mBC
RO6189	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7180	temozolomide	schizophrenia	RO6190	temozolomide	in HR+ mBC
RO6190	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7181	temozolomide	schizophrenia	RO6191	temozolomide	in HR+ mBC
RO6191	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7182	temozolomide	schizophrenia	RO6192	temozolomide	in HR+ mBC
RO6192	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7183	temozolomide	schizophrenia	RO6193	temozolomide	in HR+ mBC
RO6193	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7184	temozolomide	schizophrenia	RO6194	temozolomide	in HR+ mBC
RO6194	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7185	temozolomide	schizophrenia	RO6195	temozolomide	in HR+ mBC
RO6195	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7186	temozolomide	schizophrenia	RO6196	temozolomide	in HR+ mBC
RO6196	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7187	temozolomide	schizophrenia	RO6197	temozolomide	in HR+ mBC
RO6197	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7188	temozolomide	schizophrenia	RO6198	temozolomide	in HR+ mBC
RO6198	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7189	temozolomide	schizophrenia	RO6199	temozolomide	in HR+ mBC
RO6199	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7190	temozolomide	schizophrenia	RO6200	temozolomide	in HR+ mBC
RO6200	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7191	temozolomide	schizophrenia	RO6201	temozolomide	in HR+ mBC
RO6201	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7192	temozolomide	schizophrenia	RO6202	temozolomide	in HR+ mBC
RO6202	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7193	temozolomide	schizophrenia	RO6203	temozolomide	in HR+ mBC
RO6203	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7194	temozolomide	schizophrenia	RO6204	temozolomide	in HR+ mBC
RO6204	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7195	temozolomide	schizophrenia	RO6205	temozolomide	in HR+ mBC
RO6205	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7196	temozolomide	schizophrenia	RO6206	temozolomide	in HR+ mBC
RO6206	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7197	temozolomide	schizophrenia	RO6207	temozolomide	in HR+ mBC
RO6207	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7198	temozolomide	schizophrenia	RO6208	temozolomide	in HR+ mBC
RO6208	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7199	temozolomide	schizophrenia	RO6209	temozolomide	in HR+ mBC
RO6209	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7200	temozolomide	schizophrenia	RO6210	temozolomide	in HR+ mBC
RO6210	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7201	temozolomide	schizophrenia	RO6211	temozolomide	in HR+ mBC
RO6211	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7202	temozolomide	schizophrenia	RO6212	temozolomide	in HR+ mBC
RO6212	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7203	temozolomide	schizophrenia	RO6213	temozolomide	in HR+ mBC
RO6213	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7204	temozolomide	schizophrenia	RO6214	temozolomide	in HR+ mBC
RO6214	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7205	temozolomide	schizophrenia	RO6215	temozolomide	in HR+ mBC
RO6215	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7206	temozolomide	schizophrenia	RO6216	temozolomide	in HR+ mBC
RO6216	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7207	temozolomide	schizophrenia	RO6217	temozolomide	in HR+ mBC
RO6217	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7208	temozolomide	schizophrenia	RO6218	temozolomide	in HR+ mBC
RO6218	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7209	temozolomide	schizophrenia	RO6219	temozolomide	in HR+ mBC
RO6219	partisan-1 + celestis	in TNBC	RO7210	temozolomide	schizophrenia	RO6220	temozolomide	in HR+ mBC
RO6220	partisan-1 + celestis							

罗氏在血液肿瘤方面的优势很明显，有 7 款处于研发后期或已获批的药物能为患者提供多种创新组合以供选择。例如，它与艾伯维合作的 Venclexta（BCL-2 抑制剂）和 Gazyva 组合，在 CLL（慢性淋巴细胞白血病）临床数据上能把患者疾病进展和死亡风险降低 67%。该组合在递交申请十周后，就获 FDA 的 RTOR（实时肿瘤审评试点程序）批准而上市。罗氏的 CD20xCD3 双抗包括两种结构药物：一款药物 Mosunetuzumab 的抗 CD20 与抗 CD3 的比例为 1:1，而另一款双抗 RG-6026 的比例则为 2:1。这种设计可让双抗体具有更高效力和亲和力，在细胞表面抗原表达量少的情况下也能有效。目前两款双抗都在临床试验中，主要用于非霍奇淋巴瘤。

罗氏的 MDM2 拮抗剂 Idasanutlin 相当令人瞩目。这个小分子药物通过与 MDM2 结合，可以防止 MDM2 介导的 p53（抑癌蛋白）降解，以恢复 p53 的转录活性，从而增强 p53 介导的肿瘤细胞死亡。该药在一期临床表现良好，罗氏正进行三期临床，与 Cytarabine 联用治疗 AML（急性骨髓性白血病）。

还有几款罗氏的重要肿瘤管线药也值得关注，其中一款 PI3K α 抑制剂 RG-6114 在一期临床中表现积极，罗氏就直接跳过二期临床，在

Phase 1 (3 NMEs)		Phase 2 (4 NMEs)		Late Stage (6 NMEs)	
RG7816	GABA α α 5 PAM Autism spectrum disorder	RG7935	prasinezumab Parkinson's	RG1450	gantenerumab Alzheimer's
RG6000	ALS RD	RG6100	α Tau Alzheimer's	RG7918	satralizumab RD NMOSD
RG6237	undisclosed	RG1662	basmisanil CIAS	RG7314	balovaptan Autism spectrum disorder
		RG7906	Schizophrenia	RG7916	risdiplam RD Spinal muscular atrophy
				RG6206	anti-myostatin adnectin FP RD DMD
				RG0042	ASO HTT RD Huntington's 罗氏

RD=Rare Diseases
CIAS=Cognitive impairment associated with schizophrenia
NMOSD=neuromyelitis optica spectrum disorders

罗氏神经药物和罕见病研发管线列表

2019 年底开展了三期临床，以检验它在带有 PI3KCA 基因突变的 HR+/HER2- 乳腺癌患者中的疗效。另一款药物是口服的 AKT 激活亚型抑制剂 Ipatasertib，它可阻断 PI3K/AKT 信号通路来阻止癌细胞生长，目前在 TNBC 的二期临床试验中。还有一款针对 HR+ 乳腺癌患者的药物为雌激素受体降解剂 RG-6171，它可通过降解 ER 而抑制肿瘤生长，提高 CDK4/6 抑制剂的疗效。最后，在“人有我有”的情况下，罗氏也有一款 NTRK/ROS1 抑制剂 Rozlytrek，该药已获批治疗 ROS1+ 的非小细胞肺癌患者，同时还可作为“不限癌种”疗法，治疗带有 NTRK 基因融合的患者。

罗氏的神经药物和罕见病研发管线也非常棒。Risdiplam 是一款口服 SMN2 基因剪接剂，利用调节 SMN2 基因剪接过程，来提高 SMN 在中枢神经和外周的表达，以治疗脊髓性肌肉萎缩症（SMA），目前处于三期临床。现有数据显示，它在治疗 1 型 SMA 婴儿患者时表现特别优秀，91% 的病人在治疗后不再需要永久呼吸辅助。另一款新药 Satralizumab 也不容忽略。它是一款抗 IL-6 单抗，不但能抑制 IL-6 信号通路，还可以影响 B 细胞生成抗 AQP4 的自身抗体，而抗 AQP4 抗体是 NMOSD 的致病重要原因。临床数据显示，该药在 AQP4 阳性病人中能将复发风险降低 79%，而 92% 的 AQP4 的患者在治疗后 48-96 周内没有复发。可喜的是，Risdiplam 和 Satralizumab 都已经顺利在 2019 年底递交了申请。罗氏还开发了一款突触核蛋白聚合物（synuclein）的单抗 Prasinezumab，它可抑制有毒的突触核蛋白在神经元间传播，从而保护神经。Prasinezumab 已完成一期临床，二期临床数据预计在 2020 年可获得，该临床试验的特别之处在于使用了先进的“数字临床终点”来检测患者的症状变化。罗氏表示，未来将在所有神经药物研发中采用数字生物标志物（Digital Biomarker），它们的广泛使用将为神经药物的研发带来一项创新性革命。

研发精英，女中豪杰

谈到了罗氏的丰富药品管线，我们必须提到一位研发名帅，她就是伯耶时代之后执掌基因泰克研发的首席医学官桑德拉·赫宁（Sandra Horning）。在其任职的10年中，赫宁为患者带来了15种新药，治疗了世界上许多最棘手的疾病，包括癌症、多发性硬化症、流感和失明。她曾任斯坦福医学院的终身教授和ASCO的主席。2019年12月底，赫宁功德圆满地退休卸任，而礼来的前肿瘤学研发高级副总裁列维加拉韦（Levi Garraway）已经于2019年10月提前接替她的职位。加拉韦的背景也相当显赫，他于2017年加入礼来，之前担任过哈佛癌症精准医学联合中心的主任，以及哈佛癌症中心癌症遗传学项目的联合负责人。2010年，加拉韦与他人合伙创立了全球领先的分子信息技术公司Foundation Medicine。2014年，他还担任过美国临床研究学会的主席。

结语与启思

人世间的悲欢离合，不过一个“缘”字。罗氏与基因泰克究竟是强强联手还是大鱼吃小鱼，唯有在时间的长河中才能够一辨分明。如果基因泰克依然是一家独立公司，它的今天又会是什么样的？能否超越安进和吉

利德等生物制药公司？至于罗氏，它能够稳坐世界三大巨头之一的宝座，除了善于吸引人才和努力买买买之外，决定性因素是它与时俱进的研发系统实力。百年前，罗氏以提供维生素和植物生化碱药物而起家，随着时间的推移，它进化至肿瘤和其它医疗领域。目前从药品管线上看，它已进入了多模态治疗的方向。在肿瘤领域，它不仅有一般药物，还有 CAR-T、基因治疗和 mRNA 疫苗等药物。此外，它也涉及神经疾病、罕见病和眼科疾病等比较特别的领域。罗氏拥有如此强大的实力，即使王牌药物的专利断崖也无法对它有任何实质性的威胁。

您所熟悉的药企，当它们的现金牛（Cash-Cow）产品进入专利悬崖时，它们也有实力采用这样的战略吗？

罗氏的并购策略也很值得参考借鉴。它购买一家公司，判断标准是对方是否能对自身的战略形成强大的协同力，而不仅仅只是对方的几款药物或技术很牛。比较起几个单药能够给公司提供的销售额，一家有着可持续性发展能力的优质公司对罗氏更加有吸引力，深谙“渔道”和“鱼道”的区别。所以，它的每次并购结束后，都尽可能保留对方的品牌和组织结构，并把对方的核心竞争力整合到罗氏集团中。不知道您的公司曾否有过并购的经历，它的并购策略是否和罗氏一样？

最后要强调一下的是，罗氏相信数字化科技和大数据对整个医药行业价值链的重大影响，它有 1/4 的业务来自于医疗诊断服务和诊断产品，这是其它任何医药巨头都不具备的产业结构。罗氏通过收购 FMI、Flatiron 等一系列顶尖公司，在基因组学、真实世界数据和数字生物标志物等领域积极布局，已经逐渐建立起自己在诊断和药物的闭环性竞争力。诊断与药物研发相辅相成，能产生最佳的协同作用，从而实现最大的市场份额。目前，还没有其它药企能与罗氏同下这么一盘大棋。罗氏在这

一方向上不断深耕精进、积累势能。很可能当其它药企如梦方醒注意到它的闭环实力之后，整个制药世界的格局早已被它悄悄改写，罗氏的领导地位将固若金汤了。您的公司是否也涉及精准治疗或个性化医疗服务呢？您是如何看待药企与这种服务之间的关联？

希望我们的书能够引发您的思考。

参 考 资 料

- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/Genentech>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Herbert_Boyer
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Hoffmann-La_Roche
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_A._Swanson
- ◆ <https://fortune.com/best-companies/2020/genentech/>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/company/ROG:SW>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/keyword/roche>
- ◆ <https://www.forbes.com/companies/genentech/#5163ad486aec>
- ◆ <https://www.forbes.com/companies/roche-holding/#1c1dcc2a6f85>
- ◆ <https://www.gene.com/>
- ◆ <https://www.genomeweb.com/companies/roche>
- ◆ <https://www.marketwatch.com/investing/stock/rog?countrycode=ch>
- ◆ <https://www.roche.com/>
- ◆ https://www.roche.com/research_and_development.htm
- ◆ https://www.roche.com/research_and_development/who_we_are_how_we_work/pipeline.htm
- ◆ <https://www.sourcewatch.org/index.php/Roche>

The background is a deep blue with abstract, glowing elements. In the top left, a magnifying glass is partially visible, its lens reflecting a bright blue light. Below it, there are swirling, ethereal patterns of light blue and white, resembling smoke or energy. Several bright blue, out-of-focus spheres are scattered throughout the scene, adding to the futuristic and high-tech aesthetic.

从不被看好到 550 亿美元市值的 Vertex 传奇

被梦想逼到创业之路的一代英才

1989年，一位相貌老沉、发际线靠后、留着浓密络腮胡子的男士，在他的新公司门口拍下了一张照片。他的笑容中有种坚定的乐观，厚厚的镜片也挡不住他眼神里的雄心壮志。如果不说，谁也看不出这位男士才38岁。推开门，这家公司不过是一间又拥挤又简陋的实验室，一个月前它才刚刚从一家小型建筑公司的仓库改造而成。

三年前，这位男士就已经被提升为当时全球最大药企默沙东基础化学部门的高级主管，他拥有17项专利，被钦定为默沙东每年10亿美元研发经费的掌门人。在默沙东如日中天的年代，对于任何一位35岁的科研工作者，这是好到梦里都难以实现的一份锦绣前程。可是，面对如此的“高官厚禄”，这位看似老道的年轻人却辞职不干了。为了追求自己的荣誉与梦想，他选择将一切归零，开始在创业的道路上披荆斩棘。

他就是Joshua Boger（约书亚·博格），一家堪为传奇的生物制药公司Vertex（福泰制药）的创办人。

博格从小就是一位科学神童，他在自家车库的阁楼上有一个小小的实验室，里面放满了各种化学物、矿物和实验器具。8岁的小博格，就能够利用水、洁厕灵和牛奶盒制造出大量氢气，多到可以让很多气球飘起来。成长的过程中，他一直是稳稳的学霸与牛人，先在卫斯理大学师从药学界的一代传奇人物Max Tishler（马思·蒂什勒）。大学毕业之后，博格作为美国仅有的8位国家科学基金会的奖学金得主之一，进入了贵为全球有机化学之首的哈佛大学化学系继续攻读博士学位。学成之后，博格进入了当年全球制药行业研发能力最强的默沙东，开始了平步青云

的科研生涯。

1989年，博格离开了默沙东创立了Vertex，而他一生最为重要的导师蒂什勒也在同年去世了。蒂什勒曾经一手搭建了默沙东的药物研发体系，博格正是他最为得意的门生。

不再有苍天巨擘默沙东的庇护，又失去了挚爱的导师，博格势单力薄。Vertex虽然号称为一家生物制药企业，却没有一款足够成熟的药品，研发工作尚处于险象环生的概念阶段。好在博格的口袋中装着1000万美元，这在当年看似一笔巨款，但和他在默沙东里每年都能够调动的上亿美元研发经费无法相比。以博格在研发方面的一贯作风，公司每周要烧掉7.5万美元。当时美国的经济一片萧条，Vertex后继的融资困难且希望渺茫。即使资金充裕，由于药品研发有着种种不确定性，哪怕再研发10年，也未必胜券在握。

创业艰难百战多，所有人都认为博格放弃了默沙东的锦绣前程转而创办Vertex并不明智，可是博格依然信心满满。他深感像默沙东这样大药企的研发平台过于僵化，他认为是时候去创造一套更有效率的研发体系了，这样才可能得到疗效更为显著的新药。正是被这样的理想和抱负所鼓舞，他才走上了非创业不可的艰难道路，开启了Vertex的新纪元。

受博格领导力的感召，20多名顶尖的化学、药学和免疫学精英，加入了这个一名不闻、资金紧张、周末还经常要加班的新创公司。当时，新药的诞生在很大程度上依靠“天然产物筛选法”，就是从土壤中筛选出活性物质。这种方法相当盲目，效率低下，费用却非常高昂，绝大多数成功都得靠运气。即使有幸发现了有药效的分子，这些分子也只是恰好与人体内的某些分子类似，远非完美，副作用也较明显。博格希望在自己的领导下，Vertex能够彻底将这种筛选法赶下神坛。他转向依靠计算机技术和有机化学原理，在分子层面上对疾病完全理解后，再基于分子结构来理性地设计药物。后来，这套思路逐渐发展成了业界有名的“Structure-based Rational Drug Design”。

黑暗夜 崎岖路

豪情万丈的博格带着 Vertex 上路了。这条道路上荆棘密布，博格的团队只有风雨兼程。

当年，药学界的明星分子是一种代号为 FK-506(Tacrolimus) 的强力免疫抑制剂，它能够使人体暂时失去部份免疫力。这种药物不仅能提高器官移植手术的成功率，还可以治疗一些因免疫细胞“误杀”自身细胞而造成的疾病，比如类风湿性关节炎、红斑狼疮、一型糖尿病等等。FK-506 的发现全凭“天然产物筛选法”，它来自于日本茨城县筑波市一座山上的土壤。由于源于大自然，FK-506 的副作用很强，在起到治疗效果的同时，一不小心就会导致病人因严重的毒副反应而死亡。当年过于自负的博格一度认为，自己驭下的 Vertex 代表着药研界至高的珠穆朗玛，自然没有摆不平的药物。所以，他将公司的第一个项目瞄准了 FK-506，打算用分子结构的理性设计法，来创造一款升级版的 FK-506，赋予它更强和更安全的药效。根据商业预测，如果该药物取得成功，它一年就可以为 Vertex 带来高达 50 亿美元的年销售额。

当工作进入实质状态后，之前的所有计划其实都只是纸上谈兵，研发的每一步都走得异常艰难。他们对内要攻克无穷无尽的技术难关，对外要迎战在同一领域上深耕的强大竞争对手。可惜，团队在晦暗不明中摸索了上千个昼夜，烧掉了绝大多数的融资之后，一款更好、更强、更友善的 FK-506 并没有诞生，Vertex 的 FK-506 计划失败了！

FK-506 这座高峰的登顶失败了，但这并不说明博格和他的团队是一批残兵败将，相反，他们依然是制药研发领域实力强悍的一批龙帅虎将。

所谓东方不亮、西方亮，虽然 Vertex 自己还没有什么好药，但是各大药企依然愿意与其合作，所以它一直没有走到弹尽粮绝的穷途末路。其中就有日本大正制药、雪兰诺、安万特等公司与 Vertex 共同开发的各种蛋白酶抑制剂等新药。2000 年，Vertex 也从诺华获得 8 亿美元，与之共同开发 8 个用于治疗癌症和关节炎的激酶抑制剂，这让它解决了财务方面的后顾之忧。

1999 年，在经历了 10 年的挣扎和“难产”之后，Vertex 自主研发的第一款新药，即用于治疗艾滋病的 Agenerase 终于呱呱落地。它将这款药在欧美市场的营销权出让给葛兰素史克，不过，由于艾滋病药物的赛道已经近于拥挤，Agenerase 的销售并没有给 Vertex 足够的回报，它的主要利润来源依然是与各大制药企业的研发合作收入。

2006 年，为了推动丙肝药物 VX-950 的后期研发工作和未来的商业化过程，Vertex 开始与强生合作。2011 年，VX-950 成功获得美国 FDA 批准，其商品名为 Incivek，并在第二年就斩获了 11 亿美元的年销售额。可惜的是，这款药的璀璨不过是昙花一现，当吉利德（Gilead）于 2013 年底推出了能将丙肝治愈的神药 Sovaldi 之后，Incivek 大限已到，存在的意义再也没有了。

Vertex 还能绝处逢生吗？未来又在哪里呢？

兵出华容道 绝处又逢生

屡次计划屡次失败，Vertex 的发展似乎从来踏不准“点”儿。不过，它一直没有放弃做一件“对”的事情，就是不停在夯实公司的研发能力。2001 年，有了与诺华合作的进帐，Vertex 押下自己所有的身家，以近 6

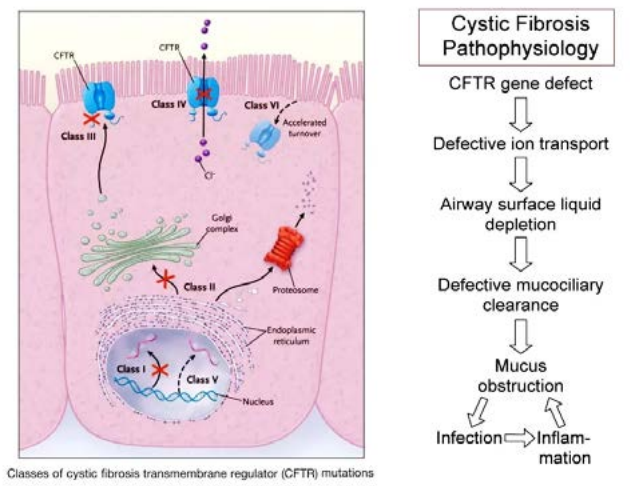
亿美元的价格收购了圣地亚哥一家名为 Aurora 的生物科技公司。这笔生意的风险极大，因为 Aurora 同样没有上市的药品和成熟的管线，仅提供一系列的新药研发技术和手段。Vertex 看中了它在行业内领先的技术优势，包括实验室分析、分子式筛选、细胞生物学功能测定等。博格认为，这些科技能够帮助自己打造出一个新化学基因组研究平台，从而才能令公司开发出具有多重作用机制，并针对多个靶点的药物。对于一个有着宏图大志的公司，这才是真正的“希望之光”。

写到了这里，我们得先说说另外一个早于此事 30 多年的故事，它发生在距离 Vertex 总部波士顿 3000 多公里以外的德州奥斯汀。

1965 年，19 岁的保罗·昆顿 (Paul Quinton) 考进了德州大学奥斯汀分校，一见倾心地爱上了一个女孩，渴望给自己心爱的姑娘一份长长的幸福。可是，这份“人之常情”却是昆顿很难实现的，因为他在成长过程中一直承受着其他孩子无法体会的一种痛苦。他经常咳嗽，痰却吐不出来，从而频繁地引发肺部感染。而且昆顿的汗液中含有很高的盐份，甚至连晒衣架都被腐蚀了。这样的孩子一般都很容易夭折，昆顿一直在鬼门关前跌跌撞撞，最终还是在病痛的折磨中长大了。不过，作为一位男性，他浓稠的分泌物也导致输精管堵塞和发育障碍，早已丧失了生育能力。

在爱情的驱动下，昆顿不愿意接受这种没有健康质量的生活。他下定决心，一定要弄清楚自己的身体究竟在哪里出了问题。他四处翻阅资料，终于明白了，原来自己患上的是囊性纤维化病 (Cystic Fibrosis，以下简称 CF)。这种疾病在白种人里的发病率高达 0.3%，但在亚裔和非裔中则比较罕见。据估计，全球约有 7 万名 CF 患者，其中近 3 万病例发生在美国。

当时的医学水平有限，昆顿倾尽了一切努力之后，依然无从得知真正的致病机理在哪里。除了昆顿，医学界早有许多科学家朝这个顽疾发起了猛攻。直到 1989 年，也就是 Vertex 成立的那年，借助刚刚兴起的基因测序技术，人类才第一次搞清楚了 CF 的病因是离子跨膜转运障碍。该基



囊性纤维化病 (Cystic Fibrosis) 的病理学

因约有 2000 种突变，其中 127 种驱动突变会导致患病，因此需要联合使用多种药物才可能有效治疗该疾病。

人类破解了基因密码，本以为这一疾病“很快”就可以被征服。但是，寻找合适药物的过程更加不易。与其它器官相比，肺部是最不可能实施基因治疗的，因为肺部灵敏的防御机制使得它很难接纳并且表达外源基因。

就这样，20 多年又过去了，人类似乎仍然束手无策。一直到 2012 年，Vertex 的新药 Kalydeco (ivacaftor) 获得美国 FDA 批准上市，这一罕见病才真正迎来了曙光。这款药的核心技术并非出自 Vertex 的嫡传，而是来源于 Vertex 于 2001 年倾囊收购的 Aurora。正是这一条绝处逢生的华容道，将 Vertex 从苦苦挣扎的状态一举推到了生物制药界被众公司高山仰止的地位。

美国囊性纤维化基金会 (CFF) 是一家以寻找和发现 CF 药物为使命的公益性组织，不过，它一改纯粹公益的性质，于 1998 年开始资助当时

还没有被 Vertex 收购的 Aurora 公司，以进行相关新药的合成和筛选。作为投资的交换条件，CFF 基金会要求获得药品成功后的销售提成。前后十多年，CFF 基金会一共投入了 1.5 亿美元，而 Aurora 最终获得了一款名为 Kalydeco 的药物。Vertex 收购了 Aurora 之后，Kalydeco 顺理成章归到了它的名下。随着这款药物的销售稳步上升，Vertex 开始大幅盈利，后来以 33 亿美元的价格从 CFF 基金会手中买断了 Kalydeco 的销售提成权。

Kalydeco 是一种 CFTR 增效剂，通过增加细胞表面 CFTR 蛋白的门控活性（离子跨膜的能力）来增强缺陷型 CFTR 蛋白的功能。这款药主要针对的 g551d 突变的患者，全球大约只有 4,900 名。2015 年，Vertex 的另一款 CF 组合药物 Orkambi（lumacaftor/Ivacaftor）又成功获批。它是 CFTR 校正器，通过增加 CFTR 转运到细胞表面从而增强 CFTR 功能。这款药主要针对 F508del 突变的 CF 患者，全球约有 25,000 名病人可以从中受益。2018 年，Vertex 第三种针对 CF 的药物 Symdeko 再次获批上市，进一步扩大了覆盖面。

自此，Vertex 成就了自己在 CF 方面的绝对话语权，市值攀升至 550 亿美元，妥妥地进入了全球前 30 位的大药企名录，也成为了生物制药行业名列前茅的领头羊。

2019 年 10 月，Vertex 针对 CF 的三药联合治疗法 Trikafta 在三期临床大获成功后，获 FDA 批准，用以治疗 12 岁以上的 CF 患者。它有三种有效成份构成，其中 Elexacaftor 是新一代 CFTR 蛋白矫正剂，用来恢复携带 F508del 突变的 CFTR 蛋白的功能，从而改善 CF 患者的呼吸功能。Tezacaftor 可以通过增加 CFTR 蛋白转运到细胞表面的水平来增强 CFTR 蛋白功能，而 Ivacaftor 则可以通过延长细胞表面 CFTR 蛋白的开放时间来提高缺陷型 CFTR 蛋白的功能。

四十亿销售额 一种适应症

2019 年 Vertex 斩获颇丰，较 2018 年实现了 37% 的增长，达到了 41.6 亿美元。

仔细分析，这些收入有 96% 都是由 CF 药物所贡献的，Vertex 凭借

2018 vs. 2019 Financial Results of Vertex

	Twelve Months Ended December 31,		%
	2019	2018	
	(in millions)		Change
Product revenues, net	\$ 4,161	\$ 3,038	37%
Operating income	\$ 1,198	\$ 635	89%
Net income	\$ 1,177	\$ 2,097	
R&D expense	\$ 1,755	\$ 1,416	

2018-2019 年 Vertex
年销售额对比

Revenues of Major Vertex Products

	Twelve Months Ended December 31,	
	2019	2018
	(in millions)	
KALYDECO	\$ 991	\$ 1,008
ORKAMBI	\$ 1,176	\$ 1,262
SYMDEKO/SYMKEVI	\$ 1,418	\$ 769
TRIKAFTA	\$ 420	\$ —

Vertex 主要产品
年销售额

在这一适应症上的技术优势，已经从一家为大公司提供药物研发服务的机构成功转型为制药企业。

Vertex 的第四代 CF 药物 Trikafta 在疗效方面有了革命性的提升，也标价为 31.1 万美元，由于在 10 月底才获批上市，仅仅只卖了 4.2 亿美元。不过，根据行业预测，Trikafta 在 2025 年的销售额将超过 60 亿美元。当然，从 Vertex 的总体销售额来看，这 60 亿美元并不意味着未来的净增额。由于这款新一代药物必定成为前两代旧药 Orkambi 和 Symdeko 的销售终结者，这 60 亿当中的一部份是蚕食了自家现有的销售额，另外一部份才是适应患者覆盖面增加而带来的净贡献。

集中罕见病 聚焦 CF 症

从 Vertex 的在研管线中，我们可以看到，除了继续向强生集团下属的杨森公司和德国默克输出研发技术以外，它都集中在自己的药物研发方向上。它的绝大多数管线都设定在罕见病领域上，比如抗胰蛋白酶缺乏症、血红蛋白病、介导性肾病、进行性肌营养不良症等等。当然，它最为重要的领域依然集中在 CF 方向上，这毕竟是它立业致富之本。

从 Vertex 的发展历史中我们可以看到，这样“集中罕见病，聚焦 CF 症”的战略方向，并非是它最初创立之时所确定的。回溯到 1989 年时，公司创始人博格本想在免疫领域大展身手，却无奈兵败垂成；回溯到 2001 年时，Vertex 收购 Aurora 时，目的是获得对方的新药研发技术。然而，世上本没有路，走得人多了，也就有了路。Vertex 在矢志不移追

求生物制药行业的最高技术过程中，屡败屡战，终于走出了这一条清晰而明朗的康庄大道。

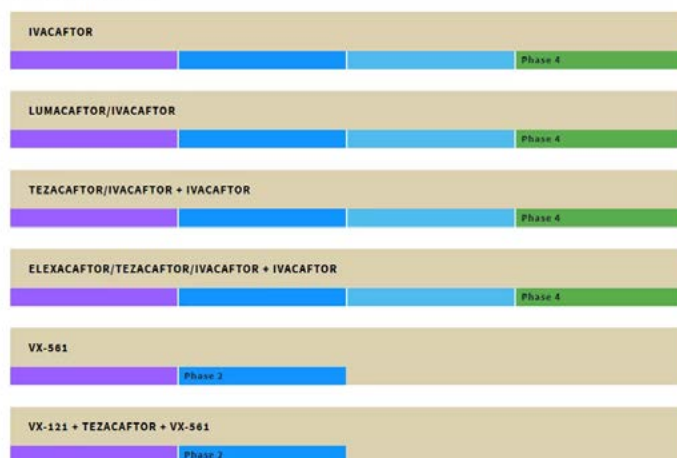
CF 是一种基因突变造成的疾病，它不会因为出现了一种疗效很好的药物而彻底被消除。一旦 Vertex 掌握着这一领域的实力技术，它的市场就不会消失，而不会像 Gilead（吉利德）那样，当它的药物在彻底治好了丙肝这一病毒性传染病后，这一市场也就逐渐萎缩了。有了 CF 药物提供源源不断的现金流，Vertex 继续在罕见病领域发力，一旦积累了在某一疾病方面独断性的领先技术，它又将拥有了 CF 药物之外的另一台印钞机。

Vertex 的研发管线看起来确实没有其它制药巨头那样丰富，但“少”并不代表弱。如果力道用得准确而有效，“少”代表的是精化与精粹。

三套好牌 一方霸主

这一篇文章，着重于讲述博格创立 Vertex 的梦想之路。这条路表面上应验了“有心栽花花不成，无心插柳柳成荫”的随缘性，可仔细分析其历史，我们会感到实质远比表像深刻。在药物研发方面，博格是一位绝对的理想主义者；在企业经营方面，博格又是一位绝对的实用主义者。为了公司的生存和发展，他将三套牌打得风生水起：一手是科技、一手是财务、还有一手是用人。在科技方面，万千逆境中的困难都没有改变他“敢为天下先”的志气，甚至在 2001 年时，倾尽公司所有，去购买一家只有技术没有产品的 Aurora 公司；在财务方面，他积极与大公司合作，用合作的研发金来养活着公司的“制药”梦想；在人才方面，他网络了世界顶级的

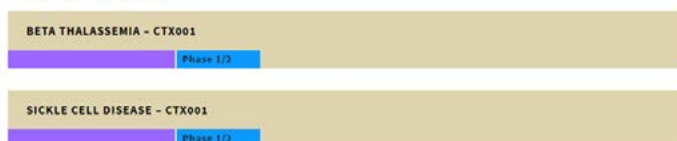
Cystic Fibrosis (CF)



Pain



Hemoglobinopathies



Alpha-1 Antitrypsin Deficiency



APOL1-Mediated Kidney Diseases



Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)



Vertex 药品管线

人才，而且当用则用，当废则废，显示出大眼光和大格局。如果博格手里握着的仅仅是一套产品牌，当 FK-506 失败的时候，Vertex 早已像无数早逝的初创公司那样灰飞烟灭了。

我们具体来看看他的三套牌：

1. 科技牌：全力创新，战略明确： 无论做什么，如果不能达到全球的顶尖水平，Vertex 宁可不做。当年他们关注于 FK-506，是因为它是那个年代药学界的明星分子，只要在此有所建树，Vertex 就有了全盘掌握新一代免疫制剂的胜算。在这一领域上，Vertex 只有两个竞争对手。第一位竞争对手是哈佛的 Stuart Schreiber（施莱伯）教授，他在有机化学和免疫蛋白领域上，早已取得了跨越时代的进展。正是通过不断与施莱伯在科研上的你追我赶，Vertex 才释放出了自己巨大的研发潜能。另外一位竞争对手是执掌匹兹堡大学器官移植中心的 Thomas Starzl（斯塔泽）医生。在斯塔泽的领导之下，匹兹堡大学是全球最强的器官移植中心。作为 FK-506 最忠实的使用者，他对免疫抗体的理解走在行业的最前端。通过不断和斯塔泽的应用进行对标分析，Vertex 才得以衡量出自己在业界的真实技术水平。

虽然 FK-506 最后失败了，这两位竞争对手帮助 Vertex 深度拓展了自己的研发实力，其方法论和经验值被 Vertex 保留了下来。这样，当 Vertex 进行其它药品开发时，渐渐有了一套强大的技术体系作为支持。它的研发团队也从最初的 20 人，经历 30 年的成长，达到了今天 2300 人的规模。员工不断在流动，技术也在不断迭代，Vertex 的专业方向却越来越清晰，技术的优势也越来越明显。Vertex 后来进入 CF 疗法时，一直都在定义着这一领域的顶尖技术。

2. 财务牌：善用战略伙伴，共同协作： 1989 年，当博格拿到 1000

万美元之后，他紧巴巴地将团队建了起来。由于无药可卖，也谈不上销售额。那几年，美国的经济正处于萧条之中，他从资本市场上拿到风险投资的可能性极小。为了养活公司，Vertex 只有通过联合技术开发 (Co-Development) 的方式积极向其它制药企业寻求合作。1990 年，它与日本的中外制药 (Chugai) 签订了第一个共同研发协议，价值 3000 万美元。这笔资金绝对是及时雨，让濒临倒闭困境的公司得以存活下来。紧接着，在没有任何药品的情况下，善于沟通的博格说服了投行和投资市场，公司 IPO 挂牌也一举获得了成功。接下来，Vertex 又利用自己的研发优势，积极探索与各大药企的合作，在自己公司还没有药品获批上市之前，实现了赢利。这种长袖善舞的资本续接方式对中小型生物制药公司而言绝非容易，但博格做到了。

表 15-1 是 Vertex 与其他公司签署的合作项目

3. 任人唯才，当断即断：当然，溯本求源，博格要打好技术和财务这两手牌，背后必然有一套独特的用人机制。首先，Vertex 的研发团队有着扎实的功力，而不像一些制药企业聘请多个“明星科学家”来装点一下门面，实际贡献并不大。最早加入 Vertex 的一批成员，大多数都具备着行业里顶尖的技术，而且年龄都在 40 岁以下，正处于敢打能拼的事业上升期，最能够做出业绩。他们有着渴求成功的强大信念，又踏踏实实在做创新。而且，这个年龄段的科学家还没有完全建功立业，也就不会被自己的“名声”所累，做事变得畏首畏尾；更不会以自己的资历经常与公司博弈，或者倚老卖老为公司找麻烦。

其次，如果不小心在用人方面犯了错误，博格也会马上纠正错误，毫不姑息迁就。在创业初期，博格曾经请到业界大牛、哈佛的名教授施莱伯加盟。后来发现施莱伯无法融入团队，其理念与公司战略有着明显冲突，

Vertex 与其他公司的合作项目		
日期	公司	描述
2019年1月	Arbor	Vertex 得以使用Arbor的基因编程研发平台来治疗5种疾病
2017年12月	CRISPR	与CRISPR共同开发和商业化CTX001, 一种基因编程方法来治疗遗传性贫血
2017年1月	Merck AG	Merck AG付首付款2.3亿美元获得两个临床项目: VX-970 (ATR蛋白酶抑制剂) 和 VX-803 (DNA-PK抑制剂); 两个临床前药物: 一个IO和另一新靶点项目
2016年7月	Trek	Trek从Vertex获得两个抗病毒抑制剂 lomitubuvir [VX-222] 和 merimepodib [VX-497], Vertex获得里程碑付款
2016年7月	Moderna	与Moderna开发mRNA疗法治疗CF, 首付款2千万美元, 总值3.15亿美元
2016年5月	Spero	Spero获得Vertex的抗癌药VXc-486/VXc-100全球权益
2016年4月	Enterome	Enterome获得Vertex小分子FimH拮抗剂治疗IBD
2015年10月	CRISPR	与CRISPR公司合作开发CF药物产品线和其他新的治疗领域, 产值款7500万美元, 总值5.25亿美元
2014年10月	BioAxeone	与BioAxeone研发VX-210治疗脊髓损伤, Vertex获首付款1千万美元, 总值1亿美元
2014年6月	JNJ	以首付款3千万美元出售VX787权益给JNJ
2013年11月	JNJ	以1.52亿美元出售telaprevir权益给JNJ
2013年4月	BMS	进行2期POC研究HCV药物VX-135和BMS的达卡他韦
2012年12月	GSK	进行2期POC研究HCV药物VX-135和GSK的GSK2336805
2012年11月	JNJ	进行2期POC研究HCV药物VX-135和强生的Simeprevir
2011年6月	Allos	与Allos共同开发两个HCV药物ALS-2200, ALS-2158, Allos获首付款6千万美元, 总值15.25亿美元
2006年6月	JNJ	研发/商业化Telaprevir, 总值5.45亿美元
2005年12月	GSK	研发/商业化钠离子通道调节剂VX-409治疗疼痛, 2千万美元首付款和3.85亿美元里程碑付款
2005年2月	Avalon	获得VX-944治疗肿瘤权益, 首付款7300万美元
2004年6月	Mitsubishi Chem	研发/商业化HCV药物VX-950, 总值1.53亿-1.65亿美元
2004年6月	MSD	研发/商业化Aurora激酶抑制剂VX-680治疗癌症, 总值3.6亿美元
2001年7月	Array	共同开发两个特异性靶向磷酸蛋白酶抑制剂, Array获得首付款和里程碑付款
2000年12月	Serono	共同开发caspase抑制剂, Serono支付总价9500万美元
2000年5月	Novartis	研发/商业化8个蛋白激酶抑制小分子, Novartis支付总价8亿美元
1999年11月	Taisho	共同开发caspase抑制剂治疗血管和神经变性疾病, Taisho支付总价4300万美元
1999年9月	Aventis	研发/商业化ICE抑制剂VX-740, Aventis支付总价2.3亿美元
1998年7月	Kissei	研发/商业化p38 MAP激酶抑制剂, Kissei支付总价2200万美元
1997年9月	Lilly	研发/商业化HCV药物, Lilly支付总价5100万美元
1997年6月	Lilly	HCV药物VX-950, Lilly支付4000万美元及购买1000万美元Vertex股票
1993年12月	GSK	研发/商业化 Amprenavir及其前药VX-175, GSK支付4200美元
1993年4月	Bayer-Schering	研发/商业化Neurophilin配体化合物促进神经再生, Bayer-Schering支付8800万美元
1993年4月	Kissei	HIV药物研发商业化, Vertex获得首付款2千万美元

表 15-1 Vertex 与其他公司签署的合作项目

博格就毫不迟疑地让施莱伯出局。虽然此举会得罪投资方, 还会让施莱伯变成一个强劲的竞争对手, 他都在所不惜。在接下来很长的一段时间内, 施莱伯带领的哈佛团队和博格带领的 Vertex 团队在 FK-506 的研发方面不相仲伯, 一直在世界第一或第二的位置上赶超对方。最终, 公司的成功

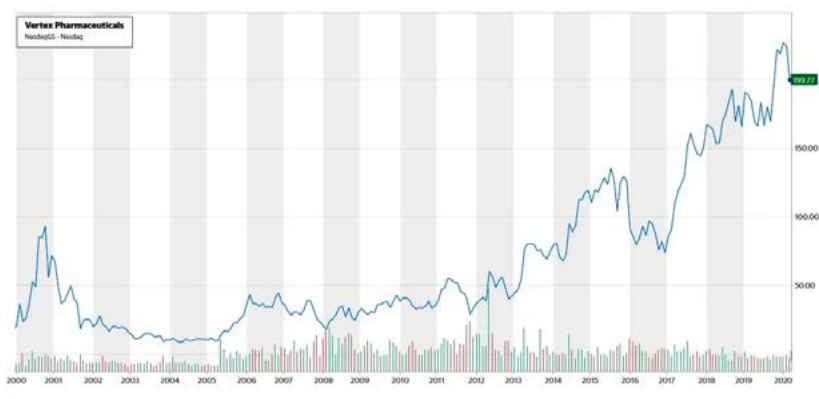
证明了博格当年确实有胆有识。他当断则断的领导风格保住了团队的统一性，也保住了公司的技术资产不会外流。

博格还培养了一支强大的 BD 团队。Vertex 在 CF 药物成功上市之前，一直依靠与其它药企进行合作开发才得以生存下来，这要求公司必须具备一支极高科技素养与商务能力的 BD 团队。一家优秀的制药公司不仅需要拥有一流的科研人员，也需要拥有经验丰富、人脉广泛又具备卓越谈判能力的 BD 人才，才能一飞冲天。

过去与未来

想进一步去了解 Vertex 公司的发展史，一个很简单的方法就是去查看它在股票市场上的表现。从 1991 年 IPO 上市到首个新药于 1999 年获批，Vertex 在 1990 年代的股价一直平平无奇。直到其艾滋病药物 Agenerase 于 1999 年获批并外包葛兰素史克销售后，2000 年时才出现了短暂的高峰。然而，由于抗艾滋病病毒药物市场相当拥挤，其后股价快速下跌。直到 2006 年，当 Vertex 与 JNJ 合作，共同开发丙肝新药 Incivek，情况才慢慢好转。该药最终在 2011 年获得批准，连同其后多个 CF 新药上市（Kalydeco 2012;Orkambi 2015;Symdeko 2018;Trikafta 2019），Vertex 股价终于一飞冲天。唯一例外的是 2016 年，当时因为新药上市宣传费用与其研发支出庞大，远远超过当年的营收，对股价造成压力，不过随着销售上升，股价 2017 年初便稳定增长。

上表描述了 Vertex 公司过去 20 年的收购史，项目不多。最引人注目的收购是 1999 年时的 Aurora，其后并没多少动作，直到 2009 年收购



2000-2020 年股价走势图

ViroChem，进一步进入丙肝药物开发。2015 年至 2017 年时，Vertex 专注于 CF 疾病，收购了 Parion 和 Concert Pharma 的几个在研药物，大大增强其 CF 的药物管线。然而，随着 CF 药物这只金母鸡生出越来越多的金鸡蛋，Vertex 手头上积聚了大量现金，于是不断深化在基因编辑领域上的投资。

2019 年 6 月，Vertex 从 Exonics 公司获得了 DMD 和其它神经肌肉性疾病的基因编辑治疗技术。这也与其之前和 CRISPR 公司的伙伴关系相辅相成，使用基因编辑技术以治疗镰状细胞性贫血和地中海贫血。2019 年 9 月，Vertex 再斥资 9.5 亿美元收购 Semma 公司，进入干细胞治疗 1 型糖尿病领域。这一收购其实有点令人意外，因为用干细胞治疗糖尿病的技术并未完全成熟。然而，这些近期的活动反映了 Vertex 不想把所有的鸡蛋都放在同一篮子上，希望扩展到 CF 以外的其它治疗领域上的野心，特别是在基因编辑和干细胞技术。我们拭目以待，看看这些策略的未来发展究竟如何。

Vertex 收购公司或项目			
日期	公司	收购价	描述
2019年9月	Semma Therapeutics	9.5亿美元	获得了用以治疗1型糖尿病的干细胞-人源胰岛细胞疗法
2019年6月	Exonics Therapeutics	2.5亿美元	获得了用以治疗DMD症和其它神经肌肉疾病的基因编程技术
2017年7月	Concert Pharma	2.5亿美元	获得了CFTR家族的CTP-656, 用以治疗CF病
2015年4月	Parion	12.0亿美元	获得了两个ENaC抑制剂P-1037和 P-1055, 用以治疗CF病
2009年3月	ViroChem	1.1亿美元	收购ViroChem, 获得两个HCV蛋白酶抑制剂
2001年4月	Aurora BioSciences	5.9亿美元	并购了Aurora公司, 获得其药物开发平台, 特别是其荧光测定和筛选技术

Vertex 收购的公司或项目

结语与启思

30 年的时光，可以让沧海变为桑田。过去 30 年里，以 1000 万美元起家的 Vertex 成长为一家价值 550 亿美元的全球 30 强药企。回顾它的发展史，它完全自主开发的新药没有任何一款取得过真正的成功，甚至可以说是全军覆没，比如 FK-506 和 HIV 抗体。好不容易研发出来的丙肝药物 Incivek 却生不逢时，只销售了两年，就被其它公司疗效更好的药物彻底歼灭了。然而，由于 Vertex 一直处于一个正确的发展体系中，一城一地的失败并不可怕，它们最终都成为了自己茁壮成长的踏脚石。这使我回想起当年在波士顿读书时，母校麻省理工教授念兹在兹的几个企业成长要素：1) 灵活的发展策略；2) 与学术科研伙伴紧密合作；3) 以及“创

新就是大胆去做！”这句鼓舞人心的口号。

博格就这样带领着 Vertex 的研发团队，冲出了重重的失败围困，最终走向了成功。

你的内心，是不是也有一份属于你自己的光荣和梦想，它们时时激励你要去创业呢？如果你也被“内心的一团熊熊燃烧的火焰”逼到了非创业不可的份上，不妨从博格的经历里多多学习。或许，你也可以两手操作，一手专注于科技创新，一手与各大药企积极合作，在未来去创造一个你理想中的伟大企业！

（注：博格于 2009 年荣誉离任 Vertex 的 CEO 职位，后继续在公司董事会服务至 2017 年。现在，这家生物科技公司已经不再有他的身影了；但是，它的关键性成功因素，即博格在科学上所坚守的理想主义情怀以及在商业运作上所坚守的务实主义，却依然长存。关于 Vertex 现任 CEO 的故事和其它商业表现，我将会在另外一篇文章中讲述。）

参 考 资 料

- ◆ <http://www.cfmedicine.com/history/eighties.htm>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Joshua_Boger
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Max_Tishler
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Vertex_Pharmaceuticals
- ◆ <https://finance.yahoo.com/news/top-picks-2020-vertex-pharmaceuticals-100000142.html>
- ◆ <https://investchronicle.com/2020/03/06/vertex-pharmaceuticals-incorporated-vrtx-quarterly-performance-is-7-32-here-is-the-surprise-factor/>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/company/VRTX:US>
- ◆ <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>
- ◆ <https://www.fastcompany.com/90457713/vertex-most-innovative-companies-2020>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/who-were-biopharma-s-q4-growth-stars-vertex-thanks-to-new-launch-plus-alexion-regeneron-gsk>
- ◆ <https://www.fool.com/investing/2020/02/02/where-will-vertex-pharmaceuticals-be-in-10-years.aspx>
- ◆ <https://www.fool.com/investing/2020/03/05/3-biotech-stocks-that-are-coronavirus-safe-havens.aspx>
- ◆ <https://www.forbes.com/companies/vertex-pharmaceuticals/#766fb3b258e9>
- ◆ <https://www.linkedin.com/company/vertex-pharmaceuticals>
- ◆ <https://www.medicalnewstoday.com/articles/147960>
- ◆ <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/trikafta-cystic-fibrosis/>
- ◆ <https://www.wsj.com/market-data/quotes/VRTX>

The background is a deep blue with abstract, swirling patterns and glowing light effects. In the upper left corner, a magnifying glass is visible, with its lens reflecting a bright blue light. Several glowing blue spheres and particles are scattered throughout the scene, creating a sense of depth and movement. The overall aesthetic is futuristic and high-tech.

贵族 vs 平民，两位 CEO 女强人的巅峰 对决

不同河畔 一样花开

1993年5月，一位青春洋溢的女孩漫步在英国牛津大学的查威尔河畔，她的笑容像极了此时此刻明媚的阳光。青草的香味混和着河面上淡淡的湿气扑面而来，初夏的味道真好。这位女孩名叫 Emma Walmsley(艾玛·沃姆斯利)，她眺望着远处一幢幢古雅的校舍，试图要将这些独特的风景印刻在记忆里。在即将到来的牛津大学毕业典礼上，她将获得语言学的硕士学位，从此告别象牙塔而迈入社会。

作为一位投胎小能手，艾玛出生的起点已经是绝大多数女孩遥不可及的终点了。1969年，她诞生在美丽富饶的英国堪布里亚郡，父亲罗伯特·沃姆斯利爵士(Sir Robert Walmsley)是英国军方最有权势的人之一，以英国皇家海军副上将的军衔退役，之后在英国国防部负责军购。对于艾玛而言，富裕和奢华不过是生活的基准线。她并不需要像普通女孩一样为生计和前途来打拼职业，她只需要寻找到自己内心最喜欢做的事情就行了。几经权衡之后，Emma在毕业后接受了法国化妆品巨头欧莱雅(L'Oréal)的聘书，到伦敦从事了一份市场营销方面的工作。

同一时间点，我们把镜头摇到大西洋彼岸的波士顿。微热的夏风里，查尔斯河面上星星点点的帆船驶过，一位印度裔女孩望着波光粼粼的河水陷入了沉思。她叫瓦希玛·凯瓦拉玛尼(Reshma Kewalramani)，一位祖籍为印度孟买的年轻女孩，考入了波士顿大学攻读医科学位。

波士顿大学曾经出过一位杰出的校友马丁·路德·金(Martin Luther

King), 以一篇代表着美国精神的著名演讲“我有一个梦想”激励着一代又一代的美国人。被这种美国精神所感召, 瓦希玛的梦想就是扎根在这个国家, 倾尽心意去做一位救死扶伤的好医生。

相同时间不同国家, 同样漫步在河畔的这两位年轻女孩, 来时的人生道路如此天差地别。她们当年怎么也不会想到, 20 年后, 她们都将成长为世界级企业的 CEO, 并带领着各自的公司 in 制药领域内展开并不直接、却又紧密相关的巅峰对决。

两条起跑线 一个“中”点站

艾玛于 1993 年进入了欧莱雅集团之后, 前后在伦敦、纽约和上海服务了 17 年, 专注于市场营销工作, 并“多、快、好、省”地将欧莱雅的美妆品牌在这一个个区域市场中成功高销促卖。在上海的时候, 她曾经负责三个品牌的运营, 包括“巴黎欧莱雅”、“美宝莲”还有收购的中国品牌“小护士”。

葛兰素史克(以下简称: 葛兰素) 是英国最大的制药企业, 2010 年在一次“老乡聚会”的午饭中, 这家制药巨头当时的 CEO 安德鲁·威蒂(Andrew Witty) 认识了艾玛。这顿饭吃得相当不错, 艾玛在席间给威蒂留下了深刻的好印象。不久之后, 威蒂对她委以重任, 让她去负责葛兰素在欧洲的消费者保健品市场。

面对“老乡”的大力“提拔”, 正在中国魔都享受着东方美食的艾玛并不领情。她的第一反应是抗拒: “像我这样一位有着四个孩子的母亲, 怎么能够胜任如此重要的工作呢?” 然而时不我待, 进入葛兰素后, 艾玛

竟然如鱼得水，她才发现自己实在没有必要对这份工作心存过多的顾虑。

很快，艾玛就升任成为负责全球葛兰素消费保健品业务的老大，并在任期内将销售额提升了 38%，在 2017 年达到了 114 亿美元。当时，董事会已经持续多年对原任的 CEO 威蒂深感不满，而业绩卓越的艾玛逐渐走进了他们的视野。2017 年 3 月，持续走低的公司股价和前景不明的商业战略让董事会对威蒂忍无可忍，他们终于用艾玛替换了这位曾经助她上位的“贵人”。从此，艾玛被正式擢升为这家在全球第七大制药巨头的 CEO，开始全权为 1000 亿美元市值的公司股东、300 多亿美元的消费者以及 10 多万的葛兰素员工履行职责。

2018 年，《财富》杂志评选“国际影响力最大的商界女性”，49 岁的艾玛荣登榜首。

让我们重新聚焦到印度裔女孩瓦希玛身上。她的职业发展，走的是标准美国医学精英的路线。通过自己超乎常人的勤奋和努力，瓦希玛的美国梦想终于照进了现实。1998 年 6 月，她以荣誉毕业生的身份获得波士顿大学医学院的医学博士学位，开始在麻省总医院接受严格的内科驻院医生训练。其后，她在哈佛的一所附属培训医院 Brigham&Women's Hospital 完成了肾脏科的专科医生训练，如愿以偿地成为了一名肾脏病专科医生。

2004 年，瓦希玛从医院体系转入到全球首屈一指的生物制药公司 Amgen（安进）。从负责 Amgen 医疗事业部（Medical Affairs）的基础工作开始，她一步步升任为其美国医疗事业部的副总裁。这个过程中，她兼任过 FDA 内分泌和代谢药物咨询委员会的制药行业代表以及美国肾脏健康委员会的首届董事会成员。2015 年，她又获得了哈佛商学院的工商管理学位。

2017 年 2 月，瓦希玛离开了服务 12 年的 Amgen，接受了 Vertex 公司邀请，就任其高级副总裁。在 Vertex 这段崭新的职业征程中，瓦希

玛的晋升速度快如闪电，14 个月以后，她就以执行副总裁和 CMO 的身份开始负责 Vertex 的药品研发。15 个月以后，Vertex 正式宣布她作为下一任 CEO。那天是 2019 年 7 月 25 日，瓦希玛 46 岁，在未来 8 个月的过渡期中，她将逐渐执行起 CEO 的责权，直到 2020 年 4 月正式从原任 CEO 杰弗里·莱顿 (Jeffrey Leiden) 手中接下 Vertex 的帅印，开始执掌这家朝阳般红火的生物制药公司。

一场并无短兵相接的巅峰对决

不同的命运把这两位女性带到了事业的最高点，她们双双成为了制药领域最位高权重的女性 CEO。艾玛领导的葛兰素和瓦希玛领导的 Vertex

	Emma Walmsley	Reshma Kewalramani
出生年份	1969	1973
年龄	51岁	47岁
国籍	英国人	美籍印度人
学历	牛津大学语言系硕士	波士顿大学医学院（肾科医生） 哈佛商学院 MBA
主要职位	欧莱雅消费品业务中国区总经理 GSK 公司消费保健品业务总裁 GSK公司CEO	Amgen 美国医疗事务部副总裁 Vertex 公司高级副总裁·CMO Vertex 公司CEO
CEO开始日期	2017年4月	2020年4月
工作经历	27年	22年
医药行业经验	10年	22年

两位女 CEO 背景比对



葛兰素与 Vertex 的对比

是大不相同的，可是，为什么我们要说，她们带领各自的公司展开了并不直接、却又紧密相关的巅峰对决呢？

以本文撰写的时间 2020 年 3 月 20 日为基准点，两家公司在股票市场上的总市值和市盈率如下表所示。从体量上，葛兰素远远超过了 Vertex，但是从公司的含金量上，Vertex 却比葛兰素更胜一筹。

在美国，葛兰素这种类型的制药巨头被统称为 Big Pharma (大药企)。除了葛兰素，还有强生、默克、辉瑞、罗氏、诺华、礼来、施贵宝、艾维伯、赛诺菲以及阿斯利康等等，它们都是近千亿美元市值俱乐部的会员。在过去近百年的发展历史中，它们通过销售药品和不断兼并，积累起巨大的行业规模和商业势能。大药企一般有两个特点：第一、旗下的产品线不仅仅有处方药品，有时候还会有 OTC 成药、消费保健品、诊断设备和其它相关的医药用品；第二、虽然也有生物药品制剂，但大多为利润更高、成本更低的小分子化学药品。这些药品在具备更高疗效的基础上，常以销售渠道和庞大销售量去取胜。但随着专利悬崖的到来，它们亦很容易受到

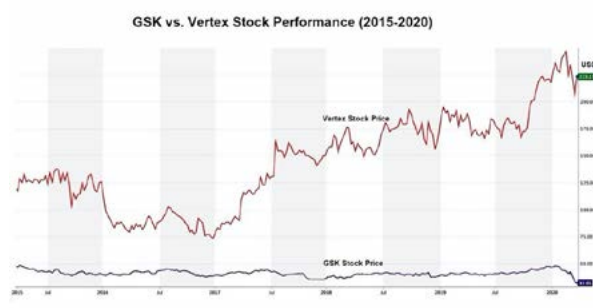
仿制药的冲击，利润率也随之急剧下降。

像 Vertex 这一类被前沿生物科技驱动的新型药企，在美国被称为 Biotech（生物科技公司）。除了 Vertex，还有 Amgen、Gilead、Biogen、Regeneron 以及 BioMarin 等等。它们既有市值数达百亿至千亿美元的大型高科技公司，也有一批微小的初创药企 (Biotech Start-Up)。这类初创药企，目前在波士顿地区就聚集着约 800 多家，在旧金山大湾区则有约 900 多家。它们的特点是，以基因编辑和免疫疗法等高新技术为核心，研发和生产较多的是大分子药物和生物疗法，包括现今流行的众多 IO 单抗 / 双抗、CAR-T/CAR-NK、基因疗法、肿瘤疫苗、溶瘤病毒及干细胞疗法等等。这些公司的药物 / 疗法研发一旦成功，往往可能攻克过去某种本无希望的疾病，它们的销售额、利润额和股票市值也能够随之飞冲天。Vertex 就是其中的佼佼者，它针对囊性纤维化病 (Cystic Fibrosis) 所提供的多种疗法，将这个疾病从不可治变成了可治。仅仅在这一个方向上的成功，就让它的市值高达百年巨头葛兰素的 67%。

在过去 5 年葛兰素和 Vertex 股价变化的对比图中，我们可以看到，葛兰素的股份一直处于负增长中，五年累积下跌了 31.7%。相较而言，Vertex 除了 2016 年至 2017 年间的振荡下跌，都处于明显的正增长中，五年累积增长了 64.7%。这说明对比起葛兰素这种体型巨大、有型资产重、员工人数多、产品线广却分散、科技创新力不够明显的企业，投资者更加偏好 Vertex 这种体型小、资产轻、员工数少、产品线专一、科技创新力较强的企业。

如果从股价变动中，我们还是没有完全捕捉到两家公司不同价值潜力的真正原因，就进一步再来看一下它们近 5 年的销售业务和利润水平。

2015 年的时候，Vertex 的销售额 10.3 亿美元，仅为葛兰素 366 亿



2015 年-2020 年葛兰素和 Vertex 股价变化对比图

(亿美元)	2015	2016	2017	2018	2019
GSK 销售额	366.0	379.3	392.5	409.9	432.0
税前利润	161.1	26.4	45.9	63.8	79.6
利润率	44%	7%	12%	16%	18%
Vertex 销售额	10.3	17.0	24.9	30.5	41.6
税前利润	-0.5	-1.0	1.6	6.1	13.9
利润率	-5%	-6%	6%	20%	33%

葛兰素与 Vertex 销售额、税前利润、利润率的比对

美元的 2.8%。那时候两家公司站在一起，确实是蚂蚁与大象的强烈对比。不过，随着 Vertex 在 CF 领域的优势逐渐明确，这个差距就越来小，逐渐达到了近 10%。为了消除英美两国不同税赋的影响，本文用它们的税前利润率再一次进行比较。虽然葛兰素的税前利润率在 Emma 的领导下有所提升，但依然不如 Vertex 的利润率提升明显，呈现出高科技公司所具备的巨大发展潜能。加上 Vertex 在所处适应症领域，其技术独占性和市场独占性非常明显，它自然而然成为了华尔街的宠儿。

实力与性别无关

当这两位 CEO 女强人刚刚坐上她们的新位置时，世界投给她们的目光，并非全然的信任。公众认为，卖药的葛兰素不应该像卖化妆品的欧莱雅那样去聘用一位市场营销背景的女性来做 CEO。一家名为 Nutrea 市场分析公司的首席顾问 Swami Subramaniam，甚至认为艾玛只是一只穿着 CEO 外套的金丝雀。不过，显然公众的指责不仅仅是针对专业背景，即使是一位具备了资深医学背景的女性 CEO，也依然会被媒体说三道四。当瓦希玛走到了 Vertex 的台前时，公众同样不认可。医药界的权威传媒 Fierce Pharma 亦曾公开发表文章，认为这次 Vertex 走马换将，可能预示着其高速增长的黄金时代已经成为了过去式。

公众对她们如此缺乏信心，仅仅是因为她们是女性吗？

当然不是。真正的原因在于这两位大姐过去没有机会呈现足够辉煌的业绩，以证明她们有能力带着巨型公司一路过关斩将，赚一个盆满钵满。

想想这也很正常，毕竟她们都是第一次出任“大型”药企的 CEO。

商业企业的本质是追逐利润，这些价值百亿和千亿美元级别的大公司董事会在确定 CEO 人选时，骨子里都是在玩真金白银的大赌局，没有谁敢在候选人身上贴一张男性或女性的标签来做决定。所以，即使美国的女权主义者总是在职场上为女性争取更多机会，而许多大公司也会为了塑造自己“男女平等”和“政治正确”的形象，在一些高管职位上尽量为女性安排一些适合的机会，但事实却强于这些“男女平等”的政治论调：全球 500 强企业的 CEO，目前只有 4.2% 是女性；在制药行业，这个数字稍为高一些，但女性 CEO 的比例也仅仅是 7-9%。

在商言商的董事会，大家都是冲着钱来认认真真作决定的。他们认为谁最有潜力为公司挣钱，就选谁。大公司 CEO 的候选人，每一位都有很强的过人之处，才可能赢获董事会足够的重视。一路过关斩将，PK 掉了其他强劲竞争对手的艾玛和瓦希玛，都绝非等闲之辈。

她们之间的竞争格局是什么样的呢？她们以何为筹码来领导各自的公司进行这场非直接性的巅峰对决呢？

就葛兰素和 Vertex 的药品管线和在售药品而言，它们专注的治疗领域各不相同，从来没有直接的你争我夺。实际上，它们的竞争格局在更高的层面，关乎着战略方向和研发实力，也关乎着企业的生死存亡。我们且看一看艾玛和瓦希玛的作为，就可看出这种竞争格局的端倪。

艾玛，行业最激进之换血疗法

就任 CEO 后的 30 个月内，艾玛就已展现出自己是一只丛林母狮的雄威，而非大众眼中的一只笼中金丝雀。她的战略核心，并不在于追求公

司的规模宏大，而在于追求公司的真正实力。她努力让葛兰素从此转型成为一家具备一流研发创新能力、高效率和丰厚利润率的公司。

1. 集中于制药业：艾玛的第一步，是将公司的主要精力集中在药品方向上。最初，所有人都以为她会利用自己过去颇为深厚的市场营销经验来提升葛兰素的消费保健品业务。出乎大众意料，2018 年底时葛兰素宣布，将年销售额已经达到了 127 亿美元的消费保健品业务打包分离，与辉瑞的消费保健品业务部成立一家新的合资公司，葛兰素占 68% 的股份，而辉瑞占 32%。这家合资公司运营三年之后，将在伦敦股票交易市场单独挂牌运营。消费保健品业务的销售额虽高，但利润率却偏低。把它独立出去，公司总体资产的盘子虽然变小了，不过，公司能够将所有的资源和力量集中于更为有利可图的制药业务上，这样才能成长为一家更具竞争力的公司。在这一操作上，葛兰素并不是先驱，其实众多大药企都已先后把它们的消费保健品或其他利润较低的制药部门分离出去，艾玛也期盼葛兰素在这个方向上大获全胜。

2. 打造创新能力：所谓 “The low hanging fruits were picked”，传统的小分子化学药品现在已经没有多少容易的果子可以采摘了，整个制药行业的明天都逐渐转向技术含量较高的大分子生物药上。艾玛的雄心是将葛兰素发展成为在生物科技方面具备强大研发能力的公司。为此，她不惜用高于自己年薪的筹码，将生物制药领域的王牌元帅哈尔·巴伦 (Hal Barron) 招到旗下，出任负责新药研发的首席科学官。（敬请期待我的另外一篇文章《一个电话，能改变百年巨头葛兰素的命运吗？》）

就公司药品的研发管线而言，她接纳了巴伦在药物研发领域的远见，将核心的研发力量集中在最有前景的免疫疗法上。艾玛认为，制药行业的下一轮增长一定是由某几种具有划时代科技的药品所带动的，那也正是葛

兰素的未来所在。正是这个原因，葛兰素绝对不会耗费资源进入 Me Too 或仿制药领域。在目前产品管线中，葛兰素已经手握 15 种重磅药物，其中有两种前景较为明朗。第一种，是抗体偶联药物 (Antibody Drug Conjugate, ADC)，它瞄准一种被称为 BCMA 的靶点。第二种，是有着巨大商业前景的 T 细胞疗法，也是从英国 AdaptImmune 公司获得授权的 TCR-T。其目标为一种叫 NY-ESO-1 的蛋白靶点，目前已有六个临床试验同时进行。

3. 提高企业效率：为了治好葛兰素效率低下的大企业病，艾玛在人事任命和企业文化两方面双管齐下。30 个月内，她马不停蹄地更换了集团高级管理层 125 位经理中的 100 位，而这些新的高管中，每三位有就一位就来自于葛兰素集团外部。而且，她不仅换将，也换帅。除了巴伦这一重要任命外，艾玛还将阿斯利康 (AZ) 的执行副总裁卢克·米尔斯 (Luke Miels) 请来担任制药产品部的总裁。上面提到过，这是艾玛认为葛兰素命脉所系的重要部门。

当公司上上下下都质疑这么快的换血速度会不会导致公司休克时，意志坚强的 Emma 并没有停止改革的脚步；与之相反，她采取了更加激进的做法，支持巴伦将以前决策采用的“团队负责制”改为“个人负责制”，以避免管理层相互踢皮球，从而造成当断不断的低能和无效。

到了这里，细心的读者自是能够发现，葛兰素在艾玛的领导下，发展的方向不就是在逐步接近 Vertex 的策略吗？在商业模式上，旧的未必是经典；在商业规模上，大的也未必是赢家。一家灵活而高效，具有蓬勃创新能力的生物制药公司，才能具备实现利润率和市盈率双高的实力。当前的美国还有 Big Pharma 和 Small Biotech 的区别，但随着这些大制药公司不断向创新科技转型，这两类制药企业的分界线很快就会越渐模糊，甚至可能有一天将完全消失。

瓦希玛，行业最佛系之萧规曹随

再来看看瓦希玛的立场。这位满脸佛系的肾脏专科医生被钦定为 Vertex 的下一任 CEO 还不足八个月，我们很难从她的举措中总结出章法，只能根据公司最近的信息一窥端倪。

到目前为止，这家全球排名第五的生物科技公司，几乎所有的销售都来自于治疗囊性纤维化病 (CF) 的药物。基于目前还没有其他对该疾病更为有效的药物，Vertex 通过不断对药物叠代更新，还将占领该领域利润多年。2018 年底，Vertex 的现金帐户中有 32 亿美元，到了 2019 年 6 月，增加到了 40 亿美元。这些滚滚红利能够从容地支持 Vertex 的内部研发，也能够支持 Vertex 轻松地兼并其他公司的研发平台。

目前，Vertex 在三种创新机制的新药上，已取得了突破性的进展：

代号为 VX-150 作为治疗急性和神经性疼痛的创新药物。该药的药理机制为通过抑制 NaV1.8 来阻断疼痛感。NaV1.8 是一种电压门控钠通道，在传播疼痛的外周神经元中表达。VX-150 已完成了骨关节炎、急性疼痛和神经性疼痛 3 个二期临床试验，期待未来进入三期临床。另外，一个二代的治疗疼痛药物 VX-961，亦会快进入一期临床。

代号为 VX-814 的小分子药物，它是一种 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶调节剂 (Alpha-1 Antitrypsin Modulator)，能够对该 AAT 蛋白酶失常导致的一种遗传性疾病起到治疗效果，快进入二期临床试验。

代号为 VX-147 的药物，能够对 APOL1 突变的局灶节段性肾小球硬

化 (FSGS) 起到疗效, 在美国, 患有该疾病的人约有一万, 目前在一期临床试验中。

此外, Vertex 目前最感兴趣的药品管线是基因组编程 (Genome Editing)。由于公司内部没有这方面的知识产权, 它就通过与外部公司的技术合作和直接兼来获得相应的技术和专家。其中, Vertex 耗资近 10 亿美元与 CRISPR Therapeutics 公司合作, 共同寻求医治因为基因问题而导致肌肉无力症的疗法。此外, Vertex 还耗资 2.5 亿美元兼并了 Exonics 公司, 以获得治疗杜兴氏肌肉营养不良症 (Duchenne Muscular Dystrophy) 的方案。

就 Vertex 的财务实力和技术布局来看, 它过去 30 年的发展都在为未来的突飞猛进打下基础。医药界的权威传媒 Fierce Pharma 因着瓦希玛的就任以及就此导致的一些人员流失, 就断言 Vertex 告别了黄金年代, 这明显有失偏颇。2019 年时, 它的年销售额为 41.6 亿美元, 只及葛兰素 394 亿美元的十分之一, 但是, 由于它的药品管线铺设得当, 市值却为 559 亿美元, 已经达到了葛兰素 840 亿美元的 2/3。

不过, 从时间点上, Vertex 的这盘棋是瓦希玛的前任杰弗里·莱顿 (Jeffrey Leiden) 早已经规划好的。那么, 瓦希玛将会在这盘棋里扮演什么角色呢? 她当然不会推翻过去, 重打江山。在就任演说中她明确表示, 未来还将和莱顿肩并肩地走下去。实际上, 2020 年 4 月之后, 莱顿还将继续留在董事会, 并以执行主席身份服务到 2023 年。他表示会积极扛起 BD 的工作, 为 Vertex 规划和组织未来的药品管线。这样看来, 瓦希玛近期的主要工作还是执掌公司的内部研发, 或执行莱顿交给她的其它工作。也就是说, 她还没有完全“真真正正”地稳坐 CEO 的位置, 莱顿可能还是幕后垂帘听政的太上皇。

随着时间的推移，瓦希玛的领导风格将会慢慢呈现在世界面前。我们也很好奇，等到 2023 年莱顿完全退场之后，她需要独自一人肩扛 Vertex 的发展大任，还会不会像今天照片上那样佛系呢？

写到这里，关于这两位女强人 CEO 间的“竞争”就暂且止笔。全球制药行业的饭也不是它们两家公司就能吃完的。实际上，无论是这两位女性 CEO，还是她们背后的葛兰素和 Vertex，都从来没有过面对面的短兵相接；然而，它们的竞争又无处不在。任何一个巨型的制药企业要永葆基业长青，就会和同行们处于永无止尽的药品管线之争、研发创新能力之争、人才之争，甚至是兼并其它小型科技公司之争等等。

结语与启思

以个人成就而论，艾玛这样一位被富贵和权力追着跑了大半辈子的女性 CEO，只可以被常人欣赏，而不能够被常人仿效。可是，面对自己梦想，你也千万不要灰心。即使你没有艾玛那样硬核的老爸，也没有艾玛那样曼妙的身材，只要你愿意像瓦希玛那样倾尽全力去拼搏和努力，依然会获得命运的垂青。上天在塑造一位霸道女总裁的时候，不仅仅只偏爱贵族范儿十足的艾玛，也会眷顾瓦希玛这样自强不息的女孩。一家公司的崛起壮大，其轨迹基本上一样的。如果你的公司已经错失了百年历史才能够赋予的沉淀和积累，不可能再成为葛兰素那样的制药巨头，也依然机会满满。Vertex 就是一家凭借新兴科技胜出的企业，虽然创业维艰，但未来可期。

艾玛和瓦希玛的故事，对中国的药企发展其实很有借鉴之用。当前正

值国家大力发展医疗、生物科技之际，中央甚至地方的各种配套政策，例如国内药审制度以及与国际接轨的 ICH 政策推动，都会令中国的医药企业变得大有可为。传统大型药企例如哈药、石药、齐鲁、广药、绿叶、天士力、科伦、以岭等等（排名不分先后），虽然最近因 4+7 等政策而略感阵痛，但这也是它们转型成为创新医药产业的契机。另外，近年异军突起，已经抢先在新药研发方面抢滩布局的其它药企，例如恒瑞、百济神州、基石、君实、信达、微芯、再鼎、和黄、贝达等为代表的新一代制药公司，必将百尺竿头更上层楼。中国需要拥有一家又一家在医学疗法上和科学意义上具备领先实力的先锋企业，能够从容制造出一批批全球首创的新药大药，从而彻底扭转行业内大量 Fast Follow-On, Me Too 和 Me Better 的现状。

当然，目前有许多初创的生物科技公司在资本的支持下，一一踏上了用好药为病人谋福祉的道路。合纵连横、远交近攻，期待有一天，大家能从欧、美、日同行的经验中得到启发，互相整合以创造双赢。您的公司会在其中吗？艾玛和瓦希玛故事的哪些方面是值得您去学习的呢？您觉得自己的公司应该采取什么样的研发战略以确保创业的成功呢？如果您现在还怀揣着生物制药的创业梦想，又有什么样的感悟愿意和我们分享呢？

最后，作为女性的我还想和女性读者们探讨一个特别的问题：除了再鼎医药杜莹、江苏豪森钟慧娟等之外，您认为中国的制药行业是不是也应该拥有更多的女 CEO 呢？这会是您未来的一个梦想吗？真心期待您的回馈！

参 考 资 料

- ◆ <http://www.bu.edu/articles/2019/reshma-kewalramani-first-female-ceo-vertex-pharmaceuticals/>
- ◆ <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/Vertex-names-chief-medical-officer/97/i31>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Emma_Walmsley
- ◆ <https://endpts.com/vertex-chief-targets-a-slate-of-new-and-larger-deals-ahead-as-cf-drugs-amp-up-their-financial-firepower/>
- ◆ <https://news.microsoft.com/exec/emma-walmsley/>
- ◆ <https://www.biopharmadive.com/news/dive-awards-executive-emma-walmsley-gsk/539751/>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/news/articles/2019-07-17/big-pharma-s-first-female-ceo-disrupts-glaxo-from-within>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/person/20136160>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/gsk-s-emma-walmsley-to-join-microsoft-board-as-tech-giant-wades-deeper-into-healthcare>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/who-were-biopharma-s-q4-growth-stars-vertex-thanks-to-new-launch-plus-alexion-regeneron-gsk>
- ◆ <https://www.forbes.com/profile/emma-walmsley/#10db542e5cbc>
- ◆ <https://www.gsk.com/en-gb/about-us/corporate-executive-team/emma-walmsley/>
- ◆ <https://www.linkedin.com/in/reshma-kewalramani-md-fasn-8328ba21>
- ◆ <https://www.marketwatch.com/story/vertex-pharmaceuticals-names-chief-medical-officer-reshma-kewalramani-as-new-ceo-2019-07-25>
- ◆ <https://www.theguardian.com/business/2019/mar/12/glaxosmithkline-gsk-emma-walmsley-highest-paid-female-ftse-100-chief-executive>
- ◆ <https://www.vrtx.com/about-us/leadership/reshma-kewalramani-md/>

The background is a deep blue with abstract, glowing elements. In the top left, a magnifying glass is partially visible, with its lens focusing on a bright blue light source. Below the text, there are swirling, ethereal patterns and another bright blue light source, creating a sense of depth and mystery. The overall aesthetic is futuristic and scientific.

兼并界鼻祖葛兰素 (GSK),
300 多岁能否再次回春?

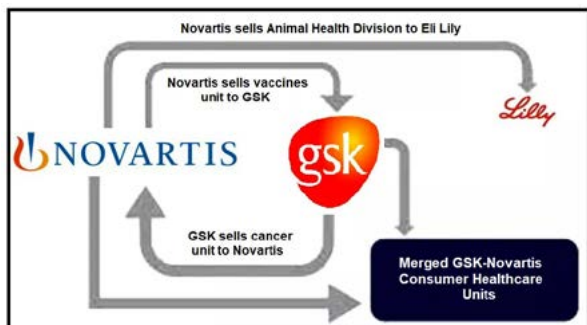
2015年3月初的一天，春雨之后，紧邻英国伦敦的布伦特福德市寒冷如冬。一间气派豪华的会议室中，端坐着众多举止优雅且衣着光鲜的商业人士。最中央的位置上，一位发际线退到了后脑勺的中年男士在厚厚的一叠法律文书上一一签上了自己的名字。在所有人目光的聚焦之下，他像平时一样表情镇定，没有人看得出他此时此刻的心情是阴是晴。

这些白纸上落下的黑色名字是 Sir Andrew Witty（安德鲁·威蒂爵士），它的每一个字母都价值亿万美金，因为这些协议关乎着两大制药巨头之间近乎 200 亿美元的资产置换。一家是全球排名第十位的英国葛兰素史克公司（GlaxoSmithKline，以下简称葛兰素或者 GSK），另外一家是全球排名第二位的诺华（Novartis）公司。这位威蒂爵士就是葛兰素公司当时的 CEO。这一笔交易从起心动念开始，到此刻尘埃落定，他浇付了巨大的心血。

偷梁换柱 乾坤挪移

这笔资产置换是这样的：葛兰素将自己所有已上市的肿瘤药物资产卖给了排名全球第二位的诺华，获得了 160 亿美元的预付款；同时，葛兰素向诺华支付 71 亿美元，获得了诺华除流感疫苗之外的所有疫苗资产；此外，两家公司合资成立一个以 OTC 成药和消费保健品为业务的新公司，诺华占股 36.5%，葛兰素占股 63.5%。这一乾坤大挪移之后，诺华的 1.2 万名疫苗事业部的员工转录到了葛兰素的花名册中，而葛兰素 2000 名肿瘤事业部的员工则迁移到了诺华名下。（注：另外，诺华把其动物药品业务卖予礼来。）

那段时间，葛兰素年销售额 80 亿美元的重头产品沙美特罗（Advair）



葛兰素的资产置换

由于专利到期，销售额急剧下降。如坐针毡的威蒂原指望 Breo 和 Anoro 可以成为更新换代的重磅产品，可销售却远不如预期。屋漏偏逢连夜雨，除了艾滋病药物之外，葛兰素当时投资巨大的三期临床药物，全部都像泰坦尼克号一样沉没了，包括 Darapladib、MAGE-3、Losmapimod 等。老药大势已去，新药后继无力，葛兰素前后没有着落，投资者对它的失望明显反映在跌落的股价上。

要解开这个困局着实不易，威蒂前思后想，慢慢形成了这样一个对产品结构的看法：疫苗、OTC 药物、甚至牙膏和戒烟贴等消费保健品都是比较稳定的业务；与之对比，肿瘤药物的研发周期长、投入资金多，而失败率相对较高。即使公司有幸能够成功地推出一款重磅大药，一旦它进入专利断崖期而没有接棒的其它好药，往往就会引发销售额和股价双双下滑，成为公司逃脱不了的梦魇。2014 年，葛兰素的肿瘤药物的销售增长已经高达 33%，但总体盘子仅为 18 亿美元，尚不成气候。于是，威蒂打定了主意，与其去冒险，不如舍掉这笔规模不大且风险较高的资产，而它正好是其它制药公司看好的方向，还能够卖一个好价格。沿着这一思路，和诺华的生

意成交了，葛兰素一则可以继续巩固自己在全球疫苗领域的老大地位，二则可以立竿见影地提升公司在 OTC 药物和消费保健品的销售额，三则还有可能净赚 90 亿美元。

所谓大舍才能大得，威蒂认为“舍一而得三”的这幅蓝图很美，很可惜的是，他让葛兰素“舍”掉的不仅仅是肿瘤药物资产，还“舍”掉了一家制药企业的使命，就是持续以研发和创新来治愈人类的未治之疾。在签下自己名字的瞬间，这种与整个制药业风向相背的战略也许引起了他的几分不安，因此威蒂的眉梢眼角中并没有透出太多的洋洋喜气。

我们回到威蒂的背景中，来寻找一下他做出这样战略决策的深层次原因。1985 年，他从英国诺丁汉大学（University of Nottingham）获得了经济学学士的本科学位后，便以培训生的资格进入了葛兰素。踏实勤奋而且聪明伶俐的威蒂在产品销售和市场营销的各种职位上摸爬滚打了 23 年之后，一级级 PK 掉其他竞争对手。2008 年，他在近八万员工中脱颖而出，坐上了 CEO 的位置。是不是这样的教育和工作经历让他在做商业决策时，看到消费保健品等传统业务时会觉得更加亲切和踏实一些呢？

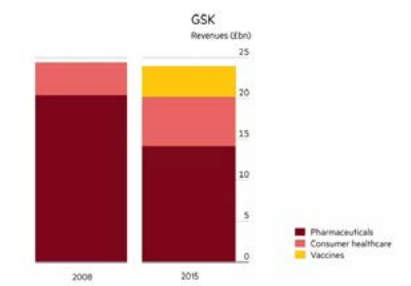
上位之后，威蒂没有急着进行全新的战略布局，却大大展现了葛兰素的医者仁心。2009 年，他作出了两项重要的决定：第一、为了让贫困国家的病患能够用得上葛兰素的产品，他采用不同市场差异定价的方式，以较低的价格在贫困区域销售自己的药品，尤其是抗艾滋病的药品；第二、葛兰素将公司的某一些专利公开放在一个特别的“专利池”中，供外部科研人员免费用于药品研发。虽然从这些专利中产生出世纪重磅大药的可能性不大，不过，对比起其它制药公司一桩接一桩的专利保护大战，此举让葛兰素瞬间看上去就像制药圈内唯一一位从来不缺余粮的贵族。

差评满满的一张成绩单

在岁月静好的工作和生活中，威蒂于 2012 年登上了人生的巅峰。2012 年年初，他被英国女王册封为爵士；2012 年年底，他又被自己的母校诺丁汉大学授予了荣誉校长的头衔。任何巅峰，登上之前必然是上坡路，而登上之后却无一例外均是下坡路。那一年，48 岁的威蒂也踏上了人生的下坡路。作为全球一流制药巨头的 CEO，他的成绩单上逐年被打上了一个又一个的差评。

商誉：由于葛兰素在美国非法宣传处方药、没有报告安全数据、涉嫌贿赂医生、以及宣传产品未经获批的新适应症，被列为美国历史上最大的医疗欺诈案。2012 年 7 月，葛兰素不得不同意以 30 亿美元来进行和解，涉及的药物包括 Paxil、Wellbutrin、Advair、Lamictal 和 Zofran。祸不单行，2013 年 7 月，中国政府也开始重新清查 2007 年葛兰素在华所涉及的商业欺诈事件，并对其罚款 4600 万美元。作为公司 CEO，无论是前任留下的旧锅，还是自己打造的新锅，全部都只能够责无旁贷地背起来。这两口锅，彻底砸碎了他苦心经营多年“商业道德模范”的人设。丢了个人的面子也就算了，可公司的里子输得更惨，葛兰素的财力和商誉双双严重受损。

战略：进入 2010 年之后，全球制药巨头的战略趋势明显集中于科技含量较高的药物领域，可下列这张图片上清晰地显示了，葛兰素反其道而行之地将自己的抗肿瘤药物市场抛掉，取而代之的，却是疫苗和利润较低



2008 与 2015 年葛兰素年销售额

的牙膏和尼古丁贴剂等消费保健品业务。无论在哪一个行业里，最大的胜利属于大智大勇和大谋的顶尖人才。而固步自封、稳以保当下的周全，往往只是软弱人士的一贯选项。很可惜的是，贵为全球十大之一的葛兰素本来完全有攀登科技高峰的资本和潜能，却在威蒂爵士的带领下“不走寻常路”，退回到最保守的状态中，以至于未来多年步步维艰，一路上疲态尽显。

销售：在威蒂刚刚上任的 2008 年，葛兰素的销售额为 244 亿英镑，利润为 83 亿英镑，利润率为 34.0%。他经营了七年之后的 2015 年，葛兰素的销售额为 239 亿英镑，利润为 57 亿英镑，利润率仅为 23.8%，这三大重要指标全部下滑，无一例外。威蒂的拥护者认为，要怪就怪葛兰素的王牌哮喘大药 Advair 的销售额已经从 2013 年的峰值跌落了一半，而内部研发又一桩桩败走麦城。然而，专利断崖是家家药企都在面对的挑战，为什么竞争对手为此积极加强内部研发、大举进行外部兼并，而尊贵的安德鲁爵士的策略却败笔连连呢？

股价：和诺华的交易做成之后，为了支撑住股价，威蒂甚至将交易中获得的 50 亿美元利润回馈给投资者，而不是将其投入到新药研发。可惜投资这种大事，从来都只是为未来而下的赌注，而不是为过去而作的评价。

葛兰素的股价显示，在威蒂 2008 年到 2017 年的 9 年任期间，公司股价走过了一个小波峰，最终上涨了 25%。然而，同期的标准普尔制药指数却上涨了 300%，他的业绩大大弱于行业趋势。

2017 年 3 月，眼睁睁看着自己伟大的公司从一线位置不断跌落的葛兰素董事会，终于下定了决心，让阳刚之气明显不足的威蒂离开了 CEO 的位置，取而代之的，是来自欧莱雅的“丛林母狮”艾玛·沃姆斯利 (Emma Walmsley)。

前世今生 并购鼻祖

现在，先让我们来看看葛兰素究竟是一家什么样的企业？它来自何方？

2000 年，两家历史悠远的制药巨头葛兰素威康 (Glaxo Wellcome) 和史克必成 (Smith Kline Beecham) 合并成为了葛兰素公司，员工数约为 95000 人。该项交易价值约为 760 亿美元，当年新诞生的葛兰素以 275 亿美元的年销售额在全球药企销售排行榜上名列第四，其产品共分三大板块：疫苗、处方药、非处方药和消费保健品。其中，葛兰素的疫苗业务目前排名世界第一，其带状疱疹疫苗、乙肝疫苗和宫颈癌疫苗等，在行业内都占据了主导地位，这一方面是得益于它与诺华所作的资产置换，另一方面是基于它自身扎实的疫苗产业基础。（不过，葛兰素的宫颈癌疫苗 Cervarix，后来被默沙东的 Gardasil 全面超越。）葛兰素的处方药主要用于哮喘、感染、糖尿病和精神疾病等领域。此外，它还有众多知名的非处方药物品牌，如芬必得、新康泰克、百多邦和史克肠虫清等；以及一些著

名消费保健品牌，如保丽净和舒适达等。

Glaxo Wellcome 与 Smith Kline Bechman 又都是由众多公司分层并购而成，在以通过兼并而获得飞跃式成长的制药界，葛兰素堪为这一方面的鼻祖。这些太祖太公辈的公司为数甚多，最长的历史可以追溯至 300 多年前，本文只选择其中最重要的 5 家药品公司来介绍。它们不仅贡献了一款又一款拯救人类于各种疾病的原创新药，还产生了 4 位诺贝尔奖的得主。

01—GLAXO：说起葛兰素公司名字的由来，其实有段十分有趣的典故。1873 年，英国人约瑟夫·内森（Joseph Nathan）在新西兰以自己的名字成立了一家综合贸易公司，销售非常成功。内森公司后来在新西兰又投资了一家出售冷冻干奶粉的奶牛场，销售了一种名为“Defiance”的奶粉。不过，因为名字起得不够好，公司随后试图将其改名为“Lacto”。不幸的是，新西兰商标局拒绝了这一要求。最后，他们决定在“Lacto”一词前加上字母“G”，成为“Glacto”，再将其缩短改为“Glaxo”；最终该品牌为商标局所接受，并在 1906 年底时成功注册。所以，“葛兰素”一名本为奶粉的品牌。由于它比新鲜的非巴氏杀菌牛奶更安全，销量非常可观。

1924 年，内森公司生产了第一种药品，名为“Ostelin”的维生素 D 补充剂。1935 年，该公司成立了子公司 Glaxo Lab，专注于新处方药开发。1944 年以后，英国大约 80% 的青霉素产量都是通过它在英国的格林福德工厂生产的。到 1947 年，由于 Glaxo Lab 的规模已经超过了母公司内森公司，就进行了反向收购。1958 年，它又收购了 Allen & Hanburys 公司。

1969 年，Glaxo 的第一种哮喘药物 Ventolin（沙丁胺醇）上市，并在随后的几十年间确立了自己在哮喘和呼吸道药物方面的领导地位。

02—ALLEN & HANBURY'S：让我们回到被 Glaxo 收购的 Allen & Hanburys。1715 年，一家名为 Plow Court 的药房在伦敦开业了。

1792 年，威廉·艾伦（William Allen）受雇于该药房，并于 1795 年成为合伙人。艾伦先生是一位受人尊敬的医药专家，他于 1841 年成为英国药学会的创始人与主席。1810 年，Hanbury 兄弟也加入 Plow Court 药房。1856 年时，这家药房就改名为这两位合伙人的姓氏 Allen & Hanburys，主要经营用于预防疳病和维生素 A 缺乏症的鳕鱼肝油产品。1921 年，人们发现胰岛素可以控制糖尿病之后，它生产了英国 95% 的动物源胰岛素。除胰岛素外，该公司还出售特殊婴儿产品、麦芽产品、鱼肝油和外科手术器械等，直到 1958 年，它被 Glaxo 收购时为止。

03—WELLCOME : 1880 年，美国的两位药剂师在伦敦建立了以自己姓氏命名的药品销售公司 Burroughs Wellcome。1894 年，它建立了专注于疫苗研究的 Wellcome 实验室。到了 1910 年，Burroughs Wellcome 已在全球多处建立了业务。通过改进生产工艺，Burroughs Wellcome 开始用牛胰腺大规模生产胰岛素，并逐渐将英国胰岛素的市场从 Allen & Hanburys 公司手中抢了过来。

1924 年，创始人之一的亨利·威康（Henry Wellcome）把他个人的慈善机构与 Burroughs Wellcome 公司合并，成立了 Wellcome Foundation。后来该基金会又把所有权移交给了 Wellcome Trust。这一信托公司的第一任主席就是 Wellcome 实验室的前所长亨利·戴尔爵士。1936 年，戴尔凭借他发现神经脉冲的化学传递原理而获得了诺贝尔医学奖。

Wellcome Foundation 在 1951 年至 1981 年期间取得了一系列重要的新药研发进展，其中包括乙胺嘧啶用于疟疾，6- 巯基嘌呤和硫代鸟嘌呤用于白血病，别嘌呤醇用于痛风，硫唑嘌呤用于器官移植，复方新诺明用于细菌感染，阿昔洛韦用于疱疹等等。另外，Wellcome 基金会的研发领导人希钦斯（George Hitchings）与埃里恩（Gertrude Elion）也因研发上

述药物与其药理的发现而获得了 1988 年的诺贝尔医学奖。1984 年，公司的另一科学家圣克莱尔（Marty St. Clair）采用了两位诺贝尔奖得主所倡导的相同方法，开发出抗艾滋病毒的第一个治疗药物叠氮胸苷（AZT），并于 1987 年获批上市。

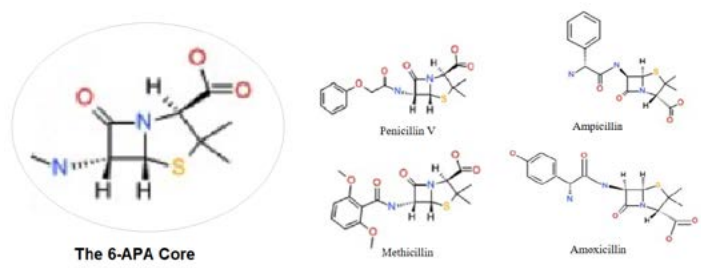
1986 年，Wellcome Foundation 以新名称 Wellcome plc 在股票市场上上市。Glaxo 通过购买其股票而逐渐控股该公司，并最终于 1995 年全部拥有了 Wellcome。此后，新公司便以 Glaxo-Wellcome 为名。

04—SMITH-KLINE BECKMAN : 1830 年，Smith&Gilbert 药房在费城开业，出售药品、油漆和窗户玻璃。1875 年，马龙·克莱恩（Mahlon Kline）成为合伙人，该公司遂更名为 Smith& Kline。该公司于 1891 年收购了 French Richards & Co., 成为了 Smith, Kline & French Company (SKF)。在 Mahlon Kline 的领导下，SKF 成为当时美国第三大制药企业。

1960 年，该公司推出了康泰克（Contac），这几乎是世界上最畅销的感冒和过敏治疗药物。1976 年，它们的科学家又开发了突破性的溃疡治疗药物塔加门特（Cimetidine），两年后的销售额就超过 10 亿美元。1988 年，该公司的布莱克（James Black）因为发现了普萘洛尔和西咪替丁而获得了诺贝尔奖。

1982 年，SmithKline 与一家提供诊断、测量仪器及耗材的公司 Beckman Instruments 的公司合并，更名为 SmithKline Beckman。

05—BEECHAM : 1848 年，一位本为牧羊人的 Thomas Beecham 转行在英国开设了一家医疗保健店，其后开发出一种畅销的通便药配方。1887 年，他建造了英国在工业革命后第一家能通电的工厂，来生产这种通便药并大获成功。Beecham 还开行业之先河，通过在世界各地的报纸上投放当地语言的广告，因而使得该公司的产品能卖遍全球。1926 年，他的



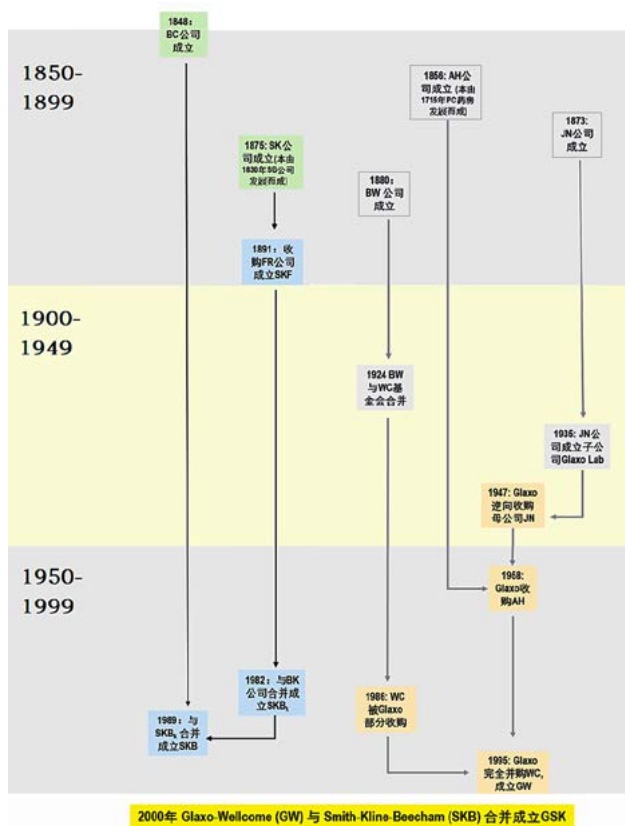
青霉素分子的化学结构核心

第二种药品 Beecham' s Powders 上市，用于缓解感冒和流感症状，又继续大卖特卖。

1957 年，Beecham 发现了青霉素分子的化学结构核心，即 6-APA。从这一核心结构，该公司开发出多种更为有效的二代、三代青霉素，比如 1972 年推出的阿莫西林 Amoxil，便成为了全球处方最广泛的抗生素之一。此外，Beecham 还拥有其它许多牙膏、化妆品和饮料品牌。

2000 年，Glaxo Wellcome(葛兰素威康)与 Smith Kline Beecham(史克必成)终于走到了一起，成为了当时英国第一的制药巨头葛兰素史克(GSK)。新的董事会选择了史克必成的首席执行官让·皮埃尔·卡尼尔(Jean-Pierre Garnier)来担任第一任 CEO。

为了帮助读者更好去了解 GSK 这一段复杂的合并历史，我特别准备了以下的一个简化图表以便说明。(图中简写如下：BC=Beecham, SK=SmithKline, SG=Smith&Gilbert, BW=Burrough Wellcome, AH=Allen&Hansburys, PC=Plow Court Pharmacy, JN=Joseph Nathan, FR=French Richards, WC=Wellcome, BK=Beckman, GW=Glaxo-Wellcome, SKBk=SmithKline-Beckman, SKB=SmithKline-Beecham)



葛兰素的合并历史

英明睿智的领路人

卡尼尔是一位地道的法国人，1972年，他毕业于法国斯特拉斯堡的路易斯·巴斯德大学，获得该校的药物科学博士学位。1974年，他以富布赖特（Fulbright）学者的身份获得了斯坦福大学的MBA学位。1975年，他从

先灵保雅（Schering-Plough）公司开始了其职业生涯，14年后升任为该公司的美国业务总裁。1990年，卡尼尔转到了英国制药公司 SmithKline Beecham 任北美业务的总裁，10年后，他升任为该公司的 CEO。

在行业内被称为 J.P. 的卡尼尔被认为是一位头脑冷静且纪律严明的帅才，由于他在公司管理中能够将营销和科学平衡得恰如其分，一直为人所爱戴。当葛兰素威康与史克必成决定走到一起时，卡尼尔成为了新葛兰素 CEO 的不二之选。在他的领导下，体量巨大、机构庞杂、而且文化与业务都不尽相同的两家公司顺利实现了无缝对接。

卡尼尔不仅规划了更为有效的市场营销策略，而且优化了在售药品和在研药品管线，确保了有 30 多种新产品进入后期开发阶段。在他的任期内，葛兰素一直都是紧追在强生和辉瑞之后排名为全球第三大的制药企业，可谓傲骨铮铮且实力满满。那时候，葛兰素在社会责任方面也颇有担当，2003 年，禽流感开始在全球范围内爆发。卡尼尔会见了当时的美国总统小布什后，就马上开始投资进行流感疫苗的开发。

2008 年 5 月，卡尼尔功成身退离开了葛兰素，并将一片锦绣河山交给了接棒人，也就是文章开头时的威蒂。

激进霸气的继任者

威蒂领导下的葛兰素，无论以市场权重还是以研发实力而论，都失去了全球一线王牌药企的虎势雄威。这时候，一位铁腕女子艾玛·沃姆斯利 (Emma Walmsley) 走到了台前。关于她的背景和领导风格，大家可以参

考我的另外一篇文章《贵族 Vs 平民，两位 CEO 女强人的巅峰对决》。艾玛来自于法国化妆消费品巨头欧莱雅，她的上位曾经让人们以为葛兰素将沿着健康消费品的方向大步前行。2018 年 3 月，她让 GSK 花了 130 亿美元，买断了诺华在其消费保健品业务 JV 公司中所占的其余 36.5% 股份。此时，大家对她的判断似乎被证实了。

不过，艾玛骨子里对传统产业并不感兴趣，她充分认识到了“科学技术是第一生产力”，从而舍弃了 Big Pharma 大而全的方向，而朝着回报更高的 Biotech 方向进发。果然，出乎世人对她的预判，2019 年 8 月，她将刚刚全资拥有的消费保健品业务再次与辉瑞（Pfizer）以合资的方式成立了一家新公司，其中葛兰素占股 68%，辉瑞占股 32%。根据艾玛的计划，这家公司在三年后将彻底从母公司剥离出去，单独在英国股市挂牌上市。

摆脱了利润较低的传统业务，她把火力都集中在了新药研发上。CEO 本人不懂研发怎么办？没有关系，行业中总有能人。她首发的大招，就是请了一位美国队长来助阵葛兰素这家英国药企。2017 年 11 月，刚刚荣登 CEO 之位的艾玛就以高出自己年薪的价码，诚意邀请到基因泰克负责研发的前任副总裁哈尔·巴伦 (Hal Barron) 来担任葛兰素的首席科学官与研发总裁，全权执掌药物研发。

美国队长巴伦

过去的职业生涯中，巴伦成功领导了包括 Herceptin 和 Avastin 在内 10 款重磅药物的研发，不少都实现了 70 亿美元的年销售额。四年前，在 Google 投入巨资的情况下，他和基因泰克的前任 CEO Lenvinson 合作成立了 Calico 公司，并准备在抗衰老领域深耕 30 年。然而，对于一位在药

物研发领域有着宏图大志的帅才，葛兰素才是搭建自己“中军帐”的最佳大本营。对比起初创公司，葛兰素的研发人员就有一万五千人，每年投入在药物研发方面的费用占总销售额的 10%-15%，高达 50 亿美元。

在巴伦到任前的 2017 年 12 月 11 日，葛兰素的股价掉到了过去五年来的最低点 34.99 美元/股。他是否能够震得住这么大的场子，彻底改变这家制药巨头不断下跌的态势呢？我们来看看他就任以后马上采取的四项举措：

第一 . 提升药物研发的成功率： 同行药品研发的成功率在 5%-10% 左右。达到这个水平对葛兰素没有任何挑战，最近十年，葛兰素推出了 16 种新药，数量仅仅排在强生和诺华后面。野心勃勃的巴伦并不满足这个数字，他要将成功率提升到 20%。不过，因为统计的方法多种多样，仅仅只是一个数字没有任何意义，关键要看他带领的团队最终能够拿出什么样的好药。

第二 . 舍弃优势不明显、或者与核心战略不相关的研发项目： 相较于市场上的同类药，葛兰素近年所推出的新药并没有明显的疗效优势，普遍也都没有实现销售预期。公司的在售药品和在研药品，相互间也缺乏协同效应。对此，他舍弃了疗效提升不明显的技术方向，并重新调整了药品管线的相关性。

第三 . 坚定地重新回到免疫疗法的赛道： 巴伦深信，未来 10 年主导药物研发方向的必然是与免疫方面有关的治疗。许多畅销药，比如年销售额达 180 亿美元艾伯维公司 (AbbVie) 的 Humira，都是采用免疫疗法的技术。而最有前景的抗癌药物，比如年销售额超约 100 亿美元默沙东公司的“K 药”和施贵宝公司的“O 药”，也都是通过激活免疫系统来摧毁肿瘤的。实际上，葛兰素在免疫疗法方面是有积累和传承的。它在上个世纪 80 年代推出的第一代抗艾滋药物就是免疫疗法的代表，而目前赚得盆满钵

满的抗艾滋新药 Tivicay 也是通过激发免疫系统去攻击 HIV 病毒的。它历史上的许多名药，无论是用于脑膜炎、宫颈癌和百日咳的疫苗，还是用于带状疱疹的 Shingrix，也都属于免疫疗法。基于对未来的展望和对历史的传承，巴伦坚定不移要将葛兰素重新带回到免疫疗法的方向上。

第四. 借助基因数据库和人工智能搭建研发平台：在研发的方法上，巴伦的策略是深度采用新兴科技，比如搭建强大的基因数据库，以及启动人工智能对实验结果进行分析预测，从而减少对昂贵的活体和人体实验的依赖。这些技术的采用，将有助于降低实验的不确定性、提高效率、缩短时间，并节约研发资源。

从理论上分析，巴伦所采取的策略是明智的。实际执行中，巴伦的“方法论”还需要像基因泰克那样创业型的企业文化来配合。2019 年 7 月 22 日，巴伦出现在英国的最大传媒“金融时报”面前时，他说道，对于葛兰素这样规模的大公司，提升研发科技并不难，难的是革除掉那种“无担当”的企业文化。过去，公司许多研发决策都是由多人组成的“委员会”采用集体投票的方式来做出的。这种决策方式既没有效率又欠缺理智，导致了公司研发的效率和质量都大打折扣。为了改变这种状况，巴伦不断鼓励员工做出独立的决策，即使决策错误而导致了失败也没有关系。为了确保项目的成功，他从管理机制上推出了项目的“个人负责制”，即负责某一项目的员工，在该项目中的权力可以完全凌驾于其他级别更高的主管之上。

由于制药领域的产品研发周期很长，巴伦种下的果树，还需要静待多年才可以看到果实。不过，我们可以参考一下葛兰素目前的研发管线，从中可以看到他主导的研发方向。大家可以看到，其中一半都是肿瘤药物，另外一半是抗艾滋、抗感染、哮喘 / 呼吸、以及自身免疫和慢性炎症。威蒂时代斩钉截铁地卖掉了的肿瘤产品，艾玛时代又全力以赴地重新建立起来。

PHASE	COMPOUND	KEY INDICATION
Pivotal/registration	<i>Benlysta+Rituxan</i>	systemic lupus erythematosus
	cabotegravir LA + rilpivirine	long-acting HIV
	A Dovato	HIV
	daproduslat(HIF-PHI)	anaemia
	fostemsavir (attachment inhibitor)	HIV
	<i>Nucala</i>	COPD/hypereosinophilic syndrome/nasal polyps
	<i>Trelegy</i>	asthma
	A Dectova IV	IV influenza
	A Nucala pre-filled syringe	severe asthma
	belantamab mafodotin (BCMA ADC)	multiple myeloma
	<i>Zejula</i> (PARP inhibitor)	first-line maintenance ovarian cancer
	dostarlimab (PD-1 antagonist)	endometrial cancer
	bintrafusp alfa (TGFβ trap/anti-PDL1)	biliary tract cancer
	otilimab (3196165)	rheumatoid arthritis
	gepotidacin (2140944)	uncomplicated urinary tract infection and gonorrhoea
	3359609 (ICOS receptor agonist)	head and neck squamous cell carcinoma
Phase I expansion/phase II	3640254(maturation inhibitor)	HIV
	3228836 (HBV ASO)	hepatitis B
	3772847 (IL33r antagonist)	severe asthma
	3377794 (NY-ESO-1 TCR)	cancer
	2330811 (OSM antagonist)	systemic sclerosis
	2881078 (SARM)	COPD muscle weakness
	525762 (molibresib, BET inhibitor)	cancer
	2330672 (linerixibat, IBAT inhibitor)	cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis
	3326595 (PRMT5 inhibitor)	cancer
	GR121619 (oxytocin)	postpartum haemorrhage
	TSR-022 (TIM-3 antagonist)	cancer
	3036656 (leucyl t-RNA inhibitor)	tuberculosis
	2831781 (LAG3)	ulcerative colitis
	TSR-033 (LAG3 antagonist)	cancer
Phase I	3858279 (CCL17 antagonist)	osteoarthritis pain
	3511294 (IL5 LA antagonist)	asthma
	1795091 (TLR4 agonist)	cancer
	3810109 (broadly neutralising antibody)	HIV
	3537142 (NYESO1 ImmTAC)	cancer
	3439171 (H-PGDS inhibitor)	Duchenne muscular dystrophy
	3368715 (PRMT1 inhibitor)	cancer
	2269557 (nemiralisib PI3Kδ inhibitor)	activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome
	3745417 (STING agonist)	cancer
	3174998 (OX40 agonist)	cancer
	3186899(CRK-12 inhibitor)	visceral leishmaniasis
A Approved	3732394(combinectin entry inhibitor)	HIV

Vaccines pipeline

Phase	Indication/vaccine	
Registration	<i>Shingrix</i> immunocompromised*	●
	<i>Rotarix</i> liquid (PCV free ¹)	●
Phase III	<i>Bexsero</i> infants (US)	●
	MMR(US)	●
Phase II	Therapeutic COPD*	●
	RSV paediatric	●
	MenABCWY	●
	<i>Menveo</i> liquid	●
	Malaria (fractional dose)*	●
	Shigella*	●
	RSV maternal*	●
Phase I/II	RSV older adults*	●
	Therapeutic chronic hepatitis B*	●
	<i>Clostridium difficile</i>	●
	SAM (rabies model)	●



Commercial assets



Global Health assets



Life-cycle management

* In-license or other alliance relationship with third party.

¹ Porcine circo virus free formulation.

史上的主要并购项目

葛兰素于 2000 年成立之后，并购的项目多达 20 多项。下表省略了关于健康消费品、OTC 药物与仿制药的项目，只罗列了与其处方药品和疫苗板块相关的并购。

所有交易中涉及金额最高的，是葛兰素在 2018 年 12 月以 51 亿美元天价收购的美国生物制药公司 Tesaro，其核心目的在于一款名为 Zejula 的药物。它是聚 ADP-核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂，2017 年 3 月获 FDA 批准上市，用于先前接受过铂类化疗的女性肿瘤患者的维持治疗，适应症为出现完全响应或部分响应的复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。除了 Zejula 之外，Tesaro 还拥有一系列处在临床阶段的免疫疗法药物管线，它们靶向的免疫检查点包括 PD-1，TIM-3 和 LAG-3 靶点的抗体。

市场普遍认为这笔交易对 Tesaro 的估值过高。不过，Zejula 刚一上市就表现出较强的增长势头，现在已经占有了整个 PARP 抑制剂市场超过 60% 的份额。巴伦认为，Zejula 作为一线治疗对卵巢癌患者的益处将超越 BRCA 阳性患者，而且葛兰素还将继续探索它在除卵巢癌以外的其它适应症例如乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等的应用。

2016 年 9 月，中国的再鼎公司就与 Tesaro 达成了战略合作协议，获得了这款 PARP 抑制剂在中国的独家研发和销售权。2019 年底，它获中国 NMPA（国家药品监督管理局）批准，开始以“则乐”为药名在中国销售。

我们也通过葛兰素过去 5 年的销售业绩，来评估一下它的实际运作情

GSK 主要收购公司（2000-2020）

日期	公司	收购价	描述
2019年9月	Sitari Pharma	并未公布	获得治疗 Celiac 疾病的管线药物 (该公司此前由GSK与Avalon VC共同创建)
2018年12月	Tesaro, Inc	51.0亿美元	获得Zejula, 一种治疗卵巢癌和其它癌症的 PARP抑制剂
2015年2月	GlycoVaxyn AG	1.9亿美元	获得 Antibacterial Conjugate 疫苗的管线药物
2013年5月	Okairos AG	3.25亿美元	获得疟疾、HIV和丙肝病疫苗的管线药物
2012年8月	Human Genome Sciences	36.0亿美元	获得治疗红斑狼疮的 Benlysta 以及其他治疗心血管/糖尿病的管线药物
2012年5月	CellZome, Inc	0.99亿美元	获得药物研发所需的 Chemical Proteomics 技术
2010年12月	Nanjing Meirui Pharma	0.7亿美元	获得在中国销售的泌尿/过敏科药品
2009年7月	Stiefel Lab	36.0亿美元	获得皮肤科的管线药物
2008年4月	Sirtis Pharma	7.2亿美元	获得用于抗衰老的Sirtuins管线药物
2007年12月	Reliant Pharma	16.5亿美元	获得用于心血管疾病的 Lovaza 和其它管线药物
2006年12月	Domantis Ltd	4.54亿美元	获得用于新抗体结构的“Domain Antibodies (dAbs)”技术
2006年12月	Pracecis Pharma	0.55亿美元	获得PPI-2458 (Met AP-2抑制剂)和其他SIP-1激动剂的管线药物
2005年12月	ID Biomedical	14.0亿美元	获得抗流感疫苗
2005年5月	Corixa Corp	3.0亿美元	获得重要疫苗佐剂 MPL

表 17-1 2019 年的销售业绩和在售药品

葛兰素2015-2019年销售额及利润					
(百万英镑)	2015	2016	2017	2018	2019
销售额	23923	27889	30186	30821	33754
利润	10322	2598	4087	5483	6961
利润率	43%	9%	14%	18%	21%
增长率		17%	8%	2%	10%

表 17-2 2015-2019 年销售额及利润

况。就销售额来说，每年都有一定的增长，不过，2016 年 17% 的增幅更多是来自于和诺华的资产置换之后，其疫苗业务和健康消费品业绩所带来的。实际上，公司的有机增长并不明显。2015 年巨幅的利润额也来自于诺华在当时的资产置换中付出的现金溢价，不能够用此来评价葛兰素当时实际运营的利润。而 2018 年之前的销售和利润数据，进一步充分说明了威蒂当时领导力的匮乏。

对于一个巨型制药企业，领导力的渗透和结果都需要一定的时间，所以，新任 CEO 的实际能力很难在第一年时就能体现出来。不过，从艾玛上任后的第二年，即 2019 年时的商业表现来说，她干得还算漂亮。她能够将葛兰素的利润率提升到 21%，而销售增长率提升到 10%，这在整个行业内都算是一个良好的成绩。当然，一两年的时间用于考核一位 CEO 的水平还失之于空泛和单薄，但我们希望艾玛可以越跑越快，带着葛兰素重振当年雄风。

表 17-2 是葛兰素目前的主要上市销售产品。其中，最畅销的产品依次为 (2019 年总销售额)：Triumeq (25.5 亿英镑)，Trivicay (16.6 亿英镑)，和 Relvar/Breo (9.7 亿英镑)。然而，大张旗鼓的肿瘤药物 Zejula 只贡献了 2.3 亿英镑的年销售额。另一方面，疫苗业务依然为葛兰素的重要板

块。Shingrix 疫苗贡献了 18.1 亿英镑而脑膜炎疫苗则贡献了 10.2 亿英镑的 2019 年销售额。

下表为葛兰素 2019 业务板块的销售细分。其中制药所占为 52.1%，疫苗为 21.2%，消费保健品为 26.7%。艾滋病药物是葛兰素制药业务的主力，贡献了 48.5 亿英镑的年销售额（27.7%）。呼吸道药物表现也不错，贡献了 30.8 亿英镑的年销售额（17.6%）。自身免疫病与抗肿瘤药物则还在起步，份额不高。疫苗方面，带状疱疹、脑膜炎和流感 3 种重要疫苗，约占所有

Products	Compounds	Indication(s)	Products	Compounds	Indication(s)
Respiratory Anoro Elipta	umeclidinium bromide/ vilanterol trifluoromethanesulfonate	COPD	Anti-virals Valtrex	valaciclovir	genital herpes, coldsores, shingles
			Central nervous system Lamictal	lamotrigine	epilepsy, bipolar disorder
			Imigran/Vntrax	sumatriptan	migraine
			Seroxo/Paxil	paroxetine	depression, various anxiety disorders
Amuly Elipta	fluticasone furoate	asthma	Cardiovascular and urogenital		
			Avodart	dutasteride	benign prostatic hyperplasia
Avama/Viamyat	fluticasone furoate	rhinitis	Anti-bacterials Augmentin	amoxicillin/clavulanate potassium	common bacterial infections
Flucobid/Flovent	fluticasone propionate	asthma/COPD	Oncology Zeljuda	niraparib	ovarian cancer
Incruse Elipta	umeclidinium bromide	COPD	Immuno-inflammation Benlysta, Benlysta SC	belimumab	systemic lupus erythematosus
Alucala	necolizumab	severe eosinophilic asthma EGPA	Products HIV Juluice	dolutegravir, rilpivirine	HIV/AIDS
Relvar/Breo Elipta	fluticasone furoate/ vilanterol trifluoromethanesulfonate	asthma/COPD	De/Vato	dolutegravir, lamivudine	HIV/AIDS
Serevent/Advair	salmeterol xinafoate/ fluticasone propionate	asthma/COPD	Solcentry/Celcentri	maraviroc	HIV/AIDS
			Tivicay	dolutegravir	HIV/AIDS
Telegy Elipta	fluticasone furoate/ vilanterol trifluoromethanesulfonate umeclidinium bromide	COPD	Triumeq	dolutegravir, lamivudine and abacavir	HIV/AIDS
Ventolin HFA	albuterol sulphate	asthma/COPD			

葛兰素目前的主要上市销售产品

葛兰素2019年业务板块销售细分			
主板块	百万英镑	所占比例	分板块
制药	17,554	52.1%	Respiratory 3,081
			HIV 4,854
			Immuno-Inflammation 613
			Oncology 230
			Established Pharmaceuticals 8,776
疫苗	7,157	21.2%	Meningitis 1,018
			Influenza 541
			Shingles 1,810
			Established Vaccines 3,788
消费保健品	8,995	26.7%	
合计	33,706	100.0%	

表 17-3 葛兰素三位 CEO 任期内的股价起伏



疫苗业务销售量的一半。

葛兰素威康与史克必成的合并为葛兰素（GSK）是在2000年1月宣布的，实际合并则是在同年12月完成。卡尼尔于2001年1月就任其首任CEO，并于2008年5月退休。在这7年中，葛兰素的股票在2006-2008年间达到了55-57美元的峰值，但由于当时美国次贷危机所引发的全球经济困境，他离任时的股价却已开始大幅滑落。

第二任CEO威蒂接管公司后，股价继续下跌，直到2009年3月全球经济危机最严重的时候触底反弹。不过，投资者对当时葛兰素的发展方向还是认同的，经济危机过后股价又平稳上涨，即使公司在2012年之后连连爆出商业欺诈的丑闻，股价还继续坚挺往上。一直到葛兰素宣布将与诺华进行资产互换时，股价达到了威蒂任期中的最高点，此后便急转直下。很明显，投资者并不看好这场交易，威蒂最终回天无力。

2017 年，在董事会的敦促下，他让位给了艾玛·沃尔姆斯利。在艾玛短短的三年任期中，葛兰素股价表现比较平稳，从刚开始的下降趋势，逐渐回升到上升趋势。可惜的是，最近一场席卷全球，造成了华尔街四次熔断的新冠疫情，又当头一棒打压住它刚刚抬起来的股价。葛兰素未来会是如何，各大药企是否会在新冠后重新洗牌，大家不妨拭目以待。

结语与启思

制药巨头都有漫长的历史，其发展经历着起伏与荣迁，往往“兴”是由一任 CEO 成就的，“败”也可以是由一任 CEO 所导致的。葛兰素历经三代 CEO，成就了三种不同的企业状态。除了艾玛算是空降，卡尼尔和威蒂都是在公司经过多年历练，提拔出来的。您认为葛兰素这样大公司的人才培养与晋升制度合理吗？不知道您所在的公司，又是采用什么样的人才考核机制一步步推举出 CEO 的？您是否认可这样的制度？如果您参与到 CEO 的选拔中，您觉得他或她应该具备哪些基本素质呢？

公司兼并之后，两家文化与经营完全不同的企业如何整合在一起，是一项对任何一位 CEO 都极具挑战性的任务。第一步是重新划分各个事业部，梳理出新的工作流程势必会引发阵痛，而精简掉重复的职能机构则很容易引发利益冲突；第二步是文化融合，不同企业的员工都已经在墨守成规的不同文化状态中培养起不同的心态，而全新的公司中，很难做到两种心态都可以得到照顾和体恤。

公司合并，股东们都希望两好并一好，能够把两家老企业中的人才和

管理精华传承到新的公司中，同时将糟粕剔除掉。然而，公司的规模越大，这种愿望越难实现。实际情况是，强势的一方最终会获得公司的主导地位，而弱势的一方往往都会带着伤痛而黯然离场。最后的结果往往是：新的公司在宏观上会如愿获得更大的体量，却未必能将两家旧公司最精锐的人才全部留下。新公司架构下的领导层，往往只会是人脉体系中最有权势的一派。此外，最终固化下来的管理方式也不一定是最佳的，通常都是兼并过程中自然妥协后的结果。

葛兰素的前辈公司实在太多，长江后浪推前浪的传承之后，到了 Glaxo Wellcome（葛兰素威康）与 Smith Kline Beecham（史克必成）两家父系公司合并时，同样矛盾多多。如果读者在 2000 年前后接触过当年 GW 或 SKB 这两家公司的同行，很多都会倾诉自己正在经历着的 Culture Shock。当时葛兰素 CEO 卡尼尔的整合“成功”，只是确保了新公司的业务稳定在全球领先的位置，而非百分百意义上的“优胜劣汰”。这种状态，说不定就是此类兼并可以达到的“最好”境界了。

您经历过公司兼并之后的整合吗？它是成功的吗？您的成功标准是什么？而您亲身感受到的最大痛点在哪里？

欢迎您在留言区和我们沟通您的思考和观点，谢谢。

参 考 资 料

- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Andrew_Witty
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Beecham_Group
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Emma_Walmsley
- ◆ <https://en.wikipedia.org/wiki/GlaxoSmithKline>
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Hal_V._Barron
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Jean-Pierre_Garnier
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Smith,_Kline_%26_French
- ◆ <https://new.qq.com/omn/20190430/20190430A0GC2W.html?pc>
- ◆ <https://news.pharmacodia.com/web/informationMobileController/getMobileNewInformationById?id=8a2d9837612b05a10161382be3950448>
- ◆ <https://wellcome.ac.uk/>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/quote/GSK:US>
- ◆ <https://www.britannica.com/biography/Jean-Pierre-Garnier>
- ◆ <https://www.crunchbase.com/organization/glaxosmithkline/timeline/timeline>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/keyword/glaxosmithkline>
- ◆ <https://www.fool.com/quote/nyse/glaxosmithkline/gsk/>
- ◆ <https://www.gsk.com/en-gb/about-us/board-of-directors/dr-hal-barron/>
- ◆ <https://www.gsk.com/en-gb/home/>

A pair of glasses with glowing blue lenses is positioned in the upper left corner. A bright blue light source at the bottom center creates a trail of blue particles that swirl upwards, passing through the lenses and the text area. The background is a deep blue with subtle, out-of-focus light patterns.

在埃博拉中先拔头筹的
再生元 (Regeneron) ,
能否在新冠中再下一城?

2020年4月初的一天清晨，一辆银色轿车穿过纽约街头，一位头发花白的男士坐在后排座上，面容有几分憔悴。在过去的两三个月内，他每天只睡四五个小时，即使是绝大多数纽约人都开始居家办公的时候，他也依然每天都去公司实验室报到。冷清的街道上，他的汽车偶尔才与另外一辆汽车交汇，这座城市已经不复他过去60年成长和生活时的繁华。这一刻，他甚至怀念起曾经让自己无法忍耐的大堵车。

习惯了分秒必争，他又开始低下头刷了刷手机上的邮件。突然，他的眉头一紧，看到一封来自《财富》杂志的邮件，内容是告知他已被选为2020年度全球最伟大的25名抗疫领袖之一。虽然他不知道这有什么特别意义，但对方的这份好意让他感到了一丝温暖。

几个星期后，他终于有机会仔细看到网上的公开榜单，原来自己名列第八。排在第五位的是疫情期间每天只睡3个小时、年近八旬、被昵称为“美国钟南山”的美国过敏和传染病研究所主任安东尼·福奇博士（Anthony Fauci）。这位在全球传染病防治工作中功勋卓著的科学家顶住了来自政府和偏见团体的巨大压力，自始至终都选择与事实站在一起。福奇的实力与风骨在美国的抗疫战争中起到了重大意义。排在第十位的则是全球首富比尔·盖茨（Bill Gates）。疫情之时，他通过盖茨基金会拨付数十亿美元，以加快新冠病毒疫苗的项目进展。其中他为7家疫苗生产商提供资金建厂、资助3个现有药物治疗新冠病毒的项目，以进一步大力支持医生和科学家在疫苗方面所进行的研发工作。

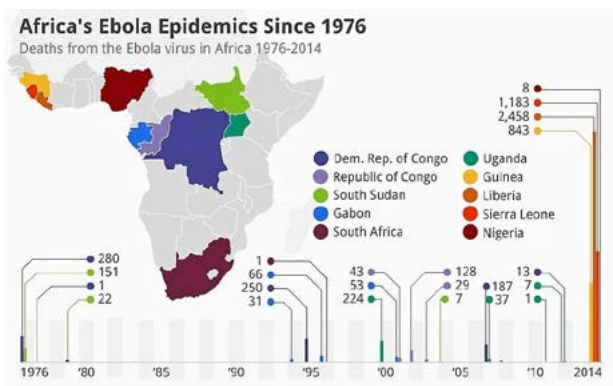
这位男士明白了，这份全球抗疫领袖的榜单确实份量厚实。不过，即使在其中位列第八位，他也没有感觉到多少欢喜，相反，这让他内心的那份苦涩感更加浓重了。此时，全球已有约300万人被确诊感染了新冠病毒，就在他自己生活了一辈子的纽约，有20多万人被感染。每天新增确诊数以万计，死亡数以千计，无数悲剧每天在他身边上演，有他的朋友、同学、邻居、同事，甚至亲戚。作为全球最顶尖的生物制药科学家之一，他唯一的目的是发明一款可以在这场大瘟疫中保护人类的好药，阻止这些不幸继续蔓延。虚名浮利，从来不是他的人生追求。

他就是乔治·雅克波罗斯（George Yancopoulos，本文简称其为“雅

哥”），全球一流生物制药企业再生元公司（Regeneron）的创始人之一和首席科学家。曾经在埃博拉之役中，他所带领的团队仅仅用了6个月就研发出“REGN-EB3”，这是一款药效全然优于吉列德“人民的希望”（Remdesivir）的药物。自新冠爆发以来，他日以继夜不停奋战，唯一的目的是要让人与人之间可以重新坦然而踏实地以零距离来热情拥抱。虽然没有人知道他的团队是否能再次打赢新冠之役，但事实求是，雅哥依然是全人类最有可能完成这一重任的顶尖科学家之一。

埃博拉跑道上一匹完胜的千里马

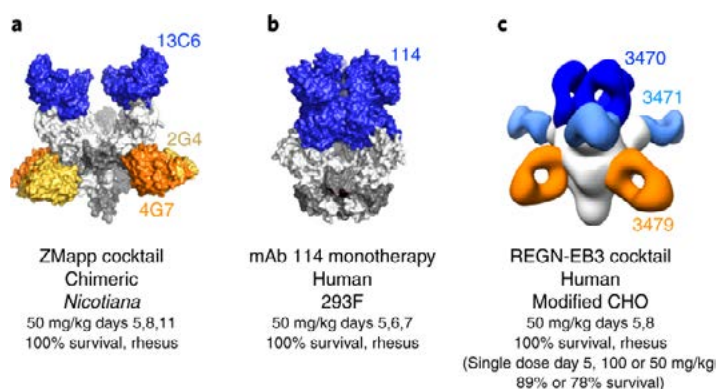
先让我们回头看看埃博拉的故事。1976年，刚果共和国埃博拉河附近一村庄首次出现一种烈性传染病病毒，被感染者的致死率最高可达90%，而患者死前都会出现体内外大出血的症状。该病毒即被命名为埃博拉病毒，在没有疫苗和特效药品之前，它一度令人类相当恐慌。



自1976年始，世界卫生组织报告的多起埃博拉疫情

1976 年至 2018 年间，世界卫生组织（WHO）共报告了 20 多起埃博拉疫情，最猛烈的一次约有 29000 个病例，11300 多人死亡。为了攻克这一恶性传染病，全球众多医疗机构倾注了巨大努力，最终产生出 4 款重大疗法：第一款名为 mAb114，是由美国卫生研究院疫苗中心和美国陆军传染病研究所共同开发的一种单抗，是由 1995 年刚果染疫病人的血液分离而成的。第二款名为 ZMapp，由 3 种嵌合体单抗组成，其中两个抗体由加拿大国家微生物实验室开发，另一抗体则来自于美国陆军传染病研究所。该疗法后来被授权给 Mapp 公司。第三个名为 REGN-EB3，是再生元公司利用其抗体研发平台在六个月内就完成开发的创新疗法。它是一款由 3 种单抗（REGN3470、3471 和 3479）组成的鸡尾酒疗法，即使病毒发生变异亦可游刃有余。第四个名为瑞德西韦（Remdesivir），即在新冠期间人尽皆知的“人民的希望”，是吉利德公司的小分子抗病毒药物。它是一种前药，可代谢成为活性的 GS-441524，能够起到干扰病毒中的“RNA 依赖 RNA 聚合酶”（RNA-dependent RNA polymerase）的作用。

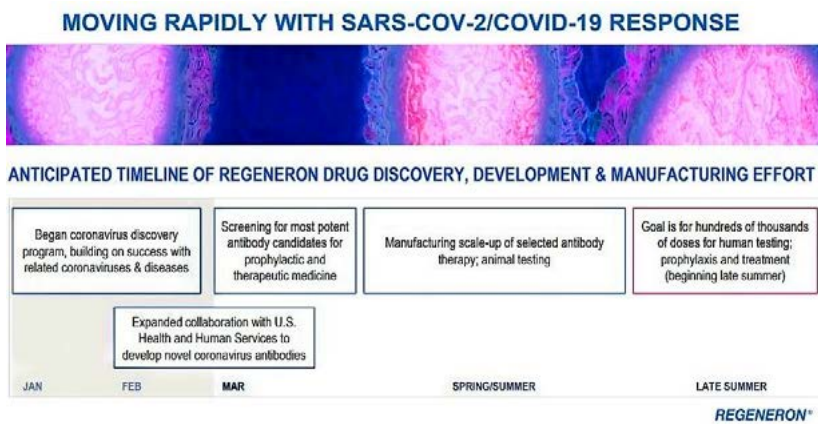
2018 年末，刚果再次大规模地爆发了埃博拉疫情，病例超过 3400 人，



世卫组织 2018-2019 年测试的多种抗埃博拉病毒药物

并造成 2200 多人死亡。为了在以上四种疗法中筛选出最优的治疗方案，WHO 启动了一项名为” PALM” 的大型随机临床试验，入组 681 名患者。2019 年 8 月，数据安全监查委员会（DSMB）对首批 499 名患者进行中期分析后发现，试验组总死亡率分别为： REGN-EB3 (29%)， mAb114 (34%)， ZMapp (49%) 和 Remdesivir (53%)。另外，在症状出现后马上治疗的患者中， REGN-EB3 （94%）的存活率也比 mAB114 (89%) 稍高。因样本数量不够大，该试验不能确定 REGN-EB3 和 mAb114 之间是否存在真正差异，但它们与 ZMapp 和 Remdesivir 之间的生存差异则非常明显。

新冠爆发后，雅哥率领再生元最为精税的研发团队再次出战。3月28日，再生元宣布其在新冠病毒抗体的研发项目上已获得了重大进展。基于公司的 VelocImmune 的小鼠模型，研发人员已经获得了上百种全人源化的病毒中和抗体。同时，他们还从众多的 COVID-19 康复患者体内分离出候选抗体，并根据这些抗体和新冠病毒刺突蛋白的结合能力，筛选出最有效的两种抗体构成“鸡尾酒”疗法。雅哥的目标是在今年夏初能够生产出足够的抗体药物用于临床试验，而在夏末时能够每月生产几十万剂中和抗体，



再生元的抗新冠药物发展时程

用于预防性治疗。此外，再生元的关节炎药物 Kevzara（Sarilumab，一款 IL-6R 抗体）亦早已在两个 3 期临床试验中测试，用以控制新冠重症患者的细胞因子风暴。（注：不过 Kevzara 刚发表的初步数据似乎有点不如预期，期望未来在某些新冠亚群病人中能有更佳表现。）

在人类目前不惜血本去全力研发的各种疫苗和药物中，再生元的技术是值得寄予一定希望的，这也是雅哥“金榜有名”的原因。不过，这家公司的血脉和传承是什么样的呢？本文就带大家去一探究竟。

不走诺贝尔之路的两位超级学霸

我们将时间拨回到 1988 年，当时只有 28 岁的帅小伙雅哥刚刚获得了哥伦比亚大学医学院的医学博士和免疫学博士双学位，正在著名免疫学和遗传学家弗德·阿特（Fred Alt）的实验室里工作。阿特意识到，这一位潜力无穷的年轻人，未来必将在生物科研领域打开一扇新的“上天之窗”。不过，这位小伙子似乎并不安于科研工作，而是折腾着要去创业。为了帮助学生能够更加清晰未来的方向，阿特让他将一份研究材料送给自己曾经的导师大卫·巴尔的摩（David Baltimore），希望他顺便能与大师有一次深入的沟通。巴尔的摩是谁呢？他凭着发现了肿瘤病毒与细胞遗传物质之间的相互作用，在 37 岁时就获得了 1975 年的诺贝尔生物学奖，当时他正在麻省理工任教。

在巴尔的摩的办公室里，这位朝气蓬勃的年轻人淡定从容地与一代宗师侃侃而谈。高手过招，本来就有种酒逢知己千杯少的酣畅淋漓之感，时间点滴过去，火热的聊天气氛与窗外的天寒地冻形成了强烈的对比。临走时，巴尔的摩热情地拥抱了这个小伙。他说，“你一辈子都不要离开生物科学这一领域，否则你将会永远被人遗忘。”

这位帅小伙在回纽约的路途中一直在回味着大宗师的临别赠言。“永远不会被人遗忘”的意思，难道意味着自己的名字“George Yancopoulos”将会名垂青史吗？此后 31 年，他的人生走过了黑暗延绵的深谷和万众瞩目的高山，但无论在什么样的境遇中，巴尔的摩这句话却始终是他起伏人生中的定海神针，让他从未迷失过。

然而，和雅哥同在纽约皇后区长大的另外一位老乡，内心已经强大和成熟到不再把诺贝尔奖得主的话太当一回事了。他就是比雅哥大 6 岁的伦纳德·施莱弗尔（Leonard Schleifer，本文简称其为“施哥”），当年正值 34 岁。施哥的背景丝毫不比雅哥弱，他当时正在康奈尔大学医学院任教，同时也是其所属纽约医院的一名神经病学家。他的博士导师，弗吉尼亚大学的生化学家阿弗·吉尔曼（Alfred Gilman），由于发现了 G 蛋白和它在细胞信号转导中的作用，获得了 1994 年的诺贝尔生理医学奖。那一年，吉尔曼正苦口婆心地请施哥回到自己的实验室，可是他婉然拒绝了。施哥早已经铁了心，自己的追求不在于一尊神圣的诺贝尔奖，而是要去创造一个像基因泰克那样伟大的生物制药公司。

友谊的小船驶入了万里商海

成立公司需要大量的资金和顶尖的人才，当时的施哥什么也没有，不过，他的好人脉却帮助他梦想带进了现实。他有一位老同事的父亲在摩根士丹利担任董事会主席，就将他介绍给在美林投资工作的乔治·辛格（George Sing）。凭着重量级人物的背书，施哥顺利地用激情点亮了辛格的信心，拿到了 100 万美元的启动资金。1988 年，“再生元（Regeneron）”生物制药公司在美国纽约诞生了。雅哥的老本行是神经病学，这家公司的初

心也确立在这一领域，Regeneron 是 Regenerate 和 Neuron 两个词的结合，意为“使神经元再生”。

拿着这 100 万美元，施哥开始招兵买马。他用自己的视野仔仔细细打量了一圈科研界，认为最有能力担任研发负责人的，莫过于潜质满满的雅哥。两人见面之后，他们发现彼此对于神经学的发展方向有着惊人的认同，而三观也出其的一致。这份自然而然结下的友谊，其韧性和黏性都超越了一般的商业合作。不过，雅哥对是否入伙却犹豫不决。

虽然雅哥当时的薪水只有 3.5 万美元，但他刚刚拿到了一笔 200 万美元的科研经费，而且创业有风险，搞不好还让两人友谊的小船翻在了创业的大海里。正在雅哥踌躇不前的时候，他却被父亲一把推入了再生元。看着聪明绝顶的儿子连曼哈顿房子的分期款都付不起，他就积极鼓励儿子走上了创业创富的道路。

从此以后，一位是负责公司运营的 CEO，另一位是负责药品研发的 CSO，一对好基友驾驶着再生元这条小船启航了。不过，它驶入的不是风平浪静的海湾，而是会掀起滔天巨浪的汪洋大海。

小公司招人不易，再生元进入营运状态之后好几个月，第三位同事才加入公司，那是一位处于失业状态，为了生计不得不转行做生物学的理论物理学者。接下来又耗费了整整两年时间，研发团队才集结完毕。

马失前蹄 初战落败

我们所熟知的阿尔茨海默症、ALS（肌萎缩侧索硬化症）、亨廷顿病等退行性神经疾病，时至今日仍然没有可以治疗它们的有效药物。在再生元成立之前，雅哥已经研发了一款可以用于这个方向的蛋白质药物“神经

生长因子”。雅哥来到再生元以后，没有让人失望，他用了数周时间就开发了第二个神经系统蛋白类药物“脑源性神经生长因子”（BDNF）。研发团队到位后，很快又开发了第三个药物“睫状神经生长因子”（CNTF）。施哥也没有让人失望，这三款药尚在概念阶段，他就以它们成药之后在日本的销售权，换取了住友集团 1000 万美元的研发资金。

1990 年，再生元在权威国际期刊《科学》杂志上首次发表文章，阐述其研发的一种新型的神经营养因子的克隆过程，从此名声大噪。安进（Amgen）决定出资 1500 万美元，并阶段性为药物研发提供资金保障，换取再生元约 7% 的可转换优先股，以及产品上市后的共享利润。凭借着这股初生牛犊的势能，再生元 1991 年在纳斯达克挂牌上市，募集了 9160 万美元。随后，公司的神经生长因子药品也进入了临床试验阶段。

其后，用于治疗肌萎缩侧索硬化症（ALS）的睫状神经生长因子（CNTF）也进入了三期临床研究。ALS 俗称为“渐冻人症”，英国物理学家和宇宙学家霍金得的就是这种病。人类在攻克这个病症上，已经发起了多项药物的临床实验，但没有一项取得明显成功。对技术实力自恃很高的施哥和雅哥，在公司的第一场战役中就对准了 ALS 这一世纪绝症进行猛攻。一旦药品成功获批，再生元必将鼎立于全球生物制药企业。

可事与愿违，在三期临床中，CNTF 和 BDNF 双双折戟沉沙。服用 CNTF 的患者出现了多种严重的副作用，例如咳嗽、恶心、呕吐和疱疹冷疮等等，甚至有少数病人因毒副反应而死亡。1994 年，再生元宣布停止了 CNTF 的三期临床，并裁掉了 200 多名员工。1997 年，BDNF 亦再失败。虽然安全性更好一些，但它和 CNTF 一样疗效甚微。消息传出后，公司的股价立即又暴跌了 43%。

一个小公司本来就不可能募集到太多资源，再生元已经将所有资金都放了在这两个药里，可惜，仅有的这两个鸡蛋都先后被打碎了。许多友谊，

在经历巨大的困难时都会产生强烈的张力，要不就将两人排斥开，要不就将两人吸引得更近。好在施哥和雅哥没有被冲散，在山穷水尽之际，他们依然一起顽强地准备着如何东山再起。

三顾茅庐 老师出征

这次失败让施哥和雅哥意识到，药品研发和象牙塔里的科研不是同一回事。过去那种瞎子摸象的发展思路成不了大器，再生元必须请一位深谋远虑的大战略家来指点江山。这时候，雅哥的希腊老乡 Roy Vagelos（罗伊瓦格洛斯，以下简称瓦叔）刚刚从默沙东 CEO 的位置荣誉退任，时年 65 岁。凭借药物研发方面的深厚功力，瓦叔在手握默沙东王权的 10 年当中，让公司销售额从 45 亿提升到了 105 亿美元，稳稳坐上了当时世界药企的龙头宝座。施哥和雅哥确认了眼神，便开始三顾茅庐。

1995 年，瓦叔出任了再生元的董事会主席。在他的点拨下，公司对以往的失败总结出了三大原因：1) 尽管临床前的数据非常漂亮，毕竟它是通过试管和小白鼠在“完美”条件下做出来的，药物一旦进入到复杂的人体环境，结果自会不同；2) CNTF 和 BDNF 的半衰期都非常短，病人用药后，这些药物需要一定的时间才能到达大脑和神经组织；半衰期短就意味着用皮下注射方式给药，真正能到达神经组织的药量会很少；3) 在细胞培养和小鼠模型中显示的所需用量，比在临床试验中最终给予患者的剂量高 200 倍。人体接受如此低的剂量，自然也不可能达到实验室中取得的疗效。

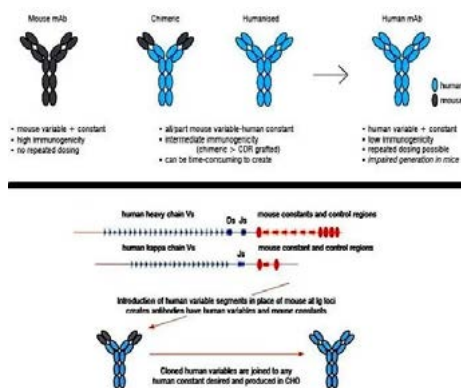
瓦叔还从战略层面上重整了公司的研发格局和市场格局，他认为，再生元的优势在于细胞信号传导方面的研究，就不应该受限于神经系统疾病领域，而是应该加强对细胞受体的理解，从而打开进入其它相关领域的通路。

老树已死 新芽再生

明智的人不会在一棵树上吊死，再生元以残存的一点点星星之火，最终成就了燎原之势。

在人体细胞中，细胞因子和成长因子是一种能引起细胞应答的重要手段，有时也被称为“受体”。在某些场合下，一旦人体内这类因子过度表达，就可能引发各种各样的疾病。例如，过多的肿瘤坏死因子（TNF）就是引发类风湿性关节炎的罪魁祸首；而白细胞介素 IL-4 或 IL-13 也可能会严重影响人体免疫系统，引发过敏或是哮喘等各类疾病。有鉴于此，用药物去抑制这些因子表达往往就能治疗其引起的相关疾病。

雅哥的团队运用两种受体组合，组成一个“捕捉网（Trap）”来“捕获”体内的细胞因子和生长因子，并以此为基础开始了新药品的开发。2000 年，再生元首个基于 Trap 技术而开发的 IL-1 Trap 新药 Arcalyst 进入了临床阶段。一年后，另一个用于肿瘤治疗的 VEGF Trap 也进入到了临床试验



再生元 VelocImmune 技术平台示意图

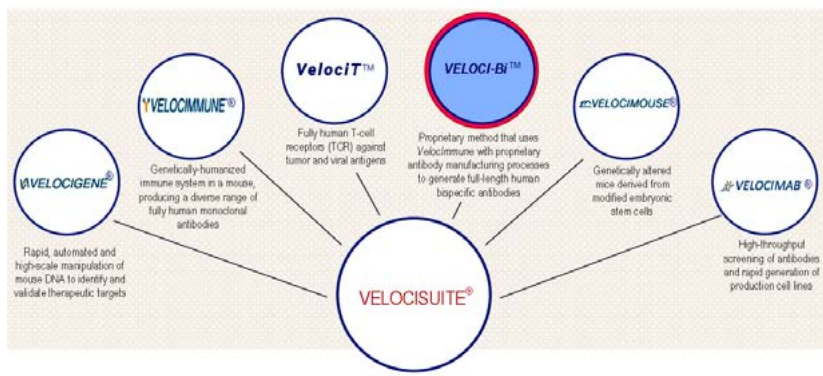


图 18-1 再生元各个最新技术平台

阶段。2004 年，再生元将 VEGF Trap 又用于湿性黄斑变性（wAMD）的治疗，贡献了新药 Eylea。

同时，再生元还开发了另一项值得称道的技术平台 VelocImmune。它将 600 万个人体 DNA 片段注入到小鼠的基因之中，能多快好省地产生出以人类基因为基础的单抗，也就是优化的全人源抗体，从而降低抗体的免疫原性。它被描述为“有史以来最伟大的哺乳动物基因工程”。为此，再生元递交了多个涉及 VelocImmune 平台的专利申请，构成了阻挡竞争对手的技术壁垒。这项技术后来衍生出了许多成功的药品，如 Praluent, Dupixent, Kevzara 和 Libtayo 等等。

此外，再生元的另一个平台技术 Veloci-T 也很酷。它是一个具有基因工程 T 细胞免疫功能的转基因小鼠模型，能够促进对全人类抗体和 T 细胞受体（TCRs）的发现和鉴定。针对肿瘤特异性蛋白和多肽，修饰 T 细胞令其安全有效地靶向。目前再生元最新一代的 T 细胞产品和细胞治疗就是基于这技术平台。

通过不断优化，再生元将这些技术整合进入一个称为 VelociSuite 的综合平台，能够更有效地支持新药开发。这些技术浮出台面后，公司的研发才真正走出黑暗，而迈上了康庄大道。图 18-1，总结了再生元的各个最新技术平台。

相濡以沫 终达坦途

一份关系究竟是塑料的还是钻石的，检验标准从来不在口头上，而是在日复一日的相处中。梦想总是昂贵的，更何况这两人的梦想是一个至贵无价的生物制药之梦。雅哥每天都带着团队在打技术攻坚战，攀登着艰难无比的科技高峰。为了给雅哥的研发提供一刻也不能够中断的资金，施哥意识到，既然再生元无药可卖，而唯一的资产只是梦想，他便专业“卖梦”30年。

其中，最具代表性的是来自赛诺菲的资金。2003年，再生元出技术，而赛诺菲公司的前身 Aventis 出资金，双方签约共同开发用于肿瘤治疗的 VEGF Trap。2009年，这一合作最终升级为20多个单抗产品的联合开发。

2006年始，再生元又与拜耳（Bayer）合作开发基于 VEGF Trap 技术的眼科用药。双方达成了联合销售协议，再生元保留美国销售权益，美国以外市场则交给拜耳主理，销售利润平分。2016年3月，再生元又将 Nesvacumab 和 Eylea 两药联合的滴眼液在美国以外的权利转让给了拜耳。

除了赛诺菲与拜耳外，为了达到产品管线多元化的目的，再生元亦不闲着，频频与心仪的生物科技公司牵手：

在2014年5月，再生元与 Avalanche 签订了基因治疗协议，开发用于治疗眼科疾病的基因治疗产品。该合作将利用 Avalanche 的一个基于腺相关病毒（AAV）的平台，作为基因治疗的载体。2016年4月，再生元又与 Intellia 合作，为之带来 CRISPR-Cas9 基因编辑技术。再生元拥有基于 CRISPR 产品多达10个靶点的开发权利，主要侧重于肝病治疗。

2016年8月，再生元又选定 Adicet 为其合作伙伴，正式进入 Universal CAR-T 领域。说起 Adicet，许多人可能比较陌生，这是一家由 Kite Pharma 前 CEO Jakobovits 所创办的公司。再生元本来是 CAR-T 的迟到者，这次合作却让它赶到了下一波肿瘤免疫的风口。2018年8月，再生元宣布与 Bluebird 达成五年合作计划，开发六个细胞疗法治疗

时间	公司	技术 / 产品	交易条款	合作细节
2014-05	Avalanche	Gene Therapy	总计 6.4 亿美元的头款，里程碑金和特许权费	开发用于治疗眼科疾病的新型基因治疗产品
2014-12	Adimab	Antibody	Adimab 将收取研究费并里程碑金。如再生元决定商业化任何抗体，Adimab 将获其他期权费、里程碑金和特许权费	为再生元建立一个通用 Light Chain 抗体库，以及六个靶点；2019 年 5 月追加另外六个新靶点
2015-07	Sanofi	IO	赛诺菲付 18 亿美元予再生元	携手开发免疫肿瘤药 (IO)；2019 年 1 月修订，赛诺菲只拥有 BCMA x CD3 和 MUC16 x CD3 双特异性抗体权利
2016-03	Bayer	Nesvacumab / Eylea 组合药物	拜耳付 5000 万美元头款，另加 8000 万里程碑金予再生元	两药组合药物 Nesvacumab 和 Eylea 滴眼液在美国以外权利转让给拜耳（由于药效不佳，于 2017 年 11 月停止开发该药）
2016-04	Intellia	CRISPR	7500 万美元头款和其他里程碑金和特许权费	再生元拥有基于 CRISPR 产品 10 个靶点的发现和开发权利
2016-08	Adicet	CAR-T (Universal)	2500 万美元头款和其他里程碑金和特许权费	共同开发基于 CAR-T 产品管线，用以治疗癌症、炎症、自体免疫疾等病
2018-08	Bluebird	Cell / Gene Therapy	以溢价 59% 收购 1 亿美元 BLUE 股票（其中 3700 万的溢价部分将被用于最初一半的基础研发资金）	六个细胞疗法
2019-04	Alnylam	RNAi	10 亿美元（4 亿现金头款，4 亿收购 ALNY 股票、2 亿里程碑金）	30 个眼科和中枢神经药物领域项目合作
2019-04	Calixar (法国)	Membrane Protein	金额未被透露	再生元向 Calixar 购买细胞膜蛋白技术

再生元近年来的主要合作协议

癌症。这项合作能够将 Bluebird 的基因转移和细胞疗法技术与再生元的 VelociSuite 平台相结合。

2019 年 4 月，再生元和 Alnylam 宣布将在眼科和中枢药物领域达成战略合作，在未来五年联合研发 30 个项目，同时继续双方已开展的 NASH 合作。这项合作的一个重要靶点是 CC5，再生元将负责其 CC5 抗体 Pozelimab 与 Alnylam 的 RNAi 药物 Cemdisiran 的组合法。

从以上的多个合作协议中可看出，再生元希望不要错过 CRISPR，RNAi，Universal CAR-T，基因与细胞治疗等等创新技术。下图是其近年来的主要合作协议，供大家参考。

主要上市产品与管线

这里我们将再生元的主要药品，以及它们所在市场的态势作一个简单的总结，提供大家一个参考：

眼科疾病： Eylea（阿柏西普）于 2011 年底开始销售。它是一种抗 VEGF 药物，主要适应症为湿性黄斑病变（wAMD）以及黄斑水肿等。它的主要专利（Composition of Matter）在欧洲（2020）和美国（2023）都快要到期，未来仿制药的冲击将不可避免。目前，Eylea 面临着重大的竞争压力，除了已经获批的 Lucentis（雷珠单抗）、Avastin（贝伐单抗）、Ozurdex、Iluvien 外，其他在研发中的竞争产品还有诺华的 Brolucizumab、艾尔建的 Abicipar 以及罗氏的 Faricimab 等。

心血管疾病： 再生元的 Praluent 为 PCSK9 单抗，主要针对家族性高胆固醇或动脉粥样硬化的治疗。安进的 Repatha 也是一款 PCSK9 单抗。多年来，安进和再生元一直为争夺胆固醇药物市场而爆发多次专利战。2019 年 7 月，德国一家法院裁定，称再生元侵犯了安进的专利，并授予安进将对手药物逼迫退出德国市场的权利。但一个月以后，该专利纠纷出现了惊人反转，美国联邦巡回上诉法官宣判 Praluent 侵犯 Repatha 的专利不成立。目前安进表示不服裁决，将再寻求上诉。

在 2019 年 8 月，再生元的另一个胆固醇药物却传来好消息，其 Evinacumab 的三期临床取得积极结果。Evinacumab 是靶向 ANGPTL3 蛋白的全人源单抗药物，在 2017 年被 FDA 授予突破性药物资格，此外还有难治性高胆固醇血症、严重高甘油三酯血症的适应症在开发。该研究入组了 65 例患者，Evinacumab 组（n=43）和安慰剂组（n=22）。结果显示 Evinacumab 组 LDL-c 水平较基线降低了 47%，安慰剂对照组则升高 2%，且耐受性良好。再生元计划 2020 年向监管机构提交上市申请。不过这边厢再生元刚报喜信，那边厢 The Medicines Company 的 siRNA 新

药 Inclisiran 却也公布最新数据，显示每六个月注射即可有效减低胆固醇，因而震惊医药界，未来这个市场的竞争将会非常激烈。

过敏和炎症性疾病：再生元的 Dupixent 是一种全人源化 IL-4R 单抗，获批的适应症包括过敏性皮炎、哮喘以及慢性鼻窦炎伴鼻息肉。从研究哮喘的三期临床数据显示，使用 Dupixent 可降低 70% 的皮质类固醇使用量，而安慰剂组仅为 42%。另外，Dupixent 组半数以上患者可完全停用皮质类固醇。它也是一种皮下注射剂，患者可经培训后在家自行注射，因此有很大的便捷性。虽然目前已有其他 4 个单抗（奥马珠单抗、美泊利单抗、瑞利珠单抗和 Benralizumab）获批用于中重度哮喘，但其疗效似乎脱颖而出。分析师预测它在 2022 年时的销售额可达 14 亿美元。

2019 年 6 月，再生元宣布其全人源 IL-33 单抗 REGN-3500 的哮喘二期试验优于安慰剂，达到了主要终点。不过，未来该药依然很难取代 Dupixent。就试验数据而言，接受 Dupixent 治疗的患者在所有试验终点上都优于 REGN-3500 组，此外，REGN-3500 与 Dupixent 的联合用药也无甚助益。

肿瘤：Libtayo 是 PD-1 肿瘤免疫单抗，于 2018 年 9 月获 FDA 批准，成为首个获批治疗晚期皮肤鳞状细胞癌（CSCC）的药物。该药也正在进行非小细胞肺癌以及子宫颈癌的三期临床试验。

2019 年 6 月，再生元公布了其 CD3xCD20 双特异性抗体 REGN-1979 的一期临床结果：滤泡淋巴瘤（FL）患者客观缓解率（ORR）为 93%（13/14），完全缓解率（CR）为 71%（10/14）；弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者 ORR 为 57%（4/7），且均为 CR，其中 2 例且为经 CD19 CAR-T 疗法治疗失败的患者，这一结果犹为令人惊喜。

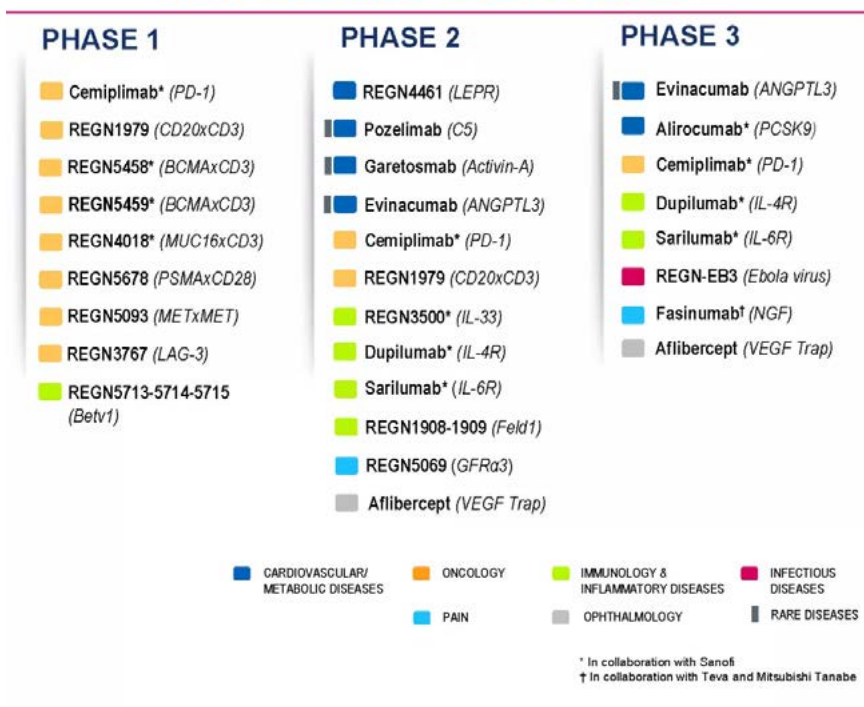
CD3xCD20 尽管与 CAR-T 作用机制类似，但结果显示靶向 CD19 的 CAR-T 疗法无效后，CD20xCD3 双抗仍可能有效甚至达到完全缓解。在该赛道上，罗氏的 Mosunetuzumab 进展稍快，但其去年的一期临床数据显示，FL 患者 ORR 为 61%，CR 为 50%；DLBCL 患者 ORR 为 33%，CR 为 21%。从以上数据比较，再生元的 REGN-1979 效果似乎更好一些。再生元现已开展二期临床，探索其作为一线疗法的潜力。

再生元与中国的再鼎医药于 2020 年 4 月 8 日宣布，将就此款药物达

成一项战略合作协议。再生元将获得 3000 万美元的首付款，以及最高达 1.6 亿美元的注册及销售里程碑款；而再鼎医药将分担部分 REGN-1979 的全球开发费用，并获得在大陆、香港、台湾和澳门地区在肿瘤领域开发和独家商业化权利。

产品与管线小结：目前，再生元核心产品 Eylea、Dupixent 的销量仍然保持着可观的增速。而且，公司与 Alnylam 达成合作，开始布局前沿的 RNA 干扰疗法，前景也比较乐观。面对未来的专利到期以及新产品竞争，再生元的应对策略为加快新产品研发和扩大对外合作。目前，他们共有 20 多个药品处于临床开发中。其中，处于临床三期的新药 Fasimumab 是一种全人源神经生长因子（NGF）单抗，主要针对臀部和膝盖骨关节炎。

REGENERON-DISCOVERED AND INVESTIGATIONAL MEDICINES



再生元的最新研发管线表

此前提到，2019 年 8 月，在治疗埃博拉感染领域上，再生元的 EGFN-EB3 一炮而红。PALM 的多药随机对照临床试验中，在患者死亡率方面，REGN-EB3（27%）打败了“人民的希望”瑞德西韦（53%），差异非常明显。此外，再生元的 REGN-3048 在针对一种骆驼传染的“中东呼吸综合症”（MERS）上也开始了一期临床研发。加上最近在新冠病毒上的不断发力，看来，再生元未来会在抗病毒感染的治疗领域上大展拳脚。

上图为 2020 年 3 月时再生元发布的最新研发管线表，供大家参考：

精英化与狼性化的用人之道

根据福布斯最近的一项统计，目前药物开发的“平均”费用为 43 亿美元，而制药巨头默沙东为 55 亿美元，辉瑞为 78 亿美元，赛诺菲为 100 亿美元。相比之下，再生元每款药物的平均研发费用显得少之又少，仅为 7.4 亿美元。低得惊人的成本是建立在超强的创新和研发能力之上的，而支持这一切的，必定是一支效率超高的团队。

在再生元位于纽约州塔里镇的公司总部墙上，张贴着这样的标语：我们不会让官僚主义扼杀好设想。施哥说：“大的制药公司从来没有能够让员工发展和公司的利益联系起来，而我们却用尽各种措施激励员工追求卓越。”一位负责商业事务的高级副总裁特里菲说，“这里的办公室与实验室融合在一起。我们与科学家一起工作，如果你想深入了解一种药物，只要穿过大厅，就能找到发明这种药物的同事。”

最初聘请的六位科研人员在公司都服务了近三十年，他们与 CSO 雅哥合作完成了每一项技术突破，直到现在还继续为公司效力。自 1991 年开始担任雅哥助手的尼尔·斯澳（Neil Stahl）说：“我们运用的技术是全球最顶尖的。在这里经历的一切让我始终坚信，与其在大学里当个落寞的助理教授，在这里我可以有更多资源去做自己有兴趣的科学研究。”

再生元还一贯擅长在重要的位置上安排最强的人。主持过默沙东大

2018-2019 年 Vertex
年销售额对比

局的瓦叔在董事会主席的位置上为再生元把握住方向，而董事会中还有三位诺奖得主。虽然没有参与具体的科研工作，但他们的声望和人脉，总会在公司的关键点上发挥原子核能般的神助攻，比如研发合作、募集资金和人才招聘等等。2019 年 8 月，一位 FDA 的前感染药物部门高管 Edward Cox（爱德华·考斯）又转战到了再生元担任高层。他的加入，势必能提升再生元与 FDA 的互动与成功。

正是在科技、资金和人力资源等方面的长袖善舞，再生元在 2019 年的收入达到了 65.6 亿美元，排在全球药企的第 38 位；税后净利润 22 亿美元，净利润率 33.5%，妥妥地成为一家优秀优质好公司。而且为了确保它的发展势能，在全球制药企业 50 强中，再生元的研发支出占销售额的比例最高。

图 18-2 为再生元 2017-2019 年的销售额、研发支出和净利润。

图 18-2 2017-2019 年的
销售额、研发支出和净利润

REGENERON

2017 – 2019 GAAP FINANCIALS

(In millions)	2017	2018	2019
Statement of Operations			
Revenues			
Net product sales	\$ 3,718.5	\$ 4,106.2	\$ 4,834.4
Sanofi collaboration revenue	(389.7)	(125.7)	405.6
Bayer collaboration revenue	848.0	1,036.1	1,145.6
Other revenue	82.7	129.0	174.0
	<u>4,259.5</u>	<u>5,145.6</u>	<u>6,559.6</u>
Expenses			
Research and development	1,150.5	1,468.8	2,450.0
Selling, general and administrative	940.0	1,127.2	1,341.9
Cost of goods sold	202.5	180.0	362.3
Cost of collaboration and contract manufacturing	169.4	237.5	402.7
Other operating (income) expense, net	(314.5)	(402.3)	(209.2)
	<u>2,177.9</u>	<u>2,611.2</u>	<u>4,347.8</u>
Income from operations	<u>2,079.6</u>	<u>2,534.4</u>	<u>2,209.8</u>



图 18-3 再生元股价走势

与再生元的市场销售表现相呼应的，是它在纳斯达克飙升上扬的强势股价（图 18-3）。

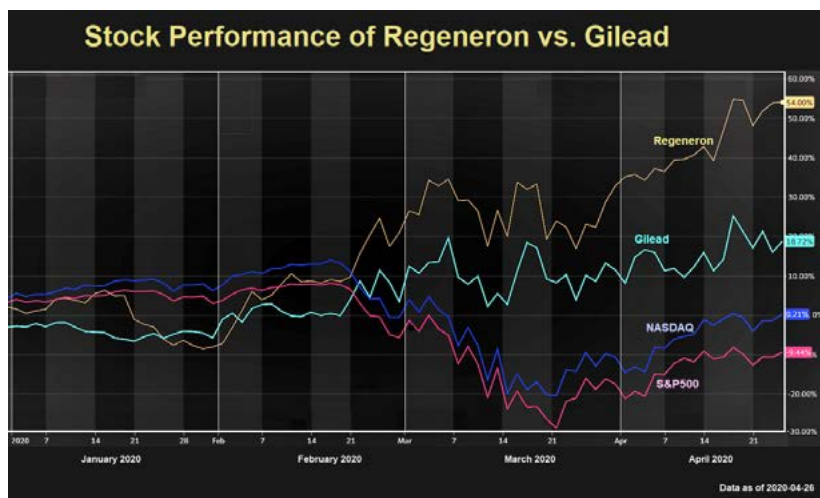
不过，与其它众多上市公司不一样，追求股市的表现从来都不是再生元刻意而为的。作为创始 CEO 的施哥经常被问“你们最近的股价是多少？”他往往都回答不出来，因为公司的股价从来不是再生元的核心目标。在他们的理念中，只要能够提供治病良药，一切收益都会随之而来。

一家本以为再也见不到曙光的公司，几乎在喘息之间就成为了全球市值最高的生物制药企业。除了财富之外，其它一系列的荣誉也蜂拥而至。2012 年，在《科学》杂志的一项调查中，再生元被评为生物制药企业最佳雇主榜第一名，而当年曾经激励着施哥去创业的基因泰克公司仅仅名列第三。华尔街数字财经媒体将施哥评为 2012 年最佳生物科技公司 CEO。他则自嘲地说，“我创业长达 25 年，只知道自己是任职最长的 CEO，忽然一下就变成了最佳 CEO，这种转变实在来得太突然了。”2013 年，施哥的资产净值就达到了 8 亿美元，而雅哥的资产净值也已经达到了 4 亿美元，他的父亲再也不用为儿子如何在曼哈顿付房贷而发愁了。

结语与启思

新冠之前与新冠之后，世界经济的许多层面都将会呈现不同的格局，直接与各疾病正面作战的全球制药行业，将会首当其冲地受到这场世纪一号流行病的影响。过去多年，制药行业研发导向逐渐偏向于各种慢性疾病、肿瘤和罕见病等。然而，为了应对未来更多大规模突发性传染病危机，人类对医疗的很大一部份需求势必会转向疫苗、抗病毒药物、细胞因子风暴治疗，以及快速诊断和其它 ICU、急诊等的治疗领域上。您是如何看待这一重大转变的？您的公司是否也有计划作出一些产业调整？

据 Global Data 公司所提供的资料，直到 2020 年 3 月 31 日所完结的



再生元与吉利德的股价走势

第一季度，全球大药企的股票平均市值下跌了 7.9%。但是却有两家公司的市值逆流而上，分别是再生元上扬的 32.5% 和吉利德上升的 14.5%，可见大家对这两家公司都寄望颇高。下面这张截止至 2020 年 4 月 26 日的股价走势图显示，再生元和吉利德的股价在进入 4 月份后持续走高，和整体股市的走向（如 S&P500 和 NASDAQ 指数等）更拉开了明显的距离。

这背后的原因，不仅仅在于它们属于全球抗病毒药物的先锋企业，也在于它们具备丰厚的科技实力。人类的社会与经济发展，越来越印证了“科学技术是第一生产力”这一真理。只有凭借科技，人类才能有生命的保障，企业才能有发展的可能，而社会才能有安定的未来。如果您的公司计划转向疫苗、抗病毒药物、或快速诊断等领域，是否具备技术优势？或者，如何去获得各种技术优势？

当然，即使同在抗病毒药物研发领域上，再生元和吉利德的发展战略和技术路径也完全不一样。您是否思考过，在小分子抗病毒抑制剂与抗体鸡尾酒 / 多特异性抗体的竞争中，谁将成为未来的赢家呢？中国生物制药

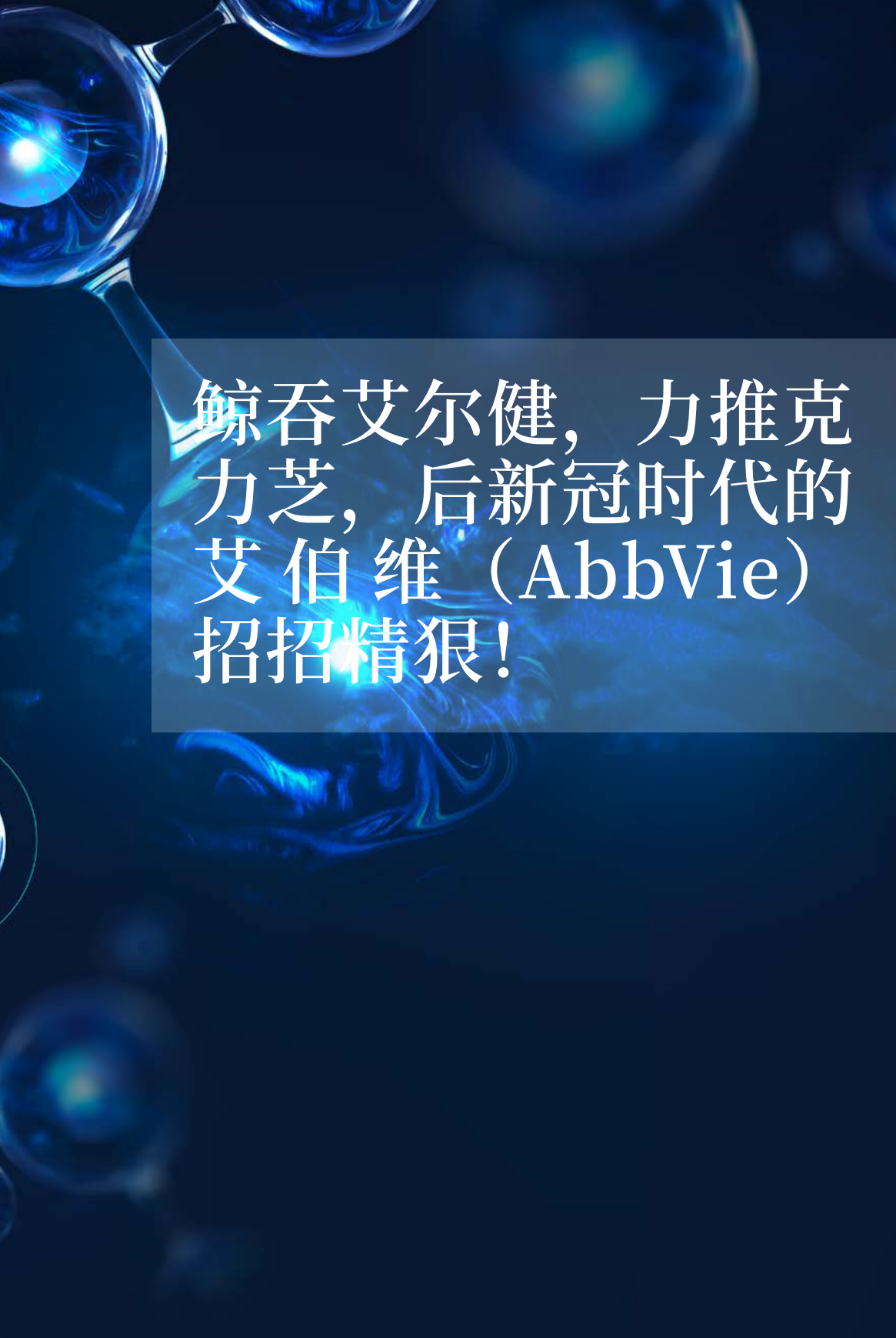
公司的科技战略，应该走再生元之路，还是吉列德之路？哪条路更有前途，或者更易成功呢？（请参考我的另外一篇文章《走下神坛后，吉列德有何妙计翻身》）

收笔的时候，我又想起了一代宗师大卫·巴尔的摩 32 年前对雅哥的一句赠言“你一辈子都不要离开生物学这一领域，否则你将会永远被人遗忘。”确实，走出了象牙塔又走入了茫茫商海的雅哥，一辈子都在生物学领域精耕细作，早期的失败没有将他打垮，后期的荣誉也没有让他迷失。虽然没有人能预知，人类制服新冠病毒的药物最终是不是雅哥带领团队所研发出来的，不过，有一件事情我们可以确知——他的辉煌战绩早已经足以让他名垂青史。雅哥的人生价值，丝毫不低于任何一位诺贝尔奖获得者。他今年已经 60 岁了，但对于一位卓越的制药人，这正好是最为炉火纯青的年纪。作为人类健康的守护天使，他还将保护我们很多年。

我写这篇文章时，新冠病毒依然还在人间肆虐，每天都有数以万计的生命消逝，世界经济面临巨大的危机。但是，正因为有着一批像雅哥这样踏实做科研，并以他人之疾为己心之痛的一流科学家，我们终有一天会获得有效的疫苗或特效抗病毒药物。大家无须担心，未来绝对可期！

参 考 资 料

- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Anthony_Fauci
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/George_Yancopoulos
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Leonard_Schleifer
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Regeneron_Pharmaceuticals
- ◆ <https://finance.yahoo.com/quote/regn/>
- ◆ <https://fortune.com/2020/03/23/regeneron-testing-coronavirus-covid-19-treatment-in-june-ceo-daily/>
- ◆ <https://fortune.com/worlds-greatest-leaders/2020/george-yancopoulos/>
- ◆ <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-zai-lab-announce-regional-strategic-collaboration>
- ◆ <https://seekingalpha.com/article/4274997-regenerons-blockbuster-new-launches-and-innovative-pipeline-will-outweigh-eylea-biosimilar/>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/company/REGN:US>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/quote/REGN:US>
- ◆ <https://www.businessinsider.com/bill-gates-factories-7-different-vaccines-to-fight-coronavirus-2020-4>
- ◆ <https://www.forbes.com/companies/regeneron-pharmaceuticals/#9757a364509c>
- ◆ <https://www.marketwatch.com/investing/stock/regn>
- ◆ <https://www.moneyshow.com/articles/guru-51716/>
- ◆ <https://www.nytimes.com/topic/company/regeneron-pharmaceuticals-inc/>
- ◆ <https://www.regeneron.com/>
- ◆ <https://www.regeneron.com/perspectives>
- ◆ <https://www.regeneron.com/pipeline>
- ◆ <https://www1.salary.com/REGENERON-PHARMACEUTICALS-Executive-Salaries.html>

The background is a deep blue with abstract, glowing elements. In the top left, a magnifying glass is visible, with its lens focusing on a bright blue light. Several out-of-focus, glowing blue spheres are scattered throughout the scene, creating a sense of depth and scientific or technological exploration. The overall aesthetic is futuristic and high-tech.

鲸吞艾尔健，力推克
力芝，后新冠时代的
艾伯维（AbbVie）
招招精狠！

2020年3月下旬，美国东部的阳光像水晶一样地照进了芝加哥一间格调简约却又设施豪华的办公室内。室内的温度很舒适，但依然封锁不了窗外的寒意，2020年对整个地球都是异常艰难的一年。一位下颌内收、眼光如炬的男士坐在宽大舒适的办公桌前。他对着视讯荧幕上的对方和公司其他高管，声音平静且平和地说：“好的，没有问题，我方同意在有需要的国家放弃执行这款药物在新冠治疗上的专利。”在视讯挂断后，他眼神内敛地眺望着远方。他这句话，放弃的不仅仅是一款药物的专利，而是数亿美元的滚滚红利。

这个视讯会议是由联合国支持的非盈利性组织“药品专利池组织（Medicines Patent Pool）”所召开的。这一组织专门帮助发展中国家在急需用药时，可以从制药公司获得某一些昂贵药品的专利权，从而让民众不必支付昂贵的价格。而本文开头在视讯会议中最后拍板的人，是美国制药巨头艾伯维公司（AbbVie）的现任CEO理查德·冈萨雷斯（Richard Gonzalez）。当时，艾伯维公司一款名为克力芝（Kaletra/Aluvia）的药物，在新冠疫情刚刚开始之时，就显示出了一定疗效。2020年1月份，北京大学第一医院呼吸和危重症医学科主任王广发作为国家专家小组的一位成员，被派遣到武汉进行调研后，不幸也感染了新冠。当年1月23日，他向媒体公开宣布，服用克力芝的第二天，他的高热消退，新冠的症状逐渐消失。

克力芝是洛匹那韦（Lopinavir）和利托那韦（Ritonavir）两种抗HIV病毒药物的复合制剂，它由艾伯维公司研发出品，原适应症为艾滋病的治疗。近年来，由于受到其它抗艾滋药物的竞争，它的销售额逐年下滑，不过，2019年它依然为艾伯维公司贡献了2.83亿美元的销售额。根据MedsPaL数据库显示，克力芝在某些司法管辖区的专利保护至少会延续到2026年。如果它对新冠病毒有明显的治疗效果，将顺理成章地逆势再起，赚一个盆满钵满。

不过，艾伯维没有打算发这笔“大灾之财”。实际上，这个决定是一步步演化而来的。在此之前，以色列政府就已利用世界贸易组织（WTO）所赋予的“强制许可权（Compulsory licensing）”条款，

对该药在以色列启用了治疗新冠病毒的强制性专利许可。而早在 2020 年 1 月 24 日，为了支持研究者在中国开展的临床试验，艾伯维就已经向中国捐赠了价值 1000 万元人民币的克力芝。如果这款药确实能够对新冠有效，作为一家有社会责任感的制药企业，第一要务不是借机发财，而是义不容辞地让全球人民更加便宜而快捷地获得该药。

颇为遗憾的是，研究者在中国发起关于克力芝的临床试验并没有成功。2020 年 3 月 19 日，《新英格兰医学杂志》发表了试验结果，在 COVID-19 重症患者中，与常规治疗相比，克力芝未能显著加速临床状况的改善，未能降低死亡率，也未能减少咽喉部检出的病毒载量。

不过，美国哈佛医学院的传染病专家 Lindsey Baden 和《新英格兰医学杂志》总编辑 Eric Rubin 指出，该试验招募的患者均是病情发展到晚期，并且肺部有严重组织损伤。他们认为，即使是高活性抗菌剂，对晚期细菌性肺炎的疗效也有限。如果克力芝能针对早中期患者，或者采用联合用药的方式，依然大有希望。此言不虚，2020 年 5 月 9 日，一项来自香港大学的最新 2 期临床结果显示：使用干扰素 β -1b+ 利巴韦林 + 克力芝的三联方案治疗轻中度新冠患者，从开始治疗到核酸检测阴性只需 7 天，低于对照组克力芝单药的 12 天。

2020 年 3 月 23 日，《金融时报》报道了艾伯维放弃克力芝专利的新闻，这家药企是全球首家放弃了治疗新冠药物专利权的公司。2020 年 4 月 16 日，CEO 冈萨雷斯还出现在 CNBC 的访问上，表示艾伯维还将捐赠 3500 万美元来帮助能力不足的医疗系统和资源匮乏的社区，以建立临时医疗场所、提供医疗用品、并资助贫困人士食物。对于公司员工个人捐赠出的每一美元，艾伯维都会匹配额外的一至两美元，使个人慈善的力量更强大。而对于公司员工自身在疫情期间出现的需求，艾伯维也有员工救济计划，以提供还贷、交房租和生活方面的帮助。

新冠疫情排山倒海而来，世界被席卷进入了一场数十年不遇的灾难中。冈萨雷斯带领着艾伯维公司，正在全力以赴去做力所能及的事情。不过，无论艾伯维能做多少，对于疫情引发的世界危机也似乎只是杯水车薪。

七年星光 百年征程

艾伯维公司于 2013 年正式立名挂牌，在 2019 年就凭借 332.7 亿美元的年销售额在全球制药巨头中位置第七。不过，它即非一夜暴富，也没有召唤神龙的法宝，如此辉煌的今日是奠基于过去百年的积淀，其历史传承应该追溯回 1888 年。

那一年，刚满 30 岁的美国执业医师华莱士·凯文·雅培（Wallace Calvin Abbott）在芝加哥创立了一家以自己为名的雅培生物碱公司，致力于用高质量的方式来配制已有的药物。与其它公司的药剂师相比，这位密歇根大学培养的老牌博士明显技高一筹。他利用某些植物的活性成分，通常是吗啡、奎宁、土的宁和可待因等生物碱，制成了微小的“剂量颗粒”。比起普通药物，这种小药丸的剂量更准确也更有效。凭借着这一当时的“高科技”，雅培生物碱公司在成立的当年卖出了 2000 美元的小药丸。这笔钱在当时有多少的购买力呢？那个年代，美国工人每周工作约 60 个小时，每年收入约为 420 美元；而一辆奔驰汽车的制造成本在 150 美元。2000 美元的年收入虽然不算太多，不过，雅培就这么朴实而踏实地起步了。

到了 1910 年，它的目录中已有 700 多种药品，市场覆盖最初在美国本土展开，先后于纽约、旧金山和西雅图开设了分部；其后也开始了国际化扩张，逐步在多伦多、伦敦和印度扎下了脚跟。当公司的研究方向转向了更广阔的合成化合物后，它于 1915 年更名为“雅培实验室 Abbott Laboratories”。1921 年，雅培博士去世，伯迪克（Alfred Burdick）博士被任命为公司的第二任总裁。在他任下，雅培于 1922 年从 Ravenswood 迁至更加繁华的北芝加哥，并于八年后在芝加哥证券交易所上市，当时它以每股 32 美元的价格共发行了 20,000 股，筹资 64 万美元。

“雅培实验室”的名字虽然低调，内涵却极为丰盛，在制药界贡献了一个又一个的里程碑。第一次世界大战期间，它的杀菌剂氯嗪用于清洁士

兵的伤口，大大降低因感染而死亡的人数。20 年代之后，它又推出了丁醇类麻醉剂 Butyn，从此开启了雅培在麻醉领域长期的霸主地位。1930 年问世的麻醉剂 Nembutal 成为了它最长寿的一款产品；而 1936 年，它又引入了另一款麻醉剂 Pentothal。1945 年，雅培推出了第一种癫痫病的治疗方法 Tridione。1946 年，它成为第一家拥有放射性药物特殊实验室的制药公司，也借此创立了全球领先的免疫诊断业务。1953 年，它又率先推出了一种放射性胶囊，里面装有不可见、却能够被精确控制的放射性碘薄膜，从而简化了甲状腺疾病的诊断和治疗。1980 年之后，雅培推出了 TDX 治疗药物监测系统，随后，又有一种新的癫痫病药物 Depakote 获批上市。

在抗艾滋病领域，雅培也贡献良多。1985 年，它推出了第一个 HIV 抗体检测方法。1996 年，它的第一款蛋白酶抑制剂药物 Norvir (ritonavir) 与其它抗逆转录病毒药物联合使用，用于治疗 HIV。2000 年，下一代抗 HIV 药物克力芝 Kaletra (洛匹那韦 / 利托那韦) 获批上市。

看到这里，读者诸君不禁要问，文章开始时不是清晰点明了克力芝是艾伯维公司的药品，怎么它又另有其主呢？这个问题的答案，维系在一位不同寻常的制药人迈尔斯·怀特 (Miles White) 身上。

成于怀特 分于怀特

怀特拥有斯坦福大学的工程学士和 MBA 学位，他先就职于麦肯锡，后于 1984 年加入雅培实验室。经过 14 年的摸爬滚打，他于 1998 年就任公司 CEO，第二年又开始兼任董事长。他开始执掌雅培王权的时候仅有 43 岁，整个升迁过程堪为乘着火箭般迅速。怀特在中国还有一个中文名字“白千里”，为行内人士所熟知。

怀特的前一任 CEO 杜安·伯纳姆 (Duane Burnham) 风格相当保守低调，很少公开露面，也避免对公司作过多宣传。福布斯杂志曾报道，他经常对员工说，浮出水面的鲸鱼容易被鱼叉击中。怀特上任之后，画风瞬

间大变，他不仅常常出现在媒体镜头之下，还先后出任芝加哥联邦储备银行行长、麦当劳和卡特彼勒的董事会成员、芝加哥经济俱乐部会长、以及美国药品研究与制造商协会会长。这些非核心性的公众工作，大大提高了雅培在投资者和公众中的知名度。尽管每天要处理的事情此起彼伏、繁杂繁重，是普通人 24 小时内无法完成的，但怀特却从来不欠章法和效率。2020 年 4 月，他荣誉退休，成为了标准普尔 100 家指数公司中任期第六长的 CEO。这家公司在他长达 22 年的领导期内，创造了大约 2500 多亿美元的股东价值。

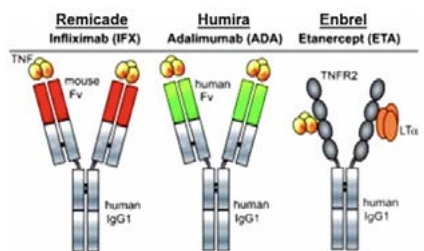
与其它制药巨头一味兼并扩张的道路不同，怀特领导下的雅培却有得有舍，有合有分。他在 CEO 任上的商业成果辉煌，除了其它一些小规模拆分和购买，根子还是扎在战略性的一次“送往”和一次“迎来”中。

雅培历史上意义最重要的一次“送往”，怀特早在 2011 年就开始起心动念，最终在 2013 年尘埃落定。随着生物制药产业进入了蓬勃兴旺的发达期，怀特意识到投资者对雅培的传统业务和创新药物有着不一样的估值和投资意向，于是，他决定将公司拆分为两家公司：多元化经营的传统业务仍然归于雅培，而生物制药的创新业务将归于一家新成立的艾伯维。经过一年的过渡和准备，2013 年 1 月 2 日，也就是在雅培实验室成立 125 周年的时候，我们文章的主角艾伯维公司横空出世，携带着以研发为核心的生物制药资产一骑绝尘，正式在纽交所挂牌上市。当天，它的股价为 39.42 美元，之后便一飞冲天，势不可挡。

除了这次“送往”，怀特还决定了一次意义重大的“迎来”，从而铸就了这家新兴生物制药公司的核心发动机，艾伯维才得以展开雄鹰般的双翼。

把镜头推回到 1993 年，在大西洋的另一岸悄然发生了一件事情，不过当时并没有任何一个人意识到它的价值。那一年，德国的化学巨头巴斯夫生物研究公司 (BASF) 和英国的剑桥抗体技术公司 (CAT) 合作开发出一种新的 TNF 单抗药物。研究团队以噬菌体显示技术和融合蛋白库，筛选出一个特定抗原表位的 TNF 抗体，经过人源化加工处理，得到第一个完全人源化的 TNF 单抗药物 D2E7。

巴斯夫认为制药领域并非自己的核心竞争力所在，2000 年初就开始计



Remicade (英夫利昔单抗)，Humira (修美乐)，
and Enbrel (依那西普) 三者的比较

划把这一部门卖掉。巴斯夫刚想打瞌睡就碰到了枕头，当时的雅培正在闹药品管线的饥荒，到处寻找值得购买的药品。怀特坐镇之下，公司豪赌了一把，斥巨资 69 亿美元将巴斯夫的制药部门 BASF-Knoll 买了下来，也收下了这款 TNF 单抗药物 D2E7。

当时市场上已有了两个在售的 TNF 抑制剂，分别是安进 / 辉瑞的 Enbrel (依那西普)，以及强生的 Remicade (英夫利昔单抗)。这两款药物的作用机理和 D2E7 的高度相似，它们不仅系出名门望族，而且先发优势强劲。雅培这桩昂贵的交易看似连回本的可能性都微乎其乎，更不用妄谈能为商业竞争带来更多的筹码了。不过，卓越的商业领袖确实能见人之未见，工商管理背景的怀特对药有着极高的敏感度。实际上，安进 / 辉瑞的 Enbrel 是一种 TNF 受体-IgG 融合蛋白，强生的 Remicade 是一种小鼠-人类嵌合抗体，而只有 D2E7 是完全人源化的抗体。正是这一点被众人所忽视的巨大区别，将 D2E7 成就为一代世纪药王，它就是阿达木单抗修美乐 (Humira)。这款药在 2002 年底获得了 FDA 批准，在美国开始销售。数年间，它在全球开展了 70 多项临床研究，累计有超过 3 万多的受试者。截至 2016 年初，它在 87 个国家和地区上市，适应症也在不断扩充，包括了类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎、脊柱关节炎、幼年特发性关节炎、溃疡性结肠炎、儿童节段性回肠炎、儿童克罗恩病、化脓性汗腺炎、葡萄膜炎等等自身免疫系统的重大疾病。

这款药物在获批之后的十八年，一路凯歌高奏，远远将 Enbrel 和 Remicade 抛在了身后。滚滚红利扑面而来，它在连续八年蝉联全球药王之后，于 2018 年达到了历史最高年销售额 199.4 亿美元；虽然 2019 年的销售额下降了 3.9% 为 191.4 亿，依然是宝座上妥妥的药王。这两个数字意味着什么？2019 年排名在世界 500 强最后一名的法国液化空气集团，全年的销售额只有 248 亿美元。这一款单药，几乎每年都能够卖出了一家世界 500 强的营收。估计在专利彻底失效的 2023 年之前，Humira 的全部销售额将累计达到 2400 亿美元，也就是近 2 万亿人民币。对比之下，这桩买卖真是以微本而搏到万利，当初用以购买它的 69 亿美元甚至可以忽略不计了。

根据怀特的战略规划，Humira 自从 2013 年之后不再属于雅培实验室，转而属于另翼单飞的艾伯维。

回顾一下怀特带领雅培所创下的一番功业：1998 年他刚刚接手 CEO 时，雅培的市值徘徊在 750 亿美元左右；2013 年艾伯维离开雅培时，雅培的市值在 1000 亿美元左右；2020 年 4 月他离任 CEO 时，雅培和艾伯维的市值双双在 1600 亿美元左右，相加高达 3200 亿美元。在他的金指点化之下，投资者获得了近 2500 亿美元的价值，为此，怀特连续 11 年入选美国《Barron's》周刊“全球最佳 CEO 榜单”。

老当益壮的“铁帽子王”

2013 年 1 月，艾伯维在纽交所单独挂牌时，市值仅为 180 亿美元，不过数月之后，它的市值就超过了老东家雅培。成立的当年，它就以卓越的销售业绩跻身进入了“全球十大制药巨头俱乐部”，专注于免疫、肿瘤、神经退行性疾病、病毒等四个医药方向。2019 年，它的年销售额高达 332.7 亿美元，其中的 58% 都是药王 Humira 所贡献的。

当怀特从老雅培划分出这一部份最有发展潜质的优良资产时，他将它

们交到了负责老雅培药物研发的执行副总裁理查德·冈萨雷斯（Richard Gonzalez）的手上，委任其为艾伯维的创始 CEO。

刚一出场的时候，这位在雅培工作了 30 年的冈爷脚踩着老公司百年积淀的风火轮，手握着 Humira 这条所向披靡的混天绫，如同托塔李天王的儿子哪吒那般威风八面。不过，他这位含玉而生的“富二代”并不好当，因为他接过的盘面隐藏着一个巨大的危机。这个危机如果能够被攻克，艾伯维能够继续安享太平盛世；如果不能够攻克，在竞争激烈的制药行业，艾伯维喘息间就会被其它公司吞没。这个危机，就藏在占到公司整体销售额近 60% 的药王 Humira 之中。过于单一依赖一款大药的风险较大，把握不好就会爬得越高摔得越惨。一旦它进入专利断崖，所引起的销售下滑如果得不到替补药物的支撑，公司终将危在旦夕。实际上，Humira 在欧洲的专利已经在 2018 年 10 月到期，而它在美国的专利也将在 2023 年到期。冈萨雷斯上任之时就开始了与时间的赛跑，公司必须在 Humira 的专利保护期内拿出一套应对策略和数款替补好药。

这位接盘侠的德才堪以此任吗？

在博士、医生、教授、MBA 等高学历比比皆是的制药业，冈萨雷斯的教育背景足以颠覆我们对一个巨无霸药企老大的认知，因为他根本没有大学学位。2002-2007 年间，至少在九份法律文件中，他的学历均被标注为休斯敦大学的化学学士和迈阿密大学的生物化学硕士。然而，在艾伯维单独挂牌之前，公众发现他不过只是在这两所大学学习过，根本没有获得过任何学位。当然，没有学历却对世界经济和科技产生了本质性影响的精英很多，先有比尔盖茨，再有乔布斯。在这份“由实践所检验出强大领导力”的榜单中现在又多了一位冈萨雷斯，那又何妨呢？其他一些没有学历的 CEO，往往会到名校渡一层 EMBA 的金，用以修复自己的背景，但他丝毫不屑于此道。大学没有毕业又怎么样？凭实力他就是冈爷，配得上每年 2000 万美元的薪酬！

冈爷还有一段不寻常的经历，足以说明了他雅培体系中“铁帽子王”的地位。2007 年，他就第一次从雅培实验室退休了，那时候他才 53 岁，原

因是被诊断为咽喉癌。但公司不可一日无冈爷，2009 年他被治愈之后，在公司的一片欢呼声中马上又重返雅培。之后，他便迅速被怀特委以重任，挂帅艾伯维。如今，年届 66 岁的冈爷老当益壮，似乎咽喉癌给他留下的痕迹更多是一份对生命的尊重。也许，这就是艾伯维在新冠期间率世界先河，放弃了克力芝专利权的一个主要动因吧。

冈爷带着艾伯维努力孵化新的药品管线，每年都以总销售额 18% 至 32% 的比例在药品研发上投资 50 亿至 100 亿美元。不过，Humira 这个数十年一现的奇迹始终可遇不可求，并非用钱、系统、勤奋就能孵化出来的。因此，冈爷也对外奉行“大鱼吃大/小鱼”的战略，激进地为公司的未来铺路，其中也有重大收获。

“上帝的礼物” BTK

2015 年 3 月，艾伯维以 210 亿美元的成交价格将 Pharmacyclics 公司纳入囊中，从而获得了首款 BTK 药物 Imbruvica 的 50% 权益（美国之外的权益属于强生）。诞生之初，Imbruvica 就被称为“上帝的礼物”，许多本来不再有生存希望的血癌患者的命运因它而改写了。针对广泛的血液系统恶性肿瘤，这款药具有较强的临床疗效，能带来约 70-80% 的缓解率。

Pharmacyclics 公司成立于 1991 年，像其它力量微小的生物制药公司一样，可能在弹指间就灰飞烟灭。创始人和时任 CEO 的理查德米勒（Richard Miller）曾经是斯坦福大学的肿瘤医生和教授，有一位与自己在生物制药界双宿双飞的重量级实力派妻子，即罗氏前 CMO 和 ASCO 的前主席桑德拉·霍宁 Dr. Sandra Horning（请参考我那篇关于罗氏的文章）。在重重起伏的创业过程中，米勒一直坚持肿瘤方向的研究，并在偶然的机会有得到了一款

BTK 抑制剂 Imbruvica。由于该药在犬类淋巴癌的动物试验上表现出色，Pharmacyclics 在下一任 CEO Robert Duggan 的领导下，于 2009 年开始了一期临床试验。当时入组了 50 例晚期 B 系肿瘤患者（滤泡、CLL/SLL、套细胞、弥漫大 B、边缘区、华氏巨球蛋白血症），总体 ORR 为 60%，并呈现出良好的安全性。

2011 年，BTK 的二期开始后，这家小公司也基本弹尽粮绝了。这时候，一位神一般的队友出现在 Pharmacyclics 的命运中，它就是在排名如流水般轮换的医药健康领域永远稳坐老大位置的强生公司。强生为这一合作付出了 10 亿美元的代价，并派出了制药史上最为强大的临床开发团队来共同主导 Imbruvica 的后期研发，因而获得了这款药物的一半拥有权。强生的临床开发力量确实超“强”，他们以智慧型的设计方案和急行军般的执行力，跑出了地球人的最快速度，画面可以借用巴顿将军在二战时“天降神兵”的镜头进行脑补。这一全球首款 BTK，从强生接手到 FDA 批准上市，只用了不到两年时间。而在首次获批之后短短 14 个月内，FDA 就同意让它用于四类血液癌症的治疗。

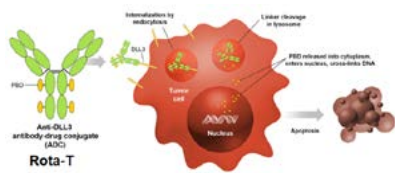
2015 年，正当强生准备以 170 亿美元买下 Pharmacyclics，从而 100% 享有 Imbruvica 的收益时，冈爷却以 210 亿美元从强生手中截胡，完全拥有了 Pharmacyclics 公司。此后，这款“上帝的礼物”每年都为艾伯维贡献着自己超过 50% 的收益，2016 年为 16 亿美元、2017 年为 26 亿美元、2018 年为 36 亿美元、2019 年为 46.7 亿美元，成为了艾伯维账本上仅次于 Humira 的第二大重磅药品。（备注：2019 年 Imbruvica 的销售额为 76.6 亿美元，由于艾伯维还可以从强生收取的 royalty，共计收入为 46.7 亿美元）。短短四年间，这款全球血液肿瘤药物中销售额最高的药物，已经为艾伯维贡献了 124.7 亿美元，达到了购买价格的 59.3%。

这款“上帝的礼物”于 2020 年 4 月 21 日又传出一个喜讯，它获得了 CLL 白血病的第 11 个 FDA 批准，其市场潜力不断扩大。可惜的是，由于艾伯维只握有它 50% 的权益，依然不能够将它当作替补 Humira 的大靠

山。最近几年，BTK 的赛道也变得越来越拥挤，2017 年 AZ 的 Calquence（acalabrutinib）获批，2019 年百济神州的 Brukinsa（zanubrutinib）又再次获批，未来还会有其它更多公司涌进 BTK 的市场。不过，依靠着良好的药效和首发优势（First Mover Advantage），Imbruvica 仍然是艾伯维手中的一张王牌。

“滑铁卢的诅咒” Rova-T

基于 Humira 和 Imbruvica 这两次成功并购的经验，艾伯维对买买买更加有信心，继续在全球虎视眈眈地寻找猎物。正在这时候，一家年轻的生物制药创新公司 Stemcentrx 走入了它的视野。Stemcentrx 公司发现了一个新药 Rota-T（DLL-3 ADC），似乎能够对小细胞肺癌起到显著的疗效。在初期的临床试验中，病人的反应情况看似相当积极。小细胞肺癌是一个很大的适应症，已有多多年没有新药获批，如果 Rova-T 能够成功，它可能贡献的年销售峰值有望达到 50 亿美元。急于攻城掠地的艾伯维经不住如此诱惑，在 Rova-T 还缺乏足够临床数据的时候，于 2016 年 4 月再一次斥巨资 58 亿美元，将 Stemcentrx 纳入了旗下。如果加上未来 40 亿美元的里程金，这



Rota-T 对小细胞肺癌的模拟作用机制

一笔交易的总价将接近 100 亿美元。

很可惜的是，这一个骰子投下去之后，结果却满盘皆输。冈爷领导下的艾伯维这次看走了眼，2018 年 3 月 Rova-T 研发失败，艾伯维解雇了 178 名相关研发人员。相应的坏消息传到了股市，公司股票从 123 美元的高位如水泄般连连下跌，至 2019 年 6 月，被腰斩至 67.18 美元。

“抹平经营皱纹”的 Botox

58 亿美元的巨额投资损失、急速下跌的股票以及日日临近的 Humira 专利断崖期，这三座大山齐齐压顶，迫使艾伯维必须尽快找到一条“华容道”来脱离险境。这时候，另外一家制药巨头艾尔健 Allergan 吸引了冈爷的注意力。2018 年，Allergan 实现了 157 亿美金的销售，它至少在销售体量上可以与药王 Humira 勉强一比，不失为稳定态势的一个可选方案。

两家公司一拍即合，2019 年 6 月艾伯维一举豪掷 630 亿美元，宣布买艾尔健。消息传到华尔街，艾伯维的股价应声下跌 16%，堪称公司单独挂牌以后最惨淡的一天。与之形成强烈对比，艾尔健的股价却即时上涨了 25%，因为它“终于被成功卖掉了”。而这一个双引号背后，又有一系列起承转合的大戏。

1950 年，艾尔健在美国加州成立，七十多年身经多次合并与被合并，其产品管线主要触及医美、眼睛护理、神经科、妇女健康和泌尿学等领域。它最大的一款产品就是用于肌肉麻痹和医美的 Botox，2018 年销售额为 35.77 亿美元，占该公司全部销售额的 22.8%。与其它药物不同的是，由于仿制困难等原因，它目前基本没有受到专利断崖的威胁。

艾伯维将目光瞄准艾尔健时，意味着在运营压力之下，它已经不可能在

抗癌领域一条路走到黑了，必须在新的医药管线上开枝散叶。

艾伯维不是第一家打算迎娶艾尔健的公司。2015 年，辉瑞公司也曾计划收购它，并开出了 1600 亿美元的高价。遗憾的是，这次豪门联姻被奥巴马政府以税收倒置 (tax inversion) 为理由叫停，艾尔健因而元气大伤。2016 年，它亏了 18.2 亿美元，2017 年为 59.2 亿美元，而 2018 年竟然高达 62.5 亿美元。巨亏四年之后，艾尔健的投资者听到它“终于成功被艾伯维买走”的消息，立马用金钱表达出欣喜之情，它的股价迅即上涨了 25%。

对于艾伯维而言，这次并购的价格为 630 亿美元，算上通货膨胀的因素，仅仅为辉瑞报价的零头。不过，由于买的是一家巨亏的公司，这好像并不是一桩“划算”的交易。对此，艾伯维的投资者也用金钱表达出愤怒，股价下跌了 16%。当时在他们看来，注射到艾伯维的这一针 Botox，可能无法抹平它经营中的皱纹，相反会引起肌肉瘫痪吧。

2020 年 5 月 8 日，艾伯维宣布正式完成了这一在制药业内意义重大的收购。根据 FiercePharma 的统计，合并后的新艾伯维在 2019 年的营收达到了 493.6 亿元，在药企排名上从第七位上升到第四位，仅排在强生、罗氏和辉瑞后面。

除了本文详细介绍的三大买买买，艾伯维还曾在 2014 年 1 月拿下了 ImmuVen，在 2019 年 7 月拿下了 MavuPharma。这两桩交易的金额不详，但都将不同领域的新技术带入了艾伯维。表 19-1 是 2013 年以来 Abbvie 的主要收购公司摘要，但与其他伙伴的小型合作并不包括在内。

销售与核心药品

2019 年，艾伯维的销售收入为 332.7 亿美元，只比 2018 年的 327.5 亿美元微增了 1.6%。然而，2018 年由于 Rota-T 药物失败而注销了 58 亿美元，

时间	公司	金额 (亿美元)	主要交易资产
2019年7月	MavuPharma	NA	获得了MAVU-104, 一种治疗癌症的STING调节剂
2019年6月	Allergan	630	获得了肉毒杆菌, 其他化妆品, 以及眼部护理、中枢神经系统、和胃肠的药品和研发管线
2016年4月	Stemcentrx	58	获得了用于小细胞肺癌治疗的Rova-T (DLL3 ADC)
2015年3月	Pharmacyclics	210	获得了BTK抑制剂 Imbruvica
2014年1月	ImmuVen	NA	获得了用于快速筛选和优化可溶性TCR受体的平台

表 19-1 艾伯维主要收购公司摘要

2018 vs. 2019 Revenues & Earnings of AbbVie		
	2019	2018
Net revenues	\$ 33,266	\$ 32,753
Cost of products sold	7,439	7,718
Selling, general and administrative	6,942	7,399
Research and development	6,407	10,329
Acquired in-process research and developmer	385	424
Other operating expense (income)	(890)	500
Total operating costs and expenses	20,283	26,370
Operating earnings (loss)	12,983	6,383
Interest expense, net	1,509	1,144
Net foreign exchange loss	42	24
Other expense (income), net	3,006	18
Earnings (loss) before income taxes	8,426	5,197
Income tax expense (benefit)	544	(490)
Net earnings (loss)	\$ 7,882	\$ 5,687

2018-2019 年年销售额与净利润对比

研发费用高达 103.3 亿美元，净利润仅为 56.9 亿。2019 年，艾伯维的研发费用自然降回到 64.1 亿美元，导致其净利润高达 78.8 亿美元，比 2018 年的增长近 22 亿美元，增幅高达 38.6%。受到这一利好影响，艾伯维的股票在年初新冠之前，回升至 95 美元。

如果按照治疗领域来分析艾伯维 2019 年的销售成绩单，免疫学仍然是

Sales of Abbvie's Leading Products

	2019 (\$MM)			2018
	U.S.	Int'l.	Total	Total (%Chg)
ADJUSTED NET REVENUES	\$23,907	\$9,359	\$33,266	2.7%
Immunology	15,222	4,349	19,571	(0.8)
Humira	14,864	4,305	19,169	(2.9)
Skyrizi	311	44	355	n/m
Rinvoq	47	—	47	n/m
Hematologic Oncology	4,351	1,115	5,466	39.3
Imbruvica*	3,830	844	4,674	30.2
Venclexta	521	271	792	>100.0
葛 HCV	1,473	1,456	2,929	(17.7)
Mavyret	1,473	1,420	2,893	(14.6)
Viekira	—	36	36	(77.6)
Other Key Products	3,019	1,770	4,789	(2.1)
Creon	1,041	—	1,041	12.2
Lupron	720	167	887	0.5
Synthroid	786	—	786	1.3
Synagis	—	718	718	0.9
Duodopa	97	364	461	11.7
Sevoflurane	74	274	348	(7.4)
Kaletra	38	245	283	(12.9)
AndroGel	172	—	172	(63.3)
Orilissa	91	2	93	>100.0

2019 年艾伯维年销成绩单

主力军，贡献了总销售额的 58.8%，达 195.7 亿美元。其次是肿瘤学，贡献了 16.4%，达 54.7 亿美元。接下来是占 8.8% 的 HCV，达 29.3 亿美元。

排名前五位的畅销药品依次为：贡献了 57.6% 的 Humira，达 191.7 亿美元；贡献了 14.1% 的 Imbruvica，达 46.7 亿美元（注：强生的另外一半收入并未计算在内）；贡献了 8.7% 的 Mavyret，达 28.9 亿美元，贡献了 3.1% 的 Creon，达 10.4 亿美元；以及贡献了 2.7% 的 Lupron，达 8.9 亿美元。

这五种药物的销售与 2018 年相比，Humira 和 Mavyret 在下降，Lupron 持平，Creon 增长了 12.2%，而 Imbruvica 的增长竟然高达 30.2%。

这五款药物中，除了 Humira 日益临近的专利断崖期令人担忧，HCV 药物 Mavyret 也相当令人糟心。它正经历着吉利德 HCV 药物类似的命运，成为了“自己成功的受害者”。由于这些药物能够“治愈”患者，倒反让它们自身失去了可持续的商机。

从上表上看，两款老药仍然出乎意料地为 AbbVie 的利润增长做出了巨大贡献，它们是 Creon（一种胰腺酶补充剂）和 Lupron（过去 Abbott-

Sales of Key AbbVie's Products (Q1-2020)

	Net Revenues (in millions)		
	<u>U.S.</u>	<u>Int'l.</u>	<u>Total</u>
ADJUSTED NET REVENUES	\$6,158	\$2,461	\$8,619
Immunology	4,004	1,085	5,089
Humira	3,656	1,047	4,703
Skyrizi	266	34	300
Rinvoq	82	4	86
Hematologic Oncology	1,167	382	1,549
Imbruvica	966	266	1,232
Venclexta	201	116	317
HCV	234	330	564
Mavyret	234	325	559
Viekira	—	5	5
Other Key Products	769	543	1,312
Creon	276	—	276
Lupron	195	38	233
Synthroid	205	—	205
Synagis	—	270	270
Duodopa	25	99	124
Sevoflurane	16	63	79
Kaletra	14	72	86
Orilissa	30	1	31
AndroGel	8	—	8

2020 年第一季度艾伯维销售业绩表

Takeda 合资公司 TAP 公司时的前列腺癌旧药)。

在艾伯维 2020 年第一季度的业绩表上，出现了三位销售额在 3 亿美元左右的后起之秀，它们都有极大可能在本年度就迈进十亿美元的重磅药物俱乐部。

其中，斩获了 3 亿美元的 Skyrizi (risankizumab) 是与勃林格殷格翰公司合作的 IL-23 抗体。它于 2019 年 4 月被批准用于治疗中度至重度斑块状银屑病。目前它还有多个针对其它适应症的 2 期和 3 期临床试验正在进行。这款药和另外一款口服 JAK-1 抑制剂 Rinvoq，同时被艾伯维押下重注，希望成为 Humira 专利到期后的重点明星药物。

此外，艾伯维自主研发、后期又与基因泰克共同进行临床开发的 BCL2 小分子抑制剂 Venclexta (venetoclax) 已经获批用于 CLL 和 AML，今年第一季的销售额为 3.2 亿美元。目前，它针对复发 / 难治多发性骨髓瘤的 3 期临床，以及针对 MDS、ALL 和其它实体瘤的 1 期或 2 期临床也正在进行中。收入达到了 2.7 亿美元的 Synagis (palivizumab) 是一款获批用于预防婴儿和幼儿呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染的旧药。它原来属于阿斯利康，后来艾伯维获得了它在美国市场以外的商业经销权。而阿斯利康于 2018 年 11 月，以 1.5 亿欧元的价格把这款药的美国经销权也出售给了瑞典制药公司 Sobi，从而彻底退出了该药的拥有权。

药品管线与未来

艾伯维的在研管线分为四个主要领域：免疫学、肿瘤学、神经科学和其它类别，公司内部称为它们为“目标投资”领域。

随着 Humira 的巨大成功，它最为关注的领域当仁不让是免疫学，如前一段所介绍，正大力投资于两款药物。一款为 IL-23 抗体 Skyrizi，另一款为小分子口服 JAK-1 抑制剂 Rinvoq，其 7 项随机的 3 期临床试验正在进行中，

AbbVie R&D Pipeline
Select Pipeline Assets and Programs

As of February 7, 2020

Phase 1	Phase 2	Registration / Phase 3
- ABBV-157 (RORγT) - ABBV-154 (TNF-Steroid ADC) - ABBV-151 (GARP+TGFβ1) Solid Tumor - ABBV-155 (Bcl-2) Solid Tumor - ABBV-181 (GDF-15) Solid Tumor - ABBV-321 (GFR ADC) Solid Tumor - ABBV-369 (OX40) Solid Tumor - ABBV-145 (SLLAR/PSF) Solid Tumor - ABBV-421 (TRAIL) Solid/Heme Tumor - ABBV-744 (BET) Heme Tumor - ABBV-307 (CD40) Solid Tumor - ABBV-CX-202P (CD11) Solid/Heme Tumor - ABBV-647* (PTK ADC) NSCLC - ABBV-611 (SE2 ADC) SCLC - Venclexta® (Bcl-2) ALL - Venclexta® (Bcl-2) Solid Tumor - COWR22* (CD5-PSMA) Prostate Cancer - CLB500/PSMA19 (αCAR-T) Heme Tumor - TN6-328P (CD3-ICAM1) MM - TTX-63P (CD33) Solid Tumor - ABBV-0605* (α-Synuclein) PD - ALX02* (TREM2) AD - ALX0P* (CD33) AD - ABBV-405 (TJAM2) Filarial Diseases	- Skyris® (IL-23) Atopic Derm - Skyris® (IL-23) HS - ABBV-3373 (TNF-Steroid ADC) - ABBV-499 (BTK/JAK2) RA - ABBV-599 (BTK/JAK2) SLE - Ravagliflozin (CD40) UC - Imbruvica® (BTK) Solid Tumors - Venclexta® (Bcl-2) MDS - Teliso-V (αMet ADC) NSCLC - ABBV-8E12* (Tau) AD - Electamab (RGMa) MS - ABBV-22224691-3087 (PFTB: C10FTRP) Cystic Fibrosis - Eltigra® (Gα12q) PCOS	- Rinvoq (JAK-1) PsA - Rinvoq (JAK-1) CD - Rinvoq (JAK-1) Atopic Derm - Rinvoq (JAK-1) UC - Rinvoq (JAK-1) CGA - Rinvoq (JAK-1) AS - Rinvoq (JAK-1) Axial SpA - Skyris® (IL-23) CD - Skyris® (IL-23) UC - Skyris® (IL-23) PsA - Imbruvica® (BTK) IL, rGHD - Imbruvica® (BTK) IL, FL - Imbruvica® (BTK) IL, MCL - Imbruvica® (BTK) R/R MCL - Imbruvica® (BTK) R/R FL/NGCL - Imbruvica® (BTK) IL, CLL - Veliparib (PARP) NSCLC - Veliparib (PARP) BRCA Breast Cancer - Veliparib (PARP) IL Ovarian Cancer - Venclexta® (Bcl-2) IL, CLL - Venclexta® (Bcl-2) IL, AML - Venclexta® (Bcl-2) AML, Maintenance - Venclexta® (Bcl-2) R/R MM s1/s1/s4 - Navitoclax (Bcl-2/Bcl-xL) Myelofibrosis - ABBV-161 (dopamine receptor) PD - Eltigra® + Hormonal Anti-Bact (Gα12q) Endometriosis

■ Oncology ■ Neuroscience
■ Immunology ■ Targeted Investment

艾伯维在研管线

适应症是所有流行的自身免疫疾病，例如牛皮癣、克罗恩病、特应性皮炎、溃疡性结肠炎、巨细胞动脉炎、强直性脊柱炎和轴突性脊椎炎等。

艾伯维还有一个主要的免疫管线药物是 ABBV-599，它实际上是两款药物 ABBV-105 (BTK 抑制剂) 和 ABT-494 (JAK1 选择性抑制剂) 的组合。目前，它正处于类风湿关节炎和红斑狼疮的 2 期临床开发中。其它早期的免疫管线药物还包括 TNF-Steroid ADC (ABBV-3373 / ABBV-154) 和小分子 RORγT 抑制剂 (ABBV-157)。

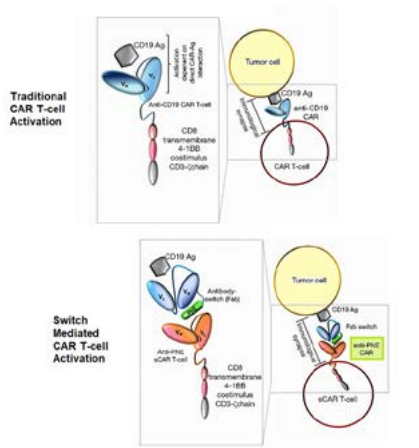
在肿瘤学方面，除了 Imbruvica 和 Venclexta 外，艾伯维重点关注自己的 PARP 抑制剂 Veliparib (ABT888)。该药走得坎坷，早在 2014 年就已进入三期临床开发，可惜 2017 年两个三期临床双双失败，其中一个适应症为 NSCLC，另一个为三阴性乳腺癌。不过，这款药后来又峰回路转，在 2019 年的 ESMO 会议上，艾伯维公布该药在一线卵巢癌的三期临床中呈现阳性，虽然它在另一个 BRCA + 乳腺癌的三期临床仅显示出少量改善。不过，随着 GSK / Tesaro 的 Zejula，以及 AZ/Merck 的 Lynparza 都早已获得了 FDA 批准，Veliparib 超车追上的可能性并不大。

其它肿瘤管线药物还有正在进行骨髓纤维化疾病 3 期临床的 Navitoclax (Bcl-2 / Bcl-xL) , 以及正在进行 NSCLC 2 期临床的 Teliso-V (cMet ADC) 。此外, 它还有长长的一个处于一期临床开发的药物清单, 包括: a) ADC 药物: ABBV-155 (Bcl-xLi ADC) , ABBV-321 (EGFR ADC) , ABBV-647 (PTK7 ADC) 和 ABBV-011 (SEZ6 ADC) ; b) 免疫肿瘤药物: ABBV-181 (PD-1) , ABBV-368 (OX40) , ABBV-927 (CD40) 和 TTX-030 (CD39) ; c) 双特异性抗体: ABT-165 (DLL4 / VEGF) , CCW702 (CD3-PSMA) 和 TNB-383B (CD3-BCMA) ; d) 其他: ABBV-151 (GARP + TGFβ1) , ABBV-621 (TRAIL) , ABBV-744 (BET) 和 ABBV-CX-2029 (CD71) 。

有趣的是, 艾伯维还与 Scripps 研究所下属的 Calibr 部门建立了 CAR-T 领域的合作关系, 共同开发的管线名为 CLBR001 / SWI019。Calibr 的“可切换 CAR-T 细胞平台”能够和一种被称为 SWI019 的抗体结合, 该抗体可以作为开关, 激活工程 T 细胞并引导它与癌症靶标接合。这能够允许医生通过改变 SWI019 的剂量来调节治疗的效力, 从而具备一定的安全性优势。临床前研究数据显示, 这一技术能在消除肿瘤的同时有效地降低细胞因子风暴的风险。

艾伯维在“神经科学”领域只有少数几个在研药物, 最主要的资产是帕金森氏病的多巴胺受体激动剂 ABBV-951, 而正处于一期临床阶段中的另一种帕金森药物 ABBV-0805, 是一种针对 α-突触核蛋白的抗体。Elezanumab (ABT-555) 是针对 RGMa 的抗体, 目前正处于治疗多发性硬化症的二期临床, 同时还具有治疗脊髓损伤和急性缺血性中风的潜力。在目前备受关注的阿尔茨海默氏病方向上, 它有 3 款药品管线 ABBV-8E12(Tau), AL002 (TREM2) 和 AL003 (CD33) 。

在艾伯维的“其它类别”领域, 有三款药物值得一提。Orilissa (Elaclix) 已于 2018 年获批用于子宫内膜异位症。这款非肽的小分子药物, 因其口服活性高, 而被认为是第二代 GnRH 调节剂。实际上, 它在结构上与 GnRH 并没有关系。目前, FDA 正在审查它针对子宫肌瘤的疗效, 而它用于多囊卵巢综合征的二期临床也正在进行中。此外, CFTR 调节剂 ABBV-2222 是一款用于治疗囊性纤维化的药物, 而泰乐菌素 A 类似物 ABBV-4083 则是用于治疗因寄生虫“Onchocerca volvulus”引起的河盲症。



艾伯维与 Calibr 合作开发的“可切换性 CAR-T 细胞治疗平台”

结语与启思

分析艾伯维，首先要从它的母公司雅培开始。纵观全球前十大药企，大多数都是以不断的并购重组来获得巨大体量和规模效应，雅培却是一位逆行者。怀特任 CEO 的时候，看到生物制药产业的兴盛和在投资市场上更高的估值，便顺势而为，将这一块业务剥离成立了艾伯维公司，自己则留下了传统的动物健康、医疗诊断、营养产品、动物麻醉用品、血管相关医疗器材等。这两家公司奔跑了八年之后，业绩如何呢？我们选择在健康产业具有类似产品线的强生公司（JNJ）作为对标企业，可以看到雅培和艾伯维加起来的业绩更让人欢喜。

从表 19-2 来看，无论是市值的增长率，还是销售增长率，雅培实验室拆分为雅培和艾伯维之后，跑得都比强生更快。过去八年，强生的市值

近乎翻了一倍，达到 95%；而雅培 / 艾伯维体系却翻了两倍更多，达到了 220%。强生的总销售额，仅仅增长了 26.2%；可雅培 / 艾伯维体系却翻了二十倍，达到 204.5%。对于两家踏踏实实做生意的好企业，这些数字的背后是铁铮铮的价值。实事求是地判断，过去八年之中，雅培 / 艾伯维体系确实更胜一筹。不过，以强生的体量跑出如今的速度，也实在难能可贵。任何企业的规模达到了如此“霸王龙”的级别，能够未见衰而日渐强大，本身已经是一个奇迹。

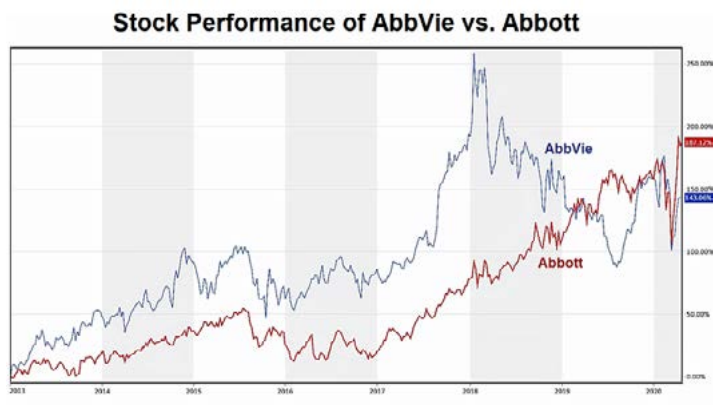
两家公司拆分之后的股价表现也值得关注，它们都呈现出明显的上升趋势。不过，艾伯维单独挂牌之后，很快就跑赢了母公司，并持续多年保持这一优势。这既得益于整体投资市场对生物制药科技的垂青，也得益于 Humira 的助力。2017 年 4 月，艾伯维宣布 Humira 在美国的专利可以延

市值增长比较		
	强生	雅培/艾伯维体系
2013年1月	2000 亿	1000 亿
2020年5月	3900 亿	3200 亿 (1600亿雅培;1600亿艾伯维)
增长率	95.0%	220.0%

销售增长比较		
	强生	雅培/艾伯维体系
2011年	650 亿	214 亿
2019年	820 亿	651.7 亿 (319亿雅培;332.7亿艾伯维)
增长率	26.2%	204.5%

备注：雅培和艾伯维的市值在2013年1月后分开。而销售额是从2012年开始单独计算的
单位：美元

19-2 强生与雅培 / 艾伯维体系比对



强生与雅培 / 艾伯维体系股价比对

长至 2023 年，之后短短八个月之内，股价上涨了一倍，在 2018 年 1 月 22 日攀升到了历史最高点 123.21 美元。这时候，两家公司的股价拉出了一倍的差距。2018 年 3 月开始，Stemcentrx 的新药 Rova-T 研发失败了，艾伯维的股票转头开始一路走低，而运营平稳的雅培却稳健地一步步攀升，在 2019 年又赶超上艾伯维。

怀特那一任决策层让人佩服的，不仅仅是顺势而为的智慧与果敢，还有当年买下巴斯夫制药部门 BASF-Knoll 时如炬的眼光。不过，制药行业铁定的规律就是，超低买超高卖的药王总是那么可遇不可求，无论是 Humira，还是它的前任 Lipitor 和后任 Keytruda，其诞生都有着超越了各种公司科学实力的幸运性。所以，无论冈爷带领下的艾伯维如何在自身的药品研发和对外购买上多么奋发图强，都不得不在一款款大药的兴衰中经历过山车般的股价涨跌。山穷水尽疑无路之际，为了保住市值，它也不得不走回到所有药企的传统生存之道上，那就是买买买。

这一次，艾伯维买进的艾尔健不仅管线相关性较远，还处于巨跌的势头

中。未来我们看到艾伯维的名字，大脑中呈现出的，是免疫与肿瘤等救命的大药，还是 Botox 这类让人更美的产品呢？无论如何，我们都依然希望这家伟大的生物制药公司继续伟大下去。

您是如何看待药企的合并和拆分的呢？您认为那一种战略更加有利于企业的长足发展？什么时候应该合并，什么时候应该拆分？欢迎您在留言区和我们沟通。

参 考 资 料

- ◆ http://www.caifuzhongwen.com/fortune500/paiming/global500/2019_世界500强.htm
- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/AbbVie_Inc.
- ◆ <https://finance.yahoo.com/quote/ABBV/>
- ◆ <https://finance.yahoo.com/quote/ABBV?p=ABBV&.tsrc=fin-srch>
- ◆ <https://finance.yahoo.com/quote/ABT?p=ABT&.tsrc=fin-srch>
- ◆ <https://finance.yahoo.com/quote/JNJ?p=JNJ>
- ◆ <https://fortune.com/fortune500/2019/abbvie/>
- ◆ <https://seekingalpha.com/symbol/ABBV>
- ◆ https://www.abbvie.com/our-company.html?utm_campaign=cc_herenow_2020_rep&utm_medium=psearch&utm_source=google&utm_content=brand%20core&utm_term=abbvie
- ◆ <https://www.allergan.com/investors/AbbVie%20Allerganhttps://www.biospace.com/article/abbvie-and-allergan-divest-assets-to-placate-regulators-ahead-of-close-of-merger/>
- ◆ <https://www.biospace.com/employer/397714/abbvie/>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/company/ABBV:US>
- ◆ <https://www.cnbc.com/quotes/?symbol=ABBV>
- ◆ <https://www.drugwatch.com/manufacturers/abbvie/>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/biotech/esmo-abbvie-s-parp-veliparib-finally-gets-a-win-but-can-it-compete>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/biotech/it-s-official-abbvie-dumps-rova-t-after-another-lung-cancer-flop>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/keyword/abbviehttps://www.fool.com/investing/2020/02/26/what-happens-with-abbvie-if-its-allergan-buyout-is.aspx>
- ◆ <https://www.forbes.com/companies/abbvie/#40b8936b510f>
- ◆ <https://www.investing.com/equities/abbvie-inc>
- ◆ <https://www.wsj.com/market-data/quotes/ABBV>

The background is a deep blue with abstract, swirling patterns and glowing light effects. In the top left corner, a magnifying glass is visible, with its lens reflecting a bright blue light. Several glowing blue spheres and particles are scattered throughout the scene, creating a sense of depth and movement. The overall aesthetic is futuristic and scientific.

主攻糖尿病的诺和诺德
(Novo Nordisk)，
能否靠 GLP-1 通杀全场？

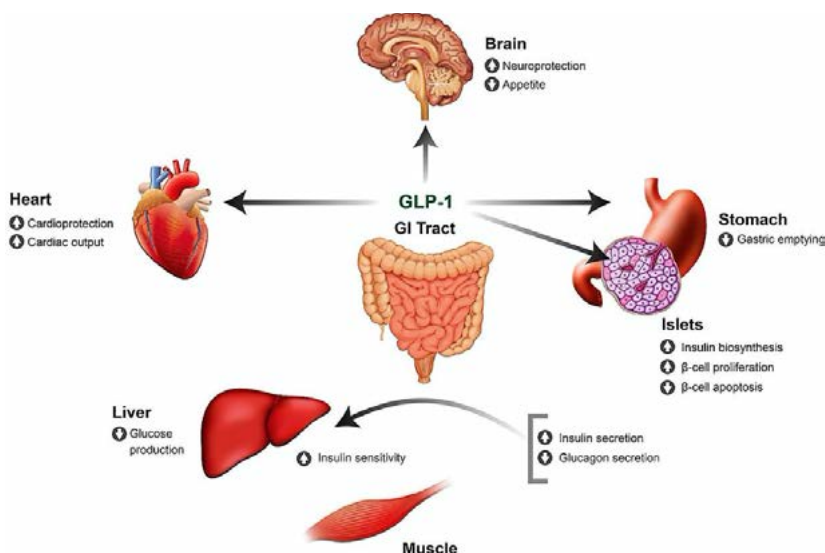
一城辉煌 再下两城

2020年5月的一天，丹麦首都哥本哈根在梦幻般清澈的蓝天白云中迎来了一年最好的季节。一位中年男士望着窗外一幢幢童话般的房子，眼神中有一份禁不住的喜悦和满足。手机再次响起‘叮咚’的一声，他低头一看，又一次会心的一笑。自从新闻发布以后，他已经接到了无数朋友和同行的短信与电话，祝贺他所领导的公司在新药临床方面取得的巨大成功。实际上，这款药物早已经获批糖尿病适应症，并且凭借在心血管方面的收益，在2020年第一季度取得不俗的销售业绩。目前，它又再下两城，很有可能在不久的未来拿下肥胖症和非酒精性脂肪性肝炎（NASH）两大新适应症。

这位志得意满的中年男子，仿佛在问自己：“Lipitor 之后的药王是 Humira，接替 Humira 的已经毫无悬念当属 Keytruda。K 药之后呢？我们的这款 GLP-1 激动剂 Ozempic/Rybelsus（Semaglutide, 索马鲁肽）未来将会在名药排行榜上占据什么样的位置？”

关于 GLP-1 激动剂这类药物的起源，我在《BMS 能否东山再起，靠的是 O 药还是 Celgene？》一文中已经记述得非常详细。GLP-1 是一种天然激素，一般在进食后从人体肠道中释放。它的功能是提高胰腺中的胰岛素分泌，同时减少肝脏释放的葡萄糖量，并减缓食物离开胃部的速度。所有这些机制的最终效果都是降低人体血糖的水平，尤其是在用餐后。GLP-1 激动剂药物则是通过模仿 GLP-1 激素的效果，从而达到降低糖尿病患者血糖的目的。此外，由于这些药物能减缓胃部排空和增加饱腹感，就能帮助人们降低食物的摄入量，达到诱导减肥的作用。

自从纽约的伍约翰（John Eng）博士于 1992 年解开了 GLP-1 之谜，已



GLP-1 激素在人体内的作用机理

经过过去近 30 年了。基于这一药理机制，目前已产生了多个大药，其中之一的索马鲁肽，堪为一代名花，盛开在以糖尿病药物为主的丹麦诺和诺德（Novo Nordisk）公司家中。文章开头的这位中年男士，正是它的当任 CEO 拉尔斯·约根森（另有中文名：周赋德）（Lars Fruergaard Jørgensen）。索马鲁肽目前有两种剂型，一周一次的注射剂型 Ozempic 和一日一片的口服剂型 Rybelsus，给病患带来了极大方便。在二型糖尿病的适应症上，2017 年 12 月，Ozempic 获得美国 FDA 批准治疗；2020 年 4 月，Ozempic 在中国申报上市，CDE 已承办受理。2019 年 9 月，Rybelsus 也获得美国 FDA 批准。

二型糖尿病、肥胖症和 NASH（非酒精性脂肪性肝炎），属于一家子慢性病的三兄弟，彼此之间有着紧密的致病机理：肥胖症和 2 型糖尿病的相关性一直比较明确，在一个涉及 22 个国家、并超过 850 万人的研究中发现，80% 以上的 NASH 患者处于超重或肥胖状态，其中 72% 血脂异常，44% 的患者被诊断为糖尿病。索马鲁肽这款 GLP-1 激动剂，不仅摘得了糖尿病

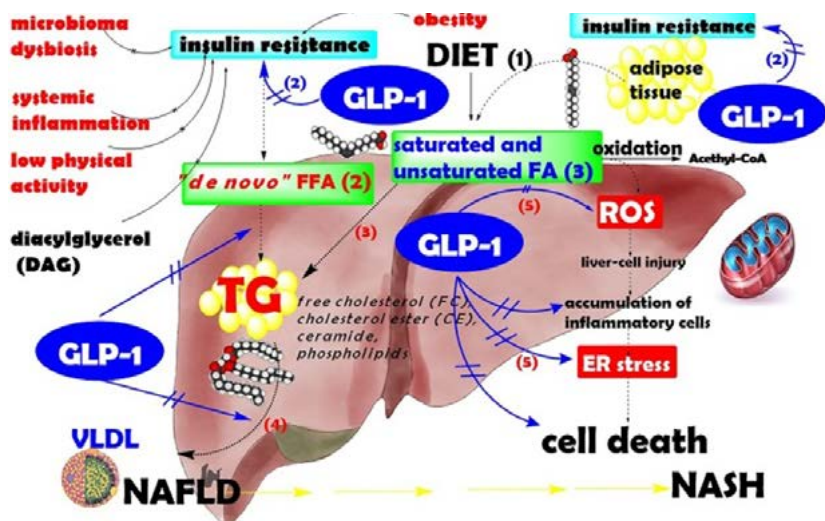
领域最佳疗效的桂冠，而且似乎对这三兄弟能起到连杀连克的功效。

2020年5月初，这款药物一个针对NASH疾病的二期临床试验揭盲），数据显示该药对NASH病症有明显的缓解作用，而且有效阻止了肝纤维化的趋势。其安全性也不错，最常见的不良反应大多只为胃肠道相关的副作用。NASH对健康的损害远远超过单纯性肝脂肪，至少1/4的NASH患者为肝纤维化阶段F2或更高（注：从F0至F4的范围如下：无纤维化[F0]，无间隔的门静脉纤维化[F1]，有少量间隔的门静脉纤维化[F2]，中央静脉和门静脉之间出现桥接纤维隔[F3]和肝硬化[F4]）。根据诺和诺德的说法：“索马鲁肽是人类迄今为止在NASH疾病方面最为伟大的进展”，很可能是第一款在美国获批上市的NASH药物。在此之前，医生对NASH的治疗大多仅为饮食调整、运动和减肥等。

2020年5月16日，索马鲁肽又传捷报。在一个为期68周的3期临床试验中，数据显示每周一次的用药能使受试者体重减轻17.4%。而在那些从来没有采取过其它抗肥胖疗法的受试者中，索马鲁肽的益处则更为明显，他们平均体重减轻到18.2%。

时间的魔法让许多事情有了沧海桑田般的改变。自古以来，人们一直为消除饥饿和营养不良而倾尽所有努力，现在忽然有天，我们不仅吃饱穿暖了，而且还要转而对付营养过剩和营养不平衡所引起的肥胖问题。早已预测到肥胖症市场日渐成长，诺和诺德多年前就在西雅图成立了一个专注于肥胖症的早期研发中心，并一直精耕于GLP-1激动剂。2019年，它在肥胖症领域的上一代GLP-1名药利拉鲁肽（Saxenda）已经占据全球肥胖处方药市场的56%。以销售额而言，Saxenda较2018年增长了47%，达到56.8亿丹麦克朗（8.23亿美元）（注：1丹麦克朗=0.15美元）。一路顺风顺水的诺和诺德在2019年的年报中信誓旦旦地表示，要在2025年前将其肥胖症药物的销售额翻一番。如今索马鲁肽再一次以实力“一马平川”，以卓越的疗效在此领域蟾宫折桂，诺和诺德确实乐不可支。

公司CEO约根森难以掩饰会心的笑意。如今，这驾名车“索马鲁肽”同时具备在糖尿病、NASH和肥胖症领域上驰骋的潜力。这三匹动力强劲的



关于 GLP-1 激素如何治疗糖尿病、肥胖症和 NASH 症的模拟机制

引擎,不可能不跑出惊天高速。这家童话之国丹麦的公司,有了这款名药护身,在未来多年内将以“胜似闲庭信步”的姿态来傲视同行的竞争了。

二代 CEO 一轮新浪潮

约根森的背景简直就是大药企 CEO 的标准套餐,中规中矩到没有一星半点的另类。他是一位地道的丹麦人,生于 1966 年 11 月。1991 年,25 岁的约根森获得了丹麦奥胡斯大学 (Aarhus University) 金融与工商管理硕士学位后,加入了本国最强的制药公司诺和诺德。他的第一份工作是担任公司内部经济与计划部门的经济学家,之后在荷兰、美国和日本的公司担任过不同的职务。2004 年,他被任命为 IT 与企业发展部门的高级副总裁;

2013 年 1 月，他被任命为执行副总裁兼首席信息官，负责 IT 和企业发展；2014 年 11 月，他接管了企业人事与业务保障的主管职位。2017 年 1 月，他在 51 岁时荣登 CEO 宝座，开启了属于自己的诺和诺德年代。

约根森所接手的诺和诺德，已经是一家全球性的大药企了。而将它从一家国家区域性的制药企业，一手带到国际舞台的，是约根森的前任 CEO 拉尔斯·瑞宾·索文森（Lars Rebien Sørensen）。索文森也是地道丹麦人，生于 1954 年。1981 年，27 岁的索文森获得哥本哈根皇家兽医和农业大学（Copenhagen Royal Veterinary and Agricultural University）的林业硕士学位，并于 1983 年获得哥本哈根商学院的国际经济学学士学位。索文森也是一位典型大企业培养出来的高管，有着平衡的性格和超越同僚的潜质。1982 年，他从公司酶事业部的营销职位上开始了自己的职业生涯，18 年来担任过多个职位，并在 2000 年顺利地晋升为 CEO，从此掌权 16 年。通过不断推出新药好药，并精心耕耘销售渠道，索文森将诺和诺德的疆域从丹麦一直扩张至全球。2015 年，索文森荣登哈佛商业评论（Harvard Business Review, HBR）选出的全球最佳 CEO（“The Best-Performing CEOs in the World”）榜首。2016 年，他功德圆满而马放南山，退居到董事会主席的职位上，将这家已然在业内备受尊敬的药企交到了自己一手培养起来的后浪约根森手中。索文森还担任过 Thermo Fisher Scientific、Essity AB 以及 Jungbunzlauer Suisse AG 的董事会成员。

一样花开为底迟

A. 诺德之源：诺和诺德的兴盛并不仅仅成就于两任 CEO 手中，实际上，它的历史可以追溯到一百年前。在所有大型制药企业中，它是唯一一家

由诺贝尔奖得主亲自创办的公司，不过传奇之处在于，诺和诺德的技术方向并非传承于这位诺奖得主自己的科学成就。

1920 年时，哥本哈根大学的奥古斯特·克罗格（August Krogh）教授因发现了毛细血管的活动调节机理获得了诺贝尔生理或医学奖。名声鹊起之后，克罗格应耶鲁大学的邀请，于 1922 年秋天携带着妻子玛丽·克罗格（Marie Krogh）一起远渡重洋去美国做医学讲座。在这片新大陆上，这对夫妻出乎意外地迎来了人生转折点。当时，加拿大多伦多大学的三位科学家麦克劳德（J. Macleod）、班廷（F. Banting）和贝斯特（C. Best）发现胰岛素可以治疗糖尿病，并成功从狗胰腺中提取出了胰岛素。由于妻子玛丽不幸正患有 2 型糖尿病，克罗格立即联系了拥有第一批胰岛素提取物的多伦多大学，并获得了在北美生产和销售胰岛素的许可。

克罗格回国之后，马上和丹麦医生汉斯·克里斯帝·哈格多恩（Hans Christian Hagedorn）博士合作，共同创立了诺德（Nordisk）胰岛素实验室公司，并成功地从牛胰腺中提取了少量胰岛素。1923 年春季，这家新公司生产的胰岛素面世，开始对第一批患者进行治疗。

同年，美国的礼来公司（Eli Lilly）以较短的时间差，早于诺德公司，大规模生产出全球第一种动物源胰岛素 Iletin（因苏林）。100 年前，北欧与美国之间交通和信息的往来，仅比两个独立的星球好一点点。诺德公司凭借着遥远的地理距离建立起了竞争屏障，并一直处于糖尿病创新疗法的最前沿。1932 年，克罗格与哈格多恩又共同发起建立了著名的 Steno 纪念医院，后来发展成为了全球领先的糖尿病研究和治疗中心。哈格多恩博士是一位优秀的科学家，1936 年，他发现了鱼精蛋白能够延长胰岛素的作用；1946 年，鱼精蛋白被添加到胰岛素中，并以他的姓“Hagedorn”被命名为“Neutral Protamine Hagedorn”（即后来著名的“NPH”胰岛素）。

除了胰岛素，诺德公司还逐渐将业务扩展到其它血液相关的产品。1966 年，它作为世界上最早研究生长失调的公司之一，参与了生长激素的生产；1973 年，它的第一种从脑垂体提取的生长激素 Nanormon 被丹麦批准上市；1982 年，诺德公司又开发出名为 Norditropin 的生物合成生长激素，并于

1986 年获批上市。80 年代，它用以治疗血友病的药品曾经被 HIV 病毒污染，差一点让公司在本次药品安全事故中灰飞烟灭。好在应对得当，诺德在随后的法律挑战中幸存下来。

B. 诺和之根： 诺德公司刚成立的时候，聘用了一位机械工程师哈拉德佩德森（Harald Pedersen）来制造生产胰岛素的设备。哈拉德·佩德森是一位才华横溢的发明家，而他的弟弟索瓦尔德·佩德森（Thorvald Pedersen）则是一名药剂师，于 1923 年秋天也受聘于诺德，负责胰岛素生产后的质控化学分析。不过，索瓦尔德与创始人哈格多恩博士之间的个人关系不佳，短短半年之后就被炒了鱿鱼。毕竟是一母同胞，既然弟弟干不下去了，哥哥哈拉德留在诺德公司也没啥劲儿，于是也辞职了。两兄弟离开之后，由于掌握了那个年代最先进的胰岛素提取技术，就决定尝试着自己来提炼胰岛素。1924 年春季，稳定的液态胰岛素在他们手中成功下线出产了，被称之为“诺和胰岛素（Insulin Novo）”。同时，哥哥哈拉德还设计了一种特殊的注射器，被称为“诺和注射器（Novo Syringe）”，以方便病患给自己注射正确剂量的胰岛素。取得了这些成功之后，依旧缺乏财力和资源的两兄弟“不计前嫌”，大大方方吃了一次回头草，转而联系了曾将自己扫地出门的诺德公司，以寻求合作机会。让他们失望的是，对方并没有接下他们的橄榄枝，让他们碰了一鼻子的灰。不得已之下，佩德森兄弟二人于 1925 年开设了自己的公司，并将其命名为“诺和治疗实验室公司（Novo Terapeutisk Laboratorium）”。

C. 起伏消长： 实践证明，诺德公司的掌舵人哈格多恩博士并非一位优秀的商业领袖。他本来有两次机会可以让佩德森兄弟来为诺德服务，但他却将这两位顶尖的人才彻底推到了对立面，孵化出一家实力雄厚的竞争对手。虽然诺德公司拥有全球最好的胰岛素提炼技术，但他终其一生，也没有让这些药品走出北欧市场。1971 年，哈格多恩撒手人寰之际，公司的销售额仅为 2000 万丹麦克朗，并将一大堆的财务危机留给了下一任 CEO 亨利·布伦纳姆（Henry Brennum）。好在布伦纳姆稳扎稳打、求实创新，十年之后，诺德的收入翻了 35 倍，增长到 7 亿丹麦克朗。而且，这一强劲的增长势头

一直持续到 1989 年，最终与老对手诺和公司合并而成为了“诺和诺德”。

套用围棋的概念，与诺德公司的当家人相比，诺和公司创始人佩德森兄弟的经商技能要高好几个段位。诺和刚刚成立了 10 年，这家出身寒微的公司已经将自己的胰岛素源源不断销往 40 多个国家和地区，而遍布整个欧洲的屠宰场几乎都将品质最优的猪牛胰腺运往它在丹麦的工厂。滚滚洪利扑面袭来，但诺和公司依旧冷静淡定地将很大比例的利润重新注入到研发工作中，一代代新的胰岛素剂型后浪推前浪，以确保自己一直是糖尿病领域的弄潮儿。1937 年，药剂师努德·哈拉斯 - 穆勒（Knud Hallas-Moller）加入了诺和，创始人哥哥哈拉德对这位年轻人赏识有佳，甚至招赘为婿。在哈拉斯的领导下，公司的研发能力不断加速攀升。他第一个项目是提高胰岛素的产量，并延长其有效性。通过多年的倾力付出，他的努力最终开花结果，诞生出 Lente 系列胰岛素，奠定了诺和公司在行业内的先锋地位。

1938 年，诺和公司绵羊的内脏进行高压灭菌后，制造出一种称为“肠线”（Catgut）的手术缝合材料。这一条产品线在其生命周期内为诺和公司赚了不少真金白银。1950 年以后，当新的伤口缝合方法取代了手术中对肠线的需求后，诺和才放弃了该产品。

1941 年，诺和公司在动物腺体中提取胰岛素的同时，也提取出了胰蛋白酶（trypsin）。第二次世界大战期间，他们顺势将业务扩充到了酶素的生产制造领域。继续着这条技术路线向上游前行，他们又制造出了治疗血栓的肝素（heparin）。由于胰蛋白酶是制造这种药品的必要中间体，肝素充分地利用了公司从原材料端就建立起来的系统性产业优势，可谓自带竞争壁垒。一贯贴心的诺和公司还将肝素包装在一次性注射器中，不仅方便病患使用，还能够密切监控剂量。

随着胰蛋白酶的成功，诺和公司又陆续进入到其它酶素的领域，比如纺织品制造工艺中需要使用的淀粉酶（amylase）。诺和公司不断改进技术，许多酶不再需要用动物器官作为原料，其中最为成功的是洗涤剂所需要的碱性蛋白酶（Alcalase）。1960 年代中期，酶在世界范围内的应用日渐普及，

诺和公司顺势成为了行业老大，又一次赚得盆满钵满。

1955 年，诺和公司在哥本哈根以北的 Bassvaerd 购置了一块土地，建立起进一步扩张的大本营。在此期间，它推出了妇科的类固醇药品和诊断辅助药胰高血糖素（glucagon），扩大了产品范围。

诺和在新的领域不断开枝散叶，但它始终没有忘记老本，一直将最大的火力集中于提升和改善胰岛素。通过在研发上的持续性投入，诺和获得了一项重大的科学突破，即制造出了单一成分的胰岛素。这是最为纯净的一种胰岛素制剂，不再含有其它制剂中的污染物。除此之外，诺和 Company 还改进了基础剂量与大剂量治疗的理念，让糖尿病患者通过模拟短效和长效胰岛素的天然分泌模式来注射胰岛素。沿着这一思路，它还推出了一种紧凑型的注射装置 NovoPen，便于糖尿病患者随身携带。一旦病患有需要的时候，就能够方便地注射胰岛素，从而恢复了生活的轻松与自由。

1982 年，诺和公司再次率行业先河，推出了首批商业生产的人源胰岛素。当时科学界已经有了通识，即猪的胰岛素和人的胰岛素相比，不同之处仅在于一个氨基酸。于是，诺和公司研发出一种化学方法，对猪的胰岛素进行改造，产生出的新胰岛素和人自身的天然胰岛素不差分毫。然而，既生瑜何生亮？！同一年，大西洋彼岸强大的竞争对手礼来公司也采用基因泰克的科技制造出了人源胰岛素。面对这位在糖尿病市场上占有绝对份额的巨人，诺和公司并没有乱了方寸。他们意识到，礼来和基因泰克所踏上基因工程之路才是通向行业未来的不二坦途。为了拥有能够与对方一较长短的实力，这个当时身量远没有礼来茁壮的公司毫不退缩迟疑，迅速建起自己的基因工程实验室，不仅将其用于胰岛素的生产制造，也将其用于酶和荷尔蒙的生产制造之中。

锐意进取，必然迎来巅峰时刻，诺和公司在鼎盛时代曾经占据着全球 33% 胰岛素和 50% 酶素的市场份额。

D 兼容并进：进入到八十年代之后，胰岛素市场竞争日益加剧，而制药巨头礼来和赛诺菲的规模优势则越来越明显。它们要钱，则有大把钞票；要技术，则有顶尖科学家；要市场，则有强大的销售网络。虽然诺和公司与

诺德公司凭借自己的技术优势，已经端起了行业内较大的两个饭碗，可比起礼来和赛诺菲依然不过是小门小户。这两家乡里乡亲的丹麦公司在竞争中被逼得透不过气来，自然而然想到抱团取暖。它们双双抛下了一百年前的恩怨情仇，决定合并成为一家新的公司“诺和诺德（Novo Nordisk A/S）”。

1988年年初，两家公司官宣了合并的消息；1989年年初，合并交易完成，新公司的徽标是古埃及的神圣动物之一 Apis 公牛。根据合并前 1987 年的年报，诺和的收入约为 8.2 亿美元，胰岛素约占公司总销售额的一半，达到了 4.1 亿美元；而诺德的收入仅为 1.7 亿美元，其中 77% 都是胰岛素贡献的，为 1.3 亿美元。合并前，诺和在全球胰岛素市场中所占的份额为 34%，仅次于礼来。诺德的加入使新公司的份额再增加 11%，从而达到 45%，为全球最大的胰岛素生产商。新成立的诺和诺德公司将总部设立在根本哈根，由诺德的 CEO 亨利布伦纳姆(Henry Brennum)和诺和的 CEO 麦兹奥夫利森(Mads Oevlisen) 共同联席领导。合并后到现在，它在全球拥有约 43,000 名员工，在八个国家设有生产设施，在 5 个国家设有分支机构或办事处，并在 180 个国家 / 地区销售产品。

两家公司的合并公告中透露出这样的信息：“在糖尿病治疗领域，新的公司将有更强大的实力来迎战行业巨头，而且，诺和拥有了重组人源胰岛素，而诺德开发了重组人源生长激素。除了在胰岛素业务中取得规模优势之外，这次合并还将在生物技术领域，尤其是在重组蛋白的新药开发领域中产生协同效应。”

诺和诺德应势而生之后，快马加鞭推出了各种新型的胰岛素制剂及注射笔装置。除了各类胰岛素外，诺和诺德大力开拓糖尿病新药 GLP-1 类似物，并于 2009 年推出了第一代神药利拉鲁肽（Victoza）。糖尿病领域之外，它还陆续推出了一系列畅销药品：1998 年，治疗糖尿病的口服药物 Prandin；1998 年，缓解更年期的口服 HRT 药物 Activella；2003 年，生长激素预装注射器 NordiFlex；2010 年，阴道雌激素 Vagifem。

诺和诺德也积极投入许多公益活动，2002 年 3 月，它在丹麦成立了世

界糖尿病基金会（World Diabetes Foundation），其使命是挽救发展中国家糖尿病人的生命，并支持联合国与糖尿病作斗争的决议，使糖尿病成为除了艾滋病之外唯一被联合国认为需要全球应对的疾病。公司宣布，在接下来的十年内将向这个项目捐赠 6.5 亿丹麦克朗。2008 年 3 月，诺和诺德又将之前承诺的捐赠再追加 5.75 亿丹麦克朗，使总额高达 12.25 亿丹麦克朗（约 2.55 亿美元）。2005 年，诺和诺德血友病基金会也成立，以响应发展中国家对改善血友病治疗的巨大需求，强调公司在血友病护理方面的社会责任。

在品牌推广方面，诺和诺德的举手投足也相当不俗，它拥有全球第一支由糖尿病患者组成的自行车队 Team Novo Nordisk，还一直赞助患有一型糖尿病的 IndyCar 赛车手 Charlie Kimball。

拆分、收购与兼并

在前行的道路上，任何一家优秀的公司都会与时俱进地调整发展战略，通过不断的辞旧迎新来调整自己的产品结构，从而更加适应新的产业局势。

2000 年，在诺和诺德成立 11 年之后，主营酶素业务的诺维信（Novozymes）公司被拆分出来。如前所述，诺和曾经在 1941 年推出了它的第一种酶，即从动物胰腺中提取出来的胰蛋白酶，用于软化皮革。1950 年后，诺和率先采用细菌发酵的技术来生产酶。随着这块酶素业务渐成气候，它被诺和公司打包放入了自己“诺维信”的分公司名下。1989 年，诺维信再创行业之先河，推出了世界上首款用遗传工程微生物技术所制造的去脂酶（Lipolase）。被分拆之后，诺维信继续保持健康发展，逐渐成为了农业生物产业的领袖。

不过，在公司的收购和兼并方面，诺和诺德的举止却相对保守，下表列出了它历史上的六次收购。其中，它在 2015 年购买了 Calibrium 和 MB2 两个公司，把它们改为诺和诺德印第安纳研发中心（NNRCI），并继续让这两家公司的创始人 Richard Dimarchi 坐镇指挥。此举直捣老对

手礼来公司的龙穴，既然地理上距离这么近，自然更便于挖一点对方的墙角。Dimarchi 曾经在上世纪末领导着礼来的研发，绰号“理查大帝（King Richard）”，过去在礼来工作过的员工对他都非常熟悉。在他主政时期研发的 Humalog 目前已经成长为礼来的第二号大药，虽然近年的激烈竞争导致销量下滑，2019 年依旧在全球大卖了 28 亿美元。Dimarchi 和中国医药界也很有缘分，恒瑞的张连山和中美冠科的张发明都曾在他的大本营中修炼过内功。

遗憾的是，有一桩很有价值的并购被它错过了。2015 年，它宣布与专注于血液罕见病的 Ablynx 公司合作，并使用对方的纳米抗体技术开发新的候选药物。2017 年 12 月，它向 Ablynx 提出以 31 亿美元的价格进行收购。不过，对方公司的董事会却拒绝了该邀约，称此价格低估了 Ablynx 的价值。随后赛诺菲最终以 48 亿美元，相当于高出诺和诺德报价 50% 的金额赢得了董事会的芳心，迅速将其收到了麾下。赛诺菲的钱花得很值，在不到一年的时间内，即 2019 年 2 月之前，Ablynx 的药品 Calivi 就在欧洲和美国双双获批。果然贵有贵的道理，诺和诺德确实不如赛诺菲那么财大气粗。

2019 年 6 月又传出诺和诺德可能买下位于荷兰的 UniQure 基因治疗公司。该公司有一个非常靓丽的血友病 B 基因疗法 AMT-061，并已在少数患者中验证。其关键的 FDA 注册临床试验也正在进行当中，有望最早在 2020 年时完成并申请上市。血友病 B 虽然比血友病 A 罕见且市场较小，但 AMT-061 吸引人之处在于，它可能成为第一个获批的血友病 B 基因疗法。此外，该公司还有一个血友病 A 项目 AMT-180 处在临床前研发阶段。与其它公司的血友病 A 基因疗法不同，“AMT-180”据称可以对传统药物耐药后的患者依然有效，亦算吸引力强大。可惜不知为何，在消息传出后数月仍不见行动。如果是双方因价钱谈不拢而无疾而终，那实在有点可惜。

2020 年 6 月 12 日，诺和诺德宣布将以 7.25 亿美元收购美国 Corvidia 公司。Corvidia 的核心资产是用于降低心血管风险的长效全人源化 IL-6 抗体 ziltivekimab，目前正在 CKD（慢性肾脏疾病）患者的二期临床试验中。Corvidia 还有一个 ApoC 药物 COR-003 在临床前，用于降低甘油三酯。

下表为近年来诺和诺德收购的主要公司：

日期	目标公司	交易金额	交易细节
2020年6月	Corvidia	7.3亿美元	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，用于降低三甘油酯。
2018年8月	Ziyo	8亿美元	获得了葡萄糖结合分子平台，用于葡萄糖反应性胰岛素 (glucose responsive insulins) 的研发。
2015年8月	Calibrium	NA	获得了一些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。
2015年8月	MB2	NA	获得了糖尿病和肥胖症的混合激动剂的研发管线。
2013年5月	Xellia Pharma	7亿美元	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。
2003年10月	Aldaph SpA	NA	获得了阿尔及利亚的一家制药公司，在当地市场销售胰岛素和其它药品。
1988年1月	ZymoGenetics	NA	在1988年收购了该公司，用于重组蛋白研究。2000年时将其独立分拆，2年后IPO上市。在2009年时以1.82亿美元购买了该公司的IL-21单抗的权益。

诺和诺德收购的主要公司

主要产品和销售

一直以来，诺和诺德的药品和服务都紧紧围绕着糖尿病这一适应症，尤其治疗该病的药物和设备。除此之外，它还涉及止血管理、生长激素治疗以及激素替代治疗等。该公司的药品以不同品牌出售，包括各种胰岛素品牌，如 Levemir、NovoMix、NovoRapid；GLP-1 激动剂品牌，如 Victoza、Ozempic、Rybelsus；以及其它药物品牌，如 NovoSeven、Saxena、Norditropin 等。

下表是它从 2015 年至 2019 年的销售数据，一直都在稳定增长。不过，制药巨头每年的研发费用基本都占到销售总额 15%-20%，相比较而言，诺和诺德最近 5 年的研发费用仅在 11.7% 至 13.2% 之间，有点偏低。

下面两张简单的图表展现出诺和诺德的健康运营状态，糖尿病药物占到它 80% 左右的销售额，说明其专业化程度相当高；而它的营业利润在 40% 至 50% 之间，确实成果喜人。

下列两张图表也非常简单，更加精准地表达出 2019 年诺和诺德的业绩。第一图是各类药物在它销售中的占比，糖尿病药物为其收入贡献了 80%；第二图是各个区域在它销售中的占比，北美贡献了 50%，欧洲贡献了 19%，而日益富强的中国也贡献了 11%。

根据最新的销售数据，我们将诺和诺德在 2020 年第一季度与 2019 年第一季度的业绩进行同期比较，能够看到几个特点，显示出以药品专业化为战略的诺和诺德有着相当稳健的态势：

1. 它的胰岛素药品在不断推陈出新后，基于彼此间的更替，有着程度不一的增长和下降，但总体增长量为 3%。由于糖尿病已经是一种普遍性的疾病，这个数字显示出诺和诺德在全球胰岛素市场上的霸主地位。

2. GLP-1 的同期销售增长强劲至 40%；去年一季度，它仅卖出了 71.47 亿丹麦克朗，不到一年时间就飙升至 99.75 亿丹麦克朗（注：按照 2020 年初的汇率，1 丹麦克朗大约为 0.15 美元）。

3. 索马鲁肽的上一代利拉鲁肽除了其糖尿病剂型 Victoza 目前仍然是最主流和畅销的 GLP-1 药物之一，它的减肥剂型 Saxenda 也已经占据了全球肥胖处方药市场的 56%。2020 年第一季度的增幅相较去年同期高达 30%，而这款药 2019 年较 2018 年的增长为 47%，可谓在一个火箭般上升的轨道中。伴随着肥胖症市场的不断增长，较利拉鲁肽更为强大的索马鲁肽必将有更加光明的前景。

4. 除了在命脉所系的糖尿病方向上发力强劲，公司在血友病和生长失调症上也持续增长，幅度分别为 11% 和 31%。

Financial Performance of Novo Nordisk (2015-2019)

DKK million	2015	2016	2017	2018	2019	2018-2019
Financial performance						Change
Net sales	107,927	111,780	111,696	111,831	122,021	9%
Sales growth in constant exchange rates	8.4%	5.5%	2.3%	4.6%	5.6%	
Net sales growth as reported	21.5%	3.6%	(0.1%)	0.1%	9.1%	
Operating profit	49,444	48,432	48,967	47,248	52,483	11%
Net financials	(5,961)	(634)	(287)	367	(3,930)	
Profit before income taxes	43,483	47,798	48,680	47,615	48,553	2%
Net profit for the year	34,860	37,925	38,130	38,628	38,951	1%
Free cash flow	34,222	39,991	32,588	32,536	34,451	6%
Financial ratios						
Gross margin	85.0%	84.6%	84.2%	84.2%	83.5%	
Operating margin	45.8%	43.3%	43.8%	42.2%	43.0%	
Net profit margin	32.3%	33.9%	34.1%	34.5%	31.9%	
Research and development costs	12.6%	13.0%	12.5%	13.2%	11.7%	
Return on equity	79.9%	82.2%	80.2%	76.0%	71.2%	

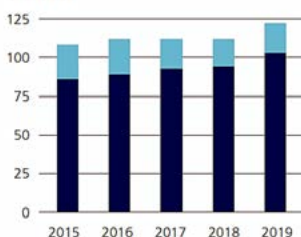
1 DKK = 0.15 USD

2015-2019 年
诺和诺德的销
售数据

Sales by segment

■ Biopharm
■ Diabetes and Obesity care

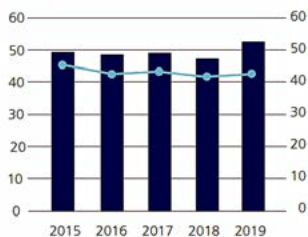
DKK billion



Operating profit

■ Operating profit margin (left)
■ Operating profit (right)

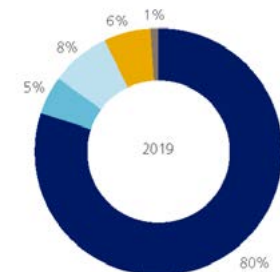
DKK billion



诺和诺德的健
康运营状态

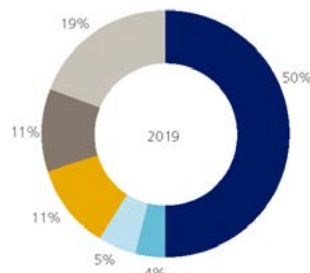
Sales by therapeutic area

■ Diabetes care ■ Obesity care
■ Haemophilia ■ Growth disorders
■ Other Biopharm



Sales by geographic area

■ Region Europe ■ Region AAMEO
■ Region China ■ Region Japan & Korea
■ Region Latin America
■ North America Operations



2019 年诺和诺
德的业绩

Q1-2020 Sales of Novo Nordisk

Sales split per therapy	Sales Q1 2020 DKK million	Sales Q1 2019 DKK million	Growth as reported
Diabetes and Obesity care segment			
Long-acting insulin	5,158	5,244	(2%)
- Tresiba®	2,460	2,147	15%
- Xultophy®	662	477	39%
- Levemir®	2,036	2,620	(22%)
Premix insulin	2,955	2,757	7%
- Ryzodeg®	337	212	59%
- NovoMix®	2,618	2,545	3%
Fast-acting insulin	5,114	4,977	3%
- Fiasp®	390	231	69%
- NovoRapid®	4,724	4,746	0%
Human insulin	2,687	2,415	11%
Total insulin	15,914	15,393	3%
Victoza®	4,991	5,722	(13%)
Ozempic®	4,755	1,425	234%
Rybelsus®	229	—	—
Total GLP-1	9,975	7,147	40%
Other Diabetes care ¹	1,125	1,067	5%
Total Diabetes care	27,014	23,607	14%
Obesity care (Saxenda®)	1,577	1,211	30%
Diabetes and Obesity care total	28,591	24,818	15%
Biopharm segment			
Haemophilia ²	2,810	2,533	11%
- NovoSeven®	2,181	2,012	8%
- NovoEight®	400	393	2%
Growth disorders (Norditropin®)	2,030	1,555	31%
Other Biopharm ³	444	385	15%
Biopharm total	5,284	4,473	18%
Total sales	33,875	29,291	16%

¹ Primarily NovoNorm®, needles and GlucaGen® HypoKit®.

² Comprises NovoSeven®, NovoEight®, Refixia®, NovoThirteen® and Esperoct®.

³ Primarily Vagifem® and Activelle®.

2020 年第一季度诺和诺德销售业绩

药品管线与未来

依循着已有的药品销售方向，诺和诺德的研发管线集中在糖尿病、肥胖症、血友病和生长失调症等传统领域，但每一领域的临床项目只有个位数。

除了索马鲁肽，在糖尿病方面，诺和诺德还是有些蛮有意思的其它管线药物。其中 NN9828 是一种 IL-21 抗体。该药旨在保护在一型糖尿病患者中还没有完全被自身免疫系统摧毁的胰岛 β 细胞。虽然此前 Caladrius 公司的 Tregs 疗法 “CLBS03” 在 2019 年初时的类似临床试验宣告失败，因为它会抑制全身整个的免疫系统，副作用不少。而 NN9828 则只是通过阻断 IL-21 来抑制攻击胰岛细胞的自身免疫 T 细胞的生长，所以比较能有差异化的效果。如果这种方法未来能真的被证实有效，对一型糖尿病病患将是一个大好消息。

在肥胖症方面，诺和诺德有一种名为 NN9838 的长效 Amylin 模拟药，正在二期临床开发中。同时，它还有几个在一期临床的新药，包括 NN9215 (GDF-15 模拟药)、NN9277 (胰高血糖素和 GLP-1 共激动剂)、NN9775 (食欲调节激素 PYY 的一种新型模拟药) 和 NN9423 (GIP, GLP-1 和胰高血糖素三体共激动剂) 等。

血友病方面，有一种称为 Concizumab 的新药目前在三期临床开发中。它是一种靶向 “组织因子通路抑制剂” (TFPI) 的天然抗凝蛋白的抗体。早期数据似乎不错，且看未来三期临床的结果如何。此外，诺和诺德还有两个在一期临床开发中的新药：NN7533 (一种口服的 decitabine 和 tetrahydrouridine 的联合治疗，用于治疗镰状细胞性贫血和 β 型地中海贫血) 和 NN7769 (一种模拟 Factor VIII 的双特异抗体) 等。

Diabetes care

Project	Indication	Description	Phase
Rybelsus® NN9924	Type 2 diabetes	A long-acting oral GLP-1 analogue intended for once-daily oral treatment.	● ● ● ●
Anti-IL-21 GLP-1 T1D NN9828	Type 1 diabetes	A beta-cell preservation treatment intended for adults who are newly diagnosed with type 1 diabetes.	● ● ○ ○
Insulin icodex (LAI287) NN1436	Type 1 and 2 diabetes	A long-acting basal insulin analogue intended for once-weekly treatment.	● ● ○ ○
Insulin 965 NN1965	Type 1 and 2 diabetes	A novel basal insulin analogue intended for once-daily treatment.	● ○ ○ ○
Icosema (LAIsema) NN1535	Type 2 diabetes	Combination of the GLP-1 analogue semaglutide and the long acting basal insulin icodex intended for once-weekly treatment.	● ○ ○ ○

Obesity care

Semaglutide Obesity NN9536	Obesity	A long-acting GLP-1 analogue intended for once-weekly treatment.	● ● ● ●
AM833 NN9838	Obesity	A novel long-acting amylin analogue intended for once-weekly treatment.	● ● ○ ○
AM833 and semaglutide NN9838	Obesity	A combination of the novel amylin analogue and the GLP-1 analogue semaglutide intended for once-weekly treatment.	● ● ○ ○
LA-GDF15 NN9215	Obesity	A long-acting GDF15 analogue intended for appetite regulation leading to weight loss.	● ○ ○ ○
GG co-agonist 1177 NN9277	Obesity	A glucagon and GLP-1 receptor co-agonist intended for once-weekly treatment.	● ○ ○ ○
PYY1875 NN9775	Obesity	A novel analogue of the appetite-regulating hormone, PYY, intended for once weekly treatment.	● ○ ○ ○
Tri-agonist 1706 NN9423	Obesity	A novel tri-agonist of the human GIP, GLP-1 and glucagon receptors intended for once-daily treatment.	● ○ ○ ○

Haemophilia

Concizumab NN7415	Haemophilia A and B with or without inhibitors	A monoclonal antibody against tissue factor pathway inhibitor intended for subcutaneous prophylaxis treatment.	● ● ● ●
Edipse NN7533	Sickle cell disease and beta thalassaemia	An oral combination treatment of sickle cell disease. Project is developed in collaboration with EpiDestiny.	● ○ ○ ○
Mim8 NN7769	Haemophilia A with or without inhibitors	A next-generation FVIII mimetic bispecific antibody for subcutaneous prophylaxis of haemophilia A regardless of inhibitor status. Combined phase 1/2.	● ○ ○ ○

Growth disorder

Somapatant AGHD NN8640	Adult growth hormone deficiency	A long-acting human growth hormone analogue intended for once-weekly subcutaneous administration in adults.	● ● ● ●
Somapatant GHD NN8640	Growth hormone deficiency	A long-acting human growth hormone analogue intended for once-weekly subcutaneous administration in children.	● ● ● ●

NASH (non-alcoholic steatohepatitis)

Semaglutide NN9931	NASH	A long-acting GLP-1 analogue for treatment of NASH.	● ● ○ ○
Gilead: Sema combo NN9931	NASH	A GLP-1 analogue, semaglutide, in combination with an FXR agonist, clofexor, an ACC inhibitor, firsocostat, or the three in combination. The project is developed in collaboration with Gilead.	● ● ○ ○

Cardiovascular disease

PCSK9i peptide NN6434	CVD	A long-acting PCSK9 inhibitor for subcutaneous treatment.	● ○ ○ ○

诺和诺德的研发管线

除此之外，诺和诺德也开始开拓新的疾病领域。如前所述，由于索马鲁肽对 NASH 也显示了很大的潜力以及 GLP-1 激动剂本身的作用机理，诺和诺德顺势进入了这一新的领域，并与目前在 NASH 领域流年不利的吉利德（Gilead）开展联合用药的临床试验。这个项目和单独使用索马鲁肽的临床试验一样，目前都处于二期。

另外心血管疾病也是诺和诺德新近涉足的疾病之一。其中最值得关注的“PCSK9i Peptide”作为长效的 PCSK9 抑制肽药物目前处于一期临床，未来成败值得关注。在其它罕见病方面诺和诺德也有意加大开发的力度。

最后一点，凭借 Rybelsus 作为全球首款口服生物药的成功，诺和诺德正在致力于将其它生物药的给药方式从注射转向口服，以此为广大慢性病患者带来更大的方便。

结语与启思

根据 2019 年的销售数据，诺和诺德以 183.6 亿美元的成绩在全球制药企业中排第 15 名。与这个体量级别的其它公司相比，它在售的药品种类最少，在研的管线数目最简单，似乎是以四两拨千斤之力就取得了其它公司穷尽一切可能都无法取得的业绩。凭什么它就赢得如此轻松呢？我们一起仔细思考一下它的发展战略。

时间回到 100 年前，当时胰岛素之所以能够漂洋过海，从加拿大被移植到北欧，绝对是机缘巧合，而非设计。诺德公司的创始人，也就是 1920 年诺贝尔医学奖得主克罗格教授带着胰岛素提炼方法回丹麦时，可能仅仅只是为了持续性治疗妻子的糖尿病，同时再赚一点钱。那个年代，没有工商管理的理论体系，没有资本市场的推波助澜，没有 IPO 的概念，也没有预测到人

类未来的巨大需求，许多伟大的公司都是这么朴实无华地“应时而生”的。接下来，经历了无数阳光雨露之后，它的成长和发达又有太多“天时、地利、人和”的故事。不过，一路走来，诺和诺德的战略越来越清晰，就是将一切优势兵力主要集中在糖尿病这一重大领域，不断获得科技资源和人才优势，逐渐扫清了竞争对手。尽管它又陆续进入到了其它一些相关领域，比如过去的肥胖症、血友病和生长失调症，还有现在的 NASH 和心血管疾病等，但它的营收高达 80% 都是来自于糖尿病。套一句流行的广告术语 - “因为专注，所以卓越！”

赛诺菲曾经拥有过胰岛素销量之王的药物 Lantus，2019 年却因无力敌过诺和诺德和礼来的激烈竞争，宣布退出糖尿病领域，并变卖了部分相关的药品资产。很久以来，礼来和诺和诺德在糖尿病领域一直你追我赶，早时竞争的**葛兰素的历史**是胰岛素技术，后来又凭借各自的 GLP-1 技术互不相让。诺和诺德先推出了每日一针的 Liraglutide，礼来马上诞下一周一针的 Dulaglutide。不甘其后的诺和诺德又上市了一周一针的索马鲁肽，紧接着，又一鼓作气推出（推出了）了一周一次的口服的索马鲁肽。礼来面对这一全球首款口服生物药，确实压力山大。不过，它将希望寄托在 GLP-1/GIP 双激动剂上，该药已经在二期临床，如果能够顺利获批，两家公司的竞争还有好戏可看。不过，总体而言，在很长一段的历史长河中，礼来的资本、科技和市场份额都强过诺和诺德，可惜礼来投入的治疗领域实在太多，它在糖尿病领域的老大身份已经逐渐地被诺和诺德替代了。

专注所带来的力量是巨大的，不过，如果诺和诺德专注的是其它领域，它未必能够获得足够的现金流跑入全球前 20 家大药企。与其它疾病相比，糖尿病等代谢疾病有几个特点，注定会酝酿出一个大市场：1、除去基因突变和遗传等因素，大部分由现代生活方式引发，有不断普及的趋势；2、作为慢性疾病目前尚无法根治，需要长期服药；3、人口基数巨大，患者数量众多，有极大的未被满足的医疗需求。诺和诺德已经在这方面建立起很强的技术壁垒，除非人类在细胞疗法、基因疗法等其它方向上获得突破来根治这

Patent Expiration Time of Major Novo Nordisk Marketed Products

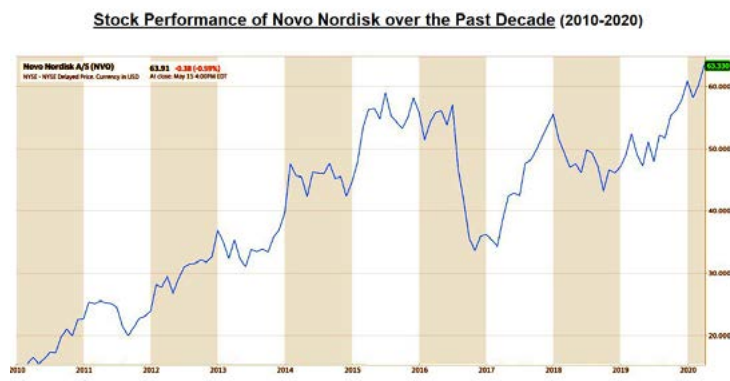
Key marketed products in main markets (active ingredients)	USA	Germany	China	Japan
Diabetes:				
Human insulin	Expired	Expired	Expired	Expired
NovoRapid® (NovoLog®)	Expired	Expired	Expired	Expired
NovoMix® 30 (NovoLog® Mix 70/30)	Expired	Expired	Expired	Expired
NovoNorm® (Prandin®)	Expired	Expired	Expired	Expired
Levemir®	Expired	Expired	Expired	Expired
Victoza®	2023	2023	Expired	2022
Ozempic®	2031 ¹	2031	2026	2031 ¹
Rybelsus®	2031 ^{1,7}	2031 ⁷	2026 ⁷	2031 ^{1,7}
Obesity:				
Saxenda®	2023	2023	Expired	Expired
Haemophilia, growth disorders and hormone replacement therapy:				
Norditropin® (Norditropin® SimpleXX®)	Expired	Expired	Expired	Expired
NovoSeven®	Expired ⁴	Expired ⁴	Expired ⁴	Expired ⁴
NovoEight®	N/A	N/A	N/A	N/A
NovoThirteen® (TRETEN®)	2021	Expired	N/A	Expired

诺和诺德上市主要产品的专利保护期

类疾病，否则，诺和诺德可以赚钱的日子还长着呢。

然而，像任何卓越的公司一样，诺和诺德依然有着自己的重重危机，主要在四方面：

- 1、大多数胰岛素、生长激素、血友病和肥胖症的药物已经专利过期或接近专利到期；
- 2、在研药品管线中没有出现任何让人特别眼前一亮的新科技；
- 3、虽然索马鲁肽获得了革命性的疗效提升，可惜它主打的糖尿病和代谢性疾病市场有着很多非常便宜的非专利药竞争，无法获得肿瘤和免疫类药物的创新性溢价；
- 4、专业是一把双刃剑，糖尿病作为占到它 80% 收入的适应症，给它带来了难以挑战的技术和市场优势，同时也带给它较大的商业风险。以下图为例，诺和诺德的股价一直都在上升的趋势中，但 2016 年底至 2017 年初的



2010-2020 年诺和诺德股价走势

时候却经历了断崖式的下跌。2016 年第 3 季度美国总统大选期间，特朗普和希拉里两位候选人均强烈表示会在当选后控制药品价格，就像中国药品的“4+7 价格政策”一样。华尔街担心糖尿病药品的销售额将大幅下降，（这）马上牵动了诺和诺德的股价大跌。

分析了诺和诺德的危机所在，我们可以看到，无论它手中是否有索马鲁肽这张王牌，都必需在研发上不断创新求实，以获得不同时代中的一张张治病救人的新王牌。这才是确保任何一家制药公司基业长青的不二法门。

总而言之，没有完美的企业，也没有完美的生意，当经营一家公司的时候，必须在战略上对未来发展方向有所取舍。当人类跨入了 2020 年，有了资本市场的支持，可以对技术和市场进行前瞻性判断，还能够借助工商管理的科学来设计公司的发展方向。这时候如果您要创办一家新的生物制药公司，会不会选择诺和诺德的专一之路？在一条主要赛道上经历风起云涌、看花开花落，您愿意吗？

请在留言区分享你的心得、想法，谢谢！

参 考 资 料

- ◆ http://en.wikipedia.org/wiki/Novo_Nordisk
- ◆ http://wwf.panda.org/what_we_do/how_we_work/businesses/climate/climate_savers/partner_companies/novo_nordisk/
- ◆ <http://www.healthygrowth.com/ght.aspx>
- ◆ <http://www.hvidoeregrouppublic.html/history.html>
- ◆ <http://www.idf.org/worlddiabetesday/about>
- ◆ http://www.novonordisk.com/about_us/changing-diabetes/default.asp
- ◆ http://www.novonordisk.com/about_us/our_logo/our_logo.asp
- ◆ <http://www.novonordiskfonden.dk/en/content/history-novo-nordisk-foundation>
- ◆ http://www.stacommunications.com/journals/cpm/2012/01-February/01CPM_008.pdf
- ◆ http://www.stenodiabetescenter.com/documents/article_page/document/History.asp
- ◆ <https://nordiclifescience.org/novo-nordisk-ceo-retires/>
- ◆ https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/a_history_of_novo_nordisk/
- ◆ <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS014919/NOVO-ACQUISITION-OF-NORDISK-CREATES-WORLDWIDE-INSULIN-BUSINESS-APPROACHING-600-MIL-CHALLENGING-LILLY>
- ◆ <https://www.ajmc.com/newsroom/novo-nordisks-semaglutide-shows-promise-in-treating-nash>
- ◆ <https://www.crunchbase.com/organization/novonordisk>
- ◆ <https://www.evaluate.com/vantage/articles/analysis/vantage-views/why-novo-nordisk-should-buy-unique>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/keyword/novo-nordisk>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/novo-nordisk-s-all-powerful-semaglutide-hits-first-mark-obesity>

◆ <https://www.fool.com/investing/2016/11/11/why-novo-nordisk-as-stock-dropped-136-in-october.aspx>

◆ <https://www.novoholdings.dk/people/lars-rebien-sorensen/>

◆ <https://www.novonordisk-us.com/>

The background is a deep blue with abstract, glowing light patterns. In the top left, a magnifying glass is visible, with its lens focusing on a bright blue light source. Below the text, there are swirling, smoke-like patterns and more glowing points of light, creating a sense of depth and movement.

富可过三代！德国勃林
格殷格翰（BI）教你如何
做大家族式跨国药企

心遂人愿 霸业成真

2001年6月初，美国新英格兰的Cambridge小城迎来了一年中最好的季节，明媚的阳光让蓝天显得无比澄明而纯净。2000多名穿着学位服、戴着学位帽的学生意气风发，在晨光中沿着查尔斯河畔一路走来，远处是河水粼粼的波光。他们齐齐聚集在这座文化名城最为大气巍峨的一个圆屋顶前，参加母校麻省理工学院的盛大毕业典礼。一位脑门比较高的金发碧眼德国人也在其中，他就读了该校工商管理的旗舰课程MIT Sloan Fellows(斯隆学者)，将被授予MBA学位。那一年他刚满34岁，即将回到自己的本邦本土，在德国的一家制药企业担任管理人员。

十六年之后，这位男士的锦透前程逐渐铺陈展开，终于巍为气象。2017年1月2日，他在那家德国药企升任CEO之后刚满6个月，就亲自主持了与赛诺菲之间漂亮的一场“资产置换”(Asset Swap)。这家德企以135.3亿美元收购了赛诺菲的动物保健子公司Merial，而赛诺菲则回以收购该公司的消费者健康业务。这一年，他正好50岁。

Merial是赛诺菲在法国的一家子公司，为动物提供全面的产品，在全球拥有6,600名员工，13个研发中心和18个生产基地，业务遍及150多个国家和地区。Merial以创新为导向，可谓是全球最领先的动物保健公司，拥有三个主要业务领域：宠物、农场动物和兽医服务，2015年的销售额为25亿欧元。

一家公司能够操作如此巨型的业务置换，将Merial纳入旗下，实力自然不容小觑，它就是成立于1885年的德国第二大制药名企勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim，以下简称BI)。鲸吞Merial之前的

2015 年，BI 的销售总收入达 148 亿欧元；这篇文章落笔之前的 2019 年，BI 的销售总收入达 190 亿欧元，员工人数约为 5 万名，主要的业务版块分为制药、动物保健和药物合同制造（CDMO）三块。就制药这一版块而言，BI 关注的主要领域是呼吸系统疾病、新陈代谢、免疫学、肿瘤学和中枢神经系统疾病等。BI 以科技研发和创新为驱动力，以改善人类和动物健康和生命质量为愿景，专注于治疗迄今尚无完善治疗方法的疾病。

经历了与赛诺菲之间的这场乾坤大挪移，BI 即刻成为了全球第二大动物保健产品的供应商，2016 年在此领域的销售额达 38 亿美元。更为重要的是，Merial 在抗寄生虫、疫苗和药物专长方面具备的技术平台和管线组合，将使 BI 迅速具备在相应领域博杀疆场的强大武器。而且，BI 原有技术优势是在猪畜方面，而 Merial 的技术优势则在宠物和家禽方面，两相结合就能成就完美的优势互补。

当年那位踌躇满志的麻省理工学院 Sloan Fellows 毕业生，如今以 CEO 身份全权领导着 BI 的经营和发展，他就是伯特斯·冯·鲍姆巴赫（Hubertus von Baumbach）。与其它制药名企的 CEO 相比，鲍姆巴赫获得升迁的核心动力不仅仅来自于个人能力和教育背景，实际上，他是勃林格家族的直系第四代子孙。1967 年，投胎小能手鲍姆巴赫诞生于这家欧洲的名门望族，父亲是 Erich von Baumbach，而母亲则是 BI 创始人 Albert Boehringer 的亲孙女 Ulrike Boehringer。即便如此，他并不像绝大多数含着金汤匙而生的富家公子那样轻轻松松就攀上权力的顶峰，而是像其它制药巨企的 CEO 一样走过了漫长的职业进阶道路。在就读 MIT 之前，他在金融业和法律业受过严格锻炼；从世界名校毕业之后，他历经了 BI 的各种管理职位，集齐了一家卓越企业 CEO 必需的各种龙珠才召唤到神龙，最终于 2016 年从首席财务官的位置上被擢升为公司掌舵人。在等待鲍姆巴赫成长和成熟的整整十五年中，勃林格家族显示了极强的定力与耐心，因为在他上台之前的 25 年，BI 的权力一直集中在外姓 CEO 安德烈亚斯·巴纳（Andreas Barner）手中。

富贵之花 四世未衰

1885年，阿尔伯特·勃林格（Albert Boehringer）在德国的 Ingelheim 地区成立了 C.H.Boehringer Sohn 公司，它后来发展成为了 BI 的母公司。截至 2020 年，BI 不仅位列全球最大的 20 家制药公司之一，也是世界上最大的非上市私营公司，由 Boehringer, Liebrecht 和 von Baumbach 三个家族全资拥有，而且这三个家族均为创始人或其女婿的后裔。经历了二次世界大战和多次工业革命，与 BI 同一年代成立的众多小药房都烟消云散得不着痕迹，不过勃林格家族却是人间的造富奇迹。而且据德国媒体集团 Handelsblatt 称，这个家族如今的财富约为 424 亿欧元。制药业是一种高投资加高风险的行业，所有药企必然采用的财务战略都是在股市上公开挂牌，以便对经营活动进行募资。然而，为什么从来不借助公开融资渠道的 BI 却能基业长青，历经四代荣华依然大富大贵？让我们回到它的历史和发展中去一探究竟。

1885 年，阿尔伯特·勃林格在德国法兰克福附近的小镇殷格翰（Ingelheim）创立了一家公司，公司也由此得名勃林格殷格翰（Boehringer Ingelheim，即 BI）。刚开始的时候，阿尔伯特雇佣了 28 多名伙计，生产药房和印染厂使用的酒石及其衍生产品。

那个年代的很喜欢吃经过发酵的松软面包，对乳酸的需求旺盛。1893 年，BI 的实验室在做柠檬酸的生产实验时，由于错误工序，歪打正着地形成了乳酸。遇到普通人，很可能就一锅倒掉了重新再来，但精明的阿尔伯特却因势而为，重新回到实验中探其究竟。他发现，只要采用一种特殊细菌就能够工业化地大量生产乳酸。1895 年，该公司为生产基于乳酸的发酵粉新工艺

注册了第一项专利，于是，BI 在行业内率先具备了大规模生产乳酸的能力，成为了领先的供应商。这种“生物技术”所制造出来的乳酸不仅仅满足了食品行业的巨大需求，也满足了染色、皮革和纺织行业的相应需求，从而使公司积累了支持未来迅速发展的品牌声誉和资金实力。二战之前，BI 在柠檬水中加入了自己的乳酸，并将这种汽泡水新饮料命名为 Chabeso。一经推出，Chabeso 瞬时让全球人民都为之疯狂，BI 趁此赚到手软。不过，二战之后乳酸技术开始普及，其它商家推出了大量同类产品，Chabeso 市场也逐渐萎缩而消失了。

1905年，BI用成本极其低廉的化学方法成功提取出多种生物碱，例如吗啡，可卡因和可待因。由于售价便宜，其它制药公司争相订购，BI 的公司实力进一步积累。沿着这条技术路线，BI 于 1912 年迎来了自己正式进入制药业的第一个里程碑，推出了第一款基于六种“鸦片生物碱”的止痛药 Laudanum。

无论是乳酸、柠檬水、还是目前已经被淘汰的生物碱药物，它们每一样的诞生都具有人类重大科学进步的意义。我们必须清晰认识到一点，即 BI 的发家，凭借的都是当年曾经处于风口浪尖的“高科技”。

1917 年，一件对 BI 可谓功在当代而利在千秋的大事发生了。创始人阿尔伯特的表弟海因里希·维兰（Heinrich Wieland）教授加入了 BI。中国人讲究打虎还要亲兄弟、上阵还需父子兵，这在德国也不是虚言。作为创始人的近亲，维兰教授在这篇文章中，是需要浓墨重彩提一笔的。1927 年，50 岁的维兰教授凭借自己在胆汁酸方面的成就获得了诺贝尔化学奖。他于 1901 年从慕尼黑大学获得博士学位，之后留校任教。1907 年开始，他开始为表哥做公司顾问。他的研究重点是蟾蜍毒素和胆汁酸，也领导了 BI 在吗啡和土的宁等合成生物碱方面的研发。他向表哥提出中肯的建议：公司要基业长青，必须有一个体系严密的研发部门，并专注于酸、生物碱和制药方面的研究与开发。于是，表兄弟两人倾心创立了这个部门，成就了 BI 的百年基石和发展命脉。

1917 年，维兰教授亲力亲为，将胆汁酸及其衍生物投入了生产。1920

年，这个部门推出了心血管药物 Cadechol，一种可溶于胆汁酸的樟脑药品；1923 年，推出了胆汁药品 Bilaval 和对抗呼吸停止的药物 Lobelin；1928 年，镇咳药 Acedicon 上市；1931 年，改善血液循环的肾上腺素衍生物药物 Sympatol 上市；1933 年，BI 开始用柠檬酸钙来生产柠檬酸，供应给食品、饮料和烟草等行业。

1939 年，一直勤奋工作到 78 岁的阿尔伯特与世长辞，他将已经拥有 1,500 名员工的 BI 留给了儿子小阿尔伯特·勃林格（Albert Boehringer, Jr.），恩斯特·勃林格（Ernst Boehringer），以及女婿朱利叶斯·里布雷希特（Julius Liebrecht）。至此，公司传承到了家族的第二代手中。1941 年，子承父业之后的 BI 推出了呼吸产品 Aludrin，由此开创了哮喘治疗的新领域，并为后来成功开发出著名的高血压 β 受体阻滞剂铺平了道路。1946 年，BI 推出了止痛药 Thomapyrin（托马平），至今仍是畅销药品。

1928 年，为了增加在德国鸦片大会上的份额，BI 曾经并购了总部位于斯图加特的公司 Dr. Karl Thomäe GmbH；二战后，Dr. Karl Thomäe GmbH 公司又被拆分出来，并依靠一支 70 名员工的团队重建。1946 年，BI 成立了生产农药的子公司 CELA Landwirtschaftliche Chemikalien GmbH；1948 年，公司又成立了一个销售化妆品的子公司 Olivin。战争让食品显得成为重要，伴随着欧洲的经济重建，BI 于 1955 年成立了动物医药部门，并购买了辉瑞公司的兽医部门来扩充实力。

二儿子恩斯特意识到，对于一家化工和制药公司而言，国外市场极为重要，于是他们开始在全球开枝散叶。1948 年，二战之后的国际局势刚刚稳定，BI 第一家国外子公司就在维也纳成立。1961 年，BI 又在维也纳成立了专注于病毒学和药理学的药物研究所；1961 年，日本勃林格公司成立；1966 年，BI 在希腊成立了一家名为“勃林格殷格翰海拉斯”的子公司。1971 年，BI 在美国康涅狄格州成立了美国分公司，并将其扩展成为该公司的北美研究中心。

1965 年，恩斯特去世了，董事会主席换变更为女婿朱利叶斯·里布雷希特（Julius Liebrecht）。1967 年，朱利叶斯的儿子休伯特·里布雷希

特 (Hubertus Liebrecht) 和创始人的亲孙子威廉·勃林格 (Wilhelm Boehringer) 加入了董事会, 标志着公司传承到了第三代手中。休伯特直接领导生产和技术部门, 并于 1971 年被任命为董事长。可惜他英年早逝, 1975 年离世时只有 44 岁。

二战的炮火夷平了 BI 原来拥有的大好市场, 虽然销售锐减, 但远见卓识的勃林格家族从来没有让研发停止过。正是科技上的星星之火, 让 BI 重获燎原之势。从 1950 年代到 1980 年代后期, 朝气蓬勃的 BI 好药连发, 并且以业绩明确了要将自身最强健的肌肉集中于呼吸道疾病、心血管疾病和胃肠道疾病三个领域。治疗胃痉挛方面, BI 于 1950 年有 Buscopan; 治疗呼吸性疾病的, BI 于 1961 年有 Alupent, 于 1975 年有 Atrovent, 于 1980 年有 Berodual; 治疗高血压的, BI 于 1966 年有 Catapresan; 治疗心血管系统疾病的, BI 于 1970 年代有 Mexitil, Asasantin, 和 Mucosolvan。1987 年, BI 推出了一款具备双重突破性意义的药物 Actilyse, 它是全球第一种用于急性心脏病发作的溶栓治疗方法, 也是 BI 在维也纳的新生物制药基地推出的第一款药物。

技术革新后浪推前浪, 一直依靠创新而乘风破浪的 BI 在 1982 年停止了柠檬酸的生产。这标志着勃林格殷格翰退出了称雄 90 余年的有机酸业务, 虽然这些有机酸正是它早期腾飞时的翅膀。

BI 与时俱进, 伴随着不断推陈出新的药物, 它继续在全球抢滩夺地, 其中不乏通过多方合作来扩大疆域。1972 年, BI 生产农药的 Ciba Ingelheim 公司和默克公司的农作物保护业务成立了一个合资 Celamerck, 双方各持 50% 的股份, 后于 1987 年将其出售; 1978 年, BI 在兽医学部门的基础上成立了新公司 Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH; 1983 年, 它创建了基础医学研究基金会 Boehringer Ingelheim Fonds (BIF); 1985 年, 它与基因泰克合资成立了分子病理学研究所 (IMP), 1993 年以后, IMP 转归 BI 全资所有; 1986 年, BI 在德国比伯拉赫成立了生物技术中心, 开始用细胞培养物来生产生物药物; 1988 年, BI 收购了加拿大的 Bio-Méga 研究中心。

BI 的所有权一直都牢牢把握在通过姻亲而蒂结为利益团体的三大家族手中，他们是勃林格（Boehringer）家族、鲍姆巴赫（Baumbach）家族，和里布雷希特（Julius Liebrecht）家族。无论放眼德国还是放眼全球制药领域，经过百年积累后的 BI 公司，不仅根基深厚，而且财富如山。但它并没有止步于此，继续辛辛苦苦地远涉重洋去其它国家开辟一个个新市场。在这个以 IPO 为创富目标的时代，依靠自己的利润来进行内部的生态化扩张，简直是匪夷所思的笨办法。我们历数当今的世界前十大富豪，谁的财富是通过积攒利润实现的？答案是少之又少，因为他们都是通过收割股市而完成了自己的财富版图。然而，BI 却一枝独秀，一直在依靠自己的利润来进行发展。正是他家这种“大拙中藏大智”的策略，成就了当今世界的第一私人财富家族。

在 BI 的管理结构中，股东委员会拥有股票，而董事会负责日常运作。1992 年 1 月 1 日，创始人长子小阿尔伯特·勃林格的女婿埃里希·冯·鲍姆巴赫（Erich von Baumbach）被任命为股东委员会主席。同时，家族外的职业经理人赫伯特·约翰（Heribert Johann）被任命为董事会主席。这意味着，BI 公司历史上首次不再由家族成员来全权行使管理经营权力。

1998 年，Boehringer Ingelheim KG 和 1946 年就独立出来的 Dr. Karl Thomae GmbH 重新合并，正式更名为“勃林格殷格翰制药有限公司（Boehringer Ingelheim Pharma KG）”，即如今被正式称为 BI 的法人实体。1999 年，BI 和维也纳奥地利科学院共同发起成立了分子生物技术研究所以（IMBA）。2000 年，象征着公司迈入 21 世纪的勃林格殷格翰中心在 Ingelheim 建成。2007 年，BI 被业内备受推崇的专业期刊《科学》杂志评为该年制药和生物制药领域的第一雇主。

在药品研发方面，BI 表现依旧稳定而精彩。1995 年，包含活性成分异丙托溴铵和沙丁胺醇的 Combivent 上市，用于治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）；1996 年，Alna®/Flomax 上市，用于治疗前列腺增生症；2002 年，另外一款治疗 COPD 的药品 Spiriva 上市；2005 年，抗 HIV 药物 Aptivus 上市；2008 年，用于预防膝关节和髋关节置换手术后的血栓

形成和肺栓塞的 Pradaxa 获得了欧盟的批准。2011 年，Pradaxa 用于房颤所引起的卒中症再次获得了欧盟批准，这是 50 年来首个获欧盟批准的房颤预防卒中药物。2011 年，BI 和 Eli Lilly 合作开发的治疗 2 型糖尿病的 Trajenta（利格列汀），也获得了欧盟的批准。2012 年，BI 推出了用于治疗 2 型糖尿病的固定组合药物 Jentadueto。2013 年，作为 BI 的第一款抗癌药物，阿法替尼获批用于治疗某些亚型的肺癌。在美国，该药品名为 Gilotrif，在德国和其他国家 / 地区则名为 Giotrif。2013 年，BI 推出了 COPD 的新药 Striverdi/Respiat。2014 年，BI 的力作是治疗 2 型糖尿病 Jardiance（Empagliflozin），以及用于特发性肺纤维化（IPF）的 Ofev（Nintedanib）。2015 年，BI 在美国推出治疗 2 型糖尿病的 Glyxambi；以及与 Lilly 合作研发的全球首个获批胰岛素生物仿制药 Abasaglar，这款药的活性成分是甘精胰岛素；其后，又推出用于治疗 2 型糖尿病的单药联合疗法 Synjardy。2015 年，BI 的新药是一种用于缓解 COPD 的每日维护疗法，命名为 Spiolto/Respiat®。

这些新药不断问世的背后，是 BI 与时俱进的管理团队和组织结构。2007 年，股东委员会主席换作了克里斯汀·勃林格（Christian Boehringer）。2009 年，开头那位 MIT 毕业生鲍姆巴赫在加入了公司之后的第八年，也加入了公司的董事会，开始负责财务和动物健康部门。同年还发生了一次重要的人事变动，即非家族的职业经理人安德烈亚斯·巴纳（Andreas Barner）教授成为了公司的董事会主席兼首席执行官。

巴纳教授是一位相当有真才实学的人。他在弗莱堡大学学习医学，并在苏黎世联邦理工学院学习数学，获得了医学博士和数学博士双学位。在苏黎世联邦理工学院担任了一段时间的助理教授后，他加入了瑞士的 Ciba-Geigy，负责炎症，骨骼和过敏性疾病的药物开发。1992 年，他正式进入 BI，担任医疗部门主管，并于 1999 年成为董事会成员，2009 年升任为董事会主席兼 CEO。

三大家族所托得人，自然高枕无忧。巴纳教授虽然是一位外部的职业

经理人，他在 BI 掌舵期间，重新调整了公司的研发和医疗业务，并进一步巩固了 BI 作为一家家族企业的独立性。基于巴纳在商业和科研领域都有很强的影响力，2007 年，他被德国总统任命为德国科学与人文理事会成员；2008 年，他被奥地利总统授予国家级教授头衔。此外，他还是德国工业联合会（BDI）执行委员会成员和高科技论坛主席，该论坛是德国政府针对德国高科技战略的创新政策咨询机构。

虽然自己嫡系传人鲍姆巴赫深具潜质，这一家族并没有急急让他上位，相反，却放心地让他在公司的各大职位上摸爬滚打，以历练内功。一直到 2016 年 6 月，巴纳教授为 BI 贡献了一生最宝贵的 24 年光阴，功德圆满之后，这一家族才让他荣誉退休。直到此刻，鲍姆巴赫才奉天承运地登基为 BI 新任的董事长兼 CEO，让游离于家族之外 25 年的大权，重新回到阿尔伯特勃林格的第四代子孙手中。

从鲍姆巴赫的成长中我们可以看到，BI 长荣不衰的根本原因，首先在于生生不息的人才择优机制，三大家族懂得任人为贤，而非任人为亲。而且他们一经选定接班人，就信任到底。中国在 1970 年代改革开放之后，众多私有企业如雨后春笋般涌现出来，但很多企业受限于格局，掌控权从来都没有离开本家族。如果一些家庭的子孙不成气候，企业的发展就受困于权力传承，最后不复繁荣。然而，什么是格局？不仅仅是肚子里能够撑船的性格气质，更重要的，还必须具备对政治、对科技和对商业有的足够认知。大脑中没有整个行业的全局和未来，胸怀里装不进浩然山河。如果世界已经在研究如何将火箭送上天的最新燃料，但自己认知中的仅仅只是精煤、炼煤和无烟煤，自然谈不上任何格局。对于 BI 的三大家族，正因为能够洞悉全球制药行业的大势所趋和商业走向，他们才可以坦然而从容地启用大才大智的外姓人士。用外来的智慧及能力来提升家族的财力和实力，这可能正是勃林格家族富可过四代的一个重要原因。

并购交易 借力之道

像众多制药巨头一样，跨入二十一世纪，BI 也深谙如何通过对外部公司的并购和合作来迅速增加实力。不过，由于是一家必须依靠自身现金流的非上市公司，它所有的交易金额都不大。BI 拥有一支 2.5 亿欧元的内部风险投资基金（BIVF），拥有约 22 家公司的投资组合，为创新程度较高的初创公司提供资金支持。在一些公司发展起来之后，BI 便可能会将其全资收购。鲍姆巴赫担任 CEO 之后，BI 对外的扩张更显激进，尤其在免疫肿瘤学、免疫学和新型生物科技领域。以下是近年来一些关键交易的详细信息。

例如，Topas Therapeutics 是德国汉堡的一家私人公司，它的技术平台是自然免疫耐受力。2018 年 4 月，它官宣了一项与 BI 的多年期合作协议，

Date	Company	Amount	Details
2020-05	Northern Biologics	NA	Acquired preclinical IO pipelines targeting tumor stroma and myeloid cells
2020-05	CDR-Life	NA	Collaborates with CDR-Life to develop Antibody Fragment-based drug for Geographic Atrophy, a major cause of blindness.
2019-07	Amal Therapeutics	\$365 MM (EUR 325 million)	Acquired AMAL's lead vaccine ATP128 for colorectal cancer and its proprietary KISIMA therapeutic cancer vaccine platform.
2019-03	ICD Therapeutics	NA	Acquired its MacroDel biologics delivery platform
2018-09	Vira Therapeutics	\$245 MM (€210 MM)	Acquired VSV-GP [vesicular stomatitis virus with modified glycoprotein] and other oncolytic virus programs
2018-04	OSE Immunotherapeutics	\$1.4 Bn	In-licensed OSE-172, a SIRP-alpha targeting antibody
2018-04	Topas Therapeutics	NA	Collaborated with Topas with its tolerizing particles to develop immune tolerance-generating adjuvant drug candidates. BI has an option to in-license several these pre-clinical assets resulted from this collaboration.
2016-09	Amgen	NA	Amgen purchased the rights from BI its Phase I bispecific T-cell engager compound (BI 836909, later AMG 420) for multiple myeloma.
2016-07	Abbvie	\$595 MM plus milestones	Sold the commercialization rights of BI 655066 (Risankizumab) to AbbVie for psoriasis and other inflammatory diseases
2015-07	Hikma Pharma	\$2.65 Bn	BI sold its Roxane business to Hikma Pharma.
2015-05	Pharmaxis	\$750 MM	Acquired an investigational drug PX54728A, an inhibitor of vascular adhesion protein-1 for NASH
2012-08	Functional Therapeutics	NA	In-licensed FX125L and the somatostatin program for inflammation.
2008-06	Actimis Pharma	\$515 MM	Obtained AP768 for asthma and allergic rhinitis
2004-09	STEAG microParts GmbH	NA	Acquired this micro-technology company and its major product Resimat Soft Mist Inhaler

在抗原特异性耐受诱导领域开展合作，最初的关注点在于病毒的递送载体，这些载体能够为患者提供创新疗法。目前，基于病毒的肿瘤治疗方法显得前景无量，其中包括溶瘤病毒以及癌症疫苗的载体。不过，正如病毒本身会导致机体产生免疫反应，病毒治疗剂可能会因而变得无法产生疗效，从而限制了它的实际作用。Topas 的技术平台通过利用肝脏的天然免疫功能来诱导抗原特异性免疫耐受。载有肽的纳米颗粒可模拟血源性抗原，选择性靶向肝窦内皮细胞（LSEC），并产生可抑制不需要的免疫反应的抗原特异性调节性 T 细胞。根据协议，Topas 将负责耐受性颗粒设计、应用和生产，而 BI 将在合作中贡献其抗原技术和药理学技术，以开发产生耐受性的佐剂候选药物。

BI 聚焦于免疫肿瘤学，尤其是将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤的 IO 类药物。2018 年 9 月，BI 宣布全资收购了一家专门开发溶瘤病毒疗法的生物制药公司 Vira Therapeutics，总交易额为 2.1 亿欧元。Vira Therapeutics 公司于 2013 年诞生于奥地利，由因斯布鲁克医科大学病毒学系主任 Dorothee von Laer 教授创立。最初，它由 BI 的内部风险投资基金（BIVF）和另外一家 VC 投资公司 EMBL Ventures 共同孵化。Vira Therapeutics 的主要候选药物为 VSV-GP，即带有修饰糖蛋白（GP）的水泡性口腔炎病毒（VSV），目前正处于单独用药或联合用药的联合开发中。溶瘤病毒疗法是一种具有两种作用方式的癌症治疗方法。首先，该病毒在癌细胞中可以特异性复制并杀死癌细胞；其次，病毒感染会刺激免疫系统识别这些相同的癌细胞，从而导致免疫介导的感染和未感染癌细胞的杀伤，进一步增强了对肿瘤的控制。BI 和 Vira Therapeutics 正在开发下一代溶瘤病毒的治疗平台，其中主要候选药物 VSV-GP 已在临床前模型中显示出振奋人心的结果，非常符合 BI 正在该方向上的努力。

2019 年 7 月，BI 宣布以 3.25 亿欧元收购 AMAL Therapeutics 的所有

股份，如果未来达到约定的里程碑，还将追加另外 1 亿欧元。AMAL 源自瑞士日内瓦大学的一个研发项目，专注于癌症免疫疗法，2012 年得到了风险投资的支持，之后与大学脱勾成为一家私人生物技术公司。它最早种子轮的投资者中包括 BIVF 和 High Tech Gründerfonds，当它发展壮大后，BI 顺势将其全盘接手。AMAL 的专有技术平台 KISIMA 可将三种功能成分组装成一种独特的融合蛋白，能被用作疫苗。三种成份分别为用于抗原递送的肽，Toll 样受体（TLR）佐剂，和多抗原载体。被 BI 收购时，AMAL 公司针对大肠癌的疫苗 ATP128 刚开始 1 期临床试验。BI 计划将自己在肿瘤免疫学投资组合中的资产与 AMAL 的 KISIMA 免疫平台相结合，用以开发新疗法。

总而言之，BI 对 Vira Therapeutics 和 AMAL 的收购，以及在 2018 年 4 月所获得的 OSE Immunotherapeutics 的 SIRP-alpha 靶向抗体的合法授权，大大增强了 BI 在免疫细胞疗法方面的战略优势。我们可以看出，鲍姆巴赫领导下的 BI 为了加速新一代肿瘤药物的研发，跨过了一道彩虹桥，这座桥将 BI 世界一流的内部研发与高度创新的外部公司强强联合在了一起。

2020 年 5 月，BI 宣布收购了加拿大的 Northern Biologics 公司，交易金额未被披露。此次收购为 BI 现有肿瘤免疫学的药品组合带来两项补充资产，使其站在了肿瘤免疫学的最前沿。该公司目前处于临床前的第一个项目是 Periostin 的抗体抑制剂，Periostin 是一种在肿瘤微环境中过度表达的分泌性基质细胞蛋白。靶向这些基质细胞可以帮助将原来的冷肿瘤转变为热肿瘤。公司的第二个项目是针对髓样细胞的关键调节剂，能够增强抗肿瘤 T 细胞。靶向髓样细胞本来就是 BI 开发的重点领域，这项收购将为 BI 的相关药品提供更多联用药物的可能性。

销售与主要药品

BI 的业务共有三大板块，制药业、动物保健业和生物制药合同制造业务，其中支柱业务是制药业，占公司总销售额的 74%。这些药品有 6 个不同的治疗领域，最畅销的三个领域分别是糖尿病、呼吸系统疾病和心血管疾病。

以 2019 年的销售数据来分析，排名第一和第三的都是糖尿病药物。第一名是 BI 和礼来合作开发的 JARDIANCE，年销售额达 21.5 亿欧元，而且增势强劲达 47%；TRAJENTA 和 JENTADUETO 的销售额为 15.6 亿欧元，排名第三，稳步增长的势头达 12%。排名第二的药品是和辉瑞合作开发呼吸药物 SPIRIVA，净销售额约为 20.6 亿欧元，但却以 15% 的速度在走下坡路。治疗心血管疾病的口服抗凝剂 PRADAXA 的年销售额约为 15.3 亿欧元，销售平稳。

2019 年，BI 的动物保健业务依然处于全球第二的位置，净销售额达 40

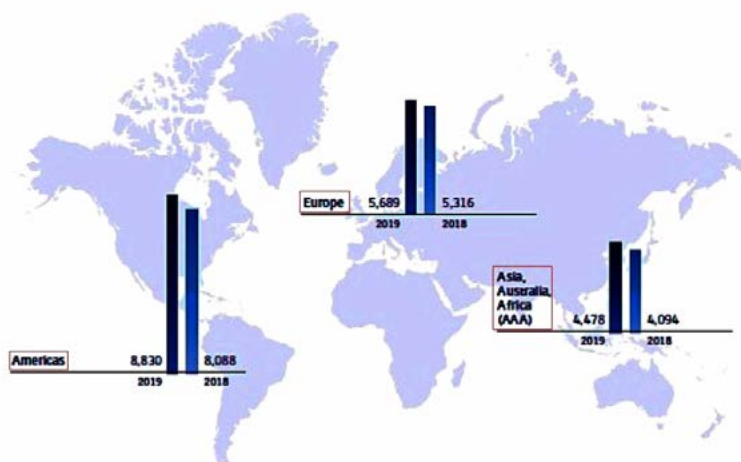
Top 4 products – Human Pharma		
Net Sales 2019	in million EUR	Change
JARDIANCE®	2,152	+ 47%
SPIRIVA®	2,058	– 15%
TRAJENTA®/JENTADUETO®	1,559	+ 12%
PRADAXA®	1,529	+ 3%

亿欧元。凭借其综合药品的组合，它在市场中的优势名显，共有 200 多种用于狗、猫、马、猪、牛和家禽的治疗方案。

BI 也是全球领先的生物制药合同的制造商（CDMO），在德国的比伯拉赫、奥地利的维也纳，美国的弗里蒙特和中国的上海，都建有可以进行细胞培养和微生物培养的工厂。2019 年，它在这一块的年销售额为 7.86 亿欧元，占总收入的 4%。目前它又投资了约 7 亿欧元，以扩建维也纳的生产设施，预计将于 2021 年完工。

NET SALES BY BUSINESS (2019)

Group: 18,997 million EUR



Boehringer Ingelheim Financial (2010-2019)

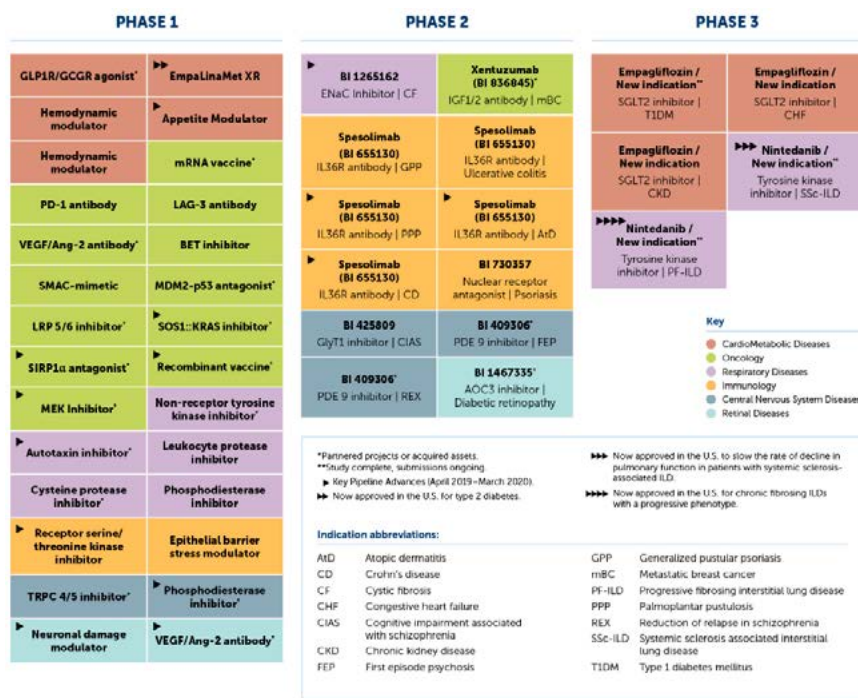
Summary of selected financial data	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Net sales	12,586	13,171	14,661	14,065	13,317	14,768	15,850	18,056	17,498	18,997
Operating income	1,896	2,272	1,853	2,114	2,140	2,269	2,872	3,487	3,472	3,782
Operating income as % of net sales	15.1	17.3	12.6	15.0	16.1	15.3	18.1	19.3	19.8	19.9
Income after taxes	888	1,476	1,237	1,324	1,046	1,576	1,849	-229	2,075	2,721
Income after taxes as % of net sales	7.1	11.2	8.4	9.4	7.9	10.7	11.7	-1.3	11.9	14.3
Return on equity (in %)	15.0	22.8	18.6	21.4	14.7	19.4	19.3	-2.0	19.5	22.1
Equity ratio (in %)	38.9	40.0	35.7	38.9	40.4	41.2	43.3	37.5	39.9	43.8
Cash flow from operating activities	2,096	2,570	2,170	1,819	2,015	2,232	2,888	2,624	2,988	3,344
Financial funds	6,113	7,711	6,467	7,514	8,507	10,200	11,989	8,130	9,454	10,777
Personnel expenses	3,358	3,064	4,024	4,071	4,116	4,518	4,570	4,934	5,276	5,367
Personnel expenses as % of net sales	26.7	23.3	27.4	28.9	30.9	30.5	28.8	27.3	30.2	28.3
Average number of employees	42,224	44,094	46,228	47,492	47,743	47,501	45,692	49,810	50,333	51,015
Research and development expenses	2,453	2,516	2,795	2,743	2,654	3,004	3,112	3,078	3,164	3,452
R&D as % of net sales	19.5	19.1	19.0	19.5	19.9	20.3	19.6	17.0	18.1	18.2
Investments in tangible assets	519	458	562	558	548	591	645	872	950	1,073
Depreciation of tangible assets	498	535	793	640	446	475	516	521	552	585

上图从另一角度显示 BI 在 2019 年的表现，总销售额约为 190 亿欧元，与 2018 年的 175 亿欧元相比增长了 8.6%。它的药品销售额为 140 亿，占 74%；动物保健业务为 40 亿，占 21%；以及生物制药合同制造为 7.9 亿，占 4%。从区域性市场的角度分析，2019 年，美洲市场贡献了净销售额的 46%，达 88 亿；大本营所在地的欧洲市场贡献了 30%，达 57 亿；而澳大利亚 / 亚洲 / 非洲等其它区域一共贡献了 24%，达 45 亿。

上图为对 BI 业绩进行的 10 年回顾，我们可以明显看到一个健康的发展态势。除了 2014 年和 2018 年有所下降外，大多数年份都保持良性增长。比较它在 2010 年的 126 亿欧元销售额和 2019 年的 190 亿欧元，十年间增长了 50.9%，年均增长率约为 5%。BI 的员工人数也从 2010 年的 42,000 人增加到 2019 年的 51,000 人。2017 年至 2019 年，它的研发费用降到了销售额的 17-18%，以往年份的研发费均为 19-20%。与绝大多数制药公司相比，这个规模的研发投入所产生的回报是相当高的。

研发管线和未来

BI 的研发领域分为心血管 / 代谢疾病、肿瘤、呼吸系统疾病、免疫、中枢神经系统疾病和视网膜健康等六大方向。2019 年，该公司在研发上投入了近 35 亿欧元，而制药方面的研发费用占到了制药净销售额的 21.8%，其四大研发基地分别位于德国的比伯拉赫，美国的里奇菲尔德，奥地利的维也纳和日本的神户。



由于BI目前最畅销的药物在糖尿病领域, BI在心血管/代谢疾病(CVM)这一方向投入了大量资金。不过出乎意料的是, BI在CVM的药品管线却明显比较薄弱, 数量少而且并没有点睛之笔。Jardiance是其与礼来公司合作的旗舰药物, 是已经获批用于2型糖尿病的SGLT2抑制剂, 目前BI正在对它进行了几项三期临床的延伸试验, 希望把它的适应症扩展至1型糖尿病、慢性肾脏病和充血性心力衰竭等。不幸的是, 尽管3期临床试验的结果显示“积极”, 但FDA评审委员会在2019年11月还是以14对2的票数, 反对批准它用于1型糖尿病的适应症。FDA的理由是它可能增加糖尿病性酮症酸中毒(DKA)的风险, 并要求BI和礼来提供更多患者和更长随访时间的临床数据。除此之外, 一款长效Jardiance?目前也正处于1期临床的试验阶段。BI还有一个GLP1和GCG双重受体激动剂处于1期临床, 以及一些未命名的食欲调节剂和血液动力学调节剂, 均处于更早期的开发阶段。

呼吸系统疾病是BI历史最为悠久的治疗领域, 尤其是针对哮喘和COPD适应症。在这个方向上的所有药物中, Ofev (Nintedanib) 是一款领军药物, 于2014年获FDA批准用于特发性肺疾病 (Idiopathic Lung Disease) 的酪氨酸激酶抑制剂。目前, 它正试图通过多个新的3期临床试验, 将适应症扩展至肺纤维化的其它亚型。除此之外, BI还有一款针对囊性纤维化疾病的ENaC抑制剂BI-1265162, 目前正处于2期临床。BI的管线资产中还有5种没有药名而只有编号的处于2期临床的新药, 它们的作用机理分别是: 磷酸二酯酶抑制剂、白细胞蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、自分泌运动素抑制剂和非受体酪氨酸激酶抑制剂。由于BI没有批露相应的药品细节, 我们不太容易判断BI的整体计划, 不过可以肯定的是, 这家公司势必将在特发性肺纤维化和囊性纤维化等疾病上进一步发展。

通过BI最近的并购、获得许可权、或者合作研究项目中, 我们可以

明确感知肿瘤学、尤其是免疫肿瘤学是它近年来最感兴趣的领域。从管线资产来看，BI 最领先的肿瘤药物是一款用于转移性乳腺癌的 IGF-1/2 单抗 Xentuzumab。除此之外，它处于临床 1 期的药物共有 12 种，包括 mRNA 癌症疫苗、LAG3 抗体、PD1 抗体、VEGF/Ang2 抗体和另一种重组癌症疫苗。对于小分子癌症药物，有 BET 抑制剂、MDM2-p53 阻滞剂、SMAC 模拟剂、LRP 5/6 抑制剂、SIRP1 α 拮抗剂和 MEK 抑制剂等。同样重要的一点是，随着 Amgen KRAS 药物 AMG-510 的成功，BI 迅速将自身的 SOS1-KRAS 抑制剂往前推进。大家不妨拿好椅子买定西瓜在未来看看 BI 这种 KRAS 抑制剂如何与 AMG-510 和其他几种 KRAS 进行竞争。最后，它的管线中还有一款处于 1 期临床的 PD1，这不禁让人思考 BI 进入 PD1 领域是否有点为时过晚？

BI 处于二期临床的免疫药物有二款，一款是 IL-36R 抗体 Spesolimab，适应症为溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、湿疹和掌跖脓疱病 (palmo-plantar pustulosis)；另一款是核受体拮抗剂 BI-730357，适应症为银屑病。还有两个处于一期临床的免疫药物，一个是上皮屏障应激调节剂，另一个是 RSTK 抑制剂。

在神经科学方面，BI 有两种用于精神分裂症的药物处于临床 2 期，一种是 PDE9 抑制剂 BI-409306，另一种是 GlyT1 抑制剂 BI-425809。BI 还有另外两种药物处于临床 1 期，一种是磷酸二酯酶抑制剂，另一种是 TRPC 4/5 抑制剂。

BI 的最后一个方向是开发治疗视网膜疾病领域的新药。领先的药物是治疗糖尿病性视网膜病变的 AOC3 抑制剂 BI-146335，目前处于临床 2 期。处于临床 1 期的药物有两种，一种是用于黄斑病变的 VEGF / Ang2 双抗，另一种是神经元损伤调节剂。在本文前段“并购交易、借力之道”那部份的列表上，BI 在 2015 年时已与 CDR-Life 公司签署了一项合作协议，开发基于“抗体片段技术”来治疗引致失明的眼底地图状萎缩疾病 (GA)。显然，BI 当时就已准备在这一领域上深耕。

结语与启思

创立 130 多年来，BI 的持股一直由姻亲的三个家族所垄断。在 2016 年之前的 25 年，这三个家族主动选择聘请卓越的非家庭成员暂时经营，当创始人的第四代子孙成长成熟之后，又把公司的掌舵权收了回来。中国人认为富不过三代，但 BI 在第四代手中依然潜力无穷，归根到底，无非在五大原因：

1、不追求迅速扩张，只做擅长的事：回顾 BI 的 130 多年，它以酒石及其衍生产品而起家，依靠乳酸食品 / 饮料添加剂获得财富积累，之后开始扩展到药品领域。它在刚开始的绝大部分时间内都是一家德国公司，直到二次世界大战后，它在近邻奥地利设立了第一家外国公司。1962 年，第一个非德国 / 奥地利办事处在日本成立，而直到 1971 年，它才来到美国。就治疗领域而言，1950 年代至 1970 年代之间的 20 年，BI 一直是一家以哮喘和心血管病为主要治疗领域的药品供应商。不过，在过去的 10 到 20 年中，它顺应了现代趋势，迅速扩展到免疫学和肿瘤学。

2. 在所进入的领域内做到行业最好：BI 不一定选择去做风险极高的 First in Class，但它一直在追求做 Best in Class。历史上，它做一行精一行，现阶段依然如此。从本文开篇时它腾龙转凤地拿下了赛诺菲的动物健康板块，最近大部分的收购又集中于免疫肿瘤学方向上，都显示了它不破楼兰誓不还的决心。实际上，它的风险投资部门所孵化的小型生物科技初创公司，基本都在 6 个治疗领域上与 BI 保持高度的战略一致性：即 CVM、呼吸、肿瘤、免疫学、神经科学和视网膜疾病。而且，BI 最近的许多交易和合作都围绕着

这些主适应症，尤其是肿瘤学、免疫学和视网膜药物。这些公司可以帮助 BI 扩展管线资产，并获得新的科学技术。事实上，该公司一直把自己的形象打造为科技初创公司和学术研究机构的“首选合作伙伴”，并不断在行业内大力宣传。

3. 知己所长，补己所短：既然没有选择和其它制药公司一样上市融资，它就必须一直保持着资金上的自给自足，所以在投资和合作方面，它更青睐学术型和小型的生物技术公司。在商业运作方面，它自己在欧洲市场上销售药品，而在美国和其它区域市场则多与制药巨头合作，其中 Jardiance 是与礼来合作的，而 Spiriva 则是与辉瑞合作，这两款药都成为了旗舰型的重磅药物。更早在 1999 年至 2006 年间，BI 还与雅培共同促销了 3 种 BI 的药物，即 Mobic, Flomax 和 Micardis。不过，随着这些药物的专利到期，与雅培的蜜月也就随之结束。

4. 就米下锅，不冒财务风险：谈到这一点的时候，还不得不提一下帮助艾伯维的明星药物 Skyrizi (risankizumab)。这款药物是 BI 原创开发的 IL-23 抗体，2019 年 4 月获 FDA 批准用于治疗中度至重度斑块状银屑病，目前它还有多个针对其他适应症的 2 期和 3 期临床正在进行。它在获批之后的 9 个月内就斩获了 3 亿美元的销售额，而且在疗效已经击败了市场上相同适应症的众多药物，包括 Humira 和 Stelara 等。艾伯维对它押下重注，希望成为 Humira 专利到期后的重点明星药物。不过，目前我们在 BI 的销售和管线中已经看不到这款重磅药物了，因为 2016 年，BI 就以 25.95 亿美元将它卖给了艾伯维。这么好的药，BI 为什么不自己留着呢？实际上，BI 当时需要资金来接盘赛诺菲的 Merial，它不得不卖掉这款潜质巨大的好药，来确保健康的财务状况。当然，艾伯维最后能够把它做大做强，可能也是 BI 始料未及的。不知道失去了 Skyrizi 来换动物药物业务，如今的鲍姆巴赫是否曾经后悔过？

5. 择优机制，代代不息：从 BI 近几代的权力更迭中，可以看到它在选择掌舵者时，宁可择优，而不择亲。在他们嫡亲的第四代传人鲍姆巴赫上台前，股东们所任命的 CEO 几乎是德国国宝级的学者和企业家。就是鲍姆巴赫自己，也是久经磨炼后才登上 CEO 的权力巅峰。这里我们可以看到，勃林格家族和其它两家姻亲家族对 BI 的珍惜与热爱是理智型，而不是感情型的。中国有许多私有药企，或者创始人占绝对控股权的药企，也开始逐渐面临继承人的问题，究竟是选贤还是选亲，将直接影响着这些家族是否可以富过三代。然而，即使选了贤，东方商业文化和西方商业文化的根基不一样，刘备托孤于又贤又能的诸葛亮，还是没有完成大好江山的三代传承。

在这一问题上，您认为什么样的企业传承方式是最适合中国制药行业的？您认为以 BI 的策略，它能否持续成功地进入第五代、第六代，甚至更远的后代之中？

最后，还有一个问题值得我们思考。如基因治疗或细胞治疗等几个最新的生物科技领域，或者最有商业价值的罕见病适应症领域，BI 都没有进入。您认为 BI 目前所处的 6 个治疗领域是最佳选择吗？如果您经营这个家族企业，在治疗领域方面您会有什么样不同的策略？

欢迎您在留言区与我们分享您的观点。

注：由于 BI 是一家私营企业，因此无需向公众公开任何信息。因此，公司的资料并不像其他上市公司那样容易获得，尤其是销售和财务方面的数据。

参 考 资 料

- ◆ https://en.wikipedia.org/wiki/Boehringer_Ingelheim
- <https://innovation.org/about-us/members/boehringer-ingelheim>
- ◆ <https://www.bloomberg.com/profile/company/BING:GR>
- ◆ <https://www.boehringer-ingelheim.ca/en/press-release/sanofi-and-boehringer-ingelheim-enter-exclusive-negotiations-business-swap>
- ◆ <https://www.boehringer-ingelheim.com/annual-results-2019>
- ◆ <https://www.boehringer-ingelheim.com/press/all-press-releases>
- ◆ <https://www.boehringer-ingelheim.us/>
- ◆ <https://www.crunchbase.com/organization/boehringer-ingelheim>
- ◆ https://www.dnb.com/business-directory/company-profiles.boehringer-ingelheim_corporation.284f2383529b5a1392736268ca82a20f.html
- ◆ <https://www.drugwatch.com/manufacturers/boehringer-ingelheim/>
- ◆ <https://www.eiu.com/industry/healthcare/company/190030819/boehringer-ingelheim>
- ◆ <https://www.fiercebiotech.com/biotech/fresh-from-boehringer-r-d-tie-up-inventiva-to-go-public-euronext>
- ◆ <https://www.fiercepharma.com/pharma/eli-lilly-boehringer-shake-up-diabetes-partnership-to-focus-jardiance>
- ◆ <https://www.industryweek.com/the-economy/regulations/article/21993888/boehringer-to-divest-us-assets-to-win-approval-for-sanofi-deal>
- ◆ <https://www.nasdaq.com/articles/boehringer-ingelheim-lilly-alliance-to-focus-full-expertise-on-jardiance-2019-11-04>
- ◆ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1346113/pdf/canmedaj00263-0083.pdf>
- ◆ <https://www.owler.com/company/boehringer-ingelheim>
- ◆ <https://www.prnewswire.com/news-releases/boehringer-ingelheim-and-lilly-provide-update-on-jardiance-phase-iii-exercise-ability-studies-in-chronic-heart-failure-300974452.html>

The background is a deep blue gradient. In the top left, a magnifying glass is partially visible, with its lens reflecting a bright blue light. Below the lens, there are swirling, ethereal blue patterns that resemble smoke or nebulae. A bright blue point of light is visible within these swirls. In the bottom left, there are more glowing blue circular patterns, similar to the one in the top left. The overall effect is a futuristic and scientific aesthetic.

概览与总结

概览与总结

当关于 20 家国际制药巨头的这 20 多篇文章落下了最后一个文字时，我决定为它们写一篇总概，从一个宏观的角度来提炼所涉企业的战略要点。若您先阅读了这篇总概才再进入每家公司去细思其战略要点，本文将可看为一篇综合性介绍，以便“按迹循踪”为您提供最有用的信息；而当您在阅读完这 20 家公司的文章后再重读本文，又将能获得提纲挈领的总结，便于系统地理解这些企业的经营之道。

一串有趣的统计数据

有许多读者朋友问我，为何选择这 20 家公司作战略分析，而不是其它制药公司？我的答案很简单，在今时今日的行业大格局中，这 20 家公司的地位举足轻重，几乎定义了所处疗领域的科技高度。它们难分伯仲的战略路径各有特点，我希望将它们一一呈现，给我们的行业提供一些积极的借鉴作用。这就是选择它们的根本意义。

1、药企类型： 它们涵盖了 2019 年全球处方药销量排名前 17 的药企和 3 家最为卓越的生物科技公司（即再生元、福泰和吉利德）。如果以药品销量而论，这三家生物科技公司的排名稍稍靠后，但如果以与时俱进的科技

区域	公司	Location	Year Founded*	First Business*	Major Constituent Pharma Entities (through Merger & Acquisitions)
美国	JNJ	NJ	1886	Bandage	Janssen, Cilag, Centocor, Aba, Actelion, Sandoz, Cougar, Tibotec
	Pfizer	NY	1849	Chemical	Pharmacia, Upjohn, Warner-Lambert, Parke-Davis, Wyeth, American Home Products
	Merck	NJ	1899	Pharmacy	Schering Plough, Organon
	Abbvie	IL	1888	Pharmacy	Abbott Pharma, Allergan, Actavis, Pharmacia
	BMS	NJ	1858	Laxative	Bristol-Myers, Squibb, Celgene, Madarex, Amlyn, DuPont-Pharma
	Amgen	CA	1980	Biotech	Immunex, Abgenix
	Gilead	CA	1987	Biotech	Pharmasset, Kile
	Eli Lilly	IN	1876	Pharmacy	Imdone, ICOS, Loxo
	Celgene	NJ	1986	Chemical	Junio, Abraxis
	Regeneron	NY	1988	Biotech	//
	Vertex	MA	1989	Biotech	Aurora, Semma
	Roche	SZ	1896	Vitamins	Genentech, Syntex, Ignyta, Chugai (62% ownership)
	Bayer	GR	1863	Dye	Schering AG
	Novartis	SZ	1758	Chemical	Giba-Gelgy, Sandoz, Chiron
欧洲	GSK	UK	1848	Pharmacy	Smith-Kline, Beecham, Glaxo, Burrough-Wellcome
	Sanofi	FR	1863	Dye	Aventis, Genzyme, Hoechst, Rhône-Poulenc, Marion-Merrell Dow
	AZ	UK	1913	Pharma	Astra AB, Zeneca, MedImmune
	BI	GR	1885	Food Additive	//
	Novo Nordisk	DN	1923	Pharma	Novo Therapeutisk, Nordisk Laboratorium
日本	Takeda	JP	1781	Pharmacy	Shire, Millennium, Arad

* Reflected the year and original business of its earliest founding component, not the date of the latest merger

研发和战略定位而论，它们可以称得上是药企银河中最为璀璨的数颗明星。

这些公司大部分都有超过 100 年的历史，有的甚至达到 200 年至 300 年。例如诺华的前身（成立于 1758 年）、武田（1781 年）、葛兰素（1848 年）和辉瑞（1849 年）；而吉利德（1987 年）、再生元（1988 年）和福泰（1989 年）则是最年轻的公司。

简而言之，大药企（Big Pharma）占本研究的 70%，而生物科技公司（Biotech）则占 30%。有趣的是，大药企的出身多数是从寒微的小本生意开始，刚开始时不过是当地的小药房、小型化学或染料工厂，经营的产品不过是绷带、泻药、维生素、或者是食品添加剂等相当简单的日用品。然而，上世纪 80 年代以后出现的新兴生物科技公司无一不在打科技牌，那种在车马极慢的年代慢慢积累的商业模式早已经不适合现代公司的开跑路径。

2、地理分布：从地理分布而言，11 家公司的总部位于美国，8 家位于欧洲，1 家位于日本。美国的 11 家公司，有 6 家都集中于美国东海岸，而欧洲公司的分布颇为平均：瑞士 2 家、英国 2 家、德国 2 家、法国 1 家和丹麦 1 家。它们当中，有家喻户晓的百年老牌制药巨头，如强生、辉瑞、默沙东、施贵宝、罗氏、拜耳、葛兰素等，还有 80 年代以后涌现的新兴科技

公司，如安进、吉利德、再生元、福泰等。其中有两家比较独特的制药公司，一家是专注于糖尿病和代谢疾病的丹麦公司诺和诺德，另一家是在创办 100 多年后仍为私人家族企业的德国巨头勃林格殷格翰。此外，日本武田作为亚洲最大的制药公司，对中国药企的全球化战略最具备参考价值。

3、商业结构：大部份公司都采用了多元化的商业结构。除药品外，

区域	Name	2019 Sales (\$Bn)	% from Pharma	Pharma Sales (\$Bn)	R&D %	R&D \$ (\$Bn)	Employee #	Sales/Employee Ratio	Other Business Sectors
美国	JNJ 强生	62.1	51.4%	42.2	13.8%	11.3	132,200	0.62	Medical Device, Consumer
	Pfizer 辉瑞	51.8	76.0%	39.4	16.7%	8.7	86,300	0.59	Generics/Biosimilar
	Merck 默沙东	46.8	89.0%	41.7	21.0%	9.8	71,000	0.66	Animal Health
	Abbvie 艾伯维	33.3	100.0%	33.3	19.3%	6.4	30,000	1.11	
	BMS 百时美施贵宝	26.1	100.0%	26.1	24.4%	6.4	23,000	1.13	
	Amgen 安进	23.4	100.0%	23.4	17.6%	4.1	22,000	1.06	
	Gilead 吉利德	22.4	100.0%	22.4	40.6%	9.1	11,800	1.90	
	Eli Lilly 礼来	22.3	100.0%	22.3	25.1%	5.6	33,600	0.66	
	Celgene* 新基	15.3	100.0%	15.3	37.1%	5.7	8,850	1.73	
	Regeneron 再生元	6.8	100.0%	6.8	37.4%	2.5	8,100	0.81	
	Vertex 福泰	4.2	100.0%	4.2	42.2%	1.8	3,000	1.40	
	Roche 罗氏	65.3	79.0%	51.6	19.0%	12.4	94,400	0.69	Diagnostics
	Bayer 拜耳	48.9	41.0%	20.0	15.4%	7.5	103,800	0.47	CropScience, Consumer
欧洲	Novartis 诺华	47.4	79.5%	37.7	19.8%	9.4	125,200	0.38	Generics/Biosimilar
	CSK 葛兰素史克	42.6	73.3%	31.2	13.5%	5.8	99,400	0.43	Consumer
	Sanofi 赛诺菲	40.1	87.0%	34.9	16.7%	6.7	104,200	0.38	Consumer
	AZ 阿诺利康	23.6	100.0%	23.6	25.7%	6.1	70,600	0.33	
	BI 勃林格殷格翰	21.3	74.0%	15.8	18.2%	3.9	51,000	0.42	Animal Health, CDMO
	Novo Nordisk 诺和诺德	18.3	100.0%	18.3	11.7%	2.1	40,000	0.46	
日本	Takeda 武田	30.7	100.0%	30.7	15.0%	4.6	50,000	0.61	

* Celgene was acquired by BMS in Nov-2019. The full-year sales data were from 2018 instead.

有的还经营疫苗业务，有的则经营医疗器械、非处方成药、消费者保健品、仿制药、生物类似药、医疗诊断品、动物保健、甚至 CDMO（外包制造）业务，收入来源不一而足。当然，制药仍然是大多数公司的主营业务，占公司总体量的 70%或以上。不过，有三家公司除外。拜耳的制药业务在 2019 年萎缩到了公司总营收的 41%，而 46% 的营收来源于所收购的孟山都带入的农作物科学业务。强生的制药业务也只占到公司总营收的 51%，余下的 49% 来自于医疗器械和非处方成药 / 消费者保健品。第三个例外是刚刚大踏步加入多元化领域的艾伯维，它在 2019 年的业务为百分百纯制药，但它在

2020 年 5 月完成收购 Allergan 公司后，制药业务的占比就下降到 67%，因为 Allergan 公司的肉毒杆菌和美容类业务将会贡献其余的 33%。

4、销售排名：就 2019 年的整体收入而言，强生以 821 亿美元的销售额排名全球第一，紧跟其后的是罗氏（653 亿美元）和辉瑞（518 亿美元）。然而，如果仅计算药物和疫苗业务的收入，罗氏（516 亿美元）则排列第 1，接着的是强生（422 亿美元）和默沙东（417 亿美元）。1980 年代才出现的新兴生物技术公司，如再生元和福泰，其收入和其它世界巨头相比就少了很多。不过，也有例外，例如安进和吉利德的年销售额已经可以匹敌礼来或施贵宝这两家传统的大药企。

5、研发投入：就每年投入新产品的研发经费，如果纯粹以金额计，排名前 3 名的是罗氏（124 亿美元），强生（113 亿美元）和默沙东（98 亿美元）。然而，若以研发费用占年销售收入的百分比来计算，本研究的 20 家公司的范围为 11.7% -42.2%，中位数为 19.2%。其中，小型生物技术公司百分比偏高，如福泰（42.2%），吉利德（40.6%）和再生元（37.4%）。研发支出最低的为诺和诺德（11.7%），葛兰素史克（13.5%）和强生（13.8%）。不过，强生的制药业务仅占公司的 51%，这一数字并不一定说明强生的研发投入不足，而是其它类业务的研发需求与制药业务并不相同。此外，这三家公司较低的研发比例也很可能反映出它们更依赖外部创新，而不是内部研发。

6、员工人数与效率：如以公司员工总数而言，范围则相当广，从最少的 3 千人到最多的 13.2 万人，中位数为 5 万人。毫无悬念的是，福泰（3,000 人）、再生元（8,100 人）和吉利德（11,800 人），这些生物科技公司的员工人数都比较少。相比之下，强生（132,000 人）、诺华（125,200 人）和赛诺菲（104,200 人），这些大药企的员工人数最多。“年销售额 Vs. 员工数比率”则体现了一家企业生产效率的相对指标，表现最佳的是吉利德，为

1.90，这意味着吉利德每位员工在 2019 年为公司产出了 190 万美元的收益。紧跟其后的是福泰（1.4），而最低的 3 家药企则是阿斯利康（0.33），赛诺菲（0.38）和诺华（0.38）。这个指标虽然粗糙，但它确实表明规模较小的生物科技公司更多依赖于科技而非人力，因而更具效率优势。与之相反，历史悠久的大型制药公司被种种因素所捆绑，如大而无当的官僚结构、员工福利、大型养老金计划等等，难以降低人力成本，因而生产效率相对较低。不可忽略的是，该比率最低的 3 家公司全部都在欧洲。一定程度上，这可能反映出欧洲某些严厉的劳工法极力保障当地公民的就业，导致在许多欧洲国家的公司很难裁员，机构难免臃肿而无效。

7、CEO 背景：毋庸置疑，人才是所有公司中最关键的要素，尤其是 CEO。本研究对此话题收集了一些有趣的统计数据。这 20 家药企 CEO 的年龄范围为 44 至 67 岁，中位数为 56 岁。年龄最小的是诺华的 Vasant Narasimhan（44 岁），福泰的 Reshma Kewalramani（47 岁）和葛兰素史克的 Emma Walmsley（51 岁）。年纪最长的是再生元的 Leonard Schleifer（67 岁），艾伯维的 Richard Gonzalez（66 岁）和默沙东的 Kenneth Frazier（66 岁）。他们的任期为 1 至 32 年，中位数为 4 年。吉利德、

区域	Name	CEO Age	Yr of Tenure	CEO education	Top 3 Marketed Products	Top 3 Pipeline Focus	
美国	JNJ	强生	60	8	MBA	Stelara, Remicade, Darzalex	Onc, Imm, CVM
	Pfizer	辉瑞	58	2	DVM	Prevair 13, Ibrance, Lytxa	Onc, Imm, Heme
	Merck	默沙东	66	9	JD	Keytruda, Gardasil, Januvia	Onc, Vac, CNS
	Abbvie	艾伯维	66	7	<BS	Humira, Imbruvica, Mavyret	Onc, Imm, CNS
	BMS	百时美施贵宝	56	5	MD	Opdivo, Eliquis, Ocrencia	Onc, Imm, CVM
	Amgen	安进	57	8	MBA	Enbrel, Neulasta, Prolia	Onc, Imm, CVM
	Gilead	吉利德	56	1	MBA	Biktarvy, Genvoya, Truvada	IDV, Onc, Imm
	Eli Lilly	礼来	52	3	MBA	Trulicity, Humalog, Alimta	Onc, Imm, CVM
	Celgene*	新基	60	3	BS	Revlimid, Pomalyst, Otezla	Onc, Imm, CNS
	Regeneron	再生元	67	32	PhD	Eylea, Libtayo, Arcalyst	Onc, Imm, CVM
欧洲	Vertex	福泰	47	1	MD	Symdeko, Orkambi, Kalydeco	RareDz, Heme, Pain
	Roche	罗氏	53	12	JD	Avastin, Rituxan, Herceptin	Onc, Imm, CNS
	Bayer	拜耳	58	4	BS	Xarelto, Eylea, Mirena	Onc, CVM, Resp
	Novartis	诺华	44	3	MD	Cosentyx, Glenyia, Lucentis	Onc, Imm, CVM
	GSK	葛兰素史克	51	3	MBA	Triumeq, Shingrix, Advair	Onc, IDV, Vac
	Sanofi	赛诺菲	53	1	BS	Lantus, Dupixent, Pentacel	Onc, Vac, Rare
	AZ	阿斯利康	61	8	DVM	Tagrisso, Symbrict, Brinta	Onc, Resp, CVM
	BI	勃林格英格翰	53	4	JD/MBA	Jardiance, Spivra, Tredjenta	Onc, CVM, Resp
日本	Novo	诺和诺德	54	3	MBA	Victoza, NovoRapid, Ozempic	DM, Obese, Heme
	Takeda	武田	54	5	PhD	Entyvio, Yvyanse, Gammagard	Onc, GI, RareDz
* Represented top 3 selling drugs of Celgene before BMS acquisition in Nov-2019							

福泰和赛诺菲的 CEO 都刚刚到位仅一年，而再生元的 Leonard Schleifer 自 1988 年公司创立以来便一直担任此职，是所有公司中任职最长的 CEO。有趣的是，本研究中有两名女性 CEO（福泰和葛兰素史克）和两名有印度血统的 CEO（福泰和诺华）。在教育背景方面，有 6 名 CEO 拥有 MBA 学位（30%），2 名具有法律学位（10%）和 1 名拥有 MBA 和法律双学位（5%）。其他教育背景包括：3 名医生（15%），2 位兽医（10%），2 位博士（10%），其余 4 位 CEO 的学历则是本科或以下。

8. 治疗领域：本研究中的大多数公司都深耕于多个治疗领域。因篇幅所限，如果我们只选取每家公司的前 3 个治疗领域，从一个宏观的角度来分析，我们会看到本分析中 90% 的公司都在肿瘤领域极力拓展。排名第二的领域为免疫学，占 20 家公司的 55%。其他常见的治疗领域包括心血管疾病、内分泌代谢、传染病和病毒感染、呼吸系统疾病、神经科学和血液学等等。罕见病则是其中 3 家公司（福泰、赛诺菲和武田）的重点，另外 3 家公司将疫苗作为其重点方向之一（默沙东、葛兰素史克和赛诺菲）；而还有 3 家公司则重锤于某 1-2 种独特的治疗领域，例如艾滋病（吉利德）、囊性纤维化疾病（福泰）和糖尿病（诺和诺德）。这种偏好能够让后面这 3 家的专业更能淋漓尽致地发挥，不过，将所有鸡蛋都放在同一个篮子里，也会面临相对的风险。

企业战略总概

在描述了以上这些有趣统计数据后，让我们回顾一下每家公司的主要发展战略，作为他们成功的简要总结。

强生：王者强生的成功主要靠三大策略。第一、业务范围共有制药、医疗设备和保健消费品等三大版块，每一块的体量都极为巨大，而且产品种

类丰富。一旦某一款产品销量下降，这个波谷很容易被其它产品的销售波峰填平。第二、巨大的资产体量、健康的现金流、以及 AAA 的债务评级，使强生具备了其它公司无法具备的财务实力。AAA 债务评级可保证它能以较低的利率获得贷款，为任何交易提供融资。而且，较低的财务成本，进一步确保了它能够持续性健康经营，并不断受到投资者青睐。第三，强生在全球设立了四个区域创新中心，加上 JLABS 和 JJDC，在业内寻找先进的科技，优先收购。总体而言，被其它公司视为药品专利断崖的洪水猛兽，强生似乎总能轻松应对，实力铸就了强生多年如一日的王者风范。目前新冠疫情当头，强生和其他许多公司一样，也在大力押注于新冠疫苗。如果成功，它将对强生的未来产生巨大而积极的影响。

辉瑞：辉瑞是多家大型制药公司不断合并后的巨头，比如 Pharmacia、惠氏、和华纳 - 兰伯特等公司。它曾经拥有过许多光芒万丈的明星大药，如 Lipitor、伟哥、Celebrex 等，可惜这些药品现已失去了专利保护，辉瑞目前再无与它“宇宙第一大药厂”相匹配的超级重磅药物。近年来，沿续大买大得的发展之路，辉瑞试图收购阿斯利康和 Allergan，却均以失败告终。如今，辉瑞采用多元化策略，即制药、疫苗、仿制药和保健消费品等数箭齐发。在迎击新冠方面，辉瑞与 BioNtech 联合开发的 mRNA 新冠疫苗 BNT-162 二期临床数据积极，现正处于三期临床，并宣布最快可于 2020 年 10 月上市。如果真的可以先拔头筹，未来前途无量的新冠疫苗将为辉瑞立下大功。

默沙东：默沙东在其悠长历史中曾十五年蝉联全球第一制药巨头，虽然其后节节败退，但今天的默沙东在 K 药的光环笼罩下似乎一步步正在收复失地。除了拥有 K 药带来的巨额销售，它也在大力发展 IO 药品管线。而且，默沙东的九价宫颈癌疫苗 Gardasil-9 刚刚进入到中国和其他新兴市场，马上

触发了刚性需求，未来势必迎来巨大的销售增长。双药齐发，默沙东的未来可期，默沙东的策略崇尚多元化发展，除了 Gardasil-9，它在疫苗方面还有另外两大产品 PenumoVax-23 和 MMR-2，而动物健康业务也占到它收入的 11%。

艾伯维：艾伯维在 2013 年单独 IPO 后，便很快跑赢了母公司雅培，并持续多年保持这一优势。这既得益于投资市场对生物制药的垂青，也得益于 Humira 的助力。公司随后在法律方面的努力也确保 Humira 在美国的专利最终从 2016 年延长至 2023 年。为了积极为“后 Humira 时代”布局，艾伯维对内对外双管齐下。对内，它在研发方面大力发展 Skyrizi, Rinvoq, 和 Humira- 类固醇 ADC 新药 ABBV- 3773；对外，它接连成功并购了 Pharmacyclics 和 Allergan。当然，此前高价收购的 Stemcentrx, 因其龙头大药 Rova-T 研发失败，算是艾伯维的一大败笔。

新基和百时美施贵宝：2019 年底，由于占到新基公司总收入 64% 的 Revlimid 面临专利悬崖，其后的多个解救方案均告失败，它无奈只能将自己卖给了百时美施贵宝。虽然一度排名世界老二的施贵宝过去多年都表现平平，如今却手握风头正劲的 O 药，又吃下了体量极大的新基，正在重拾当年雄威。拿下新基之后，它通过卖掉重复资产并重整资源，裁掉不必要的部门降低人力成本，能够回收更多现金，实现并购红利。有了更多的财力支持，施贵宝可以把更多资源集中在有前景的新药管线上，让公司走向光明的未来。目前，除了新基的多个血液学产品和 Juno 的 CAR-T 外，O 药、Eliquis、Orencia 都是施贵宝的主要增长引擎。

礼来：糖尿病药物一直以来都是礼来的主要业务，其中 Humulin, Trulicity 和 Jardiance 这三驾马车一直是它最主要的收入来源。新药方面，它拥有与辉瑞合作开发的非吗啡类止痛明星新药 Tanezumab，未来可期。肿瘤资产也是礼来的发展重点，Imclone 和 Loxo 两家公司是礼来收购交易的耀眼代表。可惜的是，礼来虽然一直在阿尔茨海默氏症的新药上不断尝试，

但不幸都一一铩羽而归。此外，礼来偏安一隅在美国中西部小州，在吸纳和留住顶尖人才上有一定困难。虽然通过买下 Imclone，而在新泽西州扎下了据点，又在纽约设立小型研发中心，不过，它的主要重心与决策依然位于印第安纳州，本质上并无多大改变，这或多或少妨碍了它的发展。

安进：有人戏称，安进是一家生物科技公司中的“律师事务所”，又是一家律师事务所中的“生物科技公司”，各种授权费和赔偿金似乎才是其真正收入来源。事实上，安进比任何其它一家公司更懂得利用法律武器来助攻战略版图。它与强生、再生元、诺华 / 山度士公司进行了成功的法律攻防，还把公司摇钱树 Enbrel 的专利保护从 2015 年延长至 2028 年。此外，安进还擅长以长效配方改良旧药，以延长它们的市场寿命，例如 Epogen → Aranesp, Neupogen → Neulasta, 和 Xgeva → Prolia 等，都是成功的例子。近年来，安进也进入了生物仿制药的领域，仿制畅销大药 Remicade 和 Rituxan 等，这都将成为它未来的收入新来源。

吉利德：艾滋病是吉利德商业策略上最成功的选择，直到现在仍为公司带来每年七成多的现金流。丙肝药物也一度是它的经典代表作，虽然昙花一现，但问世三年就攀升至近 200 亿美元的销售额，也算得上是夜空中最耀眼的一颗流星。在对抗新冠病毒方面，它成功将瑞德西韦（Remdesivir）从对抗 Ebola 病毒转型到对抗 COVID-19 上，现在已被 FDA 批准上市，目前更在发展喷雾吸入剂配方，以方便病患。此外，吉利德也积极进入治疗领域的多元化，从艾滋病业务转移到免疫学（JAK-1）、肿瘤学（KITE/CAR-T）和 NASH 等方向。其中，它正在全力主打 JAK1 抑制剂 Filgotinib，可惜其上市申请在 2020 年 8 月意外地被 FDA 以药物安全性不足而拒绝，未来前途不明。不过，每年它的 HIV 药物都为公司带入巨大的现金流，支持它不断在市场上“买买买”，以充实它的管线。

再生元：再生元的成长策略一直都是与大厂联合开发新药，早期与安进和拜耳等合作，后期与赛诺菲合作，都一一取得了巨大成功。再生元的科技优势明显，例如抗体 TRAP 技术和人源化小鼠技术平台等，是其成功的根本要素。此外，即使同在抗病毒药物研发领域方向上，再生元和吉列德的发展战略和技术路径也完全不同。吉列德偏重小分子抗病毒抑制剂，而再生元则偏爱抗体鸡尾酒 / 多特异性抗体疗法。我们不妨关注，看看在新冠新药的竞争上，谁将成为未来的大赢家？

福泰：与再生元一样，与大厂联合开发新药也是福泰制药的主要成长策略，它曾经与默沙东、强生、施贵宝、葛兰素和诺华等都有深度合作。不同的是，福泰制药专攻罕见疾病，如囊性纤维化、杜氏肌营养不良症、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症、 β - 地中海贫血等。近年来，福泰凭借多个囊性纤维化新药上市（Kalydeco 2012 年；Orkambi 2015 年；Symdeko 2018 年；Trikafta 2019 年），公司的股价一飞冲天。在积累了大量现金后，它也开始收购一些小型制药公司，以增强其新药管线，例如包括最新的干细胞公司 Semma 等，且看这些新的方向能否为其带来新的气象。

罗氏：Herceptin, Avastin 以及 Rituxan 三大肿瘤药物一直是为罗氏带来滚滚财富的聚宝盆。2009 年，罗氏全面收购基因泰克后，后者便成为了罗氏的主要增长引擎和新药管线的来源。罗氏在每次并购后，它都尽力保留对方的品牌和组织结构，把对方的核心竞争力整合到罗氏集团之中。与其它公司在并购之后就为一棵树而砍掉一片森林相比，罗氏的并购策略却保留住被并购方的生命力，得以获得更为长效的利益。与其它制药巨头相比，罗氏有 1/4 的业务来自于医疗诊断服务和诊断产品，这更加顺应了未来个性化医疗 (Personalized Medicine) 的发展趋势，这将赋予罗氏更强的竞争力。通过收购 FMI, Flatiron 等一系列顶尖公司，罗氏在基因组学、真实世界数据、

和数字生物标志物等领域积极布局，已经逐渐建立起它在诊断和药物的闭环性竞争力。

诺华：诺华在过去5年中一共有14项重大收购交易，是本研究所涉及20家公司中最多的（交易中位数仅为5项）。任何新技术，无论是基因治疗、siRNA、CAR-T、还是放射性新药等，都是诺华的收购目标。从诺华的发展历史来看，最靓丽的扩张篇章都是通过良性收购而达成的，这不但迅速增大了公司的体量，还将其它公司积累了多年的资产和技术瞬间纳为已有，一步步增强了自身的核心竞争力。诺华曾经在2014年登顶世界药王，那时候它才成立不过18年。按照它的发展节奏，我们能够预测到它未来策略依然还是“买买买”。

赛诺菲：糖尿病和疫苗业务一直是赛诺菲的现金牛，不过近年来，这家公司由于糖尿病的新药管线研发失利，宣布淡出糖尿病领域。就今时今日而论，我们实在难以预测这是否为明智之举。不过，赛诺菲通过收购健赞（Genzyme）而进入罕见病领域，则是其极为成功的代表作。它与再生元的合作也带来了多个潜力无穷的主要产品管道，包括Libtayo、Dupixent、和Kevzara等。除了制药业务外，疫苗、成药/消费保健产品和新兴市场，都是该公司未来的主要发展重点。

葛兰素史克：百年历史的传承，葛兰素史克祖辈与父辈公司实在众多，包括了Glaxo, Burrough-Wellcome, Smith-Kline 和 Beecham 等等。不过，由于公司文化冲突，以及人才和资产分散，导致资源调动不力，葛兰素史克近年似乎没有卓越的作为。2015年，它以肿瘤产品交换诺华的疫苗业务，如今疫苗业务表现一般，又重新花大价钱来开发肿瘤管线，不由令人一声叹息。纵观其主体战略，目前还是以多元为主，横跨制药、疫苗与保健消费品等。最近，葛兰素史克公司宣布，它计划在未来划剥离与辉瑞合资的成药/保健

消费品业务，不知是否与该业务的利润较低有关。

阿斯利康：在 2014 年成功击退了辉瑞的敌意收购后，一直重点发展新药管线。其中，它在 2007 年收购的 MedImmune 贡献了很大一部分的新药，尤其是抗体药物。在所有治疗领域上，阿斯利康似乎偏爱肿瘤学药物，例如 Imfinzi (PD-L1) 和一众 IO 管线，EGFR-T790M 抑制剂 Tagrisso，和 PARP 抑制剂 Lynparza 等等。而近期把胰腺癌的总生存期大大提高的后起之秀 Wee1 抑制剂 Adavosertib，很可能是阿斯利康最为闪耀的明日之星。

在新冠疫苗的竞赛上，阿斯利康与英国牛津大学伙伴合作，目前是如辉瑞、Moderna 等的几个主要领跑者之一。且看它能否因新冠疫苗为其在这个全新板块上打开一扇大门。

拜耳：拜耳近年放出的最大新闻，是它由于收购孟山都而导致的债台高筑，以及除草剂的法律诉讼所带来的高额赔偿。目前，高利润的制药业务只占它总收入的 41%，而购买孟山都之后需要偿付的高额贷款成本和利息，使它的利润率下降到所有药企的最低水平。而且，它的财务实力都投入到了孟山都的交易之中，自然而然导致它的研发投入下降，对外收购也难以活跃。拜耳的两款大药利伐沙班和 Eylea 又将在 2023 年进入专利断崖，前景实在不容乐观。此外，当代很多政府与公民团体都对转基因种子或农药化学品极大排斥，拜耳却在农作务领域大举进发，确实难以预测未来的忧喜。

勃林格殷格翰：勃林格殷格翰成立之初是一家以哮喘和心血管药物为主的公司，近年来，它迅速扩展到免疫学和肿瘤学的新药上。而且，它近年的收购对象大多是免疫肿瘤学类别的公司。勃林格殷格翰拥有自己的 VC 部门，主要目的是孵化吻合它所专攻的 6 个治疗领域的新兴生物技术初创公司。它非常喜欢与学术机构或小型生物公司合作（尤其是欧洲公司），以帮助扩大其新药管线。作为一家私营家族企业，它一直避免快速扩张，发展战略似乎略为谨慎。销售方面，它尽可能与大型制药公司合作，在美国和全球市场（欧洲除外）销售其产品。目前最大的合作伙伴是与礼来合作销售的

Jardiance，以及与辉瑞合作的 Spiriva。

诺和诺德：诺和诺德这家丹麦公司一直专注于糖尿病药物，销售额占到公司总收入的 80%。由于该公司大多数胰岛素配方、生长激素、血友病和肥胖症等药物都已接近或跨过专利悬崖，公司将面临重重危机。此外，多国政府都在大砍药价，糖尿病作为它最主要的收入来源，全球性的药价控制势必为它带来极大的商业风险，例如 2016 年时公司股价因这类消息而大跌就是一大指标。万幸的是，目前它手中有着索马鲁肽这张王牌，该药同时在糖尿病、肥胖症、和 NASH 三大市场上都疗效显着，短期盈利将不成问题，但未来隐忧仍在。

武田：武田是第一家步入全球前 20 强的亚洲制药巨头，并在 2019 年完成对夏尔（Shire）的收购后，又跻身全球前十大药企俱乐部。公司一直雄心勃勃地希望从一家日本公司转型为一家全球性跨国公司，于是积极布局欧美，收购了包括夏尔、Millennium 和 Ariad 等公司。目前它专注于罕见疾病领域，以及肠胃和肿瘤药物等。不过，其现任 CEO 法国人韦伯任期结束后，下任 CEO 是日本人或西方人，将会对武田的未来产生不同的影响。且看武田这一地道的日本企业与西方文化混血后，是否能取得长远的成功。

新冠之前与新冠之后

在结束本文之前，还想再谈谈新冠疫情对制药业未来的冲击。新冠之前与新冠之后，世界经济的许多层面都将会呈现不同的格局，直接与各种疾病正面作战的全球制药行业，将会首当其冲地受到这场世纪一号流行病的影响。过去多年，制药业的研发逐渐偏向于各种慢性疾病、肿瘤和罕见病等。然而，为了应对未来更多大规模突发性传染病危机，人类对医疗的很大一部份需求

势必会转向疫苗、抗病毒药物、细胞因子风暴治疗，以及快速诊断和其它 ICU、急诊医疗等的药物领域上。

目前，几乎所有的生物制药公司或多或少都在参与新冠治疗药物的开发。最引人注目的是吉利德的瑞德西韦和再生元的新冠中和抗体，以及刚加入新冠中和抗体竞争的礼来公司。然而，疫苗仍然是治疗新冠病毒最好的方法，因为预防总比治疗有意义。目前有 5 家国际大药企正在积极布局新冠疫苗。例如，阿斯利康目前正与英国牛津大学合作以腺病毒为载体称为 AZD-1222 的新冠疫苗接种；辉瑞则与德国 BioNtech 公司合资开发称为 BNT-162 的一种 mRNA 新冠疫苗；强生则与美国政府的 BARDA 部门合作，开发使用腺病毒 26 作为载体的 Ad26-COV-S1 新冠疫苗。

此外，葛兰素选择与 Clover 和 Dynavax 公司合作开发新冠疫苗；赛诺菲则与 Translate Bio 公司合作，研制基于 mRNA 的新冠疫苗接种；以及今年 4 月赛诺菲与葛兰素宣布以其各自成熟多年的传统技术合作开发的佐剂疫苗。当然，还有多家规模较小的公司，如 Moderna、Inovio、Novavax、CureVac 等，它们也正在积极研制新冠疫苗接种。如任何一家这些小公司能在三期临床上成功，大药企都可迅速与他们达成交易，成为下一个新冠赢家。国内目前也有多家公司正在积极研制新冠疫苗接种，在此不再详述。

回顾历史大潮，展望人类明天，我们泱泱中华的制药业如何发展？一千个人，有一千种思考；一千家企业，呈现一千个答案。唯一可以写下的一句话就是：未来，我来！

免 责 声 明

本书为非卖品，内容仅供感兴趣的个人谨慎参考，非商用、非医用、非投资用。版权归作者。衷心感谢！

时间、水平有限，错误偏颇难免。欢迎朋友们指正！版权声明：文中图片取自网络，根据 CC0 协议使用，版权归拥有者。

任何问题，请与我们联系。衷心感谢！

联系方式：contact@drugtimes.cn

本书作者：Fiona Yu

总策划 / 总编：Fiona Yu

文字编辑：闫花 (Felicia Yan)

美术编辑：张雨秋 (Rachel Chang)

技术支持：郭云鹏 (Michael Guo)

读者评论

很愉悦地阅读完全文，别开思维而又流畅的文笔让阅读者很享受。介绍新基发展历程，给人很多启迪。尽管现在中国医药行业与美国环境不一样、发展阶段比较早，但是现在美国医药行业的路，大致也是中国医药行业发展的道路。有远见者，才能远行。

——读者杨兆祥老师评

《生物链上的江湖,新基 (Celgene) 是猎人还是猎物? 》

作者旁征博引，给人以评判和思考。企业大要以强为根，否则，即使短期不这么快出问题，虚华之下长远也是折磨！所以，一把手的价值和风格导向非常关键！

——读者 xqh 老师评

《百年药企强生 (JNJ) ，能否再走百年? 》

文章妙趣横生，内容丰富，将一个诺大的制药企业剖析的骨肉分明，篇尾提炼一些沉思追问发人深省，让立志制药的创业者读来热血沸腾！有幸拜读，谢谢你！文章中提到的 Alcon 负责人和当年临床试验肾素抑制剂 Aliskiren 的是我的师兄师姐，我自己也在医学院研究并教授心血管疾病药物，包括 ACEI 和 ARBs，或许因此而倍觉亲切有趣儿吧。

——读者 Yinghong 老师评

《化工老大到药企龙头，从诺华 (Novartis) 的转型经验你学到啥? 》

编者按

如果将医生比作身经百战的武者，那么药物就是他们手中的利刃，斩断患者与病魔之间的联系。好药似名刀，我们对这些好药创造的传奇如数家珍，但我们却很少了解这些好药的缔造者们——制药企业（以下简称药企）。

对于很多人而言，药企是一个模糊且笼统的形象，即药物研发、生产的公司。但实际并非如此，药企的多样性远超乎你的想象：知名消费保健品牌舒适达隶属于葛兰素史克，全球顶尖农业公司孟山都现归于拜耳，更不必说在国人心中占据一席之地的强生。

辉瑞、罗氏、诺华、强生、赛诺菲、安进、吉利德等等公司，我们很多人都使用过他们的产品，但我们却对他们知之甚少，更不论他们背后的发家史及商业策略。这些全球排名前 20 强的药企们，他们之中不乏百年豪门，历经数代人依旧保持创新活力，如强生与葛兰素史克；也不缺后起之秀，凭借创新科技在短短数十年之内跻身世界前列，如安进与吉利德。

这些传奇药物的缔造者们，他们或许是顺时代而生，但绝不是依靠时代而缔造传奇。他们的传奇或许不可复制，但却可以借鉴。本书将带您走进这些世界知名药企，领略他们的传奇色彩，了解这些我们熟悉却也无比陌生的药企背后的故事，也为您解读这些药企的商业策略，以及他们成功的原因！

文字编辑：闫花（Felicia Yan）

药时代简介

秉承“聚焦新药研发，荟萃行业精华，分享交流合作，共筑健康天下！”这一宗旨和目标，药时代致力于打造一个服务中国及全球新药研发行业和企业的专业平台，目前得到来自海内外的十多万研发、投资等领域专业人士的信任和支持。我们提供新媒体宣传推广、线上线下活动、项目转让及投融资咨询等服务。

了解详情，请访问药时代官网 www.drugtimes.cn 或扫描下方二维码。

关注药时代，共创新未来！



