

恒瑞失速 一个时代的结束

19年前,中国的慢性粒细胞白血病者,购买一种能拯救他们生命的新药格列卫,每年需要花费30万,是当年中国城镇居民人均年收入的44倍。

19年后,也是在这个市场上,购买全球最热门的一种的抗癌药PD-1抑制剂,只需要花费5万元人民币到7万人民币不等,如果算上医保支付,个人年花费最多不超过2万块。

在这个从2700亿增长到近3万亿美元的医药市场中,恒瑞制药是最有代表性的参与者和受益者。

它从江苏小城连云港的一家生产止血、消毒药品的国有小厂起步,一步步发展成以肿瘤、麻醉药等产品为主,年销数额百亿级的本土大厂。

尤其在2015年以后,借助政策红利,恒瑞医药一步一步跻身千亿俱乐部。

投资者们相信,在这个拥有14亿人口、经济不断增长的大国里,人们对于药物的需求,尤其是新药的有效需求将会无限增长。愈发老龄化的社会、高企的癌症发病率和覆盖了13亿人的全民医保,将会是这个新兴医药市场的永动机。

资本市场的记录不断被刷新:

一家成立于2011年的生物制药公司信达生物,带着一份巨额亏损单,2018年在港股上市时,当天市值达到156亿港元,较半年前80亿港元的估值翻倍。

更为有代表性的当属君实生物,靠着第一款上市的国产PD-1抑制剂,一度撑起了千亿市值,2020年7月15日,君实生物登陆科创板时,市值高达1315亿。

这种狂热的气氛,在2020年年底的一场医保谈判后达到了顶峰。

这是一场足以撼动整个中国创新药格局的医保谈判,因为包括恒瑞在内的3家国产PD-1厂商将参与这次国家医保谈判。

一家重仓信达股票的基金公司员工甚至来到现场,试图打探恒瑞的PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗是否成功进入医保的消息。

作为一款几十年来难得一遇的广谱抗癌药,在问世之初,PD-1抑制剂就被弗若斯特沙利文预测有每年789亿美元的潜在市场规模。中国的资本市场延续了乐观的预测,人们普遍认为,到2030年,PD-1的年销售额将高达千亿元人民币。在这个千亿赛道上,最重量级的玩家,当然是恒瑞。

在国产PD-1的竞赛中,恒瑞虽然失去了先机——君实是第一个上市的,信达是第一家进医保的;但素有“恒瑞出征,寸草不生”之称的恒瑞,在自己的PD-1产品2019年上市后,就以强大的销售团队和低价策略迅速占领了国内市场领头羊的位置。

所以当消息流出,恒瑞的PD-1抑制剂谈判成功,在场的另一家国产PD-1厂家的中层管理人员一脸沮丧,哪怕她的东家获得了同样的成功。事实上,恒瑞、君实和百济神州3个国产PD-1抑制剂当年全部谈判成功,携手进入了医保目录。市场为之振奋,在谈判结束后不到1个月的时间内,恒瑞的市值达到这一轮的顶峰——6230亿,同样在一到两个月内达到市值制高点的还有同时进入医保目录的君实和百济神州。

一、滑铁卢

几乎所有人都以为,恒瑞,和它的无往不利的销售团队,将在PD-1的千亿赛道上延续自己的战绩。几乎没有人能预料到,在进入国家医保目录的头几个月——新一年的国家医保目录从当年的3月1日开始执行,恒瑞的PD-1就迎来了一场败局:销售收入比去年同期出现了下降。

这是极不同寻常的。

覆盖了13亿人口的全民医保,是中国的医疗市场有史以来最强大的支付方。药品进入了医保,就像上个世纪80年代的工人进入了国有企业,拥有一个人人艳羡的铁饭碗。

在4月流出的一份非公开的、未经证实的“恒瑞销售总监交流纪要”上,恒瑞今年的销售计划是要把PD-1卖出90-100亿,在去年45亿销售额的基础上翻番。

恒瑞并没有公开披露卡瑞利珠单抗具体销售额,但销售额在2020年大涨了326%被写入了财报中,在这个基础上继续翻倍,虽然是一个雄心勃勃的计划,但并不显得不切实际。

2020年底到2021年初所能找到的所有券商报告,都对未来一两年中国产PD-1的销量表示乐观,尤其是4个适应症进入医保的恒瑞的卡瑞利珠单抗。

乐观是有依据的:

在中国的肿瘤药市场,得肺癌者得天下。肺癌作为中国发病人数最多的癌症之一,在当时进入医保目录的4家国产PD-1中,只有恒瑞的卡瑞利珠单抗被批准用于肺癌治疗。

“放量”、“驱动业绩”、“值得期待”,这些年薪超过七位数的券商分析师们如是说。

直到7月以前,没有什么公开的迹象表明,恒瑞的卡瑞利珠单抗销售出现了任何问题。虽然在整个上半年里,恒瑞的股价表现十分低迷,但证券市场的分析师们将其归结为恒瑞在今年5月的第五次国家集采上的失利和仿制药领域的压力。

卡瑞利珠单抗是恒瑞引以为傲的明星产品,也是在面临国家医保局强大的集采压力时的压舱石。

集采是一种有中国特色的药品供销模式:企业自愿大幅降价——降幅高达9成,比矿泉水还便宜的药物比比皆是,都是为了换取中国医药市场上占据绝对份额的医院市场。

这对企业而言,几乎可以算得上是进退两难。集采中标,药品大幅降价几无利润;集采落败,将失去绝大部分市场。

不过,集采只发生在竞争激烈、几无技术含量的仿制药领域。

所以,当摧毁仿制药价格体系的药品带量采购政策来临时,拥有创新药的企业仍能保持高速奔跑。

得益于一手缔造了恒瑞辉煌的孙飘扬,早在中国的医药市场上仿制药、中成药和辅助用药三分天下时,恒瑞就开始布局创新药,将销售额的10%左右用于研发,且逐年上涨——主要是me too类的创新药。

2018年以来,恒瑞有28个品种的仿制药进入国家集中带量采购名单。为恒瑞贡献主要的销售额和利润的传统仿制药市场开始下滑后,不断增长的创新药销量和潜在的巨大市场,尤其是卡瑞利珠单抗给了市场以极大的信心。

在过去的10多年中,恒瑞营收的增速从未低于两位数。

直到上周五的半年报公布,带着一份净利润仅增长0.21%、卡瑞利珠单抗销售环比负增长的“成绩单”,恒瑞的股价在第二天直接跌停。

到本周,恒瑞市值蒸发3000多亿,比起PD-1刚进医保时的1月高点,已经腰斩。

早在一个月前,恒瑞已经宣布CEO周云曙辞职,孙飘扬重新出山,开启裁员计划。

二、消失的千亿市场

在过去半年多时间里,恒瑞遇到了一家上市药企所能遭遇的全部麻烦:引人注目的行贿案,集采失标,业绩下滑,股价腰斩,紧急换帅,裁员。

但没有任何麻烦比得上PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗的滑铁卢。

作为一种广谱抗癌药物,PD-1抑制剂的治疗范围横跨十几个癌种,尤其是肺癌、肝癌等在中国有百万患者的大癌种,以一己之力塑造了中国本土创新药企当下的格局。

资本市场对于本土创新药企的想象,很大程度上基于对这个几十年一遇的超级靶点的市场潜力。

在全球市场上,默沙东和百时美施贵宝正在一步一步实现分析师的预测。2020年,默沙东的PD-1抑制剂已经在全球市场上卖出143亿美元,紧随其后的是卖出近70亿美元的百时美施贵宝。在中国市场上,PD-1赛道上从一开始就陷入了价格战。

首先示好的是进口PD-1抑制剂,慈善赠药后,20-30万元一年的价格,比起在美国十几万美元一年的定价,显得“平易近人”了许多。紧接着,第一个上市的国产PD-1抑制剂是君实生产的特瑞普利单抗,其定价18.4万元/年,算上慈善赠药后,年治疗费用约10万元,是进口PD-1的三分之一。

如果说,此时的竞争尚算得上是良性竞争,随着恒瑞加入战局,国产PD-1的赛道开始变成血海一片。

虽然恒瑞将2021年PD-1的失利归结为进入医保所付出的代价——年治疗费用85%的降幅,但实际上,恒瑞几乎没有执行过它上市时的定价。

在上市的第一年,在恒瑞的慈善赠药方案之下,卡瑞利珠单抗的年治疗费用降至11万。到2020年,恒瑞再次增加赠药力度,年治疗费用一度低至5万多元——这和2021年进入医保目录的价格已经相差无几。

以2020年为界,中国PD-1赛道的千亿

市值只象征性地存在了一段时间。

根据西南证券的分析报告,如果以年费用6万计算,中国PD-1总市场空间为305亿元。但如果PD-1的价格进一步下降到3万一年,市场规模还将继续萎缩,至236亿元。

一语成谶。价格战的发动者恒瑞,在PD-1的市场上遇到了同样“凶猛”的康方生物。根据业界流传信息,康方生物/正大天晴的PD-1年治疗费用直接降到2万元以下。后来者康方生物不惜血本的价格战,让中国市场上PD-1的市场潜力,进一步下跌。

在康方生物又一次挑起PD-1抑制剂的价格战后,各大创新药公司的股价继续创新低。以目前四个国产PD-1抑制剂的5万到7万一年的主流价格而言,中国的PD-1赛道潜在市场规模3年间已经跌去70%,在可见的将来,在后来者和每两年一次医保谈判的强大压力下,还将继续萎缩。

三、过去的,属于me too类创新药的成功

在很大程度上,国产PD-1的天花板,是中国创新药商业模式的天花板。恒瑞的卡瑞利珠单抗当下所遇到的困境,也是国产创新药共同的困境。

恒瑞是属于21世纪前20年的完美药企,横跨仿制药和创新药两级。仿制药为它带来丰厚的现金流,创新药给资本市场提供想象空间。

2011年之前,无论是医药消费市场,还是医保目录,仍然是仿制药、中成药、过保护期专利药三分天下,很少出现创新药的身影。

在一个没有强力支付方的市场上,只有外资药企生产的少数高价创新药。极少部分富裕的病人,才能用几十倍于中国人均年收入的价格自费购买,电影《我不是药神》是属于那个年代医药市场的一个侧影。

这是一个畸形的医药市场,等待一场巨变。

彼时的恒瑞,还是仿制药大户,它的掌舵人孙飘扬,对于这个处于巨变前夕的医药市场有深刻的理解,开始在创新药领域落子。

君实、信达、百济神州、贝达等新兴的本土创新药企也先后悉数入局。在日渐成熟的一二级市场上,热门创新药的开发很容易募集到大量资金。

过去10年中,绝大多数中国的创新药,并不是真正意义上的创新药,而是大量的me too类跟踪性创新药。

进入生物大分子药时代以来,比起格列卫这样的小分子药物,更容易绕开专利保护。以PD-1为例,各家的产品只是分子结构和序列有轻微差异,这些差异,别说超越first-in-class的首创药,成为me better药,哪怕在me too药物之间,都不足以给某个药企的产品,在疗效方面带来显著优势。

在这样的市场里,恒瑞成为最大的赢家几乎是必然的。因为没有足够的技术优势,和仿制药时代一样,销售能力决定了一切。

直到今天,中国的创新药市场,都是销售驱动型的市场。

恒瑞在过去20年中,在仿制药领域摸爬滚打获得的销售能力,放到创新药领域,面对成立不到10年的创新药企时,显得游刃有余。

恒瑞一向以巨额的研发投入为傲。

不过,相比研发投入,销售费用的金额和占总营收的比重都要高得多。过去3年中,恒瑞的销售费用分别高达64.64亿、85.2亿、98亿,占全年收入的36.61%、37.11%、35.35%。2020年近百亿的销售费用,支撑了一支超过15000的医药代表队伍。

一位已经离职的恒瑞研发部门的员工调侃,销售才是公司真正的竞争力所在,而研发是宣传核心竞争力。

另一位做不良反应监测的研发人员,去年的部分工作,是在配合销售人员,分析怎么做买赠方案对销量有好处。

在仿制药时代,凭借强大的销售能力,恒瑞连续10余年保持了两位数的增长,其中至少8年的增长是在20%以上。

在创新药时代,恒瑞的销售铁军也不负众望,恒瑞的PD-1在没有进医保的2020年,销售额倍杀唯一进入医保的信达的信迪利单抗注射液。

我们咨询了5位大三甲医院的癌症专科医生,关于进入医保的四家国产PD-1抑制剂的看法。

在他们看来,国产的PD-1抑制剂没有全部严格做“头对头试验”;从使用效果看,

“差不太多”。

两位医生提到了恒瑞的一种常见的不良反应——毛细血管瘤,后来被正式命名为毛细血管增生。

对于抗肿瘤药物而言,不良反应是常见事件。其中一位医生告诉我们,他所在的科室,不常使用恒瑞的卡瑞利珠单抗,并不是因为不良反应,常见的不良反应“不算难处理”,而是他们作为大医院,“有明哲保身的意思。”2020年以来,恒瑞被曝出几起行贿案。2020年5月和2021年1月的行贿案,因为涉案金额达百万以上,尤为引人关注。

经济学家任泽平在《揭开中国药企销售费用畸高之谜》中提到,医生回扣是药企销售费用的主要流向,这是因为具有处方权的医生直接决定了药品销售的多寡。

一位业内人士认为,受医疗反腐力度加大的影响,恒瑞今年的销售比较“谨慎”。

虽然有不尽如人意之处,在过去的10年中,中国医药行业的格局发生了巨大的变化。受益于GDP的高速增长,也受益于覆盖了13亿人的全民医保,创新药市场的消费群体从一线城市里的少数富人,向四五线城市的普通工薪家庭延伸。

相应地,创新药的市场份额已经高达8200亿元。根据中投产业研究院发布的预测报告,这一广阔市场中,仅国产肿瘤药研发TOP10的内资企业,就可分得266亿元,恒瑞医药不包括PD-1的三款产品市场份额也有68亿元。过去10年,恒瑞的成功,也是中国的创新药市场的成功。

四、一个时代的结束

对恒瑞而言,仿制药的颓势是早有预期、无可挽回的。如果恒瑞的PD-1销量持续增长,仿制药领域的衰退,甚至是造影剂领域的集采失标,都只是明星公司高速发展中的插曲,也许还是仿制药企业转型的一个绝佳样本。真正影响资本市场信心的,是始料未及的PD-1红利期的过早衰退,是创新药领域商业逻辑的巨变。

本质上,现代医药行业是一个靠十亿美元分子驱动的行业,一款重磅药物,是一个公司的生命线,在很大程度上,决定着一个药企的未来。有着国产易瑞沙之称的埃克替尼,帮助贝达制药位列中国创新药企的第一梯队;默沙东依靠占据公司三分之一销售额的PD-1抑制剂,扭转颓势,在2020年冲到了全球药企营收榜TOP4的位置;艾伯维只靠修美乐一款药物,常年盘踞全球TOP10药企之列。

对于刚上市的创新药而言,前7-10年都是业绩增长期,直到专利悬崖的到来。

国产PD-1这样在上市的前三年,潜在市场规模直接缩水三分之二的,是个异类。

而且,这绝不是药物本身的问题,以默沙东的PD-1抑制剂为例,从2015年5.66亿美元的销售额,一路狂飙到2020年的143.8亿美元。

这意味着,在中国的创新药市场上,商业逻辑发生了巨大的变化。在过去十年中,风头无两的me too类创新药,已经无法维持资本市场期待的高速增长。

在美国这样一个商业保险作为主要支付方的市场上,first in class创新药的高利润和高增长自有其合理性。

但在一个基本医保作为支付方的中国市场上,高价新药的逻辑发生了根本的变化:未来在超级支付方国家医保局的调控之下,me-too类药物必然不可能获得高额利润,在恒瑞PD-1的滑铁卢之下,就连预计的“以价换量”也要打折。

“重磅产品”在中国的实际市场规模较预期大幅缩水,PD-1不会是个例。

没有护城河的me too类药物,很容易陷入价格战。随着及国内同质化产品的竞争,导致中国特色的me too类创新药在未来的市场机会越来越小,是大概率事件。

政策也不再鼓励me too类药物的研究,国家药监局7月2日发布了一份抗肿瘤药临床研发的指导原则,被媒体和行业人士解读为,me-too类药物必须与已上市药品做“头对头”研究,只有安全有效性更好,才能有机会批准上市。对于中国的患者而言,因为本土创新药的内卷,能用上2、3万一年的抗肿瘤新药。但对以恒瑞为代表的众多药企而言,无论从任何意义上,属于me too类创新药的时代已经结束。

在本土创新药企做出真正的first in class新药,参与全球市场之前,恒瑞仍然能维系本土一哥的地位,只是高速增长的光彩时光,一去不复返了。