

亿帆医药 (002019.SZ)

以复方黄黛片为核心的血液肿瘤管线日渐丰富，产品战略清晰

核心观点:

- **复方黄黛片是 APL 治疗领域的一线药物，五年生存率在 90% 以上**
复方黄黛片是亿帆医药的独家品种，主要治疗 APL（急性早幼粒细胞白血病）患者，成分是硫化砷，五年生存率在 90% 以上，基本可以治愈 APL。
- **相比静脉砷剂，口服版本的复方黄黛片采取“君臣佐使”思想，可改善患者预后、提高生活质量，大幅降低住院费用**
复方黄黛片源自“君臣佐使”配伍原则，并被现代医学证明疗效优于单方，成分中的青黛等起到了辅助治疗的作用，降低了不良反应。
北大人民医院临床研究证实，复方黄黛片可取代 ATO，可改善患者预后、提高生活质量以及降低医疗费用，复方黄黛片新进入 2014 年中国 APL 指南，顺利成为一线用药。
- **血液肿瘤创新药在中国的商业化，外资药企富有更多的成功经验**
作为患者人数较少的血液肿瘤药物，必须采取以价补量的战略，在欧美，血液肿瘤是诞生了美罗华、格列卫、瑞复美、万珂等重磅炸弹的领域，主要是 FDA 对孤儿药的政策支持和医保部门的支持。
在中国，伊马替尼等孤儿药通过科学定价和适应症拓展也做到了 20 亿收入的体量，是国内运作相关药物企业的成功经验。

盈利预测与投资评级

亿帆收购天康，结合国药一心，搭建以复方黄黛片为核心的血液肿瘤管线，重塑销售战略：①复方黄黛片效仿格列卫，科学定价+适应症拓展，有望成为大品种；②收购国药一心血液肿瘤线，为后来持续性增长搭建丰富的管线，目前共有 2 个上市新药，8 个在研品种；③组建以全球血液瘤龙头新基制药销售骨干为班底的销售团队，覆盖国内主流血液科室。

复方黄黛片在 2015 年才进入亿帆体内，收入占比不高，但未来对业绩的贡献会不断增大，我们预计公司 17-19 年 EPS 分别为 0.77 元/0.92 元/1.11 元，对应 PE 为 21/18/15 倍。公司业绩持续稳定增长，给予“买入”评级。

风险提示

复方黄黛片未进入医保；复方黄黛片降价以及销售不及预期；核心产品招标降价；创新药上市低于预期；海外业务拓展低于预期。

盈利预测:

	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
营业收入(百万元)	2,434.93	3,504.60	3,952.58	4,816.28	6,179.31
增长率(%)	44.51%	43.93%	12.78%	21.85%	28.30%
EBITDA(百万元)	482.45	1,061.40	1,145.85	1,359.35	1,666.09
净利润(百万元)	360.57	704.76	849.17	1,015.42	1,226.19
增长率(%)	51.56%	95.46%	20.49%	19.58%	20.76%
EPS(元/股)	0.819	0.640	0.771	0.922	1.114
市盈率(P/E)	48.85	23.88	21.34	17.84	14.78
市净率(P/B)	5.81	4.56	3.99	3.26	2.67

识别风险，发现价值

公司评级	买入
当前价格	16.46 元
前次评级	买入
报告日期	2017-04-19

相对市场表现



分析师: 罗佳荣 S0260516090004
021-60750612
luojiarong@gf.com.cn
分析师: 冯 鹏 S0260516090002
010-59136673
fengpeng@gf.com.cn

相关研究:

亿帆医药 (002019.SZ): 业绩符合预期, 创新和国际化值得期待 2017-03-31
亿帆医药 (002019.SZ): 泛酸钙和制剂业务保持快速增长态势, 子公司生物创新药的国际 II-III 期临床正在进行 2016-11-07
亿帆鑫富 (002019.SZ): 年报业绩符合预期, 产业升级潜力巨大 2016-03-31

请务必阅读末页的免责声明

目录索引

APL 是白血病的亚型，以出血倾向为主要特点.....	4
APL 是白血病的一种亚型，以出血倾向为最重要的临床特点	4
从砒霜到雄黄，中国科学家攻克 APL 难关	4
“砒霜”最早来源于民间验方，哈医大和上海瑞金发扬光大为“上海方案”，最终进入 NCCN 指南，获得全球公认为 APL 标准疗法	4
复方黄黛片主要成分是雄黄，中文硫化砷，是治疗 APL 的口服版方案，中医科学院、解放军 210 医院和北大人民医院做出了重要贡献	6
相比静脉砷剂，口服版本的复方黄黛片采取“君臣佐使”思想，可改善患者预后、提高生活质量，大幅降低住院费用	7
复方黄黛片源自“君臣佐使”配伍原则，并被现代医学证明疗效优于单方	7
人民医院临床研究证实，复方黄黛片可取代 ATO，可改善患者预后、提高生活质量以及降低医疗费用。	8
复方 2014 年进入中国 APL 诊疗指南，口服砷剂是治疗 APL 的新阶段	9
孤儿药在中国的商业化，外资药企富有更多的成功经验	10
注射砷剂在 99 年上市，采取尴尬的低价策略，导致市场规模不足亿元	11
格列卫作为孤儿药，在国内采取灵活的定价策略，并拓展多个适应症，国内市场规模在 20 亿元	14
亿帆收购天康，结合国药一心，搭建以复方黄黛片为核心的血液肿瘤线，重塑销售战略	15
复方黄黛片效仿格列卫，科学定价+适应症拓展，成就大品种	18
复方黄黛片国际化的前景分析	18

图表索引

图 1: FAB 分型方法.....	4
图 2: 三氧化二砷与 ATRA 治疗 APL 的分子机理.....	5
图 3: 复方黄黛片的配伍原则与 APL 治疗机理示意图.....	8
图 4: 复方黄黛片替代 ATO 治疗 APL 示意图.....	10
图 5: APL 治疗方法演进.....	10
图 6: 中国白血病发病率分布.....	13
图 7: AML 分型概率分布.....	13
图 8: 国内重点城市公立医院三氧化二砷注射液销售情况.....	14
图 9: 重点城市样本医药伊马替尼销售额 (百万元).....	15
表 1: 注射用 ATO 治疗 APL 的研究过程.....	5
表 2: 上海方案研究团队近期获奖情况.....	6
表 3: 砷剂入药治疗白血病情况.....	7
表 4: 复方黄黛片的“君臣佐使”组方原则.....	7
表 5: APL 的诱导治疗和维持治疗方案对比.....	9
表 6: 主要血液瘤介绍.....	11
表 7: 三氧化二砷获批情况.....	13
表 8: (注射用)三氧化二砷与亚砷酸氯化钠注射液的适应症及用法用量.....	13
表 9: 我国 APL 每年发病人数测算逻辑.....	14
表 10: 复方黄黛片专利获得情况.....	15
表 11: 亿帆医药与国药一心合作的血液肿瘤线.....	16

APL 是白血病的亚型，以出血倾向为主要特点

APL 是白血病的一种亚型，以出血倾向为最重要的临床特点

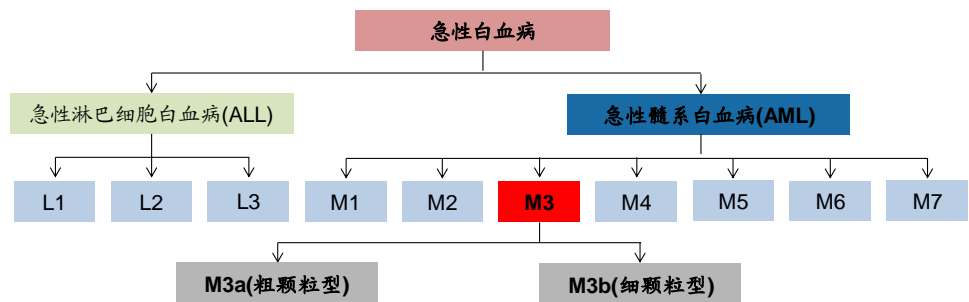
APL全称为急性早幼粒细胞白血病，是白血病的亚型，在整个白血病患者人数占比在10%~15%

FAB分型法将急性白血病分为急性髓系白血病(AML)和急性淋巴系白血病(ALL)，各包括L1~L3和M1~M7共10个亚型；APL属于M3型AML，包括M3a(粗颗粒型)和M3b(细颗粒型)两个亚型。

APL主要临床特征是具有出血倾向,早期死亡率高

APL是一种特殊的白血病。出血倾向是APL最突出的临床特点，患者发生率达72%~90%，10%~20%的患者死于早期出血；弥漫性血管内凝血(DIC)是APL的重要并发症，发生率约60%。

图1: FAB分型方法



数据来源：瑞金医院，广发证券发展研究中心，FAB分型方法为一种急性白血病分型法，由法国、美国和英国血细胞形态学专家于1976年完成

从砒霜到雄黄，中国科学家攻克 APL 难关

“砒霜”最早来源于民间验方，哈医大和上海瑞金发扬光大为“上海方案”，最终进入 NCCN 指南，获得全球公认为 APL 标准疗法

砒霜早期用来以毒攻毒，后来发现却是小分子靶向药物。

砒霜为较为纯净的As₂O₃，中文为三氧化二砷，目前是治疗APL的标准疗法，整个过程中，哈医大和上海瑞金的科学家做出了世界性的贡献。

砷剂从以毒攻毒到以PML-RAR α融合基因进行检测。最早的中医理念可能是以毒攻毒，治疗毒淤，后期瑞金在Science发表论文，证明癌蛋白PML-RAR61是直接药物靶点，实质是一个小分子靶向药物，可以通过PML-RAR α融合基因的检测来作为标志物。

砷剂是一个没有耐药性的靶向药物。同时跟伊马替尼、吉非替尼需要研制出达沙替尼、AZD9291等应对复发耐药不同，砷剂可以再次应用到复发患者，起到与第一次相似的疗效，可以说是中国科学界赠送给全球患者的财富。

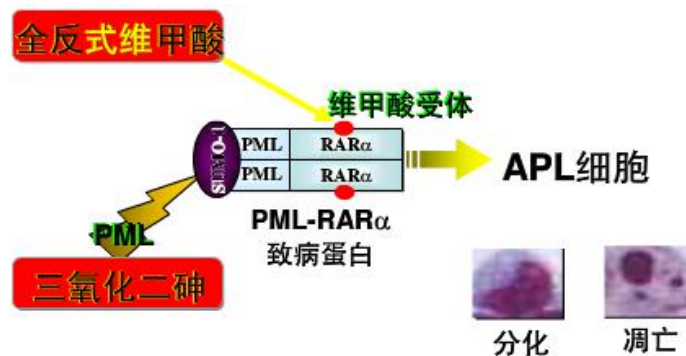
砒霜治疗白血病的发展历程

①哈医大第一个发现，最早来源于民间郎中的祖传配方。由哈医大大夫下乡发现民间验方，韩太云药师把多组分的栓剂改成单组分的注射液，张庭栋等医生逐步发现是治疗急性早粒白血病的特效药。1984年，张亭栋团队报道癌灵1号治疗AML病例81例，完全缓解率(CR)达27%，并发现对APL治疗有效。

②90年代与ATRA联用，瑞金团队与哈医大构建上海方案。80年代瑞金医院全球首创使用ATRA(全反式维甲酸)用于细胞分化治疗APL并取得成功，CR率超过80%，也是非常重要的国际贡献，但该疗法复发率较高，会产生耐药。后来瑞金团队与哈医大团队开展联合研究，并研制出ATRA+ATO治疗APL的“上海方案”，APL患者5年无病生存率逾90%。

③90年代砷剂疗法经过上海瑞金医院王振义,陈竺教授等医生的进一步临床验证,发表在国际学术期刊上,得到全球公认。1996年12月,美国召开全美血液大会,张亭栋和时任上海血液研究所所长的陈竺教授受邀参加,并详细介绍了15例砷剂治疗复发白血病症,引起轰动;1998年之后,ATO治疗APL被国际医学界广为接受,并成为APL治疗的标准选择之一。目前上海方案进入美国国立综合癌症网络(NCINN)指南推荐,成为APL治疗的重要标准选择。

图2: 三氧化二砷与ATRA治疗APL的分子机理



数据来源: 上海瑞金, 广发证券发展研究中心

表 1: 注射用 ATO 治疗 APL 的研究过程

时间	重要事件
1970 年代	哈医大张亭栋医师发现 ATO 可用于癌症治疗, 并研制出癌灵系列注射液、用于治疗 AML
1990 年代	上海瑞金医院团队与哈医大张亭栋团队联合研制出治疗 APL 的 ATRA+ATO 方案——上海方案
2010-04	上海瑞金医院团队揭示 ATO 用于治疗 APL 的分子机制, 并在《科学》杂志予以发表

数据来源: 药品说明书, 广发证券发展研究中心, ATRA: 全反式维甲酸; ATO: (注射用)三氧化二砷; AML: 急性髓细胞白血病

表 2: 上海方案研究团队近期获奖情况

时间	获奖人	奖项名称	颁发机构
2011-09	张亭栋教授	葛兰素史克“生命科学杰出成就奖”	北京大学生命科学院
2012-03	陈竺院士/王振义院士	第七届圣捷尔吉癌症研究创新成就奖	全美癌症研究基金会
2015-05	陈赛娟院士	2014 上海市自然科学特等奖	上海科技奖励大会
2015-09	张亭栋教授	求是杰出科学家奖	香港求是基金会
2015-12	陈竺院士/张亭栋教授	唐氏中医药发展奖	中国中医科学院
2016-06	张亭栋教授	2016 国家科学技术奖-技术发明一等奖	国务院工作办公室
2016-12	陈竺院士	欧尼斯特·博特勒奖	美国血液学会

数据来源: 上海瑞金, 哈医大, 广发证券发展研究中心

复方黄黛片主要成分是雄黄, 中文硫化砷, 是治疗 APL 的口服版方案, 中医科学院、解放军 210 医院和北大人民医院做出了重要贡献

复方黄黛片主要成分是雄黄, 其中雄黄主含硫化砷(As_2S_2, As_4O_4), 可以跟三氧化二砷起到同样的治疗作用, 最早在元明时代的古书中有记载, 在中医科学院使用青黄散, 在解放军沈阳军区 210 医院使用了复方黄黛片, 后来经过北大人民医院和上海瑞金医院进一步临床验证, 成为标准疗法, 2014 年进入了中国版 APL 指南。

砒霜治疗白血病的发展历程

古代医书和民间验方记载, 雄黄曾用于治疗白血病。雄黄、砒石和砒霜均为传统中药材, 毒性剧烈且均含砷元素,

建国以来, 我国各地医师曾多次以砷剂入药、治疗白血病, 包括六神丸、牛黄解毒片、青黄散和七星丹等。青黄散在元代医书《世医得效方》和明代《奇效良方》中均有记载, 主要用于解毒。

20 世纪 60 年代, 周霭祥医师(现为中国中医科学院荣誉首席研究员)开始应用青黄散治疗白血病。

20 世纪 80 年代, 复方黄黛片诞生, 又名“白血康”, 由中国人民解放军第 210 医院中医血液病医院的黄世林教授首次制成。

2007 年 10 月, 北京大学血液研究所黄晓军团队联合全国 7 家血液病治疗中心, 开展“口服砷剂(复方黄黛片)和静脉砷剂(亚砷酸)治疗急性早幼粒细胞白血病的多中心前瞻性随机对照试验”, 显示复方黄黛片非劣效于三氧化二砷。

2014 年复方黄黛片进入 APL 中国指南, 可在多个治疗阶段作为 ATO 的替代药品。

表 3: 砷剂入药治疗白血病情况

类别	药品名称	主要成分	早期相关文献	发表年限
中成药	六神丸	雄黄、麝香等 6 味	六神丸治疗白血病 10 例临床疗效观察	1976
	青黄散	青黛、雄黄(9:1)	青黄散治疗慢性粒细胞白血病 25 例近期疗效观察	1981
	七星丹(抗白丹)	雄黄、巴豆等 7 味	抗白丹治疗急性白血病 10 例的初步报告	1983
	牛黄解毒片	雄黄、牛黄等 8 味	实用中医血液病学	1992
单味药	单味雄黄	雄黄	雄黄治疗慢性粒细胞型白血病的近期疗效观察	1978
自拟经验方	复方黄黛片	雄黄、青黛、丹参、太子参	复方黄黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究	1995

数据来源: 药品说明书, 中国疗养医学, 广发证券发展研究中心

相比静脉砷剂, 口服版本的复方黄黛片采取“君臣佐使”思想, 可改善患者预后、提高生活质量, 大幅降低住院费用

复方黄黛片源自“君臣佐使”配伍原则, 并被现代医学证明疗效优于单方

复方黄黛片是解放军医院名医依“君臣佐使”配伍原则制成的 APL 治疗药物。复方黄黛片诞生于 20 世纪 80 年代, 又名“白血康”, 由中国人民解放军第 210 医院中医血液病医院的黄世林教授首次制成。他认为 APL 为“邪实本虚”所致, 病因为正气不足、邪毒内蕴、耗伤营阴、耗损骨髓、髓内瘀滞, 以致生血不足、气血两亏。

中医配药讲究“君臣佐使”配伍原则, 最早见于《内经》, 《神农本草经》等中国古代医书中亦有记载, 《素问·至真要大论》将该原则解释为“主药之谓君, 佐君之谓臣, 应臣之谓使”。复方黄黛片中, 雄黄为君, 以毒解毒; 青黛为臣, 除热解毒, 兼可凉血, 协同增强雄黄清热解毒的作用; 丹参和太子参为佐使, 丹参活血祛瘀, 太子参益气生血。

表 4: 复方黄黛片的“君臣佐使”组方原则

中药成分	作用	配伍原则对应
雄黄	清热、以毒解毒	君
青黛	除热解毒、凉血, 协同增强雄黄的清热解毒作用	臣
丹参	活血祛瘀	佐使
太子参	益气生血	佐使

数据来源: 中医杂志(1999), 广发证券发展研究中心

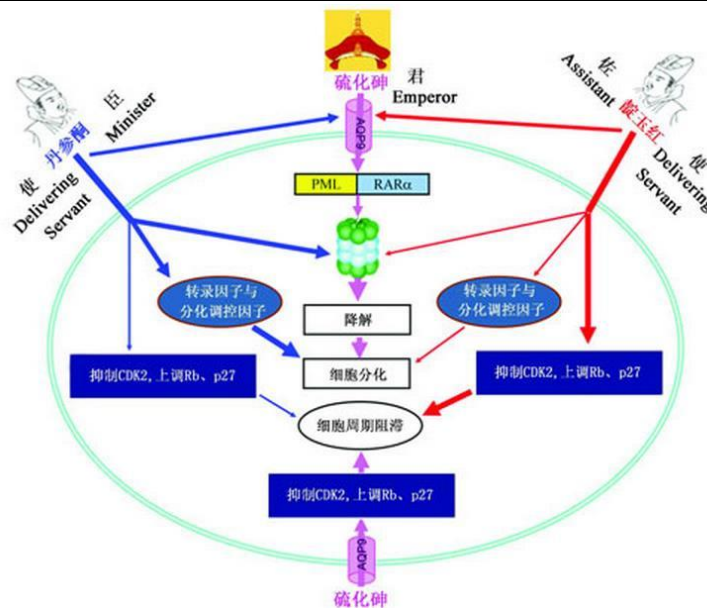
现代医学分子研究结果支持上述结果, 复方黄黛片及“君臣佐使”配伍原则登

上美国顶级杂志。2008年3月，中科院陈竺院士在美国著名杂志《国家科学院院刊》(PNAS)发表文章《剖析对急性早幼粒细胞性白血病有良好疗效的中药复方黄黛片的分子机制》(原文名称为“Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia”),详细说明了复方黄黛片的“君臣佐使”配伍原则,并从分子水平阐释了复方黄黛片的多成分多靶点作用机理。

四硫化四砷是本方的“君药”,它直接作用于癌蛋白,通过诱导其降解,从根本上逆转癌细胞的疯长,使其分化成熟。丹参酮和靛玉红作为本方的辅助药物,主要是通过促进癌蛋白的泛素化并加快其降解,进一步促进白血病细胞的分化成熟,抑制癌细胞的细胞周期及分裂增殖来发挥作用。

动物试验结果还表明,使用了青黛以后雄黄的毒副作用大幅度降低。这些体现了典型的“臣药”和“佐药”的功效;并且丹参酮和靛玉红通过增加运送四硫化四砷的通道蛋白的数量,显著增加了进入白血病细胞的四硫化四砷浓度,从而提高了疗效,两者都起到了“使药”的作用。复方黄黛片通过各组分的联合应用,产生了大于三个组分加和的协同效应。

图3: 复方黄黛片的配伍原则与APL治疗机理示意图



数据来源: 中国医学论坛报, 广发证券发展研究中心

人民医院临床研究证实, 复方黄黛片可取代 ATO, 可改善患者预后、提高生活质量以及降低医疗费用。

解放军医院以复方黄黛片临床主治或伍用化疗 APL, 疗效显著。1988年7月至2005年1月, 中国人民解放军第210医院中医血液病医院共计收治204例APL患者, 60日内CR患者196例, 占比98.3%, 最短CR时间为21天, 平均为(45.91 ± 9.63)天; 其余8例患者亦均于65~107天获CR。

多中心试验证实复方黄黛片非劣于ATO, 患者依从性促使复方黄黛片替代上海

方案中的ATO。2007年10月，北京大学血液研究所黄晓军团队联合全国7家血液病治疗中心，开展“口服砷剂(复方黄黛片)和静脉砷剂(亚砷酸)治疗急性早幼粒细胞白血病的多中心前瞻性随机对照试验”，结果证实：口服砷剂组(ATRA+As₄S₄)的疗效非劣于静脉砷剂组(ATRA+ATO)；CR率及3年无病生存率无显著差异。2013年11月20日，此项研究结果在著名期刊《美国临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol)得以发表。

这项研究有希望促成APL从住院治疗到门诊治疗的重大革命，并可改善患者预后、提高生活质量以及降低医疗费用。

复方黄黛片的优势在于口服依从性，节省住院费用，提高患者生活质量。静脉砷剂需要患者每天住院挂点滴，每次挂3-4个小时，连续挂四周为一个疗程，而复方黄黛片可以口服，不需要住院，因此在疗效可替代的前提下，有很大的优势。

复方 2014 年进入中国 APL 诊疗指南，口服砷剂是治疗 APL 的新阶段

2014年复方黄黛片进入中国APL诊疗指南，可在多个治疗阶段作为ATO的替代药品。根据中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014版)，ATRA+复方黄黛片已成为APL治疗的标准选择之一，复方黄黛片对ATO的替代作用主要体现在诱导治疗和维持治疗两个阶段。

表 5: APL 的诱导治疗和维持治疗方案对比

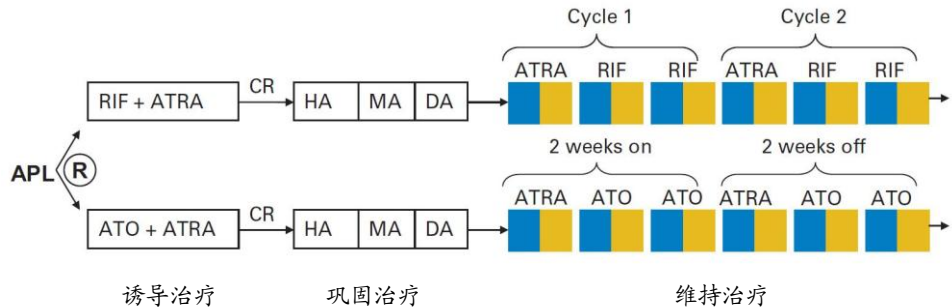
阶段	分层	治疗方案	药物使用剂量
诱导治疗	低/中危组	ATRA+DNR/IDA	ATRA: 20mg/m ² /d 口服至 CR;
		ATRA+ATO/口服砷剂+蒽环类药物	ATO: 0.16mg/kg/d 静滴至 CR (28-35d);
		ATRA+ATO/口服砷剂	口服砷剂: 60mg/kg/d 口服至 CR(最长 60d);
	高危组	ATRA+ATO/口服砷剂+蒽环类药物	IDA: 8-12mg/m ² /d 静脉注射, 2/4/6/8d;
		ATRA+蒽环类药物	DNR: 25-45 mg/m ² /d;
		ATRA+蒽环类药物 ± Ara-C	Ara-C: 150mg/m ² /d 静脉注射, 1-7 天。
维持治疗	低/中危组	ATRA+ATO	ATRA: 20mg/m ² /d x14 天, 间歇 14 天(第 1 个月); ATO: 0.16mg/kg/d x14 天, 间歇 14 天后同等剂量再用 14 天(第 2~3 个月), 或 0.16mg/kg/d x28 天(第 2 个月)。 上述 ATRA+ATO 过程持续 5 个周期。
		ATRA+口服砷剂	ATRA: 20mg/m ² /d x14 天, 间歇 14 天(第 1 个月); 口服砷剂: 60mg/kg/d x14 天间歇 14 天后同等剂量再用 14 天(第 2~3 个月)。 上述 ATRA+口服砷剂过程持续 8 个循环周期(2 年)。
	高危组	ATRA+ATO+MTX/6-MP	ATRA: 20mg/m ² /d x14 天, 间歇 14 天(第 1 个月); ATO: 0.16mg/kg/d x14 天, 间歇 14 天后同等剂量再用 14 天(第 2~3 个月), 或 0.16mg/kg/d x28 天(第 2 个月); MTX: 15mg/m ² , 每周 1 次, 共 4 次, 或 6-MP: 15mg/m ² /d, 共 2~4 周(第 3 个月)。 上述 ATRA+ATO+MTX/6-MP 过程持续 5 个周期。
		ATRA+口服砷剂	同中/低危组用法用量。

数据来源: 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014 版), 广发证券发展研究中心, 低中危组: 外周血 WBC ≤ 10x10⁹/L, 低危组: PLT > 40x10⁹/L、中危组: PLT ≤ 40x10⁹/L; 高危组: 外周血 WBC > 10x10⁹/L ; ATRA: 全反式维甲酸; ATO: 三氧化二砷注射液; 识别风险, 发现价值

请务必阅读末页的免责声明

WBC: 白血球; PLT: 血小板计数; DNR: 柔红霉素; IDA: 去甲氧柔红霉素; Ara-C: 阿糖胞苷; CR: 完全缓解; MTX: 甲氨蝶呤; 6-MP: 6-巯基嘌呤

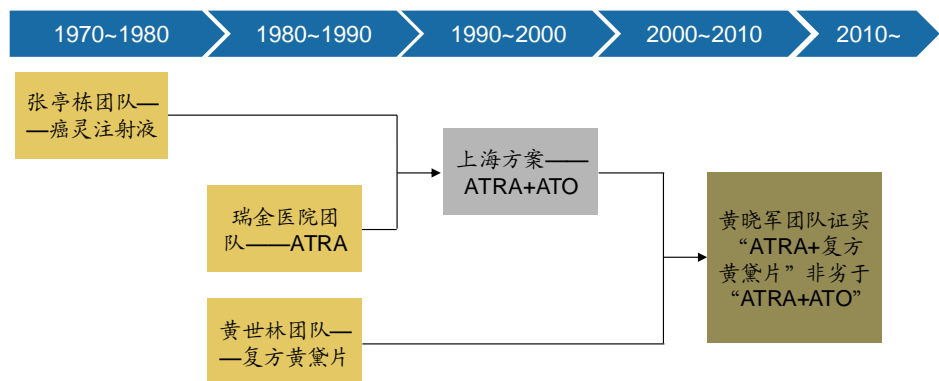
图4: 复方黄黛片替代ATO治疗APL示意图



数据来源: J Clin Oncol, 广发证券发展研究中心, ATRA: 全反式维甲酸; ATO: 三氧化二砷注射液; RIF: 复方黄黛片

综合来看, APL治疗有望实现从“化疗”到“ATRA+ATO”、再到“ATRA+ 复方黄黛片”的三级跨越。

图5: APL治疗方法演进



数据来源: 上海血液学研究所, J Clin Oncol, 广发证券发展研究中心, ATRA: 全反式维甲酸; ATO: 三氧化二砷注射液

孤儿药在中国的商业化, 外资药企富有更多的成功经验

血液肿瘤, 又称血液系统恶性肿瘤, 它包括各种类型的白血病、淋巴瘤和骨髓瘤等。血液肿瘤以骨髓及髓外造血器官正常细胞恶变成大量肿瘤细胞为特征, 可侵袭及转移至全身, 进而导致患者死亡, 严重威胁着人类的健康。

血液瘤药物的商业化主要是以价补量, 外资药年均费用普遍在10万以上。血液瘤是一个患者人数非常少的领域, 全国白血病新发人数不到8万人, 美国人数更少, 但是在欧美去诞生了许多重磅炸弹, 收入在数十亿美金左右, 这主要由于FDA的孤儿药政策和医保对孤儿药的慷慨, 特别是血液瘤药物的价格都十分高昂, 在美国主流创

新药年费用大部分在10万人民币以上，来那度胺更是高达60万人民币以上。

表 6: 主要血液瘤介绍

血液肿瘤	亚类	国内发病率	分型	知名药物或技术
淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤 HL	1.1/10 万	WHO 分类: 结性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤、经典霍奇金淋巴瘤	治愈率很高, 骨髓移植、放疗和化疗都可以
	非霍奇金淋巴瘤 NHL	7/10 万	B 细胞、T 细胞、NK 细胞	美罗华 (利妥昔单抗), 全球销售额 65 亿美金, 依鲁替尼、西达本胺适合更小的亚型
白血病	急性淋巴细胞白血病 ALL	0.67/10 万	FAB 形态学分型: L1、L2、L3; 免疫学分型: B 系、T 系; 临床分型: 标危、高危	CAR-T 细胞疗法
	慢性淋巴细胞白血病 CLL	0.3/10 万	形态分型: 典型 CLL、CLL/PL、不典型 CLL; B-CLL 免疫分型: SMIg+/- (呈 κ 或 λ 单克隆轻链)、CD5、CD19、CD20、CD23、FCM7+/-、CD22+/-; 临床分期: 1.Bient 分期: A 期、B 期、C 期, 2.Rai 分期: 0 期、I 期、II 期、III 期、IV 期	依鲁替尼, 全球销售额预计不高于 60 亿美金 (AbbVie 花费 210 亿美元收购 Pharmacyclics 获得)
	急性髓系白血病 AML	1.6/10 万	FAB 形态学分型: M0、M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7;	三氧化二砷, 复方黄黛片
	慢性髓性白血病 CML	0.39-0.55/10 万	慢性期、急变期、加速期	伊马替尼, 2016 年全球销售额 31 亿美金, 达沙替尼 (18 亿美金)
骨髓瘤	多发性骨髓瘤/浆细胞骨髓瘤 MM	2/10 万	免疫学分型: IgG 型、IgA 型、IgD 型、IgE 型、IgM 型、轻链型、双克隆或多克隆型免疫球蛋白型、非分泌型; ISS 国际分期系统: I 期、II 期、III 期	硼替佐米, 16 亿美金, 来那度胺, 70 亿美金

数据来源: 发病率为近似计算, 上海瑞金, 广发证券发展研究中心

注射砷剂在 99 年上市, 采取尴尬的低价策略, 导致市场规模不足亿元

注射砷剂的原研是哈医大药厂, 双鹭药业产品可理解为 Me-too 药, 采用冻干剂型。药智网数据显示, 目前国内总计有 2 个注射用 ATO 品种获批, 哈医大的亚砷酸氯

化钠注射液在99年上市，双鹭药业的(注射用)三氧化二砷在2008年上市，前者是注射液，后者是冻干粉针，从适应症和用法用量看，两个品种可以进行替代。

表 7: 三氧化二砷获批情况

药品名称	药品规格	生产单位	批准文号
注射用三氧化二砷	5mg	双鹭药业	国药准字 H20080664
注射用三氧化二砷	10mg	双鹭药业	国药准字 H20080665
亚砷酸氯化钠注射液	5ml:三氧化二砷 5mg 与氯化钠 45mg	哈尔滨医大	国药准字 H20030347
亚砷酸氯化钠注射液	10ml:三氧化二砷 10mg 与氯化钠 90mg	哈尔滨医大	国药准字 H19990191

数据来源: 药智网, 广发证券发展研究中心

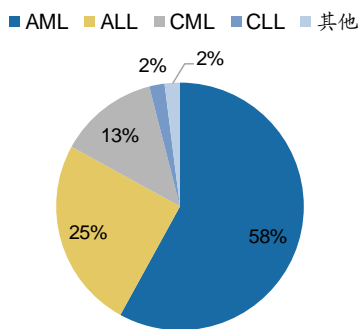
表 8: (注射用)三氧化二砷与亚砷酸氯化钠注射液的适应症及用法用量

药品	适应症	用法用量
(注射用)三氧化二砷	APL	成人: 5~10mg/次/日(或 7mg/m ²), 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 500ml 溶解稀释后静脉滴注 3~4 小时。4 周为一疗程, 间歇 1~2 周, 也可连续用药。 儿童: 每次 0.16mg/kg, 其他同上。
	原发性肝癌晚期	7-8mg/m ² /次/日, 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 500ml 溶解稀释后静脉滴注 3-4 小时。两周为一疗程, 间歇 1 至 2 周可进行下一疗程。
亚砷酸氯化钠注射液	APL	成人: 10mg/次/日(或 7mg/m ²), 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 500ml 稀释后静脉滴注 3~4 小时。四周为一疗程, 间歇 1~2 周, 也可连续用药。 儿童: 每次 0.16mg/kg, 用法同上。
	原发性肝癌晚期	7-8mg/m ² /次/日, 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 500ml 溶解稀释后静脉滴注 3-4 小时。两周为一疗程, 间歇 1 至 2 周可进行下一疗程。

数据来源: 药品说明书, 广发证券发展研究中心, APL: 急性早幼粒细胞白血病; m²: 人体体表面积

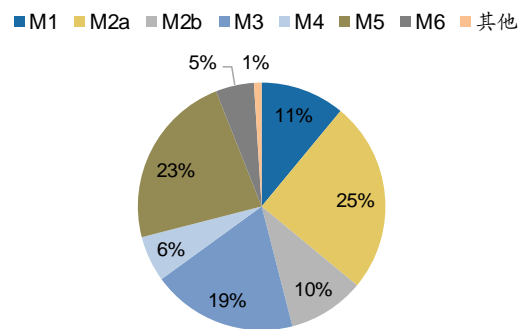
患者数量统计, 预计当前我国每年新增1万例APL患者。2016年1月, 中国医学科学院陈万青教授在全球癌症领域顶级杂志《CA Cancer J Clin》发表文章“Cancer Statistics in China, 2015”, 预计2015年我国白血病发病人数约为7.53万; 另中国医学科学院学报文章显示, 按照白血病发病率分布, AML约占白血病发病的58%; APL约占AML发病的19%。综合估计, 当前我国APL每年发病人数约为(7.53万)x(58%)x(19%)≈1万人。

图6: 中国白血病发病率分布



数据来源: 中国医学科学院学报, 广发证券发展研究中心

图7: AML分型概率分布



数据来源: 中国医学科学院学报, 广发证券发展研究中心

表 9: 我国 APL 每年发病人数测算逻辑

2015 年白血病发病人数	AML 占白血病发病比例	APL 占 AML 发病比例	APL 每年发病人数
75,300	x 58%	x 19%	≈ 1 万人

数据来源: CA Cancer J Clin, 中国医学科学院学报, 广发证券发展研究中心, AML: 急性髓系白血病; APL: 急性早幼粒细胞白血病

面对每年新增1万患者, 在定价上, 哈医大作为校办企业, 当时采用的比较尴尬的销售策略, 年费用在1万元左右, 双鹭药业的定价考虑到竞争关系保持跟随策略。

①年费用约万元, 远低于外资药企。每支100多元, 疗程费用约3500元, 按照2年诱导维持总共6个疗程计算, 年花费在1万元, 跟外企的十万元年费用不可相提并论。

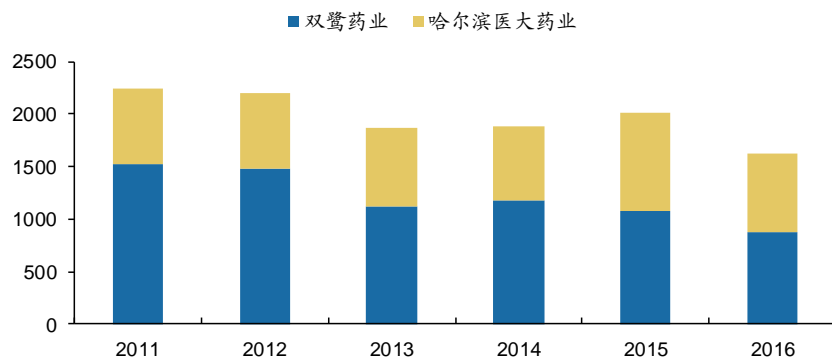
②从其他方面来说, 国内定价制度导致医院药价只能一直降下去。作为一个在1999年上市的新药, 每年费用大约1万元, 90年代末符合当时国情的, 北京的房价当时在每平米3000-4000元, 但是国内的定价制度导致药价一直再降, 如北京地区, 10mg规格三氧化二砷注射液价格由2010年的204元下降到2014年的133.45元, 降幅达35%。

整个市场规模目前约1亿元。米内网数据显示, 2016年前三季度重点城市公立医院三氧化二砷的销售额约为1623万元, 预计国内总市场规模为1亿元。

市场份额中, 双鹭药业与哈医大分别占54%和46%。主要是双鹭药业的粉针剂比水针质量更加稳定, 同时2010年哈医大药厂质量出了问题, 丢掉了部分市场。

注射用三氧化二砷的市场天花板在2亿元。按照每人每年1万元费用, 每年使用人数预计在2万人(平均治疗2年计算), 整个市场空间大概在2亿元, 目前市场规模只有1亿元, 应该是部分APL患者没有接受治疗或者未严格按照要求治疗所导致的。

图8: 国内重点城市公立医院三氧化二砷注射液销售情况



数据来源: 米内网, 2016年为前三季度销售额, 广发证券发展研究中心

格列卫作为孤儿药, 在国内采取灵活的定价策略, 并拓展多个适应症, 国内市场规模在 20 亿元

伊马替尼原研厂家是诺华制药, 主要治疗各期慢性髓细胞白血病(CML), 是一线

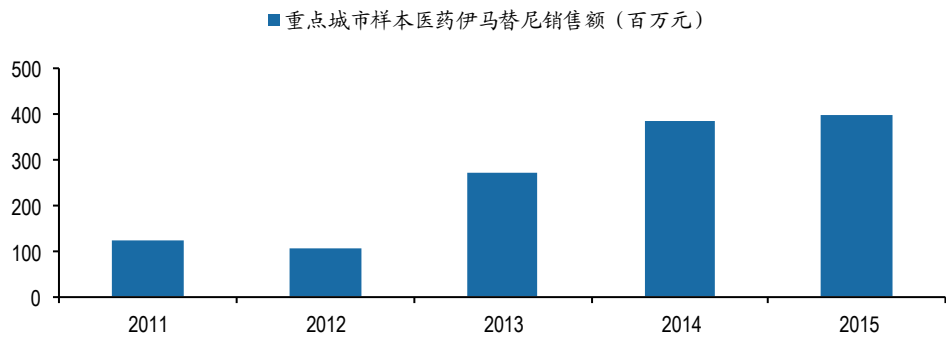
疗法，2001年在美国上市，全球最高销售额为47亿美金，在国内2001年上市，市场规模在20亿元左右。

格列卫在国内采取灵活的定价策略，国内年用药金额大约7-8万元。格列卫在国内2001年上市，单月用药金额在2.4万元，全年在28万元，考虑到多数患者参与买三赠九的赠药活动，我们估计平均花费在每年7-8万元。

格列卫的主要适应症是CML，国内发病率低（西方发病率高，在1.6-2/10万），只有0.39-0.55/10万，每年新发患者5-6千人，但是由于疗效很好，10年无进展生存率超过80%，成了慢性病用药，新发患者成为了存量患者，按照服用三年计算，每年使用人数在1.5万~1.8万人左右。

格列卫在美国拓展了10个适应症，在国内主要拓展了GIST领域，适应症范围的扩大是其销售额增长的第二大原因。胃肠道间质瘤发病率在1-2/10万，国内患者人数大概在1.5-3万人，是CML的3倍以上，格列卫作为一线用药，市场容量大幅增加。

图9：重点城市样本医药伊马替尼销售额（百万元）



数据来源：米内网，广发证券发展研究中心，2013年格列卫中国专利到期，增长开始缓慢

亿帆收购天康，结合国药一心，搭建以复方黄黛片为核心的血液肿瘤线，重塑销售战略

复方黄黛片在2009年上市，天康药业为国内独家生产企业

1995年，复方黄黛片获得军队制剂批准；2002年获得临床批件；2004年申报组方专利；复方黄黛片由天康药业负责产业化，2009年7月获得CFDA上市批准，2009年8月制证完毕。

表 10：复方黄黛片专利获得情况

申请号	名称	申请人(专利权人)	公开号	公开日
CN200410050453.1	抗白血病的中药制剂复方黄黛片及其制备方法	中国人民解放军第 210 医院	CN1615970A	2005-05-18
CN200410050453.1	抗白血病的中药制剂复	中国人民解放军第 210 医院	CN100393329C	2008-06-11

数据来源：国家知识产权局综合服务平台，广发证券发展研究中心

天康药业属于天康集团，医药并非集团主业，经验不善，随后亿帆医药以2.4亿元进行收购，并更名为天长亿帆。

天康集团主营业务为仪表电缆，在医药行业经验不足，天康药业2014年总收入仅0.57亿，亏损110万元。

2015年8月，亿帆医药全资子公司亿帆生物以自有资金2.4亿元收购天康药业100%股权，2016年2月天康药业更名为天长亿帆制药有限公司(天长亿帆)。复方黄黛片成为亿帆医药独家持有品种。

亿帆医药又以2.35亿元受让国药一心所持有的“7个血液肿瘤类在研品种、1个血液科相关产品技术”的搭建整个血液肿瘤线，同时组建国内一流的销售团队。①复方黄黛片与国药一心的8个血液肿瘤药物，以及亿帆医药代理的阿柔比星，共同组建了亿帆医药的血液肿瘤线，共有2个上市药物和8个在研品种，不仅可以治疗M3型的AML，还可以治疗NHL、骨髓瘤、ALL等领域，渠道成本大幅降低；②同时公司销售队伍核心人员来源于全球血液病龙头塞尔基因公司(Celgene;又称:新基医药)，覆盖全国血液科医院，销售实力处于国内一流水平。

表 11: 亿帆医药与国药一心合作的血液肿瘤线

品种名称	适应症	研发药业及首次上市	国内市场	国内上市状态	注册分类	研发进展	竞争企业	交易价格
伏立诺他原料+胶囊	皮肤 T 细胞淋巴瘤	MSD; 2006 年美国	新增患者约 3,000 人	未上市	3.1 类	完成全部临床研究	8 家企业获得临床批件	2000 万
达沙替尼原料+片剂	白血病 (CML) 慢性期、加速期和急变期 (急粒变和急淋变) 成年患者	BMS; 2006 年美国	国内每年新增患者 1.3 万人	原研已上市, 1 家首仿上市 (正大天晴)	6 类	只需进行生物等效性临床研究, 现已启动	4 家企业取得生物等效性临床试验批件	1500 万
二盐酸组胺原料+注射液	成人急性髓细胞性白血病(AML)	西班牙马克西姆; 2008 年欧洲	我国每年新增成人急性髓细胞性白血病患者 2.3 万人	未上市	3.1 类	只需进行验证性临床研究及药代动力学研究	2 家企业获得验证性临床试验批件	5000 万

氟达拉滨原料+注射液	用于1~21岁复发或顽固性急性淋巴细胞白血病(ALL)病人,在至少使用两种以上治疗方式无效后使用	美国健赞; 2004 美国	每年新增患者数2万人	未上市	3.1类	只需进行验证性临床研究及药代动力学研究	1家企业上市申请,共有22家企业获得验证性临床试验批件,2家企业正在进行验证性临床试验	2000万
普乐沙福原料+注射液	用于非霍奇金淋巴瘤(NHL)和多发性骨髓瘤(MM)患者的干细胞移植	美国健赞; 2008 美国	我国每年需要进行干细胞移植的患者为3,000人	未上市	3.1类	只需进行验证性临床研究及药代动力学研究	国内有4家企业申报验证性临床试验批件;国药一心为第2家获取验证性临床试验批件的企业	4000万
注射用硼替佐米+原料	多发性骨髓瘤(MM)	日本武田制药和美国强生; 2009 年欧洲	新增2-3万人	国内原研上市	6类	无需进行临床试验,准备申报生产	16家企业申报上市	2000万
注射用硫酸长春新碱脂质体浓溶液	费城染色体阴性(PH-)急性淋巴细胞白血病(ALL)	美国 TALON THERAP; 2012 美国	该病症占国内白血病比重约为35%	未上市	5类	已完成I期临床研究,正在II期临床	共2家企业获得临床批件	5000万
注射用两性霉素B脂质体	适用于患有深部真菌感染的患者;因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量的两性霉素B的患者,或已经接受过两性霉素B治疗无效的患者	Three Rivers Pharma; 1997 美国	2015年新亚销售约1亿	1家首仿上市(上海新亚)		需完成I、II、III期临床研究	无其他企业申报	2000万

数据来源:公司公告,广发证券发展研究中心

复方黄黛片效仿格列卫，科学定价+适应症拓展，市场空间较大

APL领域理论最大使用患者人数在2万人。复方黄黛片在2009年上市，主要治疗APL，全国新发患者大概1万人，按照两年治疗周期来看，每年用药人数在2万人左右，因此需要效仿格列卫，采取科学定价和适应症拓展的策略。

在定价上，复方黄黛片每年理论用药金额在6万元左右。复方黄黛片每瓶100片，售价1670元，一个循环周期需要8瓶左右，每年4个循环周期（两年8个循环周期，参考APL指南），大概32瓶，合计约6万元。

适应症拓展上，慢性粒细胞联用，骨髓瘤和真红都有可拓展空间。①复方黄黛片在临床治疗慢性期和急变期CML方面效果良好。2016年5月，亿帆鑫富联合华威医药公布慢性期CML III期临床研究结果：复方黄黛片联合甲磺酸伊马替尼治疗的方案比国际多中心临床试验单用伊马替尼疗效增加20%。②在骨髓瘤和真红上，复方黄黛片也有可拓展的空间。

效仿伊马替尼等明星药物，我们预计复方黄黛片有比较大的市场空间。随着复方黄黛片实行科学定价和适应症拓展策略，我们认为复方黄黛片在未来APL市场，再加上CML等多个适应症市场，有比较大的市场空间。

复方黄黛片国际化的前景分析

首先，复方黄黛片做海外孤儿药临床试验时间和成本低廉。作为APL一线用药，复方黄黛片基本可以治愈APL，疗效确切，可口服，依从性良好，放到全球范围内，学术认可度也很高。同时复方黄黛片作为孤儿药，临床试验成本很低，周期很快。注射用三氧化二砷只做了40例APL患者的临床试验就获得FDA的批准，从IND到NDA不到3年。

其次，Trisenox®在美国费用为7万美金/年，是国内50倍。价格方面：注射用三氧化二砷在欧美已经上市（美国2000年，欧洲2002年），商品名为Trisenox®，原研厂家CTI后来被Teva收购，单价大概在10mg装为709美金，疗程费用折合7万美金一年，大约是国内价格的50倍。

适应症人群方面，欧美每年有5000-7000名APL患者可以接受治疗，市场空间在3-5亿美金：APL在欧美发病率低，欧洲大概是1500-2000人，美国新发1000-1500人，按照中国指南，每年应该有5000-7000人使用，

目前销售额在0.25亿美金，但是随着从二三线升级为一线用药，可以用于新被诊断的患者，市场空间开始打开。Trisenox®在美国主要是治疗复发和难治性APL，换句话说欧美蒽环类和ATRA是主流药物，Trisenox®则是二三线药物，只能用于主流药物治不好的患者，因此使用率不高。CTI公司是一个小公司，做了40例临床之后，在这方面也没有进一步投入。

2016年11月，Teva在欧洲把Trisenox®变成了一线用药（与ATRA联用，50个月总生存率达到了99%，取得了非常惊喜的研究成果），获得了EMA的批准，未来市场空间进一步打开。

CTI公司核心专利在2018年到期，复方黄黛片可以在美国上市。Trisenox®的原

研公司不仅设置了注射用砷剂的专利,还设置了口服雄黄的专利,US20040028750,主要专利在2018年10月份到期。在专利到期后通过FDA批准即可上市。

根据全景网互动平台,公司正在进行复方黄黛片美国上市的相关咨询与准备。

风险提示

复方黄黛片未进入医保;复方黄黛片降价以及销售不及预期;核心产品招标降价;创新药上市低于预期;海外业务拓展低于预期。

资产负债表

单位: 百万元

至12月31日	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
流动资产	1519	2411	1834	2612	4217
货币资金	332	729	306	793	1868
应收及预付	746	1056	1085	1288	1671
存货	368	376	442	531	678
其他流动资产	72	249	0	0	0
非流动资产	3028	4573	4600	4636	4596
长期股权投资	3	10	10	10	10
固定资产	739	785	846	848	792
在建工程	100	35	39	36	14
无形资产	2065	3650	3678	3716	3753
其他长期资产	122	93	27	27	27
资产总计	4547	6984	6434	7248	8813
流动负债	1429	2568	1520	1342	1707
短期借款	737	1221	0	0	0
应付及预收	691	1185	1520	1342	1707
其他流动负债	1	163	0	0	0
非流动负债	238	515	180	180	180
长期借款	30	180	180	180	180
应付债券	0	0	0	0	0
其他非流动负债	208	335	0	0	0
负债合计	1666	3083	1700	1522	1887
股本	440	1101	1101	1101	1101
资本公积	1823	1163	1163	1163	1163
留存收益	767	1427	2277	3292	4518
归属母公司股东权	3030	3691	4540	5556	6782
少数股东权益	22	376	360	336	310
负债和股东权益	4547	6984	6434	7248	8813

现金流量表

单位: 百万元

	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
经营活动现金流	402	856	1270	618	1197
净利润	362	683	833	992	1200
折旧摊销	74	93	124	141	148
营运资金变动	-86	38	486	-470	-164
其它	52	41	-173	-45	14
投资活动现金流	-828	-1032	-142	-121	-111
资本支出	-216	-284	-152	-131	-121
投资变动	-612	-747	10	10	10
其他	0	0	0	0	0
筹资活动现金流	409	652	-1551	-11	-11
银行借款	1298	1871	-1221	0	0
债券融资	-819	-1117	-301	0	0
股权融资	0	7	0	0	0
其他	-71	-109	-29	-11	-11
现金净增加额	-17	476	-423	486	1076
期初现金余额	278	332	729	306	793
期末现金余额	260	808	306	793	1868

主要财务比率

至12月31日	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
成长能力(%)					
营业收入增长	44.5	43.9	12.8	21.9	28.3
营业利润增长	26.0	138.5	13.2	21.2	26.1
归属母公司净利润增长	51.6	95.5	20.5	19.6	20.8
获利能力(%)					
毛利率	40.4	50.5	49.1	49.3	49.8
净利率	14.9	19.5	21.1	20.6	19.4
ROE	11.9	19.1	18.7	18.3	18.1
ROIC	9.5	14.6	16.8	18.0	22.0
偿债能力					
资产负债率(%)	35.3	43.1	25.8	20.5	21.0
净负债比率	0.1	0.2	-	-0.1	-0.2
流动比率	1.06	0.94	1.21	1.95	2.47
速动比率	0.71	0.73	0.80	1.39	1.91
营运能力					
总资产周转率	0.62	0.61	0.59	0.70	0.77
应收账款周转率	5.53	6.34	5.91	6.12	6.01
存货周转率	4.45	4.65	4.55	4.60	4.58
每股指标(元)					
每股收益	0.82	0.64	0.77	0.92	1.11
每股经营现金流	0.91	0.78	1.15	0.56	1.09
每股净资产	6.88	3.35	4.12	5.05	6.16
估值比率					
P/E	48.8	23.9	21.3	17.8	14.8
P/B	5.8	4.6	4.0	3.3	2.7
EV/EBITDA	37.4	16.6	15.7	12.9	9.9

利润表

单位: 百万元

至12月31日	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
营业收入	2435	3505	3953	4816	6179
营业成本	1451	1733	2013	2443	3101
营业税金及附加	19	50	48	62	77
销售费用	368	428	553	684	896
管理费用	188	326	316	409	587
财务费用	10	19	14	-6	-29
资产减值损失	37	50	0	0	0
公允价值变动收益	0	0	0	0	0
投资净收益	16	1	10	10	10
营业利润	377	899	1018	1234	1557
营业外收入	73	12	60	60	0
营业外支出	6	17	12	14	13
利润总额	444	895	1067	1280	1544
所得税	82	211	234	288	344
净利润	362	683	833	992	1200
少数股东损益	1	-21	-16	-23	-27
归属母公司净利润	361	705	849	1015	1226
EBITDA	482	1061	1146	1359	1666
EPS(元)	0.82	0.64	0.77	0.92	1.11

广发医药行业研究小组

- 罗佳荣：首席分析师，上海财经大学管理学硕士，2016年进入广发证券发展研究中心。
- 吴文华：分析师，华东师范大学金融硕士，2014年进入广发证券发展研究中心。
- 冯 鹏：分析师，北京大学化学生物学硕士，2015年进入广发证券发展研究中心。
- 马 帅：研究助理，上海交通大学医学硕士，2015年进入广发证券发展研究中心。
- 蔡 强：联系人，中南大学基础医学硕士，2015年进入广发证券发展研究中心。
- 葛媛媛：联系人，香港科技大学生物化学硕士，2017年进入广发证券发展研究中心。

广发证券—行业投资评级说明

- 买入：预期未来 12 个月内，股价表现强于大盘 10%以上。
- 持有：预期未来 12 个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-10%~+10%。
- 卖出：预期未来 12 个月内，股价表现弱于大盘 10%以上。

广发证券—公司投资评级说明

- 买入：预期未来 12 个月内，股价表现强于大盘 15%以上。
- 谨慎增持：预期未来 12 个月内，股价表现强于大盘 5%-15%。
- 持有：预期未来 12 个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-5%~+5%。
- 卖出：预期未来 12 个月内，股价表现弱于大盘 5%以上。

联系我们

	广州市	深圳市	北京市	上海市
地址	广州市天河区林和西路9号耀中广场A座1401	深圳福田区益田路6001号太平金融大厦31楼	北京市西城区月坛北街2号月坛大厦18层	上海市浦东新区富城路99号震旦大厦18楼
邮政编码	510620	518000	100045	200120
客服邮箱	gfyf@gf.com.cn			
服务热线				

免责声明

广发证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本报告只发送给广发证券重点客户，不对外公开发布。

本报告所载资料的来源及观点的出处皆被广发证券股份有限公司认为可靠，但广发证券不对其准确性或完整性做出任何保证。报告内容仅供参考，报告中的信息或所表达观点不构成所涉证券买卖的出价或询价。广发证券不对因使用本报告的内容而引致的损失承担任何责任，除非法律法规有明确规定。客户不应以本报告取代其独立判断或仅根据本报告做出决策。

广发证券可发出其它与本报告所载信息不一致及有不同结论的报告。本报告反映研究人员的不同观点、见解及分析方法，并不代表广发证券或其附属机构的立场。报告所载资料、意见及推测仅反映研究人员于发出本报告当日的判断，可随时更改且不予通告。

本报告旨在发送给广发证券的特定客户及其它专业人士。未经广发证券事先书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、转载和引用，否则由此造成的一切不良后果及法律责任由私自翻版、复制、刊登、转载和引用者承担。