

国际化+创新药两大驱动护航药企旗舰——恒瑞医药调研纪要

核心提示

恒瑞医药的国际化布局经过多年耕耘，目前在美国市场已获得 7 个仿制药上市批文，预计 2017 年还将获得 6~7 个新增批文，迎来批文大丰收，在未来几年为公司海外收入带来显著增长。

公司研发瞄准创新药，尤以肿瘤领域吡咯替尼及 PD-1 抗体为重中之重。同时，公司利用产品储备同步开发肿瘤联合疗法，希望通过联合疗法试与跨国药企争夺市场。

报告摘要

● 海外布局：2017 年将迎来美国 ANDA 批文大丰收

美国是恒瑞医药的核心海外市场。经过多年布局，截至 2016 年，公司已获得 6 个美国 FDA 颁发的 ANDA 仿制药批文，今年 1 月 27 日又新获顺曲库铵批文。此外，预计 2017 年公司还将新添 6~7 个 ANDA 批文。这些产品将迅速投入市场，预期 2019 年即可全部放量为公司收入，同时贡献远超国内产品的净利率的利润。

● 研发管线：开发联合疗法发挥产品储备优势

公司的研发管线以肿瘤产品为核心，其中最重要的产品是吡咯替尼与 PD-1 单抗。公司肿瘤疗法的研发不仅针对单药，更加注重的是开发联合疗法，不仅更有可能获得良好的治疗效果，同时也有效利用了公司的产品储备。

在肿瘤领域之外，公司在糖尿病、自身免疫疾病、疼痛、心血管疾病等方面均有布局，同样在同步进行联合疗法开发。

张静含

021-33830502-765

jhzhang@cebm.com.cn

贾雅希

010-8518 8170-8606

yxjia@cebm.com.cn

钟正生

010-85188170-8666

zhongzhengsheng@cebm.com.cn

海外布局：2017年将迎来美国ANDA批文大丰收

海外业务整体布局

恒瑞医药的制剂国际化道路始于2006年的布局，此前主要的出口产品为原料药。2011年，恒瑞医药第一个国际化产品——伊立替康，获得了美国FDA批文，成为中国第一款获得美国和欧盟批准的注射液。同年，奥沙利铂获得了欧盟批文，这两件批文标志着恒瑞国际化的开始。2014年10月，环磷酰胺在美国上市销售，标志公司的制剂国际化销售的正式开局。

现在公司上市的产品有来曲唑、奥沙利铂、加巴喷丁等共6个，同时公司的国际化管线中也有很多产品，从今年一直到2022年都会有不同的产品在美国及世界其他地区上市。2017年是大的丰收年，预计有7~8个产品在美国及欧洲上市。2月7日公司公告获得美国FDA颁发的顺曲库铵ANDA批文，打开了公司2017年批文大丰收的第一枪。

图表 1：恒瑞医药已经获得美国 FDA 颁发 ANDA 批文品种及市场情况

药品	获批时间	美国上市情况	美国市场空间	美国市场格局	备注
伊立替康	2011年12月16日	已上市销售	--	获得批文的有原研药厂辉瑞以及约20家仿制药厂	美国合作伙伴赛金，日本已上市
加巴喷丁	2013年1月18日	未上市	--	获得批文的有原研药厂辉瑞以及约20家仿制药厂	预计不会在美国上市
来曲唑	2013年5月16日	未上市	--	获得批文的有原研药厂诺华以及约20家仿制药厂	日本已上市，预计美国不会上市
奥沙利铂	2014年6月18日	已上市销售	--	获得批文的有原研药厂赛诺菲以及约20家仿制药厂	合作伙伴赛金
环磷酰胺	2014年10月31日	2014年11月上市销售	美国市场约4~5亿美元，恒瑞市占率约50%	目前市场只有Baxter公司原研药，恒瑞仿制药	合作伙伴山德士；欧洲已上市；美国市场后续有剂型更新，并且有开拓百特没有的新市场
七氟烷	2015年11月3日	2016年11月1日上市销售	美国市场约2亿美元，恒瑞目标市占率15%~20%	获得批文的有原研药厂雅培，仿制药厂Baxter、Halocarbon、Piramal、恒瑞；上市产品有3家，恒瑞作为第4家进入市场	预计日本上市，日本合作伙伴 Mylan、辉瑞
顺曲库铵	2017年1月27日	预计2017年上市，2018年上市量	整体市场1~2亿元，恒瑞目标大概2~4千万美元	已获得批文的有原研药厂雅培，仿制药厂 Sandoz、Fresenius	小品种，合作伙伴 Teva

来源：FDA，莫尼塔研究

公司海外销售通过合作实现

公司的海外销售都是通过合作模式实现的，即公司将产品出售给海外合作公司，由合作公司进行销售，合作公司获得销售收入后再按照合同约定的分成比例向恒瑞医药返回现金。目前公司的主要合作伙伴有山德士（Sandoz）、梯瓦制药（Teva）、费森尤斯卡比（Fresenius Kabi）。

海外市场以美国为中心，日本、欧洲等都有布局

公司的制剂国际化不仅针对美国，在日本、欧洲等世界各国均有布局。公司的国际注册团队近两百人，包括国内团队约140人，美国团队10余人，日本团队约20人，德国数人。

日本医药市场虽然是世界第三大市场，但是日本市场以原研药为主，仿制药份额很小。原研药比例高也是日本很长一段时间都是全球第二大药品市场的重要原因。美国市场上，只要原研药专利过期，仿制药可以完全渗透，但在日本市场上，仿制药只有整体市场18~20%左右的份额。日本政府因为医保的财政压力也正在积极推广仿制药使用。从价格来说，日本的仿制药定价约为原研药的一半，因此净利率甚至可能高于美国。

美国药品市场利润远高于国内市场

恒瑞海外收入的净利率远高于国内。主要有两个原因，一是，美国药品流通环节更加健全的透明，渠道费用及仿制药临床推广费用远低于国内市场；二是海外收入计入报表的主要是利润分成，其中在美国当地流通环节产生的费用已经扣除。

恒瑞的海外收入分为两部分，一部分是产品出关时由合作方支付给恒瑞的成本价，另一部分是合作公司获得销售收入时按照约定比例进行利润分成（通常不低于50%）。据此，莫尼塔估计恒瑞的海外净利率接近80%。假设海外合作方销售收入为100元，恒瑞生产等产生的成本10元，产品出关时由合作方支付给恒瑞，余下90元毛利润恒瑞分成一半即45元。最终，恒瑞收入55元，成本10元，毛利率82%（ $(55-10)/55$ ），由于销售费用已经扣除，其他费用估计不会超过5%，因此净利率预计在77%~82%之间。

研发管线：开发联合疗法发挥产品储备优势

在公司的研发管线中，最重要的是肿瘤管线，这也是公司的传统优势领域。在肿瘤领域之外，公司也正在积极布局糖尿病、自身免疫疾病、心血管疾病、疼痛等领域。

肿瘤领域重点项目是PD-1/PD-L1抗体和吡咯替尼，优势在于联合疗法

在我国新的政策环境下，临床研发费用急剧上升，恒瑞医药今年的研发工作将着重“抓重点”，普通产品按部就班，重点产品集中资源加速推进。在公司的肿瘤管线里，吡咯替尼和PD-1抗体是重中之重。吡咯替尼作为乳腺癌二线用药，二期临床表现优异，目前正在进行三期临床；PD-1抗体的国内一期临床正在进行，PD-L1抗体的国内临床也正在申报。2015年，PD-1抗体药物默沙东的Keytruda及百时美施贵宝的Opdivo获得美国FDA批准上市，上市后销量增长迅速。根据公司年报，Keytruda及Opdivo在2016年及分别获得5.7亿美元、9.4亿美元的销售收入，同时根据彭博数据显示2016年仍在迅速提升。因此，预计国内的PD-1/PD-L1产品上市后，单品种超过10亿元人民币是可以预期的。

公司研发定位创新药，以跨国药企为直接竞争对手。虽然公司的创新药研发能力居国内行业前列，但与跨国药企相比仍然有明显的差距。即使是公司主打创新药产品PD-1抗体也难以与已经在美国获批上市的同类产品Opdivo（百时美施贵宝）或者Keytruda（默沙东）直接竞争。因此公司希望借助在肿瘤领域的其他药品储备开发联合疗法。

恒瑞医药在肿瘤领域深耕多年，化疗药品多西他赛、奥沙利铂等均是公司上市多年的成熟品种。小分子靶向药阿帕替尼也已成功上市。公司未来希望针对单一癌种打出“组合拳”，开发联合疗法。这样不仅能够有效利用公司产品线丰富的优势，更重要的是，联合疗法更容易获得疗效优势，是国际流行的肿瘤治疗研究方向。

比如公司的吡咯替尼不仅正在进行单药治疗乳腺癌和肺癌的研究，更有吡咯替尼+卡培他滨、吡咯替尼+多西他赛两种联合疗法正在进行临床试验。其他联合疗法如治疗胃癌的Fluzoparib+阿帕替尼+紫杉醇、多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨两种联合疗法也正在临床试验。

图表 2：恒瑞医药吡咯替尼、PD-1 抗体相关临床试验布局

试验药品	适应症	试验题目	试验状态	实验分期	登记时间
吡咯替尼	肺癌	吡咯替尼治疗 HER2 突变晚期非小细胞肺癌的研究	进行中	II 期	2016/8/31
吡咯替尼	乳腺癌	吡咯替尼 BE 餐后研究	进行中	其它	2016/5/18
吡咯替尼	乳腺癌	马来酸吡咯替尼片联合卡培他滨的 I/II 期临床研究	进行中	I/II 期	2015/6/10
吡咯替尼	乳腺癌	马来酸吡咯替尼的 Ic 期临床耐受性及药代动力学试验	进行中	I 期	2015/4/14
吡咯替尼	乳腺癌	马来酸吡咯替尼 I 期临床人体安全性试验	进行中	I 期	2014/2/21

吡咯替尼	胃癌	马来酸吡咯替尼 I 期临床耐受性及药代动力学试验	进行中	I 期	2015/4/29
吡咯替尼	肺癌	中国 II 期 16 年 7 月开始, 预计 18 年 6 月结束, 正在进行			
吡咯替尼	乳腺癌	美国 I 期 15 年 6 月开始, 预计 18 年 3 月结束, 正在进行; 中国 I 期 16 年 12 月结束			
吡咯替尼+ 卡培他滨	乳腺癌	马来酸吡咯替尼与卡培他滨治疗晚期乳腺癌的研究	进行中	III 期	2016/7/29
吡咯替尼+ 多西他赛	胃癌	中国 I 期 14 年 9 月开始, 预计 17 年 8 月结束, 正在进行			
PD-1 抗体	肝癌	SHR-1210 在既往经过治疗的晚期肝细胞癌患者的 II/III 期临床试验	进行中	其它	2016/11/14
PD-1 抗体	黑色素瘤	PD-1 抗体 SHR-1210 对晚期黑色素瘤患者的 I 期临床研究	进行中	I 期	2016/4/6
PD-1 抗体	实体瘤	PD-1 抗体 SHR-1210 对晚期实体瘤患者的 I 期临床研究	进行中	I 期	2016/4/19
PD-1 抗体	实体瘤	PD-1 抗体 SHR-1210 对晚期实体瘤患者的 I 期临床研究	进行中	I 期	2016/3/30
PD-1 抗体	肺癌	中国 I 期 16 年 4 月开始, 预计 17 年 4 月结束, 进行中			
PD-1 抗体+ 阿帕替尼	肺癌	PD-1 抗体联合阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的 II 期研究	进行中	II 期	2017/1/24

来源：中国临床试验注册中心，clinicaltrials.gov，莫尼塔研究

糖尿病领域瞄准一日一次口服胰岛素联合疗法

糖尿病方面，公司的目标是实现“一日一次的胰岛素联合疗法”。目前赛诺菲的联合降糖疗法已经获批、诺和诺德进度稍慢也在跟进，恒瑞医药有信心成为世界上第三家推出胰岛素联合疗法的公司。恒瑞医药目前正在开发的胰岛素联合用药不仅降低了用药频率，实现了一日一次，还将使用口服胰岛素代替注射，大大减轻了患者的用药困难。

图表 3：恒瑞医药进入临床三期的糖尿病临床试验

试验药品	适应症	试验题目	试验状态	实验分期	登记时间
SP2086*	糖尿病	中国 III 期 15 年 1 月完成			
SP2086	糖尿病	SP2086 治疗二甲双胍控制不佳 T2DM 的有效性和安全性	进行中	III 期	2016/12/19
SP2086+二甲双胍	糖尿病	中国 III 期 15 年 1 月完成			
瑞格列汀	糖尿病	磷酸瑞格列汀单药治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性研究	已完成	III 期	2014/4/29
瑞格列汀+二甲双胍	糖尿病	磷酸瑞格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的研究	已完成	III 期	2014/3/28

来源：中国临床试验注册中心，clinicaltrials.gov，莫尼塔研究

注释：SP2086是DPP-4抑制剂

近期报告

- 2017年01月04日 2017年医药行业展望 年医药行业展望——专家会议纪要
- 2016年11月03日 西药出口系列报告二——恒瑞、翰宇、华海、人福海外业务点评
- 2016年10月19日 药品出口系列报告——翰宇药业调研纪要
- 2016年09月19日 制剂出口系列报告一——西药品出口全景展现
- 2016年08月26日 重组蛋白系列报告——三元基因调研纪要
- 2016年08月25日 重组蛋白系列报告——生长激素中报亮丽点评
- 2016年08月16日 生物药系列报告之二——重组蛋白主要产品线剖析
- 2016年07月28日 婴童潮温和来袭 推荐关注一二线城市高龄产妇市场
- 2016年07月14日 莫尼塔医疗健康—医药产业升级的排头兵，重组蛋白药物市场巨大，建议布局
- 2016年05月31日 莫尼塔医疗健康——液体活检之二：大风起兮云飞扬，国内液体活检风口将至
- 2016年04月15日 基因检测公司专题调研之三
- 2016年04月06日 基因检测公司专题调研之二——安诺优达调研会议纪要
- 2016年04月06日 3月医药调研_医药销量稳步增长，医保控费间接利好零售药店
- 2016年03月04日 好雨知时节，液体活检发展正当时

免责声明

本研究报告中所提供的信息仅供参考。报告根据国际和行业通行的准则，以合法渠道获得这些信息，尽可能保证可靠、准确和完整，但并不保证报告所述信息的准确性和完整性。本报告不能作为投资研究决策的依据，不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证，无论是否已经明示或者暗示。

上海 (总部)

地址：上海市浦东新区花园石桥路66号
东亚银行大厦702室
电话：+86 21 3383 0502
传真：+86 21 5093 3700

北京

地址：北京市东城区东长安街1号东方
广场E1座1803室
电话：+86 10 8518 8170
传真：+86 10 8518 8173

纽约

地址：纽约市曼哈顿区麦迪逊大道295
号12楼1232单元
电话：+1 212 809 8800
传真：+1 212 809 8801

<http://www.cebm.com.cn>

Email:cebmservice@cebm.com.cn