

## 重磅创新吡咯替尼 II 期数据申报生产, 迅速进入优先审评超预期

——恒瑞医药（600276）事件点评

2017 年 09 月 26 日

推荐/维持

恒瑞医药

事件点评

### 事件:

9 月 26 日, CFDA 公告第二十三批拟纳入优先审评程序药品名单, 恒瑞医药马来酸吡咯替尼片的上市申请以“具有明显临床价值, 重大专项”入选 (CXHS1700012、CXHS1700013、CXHS1700014)。

### 主要观点:

#### 1. II 期数据申报生产, 迅速进入优先审评进度超预期

马来酸吡咯替尼片 (pyrotinib) 是恒瑞自主研发的一个 1.1 类的小分子 HER2/EGFR 不可逆抑制剂, 用于治疗人表皮因子受体 2 (ERBB2) 过度表达的晚期或转移性乳腺癌。根据公司 2016 年报披露, 目前研发进度为国内 III 期临床, 美国 I 期临床。目前吡咯替尼已开展的多项临床研究, 结果显示吡咯替尼的安全性、耐受性良好。累积研发投入 7600 万人民币。

根据 CDE 查询结果, 吡咯替尼的上市申请于 2017 年 8 月 24 日获得 CDE 承办进入审批流程。是以 II 期临床数据直接申报生产 (国内用 II 期结果直接申报生产成果有过一个先例, 微芯生物的西达本胺)。

II 期数据申报生产在国内属罕见, 仅一个月便纳入优先审评公示名单, 吡咯替尼申报进度超预期, 体现创新药龙头强大实力和 CFDA 对该品种的认可。公司吡咯替尼 III 期临床和其他适应症也在稳步进行中。我们推测吡咯替尼大概率 2018 年可以通过优先审评通道获批上市, 成为接棒阿帕替尼的又一重磅创新药大品种, 峰值销售有望达到 30 亿 (见后文详细分析)。

### 张金洋

010-66554035

zhangjy@dxzq.net.cn

执业证书编号:

S1480516080001

### 研究助理: 胡倬碧

010-66554044

hurb@dxzq.net.cn

### 交易数据

52 周股价区间 (元)	36.02-59.98
总市值 (亿元)	1636
流通市值 (亿元)	1636
总股本/流通 A 股 (亿股)	28.17
流通 B 股/H 股 (亿股)	/
52 周日均换手率	0.21

### 52 周股价走势图



资料来源: wind, 东兴证券研究所

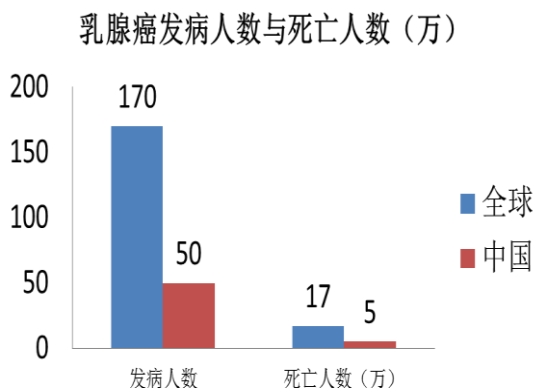
### 相关研究报告

- 1、《恒瑞医药 (600276) 2017 中报点评: 中报业绩稳健符合预期, 加大研发力度创新药龙头蓄势待发 2017-08-29》
- 2、《恒瑞医药 (600276) 事件点评: 地氟烷欧盟获批, 国内进入优先审评, 恒瑞霸主地位不可动摇 2017-07-14》
- 3、《恒瑞医药 (600276) 年报点评: 肿瘤、麻醉、造影、出口四大金刚出类拔萃, 创新龙头骏业日新》 2017-03-12
- 4、《恒瑞医药 (600276) 事件点评: 多西他赛 ANDA 获批, 2017 年或成恒瑞海外 ANDA+ 收入双爆发年》 2017-02-19

## 2. 吡咯替尼上市后有望成为 30 亿级别重磅品种

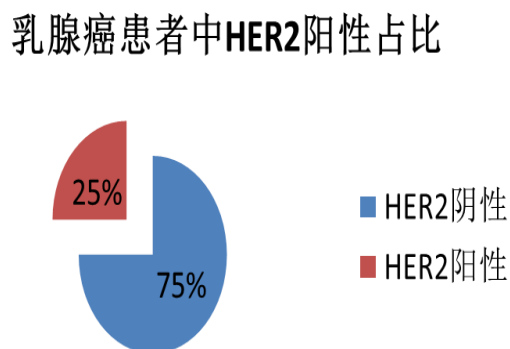
吡咯替尼用于治疗人表皮因子受体 2 (ERBB2) 过度表达的晚期或转移性乳腺癌。乳腺癌目前依旧是女性人群中最常见的癌症。根据美国肿瘤学会统计，乳腺癌将占女性所有新发肿瘤（的四分之一左右，死亡率也仅次于肺癌，排名女性肿瘤第二名。HER2 是一个与肿瘤发生密切相关的细胞膜表面受体，它的高表达与乳腺癌患者的不良预后密切相关，有近 1/4 的乳腺癌患者属于 HER2 阳性，而这类患者的预后较差，且恶性程度较高。因此，针对 HER2 受体的分子靶向药物研究显得尤为重要。

图 1:乳腺癌年发病及死亡人数



资料来源：东兴证券研究所

图 2:乳腺癌 HER2 阳性占比



资料来源：东兴证券研究所

目前恒瑞吡咯替尼相关临床试验进展见（图 3，表 1）

图 3:吡咯替尼临床试验进度

适应症	1期	2期	3期	申报生产
HER2阳性 乳腺癌				2017年8月（II 期结果报生 产）
HER2突变 非小细胞 肺腺癌				
HER2阳性 晚期胃癌				

资料来源：CFDA，东兴证券研究所

表 1:吡咯替尼相关临床试验公示

适应症	公示日期	试验题目	试验分类	试验分期
拟用于治疗 ErbB-2(HER2)过度表达的晚期乳腺癌	2016-05-18	吡咯替尼 BE 餐后研究	生物等效性试验/生物利用度试验	生物等效性试验
拟用于治疗 ErbB-2(HER2)过度表达的晚期乳腺癌	2017-06-09	吡咯替尼同位素标记人体物质平衡试验	药代动力学/药效动力学试验	I 期
HER2 阳性转移性乳腺癌	2017-03-27	吡咯替尼与拉帕替尼分别联合卡培他滨治疗乳腺癌的研究	安全性和有效性	III 期
HER2 突变的晚期非小细胞肺癌	2016-08-31	吡咯替尼治疗 HER2 突变晚期非小细胞肺癌的研究	安全性和有效性	II 期
HER2 表达阳性晚期胃癌(包括胃食管结合部癌)	2015-04-29	马来酸吡咯替尼 I 期临床耐受性及药代动力学试验	安全性	I 期
乳腺癌	2014-02-21	马来酸吡咯替尼 I 期临床人体安全性试验	安全性	I 期
HER2 表达阳性晚期乳腺癌	2015-04-14	马来酸吡咯替尼的 Ic 期临床耐受性及药代动力学试验	安全性	I 期
HER2 表达阳性转移性乳腺癌	2015-06-10	马来酸吡咯替尼片联合卡培他滨的 I/II 期临床研究	安全性和有效性	I/II 期
HER2 阳性晚期乳腺癌	2016-07-29	马来酸吡咯替尼与卡培他滨治疗晚期乳腺癌的研究	有效性	III 期

资料来源: 东兴证券研究所

作为 HER2/EGFR 不可逆抑制剂吡咯替尼的适应症均为 HER2 阳性的肿瘤, 其中乳腺癌进入三期, 非小细胞肺癌处于二期, 胃癌处于一期。

- ◆ 其中关于乳腺癌的三期临床研究: 评价吡咯替尼联合卡培他滨方案相对于安慰剂联合卡培他滨方案治疗 HER2 表达阳性转移性乳腺癌无进展生存期 (PFS) 的优效性。比较吡咯替尼联合卡培他滨组与安慰剂联合卡培他滨组的 ORR (客观缓解率)、DoR (疗效持续时间)、DCR (无进展生存期)、CBR (临床受益反应率) 及 OS (总生存期)。评估吡咯替尼联合卡培他滨方案治疗 HER2 表达阳性转移性乳腺癌的安全性。设计类型: 平行分组 (试验组: 吡咯替尼+卡培他滨, 对照组: 卡培他滨)
- ◆ 关于非小细胞肺癌二期临床研究: 意在评估吡咯替尼片在 HER2 突变的晚期非小细胞肺癌中的有效性和安全性。其开展单臂 (无对照的单组试验) II 期临床研究。

- ◆ 乳腺癌的一期研究结果显示：最常见的不良反应中腹泻 41.7%，恶心 8.3%，皮疹 8.3% 以及口腔溃疡 8.3%。结果显示吡咯替尼安全性良好可控。用药剂量在 80mg-400mg 时，两个周期后，客观缓解率为 47.2%，无进展生存期为 80.6%

目前国外已上市的同类产品 EGFR/ERBB2 抑制剂有 2 个，商品名分别为 Tykerb®（甲苯磺酸拉帕替尼片）和 Gilotrif®（马来酸阿法替尼片）。Tykerb® 由葛兰素史克公司开发，最早于 2007 年 3 月获 FDA 批准，是第一个上市的 EGFR/ERBB2 抑制剂，规格为 250mg，在国内已进口上市。Gilotrif® 由勃林格殷格翰公司开发，最早于 2013 年 7 月获 FDA 批准，规格为 20mg、30mg 和 40mg。

表 2: 吡咯替尼同类产品概况

产品	原研厂家	获批时间	16 年全球销售额	是否进口国内
Tykerb	葛兰素史克	2007/3	1.51 亿美元	是
Gilotrif	勃林格殷格翰	2013/7	3.4 亿美元	否

资料来源：公司公告，东兴证券研究所

市场规模测算，乳腺癌适应症有望超过 20 亿，几个适应症加总规模有望超过 30 亿。

- ◆ **适应症一：HER2 阳性乳腺癌。**乳腺癌在我国年平均发病人数 52 万，其中 25% 为 HER2 阳性，甲苯磺酸拉帕替尼片年均消费约 12.7 万，假设吡咯替尼每年用药花费与拉帕替尼相当，若渗透率达到 15%，则吡咯替尼在乳腺癌领域的年销售预期为 24 亿左右。
- ◆ **适应症二：HER2 阳性胃癌。**胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。胃癌发病在世界范围上主要集中在中国、日本和韩国。15 年我国胃癌的发病率、死亡率已由 12 年的第三位跃居第二位，每年检出总数达 40 万例，占到全世界的 42%；死亡人数超过三分之二，达到 30 万左右。其中 HER2 阳性占比 12%-13%。若渗透率达到 10%，则吡咯替尼在胃癌领域的年销售预期为 6 亿左右。

### 3.8 个品种优先审评国内绝对霸主，品种再梳理，持续落地看点颇多

恒瑞有 8 个品种在优先审评队列中，国内绝对霸主地位不可动摇。其中首仿优质品种卡泊芬净已于 2017 年 1 月通过优先审评通道获批实现突破，这是恒瑞第一个通过优先审评获批的首仿品种。

后续恒瑞在优先审评队列中的有盐酸右美托咪定鼻喷剂、磺达肝癸钠注射液、钆布醇注射液、帕立骨化醇注射液、注射用紫杉醇（白蛋白结合型）、苯磺酸顺阿曲库铵注射液（理由为同一生产线生产，已在美国上市，

申请国内上市的仿制药), 地氟烷 (欧盟获批, 同时进入优先审评)、吡咯替尼 (1.1 类新药, 刚刚进入) 基本情况及看点见表 2, 未来有望持续落地。

表 2:恒瑞优先审评品种概览

药品	分类	适应症	进入优先审评时间	2015 年中国 IMS 销售额	2016 年 PDB 数据	医保	原研	价格	备注
钆布醇注射液	6 类仿制	MRI 对比剂	2016/3/5	795 万	/	无	Bayer	350 元左右/支	一次诊断 1-2 支
盐酸右美托咪定鼻喷剂	2 类新药	镇痛	2016/6/12	/	/	无	/	/	15 年右美托咪定注射剂整体规模 9.1 亿左右, 增速 32%, 恒瑞市场份额 92%
磺达肝癸钠注射液	6 类仿制	预防静脉血栓	2016/7/21	2207 万	1200 万, 增速 18.95%	18 省	GSK	140 元左右/支	术后每天 1 支, 8 天左右, 5-9 支; 2013 年销售收入达到峰值, 1.09 亿
帕立骨化醇注射液	6 类仿制	甲状旁腺功能亢进	2016/7/21	34 万	54 万, 增速 217.36%	无	Abbot t	340 元左右/支	仅 4 省中标
注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)	6 类仿制	转移性乳腺癌	2016/10/28	3.15 亿	1.82 亿, 增速 58.85%	无	Abraxis	5900 元/100mg	仅 7 省中标; 公司公告口径全球 9.97 亿美金销售, 中国 3614 万美金销售
苯磺酸顺阿曲库铵注射液	6 类仿制	肌松药, 用于气管插管	2017/4/13	5.01 亿	0.67 亿, 增速 47%	2017 国家医保乙类	GSK	100 元/10mg	其他国产厂家包括东英药业、仙琚制药
地氟烷 (临床批)/吸入用地氟烷 (生产批)	6 类仿制	手术患者的维持麻醉	2017/7/11	891 万	0.15 亿, 增速 54.23%	无	Baxter	/	国内仅原研一家, 有望迅速获批
马来酸吡咯替尼片	1.1 类	转移性乳腺癌	2017/9/26	/	/	/	/	/	1.1 类新药

资料来源: CFDA, IMS, PDB, 东兴证券研究所

优先审评中我们重点关注的品种为本次进入的**吡咯替尼**, 峰值销售有望达 **30 亿**, 成为阿帕替尼后又一重磅创新。另外关注的还有**注射用紫杉醇(白蛋白结合型)**, 此品种全球销售收入接近 10 亿美金, 2015 年国内规模 3 亿左右, 但增速较快, 有潜力成为 10 亿人民币级别的品种。目前已获得临床批件, 有望通过优先审评加速上市。

### 结论:

我们预计 2017-2019 年归母净利润分别为 31.23 亿元、38.39 亿元、47.20 亿元, 增长分别为 20.64%、22.92%、22.95%。EPS 分别为 1.11 元、1.36 元、1.68 元, 对应 PE 分别为 52x, 43x, 35x。我们认为公司近期国际化和优先审评捷报频传, 亮点颇多, 吡咯替尼进入优先审评, 创新药龙头持续超预期。受益于海外七氟烷、阿曲库铵的发力及国内新批卡泊芬净、新进入医保右美托咪定的放量, 公司收入端有望保持 20%左右增速。另外, 2017 有望成为恒瑞 ANDA 爆发年, 同时多个品种有望受益于优先审评加速上市。我们看好公司长期发展, 维持“推荐”评级。

### 风险提示:

海外业务增速低于预期, 创新药研发风险

**公司盈利预测表**

资产负债表	单位:百万元					利润表	单位:百万元				
	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E		2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
<b>流动资产合计</b>	9378	11393	14774	18601	23268	<b>营业收入</b>	9316	11094	13202	16062	19357
货币资金	5133	4912	9110	11778	15107	<b>营业成本</b>	1372	1435	1848	2249	2710
应收账款	2092	2325	2532	3080	3712	营业税金及附加	156	203	119	145	174
其他应收款	87	186	222	270	325	营业费用	3525	4352	4806	5830	6969
预付款项	251	455	492	537	591	管理费用	1843	2266	2522	3036	3600
存货	523	637	762	928	1118	财务费用	-148	-166	0	0	0
其他流动资产	0	1594	28	28	28	资产减值损失	7.20	-5.19	0.00	0.00	0.00
<b>非流动资产合计</b>	2118	2937	2721	2585	2446	公允价值变动收益	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
长期股权投资	0	0	0	0	0	投资净收益	-2.52	14.75	0.00	0.00	0.00
固定资产	1424	1677	1571	1478	1403	<b>营业利润</b>	2559	3024	3908	4802	5904
无形资产	196	285	256	228	199	营业外收入	27.75	31.72	0.00	0.00	0.00
其他非流动资产	0	0	0	0	0	营业外支出	24.65	42.87	0.00	0.00	0.00
<b>资产总计</b>	11497	14330	17495	21186	25714	<b>利润总额</b>	2562	3013	3908	4802	5904
<b>流动负债合计</b>	1053	1365	1143	1261	1396	所得税	338	379	782	960	1181
短期借款	0	0	0	0	0	<b>净利润</b>	2224	2634	3126	3842	4723
应付账款	492	755	506	616	742	少数股东损益	52	45	3	3	3
预收款项	113	152	154	156	159	归属母公司净利润	2172	2589	3123	3839	4720
一年内到期的非流	10	0	0	0	0	EBITDA	2825	3391	4042	4939	6043
<b>非流动负债合计</b>	86	91	56	56	56	<b>BPS (元)</b>	1.11	1.10	1.11	1.36	1.68
长期借款	0	0	0	0	0	<b>主要财务比率</b>					
应付债券	0	0	0	0	0		2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
<b>负债合计</b>	1139	1456	1200	1317	1453	<b>成长能力</b>					
少数股东权益	426	486	489	492	495	营业收入增长	25.01%	19.08%	19.00%	21.66%	20.52%
实收资本(或股本)	1956	2347	2817	2817	2817	营业利润增长	44.37%	18.19%	29.21%	22.89%	22.94%
资本公积	420	438	438	438	438	归属于母公司净利润	43.28%	19.22%	20.64%	22.92%	22.95%
未分配利润	6655	8401	9900	11743	14009	<b>获利能力</b>					
归属母公司股东权	9931	12388	15806	19376	23766	毛利率(%)	85.28%	87.07%	86.00%	86.00%	86.00%
<b>负债和所有者权益</b>	11497	14330	17495	21186	25714	净利率(%)	23.87%	23.74%	23.68%	23.92%	24.40%
<b>现金流量表</b>						<b>总资产净利润(%)</b>					
单位:百万元						ROE(%)					
	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E		2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
<b>经营活动现金流</b>	2277	2593	3695	2937	3659	<b>偿债能力</b>					
净利润	2224	2634	3126	3842	4723	资产负债率(%)	10%	10%	7%	6%	6%
折旧摊销	414	533	0	136	139	流动比率	8.90	8.35	12.92	14.75	16.67
财务费用	-148	-166	0	0	0	速动比率	8.41	7.88	12.25	14.02	15.86
应收账款减少	0	0	-207	-548	-632	<b>营运能力</b>					
预收帐款增加	0	0	2	2	3	总资产周转率	0.91	0.86	0.83	0.83	0.83
<b>投资活动现金流</b>	-470	-2650	243	0	0	应收账款周转率	5	5	5	6	6
公允价值变动收益	0	0	0	0	0	应付账款周转率	20.98	17.79	20.93	28.62	28.50
长期股权投资减少	0	0	81	0	0	<b>每股指标(元)</b>					
投资收益	-3	15	0	0	0	每股收益(最新摊薄)	1.11	1.10	1.11	1.36	1.68
<b>筹资活动现金流</b>	-132	-195	260	-269	-330	每股净现金流(最新)	0.86	-0.11	1.49	0.95	1.18
应付债券增加	0	0	0	0	0	每股净资产(最新摊)	5.08	5.28	5.61	6.88	8.44
长期借款增加	0	0	0	0	0	<b>估值比率</b>					
普通股增加	451	391	469	0	0	P/E	52.09	52.61	52.38	42.62	34.66
资本公积增加	-87	18	0	0	0	P/B	11.44	11.01	10.35	8.44	6.88
<b>现金净增加额</b>	1675	-252	4198	2668	3329	EV/EBITDA	38.42	38.76	38.22	30.74	24.58

资料来源: 公司财报, 东兴证券研究所

## 分析师简介

### 张金洋

医药生物行业首席分析师，小组组长。4 年证券行业研究经验，3 年医药行业实业工作经验。2016 年水晶球第 1 名组长，2015 年新财富第 7 名团队核心成员，2015 年水晶球第 3 名团队核心成员。北京大学药剂学硕士、北京大学药学学士、北京大学经济学学士，和君商学院三届学子。曾就职于中国银河证券股份有限公司、民生证券股份有限公司、西安杨森制药有限公司。2016 年 7 月加盟东兴证券研究所，整体负责医药行业投资研究工作。具有医药+经济、产业+资本多重背景，多年产业叠加资本工作经验，使其对医药行业运行有着更为深刻和接地气的认知，对行业整体有较为深入的研究和独到见解。

## 研究助理简介

### 胡偌碧

医药生物行业分析师。2016 年水晶球第 1 名团队核心成员。北京大学医学部分子药理学博士，和君商学院六届学子。2016 年 8 月加盟东兴证券研究所，从事医药行业研究，重点专注于化学药、创新产业链、医药国际化等投资机会。拥有博士级逻辑视角+接地气的研究+马不停蹄的勤奋，尤其对化学药、医药国际化有其深入的研究和独到见解。

## 分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告的观点、逻辑和论据均为分析师本人研究成果，引用的相关信息和文字均已注明出处。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

## 风险提示

本证券研究报告所载的信息、观点、结论等内容仅供投资者决策参考。在任何情况下，本公司证券研究报告均不构成对任何机构和个人的投资建议，市场有风险，投资者在决定投资前，务必要审慎。投资者应自主作出投资决策，自行承担投资风险。

## 免责声明

本研究报告由东兴证券股份有限公司研究所撰写，东兴证券股份有限公司是具有合法证券投资咨询业务资格的机构。本研究报告中所引用信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，报告中的信息或意见并不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。

我公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。本报告版权仅为我公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发，需注明出处为东兴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

本研究报告仅供东兴证券股份有限公司客户和经本公司授权刊载机构的客户使用，未经授权私自刊载研究报告的机构以及其阅读和使用者应慎重使用报告、防止被误导，本公司不承担由于非授权机构私自刊发和非授权客户使用该报告所产生的相关风险和责任。

## 行业评级体系

公司投资评级（以沪深 300 指数为基准指数）：

以报告日后的 6 个月内，公司股价相对于同期市场基准指数的表现为标准定义：

强烈推荐：相对强于市场基准指数收益率 15% 以上；

推荐：相对强于市场基准指数收益率 5% ~ 15% 之间；

中性：相对于市场基准指数收益率介于-5% ~ +5% 之间；

回避：相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上。

行业投资评级（以沪深 300 指数为基准指数）：

以报告日后的 6 个月内，行业指数相对于同期市场基准指数的表现为标准定义：

看好：相对强于市场基准指数收益率 5% 以上；

中性：相对于市场基准指数收益率介于-5% ~ +5% 之间；

看淡：相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上。