

# 创新驱动—恒瑞抗肿瘤创新药 即将爆发

## 报告摘要

### ● 中国抗肿瘤药市场正处于结构升级换代的历史转折时期

中国癌症每年发病人数和死亡人数位居全球第一，但抗肿瘤药市场在全球的占比却非常小，17年全球74%的抗肿瘤药市场主要集中在美国、欧洲五国和日本这些发达国家，包括中国在内的新兴市场只占到10.5%的市场份额，说明我国抗肿瘤药市场空间还有非常大的发展空间。

全球抗肿瘤药的市场主要集中于新型的靶向免疫药物。销售额TOP25的抗肿瘤药占比63%，其中24个靶向、免疫药物，且基本都在专利保护期内。可见全球抗肿瘤市场主要依靠重磅创新药在带动。

我国的抗肿瘤药市场产品结构跟发达国家有很大不同，中药抗肿瘤药市场占比高达18.65%，销售额TOP10的非中药抗肿瘤药中，7个都是基础化疗药物，只有3个是靶向药物，且已在国内上市多年，国外很多疗效突出的靶向免疫药物直到近两年才获批进入国内市场。近年来国家出台多项政策促进抗肿瘤创新药在国内的上市和临床使用，我国抗肿瘤药市场已进入到结构升级换代的历史转折时期。

### ● 国家频频出台医药新政，助力抗肿瘤创新药加速发展

近3年，国家密集出台了一系列加速药品审评审批、提升药品质量的医药新政来解决药品供给端问题，对具有明显临床优势的抗肿瘤创新药实行优先审评，政策效果非常明显。一方面CDE批文积压情况得到了极大的改善，审评效率也大大提升；另一方面国内创新成果达到历史高峰，尤其是抗肿瘤创新药领域。另外医保目录的动态调整机制也大大降低了新型肿瘤药物上市后的支付门槛。

### ● 恒瑞医药深度布局抗肿瘤创新药领域，即将进入爆发期

抗肿瘤药是恒瑞最大的产品板块，17年占公司营业收入的41.36%，是公司业绩来源的重要方面。公司抗肿瘤药产品丰富，核心产品销售稳定。恒瑞抗肿瘤创新药管线全面布局，即将进入爆发期。PD-1/PD-L1单抗、CDK4/6抑制剂、AR抑制剂和PARP抑制剂是公司未来的重磅产品，预计未来3年内逐步获批上市。已获批创新药阿帕替尼、吡咯替尼、19K有望继续扩大市场空间。公司抗肿瘤创新药阿帕替尼、吡咯替尼、PD-1单抗、PD-L1单抗、AR抑制剂、PARP抑制剂和CDK4/6抑制剂的销售峰值预计可达150亿左右。另外，公司研发管线中处于早期临床的多个热门靶点药物是公司下一个十年业绩增长的主要来源，我们认为恒瑞医药是未来国内医药公司中通过持续创新驱动从而实现业绩持续增长的企业之一，值得长期关注。

## 研究部

张静含

[jhzhang@cebm.com.cn](mailto:jhzhang@cebm.com.cn)

仰佳佳

[jiyang@cebm.com.cn](mailto:jiyang@cebm.com.cn)

## 目录

<b>中国抗肿瘤药市场正处于结构升级换代的历史转折时期</b> .....	<b>5</b>
中国癌症发病人数、死亡人数全球第一.....	5
全球抗肿瘤药市场快速增长，靶向、免疫药物占据发达国家抗肿瘤药市场主要份额.....	5
中国抗肿瘤药市场增速较快，正处于产品结构升级换代的历史转折时期.....	7
<b>国家频频出台医药新政，助力抗肿瘤创新药加速发展</b> .....	<b>9</b>
供给端加速审评审批+支付端医保准入，双轮驱动抗肿瘤药市场发展.....	9
药品供给端新政激发抗肿瘤药研发创新活力.....	10
药品支付端政策改革有利于抗肿瘤创新药市场扩容.....	12
<b>恒瑞医药深度布局抗肿瘤创新药领域，即将进入爆发期</b> .....	<b>14</b>
抗肿瘤药是恒瑞最重要的收入来源.....	14
恒瑞抗肿瘤创新药布局全面，即将进入爆发期.....	15
借助丰富的产品管线，进行自有产品的战略组合.....	24
预计未来三年内公司将有多项抗肿瘤创新药获批，创新药销售峰值可达 150 亿.....	24

## 图表目录

图 1: 2018 年全球癌症发病人数.....	5
图 2: 2018 年全球癌症死亡人数.....	5
图 3: 全球和中国癌症发病人数和死亡人数 TOP10.....	5
图 4: 近五年来全球抗肿瘤药物市场分布情况.....	6
图 5: 近五年来全球抗肿瘤药市场增速.....	6
图 6: 2017 年全球抗肿瘤药 TOP10.....	7
图 7: 近年来中国抗肿瘤药支出情况.....	7
图 8: 17 年中国抗肿瘤药市场药品结构.....	7
图 9: 17 年中国非中药抗肿瘤药物销售额 TOP10.....	8
图 10: 近 3 年来国家出台的有关肿瘤药供给端的重大政策.....	9
图 11: 近三年来国家出台的有关抗肿瘤药支付端的政策.....	9
图 12: 近 10 年国内获批创新药数量情况.....	11
图 13: CDE 历年批件积压和审评情况.....	11
图 14: 2017 年、2018 年 CFDA 批准上市的抗肿瘤创新药.....	11
图 15: 国家三次医保谈判概况.....	12
图 16: 阿帕替尼单季度销售额和同比增长情况.....	13
图 17: 赫赛汀单季度销售额和同比增长情况.....	13
图 18: 近 5 年恒瑞营业收入和净利润情况.....	14
图 19: 恒瑞医药近三年各产品板块销售及占比情况.....	14
图 20: 恒瑞以获批文的抗肿瘤药产品.....	14
图 21: 恒瑞 17 年销售额 1 亿以上抗肿瘤药市场情况.....	14
图 22: 恒瑞抗肿瘤创新药研发管线.....	15
图 23: 全球 PD-1/PD-L1 单抗市场预测.....	17
图 24: 国内 PD-1 上市申请情况.....	17
图 25: 恒瑞进入 III 期的 PD-1/PD-L1 情况.....	17
图 26: PD-1/PD-L1 市场空间销售峰值预测.....	18
图 27: CDK4/6 抑制作用机制.....	18
图 28: 国内 CDK4/6 研发进度.....	19
图 29: SHR6390—CDK4/6 抑制剂市场空间销售峰值测算.....	19
图 30: 恩杂鲁胺美国市场情况 (截止到 2018.10.31).....	20
图 31: 国内 AR 抑制剂研发进度.....	20
图 32: SHR-3680-AR 抑制剂的的市场空间销售峰值预测.....	20
图 33: PARP 抑制剂国内研发进度.....	20

图 34: SHR-3162-PARP 抑制剂市场空间销售峰值预测.....	21
图 35: PD-L1/TGF- $\beta$ 双功能抗肿瘤机制.....	22
图 36: Tim-3 介导的免疫功能下调作用.....	22
图 37: 全球 Tim-3 单抗研发现状.....	22
图 38: CD47 单抗抗肿瘤机制.....	23
图 39: 国内外 CD47 单抗研发进度.....	23
图 40: 恒瑞自有创新品种组合疗法临床研究进展.....	24
图 41: 恒瑞抗肿瘤创新药上市时间和销售峰值预测.....	25

## 中国抗肿瘤药市场正处于结构升级换代的历史转折时期

### 中国癌症发病人数、死亡人数全球第一

据2018年全球癌症年报统计数据，2018年全球预计有1810万癌症新发病例，亚洲占比近50%。全球死亡病例高达960万，亚洲则占了近60%的比例。据2018年国家癌症预防和控制办公室在《Chinese Journal of Cancer Research》上发表的癌症统计文章显示，2014年我国癌症新发病例为380.4万例，死亡病例229.6万，在癌症发病率和死亡率不断上升的情况下，当前中国的癌症发病人数和死亡人数均位居全球第一。因此，从流行病学的角度来说，我国抗肿瘤药的市场空间潜力是非常大的。

图 1：2018 年全球癌症发病人数

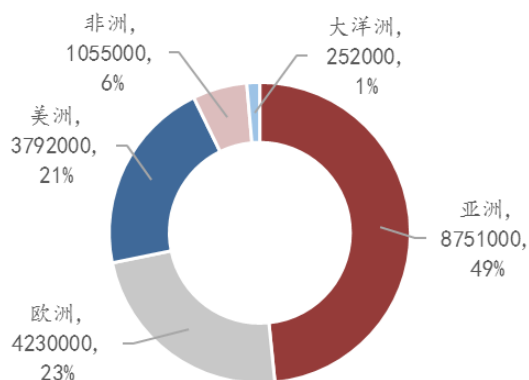
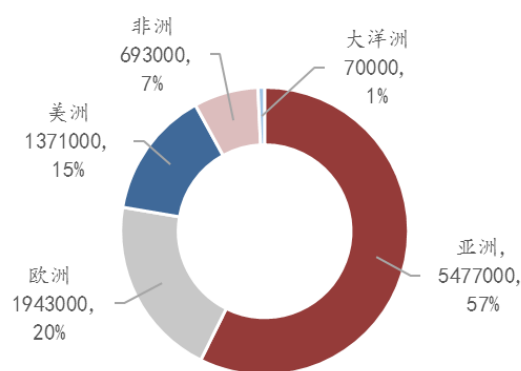


图 2：2018 年全球癌症死亡人数



来源：2018年全球癌症年报，莫尼塔研究

在发病率前十的癌种中，肺癌在中国和全球都是发病人数和死亡人数最高的癌种，可能与全球日益恶化的空气污染有关。另外，相较于全球，我国胃癌、结直肠癌、肝癌、食管癌和胰腺癌这类消化系统肿瘤的发病人数和死亡人数占比较大，这可能是由于国内外较大的饮食差异所导致。

图 3：全球和中国癌症发病人数和死亡人数 TOP10

全球发病人数 (万人)	全球死亡人数 (万人)	序号	中国发病人数 (万)	中国死亡人数 (万)
肺癌 (209.4)	肺癌 (176.1)	1	肺癌 (78.2)	肺癌 (62.6)
乳腺癌 (208.9)	结直肠癌 (86.2)	2	胃癌 (41)	肝癌 (31.9)
结直肠癌 (180.1)	胃癌 (78.3)	3	结直肠癌 (37.0)	胃癌 (29.4)
前列腺癌 (127.6)	肝癌 (78.2)	4	肝癌 (36.0)	食管癌 (19.3)
皮肤非黑色素 (104.2)	乳腺癌 (62.7)	5	乳腺癌 (27.9)	结直肠癌 (18.0)
胃癌 (103.4)	食管癌 (50.9)	6	食管癌 (25.8)	胰腺癌 (8.1)
肝癌 (84.1)	胰腺癌 (43.2)	7	甲状腺癌 (17.0)	乳腺癌 (6.6)
食管癌 (57.2)	前列腺癌 (35.9)	8	宫颈癌 (10.2)	脑癌 (5.6)
宫颈癌 (57.0)	宫颈癌 (31.1)	9	脑癌 (10.1)	白血病 (5.2)
甲状腺癌 (56.7)	白血病 (30.9)	10	胰腺癌 (9.2)	淋巴瘤 (4.7)

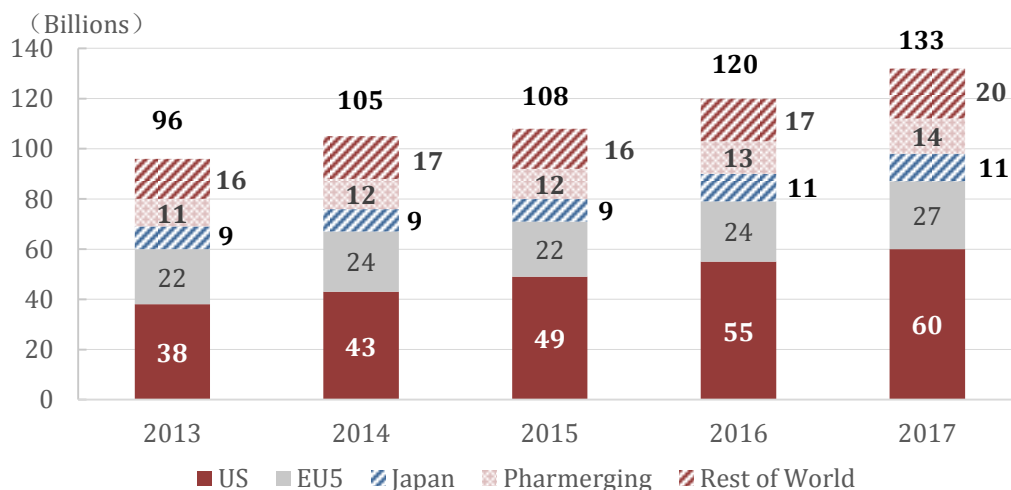
来源：2018年全球癌症年报、Cancer incidence and mortality in China, 2014，莫尼塔研究

### 全球抗肿瘤药市场快速增长，靶向、免疫药物占据发达国家抗肿瘤药市场主要份额

中国癌症发病人数位居全球第一，但是目前国内的抗肿瘤药市场在全球的占比却非常小。2017年全

全球抗肿瘤药市场规模达到1330亿美元（包括抗肿瘤辅助用药），约占全球药品市场的8%。其中74%的市场集中在美国、欧洲五国以及日本，而包括中国在内的新兴国家17年的抗肿瘤药市场只占到10.5%的市场份额，说明我国的抗肿瘤药市场还有较大的发展空间。美国抗肿瘤药市场全球占比最高，从13年的380亿美元增长到17年的610亿美元，美国抗肿瘤药市场的全球占比也呈逐年增长的趋势，从13年的39%增长为17年的46%。

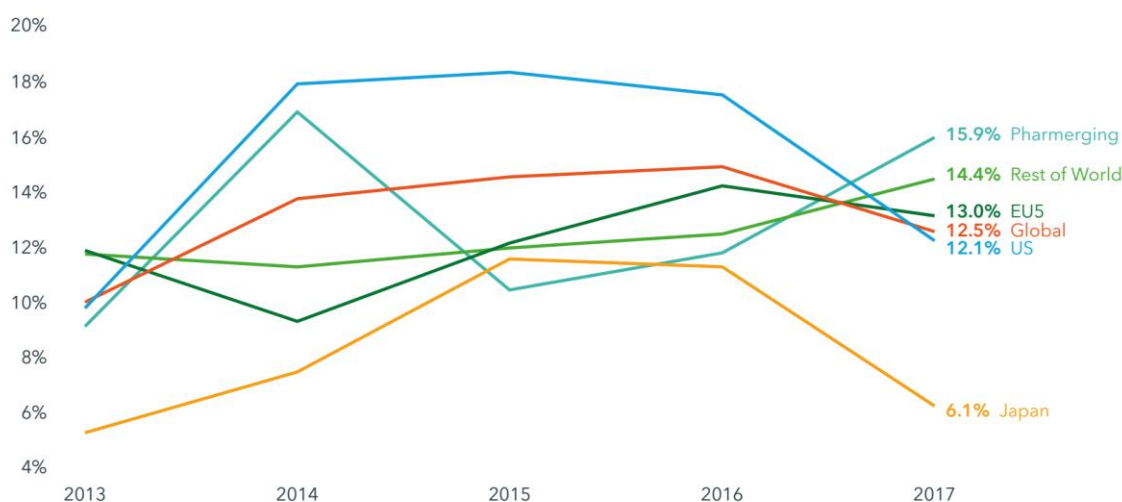
图 4：近五年来全球抗肿瘤药物市场分布情况



来源：IQVIA，莫尼塔研究

从增长速度上来看，全球抗肿瘤药市场快速增长，近4年的年均复合增长率为11.5%左右。17年发达国家的增速较16年有所放缓，但包括中国在内的新兴国家市场和世界其他地区正在加速增长。据IMS数据估计，2022年预计全球抗肿瘤药市场规模将达到1800-2000亿美元，复合增长率在10-13%之间。

图 5：近五年来全球抗肿瘤药市场增速



来源：IQVIA，莫尼塔研究

根据IQVIA的报告，全球抗肿瘤品牌药多达160种，但支出却主要集中在少数药物上。TOP35的药物约占总支出的80%，TOP25的药物约占全球总支出的63%，超过一半的癌症药物年销售额不足9000万美元，这其中主要是一些上市已久，已过专利期的药物。全球销售规模Top10的抗肿瘤药总金额高达560.3亿美元，占全球抗肿瘤药市场的42%，top25的抗肿瘤畅销药中除了一个化疗药物培美曲塞外，其他都是

临床效果好的靶向、免疫药物，且基本都在专利保护期内。这说明全球抗肿瘤市场主要依靠重磅的创新药带动。

图 6：2017 年全球抗肿瘤药 TOP10

排名	通用名	主要销售企业	适应症	靶点	FDA 获批时间	17 年销售额 (亿美元)	国内上市时间
1	来那度胺	Celgene	多发性骨髓瘤等	TNF- $\alpha$	2005	81.9	2013
2	利妥昔单抗	Roche and Biogen	白血病等	CD20	1997	81.1	2008
3	曲妥珠单抗	Roche	乳腺癌等多种癌症	HER2	1998	74.4	2002
4	贝伐珠单抗	Roche	结肠癌等多种癌症	VEGF	2004	70.9	2010
5	纳武单抗	BMS	肺癌等多种癌症	PD-1	2014	58.2	2018
6	培非格司亭	Amgen and Kyowa Hakko Kirin	骨髓抑制和化疗引起的中性粒细胞减少	G-CSF	2002	48.1	2018
7	依鲁替尼	Abbvie/J&J	淋巴瘤等	BTK	2013	44.6	2017
8	帕博利珠单抗	MSD	黑色素瘤等多种癌症	PD-1	2014	38.1	2018
9	恩杂鲁胺	Medivation/Astellas	前列腺癌	AR	2012	31.7	未上市
10	帕博西尼	Pfizer	乳腺癌	CDK4/6	2015	31.3	2018

来源：IQVIA，莫尼塔研究

### 中国抗肿瘤药市场增速较快，正处于产品结构升级换代的历史转折时期

我国抗肿瘤药市场近四年增速较快，4年复合增长率为10.9%左右。17年的药品市场总规模为16,118亿元，肿瘤药市场规模为1433亿元，占全国市场的8.89%，与全球的肿瘤药市场份额相似。其中在抗肿瘤类药物的结构上，体现出一定的中国特色，中药占据了相当大的市场份额，17年占比达到18.65%，其中很多用于癌症的中药都未进入相关的诊疗指南。（此处的市场规模与全球的统计有一定出入，猜测是由药品的统计口径不同导致，如国外市场并没有中药类抗肿瘤药，另外免疫调节药物以及内分泌治疗用药在临床并非都用于抗肿瘤治疗。）

图 7：近年来中国抗肿瘤药支出情况

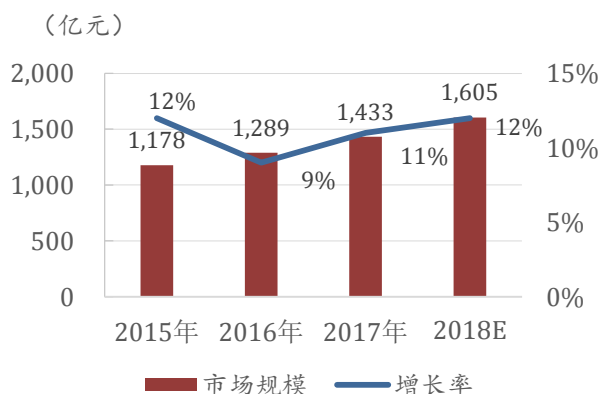
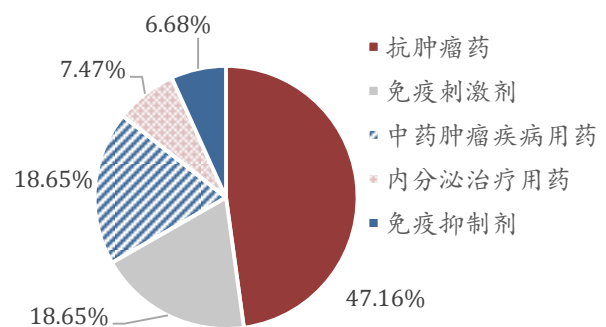


图 8：17 年中国抗肿瘤药市场药品结构



来源：米内网，莫尼塔研究

与发达国家抗肿瘤药市场结构相比，我国的抗肿瘤药市场结构较为滞后。国内销售额前10的非中药抗肿瘤市场规模为319.07亿元，占全部抗肿瘤药市场的22.27%，其中有7个都是传统的基础化疗药物，靶向药物仅有3个，并且都是上市十几年的快过专利期的老产品。国外很多重磅创新抗肿瘤药直到近两年才开始获批进入国内市场，如国外热门的PD-1单抗在14年就已经在国外上市销售，但直到18年才获批进

入中国市场。

导致这种滞后现象的原因主要有两点，第一，国内的审评审批一直比较低效，不仅导致很多国外的创新品种迟迟不能进入国内市场，也致使国内的创新研发进程滞后。第二，虽然市场上有一些疗效突出的创新品种，但高昂的价格让很多患者无力支付。近几年，国家出台了很多医药新政，使得制约抗肿瘤创新药市场发展的两大因素已逐步缓解。我们判断中国抗肿瘤药市场正处于药品结构升级换代的历史转折时期，将从以化疗药为主逐步转变为以靶向、免疫等药物为主。

图 9：17 年中国非中药抗肿瘤药物销售额 TOP10

排名	通用名	适应症	类型	17 年销售额 (亿元)
1	紫杉醇	卵巢癌、乳腺癌、NSCLC、卡式肉瘤	植物生物碱	51.43
2	培美曲塞	NSCLC、恶性胸膜间皮瘤	抗代谢药	42.71
3	多西他赛	乳腺癌、NSCLC、前列腺癌	植物生物碱	40.37
4	替吉奥	胃癌	抗代谢药	36.95
5	利妥昔单抗	淋巴瘤	靶向 CD20 单抗	28.67
6	卡培他滨	结直肠癌、乳腺癌、胃癌	抗代谢药	26.75
7	曲妥珠单抗	乳腺癌、胃癌、肺癌	靶向 HER2+ 单抗	25.6
8	奥沙利铂	结直肠癌	铂类化合物	24.62
9	伊马替尼	慢性髓性白血病、胃肠道间质肿瘤	靶向 Ph+ 蛋白激酶抑制剂	21.35
10	吉西他滨	NSCLC、胰腺癌、乳腺癌	抗代谢药	20.62

来源：米内网，莫尼塔研究

## 国家频频出台医药新政，助力抗肿瘤创新药加速发展

### 供给端加速审评审批+支付端医保放量，双轮驱动抗肿瘤药市场发展

近3年，国家密集出台了一系列加速抗肿瘤药审评审批、简化审批流程的医药新政来解决药品供给端问题，对具有明显临床优势的抗肿瘤药实行优先审评审批，这些政策对激发国内抗肿瘤药市场创新研发活力具有重要意义。另外国家近年来颁布了多项提升患者支付能力的支付端政策，如进行了三次药品医保降价谈判工作，最终进入医保目录的肿瘤药数量占比超过一半，平均降幅50%左右。支付端新政一方面可以大幅提升患者的用药可及性，另一方面可以给进入医保的品种带来新一轮放量增长。

图 10：近 3 年来国家出台的有关肿瘤药供给端的重大政策

时间	政策事件	具体内容	对行业影响
2018.08.08	关于征求境外已上市临床急需新药名单意见的通知	对遴选的 48 个境外具有明显临床优势的治疗严重危及生命及罕见疾病的新药优先审评审批，12 种为抗肿瘤药物	促进国内药品市场与国际接轨，有利于激发国内医药行业研发创新的活力
2018.07.10	接受药品境外临床试验数据的技术指导原则	加强对接受药品境外临床试验数据工作的指导和规范	促进国内药品市场与国际化接轨，利于国内新药研发
2018.05.23	关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告	符合中国药品器械相关要求，即可接受境外多中心临床试验数据	提高创新药审批效率，科学简化审批程序
2018.07.27	关于调整药物临床试验审评审批程序的公告	药物临床试验审评审批制度正式由审批制变为到期默认制	有利于申请人节省人力和时间成本，也有利于审评审批部门的审批效率
2017.10.08	关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见	制订一系列鼓励创新、保护创新、加快审批审批政策，对临床急需、罕见病有条件批准上市、优先审评	进一步优化新药审评审批流程、鼓励研发创新、推动药品供给侧结构性改革
2017.06.14	中国加入国际人用药品注册技术协调会（ICH）	中国可以参与 ICH 指导原则的制订，同时也需要逐步在国内实施 ICH 指导原则	有效提升国内制药产业创新能力和国际竞争力，意味着中国药品研发和注册已经进入全球化时代
2016.06.06	药品上市许可持有人制度试点方案	药品研发机构和科研人员也可以成为新药批准文号的持有人。在全国 10 省（市）开展试点工作	有利于激发国内创新研发活力
2016.03.04	化学药品注册分类改革工作方案	启用新的化学药品新注册分类	有利于鼓励新药创新，促进产业升级
2015.11.13	优先解决药品注册申请积压实行优先审评的意见（征求意见稿）	对优先审评审批的范围、程序、工作要求作出明确规定，并征集相关意见。	加速新药/急需/质量疗效明显改进的药物的审评审批效率
2015.08.18	关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见	加快创新药的审评审批、简化药品审批程序、完善药品再注册制度	有利于激发研发创新活力，提高医药产业创新发展水平以及解决临床急需药品短缺难题
2015.07.22	关于开展临床试验数据自查核查工作的公告	要求对 1622 个品种进行临床试验自查	正式拉开新药研发改革序幕，提升国产药品质量

来源：CDE、国家药监局、中国政府网，莫尼塔研究

图 11：近三年来国家出台的有关抗肿瘤药支付端的政策

时间	政策事件	具体内容	对行业影响
2018.10.25	国家基本药物目录（2018 年）	将原来的 520 种基本药物增加到 685	重点优化药品结构，满足基层需

	版)	种, 抗肿瘤药物新增 12 种	求
2018.10.10	17 种抗癌药纳入医保乙类目录	平均降幅达 56.7%, 最高降幅达 71%	完善医保目录、提高癌症患者用药可及性
2018.09.21	新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2018 年版)	42 个小分子靶向药和大分子单抗的临床应用和管理原则	有利于抗肿瘤药在临床实践中更加规范化的使用
2018.08.03	开展抗癌药省级专项集中采购工作	各省 9 月底前全面启动; 年底完成挂网、采购、使用监测和终端售价	降低抗癌药终端价格, 最大程度提升患者用药可及性
2018.04.12	进口抗癌药零关税	自 2018 年 5 月 1 日起对进口抗癌药实施零关税	有助于降低抗癌药终端价格
2018.04.27	抗癌药品增值税政策	自 5 月 1 日起, 肿瘤药增值税率降至 3%, 36 个月内不变	有利于抗癌制药产业发展, 降低患者用药成本
2017.04.14	将 36 种药品纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围	谈判药品平均降幅 44%, 包含 18 个抗肿瘤药	药品价格大幅下降, 降低患者支付成本
2017.02.21	2017 版国家医保目录发布	新增 339 个品种, 肿瘤药 18 个	进一步扩大肿瘤药医保报销范围, 提高患者用药可及性
2016.05.20	做好国家谈判药品集中采购	首批国家药品谈判药品入围 3 个品种, 抗癌药有 2 个, 平均降幅 59%	降低临床效果好、临床急需药品的高价药品价格, 惠及更多患者

来源: CDE、国家药监局、中国政府网, 莫尼塔研究

## 药品供给端新政激发抗肿瘤药研发创新活力

国家药监局从 2015 年开始着手进行药品审评审批制度的全面改革, 改革在随后的几年中不断深化, 为我国医药产业带来了巨大的变革。

**改革前, 国家药审中心批文积压数量逐年递增。**2015 年之前, 国内医药产业快速发展, 但国内新药上市数量和品种已经不能满足国内不断发展的市场需求, 主要体现在药品注册申报积压严重, 一些创新药品上市审批时间过长, 严重影响企业的研发意愿。2014 年, CDE 的药品批文已经积压到 18,597 件, 每年完成审评批文大约为 5000 件。

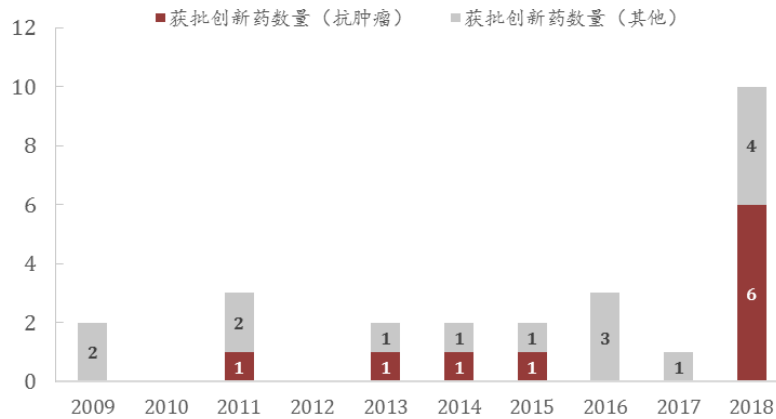
**“临床试验数据自查核查” 拉开新药研发改革序幕。**2015 年 7 月 22 日, CFDA 发布《关于开展临床试验数据自查核查工作的公告》, 要求对 1622 个品种进行临床试验自查, 严惩故意造假, 允许规范补正。这次的事件在业内被称为“7.22 风暴”。截止到 16 年 7 月 22 日, 撤回和公开不批准的受理号达到 1233 个。本次事件看似是对医药行业的一次重创, 实则是对医药行业发展的一次重大改革和整顿, 一方面表明国家开始要求国内药物临床试验要趋向规范化和科学化, 慢慢与国际标准接轨, 对国内医药行业的健康发展具有较大推动作用; 另一方面有利于遏制不合理的药品申报现象, 优化政府的审评审批资源, 提高药监系统的运作效率。

**以《改革药品医疗器械审评审批制度》为先导, 配套出台多项鼓励创新、加速审评审批政策, 加速国内抗肿瘤创新药上市。**2015 年 8 月, 国家发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》, 《意见》指出要“提高药品审批标准、加快创新药审评审批、简化药品审批程序”, 该政策被认为是“建国以来医药行业最重大政策”, 对于加快国内创新药的上市, 提高我国医药行业的创新发展水平具有重要的意义。以该政策为先导, 后续从药品研发环节到审评审批环节出台多项配套措施, 深化医药行业改革。如加入国际人用药品注册技术协调会 (ICH), 促进中国药品研发与国际接轨, 提高中国药企的国际竞争力; 设立药品上市持有人许可制度 (MAH), 在此之前, 我国对于国产药品仅允许药品生产企业持有药品批准文号, 该制度的设立意味着药品研发机构和科研人员也可以成为新药批准文号的持有人, 有利于激发全市场的创新研发活力; 药物临床试验审评审批制度由审批制改为到期默认制, 大大提高了临床试验的审批效率; 设立优先审评审批制度, 进入优先审评的药可以绕过积压排队, 优先配置审评资源, 原先从申报到拿到批件大多数都需要两年多, 现在进入优先审评审批的药物平均缩短为一年左右, 甚至更

短。抗肿瘤药因为属于重大疾病用药，很多创新的肿瘤药都会进入优先审评，大大促进国内创新抗肿瘤药市场的发展。

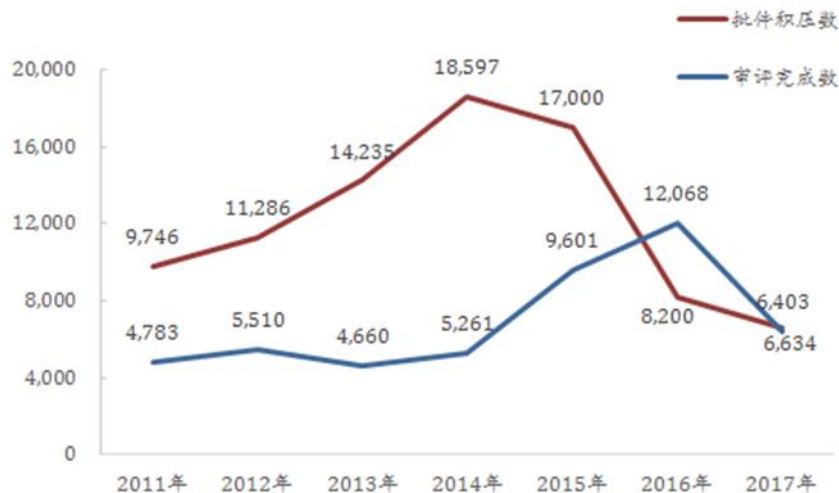
药品供给端新政实行后，效果明显，CDE积压的药品批文从2015年开始极速减少，截止到2017年，积压的批件只有2014年的1/3。2017年和2018年有15个国外药效突出的抗肿瘤创新药获批进口，极大的满足了国内市场的用药需求。2018年也是国内创新药爆发的一年，国内有10个1类创新药获批上市，创历史新高，其中有6个是抗肿瘤创新药。

图 12：近 10 年国内获批创新药数量情况



来源：米内网，莫尼塔研究，按照最新注册分类中创新药定义进行的统计

图 13：CDE 历年批件积压和审评情况



来源：CDE, insight, 莫尼塔研究

图 14：2017 年、2018 年 CFDA 批准上市的抗肿瘤创新药（绿色背景的药物为通过优先审评获批上市的品种）

药品名称	药品类型	申请类型	CDE 承办报产申 请到上市 (月)	进入优先审评 到上市 (月)	审评模式
特瑞普利单抗	治疗用生物制品	新药	9	8	优先审评
信迪利单抗	治疗用生物制品	新药	8	8	优先审评
吡咯替尼	化学药	新药	12	10.8	优先审评

吠喹替尼	化学药	新药	14	12.5	优先审评
安罗替尼	化学药	新药	14	12.8	优先审评
重组高效抗肿瘤抗 病毒蛋白注射液	治疗用生物制品	新药	61	—	普通
阿来替尼	化学药	进口	6	4.7	优先审评
塞瑞替尼	化学药	进口	6	—	普通
奥拉帕利	化学药	进口	9	6.9	优先审评
尼达尼布	化学药	进口	5	3.7	优先审评
奥希替尼	化学药	进口	2	0.7	优先审评
依鲁替尼	化学药	进口	9	—	普通
帕博利珠单抗	治疗用生物制品	进口	5.5	3.1	优先审评
纳武单抗	治疗用生物制品	进口	7	5.6	优先审评
维莫非尼	化学药	进口	11	5.3	优先审评
阿法替尼	化学药	进口	12	4.7	优先审评
地加瑞克	化学药	进口	32	—	普通
芦可替尼	化学药	进口	15	5.4	优先审评
瑞戈非尼	化学药	进口	15.5	5.6	优先审评
帕唑帕尼	化学药	进口	22	—	普通
阿扎胞苷	化学药	进口	28	6.9	优先审评

来源: CDE, 莫尼塔研究

### 药品支付端政策大力拓展抗肿瘤创新药市场容量

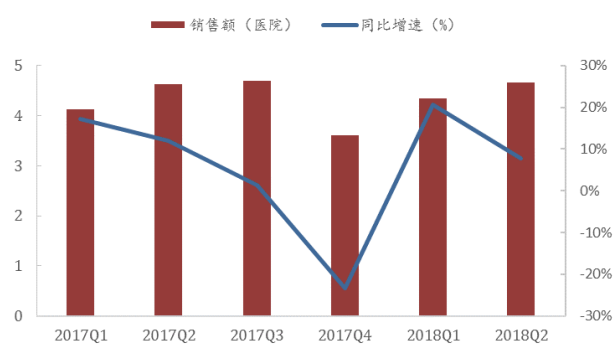
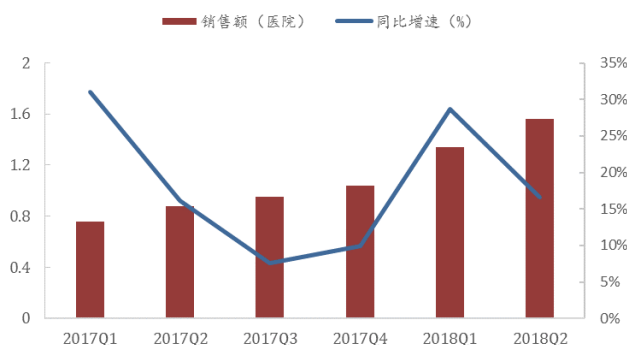
国家从2016年开始,组织了三次药品医保准入专项谈判工作,共有56个品种纳入医保支付范围,其中抗肿瘤药有37个,占比66%,平均降幅52%,最高降幅70%。通过谈判的创新药很多上市时间不长,且价格较为昂贵。虽然降幅较大,但降价的品种进入医保后可及性大大提升,通过以价换量,最终实现了销量的提升。如国产药品阿帕替尼于2017年Q3进入医保后,在随后的三个季度中,销售额无论是环比还是同比都实现了较大的提升。进口药品赫赛汀是一个上市十多年的老产品,市场已经相对稳定,此次降价幅度高达59%,但在进入医保后,市场需求量剧增,曾一度出现断货,说明因为高价的限制,像赫赛汀这样的老品种在国内市场的渗透率仍有较大增长空间,该品种在2017年Q3进入医保,销售额在Q4出现短暂的下滑后,次年Q1和Q2的销售额又回调至降价前的水平。

图 15: 国家三次医保谈判概况

时间	政策	谈判范围	谈判结果	平均降幅
2016.5.20	《关于做好国家谈判药品集中采购的通知》	5 个	3 个谈判成功, 成功率 60%	59%; 抗癌药平均降幅 55%
2017.4.14	《关于确定 2017 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录谈判范围的通告》	44 个	36 个谈判成功 成功率 82%	44%; 抗癌药平均降幅 48%
2018.10.10	《关于将 17 种药品纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知》	18 个	17 个谈判成功 成功率 94%	54%

来源: 国家医保局、莫尼塔研究

图 16: 阿帕替尼单季度销售额和同比增长情况 (单位: 亿元) 图 17: 赫赛汀单季度销售额和同比增长情况 (单位: 亿元)



来源: IMS, 莫尼塔研究

国家还出台了2018版的《基药目录》，新增的药物中包括12种市场关注度较高的抗肿瘤靶向药：吉非替尼、伊马替尼、埃克替尼、利妥昔单抗、曲妥珠单抗及培美曲塞。进入《基药目录》的药品一般是临床首选、优先使用的一线药品，进入基药目录可以提高这些抗肿瘤药在基层医疗市场的推广

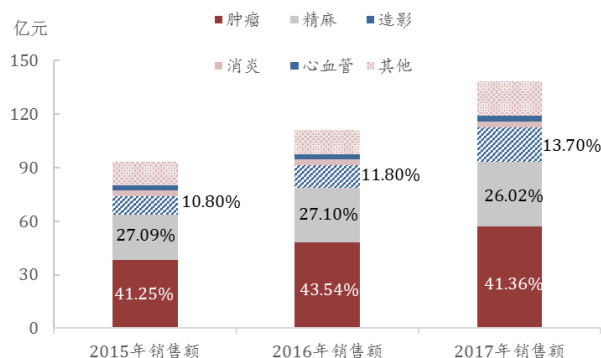
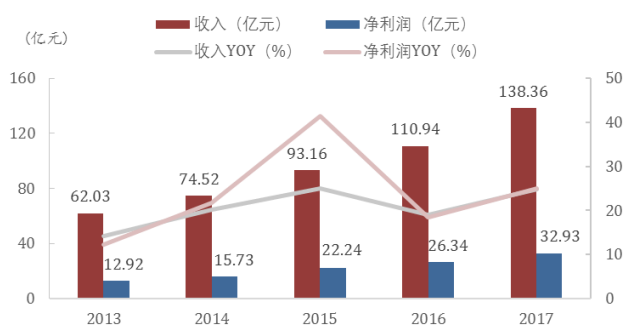
## 恒瑞医药深度布局抗肿瘤创新药领域，即将进入爆发期

### 抗肿瘤药是恒瑞最大的产品板块

抗肿瘤药是恒瑞医药占比最大的产品板块。恒瑞医药的产品涵盖了抗肿瘤药、手术麻醉类用药、造影剂、心血管类药物、抗感染类药物、特色输液等众多领域，其中抗肿瘤、精麻药、造影剂等领域的市场份额在行业内名列前茅。2017年公司实现营业收入138.36亿元（+24.72%），净利润32.17亿元（+24.25%），其中海外市场实现6.37亿元的营业收入，占比4.60%。肿瘤药、精麻药以及造影剂是恒瑞最主要的三大产品板块，占总销售收入的80%左右，这三个板块每年的占比变化不大，处于稳步增长的趋势。肿瘤药占比最大，是恒瑞医药业绩收入来源的一个重要方面。

图 18：近 5 年恒瑞营业收入和净利润情况

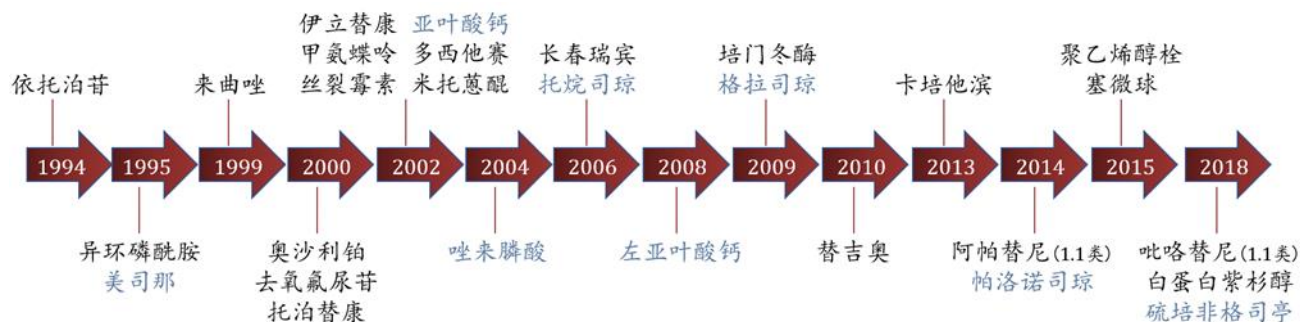
图 19：恒瑞医药近三年各产品板块销售及占比情况



来源：Wind、公司年报，莫尼塔演技

恒瑞抗肿瘤药产品丰富，核心产品销量稳定。恒瑞医药是国内抗肿瘤药的龙头企业，自1994公司第一个抗癌药依托泊苷上市以来，几乎每隔一两年就有新的抗肿瘤产品批文获批。多西他赛和奥沙利铂是国内的首仿品种，涵盖了乳腺癌、肺癌、前列腺癌和结直肠癌几个较大癌种，市场占有率较高，但竞争厂家较多，在抗癌药医保降价以及带量采购的大背景下，未来增速可能放缓。另外几个核心品种伊立替康、来曲唑、替吉奥、卡培他滨也是各大癌种的基础化疗用药，竞争对手较少，有望继续给公司带来一定的收入增长。

图 20：恒瑞已获批文的抗肿瘤药产品



注：蓝色字体药物为抗肿瘤辅助药

来源：公司年报，莫尼塔研究

图 21：恒瑞 17 年销售额 1 亿元以上抗肿瘤药市场情况

产品	适应症	17年销售额(万元)	市占率	市场排名
多西他赛	乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌	180,505	40.45%	1/10+
奥沙利铂	结直肠癌	62,776	20.68%	2/10+
来曲唑	乳腺癌	56,830	24.66%	2/3
伊立替康	大肠癌	73,399	61.06%	1/5
培门冬酶	儿童、成人急性淋巴细胞白血病、NK/T细胞淋巴瘤	22,450	100%	1
替吉奥	胃癌	68,970	19.73%	2/5
卡培他滨	结直肠癌、乳腺癌、胃癌	40,737	10.08%	2/4
阿帕替尼	胃癌	129,250	100%	1

来源：米内网，莫尼塔研究

## 恒瑞抗肿瘤创新药布局全面，即将进入爆发期

随着国内创新药市场政策环境的改善以及国内医药行业技术水平的提升，国内一些企业已拥有了自主研发的动力和能力。在A股医药市场中，恒瑞医药不仅是行业的龙头，在创新研发成果上也位居国内医药行业的龙头地位。公司抗肿瘤创新药管线布局全面，涵盖了免疫疗法、靶向小分子、以及溶瘤病毒等多个热门治疗方向。恒瑞是国内最早进行抗肿瘤创新研发的企业之一，从十几年前就已开始布局，现如今已有两款自主研发的重磅抗肿瘤创新药阿帕替尼和吡咯替尼，这些已获批抗肿瘤创新药的市场空间有望继续扩大，如阿帕替尼目前正开展多项联合疗法，未来销量有望随着PD-1等其他药物的上市带来新一轮的增长，2018年预计销售额17亿元。吡咯替尼也正在进行新适应症的拓展研究，如HER-2阳性的胃癌和非小细胞肺癌，我国肺癌和胃癌的年发病人数分别为78.2万和41万人，HER-2阳性突变率分别约为3%和13%。

公司的研发策略大致可以分为两种模式，第一是针对国际热门靶点进行的Follow-on模式的创新，这种模式的特点是研发的靶点已经经过国外临床一定的验证，有的甚至已有成功上市的药物，因此研发成功率较高，风险较低；第二种模式是借助公司丰富的产品管线，进行自有产品的战略组合式的研发，在国外已有多个成功获批的联合疗法，特点是可以带来较大的疗效改善，另外，联合疗法中获批的新产品可以带动老产品新一轮的增长。

公司抗肿瘤创新药的研发管线中，有多个重磅产品，如覆盖数十种癌种的肿瘤免疫治疗药物PD-1（报产）/PD-L1（III期）单抗、HR+/HER2-乳腺癌的重磅产品CDK4/6抑制剂（II期）、前列腺癌领域的me-better二代AR抑制剂（III期）以及卵巢癌领域重磅的靶向药PARP抑制（II期）。预计这几款产品在未来2-3年内将逐步获批上市，成为公司未来业绩增长的重要来源。

图 22：恒瑞抗肿瘤创新药研发管线

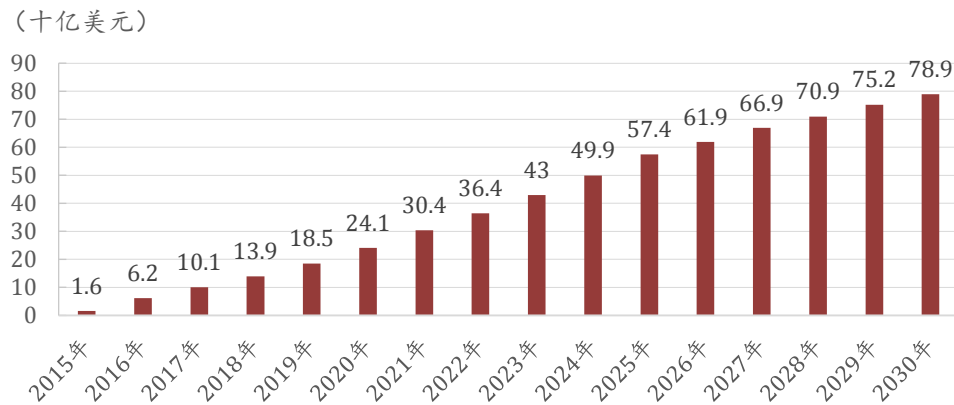
领域	产品编号	靶点	研究领域	试验项目数	进度
抗肿瘤免疫单抗	SHR-1210	PD-1	HL（NDA）、食管癌（III）、鼻咽癌（III）、结直肠癌（II）、TNBC（II）、NSCLC（III）、SCLC（II）、肝癌（III）、胃癌（II）、软组织肉瘤（II）、骨肉瘤（II）、黑色素瘤（I）、胆道癌（II）、NK/T-细胞淋巴瘤（II）、PMBCL（II）	54	申报生产
	SHR-1316	PD-L1	食管鳞癌（II）、小细胞肺癌（III）	4	III
	SHR-1701	PD-L1/TGF-β	晚期实体瘤（I）	2	I
	SHR-1603	CD47	晚期实体瘤（I）、淋巴瘤（I）	2	I
	SHR9146	IDO	晚期实体瘤	2	I
	SHR-1501	IL-15	晚期实体瘤及恶性血液瘤	0	获I期临床批件
	SHR-1702	Tim-3	晚期实体瘤及恶性血液病	0	获I期临床批件

	SHR-1601	Lag-3	晚期实体瘤	0	IND 准备阶段
	SHR2150	TLR7	晚期实体瘤	0	获 I 期临床批件
	SHR1704	CD40	晚期实体瘤及恶性血液病	0	临床前
靶向小分子	Pyrotinib	HER2	单药或联用治疗 HER2+ NSCLC (II)、HER2+胃癌 (I)、HER2+乳腺癌新辅助、HER2+乳腺癌 (上市)	14	2018 年上市
	Apatinib	VEGFR	单用或联用治疗胃癌 (上市)、NSCLC (III)、SCLC (II)、肝癌 (III)、TNBC (I)、卵巢癌 (I)、软组织肉瘤 (II)、结直肠癌 (II)、胆道癌 (II)、骨肉瘤 (II)	65	2014 年上市
	SHR3680	AR	单药或联用治疗 HSPC (III)、mCRPC (II)	4	III
	SHR1020	VEGFR/c-kit/ PDGFR	单药或联用治疗鼻咽癌 (II)、NSCLC (III)、骨肉瘤 (II)、结直肠癌 (III)、肾癌 (II)、胃肠道间质瘤 (II)、乳腺癌 (II)、胃肠胰神经内分泌肿瘤 (II)	13	III
	SHR3162	PARP	单药或与联合治疗胃癌 (I)、TNBC (I)、卵巢癌 (II)、前列腺癌 (国外 I)、TP53 突变实体瘤 (I)	7	II
	SHR6390	CDK4/6	单用或联用治疗 HER2+胃癌 (I)、黑色素瘤 (I)、结肠癌 (I/II)、NSCLC (I/II)、肝癌 (I/II)、HR+/HER2-乳腺癌 (I/II)、HR+/HER2+乳腺癌 (I/II)	6	II
	SHR1459	BTK	类风湿性关节炎 (I)、淋巴瘤 (I)	2	I
	SHR7390	MEK	单药或于 PD-1 联用治疗晚期实体瘤 (I)	2	I
	HTI-1066	C-Met	晚期实体瘤 (I)	1	I
	SHR9549	SERD	晚期乳腺癌 (I)	1	I
	SHR7280	GnRH 受体拮抗剂	雌激素依赖性疾病	0	获 I 期临床批件
其他	SHR2554	EZH2	单药治疗淋巴瘤 (I)，联合 AR 抑制剂治疗 mCRPC (I/II)	2	I/II
	SHR-A1403	c-Met ADC	晚期实体瘤	0	获 I 期临床批件
	OBP-301	溶瘤病毒	与 K 药联合晚期实体瘤 (I)、肝癌 (I)、转移性黑色素瘤 (II)、食管癌 (I)	4	II

来源：公司官网，Clinicaltrials，莫尼塔研究

**重磅产品——PD-1/PD-L1单抗，未来公司50亿销售峰值的大品种。**肿瘤免疫疗法是新兴的抗肿瘤疗法，主要是通过解除肿瘤细胞对免疫细胞功能抑制作用，从而激活人体的免疫功能来杀伤肿瘤细胞，这种疗法具有起效时间持久、抗肿瘤谱广和毒性低的优点，是近几年抗肿瘤药物研发的热点。PD-1/PD-L1单抗是目前肿瘤免疫治疗领域疗效最好且应用最广泛的药物，目前全球已有8种PD-1/PD-L1单抗上市。由于获批适应症较多，PD-1/PD-L1的市场空间非常大，17年实现了100多亿的全球销售额，另外随着新适应症的不不断获批以及不断渗透到全球其他国家，PD-1/PD-L1单抗市场在未来10年将继续增长。据Frost&Sullivan的预测，到2030年PD-1/PD-L1的全球市场规模将增加至789亿美元。

图 23：全球 PD-1/PD-L1 单抗市场预测



来源：Frost&Sullivan, 莫尼塔研究

国内直到2018年下半年才开始有PD-1单抗获批上市，目前已有4款PD-1产品获批上市，恒瑞的PD-1单抗目前处于报产阶段，PD-L1处于III期临床，另外还有十几家药企的PD-1/PD-L1处于不同的临床研究阶段，预计未来国内PD-1/PD-L1市场竞争将非常激烈。但像PD-1/PD-L1这类创新药的销售非常依赖公司的学术推广能力，像恒瑞医药已经有了阿帕替尼和吡咯替尼的临床推广经验，在未来的市场竞争者会具有较大的优势。目前公司有关PD-1/PD-L1的临床项目多达58个，进入到III期临床的适应症种类是国内最多的。

图 24：国内 PD-1 上市申请情况

药品名称	分子性质	适应症	企业名称	状态日期	当前状态
Opdivo	PD-1 单抗	晚期非小细胞肺癌	BMS	2018/06/15	上市
Keytruda	PD-1 单抗	晚期黑色素瘤	默沙东	2018/07/25	上市
特瑞普利单抗	PD-1 单抗	黑色素瘤	君实生物	2018/12/17	上市
信迪利单抗	PD-1 单抗	霍奇金淋巴瘤	信达生物	2018/12/28	上市
卡瑞利珠单抗	PD-1 单抗	霍奇金淋巴瘤	恒瑞医药	2018/04/23	申报生产
替雷利珠单抗	PD-1 单抗	霍奇金淋巴瘤	百济神州	2018/09/06	申报生产

来源：CDE, 莫尼塔研究

图 25：恒瑞进入 III 期的 PD-1/PD-L1 情况

Drug name	Target	Conditions	Interventions
SHR-1316	PD-L1	广泛期小细胞肺癌	Drug:SHR-1316+chemotherapy Drug:chemotherapy
SHR-1210	PD-1	鼻咽癌	Drug: SHR-1210+chemotherapy
SHR-1210	PD-1	食管癌	Drug: SHR-1210±chemotherapy
SHR-1210	PD-1	鳞状非小细胞肺癌	Drug: SHR-1210+chemotherapy
SHR-1210	PD-1	肝细胞癌	Drug: SHR-1210 Drug: apatinib Drug: Sorafenib
SHR-1210	PD-1	非鳞状非小细胞肺癌	Drug: SHR-1210 Drug: chemotherapy

来源：Clinicaltrials, 莫尼塔研究

PD-1适用症广泛，几乎全瘤种覆盖，市场空间非常大，由于目前PD-1主要是在末线患者中使用，这类患者人数无法精确计算，因此用每年全国癌症死亡人数来大致代替肿瘤末线病人数量，年治疗费用根据已获批的国产PD-1披露的价格，大概为10万元（赠药后），未来PD-1将有极大可能进入医保，假设PD-1单抗的渗透率可以达到20%，恒瑞市场份额假设20%左右，恒瑞PD-1单抗的销售峰值可达46亿。PD-L1目前国外获批的适应症主要是非小细胞肺癌和尿路上皮癌，且要与PD-1争夺市场，市场空间相对小很多，

测算销售峰值在7亿元左右。

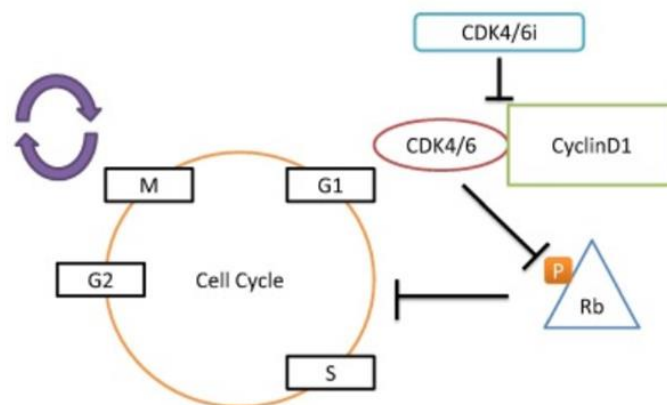
图 26: PD-1/PD-L1 市场空间销售峰值预测

项目	SHR-1210	SHR-1316
性质	PD-1 单抗	PD-L1 单抗
适应症	实体瘤	非小细胞肺癌、尿路上皮癌
患者人数	全国癌症死亡人数 229.6 万/年	新发肺癌 78.2×非小细胞肺癌占比 85%+膀胱癌 7.8×尿路上皮癌占比 90%=73.49 万
人均费用	预计 10 万元	预计 10 万元
应用患者比例	渗透率 20%×响应率 50% (按平均计算) = 10%	渗透率 10%×响应率 50%=5%
市场份额	恒瑞市场份额 20%	恒瑞市场份额 20%
销售收入峰值	患者人数 229.6 万人×人均费用 10 万元×应用比例 3%×市场份额 20%=46 亿元	患者人数 73.49 万人×人均费用 10 万元×应用比例 5%×市场份额 20%=7 亿元

来源: Cancer incidence and mortality in China, 2014, 莫尼塔研究

**重磅产品—CDK4/6抑制剂，恒瑞下一个30亿的乳腺癌重磅产品。**周期蛋白依赖性激酶（CDK4/6）是细胞周期的关键调节因子，通过与cyclin D形成复合物，磷酸化Rb，释放E2F，从而触发细胞周期从DNA合成前期（G1期）进入到 DNA 复制期（S1期）。在ER+乳腺癌中，CDK4/6-cyclinD-Rb通路是ER信号的关键下游靶标，阻断CDK4/6激酶活性，就能抑制肿瘤细胞增殖和生长。

图 27: CDK4/6 抑制作用机制



来源: 《Cancer Treatment Reviews》, 莫尼塔研究

目前全球有三款CDK4/6抑制剂获批，分别是辉瑞的帕博西尼、诺华的瑞博西尼和礼来的Abemaciclib，三大CDK4/6抑制剂难分伯仲，但帕博西尼具有非常明显的先发优势，2017年的全球销售额高达31.26亿元，位列2017年全球畅销药第33名。帕博西尼于2015年获得FDA批准，联合来曲唑用于绝经后HR+/HER2-晚期乳腺癌的一线治疗，帕博西尼的PALOMA-2研究的结果显示，联合来曲唑治疗HR+/HER2-的患者的mPFS（中位无进展生存期）长达24.8月，而接受来曲唑单药治疗患者的mPFS仅为14.5月。

辉瑞的帕博西尼于2018年8月获批中国上市，礼来和诺华在中国的全球多中心临床也分别进入到II期和III期。国内企业中恒瑞进度最快，与来曲唑联用治疗HR+/HER2-的乳腺癌已进入到II期，预计未来两到三年内获批上市，按照美国价格的1/4来定价，人均年用药金额大概为20万元，假设恒瑞的市占率为30%，该药的销售峰值能达到30亿元。

图 28：国内 CDK4/6 研发进度

药名	企业	进度	适应症
abemaciclib	礼来	II (全球多中心)	ER+/HER2-乳腺癌
ribociclib	诺华	III (全球多中心)	ER+/HER2-乳腺癌
SHR6390	恒瑞	II	HER2+胃癌 (I)、黑色素瘤 (I)、结肠癌 (I/II)、NSCLC (I/II)、肝癌 (I/II)、HR+/HER2-乳腺癌 (I/II)、HR+/HER2+乳腺癌 (I/II)
BPI-16350	贝达药业	获批临床	ER+/HER2-乳腺癌
吡罗西尼	四环医药/轩竹医药	I	实体瘤
D-0316	益方生物	I	非小细胞肺癌
TQ05510	正大天晴	获批临床	实体瘤
FCN-437c	复星医药/重庆复创	获批临床	实体瘤

来源：Clinicaltrials, 莫尼塔研究

图 29：SHR6390—CDK4/6 抑制剂市场空间销售峰值测算

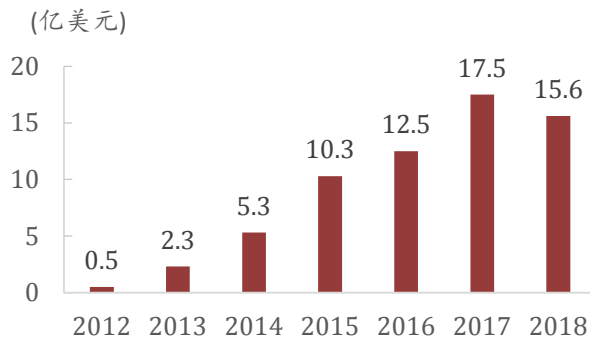
项目	SHR-6390
性质	CDK4/6 抑制剂
适应症	HR+/HER2-乳腺癌
患者人数	新发肿瘤患者 27.9 万人×HR+/HER2-占比 60%=16.74 万
人均费用	预计 20 万元
应用患者比例	渗透率 30%
市场份额	恒瑞市场份额 30%
销售收入峰值	患者人数 16.74 万人×人均费用 20 万元×应用比例 30%×市场份额 30%=30 亿元

来源：莫尼塔研究

**重磅产品—AR抑制剂，副作用明显低于国外同类产品的me-better产品。**AR抑制剂又称雄激素受体抑制剂，通过抑制雄激素受体，阻碍雄激素发挥相应的生物活性。体外试验证实，AR抑制剂能够抑制前列腺癌细胞的增殖，并促进其凋亡。全球第一个AR抑制剂是1983年上市的氟他胺，1995年进入国内市场，后又相继开发了尼鲁米特和比卡鲁胺，都是通过优化氟他胺的结构得到的。恩杂鲁胺是第二代AR抑制剂，抗AR的效应比比卡鲁胺强数倍，该药于2012年获FDA批准用于转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的治疗。几乎所有的晚期前列腺癌患者在接受内分泌治疗后，都会最终进展为去势抵抗性前列腺癌。该药上市后即成为重磅炸弹级产品，2017年全球销售额为25.25亿美元。

国内目前上市的AR抑制剂只有氟他胺和比卡鲁胺，安斯泰来已于2018年4月份提交了恩杂鲁胺的上市申请。2018年11月，恩杂鲁胺在国内的专利被挑战成功，意味着很快国内就会有企业开始仿制恩杂鲁胺。恒瑞医药的SHR-3680是结构优化的二代AR抑制，相较于恩杂鲁胺，SHR-3680具有多种优势，体外试验证实二者的药效相似，但在人体内SHR-3680更难通过血脑屏障，因而大大降低了癫痫副作用的发生率；SHR3680在体外对大部分CYP酶无活性，而恩杂鲁胺是一种强CYP3A4诱导剂和一种中等CYP2C9/CYP2C19诱导剂，意味着SHR-3680具有更小的药物相互作用；相较于恩杂鲁胺，I期和II期试验显示在mCRPC（去势抵抗的前列腺癌）病人中，相同剂量下，SHR3680可以诱发更强的PSA反应，且疲劳事件的发生率更低。

图 30：恩杂鲁胺美国市场情况（截止到 2018.10.31）



来源：彭博、CDE、Clinicaltrials，莫尼塔研究

图 31：国内 AR 抑制剂研发进度

药品	公司	适应症	进度
Enzalutamide	Astellas	转移性去势抵抗性前列腺癌	上市申请
SHR-3680	恒瑞	激素敏感的前列腺癌	III
Proxalutamide	开拓	转移性去势抵抗性前列腺癌	I/II
ODM-201	拜耳	转移性激素敏感性前列腺癌	III
ARN-509	西安杨森	转移性激素敏感性前列腺癌	III

恒瑞的SHR-3680已进入到临床III期，预计未来两三年内上市，按照美国价格的1/4来定价，人均年花费金额大概为22万元，假设恒瑞的市占率为30%，该药的销售峰值可达到10亿元左右。

图 32：SHR-3680—AR 抑制剂的市场空间销售峰值预测

项目	SHR-3680
性质	AR 抑制剂
适应症	前列腺癌
患者人数	新发肿瘤患者 6.9 万人
人均费用	预计 22 万元
应用患者比例	渗透率 25%
市场份额	恒瑞市场份额 30%
销售收入峰值	患者人数 6.9 万人×人均费用 22 万元×应用比例 25%×市场份额 30%=11.4 亿元

来源：莫尼塔研究

**重磅产品—PARP抑制剂，卵巢癌适应症已进入II期临床。** PARP又称聚腺苷二磷酸核糖聚合酶，它是一种重要的DNA修复酶，在DNA修复通路中起关键作用，在正常细胞中，当抑制PARP酶的作用后，还可启动细胞内的同源重组修复机制（HRR）对DNA损伤进行修复，但当某些肿瘤细胞内的BRCA基因发生突变和缺失时，HRR机制也会失效，最终导致肿瘤细胞凋亡。目前全球已上市的PARP抑制剂有四款，分别是阿斯利康的奥拉帕利、Clovis Oncology公司的Rucaparib、Tesarco公司的Niraparib以及辉瑞的Talazoparib。奥拉帕利于2018年8月在国内获批上市，填补了国内卵巢靶向治疗的空白，适用于BRCA基因突变相关的晚期卵巢癌化疗后的单药治疗。临床试验结果显示，相比安慰剂对照组，奥拉帕利能让患者的无进展生存期（PFS）翻倍，并将死亡风险降低65%，而对于BRCA突变铂敏感复发的卵巢癌患者，使用奥拉帕利维持治疗vs安慰剂的mPFS分别为19.1个月和5.5个月。

国内的PARP抑制剂已有多家企业布局，进展最快的是再鼎医药和百济神州，恒瑞医药紧随其后，目前处于II期临床，根据已完成的I期临床试验结果，SHR3162与奥拉帕利相比具有更好的吸收性和较低的贫血事件发生率，并取得了与奥拉帕利相近的疗效。

图 33：PARP 抑制剂国内研发进度

药品	企业	进度	适应症
Niraparib	再鼎医药	III	卵巢癌（III）、小细胞肺癌（III）、前列腺癌（III，全球多中心）

SHR-3162	恒瑞医药	II	胃癌 (I)、TNBC (I)、BRCA 突变卵巢癌 (II)、BRCA 突变前列腺癌 (I)
BGB-290	百济神州	III	胃癌 (III, 全球多中心)、HER2-/BRCA 突变乳腺癌 (II)、卵巢癌 (III)
SC10914	青峰药业	I	晚期实体瘤
WXFL10040340	人福医药	获批临床	试验未开展
IMP4297	埃派药业	I	晚期实体瘤
Simmiparib	爱普瑞	I	晚期实体瘤

来源: Clinicaltrials, 莫尼塔研究

SHR-3162预计未来两三年内获批上市, 按照美国价格的1/4定价, 人均年金额大概为20万元, 假设恒瑞的市占率为30%, 该药的销售峰值约为10亿元左右。

图 34: SHR-3162—PARP 抑制剂市场空间销售峰值预测

项目	SHR-3162
性质	PARP 抑制剂
适应症	BRAC 突变卵巢癌、BRCA 突变&HER2-的乳腺癌
患者人数	卵巢癌年新发肿瘤患者 5.1 万人×(BRCA 突变率)28.5% + (BRCA 突变前列腺癌)6.9×12.4%+乳腺癌年新发患者 27.9 万×TNBC 占比 15%=6.5 万
人均费用	预计 20 万元
应用患者比例	渗透率 30%
市场份额	恒瑞市场份额 30%
销售收入峰值	患者人数 6.5 万人×人均费用 20 万元×应用比例 30%×市场份额 30%=11.7 亿元

来源: 莫尼塔研究

除了上述几款将在短期获批上市的重磅的产品外, 恒瑞还有很多处于早期临床的比较有潜力的靶向分子, 目前国际上也没有相应的药物获批上市, 还是一片未被开拓的市场。因此针对这类靶点进行的研发管线储备是公司下一个十年的业绩增长点, 对企业的持续健康发展具有重要意义。

**SHR-1701—PD-L1/TGF-β 双功能抗体, 免疫疗法协同抗肿瘤。**TGF-β 1由肿瘤非免疫微环境中的基质细胞所分泌, 并在肿瘤细胞的迁移、浸润、进展和转移过程中都发挥重要作用。PD-L1/TGF-β 双功能抗体在抑制PD-L1的基础上, 靶向中和肿瘤微环境中的TGF-β 1, 产生协同抗肿瘤作用。目前国际上First-in-class的同类产品有默克的M-7824, 在I期临床展现了良好数据, 二线治疗NSCLC, PD-L1阳性患者群体(PD-L1>1%)的ORR为40.7%, 在PD-L1高表达的群体(PD-L1>80%)中, M7824的ORR高达71.4%。该药目前临床研究项目已达13项, 临床进度已进入II期, 主要研究的适应症有HPV相关肿瘤 (II)、前列腺癌 (II)、乳腺癌 (I)、SCLC (I/II)、胰腺癌 (I/II)、结直肠癌等 (I/II)、NSCLC (II)。恒瑞SHR-1701紧随其后, 目前处在I期临床阶段, 适应症为晚期实体瘤。

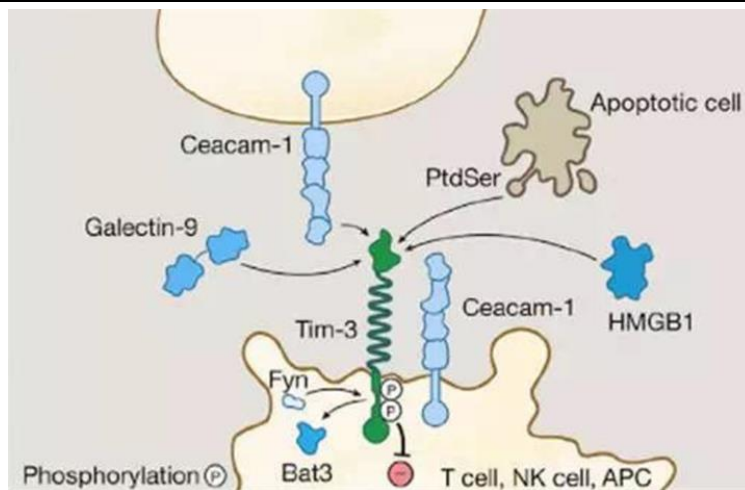
图 35: PD-L1/TGF-β 双功能抗肿瘤机制



来源:《Immunity》, 莫尼塔研究

**SHR-1702—Tim-3单抗, 与PD-1联用治疗免疫疗法耐药问题。**Tim-3又称T细胞免疫球蛋白粘蛋白分子-3, 是TIM家族的一个受体蛋白, 同PD-1一样, 也是一种免疫检查点抑制剂, 与配体(包括Galectin-9, Ceacam-1, PtdSer和HMGB1四种配体)结合后, 促进免疫耐受, 发挥重要的下调免疫功能的作用, 促进肿瘤发生免疫逃逸。在独立实验中, 当抗Tim-3抗体与抗PD-1药物联用时可抑制抗PD-1治疗耐药性的产生, 未来随着免疫疗法PD-1/PD-L1的广泛使用, 耐药问题会日益严重, 因此现在研发解决免疫疗法耐药问题的药物具有很重要的意义。

图 36: Tim-3 介导的免疫功能下调作用



来源: Ana C. Anderson., et al. Immunity 44, May 17, 2016, 莫尼塔研究

目前国际上在研的企业有五家, 分别是诺华、Tesaro、礼来、百济神州和恒瑞, 诺华、Tesaro、礼来和百济神州的Tim-3单抗临床研究主要集中在与自家的PD-1/PD-L1单抗联用, 进展最快的是Tesaro的TSR-022, 已经入到II期临床, 恒瑞的SHR-1702已获批临床批件, 即将开展I期临床研究, 预计临床试验方案也会采用与恒瑞PD-1联合用药的策略。

图 37: 全球 Tim-3 单抗研发现状

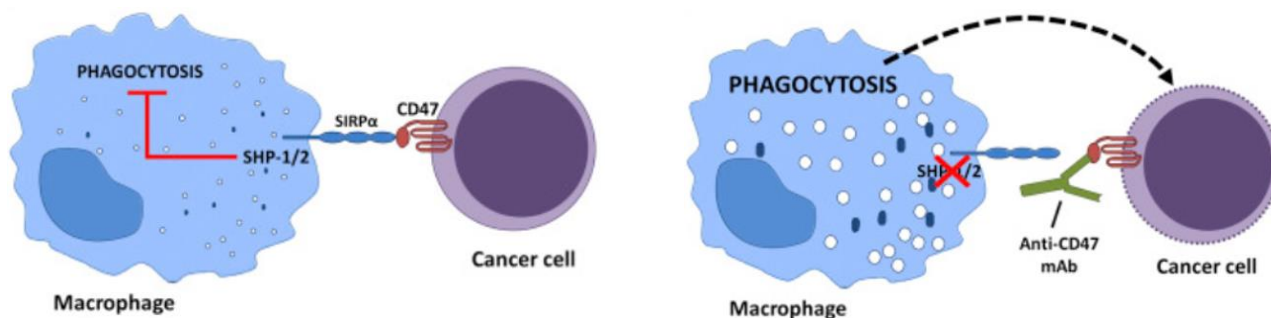
药物	企业	研究适应症	用药方案	进展	首次登记时间
MBG-453	诺华	血液肿瘤	MBG-453+PDR001 (PD-1 单抗) ±化疗	I	2017/02/28

		恶性肿瘤	MBG-453±PDR001 (PD-1 单抗)	I/II	2015/11/18
TSR-022	Tesaro	原发性肝癌	TSR-022+TSR-042 (PD-1 单抗)	II	2018/09/21
		晚期实体瘤	TSR-022+TSR-042 (PD-1 单抗) +化疗	I	2017/10/12
		晚期实体瘤	TSR-022+PD-1 单抗	I	2016/06/29
Ly-3321367	礼来	晚期实体瘤	Ly-3321367+LY3300054 (PD-L1 单抗)	I	2017/04/04
		晚期实体瘤	Ly-3321367+LY3300054 (PD-L1 单抗)	I	2016/06/06
BGB-A425	百济	晚期实体瘤	BGB-A333± Tislelizumab(PD-1)	I/II	2018/11/16
SHR-1702	恒瑞	—	—	获批 I 期临床	—

来源: Clinicaltrials, 莫尼塔研究

**SHR-1603-CD47单克隆抗体，对标全球First-in-class具有更优的安全性和近似的有效性。**CD47也称整合素相关蛋白，CD47可以与巨噬细胞表面SIRPα受体结合，产生一系列的级联反应抑制巨噬细胞的吞噬作用。几乎所有的肿瘤细胞和组织都高表达CD47，因此开发出CD47单抗与肿瘤细胞表面过表达的CD47结合，可以解除过表达的CD47信号通路对巨噬细胞的吞噬作用，从而达到杀死肿瘤细胞的目的。

图 38: CD47 单抗抗肿瘤机制



来源: European Journal of Cancer, 莫尼塔研究

针对CD47这一靶点的候选药物目前全球范围内都还处于中早期的阶段，研发进度最快的是Forty Seven公司，已经入到临床II期，研究的策略也偏向于联合用药，主要是与肿瘤靶向抗体或与免疫检查点抑制剂联用，公司于2018年11月份宣布了Hu5F9-G4与利妥昔单抗(rituximab)联用治疗治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和滤泡性淋巴瘤(FL)的1期试验结果，取得了令人瞩目的积极结果，ORR达到50%。恒瑞是国内最先获CD47单抗临床批件的企业，目前正在进行I期临床研究。SHR-1603在临床前展现出了优于Hu5F9-G4的安全性和与Hu5F9近似的的有效性。紧随其后的是信达生物和宜明昂科生物。

图 39: 国内外 CD47 单抗研发进度

药品	公司	进度	适应症	给药方案
Hu5F9-G4	Forty Seven	II	结直肠癌 (I/II)、血液肿瘤 (I/II)、卵巢癌 (I)	单药或与 PD-1/PD-L1、西妥昔、利妥昔单抗联用
ALX148	Alexo Therapeutics	I	实体瘤、血液肿瘤	与 PD-1、曲妥单抗、西妥昔单抗联用
CC-90002	新基	I	实体瘤、血液肿瘤	与利妥昔单抗联用
SRF231	Surface Oncology	I	实体瘤、血液肿瘤	单药
TTI-621	Trillium Therapeutics	I	恶性肿瘤、血液肿瘤	单药或与 PD-1/PD-L1、利妥昔单抗联用
SHR-1603	恒瑞医药	I	实体瘤、淋巴瘤	单药
IBI188	信达生物	I	恶性肿瘤、淋巴瘤	单药或与利妥昔单抗联用
IMM01	宜明昂科生物	获批临床	试验未开展	试验未开展

来源: Clinicaltrials, 莫尼塔研究

## 借助丰富的产品管线，进行自有产品的战略组合

国际上已经获批了多个免疫组合疗法，如Opdivo与CTLA-4联合用于黑色素瘤的一线治疗，Opdivo与多西他赛联合用于非小细胞肺癌的二线治疗。恒瑞的化疗品种、阿帕替尼和贝伐珠单抗类似物都在进行和PD-1联合用药的临床研究，一旦获批，这些已上市品种将实现新一轮的业绩增长。SHR-1210与阿帕替尼的组合疗法在前期的临床试验中取得了非常惊艳的临床数据，其I期临床结果在2018年的ASCO大会上进行了报告，结果显示在晚期肝细胞癌上的ORR达到50%，入组的是一线药物索拉非尼治疗失败的病人。索拉非尼在一线治疗中的ORR也不到10%，二者组合后可以实现对肝癌的突破性疗效。肝癌是我国第四大高发肿瘤，每年有36万人发病，32万人死亡，目前国内已开展了与索拉非尼对头的III期临床，一旦III期临床取得成功，未来会成为肝癌的一线疗法。该组合疗法也即将在美国同步开展III期临床。

图 40：恒瑞自有创新品种组合疗法临床研究进展

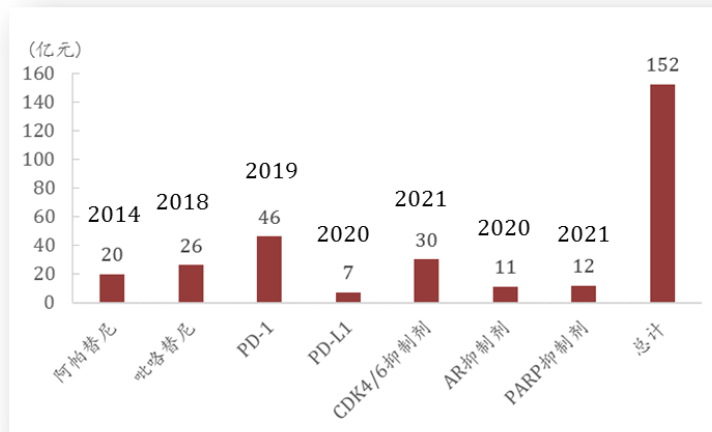
组合	适应症	进度	组合	适应症	进度
PD-1+阿帕替尼	非小细胞肺癌	II	PD-1+CDK4/6	CRC、HCC、NSCLC	I/II
	肝细胞癌	III	PD-1+IDO	晚期实体瘤	I
	软组织肉瘤	II	PD-1+MEK	晚期实体瘤	I
	小细胞肺癌	II	PARP+阿帕替尼	卵巢癌、三阴性乳腺癌	I
	胃癌	II		胃癌	I
	食管鳞癌	II		TP53 突变的晚期实体瘤	I
	三阴性乳腺癌	II	PARP+AR	前列腺癌	I
	胆道癌	II	法米替尼+阿帕替尼	晚期骨肉瘤	II
	骨肉瘤	II	CDK4/6+吡咯替尼	HER2+胃癌 (I)、HR+/HER2+ 乳腺癌 (I/II)	I/II
PD-1+法米替尼	晚期泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤	II	AR+EZH2	去势抵抗前列腺癌	I/II

来源：Clinicaltrials，莫尼塔研究

## 预计未来三年内公司将有多个抗肿瘤创新药获批，创新药销售峰值可达 150 亿

已获批抗肿瘤创新药阿帕替尼和吡咯替尼上市时间不长，将继续释放市场潜能。PD-1、吡咯替尼、CDK4/6是公司未来30亿左右的重磅产品，届时恒瑞抗肿瘤板块产品的结构将从仿制药为主调整为以创新药为主，恒瑞也将完成向创新型研发企业的转型，从而具备源头创新的实力和资本。未来三年内，预计公司将会有多个抗肿瘤创新药获批上市，阿帕替尼、吡咯替尼、PD-1单抗、PD-L1单抗、AR抑制剂、PARP抑制剂和CDK4/6抑制剂的销售峰值将达到150亿元左右。公司研发管线中处于早期临床的多个热门靶点药物是公司下一个十年业绩增长的主要来源，因此，我们认为恒瑞医药是未来国内医药公司中通过持续创新驱动从而实现业绩良性循环的企业之一，值得长期关注和投资。

图 41：恒瑞抗肿瘤创新药上市时间和销售峰值预测



来源：莫尼塔研究

## 近期报告

- 2019年01月07日 司太立造影剂行业景气持续，龙头企业强强联手打造产业王国——司太立深度报告
- 2018年12月04日 中美芬太尼事件点评
- 2018年11月19日 零售药店专题海外经验篇：美国和日本的连锁巨头成长之路
- 2018年11月08日 双轮驱动，蓝帆医疗转型再起航
- 2018年11月05日 恒瑞沙美特罗替卡松粉吸入剂上市申请点评
- 2018年10月30日 体检龙头地位稳固，看好长期价值——美年健康三季报点评
- 2018年10月28日 仿制药系列报告(一):美国市场环境篇
- 2018年09月29日 厚积薄发，蛰伏始迎春——科伦药业深度报告
- 2018年08月31日 医疗器械行业深度系列（一）：砥砺前行，器械行业正扬帆起航
- 2018年08月29日 单抗生物类似药系列报告（三）——中国特色篇
- 2018年08月24日 千呼万唤始出来——恒瑞医药吡咯替尼获批上市点评
- 2018年07月23日 销售发力推动平稳高增长，大品种策略打造优质口服中成药企业\_济川药业深度
- 2018年07月15日 中药注射剂重压在肩，儿童药市场方兴未艾——《医疗机构处方审核规范》点评
- 2018年07月13日 中美贸易战继续升温，对医药行业影响几何？——贸易战快评（二）
- 2018年06月30日 网售处方药开闸在即，助力医药电商行业大变革
- 2018年06月24日 望眼欲穿终得见——百时美施贵宝PD-1单抗Opdivo获批生产点评
- 2018年05月30日 锐意进取换新颜，枯木逢春满枝鲜——东诚药业深度报告
- 2018年05月10日 长春高新鼻喷流感疫苗生产申请受理点评
- 2018年05月05日 恒瑞医药非格司亭获批上市点评

2018年4月30日 抗癌药增值税率大幅下降，重大利好国内肿瘤药企免责声明

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。本报告不对外公开发布，只有接收客户才可以使用，且对于接收客户而言具有相关保密义务。本报告不能作为投资研究决策的依据，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，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。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。本报告发送给某客户是基于该客户被认为有能力独立评估投资风险、独立行使投资决策并独立承担相应风险。本公司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。本报告的内容、观点或建议并未考虑个别客户的特定状况，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的投资建议。本报告旨在发送给特定客户及其它专业人士，未经本公司事先书面许可，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。本报告所载观点并不代表本公司，或任何其附属或联营公司的立场，且报告所载资料、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，本公司可能发表其他与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。

## 上海（总部）

## 北京

## 纽约

地址：上海市浦东新区花园石桥路66号东亚银行大厦7楼702室。邮编：200120

地址：北京市东城区东长安街1号东方广场E1座18层1803室。邮编：100738

Address: 295 Madison Avenue, 12FL  
New York, NY 10017 USA

业务咨询：[cebmservice@cebm.com.cn](mailto:cebmservice@cebm.com.cn)