

【广发海外】中国生物制药 (1177.HK)

从首仿之王到创新龙头

核心观点:

● 研发厚积薄发、先发优势明显

公司的研发布局从仿制药向创新药转型，从化药向生物药转型，重点覆盖肿瘤、呼吸、肝病、心脑血管等多个治疗领域。2018年初至今，公司共有24个品种申报生产，11个品种获批生产，研发效率高。2016年以来，公司有20个创新药获批临床。

● 安罗替尼有望成为重磅品种

安罗替尼于2018年6月在中国上市，首个获批适应症为非小细胞肺癌。公司已经提交了安罗替尼用于软组织肉瘤和小细胞肺癌的上市申请。2018年10月，安罗替尼进入国家医保目录，市场渗透率有望迅速提升。该药在非小细胞肺癌的峰值销售额有望达到约29亿元。

● 肝病传统品种将下滑，公司积极布局新一代仿制药以及创新药

由于价格竞争，我们预计润众的收入将于2019-20年出现双位数下滑。公司已经提交了磷丙替诺韦片(TAF)仿制药的上市申请，该品种是新一代抗病毒药物。创新药TQ-A3334片是TLR7激动剂，用于治疗乙肝，在进行1期临床试验。创新药TQ-A3326片用于治疗丙型肝炎，已获得临床批准。

● 业绩稳健增长，估值相对吸引

预计公司2018/19/20年的归属股东净利润增速分别为25%/19%/18%。基于risk-adjusted DCF估值，目标价为9.9港币。

● 风险提示

国家试点带量采购，其中涉及公司的6个品种，存在降价幅度大于预期的风险。研发管线进展慢于预期的风险

盈利预测:

	2016	2017	2018E	2019E	2020E
营业收入(百万元)	13,543	14,819	20,508	23,766	27,358
增长率(%)	NA	9%	38%	16%	15%
EBITDA(百万元)	3,323	3,974	5,757	7,004	8,247
归属净利润(百万元)	1,637	2,171	2,706	3,232	3,810
增长率(%)	NA	33%	25%	19%	18%
EPS(元/股)	0.22	0.29	0.21	0.26	0.30
市盈率(P/E)	29	22	30	25	22
市净率(P/B)	5	4	6	5	4
EV/EBITDA	24	20	14	11	9

数据来源: 公司财务报表, 广发证券发展研究中心

公司评级

买入

当前价格 7.23 港元

报告日期 2018-12-05

基本数据

总股本/流通股本(百万 HKD)	12638/12638
流通港股市值(百万 HKD)	90,234
每股净资产(港元)	1.24
资产负债率(%)	39.76
一年内最高/最低(港元)	20.40/6.19

相对市场表现



分析师: 罗佳荣, S0260516090004
021-60750612
luojiarong@gf.com.cn

相关研究:

联系人: 武煜 021-58202346
gfwuy@gf.com.cn

目录索引

从肝病龙头发展为综合性制药巨头	5
公司的产品结构逐渐多元化	5
研发厚积薄发、先发优势明显	9
研发实力居行业前列	9
研发管线持续丰富	11
报产速度加快，高难度仿制药进入研发收获期	12
加速转型创新	16
安罗替尼有望成为重磅品种	16
研发十年磨一剑	16
填补非小细胞肺癌领域的空白市场	18
软组织肉瘤、小细胞肺癌适应症已经报产，临床数据优异	19
多个适应症齐发力	21
非小细胞肺癌的峰值销售额有望达到约 29 亿元	25
吸入剂型研发进度领先，抢占呼吸领域大市场	29
呼吸疾病发病率高，市场规模大	29
吸入剂型壁垒高、竞争温和	33
生物药后来居上，打造完整生物药产业链	36
生物药研发管线迅速丰富	36
重组人凝血因子 VIII，即将成为首个商业化的生物药	37
单抗领域竞争激烈，公司后来居上	40
肝病品种为公司提供稳健现金流	43
肝病市场规模小幅下滑	43
恩替卡韦将继续保持主导地位	45
公司不断完善肝病产品线，巩固肝病龙头地位	47
带量采购试点影响有限，全国推开时间点不确定	50
带量采购试点启动	50
本次试点对公司收入影响有限	51
估值吸引，长期看好	52
采用 RISK-ADJUSTED DCF 估值	52
投资建议与风险提示	55
投资建议	55
风险提示	55

图表索引

图 1: 中国生物制药发展历史	5
图 2: 中国生物制药对于核心子公司的持股比例 (截至 2018 年 9 月 30 日)	5
图 3: 中国生物制药收入构成 (按治疗领域划分, 3Q18)	6
图 4: 中国生物制药收入构成 (按品种划分, 3Q18)	7
图 5: 中国医药企业研发费用投入比较	10
图 6: 中国医药企业研发实力比较	11
图 7: 中国生物制药研发开支逐年上升	11
图 8: 中国生物制药累计研发费用	11
图 9: 公司在研品种数量统计 (截至 2018 年 9 月)	12
图 10: 公司在研管线按照治疗领域分类 (截至 2018 年 9 月)	12
图 11: 排队待审评的注册申请数量明显减少	12
图 12: 注册申请数量大幅降低	12
图 13: 安罗替尼研发历史	17
图 14: 安罗替尼 ALTER0303 临床 3 期结果 - 总生存期 (OS)	18
图 15: 安罗替尼 ALTER0303 临床 3 期结果 - 无进展生存期 (PFS)	18
图 16: 安罗替尼 1 线治疗甲状腺髓样癌的 PFS 曲线	23
图 17: 安罗替尼 1 线治疗甲状腺髓样癌的 OS 曲线	23
图 18: 安罗替尼一线治疗晚期肾细胞癌与舒尼替尼头对头 II 期临床试验结果	24
图 19: 安罗替尼二线治疗晚期肾细胞癌的 II 期临床试验结果	24
图 20: 安罗替尼 2 线治疗转移性结直肠癌的疗效指标	25
图 21: 安罗替尼 2 线治疗转移性结直肠癌的 PFS 曲线	25
图 22: 非小细胞肺癌治疗路径	28
图 23: 安罗替尼各适应症加总销售额预测 (2028E)	29
图 24: 中国 COPD 发病率	30
图 25: 过去 4 周哮喘控制情况	31
图 26: COPD 的药物治疗路径	32
图 27: 哮喘及 COPD 药物在样本医院的销售额	33
图 28: 哮喘及 COPD 药物分剂型销售额 (1H18)	33
图 29: 吸入剂型分类	34
图 30: 样本医院哮喘及 COPD 用药按品种分类 (1H18)	35
图 31: 中国血友病患者接受治疗的比率	38
图 32: 样本医院市场凝血因子 VIII 销售额	39
图 33: 生物药占全球处方药及 OTC 药物市场的比例不断提高	40
图 34: 单抗及融合蛋白在样本医院的销售额	41
图 35: 2003-2016 年中国病毒性肝炎新发病例数量情况	44
图 36: 样本医院肝病用药销售情况	45
图 37: 样本医院肝病用药市场占比情况	45
图 38: 核苷类似物药物长期治疗的累计耐药情况发生率	46
图 39: 样本医院核苷类似物市场份额 (按销售额, 1H18)	47
图 40: 样本医院核苷类似物市场份额 (按销量, 1H18)	47
图 41: 公司肝病产品收入构成 (9M18)	48

图 42: 样本医院恩替卡韦市场份额 (按销量, 2Q18)	48
图 43: 样本医院替诺福韦市场份额 (按销量, 2Q18)	49
表 1: 中国生物制药现有核心品种	7
表 2: 中国生物制药的部分在研品种	13
表 3: 中国生物制药在研创新药 (已获批临床)	16
表 4: 安罗替尼能够抑制 VEGFR、FGFR、PDGFR 多个靶点	17
表 5: 安罗替尼抑制 VEGFR、FGFR、PDGFR 的 IC ₅₀	18
表 6: 安罗替尼对不同基因型患者的分组临床试验结果	19
表 7: 安罗替尼对腺癌及鳞癌的分组试验结果	19
表 8: 安罗替尼治疗软组织肉瘤 IIB 期临床试验 (ALTER 0203)	20
表 9: 安罗替尼治疗软组织肉瘤 IIB 期临床试验 (ALTER 0203) 各亚组结果	20
表 10: 安罗替尼的部分临床试验	21
表 11: 肺癌的靶向及免疫疗法总结	26
表 12: 安罗替尼在非小细胞肺癌适应症的峰值销售额情景分析	28
表 13: 哮喘及 COPD 的主要治疗用药	31
表 14: 哮喘患者长期 (阶梯式) 治疗方案	32
表 15: 国内企业关于吸入剂的申报情况	34
表 16: 布地奈德峰值销售额测算	35
表 17: 沙美特罗氟替卡松峰值销售额测算	36
表 18: 公司主要在研生物药	37
表 19: 国内重组人凝血因子 VIII 临床试验进展	39
表 20: 重组人凝血因子 VIII 销售额预测	39
表 21: 2024 年全球前十大药品预测 (EvaluatePharma 预计)	40
表 22: 国内企业贝伐珠单抗类似物 (包含申请类型为新药) 的研发进度	42
表 23: 国内企业曲妥珠单抗类似物 (包含申请类型为新药) 的研发进度	42
表 24: 国内企业阿达木单抗类似物 (包含申请类型为新药) 的研发进度	42
表 25: 国内企业利妥昔单抗 (包含申请类型为新药) 的研发进度	43
表 26: 国内企业抗 PD-L1 单抗 (包含申请类型为新药) 的研发进度	43
表 27: 中国上市的核苷类似物	45
表 28: 核苷类似物药物治疗费用比较	47
表 29: 恩替卡韦一致性评价进度	49
表 30: 带量采购对公司收入影响测算	51
表 31: 计算公司 WACC 的核心假设	52
表 32: 公司自由现金流测算	53
表 33: Risk-adjusted DCF 估值	54
表 34: Risk-adjusted DCF 估值的敏感性分析	54
表 38: 可比公司估值	54

从肝病龙头发展为综合性制药巨头

公司的产品结构逐渐多元化

公司的创始人及大股东谢炳先生自1997年开始在国内投资医药企业，采用先参股后控股的策略，在收购后进行精细化运营，将企业扭亏为盈并且逐步做强。公司最早于1997年投资连云港东风制药厂（江苏天晴前身），之后陆续投资控股了江苏正大天晴、南京正大天晴、北京泰德、江苏正大丰海等企业。

2010年以来，公司的外延并购步伐放缓，管理层聚焦于加强研发投入、驱动内生增长。公司于2017年10月完成收购青岛正大海尔42%股权。2018年3月，公司完成了对北京泰德24%股权的收购，持股比例增至57.6%，北京泰德完成并表。

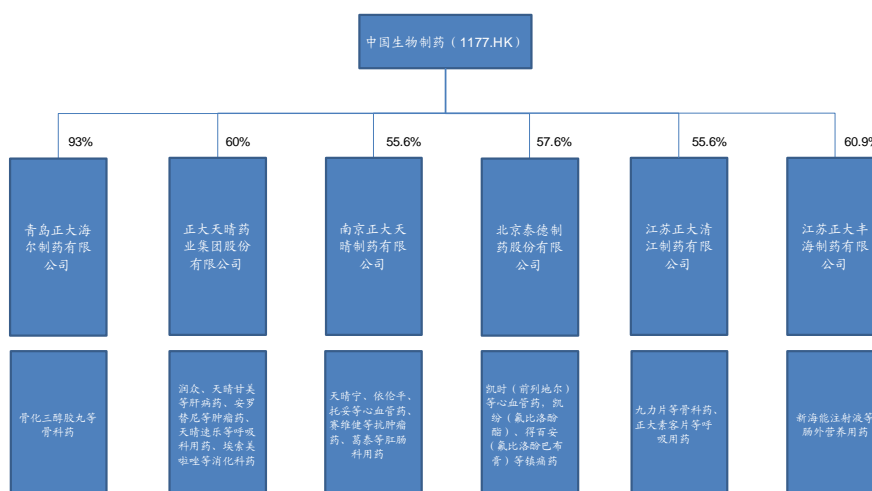
图1：中国生物制药发展历史



数据来源：公司年报、广发证券发展研究中心

公司目前对于核心子公司均实现了绝对控股，实际控制正大天晴集团60%的股权，南京正大天晴55.6%的股权，北京泰德57.6%股权。青岛正大海尔93%的股权。

图2：中国生物制药对于核心子公司的持股比例（截至2018年9月30日）



数据来源：公司公告、广发证券发展研究中心

核心子公司的管理团队稳定，基本保留了创业团队。正大天晴药业集团的总裁

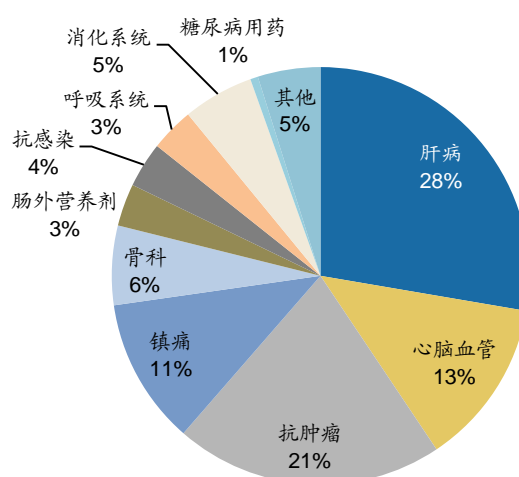
王善春先生于1990年参加工作加入正大天晴，从车间副主任的职位逐步晋升为总工程师，并于2015年担任总裁。南京正大天晴的总经理田舟山先生于1997年加入集团，曾任正大天晴生产部长。

中国生物制药自2000年开始在香港上市，起初以肝病药为核心领域。近年来，随着公司研发管线逐渐向多个治疗领域拓展，公司的产品线逐渐涵盖了多个治疗领域，包括肝病、心脑血管、肿瘤、镇痛、骨科、呼吸系统、抗感染、肠外营养、糖尿病等领域。

2018前三季度，公司的总收入规模为157.3亿元，同比增长37%，收入高增长主要是由于北京泰德自3月1日开始并表，并且安罗替尼等抗肿瘤药的高增长。2018年第三季度，肝病药占公司总收入的28%，抗肿瘤贡献21%，心脑血管占比13%、镇痛占比11%，骨科占比6%。

我们预计公司传统的肝病品种的销售额将逐渐下降，包括润众、天晴甘美、名正、天晴甘平等。然而，公司其他多个治疗领域有望持续获得较高的增长，包括抗肿瘤、心脑血管、镇痛、呼吸系统、消化系统等。

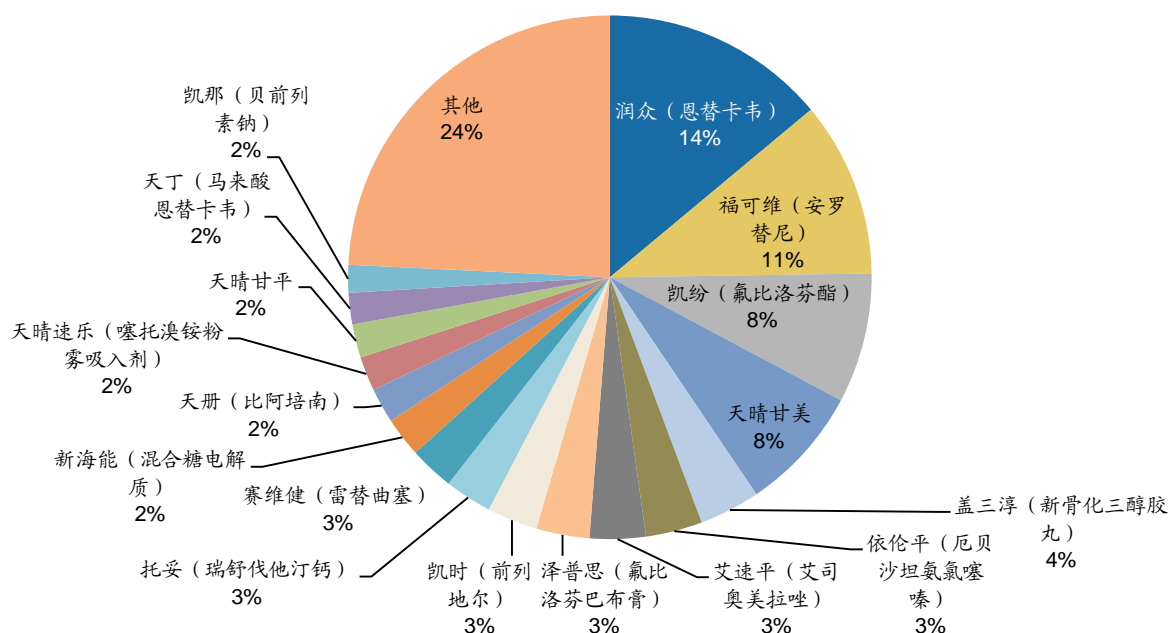
图3：中国生物制药收入构成（按治疗领域划分，3Q18）



数据来源：公司公告、广发证券发展研究中心

分品种来看，润众（恩替卡韦分散片）于18年第三季度实现8.4亿元收入，贡献公司总收入的14%，是公司收入占比最大的品种。公司第三季度抗肿瘤药的整体收入为12.5亿元，其中，其他抗肿瘤品种的收入加总约为6亿元。因此，我们推算出福可维（安罗替尼胶囊）在第三季度的销售额约为6.5亿元，一跃成为公司第二大品种，占总收入的11%。同期，凯纷（氟比洛芬酯注射液）贡献收入占比8%、天晴甘美占比8%，盖三淳占比4%，其余各品种占比不超过3%。公司的产品组合非常丰富且分散，具备较强的抗风险能力。

图4: 中国生物制药收入构成 (按品种划分, 3Q18)



数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

由于带量采购可能造成传统品种的价格下降以及辅助用药品种可能持续受到医保控费的影响, 我们预计润众、天晴甘美、凯时的销售收入将在2019-20年有双位数下滑。同时, 由于公司有大量新品种申报生产并且即将获批, 我们预计新品种的贡献将抵消老品种下降的影响。我们预计, 到2020年, 可能获批的重磅品种如福可维 (安罗替尼胶囊)、晴唯可 (替诺福韦二吡呋酯片)、吸入用布地奈德混悬液、沙美特罗氟替卡松粉吸入剂、硼替佐米注射液、来那度胺胶囊等品种将会贡献公司总收入的约17%。目前这些品种都刚获批生产或者已经申报生产。对于已经申报生产的品种, 由于已经通过临床试验或者BE试验, 获批概率较高。

表1: 中国生物制药现有核心品种

商品名	通用名	适应症	获批时间	生产企业	中国生物制药在该子公司持股比例	仿制/创新药	销售额 (3Q18, 百万元)	占公司整体收入比例 (3Q18)
肝病								
甘利欣	甘草酸二铵	急性和慢性病毒性肝炎	1994	正大天晴集团	60%	首仿	28	0.5%
天晴甘平	甘草酸二铵肠溶胶囊	急性和慢性病毒性肝炎	2004	正大天晴集团	60%	独家	124	2.1%
天晴甘美	异甘草酸镁注射液	慢性病毒性肝炎	2005	正大天晴集团	60%	独家、专利品种	466	7.8%
名正	阿德福韦酯胶囊	慢性乙型肝炎	2006	正大天晴集团	60%	首仿	55	0.9%
润众	恩替卡韦分散片	慢性乙型肝炎	2010	正大天晴集团	60%	首仿	837	13.9%

天丁	马来酸恩替卡韦片	慢性乙型肝炎	2012	正大天晴集团	60%	独家、仿制品种	117	1.9%
晴众	替诺福韦二吡呋酯片	慢性乙型肝炎	2017	正大天晴集团	60%	仿制品种	NA	NA
心脑血管								
天晴宁	羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液	预防和治疗血容量不足、急性等容血液稀释 (ANH)	2006	南京正大天晴	55.60%	仿制品种	43	0.7%
依伦平	厄贝沙坦氢氯噻嗪片	高血压	2005	南京正大天晴	55.60%	首仿	210	3.5%
托妥	瑞舒伐他汀钙片	高胆固醇血症	2008	南京正大天晴	55.60%	三仿	175	2.9%
凯时	前列地尔注射液	改善心脑血管微循环, 抗血栓	1998	北京泰德	57.60%	首仿	187	3.1%
凯那	贝前列素钠片	慢性动脉闭塞	2008	北京泰德	57.60%	首仿	103	1.7%
抗肿瘤								
福可维	安罗替尼胶囊	非小细胞肺癌	2018	正大天晴集团	60%	专利品种	650	10.8%
止若	盐酸帕洛诺司琼注射液	化疗引起的急性恶心、呕吐	2008	正大天晴集团	60%	仿制品种	33	0.6%
赛维健	注射用雷替曲塞	晚期结直肠癌	2009	南京正大天晴	55.60%	首仿、独家品种	166	2.8%
天晴依泰	唑来膦酸注射液	转移性骨癌疼痛	2004	正大天晴集团	60%	首仿	54	0.9%
晴唯可	注射用地西他滨	骨髓增生异常综合征 (MDS)	2012	正大天晴集团	60%	首仿	68	1.1%
首辅片	卡培他滨片	乳腺癌、直肠癌、晚期或转移性胃癌	2014	正大天晴集团	60%	三仿	53	0.9%
格尼可	甲磺酸伊马替尼胶囊	费城染色体阳性慢性粒细胞白血病	2013	正大天晴集团	60%	首仿	73	1.2%
依尼舒	达沙替尼片	伊马替尼耐药费城染色体阳性慢性粒细胞白血病	2013	正大天晴集团	60%	首仿	51	0.8%
益久	注射用硼替佐米	多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤	2018	正大天晴集团、南京正大天晴	60%、55.6%	仿制	41	0.7%
镇痛								
得百宁	利多卡因凝胶贴膏	带状疱疹后遗神经痛	2018	北京泰德	57.60%	首仿、独家品种	NA	NA
凯纷	氟比洛芬酯注射液	术后或癌症患者的镇痛	2005	北京泰德	57.60%	首仿	482	8.0%
泽普思/得百安	氟比洛芬巴布膏	缓解非手术关节软组织疼痛	2010	北京泰德	57.60%	首仿、独家品种	197	3.3%

骨科疾病

盖三淳	骨化三醇胶丸	绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症、肾性骨营养不良	2003	青岛正大海尔	93%	首仿	225	3.7%
九力片	盐酸氨基葡萄糖	用于治疗 and 预防骨关节炎	2006	江苏正大清江	55.60%	二仿	78	1.3%
依固	唑来膦酸注射液	绝经后妇女的骨质疏松症	2004	正大天晴集团	60.00%	仿制品种	51	0.9%

肠外营养

新海能注射液	混合糖电解质注射液	肠外营养	2006	江苏正大丰海	60.90%	首仿、独家品种	147	2.4%
丰海能果糖注射液	果糖注射液	肠外营养	2003	江苏正大丰海	60.90%	首仿	46	0.8%

抗感染

天册	注射用比阿培南	由敏感菌败血症、肺炎和肺脓肿	2008	正大天晴集团	60%	二仿	130	2.2%
天解	注射用替加环素	复杂性皮肤及其软组织感染、复杂性腹腔感染	2013	正大天晴集团	60%	三仿	60	1.0%

呼吸系统

天晴速乐粉雾吸入剂	噻托溴铵	慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎和肺脓肿	2006	正大天晴集团	60%	首仿	127	2.1%
正大素克片	克洛己新片	敏感菌引起的呼吸道感染	2005	江苏正大清江	55.60%	首仿、独家品种	47	0.8%

消化系统

艾速平	艾司奥美拉唑注射液	胃食管反流病、胃十二指肠溃疡急性出血	2016	正大天晴集团	60%	首仿	207	3.5%
葛泰片	地奥司明片	静脉淋巴功能不全、急性痔疮	2005	南京正大天晴	56%	首仿	69	1.2%

糖尿病

泰白	盐酸二甲双胍缓释片	2型糖尿病	2003	正大天晴集团	60%	二仿	32	0.5%
----	-----------	-------	------	--------	-----	----	----	------

数据来源：NMPA、丁香园、公司公告、广发证券发展研究中心

研发厚积薄发、先发优势明显

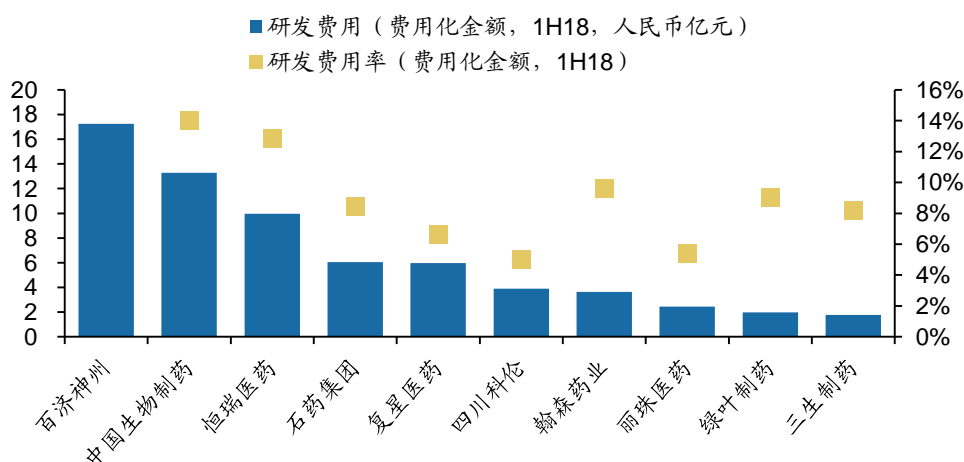
研发实力居行业前列

公司具备深厚的研发实力，正大天晴集团、南京正大天晴、北京泰德各自拥有独立的研发平台，子公司各有所长。公司目前拥有约2,000人的研发团队，其中，正

大天晴集团具备千人规模的研发团队，布局从仿制药向创新药转型，从化药向生物药转型，重点覆盖肿瘤、呼吸、肝病等治疗领域；南京正大天晴的研发团队超过300人，目前在快速扩张团队的阶段，以化药仿制药研发为主，逐步进入创新药领域，重点布局心脑血管、肿瘤等治疗领域；北京泰德借助从日本引进的脂微球、巴布膏、分散片等高端制剂技术，逐步形成了多种高端制剂的研发平台，重点布局镇痛、心脑血管等治疗领域。

2018年上半年，中国生物制药的研发费用为13亿元，而百济神州的研发费用高达17亿元，恒瑞医药的研发费用为10亿元。中国生物制药的研发投入处于行业前列。2018年上半年，中国生物制药的研发费用率为14%，也明显高于国内同行。

图5：中国医药企业研发费用投入比较



数据来源：公司公告、广发证券发展研究中心

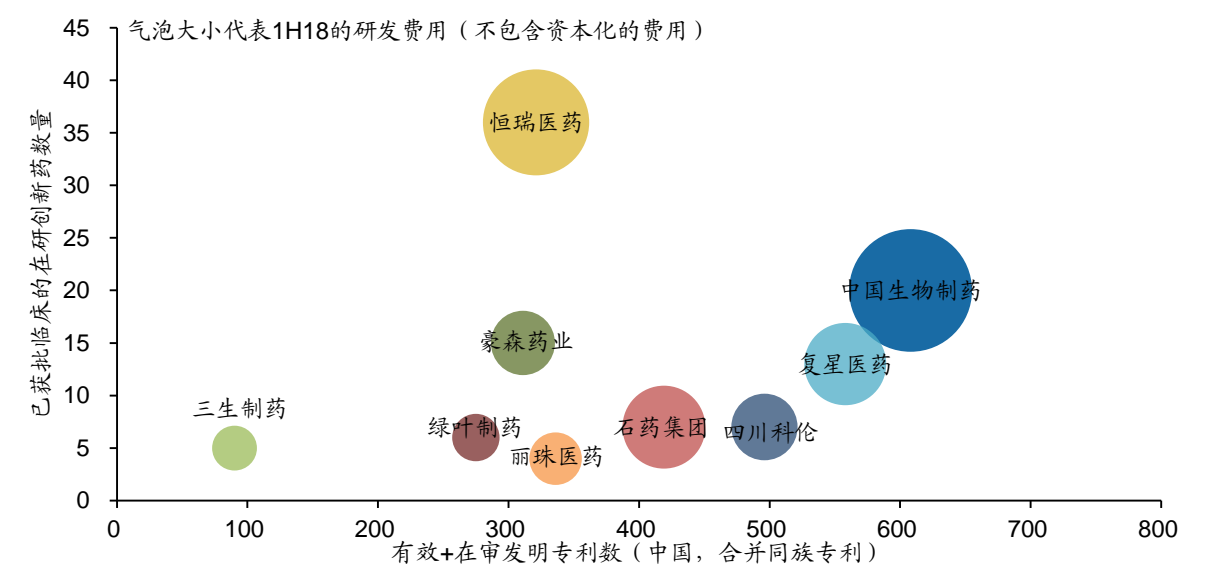
药品的研发周期较长，尤其是创新药研发需要10年左右的时间。因此，中国生物制药已经通过早期大量的研发投入积累了较为深厚的研发管线。

公司在创新药转型方面有所突破。根据丁香园数据库，恒瑞医药目前有36个创新药已经获批临床试验，中国生物制药有20个，豪森制药有15个，复星医药有13个。公司创新药的研发数量上领先国内同行。

此外，我们认为发明专利数量也是企业研发实力的佐证。中国生物制药有效及在审的发明专利数量（合并同族专利）为608件，复星医药拥有558件，四川科伦有496件，均领先国内同行。

我们从研发费用投入、在研创新药数量（仅计入已获批临床试验的项目）以及发明专利数量（有效专利+在审专利）三个维度来判断医药企业的研发实力。根据这三个维度判断，恒瑞医药、中国生物制药的研发实力明显领先于同行。

图6: 中国医药企业研发实力比较

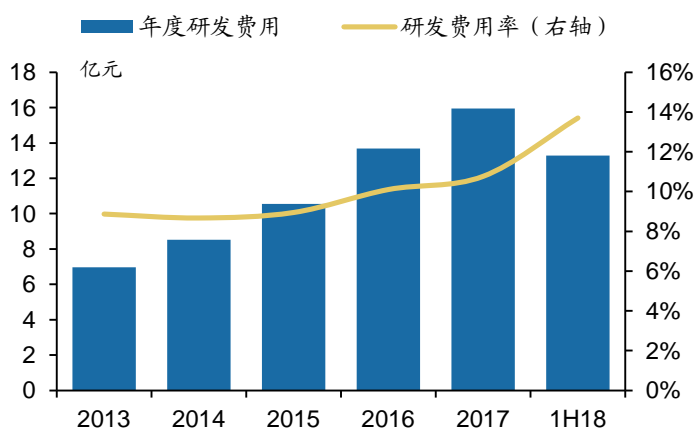


数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

研发管线持续丰富

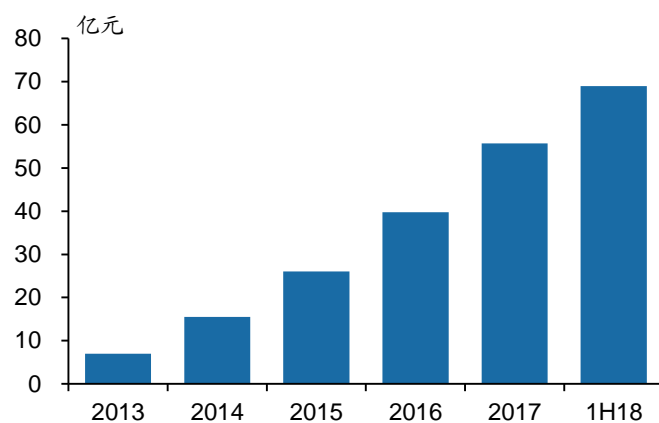
公司坚持以研发驱动成长的战略, 研发费用率逐年上升, 从2013年的8.9%增加到2018年上半年的13.7%。自2013年以来, 公司累计投入的研发费用高达69亿元。

图7: 中国生物制药研发开支逐年上升



数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

图8: 中国生物制药累计研发费用

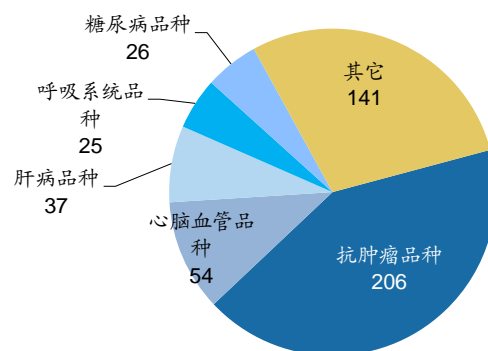
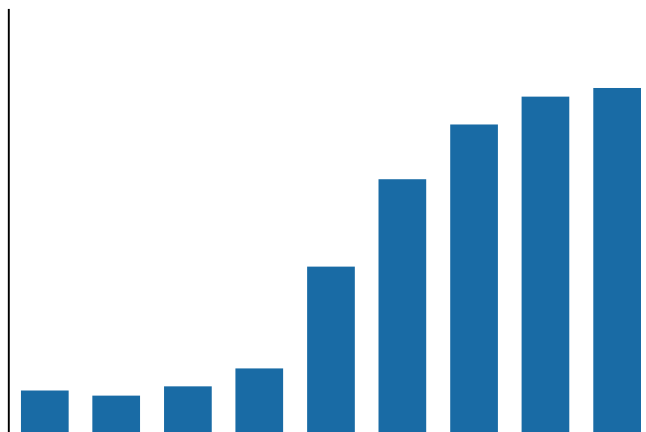


数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

持续的研发高投入为公司积累了深厚的研发管线, 在研品种数量逐年增加。截至2018年9月30日, 公司在临床阶段的在研品种数量高达489个。抗肿瘤领域是重点研发方向, 占据公司在研品种总数的42%, 此外11%是心脑血管品种、8%是肝病品种、5%是呼吸系统药品、5%是糖尿病药品。

图9: 公司在研品种数量统计 (截至2018年9月)

图10: 公司在研管线按照治疗领域分类 (截至2018年9月)



数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

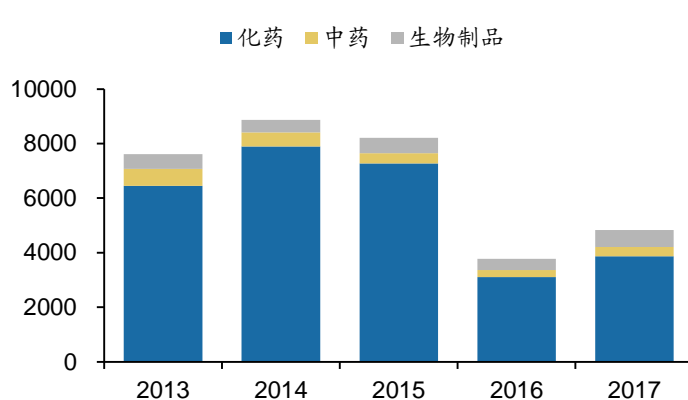
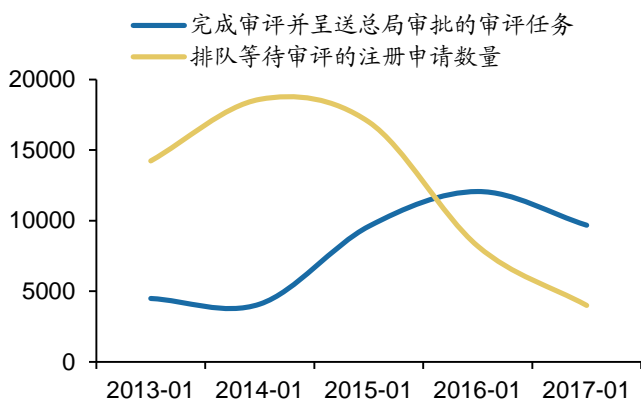
数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

报产速度加快, 高难度仿制药进入研发收获期

2015年7月, 国家药品监督管理局 (NMPA) 要求2,033个申报品种开展临床试验数据的自查核查, 导致其中65%的药品申请撤回。这也导致了2015-16年期间中国生物制药研发进展较慢。然而, 经历了此次药品撤回潮之后, 药品申请积压的问题基本解决, 药品申报的数量大幅缩减, NMPA的审评进度有所加快。与此同时, 中国生物制药的研发管线加快推进, 申报生产的数量大幅攀升。

图11: 排队待审评的注册申请数量明显减少

图12: 注册申请数量大幅降低



数据来源: NMPA、广发证券发展研究中心

数据来源: NMPA、广发证券发展研究中心

公司申报生产的数量明显增加。2018年初至今, 公司共有24个品种申报生产, 其中潜在重磅品种包括安罗替尼胶囊 (软组织肉瘤适应症、小细胞肺癌适应症)、磷丙替诺福韦片、沙美特罗替卡松粉吸入剂、吸入用布地奈德混悬液、达比加群酯胶囊、利伐沙班片、替格瑞洛片、泊马度胺胶囊、磷酸西格列汀片等。

2017年, 公司也有多个重磅品种申报生产, 包括来那度胺胶囊、吉非替尼片、安罗替尼胶囊 (非小细胞肺癌适应症)、托法替布片、阿哌沙班片、沙格列汀片等。

由于报产数量迅速增加,公司的新品种获批的数量也显著上升。2018年初至今,公司有11个品种获批生产,包括多个重磅品种:安罗替尼胶囊(创新药、非小细胞肺癌适应症)、利多卡因凝胶贴膏(首仿)、硼替佐米注射液(正大天晴集团和南京天晴均获批)、加尼瑞克注射液(首仿)、注射用帕瑞昔布钠(仿制)等。

我们预期,2018-20年期间可能会获批上市的品种当中,峰值销售额有望超过10亿元的重磅品种包括:安罗替尼胶囊、利多卡因凝胶贴膏、吸入用布地奈德混悬液、沙美特罗替卡松粉吸入剂、托法替布片、磷丙替诺福韦片等。

表 2: 中国生物制药的部分在研品种

在研品种	申报厂商	适应症	药品分类	进度	预期中国获批时间	原研药商品名	原研厂家	原研药全球销售额(2017,百万美金)
实体瘤								
盐酸安罗替尼胶囊	正大天晴药业集团	非小细胞肺癌、软组织肉瘤、结直肠癌、甲状腺癌等	专利药	非小细胞肺癌适应症获批,软组织肉瘤、小细胞肺癌适应症报产,其他适应症在临床	2018年5月获批	NA	NA	NA
吉非替尼片	正大天晴药业集团	EGFR 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	二仿	申报生产	2019	易瑞沙(Iressa)	阿斯利康	528
醋酸阿比特龙片	正大天晴药业集团	转移性去势抵抗性前列腺癌	首仿	申报生产	2019	泽珂(Zytiga)	强生	2,505
注射用福沙匹坦双葡甲胺	正大天晴药业集团	预防高致吐性化疗引起的恶心和呕吐	首仿	申报生产	2019	Emend	默克	556
贝伐珠单抗注射液	正大天晴药业集团	转移性结直肠癌、非小细胞肺癌	生物类似物	III 期临床	2020	安维汀(Avastin)	罗氏	7,030
注射用曲妥珠单抗	正大天晴药业集团	转移性乳腺癌、转移性胃癌	生物类似物	III 期临床	2020	赫赛汀(Herceptin)	罗氏	7,373
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	正大天晴药业集团	乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、头颈部肿瘤等	仿制	完成 BE 试验	2020	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(Abraxane)	新基	992
依维莫司片	正大天晴药业集团	晚期肾细胞癌、胰腺神经内分泌瘤、结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤	仿制	申报生产	2019	飞尼妥(Afinitor/Votubia)	诺华	1,525
盐酸厄洛替尼片	正大天晴药业集团	转移性非小细胞肺癌	仿制	BE 试验	2020	特罗凯(Tarceva)	罗氏	886
甲磺酸索拉非尼片	正大天晴药业集团	晚期肾细胞癌、肝细胞癌	仿制	BE 试验	2020	多吉美(Nexavar)	拜耳	1,027
苹果酸舒尼替尼胶囊	正大天晴药业集团	胃肠道间质瘤、晚期肾细胞癌	仿制	完成 BE 试验	2021	索坦(Sutent)	辉瑞	1,081
甲磺酸乐伐替尼胶囊	正大天晴药业集团	甲状腺癌	仿制	完成 BE 试验	2021	乐卫玛(LENVIMA)	卫材药业	303
马来酸阿法替尼片	正大天晴药业集团	EGFR 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	仿制	完成 BE 试验	2021	吉泰瑞(GIOTRIF)	勃林格殷格翰	NA
TQB2450 注射液	正大天晴药业集团	肺癌、膀胱癌、非霍奇金淋巴瘤等	仿制	1 期临床	2022	NA	NA	NA
帕妥珠单抗注射液	正大天晴药业集团	HER2 阳性转移性乳腺癌	生物类似物	1 期临床	2022	Perjeta	罗氏	2,240
雷莫芦单抗注射液	正大天晴药业集团	晚期胃癌/胃食管结合部腺癌、转移非小细胞肺癌、转移性结直肠癌	生物类似物	1 期临床	2022	Cyramza	礼来	758
血液病								
注射用硼替佐米	正大天晴药业集团、南京正大天晴	多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤	三仿	获批生产	2018年7月获批	万珂(Velcade)	强生	1,114
来那度胺胶囊	正大天晴药业集团	多发性骨髓瘤	二仿	申报生产	2019	瑞复美(Revlimid)	新基	8,187

注射用盐酸苯达莫司汀	正大天晴药业集团	慢性淋巴细胞性白血病、B细胞非霍奇金淋巴瘤	二仿	申报生产	2019	Treanda/Bendeka	梯瓦制药	658
注射用阿扎胞苷	正大天晴药业集团	骨髓增生异常综合征	首仿	申报生产	2019	维达莎 (Vidaza)	新基	628
注射用重组人凝血因子VIII	正大天晴药业集团	甲型血友病	生物类似物、首仿	完成 III 期临床	2019	拜科奇 (Kogenate)	拜耳	1,190
泊马度胺胶囊	正大天晴药业集团	多发性骨髓瘤	首仿	申报生产	2019	Imnovid/Pomalyst	新基	1,614
注射用马来酸匹杉醇	正大天晴药业集团	非霍奇金淋巴瘤	仿制	III 期临床	2020	Pixuvri	Cell Therapeutics	NA
利妥昔单抗注射液	正大天晴药业集团	非霍奇金淋巴瘤	生物类似药	III 期临床	2021	美罗华 (Rituxan/Mabthera)	罗氏	6,131
呼吸系统								
吸入用布地奈德混悬液	正大天晴药业集团	哮喘	首仿	申报生产	2019	普米克令舒 (Pulmicort Respules)	阿斯利康	1,176
沙美特罗替卡松粉吸入剂	正大天晴药业集团	哮喘、慢性阻塞性肺疾病	首仿	申报生产	2019	舒利迭 (Seretide/Advair)	葛兰素史克	4,318
酒石酸阿福特罗雾化吸入溶液	正大天晴药业集团	慢性阻塞性肺疾病	首仿	完成 BE 试验	2020	Brovana	住友制药	NA
茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂	正大天晴药业集团	慢性阻塞性肺疾病	首仿	BE 试验	2020	杰润 (Ultibro)	诺华	411
乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂	正大天晴药业集团	慢性阻塞性肺疾病	首仿	申报临床	2021	欧乐欣 (ANORO)	葛兰素史克	459
糠酸氟替卡松维兰特罗吸入粉雾剂 (I) / (II)	正大天晴药业集团	哮喘、慢性阻塞性肺疾病	首仿	申报临床	2021	万瑞舒 (Relovair)	葛兰素史克	1,352
镇痛								
利多卡因凝胶膏	北京泰德	带状疱疹后遗神经痛	首仿、独家	获批生产	2018年6月获批	Lidoderm	帝国制药	NA
塞来昔布胶囊	正大清江	骨关节炎、风湿关节炎、急性疼痛强直性脊柱炎	首仿	申报生产	2019	西乐葆 (Celebrex)	辉瑞	775
注射用帕瑞昔布钠	正大天晴药业集团、南京正大天晴	手术后疼痛的短期治疗	仿制	获批生产	2018年11月获批	特耐 (Dynastat)	辉瑞	NA
LM-RD09 (利马前列素片, 治疗椎管狭窄, 基于固体微量分散技术平台)	北京泰德	腰椎管狭窄	首仿	生产申请撤回, 待重报	2020	OPALMON/PRORENAL	小野制药/住友制药	NA
心脑血管								
阿加曲班注射液	南京正大天晴	慢性动脉闭塞症	仿制	申报生产	2019	诺保思泰 (Novastan)	泽井制药	NA
替格瑞洛片	正大天晴药业集团、南京正大天晴、正大丰海	急性冠脉综合征	仿制	申报生产	2019	倍林达 (Brilinta)	阿斯利康	1,079
阿哌沙班片	正大天晴药业集团、南京正大天晴	接受过臀部或膝部置换手术患者的血栓预防	仿制	申报生产	2019	艾乐妥 (Eliquis)	百时美施贵宝、辉瑞	7,395
利伐沙班片	正大天晴药业集团,	1.用于择期髋关节或膝关节置换手术成年患	仿制	申报生产	2019	拜瑞妥 (Xarelto)	拜耳	4,060

	南京正大天晴	者,以预防静脉血栓形成(VTE);2.用于治疗成人静脉血栓形成(DVT);3.用于具有一种或多种危险因素的非瓣膜性房颤成年患者,以降低卒中和全身性栓塞的风险							
达比加群酯胶囊	正大天晴药业集团	预防存在以下一个或多个危险因素的非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞	首仿	申报生产	2019	泰毕全 (Pradaxa)	勃林格殷格翰	1,620	
硫酸氢氯吡格雷片	南京正大天晴	心肌梗死、缺血性卒中、外周动脉性疾病、急性冠脉综合征	仿制	申报生产	2019	波立维 (Plavix)	赛诺菲	1,756	
肝病及其他消化系统疾病									
钆塞酸二钠注射液	正大天晴药业集团	检测肝脏局灶性病变	首仿	申报生产	2019	普美显 (Primovist)	拜耳	NA	
注射用左泮托拉唑钠	正大天晴药业集团	急性上消化道出血	仿制	申报生产	2019	NA	NA	NA	
艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊	正大天晴药业集团	胃食管反流性疾病	二仿	申报生产	2019	耐信 (Nexium)	阿斯利康	1,952	
右兰索拉唑肠溶胶囊	正大天晴药业集团	胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎	首仿	申报生产	2019	Dexilant/Kapindex	武田制药	NA	
磷丙替诺福韦片	正大天晴药业集团	慢性乙肝	首仿	申报生产	2021	Vemlidy	吉利德	NA	
索非布韦片	正大天晴药业集团,南京正大天晴	慢性丙肝	仿制	BE 试验	NA (原研专利在审中)	索华迪 (Sovaldi)	吉利德	964	
自身免疫									
托法替布片	正大天晴药业集团、正大清江	类风湿关节炎	首仿	申报生产	2019	尚杰 (Xeljanz)	辉瑞	1,345	
阿达木单抗注射液	正大天晴药业集团	类风湿关节炎、强直性脊柱炎	生物类似物	III 期临床	2020	修美乐 (Humira)	艾伯维/卫材药业	18,427	
糖尿病									
维格列汀片	北京泰德	2型糖尿病	仿制	申报生产	2019	佳维乐 (Galvus)	诺华	1,233	
卡格列净片	正大天晴药业集团	2型糖尿病	仿制	完成 BE 试验	2020	怡可安 (INVOKANA)	强生	1,111	
沙格列汀片	正大天晴药业集团	2型糖尿病	二仿	申报生产	2021	安立泽 (Onglyza)	阿斯利康	611	
磷酸西格列汀片	正大天晴药业集团	2型糖尿病	仿制	申报生产	2022	捷诺维 (Januvia)	默沙东	3,737	
抗感染									
注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	正大天晴药业集团	革兰氏阴性菌感染	仿制	申报生产	2019	Coly-Mycin	Alpharma ApS	NA	
注射用醋酸卡泊芬净	正大天晴药业集团	真菌感染	仿制	申报生产	2019	科赛斯 (Cancidas)	默沙东	422	
恩曲他滨替诺福韦片	正大天晴药业集团	HIV-1 感染	仿制	申报生产	2019	舒发泰 (Truvada)	吉利德	3,134	
泊沙康唑胶囊	正大天晴药业集团	真菌感染	仿制	完成 BE 试验	2020	诺科飞 (Noxafil)	默沙东	636	
其它									
醋酸加尼瑞克注射液	正大天晴药业集团	在接受辅助生殖技术(ART)控制性卵巢刺激(COS)方案的妇女中使用,用于预防过早出现促黄体激素(LH)峰	首仿	获批生产	2018年2月获批	Orgalutran	默沙东	NA	
他达拉非片	南京正大天晴	男性勃起功能障碍	仿制	申报生产	2019	希爱力 (Cialis)	礼来	2,323	

数据来源: 丁香园、公司公告、广发证券发展研究中心

加速转型创新

公司的研发策略由仿制药向创新药转型，2016年以来，公司有20个创新药获批临床，大部分是小分子创新药。目前大部分的在研创新药处于临床1期。因此，我们预期公司创新药的研发收获期将在2022年左右。

表 3: 中国生物制药在研创新药 (已获批临床)

药品名称	化药/生物药	靶点	适应症	临床进展	获批临床时间
盐酸安罗替尼胶囊	化药	VEGFR, PDGFR, FGFR, c-Kit, Met	非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、甲状腺癌、食管鳞癌、肝癌、结直肠癌、肾癌、鼻咽癌、骨肿瘤、黑色素瘤等	非小细胞肺癌适应症获批上市，软组织肉瘤、小细胞肺癌提交上市申请，其它适应症在临床试验中	2011/4/1
AL2846 胶囊	化药	VEGFR、MET、AXL	晚期恶性肿瘤	I 期临床试验	2016/2/29
TQ-B3234 胶囊	化药	Mek 1/2	恶性肿瘤	I 期临床试验	2016/3/25
TQ-B3395 胶囊	化药	PAN-HER	非小细胞肺癌	I 期临床试验	2016/4/7
TQ-B3139 胶囊	化药	ALK、c-Met、ROS	晚期恶性肿瘤	I 期临床试验	2016/8/1
TQ-B3101 胶囊	化药	ALK、c-Met、ROS	晚期恶性肿瘤	I 期临床试验	2016/8/4
TQ-F3083 胶囊	化药	DPP-4	糖尿病	I 期临床试验	2016/12/8
注射用 TQ-B3203	化药	TOP I	晚期实体瘤	I 期临床试验	2017/4/17
TQ-B3233 胶囊	化药	RafB	晚期恶性黑色素瘤	I 期临床试验	2017/4/20
TQ-B3525 片	化药	PI3K	复发或难治性淋巴瘤和晚期实体瘤	I 期临床试验	2017/6/9
TQ-A3334 片	化药	TLR7	乙肝	Ia 期临床试验	2017/7/6
TQB2450 注射液	生物药	PD-L1	非小细胞肺癌、肝癌、胃癌等	I 期临床试验	2017/11/1
TQ-A3326 片	化药	NS5A	丙肝	获批临床	2017/11/30
TQ05510 胶囊	化药	NA	用于 II 型糖尿病的治疗	Ia 期临床试验	2018/1/4
TQB3456 片	化药	EGFR	非小细胞肺癌	I 期临床试验	2018/1/10
TQB3455 片	化药	IDH2	白血病	获批临床	2018/4/10
TQB3616 胶囊	化药	CDK4/6	NA	获批临床	2018/4/10
TQ05105 片	化药	NA	NA	获批临床	2018/4/27
注射用 TQB3474	化药	NA	NA	获批临床	2018/6/28
TQA3526 片	化药	NA	NA	获批临床	2018/7/13
FHND9041 胶囊	化药	NA	NA	获批临床	2018/8/13

数据来源: 丁香园、广发证券发展研究中心

安罗替尼有望成为重磅品种

研发十年磨一剑

安罗替尼从2007年开始申请化合物专利，2011年获得NMPA批准开展临床试验，2015年完成III期临床研究，2018年6月在中国上市，安罗替尼的研发历程可谓十年

磨一剑。

图13: 安罗替尼研发历史



数据来源: 公司公告、NMPA、FDA、广发证券发展研究中心

安罗替尼于2018年6月1日在中国上市，首个获批适应症为非小细胞肺癌的三线治疗，即用于既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期非小细胞肺癌。

安罗替尼 (Anlotinib, 商品名: 福可维)，是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs)，能有效抑制VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit等激酶，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用。

根据发表在Journal of Hematology & Oncology的文章“Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development”，相较索拉非尼 (Sorafenib)、舒尼替尼 (Sunitinib)、培唑帕尼 (Pazopanib) 等TKIs，安罗替尼的靶点抑制更加全面，可以抑制VEGFR1/2/3, FGFR1-4, PDGFR α/β, c-KIT, Ret等多个靶点。

表 4: 安罗替尼能够抑制 VEGFR、FGFR、PDGFR 多个靶点

	VEGFR			PDGFR		FGFR				Others
	1	2	3	α	β	1	2	3	4	
索拉非尼	+	+	+	-	+	-	-	-	-	RET(+), c-KIT(+), FLT3(+)
舒尼替尼	+	+	+	+	+	-	-	-	-	FLT3(+), c-KIT(+), RET(+), CSF1R(+)
阿昔替尼	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
瓦他拉尼	+	+	+	-	+	-	-	-	-	c-KIT(+)
尼达尼布	+	+	+	+	+	+	+	+	-	FLT3(+), Src(+)
培唑帕尼	+	+	+	+	+	+	-	-	-	c-KIT(+)
安罗替尼	+	+	+	+	+	+	+	+	+	c-KIT(+)

数据来源: Shen et al. Journal of Hematology & Oncology (2018) 11:120、广发证券发展研究中心，(注: + = target, - = no target)

安罗替尼的靶点抑制活性强。安罗替尼对VEGFR、FGFR、PDGFR靶点的抑制活性普遍优于索拉非尼、舒尼替尼、阿帕替尼以及呋喹替尼。以抑制VEGFR2为例，安罗替尼的IC₅₀为0.2nM，抑制活性比阿帕替尼高10倍，比索拉非尼高500倍。

表 5: 安罗替尼抑制 VEGFR、FGFR、PDGFR 的 IC₅₀

Kinases	IC ₅₀ (nM, mean± SD)				
	安罗替尼	索拉非尼	舒尼替尼	阿帕替尼	吡咯替尼
VEGFR1	26.9±7.7	441.9±17.8	71.5±12.8	70	33
VEGFR2	0.2±0.1	114.9±40.0	4.0±2.9	2	35
VEGFR3	0.7±0.1	354.3±40.8	15.7±2.1	-	0.5
c-Kit	14.8±2.5	431.5±212.8	11.0±1.5	420	458
PDGFRα (h)	167	-	-	-	-
PDGFRα (D842V)(h)	19	-	-	-	-
PDGFRα (V561D)(h)	3	-	-	-	-
PDGFRβ	115.0±62.0	198.1±3.1	7.7±2.2	537	>10,000
FGFR1	40.4	771.3	-	>10,000	181
FGFR2	1.8	178.5	-	-	-
FGFR3	48.6	1362	-	-	-
FGFR4	53.3	>3,000	-	-	-
EGFR	2562.0±1698.5	>10,000	>10,000	-	>30,000
HER2	>10,000	>10,000	>10,000	-	-

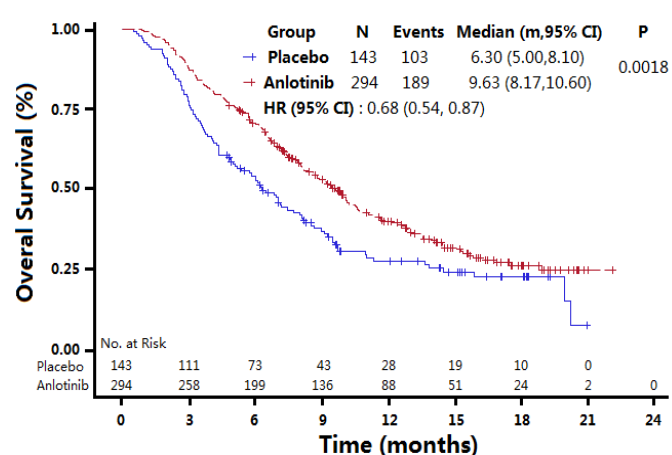
数据来源: Cancer Science、广发证券发展研究中心

填补非小细胞肺癌领域的空白市场

安罗替尼在中国的首个获批适应症为非小细胞肺癌的三线治疗。目前国内缺乏针对非小细胞肺癌三线治疗的标准方案，安罗替尼有望填补此项空白。

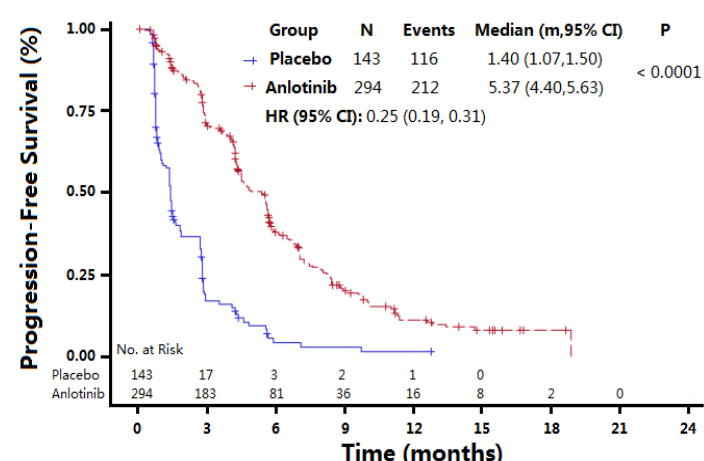
ALTER0303是在中国进行的一项安罗替尼用于3线治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的III期临床试验。该试验结果表明，与安慰剂组相比，安罗替尼组患者的无进展生存期 (PFS) 显著延长3.97个月 (5.37个月 vs 1.40个月, p < 0.0001)，安罗替尼组的总生存期 (OS) 延长3.33个月 (9.63个月 vs 6.30个月, p = 0.0018)。

图14: 安罗替尼ALTER0303临床3期结果 - 总生存期 (OS)



数据来源: Han, Baohui, et al. JAMA oncology (2018)、广发证券发展研究中心

图15: 安罗替尼ALTER0303临床3期结果 - 无进展生存期 (PFS)



数据来源: Han, Baohui, et al. JAMA oncology (2018)、广发证券发展研究中心

对于EGFR突变阳性和EGFR野生型的患者，安罗替尼均能带来OS和PFS方面的获益。对于EGFR突变阳性的患者，安罗替尼组的PFS延长4.74个月 (5.57个月 vs

0.83个月, $p < 0.0001$), OS延长4.43个月(10.70个月 vs 6.27个月, $p = 0.0227$)。对于EGFR野生型患者,安罗替尼组的PFS延长3.80个月(5.37个月 vs 1.57个月, $p < 0.0001$), OS延长2.40个月(8.87个月 vs 6.47个月, $p = 0.0282$)。试验证明,同样接受安罗替尼的治疗,EGFR 突变型患者相比于野生型患者的生存获益更大。

表 6: 安罗替尼对不同基因型患者的分组临床试验结果

	EGFR 突变阳性				EGFR 突变阴性			
	治疗组	安慰剂	P 值	HR	治疗组	安慰剂	P 值	HR
患者人数	93	45	—	—	201	98	—	—
OS	10.7	6.27	0.0227	0.59 (0.37,0.93)	8.87	6.47	0.0282	0.73 (0.55,0.97)
PFS	5.57	0.83	<0.0001	0.15 (0.09,0.24)	5.37	1.57	<0.0001	0.29 (0.22,0.39)

数据来源: Han, Baohui, et al. JAMA oncology (2018)、广发证券发展研究中心

更加难得的是,腺癌和非腺癌(鳞癌)患者均能从安罗替尼治疗中获益。腺癌亚组中,与安慰剂组相比,安罗替尼组中位PFS延长4.16个月($p < 0.0001$),中位总生存期延长 2.7个月($p = 0.0051$)。在鳞癌亚组中,安罗替尼组中位PFS 延长 2.93个月($p = 0.001$),中位总生存期延长 4.7个月($p = 0.0932$)。

目前鳞癌的治疗方法非常有限,咯血一直是鳞癌患者面临的较为严重的副作用。贝伐珠单抗由于咯血的风险,目前只能用于非鳞癌患者。

安罗替尼的3期临床研究(ALTER0303)结果显示,3级及以上的咯血不良事件中,安罗替尼组有5例(占比10.64%),安慰剂组有1例(3.45%)。安罗替尼组大咯血比例较低,是比较安全的。

表 7: 安罗替尼对腺癌及鳞癌的分组试验结果

	腺癌				鳞癌			
	安罗替尼 n=228	安慰剂 n=108	HR	P	安罗替尼 n=47	安慰剂 n=29	HR	P
疗效								
mPFS, 月	5.53	1.37	0.21	<0.0001	5.63	2.7	0.39	0.001
MOS, 月	9.63	6.93	0.67	0.0051	10.7	6	0.63	0.0932
ORR, %	9.65	0.93		0.002	8.51	0		0.2933
DCR, %	82.89	33.33		<0.0001	72.34	51.52		0.0866
3级或以上 AE, n%								
低钠血症	13 (5.70%)	4 (3.70%)			9 (19.15%)	1 (3.45%)		
手足综合症	8 (3.51%)	0 (0%)			1 (2.13%)	0 (0%)		
高血压	28 (12.28%)	0 (0%)			9 (19.15%)	0 (0%)		
咯血	3 (1.32%)	1 (0.93%)			5 (10.64%)	1 (3.45%)		

数据来源: Han, Baohui, et al. JAMA oncology (2018)、广发证券发展研究中心

软组织肉瘤、小细胞肺癌适应症已经报产, 临床数据优异

2018年9月,公司向NMPA递交了安罗替尼的第二个适应症的上市申请,用于治

疗软组织肉瘤（STS）。软组织肉瘤发病率低，但由于恶性程度高、预后差，一直以来都是临床实践中的治疗难点。晚期或转移性软组织肉瘤患者，推荐使用的一线治疗方案为多柔比星单药或联合其他细胞毒药物化疗。对于二线全身治疗目前国内缺乏标准的治疗方案。

目前，培唑帕尼是唯一获得美国FDA批准用于二线治疗软组织肉瘤的小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。但是，培唑帕尼目前在中国尚未获得软组织肉瘤适应症的批准。安罗替尼有望填补我国在晚期软组织肉瘤二线治疗上的空白，并成为标准治疗方案。

安罗替尼用于二线治疗软组织肉瘤的随机、双盲、安慰剂对照的多中心IIB期临床试验ALTER 0203的结果表明，安罗替尼组的中位PFS较安慰剂组显著延长4.80个月（6.27个月 vs 1.47个月， $p < 0.0001$ ）。

表 8：安罗替尼治疗软组织肉瘤 IIB 期临床试验（ALTER 0203）

研究结果	安罗替尼	安慰剂	HR, P
中位 PFS, 月 (95%CI)	6.27 (4.30-8.40)	1.47 (1.43-1.57)	HR = 0.33, P < 0.0001
ORR (客观缓解率)	10.13%	1.33%	P = 0.0145
DCR (疾病控制率)	55.70%	22.67%	P < 0.0001

数据来源：ASCO 2018、广发证券发展研究中心

ALTER 0203研究共纳入 233 例患者，涵盖了多种软组织肉瘤组织学类型，如滑膜肉瘤（SS）、腺泡状软组织肉瘤（ASPS）、平滑肌肉瘤（LMS）等。各亚组患者均有显著的生存获益，但不同的亚组预后不同，对于安罗替尼治疗的敏感性也不相同。获益最为明显的是腺泡状软组织肉瘤患者，安罗替尼组中位PFS延长15.23个月（18.23个月vs 3个月， $p < 0.0001$ ）。滑膜肉瘤亚组中，安罗替尼组和安慰剂组的中位PFS分别为5.73个月和1.43个月， $p < 0.0001$ 。平滑肌肉瘤亚组中，两组的中位PFS分别为5.83个月和1.43个月， $p < 0.0001$ 。

表 9：安罗替尼治疗软组织肉瘤 IIB 期临床试验（ALTER 0203）各亚组结果

亚组	安罗替尼组 mPFS	安慰剂组 mPFS	HR, P
SS (n =57)	5.73 月	1.43 月	HR = 0.2, P < 0.0001
ASPS (n = 56)	18.23 月	3.00 月	HR = 0.14, P < 0.0001
LMS (n=41)	5.83 月	1.43 月	HR = 0.19, P < 0.0001

数据来源：ASCO 2018、广发证券发展研究中心；注：SS=滑膜肉瘤、ASPS=腺泡状软组织肉瘤、LMS=平滑肌肉瘤

小细胞肺癌

2018年11月，公司向NMPA递交了安罗替尼的第三个适应症的上市申请，用于治疗小细胞肺癌（SCLC）。目前，晚期小细胞肺癌的治疗仍以化疗和放疗为主。据统计，仅20%的SCLC患者接受三线治疗，三线治疗的ORR不足30%，且患者的预后较差，mOS为4.0-5.0个月。

在2018年World Conference on Lung Cancer (WCLC)会议上, 研究者公布了一项安罗替尼用于三线及三线以上治疗小细胞肺癌的随机、双盲、安慰剂对照、多中心II期临床试验的初步结果。截至2018年6月30日, 安罗替尼组的PFS相较于安慰剂组提高了3.4个月(4.1个月 vs 0.7个月, $p < 0.0001$)。在疾病控制率方面, 安罗替尼和安慰剂治疗组分别为71.6%和13.2%。

多个适应症齐发力

安罗替尼目前获批用于晚期非小细胞肺癌的3线治疗。目前安罗替尼还在进行多个非小细胞肺癌的临床试验, 包括研究者发起的临床试验 (Investigator initiated clinical trial, IIT), 目的是探索安罗替尼用于2线治疗甚至1线治疗的效果, 包括: 1) 安罗替尼联用多西他赛用于EGFR突变野生型的晚期非小细胞肺癌的2线治疗; 2) 安罗替尼单药对照多西他赛用于EGFR突变野生型的晚期非小细胞肺癌的2线治疗; 3) 安罗替尼联用EGFR-TKIs用于EGFR突变阳性的晚期非小细胞肺癌的1线治疗。

除了非小细胞肺癌、软组织肉瘤、小细胞肺癌, 安罗替尼还在开展多个适应症的临床试验。目前已开展注册临床研究的还有甲状腺髓样癌、结直肠癌、肾细胞癌、分化型甲状腺癌、晚期食管鳞癌、晚期胃癌、晚期肝癌等。

安罗替尼在海外的临床试验也在快速推进。安罗替尼用于治疗卵巢癌在2015年获得了FDA的孤儿药认定, 软组织肉瘤适应症于2017年获得了FDA的孤儿药认定。目前, 安罗替尼在美国用于治疗软组织肉瘤的临床试验进入了3期, 用于治疗子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌的临床试验进入了2期。

表 10: 安罗替尼的部分临床试验

适应症	临床试验	研究方案	临床阶段	临床试验注册地	试验状态	几线治疗	临床试验登记号	实际(计划)入组例数	备注
	盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的研究	单药	2期	中国	已完成	三线	CTR20150454	439	
	盐酸安罗替尼胶囊治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性	单药	2期	中国	已完成	三线	CTR20130315	117	
	在安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的2、3期临床研究中通过检测血液循环中内皮细胞亚群及血液灌注指标的变化预测疗效	单药	2/3期	中国	完成招募	三线	NCT02029209	110	
非小细胞肺癌	安罗替尼联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的2期临床研究	联合化疗	2期	中国	尚未招募	二线	NCT03589950	60	IIT
	EGFR-TKIs联合安罗替尼作为晚期EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗	联合EGFR-TKIs	2期	中国	正在招募	一线	NCT03720873	90	IIT
	安罗替尼联合多西他赛在非驱动性突变非鳞状非小细胞肺癌	联合多西他赛	2期	中国	正在招募	二线	NCT03646968	43	IIT
	安罗替尼联合多西他赛治疗EGFR野生型晚期非小细胞肺癌	联合多西他赛	2期	中国	尚未招募	二线	NCT03624309	84	IIT

	安罗替尼对比多西他赛治疗 EGFR 野生型晚期非小细胞肺癌的 2 期临床研究	单药对比多西他赛	2 期	中国	尚未招募	二线	NCT03703596	88	IIT
小细胞肺癌	盐酸安罗替尼胶囊治疗小细胞肺癌患者 II 期临床试验	单药	2 期	中国	已完成	三线	CTR20170146	120	
	盐酸安罗替尼胶囊治疗软组织肉瘤的研究	单药	2 期	中国	已完成	二线	CTR20150531	233	
	盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期软组织肉瘤的研究	单药	2 期	中国	已完成	二线	CTR20130324	166	
软组织肉瘤	安罗替尼治疗转移性或晚期肺泡软组织肉瘤、平滑肌瘤和滑膜肉瘤的 3 期临床研究	晚期肺泡软组织肉瘤: 单药 平滑肌瘤和滑膜肉瘤: 单药对比氮烯唑胺	3 期	美国 (Advenchen Laboratories 主导)	正在招募	一线	NCT03016819	219	
	盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期甲状腺髓样癌的研究	单药	2 期	中国	完成招募	一线	CTR20130323	58	
甲状腺癌	盐酸安罗替尼胶囊甲状腺髓样癌患者 IIB 期临床试验	单药	2b 期	中国	正在招募	二线	CTR20150736	90	
	盐酸安罗替尼胶囊治疗分化型甲状腺癌患者 II 期临床试验	单药	2 期	中国	正在招募	二线	CTR20150735	120	
结直肠癌	安罗替尼治疗转型性结直肠癌的临床研究	单药	2b 期	中国	完成招募	二线	CTR20140777	421	
	安罗替尼治疗 TKI 治疗失败或不能耐受的晚期肾癌患者的临床研究	单药	2 期	中国	完成招募	二线	CTR20150331	43	
肾癌	安罗替尼对比舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌的 2 期临床研究	单药对比舒尼替尼	2 期	中国	完成招募	一线	CTR20150129	180	
	安罗替尼联合伊立替康治疗食管鳞癌的临床研究	联合伊立替康	2 期	中国	尚未招募	二线	NCT03387904	120	IIT
食管鳞癌	安罗替尼治疗食管鳞癌的 2 期临床研究	单药	2 期	中国	正在招募	二线	CTR20160078	144	
	安罗替尼治疗晚期胃肠胰神经内分泌瘤 II 期临床研究	单药	2 期	中国	正在招募	二线	CTR20180291	60	
胃癌	安罗替尼治疗胃癌的临床研究	单药	2 期	中国	正在招募	三线	CTR20160073	378	
	安罗替尼治疗复发性或转移性子宫内膜癌、卵巢癌或宫颈癌患者的 1/2a 期临床研究	单药	1/2a 期	美国 (Advenchen Laboratories 主导)	正在招募	二线	NCT02558348	63	
妇科肿瘤	安罗替尼联合含铂化疗方案治疗复发性或转移性子宫内膜癌, 卵巢癌, 输卵管癌, 原发性腹膜癌或宫颈癌患者的 1/2a 期临床研究	联合 TP 方案(紫杉醇与顺铂)	1/2a 期	美国 (Advenchen Laboratories 主导)	正在招募	二线	NCT02584478	48	

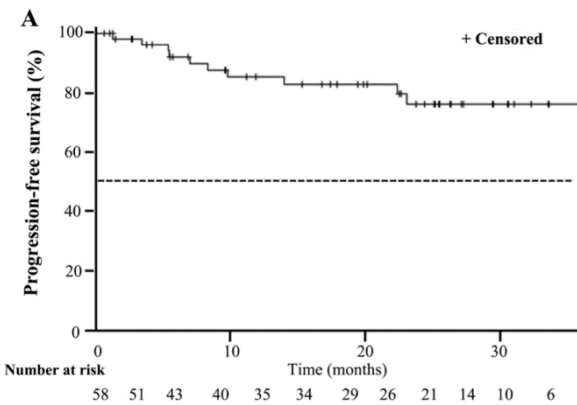
肝癌	安罗替尼治疗肝癌 2 期临床研究	单药	2 期	中国	NA	一线	NCT02809534	60	
鼻咽癌	盐酸安罗替尼胶囊联合 GP 方案治疗鼻咽癌的临床研究	联合 GP 方案(吉西他滨加顺铂)	2 期	中国	正在招募	一线	CTR20181165	336	
骨肿瘤	盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期骨肿瘤 II 期临床试验	单药	2 期	中国	正在招募	二线	CTR20181003	45	
淋巴瘤	安罗替尼治疗晚期或不耐受自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤的临床研究	单药	2 期	中国	正在招募	二线	NCT03618238	20	IIT
头颈部腺癌	安罗替尼治疗复发/转移性头颈部腺癌的临床研究	单药	2 期	中国	尚未招募	一线	NCT03591666	51	IIT
尤文肉瘤	安罗替尼联合伊立替康治疗尤文肉瘤的临床研究	联合伊立替康	2 期	中国	正在招募	二线	NCT03416517	22	IIT

数据来源: Clinicaltrial.gov、药物临床试验登记与信息公示平台、广发证券发展研究中心

甲状腺髓样癌

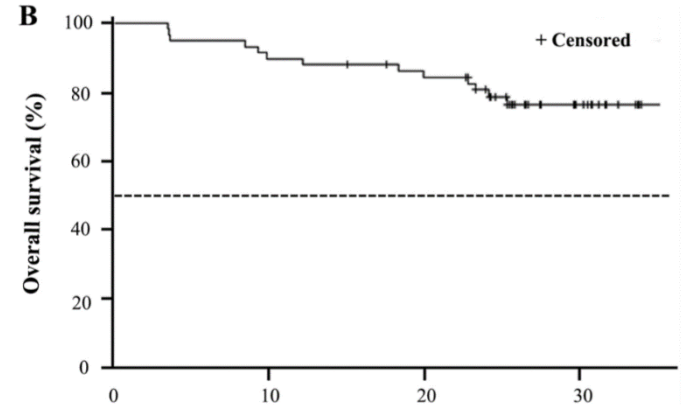
在安罗替尼用于一线治疗甲状腺髓样癌的 II 期单臂临床试验 (ALTN-01-IIA) 中, 截止 2015 年 5 月, 共 58 位患者入组试验, 中位随访时间为 9.8 个月。大多数患者的疾病得到了稳定的控制, 24 周、36 周和 48 周的疾病控制率 (DCR) 分别为 92.2%、87.8% 和 84.5%。接受安罗替尼治疗后, 12 个月、24 个月及 36 个月的生存率分别为 89.7%、78.6% 和 76.4%。中位 PFS 和中位 OS 尚未达到。

图 16: 安罗替尼 1 线治疗甲状腺髓样癌的 PFS 曲线



数据来源: Sun, Yongkun, et al. Thyroid ja (2018)、广发证券发展研究中心

图 17: 安罗替尼 1 线治疗甲状腺髓样癌 OS 曲线



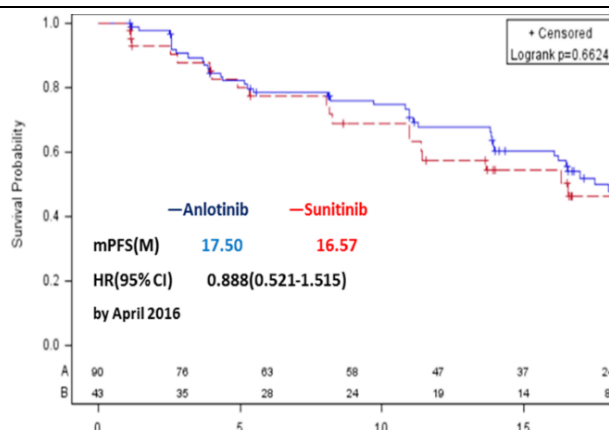
数据来源: Sun, Yongkun, et al. Thyroid ja (2018)、广发证券发展研究中心

肾细胞癌

在安罗替尼用于一线治疗晚期肾细胞癌的随机、双盲、阳性药物平行对照、多中心 II 期临床试验 (ALTN-06-IIA) 中, 安罗替尼的疗效与舒尼替尼相当, 中位 PFS 分别为 17.5 个月和 16.57 个月。同时, 安罗替尼和舒尼替尼的客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 也表现相当。安罗替尼和舒尼替尼的 ORR 分别为 24.4% 和 23.3%。6 周的 DCR 分别为 97.8% 和 93.0%。服用安罗替尼的患者与服用舒尼替尼的患者相比, 其 III-IV 级副作用的发生率较低, 有统计学差异 (28.9% vs 55.8%), 尤其是血小板

减少症（0 vs 11.6%）、中性粒细胞减少症（0 vs 9.3%）。

图18: 安罗替尼一线治疗晚期肾细胞癌与舒尼替尼头对头II期临床试验结果

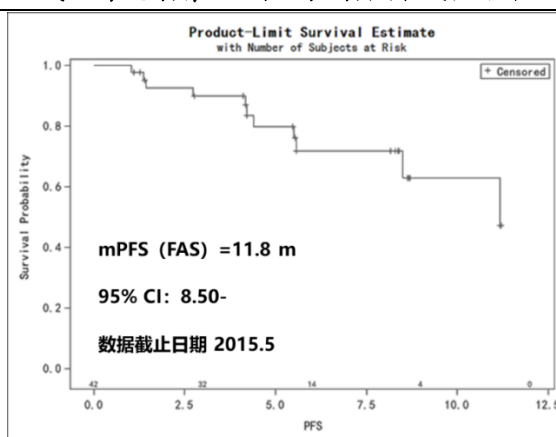


数据来源: ASCO 2016、广发证券发展研究中心

在一项单臂多中心II期临床试验评估安罗替尼治疗既往接受TKI治疗无效的mRCC患者的有效性试验中，研究共纳入43例既往接受索拉非尼或舒尼替尼治疗病情进展或不能耐受的患者（1例患者在开始治疗前退出研究）。

研究数据截止至2015年5月15日。整组患者的中位PFS为11.8个月（95%CI 8.5-），既往接受TKI治疗病情进展者中位PFS为8.5个月（95%CI 4.4-），既往接受TKI治疗不能耐受者的中位PFS尚未达到。

图19: 安罗替尼二线治疗晚期肾细胞癌的II期临床试验结果



数据来源: ASCO 2016、广发证券发展研究中心

结直肠癌

根据2018年国家癌症中心发表的最新统计数据，我国结直肠癌发病率在全部恶性肿瘤中位居第三位，死亡率位居第五位。其中每年新发病例37万，死亡病例18万。结直肠癌患者中，约有50%会发展成晚期结直肠癌（mCRC）。过去20年，随着治疗手段及药物的发展，晚期结直肠癌患者的生存期已经延长到了30个月左右。在经过一、二线标准治疗后，仍有约2/3的晚期患者一般状态良好，需要进一步诊治。然而，三线及后线治疗可选的有效治疗药物非常有限。

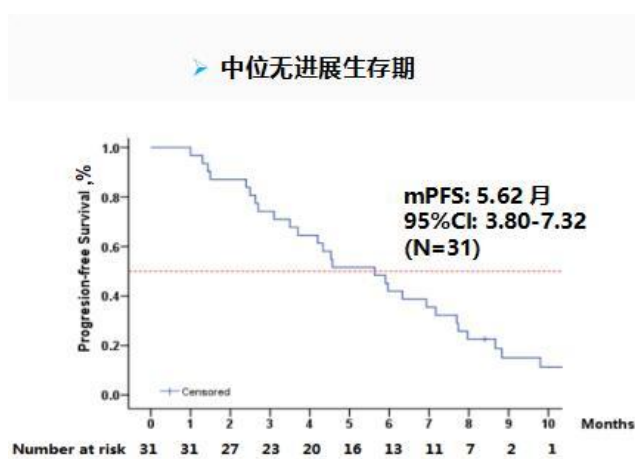
在安罗替尼治疗用于二线治疗转移性结直肠癌的单臂、II期临床研究中，截至2016年10月，安罗替尼单药治疗的ORR为6.45%，中位PFS为5.62个月（95%CI: 3.80-7.32），中位OS为9.33个月（95%CI: 8.64-10.21）。

对比无贝伐单抗用药史组和有贝伐单抗用药史的亚组数据，mPFS分别为5.97个月 vs 4.13个月，p=0.31，无显著差异。因此，贝伐单抗用药史可能并不影响安罗替尼的PFS获益。

图20: 安罗替尼2线治疗转移性结直肠癌的疗效指标

安罗替尼 (N = 31)	
ORR (客观缓解率, CP+PR), 主要研究指标	6.45%
CR, n(%)	0(0%)
CR, n(%)	2 (6.45%)
SD 增大, n(%)	10 (32.26%)
SD 缩小, n(%)	15 (48.39%)
DCR (CR+PR+SD), %	27 (87.10%)

图21: 安罗替尼2线治疗转移性结直肠癌的PFS曲线



数据来源: CSCO 2018、广发证券发展研究中心

数据来源: CSCO 2018、广发证券发展研究中心

安罗替尼目前还在进行一项II期临床研究，研究安罗替尼二线治疗转移性结直肠癌的随机、双盲、安慰剂对照试验（ALTN-07-IIIB），已经完成了病人入组，共计入组421人。

非小细胞肺癌的峰值销售额有望达到约 29 亿元

安罗替尼于2018年6月1日在中国上市，首个获批适应症为非小细胞肺癌。软组织肉瘤、小细胞肺癌适应症已经申报生产，预计将于2019年获批。

2018年10月10日，安罗替尼通过价格谈判进入国家医保目录，价格从886元/12mg下降至487元/12mg，价格降幅为45%。医保支付范围限既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。纳入医保之后，安罗替尼的市场渗透率有望迅速提升。

目前，肺癌的靶向治疗手段主要包括：EGFR-TKI（表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂）、ALK-TKI（间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂）、抗VEGF单抗（抗血管内皮生长因子单克隆抗体）、PD-(L)1单抗（抗细胞程序性死亡受体1/配体1单克隆抗体）等。安罗替尼是中国首个获批非小细胞肺癌适应症的VEGF-TKI。

中国大约40-50%的非小细胞肺癌患者有EGFR基因突变，约3-7%的患者有ALK基因突变。吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼是第一代EGFR-TKI（表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂），用于EGFR突变阳性的晚期非小细胞肺癌的一线/二线治疗。然而，患者通常会在接受第一代EGFR-TKI治疗的8-13个月后发现耐药。2017年3月，NMPA批准第三代EGFR-TKI奥希替尼上市，用于既往经EGFR-TKI治疗时或治疗后

出现疾病进展，并且存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌。T790M突变是一代EGFR-TKI的主要耐药机制之一，占比超过50%。

抗PD-1单抗等免疫疗法近期在中国获批上市。百时美施贵宝的欧狄沃 (Opdivo, 纳武单抗) 已经于2018年6月获得NMPA批准，用于治疗EGFR基因突变阴性和ALK阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。此外，默沙东的可瑞达 (Keytruda, 帕博利珠单抗) 于2018年7月获得NMPA批准，用于前一种疗法治疗失败的不可切除性或转移性黑色素瘤。

美国FDA已经批准可瑞达 (Keytruda) 1) 单药用于PD-L1高表达 ($\geq 50\%$)，EGFR基因突变阴性和ALK阴性的转移性非小细胞肺癌的一线治疗，2) 与培美曲塞和铂类化疗联合用于一线治疗转移性，且不存在EGFR或ALK基因突变的非鳞癌非小细胞肺癌，3) 单药用于存在PD-L1表达 ($\geq 1\%$)、经铂类化疗方案后疾病进展的转移性非小细胞肺癌；并且EGFR基因突变阳性和ALK阳性的转移性非小细胞肺癌患者需在使用靶向疗法进展后使用Keytruda。

表 11: 肺癌的靶向及免疫疗法总结

类型	通用名	商品名	厂商	靶点	中国批准时间	中国获批适应症 (肺癌相关)	医保目录	价格	治疗费用 (元/月)
EGFR-TKI	吉非替尼	易瑞沙 (Iressa)	阿斯利康	EGFR	2005	EGFR 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗	Y	2280 元/ (250mg*10 片)	6,840
	厄洛替尼	特罗凯 (Tarceva)	罗氏	EGFR	2007	既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移的非小细胞肺癌	Y	1275.75 元/ (150mg*7 片)	5,468
	埃克替尼	凯美纳 (Conmana)	贝达药业	EGFR	2011	EGFR 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗	Y	1345.05 元/ (125mg*21 片)	5,765
	阿法替尼	吉泰瑞 (Giotrif)	勃林格殷格翰	EGFR	2017	EGFR 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，既往未接受过 EGFR-TKI 治疗；含铂化疗期间或化疗后疾病进展的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌	Y	1400 元/ (40mg*7 片)	6,000
	奥希替尼	泰瑞莎 (Tagrisso)	阿斯利康	EGFR, T790M	2017	既往 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展，并且存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌	Y	15300 元/ (80mg*30)	15,300
ALK-TKI	克唑替尼	赛可瑞 (Xalkori)	辉瑞	ALK	2013	治疗 ALK 阳性的局部晚期和转移的非小细胞肺癌	Y	13152 元/ (250mg*60)	13,152
	塞瑞替尼	赞可达 (Zykadia)	诺华	ALK	2018	此前接受过克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替尼不耐受的 ALK 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者	Y	29700 元 /150mg*150 粒/盒	17,820
	阿来替尼	安圣莎 (Alecensa)	罗氏	ALK	2018	ALK 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	N	NA	NA

	替尼								
抗 VEGF 单抗	贝伐珠单抗	安维汀 (Avastin)	罗氏	VEGF	2015 (非小细胞肺癌适应症)	贝伐珠单抗联合卡铂与紫杉醇用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞非小细胞肺癌	Y	1934.26 元/ (4ml:100mg)	24,869
免疫疗法	纳武利尤单抗	欧狄沃 (Opdivo)	百时美施宝	PD-1	2018	治疗 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	N	9260 元/100mg 4591 元/40mg	36,884
	帕博利珠单抗	可瑞达 (Keytruda)	默沙东	PD-1	2018	前一种疗法治疗失败的不可切除性或转移性黑色素瘤	N	17918 元/100mg, 买 3 赠 3	25,597
VEGF-TKI	安罗替尼	福可维	正大天晴药业集团	VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit	2018	既往至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	Y	3409 元/12mg*7	9,740

数据来源: NMPA、药智网、广发证券发展研究中心

根据发表在《Ca A Cancer Journal for Clinicians》的文章“Cancer Statistics in China, 2015”，中国每年新发肺癌患者约为73万人，是我国发病人群最多的癌症。中国的肺癌患者中，约85%为非小细胞肺癌、约15%为小细胞肺癌。并且，由于环境污染、烹饪油烟、吸烟习惯等原因，中国的肺癌发病率逐年攀升。

中国的非小细胞肺癌患者约有70%左右的患者在发现时即失去手术机会，只能进行化疗或靶向治疗。经手术或根治性放化疗的患者中仍有将近50%的患者发生复发或转移。

无法根治性治疗的患者只能采取靶向治疗或者化疗。综合中国临床肿瘤协会 (CSCO) 的原发性肺癌诊疗指南 (2018版) 以及 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 的非小细胞肺癌指南 (2018版)，转移/复发的晚期患者推荐进行基因筛查，若是EGFR/ALK/ROS1突变阳性的患者，推荐靶向治疗，这一部分人群占比约为50%。

EGFR/ALK/ROS1突变阴性的患者，可以进一步筛查PD-L1的表达。若PD-L1高表达 (即肿瘤比例评分 (Tumor Proportion Score, TPS) $\geq 50\%$)，这部分患者占比约为40%，推荐应用PD-1单抗作为单药一线治疗；对于TPS在1%-49%之间或者PD-L1表达阴性的患者，推荐一线使用化疗，或者化疗联用贝伐单抗 (仅限于非鳞癌患者)。

综上所述，我们总结，非小细胞肺癌患者的诊疗路径主要分成三种：

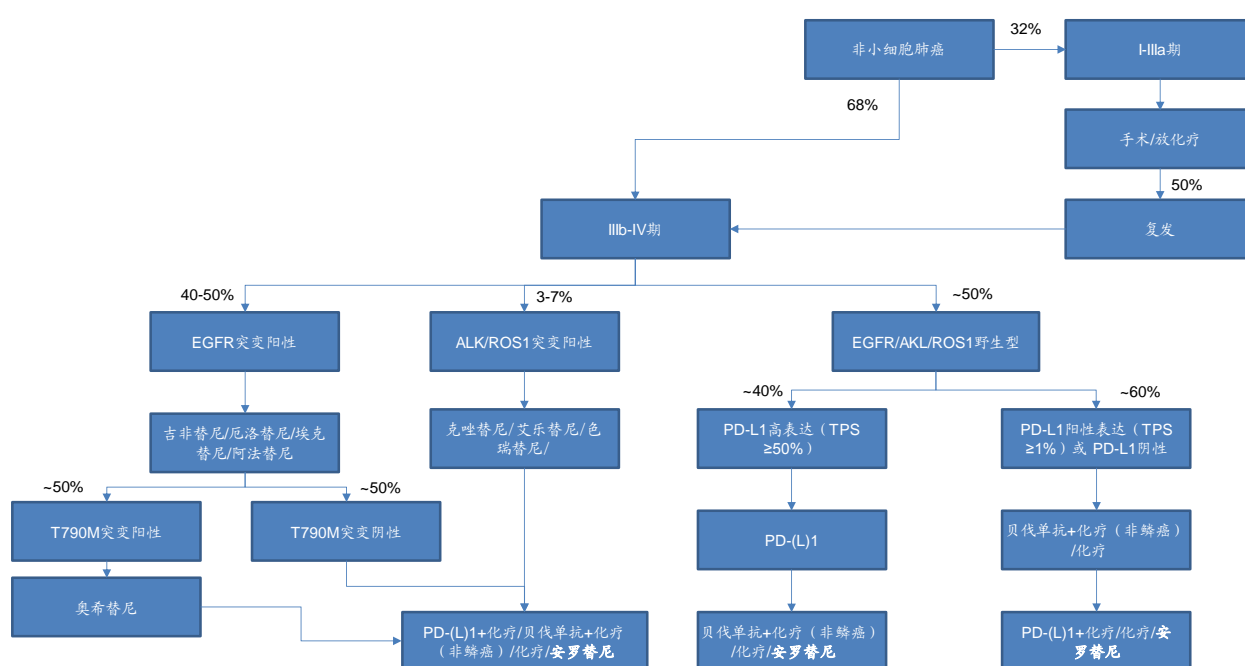
- 1) EGFR/ALK/ROS1基因突变阳性的晚期患者，一线使用相应的靶向治疗，进展后，可以考虑使用PD-(L)1+化疗、贝伐单抗+化疗 (仅限非鳞癌患者)、化疗或者安罗替尼；
- 2) EGFR/ALK/ROS1基因突变阴性，PD-L1高表达的晚期患者，优先使用

PD-1/L1, 进展后, 可以考虑使用贝伐单抗+化疗 (仅限非鳞癌患者)、化疗或者安罗替尼;

- 3) EGFR/ALK/ROS1基因突变阴性, 非PD-L1高表达的晚期患者, 优先使用贝伐单抗+化疗 (仅限非鳞癌患者) 或者化疗, 进展后, 可以考虑使用PD-(L)1+化疗、化疗或者安罗替尼。

我们认为, 安罗替尼针对的人群主要是使用靶向治疗或者免疫治疗之后进展的患者。

图22: 非小细胞肺癌治疗路径



数据来源: CSCO、NCCN、广发证券发展研究中心

我们对安罗替尼在非小细胞肺癌适应症峰值销售额做了情景分析。乐观情景下, 安罗替尼在非小细胞肺癌适应症在2023年达到37亿元的峰值销售额 (税后); 中性情景下为29亿元; 悲观情景下为22亿元。

表 12: 安罗替尼在非小细胞肺癌适应症的峰值销售额情景分析

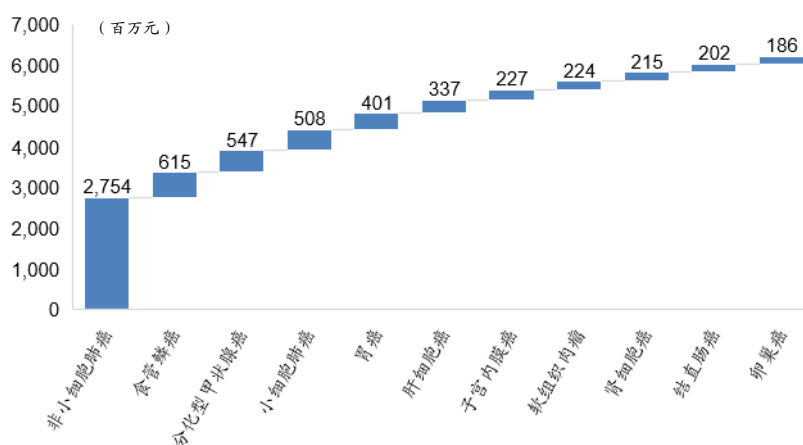
	乐观情景	中性情景	悲观情景
非小细胞肺癌患者新发人数 (2020 年)	69 万人	69 万人	69 万人
I-IIIa 期比例	32%	32%	32%
I-IIIa 期复发的比例	50%	50%	50%
复发患者人数 (假设平均 3 年复发)	11 万人	11 万人	11 万人
非小细胞肺癌患者新发人数 (2023 年)	73 万人	73 万人	73 万人
IIIb-IV 期比例	68%	68%	68%
新发 IIIb-IV 期人数	50 万人	50 万人	50 万人
复发患者+新发晚期患者人数 (2023 年)	61 万人	61 万人	61 万人
- EGFR/ALK/ROS1 阳性患者比例	50%	50%	50%

- EGFR/ALK/ROS1 阳性患者，安罗替尼渗透率	15%	12%	9%
- PD-L1 高表达患者比例	20%	20%	20%
- PD-L1 高表达患者，安罗替尼渗透率	6%	5%	4%
- 野生型患者比例	30%	30%	30%
- 野生型患者，安罗替尼渗透率	18%	15%	12%
每年使用安罗替尼的非小细胞肺癌患者人数	8.6 万人	7.0 万人	5.4 万人
平均使用时长（三线患者 PFS 为 5.4 个月）	6 个月	6 个月	6 个月
预计安罗替尼月均费用（2023 年）	8385 元/月	8048 元/月	7721 元/月
预计 2023 年安罗替尼在非小细胞肺癌的峰值销售额（税后）	37 亿元	29 亿元	22 亿元

数据来源：“Cancer Statistics in China, 2015”、广发证券发展研究中心

安罗替尼目前有多个适应症在进行2期或3期临床试验。非小细胞肺癌适应症已经获批。软组织肉瘤和小细胞肺癌适应症已经申报生产，预计将于2019年获批。其他适应症目前在进行II期临床试验，预计将于2020-21年陆续获批。考虑到安罗替尼新适应症的拓展潜力，乐观假设各适应症均可以获批，安罗替尼有望于2028年（专利期至2028年）实现约62亿元的峰值销售额。悲观假设，仅非小细胞肺癌适应症获批，我们预计安罗替尼将在2023年达到约29亿元的峰值销售额。

图23：安罗替尼各适应症加总销售额预测（2028E）



数据来源：丁香园、药智网、广发证券发展研究中心

吸入剂型研发进度领先，抢占呼吸领域大市场

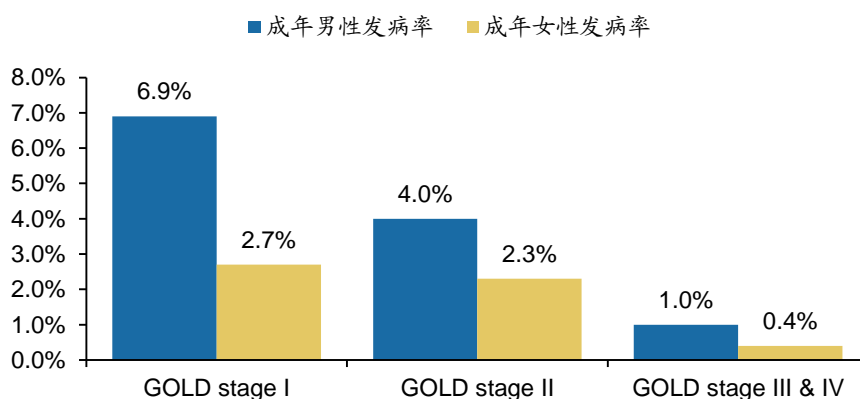
呼吸疾病发病率高，市场规模大

2018年以来，公司有2个吸入剂品种申报生产，包括吸入用布地奈德混悬液、沙美特罗替卡松粉吸入剂。此外，酒石酸阿福特罗雾化吸入溶液已经完成了BE试验，茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂正在进行BE试验。糠酸氟替卡松维兰特罗吸入粉雾剂、乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂已经申报临床。可以预见，未来公司将在吸入剂领域有完善的布局，抢占呼吸领域的庞大市场。

慢阻肺（COPD）是一种以持续气流受限为特征的疾病，主要由于吸烟、环境污染、职业性粉尘污染等原因引起。根据发表在The Lancet的文章“Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study”，在中国，COPD是第三大死亡原因，在2013年导致约90万人死亡。COPD也是中国人群中，继高血压和糖尿病之后的第三大慢性病。2015年，中国成年人患COPD的比例高达8.6%，约有9,990万COPD患者，包括6,840万男性患者以及3,150万女性患者。此外，成年男性当中，I期（轻度）COPD的发病率为6.9%，II期为4.0%，III-IV期（重度）发病率为1.0%；成年女性中，I期发病率为2.7%、II期为2.3%、III-IV期为0.4%。据此，我们估算，我国中重度（II-IV期）COPD患者总人数约为4,450万人，重度（III-IV期）COPD患者约为800万人，患者基数庞大。

COPD的知晓率很低。根据以上这篇文章，中国的COPD患者当中，仅有2.6%的患者知晓，仅有12.0%的COPD患者曾经接受过肺功能检查。即使在已经知晓病情的COPD患者当中，接受过肺功能检查的比例仅为55.8%。

图24：中国COPD发病率



数据来源：The Lancet: “Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study”、广发证券发展研究中心

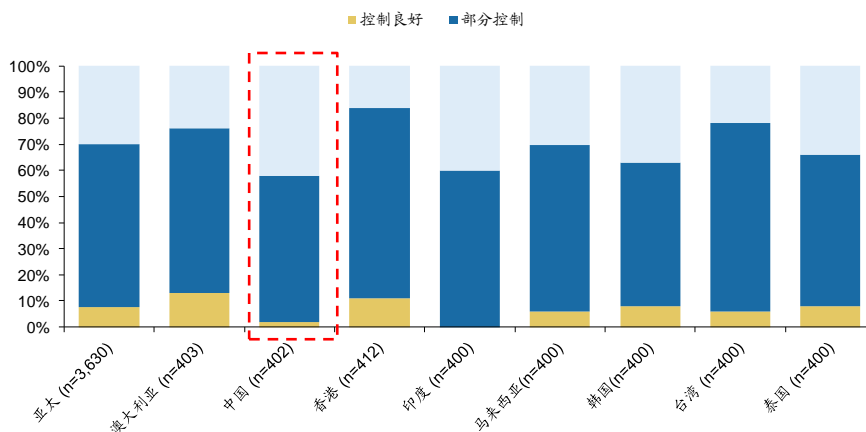
我国慢阻肺的早期诊断不足，大部分患者在初次诊断时就已属于重度甚至是极重度慢阻肺。大部分中国患者尤其是农村地区的患者对疾病症状的耐受程度较高，这些患者通常只有当症状已经十分严重甚至已经发生急性加重时才会就诊。此外，我国对COPD治疗的认知度较低，临床实践中，无论是医生还是患者，随意降低治疗级别、过早停药的现象非常普遍。

我国哮喘的发病率同样较高。根据《中国支气管哮喘防治指南（2016年版）》，目前，全球至少有3亿哮喘患者，中国有约3,000万哮喘患者。并且，我国哮喘患病率逐年上升。2010年在我国8个省市进行的“全国支气管哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查”显示，我国14岁以上人群哮喘患病率为1.14%；其中，北京市（1.19%）、上海市（1.14%）、广东省（1.13%）和辽宁省（1.69%）的哮喘患病率分别较2000-2002年增高了148%、190%、14.5%和20.7%。

哮喘治疗目标在于达到哮喘症状的良好控制，维持正常的活动水平，同时尽可

能减少急性发作、肺功能不可逆损害和药物相关不良反应的风险。然而，根据发表在Respirology的文章“Insights, attitudes and perceptions about asthma and its treatment: Findings from a multinational survey of patients from 8 Asia-Pacific countries and Hong Kong”，中国患者的哮喘控制率较低。只有2%的中国患者的哮喘得到了完全控制，56%的患者为部分控制，42%的患者病情没有得到控制。

图25: 过去4周哮喘控制情况



数据来源: “Insights, attitudes and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from 8 Asia-Pacific countries and Hong Kong”、广发证券发展研究中心

哮喘及COPD的主要用药包括支气管扩张剂、吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS)、磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制剂、白三烯调节剂、全身性激素等。支气管扩张剂可松弛支气管平滑肌、扩张支气管、缓解气流受限，是控制慢阻肺症状的主要治疗措施。主要的支气管舒张剂有β2 受体激动剂、抗胆碱药及甲基黄嘌呤类。

表 13: 哮喘及 COPD 的主要治疗用药

用药类型		典型药物	
支气管扩张剂	β2 受体激动剂	长效 β2 受体激动剂	LABA 沙美特罗、福莫特罗、茚达特罗
		短效 β2 受体激动剂	SABA 沙丁胺醇、特布他林
	抗胆碱药	长效抗胆碱药	LAMA 噻托溴铵
		短效抗胆碱药	SAMA 异丙托溴铵
甲基黄嘌呤/茶碱		多索茶碱	
ICS		布地奈德、氟替卡松、糠酸莫米松、二丙酸倍氯米松、环索奈德、曲安奈德	
PDE-4 抑制剂		罗氟司特	
ICS/LABA 复合制剂		布地奈德/福莫特罗、氟替卡松/沙美特罗、倍氯米松/福莫特罗	
白三烯调节剂 (LTRA)		孟鲁司特	

数据来源: 《支气管哮喘防治指南 (2016年版)》、“Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease”、广发证券发展研究中心

根据《支气管哮喘防治指南 (2016年版)》，糖皮质激素是最有效的控制哮喘气道炎症的药物，吸入为首选给药途径。吸入给药的优点是，药物直接作用于呼吸

道，所需剂量较小，全身性不良反应较少。常用的ICS包括布地奈德、氟替卡松、糠酸莫米松、二丙酸倍氯米松、环索奈德、曲安奈德等。

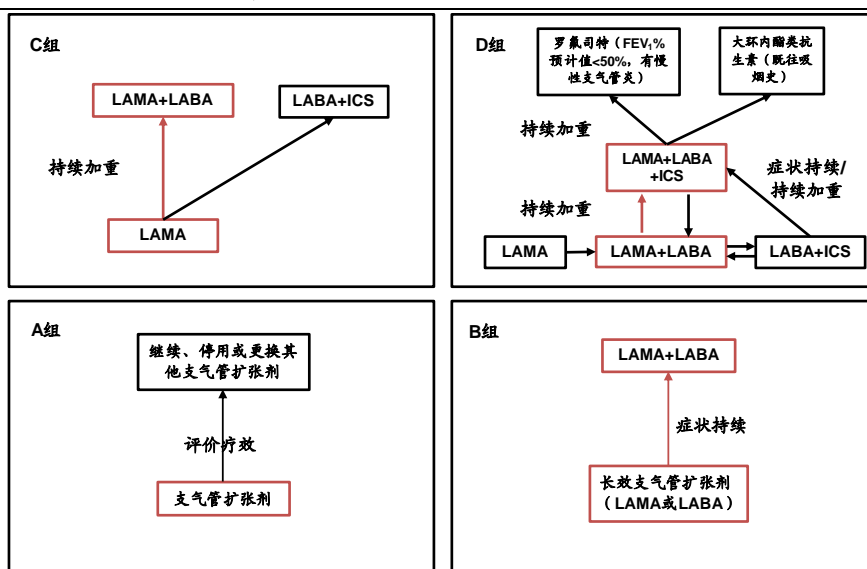
表 14: 哮喘患者长期（阶梯式）治疗方案

治疗方案	第 1 级	第 2 级	第 3 级	第 4 级	第 5 级
推荐选择控制药物	不需使用药物	低剂量 ICS	低剂量 ICS/LABA	中/高剂量 ICS/LABA	加其他治疗，如口服激素
其他选择控制药物	低剂量 ICS	白三烯受体拮抗剂 (LTRA)	中/高剂量 ICS	中/高剂量 ICS/LABA 加 LAMA	加 LAMA
		低剂量茶碱	低剂量 ICS/LABA (或加茶碱)	高剂量 ICS/LTRA (或加茶碱)	IgE 单克隆抗体
缓解药物	按需使用 SABA	按需使用 SABA	按需使用 SABA 或低剂量布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗	按需使用 SABA 或低剂量布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗	按需使用 SABA 或低剂量布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗

数据来源：《支气管哮喘防治指南（2016年版）》、广发证券发展研究中心。注：SABA=短效β₂-受体激动剂；LAMA=长效抗胆碱能药物；ICS=吸入性糖皮质激素

根据Global Initiative for Chronic Obstructive (GOLD)的2018年版指南“Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease”，长效抗胆碱药（LAMA）或长效β₂受体激动剂（LABA）可以作为中度（B组）COPD患者的起始用药，持续加重之后可以使用LAMA+LABA或者LAMA+ICS的二联复方制剂，最终考虑使用LAMA+LABA+ICS的三联复方制剂。

图26: COPD的药物治疗路径

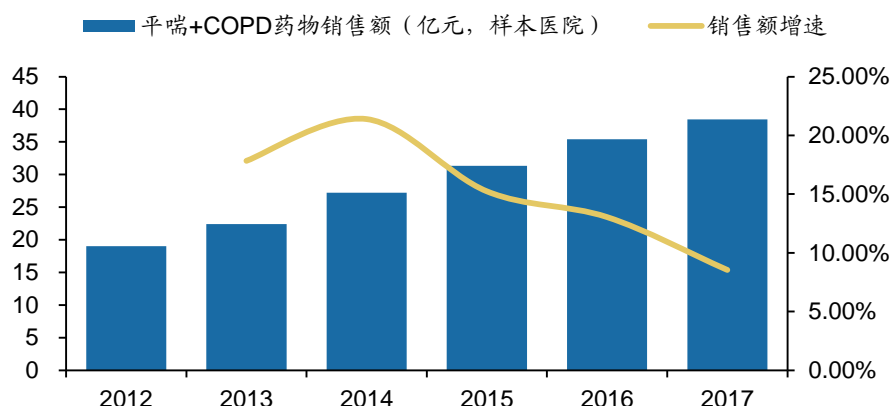


数据来源：“Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease”、广发证券发展研究中心；注：红色表示推荐=治疗路径

根据PDB数据，2018年上半年，样本医院哮喘及COPD药物的销售额为21亿元。我们估算全年哮喘及COPD的终端市场规模约为150亿元。2015-17年，样本医院哮

喘及COPD药物的销售额复合增速为12%。

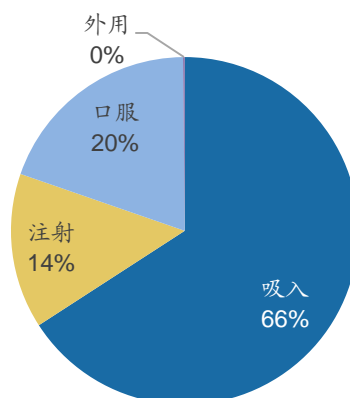
图27：哮喘及COPD药物在样本医院的销售额



数据来源：PDB、广发证券发展研究中心

根据PDB数据，吸入剂占哮喘及COPD用药金额的66%，2018年上半年吸入剂在样本医院市场的销售额为13.8亿元，预计吸入剂在终端市场整体销售规模约为100亿元。

图28：哮喘及COPD药物分剂型销售额（1H18）



数据来源：PDB、广发证券发展研究中心

吸入剂型壁垒高、竞争温和

吸入制剂主要分为雾化吸入液（IS）、压力定量吸入气雾剂（MDIs）和干粉吸入剂（DPIs）。雾化吸入液是将药物的水溶液或混悬液经雾化器分散成悬浮于气体中的液滴或固体微粒，通过吸入沉积于呼吸道或肺部。雾化治疗使用方便，但是携带不方便。

压力定量吸入气雾剂是将含药溶液、乳状液或混悬液与适宜的抛射剂共同封装于具有特制阀门系统的耐压容器中，借助抛射剂的压力将内容物呈雾状喷出。定量阀门能够保证给药剂量准确。但是抛射剂可导致心律失常等副作用。使用压力定量

吸入气雾剂时，患者吸入与药物释放可能不协调。

干粉吸入剂是微粉化的药物与载体以胶囊、泡囊或多剂量贮存形式，采用特制的干粉吸入装置，由患者主动吸入药物。干粉剂避免了抛射剂对人体的影响。药物可以胶囊或泡囊形式给药，剂量准确。患者主动吸入药粉，克服了药物释放与吸入不协调的问题。

图29：吸入剂型分类



数据来源：公开资料、广发证券发展研究中心

国内的吸入剂市场基本被外资垄断，主要由于吸入剂型是药械结合的产品，研发难度高。吸入药物的疗效取决于肺内沉积率，而肺内沉积率受到药物剂型、给药装置、吸入技术等多种因素影响。目前国内吸入剂方面研发领先的企业主要是中国生物制药（正大天晴药业集团）、恒瑞医药、长风药业、健康元（深圳太太药业）等。

表 15：国内企业关于吸入剂的申报情况

通用名	原研商品名	原研厂商	国内企业研发进度
吸入用布地奈德混悬液	普米克令舒 (Pulmicort)	阿斯利康	深圳太太药业、正大天晴 (中国生物制药)、长风药业申报生产
沙美特罗替卡松粉吸入剂	舒利迭 (Seretide)	葛兰素史克	正大天晴 (中国生物制药)、恒瑞医药申报生产、长风药业 (气雾剂) 申报生产
马来酸茚达特罗吸入粉雾剂	昂润 (Onbrez)	诺华	正大天晴 (中国生物制药)、恒瑞医药、四川海思科获批临床
茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂	杰润 (Ultibro)	诺华	正大天晴 (中国生物制药)、恒瑞医药获批临床
糠酸氟替卡松维兰特罗吸入粉雾剂	万瑞舒 (Relovair)	葛兰素史克	正大天晴 (中国生物制药) 申报临床
乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂	欧乐欣 (ANORO)	葛兰素史克	正大天晴 (中国生物制药) 申报临床
布地奈德福莫特罗粉吸入剂	信必可都保 (Symbicort Turbuhaler)	阿斯利康	四川普锐特医药科技获批临床 (气雾剂)
噻托溴铵粉吸入剂	思力华 (Spiriva)	勃林格殷格翰	正大天晴 (中国生物制药)、浙江仙琚制药、南昌弘益药业获批生产
富马酸福莫特罗吸入粉雾剂	奥克斯都保 (Oxis Turbuhaler)	阿斯利康	正大天晴 (中国生物制药) 获批生产

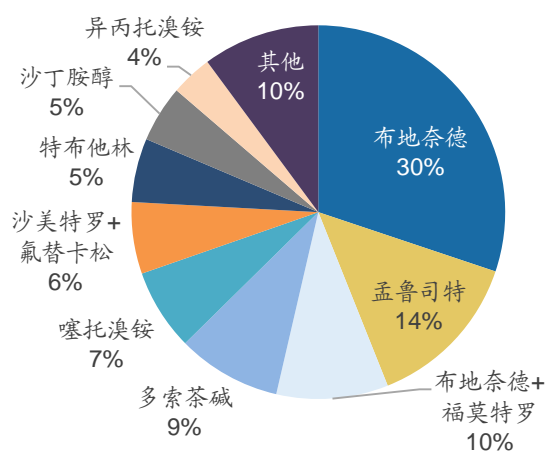
数据来源：丁香园、广发证券发展研究中心

公司已经申报生产的布地奈德混悬液和沙美特罗氟替卡松粉吸入剂是潜在重磅品种，均有望于2019年获批上市。

布地奈德是销售额最大的哮喘及COPD用药，2018年上半年样本医院销售额达到6.3亿元，占据哮喘及COPD市场30%的份额。布地奈德有混悬液、气雾剂、粉雾剂等剂型。根据PDB的数据，阿斯利康的布地奈德混悬液（商品名：普米克令舒）占布地奈德市场94%的份额。目前该品种的仿制药只有深圳太太药业、中国生物制药和长风药业申报生产。布地奈德是目前美国FDA唯一批准的吸入糖皮质激素（inhaled corticosteroid, ICS）。《中国支气管哮喘防治指南（2016年版）》推荐布地奈德作为哮喘的一线治疗用药。2017年，普米克令舒的全球销售额达到12亿美元。

沙美特罗氟替卡松的中国市场也被原研垄断。2018年上半年，该品种在样本医院销售额为1.3亿元，占据哮喘及COPD市场6%的份额。相关仿制药只有中国生物制药、恒瑞医药和长风药业（气雾剂）申报生产。沙美特罗氟替卡松属于ICS/LABA复合制剂。ICS/LABA复合制剂具有协同的抗炎和平喘作用，可获得相当于或优于加倍剂量ICS的疗效，减少大剂量ICS的不良反应，主要用于重度COPD和中度至重度哮喘患者的长期治疗。沙美特罗氟替卡松的原研是葛兰素史克的舒利迭（Seretide），2017年该药全球销售额高达43亿美元。沙美特罗氟替卡松于2017年纳入国家医保目录，预计未来国内市场放量速度将加快。

图30：样本医院哮喘及COPD用药按品种分类（1H18）



数据来源：PDB、广发证券发展研究中心

考虑到呼吸疾病庞大的患者基数以及吸入剂型较高的研发壁垒，我们预计公司的吸入制剂有望成为重磅品种。我们预计吸入用布地奈德混悬液和沙美特罗替卡松粉吸入剂将于2019年上市。我们预计，中性情景下，吸入用布地奈德混悬液将于2026年达到约18亿元峰值销售额，沙美特罗替卡松粉吸入剂将于2026年达到约18亿元峰值销售额。

表 16：布地奈德峰值销售额测算

	乐观情景	中性情景	悲观情景
中国哮喘患者人数	3000 万人	3000 万人	3000 万人
哮喘患者接受治疗的比例（2026 年）	15%	20%	25%

哮喘患者接受治疗的人数	450 万人	600 万人	700 万人
吸入用布地奈德混悬液的渗透率	30%	30%	30%
使用吸入用布地奈德混悬液的患者人数	135 万人	180 万人	225 万人
吸入用布地奈德混悬液的治疗费用 (元/年, 2026 年)	3054 元	3318 元	3602 元
中国生物制药在吸入用布地奈德混悬液的市场份额 (2026 年)	30%	35%	40%
公司吸入用布地奈德混悬液的峰值销售额 (2026 年, 税后)	10.7 亿元	18.0 亿元	27.9 亿元

数据来源: 《中国支气管哮喘防治指南 (2016年版)》、广发证券发展研究中心

表 17: 沙美特罗氟替卡松峰值销售额测算

	乐观情景	中性情景	悲观情景
重度 (III-IV 期) COPD 患者人数	800 万人	800 万人	800 万人
重度 COPD 患者使用沙美特罗氟替卡松的比例	35%	40%	45%
重度 COPD 患者使用沙美特罗氟替卡松的人数	280 万人	320 万人	360 万人
中国哮喘患者人数	3000 万人	3000 万人	3000 万人
重度哮喘患者比例	6%	6%	6%
重度哮喘患者人数	180 万人	180 万人	180 万人
重度哮喘患者使用沙美特罗氟替卡松的比例	35%	40%	45%
重度哮喘患者使用沙美特罗氟替卡松的人数	63 万人	72 万人	81 万人
沙美特罗氟替卡松的治疗费用 (元/年, 2026 年)	1636 元	1507 元	1387 元
中国生物制药在吸入用沙美特罗氟替卡松的市场份额 (2026 年)	30%	35%	40%
公司沙美特罗氟替卡松的峰值销售额 (2026 年, 税后)	14.5 亿元	17.8 亿元	21.1 亿元

数据来源: 《中国支气管哮喘防治指南 (2016年版)》、广发证券发展研究中心

生物药后来居上, 打造完整生物药产业链

生物药研发管线迅速丰富

公司的生物药起步较晚, 从2015年开始陆续有产品获得临床试验批件。公司借助强大的临床能力, 实现了临床进度的赶超。目前, 公司有8个生物药在临床试验阶段。进展最快的是注射用重组人凝血因子VIII, 已经完成了III期临床, 即将申报生产, 有可能在2019年获批, 成为首仿品种。

此外, 公司有4个重磅生物类似物已经进入III期临床阶段, 包括贝伐珠单抗注射液、注射用曲妥珠单抗、阿达木单抗注射液和利妥昔单抗注射液。创新生物药 TQB2450注射液 (抗PD-L1单抗) 已经进入I期临床。公司也新近收获了帕妥珠单抗注射液和雷莫芦单抗注射液的临床试验批件, 正在启动I期临床。

我们认为, 公司的生物药管线将于2020年左右进入收获期, 预计三个重磅生物类似药贝伐珠单抗注射液、注射用曲妥珠单抗及阿达木单抗注射液有望于2020年取得生产批件。

表 18: 公司主要在研生物药

在研品种	适应症	药品分类	进展	预期中国获批时间	国家医保覆盖	原研药是否在中国获批	原研药商品名	原研厂家	原研药全球销售额 (2017, 百万美金)	中国样本医院销售额 (1H18, 百万元)
注射用重组人凝血因子VIII	甲型血友病	生物类似物、首仿	完成 III 期临床	2019	Y	Y	拜科奇 (Kogenate)	拜耳	1,190	195
贝伐珠单抗注射液	转移性结直肠癌、非小细胞肺癌	生物类似物	III 期临床	2020	Y	Y	安维汀 (Avastin)	罗氏	7,030	414
注射用曲妥珠单抗	转移性乳腺癌、转移性胃癌	生物类似物	III 期临床	2020	Y	Y	赫赛汀 (Herceptin)	罗氏	7,373	455
阿达木单抗注射液	类风湿关节炎、强直性脊柱炎	生物类似物	III 期临床	2020	N	Y	修美乐 (Humira)	艾伯维/卫材药业	18,427	8
利妥昔单抗注射液	非霍奇金淋巴瘤	生物类似药	III 期临床	2021	Y	Y	美罗华 (Rituxan/Mabthera)	罗氏	6,131	574
TQB2450 注射液 (PD-L1 单抗)	肺癌、膀胱癌、非霍奇金淋巴瘤等	创新药	I 期临床	2022	N	N	NA	NA	NA	NA
帕妥珠单抗注射液	HER2 阳性转移性乳腺癌	生物类似物	I 期临床	2022	N	N	Perjeta	罗氏	2,240	NA
雷莫芦单抗注射液	晚期胃癌/胃食管结合部腺癌、转移性非小细胞肺癌、转移性结直肠癌	生物类似物	I 期临床	2022	N	N	Cyramza	礼来	758	NA

数据来源: NMPA、PDB、广发证券发展研究中心

早期,公司的生物药项目基本来源于外部引进,即从合作方收购细胞株,再由内部团队进行后续工艺开发和临床试验。近年来,公司逐渐建立完善生物药各环节的研发能力。公司从2015年开始建立内部的培养基的构建平台,目前曲妥珠单抗可以使用自有的培养基,达到了较好的表达量、生产过程控制以及成本控制。公司从2017年开始搭建内部的细胞株开发平台。目前,公司已经拥有超过150人的生物药研发团队。今年获批临床的帕妥珠单抗注射液和雷莫芦单抗注射液均是由内部团队自主开发。

除了不断完善生物药的研发能力,公司也已经建立了较大的生物药产能。目前,公司已经建成6,000升的单抗生产线,未来的计划总产能达到1.2万升。

重组人凝血因子 VIII, 即将成为首个商业化的生物药

重组人凝血因子VIII目前已经完成III期临床,有望于2019年获批,成为国内首个重组人凝血因子VIII的生物类似物。凝血因子VIII是治疗血友病A的必需用药。与血源性的人凝血因子VIII相比,重组的产品没有感染风险。

血友病是一种X染色体连锁的隐形遗传性出血性疾病,可分为血友病A和血友病B两种。血友病A为凝血因子VIII缺乏,血友病B为凝血因子IX缺乏。根据《血友病诊断与治疗中国专辑共识(2017年版)》,在男性人群中,血友病A的发病率约为1/5000,

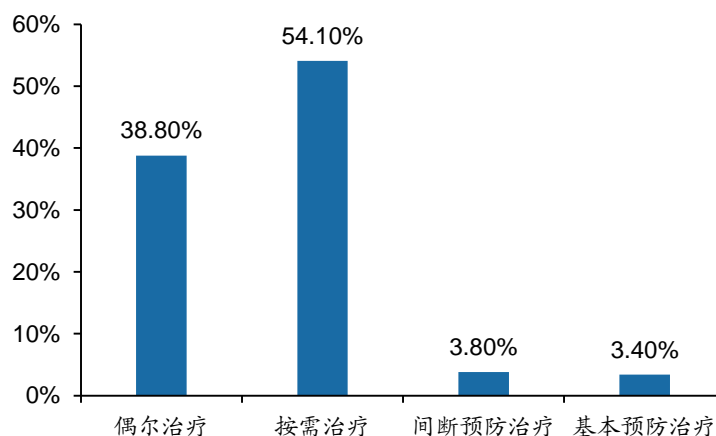
血友病B的发病率约为1/25000。在所有的血友病患者中，血友病A占80-85%，血友病B占15-20%。女性血友病患者极其罕见。我国现存血友病患者超过10万人。

过去由于医疗保险保障不足、患者支付能力不足、药品供应不足等原因，我国血友病患者没有条件实施预防治疗，导致70%左右的患者在成年后都有关节残疾。

《血友病诊断与治疗中国专辑共识（2017年版）》建议，应积极开展预防治疗，以降低血友病患者的致残率，提高生活质量。目前国际上主要应用2种预防治疗方案，包括1) Malmo方案（大剂量方案）：每剂25-40IU/kg，血友病A患者每周给药3次；2) Utrecht方案（中剂量方案）：每剂15-30IU/kg，血友病A患者每周给药3次。前几年，考虑到患者的经济承受能力，我国试行了低剂量方案，每剂10IU/kg，血友病A患者每周给药2次。然而，临床实践表明，与按需治疗相比，低剂量方案虽然可以明显减少血友病患者出血，但是并不能减少关节病变的发生。我们认为，随着患者支付能力的提高和医保保障的完善，血友病患者使用预防治疗的剂量和频次将会逐渐增加，未来Utrecht方案（中剂量方案）可能会成为我国主流的预防治疗方案。

根据发表在《中国循证医学杂志》的文章《中国大陆血友病患者治疗现状和经济负担的系统评价》，我国血友病的诊断、治疗滞后，超过30%的血友病患者不治疗或偶尔治疗，不足10%的血友病患者接受预防治疗。

图31：中国血友病患者接受治疗的比例



数据来源：曲艳吉,等. 中国循证医学杂志 2013;13(2):182-189.、广发证券发展研究中心

目前国内有三个进口重组人凝血因子VIII产品获批，分别为百特生产的百因止、拜耳的拜科奇以及惠氏的任捷。进口产品价格昂贵，预防治疗费用约为每年30万元，且供应严重不足。市场对于国产重组人凝血因子VIII的需求迫切。然而，由于该产品生产难度高，目前国内企业申报较少。国内企业当中，中国生物制药已经完成了III期临床试验，神州细胞工程正在进行III期临床试验。此外，外资企业诺德诺德、GreenCross也在进行重组人凝血因子VIII的三期临床试验。

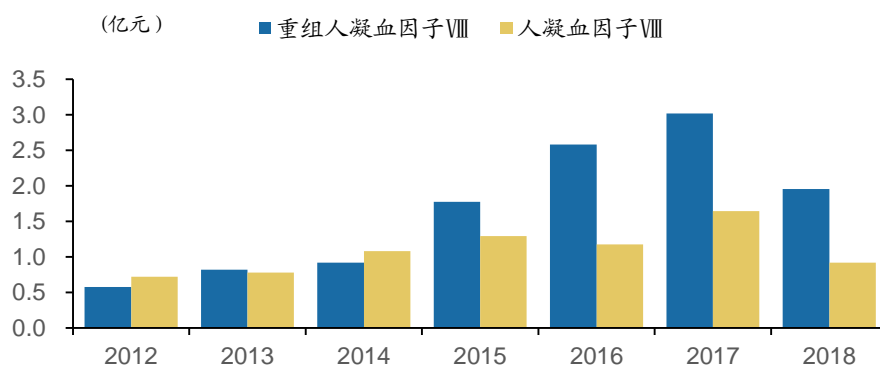
表19: 国内重组人凝血因子VIII临床试验进展

公司	商品名	临床试验阶段	临床试验进展
中国生物制药 (正大天晴药业集团)	NA	III 期	已完成
诺和诺德 (Novo Nordisk)	Turoctocog alfa (长效)	III 期	招募完成
GreenCross Coporation	Green Gene F	III 期	招募中
神州细胞工程	NA	III 期	尚未招募

数据来源: NMPA、广发证券发展研究中心

2017年,国家医保目录放松了对于重组人凝血因子VIII的报销限制,从“限无人血源VIII因子情况下血友病人严重出血时使用”,改为“限儿童甲型血友病;成人甲型血友病限出血时使用”。随着报销范围的扩大,该品种的渗透率也有望获得提升。

近年来,重组产品对于血源性产品的替代逐渐加快。根据PDB数据,重组产品在凝血因子VIII市场的占有率(按照金额计算)从2012年的44%提升到了2018年上半年的68%。2018年上半年重组人凝血因子VIII在样本医院的销售额为1.95亿元。

图32: 样本医院市场凝血因子VIII销售额


数据来源: PDB、广发证券发展研究中心

我们估计,目前国内重组人凝血因子VIII的市场规模约为10-15亿元。市场容量将随着医保覆盖的完善以而逐渐增长。我们预期,由于公司重组产品的价格优势,以及较高的生产和研发壁垒,该品种有望于2026年实现9.6亿元的峰值销售额。

表 20: 重组人凝血因子 VIII 销售额预测

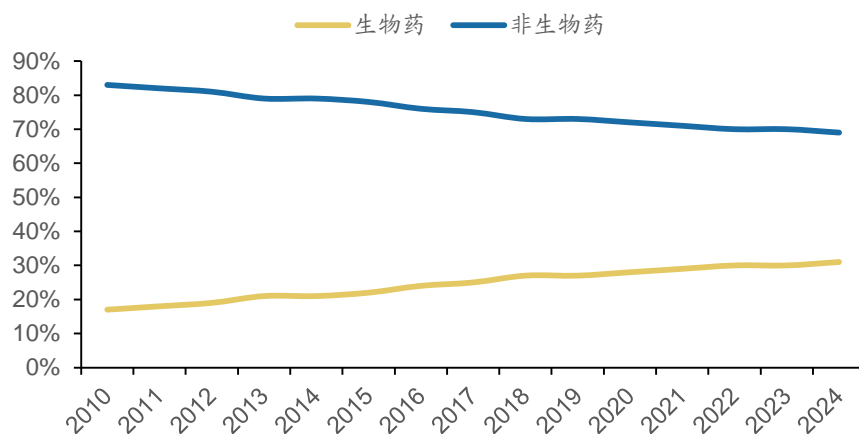
	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
中国甲型血友病患者数量 (人)	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000
接受预防治疗的患者比例	10.00%	15.00%	19.00%	23.00%	26.00%	28.00%	30.00%
重组人凝血因子 VIII 的渗透率	60.00%	62.00%	64.00%	66.00%	68.00%	69.00%	70.00%
使用重组人凝血因子 VIII 的患者数量 (人)	6,000	9,300	12,160	15,180	17,680	19,320	21,000
重组人凝血因子 VIII 的预防治疗费用 (元/年)	141,960	137,701	133,570	129,563	125,676	121,906	118,249
中国生物制药在中国重组人凝血因子 VIII 市场的占有率	10.00%	18.00%	25.00%	30.00%	35.00%	38.00%	40.00%
重组人凝血因子 VIII 的净销售额 (亿元)	0.83	2.24	3.94	5.73	7.55	8.69	9.64

数据来源: 《血友病诊断与治疗中国专辑共识 (2017年版)》、广发证券发展研究中心

单抗领域竞争激烈，公司后来居上

单抗药物是治疗性生物制品的一种，由于优异的疗效，单抗药物在全球药品市场的表现靓丽。根据EvaluatePharma的报告“World Preview 2018, Outlook to 2024”，在全球药品市场，生物药的销售占比将从2017年的25%提升至2024年的31%。

图33：生物药占全球处方药及OTC药物市场的比例不断提高



数据来源：EvaluatePharma、广发证券发展研究中心

根据EvaluatePharma的预测，到2024年，全球前10大药品中，有6个是单抗/融合蛋白。其中，预计修美乐（Humira，抗TNF- α 单抗）仍将保持全球第一大药品的地位，该药品的全球销售额有望在2024年维持在152亿美金的规模。此外，EvaluatePharma也预计，Keytruda（抗PD-1单抗）将在2024年达到127亿美金的销售额，Opdivo（抗PD-1单抗）将于同期达到112亿美金销售额。

表 21：2024 年全球前十大药品预测（EvaluatePharma 预计）

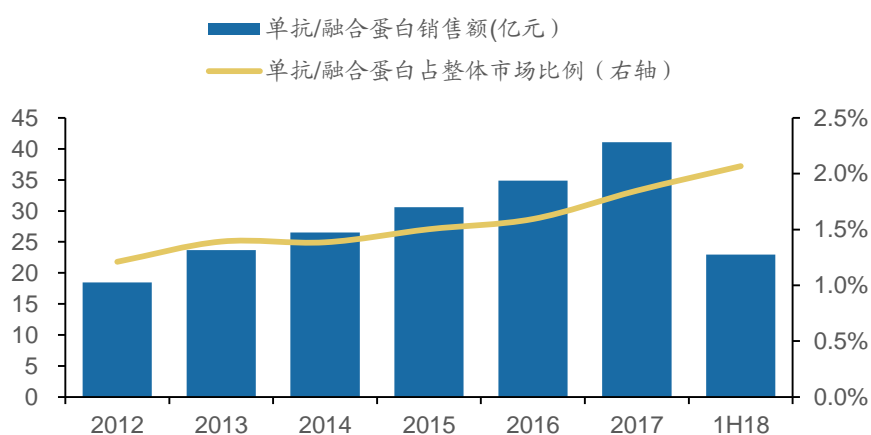
排名	商品名	通用名	生产企业	分类	销售额（百万美元）			上市状态
					2017	2024	CAGR	
1	Humira	adalimumab	艾伯维+卫材	Anti-TNF- α mAb	18,922	15,233	-3%	已上市
2	Keytruda	pembrolizumab	默沙东+大冢制药	PD-1	3,823	12,686	19%	已上市
3	Revlimid	lenalidomide	新基+百济神州	免疫调节剂	8,191	11,931	6%	已上市
4	Opdivo	nivolumab	百时美施贵宝+Ono Pharmaceutical	PD-1	5,725	11,247	10%	已上市
5	Eliquis	apixaban	百时美施贵宝	Xa 因子抑制剂	4,872	10,535	12%	已上市
6	Imbruvica	ibrutinib	艾伯维+强生	BTK 抑制剂	3,196	9,557	17%	已上市
7	Ibrance	palbociclib	辉瑞	CDK4/6 选择抑制剂	3,126	8,284	15%	已上市
8	Dupixent	dupilumab	赛诺菲	Anti-IL-4 & IL-13 MAb	247	8,058	64%	已上市
9	Eylea	aflibercept	再生元制药+拜耳+参天制药	VEGFR 激酶抑制剂	6,282	6,827	1%	已上市
10	Stelara	ustekinumab	强生	Anti-IL-12 & IL-23 MAb	4,011	6,466	7%	已上市

数据来源：EvaluatePharma、广发证券发展研究中心

中国的单抗市场相对规模较小。2018年上半年，单抗及融合蛋白在样本医院的销售额达到23亿元，占整体亿元药品市场销售额的2.1%，相较于2012年1.2%的市场占比有所增加，但是仍有较大的提升空间。

由于进口品种通过医保谈判降价显著以及医保覆盖增加，国内单抗及融合蛋白市场的增速较快。根据PDB样本医院的数据，2018年上半年，单抗及融合蛋白产品的销售额同比增长14.5%。

图34：单抗及融合蛋白在样本医院的销售额



数据来源：PDB、广发证券发展研究中心

国内企业近年来加大了对单抗的研发投入，主要靶点集中在PD-(L)1、VEGF、HER2、TNF-alpha和CD20。靶点聚焦明显，竞争较为激烈。目前，国内企业已经上市的单克隆抗体非常少，仅有三生国健、赛金生物、浙江海正等公司的TNF-alpha单抗/融合蛋白以及康弘药业的康柏西普(VEGF融合蛋白)等品种已经上市。大部分企业的单抗品种仍在临床试验阶段。

公司对于主要单抗靶点均有布局，贝伐珠单抗注射液(VEGF靶点)、注射用曲妥珠单抗(HER2靶点)、阿达木单抗注射液(TNF-alpha靶点)和利妥昔单抗注射液(CD20靶点)已经进入III期临床阶段。创新生物药TQB2450注射液(PD-L1靶点)已经进入I期临床。公司也新近收获了帕妥珠单抗注射液(HER2靶点)和雷莫芦单抗注射液(VEGF靶点)的临床试验批件，正在启动I期临床。

公司的生物起步较晚，但是临床试验推进较快，加快赶超竞争对手。贝伐珠单抗类似物的竞争最激烈，目前齐鲁药业已经申报生产，另外有10家企业在三期临床阶段，包括中国生物制药(正大天晴)。曲妥珠单抗类似物，目前三生制药已经申报生产(撤回后重新申报)，正大天晴等5家企业在三期临床阶段。阿达木单抗类似物，目前百奥泰、信达、浙江海正已经申报生产，正大天晴等3家企业在进行三期临床。利妥昔单抗类似物，目前复宏汉霖已经申报生产，正大天晴等4家企业在进行三期临床。

虽然生物类似物的申报竞争激烈，但是商业化生产和销售仍然有较高的壁垒。公司在这两个方面具备较强的竞争力。

表 22: 国内企业贝伐珠单抗类似物 (包含申请类型为新药) 的研发进度

公司	进展最快的适应症	临床试验阶段
齐鲁制药	非小细胞肺癌	申请上市
信达生物	非鳞状非小细胞肺癌	
山东博安生物	非小细胞肺癌	
东曜药业	晚期或复发性非鳞状细胞	
百奥泰生物	非小细胞肺癌	
北京天广实生物	晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌	临床三期
嘉和生物药业	非小细胞肺癌	
恒瑞医药	非鳞非小细胞肺癌	
正大天晴	非鳞非小细胞肺癌	
上海复宏汉霖	转移性结直肠癌	
华兰基因	非鳞非小细胞肺癌	
神州细胞工程	复发性和/或转移性头颈部鳞状细胞癌	临床二期
江苏先声药业	转移性结直肠癌	
江苏泰康生物医药	新生血管性 (湿性) 年龄相关性黄斑变性	
苏州思坦维生物	晚期实体瘤	
北京绿竹生物	转移性结直肠癌和非小细胞肺癌	
北京东方百泰生物科技	新生血管性 (湿性) 年龄相关性黄斑变性	临床一期
三生制药	湿性年龄相关性黄斑变性	
四川科伦博泰生物医药	晚期实体瘤	
华博生物医药技术	晚期实体瘤	
东曜药业	湿性 (新生血管性) 年龄相关性黄斑变性 (AMD)	

数据来源: 丁香园、广发证券发展研究中心

表 23: 国内企业曲妥珠单抗类似物 (包含申请类型为新药) 的研发进度

公司	进展最快的适应症	临床试验阶段
三生制药	HER2 阳性乳腺癌	申请上市
复宏汉霖	HER2 阳性乳腺癌	
嘉和生物药业	晚期 HER2 阳性乳腺癌	
海正药业	HER2 阳性乳腺癌	临床三期
百奥泰生物	HER2 阳性的晚期乳腺癌	
正大天晴	转移性 HER2 阳性乳腺癌、转移性 HER2 阳性胃癌	
齐鲁制药	HER2 阳性乳腺癌	
安徽安科生物	HER2 阳性乳腺癌	
华兰基因	转移性乳腺癌、胃癌	临床一期
上海医药	HER2 阳性的复发性或转移性乳腺癌	

数据来源: 丁香园、广发证券发展研究中心

表 24: 国内企业阿达木单抗类似物 (包含申请类型为新药) 的研发进度

公司	进展最快的适应症	临床试验阶段
百奥泰生物	类风湿关节炎	
信达生物	强直性脊柱炎	申请上市
浙江海正药业	强直性脊柱炎	
江苏众合医药	中重度活动性类风湿关节炎	
复宏汉霖	中重度斑块状银屑病	临床三期
正大天晴	NA	
丽珠医药	类风湿关节炎	临床二期
三生制药	类风湿关节炎	
通化东宝	类风湿性关节炎	临床一期

华兰基因	强直性脊柱炎、 类风湿性关节炎、 银屑病
上海华奥泰生物药业	强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、银屑病

数据来源：丁香园、广发证券发展研究中心

表 25: 国内企业利妥昔单抗（包含申请类型为新药）的研发进度

公司	进展最快的适应症	临床试验阶段
复宏汉霖	类风湿关节炎	申请上市
喜康生物	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	
正大天晴	CD20 阳性非霍奇金淋巴瘤	临床三期
神州细胞工程	CD20 阳性的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者	
浙江海正药业/北京天广实	CD20 阳性弥漫性大 B 淋巴瘤	
上海生物制品研究所	CD20 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	
丽珠医药	非霍奇金淋巴瘤	临床一期
华兰基因工程	CD20+B 细胞非霍奇金淋巴瘤	
信达生物	CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤	
三生制药	NA	上市申请撤回

数据来源：丁香园、广发证券发展研究中心

表 26: 国内企业抗 PD-L1 单抗（包含申请类型为新药）的研发进度

公司	进展最快的适应症	临床试验阶段
康宁杰瑞	不能手术切除或转移性的胆道癌	临床三期
基石药业	非小细胞肺癌	
四川科伦博泰	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	临床二期
迈博斯生物医药	晚期实体瘤	
李氏大药厂	尿路上皮癌	临床一期
正大天晴	NA	
恒瑞医药	晚期恶性肿瘤	

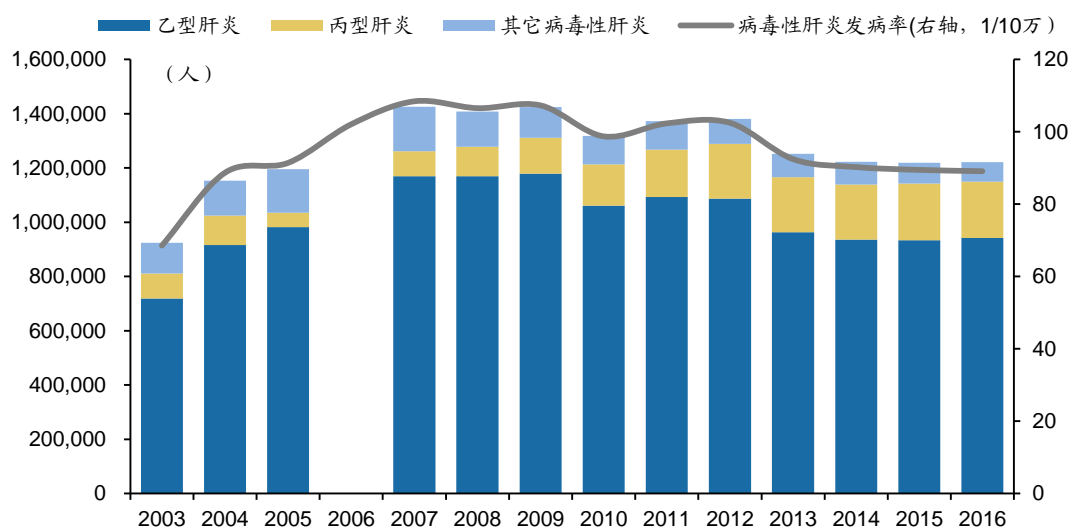
数据来源：丁香园、广发证券发展研究中心

肝病品种为公司提供稳健现金流

肝病市场规模小幅下滑

根据中国疾病预防控制中心 (CDC) 数据, 2016 年国内新发病毒性肝炎患者数量达到 122 万人, 新发病率为 89.1/10 万人, 其中有 77% 的病例为乙型肝炎。

图35: 2003-2016年中国病毒性肝炎新发病例数量情况



数据来源: 中国疾病预防控制中心、广发证券发展研究中心

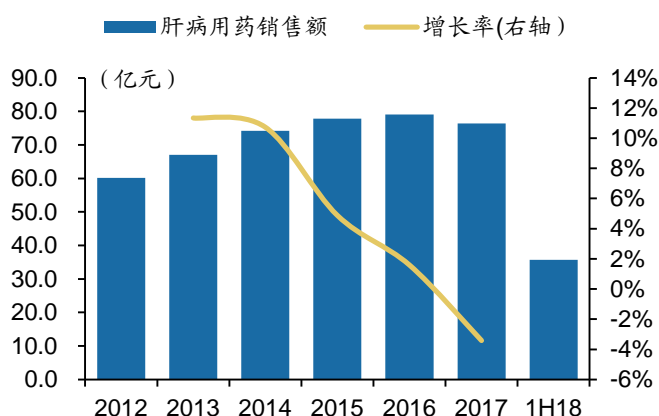
国家卫计委数据显示, 2015年国内乙型肝炎携带者数量达到9,000万人, 其中2,800万人是慢性乙肝患者。国内大多数乙肝病人为农民, 对治疗支出的承担能力较弱。根据中国疾病预防控制中心(CDC)的数据, 2015年国内乙肝患者进行抗病毒治疗率仅10%。我们认为, 随着国家医保对抗病毒药物的覆盖更加全面, 国内病毒性肝炎用药市场仍有提升空间。

病毒性肝炎用药主要有核苷类似物、 α 干扰素以及保肝和免疫增强剂等辅助用药。核苷类似物和 α 干扰素具有抗病毒作用。相较于核苷类似物, α 干扰素的优势在于不会产生耐药性同时具有较高的HBeAg血清学转换率, 但 α 干扰素同时也具有严重的副作用以及需要皮下给药等缺陷。PDB样本医院数据显示, 核苷类似物在肝炎用药的市场份额从2012年的32%增长至2018上半年的37%, 干扰素由于副作用严重, 在肝炎用药的市场份额从2012年的13%下降到2018上半年的5%。

保肝辅助用药没有抗病毒作用。根据PDB样本医院数据, 保肝辅助用药在肝炎用药的市场份额在最近两年有所上升, 从2016年的55%上升到2018上半年的58%, 主要是由于核苷类似物和干扰素经历了较大幅度的降价, 导致保肝用药的销售占比上升。

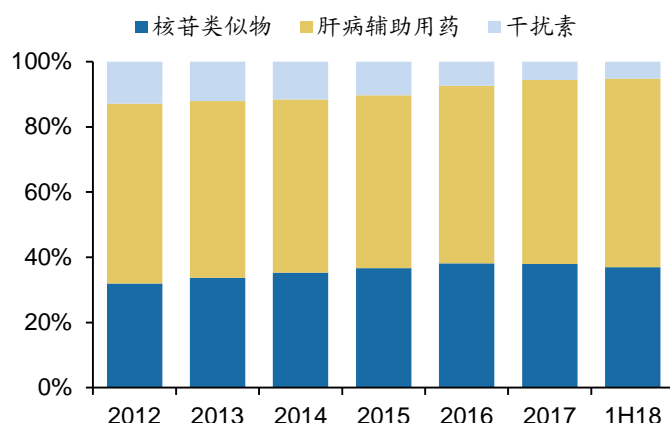
PDB数据显示, 2012以来, 肝病用药的增速逐渐下滑, 2017年肝病用药销售额下降3%, 2018年上半年下滑6%。市场下降的主要原因是核苷类似物和干扰素的大幅降价以及保肝辅助用药受到医保报销限制。我们认为, 随着病人接受抗病毒治疗理念的不断增强以及新一代核苷类似物(替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺)上市放量, 核苷类似物将继续保持稳定的市场规模。

图36: 样本医院肝病用药销售情况



数据来源: PDB、广发证券发展研究中心

图37: 样本医院肝病用药市场占比情况



数据来源: PDB、广发证券发展研究中心

恩替卡韦将继续保持主导地位

目前市场上主要有5种核苷类似物: 拉米夫定 (LAM)、阿德福韦 (ADV)、恩替卡韦 (ETV)、替比夫定 (LdT) 和替诺福韦二吡呋酯 (TDF)。2018年11月, NMPA批准了新一代替诺福韦上市, 即替诺福韦艾拉酚胺 (TAF)。恩替卡韦和替诺福韦是权威指南推荐治疗乙肝的一线用药 (单药)。

表 27: 中国上市的核苷类似物

通用名	原研厂商	商品名	FDA 批准上市时间	CFDA 批准上市时间	优势	劣势
富马酸丙酚替诺福韦片 (替诺福韦酯艾拉酚胺/TAF)	吉利德	韦立得 (Vemlidy)	2016	2018	HBV 抑制能力强; 耐药性好; 没有交叉耐药情况; 对 B 类妊娠孕妇安全; 安全性好	费用高
替诺福韦二吡呋酯 (TDF)	吉利德	韦瑞德 (Viread)	HIV 适应症于 2001 年获批; HBV 适应症于 2008 年获批	HIV 适应症于 2011 年获批; HBV 适应症于 2013 年获批	HBV 抑制能力强; 耐药性好; 没有交叉耐药情况; 对 B 类妊娠孕妇安全	肾功能受损副作用; 费用高
恩替卡韦 (ETV)	百时美施贵宝	博路定 (Baraclude)	2005	2005	HBV 抑制能力强; 耐药性好;	对拉米夫定耐药的病毒, 对恩替卡韦也耐药
阿德福韦 (ADV)	葛兰素史克	贺维力 (Hepsera)	2002	2005	费用低	疗效比 TDF 低; 耐药性较差
拉米夫定 (LAM)	葛兰素史克	贺普丁 (Heptodin)	1998	2001	费用低	耐药性较差
替比夫定 (LdT)	诺华	素比伏 (Sebivo)	2006	2007	HBV 抑制能力强; 对 B 类妊娠孕妇安全	耐药性较差; 对拉米夫定耐药的病毒对替比夫定也耐药

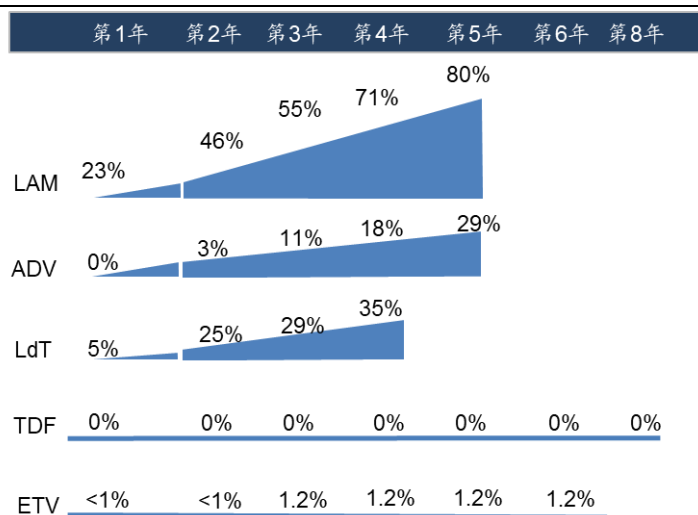
数据来源: 欧洲肝病学会、NMPA、药智网、广发证券发展研究中心

耐药是目前核苷类似物药物面临的较为严重的问题。拉米夫定是首个被批准的用于治疗乙肝的核苷类似物。拉米夫定的价格便宜, 但是在单药使用时, 容易引发耐药。拉米夫定的5年累计耐药事件发生率为60-80%。同时, 拉米夫定与替比夫定、

恩替卡韦会发生交叉耐药，对拉米夫定耐药的患者可以选择换用替诺福韦。

根据文献“Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B”，初治患者使用恩替卡韦发生耐药的可能性极小，5年内耐药情况发生率仅为1%。然而，恩替卡韦治疗对拉米夫定耐药的患者时，发生耐药的可能性较高，每年耐药发生率约为10%。恩替卡韦与阿德福韦没有交叉耐药情况，因此恩替卡韦可以用于阿德福韦耐药患者的治疗。替诺福韦发生耐药的可能性最小，至今尚未发现对替诺福韦耐药的情况。

图38: 核苷类似物药物长期治疗的累计耐药情况发生率



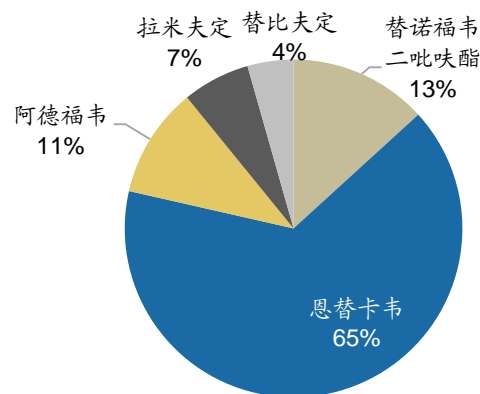
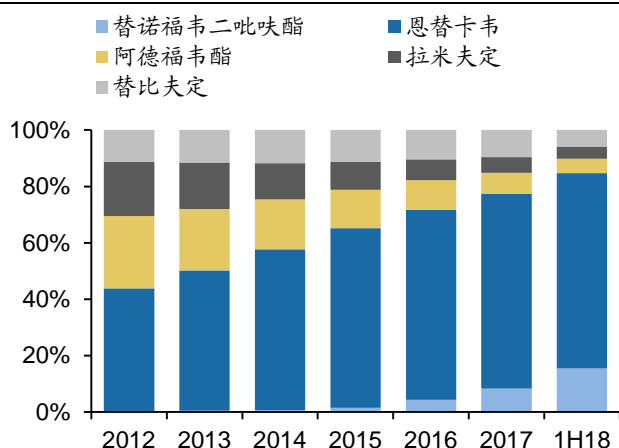
数据来源: Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B、广发证券发展研究中心

根据PDB的数据，2018年上半年，恩替卡韦占核苷类似物整体销量的65%，替诺福韦二吡啶酯的销量占比为13%；剩余22%的市场由拉米夫定、阿德福韦和替比夫定占据。

替诺福韦二吡啶酯具有较低的耐药概率并且对B类妊娠孕妇安全，但是长期使用会导致肾功能受损（急性肾功能衰竭、范科尼综合症等）。在临床实践中，替诺福韦二吡啶酯会被作为治疗其他核苷类似物耐药的最后一道防线，而恩替卡韦将主要用于初治患者以及对阿德福韦耐药的患者。因此，我们预计恩替卡韦仍将在核苷类似物市场保持稳定的市场份额，同时，替诺福韦二吡啶酯作为挽救治疗方案，用于对其他核苷类似物耐药的患者。我们预计未来替诺福韦二吡啶酯将占据核苷类似物约20%的市场份额（按照销量计算）。替诺福韦艾拉酚胺作为新一代替诺福韦，解决了安全性的问题，于2018年11月在中国获批，未来将替代替诺福韦二吡啶酯以及其他核苷类似物。

图39: 样本医院核苷类似物市场份额 (按销售额, 1H18)

图40: 样本医院核苷类似物市场份额 (按销量, 1H18)



数据来源: PDB、广发证券发展研究中心

数据来源: PDB、广发证券发展研究中心

目前, 主要的核苷类似物都已经纳入全国医保目录。目前, 替诺福韦和恩替卡韦仿制药的日均治疗费用相近。恩替卡韦、阿德福韦、替比夫定的原研药仍然享受了较高的溢价。

表28: 核苷类似物药物治疗费用比较

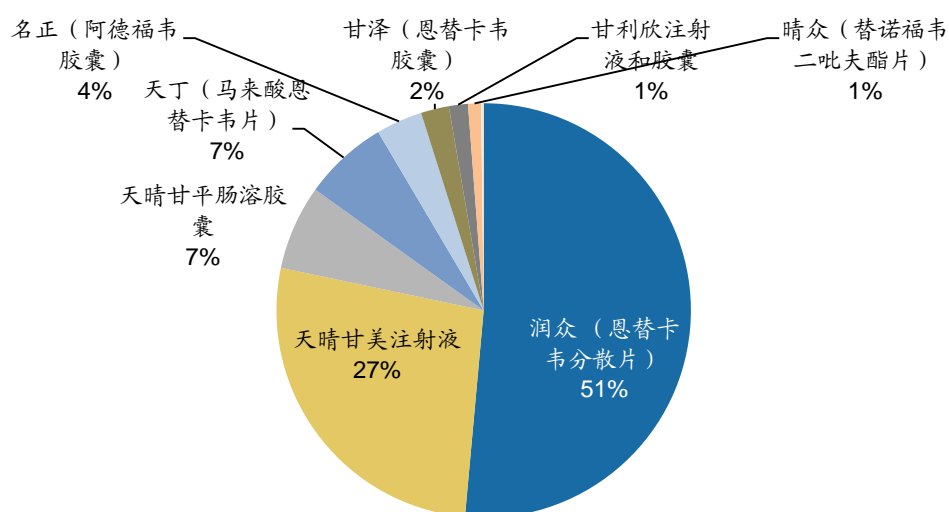
通用名	原研药日均治疗费用 (元)	主要仿制药生产企业	仿制药商品名	仿制药日均治疗费用 (元)	医保覆盖范围
替诺福韦二吡呋酯 (TDF)	16	正大天晴	晴众	14	乙类, 限有活动性乙型肝炎的明确诊断及检验证据或母婴乙肝传播阻断
恩替卡韦 (ETV)	26	正大天晴	润众/天丁	12	乙类, 限有活动性乙型肝炎的明确诊断及检验证据
阿德福韦 (ADV)	15	天津药物研究院	代丁	9	乙类, 限有活动性乙型肝炎的明确诊断及检验证据
拉米夫定 (LAM)	11	广生堂药业	贺甘定	5	乙类, 限有活动性乙型肝炎的明确诊断及检验证据或母婴乙肝传播阻断
替比夫定 (LdT)	18	NA	NA	NA	乙类, 限有活动性乙型肝炎的明确诊断及检验证据或母婴乙肝传播阻断;

数据来源: PDB、药智网、广发证券发展研究中心

公司不断完善肝病产品线, 巩固肝病龙头地位

肝病品种在2018年前三季度总计贡献了50.0亿元销售额, 占公司总收入的32%。公司的肝病产品线主要包括恩替卡韦 (润众、天丁、甘泽)、替诺福韦 (晴众)、异甘草酸镁注射液 (天晴甘美) 等。润众 (恩替卡韦分散片) 是公司目前销售额最大的品种。2018年前三季度, 润众的销售收入达到25.7亿元, 同比增长3.4%, 占公司销售总收入的16%。公司于2013年推出天丁 (马来酸恩替卡韦片), 与润众形成良好的产品线补充。2018年前三季度, 天丁销售收入达到3.3亿元, 同比增长10.3%。

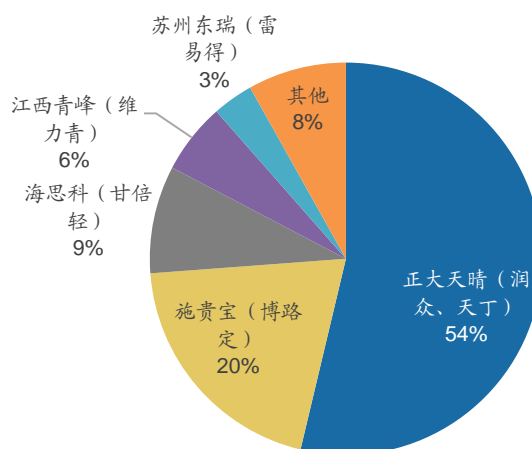
图41: 公司肝病产品收入构成 (9M18)



数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

由于公司深耕肝病领域多年,已经积累了强大的销售实力和市场基础。根据PDB样本医院的数据,2018第二季度,润众和天丁在恩替卡韦市场占据54%的市场份额(按照销量统计),原研药博路定占据20%的市场份额。

图42: 样本医院恩替卡韦市场份额 (按销量, 2Q18)



数据来源: PDB、广发证券发展研究中心

截至目前,公司已经有2个规格的恩替卡韦通过了一致性评价,包括润众(恩替卡韦分散片)的500µg规格,恩泽(恩替卡韦胶囊)的500µg规格。此外,润众的1mg规格正在备案参比制剂,天丁(马来酸恩替卡韦片)的500µg规格在进行BE试验。截至目前,中国生物制药、江西青峰、四川海思科、苏州东瑞的恩替卡韦已经通过了一致性评价。我们预计,未来恩替卡韦的价格竞争将较为激烈,润众可能会在2019-20年出现双位数的下滑。

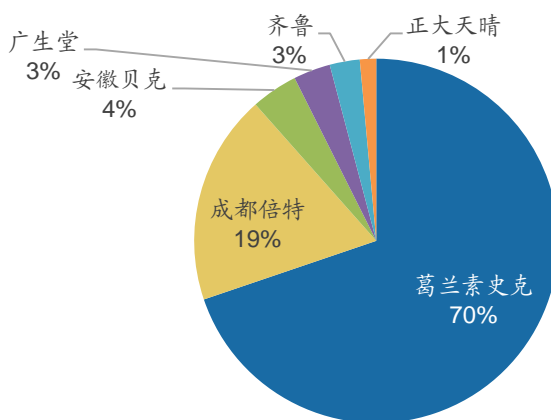
表29: 恩替卡韦一致性评价进度

药品名称	企业名称	规格	当前进度
恩替卡韦分散片	正大天晴药业集团	500μg	已通过一致性评价
恩替卡韦分散片	正大天晴药业集团	1mg	备案参比制剂
马来酸恩替卡韦片	正大天晴药业集团	500ug	BE 试验中
恩替卡韦胶囊	南京正大天晴	500μg	已通过一致性评价
恩替卡韦分散片	江西青峰药业	500μg	已通过一致性评价
恩替卡韦胶囊	江西青峰药业	500μg	已通过一致性评价
恩替卡韦分散片	苏州东瑞制药	500μg	已通过一致性评价
恩替卡韦分散片	苏州东瑞制药	1mg	已提交补充申请
恩替卡韦胶囊	四川海思科制药	500μg	已通过一致性评价
恩替卡韦胶囊	福建广生堂药业	500μg	已提交补充申请
恩替卡韦分散片	安徽贝克	500μg	已提交补充申请
恩替卡韦分散片	湖南千金协力药业	500μg	BE 试验中
恩替卡韦胶囊	海南中和药业	500μg	BE 试验中

数据来源: 丁香园、广发证券发展研究中心

公司的晴众（替诺福韦）于2017年底获批上市，由于是按照新注册标准获批，等同于通过一致性评价。但是，由于晴众的上市时间较短，并且是第5家仿制上市，在2018年第二季度仅有1%的市场份额（按销量统计），销量爬坡较慢。2018年前三季度，晴众的销售额为5,066万元，我们预计全年晴众的销售额有望过亿元，2019年有望达到2.5亿元。

图43: 样本医院替诺福韦市场份额（按销量，2Q18）



数据来源: PDB、广发证券发展研究中心

天晴甘美注射液是由从甘草提取出的异甘草酸制得，可以起到保护肝脏和降低酶含量的作用，但是没有抗病毒疗效。天晴甘美是正大天晴在2005年推出的专利产品，专利到2022年过期。2018年前三季度，天晴甘美的销售额为13.43亿元，同比下滑12%，占公司总收入的8.5%。

由于保肝药没有抗病毒疗效，因此保肝药一般只能作为辅助治疗手段。2017年2月，新版国家医保目录将天晴甘美的报销范围限为肝功能衰竭或无法口服甘草酸口服制剂的患者。考虑到医保基金预算较为紧张，我们认为，天晴甘美的临床使用将持续受到限制。此外，随着乙肝患者接受抗病毒治疗观念的加强，我们认为核苷类似物将会逐渐取代保肝用药。我们预计天晴甘美的销售额在2019-2020年将以10%

的Cagr下滑。

虽然传统肝病品种承压，公司在积极布局肝病领域的研发管线，未来将持续推出新的肝病品种，以巩固公司在此领域的龙头地位。

我们注意到，公司已经于2018年10月提交了磷丙替诺福韦片（替诺福韦艾拉酚胺，简称TAF，原研药为吉利德的Vemlidy）仿制药的上市申请，成为国内首家提交该品种上市申请的企业。TAF的剂量为TDF（替诺福韦二吡呋酯）的十分之一（300mg vs 25mg），因此安全性显著优于TDF，极大改善了TDF的肾毒性问题。Vemlidy在中国的专利将于2021年7月到期，我们保守预计公司的仿制药将在2021年上市。

2016年11月，FDA批准吉利德的Vemlidy（TAF）用于治疗HBV患者。2018年第二季度，Vemlidy录得7,600万美元销售，同比高速增长245%；而Viread（TDF）由于专利到期，销售额同比大幅下滑73%，录得8,200万美元销售额。结合这两种药品在国际市场的表现，我们认为，未来在国内市场，TAF也将对TDF形成替代。公司在错失TDF首仿的情况下，有望借助TAF首仿获批上市，抢夺核苷类似物市场的份额。

公司还在积极布局肝病领域的创新药。TQ-A3334片是一种新型具有自主知识产权的高选择性TLR7激动剂，用于治疗乙肝。公司已经于2017年获得TQ-A3334片在中国的临床试验许可，目前在进行1期临床试验。目前国际上在研同类药物包括罗氏的RO7020531（1期临床进行中）、吉利德的GS-9620（II期临床失败）。

2016年1月，正大天晴药业集团与强生制药公司签署独家许可协议，将TQ-A3334在中国大陆之外的国际开发权许可给强生。强生将在中国之外开展该产品的全球开发、生产、注册和商业化推广。强生支付公司总额2.53亿美元的首付款和里程碑金，并且待该药物上市后，还将在专利期内付给公司销售提成。

创新药TQ-A3326片是公司自主研发的直接抗病毒（DAA）药物，用于治疗丙型肝炎，于2017年获得中国的临床批准。此外，公司在进行索磷布韦仿制药的BE试验。索磷布韦是吉利德的第一代DAA类药物，商品名为索华迪（Sovaldi），是NS5B抑制剂。

中国的口服DAA药物市场竞争较为激烈。吉利德的丙通沙（索磷布韦维帕他韦）已经在中国上市，是目前国内唯一可以单独使用的口服DAA类药物，可以用于所有6种基因型的丙肝治疗，治愈率达到98%以上。歌礼、东阳光药等国内企业也在开发DAA类药物，其中，歌礼的达诺瑞韦钠片已经获批上市。

带量采购试点影响有限，全国推开时间点不确定

带量采购试点启动

2018年11月14日，中央全面深化改革委员会第五次会议召开，《国家组织药品集中采购试点方案》为其中一项议题。11月15日，国家联合采购办公室发布《4+7城市药品集中采购文件》，集中采购试点地区包括北京、天津、上海、重庆和沈阳、大连、厦门、广州、深圳、成都、西安11个城市（简称4+7城市）。采购品种一共包含31个品种，42个品规。此次集中采购的对象包括原研药、一致性评价参比制剂、

通过一致性评价的仿制药以及按化学药品新注册分类批准的仿制药。未通过一致性评价的仿制药不在本次采购范围内。

议价谈判时间为12月6日，采购周期为12个月。若在采购周期内提前完成约定采购量的，超过部分仍按中选价进行采购，直至采购周期届满。各试点地区医疗机构在优先使用集中采购中选品种的基础上，剩余用量可按所在地区药品集中采购管理有关规定，适量采购同品种价格适宜的非中选药品。中选药品在履行合同中如有全国其他副省级及以上地区采购价格低于中选价的，价格相应联动。

42个品规当中，仿制药+原研药的竞争厂商数大于或等于3家的有14个品规，占比33%。由于竞争厂商数量≤2家的品种也要参考竞争厂商数≥3家的拟中选品种平均降幅来确定价格，我们认为各个品种的降幅可能都会较为明显。然而，由于考虑到全国其他地区的价格联动的风险，我们认为，很多企业的报价降幅将会综合考虑对全国市场的影响，报价可能不会过于激进。

本次试点对公司收入影响有限

本次带量采购，中国生物制药涉及到6个品种，包括瑞舒伐他汀口服常释剂型、恩替卡韦口服常释剂型、厄贝沙坦氢氧噻嗪口服常释剂型、替诺福韦二吡呋酯口服常释剂型、伊马替尼口服常释剂型和氟比洛芬酯注射剂。其中，公司的瑞舒伐他汀片5mg规格以及伊马替尼片尚未通过一致性评价，不在本次采购范围内；其余品规公司均已经通过一致性评价。

我们估计，这6个品种共计占公司2018年整体收入的25%。极端情况下，我们假设公司这6个品种均不中标，预计对公司收入的负面影响是6.3亿元，相当于公司2018年总收入的3%。我们认为此次试点采购对公司2019年的业绩影响不大。

目前全国一致性评价进展较慢，截至12月2日，仅有约61个品种已经有仿制药通过一致性评价。因此，目前仿制药较大范围替代原研药的条件仍然不成熟。基于这一点，我们认为，全国范围内推行带量采购的时间点可能会在大部分品种已经有仿制药通过一致性评价之后。

表30: 带量采购对公司收入影响测算

品种	规格	是否主品规	采购数量(万片/袋/支)	公司是否通过一致性评价	公司平均销售价格(元, 2Q18)	公司市场份额(2Q18)	假设未中标, 对公司收入的影响(百万元)	公司全国最低中标价(元)	目前通过一致性评价的品种最低中标价(元)	公司的均价与竞品最低价的差额	
瑞舒伐他汀口服常释剂型	10mg	是	8,286	是	3.38	12.90%	31.1	2.94	南京先声	2.66	-21.32%
	5mg		6,007	否	2.77	0.36%	0.5	1.67	东元浙江海正药业	1.57	-43.49%
恩替卡韦口服常释剂型	0.5mg	是	4,134	是	12.02	54.20%	232.2	7.62	青峰药业	5.51	-54.19%
厄贝沙坦氢氧噻嗪口服常释剂型	150mg+12.5mg	是	9,216	是	2.55	34.68%	70.2	2.48	浙江华海	2.39	-6.34%
替诺福韦二吡呋酯口服常释剂型	300mg	是	622	是	14.32	1.45%	1.1	13.70	正大天晴	13.70	-4.36%

伊马替尼口服常释剂型	100 mg	是	254	否	15.98	29.72%	10.4	NA	江苏豪森	14.05	-12.09%
氟比洛芬酯注射剂	50mg/5ml	是	516	是	63.41	100.00%	282.3	62.15	大安制药	62.10	-2.06%
假设未中标, 总计影响收入 (百万元)							627.9				
中国生物制药总收入 (2018E, 百万元)							20,797.2				
假设未中标, 对收入的影响比例							3.02%				

数据来源: PDB、广发证券发展研究中心

估值吸引, 长期看好

采用 Risk-adjusted DCF 估值

我们采取risk-adjusted DCF的方法对公司进行估值, 也就是将核心在研品种未来的现金流乘以风险系数(获批概率), 再进行折现。

截至2018年9月30日, 公司在临床阶段的在研品种数量高达489个。出于谨慎考虑, 我们仅对22个已经进入III期临床/申报生产/刚获批生产的品种进行估值, 这些品种是我们认为是销售潜力较大的品种。公司申报生产品种的整体数量超过70个。

对于这22个在研品种, 我们分别假设了成功的概率。对于刚获批生产的品种, 成功概率为100%; 对于已经申报生产的品种, 假设成功概率为85%; 在III期临床阶段的品种都是生物类似物, 我们假设成功概率为70%。

我们财务模型测算, 2019年公司现有品种的EBIT利润率约为27%。由于新上市品种通常定价较高并且竞争相对温和, 我们假设公司在研品种未来的EBIT利润率在28-30%之间。

我们假设8.5%的WACC, 3%的永续增长率(terminal growth rate), 我们得到公司的目标价为9.9港币。计算WACC的核心假设如下表所示。

表 31: 计算公司 WACC 的核心假设

核心假设	
WACC	8.5%
股权成本	10.12%
债权成本	4.00%
股权 Beta	0.723
无风险收益率	1.70%
市场风险溢价	11.70%
目标资产负债率	25.00%
企业所得税率	15.00%

数据来源: 彭博、广发证券发展研究中心

表 32: 公司自由现金流测算

研发进度	成功概率	销售额预测 (百万元)	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
已获批	90%	安罗替尼胶囊	2,056	2,853	3,469	4,157	4,990	5,472	5,811	6,033	6,169	6,215	6,090	5,969
已获批	100%	替诺福韦二吡啶酯片	253	357	455	459	449	458	449	440	431	423	414	406
报产	85%	磷丙替诺福韦片			273	268	661	1,063	1,492	1,689	1,399	1,371	1,344	1,317
报产	85%	来那度胺	19	89	204	355	458	489	518	508	498	488	478	468
报产	85%	苯达莫司汀	60	115	163	243	313	341	401	393	386	378	370	363
报产	85%	吉非替尼		96	217	312	375	418	447	450	441	433	424	415
已获批	100%	硼替佐米	48	137	260	386	510	564	617	605	593	581	569	558
报产	85%	替格瑞洛		23	107	206	252	319	347	364	356	349	342	335
报产	85%	塞来昔布	67	149	243	335	430	479	509	499	489	479	469	460
报产	85%	维格列汀		28	88	161	244	307	372	408	399	391	384	376
已获批	100%	利多卡因凝胶膏	65	164	321	943	1,233	1,359	1,480	1,450	1,421	1,393	1,365	1,338
报产	85%	托法替布		99	287	557	760	965	1,108	1,236	1,212	1,187	1,164	1,140
报产	85%	多粘菌素 E 甲磺酸钠	109	287	405	464	491	500	505	495	485	475	466	457
报产	85%	布地奈德		232	480	742	1,016	1,300	1,553	1,802	1,766	1,731	1,696	1,662
报产	85%	阿哌沙班		20	78	197	314	457	561	658	645	632	619	607
III 期临床	70%	重组人凝血因子 VIII		83	224	394	573	755	869	964	945	926	908	889
报产	85%	利伐沙班		80	183	321	424	539	617	678	665	651	638	626
报产	85%	沙美特罗氟替卡松		229	489	777	1,060	1,319	1,555	1,782	1,747	1,712	1,678	1,644
III 期临床	70%	贝伐珠单抗			53	168	341	500	597	651	694	680	667	653
III 期临床	70%	曲妥珠单抗			92	234	426	539	598	645	679	666	652	639
III 期临床	70%	阿达木单抗			33	127	226	344	477	543	590	578	567	555
III 期临床	70%	利妥昔单抗				94	198	311	366	401	426	446	437	428
在研品种的风险调整销售额预测 (百万元)			2,433	4,514	7,174	10,43	13,69	16,24	18,29	19,48	19,24	19,03	18,65	18,27
在研品种的 EBIT 利润率预测			30%	30%	30%	29%	29%	29%	29%	29%	28%	28%	28%	28%
现有品种的销售预测 (百万元)			21,16	22,80	24,40	25,99	27,55	28,92	30,08	30,68	30,68	30,07	28,87	27,13
现有品种的销售增速预测 (同比)			6	8	4	0	0	7	5	6	6	2	0	7
现有品种的销售增速预测 (同比)				8%	7%	7%	6%	5%	4%	2%	0%	-2%	-4%	-6%
现有品种的 EBIT 利润率预测			27%	27%	26%	26%	25%	25%	24%	24%	23%	23%	22%	22%
在研+现有品种的总计风险调整 EBIT 预测(百万元)			6,445	7,389	8,468	9,696	10,88	11,79	12,49	12,78	12,52	12,13	11,57	10,91
企业所得税率			15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
风险调整 EBIT* (1-企业所得税率) (百万元)			5,478	6,281	7,198	8,242	9,254	10,02	10,61	10,86	10,64	10,31	9,838	9,279
+ 折旧及摊销 (百万元)			485	515	567	618	667	714	757	795	826	851	868	877
- 经营现金流增加 (百万元)			-410	-434	-478	-521	-562	-602	-638	-670	-697	-717	-732	-739
- 资本开支 (百万元)			-900	-1,000	-1,100	-1,199	-1,295	-1,386	-1,469	-1,542	-1,604	-1,652	-1,685	-1,702
公司自由现金流 (百万元)			4,653	5,362	6,187	7,140	8,064	8,754	9,267	9,450	9,171	8,795	8,289	7,715

数据来源: 丁香园、公司公告、广发证券发展研究中心

表 33: Risk-adjusted DCF 估值

假设项目	
WACC	8.5%
永续增长率 (Terminal growth)	3.0%
终值 (Terminal value, 百万元)	54,279
风险调整现值 (百万元)	108,569
净负债 (2019E, 百万元)	(6,713)
少数股东权益 (2019E, 百万元)	4,424
归属股东的风险调整净现值 (百万元)	110,858
发行股数 (百万股)	12,638
归属股东的每股风险调整净现值 (元)	8.8
归属股东的每股风险调整净现值 (港币)	9.9
股价上升空间	36.6%

数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

表 34: Risk-adjusted DCF 估值的敏感性分析

敏感性分析		Terminal growth rate				
		2.0%	2.5%	3.0%	3.5%	4.0%
WACC	7.5%	10.7	11.2	11.9	12.8	13.9
	8.0%	9.8	10.3	10.8	11.5	12.3
	8.5%	9.1	9.5	9.9	10.4	11.0
	9.0%	8.5	8.8	9.1	9.5	10.0
	9.5%	7.9	8.2	8.4	8.8	9.2
	10.0%					

数据来源: 公司公告、广发证券发展研究中心

表 35: 可比公司估值

公司名称	股票代码	18E PE	19E PE	20E PE	19E PB
石药集团	1093 HK	27.7	21.7	17.2	4.8
中国生物制药	1177 HK	30.0	25.1	21.3	4.7
三生制药	1530 HK	23.0	18.0	15.2	2.7
石四药集团	2005 HK	25.8	20.8	17.2	4.8
绿叶制药	2186 HK	14.3	12.1	10.9	1.8
行业平均		24.1	19.5	16.4	3.8

数据来源: 彭博 (一致预期)、广发证券发展研究中心

投资建议与风险提示

投资建议

公司积累了深厚的研发管线，在创新药转型方面领先同行。公司研发进度较快，2017年以来大量品种申报生产，为公司未来的利润增长提供了强劲的动力。

我们预计，公司2018/19/20年的收入增速分别为38%/16%/15%。2018年收入高速增长主要是由于北京泰德自2018年3月1日起并表。我们预计，公司2018/19/20年的归属股东净利润增速分别为25%/19%/18%。

目前股价对应25倍2019年PE，21倍2020年PE。基于risk-adjusted DCF估值，我们的目标价为9.9港币。

风险提示

2018年11月15日，国家联合采购办公室发布《4+7城市药品集中采购文件》，集中采购试点地区包括北京、天津、上海、重庆和沈阳、大连、厦门、广州、深圳、成都、西安11个城市（简称4+7城市）。采购品种一共包含31个品种，42个品规。本次带量采购，中国生物制药涉及到6个品种，包括瑞舒伐他汀口服常释剂型、恩替卡韦口服常释剂型、厄贝沙坦氢氧噻嗪口服常释剂型、替诺福韦二吡呋酯口服常释剂型、伊马替尼口服常释剂型和氟比洛芬酯注射剂。我们估计，这6个品种共计占公司2018年整体收入的25%。如果带量采购试点的降价幅度大于预期，将会对公司2019年的收入和利润造成负面影响。

截至2018年9月30日，公司在临床阶段的在研品种数量高达489个。如果研发管线中的潜在重磅品种，例如：吸入用布地奈德混悬液、沙美特罗替卡松粉吸入剂、托法替布片等，获批进度晚于预期，将会对公司的收入和利润预期造成负面影响。

资产负债表

单位: 百万元

至12月31日	2016	2017	2018E	2019E	2020E
流动资产	12,732	13,780	14,979	16,453	18,962
货币资金	3,766	4,188	4,443	5,417	7,358
应收及预付	5,191	5,082	5,784	6,156	6,553
存货	895	919	1,161	1,289	1,460
其他流动资产	2,880	3,591	3,591	3,591	3,591
非流动资产	5,651	7,155	7,526	7,967	8,478
长期股权投资	895	1,048	1,074	1,101	1,127
固定资产	2,687	3,483	3,863	4,313	4,833
在建工程	0	0	0	0	0
无形资产	270	308	296	283	270
其他长期资产	1,799	2,316	2,293	2,271	2,248
资产总计	18,384	20,935	22,505	24,420	27,441
流动负债	5,656	5,688	5,888	6,013	6,179
短期借款	1,369	741	741	741	741
应付及预收	4,094	4,655	4,855	4,979	5,145
其他流动负债	193	293	293	293	293
非流动负债	2,050	2,636	1,836	1,036	836
长期借款	1,679	2,210	1,410	610	410
应付债券	0	0	0	0	0
其他非流动负债	371	426	426	426	426
负债合计	7,706	8,324	7,724	7,048	7,014
股本	170	170	170	170	170
资本公积	7,735	9,039	10,743	12,777	15,176
留存收益	7,735	9,039	10,743	12,777	15,176
归属母公司股东权益	7,905	9,209	10,913	12,947	15,346
少数股东权益	2,773	3,402	3,868	4,424	5,080
负债和股东权益	18,384	20,935	22,505	24,420	27,441

利润表

单位: 百万元

至12月31日	2016	2017	2018E	2019E	2020E
营业收入	13,543	14,819	20,508	23,766	27,358
营业成本	-2,817	-3,091	-3,961	-4,397	-4,979
营业税金及附加	0	0	0	0	0
销售费用	-5,453	-5,918	-7,859	-9,031	-10,259
管理费用	-1,039	-987	-1,380	-1,569	-1,778
财务费用	-77	-78	-94	-54	-46
资产减值损失	0	0	0	0	0
公允价值变动收益	0	0	0	0	0
投资净收益	275	419	575	486	510
营业利润	3,006	2,136	5,302	6,519	7,732
营业外收入	0	0	0	0	0
营业外支出	0	0	0	0	0
利润总额	3,203	4,196	5,783	6,951	8,196
所得税	-475	-542	-835	-1,043	-1,229
净利润	2,729	3,654	4,948	5,908	6,966
少数股东损益	-1,091	-1,483	-2,242	-2,677	-3,156
归属母公司净利润	1,637	2,171	2,706	3,232	3,810
EBITDA	3,323	3,974	5,757	7,004	8,247
EPS (元)	0.22	0.29	0.21	0.26	0.30

现金流量表

单位: 百万元

至12月31日	2016	2017	2018E	2019E	2020E
经营活动现金流	2,995	3,733	4,263	5,590	6,619
净利润	2,729	3,654	4,948	5,908	6,966
折旧摊销	317	343	455	485	515
营运资金变动	323	431	-744	-376	-402
其它	-374	-695	-396	-428	-460
投资活动现金流	-2,234	-1,979	-336	-444	-520
资本支出	-894	-1,460	-800	-900	-1,000
投资变动	-45	-879	0	0	0
其他	-1,295	360	464	456	480
筹资活动现金流	567	-1,346	-3,673	-4,172	-4,158
银行借款	1,602	-97	-800	-800	-200
债券融资	0	0	0	0	0
股权融资	0	0	0	0	0
其他	-1,034	-1,249	-2,873	-3,372	-3,958
现金净增加额	1,328	407	255	974	1,941
期初现金余额	2,121	3,502	3,692	3,947	4,921
期末现金余额	3,502	3,692	3,947	4,921	6,862

主要财务比率

至12月31日	2016	2017	2018E	2019E	2020E
成长能力(%)					
营业收入增长	NA	9.42%	38.39%	15.89%	15.11%
营业利润增长	NA	-28.92%	148.18%	22.96%	18.60%
归属母公司净利润增长	NA	32.59%	24.66%	19.41%	17.91%
获利能力					
毛利率	79.20%	79.14%	80.68%	81.50%	81.80%
净利率	12.09%	14.65%	13.20%	13.60%	13.93%
ROE	22.75%	25.37%	26.90%	27.09%	26.93%
ROIC	18.61%	19.83%	26.62%	29.60%	30.46%
偿债能力(%)					
资产负债率	41.92%	39.76%	34.32%	28.86%	25.56%
净负债比率	-26.60%	-30.80%	-33.41%	-38.64%	-43.35%
流动比率	2.25	2.42	2.54	2.74	3.07
速动比率	2.09	2.26	2.35	2.52	2.83
营运能力					
总资产周转率	0.74	0.71	0.91	0.97	1.00
应收账款周转率	7.50	7.22	7.35	7.50	7.66
存货周转率	3.28	3.36	3.36	3.36	3.36
每股指标(元)					
每股收益	0.22	0.29	0.21	0.26	0.30
每股经营现金流	0.40	0.50	0.34	0.44	0.52
每股净资产	1.44	1.70	1.17	1.37	1.62
估值比率					
P/E	29.06	21.92	29.98	25.11	21.30
P/B	4.46	3.77	5.49	4.67	3.97
EV/EBITDA	23.75	19.76	13.54	10.95	9.12

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：资深分析师，华东师范大学金融硕士，2014年进入广发证券发展研究中心。
孙辰阳：资深分析师，北京大学金融信息工程硕士，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层	北京市西城区月坛北街2号月坛大厦18层	上海浦东新区世纪大道8号国金中心一期16层
邮政编码	510620	518000	100045	200120
客服邮箱	gfyf@gf.com.cn			

免责声明

广发证券股份有限公司（以下简称“广发证券”）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，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。广发证券并不因相关人员通过其他途径收到或阅读本报告而视其为广发证券的客户。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。