

恒瑞医药 (600276. SH) 公司深度报告： 创新药持续兑现，经营步入新周期

评级：买入(首次覆盖)

周小刚(证券分析师)
S0350521090002
zhouxg@ghzq.com.cn

万鹏辉(联系人)
S0350122020021
wanph@ghzq.com.cn

最近一年走势



相对沪深300表现

表现	1M	3M	12M
恒瑞医药	-0.3%	-13.6%	-0.3%
沪深300	0.4%	-7.6%	-18.3%

市场数据

2024/02/07

当前价格（元）	41.84
52周价格区间（元）	35.51–50.50
总市值（百万）	266,897.46
流通市值（百万）	266,897.46
总股本（万股）	637,900.23
流通股本（万股）	637,900.23
日均成交额（百万）	2,164.43
近一月换手（%）	0.47

- ◆ **国产创新药领军企业，集采影响基本出清：**经历2018-2022年集采阵痛期，业绩出现短暂波动，目前公司仅剩碘佛醇、七氟烷、布托啡诺三款收入贡献较高的重磅品种尚未集采，由于已经满足集采条件，我们预计会在后续几年陆续集采，仿制药集采对公司的影响将逐渐出清。
- ◆ **研发投入持续加码，创新转型提速：**2022年公司合计研发支出63.46亿元，占营业收入比重提升到29.83%，创历史新高，彰显公司坚定创新转型的决心。研发效率国内领先，获批药物均为国产前3款上市，虽然大部分上市化学小分子药物以Fast-Follow策略为主，但从JAK1小分子结构已经能够彰显公司差异化的结构设计。除传统小分子领域外，公司也全面布局新型技术，ADC、双抗等新型的生物药在研发管线中的占比逐渐上升。
- ◆ **多适应症共同布局，研发步入收获期：**乳腺癌、肺癌、消化道肿瘤、泌尿系肿瘤等领域都实现了多款新药覆盖，并积极拓展自身免疫病、减重降糖等慢病领域。鉴于SHR-A1811的成功，相同的linker、payload结构被普遍用于公司HER3、CLDN18.2等ADC设计上。
- ◆ **放眼海外市场，扬帆起航：**由于自主定价、PBM机制、高商保占比，据OECD数据库，2022年美国人均药品支出高达1749美元，远高于其余发达国家的500-700美元水平，以及发展中国家的100-150美元水平，海外药品消费市场更为广阔。公司已经完成卡瑞利珠单抗、JAK1、吡咯替尼等多款自研创新药对海外的授权，2023年开始license out节奏相较往年明显加快，2023年已有5项license out合作落地，其中与大型跨国药企德国默克的授权合作，交易总额高达14亿欧元。
- ◆ **盈利预测：**预计2023-2025年公司营业收入为234.79、276.01、316.68亿元，归母净利润为46.34、58.81、71.39亿元，对应PE为58、45、37x，与A股可比公司平均估值相当。但做为国内创新药龙头标的，我们认为应给予一定估值溢价，首次覆盖，给予“买入”评级。
- ◆ **风险提示：**1、产品销售不及预期；2、产品临床失败风险；3、核心技术或核心销售人员变动风险；4、产品出海进度不及预期风险；5、行业政策变动风险。

预测指标	2022A	2023E	2024E	2025E
营业收入（百万元）	21275	23479	27601	31668
增长率(%)	-18	10	18	15
归母净利润（百万元）	3906	4634	5881	7139
增长率(%)	-14	19	27	21
摊薄每股收益（元）	0.61	0.73	0.92	1.12
ROE(%)	10	11	12	13
P/E	63.16	57.59	45.39	37.38
P/B	6.50	6.42	5.62	4.89
P/S	11.55	11.37	9.67	8.43
EV/EBITDA	58.80	50.35	39.41	32.06

资料来源：Wind资讯、国海证券研究所

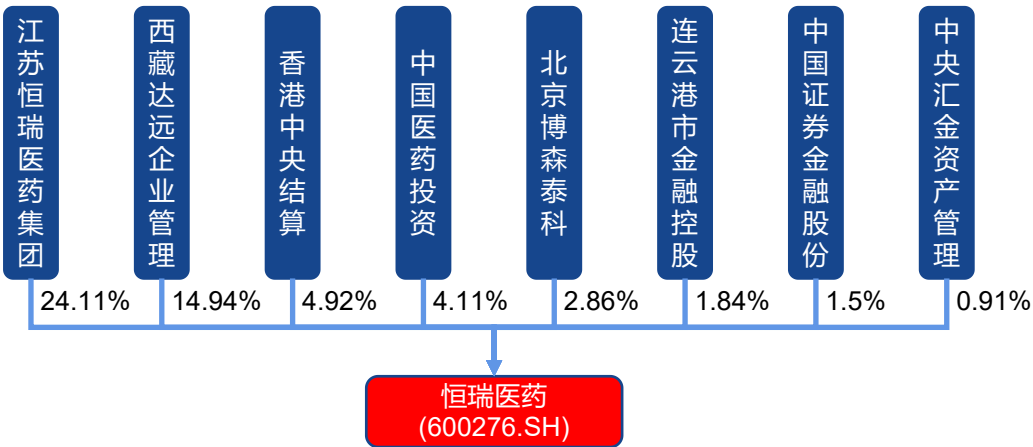
01

国产创新药领军企业

1.1 公司股权结构稳定

- 公司股权结构稳定，截止2023年三季报，江苏恒瑞医药集团是公司控股股东，持股24.11%，孙飘扬为江苏恒瑞医药集团的总经理，是公司实际控制人。
- 2023年11月4日，公司发布新一轮员工持股计划草案，拟向1178位员工授予不超过1150万股，约占目前公司总股本的0.18%。该员工持股计划以创新药收入、IND获批数量、NDA申请数量作为业绩考核指标，彰显公司创新驱动发展的信心。

图：恒瑞医药股权结构稳定（截止2023年三季报）



表：恒瑞医药新一轮员工持股计划业绩考核指标(100%解锁)

	2024年	2024-2025年累计	2025-2026年累计
创新药收入（亿元，含税）	≥130	≥295	≥503
IND 获批数量（个）	≥12	≥25	≥39
创新药NDA 申请并受理数量（包含新适应症）（个）	≥6	≥11	≥15

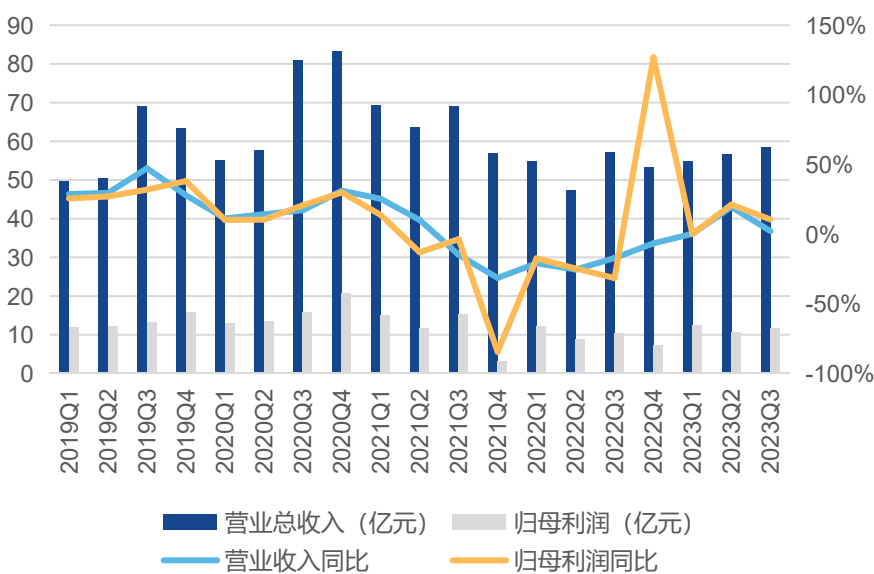
1.2 公司历史沿革

- 恒瑞医药前身连云港制药厂于1970年成立，我们认为公司发展大体经历：原料药和仿制药期、创新转型期、集采阵痛期、海外开拓期4个发展阶段。
- 公司从2023Q1开始，收入端已经逐渐恢复正增长，仿制药集采影响逐渐出清。

表：公司历史沿革

	公司事件	归类
1970年	恒瑞医药前身——连云港制药厂正式成立	原料药和仿制药期 1970-2011年
1978年	恒瑞医药第一个注射制剂“人工合成罂粟碱”获批上市，标志着公司迈开化学制药的第一步	
1987年	恒瑞医药第一个抗肿瘤药“足叶乙甙”研制成功，标志着公司在抗肿瘤药领域取得突破	
2000年	恒瑞医药在上海证券交易所上市	
	上海恒瑞研发中心成立	
2005年	美国恒瑞新泽西研发中心成立	创新转型期 2011-2018年
2011年	创新药艾瑞昔布获批上市	
	伊立替康注射液获准在美国上市，公司成为第一家注射剂获准在美上市的民族制药企业	
2012年	抗肿瘤药奥沙利铂注射液获准在欧盟上市，公司成为第一家注射剂获准在欧盟上市的民族制药企业	
2014年	创新药阿帕替尼获批上市	
2018年	创新药硫培非格司亭、吡咯替尼获批上市	集采阵痛期 2018-2022年
2019年	创新药卡瑞利珠单抗治疗复发/难治性霍奇金淋巴瘤适应症获批上市	
	创新药瑞马唑仑治疗胃镜检查镇静适应症获批上市	
2020年	恒瑞医药在瑞士巴塞尔建立临床研发中心	
	创新药氟唑帕利获批上市	
	PD-1卡瑞利珠单抗、TKI吡咯替尼、PD-L1/TGF-βRII双抗SHR-1701分别许可给韩国CrystalGenomics、HLB-LS公司、DONG-A公司在韩国开发	海外开拓期 2022年之后
2021年	创新药海曲泊帕、恒格列净、达尔西利获批上市	
	创新药卡瑞利珠单抗获美国FDA孤儿药资格认定	
2022年	创新药瑞维鲁胺获批上市	
	创新药海曲泊帕获美国FDA孤儿药资格认定	
	合作创新药林普利塞获批上市	
2023年	创新药TSLP单抗SHR-1905许可给美国One Bio公司	
	创新药EZH2抑制剂SHR2554许可给美国Treeline Biosciences公司	
	创新药阿得贝利单抗、瑞格列汀和奥特康唑获批上市	
	创新药Edralbrutinib片获美国FDA孤儿药资格认定	
	创新药HRS-1167和SHR-A1904许可给美国默沙东公司子公司Merck Healthcare	

图：公司单季度收入、利润增长趋势



1.3 2018-2022年集采阵痛期，业绩出现短暂波动

- 自2018年以来，公司在前七轮国家集中带量采购涉及的仿制药共有35个品种，中选22个品种，中标价平均降幅74.5%。以第五批集采涉及到的8个品种为例，销售额从2020年的44亿元下滑至2022年的6.1亿元，2021年下滑37%，2022年进一步下滑79%，对公司业绩造成短期波动。

表：公司历次集采中标品种在PDB样本医院销售情况

单位：百万元	公开招标时间	2018	2019	2020	2021	2022
第一批	2018-11-15					
无						
第一批扩围	2019-9-1					
厄贝沙坦		14.47	10.10	10.20	15.52	16.01
第二轮	2019-12-29					
阿比特龙			2.12	29.52	57.07	57.44
曲美他嗪				3.54	3.83	3.11
替加氟+吉美嘧啶+奥替拉西，复方		215.47	201.87	109.73	80.11	66.09
紫杉醇		6.77	252.35	352.53	438.14	298.67
第三轮	2020-7-29					
非布司他		112.04	160.11	135.97	28.31	26.69
卡培他滨		113.83	102.19	94.29	89.40	60.47
来曲唑		159.54	170.76	140.41	43.93	36.72
坦洛新		8.42	9.55	9.07	6.86	7.22
第四轮	2020-12-25					
加巴喷丁		15.51	15.44	14.37	7.53	3.61
普拉克索					0.19	0.38
缬沙坦+氨氯地平，复方				0.01	29.13	58.70
第五轮	2021-5-8					
奥沙利铂		225.14	193.29	167.71	161.86	76.81
苯磺顺阿曲库铵		540.41	667.73	529.93	442.61	64.01
度他雄胺					0.01	0.00
多西他赛		667.37	619.28	379.09	244.78	11.89
罗哌卡因		5.13	5.65	4.55	4.60	3.24
帕洛诺司琼		10.09	14.58	34.28	5.73	5.82
第七轮	2022-2-17					
磺达肝癸钠		0.09	14.57	47.34	101.17	70.91
帕立骨化醇		1.01	10.19	39.19	90.29	73.89
头孢吡肟		0.90	1.13	0.72	0.49	0.35
伊立替康		384.72	434.50	381.97	365.14	289.17
第八轮	2023-2-17					
左布比卡因		3.95	3.24	1.94	2.42	2.81

表：公司部分集采品种收入下滑情况（亿元）

	2020	2021	2022
第三批/6个品种	19	大约8.55	
yoy		-55%	
第五批/8个品种	大约44	28.7	6.1
yoy		-37%	-79%
第七批/5个品种		19	9.8
yoy			-48%

1.4 待集采重磅品种仅剩3款，集采影响将逐渐出清

- 按原先的要求，全国集采由国家联采办完成首次中选，续约工作由各地医保部门跟进。但各省市在续约时政策不同，有的直接延续国标，也有的期满后另外组织联盟地区集采。但从各地的续约情况来看，续约价格均低于上一次谈判的最低价，极少有上调价格的案例。
- 2023年5月19日，在国家医保局指导下，上海市联合14个省份达成一致意见，形成国家药品集采接续省际联盟，组成联盟采购办公室，开展联盟地区国采续约工作。虽然根据规则，联盟续约报价不得高于同品种国家集采中选均价，但在综合评价指标体系中，给相关企业设定的总分是180分，价格分只占60分，不再以价格为单一原则。因此，预计已集采品种后续的续约降价会相对温和。
- 通过/或视同通过一致性评价3家及以上的品种，可能会纳入集采名单，公司卡泊芬净已被纳入第九批集采。目前公司仅剩碘佛醇、七氟烷、布托啡诺三款收入贡献较高的重磅品种尚未集采，由于已经满足集采条件，我们预计会在后续几年陆续集采，仿制药集采对公司的影响将逐渐出清。

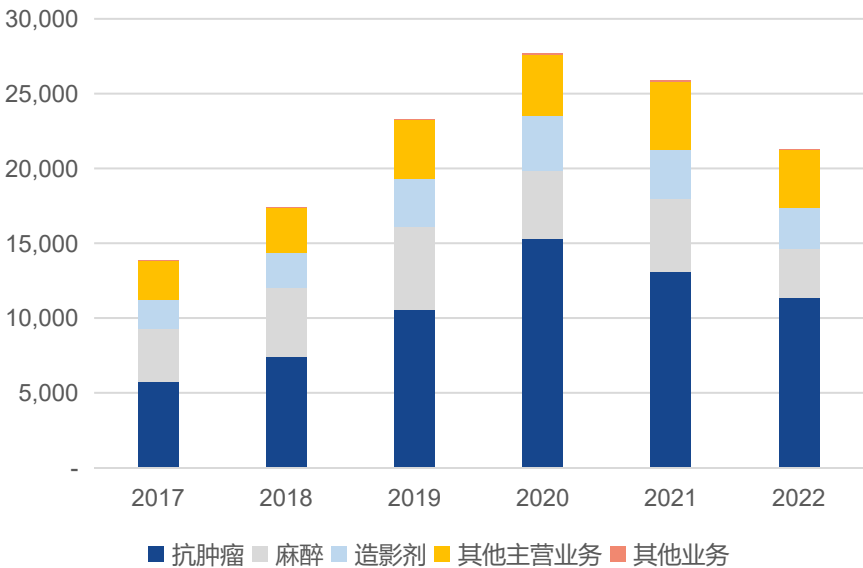
表：PDB样本医院中，公司销售额TOP10产品的销售额、集采状态以及视同通过一致性评价的家数

单位：百万元	2018	2019	2020	2021	2022	集采状态	视同通过一致性评价家数
碘佛醇	437	472	459	560	729	尚未集采	3
硫培非格司亭	3	22	432	725	558	创新药	
七氟烷	420	480	422	458	426	尚未集采	7
布托啡诺	269	496	426	441	406	尚未集采	3
卡瑞利珠单抗	-	24	353	582	403	创新药	
伊立替康	385	435	382	365	289	已集采	
吡咯替尼	2	21	228	338	274	创新药	
卡泊芬净	66	170	200	238	250	纳入第9批集采	8
艾瑞昔布	99	167	194	238	236	创新药	
海曲泊帕乙醇胺	-	-	-	3	187	创新药	

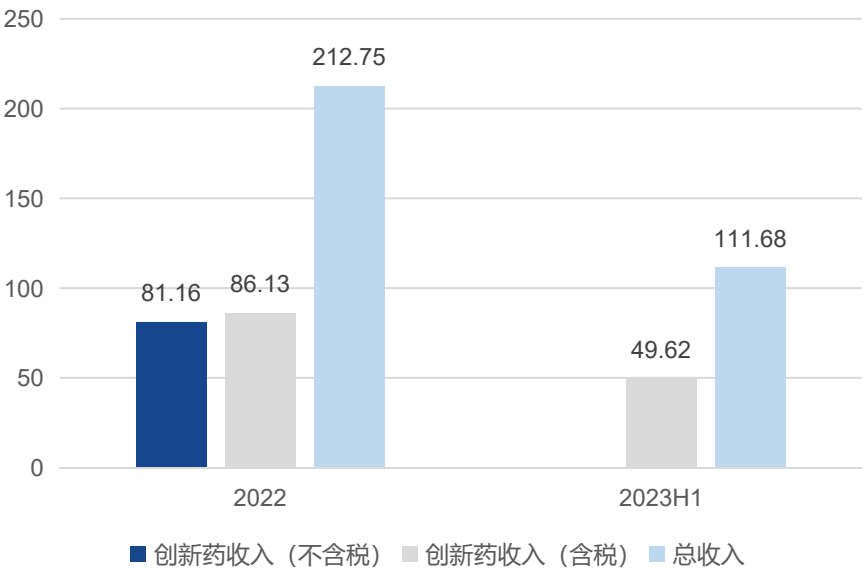
1.5 收入企稳，创新药占比持续提升

- 公司目前已上市销售产品主要聚焦于抗肿瘤、麻醉、造影剂三大板块，2022年三大板块收入分别为113.13、33.36、27.29亿元，合计占公司总收入的81.68%。
- 公司2022年创新药收入81.16亿元，含税收入86.13亿元，占总收入比重38.15%。2023年上半年创新药含税收入49.62亿元，假设整体税率与2022年相当，2023年上半年创新药收入占比42%左右，占比持续提升。

图：公司收入拆分（百万元）



图：公司创新药收入占比持续提升（亿元）



02 研发投入加码，创新转型提速

2.1 孙飘扬重新掌舵，江宁军博士强势加盟

- 2021年8月，公司核心人物孙飘扬再次担任公司董事长，重新掌舵。2023年2月，公司完成董事会换届，新晋董事江宁军博士加入公司，并获委任公司首席战略官，全面负责创新药国际化、临床研究和商务拓展工作。同时，江宁军博士还将与董事长孙飘扬以及董事、副总经理张连山组成战略决策小组，全面负责公司战略和研发决策。
- 江宁军博士拥有30余年医药创新研发及国际化经验。2000年至2016年间，历任礼来临床研究医生、赛诺菲美国全球临床研究总监、赛诺菲中国亚太地区研发副总裁等职务，职责范围覆盖全球临床研究、制定和执行区域研发策略等。在礼来任职期间，领导一项疑似败血症的全球II期试验。在赛诺菲任职期间，在亚太区监督79项临床试验，并获30项新药批准，领导一项约21000名患者的大规模临床试验，顺利推进重磅药物Lovenox的全球注册。2016年7月起，江宁军博士担任基石药业创始首席执行官、董事会主席等职务，6年时间实现4款产品上市。

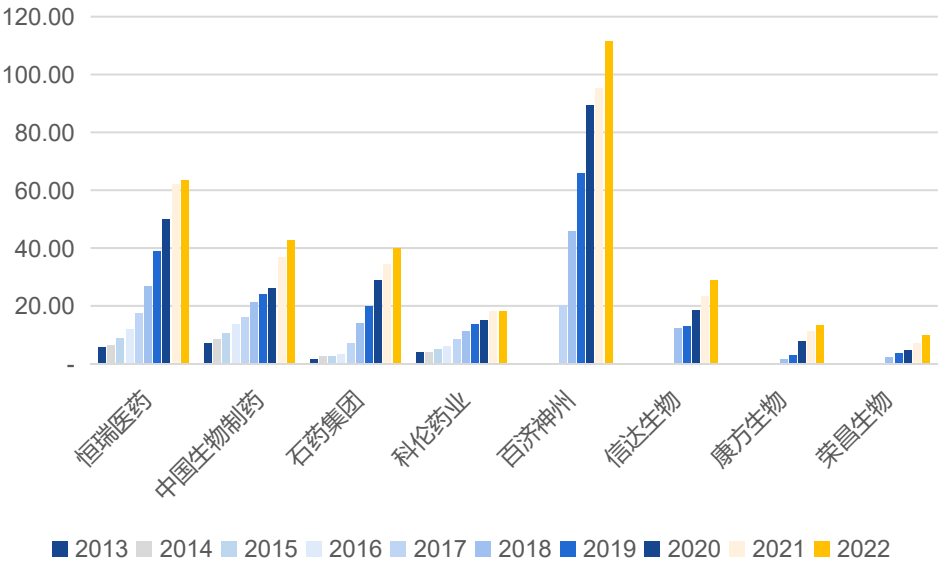
表：公司战略决策小组人员介绍

姓名	出生年份	职务	学历	工作经历
孙飘扬	1958	董事长	研究员级高级工程师，博士	1997年至2020年1月，公司董事长； 2020年1月至2021年8月，公司董事； 2021年8月至今，担任公司董事长。
张连山	1961	董事、副总经理、全球研发总裁	德国蒂宾根大学，有机化学博士学位	1992年1月至1994年6月，德国蒂宾根大学有机化学研究所工作，任研究助理； 1994年7月至1998年2月，美国田纳西州纳什维尔市范德比尔特大学微生物学与免疫学系，任博士后研究员； 1998年3月至2008年7月，美国礼来工作，曾担任多个研究项目的高级化学家、首席研究科学家以及研究顾问等职务； 2008年7月至2010年4月，担任美国Marcadia Biotech公司的高级化学总监； 2010年8月起，担任公司副总经理； 2013年4月起任公司董事、副总经理。
江宁军	1960	董事、副总经理、首席战略官	医学及免疫学博士	2000年至2016年间，历任礼来临床研究医生、赛诺菲美国全球临床研究总监、赛诺菲中国亚太地区研发副总裁等职务，职责范围覆盖全球临床研究、制定和执行区域研发策略等； 2016年7月起，担任基石药业创始首席执行官、董事会主席等职务； 2023年2月起，任公司董事、副总经理。

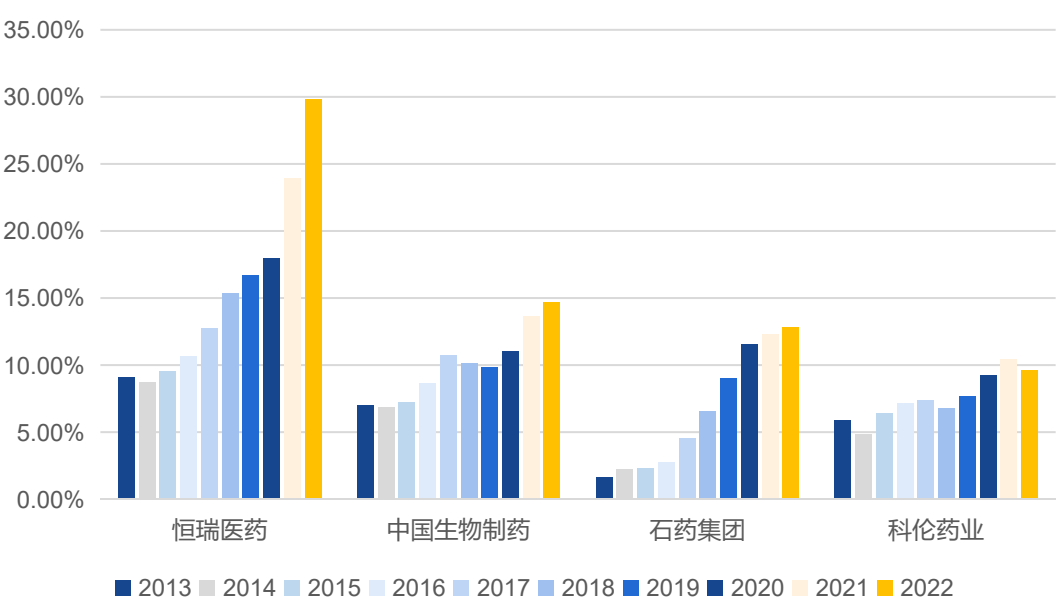
2.2 研发费用持续投入，推动创新转型

- 公司一直以来重视研发投入，在2018年仿制药集采之前，恒瑞医药的研发支出占公司收入就已经超过10%，显著高于中国生物制药、石药集团、科伦药业等其余代表型仿创企业。
- 2018年仿制药集采之后，恒瑞医药研发支出比重更是加速提升，2022年公司合计研发支出63.46亿元，占营业收入比重提升到29.83%，创历史新高，彰显公司坚定创新转型的决心。

图：国内代表性创新药公司研发支出（亿元）



图：国内代表性仿创转型公司研发支出占收入比重



2.3 研发效率国内领先，获批药物均为国产前3款上市

- 通过多年的研发积累，公司目前已有13款自研创新药、2款合作引进创新药在国内获批上市，创新成果业内领先。
- 公司研发效率国内领先，已获批药物在同靶点新药中，均为国产前三款上市。

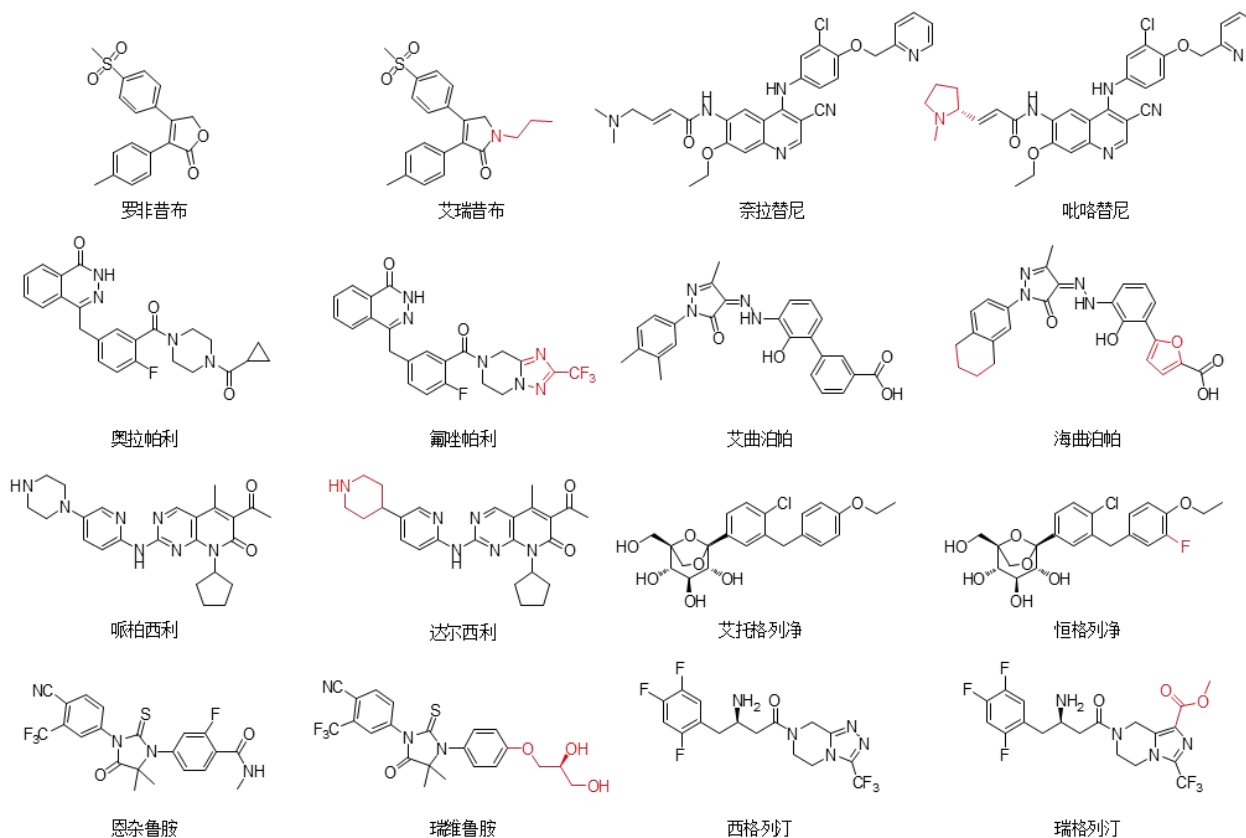
表：截止2023年中报，恒瑞医药已获批上市药物信息

药物结构	产品名称	上市时间	产品来源	靶点	推测产品设计理念来源	首个获批适应症	同靶点新药中竞争地位
小分子	艾瑞昔布	2011年6月	与中国医学科学院药物研究所共同研发	COX-2	罗非昔布的Me-too	关节痛	同靶点国产首款上市，且暂无其他国产产品上市
	甲磺酸阿帕替尼	2014年10月	从Advenchen Laboratories引进	VEGF	First-in-Class	胃癌	同靶点小分子首款上市
	马来酸吡咯替尼	2018年8月	自研	HER-2	辉瑞的奈拉替尼Me-too	HER-2阳性乳腺癌	同靶点国产首款上市，首个II期临床研究获有条件批准上市治疗实体肿瘤的创新药
	甲苯磺酸瑞马唑仑	2019年12月	自研	GABR	Paion的苯磺酸瑞马唑仑Me-too	用于常规胃镜检查的镇静	同靶点国产首款上市
	氟唑帕利	2020年12月	自研	PARP	阿斯利康与默沙东的奥拉帕利Me-too	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌	同靶点国产第2款上市，首款为再鼎医药引进的尼拉帕利
	海曲泊帕乙醇胺	2021年6月	自研	TPO	诺华艾曲泊帕的Me-too	免疫性血小板减少症	同靶点小分子国产第2款上市，首款为复星医药引进的阿伐曲泊帕
	羟乙磺酸达尔西利	2021年12月	自研	CDK4/6	辉瑞哌柏西利的Me-too	HR阳性、HER2阴性乳腺癌	同靶点国产首款上市
	脯氨酸恒格列净	2021年12月	自研	SGLT-2	艾托格列净的Me-too	2型糖尿病	同靶点国产首款上市
	瑞维鲁胺	2022年6月	自研	AR	安斯泰来恩扎卢胺的Me-too	激素依赖性前列腺癌	同靶点国产首款上市
	磷酸瑞格列汀	2023年6月	自研	DPP-IV	默沙东西格列汀的Me-too	2型糖尿病	同靶点国产第2款上市，首款为华东医药引进的阿格列汀
	林普利塞	2022年11月	从瓊黎药业引进	PI3Kδ	First-in-Class	滤泡性淋巴瘤	同靶点国产第2款上市，首款为石药集团引进的度恩西布
	奥特康唑	2023年6月	从Mycovia引进	CYP51	First-in-Class	复发性外阴阴道念珠菌病	同靶点国产第2款上市/首款单药上市，首款为华邦生命的萘替芬+酮康唑复方
多肽	硫培非格司亭	2018年5月	自研	CSF3R	培非格司亭的Me-too	化疗引起的中性粒细胞减少症	同靶点国产第3款上市，首款石药集团、第2款齐鲁制药biosimilar
抗体	卡瑞利珠单抗	2019年5月	自研	PD-1	帕博利珠单抗的Me-too	经典霍奇金淋巴瘤	同靶点国产第3款上市，首款君实生物、第2款信达生物
	阿得贝利单抗	2023年3月	自研	PD-L1	阿替利珠单抗的Me-too	小细胞肺癌	同靶点国产第3款上市，首款康宁杰瑞、第2款基石药业

2.4 公司目前已上市化学小分子药物以Fast-Follow策略为主

- 从恒瑞医药已上市的8款自研化学小分子药物结构不难看出，与同靶点更早上市产品的药物结构差异较小，为明显的Me-too研发策略。

图：恒瑞医药已上市的8款自研化学小分子药物结构与同靶点原研对比



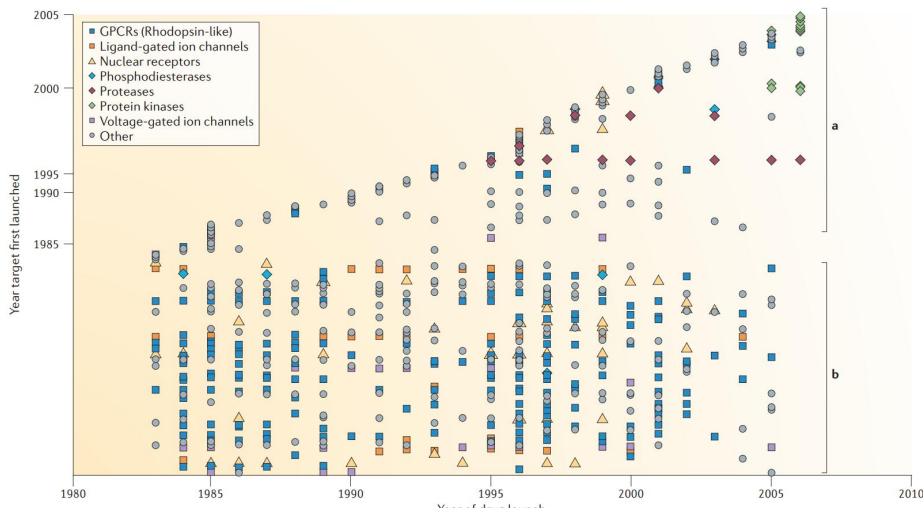
注：

- 1、甲苯磺酸瑞马唑仑与原研苯磺酸瑞马唑仑区别仅在于结晶盐不一致，图中未显示；
- 2、仅显示自研化学小分子，图中未显示阿帕替尼、林普利塞、奥特康唑3款引进产品；
- 3、红色标注为与对标药物存在差异的结构。

2.5 Fast-Follow也是药企研发的重要策略

- 根据Overington等在Nature发表的数据，1989-2000年，共有361个新药被FDA批准上市，其中76%是针对原有老靶点，只有6%是基于新靶点。从适应症来看，基于新靶点的药物大部分针对孤儿病，针对主要疾病适应症的创新很少发生，因为需要大规模和昂贵的临床试验证明其对现有疗法具有更优越的安全性和有效性。
- 据nature，参考全球TOP10药企的靶点布局，2000年TOP10管线中大约21%的靶点为全球独家，大约63%的靶点全球在研药物在2-5款，16%的靶点在研药物大于5款。但经过20年的发展，2020年TOP10药企管线研发中68%的靶点全球在研药物在5款以上，竞争更为激烈。这很可能是biotech蓬勃发展，在全球研发管线参与逐步深入，加剧全球同靶点竞争的结果。

图：1982年以来，FDA批准上市的新靶点药物情况



注：

- 1、Y轴表示，每个靶点首款药物上市的时间；X轴表示，同一靶点后续药物上市的时间；
- 2、a区域对应基于1982年之后新靶点对应的上市药物；b区域对应基于1982年之前老靶点对应的后续上市药物。

图：TOP10药企研发靶点对应不同竞争程度分类



2.6 FIC的研发依赖前期持续的理论进步、生产工艺优化

- 通过对大分子药物技术发展复盘，我们可以大致得到2点结论：
- 1、重组蛋白、ADC、双抗技术的成熟商业化落地离不开1960年代以来的基础科研的理论进步；
- 2、重组蛋白、ADC、双抗等技术依次于1980年代、2010年代、2015年左右进入规模商业化，ADC、双抗等药物类型的初代产品也存在更高的临床研发或者商业化失败概率。这主要是因为重组蛋白是体外合成的天然蛋白质或其类似物，作用机理明确，安全性高。而ADC、双抗一般为非天然物质，在进入规模商业化之前，需要对其作用机理、体内安全性进行更广泛的研究，并对其生产工艺进行更深层次的优化。

图：大分子药物技术发展复盘

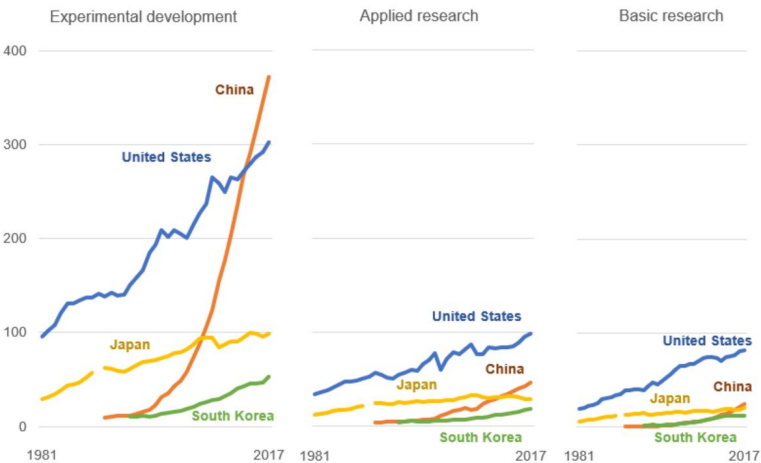
	1960-1969年	1970-1979年	1980-1989年	1990-1999年	2000-2019年	2010年至今
重组蛋白						
理论提出与验证	1969年，首次提出重组DNA概念	1971年，首次分离细菌克隆载体质粒； 1973年，首次实现DNA重组				
生产工艺的解决		1978年，首次合成重组人胰岛素				
相关药品的进度			1982年，重组人胰岛素获FDA批准上市			
ADC						
理论提出与验证	1967年，ADC概念被提出	1975年，杂交瘤技术被发明		1993年，BR96-BOX治愈人移植瘤无胸腺小鼠		
生产工艺的解决		1972年，非共价ADC被制备，并用于动物实验 1975年，共价ADC被制备，并用于动物实验				
相关药品的进度			1983年，首个ADC进入人类临床		2000年，辉瑞/惠氏首个ADC药物 Gemtuzumab获FDA批准上市，后退市	2011年，Seattle/武田的Adcetris获批 2013年，罗氏Kadcyla获批 2019年，AZ/第一三共Enhertu获批
双抗						
理论提出与验证	1960年，首次提出多特异性的混合抗体概念	1975年，杂交瘤技术被发明	1985年，首次证明双抗的T细胞重定向功能			
生产工艺的解决			1983年，双杂交瘤融合生成双抗的方法被发明 1985年，两个抗体化学偶联合成双抗的方法被发明	1996年，Knobs into holes技术解决重链错配问题	2007年，DVD-Ig对称双抗被发明	2011年，crossMab技术进一步降低轻链重链错配率
相关药品的进度				1990年，首个双抗进入人类临床研究	2001年，Blinatumomab首次进入临床用于治疗r/r NHL 2004年，首次观察到NHL患者对Blinatumomab的临床响应 2009年，Catumaxomab获EMA批准上市，为全球首款上市双抗，后退市	2014年，Blinatumomab获FDA批准治疗 r/r ALL 2017年，Emicizumab获FDA批准上市

资料来源：《Challenges and strategies for next-generation bispecific antibody-based antitumor therapeutics》Heliang Li等、《Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline》Aran F. Labrijn等、《Antibody-Drug Conjugates—A Tutorial Review》Khondaker Miraz Rahman等、《Personal Reflections on the Origins and Emergence of Recombinant DNA Technology》Paul Berg等、西贵资本微信公众号、国海证券研究所

2.7 Fast-Follow策略更适合现阶段中国医药行业转型

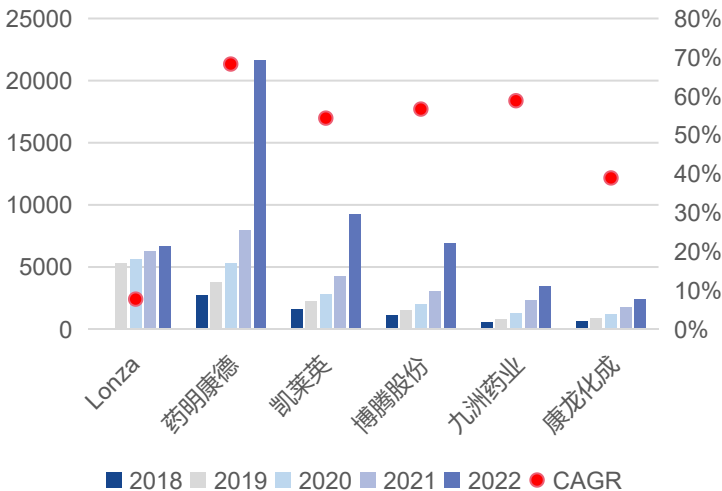
- 参考National Science Foundation数据，2017年我国在产品试验开发阶段投入金额占比84%，显著高于美国、日本、韩国63-67%水平，而基础科研6%、应用科研11%，低于美国、日本、韩国14-17%、20-22%水平。我国研发经费主要在基础科研和应用科研领域投入相对较少。但从生产能力维度分析，CDMO企业药明康德、药明生物现均位于全球第一梯队，中国的生物医药制造业在全球具备较强竞争力。
- 考虑到我国目前研发投入现状，Fast-Follow策略更适合现阶段中国医药行业转型。

图：美国、中国、日本、韩国研发经费投入（十亿美元）



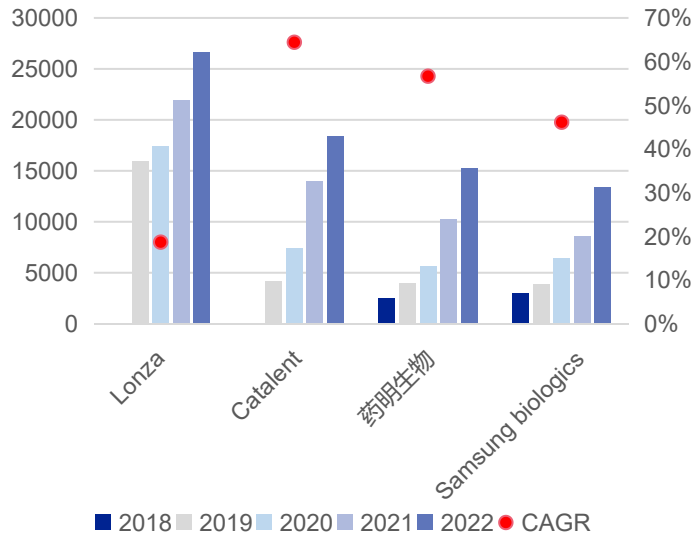
注：
研发费用包括前期基础科研（Basic Research）、应用科研（Applied Research）以及产品试验开发（Experimental development）三部分；

图：小分子CDMO公司收入（百万元）



注：
1、药明康德、凯莱英、博腾股份、九洲药业、康龙化成均采用2018-2022年CAGR，未找到Lonza 2018年小分子CDMO数据，采用2019-2022年CAGR；
2、CHF兑人民币汇率采用1:8.13。

图：大分子CDMO公司收入（百万元）

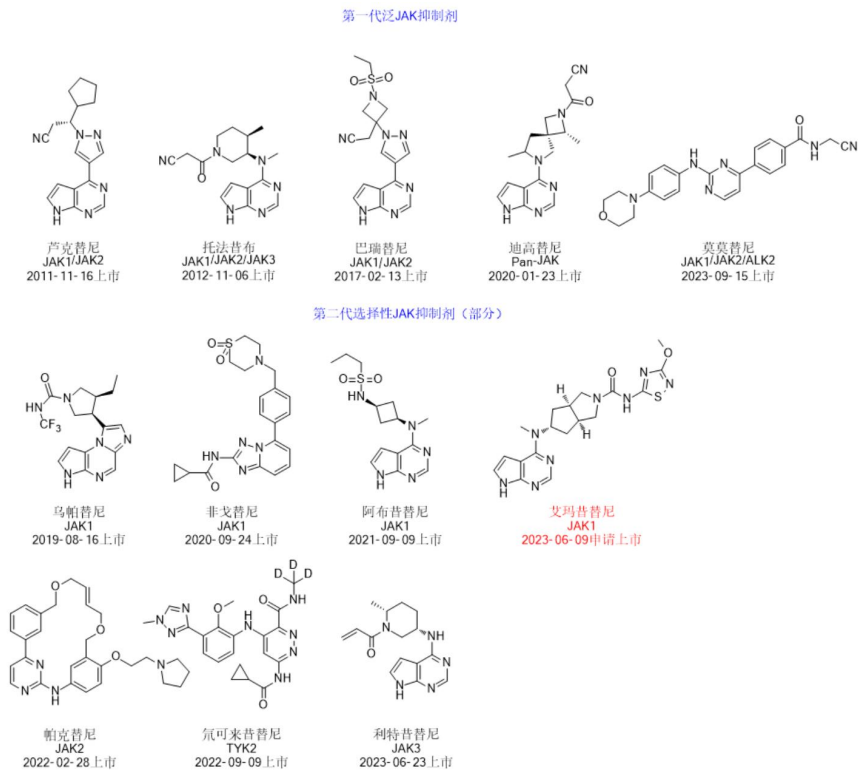


注：
1、未找到Lonza、Catalent 2018年数据
2、CHF、美元、韩元兑人民币汇率分别采用1:8.13；1:7.23；1:0.0055。

2.8 在研JAK1小分子显现公司差异化结构设计

- 由于第一代JAK抑制剂安全性问题来源于对JAK亚型缺乏选择性，为了解决该问题，第二代选择性JAK抑制剂应运而生，2019年之后上市的基本都是选择性JAK抑制剂。
- 恒瑞医药艾玛昔替尼结构具备全新的结构母核，并且对JAK1亚型的抑制活性是JAK2的10倍以上，JAK3的77倍和TYK2的420倍。以中重度特应性皮炎适应症为代表，效果与已上市JAK1选择性抑制剂相当，且已有中重度特应性皮炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎3项适应症提交国内NDA，溃疡性结肠炎、斑秃、银屑病关节炎等多项适应症处于III期临床阶段，国内临床进度领先。

图：已上市的JAK药物与艾玛昔替尼结构对比



2.9 全面布局新型技术平台

- 公司不仅在化学小分子领域研发能力逐渐增强，通过在美国、欧洲、澳大利亚、日本和中国多地设立的14个研发中心，公司已经建立了一批具有自主知识产权、国际领先的新技术平台，如蛋白水解靶向嵌合物（PROTAC）、分子胶、抗体偶联药物（ADC）、双/多特异性抗体、AI分子设计、耐药、体内药理、分子动力学、生物信息等。
- 从公司研发管线中不难看出，包括ADC、双抗等新型药物类型的生物药占比逐渐提升，并且有核药类产品进入临床I期。

图：公司创新技术平台

图：恒瑞医药肿瘤研发管线



小分子 (20)		单抗 (8)	ADC (8)	双抗 (6)	PROTAC (2)
阿帕替尼 VEGFR2 胃癌/肝癌	氟唑帕利 PARP 卵巢癌	卡瑞利珠单抗 PD-1 肝癌/淋巴瘤/食管癌/非小细胞肺癌/鼻咽癌	SHR-A1811 HER2 ADC 乳腺癌/胃癌/非小细胞肺癌	SHR-1701 PD-L1/TGF-β NSCLC/胃癌/宫颈癌	HR5-1358 ER-PROTAC 乳腺癌
达尔西利 CDK4/6 乳腺癌	吡咯替尼 EGFR/HER2/HER4 HER2+乳腺癌	阿得贝利单抗 PD-L1 小细胞肺癌/非小细胞肺癌	SHR-A1921 TROP2 ADC 晚期恶性肿瘤	SHR-2002 TIGIT/PVRIG 晚期恶性肿瘤	HR5-5041 AR-PROTAC 前列腺癌
瑞维鲁胺 AR 前列腺癌	林普利塞 PI3Kδ 淋巴瘤	SHR-1802 LAG3 晚期实体瘤	SHR-A2009 HER3 ADC 晚期实体瘤	SHR-7367 FAP/CD40 晚期恶性肿瘤	
法米替尼 VEGFR2/c-Kit/PD GFR 宫颈癌/非小细胞肺癌	SHR2554 EZH2 淋巴瘤	SHR-8068 CTLA-4 肝癌/非小细胞肺癌	SHR-A1912 CD79b ADC 淋巴瘤	SHR-9839 晚期恶性肿瘤	
HR5-8080 SERD 乳腺癌	SHR1459 BTK 淋巴瘤	SHR-1501 IL-15 晚期恶性肿瘤	SHR-A1904 Claudin 18.2 ADC 晚期实体瘤	SHR-2017 实体瘤骨转移	HR5-9815 核药 前列腺癌诊断
HR5-3738 CRBN-E3 多发性骨髓瘤和淋巴瘤	HR5807 SERCA 乳腺癌	SHR-1901 PD-1 晚期恶性肿瘤	SHR-A2102 Nectin-4 ADC 膀胱癌	SHR-5495 恶性肿瘤	HR5-4357 核药 mCRPC
HR5-4642 KRAS G12D 晚期实体瘤	HR52543 ERK 晚期恶性肿瘤	SHR-2005 膀胱癌	SHR-4602 乳腺癌		
HR5-6209 CDK4 晚期实体瘤	HR5-1167 PARP1 晚期实体瘤	SHR-2022 恶性肿瘤	SHR-1826 晚期实体瘤		
HR52398 ATR 晚期恶性肿瘤	HR5-2189 乳腺癌				
HR57415 AKT 晚期恶性肿瘤	HR5-7053 恶性肿瘤				

51

款肿瘤创新产品

进展截至2023年11月12日

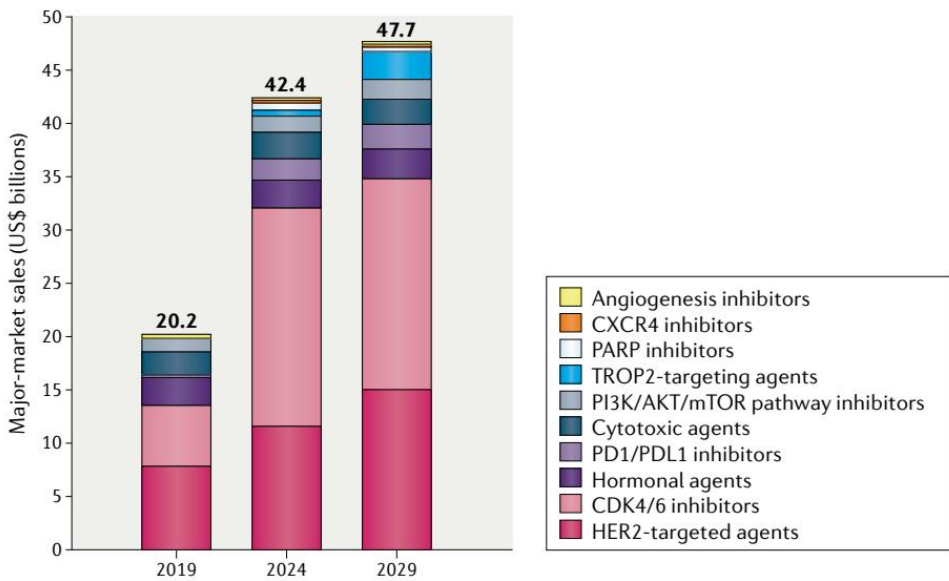
核药 (2)	辅助治疗 (2)
	硫培非格司亭 PEG-G-CSF 中性粒细胞减少
	HR20013 NK-1/5-HT3拮抗剂 化疗导致的恶心呕吐
	已上市 (9) 上市申请 (2) 关键注册临床研究 (5) 临床II期 (7) 临床I期 (28)

03 乳腺癌领域

3.1 乳腺癌：公司产品实现全患者人群覆盖

- 根据《The breast cancer drug market》数据显示，2019年美国、法国、德国、意大利、西班牙、英国和日本等七大市场乳腺癌市场总规模为202亿美元，预计到2029年规模将达到477亿美元，2019-2029年复合增速9%，并且预计CDK4/6和HER-2靶点产品占据绝大部分市场。
- 恒瑞医药在乳腺癌领域已经实现HER2+、HR+、TNBC、BRCA1/2+全患者类型覆盖，并且针对HER2+患者，已经实现了全治疗周期覆盖。

图：乳腺癌药物市场规模



表：公司在乳腺癌领域布局(仅显示已上市和III期临床
(本文竞争格局、临床数据等信息均统计于2023年12月1日，下同)

	I、II期早期+III期局部晚期		IV期晚期	
	新辅助	辅助	1L	2L及以上
HER2+	吡咯替尼+曲妥珠+多西他赛 (获批)	吡咯替尼单药 (III期)	吡咯替尼+卡培他滨 (获批)	吡咯替尼+卡培他滨 (获批)
			吡咯替尼+曲妥珠+多西他赛 (获批)	
			SHR-A1811单药 (III期)	
HR+		达尔西利+内分泌治疗 (III期)	达尔西利+来曲唑/阿那曲唑 (获批)	达尔西利+氟维司群 (获批)
				SHR-A1811单药 (III期)
TNBC	卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇 (III期)			
BRCA1/2+			氟唑帕利单药or联合阿帕替尼 (III期)	

3.2 吡咯替尼：HER2+新辅助治疗获批，进一步提升销售峰值

- 根据国家卫生健康委办公厅披露的《乳腺癌诊疗指南（2022年版）》，曲妥珠+帕托珠双靶向是目前乳腺癌新辅助靶向治疗的首选治疗方案。
- PHEDRA临床III期试验显示，针对HER2+乳腺癌术前新辅助患者，吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛的总体病理完全缓解率（tpCR）为 41.0%，优于对照组22.0%，客观缓解率（ORR）为91.6%，优于对照组81.9%，肩并肩对比PEONY数据，吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛方案的疗效与曲妥珠+帕托珠+多西他赛方案相当。吡咯替尼的该适应症已于2022年6月在国内获批上市，为HER2+乳腺癌术前新辅助患者提供了更多选择。
- 目前术后辅助治疗适应症处于临床III期研究中，若顺利获批，有望进一步提升吡咯替尼销售峰值。

表：HER2+乳腺癌新辅助治疗临床数据对比

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点			不良反应	
								tpCR	ORR	Grade≥3 AE	SAE
吡咯替尼	HER2+乳腺癌，新辅助	NCT03588091 PHEDRA	III期	吡咯替尼+曲妥珠+多西他赛	1、中位年龄50岁 2、97.2%ECOG=0，2.8%ECOG=1 3、71.9%II期，28.1%III期	178		41.0%	91.6%	73.3%	14.6%
				安慰剂+曲妥珠+多西他赛	1、平均年龄50岁 2、96.6%ECOG=0，3.4%ECOG=1 3、70.6%II期，29.4%III期	177		22.0%	81.9%	37.3%	6.8%
							pCR	tpCR	ORR	Grade≥3 AE	SAE
曲妥珠+帕托珠	HER2+乳腺癌，新辅助	NCT02586025 PEONY	II期	曲妥珠+多西他赛	1、中位年龄50岁； 2、83-94%ECOG=0；6-17%ECOG=1	107	29.0%	21.5%	81.4%	14%	17%
				曲妥珠+帕托珠+多西他赛		107	45.8%	39.3%	88.0%	12%	10%
				曲妥珠+帕托珠		107	16.8%	11.2%	66.3%	2%	4%
				帕托珠+多西他赛		96	24.0%	17.7%	73.9%	12-14%	17%

注：1、tpCR = total pathological complete response，乳腺和腋窝淋巴结中无浸润性肿瘤细胞；2、ORR = Objective response rate；3、pCR = pathological complete response，乳腺中无浸润性肿瘤细胞。

资料来源：国家卫生健康委办公厅、《Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial》Jiong Wu等、《Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial》Luca Gianni等、国海证券研究所

3.3 达尔西利：拓展HR+乳腺癌辅助适应症中

- 根据2022年国家癌症中心数据，在各类乳腺癌亚型中，HR+/HER2-占比65.9%，国家卫健委《乳腺癌诊疗指南（2022年版）》与NCCN均将CDK4/6联合芳香化酶抑制剂视为HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗一线治疗的首选。
- 达尔西利为国产首款上市CDK4/6靶点药物，是公司自主研发的口服、高效、选择性的小分子 CDK4/6 抑制剂，能够选择性地抑制 CDK4/6 激酶活性。达尔西利通过经典电子等排体替换，引入哌啶结构，消除了谷胱甘肽捕获风险，可避免潜在的肝脏毒性。

表：CDK4/6靶点药物竞争格局（仅显示国内III期以上产品）

药品成分	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间	是否纳入国内医保
哌柏西利	辉瑞	批准上市	2015-02-03	批准上市	2018-07-31	是
瑞波西利	诺华	批准上市	2017-03-13	批准上市	2023-01-19	否
阿贝西利	礼来	批准上市	2017-09-28	批准上市	2020-12-29	是
曲拉西利	BI/先声	批准上市	2021-02-12	批准上市	2022-07-13	否
达尔西利	恒瑞医药	批准上市	2021-12-31	批准上市	2021-12-31	是
来罗西利	嘉和	NDA	2023-03-28	NDA	2023-03-28	
吡罗西尼	轩竹生物	NDA	2023-08-30	NDA	2023-08-30	
FCN-437c	奥鸿药业	临床III期	2021-12-15	临床III期	2021-12-15	
TQB3616	正大天晴	临床III期	2022-01-07	临床III期	2022-01-07	
BEBT-209	必贝特	临床III期	2022-02-28	临床III期	2022-02-28	
BPI-16350	贝达	临床III期	2022-05-30	临床III期	2022-05-30	

表：CDK4/6药物适应症拓展进度

	I、II期早期+III期局部晚期		IV期晚期	
	新辅助	辅助	1L	2L及以上
HR+	NCT03447132, 失败	NCT02513394, 失败	哌柏西利+芳香酶抑制剂	哌柏西利+氟维司群
		NCT03701334, 成功	瑞波西利+芳香酶抑制剂or 瑞波西利+氟维司群	
		阿贝西利+内分泌治疗	阿贝西利+芳香酶抑制剂	阿贝西利+氟维司群or 阿贝西利单药
		达尔西利+内分泌治疗 (III期)	达尔西利+来曲唑/阿那曲唑	达尔西利+氟维司群

3.3 达尔西利：晚期HR+乳腺癌一线疗效数据亮眼

- 在达尔西利针对晚期HR+乳腺癌患者一线治疗的临床试验DAWNA-2中，达尔西利组的mPFS=30.6月，安慰剂组仅为18.2月，疾病进展或死亡风险降低49%，疗效显著。肩对肩对比哌柏西利PALOMA-4试验数据，在同为亚洲人群的绝经后女性患者中，达尔西利疗效数据更为亮眼，是潜在的best-in-class产品。
- 目前针对HR+早期患者术后辅助治疗，仅阿贝西利获批，瑞波西利在ASCO2023发布的III期临床数据，数据积极，达尔西利目前处于III期临床研究状态。

表：CDK4/6治疗晚期HR+乳腺癌一线治疗数据对比

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点 mPFS, m	HR	ORR	mOS, m	不良反应 Grade≥3 AE
哌柏西利	HR+/HER2-晚期乳腺癌， 一线	NCT02297438 PALOMA-4	III期	哌柏西利+来曲唑	1、中位年龄54岁 2、49.7%ECOG=0, 50.3%ECOG=1 3、亚洲人种	169	绝经后：21.5	0.68	37.3%	NA	88.7%
				安慰剂+来曲唑	1、中位年龄54岁 2、47.4%ECOG=0, 52.6%ECOG=1 3、亚洲人种	171	绝经后：13.9		31.6%	NA	21.0%
瑞波西利	HR+/HER2-晚期乳腺癌， 一线	NCT01958021 DAWNA-2	III期	瑞波西利+来曲唑	1、中位年龄62岁 2、61.4%ECOG=0,38.6%ECOG=1 3、80.5%白种人, 8.4%亚洲人种	334	绝经后：25.3	0.568	52.7%	NR	81.2%
				安慰剂+来曲唑	1、中位年龄63岁 2、60.5%ECOG=0,39.5%ECOG=1 3、83.8%白种人, 6.9%亚洲人种	334	绝经后：16.0		37.1%	绝经后： 33.0	32.7%
阿贝西利	HR+/HER2-晚期乳腺癌， 一线	NCT02246621 MONARCH 3	III期	阿贝西利+来曲唑or阿那曲唑	1、中位年龄63岁 2、58.5%ECOG=0,41.5%ECOG=1 3、56.7%白种人, 31.4%亚洲人种	326	绝经后：28.18	0.54	49.7%	NA	58.4%
				安慰剂+来曲唑or阿那曲唑	1、中位年龄63岁 2、63.0%ECOG=0,37.0%ECOG=1 3、61.8%白种人, 27.3%亚洲人种	165	绝经后：14.76		37.0%	NA	24.9%
达尔西利	HR+/HER2-晚期乳腺癌， 一线	NCT03966898 DAWNA-2	III期	达尔西利+来曲唑or阿那曲唑	1、中位年龄54岁 2、47%ECOG=0, 53%ECOG=1	303	整体：30.6 绝经后：30.6 绝经前和围绝经期：NR	整体：0.51 绝经后：0.52 绝经前和围绝经期： 0.53	57%	NA	91%
				安慰剂+来曲唑or阿那曲唑	1、中位年龄57岁 2、45%ECOG=0, 55%ECOG=1	153	整体：18.2 绝经后：19.4 绝经前和围绝经期：16.6		48%	NA	13%

注：NR = not reach, NA = not available

资料来源：insight、《Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Primary results from PALOMA-4》Binghe Xu等、ESMO、《MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer》Matthew P. Goetz等、《MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer》Stephen Johnston等、《Dapiciclib plus letrozole or anastrozole versus placebo plus letrozole or anastrozole as first-line treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (DAWNA-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial》Pin Zhang等、国海证券研究所

3.4 SHR-A1811：把握ADC新赛道，恒瑞医药研发进度国内领先



- 根据Journal of Clinical Oncology数据，在全部乳腺癌患者中，约15%~20%的患者会被确诊HER2+，22~25%HER2+转移性乳腺癌患者发生抗HER2治疗原发性或获得性耐药，同时高达50%的HER2+晚期乳腺癌患者会发生脑转移，生存率显著下降，复发或转移性乳腺癌mOS仅为2-3年。同时，约45%~55%的乳腺癌患者伴有HER2-。HER2+ ADC已被证明针对HER2+晚期乳腺癌耐药及HER2-乳腺癌有效。目前全球仅上市三款HER2 ADC产品，恒瑞医药SHR-A1811正初于临床III期研究状态。
- 恩美曲妥珠单抗/T-DM1虽然首款上市，但先后在HER2+新辅助、晚期1线以及HER2+胃或胃食管交界处癌的临床试验中折戟，目前德曲妥珠单抗/DS8201已经成为HER2-ADC赛道开拓适应症的先锋产品。

表：HER2 ADC产品竞争格局

药品成分	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间	是否纳入国内医保
恩美曲妥珠单抗	罗氏	批准上市	2013-02-22	批准上市	2020-01-21	是
德曲妥珠单抗	第一三共/阿斯利康	批准上市	2019-12-20	批准上市	2023-02-21	否
维迪西妥单抗	荣昌生物	批准上市	2021-06-08	批准上市	2021-06-08	是
Trastuzumab duocarmazine	Byondis/Medac	NDA	2022-07-18	-		
Trastuzumab botidotin	科伦	NDA	2023-05-11	NDA	2023-05-11	
瑞康曲妥珠单抗	恒瑞医药	临床III期	2022-06-15	临床III期	2022-06-15	
MRG002	乐普生物	临床III期	2023-01-29	临床III期	2023-01-29	
FS-1502	LegoChem/复星	临床III期	2023-02-13	临床III期	2023-02-13	
DP303C	石药	临床III期	2023-06-04	临床III期	2023-06-04	
BNT323	映恩/BioNTech	临床III期	2023-08-25	临床I/II期	2021-11-11	
JSKN-003	康宁杰瑞	临床III期	2023-09-22	临床III期	2023-09-22	

表：HER2 ADC产品适应症拓展进度（仅考虑III期及获批适应症）

	药品名	新辅助	辅助	晚期1L	晚期2L	晚期3L及以上
HER2+乳腺癌	恩美曲妥珠单抗	NCT02131064, 失败	2013.2 FDA批准	NCT02144012, 终止	2013.2 FDA批准	
	德曲妥珠单抗	NCT05113251, III期	NCT04622319, III期	NCT04784715, III期	2022.5 FDA批准	2019.12 FDA批准
	维迪西妥单抗				NCT03500380, II/III期	
	Trastuzumab botidotin					CTR20212088, NDA
HER2低表达乳腺癌	瑞康曲妥珠单抗				NCT05424835, III期	
	德曲妥珠单抗				2022.8 FDA批准	
	维迪西妥单抗				NCT04400695, III期	
HER2+胃或胃食管交界处癌	瑞康曲妥珠单抗				NCT05814354, III期	
	恩美曲妥珠单抗				NCT01641939, 失败	
	德曲妥珠单抗				2021.1 FDA批准	
	维迪西妥单抗					2021.6 NMPA批准
HER2+非小细胞肺癌	德曲妥珠单抗			NCT05048797, III期	2022.8 FDA批准	
HER2+尿路上皮癌	维迪西妥单抗			NCT05302284, III期	2022.1 NNPA批准	

3.4 SHR-A1811：ADC产品经过3代技术迭代

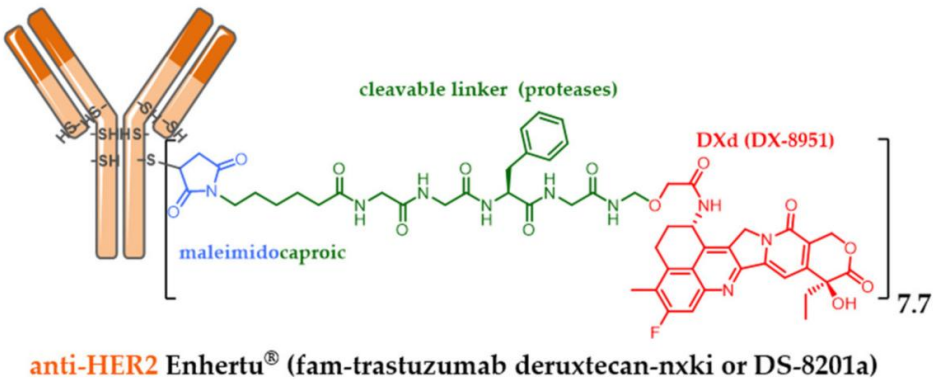
- 目前ADC产品大体经历了三代技术变革，主要是涉及抗体（提升人源化比例减少免疫原性）、连接子（偶联方式、结构、DAR）、毒素（结构、旁杀效应）等维度改造。
- DS8201的Payload选择了新型拓扑异构酶抑制剂喜树碱类衍生物（Dxd），Payload被释放后会有一个裸露的羟基，使得分子表现出更强的膜穿透性，通过旁杀效应作用到周围的癌细胞，并且半衰期较短，避免了靶外毒性。DS8201的连接子上添加亲水部分，能够支持在DAR=7.7的情况下，抗体聚集水平仍相对较低。

表：ADC产品的技术变革

技术变革	第一代ADC	第二代ADC	第三代ADC	备注
抗体	鼠源/人鼠嵌合抗体	人源化抗体	全人源化抗体或者Fab	1、减少免疫原性 2、IgG1亚型更适合于小分子Payload偶联，并且肿瘤靶向性提升
偶联方式	随机的赖氨酸位点	随机的赖氨酸和还原后内部半胱氨酸位点	定点偶联	
连接子	不稳定	稳定性提升，可剪切或者不可剪切	血液循环中稳定 精准控制在肿瘤位点释放	1、减少Payload在非靶标部位释放 2、提高血浆中稳定性，更均一的DAR分布
DAR	不可控（0-8）	4-8	2-4	DAR大于6，容易有较高疏水性，并在体内较快降解
Payloads	药效低	中等药效	强药效	疏水性Payloads容易造成抗体聚集
代表药物	Mylotarg	恩美曲妥珠单抗	德曲妥珠单抗	

注：
1、Signal Transduction and Targeted Therapy 7, 93 (2022). 本文参考文中Yu Zhang的分类；
2、Breast. 2022 Dec;66:217-226. Barbara认为第2代DAR在3-4，第3代DAR在6-8。

图：DS8201结构式



3.4 SHR-A1811：基于DS8201结构优化，临床前效果优异

- 根据Cancer Research数据，SHR-A1811在DS8201的基础上payload-Dxd酰胺的 α 位引入了一个手性环丙基：
- 1、新的payload相比Dxd的AlogP值更高，3.67 vs 2.72，脂溶性更强，因此在pH5与pH7.4条件下，在PAMPA模型测试中，新的payload展现出比Dxd高5x以上的膜穿透性；
- 2、新的payload细胞杀伤活性比Dxd高3x以上。在旁杀效应试验中，针对MDA-MB-468细胞株的IC50为0.28nM，并且能够杀伤共培育的SK-BR-3(HER2+)细胞和MDA-MB-468(HER2-)细胞；在体外活性/*in vitro*试验中，SHR-A1811 (DAR=5.7) 与DS8201、自身DAR=7.5的同类产品活性相当，并且优于自身DAR=3.5的同类产品；
- 3、在体内活性试验中，针对SK-BR-3(HER2 high)、JIMT-1 (HER2 moderate)以及capan-1(HER2 low)移植瘤模型，SHR-A1811展现出较强的抗肿瘤活性，在相同给药剂量下活性优于DS8201；
- 4、可能是由于环丙基的引入，形成了一定空间位阻，SHR-A1811展现出较好的稳定性，在21天人血浆培养中，仅有少于2%的payload脱落。DS8201目前存在血液毒性以及间质性肺炎等不良反应，payload的稳定性带来整体用药的安全性。SHR-A1811对食蟹猴最高剂量70mg/kg (70mpk) 给药42天，并没有观察到死亡和肺部损伤，但是DS8201按70mg/kg给药10天发生一只食蟹猴死亡并伴有多处肺部损伤。
- 基于以上临床前数据分析，SHR-A1811是潜在的HER2 ADC中best-in-class产品。

3.4 SHR-A1811：初步临床疗效与DS8201相当，且安全性提升

- SHR-A1811针对HER2+晚期NSCLC的I/II期、针对HER2+晚期实体瘤I期临床数据与DS8201对比，临床疗效与DS8201基本相当，但是间质性肺炎发生率有明显下降，安全性有一定提升。初步临床数据与临床前研究结果一致。

表：SHR-A1811针对HER2+乳腺癌、HER2+晚期NSCLC的初步临床数据

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点				不良反应				
							ORR	mPFS, m	mDOR, m	mOS, m	Grade≥3 AE	SAE	停药	死亡	间质性肺炎
SHR-A1811	HER2+晚期NSCLC	NCT04818333	I/II期	SHR-A1811 3.2、4.8、5.6、6.4、8.0 mg/kg计量爬坡	1、IV期患者 2、中位治疗线数为3线（1-8）	50	40%	10.8	8.3	NA	42.0%	18.0%	2（4%）	1（2%），与间质性肺炎相关	NA
DS-8201	HER2+晚期NSCLC	NCT03505710 DESTINY-Lung01	II期	T-Dxd 5.4mg/kg	1、中位年龄60岁 2、34%亚洲人种，44%白人 3、25%ECOG=0,75%ECOG=1 4、中位治疗线数为2线	91	55.0%	8.2	9.3	17.8	46%	20.0%	25.0%	2(2%)，与间质性肺炎相关	26.0%
SHR-A1811	HER2+晚期实体瘤	NCT04446260	I期	SHR-A1811 3.2-8.0 mg/kg计量爬坡	1、HER2+实体肿瘤 2、中位前线治疗线数为3线	250	61.6%	73.9% in 6m	NA	NA	52.4%	12.4%	NA	1.2%	8(3.2%)
SHR-A1811	HER2+晚期实体瘤	NCT04446260	I期	SHR-A1811 1.0–8.0 mg/kg	HER2+ 乳腺癌	108	81.5%								
					HER2- 乳腺癌	77	55.8%								
					1、HER2+实体肿瘤，非乳腺癌	98	45.9%	52.1% in 6m	NA	NA	51.0%	15.3%	NA	NA	1(1%)
					胆道癌BTC	15	60.0%								
					尿路上皮癌UC	22	59.1%								
					胃癌和胃食管交界处癌GC/GEJA	12	50.0%								
DS-8201	HER2+晚期乳腺癌	NCT03529110	III期	T-Dxd	1、中位年龄54岁 2、58%亚洲人种，27%白人 3、59%ECOG=0,41%ECOG=1 4、中位治疗线数为2线（1-3）	261	79.1%	28.8	36.6	NR	56%	NA	20%	0	39（15%）
					1、中位年龄54岁 2、62%亚洲人种，27%白人 3、67%ECOG=0,33%ECOG=1 4、中位治疗线数为2线（1-3）	263	34.2%	6.8	23.8	NR	52%	NA	7%	0	8（3%）
					T-DM1										

资料来源：AACR2023、ESMO2023、《Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial》Sara A Hurvitz等、《Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer》Bob T. Li等、国海证券研究所

3.5 氟唑帕利：有望弥补国内BRCA1/2+突变/HER2-乳腺癌市场

- 据PCM《关于BRCA突变在泌尿生殖系统和妇科肿瘤中最新研究的系统性综述》，现已发现遗传因素（BRCA1和BRCA2突变）约占所有乳腺癌的5%~10%。在遗传性乳腺癌中，BRCA1和BRCA2的胚系突变约占所有病例的30%，它们主要与早发性乳腺癌、双侧乳腺癌、三阴性（ER、PR和HER2阴性）乳腺癌相关，这类疾病的主要特征是有明显的乳腺癌家族史。
- BRCA 突变导致 DNA 损伤修复缺陷，PARP 抑制剂的出现阻断了额外的 DNA 修复途径，造成合成致死。作为我国首个获批上市的自主研发PARP抑制剂，氟唑帕利具有独特的三氟甲基结构，该结构可使药物分子在体内不容易被代谢，从而保持药效的长期稳定性，组织滞留性更好。从氟唑帕利的药代动力学数据可以看到，其稳态血药浓度的峰值较同类药物更高；不仅如此，氟唑帕利还拥有同类药物中较高的亲和力。
- 目前PARP靶点药物BRCA1/2+突变/HER2-乳腺癌适应症国内均未获批，氟唑帕利有望弥补空白市场。

表：PARP靶点药物竞争格局（仅显示国内III期以上产品）

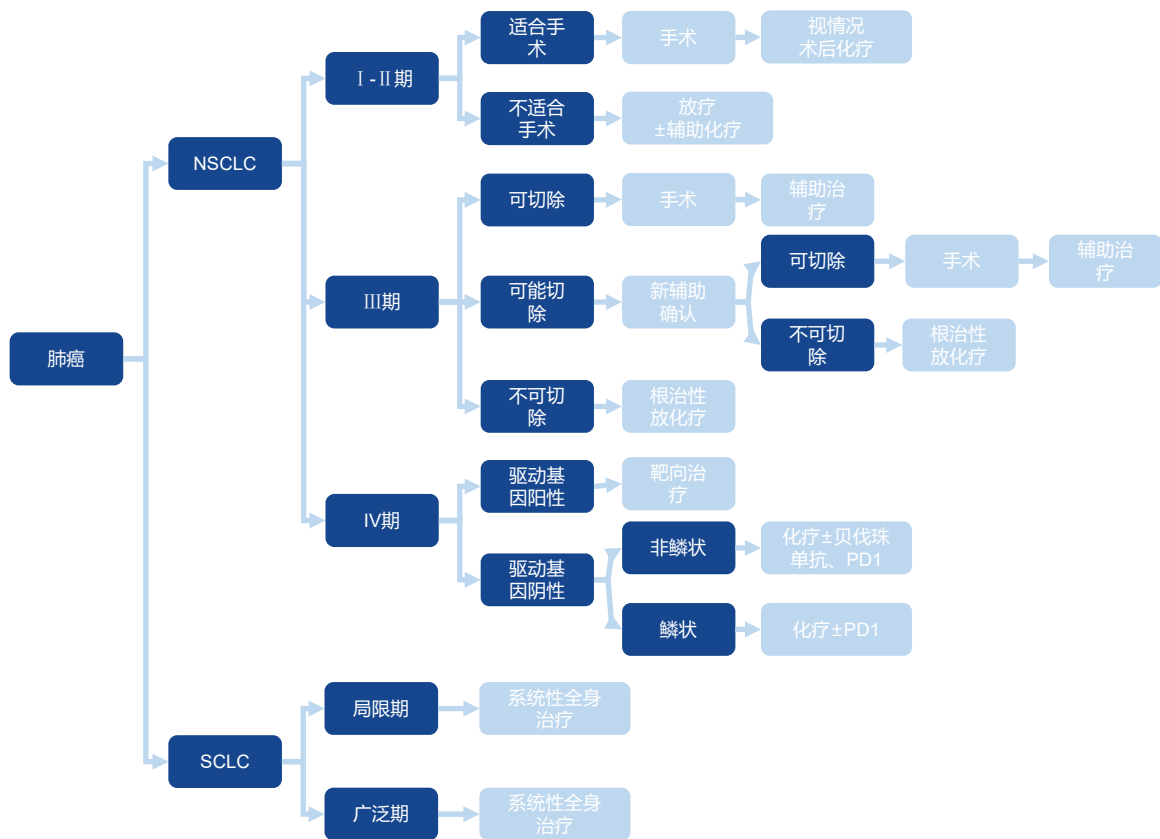
药品成分	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间	NMPA批准适应症	是否纳入国内医保
奥拉帕利	阿斯利康	批准上市	2014-12-16	批准上市	2018-08-22	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌（1L维持治疗） 去势抵抗性前列腺癌（2L）	是
芦卡帕利	辉瑞/Clovis	批准上市	2016-12-19	-			
尼拉帕利	再鼎医药/Tesaro	批准上市	2017-03-27	批准上市	2019-12-26	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌（1L维持治疗）	是
他拉唑帕利	辉瑞	批准上市	2018-10-16	申请上市	2023-04-01		
氟唑帕利	恒瑞医药	批准上市	2020-12-11	批准上市	2020-12-11	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌（1L维持治疗） 卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌（3L）	是
帕米帕利	百济神州	批准上市	2021-04-30	批准上市	2021-04-30	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌（3L）	是
Senaparib	君实生物	NDA	2023-08-26	NDA	2023-08-26		
TQB3823	正大天晴	临床III期	2023-06-05	临床III期	2023-06-05	卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌（1L维持治疗） 去势抵抗性前列腺癌（2L）	

04 肺癌领域

4.1 肺癌：广泛覆盖不同类型适应症

- 全球肿瘤流行病学统计数据（GLOBOCAN）显示，2022年中国新发肺癌病例约87.1万，新增肺癌死亡病例约76.7万，分别占有所有恶性肿瘤发病和死亡病例的18.1%和23.9%。肺癌新增和死亡病例均位居我国恶性肿瘤的首位。
- 公司在NSCLC领域布局了PD1组合、SCLC领域布局了PDL1组合，并且仍在持续拓展现有产品的适应症。

图：肺癌患者简化治疗方案



表：公司在肺癌领域布局 (仅显示已上市和III期临床)

	II-III早期		IV期晚期	
	新辅助	辅助	1L	2L及以上
NSCLC	阿得贝利单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂 (III期)			
驱动基因阳性				吡咯替尼 (III期, HER2+突变)
驱动基因阴性-非鳞状			卡瑞利珠+培美曲塞+卡铂 (获批)	
驱动基因阴性-鳞状			卡瑞利珠单抗+紫杉醇+卡铂 (获批)	
PDL1阳性			卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 (III期)	
			卡瑞利珠单抗+法米替尼 (III期)	
SCLC局限期			阿得贝利单抗+依托泊苷+卡铂 (III期)	
SCLC广泛期			阿得贝利单抗+依托泊苷+卡铂 (获批)	

4.2 卡瑞利珠：医保谈判续约政策清晰，降价温和，利好新药放量



- 2022年国家医保局颁布《谈判药品续约规则》，提出了常规目录管理、简易续约和重新谈判三种谈判药品续约规则，并对三种续约方式进行了详细规定，2023年进一步对规则进行了补充。
- 创新药医保续约规则更清晰，创新药达到相对稳定放量阶段，参与简易续约或纳入常规目录管理，能够维持相对稳定的医保价格。基于现有规则，若纳入常规目录管理，不再参与谈判，价格稳定；若满足简易续约，当次谈判最大降幅25%。

表：国家医保谈判续约规则

药品续约规则类型	药品条件
纳入常规目录管理 (至少满足一种条件)	非独家药品
	连续两个协议周期均未调整支付标准和支付范围的独家药品
	截至目录调整当年12月31日，连续纳入目录“协议期内谈判药品部分”时间达到 8 年的药品
简易续约 (需同时满足)	独家药品
	本协议期基金实际支出未超过基金支出预算的200%
	未来两年的基金支出预算增幅合理
	(1) 不调整支付范围的药品：未来两年的基金支出预算增幅不超过100%
	(2) 调整支付范围的药品：原支付范围满足条件（1）的情况下，因调整支付范围所致未来两年的基金支出预算增幅不超过100%。
重新谈判 (至少满足一种条件)	市场环境未发生重大变化
	不符合纳入常规目录管理的条件
	不符合纳入常规目录管理及简易续约条件的药品
	符合简易续约条件，但企业按程序主动申请通过谈判确定支付标准的品种

注：
1、协议周期为2年
2、基金支出预算为企业预估值
3、基金支出预算增速的基数，是取协议期的基金支出预算和基金实际支出中的高者

表：简易续约规则

支付范围	增幅范围	基金年实际支出X (亿元)	调整幅度	支付范围	增幅范围	基金支出预算年均增加Y (亿元)	调整幅度
不调整	A≤110%	--	不调整	调整	B≤10%	--	不调整
		≤2	下调5%			≤2	下调5%
		2 < X≤10	下调7%			2 < Y≤10	下调7%
	110% < A≤140%	10 < X≤20	下调9%		10% < B≤40%	10 < Y≤20	下调9%
		20 < X≤40	下调11%			20 < Y≤40	下调11%
		> 40	下调15%			> 40	下调15%
	140% < A≤170%	≤2	下调10%		40% < B≤70%	≤2	下调10%
		2 < X≤10	下调12%			2 < Y≤10	下调12%
		10 < X≤20	下调14%			10 < Y≤20	下调14%
	170% < A≤200%	20 < X≤40	下调16%		70% < B≤100%	20 < Y≤40	下调16%
		> 40	下调20%			> 40	下调20%
		≤2	下调15%			≤2	下调15%
		2 < X≤10	下调17%			2 < Y≤10	下调17%
		10 < X≤20	下调19%			10 < Y≤20	下调19%
		20 < X≤40	下调21%			20 < Y≤40	下调21%
		> 40	下调25%			> 40	下调25%

注：
1、A = 本协议期基金实际支出与基金支出预算的比值
2、B = 调整支付范围所致的基金支出预算增加值，与原支付范围的基金支出预算和本协议期内基金实际支出两者中的高者的比值
3、截至目录调整当年12月31日，连续纳入目录“协议期内谈判药品部分”达到或超过4年的品种，其支付标准的下调比例在前述计算值基础上减半

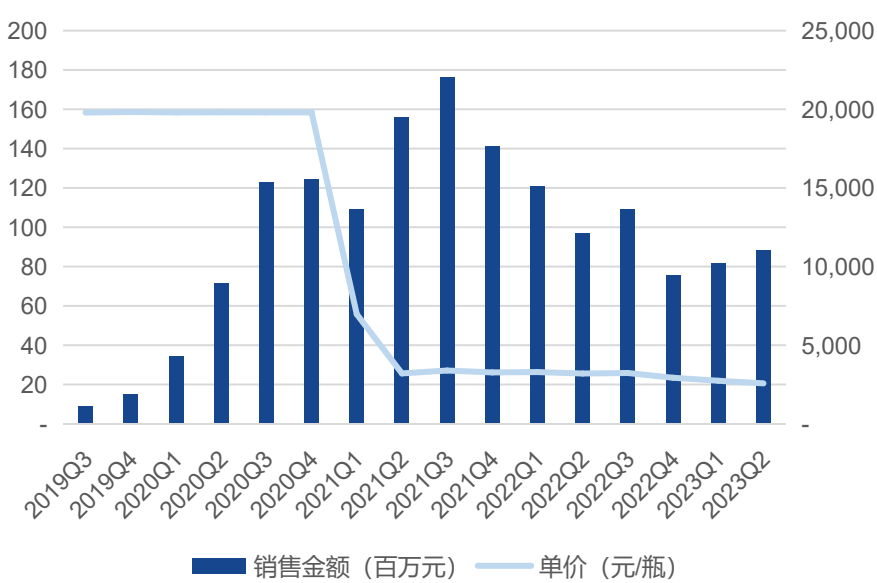
4.2 卡瑞利珠：医保谈判缓和，预计恢复稳定增长

- 从往年医保谈判情况来看，续谈品种降幅也是相对有限。
- 公司卡瑞利珠PD1单抗初始定价19800元/200mg，2020年首次纳入国家医保谈判，降价85%至2928元/200mg，2022年续谈，将适应症扩展至8项，仅降价12%至2576.64元/200mg，降价较为温和。最新价格从2023年3月1日开始执行，参考PDB样本医院销售数据，卡瑞利珠单抗以量换价，2023Q2已经实现季度环比正增长。

表：医保局历次谈判情况

	2018	2019	2020	2021	2022
参与谈判	18	150	162	117	147
谈判成功	17	97	119	94	121
平均降幅	56.70%	--	50.64%	--	60.10%
初谈品种	--	119	--	--	--
初谈成功	--	70	--	67	--
初谈降幅	--	60.70%	--	61.71%	--
续谈品种	--	31	--	--	--
续谈成功	--	27	14	27	--
续谈降幅	--	26.40%	14.95%	--	--

图：卡瑞利珠单抗在PDB样本医院销售情况(左轴为销售额，右轴为单价)



4.3 阿得贝利：首款获批SCLC适应症的国产PD-L1单抗

- 阿得贝利单抗（SHR-1316）是国产第三款PD-L1单抗，2023年2月28日获批SCLC广泛期一线治疗适应症，成为中国首个获批SCLC适应症的自主研发 PD-L1 单抗。
- 相比于其余国产PD-L1产品，阿得贝利肺癌适应症拓展进度领先，目前已有NSCLC新辅助+辅助适应症、SCLC局限期适应症处于临床III期研究中。

表：全球PDL1单抗竞争格局（仅显示NDA及已上市产品）

药品成分	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
阿替利珠单抗	罗氏	批准上市	2016-05-18	批准上市	2020-02-11
阿维鲁单抗	默克、辉瑞	批准上市	2017-03-23	临床III期	2015-10-13
度伐利尤单抗	阿斯利康	批准上市	2017-05-01	批准上市	2019-12-06
恩沃利单抗	康宁杰瑞、思路迪、先声药业	批准上市	2021-11-24	批准上市	2021-11-24
舒格利单抗	基石药业	批准上市	2021-12-20	批准上市	2021-12-20
阿得贝利单抗	恒瑞医药	批准上市	2023-02-28	批准上市	2023-02-28
首克注利单抗	李氏大药厂	NDA	2021-10-27	NDA	2021-10-27
泰特利单抗	和铂医药，科伦博泰	NDA	2021-11-19	NDA	2021-11-19
柯希利单抗	TG Therapeutics	NDA	2023-01-04	-	
贝莫苏拜单抗	正大天晴	NDA	2023-01-13	NDA	2023-01-13

注：已剔除多靶点药物、长期不活跃药物

表：全球PDL1产品适应症拓展进度（仅考虑已上市产品的III期及获批适应症）

	II-III早期		IV期晚期	
	新辅助	辅助	1L	2L及以上
NSCLC		阿替利珠单抗 (2021-10-15 FDA批准)	阿替利珠单抗 (2020-05-18 FDA批准)	阿替利珠单抗 (2016-10-18 FDA批准)
	度伐利尤单抗+化疗 (III期, NCT03800134)			
		度伐利尤单抗 (2018-02-16 FDA批准)	度伐利尤单抗+替西木单抗+含铂类化疗 (2022-11-10 FDA批准)	
		舒格利单抗 (2022-06-06 NMPA批准)		
	恩沃利单抗+顺铂+卡铂+培美曲塞+紫杉醇 (III期, CTR20233392)			
	阿得贝利单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂 (III期, NCT04316364)			
驱动基因阳性				
驱动基因阴性-非鳞状			舒格利单抗+培美曲塞+卡铂 (2021-12-22 NMPA批准)	
驱动基因阴性-鳞状			舒格利单抗+培美曲塞+卡铂 (2021-12-22 NMPA批准)	
PDL1阳性				
SCLC局限期			阿得贝利单抗+依托泊苷+卡铂 (III期, NCT03711305)	
SCLC广泛期			阿替利珠单抗+依托泊苷+卡铂 (2019-03-18 FDA批准)	
			度伐利尤单抗+依托泊苷+卡铂/顺铂 (2020-03-27 FDA批准)	
			阿得贝利单抗+依托泊苷+卡铂 (2023-03-05 NMPA获批)	

4.3 阿得贝利：广泛期SCLC适应症数据优异

- 据恒瑞医药官网信息，小细胞肺癌约占肺癌总体发病率的15%左右，是一种侵袭性强、高级别肺神经内分泌肿瘤，其分化程度低，恶性程度高，生长迅速，侵袭力强，容易耐药，且较早发生转移，预后较差。小细胞肺癌分为局限期和广泛期，约70%的患者初诊时已经为广泛期。广泛期小细胞肺癌作为高侵袭性恶性肿瘤，治疗选择有限，为患者带来沉重的疾病负担。
- 公司阿得贝利单抗针对广泛期SCLC一线治疗结果发表于《The Lancet Oncology》，联合卡铂、依托泊苷治疗，mOS为15.3个月，显著优于安慰剂组12.8个月；mPFS为5.8个月，相较安慰剂组显著降低疾病进展风险33%（HR=0.67，P<0.0001）。2023年4月，阿得贝利单抗被纳入《CSCO免疫检查点抑制剂临床应用指南》广泛期小细胞肺癌一线治疗I级优选推荐(1A类证据)。

表：PD-L1针对广泛期SCLC一线治疗效果

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点				不良反应	
							mOS, m	mOS, HR	mPFS, m	mPFS, HR	TRAE Grade ≥3	SAE
阿得贝利	广泛期SCLC	NCT03711305	III期	阿得贝利+卡铂+依托泊苷	1、中位年龄62岁 2、14% ECOG=0, 86% ECOG=1 3、疾病分期：97% IV期 4、85% PDL1表达 < 1%，10% PDL1表达 ≥ 1%	230	15.3	0.72	5.8	0.67	37% Grade=3 48% Grade=4 1% Grade=5	39.0%
				安慰剂+卡铂+依托泊苷	1、中位年龄62岁 2、13% ECOG=0, 87% ECOG=1 3、疾病分期：97% IV期 4、86% PDL1表达 < 1%，9% PDL1表达 ≥ 1%	232	12.8		5.6		47% Grade=3 37% Grade=4 1% Grade=5	28.0%
阿替利珠	广泛期SCLC	NCT02763579	I/III期	阿替利珠+卡铂+依托泊苷	1、54%人群 < 65岁，45%人群 ≥ 65岁 2、40% ECOG=0, 60% ECOG=1 3、29% 小于3处转移，71% 3处以上转移	154	12.5	0.59	2.6	0.63	58% Grade=3-4 0% Grade=5	34.0%
				安慰剂+卡铂+依托泊苷	1、57%人群 < 65岁，43%人群 ≥ 65岁 2、40% ECOG=0, 60% ECOG=1 3、32% 小于3处转移，68% 3处以上转移	164	8.4		1.8		54% Grade=3-4 0% Grade=5	29.0%
度伐利尤	广泛期SCLC	NCT03043872 CASPIAN	III期	度伐利尤+顺铂/卡铂+依托泊苷		268	12.9	0.71				32.5%
				顺铂/卡铂+依托泊苷		269	10.5					36.5%

资料来源：公司官网、《Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1)》Jie Wang等、《Brief Report: Exploratory Analysis of Maintenance Therapy in Patients With Extensive-Stage SCLC Treated First Line With Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide》Martin Reck等、ESMO、国海证券研究所

4.3 阿得贝利：NSCLC围手术期适应症结果积极

- 阿得贝利在2022年ESMO大会上披露针对可手术的II-III期NSCLC围手术期给药的Ib期临床数据，主要临床终点MPR展现出较高响应，基于目前的Ib期数据，相应III期临床已经启动并在进行。
- 根据预设方案，由于试验结果MPR > 55%，公司已经启动阿得贝利针对NSCLC围手术期的III期临床。

表：NSCLC围手术期临床数据对比

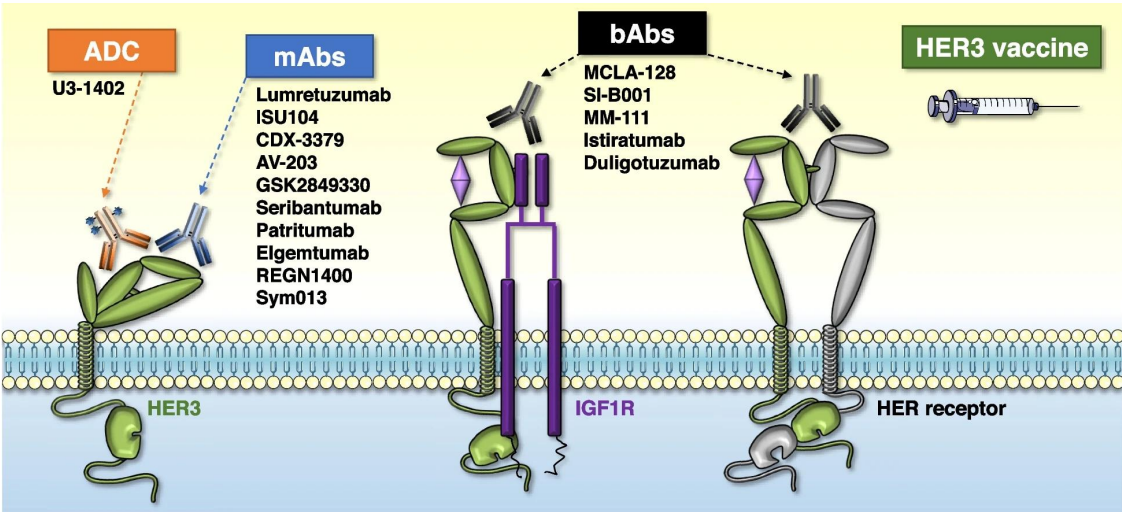
药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点		不良反应	
							MPR	pCR	TRAE Grade ≥3	SAE
阿得贝利	早中期NSCLC	NCT04316364	Ib/III期	术前术后： 阿得贝利+白蛋白紫杉醇+卡铂	可手术的II-III期NSCLC患者，没有EGFR/ALK突变	34	19(55.9%)	11(32.4%)	29 (78.4%)	9 (24.3%)
							MPR	pCR	TRAE Grade ≥3	SAE
度伐利尤	早中期NSCLC	NCT03800134	III期	术前+术后： 度伐利尤+含铂类化疗	1、30.8%男性、57.7%亚洲人种 2、中位年龄63.5岁 3、57.7% III期NSCLC	400	122/366(33.3%)	63/366(17.2%)	42.3%	
				术前+术后： 安慰剂+含铂类化疗	1、48.0%男性、84.0%亚洲人种 2、中位年龄64.0岁 3、64.0% III期NSCLC	402	46/374(12.3%)	16/374(4.3%)	40.0%	

注：MPR = major pathological response, defined as less than or equal to 10% residual viable tumor

4.4 HER3 ADC：解决HER2、EGFR耐药的潜在途径

- HER3已经被证明与EGFR、HER2疗法的耐药机制有关。根据中国医药创新促进会信息，HER2、HER3、IGF1R之间的异源三聚体形成，是乳腺癌细胞中驱动的曲妥珠单抗耐药性的主要诱导剂。在研究中敲除HER3后，癌细胞对曲妥珠单抗重新敏感。此外，NRG1刺激也会在HER2过表达乳腺癌细胞中诱导曲妥珠单抗耐药。对于EGFR耐药，在HER家族中观察到广泛的串扰和信号可塑性，即一个受体发出的信号被阻断，另一个受体可能会进行补偿。所以，同时靶向包括HER3在内的多个HER家族靶点，成为破解EGFR耐药的可能方法。
- 最初药企曾尝试采用HER3单抗研发，但基本以研发失败告终。相比于单抗，ADC的优势是通过诱导受体内吞和降解导致癌细胞死亡，不必完全依赖HER3诱导癌细胞死亡，目前该靶点研发进展最快的为第一三共的Patritumab deruxtecan/HER3-DXd。

图：HER3 相关产品作用机制



表：HER3 ADC产品竞争格局

药品成分	靶点	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
Patritumab deruxtecan	HER3	第一三共，默沙东	临床III期	2022-04-14	临床III期	2022-04-14
BL-B01D1	EGFR/HER3	百利天恒	临床III期	2023-10-25	临床III期	2023-10-25
YL202	HER3	宜联生物，BioNTech	临床II期	2023-10-20	临床II期	2023-10-20
DB-1310	HER3	映恩生物	临床I/II期	2023-03-14	临床I/II期	2023-03-14
SHR-A2009	HER3	恒瑞医药	临床I/II期	2023-10-08	临床I/II期	2023-10-08
SIBP-A13	HER3	上海生物制品研究所	批准临床	2023-09-19	批准临床	2023-09-19

4.4 HER3 ADC：解决HER2、EGFR耐药的潜在方案

- 2023年5月，第一三共发表了针对转移性乳腺癌末线/6线治疗数据，整体客观响应率35%。
- 2023年9月，第一三共发表了针对晚期EGFR突变患者的II期数据，4线治疗mPFS为5.5m，mOS长达11.9m，并且前线奥希替尼治疗过的患者表现出相似的临床获益。
- 末线NSCLC、乳腺癌患者均表现出显著临床应答，HER3 ADC有望成为解决HER2、EGFR耐药的潜在方案。

表：第一三共HER3 ADC临床数据

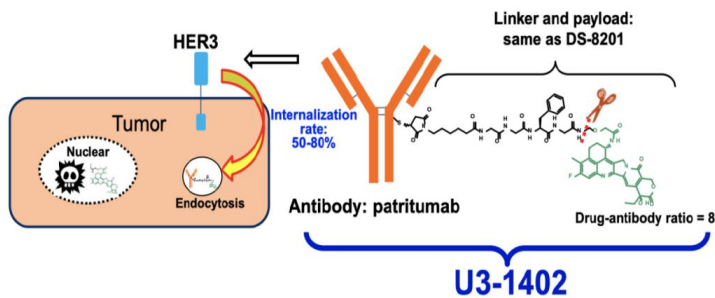
药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点			不良反应	
							ORR	mPFS, m	mOS, m	TEAE Grade ≥3	
HER3-DXd	晚期EGFR突变NSCLC	NCT04619004 HERTHENA-Lung01	II期	HER3-DXd 5.6mg/kg	1、中位年龄64.0岁 2、32.4%ECOG=0,66.2%EOCG=1 3、51.1%脑转移 4、中位前线治疗线数为3线	255	29.8%	5.4	11.9	64.9%Grade=3 28.9%Grade=4	
					亚组A: 1、中位年龄63.0岁 2、32.1%ECOG=0,66.5%EOCG=1 3、51.7%脑转移 4、中位前线治疗线数为3线	209	29.2%	5.5	11.9		
					亚组B: 有中枢神经转移历史	115	28.7%	4.3	11.6		
					亚组B: 无中枢神经转移历史	110	30.9%	6.2	12.9		
				HER3-DXd 3.2-4.8-6.4mg/kg 爬坡		50 (试验中止)					
HER3-DXd	转移性乳腺癌	NCT04699630	II期	HER3-DXd	1、中位年龄57.5岁 2、中位前线治疗线数为5线 3、64% HER3表达≥75%, 28% HER3表达25-74%, 8% HER3表达< 25%	60	整体35% 33% HER3表达≥75% 46% HER3表达25-74%	整体60% 50% HER3表达≥75% 70% HER3表达25-74%		32% 3名患者死亡, 其中, 2 名与药物无关, 1名未 确定	7%

资料来源：ASCO、《HERTHENA-Lung01, a Phase II Trial of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in Epidermal Growth Factor Receptor - Mutated Non - Small-Cell Lung Cancer After Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Platinum-Based Chemotherapy》Helena A. Yu等、国海证券研究所

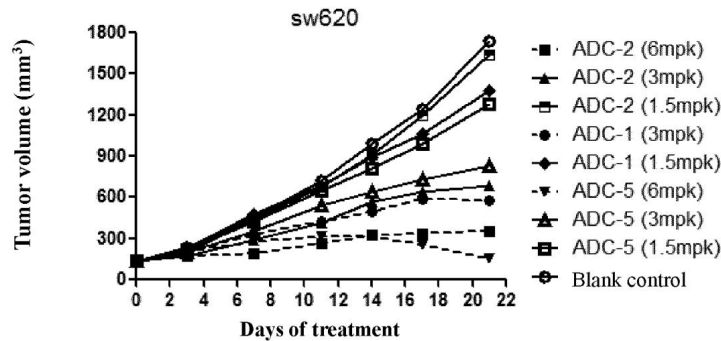
4.4 HER3 ADC：恒瑞医药自主研发SHR-A2009进度领先

- 第一三共Patritumab deruxtecan抗体部分采用自主研发的单抗Patritumab，linker和payload结构与DS8201保持一致。
- 恒瑞医药在专利WO2022078425中披露了SHR-A2009的结构设计，参考实施例，单抗部分应该采用自主研发的HER3-29，推测恒瑞医药linker、payload与SHR-A1811一致，即在payload-Dxd酰胺的 α 位引入了一个手性环丙基。
- 公司已在2023年10月开展了针对晚期实体瘤的I/II期临床，研发进度国内领先。

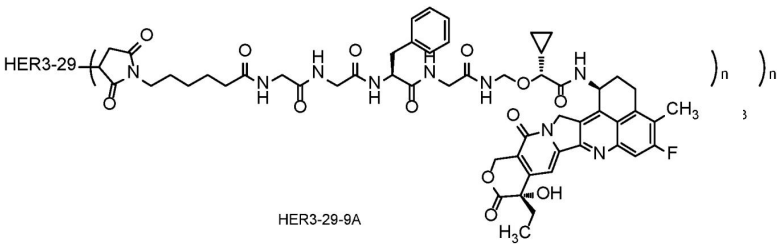
图：第一三共HER3 ADC结构与作用机理



图：恒瑞医药HER3 ADC与第一三共HER3 ADC动物试验对比



图：推测恒瑞医药HER3 ADC结构（专利中ADC-1、ADC-2结构）



05 消化道肿瘤领域

5.1 消化道肿瘤：已实现主要患者类型全面覆盖

- 根据国家癌症中心于2023年3月发布的数据，中国消化道肿瘤发病率及死亡率均为较高水平，2016年中国肝癌粗死亡率为24.33/10万，胃癌为20.87/10万，结直肠癌为14.14/10万，食管癌为14.02/10万，胰腺癌为6.35/10万。
- 恒瑞医药在消化道肿瘤领域实现主要患者类型覆盖，已有多款药物获批上市，并积极拓展适应症范围。1）肝癌领域，公司创新药卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼（“双艾组合”）已获批应用于晚期肝细胞癌一线治疗。2）胃癌或胃食管交界处癌领域，阿帕替尼单药获批晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌二线治疗。3）食管癌领域，卡瑞利珠单抗获批晚期食管鳞癌二线治疗，联合紫杉醇和顺铂获批不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌一线治疗，并均已纳入国家医保。

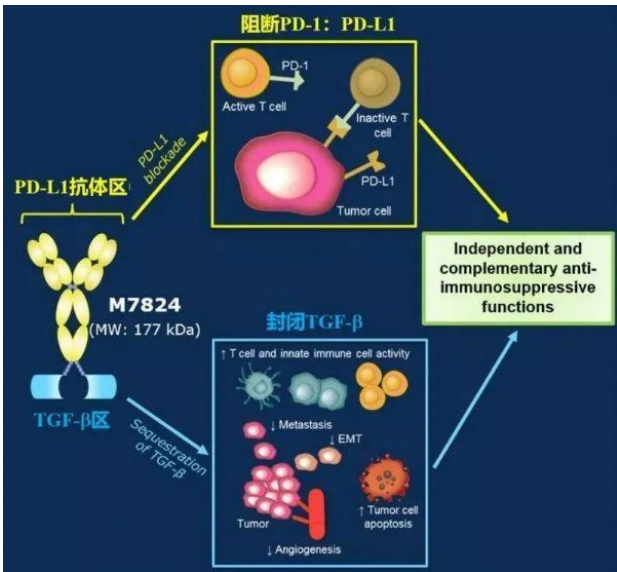
表：公司在消化道肿瘤领域主要创新药产品布局

肿瘤类别	产品	靶点	适应症	给药方案	I 期	II期	III期	NDA/BLA	已上市
肝癌	卡瑞利珠单抗	PD-1	既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗	单药					
			不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗	联合（阿帕替尼）					
			肝癌根治性手术或消融后伴随、高复发风险人群辅助治疗	联合（阿帕替尼）					
			不可切除的肝细胞癌	联合（TACE+阿帕替尼）					
	阿帕替尼	VEGFR	既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者的治疗	单药					
胃癌或胃食管交界癌	阿得贝利单抗	PD-L1	晚期肝细胞癌	联合（SHR-8068+贝伐珠单抗）					
	阿帕替尼	VEGFR	既往至少接受过 2 种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者的治疗	单药					
	卡瑞利珠单抗	PD-1	一线晚期或转移性胃癌(GC)或胃食管交界癌	联合（奥沙利铂+卡培他滨+阿帕替尼）					
	SHR-1701	PD-L1/TGF-β	晚期或转移性胃癌或胃食管结合部癌	联合（化疗）					
			可切除胃癌或胃食管结合部癌围手术期治疗	联合（替吉奥+奥沙利铂）					
食管癌	SHR-A1811	HER2 ADC	HER2阳性晚期胃或胃食管结合部腺癌	联合（SHR-A1811）					
			胃癌或胃食管结合部腺癌和结直肠癌	单药					
			既往接受过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者的治疗	单药					
	卡瑞利珠单抗	PD-1	不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌患者的一线治疗	联合（紫杉醇+顺铂）					
结直肠癌	SHR-1701	PDL-1/TGF-β	不可切除局部晚期食管癌	联合（放疗+化疗）					
			围手术期直肠癌	联合（放化疗）					
	SHR-A1811	HER2 ADC	结直肠癌	单药					
胰腺癌	氟唑帕利	PARP	胰腺癌新辅助和辅助治疗	联合(mFOLFIRINOX)					
	SHR-A1904	Claudin18.2 ADC	晚期胰腺癌	单药					

5.2 PD-L1/TGF-β：勇于挑战全球新靶点

- TGF-β 除了可以促进肿瘤细胞的迁移、浸润，进而促进癌症的进展和转移之外，还能进一步上调抗原递呈细胞（APC）上的 PD-L1，而 APC 细胞可以释放可溶性的 PD-L1 到肿瘤微环境中，通过 PD-L1 与其受体的相互作用直接抑制细胞毒性 T 淋巴细胞。因此，理论上，在抑制 PD-1/PD-L1 通路的基础上，靶向中和肿瘤微环境中的 TGF-β 可以进一步使 T 细胞恢复活性，增强免疫应答。
- 目前全球尚无TGFβ单靶点、PD-L1/TGFβ双靶点上市，临床进度最快的是德国默克的Bintrafusp alfa/M7824。但是2021年1月，M7824 vs 帕博利珠单抗一线治疗PD-L1高表达IV期非小细胞肺癌患者的 III 期 INTR@PID Lung 037研究因不太可能达到PFS和OS的主要终点也提前终止。2021年3月，M7824单药二线治疗局部晚期或转移性胆道癌（BTC）的II期临床试验失败。因此GSK已于2021年9月终止了与德国默克就该产品的合作。

图：M7824作用机制



表：全球PD-（L）1/TGF β 药物竞争格局

药品成分	靶点	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
Bintrafusp alfa	PD-L1/TGFβ	德国默克	临床III期	2018-08-09	临床III期	2018-08-09
SHR-1701	PD-L1/TGFβ	恒瑞医药	临床III期	2021-06-29	临床III期	2021-06-29
PM8001	PD-L1/TGFβ	普米斯	临床I/II期	2020-06-14	临床I/II期	2020-06-14
JS201	PD-1/TGFβ	君实生物	临床II期	2021-06-30	临床II期	2021-06-30
PM8003	PD-L1/TGFβ/ VEGF	普米斯	临床I/II期	2021-07-30	临床I/II期	2021-07-30
CN202	PD-L1/TGFβ	Curon	临床I/II期	2021-08-25	批准临床	2021-11-04
LBL-015	PD-1/TGFβ	维立志博生物	临床I/II期	2021-09-22	临床I/II期	2021-09-22
TQB2858	PD-L1/TGFβ	正大天晴	临床II期	2021-11-15	临床II期	2021-11-15
HB0028	PD-L1/TGFβ	华博生物	临床I/II期	2022-08-09	临床I/II期	2022-08-09
6MW3511	PD-L1/TGFβ	迈威生物	临床I/II期	2022-08-28	临床I/II期	2022-08-28
Y101D	PD-L1/TGFβ	友芝友	临床I/II期	2023-01-29	临床I/II期	2023-01-29
BPB-101	PD-L1/GARP-TGFβ	贝达药业	临床I/II期	2023-03-23	临床I/II期	2023-03-23
TQB2868	PD-1/TGFβ	正大天晴	临床II期	2023-08-08	临床II期	2023-08-08

5.2 PD-L1/TGF-β：一线治疗晚期结直肠癌效果明显

- SHR-1701对于一线治疗不可切除的晚期转移性结直肠癌的II期临床试验发表于ESMO 2023。
- SHR-1701联合贝伐珠单抗、XELOX在数据积极，临床终点客观缓解率(ORR)=59.7%，中位无进展生存期(mPFS)=10.3月，中位缓解持续时间(mDoR)=10.7月，mOS数据尚未成熟，效果与目前一线用药西妥昔单抗、贝伐珠单抗相当。

表：SHR-1701针对一线晚期结直肠癌数据

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点			不良反应	
							ORR	mPFS, m	mOS, m	Grade≥3 TRAE	停药
SHR-1701	未经治不可切除的晚期转移性结直肠癌	NCT04856787	II/III期	SHR-1701 +BP102+XELOX	1、中位年龄56岁 2、35.5%右侧转移性结直肠癌，69.4%发生肝转移，100.0% MSS/pMMR，58.1%有RAS 突变，6.5%发生BRAF突变	62	59.7%	10.3	NR	59.7%	19.4%
西妥昔单抗	未经治晚期转移性结直肠癌	NCT00433927	III期	西妥昔单抗+FOLFIRI	1、中位年龄65岁 2、56% ECOG=0,43% ECOG=1	169	77%	10	33	64%	15%
				贝伐珠单抗+FOLFIRI	1、中位年龄64岁 2、54% ECOG=0,45% ECOG=1	183	65%	11	26	51%	8%
				亚组：左侧原发							
				西妥昔单抗+FOLFIRI		137	79%	11	38		
				贝伐珠单抗+FOLFIRI		136	68%	11	28		
				亚组：右侧原发							
				西妥昔单抗+FOLFIRI		30	67%	7	19		
				贝伐珠单抗+FOLFIRI		45	56%	9	23		

注：
1、XELOX = 奥沙利铂、卡培他滨；FOLFIRI=氟尿嘧啶+亚叶酸+伊立替康；
2、BP102为贝伐珠单抗类似物；
3、一线治疗中，对左侧原发结肠癌，西妥昔单抗有优势；对右侧原发结肠癌，贝伐珠单抗有优势。

5.3 CLDN-18.2：布局ADC产品差异化参与竞争

- Claudin18.2(CLDN-18.2) 属于紧密连接蛋白家族的亚型之一，位于细胞膜表面，在正常情况下仅低水平表达在胃粘膜分化上皮细胞中，但在病理状态下，该靶点在胃肠道腺瘤和胰腺肿瘤等肿瘤中表达显著上调。
- CLDN-18.2靶点目前尚无产品获批，安斯泰来的佐妥昔单抗在2023年6月提交了NDA。该靶点全球竞争激励，有多款单抗、双抗、ADC、CAR-T疗法布局，SHR-A1904是恒瑞医药自主研发的CLDN-18.2 ADC产品，在同赛道进度全球第三，仅次于信达生物、礼新生物，差异化参与该靶点研发。

表：CLDN-18.2靶点药物竞争格局（仅显示临床II期以后产品）

药品成分	靶点	成分类别	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
佐妥昔单抗	CLDN-18.2	单抗	安斯泰来	NDA	2023-06-09	NDA	2023-08-01
Osemitamab	CLDN-18.2	单抗	创胜集团	临床III期	2023-09-01	临床III期	2023-09-01
IBI343	CLDN-18.2	ADC	信达生物	临床II期	2023-11-13	临床II期	2023-11-13
IBI389	CLDN-18.2、CD3	双抗	信达生物	临床II期	2023-11-13	临床II期	2023-11-13
TPX-4589	CLDN-18.2	ADC	礼新医药	临床II期	2023-05-12	临床II期	2023-05-12
QLS31905	CLDN-18.2、CD3	双抗	齐鲁制药	临床I/II期	2023-08-30	临床I/II期	2023-08-30
HBM7022	CLDN-18.2、CD3	双抗	和铂医药、AZ	临床I/II期	2023-06-16	临床I/II期	2023-06-16
Q-1802	CLDN-18.2、PD-L1	双抗	启愈生物	临床I/II期	2023-05-16	临床I/II期	2023-05-16
TAC-Claudin 18.2	CLDN-18.2	T细胞疗法	Triumvira	临床I/II期	2023-05-08	-	
PM1032	CLDN-18.2、4-1BB	双抗	普米斯	临床I/II期	2022-03-29	临床I/II期	2022-03-29
SHR-A1904	CLDN-18.2	ADC	恒瑞医药	临床I/II期	2022-03-03	临床I期	2021-04-27
SOT102	CLDN-18.3	ADC	Sotio	临床I/II期	2021-12-07	-	
RC118	CLDN-18.4	ADC	荣昌生物	临床I/II期	2021-11-17	临床I/II期	2021-11-17
ZL-1211	CLDN-18.5	单抗	再鼎医药	临床I/II期	2021-09-12	临床I/II期	2021-09-12
LM-102	CLDN-18.6	单抗	礼新医药	临床I/II期	2021-07-27	临床I/II期	2021-07-27
ASKB589	CLDN-18.7	单抗	奥赛康	临床I/II期	2020-10-29	临床I/II期	2020-10-29
CT041	CLDN-18.8	CAR-T	科济药业	临床I/II期	2020-05-19	临床I/II期	2020-09-24
CMG901	CLDN-18.9	ADC	康诺亚	临床I/II期		临床I期	2020-12-09

5.3 CLDN-18.2：ADC产品疗效较为亮眼

- 佐妥昔单抗一线治疗胃癌或胃食管交界处癌数据相较于目前一线HER2-标准化疗方案体现出明显有效，并且在降低疾病进展和死亡风险上优于目前纳武利尤单抗联合化疗方案。
- Claudin 18.2双抗的产品目前仅启愈生物的Q-1802披露了临床I期的中期数据，针对CLDN 18.2阳性的9位患者，ORR为22%，目前剂量拓展阶段仍在进行中。
- 康诺亚CLDN-18.2 ADC产品CMG901在ASCO 2023上披露针对CLDN 18.2阳性的三线胃癌或胃食管交界处癌的I期临床数据，整体客观缓解率ORR为33%，mPFS数据也是优于目前推荐方案的阿帕替尼2.7m，数据亮眼。

表：CLDN-18.2 代表产品对胃癌或胃食管交界处癌临床数据

药品	靶点	成分类别	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点						不良反应			
									CR	PR	ORR	mPFS, m	mPFS, HR	mOS, m	mOS, HR	Grade≥3 TEAE	SAE	TRAE 死亡
佐妥昔单抗	CLDN-18.2	单抗	未经治，胃癌或胃食管交界处癌	NCT03653507	III期	佐妥昔单抗+卡培他滨+奥沙利铂	1、CLDN 18.2阳性，HER2阴性 2、中位年龄61.0岁 3、74.4% 0-2处器官转移，25.6% 3处以上器官转移 4、42.7% ECOG=0，57.3% ECOG=1	254	3.5%	39.0%	42.5%	8.21	0.687	14.39	0.771	72.8%	47.2%	2.4%
						安慰剂+卡培他滨+奥沙利铂	1、CLDN 18.2阳性，HER2阴性 2、中位年龄59.0岁 3、74.3% 0-2处器官转移，25.7% 3处以上器官转移 7、43.2% ECOG=0，56.8% ECOG=1	253	2.0%	38.3%	40.3%	6.80		12.16		69.9%	49.8%	2.8%
Q-1802	CLDN-18.2/ PD-L1	双抗	复发或难治性实体瘤	NCT04856150	I期	Q-1802 剂量爬坡 0.1mg/kg to 20mg/kg	1、中位年龄57岁 2、经过3线以上治疗	29	0.0%	22% (2/9)	22%					24.1%， TRAE		0%
CMG901	CLDN-18.2	ADC	胃癌或胃食管结合部腺癌	NCT04805307	I期	CMG901 2.2mg/kg、2.6mg/kg、3.0mg/kg	1、所有受试者均接受了至少一线的标准治疗（既往中位治疗线数为2线） 2、74%既往接受过抗PD-1/PD-L1治疗 3、CLDN 18.2 阳性	113			33%					54%	31%	
						2.2mg/kg		32			42%	4.8		NR				
						2.6mg/kg		45			24%	3.3		8.5				
						3.0mg/kg		16			38%	14.5		NR				

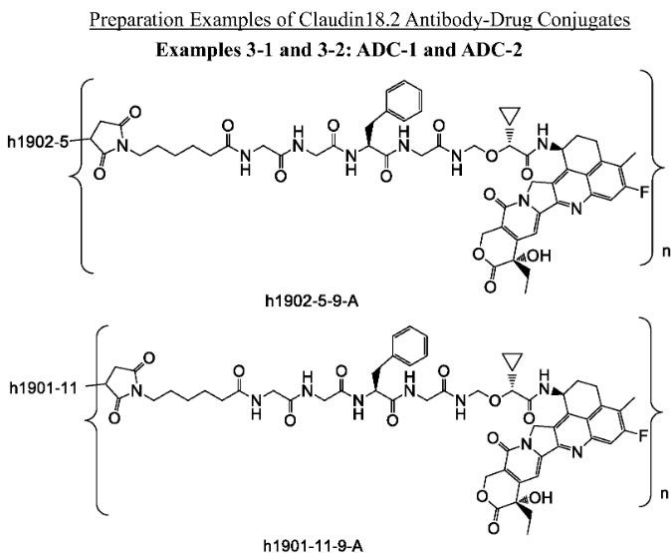
注：1、胃癌一线治疗：HER2+推荐曲妥珠联合化疗，HER2-推荐氟尿嘧啶联合铂类和/或紫杉类药物化疗、纳武利尤单抗联合化疗（头对头化疗，mOS=13.8m，HR=0.80；mPFS=7.7m，HR=0.77）；
2、胃癌二线治疗：HER2+未应用过曲妥珠，推荐曲妥珠联合紫杉醇，无分子标志物推荐雷莫芦单抗+紫杉醇（ORR=28%、mOS= 9.6m）、紫杉醇单药、单药伊立替康化疗；
3、胃癌三线治疗：HER2+推荐维迪西妥单抗，无分子标志物尝试阿帕替尼（mOS=5.8m，mPFS=2.7m）、纳武利尤单抗。

资料来源：insight、康诺亚微信公众号、《Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial》Manish A. Shah等、《中华医学会胃癌临床诊疗指南（2021版）》、《Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as firstline treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial》Yelena Y Janjigian等、《Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial》Hansjochen Wilke等、ASCO、国海证券研究所

5.3 CLDN-18.2：依托现有平台持续开发，授权德国默克

- 参考公司专利，公司在自研h1902-5、h1901-11单抗上加上了SHR-1811、SHR-A2009相同的linker和payload片段，即依托现有平台，实现快速研发。其中单抗部分，h1902-5、h1901-11的亲合力和ADCC效应均显著优于对照IMAB362/佐妥昔单抗，设计合成的两个实施例ADC产品均显示出较强的抗肿瘤活性。
- 2023年10月，恒瑞医药将自研PARP1抑制剂HRS-1167、CLDN-18.2 ADC产品SHR-A1904授权给德国默克，默克获得HRS-1167在中国大陆以外的全球范围内开发、生产和商业化的独家权利，SHR-A1904在中国大陆以外的全球范围内开发、生产和商业化的独家选择权，及HRS-1167和SHR-A1904在中国大陆与恒瑞医药共同商业化的选择权。恒瑞医药潜在的付款总额可能高达14亿欧元。除此之外，默克还将向恒瑞医药支付高至两位数百分比的销售提成。

图：恒瑞医药CLDN-18.2 ADC结构通式



表：恒瑞医药CLDN-18.2 单抗亲和力和ADCC效应数据

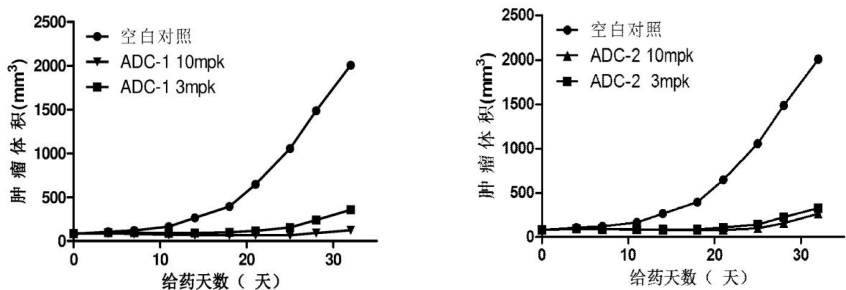
表13 人源化抗体细胞水平亲和力

抗体	IMAB362	h1901-11	h1902-5
KD (nM)	10.2	6.8	1.64

表14 抗体在Claudin18.2不同表达程度的NUGC4细胞中的ADCC效应
单位 IC50 (ng/mL)

Claudin18.2 表达程度	h1901-11	h1902-5	IMAB362
低表达	22.42	35.46	183.4
中等表达	15.35	30.00	210.4
高表达	26.17	32.16	132.6

图：恒瑞医药CLDN-18.2 ADC 临床前体内活性效果



注：
1、ADC-1：采用h1902-5单抗，DAR=6.8；
2、ADC-2：采用h1901-1单抗，DAR=7.1。

06 泌尿系肿瘤领域

6.1 泌尿肿瘤：公司产品主要集中于前列腺癌领域

- 根据国家癌症中心2022年2月数据，2016年我国新发前列腺癌病例约为7.8万例（居男性恶性肿瘤发病率第6位），死亡病例约3.4万例（居男性恶性肿瘤死亡率第8位）；同时我国初诊前列腺癌患者中的转移性患者比例远高于西方国家，既往流行病学研究显示我国初诊患者中约50%已处于转移性疾病阶段，而在西方国家该比例不到10%。
- 恒瑞医药在泌尿系肿瘤，尤其是前列腺癌领域进行了广泛布局，主要产品包括瑞维鲁胺、达尔西利、氟唑帕利等。

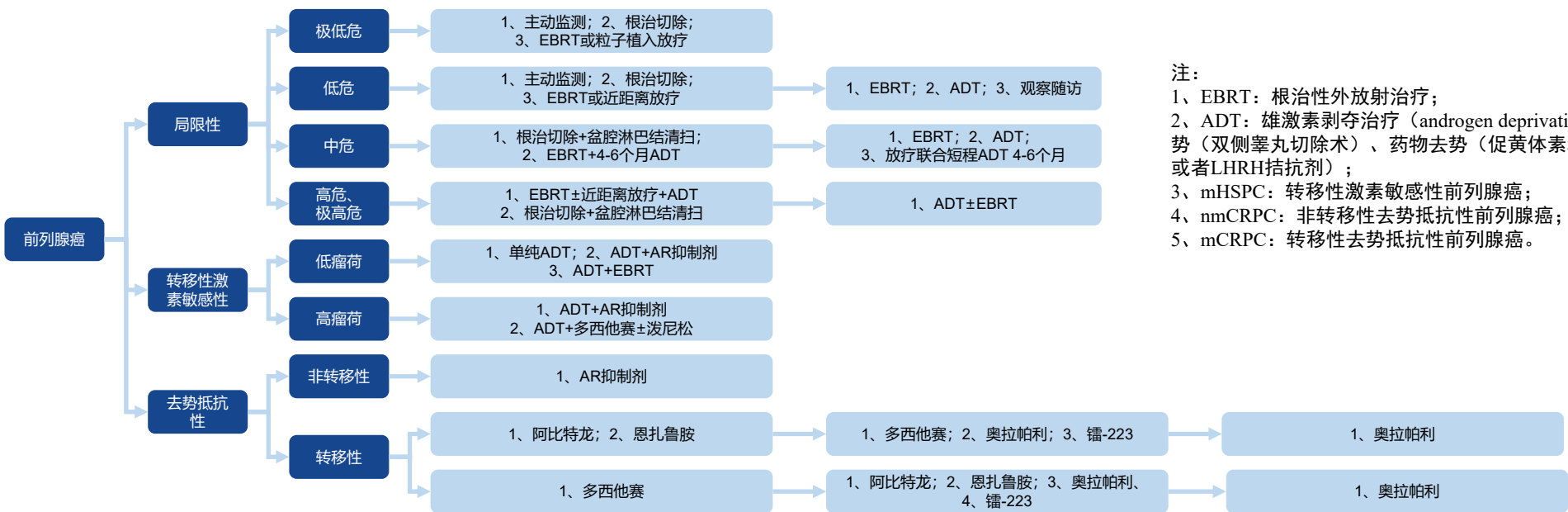
表：公司在泌尿系肿瘤领域布局（仅包括创新药）

肿瘤类别	药品名	靶点	适应症	给药方案	I期	II期	III期	NDA/BLA	已上市
前列腺癌	瑞维鲁胺	AR	高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌	单药					
			适合接受根治性前列腺切除术的局限高危或局部晚期前列腺癌	联合(雄激素去除疗法)					
	羟乙磺酸达尔西利	CDK4/6	高瘤负荷的转移性激素敏感性前列腺癌	联合醋酸阿比特龙片(I)和泼尼松片(AA-P)					
	氟唑帕利	PARP	转移性去势抵抗性前列腺癌	联合(阿比特龙)					
			转移性去势抵抗性前列腺癌	联合(阿帕替尼)					
	卡瑞利珠单抗	PD-1	泌尿系统和妇科系统肿瘤	联合(法米替尼)					
	HRS-4357	核药	转移性去势抵抗性前列腺癌	单药					
	HRS-5041	AR-PROTAC	转移性去势抵抗性前列腺癌	单药					
膀胱癌	HRS-9815	核药	前列腺癌诊断	单药					
	SHR-1501	IL-15	非肌层浸润性膀胱癌	联合（卡介苗膀胱灌注）					
	SHR-2005	NA	膀胱癌	单药					

6.2 瑞维鲁胺：新型AR抑制剂联合ADT为mHSPC I级推荐方案

- 前列腺癌细胞的生长具有特征性的雄激素依赖性，故初诊的转移性前列腺癌基本上都属于mHSPC。mHSPC患者接受单纯雄激素剥夺疗法（ADT）平均18至24个月后，疾病将进展成转移性去势抵抗性前列腺癌。新型AR抑制剂或CYP-17抑制剂（例如醋酸阿比特龙，抑制雄激素合成）联合ADT治疗mHSPC，能够有效降低疾病进展或死亡风险，延长OS。目前，包括CSCO 2022和NCCN 2022在内的国内外权威指南，均将新型AR抑制剂联合ADT治疗的证据级别提升为I级，推荐其在mHSPC中的临床应用。

表：前列腺癌简化诊疗指南（仅考虑I级推荐方案）



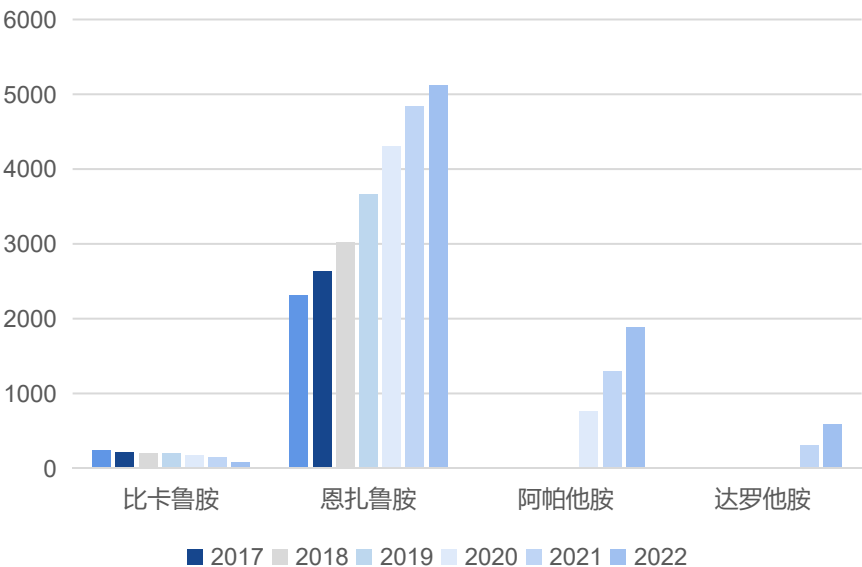
6.2 瑞维鲁胺：首款国产自主研发AR抑制剂

- 相较于第一代AR抑制剂，第二代AR抑制剂有更强的抑制活性，不会表现出AR激动性质（激动剂/拮抗剂转换）、雄激素截断综合征，并且降低了毒性。
- 瑞维鲁胺是恒瑞医药研发的具有自主知识产权的新型AR抑制剂，作为一种新型AR抑制剂，药物在具有AR抑制高活性的同时，血脑屏障通透性较已上市同类产品显著减少而降低中枢神经毒性，以及具有更优化的药代动力学特征。

表： 前列腺癌主要药物竞争格局

作用机制		药物名称	原研厂家	全球首次上市时间	中国上市时间	规格/用法用量	医保信息/编号	集采批次/通过 & 视同一致性评价企业数	价格中位值/转换系数	2021年中美日销售额
AR拮抗剂	第一代	Flutamide (氟他胺)	默克	1981年 (秘鲁)	2003年	• 250mg • 250mg/3次/日	国家医保乙类	非集采/0	• 88.32元 • 20	0.1亿美元
		Bicalutamide (比卡鲁胺)	阿斯利康	1995年 (英国)	1999年	• 50mg • 50mg/1次/日	国家医保乙类	第五批/4家	• 868.83元 • 28	2.02亿美元
	第二代	Enzalutamide (恩杂鲁胺)	安斯泰来	2012年 (美国)	2019年	• 40mg • 160mg/1次/日	医保谈判品种	非集采/1家	• 7795.2元 • 112	15.66亿美元
		Apalutamide (阿帕他胺)	强生	2018年 (美国)	2019年	• 60mg • 240mg/1次/日	医保谈判品种	非集采/0	• 39900元 • 120	6.07亿美元
		Darolutamide (达洛鲁胺)	Orion	2019年 (美国)	2021年	• 300mg • 300mg/2次/日	医保谈判品种	非集采/0	• 23600元 • 120	1.65亿美元
GnRH	leuprorelin (亮丙瑞林)	武田	1985年 (美国)	2000年	• 11.25mg • 11.25mg/12周一一次	国家医保乙类	非集采/0	• 1599元 • 1	13.17亿美元	
	Goserelin (戈舍瑞林)	阿斯利康	1987年 (英国)	1996年	• 3.6mg • 3.6mg/28日一次	国家医保乙类	非集采/0	• 1615.28元 • 1	4.2亿美元	
	Triptorelin (曲普瑞林)	IPSEN	1986年 (法国)	2006年	• 3.75mg • 3.75mg/28日一次	国家医保乙类	非集采/0	• 1179.3元 • 1	1.63亿美元	
	Degarelix (地加瑞克)	辉凌	2008年 (美国)	2018年	• 120mg	未进入医保	非集采/0	• 3200元 • 1	0.63亿美元	
CYP17酶	Ketoconazole (酮康唑)	强生	1980年 (捷克)	2014年	• 200mg	国家医保乙类	非集采/0	• 10.92元 • 10	1.47亿美元	
	Abiraterone (阿比特龙)	强生	2011年 (美国)	2015年	• 250mg • 1000mg/1次/日	国家医保乙类	第二批/6家	• 2800元 • 120	7.69亿美元	

图：AR抑制剂销售情况（百万美元）



资料来源：药融云、insight、《Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer》Meghan A. Rice等、国海证券研究所

6.2 瑞维鲁胺：成为CSCO诊疗指南I级推荐药物

- 瑞维鲁胺针对高瘤荷激素敏感性前列腺癌患者的III期临床CHART发表于The Lancet Oncology，与比卡鲁胺联合ADT对照组相比，瑞维鲁胺联合ADT实验组显著改善了患者影像学无进展生存期mrPFS和总生存期mOS，分别降低疾病进展和死亡风险56%、42%。两组严重不良反应发生率相当，但瑞维鲁胺组无药物相关死亡发生，比卡鲁胺组发生1例药物相关死亡事件。
- CHART研究的阳性对照采用目前中国临床常用药物比卡鲁胺，而且90%都是亚洲人种，对中国临床实践产生更好的指导价值。基于该临床的试验结果，瑞维鲁胺已获得《中国临床肿瘤学会（CSCO）前列腺癌诊疗指南（2022版）》I级推荐（1A类证据），为中国前列腺癌患者提供新的治疗选择。

表：AR抑制剂治疗前列腺癌临床数据对比

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点				不良反应	
							mOS	mOS, HR	mrPFS, m	mrPFS, HR	Grade≥3 AE	SAE
瑞维鲁胺	高瘤荷转移性敏感性前列腺癌 mHSPC	NCT03520478	III期	瑞维鲁胺+ADT	1、中位年龄69岁 2、90%亚洲人，10%白种人 3、26% ECOG=0，74% ECOG=1 4、Gleason 评分：14%患者<8，85%患者≥8 5、PSA = 79ng/mL	326	NR	0.58	NR	0.44	NA	28%
				比卡鲁胺+ADT	1、中位年龄69岁 2、90%亚洲人，10%白种人 3、27% ECOG=0，73% ECOG=1 4、Gleason 评分：20%患者<8，78%患者≥8 5、PSA= 51ng/mL	328	NR		25.1		NA	21%

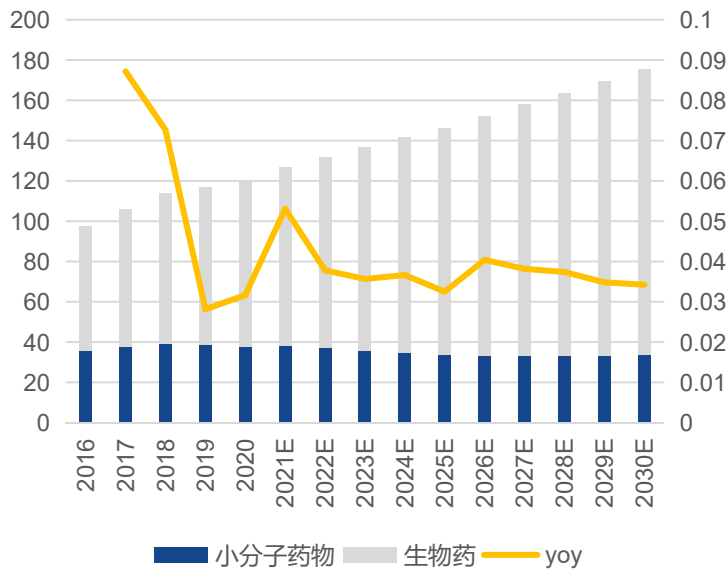
注：mrPFS = median radiographic progression-free survival。

07 自身免疫病领域

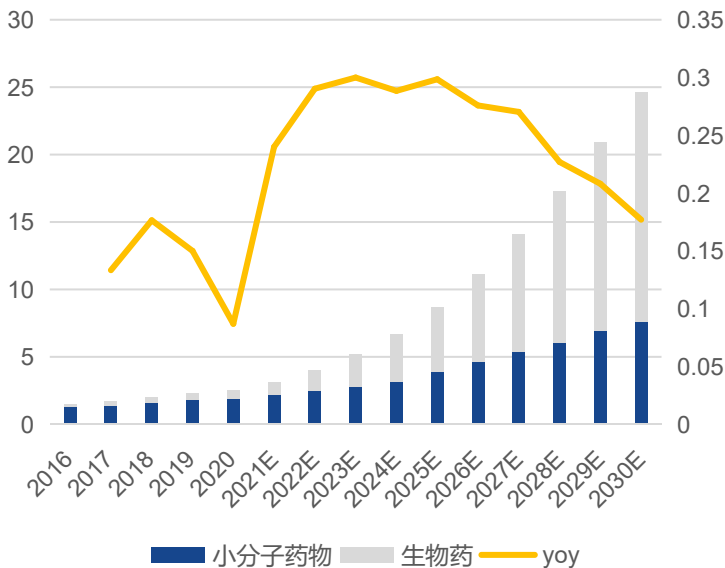
7.1 中国自身免疫病市场发展空间较大

- 自身免疫病是指人体免疫系统错误地攻击机体地疾病，可能与免疫系统异常活化相关。有100多种不同类型地自身免疫疾病，几乎可以影响身体的任何部位。
- 从全球市场角度，靶向生物制剂已经取代小分子药物成为治疗自身免疫疾病地主流。而目前中国自身免疫疾病市场仍以小分子药物为主，随着国内创新生物制剂研发的蓬勃发展，生物药占比将迅速提升。
- 我国自身免疫病规模占比显著小于全球水平，随着公众对免疫疾病认知持续提高，有更多新药纳入医保支付，预计中国自身免疫疾病市场规模整体有望实现快速增长。

图：全球自身免疫病市场规模（十亿美元）



图：中国自身免疫病市场规模（十亿美元）



表：2020年全球与中国肿瘤药、自身免疫病市场规模占比

	全球（亿美元）	中国（亿元）
医药市场规模	12988	14480
肿瘤药市场规模	1503	1975
肿瘤药市场规模占比	11.57%	13.64%
自身免疫病市场规模	1206	181
自身免疫病市场规模占比	9.29%	1.25%

注：Frost&Sullivan（引自荣昌生物招股书），2020年中国市场规模为25亿美元，以美元兑人民币 = 1：7.25 换算

7.2 公司在自身免疫疾病赛道布局了多款产品

- 参考Frost&Sullivan的数据，2019年国内前四大自身免疫病适应症分别为中重度特应性皮炎、银屑病、类风湿关节炎。
- 由于自身免疫疾病国内诊断率低，新药研发起步较晚，具备较大市场潜力，是国内创新药企业重点布局的领域板块，恒瑞医药也是布局了IL-17A、JAK1、URAT-1、IL-5等多款产品，其中2款产品已提交NDA/BLA，2款处于临床III期阶段。

表：主要自身免疫病患者人群及市场规模

	2019年				2030年，预测值			
	全球人数	全球规模	中国人数	中国规模	全球人数	全球规模	中国人数	中国规模
特应性皮炎（AD）	64900	79	6570	6	75530	234	8170	43
中重度特应性皮炎			1870	2.65			2280	33.22
银屑病（PS）			670*	11*				95
类风湿关节炎（RA）	3930	622	590	20	4500	664	640	128
强直性脊柱炎（AS）			390					
免疫球蛋白A肾病（IgA肾病）	920	5	220	0.34	1020	25	240	5.44
系统性红斑狼疮（SLE）	770	14	103	2	860	145	109	28
干燥症（SS）	390	21	62.86	1	430	60	64.49	8
溃疡性结肠炎（UC）			40.02	4.69			91.83	21.52
重症肌无力（MG）	110	12	20.4	0.43	120	72	22.3	11
克罗恩氏病（CD）			13.38				28.27	
视神经脊髓炎频谱系疾病（NMOSD）	16.93	5	4.83	0.47	18.76	16	5.26	3.04
多发性硬化症（MS）	270	235	4.74	3	370	315	6.04	22

注：
1、美元兑人民币 = 1: 7.25；
2、*标注为2021年数据；
3、人数单位为万人，规模单位为亿美元。

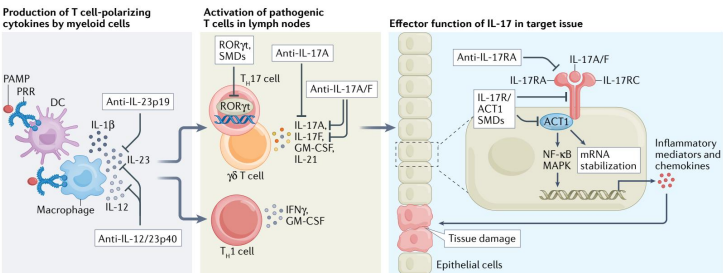
表：公司在自身免疫管线的布局（仅包括进度临床II期以上的在研产品）

	靶点	适应症	给药方案	I期	II期	III期	NDA/BLA	已上市
SHR-1314	IL-17A	中重度斑块状银屑病	单药					
		强直性脊柱炎	单药					
		银屑病关节炎	单药					
SHR-0302	JAK1	非甾体抗炎药（NSAIDs）治疗疗效欠佳或不耐受的活动性强直性脊柱炎成人患者	单药					
		中重度特应性皮炎	单药					
		类风湿性关节炎	单药					
		银屑病关节炎	单药					
		活动性放射学阴性中轴型脊柱关节炎	单药					
		斑秃	单药					
		轻中度特应性皮炎	单药（软膏）					
		溃疡性结肠炎（美国，欧洲，中国）	单药					
		中重度特应性皮炎（加拿大，中国）	单药					
		移植物抗宿主病	单药（口服溶液）					
SHR-4640	URAT-1	原发性痛风伴高尿酸血症	单药					
		痛风患者高尿酸血症	联合（非布司他）					
SHR-1703	IL-5	嗜酸性肉芽肿性多血管炎	单药					
		嗜酸性粒细胞型重症哮喘	单药					
SHR-1905	抗TSLP	哮喘	单药					
		慢性鼻窦炎伴鼻息肉	单药					
		健康受试者（澳洲）	单药					
SHR-2010	MASP-2	IgA肾病	单药					
SHR-1819	IL-4Rα	特应性皮炎	单药					
		中重度慢性鼻窦炎伴鼻息肉	单药					
		健康受试者（澳洲）	单药					
HRS-5965	Factor B	补体参与介导的溶血性贫血	单药					
		IgA肾病、特发性膜性肾病、C3肾病和狼疮性肾炎等	单药					

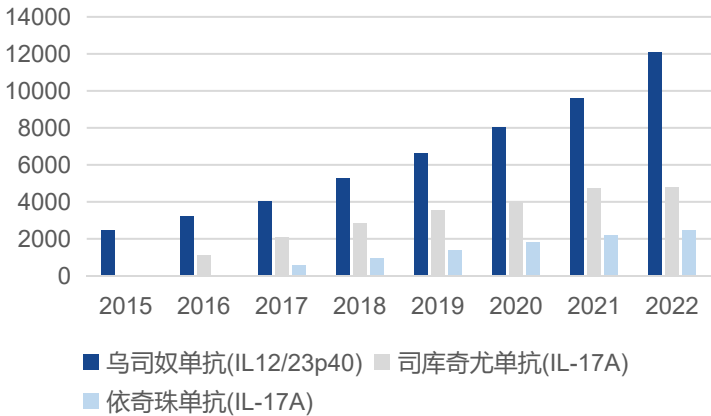
7.3 夫那奇珠单抗：公司进度处于国产第一梯队

- SHR-1314注射液是公司自主研发的一种靶向人IL-17A的重组人源化单克隆抗体，拟用于治疗与IL-17通路相关的自身免疫疾病，可与IL-17A结合，阻断其与IL-17R的相互作用，导致下游炎性信号传导的阻断。
- 针对IL12/23、IL17信号通路，已有多款产品上市，恒瑞医药IL-17A目前处于国产第一梯队，已经提交中重度斑块状银屑病上市申请，还有强直性脊柱炎处于临床III期，银屑病关节炎处于临床II期。

图：IL-12/23p40、IL-17、IL-23p19药物作用机理



图： IL-12/23p40、IL-17、IL-23p19代表产品销售额（百万美元）



表： IL-12/23p40、IL-17、IL-23p19靶点竞争格局（仅显示已上市和III期临床）

药品成分	靶点	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
乌司奴单抗	IL-12/23p40	强生	批准上市	2009-01-15	批准上市	2017-11-07
司库奇尤单抗	IL-17A	诺华	批准上市	2014-12-26	批准上市	2019-03-28
依奇珠单抗	IL-17A	礼来	批准上市	2016-03-22	批准上市	2019-08-29
布罗利尤单抗	IL-17RA	阿斯利康	批准上市	2016-07-04	批准上市	2020-06-17
古塞奇尤单抗	IL-23p19	强生	批准上市	2017-07-13	批准上市	2019-12-26
替拉珠单抗	IL-23p19	印度太阳药业	批准上市	2018-03-20	批准上市	2023-05-30
瑞莎珠单抗	IL-23p19	艾伯维	批准上市	2019-03-26	NDA	2023-07-06
Netakimab	IL-17A	上海医药	批准上市	2019-07-11	临床III期	2022-09-30
比吉利珠单抗	IL-17A、IL-17F	优时比制药	批准上市	2021-08-20	NDA	2023-04-26
Mirikizumab	IL-23p19	礼来	批准上市	2023-03-27	临床III期	2018-04-30
赛立奇单抗	IL-17A	智翔金泰	NDA	2023-03-25	NDA	2023-03-25
夫那奇珠单抗	IL-17A	恒瑞医药	NDA	2023-04-27	NDA	2023-04-27
依若奇单抗	IL-12/23p40	康方生物	NDA	2023-08-23	NDA	2023-08-23
SSGJ-608	IL-17A	三生国建	临床III期	2022-09-08	临床III期	2022-09-08
匹康奇拜单抗	IL-23p19	信达生物	临床III期	2022-12-01	临床III期	2022-12-01
古莫奇单抗	IL-17A	康方生物	临床III期	2023-02-15	临床III期	2023-02-15
依泽吉贝普	IL-17A	Affibody Ab, 创响生物	临床III期	2023-06-07	临床II期	2021-03-03
XKH004	IL-17A、IL-17F	丽珠医药	临床III期	2023-06-27	临床III期	2023-06-27
JS005	IL-17A	君实生物	临床III期	2023-07-12	临床III期	2023-07-12
QX002N	IL-17A	荃信生物	临床III期	2023-08-31	临床III期	2023-08-31

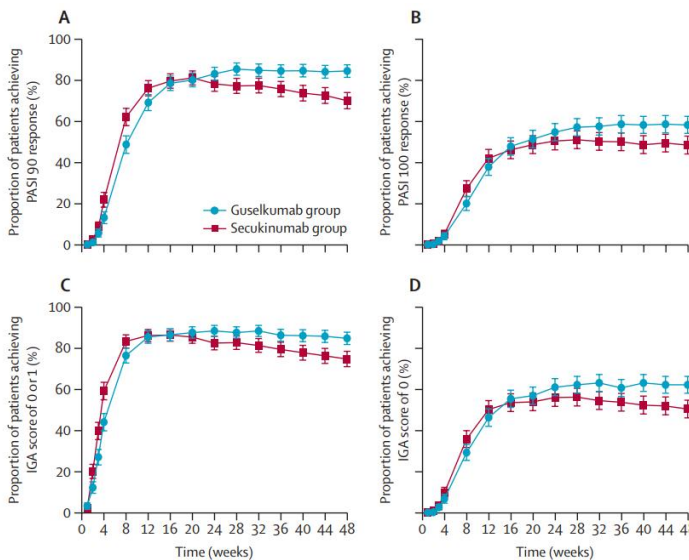
7.3 夫那奇珠单抗：中重度斑块状银屑病适应症已提交上市

- 从目前已有的针对中重度斑块状银屑病的头对头试验中，我们发现两类产品存在特性差异：
- 1、IL-17A起效速度更快，在12周治疗时司库奇尤（IL-17A）优于乌司奴（IL-23p40）、古塞奇尤(IL-23p19)，依奇珠（IL-17A）优于古塞奇尤（IL-23p19）；
- 2、IL12/23的长期治疗效果可能优于IL-17A，例如古塞奇尤（IL-23p19）在48周治疗效果优于司库奇尤（IL-17A）。
- 肩并肩临床数据对比，恒瑞医药IL-17A夫那奇珠单抗疗效与安全性与司库奇尤相当，已于2023年4月申请上市，预计能够顺利获批。

表：IL-12/23p40、IL-17、IL-23p19代表产品临床数据

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线				人数	临床终点		不良反应	
					平均年龄	PASI	BSA affected, %	患病时间, y		PASI 90	IGA 0/1	TEAE	SAE
司库奇尤单抗	中重度斑块状银屑病	NCT02826603 CLARITY	III期	司库奇尤单抗 300mg	45.4	20.8	29.2	16.8	550	16.7% at 4 week 66.5% at 12 week 76.6% at 16 week	72.3% at 12 week	47.5%	
				乌司奴单抗 45/90mg	45.3	21.3	29.5	17.3	552	4.0% at 4 week 47.9% at 12 week 54.2% at 16 week	55.4% at 12 week	46.4%	
古塞奇尤单抗	中重度斑块状银屑病	NCT03090100 ECLIPSE	III期	古塞奇尤单抗	46.3	20.0	23.7	18.5	534	84% at 48 week	85% at 48 week	78%	6%
				司库奇尤单抗	45.3	20.1	24.5	18.3	514	70% at 48 week	75% at 48 week	82%	7%
依奇珠单抗	中重度斑块状银屑病	NCT03573323 IXORA-R	III期	依奇珠单抗	平均年龄	PASI	BSA affected, %	患病时间, y	520	PASI 100		TEAE	SAE
				依奇珠单抗	49.0	19.5	24.1	17.5	520	41% at 12 week		56%	3%
夫那奇珠单抗	中重度斑块状银屑病	NCT03463187	II期	古塞奇尤单抗	49.0	19.3	23.8	16.3	507	25% at 12 week		55%	3%
				夫那奇珠单抗 240mg	42.5	21.6	36.4	192.1	37	86.5% at 12 week	62.2% at 12 week	51.4%	0.7%
夫那奇珠单抗 SHR-1314	中重度斑块状银屑病			夫那奇珠单抗 160mg	41.6	22.5	38.4	153.8	38	81.6% at 12 week	55.3% at 12 week	38.5%	0.0%
				夫那奇珠单抗 80mg	42.3	22.9	38.6	150.4	38	65.8% at 12 week	36.8% at 12 week	38.5%	0.0%
				夫那奇珠单抗 40mg	39.1	24.0	42.6	151.0	37	56.8% at 12 week	29.7% at 12 week	45.9%	2.7%
				安慰剂	37.7	21.8	37.5	129.2	37	5.4% at 12 week	5.4% at 12 week	29.7%	5.4%

图：ECLIPSE临床数据

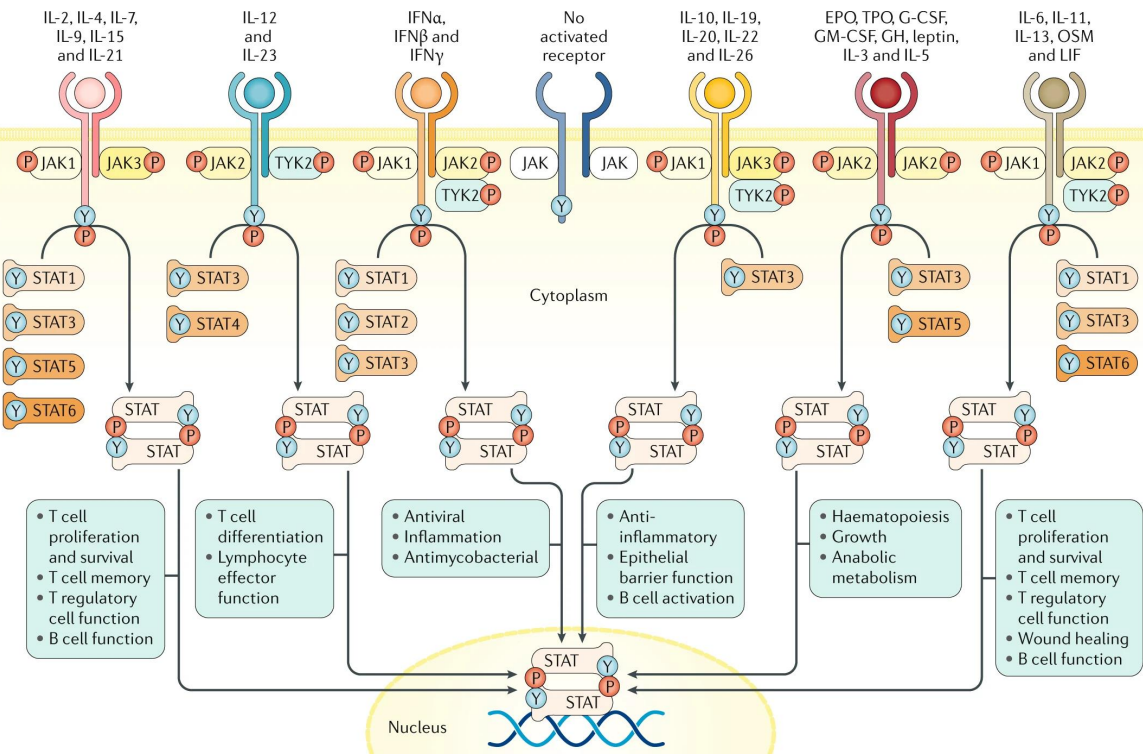


资料来源: insight、《Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results)》Jerry Bagel等、《Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial》Kristian Reich等、《A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial》A. Blauvelt等、《A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy and safety of vunakizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis》Chunlei Zhang等、国海证券研究所

7.4 艾玛昔替尼:第二代选择性JAK1抑制剂成为主流

- JAK (Janus kinase) 是一类重要的非受体酪氨酸激酶家族，包括 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 四种亚型，上游为各类细胞因子的膜表面受体，下游为信号传导及转录激活蛋白/STAT，其中，JAK1与炎症、癌症、自身免疫等疾病密切相关，JAK2与血液系统疾病密切相关，JAK3则与多种自身免疫疾病有关。
- 第一代JAK抑制剂为泛抑制剂，对JAK2、JAK3、TYK2等亚型均有抑制活性，由于严重的安全性问题被FDA提出黑框警告，因此第二代JAK选择性抑制脱颖而出。

图：JAK靶点作用机理



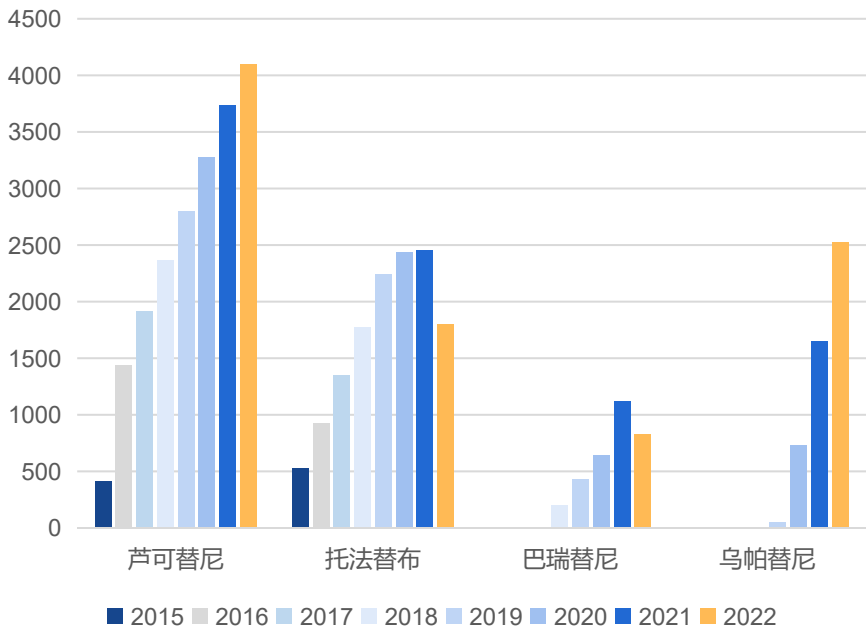
表：JAK抑制剂竞争格局（仅显示已上市及临床III期产品）

药品成分	靶点	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
PAN-JAK抑制剂						
芦可替尼	JAK1、JAK2	Incyte, 诺华制药	批准上市	2011-11-16	批准上市	2017-03-10
托法替布	JAK1、JAK2、JAK3	辉瑞制药	批准上市	2012-11-06	批准上市	2017-03-10
巴瑞替尼	JAK1、JAK2	礼来制药	批准上市	2017-02-13	批准上市	2019-06-24
吡西替尼	pan-JAK	安斯泰来	批准上市	2019-03-26	临床III期	2018-07-30
迪高替尼	pan-JAK	利奥制药	批准上市	2020-01-23	临床III期	2023-07-17
莫莫替尼	JAK1、JAK2、ALK2	GSK	批准上市	2023-09-15	-	-
杰克替尼	pan-JAK	泽璟制药	NDA	2022-10-17	NDA	2022-10-17
氘代芦可替尼	JAK1、JAK2	印度太阳药业	NDA	2023-10-06	-	-
Brepocitinib	JAK1、TYK2	辉瑞制药	临床III期	2022-06-24	临床II期	2019-02-15
MH 004	pan-JAK	明慧医药	临床III期	2023-08-10	临床III期	2023-08-10
TLL-018	JAK1、TYK2	高光制药	临床III期	2023-08-25	临床III期	2023-08-25
JAK1选择性抑制剂						
乌帕替尼	JAK1	艾伯维	批准上市	2019-08-16	批准上市	2022-02-18
非戈替尼	JAK1	吉利德制药	批准上市	2020-09-24	-	-
阿布昔替尼	JAK1	辉瑞制药	批准上市	2021-09-09	批准上市	2022-04-08
艾玛昔替尼	JAK1	恒瑞医药	NDA	2023-06-09	NDA	2023-06-09
戈利昔替尼	JAK1	AZ, 迪哲医药	NDA	2023-09-14	NDA	2023-09-14
伊他替尼	JAK1	信达生物	临床III期	2017-05-02	临床I/II期	2020-01-04
Povorcitinib	JAK1	Incyte	临床III期	2022-11-10	-	-
WXFL10203614	JAK1	福祈制药	临床III期	2023-06-27	临床III期	2023-06-27
LNK01001	JAK1	凌科药业, 先声药业	临床III期	2023-09-22	临床III期	2023-09-22
JAK2选择性抑制剂						
Fedratinib	JAK2、FLT3	BMS	批准上市	2019-08-16	临床III期	2019-03-27
帕克替尼	JAK2、FLT3等	Baxalta	批准上市	2022-02-28	-	-
JAK3选择性抑制剂						
利特昔替尼	JAK3、TEC	辉瑞制药	批准上市	2023-06-23	批准上市	2023-10-18
TYK2选择性抑制剂						
氘可来昔替尼	TYK2	BMS	批准上市	2022-09-09	批准上市	2023-10-18
Zasocitinib	TYK2	武田	临床III期	2023-10-12	临床I期	2023-10-27

7.4 艾玛昔替尼:选择性JAK1抑制剂乌帕替尼收入高速增长

- 从2022年销售额来看，乌帕替尼收入25.22亿美元，同比增长52.76%，芦可替尼收入40.99亿美元，同比增长9.77%，而托法昔步、巴瑞替尼则已经出现下滑趋势。

图：JAK抑制剂代表产品销售额（百万美元）



注：Incyte将芦可替尼的非美国区的销售权益授权给诺华，图中芦可替尼收入为Incyte和诺华收入的加总。

7.4 艾玛昔替尼：针对中重度AD疗效显著

- 针对中重度特应性皮炎AD，JAK1选择性抑制剂中，阿布昔替尼效果略弱于乌帕替尼，但显著好于巴瑞替尼。整体而言，针对中重度AD，JAK1选择性抑制剂展现出更优效果。
- 公司在2023年3月美国皮肤病学会年会披露了艾玛昔替尼针对中重度特应性皮炎的16周数据，IGA应答和EASI-75应答显著优于安慰剂组，与乌帕替尼肩并肩对比疗效接近，且具有较好的耐受性，目前公司已就该适应症提交上市申请。

表：JAK1在特应性皮炎适应症中的临床效果对比

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线							人数	临床终点			不良反应	
					中位年龄, y	BSA, %	EASI	IGA=2	IGA=3	IGA=4	患病时间, y		IGA应答(16周)	EASI-75(16周)	EASI-90(16周)	TEAE	SAE
芦可替尼	轻中度特应性皮炎	NCT03745638	III期	1.5% 芦可替尼乳膏	30.0	9.3	7.9	23.7%	76.3%		16.0	253	53.8%	62.1%		1.5% 芦可替尼乳膏, 26.5% 0.75% 芦可替尼乳膏, 29.0% 安慰剂, 33.2%	1.5% 芦可替尼乳膏, 0.6% 0.75% 芦可替尼乳膏, 0.8% 安慰剂, 0.8%
				0.75% 芦可替尼乳膏	34.0	9.9	8.2	24.2%	75.8%		14.1	252	50.0%	56.0%			
				安慰剂	31.5	9.2	7.4	24.6%	75.4%		17.9	126	15.1%	24.6%			
		NCT03745651	III期	1.5% 芦可替尼乳膏	32.0	9.9	7.8	25.6%	74.4%		16.6	246	51.3%	61.8%			
				0.75% 芦可替尼乳膏	33.0	10.1	8.1	25.8%	74.2%		15.9	248	39.0%	51.5%			
				安慰剂	37.5	10.1	8.2	26.6%	73.4%		15.9	124	7.6%	14.4%			
巴瑞替尼	中重度特应性皮炎	NCT03435081	III期	2mg 巴瑞替尼	40	39.7	26.6		58%	42%	24	146	24%	30%		51%	1.4%
				1mg 巴瑞替尼	40	41.4	27.7		58%	42%	24	147	13%	13%		54%	0.7%
				安慰剂	39	41.5	27.0		59%	41%	23	147	5%	8%		49%	2.1%
乌帕替尼	中重度特应性皮炎	NCT03569293	III期	30mg 1次/天	33.6	47.0%	29.0		54.0%	46.0%	20.4	285	62.0%	79.7%	65.8%	73%	SAE=3%
				15mg 1次/天	34.1	48.5%	30.6		54.8%	45.2%	20.5	281	48.1%	69.6%	53.1%	63%	SAE=2%
				安慰剂 1次/天	34.4	45.7%	28.8		55.5%	44.5%	21.3	281	8.4%	16.3%	8.1%	59%	SAE=3%
		NCT03607422	III期	30mg 1次/天	34.1	47.0%	29.7		44.7%	55.3%	20.8	282	52.0%	72.9%	58.5%	61%	SAE=3%
				15mg 1次/天	33.3	45.1%	28.6		45.7%	54.3%	18.8	276	38.8%	60.1%	42.4%	60%	SAE=2%
				安慰剂 1次/天	33.4	47.6%	29.1		45.0%	55.0%	21.1	278	4.7%	13.3%	5.4%	53%	SAE=3%
阿布昔替尼	中重度特应性皮炎	NCT03720470	III期	200mg 1次/天	38.8		32.1		61.1%	38.9%	23.4	226	IGA=0, 14.9%		48.9%	61.9%	
				100mg 1次/天	37.3		30.3		64.3%	35.7%	22.7	238	IGA=0, 12.6%		38.0%	50.8%	
				安慰剂 1次/天	37.4		31.0		67.2%	32.8%	21.4	131	IGA=0, 4.8%		11.3%	53.4%	
艾玛昔替尼	中重度特应性皮炎	NCT04146207	III期	8mg 1次/天	1、年龄12-75岁, 体重≥40Kg;							112	42.0%	66.1%	与安慰剂组相当	与安慰剂组相当	
				4mg 1次/天	2、特应性皮炎持续一年							113	36.3%	54.0%			
				安慰剂 1次/天	3、BSA≥10%、EASI≥16, IGA≥3, WI-NRS≥4							111	9.0%	21.6%			

注：

- IGA应答：IGA评分为0或1，并且相对基线有2级以上改善；
- 芦可替尼的临床终点数据IGA应答、EASI-75，均为8周数据。

资料来源：insight、瑞石生物、《Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials》Emma Guttman-Yassky等、《Magnitude and Time Course of Response to Abrocitinib for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis》Kristian Reich等、《Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies》Kim Papp等、《Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5)》Eric L. Simpson等、国海证券研究所

7.5 URAT-1：潜在best-in-class产品

- 高尿酸血症定义为血清尿酸 $> 420\mu\text{mol/L}$ 。随着我国人民生活水平提高，高尿酸血症患病率显著增加，沿海及发达地区在5 ~ 23.5%，并呈现年轻化趋势，已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病，其与肾脏、心血管、内分泌代谢等疾病发生发展密切相关。
- SHR4640片是恒瑞医药针对特异性表达在肾小管上皮细胞的URAT1（尿酸盐转动体）开发的高选择性小分子抑制剂，是公司自主创新的1类抗痛风药物，可以通过选择性抑制URAT1对尿酸的转运，从而抑制尿酸的重吸收、促进尿酸的排泄，达到降低血尿酸浓度的目的。
- 肩并肩临床数据对比来看，Dotinurad降尿酸效果与苯溴马隆相当，SHR-4640 10mg效果要优于苯溴马隆，且具有较好的安全性，是潜在的Best-in-Class产品。

表：URAT-1竞争格局

药品成分	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
Dotinurad	卫材药业、Fortress	批准上市	2020-01-23	临床III期	2021-08-11
SHR4640	恒瑞医药	临床III期	2019-07-12	临床III期	2019-07-12
YL-90148	瓊黎药业	临床III期	2022-12-14	临床III期	2022-12-14
Epaminurad	江泰制药，先声药业	临床III期	2023-02-27	临床I期	2020-12-31
XNW3009	信诺维医药	临床II/III期	2022-10-27	临床II/III期	2022-10-27
ABP-671	新元素医药	临床II/III期	2023-04-05	临床I/II期	2021-07-23

表：URAT-1针对高尿酸血症临床疗效

药品	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数				临床终点	不良反应	
					平均年龄	sUA, μmol/L		sUA≤360 μmol/L (5周)	sUA reduction (5周)	TEAE	SAE	
SHR-4640	高尿酸血症	NCT03185793	II期	SHR4640,10mg	39	615.4	40	72.5%	46.8%	90.0%	0%	
				SHR4640,5mg	45	581.4	40	32.5%	32.7%	75.0%	0%	
				SHR4640,2.5mg	44	598.2	40	0%	18.1%	75.0%	0%	
				苯溴马隆, 50mg	42	590.1	39	61.5%	41.8%	87.2%	0%	
				安慰剂	42	595.8	38	0%	5.9%	81.6%	0%	
Dotinurad	高尿酸血症	NCT03100318	III期	Dotinurad	55.0	8.90 mg/dL	102	86.2% (14周)	45.9% (14周)	45.1%		
				苯溴马隆	54.7	8.92 mg/dL	98	83.6% (14周)	43.8% (14周)	40.4%		

注：sUA = serum uric acid，血清尿酸含量，目标值为6mg/dL或者360 μmol/L；

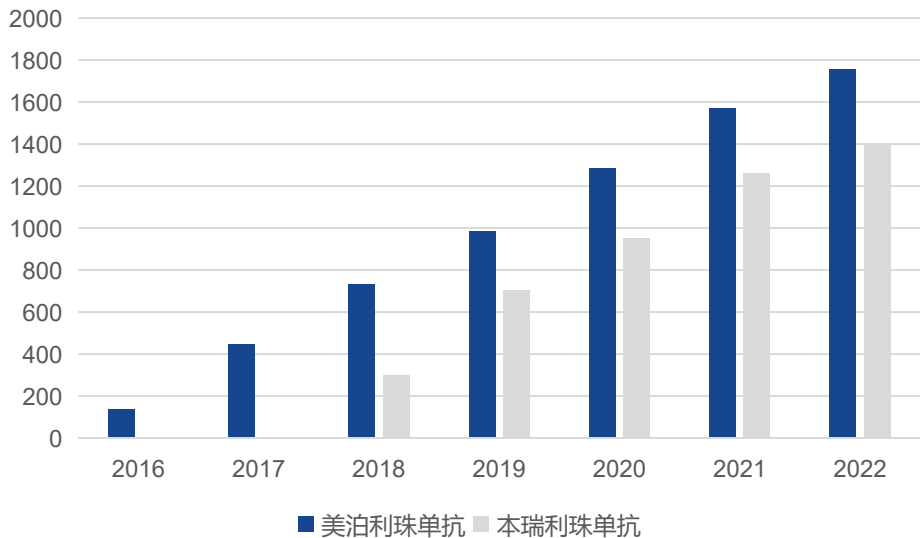
7.6 IL-5：单品10亿美元以上的大赛道

- 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)是一种可累及全身多个系统的、少见的自身免疫性疾病，主要表现为外周血及组织中嗜酸性粒细胞（Eos）增多、浸润及中小血管的坏死性肉芽肿炎症，最早累及呼吸道和肺脏，大多首发症状为喘息样发作和鼻-鼻窦炎症状。国外报道的EGPA总患病率为10.7~13.0/百万，年发病率为0.5~6.8/百万。糖皮质激素和免疫抑制剂是EGPA的常规治疗药物，其中以糖皮质激素为基石药物，但长期应用的安全性，包括全身不良反应的发生不容忽视。
- SHR-1703是由恒瑞医药自主研发的一种新型、皮下注射用、人源化抗IL-5单克隆抗体（IgG1亚型），可与IL-5结合，抑制其与嗜酸性粒细胞表面的IL-5R结合，从而抑制IL-5/IL-5R信号通路及嗜酸性粒细胞的增殖和活化，以减少嗜酸性粒细胞介导的炎症和损伤，目前该产品针对EGPA适应症正处于III期临床研究中。

表：IL-5竞争格局

药品成分	靶点	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
美泊利珠单抗	IL-5	GSK	批准上市	2015-11-04	批准上市	2021-11-19
瑞利珠单抗	IL-5	梯瓦制药	批准上市	2016-03-23	-	
本瑞利珠单抗	IL-5Rα	阿斯利康	批准上市	2017-11-14	申请上市	2023-06-29
Depemokimab	IL-5	GSK	临床III期	2021-01-18	临床III期	2021-01-18
SHR-1703	IL-5	恒瑞医药	临床II/III期	2023-07-30	临床II/III期	2023-07-30
SSGJ-610	IL-5	三生国建	临床I期	2022-08-22	临床I期	2022-08-22

图：IL-5产品销售额（百万美元）



08 心血管与代谢性疾病领域

8.1 心血管疾病：CVD是我国城乡居民主要死亡原因

- 根据《中国心血管健康与疾病报告2022摘要》，在我国城乡居民疾病死亡构成比中，心血管疾病(CVD)居于首位，2020年分别占农村、城市死因的48.00%和45.86%。其中又以动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)为主要类型，2019年中国61%的CVD疾病负担由ASCVD所致。
- 血脂是血清中的胆固醇、TG（甘油三酯）和类脂（如磷脂）等的总称，血脂异常通常指血清中胆固醇和/或TG水平升高，即高脂血症。血脂不溶于水，必须与特殊的蛋白质，即载脂蛋白（apoprotein, Apo），结合形成脂蛋白才能溶于血液，被运输至组织进行代谢，其中低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）将胆固醇运送到外周组织，在动脉粥样硬化的发生和发展中起着关键作用。
- 血脂异常常用病因分类和临床分类2种。从病因分类又可分为原发性、继发性两大类，原发性/遗传性/家族性高脂血症大多是单基因或者多基因突变所致，其中家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia, FH）又可分为纯合子型HoFH、杂合子型HeFH、复合杂合子型和多重杂合子型4种类型，以HeFH多见，患病率在1/250-1/200，相较于非家族性患者的药物治疗效果更差。从临床分类来看，根据血脂异常的类型可分为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症、低HDL-C血症四大类。
- 恒瑞医药积极布局心血管疾病领域，目前已有一款自主研发的药物SHR-1209申请上市，两款药物处于临床II期研究状态。

表：血脂异常的临床四大分类

分型	TC	TG	HDL- C
高胆固醇血症	增高	-	-
高甘油三酯血症	-	增高	-
混合型高脂血症	增高	增高	-
低高密度脂蛋白胆固醇血症	-	-	降低

表：公司在心血管疾病领域主要创新药产品布局（仅含II期临床以上产品）

产品	靶点	适应症	给药方案	I 期	II期	III期	NDA	已上市
SHR-1209	PCSK9	原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症	单 药					
		血脂控制不佳的原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症	联合（降脂药）					
		杂合子家族性高胆固醇血症	单 药					
SHR-2004	FXIa	预防或治疗动脉血栓栓	单 药					
SHR-1918	ANGPTL3	高脂血症	单 药					

8.2 瑞卡西单抗：PCSK-9抑制剂研发居于国内前列

- 参考《中国血脂管理指南(2023年)》，LDL-C是防治ASCVD的首要干预靶点，降LDL-C治疗以中等剂量他汀类药物为初始治疗，他汀类药物治疗后LDL-C未达标时应考虑联合胆固醇吸收抑制剂和/或PCSK-9抑制剂，他汀类药物治疗后TG仍升高的高危ASCVD患者可联合高纯度二十碳五烯酸或高纯度ω-3脂肪酸或贝特类药物以降低ASCVD风险。
- PCSK9是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶，可与LDLR结合并使其降解，从而减少LDLR对血清LDL-C的清除。PCSK9抑制剂能够通过抑制PCSK9，阻止LDLR降解，从而促进LDL-C的清除。既往研究表明应用PCSK-9单抗后常常可将LDL-C降至较低水平，此外，有研究显示长时间使用（≥7 年）PCSK-9单抗具有良好的安全性，且给药频率更灵活，为患者提供了新的治疗选择。
- 目前国产PCSK9靶点药物仅有信达生物的托莱西单抗获批上市，恒瑞医药自主研发的PCSK9抑制剂瑞卡西单抗（SHR-1209）用于治疗高胆固醇血症的上市申请已于2023年6月获国家药品监督管理局（NMPA）受理，进度居于国内前列。

表：降脂药物的联合应用

联合策略	适用情况	血脂降幅或MACE	安全性关注点
他汀类药物+胆固醇吸收抑制剂	单药LDL- C不达标	LDL- C 50%~60%	常规监测
他汀类药物+PCSK9单抗	单药LDL- C不达标	LDL- C ≈75%	常规监测
他汀类药物+胆固醇吸收抑制剂+PCSK9单抗双联	LDL- C不达标	LDL- C ≈85%	常规监测
他汀类药物+高纯度IPE 4 g/d	LDL- C达标、TG 2.3~5.7 mmol/L	MACE风险降低25%	心房颤动、出血
他汀类药物+非诺贝特或ω- 3脂肪酸	LDL- C达标、TG 2.3~5.7 mmol/L	MACE风险降低	肾功能、心房颤动、出血
贝特类药物+ω- 3脂肪酸	单药TG≥5.7 mmol/L	TG 60.8%~71.3%	常规监测
贝特类药物+烟酸类药物	单药TG≥5.7 mmol/L	缺乏数据	常规监测
ω- 3脂肪酸+烟酸类药物	贝特类药物不耐受，且单药TG≥5.7 mmol/L	TG>33%	常规监测

表：PCSK9产品竞争格局

药品成分	药品类型	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
依洛尤单抗	单抗	安进制药	批准上市	2015/7/17	批准上市	2018/7/31
阿利西尤单抗	单抗	再生元制药	批准上市	2015/7/24	批准上市	2019/12/26
英克司兰钠	siRNA	诺华制药	批准上市	2020/12/9	批准上市	2023/8/22
托莱西单抗	单抗	信达生物	批准上市	2023/8/15	批准上市	2023/8/15
昂戈瑞西单抗	单抗	君实生物	NDA	2023/4/26	NDA	2023/4/26
伊努西单抗	单抗	康方生物	NDA	2023/6/2	NDA	2023/6/2
瑞卡西单抗	单抗	恒瑞医药	NDA	2023/6/21	NDA	2023/6/21
Lerodalcibep	融合蛋白	LIB Therapeutics	临床III期	2019/7/22		
Enlicitide	化药	默沙东	临床III期	2023/7/10	临床III期	2023/7/10
SAL003	单抗	信立泰	临床III期	2023/7/13	临床III期	2023/7/13

8.2 瑞卡西单抗：III期临床治疗效果积极

- SHR-1209针对非家族性高胆固醇血症和混合型高脂血症患者，300mg Q8W剂量组治疗16周LDL-C降低52.8%，疗效与信达生物的托莱西单抗450mg Q4W相当，且8周一次注射更为长效，能够提高用药便利性和患者依从性。SHR-1209治疗期间出现的TEAE发生率与安慰剂组相似，不良事件大多数为轻度。

表：SHR-1209、托莱西单抗临床数据

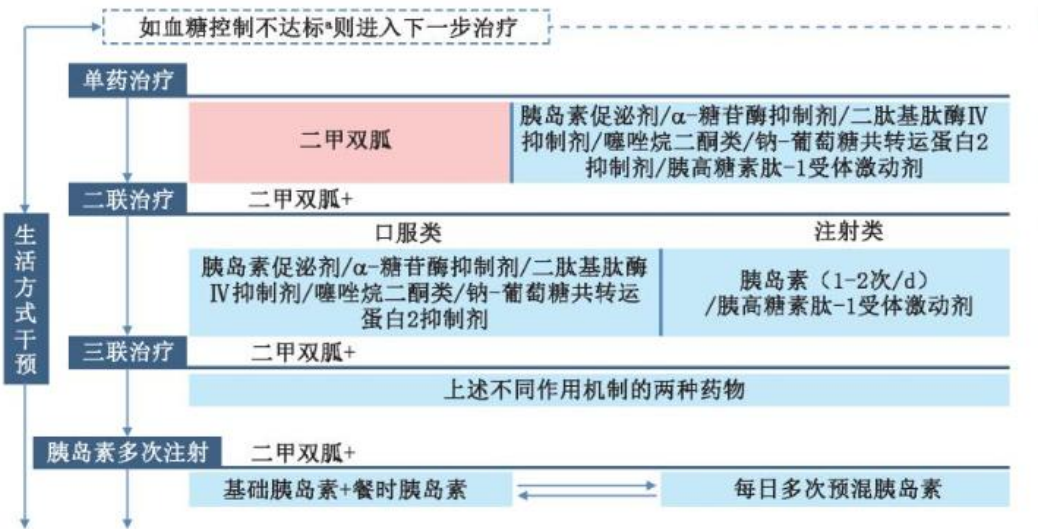
药品	靶点	适应症	临床试验编号	临床阶段	患者分组	基线	人数	临床终点			不良反应	
						瑞卡西单抗组为入组标准		LDL-C相对于基线变化, at 12 week			TEAE	
瑞卡西单抗 SHR-1209	PCSK9	非家族性高胆固醇血症和混合型高脂血症	NCT04849000	III期	SHR-1209, 150mg Q4W, 12周	1、空腹LDL-C范围2.6~4.9mmol/L; 2、TG≤5.6mmol/L; 3、未来10年ASCVD发病风险<10%的非家族性高胆固醇血症和混合型高脂血症患者	157	-49.6%			双盲治疗期间, SHR-1209组和安慰剂组的TEAE发生率相似, 且不良事件大多数为轻度	
					SHR-1209, 300mg Q8W, 16周		156	-52.8% at 16 week				
					SHR-1209, 450mg Q12W, 12周		155	-45.0%				
					安慰剂150mg Q4W, 12周		78	-0.8%				
					安慰剂300mg Q8W, 16周		79	2.3% at 16 week				
					安慰剂450mg Q12W, 12周		78	-0.6%				
								LDL-C相对于基线变化 at 12 week	LDL-C相对于基线变化 at 24 week	LDL-C相对于基线变化 at 48 week	TEAE	SAE
托莱西单抗	PCSK9	非家族性高胆固醇血症	NCT04289285	III期	托莱西单抗 450 mg Q4W	1、中位年龄57.9, 全部为中国人; 2、男性占比67.0%; 3、中位BMI为26.68kg/m²; 4、中位体重73.67kg; 5、75.6% LDL-C<3.4 mmol/L, 24.4% LDL-C ≥3.4 mmol/L	209	-65.5%	-66.4%	-64.5%	84.7%	7.2%
					托莱西单抗 600 mg Q6W	1、中位年龄57.7; 全部为中国人; 2、男性占比65.8%; 3、中位BMI为26.62kg/m²; 4、平均体重73.59kg; 5、75.7% LDL-C<3.4 mmol/L, 24.3% LDL-C ≥3.4 mmol/L	202	-53.6%	-55.9%	-55.6%	85.6%	10.4%

注：QxW = 间隔x周给药一次。

8.3 代谢性疾病：糖尿病重点赛道已全面布局

- 根据国际糖尿病联盟（IDF）数据，2021年全球约5.37亿成年人患有糖尿病，中国为糖尿病患者人数最多的国家，大约有1.41亿人患病。根据WHO的糖尿病病因学分型体系，糖尿病包括4种类型：1型糖尿病（T1DM，胰岛素分泌不足）、2型糖尿病（T2DM，胰岛素不敏感）、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病，中国糖尿病人群中的T2DM患者占90%以上。
- 2型糖尿病药物治疗的首选是二甲双胍。若无禁忌证且能耐受药物者，二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。有二甲双胍禁忌证或不耐受二甲双胍的患者可根据情况选择胰岛素促泌剂、α-糖苷酶抑制剂、TZDs、DPP-4i、SGLT-2i或GLP-1RA。如单独使用二甲双胍治疗而血糖未达标，则应加用不同机制的口服或注射类降糖药物进行二联治疗。二联治疗3个月不达标的患者，应启动三联治疗，即在二联治疗的基础上加用一种不同机制的降糖药物。如三联治疗中未包括胰岛素而血糖不达标，可加用胰岛素治疗；如三联治疗已包括胰岛素而血糖仍不达标，应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗。
- 恒瑞医药在代谢性疾病领域产品组合丰富，已有恒格列净、瑞格列汀两款2型糖尿病治疗药物获批上市，后续布局多款复方、三方、胰岛素产品、GLP-1产品，实现了糖尿病重点赛道的全面布局。

图：二型糖尿病诊疗指南



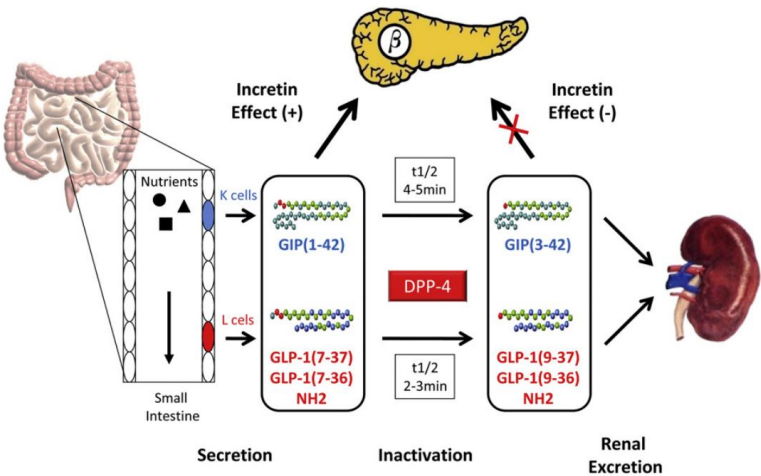
表：公司在代谢性疾病领域主要创新药产品布局（仅含II期临床以上产品）

产品		适应症	给药方案	I期	II期	III期	NDA	已上市
恒格列净	SGLT-2	改善成人2型糖尿病患者的血糖控制	单药					
		2型糖尿病	联合(二甲双胍+瑞格列汀)					
瑞格列汀	DPP-IV	2型糖尿病	单药/联合（二甲双胍）					
HR20033	SGLT2/二甲双胍	2型糖尿病	复方					
HRX0701	DPP-IV/二甲双胍	2型糖尿病	复方					
HR20031	DPP-IV/二甲双胍/SGLT2	2型糖尿病	三方					
INS068	胰岛素	2型糖尿病	单药					
HR17031	胰岛素/GLP-1	糖尿病	复方					
HRS-7535	GLP-1（口服）	2型糖尿病	单药					
HRS9531	GLP-1/GIP	超重或肥胖	单药					

8.4 GLP-1：国内百亿级减肥药赛道刚刚起步

- 随着居民生活的条件改善及饮食结构的改变，超重/肥胖人口占比呈上升趋势，并且逐渐向年轻化发展。弗若斯特沙利文数据显示，2016年中国肥胖人数为1.8亿人，而2020年已经增加至2.2亿人，复合年增长率为5.0%，预计2030年将达到3.3亿人。2020年国内减肥药物市场规模19亿元，在肥胖人群增加、体重管理意识提升、线上消费渠道拓展、新减肥药上市等因素推动下，预计到2030年，国内减肥药物市场规模将达到149亿元，市场空间广阔。
- 胰高血糖素样肽-1（GLP-1）、胃抑制肽（GIP）、胰高血糖素（GCG）是负责葡萄糖稳态的肽激素，GLP-1主要通过增加葡萄糖依赖胰岛素分泌，降低胰高血糖素分泌，从而达到降低血糖的目的，GLP-1已有多款结构类似物获批治疗T2DM和肥胖症，2022年全球首款GLP-1R/GIPR双靶点激动剂替尔泊肽获批，临床效果得到进一步提高。

图：GLP-1、GIP作用机理



表：GLP-1产品竞争格局（仅显示临床III期以上产品，且不考虑生物类似物）

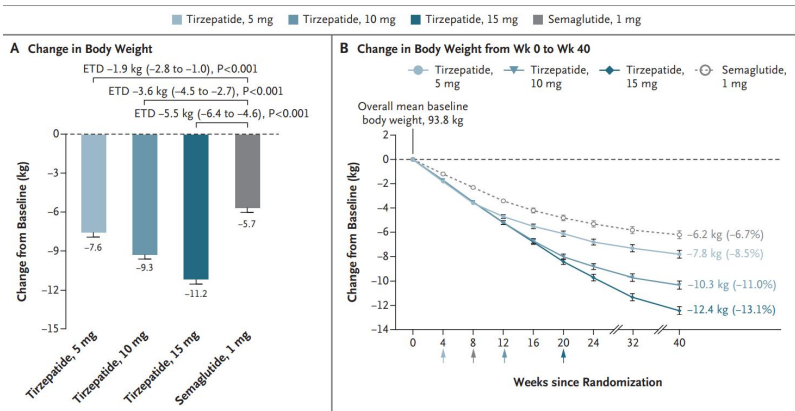
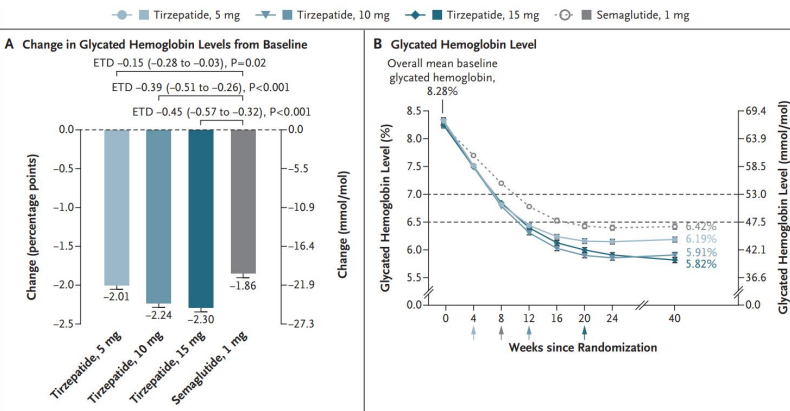
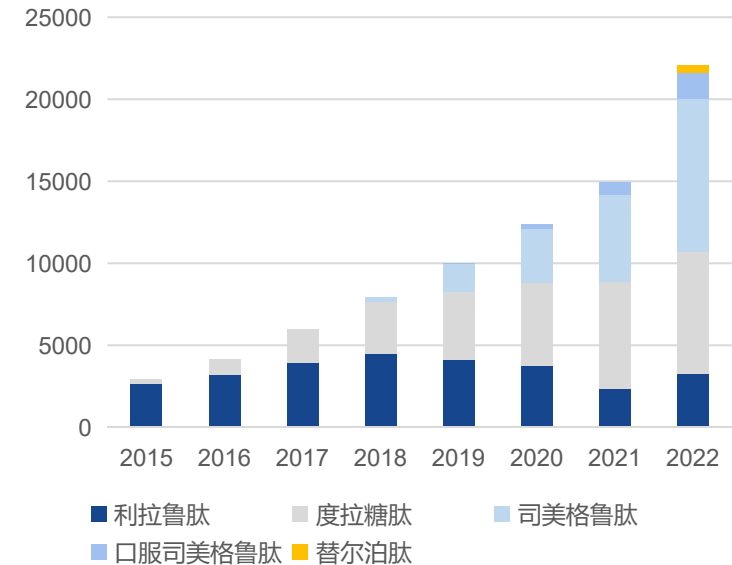
药品成分	靶点	药物类型	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间
艾塞那肽	GLP1R	多肽	阿斯利康	批准上市	2005-04-28	批准上市	2009-05-08
利拉鲁肽	GLP1R	多肽	诺和诺德	批准上市	2009-06-30	批准上市	2011-03-04
利司那肽	GLP1R	多肽	赛诺菲	批准上市	2013-01-31	批准上市	2017-09-29
度拉糖肽	GLP1R	抗体类融合蛋白	礼来	批准上市	2014-09-18	批准上市	2019-02-22
贝那鲁肽	GLP1R	多肽	仁会生物	批准上市	2016-12-13	批准上市	2016-12-13
司美格鲁肽	GLP1R	多肽	诺和诺德	批准上市	2017-12-05	批准上市	2021-04-27
洛塞那肽	GLP1R	多肽	豪森药业	批准上市	2019-05-05	批准上市	2019-05-05
替尔泊肽	GLP1R、GIPR	多肽	礼来	批准上市	2022-05-13	NDA	2022-09-07
维派那肽	GLP1R	多肽	派格生物	NDA	2023-09-26	NDA	2023-09-26
苏帕鲁肽	GLP1R	抗体类融合蛋白	银诺医药	NDA	2023-09-27	NDA	2023-09-27
艾本那肽	GLP1R	多肽	常山药业、ConjuChem	临床III期	2021-01-11	临床III期	2021-01-11
格鲁塔珠单抗	GLP1R	单抗	鸿运华宁	临床III期	2021-07-30	临床III期	2021-07-30
IcoSema	复方（依柯胰岛素+司美格鲁肽）	多肽	诺和诺德	临床III期	2021-08-12	临床III期	2021-10-27
CagriSema	复方（Cagrilintide+司美格鲁肽）	多肽	诺和诺德	临床III期	2022-05-24	临床III期	2023-07-05
玛仕度肽	GLP1R、GCGR	多肽	信达生物、礼来	临床III期	2022-10-04	临床III期	2022-10-04
Ecnoglutide	GLP1R	多肽	先为达	临床III期	2022-12-12	临床III期	2022-12-12
Orforglipron	GLP1R	小分子	礼来	临床III期	2023-03-27	临床III期	2023-05-12
retatrutide	GLP1R、GIPR、GCGR	多肽	礼来	临床III期	2023-05-22	临床III期	2023-06-26
TJ103	GLP1R	抗体类融合蛋白	Genexine、石药集团	临床III期	2023-08-08	临床III期	2023-08-08
Survodutide	GLP1R、GCGR	多肽	BI	临床III期	2023-09-27	临床II期	2020-12-08

8.5 GLP-1：替尔泊肽降糖、减肥效果均优于司美格鲁肽

- 参考insight数据库信息，司美格鲁肽2022年全球销售额109亿美元左右，是同靶点销售额最高的药物。替尔泊肽头对头司美格鲁肽治疗2型糖尿病患者的III期临床数据披露在The New England Journal of Medicine，试验共招募1879位患者，随机分成四组，分别给药替尔泊肽 5mg、10mg、15mg或者司美格鲁肽1mg，40周后糖化血红蛋白含量下降百分比分别为2.01、2.24、2.30、1.86ppt，在任何剂量下控制血糖的能力都非劣和优于司美格鲁肽。此外，礼来也统计了相应患者的减重数据，40周后体量较基线下降百分比分别为7.6%、9.3%、11.2%、5.7%，替尔泊肽组均优于司美格鲁肽组。
- 恒瑞医药双靶点产品HRS9531正初于临床II期，国内进度与江苏豪森、博瑞生物同处于第一梯队。

表：GLP-1代表产品销售额（百万美元）

图：替尔泊肽vs司美格鲁肽降糖、减重效果对比

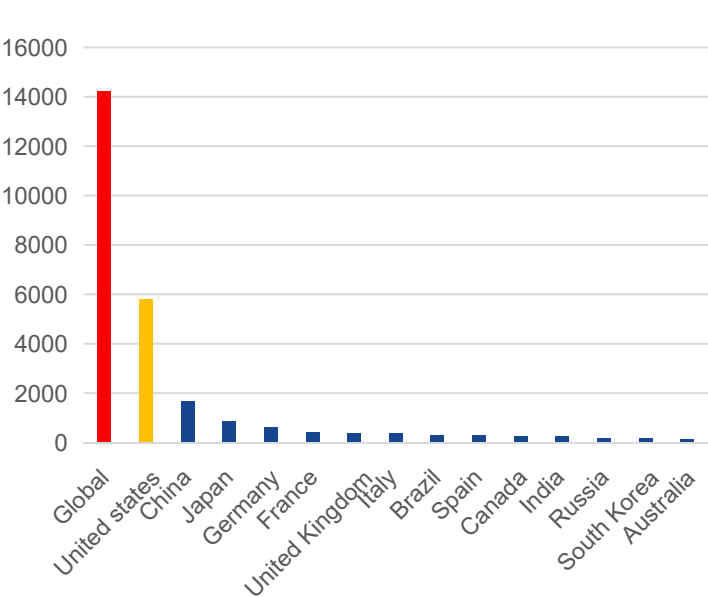


09 放眼海外，扬帆起航

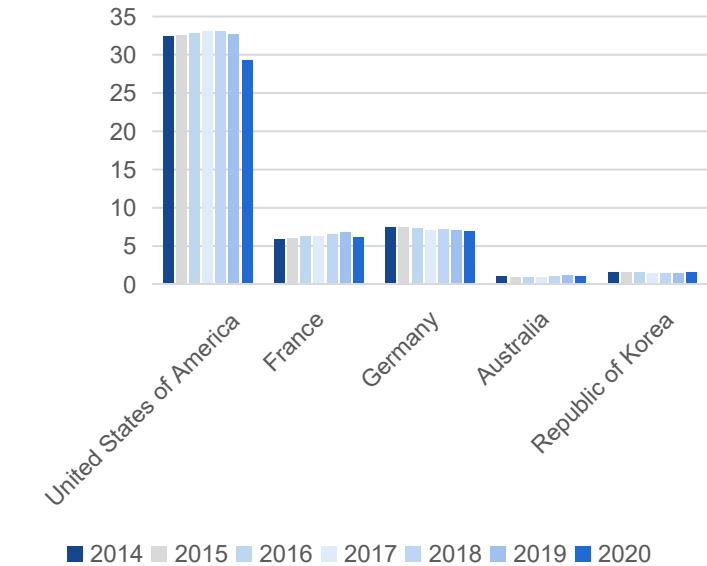
9.1 美国人均药品支出远高于全球水平

- 参考IQVIA数据，2021年全球药品支出金额1.42万亿美元，其中美国支出5804亿美元，占比41%，约等于后续13国药品支出之和。
- 根据WHO数据，美国是全球商保占卫生费用比重最高的国家，2014-2020年之间维持在30%左右，远高于其余发达国家个位数的水平，在处方药中，商保支出占比也是高达40.13%。根据OECD数据，从人均药品支出角度来看，2021年全球平均人均药品支出180美元，而美国人均药品支出1749美元，远高于其余发达国家的500-700美元水平，以及发展中国家的100-150美元水平，即使扣除商保40%的贡献，美国人均药品支出仍高达1049美元，高额支出似乎不能简单用高商保占比解释。

图：2021年代表性国家药品支出金额（亿美元）

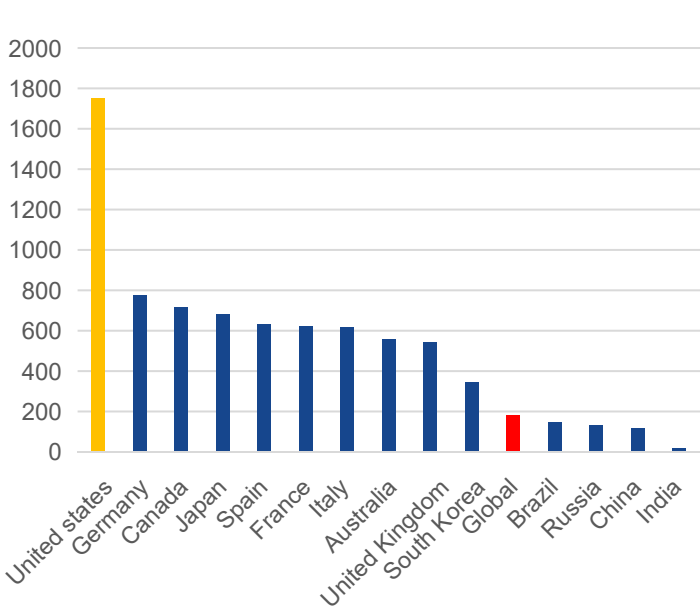


图：部分发达国家商保占卫生费用支出比重（%）



注：compulsory private health insurance 为商业保险。

图：2021年代表性国家人均药品支出金额（美元）



9.2 美国药品价格系统错综复杂

- 美国价格术语多，从批发商向制造商采购、药店向批发商采购、患者从药店购买的三轮交易中形成了多个价格。
- 美国药品价格体系中最核心的价格是WAC，是药品名义出厂价/list price，由药企自主定价，是后续各轮价格谈判折扣的计算基础。

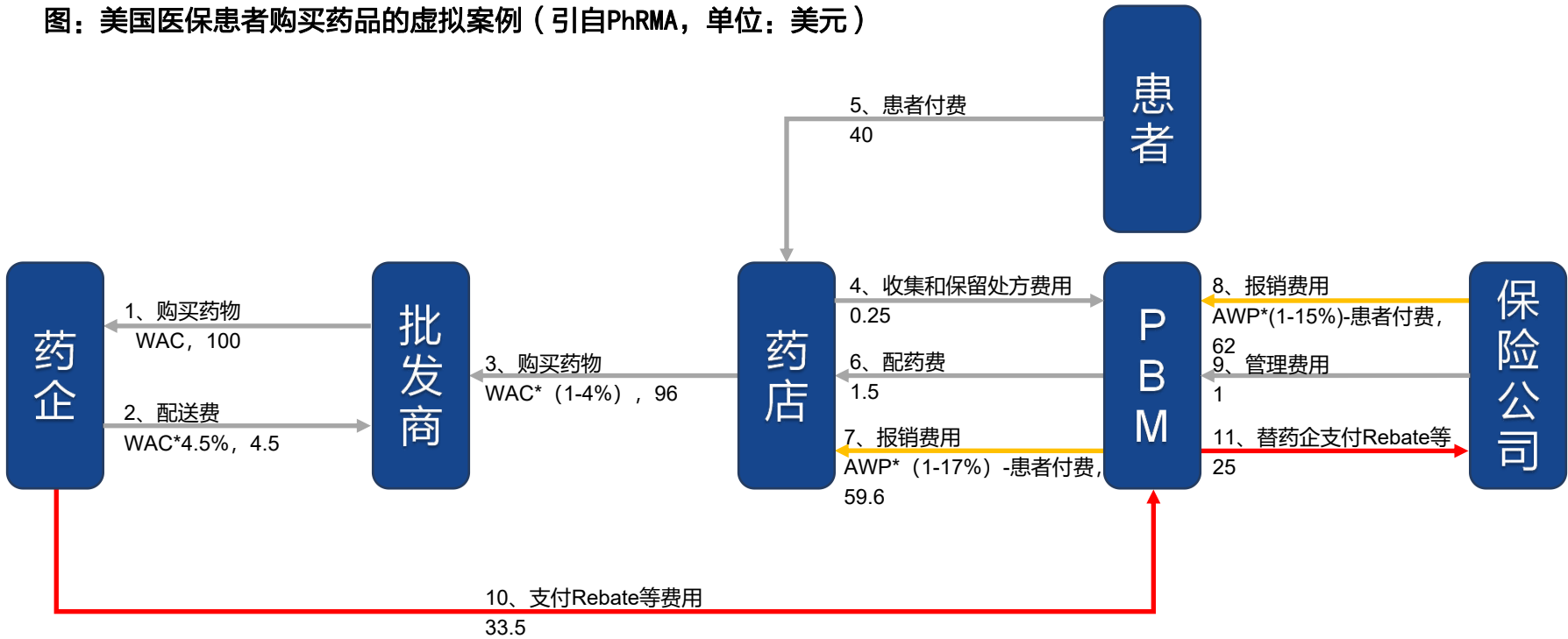
图：美国价格体系相关术语

术语	定义	定价方式
批发商向制造商采购		
Wholesale acquisition cost (WAC)	批发商从制造商购买的价格，不包括折扣或退款	药企自主定价
Average manufacturer price(AMP)	批发商从制造商购买的价格，包括折扣或退款	基于WAC计算折扣或退款
药店向批发商采购		
Average wholesale price(AWP)	零售药店从批发商购买的价格，一般由第三方公司Medi-Span和First Databank公布	一般在WAC基础上加成20%
Average Actual cost (AAC)	零售药店从批发商购买的价格，包括所有折扣，来自药店的发票审计	基于WAC计算折扣或退款，相应比例小于AMP
患者从药店购买		
Usual and customary price(U&C)	患者从零售药店现金购买的价格	药店自主定价
Federal upper limit (FUL)	联邦政府设置的某些药物的价格上限	
Maximum allowable cost (MAC)	与FUL类似，州层面设置的价格上限	
Dispensing fee	配药费，以支付药店的专业服务费用和运营费用	2010年，维持在1-14.01美元每份处方

9.3 PBM在药品流通中扮演重要角色

- PhRMA详细拆解了美国药品流通的资金链，从中能够理解PBM的盈利来源：
- 1、PBM向药店报销、保险公司向PBM报销，这两项资金流动，是基于一个完全虚拟的价格AWP【名义上药店向批发商采购的价格，实际并未发生过， $AWP=WAC*(100\%+加成率)$ ，一般加成率为20%】的折后价，两者的差额构成PBM的重要盈利来源，名义上是基于PBM对药品福利管控的付出；
- 2、药企向PBM支付大比例费用，其中部分金额PBM会向保险公司支付，留存的部分构成了PBM的重要盈利来源，名义上是基于PBM与药企谈判获得药价折扣（以退款的形式）的付出。

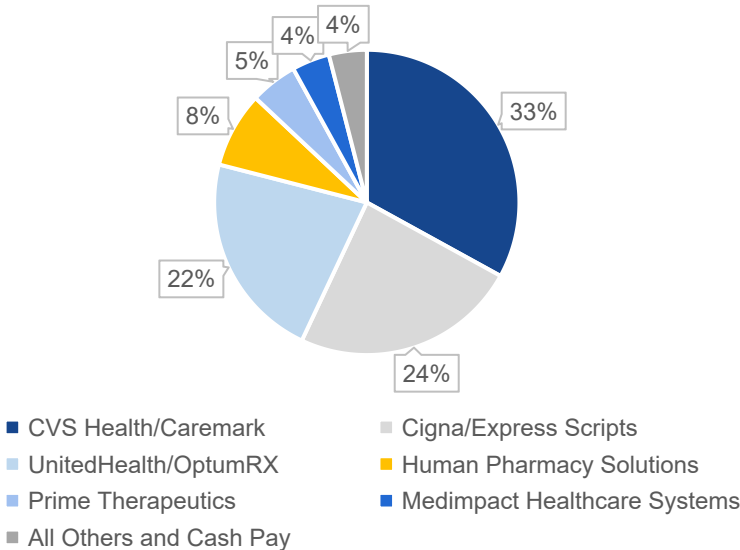
图：美国医保患者购买药品的虚拟案例（引自PhRMA，单位：美元）



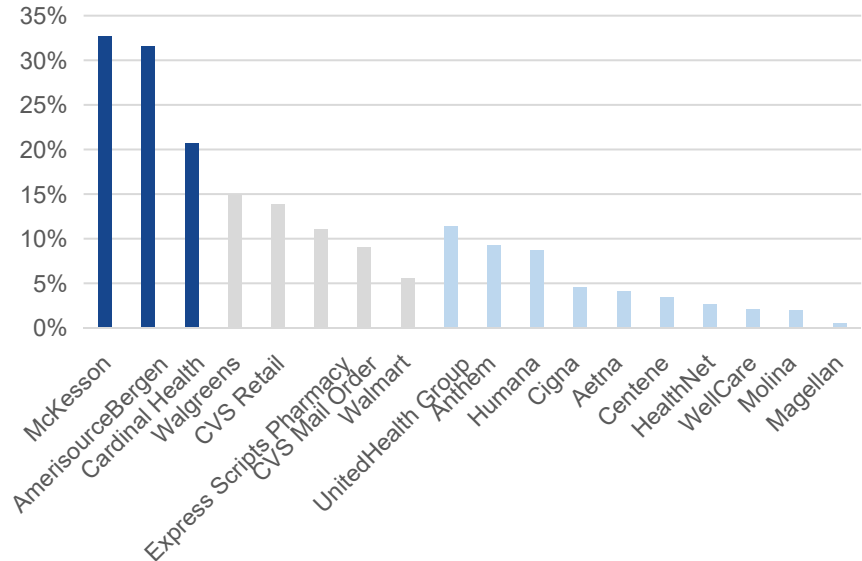
9.4 美国TOP3 PBM机构处方量占比79%，基本实现了行业垄断

- 1960年代后期，随着保险公司面临高效管理大量小金额美元索赔事件的挑战，PBM（Pharmacy Benefit Managers，药品福利管理机构）应运而生。尤其是PBM在掌握了数据标准化处理技术之后，成为电子索赔领域的领导者。1970年代，塑料药物福利识别卡的发展改变了处方药的购买与支付方式，相较于以往纸质索赔的复杂流程，患者只需支付少量共付款，药剂师能够快速收到PBM支付的余额，PBM行业得以快速发展。1990年代开始，PBM演变成更为复杂的组织，开始提供更多维度的服务。
- 根据Drug Channels数据，2022年全美TOP3 PBM处理的处方量占美国总处方量的79%（包括政府医保处方），在产业链中集中度仅次于批发商的环节，TOP3 PBM基本实现了对行业的垄断。

图：2021年根据处方量统计，美国PBM公司竞争格局



图：2015年，美国批发商、药店、保险公司市占率情况

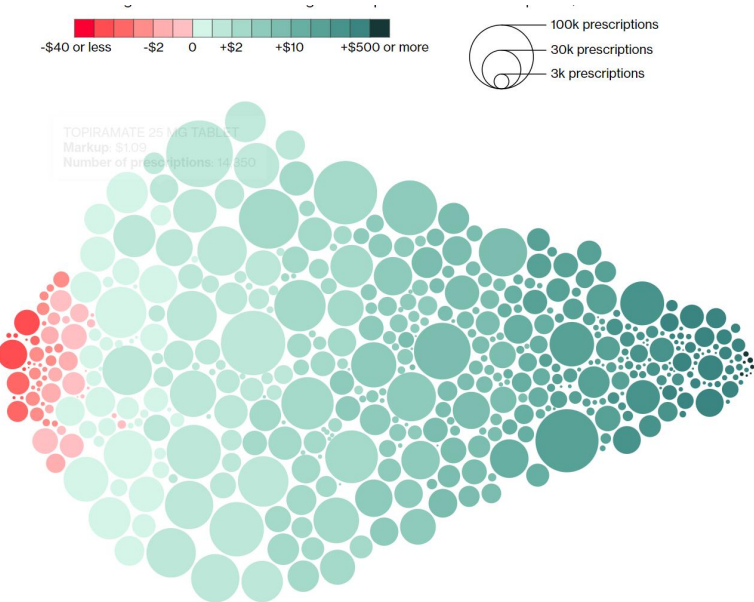


注：深蓝为批发商、灰色为药店、淡蓝色为保险公司

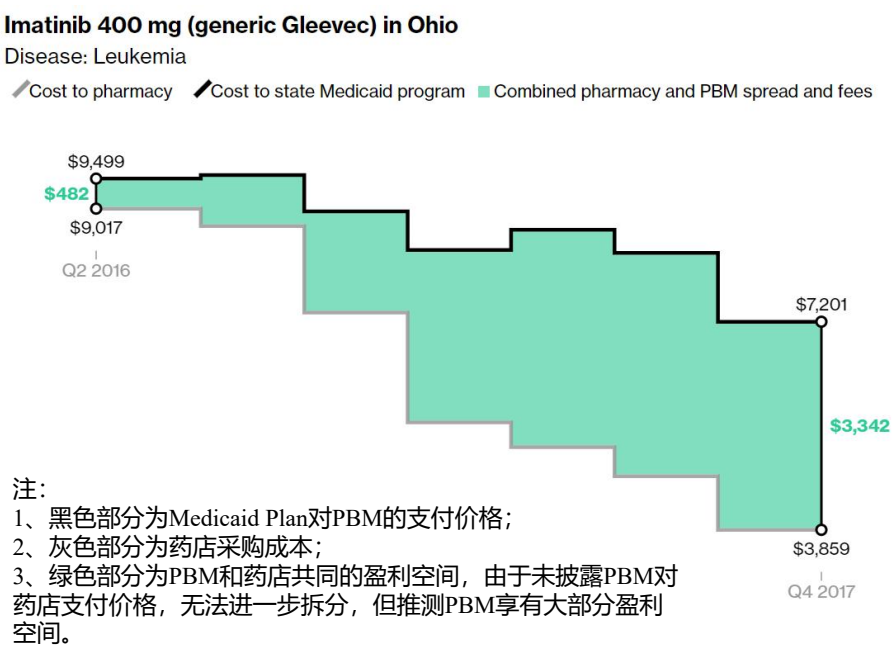
9.5 PBM等通过差价收费（Spread price）盈利

- PBM与健康保险计划发起人（Health plan sponsors）有2种基础的收费模式：
- 1、spread-pricing model，差价收费模型：PBM向Plan sponsor收费，要高于PBM对药店的付费，PBM留存两者的差额作为盈利。然而药店和Plan sponsor均不知道对方的交易金额，PBM盈利相对不透明；
- 2、pass-through pricing model，通道收费模型：PBM仅作为通道，帮助Plan sponsor对药店付费，每次交易获得Plan sponsor支付的小额固定费用，PBM盈利相对透明。
- 2018年，俄亥俄州的审计员对该州管理的Medicaid Plan提供服务的PBM进行了审计，发现针对仿制药处方的平均差价率为31.4%，造成该州纳税人当年损失2.08亿美元，最终俄亥俄州将所有PBM收费模式改为通道收费模型。

图：2017年Q4，俄亥俄州Medicaid Plan范围内仿制药的差价/spread



图：2016年Q2至2017年Q4，格列卫仿制药的差价/spread逐渐增加



9.6 药企支付退款/Rebate，换取在PBM处方集的地位

- 出于对健康保险计划发起人（Health plan sponsors）利益的保护，PBM经常为客户制定药品处方集（Formulary）进行药物推荐，而药企往往会为了能够纳入处方集、在处方集上有更优先的层级（这意味着更低的患者自付额/lower copay）等因素向PBM支付退款（Rebate），PBM保留一部分Rebate，将剩余部分支付给保险公司。
- 这样类似行贿的商业模式，容易使得PBM偏离控费的初衷，PBM有意愿倾向将Rebate金额更高的原研药物，这可能会使仿制药推广缓慢。例如2011年，曾经的大型PBM Medco与辉瑞协商，在一段时间内优先推荐原研Lipitor而非刚上市的仿制药。

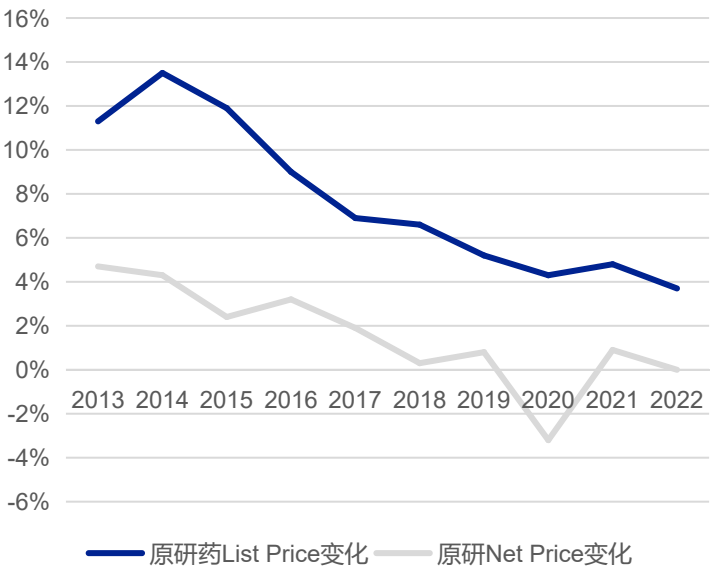
图：4层级的处方集图例

Drug tier	Type of drugs included	Your cost
Tier 1	Most generic drugs	Lowest copay
Tier 2	Most common brand name drugs Preferred brand name drugs Some high-cost generic drugs	Medium copay
Tier 3	Non-preferred brand name drugs	Highest copay
Tier 4 (Specialty Tier)	Unique or very high-cost drugs	Percentage of total drug cost, called “coinsurance”

9.7 PBM等机构可能是Rebate机制的主导方

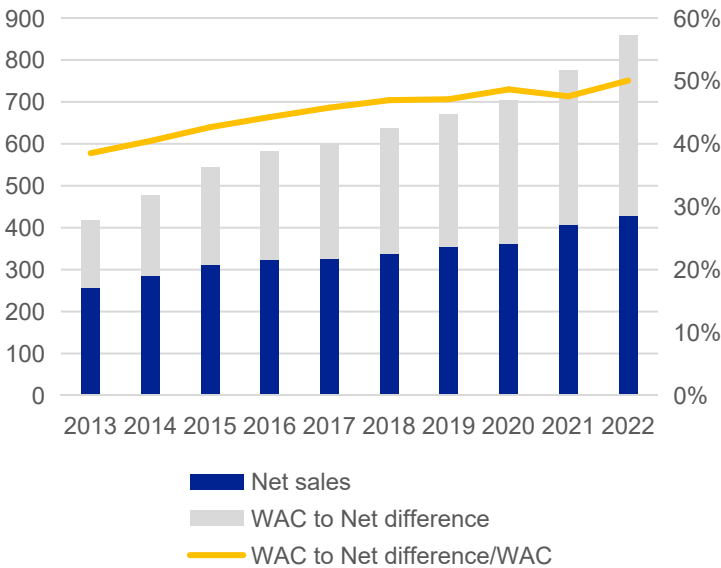
- 根据USC Schaeffer统计数据，Rebate平均每增加1美元，将伴随1.17美元原研药品List Price的增加。从2013-2022年IQVIA披露的数据来看，List Price/WAC的涨幅总是高于Net Price，在List Price多年的持续上涨过程中，药企并没有从中显著受益，反而是Rebate的金额在持续增加。参考IQVIA数据，2022年美国药品消费金额按WAC计算为8580亿美元，但其中Rebate和折扣等（WAC to Net difference）占总金额的比重从2013年的39%提升至2022年的50%，高达4300亿美元。基于以上信息，我们推测PBM等机构很可能是Rebate机制的主导方，而Rebate机制将推动美国创新药WAC药价持续上涨。

图：2013-2022年未过期原研药的List Price与Net Price涨跌幅情况



注：Net Price为List Price/WAC，扣除折扣、Rebate等支出之后的真实药价。

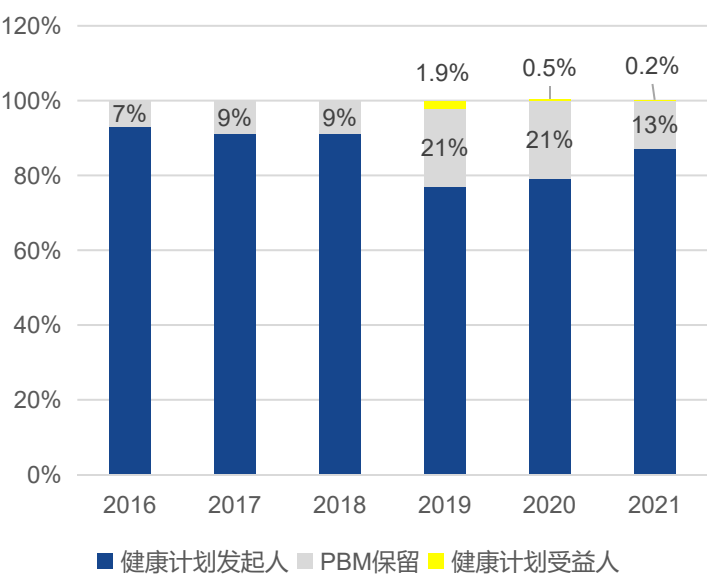
图：2013-2022年美国药品消费金额增长趋势（十亿美元）



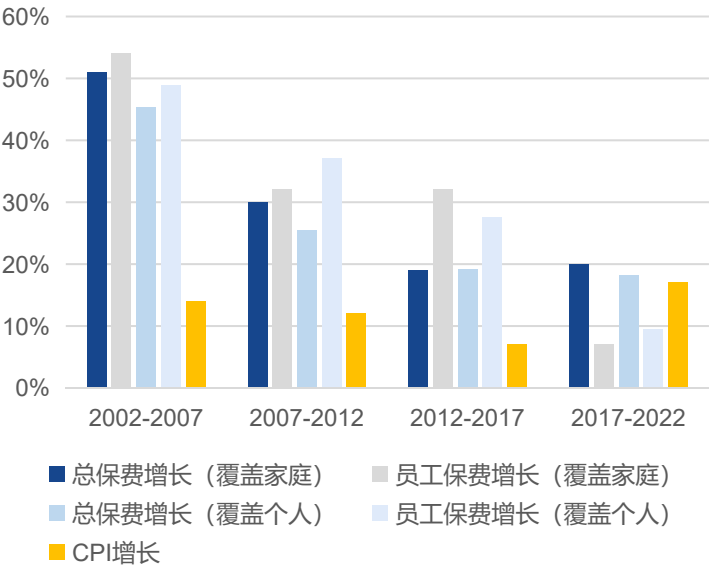
9.8 Rebate等主要流向健康计划发起人，被保险人并未从中受益

- 德克萨斯州披露了州内每年PBM Rebata资金流向，PBM机构自留10-20%左右资金，剩余主要资金流向保险公司。而保险公司似乎并未使被保险人从中受益，根据凯撒家庭基金会数据，2002-2007年企业员工总保费的增速显著高于通胀速度，并且2007-2022年企业员工起付线的金额持续增加，大型企业的员工人均每年起付线之前的支出从2003年的69美元增长到2017年的397美元，增长了475%，占全年医疗支出的比重从2003年的20%，提升到2017年的51%。
- 综上，我们认为，被保险人并未从Rebate机制中显著受益。

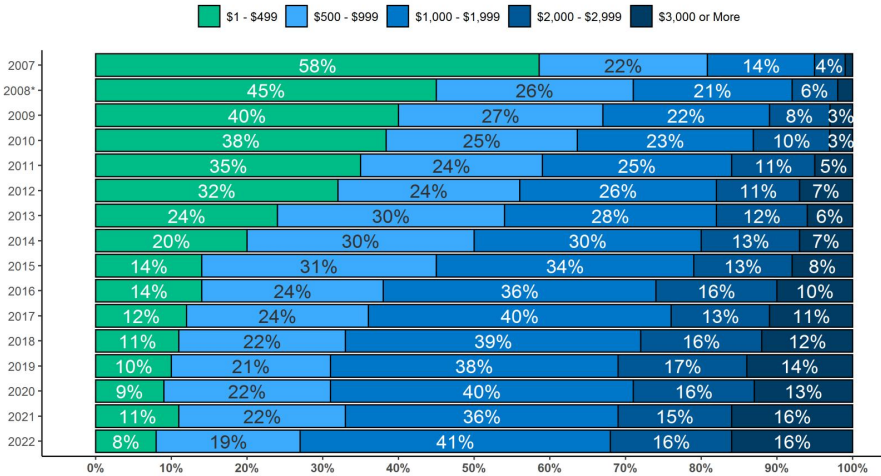
图：Texas州内Rebate等资金流向



图：2002-2022年，保费、CPI、员工工资增长率对比



图：2007-2022年覆盖个人保险的企业员工全年起付线金额



* Distribution is statistically different from distribution for the previous year shown (p < .05).

注：企业内部保费主要分覆盖个人、覆盖家庭两种类型。

9.9 自主定价+PBM机制+高商保比重，造成美国高人均药品支出

- 基于以上分析，我们推测是美国的自主定价机制、PBM机制，以及高比例商保参与两方面共同造成了美国异常高的人均药品支出。除美国允许制药企业自主定价之外，其余发达国家基本都会对药品价格进行主动管控。
- 2022年8月，美国通过降低通胀法案（Inflation Reduction Act, IRA），其核心内容为3条：1.限制药价上涨：自2023年起，药价每年涨幅不得超过通货膨胀。否则，相关制药企业需向Medicare下属信托基金，缴纳差价；2.设定民众自付费用“上限”；3.处方药降价：授权联邦政府就Medicare B和Medicare D中、医保出资最多的药品，进行价格谈判。该法案是美国首次通过立法授权联邦政府，出手干预药价。
- 无论IRA法案后续执行情况如何，预计在未来相当长一段时间内，出海市场都将是国内药企布局的重心。

图：主要国家药品定价制度

定价方法		代表国家
国际价格比较	> 20个参考国	奥地利、比利时
	10~20个参考国	芬兰、匈牙利、波兰
	5~10个参考国	保加利亚、爱尔兰、立陶宛、斯洛伐克、挪威、土耳其
	< 5个参考国	塞浦路斯、爱沙尼亚、希腊、法国、卢森堡、拉脱维亚、荷兰、葡萄牙、斯洛文尼亚
参考定价		比利时、保加利亚、捷克、德国、丹麦、爱沙尼亚、希腊、法国、匈牙利、意大利、立陶宛、拉脱维亚、荷兰、波兰、葡萄牙、斯洛文尼亚、斯洛伐克、土耳其、加拿大、瑞典 ¹ 、挪威 ²
成本加成定价		塞浦路斯 ³ 、希腊 ³ 、斯洛伐克 ³ 、西班牙、英国 ⁴
利润控制		英国、西班牙、韩国、墨西哥

注：
1.1993—2002年曾引入参考定价；
2.针对原研药采用指数价格(index pricing)，属于参考定价一种；
3.仅针对本国生产药品；
4.少数药品。

图：Medicare 4个类别及主要内容

类别	定义	承保内容	保费
A类别	住院保险	住院相关费用，包括床位费、伙食费、住院医疗服务和药品费用等；专业护理机构看护；临终安宁护理；家庭医疗护理；	由联邦政府承保，大多数人在工作满特定年限后，已缴纳足额税款，无需支付月费
B类别	补充医疗保险	医生提供的规定范围内的医疗服务费用，如诊断、手术、放射治疗等；部分门诊服务费用，如输血等；耐用的医疗设备，如轮椅、助行器等；预防性服务，如疾病筛查、注射疫苗、年度体检等；	由联邦政府承保，每月支付
C类别	优势保险	通常将A类别、B类别、D类别合并；可能纳入眼科、耳科和牙科等福利；	由商业公司承保，每月支付
D类别	处方药承保	每个承保商会有一份承保药物目录，包括疫苗、仿制药和原研药等	由商业公司承保，每月支付

注：
1、美国主要的政府医保包括Medicare、Medicaid、Children’s Health Insurance Program(CHIP)；
2、Medicare主要针对65岁及以上老年人、65岁以下特定残疾人士、晚期肾病患者；
3、Medicaid主要针对低收入人群；

9.10 公司积极拓展海外合作，license out加速出海



- 公司以全球化的视野积极探索与跨国制药企业的交流合作，寻求与全球领先医药企业的合作机会，实现研发成果的快速转化，借助国际领先的合作伙伴覆盖海外市场，加速融入全球药物创新网络，实现产品价值最大化。
- 公司已经卡瑞利珠单抗、JAK1、吡咯替尼等多款自研创新药对海外授权，2023年开始license out节奏相较往年明显加快，2023年已有5项license out合作落地，其中与大型跨国药企德国默克的授权合作，交易总额高达14亿欧元。

表：公司license in的产品

交易时间	转让方	受让方	涉及产品	权益地区	交易状态
2004-01-01	爱德程医药	恒瑞医药	阿帕替尼	大中华地区	积极
2015-07-30	Tesaro	恒瑞医药	Rolapitant/罗拉匹坦	大中华地区	积极
2016-11-30	Oncolys BioPharma	恒瑞医药	Telomelysin TM (OBP - 301)	中国内地，中国香港，中国澳门	积极
2019-06-17	Mycovia Pharmaceuticals	恒瑞医药	VT-1161/奥特康唑	大中华地区	积极
2019-11-07	Novaliq	恒瑞医药	SHR-8028、NOV03	大中华地区	积极
2021-02-09	瓊黎药业	恒瑞医药	YY-20394/林普利塞	大中华地区	积极
2021-08-26	万春生物	恒瑞医药	普那布林	大中华地区	积极
2021-09-05	天广实	恒瑞医药	MIL62 (CD20)	大中华地区	终止
2021-11-22	基石药业	恒瑞医药	CS1002/SHR-8068 (CTLA-4)	大中华地区	积极

注：爱德程医药在2007年将阿帕替尼大中华区以外的权益授予Elevar Therapeutics。

表：公司license out的产品

交易时间	转让方	受让方	涉及药品	权益地区	目前状态
2015-09-02	恒瑞医药	Incyte Corporation	卡瑞利珠单抗	除大中华区以外独家权益	终止
2018-01-04	恒瑞医药	Arcutis Biotherapeutics	艾玛昔替尼	美国、欧洲、日本独家权益	积极
2018-01-08	恒瑞医药	TG Therapeutics	SHR1459 (BTK)、SHR1266 (BTK)	亚洲区域以外（但包括日本）治疗恶性血液肿瘤的独家权益	积极
2019-12-05	恒瑞医药	Arcutis Biotherapeutics	ARQ-252/艾玛昔替尼	美国、加拿大、欧洲、日本独家权益	积极
2020-04-20	恒瑞医药	Crystal Genomics	卡瑞利珠单抗	韩国权益	积极
2020-09-28	恒瑞医药	HLB LifeScience	吡咯替尼	韩国权益	积极
2020-11-10	恒瑞医药	东亚ST株式会社	SHR-1701 (PD-L1/TGFβ)	韩国权益	积极
2023-02-13	恒瑞医药	Treeline Biosciences	SHR2554 (EZH2)	除大中华区以外	积极
2023-08-14	恒瑞医药	One Bio	SHR-1905 (TSLP)	除大中华区以外	积极
2023-10-09	恒瑞医药	印度瑞迪博士实验室	吡咯替尼	印度权益	积极
2023-10-17	恒瑞医药	Elevar Therapeutics	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼肝癌适应症	除大中华区和韩国以外独家权益	积极
2023-10-30	恒瑞医药	默克制药	SHR-A1904(HER3-ADC) HRS-1167 (PARP1)	中国大陆以外独家权益 (HRS-1167)、独家选择权 (HRS-1167); 中国大陆共同开发选择权	积极

9.11 稳步推进海外临床，3款创新药获FDA孤儿药认定

- 目前有氟唑帕利、海曲泊帕、SHR0302等近20项国际临床试验在海外开展。其中，氟唑帕利胶囊联合醋酸阿比特龙治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的国际多中心III期研究，全球已启动128家研究中心参与，同步在中国、美国、欧洲等12个国家和地区招募受试者。
- 卡瑞利珠单抗肝细胞癌适应症获得美国FDA孤儿药资格认定，目前卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗晚期肝细胞癌在13个国家和地区的95家中心同步开展的三期临床试验已达到主要研究终点，该适应症已在中国获批上市，美国申报上市已获FDA受理。海曲泊帕乙醇胺片用于恶性肿瘤化疗所致血小板减少症（CIT）适应症、创新药Edralbrutinib片用于治疗视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）适应症均获得美国FDA孤儿药资格认定，在美临床试验及上市注册有望加速。

表：公司创新药海外主要临床研发管线（引自公司2023年半年报）

治疗领域	药品名称/代号	靶点	单药/联用	参与国家	适应症	I 期	II期	III期	BLA
抗肿瘤	卡瑞利珠单抗	PD-1	联合(阿帕替尼)	美国,欧洲,亚太(含中国)	一线晚期肝细胞癌				
	马来酸吡咯替尼	HER1、 HER2、 HER4	单药	美国,欧洲,亚太(含中国)	HER2 突变的晚期非鳞状非小细胞肺癌				
	氟唑帕利	PARP	联合(阿比特龙)	美国,欧洲,亚太(含中国)	转移性去势抵抗性前列腺癌				
	SHR-A1811	HER2 ADC	单药	美国,澳洲,亚太(含中国)	实体瘤				
	SHR-1701	PD-L1/TGF-β	单药	澳洲	实体瘤				
	SHR-A1904	Claudin 18.2 ADC	单药	美国,澳洲	晚期实体瘤				
	SHR-A1921	TROP2 ADC	单药	美国,澳洲	晚期实体瘤				
	SHR-A2009	HER3 ADC	单药	日本,韩国	晚期实体瘤				
	SHR-2002	PVRIG-TIGIT	单药或联合(阿得贝利单抗)	澳洲	实体瘤				
血液	海曲泊帕乙醇胺	TPO-R	单药	美国,澳洲,欧洲	化疗所致血小板减少症				
风湿免疫	SHR0302	JAK1	单药	美国,欧洲,中国	溃疡性结肠炎				
			单药	加拿大,中国	中重度特应性皮炎				
	HRS-7085	/	单药	澳洲	健康受试者				
	SHR-1819	IL-4Rα	单药	澳洲	健康受试者				
呼吸系统	SHR-1905	抗 TSLP	单药	澳洲	健康受试者				
其他	SHR-1707	A-beta	单药	澳洲	健康受试者				

10 盈利预测与估值

10.1 BD项目估值测算：

表：重点BD项目的交易细则

	首付款	里程碑	销售分成
JAK1			
条件	进行外用制剂的研发和最多至临床 IIa 期的药效概念验证试验	海外III期/海外上市/销售里程碑	约定比例
金额	200万美元	300万美元/1750万美元/不超过2亿美元	
支付时间	预计在2019年	尚无	
BTK			
条件	协议签订后90天内	每个BTK抑制剂进入临床试验不同的阶段/ 和其它治疗血液肿瘤的药物联用时， 或通过海外临床试验证实比伊布替尼或阿卡拉布替尼更加优越/获批/销售里程碑	10-12%
金额	100万美元/等价价值TG公司股权	710万美元/3800万美元/4800万美元/8000万美元	
支付时间	预计在2018年	尚无	
EZH2			
条件	协议签订10天内	从SHR2554的首个适应症被FDA批准在美国上市开始至首个适应症在许可区域内除美国以外的某个国家首次进入医保/销售里程碑	10-12.5%
金额	1100万美元	4500万美元/6.5亿美元	
支付时间	预计在2023年	尚无	
TSLP			
条件	NA/为SHR-1905的首个海外临床II期试验提供一定数量的样品	基于SHR-1905在美国、日本和约定的欧洲国家分别首次获批上市及实际年净销售额情况	年净销售额双位数
金额	2150万美元/350万美元	10.25亿美元	
支付时间	预计在2023年	尚无	
HER3-ADC/PARP1	首付款/技术转移费/SHR-A1904行权付款		
条件	NA/NA/选择行权获得SHR-A1904的独家权利	基于 HRS-1167 在美国、日本和约定的欧洲国家分别开发和获批上市情况/ 基于 SHR-A1904 在美国、日本和约定的欧洲国家分别开发和获批上市情况/ 基于 HRS-1167 在美国、日本和约定的欧洲国家实际年净销售额情况/ 基于 SHR-A1904 在美国、日本和约定的欧洲国家实际年净销售额情况	年净销售额双位数
金额	1.6亿欧元/4000万欧元/5000万欧元	1.25亿欧元/1.1亿欧元/4.65亿欧元/4.65亿欧元	
支付时间	预计在2024年		

10.1 已BD项目估值测算：

表：已BD项目估值测算

项目	总计	备注	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
首付款												
HER3-ADC/PARP1												
首付款	2.5亿欧元	欧元:人民币=1:7.79										
首付款 (亿元)	19.48		19.48									
里程碑款												
JAK1	2.205亿美元	实现概率80%										
BTK	3.462亿美元	实现概率15.13%										
PD1	0.8625万美元	实现概率80%										
吡咯替尼-韩国	1.04亿美元	实现概率80%										
PDL1/TGFβ-韩国	1.3696亿美元	实现概率80%										
EZH2	6.95亿美元	实现概率7.87%										
TSLP	10.25亿美元	实现概率15.13%										
吡咯替尼-印度	1.525亿美元	实现概率80%										
PD1/阿帕替尼	6亿美元	实现概率80%										
HER3-ADC/PARP1	11.65亿欧元	实现概率7.87%										
总计 (亿元)	330.44	美元:人民币=1:7.12										
风险调整后里程碑 (亿元)	99.87	-										
对应每年现金流 (亿元)		假设平均分配到未来10年	9.99	9.99	9.99	9.99	9.99	9.99	9.99	9.99	9.99	9.99
销售分成												
销售额 (亿美元)				0.50	1.00	2.50	4.00	7.00	9.00	12.00	14.00	16.00
销售提成金额 (亿美元)		假设整体销售提成为10%		0.05	0.10	0.25	0.40	0.70	0.90	1.20	1.40	1.60
销售提成换算 (亿元)		-		0.36	0.71	1.78	2.85	4.98	6.41	8.54	9.97	11.39
总计												
首付款+里程碑款+销售提成 (亿元)			29.47	10.34	10.70	11.77	12.83	14.97	16.39	18.53	19.95	21.38
WACC		8%										
永续增长率		2%										
贴现率			1.00	0.93	0.86	0.79	0.74	0.68	0.63	0.58	0.54	0.50
贴现现金流			29.47	9.58	10.70	11.77	12.83	14.97	16.39	18.53	19.95	21.38
终值对应现值 (亿元)			193									
已BD项目总估值 (亿元)			358.08									

注：

- 1、参考BIO数据，临床I期/II期/III期/NDA申报成功概率分别为：52.0%、28.9%、57.8%、90.6%，推算I期/II期项目整体成功率为7.87%、15.13%；
2、JAK1、PD1、吡咯替尼、PDL1/TGFβ等项目由于已上市或已披露III期临床数据，确定性较高，但销售里程碑的阈值未知，假设实现整体里程碑款的概率为80%。

表：公司整体绝对估值测算

项目阶段	测算过程			对应估值（亿元）
临床晚期及商业化创新药	预计峰值销售额（亿元）	研发成功率	PS倍数	
已上市1类新药	268		4	1072
在研III期/NDA的2类新药	60	100%	4	240
在研III期/NDA的1类新药	190	100%	4	760
临床早期创新药	个数	研发成功率	PS倍数	
在研II期的新药	21	15.13%	4	127
在研I期的新药	50	7.87%	4	157
仿制药	预计仿制药24年收入（亿元）		预计仿制药24年利润（亿元）	
整体仿制药		100	20	200
BD项目				
已经BD项目				358
合计				2915

注：
1、创新药可以按峰值收入*PS做简易估值，PS一般取3-5x，取中值4x；
2、公司官网共披露21个临床II期品种，50个临床I期品种，研发成功率参考BIO数据；
3、临床晚期及商业化创新药项目，本文已分析绝大部分品种，数据均相对优秀，假设成功概率为100%；
4、仿制药板块假设利润率20%，PE=10x估值。

10.3 相对估值对比：

- 预计2023-2025年公司营业收入为234.79、276.01、316.68亿元，归母净利润为46.34、58.81、71.39亿元，对应PE为58、45、37x，与A股可比公司平均估值相当。
- 做为国内创新药龙头标的，历史上多次业务布局领先于同行，研发进度领先于同行，业绩确定性较高，我们认为应给予一定估值溢价，首次覆盖，给予“买入”评级。

表：A股代表性创新药公司估值对比（截止2024年2月7日）

股票代码	公司简称	总市值（亿元）	营业收入（亿元）				归母净利润（亿元）				PE		
			2022	2023E	2024E	2025E	2022	2023E	2024E	2025E	2023E	2024E	2025E
002294.SZ	信立泰	338	34.82	36.88	42.71	50.97	6.37	6.76	7.81	9.58	49.93	43.23	35.25
002653.SZ	海思科	262	30.15	34.77	41.35	49.87	2.77	3.02	4.02	5.37	86.72	65.24	48.81
300558.SZ	贝达药业	181	23.77	28.38	37.15	47.53	1.45	3.37	4.76	6.26	53.71	38.09	28.97
688578.SH	艾力斯	181	7.91	17.09	23.79	30.21	1.31	4.67	6.94	8.96	38.75	26.09	20.22
	平均值										57.28	43.16	33.31
600276.SH	恒瑞医药	2,669	212.75	234.79	276.01	316.68	39.06	46.34	58.81	71.39	57.59	45.39	37.38

注：除恒瑞医药外，其余公司盈利预测参考ifind一致预期。

11

风险提示

- 1、产品销售不及预期：公司临床III期及NDA阶段产品市场已有一定销售预期，若实际销售不达预期，股价将存在下跌风险；
- 2、产品临床失败风险：公司产品创新程度较高，存在临床失败可能性，若重磅产品临床失败，将影响公司整体估值；
- 3、核心技术或核心销售人员变动风险：部分创新产品研发、BD、销售可能依赖个别核心技术、销售人员，若相应人员离职，市场将担心其余后续产品的研发、BD、销售，股价将存在下跌风险；
- 4、产品出海进度不及预期风险：公司有较多出海规划，若license out的进度不及预期、已license out产品被退回、已license out产品临床不及预期或者销售不及预期，股价将存在下跌风险；
- 5、行业政策变动风险：产品的研发销售依赖稳定的政策环境，若国内医保政策对创新药支持不及预期，或者地缘政治限制，股价将存在下跌风险。

恒瑞医药盈利预测表



证券代码：600276

股价：41.84元

投资评级：买入(首次覆盖)

日期：20240207

资产负债表（百万元）					利润表（百万元）					每股指标与估值				
2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E		2022A	2023E	2024E	2025E	
现金及现金等价物	17871	18335	21425	25873	营业收入	21275	23479	27601	31668	每股指标				
应收款项	6394	6893	8103	9297	营业成本	3487	3751	4011	4236	EPS	0.61	0.73	0.92	1.12
存货净额	2451	2656	2839	2998	营业税金及附加	190	210	247	283	BVPS	5.93	6.52	7.44	8.56
其他流动资产	4218	4857	5566	6257	销售费用	7348	7748	9108	10450	估值				
流动资产合计	30934	32741	37933	44425	管理费用	2306	2348	2760	3167	P/E	63.2	57.6	45.4	37.4
固定资产	5383	5101	5887	6583	财务费用	-471	-370	-451	-528	P/B	6.5	6.4	5.6	4.9
在建工程	1193	1393	1393	1393	其他费用/（-收入）	4887	5377	6321	7252	P/S	11.6	11.4	9.7	8.4
无形资产及其他	4077	4926	4926	4926	营业利润	4112	4855	6121	7400	财务指标	2022A	2023E	2024E	2025E
长期股权投资	768	728	728	728	营业外净收支	-143	-147	-147	-147	盈利能力				
资产总计	42355	44889	50867	58054	利润总额	3968	4708	5974	7253	ROE	10%	11%	12%	13%
短期借款	1261	17	17	17	所得税费用	153	182	231	280	毛利率	84%	84%	85%	87%
应付款项	1768	1760	1883	1988	净利润	3815	4526	5743	6973	期间费率	43%	41%	41%	41%
预收帐款	0	0	0	0	少数股东损益	-91	-108	-137	-167	销售净利率	18%	20%	21%	23%
其他流动负债	611	832	945	1054	归属于母公司净利润	3906	4634	5881	7139	成长能力				
流动负债合计	3639	2610	2845	3059	现金流量表（百万元）	2022A	2023E	2024E	2025E	收入增长率	-18%	10%	18%	15%
长期借款及应付债券	0	0	0	0	经营活动现金流	1265	4083	4595	5931	利润增长率	-14%	19%	27%	21%
其他长期负债	303	223	223	223	净利润	3906	4634	5881	7139	营运能力				
长期负债合计	303	223	223	223	少数股东损益	-91	-108	-137	-167	总资产周转率	0.52	0.54	0.58	0.58
负债合计	3942	2832	3067	3282	折旧摊销	644	607	714	804	应收账款周转率	4.04	3.79	3.90	3.86
股本	6379	6379	6379	6379	公允价值变动	-77	0	0	0	存货周转率	1.44	1.47	1.46	1.45
股东权益	38413	42056	47800	54772	营运资金变动	-2813	-1109	-1867	-1829	偿债能力				
负债和股东权益总计	42355	44889	50867	58054	投资活动现金流	390	1068	-1503	-1482	资产负债率	9%	6%	6%	6%
					资本支出	-1972	-1568	-1641	-1641	流动比	8.50	12.55	13.33	14.52
					长期投资	2196	2500	0	0	速动比	7.36	11.07	11.89	13.11
					其他	166	136	138	158					
					筹资活动现金流	-319	-2207	-1	-1					
					债务融资	1260	-1266	0	0					
					权益融资	379	126	0	0					
					其它	-1958	-1067	-1	-1					
					现金净增加额	1417	2964	3091	4448					

医药小组介绍

周小刚，医药行业首席分析师，复旦大学经济学硕士、西安交通大学工学本科，具有5年医药实业工作经验、9年医药研究工作经验。

赵宁宁，分析师，中南财经政法大学金融硕士，生物工程+金融复合背景，2021年加入国海证券医药组，主要覆盖中药、生物药。

李明，分析师，北京大学金融科技硕士，2021年加入国海证券医药组，主要覆盖医疗服务板块。

沈崇皓，研究助理，华东师范大学药化硕士，3年海外医药投研经验，2022年加入国海证券医药组，主要覆盖部分中药和生命科学上游产业链等板块。

李畅，研究助理，北京大学药理学硕士，具有1年医疗实业工作经验，2022年加入国海证券医药组，主要覆盖创新药等板块。

林羽茜，研究助理，悉尼大学数据分析硕士，2021年加入国海证券医药组，主要覆盖医疗器械板块。

孔维崎，研究助理，北京大学药学院化学生物学硕士，四年半医药股权投资经验，主要覆盖创新药和CXO板块。

万鹏辉，研究助理，中科院药物所药物化学硕士，3年医药二级市场投研经验，主要覆盖CXO及软镜等板块。

年庆功，研究助理，北京大学物理学本科，军事医学科学院微生物博士，2022年加入国海证券研究所医药组，主要覆盖疫苗、血制品板块和生命科学上游。

分析师承诺

周小刚，本报告中的分析师均具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立，客观的出具本报告。本报告清晰准确的反映了分析师本人的研究观点。分析师本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收取到任何形式的补偿。

国海证券投资评级标准

行业投资评级

推荐：行业基本面向好，行业指数领先沪深300指数；

中性：行业基本面稳定，行业指数跟随沪深300指数；

回避：行业基本面向淡，行业指数落后沪深300指数。

股票投资评级

买入：相对沪深300 指数涨幅20%以上；

增持：相对沪深300 指数涨幅介于10%～20%之间；

中性：相对沪深300 指数涨幅介于-10%～10%之间；

卖出：相对沪深300 指数跌幅10%以上。

免责声明

本报告的风险等级定级为R3，仅供符合国海证券股份有限公司（简称“本公司”）投资者适当性管理要求的客户（简称“客户”）使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。客户及/或投资者应当认识到有关本报告的短信提示、电话推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司的完整报告为准，本公司接受客户的后续问询。

本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于公开资料及合法获得的相关内部外部报告资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证，也不保证其中的信息已做最新变更，也不保证相关的建议不会发生任何变更。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。报告中的内容和意见仅供参考，在任何情况下，本报告中所表达的意见并不构成对所述证券买卖的出价和征价。本公司及其本公司员工对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。本公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等服务。本公司在知晓范围内依法合规地履行披露义务。

风险提示

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告为作出投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向本公司或其他专业人士咨询并谨慎决策。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。投资者务必注意，其据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。

若本公司以外的其他机构（以下简称“该机构”）发送本报告，则由该机构独自为此发送行为负责。通过此途径获得本报告的投资者应自行联系该机构以要求获悉更详细信息。本报告不构成本公司向该机构之客户提供的投资建议。

任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。本公司、本公司员工或者关联机构亦不为该机构之客户因使用本报告或报告所载内容引起的任何损失承担任何责任。

郑重声明

本报告版权归国海证券所有。未经本公司的明确书面特别授权或协议约定，除法律规定的情况外，任何人不得对本报告的任何内容进行发布、复制、编辑、改编、转载、播放、展示或以其他方式非法使用本报告的部分或者全部内容，否则均构成对本公司版权的侵害，本公司有权依法追究其法律责任。

国海证券 · 研究所 · 医药研究团队

心怀家国，洞悉四海



国海研究上海

上海市黄浦区绿地外滩中心C1栋
国海证券大厦

邮编：200023

电话：021-61981300

国海研究深圳

深圳市福田区竹子林四路光大银
行大厦28F

邮编：518041

电话：0755-83706353

国海研究北京

北京市海淀区西直门外大街168
号腾达大厦25F

邮编：100044

电话：010-88576597