

中国仿制药未来发展研究报告

报告导读：

2016年3月5日，国务院办公厅发布《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》，成为中国医药企业正式开展仿制药质量与疗效一致性评价的纲领性文件。接下来，CFDA不断完善一致性评价细则，发布参比制剂、确定BE机构、开展相关培训等。由于历史遗留问题导致的我国仿制药质量差，价格底的问题走上了解决的日程。据此，中国仿制药市场的新一轮洗牌拉开帷幕，巨大的仿制药市场引来了前所未有的历史机遇。但是在机遇的憧憬下，医保控费的压力又趋之不散，为仿制药企业未来的发展又带来了一丝不确定性。本文将已发达国家的仿制药发展历程为借鉴，深入探讨中国仿制药市场的未来走向。

投资要点：

- 仿制药行业将会在10年内呈现高度集中化发展，跑出来的第一梯队仿制药企业将有机会成为我国仿制药巨头集团中的一员。
- 我国仿制药投资逻辑：需要根据企业的原料药、制剂的生产流程、质量控制，以及批件获得的情况对企业的研发生产流程合规性做了考量；需要从研发以及一致性和新仿制药审批的品种角度做产品多样性的考量；同时需要也从销售人员构成，公司对销售的重视情况，以及历史战绩，对公司的销售能力做了考量（由于我国仿制药销售不同于美国，我国的仿制药销售团队既要负责推广产品又要负责渠道打通，因此在考核时需注意多个方面）；最后还需要从其闭合产业链的构成的情况做了其产业链完整性的考量。
- 最后通过闭合产业链的完整性进行评比，按照原料药，制剂，临床，销售的完整性以及执行情况。排到前五位的分别是扬子江药业、正大天晴、石药欧意、恒瑞、上海汇伦。

正文目录

1. 美国仿制药的发展研究.....	1
1.1. 美国仿制药政策与市场发展.....	1
1.1.1. 放任式发展.....	1
1.1.2. 高压式发展.....	1
1.1.3. 平衡式发展.....	2
1.1.4. 平衡式发展带来的影响.....	4
1.1.5. 美国历史政策变化的启示.....	5
1.2. 美国仿制药药品的销售与价格.....	6
1.2.1. 销售渠道介绍.....	6
1.2.2. 销售渠道的利益分配.....	7
1.2.3. 美国仿制药的价格变化.....	8
1.2.4. 美国仿制药销售与价格的启示.....	8
1.3. 美国的医疗保险与仿制药的关系.....	9
1.3.1. 各医疗保险的介绍.....	9
1.3.2. Medicaid 计划（仿制药替代计划）.....	9
1.4. 美国的一致性评价.....	11
2. 中国仿制药的现状，发展与未来.....	12
2.1. 中国仿制药政策与市场的发展.....	12
2.1.1. 我国仿制药的放任式发展时期.....	12
2.1.2. 放任式发展带来的问题.....	12
2.2. 我国仿制药药品的销售与价格.....	14
2.2.1. 劣等映像与畸形销售.....	14
2.2.2. 医院垄断的处方权力与高价药.....	15
2.3. 我国仿制药行业正经历历史巨变.....	16
2.3.1. 一致性评价带来的历史机遇.....	16
2.3.2. 带量采购与处方权.....	19
2.3.3. 新政下的仿制药未来前景.....	19
3. 企业发展要素分析.....	21
3.1. 世界巨头的并购之路.....	21
3.1.1. 以色列的世界巨头——Teva.....	21
3.1.2. 美国本土仿制药巨头——Mylan.....	21
3.1.3. 多样化的产品.....	22
3.1.4. 闭合产业链.....	23
3.1.5. 总结.....	23
3.2. 各环节的主要情况.....	23
3.2.1. 原料药.....	23
3.2.2. 辅料.....	25
3.2.3. 制剂.....	26
3.3. 企业内在的合规性.....	26
3.3.1. 产品研发的合规性.....	27
3.3.2. 生产体系的合规性.....	27
3.4. 销售的合规性与合理利润.....	29
3.4.1. 合法激励销售.....	29

3.4.2. 带量采购销售.....	29
3.4.3. 海外渠道销售.....	29
3.5. 立项药品的未来价值和成长空间.....	30
4. 巨头标的遴选标准以及海选时的评分标准.....	32
4.1. 合规能力.....	32
4.2. 成本控制.....	33
4.3. 产品数量.....	33
4.4. 产品评价.....	34
4.5. 销售能力.....	34
4.6. 综合计算.....	35
5. 企业分析.....	36
5.1. 恒瑞医药.....	36
5.1.1. 基本情况.....	36
5.1.2. 主营业务分布情况.....	36
5.1.3. 产品平台.....	36
5.1.4. 企业的合规性.....	38
5.2. 石药集团.....	39
5.2.1. 基本情况.....	39
5.2.2. 主营业务分布情况.....	40
5.2.3. 产品平台.....	40
5.2.4. 企业的合规性.....	43
5.3. 华海药业.....	43
5.3.1. 基本情况.....	43
5.3.2. 主营业务分布情况.....	43
5.3.3. 产品平台.....	44
5.3.4. 企业的合规性.....	47
5.4. 苏州博瑞.....	47
5.4.1. 基本情况.....	47
5.4.2. 主营业务分布情况.....	48
5.4.3. 产品平台.....	48
5.4.4. 企业的合规性.....	52
5.5. 南通联亚.....	52
5.5.1. 基本情况.....	52
5.5.2. 主营业务分布情况.....	53
5.5.3. 产品平台.....	53
5.5.4. 企业的合规性.....	55
5.6. 汇伦生命.....	55
5.6.1. 基本情况.....	55
5.6.2. 主营业务分布情况.....	56
5.6.3. 产品平台.....	56
5.6.4. 企业的合规性.....	62
6. 投资建议.....	63
7. 附表壹.....	64
8. 附表贰.....	65
8.1. 关键数据与关键假设.....	65
8.2. 治疗需求模型.....	67

8.3. 药物品类需求模型.....	68
8.4. 药物单品需求模型.....	69
8.5. 实际最后的利润整理.....	70
9. 附表叁.....	71

图表目录

表 1	美国仿制药发展的三个阶段.....	1
表 2	首仿药独占期为药企带来的利润.....	4
表 3	2013 年 MEDICAID 共付费用的计算.....	10
表 4	世界仿制药销售情况简析 (销售额单位亿美元)	23
表 5	恒瑞业务情况分布.....	36
表 6	恒瑞麻醉药市场增速.....	37
表 7	恒瑞一致性评价申报情况.....	39
表 8	石药集团经营状况.....	40
表 9	石药主营业务分布一.....	40
表 10	石药主营业务分布二.....	40
表 11	2016 年石药销售过亿品种.....	41
表 12	石集团研发经费变化.....	41
表 13	石药部分在国内研发的产品.....	42
表 14	石药集团海外产品管线.....	43
表 15	石药通过一致性评价情况表.....	43
表 16	华海药业 2017 年业绩拆分.....	44
表 17	华海国内上市药品情况汇总.....	45
表 18	华海海外转国内情况汇总.....	46
表 19	华海上市国内未上市汇总.....	47
表 20	博瑞提供的技术服务列表.....	51
表 21	南通联亚美国 ANDA 批准列表.....	54
图 1	ANDA 流程一览.....	3
图 2	1995-2012 专利挑战情况概率.....	4
图 3	美国仿制药处方占比变化 & 美国仿制药销售额占比变化.....	5
图 4	仿制药上市对于原研药物市场份额的影响.....	5
图 5	PBMS 的市场作用解析.....	6
图 6	2009 年美国三大批发商的收入以及毛利润对比.....	7
图 7	美国三大零售商近年来的利润增速.....	8
图 8	仿制药数量与价格的关系.....	8
图 9	公共医疗保险的构成.....	9
图 10	MEDICARE 的运行机制.....	10
图 11	氯吡格雷近年来的市场份额变化.....	13
图 12	中国产业集中度与其他国家的对比.....	14
图 13	我国药收入构成.....	15
图 14	一致性评价流程详解.....	18
图 15	2016 年世界原料药生产区域产量对比.....	24
图 16	药用辅料分类.....	26
图 17	我国与欧美辅料品种对比.....	26
图 18	恒瑞各肿瘤药销售情况.....	37
图 19	恒瑞临床试验范围分布.....	38
图 20	博瑞抗真菌产品.....	48
图 21	博瑞心脑血管疾病产品.....	48
图 22	博瑞补铁剂产品.....	49
图 23	博瑞抗细菌产品.....	49
图 24	博瑞抗病毒产品.....	49
图 25	博瑞抗体偶联药产品.....	50
图 26	博瑞抗肿瘤产品.....	50
图 27	博瑞免疫抑制剂产品.....	50

1. 美国仿制药的发展研究

近年来，全球药品市场迅速发展，2016 年全球医药市场规模达到 11100 亿美元，2011-2016 年复合增长率高达 6%，而其中最大的美国市场占比 40% 以上。根据 IMS 数据库统计，2016 年全球仿制药市场规模达到 2200 亿美元，而美国是全球最大的仿制药消费国，2016 年美国市场仿制药销售总额约为 800 亿美元。由于美国的医药卫生占据 GDP 的占比任然过高，因此在医疗压力任然巨大的情况下，美国的 Evaluate Pharma 预计未来几年，美国仿制药市场年复合增长率将达到 9.1%，2020 年仿制药销售额将突破 1100 亿美元。这将是美国政府控制药价的强心剂。

1.1. 美国仿制药政策与市场发展

美国仿制药的发展根据政府对其监管的态度分为三个时期，分别是 1962 年之前的放任式发展，1962 年至 1984 年的高压式管控，以及 1984 年至今的平衡式管理：

表 1 美国仿制药发展的三个阶段

阶段	概述	仿制药/原研药 (到期) 竞争比例	仿制药市场销售份额
放任式发展	需公开的文献资料证明安全性	100%	—
高压式发展	1962 年通过《Kefauver-Harris 修正案》	35%	15%
平衡式发展	1984 年通过《Hatch-Waxman 法案》	95%	26%

资料来源：公开资料、华医资本

1.1.1. 放任式发展

上世纪初，美国药品上市要求与一般商品相同，无需安全性与有效性的特别证明。当时的监管体系非常宽松，造成药品市场良莠不齐。1938 年，美国一家公司生产的抗炎症药物造成医疗事故，此后美国政府要求上市药品必须具备安全性并向 FDA 申报，但只需提交公开文献资料证明安全性。直到二战之前，美国制药市场基本由欧洲生产商垄断，二战期间为了满足战争用药要求，美国仿制药行业逐渐兴起，并在战争结束后继续依靠欧洲原研药赚取利润。此时的美国制药业非常脆弱，对外部市场的依赖度非常高。放任式发展一定程度上促进了美国医药企业的发展。

1.1.2. 高压式发展

1962 年美国通过《Kefauver-Harris 修正案》（以下简称《KH 修正案》），从此之后，新药在上市前，必须要向 FDA 提供证明其安全性及有效性的数据，修正案规定仿制药须在原研药的专利全部到期后才可以进行研制，同时所有新药申请不仅需要证明其安全性，还需要提供证明有效性的临床研究数据，由此带来的上市时间延长与临床研究高额费用导致仿制药市场发展缓慢，极大的限制了研制仿制药的商业动力。其主要内容包括：

（一）确定药品广告申请制度：

该法案确定将处方药品广告管理的权限从联邦贸易委员会移交给 FDA，并要求制药商必须在标签上说明药品副作用。

（二）要求所有药品必须向 FDA 提交安全性和有效性证明：

1938 年以后上市的所有药品必须向 FDA 提交安全性和有效性证据，并且在审核每一例的基础上评估其疗效。

第一次要求制造商在新药上市前必须向 FDA 提供临床试验证明的安全性和有效性双重信息。

FDA 有权力将已上市的但被认为缺乏安全性或者缺乏有效性的药品从市场上取缔。

制药公司必须保留所有药品的不良反应记录。

（三）制订新药研究和审批的程序：

修改了“新药提出申请 60 天内 FDA 未提出反对，药品便可以自行上市的规定”，确定了新药上市审批的必要程序。

修正案还涉及临床研究用的调研性新药问题。为保护受试者安全，FDA 必须进行临床研究前的审评。从此，调研性新药的临床研究开始之前，主办者必须提交一份调研性新药申请 (Investigational New Drug, 简称 IND)，其中包括药品的化学生产和控制信息、临床前的动物毒理实验结果、预计进行的人体临床研究方案。

(四) 要求在美药品生产企业必须实施 GMP:

该法案促进了 FDA 于 1963 年颁布了世界上第一部 GMP 法案, 自此, 监督实施 GMP 成为保障药品质量和用药安全有效的可靠措施。

1963 年 GMP 法案确定了 GMP 的基本原则是: 保证生产药品符合法定质量标准, 保证药品质量的均一性; 防止药品生产中的混批、混杂、污染和交叉污染等。

在某种程度上, 可以说《KH 修正案》近乎完美而苛刻的规定了药品的研发、审批、生产和上市, 但是其过于严苛的要求也造成了很大的负面影响:

(一) 《KH 修正案》颁布后, 为了防止引起药源性危害, FDA 在药品审评中更加小心翼翼, 新药上市数量和速度明显降低。

(二) 自《KH 修正案》通过后, 由于提供药品有效性证据比提供安全性证据更加困难, 因此, 制药企业在收集数据、申报、审批的过程中必须投入大量的资金和时间, 这就导致新药研发和生产速度减缓。

(三) 《KH 修正案》首次规定制造商在新药上市前必须开展临床试验以证明其产品的有效性, 导致 1962-1983 年间 150 多个创新药没有仿制药竞争。

至 1983 年, 专利到期的原研药中只有 35% 存在相应的仿制药竞争, 且市场份额平均仅有 13%, 而药物价格高涨, 给政府、保险公司、民众带来了巨大的经济负担, 没有起到政府期望的控制医药开销的作用

1.1.3. 平衡式发展

《Hatch-Waxman 法案》(《药品价格竞争和专利期保护法》, 简称《HW 法案》) 于 1984 年 9 月由美国国会签署通过, 自 1984 年 11 月起正式实施, 该法案创造了仿制药的现代审批体系。开启了美国仿制药新生的元年。其具体做出的对于仿制药改变的有三点:

(一) 简略新药申请

简略新药申请 (ANDA) 是 Hatch-Waxman 法案针对仿制药建立的审批程序, 通常不要求提交临床前动物实验以及人体临床试验数据来证明药品的安全性和有效性, 而是要求证明生物等效性, 即证明仿制药与原研药具有相同的活性成分、剂型、规格、给药途径、标签信息、质量等。ANDA 中的资料数据由美国食品药品监督管理局 (FDA) 药品评价和研究中心 (CDER) 所属的仿制药办公室 (Office of Generic Drugs, OGD) 审评和批准。Hatch-Waxman 法案允许仿制药依赖原研药安全性和有效性的研究证据, 豁免漫长且成本高昂的临床试验, 以此加速低成本仿制药上市, 提高药品可替代性:

图 1 ANDA 流程一览

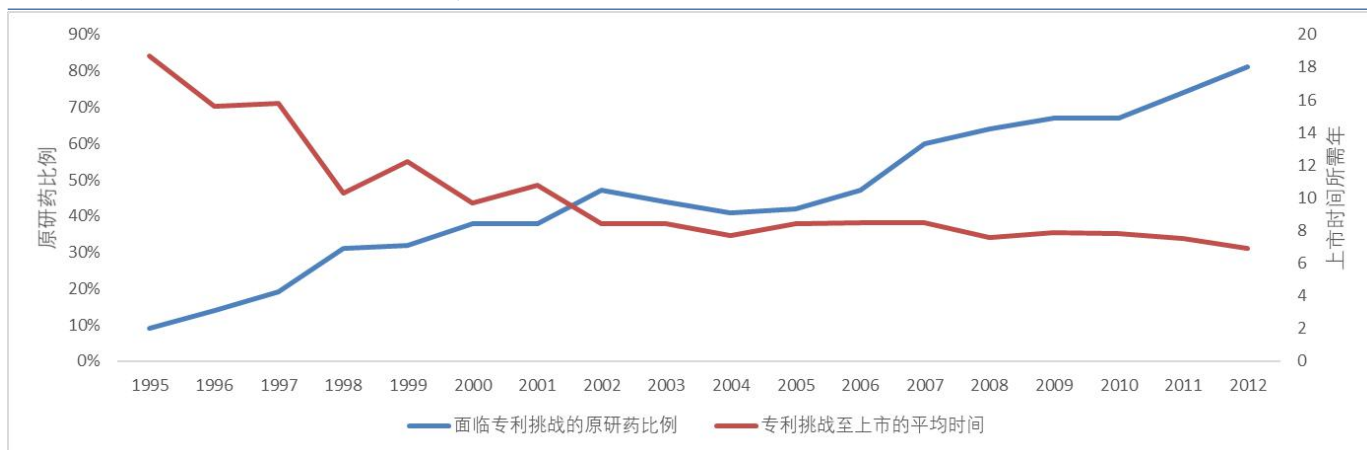


资料来源：公开资料、华医资本

（二）专利挑战制度

仿制药应在提交 ANDA 时，对橙皮书中参比制剂（RLD）的每项相关专利状态作出声明。参比制剂为仿制药申请人在 ANDA 中参照的 FDA 指定的已批准药品，一般包含该药品的各个规格（21 CFR 314.3(b)），有全面安全性和有效性研究报告的药品可作为 RLD。ANDA 申请人应依据 RLD 按要求对专利进行相关声明（21 CFR 314.94(a)(12)(i)(A)）。PI 声明（paragraph I certification, P I）：原研药无专利。PII 声明：原研药的专利已到期。PIII 声明：原研药的专利未到期，仿制药将在专利到期后上市。PIV 声明：原研药的专利失效、无法执行，或仿制药的申请不对专利构成侵权。若申请人希望在原研药的专利期内上市相应仿制药，则必须提交 PIV 声明，证明专利失效、无法执行或仿制药申请不构成侵权，这种行为即为“专利挑战”。专利挑战制度允许仿制药企业在原研药的专利保护期间提出挑战，从而加速仿制药上市。从 1995 年至 2012 年，随着美国制药工业的不断发展，药企的技术越发成熟，原研企业面临的竞争不断加剧。从开始受挑战比例的 9% 直至 2012 年的 82%。挑战成功后上市的时间也从 1995 年的 18.7 年下降至 2012 年的 6.9 年，虽然由后文提出的独占期，以及化合物专利的不断到期是推动其发展的因素，但是纵观美国医疗卫生的发展历史，其源动力还是药企的发展带来的技术成熟，随之仿制药企业的能力提升，以及政府由于医疗花费不断攀升对于仿制药降低价格的作用需求越来越大造成的：

图 2 1995-2012 专利挑战情况概率



资料来源：公开资料、华医资本

(三) 首仿药市场独占保护制度

首仿药市场独占期保护制度以药品专利链接制度为基础，经历挑战、告知、诉讼、审评遏制以及授予市场独占期 5 个阶段。①挑战阶段：ANDA 的申请人向 FDA 提交专利声明，发起专利挑战。②告知阶段：申请人通知新药申请 (NDA) 持有人及每个专利持有人，告知其提出专利失效、无法执行或仿制药上市不会构成侵权的法律和事实基础。③诉讼阶段：NDA 持有人或专利持有人在收到通知的 45 天内提出侵权诉讼。④审评遏制期：FDA 在法院收到诉讼请求后的 30 个月内不能批准 ANDA (该时间可能有所延长或缩短)。⑤授予市场独占期：若法院裁决仿制药申请未构成侵权或双方和解，ANDA 获批后，首仿药可获得 180 天市场独占期。首仿药在 180 天独占期中能以创新药 50-80% 的价格销售，获得高额利润。以巴尔制药公司 2001 年成功挑战当时年销售额 24 亿美元的百忧解，6 个月 after 市场份额便达到 82%，期间获得约 2.5 亿美元盈利。首仿药的可预期收益的巨额回报吸引了众多仿制药生产商的激烈争夺，2012 年新药专利挑战中销量超过 10 亿美元的药品受到挑战的比例高达 91%。独占期的出现在一定程度上推动了仿制药对原研药的替代。由此，首仿药得以先于其他仿制药抢占市场，并有可能在此后多年占据市场主要份额 (但是售价会下降，见后文)：

表 2 首仿药独占期为药企带来的利润

原研药	首仿药拥有者	市场独占期利润
盐酸氟西汀-礼来	BARR	8亿美元
硫酸氢氯吡格雷片-赛诺菲	APOTEX	2.5亿美元
辛伐他汀片-默沙东	TEVA	8亿美元
紫杉醇注射液-赛诺菲	IVAX	4.5亿美元

资料来源：公开资料、华医资本

1.1.4. 平衡式发展带来的影响

平衡式发展的路线确立后美国仿制药行业进入了高速发展阶段。仿制药占总处方比例从法案刚刚提出时的

1
女
存
网

致电华医研究院，解锁完整报告
联系电话:021-61990532

SA