

推荐（维持）

2018 年 12 月 31 日

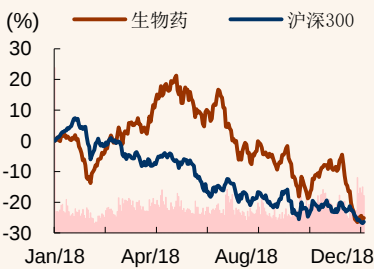
上证指数 2494

行业规模

		占比%
股票家数（只）	37	1.0
总市值（亿元）	4902	1.1
流通市值（亿元）	3883	1.1

行业指数

%	1m	6m	12m
绝对表现	-17.5	-29.1	-23.8
相对表现	-12.2	-17.0	1.3



资料来源：贝格数据、招商证券

相关报告

腾飞在即的国内生物类似药市场

招商医药创新药研究之二

我们首先简单回顾并预测了全球生物药和生物类似药市场的发展趋势，其次在全面总结分析了目前国内生物类似药行业准备上市及在研品种的基础上，我们预计在 2019 年初中国将诞生第一款与国际标准接轨的生物类似药，同时未来 5 年每年都将有 5-10 款生物类似药获批上市，中国生物类似药市场将进入全面爆发式的发展阶段。

- **生物类似药：站在巨人的肩膀上。**生物类似药与生物原研药具有类似的有效性和安全性，但又不是简单的生物仿制药，在工艺制备、上市审批和临床使用上具有较高的技术壁垒。随着全球生物药市场将在 2024 年突破 3700 亿美元，生物类似药也有望在 2022 年达到 90 亿美元规模。而国际上对生物类似药上市审批标准的逐渐完善和生物类似药上市品种数量的迅速增加，是推动生物类似药市场规模快速增长的主引擎。
- **方兴未艾的中国生物类似药市场。**目前中国还没有一款与国际标准接轨的生物类似药正式上市，但处于上市申请阶段的品种有 4 个、临床 III 期的品种则高达 20 个。我们预计国内第一款生物类似药有望于 2019 年初获批上市，而未来 5 年每年都将有 5-10 款产品陆续上市，主要覆盖抗 TNF- α 抗体和肿瘤单抗领域。
- **投资建议：**我们认为，生物类似药的“赛道经济”效应也将十分明显；而在上市初期，生物类似药的价格竞争将相对比较缓和，政府主动干预空间不大；同时，联合治疗将是生物类似药提高“护城河”的重要手段。基于以上考虑，我们看好的 A 股相关上市公司有恒瑞医药、海正药业和复星医药（复宏汉霖）。

风险提示：行业政策的不确定性导致生物类似药上市时间和产品价格低于预期的风险；市场竞争加剧导致产品贡献利润低于预期的风险。

重点公司主要财务指标

	股价	17EPS	18EPS	19EPS	18PE	19PE	PB	评级
欧普康视	38.74	1.21	0.98	1.33	39.5	29.2	8.6	强烈推荐-A
长春高新	175.00	3.89	6.06	7.90	28.9	29.1	5.6	强烈推荐-A
益丰药房	41.7	0.83	1.16	1.60	35.9	26.1	4.5	强烈推荐-A
仁和药业	5.48	0.31	0.43	0.56	12.7	9.8	2.0	强烈推荐-A
恒瑞医药	52.75	1.14	1.04	1.27	50.8	41.5	10.1	强烈推荐-A
昭衍新药	47.60	0.66	0.93	1.34	51.0	35.6	8.7	强烈推荐-A
正海生物	46.27	0.77	1.11	1.40	41.6	33.0	6.8	强烈推荐-A

资料来源：wind、招商证券

正文目录

一、 生物类似药：站在巨人的肩膀上..... 4

1、 加速发展的生物制药行业 4

 (1) 生物药生产难度高于化学药，“护城河”更宽..... 4

 (2) 2024 年生物药市场将达到 3700 多亿美元 4

 (3) 生物药研发持续升温 5

2、 后起之秀的生物类似药 7

 (1) 不同于化学仿制药的生物类似药..... 7

 (2) 各国对生物类似药的政策..... 8

 (3) 发达国家生物类似药定价是原研药的 70%-80%..... 9

 (4) 2022 年生物类似药市场将达到 90 亿美元..... 9

 (5) 生物类似药上市品种近年飞速增加 10

 (6) 生物类似药成为欧盟市场的生力军 11

 (7) 竞争激烈的生物类似药研发大战..... 12

 (8) 迅速成长的生物类似药巨头 Celltrion..... 13

二、 方兴未艾的中国生物类似药市场..... 15

1、 中国对于生物类似药监管的政策变迁 15

2、 先行一步的第三代胰岛素市场 16

3、 即将爆发的中国生物类似药产品 16

 (1) 未来 5 年，每年将有 5-10 款生物类似药获批上市 16

 (2) 抗 TNF-α 抗体市场：生物类似药领先优势将继续扩大 17

 (3) 肿瘤单抗市场：激烈竞争不可避免 18

三、 投资建议 19

四、 风险提示 20

图表目录

图 1 2010-2024 全球处方药市场规模分析及预测..... 5

图 2 2002-2017 年 FDA 批准上市的原研药数量一览..... 6

图 3 2013 年至今全球生物药领域风险投资金额及案件数量一览 6

图 4 日本 1980 年至今生物药分类审批数量一览 7

图 5 日本已上市生物药适应症一览 7

图 6 日本新上市生物类似药和化学仿制药的医保支付价定价规则	9
图 7 2016-2022 年全球生物类似药市场规模预测	10
图 8 2022 年生物类似药分品种市场份额预测	10
图 9 欧美日生物药类似药累计获批数量统计（截止 18 年 10 月）	11
图 10 2014-2016 年欧盟部分生物类似药市场份额统计	12
图 11 全球处于上市前阶段的生物类似药统计	12
图 12 前十大研发竞争激烈的生物类似药	13
图 13 2008-2017 年 Celltrion 业绩表现一览	14
图 14 中国生物类似药发展阶段	15
图 15 2014-2017H1 甘李药业重组甘精胰岛素销售情况	16
图 16 国内抗 TNF- α 抗体市场规模测算	17
图 17 生物药行业历史 PE Band	20
图 18 生物药行业历史 PB Band	20
表 1: 生物药与化学药的差异	4
表 2: 2001 年与 2017 年全球前十大畅销药一览	5
表 3: 生物类似药与原研药和化学仿制药的差异一览	8
表 4: 美国部分已上市生物类似药与原研药的价格之比（单位：美元）	9
表 5: 欧美日获批上市生物类似药一览（截止 18 年 10 月）	11
表 6: 上市时间越早、上市数量越多的生物类似药拥有越高的市场份额	12
表 7: Celltrion 已上市产品一览	13
表 8: Celltrion 主要在研生物类似药一览	13
表 9: 国内生物类似药产品研发竞争格局一览（截止 18 年 10 月）	16
表 10: 国内主要抗 TNF- α 抗体原研药及类似药在研品种一览（截止 18 年 10 月） ..	18
表 11: 国内主要肿瘤单抗原研药及类似药在研品种一览（截止 18 年 10 月）	18
表 12: 生物类似药上市后三大肿瘤单抗市场空间测算	19

一、生物类似药：站在巨人的肩膀上

一言以蔽之，生物类似药就是生物“仿制药”。生物药是以基因技术为核心、利用动物或微生物等载体生产制造的蛋白质类药物，自上世纪八十年代以来在生产工艺上取得了长足的进步，在肿瘤、免疫疾病以及血液疾病等众多难治病领域奠定了不可或缺的位置。随着专利到期，这些生物药也不可避免地迎来“仿制药”——生物类似药。

生物类似药虽然在构成蛋白质基础的氨基酸序列上与原研药保持一致，但因为不同的生产厂家拥有不同的细胞株和生产工艺，导致最后成品在糖链以及杂质比例上与原研药还是有所差异，但是经过严格的品质、药理、毒理甚至临床试验，与原研药在疗效上并无差别。而与化学仿制药相同的是，生物仿制药在保证有效性和安全性的基础上，为医生和患者在临床上提供了更多的选项，对减轻患者经济负担和减少医疗费用的支出都有一定的贡献。

1、加速发展的生物制药行业

（1）生物药生产难度高于化学药，“护城河”更宽

与化学药相比，生物药分子量更大，成分结构更为复杂，而因为必须用到动物细胞以及微生物进行培养所以对生产工艺的管理也更为严格，与之相对，成品价格也相对更高。

从疗效上看，生物药在肿瘤和免疫疾病等化药难治病领域能够发挥更好的效果。以类风湿关节炎为例，临床上以非甾体抗炎药、抗风湿药和同位素药物作为化药给药的常见手段，而英夫利西单抗、阿达木单抗、依那西普等生物药出现后，因为其出色的疗效，特别是在难治性类风湿关节炎的惊人效果一跃成为临床治疗首选；而肿瘤治疗领域，以单抗类药物为首的生物药也日益成为临床治疗指南的一线选择。

表 1：生物药与化学药的差异

	生物药	化学药
分子量（Da）	10000~（激素等） 100000~（抗体）	100~
结构	复杂，三级结构+翻译后修饰	简单，易确定
制造方式	通过细胞或生物体生物合成	化学合成
生产稳定性	对生产过程变化敏感，难重复性生产	稳定，易重复性生产

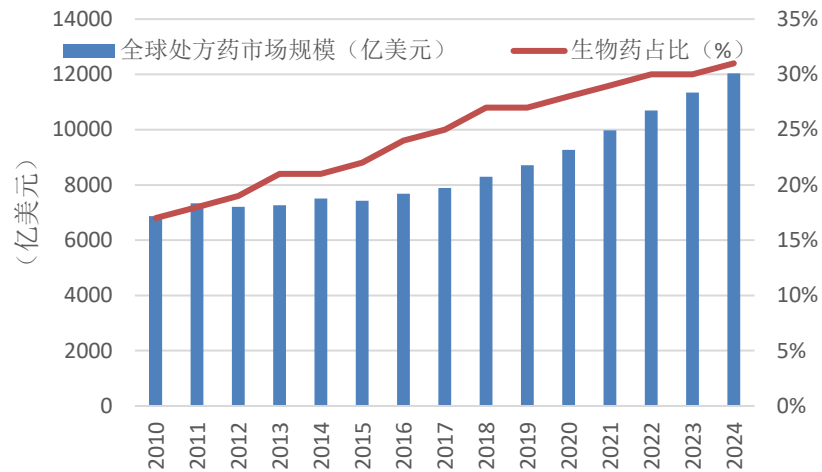
资料来源：招商证券整理

（2）2024 年生物药市场将达到 3700 多亿美元

根据 Evaluate 的预测，2017 年全球处方药市场规模达到了 7890 亿美元，其中生物药占比首次突破 25%达到 1972.5 亿美元；预计到 2024 年全球处方药市场将达到 12040 亿美元，而生物药随着临床应用的进一步普及，预计份额将达到 31%即 3732.4 亿美元，年均复合增速为 9.54%。

同时全球 TOP100 处方药中生物药的占比也将从目前的 49%提高到 52%。毫无疑问，生物药将是未来几年全球处方药市场持续增长的主要推手。

图 1 2010-2024 全球处方药市场规模分析及预测



资料来源：Evaluate、招商证券

从历年全球前十大畅销处方药的变迁也可以看到，越来越多的生物药成为榜上常客。以 2001 年和 2016 年为例，2001 年名列榜首的是默克的高血脂治疗药辛伐他汀（年销售额 66.7 亿美元），而前十大中唯一一款生物药是强生的促红细胞生长素阿法依泊汀（年销售额 34.3 亿美元）；

而到了 2016 年生物药成为绝对赢家，榜首是艾伯维的类风湿关节炎治疗药阿达木单抗（年销售额 184.27 亿美元），罗氏的淋巴瘤治疗药利妥昔单抗排名第三（年销售额 79.35 亿美元），前十中生物药占据七席，显示了强大的竞争力。

表 2：2001 年与 2017 年全球前十大畅销药一览

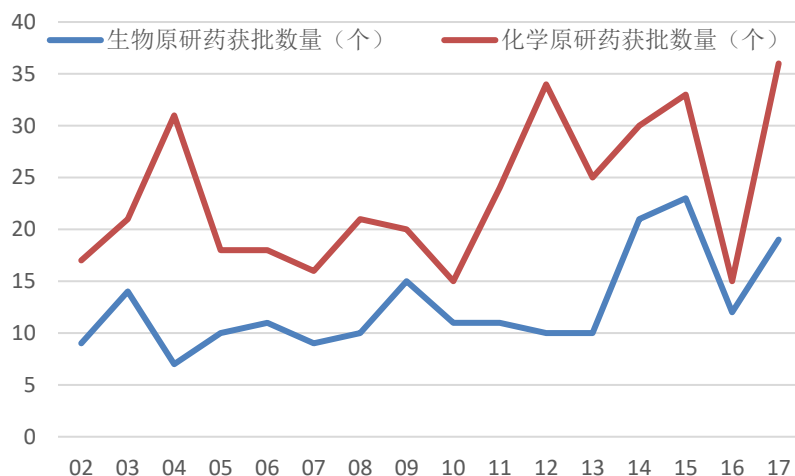
排名	2001	2017
1	辛伐他汀（高血脂）	阿达木单抗（类风湿关节炎）
2	阿托伐他汀（高血脂）	来那度胺（多发性骨髓瘤）
3	奥美拉唑（胃溃疡病）	利妥昔单抗（淋巴瘤）
4	苯磺酸氨氯地平片（高血压）	依那西普（类风湿关节炎）
5	普伐他汀（高血脂）	曲妥珠单抗（乳腺癌）
6	阿法依泊汀（促红细胞生长素）	阿哌沙班（血凝）
7	兰索拉唑（胃溃疡病）	贝伐单抗（肿瘤）
8	氯雷他定（过敏）	利伐沙班（血凝）
9	塞来昔布（关节炎）	英夫利西单抗（类风湿关节炎）
10	奥氮平（精神分裂症）	阿柏西普（黄斑变性）

资料来源：EvaluatePharma、招商证券整理（标红为生物药）

(3) 生物药研发持续升温

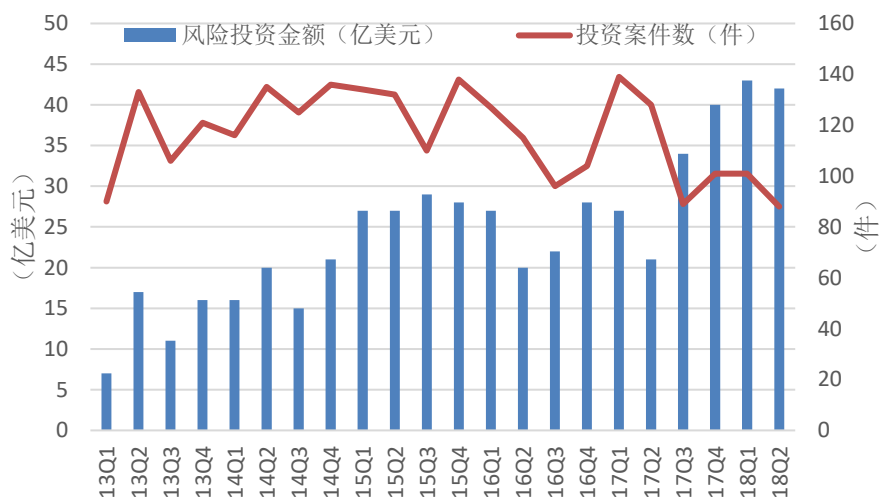
近年来获批上市生物药数量的不断增加也进一步促进了生物药市场的繁荣。2014 年之前，每年在美国获批上市的生物药基本在 10 个上下徘徊，而这个数字在近 4 年取得了翻倍的增长，2015 年的 23 种生物药获批更是创造了历史新高，稍后虽有回落，但 2017 年仍然有 19 种生物药成功上市。而随着生物药领域投融资热度持续升温，特别是单个生物药项目融资金额持续上升，我们预计生物药的上市数量在未来仍将屡创新高，成为生物药市场发展的重要推动力。

图 2 2002-2017 年 FDA 批准上市的原研药数量一览



资料来源：FDA、招商证券

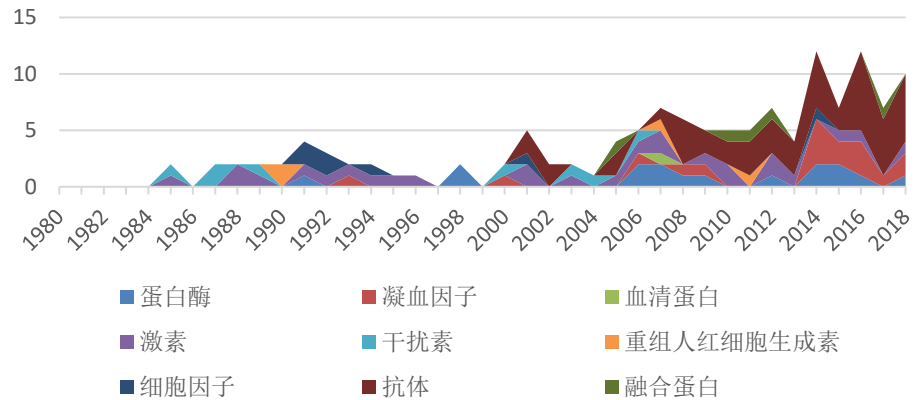
图 3 2013 年至今全球生物药领域风险投资金额及案件数量一览



资料来源：Evaluate、招商证券

另外,从日本等发达国家近 30 年上市生物药的分类审批数量及对应疾病领域来看,2000 年之前激素类产品占据主流地位,2000 年之后抗体、蛋白酶和凝血因子后来居上,特别是最近 5 年抗体类产品在审批数量上取得了绝对领先优势;而在生物药的适应症上,遗传病和肿瘤割据了半壁江山,各类罕见病和疑难杂症也成为主要攻克对象。

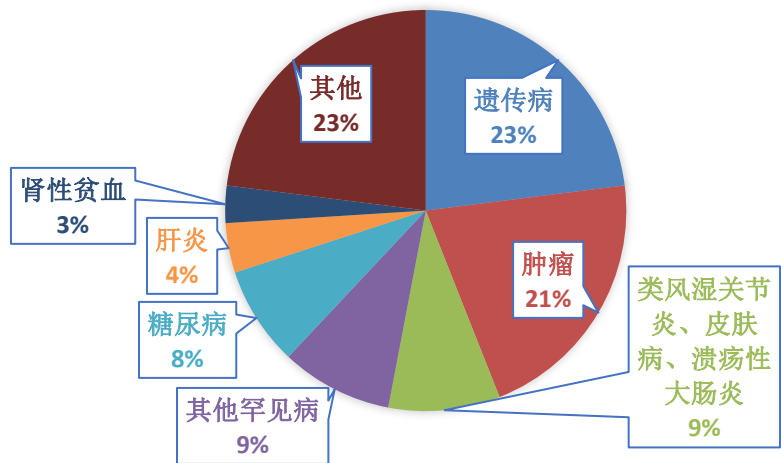
图 4 日本 1980 年至今生物药分类审批数量一览



资料来源：日本 NIH、招商证券

*不包括疫苗及生物类似药

图 5 日本已上市生物药适应症一览



资料来源：日本 NIH、招商证券

*不包括疫苗及生物类似药

正因为大部分生物药的适应症是遗传病、肿瘤以及罕见病等目前化药治疗未能取得满意疗效的疾病领域，同时患者人数较少，并且如前所述其研发和生产过程难度更大、成本更高，所以生物药特别是近年兴起的抗体类产品定价高昂，也难以轻易降价，当然这也是生物药销售额迅速增长的原因之一。以研发费用为例，日本经产省统计数据表明，国际上生物药临床 II-III 期的平均研发费用约合人民币 30-60 亿元，是化学药同期研发费用的 1.5-5 倍左右，而这些高昂的前期成本毫无疑问都必须通过上市后销售逐步收回。

2、后起之秀的生物类似药

（1）不同于化学仿制药的生物类似药

尽管同为原研药的仿制产品，生物类似药与化学仿制药依然存在很多不同，其中关键点在于原研生物药的分子结构和生产工艺因其复杂性不可能被后来者全盘复制，所以生物类似药更强调其品质和安全有效性上与原研生物药的“相似性”，这也导致生物类似药

在研发和审批监管上更接近原研生物药，当然其门槛和成本也比化学仿制药高出许多。

美国 FDA 对生物类似药的定义是：与已批准的参比制剂高度相似的（highly similar）、没有临床意义上的差异（no clinically meaningful differences）的生物制品。

据全球最大仿制药公司之一山德士的统计，一种典型的化学仿制药的仿制成本为 200 万-300 万美元，而生物类似药的这一数字则高达 0.75 亿-2.5 亿美元，两者相差百倍。

表 3：生物类似药与原研药和化学仿制药的差异一览

	原研药	生物类似药	化学仿制药
定义	拥有全新有效成分的药品	与生物原研药具有相同品质、安全性及有效性的药品	与化学原研药具有相同的活性成分、剂型、给药途径和治疗作用的药品
临床研发	包括 I-III 期临床试验	包括 I-III 期临床试验	通常只需生物等效性试验
上市申请	新药申请	生物原研药专利到期后	化学原研药专利到期后
审批重点	证明与同适应症先发品种的“可比性” 不可自动替代	证明与生物原研药的“相似性” 不可自动替代	证明与化学原研药的“同质性” 可自动替代
研发到上市的时间	平均 13.5 年	8-10 年	3-5 年
研发/仿制成本	平均 14 亿美元	0.75 亿-2.5 亿美元	200 万-300 万美元

资料来源：招商证券整理

（2）各国对生物类似药的政策

美国：

在 2010 年以前，美国没有生物类似药的指导原则，一般生物“仿制药”是按照化学药的 ANDA 和 505b(2)注册途径申报。

在 2010 年随同奥巴马医改而通过 BPCIA 法案（《生物药价格竞争及创新方案》），初步奠定了生物类似药的简略路径申报和审批方法，补充了 351(k)简化审批途径。

2015 年 8 月，美国 FDA 发布生物类似药命名规则，要求生物类似药的命名，必须是“通用名+四个字母后缀”，不同产品后缀不同。例如，山德士的生物类似药 Zarxio 是非格司亭（Filgrastim）的仿制药，因此命名为 Filgrastim-sndz。

欧盟：

EMA 在 2004 年推出生物类似药（follow-on biologics）简化审批途径。理论上，生物类似药在 EMA 获批并不一定需要临床数据，但实际上，许多生物类似药都与参比制剂有一些差异，所以大部分还是需要做对比的临床试验。

日本：

日本厚生劳动省药食品局在 2009 年 3 月 4 日公告了《关于生物类似药批准申请》的通知，并于同日正式颁布了《关于确保生物类似药品质、安全性及有效性的指针》，将生物类似药与生物原研药及化学仿制药做了正式区分，并明确了生物类似药的定义、覆盖范围，从监管层面对其品质、安全性及有效性做出了相关说明。

在注册申请上，生物类似药必须明确其构造成分、物理化学性质、生物学性质、免疫学性质以及杂质成分，同时与参照的生物原研药就糖链、主要成分和杂质进行比较试验。而在命名规则上，根据 2013 年颁布的文件指引，生物类似药的一般名为“生物原研药的一般名+类似物 1（2、3、……）”，而生物类似药的商品名为“生物原研药的一般名+BS（Biosimilar 的缩写）+剂型+规格+生产厂家”。

（3）发达国家生物类似药定价是原研药的 70%-80%

我们对美国已上市生物类似药与可比原研药的零售价进行了统计和比较。在所有可查询产品中，与原研药价格最接近的是 Eli Lilly 生产的甘精胰岛素类似物 Basaglar，100 单位/ml 共 5 支 3ml 的最低零售价为 234.69 美元，是原研药的 86.18%；而较原研药价格降幅最大的是 Mylan 生产的培非格司亭注射液类似物 Fulphila，6mg/0.6ml1 支注射器的最低零售价是 4154.33 美元，是原研药的 67.05%；所有可查询生物类似药的零售价基本在可比原研药的 70%-80% 左右，平均价格比值为 76.23%。

表 4：美国部分已上市生物类似药与原研药的价格之比（单位：美元）

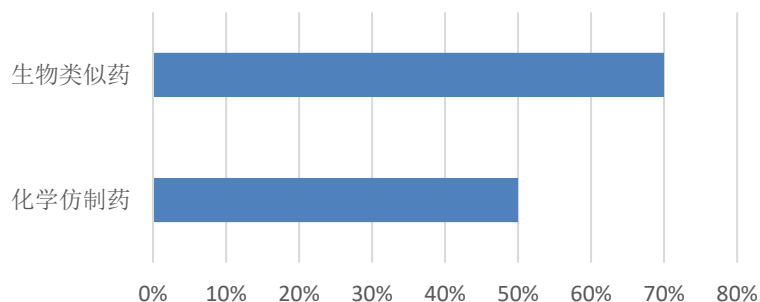
序号	一般名	生物类似药	价格	原研药	价格	价格比值
1	Insulin glargine	Basaglar	234.6	Lantus	272.21	86.18%
2	Insulin lispro	Adamelog	240.42	Humalog	333.92	72.00%
3	Epoetin alfa	Retacrit	117.82	Epogen	173.19	68.03%
4	Filgrastim	Zarxio	282.28	Neupogen	339.92	83.04%
5	Pegfilgrastim	Fulphila	4154.33	Neulasta	6195.99	67.05%
6	Infliximab	Inflectra	3767.19	Remicade	4647.12	81.07%
					平均价格比值（%）	76.23%

资料来源：GoodRx、招商证券

而在日本的全民医保支付体系下，新上市生物类似药的医保支付价统一为参比原研药医保支付价的 70%，高于化学仿制药的 50%。

图 6 日本新上市生物类似药和化学仿制药的医保支付价定价规则

与原研药的价格比值（%）



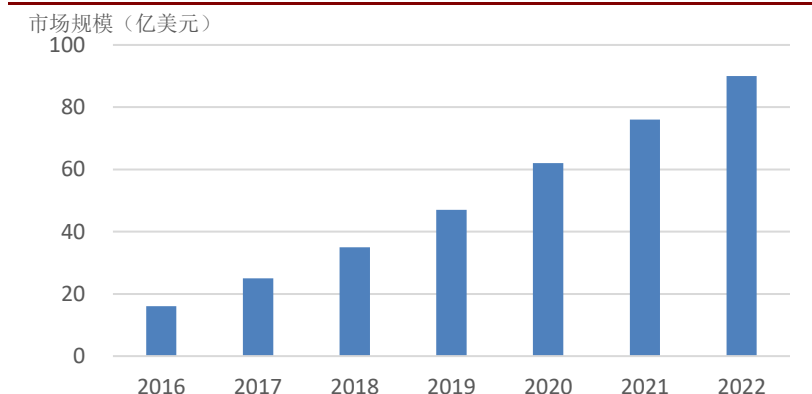
资料来源：日本厚生劳动省、招商证券整理

（4）2022 年生物类似药市场将达到 90 亿美元

2016 年全球生物类似药市场规模约为 16 亿美元，而随着部分重磅生物原研药的专利陆续到期，生物类似药市场规模随着获批上市品种数量的持续增加也将迎来日益繁荣。据 Evaluate 预测，2022 年全球生物类似药市场规模将达到 90 亿美元，是 2016 年的 5.6

倍，年均复合增长率更是将达到 33%左右，远远超过生物药市场。当然，随着美国及新兴国家医药市场的不断变化，相关预测数字也在不断更新。以 2020 年为例，在 2016 年报告中，Evaluate 还预测其市场规模将达到 47 亿美元，而在 2017 年的报告中这个数字已经提高到了 62 亿美元。

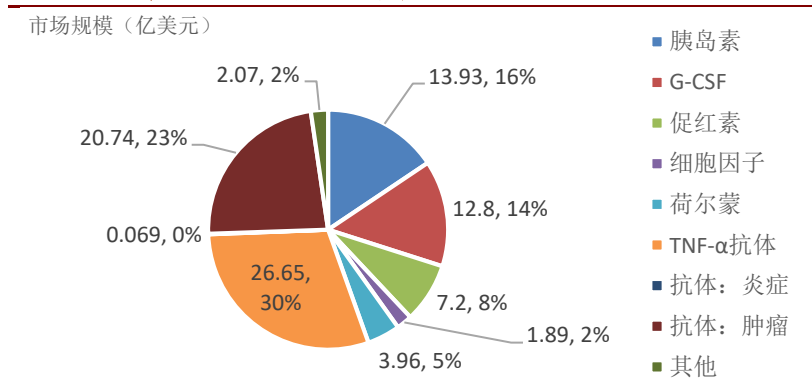
图 7 2016-2022 年全球生物类似药市场规模预测



资料来源：EvaluatePharma、招商证券

而分品种看，抗 TNF- α 单抗和其他抗肿瘤单抗将成为 2022 年生物类似药市场的两大牵引者，胰岛素和 G-CSF 则紧随其后。毫无疑问，抗 TNF- α 单抗生物类似药的霸主地位是由于阿达木单抗、英夫利西单抗和依那西普三大长期占据全球畅销药前十榜单的原研药专利到期而获得的，抗肿瘤单抗也是类似原因。

图 8 2022 年生物类似药分品种市场份额预测



资料来源：EvaluatePharma、招商证券

（5）生物类似药上市品种近年飞速增加

欧盟早在 2006 年就批准了主成分为生长激素的第一款生物类似药，并在生物类似药的审批监管上走在全球前列，截止目前共有 14 种成分 43 个品种陆续获批上市，是美日获批品种数的 3 倍。美国近三年审批速度加快，目前共有 11 种成分 15 个品种获批，与日本不相伯仲；同时，随着 FDA 今年 2 月正式颁布关于生物类似药的相关指引，我们预计美国生物类似药的审批上市速度和获批数量将有望“弯道超车”。此外，日本虽然从 2009 年就批准了第一款生物类似药上市，但目前总共获批数量只有 9 种成分 16 个品种。

而从获批品种分类也可以看出，近年生物类似药的研发方向也与原研药一样转向了超大分子的抗体类药物，其中阿达木单抗类似物和曲妥珠单抗类似物已经成为“红海”。这

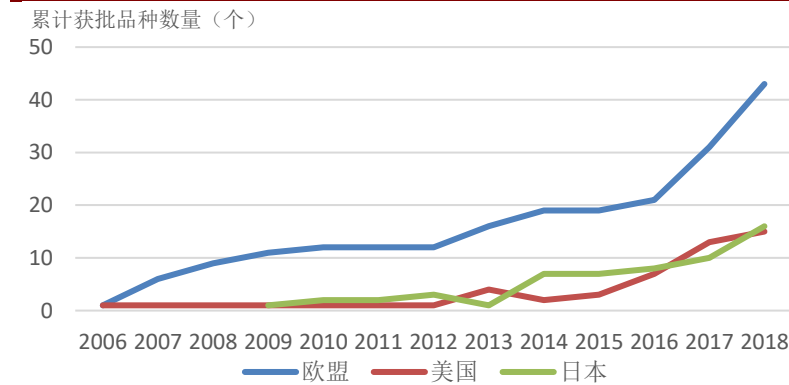
一方面是因为专利过期的抗体类药物其巨大的市场替代空间令人觊觎，另一方面也表明了生物类似药企业已经在超大分子量和复杂结构的抗体类药物大规模生产仿制上取得了技术突破，而这两个因素也会进一步推动生物类似药的迅猛发展。

表 5: 欧美日获批上市生物类似药一览（截止 18 年 10 月）

类别	原研药	欧盟	美国	日本
胰岛素	甘精胰岛素	3	1	2
	赖脯胰岛素	1	1	
激素	生长激素	1	1	1
	特立帕肽注射液	2		
	促红素	5	1	1
	重组人促卵泡素 α	2		
蛋白酶	agalsidase beta			1
G-CSF	非格司亭	8	2	3
	培非格司亭	4	1	
抗 TNF- α 抗体	英夫利西单抗	4	3	3
	阿达木单抗	5	2	
	依那西普	1	1	1
抗 CD20 抗体	利妥昔单抗	2		1
抗 VEGF 抗体	贝伐单抗	1	1	
抗 HER2 抗体	曲妥珠单抗	4	1	3
	合计	43	15	16

资料来源：日本 NIH、招商证券

图 9 欧美日生物药类似药累计获批数量统计（截止 18 年 10 月）

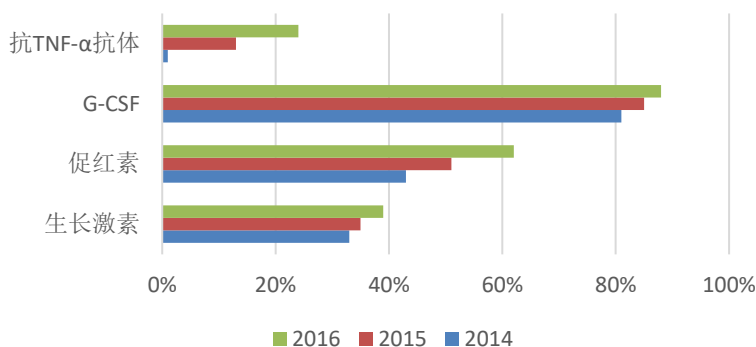


资料来源：日本 NIH、招商证券

（6）生物类似药成为欧盟市场的生力军

如前所述，欧盟在 2006 年批准了全球第一款生物类似药，并在审批监管上持续走在全球前列。而随着生物药市场的日益壮大和生物类似药上市品种数量的迅速增加，生物类似药成为了欧盟生物药市场的一支生力军。据 IQVIA 统计，2016 年 G-CSF 生物类似药的市场份额高达 88%，促红素生物类似药达到了 62%，生长激素生物类似药达到了 39%，抗 TNF- α 抗体生物类似药略低但也达到了 24%，而胰岛素生物类似药只有 4%。

图 10 2014-2016 年欧盟部分生物类似药市场份额统计



资料来源：IQVIA、招商证券

而从各类生物类似药首次获批上市时间以及市场竞争格局与市场份额的关系上也可以看到，三者存在明显的正相关性。简单来说，上市时间越长、获批数量越多的生物类似药所占据的市场份额也相应越高。

表 6: 上市时间越早、上市数量越多的生物类似药拥有越高的市场份额

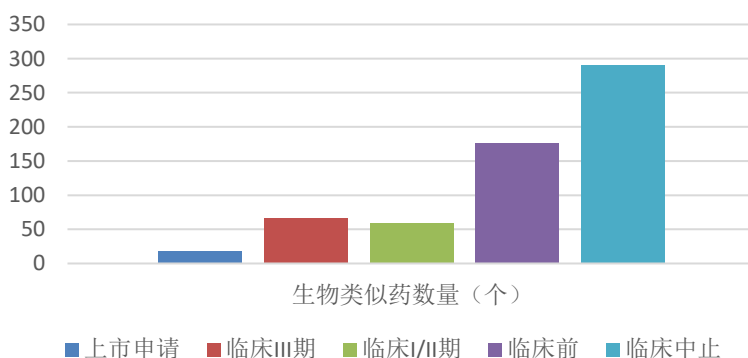
品种	首次上市时间	竞争格局	2016 年市场份额 (%)
抗 TNF- α 抗体	2013	3	24%
G-CSF	2008	8	88%
促红素	2007	5	62%
生长激素	2006	1	39%

资料来源：IQVIA、招商证券

(7) 竞争激烈的生物类似药研发大战

与生物药相仿，生物类似药的研发同样如火如荼且竞争更为激烈。截止 2017 年底，全球处于申请上市和临床 III 期的生物类似药分别有 18 个和 66 个，处于临床前阶段的生物类似药更是达到了 176 个，而中止研发的生物类似药则高达 290 个。

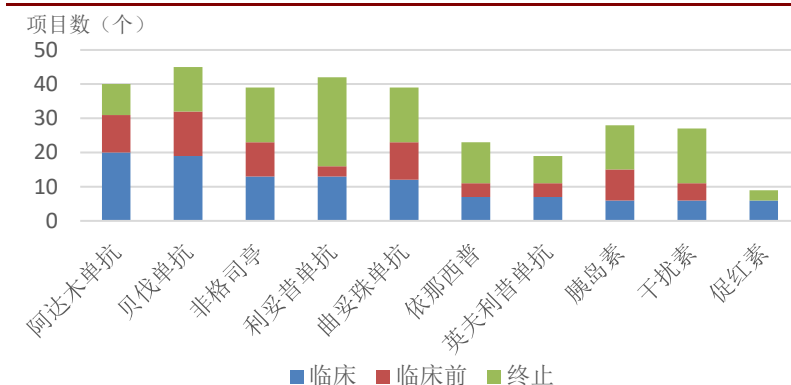
图 11 全球处于上市前阶段的生物类似药统计



资料来源：Pharmaprojects、招商证券

分品种来看，畅销品种的生物类似药研发之争已经是一片“红海”。到 2017 年底，阿达木单抗有 20 个项目处于临床试验阶段、11 个项目处于临床前阶段，还有 9 个项目已经终止；贝伐单抗以 19 个处于临床阶段的项目紧跟其后，而临床前和终止的项目数量也各有 13 个；而非格司亭和利妥昔单抗各有 13 个项目处于临床试验阶段，但利妥昔单抗终止项目数高达 26 个，高于非格司亭的 16 个。

图 12 前十大研发竞争激烈的生物类似药



资料来源：Pharmaprojects、招商证券

在可预见的将来，生物类似药市场将进入白热化的竞争阶段，“赛道经济”效应将再次凸显。我们认为，能否取得时间上的先发优势从而提前占领市场、渠道销售和学术推广能力以及稳定的产能，将是左右生产厂家能否胜出的三大关键因素。

(8) 迅速成长的生物类似药巨头 Celltrion

欧盟放开生物类似药市场之后，催生了一批生物类似药公司迅速成长，其中韩国企业 **Celltrion** 最具代表性。Celltrion 建立于 2002 年，并于 2008 年 9 月在韩国 KOSPI 进行 IPO，其主要业务是生物类似药、新型生物制剂和 CMO。公司目前在售的产品有 3 个，分别是英夫利西单抗类似物 Remsima、曲妥珠单抗类似物 Herzuma 和利妥昔单抗类似物 Truxima，此外公司还有一大批生物类似药处于临床研发阶段，包括阿达木单抗类似物、贝伐单抗类似物和依那西普类似物等。

表 7: Celltrion 已上市产品一览

产品名	参照原研药	EMA 批准时间	FDA 批准时间	已上市国家
Remsima	英夫利西单抗	Sep-13	Apr-16	79
Truxima	利妥昔单抗	Feb-17	—	—
Herzuma	曲妥珠单抗	Feb-18	—	—

资料来源：公司官网、招商证券

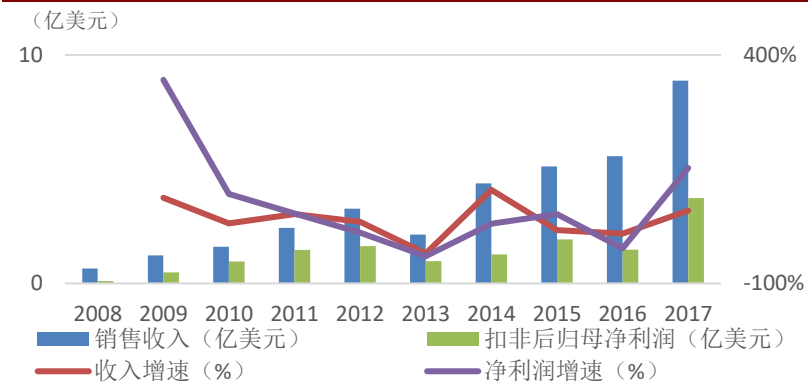
表 8: Celltrion 主要在研生物类似药一览

产品名	参照原研药	主要适应症
CT-P05	依那西普	类风湿性关节炎
CT-P14	帕利珠单抗	呼吸道疾病
CT-P15	西妥昔单抗	结直肠癌
CT-P16	贝伐单抗	大肠癌
CT-P17	阿达木单抗	类风湿性关节炎

资料来源：公司官网、招商证券

作为全球最早上市的两款英夫利西单抗类似物，Remsima 和 Hospira 的 Inflectra 在 2016 年的欧洲市场共同占据了 24% 左右的市场份额。前者作为主要贡献者还帮助 Celltrion 实现了 10 年间销售收入增长 12 倍以上的惊人成长，而归母净利润更是增长了 33 倍左右，2017 年公司收入和归母净利润分别达到 8.87 亿美元和 3.74 亿美元。

图 13 2008-2017 年 Celltrion 业绩表现一览



资料来源: Wind、招商证券

二、方兴未艾的中国生物类似药市场

按照国际标准，中国还没有第一款正式上市的生物类似药，这与我国在生物类似药监管上近年才开始与国际接轨有密切关系。在 2007 年《药品注册管理办法》正式颁布规定所有生物制品必须按照新药上市流程进行申报之前，国内监管部门对生物药审批上市持较为宽松的态度，这也导致了胰岛素、G-CSF 和干扰素的相关批文一度泛滥；而随着国家监管趋严，并在 2015 年之后与国际接轨陆续出台了关于生物类似药的相关监管细则，我们预计背靠庞大市场的中国生物类似药不仅将在短期内迎来第一款产品正式上市，同时也将步入行业发展的春天，当然竞争也将较发达国家更为激烈。

1、中国对于生物类似药监管的政策变迁

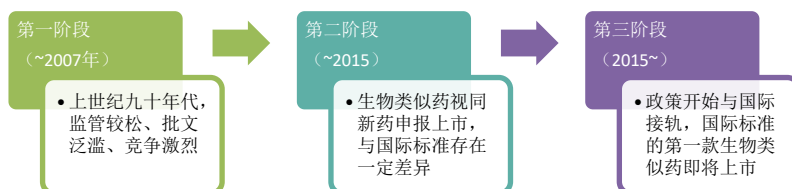
我们认为，中国对于生物类似药的经历监管由松到紧、认识由低到高的三个阶段。

第一个阶段是上世纪九十年代至 2007 年《药品注册管理办法》正式出台，此时国内对于生物类似药还没有形成一定明确的认知，对国内药企申报的胰岛素、G-CSF 和干扰素等本质上的生物类似药产品在审批上持较为宽松的态度，造成这个阶段相关产品的批文一度泛滥，市场竞争十分激烈。

随着 2007 年《药品注册管理办法》颁布并规定所有生物制品必须按照新药上市流程进行申报，而生物类似药也不例外，国内生物类似药发展进入第二阶段。此时，虽然有一些国内药企自主研发的生物类似药在国内上市，比如三生国健的益赛普、赛金生物的强克以及海正药业的安佰诺（皆为依那西普生物类似药），但因为结构上的差异和并没有经过头对头临床试验的对比验证，严格意义上这些产品并不被国际上视作生物类似药。

到了 2015 年，当生物类似药上市热潮开始席卷欧美日等发达国家，我国生物类似药发展终于进入了与国际接轨的第三阶段。首先是同年 CFDA 药品审批中心（CDE）颁布了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，对生物类似药的申报程序、注册类别和申报资料等相关注册要求进行了规范；而 2016 年《药品注册管理办法（修订稿）》也正式提出，重点关注生物类似药与生物原研药质量和疗效的类似；此后 2017 年《生物制品通用名命名原则规程》（征求意见稿）发布，进一步为生物类似药向国际化接轨铺平了道路。在政策的鼓励和拉动下，中国生物类似药行业将迎来发展的春天。

图 14 中国生物类似药发展阶段



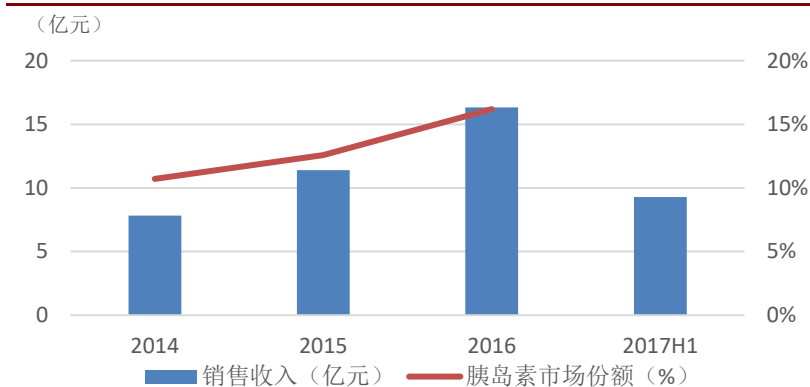
资料来源：招商证券整理

2、先行一步的第三代胰岛素市场

与依那西普类似物相仿，国内第三代胰岛素市场也已经进入了实质上的生物类似药时代，甘李药业的 2005 年推出的重组甘精胰岛素是第一个在国内上市的国产第三代胰岛素，与原研厂商赛诺菲的重组甘精胰岛素和礼来的重组门冬胰岛素展开了激烈的竞争，并取得了不小的市场份额。

2014-2016 年，甘李药业重组甘精胰岛素实现销售收入 7.83 亿元、11.39 亿元和 16.32 亿元，年均复合增长率达到 44.34%，同时在国内胰岛素市场的占比也由 10.71% 提高到了 16.19%。国内胰岛素市场先行一步实现了生物类似药的原研替代，而随着联邦制药和通化东宝等国内厂商的第三代胰岛素已经或即将陆续上市销售，国内胰岛素市场的生物类似药之争将更加激烈。

图 15 2014-2017H1 甘李药业重组甘精胰岛素销售情况



资料来源：甘李药业招股说明书、招商证券

3、即将爆发的中国生物类似药产品

（1）未来 5 年，每年将有 5-10 款生物类似药获批上市

我们对国内以抗 TNF- α 抗体和肿瘤单抗为主的生物类似药研发竞争格局进行了梳理。截止 2018 年 10 月，除开早年已经先期上市的 3 个抗 TNF- α 抗体产品，国内目前提出上市申请的生物类似药有 4 个，处于临床 III 期的品种有 20 个，而处于临床 I/II 期阶段的品种有 17 个。从提出上市申请的时间看，我们预计第一款符合国际标准的我国生物类似药产品有望在 2019 年初正式获批上市，从而拉开未来 5 年间生物类似药爆发式上市的序幕。从目前的存量数据简单计算，预计未来 5 年每年都将有 5-10 款生物类似药产品获批上市。我们同时对涉足生物类似药领域的国内药企进行了梳理，其中上市公司及其子公司独占鳌头，海正药业、复宏汉霖、正大天晴和信达生物是其中的佼佼者，而百奥泰生物和嘉和生物等一众国内生物药创新研发企业也不容小觑。

表 9：国内生物类似药产品研发竞争格局一览（截止 18 年 10 月）

药企	已上市	上市申请	临床 III 期	临床 I/II 期
海正药业	1	1	3	
三生国健	1			
赛金生物	1			
复宏汉霖		1	3	

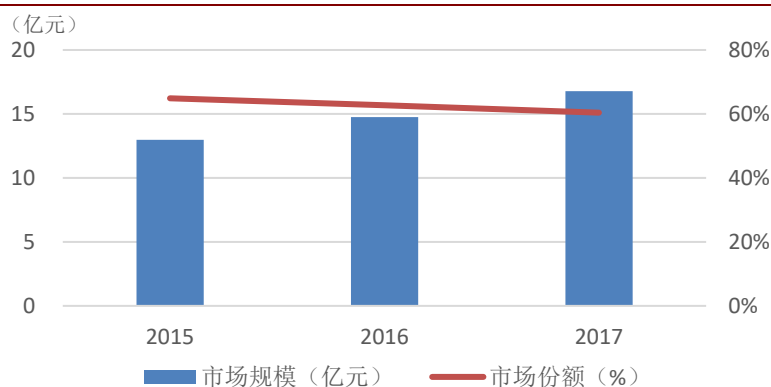
药企	已上市	上市申请	临床 III 期	临床 I/II 期
百奥泰生物		1	1	
百迈博		1		
正大天晴			3	1
信达生物			3	
华兰基因			1	3
齐鲁制药			1	2
嘉和生物			1	1
众合医药			1	
喜康生物			1	
神州细胞			1	
恒瑞医药			1	
上海生物				1
丽珠单抗				1
新时代药业				1
通化东宝				1
华奥泰				1
三叶草生物				1
金盟生物				1
安科生物				1
绿竹生物				1
东曜药业				1
合计	3	4	20	17

资料来源：ChinaDrugTrials、招商证券

(2) 抗 TNF- α 抗体市场：生物类似药领先优势将继续扩大

抗 TNF- α 抗体主要用于以类风湿性关节炎、强直性脊柱、银屑病为代表的自身免疫性疾病，是全球生物药市场快速发展的重要推动者；2017 年全球 TOP10 畅销药排名中，阿达木单抗、依那西普和英夫利西单抗分别以 184.27 亿美金、78.85 亿美金和 63.15 亿美金的销售额排名第 1、4 和 9 位。但中国市场由于三生国健的益赛普等 3 个依那西普类似物早于原研药在国内上市，且益赛普率先进入医保价格只有原研药的一半左右，加之国内患者对自身免疫性疾病认知率较低和生物药渗透率不高等因素影响，我们预计 2017 年国内抗 TNF- α 抗体市场规模在 17 亿元左右，其中益赛普占据了 60% 以上的份额具有绝对的优势。

图 16 国内抗 TNF- α 抗体市场规模测算



资料来源：三生制药、招商证券

而从目前抗 TNF- α 抗体领域生物类似药的研发竞争格局看，国内药企采取了“弯道

超车”战术，避开了依那西普类似物，瞄准了阿达木单抗和英夫利西单抗进行了研发并取得了不错的成绩。其中，阿达木单抗已经有 2 个品种处于上市审评审批阶段、4 个品种处于临床 III 期，而英夫利西单抗也有 2 个品种位于临床 III 期。我们预计随着这些生物类似药的陆续上市，将有更多的抗 TNF- α 抗体纳入医保覆盖范围并拉低该领域产品的整体平均价格，降低患者使用门槛，生物类似药的领先优势也将继续扩大；同时也将帮助患者提高自身免疫性疾病和生物药的认知程度，从而促进抗 TNF- α 抗体整体市场规模也与国际接轨。

表 10：国内主要抗 TNF- α 抗体原研药及类似药在研品种一览（截止 18 年 10 月）

产品名	原研药企	生物类似药生产企业	2017 年全球销售额（亿美元）
阿达木单抗	艾伯维	百奥泰生物（上市申请）	184.27
		海正药业（上市申请）	
		复宏汉霖（III 期）	
		信达生物（III 期）	
		众合医药（III 期）	
		正大天晴（III 期）	
		通化东宝（I 期）	
		华兰基因（I 期）	
		华奥泰（I 期）	
		海正药业（III 期）	
英夫利西单抗	强生	百迈博（III 期）	63.15
		三生国健（已上市）	
依那西普	辉瑞	赛金生物（已上市）	78.85
		海正药业（已上市）	
		三叶草生物（I 期）	
		齐鲁制药（I 期）	
		金盟生物（I 期）	
戈利木单抗	强生	——	18.33

资料来源：Wind、ChinaDrugTrials、招商证券

（3）肿瘤单抗市场：激烈竞争不可避免

与抗 TNF- α 抗体市场不同，国内肿瘤单抗市场目前还是原研药的天下，生物类似药上市后将面临激烈的正面交锋。以利妥昔单抗、曲妥珠单抗和贝伐单抗为代表的肿瘤单抗原研药在临床和患者中都具有较高的认知度，且皆被纳入第二批医保谈判目录，大幅降价后年治疗费用在 10 万元左右，生物类似药的价格竞争空间受到一定限制。

国内主要肿瘤单抗生物类似药的竞争格局较为均衡，利妥昔单抗、曲妥珠单抗和贝伐单抗分别有 11 家、7 家和 9 家企业参与了生物类似药的研发，其中利妥昔单抗的进度较快，已经有 1 个品种提出上市申请，另有 4 个品种位于临床 III 期；贝伐单抗的竞争格局不输前者，位于临床 III 期以后阶段的品种数量也达到了 7 个；而曲妥珠单抗目前有 4 个品种处于临床 III 期。毫无疑问，国内第一个肿瘤单抗的生物类似药将会出自于利妥昔单抗，复宏汉霖的上市申请在 2018 年年初已被纳入优先审评序列，有望拔得头筹。我们预计，国内主要肿瘤单抗的生物类似药在上市后仍将主打价格和渠道两大差异化竞争策略，加上联合治疗等人造“护城河”，其与原研药的博弈将是全方位的。

表 11：国内主要肿瘤单抗原研药及类似药在研品种一览（截止 18 年 10 月）

产品名	原研药企	生物类似药生产企业	2017 年全球销售额（亿美元）
利妥昔单抗	罗氏	复宏汉霖（上市申请）	79.35

产品名	原研药企	生物类似药生产企业	2017 年全球销售额（亿美元）
曲妥珠单抗	罗氏	喜康生物（III 期）	75.34
		神州细胞（II/III 期）	
		海正药业（II/III 期）	
		信达生物（I/III 期）	
		正大天晴（I 期）	
		华兰基因（I 期）	
		嘉和生物（I 期）	
		上海生物（I 期）	
		丽珠单抗（I 期）	
		新时代药业（I 期）	
贝伐单抗	罗氏	正大天晴（III 期）	71.84
		嘉和生物（III 期）	
		复宏汉霖（III 期）	
		海正药业（III 期）	
		华兰基因（I 期）	
		齐鲁制药（I 期）	
		安科生物（I 期）	
		复宏汉霖（III 期）	
		正大天晴（III 期）	
		百奥泰生物（III 期）	
		齐鲁制药（III 期）	71.84
		信达生物（I/III 期）	
		恒瑞医药（I/III 期）	
		华兰基因（I/III 期）	
		绿竹生物（I 期）	
		东曜药业（I 期）	

资料来源：Wind、ChinaDrugTrials、招商证券综合

根据这三种肿瘤单抗面向主要适应症的每年新增患者数量以及参考原研药在国内的平均年花费，我们假设国内生物类似药上市后定价将是原研药的 70%，则我们预测利妥昔单抗、曲妥珠单抗和贝伐单抗对应的市场空间分别为 25 亿元、28 亿元和 50 亿元。考虑原研药的先发优势和价格策略，以及国内生物类似药研发进展的竞争激烈程度，我们认为肿瘤单抗虽然空间较大，但生物类似药的市场竞争将更为惨烈，“赛道经济”效应将极为明显，布局最广、有望最早有品种上市的复宏汉霖可能成为最大受益者。

表 12：生物类似药上市后三大肿瘤单抗市场空间测算

产品名	主要适应症	每年新增患者	原研药年费用	类似药年费用	市场空间（亿元）
利妥昔单抗	B 细胞型非霍奇金淋巴瘤（一线）	55000	130000	91000	25.03
曲妥珠单抗	HER2+乳腺癌（一线）	83000	90000	63000	28.35
贝伐单抗	转移性结直肠癌（一线）	113000	120000	84000	50.40

资料来源：国家肿瘤登记中心、招商证券整理（按患者标准体重测算）

三、投资建议

生物类似药的“赛道经济”效应也将十分明显。与生物药类似，针对同一靶点的生物类似药的市场竞争格局也将被“赛道经济”效应左右，越早上市、在产能和渠道上越早做好准备品种在与原研药及同种类类似药之间的竞争上都将占据有利的先发优势，且较难被动摇。我们预计，同一品种中最早一批上市生物类似药如果能顺利形成大规模销售，参考欧洲的数据，有望在 3 年内达到 30% 以上的市场份额。

上市初期，生物类似药的价格竞争将相对比较缓和，政府主动干预空间不大。考虑生物类似药研发投入和生产流通成本与化学仿制药并不是一个数量级，且原研药已经通过医保谈判主动将年费用降到了 10 万左右，我们认为生物类似药在定价策略上较难发起不计成本的超额降幅打击，参考国际惯例，生物类似药将大概率比照原研药的实际年费用把价格定在 70% 左右。同时，与化学仿制药不同，因为生物类似药在上市初期竞争格局较好，政府也很难通过“以量换价”的策略将生物类似药价格大幅压低。

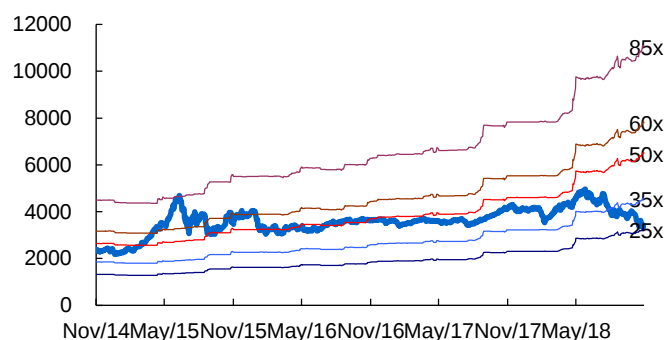
联合治疗将是生物类似药提高“护城河”的重要手段。联合治疗已经成为肿瘤临床治疗的主要治疗方式，而生物药与其他治疗方式的联用也日益成为各大临床治疗指南的首选。随着同品种及同适应症生物类似药的获批上市数量不断增加，是否能与其他治疗方式达成有效联用将成为生物类似药在中后期激烈的市场竞争中获得一席之地的重要手段。其中，如果生物类似药的研发生产企业还同时拥有其他有效的联用治疗方式，对企业进一步提高产品“护城河”并在联用上采取更为灵活的定价策略将有较大帮助。

建议关注标的上，我们看好 A 股相关上市公司恒瑞医药、海正药业和复星医药。从研发进度、研发品种数量、生产能力以及销售推广能力等多角度考虑，我们建议投资者积极关注以上标的。

四、风险提示

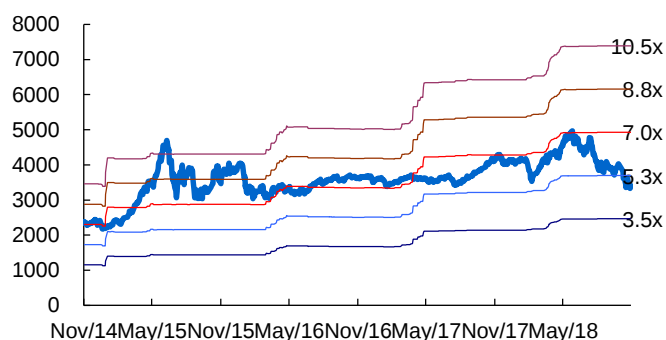
- 1、行业政策的不确定性导致生物类似药上市时间和产品价格低于预期的风险。
- 2、市场竞争加剧导致产品贡献利润低于预期的风险。

图 17 生物药行业历史 PE Band



资料来源：贝格数据、招商证券

图 18 生物药行业历史 PB Band



资料来源：贝格数据、招商证券