

黄斑病变用药：百亿市场待开拓

眼科系列报告之一

证券分析师：闫天一 A02300517060001

研究支持：郑雪轩 A0230118100004

联系人：郑雪轩 18630126060

2019.05.22



- **VEGF是导致黄斑变性“四大疾病”的关键分子，拮抗VEGF分子或其受体的“四大疗法”是治疗这些疾病的最优疗法**
- **国内格局：抗血管生成类用药渗透率较低，且目前药物较少，竞争格局较好，我们预计未来潜在市场规模超过百亿元**
- **国际格局：发达国家的用药渗透率已经较高，但竞争者较少，me-better药物仍有进入市场分一杯羹的机会**
- **建议关注：**
 - 1. 康弘药业（002773.SZ）：子公司康弘生物拥有疗效优异的抗VEGF融合蛋白康柏西普，2017年已经进入医保，目前正在快速放量期，海外头对头实验已经开启，未来有望走向国际
 - 2. 信达生物（01801.HK）：公司拥有在研双抗IBI-302，使用VEGF靶点+新靶点CR，机制上为全球首家（first-in-class），临床数据值得期待
 - 3. 复星医药（600196.SH）：子公司复宏汉霖率先将贝伐珠类似物HLX04用于AMD治疗，未来有望以黑马之姿杀入这一市场
- **风险提示：创新药研发速度可能低于预期；新疗法出现后可能淘汰旧疗法**

- **1. 黄斑变性相关疾病简介**
 - 1.1 眼睛、视网膜与黄斑
 - 1.2 四大黄斑变性相关疾病
- **2. 抗血管生成：目前最优疗法**
 - 2.1 黄斑变性早期疗法：激光+光敏剂
 - 2.2 四大抗血管生成药横空出世
 - 2.3 未上市新药简述
- **3. 投资建议及相关标的**
 - 3.1 国内竞争格局
 - 3.2 美国竞争格局
 - 3.3 相关标的
 - 3.4 投资建议及相关标的总结

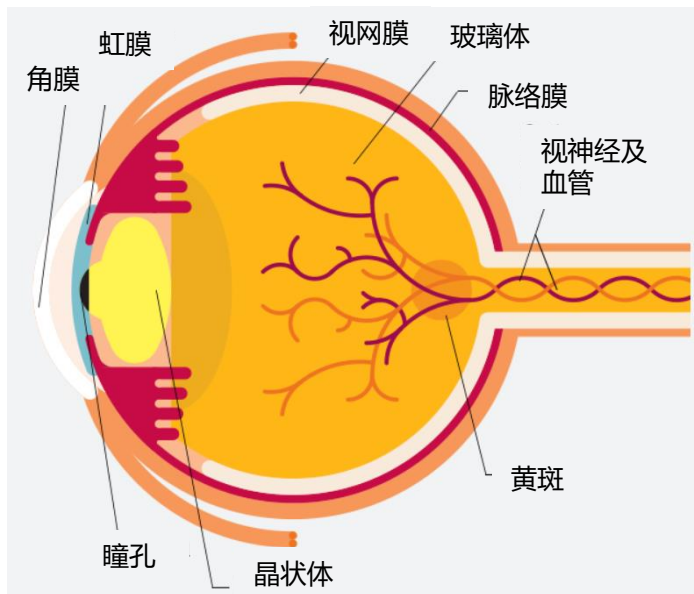
主要内容

1. 黄斑变性相关疾病简介
2. 抗血管生成：目前最优疗法
3. 投资建议及相关标的

1.1 眼睛、视网膜与黄斑

- 眼睛是我们视觉系统的入口。光线一路穿过角膜、瞳孔、晶状体、玻璃体，最终在视网膜上形成神经信号，通过视神经传入我们的大脑
- 视网膜分布在眼球后方大半个球面，但是只有一个被称为“黄斑”的区域感受光线的能力较为灵敏，因此一旦黄斑出现病变，我们的视力就会受到较大影响

图1：眼球结构示意图



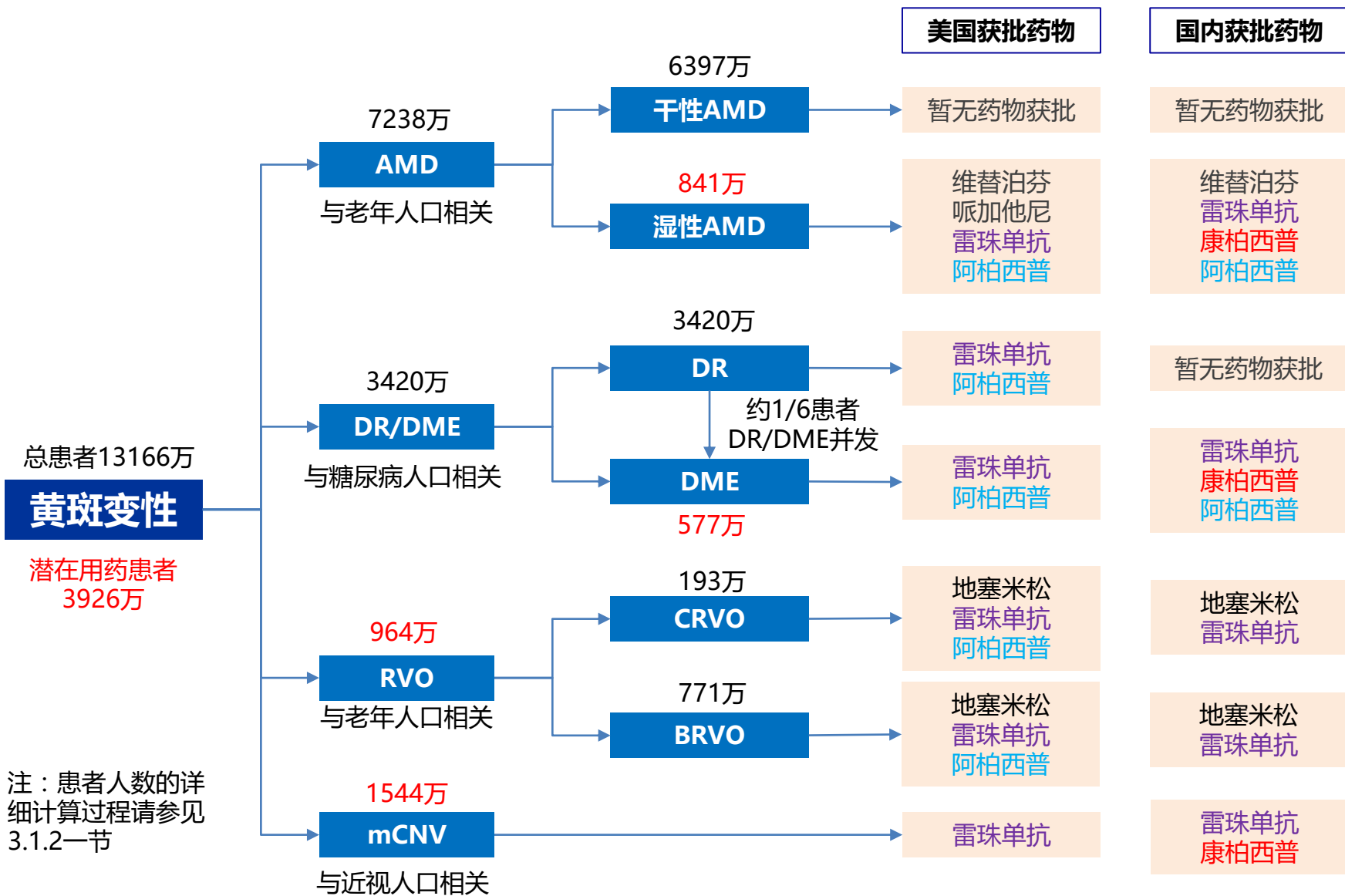
资料来源：Lucentis.com，申万宏源研究

图2：左图是一个有黄斑病变的眼球，右图是一个正常的眼球



资料来源：Irisvision.com，申万宏源研究

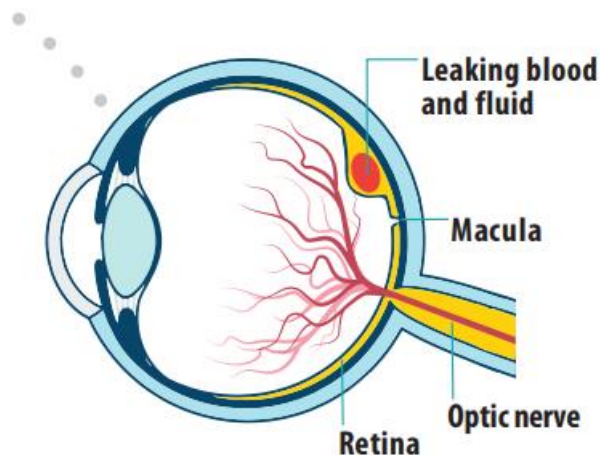
1.2 四大黄斑变性相关疾病



1.2.1 四大黄斑变性疾病之一：AMD

- AMD全称年龄相关性黄斑变性（Age-related Macular Degeneration），是一种老年人常见的眼科疾病，分为干性和湿性两种
- 干性AMD的发病原因是黄斑等区域的毛细血管因为年龄增大而出现退行性萎缩，逐渐发展成出血导致，这类AMD暂时没有较好的方法医治
- 湿性AMD，即wAMD，这种疾病是由于黄斑附近出现大量新生血管，进而出现肿胀、出血，目前通过拮抗与新生血管相关的信号通路可以较好的控制该疾病的进展。国内约有**841万**wAMD患者，获批药物详见下表

图3：AMD示意图



资料来源：Eylea.us，申万宏源研究

表1：wAMD获批药物情况

药品名称	英文名称	美国获批时间	国内获批时间
维替泊芬	Verteporfin	2000/04	2006/11
哌加他尼	Pegaptanib	2004/09	-
雷珠单抗	Ranibizumab	2006/06	2011/11
阿柏西普	Aflibercept	2011/11	2018/05
康柏西普	Conbercept	-	2013/01

资料来源：Insight，FDA，申万宏源研究

1.2.2 四大黄斑变性疾病之二：DR/DME

- DR全称糖尿病视网膜病变（Diabetic Retinopathy），这是一种常见的糖尿病并发症，发病原因是由于血糖等因素引起的血管增生和破裂导致了视网膜上出血，最终使视力出现下降。DME全称糖尿病性黄斑水肿（Diabetic Macular Edema），这种疾病经常是伴随DR一起发生的，主要是由于严重的DR引发黄斑附近大量出现血管增生产生水肿，进一步导致视力下降。VEGF抑制剂在临床中还是以治疗DME为主
- 国内大约有**577万DME患者**，**雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普均已获批该适应症**

图4：DR/DME示意图

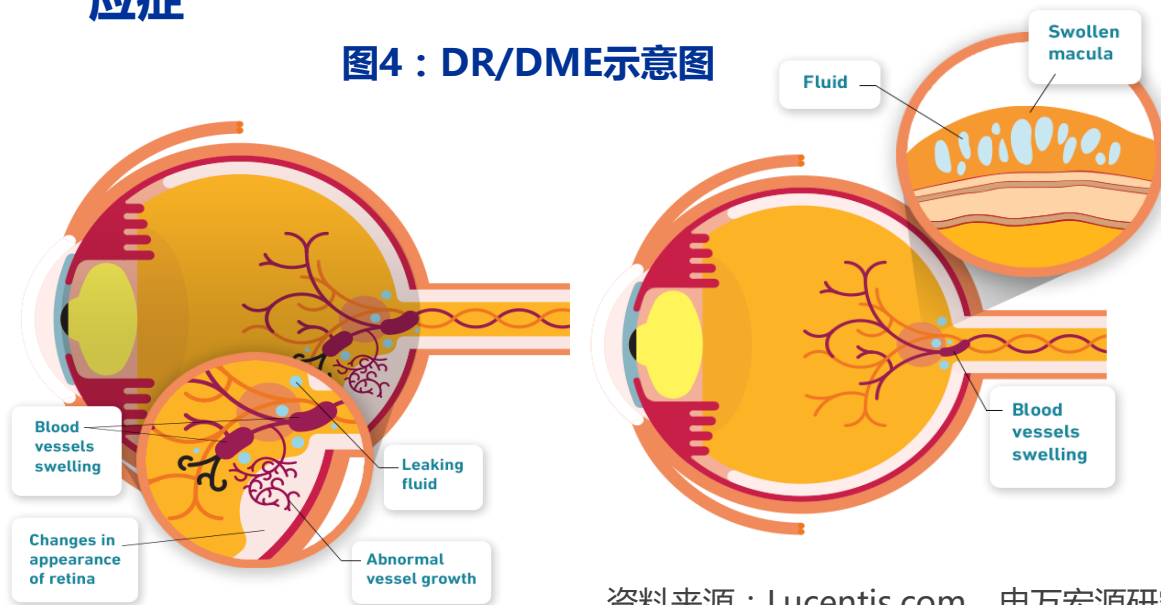


表2：DR/DME获批药物情况

药品名称	美国获批DME时间	美国获批DR时间	国内获批DME时间 (国内暂无获批DR适应症的药物)
雷珠单抗	2012/08	2017/04	2018/11
阿柏西普	2014/10	2019/05	2018/02
康柏西普	-	-	2019/05

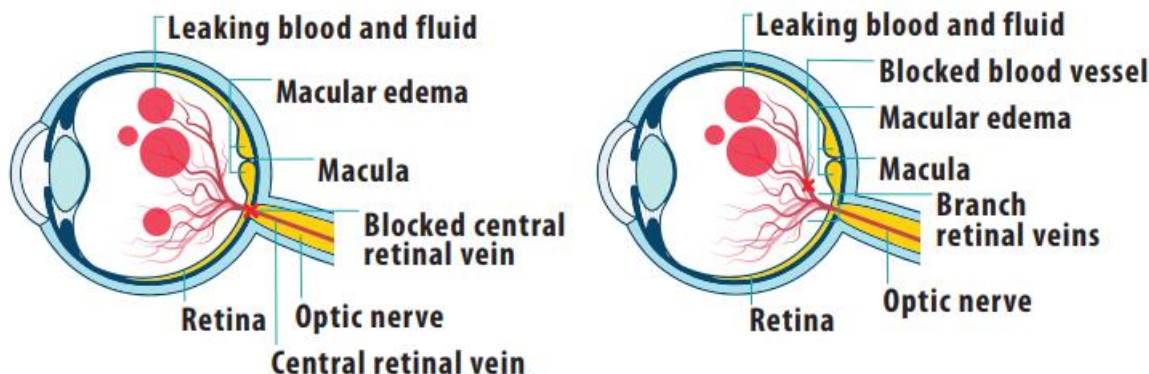
资料来源：Insight，FDA，申万宏源研究

资料来源：Lucentis.com，申万宏源研究

1.2.3 四大黄斑变性疾病之三：RVO

- RVO全称视网膜静脉阻塞（Retinal Vein Occlusion），也是一种常见的眼部疾病，发病原因比较复杂，表现为眼部静脉被血凝块阻塞，并引发视网膜受损，该病一般会伴随着黄斑的肿胀（Macular Edema）。RVO又分为视网膜中央静脉阻塞（CRVO）和视网膜分支静脉阻塞（BRVO）两种，不过两种亚型目前疗法基本相同
- 目前国内大约有**964万**RVO患者，疗法上有抗VEGF和类固醇激素两种，但2019年美国AAO的临床指南已经优先推荐抗VEGF的疗法为首选疗法。目前国内抗VEGF疗法中**仅有雷珠单抗获批**该适应症（康柏西普正在进行3期临床），而美国已经有雷珠单抗和阿柏西普获批了这一适应症

图5：CRVO（左）和BRVO（右）示意图



资料来源：Eylea.us，申万宏源研究

表3：RVO获批药物情况

药品名称	美国获批RVO时间	中国获批RVO时间
地塞米松	2019/06	2018/03
雷珠单抗	2010/06	2018/05
阿柏西普	2012/09 (CRVO) 2014/10 (BRVO)	-

资料来源：Insight，FDA，申万宏源研究

1.2.4 四大黄斑变性疾病之四：mCNV

- mCNV全称近视性的脉络膜新生血管（myopic choroidal neovascularization），一般认为是由于严重的近视导致眼压过大，使得眼球后部血管大量增生，最终导致视力受损
- 国内该疾病患者约有**1544万**，目前国内有**康柏西普和雷珠单抗获批**。美国目前也只有雷珠单抗获批此适应症，阿柏西普还未获批。

图6：mCNV示意图

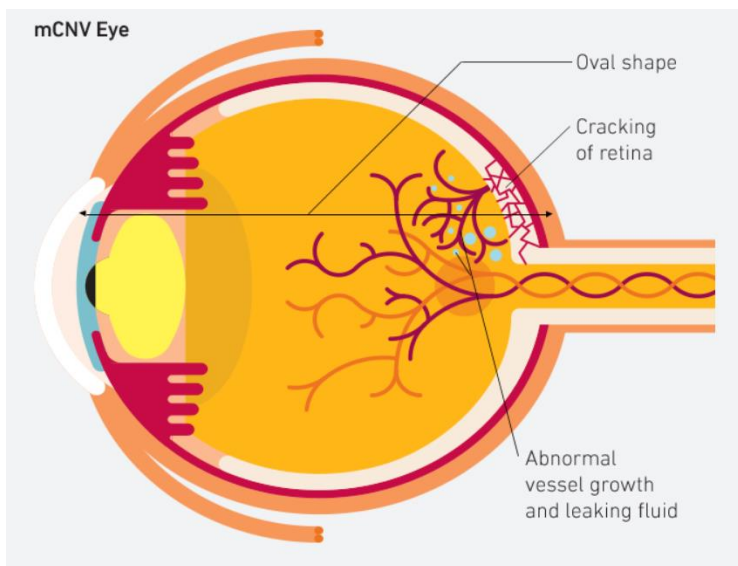


表4：mCNV获批药物情况

药品名称	美国获批mCNV时间	中国获批mCNV时间
雷珠单抗	2017/01	2018/11
康柏西普	-	2017/05

资料来源：Insight，FDA，申万宏源研究

资料来源：Lucentis.com，申万宏源研究

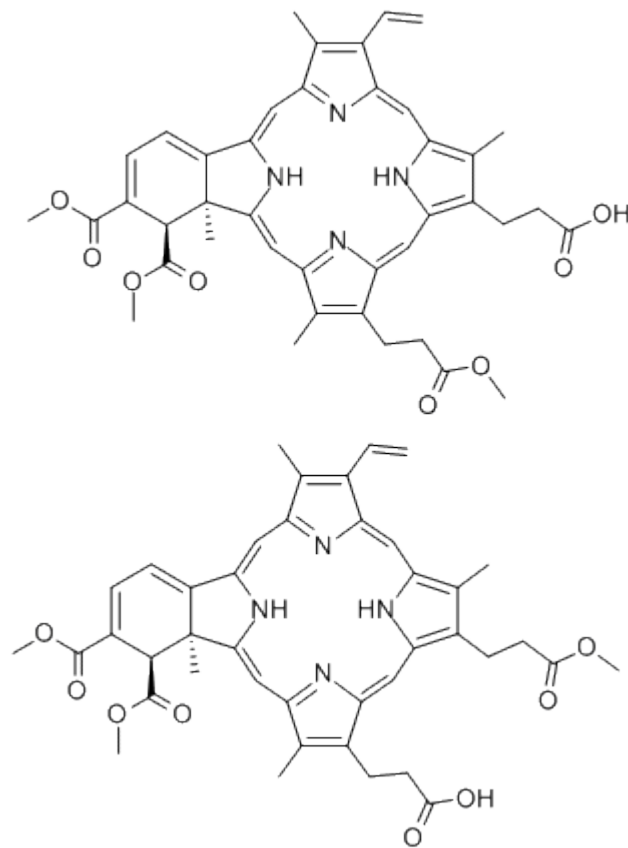
主要内容

1. 黄斑变性相关疾病简介
2. 抗血管生成：目前最优疗法
3. 投资建议及相关标的

2.1 黄斑变性早期疗法：激光+光敏剂

- 从前文的四大疾病可以看出，黄斑变性主要是由于血管大量增生导致黄斑出现肿胀，因此一个直接的治疗思路就是用物理手段将这些增生的血管消除
- 激光疗法正是在这个思路下诞生的。该疗法可以将特定频率的激光打到黄斑附近，进而消除掉一些增生的血管。但是该疗法**存在两个问题**：其一，部分正常的眼组织也会受损；其二，后续复发概率非常高
- 为了解决第一个问题，科研人员发明了光敏剂疗法，代表药物为维替泊芬。该疗法首先将光敏剂注射到黄斑病患处，此时光敏剂本身并没有任何的作用。之后用特定频率的激光照射光敏剂，使光敏剂发生化学结构的变化，从而产生杀伤血管的功能。这一疗法有效的解决了激光疗法损伤眼部其他组织的问题，但是仍**无法解决复发的问题**

图7：维替泊芬结构示意图，化合物中间的大卟啉环可以吸收特定频率的激光，并引发整个分子结构释放氧自由基，从而产生细胞毒性

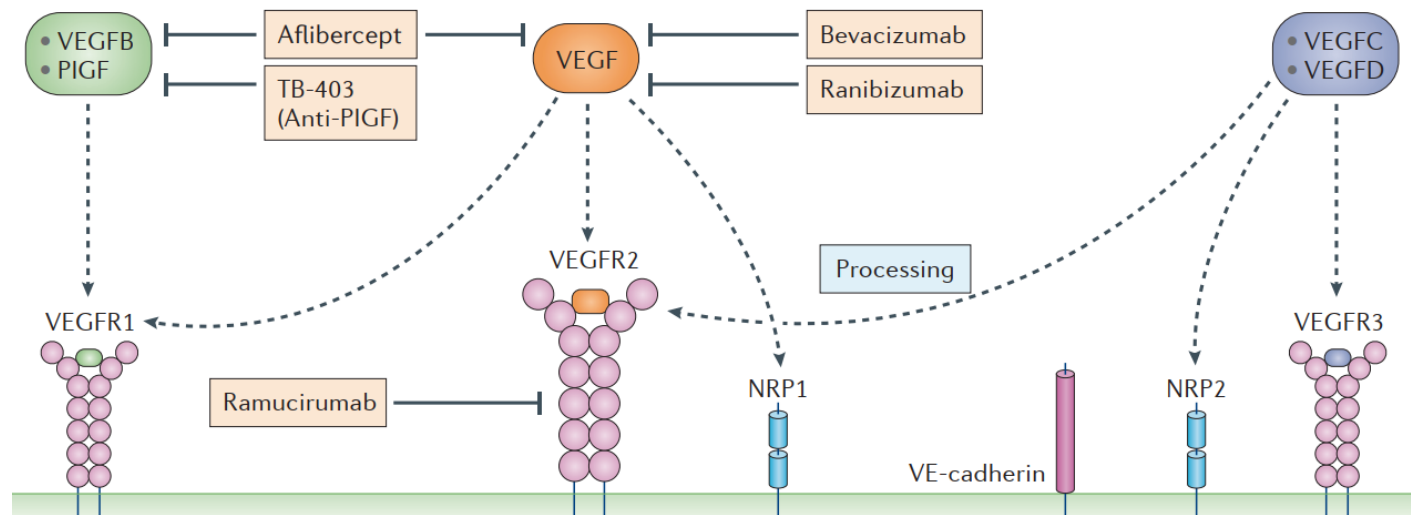


资料来源：Chemicalbook.com，申万宏源研究

2.2 四大抗血管生成药横空出世

- 为了解决复发的¹问题，科学家继续探索可以更“治本”的治疗方案。1989年科学家们发现，人体内一种名为血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）的分子与血管新生有着非常密切的关系。随着相关研究的不断进展，VEGF分子家族和其受体（VEGFR）分子家族的情况已经基本明确
- 科学家们发现靶向药物将VEGF拮抗，使其无法与VEGFR结合可能是治疗黄斑变性的有效手段。随后，四款以此为机理的药物先后问世，他们就是：贝伐珠单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普

图8：VEGF相关分子、受体和药物示意图



资料来源：
Nature Reviews
Drug Discovery，
申万宏源研究

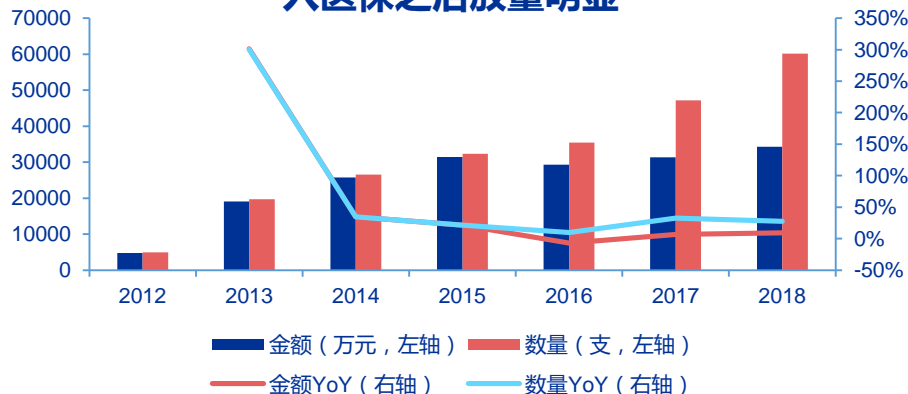
2.2.1 四大抗血管生成药之一：贝伐珠单抗

- 贝伐珠单抗（Bevacizumab）商品名为Avastin（国内商品名安维汀），是罗氏的子公司基因泰克的三大王牌单抗产品之一，针对的就是VEGF靶点。该药物2004年获批上市，目前已经获批的适应症包括结直肠癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞癌、肾细胞癌、宫颈癌、卵巢癌
- 值得注意的是，以上**适应症中并没有前文所述四大黄斑变性疾病！**贝伐珠单抗也确实从来没有在任何国家获批可以应用在黄斑变性相关疾病中，可在医院中仍有很多医生会采用贝伐珠来治疗黄斑变性相关疾病。这是因为：
 - 贝伐珠单抗从机理上完全可以用于黄斑变性的治疗
 - 贝伐珠单抗用于治疗黄斑变性的时候需要把用于肿瘤的剂型稀释40-100倍，而这也使得贝伐珠单抗治疗黄斑变性的价格非常便宜
- 事实上，一开始基因泰克的研发人员是因为担心贝伐珠单抗的Fc段可能会在眼球中引发不良反应（比如导致不必要的炎症反应等），以及担心贝伐珠单抗过大的分子量难以穿过视网膜抵达血管层，因此才放弃了开发贝伐珠单抗在眼科相关的适应症，转而开发了一款与贝伐珠单抗有着相近Fab段，但去除了Fc段的雷珠单抗。不够后续的临床研究发现，当年基因泰克的研究人员的担心实属多余

2.2.2 四大抗血管生成药之二：雷珠单抗

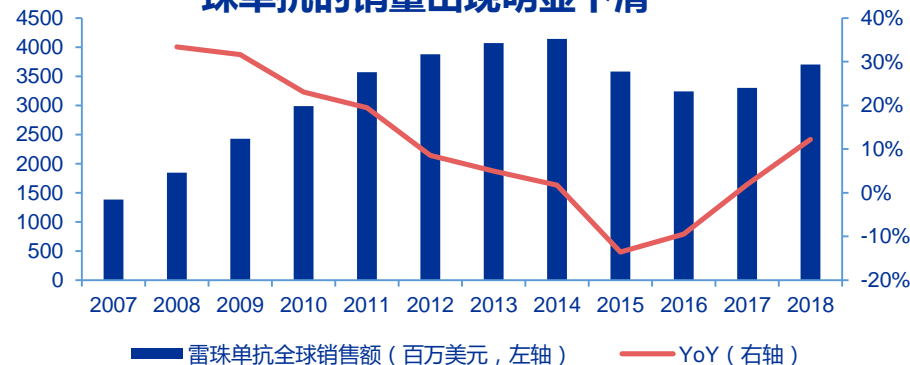
- 由于担心贝伐珠单抗可能会有种种问题，因此基因泰克的研发人员又以贝伐珠单抗的Fab段为基础，做出了一款名为雷珠单抗（Ranibizumab，商品名Lucentis，国内商品名诺适得）的药物。该药物于2006年上市，美国由基因泰克销售，海外（包括国内市场）由诺华销售
- 由于去除了Fc段，雷珠单抗在眼内的半衰期大幅缩减，**需要一个月注射一次**，这使得雷珠单抗的推广受到了一些局限，毕竟一个月就要往眼睛里打一针对于患者来说还是非常不方便的
- 目前雷珠单抗的**专利已经到期**，齐鲁药业已经在开发雷珠单抗的生物类似物

图9：雷珠单抗国内样本医院销售情况，2017年进入医保之后放量明显



资料来源：PDB，申万宏源研究

图10：雷珠单抗全球销售情况，阿柏西普上市后雷珠单抗的销量出现明显下滑

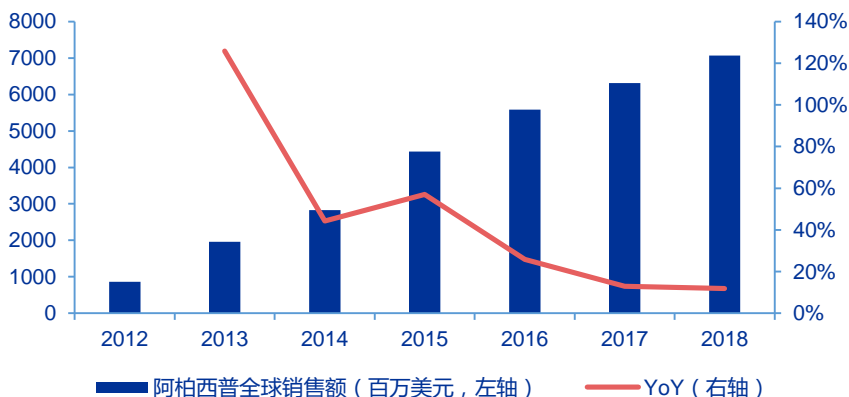


资料来源：医药魔方，申万宏源研究

2.2.3 四大抗血管生成药之三：阿柏西普

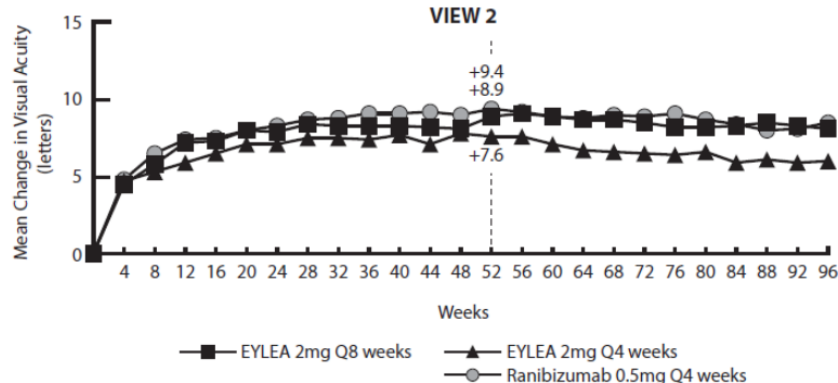
- 阿柏西普（Aflibercept，商品名Eylea，国内商品名艾力雅）与贝伐珠单抗和雷珠单抗不同，这是一款抗体Fc段融合蛋白，简单而言就是将功能分子与人体单抗的Fc段相连，做出的人工大分子药物。该药物由再生元研发，美国由再生元自己进行销售，海外（包括国内市场）则由拜耳进行销售
- 阿柏西普与雷珠单抗最大的区别就在于阿柏西普又把Fc段给加回来了，这使得阿柏西普在眼球内的半衰期远长于雷珠单抗，在前三个每个月注射一次之后只需要每两个月注射一次即可（即一年注射7-8针，雷珠单抗为12-13针）
- 阿柏西普进入国内市场较晚（2018年），目前还未进入医保，我们预计在2019年的医保谈判中有望将阿柏西普纳入医保

图11：阿柏西普国际销售情况



资料来源：医药魔方，申万宏源研究

图12：阿柏西普在使用间隔更长的情况下非劣于雷珠单抗



资料来源：阿柏西普说明书，申万宏源研究

2.2.4 四大抗血管生成药之四：康柏西普

- 康柏西普（Conbercept，商品名朗沐）可以算是我国制药工业的骄傲，这是我国首个获得世卫组织国际通用名的I类新药。其结构和作用原理与阿柏西普类似，但是**半衰期更长**，在前三个月每月1针之后可以实现**每3个月一针**
- 康柏西普之所以可以做到半衰期更长，可能和其分子设计有关。下方左图展示了康柏西普的结构，它是通过选取VEGF受体的2、3、4三个结构域形成一个类似陷阱的结构“捕获”VEGF分子，使其不能与下游受体结合。阿柏西普同样是这一机理，但是只有2、3两个结构域，因此可能捕获VEGF的能力弱于康柏西普

图13：康柏西普结构示意图

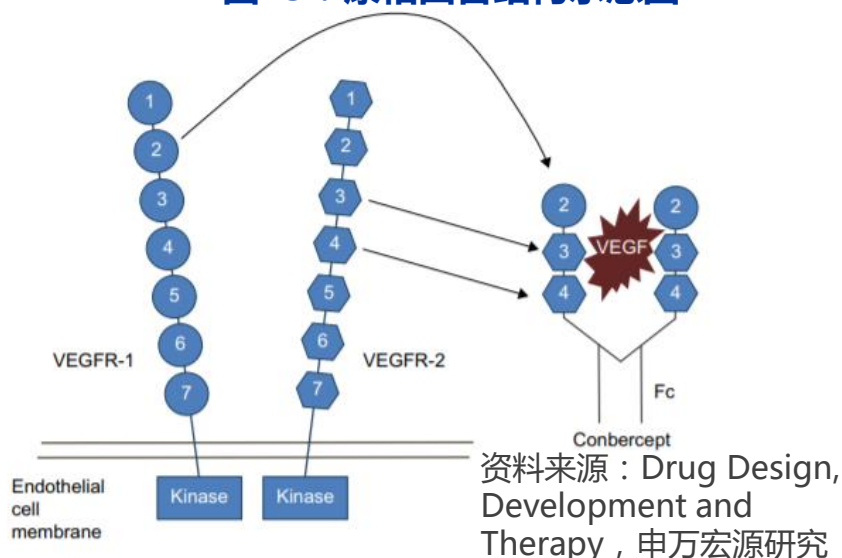
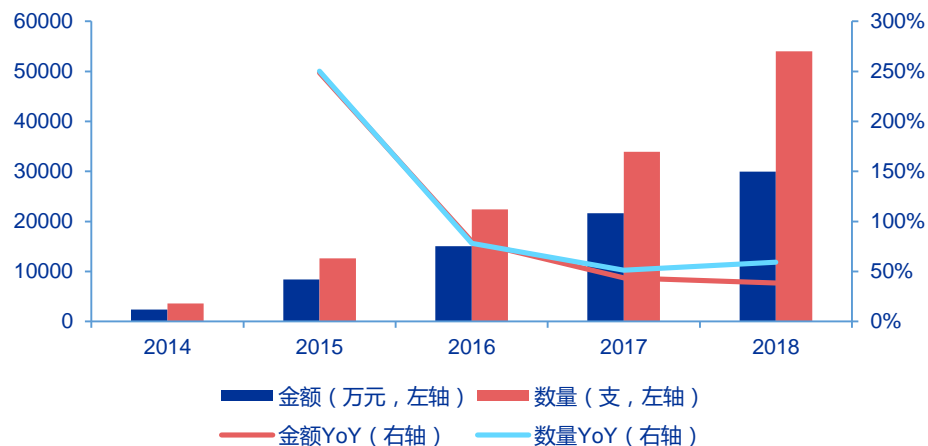


图14：康柏西普样本医院销售情况，与雷珠单抗相似，2017年进入医保后实现迅速放量



资料来源：PDB，申万宏源研究

2.3 未上市新药简述

■ 诺华的Brolucizumab

- 这款药物是一个人源化单链抗体片段，因此分子量比雷珠单抗还要小，只有26kD，但是却可以实现每3个月给药一次，用药频率与康柏西普持平，其三期临床显示该药物疗效也实现了非劣于阿柏西普。目前该药物已经在美国申请上市，首个适应症是wAMD，国内则刚开始申请临床试验，预计距离上市还有4-5年

■ 罗氏的Faricimab

- 这是一款双特异性抗体，一个靶点是VEGF分子，另一个靶点则是血管生成素-2（Ang-2），这同样是一个参与血管增生的分子。目前该药物已经公布了DME适应症二期与雷珠单抗头对头的数据，相比于雷珠单抗，faricimab能显著提高视力，而且用药频率可以低至4个月一次。目前该药物已经获批在国内开展临床试验，预计尚需3-5年可以上市，如果未来成功上市将成为康柏西普的强劲对手

■ 罗氏的PDS版雷珠单抗

- PDS (Port Delivery System) 可以理解为是一种植入玻璃体的缓释系统，这种剂型的雷珠单抗可以实现每6个月补充一次的效果，不过不是通过注射给药，而是需要进行眼部的微创手术来补充，因此尽管用药间隔较长，但推广难度仍然较大。目前该药物正在美国进行三期临床试验

2.3 未上市新药简述

■ 信达生物的IBI-302

- 这同样是一款双特异性抗体，一个靶点同样是VEGF分子，不过与faricimab不同的是IBI-302的另一个靶点是补体受体（CR），这主要是考虑到拮抗VEGF其实仍只是“治标”，而消除炎症可能才是“治本”，因此做了这样的药物设计。目前该药物已经开始在国内进行临床试验，不过尚未公布临床数据（详见3.3.2）

■ 贝达药业的Vorolanib

- 这是第一款以黄斑变性为适应症的口服VEGF抑制剂，由卡南吉医药研发。不过由于VEGF这一靶点本身在全身分布较广，因此口服VEGF抑制剂的副作用是比较大的，我们后续会密切关注最新的临床数据进展

■ 生物类似物：

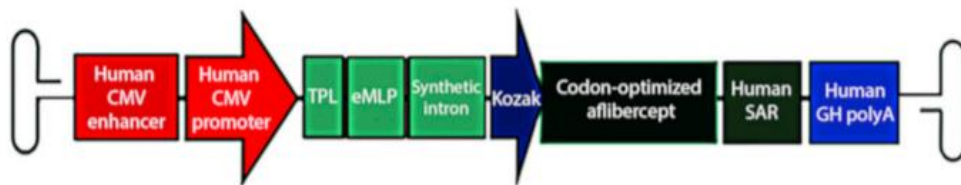
- 目前雷珠单抗的专利已经到期，因此**雷珠的生物类似物理论上已经可以上市**。目前国际上研发速度较快的雷珠生物类似物包括Formycon和Bioeq联合研发的FYB201（已经完成临床试验）、三星的SB11（正在进行三期临床），国内速度最快的则是齐鲁药业的雷珠单抗类似物（获批临床）
- 阿柏西普分子的专利将于2020年到期，而其配方专利则将于2027年到期。目前阿柏西普类似物中研发较快是迈兰的MYL-1701P（正在进行三期临床）

2.3 未上市新药简述

- 最后着重介绍一个处于I期临床的药物：由Adverum开发的ADVM-022
- 这是一款基因疗法，通过将腺体相关病毒（Adeno-associated virus, AAV）注射到玻璃体内，使AAV感染视网膜细胞，并将能表达阿柏西普的基因转入视网膜细胞，使视网膜细胞自己表达阿柏西普，自己清理多余的血管，实现“一次注射，终生有效”（目前公司给出的是一次注至少可以维持21-22个月的疗效）
- 目前该药物正在进行一期临床，预计还要5-8年才能获批上市，但可以预见的是基因治疗一定会是未来一个大的趋势

图16：ADVM-022注射方式与阿柏西普相同

图15：ADVM-022基因结构示意图



资料来源：Molecular Therapy，申万宏源研究



资料来源：Adverum，申万宏源研究

主要内容

1. 黄斑变性相关疾病简介
2. 抗血管生成：目前最优疗法
3. 投资建议及相关标的

3.1.1 国内竞争格局：雷珠单抗vs康柏西普，阿柏西普搅局

■ 目前国内市场上雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普三款药物均已获批，其适应症、用法用量、纳入医保情况等详见下页表格。从销量来看，在使用频率低于雷珠单抗的情况下，康柏西普（46%）和雷珠单抗（51%）的市占率已经基本一致。现在最大的变数来自于2019年医保目录调整：

- 根据国家医保局2019年4月17日发布的《2019年国家医保药品目录调整工作方案》，只要药物本身是2018年12月31日前上市的，就可以参与此次的医保目录调入工作。因此我们判断，康柏西普刚刚于2019年5月获批的DME适应症是可以参与此次医保目录谈判工作的（当然雷珠单抗和阿柏西普也都可以参与）
- 我们认为，阿柏西普在使用频率更高、价格没有优势、适应症也没有优势的情况下，无法对康柏西普构成较大威胁，但二者一定会共同抢占雷珠单抗的市场份额

图17：几款黄斑变性药物样本医院销售额（万元）

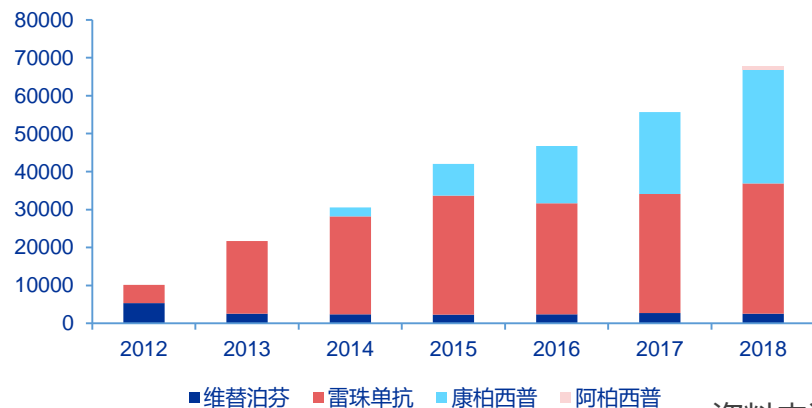
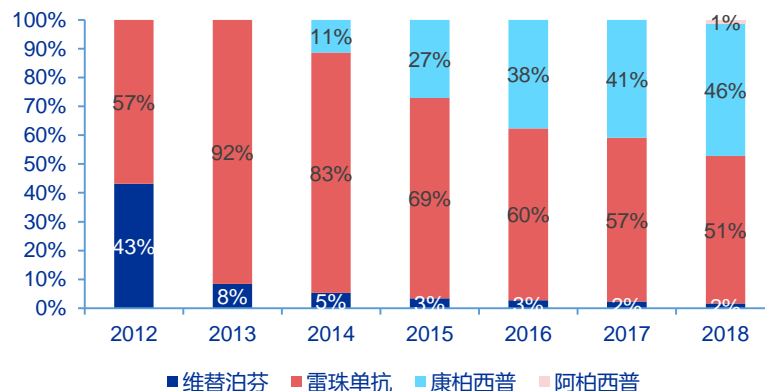


图18：几款黄斑变性药物样本医院量占比情况



资料来源：PDB，申万宏源研究

3.1.1 国内竞争格局：雷珠单抗vs康柏西普，阿柏西普搅局

表5：三大药物相关情况汇总

品种	雷珠单抗	康柏西普	阿柏西普
研发企业	基因泰克	康弘药业	再生元
国内销售企业	诺华	康弘药业	拜耳
分子量	48kD	142kD	115kD
用药频率	每月1支	前三个月每月一支，之后每三个月一支	前三个月每月一支，之后每两个月一支
折算成年用药支数	第一年	12	6
	第二年	12	4
单只价格（元/支）	5700	5550	5850
标准疗程年费用（元）	第一年	68400	33300
	第二年	68400	22200
考虑医保报销后的年费用（元，按规定每年最多报销4支，假设医保报销70%费用）	第一年	52440	17760
	第二年	52440	6660
假设现在平均每位患者只用2支的费用	每年	3420	3330
国内各适应症上市时间	wAMD	2011/11	2013/11
	DME	2018/11	2019/05
	RVO	2018/05	-
	mCNV	2018/11	2017/05

资料来源：Insight，药智网，NMPA，各公司公告，申万宏源研究

3.1.2 国内竞争格局：未来十年市场空间测算

■ 首先我们对四大黄斑变性疾病的人口数进行了推算：

- 我们用50岁以上人口数量来计算wAMD患者数，这是基于2005年《中华眼科杂志》上的《上海市静安区曹家渡街道年龄相关性黄斑变性的患病率调查》一文中提到的我国50岁以上人群wAMD患病率为1.8%（总患病率15.5%×湿性AMD比例11.9%）
- 我们用40岁以上人口数计算RVO患者数，这是基于2007年《Ophthalmology》上的《Vein occlusion in Chinese subjects》一文提到的我国40岁以上人群RVO患病率为0.7%（以眼为单位），以人为单位即1.4%
- 我们用糖尿病患者数来计算DME患者数，这是基于2014年《中华眼科杂志》上的《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》一文中提到的我国DME患病率为5.2%
- 我们用总人口数计算mCNV患者数，这是基于2009年《上海交通大学学报（医学版）》上的《病理性近视伴脉络膜新生血管的特点及其抗VEGF药物治疗》一文中提到的亚洲人群中有9%-21%的病理性近视患者，而病理性近视患者中又有5%-10%的人 would 发展成mCNV。分别取平均数，则我国mCNV患病率约为 $15\% \times 7.5\% = 1.1\%$

■ 我们还假设，患者实际用药会从2支逐步上升到6-7支/年

3.1.2 国内竞争格局：未来十年市场空间测算

- 在此基础上，我们假设每两年进行一次医保谈判，降价10%，而渗透率随着时间的推移逐步上升至美国现有水平（6%，预计约需要15年可以达到，下表为未来10年推算）。由于雷珠单抗的类似物可能于2023年左右上市，参考利妥昔单抗类似物上市打7折的经验，故假设的2023年的药价降幅为37%（即 $1-90% \times 70%$ ）
- 按此推算，我们预计2026年国内市场空间将达到百亿元级别

表6：黄斑变性市场空间测算

	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E
国内50岁以上人口（百万人）	467	486	502	516	529	540	549	556	559	564	565
wAMD患者数（万人）	841	875	903	930	953	973	989	1001	1007	1015	1018
国内40岁以上人口（百万人）	689	698	708	721	730	739	747	756	767	777	785
RVO患者数（万人）	964	978	991	1009	1022	1034	1046	1059	1074	1088	1099
国内糖尿病患者数（百万人）	111	112	112	113	114	114	114	115	115	115	115
DME患者数（万人）	578	582	585	588	591	593	595	596	597	597	597
国内总人口（百万人）	1403	1410	1417	1423	1428	1432	1436	1438	1439	1441	1440
mCNV患者数（万人）	1544	1551	1558	1565	1571	1575	1580	1582	1583	1585	1584
四大黄斑变性总患者数（万人）	3926	3986	4037	4092	4136	4175	4209	4238	4260	4285	4297
渗透率	0.60%	0.66%	0.79%	0.87%	1.31%	1.44%	1.94%	2.13%	2.88%	3.17%	4.28%
年用药支数	2.0	2.2	2.4	2.7	3.5	3.8	4.2	4.6	5.1	5.6	6.1
年用药费用（元/支）	5600	5600	5040	5040	3175	3175	2858	2858	2572	2572	2315
总市场空间（亿元）	26	32	39	48	59	73	98	119	160	195	261

资料来源：Insight，国家统计局，中华眼科杂志，Ophthalmology，上海交通大学学报（医学版），申万宏源研究

3.2.1 美国竞争格局：雷珠单抗vs阿柏西普，贝伐珠off-label使用

- 国际市场上目前阿柏西普表现强劲，雷珠单抗处于守势。根据2012年发表在《Nature Reviews Drug Discovery》上的《Wet AMD market》一文提到，美国约1-2%的市场份额由未获批黄斑变性适应症的贝伐珠单抗占据
- 我们预计，尽管康柏西普的用药频率相对于阿柏西普和雷珠单抗都有优势，但是由于临床试验终点是非劣于阿柏西普，而且美国市场雷珠单抗类似物即将上市，诺华新药、同样是3个月注射一次的Brolucizumab也已经申报上市，因此对未来康柏西普在美国上市后的市场份额也不应过分乐观，我们预计康柏西普未来在美国的市占率有望达到3%-5%

图19：美国市场几款药物的市占率情况

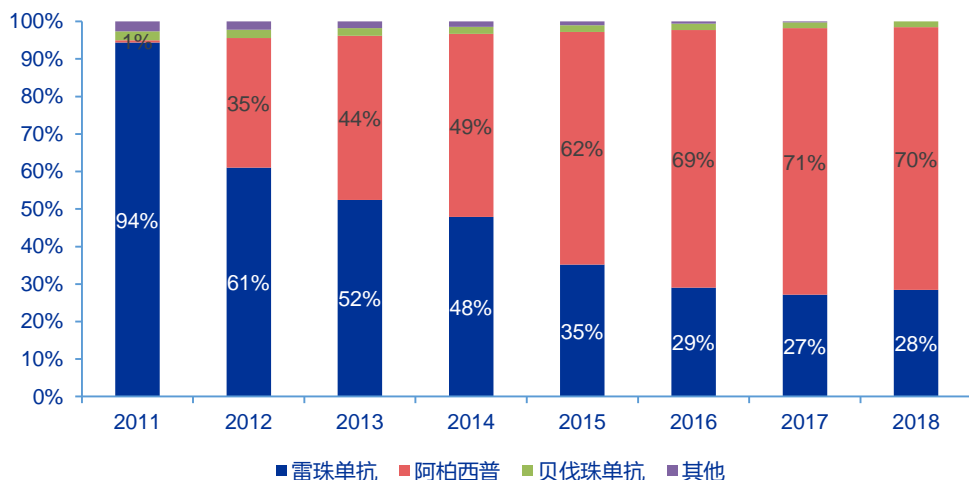


表7：美国市场未来可能上市的相关药物

药物	厂家	用药频率	预计上市年份
Brolucizumab	诺华	3个月注射1次	2019-2020
FYB201 (雷珠单抗类似物)	Formycon和Bioeq	1个月注射1次	2019-2020
PDS版雷珠单抗	罗氏	6个月微创手术1次	2020-2021
康柏西普	康弘药业	3个月注射1次	2021-2022
Faricimab	罗氏	4个月注射一次	2021-2022

资料来源：Insight，医药魔方，FDA，申万宏源研究

资料来源：医药魔方，Nature Reviews Drug Discovery，申万宏源研究

3.2.2 美国竞争格局：市场空间及市场格局推算

- 美国市场经过罗氏（基因泰克）和再生元多年的开发，已经较为成熟，因此我们认为未来美国市场将只能维持个位数增速
- 我们预计前文提到的各家均有望在市场上分一杯羹，而贝伐珠单抗的off-label使用情况将趋于消失

表8：美国市场未来格局推算

	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E
美国市场总销售额（百万美元）	6195	6505	6830	7103	7316	7462	7537	7612	7689	7765	7843
增速	8%	5%	5%	4%	3%	2%	1%	1%	1%	1%	1%
阿柏西普市占率	71.0%	67.5%	64.1%	60.9%	57.8%	54.9%	52.2%	49.6%	47.1%	44.7%	42.5%
阿柏西普销售额（百万美元）	4398	4387	4376	4324	4231	4100	3934	3774	3622	3475	3334
雷珠单抗市占率	27.0%	24.6%	21.9%	14.9%	10.9%	8.3%	5.1%	5.2%	4.8%	3.7%	1.9%
雷珠单抗销售额（百万美元）	1673	1597	1497	1057	794	620	383	399	371	290	148
雷珠单抗类似物市占率	1.5%	4.5%	6.8%	10.1%	10.1%	10.1%	10.1%	10.1%	10.1%	10.1%	10.1%
雷珠单抗类似物销售额（百万美元）	93	293	461	719	741	756	763	771	778	786	794
PDS版雷珠单抗市占率	0.0%	1.0%	2.0%	3.0%	4.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
PDS版雷珠单抗销售额（百万美元）	0	65	137	213	293	373	377	381	384	388	392
Brolucizumab市占率	0.5%	2.5%	3.8%	5.6%	8.4%	10.1%	12.2%	12.2%	12.2%	12.2%	12.2%
Brolucizumab销售额（百万美元）	31	163	256	400	617	756	916	925	934	944	953
Faricimab市占率	0.0%	0.0%	1.0%	3.0%	5.0%	7.5%	11.3%	13.5%	16.2%	19.4%	23.3%
Faricimab销售额（百万美元）	0	0	68	213	366	560	848	1028	1246	1510	1830
康柏西普市占率	0.0%	0.0%	0.5%	2.5%	3.8%	4.0%	4.2%	4.4%	4.6%	4.8%	5.0%
康柏西普销售额（百万美元）	0	0	34	178	274	298	317	335	354	373	392

资料来源：Insight，Bloomberg，FDA，申万宏源研究

3.3.1 相关标的：康弘药业

- 康弘药业的康柏西普在临床中实现了给药间隔大于雷珠单抗、同时疗效非劣，目前正在美国进行与阿柏西普的头对头比对，临床终点也是给药间隔更长的情况下药效非劣于阿柏西普，我们认为该实验成功概率非常大
- 我们使用DCF模型对康柏西普这一药物进行了估值（折现率8%，终值增速为-10%），预计该药物本身的价值为**257亿元**

表9：康柏西普DCF模型

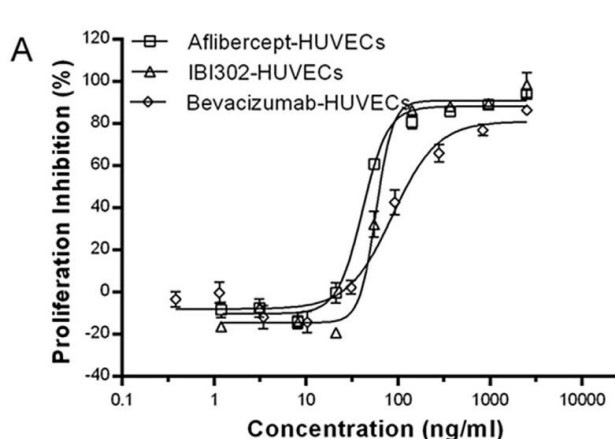
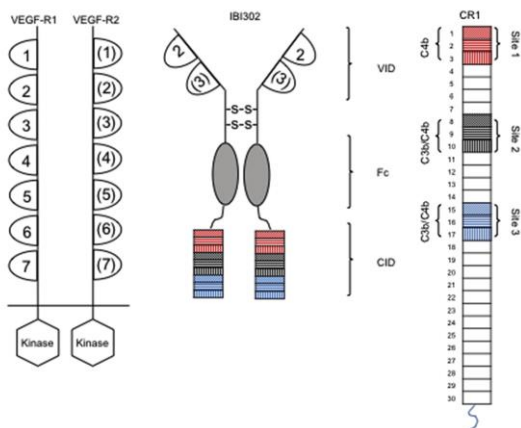
	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	终值
国内总市场规模（亿元）	26.39	32.41	39.00	47.83	59.39	72.54	97.75	119.07	159.99	194.70	260.95	
康柏西普占比	48%	50%	52%	54%	56%	58%	60%	62%	64%	64%	64%	
康柏西普国内收入（亿元）	12.66	16.21	20.28	25.83	33.26	42.07	58.65	73.82	102.39	124.61	167.01	
康柏西普美国收入（亿元， 汇率1美元=6.9人民币）	0.00	0.00	2.36	12.25	18.93	20.60	21.84	23.11	24.40	25.72	27.06	
净利润率	25%	30%	35%	35%	32%	32%	30%	30%	27%	27%	25%	
净利润（亿元）	3.17	4.86	7.92	13.33	16.70	20.05	24.15	29.08	34.23	40.59	48.52	242.59
折现因子	1.00	1.08	1.17	1.26	1.36	1.47	1.59	1.71	1.85	2.00	2.16	2.16
现值	3.17	4.50	6.79	10.58	12.28	13.65	15.22	16.97	18.50	20.30	22.47	112.36
NPV	256.79											

资料来源：PDB，Insight，申万宏源研究

3.3.2 相关标的：信达生物

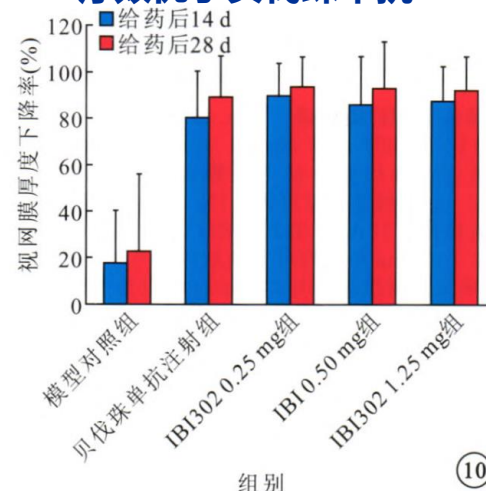
- 前文提到，信达生物研发的双特异性抗体IBI-302使用的是全球首创的治疗机理：VEGF抑制剂+CR抑制剂，目的是实现消除血管+抗炎同时进行。从原理上来说，这一疗法有望获得比单纯VEGF抑制剂更好的治疗效果。目前该疗法尚未公布人体内实验数据，从临床前动物实验的数据来看，该双抗靶向VEGF的能力与阿柏西普和贝伐珠单抗相近，而在疗效方面则是优于贝伐珠单抗的
- 我们认为，未来该药物有望成为同类中最优（best-in-class），不过由于仍处于临床早期，需要密切关注其未来发布的临床数据

图20：左图为IBI-302结构示意图，右图显示IBI-302与阿柏西普、贝伐珠单抗结合VEGF能力相仿



资料来源：Experimental Eye Research，申万宏源研究

图21：动物实验中IBI-302疗效优于贝伐珠单抗



资料来源：中华眼底病杂志，申万宏源研究

3.3.3 相关标的：复星医药

- 复星医药子公司复宏汉霖正在研发贝伐珠类似物HLX04，不过值得注意的是复宏汉霖申请并获批了将HLX04用于wAMD治疗的临床试验，而前文提到，贝伐珠单抗并未获批这一适应症，因此未来HLX04应该会通过新药注册的流程来获批这一适应症
- 贝伐珠单抗off-label应用于黄斑变性相关疾病时需要稀释40-100倍使用。作为新药申报的HLX04，若采用低价策略的话，很有可能以黑马之姿抢占国内黄斑变性市场份额。

表10：贝伐珠类似物研发进度汇总

企业	获批临床	临床1期	临床3期	申请上市
齐鲁制药				2018/08/15
信达生物				2019/01/31
东耀药业			2016/09/28	
复宏汉霖（按类似物）			2016/12/24	
恒瑞医药			2017/03/06	
山东博安（绿叶制药）			2017/03/06	
嘉和生物			2017/04/07	
华兰生物			2017/04/24	
百奥泰			2017/10/31	
正大天晴			2017/11/16	
神州细胞工程			2018/02/24	
江苏奥赛康			2019/04/02	
先声药业		2014/09/11		
泰康生物		2016/01/04		
苏州思维坦		2016/09/09		
三生制药		2018/08/13		
上海华奥泰		2019/04/26		
北京天广实	2015/12/09			
复旦张江	2017/01/12			
东方百泰	2017/04/27			
康岱生物	2017/08/07			
浙江特瑞思	2017/11/10			
宝船生物（桂林三金）	2018/06/28			
复宏汉霖（按新药）	2018/12/28			

资料来源：Insight，申万宏源研究

3.4 投资建议及相关标的总结

- 黄斑变性的治疗属于医疗**消费升级**，随着国内经济的快速稳定发展，会有越来越多的人会有进行这一疾病治疗的需求
- 前文测算国内这一市场潜在**百亿空间**，而目前只有三款药物进行竞争，空间大、竞争不激烈，可以算是一条非常理想的赛道；国际市场正面临更新换代，me-better药物有抢占市场的机会
- 我们给予行业“**看好**”评级，并建议投资者关注康弘药业（002773.SZ）、信达生物（01801.HK）、复星医药（600196.SH）

表11：报告涉及标的汇总

公司代码	公司名称	收盘价（元）		市值（亿元）				EPS（元）				PE			评级
		2019/5/21	2019/5/21	2018	2019E	2020E	2021E	2018	2019E	2020E	2021E				
002773.SZ	康弘药业（※）	48.01	323	1.03	1.34	1.70	2.10	33	36	29	23	买入			
01801.HK	信达生物（※）	24.75	286	-17.24	-1.40	-1.13	0.51	-	-	-	43	未评级			
600196.SH	复星医药	25.71	659	1.06	1.23	1.47	1.76	22	21	17	15	增持			
300558.SZ	贝达药业（※）	41.22	165	0.42	0.52	0.66	1.00	77	80	62	41	未评级			

注：信达生物相关数据单位为港元；“※”代表该标的的数据使用Wind一致预期

资料来源：Wind，申万宏源研究

信息披露 证券分析师承诺

本报告署名分析师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、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。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到任何形式的补偿。

与公司有关的信息披露

本公司隶属于申万宏源证券有限公司。本公司经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可。本公司关联机构在法律许可情况下可能持有或交易本报告提到的投资标的，还可能为或争取为这些标的提供投资银行服务。本公司在知晓范围内依法合规地履行披露义务。客户可通过 compliance@swsresearch.com 索取有关披露资料或登录 www.swsresearch.com 信息披露栏目查询从业人员资质情况、静默期安排及其他有关的信息披露。

机构销售团队联系人

华东	陈陶	021-23297221	13816876958	chentao1@swhysc.com
华南	谢文霓	021-23297211	18930809211	xiewenni@swhysc.com
华北	李丹	010-66500631	13681212498	lidan4@swhysc.com
海外	胡馨文	021-23297753	18321619247	huxinwen@swhysc.com

投资评级说明

证券的投资评级：

以报告日后的6个月内，证券相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

买入（Buy）：相对强于市场表现20%以上；

增持（outperform）：相对强于市场表现5%~20%；

中性（Neutral）：相对市场表现在-5%~+5%之间波动；

减持（underperform）：相对弱于市场表现5%以下。

行业的投资评级：

以报告日后的6个月内，行业相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

看好（overweight）：行业超越整体市场表现；

中性（Neutral）：行业与整体市场表现基本持平；

看淡（underweight）：行业弱于整体市场表现。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。申银万国使用自己的行业分类体系，如果您对我们的行业分类有兴趣，可以向我们的销售员索取。

本报告采用的基准指数：沪深300指数

法律声明

本报告仅供上海申银万国证券研究所有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。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<http://www.swsresearch.com>网站刊载的完整报告为准，本公司并接受客户的后续问询。本报告首页列示的联系人，除非另有说明，仅作为本公司就本报告与客户的联络人，承担联络工作，不从事任何证券投资咨询服务业务。

本报告是基于已公开信息撰写，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。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。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本公司特别提示，本公司不会与任何客户以任何形式分享证券投资收益或分担证券投资损失，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。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。市场有风险，投资需谨慎。若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有，属于非公开资料。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

简单金融 · 成就梦想

A Virtue of Simple Finance



申万宏源研究微信订阅号



申万宏源研究微信服务号

上海申银万国证券研究所有限公司
(隶属于申万宏源证券有限公司)

郑雪轩
zhengxx@swsresearch.com