

拥抱变革·制胜创新之一：顾盼大分子市场

——政策&市场

报告要点：

● 海外单抗药物市场超千亿，单抗药物是中流砥柱

全球生物药市场规模由2014年的1944亿美元增长至2018年的2618亿美元，年复合增速为7.7%，其中单抗药物从2014年的801亿美元增长至2018年的1193亿美元，年复合增速10.5%，预计未来将继续保持11.7%的增速。2014年后，全球每年有5-10个抗体类新药获批上市，保障了后续增长的空间。

● 国产单抗药物市场方兴未艾，增长潜力大

国内医药市场中单抗药物市场规模达160亿，未来有望赶超化药市场。由于药品结构问题，化学药一直是国内市场主流，而随着单抗药物的医保覆盖和不断获批，未来将有较大增长空间。单抗生产壁垒较高，产品研发难度大，短期内受降价影响较小。从市场规模来看，国内抗体药物市场目前正处于发展初期，获批上市产品较少，2018年整体市场规模为160亿元，年复合增长达21.1%，至2023年，市场规模有望达到近1560亿元。

● 生物类似药海外欧洲替代率高，国内相关法规逐步完善

随着早期生物制品专利和数据保护的到期，生物类似药登陆市场还需政策先行。根据EMA定义，生物类似药是在质量、安全性以及有效性等方面与已获批生物制剂高度相似的生物药物。目前欧洲市场生物类似药发展迅速，凭借低价优势产品渗透率不断提高。美国市场由于原研药企较为强势，生物类似药遇冷，但目前上市速度正不断加快。国内最早于2015年出台了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，随后CDE于2017年和2018年分别出台了贝伐珠单抗、曲妥珠单抗和阿达木生物类似药临床研究设计指南，为国内生物类似药的研发指明道路。

● 投资建议

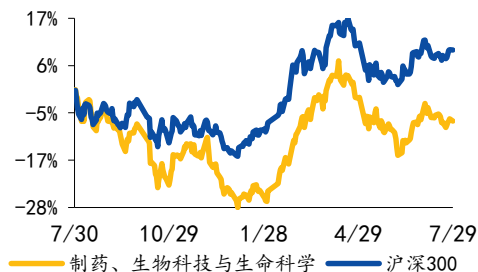
建议关注生物创新药龙头企业恒瑞医药（600276.SH），信达生物（1801.HK），君实生物（1877.HK），百济神州（6160.HK），复星医药（600196.SH）和中国生物制药（1177.HK）。

● 风险提示

药物研发存在不确定性；药物上市审批进展存在不确定性；药品上市后存在降价风险；产品商业化推广存在不确定性；产品上市后可能面临较大的降价压力。

推荐|首次

过去一年市场行情



资料来源：Wind

相关研究报告

报告作者

分析师 金红
执业证书编号 S0020515090001
电话 021-51097188
邮箱 jinhong@gyzq.com.cn
联系人 刘慧敏
电话 021-51097188
邮箱 liuhuimin@gyzq.com.cn
联系人 汤芬芬
电话 021-51097188-1859
邮箱 tangfenfen@gyzq.com.cn

目 录

1 抗体药物：行业进入发展黄金期	4
1.1 全球市场生物药大放异彩，抗体药是中流砥柱	4
1.2 中国市场萌芽初生，国产单抗药物有望厚积薄发	5
1.2.1 国内抗体类药物尚处于发展早期，行业增速快	5
1.2.2 国内抗体类药物与海外存在代差，2018 年新上市药物数量增长	8
1.2.3 国内癌症患者基数大，死亡率高，单抗药物是临床急需品种	9
1.2.4 “价格谈判+降关税”，进口单抗价格降低，国产企业压力增大	11
2. 顶层设计直接影响生物类似药上市进程	14
2.1 欧美生物类似药法规大相径庭，美国原研保护力度更强	14
2.1.1 欧美生物类似药政策先行，法规完善，国内尚待完善	14
2.1.2 生物类似药由于生物活性，审批要求更注重质量类似性	16
2.1.3 欧美具有特殊审批通道，可加快生物类似药上市速度	18
2.1.4 FDA 对生物类似药的批准和上市要求更高	19
2.2 国内针对单抗生物类似药出台技术指导原则	20
3. 生物类似药商业化之路欧美冰火两重天	21
3.1 EMA 生物类似药上市数量远超 FDA	21
3.2 美国市场生物类似药替代率低	23
3.3 欧洲市场生物类似药市占率不断提高	24
3.4 国内生物类似药市场将更接近东欧、俄罗斯地区	26

图表目录

图 1. 全球生物药及抗体药物市场规模（单位：十亿美元）	4
图 2. 2017 年全球生物药按类型分销售占比	4
图 3. 2017 年全球生物药按适应症分销售占比	4
图 4. 历年来 FDA 和 EMA 获批的抗体类药物数量	5
图 5. 中国医药市场规模（单位：亿元）	5
图 6. 全球市场 2018 年药品销售规模排行（单位：亿美元）	6
图 7. 中国市场 2018 年药品销售规模排行（单位：亿元）	6
图 8. 中国生物药及抗体药物市场规模（单位：十亿元）	6
图 9. 国内抗体类药物国产和进口销售额占比	7
图 10. 2012 至 2016 年全球首次推出的 55 种单抗抗肿瘤药物各国上市情况	9
图 11. 2013-2017 年药品审评中心生物药申请情况	9
图 12. 国内 1 类新药审批数量情况	9
图 13. 中国按癌症分类的患病人数（单位：千人）	10
图 14. 中美癌症患者年癌症死亡人数（单位：千人）	10
图 15. 2018 年治疗性生物药 IND 申请适应症占比	11
图 16. 谈判肿瘤药在各级医院的增长率	12
图 17. 谈判肿瘤药在各线城市的增长率	12

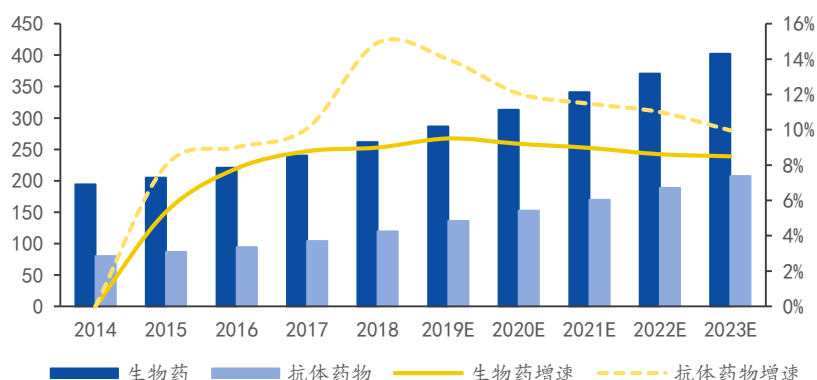
图 18. 中国药学会样本医院成功谈判西药增长.....	13
图 19. 不同批次间生物制品.....	16
图 20. 生物类似药和参比制剂所需临床数据对比.....	17
图 21. 生物类似药和参比制剂所需临床数据对比.....	18
图 22. 欧盟生物类似药审批路径.....	18
图 23. 欧盟和美国生物类似药上市数量.....	21
图 24. 原研 Remicade 和类似药 Inflectra 在美国的销售额（百万美元）.....	23
图 25. 德国英夫利昔单抗和利妥昔单抗原研与生物类似药价差.....	24
图 26. 德国市场生物类似药市场份额不断提高.....	24
图 27. 生物类似药 Remsima 和原研在欧洲的市占率情况.....	25
图 28. 生物类似药 Truxima 在欧洲的市占率情况.....	25
图 29. 欧洲各国原研和生物类似药使用量对比.....	25
图 30. 贝伐珠单抗类似物在俄罗斯市场占有率.....	26
图 31. 曲妥珠单抗类似物在俄罗斯市场占有率.....	26
图 32. 中国生物类似药市场空间预测（单位：十亿元）.....	27
表 1. 国内已获批的抗体类生物药.....	7
表 2. 2017 年价格谈判涉及的抗体类药物.....	12
表 3. 中国及欧美生物类似药相关法律法规.....	15
表 4. 中国及欧美生物类似药法律法规异同点.....	16
表 5. 仿制药和生物类似药差异.....	17
表 6. FDA 和 EMA 对生物类似药专利的异同.....	20
表 7. 中国生物类似药临床设计指导原则.....	20
表 8. FDA 获批上市的生物类似药（仅包括抗体类）.....	21
表 9. EMA 获批上市的生物类似药（仅包括抗体类）.....	22
表 10. 美国生物类似药相比原研价格折扣.....	23
表 11. 欧洲各国家生物类似药替代情况.....	26

1 抗体药物：行业进入发展黄金期

1.1 全球市场生物药大放异彩，抗体药是中流砥柱

2018 年全球生物药市场规模达 2618 亿美元，单抗药物规模达 1193 亿美元，未来有望继续保持高速发展。生物药发源于上世纪 80 年代，指通过 DNA 重组等技术产生的药物，在制备途径上有别于传统化学药物。从纵向来看，全球生物药市场规模由 2014 年的 1944 亿美元增长至 2018 年的 2618 亿美元，年复合增速为 7.7%，高于药品市场 5% 的增长速度。其中单抗药物从 2014 年的 801 亿美元增长至 2018 年的 1193 亿美元，年复合增速 10.5%，预计未来将继续保持 11.7% 的增速。

图1.全球生物药及抗体药物市场规模（单位：十亿美元）

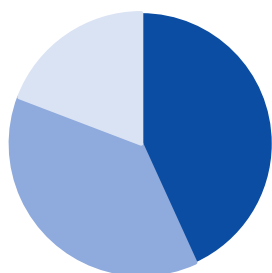


资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

抗体类（包括抗体融合蛋白）药物占比近一半，是生物药市场的中流砥柱。从细分产品来看，抗体类药物是生物药最主要的品种，占比达 43%，重组治疗性蛋白占比也较高，达到 38%。从适应症来看，肿瘤和自身免疫系统疾病是最主要的两个细分领域，占比分别为 43% 和 40%，神经科、眼科等细分领域占比较低。

图2.2017 年全球生物药按类型分销售占比

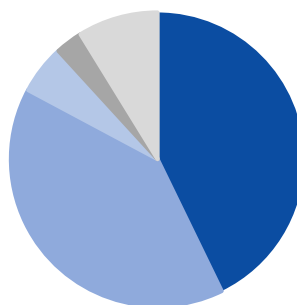
■ 抗体类（包括融合蛋白） ■ 重组治疗性蛋白 ■ 其他



资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

图3.2017 年全球生物药按适应症分销售占比

■ 肿瘤 ■ 自身免疫系统 ■ 神经科 ■ 眼科 ■ 其他

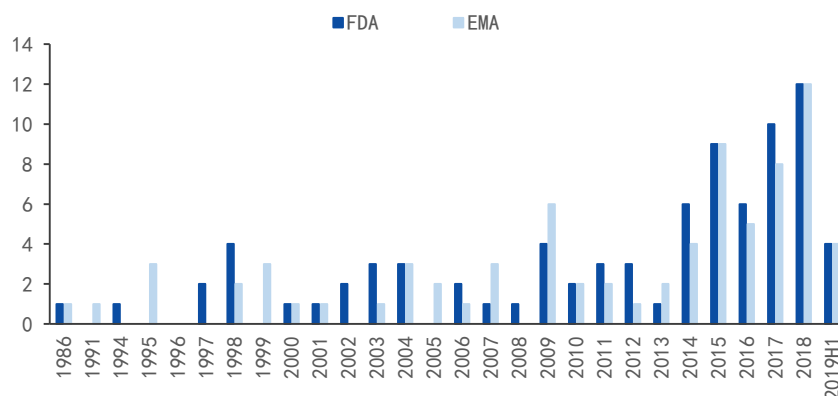


资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

海外抗体类新药迎来审批高峰，推动行业保持高增速发展。首个抗体类药物 Orthoclone Okt3 于 1986 年上市，后因副作用退出市场。随后每年有若干个药物获批上市，但数量都不多。2014 年后，FDA 和 EMA 获批的新型抗体类药物数量不断

攀升，每年有 5-10 个新药获批上市，开始进入抗体类药物的收获期。抗体药物的市场规模增速也从 2015 年开始不断上升。2018 年，FDA 和 EMA 获批的抗体类新药数量均为 12 个，达历年来峰值，由于研发难度不断增长，海外新药获批速度预计将有所缓和。

图4.历年来 FDA 和 EMA 获批的抗体类药物数量



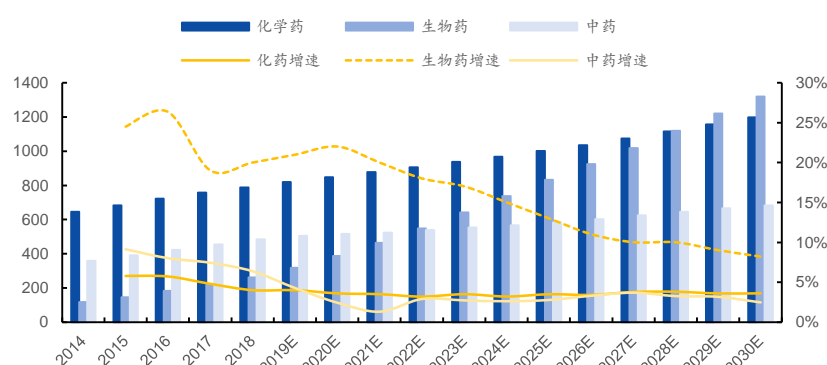
资料来源：FDA，EMA，国元证券研究中心，注：包括已退市品种，不包括抗体融合蛋白药物，不包括生物类似

1.2 中国市场萌芽初生，国产单抗药物有望厚积薄发

1.2.1 国内抗体类药物尚处于发展早期，行业增速快

国内医药市场中生物药增速领先，未来有望赶超化药市场。由于药品结构问题，国内化药占据市场主流，受到仿制药集采和医保控费等政策影响，化药市场未来增速或将降低，生物药由于生产壁垒较高，产品研发难度大，短期内竞争格局较好，降价影响较小，未来有望保持高速增长。2018 年国内化药市场规模达 7875 亿元，年复合增速 5.1%，生物药市场规模为 2622 亿元，年复合增速达 22.4%。

图5.中国医药市场规模（单位：亿元）

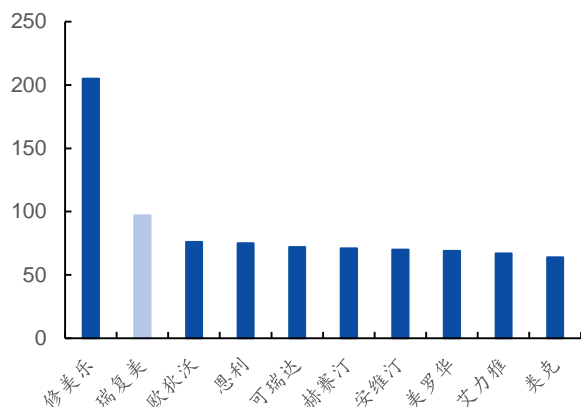


资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

从中国和全球药品销售排行来看，国内药物主要以心血管慢性疾病用药为主，单抗药物尚未放量。全球市场上修美乐作为多种自身免疫疾病的一线用药，市场销售额达 205 亿美元，而欧狄沃、可瑞达作为覆盖多种肿瘤的免疫治疗用药，销售额位居第 3

和第5位，其余大部分为其他肿瘤单抗药物。由于单抗类药物进入国内市场较慢，且定价较高，医保覆盖不足，目前销售规模较小，国内销售额居前的仍以心血管用药为主，生物药主要为糖尿病用药。

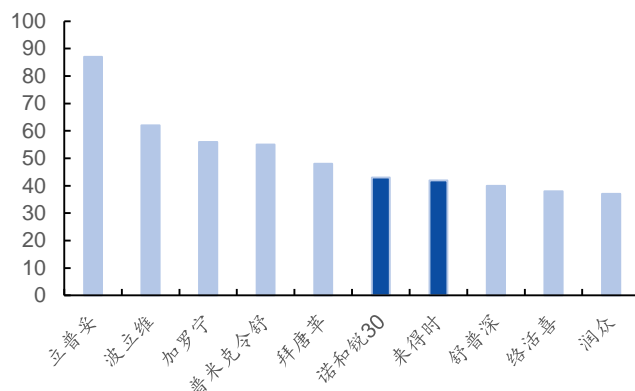
图6.全球市场 2018 年药品销售规模排行（单位：亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

注：深蓝色为生物药

图7.中国市场 2018 年药品销售规模排行（单位：亿元）



资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

注：深蓝色为生物药

国内抗体类药物尚处于发展初期，发展潜力大，增速快。从市场规模来看，国内抗体药物市场目前正处于发展初期，获批上市产品较少，且因为价格原因，总体销售规模也较小。2013 年国内抗体类药物市场规模为 66 亿元，至 2018 年增长至 160 亿元，年复合增长达 21.1%。目前政策上已释放多项利好政策信号，通过国内外临床和上市申请数量激增，未来抗体类药物将保持高速增长，至 2023 年，市场规模有望达到近 1560 亿元。

图8.中国生物药及抗体药物市场规模（单位：十亿元）

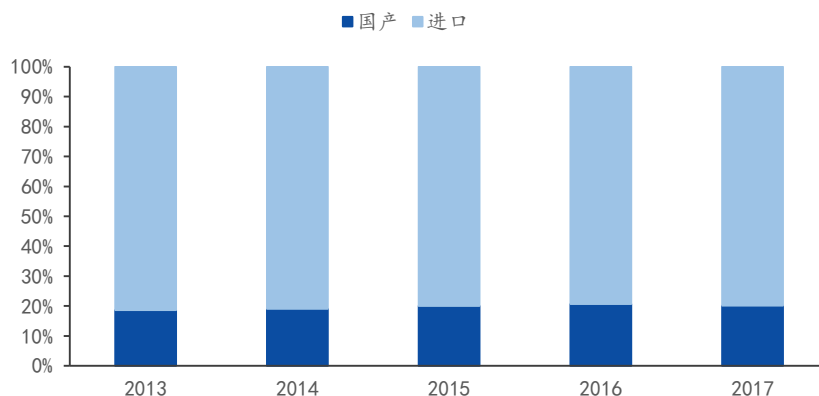


资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

目前国内获批上市的抗体类药物品种较少，主要以进口为主。截止 2019 年 7 月 20 日，NMPA 共获批了 41 个抗体类药物，其中进口 27 个，国产 14 个。从具体品种来看，抗体类药物主要为自身免疫系统疾病和抗肿瘤药物，分别有 12 个和 16 个药物获批上市。国产单抗药物大多在 2011 年之前获批，其产品临床价值并不大，目前上

市的国产抗体类抗肿瘤药物大部分销售规模较小或退出市场。2018年后，新药获批上市进程明显加速，其中包括两款进口PD-1药物，同时，3款国产PD-1药物和首款国产生物类似药汉利康也顺利获批上市，药品结构逐渐合理，市场竞争将逐渐激烈。

图9.国内抗体类药物国产和进口销售额占比



资料来源：米内网，国元证券研究中心

表1.国内已获批的抗体类生物药

适应症	产地	商品名	通用名	厂家	构型	靶点	上市时间
自身免疫系统疾病	进口	类克	英夫利昔单抗	强生	嵌和	TNF α	2007
		修美乐	阿达木单抗	艾伯维	全人源	TNF α	2010
		恩利	依那西普	安进	融合蛋白	TNF α	2010
		欣普尼	戈利木单抗	强生	全人源	TNF α	2017
		喜达诺	乌司奴单抗	强生	人源化	IL-12/IL-23	2017
		雅美罗	托珠单抗	Chugai	人源化	sIL-6R、mIL-6R	2017
		可善挺	司库奇尤单抗	诺华	全人源	IL-17A	2019
		倍力腾	贝利尤单抗	GSK	全人源	BLyS	2019
	国产	希敏佳	培塞利珠单抗	优时比	人源化 PEG 化的 Fab	TNF α	2019
		益赛普	注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	三生国健	融合蛋白	TNF α	2005
		强克	注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	上海赛金	融合蛋白	TNF α	2011
		安佰诺	注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	海正药业	融合蛋白	TNF α	2015
		恩博克	抗人白介素-8 鼠单抗乳膏	大连亚维	鼠源	IL-8	2003
		美罗华	利妥昔单抗	罗氏	嵌和	CD20	2000
抗肿瘤	进口	赫赛汀	曲妥珠单抗	罗氏	人源化	HER2	2003
		爱必妥	西妥昔单抗	MSD	嵌和	EGFR	2005
		安维汀	贝伐珠单抗	罗氏	人源化	VEGF	2010
		欧狄沃	纳武利尤单抗	BMS	全人源	PD-1	2018
		可瑞达	帕博利珠单抗	MSD	全人源	PD-1	2018
		帕捷特	帕妥珠单抗	罗氏	人源化	HER2	2018
		安加维	地舒单抗	安进	全人源	RANKL	2019

表1.国内已获批的抗体类生物药

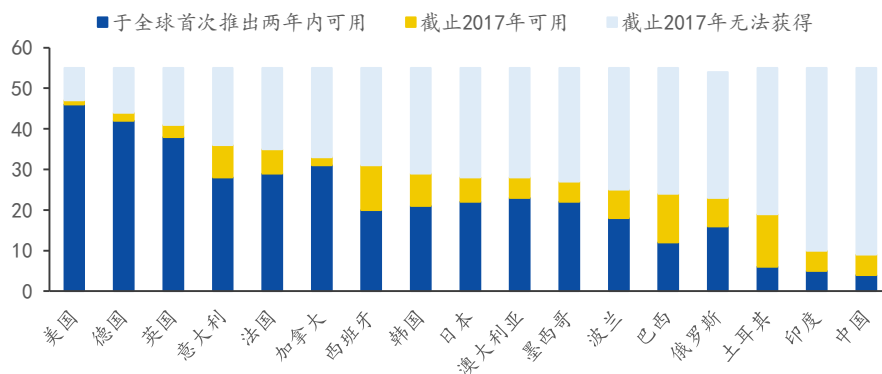
适应症	产地	商品名	通用名	厂家	构型	靶点	上市时间
	国产	兆珂	达雷妥尤单抗	强生	人源化	CD38 IgG1	2019
		唯美生	碘[131I]肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体注射液	上海美思	嵌合	核蛋白	2006
		利卡汀	碘[131I]美妥昔单抗注射液	成都华神	鼠源	CD147	2006
		泰欣生	尼妥珠单抗	百泰生物	人源化	EGFR	2008
		拓益	特瑞普利单抗	君实生物	全人源	PD-1	2018
		达伯舒	信迪利单抗	信达生物	全人源	PD-1	2018
		艾瑞卡	注射用卡瑞利珠单抗	恒瑞医药	全人源	PD-1	2019
		汉利康	利妥昔单抗	复宏汉霖	嵌合	CD20	2019
眼科	进口	诺适得	雷珠单抗	罗氏	人源化	VEGF	2012
		艾力雅	阿柏西普	拜耳	融合蛋白	VEGF	2018
	国产	郎沐	康柏西普	康弘药业	融合蛋白	VEGF	2013
器官移植排斥反应	进口	莫罗莫那/CD3	莫罗单抗	Ortho Biotech	鼠源	CD3	1999
		/	达利珠单抗	罗氏	人源化	IL-2R	2000
		舒莱	巴利昔单抗	诺华	嵌和	IL-2R	2004
	国产	注射用抗人T细胞CD3鼠单抗	注射用抗人T细胞CD3鼠单抗	武汉生物制品研究所	鼠源	CD3	1999
		健尼派	重组抗CD25人源化单克隆抗体注射液	三生国健	人源化	CD25	2011
哮喘	进口	茁乐	奥马珠单抗	罗氏	人源化	IgE	2017
阵发性睡眠性血红蛋白尿症、非典型溶血性尿毒症综合征	进口	舒立瑞	依库珠单抗	Alexion Europe SAS	人源化	C5	2018
家族性高胆固醇血症	进口	瑞百安	依洛尤单抗	安进	全人源	LDL-C/PCSK9	2018
抗凝血	进口	泰毕安	依达赛珠单抗	BI	人源化	达比加群酯	2018
A型血友病	进口	舒友立乐	艾美赛珠单抗	罗氏	人源化	凝血因子Ixa、X	2018

资料来源：CDE、国元证券研究中心 注：截止至2019年7月25日

1.2.2 国内抗体类药物与海外存在代差，2018年新上市药物数量增长

国内抗体类药物上市时间明显滞后，与海外存在较大代差。分析2012-2016年全球上市的55种单抗抗肿瘤药物上市情况，国内的抗肿瘤药物在2017年底前可使用的仅9种，远低于美国的47种，和印度处于同一水平线上。国内抗体药物获批品种较少，与欧美国家相比还存在较大用药代差，但追赶速度正不断加快，2018年抗体药物审批进程明显变快，随着上市品种数量的不断增长，未来抗体药物市场迎来高速发展的黄金期。

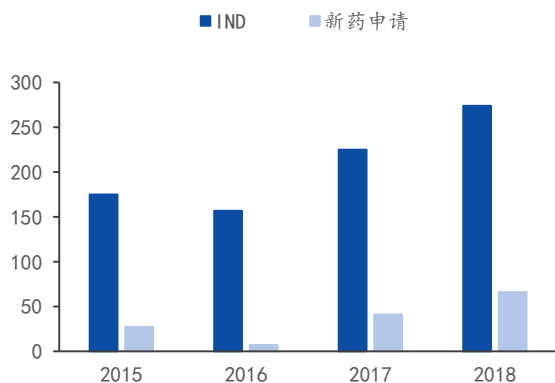
图10.2012至2016年全球首次推出的55种单抗抗肿瘤药物各国上市情况



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

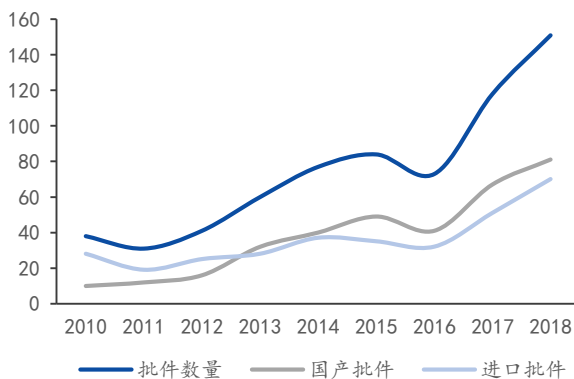
生物药新药临床和上市申请方兴未艾，行业开始进入收获期。从药审中心审批情况来看，2015-2018年国内生物药临床申请数量整体呈现增长趋势，其中IND申请从2015年的175增长至2018年的274，新药申请从2015年的27个增长至2018年的66个。从适应症类型来看，目前国内生物药主要集中于抗肿瘤领域。国内抗体类的生物药热潮从2015年爆发，目前已经历过热期，开始逐渐沉淀，预计未来3-5年单抗药物将正式进入收获期，国产抗体类药物市场逐渐拉开帷幕。

图11.2013-2017年药品审评中心生物药申请情况



资料来源：CDE，国元证券研究中心

图12.国内1类新药审批数量情况

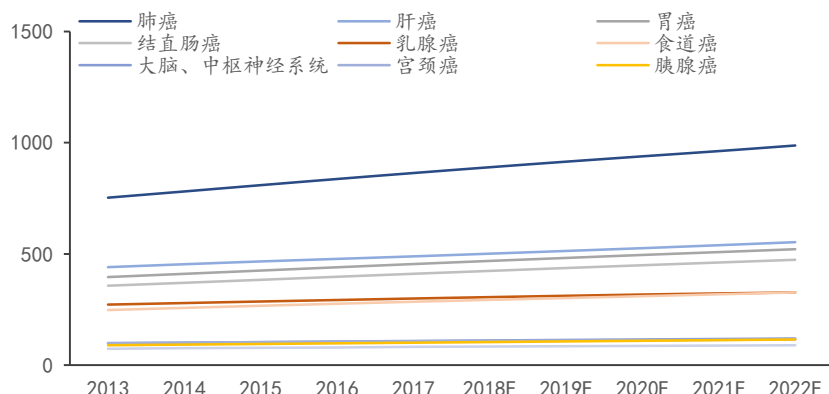


资料来源：CDE，国元证券研究中心

1.2.3 国内癌症患者基数大，死亡率高，单抗药物是临床急需品种

国内癌症发病率不断提高，用药需求增长。受外部环境、生活方式等多种因素影响，国内癌症的发病率从2013年的370万人增长至2017年的420万人，年复合增长率为3.4%。国内高发恶性肿瘤肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌和食管癌的发病率最高，分别占总发病率的20.6%、11.7%、10.8%、9.8%、7.1%和6.8%。其中肺癌、结直肠癌和食管癌的发病增速最快。因此，未来抗肿瘤药物的需求将越来越强，目前国内抗肿瘤药物仍以植物药和抗代谢药物为主，靶向单抗药物占比较低，市场渗透率有待提高。

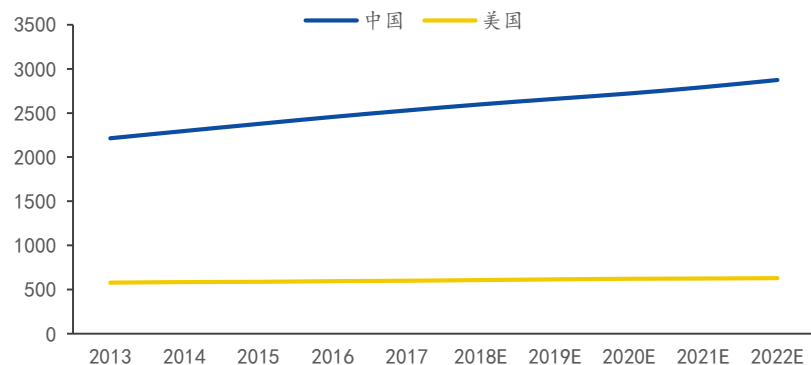
图13.中国按癌症分类的患病人数（单位：千人）



资料来源：弗若斯特沙利文，全国肿瘤登记中心，国元证券研究中心

由于发现期晚和用药结构差异，国内癌症患者死亡率显著高于美国。国内预防段医学发展较为滞后，居民体检意识差且流于形式，因此国内的癌症患者通常发展到了晚期才会去医院就诊，严重耽搁病情治疗，并导致国内癌症死亡率居高不下。同时国内抗肿瘤用药结构也与海外差异较大，单抗类靶向药上市品种少，市场占比仅 10%左右，抗肿瘤药主要以植物类及抗代谢类等抗肿瘤药为主，如多西他赛、紫杉醇等，无法充分满足治疗需求，导致死亡率居高不下。

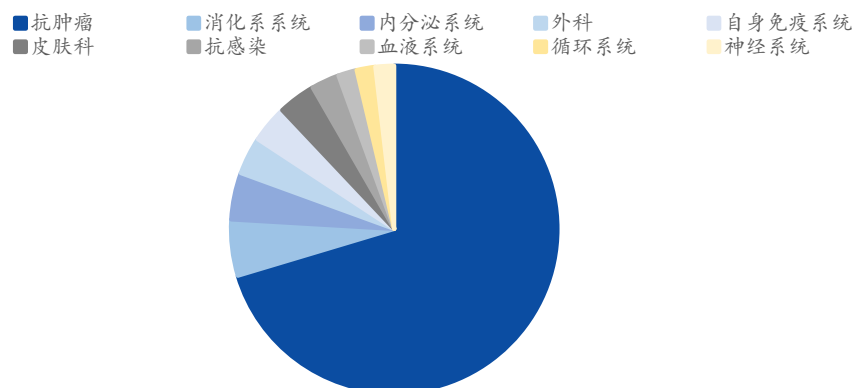
图14.中美癌症患者年癌症死亡人数（单位：千人）



资料来源：全国肿瘤登记中心，国元证券研究中心

市场决定研发，抗肿瘤生物药研发竞争激烈。从 IND 的适应症分类来看，抗肿瘤的候选药物品种较多，占比达到 70%，而其它治疗领域则相对分布零散。消化系统的生物药占比位居第二，为 6%。肿瘤药物作为临床急需的重点领域，目前诸多药企布局抗体类药物，未来抗癌药的市场竞争将更为激烈。

图15.2018 年治疗性生物药 IND 申请适应症占比



资料来源：CDE，国元证券研究中心

1.2.4 “价格谈判+降关税”，进口单抗价格降低，国产企业压力增大

2017 年 7 月，人社部印发《关于将 36 种药品纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知》，对 36 种药品进行统一谈判降价，并将其纳入医保乙类范围，其中包括曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、尼妥珠单抗、利妥昔单抗、雷珠单抗和康柏西普 6 种药物。此后，重庆、安徽、广东、浙江、天津、海南、吉林、内蒙古、甘肃、江西、山西、四川、宁夏等多地发文要求对国家医保药品谈判 36 种暂实行单独核算（门诊、住院），不列入药占比统计范围。

2018 年 4 月，国务院常务会议决定：“从 2018 年 5 月 1 日起，将包括抗癌药在内的所有普通药品、具有抗癌作用的生物碱类药品及有实际进口的中成药进口关税降至零，并较大幅度降低抗癌药生产、进口环节增值税税负。”这对跨国药企来说是一个重大利好政策，其成本将有所下降，但也对国内企业在定价上产生较大压力。

2018 年 10 月，卫健委发布新版《2018 年版国家基本药物目录》，其中利妥昔单抗和曲妥珠单抗被纳入基药目录。11 月，辽宁省发布《关于做好国家基本药物目录 2018 年版执行工作的通知》，值得注意的是，在此次《通知中》，强调在强化使用激励措施上，提出国家基本药物将不纳入公立医院药占比计算范畴。

11 月 29 日，国家医保局、人社部办公厅、国家卫健委办公厅联合发布《关于做好 17 种国家医保谈判抗癌药执行落实工作的通知》明确，医保部门开展 2018 年医疗机构年底费用清算时，谈判药品费用不纳入总额控制范围，对合理使用谈判药品的费用要按规定单独核算保障。

表2.2017年价格谈判涉及的抗体类药物

商品名	企业	规格	谈判价格	使用限制
曲妥珠单抗	罗氏	20ml:440mg	7600	1. HER2 阳性的乳腺癌手术后患者，支付不超过 12 个月；2. HER2 阳性的转移性乳腺癌。3. HER2 阳性的晚期转移性胃癌。
贝伐珠单抗	罗氏	4ml:100mg	1998	限晚期转移性结直肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。
尼妥珠单抗	百泰	10ml:50mg	1700	限与放疗联合治疗表皮生长因子受体(EGFR)表达阳性的 III/IV 期鼻咽癌。
利妥昔单抗	罗氏	10ml:100mg	2418	限复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤（国际工作分类 B、C 和 D 亚型的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤），CD20 阳性 III/IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤，CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤；最多支付 8 个疗程。
		50ml:500mg	8289.87	
雷珠单抗	诺华	0.2ml:10mg;	5700	限 50 岁以上湿性年龄相关性黄斑变性患者，并符合以下条件：1. 需三级综合医院眼科或二级及以上眼科专科医院医师处方；2. 病眼基线矫正视力 0.05/0.5；3. 事前审查后方可用，初次申请需有血管造影及 OCT（全身情况不允许的患者可以提供 OCT 血管成像）证据；4. 每眼累计最多支付 9 支，每个年度最多支付 4 支。
		0.165ml:10mg		
康柏西普	康弘药业	0.2ml:10mg	5550	限 50 岁以上湿性年龄相关性黄斑变性患者，并符合以下条件：1. 需三级综合医院眼科或二级及以上眼科专科医院医师处方；2. 病眼基线矫正视力 0.05/0.5；3. 事前审查后方可用，初次申请需有血管造影及 OCT（全身情况不允许的患者可以提供 OCT 血管成像）证据；4. 每眼累计最多支付 9 支，每个年度最多支付 4 支。

资料来源：卫健委，国元证券研究中心

谈判药物纳入医保后，二级医院、三线城市快速放量。从中国药学会数据来看，谈判肿瘤药物进入国家医保后，增长十分迅速，2018 年 Q1 环比年增速在 50%以上，同时，对价格更敏感的二级医院和低线城市的销售增速较高，其中在三线城市的销售增速最快。

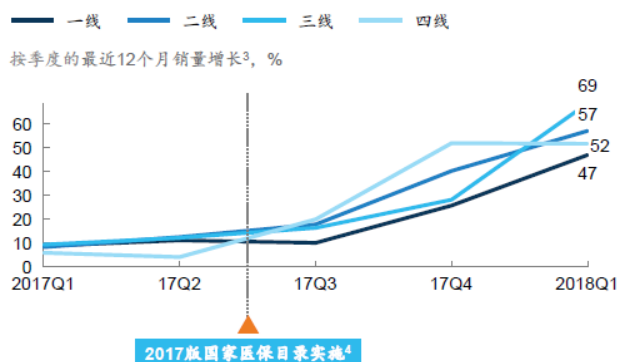
图16.谈判肿瘤药在各级医院的增长率



资料来源：中国药学会，麦肯锡分析，国元证券研究中心

注：基于最近 12 个月(TTM)算法得出的环比增速

图17.谈判肿瘤药在各线城市的增长率

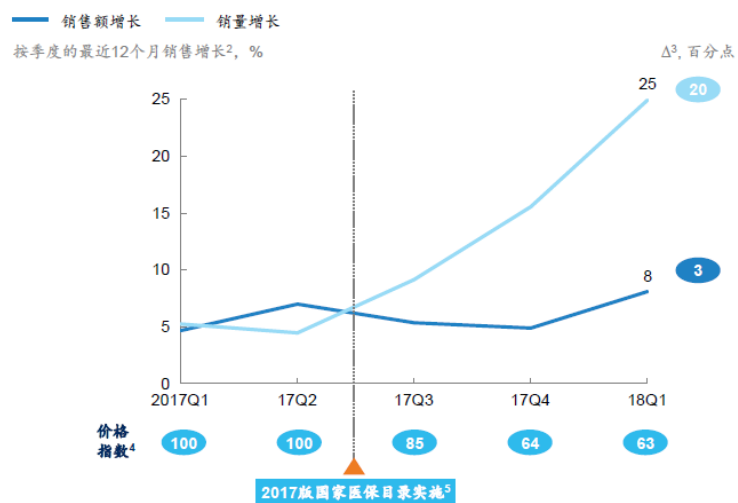


资料来源：中国药学会，麦肯锡分析，国元证券研究中心

注：基于最近 12 个月(TTM)算法得出的环比增速

销售额增速显著低于销量增速，“以价换量”还需扩大医院覆盖范围。从整体销售额和销量的对比情况来看，降价带来的影响并不十分乐观，受制于使用基数的原因，虽然进入医保目录后，谈判药品销量增长较快，但整体销售额的增长有限，因此企业还需要扩大销售基数，加强对医院端的覆盖，特别是中低线城市的医院，从而对冲降价的影响。

图18.中国药学会样本医院成功谈判西药增长



资料来源：中国药学会，麦肯锡分析，国元证券研究中心

注：基于最近12个月(TTM)计算法得出的环比增速

2. 顶层设计直接影响生物类似药上市进程

2.1 欧美生物类似药法规大相径庭，美国原研保护力度更强

2.1.1 欧美生物类似药政策先行，法规完善，国内尚待完善

随着早期生物制品专利和数据保护的到期，生物类似药登陆市场还需政策先行。相比于传统的化学仿制药，生物类似药由于生产工艺、产品特性等各方面的差异，在审批和监管上也面临一定的挑战，因此需要相应的政策法规对生物类似药的发展进行规范。欧盟最早开始对生物类似药进行明确的定义，根据 EMA 定义，生物类似药是在质量、安全性以及有效性等方面与已获批生物制剂高度相似的生物药物。

在生物类似药的定义上各国有所不同，中国、美国、欧盟及韩国使用“生物类似药”（biosimilar），日本使用“后继生物制品”（follow-on biologics, FOB），加拿大使用“后续生物制品”（subsequent entry biologics, SEB），印度使用“非专利生物制品”（biogenerics），但对其具体要求均与 EMA 相同。

在生物类似药相关法律法规上，EMA 最先制定相关技术指南，FDA 的 BPCI Act 法案确定生物类似药审批方式。EMA 于 2005 年发布《生物类似药指南》，随后就质量、临床及非临床等相关问题进行相应的规定，并对不同类型的生物类似药指定特定的开发指导原则。美国 FDA 批准生物类似药的法律依据是 2009 年的生物类似药的价格竞争和改革法（Biologics price competition and innovation Act, BPCI Act），BPCI Act 法明确对生物类似药或“可交换”的生物药物缩短批准途径，目前 FDA 已经建立了生物类似药执行委员会，并制定相应的指导原则草案。

国内生物类似药法规制定尚不完善，还需进一步明确相应指导原则。卫健委药审评中心于 2015 年 2 月发布《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，确定了生物类似药的监管框架，为生物类似药的研发和审评制定了初步的法律规范。但这只是一份独立的技术指南，缺乏其他现行上位法律的授权，且对于一些基本问题，比如与参照药的可替换性，生物类似药的命名规则及标签要求等并未进行明确定义。

表3.中国及欧美生物类似药相关法律法规

机构	法规名称	首次实施时间	修订时间
EMA	《生物类似药指南》	2005. 1	2015. 4
	《以生物技术蛋白作为活性成分的生物相似物的指导原则（临床和非临床专题）》	2006. 6	2015. 6
	《以生物技术蛋白作为活性成分的生物相似物的指导原则（质量专题）》	2006. 6	2014. 12
	《关于粒细胞集落刺激因子的生物类似药指导原则》	2006. 6	
	《关于低分子肝素钠的生物类似药指导原则》	2009. 1	2017. 6
	《关于胰岛素的生物类似药指导原则》	2006. 6	2015. 9
	《关于干扰素-beta 的生物类似药指导原则》	2013. 9	
	《关于单克隆抗体的生物相似药的临床和非临床指导原则》	2012. 12	
	《关于促红素的生物类似药指导原则》	2006. 7	2012. 12
	《关于卵泡刺激素的生物类似药指导原则》	2013. 9	
FDA	《关于生长激素的生物类似药指导原则》	2006. 6	
	《证明与对照药具有生物类似性的科学考虑要点》	2012. 2	2015. 4
	《证明与蛋白对照产品具有生物类似性的质量考查要点》	2012. 2	2015. 4
	《生物类似药：关于实施 2009 年生物价格竞争和创新法案的问答》	2012. 2	2015. 4
	《FDA 和生物类似药生物制品申报人之间正式会议》	2013. 4	2015. 11
	《支持证明与对照药物的生物类似性的临床药理学数据》	2014. 5	2016. 12
	《生物制品的独占期》	2014. 5	
	《生物类似药：关于实施 2009 年生物价格竞争和创新法案的附加问题和答案》	2015. 6	
	《生物制品的非专有命名》	2015. 8	
	《生物类似药可互换性指南草案》	2017. 1	
CFDA	《验证生物类似药相似性的统计学方法》	2017. 9	
	《生物类似物命名》	2018. 7	
	《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》	2015. 3	
	《贝伐珠单抗生物类似药的临床研究策略和评价要点》	2017. 7	
	《注射用曲妥珠单抗生物类似药临床研究设计及审评考虑要点》	2017. 10	
	《阿达木生物类似药临床研究设计要点考虑》	2018. 9	

资料来源：《中国药事》，FDA，EMA，CDE，国元证券研究中心

生物类似药定义一致，细则有差异。对比中国、美国和欧盟对生物类似药的指导原则中的核心观点基本一致，主要包括以下两方面：

（1）均重点关注研究生物类似药与原研在质量、有效性和安全性上的相似性，并通过比较药理学数据、非临床研究和临床研究以评价其相似性；

（2）均采取了渐进式的药物开发方法。

此外，在一些细化原则上则有所不同：

（1）中国生物类似药与创新生物制药采取同样的审批途径，而欧美则有一个简化的独立审批通道；

（2）美国可接受非 FDA 的药品作为参比制剂，但需要桥接数据，而中国和欧盟则只接受获批的生物药作为参比制剂；

（3）美国首个获批可互换性的生物类似药有 180 天独占期，但中国和欧盟则没有。

表4.中国及欧美生物类似药法律法规异同点

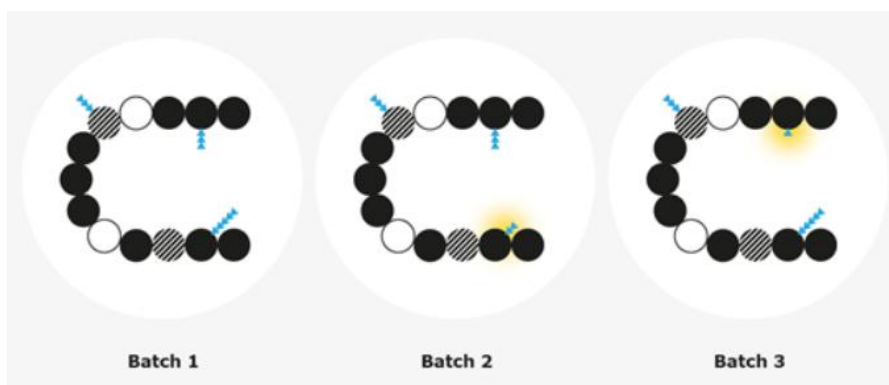
	中国	美国	欧盟
发布时间	2015	2012	2005
定义	与已上市的参照生物治疗产品在质量、安全性、有效性三方面相似的生物药		
参比试剂	在中国批准上市的产品	通常为 FDA 批准的参照药，如果有足够的桥接数据，可使用非 FDA 批准的参照药	经欧盟批准的产品
指导原则	逐步递进原则，双盲原则，等效性实验设计，慎重选择非劣效性设计	注重证据的整体性，等效性实验设计或单侧检验/非劣效性设计	逐步递进原则，等效性实验设计或非劣效性设计
排他性	无	第一个获批可互换性的生物类似药有 180 天独占期	无
特殊审批通道	无	有	有
适应症外推	根据临床方案可外推	非互换性不可外推	可外推

资料来源：FDA，EMA，CFDA，国元证券研究中心

2.1.2 生物类似药由于生物活性，审批要求更注重质量类似性

生物制品具有天然变异性，生产过程的差异将导致蛋白分子的微异质性。大分子蛋白类药物由于分子结构上存在多种翻译后修饰形式，因此其具备显著的“非均一性”，包括分子大小、电荷、糖谱等多种纯度差异，且部分差异将导致药代、药效额免疫原性的不同。即使蛋白质的氨基酸序列完全一致，但生产过程中的生产细胞、生产工艺、配方和环境的差异也会导致最终蛋白产物折叠方式和糖基化水平的不同，生产过程中产生的差异可能并不影响蛋白的相似性，但也可能会影响药物的有效性和安全性。当蛋白质的氨基酸序列和生物活性相同时，二者之间微小的糖基化差异是允许的。因此，相较于仿制药而言，生物类似药的监管批准需要更多的研究，以确保微小差异不会影响药物的安全性和有效性。

图19.不同批次间生物制品



资料来源：EMA，国元证券研究中心

注：圆圈：氨基酸序列，蓝色三角形：糖基化修饰，黄色阴影：批次间微小差异

在审批内容和监管要求上生物类似药与化学仿制药有比较大的差异，成本更高，研发时间更长。化学仿制药通常具有成熟的合成工艺和明确的合成路径，在研发过程中一般基于生物等效性进行相应的研发工作，总体研发成本一般低于 500 万美元，研发周期在 2 年左右。生物类似药临床研究包括工艺研究，细胞库建立，临床前研究和临床研究等多个步骤，并采用逐步递进法证实生物类似性。相似性结果主要通过参与

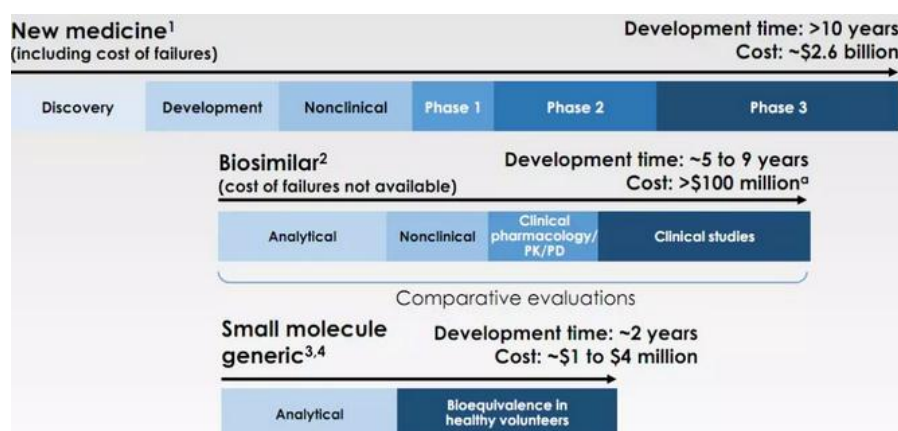
比制剂的可比性研究和药品质量数据获得。一般研发周期需 5 至 9 年，研发投入在 1 亿美元以上。

表5.仿制药和生物类似药差异

	仿制药	生物类似药
合成途径	化学合成	经 DNA 重组技术，在生物体内合成
产物	完全相同的化学分子式	生产工艺存在天然变异性，因此不可能完全相同，但具有高度相似性
表征	小分子成分，易于表征	结构复杂的大分子，需多种技术对其表征
药理学要求	需完整的药学质量证明	不仅需完整的药学质量证明，还需要对其与参比制剂之间的结构和生物活性进行比较研究
开发过程	基于生物等效性进行开发，证明其与参比制剂在药代动力学上相同	基于可比性研究以正事生物类似性，生物类似药和参比制剂之间需进行头对头比较，进行对比性临床研究证明其在化学结构、生物活性、有效性、安全性和免疫原性等方面高度相似
临床要求	主要包括药代动力学生物等效性研究	包括药代动力学和药效学可比性研究外，还需要安全性和有效性证据
适应症推广	适用于参比制剂的所有适应症，不需要进一步临床研究	在证实生物相似性后，可推广至参比制剂所有适应症
研发周期	~2 年	5~9 年
研发费用	100~400 万美元	>1 亿美元，若开发具有可互换性的生物药，则开发费用更高

资料来源：EMA，国元证券研究中心

图20.生物类似药和参比制剂所需临床数据对比

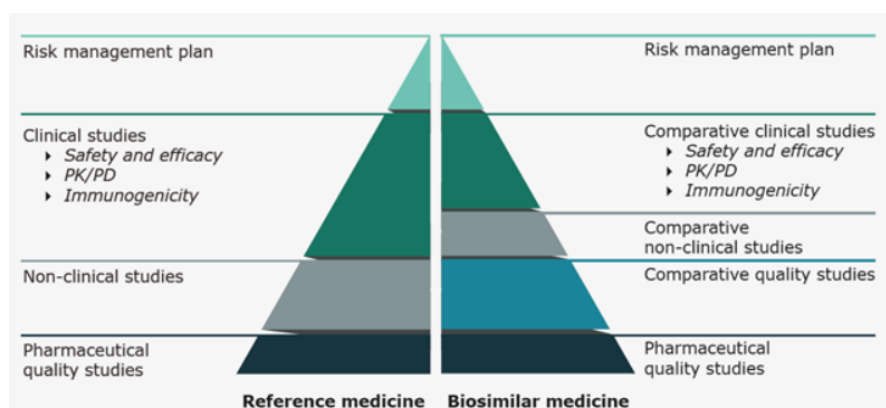


资料来源：Pfizer，国元证券研究中心

生物类似药通常需要进行临床开发，以显示其与原研药在免疫原性、药效学（PD）和药代动力学（PK）上的高度相似性。创新药物开发需要 3 个临床研究阶段，而生物类似药在研发过程中通常需要 2 个阶段的临床研究——一项 I 期研究来证明具有相似的药代动力学（药物如何在体内移动）和药效学（药物在体内的作用），和一项关键性研究（III 期）来证明其与参照生物药具有相似的疗效、安全性和免疫原性。而如果在高度监管的市场，通常还需要进行头对头、等效性或非劣性试验。此外生物类似药的适应症外拓也有更为严格的要求，需要充分的临床数据证明其作用机制、药代动力学、药效动力学、免疫原性、毒性等与原研高度相似。

由于抗体药物的复杂性，目前生物类似药的研发一般采取“反向工程”策略。即使是原研药物，不同生产工艺之间产品也存在一定差异，因此在未知原研工艺的情况下，首先需收集尽可能多的、具有代表性的原研制剂，通过技术手段获得其表征分析，结合原研药的作用机制和临床数据确定目标质量属性，随后采取“迭代模式”进行生产工艺开发，通过在克隆筛选、细胞培养、下游纯化等阶段反复优化，确定候选药物制备工艺。最后在进行对比分析，根据临床数据申报相应适应症。

图21.生物类似药和参比制剂所需临床数据对比

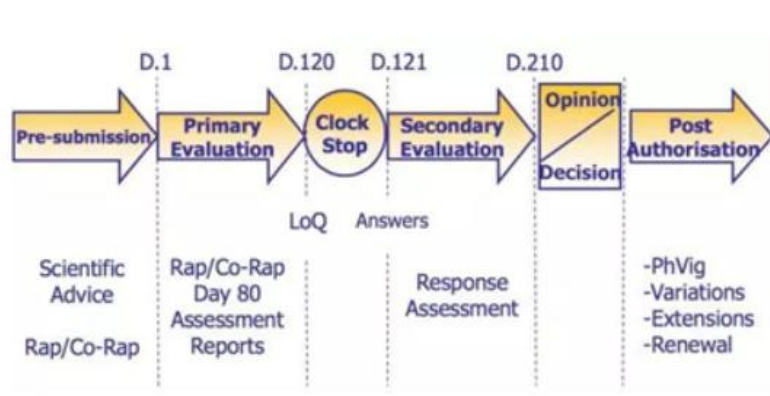


资料来源：EMA，国元证券研究中心

2.1.3 欧美具有特殊审批通道，可加快生物类似药上市速度

生物类似药在欧盟通过申请集中审批程序（Centralized Procedure, CP）获得批准上市。CP 的审批周期是 210 天，因此一般在 210 天内生物类似药可以顺利获批上市，但如果在 120 天 EMA 发出缺陷信，将暂时停止审批，待收到缺陷信回复后，重新开始计时。

图22.欧盟生物类似药审批路径



资料来源：EMA，国元证券研究中心

美国生物类似药通过 531 (K) 的简化审批通道上市。美国的生物类似相关法规滞后于欧洲，奥巴马在任期间推行 Affordable Care Act (ACA) 平价医疗法案，其中包括 2009 年获批的《The Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009》(BPCI

Act)，该法案 2010 年 3 月开始生效，它为生物类似药提供一个简化审批流程，该流程为 Public Health Service Act (PHS Act) 中的 351(k)，自此，美国生物类似药不需要再做全部的临床前、临床实验，在证明确实与原研药 reference product 类似的情况下，可获得 FDA 批准。

2.1.4 FDA 对生物类似药的批准和上市要求更高

FDA 的“可互换性”对生物类似药提出更高要求，目前尚无具备“可互换性”的生物类似药获批。由于生物类药物的复杂性和美国原研药企的强势，生物类似药对原研的可替代性在美国具有严格的要求。根据《生物制品价格竞争和创新法案》(BPCIA Act)，FDA 的生物类似药有两种上市途径：

(1) **生物类似药**：药物与参照药物之间无临床意义上的差异。

(2) **可互换性**：对于给定患者，药物与参照生物药能产生同样的临床结果。

具可互换性的生物类似药和参照生物药之间的互换，所造成的安全或疗效风险不能够大于持续使用参照药的风险。具备“可互换性”的生物类似药在美国的药房可以自由替换参比制剂，其在销售时更像一个仿制药。但是获得可互换性的批准需要比生物类似药途径开展更多的临床试验，药企需进行更多药物警戒相关研究。FDA 规定在确定了生物类似性以后，可通过逐步的方法用以明确生物类似药与原研生物药之间的可互换性，大幅增加研发成本。而在欧盟，生物类似药一旦获批后，其与原研之间的可互换性由各成员国自行决定。

由于“可互换性的存在”，美国的生物类似药和原研药物在命名上并不完全相同。FDA 要求生物药应在核心名称上附加由四个小写字母组成的可识别后缀，以形成可分辨的名称，尤其是对于具备可互换性和不可互换性的生物类似药，这也带来其较大的进入市场难度。而在欧盟，生物类似药的命名也不需要额外的标注。

从法规角度来说，美国对原研生物药的专利保护力度更强，强大的专利保护制度使生物类似药上市时间充满不确定性。根据《2010 患者保护与平价医疗法案(PPACA)》，生物类似药的申请人在新药获准销售的 4 年内不得向 FDA 提交生物仿制药简化申请，而 FDA 不可在创新药品获准销售的 12 年内批准生物仿制药简化申请，从而保证新药的市场独占期最少为 12 年，而 EMA 的规定的生物创新药独占期为 10 年。

FDA 的“patent dance”及专利保护制度给生物类似药商业化带来较大难度。FDA 颁布了一系列制度法案对原研生物药进行保护，包括信息交换程序、专利范围谈判与诉讼、及上市前通知，这些专利诉讼流程将大幅拖延生物类似药企业的获批和上市时间，这个过程被称为“patent dance”。根据 PHS Act 中 351 (I)，一旦生物类似药上市申请被 FDA 接受，申请人应在 20 天内向原研厂商提供申请信息。原研厂商应在收到信息后 60 天内，向生物类似药申请人回复一份关于专利侵权和专利许可的清单，如果双方不能达成协议，可能会进行专利侵权诉讼。此外，生物仿制药申请人应“不迟于首次商业上市日期前 180 天”向原研厂商提供商业化销售通知，而原研厂商可通过寻求初步禁令作出回应。Sandoz 曾就“patent dance”向联邦法院提出诉讼，并胜诉，联邦法院支持其在获批后向原研厂商提供相关信息，这证明“patent dance”目前具有一定的争议性。

表6.FDA 和 EMA 对生物类似药专利的异同

	FDA	EMA
命名规则	药品通用名+后缀	药品通用名
原研专利保护期	12 年	10 年
对原研的可互换性	需进一步提供临床数据 申请人应在 FDA 接受 BLA 申请的 20 天	由成员国自行决定
Patent dance	内向原研厂商提供申请信息，并在首次商业上市前 180 天向原研厂商通知。	无

资料来源：FDA，EMA，国元证券研究中心

2.2 国内针对单抗生物类似药出台技术指导原则

国内最早于 2015 年出台了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，但对于医药界来说，在临床设计和审批要点上，生物类似药的开发仍有许多令人困惑之处。对此，CDE 于 2017 年和 2018 年分别出台了《贝伐珠单抗生物类似药的临床研究策略和评价要点》、《注射用曲妥珠单抗生物类似药临床研究设计及审评考虑要点》和《阿达木生物类似药临床研究设计要点考虑》，从研究策略、I 期和 III 期临床试验开展、临床终点选择、适应症等方面展开了详细的阐述，这也为国内生物类似药的研发指明道路。

表7.中国生物类似药临床设计指导原则

	阿达木单抗	贝伐珠单抗	曲妥珠单抗
研究策略	依据逐步递进的原则，分阶段进行药学、非临床、临床比对研究。药代动力学比对试验需要进行 1 项健康受试者单次给药药代动力学生物等效性研究，验证候选药与原研药 PK 特征的相似性。临床比对研究需选择国内已经获批适应症人群，与原研药进行 1 项“头对头”比较的临床等效性研究以支持其注册上市。		
受试人群	理想的均质性受试人群，可选择健康男性		
药代动力学	主要终点：AUC _{0-t} 和 C _{max} 次要终点：AUC _{0-∞}	主要终点：AUC _{0-t} 次要终点：AUC _{0-∞} 和 C _{min}	
等效性界值	80%-125%。		
受试人群	RA、AS	推荐选择转移性或复发 NSCLC，结直肠癌非敏感人群	推荐选择 HER2 阳性转移性乳腺癌一线治疗/早期乳腺癌辅助治疗患者（不同线数患者的治疗应答不同；术后辅助治疗终点指标观察时间长；HER2 阳性转移性胃癌获益小，非敏感人群）
临床有效性	RA：第 24 周 ACR20 应答率；AS：第 12 周 ASAS20 的应答率，第 24 周 ASAS20 应答率作为主要终点指标时需 12 周 ASA20 作为次要终点	主要终点：第 18 周、24 周 ORR 次要终点：OS, PFS 和 DOR 等	HER2 阳性早期乳腺癌新辅助治疗和 MBC 一线治疗主要终点：pCR 和 ORR；曲妥珠单抗联合化疗：主要终点：24 周 ORR，次要终点：PFS、DOR、OS 等
等效性界值	RD 的 90%置信区间设定为±15%	建议界值：RR 设定为 (0.75, 1/0.75)	建议界值：RR 设定为 (0.8/1.25)
适应症外推	可外推	如选择 CRC，给药剂量低于在 NSCLC，需进一步讨论。	可外推

资料来源：CDE，国元证券研究中心

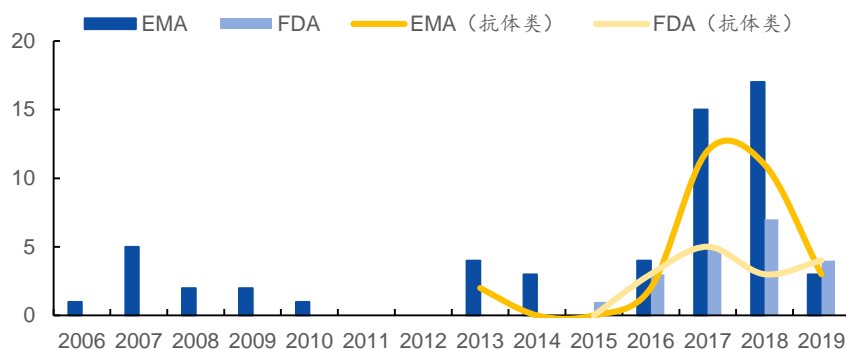
3.生物类似药商业化之路欧美冰火两重天

3.1EMA 生物类似药上市数量远超 FDA

FDA 目前共批准 22 款生物类似物，其中只有 4 款抗体类生物类似药实现上市销售。 FDA 对于生物类似物的审批监管起步晚于 EMA，由于原研药企的强势，生物类似药的批准速度也较慢，自 2010 年生物类似药简化申请途径设立后，直至 2015 年正式批准第一个生物类似药 Zarxio 上市，目前共有 22 款药物获批，其中 5 个为重组蛋白，其他 17 个位抗体类药物。尽管已有 22 款产品获批，但真正上市销售的目前 9 个药物，而单抗类似物仅 4 家，由于美国专利制度的原因，原研药企将通过各种途径延长其专利有效期，并与厂商进行专利诉讼来限制其商业化进展。

EMA 目前已获批 57 款生物类似药，其中抗体类药物 30 款。从生物类似药上市进程来看，EMA 的起步要远远早于 FDA，2006 年，首款重组人生长激素仿制药 Omnitrope 获批上市，其后，其他生物类似药也相继获批上市，但单抗类药物由于专利保护原因，一直未有获批，直至 2013 年，Remicade 的类似药 Inflectra 和 Remsima 相继获批上市，打开了单抗仿制药商业化之路，从审批数量来看，EMA 批准的单抗类生物类似药远远高于 FDA。

图23.欧盟和美国生物类似药上市数量



资料来源：EMA，FDA，国元证券研究中心

表8.FDA 获批上市的生物类似药（仅包括抗体类）

类型	原研	仿制药	通用名	厂商	获批时间	是否上市
单抗	Humira(adalimumab)	Hyrmoz	adalimumab-adaz	Sandoz	2018.1	否
		Cyltezo	adalimumab-abdm	BI	2017.8	否
		Amjevita	adalimumab-atto	Amgen	2016.9	否(2023.1)
	Remicade(infliximab)	Ixifi	infliximan-qbtX	Pfizer	2017.12	否(已放弃)
		Inflectra	infliximan-dyyb	Celltrion	2016.4	是(2016.11)
		Renflexis	infliximan-abda	Samsung Bioepis	2017.4	是(2017.7)
	Avastin(bevacizumab)	Mvasi	bevacizumab-awwb	Amgen/Allergan	2017.9	是
		Zirabev	bevacizumab-bvzr	Pfizer	2019.6	否

表8.FDA 获批上市的生物类似药（仅包括抗体类）

类型	原研	仿制药	通用名	厂商	获批时间	是否上市
融合蛋白	Herceptin(trastuzumab)	Ogivri	trastuzumab-dkst	Mylan/Biocon	2017. 12	否
		Herzuma	trastuzumab-abtr	Celltrion	2018. 12	否
		Ontruzant	trastuzumab-dttb	Samsung Bioepis/MSD	2019. 1	否
		Trazimera	trastuzumab-qyyp	Pfizer	2019. 3	是
		Kanjinti	trastuzumab-anns	Amgen/Allergan	2019. 6	否
	Rituxan(rituximab)	Truxima	rituximab-abbs	Celltrion/Teva	2018. 11	否
		Ruxience	rituximab-abbs	Pfizer	2019. 7	否
	Enbrel(etanercept)	Erelzi	etanercept-szsz	Sandoz	2016. 8	否
		Eticovo	etanercept-ykro	Samsung Bioepis	2019. 4	否

资料来源：FDA，国元证券研究中心

表9.EMA 获批上市的生物类似药（仅包括抗体类）

类型	原研	仿制药	厂商	获批时间
单抗	Humira(adalimumab)	Amgevita	Amgen	2017. 3
		Cyltezo	BI	2017. 11
		Imraldi	Samsung/Biogen	2017. 8
		Solymbic	Amgen	2017. 3
		Hefiya	Sandoz	2018. 7
		Hyrimoz	Sandoz	2018. 7
		Halimatoz	Sandoz	2018. 7
		Hulio	Mylan	2018. 9
		Kromeya	Fresenius Kabi	2019. 4
		Idacio	Fresenius Kabi	2019. 4
	Enbrel(etanercept)	Benepali	Samsung Bioepis	2016. 1
		Erelzi	Sandoz	2017. 6
		Hulio	Mylan	2018. 9
	Rituxan(rituximab)	Blitzima	Celltrion	2017. 7
		Ritemvia	Celltrion	2017. 7
		Rituzena（原为 Tuxella）	Celltrion	2017. 7
		Truxima	Celltrion	2017. 2
		Rixathon	Sandoz	2017. 6
	Remicade(infliximab)	Riximyo	Sandoz	2017. 6
		Flixabi	Samsung Bioepis	2016. 5
		Inflectra	Celltrion（授权给 Pfizer）	2013. 9
		Remsima	Celltrion	2013. 9
		Zessly	Sandoz	2018. 5
	Herceptin(trastuzumab)	Ontruzant	Samsung Bioepis	2017. 11
		Trazimera	Pfizer	2018. 7
		Kanjinti	Amgen	2018. 5
		Herzuma	Celltrion	2018. 2
		Ogiviri	Mylan	2018. 12
	Avastin(bevacizumab)	Mvasi	Amgen	2018. 1
		Zirabev	Pfizer	2019. 2

资料来源：EMA，国元证券研究中心

3.2 美国市场生物类似药替代率低

美国市场生物类似药降价幅度较少，产品替代原研较慢。2016年11月，Remicade的首款生物类似药由辉瑞上市销售，其定价折扣为原研的85%，之后降至81%。2017年7月，默沙东和三星Bioepis将第二个Remicade的生物类似药Renflexis定价为原研的63%，约735美元（100mg）。从定价来看，美国市场的生物类似药并不像化学仿制药一样在价格上展开激烈的厮杀，同时从销售额数据来看，虽然增长速度较快，对原研也产生了一定的替代作用，但总体来说替代进程缓慢。Remicade的销售额下降主要原因来自于Humira的竞争，生物类似药的规模体量较小，未对其产生明显竞争。目前Remicade在北美的市占率约为10%，2019年有望达到15%，但总体来说替代率较慢。主要原因有两个：

（1）价格上没有产生有力的竞争，价差并不足以使大量患者修改用药方案。

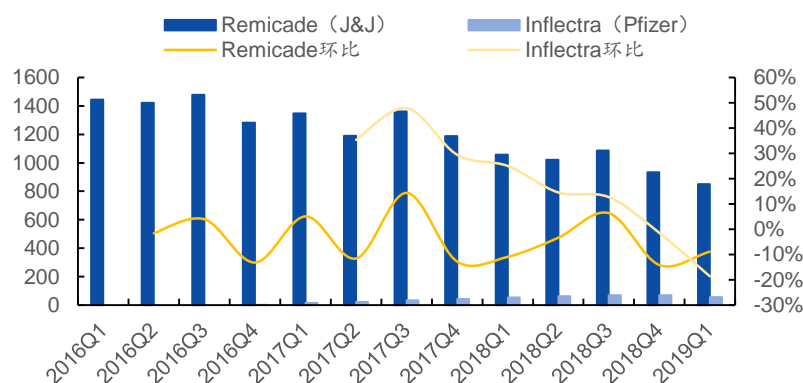
（2）这两款生物类似药均不具备“可替换性”，在医生处方时并不能自由替换原研产品，因此产品仍需市场推广，影响了放量速度。

表10.美国生物类似药相比原研价格折扣

商品名	公司	上市时间	单支 WAC 价格 (USD)	相比原研折扣率
Zaxio	Sandoz	2015.9	275.66	15%
Inflectra	Pfizer	2016.11	946.28	15%
Renflexis	Samsung	2017.7	753.39	35.50%
Fulphila	Mylan	2018.7	4175	33%
Nivestym	Pfizer	2018.1	350.4	30.30%
Retacrit	Pfizer	2018.11	11.03	33.50%
Udenyca	Coherus	2019.1	4175	33%
Mvasi	Amgen	2017.9	2709.60	15%
Kanjinti	Amgen	2019.6	3697.26	15%

资料来源：医药魔方，国元证券研究中心

图24.原研 Remicade 和类似药 Inflectra 在美国的销售额（百万美元）

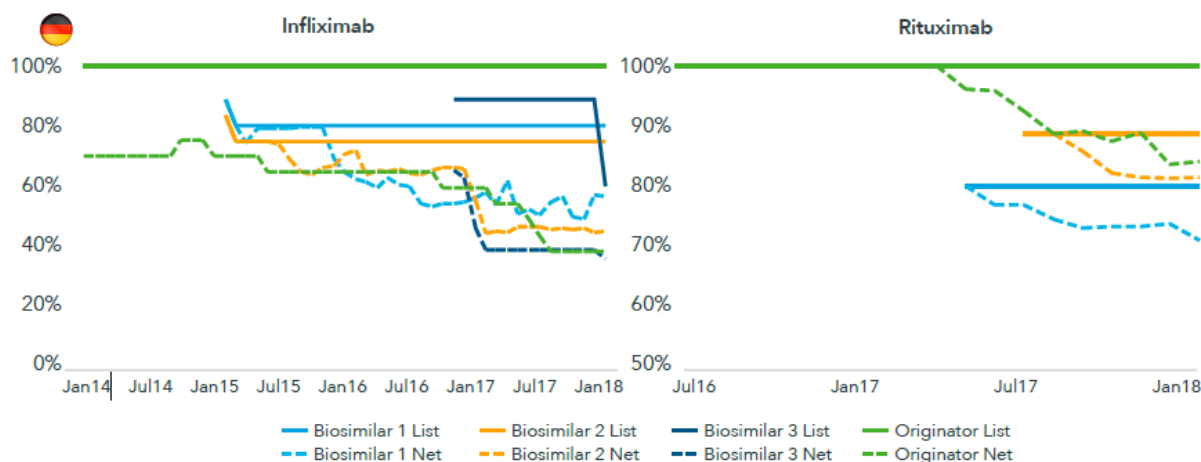


资料来源：公司年报，国元证券研究中心

3.3 欧洲市场生物类似药市占率不断提高

市场竞争加剧，生物类似药实际降幅迅速增大。欧洲地区对生物类似药的上市态度较为积极，因此获批的产品数量迅速增加，在市场竞争下，降价也不可避免。以德国地区为例，其上市销售的Infliximab和Rituximab分别有4个和3个厂商，Infliximab原研价格在第二个类似药上市后迅速下降，三者实际降幅同时达到30%以上，而在第三个生物类似药上市后，药品价格进一步下滑，降幅接近60%。Rituximab的生物类似药价格降幅也分别在20%和30%左右。面对生物类似药在欧洲市场的来势汹汹，原研厂商也不得不降价以保住份额，Humira的厂商AbbVie在18年10月中旬决定降价80%。

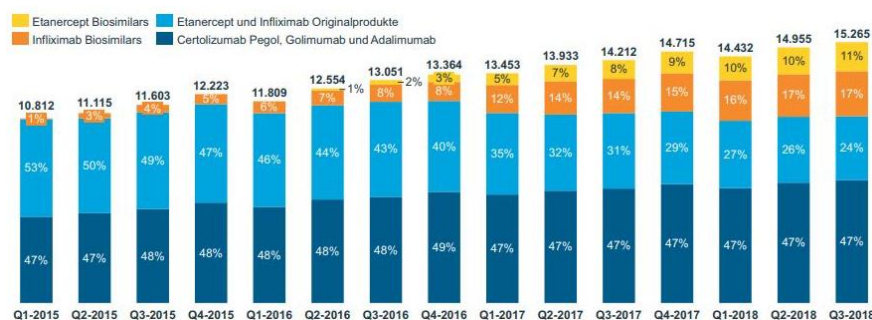
图25.德国 Infliximab 和 Rituximab 原研与生物类似药价差



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

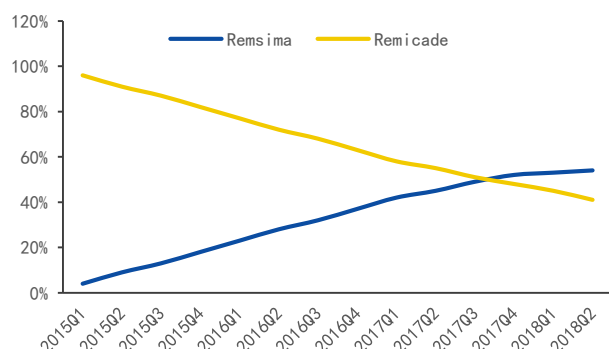
欧洲市场生物类似药市占率不断提高，竞争日益激烈。由于欧洲各国对生物类似药的支持力度较大，在医保控费、医生使用、学术推广等方面都做得比较到位，因此欧洲市场中生物类似药近年来一直以每年 25-30% 的比例侵占原研药的销售额。从德国市场来看，依那西普和英夫利昔单抗的类似药份额不断提高，而原研则下滑严重。从 Celltrion 的两款产品来看，Remsima 于 2014 年上市销售，其市占率从 2015 年第一季度的 4% 迅速提升，目前已超过原研，达到 54% 的市占率；其 Truxima 于 2017 年上市，2018 年第二季度其市占率已达到 32%。

图26.德国市场生物类似药市场份额不断提高



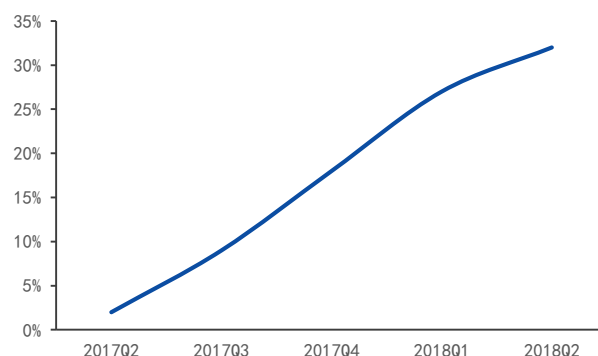
资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

图27.生物类似药 Remsima 和原研在欧洲的市占率情况



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

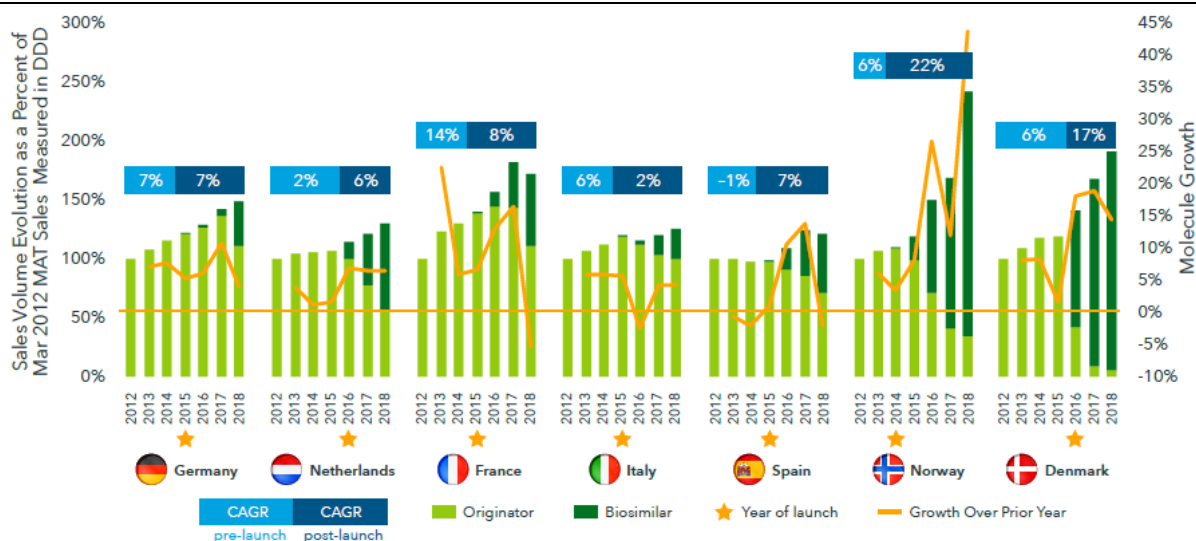
图28.生物类似药 Truxima 在欧洲的市占率情况



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

生物类似药的推广将大幅提高药品使用量。生物药价格较高，患者对价格变动的敏感性也更大，因此更廉价的生物类似药使药品的使用量大幅提高。从欧洲各国经验来看，在挪威、丹麦等生物类似药使用率较高的地方，总体用药规模也大幅增长，年复合增长率远高于以原研为主的国家。

图29.欧洲各国原研和生物类似药使用量对比



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心 注：以2012年使用量为基准

政府招标采购地区，生物类似药接受度更高。从欧洲经验来看，生物类似药的渗透率高低与当地政府的采购模式有很大关系，Celltrion的生物类似药在法国和德国的市场份额较低，但在保加利亚、挪威和波兰等地区市占率达到90%以上。主要原因在于Celltrion的两家合作销售方赫升瑞和Orion在挪威的政府招标中，给Remsima定出了相对原研药69%的折扣价，因此挪威政府采购了该药物。对于患者来说，更换药物是一件很较难接受的事情，需要比较长时间的患者教育。但对于政府采购集团来说，较低的折扣是更具吸引力的一件事。

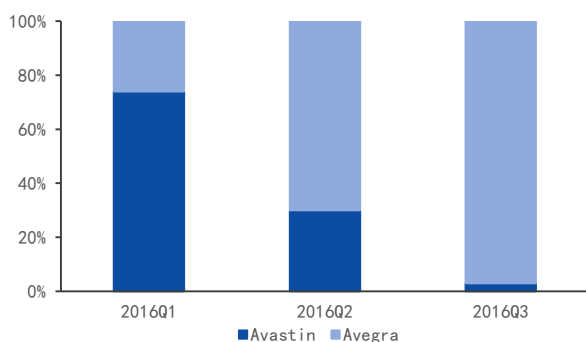
表11.欧洲各国生物类似药替代情况

	英夫利昔单抗	依那西普	利妥昔单抗	曲妥珠单抗	阿达木单抗
丹麦	98.50%	90.60%	67.20%	99.30%	
挪威	97.60%	90.10%		81.20%	
英国	92.20%	82.00%	91.50%	60.70%	
波兰	95.20%	36.60%		34.40%	
荷兰	76.10%	24.10%	93.40%	85.00%	3.20%
意大利	78.50%	45.60%	74.50%	9.20%	0.01%
德国	51.30%	56.80%	60.90%	28.30%	1.40%
法国	59.10%	17.90%	63.60%	27.50%	0.08%
西班牙	55.80%	30.20%	27.80%	10.60%	0.02%
芬兰	17.80%	6.10%	6.20%		
加拿大	9.80%	11.00%		0.20%	
日本	9.00%	6.80%	30.60%	30.60%	
美国	6.20%				

资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

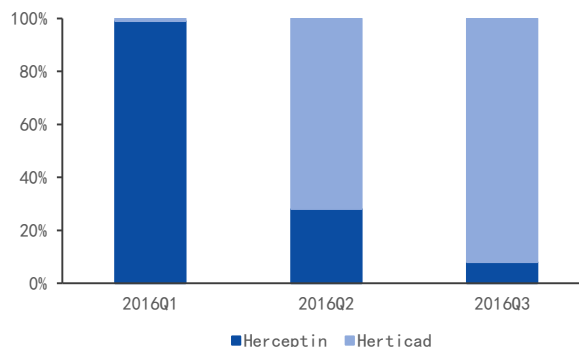
在俄罗斯地区，生物类似药上市后实现对原研的替代。由于俄罗斯同样采取政府招标采购的方式，俄罗斯认定生物类似药与参照生物药具有可互换性，同时生物类似药厂商能提供更低的价格，因此Biocad的两个生物类似药在俄罗斯上市后迅速完成对原研的替代。

图30.Avastin 类似物在俄罗斯市场占有率



资料来源：Cortellis，Biocad，国元证券研究中心

图31.Herceptin 类似物在俄罗斯市场占有率



资料来源：Cortellis，Biocad，国元证券研究中心

3.4 国内生物类似药市场将更接近东欧、俄罗斯地区

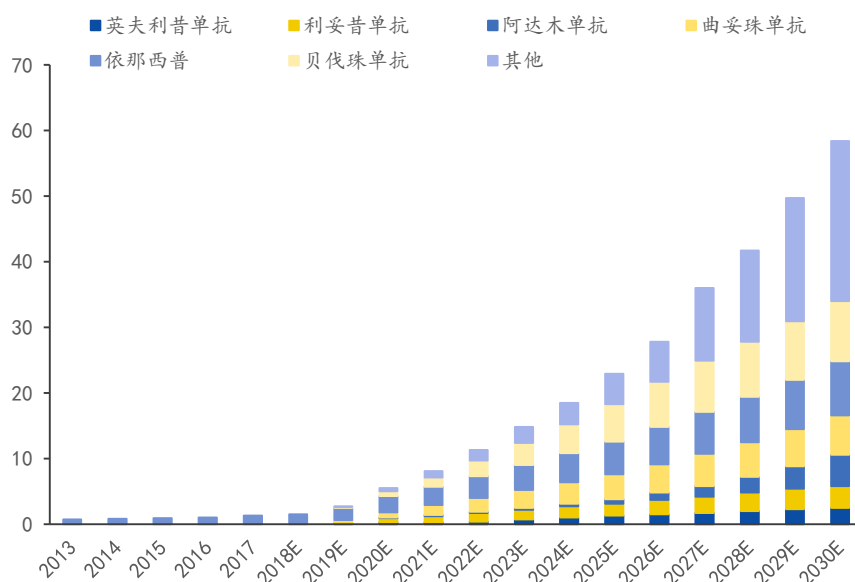
目前国内已有生物类似药获批，同时多家提交上市申请。从CDE情况来看，目前已有多个品种提交生物类似药上市申请，且复宏汉霖的利妥昔单抗生物类似药汉利康已于2019年2月已获批上市，预计未来将有更多的国产生物类似药实现上市，并开始对原研的市场替代。

未来3-5年是生物类似药的黄金期，市场竞争格局较好。目前国内多家企业均在布

局生物类似药行业，短期来看，未来 3-5 年，每个品种将有 1-3 个产品获批，对比欧洲定价体系，在厂商数量相对较少的情况下，每个企业的定价权较大，可以保证较高的利润空间，因此这段时间是国产生物类似药要发展的黄金期，企业一方面可以通过价差保障产品市占率的不断上升，另一方面也可以保障盈利空间，避免恶性价格竞争。

长期来看，工艺、产能和市场推广能力是核心竞争力，生物类似药不会复制仿制药道路。考虑到未来以带量采购为特征药品集中采购范围的不断扩大，生物类似药也会面临降价的考验，但与化学仿制药不同的是，生物类似药的技术和产能壁垒更高，产品批次差异的工艺要求更严格，因此同质化竞争的可能性也相对较低，不会完全复制化药薄利多销的道路。目前国内生物药的厂商竞争格局也已经初步形成，新进入者将面临更高的成本壁垒和更长的时间窗口，因此未来的降价风险和市场竞争格局将不同于化学仿制药。

图32.中国生物类似药市场空间预测（单位：十亿元）



资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

抗体类大分子药物将成为国内医药行业的下一个看点，而针对具体细分领域，将在后续的《拥抱变革·制胜创新之二：创新靶点》、《拥抱变革·制胜创新之三：生物类似药靶点》中展开具体阐述。

投资评级说明

(1) 公司评级定义		(2) 行业评级定义	
买入	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅优于上证指数 20% 以上	推荐	预计未来 6 个月内，行业指数表现优于市场指数 10% 以上
增持	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅优于上证指数 5-20% 之间	中性	预计未来 6 个月内，行业指数表现介于市场指数 ±10% 之间
持有	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅介于上证指数 ±5% 之间	回避	预计未来 6 个月内，行业指数表现劣于市场指数 10% 以上
卖出	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅劣于上证指数 5% 以上		

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本人承诺报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业操守和专业能力，本报告清晰准确地反映了本人的研究观点并通过合理判断得出结论，结论不受任何第三方的授意、影响。

证券投资咨询业务的说明

根据中国证监会颁发的《经营证券业务许可证》(Z23834000), 国元证券股份有限公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。

一般性声明

本报告仅供国元证券股份有限公司（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。若国元证券以外的金融机构或任何第三方机构发送本报告，则由该金融机构或第三方机构独自为此发送行为负责。本报告不构成国元证券向发送本报告的金融机构或第三方机构之客户提供的投资建议，国元证券及其员工亦不为上述金融机构或第三方机构之客户因使用本报告或报告载述的内容引起的直接或间接损失承担任何责任。本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的信息、资料、分析工具、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投资建议或要约邀请。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。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。在法律许可的情况下，本公司及其所属关联机构可能会持有本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投资银行业务服务或其他服务。

免责声明

本报告是为特定客户和其他专业人士提供的参考资料。文中所有内容均代表个人观点。本公司力求报告内容的准确可靠，但并不对报告内容及所引用资料的准确性和完整性作出任何承诺和保证。本公司不会承担因使用本报告而产生的法律责任。本报告版权归国元证券所有，未经授权不得复印、转发或向特定读者群以外的人士传阅，如需引用或转载本报告，务必与本公司研究中心联系。网址：

www.gyzq.com.cn

国元证券研究中心

合肥	上海
地址：安徽省合肥市梅山路 18 号安徽国际金融中心 A 座国元证券	地址：上海市浦东新区民生路 1199 号证大五道口广场 16 楼国元证券
邮编：230000	邮编：200135
传真：(0551) 62207952	传真：(021) 68869125
	电话：(021) 51097188