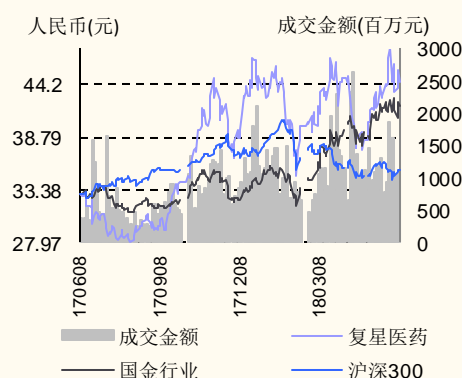


市场价格 (人民币): 44.43 元

中国生物药龙头，奇点临近！

市场数据(人民币)

已上市流通 A 股(百万股)	1,909.81
流通港股(百万股)	483.94
总市值(百万元)	110,855.56
年内股价最高最低(元)	47.89/27.97
沪深 300 指数	3831.01
上证指数	3109.50



公司基本情况(人民币)

项目	2016	2017	2018E	2019E	2020E
摊薄每股收益(元)	1.162	1.252	1.503	1.757	2.058
每股净资产(元)	9.19	10.15	11.38	12.73	14.33
每股经营性现金流(元)	0.87	1.03	1.79	1.72	1.97
市盈率(倍)	19.91	35.54	25.58	21.89	18.69
净利润增长率(%)	14.05%	11.36%	20.05%	16.86%	17.14%
净资产收益率(%)	12.64%	12.34%	13.21%	13.80%	14.36%
总股本(百万股)	2,414.51	2,495.13	2,495.13	2,495.13	2,495.13

来源：公司年报、国金证券研究所

复宏汉霖：中国生物药龙头，核心产品收获在即！

- **Biosimilar**: 目前产品线布局完整，覆盖了全线产品，通过差异化临床策略，国内领先，核心产品收获在即。其中利妥昔单抗生物类似药针对 DLBCL 递交上市申请，针对 RA 即将进入临床 III 期，均为国内首家，定量估值在 46-65 亿人民币；曲妥珠单抗生物类似药，针对乳腺癌适应症临床 III 期，国内排名第二，胃癌适应症临床前，定量估值 44-65 亿；阿达木单抗生物类似药，针对银屑病适应症 III 期临床进行中，临床进展最快；针对 RA 临床 I 期，定量估值 26-38 亿；贝伐珠单抗生物类似药，针对 CRC 适应症临床 III 期，国内第一，NSCLC 临床一期，定量估值 44-53 亿。
- **创新生物药**: 针对不同产品进行结构优化、针对新靶点研发具有自主知识产权产品，针对 EGFR、VEGFR2、PD-1、PD-L1 等靶点产品临床领先，研发实力雄厚，临床持续推进。
- **定量估值**: 根据国金“5D3S”药品评估模型，我们认为在不考虑产品的超适应症使用的情况下，目前临床后期的产品的估值在 160-220 亿人民币，在研及早期产品估值 10 亿，合计静态估值为 170-230 亿人民币之间，随着新产品的临床推进，公司的价值将持续提高。

复宏汉霖优势：可负担起的创新药！

- 凭借更低的研发成本、更低的生产成本和更高的临床成功率，复宏汉霖的可以提供质高价优的生物药；同时凭借具有自主知识产权的产品和国际化的临床，推进产品的组合疗法和国际市场的准入，铸就公司的综合壁垒。

复星医药：创新驱动的综合医疗集团！

- 复星医药作为复宏汉霖的控股股东，持续的研发投入造就了国内优秀的生物药企，我们认为未来复宏汉霖凭借复星医药的资源禀赋，在产品上市后的销售、商业医保的对接、生产基地建设及海外注册形成协同效应，造就中国的生物药龙头。

盈利预测

- 复星医药作为复宏汉霖控股股东，我们预计公司 18-20 年归母净利润分别为 37.51/43.84/51.35 亿。考虑到公司利润结构改善带来的估值重构以及研发的收获期，给予买入评级。

风险提示

- 并购低于预期、整合低于预期、新产品获批低于预期、产品降价。

相关报告

- 1.《利妥昔单抗 III 期揭盲，生物药龙头收获在即-【医药行业公司点...】》，2018.5.25
- 2.《艾司西酞普兰通过一致性评价，有望加速进口替代。-《2018-...》》，2018.5.22
- 3.《细胞治疗产品申报临床，有望后来居上-《2018-05-15 公...》》，2018.5.15
- 4.《内生主业同口径超出市场预期，创新产品收获在即-复星医药公司点...》》，2018.5.2
- 5.《收购深圳恒生医院，医疗服务再下一城-复星医药公司点评》，2017.11.13

王建礼 分析师 SAC 执业编号: S1130517040002
wjianli@gjzq.com.cn

内容目录

复宏汉霖：中国生物药龙头，核心产品收获在即！	5
Overview.....	5
Biosimilar：差异化临床策略，国内领先，核心产品收获在即！	7
复宏汉霖：Biosimilar 覆盖所有一线核心产，差异化临床策略，位居前列。 .7	
HLX01：利妥昔单抗生物类似药，针对 DLBCL 递交上市申请，针对 RA 即将进入临床 III 期，均为国内首家，定量估值在 46-65 亿人民币。	8
HLX02：曲妥珠单抗生物类似药，针对乳腺癌适应症临床 III 期，国内排名第二，胃癌适应症临床前，定量估值 44-65 亿。	16
HLX03：阿达木单抗生物类似药，针对银屑病适应症 III 期临床进行中，临床进展最快；针对 RA 临床 I 期，定量估值 26-38 亿。	23
HLX04：贝伐珠单抗生物类似药，针对 CRC 适应症临床 III 期，国内第一，NSCLC 临床一期，定量估值 44-53 亿。	29
HLX05：西妥昔单抗生物类似药，与上海景泽签署授权许可协议。	37
Bio-better	40
HLX07	40
创新生物单抗	41
HLX06：原研国内临床 III 期，复宏汉霖全人源结构占据优势。	42
HLX10/HLX20：国际一线免疫治疗产品，针对肿瘤治疗的战略性布局。 ...46	
在研早期产品合计估值 10 亿。	52
复宏汉霖竞争优势：可负担起的创新！	53
更低的研发成本.....	53
更低的生产成本.....	53
更高的临床成功率	55
复宏汉霖竞争优势：组合疗法！	57
利用产品组合与协同，深化同癌种各细分市场.....	57
复宏汉霖竞争优势：多市场准入！	57
利用欧盟 EMA 的多地认准，迅速切入全球市场。	57
同时进行中国、台湾、欧盟和美国多地临床。	58
复宏汉霖体估值：170-230 亿。	59
复星医药：创新驱动的综合医疗集团！	60

图表目录

图表 1: 复宏汉霖股权结构.....	5
图表 2: 复宏汉霖 Pipeline.....	6
图表 3: 复宏汉霖 Biosimilar 产品线.....	7
图表 4: 利妥昔单抗适应症获批.....	8
图表 5: 利妥昔单抗肿瘤适应症销售额.....	8
图表 6: 利妥昔单抗免疫适应症销售额.....	8
图表 7: 利妥昔单抗国内获批产品.....	9
图表 8: 利妥昔单抗国内医保状况.....	10
图表 9: 国金医药药品评估“5D3S”药品评估模型——利妥昔单抗.....	11
图表 10: 利妥昔单抗国内销售额.....	11
图表 11: 复宏汉霖 HLX01 临床试验.....	12
图表 12: 复宏汉霖 HLX01 研发进展.....	12
图表 13: 抗 CD20 单抗国内竞争格局.....	13
图表 14: 非霍奇金淋巴瘤患者流.....	14
图表 15: 曲妥珠单抗适应症获批.....	16
图表 16: 曲妥珠单抗全球销售额.....	16
图表 17: 曲妥珠单抗国内获批状况.....	17
图表 18: 曲妥珠单抗医保状况.....	17
图表 19: 曲妥珠单抗国内销售额.....	18
图表 20: 复宏汉霖 HLX02 临床试验.....	18
图表 21: HLX02 研发进展.....	18
图表 22: 曲妥珠单抗生物类似药国内竞争格局.....	19
图表 23: 乳腺癌患者流.....	21
图表 24: 阿达木单抗适应获批.....	23
图表 25: 阿达木单抗全球销售额.....	24
图表 26: 阿达木单抗国内注册状况.....	24
图表 27: 阿达木单抗国内销售额.....	25
图表 28: 复宏汉霖临床进展.....	25
图表 29: 复宏汉霖 HLX03 临床获批时间轴.....	25
图表 30: 阿达木单抗生物类似药国内临床竞争格局.....	26
图表 31: 类风湿关节炎患者流.....	27
图表 32: Bevacizumab 单抗历史适应症获批.....	29
图表 33: 贝伐珠单抗全球销售额.....	29
图表 34: 贝伐珠单抗注射液国内注册状况.....	30
图表 35: 贝伐珠单抗注射液国内医保状况.....	30
图表 36: 贝伐珠单抗国内销售额.....	31
图表 37: 复宏汉霖贝伐珠单抗国内临床开展状况.....	31

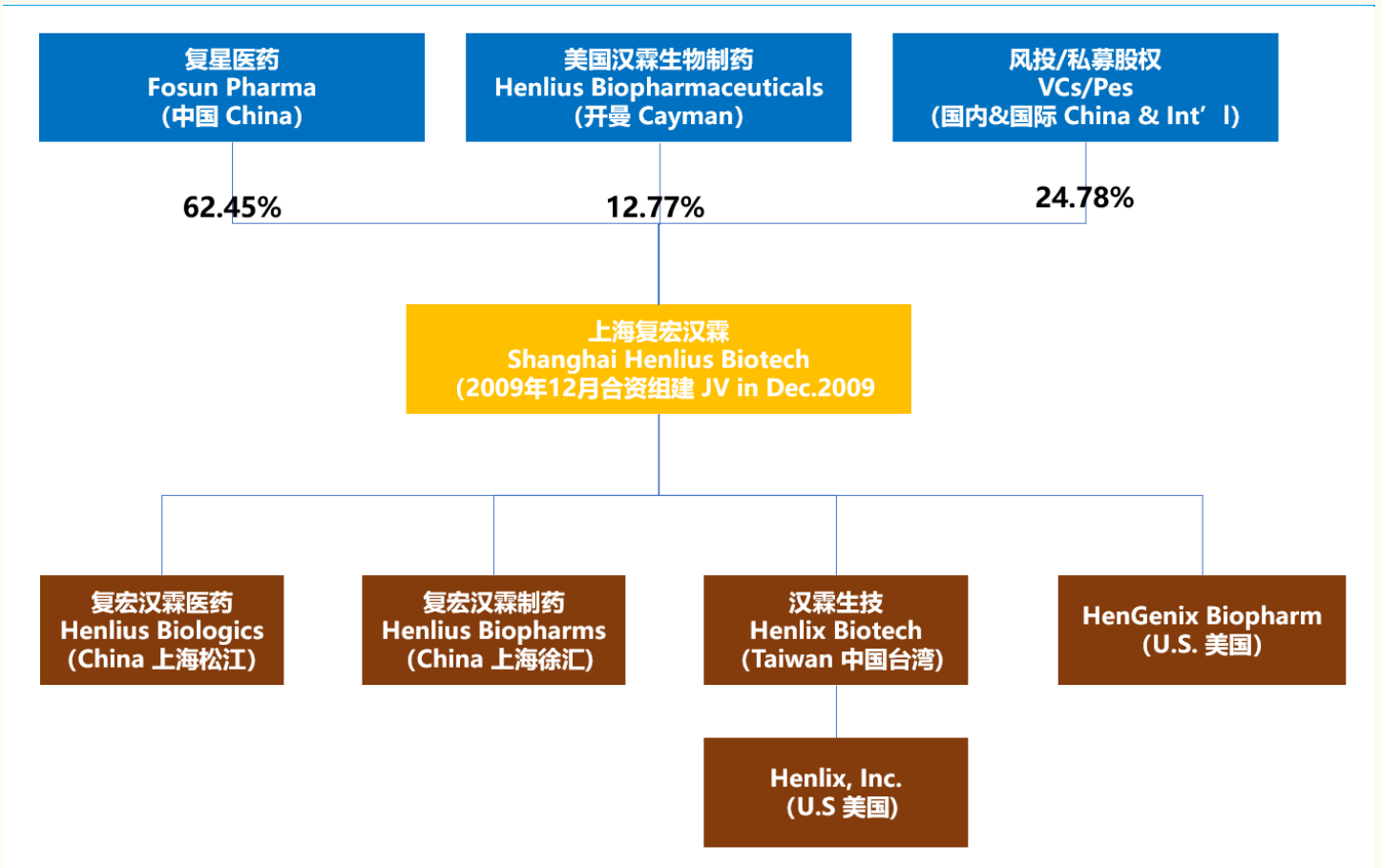
图表 38: 复宏汉霖贝伐珠单抗国内注册进展.....	31
图表 39: 贝伐珠单抗生物类似药临床竞争格局.....	33
图表 40: 结肠癌患者流.....	35
图表 41: 直肠癌患者流.....	35
图表 42: 西妥昔单抗适应症获批.....	37
图表 43: 西妥昔单抗全球销售额.....	37
图表 44: 西妥昔单抗国内获批获批状况.....	38
图表 45: 西妥昔单抗国内医保状况.....	38
图表 46: 西妥昔单抗国内销售额.....	39
图表 47: 复宏汉霖 HLX04 研发进展.....	39
图表 48: 复宏汉霖 HLX07 临床进展.....	40
图表 49: 西妥昔单抗国内销售额.....	40
图表 50: 复宏汉霖创新单抗产品线.....	41
图表 51: 雷莫芦单抗适应症获批.....	42
图表 52: Ramucirumab 销售额.....	42
图表 53: Ramucirumab 国内注册进展.....	43
图表 54: Ramucirumab 国内获批临床进展.....	43
图表 55: VEGFR2 注册受理情况.....	44
图表 56: 国内针对 VEGFR2 靶点临床进展.....	44
图表 57: 复宏汉霖 HLX06 研发进展.....	44
图表 58: 抗 VEGFR2 单抗国内临床竞争格局.....	45
图表 59: PD-1 作用机理.....	46
图表 60: Opdivo 获批 FDA 适应症及其核心临床数据梳理.....	47
图表 61: Keytruda 获批 FDA 适应症及其核心临床数据梳理.....	47
图表 62: 全球 PD-1/PD-L1 销售数据.....	48
图表 63: 全球在研 PD-1 梳理 (部分).....	48
图表 64: 国内 PD-1/PD-L1 临床信息整理 (截止 2018.4.23).....	49
图表 65: 国内 PD1/PD-L1 国内临床整理.....	50
图表 66: 《抗 PD-1/PD-L1 单抗品种申报上市的资料数据基本要求》相关整理.....	51
图表 67: 抗体单位生产成本随着技术的进步降低.....	53
图表 68: 表达量与成产成本呈负相关.....	54
图表 69: 复宏汉霖表达量的提升.....	54
图表 70: 一次性发酵技术相对于钢罐的成本优势.....	55
图表 71: 临床研发成功率.....	56
图表 72: 不同类型药物临床研发成功率.....	56
图表 73: 复宏汉霖基于 EMA 的全球化战略.....	58
图表 74: 复宏汉霖部分重磅产品 DCF 估值.....	59

复宏汉霖：中国生物药龙头，核心产品收获在即！

Overview

- 上海复宏汉霖生物技术股份有限公司由复星医药与海外科学家团队于 2009 年 12 月合资组建，公司主要致力于应用前沿技术进行单克隆抗体生物类似药、生物改良药以及创新型单抗的研发及产业化，产品覆盖肿瘤、自身免疫性疾病等领域。其中复星医药持有 62.45% 的股权。
- 目前复宏汉霖的研发主要包括 Biosimilar、Biobetter、Novel mAb 等不同方向。其中也在拓展基于现有产品的组合疗法，例如 PD1+EGFR/VEGF 的组合疗法；发展创新的双抗等。
- Biosimilar：目前复宏汉霖在产品线中共有八个产品，均为一线治疗的产品，主要靶点包括 CD20/HER2/TNF α /VEGF/EGFR 等。其中 HLX01 针对非霍奇金淋巴瘤递交上市申请，针对类风湿性关节炎临床 III 期；HLX02 针对乳腺癌适应症临床 III 期；HLX03 针对银屑病适应症临床 III 期；HLX04 针对转移性结直肠癌临床 III 期；其他的在临床 I 期或者临床前开发中。
- Bio-better：目前针对 EGFR 靶点的 HLX07 临床 I 期。
- 创新单抗：目前共有 8 个产品进入临床前及临床开发，其中包括全线针对免疫疗法的 PD-1/PD-L1 产品。

图表 1：复宏汉霖股权结构



来源：公司公告、国金证券研究所

图表 2: 复宏汉霖 Pipeline

注册类别	产品	通用名	注册类别	靶点	单抗结构	RLD或类似药物	适应症	申报日期	Research	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	NDA Submission	
Biosimilar	HLX01	重组人鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液	生物2类 生物2类	CD20	人鼠嵌合	Rituximab 利妥昔单抗	非霍奇金淋巴瘤(NHL) 类风湿性关节炎(RA)	2017年10月申报生产 2015年12月开展临床III期	→	→	→	→	→	→	
	HLX02	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	生物2类 生物2类	HER2	人源化	Trastuzumab 曲妥珠单抗	乳腺癌 胃癌	2016年9月开展III期临床 2016年1月获批临床	→	→	→	→	→	→	
	HLX03	重组抗TNFα全人单克隆抗体注射液	生物2类 生物2类	TNFα	全人源	Adalimumab 阿达木单抗	类风湿性关节炎(RA) 银屑病(PS)	2016年12月开展临床III期 2017年11月开展临床III期	→	→	→	→	→	→	
	HLX04	重组抗VEGF人源化单克隆抗体注射液	生物2类 生物2类 生物2类	VEGF	人源化	Bevacizumab 贝伐珠单抗	转移性结肠癌 非小细胞肺癌 湿性年龄相关性黄斑变性和糖尿病性	2018年3月开展临床III期 2016年5月获得临床批件 2017年12月获得临床批件	→	→	→	→	→	→	
	HLX05	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液	生物2类 生物2类	EGFR	人鼠嵌合	Cetuximab 西妥昔单抗	转移性结肠癌 头颈部鳞状细胞癌	2016年8月获得临床批件 2016年10月获得临床批件	→	→	→	→	→	→	
	HLX11	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	生物2类 生物2类	HER2	人源化	Pertuzumab 帕妥珠单抗	乳腺癌 胃癌	待申报 待申报	→	→	→	→	→	→	
	HLX12	重组抗VEGF2人源化单克隆抗体注射液		VEGFR2		Ramucirumab 雷莫芦单抗	实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	
	HLX14			RANKL		Denosumab 地诺单抗	实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	
	Bio-better	HLX07		生物1类	EGFR	人源化	Cetuximab 西妥昔单抗妥昔	实体瘤	201610美国临床批件	→	→	→	→	→	→
	Novel mAb	HLX06	重组抗VEGFR2全人单克隆抗体注射液	生物1类	VEGFR2	全人源	Semi-First in class	实体瘤	2017/9获FDA临床许可	→	→	→	→	→	→
		HLX10	重组抗PD-1人源化单克隆抗体注射	生物1类	PD-1	人源化	Opdivo、Keytruda	实体瘤	2017/9获FDA临床许可	→	→	→	→	→	→
		HLX20	重组抗PD-L1全人单克隆抗体注射液	生物1类	PD-L1	全人源	Atezolizumab、Avelumab	实体瘤	2017/12获CDE临床受理	→	→	→	→	→	→
HLX22			生物1类	Her2			实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	
HLX55			生物1类	c-Met		First-in-Class	实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	
HLX09			生物1类	CTLA4	全人源	Ipilimumab	实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	
HLX31		Bispecific	生物1类	HER2/CD3			实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	
Combo	PD1+EGFR/VEGF					实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	→	
Bispecific	HLX33	PD1/VEGF				实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	→	
	HLX34	PD-L1/VEGF				实体瘤	待申报	→	→	→	→	→	→	→	

来源：公司公告、国金证券研究所

Biosimilar: 差异化临床策略, 国内领先, 核心产品收获在即!

复宏汉霖: Biosimilar覆盖所有一线核心产, 差异化临床策略, 位居前列。

- 目前复宏汉霖生物类似药共有针对 CD20、HER2、TNF α 、VEGF、EGFR、VEGFR2 等 6 个靶点的 7 个不同产品, 总共针对 13 个不同的适应症。其中针对 CD20 靶点的利妥昔单抗的生物类似药已递交生产申请, 位居国内第一。针对 HER2 靶点的曲妥珠单抗生物类似药临床 III 期进行中, 国内位居第一。针对 TNF α 靶点的阿达木单抗生物类似药针对银屑病适应症临床 III 期位居国内第一; 针对 VEGF 靶点的贝伐珠单抗生物类似药针对转移性结直肠癌临床 III 期进行中。

图表 3: 复宏汉霖 Biosimilar 产品线

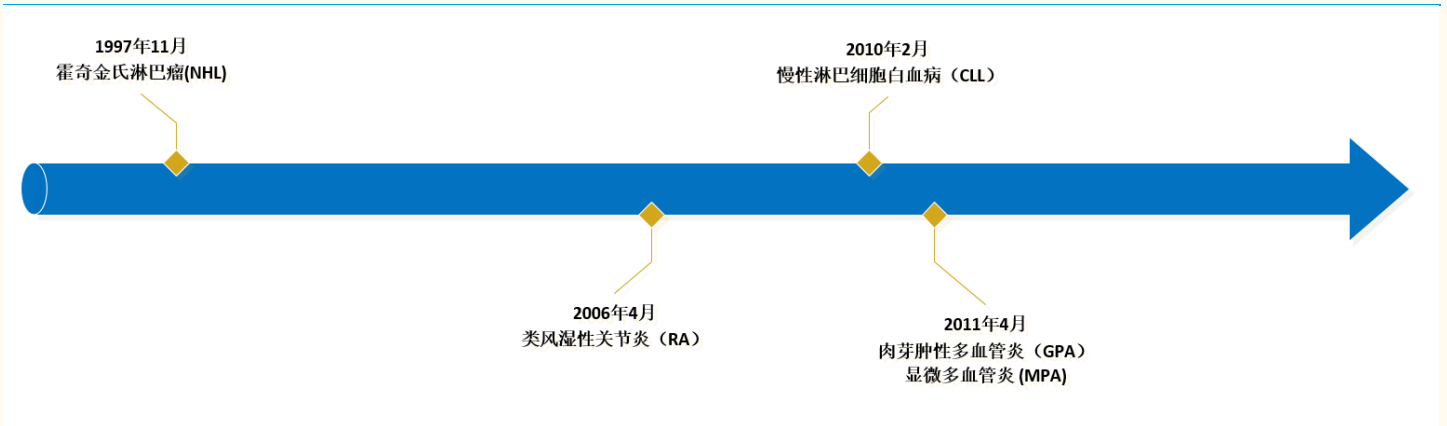
注册类别	产品	通用名	注册类别	靶点	单抗结构	RLD或类似药物	适应症	Research	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	NDA Submission
	HLX01	重组人鼠嵌合抗CD20单克隆抗体注射液	生物2类	CD20	人鼠嵌合	Rituximab	非霍奇金淋巴瘤 (NHL)						
			生物2类			利妥昔单抗	类风湿性关节炎 (RA)						
	HLX02	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	生物2类	HER2	人源化	Trastuzumab	乳腺癌						
			生物2类			曲妥珠单抗	胃癌						
	HLX03	重组抗TNF α 全人单克隆抗体注射液	生物2类	TNF α	全人源	Adalimumab	类风湿性关节炎 (RA)						
			生物2类			阿达木单抗	银屑病(PS)						
Biosimilar	HLX04	重组抗VEGF人源化单克隆抗体注射液	生物2类	VEGF	人源化	Bevacizumab	转移性结直肠癌						
			生物2类			贝伐珠单抗	非小细胞肺癌						
			生物2类				湿性年龄相关性黄斑变性和糖尿病性						
	HLX05	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体注射液	生物2类	EGFR	人鼠嵌合	Cetuximab	转移性结直肠癌						
			生物2类			西妥昔单抗	头颈部鳞状细胞癌						
	HLX11	注射用重组抗HER2人源化单克隆抗体	生物2类	HER2	人源化	Pertuzumab	乳腺癌						
			生物2类			帕妥珠单抗	胃癌						
	HLX12	重组抗VEGF2人源化单克隆抗体注射液		VEGFR2		Ramucirumab	胃癌						
	HLX14			RANKL		Denosumab	骨质疏松症						

来源: 公司公告、国金证券研究所

HLX01: 利妥昔单抗生物类似药, 针对 DLBCL 递交上市申请, 针对 RA 即将进入临床 III 期, 均为国内首家, 定量估值在 46-65 亿人民币。

- HLX01 是复宏汉霖研发的第一个单克隆抗体项目, 通用名: 重组人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液 (利妥昔单抗)。利妥昔单抗于 1997 年获得美国 FDA 批准, 是第一个用于治疗癌症的单克隆抗体药物。复宏汉霖 HLX01 是中国第一个按生物类似药批准进行临床试验的单抗生物类似药, 也是国内第一个注册申请获得受理的单抗生物类似药。
- 利妥昔单抗, 原研厂家罗氏, 1997 年 11 月 26 日获得美国批准上市; 1998 年 6 月 2 日获得欧洲批准上市; 2001 年 6 月 20 日获得日本批准上市。目前已经获批以下四个适应症:
 - 1) 非霍奇金淋巴瘤 (NHL)
 - 2) 慢性淋巴细胞白血病 (CLL)
 - 3) 类风湿性关节炎 (RA)
 - 4) 肉芽肿性血管炎(GPA) (Wegener 氏肉芽肿)和显微多血管炎 (MPA)

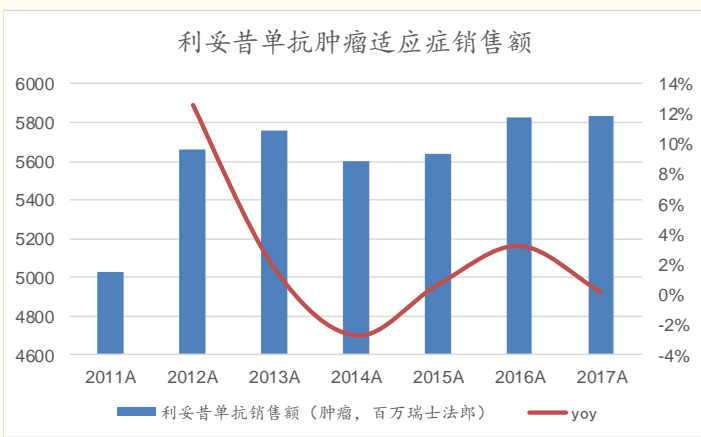
图表 4: 利妥昔单抗适应症获批



来源: FDA、国金证券研究所

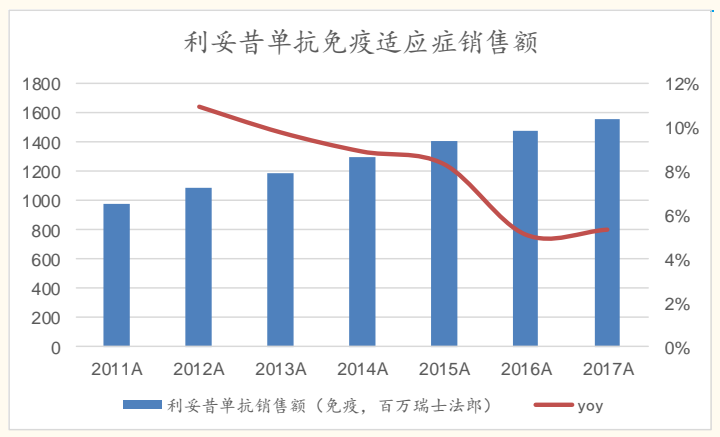
- 由于良好的临床效果和适应症的不不断拓展, 利妥昔单抗的销售额不断攀升, 截止 2017 年利妥昔单抗销售额达到 73.88 亿瑞士法郎, 同比增长 1.21%, 其中针对肿瘤适应症的销售为 58.32 亿瑞士法郎, 同比增长 0.15%; 针对免疫适应症销售为 15.56 亿瑞士法郎, 同比增长 5.35%。

图表 5: 利妥昔单抗肿瘤适应症销售额



来源: Roche 年报、国金证券研究所

图表 6: 利妥昔单抗免疫适应症销售额



来源: Roche 年报、国金证券研究所

- 2000 年利妥昔单抗品种进口中国销售，商品名为美罗华®，适应症为非霍奇金淋巴瘤（NHL）。国内目前主要用于 CD20 阳性的滤泡性非霍奇金淋巴瘤和弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤两个适应症，一线用药。

图表 7：利妥昔单抗国内获批产品

药品名称	公司名称	药品规格	国家/地区	注册证号	发证日期
利妥昔单抗注射液	Roche Pharma (Schweiz) AG	500 mg/50 ml	瑞士	S20160030	2016/7/18
利妥昔单抗注射液	Roche Pharma (Schweiz) AG	100 mg/10 ml	瑞士	S20160029	2016/7/18
利妥昔单抗注射液	Roche Pharma (Schweiz) AG.	100 mg/10 ml	瑞士	S20170002	2017/1/16
利妥昔单抗注射液	Roche Pharma (Schweiz) AG	500 mg/50 ml	瑞士	S20160031	2016/7/18
利妥昔单抗注射液	Roche Pharma (Schweiz) AG.	500 mg/50 ml	瑞士	J20170005	2017/2/15
利妥昔单抗注射液	Roche Pharma (Schweiz) AG.	100 mg/10 ml	瑞士	J20170034	2017/4/28

来源：药智网、国金证券研究所

- **医保方面**，上市之后，利妥昔单抗仅仅进入山东、黑龙江、甘肃等个别省份的医保。虽然从临床来看是治疗的一线用药，但是较高的价格限制了产品的使用，即使在此情况下仍旧超过 12 亿的销售额。
- 2017 年利妥昔单抗通过国家医保谈判进入国家医保乙类，价格下降 48.3%。相对于其他的医保目录产品而言，目前国家谈判目录已经陆陆续续落地，已有 8 个省份出台了谈判目录产品不占药占比的政策，在目前的环境下，谈判目录的产品有望超出市场预期，加速放量。

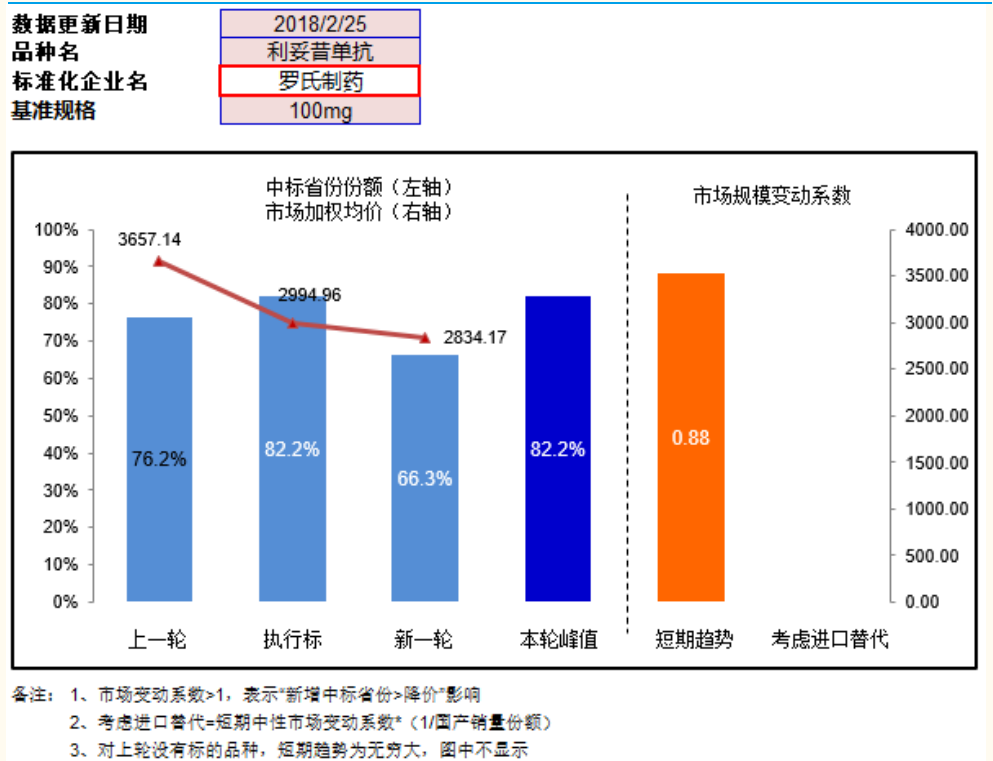
图表 8：利妥昔单抗国内医保状况

医保地区	药品名称	剂型	医保类别	备注
国家医保 (2017版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	2418元(100mg/10ml/瓶) 8289.87元(500mg/50ml/瓶),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。
黑龙江省 (2017版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	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。
上海市 (2017版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	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
北京市 (2017增补)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	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。
黑龙江省 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	
江西省 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	限复发或化疗耐药的情性B淋巴细胞瘤
山东省 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	
青海省 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	限恶性肿瘤的辅助治疗和工伤保险
宁夏回族自治区 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	
广西壮族自治区 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	
西藏自治区 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	
甘肃省 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂	乙类	
贵州省 (2009版)	利妥昔单抗	注射剂		

来源：药智网、国金证券研究所

- 招标方面：**根据国金医药“5D3S”药品评估模型，以100mg/10ml为基准，利妥昔单抗新一轮中标价在2834.17元，较上一轮的3657.14元下降22.50%，整体价格压力比较大。从中标省份来看，较上一轮有所提高。短期来看，利妥昔单抗的市场规模变动系数小于1，降价影响超过新中标省份。

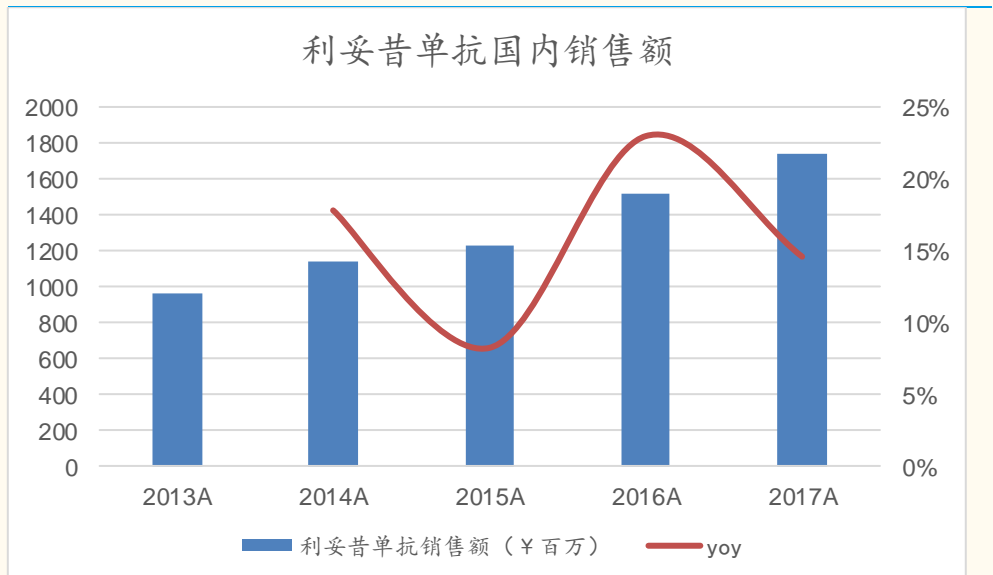
图表 9：国金医药药品评估“5D3S”药品评估模型——利妥昔单抗



来源：药智网、国金证券研究所

- 销售来看，利妥昔单抗过去今年销售保持稳健，从 2013 年的 9.65 亿到 2017 年的 17.38 亿，5 年 CAGR 为 12.49%。随着新一轮的招标和医保目录调整，我们认为利妥昔单抗销售额有望加速增长。

图表 10：利妥昔单抗国内销售额



来源：药智网、国金证券研究所

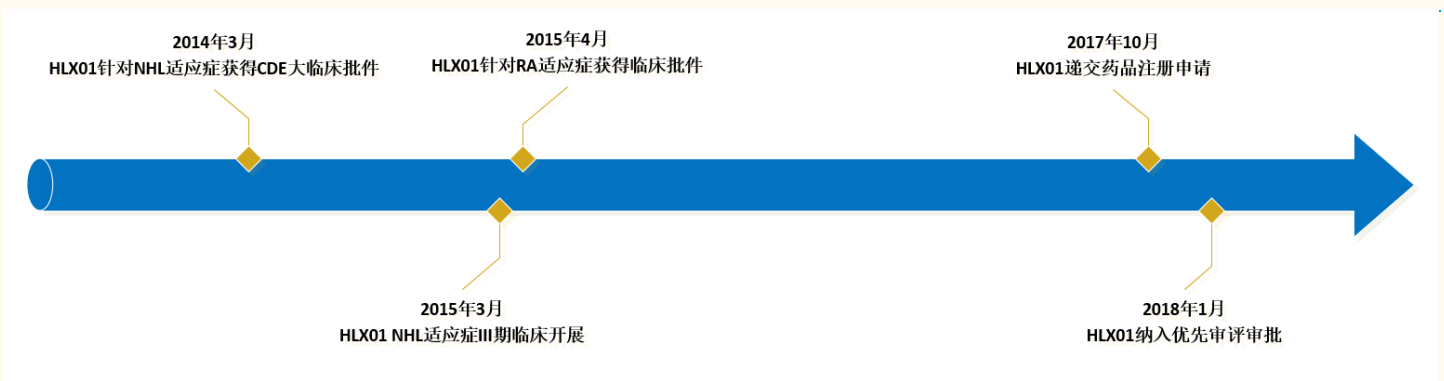
- 2014年3月，复宏汉霖 HLX01 项目产品高质量的研究工作得到 CDE 的认可，获得 NHL 适应症的临床大批件（即临床 I、II、III 期试验一起批准），这是中国第一个按生物类似药批准进行临床试验的单抗生物类似药。
- 2015年3月，HLX01 NHL 适应症 III 期临床试验正式启动。2017年10月，复宏汉霖获得国家食药监总局颁发的《药品注册申请受理通知书》，HLX01 也是国内第一个注册申请获得受理的单抗生物类似药。
- 2018年1月，复宏汉霖 HLX01 以重大专项的身份纳入优先审评程序药品注册申请第二十六批。我们认为有望在 2018 年下半年获批上市。
- 复宏汉霖 HLX01 产品申请 NHL 适应症的同时，也向 CDE 递交了类风湿关节炎（RA）适应症的临床申请，并于 2015 年 4 月获得临床批件。按照临床进展，2018 年下半年有望进入临床 III 期。由于原研罗氏利妥昔单抗未在国内获批 RA 适应症，因此复宏汉霖利妥昔单抗针对 RA 适应症以创新药途径进行研究申报。

图表 11：复宏汉霖 HLX01 临床试验

登记号	试验题目	药物名称	适应症	试验状态	试验分期	申办单位	试验机构	登记时间
CTR20150727	比较 HLX01 和美罗华在类风湿关节炎受试者药代动力学的 I/II 期临床研究	重组人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液	类风湿关节炎	进行中（招募中）	其它	上海复宏汉霖生物技术有限公司	北京协和医院	2015/12/1
CTR20150583	HLX01 联合 CHOP 方案（H-CHOP）与利妥昔单抗联合 CHOP 方案（R-CHOP）临床对比研究	HLX01	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	进行中（招募完成）	3 期	上海复宏汉霖生物技术有限公司	中国医学科学院肿瘤医院	2015/8/26
CTR20140764	比较 HLX01 与美罗华药代动力学和药效动力学的临床研究	HLX01	CD20+ 的 B 细胞淋巴瘤	已完成	1 期	上海复宏汉霖生物技术有限公司	中国医学科学院肿瘤医院	2014/11/26
CTR20140400	HLX01 在 CD20+ 的 B 细胞淋巴瘤的患者中的 Ia 期临床研究	HLX01	CD20+ 的 B 细胞淋巴瘤	已完成	其它	上海复宏汉霖生物技术有限公司	中国医学科学院肿瘤医院	2014/6/11

来源：药智网、国金证券研究所

图表 12：复宏汉霖 HLX01 研发进展



来源：CFDA、国金证券研究所

临床竞争格局

- 从临床进展角度而言，中信国健抗 CD20 单抗由于临床数据规范性问题撤回，复宏汉霖针对 DLBCL 适应症申报生产，为国内首家；神州细胞和信达生物均为临床三期，进展比较靠前。同时，复宏汉霖针对 RA 适应症在临床 I 期，为国内首家。我们认为复宏汉霖利妥昔单抗类似药大概率成为国内首家上市产品。

图表 13: 抗 CD20 单抗国内竞争格局



备注: BCL-B 细胞淋巴瘤;NHL-非霍奇金淋巴瘤;DLBCL-弥漫大 B 细胞非霍奇金淋巴瘤;FL-滤泡性非霍奇金淋巴瘤;RA-类风湿性关节炎

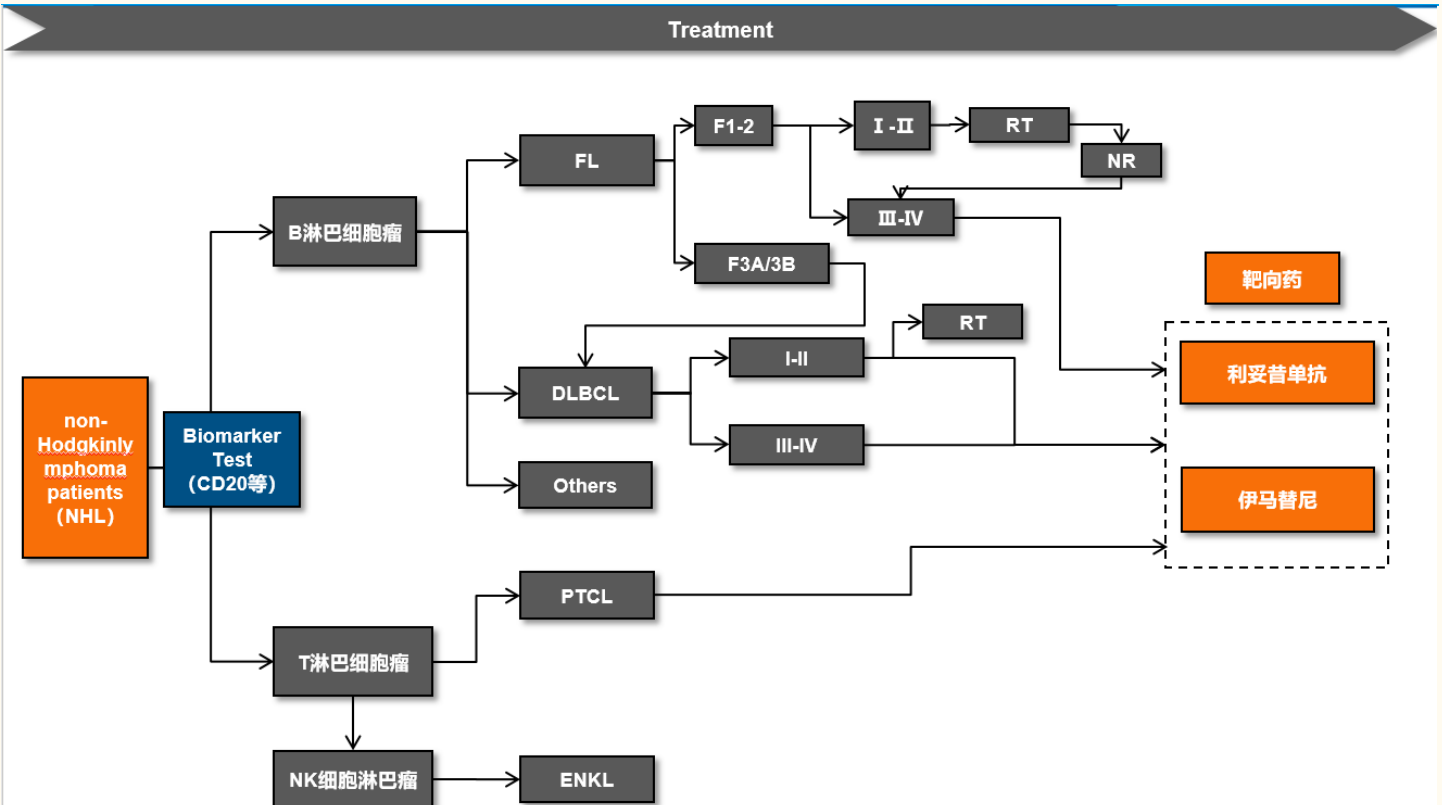
来源: CFDA、各公司网站、国金证券研究所

市场空间

- 中国每年新增超过四万个非霍奇金淋巴瘤患者，然而由于原研药价格高昂，参照终端销售估计仅有 20% 的患者能获得 Anti-CD20 的靶向治疗，复宏汉霖 HLX01 产品一旦获得批准上市，将使更多的患者从中获益。
- 恶性淋巴瘤（也称为淋巴瘤）是我国最常见的十大肿瘤之一。根据《中国肿瘤登记年报》公布的数据，2003 年至 2013 年，恶性淋巴瘤的发病率约为 5/10 万。而依据最新的《Cancer Statistics in China, 2015》以 2009-2011 年发病率数据为参照，估计目前我国每年新发的淋巴瘤患者为 88200 人，其中男性患者 53000 人，女性患者 35200 人。淋巴瘤按组织病理学可分为霍奇金淋巴瘤（HL）和非霍奇金淋巴瘤（NHL），其中 NHL 占淋巴瘤的 90%，其余为 HL。
- 弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）为 NHL 中最常见的类型，在西方占成人 NHL 的 30%-40%，在亚洲国家的发病率一般大于 40%，我国约占 35%-50%。DLBCL 中位发病年龄为 50~70 岁，男性略高于女性。我国 2011 年一项由 24 个中心联合进行、共收集 10002 例病例样本的分析报告指出，在中国 DLBDL 占有 NHL 的 45.8%，占有淋巴瘤的 40.1%。

- **滤泡性淋巴瘤 (FL)** 是欧美地区最常见的惰性淋巴瘤，约占 NHL 发病率的 20-30%，包括中国在内的亚洲地区发病率较低，不足 NHL 的 10%，中位发病年龄为 60 岁。
- 根据《中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南 (2013 年版)》，针对 DLBCL，临床推荐的一线治疗方案为 6~8 个疗程的 R-CHOP21 (利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)；根据《中国恶性淋巴瘤诊疗规范 (2015 年版)》，FL 的标准一线治疗方案为利妥昔单抗联合化疗，联合化疗方案可有多种选择，无任何一种方案经证实可以显著延长患者的总生存时间 (OS)。可选择的联合化疗方案包括 CHOP 方案或 CVP 方案等。

图表 14：非霍奇金淋巴瘤患者流



CLL/SLL: 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤; DLBCL: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; LBL: 淋巴母细胞淋巴瘤; PTCL: 外周 T 细胞淋巴瘤; ENKL: 结外 NK/T 细胞淋巴瘤鼻型

来源: NCCN 指南、抗肿瘤药物临床应用指导原则、国金证券研究所

- 根据利妥昔单抗使用说明书，针对 NHL 剂量是 375 mg/m²，以一个成人平均表面积为 1.5~2 m²为参照，一次治疗使用的剂量为 563~750mg，即使用 100mg/10ml/瓶 6~8 支/次，考虑最新医保谈判价格，一个疗程治疗费用在 1.5~2 万元。针对一个病人 6 个疗程治疗的总费用支出在 9-12 万左右。
- RA 适应症：临床上，利妥昔单抗与甲氨蝶呤联用适用于治疗成年中度-至严重活动性类风湿样关节炎对一种或更多 TNF 拮抗剂治疗反应有不充分的患者。相对于传统的 TNF α 靶点的产品而言，利妥昔单抗临床使用更加便利，价格优势明显 (半年注射 2 针)，因此相对于阿达木单抗而言更加适合中国国情，市场空间大。

定量估计

■ 情形一：保守产品渗透率

■ 核心变量及假设：

- 上市时间：2018 年底至 2019 年初。
- 上市成功率：90%。
- 定价：初始定价原研 9 折，后每两年调整一次。
- 产品渗透率峰值：淋巴瘤 60%；类风湿性关节炎 2%。
- 暂时不考虑针对非获批适应症的超适应症使用。
- 市占率：最终实现进口替代，且复宏汉霖凭借领先上市时间和销售实力，为国产市占率最高。

- 根据国金医药“5D3S”药品评估模型，我们预计复宏汉霖利妥昔单抗类似药峰值在 18 亿人民币，对应的 DCF 估值为 46 亿人民币。

■ 情形二：乐观产品渗透率

■ 核心变量及假设：

- 上市时间：2018 年底至 2019 年初。
- 上市成功率：90%。
- 定价：初始定价原研 9 折，后每两年调整一次。
- 产品渗透率峰值：淋巴瘤适应症 80%；类风湿性关节炎 3%。
- 暂时不考虑针对非获批适应症的超适应症使用。
- 市占率：最终实现进口替代，且复宏汉霖凭借领先上市时间和销售实力，为国产市占率最高。

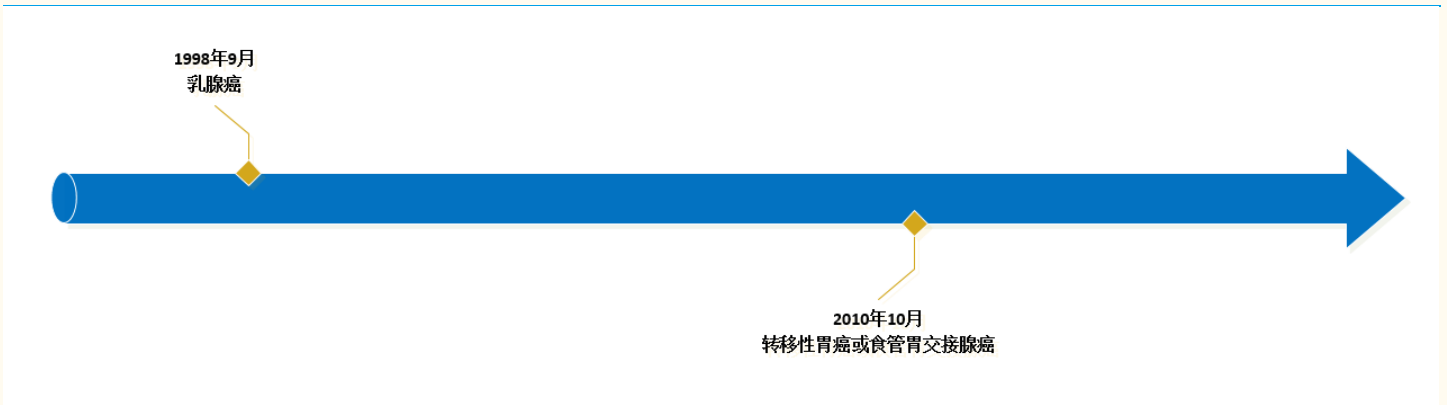
- 根据国金医药“5D3S”药品评估模型，我们预计复宏汉霖利妥昔单抗类似药峰值在 26 亿人民币，对应的 DCF 估值为 65 亿人民币。

- 综合以上，我们认为利妥昔单抗针对淋巴瘤适应产品渗透率峰值在 60-80%，针对类风湿性关节炎产品渗透率峰值在 2-3%，复宏汉霖凭借领先的临床优势，上市后实现进口替代且为国内市占率最高，预计复宏汉霖利妥昔单抗峰值销售额在 14-18 亿人民币，按照国金“5D3S”药品评估模型，对应 DCF 估值为 46-65 亿人民币。

HLX02: 曲妥珠单抗生物类似药, 针对乳腺癌适应症临床 III 期, 国内排名第二, 胃癌适应症临床前, 定量估值 44-65 亿。

- HLX02 是复宏汉霖研发的第二个单克隆抗体项目, 通用名: 注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体 (曲妥珠单抗)。
- 曲妥珠单抗原研厂家罗氏, 1998 年经美国 FDA 批准上市, 该单抗是第一个被批准用于治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌和早期乳腺癌的 HER2 单克隆抗体, 可与化疗药物联合治疗乳腺癌。目前获批适应症主要包括:
 - 1) HER2 阳性乳腺癌
 - 2) 转移性胃癌或食管胃交接腺癌

图表 15: 曲妥珠单抗适应症获批



来源: FDA、国金证券研究所

- 由于良好的临床效果和适应症的不不断拓展, 曲妥珠单抗的销售额不断攀升, 截止 2017 年曲妥珠单抗销售额达到 70.14 亿瑞士法郎, 同比增长 3.42%, 2011-2017 年 5 年 CAGR 为 4.2%, 整体销售额比较稳健。

图表 16: 曲妥珠单抗全球销售额



来源: Roche 年报、国金证券研究所

- 2002 年该品种进口中国销售，商品名为赫赛汀®。目前国内销售的有 440 mg/瓶和 150 mg/瓶两种规格，均为冻干粉。批准的适应症为 HER2 过度表达的转移性乳腺癌。在 2013 年，罗氏在中国获得 Herceptin 转移性胃癌适应症的批准。

图表 17：曲妥珠单抗国内获批状况

药品名称	公司名称	药品规格	国家/地区	注册证号	发证日期
注射用曲妥珠单抗	Roche Pharma (Schweiz) Ltd.	440mg(20ml)/瓶	瑞士	S20150067	2015/12/23
注射用曲妥珠单抗	Roche Pharma (Schweiz) Ltd.	150mg/瓶	瑞士	S20160001	2016/1/18
注射用曲妥珠单抗	Roche Pharma (Schweiz) Ltd.	440mg(20ml)/瓶	瑞士	S20160056	2016/12/9
注射用曲妥珠单抗	Roche Pharma (Schweiz) Ltd.	440 mg(20 ml)/瓶	瑞士	J20170037	2017/5/11

来源：药智网、国金证券研究所

- 医保方面，曲妥珠单抗上市后仅进入广西 2009 版医保，2017 年通过国家医保谈判进入谈判目录，后进入国家医保目录，医保价格为 7600 元，相对于之前的全国最低价价格下降 64.8%。我们认为随着纳入全国医保，曲妥珠单抗解决了过去没有医保覆盖、患者可及性差的问题，销售量和销售额有望迅速增长。

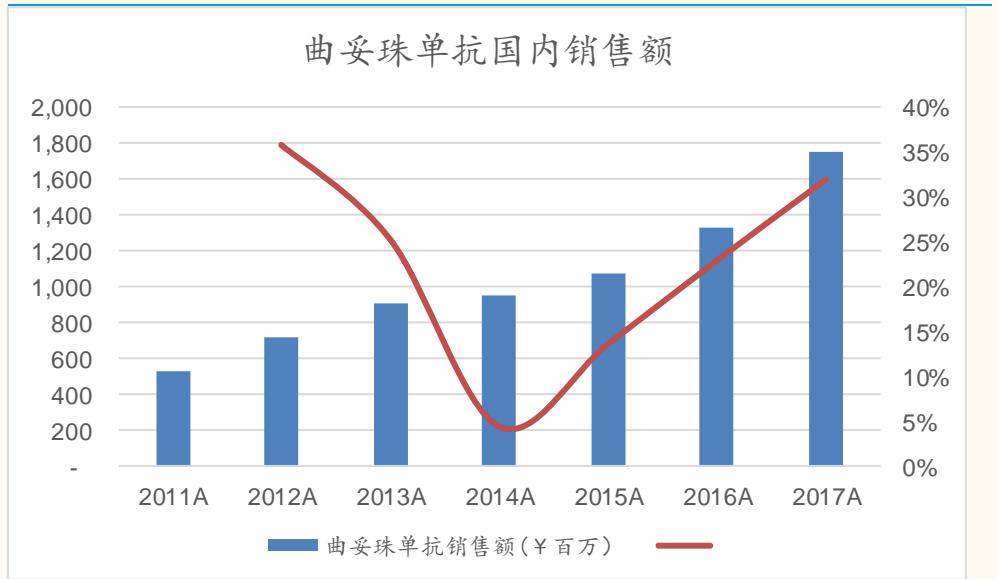
图表 18：曲妥珠单抗医保状况

医保地区	编号	药品名称	剂型	医保类别	备注	变更情况
国家医保 (2017版)	TX10	曲妥珠单抗	注射剂	乙类	7600元(440mg(20ml)/瓶),限以下情况方可支付: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。	医保谈判药品更为国家医保(2017版)
黑龙江省 (2017版)	TX10	曲妥珠单抗	注射剂	乙类	限以下情况方可支付: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。	
上海市 (2017版)	1305	曲妥珠单抗	注射剂	乙类	限以下情况方可支付: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	
北京市 (2017增补)	10	曲妥珠单抗	注射剂	乙类	限以下情况方可支付: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。	
广西壮族自治区 (2009版)	525	曲妥珠单抗	注射剂	乙类		

来源：药智网、国金证券研究所

- 销售来看，根据终端数据，曲妥珠单抗 2017 年国内销售额为 17.55 亿，同比增长 32%，并且呈现逐年加速的趋势。考虑到过去几年多数省份没有医保，我们预计随着进入 2017 年医保谈判目录，曲妥珠单抗销售量增速将进一步提高。

图表 19：曲妥珠单抗国内销售额



来源：药智网、国金证券研究所

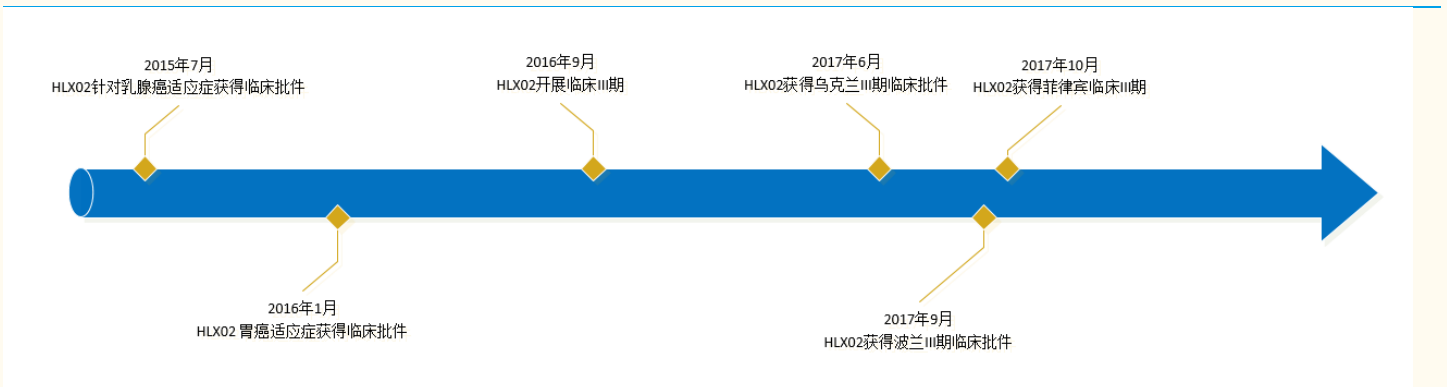
- 复宏汉霖于 2012 年底向 CDE 递交了 HLX02 乳腺癌适应症的申请，随后于 2014 年递交了该产品胃癌适应症的申请。
- 2015 年 7 月，复宏汉霖 HLX02 获得了 CFDA 乳腺癌适应症的临床研究批件，并于 2016 年 1 月，获得了 CFDA 胃癌适应症的临床研究批件。目前乳腺癌适应症已进入 III 期临床研究阶段。
- 令人欣喜的是，2017 年 6 月，复宏汉霖 HLX02 获得了乌克兰 III 期临床试验批准；9 月，获得了波兰 III 期临床试验批准；10 月，获得菲律宾 III 期临床试验批准，复宏汉霖乳腺癌生物药国际多中心临床研究全面开展。

图表 20：复宏汉霖 HLX02 临床试验

登记号	试验题目	药物名称	适应症	试验状态	试验分期	申办单位	试验机构	登记时间
CTR20160526	比较 HLX02 和赫赛汀治疗乳腺癌安全性和有效性的 III 期试验	注射用曲妥珠单抗	乳腺癌	进行中 (尚未招募)	3 期	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	中国医学科学院肿瘤医院	2016/9/12
CTR20150642	不同剂量 HLX02 的安全性和耐受性及 HLX02 和赫赛汀 PK 比对的 I 期临床研究	注射用曲妥珠单抗	乳腺癌	已完成	1 期	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	苏州大学附属第二医院	2015/12/23

来源：药智网、国金证券研究所

图表 21：HLX02 研发进展



来源：CFDA、国金证券研究所

- 从临床进展角度而言，中信国健抗 HER2 单抗由于临床数据的规范性问题撤回；嘉和生物的抗 HER2 单抗于 2016 年 3 月开展临床 III 期，为目前进展最快的产品；复宏汉霖曲妥珠单抗生物类似药于 2016 年 9 月进入临床 III 期，排名第二，同时复宏汉霖在乌克兰、菲律宾、波兰等同步开展临床 III 期试验，一方面进入欧盟等高端市场，另外一方面也为拓展潜力市场做好准备。百奥泰针对乳腺癌适应症于 2018 年 3 月进入临床 III 期。其他企业处于临床 I 期或者临床前研究阶段。

图表 22：曲妥珠单抗生物类似药国内竞争格局

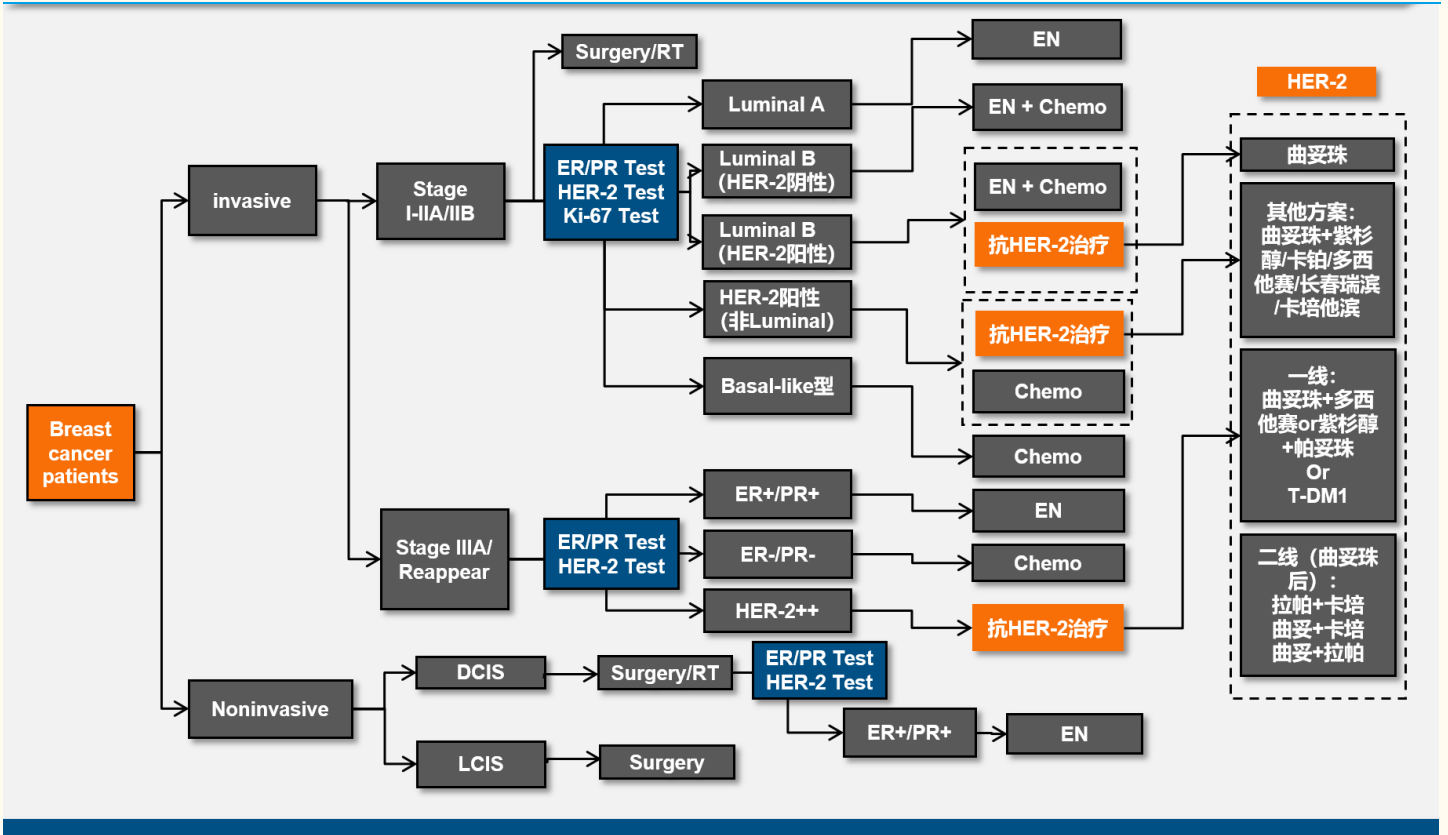


来源：CFDA、国金证券研究所

市场空间测算

- 根据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）下属组织国际癌症研究中心（International Agency for Research on Cancer, IARC）的数据显示，2012 年世界乳腺癌的年龄标化发病率（43.1/10 万人）位列女性癌症之首，遥遥领先于位列第二的结直肠癌（14.3/10 万人），占女性新发肿瘤的 35.3%，死亡人数占女性所有癌种死亡人数的 20.8%。中国国家癌症中心新发表的数据也揭示，在 2015 年乳腺癌依然是女性发病率最高的癌种，同时位居女性所有癌种死亡率排名的第 6 位。2000—2011 年，中国乳腺癌的发病率年平均增长率为 3.9%，死亡率的增长率为 1.1%；中国每年的乳腺癌新增病例数和死亡病例数因为人口基数庞大而居高不下，分别占全世界乳腺癌发病人数的 12.2%和死亡人数的 9.6%，这个数值仍在持续增长中。
- 根据 2017 年国家癌症中心最新公布的《2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析》，乳腺癌在女性中的年龄标准化发病率（ASR）为 28.42/10 万，且乳腺癌 ASR 呈上升趋势。《Cancer Statistics in China, 2015》显示我国 2015 年乳腺癌的患者存量数量为 27.24 万人；根据《中国乳腺癌现状报告》，中国乳腺癌的 HER2 阳性比率为 25.5%。
- 根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2017 年版）》，曲妥珠单抗针对转移性乳腺癌一线治疗：曲妥珠单抗 6 mg/kg(首次剂量 8 mg/kg)每 3 周方案，或 2 mg/kg(首次剂量 4 mg/kg)每周方案，直至疾病进展，一线可联合的化疗药物和方案有紫杉醇联合或不联合卡铂、多西他赛、长春瑞滨和卡培他滨，以及联合多西他赛+帕妥珠单抗；出现疾病进展的二线治疗：
 - (1) 可保留曲妥珠单抗，而更换其他化疗药物，如卡培他滨。
 - (2) 也可换用拉帕替尼加用其他化疗药物，如卡培他滨。
 - (3) 也可停用细胞毒药物，而使用两种靶向治疗药物的联合，如拉帕替尼联合曲妥珠单抗，或帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗(目前尚未在国内进行临床试验)。
 - (4) 也可考虑使用 TDM-1。
- 针对乳腺癌辅助治疗，曲妥珠单抗 6 mg/kg(首次剂量 8 mg/kg)每 3 周方案，或 2 mg/kg(首次剂量 4 mg/kg)每周方案，治疗时间为 1 年

图表 23: 乳腺癌患者流



Notes: RT (radiotherapy放疗), Chemo(Chemotherapy化疗), EN(Endocrine therapy内分泌治疗); Pre (premenopausal绝经前) ; Post (post-menopause绝经后)
Source:中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017版)

Test Methods

来源: NCCN、国金证券研究所

定量估计

- 情形一：保守产品渗透率
- 核心变量及假设：
 - 上市时间：2019 年底至 2020 年初。
 - 上市成功率：80%。
 - 定价：初始定价原研 9 折，后每两年调整一次。
 - 产品渗透率峰值：60%
 - 市占率：最终实现进口替代，且复宏汉霖凭借领先上市时间和销售实力，为国产市占率最高。
- 根据国金医药“5D3S”药品评估模型，我们预计复宏汉霖利曲妥珠类似药峰值在 20 亿人民币，对应的现值为 44 亿人民币。

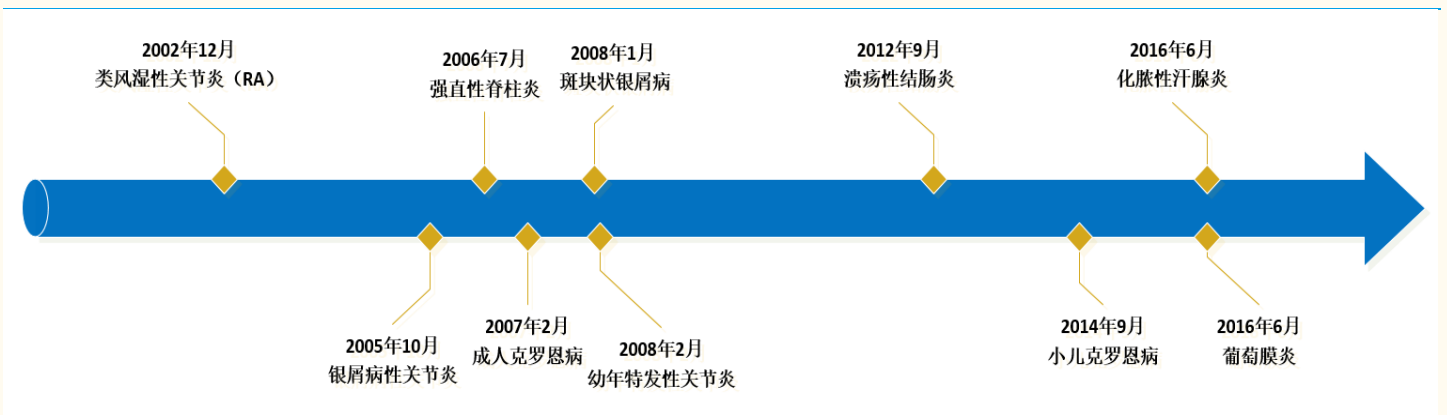
- 情形二：乐观产品渗透率
- 核心变量及假设：
 - 上市时间：2019 年底至 2020 年初。
 - 上市成功率：80%。
 - 定价：初始定价原研 9 折，后每两年调整一次。
 - 产品渗透率峰值：80%
 - 市占率：最终实现进口替代，且复宏汉霖凭借领先上市时间和销售实力，为国产市占率最高。
- 根据国金医药“5D3S”药品评估模型，我们预计复宏汉霖利曲妥珠类似药峰值在 30 亿人民币，对应的现值为 65 亿人民币。

HLX03: 阿达木单抗生物类似药, 针对银屑病适应症 III 期临床进行中, 临床进展最快; 针对 RA 临床 I 期, 定量估值 26-38 亿。

■ HLX03 通用名: 重组抗 TNF α 全人单克隆抗体注射液 (阿达木单抗), 原研厂家艾伯维, 2002 年 12 月 31 日获得美国批准上市; 2003 年 9 月 8 日获得欧洲批准上市; 2011 年 9 月获得日本批准上市。目前已经获批以下适应症:

- 1) 类风湿关节炎 (RA)
- 2) 银屑病性关节炎
- 3) 强直性脊柱炎
- 4) 成人克罗恩病
- 5) 斑块状银屑病
- 6) 幼年特发性关节炎
- 7) 溃疡性结肠炎
- 8) 小儿克罗恩病
- 9) 化脓性汗腺炎
- 10) 葡萄膜炎

图表 24: 阿达木单抗适应症获批



来源: FDA、国金证券研究所

■ 凭借全人源化的临床优势, 以及持续不断的适应症拓展, 阿达木单抗上市以后成为名副其实的重磅炸弹, 2017 年销售额超过 184 亿, 同比增长 11.46%, 是全球销售额最大的单品药物。即使上市超过 15 年仍旧保持高速增长。

图表 25: 阿达木单抗全球销售额



来源: AbbVie 年报、国金证券研究所

- 2010 年该品种进口中国销售, 商品名为修美乐®, 批准的适应症为类风湿关节炎 (RA)。国内目前主要用于类风湿关节炎和强直性脊柱炎的二线用药 (2018 类风湿关节炎诊疗指南, 强直性脊柱炎 2016 年临床路径) 克罗恩病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎的一线用药 (银屑病和银屑病关节炎研究评价组发布 2015 银屑病关节炎治疗建议)。

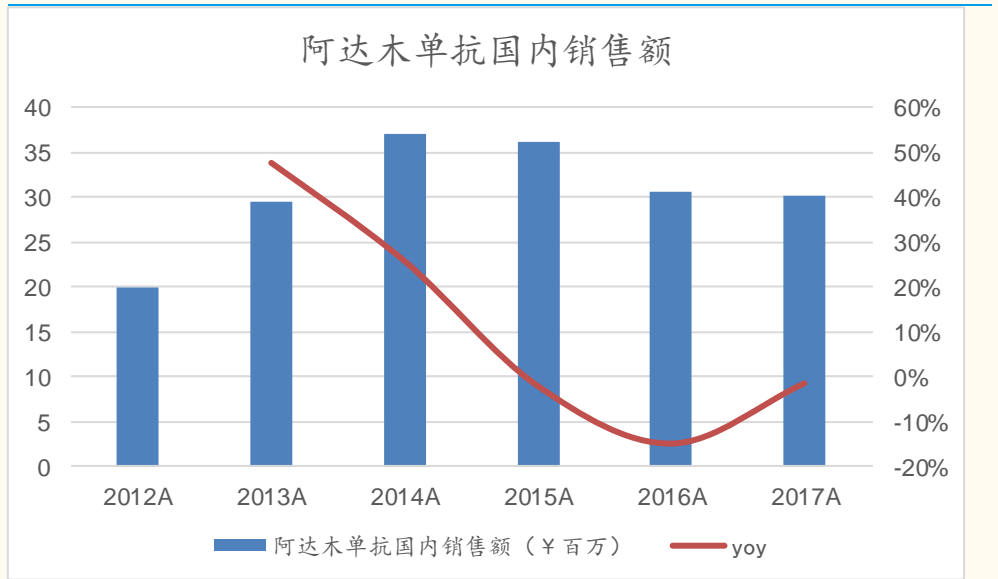
图表 26: 阿达木单抗国内注册状况

药品名称	公司名称	药品规格	国家/地区	注册证号	发证日期
阿达木单抗注射液	AbbVie Ltd	40mg/0.8ml	英国	S20170019	2017/5/18
阿达木单抗注射液	AbbVie Ltd	40mg/0.8ml 预填充式注射笔	英国	S20160058	2016/12/26

来源: 药智网、国金证券研究所

- 医保方面, 上市之后, 阿达木单抗未进入全国或省份医保目录。由于定价较高且没有医保支付, 而类风湿性关节炎有属于长期慢性病用药, 因此国内阿达木单抗的销售额比较低。

图表 27: 阿达木单抗国内销售额



来源: 药智网、国金证券研究所

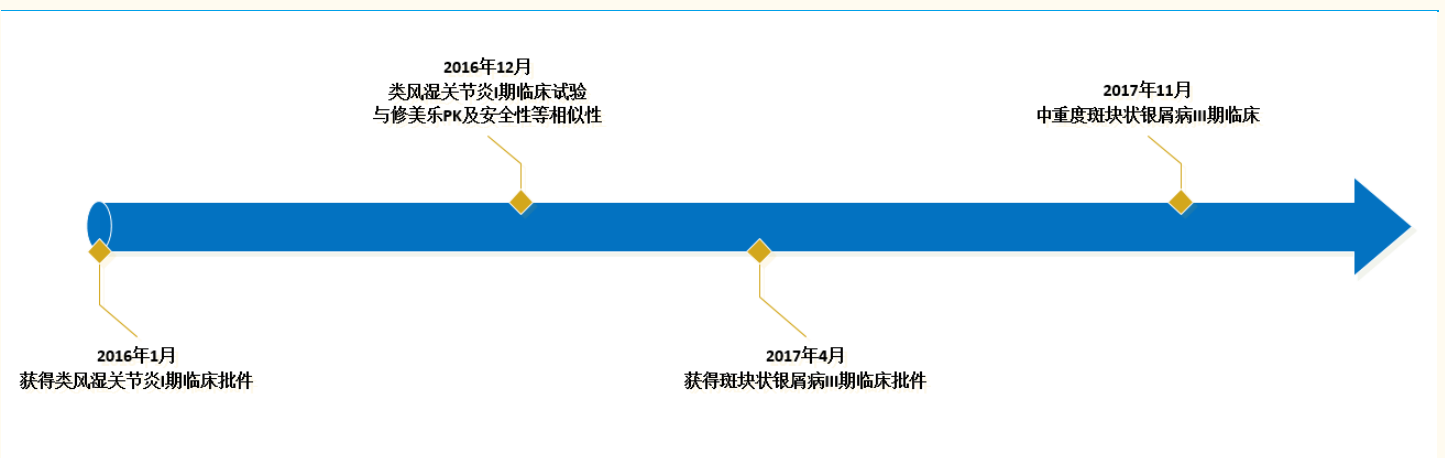
- 复宏汉霖已于 2013 年向 CDE 递交了 HLX03 类风湿关节炎(RA)适应症的临床申请, 并于 2015 年 12 月获得临床批件, 现已进入 I 期临床试验阶段。
- 复宏汉霖 HLX03 申请 RA 适应症的同时, 也向 CDE 递交了银屑病 (PS) 适应症的临床申请, 并于 2017 年 4 月获得临床批件。

图表 28: 复宏汉霖临床进展

受理号	实验题目	药物名称	适应症	试验状态	试验阶段	申办单位	试验机构	登记日期
CTR2017 1123	HLX03在中重度斑块状银屑病患者中的有效性及安全性研究	重组抗TNF α 全人单克隆抗体注射液	中重度斑块状银屑病	进行中(招募中)	3期	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司/	北京大学人民医院	2017/11/27
CTR2016 0930	评价HLX03和修美乐药代动力学特征、安全性等相似性	HLX03注射液	类风湿性关节炎	进行中(尚未招募)	1期	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司/	吉林大学第一医院	2016/12/9

来源: 药智网、国金证券研究所

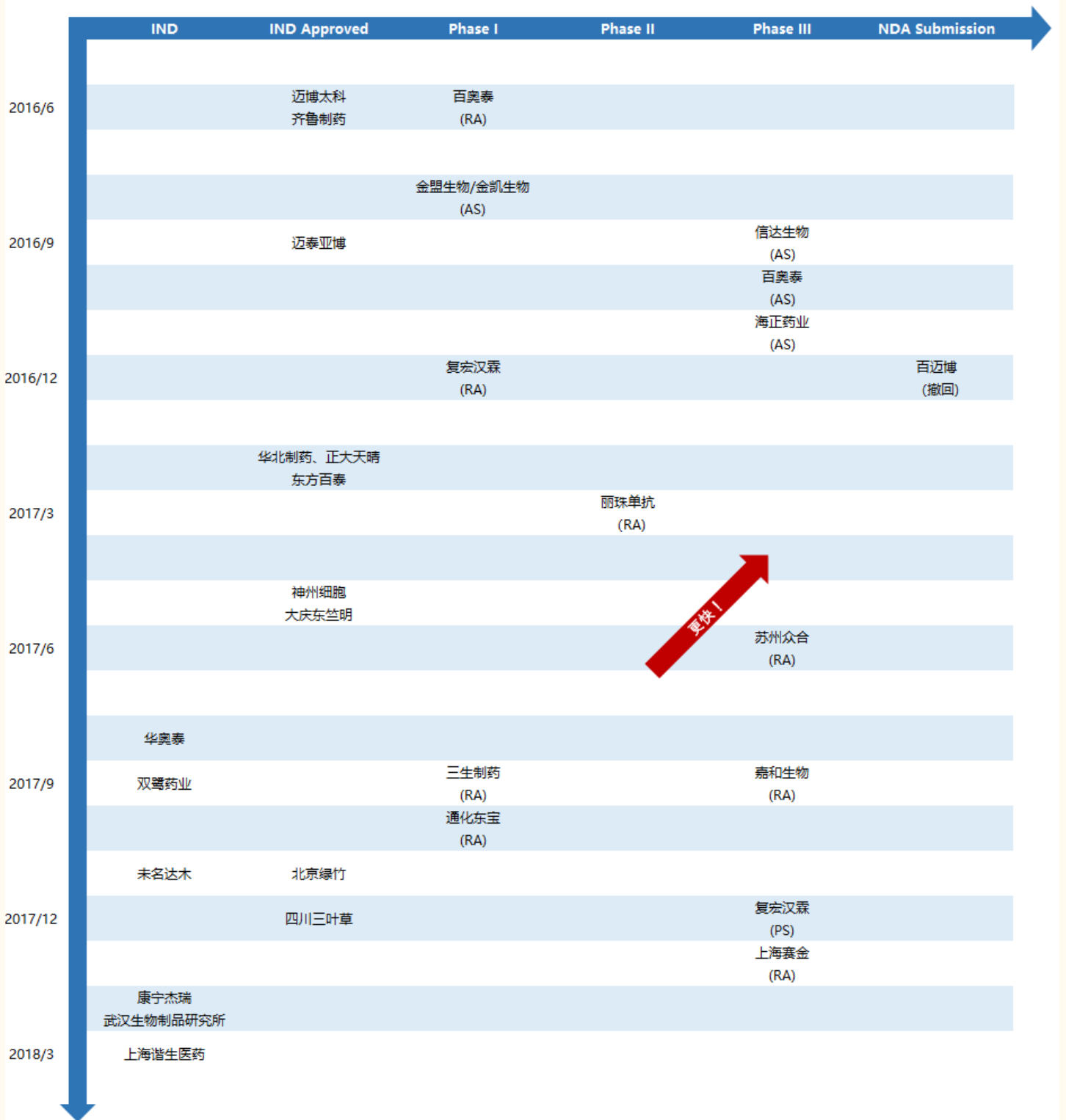
图表 29: 复宏汉霖 HLX03 临床获批时间轴



来源: CFDA、国金证券研究所

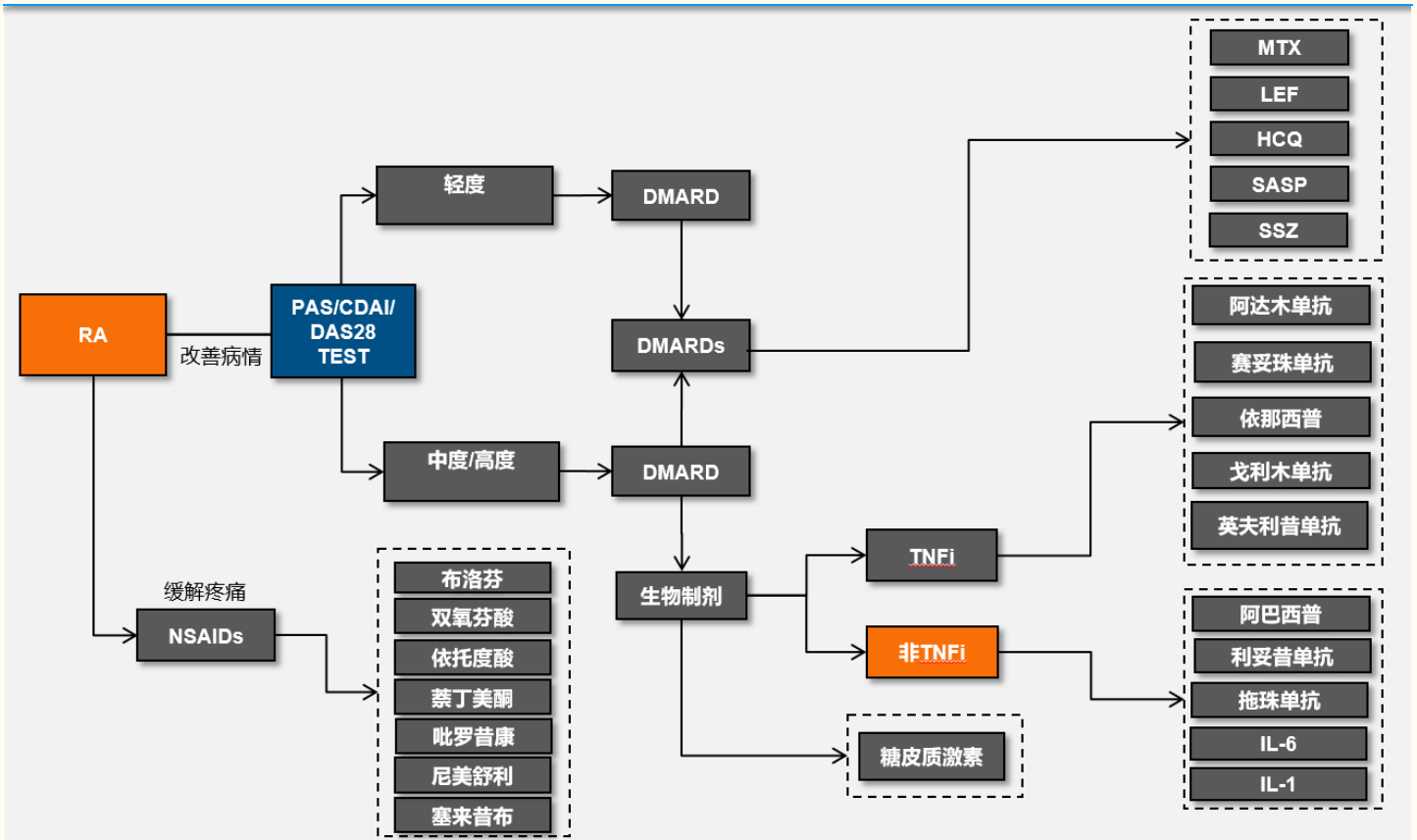
- 复宏汉霖 HLX03 申请 RA 适应症的同时，也向 CDE 递交了银屑病（PS）适应症的临床申请，并于 2017 年 4 月获得临床批件。目前针对 PS 适应症临床 III 期，为针对国内 PS 适应症最快的厂家。公司通过差异化的临床策略，获得领先的位置。

图表 30：阿达木单抗生物类似药国内临床竞争格局



来源：CFDA、国金证券研究所

图表 31：类风湿关节炎患者流



备注：DMARD (缓解病情抗风湿类药物), NSAIDs(非甾体抗炎药)

来源：临床路径、国金证券研究所

定量估计

- 情形一：保守临床渗透率
- 核心变量及假设：
 - 上市时间：2019 年底至 2020 年初。
 - 上市成功率：80%。
 - 定价：初始定价原研 8 折，后每两年调整一次。
 - 产品渗透率峰值：1.0%。
 - 暂时不考虑强制性脊柱炎等非获批适应症的超适应症使用。
 - 市占率：最终实现进口替代，且复宏汉霖凭借银屑病适应症，占据部分市场。
- 根据国金医药“5D3S”药品评估模型，我们预计复宏汉霖阿达木单抗类似药峰值在 12 亿人民币，对应的现值为 26 亿人民币。

- 情形二：乐观临床渗透率
- 核心变量及假设：
 - 上市时间：2019 年底至 2020 年初。
 - 上市成功率：80%。
 - 定价：初始定价原研 8 折，后每两年调整一次。
 - 产品渗透率峰值：1.5%。
 - 暂时不考虑强制性脊柱炎等非获批适应症的超适应症使用。
 - 市占率：最终实现进口替代，且复宏汉霖凭借银屑病适应症，占据部分市场。
- 根据国金医药“5D3S”药品评估模型，我们预计复宏汉霖阿达木单抗类似药峰值在 18 亿人民币，对应的现值为 38 亿人民币。

HLX04: 贝伐珠单抗生物类似药, 针对 CRC 适应症临床 III 期, 国内第一, NSCLC 临床一期, 定量估值 44-53 亿。

- HLX04 通用名: 重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液 (Bevacizumab, 贝伐珠单抗), 原研厂家 GENENTECH, 罗氏旗下子公司, 适应症为转移性结直肠癌, 2004 年 2 月 16 日获得美国批准上市; 2005 年 1 月 12 日获得欧洲批准上市; 2007 年 7 月日本获批上市, 2010 年 2 月 26 日中国获批上市。目前已经获批以下适应症:
 - 1) 转移性结直肠癌
 - 2) 非鳞状非小细胞肺癌 (非鳞状 NSCLC)
 - 3) HER2 阴性乳腺癌
 - 4) 恶性胶质瘤
 - 5) 持续、复发或者转移性宫颈癌
 - 6) 复发性上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌

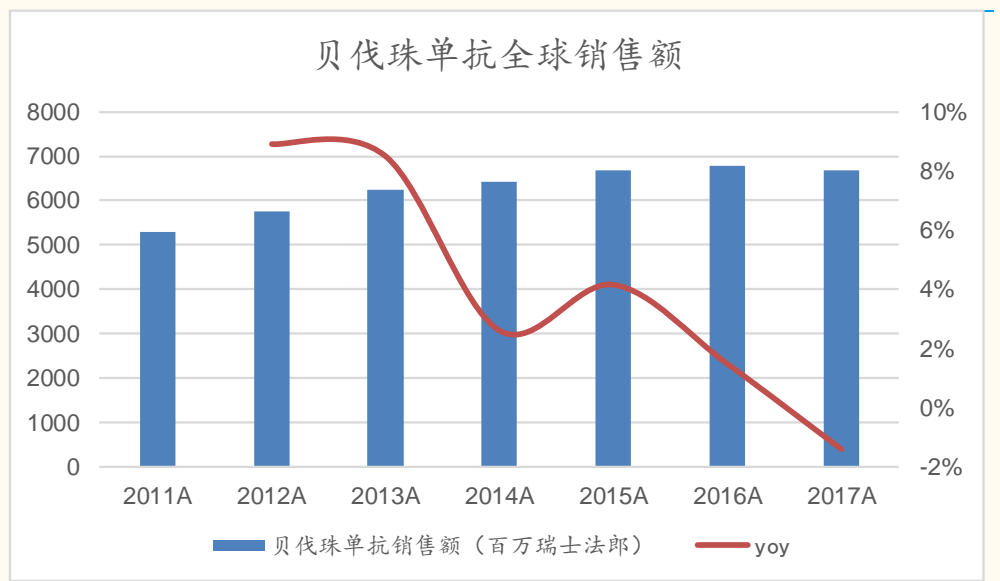
图表 32: Bevacizumab 单抗历史适应症获批



来源: FDA、国金证券研究所

- 由于良好的临床效果和适应症的不不断拓展, 贝伐珠单抗的销售额不断攀升, 截止 2017 年贝伐珠单抗销售额达到 66.88 亿瑞士法郎, 同比增长-1.40%, 成为名副其实的重磅炸弹。

图表 33: 贝伐珠单抗全球销售额



来源: Roche、国金证券研究所

- 2010 年贝伐珠单抗品种进口中国销售，商品名为安维汀®，适应症为转移性结肠癌。国内目前主要用于转移性结肠癌的一线联合用药（《中国结肠癌诊疗规范》2017 年版）及非鳞状 NSCLC 的一线治疗（《晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗》）。

图表 34：贝伐珠单抗注射液国内注册状况

药品名称	公司名称	药品规格	国家/地区	注册证号	发证日期
贝伐珠单抗注射液	Roche Diagnostics GmbH	100mg(4ml)/瓶	瑞士	S20170035	2017/5/8
贝伐珠单抗注射液	Roche Diagnostics GmbH	400mg(16ml)/瓶	瑞士	S20170036	2017/5/8
贝伐珠单抗注射液	Roche Diagnostics GmbH	100mg(4ml)/瓶	瑞士	S20120068	2015/7/1
贝伐珠单抗注射液	Roche Diagnostics GmbH	400mg(16ml)/瓶	瑞士	S20120069	2015/7/1
贝伐珠单抗注射液	Genentech Inc.	400mg(16ml)/瓶	瑞士	S20100024	2010/2/26
贝伐珠单抗注射液	Genentech Inc.	100mg(4ml)/瓶	瑞士	S20100023	2010/2/26

来源：药智网、国金证券研究所

- 医保方面，2010 上市之后，贝伐珠单抗未进入国家或者省份医保目录，2017 年通过谈判目录进入 2017 版国家医保目录乙类，价格下降 61.4%。相对于其他的医保目录产品而言，目前国家谈判目录已经陆陆续续落地，已有 8 个省份出台了谈判目录产品不占药占比的政策，在目前的环境下，谈判目录的产品有望超出市场预期，加速放量。

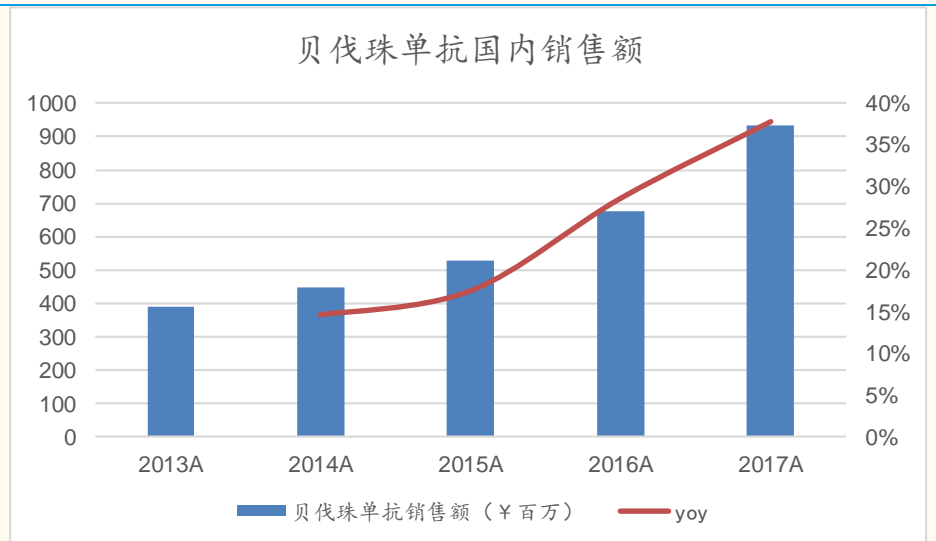
图表 35：贝伐珠单抗注射液国内医保状况

医保地区	药品名称	剂型	医保类别	备注	变更情况
国家医保（2017 版）	贝伐珠单抗	注射剂	乙类	1998元（100mg（4ml）/瓶），限晚期转移性结肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。	医保谈判药品变更为国家医保（2017 版）
黑龙江省（2017 版）	贝伐珠单抗	注射剂	乙类	限晚期转移性结肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。	
上海市（2017 版）	贝伐珠单抗	注射剂	乙类	限晚期转移性结肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌	
河南省（2017 版）	贝伐珠单抗	注射剂	乙类	限晚期转移性结肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。	
吉林省（2017 版）	贝伐珠单抗	注射剂	乙类	限晚期转移性结肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。	
江西省（2017 版）	贝伐珠单抗	注射剂	乙类	限晚期转移性结肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。	
山东省（2017 版）	贝伐珠单抗	注射剂	乙类	限晚期转移性结肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌	
江苏省（2017 版）	贝伐珠单抗	注射剂	乙类	限晚期转移性结肠癌或晚期非鳞非小细胞肺癌。	

来源：药智网、国金证券研究所

- 销售来看，贝伐珠单抗过去一年销售保持稳健，从 2013 年的 3.92 亿到 2017 年的 9.34 亿，5 年 CAGR 为 18.97%。随着新一轮的招标和医保目录调整，我们认为贝伐珠单抗销售额有望加速增长。

图表 36：贝伐珠单抗国内销售额



来源：药智网、国金证券研究所

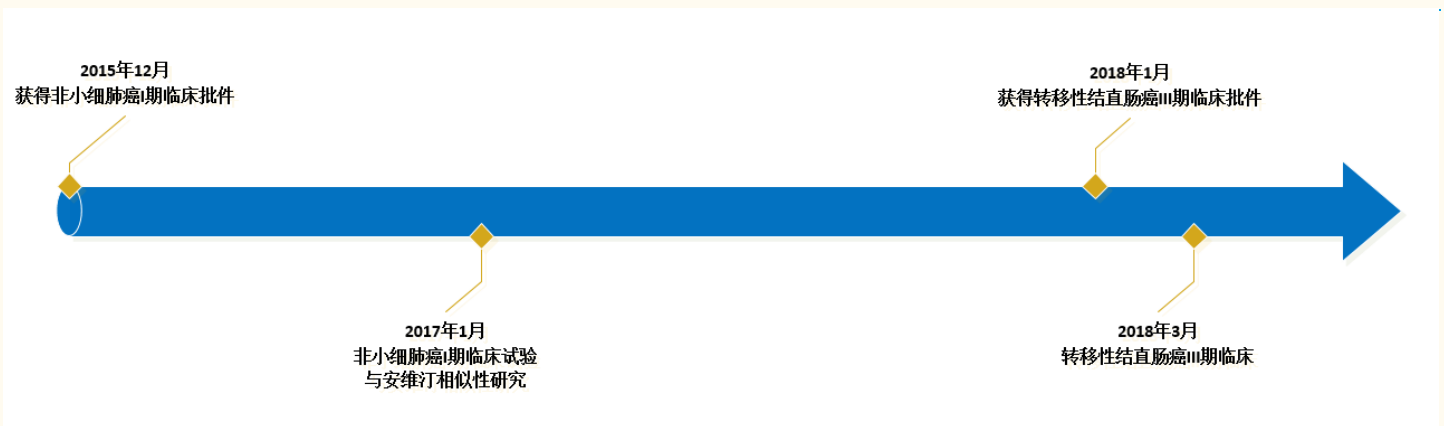
- 复宏汉霖于 2014 年向 CDE 递交了 HLX04 转移性结直肠癌的临床申请。2015 年 12 月，HLX04 获得结直肠癌适应症的临床批件，现已进入 I 期临床试验阶段。
- 2015 年 6 月，复宏汉霖 HLX04 新增非小细胞肺癌的适应症，向 CDE 递交 IND 申请，并很快于 2016 年 5 月获得该适应症的临床批件。
- 2017 年 12 月，复宏汉霖 HLX04 治疗湿性年龄相关性黄斑变性和糖尿病性视网膜病变适应症获国家食药监总局临床试验注册审评受理。

图表 37：复宏汉霖贝伐珠单抗国内临床开展状况

受理号	实验题目	药物名称	适应症	试验状态	试验阶段	申办单位	试验机构	登记日期
CTR20171503	HLX04与贝伐珠单抗在治疗转移性结直肠癌疗效的III期试验	HLX04	转移性结直肠癌	进行中(尚未招募)	3期	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	解放军第八一医院	2018/3/18
CTR20160931	评估HLX04和安维汀的药物代谢动力学特征、安全性等相似性	HLX04	非小细胞肺癌	已完成	1期	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	吉林大学第一医院	2016/12/24

来源：CFDA、国金证券研究所

图表 38：复宏汉霖贝伐珠单抗国内注册进展



来源：CFDA、国金证券研究所

临床竞争格局

- 从临床角度而言，
 - 非小细胞肺癌（NSCLC）：信达生物针对非小细胞肺癌于 2016 年 11 月进入临床 III 期，为国内目前进展速度最快；齐鲁制药于 2016 年 12 月于进入临床 III 期，排名第二。后续包括东曜药业、北京天广实、百奥泰、嘉和生物、博安生物等；另有多家目前临床 I 期。
 - 结直肠癌（CRC）：复宏汉霖针对 CRC 适应症于 2018 年 3 月进入临床 III 期，是国内针对该适应症最快的企业；另外，先声药业、恒瑞医药、正大天晴等针对 CRC 适应症处于临床 I 期。
 - 湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）：原研未获批该适应症，但是从靶点机理方面可行，而且海外存在 off-label 使用的情形，国内目前仅有江苏泰康按照新药途径申报改靶点的临床，于 2016 年 1 月进入临床 I 期。
 - 整体来看，复宏汉霖通过差异化的临床策略，避开了拥挤的 NSCLC 适应症，通过 CRC 适应症后来居上，排名国内第一；其次，公司针对 NSCLC 适应证也与 2016 年 12 月进入临床 I 期，临床稳健推进。

图表 39：贝伐珠单抗生物类似药临床竞争格局



来源：CFDA、国金证券研究所

市场空间

■ 临床效果

- 含 5-FU/LV 的方案联合贝伐单抗后的中位生存期达 17.9 个月，而 5-FU/LV 或 5-FU/LV/伊立替康，不加贝伐单抗，中位生存期仅有 14.6 个月 ($p=0.008$)⁴²⁷。另外一项应用贝伐单抗联合伊立替康/5-FU(IFL) 治疗未经治患者的研究也支持应将贝伐单抗纳入初始治疗中³⁹⁴。在这个关键的注册临床试验中，联合贝伐单抗后使得生存期显著延长：20.3 个月对 15.6 个月 ($HR=0.66$, $P<0.001$)。

■ 临床使用指南：目前 FDA 批准贝伐单抗可以用于

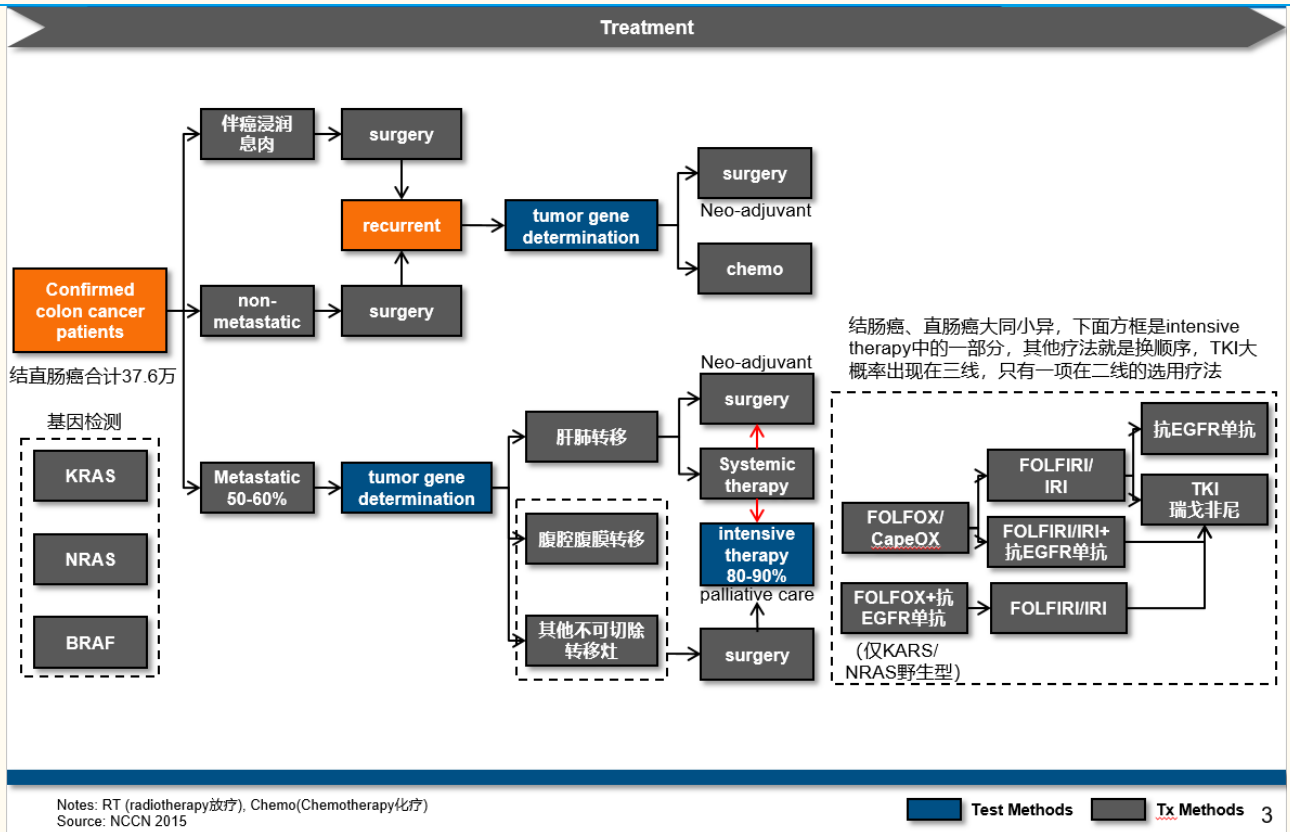
- 作为一线或二线治疗，以静脉注射 5-氟尿嘧啶的化疗为基础联合治疗转移性结直肠癌；
- 作为二线治疗，以氟尿嘧啶-伊立替康或氟尿嘧啶-奥沙利铂的化疗为基础联合治疗既往接受过含贝伐单抗的一线治疗方案但疾病仍有进展的转移性结直肠癌患者；
- 作为一线治疗，与含卡铂和紫杉醇的化疗联合治疗不可切除的、局部晚期、复发或转移的非鳞状非小细胞肺癌患者；
- CRC: 基于目前 NCCN、NICE 及 ESMO 的临床治疗实践，3 个指南均推荐以多药联合化疗方案为基础联合靶向药物方案，包括氟尿嘧啶类 (5-FU、亚叶酸或卡培他滨) 的各种联合化疗及采用奥沙利铂或伊立替康的方案，加或不加单克隆抗体。采用西妥昔单抗或帕尼单抗抑制表皮生长因子受体的治疗只适用于 K-ras 野生型肿瘤，而无论 K-ras 突变状态如何，均可使用抗血管内皮生长因子的贝伐单抗。一线化疗后失败的患者，若有较好的体力状态，可考虑改用二线化疗或三线化疗，也同样适用上述原则。但是 3 个指南也有细微差别。基于 CALGB80405 的研究结果，2015 年 NCCN 指南重新将含铂类药物的双药方案联合西妥昔单抗作为治疗 K-ras 野生型的转移性结直肠癌一线方案，这一点与 ESMO 指南一致。而 NICE 指南仍将西妥昔单抗作为唯一推荐的用于一线治疗转移性结直肠癌的靶向药物，推荐其联合 FOLFOX 或者 FOLFIRI 一线治疗晚期结直肠癌。其他如贝伐单抗、帕尼单抗作为二线治疗的靶向药物。

■ 临床使用及用量：

- 转移性结直肠癌 (mCRC)：联合随机入组接受伊立替康/5-FU/LV (m-IFL) 化疗方案时，贝伐单抗静脉输注的推荐剂量为 5 mg/kg 体重，每两周给药一次。
- 晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌 (NSCLC)：贝伐单抗与卡铂和紫杉醇联合用药最多 6 个周期，随后给予贝伐单抗单药治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。贝伐单抗推荐剂量为 15 mg/kg 体重，每 3 周给药一次 (15mg/kg/q3w)。

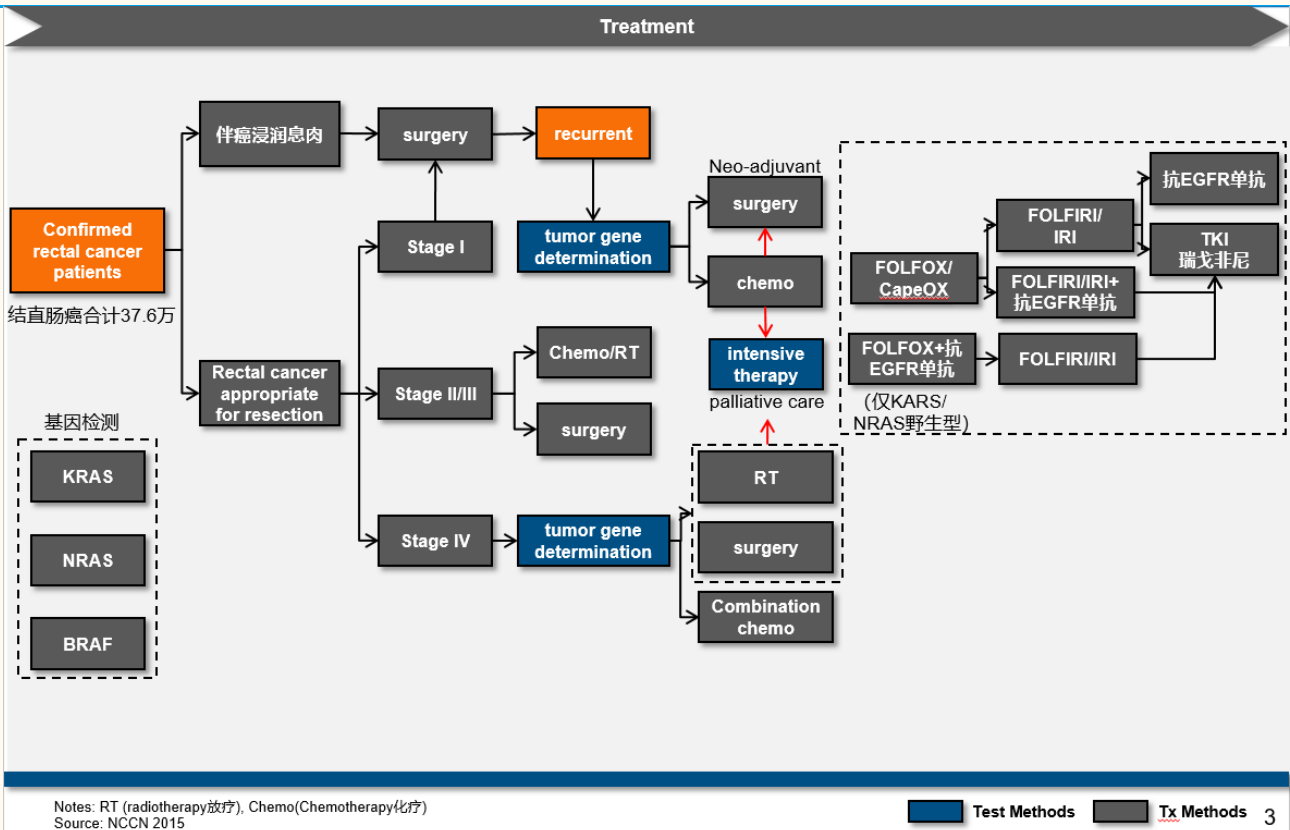
- 依据《Cancer Statistics in China, 2015》中国目前每年新发的结直肠癌患者为 37.63 万人，根据《VEGF 在肝转移性结直肠癌中的表达及其对预后影响的临床研究》，在结直肠癌中 VEGF 靶点的阳性表达率为 69.5%；
- 根据《中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版)》，我国结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 的发病率和死亡率均保持上升趋势。2015 中国癌症统计数据显示：我国结直肠癌发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中均位居第 5 位，其中新发病例 37.6 万，死亡病例 19.1 万。其中，城市地区远高于农村，且结肠癌的发病率上升显著。多数病人发现时已属于中晚期。

图表 40: 结肠癌患者流



来源: NCCN 指南、抗肿瘤药物临床应用指导原则、国金证券研究所

图表 41: 直肠癌患者流



来源: NCCN 指南、抗肿瘤药物临床应用指导原则、国金证券研究所

定量估计

- 情形一：保守产品渗透率
- 核心变量及假设：
 - 上市时间：结直肠癌预计 2020 年上市；非小细胞肺癌预计 2021 年上市。
 - 上市成功率：80%。
 - 定价：初始定价原研 9 折，后每两年调整一次。
 - 产品渗透率峰值：转移结直肠癌 60%；非小细胞肺癌 20%。
 - 暂时不考虑非获批适应症的超适应症使用。
 - 市占率：最终实现进口替代，且复宏汉霖凭借领先上市时间和销售实力，在 CRC 适应症为国产市占率最高。
- 根据国金医药“5D3S”药品评估模型，我们预计复宏汉霖利妥昔单抗类似药峰值在 21 亿人民币，对应的现值为 44 亿人民币。

- 情形二：乐观产品渗透率
- 核心变量及假设：
 - 上市时间：结直肠癌预计 2020 年上市；非小细胞肺癌预计 2021 年上市。
 - 上市成功率：80%。
 - 定价：初始定价原研 9 折，后每两年调整一次。
 - 产品渗透率峰值：转移结直肠癌 70%；非小细胞肺癌 20%。
 - 暂时不考虑非获批适应症的超适应症使用。
 - 市占率：最终实现进口替代，且复宏汉霖凭借领先上市时间和销售实力，在 CRC 适应症为国产市占率最高。
- 根据国金医药“5D3S”药品评估模型，我们预计复宏汉霖利妥昔单抗类似药峰值在 25 亿人民币，对应的现值为 53 亿人民币。

HLX05：西妥昔单抗生物类似药，与上海景泽签署授权许可协议。

- HLX05 通用名：重组抗表皮生长因子受体（EGFR）人鼠嵌合单克隆抗体注射液（西妥昔单抗），原研厂家 Imclone（Eli Lilly 旗下公司）和 Merck，2015 年 9 月之前由 BMS 销售，之后将美国、加拿大及日本销售权授权给 Eli Lilly。2004 年 2 月 12 日获得美国批准上市；2004 年 6 月 19 日获得欧洲批准上市；2008 年 9 月日本获批上市，2006 年 1 月 4 日中国获批上市。目前已经获批以下适应症：

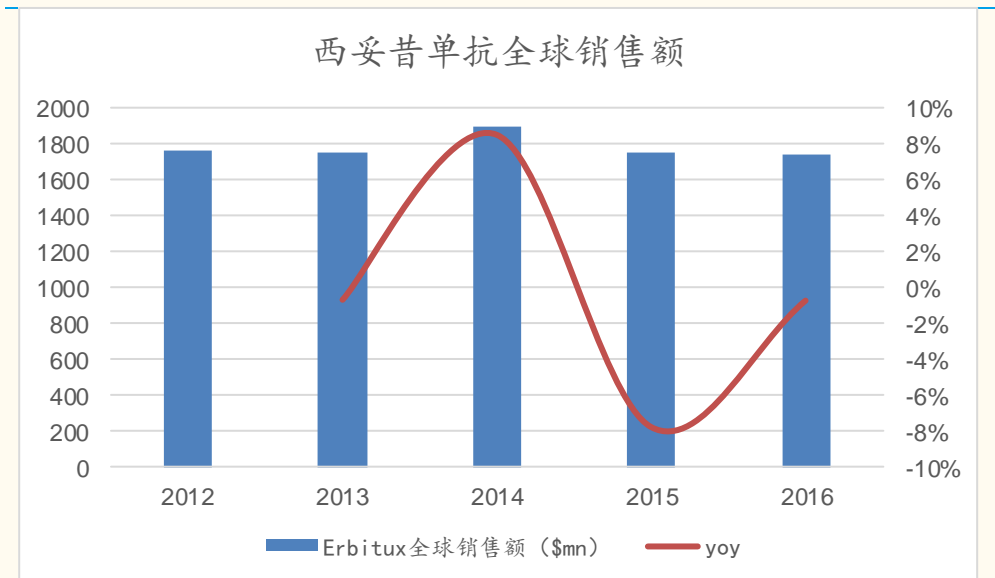
- 1) 转移性直肠癌
- 2) 头颈部肿瘤

图表 42：西妥昔单抗适应症获批



来源：FDA、国金证券研究所

图表 43：西妥昔单抗全球销售额



来源：BMS/LILY 年报、国金证券研究所

- 2006 年西妥昔单抗品种进口中国销售，商品名为爱必妥®，适应症为与伊立替康联合用药治疗表达表皮生长因子受体（EGFR）、经含伊立替康细胞毒治疗失败后的转移性结直肠癌。国内目前主要用于转移性直肠癌的一线联合用药（《中国结直肠癌诊疗规范 2017 年版》）。

图表 44：西妥昔单抗国内获批状况

药品名称	公司名称	药品规格	国家/地区	注册证号	发证日期
西妥昔单抗注射液	Merck KGaA	100mg/20ml/瓶	德国	S20171039	2017/12/27
西妥昔单抗注射液	德国默克公司	100mg/20ml/瓶	德国	S20130004	2013/1/21
西妥昔单抗注射液	BI	100mg/20ml/瓶	德国	S20110009	2011/1/25
西妥昔单抗注射液	BI	100mg/50ml/瓶; 100mg/20ml/瓶	德国	S20050095	2005/12/30

来源：威达网、国金证券研究所

- 医保方面，2006 年上市之后，西妥昔单抗进入 2009 版及 2017 版西藏自治区医保目录，2017 年未能通过谈判目录进入 2017 版国家医保目录乙类。

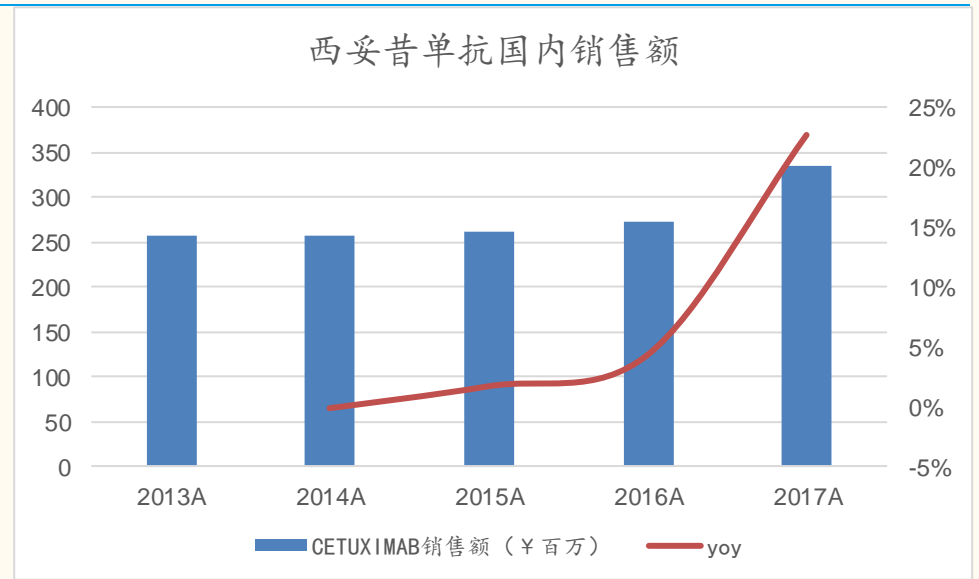
图表 45：西妥昔单抗国内医保状况

医保地区	药品名称	剂型	医保类别	备注	变更情况
国家医保（2017 版）	西妥昔单抗注射液	注射剂	医保谈判药品	2017 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录谈判范围	谈判后最终未进入医保
西藏自治区（2017 版）	西妥昔单抗注射液	注射剂	乙类		
西藏自治区（2009 版）	西妥昔单抗注射液	注射剂	乙类		

来源：药智网、国金证券研究所

- 销售来看，西妥昔单抗 2017 年终端销售额超过 3.36 亿，同比增长超过 22.73%，并且保持加速增长的趋势。我们认为主要是产品终端推广带来的渗透率的提高，但是由于产品没有进入医保的谈判目录，我们认为该产品的渗透率还有很大的提高的空间。

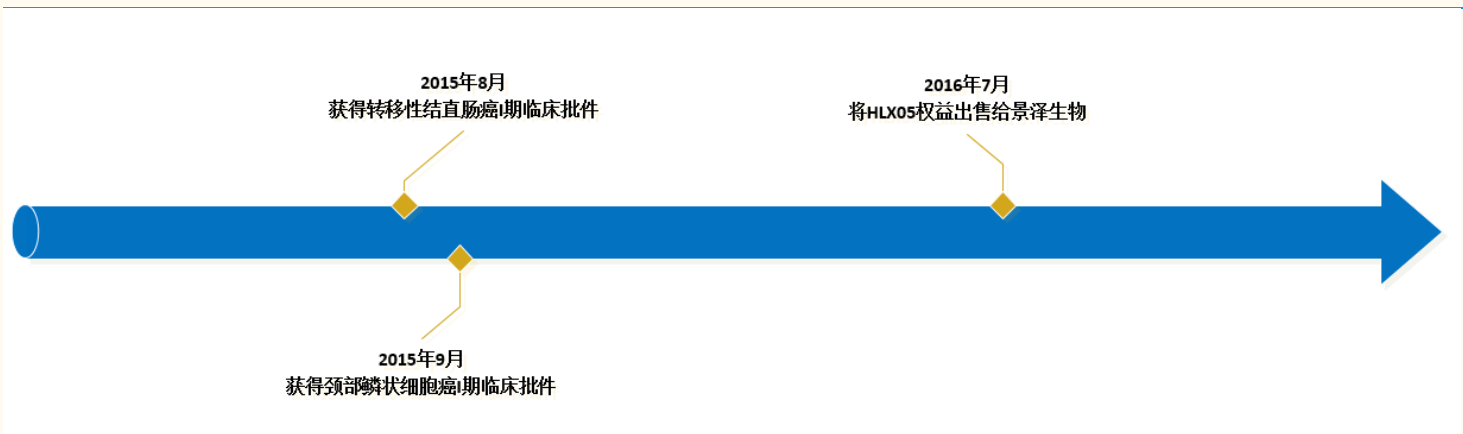
图表 46：西妥昔单抗国内销售额



来源：药智、国金证券研究所

- 2015 年 8 月，复宏汉霖 HLX05 项目产品获得转移性结直肠癌适应症的临床 I 期批件，2015 年 9 月获得颈部鳞状细胞癌适应症 I 期临床。
- 由于与公司 HLX07 针对同一靶点，但 HLX07 在 HLX05 基础上进行了结构和功能的优化，有望实现更好的临床效果，公司于 2016 年将 HLX05 的权益出售给景泽生物。

图表 47：复宏汉霖 HLX04 研发进展



来源：CFDA、国金证券研究所

Bio-better

HLX07

- HLX07 是复宏汉霖开发的生物改良型单抗 (Bio-better)，具有完全自主知识产权。HLX07 是以恶性肿瘤细胞表面的表皮生长因子受体 (EGFR) 为靶点的人源化单克隆抗体药物，具有药效好，副作用低，安全性高等特点，可用于治疗结直肠癌、头颈癌等多种疾病。
- 复宏汉霖已于 2015 年底向 CDE 递交了 HLX07 产品的 IND 申请，并于 2016 年获得了实体瘤等适应症的临床批件。
- 值得注意的是，该产品已获中国大陆、美国和台湾三地临床批准，在台湾已进入 I 期临床研究阶段

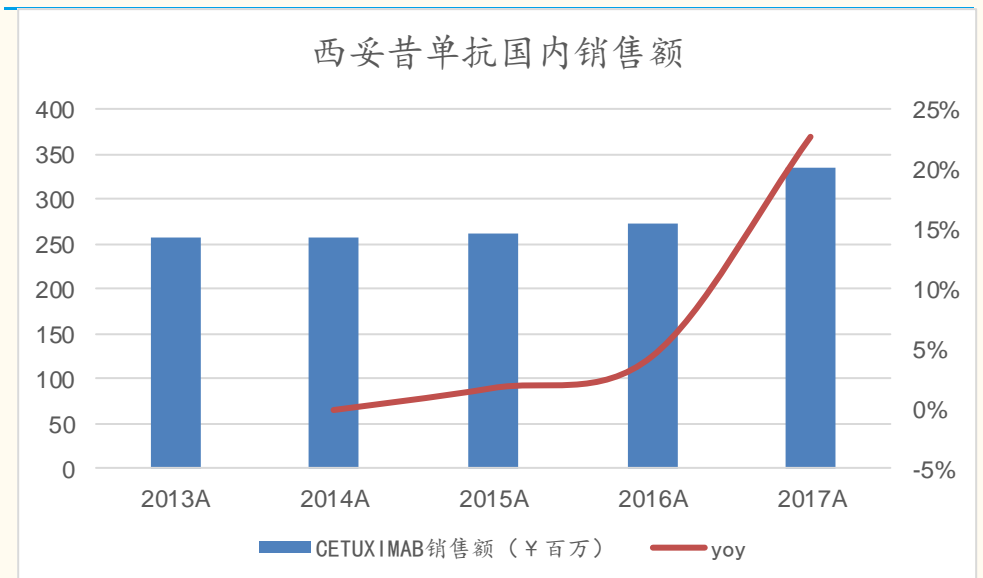
图表 48：复宏汉霖 HLX07 临床进展

注册类别	产品	通用名	注册类别	靶点	单抗结构	RLD或类似药物	适应症	Research	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III	NDA Submission
Bio-better	HLX07		生物1类	EGFR	人源化	Cetuximab 西妥昔单抗	实体瘤	▶					

来源：国金证券研究所

- 可比药物——西妥昔单抗：2006 年西妥昔单抗品种进口中国销售，商品名为爱必妥®，适应症为与伊立替康联合用药治疗表达表皮生长因子受体 (EGFR)、经含伊立替康细胞毒治疗失败后的转移性结直肠癌。国内目前主要用于转移性直肠癌的一线联合用药 (《中国结直肠癌诊疗规范 2017 年版》)。销售来看，西妥昔单抗 2017 年终端销售额超过 3.36 亿，同比增长超过 22.73%，并且保持加速增长的趋势。我们认为主要是产品终端推广带来的渗透率的提高，考虑到产品没有进入医保的谈判目录，我们认为该产品的渗透率还有很大的提高的空间。

图表 49：西妥昔单抗国内销售额



来源：药智、国金证券研究所

创新生物单抗

- 目前复宏汉霖共有 7 个重磅生物创新药处于临床的不同阶段，
 - HLX06：针对 VEGFR2 靶点的单抗在中国、美国和台湾获得临床批件，目前临床 I 期进行中，预计 19 年中旬进入临床 II 期。
 - HLX10：针对 PD-1 靶点的单抗在中国、美国和台湾获得临床批件，目前临床 I 期进行中，预计 19 年中旬进入临床 II 期。
 - HLX20：针对 PD-L1、HER2、c-MET、CTLA-4 靶点的单抗处于临床前开发阶段。其中针对 c-Met 靶点的单抗为 First-in-class。
 - HLX31：很对 HER2/CD3 的双抗处于临床前开发。

图表 50：复宏汉霖创新单抗产品线

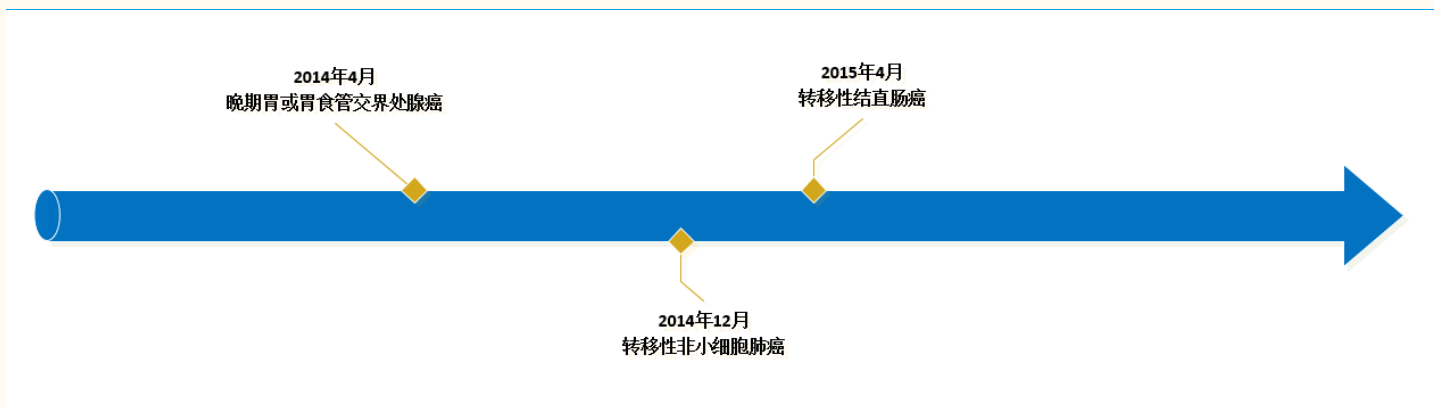
注册类别	产品	通用名	注册类别	靶点	单抗结构	RLD或类似药物	适应症	申报日期	Research	Preclinical	Phase I	Phase II
创新药	HLX06	重组抗VEGFR2全人单克隆抗体注射液	生物1类	VEGFR2	全人源	Semi-First in class	实体瘤	2017/9获FDA临床许可				
	HLX10	重组抗PD-1人源化单克隆抗体注射	生物1类	PD-1	人源化	Opdivo、Keytruda	实体瘤	2017/9获FDA临床许可				
	HLX20	重组抗PD-L1全人单克隆抗体注射液	生物1类	PD-L1	全人源	Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab	实体瘤	2017/12获CDE临床受理				
	HLX22		生物1类	Her2								
	HLX55		生物1类	c-Met		First-in-Class						
	HLX09		生物1类	CTLA4	全人源	Ipilimumab						
	HLX31	Bispecific	生物1类	HER2/CD3			实体瘤	待申报				

来源：公司公告、国金证券研究所

HLX06：原研国内临床 III 期，复宏汉霖全人源结构占据优势。

- HLX06 是自主研发的创新型治疗用生物制品，主要用于实体瘤治疗。通用名：重组抗 VEGFR2 全人单克隆抗体注射液。国外已上市的 VEGFR2 靶点单克隆抗体药品有 Eli Lilly 的雷莫芦单抗（Ramucirumab），商品名 Cyramza，国内尚无同靶点的同类药物上市。国内厂家情况是 HLX06 是第一个获批临床的 VEGFR2 的药品。
- 雷莫芦单抗，原研厂家礼来，2014 年 4 月获得美国批准上市,商品名。目前已经获批以下 3 个适应症：
 - 1) 胃癌
 - 2) 非小细胞肺癌（NSCLC）
 - 3) 结直肠癌

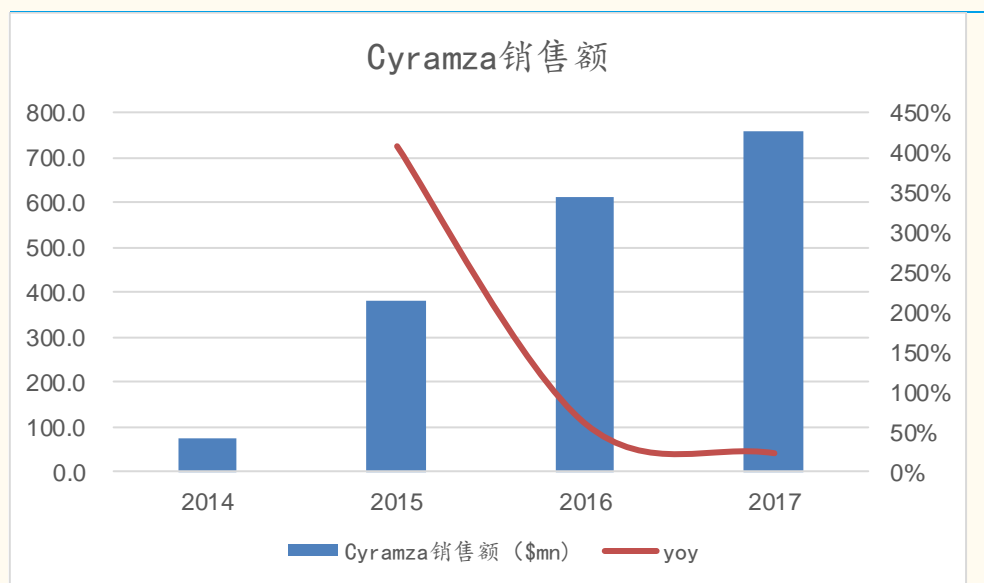
图表 51：雷莫芦单抗适应症获批



来源：FDA、国金证券研究所

- 凭借良好的临床效果，Ramucirumab 上市以后保持高速增长，到 2017 年全球销售额为 7.58 亿美金，同比增长 23.45%。

图表 52：Ramucirumab 销售额



来源：药智网、国金证券研究所

- 2013 年开始礼来的雷莫芦单抗申请在中国进口并注册临床试验并于 15 年开始陆续获得批准，申请适应症为肝细胞癌、胃或胃食管结合部腺癌、实体瘤。并且于 2017 年 7 月进入临床 III 期。

图表 53: Ramucirumab 国内注册进展

受理号	药品名称	注册分类	申请类型	承办日期	企业名称	办理状态	状态开始日	审评结论
JXSL1500021	Ramucirumab	治疗用生物制品	进口	2015/5/25	Eli Lilly and Company	制证完毕 - 已发批件	2016/9/26	批准临床
JXSL1300069	Ramucirumab	治疗用生物制品	进口	2013/11/8	Eli Lilly and Company	制证完毕 - 已发批件	2015/11/5	批准临床
JXSL1300070	Ramucirumab	治疗用生物制品	进口	2013/11/8	Eli Lilly and Company	制证完毕 - 已发批件	2015/1/8	
JXSL1300068	Ramucirumab	治疗用生物制品	进口	2013/11/8	Eli Lilly and Company	制证完毕 - 已发批件	2015/11/5	批准临床
JXSL1200010	IMC-1121B	治疗用生物制品	进口	2012/2/24	ImClone LLC	制证完毕 - 已发批件	2012/11/8	批准临床
JXSL1000018	IMC-1121B	治疗用生物制品	进口	2010/5/21	ImClone LLC	制证完毕 - 已发批件	2011/10/21	批准临床
JXSL1000001	IMC-1121B	治疗用生物制品	进口	2010/2/3	ImClone LLC	制证完毕 - 已发批件	2011/10/21	批准临床

来源：药智网、国金证券研究所

图表 54: Ramucirumab 国内获批临床进展

登记号	试验题目	药物名称	适应症	试验状态	试验分期	申办单位	试验机构	登记时间
CTR20170561	在晚期肝细胞癌患者中比较 Ramucirumab 与安慰剂的总生存时间	Ramucirumab 注射液	肝细胞癌	进行中 (招募中)	3期	Eli Lilly and Company	中国人民解放军第八一医院	2017/6/5
CTR20160574	晚期胃或胃食管结合部腺癌患者中 Ramucirumab 的 3 期研究	Ramucirumab	胃或胃食管结合部腺癌	进行中 (招募中)	3期	Eli Lilly and Company	北京肿瘤医院	2017/1/13
CTR20132703	Ramucirumab 治疗晚期实体瘤患者的安全性和药代动力学研究	Ramucirumab	实体瘤	已完成	1期	Eli Lilly and Company	复旦大学附属肿瘤医院	2014/5/7

来源：药智网、国金证券研究所

- 从国产角度而言，目前已经有 5 家企业递交了临床注册，包括长春金赛、四川科伦、山东步长、复宏汉霖和东方百泰。其中长春金赛的金妥昔单抗注射液(重组抗 VEGFR2 人鼠嵌合单克隆抗体注射液)于 2017 年 9 月进入临床 I 期，但是由于和原研的人源化结构不同，我们认为会以新药的身份推进后期临床。

图表 55: VEGFR2 注册受理情况

受理号	药品名称	注册分类	申请类型	承办日期	企业名称	办理状态	状态开始日	审评结论
CXSL1800023	重组抗VEGFR2全人源单克隆抗体 (JY025) 注射液	治疗用生物制品1	新药	2018/3/5	北京东方百泰生物科技有限公司	已受理	2018/2/23	
CXSL1700064特	重组抗VEGFR2全人单克隆抗体注射液	治疗用生物制品1	新药	2017/7/13	上海复宏汉霖生物技术股份有限公司	制证完毕 - 已发批件	2018/1/17	批准临床
CXSL1700009特	注射用重组抗血管内皮细胞生长因子受体2 (VEGFR2) 全人单克隆抗体	治疗用生物制品1	新药	2017/3/31	山东步长神州制药有限公司	已发件	2018/3/20	
CXSL1600119	重组抗VEGFR2全人源单克隆抗体注射液	治疗用生物制品2	新药	2017/1/26	四川科伦博泰生物医药股份有限公司	已发件	2018/3/20	批准临床
CXSL1600013	金妥昔单抗注射液	治疗用生物制品2	新药	2016/3/30	长春金赛药业有限责任公司	制证完毕 - 已发批件	2016/12/8	

来源: 药智网、国金证券研究所

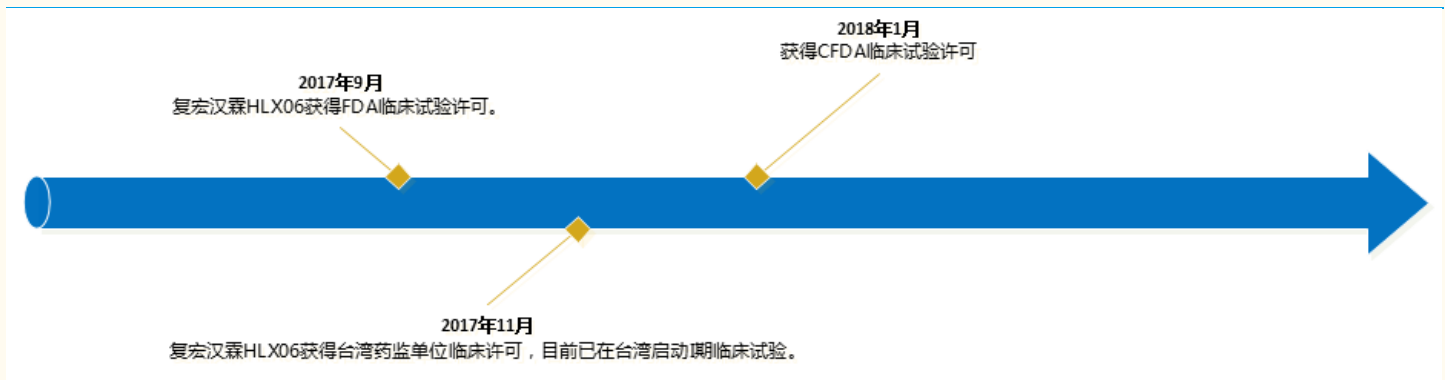
图表 56: 国内针对 VEGFR2 靶点临床进展

登记号	试验题目	药物名称	适应症	试验状态	试验分期	申办单位	试验机构	登记时间
CTR20171077	金妥昔单抗注射液对瘤患者中的药代动力学和耐受性研究	金妥昔单抗注射液(重组抗VEGFR2人鼠嵌合单克隆抗体注射液)	金妥昔单抗对晚期复发转移性实体瘤患者的治疗	进行中 (尚未招募)	1期	长春金赛药业股份有限公司/长春金赛药业股份有限公司/	上海市东方医院	2017/9/21

来源: 药智网国金证券研究所

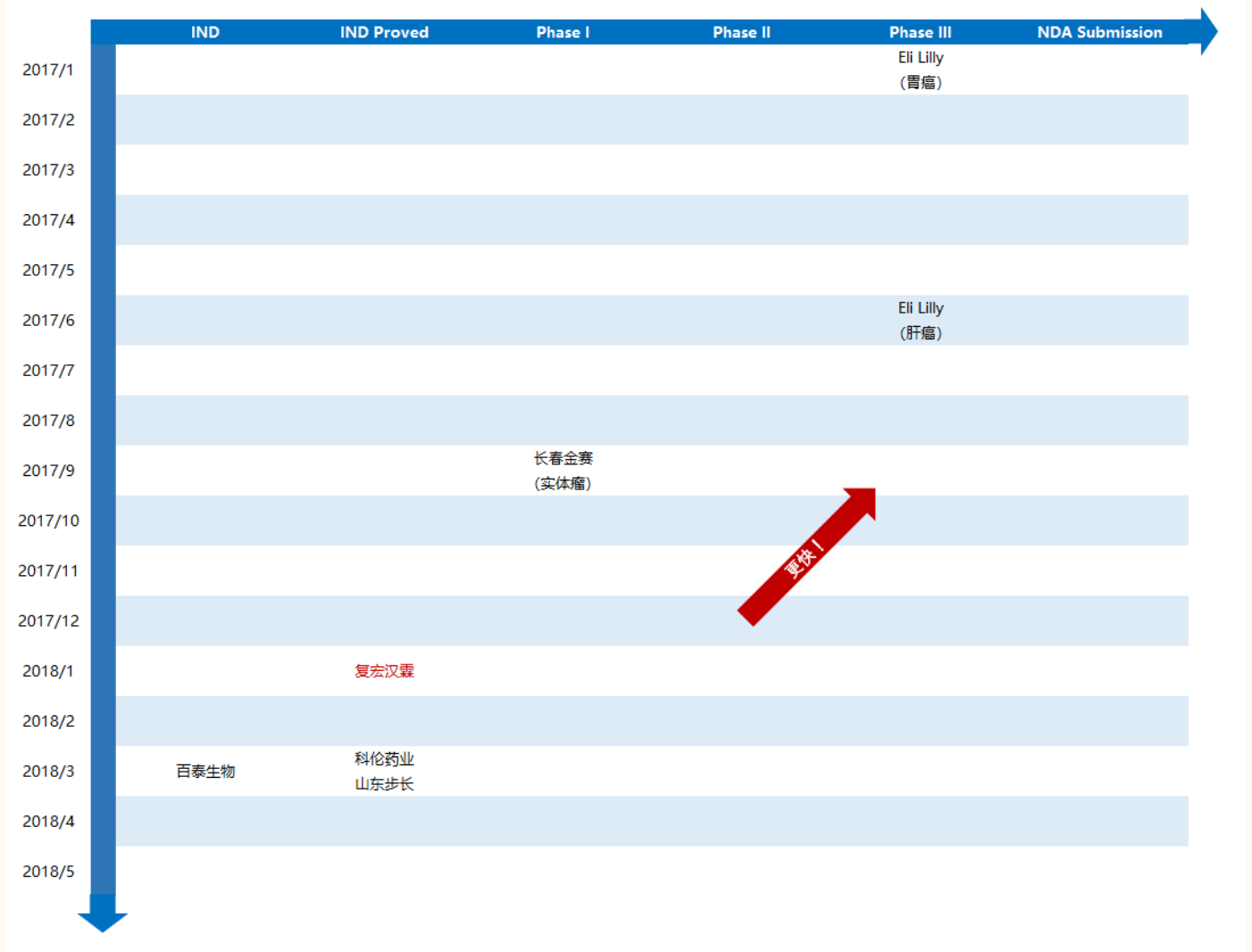
- 2017年6月, 复宏汉霖 HLX06 向 CDE 递交了 IND 申请。2017年9月, 复宏汉霖 HLX06 获得 FDA 临床试验许可。2017年11月, 复宏汉霖 HLX06 获得台湾临床试验许
- 从临床进展角度而言, 复宏汉霖落后于 Eli Lilly 和长春金赛, 但是与长春金赛的人鼠嵌合的结构不同, 复宏汉霖为全人源化, 与已上市的 Ramucirumab 最接近, 临床有优势。

图表 57: 复宏汉霖 HLX06 研发进展



来源: CFDA、公司网站、国金证券研究所

图表 58：抗 VEGFR2 单抗国内临床竞争格局

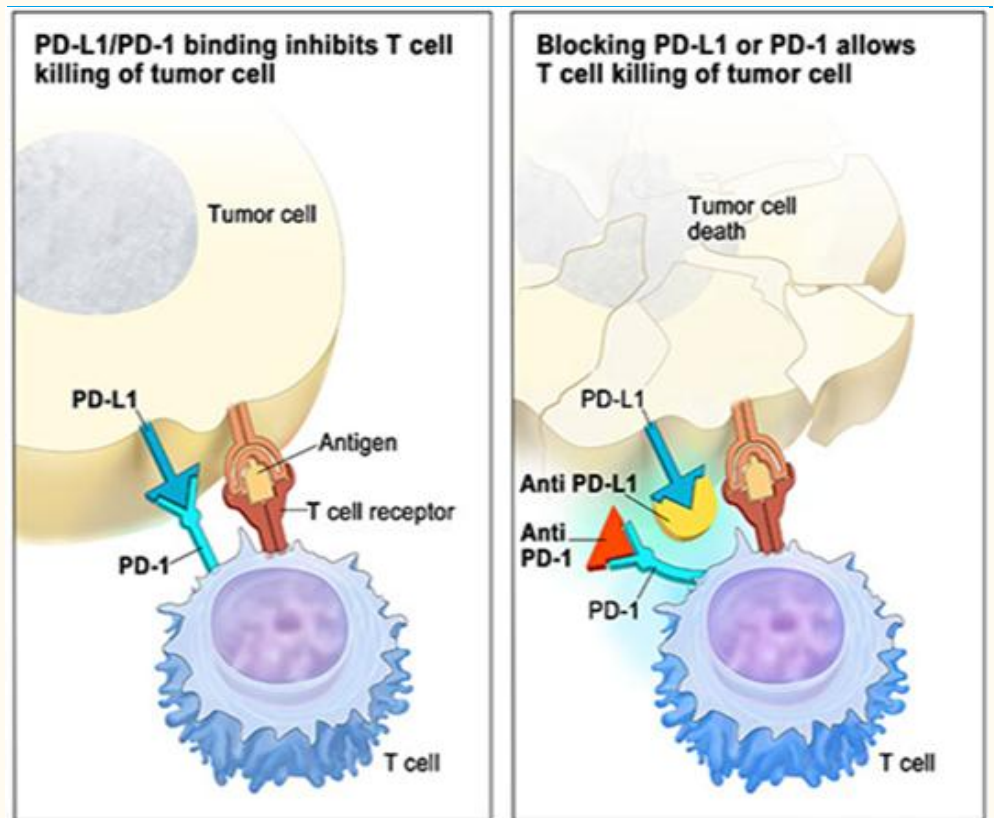


来源：CFDA、各公司网站、国金证券研究所

HLX10/HLX20：国际一线免疫治疗产品，针对肿瘤治疗的战略性布局。

- PD-1 为抗肿瘤免疫疗法重磅品种，适应症在不断扩展，广谱抗癌：
 - PD-1(programmed cell death protein 1)程序性死亡受体 1，是一种重要的免疫抑制分子。以 PD-1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病及器官移植存活等均有重要的意义。当淋巴细胞上的 PD-1 与其相应的受体 PD-L1、PD-L2 结合后，会抑制淋巴细胞活化，这是免疫系统的一种正常的自稳机制，因为过度的 T 细胞激活会引起自身免疫病。当肿瘤细胞的 PD-L1 与淋巴细胞上的 PD-1 大量结合后，会抑制 T 细胞功能，使得肿瘤逃逸体内的免疫清除。PD-1 单克隆抗体的作用机制即为阻断体内 PD-1 与配体 PD-L1 之间的结合，使 T 细胞发挥正常功能，进而利用自身免疫将肿瘤细胞消灭。

图表 59：PD-1 作用机理



来源：MSD、国金证券研究所

- 目前海外获批 PD-1/PD-L1 品种共五个，其中 BMS 的 Opdivo 和默沙东的 Keytruda 获批适应症最多，它们分别已经获得 FDA 批准的 6-8 个适应症，包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾小细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、膀胱上皮癌、MSI-H 或 dMMR 转移性结肠癌、肝癌、胃癌等，未来还在尝试其他适应症扩展。由于 PD-1 的作用机理，未来有望继续扩展其适应症。

图表 60: Opdivo 获批 FDA 适应症及其核心临床数据梳理

label	适应症	试验序号	用药	months			
				入组人数	OS	PFS	ORR
14.1	Unresectable or Metastatic melanoma	CHECKMATE-037	opdivo	120			32%
		CHECKMATE-066	opdivo	210	not reached	5.1	34%
			dacarbazine	208	10.8	2.2	9%
		CHECKMATE-067	opdivo+Ipilimumab	314		11.5	50%
			opdivo	316		6.9	40%
		Ipilimumab	315		2.9	14%	
14.2	Metastatic NSCLC	CHECKMATE-017	opdivo	135	9.2	3.5	20%
			docetaxel	137	6	2.8	9%
		CHECKMATE-057	opdivo	292	12.2	2.3	19%
		docetaxel	290	9.4	4.2	12%	
14.3	Renal Cell Carcinoma	CHECKMATE-025	opdivo	410	25		21.50%
			Everolimus	411	19.6		3.90%
14.4	Classical Hodgkin Lymphoma	CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039	opdivo	95			66%
			opdivo	258			69%
14.5	Recurrent or Metastatic SCCHN	CHECKMATE-141	opdivo	240	7.5		
			Investigator's Choice	121	5.1		
14.6	Urothelial Carcinoma	CHECKMATE-275	all patients	270			19.60%
			PD-L1 <1%	146			15.10%
			PD-L1 ≥1%	124			25%
14.7	MSI-H or dMMR Metastatic Colorectal Cancer	CHECKMATE-142	all patients	74			32%
			Prior Treatment with Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan	53			28%
14.8	Hepatocellular Carcinoma	CHECKMATE-040	who progressed on or were intolerant to sorafenib	154			14.30%

来源: FDA、国金证券研究所

图表 61: Keytruda 获批 FDA 适应症及其核心临床数据梳理

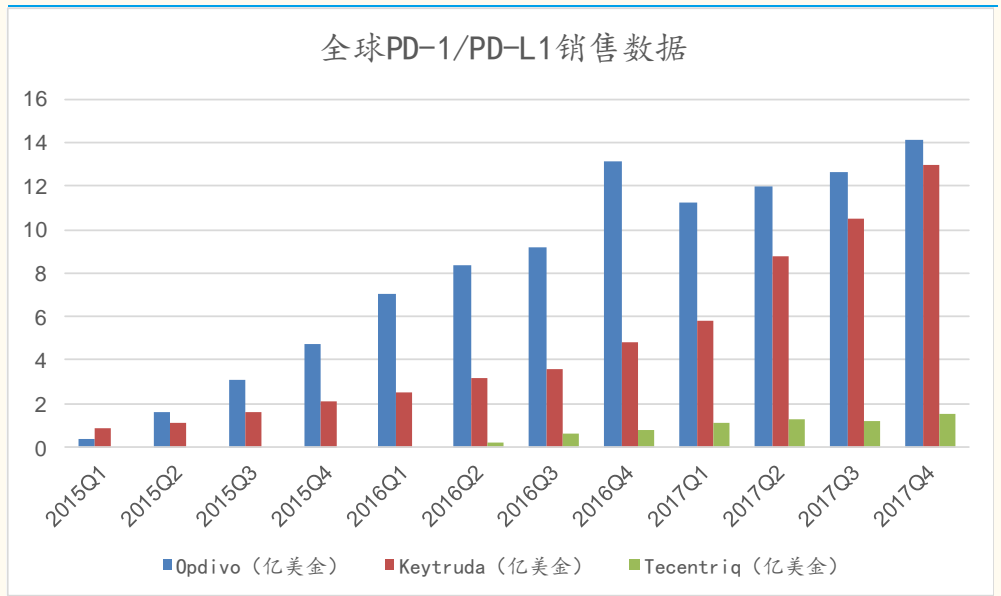
label	适应症	试验序号	用药	months			
				入组人数	OS	PFS	ORR
14.1	Melanoma	KEYNOTE-006	KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks	277		4.1	33%
			KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks	279		5.5	34%
			Ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks	278		2.8	12%
		KEYNOTE-002	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks	180	13.4	2.9	21%
			KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks	181	14.7	2.9	25%
			Chemotherapy	179	11	2.7	4%
14.2	NSCLC	KEYNOTE-024	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	154	NR	10.3	45%
			Chemotherapy	151	NR	6	28%
		KEYNOTE-021	KEYTRUDA Pemetrexed Carboplatin	60		13	55%
			Pemetrexed Carboplatin	63		8.9	29%
		KEYNOTE-010	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks	139	14.9	5.2	30%
			KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks	151	17.3	5.2	29%
			Docetaxel 75 mg/m2 every 3 weeks	152	8.2	4.1	8%
		KEYNOTE-010	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks	344	10.4	3.9	18%
KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks	346		12.7	4	19%		
Docetaxel 75 mg/m2 every 3 weeks	343		8.5	4	9%		
14.3	Head and Neck Cancer	KEYNOTE-012	all patients	174	similar		16%
			KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks	53			
			KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	121			
14.4	Classical Hodgkin Lymphoma	KEYNOTE-087	KEYTRUDA at a dose of 200 mg every 3 weeks	210			69%
14.5	Urothelial Carcinoma	KEYNOTE-052	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	370			29%
		KEYNOTE-045	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	270	10.3	2.1	21%
			Chemotherapy	272	7.4	3.3	11%
14.6	Microsatellite Instability-High Cancer	分5个临床试验进行	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks or KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks	149			39.60%
14.7	Gastric Cancer	KEYNOTE-059	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	143			13.30%
			KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	7			57%

来源: FDA、国金证券研究所

- 全球 PD-1/PD-L1 销售额将近百亿美金, 在研品种超 50 个:
 - 目前 FDA 批准上市的 PD-1/PD-L1 品种共五个, 分别为分别是默沙东的 PD-1 抗体 Keytruda、百时美施贵宝的 PD-1 抗体 Opdivo、罗氏的

PD-L1 抗体 Tecentriq、辉瑞默克联合开发的 PD-1 抗体 Bavencio、以及阿斯利康的 PD-L1 抗体 Imfinzi。其中 Opidivo+Keytruda+Tencentriq 销售额 2017 年已将近 100 亿美金，仍然保持较高增速，伴随着适应症拓展，保守估计整个 PD-1/PD-L1 全球销售峰值超过 300 亿美金。

图表 62：全球 PD-1/PD-L1 销售数据



来源：公司公告、国金证券研究所

- 另外，根据统计，全球目前仍在临床中的 PD-1 品种数量超过 50 个，仍有较多企业布局免疫治疗热门靶点 PD-1/PD-L1。

图表 63：全球在研 PD-1 梳理（部分）

药品	靶点	公司名称	参与公司
Nivolumab	PD-1	Bristol-Myers Squibb	Medarex (Originator), Ono Pharmaceutical (Originator), Medarex (Ow
Pembrolizumab	PD-1	Merck & Co.	Merck & Co (Originator), The Leukemia & Lymphoma Society (Origin
TSR 042	PD-1	TESARO	AnaptysBio (Originator), AnaptysBio (Owner), TESARO (Licensee)
REGN 2810	PD-1	Regeneron/Sanofi	Regeneron Pharmaceuticals (Originator), Regeneron Pharmaceuticals
PDR 001	PD-1	Novartis	Novartis (Originator), Novartis Oncology (Owner)
AMP 514	PD-1	MedImmune	Amplimmune (Originator), MedImmune (Owner)
AGEN 2034	PD-1	Agenus	Agenus (Originator), Ludwig Institute for Cancer Research (Originator
JNJ 63723283	PD-1	Janssen	Janssen Research & Development (Originator), Janssen Research & D
BI 754091	PD-1	Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim (Originator), Boehringer Ingelheim (Owner), Sa
AMP 224	PD-1	MedImmune	Amplimmune (Originator), MedImmune (Owner), GlaxoSmithKline (C
CC 90006	PD-1	Celgene	AnaptysBio (Originator), AnaptysBio (Owner), Celgene Corporation (C
Millamolecule	PD-1	Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb (Originator), Bristol-Myers Squibb (Owner), Pep
MGA 012	PD-1	MacroGenics	MacroGenics (Originator), MacroGenics (Owner)

来源：ClinicalTrials, 公开数据整理

- 国内 PD-1/PD-L1 在临床品种超 25 个，报生产 5 个：
 - 目前，国产在临床中 PD-1/PD-L1 品种约 20 个，其中 12 个 PD-1 品种，8 个 PD-L1 品种；另外，外资在中国临床中 PD-1/PD-L1 品种约 6 个，其中 3 个 PD-1 品种，3 个 PD-L1 品种。截止 2018 年 4 月，共 5 家企业在国内申报 CFDA 生产批件，分别为外资企业 BMS 和默沙东，以及国产企业恒瑞医药、信达生物、以及君实生物。BMS 以二线非小细胞肺癌适应症申报生产、默沙东以黑色素瘤适应症申报生产、信达生物以黑色素瘤适应症申报生产、君实生物以经典性霍奇金淋巴瘤申报生产

图表 64：国内 PD-1/PD-L1 临床信息整理（截止 2018.4.23）

类型	产品	研发单位	研发进展
进口品种（6 个：3 PD-1 + 3 PD-L1）	Nivolumab 注射液	百时美施贵宝	肝癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌三个 III 期， 非小细胞肺癌报产
	Pembrolizumab 注射液/MK-3475	Merck Sharp & Dohme Corp	非小细胞肺癌、膀胱癌 6 个 III 期， 黑色素瘤报产
	PDR001	诺华	临床批准
	Avelumab	默克雪兰诺	实体瘤、非小细胞肺癌 III 期
	Atezolizumab 注射液/M PDL3280A	罗氏	非小细胞肺癌、膀胱癌等五个 III 期
	MEDI4736	阿斯利康	晚期非小细胞肺癌、晚期尿路上皮细胞癌两个 III 期
国内品种（20 个品种；12 PD-1 + 8 PD-L1，39 项临床实验）	重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液	君实生物	3 项 II 期、9 项 I 期、 黑色素瘤报产
	注射用 SHR-1210(Camrelizumab)	恒瑞医药	2 项 III 期、3 项 II 期、4 项 I 期、4 项其他， 预计以 cHL 报生产
	重组全人源抗程序性死亡受体（PD-1）单克隆抗体注射液（IBI308）	信达生物	1 项 III 期、2 项 II 期、1 项 I 期， cHL 报产
	杰瑞单抗注射液	嘉和生物	2 项 I 期
	BGB-A317 注射液	百济神州	4 项 II 期、1 项其他，全球 I 期
	GLS-010 注射液	誉衡药业	2 项 I 期
	重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液	百奥泰生物	临床试验申请
	LZM009	丽珠	国内临床试验申请，FDA I 期
	HLX10	复宏汉霖	国内临床试验申请，FDA I 期
	AK105 注射液	康方生物	临床试验申请
	AK104 注射液	康方生物	临床试验申请
	重组人源化 PD-1 单克隆抗体 AK103 注射液	翰中生物	临床试验申请
	重组抗 PD-L1 全人单克隆抗体注射液	基石药业	临床批准
	重组人源化 PD-L1 单域抗体 Fc 融合蛋白注射	康宁杰瑞\思路迪	国内 I 期，FDA I 期
	GR1501 注射液	重庆智翔金泰	临床试验申请
	抗 PD-L1 人源化单克隆抗体 KL-A167 注射液	科伦博泰生物	临床试验申请
	SHR-1316 注射液	恒瑞医药	国内临床试验申请，FDA I 期
	STI-A1014	李氏大药房	国内临床试验申请
MSB2311 注射液	迈博斯生物	国内临床试验申请	
BGB-A333 注射液	百济神州	国内临床试验申请	

来源：药智网、国金证券研究所

图表 65：国内 PD1/PD-L1 国内临床整理

品种	非小细胞肺癌	小细胞肺癌	尿路上皮癌	胃癌	肝细胞癌	实体瘤	胸膜间皮瘤	食管癌	黑色素瘤	前列腺癌	卵巢癌	淋巴瘤	神经内分泌肿瘤	乳腺癌	鼻咽癌	类风湿性关节炎	总数
Nivolumab注射液	3个III期 1个其他	2个III期	1个III期	1个III期	1个III期	1个I期 1个其他	1个III期										12
Pembrolizumab注射液 /MK-3475	1个III期			1个III期	1个III期			1个III期	1个其他								5
PDR001																	0
Avelumab	1个III期					1个I期											2
Atezolizumab注射液 /MPDL3280A	1个III期 1个其他	1个III期	1个III期							1个III期	1个III期						6
MEDI4736	2个III期		1个III期		1个II期	1个I期											5
重组人源化抗PD-1单克隆抗 体注射液	1个I期		1个II期	1个其他		3个I期			2个II期 1个I期			1个I期	1个I期	3个I期			12
注射用SHR- 1210(Camrelizumab)	1个III期 2个II期				1个II期 3个其他	1个II期 3个I期		1个III期 1个其他	1个I期			2个II期			1个I期		17
重组全人源抗程序性死亡受 体 (PD-1) 单克隆抗体注射 液 (IBI308)	1个III期 1个I期					1个I期		1个II期				2个II期					6
杰瑞单抗注射液																2个I期	2
BGB-A317注射液			1个II期					1个II期				1个II期					3
GLS-010注射液						2个I期											2
重组人源化抗PD-1单克隆抗 体注射液																	0
LZM009						1个I期 (FDA)											1
HLX10																	0
AK105注射液																	0
AK104注射液																	0
重组人源化PD-1单克隆抗体 AK103注射液																	0
重组抗PD-L1全人单克隆抗 体注射液												1个I期					1
重组人源化PD-L1单域抗体 Fc融合蛋白注射液																	0
GR1501注射液																	0
抗PD-L1人源化单克隆抗体 KL-A167注射液																	0
SHR-1316注射液																	0
STI-A1014																	0
MSB2311注射液																	0
BGB-A333注射液																	0

来源：CFDA、公司公告、国金证券研究所

- 国产企业均以小癌种申报生产抢时间，未来首家上市尚不确定，销售渠道价值凸显：
 - 目前国产 PD-1 报生产企业为恒瑞医药、信达生物、君实生物，我们预计分别以 cHL、cHL、以及黑色素瘤申报生产。各家国产企业以小病种申报生产，我们预计均出于抢时间上市考虑，并且根据 2 月 8 日国家局对外发布的《抗 PD-1/PD-L1 单抗品种申报上市的资料数据基本要求》：（1）允许企业基于 ORR（客观缓解率）为主要终点的单笔临床试验结果向 CDE 提出上市申请；（2）同时允许企业以滚动申请的形式，分阶段提交临床数据。目前三家国产企业均同时进入第二十八批优先审评目录，未来哪家为首家上市暂不明朗。

图表 66: 《抗 PD-1/PD-L1 单抗品种申报上市的资料数据基本要求》相关整理

	初次提交资料要求	滚动提交资料要求	最终提交资料要求
受试者	所有按方案规定及实际入组患者	所有按方案规定及实际入组患者	所有按方案规定及实际入组患者
申报资料关键信息	获得按方案访视计划至少两次独立疗效评估结果和所有安全性数据	获得支持上市的关键有效性和安全性数据	获得方案规定的全部有效性和安全性数据
数据收集截止日期	最后 1 例受试者入组后至少两次独立疗效评估后	最后 1 例受试者入组后至少 6 个月（根据缓解持续时间而定）	按方案规定的所有访视全部完成
数据内容及质量要求	至数据收集截止日期的原始数据库（含筛选病例）、分析数据库及相应变量说明文件，确保数据真实、完整、准确、可靠	至数据收集截止日期的原始数据库（含筛选病例）、分析数据库及相应变量说明文件，确保数据真实、完整、准确、可靠	至数据收集截止日期的原始数据库（含筛选病例）、分析数据库及相应变量说明文件，确保数据真实、完整、准确、可靠
资料提交时间	申报 NDA 时	NDA 审评期间	NDA 获得批准前

来源：CDE、国金证券研究所

- 预计各家定价更加亲民：考虑到外资 PD-1 品种（BMS 的 Opdivo 及默沙东 Keytruda）陆续进入国内市场的定价相比于海外市场相对折价，国产 PD-1 品种我们预计定价年用药金额约 10-15 万人民币（针对不同癌种定价有所差异，仅作量级假设，不代表实际定价情况）。
- 未来国内销售渠道价值凸显：最快的三家报生产企业中，仅公司（恒瑞医药）预计拥有近 1 万人学术推广队伍，信达生物及君实生物将面临自建销售队伍或 License out 的选择。目前国内学术推广队伍较为庞大且有能力承接 PD-1 销售 License 的公司有（部分梳理）：复星医药（预计 5000 人，拥有 PD-1 在一期临床）、中国生物制药（预计 1 万人，拥有 PD-L1 在一期临床）、丽珠集团（预计 8000-10000 人，拥有 PD-1 在一期临床）、上海医药（预计 2 万人）、天士力（预计 5000+人）、华东医药（预计 4000-5000 人）、三生制药（预计 2500 人）、石药集团（抗肿瘤队伍预计 1000 人）、以及阿斯利康等外资销售队伍。

- **复宏汉霖进展：不是第一梯队，公司优势在于与自有药物的联合用药及双抗药物的开发。**
 - **HLX10：**2017年7月，复宏汉霖 HLX10 向 CDE 递交了 IND 申请。2017年9月，复宏汉霖 HLX10 获得 FDA 临床许可。2017年12月，复宏汉霖 HLX10 获得台湾药监单位临床许可，目前已在台湾启动 I 期临床试验。
 - **HLX20：**2017年12月，复宏汉霖 HLX20 获 CFDA 临床试验注册审评受理。
- **从进度上将，复宏汉霖的产品不是临床的第一梯队，但是对于公司而言具有极强的战略意义。如上分析，我们认为未来 PD-1、PD-L1 的未来核心竞争力不仅仅限于单药治疗，更有意义的在于联合用药。**
 - **联合治疗：**未来公司可以将 PD-1 与 EGFR/VEGF 等靶点的抑制剂联合使用，理论上可以有更好的临床效果。如果获批，可以大幅提高公司产品的竞争力。
 - **双抗的开发：**拥有完全自主知识产权的产品，未来可以拓宽公司的产品布局，尤其是在双抗产品的开发。

在研早期产品合计估值 10 亿。

- 针对临床前和刚进入临床阶段的产品，由于临床数据的缺乏，我们按照一级市场的交易价格，针对临床前的生物药给予 4000-6000 万/个；针对获得临床批件的给予 7000-9000 万/个，整体估计复宏汉霖在早期的产品合计价值约 10 亿人民币。

复宏汉霖竞争优势：可负担起的创新！

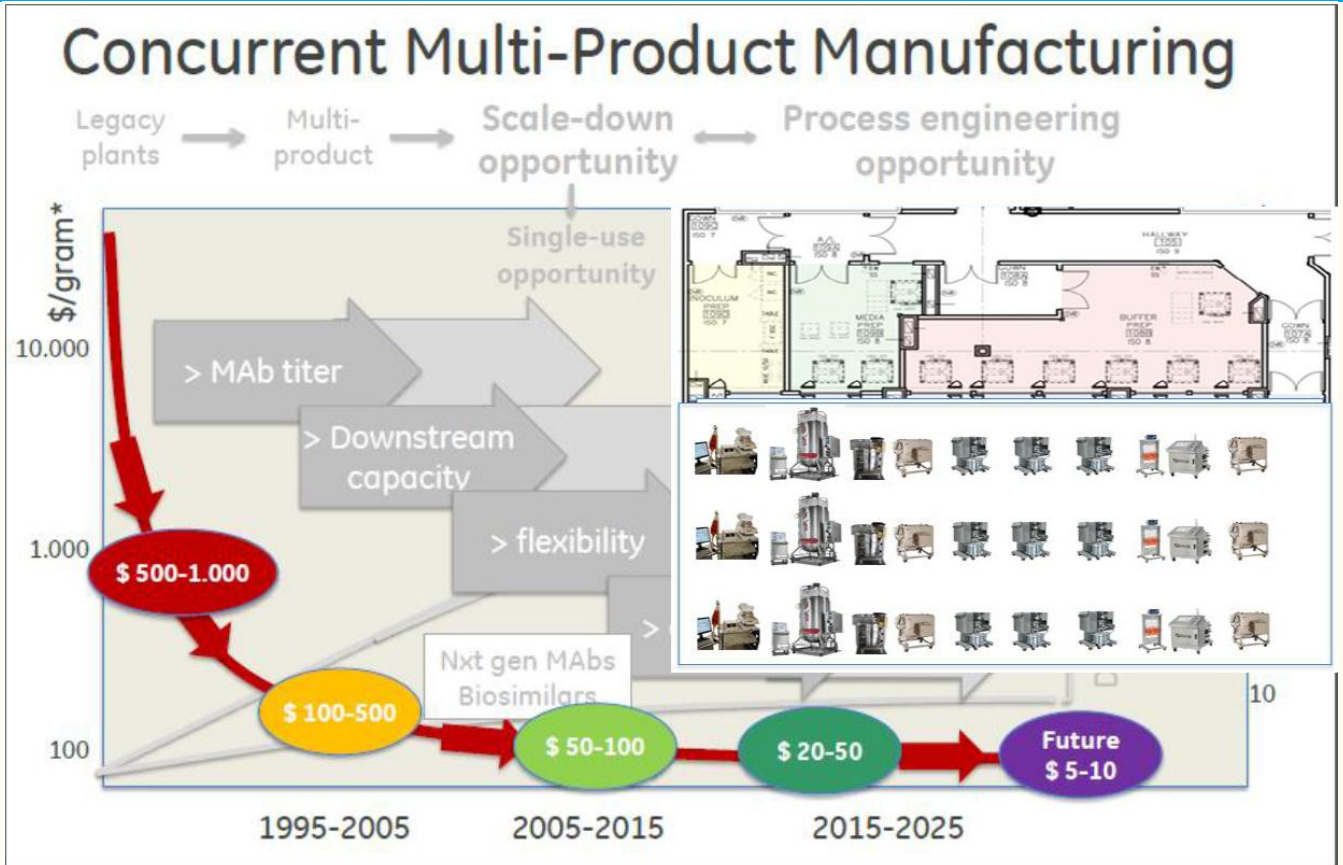
更低的研究成本

- 相对于国际大型制药企业，复宏汉霖在研发角度的优势明显。
 - 通过研发的后发优势，提高研发的成功率，将不确定性最高的靶点有效性验证等基础工作由原研企业承担，公司更多是基于现有实时的优化，整体来看，可以将生物药临床研发的成功率从 11.5% 提高到 70%。更高的成功率意味着更低的研究成本。
 - 中国的工程师红利。相对于国际大型的跨国企业而言，复宏汉霖采取国际有经验的领军研发人物和国内科研人员结合的方式，依赖中国的工程师红利，其成本优势明显。
 - 更高的运营效率。相对于早期的人力密集型的研发方式而言，目前技术和设备的革新带来平台化、自动化的技术，因而研究成本更低。

更低的生产成本

- 行业层面：后发优势带来的成本优势。
 - 从抗体上市之后，由于新技术的进步，例如：细胞系表达量的提高，反应器规模的提升，纯化技术的进步和一次性发酵技术的使用，抗体的生产成本由开始的 500-1000 美金/g 下降到目前的 20-50 美金/g，预计未来将进一步下降到 5-10 美金/g。
 - 技术的进步一方面降低了药品的成本，提高了药物的渗透率和可及性；另外一方面，对于后发企业而言，可以通过新的技术和工艺，降低生产，提高毛利率，在商业化层面更加有竞争优势。即我们所谓的后发优势。

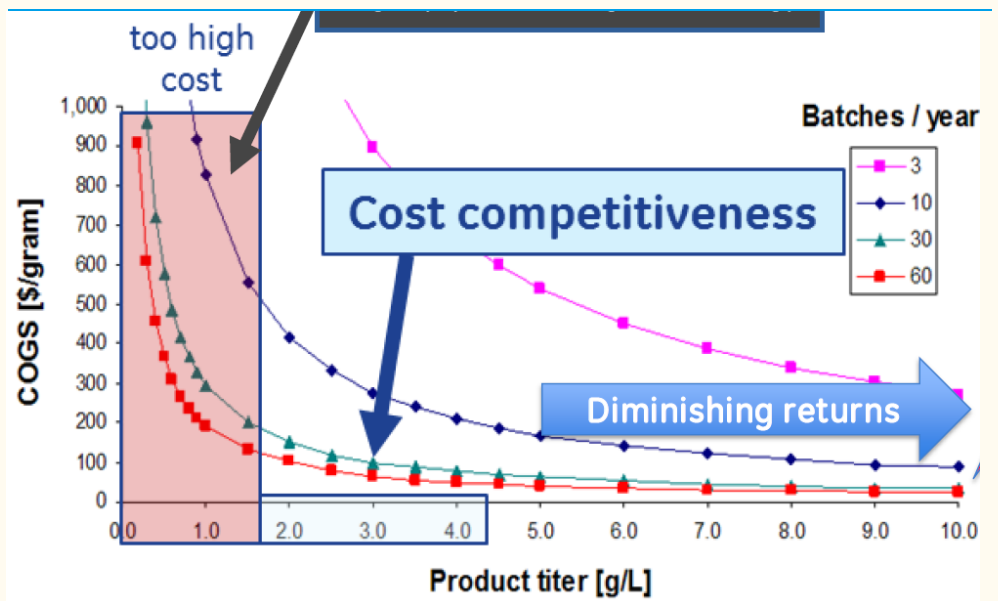
图表 67：抗体单位生产成本随着技术的进步降低



来源：GE、国金证券研究所

- 自主研发高表达细胞株及培养基来有效降低成本。
 - 单抗的生产成本和表达量 (Titer) 呈负相关, 表达量从接近 0 到 1.5g/L 生产成本急剧下降, 因此, 在此范围内, 细胞系的表达量越高, 产品的成本竞争优势越大。
 - 当表达量超过 5g/L 时, 成本下降的边际效果很低, 但是高表达量会增大后续纯化的难度。

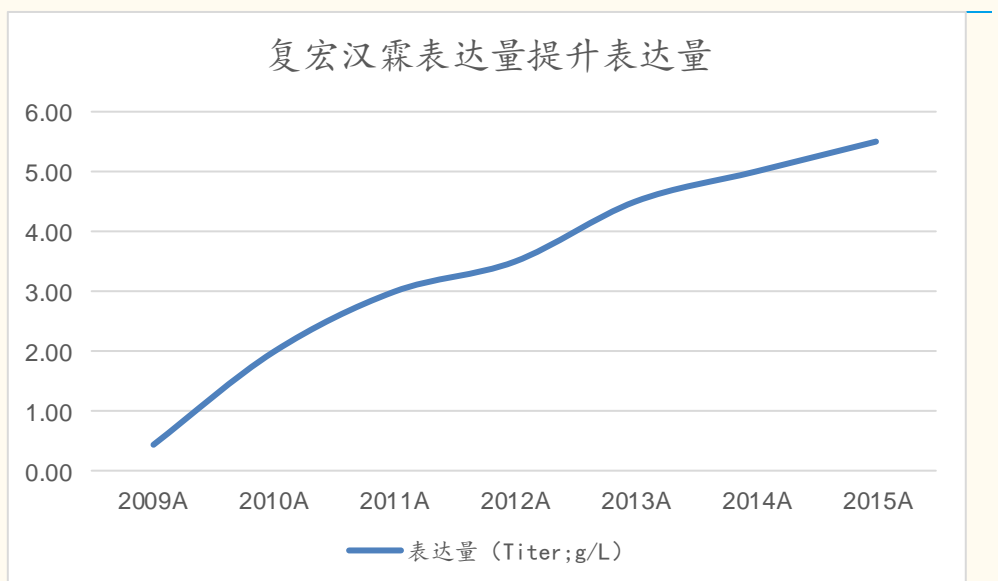
图表 68: 表达量与成本呈负相关



来源: GE、国金证券研究所

- 复宏汉霖经过多年的技术研发, 目前表达量从 2009 年初的 0.45g/L 提高到 2015 年的 5g/L, 进入有效的成本区间。公司从表达量上已经是国际一流水平。

图表 69: 复宏汉霖表达量的提升



来源: 公司公告、国金证券研究所

■ 一次性发酵技术。

- 目前整体的抗体生产工艺，主要有包括一次性发酵技术和多次使用的钢罐发酵。相对于钢罐技术的，一次性发酵技术优势包括：1) 固定资产投资减少 50%以上；2) 废水处理减少 85%；3) 相对于钢罐，一次性发酵技术可以减少 20-35%的成本节约；4) 同时一次性发酵技术的建设周期可以 2 年左右时间，而多次使用的需要 3 年以上的。5) 同时一次性的发酵技术可以减少生产中的污染。整体而言，一次性发酵技术由于技术优势可以以更好的灵活性和生产效率，越来越成为主流的选择生产方式。
- 目前复宏汉霖已经有 6 个 2000L 的生物反应器，可以保证目前管线中产品的商业化生产。公司现有 200L 的中试生产线，未来新建一条 500L 的中试原液生产线和对应制剂线，保证未来临床中产品 I/II 期研发的生产。

图表 70：一次性发酵技术相对于钢罐的成本优势

Company	Increased consumables	Facility CAPITAL Cost	Facility footprint	Labor	Time to build	Turnover time	Water use	Energy use	Carbon footprint	Increased capacity	Operating COGs
Consulting firm	+300%	-25%	-25%	-30%			-92%	-50%			-10%
Consulting firm	+250%		+10%								
Large pharma	+120%	-50%	-25%	-48%		-70%				+30	-57%
Large Pharma		-60%				-50%					-25%
Large Pharma						-90%					
Large biotech		-75%	-75%		-50%		-80%	-80%			-67%
Large biotech									-55%		
Large Biotech		-25%	-35%		-25%		-85%	-25%	-25%		
Small biotech	+250%			-45%	-25%						-25%
Vaccine		-75%									
CMO	+50%	-50%		-10%	-50%	-25%					-30%
CMO											-15%
average	+194%	-51%	-30%	-33%	-37%	-58%	-85%	-51%	-40%	+30%	-32%

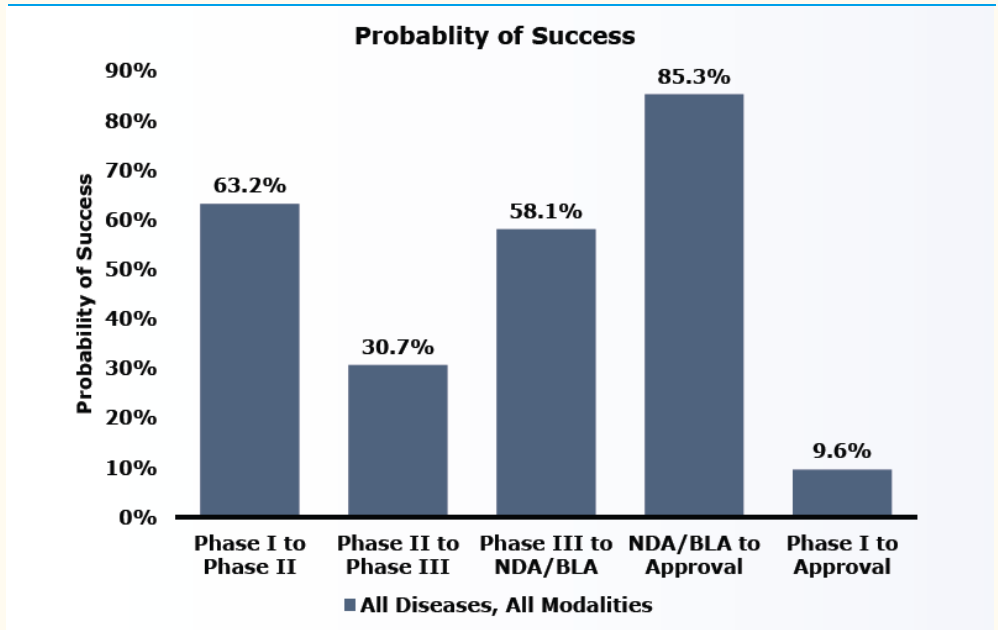
Cost of goods includes cost of consumables, overwhelmed by these savings

来源：GE、国金证券研究所

更高的临床成功率

- 对于已经证实有效的靶点的及时跟进，提高临床成功率。
 - 对于已经证实有效的靶点而言，后发企业可以省去前期靶点研究的基础性开发的成本。例如，对于革命性的 PD-1 靶点，后发企业可以节省大量证明靶点有效性的试错成本。
 - 临床层面可以参照已经成功或者失败的方案，从中进行改进，例如针对更加有效的细分人群进行针对性试验。

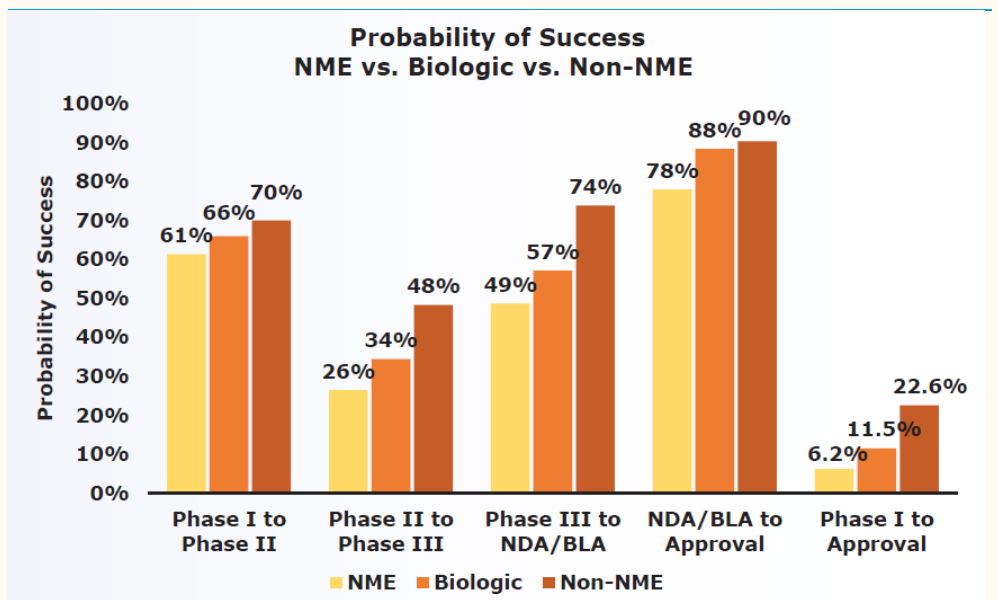
图表 71：临床研发成功率



来源：BIO Industry Analysis、国金证券研究所

- 对于生物药，临床研发成功率可以从 11.5% 提高到 70%。从临床成功率角度来看，生物药由于安全性的优势，临床的成功率天然是小分子化药的 1.85 倍。其次，由于 Biosimilar 的后发优势，整体的临床成功率可以达到 70%。

图表 72：不同类型药物临床研发成功率



来源：BIO Industry Analysis、国金证券研究所

- 综合以上，复宏汉霖通过更低的研发成本、更低的生产成本、更高的成功率，大幅降低抗体的研发和生产成本。因此，相对于原研企业，在最终的商业化竞争中拥有成本优势。不论是短期的市场切入还是未来实现进口替代奠定了基础优势。

复宏汉霖竞争优势：组合疗法！

利用产品组合与协同,深化同癌种各细分市场

- 未来肿瘤治疗的趋势是多产品的组合疗法,尤其是免疫疗法与传统疗法的配合,目前全球有超过 200 多个联合治疗的进行中
 - 针对淋巴瘤,公司可以开展利妥昔单抗和 PD-1/PD-L1 的联合用药开发。(HLX01+HLX10 或 HLX20);
 - 针对乳癌,公司可以开展曲妥珠单抗和创新药 HLX22 的联合用药(HLX02+HLX22);
 - 针对肺癌,公司可以开发 HLX09 和 PD-1/PD-L1 的联合用药或者 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 的联合用药(HLX09+HLX10 或 HLX20);
 - 针对胃癌公司可以开发 曲妥珠单抗和 HLX22 或者 CTLA-4 与 PD-1 的联用。(HLX02+HLX22 或 HLX09+HLX10)
 - 针对头颈癌,公司可以 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 的联合用药(HLX09+HLX10 或 HLX20)

- 复宏汉霖实施联合疗法战略的优势
 - 复宏汉霖的产品线比较齐全,目前全球比较火热的 7 个免疫疗法,复宏汉霖目前已经有 6 个,核心的 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等都在管线中。
 - 其次,复宏汉霖开发的新产品都具有自主的专利保护,保证公司在国内和国际开发的竞争优势。。

复宏汉霖竞争优势：多市场准入！

利用欧盟 EMA 的多地认准,迅速切入全球市场。

- 欧盟生物药全球的影响力比较大,尤其是生物类似药物,多个国家认可欧盟的审批体系。复宏汉霖产品在欧盟注册之后可以迅速切入东南亚、南美等新兴市场
- 复宏汉霖目前研发过程中参比制剂有从欧盟市场采购,临床方案设计和标准符合欧盟要求。公司目前建立的生产体系已经通过 CFDA、FDA、EMA 的要求,具备准入条件。

图表 73：复宏汉霖基于EMA的全球化战略



来源：公司公告、国金证券研究所

同时进行中国、台湾、欧盟和美国多地临床。

- 目前复宏汉霖生物药同步进行中国、台湾和美国的临床，一方面可以利用临床基地的优势加速病人入组；另外一方面可以通过多中心满足海外认证的人种和数量要求。目前复宏汉霖进行全球多地临床的品种包括：
 - HLX01：2017年9月获得波兰III期临床批准；
 - HLX02：2017年6月获得乌克兰临床III期批准；9月获得波兰III期临床；10月获得菲律宾III期临床；
 - HLX07：正进行中国、美国和台湾三地临床；
 - HLX06：2017年9月获得美国临床批准，2017年11月获得台湾临床批准。
 - HLX10：2017年9月获得美国临床。

复宏汉霖体估值：170-230 亿。

- 根据国金“5D3S”药品评估模型，我们认为在不考虑产品的超适应症使用的情况下，目前临床后期的产品的估值在 160-220 亿人民币，在研及早期产品估值 10 亿，合计静态估值为 170-230 亿人民币之间，随着新产品的临床推进，公司的价值将持续提高。
- 复星医药作为复宏汉霖的大股东，持续的研发投入造就了国内优秀的生物药企，我们认为未来复宏汉霖凭借复星医药的资源禀赋，在产品上市后的销售、商业医保的对接、生产基地建设及海外注册形成协同效应。造就中国的生物药龙头。

图表 74：复宏汉霖部分重磅产品 DCF 估值

¥ 亿	编号	产品	靶点	适应症	预计上市时间	上市成功率	初始定价	产品峰值渗透率	复宏汉霖峰值销售额	定量估值
乐观	1	利妥昔单抗	CD20	DLBCL RA	2019 2020	90% 90%	90% 90%	80.0% 3.0%	15 11	65
	2	曲妥珠单抗	HER2	BC、GC	2020	80%	90%	80.0%	30	65
	3	阿达木单抗	TNF α	PS、RA	2020	80%	80%	1.5%	17	38
	4	贝伐珠单抗	VEGF	mCRC NSCLC	2020 2021	80% 80%	90% 90%	70.0% 20.0%	25	53
合计									221	
保守	1	利妥昔单抗	CD20	DLBCL RA	2019 2020	90% 90%	90% 90%	60.0% 2.0%	11.5 6.5	46
	2	曲妥珠单抗	HER2	BC、GC	2020	80%	90%	80.0%	20	44
	3	阿达木单抗	TNF α	PS、RA	2020	80%	80%	1.5%	12	26
	4	贝伐珠单抗	VEGF	mCRC NSCLC	2020 2021	80% 80%	90% 90%	70.0% 20.0%	21	44
合计									160	

来源：公司公告、国金证券研究所

复星医药：创新驱动的综合医疗集团！

- 1、我们认为公司长期基于产业经营已经证明自己的能力。不论是基于并购后的整合，提升整体的医疗集团的协同和实力，还是长期对于产业发展趋势判断的持续研发投入，公司已经在不同层面证明自己优秀的医药产业经营实力。
- 2、公司具备成长为国际一流制药企业的基因。相对于全球医药产业而言，中国尚未出现在国际舞台前列的制药企业，这与中国整体国力不符，我们认为复星有望成为中国医药行业在国际舞台的代表。
 - 1) 其一，公司长期持续高效的研发投入，以创新驱动公司发展。在全球 **Biologics&Biosimilar** 高速发展的背景下，公司经过多年经营布局，建立起丰富扎实的产品线，成为国内 **Biosimilar** 的领头者，同时布局具有自主知识产权的生物创新药，建立起一整套独立研发、生产的体系，引领中国生物药的蓬勃发展，并有望在国际市场抢占一席之地。
 - 2) 其二，公司天生具有成为 **Bigpharma** 的基因。公司成长路径已经证明自己优秀的并购整合能力。从企业长期发展路径来看，未来要成为一流的全球性制药企业，一定要具有基于产业发展方向的项目筛选和并购整合能力，复星医药在创立之初便搭建优秀的并购团队，建立起一套成熟高效的项目筛选和并购整体的体系。近期中国加入 **ICH**，中国整体的药品审批体系、医保支付等与国际对接，复星的中国市场嫁接国际资源的优势更加顺畅！
 - 3) 其三，优秀的管理团队和人才选拔培养体系。16年中开始，复星总裁由原江苏万邦的总经理吴以芳担任，吴总从销售做起，一步步将万邦发展壮大，这与之前总裁以投资见长的情况不同。从管理上，我们认为复星医药更加具有产业管理的思维，基于复星医药的深度整合，优化资源配置，提高经营效率。
- 3、研发角度而言，公司已经在高分子生物药证明自己的龙头地位，小分子在创新药和一致性评价持续突破。
 - 1) 对 **CD20** 靶点的生物类似药作为中国第一个以 **Biosimilar** 身份申请上市的生物药，已递交 **CFDA** 滚动申请，有望年内突破；
 - 2) 针对 **HER2** 靶点的生物类似药三期临床稳步推进，有望在 18 年下半年获得核心数据，申报生产。
 - 3) 随着国内细胞治疗申报和注册流程明确，公司有望在 18 年上半年完成 **CD19 CAR-T** 的临床申报。
 - 4) 重组人胰岛素、重组甘精胰岛素、重组赖脯胰岛素三期临床稳步推进，有望在年内获得关键数据。
 - 5) 创新生物药方面：针对 **VEGFR2**、**EGFR**、**PD-1** 的靶点在台湾、美国、国内同步开展临床。
 - 6) 小分子创新药方面：万格列净片、注射用 **FN-1501**、**FCN-437c** 胶囊等陆续获批临床。

盈利预测

- 考虑 **Gland** 并表，我们预计公司 18-20 年归母净利润分别为 37.51/43.84/51.35 亿。考虑到公司利润结构改善带来的估值重构以及研发的收获期，给予买入评级。

风险提示

- 并购低于预期、整合低于预期。复星医药已经在并购整合方面证明了自己优秀能力，但是对于每一个并购项目而言都存在并购及整合的不确定性。

- 新产品获批低于预期：药审改革之后国内的药品审批速度大大加速，但是对于具体品种而言，仍然存在审批的不确定性。
- 产品降价。对于仿制药而言，竞争日趋激烈，在医保控费的大环境下，存在产品降价的风险。

附录：三张报表预测摘要

损益表 (人民币百万元)							资产负债表 (人民币百万元)						
	2015	2016	2017	2018E	2019E	2020E		2015	2016	2017	2018E	2019E	2020E
主营业务收入	12,609	14,629	18,534	22,983	26,912	31,329	货币资金	4,029	5,996	7,249	7,800	8,000	11,267
增长率		16.0%	26.7%	24.0%	17.1%	16.4%	应收账款	2,348	2,621	4,206	4,396	5,148	5,992
主营业务成本	-6,308	-6,718	-7,609	-9,078	-10,442	-12,156	存货	1,649	1,671	2,751	2,636	3,032	3,530
%销售收入	50.0%	45.9%	41.1%	39.5%	38.8%	38.8%	其他流动资产	300	477	851	897	946	1,008
毛利	6,301	7,910	10,925	13,905	16,470	19,173	流动资产	8,325	10,764	15,056	15,730	17,126	21,797
%销售收入	50.0%	54.1%	58.9%	60.5%	61.2%	61.2%	%总资产	21.8%	24.6%	24.3%	25.7%	27.4%	32.6%
营业税金及附加	-106	-153	-223	-230	-269	-313	长期投资	17,234	18,850	21,124	21,125	21,124	21,124
%销售收入	0.8%	1.0%	1.2%	1.0%	1.0%	1.0%	固定资产	5,765	6,305	8,316	8,191	8,018	7,896
营业费用	-2,815	-3,704	-5,791	-7,125	-8,343	-9,712	%总资产	15.1%	14.4%	13.4%	13.4%	12.8%	11.8%
%销售收入	22.3%	25.3%	31.2%	31.0%	31.0%	31.0%	无形资产	6,562	7,144	16,776	15,570	15,463	15,363
管理费用	-1,906	-2,312	-2,749	-3,447	-4,037	-4,699	非流动资产	29,876	33,003	46,915	45,576	45,294	45,072
%销售收入	15.1%	15.8%	14.8%	15.0%	15.0%	15.0%	%总资产	78.2%	75.4%	75.7%	74.3%	72.6%	67.4%
息税前利润 (EBIT)	1,473	1,742	2,162	3,103	3,822	4,449	资产总计	38,202	43,768	61,971	61,305	62,421	66,870
%销售收入	11.7%	11.9%	11.7%	13.5%	14.2%	14.2%	短期借款	7,334	5,650	10,478	6,209	2,454	1,200
财务费用	-450	-401	-555	-674	-682	-465	应付款项	2,467	2,799	4,735	5,337	6,185	7,200
%销售收入	3.6%	2.7%	3.0%	2.9%	2.5%	1.5%	其他流动负债	1,138	1,659	1,387	1,490	1,692	1,932
资产减值损失	-70	-79	-62	0	0	0	流动负债	10,939	10,109	16,600	13,036	10,331	10,332
公允价值变动收益	-2	12	44	0	0	0	长期贷款	1,676	2,183	5,580	5,580	5,580	5,581
投资收益	2,347	2,125	2,307	2,300	2,300	2,300	其他长期负债	4,917	6,226	10,050	9,415	9,415	9,415
%税前利润	69.6%	59.5%	56.8%	48.6%	42.3%	36.6%	负债	17,532	18,517	32,230	28,031	25,326	25,328
营业利润	3,297	3,399	4,075	4,728	5,439	6,283	普通股股东权益	18,182	22,190	25,327	28,400	31,760	35,747
营业利润率	26.2%	23.2%	22.0%	20.6%	20.2%	20.1%	少数股东权益	2,488	3,060	4,415	4,875	5,335	5,795
营业外收支	75	172	-13	3	3	3	负债股东权益合计	38,202	43,768	61,971	61,305	62,421	66,870
税前利润	3,372	3,572	4,062	4,731	5,442	6,286	比率分析						
利润率	26.7%	24.4%	21.9%	20.6%	20.2%	20.1%		2015	2016	2017	2018E	2019E	2020E
所得税	-501	-350	-476	-520	-599	-691	每股指标						
所得税率	14.9%	9.8%	11.7%	11.0%	11.0%	11.0%	每股收益	1.063	1.162	1.252	1.503	1.757	2.058
净利润	2,871	3,221	3,585	4,211	4,844	5,595	每股净资产	7.857	9.190	10.151	11.382	12.729	14.327
少数股东损益	411	416	461	460	460	460	每股经营现金净流	0.697	0.871	1.027	1.793	1.721	1.966
归属于母公司的净利润	2,460	2,806	3,124	3,751	4,384	5,135	每股股利	4.374	4.374	6.171	0.360	0.410	0.460
净利率	19.5%	19.2%	16.9%	16.3%	16.3%	16.4%	回报率						
							净资产收益率	13.53%	12.64%	12.34%	13.21%	13.80%	14.36%
							总资产收益率	6.44%	6.41%	5.04%	6.12%	7.02%	7.68%
							投入资本收益率	3.75%	4.11%	3.60%	5.28%	6.50%	7.13%
							增长率						
							主营业务收入增长率	4.85%	16.02%	26.69%	24.01%	17.10%	16.41%
							EBIT增长率	23.57%	18.23%	24.10%	43.52%	23.17%	16.41%
							净利润增长率	16.43%	14.05%	11.36%	20.05%	16.86%	17.14%
							总资产增长率	9.94%	14.57%	41.59%	-1.07%	1.82%	7.13%
							资产管理能力						
							应收账款周转天数	46.9	46.2	51.3	51.0	51.0	51.0
							存货周转天数	94.1	90.2	106.0	106.0	106.0	106.0
							应付账款周转天数	52.3	54.3	64.2	64.0	64.0	64.0
							固定资产周转天数	137.8	128.2	129.1	97.4	76.7	59.8
							偿债能力						
							净负债/股东权益	33.11%	20.50%	43.12%	24.06%	10.92%	-1.13%
							EBIT利息保障倍数	3.3	4.3	3.9	4.6	5.6	9.6
							资产负债率	45.89%	42.31%	52.01%	45.72%	40.57%	37.88%

来源：公司年报、国金证券研究所

市场中相关报告评级比率分析

日期	一周内	一月内	二月内	三月内	六月内
买入	0	0	0	0	53
增持	0	0	0	0	8
中性	0	0	0	0	0
减持	0	0	0	0	0
评分	0.00	0.00	0.00	0.00	1.13

来源：贝格数据

市场中相关报告评级比率分析说明：

市场中相关报告投资建议为“买入”得 1 分，为“增持”得 2 分，为“中性”得 3 分，为“减持”得 4 分，之后平均计算得出最终评分，作为市场平均投资建议的参考。

最终评分与平均投资建议对照：

1.00 = 买入； 1.01~2.0=增持； 2.01~3.0=中性
3.01~4.0=减持

历史推荐和目标定价(人民币)

序号	日期	评级	市价	目标价
1	2016-08-02	买入	20.80	24.00~25.00
2	2016-08-04	买入	20.97	N/A
3	2016-08-24	买入	21.57	24.80~28.00
4	2016-09-30	买入	23.22	27.00~30.00
5	2017-01-11	买入	23.29	N/A
6	2017-03-03	买入	25.84	N/A
7	2017-03-29	买入	28.14	N/A
8	2017-04-11	买入	28.25	N/A

来源：国金证券研究所



投资评级的说明：

买入：预期未来 6—12 个月内上涨幅度在 15%以上；
 增持：预期未来 6—12 个月内上涨幅度在 5%—15%；
 中性：预期未来 6—12 个月内变动幅度在 -5%—5%；
 减持：预期未来 6—12 个月内下跌幅度在 5%以上。

特别声明：

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，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，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。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，对由于该等问题产生的一切责任，国金证券不作出任何担保。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。本报告亦非作为或被视作出售或购买证券或其他投资标的邀请。

证券研究报告是用于服务专业投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券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。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，且收件人亦不会因为收到本报告而成为国金证券的客户。

根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中的专业投资者使用；非国金证券客户中的专业投资者擅自使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

此报告仅限于中国大陆使用。

上海

电话：021-60753903

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号

紫竹国际大厦 7 楼

北京

电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街 3 号 4 层

深圳

电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳福田区深南大道 4001 号

时代金融中心 7GH