

拥抱变革·制胜创新之三：顾盼大分子市场

——生物类似药篇

推荐|维持

报告要点：

● **曲妥珠单抗为HER2+乳腺癌一线用药，国内市场空间大**
乳腺癌是中国女性第一高发肿瘤，年新发患者数量为30万人左右，曲妥珠单抗纳入医保后销售额达34亿元，实现快速增长。在谈判价格体系下，2018年曲妥珠单抗市场渗透率在22%左右，市场空间有望进一步扩大，国产药品替代空间较广。目前国内三生国建和复宏汉霖已提交生物类似药上市申请，安科生物、海正药业、嘉和生物、正大天晴、华兰基因和上海生物制品6家厂商进入临床3期。此外，百奥泰的ADC药物也已进入临床3期。

● **利妥昔、贝伐珠单抗目前市场在20亿元以后，国产在研较多**
利妥昔单抗在纳入医保后实现高速增长，2018年国内销售额达25亿元。考虑到发病人群数量相对较少，将逐渐达到产品天花板，目前复宏汉霖生物类似药汉利康已获批上市，相对原研降价18%。贝伐珠单抗2018年销售额为21亿元，目前在NSCLC领域面临PD-1单抗的竞争，国内在研药物竞争激烈，信达生物和齐鲁制药已提交上市申请。

● **西妥昔单抗新纳入医保，有望高速增长**
西妥昔单抗主要用于KRAS野生型结直肠癌，国内发病人数较多，但由于纳入医保时间较晚（2018年下半年），销售额存在滞后性。预计未来将保持较高增速，目前国产在研较少，仅科伦和迈博太科两家进入3期。

● **自身免疫疾病产品渗透率低，低价是关键**
受经济发展水平影响，生物制剂在自身免疫疾病中渗透率较低，目前总市场在16亿元左右，其中国产融合蛋白占比较高，主要原因为定价较低且医保覆盖。

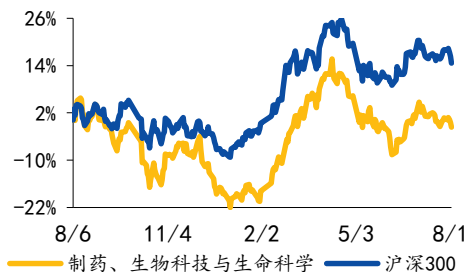
投资建议

从公司来看，复宏汉霖、信达生物、齐鲁制药、海正药业、正大天晴等进展较快，综合考虑产品推进速度和后续销售团队，建议关注复星医药(600196.SH)，中国生物制药(1177.HK)和信达生物(1801.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。

过去一年市场行情



资料来源：Wind

相关研究报告

拥抱变革·制胜创新之一：顾盼大分子市场：政策&市场篇——2019/7/31

拥抱变革·制胜创新之二：顾盼大分子市场：创新靶点篇——2019/8/5

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

前言	4
1. HER2——乳腺癌高发靶点，市场空间大	5
1.1 HER2 上市品种介绍	5
1.2 曲妥珠单抗 2018 年市场销售额达 34 亿元	7
1.3 曲妥珠单抗市场空间约 150 亿元	8
1.4 国内 HER2 单抗在研情况	10
2. CD20——淋巴瘤特异性靶点	12
2.1 CD20 上市品种介绍	12
2.2 利妥昔单抗 2018 年市场销售额 25 亿元	14
2.3 利妥昔单抗市场空间约在 50 亿元	15
2.4 国内 CD20 单抗在研情况	17
3. VEGF——靶点大分子和小分子药物种类繁多	19
3.1 VEGF 上市品种介绍	19
3.2 贝伐珠单抗 2018 年市场销售额达 21 亿元	22
3.3 贝伐珠单抗市场空间约 390 亿元	23
3.4 眼科疾病市场空间测算	26
3.5 国内 VEGF 单抗及融合蛋白在研情况	27
4. EGFR——目前以小分子药物为主	30
4.1 EGFR 上市品种介绍	30
4.2 西妥昔单抗 2018 年市场销售额 4 亿元	32
4.3 西妥昔单抗市场空间约 110 亿元	33
4.4 EGFR 在研药物	34
5. TNF α ——自身免疫疾病主要靶点	35
5.1 TNF α 上市品种介绍	35
5.2 自身免疫疾病市场总规模 16 亿元，国产占比高	36
5.3 TNF α 在研药物	37
6. 其他靶点	40

图表目录

图 1. 不同 HER2 药物作用靶点差异	6
图 2. 2014-2018 中国曲妥珠单抗销售额（单位：亿）	7
图 3. 2014-2018 全球 HER2 单抗销售额（单位：亿美元）	7
图 4. 中国市场赫赛汀原研和生物类似药市场空间预测（单位：十亿元）	10
图 5. CD20 单抗药物消灭肿瘤细胞原理	12
图 6. 淋巴瘤各类型占比	14
图 7. B 细胞 NHL 各亚型占比	14
图 8. 2014-2018 中国利妥昔单抗销售额（单位：亿）	14
图 9. 2014-2018 全球 CD20 单抗销售额（单位：亿美元）	14

图 10. 中国市场美罗华原研和生物类似药市场空间预测 (单位: 十亿元) ...	17
图 11. VEGF 及其受体代谢途径.....	19
图 12. 四种眼科抗体类药物具体结构	22
图 13. 2014-2018 中国贝伐珠单抗销售额 (单位: 亿)	23
图 14. 2014-2018 全球 VEGF 单抗销售额 (单位: 亿美元)	23
图 15. 全球市场雷珠单抗和阿柏西普销售额及预测 (单位: 百万美元)	23
图 16. 中国市场安维汀原研和生物类似药市场空间预测 (单位: 十亿元) ...	26
图 17. EGFR 及其配体作用机制	30
图 18. EGFR 蛋白序列及主要突变类型	32
图 19. 2014-2018 中国 EGFR 单抗销售额 (单位: 亿)	33
图 20. 2014-2018 全球 EGFR 单抗销售额 (单位: 亿美元)	33
图 21. 五种 TNF- α 抗体类药物结构差异	35
图 22. 自身免疫疾病中国市场竞争格局.....	37
表 1. 国内生物类似药 3 期后在研格局汇总	4
表 2. 中美已获批的治疗 HER2 阳性乳腺癌相关靶向药	5
表 3. HER2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识 (2019 版)	6
表 4. 曲妥珠单抗市场规模测算.....	8
表 5. 曲妥珠单抗市场空间测算 (乳腺癌+胃癌, 单位: 亿元)	9
表 6. 曲妥珠单抗市场空间测算 (乳腺癌, 单位: 亿元)	9
表 7. 国内 HER2 靶点单抗在研情况汇总	10
表 8. 中美获批的 CD20 抗体类药物	13
表 9. 利妥昔单抗原研和生物类似药定价对比.....	15
表 10. 利妥昔单抗年治疗费用和患者人群.....	16
表 11. 利妥昔单抗不同降幅和产品渗透率对应市场空间 (单位: 亿元)	16
表 12. 国内 CD20 单抗在研情况汇总	17
表 13. 全球上市的 VEGFR 相关小分子靶向药	20
表 14. 全球获批上市的 VEGF (R) 相关大分子药物.....	21
表 15. 贝伐珠单抗年治疗费用和患者人群.....	24
表 16. 转移性非鳞非小细胞肺癌市场空间测算 (单位: 亿元)	25
表 17. 转移性结直肠癌市场空间测算 (单位: 亿元)	25
表 18. 眼科抗体类药物年治疗费用和患者人群.....	26
表 19. 康柏西普市场空间测算 (单位: 亿元)	27
表 20. 国内 VEGF (R) 单抗在研情况汇总	28
表 21. 中美获批的 EGFR 抗体类药物	31
表 22. 西妥昔单抗年治疗费用和患者人群.....	33
表 23. 国内 EGFR 单抗在研情况汇总	34
表 24. 中美获批的 TNF α 抗体类药物	36
表 25. 6 种 TNF α 大分子药物年治疗费用	36
表 26. 国内 TNF α 单抗在研情况汇总	38
表 27. 其他单抗在研情况汇总	40

前言

综合对比，曲妥珠单抗目前市场规模最大，在研竞争格局相对较好，未来国产替代的空间大；贝伐珠单抗目前产品竞争格局激烈，且面对 PD-1 等药品竞争；利妥昔单抗未来市场总容量较小且竞争格局较为激烈；自身免疫疾病相关在研药物目前国内市场渗透率较低。

从公司来看，复宏汉霖、信达生物、齐鲁制药、海正药业、正大天晴等进展较快，综合考虑产品推进速度和后续销售团队，建议关注复星医药（600196.SH），中国生物制药（1177.HK）和信达生物（1801.HK）。

表1.国内生物类似药3期后在研格局汇总

	曲妥珠	贝伐珠	利妥昔	西妥珠	英夫利昔	阿达木	TNF α -融合蛋白	地诺单抗	托珠单抗	合计
复宏汉霖										4
信达生物										3
齐鲁制药										3
海正药业										4
百奥泰										3
正大天晴										4
嘉和生物										4
华兰基因										3
神州细胞										3
安科生物										2
上海生物制品										2
天广实										2
山东博安										2
三生国健										1
东曜药业										1
恒瑞医药										1
科伦博泰										1
迈博药业										1
通化东宝										1
君实生物										1
百迈博										1
精鼎医药										1
丽珠单抗										1
金宇生物										1
喜康										1
合计	8	13	9	2	4	8	1	2	3	
2018销售额(亿元)	34	21	25	4	3	0.6	11	na	na	

资料来源：IQVIA, China Drug Trials, Insight, 国元证券研究中心 注：蓝色：3期；黄色：NDA；橙色：获批上市

1. HER2——乳腺癌高发靶点，市场空间大

1.1 HER2 上市品种介绍

人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 是一种原癌基因，又称 c-erbB-2 基因，它无可溶性的配体。该受体的聚合作用会导致酪氨酸残基磷酸化，并启动多种信号通路导致细胞增殖和癌症发生。据临床统计，20%~30%的乳腺癌和 12%~13%的胃/食管癌会发生 HER2 基因扩增或过表达。此外，在卵巢癌、肺癌、膀胱癌、头颈癌中也发现 HER2 基因的过表达。针对 HER2 靶点设计的药物一直是抗肿瘤的热点，尤其是 HER2 过表达的乳腺癌。

国内已获批曲妥珠单抗和帕妥珠单抗两大单抗。目前共有 5 种 HER2 靶向药物或 FDA 审批在美国上市销售，包括三种大分子靶向药和两种小分子靶向药，其中曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和拉帕替尼已获 NMPA 批准在国内上市，此外，国内还批准了恒瑞医药的小分子药物吡咯替尼。

表2.中美已获批的治疗 HER2 阳性乳腺癌相关靶向药

	赫赛汀	帕捷特	Kadcyla	泰立莎	Nerlynx	艾瑞妮
通用名	曲妥珠单抗	帕妥珠单抗	T-DM1	拉帕替尼	来那替尼	吡咯替尼
公司	罗氏	罗氏	罗氏	GSK	Puma	恒瑞医药
类型	人源化 IgG1	人源化 IgG1	ADC	小分子	小分子	小分子
FDA 获批时间	1998	2012	2013	2007	2017	/
FDA 获批适应症	早期乳腺癌辅助治疗、转移性乳腺癌、转移性胃和胃食管交界处腺癌	早期乳腺癌辅助治疗、转移性乳腺癌	转移性乳腺癌	转移性乳腺癌	早期乳腺癌辅助治疗	/
2018 年全球销售额 (亿瑞士法郎)	70	28	10	/	/	/
NMPA 获批时间	2003	2018	/	2013	/	2018
NMPA 获批适应症	早期乳腺癌辅助治疗、转移性乳腺癌、转移性胃癌	早期乳腺癌辅助治疗	/	转移性乳腺癌 (2L)	/	转移性乳腺癌 (2L)
2018 年国内销售额 (亿元)	34	/	/	/	/	/

资料来源：FDA，NMPA，国元证券研究中心

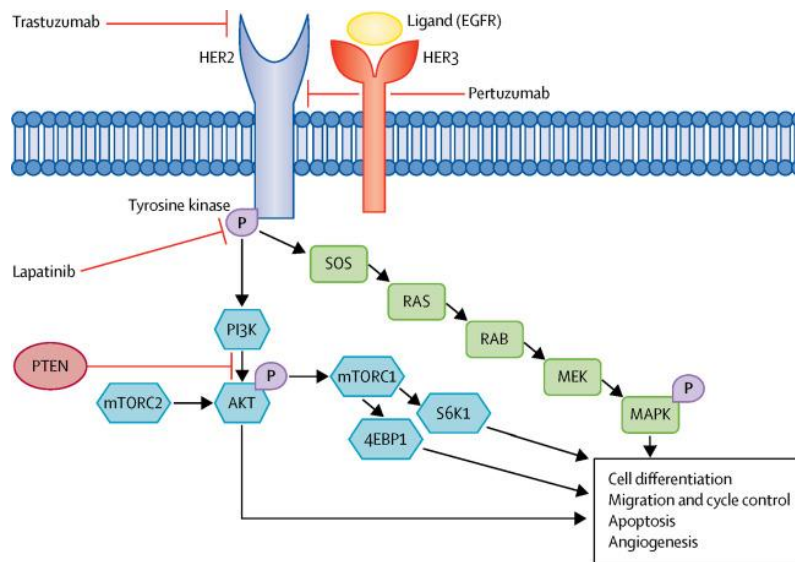
曲妥珠单抗、帕妥珠单抗抗体结合位点不同，Kadcyla 是抗体偶联药物。三大 HER2 单抗均由 Genentech 公司研发，且主要结构均为人源化 IgG1，但具体发挥作用的途径却并不相同。

- 曲妥珠单抗与 HER-2 的胞外区域四结合，阻断信号转导而发挥作用，抗抑制 HER 活性。临床试验结果显示，曲妥珠单抗联合化疗可以使肿瘤，显著降低死亡风险，延长患者生存期，是乳腺癌的一线用药。
- 帕妥珠单抗与胞外区域二结合，该区域是二聚体形成的关键区域，从而抑制

HER-2 与其他受体形成异源二聚体复合物，抑制多条 HER 信号转导通路。研究表明 25% 的早期 HER2 阳性乳腺癌会在 10 年内复发，且复发后很快进入晚期，并对曲妥珠产生抗药性。在复发过程中，HER3 将与 HER2 形成异源二聚体，从而促进肿瘤细胞生长。而帕妥珠单抗可特异性结合 HER2 与 HER3 的结合部位，从而抑制异源二聚体的形成，阻断信号传递。此外，帕妥珠单抗与细胞结合后，还能介导免疫细胞（NK 细胞、巨噬细胞等）对癌细胞进行攻击，强化曲妥珠单抗的 ADCC 作用，进而更好地达到治疗效果。

- **Kadcyla** 是一种抗体药物偶联物，T 是曲妥珠单抗，DM1 是一种抗微管药物，其效能是紫杉醇的 400 倍，平均每个 T 携带 3.5 个 DM1，T-DM1 与 HER2 识别后，DM1 将进入细胞并杀伤细胞从而发挥作用。而小分子药物则是进入细胞膜，阻断相应的合成路径从而发挥疗效。

图1.不同 HER2 药物作用靶点差异



资料来源：The Lancet，国元证券研究中心

中美指南均将曲妥珠单抗作为 HER2 过表达乳腺癌和胃癌一线用药。从临床指南来看，美国 NCCN 对于 HER2 阳性乳腺癌首选方案为（1）AC-TH 方案：多柔比星+环磷酰胺+紫杉醇+曲妥珠单抗±帕妥珠单抗；（2）TCH 方案：多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗±帕妥珠单抗。对于 HER2 阳性胃癌，NCCN 同样要求曲妥珠单抗可与顺铂+5-FU 联用作为首选。国内《HER2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识（2019 版）》同样要求对于 HER2 阳性乳腺癌，曲妥珠单抗联合其他疗法是一线治疗方案。目前曲妥珠单抗推荐用药周期为 1 年（52 周）。

表3.HER2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识（2019 版）

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
HER-2 阳性乳腺癌术前治疗	1.含曲妥珠单抗的方案 2.优先选择含紫杉类的方案	1. TH+P(1A) 2. TCbH(1A) 3. AC-TH(1B) 4.以 TH 为基础的其他方案（2B）	

表3.HER2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识（2019 版）

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐	
HER-2 阳性乳腺癌的辅助治疗	有高危因素：1.N1 及以上；2.或 T2 及以上且合并其他危险因素	AC-TH(1A) TCbH(1B)	AC-TH+P(1B)	化疗后再用 H (2B)
	具备 1.肿瘤≤2cm；2.淋巴结阴性	TC+H(2A)	Wth(2B)	化疗后再用 H (2B)
HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗	HR 阳性且不耐受化疗或无需化疗		H+内分泌治疗 (2B)	
	抗 HER-2 一线治疗	TXH(1A)	1.TH+P(1A) 2.TH+P(1B) 3.NH(2A) 4.XH (2A)	TCbH
	抗 HER-2 二线治疗	LX(1A)	1.吡咯替尼联合卡培他滨 (2A) 2.T-DM1 (1A)	1.TKI+其他化疗 (2B) 2.HL (2B) 3.H+更换化疗药 (2B)

资料来源：《CSCO 乳腺癌诊疗指南（2019 版）》，国元证券研究中心

注：A：蒽环类：包括表柔比星、吡柔比星、多柔比星；C：环磷酰胺；T：紫杉类，包括紫杉醇、多西他赛、白蛋白紫杉醇；Cb：卡铂；X：卡培他滨；N：长春瑞滨

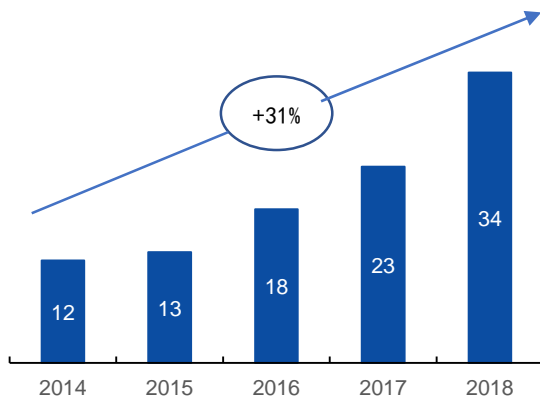
靶向 HER-2 药物 H：曲妥珠单抗；P：帕妥珠单抗；L：拉帕替尼

TKI：酪氨酸激酶抑制剂，包括拉帕替尼和吡咯替尼

1.2 曲妥珠单抗 2018 年市场销售额达 34 亿元

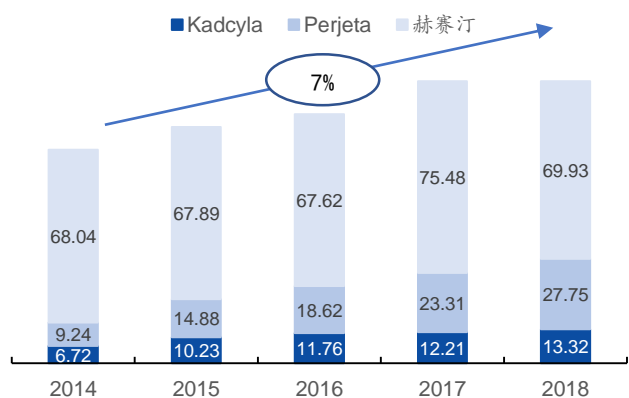
价格谈判后曲妥珠单抗销售额实现快速增长，全球市场面临生物类似药竞争威胁。2017 之前，由于曲妥珠单抗尚未纳入医保范围，且定价较高，因此可承担的患者数量较少，整体的销售额也在 10 亿元左右。2017 年通过价格谈判纳入医保后，曲妥珠单抗的销售额实现迅速增长，2018 年总销售额达 34 亿元，同比增长 48%，预计未来曲妥珠单抗单品的销售额将进一步增长。从全球市场来看，原研赫赛汀近年来销售增长乏力，主要原因为生物类似药的替代率不断提升，2018 年整体销售额呈现下滑趋势，而帕妥珠单抗和 Kadcyra 目前仍保持较好的增长态势。

图2.2014-2018 中国曲妥珠单抗销售额（单位：亿）



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

图3.2014-2018 全球 HER2 单抗销售额（单位：亿美元）



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

1.3 曲妥珠单抗市场空间约 150 亿元

(A) 年治疗费用测算：按照标准算法，乳腺癌患者每年需 9.88 万元治疗费用，胃癌患者每年需 10.78 万元治疗费用。

假设：

(1) 根据《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》和《3846 例乳腺癌流行病学及临床病理学分析》，我国每年新确诊乳腺癌患者数量为 30.4 万人，其中约 32.76% 的病人处在 I 期，45.25% 处在 II 期，20.49% 处在 III 期，1.5% 处在 IV 期，其中 III 期和 IV 已成为转移性乳腺癌。我国每年新确诊胃癌患者为 40.3 万人，其中 70% 左右为晚期患者。

(2) 根据专家共识，20~30% 的乳腺癌和 12%-13% 的胃癌为 HER2 阳性。

(3) 假设乳腺癌患者平均体重为 55kg（全国成年女性平均体重），胃癌患者平均体重为 60kg（全国成年人平均体重）。

(4) 目前曲妥珠单抗已经谈判经入国家医保乙类，谈判定价为 7600 元（440mg），降幅达 65%。

(5) 根据临床试验结果，赫赛汀最佳使用期限为 1 年，治疗方案为联合化疗，因此采取每三周注射一次的方式，共需 18 次。

(6) 以下测算结果为曲妥珠单抗理论市场空间，仅考虑适用人群市场，未考虑药物渗透率。

表4.曲妥珠单抗市场规模测算

	早期乳腺癌	转移性乳腺癌	胃癌
年新增患者数量（万人）		30.4	40.3
分期比例	78.01%	21.99%	70%
HER2 阳性率	~25%	~25%	~12.5%
适用人群	5.92	1.67	3.53
曲妥珠治疗方案	初始：8mg/kg；维持：每 3 周一次，6mg/kg		
假设成人体重（kg）	55		60
初始剂量	440mg		480mg
维持剂量	330mg		360mg
年支数	18		19
年治疗费用（元）	136800		144400
原研市场规模（亿元）	103.97		50.97

资料来源：《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》，《3846 例乳腺癌流行病学及临床病理学分析》，国元证券研究中心

(B) 曲妥珠单抗单产品年市场空间测算：

在谈判价格体系下，2018 年曲妥珠单抗市场渗透率在 22% 左右，若渗透率进一步提升至 50%，市场空间将达到 77.47 亿元。

国产通过差异化定价提升产品市场渗透率，若相对于原研降价 30%，则在 15% 的渗

透率情况下，年销售额将达到 16.27 亿元。

表5.曲妥珠单抗市场空间测算（乳腺癌+胃癌，单位：亿元）

		产品渗透率							
		15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%
产品与 原研相 比降价 幅度	0%	23.24	30.99	38.74	46.48	54.23	61.98	69.72	77.47
	10%	20.92	27.89	34.86	41.83	48.81	55.78	62.75	69.72
	15%	19.76	26.34	32.93	39.51	46.10	52.68	59.27	65.85
	20%	18.59	24.79	30.99	37.19	43.38	49.58	55.78	61.98
	25%	17.43	23.24	29.05	34.86	40.67	46.48	52.29	58.10
	30%	16.27	21.69	27.11	32.54	37.96	43.38	48.81	54.23
	35%	15.11	20.14	25.18	30.21	35.25	40.28	45.32	50.36
	40%	13.94	18.59	23.24	27.89	32.54	37.19	41.83	46.48
	45%	12.78	17.04	21.30	25.57	29.83	34.09	38.35	42.61
	50%	11.62	15.49	19.37	23.24	27.11	30.99	34.86	38.74

资料来源：国元证券研究中心

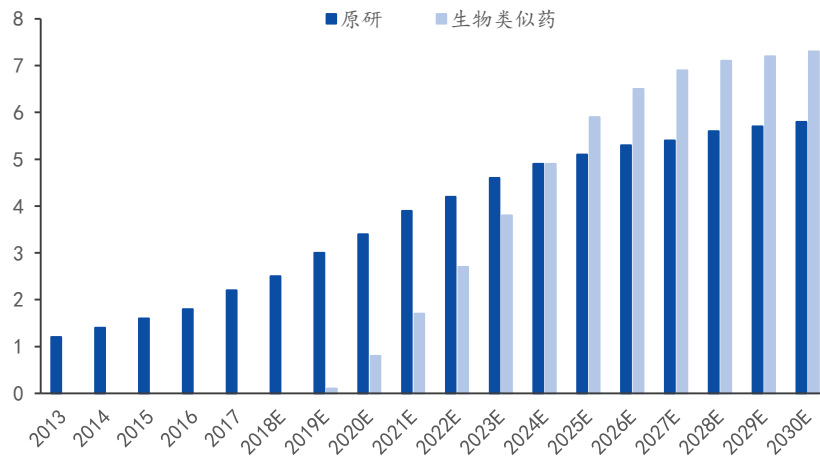
表6.曲妥珠单抗市场空间测算（乳腺癌，单位：亿元）

		产品渗透率							
		15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%
产品与 原研相 比降价 幅度	0%	11.85	15.80	19.75	23.71	27.66	31.61	35.56	39.51
	10%	10.67	14.22	17.78	21.33	24.89	28.45	32.00	35.56
	15%	10.07	13.43	16.79	20.15	23.51	26.87	30.22	33.58
	20%	9.48	12.64	15.80	18.96	22.12	25.29	28.45	31.61
	25%	8.89	11.85	14.82	17.78	20.74	23.71	26.67	29.63
	30%	8.30	11.06	13.83	16.59	19.36	22.12	24.89	27.66
	35%	7.70	10.27	12.84	15.41	17.98	20.54	23.11	25.68
	40%	7.11	9.48	11.85	14.22	16.59	18.96	21.33	23.71
	45%	6.52	8.69	10.86	13.04	15.21	17.38	19.56	21.73
	50%	5.93	7.90	9.88	11.85	13.83	15.80	17.78	19.75

资料来源：国元证券研究中心

据弗若斯特沙利文测算，中国赫赛汀生物类似药市场至 2030 年将达 70 亿元。近年来乳腺癌发病率不断提高，未来随着健康意识的提升，赫赛汀作为乳腺癌一线用药，其渗透率必将上升，而生物类似药在有竞争力的价格下，整体市场增长率必将快于原研药物，因此弗若斯特沙利文测算，首个曲妥珠单抗类似物将于 2019 年上市销售，随后其销售额将迅速增长，至 2030 年，整个曲妥珠单抗市场将突破 130 亿元，其中生物类似药占比 56%左右。

图4.中国市场赫赛汀原研和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

1.4 国内 HER2 单抗在研情况

目前国内 HER2 主要以曲妥珠单抗类似物为主，三生国建和复宏汉霖已提交上市申请，安科生物、海正药业、嘉和生物、正大天晴、华兰基因和上海生物制品 6 家厂商进入临床 3 期。此外，百奥泰的 ADC 药物也已进入临床 3 期，安科生物的曲妥珠单抗类似物预计 2019 年年底完成临床，2020 年报产。

表7.国内 HER2 靶点单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
曲妥珠单抗类似药				
赛普汀	三生国健	待现场核查	HER2 阳性乳腺癌	2018.9
HLX02	复宏汉霖	排队待审批	HER2 阳性乳腺癌	2019.4
安瑞泽	海正药业	3 期	HER2 阳性转移性乳腺癌	2018.4
重组抗 HER2 人源化单克隆抗体	安科生物	3 期	HER2 阳性转移性乳腺癌	2019.5
GB221	嘉和生物	3 期	HER2 阳性转移性乳腺癌	2018.4
TQ-B211	正大天晴	3 期	HER2 阳性乳腺癌	2018.10
HL02	华兰基因	3 期	HER2 阳性转移性乳腺癌	2019.4
重组抗 HER2 人源化单克隆抗体	上海生物制品	3 期	HER2 阳性乳腺癌	2019.6
CMAB809	迈博太科	1 期	HER2 阳性乳腺癌	2019.5
WLB301	深圳万乐	1 期	HER2 阳性乳腺癌	2018.12
重组抗 HER2 人源化单克隆抗体	齐鲁制药	1 期	HER2 阳性乳腺癌	2014.5
帕妥珠单抗类似药				
LZM005	丽珠单抗	1 期	HER2 阳性乳腺癌	2017.9
HS627	北京天广实、海正药业	1 期	HER2 阳性乳腺癌	2018.4
QL1209	齐鲁制药	1 期	HER2 阳性乳腺癌	2018.12
帕妥珠单抗注射液	正大天晴	1 期	HER2 阳性乳腺癌	2019.4

表7.国内 HER2 靶点单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
其他 HER2 一类新药				
B002(曲妥珠单抗+帕妥珠单抗组合)	上海医药	1 期	HER2 阳性转移性乳腺癌	2018.9
HLX22	复宏汉霖	1 期	HER2 阳性转移性乳腺癌	2019.4
GB235	嘉和生物	批准临床		2017.8

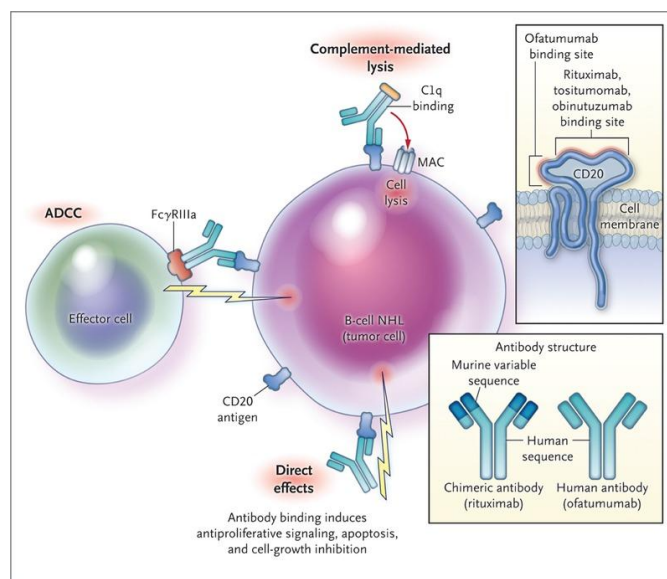
资料来源: China Drug Trials, Insight, 国元证券研究中心

2. CD20——淋巴瘤特异性靶点

2.1 CD20 上市品种介绍

CD20 (Cluster of Differentiation 20) 是一种位于 B 细胞表面的分化抗原蛋白，由 MS4A1 基因编码。CD20 仅出现于 B 细胞和成熟 B 细胞表面，在其他血干细胞、血浆细胞和其他正常组织中不表达。CD20 会在 B 细胞淋巴瘤等的肿瘤细胞中也会表达，因此它是淋巴瘤、白血病等疾病治疗的重要靶点。CD20 单抗发挥作用的途径主要有两种：(1) 抗体结合位点可与 B 细胞淋巴瘤表面的 CD20 结合，而另一端结合吞噬细胞或者杀伤细胞，从而诱导巨噬细胞或杀伤细胞消灭肿瘤细胞；(2) 单抗与 B 细胞表面 CD20 结合后，可活化补体，从而使补体杀伤肿瘤细胞。

图5.CD20 单抗药物消灭肿瘤细胞原理



资料来源：The new England journal of medicine，国元证券研究中心

FDA 共批准 6 种 CD20 单抗，利妥昔单抗是获批适应症最多的品种。利妥昔单抗上市于 1997 年，在临床和商业化上取得了巨大的成功，目前获批 5 种适应症，2017 年全球销售额达到 74 亿瑞士法郎，而在利妥昔单抗之后，各公司也就 CD20 靶点展开相应研究，目前 CD20 单抗已从鼠源单抗逐渐发展至人源化单抗和全人源单抗。

- 鼠源单抗中，替伊莫单抗和托西莫单抗均为放射免疫药物，对人体的伤害较强，目前托西莫单抗已退市，替伊莫单抗销售规模也较小。
- 人源化单抗目前主要有阿妥珠单抗和奥瑞珠单抗，均为罗氏研发上市。阿妥珠单抗在大 B 细胞淋巴瘤的临床试验中疗效与利妥昔单抗相似，但副作用较大，在滤泡型淋巴瘤中存在一定优势，在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 中存在显著治疗优势，因此产品 2013 年获批 CLL，2017 年获批晚期滤泡型淋巴瘤。奥瑞珠单抗则主要运用于多发性硬化症。
- 全人源单抗目前上市的是奥法木单抗，目前仅获批 CLL，在其他淋巴瘤的治疗上并没有体现出显著优势，因此目前的销售规模也较小。

表8.中美获批的 CD20 抗体类药物

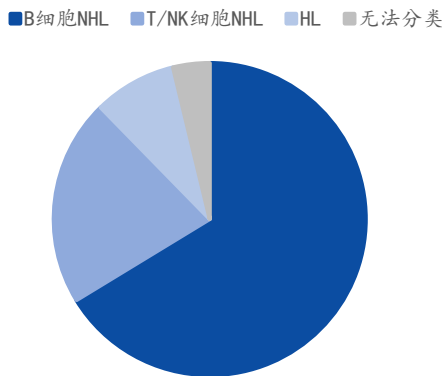
	美罗华	Zevalin	Bexxar	Arzerra	Gazyva /Gazyvaro	Ocrevus
通用名	利妥昔单抗 Rituximab	替伊莫单抗 Ibritumomab	托西莫单抗 Tositumomab	奥法木单抗 Ofatumumab	阿妥珠单抗 Obinutuzumab	奥瑞珠单抗 Ocrelizumab
公司	罗氏	Biogen Idec	Corixa & GSK	Genmab & GSK	罗氏	罗氏
结构	嵌合 IgG1	鼠源 IgG1	鼠源 IgG2a	全人源 IgG1	人源化 IgG1	人源化 IgG1k
FDA 获批时间	1997	2002	2003	2009	2013	2017
适应症	非霍奇金淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病, 类风湿性关节炎、Wegener 氏肉芽肿、寻常型天疱疮	非霍奇金淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤	慢性淋巴细胞白血病	慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤	多发性硬化症
2018 年全球销售额 (单位: 亿)	52	/	已退市	5	4	24
NMPA 获批时间	2000	/	/	/	/	/
NMPA 获批适应症	FL、DLBCL	/	/	/	/	/
2018 年中国销售额 (亿元)	25	/	/	/	/	/

资料来源: FDA, NMPA, 国元证券研究中心

注: 全球销售额 Roche 为瑞士法郎, 其余为美元

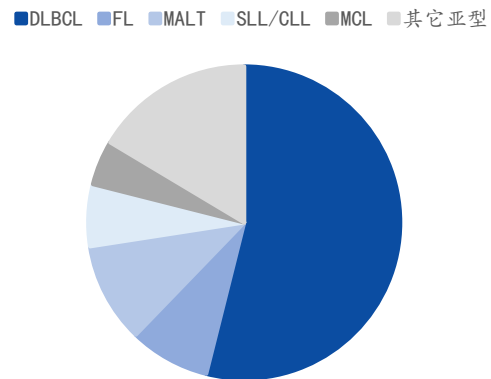
利妥昔单抗联合化疗是 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的一线治疗方案。综合细胞起源、形态学、免疫表型、遗传特征及临床特征, 恶性淋巴瘤可分为前驱细胞淋巴瘤和成熟细胞淋巴瘤, 成熟淋巴细胞淋巴瘤主要分为霍奇金淋巴瘤、B 细胞非霍奇金淋巴瘤和 T/NK 细胞非霍奇金淋巴瘤, 其中 B 细胞非霍奇金淋巴瘤最为常见, 国内占比达 66%。可分为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、边缘区淋巴瘤 (MZL)、小淋巴细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病 (SLL/CLL)、伯基特淋巴瘤 (BL) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 等多种亚型。其中 DLBCL 是最常见的, 在 B 细胞 NHL 中占比 54% 左右。目前国内和美国 NCCN 均将利妥昔单抗联合化疗作为一线治疗方案, DLBCL 治疗方案为 R-CHOP (利妥昔单抗+环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) 治疗 8 个周期 (每 21 天为 1 个周期), HL 治疗方案为 R-CVP (利妥昔单抗+环磷酰胺、长春新碱、强的松) 治疗 8 个周期。

图6.淋巴瘤各类型占比



资料来源:《中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心病例 10002 例分析》,国元证券研究中心

图7.B 细胞 NHL 各亚型占比

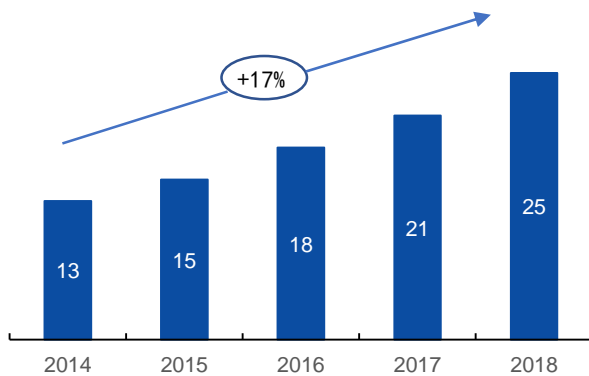


资料来源:《中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心病例 10002 例分析》,国元证券研究中心

2.2 利妥昔单抗 2018 年市场销售额 25 亿元

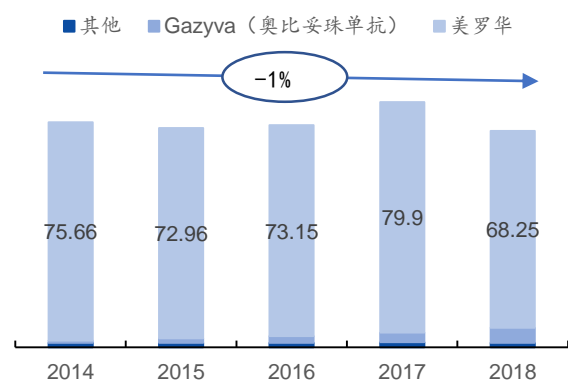
价格谈判后利妥昔单抗销售额实现稳定增长,全球市场在生物类似药竞争下销售额下滑。利妥昔单抗近年来国内销售额稳定增长,年复合增长率 17%,2018 年市场销售额达 25 亿元。从全球市场来看,利妥昔单抗仍是该靶点最大的品种,在生物类似药的竞争下,原研美罗华销售规模开始下滑。

图8.2014-2018 中国利妥昔单抗销售额 (单位: 亿)



资料来源: IQVIA, 国元证券研究中心

图9.2014-2018 全球 CD20 单抗销售额 (单位: 亿美元)



资料来源: IQVIA, 国元证券研究中心

复宏汉霖生物类似药定价较原研低 18%, 目前逐步进入市场放量。复宏汉霖的首个生物类似药自 2019 年 2 月, 国内首个生物类似药——汉利康获批上市, 也正式揭开我国国产生物类似药的帷幕。在上市之初, 汉利康定价 1648 元 (10ml: 0.1g), 同规格相比原研低 28%, 但罗氏拥有 10ml: 0.1g 和 50ml: 0.5g 两个规格, 对于一般病人而言, 单次使用需 600mg 剂量, 相较之下原研需 10161 元, 类似药需 9888 元, 价格优势不大, 因此目前复宏汉霖将其生物类似药再次降价, 定为 1389 元, 单次使用需 8334 元, 相较原研降价 18%, 以期换取更高的市场份额。

表9.利妥昔单抗原研和生物类似药定价对比

规格	罗氏		复宏汉霖	
	10ml:0.1g	50ml:0.5g	10ml:0.1g	
中标价	2294.44	7866.26	1648/1640	1389 (新调价)
单位价格 (元/mg)	22.94	15.73	16.48/16.40	13.89
单次使用费用 (60kg, 165cm 体重患者, 单次使用 600mg)	10160.7		9888/9840	8334
降幅	/		2.68%/3.16%	17.98%
中标省份	四川/湖北/西藏/安徽/海南/青海/广西/黑龙江/河北/山西/贵州/陕西/天津/山东/广东/甘肃/浙江/北京/吉林		四川/上海/广西/陕西/吉林	

资料来源：药智网，国元证券研究中心

2.3 利妥昔单抗市场空间约在 50 亿元

(A) 年治疗费用测算：按照标准算法，DLBCL 患者每年需 8.57 万元治疗费用，FL 患者治疗三年分别需 12.31、6.96 和 2.14 万元治疗费用，复发的 FL 患者每年需 4.28 万元。

假设：

(1) 根据《2015 中国癌症统计》，我国每年新确诊淋巴瘤患者数量为 8.82 万人。根据《中国淋巴瘤亚型分布：国内多中心病例 10002 例分析》，其中 35.75% 为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)，10.89% 为滤泡性淋巴瘤 (FL)，年新增患者人数分别为 3.14 万人和 0.96 万人。

(2) 根据专家共识，基本所有 B 细胞非霍奇金淋巴瘤均为 CD20 阳性，存在极少数阴性情况，本次测算中按 100% 比例计算。

(3) 假设淋巴瘤患者平均体重为 60kg，平均身高为 165cm，则按公式 $BSA (m^2) = 0.0061 \times \text{身高} (cm) + 0.0128 \times \text{体重} (kg) - 0.1529$ 和推荐剂量 $= 375mg/m^2$ 计算，需 608mg，利妥昔单抗的两个剂型分别为 100mg 和 500mg，因此假设每次需要两个剂型各一份。

(4) 目前利妥昔单抗已经谈判经入国家医保乙类，谈判定价为 2418 元 (10ml: 100mg)，8289.9 元 (50ml: 500mg)，降幅分别为 34% 和 52%。

(5) FL 患者需进行两年的维持治疗，因此对 FL 患者分成三类考虑，分别为首次确诊治疗，上一年维持治疗和上两年维持治疗患者，年使用支数分别为 11、7 和 2。

(6) FL 患者两年内复发率为 20%，因此推算复发的 FL 患者为 0.19 万人。

表10.利妥昔单抗年治疗费用和患者人群

	DLBCL	FL			复发患者
		初次治疗	维持治疗 (t-1)	维持治疗 (t-2)	
年新增患者数量 (万人)	3.14		0.96		0.19
CD20 阳性率			接近 100%		
适用人群	3.14		0.96		0.19
利妥昔治疗方案	结合 CHOP, 每周期(21 天) 给药一次, 共 8 次	化疗: 结合 CVP 每周期 (21 天) 一次, 共 8 次;	维持: 每 8 周一次, 共 12 次。		每周一次, 共 4 次
单次剂量		假设按成人标准身高 165cm, 体重 60kg, 则需约 600mg 剂量			
单次治疗费用 (元)			10707.9		
年使用支数	8	8+3	7	2	4
年治疗费用 (元)	85663.2	117786.9	74955.3	21415.8	42831.6
市场规模(亿元)	26.90	11.31	7.20	2.06	0.81
总规模 (亿元)			48.27		

资料来源:《2015 中国癌症统计》,《中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心病例 10002 例分析》, 国元证券研究中心

(B) 利妥昔单抗单产品年市场空间测算:

在谈判价格体系下, 20%的渗透率对应 11.31 亿元的市场空间, 若渗透率进一步提升至 50%, 市场空间将达到 28 亿元。

国产通过差异化定价提升产品市场渗透率, 若相对于原研降价 20%, 则在 20%的渗透率情况下, 年销售额为 9 亿元, 由于 B 细胞非霍奇金淋巴瘤年新发患者数量较少, 因此利妥昔单抗的销售规模扩大依赖于适应症的拓宽和渗透率的上升。

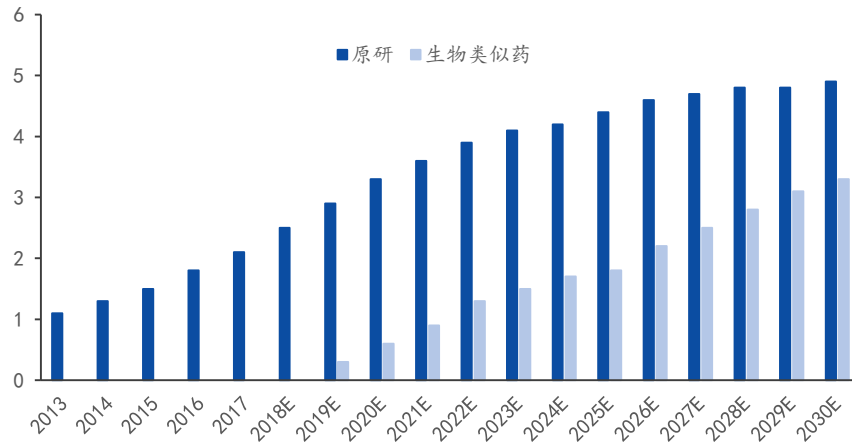
表11.利妥昔单抗不同降幅和产品渗透率对应市场空间 (单位: 亿元)

		产品渗透率					
		20%	30%	40%	50%	60%	70%
产品与原研 相比降价幅 度	0%	9.65	14.48	19.31	24.14	28.96	33.79
	10%	8.69	13.03	17.38	21.72	26.07	30.41
	15%	8.21	12.31	16.41	20.51	24.62	28.72
	20%	7.72	11.58	15.45	19.31	23.17	27.03
	25%	7.24	10.86	14.48	18.10	21.72	25.34
	30%	6.76	10.14	13.52	16.89	20.27	23.65
	35%	6.28	9.41	12.55	15.69	18.83	21.96
	40%	5.79	8.69	11.58	14.48	17.38	20.27

资料来源: 国元证券研究中心

据弗若斯特沙利文测算, 中国美罗华生物类似药市场至 2030 年将达 48 亿元。美罗华是 B 细胞非经典霍奇金淋巴瘤的一线用药, 且替代竞争产品较少, 因此在医保覆盖的助力下, 其渗透率也将保持较快增长。据弗若斯特沙利文测算, 首个美罗华单抗类似物将于 2019 年上市销售, 随后其销售额将迅速增长, 至 2030 年, 整个曲妥珠单抗市场将达到 82 亿元, 其中生物类似药占比 40%左右。

图10. 中国市场美罗华原研和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

2.4 国内 CD20 单抗在研情况

目前国内利妥昔单抗生物类似物研发格局竞争激烈，复宏汉霖的首个生物类似药汉利康已获批上市，信达生物提交上市申请，另有 7 家进入临床 3 期。目前复宏汉霖的利妥昔单抗类似物汉利康于 2019 年 2 月获批上市，是国内首个上市的国产生物类似药，类风湿性关节炎（RA）也进入临床 3 期，RA 患者群数量达，但单抗药物产品渗透率低，复宏汉霖的利妥昔单抗将同阿达木单抗、英夫利昔单抗以及依那西普等抗体融合蛋白共同竞争。此外信达生物已报产，正大天晴、南京优科、喜康、上海生物制品、海正药业、神州细胞和华兰基因也已进入临床 3 期。

总体而言，利妥昔单抗国内患者数量有限，总体产品天花板较低，因此未来竞争将较为激烈。

表12. 国内 CD20 单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
利妥昔单抗类似药				
汉利康	复宏汉霖	获批上市	NHL: R/R FL; CD20+ III-IV 期 FL; CD20+ DLBCL	2019.2
		3 期	类风湿性关节炎	2018.8
利妥昔单抗	信达生物	上市申请	NHL	2019.7
TQB2303	正大天晴	3 期	DLBCL	2018.12
GB241	南京优科/嘉和生物	3 期	DLBCL	2018.11
JHL1101	喜康	3 期	DLBCL	2018.9
		1 期	CD20+ B 细胞淋巴瘤	2018.10
重组人鼠嵌合抗 CD20 单抗	上海生物制品	3 期	DLBCL	2019.7

表12.国内 CD20 单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
HS006	海正药业、北京天广实	3 期	DLBCL	2018.7
		1/2 期	复发惰性 CD20 阳性 B 细胞 NHL	2016.8
SCT400	神州细胞	3 期	DLBCL	2016.6
HL03	华兰基因	3 期	DLBCL	2019.4
重组抗 CD20 人鼠嵌合单抗	三生国建	1 期	CD20 阳性的 B 细胞 NHL	2018.11
MRG001	上海美雅科	1 期	复发/难治 CD20 阳性 B 细胞性 NHL	2019.5
LZM002C	丽珠单抗	1 期	NHL	2017.9
H02	山东新时代	1 期	CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤	2017.9
TRS005	浙江特瑞思	1 期	CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤	2018.11
WLB-302	深圳万乐	1 期	NHL	2019.1
重组抗 CD20 单克隆抗体	成都金凯、信立泰、天津博发	已发件		2013.12
利妥昔单抗注射液	印度瑞迪博士	IND		2018.10
其他				
奥法妥木单抗注射液	GSK	3 期	复发性 FL	2016.6
BAT4306F	百奥泰	1 期	复发/难治 CD20 阳性 B 细胞性 NHL	2018.9
MIL62	北京天广实	1 期	复发/难治 CD20 阳性 B 细胞性 NHL	2017.9
重组抗 CD20 人源化单抗	上海医药	1a 期		2018.3
HSK-III-001 注射液	海思科	批准临床		2015.2
注射用替伊莫单抗	美国英创远达	IND		2017.7

资料来源：China Drug Trials, Insight, 国元证券研究中心

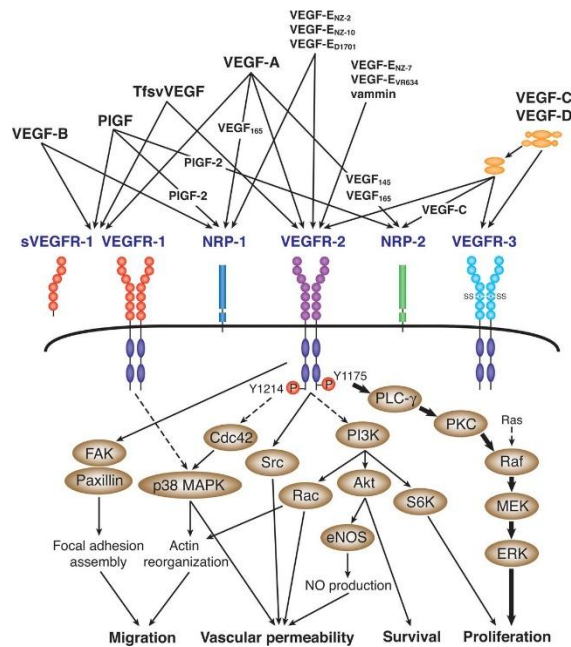
3. VEGF——靶点大分子和小分子药物种类繁多

3.1 VEGF 上市品种介绍

血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）是一类刺激新生血管生成的信号蛋白，它能够增强内皮细胞生存能力，促进有丝分裂，诱导毛细血管芽新生，增加微血管通透性，促进细胞迁移和抑制凋亡等多种功能。VEGF 与细胞膜上相应受体 VEGFR（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor）特异性结合从而发挥作用，VEGF 还可以与其受体结合形成复杂的网络信号传导系统，从而调节生物体内脉管系统的发生和发展，并参与调节多种生理病理。VEGFs 根据其不同亚型主要可分为五种蛋白质异构型，VEGFR 也有五种，分别为 VEGFR1(Flt1)、VEGFR2(KDR/Klk1)、VEGFR3(Flt4)、NP1 和 NP2。

正常情况下，由于血管生长停止，VEGF 及其受体表达较低，仅用于维持正常血管密度和基本渗透功能。肿瘤的生长必须要血管不断供应养分，因此癌基因的激活、突变或抑癌基因的失活都会导致 VEGF 及其受体的大量表达。当实体肿瘤处于低氧、低 pH 和高压力环境中时，肿瘤细胞可表达和分泌 VEGF-1 和 VEGF-2，VEGF 受体通过激活 RAS-RAF-MEK-ERK 和 PI3K 激酶途径，酪氨酸激酶发生磷酸化，通过介导血管通透性增加、内皮细胞增殖、游离及稳定的信号通路活化，诱导内皮细胞增加表达各种组织因子、尿激酶、组织血浆酶原激活剂和基质金属蛋白酶，参与心血管的生成。

图11.VEGF 及其受体代谢途径



资料来源：Clinical science，国元证券研究中心

以 VEGF(R)为靶点的药物主要可以分成三类，分别为抗肿瘤大分子药物，眼科大分子药物和抗肿瘤小分子药物。其主要治疗差异在于大分子药物在细胞外与相应受体

结合，从而竞争性抑制血管内皮生长因子的信号传导，阻断新生细胞生长，从而达到消灭病理细胞的作用。而小分子药物多为多位点激酶抑制剂，他们进入细胞内部，和不同的代谢位点结合，从而阻断蛋白合成途径，达到治疗效果。同时虽然都是以 VEGF(R) 为靶点，但不同适应症的药物，其阻断路径和给药方式也大相径庭，眼科大分子药物主要通过眼内注射的方式直达病理细胞，从而达到治疗目的；大分子靶向抗癌药通过静脉注射的方式进行，而小分子靶向药则是通过口服的方式。

多位点小分子药物上市数量多，适应症以肝癌、NSCLC 等为主。从上市情况来看，基于 VEGF 和其他位点的小分子药物上市品种较多，索拉菲尼和舒尼替尼均获批多种肿瘤的一线用药，因此销售规模较大，均在 10 亿美元以上，而其他小分子药物目前销售规模均不超过 10 亿美元。中国自主研发和上市了三种 VEGF 的小分子药物，分别为恒瑞医药的阿帕替尼，正大天晴的安罗替尼以及和记黄埔的呋喹替尼，阿帕替尼获批胃癌和非小细胞肺癌的三线治疗，产品上市后放量迅速，2017 年销售额近 14 亿人民币，安罗替尼和呋喹替尼均为 2018 年上市的新药物，安罗替尼获批非小细胞肺癌三线治疗，呋喹替尼获批结直肠癌三线治疗。

表 13. 全球上市的 VEGFR 相关小分子靶向药

通用名	英文名	厂商	靶点	获批时间		适应症	
				FDA	NMPA	FDA	NMPA
索拉菲尼	Sorafenib	Onyx/Bayer	Kit/FLT-3/RET/PTC/VEGFR123/PD GFR-β/Raf	2005	2006	肝癌、肾癌、 甲状腺癌	肝癌、肾癌 (1L)
舒尼替尼	Sunitinib	辉瑞	PDGFR-α、β/VEGFR1、2、 3/FLT-3/CSF1R/RET/KIT	2006	2007	肾癌、胃肠道 间质瘤、胰腺 神经内分泌 肿瘤	肾癌、胃肠道间 质瘤 (2L)
普纳替尼	Ponatinib	Ariad	FGFR/VEGFR/KIT/RET/FLT3/PDGF R	2012	/	CML、Ph+ ALL	/
凡德替尼	vandetanib	阿斯利康	EGFR/VEGFR/RET/TIE2/EPH/BRK	2011	/	甲状腺癌	/
卡博替尼	cabozantinib	Exelixis	KIT/c-MET/HGFR/AXL/ROS-1/VEG FR1、2、3/TrkB/RET/TIE-2	2012	/	甲状腺癌、肾 癌、肝癌	/
仑伐替尼	Lenvatinib	卫材	VEGFR1、2、 3/FGFR123/PDGFR-α/KIT/RET	2015	2018	甲状腺癌、肾 癌、肝癌	肝癌 (1L)
瑞戈非尼	Regorafenib	Onyx/Bayer	RET/ABL1/Trk-A/DDR2/B-Raf/C-Raf /KIT/PDGFR-α、β/VEGFR1、2、 3/CSF1R/EphA2/FGFR-12/TIE2	2012	/	结直肠癌、胃 肠道间质瘤、 肝癌	/
阿昔替尼	Axitinib	辉瑞	VEGFR1、2、3	2012	2015	肾癌	肾癌 (2L)
帕唑帕尼	Pazopanib	GSK	VEGFR1、2、3/PDGFR-/FGFR-1、 3/KIT/CSF1R	2009	/	肾癌、软组织 肉瘤	/
米喹妥林	Midostaurin	诺华	FLT3/PRK-A/VEGFR-2/PDGFR-A、 PDGFR-β/KIT	2017	/	AML、ASM	/
阿帕替尼	Apatinib	恒瑞医药	VEGFR-2/c-kit/Ret/c-Src	/	2014	/	胃或食管食管结合 部腺癌 (3L)
安罗替尼	Anlotinib	正大天晴	VEGFR-1、2、3/PDGFR-α、	/	2018	/	非小细胞肺癌

表13.全球上市的 VEGFR 相关小分子靶向药

通用名	英文名	厂商	靶点	获批时间		适应症	
				FDA	NMPA	FDA	NMPA
			β /FGFR-1、2、3、4				(3L)
呋喹替尼	Fruquintinib	和记黄埔	VEGFR-1、2、3	/	2018	/	结直肠癌 (3L)
尼达尼布	Nintedanib	BI	PDGFR/FGFR/VEGFR	/	2017	/	特发性肺纤维化

资料来源：FDA, NMPA, 国元证券研究中心

FDA 共批准 3 个 VEGF 单抗和 1 个融合蛋白药物，国内自主研发康柏西普。与小分子药物的激烈竞争相比，目前获批的大分子药物数量并不多。

表14.全球获批上市的 VEGF (R) 相关大分子药物

	贝伐珠单抗	雷莫芦单抗	雷珠单抗	阿柏西普	康柏西普
通用名	安维汀	Cyramza	诺适得	艾力雅	郎沐
公司	罗氏	礼来	罗氏/诺华	再生元/赛诺菲	康弘药业
结构	人源化 IgG1	全人源 IgG1	抗体 Fab 片段	融合蛋白	融合蛋白
FDA 获批时间	2004	2014	2006	2011	/
适应症	CRC(1L), CRC(1L), GBM, RCC, 子宫癌, 上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	胃和胃食管交界腺癌 (2L), NSCLC (2L), 结直肠癌 (2L)	wAMD/RVO/DR/DME/m CNV	wAMD/RVO/DR/D ME	/
2018 年全球销售额 (亿)	68	11	37	67	/
NMPA 获批时间	2009	/	2011	2018	2014
NMPA 获批适应症	转移性结直肠癌、非鳞状非小细胞肺癌	/	wAMD/RVO-ME/DME/C NV	DME/wAMD	wAMD/pmCNV/DME
中国销售额 (亿元)	21	/	/	/	8.82

资料来源：FDA, NMPA, 国元证券研究中心

注：安维汀全球销售额为瑞士法郎，其余为美元

抗肿瘤药物：

(1) 贝伐珠单抗于 2004 年被 FDA 获批上市销售，是第一个也是目前销售规模最大的 VEGF 单抗，贝伐珠单抗在多个癌种都体现出较好的临床获益，成为多个高发恶性肿瘤的一线用药方案，包括结直肠癌和非鳞非小细胞肺癌。此外，在胶质母细胞瘤、肾癌、卵巢癌等领域展现了较好的疗效。2017 年全球销售额达 66.87 亿瑞士法郎。但目前贝伐珠单抗的专利已到期，且已有多款生物类似药获批上市，未来将面对较大的威胁。

(2) 雷莫芦单抗于 2014 年获批上市，其靶点为 VEGFR2，获批胃癌、非小细胞肺癌以及结直肠癌的二线治疗方案，2018 年全球销售额达 11 亿美元。

眼科：

(1) **雷珠单抗**于 2006 年被美国 FDA 获批上市，其主要结构为贝伐珠单抗去掉 Fc 段，保留 Fab 段，因为眼科大分子药物主要通过眼内注射的方式进行，因此罗氏对贝伐珠单抗进行改造，从而使其在眼内有较好的组织穿透性。雷珠单抗目前获批 5 种适应症，包括新生血管湿性年龄相关性黄斑病变 (wAMD)，视网膜静脉阻塞后的黄斑水肿 (RVO)，糖尿病黄斑水肿 (DME)，糖尿病视网膜病变 (DR)，近视性脉络膜新生血管疾病 (mCNV)，是获批适应症最多的药物。在中国目前获批了 wAMD，RVO 和 DME 三种适应症。雷珠单抗单抗由罗氏和诺华负责销售，2018 年实现 67 亿美元销售额，在依那西普上市以后，雷珠单抗面临较大的威胁，收入规模也随之下滑。

(2) **阿柏西普**于 2011 年被美国 FDA 批准上市，主要结构为 VEGF-1 的 D2 区、VEGF-2 的 D3 区与 Fc 段融合，由再生元和拜耳共同负责商业化。阿柏西普目前获批湿性年龄相关性黄斑病变 (wAMD)，视网膜静脉阻塞后的黄斑水肿 (RVO)，糖尿病黄斑水肿 (DME)，糖尿病视网膜病变 (DR)，比雷珠单抗少一个适应症。依那西普与 VEGF 结合时，通过特有的 trap 结构，因此特异性亲和力更强，在治疗的有效性和给药频次上，阿柏西普对比雷珠单抗相比有显著优势，因此上市后形成了对雷珠单抗强有力的威胁，销售规模也随之迅速增长，2018 年实现 67 亿美元收入。依那西普在国内上市较慢，于 2017 年 12 月获批上市，适应症为 DME。

(3) **康柏西普**由康弘药业研发生产，2013 年获 CFDA 批准上市，在抗体结构上，康柏西普与依那西普较为类似，由 VEGF-1 的 D2 区、VEGF-2 的 D3 和 D4 区与 Fc 段融合而成，因此疗效和给药频次均与依那西普相似。康柏西普在国内上市后，对雷珠单抗产生较强的竞争性，产品销售额增长迅速，2018 年实现 8.82 亿的销售规模。目前康柏西普正在美国进行 III 期临床试验，未来有望成为第一个登录欧美市场的国产大分子药物。

图12.四种眼科抗体类药物具体结构



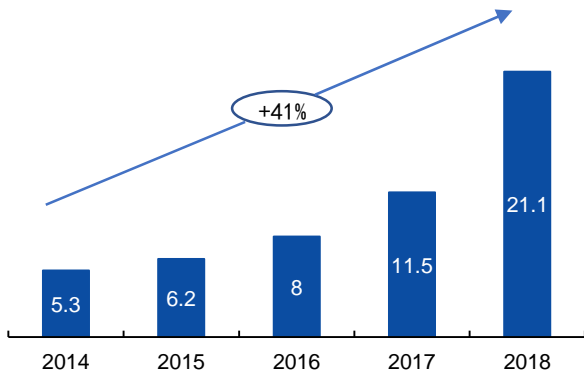
资料来源：生物制药，国元证券研究中心

3.2 贝伐珠单抗 2018 年市场销售额达 21 亿元

贝伐珠单抗在 2017 年进入国家医保后，国内销售额也呈现快速增长的良好趋势，

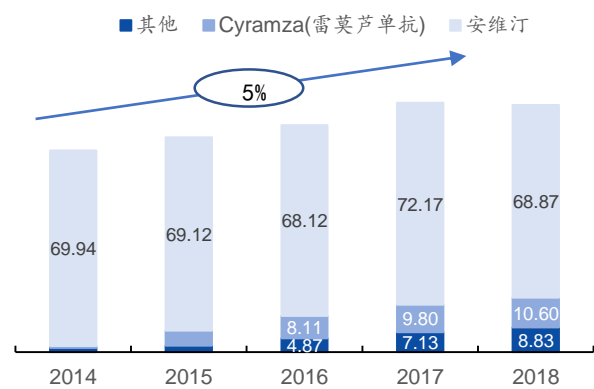
销售额从 2014 年的 5 亿增长至 2018 年的 21 亿，年复合增长率达 41%，由于贝伐珠单抗获批的两个适应症均为国内高发的癌种，预计未来销售额将继续保持快速增长的趋势。从全球市场来看，贝伐珠单抗仍是该靶点最大的品种，但在生物类似药的冲击下销售额逐渐下滑，同时 PD-1 单抗等其他适用于相同适应症的药物的获批也使其市场受影响较大。

图13.2014-2018 中国贝伐珠单抗销售额（单位：亿）



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

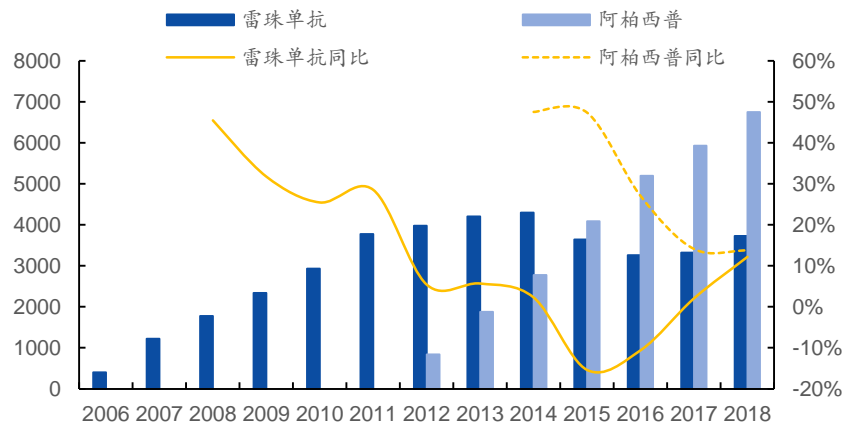
图14.2014-2018 全球 VEGF 单抗销售额（单位：亿美元）



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

全球市场上阿柏西普继续保持领先地位，2018 年销售额达 67.46 亿美元，雷珠单抗销售额达 37.3 亿美元。随着获批适应症增加的进程放缓，阿柏西普销售额增速近年来有所下降，产品销售额天花板逐渐显现。

图15.全球市场雷珠单抗和阿柏西普销售额及预测（单位：百万美元）



资料来源：公司年报，国元证券研究中心

3.3 贝伐珠单抗市场空间约 390 亿元

(A) 年治疗费用测算：按照标准算法，转移性非鳞非小细胞肺癌患者年治疗费用为 10.79 万元治疗费用，转移性结直肠癌患者年治疗费用为 15.54 万元。

假设：

(1) 根据《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》，我国每年新确诊肺癌患者数量为 78.7 万人，结直肠癌患者数量为 38.8 万人。根据《6058 例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析》，国内非小细胞肺癌占比 80%，其中鳞癌占比 75%。

(2) 对于非小细胞肺癌，EGFR/ALK 突变的患者一线用药推荐小分子靶向药，因此排除这部分患者的市场空间，中国患者中约占 50%。

(3) 根据专家共识，初诊晚期肺癌比例约为 55%，初诊晚期结直肠癌比例约为 30%

(4) 假设患者平均体重为 60kg，根据治疗方案，非鳞非小细胞肺癌单次需 900mg，结直肠癌单次需 300mg。

(5) 贝伐珠单抗目前已经谈判进入国家医保乙类，谈判定价为 1998 元(100mg/4ml)，降幅 61.5%。

表 15. 贝伐珠单抗年治疗费用和患者人群

	非鳞非小细胞肺癌	结直肠癌
年新增患者数量 (万人)	73.33	37.63
适用条件	非小细胞肺癌占比 80%，其中非鳞占比 75%，晚期比例 55% (排除 EGFR/ALK 突变患者约 50%)	晚期比例 30%
适用人群 (万人)	12.10	11.29
贝伐珠治疗方案	联合卡铂和紫杉醇，15mg/kg，每三周给药一次，最多共计 6 次	联合 m-IFL 化疗方案，5mg/kg，两周给药一次，直至疾病进展
单次剂量 (mg，按 60kg 体重计算)	900	300
单次治疗费用 (元)	17982	5594
年治疗次数	6	26
年治疗费用 (元)	107892	145444
市场规模 (亿元)	130.55	164.21

资料来源：《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》，《6058 例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析》，FDA，国元证券研究中心

(B) 贝伐珠单抗单产品年市场空间测算：

在谈判价格体系下，非小细胞肺癌靶向药竞争激烈，目前 PD-1 单抗已获批为一线用药，因此贝伐珠单抗市场将进一步受限，但总体来看，国内市场目前渗透率仅 7%，未来仍有较大增长空间，预计 10% 的渗透率可达到 33.94 亿元的市场空间。

国产通过差异化定价提升产品市场渗透率，若相对于原研降价 20%，当在非小细胞肺癌中渗透率达到 10%，市场规模也将达到 14 亿元，当在结直肠癌中渗透率达到 15%，市场空间也将达到 19.7 亿元。总体而言，贝伐珠单抗的适应症患者人数多，整体市场空间增长的潜力十分巨大。

表16.转移性非鳞非小细胞肺癌市场空间测算（单位：亿元）

		产品渗透率					
		5%	10%	15%	20%	25%	30%
产品与原研 相比降价幅 度	0%	8.76	17.52	26.27	35.03	43.78	52.54
	10%	7.88	15.76	23.64	31.53	39.41	47.29
	15%	7.45	14.89	22.33	29.77	37.22	44.66
	20%	7.01	14.01	21.02	28.02	35.03	42.03
	25%	6.57	13.14	19.70	26.27	32.84	39.41
	30%	6.13	12.26	18.39	24.52	30.65	36.78
	35%	5.69	11.39	17.08	22.77	28.46	34.15
	40%	5.26	10.51	15.76	21.02	26.27	31.53

资料来源：国元证券研究中心

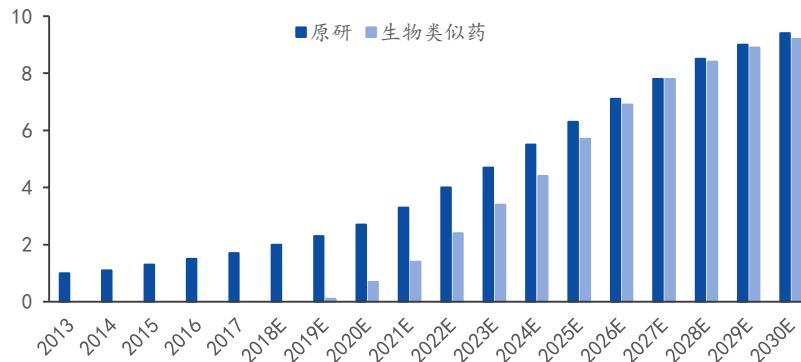
表17.转移性结直肠癌市场空间测算（单位：亿元）

		产品渗透率					
		5%	10%	15%	20%	25%	30%
产品与原研 相比降价幅 度	0%	8.21	16.42	24.63	32.84	41.05	49.26
	10%	7.39	14.78	22.17	29.55	36.94	44.33
	15%	6.98	13.96	20.93	27.91	34.89	41.87
	20%	6.57	13.14	19.70	26.27	32.84	39.41
	25%	6.16	12.31	18.47	24.63	30.79	36.94
	30%	5.75	11.49	17.24	22.99	28.73	34.48
	35%	5.34	10.67	16.01	21.34	26.68	32.02
	40%	4.93	9.85	14.78	19.70	24.63	29.55

资料来源：国元证券研究中心

据弗若斯特沙利文测算，中国安维汀生物类似药市场至2030年将达92亿元。贝伐珠单抗在发病率较高的非鳞非小细胞肺癌和结直肠癌中均作为一线用药推荐使用，且其目前已纳入医保覆盖范围，未来产品渗透率将保持较快的提升速度，且贝伐珠单抗在其他适应症中也具有较好的治疗效果，未来使用范围将进一步扩大，因此产品的市场空间广阔。据弗若斯特沙利文测算，首个贝伐珠单抗类似物将于2019年上市销售，随后其销售额将迅速增长，至2030年，整个贝伐珠单抗市场将达到187亿元，其中生物类似药占比50%左右。

图16. 中国市场安维汀原研和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

3.4 眼科疾病市场空间测算

(A) 年治疗费用测算

假设：

(1) 根据南方所统计，国内 wAMD 患者数量约为 300 万人，DME 患者数量约为 400 万人，RVO 患者数量约为 300 万人，pmCNV 患者数量约为 160 万人。

(2) 根据病理学特征，眼科疾病一般累计双眼，因此在计算时按每人两眼计算。

(3) 雷珠单抗和康柏西普经价格谈判已进入医保覆盖，其中雷珠单抗 5700 元 (10mg/ml, 0.2ml)，康柏西普 5550 元 (10mg/ml, 0.2ml)，分别降价 25%和 17%。阿柏西普 2018 年上市销售，目前定价为 5850 元 (40mg/ml, 0.1ml)。

(4) 雷珠单抗和康柏西普每支剂量可以注射治疗 wAMD、RVO 和 pmCNV 四次，可供两人使用，考虑到国内实际情况，患者测算时假定存在两人拼针使用，阿柏西普每支可供一人双眼使用，因此不考虑拼针。雷珠单抗 DME 适应症每次 0.3mg，一支可供 3 人使用，因此每人每年需使用 4 支。

表18.眼科抗体类药物年治疗费用和患者人群

	wAMD	DME	RVO	pmCNV
患者数量 (万人)	300	400	300	160
相应药品治疗方式				
阿柏西普	2mg/次，前三个月每月一次，之后每两个月一次	2mg/次，前5次每月一次，之后每两个月一次		
康柏西普	0.5mg/次，前三个月每月一次，之后每三个月一次	0.5mg/次，前三个月每月一次，之后每三个月一次		0.5mg/次，前三个月每月一次，之后按需给药
雷珠单抗	0.5mg/次，每月一次	0.3mg/次，每月一次	0.5mg/次，每月一次，推荐不超过6个月	0.5mg/次，每月一次，共3次
年使用数量 (支/人)，眼科疾病一般累计双眼，假设每人需两眼注射				
阿柏西普 (4mg/支)	7	8	12	

表18.眼科抗体类药物年治疗费用和患者人群

	wAMD	DME	RVO	pmCNV
康柏西普 (2mg/支)	6	6		3
雷珠单抗 (2mg/支)	12	12	6	3
年治疗费用 (元)				
阿柏西普	40950	46800		
康柏西普	33300	33300		16650
雷珠单抗	68400	68400	34200	17100

资料来源: FDA, NMPA, 南方所, 国元证券研究中心

(B) 康柏西普市场空间测算:

眼科生物药竞争格局趋于稳定, 产品降价可能性较小, 康柏西普优势显著。目前雷珠单抗和康柏西普均经过价格谈判, 阿柏西普国内定价也与两者量差相不大, 产品格局基本稳定, 未来进一步降价的空间和可能性也较小。目前国内眼科疾病商业化难度主要在于居民对疾病的认识程度不高, 目前雷珠单抗和康柏西普在 wAMD 患者中渗透率均较低, 未来随着医生和患者教育的覆盖面扩大, 产品渗透率有望不断提高。康柏西普在疗效和价格上均有较大优势, 且目前已纳入医保覆盖范围, 未来渗透率有望不断上升。

自降价纳入医保后, 康柏西普效率增长迅速。2018 年康柏西普销售收入 8.82 亿元, 同比增长 42.72%, 考虑到康柏西普 2017 年纳入医保后降价 17.5%, 实际销量增速超过 50%。

拓宽适应症助力产品放量, 康柏西普未来销售额有望超过 30 亿元, 海外临床试验进展顺利。目前康柏西普获批 wAMD、pmCNV 和 DME3 个适应症, RVO 适应症进行 III 期临床, 有望 2020 年获批。此外, 康柏西普在美国的 III 期临床试验获得 FDA 临床试验特别方案评审 (SPA), 全球多中心临床已于近期开展, 海外临床进展稳步推进。

表19.康柏西普市场空间测算 (单位: 亿元)

	康柏西普渗透率							
	0.50%	1%	1.50%	2%	2.50%	3%	3.50%	4%
wAMD	5.00	9.99	14.99	19.98	24.98	29.97	34.97	39.96
DME	6.66	13.32	19.98	26.64	33.30	39.96	46.62	53.28
RVO	5.00	9.99	14.99	19.98	24.98	29.97	34.97	39.96
pmCNV	1.33	2.66	4.00	5.33	6.66	7.99	9.32	10.66
合计	17.98	35.96	53.95	71.93	89.91	107.89	125.87	143.86

资料来源: 国元证券研究中心

3.5 国内 VEGF 单抗及融合蛋白在研情况

国内贝伐珠单抗生物类似药竞争激烈, 齐鲁制药率先报产, 8 个产品进入临床 III 期。由于非小细胞肺癌是国内发病率最高的肿瘤, 贝伐珠单抗作为其一线用药, 生物类似药的相关在研产品数量众多, 且已有 9 个产品进入临床 III 期以后, 预计未来

2-3 年将有多产品获批上市，可能会面临比较激烈的价格战。雷珠单抗、雷莫芦单抗和抗体融合蛋白的在研产品数量较少，且大部分都在临床早期。

表20.国内 VEGF (R) 单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
贝伐珠单抗类似药				
QL1101	齐鲁制药	上市申请	晚期 NSCLC	2018.8
贝伐珠单抗	信达生物	上市申请	晚期 NSCLC	2019.1
		2/3 期	晚期肝癌	2019.1
BAT1706	百奥泰	3 期	晚期 NSCLC	2017.1
TAB008	东曜药业	3 期	晚期 NSCLC	2017.5
HLX10	复宏汉霖	3 期	转移性结直肠癌	2018.3
		3 期	晚期 NSCLC	2019.6
BP102	恒瑞医药	3 期	晚期 NSCLC	2018.3
HL04	华兰基因	3 期	晚期 NSCLC	2018.8
TQ-B2302	正大天晴	3 期	晚期 NSCLC	2018.7
LY01008	山东博安	3 期	晚期 NSCLC	2018.1
SCT510	神州细胞	3 期	晚期 NSCLC	2018.12
重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体注射液	安科生物 (奥赛康转让)	3 期	晚期 NSCLC	2019.4
GB222	嘉和生物	3 期	晚期 NSCLC	2017.12
MIL60	北京天广实	3 期	晚期 NSCLC	2017.8
人源化抗 VEGF 单抗注射液	北京绿竹	1 期		2018.3
HOT-1010	上海华奥泰	1 期		2019.4
重组抗 VEGF 人源化单抗	桂林三金	批准临床		2018.2
重组抗 VEGF 人源化单抗	上海复旦张江	批准临床		2016.4
重组人源化抗 VEGF 单抗	上海康岱	批准临床		2016.5
重组人源化抗 VEGF 单抗	浙江特瑞思	批准临床		2017.3
重组人源化抗 VEGF 单抗	喜康	已发件		2018.4
重组人源化抗 VEGF 单抗	深圳龙瑞	已发件		2016.7
1 类新药途径				
赛伐珠单抗	江苏先声	1 期	卵巢癌	2018.1
		1b 期	转移性结直肠癌	2015.10
hPV19	苏州思坦维	1b 期	晚期实体瘤	2018.3
hPV19 单抗眼用注射液		1 期	wAMD	2018.11
IBI302	信达生物	1 期	wAMD	2019.1
重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体	三生国健	1 期	DME	2019.4
		1/2a 期	wAMD	2018.8
重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体	江苏泰康	1 期	wAMD	2017.6
TAB014	东曜药业	1 期	wAMD	2018.3
BAT5906	百奥泰	1 期	wAMD	2018.10
JY028	北京东方百泰	1 期	wAMD	2018.7

表20.国内 VEGF (R) 单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
重组人源化抗 VEGF 单抗眼用注射液	神州细胞	已发件		2017.9
VEGFR2 单抗				
雷莫芦单抗注射液	礼来	3 期	晚期肝癌	2017.6
		3 期	胃及食管连接部腺癌	2017.1
重组抗 VEGFR2 全人源单克隆抗体	科伦药业	1 期	晚期实体瘤	2018.9
重组抗 VEGFR2 全人源单克隆抗体	北京东方百泰	1a 期	晚期实体瘤	2018.12
HLX12 (雷莫芦单抗类似药)	复宏汉霖	1 期		2019.3
金妥西单抗	长春金赛	1 期	晚期实体瘤	2017.9
BC001	山东步长	1 期	晚期实体瘤	2018.11
重组抗 VEGFR2 全人单抗	齐鲁制药	批准临床		2018.11
HLX06	复宏汉霖	批准临床		2017.7
雷莫芦单抗注射液	正大天晴	已发件		2018.3
重组人血管内皮生长因子受体-抗体融合蛋白				
QL1207	齐鲁制药	3 期	wAMD	2019.5
		1 期	DME	2018.12
KH903	康弘药业	2 期	转移性结直肠癌	2018.9
LY09004	山东博安	1 期	wAMD	2019.6
HB-002M	华博生物	1 期	晚期实体瘤	2018.7
		1 期	wAMD	2018.1
雷珠单抗类似药				
QL1205	齐鲁制药	1 期	wAMD	2018.2
雷珠单抗注射液	上海联合赛尔	批准临床		2017.7
雷珠单抗注射液	中美华东、九源基因	IND		2019.5
重组抗 VEGF 人源化单抗 Fab 片段	杰科生物	IND		2018.5

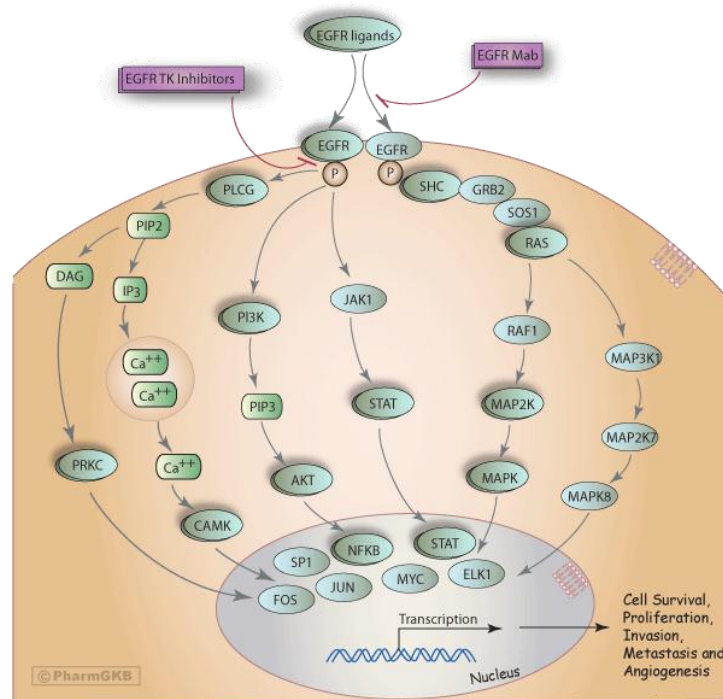
资料来源: China Drug Trials, Insight, 国元证券研究中心

4. EGFR——目前以小分子药物为主

4.1 EGFR 上市品种介绍

EGFR (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是表皮生长因子受体 (HER) 家族成员之一, 由原癌基因 c-erbB1 的编码表达。EGFR 位于细胞膜表面, 通过与配体 (EGF 和 TGF α) 结合来激活, 激活后, EGFR 由单体转化为二聚体, 激活细胞内的激酶通路。EGFR 过表达或过度活化导致的突变已经被证实与许多癌症相关, 包括肺鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤和头部或颈部的上皮性肿瘤。

图17.EGFR 及其配体作用机制



资料来源: Clinical pharmacology and therapeutics, 国元证券研究中心

以 EGFR 为靶点的药物主要为小分子酪氨酸激酶抑制剂, 上市单抗数量较少, 且市场表现一般。目前美国上市的 EGFR 单抗有三种, 分别为西妥昔单抗、帕尼单抗和耐昔妥珠单抗。

- **西妥昔单抗**是人鼠嵌合单抗, 其与受体结合力能力强, 是最开始用于 K-Ras 野生型、EGFR 过表达转移性结直肠癌的一线用药。但与贝伐珠单抗相比, 西妥昔单抗的要求适用人群是 K-Ras 野生型, 适用人群相对受限, 临床研究表明西妥昔单抗和贝伐珠单抗在临床效果中不存在显著差异, 而西妥昔单抗作为嵌合单抗, 免疫原性更大, 因此贝伐珠单抗在副作用上存在一定优势。西妥昔单抗目前获批的适应症也较少, 这也局限了产品的放量。
- **帕尼单抗**是 EGFR 过表达、RAS 野生型转移性结直肠癌的一线用药, 在临床试验中和西妥昔单抗具有相似的表现。

- **耐昔妥珠单抗**的适应症为鳞状非小细胞肺癌，其与化疗的三联方案在 EGFR 阳性的鳞状非小细胞肺癌患者中可延长 PFS 和 OS 期，因此获批一线用药。但因为符合要求的适应症人群数量较少，且仅有 1.6 月的微小生存优势，因此销售规模较小，仅为 0.1 亿美元。
- 国内自主研发产品**尼妥珠单抗**获 CFDA 批准用于晚期鼻咽癌患者，且已纳入医保覆盖范围，但鼻咽癌发病率较低，约每年 6 万人左右。

表21.中美获批的 EGFR 抗体类药物

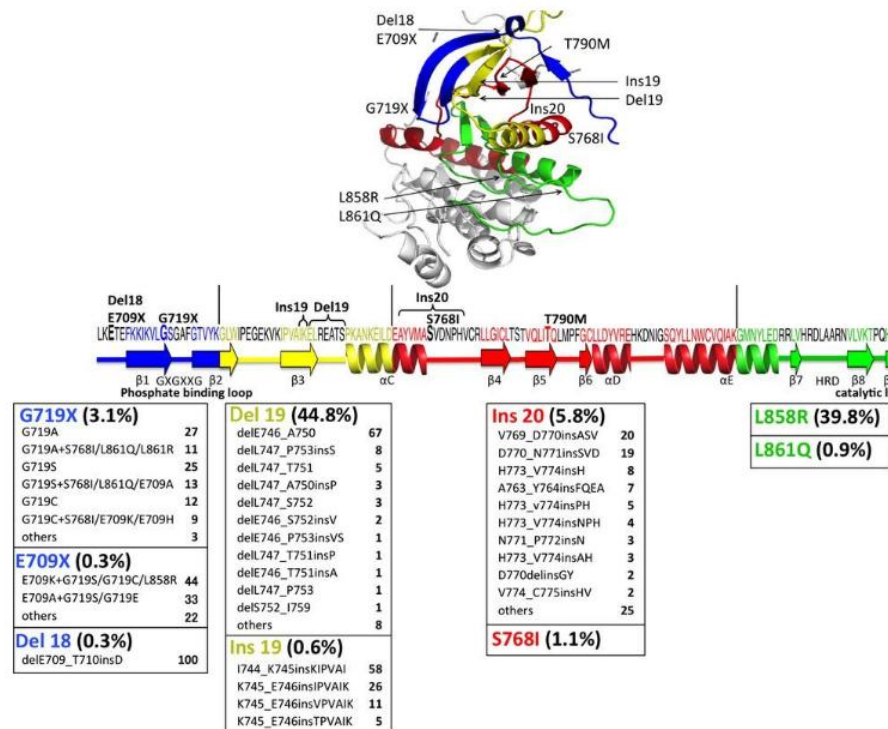
商品名	通用名	公司	类型	FDA 上市时间	适应症
Portrazza	耐昔妥珠单抗	礼来	人 IgG1	2015	鳞状非小细胞肺癌
Vectibix	帕尼单抗	安进	人 IgG2	2006	EGFR 过表达、RAS 野生型结直肠癌
爱必妥	西妥昔单抗	礼来、默克、BMS	嵌合 IgG1	2004	头颈鳞癌，K-Ras 野生型、EGFR 过表达结直肠癌
泰欣生	尼妥珠单抗	百泰生物	人源化 IgG1	/	鼻咽癌

资料来源：NMPA，FDA，国元证券研究中心

注：蓝色底色药物为 NMPA 获批药物

小分子的主要适应症为非小细胞肺癌，竞争激烈，基于耐药性推出三代产品。以 EGFR 为靶点的小分子药物包括酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)和多靶点受体酪氨酸激酶 (RTKs) 抑制剂，前者可以抑制 EGFR 胞内区酪氨酸激酶活性，后者可以使下游的蛋白激活发生磷酸化，通过自身磷酸化结合 SH2 结构域的磷酸化酪氨酸副信号。基于 EGFR 突变的小分子药物是非小细胞肺癌的主要靶向治疗药物，在非鳞非小细胞肺癌患者中，约有 50% 的患者存在 EGFR 突变，其中近 90% 的 EGFR 基因突变是 19 外显子缺失突变 (19del) 和 21 外显子点突变 (L858R)。此外，20 号外显子的突变 (T790M 为主，插入突变) 是 EGFR-TKI 主要的耐药原因，目前针对该靶点的在研药物数量众多。

图18. EGFR 蛋白序列及主要突变类型



资料来源：Cancer Science Volume，国元证券研究中心

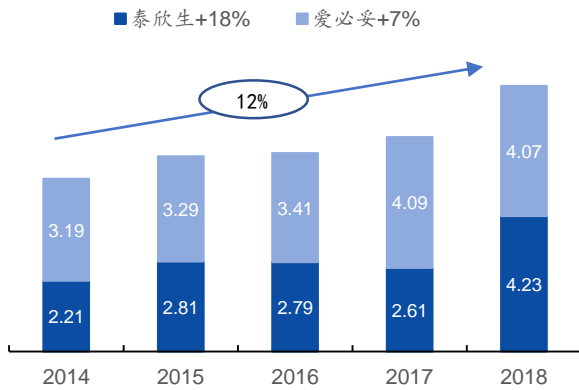
目前全球上市超过 70 个小分子靶向药，根据作用机理主要可分为三代。

- 第一代：主要代表药物为吉非替尼(易瑞沙)、厄洛替尼(特罗凯)和埃克替尼(凯美纳)，他们在化学结构上都具有相同的喹唑啉母环，作用机理为与过表达或过度活化的 EGFR 上 ATP 结合位点可逆地结合，抑制 EGFR 磷酸化酪氨酸残基的形成。在使用第一代药物后，耐药性问题凸显，EGFR-T790M 突变约占临床耐药病人的 60% 以上。
- 第二代：主要代表药物为阿法替尼、来那替尼和达克替尼。他们都是 EGFR 和 HER2 的不可逆抑制剂，治疗机理为（1）竞争性地占据 EGFR 上 ATP 结合位点外；（2）与 EGFR 附近所特有氨基酸残基发生烷基化作用或共价键结合，对 EGFR 实现不可逆抑制。第二代药物可以克服 T790M 突变引起的治疗耐药性。
- 第三代：主要代表药物为甲磺酸奥希替尼，它是一种表皮生长因子受体(EGFR) 抑制剂，可以治疗治疗 T790M 突变阳性非小细胞肺癌。

4.2 西妥昔单抗 2018 年市场销售额 4 亿元

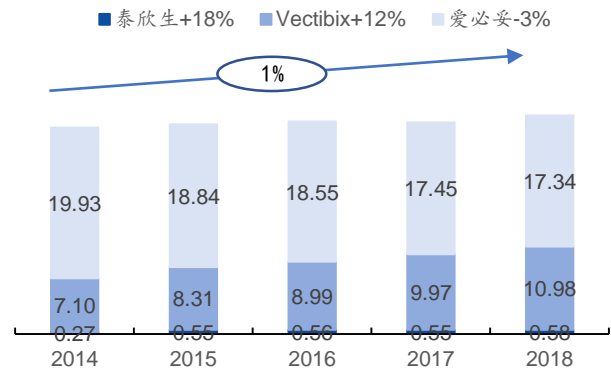
尼妥珠单抗在 2017 年进入国家医保后，销售额增长较快，2018 年达到 4.23 亿元，而西妥昔单抗与 2018 年进入第三批国家谈判，因此进入医保时间较晚，截止 2018 年销售额并没有太大增长。全球市场来看，西妥珠单抗随着竞品的不断增加，销售开始出现下滑。

图19.2014-2018 中国 EGFR 单抗销售额 (单位: 亿)



资料来源: IQVIA, 国元证券研究中心

图20.2014-2018 全球 EGFR 单抗销售额 (单位: 亿美元)



资料来源: IQVIA, 国元证券研究中心

4.3 西妥昔单抗市场空间约 110 亿元

年治疗费用测算: 按照标准算法, Ras 野生型结直肠癌患者年治疗费用为 13.86 万元, 总市场空间达 112.93 亿元, 由于西妥昔单抗 2018 年下半年进入医保, 因此目前渗透率较低。

假设:

- (1) 根据《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》, 我国每年新确诊结直肠癌患者数量为 38.8 万人, 其中晚期占比 30%-40%;
- (2) Ras 野生型在结直肠癌患者中占比约 60%;
- (3) 根据专家共识, 初诊晚期肺癌比例约为 55%, 初诊晚期结直肠癌比例约为 30%;
- (4) 假设患者平均体重为 60kg, 身高 165cm, 经计算 BSA=1.62, 据治疗方案初始 648mg, 维持需 405mg, 假设接受 6 个月治疗周期;
- (5) 根据国家抗肿瘤药谈判结果, 西妥昔单抗定价为 1295 元 (20ml:0.1g)。

表22.西妥昔单抗年治疗费用和患者人群

结直肠癌	
年新增患者数量 (万人)	38.8
适用条件	晚期比例 35%, Ras 野生型 60%
适用人群 (万人)	8.15
贝伐珠治疗方案	起始剂量为 400mg/m ² BSA, 维持剂量为一周 250mg/m ² BSA
单次剂量 (mg)	648mg+400mg
年治疗次数	1+25
所需支数	7+100
年治疗费用 (元)	138565
市场规模 (亿元)	112.93

资料来源: 《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》, 国元证券研究中心

4.4 EGFR 在研药物

以 EGFR 为靶点的单抗在研药物数量较少，目前 2 个西妥昔单抗类似物处于临床 3 期。从临床和审批情况来看，以 EGFR 为主要靶点的单抗药物在研数量较少，仅科伦药业、迈博太科的西妥昔单抗类似物和安进的帕尼单抗处于临床 3 期，适应症均为转移性结直肠癌，上市后将与贝伐珠单抗展开竞争，但由于贝伐珠单抗早于西妥昔单抗进入医保覆盖范围，目前渗透率较高。

表23.国内 EGFR 单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
西妥昔单抗类似物				
A140	科伦药业	3 期	转移性结直肠癌	2018.1
CMAB009	泰州迈博太科	3 期	转移性结直肠癌	2017.9
CPD1	桂林三金、宝船生物	1 期	转移性结直肠癌	2018.7
西妥昔单抗注射液	佛山安普泽	1 期	转移性结直肠癌	2017.8
重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体	三生国健	1 期	转移性结直肠癌	2017.9
重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体	成都泽研、上海景泽（复宏汉霖转让）	1 期	转移性头颈鳞癌	2018.9
重组抗 EGFR 人鼠嵌合单克隆抗体	上海景峰（复宏汉霖转让）	1 期	转移性结直肠癌	2017.7
QL1105	齐鲁制药	1 期		2018.7
注射用重组抗 EGFR 人鼠嵌合单抗	哈药集团	批准临床		2015.2
重组人鼠嵌合抗人-EGFR 单抗注射液	珂美立德，人福医药	批准临床		2016.12
全人源抗 EGFR 单克隆抗体注射液				
		2 期	转移性头颈鳞癌	2019.3
		2 期	转移性头颈鳞癌	2018.9
		2 期	转移性三阴性乳腺癌	2018.7
SCT200	神州细胞	1b 期	晚期食管鳞癌	2018.5
		1b 期	鳞状非小细胞肺癌	2018.12
		2 期	转移性结直肠癌	2018.1
		1 期	晚期实体瘤	2018.10
安美木单抗	上海赛伦	1 期	转移性结直肠癌	2018.7
QL1203	齐鲁制药	1 期	转移性结直肠癌	2017.7
GR1401	智翔医药	1 期	晚期实体瘤	2017.8
LR004	深圳龙瑞	1a 期	晚期实体瘤	2017.12
重组全人源抗 EGFR 单克隆抗体注射液	先声药业	批准临床		2015.2
重组抗 EGFR 全人源单克隆抗体注射液	华兰基因	批准临床		2018.7
人源化抗 EGFR 单克隆抗体注射液				
帕妥木单抗注射液	安进&贝达药业	3 期	转移性结直肠癌	2016.8
		3 期	转移性结直肠癌	2016.8
HLX07	复宏汉霖	1 期	晚期实体瘤	2018.7
JMT101	上海津曼特	1 期	晚期实体瘤	2016.12
TAD011	东曜药业	1 期	晚期实体瘤	2019.4

资料来源：China Drug Trials, Insight, 国元证券研究中心

5. TNF α ——自身免疫疾病主要靶点

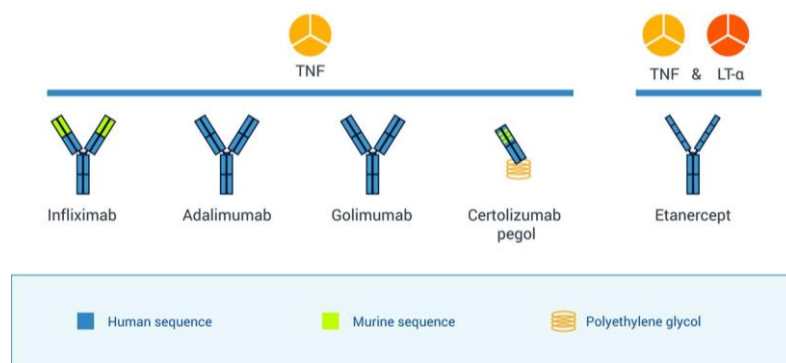
5.1 TNF α 上市品种介绍

肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor）是一种多效因子，参与人体内的多条代谢通路。TNF 最早于 1975 年由 Carswell 研究发现，他在实验中观察到经卡介苗致敏的小鼠被注射大肠杆菌内毒素后，血清中产生一种能使移植肿瘤发生出血和坏死的物质，这就是 TNF。目前其功能主要有六种：（1）杀伤或抑制肿瘤细胞；（2）提高中性粒细胞吞噬活动；（3）抗感染；（4）内源性热源质，引起发热；（5）促进髓样白血病细胞向巨噬细胞分化；（6）促进细胞增殖和分化。TNF 分为两种，由巨噬细胞产生的为 TNF- α ，由 T 细胞产生的淋巴毒素为 TNF- β 。

TNF- α 的主要作用是调节免疫细胞的功能，是自身免疫疾病的主要靶点之一。它作为一种内源性致热原，能够促使发热，引起细胞凋亡，通过诱使产生 IL1 和 IL6 引发败血症，引起恶病体质，引发炎症，阻止肿瘤发生和病毒复制等。TNF- α 生产的失调被认为与许多人类疾病有关，包括阿兹海默氏症、银屑病、癌症、重症抑郁障碍、肠炎等。目前以 TNF- α 为靶点的抑制剂主要为抗体类药物，适应症主要为自身免疫疾病，FDA 目前已获批五种以 TNF- α 为靶点的原研大分子药物，国内分别有三个进口药品和三个国产药品获批。

阿达木单抗海外一骑绝尘，国内益赛普先发优势显著。阿达木单抗上市以来凭借显著的治疗优势、安全性和便捷的注射方式，在市场上大受欢迎，并不断获批多种自身免疫疾病。2017 年，修美乐全球销售额实现 184.27 亿美元，同比增长 14.6%，相比第二名来那度胺多了 100 亿美元，同时增速不减，可谓一骑绝尘。但与海外的追捧相比，修美乐在国内的表现并不如人意，整体销售规模不足 1 亿元。主要原因在于药品价格昂贵，且没有医保覆盖，患者使用意愿低。目前国内销售额最大的是最先上市抗体融合蛋白药物益赛普，2017 年益赛普的市场占有率达 60%。

图21.五种 TNF- α 抗体类药物结构差异



资料来源：clinicalchemistry，国元证券研究中心

表24.中美获批的 TNF α 抗体类药物

通用名	商品名	抗体结构	NMPA 获批时间	使用方式	NMPA 适应症	FDA 适应症
阿达木单抗	修美乐	人源 IgG1	2010	皮下注射，每两周一次	RA,AS,Ps	RA,JIA,PsA,AS,CD,UC,Ps,HS,UV
英夫利昔单抗	类克	人鼠嵌合 IgG1	2011	静脉注射，第 1、2、6 周和每隔 6/8 周给药	RA,AS,Ps,CD	CD,UC,RA,AS,PsA,Ps
戈利木单抗	欣普尼	人源 IgG1	2017	皮下注射，每月一次	RA	RA,PsA,AS,UC
培塞利珠单抗	希敏佳	PEG 化人源 Fab 段+鼠源 CDR 段	2019	皮下注射，每两周一次	RA	AS,PsA,RA,CD,Ps
依那西普	恩利	TNFR2 和人	2010	皮下注射，每 1/2 周一一次	RA,AS,Ps	RA,JIA,PsA,AS,Ps
注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	益赛普	IgG1 Fc 段融合蛋白	2005	皮下注射，每周两次	RA,AS,Ps	/
强克	强克	强克	2011	皮下注射，每周一次	RA,AS,Ps	/
安佰诺	安佰诺	安佰诺	2015	皮下注射，每周两次	RA,AS,Ps	/

资料来源：FDA，NMPA，国元证券研究中心

注 AS：强直性脊柱炎；RA：类风湿性关节炎；PsA：银屑病关节炎；CD：克罗恩病；Ps：银屑病；UC：溃疡性结肠炎；JIA：幼年特发性关节炎；HS：化脓性汗腺炎；UV：葡萄膜炎

治疗费用国产和进口差距悬殊，产品竞争加剧，将面临进一步降价。综合对比国内获批的 6 种 TNF α 抗体药物，依那西普和阿达木单抗年使用费用达到近 20 万元，且基本无医保覆盖，这是限制产品放量的主要因素。而国产融合蛋白则定价相对较低，每年仅需 5-6 万元治疗费用，且目前已纳入国家医保覆盖，预计未来 TNF α 药品仍将由国产产品主导。而由于目前已经有 3 家国产厂商推出融合蛋白药物，未来产品在招标中将面临比较严峻的价格战，若考虑到国家带量采购的影响，降价风险将进一步加大。

表25.6 种 TNF α 大分子药物年治疗费用

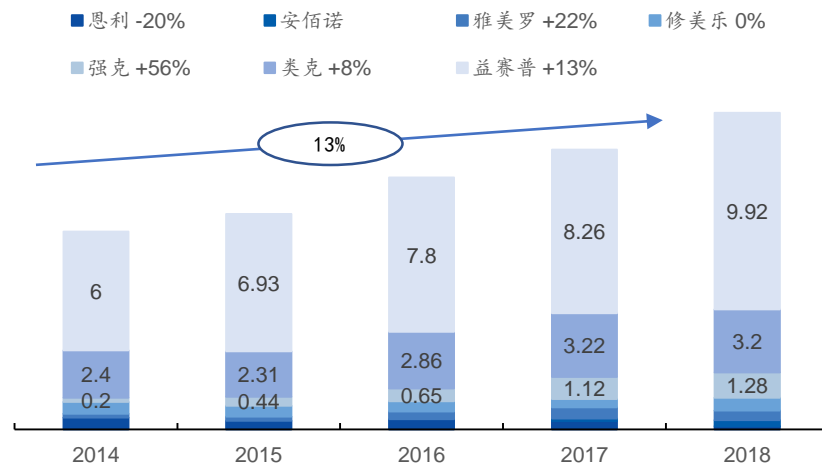
药物	规格	2018 年平均中标价	年治疗费用			医保覆盖情况
			类风湿性关节炎	强直性脊柱炎	银屑病	
依那西普	25mg	1975.89		205492.56		宁夏、西藏乙类
益赛普	12.5mg/25mg	385.16/654.78		68097.12		
强克	25mg	513.36		53389.44		2017 版国家医保
安佰诺	12.5mg/25mg	305.76/520		54080		
阿达木单抗	0.8ml:40mg	7439.23	193419.98		200859.21	无
英夫利昔单抗	0.1g	5324.16	76667.904	143752.32	127779.84	云南，湖南，西藏，甘肃乙类

资料来源：药品说明书，FDA，药智网，国元证券研究中心

5.2 自身免疫疾病市场总规模 16 亿元，国产占比高

国内自身免疫疾病总市场达 16 亿元，其中 4 款国产药物市场合计 14.72 亿元。国产融合蛋白由于纳入国家医保，因此在价格上相比进口产品性价比更高，目前进口药物中销售规模最大的为英夫利昔单抗，整体规模约 4 亿，全球销售额第一的修美乐国内国际市场表现不佳，主要原因在于没有医保覆盖和定价较高。

图22. 自身免疫疾病中国市场竞争格局



资料来源：IQVIA，国元证券研究中心

自身免疫性疾病病程长，患者主动治疗率低，增强患者教育和加大医保覆盖范围是关键。

类风湿性关节炎 (RA)：根据《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》，中国大陆地区发病率为 0.42%，据此推算国内类风湿性关节炎患者数量约为 583 万人。类风湿性关节炎是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫疾病，男女患病比率约为 1:4，长期患病将致残，我国 RA15 年以上致残率达 61%。但由于疾病认识水平低，以及属于渐进式疾病，因此患者早期意识率低，RA 患者从出现典型的多关节肿痛及晨僵等症状到确诊中位期为 6 个月，25% 的患者经 1 年以上才确诊。

强直性脊柱炎 (AS)：根据《强直性脊柱炎的诊断和治疗骨科专家共识》，我国强制性脊柱炎患病率在 0.3% 左右，预计全国有 417 万名患者。AS 是一种结缔组织疾病，主要侵犯骶髂关节，脊柱关节，椎旁软组织 and 外肘关节，可伴发关节外表现，严重者可发生脊柱畸形和关节强直，患病率 0.3%，男女比：2~3:1，从初次出现慢性症状到确诊一般需要 5-10 年。

银屑病：根据《中华皮肤性病杂志》的银屑病流行病学调研，我国银屑病患病率为 0.47%，预计全国有 653 万名患者，但仅有 20% 的患者选择到医院就诊。银屑病是一种慢性炎症性皮肤病，病程时间长，发展初期仅为炎性红色丘疹，随后逐渐扩大为棕红色斑块。整体对人的日常生活影响不大，因此患者的就诊率较低，且愿意支付较高就诊费用的意愿也很低。

5.3 TNF α 在研药物

阿达木单抗生物类似药竞争激烈，已有三家进行报产。虽然阿达木单抗在国内市场表现不佳，但其出色的全球市场表现仍吸引了众多厂商进行研发生产，目前国内已有 3 家企业进入报产阶段，分别为海正药业、信达生物和百奥泰，此外复宏汉霖和江苏众合已进入临床 III 期，预计国内阿达木单抗生物类似物不日即将获批，未来国

产厂商将如何推进其商业化也值得人期待。

表26.国内 TNF α 单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
全人源抗 TNFα				
阿达木单抗注射液	海正药业	上市申请	强直性脊柱炎	2018.9
阿达木单抗注射液	信达生物	上市申请	强直性脊柱炎	2018.11
阿达木单抗注射液	百奥泰	上市申请	强直性脊柱炎	2018.8
阿达木单抗注射液	复宏汉霖	上市申请	斑块状银屑病	2019.1
UBP1211	君实生物	3期	类风湿关节炎	2017.5
DB101	通化东宝	3期	中重度斑块状银屑病	2019.2
TQ-Z2301	正大天晴	3期	强直性脊柱炎	2018.1
SCT630	神州细胞	3期	中重度斑块状银屑病	2019.6
HL01	华兰基因	1期		2018.5
抗人肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体注射液	北京绿竹	1期		2018.11
HOT-3010	上海华奥泰	1期		2018.9
BC002	山东丹红	1期		2019.4
阿达木单抗-WIBP	武汉生物制品	1期		2019.5
重组抗 TNF α 全人源单克隆抗体注射液	泰州迈博	批准临床		2015.7
重组抗肿瘤坏死因子- α 全人源单抗	北京东方百泰	批准临床		2015.5
重组人源 TNF- α 单克隆抗体注射液	华北制药	批准临床		2015.5
重组抗 TNF α 全人单克隆抗体注射液	齐鲁制药	批准临床		2013.12
抗 TNF α 全人源单克隆抗体注射液	大庆东竺明	批准临床		2016.9
重组全人源抗 TNF- α 单克隆抗体注射液	康宁杰瑞	批准临床		2017.6
重组抗 TNF- α 全人源单克隆抗体注射液	东阳光药	批准临床		2019.1
重组抗肿瘤坏死因子 α 全人源单克隆抗体	上海谐生	已发件		2017.4
重组抗 TNF α 全人源单克隆抗体注射液	上海迈泰亚博	已发件		2015.3
重组全人源抗 TNF- α 单抗注射液	双鹭药业	已发件		2017.9
重组抗 TNF α 全人源单克隆抗体注射液	安徽未名	已发件		2017.11
重组全人抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体	深圳龙瑞	已发件		2017.4
英夫利昔单抗生物类似药				
GB242	嘉和生物	3期	类风湿性关节炎	2017.7
HS626	海正药业	3期	中重度斑块型银屑病	2018.4
CMAB008	上海百迈博	3期	中重度类风湿关节炎	2017.9
CT-P13	精鼎医药	3期	类风湿关节炎	2018.10
注射用重组抗 TNF- α 人鼠嵌合单克隆抗体	上海张江	批准临床		2006.3
人源化抗 TNFα				
AT132	丽珠单抗	2期	中、重度类风湿关节炎	2017.3
人源化抗人 TNF α 单克隆抗体注射液	三生制药	1期	类风湿关节炎	2017.9

表26.国内 TNF α 单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
抗体融合蛋白				
重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	齐鲁制药	上市申请	类风湿关节炎、强直性 脊柱炎	2019.5
BF02	信立泰、成都金凯	1期	强直性脊柱炎	2016.4
T0001	上海复旦张江	1期	类风湿关节炎	2015.6
SCB-808	四川三叶草	1期		2018.7

资料来源：China Drug Trials, Insight, 国元证券研究中心

6. 其他靶点

此外，国内还有诸多企业布局 RANKL、IL-6、PCSK9、CTLA-4 等海外已有相关上市单抗的靶点。

表27.其他单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
重组抗 RANKL 全人单抗，进口对标产品：Denosumab (Prolia & Xgeva)				
LY06006	山东博安	骨折高危风险的绝经后妇女骨质疏松症	3 期	2019.6
		预防肿瘤骨转移患者发生骨相关事件	1 期	2019.4
QL1206	齐鲁制药	绝经后骨折高风险的女性骨质疏松症	3 期	2019.6
		预防肿瘤骨转移患者发生骨相关事件	1 期	2019.6
TK006/MW032	江苏泰康、迈威生物	绝经后妇女骨质疏松的治疗	1 期	2018.2
		乳腺癌骨转移	1 期	2017.8
HS629	海正药业	预防实体瘤骨转移患者的骨相关事件	1 期	2018.4
LZM004	丽珠单抗	预防肿瘤骨转移患者发生骨相关事件	1 期	2018.8
KN012	菲洋生物、康宁杰瑞	用于骨折高风险的绝经后女性骨质疏松症	1 期	2018.7
		骨质疏松症/骨量减少	1 期	2018.7
JMT103	上海津曼特	肿瘤骨转移	1 期	2018.3
CMAB807	上海百迈博、迈泰亚博	高骨折风险的绝经后女性骨质疏松症	1 期	2019.4
重组抗 RANKL 全人源单抗	华兰基因		批准临床	2017.12
IBI307	苏州信达		批准临床	2019.4
重组人源化抗 IL-6 受体单抗，进口对标产品：托珠单抗 (Actemra)				
BAT1806	百奥泰	类风湿关节炎	3 期	2019.2
重组人源化抗 IL-6 受体单抗	北京伟德杰	中重度类风湿关节炎	1 期	2019.6
		中、重度类风湿关节炎	3 期	2019.4
CMAB806	金宇生物 (转自迈博太科)	类风湿关节炎、全身型幼年特发性关节炎	1 期	2018.8
LZM008	丽珠单抗	中重度类风湿关节炎	3 期	2019.6
		中重度类风湿关节炎	1 期	2019.5
QX003S	江苏荃信	中重度类风湿关节炎	1 期	2019.1
重组抗 IL-6 受体人源化单抗	海正药业	类风湿关节炎；全身型幼年特发性关节炎	1 期	2019.4
WBP216	无锡药明利康	中重度类风湿关节炎	1 期	2017.4
靶点：PCSK9，进口对标产品：依洛尤单抗注射液 (Rpatha)				
IBI306	信达生物	高胆固醇血症	2 期	2019.2
SHR-1209	恒瑞医药	高胆固醇血症	2 期	2019.5
AK102	康融东方	高胆固醇血症	2 期	2019.3
JS002	君实生物	高胆固醇血症	1/2 期	2019.1
靶点：CTLA-4，进口对标产品：伊匹木单抗 (Yervoy)				
IBI310	信达生物	晚期实体瘤	1 期	2018.5
重组人 CTLA-4 变体 Fc 融合蛋白 (KN019)	康宁杰瑞	类风湿，成人肾移植预防排斥	1 期	2018.1

表27.其他单抗在研情况汇总

药品名称	企业名称	状态	适应症	状态开始日期
重组人源化 CTLA-4 单域抗体 Fc 融合蛋白注射液 (KN044)	长春钻智 (康宁杰瑞转让)	晚期实体瘤	1 期	2019.6
重组抗 CTLA-4 全人源单抗 CS1002	华兰基因 基石药业	批准临床		2018.5 2018.3
重组全人抗 CTLA-4 单抗	上海博威	批准临床		2017.11
AK104(CTLA4, PD-1 双抗)	中山康方	批准临床		2017.8
重组人 CTLA4-抗体融合蛋白	三生国健	批准临床		2005.3

资料来源: China Drug Trials, Insight, 国元证券研究中心

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