

主题研究

新生物创新系列之七：TNF- α 抑制剂，自身免疫疾病的标杆药物

观点聚焦

投资建议

本报告为生物创新系列研究第七篇，详细分析与测算了 TNF- α 以及自身免疫疾病在国内的市场空间。

理由

以 TNF- α 为首的生物制剂是自身免疫疾病治疗的革命性药物。TNF- α 类药物 2017 年销售额合计达 386 亿美元，成为全球最畅销类药物。其中 TNF- α 药物三巨头修美乐、恩利、类克多年来领跑全球最畅销药物，2017 年三个药物销售额分别为 184 亿/79 亿/78 亿美元。新型 TNF- α 抑制剂戈利木单抗、赛妥珠单抗 2017 年销售额也分别达 29 亿、16 亿美元。目前三巨头核心专利已陆续到期或即将到期，我们认为在 2018 年之后可能会陆续面临来自 biosimilar 的较强冲击。

TNF- α 类药物中国市场规模有望达 200 亿人民币。目前国内自免类疾病治疗仍以非甾体抗炎药为主，超过半数患者从未应用或者未规范应用过 DMARDs 药物。接受治疗患者中生物制剂的占比约 15%。TNF- α 三巨头由于治疗费用昂贵、赠药力度小等原因，在国内销售均遇冷；以益赛普（三生制药）为代表的国产生物药凭借上市时间早、价格优势等占据了自免类疾病生物制剂市场的约 60% 市场份额。2017 年初，国产 TNF- α 类药物纳入新版全国医保，我们认为随着医保纳入逐渐落实，国产 TNF- α 抑制剂有望迎来逐步且持续的增量过程，打开巨大未被满足的市场。

TNF- α 之外的自身免疫类新靶点药物中国市场有望突破 100 亿人民币。辉瑞的 JAK 抑制剂托法替布核心专利将于 2020 年到期，国内已有多家企业仿制药进入临床阶段，预计最快有望在 2021 年上市。礼来新一代 JAK 抑制剂 Baricitinib 已在我国提交上市。我们预计 JAK 抑制剂及其仿制药有望凭借口服给药的优势脱颖而出，最终有望占据自身免疫性疾病市场~15% 市场份额，成为销售峰值 40~50 亿的大品种。此外，中国抗体的全新靶向 CD22 单抗未来有望在基因型精准治疗的情况下，凭借突出的安全性表现亮眼。该药目前已进入 III 期临床，最快有望在 2019 年提交上市申请。

盈利预测与估值

随着医保对接逐步落地，我们认为国产 TNF- α 药物存在巨大增长空间，建议重点关注三生制药（1530.HK）。JAK 抑制剂托法替布的仿制药在研进度较快的有正大天晴、科伦药业；恒瑞医药的 JAK 抑制剂已进入 II 期临床。建议重点关注以上企业。

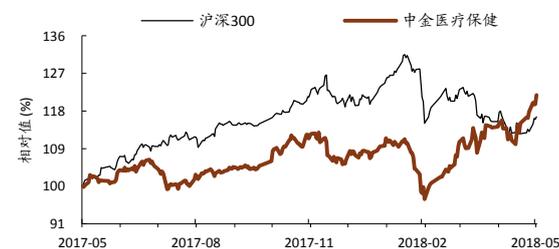
风险

药品临床进展不及预期；医保控费。

股票名称	评级	目标价格	P/E (x)	
			2018E	2019E
三生制药-H	推荐	20.90	34.9	27.0
恒瑞医药-A	推荐	98.00	66.5	55.0
科伦药业-A	推荐	40.00	40.1	31.3

主要涉及行业

医疗保健



相关研究报告

- 新生物创新系列之三：PCSK9 抑制剂，降血脂重磅炸弹 (2018.05.07)
- 新生物创新系列研究之二：CD20 靶点单抗，针对淋巴瘤的大品种 (2018.05.03)
- 新生物创新系列研究之一：肿瘤免疫 (I-O)，开启肿瘤治疗新时代 (2018.05.03)
- 新生物创新系列研究之五：VEGF 抑制剂，聚焦眼底病、肿瘤领域 (2018.05.09)
- 新生物创新系列研究之六：CAR-T 细胞治疗，血液肿瘤大放异彩 (2018.05.10)

资料来源：万得资讯、彭博资讯、中金公司研究部

邹朋

分析员

peng.zou@cicc.com.cn

SAC 执业编号：S0080513090001

SFC CE Ref: BCC313

何子瑜

联系人

ziyu.he@cicc.com.cn

SAC 执业编号：S0080116050011

SFC CE Ref: BCC313

俞波

联系人

bo3.yu@cicc.com.cn

SAC 执业编号：S0080117040005

SFC CE Ref: BJC515

目录

TNF-α 抑制剂：自身免疫性疾病治疗的革命性药物	4
自身免疫性疾病：除心脑血管和肿瘤之后第三类主要疾病	4
以 TNF- α 为首的生物制剂：风湿类疾病治疗的革命性药物	4
全球最畅销药物的领跑者，年销售额达 386 亿美元	5
2017 年 TNF- α 抑制剂全球销售达 386 亿美元	5
TNF- α 全球获批多个适应症：RA 与 AS 市场最大	6
TNF- α 抑制剂未来销售挑战分析	8
安全性高的新靶点药物未来有望脱颖而出	10
高价原研药中国市场遇冷，数百亿市场待培育	11
患者教育程度不高，治疗率低，治疗现状不容乐观	11
国内关节炎市场超百亿，非生物制剂为主	11
TNF- α 三巨头在我国销售均遇冷	12
国产药销售领先：益赛普 2017 年销售额为 10.1 亿	13
国产 TNF- α 抑制剂纳入新版医保目录成催化剂，国产药有望打开巨大市场	14
未来中国 TNF-α 抑制剂市场规模有望达 200 亿元	15
目前国内 TNF- α 使用人数约 5.3 万人	15
未来国内类风湿关节炎（RA）市场规模约 113 亿元	15
未来国内强直性脊柱炎（AS）市场规模约 126 亿元	16
未来国内银屑病市场规模较小	17
未来国内自身免疫性疾病市场竞争格局分析	18
未来自身免疫性疾病新药市场：biosimilar、新靶点药物百花齐放	18
三生制药：益赛普有望成为峰值 50 亿的大品种	18
TNF- α biosimilar：多家国内企业进入临床阶段	21
JAK 抑制剂及其仿制药：口服给药优势有望脱颖而出	23
中国抗体全新靶点药物：CD22 抗体有望凭借亮眼的安全性脱颖而出	24

图表

图表 1: TNF- α 及 TNF- α 靶点单抗作用途径示意图	4
图表 2: 2017 年全球最畅销药物 Top10	5
图表 3: 修美乐（阿达木单抗）历年销售情况	5
图表 4: 修美乐，恩利和类克三种药物的结构示意图	6
图表 5: 修美乐、恩利和类克三种药物对比	6
图表 6: TNF- α 药物获批适应症	7
图表 7: 全球 RA 等药物汇总	8
图表 8: 修美乐、恩利、类克主要 biosimilar 上市情况（截至 2018 年 5 月）	10
图表 9: 各药主要副作用	10
图表 10: 国内关节炎（非生物制剂）市场-样本医院销售	11
图表 11: 目前国内关节炎用药结构情况	11
图表 12: 修美乐、恩利、类克国内样本医院销售情况	12
图表 13: 国内 TNF- α 类药物年治疗费用	12
图表 14: 修美乐、恩利、类克在中国赠药情况	13
图表 15: 修美乐、恩利、类克在中国进医保情况（截至 2018 年 5 月）	13

图表 16: 2017 年我国自身免疫性疾病生物制剂情况	14
图表 17: 国产 TNF- α 抑制剂	14
图表 18: 2012~2017 益赛普国内样本医院销售及增速	14
图表 19: 2012~2017 强克国内样本医院销售及增速	14
图表 20: 国内重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白纳入新版国家医保目录情况	14
图表 21: 中国 TNF- α 抑制剂使用人数测算	15
图表 22: TNF- α 抑制剂在类风湿关节炎的销售峰值预测	16
图表 23: TNF- α 抑制剂在强直性脊柱炎的销售峰值预测	17
图表 24: 我国自身免疫性疾病生物制剂情况 (样本医院)	18
图表 25: 未来我国自身免疫性疾病生物制剂市场份额预测	18
图表 26: 益赛普销售收入和峰值预测	19
图表 27: 益赛普终端销售增速 (样本医院)	19
图表 28: 益赛普均价变化 (样本医院, 折算成 25mg)	19
图表 29: 益赛普近期中标价格	19
图表 30: 益赛普销售额增速 (上海, 样本医院)	20
图表 31: 益赛普销售量增速 (上海, 样本医院)	20
图表 32: 益赛普销售额增速 (山西, 样本医院)	20
图表 33: 益赛普销售量增速 (山西, 样本医院)	20
图表 34: 益赛普销售额增速 (湖南, 样本医院)	20
图表 35: 益赛普销售量增速 (湖南, 样本医院)	20
图表 36: 益赛普销售额增速 (湖北, 对照组, 样本医院)	21
图表 37: 益赛普销售量增速 (湖北, 对照组, 样本医院)	21
图表 38: 益赛普价格变动比例 (上海, 样本医院)	21
图表 39: 益赛普价格变动比例 (湖南, 样本医院)	21
图表 40: 国产阿达木单抗、英夫利西单抗、依那西普进展	22
图表 41: 国产托法替布进展	23
图表 42: CD22 作用机理	24
图表 43: SM03 与已有生物制剂对比	25
图表 44: SM03 安全性表现亮眼	25
图表 45: CD22 抑制剂在国内 RA 市场峰值测算	26

TNF- α 抑制剂：自身免疫性疾病治疗的革命性药物

自身免疫性疾病：除心脑血管和肿瘤之后第三类主要疾病

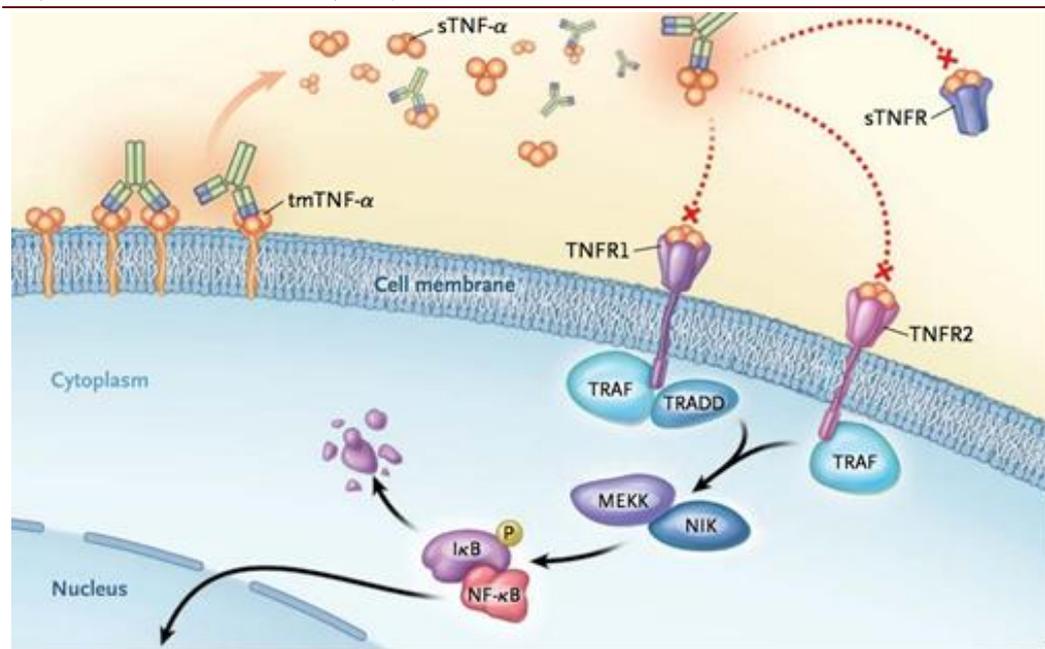
自身免疫性疾病是指机体对自身抗原发生免疫反应导致自身组织损害所引起疾病，目前尚无根治手段。根据 NIH 介绍，目前已识别非科学性定义的自身免疫性疾病有超过 80 多种，自身免疫性疾病的发病机制尚未被研究透彻，女性发病率高于男性。其中累及各种不同器官组织的成系统性自身免疫疾病，属风湿病范畴，例如类风湿性关节炎（RA）、系统性红斑狼疮（SLE）、多发性肌炎、硬皮病、干燥综合征等。美国约有 1470-2350 万自身免疫性疾病患者，约占总人口的 8%。我国约有 500 万 RA 患者，500 万强直性脊柱炎（AS）患者。

以 TNF- α 为首的生物制剂：风湿类疾病治疗的革命性药物

TNF- α ：在多种炎症的发生和发展中处于核心地位

肿瘤坏死因子（TNF- α ）是由巨噬细胞、肥大细胞和被激活的 TH 细胞分泌，通过刺激巨噬细胞产生细胞毒性代谢产物从而增加吞噬细胞的杀灭活性。同时 TNF- α 还刺激产生具有热原性的蛋白质，并且促进炎症的局部化。现已证明，类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩病、强直性脊柱炎等多种自身免疫性疾病与 TNF- α 密切相关。

图表 1: TNF- α 及 TNF- α 靶点单抗作用途径示意图



资料来源：OH Nielson et al, Tumor Necrosis Factor Inhibitors For Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med 2013, 369:754-762; 中金公司研究部

TNF- α 抑制剂：10 年循证医学证据显示出绝对优势

2007 年类克（英夫利西单抗）上市，开始了以 TNF- α 为首的生物制剂治疗 RA 等风湿类疾病的时代。目前超过 10 年的循证医学证据显示，在 RA 的治疗方面，生物制剂较传统 DMARDs（缓解病情类抗风湿药物）治疗可更快达到疾病缓解，且在高水准治疗指标（如 ARC70 应答率）上更优，同时在影像学抑制方面也有一定的优势。对于 AS 的治疗，早期、长期治疗可以延缓 AS 患者的影像学进展。

全球最畅销药物的领跑者，年销售额达 386 亿美元

2017 年 TNF- α 抑制剂全球销售达 386 亿美元

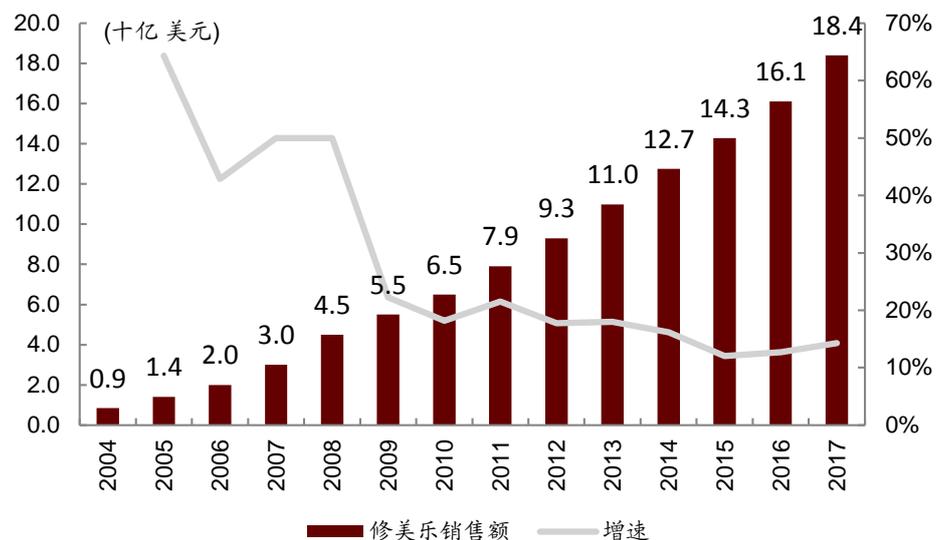
TNF- α 类药物 2017 年销售额合计达 386 亿美元，成为全球最畅销类药物。其中 TNF- α 药物三巨头修美乐、恩利、类克多年来领跑全球最畅销药物。2017 年修美乐销售额更是创历史新高达 184 亿美元，且仍保持快速增长的势头，修美乐至今累计销售 1135 亿美元。恩利、类克增速出现下滑，二者销售额分别为 79 亿与 78 亿美元。新型 TNF- α 抑制剂戈利木单抗、赛妥珠单抗 2017 年销售额也分别达 29 亿、16 亿美元。

图表 2: 2017 年全球最畅销药物 Top10

商品名	中文通用名	企业	适应症	2017 销售额 / 亿美元
Humira	阿达木单抗	Abbvie/Esai	RA 等	184.3
Revmid	来那度胺	Celgene	多发性骨髓瘤等	81.9
Rituxan	利妥昔单抗	Roche/Chugai	淋巴瘤等	78.9
Enbrel	依那西普	Amgen/Pfizer	RA 等	78.9
Remicade	英夫利昔单抗	J&J/MSD/三菱田边	RA 等	77.6
Herceptin	曲妥珠单抗	Roche/Chugai	乳腺癌	74.9
Eliquis	阿哌沙班	BMS/Pfizer	抗凝血	74.0
Avastin	贝伐珠单抗	Roche/Chugai	癌症	71.4
Elyea	阿柏西普	Bayer/Regeneron	眼底黄斑变性	59.3
Opdivo	Nivolumab	BMS/Ono	黑色素瘤、NSCLC 等	57.7
Pevnar	肺炎球菌疫苗	Pfizer	肺炎	56.0
Lantus	甘精胰岛素	Sanofi	糖尿病	44.5

资料来源: 公司年报, Bloomberg, 中金公司研究部

图表 3: 修美乐 (阿达木单抗) 历年销售情况

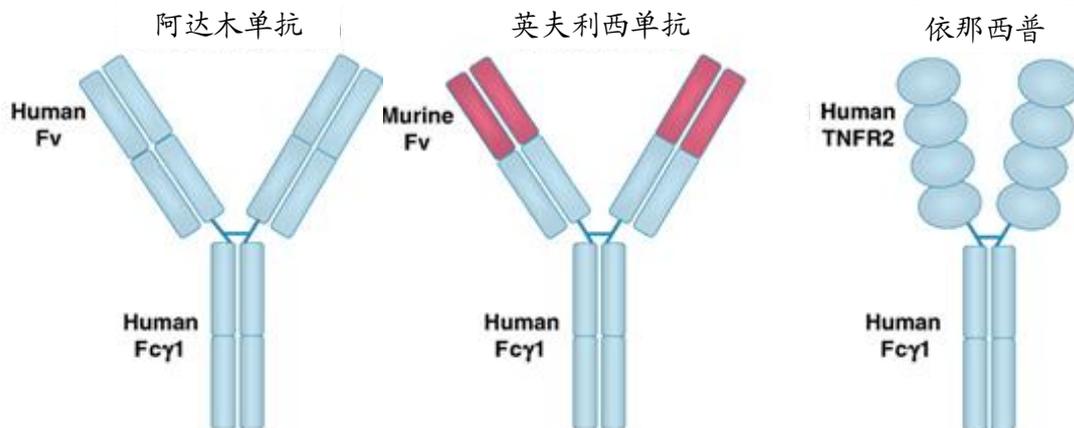


资料来源: 公司年报, 中金公司研究部

TNF- α 三巨头：修美乐、恩利、类克

类克（英夫利西单抗）是由强生/默克/三菱田边联合开发的全球第一个 TNF- α 抑制剂，1998 年获 FDA 批准上市，是一种人鼠嵌合单抗。**恩利（依那西普）**是由安进/辉瑞联合开发的融合蛋白，与类克同一年上市。**修美乐（阿达木单抗）**由艾伯维公司与 Esai 公司联合开发的第一个全人源的 TNF- α 单抗药物。三者作用机理相似，恩利与修美乐为皮下注射方式给药，类克则为静脉注射。

图表 4：修美乐，恩利和类克三种药物的结构示意图



资料来源：D. Wallach, Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. Annu. Rev. Immunol. 1999 17:331-67; 中金公司研究部

图表 5：修美乐、恩利和类克三种药物对比

商品名	通用名	给药方式	抗体类型	上市时间	中国上市时间	中国适应症数量	美国适应症数量	美国专利到期时间	欧洲专利到期时间
修美乐	阿达木单抗	皮下注射	全人源	2002.12	2010.2	3	10	2016年	2018年
类克	英夫利西单抗	静脉注射	嵌合	1998.8	2007.2	5	8	2018年	2015年
恩利	依那西普	皮下注射	全人源Fc融合蛋白	1998.11	2010.2	2	5	2012年	2015年

资料来源：药品说明书，FDA，中金公司研究部

TNF- α 全球获批多个适应症：RA与AS市场最大

TNF- α 抑制剂在全球市场获批多个适应症。以修美乐为例，全球适应症自上市以来逐步扩充至 14 个，包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎、牛皮癣、克罗恩病、溃疡性结肠炎、化脓性汗腺炎、葡萄膜炎/眼色素层炎等。从患病率来看，类风湿关节炎（RA）与强直性脊柱炎（AS）为最大的两个市场，目前 TNF- α 类药物为 RA 与 AS 的二线治疗药物。

图表 6: TNF- α 药物获批适应症

药品	药企	获批适应症 (美国)	获批适应症 (中国)
修美乐 (阿达木单抗)	艾伯维	类风湿关节炎 青少年多发性关节炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎 成人克罗恩病 少儿克罗恩病 溃疡性结肠炎 斑块状银屑病 化脓性汗腺炎 葡萄膜炎	类风湿关节炎 强直性脊柱炎 斑块状银屑病
类克 (英夫利西单抗)	强生&默克	克罗恩病 少儿克罗恩病 溃疡性结肠炎 少儿溃疡性结肠炎 类风湿关节炎 强直性脊柱炎 银屑病关节炎 斑块状银屑病	类风湿关节炎 强直性脊柱炎 克罗恩病 瘰管性克罗恩病 银屑病
恩利 (伊那西普)	辉瑞&安进	青少年多发性关节炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎 斑块状银屑病	类风湿关节炎 强直性脊柱炎
Simponi (戈利木单抗)	强生&默克&三菱田边	类风湿关节炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎 溃疡性结肠炎	类风湿关节炎 强直性脊柱炎
Cimzia (赛妥珠单抗)	UCB Inc.	克罗恩病 类风湿关节炎 银屑病关节炎 强直性脊柱炎	未在中国上市

资料来源: 药物说明书, 中金公司研究部

RA: TNF- α 为二线治疗用药

类风湿关节炎 (RA) 是关节炎家族中最严重的一种慢性全身性自身免疫性疾病, 可导致关节软骨和骨的破坏以及关节功能障碍, 甚至致残。RA 全球患病率在 0.86~1% 之间, 我国患病率在 0.32~0.36% 之间。迄今尚无能治愈的药物和疗法, 目前的药物治疗目标是减少关节的炎症和疼痛, 使关节功能最大化, 并防止关节破坏和致残。

根据 ACR (美国风湿性病学学会) 类风湿关节炎治疗指南, 对于 DMARDs (缓解病情类抗风湿药物) 治疗无效的患者, 可选择 TNFi、非 TNFi 生物制剂或托法替尼治疗。TNF- α 类药物由于上市时间最早, 治疗效果显著, 相比于传统 DMARDs 药物起效快, 使得 RA 的治疗取得了革命性的进步, 已成为治疗 RA 的标杆用药。对于生物制剂仍无法控制的患者, 指南推荐适当使用糖皮质激素。

AS: TNF- α 为二线治疗用药

强直性脊柱炎 (AS) 是以骶髂和脊柱关节慢性炎为主的全身性自身免疫病。该病病因尚不明确, 以脊柱为主要病变部位, 累及骶髂关节, 引起脊柱强直和纤维化, 造成不同程度眼、肺、肌肉、骨骼病变。AS 美国患病率为 0.13~0.22%, 在我国患病人数超过 500 万。目前已知 HLA-B27 与 AS 的发病密切相关, 并且有明显家族发病倾向。

根据 ARC (美国风湿病学学会) 强直性脊柱炎治疗指南 2015 版, 对于活动期的 AS 患者, 若 NSAIDs (非甾体抗炎药) 治疗后活动度仍然较高, 推荐使用 TNFi 类药物。不建议使用全身糖皮质激素和物理疗法。对于合并炎症性肠病或复发性虹膜炎的强直性脊柱炎患者, 推荐使用抗体类 TNFi (英夫利西单抗或阿达木单抗)。对于有 TNFi 有禁忌症的患者则推荐 SAARD (慢作用抗风湿) 药治疗。

TNF- α 抑制剂未来销售挑战分析

挑战一: 来自其他新靶点药物的竞争

目前除 TNF- α 抑制剂外, 市场上已有多种针对 RA 等自身免疫性疾病的新靶点药物上市。其中针对 IL-6 的单抗雅美罗(托珠单抗)、针对 CD28 的 Orencia(阿巴西普)以及针对 JAK 的抑制剂 Xeljanz(托法替布) 2017 年销售额分别达到 19 亿、26 亿、13 亿美元。

即将上市的新药中, Baricitinib 最值得关注。礼来/Incyte 靶向 JAK1/2 的新药 Baricitinib 于 2017 年 2 月获 EMA 获批上市, 单药或与甲氨蝶呤合用于中度至重度的 RA 二线治疗。然而 2017 年 4 月, Baricitinib 在美国上市申请被 FDA 拒绝, FDA 表示需提供额外的临床数据进一步确定最佳治疗剂量以及治疗安全性。2018 年 4 月 23 日, FDA Advisory Committee 推荐批准 Baricitinib 2mg 规格(而非 4mg), 用于中度至重度的 RA 治疗, 最终上市结果后续值得期待。

除疗效外, 安全性是关键。在一项 III 期临床试验中, Baricitinib 表现出惊艳的 86% 的 ACR20 应答率。且作为小分子化药, 相比于 TNF 类的生物制剂需注射给药的方式, Baricitinib 可口服给药, 在患者依从性以及药物运输方面存在较大优势。然而, 由于患者需长期服药, 药物的副作用或将成为患者能否坚持用药的重要影响因素之一, 从 2017 年 FDA 出于安全性考虑拒绝 Baricitinib 申请也可看出。我们认为在获益相当的情况下, 风险小的药物有望取得更广阔的发展空间。

由于人体免疫系统本身的复杂性, 自身免疫性疾病的病因目前并不是很明确。然而随着人们对于该类疾病认识的逐步加深, 未来越来越多针对新靶点、新通路的药物出现是必然事件。但我们认为未来全球范围内 TNF- α 药物短时期内受其他新靶点冲击影响不大, 主要原因为:

- ▶ TNF- α 药物已有超过 17 年的临床治疗经验, 覆盖了全球 71 项临床研究, 积累大量循证医学证据。医生和患者认可度高, 在较长一段时间内其治疗地位较难撼动。
- ▶ 以修美乐为代表的 TNF- α 抑制剂医保覆盖、报销到位, 药企建立专门的团队为患者提供周到的服务。市场新加入者要达到目前 TNF- α 保险报销程度还需要较大的努力。
- ▶ 目前 TNF- α 抑制剂的应答率 (ARC20) 多在 50~70% 之间, 仍有约 30~50% 的患者对已有药物治疗无效。此外, 长期使用生物制剂将产生抗药抗体, 修美乐患者中约 40% 未能达到临床缓解。新靶点药物因其全新的治疗机理, 可以满足 TNF- α 不应答患者以及耐药患者的临床需求。

总体而言, 我们认为新靶点药物对 TNF- α 药物来说更大程度上是一个补充而非替代。

图表 7: 全球 RA 等药物汇总

药品	药企	上市时间	16年销售额 (亿美元)	17年销售额 (亿美元)	用药时间	ACR 20	ACR 50	ACR 70	备注
TNF-α 拮抗剂类									
修美乐(阿达木单抗)	艾伯维	2002	161	184	12个月	59%	42%	23%	单抗
类克(英夫利西单抗)	强生&默克&田边三菱	1998	89	78	54周	62%	46%	33%	单抗
恩利(伊那西普)	辉瑞&安进	1998	89	79	12个月	75%	63%	40%	融合蛋白
Simponi(戈利木单抗)	强生&默克&田边三菱	2009	26	28	24周	62%	40%	24%	单抗
Cimzia(赛妥珠单抗)	UCB Inc.	2008	16	17	52周	53%	38%	21%	单抗
JAK 抑制剂类									
Xeljanz(托法替布)	辉瑞	2012	9	13	6个月	50%	32%	14%	JAK3, 口服
Baricitinib	礼来/Incyte	预计2018	未上市	未上市	24周	86%	50%	18%	JAK1/2, 口服, 已提交 NDA, 预计2018年获批
其他靶点药物									
雅美罗(托珠单抗)	罗氏	2010	17	19	24周	56%	32%	13%	IL-6
Orencia(阿巴西普)	BMS/ono	2006	23	26	6个月	68%	40%	20%	CD28
美罗华(利妥昔单抗)	罗氏	1997	74*	75*	24周	51%	27%	12%	CD20, 对TNF反应不足的中至重度RA患者

资料来源: FDA, 药品说明书, 中金公司研究部。注释: 美罗华主要适应症为非霍奇金淋巴瘤, RA 仅为其中一部分销售来源。

挑战二：专利到期，biosimilar 冲击

TNF- α 三巨头在美国与欧洲的核心专利大多在 2018 年到期。未来将有大批关于修美乐、恩利、类克的 biosimilar 上市，目前原研企业已针对仿制药的侵权发起了多项诉讼。我们认为原研药三巨头在 2018 年底之前压力相对较小，2019 年起将会面临越发严峻的仿制药冲击。Biosimilar 一般价格比原研药便宜 15%~30%，未来有望成为新患者的治疗首选，整个 TNF- α 抑制剂的渗透率有望进一步提升。

- ▶ **修美乐（阿达木单抗）：**修美乐在美国的核心专利已于 2016 年 12 月到期，欧洲专利到期时间为 2018 年。目前关于阿达木单抗的生物类似药 Exemptia 与 Adfrar 已在印度上市。美国市场方面 AbbVie 与安进专利诉讼达成和解，AbbVie 给予安进的 Amjevita 非独家专利许可授权。2017 年 8 月勃林格殷格翰的 Cyltezo 获 FDA 批准上市，同样被 Abbvie 起诉。另外，AbbVie 与 Samsung Bioepis 专利诉讼达成和解，AbbVie 授予 Samsung Bioepis 的 Imraldi 非独家许可权。此外辉瑞、默克、Sandoz 等对阿达木单抗的 biosimilar 研究均已进入 III 期临床阶段。
- ▶ **类克（英夫利西单抗）：**类克在美国的核心专利将于 2018 年到期，欧洲专利于 2015 年到期。目前已有多个药物获 EMA 批准上市，辉瑞的 Inflectra 于 2016 年 4 月获 FDA 批准上市，成为 FDA 批准的第二个 biosimilar。Inflectra 原本由 Hospira 公司与 Celltrion 公司联合开发，辉瑞 2015 年耗资 170 亿美元收购 Hospira 公司后继承了 Inflectra 在美国市场的独家商业化权利。2017 年 4 月，MSD 与三星 Bioepis 的 Renflexis 获 FDA 批准上市，成为第二个获批的英夫利西生物类似物。
- ▶ **恩利（依那西普）：**恩利在美国的核心专利于 2012 年到期，但安进申请了一项长达 16 年的新专利，将美国专利到期时间延长至 2028 年。恩利在欧洲的专利于 2015 年到期。目前 Samsung Bioepis 的恩利仿制药 Benepali 已获批准在韩国、欧洲上市。Sandoz 的 Erelzi 在 2016 年 8 月获得美国 FDA 的批准，但目前同样被安进提起侵权诉讼，Erelzi 能否 2018 年在美国上市还有待后续关注。

图表8: 修美乐、恩利、类克主要 biosimilar 上市情况 (截至2018年5月)

企业	药品名称	FDA批准	EMA批准	适应症	备注
阿达木单抗 biosimilar					
安进	Amjevita (ABP501)	2016.09		(1) 类风湿性关节炎 (RA); (2) 幼年特发性关节炎 (JIA); (3) 银屑病关节炎 (PS); (4) 强直性脊柱炎 (AS); (5) 斑块型银屑病; (6) 成人克罗恩病; (7) 溃疡性结肠炎	AbbVie与Amgen专利诉讼达成和解, AbbVie给予Amgen的Amjevita非独家专利许可授权, 该授权在美国市场自2023年1月31日起生效, 在欧盟大多数国家自2018年10月16日起生效。
勃林格殷格翰	Cyltezo	2017.08		(1) 类风湿性关节炎 (RA); (2) 多关节型幼年特发性关节炎 (JIA); (3) 银屑病关节炎 (PsA); (4) 强直性脊柱炎 (AS); (5) 斑块型银屑病; (6) 成人克罗恩病 (CD); (7) 溃疡性结肠炎	目前被AbbVie提起诉讼
Cadila Healthcare	Exemptia			(1) 风湿性关节炎 (2) 青少年特发性关节炎 (3) 银屑病关节炎 (4) 强直性脊柱炎	2014年12月印度药监局批准
Torrent Pharmaceuticals	Adfrar				2016年1月印度药监局批准
Samsung Bioepis	Imraldi		2017.08	(1) 类风湿关节炎 (2) 幼年特发性关节炎 (3) 中轴型脊柱炎 (4) 银屑病关节炎 (5) 银屑病 (6) 化脓性汗腺炎 (7) 克罗恩病 (8) 溃疡性结肠炎 (9) 葡萄膜炎。	AbbVie与Samsung Bioepis专利诉讼达成和解, AbbVie将会就其持有的专利权利授予Samsung Bioepis非独家许可权, 该授权在美国市场自2023年6月30日起生效, 在大多数欧盟国家自2018年10月16日起生效。
英夫利昔单抗 biosimilar					
Epirus/Ranbaxy	Infimab				2014年12月印度市场推出
Celltrion	Inflectra		2013.09		
Celltrion	Remsima		2015.02		
Samsung Bioepis	Flixabi		2016.06	(1) 克罗恩病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎和银屑病; (2) 适用于6至17岁儿童的严重克罗恩病以及溃疡性结肠炎	
辉瑞	Inflectra	2016.04		(1) 对常规药物治疗反应不足的成人克罗恩病和儿童克罗恩病 (6岁及以上); (2) 对常规药物治疗反应不足的中度至重度活动性溃疡性结肠炎; (3) 联合甲氨蝶呤用于治疗中度至重度活动性成人类风湿性关节炎; (4) 活动性强直性脊柱炎; (5) 活动性银屑病关节炎; (6) 慢性重度斑块型银屑病。	
MSD/Samsung Bioepis	Renflexis	2017.04		(1) 克罗恩病、(2) 儿童克罗恩病 (3) 溃疡性克罗恩病 (4) 与甲氨蝶呤和用于治疗类风湿性关节炎 (5) 强直性脊柱炎 (6) 银屑病关节炎 (7) 斑块状银屑病	
辉瑞	PF-06438179 (infliximab-Pfizer)				2016年9月III期临床成功
依那西普 biosimilar					
Samsung Bioepis	Benepali		2016.01	(1) 中度至重度类风湿性关节炎 (RA) (2) 银屑病关节炎 (3) 非放射性中轴性脊柱关节炎 (4) 银屑病成人患者的治疗	2015年九月被韩国药监局批准
Cipla	Etacept				2013年4月印度市场推出此药
Sandoz Inc	Erelzi	2016.08			

资料来源: FDA, EMA, 中金公司研究部

安全性高的新靶点药物未来有望脱颖而出

未来安全性高的新靶点药物将具备较大的发展空间。TNF- α 抑制剂在 RA 的治疗领域是一个重要的突破, 但同时也抑制了 TNF- α 参与正常的生理功能, 尤其是抗感染免疫及抗肿瘤免疫, 患者存在严重感染的风险。大量的研究显示使用生物制剂治疗的患者发生带状疱疹感染、结核病及严重感染的风险要高于传统的 DMARDs, 结核发生率也有增高, 在高结核感染地区应用应高度重视。修美乐、类克、恩利的说明书无一例外都被 FDA 打上了黑框警告。鉴于自身免疫性疾病患者需长期用药, 我们认为安全性高的新药在激烈的竞争中将有更大的机会脱颖而出。

图表9: 各药主要副作用

药品名称	副作用 (非常常见, 很常见)
修美乐 (阿达木单抗)	呼吸道感染, 白细胞减少, 贫血, 血脂升高头痛, 腹痛, 恶心, 呕吐, 肝酶升高, 皮疹, 骨骼肌疼痛, 注射部位反应
类克 (英夫利昔单抗)	病毒感染, 头痛, 上呼吸道感染, 鼻窦炎, 腹痛, 恶心, 输液相关反应, 疼痛,
恩利 (依那西普)	上呼吸道感染, 支气管炎, 膀胱炎, 皮肤感染, 注射部位反应
戈利木单抗	上呼吸道感染, 病毒感染, 注射部位反应
赛妥珠单抗	上呼吸道感染, 皮疹, 泌尿系统感染
Xeljanz	上呼吸道感染, 头痛, 腹泻, 鼻咽炎
雅美罗 (托珠单抗)	上呼吸道感染, 头痛, 血压升高, 注射部位反应

资料来源: 药品说明书, 中金公司研究部

高价原研药中国市场遇冷，数百亿市场待培育

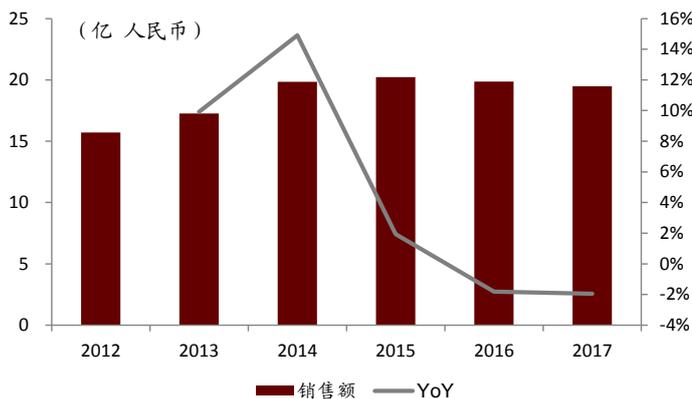
患者教育程度不高，治疗率低，治疗现状不容乐观

类风湿关节炎在我国的患病率约为 0.32%~0.36%，患病人数约为 400~500 万人。约 80% 的患者发病年龄在 20~45 岁，从用药情况来看，规范应用缓解病情抗风湿药物（DMARDs）治疗的患者约占 43.8%（数据来源 Nature Reviews），超过半数的患者从未应用过或者未规范应用过 DMARDs。在我国，病人初次治疗时大多已属于疾病的中后期，50.3% 的患者因 RA 导致残疾，治疗现状不容乐观。我国强直性脊柱炎患病人数超过 500 万，其中大部分为 20-30 岁年轻人。

国内关节炎市场超百亿，非生物制剂为主

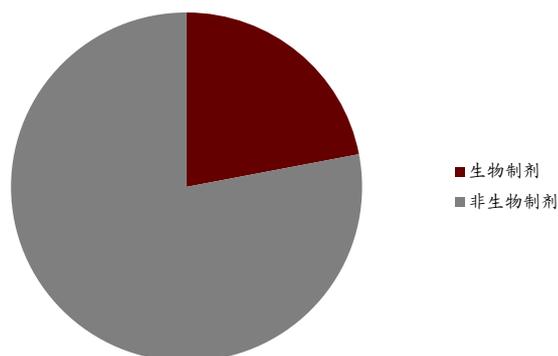
2017 年我国样本医院关节炎用药（非生物制剂）为 19.5 亿元，实际市场按照 3~4 倍估算，中国关节炎（非生物制剂）市场规模超 60 亿人民币。目前国内生物制剂销售额约 15~20 亿元（益赛普 17 年销售额为 10.1 亿，约占 60.4% 的市场份额计算），约占整个市场的 20~25%。

图表 10: 国内关节炎（非生物制剂）市场-样本医院销售



资料来源：PDB，中金公司研究部

图表 11: 目前国内关节炎用药结构情况



资料来源：公司资料，PDB，中金公司研究部

国内 RA、AS 治疗仍以非甾体抗炎药为主

非甾体抗炎药（NSAIDs）类药物是临床上治疗肌肉和骨关节炎炎症性疾病的主要药物，主要通过抑制环加氧酶（COX）的活性，达到抗炎、抑制疼痛和肿胀的作用。虽然化学结构各不相同，均能减轻风湿性和类风湿性关节炎等疾病的炎症和疼痛。

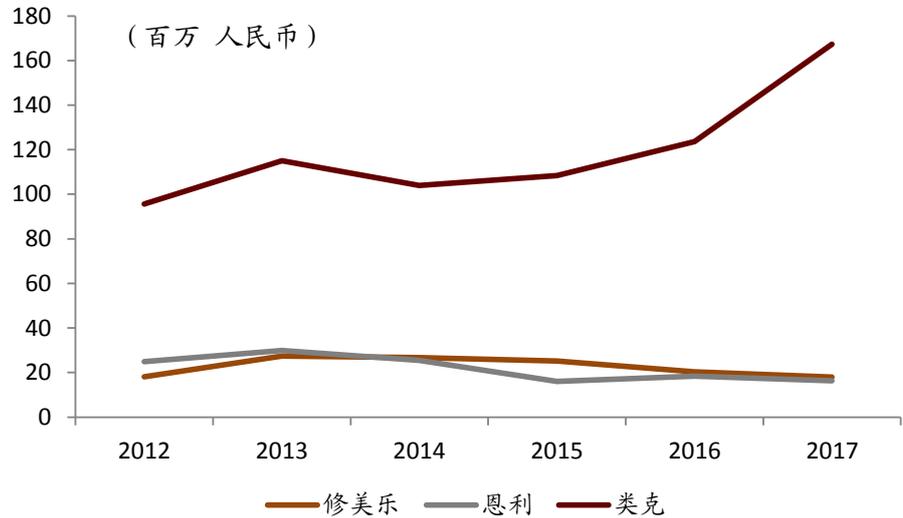
鹿瓜多肽、塞来昔布领跑国内 RA 市场。传统 DMARDs 药物中，我国来氟米特使用高于甲氨蝶呤（62.4% vs 54.9%，数据来源 Nature Reviews）。2017 年来氟米特样本医院销售数据为 1.64 亿，甲氨蝶呤为 8495 万，但均远小于 NSAIDs 类药物。

AS 治疗常用的非甾体抗炎药有吲哚美辛、双氯芬酸等。近年来临床上更倾向于选择性 COX-2 抑制剂，以减少胃肠道及肾毒性的副作用。对于 NSAID 难以控制的病人，国内通常使用 DMARDs 类药物来进一步治疗，其中最常用的药物是柳氮磺吡啶片（SSZ）。此外，沙利度胺（反应停）也常用于 AS 的治疗，沙利度胺能抑制 TNF- α 与 IL-12 的产生，属于抗 TNF 治疗中的非生物制剂。根据 PDB 样本医院销售数据，2017 年沙利度胺销售额为 5854 万，柳氮磺吡啶片为 2377 万。

TNF- α 三巨头在我国销售均遇冷

相比于三巨头全球年销售额合计达 341 亿美元，国内销售额均较小。根据 PDB 样本医院数据显示，2017 年修美乐销售额为 1795 万元、恩利销售额 1629 万元，类克销售额则相对较高达 1.67 亿元（主要原因为治疗费用相对较便宜、进医保省份较多）。我们估算三个 TNF- α 抑制剂中国销售额合计约 6 亿元（按照 PDB 样本医院数据 3 倍计算）。

图表 12: 修美乐、恩利、类克国内样本医院销售情况



资料来源: PDB, 中金公司研究部

年治疗费用高、赠药力度小、进医保范围小是销售不佳主要原因

► 年治疗费用过高

不考虑赠药因素下，国外 TNF- α 抑制剂在我国年治疗费用均在 10 万人民币以上。根据我们测算，类克在国内一年治疗费用约为 10 万元，相对来说费用较低，而修美乐与恩利则年均治疗费用均在 20 万人民币以上。相比于国产同类药物 5~8 万的年均治疗费用，我们认为治疗费用过高为这三种国外明星药物在我国销售不佳的主要原因。

图表 13: 国内 TNF- α 类药物年治疗费用

商品名	企业	价格	用法用量	普通患者年治疗费用(元)
恩利	辉瑞&安进	25mg: 2300左右	50mg/每周1次	24万左右
修美乐	艾伯维	40mg: 7800左右	40mg/每两周1次	20万左右
类克	强生&默克	100mg:6200左右	0,2,6周3mg/kg, 之后8周1次	10万左右
益赛普	中信国建	25mg: 800左右 12.5mg: 450左右	25mg/每周2次	8万左右
强克	上海赛金	25mg: 700左右	50mg/每周1次	7万左右
安百诺	海正药业	25mg: 520左右 12.5mg: 300左右	50mg/每周1次	5万左右

资料来源: PDB, 药品说明书, 中金公司研究部

► 赠药力度小

考虑赠药因素，低收入患者年均治疗费用也在 5~10 万元。修美乐、恩利、类克赠药大部分均针对于低收入患者和低保患者。对于非低保患者来说，经临床评估需要且能够继续接受治疗且由于经济条件限制的患者，修美乐的赠药策略为免费提供第 6-10 次治疗药品；类克为首次申请 4+2，再次申请 2+4；恩利为完成 12 支注射的基础上最多免费领取 12 支。经我

们测算考虑赠药因素, 修美乐费低保患者年治疗费用约为 10 万元, 恩利低收入患者年治疗费用 12 万元, 类克费用相对来说最低, 第一年约 5 万元, 之后每年约 2.5 万元治疗费用。

图表 14: 修美乐、恩利、类克在中国赠药情况

受赠药品名称	国内适应症	捐赠组织	开始时间	适用患者	捐赠内容	低收入患者年治疗费用
修美乐	类风湿关节炎、强直性脊柱炎	中国初级卫生保健基金会	2012/7/1	患有强直性脊柱炎或类风湿性关节炎的低收入(普通捐助)或低保(全免捐助)患者	<ul style="list-style-type: none"> ●对普通捐助患者免费提供第6-10次治疗所需的修美乐药品, 分两次发放(第一次3支, 第二次2支) ●对全免患者提供最多10次治疗所需药品, 分三次发放(第一次4支, 第二次3支, 第三次3支) 	10万元
类克	类风湿关节炎、克罗恩病、瘰管性克罗恩病、强直性脊柱炎	中国残疾人福利基金会	2016/9/1	患有强直性脊柱炎, 类风湿性关节炎, 克罗恩病或银屑病的低保患者或符合一定规定的非低保患者	<ul style="list-style-type: none"> ●低保患者6次治疗量 ●非低保患者: 首次申请4+2, 再次申请2+4循环 	第一年约5万元 之后约2.5万元
恩利	中度至重度类风湿关节炎、重度强直性脊柱炎	中国初级卫生保健基金会	2014/4/1	患有强直性脊柱炎或类风湿性关节炎的低收入或低保患者	<ul style="list-style-type: none"> ●低保患者: 项目执行期内最多获得48支 ●低收入患者: 已完成12支注射的基础上, 最多免费领取12支 	12万元

资料来源: 中国初级卫生保健基金会等网站, 中金公司研究部

► 进医保范围小

三巨头均进入国内少数省市的乙类医保、大病医保。目前类克进入超 15 个省/市的乙类医保或大病医保, 恩利进入西藏、宁夏乙类医保, 修美乐仅为成都、青岛、深圳以及浙江省的大病医保。对于大部分普通患者来说, 在没有医保报销的情况下目前年治疗费用难以承受。

图表 15: 修美乐、恩利、类克在中国进医保情况(截至 2018 年 5 月)

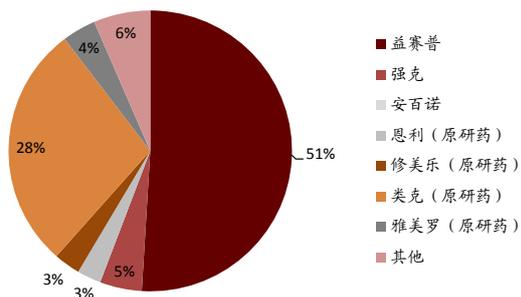
药品名称	医保地区	类别	备注
修美乐 (阿达木单抗)	成都	大病医保	
	青岛	大病医保	
	深圳	大病医保	
	浙江省	大病医保	
	西藏自治区	乙类	
恩利 (依那西普)	宁夏回族自治区	乙类	限用在治疗类风湿关节炎、强直性脊柱
	成都	大病医保	
	深圳	大病医保	
	重庆市	乙类	
类克 (英夫利西单抗)	黑龙江省	乙类	
	吉林省	乙类	
	陕西省	乙类	
	青海省	乙类	
	云南省	乙类	限三级医院治疗强制性脊柱炎
	广西壮族自治区	乙类	
	西藏自治区	乙类	
	湖南省	乙类	限重度活动性风湿免疫性疾病
	甘肃省	乙类	限用在治疗类风湿关节炎、强直性脊柱
	海南省	乙类	限三级医院
	重庆市	乙类	
	浙江省	大病医保	
	成都	大病医保	
	深圳	大病医保	

资料来源: 各省人社保厅, 中金公司研究部

国产药销售领先: 益赛普 2017 年销售额为 10.1 亿

国内最早上市的 TNF- α 抑制剂为中信国建研制的益赛普(通用名: 重组人 II 型肿瘤坏死因子-抗体融合蛋白)。该药物为恩利(依那西普)的类似产品, 于 2006 年受 CFDA 批准在中国上市, 获批适应症包括类风湿关节炎、强制性脊柱炎和银屑病。2017 年益赛普全年实际销售额为 10.1 亿人民币, 占国内 TNF- α 抑制剂产品市场的 60.4% 的市场份额, (数据来源三生制药年报) 占据绝对主导地位。

图表 16: 2017 年我国自身免疫性疾病生物制剂情况



资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

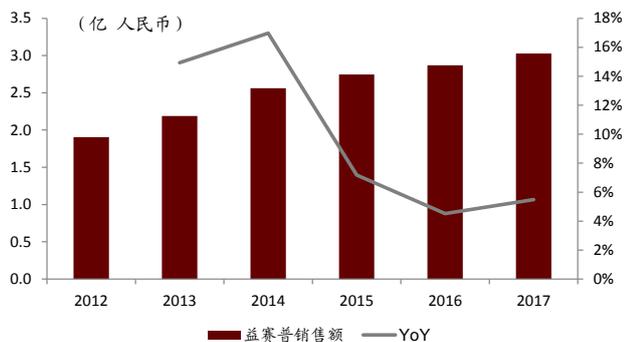
图表 17: 国产 TNF- α 抑制剂

商品名	通用名	生产企业	上市时间	获批适应症
益赛普	重组人 II 型肿瘤坏死因子-抗体融合蛋白	中信国建 (三生制药 1530.HK 控股)	2006 年	类风湿关节炎 强直性脊柱炎 银屑病
强克	重组人 II 型肿瘤坏死因子-抗体融合蛋白	上海赛金	2012 年	强直性脊柱炎
安百诺	重组人 II 型肿瘤坏死因子-抗体融合蛋白	海正药业	2015 年	类风湿关节炎 强直性脊柱炎 银屑病

资料来源: 药物说明书, 中金公司研究部

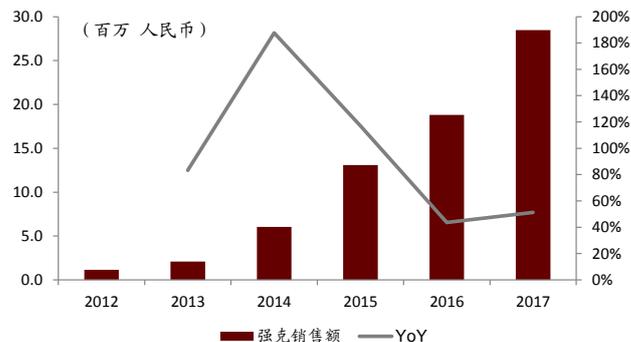
除益赛普外, 国产 TNF- α 产品主要还包括上海赛金研制的强克以及海正药业研制的安百诺。强克 2012 年获批上市, 适应症为强制性脊柱炎, 2017 年样本医院销售额 2847 万元。安百诺于 2015 年获批上市, 适应症包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎以及银屑病, 2017 年样本医院销售额 226 万, 由于上市时间不长, 目前安百诺销售额较小。

图表 18: 2012~2017 益赛普国内样本医院销售及增速



资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 19: 2012~2017 强克国内样本医院销售及增速



资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

国产 TNF- α 抑制剂纳入新版医保目录成催化剂, 国产药有望打开巨大市场

2017 年 2 月 23 日, 人社部正式发布 2017 年版国家医保目录, 重组人型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白首次纳入全国医保目录。适应症包括经传统 DMARDs 类药物以及 NSAIDs 类药物无法控制的类风湿关节炎与强直性脊柱炎患者。之前 TNF- α 类药物在国内销售不佳最主要原因即为价格过高, 本次国产药物纳入全国医保乙类, 医保支付承担约 70%, 患者的负担大大减轻。我们预计随着医保纳入逐渐落实, 国产 TNF- α 抑制剂有望迎来逐步且持续的增量过程, 打开巨大未被满足的市场。

图表 20: 国内重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白纳入新版国家医保目录情况

药品分类	药品名称	备注
乙类	重组人型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	1、限诊断明确的类风湿关节炎经传统 DMARDs 治疗 3-6 个月疾病活动度下降低于 50% 者; 2、诊断明确的强制性脊柱炎 (不含放射学前期中轴性脊柱关节炎) NSAIDs 充分治疗 3 个月疾病活动度下降低于 50% 者; 3、并需风湿病专科医生处方

资料来源: 新版国家医保目录, 中金公司研究部

未来中国 TNF- α 抑制剂市场规模有望达 200 亿元

我们测算, 未来 TNF- α 抑制剂在类风湿关节炎市场约 113 亿元, 强直性脊柱炎市场约 126 亿元, 银屑病市场约 5~10 亿元, 合计市场规模约 244~249 亿人民币。考虑到三部分患者群存在一部分重叠, 按照 80% 折算, 未来中国 TNF- α 抑制剂峰值时市场规模有望达到 200 亿。

目前国内 TNF- α 使用人数约 5.3 万人

益赛普一年治疗费用约 8 万元, 考虑到赠药情况 (买 24 赠 6), 病人一年的治疗费用 6.8 万元。然而实际情况中病人一年治疗时间小于 6 个月, 按照 5.5 个月计算, 实际每位患者一年治疗费用约为 3.1 万元。益赛普 2017 年销售额 10.1 亿元, 那么 2017 年接受益赛普治疗的患者人数为 3.2 万人。益赛普在中国的市场份额约为 60.4%, 即 2017 年全国使用 TNF- α 抑制剂治疗的患者总人数约为 5.3 万人。其中类风湿关节炎与强直性脊柱炎患者人数各约 2.6 万人。

图表 21: 中国 TNF- α 抑制剂使用人数测算

计算中国 TNF- α 抑制剂使用人数	
2017 年益赛普销售额 (亿人民币)	10.13
用法用量	25mg/每周 2 次
每瓶剂量 mg	25
一年使用瓶数	104
每瓶价格 (25mg)	约 800 元
全额自费一年治疗费用 (元)	83,429
考虑赠药情况下一年所用瓶数 (买 24 赠 6)	86
考虑赠药后一年治疗费用 (元)	68,800
实际一年使用时间 (按照 5.5 个月计算)	小于 6 个月
实际每位患者一年治疗费用 (元)	31,533
2017 年益赛普实际治疗患者人数 (人)	32,125
2017 年国内接受 TNF-α 抑制剂治疗的患者总人数 (人)	53,187

资料来源: 益赛普说明书, 三生年报, 中金公司研究部

未来国内类风湿关节炎 (RA) 市场规模约 113 亿元

目前国内使用 TNF- α 抑制剂治疗的 RA 患者约 2.6 万人。益赛普 2017 年销售额 10.1 亿元, 其中约一半的收入来自于 RA。在中国约 400~500 万 RA 患者中, TNF- α 目前的渗透率极低。我们预计未来更多仿制药以及新型靶点药物的双重压力, 国产 TNF- α 药物价格进一步下降是大概率事件。在未来每年治疗费用低于 4 万元时, 国内渗透率将会出现较大的提升。

基本假设

- 我国 RA 的患病率约为 0.32%~0.36%, 患病人数约为 400~500 万人;
- 巅峰时我国规范接受 DMARDs 治疗的 RA 患者比例为 60% (目前约为 40%);
- 巅峰时使用生物制剂的患者比例为 25%;
- TNF- α 使用占生物制剂的比例在悲观/中性/乐观的情况下分别为 50%/60%/70% (TNF- α 抑制剂的应答比例在 50%~70%);

- TNF- α 抑制剂的治疗价格未来在仿制药、新靶点药物的冲击下, 将会由目前的每年 5~7 万下降至每年 4 万元左右 (包含赠药策略调整)。

 图表 22: TNF- α 抑制剂在类风湿关节炎的销售峰值预测

TNF- α 抑制剂在 RA 市场峰值测算			
中国人口	1,375,000,000		
RA 中国患病率	0.32%~0.36%		
中国 RA 患病人数	约 450 万		
规范接受治疗的比例	60%		
规范接受治疗的人数 (万人)	270		
中度至重度患者占比	70%		
中度至重度患者人数 (万人)	189		
使用生物制剂患者占比	25%		
使用生物制剂患者人数 (万人)	47		
渗透率预测	悲观	中性	乐观
TNF- α 抑制剂使用比例	50%	60%	70%
TNF- α 抑制剂使用人数 (万人)	24	28	33
每年治疗费用 (万元)	4		
TNF-α 在 RA 的销售额 (亿元)	95	113	132

资料来源: 中金公司研究部

未来 RA 市场规模有望达到 113 亿元。按照每年 4 万元治疗费用, 按照 50%、60%、70% 计算, 在悲观/中性/乐观的情况下, 未来 TNF- α 抑制剂在 RA 市场分别有望达到: 95 亿人民币、113 亿人民币和 132 亿人民币。

未来国内强直性脊柱炎 (AS) 市场规模约 126 亿元

目前国内使用 TNF- α 抑制剂治疗的 AS 患者约为 2.6 万人。国内目前 AS 治疗情况与 RA 较为类似, 主要是 NSAIDs 类药物为主。治疗效果更好的生物制剂渗透率极低的原因主要是价格太高, 作为一种需要长期使用的药物, 每年 5~7 万的治疗费用超过了大部分国人的支付能力。在国产 TNF- α 类药物进入全国医保的情况下, 未来 TNF- α 抑制剂在 AS 的渗透率也将经历一个稳定的增长过程。

基本假设

- 我国患病人数超过 500 万人 (数据来源: 中国脊柱关节炎与强直性脊柱炎国际论坛);
- 巅峰时我国规范接受治疗的 AS 患者比例为 60%;
- 接受治疗患者中约 70% 为中度至重度患者;
- 巅峰时期约 25% 的中度至重度患者使用生物制剂治疗。

图表 23: TNF- α 抑制剂在强直性脊柱炎的销售峰值预测

TNF- α 抑制剂在 AS 市场峰值预测			
AS 中国患病人数 (万人)	约 500 万		
规范接受治疗占比	60%		
规范接受治疗人数 (万人)	300		
中度至重度患者占比	70%		
重度至重度患者人数 (万人)	210		
使用生物制剂患者占比	25%		
使用生物制剂患者人数 (万人)	52.5		
渗透率预测	悲观	中性	乐观
TNF- α 抑制剂使用比例	50%	60%	70%
TNF- α 抑制剂使用人数 (万人)	26	32	37
每年治疗费用 (万元)	4		
TNF-α 在 AS 的销售额 (亿元)	105	126	147

资料来源: 中金公司研究部

未来 AS 市场规模有望达到 126 亿元。按照每年 4 万元治疗费用, 按照 50%、60%、70% 计算, 在悲观/中性/乐观的情况下, 未来 TNF- α 抑制剂在 RA 市场分别有望达到: 105 亿人民币、126 亿人民币和 147 亿人民币。

未来国内银屑病市场规模较小

国内 TNF- α 类药物获批的第三个适应症为银屑病。我国银屑病患病率约为 0.59%, 超过 800 万患者 (数据来源 WHO)。银屑病的病因尚不完全清楚, 其发病机制可能与遗传易感性和 T 细胞的免疫功能异常有关。我们认为未来国内 TNF- α 抑制剂在银屑病的市场规模较小, 原因如下:

- ▶ **TNF- α 使用时间尚短并未被推荐使用。** 虽然国内有超过 800 万银屑病患者, 但多数患者可采用局部治疗, 其中维生素 D3 类似物和局部用类固醇是一线治疗选择。对于中度至重度银屑病患者采用系统治疗, 其中一线药物主要为甲氨蝶呤、环孢素、维 A 酸类, 二线用药包括硫唑嘌呤、羟基脲、来氟米特等药物, TNF- α 生物制剂因临床使用时间尚短, 仅在目前所有治疗手段无效才建议使用。
- ▶ **适合使用 TNF- α 治疗的银屑病关节炎 (PsA) 患者人群并不大。** TNF- α 制剂对于 PsA 患者具有很好的临床疗效, 并能组织 PsA 影像学发展。PsA 患者仅占整个银屑病患者总人数数的 5-7%, 目标人群约为 50~60 万人。相比于 RA 与 AS 约 500 万的目标人群, PsA 在我国的目标人群较小。
- ▶ **TNF- α 用于银屑病治疗并未进新版医保目录。** 2017 年初新版国家医保目录虽然纳入了国产的 TNF- α 抑制剂, 但适应症仅包括 RA 与 AS, 并没有包括银屑病。我们认为这将成为影响未来几年 TNF- α 抑制剂在银屑病市场拓展最主要的因素。

我们估算未来 TNF- α 抑制剂在银屑病的市场峰值为 5~10 亿人民币规模。

未来国内自身免疫性疾病市场竞争格局分析

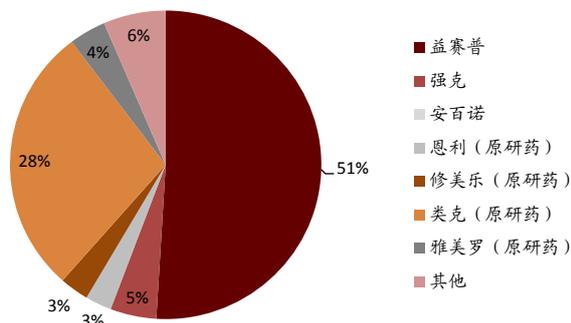
未来自身免疫性疾病新药市场: biosimilar、新靶点药物百花齐放

未来国内自身免疫性疾病新药市场有望达 300 亿规模。其中 TNF- α 抑制剂有望达 200 亿人民币, 我们认为 TNF- α 类药物中益赛普有望凭借先发优势保持领先份额 (~25%), 成为峰值~50 亿的大品种。

TNF- α 之外的自身免疫类新靶点药物中国市场有望突破 100 亿人民币。JAK 类抑制剂有望凭借口服优势脱颖而出。第一代 JAK 抑制剂托法替布于 2017 年 3 月在我国获批上市, 该药物核心专利将于 2020 年到期, 目前国内已有超过 30 家的托法替布仿制药进入临床阶段。礼来新一代 JAK 抑制剂 Baricitinib 目前已在我国提交上市申请, 预计最快有望在 2018 年底获批。恒瑞 JAK 抑制剂也已步入 II 期临床阶段。届时国内 JAK 抑制剂 (包含仿制药) 有望占据自身免疫类疾病市场~15% 市场份额, 成为峰值超 50 亿的大品种。

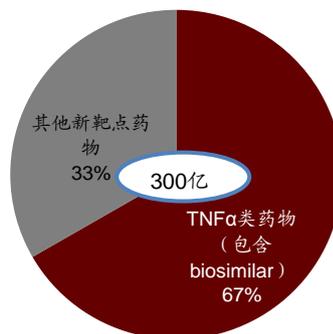
国内在研新靶点药物中, 中国抗体 CD22 抗体安全性优势表现亮眼。该药针对 RA 适应症已进入 III 期临床阶段, 最快有望在 2019 年上半年申报上市。短期来看该药可能为 TNF- α 的后线用药, 长期在根据基因型精准治疗的情况下, 有望凭借出色安全性挤占一部分 TNF- α 份额。经我们测算, 该药未来在 RA 领域的市场空间在悲观/中性/乐观情况下有望达 26.7 亿/36.8 亿/46. 亿人民币。若考虑在 NHL 以及 SLE 领域的潜力, 该药最终有望成为峰值~45 亿的大品种, 值得重点关注。

图表 24: 我国自身免疫性疾病生物制剂情况 (样本医院)



资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 25: 未来我国自身免疫性疾病生物制剂市场份额预测



资料来源: 中金公司研究部

三生制药: 益赛普有望成为峰值 50 亿的大品种

中信国健于 2002 年由中信集团和兰生国健药业发起投资成立, 专注于抗体药物的研发和产业化。公司的核心产品益赛普为自主研发, 国内首个上市的 TNF- α 抑制剂。2015 年, 三生制药开始对中信国健进行股权收购, 成为最大股东, 截止目前持股比例为 97.78%。2016 年, 中信国健更名为三生国健, 并从 16 年 4 月开始并表入三生制药。合并后, 三生制药成为中国最大的生物制药企业, 拥有三大核心产品益比奥, 特比澳和益赛普, 2017 年公司整体收入达 37 亿元。

预计益赛普未来三年增速提升至 30%, 销售峰值 50 亿元

益赛普 2006 年在中国上市, 并在 2010-2012 年进入 7 个省市的省医保目录, 包括上海, 广东, 山西, 湖南, 海南, 甘肃, 西藏。据公司所述, 这 7 个省市贡献了益赛普 1/3 的销售

额。我们预计此次纳入国家医保目录，益赛普有望在剩余的绝大部分省份带来迅速放量。同时，如前文所述，中国的类风湿性关节炎和强直性脊柱炎未来的市场空间潜力巨大，同时益赛普作为这一领域的先发者，依然会占有举足轻重的地位。我们预计益赛普未来3年（2018-20）的增速为30%，在2026年达到销售峰值50亿元。

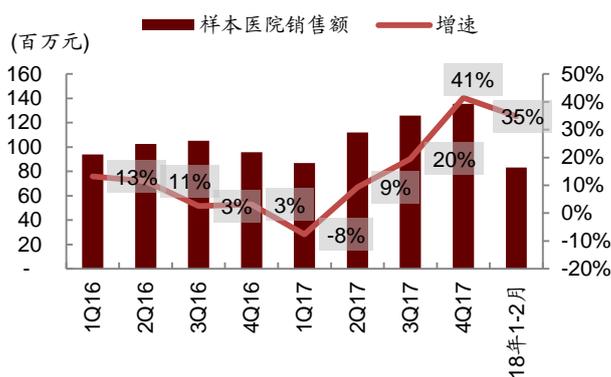
新版国家医保明显促进产品放量。新版国家医保目录于2017年2月公布，9月开始正式执行。根据我们监测医院终端数据显示，益赛普放量明显，销售金额从以往的10%左右增长上升到4季度41%的增长，而今年1-2月份增速也有35%。在价格降幅上，根据我们的医院终端数据显示，历史降价降幅均在低个位数。随着省份的招标趋近尾声，产品价格调整基本稳定。因此，我们预计未来2年这个品种的均价降幅在3-5%，量的增长为35-40%，整体销售额增速为30%。

图表 26: 益赛普销售收入和峰值预测



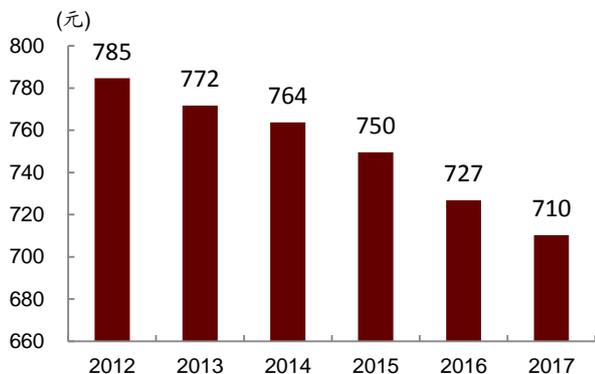
资料来源: 公司年报, 中金公司研究部

图表 27: 益赛普终端销售增速 (样本医院)



资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 28: 益赛普均价变化 (样本医院, 折算成 25mg)



资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 29: 益赛普近期中标价格

发布日期	规格	省份	中标价格 (元)
2018-4-12	25mg	江苏	624
2018-3-12	25mg	四川	643
2018-2-27	25mg	北京	643
2017-11-7	25mg	黑龙江	673
2017-8-1	25mg	山西	643
2018-4-12	12.5mg	江苏	374
2018-3-12	12.5mg	四川	374
2018-2-27	12.5mg	北京	374
2017-11-7	12.5mg	黑龙江	388
2017-8-1	12.5mg	山西	n/a

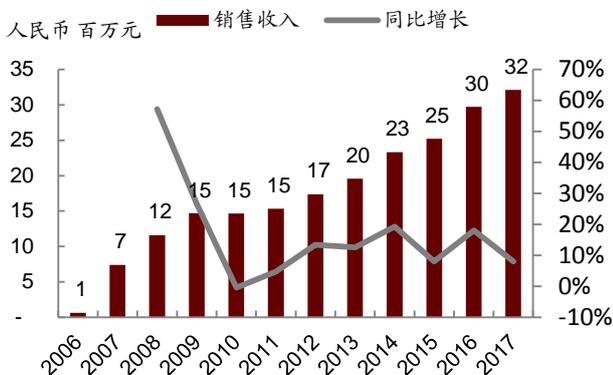
资料来源: 药智网, 中金公司研究部

益赛普在上海, 山西, 湖南, 湖北 (对照组) 的历史纳入医保放量分析

此外, 我们通过分析益赛普在上海, 山西和湖南的销售数据, 并用湖北 (未进入医保的省份) 作为对照组, 来验证我们对益赛普放量曲线的判断。我们发现, 益赛普在 2010-12 年被纳入山西和湖南省医保目录后, 当年或第二年的放量明显 (80%以上量的增长), 之后几年也能维持较长时间的稳定高增长。相比在上海和湖北 (对照组, 为进入医保) 这两个省份, 益赛普在 2010-12 年的表现并不显著。我们认为三生国健作为上海当地的高科技企业, 从益赛普一上市就得到了当地政府和医保的支持, 因此上海地区的医保增量并不明显。而此次纳入国家医保后, 由于基数也增大了, 我们认为放量增速幅度上会小于 10-12 年进入省医保的增速。

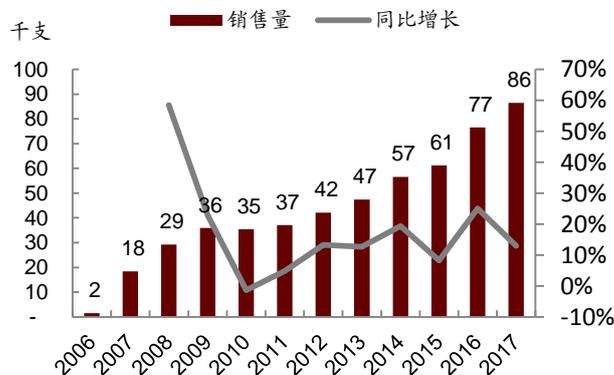
降价方面,我们发现纳入医保后产品的降价幅度在这几个省都较为缓和,均在个位数,我们认为这也和益赛普本身的竞争格局有关。稍大幅的降价也是集中在招标密集期,未来随着招标进入尾声,我们预计益赛普的价格水平在未来几年仍能较好维持,降价幅度继续维持在低个位数。

图表 30: 益赛普销售额增速 (上海, 样本医院)



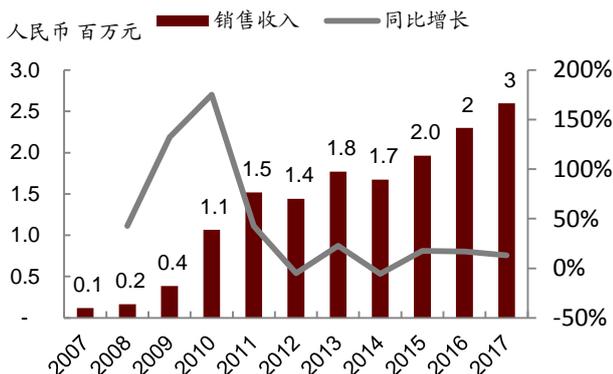
资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 31: 益赛普销售量增速 (上海, 样本医院)



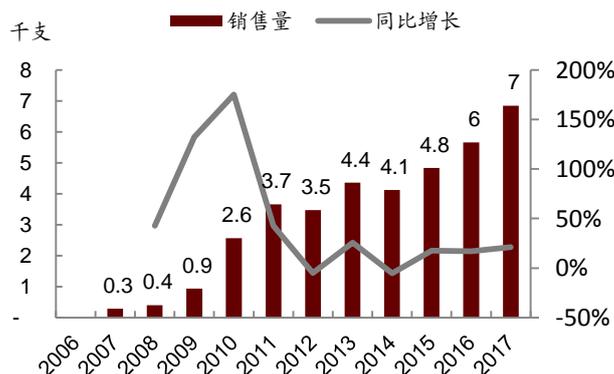
资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 32: 益赛普销售额增速 (山西, 样本医院)



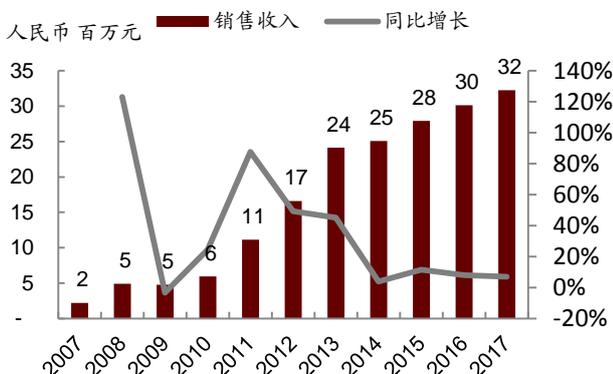
资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 33: 益赛普销售量增速 (山西, 样本医院)



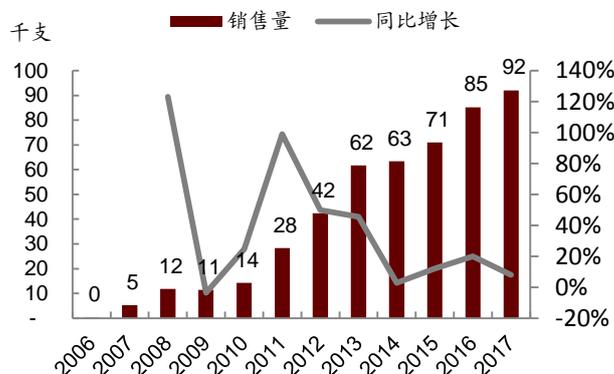
资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 34: 益赛普销售额增速 (湖南, 样本医院)



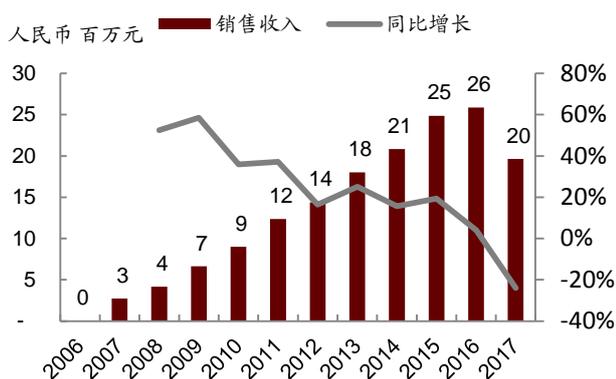
资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 35: 益赛普销售量增速 (湖南, 样本医院)



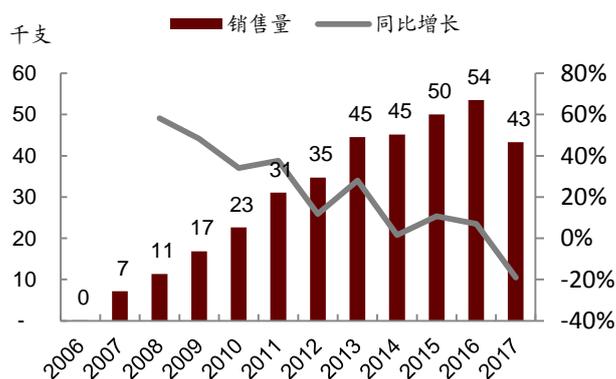
资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 36: 益赛普销售额增速 (湖北, 对照组, 样本医院)



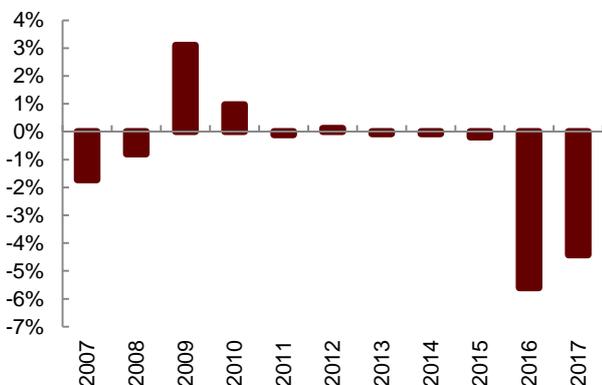
资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 37: 益赛普销售量增速 (湖北, 对照组, 样本医院)



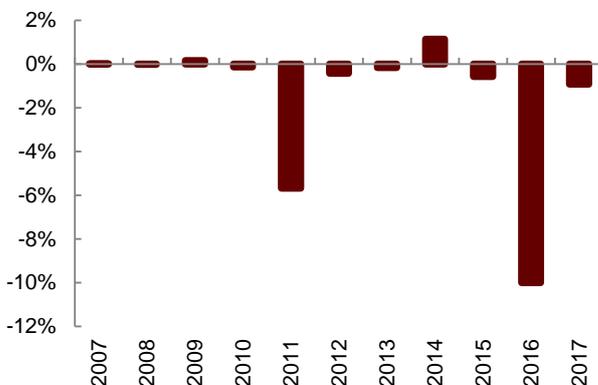
资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部

图表 38: 益赛普价格变动比例 (上海, 样本医院)



资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部; 说明: 产品结构变化也是均价变动的一大因素

图表 39: 益赛普价格变动比例 (湖南, 样本医院)



资料来源: PDB 药物综合数据库, 中金公司研究部; 说明: 产品结构变化也是均价变动的一大因素

TNF- α biosimilar: 多家国内企业进入临床阶段

目前国内已有约 20 家药企在进行 TNF- α 靶点药物的开发。阿达木单抗的研制药企最多达 16 家, 进度较为靠前的包括: 三生制药 (1 类)、百奥泰生物、江苏众合、海正药业、齐鲁制药、复宏汉霖、信达生物等, 均已进入临床阶段。3 家药企正进行英夫利西单抗的研发, 其中上海张江、嘉和生物、海正药业均已获得临床批件。依那西普除已上市的益赛普 (中信国建)、强克 (上海赛金)、安百诺 (海正药业) 外, 仍有 4 家药企正进行依那西普的研发, 均已获得临床批件, 分别为齐鲁制药、复旦张江、金凯生物、施美药业。

图表 40: 国产阿达木单抗、英夫利西单抗、依那西普进展

受理号码	药品名称	注册分类	企业名称	进展	承办日期
阿达木单抗					
CXSL1200035	人源化抗人TNF α 单克隆抗体注射液(CHO细胞)	1	沈阳三生制药有限责任公司	批准临床	2012-07-20
CXSL1300033	重组人抗TNF- α 单克隆抗体注射液	2	百奥泰生物科技(广州)有限公司	批准临床	2013-05-28
CXSL1300044	重组人源抗TNF- α 单克隆抗体注射液	2	江苏众合医药科技有限公司	批准临床	2013-07-17
CXSL1300062	重组抗肿瘤坏死因子- α 全人源单克隆抗体注射液	2	浙江海正药业股份有限公司	批准临床	2013-11-04
CXSL1300087	重组抗TNF α 全人单克隆抗体注射液	2	齐鲁制药有限公司	批准临床	2013-12-02
CXSL1300056	重组抗TNF α 全人单克隆抗体注射液	2	上海复宏汉霖生物技术有限公司	批准临床	2013-12-23
CXSL1400002	重组人抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体注射液	2	信达生物制药(苏州)有限公司	批准临床	2014-02-17
CXSL1400139	重组抗人肿瘤坏死因子(TNF α)单抗注射液(阿达木单抗)	2	华兰基因工程有限公司	批准临床	2015-02-03
CXSL1500023	重组抗肿瘤坏死因子- α 全人源单克隆抗体注射液	2	北京东方百泰生物科技有限公司	批准临床	2015-05-08
CXSL1500037	阿达木单抗注射液	2	正大天晴药业集团股份有限公司	批准临床	2015-05-12
CXSL1500032	重组人源抗人肿瘤坏死因子(TNF- α)单克隆抗体注射液	2	华北制药集团新药研究开发有限责任公司	批准临床	2015-05-13
CXSL1500089	重组全人源抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体注射液	2	神州细胞工程有限公司	批准临床	2015-11-19
CXSL1600029	阿达木单抗注射液	2	通化东宝药业股份有限公司	批准临床	2016-04-27
CXSL1600065	抗TNF α 全人源单克隆抗体注射液	2	大庆东竺明生物技术有限公司	批准临床	2016-09-02
CXSB1600009	注射用重组人源化抗人肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体	2	珠海市丽珠单抗生物技术有限公司	批准临床	2016-09-05
CXSL1600064	抗人肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体注射液	2	北京绿竹生物制药有限公司	批准临床	2016-11-10
英夫利西单抗					
CXSL0600007	注射用重组抗TNF-alpha人鼠嵌合单克隆抗体	2	上海张江生物技术有限公司	批准临床	2006-03-13
CXSL1200053	注射用重组抗TNF-alpha人鼠嵌合单克隆抗体	2	嘉和生物药业有限公司	批准临床	2012-11-08
CXSL1400152	注射用重组人鼠嵌合抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体	2	浙江海正药业股份有限公司	批准临床	2015-04-23
依那西普					
CXSL1100066	注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	15	齐鲁制药有限公司	批准临床	2011-12-08
CXSL1100071	重组人肿瘤坏死因子受体突变体-Fc融合蛋白注射液	9	上海复旦张江生物医药股份有限公司 苏州金盟生物技术有限公司	批准临床	2012-03-01
CXSL1200038	注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	15	成都金凯生物技术有限公司	批准临床	2012-08-16
CYHS1300108	马来酸依那普利胶囊	6	江西施美药业股份有限公司	批准临床	2013-05-09

资料来源: Insight 数据库, 中金公司研究部

JAK 抑制剂及其仿制药: 口服给药优势有望脱颖而出

自身免疫性疾病新靶点, 可口服给药成最大亮点。JAK 抑制剂作为小分子药物, 相比于目前该领域主流的 TNF- α 类单抗/融合蛋白类药物均需注射给药方式, JAK 抑制剂可通过口服直接给药, 未来具备较大市场空间。全球范围内仅辉瑞的 Xeljanz (托法替尼) 和礼来/Incyte 的 Baricitinib (仅欧盟获批, FDA 被拒) 两个 JAK 抑制剂获批上市。辉瑞托法替布 2017 年全球销售额已达 13.45 亿美元, 该药于 2017 年 3 月在我国获批上市。

托法替布核心专利将于 2020 年到期, 国内已有多家企业仿制药进入临床阶段。目前国内已有超过 30 家企业的仿制药获批临床, 进展较快的有正大天晴、南京先声、奥赛康、华润赛科以及科伦药业。仿制药最快有望在 2020 年原研专利到期后上市, 届时小分子仿制药有望凭借口服以及价格优势脱颖而出。我们预计 JAK 抑制剂及其仿制药最终有望占据类风湿市场~15% 市场份额, 成为销售峰值 40~50 亿的大品种。

图表 41: 国产托法替布进展

受理号码	药品名称	企业名称	注册分类	进度	承办日期
CXHL1400032	枸橼酸托法替布片	正大天晴药业集团股份有限公司	3.1	批准临床	2014-01-29
CXHL1400107	枸橼酸托法替布片	南京先声东元制药有限公司	3.1	批准临床	2014-03-06
CXHL1400079	枸橼酸托法替布片	江苏奥赛康药业股份有限公司	3.1	批准临床	2014-03-06
CXHL1400030	枸橼酸托法替尼片	华润赛科药业有限责任公司	3.1	批准临床	2014-04-09
CXHL1400313	枸橼酸托法替布片	四川科伦药物研究院有限公司	3.1	批准临床	2014-04-23
CXHL1400451	枸橼酸托法替布片	天津市汉康医药生物技术有限公司	3.1	批准临床	2014-05-17
CXHL1400492	枸橼酸托法替布片	石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司	3.1	批准临床	2014-05-22
CXHL1400511	枸橼酸托法替布片	宜昌长江药业有限公司	3.1	批准临床	2014-05-26
CXHL1400476	枸橼酸托法替布片	南京柯菲平盛辉制药有限公司	3.1	批准临床	2014-06-06
CXHL1400423	枸橼酸托法替布片	广州艾格生物科技有限公司	3.1	批准临床	2014-06-23
CXHL1400626	枸橼酸托法替布片	石家庄智恒医药科技有限公司	3.1	批准临床	2014-07-16
CXHL1400765	枸橼酸托法替尼片	齐鲁制药有限公司	3.1	批准临床	2014-07-18
CXHL1400732	枸橼酸托法替布片	南京恩泰医药科技有限公司	3.1	批准临床	2014-07-25
CXHL1400769	枸橼酸托法替布片	四川海思科制药有限公司	3.1	批准临床	2014-08-01
CXHL1401122	枸橼酸托法替布片	山东创新药物研发有限公司	3.1	批准临床	2014-09-10
CXHL1400559	枸橼酸托法替布片	江苏正大清江制药有限公司	3.1	批准临床	2014-09-25
CXHL1401198	枸橼酸托法替布片	南京恒道医药科技有限公司	3.1	批准临床	2014-09-26
CXHL1401221	枸橼酸托法替布片	博瑞生物医药技术(苏州)股份有限公司	3.1	批准临床	2014-10-24
CXHL1401456	枸橼酸托法替布片	江苏知原药业有限公司	3.1	批准临床	2014-11-27
CXHL1401401	枸橼酸托法替布片	浙江海正药业股份有限公司	3.1	批准临床	2014-11-28
CXHL1401454	枸橼酸托法替布片	江苏万邦生化医药集团有限责任公司	3.1	批准临床	2014-12-02
CXHL1401647	枸橼酸托法替布片	罗欣医药集团有限公司	3.1	批准临床	2014-12-31
CXHL1402109	枸橼酸托法替布片	南京艾德凯腾生物医药有限责任公司	3.1	批准临床	2015-02-05
CXHL1401466	枸橼酸托法替布片	石家庄四药有限公司	3.1	批准临床	2015-02-26
CXHL1401557	枸橼酸托法替布片	北京莱瑞森医药科技有限公司	3.1	批准临床	2015-04-02
CXHL1402116	枸橼酸托法替布片	北京科莱博医药开发有限责任公司	3.1	批准临床	2015-04-17
CXHL1402094	枸橼酸托法替布片	江苏嘉逸医药有限公司	3.1	批准临床	2015-04-23
CXHL1500846	枸橼酸托法替布片	北京海步医药科技股份有限公司	3.1	批准临床	2015-06-03
CXHL1500053	枸橼酸托法替布片	北京凯莱天成医药科技有限公司	3.1	批准临床	2015-06-29
CXHL1500698	枸橼酸托法替布片	北京美迪康信医药科技有限公司	3.1	批准临床	2015-07-08
CXHL1501220	枸橼酸托法替布片	成都合迅医药技术有限公司	3.1	批准临床	2015-08-07
CXHL1501149	枸橼酸托法替布片	百裕集团有限公司	3.1	批准临床	2015-09-16
CXHL1502268	枸橼酸托法替布片	南京高科股份有限公司	3.1	批准临床	2016-05-16
CXHL1502452	枸橼酸托法替布片	扬子江药业集团有限公司	3.1	批准临床	2016-08-31

资料来源: Insight 数据库, 中金公司研究部

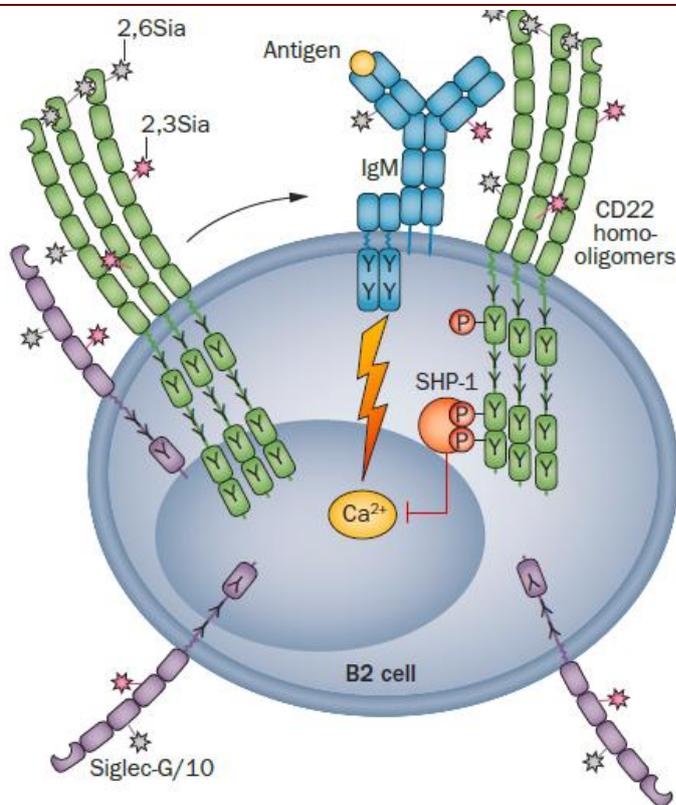
中国抗体全新靶点药物: CD22 抗体有望凭借亮眼的安全性脱颖而出

中国抗体制药有限公司成立于 2001 年, 主要致力于开发治疗恶性肿瘤和消耗性疾病的靶向特异性抗体药物。公司的 SM03 为重组人 CD22 单克隆抗体, 目前获批三个适应症临床批文, 包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮以及非霍奇金淋巴瘤。SM03 是完全创新的靶点药物, 目前国外还未有同靶点上市药物, 该药已列入国家科技重大创制专项。目前 SM03 关于 RA 的研究已进入 III 期临床阶段。

CD22: 自身免疫疾病的全新治疗靶点

CD22 是位于 B 细胞上的膜受体, 是 Siglec 家族蛋白的成员。CD22 可通过识别包含唾液酸的配体而形成自身低聚体, 通过抑制 Ca⁺ 信号, 从而达到调控 BCR 信号的作用。通常认为 CD22 仅在 B 细胞上表达, 最初表达于未成熟的 B 细胞, 且在大部分 B 细胞的发展过程中被呈递, 大部分在 naïve B 细胞上高度表达。相比于同样靶向 B 细胞的 CD20 抗体 (如利妥昔单抗), CD22 抗体起效较平缓, 不直接诱导 B 细胞凋亡, 而是压抑其释放细胞因子, 因而在理论上具有较高安全性。

图表 42: CD22 作用机理



资料来源: Nature Reviews, 中金公司研究部

疗效相当, 安全性表现亮眼

SM03 是特异于 B 细胞 CD22 的嵌合单抗, 是 CFDA 首个获准临床研究的 CD22 单抗。I ~ II 期临床试验显示, SM03 单抗具有非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、RA、和系统性红斑狼疮 (SLE) 的治疗潜力。在针对 RA 治疗的 II 期临床试验结果来看, ARC20/50/70 分别为 65%/45%/18%, 治疗效果与 TNF-α 抑制剂相当。

图表 43: SM03 与已有生物制剂对比

药品	药企	上市时间	16年销售额 (亿美元)	17年销售额 (亿美元)	用药时间	ACR 20	ACR 50	ACR 70	备注
TNF-α 抑制剂类									
修美乐 (阿达木单抗)	艾伯维	2002	161	184	12个月	59%	42%	23%	单抗
类克 (英夫利西单抗)	强生&默克	1998	82	72	54周	62%	46%	33%	单抗
恩利 (伊那西普)	辉瑞&安进	1998	81	71	12个月	75%	63%	40%	融合蛋白
Simponi (戈利木单抗)	强生&默克&三菱田边	2009	25	27	24周	62%	40%	24%	单抗
Cimzia (赛妥珠单抗)	UCB Inc.	2008	16	17	52周	53%	38%	21%	单抗
JAK 抑制剂类									
Xeljanz (托法替尼)	辉瑞	2012	9	13	6个月	50%	32%	14%	JAK3, 口服
Baricitinib	礼来/Incyte	预计2018	未上市	未上市	24周	86%	50%	18%	JAK1/2, 口服, 已提交 NDA, 预计2018年获批
其他靶点药物									
雅美罗 (托珠单抗)	罗氏	2010	17	19	24周	56%	32%	13%	IL-6
Orencia (阿巴西普)	BMS/ono	2006	23	26	6个月	68%	40%	20%	CD28
美罗华 (利妥昔单抗)	罗氏	1997	74*	75*	24周	51%	27%	12%	CD20, 对TNF反应不足的中至重度RA患者
SM03	中国抗体	预计2019	未上市	未上市	24周	65%	45%	18%	CD22

资料来源: 药品说明书, 公司公开资料, 中金公司研究部

SM03 安全性表现亮眼, 毒副作用远小于已上市生物 DMARDs 药物。 相比于同为静脉注射型单抗药物的利妥昔单抗与英夫利西单抗, SM03 的药物相关不良反应仅为 12.6%, 远小于前两者的 38% 与 35.9%。感染发生概率为 12.6%, 远小于利妥昔单抗的 82.3% 与应付利息的 45.3%, 几乎无严重不良反应的发生。SM03 目前类风湿关节炎适应症已经进入 III 期临床阶段, 预计 2019 年上半年完成试验并申报上市。

图表 44: SM03 安全性表现亮眼

	美罗华 (利妥昔单抗) N=492	类克 (英夫利昔单抗) N=301	SM03 N=103
任意AE	467 (94.9%)	183 (60.8%)	45(43.7%)
与药物相关AE	187 (38.0%)	108 (35.9%)	13(12.6%)
轻至中度AE	324 (75.5%)	-	44(42.7%)
剧烈AE (3&4级)	145 (29.5%)	-	1(0.9%)
死亡	11 (2.2%)	2 (0.7%)	-
AE导致的撤销	33 (6.7%)	30 (10%)	2(1.9%)
严重AE	143 (29.1%)	21 (7%)	1(0.9%)
注射反应	158 (32.1%)	31 (10%)	1(0.9%)
感染	405 (82.3%)	136 (45.3%)	13(12.6%)
(严重感染)	63 (12.8%)	TB(8.3%)	-
肿瘤	21 (4.3%)	3(0.9%)	-
(严重)	11 (2.2%)		

资料来源: 公司公开资料, 中金公司研究部

CD22 未来销售定位讨论

- ▶ **短期内为 TNF-α 后线用药。** TNF-α 治疗地位短期内较难撼动。TNF-α 抑制剂上市超过十年, 累积了大量循证医学证据, 医生接受教育程度较高。我们认为未来 TNF-α 在国内外较长一段时间内仍将成为治疗 RA 生物制剂中的首选。TNF-α 治疗不应答和治疗后出现耐药的患者群将会是 CD22 短期内的目标人群。
- ▶ **长期在根据基因型精准治疗的情况下, 有望凭借出色安全性挤占一部分 TNF-α 份额。** 目前 ACR/EULAR 临床治疗指南均鼓励不同作用机制的新药开展临床试验。随着对 RA 治疗更深入的研究, 未来可能会出现根据不同表型 RA 患者中特定的 biomarker 表达水平, 来选择不同作用机制的生物制剂达到精准治疗的目的。作用于 B 细胞的 CD22 有望成为重要的选择之一。

CD22 中国 RA/全部适应症销售峰值有望达到 34.1 亿/45 亿人民币

我们测算 CD22 单抗未来在 RA 适应症在悲观/中性/乐观情况下峰值有望达 23.9 亿/34.1 亿/44.1 亿人民币。除 RA 外, 目前该药针对非霍奇金淋巴瘤与系统性红斑狼疮均已开展临床研究, 我们估算未来这两块适应症的市场规模分别有望达 8~10 亿/3 亿人民币。CD22 未来所有适应症的销售峰值有望达~45 亿人民币。

► 基本假设

- 巅峰时使用生物制剂的患者比例为 25%;
- 使用 TNF- α 患者比例为 65% (TNF- α 应答率);
- CD22 在 TNF- α 不应答患者中的渗透率在悲观/中性/乐观的情况下分别为 15%/20%/25%;
- CD22 在 TNF- α 抑制剂耐药/不耐受患者中的渗透率在悲观/中性/乐观的情况下分别为 10%/15%/20%;
- 考虑到 CD22 单抗为创新药, 每年治疗价格为 5 万元, 高于 TNF- α 制剂 (TNF α 我们预测约 4 万元)。

图表 45: CD22 抑制剂在国内 RA 市场峰值测算

CD22抑制剂在国内RA市场峰值测算			
中国人口	1,375,000,000		
RA中国患病率	0.32%~0.36%		
中国RA患病人数	约450万		
规范接受治疗的比例	60%		
规范接受治疗的人数(万人)	270		
中度至重度患者占比	70%		
中度至重度患者人数(万人)	189		
使用生物制剂患者占比	25%		
使用生物制剂患者人数(万人)	47		
TNF- α 抑制剂应答患者比例	60%		
TNF- α 抑制剂应答患者人数(万人)	28		
CD22销售——替代部分TNFα抑制剂患者	悲观	中性	乐观
CD22替代TNF- α 抑制剂比例	3%	5%	7%
CD22治疗人数(万人)	0.9	1.4	2.0
CD22年治疗费用(元)	50,000		
CD22销售额(亿元)	4.3	7.1	9.9
CD22销售——TNFα抑制剂无应答患者	悲观	中性	乐观
TNF- α 无应答患者比例	40%		
TNF- α 无应答患者人数(万人)	19		
CD22渗透率	15%	20%	25%
CD22治疗人数(万人)	2.8	3.8	4.7
CD22年治疗费用(元)	50,000		
CD22销售额(亿元)	14.2	18.9	23.6
CD22销售——TNFα抑制剂耐药/不耐受患者	悲观	中性	乐观
TNF- α 治疗后耐药/不耐受患者比例	40%		
TNF- α 治疗后耐药/不耐受患者人数(万人)	11.0	10.8	10.5
CD22渗透率	10%	15%	20%
CD22治疗人数(万人)	1.1	1.6	2.1
CD22年治疗费用(元)	50,000		
CD22销售额(亿元)	5.5	8.1	10.5
CD22年销售额(亿元)	23.9	34.1	44.1

资料来源: 药品说明书, 中金公司研究部

法律声明

一般声明

本报告由中国国际金融股份有限公司（已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格）制作。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但中国国际金融股份有限公司及其关联机构（以下统称“中金公司”）对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的信息、意见等均仅供投资者参考之用，不构成所述证券买卖的出价或征价。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。投资者应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，中金公司不向客户提供税务、会计或法律意见。我们建议所有投资者均就任何潜在投资向其税务、会计或法律顾问咨询。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，中金公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告出具日的观点和判断。该等意见、评估及预测无需通知即可随时更改。在不同时期，中金公司可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。

本报告署名分析师可能会不时与中金公司的客户、销售交易人员、其他业务人员或在本报告中针对可能对本报告所涉及的标的证券市场价格产生短期影响的催化剂或事件进行交易策略的讨论。这种短期影响可能与分析师已发布的关于相关证券的目标价预期方向相反，相关的交易策略不同于且也不影响分析师关于其所研究标的证券的基本面评级。

中金公司的销售人员、交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。中金公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。中金公司的资产管理部、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

除非另行说明，本报告中所引用的关于业绩的数据代表过往表现。过往的业绩表现亦不应作为日后回报的预示。我们不承诺也不保证，任何所预示的回报会得以实现。分析中所做的回报预测可能是基于相应的假设。任何假设的变化可能会显著地影响所预测的回报。

本报告提供给某接收人仅是基于该接收人被认为有能力独立评估投资风险并就投资决策能行使独立判断。投资的独立判断是指，投资决策是投资者自身基于对潜在投资的机会、风险、市场因素及其他投资考虑而独立做出的。

本报告由受香港证券和期货委员会监管的中国国际金融香港证券有限公司于香港提供。香港的投资者若有任何关于中金公司研究报告的问题请直接联系中国国际金融香港证券有限公司的销售交易代表。本报告作者所持香港证监会牌照的牌照编号已披露在报告首页的作者姓名旁。

本报告由受新加坡金融管理局监管的中国国际金融（新加坡）有限公司（“中金新加坡”）于新加坡向符合新加坡《证券期货法》定义下的认可投资者及/或机构投资者提供。提供本报告于此类投资者，有关财务顾问将无需根据新加坡之《财务顾问法》第 36 条就任何利益及/或其代表就任何证券利益进行披露。有关本报告之任何查询，在新加坡获得本报告的人员可向中金新加坡提出。

本报告由受金融服务监管局监管的中国国际金融（英国）有限公司（“中金英国”）于英国提供。本报告有关的投资和服务仅向符合《2000 年金融服务和市场法 2005 年（金融推介）令》第 19（5）条、38 条、47 条以及 49 条规定的人士提供。本报告并未打算提供给零售客户使用。在其他欧洲经济区国家，本报告向被其本国认定为专业投资者（或相当性质）的人士提供。

本报告将依据其他国家或地区的法律法规和监管要求于该国家或地区提供本报告。

特别声明

在法律许可的情况下，中金公司可能与本报告中提及公司正在建立或争取建立业务关系或服务关系。因此，投资者应当考虑到中金公司及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突。

与本报告所含具体公司相关的披露信息请访 http://research.cicc.com/disclosure_cn，亦可参见近期已发布的关于该等公司的具体研究报告。

研究报告评级分布可从 <http://www.cicc.com.cn/CICC/chinese/operation/page4-4.htm> 获悉。

个股评级标准：分析员估测未来 6~12 个月绝对收益在 20% 以上的个股为“推荐”、在 -10%~20% 之间的为“中性”、在 -10% 以下的为“回避”。星号代表首次覆盖或再次覆盖。

行业评级标准：“超配”，估测未来 6~12 个月某行业会跑赢大盘 10% 以上；“标配”，估测未来 6~12 个月某行业表现与大盘的关系在 -10% 与 10% 之间；“低配”，估测未来 6~12 个月某行业会跑输大盘 10% 以上。

本报告的版权仅为中金公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式转发、翻版、复制、刊登、发表或引用。

V160908
编辑：樊荣、张莹

北京

中国国际金融股份有限公司
北京市建国门外大街1号
国贸写字楼2座28层
邮编: 100004
电话: (86-10) 6505-1166
传真: (86-10) 6505-1156

深圳

中国国际金融股份有限公司深圳分公司
深圳市福田区深南大道7088号
招商银行大厦25楼2503室
邮编: 518040
电话: (86-755) 8319-5000
传真: (86-755) 8319-9229

上海

中国国际金融股份有限公司上海分公司
上海市浦东新区陆家嘴环路1233号
汇亚大厦32层
邮编: 200120
电话: (86-21) 5879-6226
传真: (86-21) 5888-8976

Singapore

China International Capital Corporation (Singapore) Pte. Limited
#39-04, 6 Battery Road
Singapore 049909
Tel: (65) 6572-1999
Fax: (65) 6327-1278

香港

中国国际金融(香港)有限公司
香港中环港景街1号
国际金融中心第一期29楼
电话: (852) 2872-2000
传真: (852) 2872-2100

United Kingdom

China International Capital Corporation (UK) Limited
Level 25, 125 Old Broad Street
London EC2N 1AR, United Kingdom
Tel: (44-20) 7367-5718
Fax: (44-20) 7367-5719

北京建国门外大街证券营业部

北京市建国门外大街甲6号
SK大厦1层
邮编: 100022
电话: (86-10) 8567-9238
传真: (86-10) 8567-9235

上海黄浦区湖滨路证券营业部

上海市黄浦区湖滨路168号
企业天地商业中心3号楼18楼02-07室
邮编: 200021
电话: (86-21) 56386-1195、6386-1196
传真: (86-21) 6386-1180

南京汉中路证券营业部

南京市鼓楼区汉中路2号
亚太商务楼30层C区
邮编: 210005
电话: (86-25) 8316-8988
传真: (86-25) 8316-8397

厦门莲岳路证券营业部

厦门市思明区莲岳路1号
馨基中心商务楼4层
邮编: 361012
电话: (86-592) 515-7000
传真: (86-592) 511-5527

重庆洪湖西路证券营业部

重庆市北部新区洪湖西路9号
欧瑞蓝爵商务中心10层及欧瑞
蓝爵公馆1层
邮编: 401120
电话: (86-23) 6307-7088
传真: (86-23) 6739-6636

佛山季华五路证券营业部

佛山市禅城区季华五路2号
卓远商务大厦一座12层
邮编: 528000
电话: (86-757) 8290-3588
传真: (86-757) 8303-6299

宁波扬帆路证券营业部

宁波市高新区扬帆路999弄5号
11层
邮编: 315103
电话: (86-0574) 8907-7288
传真: (86-0574) 8907-7328

北京科学院南路证券营业部

北京市海淀区科学院南路2号
融科资讯中心B座13层1311单元
邮编: 100190
电话: (86-10) 8286-1086
传真: (86-10) 8286-1106

深圳福华一路证券营业部

深圳市福田区福华一路6号
免税商务大厦裙楼201
邮编: 518048
电话: (86-755) 8832-2388
传真: (86-755) 8254-8243

广州天河路证券营业部

广州市天河区天河路208号
粤海天河城大厦40层
邮编: 510620
电话: (86-20) 8396-3968
传真: (86-20) 8516-8198

武汉中南路证券营业部

武汉市武昌区中南路99号
保利广场写字楼43层4301-B
邮编: 430070
电话: (86-27) 8334-3099
传真: (86-27) 8359-0535

天津南京路证券营业部

天津市和平区南京路219号
天津环贸商务中心(天津中心)10层
邮编: 300051
电话: (86-22) 2317-6188
传真: (86-22) 2321-5079

云浮新兴东堤北路证券营业部

云浮市新兴县新城镇东堤北路温氏科技园服务
楼C1幢二楼
邮编: 527499
电话: (86-766) 2985-088
传真: (86-766) 2985-018

福州五四路证券营业部

福州市鼓楼区五四路128-1号恒力城办公楼
38层02-03室
邮编: 350001
电话: (86-591) 8625 3088
传真: (86-591) 8625 3050

上海浦东新区世纪大道证券营业部

上海市浦东新区世纪大道8号
上海国金中心办公楼二期46层4609-14室
邮编: 200120
电话: (86-21) 2057-9499
传真: (86-21) 2057-9488

杭州教工路证券营业部

杭州市教工路18号
世贸丽晶城欧美中心1层
邮编: 310012
电话: (86-571) 8849-8000
传真: (86-571) 8735-7743

成都滨江东路证券营业部

成都市锦江区滨江东路9号
香格里拉办公楼1层、16层
邮编: 610021
电话: (86-28) 8612-8188
传真: (86-28) 8444-7010

青岛香港中路证券营业部

青岛市市南区香港中路9号
香格里拉写字楼中心11层
邮编: 266071
电话: (86-532) 6670-6789
传真: (86-532) 6887-7018

大连港兴路证券营业部

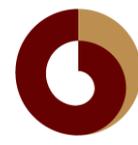
大连市中山区港兴路6号
万达中心16层
邮编: 116001
电话: (86-411) 8237-2388
传真: (86-411) 8814-2933

长沙车站北路证券营业部

长沙市芙蓉区车站北路459号
证券大厦附楼三楼
邮编: 410001
电话: (86-731) 8878-7088
传真: (86-731) 8446-2455

西安雁塔路证券营业部

西安市雁塔区二环南路西段64号
凯德广场西塔21层02/03号
邮编: 710065
电话: (+86-29) 8648 6888
传真: (+86-29) 8648 6868



CICC
中金公司