浦銀國際
SPDB INTERNATIONAL

从 ESMO 看贝伐珠单抗生物类似药的竞争格局

在今年 2020 年的 ESMO Asia（欧洲肿瘤内科学会亚洲年会）上，东曜药业和复宏汉霖分别发布了贝伐珠单抗生物类似药的 III 期临床的数据，此外，还有信达生物发布了贝伐珠单抗与 PD-1 联用作为一线治疗肝癌的 III 期临床数据。近年来，我们看到更多中国药企选择参加国际学术会议披露药品的试验数据，国际化趋势明显。

- **复宏汉霖：**复宏汉霖发布了贝伐珠单抗 HLX04 在中国结直肠癌患者中的 3 期临床研究（HLX04-mCRC03）数据。试验结果表明，HLX04 作为 mCRC 的一线治疗药物方面表现出与原研相似的疗效和安全性。第 36 周的 PFS 为 46.4%（n=338）vs.原研组的 50.7%（n=337），差异为-4.2%（90%CI：-10.6%，2.1%），在等效性界值内（-11%，15%）。治疗组之间的安全性、免疫原性特征相似。

- **东曜药业：**东曜药业发布了贝伐珠单抗 TAB008 治疗 NSCLC 上的 3 期临床试验数据。试验结果表明，TAB008 在疗效、安全性和药代动力学参数方面与原研安维汀贝伐珠单抗类似。TAB008 组的 ORR 为 55.957%，Avastin®安维汀的 ORR 为 55.720%。TAB008 和 Avastin®组的严重不良事件（AEs）发生率为 37.55%和 34.32%。

- **信达生物：**信达生物发布了 ORIENT-32 的 3 期研究的结果，使用 BYVASDA®贝伐珠单抗生物类似药与 PD-1（TYVYT®信迪利单抗注射液）联用治疗晚期不可切除肝细胞癌（HCC），对比索拉非尼作为一线治疗的疗效和安全性。该试验共纳入 571 名患者，与索拉非尼组相比，PD-1 和贝伐组显示全死因死亡率降低 43.1%（HR 0.569，95%CI：0.431-0.751，P<0.0001）；中位 OS 还未到达 vs.索拉非尼组 10.4 个月；中位 PFS 为 4.6 个月 vs.索拉非尼组 2.8 个月。

- **生物类似药市场潜在竞争激烈，集采利好新进入者：**中国的贝伐珠单抗市场的潜在竞争激烈，除了一家原研和两家国产生物类似药的贝伐珠单抗注射液已上市，目前有 6 家申报上市的公司。我们预计这 6 家公司获批时间应相差不大，大约在 2021 年中。这也会为生物类似药集采增加更多参与者。我们估算贝伐珠单抗在 2021 年医院的使用量约为 3.2 百万只，根据集采规则，中选企业数目不同平均每家中标药企可获得的贝伐珠单抗集采数量有所差异。**我们预计集采价格将会继续下降 20-30%，但不会达到前几轮的降幅水平。4 家以上企业进入集采，降价 30%的情况下概率较高，每家中标企业的年销售额将会是 5.4 亿元。**此外，我们通过对广生堂两款药品进入集采后的案例分析得出，集采对新进入者的药品销量与收入均有帮助，政府集采模式降低了销售费用的投入，因此虽然毛利水平低，但整体而言将提升公司利润。

朱倩岚
医疗分析师
vicky_zhu@spdbi.com
(852) 2808 6439

胡泽宇
助理分析师
ryan_hu@spdbi.com
(852) 2808 6446

2020 年 11 月 26 日

复宏汉霖	2696.HK
评级	未评级
目前股价（港元）	39.50
总市值（百万港元）	21,468
近 3 月日均成交额（百万港元）	6.1

东曜药业	1875.HK
评级	未评级
目前股价（港元）	4.14
总市值（百万港元）	2,360
近 3 月日均成交额（百万港元）	0.5

信达生物	1801.HK
评级	未评级
目前股价（港元）	50.85
总市值（百万港元）	71,231
近 3 月日均成交额（百万港元）	527.2

本研究报告由浦银国际证券有限公司分析师编制，请仔细阅读本报告最后部分的分析师披露、商业关系披露及免责声明。

从 ESMO 看贝伐珠单抗生物类似药的竞争格局

贝伐珠单抗生物类似药临床数据

- **复宏汉霖 HLX04**

复宏汉霖在 ESMO Asia 上发布了贝伐单抗生物类似药 HLX04 的 III 期临床研究（NCT03511963），比较了 HLX04 与贝伐珠单抗原研药品与化药联用在复发/转移性结直肠癌（mCRC）患者的安全性和有效性。这项试验为随机、双盲、多中心、平行对照的 III 期临床试验，共招募了 675 名受试者，按 1：1 比例随机接受 HLX04 或贝伐珠单抗。主要终点是根据 RECIST v1.1 第 36 周的无进展生存率，次要终点包括 ORR，12 个月 OS 率和 DoR。

试验结果表明，HLX04 作为 mCRC 的一线治疗药物方面表现出与原研相似的疗效和安全性。第 36 周的 PFS 为 46.4%（n = 338）vs.原研组的 50.7%（n = 337），差异为-4.2%（90%CI：-10.6%，2.1%），在等效性界值内（-11%，15%）。在安全性方面，两组中最常见的 TEAE（≥3 级）分别是中性粒细胞减少（20.6%vs. 20.2%）、血小板减少（10.3% vs. 10.1%）和高血压（7.4% vs. 12.5%）。治疗期间的死亡发生率分别为 11（3.2%）和 9（2.7%）。治疗组之间的免疫原性特征相似。

- **东曜药业 TAB008**

东曜药业在 ESMO ASIA 上发布了贝伐珠单抗 TAB008 的 III 期临床的数据。这项随机、双盲、多中心的临床试验共入组了 549 名未接受过治疗，局部晚期，转移性或复发性 EGFR 野生型非鳞状的 NSCLC 非小细胞肺癌的患者。这些患者被随机 1：1 分到 TAB008（n=277）和 Avastin®组（n=272），主要临床终点是独立的放射学审查委员会(IRRC)在 6 个周期内的客观缓解率(ORR)，次要终点包括疾病控制率(DCR)，反应持续时间(DoR)，无进展生存期(PFS)，1 年总生存率（OSR），总生存期（OS），安全性，免疫原性等。

试验结果表明，TAB008 在疗效、安全性和药代动力学参数方面与原研安维汀贝伐珠单抗类似。TAB008 组的 ORR 为 55.957%，Avastin®的 ORR 为 55.720%，90%的 CI 为 0.89-1.14，在国家药品监督管理局（NMPA）建议的 0.75-1.33 的等效性界值内。次要终点 DCR（95.7%vs 95.4%，p = 0.8536），DoR（8.17 vs 7.3 个月，p = 0.3526），PFS（9.10 vs 7.97 个月，p = 0.9457），1 年 OSR（66.2 vs 68%，p = 0.6793），OS（20.4 vs 17.4 个月，p = 0.6594）。TAB008 和 Avastin®组的严重不良事件（AEs）发生率为 37.55%和 34.32%，分别报告了 3/277（1.08%）和 5/271（1.85%）的抗药物抗体。

• 信达生物 IBI305

信达在这次的 ESMO Asia 上发布了 ORIENT-32 的 III 期研究的结果，使用 BYVASDA®达攸同®贝伐珠单抗生物类似药与 PD-1（TYVYT®达伯舒®信迪利单抗注射液）联用治疗晚期不可切除肝细胞癌（HCC），对比索拉非尼作为一线治疗的疗效和安全性。该试验共纳入 571 名患者，与索拉非尼组相比，PD-1 和贝伐组显示全死因死亡率降低 43.1%（HR 0.569，95%CI：0.431-0.751，P <0.0001）；中位 OS 还未到达 vs.索拉非尼组 10.4 个月；中位 PFS 为 4.6 个月 vs.索拉非尼组 2.8 个月。

此前，信达的 IBI305（贝伐珠单抗生物类似药）的临床结果在 2019 年 6 月的 ASCO 上发布，入组 450 例 NSCLC 患者接受 IBI305（n = 224）或贝伐珠单抗（n = 226）。主要临床终点 ORR 分别为 44.3%和 46.4%，风险比 RR 值为 0.95（90%CI，0.803-1.135），在 NMPA 建议的 0.75-1.33 的等效性界值内。两组的治疗相关不良事件相似，与贝伐珠单抗的已知特征相符。抗药物抗体发生率为 0.5%，vs.贝伐珠单抗组的 0%。没有患者产生中和抗体。

• 齐鲁药业的临床数据

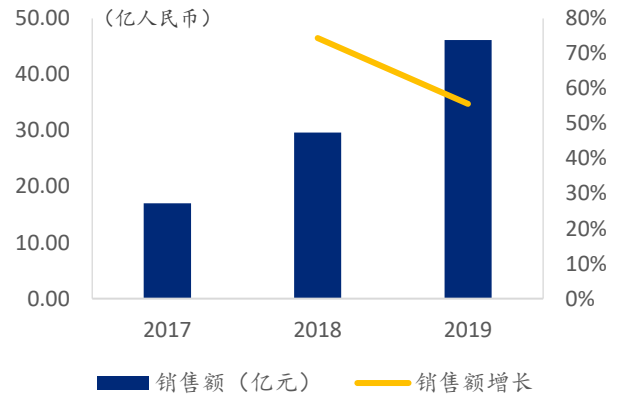
齐鲁的 QL1101 是我国第一款贝伐珠单抗的生物类似药，在 2018 年 11 月在 ESMO Asia 上发布了三期针对 NSCLC 的临床数据。试验入组了 532 例局部转移或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者，包括试验组 266 名和对照组 266 名。由独立影像检查委员会评估的 QL1101 组和安维汀组的 ORR 分别为 52.26%和 56.02%。风险比（RR）值为 0.917（90%CI：0.807-1.043），在 NMPA 建议的 0.75-1.33 的等效性界值内。两组的治疗相关不良事件和免疫原性的发生率相似，并且未检测到中和抗体。

集采大战一触即发

• 潜在竞争较为激烈

根据 Frost & Sullivan 的资料，安维汀的中国销售额由 2014 年的人民币 11 亿元增长至 2017 年的人民币 17 亿元。2019 年 PDB 在样本医院的销售额为 15 亿元，真实的全国销售额超过 30 亿元。我们根据 PDB 的增长率估算出 2019 年安维汀的销售额约为 46 亿。Frost & Sullivan 预计，2023 年贝伐珠单抗生物类似药的市场规模约为 64 亿元，到 2030 年市场规模将达 99 亿元，2019E-2023E 及 2023E-2030E CAGR 分别为 344%及 6%。

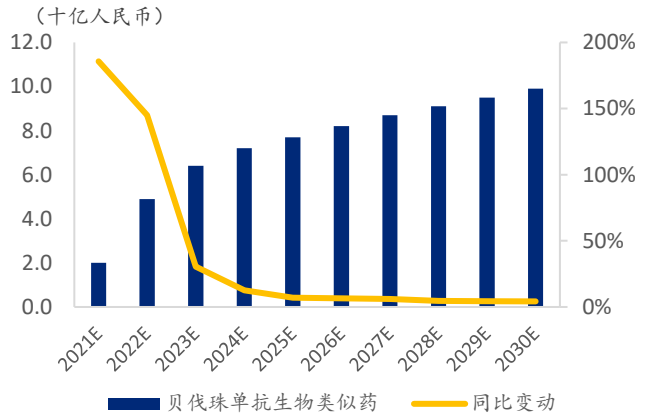
图表 1：贝伐珠单抗中国销售额



注：2019 年为浦银国际估算

资料来源：Frost & Sullivan、浦银国际

图表 2：贝伐珠单抗生物类似药中国销售额



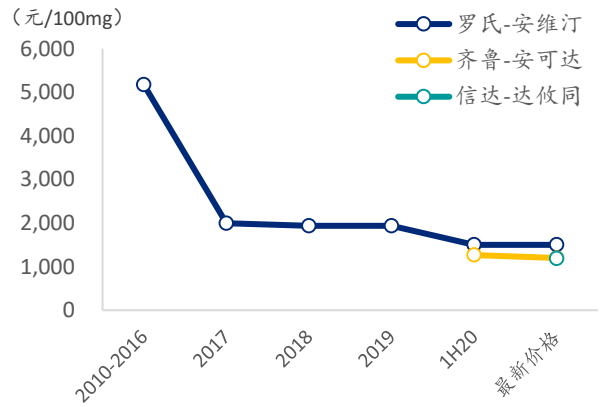
E= Frost & Sullivan 预测

资料来源： Frost & Sullivan、浦银国际

从潜在的竞争来看，市场上的贝伐珠单抗注射液的价格存在压力。目前在中国市场上的贝伐珠单抗共有三家，罗氏、齐鲁和信达生物。罗氏的原研在 2010 年上市，商品名为安维汀，2017 年国家医保谈判后，价格从原先的 5176 元/100mg 降至 1998 元。之后价格缓慢下降，2018 年和 2019 年为 1934 元/100mg。齐鲁的贝伐珠单抗生物类似药上市后价格为 1266 元/100mg，缓慢下降至目前的 1198 元，罗氏的价格也相应调整到 1500 元/100mg。信达的贝伐珠单抗在今年 6 月上市后，价格也紧跟着齐鲁，在 7 月陕西省的挂网价格为 1188 元/瓶。生物类似药基本上为原研价格的 80%。

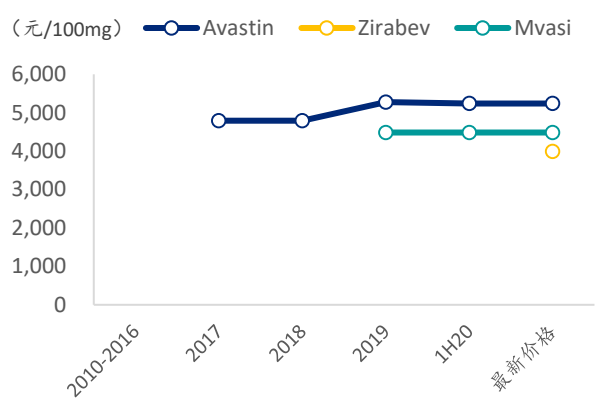
在美国，原研安维汀 Avastin 在 2017 年 1 月的平均售价为 73.73 美元/10mg，即 5160 元/100mg，之后在 2019 年上涨了 10%达到 81.18 美元，而生物类似药定价为原研价格的 76%和 86%，与中国类似。安进在 2019 年推出 Mvasi，价格比原研的批发价（WAC）低 15%，辉瑞的 Zirabev 则比原研低 23%。

图表 3：贝伐珠单抗中国单价比较



资料来源：药智网、浦银国际

图表 4：贝伐珠单抗美国单价比较



资料来源：BR&R、浦银国际

中国的贝伐珠单抗市场的潜在竞争更为激烈。目前已有 6 家申报的公司，从进入 CDE 审评中心的时间来看，恒瑞和绿叶最早，均为 2020 年 4 月递交，目前处于资料发补阶段；海正/贝达和百奥泰在 6 月递交；东曜药业和复宏汉霖在 9 月先后以新的药品注册管理办法下递交，在 10 月 16 日收到 CDE 的药品注册申请药学研制和生产现场核查任务信息公告(2020 年第 18 号)。另外还有在临床三期阶段的中国生物制药等几家公司，9 月递交临床申请的三星生物/三生制药合作申报的 SB8，但与这几家公司有一定时间差。我们预计这 6 家公司获批时间应相差不大，大约在 2021 年中，这也会为生物类似药集采增加更多参与者。

图表 5：6 家贝伐珠单抗生物类似药申报企业

受理号	公司	进入 CDE 审评中心
CXSS2000047 国	复宏汉霖	9/9/2020
CXSS2000046 国	东曜药业	5/9/2020
CXSS2000030 国	百奥泰	24/6/2020
CXSS2000027 国	海正/贝达药业	17/6/2020
CXSS2000013 国	绿叶制药	22/4/2020
CXSS2000012 国	恒瑞医药	15/4/2020

资料来源：PDB、浦银国际

相应地，我们预计集采的价格将会继续下降 20-30%，因为：1）生物药的生产成本较化药高；2）申报的厂家产能均不足以替代原研安维汀；3）前三轮集采价格降幅缓慢下降，部分地区平均降幅从第一轮的 59%到第二和第三轮的 53%。

• 贝伐珠单抗集采规模测算

贝伐珠单抗目前已经形成了“1 家原研+2 家仿制”的三家药企竞争格局，此外有 6 款正在审批中的贝伐珠单抗生物类似药，市场预计 2021 年贝伐珠单抗有一定几率进入国家集采目录。**我们根据第三次国家集采的规则估测贝伐珠单抗 2021 年集采总金额，并测算平均每家中标药企可获得的贝伐珠单抗集采金额。**

我们的测算**贝伐珠单抗在 2019 年医院的使用量约为 3.2 百万只**。根据集采规则，中选企业数目不同，平均每家中标药企可获得的贝伐珠单抗集采数量有所差异：

- 若 2 家药企中选，占采购量的 60%，平均每家中选药企的集采量为 96.2 万只；
- 若 3 家药企中选，占采购量的 70%，平均每家中选药企的集采量为 74.8 万只；
- 若 4 家及以上药企中选，占采购量的 80%，平均每家中选药企的集采量为 64.1 万只以下。

我们的测算基于以下数据及假设：

- 国产贝伐珠单抗生物类药的平均售价约为 1200 元/100mg，贝伐珠单抗集采降价大概率在国产厂家之间的竞争，中标价格相较现价下降 20-30%；
- 贝伐珠单抗医院销量约为全国销量的 70%，假设 2021 年贝伐珠单抗国内销量增长为 20%；

我们认为 4 家以上企业进入集采的情况下概率较高，如果降价 30%，那么每家中标企业的销售额将会是 5.4 亿元。

图表 6:贝伐珠单抗集采金额测算

（人民币元）			采购量			
			全国销量 (100%)	4 家及以上中选 (80%)	3 家中选 (70%)	2 家中选 (60%)
		(元/100mg)	3,206,639 瓶（100mg）	2,565,311 瓶（100mg）	2,244,647 瓶（100mg）	1,923,983 瓶（100mg）
中标价格相较现价降幅	0%	1,200	3,847,966,805	769,593,361	897,858,921	1,154,390,041
	10%	1,080	3,463,170,124	692,634,025	808,073,029	1,038,951,037
	20%	960	3,078,373,444	615,674,689	718,287,137	923,512,033
	30%	840	2,693,576,763	538,715,353	628,501,245	808,073,029
	40%	720	2,308,780,083	461,756,017	538,715,353	692,634,025
	50%	600	1,923,983,402	384,796,680	448,929,461	577,195,021
	60%	480	1,539,186,722	307,837,344	359,143,568	461,756,017
	70%	360	1,154,390,041	230,878,008	269,357,676	346,317,012
	80%	240	769,593,361	153,918,672	179,571,784	230,878,008

资料来源：浦银国际测算

• 进入集采利弊分析 – 广生堂案例分析

我们对广生堂（300436.CH）进入国家集采前后的财务表现进行了分析，以进一步研究集采对于药企的利弊。通过分析，我们认为，**集采对于刚进入市场的药品来说，收入和利润端的影响均是绝对利好。**

盈利的影响较难一概而论，是利是弊主要取决于：1）集采药物占药企营收比重；2）集采中标价相较于集采前市场价降幅；3）进入集采后的药物销量增幅；4）产量提升带来的单位生产成本降幅；以及 5）进入集采后药企费用（主要为销售费用）节省。

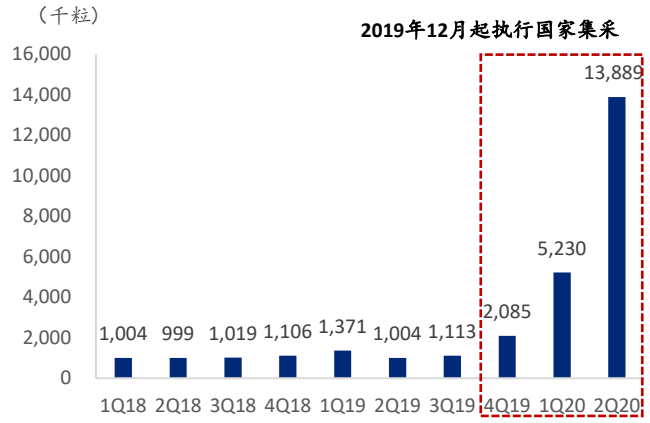
广生堂主营抗乙肝病毒药物和保肝护肝类药物，旗下抗乙肝病毒药物恩甘定-恩替卡韦胶囊（2018 年贡献公司总营收 52%）、阿甘定-阿德福韦酯片（2018 年贡献公司总营收 9%）分别于 2019 年 9 月、2020 年 1 月成功中标国家药品集中采购。

- **恩替卡韦：**广生堂的恩替卡韦于 2012 年上市，并于 2019 年 9 月进入国家集采。该批集采已于 2019 年 12 月正式执行。集采刺激销量猛增，虽然市占率上升，但由于降价幅度较大，导致收入减少。根据 PDB 数据，广生堂恩甘定-恩替卡韦 1H2020 于样本医院内销量同比增长 705%，平均售价为 0.53 元/粒，同比下降 92%，于样本医院内销售额同比下滑 40%。

- **阿德福韦酯片：**而另一款药品阿德福韦酯片于 2020 年 1 月中标国家药品集采，4 月开始正式执行。根据 PDB 数据，广生堂的阿德福韦酯片 2Q20 于样本医院内销量同比增长 697%，平均售价为 0.96 元/片，同比下降 74%，销售额同比增长 105%。

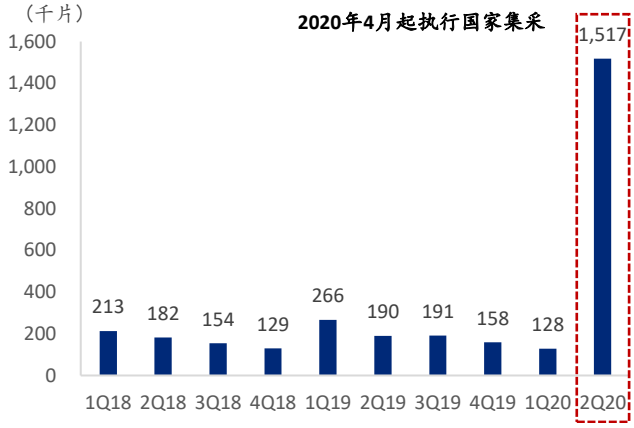
从利润端来看，进入集采后减少了销售费用，公司盈利增厚。广生堂 2019 年销售费用占营收 51%，若销售费用下降金额超过集采对毛利可能产生的负面影响，则公司利润能整体提升。2020 年前三季度，受集采影响，广生堂收入分别同比-24%、-15%、-9%，毛利同比-38%、-31%、-20%。与此同时，毛利减去销售费用后金额同比-36%、-16%、+1%。

图表 7:广生堂恩替卡韦销量



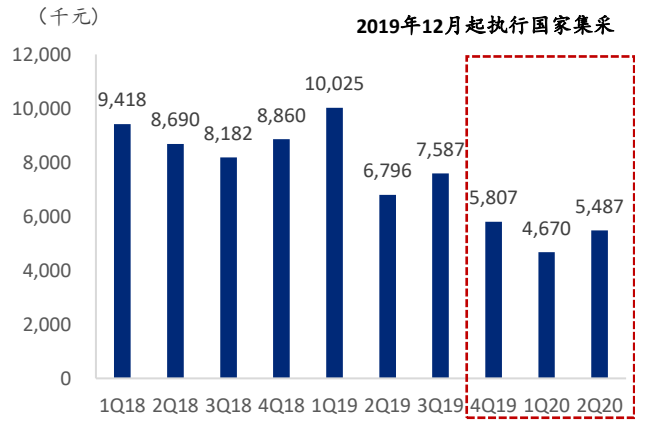
资料来源：PDB、浦银国际

图表 8: 广生堂阿德福韦酯销量



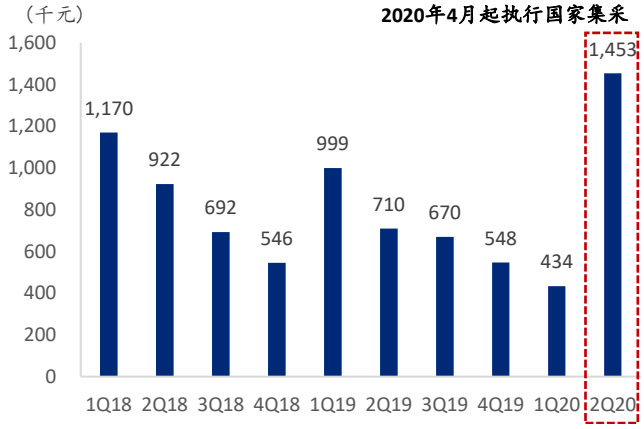
资料来源：PDB、浦银国际

图表 9:广生堂恩替卡韦销售额



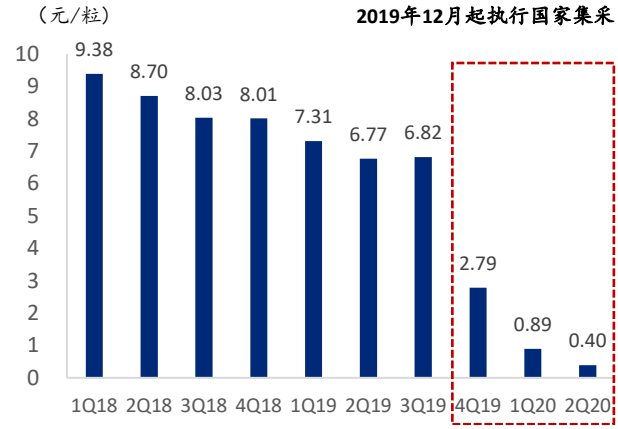
资料来源：PDB、浦银国际

图表 10: 广生堂阿德福韦酯销售额



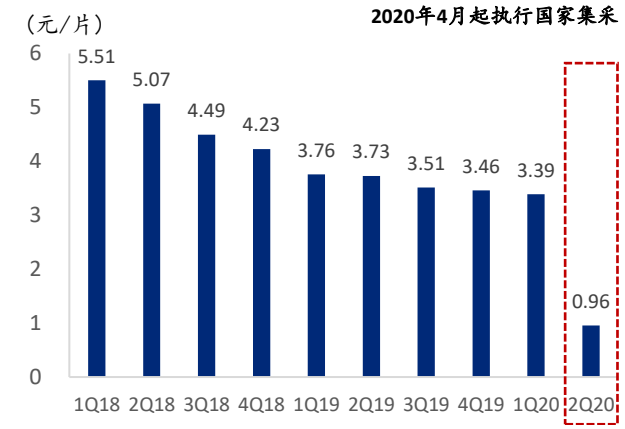
资料来源：PDB、浦银国际

图表 11:广生堂恩替卡韦价格



资料来源：PDB、浦银国际

图表 12: 广生堂阿德福韦酯价格



资料来源：PDB、浦银国际

评级定义

证券评级定义：

“买入”：未来 12 个月，预期个股表现超过同期其所属的行业指数
“持有”：未来 12 个月，预期个股表现与同期所属的行业指数持平
“卖出”：未来 12 个月，预期个股表现逊于同期其所属的行业指数

行业评级定义（相对于 MSCI 中国指数）：

“增持”：未来 12 个月优于 MSCI 中国 10%或以上
“中性”：未来 12 个月优于/劣于 MSCI 中国少于 10%
“减持”：未来 12 个月劣于 MSCI 中国超过 10%

分析师证明

本报告作者谨此声明：(i) 本报告发表的所有观点均正确地反映作者有关任何及所有提及的证券或发行人的个人观点，并以独立方式撰写 ii）其报酬没有任何部分曾经，是或将会直接或间接与本报告发表的特定建议或观点有关；（iii）该等作者没有获得与所提及的证券或发行人相关且可能影响该等建议的内幕信息 / 非公开的价格敏感数据。

本报告作者进一步确定（i）他们或其各自的关联人士（定义见证券及期货事务监察委员会持牌人或注册人操守准则）没有在本报告发行日期之前的 30 个历日内曾买卖或交易过本报告所提述的股票，或在本报告发布后 3 个工作日（定义见《证券及期货条例》（香港法例第 571 章））内将买卖或交易本文所提述的股票；（ii）他们或其各自的关联人士并非本报告提述的任何公司的雇员；及（iii）他们或其各自的关联人士没有拥有本报告提述的证券的任何金融利益。

免责声明

本报告之收取者透过接受本报告（包括任何有关的附件），表示及保证其根据下述的条件下有权获得本报告，且同意受此中包含的限制条件所约束。任何没有遵循这些限制的情况可能构成法律之违反。

本报告是由浦银国际证券有限公司 （统称“浦银国际证券”）利用集团信息及其他公开信息编制而成。所有资料均搜集自被认为是可靠的来源，但并不保证数据之准确性、可信性及完整性，亦不会因资料引致的任何损失承担任何责任。报告中的资料来源除非另有说明，否则信息均来自本集团。本报告的内容涉及到保密数据，所以仅供阁下为其自身利益而使用。除了阁下以及受聘向阁下提供咨询意见的人士（其同意将本材料保密并受本免责声明中所述限制约束）之外，本报告分发给任何人均属未授权的行为。

任何人不得将本报告内任何信息用于其他目的。本报告仅是为提供信息而准备的，不得被解释为是一项关于购买或者出售任何证券或相关金融工具的要约邀请或者要约。阁下不应将本报告内容解释为法律、税务、会计或投资事项的专业意见或为任何推荐，阁下应当就本报告所述的任何交易涉及的法律及相关事项咨询其自己的法律顾问和财务顾问的意见。本报告内的信息及意见乃于文件注明日期作出，日后可作修改而不另通知，亦不一定会更新以反映文件日期之后发生的进展。本报告并未包含公司可能要求的所有信息，阁下不应仅仅依据本报告中的信息而作出投资、撤资或其他财务方面的任何决策或行动。除关于历史数据的陈述外，本报告可能包含前瞻性的陈述，牵涉多种风险和不确定性，该等前瞻性陈述可基于一些假设，受限于重大风险和不确定性。

本报告之观点、推荐、建议和意见均不一定反映浦银国际证券的立场。浦银国际控股有限公司及其联属公司、关联公司（统称”浦银国际” ）及/或其董事及/或雇员，可能持有在本报告内所述或有关公司之证券、并可能不时进行买卖。浦银国际或其任何董事及/或雇员对投资者因使用本报告或依赖其所载信息而引起的一切可能损失，概不承担任何法律责任。

浦银国际证券建议投资者应独立地评估本报告内的资料，考虑其本身的特定投资目标、财务状况及需要，在参与有关报告中所述公司之证券的交易前，委任其认为必须的法律、商业、财务、税务或其它方面的专业顾问。惟报告内所述的公司之证券未必能在所有司法管辖区或国家或供所有类别的投资者买卖。对部分的司法管辖区或国家而言，分发、发行或使用本报告会抵触当地法律、法则、规定、或其它注册或发牌的规例。本报告不是旨在向该等司法管辖区或国家的任何人或实体分发或由其使用。

本报告的版权仅为浦银国际证券所有，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，浦银国际证券对任何第三方的该等行为保留追述权利，并且对第三方未经授权行为不承担任何责任。

权益披露

1) 浦银国际并没有持有本报告所述公司的财务权益或持有股份。
2) 浦银国际跟本报告所述公司在过去 12 个月内并没有任何投资银行业务的关系。
3) 浦银国际并没有跟本报告所述公司为其证券进行庄家活动。

浦银国际证券机构销售团队

黄路遥	王奕旻	许敏洁
jessie_huang@spdbi.com	stephy_wang@spdbi.com	amy_hsu@spdbi.com
852-2808 6466	852-2808 6467	852-2808 6469

浦银国际证券财富管理团队

华政	陈岑
sarah_hua@spdbi.com	angel_chen@spdbi.com
852-2808 6474	852-2808 6475

浦银国际证券有限公司

SPDB International Securities Limited

网站：www.spdbi.com

地址：香港轩尼诗道 1 号浦发银行大厦 33 楼