国产首个曲妥珠单抗类似物获批上市

——医药生物行业动态跟踪报告

强于大市（维持）

日期：2020 年 08 月 19 日

行业核心观点：

8 月 14 日，复宏汉霖宣布，公司自主研发的注射用曲妥珠单抗汉曲优（HLX02）正式获得国家药监局（NMPA）批准上市，而在 7 月 27 日，欧盟委员会（EC）也正式批准了该产品（欧盟商品名：Zercepac）于欧盟上市。至此，该药品成为了首个登陆欧洲的“中国籍”单抗生物类似药。

投资要点：

- **单抗市场空间巨大，汉曲优打破国内进口品牌垄断局面**

曲妥珠单抗原研药是由罗氏研发的一款靶向 HER2 的人源化单克隆抗体，通过与 HER2 受体结合，能够精确治疗 HER2 扩增的乳腺癌患者，降低乳腺癌术后复发率，被誉为乳腺癌患者的救命药。1998 年该药在美国获批上市，商品名为 Herceptin，2000 年在欧盟获批，2001 年在日本获批，2002 年在国内获批（商品名赫赛汀）。该产品上市后销售额多年稳居全球药品销售额排行榜前十位，在国内也一直占据绝对的主导地位。根据罗氏财报显示，2019 年赫赛汀全球市场销售额为 60.39 亿瑞士法郎，在国内销售额超过 40 亿元，居国内所有抗体药物销售额之首。从 2018 年开始，赫赛汀受到单抗生物类似药品的冲击市场份额有所下降，汉曲优的上市打破了罗氏原研曲妥珠单抗在中国 18 年的垄断局面。

- **“异曲同功”之效，汉曲优获批原研药国内所有适应症**

依据 NMPA、EMA、美国 FDA 和人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）发布的生物类似药相似性分析指南，复宏汉霖利用国际先进的质量源于设计（QbD）理念，通过 50 多种正交和先进的方法对汉曲优、欧洲市售原研曲妥珠单抗和中国市售原研曲妥珠单抗进行了头对头的分析相似性评估。根据复宏汉霖发表在国际权威杂志 BioDrugs 上的报告显示，汉曲优与两种来源的原研曲妥珠单抗在一级结构、高级结构、纯度、糖型、生物学活性和免疫学特性方面高度相似，并且与高 FcγRIIIa 亲和力基团的原研药更相似，因此获得了原研药在国内获批的所有适应症：1）HER2 阳性早期乳腺癌；2）HER2 阳性转移性乳腺癌；3）HER2 阳性转移性胃癌。

- **风险因素：**销售情况不及预期风险；全球化拓展不及预期风险

医药生物行业相对沪深 300 指数表



数据来源：WIND，万联证券研究所

数据截止日期： 2020 年 08 月 19 日

相关研究

万联证券研究所 20200817_行业周观点_AAA_医药生物行业周观点(08/10-08/14)

万联证券研究所 20200811_公司跟踪报告_AAA_凯莱英（002821）2020 半年报跟踪

万联证券研究所 20200810_行业周观点_AAA_医药生物行业周观点(08/03-08/07)

分析师： 姚文
执业证书编号：S0270518090002
电话：02160883489
邮箱：yaowen@wlzq.com.cn

研究助理： 史玉琢
电话：02160883489
邮箱：shiyz@wlzq.com.cn

万联证券

目录

1、HER2 乳腺癌发病率高，曲妥珠单抗治疗需求持续增长 3
2、汉曲优与原研高度相似，质量对比获“异曲同功”之效 4
3、多家企业进军曲妥珠单抗市场，竞争格局将愈加激烈 7

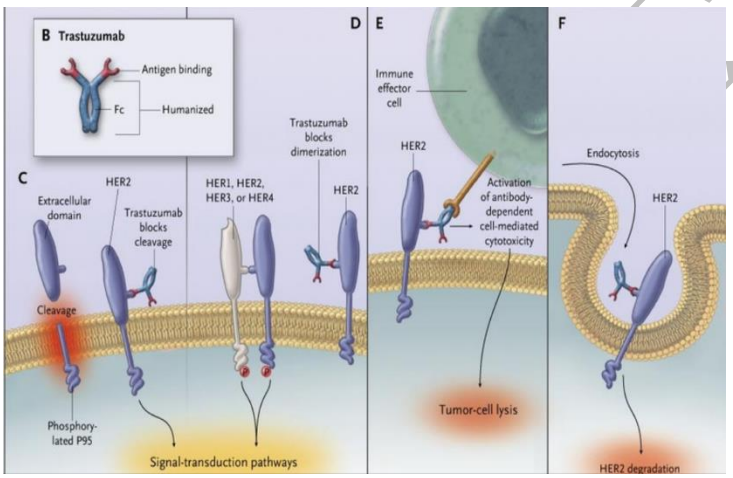
图表 1：赫赛汀作用机制 3
图表 2：赫赛汀全球市场销售额（亿瑞士法郎） 3
图表 3：目前已上市的赫赛汀生物类似药情况 3
图表 4：汉曲优与其原研药赫赛汀相似性评估的分析方法 5
图表 5：汉曲优与欧洲、中国原研曲妥珠单抗一级结构和高级结构的对比情况 ... 6
图表 6:FcγRIIIa 亲和色谱法评估 HLX02 与 RP 之间的生物相似性情况 6
图表 7：国内曲妥珠单抗研究情况 7

万联证券

1、HER2 乳腺癌发病率高，曲妥珠单抗治疗需求持续增长

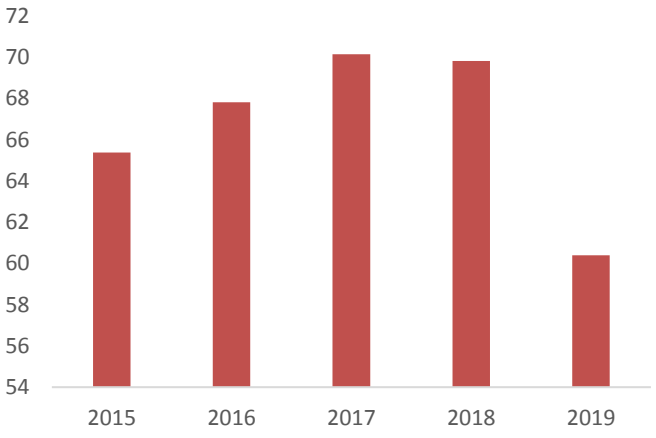
乳腺癌是全球发病率最高的癌症之一，也是中国女性最为高发的恶性肿瘤。WHO的统计数据显示，2018年全球乳腺癌新发208.9万人，其中中国乳腺癌新发病例约为37万人。HER2阳性乳腺癌患者肿瘤细胞表面的HER2表达水平高于正常水平，约占乳腺癌患者的20%，是乳腺癌的主要亚型之一。HER2（人表皮生长因子受体2）是一种受体酪氨酸激酶，能够促进细胞生长和增殖，是乳腺癌患者的重要预后指标，也是抗HER2药物治疗的主要预测指标。曲妥珠单抗能够特异性地与HER2结合从而抑制肿瘤细胞生长，同时能够诱导抗体依赖性细胞毒作用（ADCC）杀伤肿瘤细胞，目前已被国内外乳腺癌诊疗指南推荐用于HER2阳性乳腺癌患者各阶段的治疗，成为HER2阳性乳腺癌患者全程规范化治疗公认的“金标准”用药。罗氏的产品赫赛汀上市后销售额多年稳居全球药品销售额排行榜前十位。从2018年开始，随着药品专利的到期，赫赛汀受到单抗生物类似药的冲击而导致市场份额有所下降。

图表1：赫赛汀作用机制



资料来源：NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE，万联证券

图表2：赫赛汀全球市场销售额（亿瑞士法郎）



资料来源：罗氏财报，万联证券

罗氏的赫赛汀在欧洲和日本的专利于2014年到期，在美国的专利于2015年到期，目前FDA和EMA已经批准了多款赫赛汀生物类似物，除了罗氏的赫赛汀外，还有6款药品已经上市。

图表3：目前已上市的赫赛汀生物类似药情况

药物	公司	FDA批准时间	EMA批准时间	NMPA批准
Ogivri	Mylan	FDA:2017.12.01	2018.12.12	
Kanjinti	Amgen	FDA:2018.06.13	2018.05.16	
Herzuma	Celltrion	FDA:2018.12.14	2018.02.09	
Ontruzant	Samsung	FDA:2019.01.18	2017.11.15	
Trazimera	Phizer	FDA:2019.03.11	2018.07.26	
Zercepac	复宏汉霖		2020.07.27	2020.08.14

资料来源：医药魔方，万联证券

2、汉曲优与原研高度相似，质量对比获“异曲同功”之效

汉曲优能够成功在中欧两地上市主要基于对该药品一系列研究数据的审查，包括质量对比研究、临床前研究及临床1期和国际多中心临床3期研究。这些研究数据证明了汉曲优与原研药（赫赛汀）高度相似，在产品质量、药理学、药代动力学、药效动力学、毒理学、免疫原性、安全性和有效性等方面与赫赛汀没有临床意义上的差异。依据NMPA、EMA、美国FDA和人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）发布的生物类似药相似性分析指南，复宏汉霖利用国际先进的质量源于设计理念（QbD）理念，通过50多种正交和先进的方法对汉曲优、欧洲市售原研曲妥珠单抗和中国市售原研曲妥珠单抗进行了头对头的分析相似性评估。汉曲优也是国内首个与原研药开展国际多个中心头对头3期临床研究的生物类似药。此次研究共纳入649例既往未接受治疗的HER2阳性复发性或转移性乳腺癌患者，汉曲优组24周的最佳总缓解率为71.0%，原研组为71.4%，且所有次要疗效和安全性分析均支持生物相似性的结论。

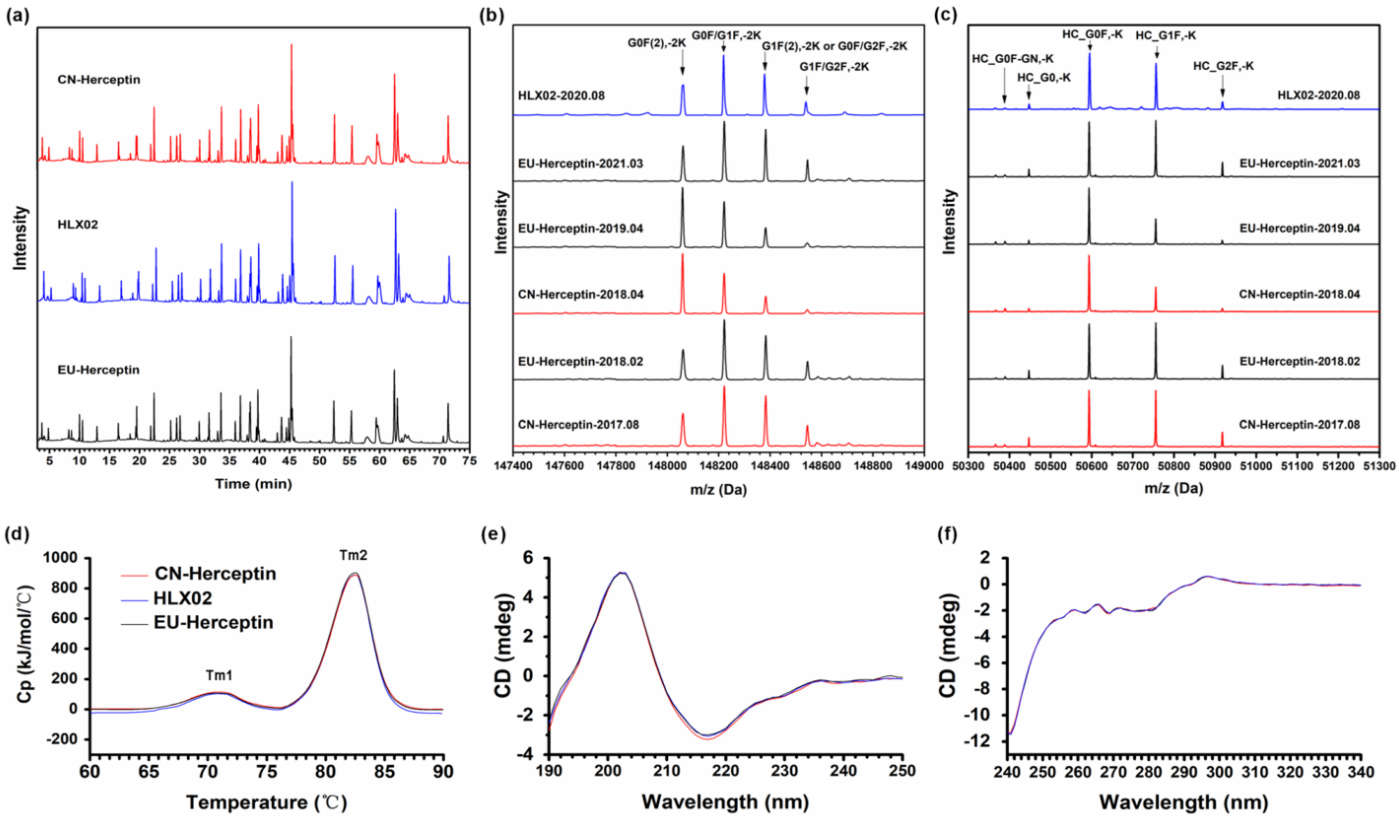
万联证券

图表4：汉曲优与其原研药赫赛汀相似性评估的分析方法

Test classification	Quality attributes	Tier	Methods	Demonstrated similarity
Physicochemical properties and purity				
Primary structure	Amino acid sequence	I	Reduced peptide mapping by LC–MS/MS	Identical to the RP
		III	Amino acid analysis by RP-UPLC	Similar to the RP
	Molecular weight of intact, reduced antibody and subunits	II	Intact protein mass analysis by LC–MS	Same mass species
		II	Reduced protein mass analysis by LC–MS	
			Reduced and deglycosylated mass analysis by LC–MS	
		II	Papain digested protein subunit mass analysis by LC–MS	
	Disulfide linkage	II	Non-reduced peptide mapping by LC–MS/MS	Identical to the RP
	Free thiols	II	Free thiol fluorescent detection kit	Similar to the RP
	PTMs	II	Reduced peptide mapping by LC–MS/MS	Similar to the RP
	Glycosylation site	II	Deglycosylated and reduced peptide mapping	Identical to the RP
Higher order structure	Secondary and tertiary structure	III	DSC	Similar to the RP
			CD	
			FLR	
			FTIR	
			NMR	
Charge variants	Charge variants	II	CEX	Similar to the RP; slightly less peak 4
	Isoelectric point	II	icIEF	Identical to the RP
Size variants	Aggregates, monomers, LMWs and NGHC	II/III	SEC-HPLC	Similar to the RP; slightly less aggregates and NGHC
			Reduced and non-reduced CE-SDS	
			SEC-MALS	
			SV-AUC	
Glycosylation	Glycan distribution	II	HILIC UPLC-FLD	Similar to the RP; slightly higher sialylation, not clinically meaningful
	Sialic acid	II	RP HPLC-FLD	
	Monosaccharide analysis	III	Ion chromatography	
Functional assays				
Immunochemical properties	FcRn, FcγR (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb/c, FcγRIIIa (V), FcγRIIIa (F), FcγRIIIb)	II	SPR	Similar to the RP
	FcγRIIIa	II	FcγRIIIa affinity chromatography	Similar to the RP
	C1q	III	ELISA	Similar to the RP
Bioactivity	HER2 binding	I	ELISA	Similar to the RP
			SPR	Similar to the RP
	Anti-proliferation	I	Cell-based assay	Similar to the RP
	Apoptosis	II	Cell-based assay	Similar to the RP
	ADCC	I	Cell-based assay	Similar to the RP
	CDC	III	Cell-based assay	Similar to the RP, both negative
Process-related impurities	DNA	I	qPCR	Similar to the RP
	HCP	I	ELISA	Similar to the RP
	Protein A	I	ELISA	Similar to the RP

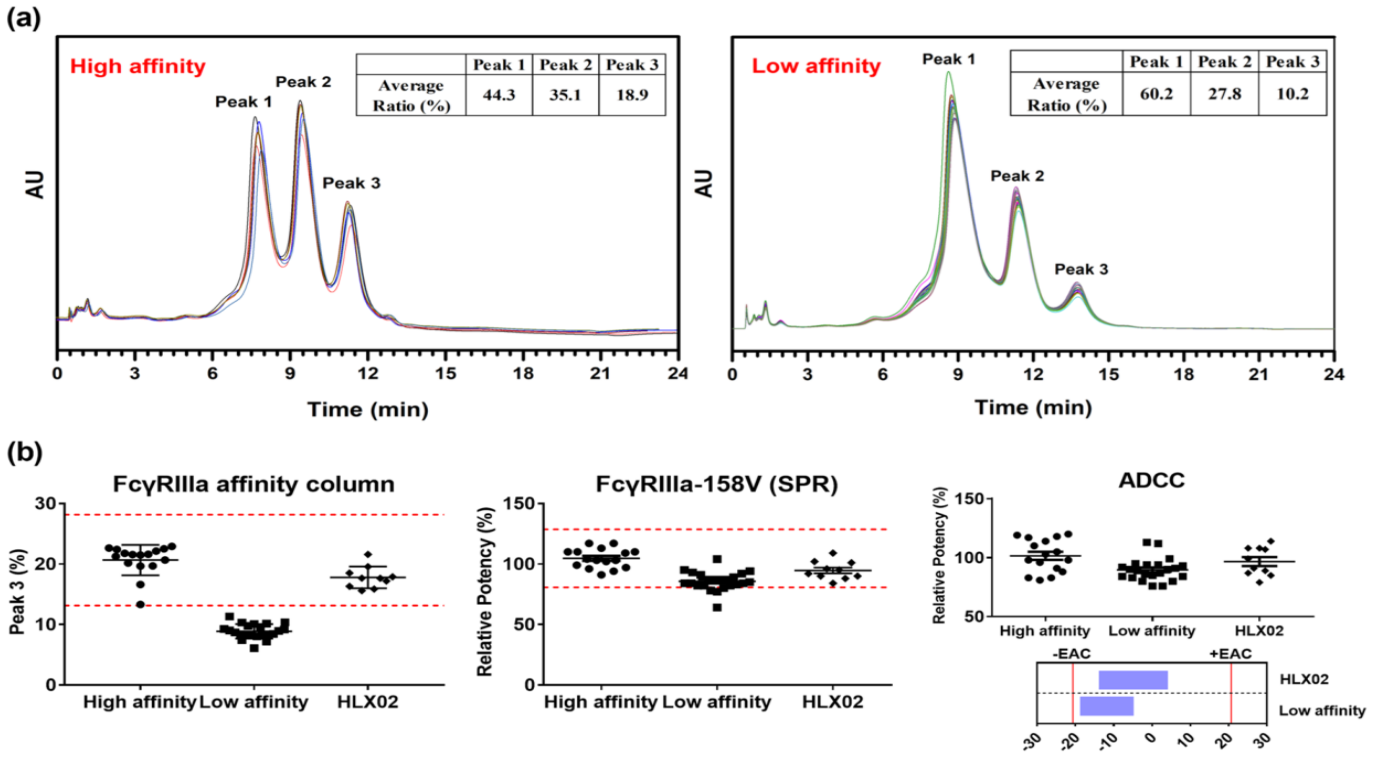
资料来源：BioDrugs，万联证券

图表5：汉曲优与欧洲、中国原研曲妥珠单抗一级结构和高级结构的对比情况



资料来源：BioDrugs，万联证券

图表6：FcγRIIIa亲和色谱法评估HLX02与RP之间的生物相似性情况



资料来源：BioDrugs，万联证券

3、多家企业进军曲妥珠单抗市场，竞争格局将愈加激烈

曲妥珠单抗原研赫赛汀于2017年进入国家医保目录，价格定为7600元，进入医保后市场销量及渗透率快速提升：2018年、2019年在国内的销售金额分别约为27.3亿元和45.7亿元，同时预计到2030年国内曲妥珠单抗整体市场规模有望达到130亿元。由于曲妥珠单抗市场前景广阔，空间巨大，国内多家企业都瞄准了曲妥珠单抗这一细分赛道。目前国内共有7家公司的产品处于III期临床阶段，2家公司的产品处于I其临床阶段。预计全球及国内市场的竞争格局将愈加激烈。

图表7：国内曲妥珠单抗研究情况

品种	企业	当前阶段适应症	研究阶段
曲妥珠单抗-SIBP 01	上海生物制品研究所	HER2 阳性早期乳腺癌/HER2 阳性晚期乳腺癌/转移性胃癌/转移性乳腺癌	III 期临床阶段
曲妥珠单抗-AHAK	安科生物	HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌	III 期临床阶段
曲妥珠单抗-HL02	华兰基因	HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌	III 期临床阶段
曲妥珠单抗-TQB211	正大天晴	HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌	III 期临床阶段
曲妥珠单抗-HS022	浙江海正	HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌	III 期临床阶段
曲妥珠单抗-GB221	嘉和生物	HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌	III 期临床阶段
曲妥珠单抗-DTTB	艾迈医疗	HER2 阳性的早期乳腺癌/HER2 阳性的转移性胃癌/转移性乳腺癌	III 期临床阶段
曲妥珠单抗-QL1701	齐鲁制药	乳腺癌	I 期临床阶段
曲妥珠单抗-WLB-301	万乐药业	乳腺癌	I 期临床阶段
曲妥珠单抗-CMAB809	迈博太科	晚期/转移性乳腺癌	I 期临床阶段

资料来源：Insight数据库，万联证券

风险提示：销售情况不及预期风险；全球化拓展不及预期风险

行业投资评级

强于大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%以上；
同步大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%至-10%之间；
弱于大市：未来6个月内行业指数相对大盘跌幅10%以上。

公司投资评级

买入：未来6个月内公司相对大盘涨幅15%以上；
增持：未来6个月内公司相对大盘涨幅5%至15%；
观望：未来6个月内公司相对大盘涨幅－5%至5%；
卖出：未来6个月内公司相对大盘跌幅5%以上。
基准指数 ：沪深300指数

风险提示

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

证券分析师承诺

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

免责条款

本报告仅供万联证券股份有限公司（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。

本公司是一家覆盖证券经纪、投资银行、投资管理和证券咨询等多项业务的全国性综合类证券公司。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。在法律许可情况下，本公司或其关联机构可能会持有报告中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提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告为研究员个人依据公开资料和调研信息撰写，本公司不对本报告所涉及的任何法律问题做任何保证。本报告中的信息均来源于已公开的资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或征价。研究员任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告的版权仅为本公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、发表和引用。

未经我方许可而引用、刊发或转载的，引起法律后果和造成我公司经济损失的，概由对方承担，我公司保留追究的权利。

万联证券股份有限公司 研究所

上海 浦东新区世纪大道1528号陆家嘴基金大厦
北京 西城区平安里西大街 28 号中海国际中心
深圳 福田区深南大道 2007 号金地中心
广州 天河区珠江东路 11 号高德置地广场