

生物仿制药（Bio-similar）

2016 年生物药占全球销量前 200 名药品的销售量 44%，单抗是其中最大的品类，总共 26 个（包括特点和单抗类似的重组蛋白依那西普），总金额 860 亿美元，其中销量最大的 6 个单抗和重组蛋白类产品分别为阿达木单抗、依那西普、英夫利西单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗和曲妥珠单抗，总金额 538.42 亿。

国内生物药销售和国外相比差距很大，罗氏三大单抗贝伐珠、利妥昔、曲妥珠单抗在 2016 年销售约 20 亿人民币，差别大，使用率低，未来随着生物类似药的出现，可能会有更大的发展。

2016-2020 年生物原研药专利集中到期，生物类似药将会有有一个很好的发展机会。2016-2020 年，包括阿达木单抗、英夫利昔单抗单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗都在近几年专利到期。

药品	公司	适应症	2016 年销售额 (亿美元)	所属分类	美国专利 到期日	欧洲专利 到期日
阿达木单抗	AbbVie	自身免疫疾病	160.78	单抗	2016.12.23	2018.4.16
依那西普	Amgen/辉瑞	自身免疫疾病	88.74	重组蛋白	2028.11.22	2015.2.1
英夫利昔单抗	强生/默沙东	自身免疫疾病	82.34	单抗	2018.9.4	2015.2.4
利妥昔单抗	罗氏	CLL, NHL, RA	72.27	单抗	2016.9.22	2013.11.12
贝伐珠单抗	罗氏	肺癌, 结直肠癌, 卵巢癌等	67.15	单抗	2019.7.4	2022.1.21
曲妥珠单抗	罗氏	HER2+乳腺癌、胃癌	67.14	单抗	2019.6.18	2014.7.28

海外巨头瞄准生物类似药大市场，诺华（山德士）、辉瑞（Hospira）、Celltrion（韩国）、安进、默沙东/三星等少数巨头是最大的参与者，这些公司的生物类似药管线情况如下：

公司	上市	在研
诺华（山德士）	4 个：人生长激素（E.U），促红细胞生成素（E.U），非格司亭（E.U/U.S），依那西普（U.S）	7 个：依那西普（E.U NDA），培非格司亭（E.U NDA），促红细胞生成素 α（U.S III 期），利妥昔单抗（U.S III 期），阿达木单抗（U.S III 期），英夫利昔单抗（E.U III 期），英夫利昔单抗（U.S I 期）

辉瑞 (Hospira)	2 个: 英夫利昔单抗 (E.U/ U.S), 促红素 (E.U)	7 个: 曲妥珠单抗 (III 期), 利妥昔单抗 (III 期), 阿达木单抗 (III 期), 英夫利昔单抗 (III 期), 贝伐珠单抗 (III 期), 非格司亭 (I 期), 培非格司亭 (I 期)
安进	1 个: 阿达木单抗 (U.S)	7 个: 贝伐珠单抗 (BLA), 阿达木单抗 (NDA E.U), 曲妥珠单抗 (III 期), 英夫利昔单抗 (III 期), 利妥昔单抗 (III 期), 依库里单抗 (I 期), 西妥昔单抗 (preclinical)
Celltrion	3 个: 利妥昔单抗 (E.U), 曲妥珠单抗 (韩国), 英夫利昔单抗 (E.U/U.S)	5 个: 阿达木单抗, 贝伐珠单抗, 帕里珠单抗, 西妥昔单抗, 依那西普 (未查到相关进展, 应该均在临床前研究)
默沙东/三星	3 个: 依那西普 (E.U), 英夫利昔单抗 (E.U/U.S), 甘精胰岛素 (E.U)	3 个: 阿达木单抗 (E.U NDA), 曲妥珠单抗 (E.U NDA), 贝伐珠单抗 (III 期)

国内的情况从 2015 年开始, 生物类似药法规健全, 生物类似药不再以新药申报, 而是以类似药申报, 可能会与原研进行头对头的比对, 使得研发费用大幅提升, 行业进入的门槛提高。而且目前主流单抗药物进入医保谈判目录, 类似药批后有望直接受益支付方式改变。

国内单抗集中在利妥昔单抗, 曲妥珠单抗, 贝伐珠单抗等 6 大类产品, 按生物类似药申报少, 按新药申报多。大类仿制药情况如下:

品种	原研公司情况	国内公司情况
利妥昔单抗	罗氏 (基因泰克/中外制药) 和百健联合开发的抗 CD20 人鼠嵌合单克隆抗体, 主要用于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和类风湿性关节炎。 1997 年 11 月 26 日获得 FDA 批准上市, 并于 2008 年 4 月 21 日进入中国, 商品名 Rituxan/美罗华, 2013 年欧洲专利到期、2016 年美国专利到期。	利妥昔单抗及类似药研发情况, 目前仅复宏汉霖 (复星医药)、信达生物、神州细胞工程三家公司进入临床 III 期, 中信国健撤回。
曲妥珠单抗	罗氏 (基因泰克) 研发的抗 HER2 人源化单克隆抗体, 1998 年 9 月 25 日获得 FDA 批准上市, 并于 2002 年 9 月 5 日进入中国, 商品名 Herceptin/赫赛	复宏汉霖 (复星医药)、嘉和生物和安科生物进入临床 III 期, 中信国健撤回。

	汀。2014 年欧洲专利已经到期，2019 年 6 月美国专利也即将到期。目前规范市场无曲妥珠单抗生物类似药上市，印度和韩国各有一个类似药上市，分别为 Hertraz（2013，Mylan）和 Herzuma（2014，Celltrion）。	
贝伐珠单抗	罗氏（基因泰克）研发的抗血管内皮生长因子（VEGF）人源化单克隆抗体，用于治疗转移性结肠癌、非小细胞肺癌等各类转移性癌症。2004 年 2 月 26 日获得 FDA 批准上市，并于 2010 年 2 月 26 日进入中国，商品名 Avastin/安维汀。2019 年 7 月美国专利即将到期，2022 年欧洲专利到期，目前全球没有生物类似药上市。	齐鲁制药和信达生物进入临床 III 期，其余均在临床早期阶段。复宏汉霖（复星医药）贝伐珠单抗针对非小细胞肺癌的 I 期临床试验已经开始，针对晚期结肠癌的临床试验获得批准。
阿达木单抗	艾伯维研发的抗 TNF α 全人源单克隆抗体，主要用于类风湿关节炎、银屑病和强直性脊柱炎等适应症。2002 年 12 月 31 日获得 FDA 批准上市，并于 2010 年 2 月 26 日进入中国，商品名 Humira/修美乐。2016 年 12 月美国专利到期，2018 年 4 月欧洲专利到期。目前除印度的 2 个仿制药上市以外，全球仅有安进公司的阿达木单抗类似药 Amjevita 于 2016 年 9 月在美国获批上市；	信达生物和百奥泰生物进入临床 III 期，复宏汉霖、康宁杰瑞进入临床 I 期。
依那西普	辉瑞和安进联合研发的抗人肿瘤坏死因子受体（TNF α ）的胞外配体结合部位与人 IgG1 的 Fc 片段连接组成的全人可溶性受体融合蛋白，主要用于治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎。1998 年 11 月 2 日获得 FDA 批准上市，并于 2010 年 2 月 26 日进入中国，商品名 Enbrel/恩利。但 2011 年底美国专利局根据一项新专利将依那西普在美国本土的保护期延长了 16 年至 2028 年 11 月，欧洲专利在 2015 年 2 月已经到期。目前除印度的 2 个仿制药以外，规范市场欧美各有 1 个类似药获批。	中信国健的益赛普 2005 年获批上市，远早于 2010 年恩利进入国内的时间；此外还有强克（上海赛金、2011 年上市）、安佰诺（浙江海正、2015 年上市）两个 TNF α 融合蛋白同类产品。
英夫利昔单抗	英夫利昔单抗是强生研发的抗 TNF α 人鼠嵌合单克隆抗体，主要用于治疗类风湿关节炎。1998 年 8 月 24 日获得 FDA 批准上市，并于 2007 年 5 月 17 日进入中国，商品名 Remicade/类克。2018 年 9 月美国专利即将到期，欧洲专利 2015 年 2 月已经到期。	百迈博已申报生产并拿到批件，属于临床数据自查核查品种，目前结果未知。海正药业进入临床 III 期，其余在临床早期阶段。

从上面可以看到，目前 6 大单抗的国内主要研发企业研发进度如下表所示，信达生物 3 个品种处于临床 III 期，复星医药和齐鲁制药各 2 个品种，其余 1 个品种的包括嘉和生物、康宁杰瑞、神州细胞、海正药业和安科生物。上市公司中复星医药 2 个大品种进入 III 期临床，数量和进度靠前。