

证券研究报告
2019年12月14日

君实生物（1877.HK）：襁褓中的创新 药巨头

首席分析师： 周小刚 执业证书编号：S1220517070001
分析师： 陈林颀 执业证书编号：S1220519110004

方正证券（601901.SH）是行业领先的大型综合类证券公司，致力于为客户提供交易、投融资、财富管理等全方位金融服务。
Founder Securities (601901.SH), an industry-leading large comprehensive securities company, is committed to providing its clients with full services in stock transactions, investment & financing, wealth management, among others.

核心观点

- ❑ 君实生物成立7年以来飞速发展，重磅产品特瑞普利单抗作为首个国产PD-1单抗已经获批上市。公司拥有具备源头创新能力的研发平台、国内一流的抗体药物生产基地和20款创新药产品的丰厚在研产品管线，有逐渐成长为大型药企的潜质
- ❑ 特瑞普利单抗已获批黑色素瘤适应症，正在开展11个关键临床试验。我们详细测算了特瑞普利单抗9个核心适应症的市场潜力，未来顶峰销售额有望达到50.8亿元，rNPV模型测算给予190亿元估值
- ❑ 公司另有19款在研产品，其中阿达木单抗生物类似药已经报产，PCSK9单抗正在临床II期试验，两款临床中后期产品的rNPV模型测算给予估值10亿元和31亿元
- ❑ 盈利预测&估值：公司现阶段研发投入大，特瑞普利单抗仍在销量爬坡，短期尚无法盈利。预计公司2019-2021年收入分别为7.23亿元、11.47亿元和16.18亿元。我们认为，公司三款核心产品共231亿估值、研发平台和其他在研产品共30亿元估值以及17亿元现金，合计2019年278亿估值，对应公司股价35.5元，即39.4港元，首次覆盖给与公司“强烈推荐”投资评级。
- ❑ 风险提示：产品研发进展不及预期、竞争格局变化超出预期、产品降价幅度超出预期

第一部分

君实生物：新兴创新药企领先者

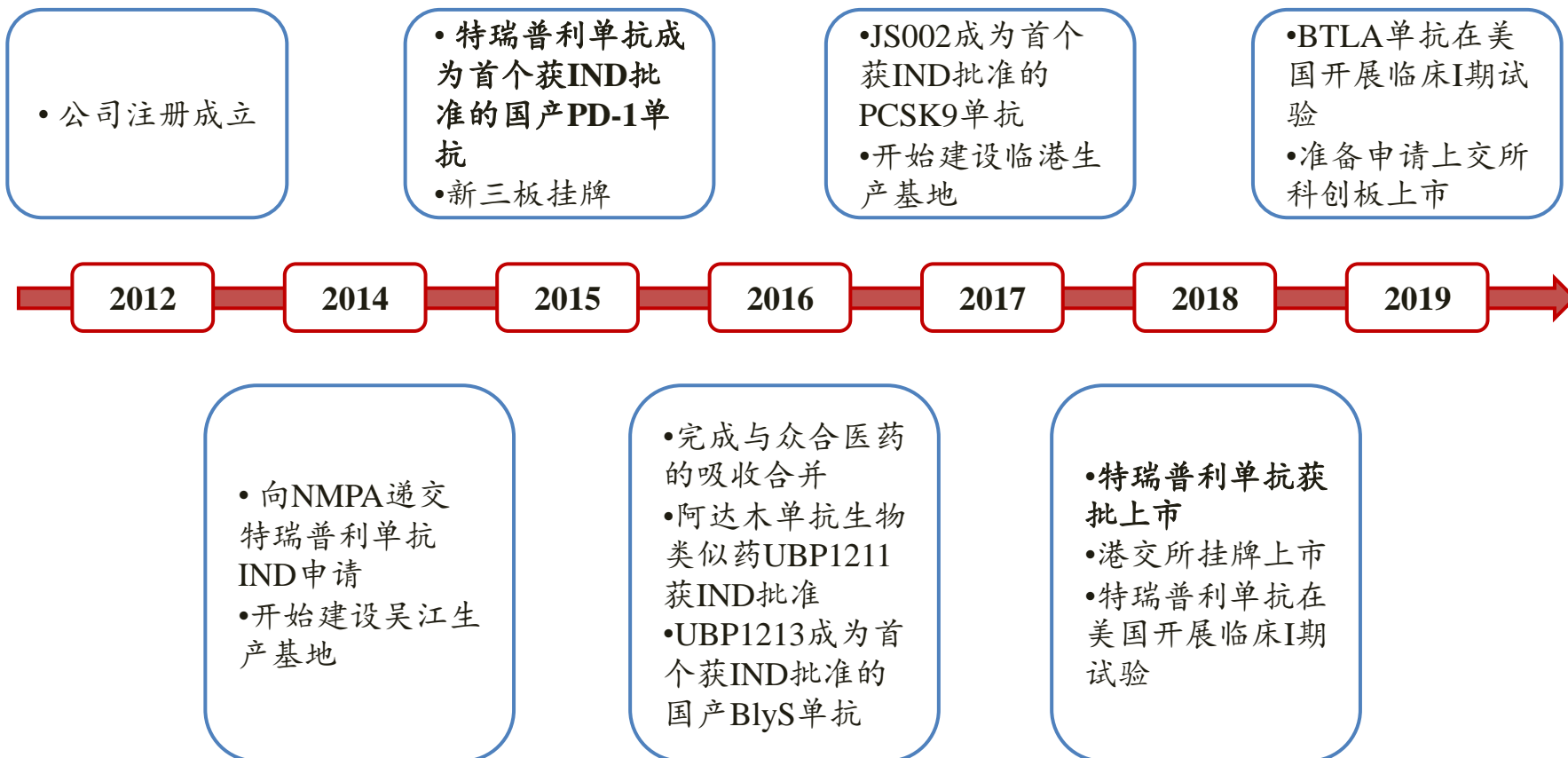
君实生物：新兴创新药企领先者

上海君实生物医药科技股份有限公司（简称“君实生物”），成立于2012年12月27日，是一家以开发治疗性抗体为主的创新驱动型生物制药公司，致力于创新药物的发现和开发，以及在全球范围内的临床研究及商业化。公司目前在研产品十余种，主要覆盖肿瘤、心血管疾病、自身免疫病和骨质疏松等领域。

君实生物在国内凭借卓越的创新药物发现能力、先进的生物技术研发、全产业链大规模生产技术及快速扩大极具市场潜力的在研药品组合，已经在肿瘤免疫疗法、自身免疫性疾病及代谢疾病治疗方面处于领先地位。公司成立7年以来飞速发展，重磅产品PD-1靶点的特瑞普利单抗已经获批上市，并拥有了20款创新药产品的丰厚在研产品管线，特瑞普利单抗和BTLA单抗国际化扬帆起航，已经成长为国内领先的新兴创新药企。



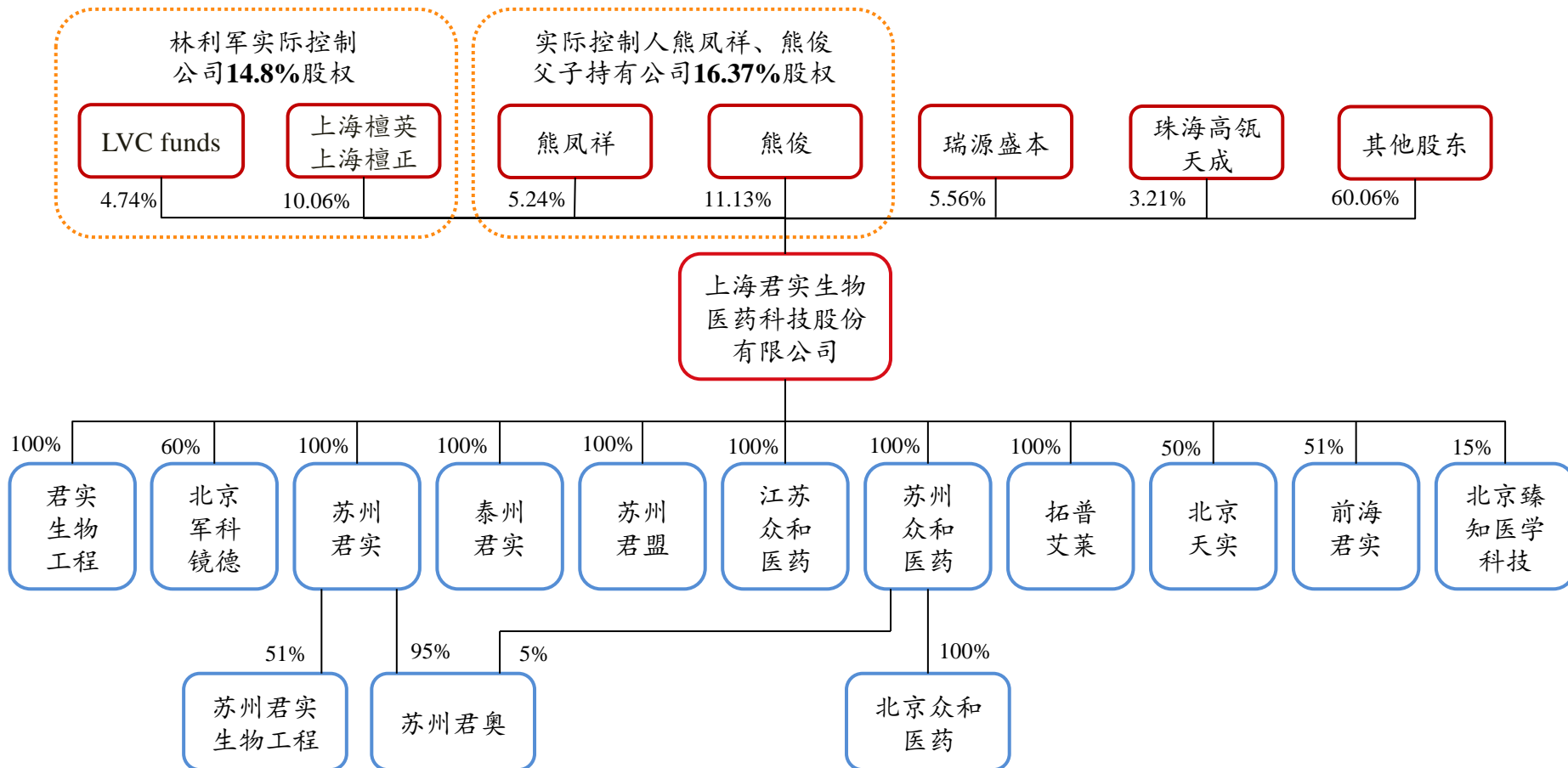
公司成立以来飞速发展



君实生物股权结构

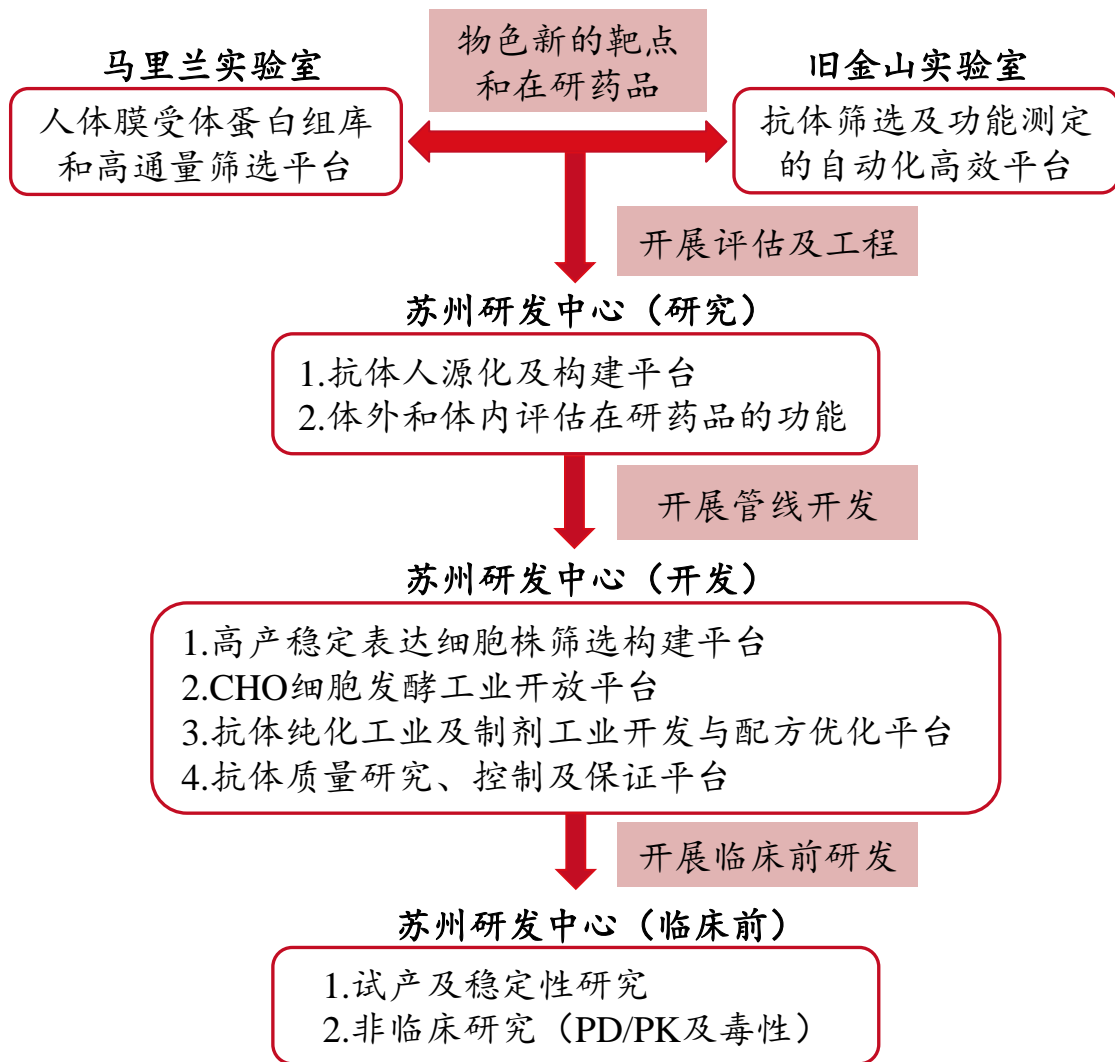
董事长熊俊及其父亲熊凤祥是公司的实际控制人，合计持股比例为16.37%。熊凤祥、熊俊与瑞源盛本等9位股东签署《一致行动协议》，熊俊父子及其一致行动人合计持有公司27.7%股权。

林利军通过上海檀英、上海檀正和LVC funds实际控制公司14.8%股权，是公司第二大股东。上海檀英、林利军已出具不谋求实际控制权的承诺，以获取投资收益为目的，不直接参与公司日常经营管理。



来源：招股说明书，方正证券研究所

公司研发体系完善，具备源头创新能力，已建成33,000升产能



君实生物具有卓越的药物发现及开发能力。公司在全球有三个研发中心，其中旧金山研发中心与马里兰研发中心主要专注于肿瘤和自身免疫性疾病领域已知与创新靶点的机制研究、药物发现以及药物分子的精准筛选；国内苏州研发中心则主要进行在研药品的功能学验证与工艺开发。

公司在苏州吴江和上海临港设立两个生产基地。吴江生产基地进行技术升级后生产能力已达到3,000升发酵能力。临港生产基地按照cGMP标准进行设计和建造，总发酵能力将达到30,000升，目前已经建设完成、启动试生产，并已获得药品生产许可证，预计2020年下半年正式投产。

具备出色创新能力与行业经验的核心管理与技术团队

姓名	公司职位	履历
熊俊	董事长	香港中文大学工商管理硕士学位 曾任国联基金管理公司研究员及基金经理助理；众合医药董事长等职务
李宁	执行董事，行政总裁 兼总经理	美国爱荷华大学，预防医学/生物统计博士学位 曾任FDA 审评员、高级审评员、审评组长、分部主任；Sanofi 注册及医学政策高级总监、助理副总裁、副总裁
冯辉	执行董事，首席运营官	爱因斯坦医学院医学博士学位 曾任爱因斯坦医学院分子药理系助理研究员；Humanzyme Inc. 科学家；担任 MedImmune Inc. 科学家
张卓兵	执行董事/副总经理	清华大学生物化学专业硕士学位 曾任加拿大 Viron Therapeutics Inc. 新药研究人员；江苏先声药物研究院生物药物所副所长；上海众合医药副总经理
武海	执行董事/副总经理/ 首席科学官	德克萨斯大学基因与发育学博士学位 曾历任斯坦福大学医学院博士后；Trellis Biosciences 研究员，Amgen 资深研究员
姚盛	执行董事/副总经理	爱因斯坦医学院分子遗传学博士学位 曾任陈列平教授实验室助理研究员；耶鲁大学医学助理科学家，资深科学家
王刚	工业事务高级副总裁 兼首席质量官	美国达特茅斯医学院药理学与毒理学博士学位 曾任FDA 驻华办公室助理主任；CFDA 药品评审中心（CDE）负责合规和检查的首席科学家；药明生物副总裁，负责质量和全球监管事务工作

非执行董事来自各行业领军人物

姓名	公司职位	履历
汤毅	非执行董事	瑞源盛本执行事务合伙人 曾任深圳蛇口对外经济发展公司部门经理；深圳市粤丝实业公司总经理；深圳市泛友创业投资有限公司董事长、总经理等
易清清	非执行董事	高瓴资本集团合伙人 曾任五矿国际货运有限责任公司航运部经理；中金公司行业分析师
李聪	非执行董事	曾任 通化东宝 华东大区经理、营销总监、总经理助理、总经理；上海铁道医学院基础部病理解剖学讲师；诺和诺德上海销售主管
林利军	非执行董事	正心谷创新资本合伙人 曾任上海证券交易所办公室、上市部总监助理；汇添富基金总经理
陈列平	独立非执行董事	耶鲁大学医学院 ，免疫生物学教授、医学（肿瘤内科学）教授、皮肤学教授、 耶鲁癌症中心癌症免疫学项目联合主任 和 联合技术公司癌症研究教授 等 曾任百时美施贵宝公司科学家；约翰霍普金斯医学院及梅奥诊所教授
钱智	独立非执行董事	江苏冠文律师事务所主任 、南京仲裁委员会仲裁员、南京市人民政府法律顾问 曾任江苏省司法学校教师；江苏维世德律师事务所副主任兼律师等
陈新军	独立非执行董事	海通证券投资银行部董事总经理 曾任广发证券投资银行部上海部副总经理；平安证券投资银行部执行总经理；华林证券投资银行部门总经理
Roy Steven Herbst	独立非执行董事	耶鲁大学医学教授（肿瘤学）、药理学教授等 曾任哈佛医学院临床研究员、医学讲师和主治医师；德克萨斯大学安德森癌症生物学教授及胸/头颈部内科肿瘤科胸部内科肿瘤科科长
何佳	独立非执行董事	南方科技大学讲席教授 担任成都市政府、泉州市政府金融顾问；东英金融、清华同方、中国诚通发展、中信证券、北方国际合作、安翰科技独立董事

公司在研药品管线丰厚

公司目前在研的20个药品管线覆盖了肿瘤、慢性疾病、自身免疫疾病和神经系统。其中特瑞普利单抗（JS001）已经获批上市；UBP1211已提交上市申请；PCSK9已经开展II期临床受试者招募；JS004的重组人源化抗BTLA单克隆抗体注射液已在美国启动临床I期试验。

疾病种类	在研药品	靶点	适应症	临床前	临床I期	临床II期	临床III期	NDA	来源
肿瘤	JS001	PD-1	尿路上皮瘤，黑色素瘤，粘膜黑色素瘤，非小细胞肺癌，三阴乳腺癌，食管癌，鼻咽癌，肝细胞癌等	█	█	█	█	█	自主研发
	JS003	PD-L1	尿路上皮瘤，黑色素瘤，非小细胞肺癌，三阴乳腺癌等	█	█				自主研发
	JS004	BTLA	黑色素瘤，肺癌，淋巴瘤等	█	█				自主研发
	JS006	TIGIT	多种实体瘤	█	█				自主研发
	JS007	CTLA-4	非小细胞肺癌，黑色素瘤	█	█				自主研发
	JS009	未予披露	未予披露	█	█				自主研发
	JS011	未予披露	未予披露	█	█				自主研发
	JS012	未予披露	未予披露	█	█				自主研发
	JS101	Pan-CDK	乳腺癌等	█	█				自主研发
	JS104	Pan-CDK	乳腺癌等	█	█				合作开发
	JS105	PI3K-α	乳腺癌，肾癌，淋巴瘤等	█	█				合作开发
	HOT-1010	VEGF	结直肠癌，非小细胞肺癌	█	█				合作开发
	DAC-002	Trop2	Trop2阳性三阴性乳腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌等实体肿瘤	█	█				合作开发
	AWT008	IL21R	多种实体瘤	█	█				合作开发
	慢性疾病	JS002	PCSK9	高脂血症等	█	█	█		
JS008		未予披露	未予披露	█	█				自主研发
自身免疫	JS005	IL17A	银屑病	█	█				自主研发
	UBP1211	TNF-α	类风湿性关节炎	█	█	█	█	█	合作开发
	UBP1213	BLyS	系统性红斑狼疮	█	█				合作开发
神经系统	JS010	未予披露	未予披露	█	█				自主研发

来源：公司公告，方正证券研究所

公司核心产品特瑞普利单抗是首个获批的国产PD-1单抗，上市后前4个月销售收入达到3.08亿元

君实生物的特瑞普利单抗（商品名：拓益）于2018年12月成为首个获批上市的国产PD-1单抗，适应症是二线治疗黑色素瘤。获批依据单臂临床试验的客观缓解率，证实其长期临床获益的确证性临床试验正在开展。特瑞普利单抗治疗二线及以上黑色素瘤患者的临床试验中，入组的128例患者ORR为17.3%，DCR为57.5%，12个月时总生存率为69.3%，患者临床获益明显。

特瑞普利单抗于2019年2月底正式开始销售，公司一季度实现销售收入**7908万元**，绝大多数都为特瑞普利单抗上市后第一个月的销售收入，整个上半年，特瑞普利单抗共实现销售收入**3.08亿元**。



公司2018年年底港交所上市，募集资金34.14亿港元投入研发、投资并购和生产基地建设

2018年12月24日，君实生物在港交所上市。以每股H股19.38港元的价格发行158,910,000新H股，所得款净额约为30.8亿港元；2019年1月4日，君实生物行使超额配股权，以每股H股19.38港元的价格发行23,836,500H股，所得款净额约为4.62亿港元。扣除上市开支后，全球发售的所得款项净额总额（包括行使超额配股权）约为34.14亿港元。

港股IPO所得款净额用途

用途	占比	资金(百万港元)	备注
研发	40%	1,208.43	JS001的研发和商业化，包括：1、正在进行的临床试验；2、即将推出的III期临床试验；3、其他适应症及联合疗法的临床试验；4、美国的I期临床及商业化JS001
	16%	483.37	其他在研药物，包括：1、UBP1211的I及III期临床试验；2、JS002的I、II及III期临床试验；3、UBP1213的I、II及III期临床试验；4、其他在研药物的临床前研究及临床试验
	9%	271.90	建设临港、吴江生产基地
投资	25%	755.27	投资或收购与本公司互补的强大研发或/及商业化的制药公司
其他	10%	302.11	运营资金及其他一般企业用途

上交所受理公司科创板上市申请，补充资金助力创新药研发和生产基地建设



2019年4月30日，董事会宣布建议向上海证券交易所申请批准A股在科创板上市，2019年9月26日，上交所受理公司科创板上市申请。

公司拟发行不超过8713万股A股，相当于截至最后实际可行日期本公司股本约11.11%及A股发行完成后经扩大股本约10%。若作出超额配售安排，可予超额配售的A股数目不得超过将予A股发行初步数目的15%，并计入8713股A股数量限制之内。同时，于全国中小企业股份转让系统挂牌的6.014亿股现有内资股将被撤销上市募集资金用途：创新药研发项目、临港生产基地建设项目和偿还银行贷款及补充现金流量。

创新药研发项目主要包括：1) JS004项目（BTLA靶点，First-in-class肿瘤治疗药物）的境内外研发，包括黑色素瘤、非小细胞肺癌和淋巴瘤等癌症的临床I期和临床II期试验，拟投入5亿元；

2) JS001项目（特瑞普利单抗）的后续境内临床研发，包括非小细胞肺癌、食管癌和肝细胞癌的治疗临床III期试验，拟投入5亿元；

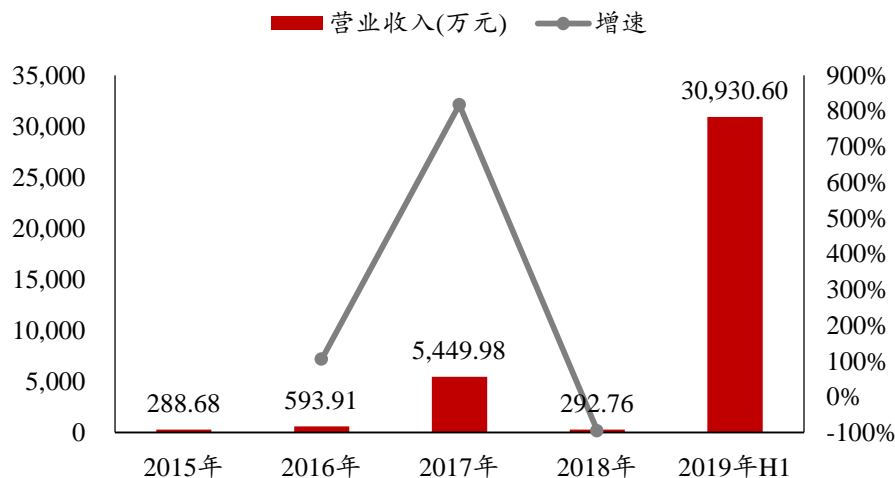
3) 其他早期项目，拟投入2亿元。

此次公开发售募集资金用途

项目名称	拟投入募集资金(万元)	占比
创新药研发项目	120,000.00	44.44%
临港生产基地建设项目	70,000.00	25.93%
偿还银行贷款及补充现金流量	80,000.00	29.63%
总计	270,000.00	100%

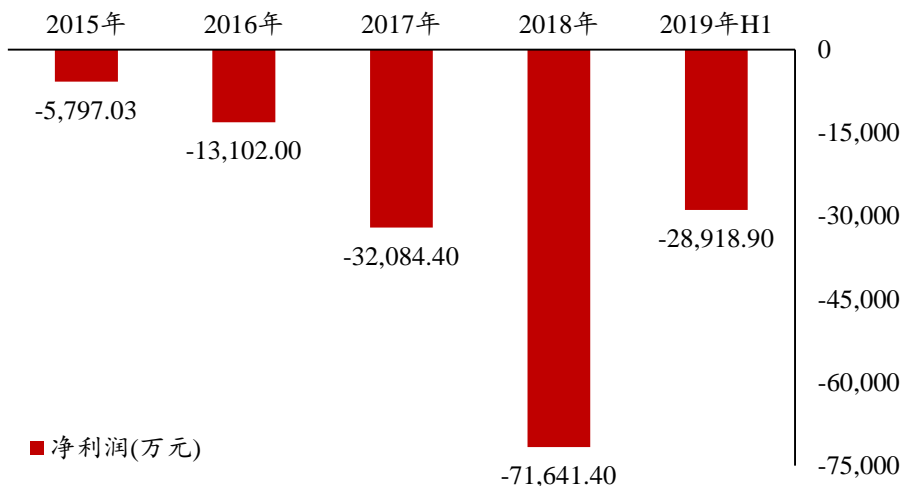
公司目前尚未盈利，收入启动高增长

公司营业收入大幅增长



- 2019年3月，公司核心产品特瑞普利单抗上市销售，截止到6月30日，共实现销售收入3.08亿元。未来几年随着特瑞普利单抗销售放量，公司收入将持续快速增长。2019年Q1，公司实现营业收入7,907.54万元，基本为特瑞普利单抗第一个月的销售收入。

目前公司尚未盈利

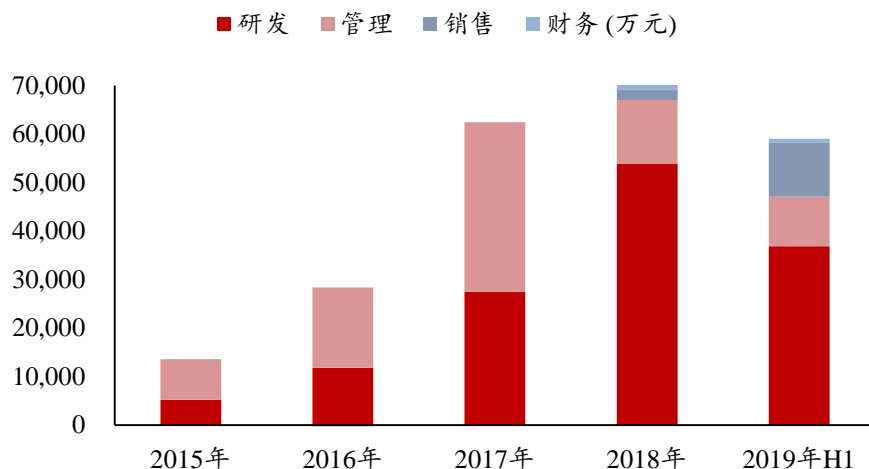


- 公司刚刚开始产生主营业务收入，且研发费用等各项投入较大，目前尚未盈利，2019年上半年亏损2.89亿元。
- 预计未来公司将持续加大研发投入，随着特瑞普利单抗带来的利润增长，预计2022年公司有望产生盈利。

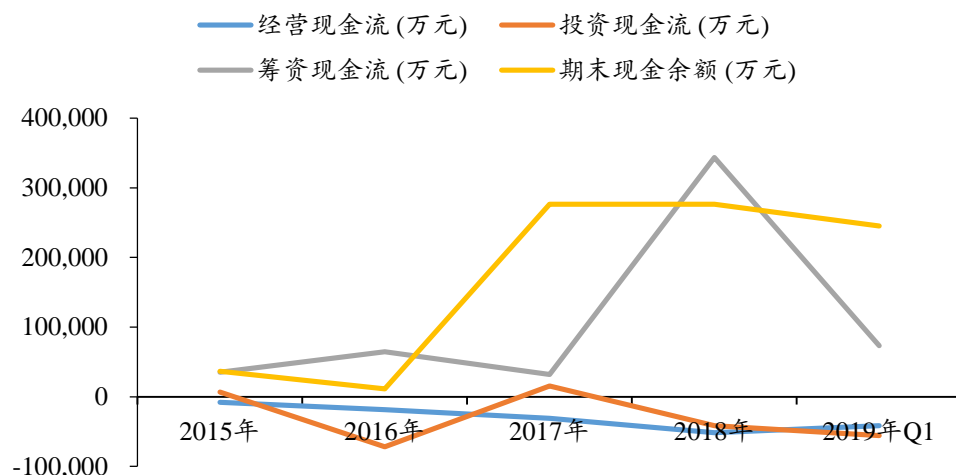
来源：Wind，公司年报，方正证券研究所

公司现金充裕，足以支撑持续研发投入

公司逐年增加研发费用的投入



公司目前的货币资金较充足

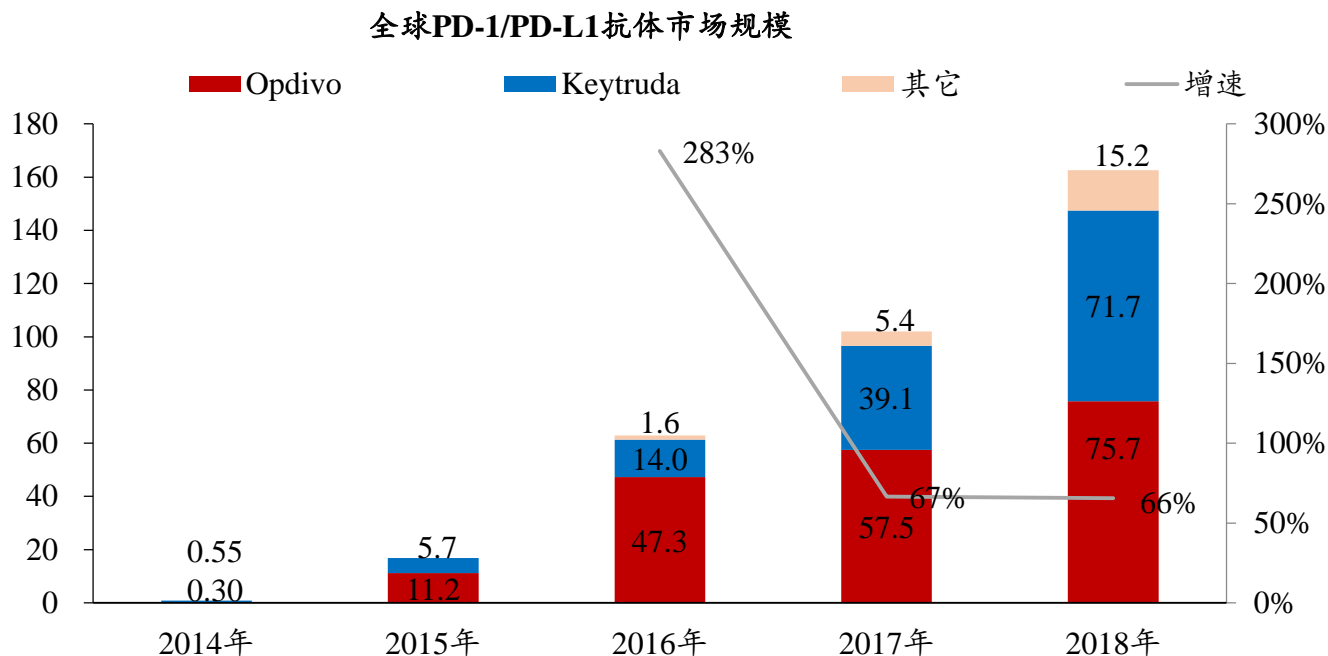


- 2019年上半年，公司研发投入3.69亿元，全部为费用化。目前公司正处在推进各个产品临床研究的关键时间点，且现金充裕，预计会持续加大研发费用投入。预计今、明两年的研发费用都会在10亿元左右。
- 特瑞普利单抗上市之后，公司销售费用大幅提升，2019年上半年共投入1.11亿元，销售费用率为35.9%，作为一款刚刚上市的产品，销售费用率处于较低水平。
- 截止到2019年1季度，公司期末现金余额为24.52亿元，货币资金比较充足，且科创板上市后将再次扩充公司现金，特瑞普利单抗也将为公司带来大量经营现金流，足以支撑公司未来持续的投入研发。

第二部分

PD-1/PD-L1抗体正在向全球最大的药物品类发展

2018年全球PD-1/PD-L1抗体市场规模达到162.6亿美元，增长66%



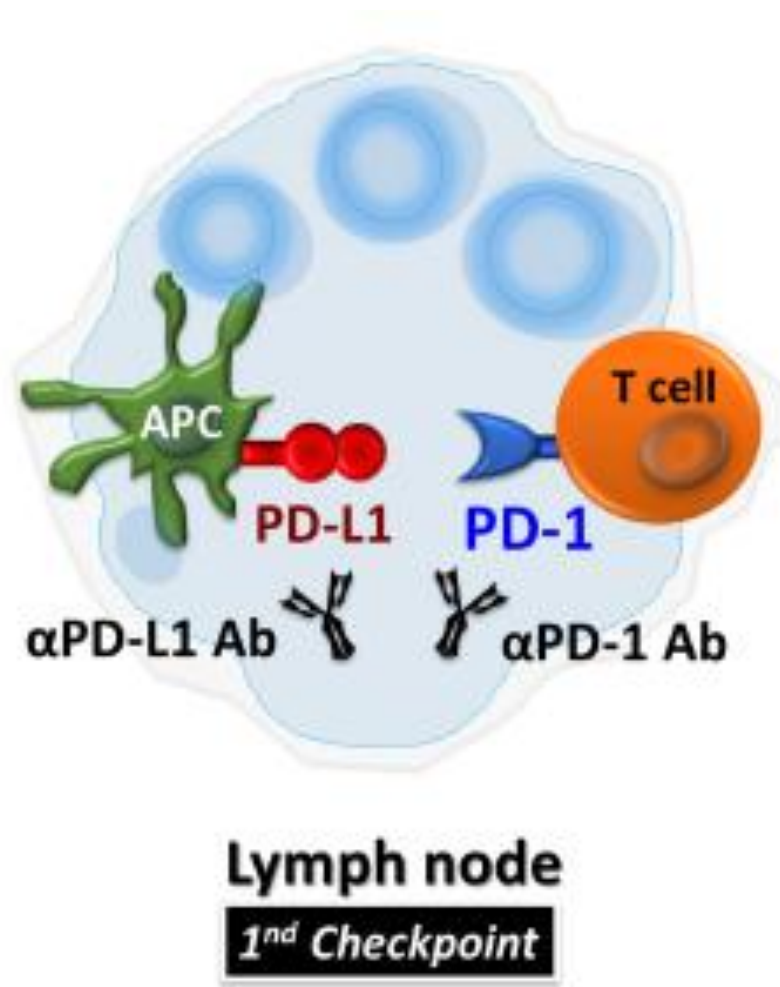
- 全球首个PD-1/PD-L1抗体Opdivo于2014年7月在日本上市，美国市场上，Keytruda于2014年9月首个上市。2018年全球PD-1/PD-L1单抗销售额**162.6亿美元**，**同比增长66%**，未来有望成为全球销售额最大的药品品类。
- 2018年，Opdivo和Keytruda销售额分别达到75.7亿美元和71.7亿美元，同比增长32%和83%，都位居全球销售额前10大药品之列。2019年上半年，Keytruda实现收入49亿美元，已经超过Opdivo的40亿美元。

全球已有9款PD-1/PD-L1抗体获批上市，其中3款为国产产品

全球已获批上市的PD-1/PD-L1抗体市场规模

靶点	厂商	通用名	商品名	海外获批时间	国内获批时间
PD-1	百时美施贵宝/ 小野	纳武利尤单抗 Nivolumab	欧狄沃 Opdivo	2014年7月（日本） 2014年12月22日（美国）	2018年6月15日
PD-1	默沙东	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	可瑞达 Keytruda	2014年9月4日	2018年7月25日
PD-L1	罗氏	阿替利珠单抗 Atezolizumab	Tecentriq	2016年5月28日	N/A
PD-L1	默克/辉瑞	Avelumab	Bavencio	2017年3月23日	N/A
PD-L1	阿斯利康	德瓦鲁单抗 Durvalumab	Imfinzi	2017年5月1日	2019年12月9日
PD-1	赛诺菲/再生元	Cemiplimab	Libtayo	2018年9月28日	N/A
PD-1	君实生物	特瑞普利单抗 Toripalimab	拓益	N/A	2018年12月17日
PD-1	信达生物	信迪利单抗 Sintilimab	达伯舒	N/A	2018年12月24日
PD-1	恒瑞医药	卡瑞利珠单抗 Camrelizumab	艾立妥	N/A	2019年5月29日

- 全球已有9款PD-1/PD-L1抗体已经获批上市，其中3款为国产产品。
- 2018年6月至今，国内已有3款进口和3款国产PD-1单抗相继获批，百济神州的替雷利珠单抗预计也将要获批。Opdivo和Keytruda的成功掀起了国内PD-1/PD-L1抗体研发热潮，目前已有31款产品已经进入临床阶段，预计未来将有更多国产PD-1/PD-L1抗体在国内获批上市。

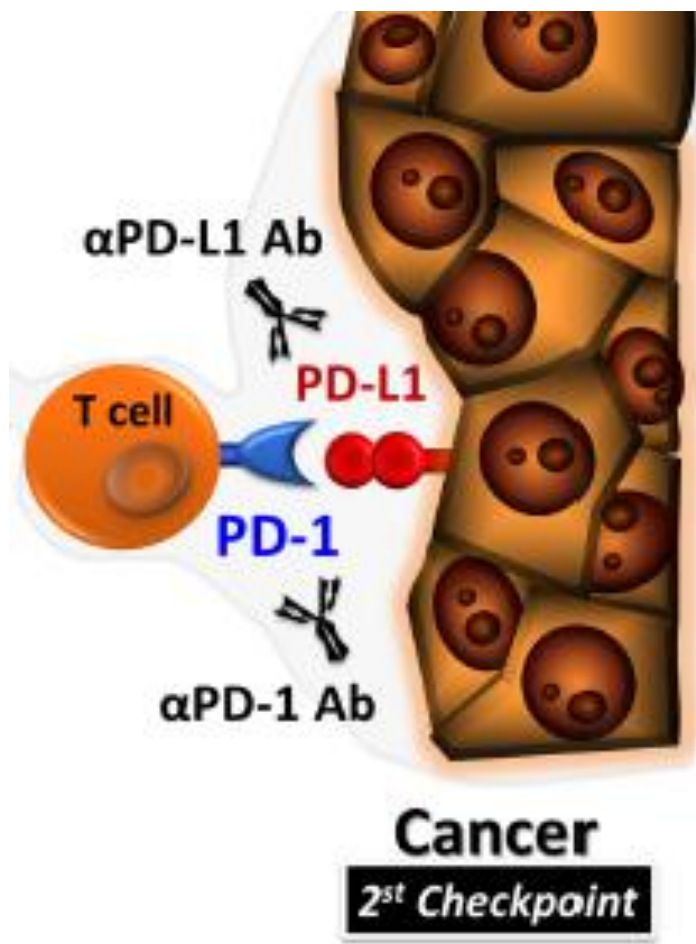


PD-1/PD-L1抗体促进APC激活T细胞

PD-1/PD-L1抗体通过激活人体自身的免疫系统杀伤肿瘤，能够促进APC激活T细胞

- 抗原递呈细胞（APC）识别了肿瘤特异性抗原之后，会将肿瘤特异性抗原递呈给T细胞，激活T细胞发挥杀灭肿瘤细胞的作用。
- 在APC刺激T细胞活化的过程中，APC表面的PD-L1和T细胞表面的PD-1结合会抑制T细胞活化，PD-1/PD-L1抗体则能够避免两者的结合，促进APC激活T细胞。
- 临床试验结果表明，PD-1/PD-L1抗体对不表达PD-L1的肿瘤也能有一定疗效，上述机理可能是原因之一。

PD-1/PD-L1抗体作用机制二：帮助T细胞杀灭肿瘤



PD-1/PD-L1抗体帮助T细胞杀灭肿瘤

PD-1/PD-L1抗体通过激活人体自身的免疫系统杀伤肿瘤，能够促进防止肿瘤细胞免疫逃逸，帮助T细胞杀灭肿瘤

- 正常细胞表面一般不表达PD-L1，但一些突变的肿瘤细胞表面会表达PD-L1，与T细胞表面的PD-1结合，抑制T细胞发挥杀灭肿瘤的作用，实现免疫逃逸。
- PD-1/PD-L1抗体能够阻止肿瘤细胞表面的PD-L1与T细胞表面的PD-1结合，帮助T细胞杀灭肿瘤。
- 临床试验结果表明，PD-1/PD-L1抗体在许多肿瘤中，针对肿瘤细胞PD-L1表达阳性或高表达的病人疗效更好。

PD-1/PD-L1抗体优势一：广谱抗癌

与此前传统靶向药物直接杀灭肿瘤不同，PD-1/PD-L1抗体通过激活人体自身免疫功能进行肿瘤的治疗，不针对特点肿瘤，具备了**广谱抗癌**的优势。

已上市9款PD-1/PD-L1抗体的获批适应症已经涵盖了肺癌、黑色素瘤、肾癌等18种肿瘤，在同一适应症中，也往往从后线治疗向一线、辅助/新辅助治疗拓展，获批适应症还在逐渐增加，适用病人群体不断扩大。

	Keytruda	Opdivo	Tecentriq	其他产品
非小细胞肺癌	一线单药			
	一线联合化疗			
	二线单药	二线单药	二线单药	
				Imfinzi: 化疗后维持治疗
非鳞非小细胞肺癌			一线联合化疗、贝伐单抗	
			一线联合化疗	
黑色素瘤	一线单药	一线单药或联合伊匹木单抗		
	辅助治疗	辅助治疗		
		二线单药		拓益: 中国, 二线单药
尿路上皮癌	一线单药		一线单药	
	二线单药	二线单药	二线单药	Bavencio: 二线单药 Imfinzi: 二线单药
肾癌	一线单药			
	一线联合阿昔替尼	一线联合伊匹木单抗		Bavencio: 一线联合阿昔替尼
		二线单药		
肝癌	二线单药	二线单药		
胃或胃食管连接腺癌	三线单药	日本: 三线单药		

PD-1/PD-L1抗体优势一：广谱抗癌

与此前传统靶向药物直接杀灭肿瘤不同，PD-1/PD-L1抗体通过激活人体自身免疫功能进行肿瘤的治疗，不针对特点肿瘤，具备了**广谱抗癌**的优势。

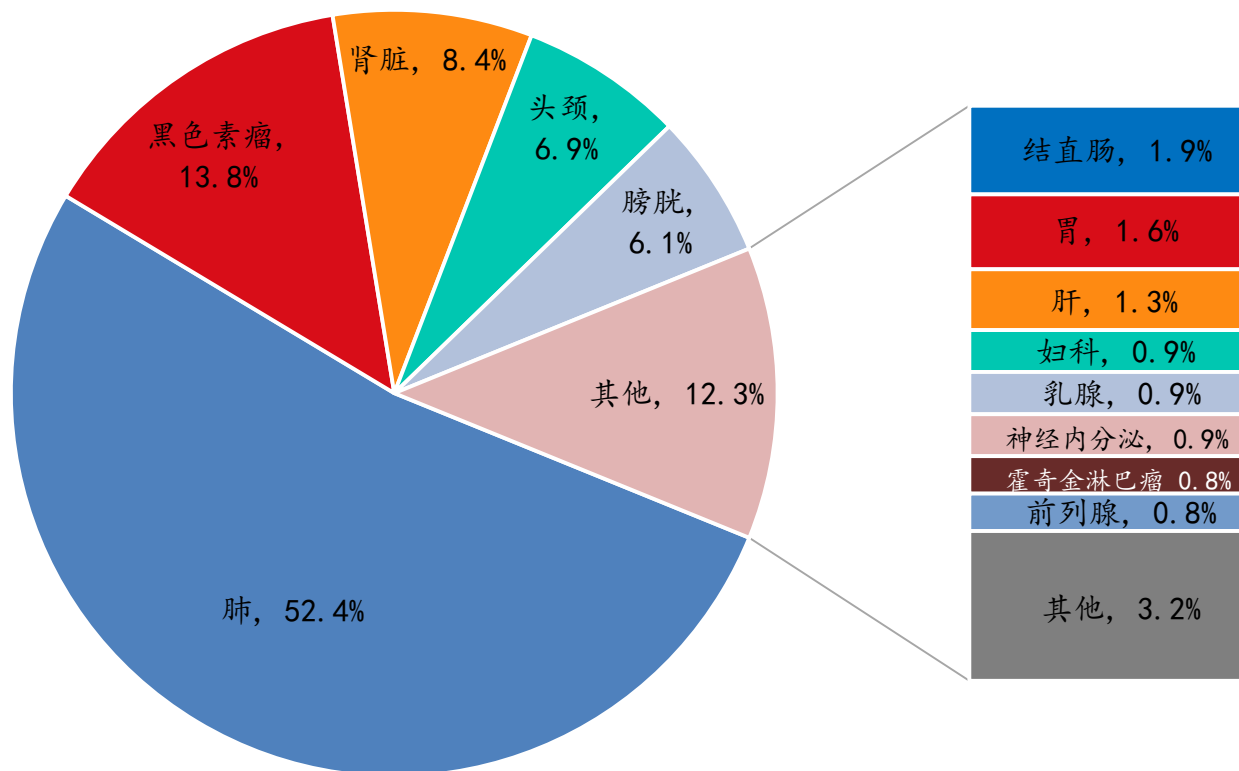
已上市9款PD-1/PD-L1抗体的获批适应症已经涵盖了肺癌、黑色素瘤、肾癌等18种肿瘤，在同一适应症中，也往往从后线治疗向一线、辅助/新辅助治疗拓展，获批适应症还在逐渐增加，适用病人群体不断扩大。

	Keytruda	Opdivo	Tecentriq	其他产品
头颈鳞癌	一线单药			
	一线联合化疗			
	二线单药	二线单药		
MSI-H/dMMR实体瘤 (结直肠癌为主)	二线单药	二线单药或联合伊匹单抗		
食管癌	二线单药			
小细胞肺癌			一线联合化疗	
	二线单药			
经典霍奇金淋巴瘤	四线单药（成人和儿童）	四线单药（成人）		达伯舒：中国，三线单药 艾立妥：中国，三线单药
三阴性乳腺癌			一线联合白蛋白紫杉醇	
默克细胞癌	一线单药（成人和儿童）			Bavencio：一线单药（12岁以上）
宫颈癌	二线单药			
纵隔B细胞淋巴瘤	三线单药			
皮肤鳞癌				Libtayo：一线单药
胸膜间皮瘤		日本：二线单药		
子宫内膜癌	一线联合仑伐替尼			

PD-1/PD-L1抗体实际使用中较早获批肺癌和黑色素瘤占比较高

IQVIA数据显示，美国2017年使用PD-1/PD-L1抗体进行治疗的病人中，各肿瘤部位的病人数量占比：

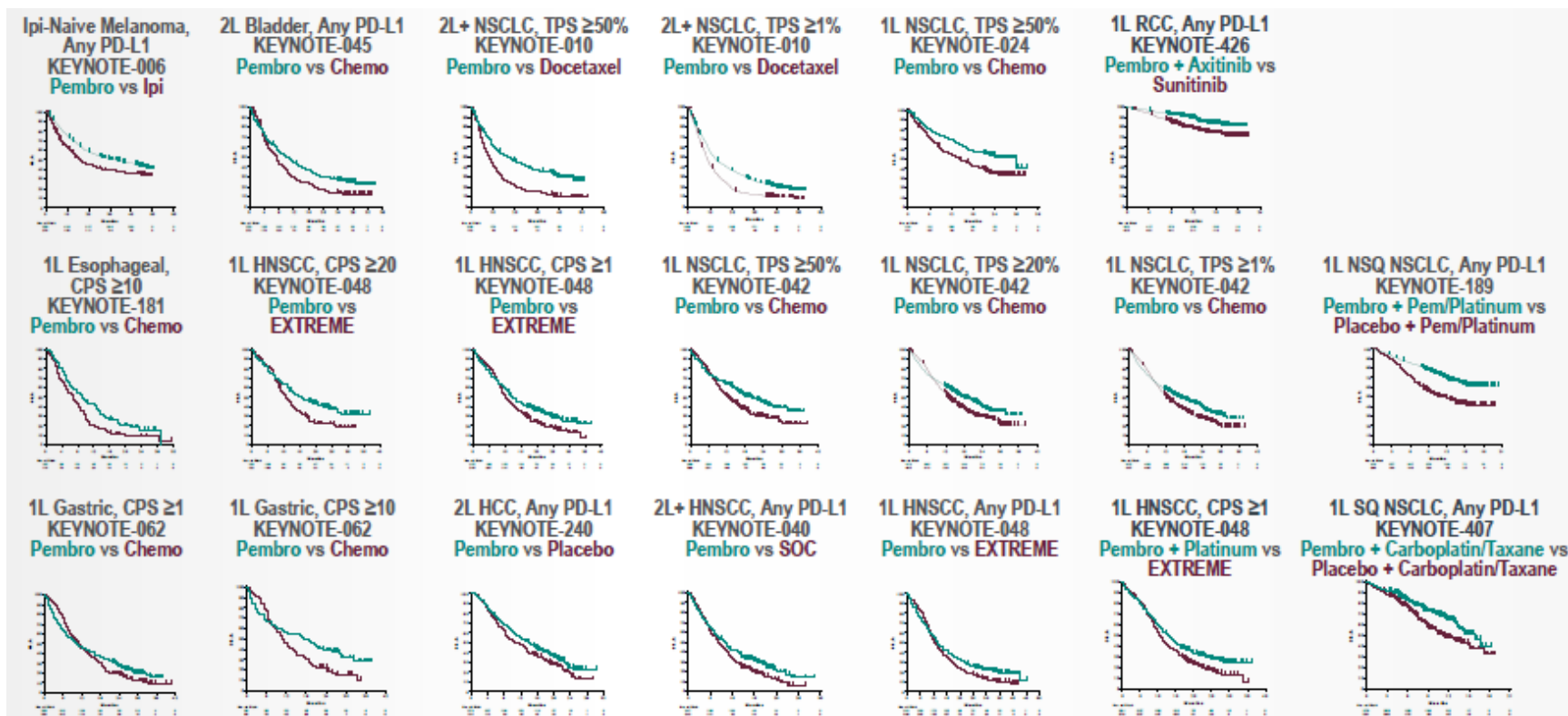
- 较早获批的肺癌、黑色素瘤和肾癌占比排在前三，合计占比达到74.6%
- 2016年获批的头颈鳞癌、膀胱癌相对靠前，2017年获批的结直肠癌、肝癌、胃癌适应症使用占比还不高
- 当时尚未获批的乳腺癌、妇科肿瘤，以及至今仍未获批的神经内分泌瘤和前列腺癌也存在一定超适应症使用。



PD-1/PD-L1抗体优势二：改善病人长期生存，疗效显著

PD-1/PD-L1抗体在获批的适应症中往往都能够成为临床优先选择的产品，最主要的原因在于能够明显改善病人的长期生存。

以目前获批适应症最多的Keytruda为例，众多临床研究结果显示，从病人的生存曲线来看，虽然Keytruda在治疗后短时间内往往体现不出明显的疗效优势，但随着时间推移，Keytruda对病人生存的改善就会体现的更为明显。



PD-1/PD-L1抗体优势二：改善病人长期生存，疗效显著

PD-1/PD-L1抗体不仅在中位OS上取得了良好的疗效，还大幅提高了病人的5年生存率

Keytruda和Opdivo早期开展的非小细胞肺癌和黑色素瘤临床试验已经有5年跟踪结果发表：

- Keytruda单药一线治疗晚期非小细胞肺癌的5年生存率达到了**23.2%**，超过化疗1倍以上
- Keytruda和Opdivo单药二线治疗非小细胞肺癌的5年生存率都达到**15%以上**，超过化疗2倍
- CTLA-4单抗Yervoy治疗黑色素瘤已经将5年生存率从8.8%提高到了**18.2%**，Keytruda和Opdivo单药一线和二线治疗黑色素瘤的5年生存率进一步提高到了**30%以上**

预计随着越来越多的临床研究跟踪时间达到5年，未来PD-1/PD-L1抗体在其他肿瘤中很有可能也会出现类似的长期生存明显改善的疗效，助推渗透率逐渐提升。

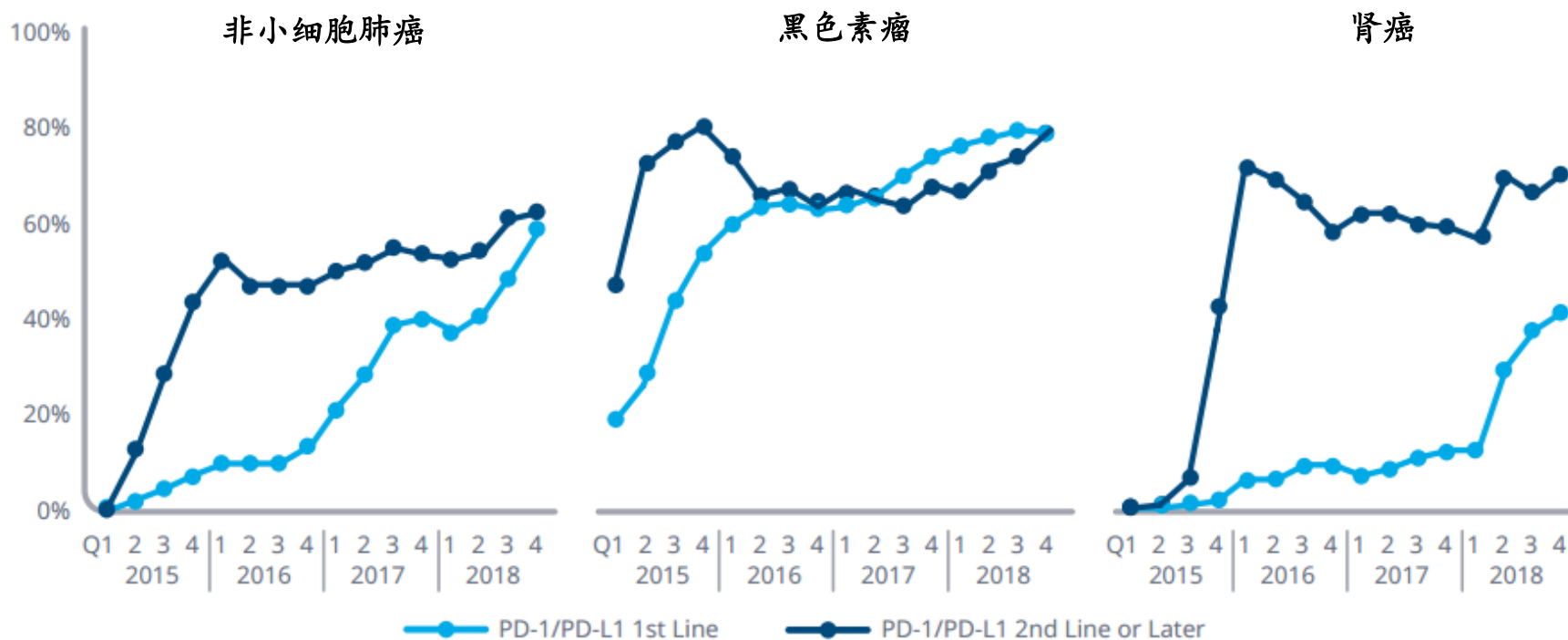
PD-1/PD-L1抗体在各适应症中的生存率

产品	厂家	适应症	治疗方案	总人数	OS (月)	5年生存率
Keytruda	默沙东	一线治疗非小细胞肺癌	单药	101	22.3	23.2%
Keytruda	默沙东	二线治疗非小细胞肺癌	单药	449	10.5	15.5%
Opdivo	BMS	二线治疗非小细胞肺癌	单药	129	9.9	16.0%
Keytruda	默沙东	一线治疗黑色素瘤	单药	556	32.7	38.7%
Opdivo	BMS	二线及以上治疗黑色素瘤	单药	107	20.3	34.2%
Yervoy	BMS	一线治疗黑色素瘤	联合达卡巴嗪	250	11.0	18.2%
			对照：达卡巴嗪	252	8.9	8.8%
Opdivo	BMS	二线及以上治疗肾癌	单药	34	22.4	27.7%

来源：Edward B. Garon, et al., *J Clin Oncol* (2019), Scott Gettinger, et al., *J Clin Oncol* (2018), Caroline Robert, et al., *Lancet* (2019), Suzanne L. Topalian, et al., *JAMA Oncology* (2019), Michele Maio, et al., *J Clin Oncol* (2015), 方正证券研究所 25

显著的疗效优势推动PD-1/PD-L1抗体在非小细胞肺癌、黑色素瘤和肾癌适应症中渗透率快速提升

根据IQVIA数据，PD-1/PD-L1抗体疗效显著的非小细胞肺癌、黑色素瘤适应症中，无论是一线治疗还是二线治疗，使用PD-1/PD-L1抗体进行治疗的病人都已经占到了大多数，肾癌二线治疗应用广泛，一线治疗也在快速提升。



Source: IQVIA Real World Evidence, Medical Claims, Dec 2018

PD-1/PD-L1抗体与其他抗肿瘤药物的联用方案正在快速发展，进一步提高疗效

PD-1/PD-L1抗体正在向肿瘤基础用药方向发展，联合用药是未来的大方向。

- 从**治疗机理**来看，化疗等其他抗肿瘤治疗具有杀伤肿瘤细胞功能，肿瘤细胞死亡后会释放肿瘤特异性抗原，加强免疫系统对肿瘤的识别，配合PD-1/PD-L1抗体激活免疫系统，可以达到1+1>2的效果。另外，肿瘤免疫逃逸通过多条途径实现，PD-1/PD-L1抗体配合其他肿瘤免疫药物，能够加强激活免疫系统的功能，同样可以强化抗肿瘤的疗效。
- 从**已获批的适应症**来看，化疗、抗血管生成药物和其他肿瘤免疫药物是最主要的联用治疗方案。VEGF靶点药物数量较多，预计未来尝试与PD-1/PD-L1在各适应症中联用的临床研究会较多；肿瘤免疫新靶点药物的研发热度很高，也会持续成为新联用方案的热点。

PD-1/PD-L1抗体已获批联用方案适应症

	Keytruda	Opdivo	Tecentrig	Bavencio
非小细胞肺癌	一线联合化疗			
非鳞非小细胞肺癌			一线联合化疗、贝伐单抗	
黑色素瘤		一线联合伊匹木单抗		
肾癌	一线联合阿昔替尼	一线联合伊匹木单抗		一线联合阿昔替尼
头颈鳞癌	一线联合化疗			
MSI-H/dMMR实体瘤 (结直肠癌为主)		二线联合伊匹木单抗		
小细胞肺癌			一线联合化疗	
三阴性乳腺癌			一线联合白蛋白紫杉醇	
子宫内膜癌	一线联合仑伐替尼			

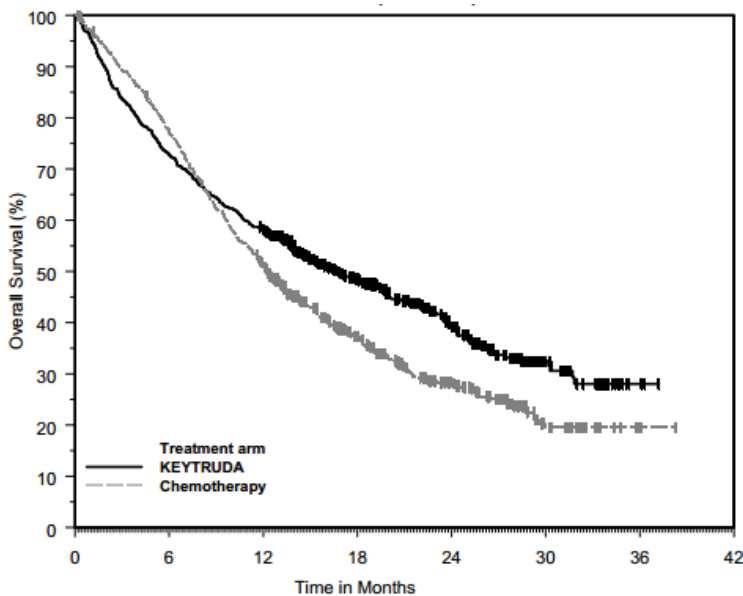
来源：各产品说明书，方正证券研究所

非小细胞肺癌中，少部分病人PD-1/PD-L1抗体单药疗效不如化疗，PD-1单抗联合化疗改善整体疗效

以Keytruda为例，在一线治疗非小细胞肺癌适应症上，单药治疗和联合化疗都已经已经获批。化疗则长期以来在一线非小细胞肺癌治疗中广泛使用。从临床试验数据来看，联合化疗治疗具备一定优势：

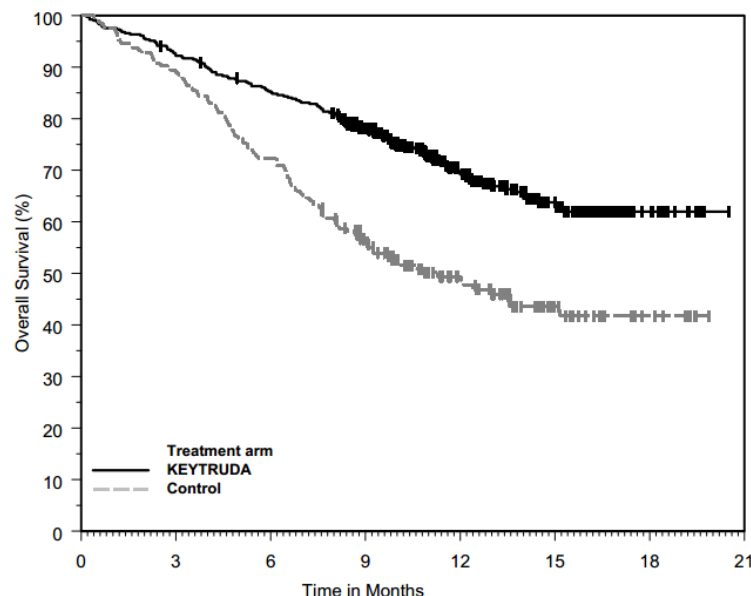
- 联合化疗的疗效优于单药：联合化疗的OS达到了22.0个月，而单药组的OS为16.7个月。单药组的Keytruda和化疗组生存曲线有交叉，表明部分病人不适用Keytruda，疗效不及化疗，而联合化疗组则始终优于化疗
- 联合化疗无需PD-L1表达量检测，适用人群更广，且使用更简便，单药组仅用于PD-L1表达量 $\geq 1\%$ 的患者

Keytruda单药一线治疗PD-L1表达量 $\geq 1\%$ 非小细胞肺癌 (Keynote 042) 的生存曲线



Number at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42
KEYTRUDA:	637	463	365	214	112	35	2	0
Chemotherapy:	637	485	316	166	88	24	1	0

Keytruda联合化疗一线治疗非鳞非小细胞肺癌 (Keynote 189) 的生存曲线



Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
KEYTRUDA:	410	377	347	278	163	71	18	0
Control:	206	183	149	104	59	25	8	0

来源：Keytruda产品说明书，ASCO 2019 Abstract 9013，方正证券研究所

PD-1/PD-L1抗体与阿昔替尼联用在一线肾癌治疗中临床试验数据明显优于对照组和单药治疗

辉瑞的阿昔替尼是VEGFR靶点小分子抑制剂，唯一获批的单药适应症是二线治疗晚期肾癌。此外，Keytruda与Bavencio联合阿昔替尼都获批用于一线晚期肾癌治疗。

- ❑ 从Opdivo单药二线治疗肾癌相比于依维莫司有显著改善，表明PD-1/PD-L1抗体在肾癌中能够取得明显的疗效
- ❑ 在肾癌一线治疗中，Keytruda/Bavencio和阿昔替尼联用分别都取得了显著优于对照组舒尼替尼的疗效。
- ❑ Keytruda单药的疗效不仅逊于Keytruda和阿昔替尼联用，其PFS 7.1个月也低于联用方案的对照组舒尼替尼11.1个月

PD-1/PD-L1抗体联合阿昔替尼治疗肾癌取得良好效果

产品	厂商	适应症	进展	对照组	总人数	PFS	ORR
Keytruda	默沙东	与阿昔替尼联用，一线治疗晚期肾癌	已获批，临床III期	舒尼替尼	432 vs. 429	15.1m vs. 11.1m	59% vs. 36%
Keytruda	默沙东	一线治疗晚期肾癌	临床II期	无	110	7.1m	36.4%
Bavencio	默克/辉瑞	与阿昔替尼联用，一线治疗晚期肾癌	已获批，临床III期	舒尼替尼	442 vs. 444	13.8m vs. 8.4m	51.4% vs. 25.7%
Opdivo	BMS	抗血管生成药物治疗后进展的肾癌	已获批，临床III期	依维莫司	410 vs. 411		21.5% vs. 3.9%

默沙东重点开发Keytruda与仑伐替尼联用方案，已获得3个适应症的“突破性疗法”认定，其中子宫内膜癌已获批

- 仑伐替尼同为VEGFR靶点小分子抑制剂，原研厂商为日本卫材，默沙东已经于2018年3月与日本卫材达成协议，将合作仑伐替尼的后续研发，默沙东最多将支付3亿美元首付款、6.5亿美元期权、3.85亿美元里程碑付款、4.5亿美元研发费用补偿。默沙东将获得仑伐替尼所有销售收入的50%。
- 仑伐替尼目前已获批的适应症包括：二线治疗甲状腺癌、联合依维莫司二线治疗肾癌和一线治疗肝癌。
- 作为默沙东重点开发的联用方案之一，Keytruda+仑伐替尼已经在多个适应症中获得了出色的疗效，肾癌和一线治疗肝癌适应症已经获得FDA“突破性疗法”认定：转移性子宫内膜癌在获得“突破性疗法”认定后，已于2019年9月获批上市。预计未来Keytruda+仑伐替尼将有更多适应症获批

Keytruda + 仑伐替尼联合治疗取得良好效果

产品	厂商	适应症	病人状况	进展	总人数	PFS	ORR
Keytruda + 仑伐替尼	默沙东	非小细胞肺癌	二线治疗	临床Ib/II期	21	5.9m	33.3%
		无法切除或转移性黑色素瘤	一、二、三线治疗	临床Ib/II期	21	5.5m	47.6%
		转移性尿路上皮癌	一、二、三线治疗	临床Ib/II期	20	5.4m	25.0%
		肾癌	一、二、三线治疗	临床Ib/II期	30	17.7m	66.7%
		不可切除晚期肝癌	一线治疗	临床Ib期	67	9.7m	46.6%
		转移性子宫内膜癌	一、二、三线治疗	已获批，临床Ib/II期	53	7.4m	47.2%

Tecentriq+贝伐单抗在非小细胞肺癌中已经获批，肝癌、肾癌中都取得了突破性疗法认定

VEGF靶点的贝伐单抗是罗氏肿瘤产品线中上一代重磅产品之一，已获批一线联合化疗治疗非小细胞肺癌、恶性胶质瘤、联合干扰素治疗肾癌、联合化疗治疗宫颈癌和卵巢癌适应症。

- **非小细胞肺癌：** Tecentriq+贝伐单抗+紫杉醇+卡铂四药联用一线治疗非小细胞肺癌已经获批，较此前临床上广泛使用的贝伐单抗+化疗方案有显著的疗效提升。
- **肝癌：** Tecentriq+贝伐单抗在临床III期试验中表现出显著优于索拉非尼的疗效，试验组PFS为6.8个月，显著优于对照组的12%，ORR达到了27%，显著优于对照组的12%。此前已经获批的一线肝细胞癌适应症的仑伐替尼和索拉非尼的ORR分别为41%和12%（REFLECT试验数据）
- **肾癌：** Tecentriq+贝伐单抗在一线治疗肾癌中同样获得了优于现有治疗方案舒尼替尼的临床试验数据，已经获得了FDA“突破性疗法”认定，此前已提交了上市申请但又撤回，获批还需等待OS数据

Tecentriq+ 贝伐单抗联合治疗取得良好效果

产品	厂商	适应症	进展	总人数	OS	PFS	ORR	DOR
Tecentriq+ 贝伐单抗	罗氏	一线治疗非小细胞肺癌	临床III期，已获批	Tecentriq+化疗组349人	19.4m	6.7m	43%	9.5m
				Tecentriq+化疗+贝伐单抗组359人	19.2m	8.5m	55%	10.8m
				化疗+贝伐单抗组337人	14.7m	7.0m	42%	6.5m
		一线治疗晚期肝细胞癌	临床III期，突破性疗法	Tecentriq+贝伐单抗组336人	未达到	6.8m	27%	未达到
				索拉非尼组165人	13.2m	4.3m	12%	6.3m
一线治疗晚期肾癌	临床III期，突破性疗法	试验组454人，舒尼替尼对照组461人			11.2m vs . 8.4m	37% vs . 33%		

来源：产品说明书，ASCO，罗氏官网，方正证券研究所

BMS重点开发Opdivo+ Yervoy方案，已获批黑色素瘤、肾癌和结直肠癌适应症，非小细胞肺癌和肝癌也有望取得突破



- CTLA-4靶点的伊匹木单抗（Yervoy）是首个获批上市肿瘤免疫抗体，与Opdivo同为BMS的产品，两者的联用是BMS临床研究的重点，目前已有一线治疗黑色素瘤、一线治疗肾癌和二线治疗MSI-H/dMMR结直肠癌三个适应症获批。
- CTLA-4抗体单药在许多肿瘤中的疗效一般，但是与PD-1单抗联用取得了良好的结果。目前肿瘤免疫新靶点药物的研发非常火热，CTLA-4抗体的表现也预示着将来PD-1/PD-L1抗体联合其他肿瘤免疫靶点药物有望取得进一步突破。

Opdivo+ Yervoy联合治疗取得良好效果

产品	厂商	适应症	进展	总人数	OS	PFS	ORR
Opdivo + Yervoy	BMS	一线治疗黑色素瘤	已获批，临床III期	Opdivo+ Yervoy组：314人	28个月：59%	11.5m	50%
				Opdivo单药组：316人	28个月：55%	6.9m	40%
				Yervoy单药组：315人	28个月：37%	2.9m	14%
		一线治疗肾癌	已获批，临床III期	Opdivo+Yervoy组425人，舒尼替尼对照组422人	未达到 vs. 25.9m	11.6m vs. 8.4m	41.6% vs. 26.5%
		二线治疗MSI-H/dMMR结直肠癌	已获批，临床II期	119人			49%， DOR: ≥6个月：83% ≥12个月：19%
		一线治疗PD-L1表达阳性的非小细胞肺癌	临床III期	Opdivo+ Yervoy组：396人，化疗对照组：397人	17.1个月 vs. 14.9个月	5.1个月 vs. 5.6个月	35.9% vs. 30.0%
		一线治疗TMB高的非小细胞肺癌	临床III期	Opdivo+ Yervoy组：139人，化疗对照组：160人		7.2m vs. 5.5m	45.3% vs. 26.9%
二线治疗肝癌	临床I/II期，正在进行	148人			31%， DOR: 17.5m		

来源：产品说明书，ASCO，BMS官网，方正证券研究所

第三部分

君实生物特瑞普利单抗疗效、安全性俱佳，
具备强大竞争力

特瑞普利单抗成为首款获批上市的国产PD-1单抗，定价亲民

2018年6月以来，国内已有5款PD-1上市销售。君实生物的特瑞普利单抗先拔头筹于2018年12月成为首款获批的国产PD-1单抗，定价亲民。

5款国内已经获批上市的PD-1单抗

产品	纳武利尤单抗 Nivolumab	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	特瑞普利单抗 Toripalimab	信迪利单抗 Sintilimab	卡瑞利珠单抗 Camrelizumab
商品名	欧狄沃 (Opdivo)	可瑞达 (Keytruda)	拓益	达伯舒	艾瑞卡
厂商	百时美施贵宝	默沙东	君实生物	信达生物/礼来	恒瑞医药
国内上市时间	2018年6月15日	2018年7月25日	2018年12月17日	2018年12月24日	2019年5月29日
国内获批适应症	1.二线治疗驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌; 2. 二线治疗肿瘤PD-L1表达阳性的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌	1. 二线治疗不可切除或转移性黑色素瘤; 2. 一线联合化疗治疗驱动基因阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌; 3. 一线治疗PD-L1阳性表达的非小细胞肺癌 4. 一线联合化疗治疗晚期鳞状非小细胞肺癌	二线治疗不可切除或转移性黑色素瘤患者	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤
规格	40mg/4ml; 100mg/10ml	100mg/4ml	240mg/支	100mg/支	200mg/支
剂量	3mg/kg; 两周一次	黑色素瘤: 2mg/kg, 非小细胞肺癌: 200mg; 三周一一次	3mg/kg; 黑色素瘤、尿路上皮癌 (在研): 两周一次, 其他在研适应症: 三周一一次	200mg; 三周一一次	200mg; 两周一次
价格	9260元/100mg; 4587元/40mg	17918元/100mg	7200元/240mg	2843元/100mg	19800元/200mg
年治疗费用	48.15万元	60.92万元	18.72万元/12.24万元	9.67万元	51.48万元
医保	未纳入	未纳入	未纳入	已纳入	未纳入
赠药政策	买6赠7	买3赠3	买4赠4		买2赠2, 再买4赠至一年
赠药或医保患者年治疗费用	22.22万元	30.46万元	9.36万元	1.9-4.8万元 (报销比例50%-80%)	11.88万元

来源: 产品说明书, 国家医保局, CDE, 方正证券研究所

特瑞普利单抗的已有9项临床III期试验和2项临床II期关键临床试验正在进行，较大的适应症已基本覆盖

- 特瑞普利单抗除了已经获批二线单药治疗黑色素瘤之外，还有9个适应症正在进行的临床III期试验，二线治疗鼻咽癌和二线治疗尿路上皮癌的2个临床II期试验也是用于申请上市的关键临床试验，进度领先。PD-1/PD-L1抗体用量较大的适应症基本都已覆盖，未来陆续上市将持续推动产品销量持续增长。
- 国内多家创新药企开展了合作，开展了多项与特瑞普利单抗联用的临床研究，其中，与石药集团合作联合白蛋白紫杉醇一线治疗三阴性乳腺癌已进入临床III期，进度领先。

特瑞普利单抗覆盖适应症广

区域	适应症	IND	临床Ia	临床Ib	临床II期	临床III期	NDA	备注（联合公司）
中国	黑色素瘤（2L）	[Progress bar from IND to NDA]						单药，已上市
中国	黑色素瘤（1L）	[Progress bar from IND to Clinical III]						单药
中国	粘膜黑色素瘤	[Progress bar from IND to Clinical III]						与CM082联合（贝达药业）
中国	鼻咽癌（2L）	[Progress bar from IND to Clinical II]						单药，关键临床
亚太多中心	鼻咽癌	[Progress bar from IND to Clinical II]						与化疗联合
中国	尿路上皮癌（2L）	[Progress bar from IND to Clinical II]						单药，关键临床
中国	食管鳞癌（1L）	[Progress bar from IND to Clinical III]						与化疗联合
中国	三阴性乳腺癌（1L）	[Progress bar from IND to Clinical III]						与白蛋白紫杉醇联合（石药集团）
中国	非小细胞肺癌（EGFR-，1L）	[Progress bar from IND to Clinical III]						与化疗联合
中国	非小细胞肺癌（EGFR+，2L+）	[Progress bar from IND to Clinical II]						与化疗联合
中国	非小细胞肺癌（新辅助治疗）	[Progress bar from IND to Clinical III]						与化疗联合
中国	肝细胞癌（辅助治疗）	[Progress bar from IND to Clinical III]						单药
中国	肝细胞癌（新辅助治疗）	[Progress bar from IND to Clinical I]						单药
中国	胃癌	[Progress bar from IND to Clinical II]						单药
中国	小细胞肺癌（1L）	[Progress bar from IND to Clinical III]						与化疗联合
中国	肝细胞癌（1L）	[Progress bar from IND to Clinical I]						与多纳非尼联合（泽璟生物）
中国	未予披露	[Progress bar from IND to Clinical I]						与索凡替尼联合（和记黄埔医药）
美国	多种实体瘤	[Progress bar from IND to Clinical I]						

特瑞普利单抗具有高亲和力，与PD-1结合后，解离更缓慢

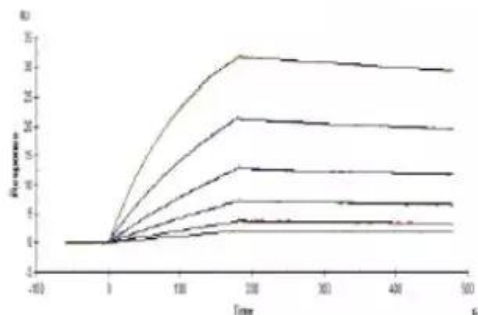
特瑞普利单抗的临床前研究数据表明：通过抗体结合力测定的特瑞普利单抗与PD-1的亲和力， $KD=0.3$ nM，低于国外竞争产品，亲和力分别为Keytruda的23倍，Opdivo的35倍。

特瑞普利单抗的 k_a 更高，说明与PD-1有更高的亲和力； k_d 更低，说明与PD-1结合后，有更缓慢的解离。

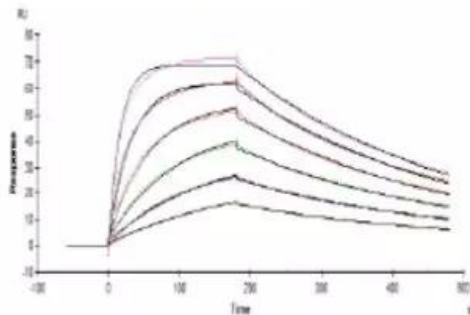
特瑞普利单抗有更高的亲和力和更缓慢的解离

Antibody	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (nM)	亲和力倍数
特瑞普利	3.920E+4	1.091E-5	0.3	—
Pembrolizumab	2.980E+5	2.078E-3	7.0	23
Nivolumab	1.455E+5	1.522E-3	10.5	35

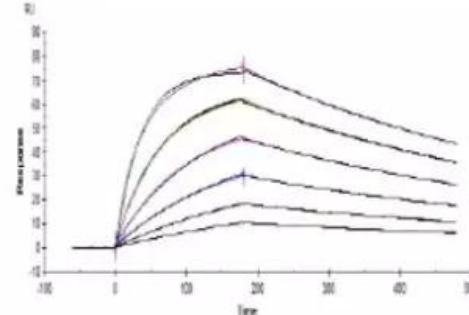
特瑞普利 KD=0.3 nM



Pembrolizumab KD=7.0 nM



Nivolumab KD=10.5 nM

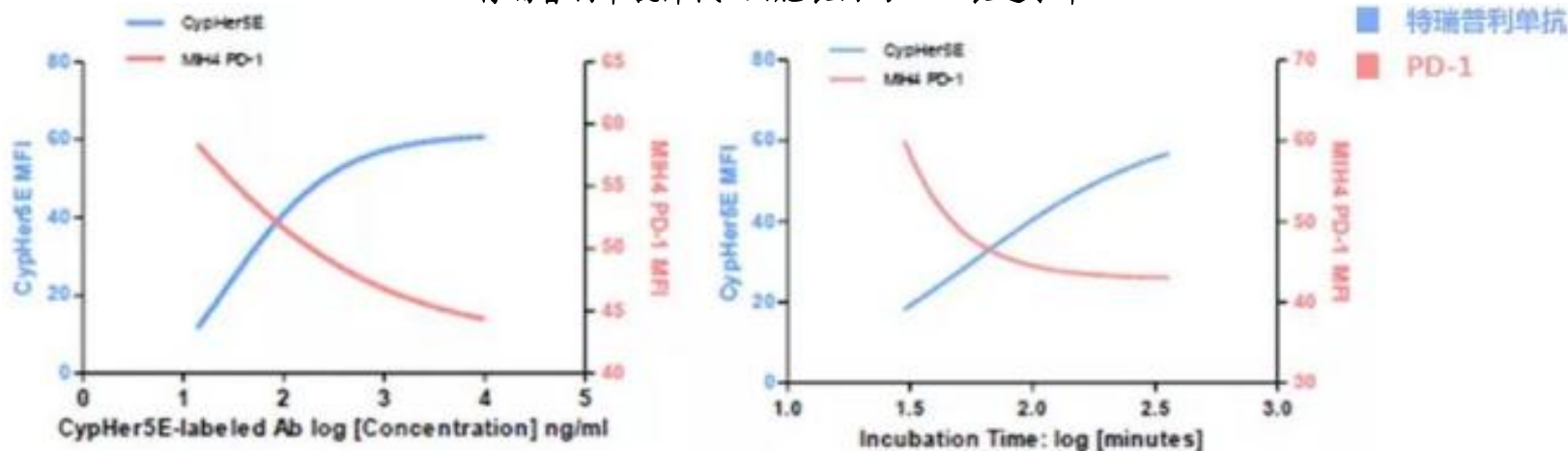


特瑞普利单抗可诱导PD-1的内吞效应，降低T细胞表面PD-1表达，促进T细胞活化，增强对不表达PD-L1肿瘤细胞的杀伤

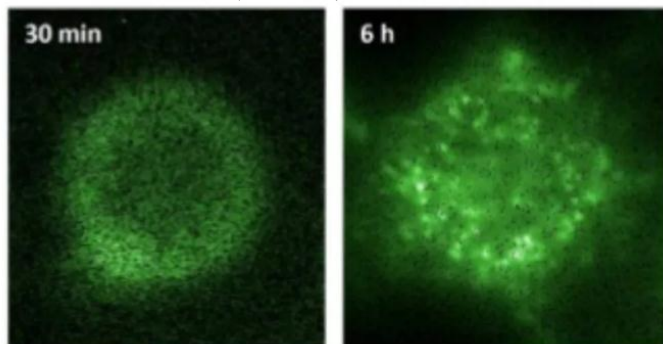
特瑞普利单抗能够降低T细胞表面PD-1表达，避免抗原递呈细胞的PD-L1与T细胞表面的PD-1结合，从而增强抗原递呈细胞激活T细胞，活化后的T细胞增加对不表达PD-L1的肿瘤细胞也能增强杀伤作用。

体外实验表明，随着特瑞普利单抗浓度的增加或孵育时间的延长，活化T细胞表面的PD-1水平均显著降低。

特瑞普利单抗降低T细胞表面的PD-1表达水平



特瑞普利单抗诱导PD-1的内吞



荧光显微镜下显示，过量表达PD-1的细胞在与特瑞普利单抗共同孵育后，细胞内出现大量含有PD-1的囊泡积累，说明特瑞普利单抗诱导了PD-1的内吞。

PD-1/PD-L1抗体市场竞争取决于获批适应症及临床试验数据、联用方案拓展、价格和学术推广能力，君实具备强大竞争力

获批适应症及临床试验数据

PD-1/PD-L1抗体海外临床研究在多个癌种大获成功，但是同时也看到在同一适应症上，不同PD-1/PD-L1抗体会获得不同结果。因此，PD-1临床应用需要基于充分的临床试验数据，先获批适应症的产品会得到临床医生广泛认可，也只有已获批的适应症才会被医保覆盖。

特瑞普利单抗的安全性良好，在黑色素瘤适应症上取得了一定优势，在鼻咽癌、尿路上皮癌和三阴性乳腺癌上进度领先，非小细胞肺癌、食管鳞癌等大适应症也将陆续上市，不断巩固特瑞普利单抗第一梯队的地位。

联用方案拓展

PD-1/PD-L1抗体与其他抗肿瘤药物联用进一步提高疗效是未来大势所趋，在单药治疗差异化不够明显的情况下，出色的联用方案数据将会成为不同PD-1/PD-L1抗体竞争的一个焦点。

君实生物与国内顶尖肿瘤治疗专家合作进行临床研究探索，在黑色素瘤、食道癌和胃癌适应症上已经取得了世界领先的进展，同时也积极与其他国内创新药企合作，拿出拳头产品强强联合，正在建立差异化优势。

价格

由于创新药价格普遍较高，价格对于大部分家庭也是产品选择的决定性因素之一。国内患者对PD-1/PD-L1抗体疗效优势有广泛认知，在海外产品临床研究成功，但患者无法负担其高额费用的情况下，即使国产产品临床研究尚不充分，仍然不得不尝试使用。部分临床医生出于拯救患者的人道主义考虑，也会在冒一定风险的情况下为患者处方国产产品。

学术推广能力

君实生物目前约有近300人的精英学术推广团队，相比于肿瘤领域深耕多年的恒瑞医药还规模较小，也少于即将获批肿瘤生物类似药产品的信达生物。因此，在医院和临床医生的覆盖面上，君实生物有一定劣势。

但是，在产品上市初期，学术推广的重点在核心大医院和专家，在这方面君实与其他厂家处于同一水平，依靠临床研究合作以点带面，特瑞普利单抗的学术推广能力同样具有竞争力。

特瑞普利单抗治疗二线及以上黑色素瘤患者临床试验结果不弱于Keytruda，OS预计将达到22.2个月明显高于Keytruda

特瑞普利单抗以POLARIS-01研究获批二线及以上晚期转移性黑色素瘤适应症，ORR达到了17.3%，PFS为3.6个月，OS则达到了23.2个月。对比帕博利珠单抗（Keytruda）针对国内二线黑色素瘤的KEYNOTE-151研究结果，虽然不是头对头研究无法直接评价产品优劣，但也可以看出，特瑞普利单抗取得了不弱于Keytruda的疗效，OS预计将达到22.2个月明显高于Keytruda的12.1个月。

特瑞普利单抗和帕博利珠单抗黑色素瘤适应症临床试验结果对比

产品	特瑞普利单抗	帕博利珠单抗
剂量	3mg/kg, 每2周一次	2mg/kg, 每3周1次
RECIST 1.1评估的最佳总缓解	N=127	N=103
客观缓解率 ORR% (95% CI)	17.3% (11.2, 25.0)	16.7% (10.0,25.3)
疾病控制率 DCR%	57.5% (48.4, 66.2)	38.2%
完全缓解	0.8%	1.0%
部分缓解	16.5%	15.7%
疾病稳定	40.2%	21.6%
缓解持续时间 DOR	N=22	N=17
中位数 (月) (95% CI)	未达到 (12.8, 未达到)	8.4 (1.1+ - 11.0+)
6个月时仍持续缓解的患者百分比	90.20%	65.6%
无疾病进展生存期 PFS	N=127	N=102
中位数 (月) (95% CI)	3.6 (2.7, 5.3)	2.8
6个月时PFS率 (%)	36.2%	20.4%
12个月时PFS率 (%)	29.9%	11.9%
总生存期	N=127	N=103
中位数 (月)	23.2	12.1
6个月时OS率 (%)	87.8%	75.7%
12个月时OS率 (%)	69.3%	50.6%

来源：产品说明书，君实生物，CSCO，方正证券研究所

特瑞普利单抗的安全性良好，不良反应和免疫相关性不良反应与其他PD-1单抗类似，无特殊不良反应

特瑞普利单抗安全性良好，3级及以上不良反应发生率为28.9%，与药物相关的严重不良反应发生率（SAE）为11.7%，出现的不良反应与其他PD-1单抗类似，无特殊不良反应。

免疫相关性不良反应方面，整体上与其他PD-1单抗类似。各项免疫相关性不良反应的相关率都不高，尤其是心肌炎发生率为0。

特瑞普利单抗不良反应情况

不良反应*	所有级别 (%)	3-4级 (%)
皮疹	24.3	0
皮肤色素脱失	23.4	0
瘙痒	21.1	0.8
乏力	18.8	0
发热	11.7	0
食欲下降	14.8	0
高甘油三酯血症	5.5	3.1
甲状腺功能减退症	14.1	0
咳嗽	10.9	0
贫血	19.5	2.3
血小板减少症	7.8	1.6
高血压	5.5	2.3

*选取发生率高于10%和出现3-4级的不良反应

特瑞普利单抗免疫相关性不良反应

免疫相关性不良反应**	发生率 (%)	
免疫性相关肺炎	1.8%	
免疫相关性腹泻及结肠炎	0.2%	
免疫相关性肝炎	3.5%	
免疫相关性肾炎	0.8%	
甲状腺功能减退	12.9%	
	甲状腺功能亢进	4.8%
免疫相关性内分泌疾病	高血糖症及I型糖尿病	2.8%
	肾上腺功能不全	0.3%
	垂体炎	0.2%
免疫相关性皮肤不良反应	3.2%	
免疫相关性神经系统不良反应	外周神经毒性	0.0%
	重症肌无力	0.0%
其他免疫相关性不良反应	血小板减少症	1.0%
	胰腺炎	2.7%
	心肌炎	0.0%

**部分发生率为0%的免疫相关性不良反应为列入

特瑞普利单抗在多个正在进行的临床研究中显示出良好的有效率， 预计未来成功获批上市的可能性较大

特瑞普利单抗多个目前正在进行的临床研究也公布了部分数据，显示出良好的有效率，在黑色素瘤、鼻咽癌、尿路上皮癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、食道癌和软组织肉瘤均出现完全缓解（CR）病例。大部分适应症上，特瑞普利单抗与进口产品临床研究结果类似，预计鼻咽癌和尿路上皮癌有条件获批上市的成功率较高。其他适应症在未来更大样本的临床研究中，也有望确认特瑞普利单抗的疗效优势并获批上市。已有部分临床研究取得了亮眼进展：与阿昔替尼联用一线治疗粘膜黑色素瘤适应症达到了60.6%的ORR；二线治疗食管鳞癌适应症中，染色体11q13未扩增亚组的ORR达到了30.8%；二线治疗胃癌适应症中，TMB \geq 12个/Mb亚组达到了33.3%的ORR，都是世界领先的研究成果。

特瑞普利单抗在多个适应症中展现出良好的有效率

适应症	试验方案	进展	可评估病例数	ORR	DCR
二线治疗黑色素瘤	单药	已上市	127	17.3%	57.5%
一线治疗粘膜黑色素瘤	与阿昔替尼联用	临床Ib期	33	60.6%	86.2%
二线治疗复发转移性鼻咽癌	单药	临床II期	165	25.2%	54.8%
二线治疗尿路上皮癌	单药	临床II期	76	27.6%	51.3%
二线治疗胃癌	单药	临床II期	58	12.1%	39.7%
			TMB \geq 12个/Mb 亚组：12人	33.3%	
二线治疗食管鳞癌	单药	临床II期	59	18.6%	47.5%
			染色体11q13未扩 增亚组：26人	30.8%	
头颈鳞癌（除鼻咽癌）	单药	临床Ib期	23	17.4%	34.8%
软组织肉瘤	单药	临床Ib期	12	25%	92.0%
淋巴瘤	单药	临床Ib期	24	83.3%	65%
非小细胞肺癌	单药	临床Ib期	7	29%	71%

来源：特瑞普利单抗上市会，ASCO，方正证券研究所

郭军教授探索特瑞普利单抗联用阿昔替尼治疗粘膜黑色素瘤取得了优异疗效有望改写黏膜黑色素瘤一线治疗标准

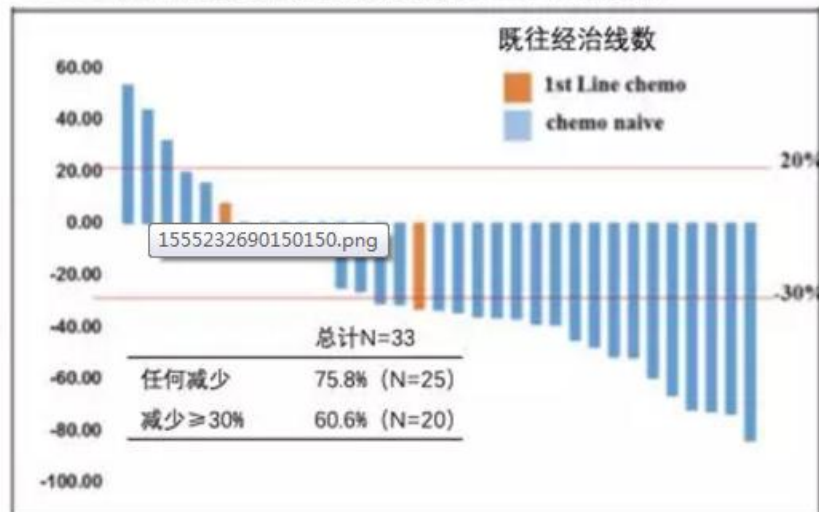
以往全球创新药临床研究都由海外药企和海外临床专家主导，国内临床专家大多数情况下缺乏主导临床研究的机会。国内创新药企正在崛起，为国内临床专家提供了更多发挥能力的机会，合作共同成长。君实生物与国内顶尖肿瘤治疗专家合作进行临床研究探索，已经取得了世界领先的进展，有望实现差异化的竞争优势。

特瑞普利单抗与阿昔替尼联用治疗粘膜黑色素瘤患者疗效优异

特瑞普利单抗+阿昔替尼 **ORR 61% DCR 88%**

未经标准化疗或标准化疗失败的黏膜黑色素瘤患者

JS001+阿昔替尼对黏膜黑色素瘤亚型的疗效



北京肿瘤医院、北京大学临床肿瘤学院副院长，肾癌黑色素瘤内科主任郭军教授主持了特瑞普利单抗的二线单药治疗黑色素瘤的关键主持临床，推动特瑞普利单抗成功上市。

此后，针对对化疗不敏感，PD-1单抗单药疗效有限但国内患者占比高的粘膜黑色素瘤适应症，郭军教授对特瑞普利单抗+阿昔替尼联用方案进行了探索，取得了优异的疗效：

ORR达到61%，**DCR**达到了88%，**PFS**达到了7.5个月，有望改写黏膜黑色素瘤一线治疗标准。

徐瑞华教授在胃癌和食管鳞癌适应症中成功发掘出TMB和染色体11q13扩增两个生物标志物，有望获得差异化竞争优势

中山大学附属肿瘤医院院长、中山大学肿瘤防治中心主任徐瑞华教授主持了特瑞普利单抗临床I期试验，目前也正在担任多项特瑞普利单抗临床研究的PI。

寻找生物标志物，识别出PD-1/PD-L1抗体疗效更优的病人群体是目前临床研究的重点之一。徐瑞华教授在二线治疗胃癌、食管鳞癌的临床Ib/II期试验中，分别成功挖掘出TMB和染色体11q13扩增两个生物标志物：

- 二线治疗胃癌适应症中，高TMB亚组的各项数据都显著优于低TMB亚组，OS更是有超过10个月的优势。Keytruda和Opdivo在海外获批的都是三线治疗胃癌适应症，且疗效一般。使用TMB筛选病人之后，有望使得部分病人能够在更早线使用PD-1单抗，在海外产品失败的适应症上取得突破；
- 二线治疗食管鳞癌适应症中，染色体11q13未扩增亚组的各项数据同样优势明显，且染色体11q13未扩增亚组的病人占比约50%，即使经过筛选，潜在的用药人群依然庞大，相比于Keytruda采用的PD-L1表达量 $\geq 10\%$ 更优。

特瑞普利单抗在两个适应症中都表现出一定疗效，但单药的临床获益有限。经过生物标志物筛选后，病人的获益非常明显，有望获得差异化竞争优势。

TMB和染色体11q13扩增分别在胃癌和食管鳞癌中能够有效筛选出获益更高的病人

适应症	试验方案	进展	可评估病例数	OS (月)	PFS (月)	ORR
二线治疗胃癌	单药	临床II期	58	4.8	1.9	12.1%
			TMB ≥ 12 个/Mb亚组：12人	14.6	2.5	33.3%
			TMB < 12 个/Mb亚组：42人	4.0	1.9	7.1%
二线治疗食管鳞癌	单药	临床II期	59			18.6%
			染色体11q13未扩增亚组：26人	11.5	3.7	30.8%
			染色体11q13扩增亚组：24人	5.6	2.0	4.2%

君实生物与其他创新药企展开广泛合作，发展特瑞普利单抗的联用治疗方案，补充具有协同效应的产品管线

公司创立于2012年12月的创新药企，产品线相对单一，通过与其他创新药企广泛开展合作扩充产品线。

- **合作开发特瑞普利单抗的联用治疗方案：**PD-1单抗将成为许多肿瘤的基础用药，特瑞普利单抗作为首个获批的国产产品，疗效、安全性俱佳，与其他公司的产品强强联合，有望产生疗效出色的联用方案；
- **补强肿瘤领域产品管线：**公司在肿瘤治疗领域受让了多个产品的权益，既包括大分子的VEGF和IL21R抗体，也包括小分子的JS104和JS105。

君实生物与其他创新药企展开了广泛合作

合作公司	合作事项	合作产品	适应症	合作产品靶点
石药集团	合作研发，临床III期	白蛋白紫杉醇	三阴乳腺癌	
贝达药业	合作研发，临床II期	Vorolanib (CM082)	粘膜黑色素瘤	VEGFR, PDGFR
海和生物	合作研发，临床Ib/II期	德立替尼	多种晚期实体肿瘤	FGFR、VEGFR、PDGFR
和记黄埔医药	合作研发	索凡替尼	多种晚期实体肿瘤	VEGFR
泽璟制药	合作研发	多纳非尼 (CM437)	肝细胞癌 (1L)	Raf/MEK/ERK、VEGFR, PDGFR
亚盛医药	合作研发	IAP抑制剂	实体瘤与血液瘤	IAP
东曜药业	合作研发	TAB008	晚期肝细胞癌	VEGF
加科思	合作研发	JAB-3068		
信诺维	合作研发	XNW7201	食道癌、胃癌和结直肠癌	Wnt
天境生物	合作研发	TJD5		CD73
和誉生物	合作研发	Mavorixafor	三阴性乳腺癌	CXCR4
润佳医药	受让产品50%权益	JS104	乳腺癌等	Pan-CDK
华奥泰生物	受让产品50%权益	JS105	乳腺癌，肾癌，淋巴瘤等	PI3K-α
		阿瓦斯汀单抗 (HOT-1010)	结直肠癌，非小细胞肺癌	VEGF
Anwita	购买Anwita20%股份，受让产品大中华区权益	IL-21 (AWT008)	肿瘤免疫单药或联合用药	IL21R

第四部分

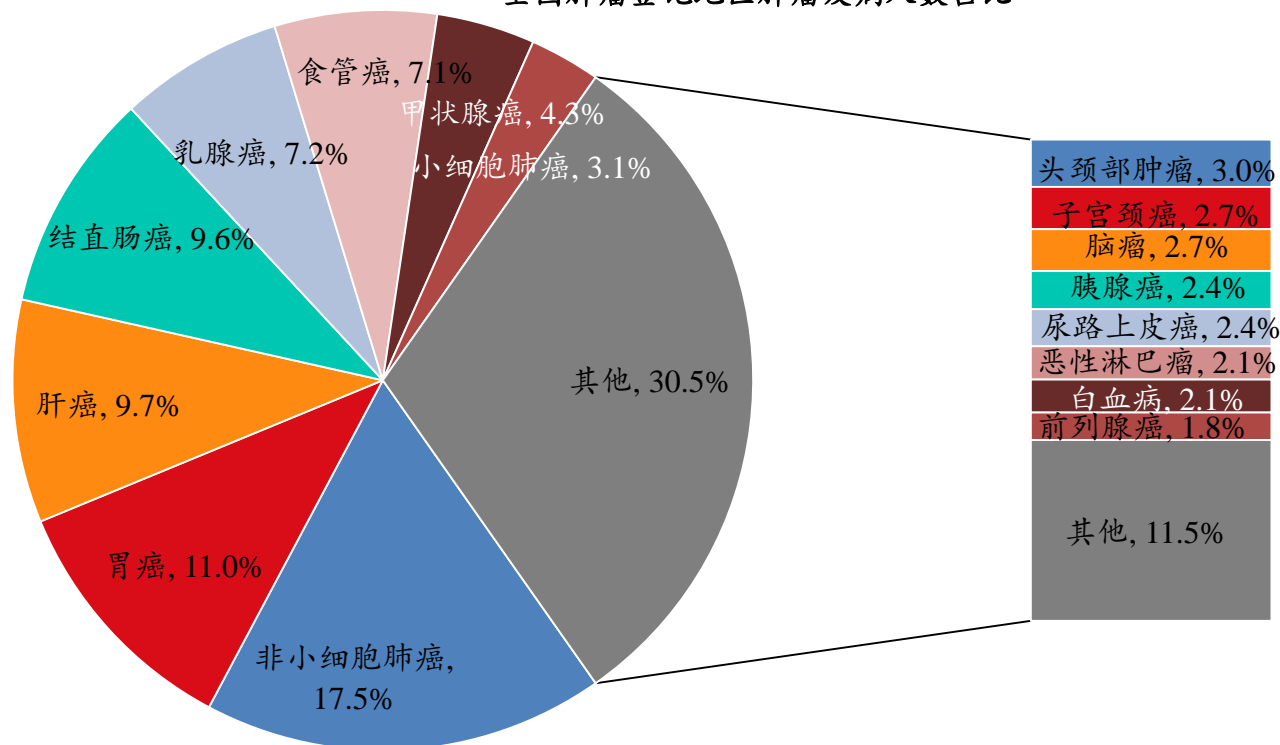
特瑞普利单抗目前主要覆盖9个肿瘤适应症，顶峰销售额有望达到51亿元

中国肿瘤发病人数多，PD-1/PD-L1抗体使用人群可能达到200万人，市场空间广阔

2017中国肿瘤登记年报显示，全国肿瘤登记地区癌症发病率为286.27/10万人，推算全国肿瘤发病人数约400万人/年。0~74岁累计率为21.49%，意味着中国人在75岁以前有超过1/5的可能性会罹患癌症。

发病人数占比较高的肿瘤海外都有适应症已经获批，国内也有多项临床试验正在进行。对于不同肿瘤，适应症所包含的病人占比有所不同，同时，新的临床研究也在逐渐拓展新的适用患者群体，综合来看，未来PD-1/PD-L1抗体的潜在用药人群可能达到全部肿瘤病人的一半左右，即200万人，市场空间广阔。

全国肿瘤登记地区肿瘤发病人数占比



君实特瑞普利单抗在PD-1/PD-L1抗体的大部分主要适应症中位于前6，黑色素瘤、尿路上皮癌、鼻咽癌和三阴性乳腺癌领先

癌种	发病人数 (万人)	适用人群 比例	潜在用药人 群 (万人)	临床进展前六公司					
				第一	第二	第三	第四	第五	第六
非小细胞肺癌	68.6	65%	44.6	默沙东	百时美施 贵宝	阿斯利康	恒瑞	罗氏	信达
胃癌	43.1	80%	34.5	百时美施 贵宝	恒瑞	信达、百济神州、基石			君实
肝细胞癌	33.3	90%	30.0	恒瑞	默沙东	罗氏	信达	君实	中山康方/ 正大天晴
食管鳞癌	25.0	90%	22.5	默沙东	恒瑞	百时美施 贵宝	百济神州	信达、君实	
小细胞肺癌	13.1	90%	11.8	罗氏	百时美施 贵宝	恒瑞	复宏汉霖、百济神州		君实
尿路上皮癌	9.3	50%	4.7	百济神州	君实	罗氏	百时美施 贵宝	兆科	-
鼻咽癌	4.6	60%	2.8	君实	恒瑞	百济神州	诺华	神州细胞 工程	中山康方/ 正大天晴
三阴性乳腺癌	4.2	40%	1.7	罗氏	君实	恒瑞	中山康方/ 翰中生物	-	-
黑色素瘤	0.7	80%	0.6	默沙东	君实	中山康方/ 翰中生物	正大天晴	罗氏	-
经典型霍奇金 淋巴瘤	0.7	70%	0.5	信达	恒瑞	百济神州	誉衡生物	中山康方/ 正大天晴	基石、科 伦

来源：2017中国肿瘤登记年报、CDE、方正证券研究所

*临床进展依据CDE临床试验登记的时间进度和适应症覆盖人群占癌种的比例，加粗表示国内已获批

特瑞普利单抗目前的临床研究主要聚焦在9大适应症，顶峰销售额有望达到50.8亿元

- 目前，特瑞普利单抗开展的临床研究主要包括9大适应症，预计新适应症明年起将陆续获批上市。我们根据每个适应症的适用人群规模、特瑞普利单抗的研发进展、市场竞争格局、用药时长等因素，测算特瑞普利单抗各适应症的顶峰销售额（经获批成功率调整），合计有望达到**50.8亿元**。
- 预计特瑞普利单抗的销售在各个适应症的分布将比较分散，非小细胞肺癌、肝癌、食管鳞癌和胃癌四大适应症占比分别约为29%、18%、9%和9%，其余适应症合计约35%。

特瑞普利单抗主要适应症顶峰销售额测算

适应症		临床进展	预计NDA时间	预计获批时间	成功率	预计顶峰市场份 额（按病人量）	预计顶峰销 售额（亿元）
黑色素瘤	晚期	二线治疗已获批		2018.12	100%	70%	1.1
	辅助治疗	临床II期（黏膜型）	2023	2024	80%	70%	0.8
鼻咽癌	晚期	临床II期	2019Q4	2020Q4	90%	30%	3.8
尿路上皮癌	晚期	临床II期	2020Q1	2020Q4	90%	30%	2.4
食管鳞癌	晚期	临床III期	2021Q4	2022Q4	85%	15%	4.6
非小细胞肺癌	晚期EGFR阴性	临床III期	2021Q3	2022Q3	80%	10%	5.9
	晚期EGFR阳性	临床III期	2021Q4	2022Q4	70%	20%	6.1
	新辅助治疗	临床III期	2023Q3	2024Q3	80%	20%	2.9
小细胞肺癌	广泛期	临床III期	2022Q3	2023Q3	80%	15%	1.8
肝癌	晚期	临床III期即将启动	2022Q2	2023Q2	80%	10%	5.3
	辅助治疗	临床III期	2023Q1	2024Q1	60%	20%	3.7
三阴性乳腺癌	晚期	临床III期	2022Q2	2023Q2	85%	30%	1.4
胃癌	晚期	临床II期	2022Q4	2022Q4	60%	15%	4.5
其他适应症							9.3
合计							50.8*

*不同适应症到达顶峰销售额的年份不同

来源：君实生物2019中期业绩展示，CDE，方正证券研究所

中国黑色素瘤每年新发病人数约7000人，PD-1/PD-L1抗体适用于除了I期可手术之外所有的病人

黑色素瘤国内发病人数

中国黑色素瘤的发病率约为0.5/10万人，每年新发病人数约为7000人。

黑色素瘤主要治疗方法

手术是黑色素瘤早期患者最主要的治疗手段；II期及以上的患者需要术后辅助治疗；对于不可手术患者，达卡巴嗪是长期主要的治疗药物，海外已经获批上市的伊匹木单抗国内还没有上市。

达卡巴嗪等其他化疗药物无论是单药还是联合用药，有效率约10%~15%，远低于PD-1单抗30%左右的有效率，且PD-1单抗显著改善黑色素瘤病人的长期生存，因此PD-1单抗已成为黑色素瘤药物治疗的金标准。

Keytruda和Opdivo已经在海外获批黑色素瘤术后辅助治疗适应症，且黑色素瘤复发患者也将采用全身抗肿瘤治疗，因此，除I期可手术病人之外，90%的黑色素瘤患者适用PD-1单抗。

黑色素瘤国内主要治疗方法

患者疾病情况	占比	主要治疗方法	用药
I期可手术	~10%	手术切除	
II期及以上可手术	~80%	手术切除+术后辅助治疗	辅助治疗：α-2b干扰素，PD-1单抗辅助治疗（海外已获批）
不可手术（晚期及复发）	~70%	全身抗肿瘤治疗	BRAF-V600E突变的患者：维莫非尼； 化疗：达卡巴嗪，免疫治疗：PD-1单抗

全球PD-1单抗治疗黑色素瘤已获批一线、二线和辅助治疗适应症，拓益疗效不亚于Keytruda，在黏膜黑色素瘤中取得出色疗效

黑色素瘤PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

由于国内外黑色素瘤病人组织学类型有差异，海外病人的ORR更高。国内拓益和Keytruda黑色素瘤的适应症的ORR接近，OS更长。在国内患者占比超过20%，且PD-1单抗疗效较差的黏膜黑色素瘤适应症中，拓益联合阿昔替尼取得了出色的疗效。

PD-1单抗治疗黑色素瘤临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR	
拓益	不可切除或转移性黑色素瘤	二线	中国	II	已获批	单药	127人	23.2m	3.6m	17%
拓益	黏膜型黑色素瘤	一线	中国	Ib	正在进行	联合阿昔替尼	33人		7.5m	60.6%
Keytruda	不可切除或转移性黑色素瘤	二线	中国	II	已获批	单药	103人	13.3m	2.8m	16.70%
Keytruda	Ipilimumab-Naive黑色素瘤	一线	全球	III	已获批	单药 vs. 伊匹木单抗	Keytruda 10mg/kg 2周组: 277; Keytruda 10mg/kg 3周组: 279; 伊匹木单抗组: 278	31.1m vs. 34.2m vs. 15.9m	4.1m vs. 5.5m vs.2.8m	33% vs. 34% vs. 12%
	Ipilimumab-Refractory黑色素瘤	二线	全球	II	已获批	单药 vs. 化疗	Keytruda 2mg/kg 3周组: 180; Keytruda 10mg/kg 3周组: 181; 化疗组: 179	13.4m vs. 14.7m vs. 11m	2.9m vs. 2.9m vs. 2.7m	21% vs. 25% vs. 4%
Keytruda	黑色素瘤伴淋巴结转移全切手术后的辅助治疗	术后辅助	全球	III	已获批	单药 vs. 安慰剂	试验组514人, 对照组505人		RFS:未达到 vs. 20.4m	
Opdivo	不可切除或转移性黑色素瘤	一线	全球	III	已获批	单药 vs. 达卡巴嗪	试验组210人, 对照组208人	未达到 vs. 10.8m	5.1m vs. 2.2m	34% vs. 9%
Opdivo	不可切除或转移性黑色素瘤	一线	全球	III	已获批	单药 vs. 伊匹木单抗	Opdivo+伊匹木组: 314人; Opdivo单药组: 316人; 伊匹木组: 315人	28m OS: 59% vs. 55% vs. 37%	11.5m vs. 6.9m vs. 2.9m	50% vs. 40% vs. 14%
Opdivo	完全切除IIIb/c期或IV期高复发风险黑色素瘤	术后辅助	全球	III	已获批	单药 vs. 伊匹木单抗	试验组453人, 对照组453人		18m RFS: 66% vs. 55%	
Opdivo	抗CTLA-4治疗后进展的晚期黑色素瘤	二线	全球	III	已获批	单药 vs. 化疗	共405人, 试验组与对照组2:1	15.7m vs. 14.4m		试验组前120个病人: 32%
Opdivo	既往未治疗的不可切除或转移性黑色素瘤	一线	全球	I/II	正在进行	联合NKTR-214	33人			53%

来源：产品说明书，君实医学，方正证券研究所

黑色素瘤适应症竞争格局较好，拓益有望保持领先

黑色素瘤PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

黑色素瘤作为小适应症，开展的临床研究相对较少，目前国内仅有拓益的临床研究覆盖了一线、二线和辅助治疗适应症，二线治疗适应症已经获批，一线治疗适应症有望在2020年Q3报生产。

Keytruda在国内首个获批上市的适应症是二线治疗黑色素瘤，但一线和辅助治疗都没有再开展，Opdivo在国内没有开展黑色素瘤的临床试验。

值得一提的是，在拓益联合阿昔替尼在黏膜型黑色素瘤适应症上取得了出色疗效之后，罗氏也针对这一适应症启动了Tecentriq联合贝伐珠单抗的临床II期试验，PI同样为北京肿瘤医院的郭军教授。目前Tecentriq在全球尚未获批黑色素瘤适应症，在海外联合Cobimetinib治疗黑色素瘤的临床研究失败，借鉴君实的成功经验，有望在中国市场取得突破。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗黑色素瘤研发进展

公司	产品	患者类型	方案	研发进展	首次公示时间	
默沙东	可瑞达		二线	单药	已获批	
君实生物	拓益		二线	单药	已获批	
君实生物	拓益		一线	单药	III期	2018/01/15
君实生物	拓益	黏膜型	术后辅助治疗	单药	II期	2017/08/31
中山康方/翰中生物	HX008		二线	单药	II期	2018/10/22
正大天晴	TQB2450	肢端型	二线	联合安罗替尼	Ib期	2019/06/14
罗氏	Tecentriq	黏膜型	一线	联合贝伐珠单抗	II期	2019/08/08

来源：NMPA, CDE, 方正证券研究所

中国鼻咽癌每年新发病人数约4.6万人，PD-1单抗主要适用于其中60%的复发或转移性鼻咽癌

鼻咽癌国内发病人数

中国鼻咽癌发病率约为3.36/10万人，每年新发病人数约4.6万人。

鼻咽癌主要治疗方法

早期鼻咽癌使用放疗的疗效很好，90%以上不会复发。局部晚期鼻咽癌仍然以放疗作为主要治疗手段，配合手术或药物治疗，大约50%的病人会复发。

西妥昔单抗海外在头颈鳞癌中已经获批，相比于化疗有明显疗效优势，但适应症不包含鼻咽癌。有临床研究发现，西妥昔单抗针对鼻咽癌也有一定疗效，因此，国内专家共识也将联合西妥昔单抗纳入可选治疗方案。海外PD-1、PD-L1抗体已经获批用于鼻咽癌之外的头颈鳞癌，NCCN根据Keytruda和Opdivo的临床Ib期数据已经将两者纳入二线治疗复发转移性鼻咽癌的推荐治疗方案之一。国内产品的临床研究主要集中在鼻咽癌。

国内鼻咽癌主要治疗方法

患者疾病情况	占比	主要治疗方法	用药
早期	~10%	放疗	
局部晚期	~80%	放疗±化疗±西妥昔单抗或 化疗±西妥昔单抗	顺铂、西妥昔单抗
复发或转移性	~60%	全身抗肿瘤治疗	顺铂联合5-FU或联合紫杉醇类±西妥昔单抗， 如不适宜接受顺铂，可以用卡铂替代 PD-1/PD-L1抗体（在研）

全球尚未有鼻咽癌适应症获批，国内初步临床试验数据不亚于海外临床研究，拓益进度领先

鼻咽癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

目前Keytruda和Opdivo尚未获批鼻咽癌适应症，从临床Ib期的ORR来看，二线治疗复发转移性鼻咽癌都取得了一定疗效。

国内拓益、艾瑞卡和替雷利珠单抗都已公布了初步的临床研究数据，二线治疗复发转移性鼻咽癌的ORR均不亚于Keytruda和Opdivo，拓益进度领先。

恒瑞开展了一线联合化疗治疗复发转移性鼻咽癌的临床I期试验，取得了出色的疗效，预示着未来PD-1/PD-L1抗体在鼻咽癌治疗中还有望进一步拓展适应症。

PD-1单抗治疗鼻咽癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	PFS	ORR
拓益	复发转移性鼻咽癌	二线	中国	II	正在进行	单药	165人	25.5%
艾瑞卡	复发转移性鼻咽癌	一线	中国	I	正在进行	联合化疗	23人	12个月PFS: 61%
艾瑞卡	复发转移性鼻咽癌	二线	中国	I	正在进行	单药	93人	5.6m
替雷利珠单抗	复发转移性鼻咽癌	二线	中国	Ib	正在进行	单药	21人	10.4m
Keytruda	PD-L1表达阳性的复发转移性鼻咽癌	二线	全球	Ib	完成	单药	27人	26%
Opdivo	复发转移性鼻咽癌	二线	全球	Ib	完成	单药	24人	2.4m

拓益在一线和二线治疗复发或转移鼻咽癌适应症上进度都最快，艾瑞卡和替雷利珠单抗进度同样较快

鼻咽癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

目前拓益在二线和一线联合化疗治疗复发或转移鼻咽癌适应症上进度最快，二线治疗适应症有望在2019年Q4报产。恒瑞医药和百济神州的进度同样较快。君实、恒瑞和百济神州可能会成为鼻咽癌适应症上的主要竞争者。进口产品中，仅有诺华的PDR001参与到了鼻咽癌适应症的竞争中。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗鼻咽癌研发进展

公司	产品	患者类型		方案	研发进展	首次公示时间
君实生物	拓益	复发或转移鼻咽癌	一线	联合顺铂+吉西他滨	III期	2018/05/26
恒瑞医药	艾瑞卡	复发或转移鼻咽癌	一线	联合顺铂+吉西他滨	III期	2018/10/22
百济神州	替雷利珠单抗	复发或转移鼻咽癌	一线	联合顺铂+吉西他滨	III期	2019/03/25
君实生物	拓益	复发或转移鼻咽癌	二线	单药	Ib/II期	2016/09/28
百济神州	替雷利珠单抗	复发或转移鼻咽癌	二线	单药	Ib/II期	2016/12/19
诺华	PDR001	局部晚期复发性或转移性鼻咽癌	二线	单药	II期	2018/01/03
神州细胞工程	SCT-H10A	铂类药物治疗失败的复发或转移鼻咽癌	二线	单药	II期	2019/08/02
恒瑞医药	艾瑞卡	复发或转移鼻咽癌	三线	单药	II期	2018/06/15
中山康方/正大天晴	AK105	PD-L1阳性表达的转移性鼻咽癌	三线	单药	II期	2019/01/09
科伦药业	KL-A167	复发或难治性鼻咽癌	三线	单药	II期	2019/01/29

来源：NMPA, CDE, 方正证券研究所

中国尿路上皮癌每年新发病人数约9.3万人，PD-1/PD-L1抗体适用于占比约50%的不可根治切除或复发病人

尿路上皮癌国内发病人数

尿路上皮癌主要包括膀胱癌、肾盂癌和输尿管癌，中国尿路上皮癌发病率约为6.77/10万人，每年新发病人数约9.3万人。其中，膀胱癌占大多数，发病率为5.78/10万人，每年新发病人数约为7.5万人。

尿路上皮癌主要治疗方法

以占比较大的膀胱癌为例，75%为非肌层浸润性，手术治疗+膀胱灌注化疗后，复发率约为50%

大约25%的膀胱癌患者初诊为肌层浸润性，其中约一半可根治性切除，复发率约为40%。

约50%的病人初诊或进展到不可根治切除或复发尿路上皮癌。

肾盂癌和输尿管癌与膀胱癌的治疗原则类似，病人情况方面，肌层浸润性占比更高，复发率略低。

PD-1/PD-L1抗体主要用于治疗不可根治性或复发的膀胱癌。PD-1/PD-L1抗体在一线治疗中，作为顺铂化疗的备选方案，在二线治疗中是首选治疗方案，正在探索用于辅助治疗。

国内膀胱癌主要治疗方法

患者疾病情况		占比	主要治疗方法	用药
非肌层浸润性		~75%	经尿道膀胱肿瘤切除术+膀胱灌注化疗	膀胱灌注化疗：丝裂霉素C、表柔比星、吡柔比星、羟基喜树碱、吉西他滨
肌层浸润性	可根治性切除	10%~15%	根治性膀胱切除术±新辅助化疗	新辅助化疗：吉西他滨联合顺铂
	不可根治性切除或复发	~50%	全身抗肿瘤治疗	吉西他滨联合顺铂等化疗，PD-1/PD-L1抗体（在研）

来源：2017中国肿瘤登记年报，膀胱癌诊疗规范（2018年版），方正证券研究所

已有5款PD-1/PD-L1抗体获批尿路上皮癌适应症，PD-L1表达量更高的病人获益更明显，拓益和替雷利珠单抗的ORR与海外产品类似

尿路上皮癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

尿路上皮癌是PD-1/PD-L1抗体普遍疗效较好的适应症，已有5款产品获批，二线治疗居多。PD-L1表达较高的病人获益更明显。国内产品中，拓益和替雷利珠单抗都已公布了临床II期初步数据，与海外产品的ORR类似。

PD-1/PD-L1抗体治疗尿路上皮癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR	
拓益	晚期转移性膀胱尿路上皮癌	二线	中国	II	正在进行	单药	128人		22.7%	
替雷利珠单抗	PD-L1表达阳性的晚期转移性尿路上皮癌	二线	中、韩	II	已申报生产	单药	104人		23.1%	
Keytruda	不适用于铂类化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌	一线	全球	II	已获批	单药	PD-L1 CPS <10组260人； PD-L1 CPS ≥10组110人	整体：11.5m PD-L1 CPS ≥10组：18.5m	整体：28.9% PD-L1 CPS <10：21% PD-L1 CPS ≥10组：47%	
Tecentriq	不适用于铂类化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌	一线	全球	II	已获批	单药	119人，其中：PD-L1表达量 < 5% 87人，PD-L1表达量 ≥ 5% 32人	15.9m	2.7m	整体：23.5%；PD-L1低表达量 < 5% 21.8%，PD-L1表达量 ≥ 5% 28.1%
Keytruda	铂类化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌	二线	全球	III	已获批	单药 vs. 化疗	试验组270人，对照组272人	10.3m vs. 7.4m	2.1m vs. 3.3m	21% vs. 11%
Opdivo	使用铂类治疗后进展或复发的转移性或不可切除的尿路上皮癌	二线	全球	II	已获批	单药	270人，其中：PD-L1表达量 < 1% 146人，PD-L1表达量 ≥ 1% 124人			整体：19.6%； PD-L1 < 1%：15.1%； PD-L1 ≥ 1%：25.0%
Tecentriq	铂类化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌	二线	全球	II	已获批	单药	310人，其中：PD-L1表达量 < 5% 210人，PD-L1表达量 ≥ 5% 100人	7.9m	2.1m	整体：14.8%；PD-L1表达量 < 5% 9.5%，PD-L1表达量 ≥ 5% 26%
	含铂化疗失败尿路上皮膀胱癌	二线	全球	III	失败	单药 vs. 化疗	试验组467人，对照组464人	11.1m vs. 10.6m	2.1m vs. 4.0m	23% vs. 22%
Bavencio	铂类化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌	二线	全球	II	已获批	单药	226人			13.3%
Imfinzi	铂类化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌	二线	全球	II	已获批	单药	182人，其中：PD-L1表达量 ≥ 25% 95人，PD-L1表达量 < 25% 73人，未知14人			整体：17%； PD-L1高表达：26%； PD-L1低或未表达：4%；

来源：产品说明书，君实医学，ASCO，方正证券研究所

拓益在二线治疗尿路上皮癌适应症上进度紧随替雷利珠单抗，预计2020年初报产

尿路上皮癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

替雷利珠单抗已于2019年6月申报生产，适应症是二线治疗PD-L1表达阳性的尿路上皮癌，研发进度领先。拓益紧随其后，适应症是二线治疗膀胱尿路上皮癌（包括肾盂、输尿管、尿道起源的尿路上皮癌），预计在2020年Q1申报生产。

Tecentriq、欧狄沃和替雷利珠单抗已经启动了一线治疗的临床III期试验，Tecentriq和欧狄沃已经启动了术后辅助治疗的临床研究。其他国产产品在尿路上皮癌的临床研究尚处在较早的阶段。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗尿路上皮癌研发进展

公司	产品	患者类型	方案	研发进展	首次公示时间
君实生物	拓益	膀胱尿路上皮癌	二线 单药	II期	2017/04/07
百济神州	替雷利珠单抗	PD-L1 阳性，尿路上皮癌	二线 单药	申报生产	2019/06/03
罗氏	Tecentriq	尿路上皮癌	一线 单药或联合化疗	III期	2017/02/13
BMS	欧狄沃	尿路上皮癌	一线 联合伊匹木单抗或化疗	III期	2018/06/12
百济神州	替雷利珠单抗	尿路上皮癌	一线 联合顺铂或卡铂+吉西他滨	III期	2019/05/08
罗氏	Tecentriq	尿路上皮或非上皮癌	二线 单药	III期	2017/06/28
罗氏	Tecentriq	肌层浸润性尿路上皮癌	术后辅助治疗 单药	III期	2016/09/22
BMS	欧狄沃	PD-L1 阳性，尿路上皮癌	术后辅助治疗 单药	III期	2017/08/28

来源：NMPA，CDE，方正证券研究所

中国食管鳞癌每年新发病人数约25万人，PD-1/PD-L1抗体适用于占比约90%的不可切除或复发的食管鳞癌患者

食管癌国内发病人数

中国食管癌发病率约为20.26/10万人，每年新发病人数约27.7万人。其中，PD-1/PD-L1抗体适应症内的鳞状细胞癌超过90%，即约25万人。

食管癌主要治疗方法

食管癌发现时大多属于中晚期，可切除食管癌大约占初诊病人的40%。可切除食管癌中，早期病人复发率较低，但占比较低，局部晚期的病人复发率较高。对于IB期、II期和部分IIIA期可切除食管癌，可以选择含氟嘧啶方案的放化疗；对于III期可切除食管癌，推荐术前辅助放化疗或辅助放疗，术后同样可以选择氟嘧啶方案的放化疗。

PD-1/PD-L1抗体主要治疗用于不可切除的病人及切除后复发食管癌病人。Keytruda于2019年7月获FDA批准用于二线治疗PD-L1表达量 $\geq 10\%$ 的不可切除晚期或复发性食管鳞癌，是首个获批食管鳞癌适应症的PD-1/PD-L1抗体，此前PD-1/PD-L1抗体尚未被推荐。

国内食管癌主要治疗方法

患者疾病情况	占比	主要治疗方法	用药
可切除	~40%	完整切除±放疗±化疗	顺铂+5-FU、顺铂+紫杉醇、顺铂+5-FU+表柔比星等
不可切除或复发	~90%	全身抗肿瘤治疗	顺铂+5-FU、顺铂+紫杉醇、顺铂+5-FU+表柔比星等 PD-1/PD-L1抗体（在研）

Keytruda是目前唯一获批食管鳞癌的PD-1/PD-L1抗体，恒瑞艾瑞卡和Opdivo的临床III期试验已经成功，拓益临床II期结果较好

食管鳞癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

Keytruda是目前唯一获批食管鳞癌的PD-1/PD-L1抗体，用于二线治疗PD-L1表达量 ≥ 10 的不可切除晚期或复发性食管鳞癌。恒瑞艾瑞卡和Opdivo的二线治疗不可切除晚期或复发性食管癌临床III期都已经达到主要终点。此外，艾瑞卡联合阿帕替尼+化疗一线治疗不可切除局部晚期或转移性食管鳞癌也取得了较高的ORR，有望拓展患者群体。

拓益的二线治疗治疗适应症临床II期试验取得了与进口产品类似的ORR，并找到了“染色体11q13扩增”这一生物标志物，发掘出获益更显著的患者群体，有望取得一定差异化竞争优势。

PD-1/PD-L1抗体治疗食管鳞癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR
拓益	不可切除局部晚期或转移性食管鳞癌	中国	II	正在进行	单药	59人 染色体11q13未扩增亚组：26人；染色体11q13扩增亚组：24人	11.5m vs. 5.6m	3.7m vs. 2m	30.8% vs. 4.2%
艾瑞卡	不可切除局部晚期或转移性食管鳞癌	中国	II	正在进行	联合阿帕替尼+化疗	26人		6.85m	73.1%
	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	中国	III	达到主要终点	单药 vs. 化疗	试验组228人，对照组220人	8.3m vs. 6.2m	1.9m vs. 1.9m	20.2% vs. 6.4%
Keytruda	PD-L1 CPS ≥ 10 的不可切除晚期或复发性食管鳞癌	全球	III	已获批	单药 vs. 化疗	628人，其中获批适应症的PD-L1 CPS ≥ 10 的食管鳞癌167人。试验组85人，对照组82人	10.3m vs. 6.7m	3.2m vs. 2.3m	22% vs. 7%
Opdivo	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	全球	III	达到主要终点	单药 vs. 化疗	Opdivo组210人，化疗组209人	10.9m vs. 8.4m		19% vs. 22%
Opdivo	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	日本	II	完成	单药	64人	10.8m	1.5m	17%

来源：产品说明书，君实医学，ASCO，恒瑞医药公告，ONO官网，方正证券研究所

食管鳞癌二线适应症中恒瑞进度领先，一线适应症中，四家国产产品齐头并进

食管鳞癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

国内PD-1/PD-L1抗体一线联合化疗治疗不可切除晚期或复发性食管鳞癌是临床研究热点，已有7款产品进入临床III期试验，四家国产产品替雷利珠单抗、艾瑞卡、达伯舒和拓益齐头并进。拓益有望在2021年Q4报产。二线单药适应症中，默沙东的可瑞达和恒瑞的艾瑞卡已经报产，研发进度领先。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗食管鳞癌研发进展

公司	产品	患者类型	方案	研发进展	首次公示时间
BMS	欧狄沃	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	一线 联合伊匹木单抗或化疗	III期	2018/02/27
默沙东	可瑞达	不可切除晚期或复发性食管腺癌或鳞癌	一线 联合顺铂+5-FU	III期	2018/06/05
百济神州	替雷利珠单抗	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	一线 联合化疗	III期	2018/09/17
恒瑞医药	艾瑞卡	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	一线 联合顺铂+紫杉醇	III期	2018/09/25
信达生物	达伯舒	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	一线 联合顺铂+紫杉醇	III期	2018/11/21
君实生物	拓益	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	一线 联合顺铂+紫杉醇	III期	2018/12/05
复宏汉霖	H LX10	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	一线 联合顺铂+5-FU	III期	2019/05/14
百济神州	替雷利珠单抗	局限性食管鳞癌	一线 联合同步放化疗	III期	2019/05/24
默沙东	可瑞达	不可切除晚期或复发性食管腺癌或鳞癌	二线 单药	已报产	2016/12/12
恒瑞医药	艾瑞卡	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	二线 单药	已报产	2017/04/17
百济神州	替雷利珠单抗	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	二线 单药	III期	2018/01/09
君实生物	拓益	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	二线 单药	Ib/II期	2016/9/28
信达生物	达伯舒	不可切除晚期或复发性食管鳞癌	二线 单药	II期	2017/03/21
BMS	欧狄沃	已切除的食管癌或胃食管连接部癌	辅助治疗 单药	III期	2018/03/23

来源：NMPA, CDE, 方正证券研究所

中国非小细胞肺癌每年新发病人数约68.6万人，PD-1/PD-L1抗体适用于占比超过80%的III期及IV期病人

非小细胞肺癌国内发病人数

中国肺癌发病率约为59.03/10万人，每年新发病人数约80.7万人。其中，非鳞非小细胞肺癌约占50%，鳞状非小细胞肺癌约占35%，合计非小细胞肺癌占比约85%，合计约68.6万人。其余15%为小细胞肺癌。

非小细胞肺癌主要治疗方法

I期、II期和部分III期非小细胞肺癌以手术治疗为主，I期复发率约30%，其他分期复发率均较高，大约80%病人初诊或进展到IV期。

PD-1/PD-L1抗体主要适用于III期不可切除病人的维持治疗，IV期驱动基因阳性病人TKI治疗失败后二线及三星治疗以及所有IV期驱动基因阳性病人的治疗。

国内非小细胞肺癌主要治疗方法

患者疾病情况		占比	主要治疗方法	用药	
可切除	I期	~10%	手术或放疗		
	II期	~10%	手术+辅助放疗或放疗+辅助化疗	含铂双药化疗	
	III A、III B期	~10%	手术±新辅助化疗+辅助化疗±放疗	含铂双药化疗	
不可切除	III A、III B、III C期	~20%	化疗±放疗	含铂双药化疗，PD-1/PD-L1抗体维持治疗	
	IV期驱动基因阳性	~40%	全身抗肿瘤治疗	一线/二线：驱动对应相关治疗方案 二线：含铂双药化疗±贝伐珠单抗、PD-1/PD-L1抗体（在研）	
	IV期驱动基因阴性	非鳞癌	~24%	全身抗肿瘤治疗	一线：化疗、化疗±贝伐珠单抗等、PD-1/PD-L1抗体±含铂双药化疗 二线：PD-1/PD-L1抗体、化疗、阿法替尼（鳞癌）
		鳞癌	~16%	全身抗肿瘤治疗	三线：PD-1/PD-L1抗体、化疗、安罗替尼 一线：化疗、PD-1/PD-L1抗体±含铂双药化疗

来源：2017中国肿瘤登记年报，原发性肺癌诊疗规范（2018年版），CSCO原发性肺癌诊疗指南（2019），方正证券研究所 61

PD-1/PD-L1抗体的联用方案实现一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌适应症的全覆盖，艾瑞卡有望成为首个获批的国产产品

一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

Keytruda在这一适应症上最成功，单药、联合化疗实现了病人的全覆盖，并依此成为销量第一的PD-1单抗。

Opdivo单药和联合化疗都遭遇失败，近期联合伊匹木单抗获得成功，有望突破一线治疗适应症。

Tecentriq联合化疗+贝伐单抗以及联合化疗都已获批，短期和长期疗效俱佳。

国内恒瑞艾瑞卡联合化疗治疗非鳞非小细胞肺癌也获得了成功，有望成为首个获批肺癌适应症的国产产品。

PD-1/PD-L1抗体一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR	
艾瑞卡	晚期非鳞非小细胞肺癌	一线	中国	III	正在进行	联合化疗 vs. 化疗	试验组205人, 对照组207人	未达到 vs. 20.9	11.3m vs. 8.3m	60% vs. 39.1%
Keytruda	PD-L1表达量 $\geq 1\%$, 晚期非小细胞肺癌	一线	全球	III	已上市	单药 vs. 化疗	TPS $\geq 1\%$, 试验组637人, 对照组637人	16.7m vs. 12.1m	5.4m vs. 6.5m	27% vs. 27%
	TPS $\geq 50\%$, 试验组299人, 对照组300人						20m vs. 12.2m	7.1m vs. 6.4m	39% vs. 32%	
Keytruda	PD-L1表达量 $\geq 50\%$, 晚期非小细胞肺癌	一线	全球	III	已上市	单药 vs. 化疗	试验组154人, 对照组300人	30m vs. 14.2m	10.3m vs. 6.0m	45% vs. 28%
	联合化疗 vs. 化疗						试验组410人, 对照组206人	22.0m vs. 10.7m	8.8m vs. 4.9m	48% vs. 19%
Keytruda	转移性非鳞非小细胞肺癌	一线	全球	III	已上市	联合化疗 vs. 化疗	试验组278人, 对照组281人	15.9m vs. 11.3m	6.4m vs. 4.8m	58% vs. 35%
	转移性鳞状非小细胞肺癌	一线	全球	III	已上市		试验组271人, 对照组270人	13.7m vs. 13.8m	4.2m vs. 5.8m	
Opdivo	IV期或复发性PD-L1阳性非小细胞肺癌	一线	全球	III	失败	单药 vs. 化疗	试验组271人, 对照组270人	13.7m vs. 13.8m	4.2m vs. 5.8m	
Opdivo	IV期或复发性非小细胞肺癌	一线	全球	III	达到主要终点	联合伊匹木单抗或铂类化疗 vs. 化疗	PD-L1阳性: Opdivo+Yervoy 组396人, 对照组397人	17.1m vs. 14.9m	18.8m vs. 15.6m	
							Opdivo+化疗组177人, 对照组583人	18.8m vs. 15.6m (差异不显著)	8.7m vs. 5.8m	
Tecentriq	IV期非鳞状非小细胞肺癌	一线	全球	III	已上市	联合化疗+贝伐单抗 vs. 贝伐单抗	Tecentriq+化疗组349人	19.4m vs. 19.2m vs. 14.7m	A: 6.7m	A: 43%
							Tecentriq+化疗+贝伐单抗组359人		B: 8.5m	B: 55%
Tecentriq	IV期非鳞状非小细胞肺癌	一线	全球	III	已上市	联合化疗 vs. 化疗	化疗+贝伐单抗组337人	18.5m vs. 13.9m	C: 7.0m	C: 42%
							试验组451人, 对照组240人		7.0m vs. 5.5m	

来源：产品说明书，ASCO，方正证券研究所

PD-1/PD-L1抗体一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌研发火热，领先的四款进口产品都有全球临床研究已经获得成功

一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌适应症是PD-1/PD-L1抗体最大的适应症，各家企业都集中布局。目前Keytruda国内已经获批非鳞癌使用症，共有26个临床试验III期正在进行。

进口产品中，Keytruda在国内已获批一线联合化疗和一线单药治疗PD-L1阳性病人的适应症。进度领先的Keytruda、Durvalumab单药，Tecentriq联合化疗，Opdivo联合伊匹木单抗等临床试验海外已成功。Keytruda联合仑伐替尼、Opdivo联合伊匹木单抗和Tecentriq联合贝伐珠单抗+化疗的临床III期试验也都正在进行。

国内PD-1/PD-L1抗体一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌研发进展-进口产品

公司	产品	患者类型	方案	研发进展	海外进展	首次公示时间
默沙东	可瑞达	非鳞癌	一线 联合培美曲塞和铂类化疗	已获批	已获批	
默沙东	可瑞达	PD-L1阳性，鳞癌、非鳞癌	一线 单药	已获批	已获批	2016/07/29
阿斯利康	Durvalumab	PD-L1高表达，鳞癌、非鳞癌	一线 单药	III期	成功	2017/01/19
阿斯利康	Durvalumab	鳞癌、非鳞癌	一线 联合Tremelimumab	III期	失败	2017/01/22
默沙东	可瑞达	鳞癌	一线 联合卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇	III期	已获批	2017/03/06
罗氏	Tecentriq	非鳞癌	一线 联合化疗	III期	成功	2017/04/06
BMS	欧狄沃	鳞癌、非鳞癌	一线 联合伊匹木单抗或联合铂类化疗	III期	联合伊匹木单抗成功	2017/04/13
罗氏	Tecentriq	PD-L1阳性，鳞癌、非鳞癌	一线 联合化疗	III期	正在进行	2017/06/23
默克	Avelumab	PD-L1高表达，鳞癌、非鳞癌	一线 联合化疗	III期	正在进行	2017/11/27
罗氏	Tecentriq	不适合化疗，鳞癌、非鳞癌	一线 单药	III期	正在进行	2018/01/18
BMS	欧狄沃	鳞癌、非鳞癌	一线 联合伊匹木单抗+化疗	III期	正在进行	2018/07/09
赛诺菲	Cemiplimab	PD-L1表达≥50%，鳞癌、非鳞癌	一线 单药	III期	正在进行	2019/07/24
罗氏	Tecentriq	IV期非鳞癌	一线 联合贝伐珠单抗+化疗	III期	正在进行	2019/8/14
默沙东	可瑞达	鳞癌、非鳞癌	一线 联合化疗+仑伐替尼	III期	正在进行	2019/9/23

来源：NMPA，CDE，方正证券研究所

国内PD-1/PD-L1抗体普遍采用联用治疗方案，恒瑞进度领先，君实同时入组鳞癌和非鳞癌病人，进度预计国产产品前四

一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

恒瑞艾瑞卡联合化疗一线治疗驱动基因阴性非鳞癌的临床III期试验已经成功并报产，明年有望获批。信达临床研究进度同样很快。与海外产品不同的是，多个国内产品临床研究纳入了局部晚期（IIIB/IIIC期）的病人。中山康方、基石和君实启动临床III期试验的时间较为接近，基石和君实同时招募鳞癌、非鳞癌病人，入组总人数大约为分开进行临床试验的2/3，预计临床试验周期相对略短。

国内PD-1/PD-L1抗体一线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌研发进展-国产产品

公司	产品	患者类型	方案	研发进展	首次公示时间
恒瑞医药	艾瑞卡	非鳞癌（含IIIB期）	一线 联合培美曲塞+卡铂	已报产	2017/04/13
信达生物	达伯舒	非鳞癌（含局部晚期）	一线 联合紫杉醇+卡铂vs.贝伐单抗+化疗	III期	2016/11/17
信达生物	达伯舒	非鳞癌（含局部晚期）	一线 联合培美曲塞+铂类化疗vs.安慰剂+化疗	III期	2018/07/23
信达生物	达伯舒	鳞癌（含局部晚期）	一线 联合吉西他滨+铂类化疗	III期	2018/09/11
恒瑞医药	艾瑞卡	鳞癌	一线 联合卡铂+紫杉醇	III期	2018/09/13
中山康方/正大天晴	AK105	非鳞癌	一线 联合卡铂+培美曲塞	III期	2018/11/13
中山康方/正大天晴	AK105	鳞癌	一线 联合紫杉醇+卡铂	III期	2018/11/14
基石药业	CS1001	鳞癌、非鳞癌	一线 联合化疗	III期	2018/12/10
君实生物	拓益	鳞癌、非鳞癌	一线 联合化疗	III期	2019/01/24
恒瑞医药	艾瑞卡	KRAS突变非鳞癌	一线 联合阿帕替尼	III期	2019/02/13
复宏汉霖	HLX10	非鳞癌	一线 联合化疗或联合化疗+贝伐单抗	III期	2019/06/26
百济神州	替雷利珠单抗	鳞癌（含局部晚期）	一线 联合白蛋白紫杉醇	III期	2018/07/26
百济神州	替雷利珠单抗	非鳞癌（含局部晚期）	一线 联合培美曲塞+铂类化疗	III期	2018/07/10
复宏汉霖	HLX10	非鳞癌（含局部晚期）	一线 联合卡铂+白蛋白紫杉醇	III期	2019/05/31

来源：NMPA, CDE, 方正证券研究所

二线治疗晚期非小细胞肺癌适应症中，拓益在差异化的EGFR-TKI治疗后进展的病人群体中取得了良好效果

二线治疗晚期非小细胞肺癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

Keytruda和Opdivo都已获批二线治疗含铂化疗后进展的晚期非小细胞肺癌，Opdivo无需检测PD-L1表达状态，并借此在上市早期取得了对Keytruda的优势。

在国内进行的临床试验中，拓益开展了EGFR-TKI治疗失败病人的临床II期试验，已经初步获得了出色疗效，此前的临床研究发现，PD-1/PD-L1抗体单药治疗EGFR突变阳性的病人疗效不佳，联合化疗后可能有所提升恒瑞艾瑞卡联合阿帕替尼的临床II期试验已经取得了较好的ORR。Opdivo国内二线治疗的临床研究已经成功，结果与海外临床研究类似。

PD-1/PD-L1抗体二线治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR
拓益	EGFR-TKI治疗失败的晚期或复发伴EGFR敏感突变、T790M阴性非小细胞肺癌	二线 中国	II	正在进行	联合培美曲塞+卡铂	40人		7.6m	50% DCR: 87.5%
艾瑞卡	晚期非鳞非小细胞肺癌	二线 中国	II	正在进行	联合阿帕替尼	91人			29.7%
Keytruda	PD-L1阳性，含铂化疗后进展的非小细胞肺癌	二线 全球	II/III	已上市	单药 vs. 多西他赛	Keytruda 2mg/kg组：344人； Keytruda 10mg/kg组：346人； 多西他赛组：343人	10.4m vs. 12.7m vs. 8.5m	3.9m vs. 4.0m vs. 4.0m	18% vs. 19% vs. 9%
Opdivo	含铂化疗后进展的转移性鳞状非小细胞肺癌	二线 全球	III	已上市	单药 vs. 多西他赛	试验组135人，对照组137人	9.2m vs. 6.0m	3.5m vs. 2.8m	19% vs. 12%
		二线 全球	III	已上市	单药 vs. 多西他赛	试验组292人，对照组290人	12.2m vs. 9.4m	2.3m vs. 4.2m	20% vs. 9%
Opdivo	含铂化疗后进展的晚期或转移性非小细胞肺癌	二线 亚洲	III	达到临床终点	单药 vs. 多西他赛	90%为中国病人，试验组338人，对照组166人	12.0 m vs. 9.6 m	2.8m vs. 2.8m	17% vs. 4%
Tecentriq	铂类化疗或TKI靶向治疗后进展的转移性非小细胞肺癌	二线 全球	III	已上市	单药 vs. 多西他赛	试验组425人，对照组425人	13.8m vs. 9.6m	2.8m vs. 4.0m	14% vs. 13%
Bavencio	含铂化疗后进展非小细胞肺癌	二线 全球	III	失败	联合多西他赛 vs. 多西他赛	试验组396人，对照组396人	11.4m vs. 10.3m	2.8m vs. 4.2m	15% vs. 11%

来源：产品说明书，君实医学，ASCO，方正证券研究所

二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究重点攻克EGFR-TKI治疗失败后的EGFR基因突变病人，君实进度领先

二线治疗晚期非小细胞肺癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

由于一线治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌已经成功，2017年之后，国内没有再单独针对化疗后病人开启二线治疗的临床III期试验。临床研究的重点转向了驱动基因阳性非小细胞肺癌在TKI治疗后的二线治疗，拓益在国产产品中率先开启临床II期和临床III期试验，进度领先。

国内PD-1/PD-L1抗体二线治疗晚期非小细胞肺癌研发进展

公司	产品	患者类型	方案	研发进展	首次公示时间
BMS	欧狄沃	EGFR基因突变阴性和ALK阴性，铂类化疗治疗进展的非小细胞肺癌	二线 单药	已获批	
罗氏	Tecentriq	铂类化疗治疗进展的非小细胞肺癌	二线 单药	III期	2016/06/06
默沙东	可瑞达	PD-L1阳性，铂类化疗治疗进展的非小细胞肺癌	二线 单药	III期	2016/08/10
恒瑞医药	艾瑞卡	铂类化疗后进展的非小细胞肺癌	二线 联合阿帕替尼	II期	2017/01/24
恒瑞医药	艾瑞卡	铂类化疗后进展的非小细胞肺癌	二线 单药	II期	2017/03/29
信达生物	达伯舒	铂类化疗后进展的肺鳞癌	二线 单药	III期	2017/05/18
百济神州	替雷利珠单抗	EGFR基因突变阴性和ALK阴性，非小细胞肺癌	二线 联合化疗	III期	2017/10/12
BMS	欧狄沃	EGFR-TKI治疗失败的晚期或复发伴EGFR敏感突变、T790M阴性非小细胞肺癌	二线 联合伊匹木单抗或化疗	III期	2017/06/29
君实生物	拓益	EGFR-TKI治疗失败的晚期或复发伴EGFR敏感突变、T790M阴性非小细胞肺癌	二线 联合培美曲塞+铂类化疗	II期	2018/03/06
罗氏	Tecentriq	化疗、PD-1、TKI治疗进展的非小细胞肺癌	二线 单药	III期	2018/07/02
默沙东	可瑞达	EGFR-TKI治疗失败，非鳞癌	二线 联合培美曲塞+铂类化疗	III期	2018/10/22
君实生物	拓益	EGFR突变TKI失败晚期非小细胞肺癌	二线 联合培美曲塞+铂类化疗	III期	2019/04/19
信达生物	达伯舒	EGFR-TKI治疗失败的非鳞癌	二线 联合贝伐单抗+化疗	III期	2019/06/06
罗氏	Tecentriq	EGFR基因突变阴性和ALK阴性，化疗、PD-1治疗后进展的非小细胞肺癌	二线 单药	III期	2019/04/11

来源：NMPA，CDE，方正证券研究所

阿斯利康将PD-1/PD-L1抗体拓展到不可切除III期病人的维持治疗适应症，拓益和其他多个产品正在探索可手术病人的辅助或新辅助治疗

其他非小细胞肺癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展及国内研发进展

阿斯利康的PD-L1单抗Imfinzi作为全球第四个上市的PD-1/PD-L1抗体，在晚期非小细胞肺癌适应症上落后于Keytruda和Opdivo，因此公司另辟蹊径，开发了不可切除III期非小细胞肺癌的维持治疗适应症，覆盖了Keytruda和Opdivo尚未覆盖的病人群体，取得了出色的疗效。国内该适应症也已获批上市。

PD-1/PD-L1抗体治疗局部晚期非小细胞肺癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR
Imfinzi	铂类化疗和放疗后未进展的不可切除III期非小细胞肺癌	全球	III	已上市	单药vs.安慰剂	试验组476人，对照组237人	24mOS: 66.3% vs. 55.6%	16.8m vs.5.6m	26% vs. 14%

除了局部晚期非小细胞肺癌放化疗后的维持治疗之外，拓益和其他多个产品的非小细胞肺癌术后辅助治疗、术前新辅助治疗临床III期试验正在进行中，将非小细胞肺癌肺癌中适用人群向更早期的病人拓展。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗可手术或局限晚期非小细胞肺癌研发进展

公司	产品	患者类型	方案	研发进展	首次公示时间
罗氏	Tecentriq	完全切除的IB-III A期非小细胞肺癌	术后辅助治疗	顺铂辅助化疗后	III期 2017/01/11
阿斯利康	Durvalumab	PD-L1阳性，完全切除的IB-III A期非小细胞肺癌	术后辅助治疗	单药	III期 2017/05/24
罗氏	Tecentriq	EGFR基因突变阴性和ALK阴性，鳞癌、非鳞癌	术前新辅助治疗	铂类化疗联合治疗	III期 2018/11/07
基石药业	CS1001	放化疗后未进展的非小细胞肺癌	维持治疗	单药	III期 2018/08/24
阿斯利康	Durvalumab	放化疗后未进展的非小细胞肺癌	维持治疗	单药	III期 2019/04/08
默沙东	Keytruda	可切除的IIB或III A期非小细胞肺癌	辅助/新辅助	单药	III期 2019/9/16
君实	拓益	可切除III A期非小细胞肺癌	新辅助治疗	联合化疗	III期 2019/10/23

来源：产品说明书，百济神州官网，ASCO，方正证券研究所

中国小细胞肺癌每年新发病人数约12.1万人，PD-1/PD-L1抗体适用于占比约90%的广泛期病人

小细胞肺癌国内发病人数

中国肺癌发病率约为59.03/10万人，每年新发病人数约80.7万人。其中，约15%为小细胞肺癌，即12.1万人。

小细胞肺癌主要治疗方法

大约30%~40%小细胞肺癌确诊时为局限期，经过治疗后，大约70%病人会复发。

PD-1/PD-L1抗体适用于广泛期小细胞肺癌，复发和初诊时即为广泛期的病人大约占有所有小细胞肺癌的90%，根据是否有转移及转移部位的不同，用药有所差异。

对于无脑转移的广泛期小细胞肺癌病人，指南在一线治疗中就有推荐。二线和三线治疗未根据转移情况进行区分。

国内小细胞肺癌主要治疗方法

患者疾病情况		占比	主要治疗方法	用药
局限期		~35%	化疗+放疗±手术	依托泊苷+顺铂/卡铂
广泛期	无脑转移	~70%	化疗±放疗	依托泊苷/伊立替康+顺铂/卡铂， PD-1/PD-L1抗体（在研）
	伴脑转移	~20%	化疗+全脑放疗	依托泊苷/伊立替康+顺铂/卡铂
				二线治疗：拓扑替康等、原方案（6个月以上复发） 三线治疗：安罗替尼、PD-1/PD-L1抗体（在研）

海外Tecentriq、Keytruda、Opdivo分别获批广泛期小细胞肺癌的一、二线和三线治疗

小细胞肺癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

Tecentriq联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的临床III期试验成功延长了病人的OS和PFS。

Keytruda根据临床II期试验数据获批单药二线治疗广泛期小细胞肺癌，ORR为19%，其中56%的病人缓解时间超过18个月。Opdivo单药二线治疗的临床III期试验失败，OS并没有延长。

Opdivo获批三线治疗适应症，化疗后病人的维持治疗适应症同样没有成功。

PD-1/PD-L1抗体治疗广泛期小细胞肺癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR	DOR	
Tecentriq	一线治疗广泛期小细胞肺癌	一线	全球	II/III	已上市	联合化疗vs. 化疗	试验组201人, 对照组202人	12.3m vs. 10.3m	5.2m vs. 4.3m	60% vs. 64%	4.2m vs. 3.9m
Keytruda	铂类化疗后进展的小细胞肺癌	二线	全球	II	已上市	单药	83人		19%	≥6m : 94% ≥12m : 63% ≥18m : 56%	
Opdivo	化疗后并且另外至少一项治疗进展的转移性小细胞肺癌	三线	全球	I/II	已上市	单药	109人		12%	≥6m : 77% ≥12m : 62% ≥18m : 39%	
Opdivo	小细胞肺癌	二线	全球	III	失败	单药vs.化疗	试验组284人, 对照组285人	7.5m vs. 8.4m	1.4m vs. 3.8m	14% vs. 16%	8.3m vs. 4.5m
Opdivo	化疗后的广泛期小细胞肺癌	维持治疗	全球	III	失败	单药或联合伊匹单抗vs. 安慰剂	Opdivo+伊匹单抗组: 279人; Opdivo组: 280人; 安慰剂组: 275人	9.2m vs. 10.4m vs. 9.6m	1.7m vs. 1.9m vs. 1.4m		

国内6款PD-1/PD-L1抗体正在进行一线治疗广泛期小细胞肺癌临床III期试验，拓益在内的5款国产产品进度接近

小细胞肺癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

国内PD1/PD-L1抗体小细胞肺癌临床研究主要集中在一线治疗适应症，与Tecentriq海外获批的适应症和治疗方案基本一致。罗氏最早启动临床III期，2018年11月到2019年7月间，包括拓益在内的5款产品启动了临床III期试验，进度接近。

此外，进口产品在局限期病人和维持治疗适应症上也正在开展临床III期试验，恒瑞针对二线治疗适应症开展了阿帕替尼联用方案的临床II期试验。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗小细胞肺癌研发进展

公司	产品	患者类型		方案	研发进展	首次公示时间
罗氏	Tecentriq	广泛期	一线	联合卡铂+依托泊苷	III期	2017/02/15
恒瑞医药	艾瑞卡	广泛期	一线	联合卡铂+依托泊苷	III期	2018/11/23
恒瑞医药	SHR-1316 (PD-L1)	广泛期	一线	联合卡铂+依托泊苷	III期	2018/11/23
复宏汉霖	HLX10	广泛期	一线	联合卡铂+依托泊苷	III期	2019/04/28
百济神州	替雷利珠单抗	广泛期	一线	联合铂类药物和依托泊苷	III期	2019/05/17
君实生物	拓益	广泛期	一线	联合铂类药物和依托泊苷	III期	2019/07/18
BMS	欧狄沃	局限期或广泛期	二线	单药	III期	2016/09/13
恒瑞医药	艾瑞卡	广泛期	二线	联合阿帕替尼	II期	2018/01/31
BMS	欧狄沃	广泛期	维持治疗	单药或联合伊匹木单抗	III期	2017/07/24
阿斯利康	Durvalumab	局限期	维持治疗	单药或联合CTLA-4单抗 Tremelimumab	III期	2019/06/18

中国肝细胞癌每年新发病人数约33.3万人，PD-1/PD-L1抗体适用于占比约90%的不可切除或复发病人

肝细胞癌国内发病人数

中国肝癌发病率约为27.87/10万人，每年新发病人数约38.1万人，其中，肝细胞癌约占其中的85%~90%，新发病人数约33.3万人。

肝细胞癌主要治疗方法

约30%肝癌病人初诊时可以手术切除或进行消融治疗，复发率约为70%。

初诊或复发的不可切除肝细胞癌约占到所有病人的90%，目前药物治疗以化疗和小分子抗血管生成成为主，仑伐替尼是目前一线治疗疗效最佳的产品。

PD-1/PD-L1抗体适用于不可切除或复发的肝细胞癌，目前海外已获批二线治疗，与抗血管生成药物联用已成为当前研发的热点。

此外，君实和BMS在国内都在进行可切除肝细胞癌的术后辅助治疗的临床III期试验，君实还在开辟PD-1单抗肝癌术前新辅助治疗的新疗法。

国内肝细胞癌主要治疗方法

患者疾病情况	占比	主要治疗方法	用药
可切除	~30%	手术/消融治疗±TACE±术后辅助治疗±放疗	α-干扰素等、索拉非尼、FOLFOX4等，PD-1/PD-L1抗体（在研）
不可切除或复发	~90%	全身抗肿瘤治疗±放疗	仑伐替尼、索拉非尼、奥沙利铂为主的化疗、瑞戈非尼、中药、PD-1/PD-L1抗体（在研）、卡博替尼（在研）

海外Keytruda和Opdivo已获批二线治疗晚期肝细胞癌，VEGF药物和伊匹木单抗联用方案疗效提升显著，国内恒瑞二线治疗已申报生产

肝细胞癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

Keytruda和Opdivo二线治疗晚期肝癌都依据临床II期数据获批上市，但是Keytruda的临床III期试验虽然相比于安慰剂OS有一定提高，但没有达到显著性差异。Opdivo一线治疗相比于索拉非尼也没有显著性差异。

Keytruda联合仑伐替尼，Tecentriq联合贝伐单抗，Opdivo联合伊匹木单抗都获得了很好的疗效，联用方案显著提升了疗效，在肝癌适应症上将成为必然选择。

恒瑞艾瑞卡公布了一线单药和二线联合化疗的临床试验数据，其中二线单药治疗6个月的OS达到74.7%，已经申报生产，有望成为国内肝癌适应症上首个获批的国产产品。

PD-1/PD-L1抗体治疗肝细胞癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR	
艾瑞卡	不可切除晚期肝细胞癌	二线	中国	II	申报生产	单药	217人	6个月OS:74.7%	14.7%	
艾瑞卡	不可切除晚期肝细胞癌	一线	中国	II	正在进行	联合化疗	34人		27%	
Keytruda	索拉非尼治疗后进展或对索拉非尼不耐受的肝细胞癌	二线	全球	II	已获批	单药	104人		17%	
	经治晚期肝细胞癌	二线	全球	III	失败	单药vs.安慰剂	278人vs. 135人	13.9m vs. 10.6m	3.0m vs. 2.8m	16.9% vs. 2.2%
Opdivo	索拉非尼治疗后进展的肝细胞癌	二线	全球	I/II	已获批	单药	262人	剂量扩大阶段: 9mOS: 74%	剂量爬升阶段: 15%	
							其中, 亚洲人群: 85人	14.9m	20%	
	全球	已公布	联合伊匹木单抗	148人	Arm A: 22.8m	31%				
	不可切除晚期肝细胞癌	一线	全球	III	失败	单药vs.索拉非尼	371人vs. 372人	16.4m vs. 14.7m		
Keytruda	不可切除晚期肝细胞癌	一线	全球	Ib	突破性疗法	联合仑伐替尼	67人	20.4m	9.7m	45%
Tecentriq	不可切除晚期肝细胞癌	一线	全球	Ib	突破性疗法	联合贝伐单抗	26人		62%	

来源：产品说明书，ASCO，方正证券研究所

肝癌适应症是国内PD-1/PD-L1抗体的研发热点，重点研究一线联合VEGF药物方案，艾瑞卡进度领先，拓益开拓可切除病人的治疗

肝细胞癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

肝细胞癌适应症也是各家企业布局的重点，国产产品中恒瑞艾瑞卡进度领先，也是在这一适应症中临床试验开展最多的产品。

从2018年年中起，临床研究的重点主要聚焦在肝癌一线治疗的联用治疗方案上，抗血管生成药物是最主要的联用产品，海外早期临床试验获得成功的Keytruda+仑伐替尼和Tecentriq+贝伐单抗都已进入临床III期。

拓益采取了差异化的策略，探索可切除病人的术前新辅助治疗和术后辅助治疗，开辟新的治疗方法。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗肝细胞癌研发进展

公司	产品	方案	研发进展	首次公示时间	公司	产品	方案	研发进展	首次公示时间
BMS	欧狄沃	一线 单药	III期	2016/09/08	恒瑞医药	艾瑞卡	二线 单药	申报生产	2016/11/14
恒瑞医药	艾瑞卡	一线/二线 联合阿帕替尼或FOLFOX4	II期	2017/03/21	默沙东	可瑞达	二线 单药	III期	2017/03/10
百济神州	替雷利珠单抗	一线 单药	III期	2018/01/03	阿斯利康	Durvalumab	二线 联合Tremelimumab	II期	2017/07/13
罗氏	Tecentriq	一线 联合贝伐单抗	III期	2018/05/24	恒瑞医药	艾瑞卡	二线 单药	III期	2017/12/22
阿斯利康	Durvalumab	一线 联合Tremelimumab	III期	2018/06/20	百济神州	替雷利珠单抗	二线 单药	II期	2018/02/09
恒瑞医药	艾瑞卡	一线 联合阿帕替尼	III期	2019/01/03	恒瑞医药	艾瑞卡	二线 联合阿帕替尼	II期	2018/03/15
信达生物	达伯舒	一线 联合贝伐单抗	II/III期	2019/01/03	君实生物	拓益	术后辅助治疗 单药	III期	2018/12/06
默沙东	可瑞达	一线 联合仑伐替尼	III期	2019/03/01	BMS	欧狄沃	术后辅助治疗 单药	III期	2019/01/17
恒瑞医药	艾瑞卡	一线 联合FOLFOX4	III期	2019/06/06	君实生物	拓益	术前新辅助治疗 单药	III期	2019/03/08
恒瑞医药	艾瑞卡	一线 联合碳离子放疗	I/II期	2017/08/11	复宏汉霖	HLX10	二线 联合贝伐单抗	II期	2019/06/20
中山康方/正大天晴	AK105	一线 联合安罗替尼+贝伐单抗	I/II期	2018/11/19					

来源：NMPA，CDE，方正证券研究所

中国三阴性乳腺癌每年新发病人数约4.2万人，PD-1/PD-L1抗体适用于占比约40%的不可切除或复发患者

三阴性乳腺癌国内发病人数

中国女性乳腺癌发病率约为42.11/10万人，每年新发病人数约28.1万人。其中，三阴性乳腺癌约占15%，即约4.2万人。

三阴性乳腺癌主要治疗方法

大部分病人乳腺癌确诊时可切除，三阴性乳腺癌一般需要术前新辅助化疗和术后辅助治疗，约30%的三阴性乳腺癌在切除后会复发。不可切除或复发三阴性乳腺癌占比约为35%，国内暂无靶向药物可以使用，仅能使用化疗。

PD-/PDL1抗体主要用于不可切除或复发三阴性乳腺癌治疗，海外罗氏PD-L1 Tecentriq已经获批联合白蛋白紫杉醇一线治疗PD-L1表达阳性的不可切除或复发晚期三阴性乳腺癌，是目前唯一一个获批三阴性乳腺癌适应症的靶向药物。

国内三阴性乳腺癌主要治疗方法

患者疾病情况	占比	主要治疗方法	用药
可切除	~90%	术前新辅助治疗+手术切除+术后辅助化疗±放疗	紫杉类+蒽环类+环磷酰胺等化疗，新辅助治疗+辅助治疗：PD-1/PD-L1抗体（在研）
不可切除或复发	~40%	全身抗肿瘤治疗±局部手术	化疗，PD-1/PD-L1抗体（在研）

Tecentriq是目前唯一获批三阴性乳腺癌的PD-1/PD-L1抗体，Keytruda有望拓展可切除病人的新辅助治疗+辅助治疗适应症

三阴性乳腺癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

罗氏Tecentriq是目前唯一获批用于三阴性乳腺癌适应症的PD-1/PD-L1抗体，联合白蛋白紫杉醇一线治疗晚期三阴性乳腺癌相比于白蛋白紫杉醇单药疗效具有明显优势。

Keytruda用于可切除患者的新辅助治疗+辅助治疗临床III期研究已经成功，由于可切除的病人占到所有病人约90%，未来PD-1/PD-L1抗体在三阴性乳腺癌适应症的潜在适用人群有望大幅拓展。

恒瑞艾瑞卡联合阿帕替尼治疗晚期三阴性乳腺癌的临床II期试验公布了初步的进展ORR达到47%，取得了良好的疗效。

从Keytruda单药治疗的临床试验数据来看，相比于化疗并没有明显优势，联合用药可能是必须的选择。

PD-1/PD-L1抗体治疗三阴性乳腺癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR	
艾瑞卡	晚期三阴性乳腺癌	一、二、三线	中国	II	正在进行	联合阿帕替尼	19人		47.4%	
Tecentriq	PD-L1阳性，不可切除局部晚期或转移性三阴性乳腺癌	一线	全球	III	已获批	联合白蛋白紫杉醇 vs. 安慰剂+白蛋白紫杉醇	试验组185人，对照组184人	25m vs. 15.5m	7.4m vs. 4.8m	53% vs. 33%
	PD-L1阳性转移性三阴性乳腺癌	一线	全球	II	已完成	单药	84人	16.1m	2.1m	23%
Keytruda	联合化疗辅助治疗转移性三阴性乳腺癌	新辅助治疗+辅助治疗	全球	III	达到主要终点	新辅助治疗：联合化疗 vs. 安慰剂+化疗 辅助治疗：单药 vs. 安慰剂	试验组784人，对照组390人	64.8% vs. 51.2%	Event free survival: 91.3% vs. 85.3%	
	单药治疗三阴性乳腺癌 (TNBC)	二线	全球	III	失败	单药 vs. 化疗	622人	数据未公布		

来源：产品说明书，ASCO，方正证券研究所

Tecentriq和拓益一线联合白蛋白紫杉醇临床III期试验进度领先，进口产品尝试拓展PD-1/PD-L1抗体在手术病人中的临床应用

三阴性乳腺癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

国内Tecentriq和拓益在一线治疗不可切除或转移性三阴性乳腺癌适应症上进度领先，竞争格局较好。

拓益的临床试验设计参照Tecentriq海外已经获批的适应症，与石药集团的白蛋白紫杉醇合作进行临床III期试验，强强联合。

Tecentriq在国内也启动了临床试验拓展术后辅助治疗适应症。

Keytruda在全球尚未获批三阴性乳腺癌，在国内在尝试患者群体超过三阴性乳腺癌的ER+/HER2-乳腺癌新辅助治疗和辅助治疗，已经启动临床II期试验。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗乳腺癌研发进展

公司	产品	患者类型	方案	研发进展	首次公示时间	
罗氏	Tecentriq	不可切除或转移性三阴性乳腺癌	一线	联合紫杉醇	III期	2018/04/09
君实生物	拓益	不可切除或转移性三阴性乳腺癌	一线	联合白蛋白紫杉醇	III期	2018/12/20
恒瑞医药	艾瑞卡	不可切除或转移性三阴性乳腺癌	二线	联合APTIN及氟唑帕利	Ib期	2019/05/16
中山康方/翰中生物	HX008	不可切除或转移性三阴性乳腺癌	一线	联合顺铂+吉西他滨	Ib/II期	2019/07/10
罗氏	Tecentriq	可切除三阴性乳腺癌	术后辅助治疗	联合化疗	III期	2019/02/12
默沙东	可瑞达	高危早期ER+/HER2-乳腺癌	新辅助治疗和辅助治疗	新辅助治疗阶段联合化疗；辅助治疗阶段联合内分泌治疗	II期	2019/05/24

中国胃癌每年新发病人数约43.1万人，PD-1/PD-L1抗体适用于占比超过80%的HER2阴性不可根治切除或复发的胃癌患者

胃癌国内发病人数

中国胃癌（包括胃食管结合部）发病率约为31.48/10万人，每年新发病人数约43.1万人。

胃癌主要治疗方法

胃癌早期症状轻微难以发现，我国胃癌患者确诊时70%以上已经无法根治性手术切除。早期胃癌手术后治愈率较高，但可根治性手术切除的病人大部分已经进入局部进展期或伴有淋巴瘤转移，约80%根治性手术后病人会复发。初诊或进展到不可手术胃癌的病人大约占有所有胃癌病人的95%。

PD-1/PD-L1抗体主要用于HER2阴性不可切除或复发转移性胃癌的治疗。Keytruda和Opdivo在海外已获批用于不可切除或复发转移性胃癌病人的三线治疗。在国内外的一线、二线治疗临床研究中，PD-1/PD-L1抗体主要用于占比约83%的HER2阴性不可切除或复发转移性胃癌。

国内胃癌主要治疗方法

患者疾病情况		占比	主要治疗方法	用药
可切除		<30%	根治性手术切除±化疗±放疗	卡铂+紫杉醇、顺铂+5FU 或卡培他滨或替吉奥等
不可切除 或复发转 移性	HER2阳性	~12%	全身抗肿瘤治疗	曲妥珠单抗联合氟尿嘧啶/卡培他滨+顺铂化疗等
	HER2阴性	~83%		顺铂+氟尿嘧啶类（5-FU/卡培他滨/替吉奥）等，PD-1/PD-L1抗体（在研）

三线治疗：
阿帕替尼、PD-1/PD-L1抗体（在研）

胃癌目前PD-1抗体仅有三线治疗获批，一线、二线治疗尚未取得突破，拓益二线治疗高TMB分组的数据优异

胃癌PD-1/PD-L1抗体临床研究进展

PD-1/PD-L1抗体在胃癌领域遭遇的挫折相对较多，Keytruda一线和二线治疗PD-L1表达阳性胃癌的临床试验相比于化疗都没有获得显著性的优势。

拓益单药二线治疗胃腺癌的临床研究取得了与海外三线临床研究类似的结果，TMB高表达分组的数据优异。

PD-1/PD-L1抗体治疗胃癌临床试验数据

产品	适应症	区域	期	进展	方案	入组人数	OS	PFS	ORR	
拓益	晚期胃腺癌	二线及以上	中国	II	正在进行	单药	58人 TMB ≥12个/Mb亚组： 12人；TMB <12个/Mb 亚组：42人	4.8m 14.6m vs. 4m	1.9m 2.5m vs. 1.9m	12.1% 33.3% vs. 7.1%
艾瑞卡	晚期或转移性胃或胃食管连接腺癌	一线	中国	II	正在进行	联合化疗+联合阿帕替尼序贯	48人			65%
达伯舒	晚期或转移性胃或胃食管连接腺癌	一线	中国	II	正在进行	联合化疗	20人			85%
Keytruda	PD-L1表达量≥1%，未经治疗的局部进展的胃或胃食管结合部腺癌	一线	全球	III	失败	单药或联合化疗 vs. 化疗	Keytruda+化疗组：257人；Keytruda组：256人；化疗组：250人	12.5m vs. 10.6m vs. 11.1m	6.9m vs. 2.0m vs. 6.4m	48.6% vs. 14.5% vs. 36.8%
	PD-L1表达量≥1%，胃癌/胃食管连接腺癌	二线	全球	III	失败	单药 vs. 紫杉醇	试验组196人，对照组199人	9.1m vs. 8.3m	1.5m vs. 4.1m	16% vs. 14%
	PD-L1表达量≥1%，二线及以上治疗后进展的复发性局部晚期或转移性胃或胃食管结合部腺癌	三线	全球	II	已获批	单药	259人	5.6m	2.0m	12%
Opdivo	标准治疗方案进展或不耐受的不可切除晚期或复发性胃癌	三线	东亚	III	日本已获批	单药 vs. 安慰剂	试验组330人，对照组163人	5.3m vs. 4.1m 12mOS: 26.6% vs. 10.9%		11.2% vs. 0%
默克/辉瑞 Bavencio	不可切除，复发或转移性胃或胃食管连接腺癌	三线	全球	III	失败	单药 vs. 化疗	试验组185人，对照组186人	4.6m vs. 5.0m	1.4m vs. 2.7m	2.2% vs. 4.4%

来源：产品说明书，君实医学，ASCO，方正证券研究所

国内PD-1/PD-L1抗体积极挑战晚期胃癌一线治疗适应症，拓益临床III期尚未开展，临床II期试验对生物标志物的研究已取得进展

胃癌PD-1/PD-L1抗体国内研发进展

国内无论是进口还是国产产品，在胃癌适应症上都更积极地挑战一线适应症，大多与化疗联用。国产产品中，恒瑞医药艾瑞卡一线与阿帕替尼或与化疗联用临床III期试验启动最早。

君实在胃癌临床III期试验尚未启动，临床II期试验究在生物标志物的研究上已经取得一定进展，临床研究的推进更保守，追求成功把握更大的临床研究设计。

国内PD-1/PD-L1抗体治疗胃癌研发进展

公司	产品	患者类型	方案		研发进展	首次公示时间
BMS	欧狄沃	HER2阴性晚期胃癌	三线	单药	已报产	
BMS	欧狄沃	HER2阴性晚期胃癌	一线	联合伊匹木单抗或化疗	III期	2017/05/18
恒瑞医药	艾瑞卡	HER2阴性晚期胃癌	一线	联合阿帕替尼或化疗	III期	2018/03/29
信达生物	达伯舒	HER2阴性，PD-L1 阳性晚期胃癌	一线	联合XELOX	III期	2018/11/02
百济神州	替雷利珠单抗	HER2阴性晚期胃癌	一线	联合化疗	III期	2018/12/07
基石药业	CS1001	HER2阴性晚期胃癌	一线	联合XELOX	III期	2019/01/17
恒瑞医药	艾瑞卡	HER2阴性晚期胃癌	一线	联合卡培他滨和奥沙利铂，序贯联合阿帕替尼	III期	2019/01/24
默沙东	可瑞达	HER2阴性晚期胃癌	一线	联合化疗	III期	2019/03/21
复宏汉霖	HLX10	可手术胃癌	辅助/新辅助	联合化疗	III期	2019/9/16
康宁杰瑞	KN035	HER2阴性晚期胃癌	一线	联合氟尿嘧啶和奥沙利铂	II期	2018/07/24
中山康方/翰中生物	HX008	晚期胃癌	一线	联合卡培他滨+奥沙利铂	II期	2018/08/02
君实生物	拓益	晚期胃癌	二线	单药	Ib/II期	2016/09/28

来源：NMPA，CDE，方正证券研究所

特瑞普利单抗国内市场rNPV估值约190亿元

结合各适应症适用人群规模、特瑞普利单抗适应症获批时间节点、市场竞争格局、治疗时长、产品价格等因素，测算特瑞普利单抗各大适应症合计将于2029年达到顶峰销售额50.8亿元（经适应症获批成功率调整）。

核心假设：

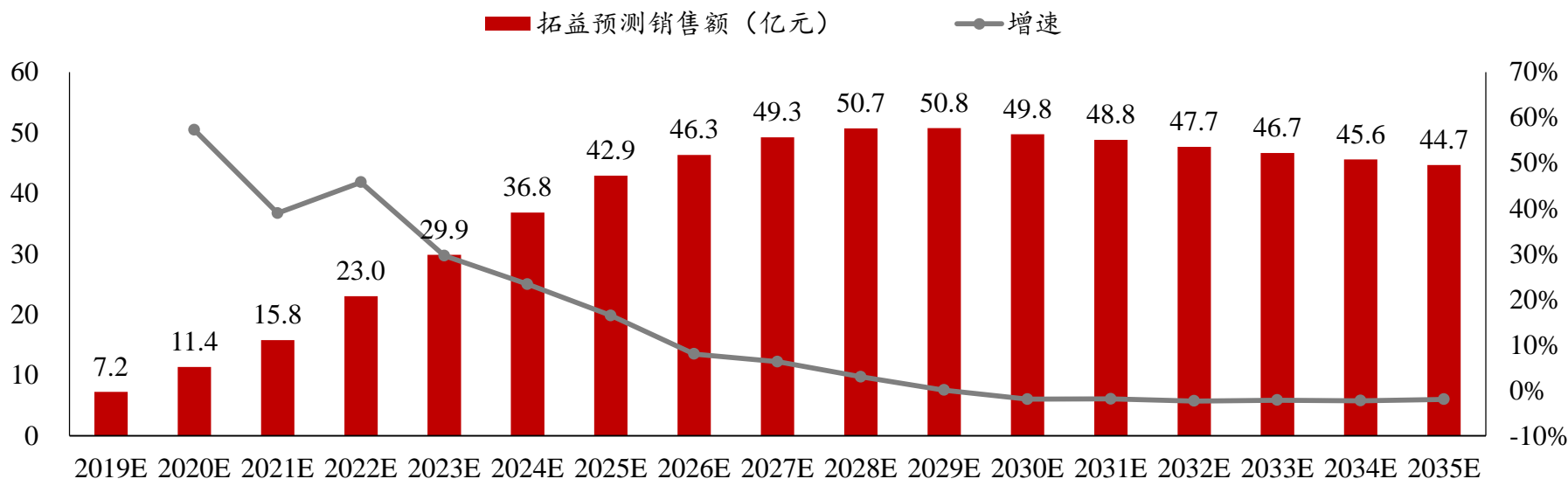
定价：呈持续下降趋势，2029年顶峰销售额时，按出厂价口径，约5.9万元/年（每2周用药一次），3.8万元/年（每3周用药一次）

FCFF margin: 50%

WACC: 8%

rNPV估值：190亿元

特瑞普利单抗预测销售收入



第五部分

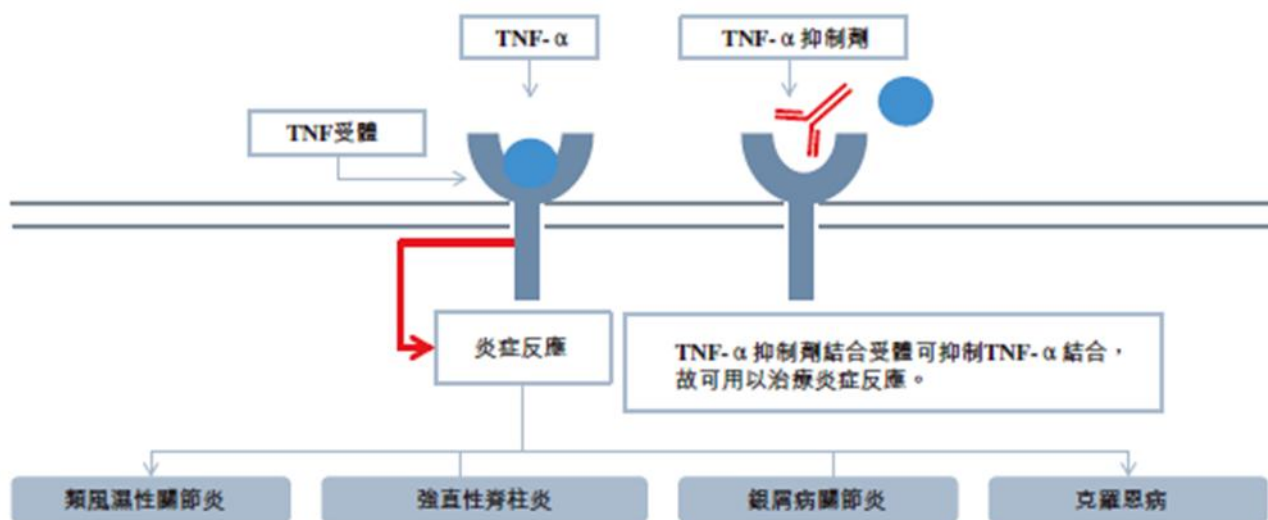
自身免疫疾病市场放量在即，公司阿达木单
抗生物类似药已经报产

UBP1211（抗TNF- α 单抗）：阿达木单抗生物类似药

UBP1211为重组人源抗TNF- α 单克隆抗体注射剂，主要用于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等在内的多种自身免疫性疾病的治疗。UBP1211的结构、功能及药代动力学评估显示其与修美乐拥有相似药效、安全性及免疫原性。

公司与泰康生物共同开发UBP1211及享有所有相关知识产权，并按照 50：50 的比例分享产品权益。目前UBP1211与阿达木单抗的头对头临床III期试验已经完成，并于2019年11月申报生产，未来有望成为国内第5个获批上市的阿达木单抗生物类似药。

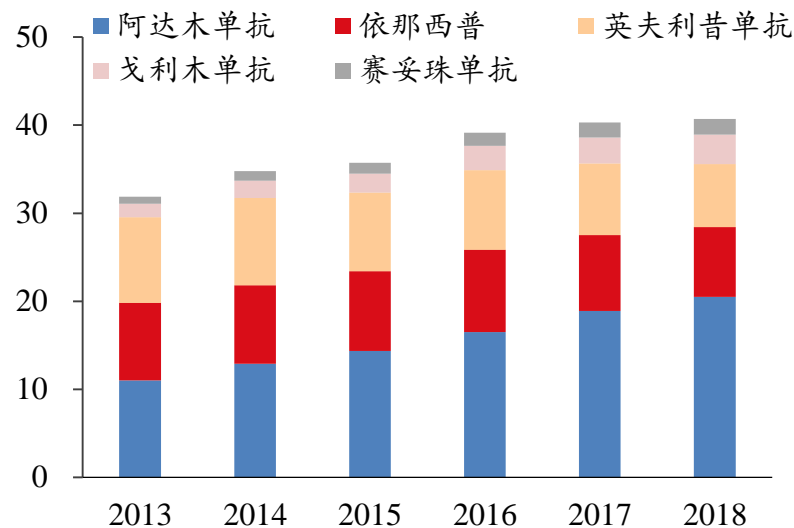
作用机理： TNF- α 为炎症反应的强效诱导剂和先天免疫的关键调节器。抑制TNF- α 的免疫反应的抗TNF- α 单克隆抗体是一种治疗免疫介导的炎症性疾病的新一代疗法，具备疗效高、安全性高且给药方便的特点。



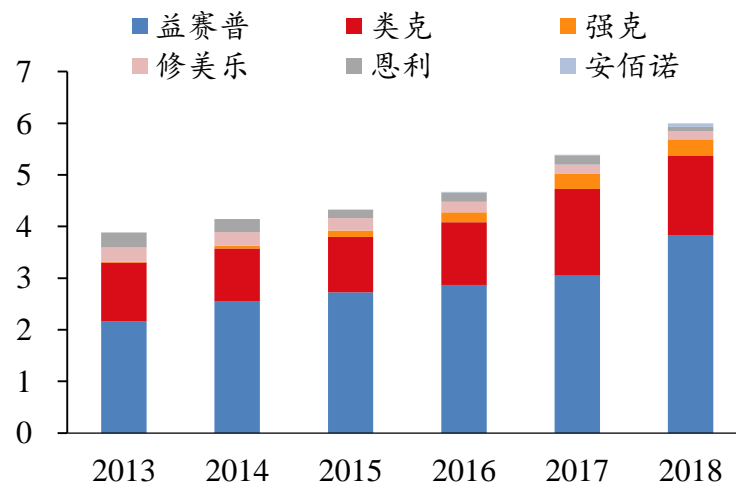
阿达木单抗在中国销售情况较为低迷，进入医保后有望启动放量

- 阿达木单抗是由艾伯维研发的第一个完全人源化抗肿瘤坏死因子- α 的单克隆抗体，用于治疗自身免疫疾病，于2002年获FDA批准上市。自上市以来，阿达木单抗的销量持续增长，2018年销售收入达到199亿美元，已连续7年荣膺全球“药王”。
- 而在国内，TNF α 抑制剂整体市场规模约20亿元，阿达木单抗销售更是低迷，2018年国内样本医院销售额约0.2亿元，占国内TNF α 抑制剂的2.7%。主要原因在于此前价格较高，也没有获得医保报销，对国内的大多数患者难以负担；国内获批适应症数量远少于国外，且与国产产品完全重叠。
- 在国内自身免疫疾病领域，尚存在巨大的未被满足的临床需求，也给了后续生物类似药产品继续开发市场的空间，预计整体市场将持续向好。

全球抗TNF α 药物销售额（十亿美元）



国内样本医院抗TNF α 药物销售额（亿元）



阿达木单抗使用方便有一定优势，大幅降价进入医保后，预计渗透率有望快速提升

- 就患者使用便捷性来说，除类克外其他药物均为皮下注射，阿达木单抗每两周一次的治疗间隔更长，预充式注射笔使用更加便利。
- 阿达木单抗经过多次降价后，通过谈判被纳入医保，年治疗费用降到3.4万/年，成为市场上价格最低的一款TNF α 抑制剂。虽然TNF α 抑制剂治疗自身免疫疾病效果更佳，但由于价格较高并没有广泛普及，预计阿达木单抗以当前价格，有望大幅提高产品渗透率。
- 未来国产阿达木单抗生物类似药上市后，预计能够进一步提高药物可及性，增加产品覆盖面。国内免疫疾病治疗也有望逐渐与国际接轨，进一步将TNF α 抑制剂为代表的生物制剂纳入临床首选的用药方案。

通用名	阿达木单抗	英夫利西单抗	依那西普	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	强克	安佰诺
商品名	修美乐	类克	恩利	益赛普	强克	安佰诺
规格	40mg	100mg	50mg	25mg	25mg	25mg
注射方式	皮下注射	静脉输注	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射
治疗间隔	每2周一次	每8周一次（每次3-10mg/kg）	每周一次	每次25mg每周两次	每次50mg每周一次	每次25mg每周两次
国内价格	1290元	原先为5160元，进入医保后未公布	1093元	618元	486元	512元
年治疗费用	3.4万/年	9.3万/年（进入医保前）	5.7万/年	6.4万/年	5.1万/年	5.4万/年
医保	2019年谈判纳入	2019年谈判纳入	未纳入	国家医保目录乙类		
医保后实际年自付费用	0.7万/年	小于1.8万/年	5.7万/年	1.3万/年	1.0万/年	1.1万/年

来源：产品说明书，公司官网，方正证券研究所

TNF α 抑制剂中，英夫利西单抗在中国获批的适应症数量最多，阿达木单抗获批了患者人群最广的三个适应症

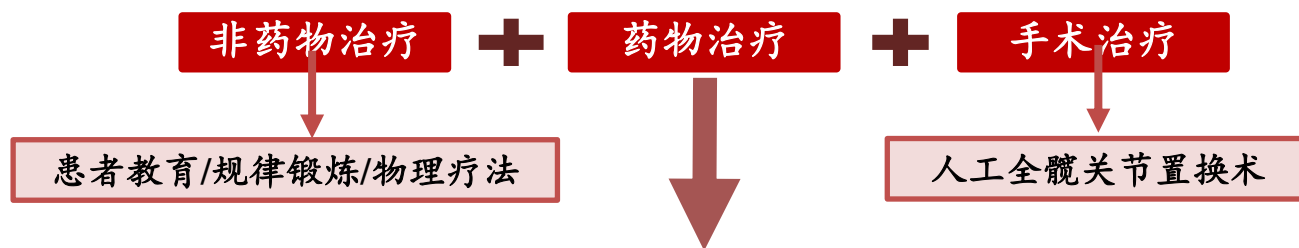
- 阿达木单抗在全球已获批11个适应症，包括类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、儿童克罗恩病、成人克罗恩病、斑块状银屑病、溃疡性结肠炎、幼年特发性关节炎、化脓性汗腺炎、非感染性性前葡萄膜炎、中轴性脊柱关节炎和肠型白塞病。
- 阿达木单抗于2010年进入中国市场，目前仅获批了患者人群最大的三个适应症。英夫利西单抗在中国获批的适应症数量最多，自2006年5月获批上市以来已达到7个。国产产品益赛普、强克和安佰诺也聚焦于大适应症。
- TNF α 抑制剂在各适应症中都有较好的疗效，但主要用于传统治疗方案疗效不佳或不耐受的病人。

通用名	阿达木单抗	英夫利西单抗	依那西普	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	强克	安佰诺
商品名	修美乐	类克	恩利	益赛普	强克	安佰诺
类风湿性关节炎	2010	2006	2010	2005	2011	2015
强直性脊柱炎	2013	2013	2010	2007	2011	2015
斑块型银屑病	2017	2013		2007		2015
成人克罗恩病		2006				
瘻管性克罗恩病		2006				
儿童克罗恩病		2018				
溃疡性结肠炎		2019				

来源：产品说明书，方正证券研究所

强直性脊柱炎患病人数约400万人，青年人、男性为主

- AS进展缓慢，病程长，发病高峰年龄通常在15~30岁。我国AS患病率约为0.3%左右，全国患病人群约为400万人，男女比例约为2~3:1，女性发病较缓慢且病情较轻。
- AS用药优先选择非甾体抗炎药，如效果不佳，则使用TNF- α 抑制剂。缓解病情抗风湿药主要用于TNF α 抑制剂应用禁忌或合并外周关节炎者。



疾病类型	药物类型	治疗方案	给药方式	用药方案	规格	单价	治疗费用
强直性 脊柱炎	非甾体抗炎药 (NSAIDs)	美洛昔康	口服	7.5~15mg/天	7.5mg	1.5元	45~90元/月
		双氯芬酸钠	口服	75~150mg/天	75mg	2元	60~120元/月
		塞来昔布	口服	0.2~0.4g/天	200mg	6元	180~360/月
	TNF- α 抑制剂	依那西普	皮下注射	每次25mg，每周两次	25mg	1093元	4372元/月
		阿达木单抗	皮下注射	每次40mg，每两周一次	40mg	1290元	2580元/月
		英夫利西单抗	静脉滴注	每次5mg / kg， 每6~8周一次	100mg	5160元 (谈判前)	7740元/月
		戈利木单抗	皮下注射	每次50mg，每月一次	50mg	4900元	4900元/月
	缓解病情抗风 湿药 (DMARDs)	柳氮磺吡啶	口服	0.5~1g/次，2次/天	250mg	0.24元	29~58元/月
		甲氨蝶呤	口服	15mg/次，每周一次， 连续6个月	2.5mg	2.2元	53元/月
		来氟米特	口服	20mg/天，连续6个月	10mg	3.4元	204元/月

来源：《强直性脊柱炎诊断及治疗指南2010》，《强直性脊柱炎诊断及治疗新进展》（2019），方正证券研究所

类风湿性关节炎（RA）的患病人群约为500万人，中年人、女性为主

- 类风湿性关节炎（RA）是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的慢性进行性自身免疫病，可发生于任何年龄，高发年龄为30岁到50岁。流行病学调查显示，RA的全球发病率为0.5%~1%，而中国大陆地区发病率为0.42%，总患病人数约500万，男女患病比率约为1：4。在我国RA患者在病程1~5年、5~10年、10~15年及≥15年的致残率分别为18.6%、43.5%、48.1%、61.3%，随着病程的延长，残疾及功能受限发生率升高。
- 中/高活动度RA治疗优先选择甲氨蝶呤联合非甾体抗炎药或小剂量短疗程糖皮质激素，如效果不佳则选择2~3种缓解病情抗风湿药（DMARDs）或DMARDs联合生物制剂。

疾病类型	药物类型	治疗方案	给药方式	用药方案	规格	单价	治疗费用
类风湿性关节炎	非甾体抗炎药（NSAIDs）	阿司匹林	口服	3~6g/天	25mg	0.05元	180~360元/月
		吲哚美辛	直肠给药	100mg/天	100mg	0.3元	9元/月
		美洛昔康	口服	15mg/天	7.5mg	1.5元	90元/天
	缓解病情抗风湿药（DMARDs）	甲氨蝶呤	口服	5~10mg/次，每周一次	2.5mg	2.2元	18~35元/月
		来氟米特	口服	20mg/天	10mg	3.4元	204元/月
		柳氮磺吡啶	口服	每次1g，每日两次	250mg	0.24元	58元/月
	糖皮质激素	泼尼松	口服	15~40mg/天	5mg	0.2g	18~48元/月
	TNF-α抑制剂	依那西普	皮下注射	每次25mg，每周两次	25mg	1093元	4372元/月
		阿达木单抗	皮下注射	每次40mg，每两周一次	40mg	1290元	2580元/月
		英夫利西单抗	静脉滴注	每次3~10mg/kg，每6~8周一次	100mg	5160元（谈判前）	7740元/月
		戈利木单抗	皮下注射	每次50mg，每月一次	50mg	4900元	4900元/月
IL-6单抗	托珠单抗	静脉滴注	8mg/kg，每4周一次	80mg	830元	4980元/月	

银屑病的患病人数约为600万人

- 银屑病是一种常见的慢性、复发性、炎症性、系统性皮肤病，可发生在各年龄段，无性别差异。其中，斑块型银屑病是最常见的类型，约占患者总数的90%以上。2008年调查的全国6个省市患病率为0.47%，推算全国银屑病患者约在600万。
- 斑块型银屑病治疗优先选择维生素D3衍生物、维A酸类、中效或强效糖皮质激素及钙调磷酸酶抑制剂等，单药效果不佳时，可选择两种或多种药物联合或交替使用；阿达木单抗等生物制剂主要用于对传统系统药物反应不佳、严重影响生活质量、伴有明显关节症状的中重度银屑病患者治疗。

疾病类型	药物类型	治疗方案	给药方式	用药方案	规格	单价	治疗费用
银屑病	叶酸还原酶抑制剂	甲氨蝶呤	口服	5~25mg/周	2.5mg	2.2元	18~88元/月
	免疫抑制剂	环孢素	口服	每日3~5mg/kg 每日2次	25mg	5.2元	2246~3744元/月
	维A酸类	阿维A	口服	每天10~20mg	10mg	1.5元	45~90元/月
	IL-12/IL-23单抗	乌司奴单抗	皮下注射	45mg/次，每12周一次	45mg	39950元	1.3万元/月
	IL-17A单抗	司库奇尤单抗	皮下注射	300mg/次，每月一次	150mg	2998元	5996元/月
	TNF- α 抑制剂	依那西普	皮下注射	每次25mg，每周两次	25mg	1093元	4372元/月
		阿达木单抗	皮下注射	每次40mg，每两周一次	40mg	1290元	2580元/月
英夫利西单抗		静脉滴注	每次3~10mg/kg， 每6~8周一次	100mg	5160元 (谈判前)	7740元/月	

克罗恩病的患病人数约3万人，青年人发病居多

- █ 克罗恩病（CD）是一种病因未明的消化道慢性炎性肉芽肿性疾病，目前认为与皮肤免疫及物质代谢有关。根据对我国29省市55年报道资料系统分析，推算患病率为2.29/10万，全国患病人数约3万人。近年我国克罗恩病发病率呈上升趋势，且发病年龄以20~29岁的青年人居多，29岁以上的发病率随着年龄的增长而下降。
- █ 克罗恩病的治疗用药主要包括：氨基水杨酸制剂可用于轻度结肠型CD患者；糖皮质激素是中度以上CD患者诱导缓解治疗的一线药物，激素无效或激素依赖时加用硫嘌呤类药物或甲氨蝶呤。抗TNF- α 单克隆抗体用于激素和免疫抑制剂治疗无效或激素依赖者或不能耐受上述药物治疗者，英夫利昔单抗是目前唯一获批的产品。

疾病类型	药物类型	治疗方案	给药方式	用药方案	规格	单价	治疗费用
克罗恩病	氨基水杨酸制剂	柳氮磺吡啶	口服	3~4g/天	250mg	0.24元	86.4~115.2元/月
		巴柳氮	口服	4~6g/天	500mg	3.7元	888~1332元/月
		奥沙拉秦	口服	2~4g/天	250mg	2元	480~960元/月
		美沙拉秦	口服	2~4g/天	250mg	2元	480~961元/月
	激素	泼尼松	口服	每天0.75~1mg/kg	5mg	0.2元	54~72元/月
		布地奈德	雾化吸入	9mg/天	1mg	16元	4320元/月
	硫嘌呤类药物	硫唑嘌呤	口服	每天1.5~2.5mg/kg	50mg	0.8元	43.2~72元/月
		6-巯基嘌呤	口服	每天0.75~1.5mg/kg	50mg	0.6元	16.2~32.4元/月
	叶酸还原酶抑制剂	甲氨蝶呤	肌肉或皮下注射	25mg/周	50mg	156元	312元/月
	TNF- α 抑制剂	英夫利昔单抗	静脉滴注	5mg/kg，每6~8周一次	100mg	5160元 (谈判前)	7740元/月

来源：《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》，方正证券研究所

溃疡性结肠炎的患病人群约1.5万人，青壮年发病为主

- ❑ 溃疡性结肠炎（UC）是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病，病因未明，暂无法治愈。UC的发病率在逐渐上升，中国的患病率略高于1/10万人，患病人群约1.5万人，以20~40岁青壮年多见，无性别差异。
- ❑ 氨基水杨酸制剂是治疗轻、中度UC的主要药物，重度UC的首选治疗是静脉用糖皮质激素。当激素和其他免疫抑制剂治疗无效或激素依赖或不能耐受上述药物治疗。抗TNF- α 单克隆抗体用于激素和免疫抑制剂治疗无效或激素依赖者或不能耐受上述药物治疗者。

外科治疗：

大多数UC患者经药物治疗后病情得到有效控制，但仍有23%~45%的患者需要手术干预

细胞治疗：

主要有白细胞分离法（日本应用较广泛）和干细胞治疗（造血及脐带血干细胞移植）

粪便菌群移植：

从健康个体中提取粪便悬浮液导入另一个体胃肠道,以达到治疗某种疾病的目的

药物治疗

疾病类型	药物类型	治疗方案	给药方式	用药方案	规格	单价	治疗费用
溃疡性结肠炎	氨基酸水杨酸类	柳氮磺吡啶	口服	3~4g/天	250mg	0.24元	86.4~115.2元/月
		奥沙拉秦	口服	2g/天	250mg	2元	480元/月
		美沙拉秦	口服	2~4g/天	250mg	2元	480~960元/月
	糖皮质激素	布地奈德	雾化吸入	9mg/天	1mg	16元	4320元/月
	免疫抑制剂	硫唑嘌呤	口服	每天1.5-2.5mg/kg	50mg	0.8元	43.2~72元/月
		6-巯基嘌呤	口服	每天0.75-1.5mg/kg	50mg	0.6元	16.2~32.4元/月
		环孢素A	口服	每天2-4 mg/kg	25mg	5.2元	748.8~1497.6元/月
		他克莫司	口服	每天0.1-0.2mg/kg	1mg	15.4元	2772~5544元/月
	TNF- α 抑制剂	英夫利西单抗	静脉滴注	5mg/kg, 每6~8周一次	100mg	5160元 (谈判前)	7740元/月
	其他生物制剂	巴利昔单抗	静脉推/滴注	20mg/次, 每周两次	20mg	8131元	6.5万元/月

来源：《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》，《溃疡性结肠炎治疗的现代观点》，方正证券研究所

国内阿达木单抗生物类似药在研产品较多，君实为第5家报产

- 阿达木单抗生物类似药在研产品较多，竞争激烈，百奥泰、海正药业分别于2019年11月和12月获批，君实生物的阿达木单抗生物类似药已成为第5家报产的产品，预计2020年有望获批。
- 原研阿达木单抗在国内已经获批类风湿性关节炎、强制性脊柱炎和斑块型银屑病3个适应症，另有3个新适应症已报产。国产生物类似药获批上市后，预计能够适应症外推，拥有大多数或所有原研产品的适应症。

国内阿达木单抗生物类似药研发进展

企业名称	通用名	进度	最新状态开始时间
百奥泰	重组人抗TNF- α 单克隆抗体注射液	已获批	2019/11/7
海正药业	重组抗肿瘤坏死因子-a全人源单克隆抗体注射液	已获批	2019/12/10
信达生物	重组人抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体注射液	已报产	2018/11/15
复星医药（复宏汉霖）	重组抗TNF α 全人单克隆抗体注射液	已报产	2019/1/28
君实生物	重组人源抗TNF- α 单克隆抗体注射液	已报产	2019/11/13
神州细胞工程	重组全人源抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体注射液	临床III期	2019/1/29
通化东宝	阿达木单抗注射液	临床III期	2019/2/26
华兰生物	重组抗人肿瘤坏死因子(TNF α)单抗注射液	临床I期	2017/2/13
华海药业（华奥泰）	重组全人源抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体注射液	临床I期	2018/9/21
正大天晴	阿达木单抗注射液	临床I期	2018/10/19
绿竹生物	抗人肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体注射液	临床I期	2018/11/13
步长制药/丹红制药	重组抗肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）全人源单克隆抗体注射液	临床I期	2019/1/21
国药一致（万乐药业）	重组人源化抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体注射液	临床批件	2016/5/3
迈博太科	重组抗TNF α 全人源单克隆抗体注射液	临床批件	2016/6/27
华北制药	重组人源抗人肿瘤坏死因子(TNF- α)单克隆抗体注射液	临床批件	2017/2/13
百泰生物	重组抗肿瘤坏死因子- α 全人源单克隆抗体注射液	临床批件	2017/2/13
赛乐敏	重组人TNF α 单克隆抗体注射液	临床批件	2017/12/21
安徽未名达木	重组抗TNF α 全人源单克隆抗体注射液	临床批件	2018/10/29
康宁杰瑞	重组人抗TNF- α 单克隆抗体注射液	临床批件	2018/10/8
东阳光药	重组抗TNF- α 全人源单克隆抗体注射液	临床批件	2019/1/21

君实阿达木单抗生物类似药UBP1211国内市场rNPV估值约10亿元

预计君实阿达木单抗生物类似药UBP1211于2020年底获批上市。结合各适应症适用人群规模、市场竞争格局、治疗时长、产品价格等因素，测算UBP1211将于2035年达到顶峰销售额9亿元。

核心假设：

定价：呈持续下降趋势，2035年顶峰销售额时，按出厂价口径，约600元/支，年用药金额1.56万元

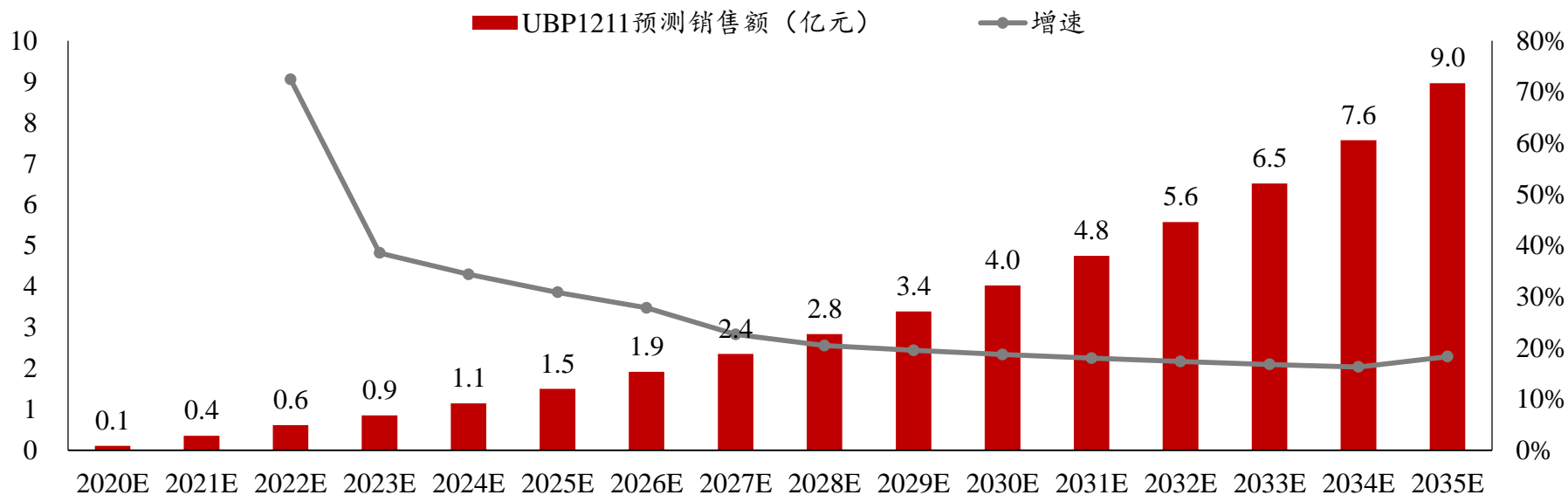
上市成功率：90%

FCFF margin：45%

WACC：8%

rNPV估值：20亿元（公司拥有50%权益，即10亿元）

君实阿达木单抗生物类似药UBP1211预测销售收入



来源：方正证券研究所

第六部分

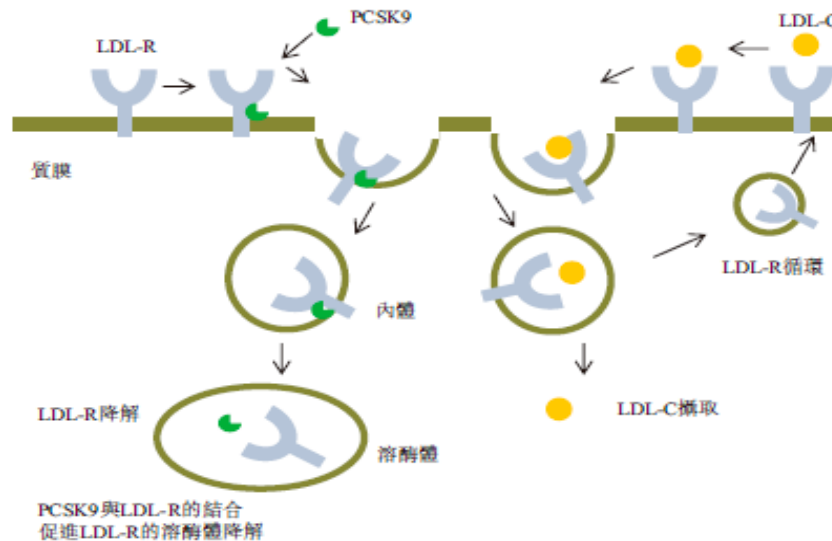
PCSK9单抗研发进度领先，高血脂症市场空间广阔

JS002（抗PCSK9单抗）：新型靶点降脂单抗

JS002是注射用重组人源化抗PCSK9单抗，用于降低血清胆固醇。临床前研究表明，JS002具有的特征：

（1）凭借高亲和性及新CDR结构，能识别更多种类的PCSK9；（2）其药代动力学参数与已上市的PCSK9抑制剂类似。公司已完成JS002治疗高胆固醇血症的安全性和耐受性的I期临床试验，目前以评估JS002多次给药治疗原发性高胆固醇血症的安全性、有效性的临床II期试验正在进行中。

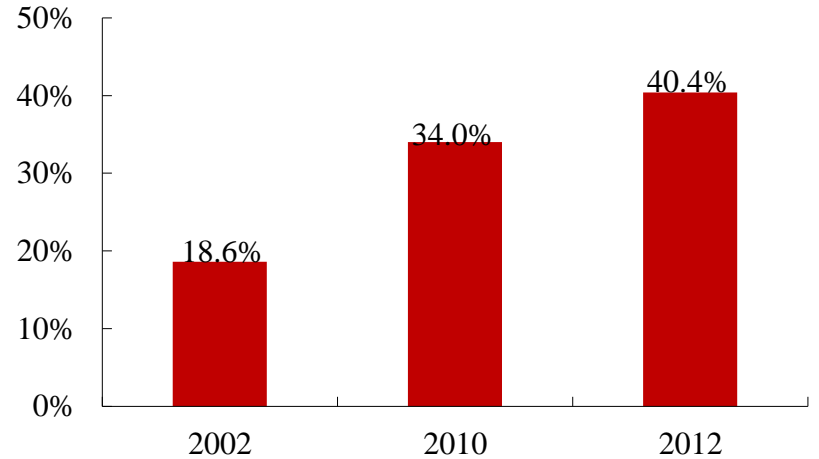
作用机理：PCSK9已成为一种被证实的降低血清胆固醇的治疗靶向，血清胆固醇为心血管疾病的主要危险因素。PCSK9在肝细胞表面结合LDL受体，阻止LDL-R循环并增强其于内体/溶酶体中的代谢。JS002可以与人体PCSK9以高亲和力结合，阻断PCSK9与细胞表面的LDL-R结合，减少LDL-R内吞，增强肝细胞对LDL-C的摄取，降低血液中LDL-C水平。



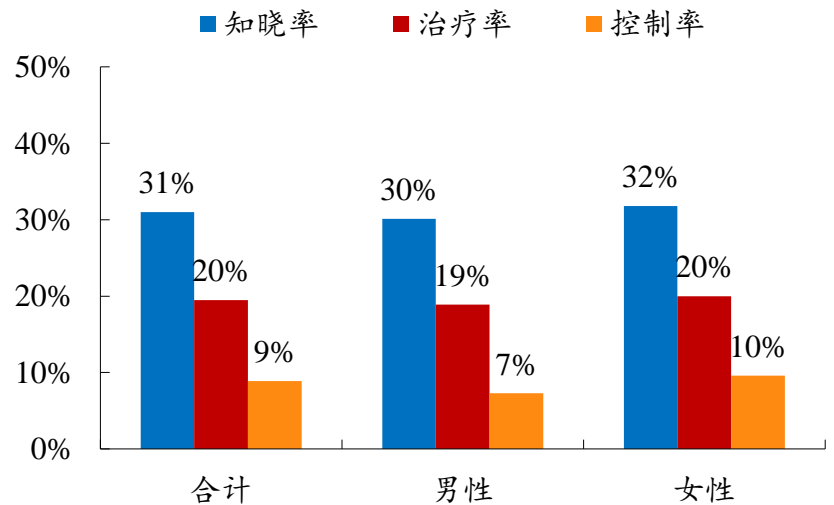
PCSK9抑制剂可用于他汀类治疗效果不佳的血脂异常患者，市场空间广阔

- ❑ PCSK9抑制剂被认为是继他汀类药物后的新一代降脂药物，用于降低心血管事件风险、原发性高血脂症（含杂合子型家族性高胆固醇血症）、纯合子型家族性高胆固醇血症。
- ❑ 中国成人血脂异常的患病率在大幅上升，根据《中国心血管病报告2018》显示，2012年我国成人血脂异常患病率已经达到40.4%。
- ❑ 我国成人血脂异常知晓率、治疗率与控制率还有很大提升空间。PCSK9抑制剂主要目标人群是已进行降脂治疗，但控制不佳的病人，即治疗率减去控制率的部分，约为成人血脂异常患病人群的11%。短期来看，PCSK9抑制剂能够满足血脂异常控制不佳人群未满足的临床需求，长期来看，能够随着血脂异常知晓率和治疗率的提升，进一步打开市场空间。

三次全国调查的成人血脂异常患病率



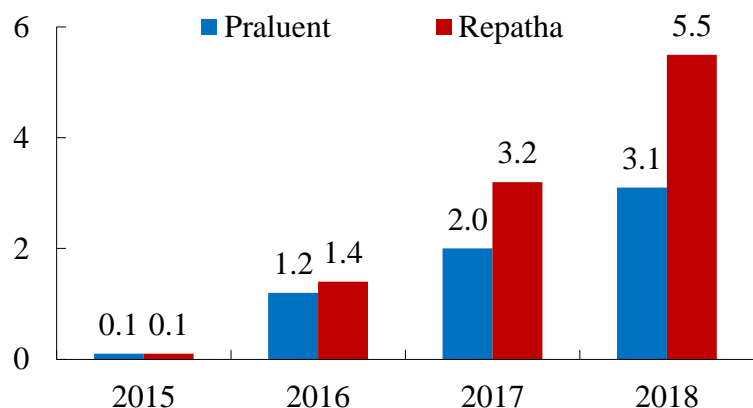
我国成人血脂异常知晓率、治疗率与控制率



来源：《中国心血管病报告2018》，方正证券研究所

全球已上市两款PCSK9靶点药物，正在逐渐打开市场空间

已上市PCSK9抑制剂的全球销售额（亿美元）



两款已上市PCSK9抑制剂对比

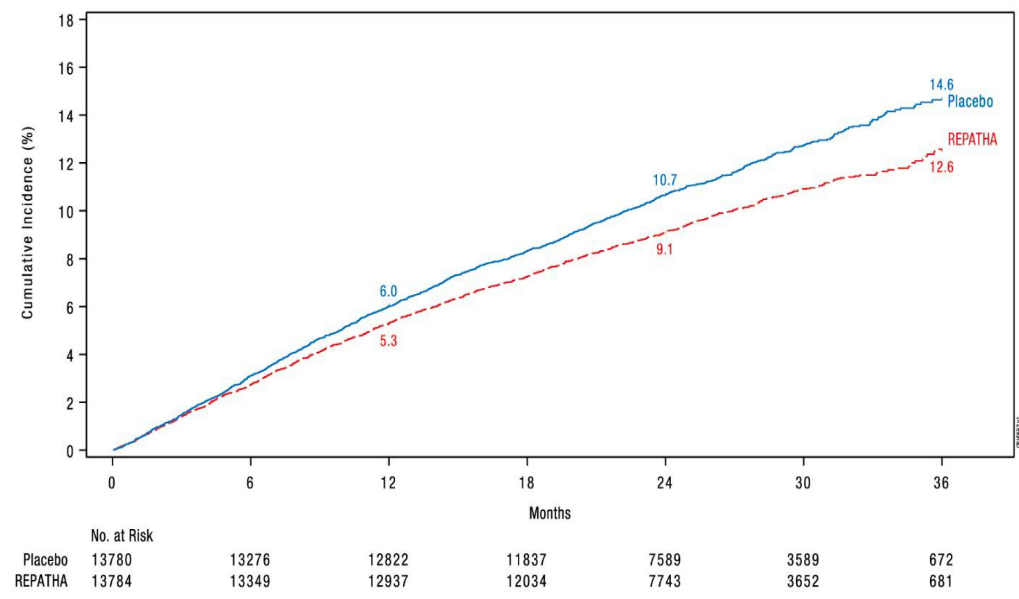
	阿利珠单抗 (Praluent)	依洛尤单抗 (Repatha)
厂家	赛诺菲/再生元	安进
获批时间	2015/07/24	2015/08/27
已获批适应症	1.降低心血管事件风险 2.原发性高脂血症（含杂合子家族性高胆固醇血症）	1.降低心血管事件风险 2.原发性高脂血症（含杂合子家族性高胆固醇血症） 3.纯合子家族性高胆固醇血症
美国零售价	227美元/75mg	233.7美元/140mg
用量	75mg两周一次	140mg两周一次
年用药金额	5906美元	6076美元

- 目前全球已上市两款PCSK9靶点药物，赛诺菲和再生元联合研发的阿利珠单抗（Alirocumab, Praluent）以及安进的依洛尤单抗（Evolocumab, Repatha）均于2015年分获FDA和EMA批准上市。
- 2018年，Praluent和Repatha销售额分别为3.1亿美元和5.5亿美元，较此前他汀类药物百亿美元以上的销售规模有较大差距，最主要的原因是此前两款产品定价约14000美元一年，患者在医保外仍需自付的金额较高，对推广造成了困难。Praluent和Repatha分别于2018年3月和10月降价60%至6000美元/年左右的价格。由于PCSK9抑制剂降低心血管风险事件的获益明显，预计产品降价后将有助于逐渐打开空间。
- Praluent和Repatha都是注射剂，使用间隔为2周一次，加大剂量还可以每隔4周用药一次，相比于每日一次口服降脂药物，并不存在依从性方面的阻碍。

依洛尤单抗有效降低高血脂合并心脏疾病患者的心血管事件风险

- 依洛尤单抗降低心血管事件风险的临床III期试验中，共入组了27564例成人患者，被确诊患有心血管疾病；LDL-C（低密度脂蛋白胆固醇） $\geq 70\text{mg/dL}$ ，和/或接受高强度或中等强度他汀类药物治疗，但非HDL-C $\geq 100\text{mg/dL}$ 。
- 经过平均36月的治疗，临床试验达到了主要复合终点，试验组心血管事件的人时发病率为4.5，小于安慰剂组的5.2，Hazard Ratio为0.85（0.79, 0.92）。

主要复合终点的估计累积发生率



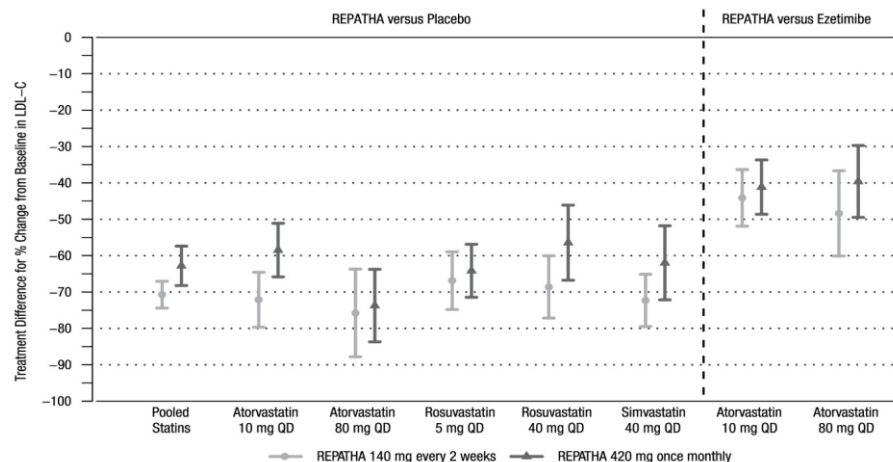
依洛尤单抗降低心血管事件风险的III期临床试验数据

项目	安慰剂		依洛尤单抗		依洛尤单抗 vs安慰剂 风险率 (95% CI)
	N = 13780 n (%)	人时发病率 (每100人年)	N = 13784 n (%)	人时发病率 (每100人年)	
主要复合终点	1563 (11.3)	5.2	1344 (9.8)	4.5	0.85 (0.79, 0.92)
次要复合终点	1013 (7.4)	3.4	816 (5.9)	2.7	0.80 (0.73, 0.88)

注：(1) 主要复合终点：心血管死亡、心肌梗死、卒中、不稳定性心绞痛住院或冠状动脉血管重建的首次发生时间
 (2) 次要复合终点：心血管死亡，心肌梗塞，中风的首次发生时间
 (3) 人时发病率 (person-time incidence rate)，又称发病密度。用观察人数乘以观察时间（观察人时）作为分母，分子为观察期内发病人数。

依洛尤单抗治疗12周后显著降低原发性高血脂症患者LDL-C约60%-70%

- 依洛尤单抗联合他汀类一线治疗原发性高血脂症的III期临床试验中，入组了1896名高血脂患者，分别接受Repatha，安慰剂或依折麦布作为每日剂量他汀类药物的附加疗法。
- 经过12周治疗以后，Repatha组较基线下降59%~63%，相比于安慰剂组，多降低63%~71%；相比于依折麦布，多降低41%~45%。



依洛尤单抗治疗原发性高血脂症的III期临床试验数据

分组		LDL-C	Non-HDL-C	Apo B (载脂蛋白-B)	总胆固醇
每两周一次	依洛尤单抗140mg (n = 555) vs. 安慰剂 (n = 281)	-63 vs. 8	-53 vs. 6	-49 vs. 5	-36 vs. 4
	与安慰剂的平均差异 (95% CI)	-71 (-74, -67)	-59 (-62, -55)	-55 (-58, -52)	-40 (-43, -38)
每月一次	依洛尤单抗420mg (n = 562) vs. 安慰剂 (n = 277)	-59 vs. 4	-50 vs. 5	-46 vs. 3	-34 vs. 2
	与安慰剂的平均差异 (95% CI)	-63 (-68, -57)	-54 (-58, -50)	-50 (-53, -47)	-36 (-39, -33)
每两周一次	依洛尤单抗140mg (n = 219) vs. 依折麦布10mg (n = 112)	-63 vs. -17	-52 vs. -16	-49 vs. -14	-36 vs. -12
	与依折麦布的平均差异 (95% CI)	-45 (-52, -39)	-36 (-41, -31)	-35 (-40, -31)	-24 (-28, -20)
每月一次	依洛尤单抗140mg (n = 219) vs. 依折麦布10mg (n = 112)	-59 vs. -19	-50 vs. -16	-46 vs. -11	-34 vs. -12
	与依折麦布的平均差异 (95% CI)	-41 (-47, -35)	-35 (-40, -29)	-34 (-39, -30)	-22 (-26, -19)

注：(1) 主要终点指标为LDL-C相对基线变化的百分比（首次及末次给药后12周）及不良事件、实验室检查、生命体征和心电图
 (2) 背景他汀类药物：阿托伐他汀10 mg或80 mg；瑞舒伐他汀5 mg或40 mg；辛伐他汀40 mg

来源：产品说明书，方正证券研究所

依洛尤单抗显著降低纯合子家族性高胆固醇症患者LDL-C 30%

- 依洛尤单抗单药治疗纯合子家族性高胆固醇症的III期临床试验中，总共入组了49名患有纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH）的患者（未进行体外血脂分离）。
- 患者分别接受420mg的REPATHA或安慰剂联合他汀类或依折麦布。经过12周治疗后，安慰剂组相比于基线平均升高LDL-C 9%，Repatha组平均降低LDL-C 22%，两组之间的差异为-31%（95%CI: -44%，-18%； $p<0.0001$ ）。

依洛尤单抗治疗纯合子家族性高胆固醇症的III期临床试验数据

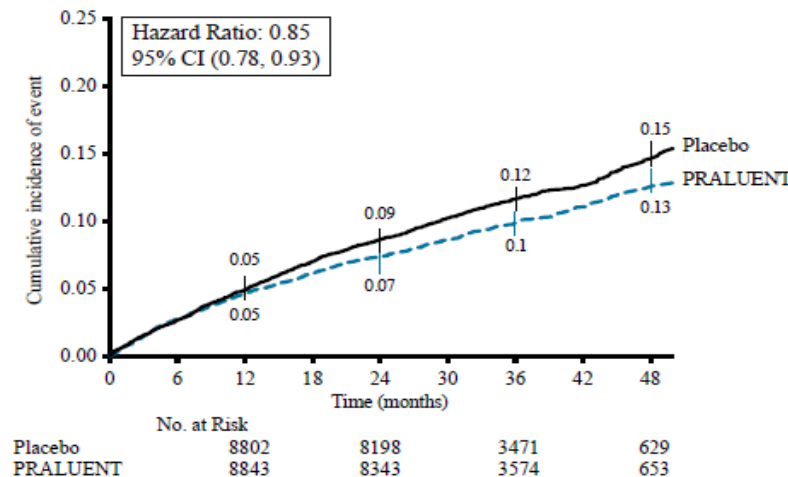
分组	LDL-C	Non-HDL-C	Apo B (载脂蛋白-B)	总胆固醇
安慰剂给药每月一次 (n = 16)	9	8	4	8
依洛尤单抗给药每月一次420mg (n = 33)	-22	-20	-17	-17
与安慰剂的平均差异 (95% CI)	-31 (-44, -18)	-28 (-41, -16)	-21 (-33, -9)	-25 (-36, -14)

注：主要终点指标为LDL-C相对于基线变化的百分比（首次及末次给药后12周）及治疗后发生的不良事件、以及实验室检查、生命体征和心电图（首次及末次给药后12周）

阿利珠单抗有效降低急性冠状动脉综合症患者的心血管事件风险

- 阿利珠单抗降低心血管事件风险的临床III期试验中，共入组了18924名成年患者入组，患者在随机分配前的4至52周出现过急性冠状动脉综合症（ACS），并接受过他汀类药物治疗。
- 经过平均33个月的治疗，临床试验达到了主要复合终点，试验组心血管事件的人时发病率为3.5，小于安慰剂组的4.2，Hazard Ratio为0.85（0.78, 0.93）。

主要复合终点的累积发生率



阿利珠单抗预防心血管疾病的III期临床试验数据

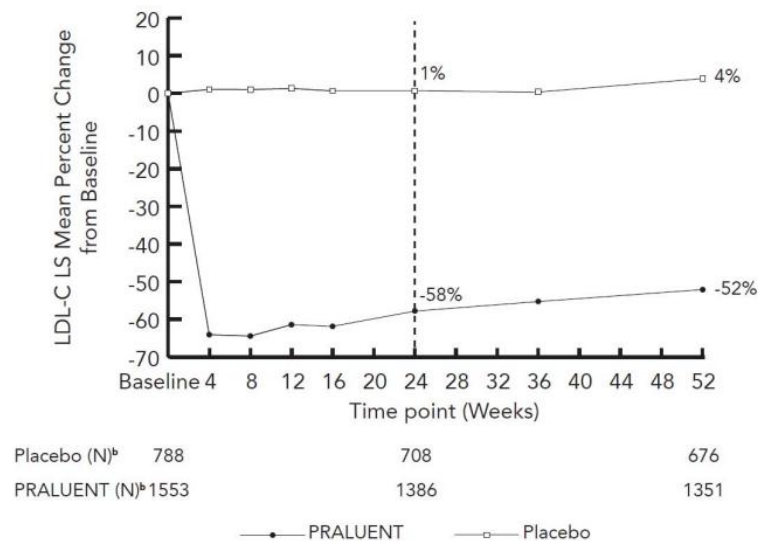
终点	阿利珠单抗 N=9462		安慰剂 N=9462		风险率 (95% CI)
	n (%)	人时发病率 (每100人年) (95% CI)	n (%)	人时发病率 (每100人年) (95% CI)	
主要复合终点	903 (9.5%)	3.5 (3.3 to 3.8)	1052 (11.1%)	4.2 (3.9 to 4.4)	0.85 (0.78, 0.93)
主要复合终点的构成					
冠心病死亡	205 (2.2%)	0.8 (0.7 to 0.9)	222 (2.3%)	0.8 (0.7 to 0.9)	0.92 (0.76, 1.11)
非致命性心肌梗死	626 (6.6%)	2.4 (2.2 to 2.6)	722 (7.6%)	2.8 (2.6 to 3.0)	0.86 (0.77, 0.96)
致命性和非致命性缺血性卒中	111 (1.2%)	0.4 (0.3 to 0.5)	152 (1.6%)	0.6 (0.5 to 0.7)	0.73 (0.57, 0.93)
需要住院治疗的不稳定性心绞痛	37 (0.4%)	0.1 (0.1 to 0.2)	60 (0.6%)	0.2 (0.2 to 0.3)	0.61 (0.41, 0.92)

注：（1）主要复合终点：冠心病死亡、非致命性心肌梗死、致命性和非致命性缺血性卒中或需要住院治疗的不稳定性心绞痛的首次发生时间

（2）主要复合终点的构成：任何时候特定事件的首次发生时间；患者可能经历一次以上事件

阿利珠单抗治疗24周后显著降低原发性高血脂症患者LDL-C约60%，且安全性良好

- 阿利珠单抗单药治疗原发性高血脂症的III期临床试验中，总共入组了2341名患者，1553名患者接受Praluent 150mg每两周一次治疗，788名患者使用安慰剂。所有患者均服用最大耐受剂量的他汀类药物治疗，仍需进一步降脂。
- 经过24个月的治疗后，Praluent组较基线下降58%，相比于安慰剂，多降低59%，疗效显著。治疗52周后，Praluent组较基线下降52%，相比于安慰剂，多降低56%。



阿利珠单抗治疗原发性高血脂症的III期临床试验数据

项目	LDL-C	Non-HDL-C	Apo B (载脂蛋白-B)	总胆固醇
Week 24 (相对于基线的平均变化百分比)				
安慰剂	7	5	7	2
阿利珠单抗 (150 mg)	-47	-30	-42	-40
与安慰剂的差异 (LS Mean) (95% CI)	-54 (-59, -50)	-36 (-39, -33)	-49 (-53, -45)	-42 (-45, -39)

注：(1) 主要终点指标为LDL-C相对于基线变化的百分比（首次及末次给药后24周）及治疗后发生的不良事件、以及实验室检查、生命体征和心电图（首次及末次给药后24周）

依洛尤单抗为目前国内唯一获批的PCSK9单抗，君实PCSK9单抗领先进入临床II期，覆盖适应症较广

- 国内市场上，安进的依洛尤单抗（瑞百安）于2018年7月31日成为首个上市的PCSK9抑制剂，目前已获批三个适应症。依洛尤单抗国内定价1298元/支，约为目前美国定价的80%。赛诺菲的阿利珠单抗也已于2018年12月提交上市申请。
- 国产产品中，君实生物和信达生物的PCSK9单抗相继在2019年初启动临床II期试验，君实的产品覆盖了依洛尤单抗海外已经获批的三个适应症。恒瑞、康方同样进度较快紧随其后。

通用名	依洛尤单抗
厂家	安进
适应症	1. 成人或12岁以上青少年纯合子型家族性高胆固醇血症 2. 治疗成人动脉粥样硬化性心血管疾病，以降低心肌梗死、卒中以及冠脉血运重建的风险 3. 成人原发性高胆固醇血症（包括杂合子型家族性高胆固醇血症）和混合型血脂异常患者
治疗方式	皮下注射
治疗间隔	每两周一次
国内单价	1298元
年治疗费用	33,748元/年

厂家	通用名	进展	适应症			开始时间
			原发性高脂血症	纯合子型家族性高胆固醇血症	降低成人心血管疾病患者心血管风险	
赛诺菲	重组人源化抗PCSK9单克隆抗体注射液	已报产	√		√	2018/12/6
君实	重组人源化抗PCSK9单克隆抗体注射液	临床II期	√	√	√	2019/1/30
信达	重组全人源抗前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (PCSK-9) 单克隆抗体注射液	临床II/III期		√		2019/7/31
		临床II期	√			2019/2/2
恒瑞	注射用SHR-1209	临床II期	√			2019/5/16
康方	AK102注射液	临床II期		√		2019/3/19
		临床II期	√			2019/10/12
天广实	重组全人源单克隆抗体MIL86注射液	临床I期	√	√	√	2019/7/3

来源：CDE，产品说明书，方正证券研究所

君实PCSK9单抗（JS002）国内市场rNPV估值约31亿元

预计JS002于2022年获批上市。结合高血脂人群规模、市场竞争格局、产品价格等因素，测算将于2039年达到顶峰销售额16.6亿元。

核心假设：

定价：按出厂价口径，上市时为700元/支，2039年顶峰销售额时，约300元/支，年用药金额7800元

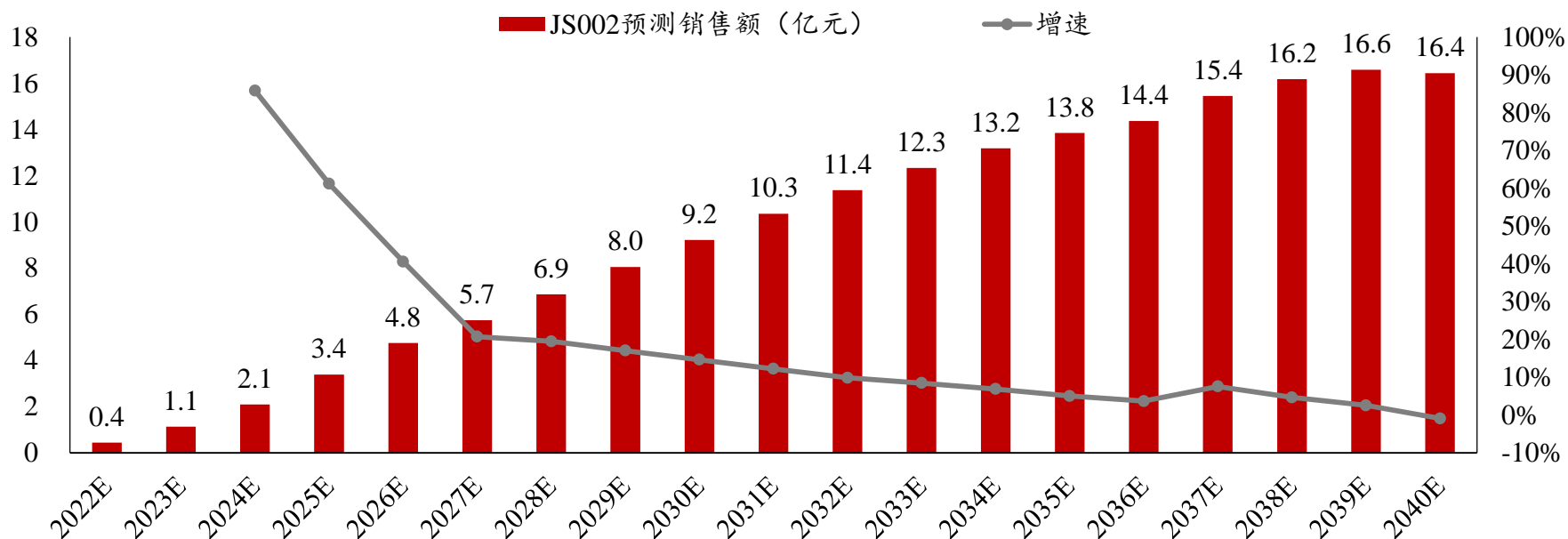
上市成功率：70%

FCFF margin：45%

WACC：8%

rNPV估值：31亿元

君实PCSK9单抗JS002预测销售收入



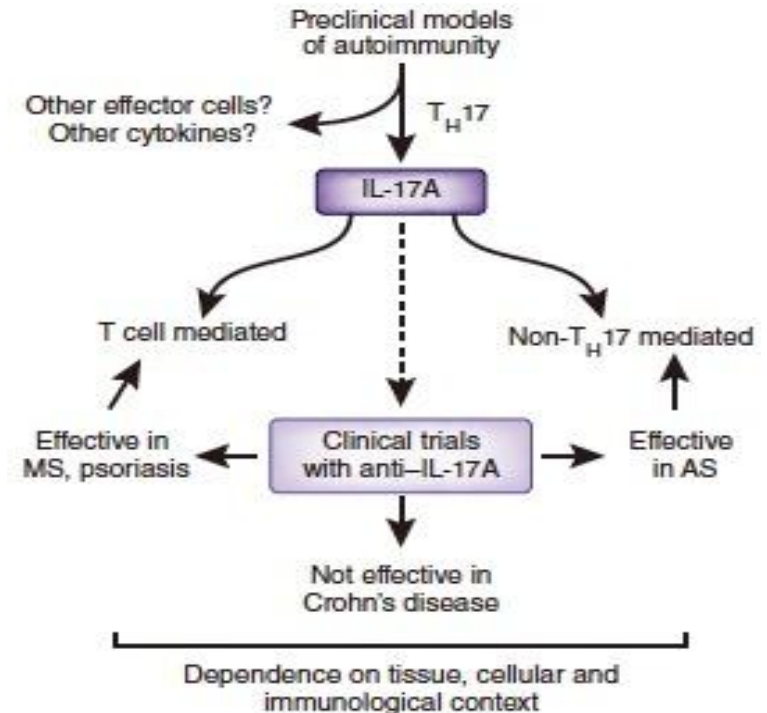
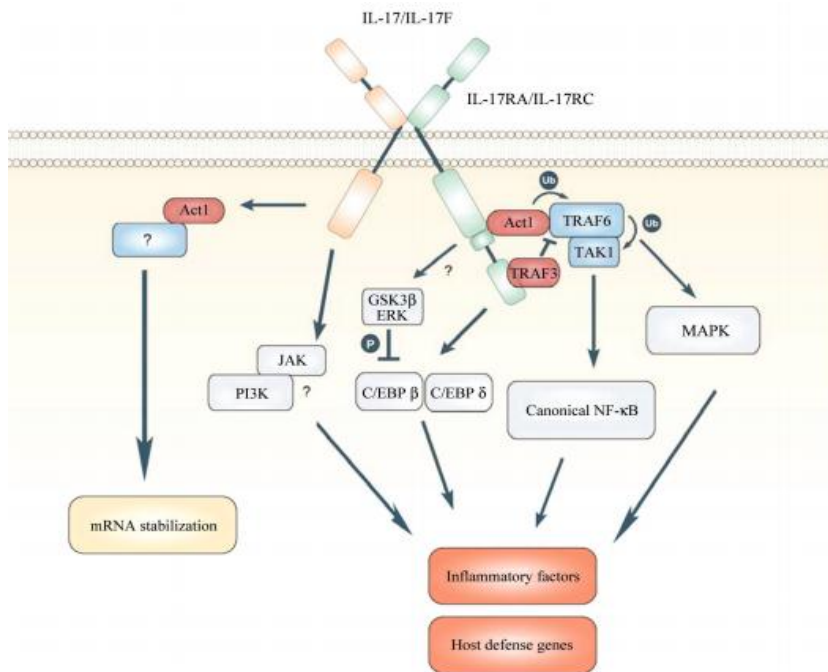
第七部分

后续重磅产品将持续推动君实生物快速发展

JS005（抗IL-17A单抗）：自身免疫性疾病的全新作用靶点

JS005是君实自主研发的具有自主知识产权的重组人源化抗IL-17A单克隆抗体，主要用于银屑病、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的治疗。JS005于2019年8月获得临床批件，已进入临床I期试验。

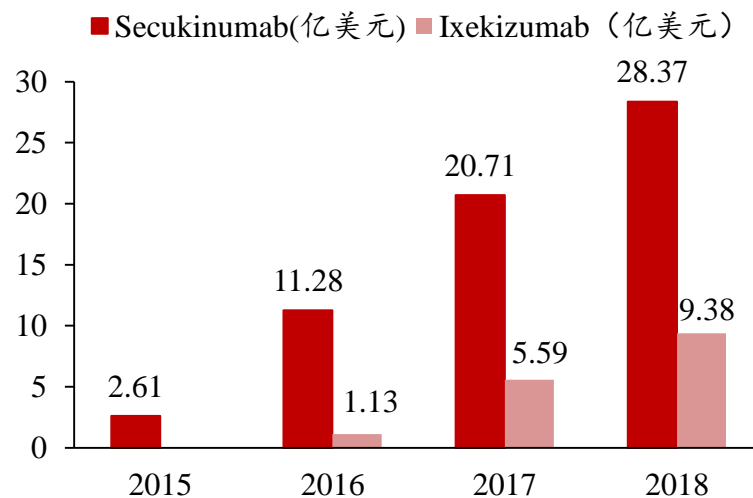
作用机理：IL-17是T细胞诱导的炎症反应的早期启动因子，通过促进炎症细胞因子的释放来放大炎症反应。IL-17抑制剂在TNF抑制剂难治的银屑病患者体内仍能够发挥疗效。已发现的6个IL-17细胞因子家族成员中，IL-17A,IL-17E和IL-17F是重要的促炎症细胞因子。IL-17A抑制剂可以选择性结合并中和IL-17A，且阻断IL-17A同源二聚体和异二聚体与IL-17R的结合，从而抑制该途径下游的促炎症作用。



全球已获批三款IL-17抑制剂，司库奇尤单抗和依奇珠单抗自上市以来销售额快速攀升

- 司库奇尤单抗是全球首个获批上市的IL-17A抑制剂，2018年销售额为28.3亿美元。依奇珠单抗的销量同样逐年快速攀升。布罗达单抗是最近一个上市IL-17抑制剂，能够与IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-17A/F二聚体和IL-25结合，多于早前上市的两款仅与IL-17A结合的产品。
- IL-17抑制剂治疗12周后，能够使约80%斑块状银屑病患者PASI（银屑病面积及严重程度指数）改善超过75%，60%~70%患者改善超过90%，约30%患者改善达到100%，疗效十分显著。

司库奇尤单抗和依奇珠单抗全球销售额



厂商	通用名	商品名	适应症	规格	单价(美国)	用法用量	年用药费用(美国)	上市时间(FDA)
诺华	Secukinumab (司库奇尤单抗)	Cosentyx	斑块状银屑病 银屑病性关节炎 强直性脊柱炎	150mg/支	\$5,136	初始300mg, 前4周每周一次, 此后每4周一次。根据体重调节使用量, 60kg以下的患者可考虑每次150mg的用量。	60kg以上: 15.4万美元 60kg以下: 7.7万美元	2015.1.21
礼来	Ixekizumab (依奇珠单抗)	Taltz	斑块状银屑病 银屑病性关节炎 强直性脊柱炎	80mg/支	\$5,643	初始160 mg, 第2~12周用药期间, 每隔2周注射80mg, 12周以后每4周注射80 mg。	9.6万美元	2016.3.22
Valeant	Brodalumab (布罗达单抗)	Siliq	斑块状银屑病	210mg/支	\$2,313	初始210mg, 每周一次, 注射两次后给药频率为每两周一次	6.2万美元	2017.2.15

来源：公司公告，GoodRX，FDA，方正证券研究所

国内IL17抑制剂市场刚刚起步，预计短期内将主要用于TNF α 疗效不佳患者的治疗，君实JS005研发进度靠前

- 国内市场上，司库奇尤单抗和依奇珠单抗分别于2019年4月和9月获批上市，适应症都为中度至重度斑块状银屑病的成年患者。两者的年用药费用都在10万元上下，相比于进入医保的阿达木单抗等产品价格更高，预计短期内将主要用于TNF α 抑制剂疗效不佳患者的治疗。
- 国产产品中，目前已有四款IL-17抑制剂进入临床试验阶段，恒瑞进度领先。智翔金泰、三生国健和君实生物都于2019年下半年启动临床I期试验。预计国产产品上市后，将提高药物可及性，在价格与阿达木单抗相当的情况下，有望凭借疗效略有优势抢占更大的市场份额。

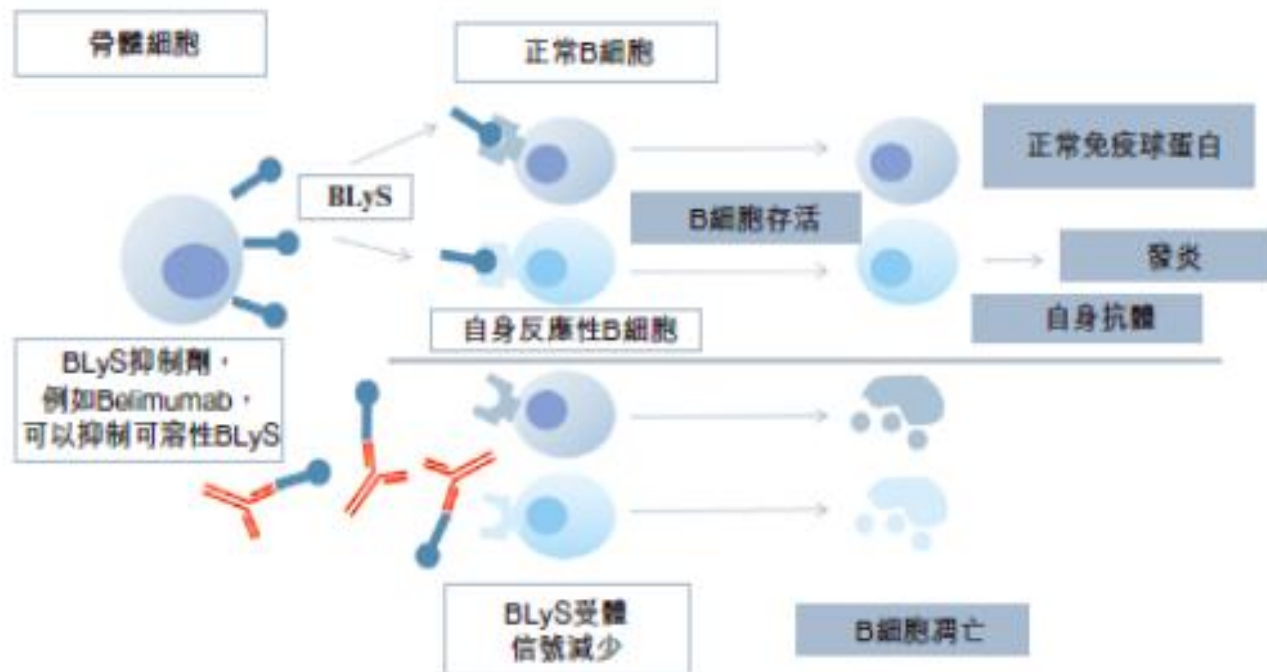
通用名	司库奇尤单抗	依奇珠单抗
厂家	诺华	礼来
国内获批时间	2019年4月	2019年9月
适应症	符合系统治疗或光疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成年患者	
规格	150mg/支	80mg/支
国内单价	2998元	6296元
用法用量	每次300mg，分别 在第0, 1, 2, 3、4 周每周一次，随后 维持该剂量每月给 药一次	初始160 mg，第 2~12周，每隔2周 注射80mg，12周以 后每4周注射80 mg。
年用药费用	9.6万元	10.7万元

厂家	通用名	进展	适应症		开始时间
			成人中重度斑块型 银屑病	中轴型脊柱关节炎	
恒瑞	SHR-1314注射液	临床II期	√		2019/10/8
		临床I期		√	2018/4/4
智翔金泰	GR1501注射液	临床I期	√		2019/8/30
三生国健	重组抗IL-17A人源化单克隆抗体注射液	临床I期	√		2019/9/26
君实生物	重组人源化抗IL-17A单克隆抗体注射液 (JS005)	临床I期	√		2019/12/10

UBP1213（抗BLyS单抗）：首个并且是唯一一个由中国公司研发并获得NMPA的IND批准的抗BLyS抗体

UBP1213是一种重组人源化抗BLyS单克隆抗体注射液，将用于治疗系统性红斑狼疮（SLE）和其他自身免疫性疾病。临床前研究显示，UBP1213具有的特征：（1）UBP1213与BLyS的解离速率慢，亲和力强；（2）UBP1213抑制可溶性BLyS与BR3-Fc结合的能力强；（3）高度安全性。公司从华鑫康源受让“人源化 BlyS 抗体”的阶段成果，于2016年10月取得CDA的IND批准，目前UBP1213已进入SLE的临床I期试验。

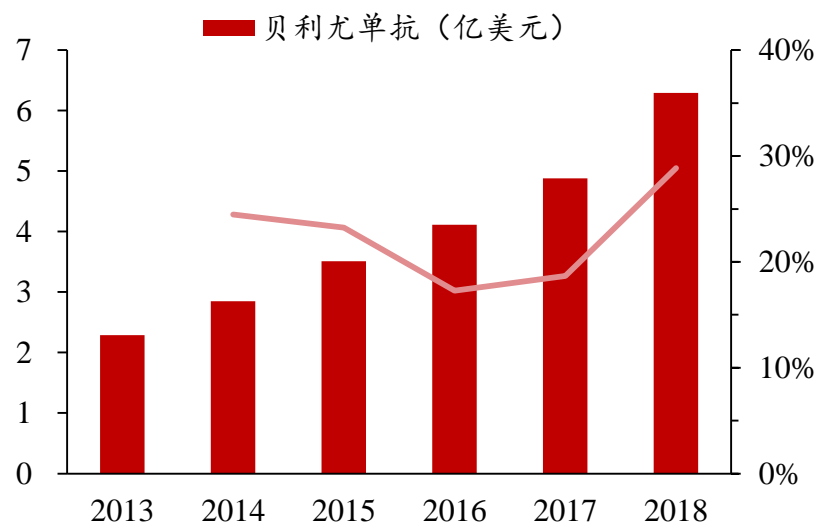
作用机理：BLyS由巨噬细胞、嗜中性粒细胞及单核细胞产生。B细胞依靠其存活。过量的BLyS诱导异常高的自身反应B细胞的存活及B细胞变异为产生抗体的浆细胞，引起SLE和其他自身免疫性疾病。



贝利尤单抗：60年来FDA所批准的首个治疗系统性红斑狼疮的新药

- UBP1213的同靶点产品是贝利尤单抗，是目前唯一上市的BLyS单抗，于2011年分别被FDA和EMA批准上市，用于治疗自身抗体阳性的成人系统性红斑狼疮（SLE）患者。2019年7月，在中国获批上市。自上市以来，贝利尤单抗的全球销售额一直保持稳步增长，2018年达到6.3亿美元。
- 贝利尤单抗10mg/kg联合标准疗法经过52周治疗后，SLE患者病情明显好转的比例在另一个临床试验中分别达到43%和58%，相比于安慰剂+标准疗法的34%和44%，疗效具有显著性优势，且不明显增加不良反应。

贝利尤单抗的全球销售额（亿美元）



终点	Trial 2			Trial 3		
	安慰剂+标准疗法 (n = 275)	贝利尤单抗 1mg/kg + 标准 疗法 (n = 271)	贝利尤单抗 10mg/kg + 标 准疗法 (n = 273)	安慰剂+标准 疗法 (n = 287)	贝利尤单抗 1mg/kg + 标准 疗法 (n = 288)	贝利尤单抗 10mg/kg + 标 准疗法 (n = 290)
SLE反应者指数-4 (SRI-4)	34%	41% (P=0.104)	43% (P=0.021)	44%	51% (P=0.013)	58% (P < 0.001)
Odds Ratio (95% CI) vs. 安慰剂		1.3 (0.9, 1.9)	1.5 (1.1, 2.2)		1.6 (1.1, 2.2)	1.8 (1.3, 2.6)

注：主要终点为SLE反应者指数-4（SRI-4）：SELENA-SLEDAI分数下降4分及以上，无新增British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A器官区域分数或2个新增BILAG B器官区域分数，Physician’s Global Assessment (PGA)分数没有出现0.3分以上增加

来源：产品说明书，公司公告，方正证券研究所

红斑狼疮市场空间大，存在广阔未满足临床需求，竞争格局也较好

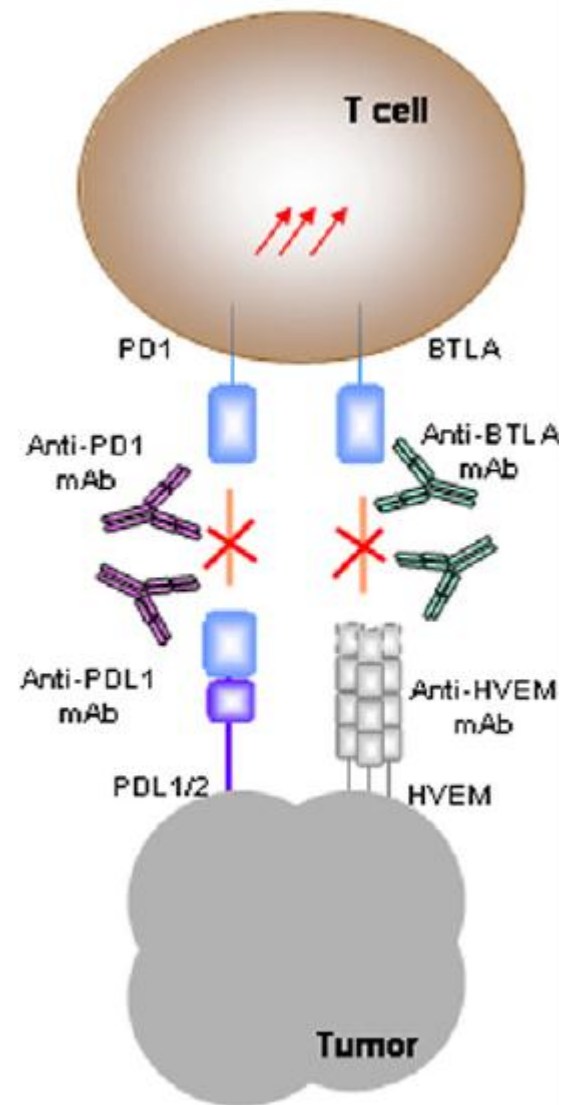
- 根据《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南2010年》的数据，我国系统性红斑狼疮（SLE）的患病率为70/10万人，女性的患病率更高达113/10万人，全国患病人群约为100万人。
- 轻度SLE治疗主要使用非甾体抗炎药、抗疟药、沙利度胺和小剂量激素等；中度SLE治疗主要使用激素、免疫抑制剂（甲氨蝶呤、硫唑嘌呤）；重度SLE治疗主要使用激素、环磷酰胺、霉酚酸酯、环孢素。目前SLE常规治疗对疗效一般，且重度SLE患者用药不良反应较严重，贝利尤单抗为广大患者带来了新的希望。
- 国内市场上，贝利尤单抗获批不久，国内市场定价1976元/支（120mg），剂量为10mg/kg，前3次每2周给药一次，随后每4周给药一次，即60kg体重下，年用药费用约13.8万元。
- 荣昌生物的BLyS/ APRIL双特异性抗体在完成临床II期试验后已提交上市申请，君实生物的BLyS单抗已进入临床I期试验，竞争格局较好。

厂商	药物名称	靶点	临床进展	开始时间
荣昌生物	重组人B淋巴细胞刺激因子受体-抗体融合蛋白（RCT-18，泰它西普）	BLyS/ APRIL	提交上市申请 临床II期已完成	2019/11/13
君实生物	重组人源化抗BLyS单克隆抗体注射液（UBP-1213）	BLyS	临床I期	
昆药集团	双氢青蒿素（DQHS）		临床II期	2017/12/28

来源：《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南2010年》，产品说明书，CDE，方正证券研究所

JS004（抗BTLA单抗）：自主研发的全球首个获FDA临床试验批准的BTLA抗体

- 抗BTLA单抗JS004是公司First-in-class的肿瘤免疫创新药产品，是国内为数不多的源头创新产品。目前正在美国进行临床Ib期试验，国内的临床试验申请已获受理。
- BTLA（B and T lymphocyte attenuator，B和T淋巴细胞衰减蛋白）是表达于活化T、B淋巴细胞的一个重要的免疫检查点分子，PD-1和CTLA-4等具有类似的结构和相近的细胞内的信号传导机制。在正常生理情况下，BTLA与其配体HVEM结合后，可以抑制体内淋巴细胞的过度活化，防止免疫系统对自身的损伤。而在肺癌、黑色素瘤和淋巴瘤等肿瘤细胞通过高表达HVEM，与肿瘤特异的杀伤性淋巴细胞表达的BTLA结合后，可抑制淋巴细胞的免疫功能。
- JS004拟用于晚期不可切除或转移性实体瘤（包括淋巴瘤）的治疗。临床前研究表明，在BTLA人源化小鼠的肿瘤模型里减轻肿瘤负荷并提高存活率。JS004也具备与特瑞普利单抗联用的潜质，开启免疫组合疗法的新大门。



第八部分

盈利预测&估值

预计特瑞普利单抗快速放量，后续产品陆续上市，公司收入将持续快速增长

- 预计特瑞普利单抗新适应症陆续获批，产品渗透率不断提升，销售额将保持快速增长。
- 公司后续产品UBP1211和JS002分别于2020年和2022年上市，增添新的业绩增长点。
- 我们认为，公司2019年收入约为7.23亿元，2024年预计将达到41.57亿元，5年CAGR约为42%，公司研发投入大，预计短期内无法盈利，有望在2022年或2023年首次实现全年盈利。

	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E
特瑞普利单抗销售额（百万元）	723.36	1137.77	1580.97	2304.38	2987.17	3684.14
UBP1211（阿达木单抗）销售额（百万元）		10.70	41.34	76.04	120.89	172.79
JS002（PCSK9单抗）销售额（百万元）				63.45	161.53	300.15
收入（百万元）	723.36	1,148.47	1,622.32	2,443.87	3,269.58	4,157.08
YOY（%）		58.77	41.26	50.64	33.79	27.14

公司估值：合计278亿元，对应公司股价35.5元，即39.4港元

- 公司2019年估值278亿元：1) 根据rNPV模型测算，我们分别给与特瑞普利单抗、UBP1211和JS002三款产品190亿元、10亿元和31亿元估值，合计231亿元；2) 公司具备源头创新能力的研发平台和其他17款在研产品共30亿元估值；3) 现金17亿元。对应公司股价35.5元，即39.4港元。

	估值	依据
特瑞普利单抗	190亿元	rNPV，已上市，预计2029年顶峰销售额50.8亿元
UBP1211 (阿达木单抗生物类似药)	10亿元	rNPV，公司拥有产品50%权益，已申报生产，预计2020年上市，2035年达到顶峰销售额9亿元
JS002 (PCSK9单抗)	31亿元	rNPV，正在临床II期试验，预计2022年获批上市，2039年达到顶峰销售额16.6亿元
公司研发平台及其他在研产品线	30亿元	公司拥有完善的抗体药物研发平台，具备持续产出领先抗体药物的能力，且公司是国内少数具备源头创新能力的新药企业，稀缺性较强。 公司另有17款在研产品，有多款潜在的重磅药物，肿瘤领域产品协同性较强，自身免疫疾病市场空间大
现金	17亿元	截止至2019年6月30日，公司拥有现金23亿元，公司目前仍在大力投入研发和产能建设，预计下半年合计减少现金6亿元
合计	278亿元	

公司财务预测表

盈利预测：

单位/百万	20181231	20191231E	20201231E	20211231E
营业总收入	0.93	723.36	1,147.40	1,618.18
(+/-)(%)	-18.64%	77347.54%	58.62%	41.03%
净利润	-716.41	-767.82	-603.95	-416.91
(+/-)(%)	123.29%	7.18%	-21.34%	-30.97%
EPS	-0.91	-0.98	-0.77	-0.53
P/E	-28.35	-26.45	-33.63	-48.71

现金流量表	20181231	20191231E	20201231E	20211231E
经营活动现金流				
净利润	-510.76	-576.75	-450.19	-351.83
折旧摊销	-716.41	-767.82	-603.95	-416.91
折旧摊销	30.21	47.57	65.67	83.04
少数股东权益	0.00	0.00	0.00	0.00
营运资金变动及其他	175.45	143.50	88.09	-17.97
投资活动现金流				
资本支出	-420.98	-529.16	-500.00	-500.00
其他投资	-557.37	-529.16	-500.00	-500.00
其他投资	136.39	0.00	0.00	0.00
筹资活动现金流				
借款增加	3,432.60	62.78	2,709.31	5.28
普通股增加	178.63	100.00	50.00	50.00
已付股利	2,909.11	0.00	2,701.03	0.00
其他	0.00	-37.22	-41.72	-44.72
其他	344.86	0.00	0.00	0.00
现金净增加额	2,497.27	-1,043.13	1,759.12	-846.55

资产负债表	20181231	20191231E	20201231E	20211231E
流动资产	2,910.18	2,044.62	3,903.96	3,238.69
现金	2,763.57	1,720.44	3,479.56	2,633.01
应收账款	92.63	206.67	286.85	404.55
存货	48.47	111.29	131.13	194.18
其他	5.52	6.22	6.42	6.96
非流动资产	1,347.13	1,828.71	2,263.04	2,680.00
固定资产	939.34	1,391.77	1,826.10	2,243.05
无形资产	75.86	105.02	105.02	105.02
租金按金				
使用权资产				
其他	331.92	331.92	331.92	331.92
资产总计	4,257.31	3,873.34	6,167.00	5,918.69
流动负债	471.07	854.91	1,051.49	1,220.09
短期借款	178.63	278.63	328.63	378.63
应付账款	40.18	120.56	114.74	145.64
其他	252.26	455.72	608.12	695.82
非流动负债	465.11	465.11	465.11	465.11
长期借款	391.76	391.76	391.76	391.76
租赁负债				
其他	73.35	73.35	73.35	73.35
负债合计	936.18	1,320.02	1,516.61	1,685.20
少数股东权益	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11
股本	760.31	760.31	847.44	847.44
留存收益和资本公积	2,561.94	1,794.12	3,804.07	3,387.16
归属母公司股东权益	3,322.25	2,554.43	4,651.51	4,234.60
负债和股东权益	4,257.31	3,873.34	6,167.00	5,918.69

公司财务预测表

利润表	20181231	20191231E	20201231E	20211231E	主要财务比率	20181231	20191231E	20201231E	20211231E
营业收入	0.93	723.36	1,147.40	1,618.18	成长能力				
营业成本	0.27	72.34	91.79	145.64	营业收入	-18.64%	77347.54%	58.62%	41.03%
销售费用	20.30	245.94	355.69	453.09	营业利润	97.90%	5.98%	-23.05%	-33.80%
管理费用	124.84	231.48	286.85	339.82	归属母公司净利润	123.29%	7.18%	-21.34%	-30.97%
财务费用	2.08	37.22	41.72	44.72	获利能力				
营业利润	-689.39	-730.59	-562.23	-372.18	毛利率	71.41%	90.00%	92.00%	91.00%
利润总额	-717.71	-767.82	-603.95	-416.91	净利率	-76703.85%	-106.15%	-52.64%	-25.76%
所得税	-1.21	0.00	0.00	0.00	ROE	-21.57%	-30.07%	-12.99%	-9.85%
净利润	-716.41	-767.82	-603.95	-416.91	ROIC	-67.79%	-48.81%	-29.11%	-15.85%
少数股东损益	0.00	0.00	0.00	0.00	偿债能力				
归属母公司净利润	-716.41	-767.82	-603.95	-416.91	资产负债率	21.99%	34.08%	24.59%	28.47%
EBITDA	-659.19	-683.02	-496.56	-289.14	净负债比率	28.19%	51.70%	32.61%	39.81%
EPS (元)	-0.91	-0.98	-0.77	-0.53	流动比率	6.18	2.39	3.71	2.65
					速动比率	6.07	2.26	3.59	2.49
					营运能力				
					总资产周转率	0.00	0.19	0.19	0.27
					应收账款周转率	0.01	3.50	4.00	4.00
					应付账款周转率	0.01	0.60	0.80	1.00
					每股指标 (元)				
					每股收益	-0.91	-0.98	-0.77	-0.53
					每股经营现金	-0.65	-0.74	-0.57	-0.45
					每股净资产	4.24	3.26	5.93	5.40
					估值比率				
					P/E	-28.35	-26.45	-33.63	-48.71
					P/B	4.77	5.24	3.29	3.43
					EV/EBITDA	-30.81	-29.73	-40.90	-70.24

□ 产品研发进展不及预期

创新药临床试验存在失败风险，公司具备源头创新能力，原创新药研发失败率更是高于已验证靶点的创新药研发；创新药研发周期较长，临床试验进度和药品审评进度存在一定不确定性

□ 竞争格局变化超出预期

国内同靶点药物同类产品较多，同类产品的临床试验结果是否有差异难以预计；创新药技术不断迭代，相同治疗领域内，可能出现优于公司产品的竞品

□ 产品降价幅度超出预期

公司创新药产品预计将会通过谈判降价进入医保目录、未来同类产品逐渐上市也会压低价格，模型测算已经假设大幅降价，但仍然存在降价幅度超出预期的可能性

可比公司估值表

证券代码	证券简称	总市值	2019H收入 (亿元)	研发支出 (亿元)			
				2016	2017	2018	2019H
688321.SH	微芯生物	230亿元	0.82	0.52	0.69	0.82	0.22
6160.HK	百济神州	857亿港元	22.14	6.8	17.58	46.6	27.99
1801.HK	信达生物-B	338亿港元	4.01	3.85	6.12	12.22	6.71
2696.HK	复宏汉霖-B	223亿港元	0.17	0.88	2.57	3.65	2.25
2916.HK	基石药业-B	107亿港元	0	2.47	2.13	8.5	3.84
9966.HK	康宁杰瑞制药-B	128亿港元	0		0.53	0.66	0.56
1877.HK	君实生物-B	210亿港元	3.09	1.22	2.75	5.38	3.69

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，保证报告所采用的数据和信息均来自公开合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响。研究报告对所涉及的证券或发行人的评价是分析师本人通过财务分析预测、数量化方法、或行业比较分析所得出的结论，但使用以上信息和分析方法存在局限性。特此声明。

免责声明

方正证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具备证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司客户使用。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司对该等信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断。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。本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司、本公司员工或者关联机构不承诺投资者一定获利，不与投资者分享投资收益，也不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。投资者务必注意，其据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。

本公司利用信息隔离制度控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，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报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下，本公司的董事、高级职员或员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告为作出投资决策的惟一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。

本报告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、发表或引用。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“方正证券研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

公司投资评级的说明

强烈推荐：分析师预测未来半年公司股价有20%以上的涨幅；

推荐：分析师预测未来半年公司股价有10%以上的涨幅；

中性：分析师预测未来半年公司股价在-10%和10%之间波动；

减持：分析师预测未来半年公司股价有10%以上的跌幅。

行业投资评级的说明

推荐：分析师预测未来半年行业表现强于沪深300指数；

中性：分析师预测未来半年行业表现与沪深300指数持平；

减持：分析师预测未来半年行业表现弱于沪深300指数。

THANKS

方正证券 正在你身边



方正证券股份有限公司

北京市西城区太平桥大街丰盛胡同28号太平洋保险大厦B座11层
11F, Pacific Insurance Building, No.28 Fengsheng Lane, Taipingqiao Street,
Xicheng District, Beijing, China