



中信建投证券  
CHINA SECURITIES

证券研究报告 · 医药行业深度研究

## PD-1：头部企业的盛宴

**贺菊颖**

hejuying@csc.com.cn

15801668372

执业证书编号：S1440517050001

香港执业证书编号：ASZ591

**研究助理：袁清慧**

yuanqinghui@csc.com.cn

15600030536

**研究助理：俞冰**

yubing@csc.com.cn

18811778186

发布日期：2019年6月14日

- **海外PD-1市场格局：Top10大品种，主要卖肺癌适应症。**2018年，Keytruda销售额达到71.7亿元，OPDIVO销售额达到67.4亿元，二者均进入全球Top10单品。由于疗效出众和患者人群众多，肺癌是最大适应症，占据PD-1市场约40%市场份额，其中，Keytruda凭借其出色的产能力和优秀的肺癌临床设计方案，成功超过OPDIVO成为肺癌领域最大PD-1。第三家获批的是赛诺菲/再生元的Libtayo，目前仅4个登记临床，2018年销售额0.15亿美元，考虑到头部两家公司适应症和临床进展已大幅领先，部分跨国公司已战略性放弃，目前头部格局已成型。
- **临床设计和临床证据决定海外PD-1市场格局。**OPDIVO以免疫联用为特色，但目前仅在黑色素瘤、尿路上皮癌等适应症上展现出明显优势，Keytruda没有免疫联用，但其联用布局多样化，具备较大潜力。OPDIVO选择以TMB作为主要生物标志物，但临床试验不成功，需要重新设置阈值。Keytruda选择以PD-L1作为主要生物标志物，在PD-L1 $\geq$ 50%和PD-L1 1%~49%均做出了阳性结果，成功的临床设计和优秀的临床证据使得Keytruda夺得肺癌之王。
- **海外PD-1未来市场和竞争推演：更多机会在联用。**OPDIVO和Keytruda正在分别开展超过800项临床试验，适应症分布基本与患病人群分布匹配，联用方案均涵盖放疗、化疗、大分子、小分子靶向药，其中OPDIVO免疫联用试验有150多项，目前疗效不乐观，Keytruda由于默克公司没有其他免疫方案，没有开展免疫联用，但在与小分子联用上表现出色，预计Keytruda仍将保持优势。
- **国内PD-1的竞争格局预判：龙头差异化竞争。**大适应症，尤其是肺癌，国内龙头公司必争之地，其中恒瑞医药在肺癌、肝癌领域布局全面而且领先，联用方案丰富。百济神州海外临床领先，肺癌、肝癌国内进度和布局仅次于恒瑞，联用方案丰富。信达生物肺癌进度基本与百济神州一致，但肝癌和联用落后于恒瑞、百济。君实生物采取“农村包围城市”策略，在黑色素瘤、鼻咽癌、尿路上皮癌等小适应症进度领先，肺癌、肝癌相对落后，联用方案以外部合作为主。
- **投资建议：**综合考虑产品差异、临床设计能力、临床资源协调能力、研发体系效率和综合实力等因素，**长期看好PD-1头部公司，恒瑞医药、信达生物、百济神州、君实生物。**
- **风险因素：**竞争激烈导致产品价格下降，药审进度不达预期。

1

海外PD-1市场格局：K药超O药，成肺癌王者

2

海外PD-1市场格局成因：临床设计和临床证据

3

海外PD-1未来市场和竞争推演：更多机会在联用

4

国内PD-1的竞争格局预判：龙头差异化竞争

5

从慈善价格和竞争格局看PD-1医保价格谈判

6

投资建议：看好PD-1头部公司

7

风险因素

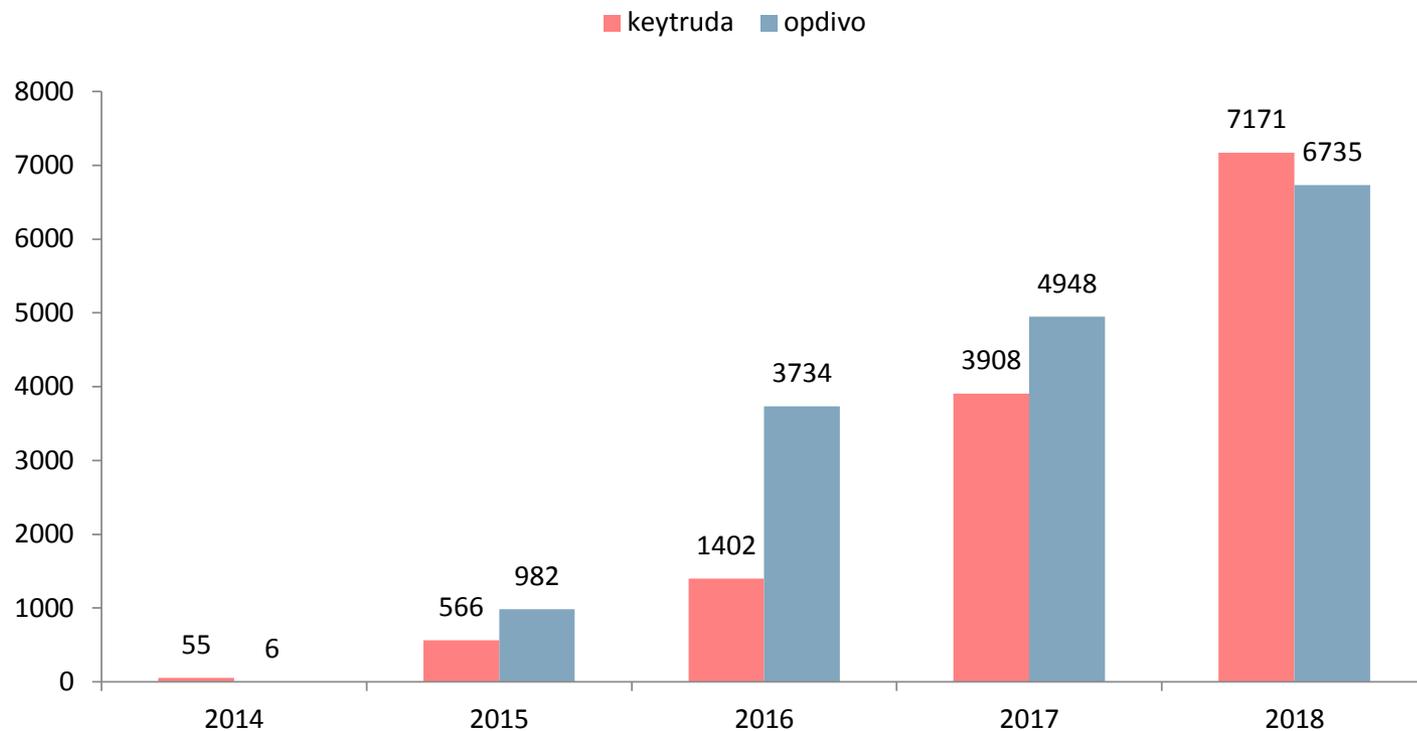
1

海外PD-1市场格局：K药超O药，成肺癌王者

- 2018年，Keytruda销售额达到71.71亿美元，Opdivo销售额达到67.35亿美元；二者均进入全球药品销售十大品种。

图表1：2014-2018年海外上市PD-1单抗Keytruda和Opdivo销售额（百万美元）

2014-2018年海外上市PD-1单抗Keytruda和Opdivo销售额（百万美元）

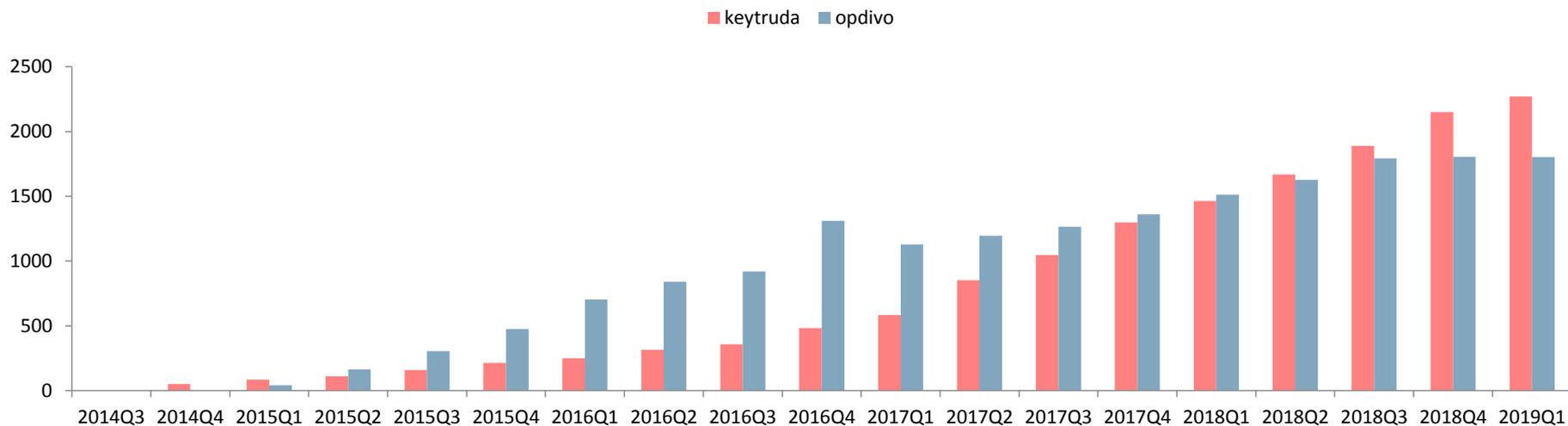


# K药销售反超O药，优势呈进一步扩大趋势

- 从单季度销售额看，Keytruda从2018年第二季度开始，销售额超过Opdivo，此后优势进一步扩大。

图表2：2014-2018年海外上市PD-1单抗Keytruda和Opdivo季度销售额（百万美元）

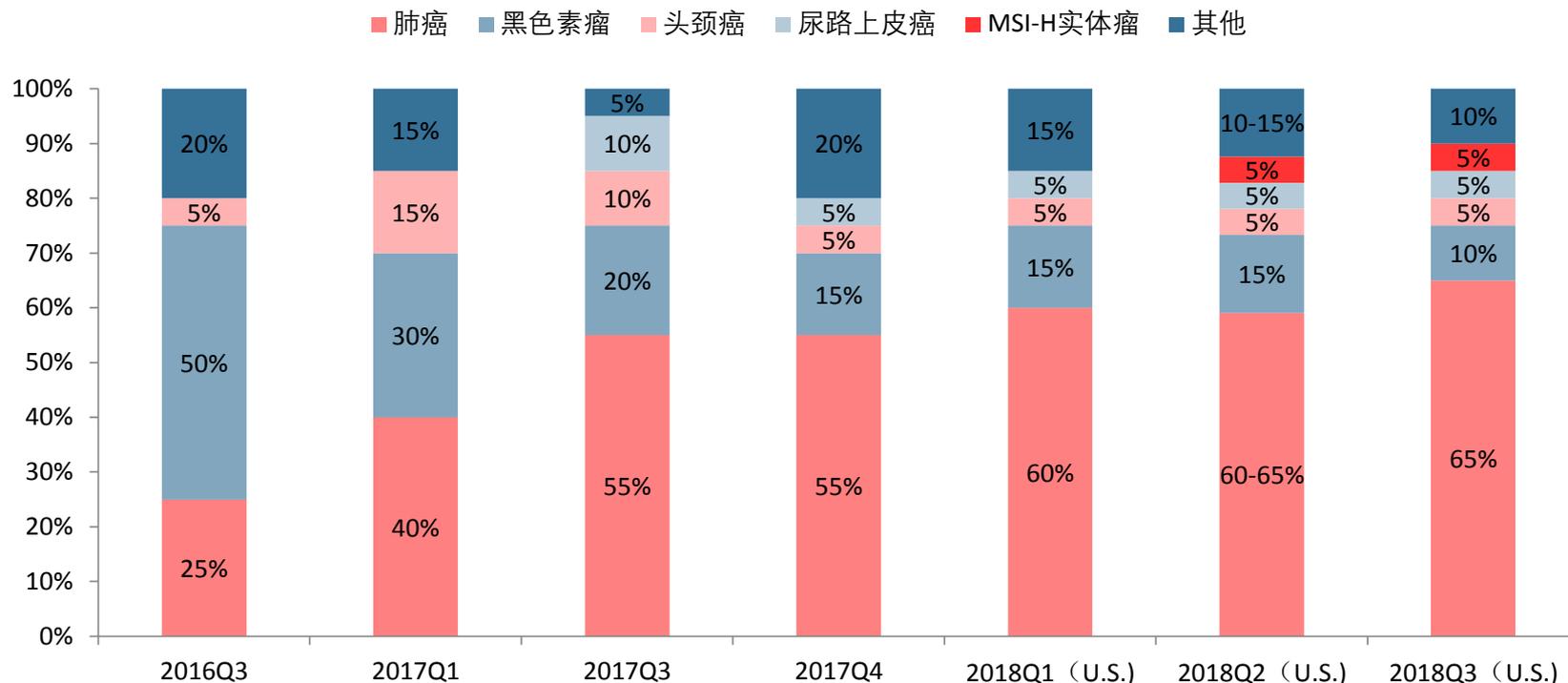
2014-2018年海外上市PD-1单抗Keytruda和Opdivo季度销售额（百万美元）



数据来源：中信建投证券研究发展部

- 从K药全球销售适应症细分看，肺癌为最大适应症，其次为黑色素瘤、头颈癌、尿路上皮癌和MSI-H实体瘤。
- 其中，肺癌市场份额占比逐季提升，2018年第三季度市场份额高达65%。

**图表3：2016Q3-2018Q3 Keytruda分适应症销售占比**



数据来源：中信建投证券研究发展部

- 头部公司默克、百时美施贵宝迅速获得十余个适应症上市，涵盖非小细胞肺癌、小细胞肺癌、黑色素瘤、肝癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、霍奇金淋巴瘤、肾癌、尿路上皮癌、神经内分泌瘤、头颈癌、MSI-H/dMMR实体瘤等。
- 除已获得十余个适应症之外，两家头部公司分别正在开展超过800个登记临床试验，进一步拓展适应症，进行联用方案探索，进行新生物标志物及负向生物标志物的探索。
- 其余公司可选适应症较少，且临床入组相对困难，目前第三家PD-1获批公司赛诺菲/再生元登记临床仅4项。
- 我们认为，海外PD-1竞争格局已成型，后续公司要获得市场机会，需要较强产品力和疗效表现。

**图表4：海外PD-1获批时间及适应症情况**

商品名	研发公司	首个适应症获批时间	获批适应症	登记临床数	2018年销售额 (亿美元)
Opdivo	百时美施贵宝	2014.12	黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、尿路上皮癌、MSI-H/dMMR结直肠癌、肝细胞癌	967	67.4
Keytruda	默克	2014.9	黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈癌、尿路上皮癌、MSI-H实体瘤、胃癌、子宫颈癌、肝细胞癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、梅克尔细胞癌	1035	71.7
libtayo	赛诺菲/再生元	2018.9	皮肤鳞状细胞癌	4	0.15

2

海外PD-1市场格局成因：临床设计和临床证据

## 肺癌：非小细胞肺癌一线K药胜出

- 一线治疗：无论是鳞癌还是非鳞癌，PD-L1的水平是高或低，K药临床试验均做出了阳性结果，而O药主要推TMB-H患者O药联合Yervoy方案，FDA在2018年10月要求提供补充研究，后BMS撤回申请，PD-L1>50%无阳性结果。综合认为一线用药K药更有优势。
- 二线治疗：O药数据略好于K药，但由于是非头对头数据，差异尚不明确。

**图表5：海外PD-1肺癌临床数据**

	BMS (Nivolumab)				默沙东 (pembrolizumab)			
	PFS	OS	ORR	CR	PFS	OS	ORR	CR
NSCLC一线	7.2m(联合Yervoy) 5.6m(联合化疗)	9.2m	20%		6.4m(联用卡铂+紫杉醇)	15.1m(联用卡铂+紫杉醇)	58%(联用卡铂+紫杉醇)	
PD-L1>50%，鳞癌	/	/	/	/	7.1m	20m	39%	0.70%
PD-L1>1%，鳞癌	/	/	/	/	5.4m	16.7m	27%	0.50%
TMB>10/MB	/	23.0m(联合Yervoy)	/	/	/	/	/	/
TMB<10/MB	/	16.2m(联合Yervoy)	/	/	/	/	/	/
非鳞癌	/	/	/	/	8.8m(联用培美曲塞+铂类)	12m(69%)(联用培美曲塞+铂类)	48%(联用培美曲塞+铂类)	0.5%(联用培美曲塞+铂类)
NSCLC二线	3.5m	10.5m	20%					
PD-L1>50%	/	/	/	/	5.2m	14.9m	30%	
PD-L1>1%	/	/	/	/	3.9m	10.4m	18%	
鳞癌	3.5m	9.2m	20%	0.7%	/	/	/	/
非鳞癌	2.3m	12.2m	19%	1.4%	/	/	/	/
EGFR+	2.1m	<7.3m	38%	/	无单独试验	无单独试验	无单独试验	无单独试验
SCLC三线	6m(17.2%)	12m(28.3%)	12%	0.9%	2m	8.7m	35.70%	

## 肺癌：非小细胞肺癌一线K药胜出

- 药品本身的差异性、临床实验设计、生物标志物选择、联用方案选择，共同决定了肺癌之争的成败。
- Opdivo主推免疫联用失败，TMB生物标志物阈值选择不成功，PD-L1生物标志物阈值选择不成功，导致最后在肺癌的差异。

图表6：海外PD-1肺癌适应症申报时间轴

### Opdivo



### Keytruda

## 肝癌：O药与K药单药临床数据接近，K药联用小分子，O药联用免疫

肝癌：

- 一线治疗中，非头对头数据，Opdivo 总生存期（OS）数据略低于Keytruda，客观应答率（ORR）数据Opdivo略胜一筹，但Opdivo完全CR数据略高于Keytruda，Opdivo和Keytruda近似；
- 二线治疗中，非头对头数据，Keytruda总生存期（OS）表现更好，但结论不明确；
- 辅助用药中，Opdivo临床试验数据更为全面，目前无法做出判断。
- 联合用药方面，OPDIVO在35例针对肝癌的临床试验分析中，33例处于I/II期，2例处III期。其中，有8例实验使用了免疫联合ipilimumab；出现13种小分子药物，3种大分子药物；使用化疗方案2次，放疗方案3次，生物标志物2次。Keytruda在31例针对肝癌的临床试验分析中，28例处于I/II期，3例处III期。其中，没有使用免疫联合ipilimumab；出现6种小分子药物，1种大分子药物，1种肿瘤疫苗；使用化疗方案2次，放疗方案1次，生物标记物2次。目前，联用方案暂无明确数据。

**图表7：海外PD-1肝癌适应症临床数据**

	BMS ( Nivolumab )				默沙东 ( Pembrolizumab )			
	PFS	OS	ORR	CR	PFS	OS	ORR	CR
一线	4.2m	10.5m	18%	3.2%	4.9m	12.9m	17%	1%
二线		7.6m	15%	1%	4.8m	13.6m	17%	1%
辅助	4.0m	9m	20%		5.7m			

数据来源：中信建投证券研究发展部

## 消化道肿瘤：OPDIVO与Keytruda近似

消化道肿瘤（非头对头比较）：

- 胃癌：OPDIVO总生存期（OS）数据以及客观应答率（ORR）与Keytruda接近；
- 食管癌：OPDIVO总生存期（OS）要比Keytruda长，但客观应答率（ORR）低于Keytruda，综合认为两个药物差别不大。
- 结肠癌：OPDIVO各个数据均好于Keytruda，但由于样本量较少，难以得出可靠结论。

图表8：海外PD-1消化道肿瘤适应症临床数据

	BMS ( Nivolumab )				默沙东 ( Pembrolizumab )			
	PFS	OS	ORR	CR	PFS	OS	ORR	CR
胃癌	2.89m	17.05m	26.7%		2m	5.6m	13.3%	1.4%
食管癌	1.5m	10.8m	24%			7.1m	30%	
结肠癌	12m(77%)	12m(83%)	46%	3.70%	2.7m	6m(83%)	36%	

## 其他癌种：O药黑色素瘤优势明显，K药膀胱上皮癌优势明显

其他癌种：

- 膀胱上皮癌：一线治疗中K药ORR要高于O药，同时有较高的CR，二线治疗中也能保持较高的ORR，其中PD-L1 CPS>10的亚组中，ORR高达47%，CR高达15%，认为K药要比O药更具有优势；
- 经典霍奇金淋巴瘤：K药与O药均显示较好的临床数据，ORR数据均在70%左右，同时CR数据也都较高
- 卵巢癌/子宫癌：O药从各个数据上看都要好于K药，O药更具有优势
- 鼻咽癌：O药与K药两者OS数据差异不大，但ORR数据K要要好于O药，认为K药更具有优势
- 黑色素瘤：单药使用，O药与K药ORR与CR无太大差异，但O药联用Yervoy，ORR以及CR均要好于K药，认为O药更具有优势

**图表9：海外PD-1膀胱上皮癌淋巴瘤黑色素瘤等适应症临床数据**

	BMS ( Nivolumab )				默沙东 ( pembrolizumab )			
	PFS	OS	ORR	CR	PFS	OS	ORR	CR
膀胱上皮癌 一线	2.8m	10m	25.6%			10.3	29% ; 47%(PD-L1 CPS>10)	7% 15%(PD-L1 CPS>10)
膀胱上皮癌 二线					2.1m	10.3	21%	7%
非霍奇金淋巴瘤	15m						45%	11%
霍奇金淋巴瘤	14.6m	12m(89%)	73%	28%		9m(98%)	69%	22%
卵巢癌/子宫癌	13.6m	20m	9.7%		1.9m	13.1m	14.3%	2.6%
鼻咽癌	12m(19.3%)	17.1m	20.5%		7m	16.5m	25.9%	
黑色素瘤 一线	5.1m	Not Reached	34%	4%	4.1m	24m(55%)	33%	6%
黑色素瘤 一线 ( 联用Yervoy )	11.5m	Not Reached	50%	9%				

## 其他癌种：肾癌K药依靠联用胜出

其他癌种（续）：

- 神经内分泌瘤：O药总生存期（OS）为11m，K药OS为7.7m，但O药ORR为24%，K药ORR为37.5%，两个药物各有所长；
- 肾癌：两者OS值均较高，尚无比较结论，但K药凭借联用，ORR数据要明显高于O药，因此认为K药更具有优势；
- 三阴乳腺癌：O药与K药数据均差别不大，但OS上K药略好于O药；
- 头颈癌：K药在各个数据上均略好于O药，但不明显；
- MSI-H或dMMR实体瘤：O药PFS数据高于K药，但ORR上K药要好于O药，由于缺乏其他具体数据，无法得出更可靠结论

**图表10：海外PD-1肾癌头颈癌MSI-H肿瘤等适应症临床数据**

	BMS ( Nivolumab )				默沙东 ( pembrolizumab )			
	PFS	OS	ORR	CR	PFS	OS	ORR	CR
神经内分泌瘤	6m(30%)	11m	24%		5.2m	7.7m	37.50%	
肾癌	2.7m-4.2m	25.9m	20-22%		15.1m(联合 Axitinib)	12m(89.9%,联合 Axitinib)	59.30%	
三阴乳腺癌	1.9m	10.2m	19%		1.9m	11.2m	19%	
头颈癌	2m	7.5m	13.30%		2.1m	8.4m	16%	5%
MSI-H或dMMR实体瘤	12m(50%)	12m(73.4%)	31.10%		2.3m		39.60%	7.40%

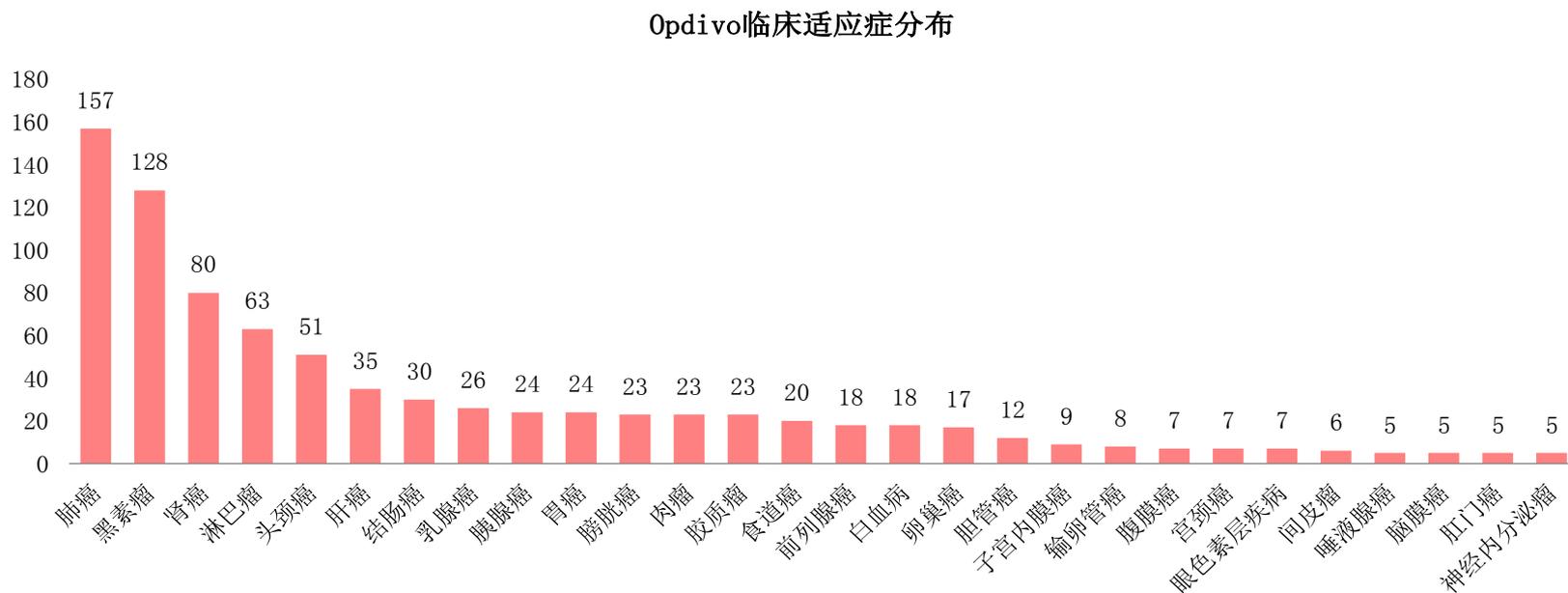
3

海外PD-1未来市场和竞争推演：更多机会在联用

## OPDIVO适应症分布：基本与发病率匹配

Opdivo临床试验覆盖40余种适应症，其中数量最多的是肺癌（约157例），黑素瘤（约128例）紧随其后，实验中出现较多的适应症还包括肾癌、淋巴瘤、头颈癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌等。基本与发病率匹配，其中黑色素瘤联用方案较多。

图表11：Opdivo登记临床试验适应症分布



数据来源：中信建投证券研究发展部

## OPDIVO分适应症联用：肺癌药物联用多，肝癌与标准疗法联用值得期待

- 1) 肺癌
- 在142例针对肺癌的临床试验分析中，119例处于I/II期，23例处III期。其中，有20例实验使用了免疫联合ipilimumab；出现22种小分子药物，13种大分子药物，9种肿瘤疫苗；使用化疗方案20次，放疗方案17次，生物标志物3次。小分子联用方案中，EGFR抑制剂（5个）使用较多，其次，有3个方案采用激动剂联用，TRL-9、IL-15、CD122激动剂，定位于PD-1耐药患者解决方案的Sitravatinib也是Opdivo联用方案的亮点。此外，还有1个C-Met抑制剂、两个PI3K抑制剂。大分子联用方案中，主要有VEGF单抗（2个），此外，还有CD40激动单抗、OX-40单抗、GITR单抗等。肿瘤疫苗联用方案在肺癌适应症多达9个。
- 2) 肝癌
- 在35例针对肝癌的临床试验分析中，33例处于I/II期，2例处III期。其中，有8例实验使用了免疫联合ipilimumab；出现13种小分子药物，3种大分子药物；使用化疗方案2次，放疗方案3次，生物标志物2次。小分子联用方案主要是VEGF抑制剂（4个），此外，还有TGFβ抑制剂、PI3K抑制剂，阿瓦度胺、IDO抑制剂、cMet抑制剂等。大分子联用方案有SEMA4D单抗、VEGF单抗、白介素。肝癌联用方案中，微球和TACE是肝癌StageII/III推荐方案，联用Opdivo具有疗法前移可能性。肝癌目前仍缺乏有效治疗药物，其联用方案值得期待。
- 3) 胃癌
- 在24例针对胃癌的临床试验分析中，20例处于I/II期，4例处III期。其中，有9例实验使用了免疫联合ipilimumab；出现2种小分子药物，7种大分子药物，1种肿瘤疫苗；使用化疗方案10次，放疗方案2次，生物标志物1次。胃癌小分子联用较少，仅IDO抑制剂（BMS-986205）和X-covery主导的Vorolanib联用，大分子联用方案较多，包括EGFR单抗、基质金属蛋白酶单抗、CCR-4单抗、VEGF单抗、LAG-3单抗。

## OPDIVO分适应症联用：肺癌药物联用多，肝癌与标准疗法联用值得期待

图表12：Opdivo重点适应症联合用药临床思路

	肺癌	肝癌	胃癌
小分子	ACY-241、ALT803、AM0010、Ceritinib、Chidamide、Copanlisib、Crizotinib、DV281、EGF816、Erlotinib、Galunisertib、Glesatinib、INC280、IPI-549、Mocetinostat、Nintedanib、NKTR-214、RGX-104、Sitravatinib、Sym004、TAK-659、X-82	Abemaciclib、BMS-986205、Cabozantinib、CBT-101、CC-122、Copanlisib、CPM-001、Galunisertib、Lenvatinib、SF1126、Sorafenib、Vorolanib	BMS-986205、Vorolanib
大分子	ABBV-428、APX005M、Avelumab、Bevacizumab、Cabiralizumab、Carotuximab、Daratumumab、Denosumab、INCAGN01876、INCAGN01949、IRX-2、Nimotuzumab、Ramucirumab	Bevacizumab、VX15/2503	ABT-806、Andecaliximab、Mogamulizumab、Ramucirumab、Relatlimab、Trastuzumab
肿瘤疫苗	CEA-MUC-1-TRICOM vaccine CV301、DSP-7888、GEN-009 Adjuvanted Vaccine、GRT-C901、GRT-C902、NEO-PV-01、Recombinant Human EGF-rP64K/Montanide ISA 51 Vaccine、TG4010、Viagenpumatucl-L	\	OTSGC-A24
其他	TATE Tumor-infiltrating Lymphocytes	Drug Eluting Bead Transarterial、Chemoembolization、Peripheral blood draw、Peripheral blood draw、Pexa-Vec、SIR-Spheres、TACE、Trans-arterial tirapazamine embolization	Biospecimen Collection、Trans-arterial tirapazamine embolization

资料来源：Clinicaltrials, 中信建投证券研究发展部

## OPDIVO分适应症联用：免疫联用在黑素瘤、肾癌获得初步成功

- CheckMate 214临床试验III期数据显示，Opdivo+Yervoy联用方案与舒尼替尼头对头试验中，在晚期或转移性肾癌患者获益，一年期生存率试验组80%（vs 72%），18个月生存率试验组75%（vs 60%），mOS数据未成熟（vs 26.0），mPFS 11.6个月（vs 8.4个月）。
- CheckMate067临床试验III期数据显示，Opdivo+Yervoy联用方案与Yervoy单药、Opdivo单药头对头试验中，显示出联用方案的优势，其中，试验组mOS未成熟（vs Yervoy 19.9个月，Opdivo 37.6个月），3年期生存率 58%（vs Yervoy 34%，Opdivo52%）

**图表13：Opdivo已发表临床试验数据**

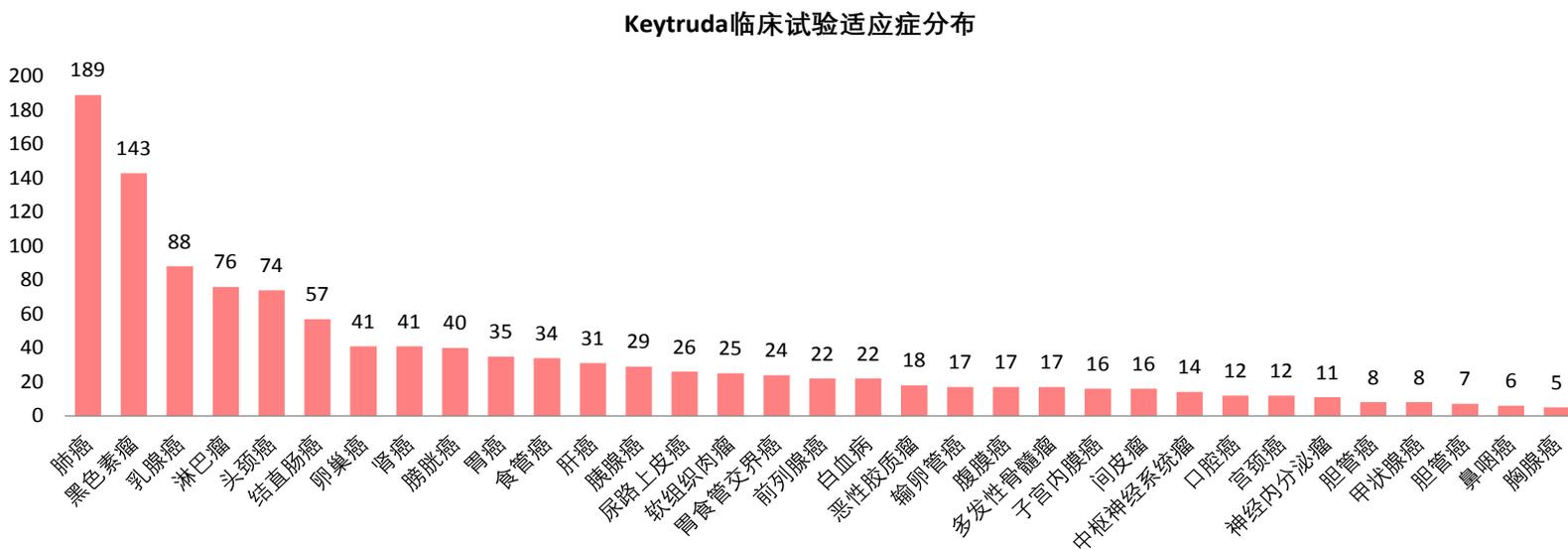
联用药物	适应症	ORR	CR	PR	SD	PFS（月）	发布时间
Yervoy (ipilimumab)	黑色素瘤	50.0%	8.9%	-	-	11.5	2015年10月
	晚期或转移性肾细胞癌	41.6%	9.4%	32.2%	31.3%	11.6	2017年9月10日
	肺癌	45.3%	3.6%	41.7%	26.6%	7.2	2018年4月16日
	结直肠癌	54.6%	3.0%	51.3%	31.0%	-	2017年6月1日
阿扎胞苷	复发或难治性急性髓细胞白血病	33.0%	22.0%	1.0%	9.0%	-	2018年11月8日
NKTR-214 (CD122 偏向激动剂)	黑色素瘤	53.0%		76.0%		-	2018年11月
CB-839 (Glutaminase 抑制剂)	接受过免疫治疗的黑色素瘤	19.0%		44.0%		-	2017年11月
	接受过免疫治疗的肾细胞癌	0.0%		57.0%		-	2017年11月
	未接受过免疫治疗但接受过靶向治疗的肾细胞癌	21.0%		74.0%		-	2017年11月
含铂双药化疗	晚期 NSCLC	36.7%				5.6	2018年6月

资料来源：中信建投证券研究发展部

## Keytruda适应症分布：基本与发病率匹配

Keytruda临床试验覆盖40余种适应症，其中数量最多的是肺癌（约189例），黑素瘤（约143例）紧随其后，实验中出现较多的适应症还包括头颈癌、乳腺癌、淋巴瘤、结直肠腺癌、卵巢癌、肾癌、膀胱癌、胃癌、宫颈癌、食管癌、肝癌等。基本与发病率匹配，其中黑色素瘤联用方案较多。

图表14：Keytruda登记临床试验适应症分布



数据来源：中信建投证券研究发展部

## Keytruda临床思路：肺癌药物联用多，肝癌与VEGF/TACE联用值得期待

- 1) 肺癌
  - 在189例针对肺癌的临床试验分析中，173例处于I/II期，16例处III期。其中，没有使用免疫联合ipilimumab；出现28种小分子药物，17种大分子药物，10种肿瘤疫苗；使用化疗方案46次，放疗方案28次，生物标记物6次。小分子联用方案涵盖EGFR抑制剂、ALK抑制剂、BTK抑制剂、PARP抑制剂、PI3K抑制剂、FAK抑制剂等。大分子联用方案中，主要有VEGF单抗（2个）、EGFR单抗、IL-1 $\beta$ 单抗、B7-H3单抗。肿瘤疫苗联用方案在肺癌适应症多达11个。
- 2) 肝癌
  - 在31例针对肝癌的临床试验分析中，28例处于I/II期，3例处III期。其中，没有使用免疫联合ipilimumab；出现6种小分子药物，1种大分子药物，1种肿瘤疫苗；使用化疗方案2次，放疗方案1次，生物标记物2次。小分子联用方案主要是VEGF抑制剂（4个），包括肝癌明星药品Lenvima仑伐替尼，此外，还有HSP90抑制剂、IDO抑制剂。大分子联用方案有phosphatidylserine (PS)单抗巴维昔单抗。肝癌联用方案中，Y90微球和TACE是肝癌StageII/III推荐方案，联用Keytruda具有疗法前移可能性。
- 3) 胃癌
  - 在35例针对胃癌的临床试验分析中，25例处于I/II期，6例处III期。其中，没有使用免疫联合ipilimumab；出现4种小分子药物，4种大分子药物，1种肿瘤疫苗；使用化疗方案13次，生物标志物2次，没有使用放疗方案。胃癌小分子联用有VEGF抑制剂Lenvatinib（仑伐替尼）、Vorolanib、TGF $\beta$ 抑制剂和CCR4拮抗剂，大分子联用方案有VEGF单抗、HER2单抗、GITR单抗。

## Keytruda临床思路：肺癌药物联用多，肝癌与VEGF联用值得期待

图表15：Keytruda重点适应症联合用药

	肝癌	胃癌	肺癌
	Sorafenib、Regorafenib、	Lenvatinib、Vactosertib	LYC-55716、INCB050465、Lenvatinib、Mocetinostat、rucaparib、Trigriluzole、FLX475、Itacitinib (INCB039110)、
小分子	Epacadostat、XL888、lenvatinib、(TEW-7197)、Vorolanib、FLX475 (ACP-196)、Vorolanib	(CCR4 Antagonist)、INCB054828 L-NMMA、brigatinib、INCB054828、Trametinib、Navarixin、	Idelalisib、GSK3377794、Guadecitabine、Acalabrutinib Abexinosta、SGN-2FF、Abemaciclib (LY2835219)、Entinostat Bemcentinib (BGB324)、INCB001158、GR-MD-02 Intralesional IL-2、Necitumumab、Ramucirumab、Imprime
大分子	Bavituximab	Trastuzumab、Margetuximab、INCAGN01876、Ramucirumab	PGG、Bevacizumab、AM0010、Canakinumab、CPI-006、MK-428、Enoblituzumab (MGA271)、AMG820、Eftilagimoc Alpha (IMP321)、AGEN1884
肿瘤疫苗	Modified Vaccinia Virus Ankara Vaccine Expressing p53	CRS-207	Viagenpumatucl-L (HS-110)、NEO-PV-01、CV301、GRN-1201、CIMAvox Vaccine、IO102、Autologous Dendriti Cell Vaccine、ID-LV305、galinpepimut-S、Ad-MAGE-A3
其他	TACE、TATE、Y90 Radioembolization、OncoVirus TATE 等		TATE、CAR-T、OncoVirus 等

资料来源：Clinicaltrials, 中信建投证券研究发展部

## Keytruda：Biomarker探索PD-L1表达下限，与仑伐替尼联用被寄予厚望

- Keynote-021试验显示，PD-L1 $\geq$ 1%、EGFR/ALK阴性的局部晚期或转移非小细胞肺癌患者中，Keytruda单药相比对照组化疗方案显示出较大临床获益，ORR达到55% (vs 29%)，mPFS达到13个月 (vs 8.9个月)。这项实验把PD-L1作为Biomarker的下限放低至1%，而非50%，大大增加了覆盖人群，同时，标志着PD-L1阳性晚期肺癌进入无化疗时代。
- Keytruda联用方案试验的另一亮点是与Lenvima的广泛联合，2018年3月，默沙东与日本卫材Lenvima (仑伐替尼) 达成了捆绑式合作，交易总额达57.55亿美元，默沙东将支付3亿美元首付款、6.5亿美元期权选择费、4.5亿美元研发成本补偿，以及未来3.85亿美元研发注册里程碑和39.7亿美元销售里程碑。仑伐替尼作为肝癌的明星用药，在乙肝感染的黄种人中录得15个月的mOS数据 (vs索拉非尼10.2个月)，Keytruda与之联用被寄予厚望。

**图表16：Keytruda联用方案已发表临床数据**

联用药物	适应症	ORR	GR	PR	SD	PFS(月)	发布时间
联合化疗 (培美曲塞和卡铂)	晚期非鳞非小细胞肺癌	55.0%	0.0%	55.0%	33.0%	13	2016年10月9日
lenvima	NSCLC	33.3%	-	-	-	5.9	2018年9月11日
lenvima	晚期黑色素瘤	47.6%	-	-	-	5.5	2018年9月11日
lenvima	尿道上皮细胞癌	25.0%	-	-	-	5.4	2018年9月11日
lenvima	子宫内膜癌	39.6%	1.9%	37.7%	47.2%	7.4	2018年7月
lenvima	晚期和/或转移性肾细胞癌	66.7%	93.3%	-	-	18	2018年1月
lenvima	头颈部鳞状细胞癌	40.9%	4.5%	36.4%	50.0%	8.2	2018年8月
lenvima	肝细胞癌	42.3%	3.8%	38.5%	57.7%	9.7	2018年8月
联合化疗 (mFOLFOX6)	dMMR 结直肠癌	68.0%	5.0%	47.0%	16.0%	-	2017年6月
联合化疗 (5FU+顺铂)	晚期胃癌	68.8%；PD-L1+患者为37.5%)	-	-	32.0%	6.6	2017年6月
联合化疗 (紫杉醇卡铂)	转移性肺鳞癌	57.9%	-	-	-	6.5	2018年9月1日

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 更看好Keytruda：机会在联用和生物标志物

- 主要结论：
- 临床试验适应症分布基本与发病率匹配，以大病种和确定性为主；
- 地域分布仍以欧美为主，中国、澳洲、日本也占较高比例；
- 临床试验数量均超800个，试验方向包括新联用方案、新疗法、适应症拓展和新Biomarker；
- Opdivo免疫联合方案超过150个，Keytruda则较少采用免疫联合方案（不足10个）；
- Opdivo率先布局PD-1耐药患者联用方案，Keytruda则在生物标志物（PD-L1）下限探索和Lenvima联用治疗肝癌适应症上领先；
- 与国内PD-1的差异主要在三方面：1) 试验数量远超国内的10-30个的水平；2) Biomarker的探索大幅领先（PD-L1、MSI-H、TMB及其他新Biomarker筛选）；3) 与肿瘤疫苗、细胞治疗、溶瘤病毒等新兴疗法的联用大幅领先。

4

国内PD-1的竞争格局预判：龙头差异化竞争

# 国内PD-1总体市场规模可达450亿元

## 国内PD-1总体市场规模可达450亿元

按照海外已获批适应症预测国内PD-1市场规模。国产PD-1定价预计在10-12万/年。根据不同适应症的无疾病进展生存期进行市场规模预测，预计总体市场规模约为450亿元/年。其中，肺癌由于发病人数多，预计是最大适应症，市场规模约为168亿元/年，其次为肝癌、胃癌，预计市场规模分别为94亿元、85亿元一年。

**图表17：PD-1单抗市场规模测算（仅考虑海外已获批适应症）**

适应症	非小细胞 肺癌	黑色素瘤	肾细胞癌	典型霍奇 金淋巴瘤	头颈癌	尿道上皮 癌	MSI-H/dMMR 结肠癌	肝细胞癌	晚期胃 癌	其他 MSI-H	食管癌
适应症发病人数/年	623305	1000	46760	13230	43290	72450	48919	349575	679100	80152	47790
可使用 PD-1 患者比例	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
使用 PD-1 治疗的发病人数/年	311653	500	23380	6615	21645	36225	24460	174788	339550	40076	23895
规格	480mg	480mg	480mg	480mg	480mg	480mg	480mg	480mg	200mg	200mg	200mg
预测单价（元/支）	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	7000	7000	7000
使用频次（次/月）	1	1	1	1	1	1	1	1	1.33	1.33	1.33
无疾病进展生存期 PFS（月）	13	11.5	11.6	-	7.5	-	9.6	-	-	-	3.6
年实际治疗时间（月）	12	11	11	12	7	12	9	12	6	6	4
全年治疗费用（万元/人）	12	11	11	12	7	12	9	12	6	6	4
潜在市场规模(亿元)	374.0	0.6	25.7	7.9	15.2	43.5	22.0	209.7	189.7	22.4	89.0
渗透率	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%
市场规模（亿元）	168.29	0.25	11.57	3.57	6.82	19.56	9.91	94.39	85.35	10.07	40.04
<b>适应症合计（亿元）</b>	<b>449.83</b>										

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 国产PD-1与进口PD-1基本处于同一起跑线

进口PD-1：OPDIVO获批肺癌二线，Keytruda获批黑色素瘤和肺癌一线

- BMS的Opdivo于2018年6月15日获CFDA批准上市，用于非小细胞肺癌二线治疗，距离其递交上市申请（2017年11月1日）用时7个多月，226天。
- 2018年7月26日，默沙东公司宣布Keytruda正式获得CFDA批准，用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗，距离其递交上市申请（2018年2月11日）用时5个多月，仅历时164天，国内PD-1/PD-L1类创新药物上市速度在不断加快，2019年5月Keytruda非小细胞肺癌一线适应症获批上市。

国产PD-1：君实、信达、恒瑞首个适应症获批上市，恒瑞肝癌二线、百济尿路上皮癌已提交上市申请

- 国产PD-1药物的研发第一梯队也积极跟进，君实生物（黑色素瘤）、信达生物（霍奇金淋巴瘤）和恒瑞医药（霍奇金淋巴瘤）分别已于2018年3月20日、4月19日和23日申报其PD-1单抗的上市申请，并都进入了优先审评，目前君实生物、信达生物、恒瑞医药第一个适应症均获批上市，国产PD-1和进口PD-1基本在同一起跑线展开竞争。
- 百济神州也于2018年9月进行了替雷利珠单抗的首个适应症经典霍奇金淋巴瘤上市申报，2019年5月第二个适应症尿路上皮癌提交上市申请，有望年内获批上市。
- 国内后续仍有多家在研厂家，其中进度较快的包括基石药业、思路迪、嘉和、誉衡等。

## 复宏、康方PD-1进入III期；基石、思路迪、恒瑞、正大天晴PD-L1进入III期

**图表18：国内已获批临床PD-1研发进度**

药品名称	公司	靶点	进度最快适应症	进度
卡瑞利珠单抗	恒瑞	PD-1	霍奇金淋巴瘤	已上市
信迪利单抗	信达	PD-1	霍奇金淋巴瘤	已上市
特瑞普利单抗	君实	PD-1	黑色素瘤	已上市
特雷利珠单抗	百济神州	PD-1	霍奇金淋巴瘤	NDA
HLX10	复宏汉霖	PD-1	非小细胞肺癌、小细胞肺癌、食管癌	III期临床
AK105	中山康方	PD-1	非小细胞肺癌	III期临床
GB226	嘉和生物	PD-1	B细胞非霍奇金淋巴瘤	II期临床
GLS-010	誉衡药业	PD-1	霍奇金淋巴瘤	II期临床
HX008	泰州翰中	PD-1	MSI-H 实体瘤	II期临床
BAT1306	百奥泰	PD-1	EBV 相关性胃癌	II期临床
LZM009	丽珠单抗	PD-1	晚期实体瘤	I期临床
F520	新时代药业	PD-1	晚期实体瘤	I期临床
重组人源 PD1 单抗	神州细胞	PD-1	晚期实体瘤	I期临床
SG001	石药集团	PD-1	恶性肿瘤	I期临床
CMAB819	泰州迈博太科	PD-1	非小细胞肺癌、肝细胞癌	I期临床
SSI-361	安科生物	PD-1	晚期实体瘤	I期临床
RB-0004	瑞阳制药	PD-1	恶性肿瘤	I期临床
STW204	思坦维	PD-1	实体瘤	I期临床

复宏、康方PD-1进入III期；基石、思路迪、恒瑞、正大天晴PD-L1进入III期

图表19：国内已获批临床PD-L1研发进度

药品名称	公司	靶点	进度最快适应症	进度
CS1001	基石药业	PD-L1	非小细胞肺癌	III 期临床
KN035	思路迪	PD-L1	胆道癌	III 期临床
SHR-1316	恒瑞	PD-L1	小细胞肺癌	III 期临床
TQB2450	正大天晴	PD-L1	头颈鳞癌	III 期临床
KN046	康宁杰瑞	PD-L1/CTLA4	非小细胞肺癌	II 期临床
MSB2311	迈博斯	PD-L1	晚期实体瘤	I 期临床

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 国内PD-1定价：国产性价比更高

从已发布定价方案的PD-1来看，君实生物拓益赠药后年用药金额最低，仅9.4万元。Opdivo依据体重差异，赠药后价格在22-28万元之间。Keytruda赠药后年用药金额在16-32万之间。信达生物达伯舒赠药后年治疗费用则定在了16.3万，在君实生物和进口产品之间。

**图表20：国内已上市PD-1定价**

商品名	Opdivo	Keytruda	Keytruda	拓益（君实）	达伯舒（信达）	艾立妥（恒瑞）
地区	中国	中国	中国	中国	中国	中国
上市时间	2018年6月	2018年7月	2018年7月	2018年12月	2018年12月	2019年5月
100mg（单价，元）	9260	17918	17918		7838	
40mg（单价，元）	4591	无	无			
240mg（单价，元）				7200		
200mg（单价，元）						19800
赠药方案	买六赠七	买三赠三	买五赠五,后续买三赠三	买4赠4	买3赠2	未公布
适应症	NSCLC	黑色素瘤	非小细胞肺癌	黑色素瘤	霍奇金淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤
剂量	3mg/kg, 两周一次, 全年26个治疗周期	2mg/kg, 三周为一周期, 全年共17周期	2mg/kg, 三周为一周期, 全年共17周期	3mg/kg, 两周一次, 全年26个治疗周期	200mg/次, 三周为一周期, 全年治疗17个周期	100mg/次, 两周一次, 全年26个周期
自费支付周期	考虑到赠药, 全年自费支付约12个周期	考虑到赠药, 全年自费支付9周期	考虑到赠药, 全年自费支付9周期	考虑到赠药, 全年自费支付13个周期	考虑到赠药, 全年自费支付约10.4个周期	
每次治疗使用药物						
50kg (mg)	150	100	100	150		
60kg (mg)	180	120	120	180	200	200
70kg (mg)	210	140	140	210		
年治疗费用 (万元)						
50kg (mg)	22.13	16.13	16.13	9.36		
60kg (mg)	22.13	32.25	32.25	9.36	16.30	51.48
70kg (mg)	27.73	32.25	32.25	9.36		

## 龙头公司首个适应症基本上市，并持续提交新适应症申请

- 从龙头公司适应症申报进度看：
- 君实生物的特瑞普利单抗首个适应症黑色素瘤已上市；
- 信达生物信迪利单抗首个适应症复发难治经典霍奇金淋巴瘤已上市；
- 恒瑞医药卡瑞利珠单抗首个适应症复发难治经典霍奇金淋巴瘤已上市，第二个适应症肝癌二线已提交上市申请；
- 百济神州替雷利珠单抗复发难治经典霍奇金淋巴瘤和尿路上皮癌两个适应症提交上市申请。

**图表21：国内PD-1单抗申报情况**

药物	特瑞普利单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗
公司	君实	信达	恒瑞	百济神州
申报时间	2018/3/20	2018/4/19	2018/4/23	2018/9/12
获批时间	2018/12/17	2018/12/27	2018/5/29	NDA
申报适应症	黑色素瘤	复发/难治型经典霍奇金淋巴瘤	复发/难治型经典霍奇金淋巴瘤	肝癌二线 复发/难治型经典霍奇金淋巴瘤
目前进度	已上市	已上市	已上市	NDA 补材料
适应症临床数据	ORR20.7%， DCR60.3%	ORR79.2%，DCR97.9%	ORR84.8%，DCR96.9%	ORR13.8%， DCR44.7%
临床试验例数	128 例	96 例	75 例	ORR85.7%，包括 61.4%的CR
				ORR23.1%，包括 7.7% CR
				70 例
				104 例

资料来源：ASCO, CSCO, ESMO, 中信建投证券研究发展部

## 大适应症必争之地，小适应症差异化

- **恒瑞医药在大适应症和联用上全面领先。**其中非小细胞肺癌一线单药处于临床III期、非小细胞肺癌二线单药/联用阿帕替尼方案处于临床II期，EGFR阳性非小细胞肺癌二线单药/联用阿帕替尼方案处于临床II期，肝癌也是恒瑞医药布局较多的适应症，其中肝癌一线联用阿帕替尼处于临床III期，肝癌二线联合阿帕替尼/化疗处于临床II期，肝癌辅助联合TACE处于临床I期，除此之外，胃癌、食管癌均处于临床III期。
- **百济神州率先布局PD-1耐药及国际多中心临床。**百济神州国际多中心临床有非小细胞肺癌（临床III期）、肝癌一线（临床III期）、食管癌一线/二线（临床III期）、胃癌一线（临床III期）、III期非小细胞肺癌（临床III期）、肝癌二线/三线（临床II期）、复发难治NK/T细胞淋巴瘤（临床II期），在国际临床进度领先。同时，公司率先布局PD-1耐药方案，联合Sitravatinib，适应症为肝癌、胃癌，目前处于临床I期。
- **信达生物重点布局肺癌等大适应症。**非小细胞肺癌一线及二线均处于临床III期，EGFR阳性非小细胞肺癌二线采用联合贝伐单抗/化疗方案，处于临床III期。此外，胃癌、食管癌、鼻咽癌均处于临床III期，肝癌新辅助处于临床III期。信达生物联用方案以联用化疗为主，靶向药联用较少。
- **君实生物差异化适应症及充分的外部合作。**君实生物在肝癌辅助、肝癌新辅助、尿路上皮癌、鼻咽癌、三阴乳腺癌上临床进度领先，与其他国产龙头形成差异化竞争。此外，公司外部合作联用方案较多，与贝达药业CM082联合用于肺癌一线、黑色素瘤，与泽璟生物多纳菲尼联合用于肝癌、与石药集团白蛋白紫杉醇联合用于乳腺癌、与辉瑞制药阿昔替尼联合用于黑色素瘤，与和记黄埔索凡替尼联合用于多种实体瘤。

## 大适应症必争之地，小适应症差异化

- 分适应症临床方面，非小细胞肺癌、胃癌、食管癌、鼻咽癌竞争激烈，肝癌恒瑞、百济领先。
- 非小细胞肺癌适应症竞争最激烈，恒瑞、百济、信达领先。恒瑞医药在鳞癌一线、鳞癌二线、非鳞癌一线、非鳞癌二线、EGFR阳性患者二线均有布局，其中鳞癌一线、非鳞癌一线已处于临床III期阶段，布局全面而领先。百济神州肺癌也处于比较领先地位，其中鳞癌一线（联用化疗）、鳞癌二线（单药）、非鳞癌一线（联用化疗）、非鳞癌二线（单药）均处于临床III期阶段。信达生物鳞癌一线（联用化疗）、鳞癌二线（单药）、非鳞癌（联用化疗）、EGFR阳性二线（联用贝伐+化疗）处于临床III期。君实生物新开肺癌一线临床III期，除此之外，EGFR阳性二线（联用化疗）处于临床II期阶段。
- 肝癌适应症，恒瑞医药进度领先，其中，肝癌一线（联用阿帕替尼）、肝癌一线（联用化疗）处于临床III期，肝癌一线（联用SHR6390，CDK4/6）处于临床I/II期，肝癌辅助（联合TACE）处于临床I期。百济神州肝癌一线处于临床III期，肝癌二线处于临床II期。信达生物采取差异化竞争策略，肝癌新辅助处于临床III期。君实生物联合多纳非尼拟用于肝癌一线处于临床I期阶段，肝癌辅助处于临床II/III期阶段，肝癌新辅助处于临床Ib/II期阶段。
- 胃癌和食管癌也是竞争激烈的大适应症，恒瑞医药胃癌（联用阿帕替尼）、食管癌（联用阿帕替尼）均处于临床III期，百济神州、信达生物采用联用化疗方案，处于临床III期，君实生物胃癌处于临床II期，食管癌处于临床III期。
- 其他小适应症方面，四家公司各有布局，百济神州头颈癌、MSI-H实体瘤进度领先，信达生物、君实生物神经内分泌瘤、尿路上皮癌进度领先，君实生物黑色素瘤领先，鼻咽癌均处于临床III期。

## 大适应症必争之地，小适应症差异化

图表22：国内PD-1单抗分适应症临床进度

适应症	恒瑞医药 (卡瑞利珠单抗)	百济神州 (特雷利珠单抗)	信达生物 (信迪利单抗)	君实生物 (特瑞普利单抗)	
非小细胞肺癌 鳞癌	一线	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)	
	二线	Phase II (单药/联合阿帕替尼)	Phase III	Phase III	
	非鳞癌	一线	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)
		二线	Phase II (单药/联合阿帕替尼)	Phase III	
	未分线	Phase II (联合贝伐/阿帕)		Phase III (联合化疗)	
EGFR+ 二线	Phase II (单药/联合阿帕替尼)		Phase III (联合贝伐+化疗)	Phase II (联合化疗)	
小细胞肺癌	Phase II (联合阿帕替尼)	Phase I (联合 BGB-290、BGB-A333)			
肝癌	一线	Phase III (联合阿帕替尼/化疗)	Phase III	IND (联合多纳非尼)	
		Phase I/II (联合 SHR6390)	Phase I (联合 Sitravatinib)		
	二线	Phase II (联合阿帕替尼/化疗)	Phase II		
	辅助	Phase I (联合 TACE)		Phase II/III	
新辅助			Phase III (联合化疗)	Phase Ib/II	
胃癌	Phase III (联合阿帕替尼)	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)	Phase II	
		Phase I (联合 Sitravatinib)			
食管癌	Phase III (联合阿帕替尼)	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)	

## 大适应症必争之地，小适应症差异化

图表23：国内PD-1单抗分适应症临床进度（续）

适应症	恒瑞医药 (卡瑞利珠单抗)	百济神州 (特雷利珠单抗)	信达生物 (信迪利单抗)	君实生物 (特瑞普利单抗)
膀胱上皮癌		Phase II		Phase II
非霍奇金淋巴瘤			Phase I	
霍奇金淋巴瘤	Phase II (已上市)	Phase II (NDA)	Phase II (已上市)	Phase I
弥漫大 B 细胞淋巴瘤		Phase I (联合 BGB-3111)		
卵巢癌/子宫癌	Phase II (联合阿帕替尼/法米替尼)	Phase I		
鼻咽癌	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗)	Phase III (联合化疗) Phase II (单药)
黑色素瘤	Phase I			Phase III (单药) Phase II (联合 CM082) Phase III (阿昔替尼)
神经内分泌瘤			Phase Ib/II	Phase I
肾癌	Phase II (联合法米替尼)			
三阴乳腺癌	Phase II (联合阿帕替尼/氟唑帕利)	Phase I (联合 BGB-290、BGB-A333)		Phase III (联合白蛋白紫杉醇)
其他实体瘤		Phase I/II (联合 BGB-A425)		
头颈癌		Phase Ib/II		Phase II
MSI-H 或 dMMR 实体瘤	Phase II	Phase II		
结肠癌	Phase II (联合阿帕替尼)	Phase I (联合 TetMYB Vaccine)		Phase II (联合瑞戈非尼)

资料来源：CSCO, ASCO, 中信建投证券研究发展部

## 联用方案考验公司综合实力

- 从研发策略来看，四家公司均有联合用药开发方案，其中：
  - ①恒瑞医药联合用药研发进度领先，采用“PD-1+阿帕替尼”方案，目前非小细胞肺癌、肝癌、食管癌、胃癌均进入临床III期阶段。
  - ②百济神州联合用药试验仍处于早期阶段，联合用药方案有三个。第一个是“PD-1+Pamiparib”，Pamiparib是百济神州在研的PARP抑制剂。第二个是“PD-1+Zanubrutinib”，泽布替尼是百济神州在研的BTK抑制剂，目前已提交上市申请。百济神州的两个联合用药方案均处于临床I期。第三个是百济神州从Mirati引进的分子Stravatnib，布局PD-1耐药市场。
  - ③君实生物的联合用药方案倾向于外部合作。
  - ④信达生物开展的联合试验方案较少，目前通过License-in引进了小分子药物。

**图表24：PD-1单抗国内临床试验联合用药方案汇总**

	君实生物		百济神州		恒瑞医药		信达生物		Merck (Keytruda)		BMS (Opdivo)	
	联合药物	临床进展	联合药物	临床进展	联合药物	临床进展	联合药物	临床进展	联合药物	临床进展	联合药物	临床进展
肺癌一线	Vorolanib (贝达)	/	Stravatnib	/	/	/	安罗替尼	Phase I	/	/	Yervoy	Phase II
晚期非小细胞肺癌	/	/	Stravatnib	/	阿帕替尼	Phase II	/	/	仑伐替尼	Phase I/II	Yervoy	Phase II
肝癌	多纳菲尼 (泽璟)	/	Stravatnib	/	阿帕替尼	Phase II	/	/	仑伐替尼	Phase I	仑伐替尼	Phase I (日本)
											Yervoy	Phase II
食管癌胃癌	/	/	Stravatnib	/	阿帕替尼	Phase I	/	/	/	/	Yervoy	Phase II
乳腺癌	白蛋白紫杉醇 (石药)	pre-IND	/	/	/	/	/	/	/	/	Yervoy	Phase II
黑色素瘤	阿昔替尼 (辉瑞)	Phase I	/	/	/	/	/	/	仑伐替尼	Phase I/II	Yervoy	Phase I
	Vorolanib (贝达)	Phase II/III	/	/	/	/	/	/				
结直肠癌	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Yervoy	
多种实体瘤	索凡替尼 (和黄)	pre-IND	Pamiparib	Phase I	/	/	/	/	仑伐替尼	Phase I/II	Yervoy	Phase I/II
多种血液肿瘤	/	/	Zanubrutinib	Phase I	/	/	/	/	/	/	阿扎胞苷	Phase II
											Yervoy	Phase II

资料来源: Clinicaltrial.gov, 中信建投证券研究发展部

## 销售：恒瑞自有团队最强，信达、君实、百济均为外企背景团队

- 恒瑞医药销售实力最强，作为传统的肿瘤药销售强势企业，具备广泛的医生医院渠道资源和学术推广经验，现有销售人员超过11000人，独特的分线销售和模式使得销售资源适度向创新药倾斜。
- 百济神州承接新基中国原有团队，2018年5月辉瑞中国前总裁吴晓滨加盟，销售团队扩张到300人以上，白蛋白紫杉醇、来那度胺、阿扎胞苷三个肿瘤科产品销售快速增长，2018年第三季度，销售额同比增长超过300%，环比增长约为35%，有望成为销售黑马。
- 信达生物目前销售负责人是刘敏，原罗氏肿瘤事业部负责人，具备丰富的肿瘤市场经验，团队中有大量罗氏医学部前员工，擅长学术和专业化推广。
- 君实生物目前销售负责人为韩净，原罗氏肿瘤大区负责人，具备丰富的肿瘤市场经验。

**图表25：PD-1单抗龙头公司销售团队对比**

	销售人员	团队背景	历史销售业绩
恒瑞医药	11000+	自建	肿瘤用药多品种销售前三
百济神州	300+	接手新基中国+自建	2018Q3 同比增长 300%+，环比增长 35%左右
信达生物	200+	罗氏医学部+礼来+其他外企	负责人刘敏为罗氏肿瘤事业部核心高管,罗氏代表品种有安维汀、赫赛汀、美罗华
君实生物	200+	罗氏+其他外企	负责人韩净为罗氏肿瘤大区负责人，罗氏代表品种有安维汀、赫赛汀、美罗华

资料来源：公司公告，中信建投证券研究发展部

## 恒瑞医药SHR-1210联合用药方案多，预计市场规模超90亿元

- 恒瑞医药的PD-1单抗，主要优势是联合用药，其中肝癌适应症，与阿帕替尼联合用药，ORR达到54.5%，预计将有较高市场份额，但考虑到日本卫材的仑伐替尼已获批上市，是肝癌领域强劲竞争对手，预计市场份额30%左右。
- 恒瑞SHR1210在肺癌布局最快最全，且单药/联用化疗/联用阿帕替尼方案均有布局，优势明显，预计市场份额15%。
- 霍奇金淋巴瘤，百济神州CR达到61%，远高于恒瑞的30.3%，预计市场份额较小。
- 综合考虑疗效、副作用、销售实力，其他癌种预计市场份额15%。
- 总体预测市场规模超90亿元。

**图表26：恒瑞医药PD-1市场规模预测**

适应症	非小细胞肺癌	黑色素瘤	肾细胞癌	典型霍奇金淋巴瘤	头颈癌	尿道上皮癌	MSI-H/dMMR 结肠癌	肝细胞癌(含阿帕替尼联用)	晚期胃癌	其他 MSI-H	食管癌
潜在市场规模(亿元)	374.0	0.6	25.7	7.9	15.2	43.5	22.0	209.7	189.7	22.4	89.0
渗透率	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%
市场规模(亿元)	168.3	0.2	11.6	3.6	6.8	19.6	9.9	94.4	85.4	7.84	40.04
SHR-1210 市场份额	15%	15%	15%	1%	15%	15%	15%	30%	30%	12%	15%
市场规模(亿元)	25.24	0.04	1.74	0.04	1.02	2.93	1.49	28.32	25.61	0.94	6.01
适应症合计(亿元)	93.36										

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 百济神州肺癌一线、新生物标志物临床进度领先

- 百济神州的BGB-A317在霍奇金淋巴瘤的完全缓解率（CR）达到61%，远高于同类产品14%-33%的水平，预计该适应症市场份额90%。
- 肺癌数据扎实，2019年非小细胞肺癌一线有望申报上市，预计市场份额15%。
- 新生物标志物MSI-H临床进度领先，预计市场份额15%。
- 综合考虑疗效、副作用、销售实力，其他癌种预计市场份额12%。
- 百济神州与国内其他厂家比，优势在于海外临床布局，预计其国内销售峰值69亿元。

**图表27：百济神州PD-1市场规模预测**

适应症	非小细胞肺癌	黑色素瘤	肾细胞癌	典型霍奇金淋巴瘤	头颈癌	尿道上皮癌	MSI-H/dMMR 结肠癌	肝细胞癌	晚期胃癌	其他 MSI-H	食管癌
潜在市场规模(亿元)	374.0	0.6	25.7	7.9	15.2	43.5	22.0	209.7	189.7	22.4	89.0
渗透率	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%
市场规模（亿元）	168.3	0.2	11.6	3.6	6.8	19.6	9.9	94.4	85.4	7.84	40.04
BGB-A317 市场份额	15%	12%	12%	90%	12%	12%	15%	15%	15%	15%	15%
市场规模（亿元）	25.24	0.03	1.39	3.21	0.82	2.35	1.49	14.16	12.80	1.18	6.01
适应症合计（亿元）	68.67										

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 信达生物肺癌一线进度领先，预计市场规模57亿元

- 信达生物IBI308肺癌数据扎实，2019年非小细胞肺癌一线有望申报上市，预计市场份额12%，
- 但联合用药和新生物标志物进度较慢，目前已License-in多个小分子，有望开展联用临床；
- 综合考虑疗效、副作用、销售实力，其他癌种预计市场份额12%。

**图表28：信达生物PD-1市场规模预测**

适应症	非小细胞肺癌	黑色素瘤	肾细胞癌	典型霍奇金淋巴瘤	头颈癌	尿道上皮癌	MSI-H/dMMR 结肠癌	肝细胞癌	晚期胃癌	其他 MSI-H	食管癌
潜在市场规模(亿元)	374.0	0.6	25.7	7.9	15.2	43.5	22.0	209.7	189.7	22.4	89.0
渗透率	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%
市场规模（亿元）	168.3	0.2	11.6	3.6	6.8	19.6	9.9	94.4	85.4	7.84	40.04
信迪利市场份额	12%	12%	12%	1%	12%	12%	12%	12%	15%	12%	15%
市场规模（亿元）	20.20	0.03	1.39	0.04	0.82	2.35	1.19	11.33	12.80	0.94	6.01
适应症合计（亿元）	57.08										

资料来源：中信建投证券研究发展部

## 君实生物差异化竞争，外部合作最多，预计市场规模57亿

- 特普瑞利单抗黑色素瘤适应症上市进度国产领先，预计市场份额40%。
- 尿路上皮癌、神经内分泌、鼻咽癌进度领先，差异化竞争。
- 联合用药（阿昔替尼、Vorolanib、白蛋白紫杉醇、索凡替尼等）丰富，合作研发及销售弥补自身销售短板。综合考虑疗效、副作用、销售实力，其他癌种预计市场份额12%。

图表29：君实生物PD-1市场规模预测

适应症	非小细胞肺癌	黑色素瘤	肾细胞癌	典型霍奇金淋巴瘤	头颈癌	尿路上皮癌	MSI-H/dMMR 结肠癌	肝细胞癌	晚期胃癌	其他 MSI-H	食管癌
潜在市场规模(亿元)	374.0	0.6	25.7	7.9	15.2	43.5	22.0	209.7	189.7	22.4	89.0
渗透率	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%	45%
市场规模（亿元）	168.3	0.2	11.6	3.6	6.8	19.6	9.9	94.4	85.4	7.84	40.04
JS001 市场份额	12%	80%	15%	5%	15%	15%	15%	12%	12%	15%	15%
市场规模（亿元）	20.20	0.20	1.74	0.18	1.02	2.93	1.49	11.33	10.24	1.18	6.01
适应症合计（亿元）	56.50										

资料来源：中信建投证券研究发展部

5

## 从慈善价格和竞争格局看PD-1医保价格谈判

## 霍奇金淋巴瘤：无直接可比品种，信迪利单抗慈善价格0.76万元/疗程

- 目前霍奇金淋巴瘤相关靶向药，仅来那度胺通过多发性骨髓瘤适应症进入国家医保，单疗程费用为2.16万元（慈善价格0.54万元），每月为一个疗程；PD-1抑制剂单疗程费用在1.44-3.58万元之间，信迪利单抗慈善价格为0.79万元/疗程。
- 我们认为医保谈判或综合考虑已纳入品种价格、慈善价格和医保的承载力。

**图表30：霍奇金淋巴瘤可选靶向药临床数据及用药费用**

类型	药物	CR (%)	ORR (%)	mPFS	mOS	适应症进度	疗程费用 (万元)	慈善后费用 (万元)	年疗程数量	是否进入国家医保
抗CD30抗体	Brentuximab vedotin	34	75	9.3个月	22.4个月	NDA	-	-	-	否
	OPDIVO	16	69	14.7个月	1年OS率：92%	未申报	1.85	未公布	26	否
PD-1抑制剂	Keytruda	22.4	69	6个月PFS率：72.4%	6个月OS率：99.5%	未申报	3.58	未公布	16	否
	卡瑞利珠单抗	30.3	84	-	-	已上市	1.98	未公布	26	否
	信迪利单抗	33.7	80.4	-	-	已上市	1.57	0.79	16	否
	特雷利珠单抗	61.4	85	-	-	NDA	-	-	-	否
	特普瑞利单抗	-	88	-	-	临床I期	1.44	-	16	否
mTOR抑制剂	依维莫司	8.8	45.6	8个月	未达到	未申报	4.50	未公布	12	否
免疫调节药物	来那度胺	2.6	19	4个月	20个月	未申报	2.16	0.54	12	是
HDAC抑制剂	Panobinostat	4	27	6.1个月	1年OS率：78%	未申报	-	-	-	否
	Mocetinostat	110mg: 9%; 85mg: 0%	110mg: 35%; 85mg: 21%	-	-	未申报	-	-	-	否
双功能基烷化剂	苯达莫司汀	33	53	5.2个月	36个月	已上市	-	-	-	否

## 非小细胞肺癌：可比贝伐单抗、安罗替尼，K药慈善价格1.34万元/疗程

- 目前非小细胞肺癌相关靶向药，仅安罗替尼、贝伐单抗进入国家医保，其中贝伐单抗为三线适应症，单疗程费用分别为11.88元、0.97万元；其中贝伐单抗6个月为一个疗程，安罗替尼每月一个疗程，PD-1抑制剂单疗程费用在1.44-3.58万元之间，Keytruda慈善价格为1.34万元/疗程。
- 我们认为，医保谈判或参考已纳入品种（安罗、贝伐）价格、慈善价格和综合承载能力。

**图表31：非小细胞肺癌可选靶向药临床数据及用药费用**

类型	药物	ORR	mPFS	mOS	适应症进度	疗程费用 (万元)	慈善后费用 (万元)	年疗程数量	是否进入 国家医保
VEGF单抗	贝伐单抗 (一线联用化疗)	29%-34%; 54.5%	4.8-6.7; 9.2	12.3-13.6; 24.3	获批	11.88	-	2	是
VEGF抑制剂	安罗替尼(三线)	9.2%	5.37	9.46	三线获批	0.97	-	12	是
	OPDIVO(二线)	20%	3.5	10.5	获批	1.85	1.84	26	否
	Keytruda (一线联用化疗)	58%	6.4	15.9	一线获批	3.58	1.34	16	否
PD-1抑制剂	卡瑞利珠单抗 (二线联用阿帕, II期)	33.3%	6.4	-	临床III期	1.98	未公布	26	否
	信迪利单抗 (一线联用化疗, I期)	68.4%	-	-	临床III期	1.57	未公布	16	否
	特雷利珠单抗 (一线联用化疗, I期)	31.3%-80%	-	-	临床III期	-	-	-	否
	特普瑞利单抗	-	-	-	临床III期	1.44	未公布	16	否

## 黑色素瘤：可比维莫非尼，特普瑞利单抗慈善价格0.78万元/月

- 目前黑色素瘤相关靶向药，仅维莫非尼进入国家医保，单疗程费用为1.55万元，适用于BRAF V600患者，PD-1抑制剂单疗程费用在1.44-3.58万元之间，Keytruda慈善价格为1.34万元/疗程，特普瑞利单抗慈善价格0.78万元/疗程。
- 我们认为，医保谈判或参考已纳入品种（维莫非尼）价格和特普瑞利单抗、K药的慈善价格以及医保的综合承载能力。

**图表32：黑色素瘤可选靶向药临床数据及用药费用**

类型	药物	ORR	mPFS	mOS	适应症进度	疗程费用 (万元)	慈善后费用 (万元)	年疗程数量	是否进入国家医保
BRAF抑制剂	维莫非尼(BRAF V600阳性)	48.4%	5.3	13.6	获批	1.55	-	12	是
	Keytruda(一线)	33%	4.1	24(55%)	获批	3.58	1.34	16	否
PD-1抑制剂	特普瑞利单抗	20.7% (0-35.3%)	-	-	获批	1.44	0.72	16	否
	OPDIVO(一线)	34%	5.1	未达到	未申报	1.85	未公布	26	否
	卡瑞利珠单抗	-	-	-	临床I期	1.98	未公布	26	否
	信迪利单抗	-	-	-	未申报	1.57	未公布	16	否
	特雷利珠单抗	-	-	-	未申报	-	-	-	否

6

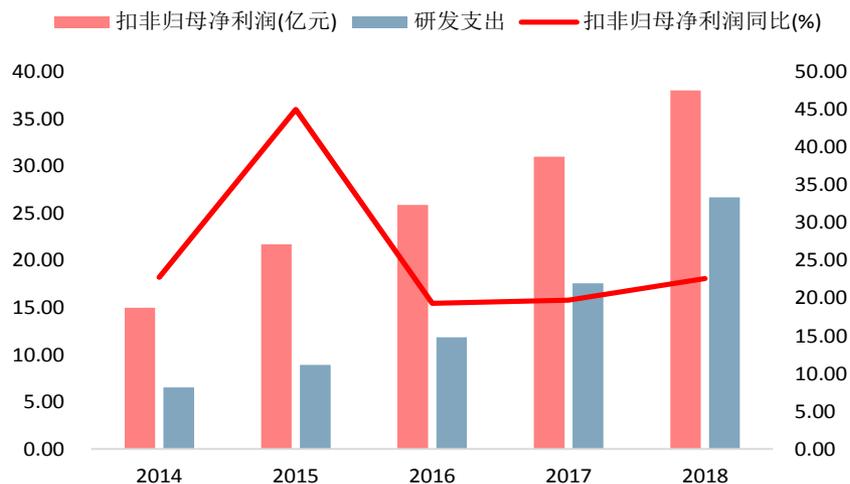
投资建议：看好PD-1头部公司

## 看好PD-1头部公司

- 按照海外已获批适应症预测国内PD-1市场规模。国产PD-1定价预计在10-12万/年。根据不同适应症的无疾病进展生存期进行市场规模预测，预计总体市场规模约为450亿元/年。其中，肺癌由于发病人数多，预计是最大适应症，市场规模约为168亿元/年，其次为肝癌、胃癌，预计市场规模分别为94亿元、85亿元一年。
- 目前PD-1临床竞争激烈，我们认为竞争主要看临床设计能力、临床资源协调能力、研发效率、学术推广和销售能力等综合实力。大适应症肺癌、肝癌、胃癌为必争之地，也可以通过小适应症形成差异化竞争优势。
- 目前头部四家公司呈差异化竞争格局，四家公司均有优秀的临床设计能力、临床资源协调能力、高效的研发体系、专业化的学术推广团队。
- 我们看好头部四家公司，恒瑞医药（600276.SH）、百济神州、信达生物、君实生物。

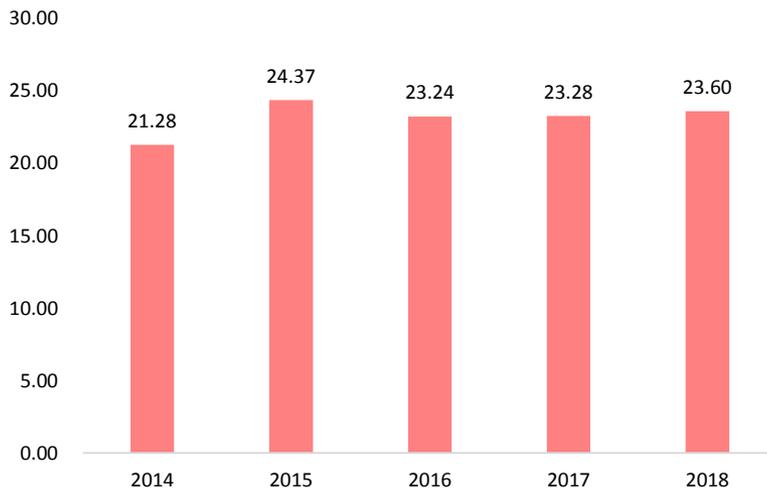
- **布局前瞻的创新药龙头公司。**恒瑞医药2010年开始向创新药升级转型，2018年研发费用26.7亿元。2014年开始，阿帕替尼、吡咯替尼、培非格司亭、白蛋白紫杉醇等创新品种陆续上市，2019年肿瘤免疫重磅品种PD-1单抗首个适应症获批上市，公司在研管线有众多重磅品种处于临床III期和申报阶段，包括PARP抑制剂、CDK4/6、PD-L1、安维汀类似药、瑞马唑仑等。
- **卡瑞利珠单抗上市有望快速放量。**在此之前，君实和信达的PD-1单抗已经于2018年12月先后获批上市，适应症分别为黑色素瘤和霍奇金淋巴瘤。恒瑞申报的适应症同样为霍奇金淋巴瘤。相比信达和君实，恒瑞在销售团队和临床基础上具备优势，上市有望实现快速的放量。
- **公司财务表现稳健，持续增长。**公司过去五年扣非归母净利润复合增速26%，研发费用复合增速42%，加权ROE稳定在20%以上，财务表现优秀。
- **盈利预测与投资评级。**预计2019-2021年，公司净利润分别为51.3亿元、64.8亿元、82.0亿元，同比增长26.2%、26.2%、26.6%，对应EPS分别为1.16元、1.46元、1.85元，对应PE分别为53X、42X、33X。维持“买入”评级。

图表33：2014-2018年恒瑞医药研发费用、净利润及其同比增速



数据来源：中信建投证券研究发展部

图表34：2014-2018年恒瑞医药加权ROE (%)



数据来源：中信建投证券研究发展部

7

风险因素

## 风险因素

- 药品审评进度不达预期
- 竞争激烈导致价格下降

## 分析师介绍

贺菊颖：医药行业首席分析师，毕业于复旦大学，管理学硕士。10年医药行业研究经验，2017年加入中信建投证券研究发展部。

## 研究助理

袁清慧：15600030536 [yuanqinghui@csc.com.cn](mailto:yuanqinghui@csc.com.cn)

俞冰：[yubing@csc.com.cn](mailto:yubing@csc.com.cn)

## 研究服务

### 北京公募组

朱燕 010-85156403 [zhuyan@csc.com.cn](mailto:zhuyan@csc.com.cn)  
任师蕙 010-85159274 [renshihui@csc.com.cn](mailto:renshihui@csc.com.cn)  
黄杉 010-85156350 [huangshan@csc.com.cn](mailto:huangshan@csc.com.cn)  
杨济谦 010-86451422 [yangjiqian@csc.com.cn](mailto:yangjiqian@csc.com.cn)  
杨洁 010-86451428 [yangjiezgs@csc.com.cn](mailto:yangjiezgs@csc.com.cn)  
赵倩 010-85159313 [zhaoqian@csc.com.cn](mailto:zhaoqian@csc.com.cn)

### 保险组

张博 010-85130905 [zhangbo@csc.com.cn](mailto:zhangbo@csc.com.cn)  
张勇 010-86451312 [zhangyongzgs@csc.com.cn](mailto:zhangyongzgs@csc.com.cn)  
高思雨 010-85130491 [gaosiyu@csc.com.cn](mailto:gaosiyu@csc.com.cn)  
郭畅 010-65608482 [guochang@csc.com.cn](mailto:guochang@csc.com.cn)  
郭洁 010-85130212 [guojie@csc.com.cn](mailto:guojie@csc.com.cn)  
张宇 010-86451497 [zhangyuyf@csc.com.cn](mailto:zhangyuyf@csc.com.cn)

### 创新业务组

高雪 010-64172825 [gaoxue@csc.com.cn](mailto:gaoxue@csc.com.cn)  
杨曦 021-85130968 [yangxi@csc.com.cn](mailto:yangxi@csc.com.cn)  
黄谦 010-86451493 [huangqian@csc.com.cn](mailto:huangqian@csc.com.cn)  
王罡 021-68821600-11 [wanggangbj@csc.com.cn](mailto:wanggangbj@csc.com.cn)

### 上海销售组

李祉瑶 021-68821609 [lizhiyao@csc.com.cn](mailto:lizhiyao@csc.com.cn)  
黄方禅 021-68821615 [huangfangchan@csc.com.cn](mailto:huangfangchan@csc.com.cn)  
戴悦放 021-68821600-809 [daiyuefang@csc.com.cn](mailto:daiyuefang@csc.com.cn)  
翁起帆 021-68821600-816 [wengqifan@csc.com.cn](mailto:wengqifan@csc.com.cn)  
薛姣 [xuejiao@csc.com.cn](mailto:xuejiao@csc.com.cn)  
李星星 021-68821600-859 [lixingxing@csc.com.cn](mailto:lixingxing@csc.com.cn)  
范亚楠 [fanyanan@csc.com.cn](mailto:fanyanan@csc.com.cn)  
李绮绮 [liqiqi@csc.com.cn](mailto:liqiqi@csc.com.cn)  
许敏 021-68821600-828 [xuminzgs@csc.com.cn](mailto:xuminzgs@csc.com.cn)

### 深广销售组

曹莹 [zhangmiaomiao@csc.com.cn](mailto:zhangmiaomiao@csc.com.cn)  
许舒枫 0755-23953843 [xushufeng@csc.com.cn](mailto:xushufeng@csc.com.cn)  
程一天 [chengyitian@csc.com.cn](mailto:chengyitian@csc.com.cn)  
张苗苗 020-38381071 [caoyingzgs@csc.com.cn](mailto:caoyingzgs@csc.com.cn)  
廖成涛 0755-22663051 [liaochengtao@csc.com.cn](mailto:liaochengtao@csc.com.cn)  
陈培楷 [chenpeikai@csc.com.cn](mailto:chenpeikai@csc.com.cn)

## 评级说明

以上证指数或者深证综指的涨跌幅为基准。

买入：未来6个月内相对超出市场表现15%以上；

增持：未来6个月内相对超出市场表现5—15%；

中性：未来6个月内相对市场表现在-5—5%之间；

减持：未来6个月内相对弱于市场表现5—15%；

卖出：未来6个月内相对弱于市场表现15%以上。

## 重要声明

本报告仅供本公司的客户使用，本公司不会仅因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证本报告所包含的信息或建议在本报告发出后不会发生任何变更，且本报告中的资料、意见和预测均仅反映本报告发布时的资料、意见和预测，可能在随后会作出调整。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，不构成投资者在投资、法律、会计或税务等方面的最终操作建议。本公司不就报告中的内容对投资者作出的最终操作建议做任何担保，没有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。投资者应自主作出投资决策并自行承担投资风险，据本报告做出的任何决策与本公司和本报告作者无关。

在法律允许的情况下，本公司及其关联机构可能会持有本报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告版权仅为本公司所有。未经本公司书面许可，任何机构和/或个人不得以任何形式翻版、复制和发布本报告。任何机构和/个人如引用、刊发本报告，须同时注明出处为中信建投证券研究发展部，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和/或修改。

本公司具备证券投资咨询业务资格，且本文作者为在中国证券业协会登记注册的证券分析师，以勤勉尽责的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰地反映了作者的研究观点。本文作者不曾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。

股市有风险，入市需谨慎。

## 中信建投证券研究发展部

### 北京

东城区朝内大街2号凯恒中心B座12层  
(邮编：100010)

电话：(8610) 8513-0588

传真：(8610) 6560-8446

### 上海

浦东新区浦东南路528号上海证券大厦北塔22楼2201室 (邮编：200120)

电话：(8621) 6882-1612

传真：(8621) 6882-1622

### 深圳

福田区益田路6003号荣超商务中心B座22层 (邮编：518035)

电话：(0755) 8252-1369

传真：(0755) 2395-3859