

证券研究报告——创新药盘点系列报告(10)

PD-1的天王山之战：泛肿瘤市场最大药

2019-06-03

证券分析师：谢长雁 0755-82133263 xiecy@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980517100003

证券分析师：陈益凌 021-60933167 chenyingling@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519010002

证券分析师：张智聪 021-60933151 zhangzhicong@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519030001

联系人：朱寒青 0755-81981837 zhuhanqing@guosen.com.cn

联系人：马步云 0755-81981847 mabuyun@guosen.com.cn



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

前言

- **创新药是中国未来医药工业的发展主线。**中国医药工业正从医保护容的“提量”快速转变为以一致性评价和创新药上市为主线的“提质”过程。2015年以来中国药政和医保体系推出多项改革接轨措施，中国已开始在全球创新药市场中占据相当份额，并成为仅次于美国的全球第二大单一市场；中国创新药市场将成为未来中国医药市场进一步扩容的主要驱动力，也成为全球创新药企业竞争的重要战场。
- **中国创新药研究需要关注产品的研发进度和竞争格局。**由于发展阶段的限制，我国创新药短期在靶点创新上仍然有限，更多的是对海外创新药的快速跟随式创新。Me-too新药的分子发现风险较低，但临床开发和商业化风险相对更高；如果无法体现差异化，后续厂商的商业化价值可能会低于领先厂商。因此我们在这一创新药系列报告中，站在中国乃至全球的抗PD-1产品研发图景中，从研发临床进度和竞争格局出发，对国内外产业和治疗领域的研发方向、市场竞争格局进行深入探讨。
- **上期报告回顾：《创新药盘点系列报告（9）：EGFR靶向药：小分子单抗各显神通，重磅吡咯替尼来袭》：**报告介绍EGFR靶向药物。恒瑞医药重磅产品EGFR/HER2双靶点抑制剂吡咯替尼近日获批上市。EGFR靶向药分为单克隆抗体和小分子抑制剂。由于医保降价、专利到期、研发加速等因素催化，小分子市场竞争激烈。单抗目前国内上市种类少，市场稳定，竞争来自仿制药。**投资建议：买入恒瑞医药（重磅me-better药物吡咯替尼即将上市，创新管线齐全），关注贝达药业（埃克替尼市场份额持续领先，多个抗肿瘤药物在研）、艾德生物（伴随诊断或成行业扩容最大受益者），以及科伦药业（仿制药+生物类似药在研品种多、进度快）。**
- **本期报告：《创新药盘点系列报告（10）：PD-1的天王山之战：泛肿瘤市场最大药》：**抗PD-1免疫治疗将颠覆肿瘤治疗范式。临床开发策略应占领中国特色适应症（肺癌、胃癌、肝癌、食管癌）；商业化的有效市场空间超过400亿元，作为泛肿瘤市场最大药将定义中国肿瘤市场新高度。**投资建议：买入恒瑞医药（600276），在免疫肿瘤学领域靶点通路布局最多、适应症布局最广泛、整体临床开发进度最高）；**港股市场建议关注君实生物（1877.HK）、信达生物（1801.HK）、百济神州（6160.HK）三家已实现商业化的生物科技企业。国内后续厂商的产品研发进展决定价值显化过程，**建议买入复星医药（600196），**子公司复宏汉霖通过联合治疗布局多个适应症，有望加速追赶临床开发进度。

创新药盘点系列报告

■ 创新药盘点系列报告（1）——《特立帕肽：骨质酥松药物升级在即》

- 关注特立帕肽：信立泰已经报产，翰宇药业获批临床。首个促进骨形成机制药物，海外销售17亿重磅品种。老龄化及辅助用药替代，国内市场空间巨大。投资建议：关注信立泰、翰宇药业。

■ 创新药盘点系列报告（2）——《GLP-1受体激动剂：独领风骚的降糖药》

- 降糖药物升级，众多企业布局。他山之石：疗效好份额高，临床优势逐渐体现。国内市场格局：利拉鲁肽+艾塞纳肽微球，格局变化在即。投资建议：推荐买入三生制药、恒瑞医药、乐普医疗、华东医药、通化东宝，关注翰宇药业。

■ 创新药盘点系列报告（3）——《抗VEGF眼科药物：康柏西普医保纳入亟待放量》

- 关注抗VEGF眼科药物：医保放量在即。中老年人群失明主因：湿性AMD。巨头竞争的百亿全球市场：海外抗VEGF药物分析。疗效优秀+依从性好+进入医保：康柏西普竞争国内市场。投资建议：增持康弘药业。

■ 创新药盘点系列报告（4）——《HPV疫苗：重磅放量，存量消化黄金五年》

- 关注HPV疫苗：2,4,9价疫苗陆续获批，9家获批大超预期，重磅品种迎来放量。他山之石：海外重磅品种依托国家支付。未来方向：继续新增毒株数量，边际效益递减。国内格局：9价超预期上市，智飞生物统领存量消化5年黄金期。投资建议：增持智飞生物。

■ 创新药盘点系列报告（5）——《SGLT-2抑制剂：口服降糖药的后起之秀》

- 口服降糖药物升级，龙头企业已布局。他山之石：肾糖原控制弥补传统路径，心血管获益减轻并发症风险。国际市场三分天下局面已定，达格列净后军突起。国内格局：中长期有望突破二十亿规模，研发热情高涨。投资建议：推荐买入恒瑞医药、乐普医疗、华东医药。

■ 创新药盘点系列报告（6）——《多发性骨髓瘤：小病种、大市场，中国蓝海》

- 国际市场：来那度胺一枝独秀，单克隆抗体迅速增长，CAR-T细胞免疫疗法异军突起；中国市场：一线用药新纳入医保、进口药品大幅降价、国内首仿获批助力市场迎来高速增长。投资建议：推荐买入金斯瑞生物科技，增持双鹭药业、中国生物制药，关注索伦托生物制药等相关公司，

■ 创新药盘点系列报告（7）——《四价流感疫苗：百亿市场潜力》

- 缘起：华兰生物等公司的四价流感疫苗获批上市；流感疫苗是预防流感的基石，未来趋势是快速生产；美国市场流感疫苗已经成熟，四价成为主流；国内市场四价流感疫苗上市或颠覆国内竞争格局。推荐买入华兰生物、以及已经报产鼻喷流感疫苗的长春高新。

■ 创新药盘点系列报告（8）——《狂犬病疫苗：从人用转向兽用》

- 缘起：长生生物事件引起广泛关注，此前多家企业布局狂苗。狂犬病在我国发病众多且分布广，多发于农村地区。他山之石：狂犬病可以从源头消除。我国人用狂苗市场长期看可能随着兽用狂苗的推广而萎缩甚至消失。投资建议：买入长春高新、新三板成大生物。

■ 创新药盘点系列报告（9）——《EGFR靶向药：小分子单抗各显神通，重磅吡咯替尼来袭》

- 缘起：恒瑞医药重磅药物吡咯替尼获批上市。EGFR是非小细胞肺癌治疗成熟靶点，小分子抑制剂格局较差，单克隆抗体面临生物类似药竞争。投资建议：买入恒瑞医药、关注贝达药业、艾德生物、科伦药业。

■ 创新药盘点系列报告（10）——《PD-1的天王山之战：泛肿瘤市场最大药》

- 抗PD-1免疫治疗将颠覆肿瘤治疗范式。临床开发策略应占领中国特色适应症；商业化的有效市场空间超过400亿元，泛肿瘤市场最大药将定义中国肿瘤市场新高度。投资建议：买入恒瑞医药、复星医药；关注君实生物、信达生物、百济神州。

报告摘要：PD-1将成为泛肿瘤市场最大药

- **抗PD-1免疫治疗，将颠覆肿瘤治疗范式。**抗PD-1治疗是广谱抗肿瘤药，免疫肿瘤学联合治疗将深刻改变肿瘤治疗范式和临床实践，一线联合治疗方案具有患者整体生存获益最大化的潜力。未来的研发方向包括头对头优效、协同增效或逆转耐药、晚期一线免化疗方案等；全球研发进度靠前的新靶点、新分子、新方案，具备全球临床开发和商业化价值。
- **PD-1临床开发，应占领中国特色适应症。**中国癌症疾病谱不同于西方，前四大实体瘤（肺癌、胃癌、肝癌、食管癌）均可用抗PD-1治疗，我们预计中国抗PD-1治疗核心适用人群总计204万人。临床开发的重点是四大适应症晚期一线联合治疗方案，小适应症可以作为快速市场准入通道或适应症差异化策略。目前国内厂商首先获批的均为小适应症，后续适应症的注册申请已开始提交；注册临床试验结果也将陆续揭晓，预计将在启动后T+3年结果读出。在部分中国特色适应症中，国内厂商有望通过国际多中心临床试验实现中美多地的监管批准、市场准入与商业化销售。
- **PD-1商业化，定义中国肿瘤市场新高度。**我们认为国内市场抗PD-1产品的合理定价范围应在10-15万元人民币/人年，预计国内有效市场空间超过400亿元，医保准入后乐观情形可达100亿美元。PD-1将成为中国肿瘤领域的最高标杆，多个国内重磅新药和超级重磅新药，均有望在上市6-7年后达到巅峰销售额。我们预计在2+4+X的竞争格局中，4家国内领先厂商将占据主要市场份额。如果顺利投产，2020年起产能和成本将不再成为主要瓶颈；市场竞争出现后爬坡曲线可能会出现分化，应该更加关注商业化销售的综合实力。
- **风险提示：**注册临床试验失败，或临床开发进度慢于预期；创新药医保准入谈判降价幅度超预期，市场准入速度慢于预期，实际报销幅度低于预期；企业商业化生产和销售能力的扩张速度慢于预期。
- **投资建议：**重点关注领先厂商和加速追赶的后续厂商。国内领先厂商应动态调整巅峰销售额预期和产品估值，A股市场建议买入恒瑞医药（600276），在免疫肿瘤学领域靶点通路布局最多、适应症布局最广泛、整体临床开发进度最高；港股市场建议关注君实生物（1877.HK）、信达生物（1801.HK）、百济神州（6160.HK）三家已实现商业化的生物科技企业。国内后续厂商的产品研发进展决定价值显化过程，建议买入复星医药（600196），子公司复宏汉霖通过联合治疗布局多个适应症，有望加速追赶临床开发进度。

● 报告核心观点：PD-1将成为泛肿瘤市场最大药

报告核心观点

一、免疫肿瘤学介绍与展望:

- PD-L1与PD-1结合后负调控T细胞免疫功能，是外周T细胞抑制性免疫检查点；阻断PD-1/PD-L1信号通路，可以恢复T细胞免疫功能，识别和杀伤肿瘤细胞。**免疫肿瘤学**（又称肿瘤免疫治疗）是一种全新的抗肿瘤治疗范式。
- **抗PD-1治疗并不是万能神药**，在不同肿瘤中的单药疗效存在差异，且缺乏有效的生物标志物；除了抗肿瘤疗效之外，还存在肿瘤疾病超进展和免疫相关不良事件的可能性。
- **抗PD-1治疗是广谱抗肿瘤药**，可用于多种恶性实体瘤和部分血液瘤，而且可以与化疗、放疗、靶向、抗血管等联合，成为肿瘤治疗领域的基石；我们认为免疫肿瘤学联合治疗将深刻改变肿瘤治疗范式和临床实践，**一线联合治疗方案具有患者整体生存获益最大化的潜力**。
- 肿瘤免疫学未来的研发方向，包括头对头优效、协同增效或逆转耐药、晚期一线免化疗方案等；全球研发进度靠前的新靶点、新分子、新方案，具备全球临床开发和商业化价值。

二、临床开发策略分析:

- 中国癌症疾病谱显著不同于西方，抗PD-1治疗在中国适应症更广；我们预计**中国抗PD-1治疗核心适用人群总计204万人**，其中前四大实体瘤均可用抗PD-1治疗；未来抗PD-1治疗范围还有望进一步扩容。
- **国内临床开发策略**：我们认为重点是四大关键适应症（肺癌、胃癌、肝癌、食管癌）晚期一线联合治疗方案，小适应症可以作为快速市场准入或适应症差异化策略。
- **国内注册审批进度**：目前已有2家国外厂商及3家国内厂商的5个产品、6个适应症获得NMPA监管批准；其中2家国外厂商均已获批大适应症（非小细胞肺癌），3家国内厂商均为小适应症（黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤）。国内厂商后续适应症的注册临床试验结果将陆续揭晓，我们预计将在启动后**T+3年结果读出**、并将用于支持注册申请。
- **全球临床开发策略**：在中国特色适应症（食管癌、胃癌、肝癌、鼻咽癌）中，国内厂商可以通过一项以中国患者为主的国际多中心临床试验，有望实现中美多地的监管批准、市场准入与商业化销售。

报告核心观点

三、商业化价值分析：

- **产品定价：**我们认为国内市场抗PD-1产品的合理定价范围应在**10-15万元人民币/人年**；进口产品赠药后年治疗费用仍然偏贵，已上市国产产品年治疗费用仅**10-20万元/人年**，显著低于进口产品。密切关注**2019年**医保谈判准入结果及各家厂商的价格调整策略；我们认为医保准入的宏观影响总是有利于创新药，巅峰销售额和折现价值都有望进一步提升。
- **全球市场：**2018年PD-1/PD-L1同靶点产品销售额合计突破**150亿美元**；预计2019年合计有望突破**200亿美元**，全球巅峰销售额合计将超过**300亿美元**，是迄今为止全球肿瘤领域的最大靶点通路和最高标杆。
- **国内市场：**我们预计国内有效市场空间超过**400亿元**，医保准入后乐观情形可达**100亿美元**；PD-1将成为中国肿瘤领域的最高标杆，诞生多个国内重磅新药（**10亿元人民币以上**）和超级重磅新药（**50亿元人民币以上**），最大单一品种巅峰销售额很有可能突破**100亿元**。
- **爬坡曲线：**2015年以来，药政和医保体系改革接轨，患者和医生对创新药的认知和接受程度提高，中国已开始在全球创新药市场中占据相当份额，并将成为未来中国医药市场进一步扩容的主要驱动力。中国创新药产品爬坡曲线大大加快，我们预计国产PD-1产品有望在上市**6-7年后达到巅峰销售额**。
- **竞争格局：**我们指出**中国市场的竞争格局是2+4+X**；高度激烈的临床开发竞争，反而会导致商业化竞争程度相对有限。领先厂商在临床开发中的时间进度领先优势，将逐步转化为商业化销售中的市场份额领先优势；后续在研厂商仍有机会。
- **商业化生产：**4家国内领先厂商，2019年产能相对处于紧平衡状态；如果在建产能都能按计划顺利投产，2020年起产能和成本将不再成为主要瓶颈。
- **商业化销售：**2019年商业化销售压力不大，自然销售即可实现预期；2020年起需要更加关注销售策略及其预期；市场竞争出现后销售策略和销售能力的差异开始逐步体现，我们认为应该**更加关注商业化销售的综合实力**。

中国抗PD-1治疗市场投资策略

重点关注领先厂商：领先厂商在临床开发中的时间进度领先优势，将逐步转化为商业化销售中的市场份额领先优势；我们预计在2+4+X的竞争格局中，4家国内领先厂商将占据主要市场份额。

投资策略：动态调整巅峰销售额预期和产品估值

- 对于4家国内领先厂商，可以按照或参考已上市产品模型（ $P=1$ 、 $D=1$ ）给予合理的管线估值：
上市产品估值（ V_m ）=巅峰销售额（ PS ）×估值倍数（ M ）
- 我们认为，对于率先上市的国内抗PD-1创新药，在上市6-7年后达到巅峰销售额、经营性现金流利润率大于50%的折现假设下，可以给予**5x**巅峰销售额的估值倍数（ $M=5$ ）；
- 需要注意的是，应该站在全球研发图景中，综合注册临床试验结果读出、商业化生产和销售综合能力等各方面事件信息，动态调整各家厂商的巅峰销售额预期和产品估值；
- 相关标的：恒瑞医药（买入评级）、君实生物、信达生物、百济神州。

积极关注加速追赶的后续在研厂商：中国实体瘤种类多、患者多、治疗方案多、抗PD-1治疗市场大，我们认为后续在研厂商仍然存在合适的临床开发策略和商业化机遇，但具体适应症的临床开发时间窗是有限的。

投资策略：产品研发进展决定价值显化过程

- 由于资本市场对后续在研厂商的关注度较低、缺乏预期或者预期很低，抗PD-1产品的联合用药方案、适应症布局、临床进展、注册申请，都有可能成为股价表现的催化剂；
- 对于已经启动多个大适应症注册临床试验的厂商而言，可以合理预期巅峰销售额和管线估值：
在研产品估值（ V_d ）=巅峰销售额（ PS ）×估值倍数（ M ）×成功概率（ P ）×折现因子（ D ）
需要注意的是，应该根据me-too新药风险守恒规律及商业化价值规律，适当调整参数 M 、 P 、 D ；
- 如果在研产品最终顺利获批上市，在研产品的价值显化过程将成为股价的持续驱动因素，而研发注册进展速度（决定折现时间长短）、适应症布局（决定巅峰销售额高低）是过程中的核心变量。
- 相关标的：复星医药（买入评级）等。

投资建议：重点关注领先厂商和加速追赶的后续厂商

恒瑞医药（600276）：

- 在所有本土药企中，恒瑞医药是创新药研发管线最为丰富、已获批新分子实体（创新药）数量最多的公司；在免疫肿瘤学领域，公司是靶点通路布局最多、适应症布局最广泛、整体临床开发进度最高的公司
- **重申“买入”评级：**预计2019-2021年营收224/283/357亿元，同比增速29/26/26%；归母净利润54/69/88亿元，同比增速32/28/28%；按最新总股本计算，摊薄EPS=1.21/1.55/1.99元，当前股价对应PE=51/39/31x。公司多个重磅创新药上市销售驱动业绩快速增长，临床及注册进展确认和提升研发管线估值，创新药国际化战略打开长期市值空间，重申“买入”评级。
- **2019年研发里程碑预期：**大适应症结果读出及横向比较
- 卡瑞利珠单抗：预计EC 2L、nsNSCLC 1L等多个适应症将结果读出和数据发布，并有望提交注册申请；EC 2L结果与CM473、KN181横向比较，nsNSCLC 1L结果与KN189横向比较，均具有重要意义
- SHR-1701（PD-L1/TGF- β 双抗）：全球同类第二个进入临床阶段的分子，2019年底有望读出ph1初步数据；如果得到概念验证（POC），具备全球商业化价值和机会，可能单独或合作启动全球同步临床开发策略

复星医药（600196）：

- 2009年合资成立复宏汉霖，作为复星医药生物药研发的主要平台，确立了“可负担的创新”公司愿景；生物类似药、生物创新药涵盖肿瘤、免疫等治疗领域
- **重申“买入”评级：**预计2019-2021年营收299/358/430亿元，同比增速20/20/20%；归母净利润31/37/44亿元，同比增速14/20/20%；当前股本摊薄EPS=1.21/1.45/1.72元，当前股价对应PE=20/17/14x。公司四大业务板块将重回增长轨道，生物药、CAR-T即将迎来收获期，临床及注册里程碑进展将促进研发管线价值显化，重申“买入”评级。
- **2019年研发管线的主要里程碑：**生物类似药注册审批进度和抗PD-1单抗注册临床试验
- 生物类似药：预计阿达木单抗、曲妥珠单抗有望在2020年初获批；贝伐珠单抗ph3试验将结果读出、数据发布，有望在2019年内提交注册申请
- 生物创新药：预计HLX10将开展多个适应症的注册临床试验

投资建议：重点关注领先厂商和加速追赶的后续厂商

君实生物（1877.HK）：

- 2012年公司成立之初就确立了大分子创新药研发战略；生物创新药涵盖肿瘤、免疫、慢病等多个治疗领域，小分子创新药主要通过外部合作
- **2019年研发里程碑预期：**抗PD-1治疗后续适应症结果读出
- 特瑞普利单抗：预计NPC 2L将结果读出和数据发布，有望在年内提交注册申请；mUC 2L将完成患者入组
- 生物类似药：预计阿达木单抗ph3试验将结果读出和数据发布，有望在年内提交注册申请
- 其他创新药：预计JS002（PCSK9）中国ph2，JS005（IL17A）中国ph1，JS004（BTLA）美国ph1

信达生物（1801.HK）：

- 2011年公司成立之初就确立了大分子生物药本土临床开发战略；生物类似药、生物创新药涵盖肿瘤、免疫、慢病等多个治疗领域，小分子创新药主要通过外部合作
- **2019年研发里程碑预期：**生物类似药注册审批进展
- 信迪利单抗：预计EC 2L、sqNSCLC 2L将结果读出和数据发布
- 生物类似药：预计阿达木单抗有望在年底获批；利妥昔单抗ph3试验将数据发布，有望在年内提交注册申请
- 其他创新药：预计IBI306（PCSK9）中国ph2，IBI318（PD-1/PD-L1）及IBI315（PD-1/HER2）中国ph1

百济神州（6160.HK）：

- 2010年公司成立之初就确立了本土创新、全球市场的战略；内部研发的小分子创新药、大分子创新药主要针对肿瘤领域，在研管线的多数适应症均采用全球同步开发策略
- **2019年研发里程碑预期：**国内注册审批，海外头对头结果读出
- 替雷利珠单抗：预计r/r cHL有望在2019下半年获批，mUC 2L将数据发布，有望在2020上半年获批
- 泽布替尼（国内）：预计r/r MCL、r/r CLL/SLL两个适应症有望在2019下半年国内获批
- 泽布替尼（海外）：预计WM 1L将完成患者入组、结果读出、数据发布；全球首家完成BTK抑制剂头对头临床试验，WM适应症头对头比较具有重要意义，也可以为r/r CLL/SLL适应症的头对头提供参考

●抗PD-1免疫治疗：颠覆肿瘤治疗范式

PD-1/PD-L1信号通路是肿瘤免疫抑制的主要机理

T淋巴细胞是适应性免疫系统的重要组成部分，具有免疫识别、免疫应答、免疫调控、免疫记忆等多种功能。T细胞表达许多重要的膜蛋白免疫分子，其中PD-1（程序性死亡受体1，CD279）蛋白，属于免疫球蛋白超家族中CD28家族，其内源配体（PD-L1、PD-L2）属于B7家族。PD-L1与PD-1结合后负调控T细胞免疫功能，因而被称为**免疫检查点（immune checkpoint）**，也是最重要的外周T细胞抑制性免疫检查点。

正常人体组织中低表达PD-L1，以维持免疫耐受、避免自身免疫反应。恶性肿瘤细胞具有较多的全基因组突变和新抗原，T细胞浸润到肿瘤组织中能够识别；但肿瘤细胞通过高表达PD-L1（或释放PD-L1可溶性变体、外泌体）抑制T细胞免疫功能，形成免疫抑制型**肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment, TIME）**。通过抗PD-1或PD-L1抗体阻断PD-1/PD-L1信号通路，可以恢复T细胞免疫功能，识别和杀伤肿瘤细胞。这种机理称为**免疫肿瘤学（immuno-oncology, I/O，又称肿瘤免疫治疗）**，是一种全新的抗肿瘤治疗范式。

图1：阻断PD-1/PD-L1信号通路的主要机理



资料来源：The Pharmaceutical Journal, 2014；国信证券经济研究所整理

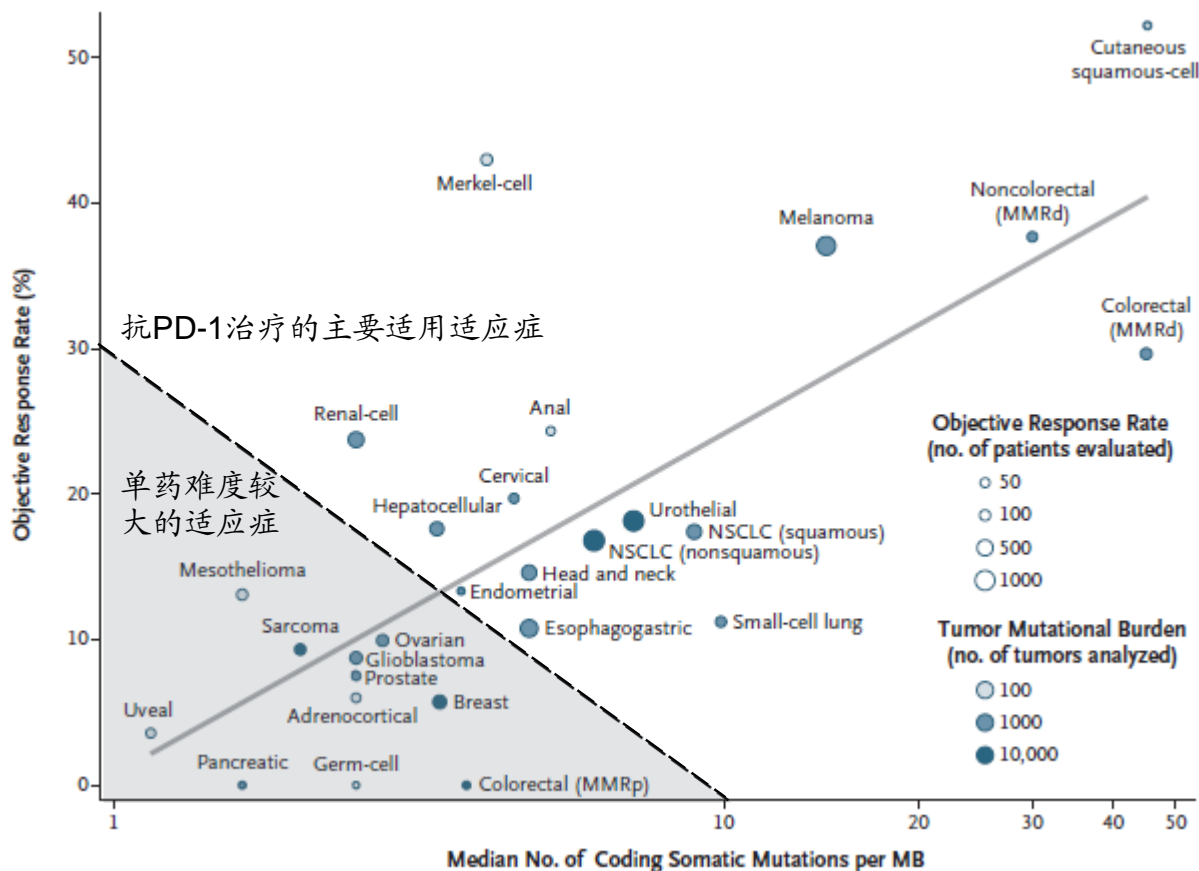
肿瘤免疫微环境不同，抗PD-1治疗疗效存在差异

汇总分析显示，抗PD-1治疗在不同肿瘤中的疗效存在差异：

- 肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）较高的实体瘤（如黑色素瘤、错配修复缺陷结肠癌）中，单药客观响应率（ORR）在30-50%之间
- 多数实体瘤中，单药ORR在10-30%之间，具备单药或联合治疗的开发潜力
- 部分实体瘤中TMB较低，单药ORR<10%，开发难度较大

但前瞻性临床试验结果显示，TMB并不能成为较好的疗效和预后的预测指标。抗PD-1单药治疗非小细胞肺癌，PD-L1是疗效和预后的预测指标，但在联合化疗治疗中相关性减弱（因疗效和预后整体提升）。我们认为，抗PD-1单药治疗的疗效与TMB、TIME相关；在当前缺乏有效的生物标志物的情形下，一线联合治疗方案具有患者整体生存获益最大化的潜力。

图2：27种肿瘤中抗PD-1单药治疗疗效与肿瘤突变负荷的关联



资料来源：NEJM, 2017. doi: 10.1056/NEJMc1713444; 国信证券经济研究所整理

肺癌治疗范式：未来将以抗PD-1免疫治疗为基石

表1：中国肺癌适应症患者人群及抗PD-1治疗适用范围

小细胞肺癌 (SCLC) N=11万人 (15%)	非小细胞肺癌 (NSCLC), N=62万人 N=62万人 (85%)		
局限期 (LS-SCLC) N=3万人 (30%) SOC=含铂双药化疗+胸部放疗±手术±抗PD-1	分期: 早中期 (S1-3A) 可手术, N=6万人 (10%) SOC=手术+新辅助/辅助化疗±抗PD-1新辅助/辅助治疗		
广泛期 (ES-SCLC) N=8万人 (70%)	分期: 局部晚期 (S3) 不可手术, N=6万人 (10%) SOC=同步放化疗 (cCRT) 后序贯抗PD-1巩固治疗		
1L SOC=含铂双药化疗+抗PD-1	分期: 转移性 (S4), N=50万人 (80%) 驱动基因变异阴性: N=25万人 (50%) 肺鳞癌 (sqNSCLC) N=10万人	非鳞非小 (nsNSCLC) N=15万人	驱动基因变异阳性: N=25万人 (50%), 伴随诊断 EGFR基因敏感突变 N=20万人 (40%) 其他靶向药基因变异 N=5万人 (10%) 包括: ALK: 5-7% ROS1: 1-2% NTRK: 1% RET: 1% BRAF: 1%
2L=化疗单药±抗PD-1, 抗PD-1+抗血管药物等	或检测PD-L1表达水平: PD-L1高表达 TPS≥50% N=8万人	PD-L1阳性 TPS=1-49% N=8万人	PD-L1阴性 TPS<1% N=8万人
3L=抗PD-1 3L=化疗单药, 临床试验	1L SOC=抗PD-1 2L=抗PD-1 2L=化疗单药±抗PD-1, 抗PD-1+抗血管药物等	1L SOC=含铂双药化疗+抗PD-1 1L SOC=含铂双药化疗±抗PD-1	1L SOC=EGFR TKI 进展后耐药基因检测 T790M阴性 N=14万人 2L=含铂双药化疗±抗PD-1 3L=化疗, 临床试验
			1L SOC=第一代TKI 进展后耐药基因检测 无靶向药相关基因变异 2L=含铂双药化疗 2L=靶向TKI 进展后耐药基因检测 3L=化疗, 临床试验

资料来源: NCCN, ASCO, CSCO; 国信证券经济研究所整理

注: 灰色底纹适应症美国或中国已批准, 浅灰色底纹适应症正在进行注册临床试验

NSCLC预后改善，长期生存率出现突破性跨越

综合已公布数据结果的临床试验分析，抗PD-1治疗晚期非小细胞肺癌，无论是二线单药（CM003、KN001、CM017、CM057、KN010）、一线单药（KN001、CM026、KN024、KN042）、一线联合化疗（KN189、KN407），都能显著降低进展或死亡风险，改善预后；而且一线获益大于二线，联合获益大于单药，前线进展后远期仍有获益。

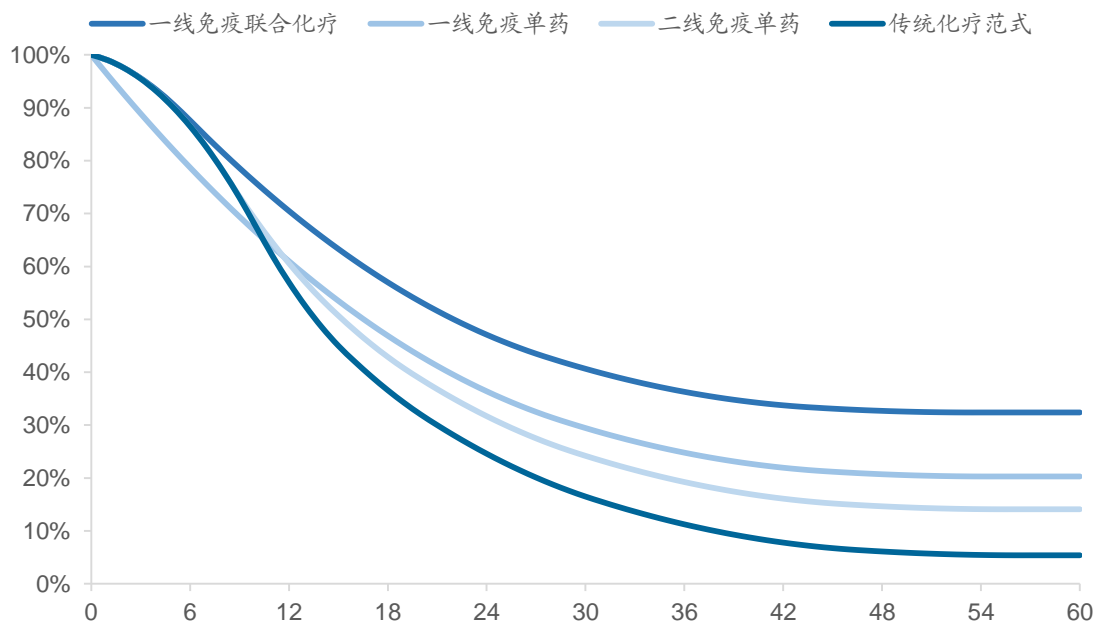
更重要的是，抗PD-1治疗的疗效具有持久性，长期生存率出现突破性跨越：

- 传统化疗范式：预期5年生存率仅约5%
- 二线免疫单药：预期5年生存率达到15%，其中鳞癌患者获益高于非鳞癌
- 一线免疫单药：预期5年生存率超过20%，其中PD-L1高表达患者获益更多
- 一线联合治疗：预期5年生存率可达30%，其中非鳞癌患者获益高于鳞癌
- 抗PD-1治疗3-4年后生存曲线逐步走平，死亡风险越来越低

预期5年生存率从5%提高到15-30%，这在传统化疗范式甚至靶向治疗中，都是难以想象的！对驱动基因变异阴性的晚期非小细胞肺癌患者而言，长期生存将不再是小概率事件，这好比是雪中送炭。

我们认为疗效与渗透率正相关；在非小细胞肺癌晚期一线适应症中，抗PD-1治疗的预期渗透率有可能高于化疗和靶向药。

图3：抗PD-1治疗显著改善晚期非小细胞肺癌的总生存预后



资料来源：NEJM, JCO, ASCO, ESMO等；国信证券经济研究所整理
注：本图为示意图，仅供参考；按照Kaplan-Meier方法制图，纵坐标为总生存率，横坐标为月数；参考数据来源：CM003、CM017、CM057、CM026、KN001、KN010、KN024、KN042、KN189、KN407

抗PD-1免疫治疗将显著提升多种实体瘤的5年生存率

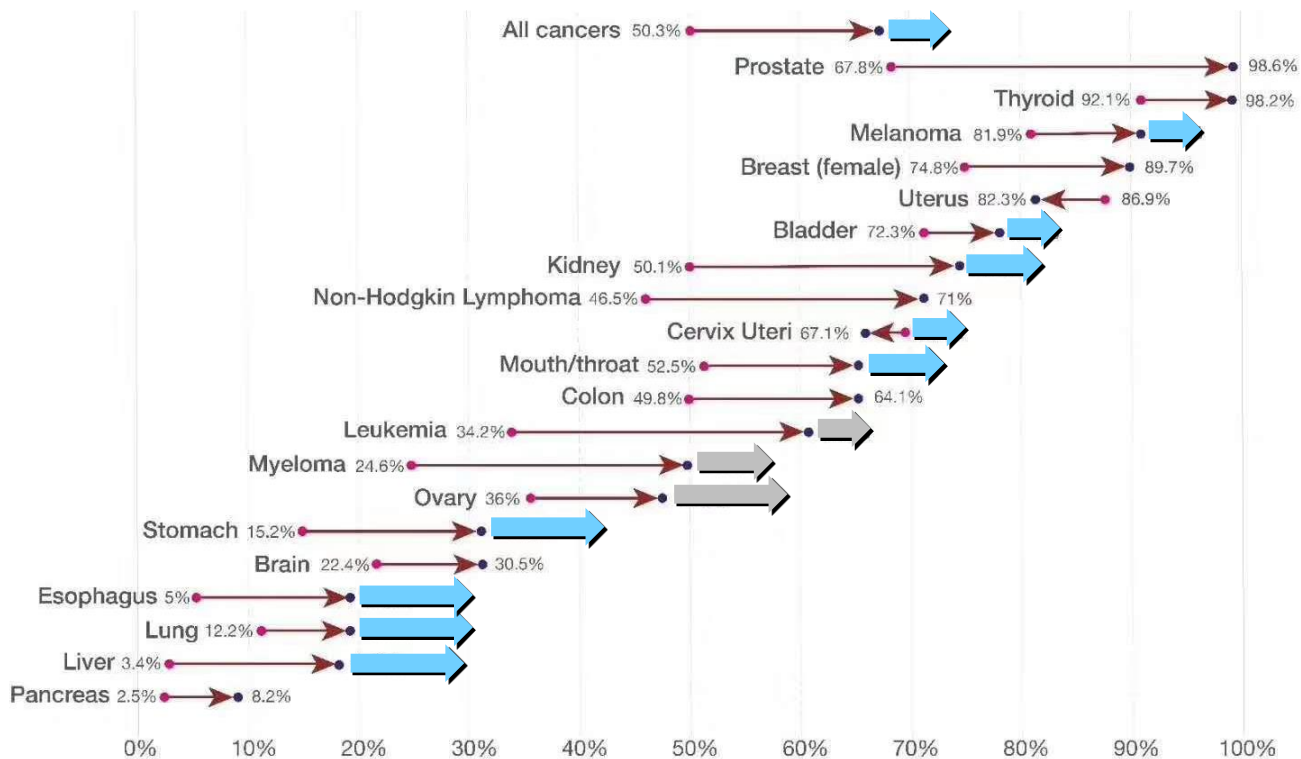
从1970s到2010s，美国癌症患者5年生存率显著提升；主要得益于肿瘤早筛早诊（如LDCT、MRI、PET-CT、钼靶、结肠镜、PSA检测等）的技术推广和治疗范式（手术、放疗、化疗、移植、靶向）的创新驱动。

部分血液瘤（如儿童急性白血病、部分淋巴瘤等）存在潜在治愈性疗法；部分实体瘤（前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、结直肠癌等）通过早期诊断、手术切除，也已实现了长期无疾病或无复发生存，预后得到显著改善。

但部分实体瘤（如胰腺癌、肝胆癌、肺癌、食管癌、脑癌、胃癌等）患者人数众多、预后仍然较差；初诊时多为不可手术的晚期转移性疾病，仍然接受以化疗为基石的治疗范式，缺乏靶向药或新型治疗范式，中位总生存期仅1-1.5年。

以抗PD-1治疗为基石的免疫治疗正在颠覆传统化疗范式，其中部分晚期实体瘤患者的预后将会取得突破性进展，预测**5年生存率有望提高10%**。

图4：1970s-2010s美国主要癌症的5年生存率



资料来源：NCI, Our World in Data; 国信证券经济研究所整理及预测

注：5年生存率箭头起点为1970-1977年、终点为2007-2013年；灰色箭头为新近获批的靶向药对5年生存率的提高，蓝色箭头为抗PD-1免疫治疗对5年生存率的提高（国信预测）

免疫肿瘤学的未来：提高响应、逆转耐药

抗PD-1一线联合治疗成为标准治疗方案后，仍有两类人群未被满足：

- **无响应人群：**约50%，目标进一步降低；提高一线响应率、减少原发耐药，寻找更广谱或更精准的治疗方案，让大多数患者至少能获得一次疾病缓解的机会
- **耐药难治人群：**约20-30%，目标进一步降低；提高持续响应率、减少继发耐药，寻找后线疗法、逆转耐药
- **持续响应人群：**约20-30%，目标提高到50%以上；提高依从性和响应持久性，让更多患者能长期持续响应

免疫肿瘤学的未来：以抗PD-1治疗为基石（backbone），探索联合治疗方案

- **一线联合治疗：**协同增效，如PD-1+化疗（提高响应、避免超进展），PD-1+抗血管（微环境正常化）
- **后线挽救治疗：**逆转耐药，如PD-1+地西他滨（r/r cHL逆转耐药），CD20+CD47（B-NHL逆转耐药）
- 全球研发进度靠前的新靶点、新分子、新方案，具备全球临床开发和商业化价值

表2：抗PD-1治疗的预后与免疫治疗新策略、新方案、新靶点

抗PD-1治疗状态和结局	肿瘤突变负荷 (TMB)	肿瘤免疫原性	肿瘤免疫微环境 (TIME)	免疫治疗新策略	潜在新方案或新靶点
无响应 (原发耐药) 约50%	低突变	低或无免疫原性	免疫沙漠型 免疫细胞难以识别	提高肿瘤免疫原性	化疗、放疗、DNA损伤修复、细胞因子、溶瘤病毒、肿瘤疫苗等
	有突变	有免疫原性	免疫排斥型 微环境阻碍浸润	促进免疫细胞浸润	抗血管、免疫代谢；靶向基质细胞、Treg、TAM、MDSC等微环境
	有突变	有免疫原性	免疫炎性型 非PD-1/PD-L1抑制	寻找原发耐药机理	其他T细胞免疫检查点、免疫激动剂；NK细胞、巨噬细胞先天免疫检查点
响应后进展 (继发耐药) 约20-30%	有突变	有免疫原性	免疫炎性型 更换其他通路抑制	寻找继发耐药机理	其他T细胞免疫检查点、免疫激动剂、免疫代谢、表观遗传、微环境等
	有突变	丢失抗原递呈	免疫沙漠型 免疫细胞不再识别	提高肿瘤免疫原性	化疗、放疗、DNA损伤修复等；NK细胞、巨噬细胞先天免疫检查点
持续响应 约20-30%	有突变	有免疫原性	免疫炎性型 采用PD-1/PD-L1抑制	提高响应率和持久性	化疗、放疗、抗血管、靶向药物；其他免疫检查点等

资料来源：Immunity, NRDD, Nature, Nature Medicine；国信证券经济研究所整理

PD-L1/TGF- β 双功能抗体具备me-better潜力

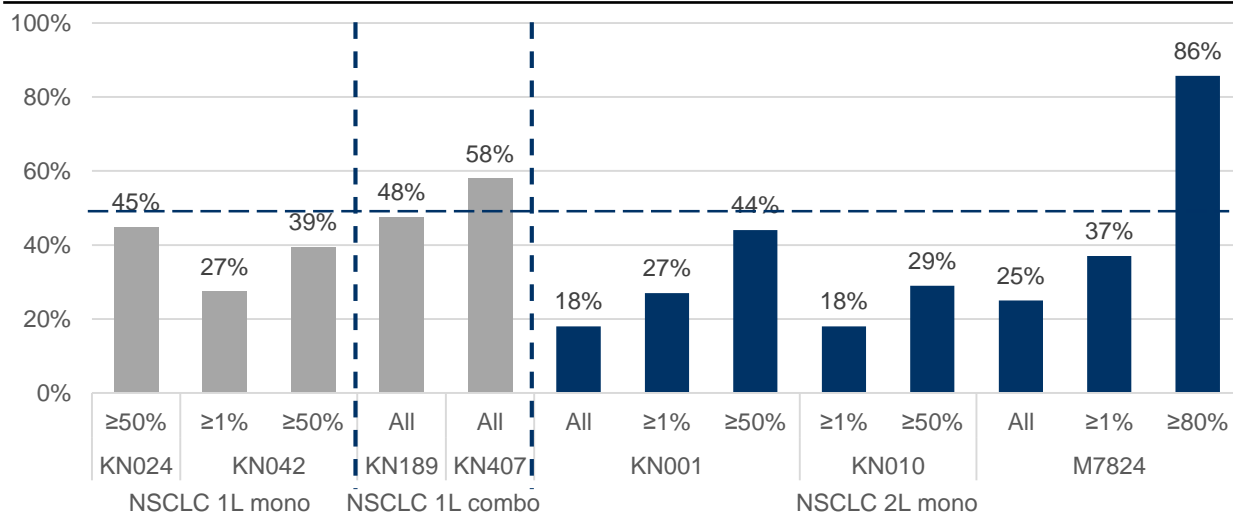
免疫肿瘤学新靶点的主要研究方向:

- 以抗PD-1单抗为基准, 单药头对头证明优效 (me-better)
- 联合抗PD-1治疗方案, 具有一线协同增效或后线逆战耐药的作用
- 单药或联合治疗安全性好, 晚期一线可实现免化疗 (chemo-free) 方案

德国默克雪兰诺: PD-L1/TGF- β 双功能抗体bintrafusp alfa (M7824)

- 2018-06在ASCO 2018宣布ph1试验中NSCLC 2L队列数据, PD-L1阳性人群ORR=37% (10/27), PD-L1高表达人群ORR=86% (6/7) (已更新截止2018-07-23)
- 2019-02: GSK宣布与德国默克达成全球战略联盟, 全球范围共同临床开发及商业化推广M7824, 首付款€300M、里程碑金合计€3.7B
- 目前已启动三个ph2试验, 包括NSCLC 1L头对头K药、NSCLC S3头对头I药、BTC 2L单药单臂
- 我们认为PD-L1/TGF- β 双功能抗体具有me-better潜力, 需要在头对头关键临床试验中证明

图5: M7824与K药二线治疗非小细胞肺癌的客观响应率对比



资料来源: 公司公告, 公开信息; 国信证券经济研究所整理

注: 左侧灰色为K药单药或联合化疗在NSCLC 1L的数据, 右侧深蓝色为K药或M7824单药在NSCLC 2L的数据, 跨临床试验比较的数据仅供参考, 且M7824 EMD001 \geq 80%人数较少 (ORR=6/7); K药 (22C3 PD-L1 TPS \geq 1%) 与M7824 (EMD001 \geq 1%) 阳性可比, K药 (\geq 50%) 与M7824 (\geq 80%) 高表达可比。

● 临床开发：占领中国特色适应症

中国癌症疾病谱：抗PD-1治疗适应症更广、基数庞大

中国癌症患者人群基数庞大：每年发病429万人、死亡281万人，但癌症疾病谱不同于西方；前四大实体瘤（肺癌、胃癌、肝癌、食管癌）初诊时多为晚期，目前标准治疗方案（SOC）手段有限、预后差，导致发病率、死亡率双高，疾病负担重。

抗PD-1治疗在中国适应症更广：抗PD-1治疗核心适用人群总计**204万人**（占总发病的48%，见下表）；我们预计其中前四大实体瘤均可用抗PD-1治疗，核心适用人群小计**172万人**（占总发病的42%、PD-1核心适用人群的88%），且在标准治疗方案基础上联合抗PD-1治疗，可以进一步提高响应、显著改善预后。

未来抗PD-1治疗范围有望扩容：根据目前已有的临床数据分析，我们预计抗PD-1治疗的适用人群有望进一步扩容，包括部分驱动基因变异阳性患者、早中期可手术患者（下表预测中不含）。

表3：中国恶性肿瘤2015年估计流行病学及抗PD-1治疗核心适用人群

部位	ICD-10	代表适应症 (中文)	代表适应症 (英文缩写)	中国2015年估计流行病学		抗PD-1治疗适用性	
				发病人数 (万人)	死亡人数 (万人)	核心适用比例 (国信预测)	核心适用人群 (万人)
头颈部	C00-10, 12-14	头颈鳞癌	HNSCC	4.81	2.21	50%	2.41
	C11	鼻咽癌	NPC	6.06	3.41	60%	3.64
	C15	食管癌	EC	47.79	37.50	80%	38.23
	C16	胃癌	GC	67.91	49.80	70%	47.54
消化系统	C18-21	结直肠癌	CRC	37.63	19.10	5%	1.88
	C22	肝细胞癌	HCC	46.61	42.21	90%	41.95
	C23-24	胆道癌	BTC	5.28	4.07	70%	3.70
	C25	胰腺癌		9.01	7.94		
	C32	喉癌		2.64	1.45		
呼吸系统	C33-34	肺癌	LC	73.33	61.02	70%	51.33
	C37-38	其他胸部器官		1.32	0.65		

资料来源：CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016. doi: 10.3322/caac.21338; 国信证券经济研究所预测

注：**核心适用人群**定义为：手术不可切除的晚期转移性实体瘤或潜在无法治愈的血液瘤，无法接受靶向治疗、标准治疗方案或治疗失败，经大规模随机对照试验证明或欧美日中监管批准，PD-1单药或联合治疗方案相比标准治疗方案有显著更优的生存获益。

中国癌症疾病谱：抗PD-1治疗适应症广、基数大（续）

表3：中国恶性肿瘤2015年估计流行病学及抗PD-1治疗核心适用人群（续）

部位	ICD-10	代表适应症 (中文)	代表适应症 (英文缩写)	中国2015年估计流行病学		抗PD-1治疗适用性	
				发病人数 (万人)	死亡人数 (万人)	核心适用比例 (国信预测)	核心适用人群 (万人)
肌肉骨骼皮肤	C40-41	骨肉瘤	OS	2.80	2.07		
	C43	黑色素瘤	MLN	0.80	0.32	40%	0.32
生殖系统	C50	乳腺癌	BC	27.24	7.07	5%	1.36
	C53	宫颈癌	CervC	9.89	3.05	30%	2.97
	C54-55	子宫内膜癌	EMC	6.34	2.18	30%	1.90
	C56	卵巢癌	OC	5.21	2.25		
	C61	前列腺癌	PC	6.03	2.66		
	C62	睾丸癌		0.40	0.10		
			其他		17.81	9.40	
泌尿系统	C64-66, 68	肾细胞癌	RCC	6.68	2.34	40%	2.67
	C67	尿路上皮癌	UC	8.05	3.29	45%	3.22
神经系统	C70-72	脑癌		10.16	6.10		
内分泌系统	C73	甲状腺癌	TC	9.00	0.68		
淋巴造血系统	C81-90	淋巴瘤		8.82	5.21	10%	0.88
	C91-95	白血病		7.53	5.34		
		所有适应症	合计	429.16	281.42	48%	203.99
		前四大实体瘤	小计	235.64	190.53	76%	179.05
		占比 (%)		55%	68%		88%

资料来源：CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016. doi: 10.3322/caac.21338; 国信证券经济研究所预测

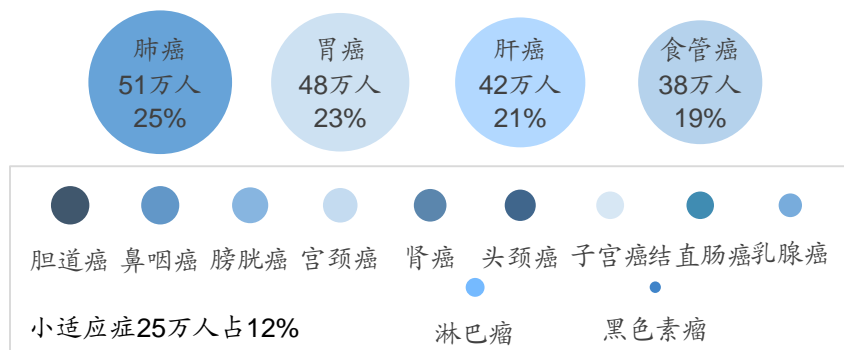
注：核心适用人群定义为：手术不可切除的晚期转移性实体瘤或潜在无法治愈的血液瘤，无法接受靶向治疗、标准治疗方案或治疗失败，经大规模随机对照试验证明或欧美日中监管批准，PD-1单药或联合治疗方案相比标准治疗方案有显著更优的生存获益。

疾病谱差异导致中美两国临床开发策略显著不同

中国：四大多小

- **占领四大实体瘤：**肺癌、胃癌、肝癌、食管癌四大关键适应症，晚期一线/二线、单药/联合都应布局，重点是晚期一线联合治疗方案（SOC+PD-1）
- **布局小适应症：**胆道癌、鼻咽癌、膀胱癌、宫颈癌、肾癌、头颈癌、子宫癌、结直肠癌、三阴性乳腺癌等，可作为适应症差异化策略
- **探索差异化定位：**局部晚期同步巩固及早中期术后辅助、术前新辅助治疗，可作为定位差异化策略

图6：中国抗PD-1治疗的适应症布局 and 核心适用人群

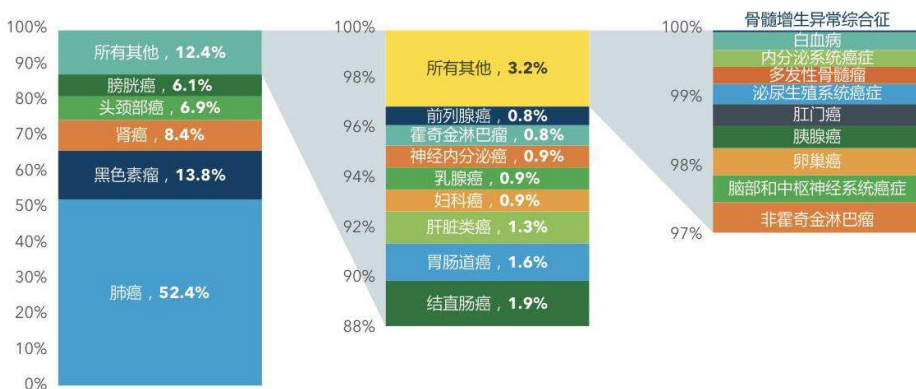


资料来源：CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016；国信证券经济研究所预测

美国：一大多小

- **占领肺癌：**肺癌是欧美最大适应症，包括NSCLC鳞癌/非鳞癌、PD-L1高中低表达，一线联合/单药、二线单药、TKI后线联合，全部都应布局；SCLC一线联合及维持治疗
- **布局小适应症：**黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、头颈癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、三阴性乳腺癌等
- **探索差异化定位：**因欧美诊断分期相对较早，局部晚期同步巩固治疗及早中期术后辅助、术前新辅助治疗的患者人数较多，是较好的定位差异化策略

图7：2017年美国抗PD-1治疗患者人群分适应症统计



资料来源：Global Oncology Trends 2018. IQVIA；国信证券经济研究所整理

注：2017年治疗总人数N=147,699；2018H2 NSCLC 1L多个方案被批准后，预计2019年肺癌患者占比将超过70%

国内临床全景图(1): 小适应症单药作为快速上市通道

表4: 国内外抗PD-1/PD-L1单抗在中国的适应症布局及临床注册进展

适应症	分期/定位	BMS Opdivo 纳武利尤单抗	MSD Keytruda 帕博利珠单抗	恒瑞医药 SHR-1210 卡瑞利珠单抗	君实生物 JS001 特瑞普利单抗	信达生物 IBI308 信迪利单抗	百济神州 BGB-A317 替雷利珠单抗	其他厂商 抗PD-1单抗 抗PD-L1单抗
黑色素瘤 MLN	中期 术后辅助		K药单药 KN716					
	局部晚期 术后辅助	O药单药 美国批准	K药单药 美国批准		JS001单药 210			
	晚期一线	O±Y 美国批准	K药单药 美国批准		JS001单药 301			
	晚期二线	O药单药 美国批准	K药单药 中美批准		JS001单药 中国批准			HX008
经典霍奇金 淋巴瘤 cHL	新发二线	BV+O药 CM812	K药单药 KN667					
	复发/难治	O药单药 美国加速批准	K药单药 美国加速批准	1210单药 中国批准		IBI308单药 中国批准	A317单药 中国注册	CS1001 KL-A167 GLS-010 TQB2450
非霍奇金 淋巴瘤 NHL	NKTCL 复发难治			1210单药 205		IBI308单药 D201完成	A317单药 207	
	PTCL 复发/难治							GB226
	PMBCL 复发/难治		K药单药 美国加速批准					GB226 TQB2450

资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, 公司公告, 公开信息; 国信证券经济研究所整理

注: 灰色底纹适应症中国已批准, 浅灰色底纹适应症中国已提交注册申请, 蓝色底纹适应症境外已批准; 浅蓝色底纹适应症境外已提交注册申请, 续表下同; 其余请参阅续表6末尾说明及报告最后附注2、相关产品基本信息

国内临床全景图(2): 肺癌乃兵家必争之地

表4: 国内外抗PD-1/PD-L1单抗在中国的适应症布局及临床注册进展 (续表2)

适应症	分期/定位	BMS Opdivo 纳武利尤单抗	MSD Keytruda 帕博利珠单抗	恒瑞医药 SHR-1210 卡瑞利珠单抗	君实生物 JS001 特瑞普利单抗	信达生物 IBI308 信迪利单抗	百济神州 BGB-A317 替雷利珠单抗	其他厂商 抗PD-1单抗 抗PD-L1单抗
非小细胞肺癌 NSCLC	早中期 术前新辅助	O+Y CM816	化疗+K药 KN671					化疗+T药 化疗+I药 T药单药 I药单药
	早中期 术后辅助		K药±化疗 KN091					
	局部晚期 同步巩固						cCRT+A317 Ph3	cCRT+D批准 cCRT-1001
	非鳞癌 晚期一线	化疗+O+Y CM9LA	化疗+K药 中美批准	化疗+1210 303	化疗+JS001 303	化疗+IBI308 C302	化疗+A317 304	ABCP批准 化疗+HLX10
	鳞癌 晚期一线	化疗+O+Y CM9LA	化疗+K药 中国注册	化疗+1210 307	化疗+JS001 303	化疗+IBI308 C303	化疗+A317 307	化疗+CS1001 化疗+AK105
	PD-L1阳性 晚期一线		K药单药 中国注册					I药单药
	晚期二线	O药单药 中美批准	K药单药 美国批准			IBI308单药 C301	A317单药 303	T药单药 中国注册
KRAS突变 晚期一线			1210+阿帕 214					
EGFR突变 TKI后二线	O+Y CM722	化疗+K药 KN789		化疗+JS001 307	+化疗+贝伐 A301			
小细胞肺癌 SCLC	局限期 同步巩固							cCRT+D+T
	广泛期一线		化疗+K药 KN604	化疗+1316 301				化疗+T药 化疗+HLX10
	广泛期三线	O药单药 美国加速批准	K药单药 美国注册					

资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, 公司公告, 公开信息;

国信证券经济研究所整理

国内临床全景图(3): 三大消化道肿瘤全线布局

表4: 国内外抗PD-1/PD-L1单抗在中国的适应症布局及临床注册进展 (续表3)

适应症	分期/定位	BMS	MSD	恒瑞医药	君实生物	信达生物	百济神州	其他厂商
		Opdivo 纳武利尤单抗	Keytruda 帕博利珠单抗	SHR-1210 卡瑞利珠单抗	JS001 特瑞普利单抗	IBI308 信迪利单抗	BGB-A317 替雷利珠单抗	抗PD-1单抗 抗PD-L1单抗
食管癌 EC	局部晚期 术后辅助	O药单药 CM577						
	晚期一线	O+Y CM648	化疗+K药 KN590	化疗+1210 306	化疗+JS001 306	化疗+IBI308 A301	化疗+A317 306	化疗+HLX10
	晚期二线	O药单药 CM473完成	K药单药 KN181完成	1210单药 301完成		IBI308单药 A201完成	A317单药 302	
胃癌 GC	局部晚期 术后辅助	化疗+O药 CM844	化疗+K药 KN585					
	晚期一线	化疗+O药 CM649	化疗+K药 KN062/859	+化疗+阿帕 311	化疗+JS001 Ph3准备	化疗+IBI308 E301	化疗+A317 305	化疗+CS1001
	晚期二线							化疗+HX008
	晚期三线	O药单药 日本批准	K药单药 美国加速批准					
	HER2阳性 晚期一线		+化疗+曲妥 KN811					
肝细胞癌 HCC	局部晚期 术后辅助	O药单药 CM9DX			JS001单药 304			
	晚期一线	O药单药 CM459	K药+仑伐 LEAP002	+化疗/+阿帕 305/310	JS001+多纳 Ph3准备	IBI308+贝伐 B301	A317单药 301	T药+贝伐 D+T
	晚期二线	O药单药 美国加速批准	K药单药 美国加速批准	1210单药 中国注册			A317单药 208	
胆道癌 BTC	晚期一线							化疗+KN035
	晚期二线							M7824单药

资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, 公司公告, 公开信息; 国信证券经济研究所整理

国内临床全景图(4): 预后较差的适应症雪中送炭

表4: 国内外抗PD-1/PD-L1单抗在中国的适应症布局及临床注册进展 (续表4)

适应症	分期/定位	BMS Opdivo 纳武利尤单抗	MSD Keytruda 帕博利珠单抗	恒瑞医药 SHR-1210 卡瑞利珠单抗	君实生物 JS001 特瑞普利单抗	信达生物 IBI308 信迪利单抗	百济神州 BGB-A317 替雷利珠单抗	其他厂商 抗PD-1单抗 抗PD-L1单抗
结直肠癌 CRC	MSI-H/dMMR 晚期二线	O±Y 美国加速批准	K药单药 美国加速批准				A317单药 209	KN035单药 HX008单药
头颈鳞癌 HNSCC	局部晚期 新辅助/辅助		SOC+K药 KN689					
	晚期一线	O+Y/SOC+O CM651/9TM	化疗+K药 美国注册					D+T 化疗+2450
	晚期二线	O药单药 美国批准	K药单药 美国加速批准					
鼻咽癌 NPC	局部晚期 新辅助/辅助			1210辅助 Ph3 IST		IBI308新辅助 Ph3 IST		
	晚期一线			化疗+1210 308	化疗+JS001 302			
	晚期二线		K药单药 KN122		JS001单药 202			
	晚期三线			1210单药 209				
乳腺癌 BC	激素受体阳性 新辅助/辅助		SOC±K药 KN756					
	三阴性 新辅助/辅助		化疗+K药 KN522					化疗+T药
	三阴性 晚期一线		化疗+K药 KN355暂停		白紫+JS001 305			白紫+T药 美国加速批准
	三阴性 晚期二线		K药单药 KN119完成					

资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, 公司公告, 公开信息;

国信证券经济研究所整理

国内临床全景图(5): 预后较好的适应症锦上添花

表4: 国内外抗PD-1/PD-L1单抗在中国的适应症布局及临床注册进展 (续表5)

适应症	分期/定位	BMS Opdivo 纳武利尤单抗	MSD Keytruda 帕博利珠单抗	恒瑞医药 SHR-1210 卡瑞利珠单抗	君实生物 JS001 特瑞普利单抗	信达生物 IBI308 信迪利单抗	百济神州 BGB-A317 替雷利珠单抗	其他厂商 抗PD-1单抗 抗PD-L1单抗
肾细胞癌 RCC	局部晚期 术后辅助	O+Y CM914	K药单药 KN564					T药单药
	晚期一线	O+Y批准 O药+卡博	K药+阿昔 美国批准	1210+法米 213				T药+贝伐 B药+阿昔
	晚期二线	O药单药 美国批准						
	肌层浸润 新辅助/辅助	O药辅助 CM274						T药辅助 化疗+I药
尿路上皮癌 UC	晚期一线		K药单药 美国加速批准					化疗+D+T
	晚期二线	O药单药 美国加速批准	K药单药 美国批准		JS001单药 203		A317单药 中国注册	T药/I药/B药 美国加速批准
	子宫内 膜癌 EMC		K药+仑伐 KN775					
宫颈癌 CervC	局部晚期 同步巩固							cCRT+D
	晚期一线		化疗+K药 KN826					
	晚期二线		K药单药 美国加速批准					L药单药 GB226 GLS-010
前列腺癌 PC	去势抵抗 晚期各线		恩扎+K药 化疗+K药 奥拉+K药					恩扎+T药

资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, 公司公告, 公开信息;
国信证券经济研究所整理

国内临床全景图(6): 罕见适应症布局较少

表4: 国内外抗PD-1/PD-L1单抗在中国的适应症布局及临床注册进展 (续表6)

适应症	分期/定位	BMS Opdivo 纳武利尤单抗	MSD Keytruda 帕博利珠单抗	恒瑞医药 SHR-1210 卡瑞利珠单抗	君实生物 JS001 特瑞普利单抗	信达生物 IBI308 信迪利单抗	百济神州 BGB-A317 替雷利珠单抗	其他厂商 抗PD-1单抗 抗PD-L1单抗
皮肤鳞癌 CSCC	局部晚期 术后辅助 晚期一线		K药单药 KN630 K药单药 KN629					L药单药 美国批准
默克尔细胞癌 MCC	晚期一线 晚期二线		K药单药 美国加速批准					B药单药 美国加速批准
基底细胞癌 BCC	晚期二线							L药单药
胶质母细胞瘤 GBM	晚期一线	+放疗+替莫 CM548						
卵巢癌 OC	晚期一线							化疗+T药 化疗+I药
胸膜间皮瘤 MPM	晚期一线	O+Y CM743						
胸腺癌 TMC	晚期二线							GB226
软组织肉瘤 STS	晚期一线 晚期二线			1210+阿帕 212				GB226

资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, 公司公告, 公开信息; 国信证券经济研究所整理

注: CM=CheckMate系列, KN=Keynote系列; 3xx/2xx为国内前四家厂商临床试验编号, 首位数字为临床试验阶段; 只列出进行中注册性临床试验, 不包括已失败和探索性临床试验, 所有信息截止2019-05-31; 请参阅报告最后附注2、相关产品基本信息。

国内注册审批：首批厂商、产品及适应症

- **注册申请：**截止目前，已有4家国外厂商及4家国内厂商的8个产品、14个适应症向CDE提交了注册申请；其中领先的第一梯队为2家国外厂商及4家国内厂商的6个产品、6个适应症。
- **监管批准：**已有2家国外厂商（BMS、MSD）及3家国内厂商（君实、信达、恒瑞）的5个产品、6个适应症获得NMPA监管批准。

表5：国内外抗PD-1/PD-L1单抗国内注册申请及审批状态

厂商	通用名	商品名	靶点机理	适应症	CDE受理号	承办日期	办理状态	批准日期
BMS	纳武利尤单抗	欧迪沃	PD-1	NSCLC 2L	JXSS1700015/16	2017-11-01	已批准	2018-06-15
	Nivolumab	Opdivo		EC 2L (推测)	JXSS1900001/02	2019-02-11	在审评审批	2019E
MSD	帕博利珠单抗	可瑞达 Keytruda	PD-1	MLN 2L	JXSS1800002	2018-02-11	已批准	2018-07-20
				nsNSCLC 1L	JXSS1800018	2018-09-18	已批准	2019-03-28
				sqNSCLC 1L	JXSS1800025	2018-10-22	在审评审批	2019E
				NSCLC 1L, PD-L1(+)	JXSS1800029	2018-11-12	在审评审批	2019E
君实生物	特瑞普利单抗	拓益	PD-1	MLN 2L	CXSS1800006	2018-03-20	已批准	2018-12-17
信达生物	信迪利单抗	达伯舒	PD-1	r/r cHL	CXSS1800008	2018-04-19	已批准	2018-12-24
	Sintilimab	Tyvyt		r/r cHL	CXSS1800009	2018-04-23	已批准	2019-05-29
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗	艾立妥	PD-1	HCC 2L	CXSS1900023	2019-05-16	在审评审批	2020E
百济神州	替雷利珠单抗		PD-1	r/r cHL	CXSS1800019	2018-09-06	在审评审批	2019E
				mUC 2L	CXSS1900025	2019-05-31	在审评审批	2020E
AZ	度伐利尤单抗	Imfinzi	PD-L1	NSCLC S3	JXSS1800040/41	2018-12-26	在审评审批	2019E
Roche	阿替利珠单抗	Tecentriq	PD-L1	NSCLC 2L	JXSS1900004	2019-02-25	在审评审批	2019E
	Atezolizumab							

资料来源：chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, NMPA, CDE, 公司公告, 公开信息；国信证券经济研究所整理及预测

注：灰色底纹适应症中国已批准；其中O药注册申请的第二个适应症仅为推测、并未确认

国内注册审批：注册临床试验数据支持注册申请

- 国外厂商：国内临床试验数据（KN151）、包含中国人群的国际多中心临床试验数据（CM078、KN042、IMpower210）或不合中国人群的境外多中心临床试验数据（CM473、KN189、KN407、PACIFIC），都可支持中国注册申请。
- 国内厂商：均依据国内注册临床试验数据支持中国注册申请。

表6：国内外抗PD-1/PD-L1单抗国内注册临床试验

厂商	产品	阶段	注册临床试验	适应症	治疗方案	用法用量	主要终点	CTR/NCT	国内	全球
BMS	纳武利尤单抗 Opdivo	Ph3	CM078	NSCLC 2L	单药	3mg/kg q2w	OS	CTR20150767	451	504
		Ph3	CM473	EC 2L (推测)	单药	240mg q2w	OS	NCT02569242		493
MSD	帕博利珠单抗 Keytruda	Ph1b	KN151	MLN 2L	单药	2mg/kg q3w	安全有效性	CTR20160320	103	
		Ph3	KN189	nsNSCLC 1L	+含铂双药	200mg q3w	PFS, OS	NCT02578680		646
		Ph3	KN407	sqNSCLC 1L	+含铂双药	200mg q3w	PFS, OS	NCT02775435		339
		Ph3	KN042	NSCLC 1L PD-L1 TPS≥1%	单药	200mg q3w	OS	CTR20160097	350	1274
君实生物	特瑞普利单抗 JS001	Ph2	POLARIS-01	MLN 2L	单药	3mg/kg q2w	12mOS	CTR20160900	128	
信达生物	信迪利单抗 IBI308	Ph2	ORIENT-1	r/r cHL	单药	200mg q3w	ORR	CTR20170281	94	
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗 SHR-1210	Ph2	204	r/r cHL	单药	200mg q2w	ORR	CTR20170500	75	
		Ph2		HCC 2L	单药	3mg/kg q2/3w	ORR, 6mOS	CTR20160871	220	
百济神州	替雷利珠单抗 BGB-A317	Ph2	203	r/r cHL	单药	200mg q3w	ORR	CTR20170119	70	
		Ph2	204	mUC 2L	单药	200mg q3w	ORR	CTR20170071	100	113
AZ	度伐利尤单抗 Imfinzi	Ph3	PACIFIC	NSCLC S3	cCRT-单药	10mg/kg q2w	PFS, OS	NCT02125461		713
Roche	阿替利珠单抗 Tecentrig	Ph3	IMpower210	NSCLC 2L	单药	1200mg q3w	OS	CTR20160054	450	563

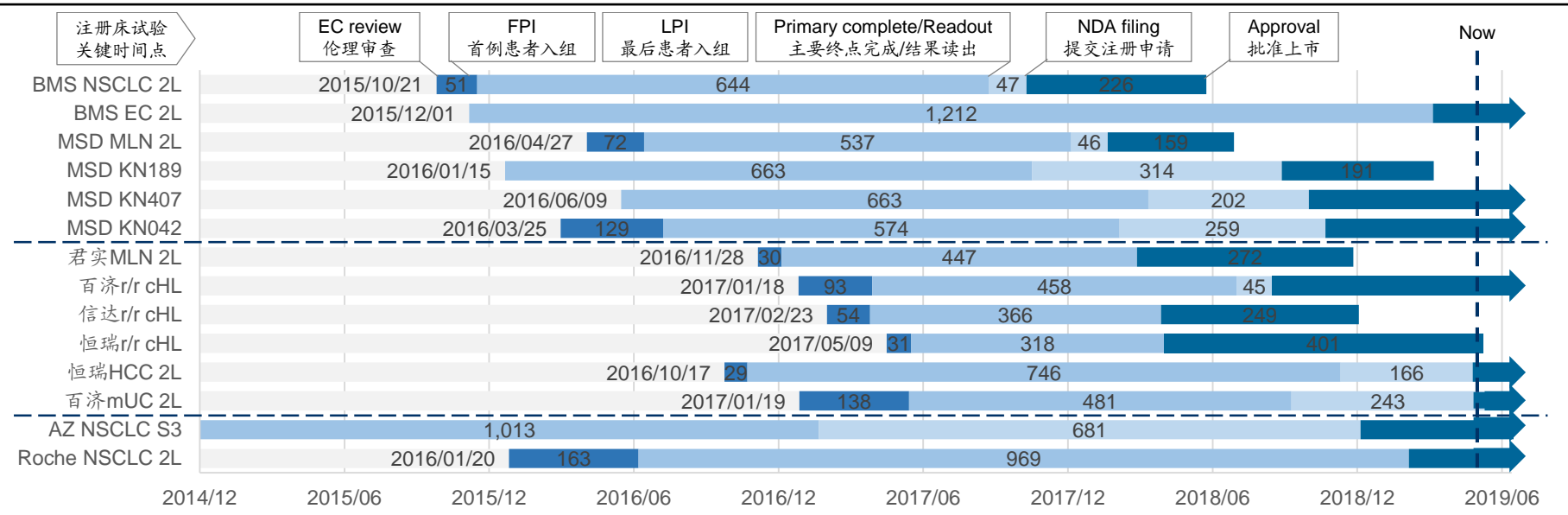
资料来源：chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, NMPA, CDE, 公司公告, 公开信息；国信证券经济研究所整理

注：浅灰色底纹适应症中国已批准；CTR登记号包含中国人群，NCT识别号不包含中国人群；入组人数=中国/全球实际入组人数。

国内注册临床试验时间表(1): 已提交注册申请

- **国外厂商:** 主要为大适应症 (除K药黑色素瘤二线外); 注册临床试验采用三期大样本随机对照设计, 主要终点为PFS、OS等生存期指标; 入组、随访时间较长, 历经2-3年完成临床试验并提交注册申请。
- **国内厂商:** 主要为小适应症 (除恒瑞肝细胞癌二线外); 注册临床试验采用二期单臂小样本设计, 主要终点为ORR、1年生存率等指标; 患者入组速度较快、随访至主要终点所需时间较短, 多在1年左右完成临床试验并提交注册申请。

图8: 国内临床试验及注册审批时间表 (已提交注册申请)



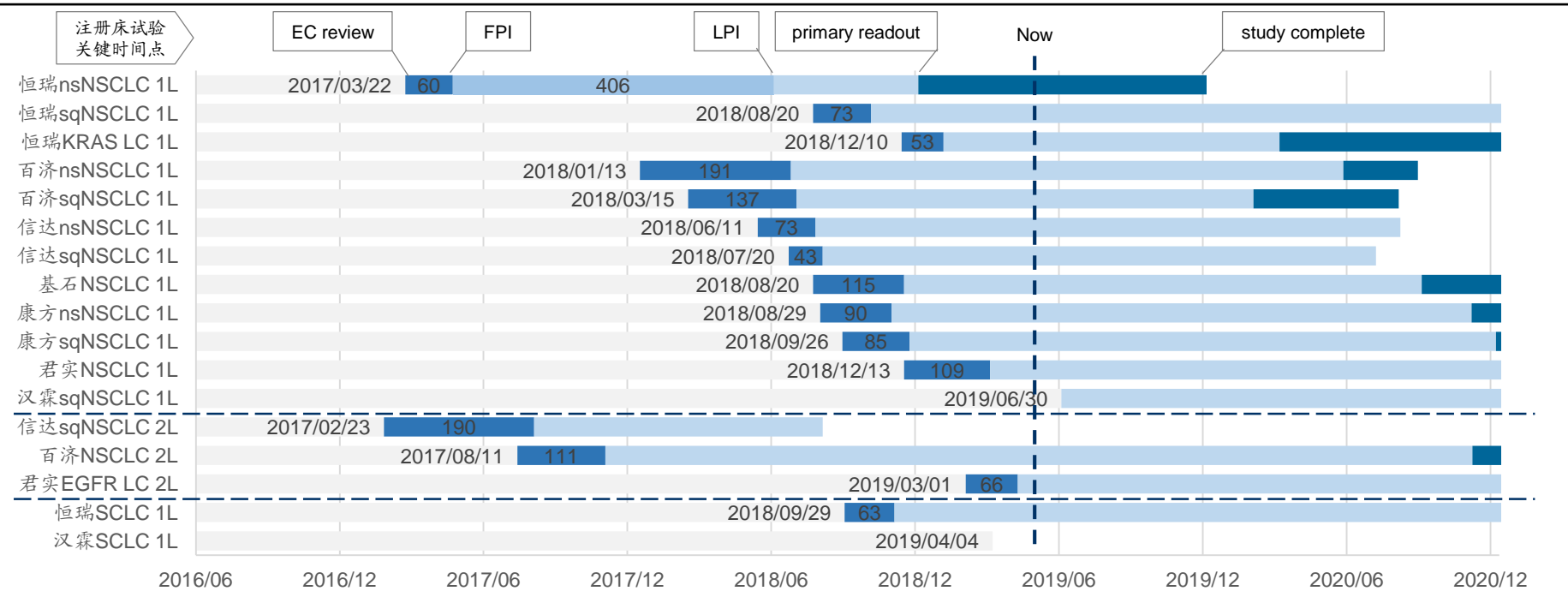
资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov; 国信证券经济研究所整理

注: 根据历史经验, 上述网站中披露的公开信息存在不准确、更新不及时的情形, 时间表仅供参考

国内注册临床试验时间表(2): 肺癌

- **恒瑞医药**: 三项试验, 分别为非鳞癌及鳞癌野生型一线联合化疗、KRAS突变一线联合阿帕替尼
- **百济神州**: 三项试验, 分别为非鳞癌及鳞癌野生型一线联合化疗、二线单药
- **信达生物**: 三项试验, 分别为非鳞癌及鳞癌野生型一线联合化疗、鳞癌二线单药
- **君实生物**: 两项试验, 分别为野生型一线联合化疗、EGFR突变二线联合化疗
- **其他厂商**: 三家公司(基石、康方、汉霖)四项试验; 小细胞肺癌: 两家公司(恒瑞、汉霖)两项试验

图9: 国内注册临床试验时间表(肺癌)



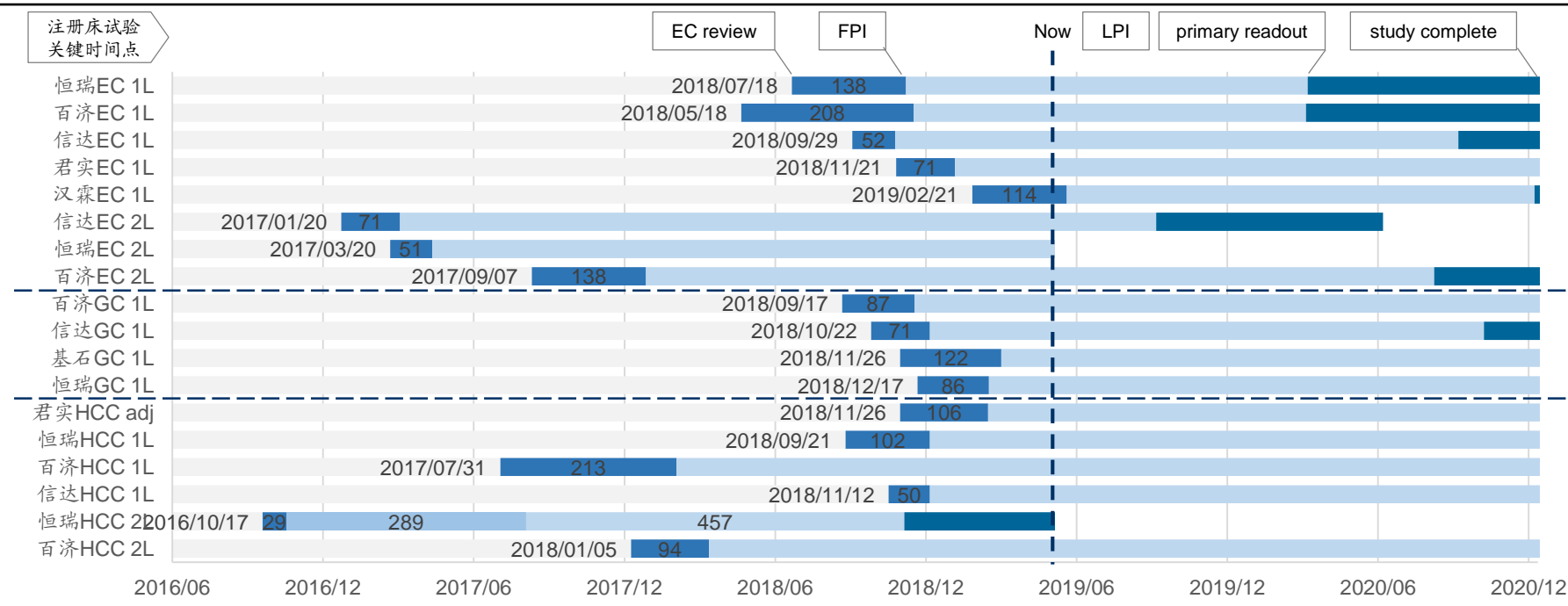
资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov; 国信证券经济研究所整理

注: 根据历史经验, 上述网站中披露的公开信息存在不准确、更新不及时的情形, 时间表仅供参考; 本表中LC特指NSCLC

国内注册临床试验时间表(3): 三大消化道肿瘤

- **恒瑞医药**: 五项试验, 分别为肝癌二线、食管癌二线单药, 食管癌、肝癌、胃癌一线联合化疗或阿帕替尼
- **百济神州**: 五项试验, 分别为食管癌二线、肝癌一线及二线单药, 食管癌、胃癌一线联合化疗
- **信达生物**: 四项试验, 分别为食管癌二线单药, 食管癌、胃癌、肝癌一线联合化疗或贝伐珠单抗
- **君实生物**: 两项试验, 分别为食管癌一线联合化疗、肝癌术后单药辅助治疗, 胃癌一线尚未启动
- **其他厂商**: 两家公司 (基石、汉霖) 两项试验

图10: 国内注册临床试验时间表 (三大消化道肿瘤)



资料来源: chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov; 国信证券经济研究所整理

注: 根据历史经验, 上述网站中披露的公开信息存在不准确、更新不及时的情形, 时间表仅供参考

临床里程碑：主要适应症结果将陆续揭晓

结果读出 (readout) 是临床试验过程中的一个重要里程碑，通常包括有效性（主要终点和关键次要终点）和安全性数据；综合分析可以判断该临床试验的成功/失败，进而判断能否支持注册申请、能否获得监管批准。针对非小细胞肺癌、食管癌、肝癌、胃癌四大适应症晚期一线在国内注册临床试验，我们预计将在试验启动/首例患者入组 (FPI) 后**T+3年结果读出**（入组1-1.5年、随访1.5-2年）；具体数据有望在随后的国内外学术会议（如ASCO、CSCO、ESMO等）和/或学术期刊杂志上正式发布，并将用于支持注册申请。

表7：国内外抗PD-1/PD-L1单抗注册临床试验结果读出的里程碑预期

厂商	产品	2018A	2019H1	2019H2	2020H1	2020H2	2021E	2022E
BMS	Opdivo 纳武利尤单抗		EC 2L成功	HCC 1L EGFR LC 2L	NSCLC 1L mUC 1L	HNSCC 1L EC 1L	GC 1L	
MSD	Keytruda 帕博利珠单抗	EC 2L部分	GC 1L失败 TNBC 2L失败		SCLC 1L NPC 2L	RCC 1L HCC 1L	EC 1L EGFR LC 2L	EMC 2L CervC 1L
恒瑞医药	SHR-1210 卡瑞利珠单抗	r/r cHL发布 HCC 2L发布	EC 2L完成	nsNSCLC 1L NPC 3L		sqNSCLC 1L EC 1L	HCC 1L SCLC 1L	GC 1L KRAS LC 1L
君实生物	JS001 特瑞普利单抗	MLN 2L发布		NPC 2L	mUC 2L MLN 1L	NPC 1L	NSCLC 1L EC 1L	HCC adj EGFR-LC 2L
信达生物	IBI308 信迪利单抗	r/r cHL发布	NKTCL发布 EC 2L完成	sqNSCLC 2L		NSCLC 1L	HCC 1L GC 1L	
百济神州	BGB-A317 替雷利珠单抗	r/r cHL发布		mUC 2L	HCC 2L EC 2L	NSCLC 1L EC 1L	HCC 1L GC 1L	
思路迪	KN035				MSI-H		BTC 1L	
康方生物	AK101			r/r cHL			NSCLC 1L	
基石药业	CS1001						NSCLC 1L	GC 1L
正大天晴	TQB2450						HNSCC 1L	
复宏汉霖	HLX10						SCLC 1L	nsNSCLC 1L EC 1L

资料来源：chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, 公司公告, 公开信息; 国信证券经济研究所预测

全球临床开发策略：通过中国特色适应症进军海外

差异化定位中国特色适应症：国外企业已占领或布局肺癌等美欧日主要适应症，市场较为拥挤；但在中国特色适应症（食管癌、胃癌、肝癌、鼻咽癌）中，中国区域发病/死亡约占全球50%，临床试验竞争压力较小。

一项临床试验获得全球批准：基于此流行病学特征，FDA同意以较大比例入组亚裔/中国患者；通过一项以中国患者为主的国际多中心临床试验，有望实现中美多地的监管批准、市场准入与商业化销售。

表8：国内外抗PD-1/PD-L1单抗的国际多中心临床试验布局及进展

		BMS	MSD	恒瑞医药	君实生物	信达生物	百济神州	其他厂商
GLOBOCAN	适应症	Opdivo	Keytruda	SHR-1210	JS001	IBI308	BGB-A317	抗PD-1单抗
新发人数	分期/定位	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	卡瑞利珠单抗	特瑞普利单抗	信迪利单抗	替雷利珠单抗	抗PD-L1单抗
食管癌	EC 1L	O+Y N=939	化疗+K药 N=700				化疗+A317 N=240/480	
WW=572K		O药单药	K药单药				A317单药	
CN=307K	EC 2L	N=390完成	N=720完成				N=270/450	
US=20K								
胃癌	GC 1L	化疗+O药 N=2005	化疗+K药 N=764完成				化疗+A317 N=350/720	化疗-B药 N=499
WW=1034K		O药单药	K药单药					
CN=456K	GC 3L	日本批准	美国加速批准					
US=26K								
肝细胞癌	HCC 1L	O药单药 N=726	K药+仑伐 N=750	1210+阿帕 N=350/510			A317单药 N=384/660	T药+贝伐 N=480
WW=841K		O药单药	K药单药				A317单药	
CN=393K	HCC 2L	美国批准	美国加速批准				N=140/228	
US=38K								
鼻咽癌	NPC 1L				化疗+JS001 N=258/280			
WW=129K								
CN=61K	NPC 2L		K药单药 N=230					
US=2K								

资料来源：GLOBOCAN 2018, chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov, 公司公告, 公开信息；国信证券经济研究所整理

注：蓝色底纹适应症境外已批准；N=中国/全球目标或实际入组人数；GLOBOCAN 2018流行病学数据不同于caac 2015年数据

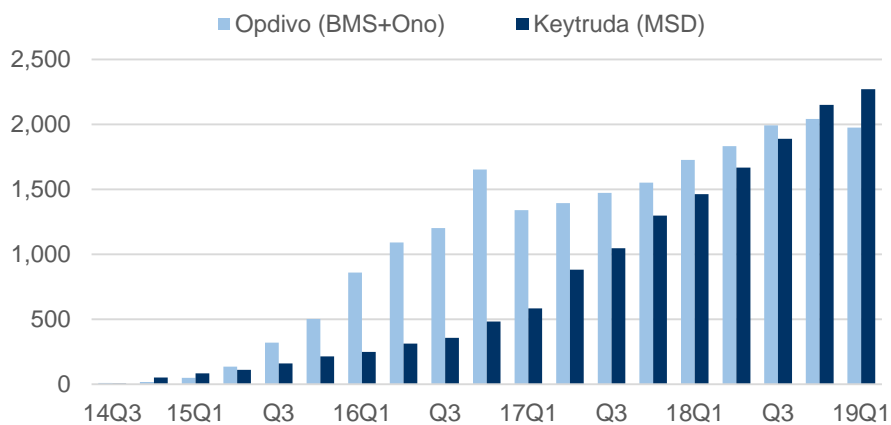
●商业化：定义中国肿瘤市场新高度

PD-1已成为全球肿瘤领域的最高标杆

PD-1/PD-L1已成为全球肿瘤领域最大的靶点通路:

- 距全球上市仅4个完整年度，2018年O药、K药销售额均突破70亿美元，同靶点产品销售额合计已突破150亿美元；预计2019年K药有望达到100亿美元，同靶点合计有望突破200亿美元；
- 全球所有靶点通路第二（仅次于TNF- α ）、肿瘤领域第一，是迄今为止全球肿瘤领域的最高标杆；
- 随着适应症拓展、中国等区域市场开拓，**预计全球巅峰销售额合计将超过300亿美元**，有望接近或达到TNF- α 的全球巅峰水平（2018年370亿美元）。

图11: O药和K药全球市场销售额 (单位: 百万美元)



资料来源: 公司公告, 公开信息; 国信证券经济研究所整理
注: 小野日元销售额按当季度末USD/JPY汇率换算为美元

表9: 2018年药品全球销售额前12名 (单位: 百万美元)

排名	厂商	商品名	通用名	治疗领域	销售额
1	AbbVie	修美乐 Humira	阿达木单抗 Adalimumab	自身免疫	199.36
2	BMS Pfizer	艾乐妥 Eliquis	阿哌沙班 Apixaban	抗凝血	98.72
3	Celgene	瑞复美 Revlimid	来那度胺 Lenalidomide	多种血液瘤	96.85
4	BMS Ono	欧迪沃 Opdivo	纳武利尤单抗 Nivolumab	多种实体瘤	75.90
5	MSD	可瑞达 Keytruda	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	多种实体瘤	71.71
6	Amgen Pfizer	恩利 Enbrel	依那西普 Etanercept	自身免疫	71.26
7	Roche	赫赛汀 Heceptin	曲妥珠单抗 Trastuzumab	乳腺癌等	70.42
8	Roche	安维汀 Avastin	贝伐珠单抗 Bevacizumab	多种实体瘤	69.08
9	Roche	美罗华 Rituxan	利妥昔单抗 Rituximab	淋巴瘤 自身免疫	68.10
10	Regeneron Bayer	艾力雅 Eylea	阿柏西普 Aflibercept	眼科、肿瘤	67.46
11	Bayer JNJ	拜瑞妥 Xarelto	利伐沙班 Rivaroxaban	抗凝血	67.35
12	AbbVie JNJ	亿珂 Imbruvica	伊布替尼 Ibrutinib	多种血液瘤	62.05

资料来源: 公司公告, 公开信息, 医药魔方; 国信证券经济研究所整理

中国成为规范市场，专利创新药市场蓬勃发展

专利创新药市场存在的三大前提条件（规范市场的土壤）：

- **专利保护**：完善保护各种层次范畴的创新及其应用，合理权衡创新vs仿制、妥善解决专利权纠纷
 - **药政监管**：科学成熟高效的药政注册审批监管体系，涵盖创新药全生命周期
 - **医保支付**：广泛覆盖各种人群疾病、各类医药服务供给方，并提供快速的市场准入
- 否则专利创新药在一个区域内不被承认、不可及、不可负担。

2015年以来，中国推出各项改革措施，迅速从半规范市场走向规范市场（regulated market）：

- **专利保护**：加入PCT、WHO、TRIPS，未来将进一步完善专利补偿、专利诉讼、数据保护等制度
- **药政监管**：加入ICH，接受全球临床和境外数据，实施临床默示许可、优先审评，试点罕见病临床豁免
- **医保支付**：医保药品目录调整和准入谈判速度加快、接受范围显著扩大，各省市加快落地报销

中国已开始在全球创新药市场中占据相当份额，并成为仅次于美国的全球第二大单一市场；中国创新药市场将成为未来中国医药市场进一步扩容的主要驱动力，也成为全球创新药企业竞争的重要战场。

第一批创新药（2000年后）vs第二批创新药（2015年后）进入中国后表现大不相同。参考案例：

- **曲妥珠单抗（赫赛汀）**：2000年中国批准第一个晚期适应症，进入医保前的2016年中国销售额20亿元（全球67.82亿瑞郎、占比4.4%）；2017年谈判进入医保后迅速放量，2018年中国销售额约40亿元（全球69.82亿瑞郎、占比8.6%）；预计2019年有望达到60亿元（全球占比15%）。
- **奥希替尼（泰瑞沙）**：2016年中国批准二线适应症，2017年谈判进入医保，2018年中国销售额约20亿元（全球18.6亿美元、占比16%）；预计2019年内中国将批准一线适应症，2020年有望达到40亿元（全球占比约25%）。

上述案例的对比从侧面反映了中国专利创新药市场的蓬勃发展：

- **直接原因是改革红利**：药政和医保体系改革接轨，带动创新药在中国市场的渗透吸收加快；
- **根本原因是需求红利**：人民日益增长的医疗需求不断提升，患者和医生对创新药的认知和接受程度提高。

专利创新药全球定价体系：药物经济学决定中美比价

由于准入门槛和竞争程度不同，不同大类的药品定价因素各不相同：

- **专利药**：根据需求和疗效定价；同一产品不同区域、同一区域不同产品的定价可以差异化
- **仿制药**：根据供给和竞争定价；同一区域内存在价格体系，不同区域的竞争程度强弱决定了价格体系高低

专利药两大经验规律（rules of thumb）：

- **定价体系**：美国定价X万美元，中国定价X万人民币（中美比价15%）
- **市场规模**：全球市场X亿美元，中国市场X亿人民币（中国占比15%）

在相同的药物经济学假设下，每人年治疗费用与人均收入成正相关；而这是由中美两国的人口基数、GDP总量和医疗支出占比决定的，具有相对合理性。若不考虑流行病学等其他因素差异，中美比价的合理参考值为15%（浮动范围约10-20%）。

表10：专利创新药的全球市场区域分拆

区域市场	英文缩写	专利保护	药政监管	医保支付	人口基数 (百万人)	人口占比 (全球占比)	定价体系 (相对美国)	成熟市场 规模占比	全球市场 规模占比
美国	US	★	★★	★★	326	4%	100%	49%	37%
加拿大、澳洲	CA, AU	★	★	★	36+24	1%	50%	5%	3%
欧盟五国	EU5	★	★★	★	323	4%	50%	24%	18%
欧盟其他	EU rest	★	★★	★	190	3%	40%	11%	9%
欧盟小计	EU	★	★★	★	513	7%	40-50%	36%	27%
日本、韩国	JP, KR	★	★	★	127+51	2%	30-40%	8%	8%
中国	CN	☆>★	☆>★	☆>★	1,390	19%	10-15%		19%
印度	IN	☆	☆	☆	1,340	18%			2%
全球其他	WW rest				3,630	49%			4%
全球合计	WW				7,444	100%		100%	100%

资料来源：IQVIA, ICH, 公开信息；国信证券经济研究所整理及预测

注：定价体系为各区域医保体系与企业协商谈判折扣后的实际结算价格，通常未披露，根据公开信息整理及销售测算

抗PD-1/PD-L1产品美国市场定价较为合理

美国市场定价:

- 目前欧美日已上市3个抗PD-1单抗、3个抗PD-L1单抗，其产品规格、适应症、用法用量均有差异
- 按说明书中主要适应症的固定剂量计算，美国市场6个产品的年治疗费用均在15-20万美元/人年
- 美国市场肿瘤领域常见产品的定价大多都在这一范围内，也符合药物经济学的成本效益分析
- 上市初期没有通胀调整（inflation）之前，折让（rebate）比例很低，实际定价接近于标价（list price）

欧盟五国、日本等其他规范市场定价:

- 单一国家医保体系覆盖几乎所有人口，各国医保部门在准入时具有较大的谈判议价权
- 标价与美国市场相近，但厂商均给予一定比例的折让（暗扣不公开），实际定价低于美国

表11: 抗PD-1/PD-L1单抗美国市场定价

厂商	商品名	通用名	靶点机理	规格	美国标价 (USD)	适应症	用法用量	每周期费用 (USD)	年治疗费用 (USD/52周)
BMS	Opdivo	Nivolumab	PD-1	100mg 10ml	2,700	主要适应症	240mg q2w	6,500	169.0K
				40mg 4ml	1,100	O3Y1联合	3mg/kg q2w		
MSD	Keytruda	Pembrolizumab	PD-1	100mg 4ml	4,800	主要适应症	200mg q3w	9,600	166.4K
				50mg	2,400	儿童患者	2mg/kg q3w		
Sanofi	Libtayo	Cemiplimab	PD-1	350mg 7ml	9,100	CSCC	350mg q3w	9,100	157.7K
Roche	Tecentriq	Atezolizumab	PD-L1	1200mg 20ml	9,000	NSCLC	1200mg q3w	9,000	156.0K
				840mg 14ml	6,300	mTNBC	840mg q2w	6,300	163.8K
AZ	Imfinzi	Durvalumab	PD-L1	500mg 10ml	5,000	当前常用	10mg/kg q2w	15,000	195.0K
				120mg 2.4ml	1,200	未来固定	1500mg q4w		
Pfizer	Bavencio	Avelumab	PD-L1	200mg 10ml	1,800	前期常用	10mg/kg q2w	7,200	187.2K
						当前固定	800mg q2w		

资料来源: FDA, 公开信息; 国信证券经济研究所整理

注: q2w=每两周一次, q3w=每三周一次, 下同; 不同治疗周期折算每周后按52周计算年治疗费用; 灰色底纹为各产品主要适应症的用法用量及治疗费用; 美国市场标价 (list price/清单价格) 并不等于批发商采购价 (WAC) 或者医保支付的实际结算价格

进口产品赠药后中国市场定价仍然偏贵

中国市场合理定价的考虑因素：

- **经验规律：**美国市场的年治疗费用15-20万美元/人年，对应中国市场的年治疗费用约15-20万元/人年
- **中国特殊国情：**人口及区域经济发展不均衡，患者支付能力及意愿、医保覆盖及待遇均有较大差异；而且在四大适应症中，食管癌、胃癌、肝癌患者人群的收入和支付能力相对低于全国整体水平
- **中国合理定价：**我们认为年治疗费用应该适当下浮，合理定价范围应在**10-15万元人民币/人年**

进口抗PD-1单抗中国市场定价的实际情况：

- **名义定价：**中国市场标价相当于美国的50-55%，按固定剂量计算年治疗费用约为60万元/人年
- **赠药力度：**O药买6赠7（共26周）、最多4个循环（2年）；K药买3赠3（共18周）、最多24个月
- **实际定价：**假设恰好完全享受赠药，进口产品年治疗费用约为**30万元/人年**，相比合理定价范围仍然偏贵

表12：进口及国产抗PD-1单抗中美比价

厂商	商品名	通用名	规格或用量	美国标价 (USD)	中国标价 (CNY)	中美比价 (按标价)	中国PAP	PAP比例 (完全)	中美比价 (PAP后)
BMS	欧迪沃 Opdivo	纳武利尤单抗 Nivolumab	100mg 10ml	2,700	9,260	51%			
			40mg 4ml	1,100	4,591	62%			
			240mg用量	6,500	23,111	53%	买6赠7	46%	24%
MSD	可瑞达 Keytruda	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	100mg 4ml	4,800	17,918	55%			
			200mg用量	9,600	35,836	55%	买3赠3	50%	28%
君实生物	拓益	特瑞普利单抗 Toripalimab	240mg 6ml		7,200		买4赠4	50%	
信达生物	达伯舒	信迪利单抗	100mg 10ml		7,838				
Eli Lilly	Tyvyt	Sintilimab	200mg用量		15,676		买3赠2	60%	

资料来源：公开信息；国信证券经济研究所整理

注：灰色底纹为各产品的主要用法用量及价格；中美比价按2019-03-29央行公布中间价USD/CNY=6.7335汇率计算

国产产品的中国上市定价较为合理

君实、信达的国产抗PD-1单抗已在中国上市并公布定价：

- **名义定价：**国产产品标价仅相当于进口产品的30-45%，按固定剂量计算年治疗费用约为**20-30万元/人年**
- **赠药力度：**君实买4赠4（白求恩基金会，仅限黑色素瘤适应症），信达买3赠2（镁信健康优惠券）
- **实际定价：**假设恰好完全享受赠药，**国产产品年治疗费用仅10-20万元/人年**，显著低于进口产品

我们预计未来恒瑞、百济正式公布的中国上市定价，也会接近这一价格带，处于合理定价范围内。

需要注意的是，国家医保局已启动2019年医保药品目录调整工作，各家厂商会根据竞争格局和谈判准入结果调整价格体系和赠药政策；当前标价是产品上市初期定价，仅在2019年内具有比较意义。

表13：进口及国产抗PD-1单抗国内定价及治疗费用

厂商	商品名	通用名	适应症	用法用量	体重	周期用量	每周费用 (CNY)	年治疗费用 (52周标价)	中国PAP	年治疗费用 (PAP后)
BMS	欧迪沃 Opdivo	纳武利尤单抗 Nivolumab	主要适应症	240mg q2w		240mg	23,111	60.09万元	买6赠7	27.73万元
			NSCLC 2L	3mg/kg q2w	80kg 50kg	240mg 140mg	同上	13,851		36.01万元
MSD	可瑞达 Keytruda	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	主要适应症	200mg q3w		200mg	35,836	62.12万元	买3赠3	31.06万元
			MLN 2L	2mg/kg q3w	80kg 50kg	200mg 100mg	同上	17,918		31.06万元
君实生物	拓益	特瑞普利单抗 Toripalimab	MLN 2L	240mg q2w		240mg	7,200	18.72万元	买4赠4	9.36万元
信达生物	达伯舒	信迪利单抗 Sintilimab	主要适应症	240mg q3w		240mg	7,200	12.48万元	暂无	12.48万元
Eli Lilly	Tyvyt	信迪利单抗 Sintilimab	主要适应症	200mg q3w		200mg	15,676	27.17万元	买3赠2	16.30万元
恒瑞医药	艾立妥	卡瑞利珠单抗 Camrelizumab	r/r cHL	200mg q2w		200mg				
			主要适应症	200mg q3w		200mg				
百济神州		替雷利珠单抗 Tislelizumab	主要适应症	200mg q3w		200mg				

资料来源：药品说明书，公开信息；国信证券经济研究所整理

注：不同治疗周期折算每周后按52周计算年治疗费用；灰色底纹为各产品主要适应症的用法用量及治疗费用

医保准入意义：自费负担显著减轻，促进爬坡放量

医保准入的宏观影响总是有利于创新药：

- 历史经验表明，创新药医保准入后的放量影响必然远大于降价，**巅峰销售额有望明显提升**
- 自费负担显著减轻、患者基数大幅扩容，理论市场空间均有效可及，市场渗透率迅速提升
- 国家医保谈判准入后各省市直接挂网采购、各医院进院列名，有利于医院终端的市场准入
- 医保准入将加速创新药爬坡曲线（从8-10年缩短到6-7年），**折现价值有望进一步提升**

抗PD-1产品中国医保准入分析与预判：

- 进口产品：在PAP后价格基础上进一步降价，以拉近与国产产品的实际价格差距
- 国产产品：在当前名义价格基础上适当降价，以期在上市初期获得更快的市场渗透、更多的市场份额
- 首次准入及后续每一轮医保准入时，**预期降价幅度取决于医保报销适应症标签的相对大小**：如果新增大适应症则预期降幅较大，如果新增小适应症则可以选择不降价或小幅降价；但医保准入谈判最终能否成功，取决于厂商给出的降价幅度vs国家医保局的支付能力及支付意愿
- 小适应症的医保准入也会促进市场准入（挂网采购、进院列名）；后续大适应症医保准入后，新科室、新适应症的市场拓展和渗透吸收会比首次准入时更快

抗PD-1单抗中国医保准入的时间表及影响：

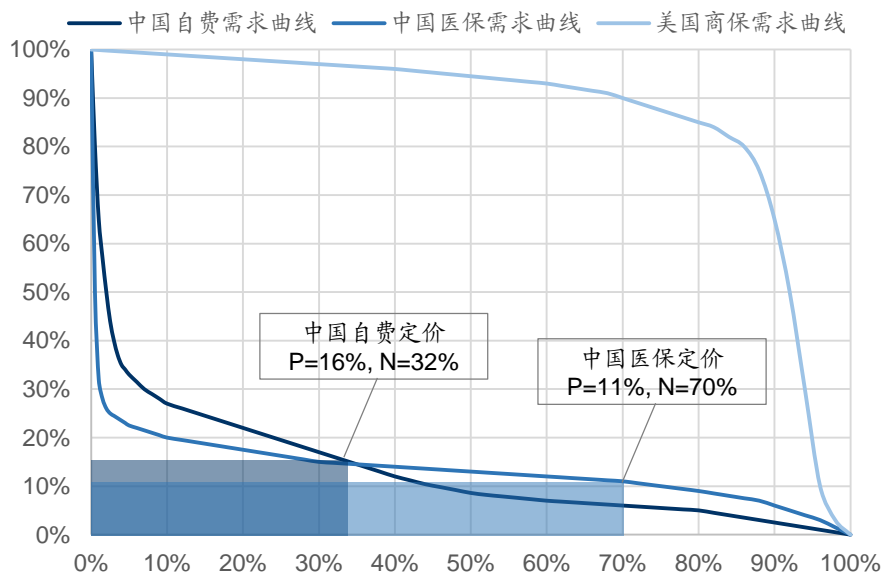
- 2019年：根据目录调整工作方案，只有2个进口产品、2个国产产品在2018年底前批准；目前O药、K药均获批大适应症，君实、信达均获批小适应症；如果准入谈判全部成功，相对有利于进口产品
- 2020年起：会有更多国产产品、更多适应症（包括大适应症和差异化适应症）陆续批准；如果准入谈判全部成功，相对有利于国产产品

中国市场需求曲线决定了肿瘤创新药的合理定价水平

中国肿瘤创新药的市场需求曲线：

- 自费需求曲线：价格敏感度较高，有明显的城乡区域性差异，但随居民收入将同步提升
 - 医保需求曲线：价格敏感度较低，拉平城乡区域性差异，保障了中低收入人群的整体支付能力
- 创新药在竞争性市场中的定价：
- 面对自费需求：不同产品可以有差异化定价，寻找各自的差异化患者人群、适应症、区域市场
 - 面对医保需求：不同产品的价差会明显收窄，医保会从药物经济学角度制定相似产品的支付标准

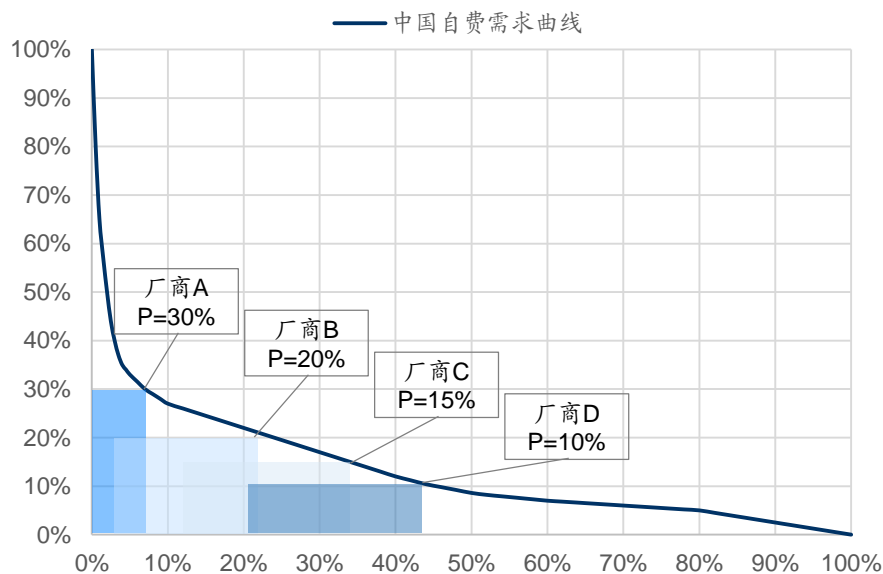
图12：中国肿瘤创新药市场自费及医保需求曲线



资料来源：国信证券经济研究所预测

注：纵坐标为相对美国标价比例，横坐标为中国市场理论渗透率；本图为半定量模型，曲线仅为示意、数值仅供参考

图13：中国自费需求曲线下肿瘤创新药可以差异化定价



资料来源：国信证券经济研究所预测

注：纵坐标为相对美国标价比例，横坐标为中国市场理论渗透率；本图为半定量模型，曲线仅为示意、数值仅供参考

国内市场空间超400亿元，医保准入后将进一步扩容

前提假设：

- 抗PD-1治疗的核心适用人群按204万人保守估算（随着适应症不断拓展，未来适用人群有望进一步扩容）
- 四大适应症晚期一线均有多个产品批准及医保准入，不存在未批准、医保未覆盖、厂商未渗透的空白市场
- 综合各适应症治疗方案，预计**真实世界平均治疗时长（aDOT）=7个月**（204万人相当于119万人年用量）
- 抗PD-1产品均为创新药，不同产品可以有差异化定价，但按边际价格保守测算矩形面积（价差收窄）
- 理论市场空间换算为有效市场空间时，假设综合诊疗率为80%

测算结论：合理定价场景下，国内有效市场空间超过400亿元，医保准入后乐观情形可达100亿美元

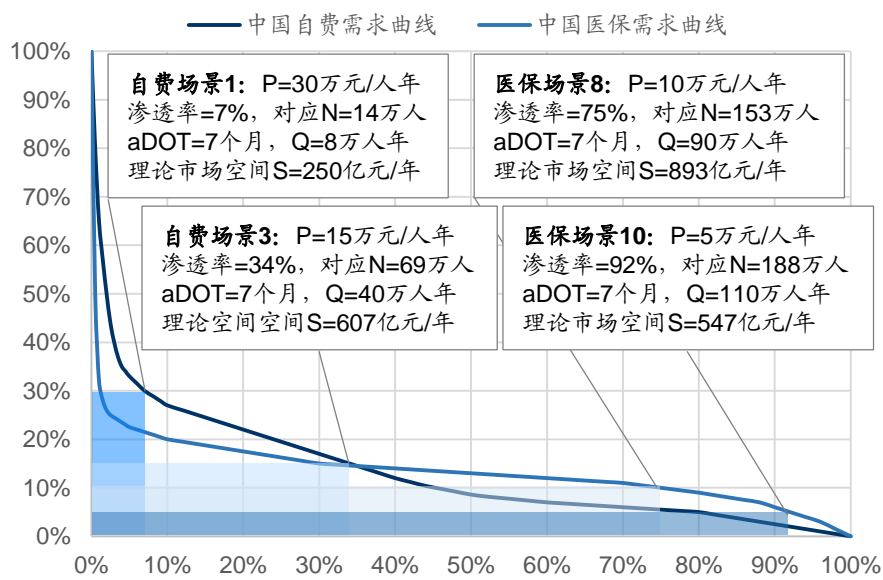
- 定价在20-30万元/人年时，市场潜力远远没有释放
- 定价在10-15万元/人年时，市场空间非常巨大
- 即使下降到10万元/人年以下，市场仍有很大潜力

表14：中国自费及医保需求下抗PD-1治疗的有效市场空间

需求场景	治疗费用 (人年)	理论渗透率	年用量 (人年)	理论市场空间	有效市场空间	
自费	1	30万元	7%	8万	250亿元	200亿元
	2	20万元	24%	29万	571亿元	457亿元
	3	15万元	34%	40万	607亿元	486亿元
	4	10万元	45%	54万	536亿元	428亿元
	5	5万元	80%	95万	476亿元	381亿元
医保	6	20万元	10%	12万	238亿元	190亿元
	7	15万元	30%	36万	536亿元	428亿元
	8	10万元	75%	90万	893亿元	714亿元
	9	7.5万元	86%	103万	768亿元	614亿元
	10	5万元	92%	110万	547亿元	438亿元

资料来源：国信证券经济研究所预测

图14：中国自费及医保需求下抗PD-1治疗的理论市场空间



资料来源：国信证券经济研究所预测

2+4+X格局下，临床开发竞争激烈、时间窗缩窄

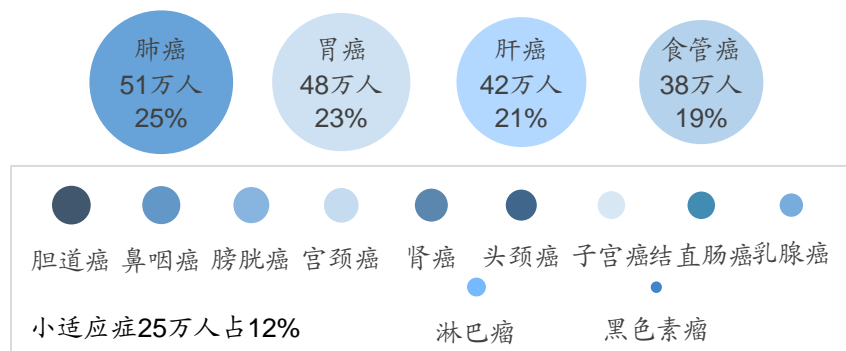
中国市场的临床开发和商业化竞争格局可以归纳为**2+4+X**：

- 2家全球领先的抗PD-1单抗厂商：BMS（O药）、MSD（K药）
- 4家国内领先的抗PD-1单抗厂商：君实生物、信达生物、恒瑞医药、百济神州
- X为后续其他抗PD-1/PD-L1厂商，包括境外已上市的AZ、Roche以及所有其他国内在研厂商

我们认为，高度激烈的临床开发竞争，反而会导致商业化竞争程度相对有限：

- 已有超过30个同类产品进入国内临床阶段，不可能全部都在中国获批上市，目前已有企业放弃退出
- 领先获批产品上市后会有明显的分流效应，患者可以选择商业化产品，不一定入组在研产品的临床试验
- 领先获批产品医保准入后自费负担大幅降低，该适应症患者几乎不会继续入组在研产品的临床试验
- 后续在研产品的ph1剂量爬坡、ph3双盲对照，患者入组成为重要瓶颈，临床资源竞争升级、投入增加
- 后续在研产品的ph3注册临床试验，适应症选择难度和挑战更大（见下图），临床开发IRR迅速下降
- 某一适应症的临床开发时间窗是有限的，通常在领先产品启动ph3到获批上市、医保准入的4-5年之间
- 领先获批产品进入指南成为标准治疗方案后，因伦理或监管要求，后续在研产品可能要做PD-1头对头

图15：中国抗PD-1治疗的适应症布局 and 核心适用人群



选择1：大适应症晚期一线，大样本临床试验

优势：患者人群多、商业化回报高，市场影响力广泛

劣势：平行临床试验多、临床资源竞争激烈

风险：若临床试验结果读出差于领先厂商的可比试验，商业化难度增加；大适应症竞争激烈、基层市场支付能力有限，对商业化销售能力的要求较高

选择2：小适应症或差异化定位

优势：平行临床试验少，临床资源容易获得

劣势：患者人群少、商业化回报低，投入产出比低

风险：若领先厂商率先获得监管批准、医保准入，患者分流导致招募入组难度增加；存在无法完成临床试验的风险，对临床开发流程管控能力的要求较高

资料来源：国信证券经济研究所预测

领先厂商将占据主要份额，后来者仍有机会

领先厂商在临床开发中的时间进度领先优势，将逐步转化为商业化销售中的市场份额领先优势：

- 领先厂商产品已经或即将获批上市，商业化销售的现金流将支持后续更大规模的临床开发计划
- 领先厂商的四大适应症晚期一线结果读出后，新增适应症将迅速迎来监管批准及医保准入
- 四大适应症医保准入后市场竞争格局逐步固化，医保标签将形成较高的竞争壁垒和相对稳定的市场份额

后续在研厂商仍有机会：

- 即便2+4领先厂商每家都启动了多项ph3注册临床试验，但中国实体瘤种类多、患者多、治疗方案多，仍然存在见缝插针、弯道超车、差异化定位的临床开发策略
- 即便2+4领先厂商合计巅峰销售额预计接近400亿元，按人年用量计算平均渗透率不到30%，还有至少一倍的潜在空间有待拓展；面对200万人以上、400-700亿元的广阔市场，中国永远不缺乏商业化机遇
- 在目前临床开发的竞争格局下，后续在研厂商对领先厂商而言更多是补充扩容、而非颠覆挑战，除非领先厂商的临床试验失败、进度放慢或出现战略性失误

后续在研厂商可选择的临床开发和商业化策略：

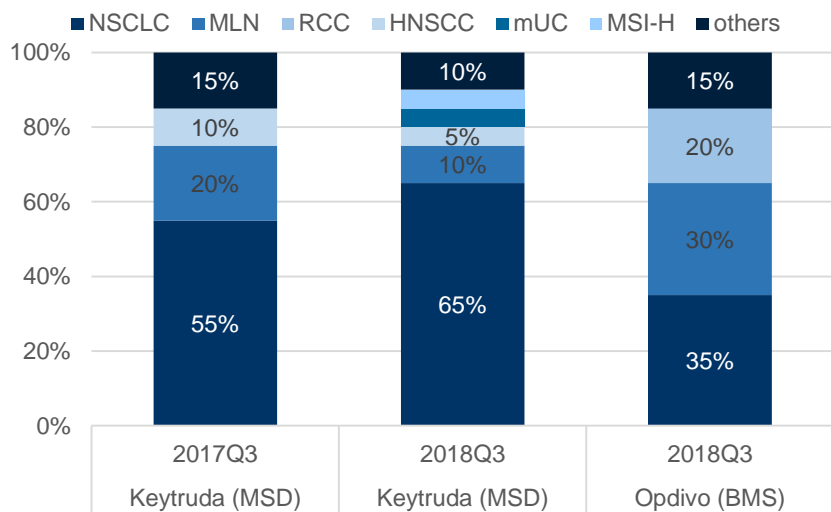
- **策略1 (fast-access)**：选择无标准治疗方案的适应症定位，通过小规模非对照单臂临床试验获得批准
- **策略2 (first-in-indication)**：选择竞争少、成功率高的小适应症切入；首家将获得利基市场的主要份额
- **策略3 (me-only)**：选择预后较差、难度较大的适应症；如果成功，可以构筑独特性和高壁垒
- **策略4 (me-big)**：在时间差距1年之内，选择四大适应症晚期一线强开ph3注册临床试验；如果成功，利用商业化优势弥补时间进度劣势，在大适应症市场中分得一杯羹
- **策略5 (me-better)**：通过分子结构设计、剂型和给药途径、联合治疗方案、临床方案设计等不同形式，在某一适应症中取得比竞争对手更优的结果，证明更优新药的临床意义和价值、获得更大市场份额
- **策略6 (me-cheap)**：中国市场需求对价格敏感，创新药降价往往能带来需求扩容；但前提是具有强大的商业化生产和销售优势，否则单纯降价并不一定能转化为销量、收入、利润的实际增长

抗PD-1产品的适应症结构存在显著差异

不同于其他肿瘤适应症较为单一且同质化，抗PD-1产品的适应症结构具有显著特征：

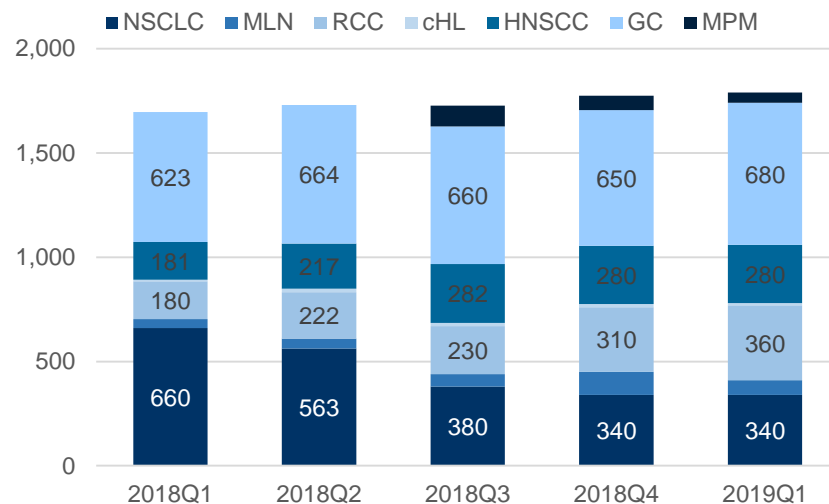
- 抗PD-1产品具有广谱抗肿瘤特性，往往有多个获批适应症，销售额来自于多科室、多适应症的处方
 - 不同产品、不同适应症的治疗方案、安全性有效性、监管批准时间都存在差异
 - 市场渗透率和市场份额存在差异，而且**适应症结构具有时空差异性（因不同时段、不同区域而不同）**
- 预测巅峰销售额，不仅需要分析不同产品的适应症结构，还需要考虑中国市场的特殊国情：
- 中国适应症及流行病学特征不同于欧美日，抗PD-1治疗的适用人群存在显著差异（第二部分已分析）
 - 真实世界的临床实践和处方行为不同于指南、说明书，治疗规范性、患者依从性与欧美日仍有差距
 - 虽然中国向规范市场靠拢，但整体支付能力有限、需求对价格较为敏感，医保准入谈判也相对强势
 - 分析预测的出发点不变，核心变量是不同产品在不同适应症的市场渗透率和市场份额

图16: O药和K药在美国商业化销售的季度平均处方比例



资料来源：公司公告，公开信息，IQVIA，Pharmews；国信证券经济研究所整理

图17: O药在日本商业化销售的季度平均患者人数



资料来源：公司公告；国信证券经济研究所整理

领先厂商的适应症结构与巅峰销售额预期

前提假设:

- 领先厂商在四大适应症晚期一线结果相似（互为me-too），均获得监管批准及医保准入（成功概率P=1）
- 同一适应症中，获得医保准入、定价较低的产品，市场份额（按人年用量计算）相对较高
- 在竞争性市场环境中，商业化销售的人均单产存在天花板（我们预计为50-100人年用量/名销售人员）

表15: 抗PD-1产品中国市场的分适应症巅峰销售额预期

适应症	分期/定位	DOT=治疗时长		BMS	MSD	恒瑞医药	君实生物	信达生物	百济神州	2+4厂商 渗透率 及金额 亿元
		核心适 用人群 万人	用量 万人年	Opdivo 纳武利尤单抗 15万元/人年	Keytruda 帕博利珠单抗 15万元/人年	SHR-1210 卡瑞利珠单抗 10万元/人年	JS001 特瑞普利单抗 10万元/人年	IBI308 信迪利单抗 10万元/人年	BGB-A317 替雷利珠单抗 10万元/人年	
LC	晚期1-2L	aDOT=7个月 51	30	15	30	25	15	15	15	31% 115亿元
EC	晚期1-2L	aDOT=8个月 38	25	15	15	20	10	10	10	27% 80亿元
GC	晚期1L	aDOT=6个月 48	24	15	15	20	10	10	10	29% 80亿元
HCC	晚期1-2L	aDOT=8个月 42	28	15	15	20	10	10	10	25% 80亿元
大适应症合计		179	107							340亿元
小适应症合计		25	12	5	5	15	10	5	5	45亿元
各适应症总计		204	120	65亿元	80亿元	100亿元	55亿元	50亿元	50亿元	400亿元

资料来源: 国信证券经济研究所预测

注: 为直观展示, 分适应症巅峰销售额预期的数字有所简化; 不同产品有不同的定价假设; 适应症渗透率按人年用量计算

后续厂商的巅峰销售额预期：相同与不同

重点关注后续厂商的临床开发策略：

- 后续厂商在多个适应症中都会面临领先厂商的竞争压力，包括招募入组、监管批准、医保准入；临床开发策略及其结果读出会显著影响巅峰销售额预期
- 参考案例：Roche、AZ经历多项临床试验失败，但最终均成功获批NSCLC，全球销售额有望继续提升；Pfizer/Merck、Sanofi、Novartis大概率失去成为全球重磅新药（10亿美元以上）的机会和资格
- **Me-too新药风险守恒规律：**发现风险较低（已验证成药靶点），但临床开发和商业化风险相对更高

后续厂商vs领先厂商的相同之处：

- 如果在四大适应症晚期一线获得监管批准及医保准入，每个适应症都可以支持1万人年以上用量
- 如果在小适应症率先获得监管批准及医保准入，竞争较少的利基市场可以支持一定用量
- 人年用量与销售团队规模正相关，人均单产同样存在天花板

后续厂商vs领先厂商的不同之处：

- **Me-too新药商业化价值规律：**如果无法体现出适应症或定位差异化、临床有效性或安全性优势、治疗方案或给药方式的依从性提升，后续厂商为获得相似的用量市场份额，定价和/或利润率可能会低于领先厂商
- 以下两个因素的预期不同，但与巅峰销售额无关：后续厂商面临相对更高的临床开发风险和商业化风险，甚至存在无法完成注册临床试验、无法获得监管批准的可能性，应当在成功概率（P）中调整；后续厂商如果在某些适应症中时间进度落后较多，应当在折现因子（D）中调整

后续PD-L1在研厂商的额外考虑因素：

- 同一适应症定位中，抗PD-L1单抗的疗效并不优于抗PD-1单抗；相同治疗方案、相似方案设计、相近入组人数下，临床试验的成功概率可能相对较低，进而影响这一适应症或其他适应症的市场渗透吸收
- 抗PD-L1单抗的人年剂量高于抗PD-1单抗；满足同等患者需求时，对商业化生产的规模、成本要求更高

商业化生产：2020年起产能有望明显扩充

4家国内领先厂商，2019年产能相对处于紧平衡状态：

- 已获批厂商（君实生物、信达生物）目前已投产的GMP生产线均为中试产能（500-1000L培养罐）
- 待获批厂商（恒瑞医药、百济神州）目前已认证的GMP商业化产能数量也很有限（1-2条上游培养产线）
- 根据相对保守的合理测算，多数厂商的满产供货量只能满足1-3万人年用量，满产产值略大于上市首个完整年度的预期销售额；剔除临床样品、援助赠药之外，商业化生产与商业化销售处于相对紧平衡状态

4家国内领先厂商，如果在建产能都能按计划顺利投产，2020年起产能和成本将不再成为主要瓶颈：

- 均扩产到2-3万升以上，完成GMP认证和生产转移后，预计2020年内都可投入商业化生产
- 上游培养的产能平行放大后，下游纯化及制剂的产能利用率迅速提升，预计生产周期可进一步缩短
- 生产工艺优化（提高收率、缩短生产周期）、产能利用率提升后，抗PD-1单抗的生产成本将继续下降

表16：国产抗PD-1单抗领先厂商的产能规模

厂商	商品名	通用名	用法用量	人年剂量 (g/人年)	2019Q2 已投产产能	2019Q2 预测收率 (titer)	2019E预测 年化供货量 (周期数)	2020E预计 可投产产能 (多产品)	中期规划 总产能 (多产品)
君实生物	拓益	特瑞普利单抗 Toripalimab	240mg q2w	6.24	6*500L	2-3g/L	40-50万	+15*2000L	共33kL
			240mg q3w	4.16					
信达生物	达伯舒 Tyvyt	信迪利单抗 Sintilimab	200mg q3w	3.47	3*1000L	1-2g/L	20-30万	+6*3000L	共21kL
恒瑞医药	艾立妥	卡瑞利珠单抗 Camrelizumab	200mg q2w	5.20	4*2000L	1-2g/L	80-100万	+8*2000L	共24kL
			200mg q3w	3.47					
百济神州		替雷利珠单抗 Tislelizumab	200mg q3w	3.47	1*2000L	1-2g/L	30-40万	+4*2000L	共24kL

资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所整理及预测

注：灰色底纹为各产品的主要用法用量及人年剂量；收率（titer）指每批制剂装量/发酵罐体积；根据2019Q2当下状态预测收率、生产周期计算供货量，按标准支（200/240mg）折算为给药周期数；年化供货量并不代表各家厂商在某一时段的真实产出水平，2020E预计可投产产能及中期规划总产能不代表分配给抗PD-1单抗的实际产能，还需要满足其他产品生产。

商业化销售：2020年后综合实力更加重要

2019年商业化销售压力不大：

- 已获批的进口、国产厂商商业化供货量有限，市场需求旺盛，自然销售即可实现预期
- 全国医保尚未准入，没有医保标签带来的竞争壁垒，国产领先厂商的价格优势更有利于产品销售
- 产品上市首年的主要市场，主要聚焦于一二线城市的核心医院，销售能力差异不太能够体现

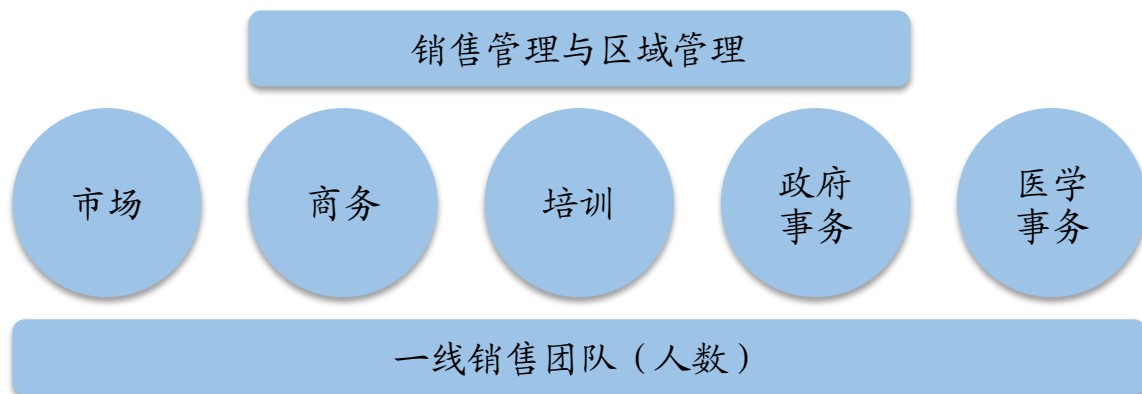
2020年起需要更加关注销售策略及其预期：

- 2020年起商业化生产的产能瓶颈逐步得到解决，供货量增加后市场竞争开始出现
- 市场竞争出现后，销售策略和销售能力的差异开始逐步体现，爬坡曲线可能会出现分化
- 2019年医保准入谈判结果，必然会影响各家厂商的2020年销售策略
- 预计到2021年，一二线城市核心医院的患者渗透率逐步饱和，这也会带来销售策略的差异化
- 销售策略差异化会形成不同预期，也有可能带来不同结果

虽然巅峰销售额预期与商业化销售团队人数正相关，但我们认为应该**更加关注商业化销售的综合实力**

- 目前外资或内资药企在中国市场以仿制药销售为主，创新药销售团队的人均单产具有较大的预测不确定性
- 建立超过500人的销售团队需要更多的内部培养而非外部招聘；是否以及何时能够建立500-1000人团队，其风险和难度并不亚于临床开发，对国内研发型企业而言挑战更多

图18：医药企业销售部门常见架构



资料来源：公开信息；国信证券经济研究所整理

PD-1将会定义中国肿瘤市场新高度

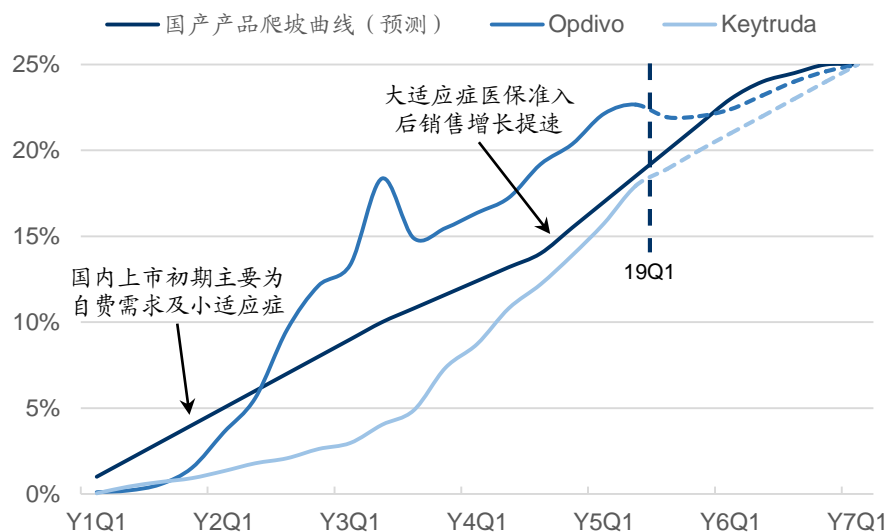
随着过去4年政策、供给、需求的变革，我们预计未来5年中国药品市场结构将发生显著变化；在肿瘤领域，类似于全球市场，我们预计PD-1将成为中国肿瘤领域的最高标杆，是名副其实的泛肿瘤市场最大药：

- 按同靶点产品销售额合计，PD-1（国内理论市场空间500亿元以上）将超越CD20（30-50亿元）、HER2（80-150亿元）、EGFR（100-200亿元），位居国内肿瘤领域第一，很有可能成为国内所有适应症第一
- 抗PD-1治疗市场中，将诞生多个国内重磅新药（10亿元人民币以上）和超级重磅新药（50亿元人民币以上），最大单一品种巅峰销售额很有可能突破100亿元大关

在速度方面，PD-1有望对标全球创新药放量曲线：

- 2015年以来中国创新药监管批准、市场准入、医保准入速度大大加快，有助于产品爬坡放量
- 国家医保谈判准入后各省市直接挂网采购、各医院进院列名
- 小适应症医保准入促进市场准入，大适应症医保准入促进市场渗透吸收和销售放量
- 医保谈判准入品种不受药占比限制，真实世界的临床实践和处方行为主要根据中国患者的疾病谱需求及指南、说明书分析判断
- 我们预计国产PD-1产品有望在上市6-7年后达到巅峰销售额（不考虑通胀调整）
- 前3年：主要为自费需求及小适应症医保准入
- 后3年：大适应症医保准入后，销售增长提速

图19：国产PD-1产品的销售爬坡曲线（相对值）



资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所预测注：爬坡曲线为季度销售额相对年度巅峰销售额的比例，仅代表趋势性示意，不代表对任一产品的具体销售额的预测；O药、K药2019Q1之后的爬坡曲线为预测值（虚线）

根据结果读出、爬坡曲线调整巅峰销售额预期

巅峰销售额（peak sales）的市场一致预期（consensus）是不断调整的动态过程，综合反应了以下认知：

- 抗PD-1治疗范式肿瘤领域各个适应症的治疗效果及临床接受意愿（渗透率与疗效获益正相关）
- 各家厂商的产品在每个适应症定位中，能否获得临床证据、监管批准、市场准入、医保准入
- 各家厂商的商业化生产及销售能力，在每个适应症市场竞争中获得的市場渗透率 and 市场份额

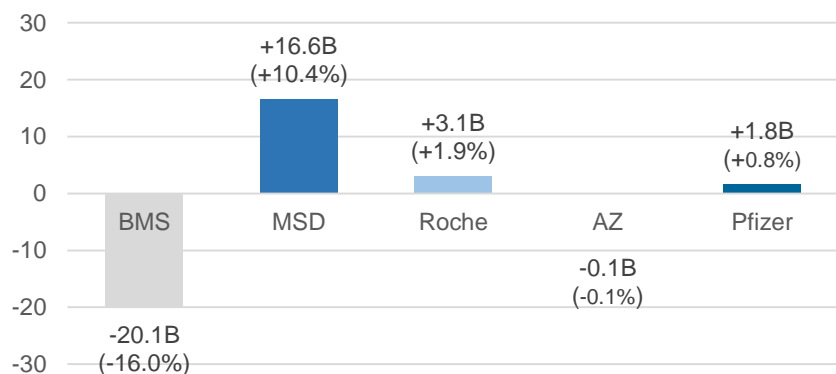
本报告第一、第二、第三部分分别回答了上述三个问题，但这些都是基于当下时点的分析预测结论。资本市场应站在全球研发图景（而非只站在国内）中，综合各方面事件信息，**动态调整各家厂商的巅峰销售额预期：**

- 抗PD-1治疗同类产品在某一个适应症的整体有效性和/或安全性高于/低于预期
- 某家厂商产品在某个适应症定位的注册临床试验结果读出成功/失败，加速获得或无法获得监管批准
- 某家厂商的商业化生产和销售综合能力强于/弱于预期，爬坡曲线的增速显著快于/慢于预期

参考案例：

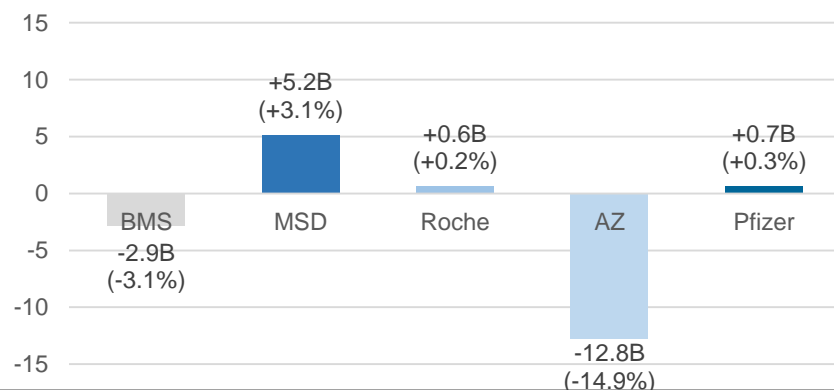
- 2016-08-05：CM026失败（KN024成功），200亿美元市值换手（隐含50亿美元巅峰销售额份额切换）
- 2017-07-27：MYSTIC失败，100亿美元市值净损失（对AZ而言隐含30亿美元巅峰销售额下调）

图20：2016-08-05美股相关公司市值涨跌变化



资料来源：Wind；国信证券经济研究所整理

图21：2017-07-27美股相关公司市值涨跌变化



资料来源：Wind；国信证券经济研究所整理

● 投资策略：重点关注领先厂商

中国抗PD-1治疗市场投资策略

重点关注领先厂商：领先厂商在临床开发中的时间进度领先优势，将逐步转化为商业化销售中的市场份额领先优势；我们预计在2+4+X的竞争格局中，4家国内领先厂商将占据主要市场份额。

投资策略：动态调整巅峰销售额预期和产品估值

- 对于4家国内领先厂商，可以按照或参考已上市产品模型（ $P=1$ 、 $D=1$ ）给予合理的管线估值：
上市产品估值（ V_m ）=巅峰销售额（ PS ）×估值倍数（ M ）
- 我们认为，对于率先上市的国内抗PD-1创新药，在上市6-7年后达到巅峰销售额、经营性现金流利润率大于50%的折现假设下，可以给予**5x巅峰销售额的估值倍数（ $M=5$ ）**；
- 需要注意的是，应该站在全球研发图景中，综合注册临床试验结果读出、商业化生产和销售综合能力等各方面事件信息，动态调整各家厂商的巅峰销售额预期和产品估值；
- 相关标的：恒瑞医药（买入评级）、君实生物、信达生物、百济神州。

积极关注加速追赶的后续在研厂商：中国实体瘤种类多、患者多、治疗方案多、抗PD-1治疗市场大，我们认为后续在研厂商仍然存在合适的临床开发策略和商业化机遇，但具体适应症的临床开发时间窗是有限的。

投资策略：产品研发进展决定价值显化过程

- 由于资本市场对后续在研厂商的关注度较低、缺乏预期或者预期很低，抗PD-1产品的联合用药方案、适应症布局、临床进展、注册申请，都有可能成为股价表现的催化剂；
- 对于已经启动多个大适应症注册临床试验的厂商而言，可以合理预期巅峰销售额和管线估值：
在研产品估值（ V_d ）=巅峰销售额（ PS ）×估值倍数（ M ）×成功概率（ P ）×折现因子（ D ）
需要注意的是，应该根据me-too新药风险守恒规律及商业化价值规律，适当调整参数 M 、 P 、 D ；
- 如果在研产品最终顺利获批上市，在研产品的价值显化过程将成为股价的持续驱动因素，而研发注册进展速度（决定折现时间长短）、适应症布局（决定巅峰销售额高低）是过程中的核心变量。
- 相关标的：复星医药（买入评级）等。

恒瑞医药（600276）：国内创新龙头，研发管线丰富

创新药研发能力：

- 在所有本土药企中，恒瑞医药是创新药研发管线最为丰富、已获批新分子实体（创新药）数量最多的公司
- 研发类别包括小分子及大分子，涵盖肿瘤、麻醉、免疫、慢病等多个治疗领域；临床前研究与临床开发能力较为均衡
- 2018年研发支出26.7亿元（全部费用化），位居本土药企第二（仅次于百济神州）；研发占收入比重15.3%，接近全球大型创新药企业水平，预计2019年将进一步提升

创新药商业化能力：

- 分线及事业部改革后，专业化营销体系初步成型，成为创新药研发成果向市场转化的重要保障
- 其中肿瘤事业部约4000名销售人员，2018年收入74亿元，人均单产185万元（高于公司整体143万元）
- 阿帕替尼成功突破10亿元、20亿元；如果2019年获得医保准入，吡咯替尼、硫培非格司亭都有成为重磅新药的潜力

表17：恒瑞医药创新药研发管线概览（临床中后期）

产品	靶点机理	治疗方案	适应症	进度
肿瘤创新药：				
阿帕替尼	VEGFR2等	单药	GC 3L	2014批准
法米替尼	VEGFR2等	单药	mCRC 3L	Ph3
		+PD-1	泌尿妇科肿瘤	Ph2
吡咯替尼	HER2等	+卡培他滨	HER2+ mBC 2L	2018批准
		+曲妥珠+化疗	HER2+ mBC 1L	Ph3c
		+曲妥珠+化疗	HER2+ eBC新辅助	Ph3
		+卡培他滨	HER2+ NSCLC	Ph2
硫培非格司亭	G-CSF	单药	中性粒细胞减少	2018批准
卡瑞利珠单抗	PD-1	单药	r/r cHL	2019批准
SHR-1316	PD-L1	+含铂双药化疗	ES-SCLC 1L	Ph3
SHR3680	AR	单药	mHSPC 1L	Ph3
氟唑帕利	PARP	单药	PSOC复发维持	Ph3
SHR6390	CDK4/6	+氟维司群	HR+ HER2- mBC 2L	Ph3
非肿瘤创新药：				
艾瑞昔布	COX-2	单药	骨关节疼痛	2011批准
甲苯磺酸瑞马唑仑	GABA	单药	胃肠镜镇静	注册申请
		单药	全身麻醉	Ph3
海曲泊帕	TPOR	单药	ITP	Ph3
		+免疫抑制治疗	SAA	Ph3
瑞格列汀	DPP-4	+二甲双胍	T2DM	Ph3
恒格列净	SGLT2	单药	T2DM	Ph3
诺利糖肽	GLP-1	单药	T2DM	Ph2
SHR4640	URAT1	单药	痛风	Ph2
SHR-1314	IL17A	单药	PsO	Ph2
SHR0302	JAK1	单药	RA, UC, CD	Ph2

资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所整理

注：仅列示中后期分子；灰色底纹为国内已批准产品及适应症

恒瑞医药：全面布局肿瘤免疫，加速追赶全球趋势

2013年起研发战略转向大分子创新药；尤其在免疫肿瘤学领域，公司是靶点通路布局最多、适应症布局最广泛、整体临床开发进度最高的公司。

免疫肿瘤学领域的研发策略：

- **分子发现阶段：**主要是fast-follow跟随创新策略；针对国内新颖、国外尚处于临床前或临床早期的同类靶点通路，寻找可专利的新分子实体，并完成临床前研究
- **临床开发阶段：**以抗PD-1单抗为基石，在在不同适应症中与现有化疗、抗血管、其他靶向药物联合治疗；同时积极探索免疫肿瘤学的新一代靶点通路和新分子实体，单药或与抗PD-1单抗联合治疗
- 跟随创新速度不断加快，同类靶点通路中，公司与全球首创厂商的临床差距逐步缩小到2-3年内

表18：恒瑞医药免疫肿瘤学研发管线布局（临床阶段）

产品	靶点机理	治疗方案	适应症	进度
卡瑞利珠单抗	PD-1	单药	r/r cHL	2019批准
		单药	HCC 2L	注册申请
		单药	EC 2L	Ph3完成
		单药	r/r NKTCL	Ph2
		单药	NPC 3L	Ph2
		+含铂双药化疗	nsNSCLC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	sqNSCLC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	HCC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	EC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	NPC 1L	Ph3
		+阿帕替尼	STS 1L	Ph3
		+阿帕替尼	HCC 1L	Ph3
		+阿帕替尼	KRAS NSCLC 1L	Ph2
+化疗+阿帕	GC 1L	Ph3全球		
+法米替尼	泌尿生殖肿瘤	Ph2		
SHR-1316	PD-L1	+含铂双药化疗	ES-SCLC 1L	Ph3
SHR9146	IDO	+PD-1+阿帕	实体瘤	Ph1
SHR-1501	IL15	单药或联合	恶性肿瘤	IND
SHR-1603	CD47	单药或联合	恶性肿瘤	Ph1
SHR-1701	PD-L1/TGF-β	单药或联合	实体瘤	Ph1
SHR-1702	TIM-3	单药或联合	实体瘤	Ph1

资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所整理

注：仅列示已披露的临床阶段项目；灰色底纹为已验证成药的靶点通路（而非分子本身），及国内已批准产品和适应症

恒瑞医药：PD-L1/TGF- β 双抗全球第二家进入临床

在I/O领域以抗PD-1单抗为参考基准，我们认为PD-L1/TGF- β 双功能抗体具备me-better潜力（但需要在头对头临床试验中证明）；全球研发进度靠前的分子，具备全球临床开发和商业化价值。

罗氏/Genentech: 阿替利珠单抗 (atezolizumab)

- 2017-11在ESMO 2017上宣布，ph2 IMvigor210 (mUC 2L n=310) 队列数据中，患者对抗PD-L1单抗缺乏响应与TGF- β 高表达相关，主要为TGFB1-TGFBR2基因通路上调；
- 肿瘤免疫微环境 (TIME) 可分为免疫沙漠、免疫排斥、免疫炎性三种表型，在免疫排斥表型中高表达的TGF- β 排斥和抑制CD8+ T细胞功能；
- 动物模型显示，PD-L1+TGF- β 抗体同时给药，能够显著降低免疫排斥小鼠的肿瘤负荷。

Merck Serono: M7824 (bintrafusp alfa)

- 2018-06在ASCO 2018宣布ph1试验中NSCLC 2L队列数据，PD-L1阳性人群ORR=37% (10/27)，PD-L1高表达人群ORR=86% (6/7) (已更新截止2018-07-23)；
- 2019-02: GSK宣布与德国默克达成全球战略联盟，全球范围共同临床开发及商业化推广M7824，首付款€300M、里程碑金合计€3.7B；
- 目前已启动三个ph2试验，包括NSCLC 1L头对头K药、NSCLC S3头对头I药、BTC 2L单药单臂。

同靶点通路的其他厂商产品信息:

- 2018-11: Eli Lilly在SITC 2018上宣布，TGFBR1选择性小分子抑制剂LY3200882在脑部肿瘤中显示单药疗效 (cPR n=1/15)。
- 2018-12: Gilead宣布获得Scholar Rock三个抗TGF- β 抗体全球权益独家优先收购权，用于抗纤维化治疗，首付款\$80M、里程碑金合计\$1.5B。
- 2019-03: Scholar Rock宣布选择性抗TGFB1抗体SRK-181即将进入临床，用于肿瘤治疗。

恒瑞医药: SHR-1701

- 2018-07公告获得国内临床批件；
- 截止目前已启动两个ph1试验进行剂量爬坡及拓展，第一个n=90完成入组，第二个n=238入组中；
- 全球同类第二个进入临床阶段的分子 (second-in-class)，2019年底有望读出ph1初步数据；
- 如果得到概念验证 (POC)，具备全球商业化价值和机会，可能单独或合作启动全球同步临床开发策略。

恒瑞医药：建议买入，关注大适应症结果读出

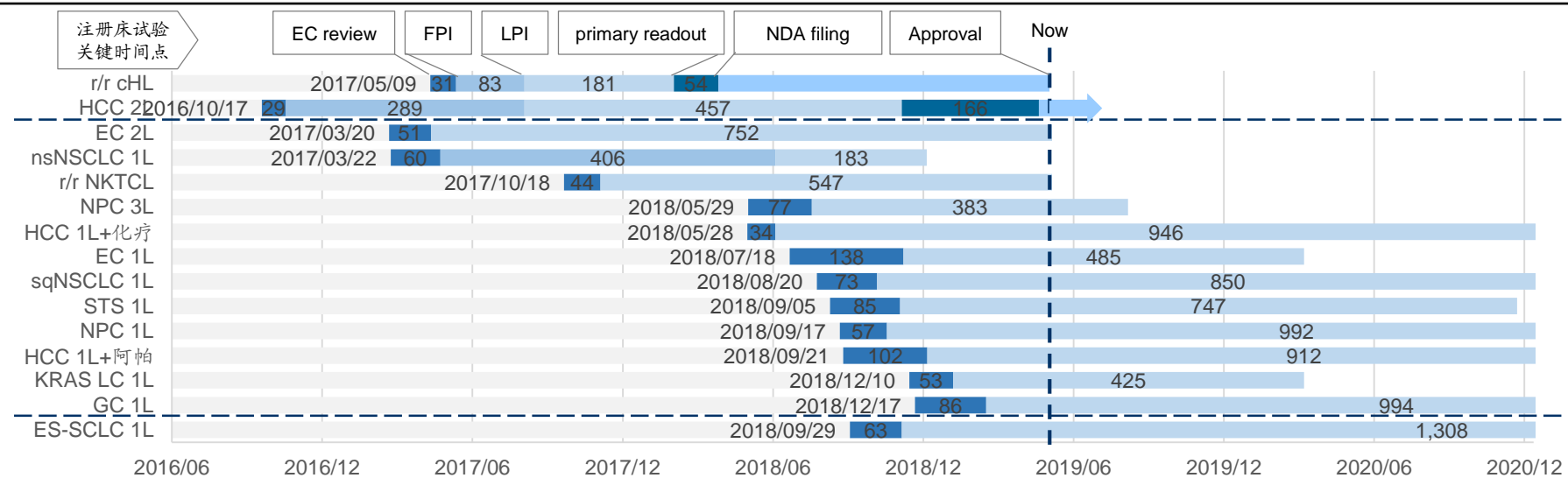
整体投资建议：给予“买入”评级

- 预计2019-2021年营收224/283/357亿元，同比增速29/26/26%；归母净利润54/69/88亿元，同比增速32/28/28%；按最新总股本计算，摊薄EPS=1.21/1.55/1.99元，当前股价对应PE=51/39/31x。公司多个重磅创新药上市销售驱动业绩快速增长，临床及注册进展确认和提升研发管线估值，创新药国际化战略打开长期市值空间，重申“买入”评级。

2019年研发管线的主要里程碑：大适应症结果读出及横向比较

- 卡瑞利珠单抗：预计EC 2L、nsNSCLC 1L等多个适应症将结果读出和数据发布，并有望提交注册申请；EC 2L结果与CM473、KN181横向比较，nsNSCLC 1L结果与KN189横向比较，均具有重要意义
- SHR-1701（PD-L1/TGF-β双抗）：全球同类第二个进入临床阶段的分子，2019年底有望读出ph1初步数据

图22：恒瑞医药抗PD-1治疗领域注册临床试验时间表



资料来源：chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov；国信证券经济研究所整理



国信证券经济研究所
Guosen Securities Economic Research Institute

注：根据历史经验，上述网站中披露的公开信息存在不准确、更新不及时的情形，时间表仅供参考

全球视野 本土智慧
GLOBAL VIEW LOCAL WISDOM

君实生物 (1877.HK)：成功实现商业化的创新药企业

创新药研发能力：

- 创始团队具有丰富的研发经验，各自负责的领域优势互补、强强联合
- 作为初创型生物科技企业，2012年公司成立之初就确立了**大分子创新药研发战略**，研发管线均为新分子实体（除阿达木单抗生物类似药之外）
- 内部研发类别主要是大分子创新药，涵盖肿瘤、免疫、慢病等多个治疗领域；小分子创新药主要通过外部合作

创新药商业化能力：

- 公司是国内第一家成功研发及商业化大分子单抗创新药的生物科技企业，2018年底特瑞普利单抗获批上市
- 公司已组建250人的商业化销售团队，已覆盖400家重点医院
- 2019Q1营业收入7,908万元，正式实现规模化生产销售，初步证明了公司的创新药商业化能力
- 如果2019年获得医保谈判准入，有助于特瑞普利单抗在黑色素瘤小适应症中获得较高的竞争壁垒和市场份额

表19：君实生物研发管线布局（已披露）

产品	靶点机理	治疗方案	适应症	进度
特瑞普利单抗	PD-1	单药	MLN 2L	2018批准
		单药	HCC 2L	Ph2
		单药	NPC 2L	Ph2
		单药	mUC 2L	Ph2
		单药	MLN 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	NPC 1L	Ph3亚太
		+含铂双药化疗	NSCLC 1L	Ph3
		单药	HCC术后辅助	Ph3
		+白蛋白紫杉醇	mTNBC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	EC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	EGFR NSCLC 2L	Ph3
		+多纳非尼	HCC 1L	Ph3准备
		+CM082	黏膜MLN 1L	Ph2
+索凡替尼	实体瘤	Ph1		
+APG-1387	实体瘤	IND		
+ATG-008	HCC	IND		
JS002	PCSK9	单药	高胆固醇血症	Ph1
JS003	PD-L1	单药或联合	实体瘤	IND
JS004	BTLA	单药或联合	实体瘤	IND
JS005	IL17A	单药	自身免疫疾病	IND
UBP1213	BLyS	单药	SLE	IND
UBP1211/阿达木	TNF- α	单药	自身免疫疾病	Ph3
JS101	CDK		实体瘤及血液瘤	IND
润佳医药引进	CDK			临床前
润佳医药引进	PIK3CA			临床前

资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所整理

注：仅列示已披露的产品及项目；灰色底纹为已验证成药的靶点通路（而非分子本身），及国内已批准产品和适应症

君实生物：大分子内部研发，小分子开放合作

内部研发能力：建立研发平台，聚焦于大分子创新药

- 公司建立了成体系、高效运转的大分子早期研发平台，在靶点发现、分子发现和临床前研究方面能力突出
- 靶点和分子发现：受体库高通量筛选平台，可用于免疫肿瘤学领域新靶点、新分子的发现和验证
- 抗体技术平台：包括杂交瘤平台、人源化平台、稳转表达体系，能够高效获得目标抗体分子

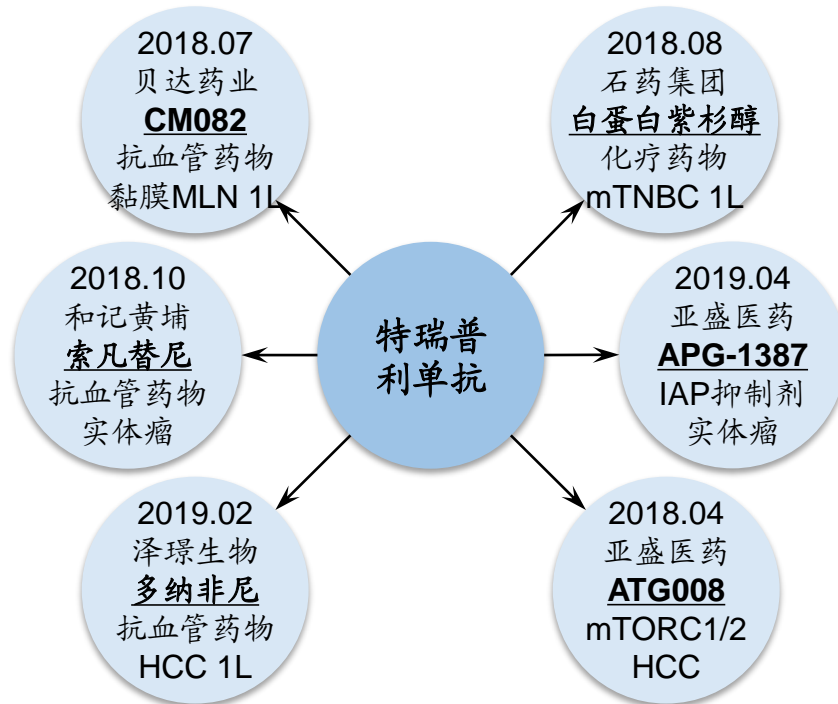
抗PD-1联合治疗：与外部小分子创新药研发企业开放合作，丰富抗PD-1联合治疗方案和适应症布局

- 2018年07月与石药集团合作，开发特瑞普利单抗+紫杉醇（白蛋白结合型）联合治疗mTNBC 1L
- 2018年07月与贝达药业合作，开发特瑞普利单抗+CM082（抗血管药物）联合治疗黏膜MLN 1L
- 2018年10月与和记黄埔合作，探索特瑞普利单抗+索凡替尼（抗血管药物）联合治疗晚期实体瘤
- 2019年02月与泽璟生物合作，开发特瑞普利单抗+多纳非尼（抗血管药物）联合治疗HCC 1L
- 2019年04月与亚盛医药合作，探索特瑞普利单抗+APG-1387（IAP抑制剂）联合治疗晚期实体瘤
- 2019年04月与德琪医药合作，探索特瑞普利单抗+ATG008（mTORC1/2抑制剂）联合治疗HCC

分子引进合作：补充小分子创新药研发管线

- 2019年2月与润佳医药合作，获得两个小分子（CDK抑制剂、PIK3CA抑制剂）的50%产品权益

图23：君实生物与外部合作的抗PD-1联合治疗方案（已披露）



资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所整理

君实生物：从本土创新走向全球创新，BTLA全球首家

免疫肿瘤学领域的研发策略：从跟随创新逐步走向全球首创新药

- JS001是国内首个进入临床、首个批准上市的抗PD-1单抗，充分体现了国内市场fast-follow跟随创新策略
- JS004是全球首个进入临床阶段的抗BTLA单抗，体现了公司向全球首创新药（first-in-class）的尝试努力
- 公司保留了研发管线中几乎所有产品的国内和海外市场权益，有利于走向全球创新与同步开发
- 我们认为从本土创新走向全球创新，是中国创新药企业整体面对和参与全球竞争的重要一步

BTLA与JS004简介：

- BTLA（CD272）：在活化T细胞及Th1细胞表面表达的膜蛋白受体，与CTLA-4、PD-1同属于免疫球蛋白超家族中CD28家族，具有ITIM胞内域、IgV胞外域结构
- CTLA-4的内源配体（CD80、CD86）、PD-1的内源配体（PD-L1、PD-L2）均属于B7家族，但BTLA的内源配体HVEM（TNFRSF14）属于TNF受体超家族，**BTLA与HVEM结合后负调控T细胞功能**（类似于PD-1与PD-L1结合后负调控T细胞免疫功能）
- 临床前研究显示，JS004通过阻断BTLA与HVEM结合，可以促进肿瘤特异性T细胞增殖与活化、提高其功能，有望单药或与抗PD-1单抗联合治疗多种实体瘤；但由于人源化小鼠模型不一定能够较好预测人体免疫反应，**免疫肿瘤学领域全新靶点新药开发的失败风险相对较高**，JS004或其他抗BTLA单抗也存在临床开发失败的风险
- 临床研究（ASCO 2019 abstract #7534）显示，HVEM截短突变是抗PD-1单抗治疗r/r cHL患者的获得性耐药突变之一；这为阻断BTLA/HVEM信号通路、逆转PD-1/PD-L1耐药的策略，提示了临床层面的可能性
- **JS004于2019年4月获得FDA IND许可**，预计将在美国进行首次人体（first-in-human）试验；如果得到概念验证（POC），全球首创新药具备全球临床开发和商业化机会，其相对价值将远高于国内me-too新药

君实生物：关注商业化及后续适应症进展

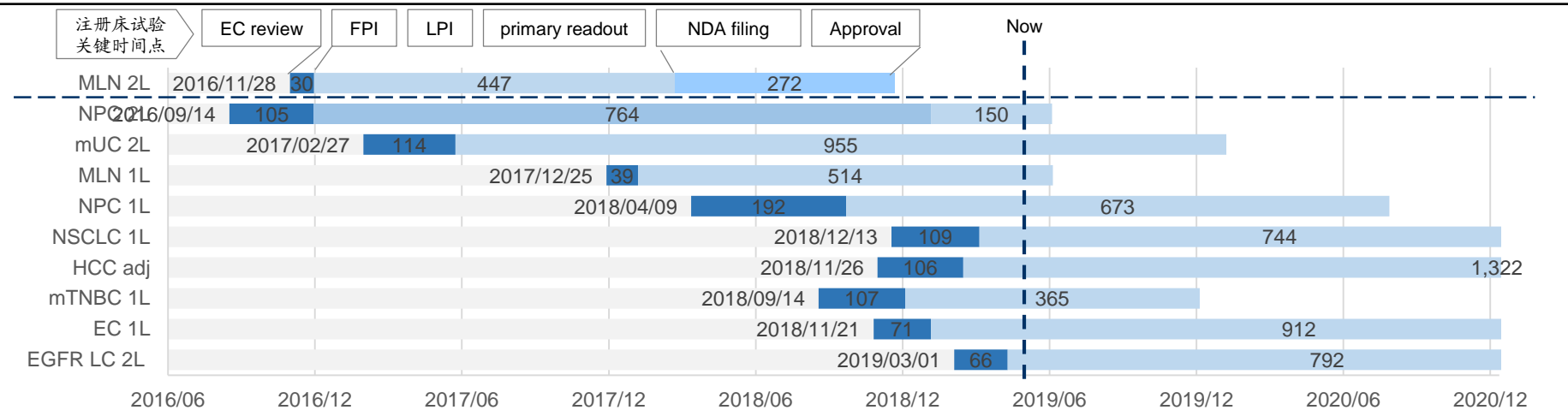
2019年创新药商业化的主要看点：

- 关注后续季度收入及其增速，预计特瑞普利单抗的产品销售收入将逐季提升、呈现快速增长态势
- 关注上海临港基地扩产进度，预计15*2000L产能有望在2019年底通过GMP认证和生产转移
- 关注2019年医保谈判准入结果，以及对各家厂商抗PD-1单抗竞争的影响

2019年研发管线的主要里程碑：抗PD-1治疗后续适应症结果读出

- 特瑞普利单抗：预计NPC 2L将结果读出和数据发布，有望在年内提交注册申请；mUC 2L将完成患者入组
- 生物类似药：预计阿达木单抗ph3试验将结果读出和数据发布，有望在年内提交注册申请
- 其他创新药：预计JS002（PCSK9）中国ph2，JS005（IL17A）中国ph1，JS004（BTLA）美国ph1

图24：君实生物抗PD-1治疗领域注册临床试验时间表



资料来源：chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov；国信证券经济研究所整理

注：根据历史经验，上述网站中披露的公开信息存在不准确、更新不及时的情形，时间表仅供参考

信达生物 (1801.HK)：聚焦生物药的临床开发企业

创新药研发能力：

- 核心创始人行业经验丰富，具有成功研发创新药的过往记录
- 作为初创型生物科技企业，2011年公司成立之初就确立了大分子生物药本土临床开发战略
- 内部研发类别主要是大分子生物药（包括生物类似药、生物创新药），涵盖肿瘤、免疫、慢病等多个治疗领域；小分子创新药主要通过外部合作

创新药商业化能力：

- 2018年底信迪利单抗获批上市，是国产第二个抗PD-1创新药
- 公司与礼来共同负责中国大陆地区的商业化推广工作，目前已组建约300人的商业化销售团队
- 2019Q1信迪利单抗发货超过1.9万支，礼来确认销售额990万美元（约6700万元），正式实现规模化生产销售
- 如果2019年获得医保谈判准入，对信迪利单抗在霍奇金淋巴瘤小适应症中的竞争优势有积极影响

表20：信达生物研发管线布局（临床阶段）

产品	靶点机理	治疗方案	适应症	进度
特瑞普利单抗	PD-1	单药	r/r cHL	2018批准
		单药	r/r NKTCL	Ph2完成
		单药	EC 2L	Ph2
		单药	sqNSCLC 2L	Ph3
		+含铂双药化疗	nsNSCLC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	sqNSCLC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	EC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	GC 1L	Ph3
		+贝伐珠	HCC 1L	Ph3
		+化疗+贝伐珠	EGFR NSCLC 2L	Ph3
IBI301/利妥昔	CD20	+化疗	淋巴瘤等	Ph3完成
IBI303/阿达木	TNF- α	单药	自身免疫疾病	在审评
IBI305/贝伐珠	VEGF-A	+化疗	NSCLC等	Ph3
IBI310/伊匹木	CTLA-4	单药或联合	实体瘤	Ph1
IBI307/地舒	RANKL	单药	癌性骨病	IND
IBI306	PSCK9	单药	高胆固醇血症	Ph2
IBI302	VEGFR/CR1	单药	wAMD	Ph1
IBI101	OX40	单药或联合	实体瘤、HBV	Ph1
IBI188	CD47	单药或联合	恶性肿瘤	Ph1
IBI318	PD-1/PD-L1	单药	实体瘤	Ph1
IBI110	LAG3	单药或联合	实体瘤	IND
IBI315	PD-1/HER2	单药	实体瘤	IND
Itacitinib	JAK1	联合	GvHD	Ph3美国
Parsaclisib	PIK3CD	单药	NHL	Ph2美国
Pemigatinib	FGFR1/2/3	单药	BTC, UC	Ph2美国

资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所整理

注：仅列示已披露的临床阶段产品；灰色底纹为已验证成药的靶点通路（而非分子本身），及国内已批准产品和适应症

信达生物：商务合作丰富大小分子研发管线

内部研发能力：擅长大分子生物药的临床开发

- 公司内部研发主要聚焦于大分子生物药，包括融合蛋白、生物类似药、单抗等
- 公司具有较好的国内临床开发经验和能力

分子引进合作：丰富公司大分子、小分子创新药研发管线

- 2013年07月与Adimab合作，通过全人抗体发现平台构建信迪利单抗（IBI308）分子并引进权益
- 2016年06月与EpimAb合作，通过双特异性抗体平台构建IBI318、IBI319、IBI322、IBI323双抗分子
- 2017年03月与Hanmi合作，根据抗HER2分子序列构建IBI315双抗分子
- 2018年12月与Incyte合作，获得三个小分子（JAK1抑制剂、PI3K δ 抑制剂、FGFR1/2/3抑制剂）的大中华区权益

对外授权合作：

- 2015年03月与礼来合作，将信迪利单抗除中国大陆以外权益对外授权，并在中国联合开发三种单抗
- 2015年10月与礼来合作，将三个包含靶向PD-1的双特异性抗体除中国大陆以外权益对外授权

抗PD-1联合治疗：与内部大分子、外部小分子联合

- 内部大分子类似药联合：开发信迪利单抗+贝伐珠单抗联合治疗HCC 1L、EGFR NSCLC 2L
- 内部大分子创新药联合：探索信迪利单抗+IBI310（CTLA-4）、+IBI101（OX40）、+IBI188（CD47）、+IBI110（LAG3）等免疫肿瘤学新靶点的联合治疗方案
- 2018年11月与和记黄埔合作，开发信迪利单抗+唑喹替尼（抗血管药物）联合治疗HCC等实体瘤
- 2019年02月与微芯生物合作，探索信迪利单抗+贝伐珠单抗+西达本胺（HDAC抑制剂）联合治疗mCRC

信达生物：关注商业化规模及生物类似药注册审批

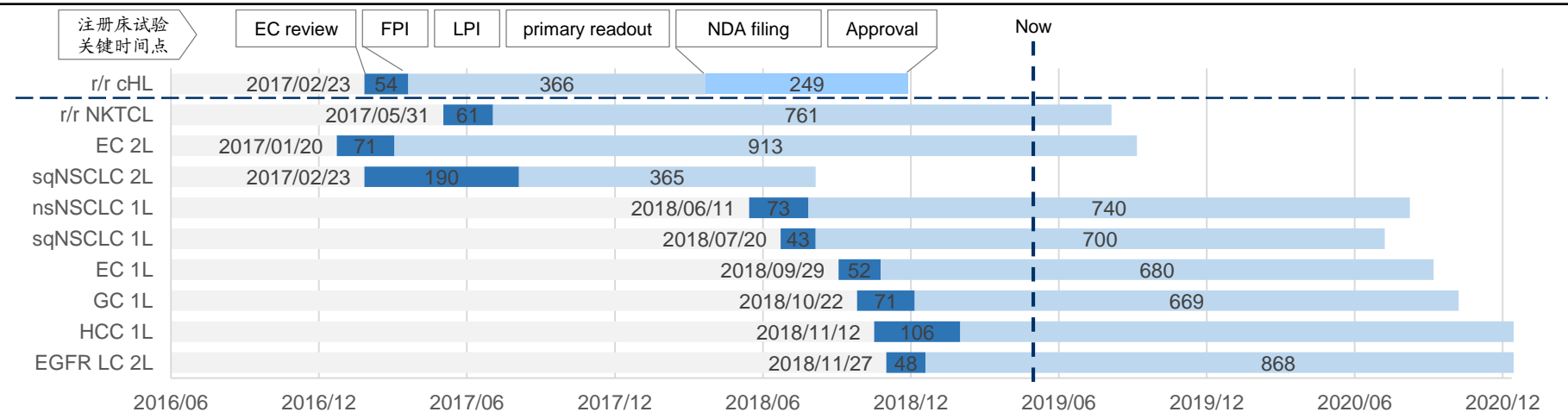
2019年创新药商业化的主要看点：

- 关注后续季度收入及其增速，预计信迪利单抗的产品销售收入持续增长
- 关注6*3000L不锈钢培养罐的扩产进度，预计在2019年内有望顺利完成工艺切换
- 关注2019年医保谈判准入结果，以及对各家厂商抗PD-1单抗的竞争的影响

2019年研发管线的主要里程碑：生物类似药注册审批进展

- 信迪利单抗：预计EC 2L、sqNSCLC 2L将结果读出和数据发布
- 生物类似药：预计阿达木单抗有望在年底获批；利妥昔单抗ph3试验将数据发布，有望在年内提交注册申请
- 其他创新药：预计IBI306（PCSK9）中国ph2，IBI318（PD-1/PD-L1）及IBI315（PD-1/HER2）中国ph1

图25：信达生物抗PD-1治疗领域注册临床试验时间表



资料来源：chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov；国信证券经济研究所整理

注：根据历史经验，上述网站中披露的公开信息存在不准确、更新不及时的情形，时间表仅供参考

百济神州 (6160.HK)：本土创新、全球开发的先行者

创新药研发能力：

- 两位主要创始人优势互补，分别具有丰富的医药行业创业经历和深厚的生命科学学术背景
- 作为初创型生物科技企业，2010年公司成立之初就确立了**本土创新、全球市场的战略**
- 内部研发类别包括小分子创新药、大分子创新药，主要针对肿瘤领域
- 公司具有较强的临床医学经验和能力，可以支持国内和海外同步开发

创新药商业化能力：

- 2017年07月与Celgene合作，收购Celgene中国市场业务，包括三种已上市原研药的中国市场权益及其商业化组织和团队，同时也吸引具有丰富经验的商业化管理团队加盟
- 公司组建了600余人的商业化销售团队，目标覆盖800-1000家重点医院；正在组建美国商业化销售团队
- 2018年产品销售收入1.31亿美元（约合9亿元人民币），证明了公司的国内商业化能力

表21：百济神州研发管线布局（已披露）

产品	靶点机理	治疗方案	适应症	进度
替雷利珠单抗	PD-1	单药	r/r cHL	在审评
		单药	mUC 2L	在审评
		单药	HCC 2L	Ph2全球
		单药	HCC 1L	Ph3全球
		单药	NSCLC 2L	Ph3全球
		单药	EC 2L	Ph3全球
		+含铂双药化疗	nsNSCLC 1L	Ph3中国
		+含铂双药化疗	sqNSCLC 1L	Ph3全球
		+含铂双药化疗	EC 1L	Ph3全球
		+含铂双药化疗	GC 1L	Ph3中国
泽布替尼	BTK	cCRT-单药巩固	NSCLC S3	Ph3全球
		单药	r/r MCL	中国注册
		单药	r/r CLL/SLL	中国注册
		单药	r/r WM	Ph2中国
		单药	WM 1L	Ph3全球
		单药	CLL/SLL 1L	Ph3全球
		单药	r/r CLL/SLL	Ph3全球
Pamiparib	PARP1/2	单药	GC 1L后维持	Ph3全球
		单药	PSOC复发后维持	Ph3
Lifiratinib	RAF	单药或联合	实体瘤	Ph1
Sitirivatinib	TAM等	联合	实体瘤	Ph2
BGB-A333	PD-L1	单药或联合	实体瘤	Ph1/2
BGB-A425	TIM-3	单药或联合	实体瘤	Ph1/2
ZW25	HER2	单药	HER2+ 实体瘤	Ph1
ZW49	HER2	单药	HER2+ 实体瘤	Ph1

资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所整理

注：仅列示已披露的产品及项目；灰色底纹为已验证成药的靶点通路（而非分子本身），及国内已批准产品和适应症

百济神州：分子发现差异化，临床开发全球化

内部研发能力：

- **分子发现阶段：**公司内部研发主要聚焦于已验证靶点，寻找与现有新药存在差异化（me-different）或潜在优效（me-better）新分子实体，包括小分子和大分子
- **参考案例：**替雷利珠单抗的工程化通过多重突变，减少FcγRI亲和力、FcRn亲和力、CDC效应
- **临床开发阶段：**公司建立了约800人临床医学队伍，在血液瘤、实体瘤领域都积累了国内和海外临床开发经验和能力，在研管线的多数适应症均采用全球同步开发策略

抗PD-1联合治疗：与内部大分子、小分子联合

- 与内部小分子联合治疗：探索替雷利珠单抗+泽布替尼（BGB-3111，BTK抑制剂）、+pamiparib（BGB-290，PARP抑制剂）、+sitravatinib（BGB-900，TAM等靶点抑制剂）等靶向药的联合治疗方案
- 与内部大分子联合治疗：探索替雷利珠单抗+BGB-A333（抗PD-L1单抗）、+BGB-A425（抗TIM-3单抗）等免疫肿瘤学新靶点的联合治疗方案

分子引进合作：补充公司小分子、大分子创新药研发管线

- 2017年07月与Celgene合作，获得三种已上市原研药（紫杉醇（白蛋白结合型）/Abraxane、来那度胺/瑞复美、阿扎胞苷/维达莎）的中国市场权益，以及在研产品avadomide（CC-122）的中国市场推广优先权
- 2018年01月与Mirati合作，获得sitravatinib的亚太区（除日本）权益
- 2018年11月与Zymeworks合作，获得ZW25（双特异性抗体）、ZW49（ADC）的亚太区（除日本）权益，并建立全球合作研发关系

对外授权合作：

- 2017年07月与Celgene合作，将替雷利珠单抗海外权益对外授权，公司保留亚洲（除日本）权益
- 2013年与德国默克合作，将lifiratinib、pamiparib海外权益对外授权，但合作协议已于2018年12月终止

百济神州：关注国内注册审批及海外头对头结果

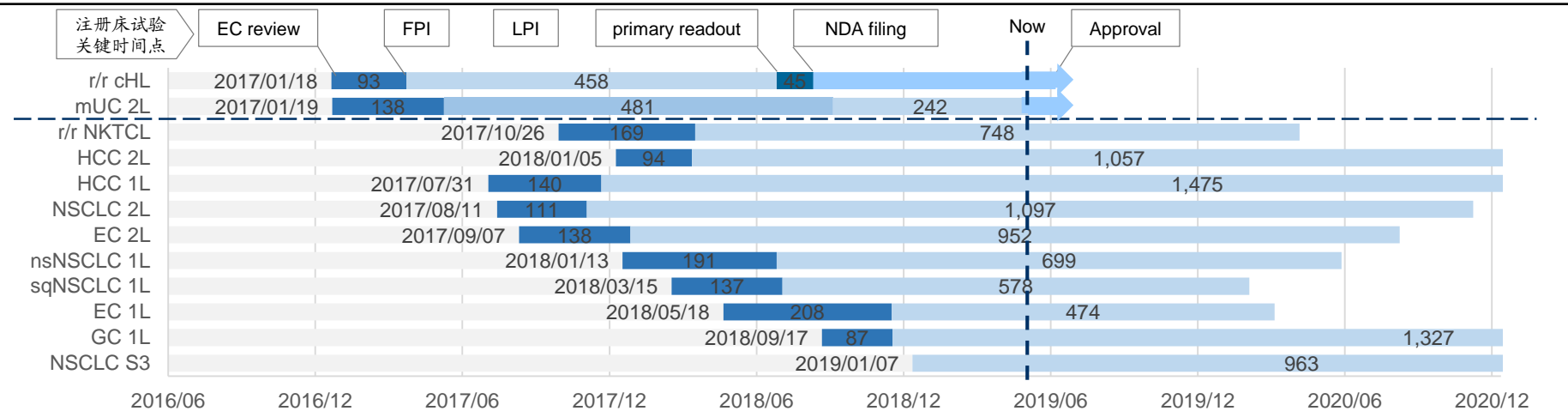
2019年创新药商业化的主要看点：

- 关注广州工厂的建设安装进度，预计一期4*2000L产能有望在2020年初通过GMP认证和生产转移
- 关注2019年医保谈判准入结果，以及对各家厂商抗PD-1单抗竞争的影响

2019年研发管线的主要里程碑：国内注册审批，海外头对头结果读出

- 替雷利珠单抗：预计r/r cHL有望在2019下半年获批，mUC 2L将数据发布，有望在2020上半年获批
- 泽布替尼（国内）：预计r/r MCL、r/r CLL/SLL两个适应症有望在2019下半年国内获批
- 泽布替尼（海外）：预计WM 1L将完成患者入组、结果读出、数据发布；全球首家完成BTK抑制剂头对头临床试验，WM适应症头对头比较具有重要意义，也可以为r/r CLL/SLL适应症的头对头提供参考

图26：百济神州抗PD-1治疗领域注册临床试验时间表



资料来源：chinadrugtrials.org.cn, clinicaltrials.gov；国信证券经济研究所整理

注：根据历史经验，上述网站中披露的公开信息存在不准确、更新不及时的情形，时间表仅供参考

复星医药 (600196.SH)：生物药研发开花结果

生物药研发能力：

- 2009年合资成立复宏汉霖，作为复星医药生物药研发的主要平台；复宏汉霖的主要创始人具有丰富的生物医药行业经验
- 复宏汉霖成立之初就确立了“可负担的创新”公司愿景，坚持生物药的研发、生产、临床质量与欧美接轨、对标国际标准
- 内部研发类别主要是大分子生物药（包括生物类似药、生物创新药），涵盖肿瘤、免疫等治疗领域

创新药商业化能力：

- 2019年02月国内第一个生物类似药利妥昔单抗获批上市
- 复星医药组建了商业化销售团队（负责利妥昔单抗等），预计将达到200余人规模
- 复宏汉霖也将组建自身的商业化销售团队（负责曲妥珠单抗等）
- 预计2019年利妥昔单抗收入有望达到数亿元，这将初步证明公司在生物药领域的商业化能力

表22：复宏汉霖研发管线布局（已披露）

产品	靶点机理	治疗方案	适应症	进度
HLX01/利妥昔单抗	CD20	+CHOP	B-NHL	2019批准
HLX02/曲妥珠单抗	HER2	单药或联合	HER2+ mBC/GC	在审评
HLX03/阿达木单抗	TNF- α	单药	自身免疫疾病	在审评
HLX04/贝伐珠单抗	VEGF-A	+化疗	mCRC等	Ph3
		单药	wAMD/DME	IND
HLX05/西妥昔单抗	EGFR	单药或联合	mCRC/HNSCC	IND
HLX11/帕妥珠单抗	HER2	联合	HER2+ BC	临床前
HLX06	VEGFR2	单药	实体瘤	Ph1
HLX07	EGFR	单药或联合	实体瘤	Ph1
HLX08	PDGFR α		实体瘤	临床前
HLX10	PD-1	+含铂双药化疗	ES-SCLC 1L	Ph3
		+化疗 \pm HLX04	nsNSCLC 1L	Ph3
		+含铂双药化疗	EC 1L	Ph3
		+HLX05	实体瘤	IND
HXL20	PD-L1		实体瘤	临床前
HLX22	HER2		HER2+ BC/GC	IND

资料来源：公司公告，公开信息；国信证券经济研究所整理

注：仅列示已披露的产品及项目；灰色底纹为已验证成药的靶点通路（而非分子本身），及国内已批准产品和适应症

复星医药：关注类似药注册和创新药临床，建议买入

内部研发能力：

- **分子发现阶段：**公司内部研发主要聚焦于已验证靶点，根据已上市药物的特性和临床开发策略，分别建立生物类似药、改良型新药、生物创新药等不同类别的新分子实体
- **临床开发阶段：**公司坚持高质量的临床开发，生物类似药对标国际标准、与原研药进行全面的质量和临床特性头对头研究

抗PD-1联合治疗：广泛探索联合治疗方案

- 与内部大分子联合治疗：探索HLX10+HLX04（VEGF-A）、+HLX05（EGFR）等靶向药的联合治疗方案
- 与内部小分子联合治疗：探索HLX10与重庆复创等其他内部研发平台小分子创新药的联合治疗方案

2019年生物药商业化的主要看点：

- 关注利妥昔单抗市场准入和销售情况，预计产品销售收入将稳步增长、部分区域显著替代原研药市场份额
- 关注2019年医保谈判续签结果，以及对原研厂商、复宏汉霖、后续厂商竞争的影响

2019年研发管线的主要里程碑：生物类似药注册审批进度和抗PD-1单抗注册临床试验

- 生物类似药：预计阿达木单抗、曲妥珠单抗有望在2020年初获批；贝伐珠单抗ph3试验将结果读出、数据发布，有望在2019年内提交注册申请
- 生物创新药：预计HLX10将开展多个适应症的注册临床试验

整体投资建议：重申“买入”评级

- 预计2019-2021年营收299/358/430亿元，同比增速20/20/20%；归母净利润31/37/44亿元，同比增速14/20/20%；当前股本摊薄EPS=1.21/1.45/1.72元，当前股价对应PE=20/17/14x。公司四大业务板块将重回增长轨道，生物药、CAR-T即将迎来收获期，临床及注册里程碑进展将促进研发管线价值显化，重申“买入”评级。

相关重点公司估值表

表23: 重点公司估值表一览

公司简称	股价	总市值 亿元	EPS				PE				ROE	PEG	投资 评级
	19-05-31		18A	19E	20E	21E	18A	19E	20E	21E	18A	19E	
恒瑞医药	62.16	2,749	0.92	1.45	1.87	2.39	67.6	42.9	33.2	26.0	23.2	1.1	买入
复星医药	24.74	609	1.06	1.21	1.45	1.72	23.4	20.4	17.1	14.4	10.2	1.2	买入
君实生物-B	31.62	236	-0.95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	无评级
信达生物-B	23.95	276	-17.24	-1.41	-1.15	-0.06	-1.4	-17.0	-20.8	-399.2	-	-	无评级
百济神州-B	72.80	566	-0.93	-1.1	-0.63	0.17	-78.3	-66.2	-115.6	428.2	-	-	无评级

资料来源: Wind; 国信证券经济研究所整理及预测

注: 君实生物、信达生物、百济神州为Wind一致预期

报告总结：PD-1将成为泛肿瘤市场最大药

- **抗PD-1免疫治疗，将颠覆肿瘤治疗范式。**抗PD-1治疗是广谱抗肿瘤药，免疫肿瘤学联合治疗将深刻改变肿瘤治疗范式和临床实践，一线联合治疗方案具有患者整体生存获益最大化的潜力。未来的研发方向包括头对头优效、协同增效或逆转耐药、晚期一线免化疗方案等；全球研发进度靠前的新靶点、新分子、新方案，具备全球临床开发和商业化价值。
- **PD-1临床开发，应占领中国特色适应症。**中国癌症疾病谱不同于西方，前四大实体瘤（肺癌、胃癌、肝癌、食管癌）均可用抗PD-1治疗，我们预计中国抗PD-1治疗核心适用人群总计204万人。临床开发的重点是四大适应症晚期一线联合治疗方案，小适应症可以作为快速市场准入通道或适应症差异化策略。目前国内厂商首先获批的均为小适应症，后续适应症的注册申请已开始提交；注册临床试验结果也将陆续揭晓，预计将在启动后T+3年结果读出。在部分中国特色适应症中，国内厂商有望通过国际多中心临床试验实现中美多地的监管批准、市场准入与商业化销售。
- **PD-1商业化，定义中国肿瘤市场新高度。**我们认为国内市场抗PD-1产品的合理定价范围应在10-15万元人民币/人年，预计国内有效市场空间超过400亿元，医保准入后乐观情形可达100亿美元。PD-1将成为中国肿瘤领域的最高标杆，多个国内重磅新药和超级重磅新药，均有望在上市6-7年后达到巅峰销售额。我们预计在2+4+X的竞争格局中，4家国内领先厂商将占据主要市场份额。如果顺利投产，2020年起产能和成本将不再成为主要瓶颈；市场竞争出现后爬坡曲线可能会出现分化，应该更加关注商业化销售的综合实力。
- **风险提示：**注册临床试验失败，或临床开发进度慢于预期；创新药医保准入谈判降价幅度超预期，市场准入速度慢于预期，实际报销幅度低于预期；企业商业化生产和销售能力的扩张速度慢于预期。
- **投资建议：**重点关注领先厂商和加速追赶的后续厂商。国内领先厂商应动态调整巅峰销售额预期和产品估值，A股市场建议买入恒瑞医药（600276），在免疫肿瘤学领域靶点通路布局最多、适应症布局最广泛、整体临床开发进度最高；港股市场建议关注君实生物（1877.HK）、信达生物（1801.HK）、百济神州（6160.HK）三家已实现商业化的生物科技企业。国内后续厂商的产品研发进展决定价值显化过程，建议买入复星医药（600196），子公司复宏汉霖通过联合治疗布局多个适应症，有望加速追赶临床开发进度。

附注1、专业词汇缩写

常见专业术语:

- I/O: immuno-oncology, 免疫肿瘤学; TMB: tumor mutation burden, 肿瘤突变负荷
- TIME: tumor immune microenvironment, 肿瘤免疫微环境; POC: proof of concept, 概念验证
- HPD: hyperprogression disease, 超进展; irAEs: immune-related adverse effects, 免疫相关不良事件
- FIC: first-in-class, 同类靶点机理全球首家; BIC: best-in-class, 同类靶点机理全球最佳
- Me-too: 同类靶点仿创新药; Me-better: 同类靶点优效新药; Fast-follow: 同类靶点快速跟随新药
- IND: investigational new drug, 临床试验许可; NDA: new drug application, 新药注册申请
- RCT: randomized control trial, 随机对照试验, IST: investigator-sponsored trials, 研究者支持临床研究
- FPI: first patient in, 首例患者入组; LPI: last patient in, 最后例患者入组; PS: peak sales, 巅峰销售额
- SOC: standard of care, 标准治疗方案; cCRT: concurrent chemoradiotherapy, 根治性同步放化疗
- OS: overall survival, 总生存期; PFS: progression-free survival, 无进展生存期
- ORR: objective response rate, 客观响应率

常见肿瘤适应症:

- HNSCC: head & neck squamous cell carcinoma, 头颈鳞癌; NPC: nasopharyngeal carcinoma, 鼻咽癌
- EC: esophageal cancer, 食管癌; GC: gastric cancer, 胃癌; CRC: colorectal cancer, 结直肠癌
- HCC: hepatocellular carcinoma, 肝细胞癌; BTC: biliary tract cancer, 胆道癌
- NSCLC: non-small cell lung cancer, 非小细胞肺癌; SCLC: small cell lung cancer, 小细胞肺癌
- MPM: malignant pleural mesothelioma, 胸膜间皮瘤; TMC: thymic carcinoma, 胸腺癌
- STS: soft tissue sarcoma, 软组织肉瘤; GBM, glioblastoma multiforme, 多形性胶质母细胞瘤
- MLN: melanoma, 黑色素瘤; CSCC: cutaneous squamous cell carcinoma, 皮肤鳞癌
- MCC: Merkel cell carcinoma, 默克尔细胞癌; BCC: basal cell carcinoma, 基底细胞癌
- BC: breast cancer, 乳腺癌; OC: ovarian cancer, 卵巢癌; PC: prostate cancer, 前列腺癌
- CervC: cervical cancer, 子宫颈癌; EMC: endometrial carcinoma, 子宫内膜癌
- RCC: renal cell carcinoma, 肾细胞癌; UC: urothelial carcinoma, 尿路上皮癌
- HL: Hodgkin lymphoma, 霍奇金淋巴瘤; NHL: non-Hodgkin lymphoma, 非霍奇金淋巴瘤
- NKTCL: NK/T cell lymphoma, NK/T细胞淋巴瘤; PTCL: peripheral T cell lymphoma, 外周T细胞淋巴瘤
- PMBCL: primary mediastinal B-cell lymphoma, 原发纵膈B细胞淋巴瘤

附注2、相关产品基本信息

全球主要抗CTLA-4单抗:

- 伊匹木单抗/ipilimumab, 商品名Yevoy, 俗称Y药, 联合治疗称O+Y或NIPI, BMS开发, 研发代码MDX-010、BMS734016
- Tremelimumab, 尚未获批上市, 联合治疗称D+T, AZ/Pfizer合作开发, 研发代码CP-675,206

全球主要抗PD-1单抗:

- 纳武利尤单抗/nivolumab, 商品名欧迪沃/Opdivo, 俗称O药, BMS/Ono合作开发, 研发代码MDX-1106、BMS-936558、ONO-4538, 临床试验系列CM=CheckMate
- 帕博利珠单抗/pembrolizumab, 商品名可瑞达/Keytruda, 俗称K药, MSD开发, 研发代码MK-3475, 临床试验系列KN=Keynote
- Cemiplimab, 商品名Libtayo, 俗称L药, Sanofi/Regeneron合作开发, 研发代码REGN2810、SAR439684
- Spatalizumab, 尚未获批上市, Novartis开发, 研发代码PDR001
- Dostarlimab, 尚未获批上市, Tesaro/AnaptysBio合作开发, 研发代码TSR-042

全球主要抗PD-L1单抗:

- 阿替利珠单抗/atezolizumab, 商品名Tecentriq, 俗称T药, Roche/Genentech开发, 研发代码MPDL3280A
- 度伐利尤单抗/durvalumab, 商品名Imfinzi, 俗称I药, AZ开发, 研发代码MEDI-4736
- Avelumab, 商品名Bavencio, 又称B药, Pfizer/德国Merck合作开发, 研发代码MSB0010718C

国内主要抗PD-1单抗:

- 卡瑞利珠单抗/camrelizumab, 商品名艾立妥, 恒瑞医药开发, 研发代码SHR-1210
- 特瑞普利单抗/toripalimab, 商品名拓益, 君实生物开发, 研发代码JS001
- 信迪利单抗/sintilimab, 商品名达伯舒/Tyvyt, 信达生物/Eli Lilly合作开发, 研发代码IBI308
- 替雷利珠单抗/tislelizumab, 尚未获批上市, 百济神州开发, 研发代码BGB-A317
- 杰诺单抗/genolimzumab, 尚未获批上市, 嘉和生物/CBT合作开发, 研发代码APL-501、GB226、CBT-501
- 其他临床后期产品: AK105 (康方生物), HX008 (乐普生物), GLS-010 (誉衡生物), HLX10 (复宏汉霖)

国内主要抗PD-L1单抗:

- 临床后期产品: KN035 (康宁杰瑞/思路迪合作), CS1001 (基石药业), SHR-1316 (恒瑞医药), KL-A167 (科伦博泰), TQB2450 (正大天晴)

国信证券投资评级

类别	级别	定义
股票投资评级	买入	预计6个月内，股价表现优于市场指数20%以上
	增持	预计6个月内，股价表现优于市场指数10%-20%之间
	中性	预计6个月内，股价表现介于市场指数±10%之间
	卖出	预计6个月内，股价表现弱于市场指数10%以上
行业投资评级	超配	预计6个月内，行业指数表现优于市场指数10%以上
	中性	预计6个月内，行业指数表现介于市场指数±10%之间
	低配	预计6个月内，行业指数表现弱于市场指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

全球视野 本土智慧

GLOBAL VIEW LOCAL WISDOM

