

医药生物

证券研究报告

2019年06月03日

恒瑞 PD-1 获批加入群雄逐鹿，竞争要素剖析缘何脱颖而出？

投资评级

行业评级

强于大市(维持评级)

上次评级

作者

郑薇

分析师

SAC 执业证书编号: S1110517110003

zhengwei@tfzq.com

恒瑞 PD-1 终迎获批，临床数据佐证其优异疗效

恒瑞医药发布公告，公司 PD-1 卡瑞利珠单抗终迎获批，适应症为“至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤”。相关临床数据佐证了其现有适应症的优异疗效，尤其通过将卡瑞利珠单抗联合地西他滨获得了超高的完全缓解率，并可能逆转对 PD-1 抑制剂抵抗的复发/难治性 cHL 患者，相比已获批同类产品同适应症更是做出了差异化优势。

PD-1/L1 作为 I-O 抗肿瘤明星药物，国外产品一经上市便呈超高速增长

PD-1/L1 免疫检查点抑制剂作为免疫治疗明星药物，具有明显的治疗优势，包括：广谱性、持久响应、低副作用。以海外市场为例，该类药品一经上市，销售额便呈超高速增长。2018 年该类产品全球销售额已超过 153 亿美元。参考海外经验，我们得出许多重要结论：1. 率先获批上市的两个 PD-1 具有很强的先发优势；2. 获批适应症越多，越是能够获批大适应症的企业越能够实现更大的市场规模；3. 在获批上市的时间差距不大情况下，能够在核心大适应症取得优势的企业往往能够胜出。

保守估计国内 PD-1/L1 市场至少 500 亿元，现已形成“4+4”格局

PD-1/L1 作为划时代的 I-O 抗肿瘤明星药物，保守估计国内市场空间至少 500 亿元。尽管国内布局的企业数量众多，但实质上该领域基本形成“4+4”格局——4 家外企（百时美施贵宝、默沙东、阿斯利康、罗氏）和 4 家国产第一梯队（君实、信达、恒瑞、百济）。我们预计进度领先的第一梯队企业将拿下绝大部分市场份额。

PD-1 投资逻辑判断，不同时间维度筛选竞争关键点

中短期来看，我们认为销售能力、产能瓶颈、核心适应症进度是竞争的关键点所在。具备强大销售能力，核心大适应症进度领先，产能能够满足巨大市场需求的企业胜出。此外，随着国家出台相关政策规范肿瘤药 off label 问题，超适应症用药有望得到遏制。虽然君实、信达产品率先获批上市快速放量，但是预计恒瑞有望后来居上完成反超。

中长期来看，我们认为覆盖的适应症和核心大适应症能否进入医保，是影响产品未来市场空间的核心。覆盖最广的适应症，并且核心大适应症都能进入医保的产品，将成为市场赢家。至于如何能够获批更多的适应症，我们认为有三方面重要影响因素：（1）通过联合用药带来的疗效提升是关键；（2）临床资源对适应症获批起重要影响；（3）账上资金决定了公司后续持续开展临床试验的能力。医保端方面，由于医保是严格按照适应症来进行支付，倘若率先获批的是小适应症，则即便进入医保对终端放量效果也有限，核心大适应症能否进入医保，是否率先进入医保，显得更为重要。此外，对肿瘤药而言，在安全性可控前提下，其有效性更显重要。未来 PD-1/L1 领域联合用药是大趋势，与 PD-1/L1 深度绑定的小分子创新药将更具赚钱效应。

看好国产 PD-1 第一梯队，其中恒瑞有望拿下国产最大份额

综合来看，我们看好国产 PD-1 第一梯队（恒瑞、百济、信达、君实）未来在与外企的竞争中有望脱颖而出，其中恒瑞凭借其中短期、中长期诸多竞争要素上具有的优势，未来有望拿下国产企业最大市场份额。若给予中性略保守假设，恒瑞 PD-1 市场空间有望达 100 亿元，对应市值空间约 220 亿元。

风险提示： 临床试验可能失败的风险；产品销售可能不达预期的风险；同类产品的市场竞争风险

重点标的推荐

股票代码	股票名称	收盘价	投资评级	EPS(元)				P/E			
		2019-05-31		2018A	2019E	2020E	2021E	2018A	2019E	2020E	2021E
600276.SH	恒瑞医药	62.16	买入	0.92	1.16	1.48	1.88	67.57	53.59	42.00	33.06

资料来源：天风证券研究所，注：PE=收盘价/EPS

行业走势图



资料来源：贝格数据

相关报告

- 《医药生物-行业研究周报:医药板块性价比突出，重点关注医疗器械和血制品》2019-05-27
- 《医药生物-行业专题研究:工业大麻方兴未艾，医疗用途大有可为》2019-05-22
- 《医药生物-行业研究周报:贸易战下的避风港，医药板块相对优势明显》2019-05-19



内容目录

前言	4
核心观点	4
与市场差异化观点	4
1. 恒瑞 PD-1 可能迟到但绝不会缺席，临床数据佐证其优异疗效	6
2. PD-1/L1 作为 I-O 广谱抗肿瘤明星药物，国外产品一经上市便呈超高速增长	6
3. PD-1/L1 市场容量巨大，保守估计国内市场空间至少 500 亿元	9
4. 国内 PD-1/L1 领域形成“4+4”格局，第一梯队有望拿下绝大部分市场	10
5. PD-1 投资逻辑判断，不同时间维度筛选竞争关键点	11
5.1. 中短期竞争要素分析	11
5.1.1. 销售能力：具备强大学术推广和销售能力的企业胜出	12
5.1.2. 核心适应症进度：核心大适应症进度领先的企业胜出	12
5.1.3. 产能：产能能够满足巨大市场需求的企业胜出	15
5.2. 中短期逻辑的两点思考	15
5.2.1. 随着国家出台相关政策规范肿瘤药 off label 问题，超适应症用药有望得到遏制	15
5.2.2. 君实、信达产品率先获批上市快速放量，恒瑞有望后来居上完成反超	15
5.3. 中长期竞争要素分析	16
5.3.1. 适应症：获批适应症越多，并在核心大适应症树立优势的产品胜出	16
5.3.2. 医保端：核心大适应症能够并率先进医保的产品胜出	18
5.4. 中长期逻辑的两点思考	19
5.4.1. 肿瘤药的安全性及有效性：安全性可控前提下，有效性更显重要	19
5.4.2. 联合用药是大趋势，与 PD-1/L1 深度绑定的小分子更具赚钱效应	19
6. 综合分析看好国产 PD-1 第一梯队，其中恒瑞有望拿下国产最大份额	20
7. 风险提示	20
8. 附录	20

图表目录

图 1：恒瑞 PD-1 卡瑞利珠单抗 R/R CHL 临床数据	6
图 2：PD-1/L1 抗体的作用机制	7
图 3：PD-1/L1 抑制剂具有广谱性，对许多癌种都表现出有效性	8
图 4：PD-1/L1 类产品一经上市销售额便呈现超高速增长	8
图 5：海外 PD-1/L1 的患者渗透率情况	9
图 6：中国 PD-1/L1 抑制剂的预测市场规模（亿美元）	10
图 7：国内 PD-1/L1 领域目前已形成“4+4”格局	10
图 8：PD-1 中短期竞争点	12
图 9：PD-1 中长期竞争点	16

图 10: 国产第一梯队布局的适应症	17
图 11: 已上市且能与 PD-1/L1 联用的小分子创新药	19
表 1: 保守估计国内 PD-1/L1 市场空间有望达到 500 亿元	9
表 2: 国内已获批 PD-1 相关信息汇总	11
表 3: 国产第一梯队企业销售人员数量	12
表 4: 非小细胞肺癌各家 3 期临床试验的最快进展	13
表 5: 肝癌各家临床试验布局情况	13
表 6: 食管癌各家 3 期临床试验的最快进展	14
表 7: 胃癌各家临床试验布局情况	14
表 8: 国产各家 PD-1 产能情况	15
表 9: 公司账上资金情况	17
表 10: 各家围绕肺癌开展的临床研究	17
表 11: 恒瑞 PD-1 市场空间及对应市值空间敏感性分析	20
表 12: 国内布局 PD-1/L1 的企业数量众多	20
表 13: 恒瑞 PD-1 开展临床试验情况	22

前言

恒瑞医药发布公告，公司 PD-1 卡瑞利珠单抗迎来获批，适应症为“至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤”。卡瑞利珠单抗是人源化抗 PD-1 单克隆抗体，可与人 PD-1 受体结合并阻断 PD-1/PD-L1 通路，恢复机体的抗肿瘤免疫力，从而形成癌症免疫治疗的基础。据 IMS 数据，2018 年 PD-1 抗体全球销售额约为 141.78 亿美元，国内销售额约为 643.75 万美元。

随着恒瑞 PD-1 获批入局，国内 PD-1/L1 已开始步入群雄逐鹿的战国时代，未来国内 PD-1/L1 市场将如何演绎？投资者面对如此多的 PD-1/L1 该以怎样的逻辑进行判断筛选？国外 PD-1/L1 抗体销售如此火爆之下国内市场空间有多大？未来国产 PD-1/L1 机会几何？恒瑞的产品作为国产第三家上市，未来凭何脱颖而出？未来市值空间又有多大？本文旨在对投资者普遍关心的问题，通过不同时间维度，拆解出关键竞争要素，进行分析判断。

核心观点

1. PD-1/L1 是几十年难遇的突破性创新，该类药物市场容量巨大，保守估计国内市场空间至少 500 亿元，处于该赛道国产第一梯队的企业（恒瑞、百济、信达、君实）未来大概率会收获单品数十亿甚至百亿元的重磅销售。
2. 竞争格局之国产 VS 进口：预计中短期外企凭借先发优势将占据大部分市场份额，中长期随着国产产品陆续获批且国产第一梯队企业不断收获核心适应症，国产份额十分有望超过进口。

竞争格局之国产 VS 国产：预计第一梯队恒瑞、百济、信达、君实有望拿下国产绝大部分市场份额，其中恒瑞有望凭借其在销售、核心适应症、联合用药、临床资源等方面的优势拿下该领域国产最大市场份额。
3. 我们始终认为，对癌症患者而言，在肿瘤药安全性可控的前提下，其有效性应是第一位的。尤其在 PD-1/L1 单药响应率不高且市场更大的实体瘤领域，未来通过联合用药、合理的临床设计等提高治疗的有效性显得更加重要。
4. 我们预计随着国内 PD-1/L1 领域获批的企业逐渐增多，未来价格竞争将愈发激烈，与 PD-1/L1 通过联合用药深度绑定的小分子反而更具赚钱效应，我们同样看好拥有已上市且能与 PD-1/L1 联用的小分子创新药的企业，如恒瑞医药（阿帕替尼）、中国生物制药（安罗替尼）和黄药业（呋喹替尼）。

与市场差异化观点

市场曾认为：在国产企业君实、信达的 PD-1 已率先获批的情况下，通过超适应症（off label）用药将树立明显的先发优势。

我们认为：1. 国产第一梯队之间产品的上市时间优势并不十分显著，相对于该领域巨大的市场，目前国产 PD-1 的销售额仍然尚小，第一梯队后获批上市的企业若在销售、核心适应症、联合用药等方面更具优势则有望完成反超。

2. 随着国家已出台相关政策规范抗肿瘤药物超适应证使用的问题，超适应症（off label）用药的现象有望得到遏制，同时医生也愈发重视依据循证医学证据来为患者制订治疗方案，PD-1 药物的使用将愈发依据临床数据，因此广铺临床、拥有 PD-1 丰富临床数据的企业在市场推广中更具优势。

3. 医保是严格按照适应症来进行支付，倘若率先获批的是小适应症，则即便进入医保对终端放量效果也有限，而核心大适应症能否进医保，是否率先进入医保，显得更为重要。

市场担心：恒瑞 PD-1 可能不是同类最优产品，其存在一定副作用可能影响未来销售前景。

我们认为：1. 是否是最优产品需要用临床数据来说话，在缺乏头对头临床试验的情况下难以分辨。在产品是一定的情况下，好的临床试验设计同样有助于收获良好的临床数据，这对于相关适应症的获批和未来的临床推广也至关重要。

2. 对癌症患者而言，在肿瘤药安全性可控的前提下，其有效性应是第一位的。恒瑞 PD-1 若通过联合用药等方式为癌症患者带来的获益远大于其皮肤毛细血管增生的副作用，则其实现重磅销售是合情合理的。

1. 恒瑞 PD-1 可能迟到但绝不会缺席，临床数据佐证其优异疗效

几经发补后，恒瑞 PD-1 卡瑞利珠单抗终于迎来获批，适应症为“至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤”。事实上，2019 年 5 月 1 日，《J Clin Oncol》(影响因子 26.303)便在线发表了由解放军总医院韩为东教授发起的一项单中心、开放性、双臂、II 期临床研究。该临床研究结果展现了恒瑞 PD-1 卡瑞利珠单抗联合地西他滨治疗复发难治性经典霍奇金淋巴瘤 (R/R CHL) 患者优异的临床数据。

临床结果显示：总共有 86 例患者被招募并评估响应情况，中位随访时间 14.9 个月。在未经 PD-1 治疗的患者中，卡瑞利珠单抗单药组的完全缓解率为 32%(19 例病人中的 6 例)，而地西他滨与卡瑞利珠单抗联合用药组完全缓解率为 71%(42 例患者中 30 例)。在分析的时候，卡瑞利珠单抗单药组至 6 个月时的持续响应率为 76%，而地西他滨+卡瑞利珠单抗 6 个月时的持续响应率为 100%。对于先前接受过 PD-1 治疗的患者，地西他滨+卡瑞利珠单抗联合用药组为 28%的完全缓解率，24%的部分缓解率。10 名患者保持了超过 6 个月的响应率，81%的响应患者响应时间超过了 1 年。两个治疗组最常见的不良事件为自限性轻微的樱桃状毛细血管增生和白细胞减少。该联合用药方案超高的完全缓解率 (CR) 以及较好的安全性，尤其对于曾使用过 PD-1 的患者依然实现了较高 CR。

图 1：恒瑞 PD-1 卡瑞利珠单抗 R/R CHL 临床数据

Variable	Cohort 1 (anti-PD-1 naïve)		Cohort 2 (anti-PD-1 resistant)
	Camrelizumab Monotherapy	Decitabine + Camrelizumab Combination	Decitabine + Camrelizumab Combination
All patients			
Patient No.	19	42	25
ORR (95% CI)	90 (67 to 99)	95 (95 to 99)	52 (31 to 72)
CR rate (95% CI)	32 (13 to 57)	71 (55 to 84)	28 (12 to 49)
Patients with ≥ 3 prior lines of therapy			
Patient No.	15	30	23
ORR (95% CI)	93 (68 to 100)	93 (78 to 99)	57 (34 to 77)
CR rate (95% CI)	27 (8 to 55)	63 (44 to 80)	30 (13 to 53)
Patients with failure of previous ASCT			
Patient No.	5	10	7
ORR (95% CI)	80 (28 to 99)	100 (69 to 100)	71 (29 to 96)
CR rate (95% CI)	20 (0.5 to 72)	80 (44 to 97)	29 (4 to 71)
Patients with ≥ 10 prior cycles of chemotherapy			
Patient No.	12	26	21
ORR (95% CI)	92 (62 to 100)	92 (75 to 99)	57 (34 to 78)
CR rate (95% CI)	33 (10 to 65)	65 (44 to 83)	29 (11 to 52)
Patients with acquired resistance to previous anti-PD-1 monotherapy			
Patient No.	—	—	13
ORR (95% CI)	—	—	62 (32 to 86)
CR rate (95% CI)	—	—	31 (9 to 61)
Patients with primary resistance to previous anti-PD-1 monotherapy			
Patient No.	—	—	12
ORR (95% CI)	—	—	42 (15 to 72)
CR rate (95% CI)	—	—	25 (5 to 57)

NOTE. Data are presented as percent, unless otherwise noted.

Abbreviations: ASCT, autologous stem-cell transplantation; CR, complete remission; ORR, objective response rate; PD-1, programmed death-1.

资料来源：J Clin Oncol，天风证券研究所

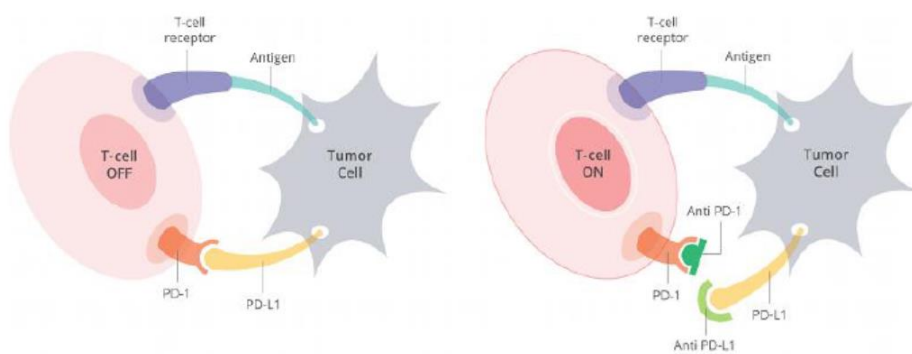
我们认为该相关临床数据佐证了其现有适应症的优异疗效，尤其通过将卡瑞利珠单抗联合地西他滨可能逆转对 PD-1 抑制剂抵抗的复发/难治性 cHL 患者，相比已获批同类产品同适应症更是做出了差异化优势。

2. PD-1/L1 作为 I-O 广谱抗肿瘤明星药物，国外产品一经上市便呈超高速增长

肿瘤免疫治疗可以说是当今最为火热的治疗领域，其通过调动机体免疫系统，增强抗肿瘤

免疫力，从而抑制和杀伤肿瘤细胞。肿瘤免疫治疗也是当前肿瘤治疗领域中最具前景的研究方向之一，其中尤以免疫检查点抑制剂，如 PD-1 抑制剂为代表。PD-1 (programmed death-1) 即程序性死亡-1 受体，是一种重要的免疫抑制分子，主要在激活的 T 细胞和 B 细胞中表达，是激活型 T 细胞的一种表面受体，PD-1 有两个配体，分别是 PD-L1 和 PD-L2。机体内的肿瘤微环境会诱导浸润的 T 细胞高表达 PD-1 分子，肿瘤细胞会高表达 PD-1 的配体 PD-L1 和 PD-L2，导致肿瘤微环境中 PD-1 通路持续激活，PD-L1 与 PD-1 联接后，T 细胞功能被抑制，不能向免疫系统发出攻击肿瘤的信号。PD-1/PD-L1 抑制剂可以阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合，阻断负向调控信号，使 T 细胞恢复活性，从而增强免疫应答。PD-1 和 PD-L1 抑制剂在多种肿瘤中疗效显著，未来十分有望作为一种基础药物成为肿瘤治疗的基石性疗法。

图 2：PD-1/L1 抗体的作用机制

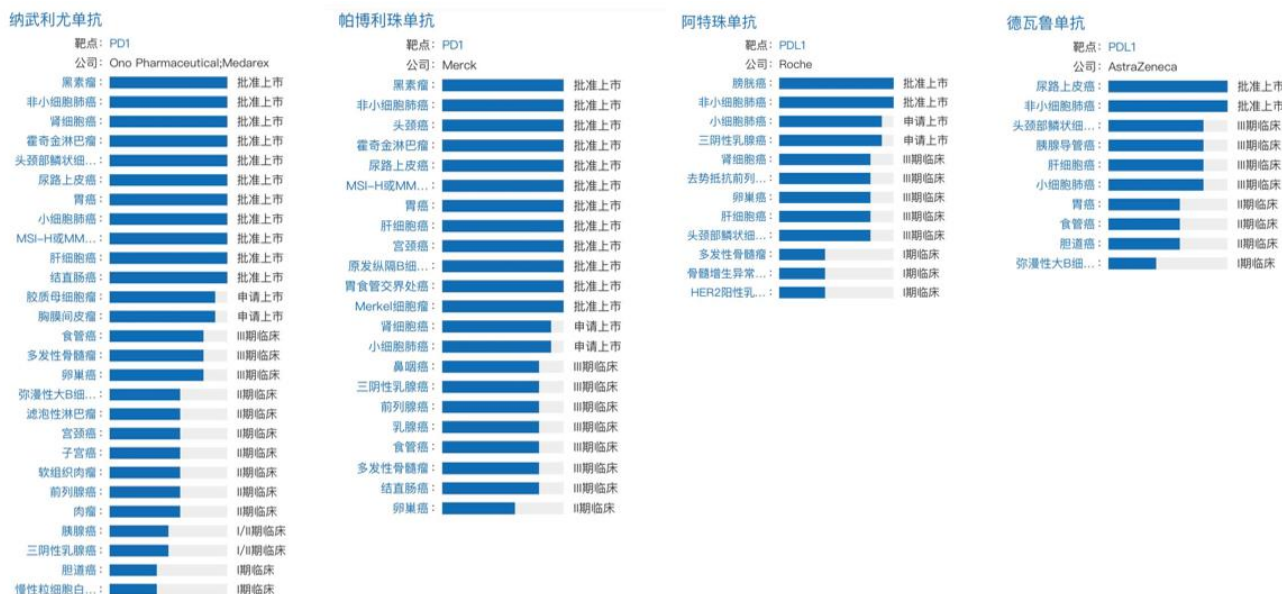


资料来源：Helix，天风证券研究所

PD-1/L1 免疫检查点抑制剂作为全新的免疫治疗明星药物，具有明显的治疗优势，表现在：

1. 广谱性。PD-1/L1 抑制剂对诸多癌种都表现出了有效性，例如百时美施贵宝的 PD-1 纳武利尤单抗在美国 FDA 已获批包括非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、肾细胞癌、肝癌、结直肠癌等 11 个适应症，后续还包括食管癌、卵巢癌等众多适应症处于临床试验中；而默沙东的 PD-1 帕博利珠单抗也已获批包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、胃癌、尿路上皮癌、宫颈癌等 12 个适应症。广谱性，使得 PD-1 的适用人群广泛，市场空间非常广阔。
2. 持久响应。PD-1/L1 作为免疫疗法，患者一旦对其产生响应，将产生持久获益。持久响应，使得对 PD-1 产生响应的病人能够持久用药，以用药时间延长的方式来扩大其市场空间。
3. 低副作用。相比传统放化疗，PD-1/L1 的靶向性和调动机体免疫的机理，使得其毒副作用相比过去“杀敌一千自损八百”的放化疗明显降低。

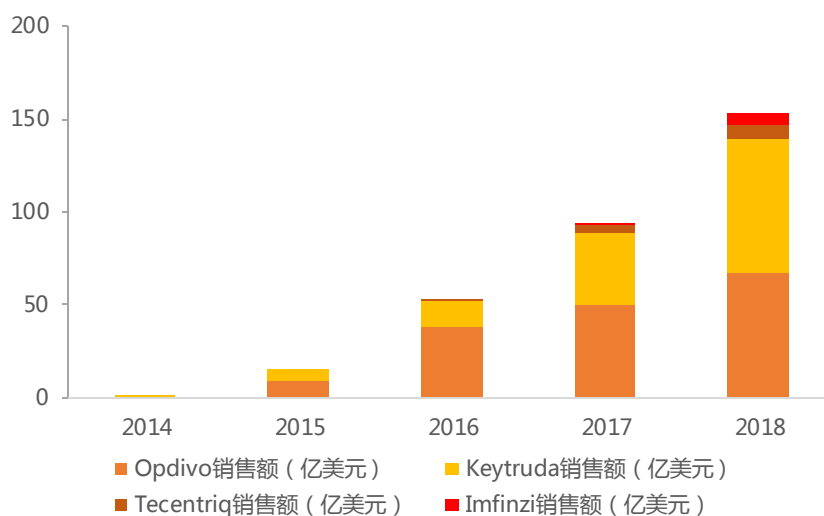
图 3：PD-1/L1 抑制剂具有广谱性，对许多癌种都表现出有效性



资料来源：医药魔方，天风证券研究所

PD-1/L1 这样的重磅明星产品一经上市，销售额便呈现超高速增长。以海外市场为例，百时美施贵宝（BMS）、默沙东（MSD）两大 PD-1 巨头的产品一经上市便呈超高速增长，2018 年该类产品全球销售额已超过 153 亿美元，距离全球首个 PD-1 获批上市仅 4 年，目前仍保持高速增长态势。

图 4：PD-1/L1 类产品一经上市销售额便呈现超高速增长



资料来源：医药魔方，公司年报，天风证券研究所

参考海外经验，我们还能得出许多重要结论：

1. 率先获批上市的两个 PD-1（Opdivo、Keytruda）具有很强的先发优势，能够率先取得市场销售额领先地位，而上市时间落后较多的企业只能占据很小的市场份额；
2. 获批适应症越多，越是能够获批大适应症的企业越能够实现更大的市场规模，BMS、MSD 获批的适应症分别多达 11 和 12 个，使得其适用人群广泛从而带来更大的市场空间；
3. 在获批上市的时间差距不大情况下，能够在核心大适应症取得优势的企业往往能够在市场竞争中胜出，佐证便是，默沙东 PD-1（Keytruda）于 2017 年在非小细胞肺癌（最大的适应症）上获批一线治疗后，销售额逐渐与 BMS 缩小差距并于 2018 年实现了对 BMS 的反超。

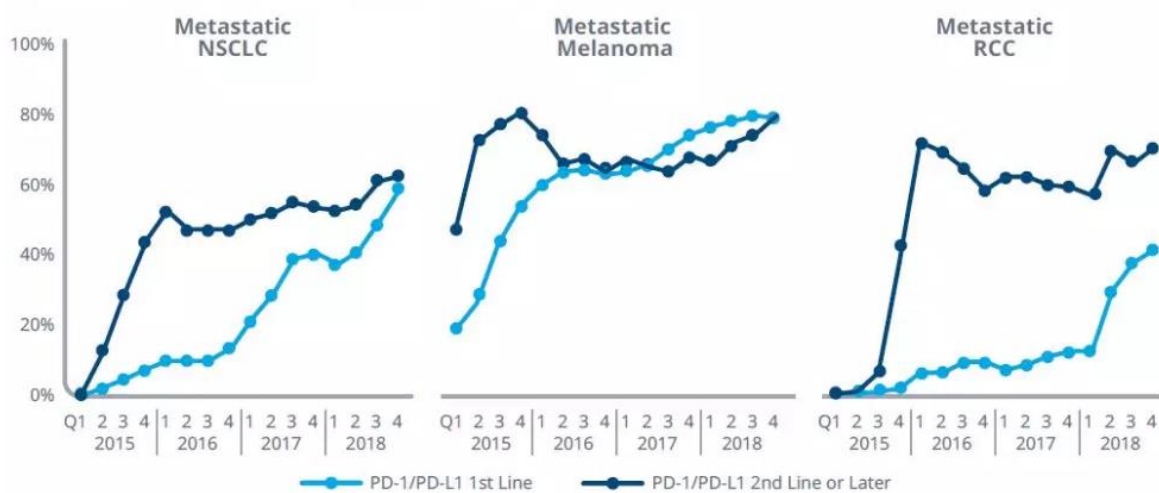
3. PD-1/L1 市场容量巨大,保守估计国内市场空间至少 500 亿元

PD-1/L1 作为划时代的 I-O 广谱抗肿瘤明星药物,市场空间非常广阔,我们保守估计国内市场空间至少 500 亿元。

关键假设:

1. 根据《Cancer statistics in China,2015》,我国每年新增癌症患者已达 429 万人,其中十大 PD-1/L1 应答肿瘤患者数约 300 万人;
2. PD-1/L1 未来十分有望作为一种基础药物成为肿瘤治疗的基石性疗法,保守估计在应答肿瘤患者中的渗透率为 33% (对标海外 PD-1/L1 在多个主要癌种中的一、二线治疗渗透率都已超过 50%);

图 5: 海外 PD-1/L1 的患者渗透率情况



资料来源: IQVIA, 天风证券研究所

3. 保守估计假设治疗期间患者人均用药费用仅 5 万元;

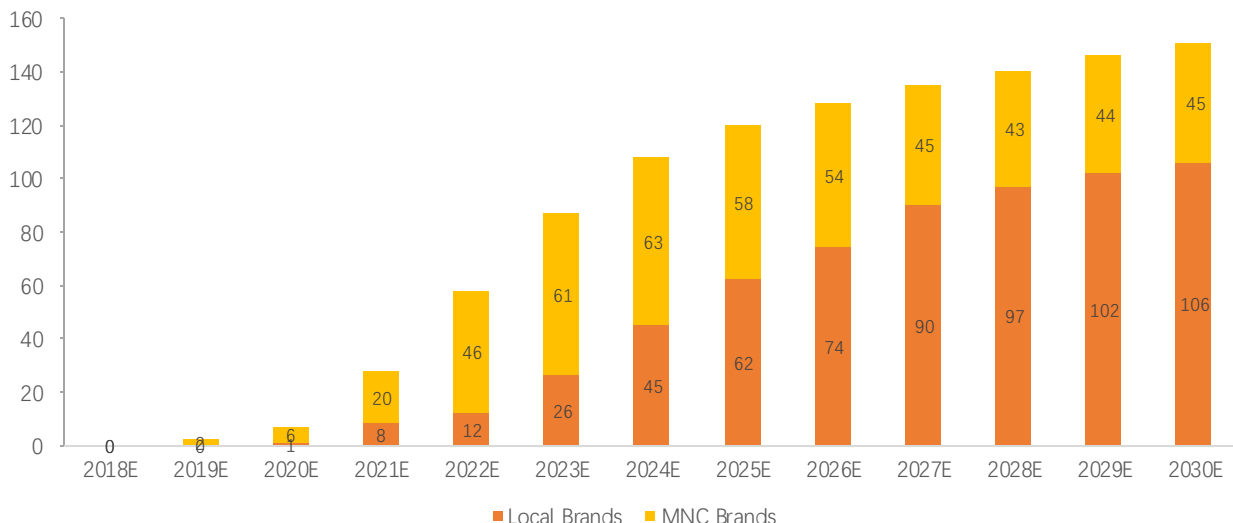
表 1: 保守估计国内 PD-1/L1 市场空间有望达到 500 亿元

项目	数值
中国癌症年发病人数 (万人)	429
其中十大 PD-1/L1 应答肿瘤患者数 (万人)	300
患者渗透率	33%
年新增用药患者 (万人)	100
治疗期间人均用药费用 (万元)	5
PD-L1/L1 市场空间 (亿元)	500

资料来源:《Cancer statistics in China,2015》,天风证券研究所

考虑到我国癌症患者数量众多且随人口老龄化未来仍将不断增长,患者负担能力和医保支付能力也日益提升,弗若斯特沙利文预测到 2030 年我国 PD-1/L1 市场空间有望达到 151 亿美元,约合 1000 亿元人民币。

图 6：中国 PD-1/L1 抑制剂的预测市场规模（亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文，天风证券研究所

综合比照我们和第三方的预测，我们判断即便保守估计中国的 PD-1/L1 领域市场空间也十分巨大，是不可多得的大市场且确定性较高的细分领域，该领域大概率将促成一些国内企业巨大的成长。

4. 国内 PD-1/L1 领域形成“4+4”格局，第一梯队有望拿下绝大部分市场

纵观国内市场，布局 PD-1/L1 的企业数量众多（详见附录），参考海外经验，我们预计进度领先的第一梯队企业将拿下绝大部分市场份额，后续进度较慢的玩家差异化成本较高，预计分到的市场份额较为有限。尽管国内布局 PD-1/L1 的企业数量众多，但实质上该领域基本形成“4+4”竞争格局——4 家外企（百时美施贵宝、默沙东、阿斯利康、罗氏）和 4 家国产第一梯队（君实生物、信达生物、恒瑞医药、百济神州）。

图 7：国内 PD-1/L1 领域目前已形成“4+4”格局



资料来源：公司官网，天风证券研究所

外企方面，百时美施贵宝的 O 药已于 2018 年 6 月在国内获批上市，适应症为 EGFR、ALK 阴性的非小细胞肺癌二线治疗；默沙东的 K 药于 2018 年 7 月在国内获批上市，适应症为黑色素瘤二线治疗，并于 2019 年 3 月获批 EGFR、ALK 阴性的非小细胞肺癌一线治疗；阿斯利康和罗氏的产品已递交国内上市申请。国产方面，君实生物和信达生物的 PD-1 已于 2018

年 12 月在国内获批上市,适应症分别为黑色素瘤二线治疗和霍奇金淋巴瘤二线上治疗。而此次恒瑞获批适应症,包括百济神州首个申请上市的适应症均与信达相同。

表 2: 国内已获批 PD-1 相关信息汇总

商品名	Opdivo	Keytruda	拓益	达伯舒
厂家	百时美施贵宝	默沙东	君实生物	信达生物
国内获批日期	2018/6/15	2018/7/25	2018/12/17	2018/12/24
国内获批适应症	EGFR、ALK 阴性, 既往接受过化疗的非小细胞肺癌	一线治疗失败的黑色素瘤; 联合培美曲塞和铂类用于 EGFR、ALK 阴性非小细胞肺癌一线治疗	既往接受系统治疗失败的黑色素瘤	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤
推荐剂量与用法	3mg/kg/两周	2mg/kg/三周	3mg/kg/两周	200mg/次/三周
规格:价格	100mg: 9260 元; 40mg: 4591 元	100mg: 17918 元	240mg: 7200 元	100mg: 7838 元
用药方案(60kg)	1 支 100mg + 2 支 40mg	2 支	1 支	2 支
年用药费用 (60kg, 万元)	47.95	60.92	18.72	26.65
赠药计划	6+7(低收入患者)	黑色素瘤 3+3 (低保); 非小细胞肺癌 5+5 (低收入患者)	4+4	3+2
赠药下年用药费用 (60kg, 万元)	22.13	30.46	9.36	16.46

资料来源: 医药魔方, 药智网, 中国癌症基金会, 天风证券研究所

5. PD-1 投资逻辑判断, 不同时间维度筛选竞争关键点

随着恒瑞 PD-1 获批入局, 国内 PD-1/L1 大有步入群雄逐鹿的战国时代之势, 未来国内 PD-1/L1 市场将如何演绎? 投资者面对如此多的 PD-1/L1 该以怎样的逻辑进行判断筛选? 我们在此通过不同时间维度, 拆解出关键竞争要素进行分析判断, 以期能为投资者提供些许帮助或启发。

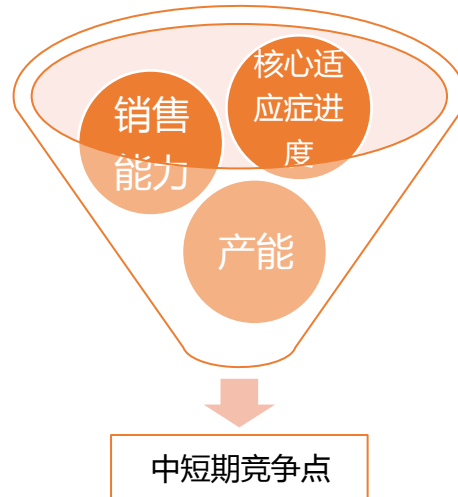
对于竞争格局之国产 VS 进口: 我们判断, 外企的 PD-1 由于具有先发优势, 在短期可能会占据国内绝大部分市场, 但是随着后续国内企业的产品陆续上市及不断扩展适应症, 并且相对外企可能具有明显价格优势, 长期来看国内企业最终有望占据大部分国内市场, 其中国产第一梯队的 4 家企业 (恒瑞、百济、信达、君实) 有望占据国内企业中绝大部分市场份额。

对于竞争格局之国产 VS 国产: 我们预计第一梯队恒瑞、百济、信达、君实有望拿下国产绝大部分市场份额, 其中恒瑞有望凭借其在销售、核心适应症、联合用药、临床资源等方面的优势拿下该领域国产最大市场份额。我们分别从中短期、中长期筛选出关键竞争要素进行逐一分析。

5.1. 中短期竞争要素分析

中短期来看, 我们认为, 销售能力、产能瓶颈、核心适应症进度是竞争的关键点所在。

图 8：PD-1 中短期竞争点



资料来源：天风证券研究所

5.1.1. 销售能力：具备强大学术推广和销售能力的企业胜出

由于刚上市的新药需要进行市场导入，因此具备强大学术推广能力和销售能力的企业往往能够占据优势，创新药的放量速度也相对更快。在这一竞争要素上，恒瑞具有明显优势，其销售队伍至 2018 年末已超过 12000 人，公司在肿瘤领域深耕多年，具有极为丰富的肿瘤市场推广经验，在国内的肿瘤科医生和患者中具有强大的品牌影响力和良好口碑。相比之下，国产第一梯队的另外 3 家均为小型 biotech 类企业，销售团队无论从人员数量上还是销售经验上仍需要时间的积累。因此在该竞争要素上恒瑞占据了明显优势。

表 3：国产第一梯队企业销售人员数量

公司	恒瑞	百济	信达	君实
员工数量（人）	21016	2070	959	600
销售人员数量（人）	12175	-	-	106

资料来源：公司年报，天风证券研究所

5.1.2. 核心适应症进度：核心大适应症进度领先的企业胜出

我们认为，在第一梯队的国产 4 家企业获批上市时间前后差距并不大的情况下，在核心适应症上进度较快的企业能够快速抢占大额市场。根据《Cancer statistics in China,2015》，我国每年新发肿瘤病人最多的癌种分别为肺癌（其中约 85% 为非小细胞肺癌 NSCLC）、胃癌、食管癌、肝癌，年发病人数分别为 73 万人、68 万人、48 万人、47 万人。因此，在上述四大癌种上进度领先的企业将树立较为明显的优势。

目前几家企业普遍在非小细胞肺癌（NSCLC）、肝癌、食管癌、胃癌等适应症有所布局，具体来看：

（1）非小细胞肺癌

在最大的主战场非小细胞肺癌（NSCLC）适应症上，从患者入组时间上来看，4 家里面信达和恒瑞进度处于领先地位，其中信达首例入组时间最早，而恒瑞由于具有丰富的临床资源，在一线 NSCLC 上实际入组人数达到 419 人，具有样本量优势，公司临床团队执行力较强，预计今年有望提交 NSCLC 一线治疗的上市申请。

表 4：非小细胞肺癌各家 3 期临床试验的最快进展

公司	试验题目	适应症	试验状态	试验分期	登记时间	首例患者入组时间	目标入组人数	实际入组人数
恒瑞医药	SHR-1210 联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者的 III 期临床研究	非小细胞肺癌	进行中（招募完成）	3 期	2017/4/13	2017-05-21 国内	412 人	419 人
信达生物	比较 IBI305 和贝伐珠单抗对非鳞状非小细胞肺癌有效性和安全性	晚期或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌	进行中（招募完成）	3 期	2016/11/17	2016-11-28 国内	436 人	243 人
百济神州	非小细胞肺癌患者使用 A317 对比多西他赛的安全性有效性	非小细胞肺癌	进行中（招募中）	3 期	2017/10/12	2017-11-30 国内	640 人	暂未登记
君实生物	特瑞普利单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌有效性、安全性	晚期非小细胞肺癌	进行中（尚未招募）	3 期	2019/1/24	暂未登记入组	450 人	暂未登记

资料来源：CDE，天风证券研究所

对临床试验进一步研究后我们发现，恒瑞采用 PD-1 联合化疗一线去治疗 NSCLC，并且面对 EGFR/ALK 基因野生型患者，覆盖患者人群非常广泛，即便相对于外企 BMS 的 O 药（EGFR/ALK 阴性二线）和 MSD 的 K 药（EGFR/ALK 阴性一线）也拥有覆盖患者广的优势，一旦获批上市后的市场空间也更大。

（2）肝癌

在肝癌适应症上，从患者入组时间上来看，恒瑞具有明显的**进度优势**，同时公司围绕肝癌开展的临床试验也最多。今年 5 月恒瑞新提交的 PD-1 新适应症上市申请，我们根据入组时间和进度推测为**肝癌二线治疗**，目前在 CDE **拟纳入优先审评**名单。考虑到肝癌一直以来是较难治疗的一种癌症，上市的靶向药物较少且治疗效果有限，而我国又是肝癌大国（年发病 47 万人），临床上存在巨大未满足需求。在目前国内尚无 PD-1 肝癌适应症获批的情况下，公司产品的审评审批时间预计将短于首个上市适应症。同时，该核心大适应症的获批有望大大促进公司 PD-1 的销售。

表 5：肝癌各家临床试验布局情况

公司	试验题目	适应症	试验状态	试验分期	登记时间	首例患者入组时间	目标入组人数	实际入组人数
恒瑞医药	SHR-1210 在既往经过治疗的晚期肝细胞癌患者的 II/III 期临床试验	晚期肝细胞癌	进行中（招募完成）	2/3 期	2016/11/14	2016-11-15 国内	60 人	暂未登记
恒瑞医药	SHR-1210 联合 FOLFOX4 对比标准疗法一线治疗晚期 HCC 患者 III 期临床研究	晚期肝细胞癌	进行中（尚未招募）	3 期	2018/7/10	暂未登记入组	448 人	暂未登记
恒瑞医药	SHR-1210 联合阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌 II 期临床试验	肝细胞癌	进行中（招募中）	2 期	2018/3/15	2018-03-13 国内	136 人	暂未登记
恒瑞医药	SHR-1210 联合阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌临床研究	晚期肝细胞癌	进行中（尚未招募）	3 期	2019/1/3	暂未登记入组	国际多中心:总体 510 人，中国约 350 人	暂未登记
百济神州	BGB-A317 对比索拉非尼一线治疗肝细胞癌	肝细胞癌	进行中（招募中）	3 期	2018/1/3	暂未登记	国际多中心:总体 660 人，中国 384 人	暂未登记
百济神州	BGB-A317 用于不可切除	肝细胞癌	进行中（招募中）	2 期	2018/2/9	2018-04-09	国际多中心:总体	国际多中心:总

的肝细胞癌经治患者的 2 期研究	募中)	国内; 228 人, 中国 140 人, 国际 104 人;	249 人, 中国 104 人;
信达生物 信迪利单抗联合 比索拉非尼用于肝细胞癌 的 II/III 期研究	IBI305 对 晚期肝细 胞癌 募中)	进行中 (招 募中)	2/3 期 2019/1/3 暂未登记 566 人 暂未登记
君实生物 抗 PD-1 抗体在局部晚期 肝细胞癌根治术后的辅助 治疗	肝细胞癌 进行中 (尚 未招募)	3 期 2018/12/6 暂未登记 402 人 暂未登记	

资料来源: CDE, 天风证券研究所

(3) 食管癌

在发病人数较多的食管癌适应症上, 恒瑞进度同样处于国内领先地位, 根据患者入组时间和进度推测今年有望提交食管癌二线治疗的上市申请。

表 6: 食管癌各家 3 期临床试验的最快进展

公司	试验题目	适应症	试验状态	试验分 期	登记时间	首例患者入组 时间	目标入组人 数	实际入组 人数
恒瑞医 药	SHR-1210 对照研究者选 择化疗治疗晚期食管癌的 III 期临床研究	晚期食管癌	进行中 (招 募中)	3 期	2017/4/17	2017-05-10 国 内	438 人	暂未登记
百济神 州	对比 BGB-A317 与化疗作 为食管癌患者二线治疗的 有效性	食管鳞状细胞癌	进行中 (招 募中)	3 期	2018/1/9	2018-01-26 国 内	国际多中心 450 人, 中 国 270 人	暂未登记
信达生 物	信迪利单抗联合 TP 方案 治疗一线食管鳞癌的研究	食管癌	进行中 (尚 未招募)	3 期	2018/11/21	暂未登记入组	640 人	暂未登记
君实生 物	JS001 或安慰剂联合化疗 治疗食管鳞癌的三期研究	既往未接受过系 统性化疗的晚期 或者转移性食管 鳞癌	进行中 (尚 未招募)	3 期	2018/12/5	2019-01-31 国 内	430 人	暂未登记

资料来源: CDE, 天风证券研究所

(4) 胃癌

在发病人数较多的胃癌适应症上, 几家国产企业的三期临床进度差别不大, 其中恒瑞和百 济开展的临床试验较多。

表 7: 胃癌各家临床试验布局情况

公司	试验题目	适应症	试验状态	试验分期	登记时间
恒瑞医 药	PD-1 抗体 SHR-1210 治疗胃癌或胃食管交 界处癌 III 期临床研究	胃癌或胃食管交界处癌	进行中 (尚 未招募)	3 期	2019/1/24
恒瑞医 药	PD-1 抗体 SHR-1210 治疗胃癌或胃食管交 界处癌临床研究	胃癌或胃食管交界处癌	进行中 (招 募完成)	2 期	2018/3/29
恒瑞医 药	SHR-1210 联合阿帕替尼治疗晚期胃癌和肝 细胞癌的探索性临床研究	晚期胃癌和肝细胞癌	进行中 (招 募中)	其它	2017/7/17
百济神 州	对比 BGB-A317+化疗与安慰剂+化疗作为 胃癌一线治疗安全性和有效性	胃或胃食管结合部腺癌	进行中 (尚 未招募)	3 期	2018/12/7
百济神 州	BGB-290 在晚期胃癌患者维持治疗的 3 期、胃癌 双盲、随机研究	3 期、胃癌	进行中 (尚 未招募)	3 期	2018/4/25

百济神州	PD-1 联合化疗一线治疗食管癌、胃癌或胃食管结合部癌	食管癌、胃癌或胃食管结合部癌	进行中（招募中）	2 期	2017/6/9
信达生物	信迪利单抗或安慰剂联合 XELOX 一线胃及胃食管交界处腺癌研究	胃及胃食管交界处腺癌	进行中（招募中）	3 期	2018/11/2
君实生物	JS001 治疗晚期胃、食管、鼻咽、头颈癌的临床研究	晚期胃腺癌、食管鳞癌、鼻咽癌、头颈部鳞癌	进行中（招募中）	其它	2016/9/28

资料来源：CDE，天风证券研究所

5.1.3. 产能：产能够满足巨大市场需求的企业胜出

由于 PD-1 为广谱抗肿瘤药物，适应症癌种众多；而我国又是肿瘤高发国家，每年新发肿瘤病例 400 多万，其中多数癌种为 PD-1 敏感型。因此，短期来看一旦相关的核心大适应症获批上市，单个企业的产能恐怕较难满足市场巨大的临床需求，根据各家现有产能届时可能会出现满负荷生产的情况，我们认为产能会成为短期单个企业销售额的瓶颈。

表 8：国产各家 PD-1 产能情况

公司	产能情况
恒瑞医药	现有 4000L，2019 年底预计 24000L
信达生物	现有 3000L，扩建使总产能提高至 21000L，计划于 2019 年下半年投入运营 吴江基地 1500L（3*500L），2018 年底前增加 1500L（3*500L）产能预计 2019 年
君实生物	上半年通过验证和备案。临港基地建设产能 30000L（15*2000L），预计 2019Q3 开始试生产
百济神州	用于 PD-1 生产的广州生物药生产基地在建设中，一期工程有望在 2019 年完工，投产后产能有望达到 24000 升

资料来源：公司年报，天风证券研究所

通过将各家产能情况进行对比，我们发现国产第一梯队初期产能情况差别不是很大，君实略有优势。

5.2. 中短期逻辑的两点思考

5.2.1. 随着国家出台相关政策规范抗肿瘤药 off label 问题，超适应症用药有望得到遏制

市场曾担心率先获批上市的 O 药、K 药，尤其君实和信达的 PD-1，可能通过临床超适应症（off label）用药树立较为明显的先发优势。实际上，2018 年 9 月卫健委发布的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》已经首次明确了临床超适应症应用新型抗肿瘤药物的界限，并界定了使用这些药物的医生必须具备的资质。

我们认为，随着国家已出台相关政策规范抗肿瘤药物超适应症使用的问题，超适应症（off label）用药的现象有望得到遏制，同时随着医生也愈发重视依照循证医学证据来为患者制订治疗方案，PD-1 药物的使用将愈发依据临床数据，因此广铺临床、拥有 PD-1 丰富临床数据的企业在市场推广中更具优势。目前，恒瑞的 PD-1 在国内开展的临床试验最多，我们看好其未来拥有国产最为丰富的临床数据，这些临床数据未来也将助力卡瑞利珠单抗的临床推广。

5.2.2. 君实、信达产品率先获批上市快速放量，恒瑞有望后来居上完成反超

国产方面，君实和信达的产品自 2018 年 12 月获批上市后于 2019Q1 快速放量，仅一个季度便分别实现了约 7900 万元和约 6700 万元的销售额。部分人认为其通过超适应症（off

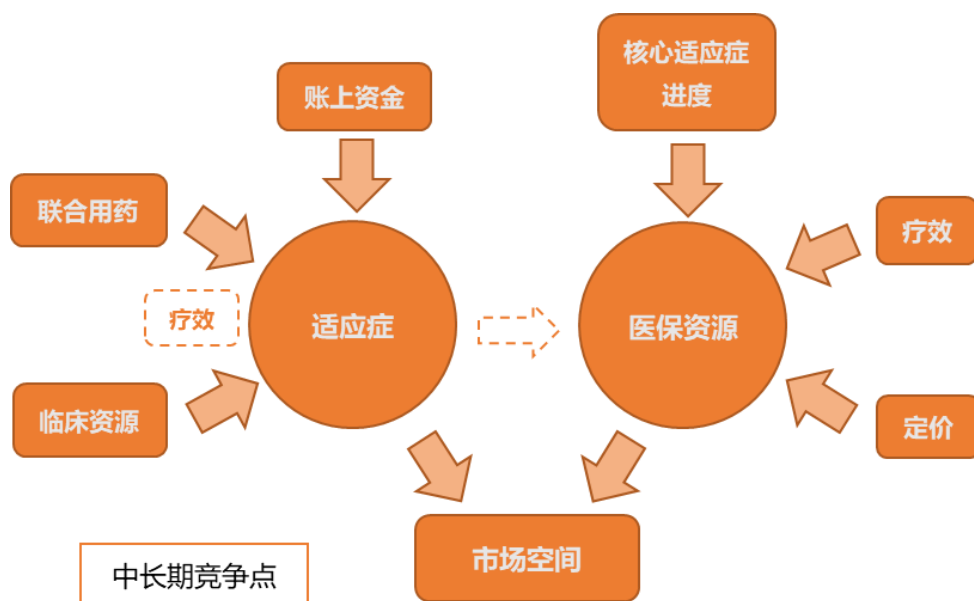
label) 用药树立了较为明显的先发优势。

实际上，国产第一梯队之间产品的上市时间优势并不十分显著，我们认为相对于该领域巨大的市场，目前国产 PD-1 的销售额仍然尚小，第一梯队后获批上市的企业若在销售、核心适应症等方面更具优势则有望完成反超。事实上就我们的前述分析，恒瑞 PD-1 由于在中短期具有销售和核心适应症进度领先的优势，我们在看好国产君实和信达产品的同时，认为恒瑞的 PD-1 有望后来居上完成销售额的反超。

5.3. 中长期竞争要素分析

中长期来看，我们认为覆盖的适应症和核心大适应症能否进入医保，是影响产品未来市场空间的核心。覆盖最广的适应症，并且核心大适应症都能进入医保的产品，将成为市场赢家。

图 9：PD-1 中长期竞争点



资料来源：天风证券研究所

5.3.1. 适应症：获批适应症越多，并在核心大适应症树立优势的产品胜出

首先，覆盖的适应症广度是核心竞争要素。参考海外经验，获批适应症越多，越是能够获批核心大适应症的企业越能够拿下更大的市场，BMS、MSD 的 PD-1 获批的适应症分别多达 11 和 12 个，也正是这两家企业的产品拿下了绝大多数市场并能维持高速增长。

至于如何能够获批更多的适应症，我们认为有三方面重要影响因素：

(1) 通过联合用药带来的疗效提升是关键。在目前 PD-1 单药对实体瘤响应率（包括血液瘤的 CR）仍较为有限的情况下，联合用药成为提升疗效的重要手段，也是一种趋势。从这一点来看，恒瑞拥有国内企业最为丰富的肿瘤管线，拥有包括阿帕替尼等靶向药和多种化疗药在内的众多可联用选择，未来有望获批国内企业中最多的适应症。

(2) 临床资源对适应症获批起重要影响。临床资源包括专家资源和患者资源，丰富的专家资源保证了临床试验设计的合理性，参考曾经 BMS 和 MSD 在 NSCLC 上的临床设计经验，试验设计的好坏直接影响临床试验的成败。我们认为，即便是好的药品也需要合理的临床试验来体现其疗效，是否是好品种终究要用临床数据来说话。而患者资源则会影响到临床试验入组的快慢，尤其在当前国内 PD-1/L1 领域临床试验众多患者入组效率开始下降的情况下显得更为重要。纵观国内企业，恒瑞由于深耕肿瘤领域多年，积累了丰富的临床专

家资源和患者资源，因此在该竞争点上具有显著优势。

(3) 账上资金决定了公司后续持续开展临床试验的能力。由于新药研发越到临床后期阶段，所需要的资金量越大，账上拥有丰富现金储备的公司才能不断开展新的临床试验并持续推进现有临床。在这一点上，国产第一梯队企业中账上货币资金较为充盈，其中信达与恒瑞具有资金上的相对优势。

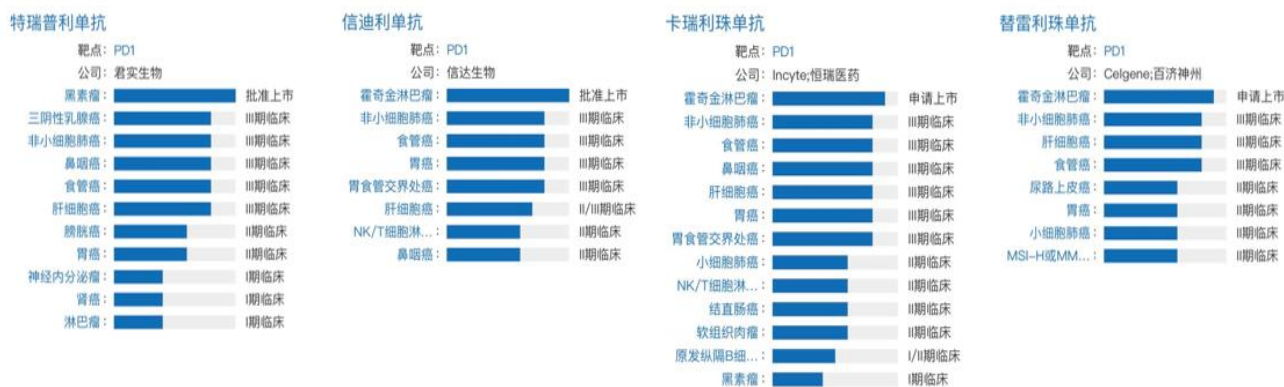
表 9：公司账上资金情况

公司	恒瑞	百济	信达	君实
账上货币资金（亿元）	42.67	16.38	45.25	24.52

资料来源：公司公告，天风证券研究所 注：截至 2019 年一季报，信达由于未披露因此截至 2018 年报

从实际来看，恒瑞的 PD-1 卡瑞利珠单抗目前布局的适应症确为国内企业最多，公司围绕适应症开展的临床试验数量也是国内同类产品最多（详见附录）。

图 10：国产第一梯队布局的适应症



资料来源：医药魔方，天风证券研究所

此外，公司围绕每个核心大适应症开展的临床研究也几乎都为国内最多。以肺癌为例，公司针对多种类型肺癌都开展了临床研究，布局的细分适应症数量国内最多，力求对肺癌领域尽可能的全面覆盖，从而有助于公司赢得肺癌市场。我们认为，公司在各大核心适应症全面深入的临床布局，为未来相关适应症的获批或者临床数据积累及临床推广打下了良好基础，有助于在各大核心适应症上赢得更多市场。

表 10：各家围绕肺癌开展的临床研究

公司	试验题目	适应症	试验状态	试验分期	登记时间
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼治疗 KRAS 突变非鳞非小细胞肺癌	IV 期 KRAS 突变非鳞非小细胞肺癌	进行中（尚未招募）	2 期	2019/2/13
恒瑞医药	SHR-1210 联合 BP102 治疗非小细胞肺癌的 II 期研究	非小细胞肺癌	进行中（尚未招募）	2 期	2018/9/17
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗一线治疗肺鳞癌的 III 期临床研究	IV 期鳞状非小细胞肺癌	进行中（招募中）	3 期	2018/9/13
恒瑞医药	SHR1210 联合艾坦治疗小细胞肺癌	小细胞肺癌	进行中（招募中）	2 期	2018/1/31
恒瑞医药	SHR-1210 联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者的 III 期临床研究	非小细胞肺癌	进行中（招募完成）	3 期	2017/4/13
恒瑞医药	SHR-1210 治疗非小细胞肺癌患者的 II 期临床试验	非小细胞肺癌	进行中（招募中）	2 期	2017/3/29
恒瑞医药	PD-1 抗体联合阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌	晚期非小细胞肺癌	进行中（招募中）	2 期	2017/1/24

药 肺癌的 II 期研究

信达生	评估信迪利单抗和 IBI305 联合化疗药用于肺非鳞状非小细胞肺癌患者 III 期研究	进行中（尚未招募）	3 期	2019/1/22
信达生	评估信迪利单抗和 IBI305 联合化疗药用于肺非鳞状非小细胞肺癌患者 III 期研究	进行中（尚未招募）	3 期	2019/1/10
信达生	信迪利单抗治疗晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的研究	进行中（尚未招募）	3 期	2018/9/11
信达生	信迪利治疗非鳞状细胞非小细胞肺癌的有效性与安全性	进行中（招募中）	3 期	2018/7/23
信达生	IBI308 或多西他赛二线治疗晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌	进行中（招募中）	3 期	2017/5/18
信达生	比较 IBI305 和贝伐珠单抗对非鳞状非小细胞肺癌有效性和安全性	进行中（招募完成）	3 期	2016/11/17
百济神州	BGB-A317(抗 PD-1 抗体)联合化疗一线治疗晚期鳞状非小细胞肺癌	进行中（招募中）	3 期	2018/7/26
百济神州	BGB-A317(抗 PD-1 抗体)联合化疗一线治疗非鳞状非小细胞肺癌	进行中（招募中）	3 期	2018/7/10
百济神州	非小细胞肺癌患者使用 A317 对比多西他赛的安全性有效性	进行中（招募中）	3 期	2017/10/12
百济神州	PD-1 联合化疗一线治疗肺癌	进行中（招募中）	2 期	2017/7/27
君实生物	特瑞普利单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌有效性、安全性	进行中（尚未招募）	3 期	2019/1/24
君实生物	JS001 联合培美曲塞及卡铂治疗晚期非小细胞肺癌 II 期临床研究	进行中（招募中）	2 期	2018/3/6
君实生物	JS001 工艺变更前后在晚期 NSCLC 患者中的 PK 相似性研究	进行中（招募中）	1 期	2017/10/20

资料来源：CDE，天风证券研究所

5.3.2. 医保端：核心大适应症能够并率先进医保的产品胜出

医保对创新药放量起到重要的助推作用，在国内 PD-1 赛道较为拥挤的情况下，未来对有限医保资源的争夺将成为重要的竞争点。虽然现有上市的 PD-1 存在临床超适应症用药的现象，但是医保是严格按照适应症来进行支付的，倘若率先获批的是小适应症，则即便进入医保对终端放量效果也有限，而核心大适应症能否进医保，是否率先进入医保，显得更为重要。

核心适应症进度领先的产品才有望率先纳入医保，而核心适应症进入医保则有望快速放量并拉开与后面未进医保产品的差距，树立较为牢固的优势。从这一角度而言，核心适应症进度领先的恒瑞具有较为明显的优势。

此外，药物经济学是能否纳入医保的重要考量点。药品需要有较好的临床疗效，同时定价合理，即需要具有较高的性价比。好的临床疗效未来可能还要仰仗联合用药来实现，尤其对于市场更大的实体瘤而言。这一点我们认为恒瑞具有明显优势。而定价方面，国产相对外企普遍具有优势，国产企业目前君实的定价最为低廉，具有价格优势，未来需要关注

后续国产品种的定价。

5.4. 中长期逻辑的两点思考

5.4.1. 肿瘤药的安全性及有效性：安全性可控前提下，有效性更显重要

市场担心恒瑞 PD-1 可能不是同类最优产品，其存在一定副作用可能影响未来销售前景。

我们始终认为，对于癌症患者而言，在肿瘤药安全性可控的前提下，其有效性应是第一位的，毕竟对癌症患者最重要的是要延长患者的生存期。恒瑞 PD-1 若通过联合用药等方式为癌症患者带来的获益远大于其皮肤毛细血管增生的副作用，则其实现重磅销售是合情合理的。

恒瑞 PD-1 的副作用也许并没有人们想象的严重。其所谓的“毛细血管瘤”其正确表述应该是免疫相关的“反应性毛细血管增生症（RCCEP）”，特点为与免疫药效相关的、仅在皮肤发生的、可控的且可自行恢复。单药使用时 RCCEP 发生率虽较高，但都是 1/2 级，没有出现 3/4 级副作用。目前已有临床证据表明，恒瑞 PD-1 的疗效与反应性毛细血管增生（RCCEP）的发生成正相关，RCCEP 可随继续用药自行减轻或者消除，国内诸多临床专家都对卡瑞利珠单抗的安全性和有效性表示认可。

当然，公司本着负责任的态度也非常关注 RCCEP 现象，已进行了许多研究，现有研究结果证明其并无 VEGFR 激动活性，且仅在皮肤内激活皮肤特异的免疫系统，因此出现与疗效相关的 RCCEP，预计未来相关研究结果有望在学术期刊上发表。临床安全可控性与安全管理也已与国内多位知名专家达成一致意见，中国临床肿瘤学会药物安全管理专家委员会预计将发布专家共识。

5.4.2. 联合用药是大趋势，与 PD-1/L1 深度绑定的小分子更具赚钱效应

我们认为，国内的 PD-1/L1 并不稀缺，真正稀缺的是能与 PD-1/L1 联用的小分子创新药。

纵观国内市场，布局 PD-1/L1 的企业数量众多，未来大概率将演变为红海市场，各家将进行惨烈的价格厮杀，因此 PD-1/L1 在国内的远期价格可能较为低廉。考虑到 PD-1/L1 生物大分子药物的成本相较小分子化药而言更高，因此其远期的利润率水平可能并不如我们传统认知的创新药来的高，对药企来说，赚钱机会可能更多来自通过与 PD-1 联合用药深度绑定的小分子化药，比如恒瑞的阿帕替尼，中国生物制药的安罗替尼，和黄药业的呋喹替尼等。我们同样看好拥有已上市且能与 PD-1/L1 联用的小分子创新药的企业，如恒瑞医药（阿帕替尼）、中国生物制药（安罗替尼）、和黄药业（呋喹替尼）。

图 11：已上市且能与 PD-1/L1 联用的小分子创新药



资料来源：公司官网，天风证券研究所

6. 综合分析看好国产 PD-1 第一梯队，其中恒瑞有望拿下国产最大份额

综合我们对 PD-1/L1 赛道投资逻辑的判断和梳理，我们看好国产 PD-1 第一梯队（恒瑞、百济、信达、君实）未来在与外企的竞争中有望脱颖而出，其中恒瑞凭借其中短期、中长期诸多竞争要素上具有的优势，未来有望拿下国产企业最大市场份额。

表 11：恒瑞 PD-1 市场空间及对应市值空间敏感性分析

	保守假设	中性略保守	中性略乐观	乐观假设
国内 PD-1/L1 市场空间（亿元）	500	500	500	500
市场渗透率	15%	20%	25%	30%
恒瑞 PD-1 市场空间（亿元）	75	100	125	150
对应市值空间（亿元）	164	219	274	328

资料来源：天风证券研究所 注：仅考虑 PD-1 单药

按照保守估算国内 PD-1/L1 市场空间为 500 亿元，分别给予恒瑞 PD-1 不同市场渗透率作敏感性分析，并按照我们的创新药估值模型计算得到对应市值空间。若给予中性略保守假设，则恒瑞 PD-1 市场空间有望达 100 亿元，对应市值空间约 220 亿元。

7. 风险提示

1. 临床试验可能失败的风险；
2. 产品销售可能不达预期的风险；
3. 同类产品的市场竞争风险

8. 附录

表 12：国内布局 PD-1/L1 的企业数量众多

项目	公司	临床前	I 期	II 期	III 期	NDA/BLA (上市申请)	上市
Nivolumab, 纳武利尤单抗注射液	BMS		√	√	√	√	√
Pembrolizumab	MSD		√	√	√	√	√
IBI308	信达生物		√	√	√		√
SHR-1210	恒瑞医药		√	√	√	√	√
JS001	君实生物		√	√	√		√
BGB-A317	百济神州		√	√	√	√	
MPDL3280A 注射液 (Atezolizumab, PD-L1)	罗氏		√	√	√	√	
MEDI4736 (Durvalumab)	AZ		√	√	√	√	
PD-L1(Avelumab)	辉瑞, 默克		√	√	√		
KN035(PD-L1)	康宁杰瑞、思路迪		√	√	√		
SHR-1316(PD-L1)	恒瑞医药		√	√	√		
CS1001(原代号 WBP3155, PD-L1)	基石药业		√	√	√		
AK105(抗 PD-1 抗体)	康方生物		√	√	√		
重组人源化抗 PD-1 单克	泰州翰中、乐普生物		√	√			

隆抗体注射液 (HX008注射液)				
PDR001(PD-1)	诺华	✓	✓	
KL-A167 (PD-L1)	科伦药业	✓	✓	
杰诺单抗 (GB226)	嘉和生物/CBT	✓	✓	
LZM009(注射用重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体)	丽珠单抗	✓	✓	
STI-A1014(重组全人抗 PD-L1 单克隆抗体 ZKAB001)	李氏大药厂	✓	✓	
PD-L1/CTLA-4 双抗 (KN046)	康宁杰瑞	✓	✓	
BGB-A33 (PD-L1)	百济神州	✓	✓	
MSB2311 (PD-L1)	Mabspace	✓		
重组抗 PD-1 人源化单抗 (HLX-10)	复宏汉霖	✓		
GLS-010 (重组全人抗 PD-1 单克隆抗体注射液)	誉衡生物	✓		
PD-L1(TQB2450)	正大天晴/CBT	✓		
PD-L1(HLX-20)	复宏汉霖	✓		
重组抗 PD-1 人源化单抗 (BAT1306 注射液)	百奥泰生物	✓		
重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体	神州细胞	✓		
重组人源化抗 PD-1 单抗注射液(F520)	山东新时代,鲁南制药	✓		
重组抗 PD-1 全人源单克隆抗体注射液 (SG001)	尚健生物 (石药集团)	✓		
PD-L1(LP002 注射液)	乐普生物,泰州厚德奥科	✓		
CS1003(抗 PD-1 单克隆抗体)	基石药业	✓		
全人源抗 PD-L1 抗体注射液	桂林三金 (白帆/宝船/天演)	✓		
AK104 双抗 (抗 CTLA-4/PD-1)	康方生物	✓		
ARMOZX 阿沐珠 (抗 PD-1 人源化单抗 hAB21 or STW204 单抗注射液)	苏州思坦维	✓		
CMA8819 (O 药 biosimilar)	迈博太科 (Mabtech)	✓		
重组抗 PD-L1 全人源单克隆抗体注射液 (HS636)	海正药业	✓		
JS003(PD-L1)	君实生物	✓		

PD-1 (RB0004 注射液)	瑞阳生物	√ (IND) √
PD-L1	瑞阳生物	√ (IND) √
PD-L1	丽珠单抗	√
PD-1 人源化抗体	安科生物/礼进生物	√
SSI-361		
JY034 (PD-1 抗体)	东方百泰	√
重组人源化抗 PD-L1 单克隆抗体注射液	智翔金泰	√
Kadmon, PD-L1(引进)	精华制药	√
持有上海宇研 10%股份, 东诚药业		√
布局 PD-L1		
抗 ctla-4/pd-1 双特异性抗体等	三生国健	√
一种抗 pd-1 人源化单克隆抗体及其应用等	安徽瀚海博兴生物	√

资料来源：药融数据，天风证券研究所

表 13：恒瑞 PD-1 开展临床试验情况

试验题目	适应症	试验状态	试验分期	登记时间
卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼治疗 KRAS 突变非鳞非小细胞肺癌	IV 期 KRAS 突变非鳞非小细胞肺癌	进行中 (尚未招募)	2 期	2019/2/13
PD-1 抗体 SHR-1210 治疗胃癌或胃食管交界处癌 III 期临床研究	胃癌或胃食管交界处癌	进行中 (尚未招募)	3 期	2019/1/24
SHR-1210 联合阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌临床研究	晚期肝细胞癌	进行中 (尚未招募)	3 期	2019/1/3
卡瑞利珠单抗、苹果酸法米替尼合用治疗泌尿、晚期泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤	妇科肿瘤	进行中 (尚未招募)	2 期	2018/11/13
卡瑞利珠单抗或安慰剂联合化疗治疗晚期鼻咽癌 III 期研究	复发或转移性鼻咽癌	进行中 (尚未招募)	3 期	2018/10/22
SHR-1210 联合甲磺酸阿帕替尼治疗软组织肉瘤的 II 期临床研究	软组织肉瘤	进行中 (招募中)	2 期	2018/10/26
SHR-1210 联合化疗一线治疗晚期食管癌 III 期临床研究	晚期食管癌	进行中 (招募中)	3 期	2018/9/25
SHR-1210 联合 BP102 治疗非小细胞肺癌的 II 期研究	非小细胞肺癌	进行中 (尚未招募)	2 期	2018/9/17
卡瑞利珠单抗一线治疗肺鳞癌的 III 期临床研究	IV 期鳞状非小细胞肺癌	进行中 (招募中)	3 期	2018/9/13
PD-1 抗体联合贝伐单抗和 XELOX 治疗转移性结直肠癌的 II 期研究	转移性结直肠癌	进行中 (招募中)	2 期	2018/8/20
SHR-1210 联合 FOLFOX4 对比标准疗法一线治疗晚期 HCC 患者 III 期临床研究	晚期肝细胞癌	进行中 (尚未招募)	3 期	2018/7/10
评价 PD-1 抗体治疗鼻咽癌患者的有效性和安全性研究	经二线及以上化疗失败的复发或转移的鼻咽癌患者	进行中 (招募中)	2 期	2018/6/15
PD-1 抗体 SHR-1210 治疗胃癌或胃食管交界处癌临床研究	胃癌或胃食管交界处癌	进行中 (招募完成)	2 期	2018/3/29
SHR-1210 联合阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌 II 期研究	肝细胞癌	进行中 (招募中)	2 期	2018/3/15

期临床试验				
SHR1210 联合艾坦治疗小细胞肺癌	小细胞肺癌	进行中（招募中）	2期	2018/1/31
SHR-1210 在既往经过一种系统治疗的晚期肝细胞癌患者 III 期研究	晚期肝细胞癌	进行中（尚未招募）	3期	2017/12/22
治疗复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）II 期研究	复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）	进行中（尚未招募）	2期	2017/12/1
放疗联合 SHR-1210 治疗转移性肝细胞癌的 III 期研究	肝细胞肝癌	进行中（尚未招募）	其它	2017/8/11
SHR-1210 联合放疗治疗局部晚期食管鳞癌的 单臂探索性研究	局部晚期食管鳞癌	进行中（招募中）	其它	2017/7/26
SHR-1210 联合阿帕替尼治疗晚期胃癌和肝细胞癌的探索性临床研究	晚期胃癌和肝细胞癌	进行中（招募中）	其它	2017/7/17
SHR-1210 治疗复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 II 期临床研究	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	进行中（招募完成）	2期	2017/6/5
SHR-1210 联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌患者的 III 期临床研究	非小细胞肺癌	进行中（招募完成）	3期	2017/4/13
SHR-1210 对照研究者选择化疗治疗晚期食管癌的 III 期临床研究	晚期食管癌	进行中（招募完成）	3期	2017/4/17
SHR-1210 治疗非小细胞肺癌患者的 II 期临床试验	非小细胞肺癌	进行中（招募中）	2期	2017/3/29
PD-1 抗体 SHR-1210 对复发或转移性鼻咽癌患者的 I 期临床研究	复发或转移性鼻咽癌	进行中（招募完成）	1期	2017/4/12
PD-1 抗体联合阿帕替尼或化疗治疗晚期肝癌 II 期研究	晚期肝癌	进行中（尚未招募）	2期	2017/3/21
PD-1 抗体联合阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的 II 期研究	晚期非小细胞肺癌	进行中（招募中）	2期	2017/1/24
SHR-1210 在既往经过治疗的晚期肝细胞癌患者的 II/III 期临床试验	晚期肝细胞癌	进行中（招募完成）	2/3期	2016/11/14
PD-1 抗体 SHR-1210 对晚期实体瘤患者的 I 期临床研究	晚期实体瘤	进行中（招募完成）	1期	2016/4/19
PD-1 抗体 SHR-1210 对晚期黑色素瘤患者的 I 期临床研究	黑色素瘤	进行中（招募完成）	1期	2016/4/6
PD-1 抗体 SHR-1210 对晚期实体瘤患者的 I 期临床研究	晚期实体瘤	进行中（招募中）	1期	2016/3/30

资料来源：CDE，天风证券研究所

分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的所有观点均准确地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法。我们所得报酬的任何部分不曾与，不与，也将不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

一般声明

除非另有规定，本报告中的所有材料版权均属天风证券股份有限公司（已获中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）及其附属机构（以下统称“天风证券”）。未经天风证券事先书面授权，不得以任何方式修改、发送或者复制本报告及其所包含的材料、内容。所有本报告中使用的商标、服务标识及标记均为天风证券的商标、服务标识及标记。

本报告是机密的，仅供我们的客户使用，天风证券不因收件人收到本报告而视其为天风证券的客户。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但天风证券对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，不构成所述证券买卖的出价或征价邀请或要约。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，天风证券及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告出具日的观点和判断。该等意见、评估及预测无需通知即可随时更改。过往的表现亦不应作为日后表现的预示和担保。在不同时期，天风证券可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。

天风证券的销售人员、交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。天风证券没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。天风证券的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

特别声明

在法律许可的情况下，天风证券可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。因此，投资者应当考虑到天风证券及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突，投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级声明

类别	说明	评级	体系
股票投资评级	自报告日后的 6 个月内，相对同期沪深 300 指数的涨跌幅	买入	预期股价相对收益 20%以上
		增持	预期股价相对收益 10%-20%
		持有	预期股价相对收益 -10%-10%
		卖出	预期股价相对收益 -10%以下
行业投资评级	自报告日后的 6 个月内，相对同期沪深 300 指数的涨跌幅	强于大市	预期行业指数涨幅 5%以上
		中性	预期行业指数涨幅 -5%-5%
		弱于大市	预期行业指数涨幅 -5%以下

天风证券研究

北京	武汉	上海	深圳
北京市西城区佟麟阁路 36 号 邮编：100031 邮箱：research@tfzq.com	湖北武汉市武昌区中南路 99 号保利广场 A 座 3 楼 邮编：430071 电话：(8627)-87618889 传真：(8627)-87618863 邮箱：research@tfzq.com	上海市浦东新区兰花路 333 号 333 世纪大厦 10 楼 邮编：201204 电话：(8621)-68815388 传真：(8621)-50165671 邮箱：research@tfzq.com	深圳市福田区益田路 4068 号卓越时代广场 36 楼 邮编：518017 电话：(86755)-82566970 传真：(86755)-23913441 邮箱：research@tfzq.com