

恒瑞 PD-1 单抗获批上市，优势明显，静待爆发

● 报告摘要

- **事件：**2019年5月31号，恒瑞发布公告称公司的PD-1单抗卡瑞利珠单抗（药品代码：SHR1210）的上市申请获得NMPA（国家药品监督管理局）的有条件批准，此次获批适应症为“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”。

- **PD-1/PD-L1单抗免疫疗法为肿瘤治疗带来重大变革，全球市场规模呈高速增长。**

卡瑞利珠单抗的获批是基于其在2线及以上治疗失败患者的II期临床研究中仍然可以取得高达85%的有效率。PD-1/PD-L1单抗免疫治疗在国外已上市5年，在此期间，除不断获批新适应症为肿瘤末线患者带来生存希望，PD-1/PD-L1单抗还成功挑战某些初治晚期患者的标准治疗而成为一线疗法，为肿瘤治疗带来重大变革。近五年全球PD-1/PD-L1单抗市场高速增长，18年全球销售达到162亿美元。

- **国内PD-1单抗市场竞争格局多维度分析：卡瑞利珠单抗优势明显**

综上所述，尽管国内PD-1单抗市场竞争激烈，但恒瑞从价格、适应症以及销售层面均具有一定优势。与进口PD-1/PD-L1单抗相比，恒瑞具有价格和渠道下沉优势；与国产PD-1单抗企业相比，恒瑞开展的一线大适应症的种类以及试验项目数多于君实和信达，尽管百济神州在大适应症布局上与恒瑞类似，但其定位在于全球市场，国内销售人员数量不及恒瑞。因此我们预计恒瑞PD-1单抗在国内激烈的竞争环境下仍然可以占据20%的市场份额。

- **卡瑞利珠单抗销售峰值预计在46亿左右。**

PD-1单抗未来进入者较多，叠加医保降价效应，我们认为国内PD-1单抗整体价格有下降趋势，预计国产PD-1单抗年治疗费用为10万元左右，进口PD-1单抗年治疗费用为20万元左右，给予恒瑞20%的市占率，预计国内PD-1单抗市场空间在340亿左右，卡瑞利珠单抗的市场空间在46亿左右。

研究部

张静含

jhzhang@cebm.com.cn

仰佳佳

jjyang@cebm.com.cn

关于莫尼塔研究：

莫尼塔研究是财新集团旗下的一家独立研究公司。

自2005年成立伊始，莫尼塔研究一直为全球大型投资机构及各类企业提供资本市场投资策略，信息数据以及产业相关的研究服务。我们的客户包括国内外大型资产管理公司，保险公司，私募基金及各类企业。

2015年莫尼塔研究加入财新集团，成为中国最具影响力的财经媒体集团+顶级智库的一员。



恒瑞 PD-1 单抗获批上市，优势明显，静待爆发

事件：2019年5月31号，恒瑞发布公告称PD-1单抗卡瑞利珠单抗（药品代码：SHR1210）的上市申请获得NMPA（国家药品监督管理局）的有条件批准，此次获批适应症为“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”。同时，卡瑞利珠单抗递交的第二个适应症——单药二线治疗晚期肝癌的上市申请也获得优先审评审批资格。

PD-1/PD-L1 单抗免疫疗法为肿瘤治疗带来重大变革，全球市场规模呈高速增长

卡瑞利珠单抗此次获批是基于一项II期临床研究，入组患者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，主要研究终点为客观有效率（ORR）。对于3L复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者，卡瑞利珠单抗仍然取得了高达84.8%的ORR，参照进口PD-1单抗的数据，O药和K药治疗晚期经典型霍奇金淋巴瘤患者的ORR分别为66.3%和69.1%。尽管三组试验为非头对头临床研究，但从数据来看，卡瑞利珠单抗在晚期经典型霍奇金淋巴瘤患者初步身上展现了不俗的疗效。此次获批也表明之前市场较为担忧的血管瘤副作用在CDE评审专家看来，并不属于重度的不良反应。

自2011年第一款免疫靶点药物依匹木单抗获批上市，全球肿瘤治疗正式进入免疫治疗时代。截至目前，国外已有6款PD-1/PD-L1单抗获批上市，尽管免疫疗法单药响应率并不高（20-40%左右），但是响应人群可以达到长期缓解状态。如2019年ASCO大会公布的K药单药治疗晚期非小细胞肺癌I期临床的5年生存率数据显示，针对初治患者，K药一线疗法五年生存率为23.2%，其中，PD-L1高表达患者（>50%）为29.6%，PD-L1中表达患者（1-49%）为15.7%。针对经治患者，K药作为二线及后线疗法，总的五年生存率为15.5%，其中，PD-L1高表达患者（大于50%）为25%，PD-L1中表达患者（1-49%）为12.6%，PD-L1低表达患者（小于1%）为3.5%。K药单药一线治疗PD-L1高表达的非小细胞肺癌患者的ORR为29%，也就意味着对PD-1疗法有响应的患者，基本可以维持长期疗效。然而传统疗法治疗晚期肺癌的5年生存率不到10%。

图 1：2019ASCO 大会公布的 K 药单药治疗晚期非小细胞肺癌 I 期临床的 5 年生存率数据

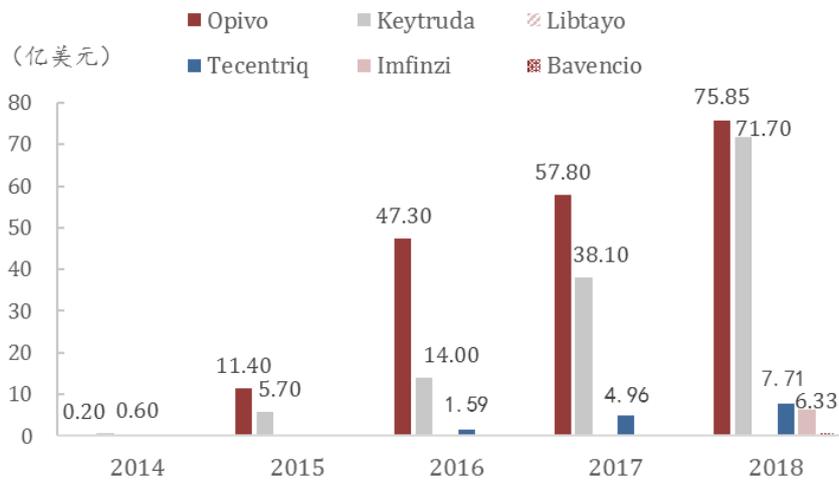
	Events (n/N)	Median OS, month (95%, CI)	60-month OS rate (%)
一线患者	75/101	22.3 (17.1-32.3)	23.2
TPS≥50%	17/27	35.4 (20.3-63.5)	29.6
TPS 1-49%	43/52	19.5 (10.7-26.3)	15.7
末线患者	375/449	10.5 (8.6-13.2)	15.5
TPS≥50%	104/138	15.4 (10.6-18.8)	25
TPS 1-49%	146/168	8.5 (6.0-12.6)	12.6
TPS<1%	83/90	8.6(5.5-10.6)	3.5

来源：2019ASCO大会，莫尼塔研究

鉴于免疫疗法为肿瘤治疗带来了突破性的进展，在PD-1/PD-L1单抗免疫靶点药近5年呈爆发式增长，18年全球总销售额达到162亿美元。2018年全球癌症年报显示全球每年癌症新发人数1810万人，PD-1/PD-L1单抗市场空间巨大，但由于目前PD-1/PD-L1单抗获批适应症多为标准疗法失败的末线患者，且上市时间较短，长期的安全性和有效性临床证据相对有限，且PD-1/PD-L1单抗价格较为高昂，因此PD-1/PD-L1单抗的渗透率仍然不高。未来随着渗透率的提高以及新适应症的增加，全球PD-1/PD-L1单抗的市场规模将进一步提升，据Frost&Sullivan的预测，到2030年PD-1/PD-L1的

全球市场规模将增加至789亿美元。

图 2：PD-1/PD-L1 单抗全球销售情况



来源：公司年报，莫尼塔研究

图 3：进口 O 药和 K 药目前在美国获批适应症情况

癌种	Opdivo		Keytruda	
	单药	联合	单药	联合
非小细胞肺癌	二线、鳞状		一线 (PD-L1>50%)	一线、鳞状
	二线、非鳞状		二线 (PD-L1>1%)	一线、非鳞状
小细胞肺癌	末线			
胃癌或胃食管结合部癌			末线 (PD-L1>10%)	
肝细胞癌	二线		索拉非尼失败	
肾细胞癌	末线	一线/联合CTLA-4		一线/联合VEGFR
黑色素瘤	末线	一线/联合CTLA-4	二线	
尿路上皮癌	末线		末线	
头颈部鳞癌	末线		末线	
经典霍奇金淋巴瘤	末线		末线	
原发性纵隔大B细胞淋巴瘤			末线	
MSI-H实体瘤	末线/限结肠直肠癌		末线	
宫颈癌			末线 (PD-L1>1%)	
Merkel细胞癌			末线	
辅助疗法	黑色素瘤			

来源：FDA药品说明书，莫尼塔研究

国内 PD-1 单抗市场竞争格局多维度分析：卡瑞利珠单抗优势明显

包括卡瑞利珠单抗在内，国内目前已有5款PD-1单抗药物获批上市，另外还有百济PD-1单抗、阿斯利康PD-L1单抗以及罗氏PD-L1单抗处于上市申请阶段。从目前获批和报产的适应症可以看出，非小细胞肺癌市场竞争较为激烈，K药和O药分别获批一线和二线适应症，阿斯利康Imfinzi的非小细胞肺癌的适应症处于上市申请阶段，另外，国内几款PD-1的肺癌适应症也均已进入III期临床。国产

PD-1目前获批适应症均为发病人数较少的小癌种，因此拓展更多新适应症成为决定市场规模的一个重要方面。

图 4：国内已上市和处于上市申报阶段的 PD-1/PD-L1 单抗情况

靶点	药物	厂家	获批适应症	报产适应症
PD-1单抗	Opdivo	BMS	2L 非小细胞肺癌	2种（暂时未知）
	Keytruda	默克	2L 黑色素瘤、1L 非小细胞肺癌（联合化疗）	2种（暂时未知）
	特瑞普利单抗	君实	2L 黑色素瘤	—
	信迪利单抗	信达	3L 霍奇金淋巴瘤	—
	卡瑞利珠单抗	恒瑞	3L 霍奇金淋巴瘤	2L 肝癌单药
	替雷利珠单抗	百济神州	—	3L 霍奇金淋巴瘤 2L 膀胱尿路上皮癌
PD-L1单抗	Imfinzi	阿斯利康	—	III期非小细胞肺癌
	Tecentriq	罗氏	—	1种（暂时未知）

来源：CDE, NMPA, 莫尼塔研究

国内目前PD-1单抗进入者较多，竞争激烈，但我们认为影响最终市场规模的因素主要有以下几个方面，分别是价格因素、适应症布局以及企业的销售能力，接下来从这三个方面来分析国内主要PD-1单抗玩家的竞争能力。

从价格角度分析，国产PD-1单抗具有明显的优势。中国患者的支付能力较差，因而价格因素是大部分患者在选择药物时考虑的首要因素之一。从目前公布的价格来看，进口PD-1单抗的年治疗费用均明显高于国产PD-1单抗，如O药和K药的年治疗费用分别是君实PD-1单抗的2.5倍和2倍。尽管新版医保目录极有可能通过谈判的方式将PD-1纳入医保，但我们认为外企PD-1单抗因需要维持其全球价格体系，医保谈判降价幅度不会很大。因此国产PD-1具有明显的价格优势。参照国产PD-1单抗定价，我们预计卡瑞利珠单抗的目前的年治疗费用在20-30万左右。

图 5：国内已上市 PD-1 单抗价格情况（患者体重按 60mg 计算）

药物	厂家	国内价格（元）		赠药政策	用法用量	赠药前年治疗费用（万元）	赠药后年治疗费用（万元）
		100mg/10ml	40mg/4ml				
Opdivo	BMS	100mg/10ml	9260	买6赠7	3mg/kg, 1次/2周	47.95	22.13
		40mg/4ml	4591				
Keytruda	默克	100mg/4ml	17918	买3赠3	2mg/kg, 1次/3周	36.55	19.35
特瑞普利单抗	君实	240mg	7200	买4赠4	3mg/kg, 1次/2周	18.7	10.08
信迪利单抗	信达	100mg	7838	买3赠2	200mg, 1次/3周	26.65	17.24

来源：公司公告、药品说明书，莫尼塔研究

从适应症布局角度分析，由于国内外临床研究证实联合用药可以显著提高有效率，因此采用PD-1单抗联合用药的策略将成为主流。另外各大药企也在积极开展将PD-1治疗从未线患者推到一线、术前新辅助和术后辅助患者的临床试验。一线适应症的获批能够极大拓展PD-1的市场，除了获批一线适应症使得可触及人群基数更大，还能明显延长PD-1单抗的用药时长（因为一线患者的免疫

状态更好)，另外，临床上对于已使用过PD-1单抗进展的患者，在后续治疗中不会再使用同一靶点的药物进行治疗。PD-1单抗在术前新辅助和术后辅助患者中开展临床试验除可触及更多人群外，临床医生在为晚期复发转移患者制定用药方案时，也更倾向于继续使用辅助和新辅助阶段使用过的PD-1单抗药物。

由此可见，布局晚期一线、辅助和新辅助适应症是提高PD-1单抗竞争力的另一重要因素。我们对恒瑞、君实、信达和百济四家国产PD-1单抗头部企业开展的临床试验进行了梳理，从国人高发的几类肿瘤，如肺癌、食管癌、胃癌、肝癌和结直肠癌来看，恒瑞和百济神州在一线适应症的布局上进度最快，覆盖面也最广。但由于百济神州是全球化战略布局，胃癌和肝癌一线适应症在国内的推进进度晚于恒瑞。信达布局的一线适应症目前仅覆盖肺癌、胃癌和肝癌，从数目上来说少于其他三家。君实形成差异化竞争，在发病人数相对较少的黑色素瘤、胆道癌和三阴性乳腺癌开展了辅助、新辅助以及一线疗法的临床试验。

进口PD-1单抗由于上市已久且布局也较为全面，尽管有些大适应症目前并未在国内开展，但国外获批适应症可以在提供相应的人种无差异数据后，使用海外数据进行申报，且PD-1属于临床急需药品，外企也可以采用先获批上市再补充安全性临床数据的方式申报上市。因此进口PD-1单抗从适应症角度分析仍是国产PD-1单抗强有力的竞争对手。

图 6：国内头部 PD-1 单抗企业术前新辅助、术后辅助以及一线适应症布局和进度情况

癌种（一线、新辅助、辅助）	恒瑞	君实	信达	百济
鼻咽癌	III 联合化疗	III 联合化疗		III 联合化疗
非小细胞肺癌（包括鳞癌和非鳞癌）	III 联合化疗	III 联合化疗 II 联合VEGFR	III 联合化疗	III 联合化疗
小细胞肺癌	III 联合化疗（PD-L1）	II 联合VEGFR		III 联合化疗
食管癌	III 联合化疗	III 联合化疗		III 联合化疗（全球）
胃癌	III 联合化疗，序贯联合阿帕		III 联合化疗	III 联合化疗（全球） I/II 联合VEGFR（中国）
结直肠癌	II 联合VEGF+化疗			
肝癌	III 联合阿帕		II/III 联合VEGF II 联合化疗	III 单药（全球）、 I/II 联合VEGFR（中国）
黑色素瘤		III 单药		
胆道癌		II 联合化疗		
三阴性乳腺癌		III 联合白紫（石药）		
尿路上皮癌				III 联合化疗
新辅助	食管鳞癌（II）	肝细胞癌（I/II）	鼻咽癌（III）	
	胃腺癌（II）	肝内胆管癌（I/II）		
辅助		粘膜黑色素瘤（II）		
		肝癌（II/II）		

来源：clinicaltrials，莫尼塔研究

PD-1单抗联合用药目前国外开展较多的主要是与化疗、靶向小分子药物以及其他免疫疗法的联合。与化疗和靶向小分子药物联用主要目的在于提高有效率，与其他免疫靶点的联合主要是应对PD-1单抗耐药的患者群体。从我们梳理的四家国产PD-1单抗头部企业的联合用药情况来看（主要梳理与靶向药和免疫药物的联用情况），在试验项目数、布局的癌种类型以及联合使用的靶点药物种类方面，恒瑞明显多于其他三家，且恒瑞联用的靶点药物均为自主研发，在临床实际操作方面更具

便捷性。百济神州联合用药的临床项目主要在国外开展，君实联用的靶点药物均与外部企业合作，信达PD-1单抗联用的靶点药物相对较多，且多为自主研发，但目前开展的临床试验项目少于恒瑞。

图 7：国内头部 PD-1 单抗企业联合用药布局情况

企业	联合药物	靶点	适应症	进度	企业	联合药物	靶点	适应症	进度
恒瑞	SHR6390	CDK4/6	结直肠癌 肝癌 NSCLC	I/II期	百济神州	Pamiparib	PARP	实体瘤	I期（全球）
	SHR7390+SHR3162	MEK+PARP	晚期实体瘤	I期		Zanubrutinib	BTK	B 细胞恶性淋巴瘤	I期（澳洲）
	SHR1702	Tim-3		I期		Sitravatinib	多激酶抑制剂	实体瘤	I期
	SHR1601	Lag-3		获批临床		BGB-A333	PD-L1	实体瘤	I/II期（国外）
	SHR2150	TLR7		获批临床		BGB-A425	Tim-3	实体瘤	I/II期（全球）
	阿帕替尼	VEGFR		1L 肝癌	III期	君实	CM082 (贝达)	VEGFR/PDGFR	2L SCLC
			软组织肉瘤	II期	1L NSCLC				II期
			2L+ NSCLC	II期	1L 黏膜黑色素瘤				II期
			2L 广泛期SCLC	II期	阿昔替尼		VEGFR	晚期肾细胞癌和黑色素瘤	I期
			IIIB-IV期非鳞NSCLC	II期	瑞格菲尼		VEGFR	晚期结直肠癌	I/II期
			1L胃癌	II期	信达	二甲双胍	AMPK	一线铂类化疗难治性晚期NSCLC	II期
			1L肝癌 or 胆管癌	II期		IBI305	VEGF单抗	一线肝癌	II/III期
			晚期骨肉瘤	II期		IBI305+化疗	VEGF单抗	晚期非鳞NSCLC	III期
			结直肠癌	II期		IBI310	CTLA-4	晚期实体瘤	I期
			阿帕替尼+氟唑帕利	VEGFR+PARP		2L+ TNBC	I期	IBI101	OX40
	法米替尼	多激酶抑制剂	晚期泌尿系统肿瘤、 妇科肿瘤	II期	吡咯替尼	VEGFR	晚期实体瘤	I/II期	
	放疗		新辅助：食管鳞癌	II期					

来源：clinicaltrials, 莫尼塔研究

从销售角度分析，PD-1单抗的销售推广覆盖肿瘤全线和全科室，恒瑞是国内抗肿瘤药龙头企业，已建立了覆盖全国的销售网络，2018年肿瘤线销售人员达到8000人左右，且自2014年阿帕替尼上市销售，公司也积累了一定的创新药销售推广经验。君实、信达、百济以及另外两家外企在国内的PD-1团队人数均为几百人的队伍规模，因此从销售人员数量配备上来说，恒瑞占据优势，另外进口K药和O药主要抓三甲医院核心市场，恒瑞在渠道下沉方面也具有相对优势。

综上所述，尽管国内PD-1单抗市场竞争激烈，但恒瑞从价格、适应症以及销售层面均具有一定优势。与进口PD-1/PD-L1单抗相比，恒瑞具有价格和渠道下沉优势；与国产PD-1单抗企业相比，恒瑞开展的一线大适应症的种类以及试验项目数多于君实和信达，尽管百济神州在大适应症布局上与恒瑞类似，但其定位在于全球市场，国内销售人员数量不及恒瑞。因此我们预计恒瑞PD-1单抗在国内激烈的竞争环境下仍然可以占据20%的市场份额。

卡瑞利珠单抗销售峰值预计在 46 亿左右

我们预计国内PD-1单抗市场总规模在340亿左右，恒瑞PD-1单抗假设可以占据20%的用药人群，其市场规模可达46亿元。主要假设如下：

- 目前PD-1获批适应症主要是末线人群，PD-1单抗全瘤种推广，因此我们使用年死亡人数作为标准疗法失败的末线人群基数；
- 尽管目前国产PD-1单抗定价有较大差异，但未来随着更多PD-1单抗获批上市，以及进入医保后降价，PD-1单抗的定价会有较大降幅，此处假设国产PD-1单抗年治疗费用均为10万，进口PD-1单抗年治疗费用均为20万；
- 国内患者的支付能力有限，因此假设PD-1单抗在末线患者的渗透率为20%；
- 我们认为未来PD-1单抗联合用药是主流趋势，根据现有联合用药数据，患者响应率有较大提升，此处给予50%的相应率；

- 鉴于恒瑞具有较强的销售能力以及卡瑞丽珠单抗较为全面的适应症布局，我们认为恒瑞PD-1单抗能够拿到20%的市场占有率。

根据上述各项假设，预计卡瑞丽珠单抗的销售峰值在46亿左右。

图 8：国内 PD-1 单抗市场以及恒瑞 PD-1 单抗市场空间测算

项目	恒瑞PD-1空间测算	进口PD-1空间	其他国产PD-1单抗空间	国内PD-1市场空间
项目	SHR-1210			
适应症	各种实体瘤			
癌症年死亡人数(万)	229.6			
人均年治疗费用(万)	10	20	10	
PD-1单抗渗透率	20%			
响应率	50%			
市场占有率	20%	30%	70%	
销售收入峰值 (亿)	45.92	137.76	160.72	344.4

来源：Cancer incidence and mortality in China, 2014，莫尼塔研究

近期报告

- 2019年04月29日 国内自身免疫性疾病用药市场亟待培育，恒瑞医药正当时
- 2019年04月17日 恒瑞医药：碳酸氢钠林格注射液首仿获批上市
- 2019年03月16日 我武生物—黄花蒿粉滴剂儿童适应症I期数据良好
- 2019年03月03日 VE涨价可期，浙江医药有望获利
- 2019年02月17日 业绩略超预期，创新和国际化确保恒瑞医药稳定增长态势
- 2019年02月15日 行业风起云涌观后海，医药零售巨头犹可待
- 2019年01月29日 恒瑞右美托咪定氯化钠输液获FDA暂时性批准
- 2019年01月07日 司太立造影剂行业景气持续，龙头企业强强联手打造产业王国——司太立深度报告
- 2018年12月04日 中美芬太尼事件点评
- 2018年11月19日 零售药店专题海外经验篇：美国和日本的连锁巨头成长之路
- 2018年11月08日 双轮驱动，蓝帆医疗转型再起航
- 2018年11月05日 恒瑞沙美特罗替卡松粉吸入剂上市申请点评
- 2018年10月30日 体检龙头地位稳固，看好长期价值——美年健康三季报点评
- 2018年10月28日 仿制药系列报告(一):美国市场环境篇
- 2018年09月29日 厚积薄发，蛰伏始迎春——科伦药业深度报告
- 2018年08月31日 医疗器械行业深度系列（一）：砥砺前行，器械行业正扬帆起航

免责声明

本研究报告中所提供的信息仅供参考。报告根据国际和行业通行的准则，以合法渠道获得这些信息，尽可能保证可靠、准确和完整，但并不保证报告所述信息的准确性和完整性。本报告不对外公开发布，只有接收客户才可以使用，且对于接收客户而言具有相关保密义务。本报告不能作为投资研究决策的依据，报告中的信息或所表达观点不构成所涉证券买卖的出价或询价，不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证，无论是否已经明示或者暗示。客户不应以本报告取代其独立判断或仅根据本报告做出决策。本报告发送给某客户是基于该客户被认为有能力独立评估投资风险、独立行使投资决策并独立承担相应风险。本公司不对因使用本报告的内容而引致的损失承担任何责任，除非法律法规有明确规定。本报告的内容、观点或建议并未考虑个别客户的特定状况，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的投资建议。本报告旨在发送给特定客户及其它专业人士，未经本公司事先书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、转载和引用，否则由此造成的一切不良后果及法律责任由私自翻版、复制、刊登、转载和引用者承担。本报告所载观点并不代表本公司，或任何其附属或联营公司的立场，且报告所载资料、意见及推测仅反映研究人员于发出本报告当日的判断，可随时更改且不予通告，本公司可能发表其他与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。

上海（总部）

地址：上海市浦东新区花园石桥路66号东亚银行大厦7楼702室。邮编：200120

北京

地址：北京市东城区东长安街1号东方广场E1座18层1803室。邮编：100738

纽约

Address: 295 Madison Avenue, 12FL New York, NY 10017 USA

业务咨询: sales.list@cebm.com.cn