



Research and
Development Center

百舸争流，PD-1 之争谁能胜出？

PD-1 抑制剂专题报告

2019 年 7 月 29 日

吴临平 医药生物行业分析师

周贤珮 医药生物行业分析师

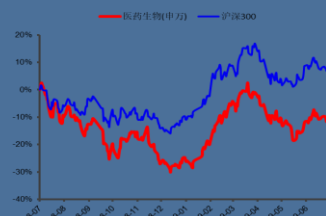
龚琴容 研究助理

证券研究报告

行业研究——专题报告

医药生物行业

医药生物行业相对沪深 300 表现



资料来源：信达证券研发中心

吴临平 行业分析师

执业编号：S1500514070004

联系电话：+86 10 8332 6738

邮箱：wulinping@cindasc.com

周贤珮 行业分析师

执业编号：S1500518020001

联系电话：+86 10 83326737

邮箱：zhouxianpei@cindasc.com

龚琴容 研究助理

联系电话：+86 10 8332 6750

邮箱：gongqinrong@cindasc.com

百舸争流，PD-1 之争谁能胜出？

PD-1 抑制剂专题报告

2019 年 7 月 29 日

本期内容提要：

- ◆ **创新药领域最大品种：PD-1/PD-L1 抑制剂。**PD-1 抑制剂由于其广谱性及安全性，是肿瘤创新药领域最大的品种之一。全球市场上，Opdivo 和 Keytruda 均于 2014 年上市，已获批十余种适应症。PD-1/PD-L1 抑制剂的全球市场销售额自 2015 年的 15 亿美元增长至 2018 年的 154 亿美元，年复合增长率为 117%。2018 年，Keytruda 营收 71.71 亿美元，增长高达 88%；Opdivo 的 67.35 亿美元，增速 36%。Keytruda 和 Opdivo 也成为全球十大畅销药。
- ◆ **国内市场巨大，4+4 格局逐步形成。**我国癌症人数持续攀升，市场空间巨大。目前国内已上市的 PD-1 单抗有 BMS 的 Opdivo、默沙东的 Keytruda、君实生物的托益、信达生物的达伯舒、恒瑞医药的艾立妥。除此以外，已经提交上市申请的还有百济神州的 BGB-A317，阿斯利康的 Imfinzi，和罗氏的 Tecentriq。如果 3 款单抗顺利上市，将形成 4+4 的格局。
- ◆ **已上市 PD-1 单抗各有优势。**进口药的优势在于 1) 海外上市数年，疗效和安全性有一定的保障，患者认可度高；2) 海外批准了众多适应症，医生可能会参考海外适应症获批和临床数据情况，超适应症用药；3) 品牌优势强。而国产药的优势在于 a) 价格相对较低；b) 本土企业销售优势强。随着人民生活水平不断提高，医疗保障制度逐渐完善，PD-1/PD-L1 单抗有望成为肿瘤最大品种，长期看好 PD-1 头部公司。恒瑞医药（600276.SH）的艾立妥由于其适应症布局、价格、销售推广等方面优势强劲，有望成为国产 PD-1 单抗最优产品。
- ◆ **风险因素：**研发进度不达预期的风险；市场竞争风险；行业监管及政策风险；严重不良反应、负面新闻等突发性事件风险。

目录

PD-1/PD-L1 抑制剂是什么.....	1
I-O 的定义及分类.....	1
PD-1/PD-L1 抑制剂的原理.....	1
海外市场情况.....	2
国内上市药品情况.....	7
4+4 格局逐步形成.....	7
风险因素.....	12

表目录

表 1: 肿瘤免疫治疗分类.....	1
表 2: 部分热门免疫检查点.....	1
表 3: FDA 批准的 PD-1 抑制剂.....	2
表 4: Opdivo 适应症获批情况.....	3
表 5: Keytruda 适应症获批情况.....	4
表 6: 2019 年 Keytruda 部分失败临床试验.....	6
表 7: 国内已上市的 PD-1 单抗 (截至 2019 年 7 月).....	7
表 8: 已提交上市申请的 PD-1/PD-L1 单抗.....	7
表 9: 部分在研 PD-1/PD-L1 抑制剂.....	7
表 10: 恒瑞医药艾立妥主要适应症布局.....	9
表 11: 君实生物拓益主要适应症布局.....	10
表 12: 信达生物达伯舒主要适应症布局.....	10
表 13: 部分上市 PD-1 单抗费用情况.....	11

图目录

图 1: PD-1 与 PD-L1 结合, T 细胞未激活, 肿瘤细胞逃过免疫攻击.....	2
图 2: 抑制剂阻断结合, T 细胞激活, 攻击肿瘤细胞.....	2
图 3: Opdivo 和 Keytruda 上市以来销售收入 (亿美元).....	5
图 4: 全球十大畅销药 (亿美元).....	5
图 5: Opdivo 和 Keytruda 季度销售额 (亿美元).....	6
图 6: 2015 年中国肿瘤发病数比例.....	8
图 7: 2015 年中国肿瘤死亡数比例.....	8

PD-1/PD-L1 抑制剂是什么

I-O 的定义及分类

肿瘤免疫疗法 (immuno-oncology, I-O) 是手术、放疗、化疗、靶向治疗以外的另一肿瘤治疗手段,旨在通过重新启动或激活免疫系统,控制或攻击肿瘤。正常情况下,免疫系统可以识别并攻击肿瘤细胞;但是肿瘤细胞为了生存和生长,通过不同的路径,使人体的免疫系统受到抑制。肿瘤免疫治疗可以恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应,控制并清除肿瘤。

表 1: 肿瘤免疫治疗分类

分类	包括
免疫检查点	PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT 等
治疗性抗体	如利妥昔单抗、曲妥珠单抗等
癌症疫苗	预防性疫苗 (宫颈癌疫苗)、治疗性疫苗 (Provenge)
细胞治疗	LAK、TIL、CIK、CTL、CAR-T、TCR-T 等
小分子抑制剂	IDO 等
免疫系统调节	细胞因子治疗 (IL-2、INF)、免疫佐剂 (卡介苗) 等

资料来源: 信达证券研发中心整理

目前免疫治疗的热门方向有免疫检查点抑制剂、细胞治疗 (如 CAR-T 疗法)、治疗性抗体 (如利妥昔单抗)、癌症疫苗 (如 Provenge) 等。其中,免疫检查点抑制剂由于适应症较广、副作用小,备受追捧。2018 年诺贝尔生理学或医学奖授予美国的詹姆斯·艾利森 (James P. Allison) 与日本的庶佑 (Tasuku Honjo),以表彰他们发现了抑制免疫负调节的癌症疗法——“免疫检查点疗法”。目前最常见的免疫检查点有 PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT 等。

表 2: 部分热门免疫检查点

免疫检查点	简介
PD-1	表达于活化的 T 细胞, B 细胞及髓系细胞
CTLA-4	表达于活化的 T 细胞表面的一种跨膜蛋白
LAG-3	在活化的 CD4+ 和 CD8+ T 细胞和一部分自然杀伤 (NK) 细胞中上调
TIM-3	主要表达在产生 IFN- γ 的 CD4+ T 辅助细胞 1 (Th1) 和 CD8+ T 细胞毒性 1 (Tc1) T 细胞上
TIGIT	在效应和调节性 CD4+ T 细胞, 滤泡辅助 CD4+ T 细胞, 效应 CD8+ T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞中高表达。

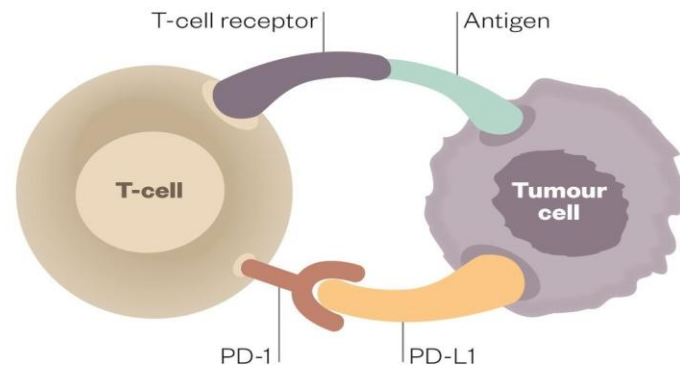
资料来源: 信达证券研发中心整理

PD-1/PD-L1 抑制剂的原理

2018 年 6 月开始,多个 PD-1 单抗在我国上市,本文将着重介绍 PD-1 和 PD-L1 抑制剂。PD-1 与 PD-L1 中 PD 指程序性细胞死亡蛋白 (Programmed cell death protein)。PD-1 在存在长期抗原刺激时表达上调,在激活的 T 细胞、B 细胞和骨髓细胞

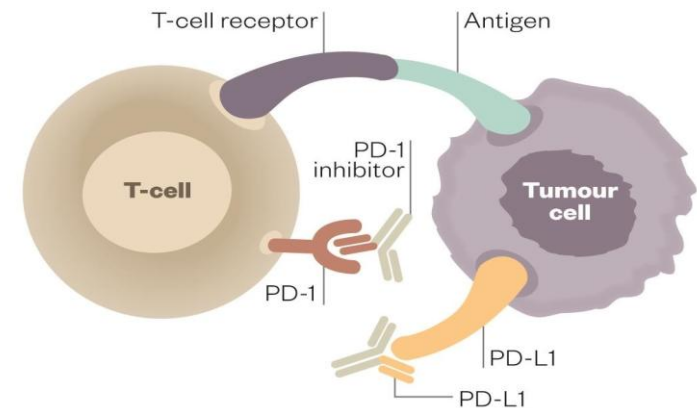
中均存在表达。PD-1 的关键配体主要包括 PD-L1 和 PD-L2，其中 PD-L1 在多种人体肿瘤细胞中存在表达，被认为与抗肿瘤免疫效应相关。PD-(L)1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂能够阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合，使 T 细胞和免疫应答发挥正常作用，抑制肿瘤生长。

图 1: PD-1 与 PD-L1 结合, T 细胞未激活, 肿瘤细胞逃过免疫攻击



资料来源: The Pharmaceutical Journal

图 2: 抑制剂阻断结合, T 细胞激活, 攻击肿瘤细胞



资料来源: The Pharmaceutical Journal

由于 PD-1/PD-L1 单抗主要通过自身免疫系统清除肿瘤，安全性良好。最常见的副作用是“流感”样的表现：发热、乏力、头晕、全身肌肉酸痛、嗜睡等，对症处理即可。大约 5%-10% 的患者，会出现严重的免疫相关的炎症反应。免疫炎症反应如免疫介导肺炎、结肠炎、肝炎、内分泌疾病、肾炎等情况中度反应可保守治疗，若出现重度或危及生命的症状则需永久停止。总体来说，副作用仍远小于传统的化疗放疗。

海外市场情况

百时美施贵宝 (BMS) 的 Opdivo (纳武单抗, 俗称“O 药”) 是全球第一款 PD-1 单抗, 于 2014 年 7 月被日本 PMDA 批准用于晚期黑色素瘤治疗; 同年 12 月被 FDA 批准用于同适应症。默沙东的 Keytruda (帕博利珠单抗, 俗称“K 药”) 是第一个 FDA 获批的 PD-1 单抗。目前 FDA 批准上市了 3 个 PD-1 单抗和 3 个 PD-L1 单抗。

表 3: FDA 批准的 PD-1 抑制剂

分类	药品名	商品名	药企	FDA 批准日期	适应症	规格	用药频率
PD-1 单抗	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	可瑞达 Keytruda	默沙东	2014/9/4	黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、	50mg	三周一

	纳武单抗 Nivolumab	欧狄沃 Opdivo	百时美施贵宝	2014/12/22	MSI-H 实体瘤、胃癌、宫颈癌、肝细胞癌、默克尔细胞癌、肾癌等 黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肾癌、经典型霍奇金淋巴瘤、鳞状细胞癌、尿路上皮癌、MSI-H 或失配修复缺陷结直肠癌、肝细胞癌等	40mg/4mL、 100mg/10mL	两周一次
	Cemiplimab-rwlc	Libtayo	赛诺菲&再生元	2018/9/28	皮肤鳞状细胞癌	350mg	三周一次
PD-L1 单抗	阿特殊单抗 Atezolizumab	Tecentriq	罗氏制药	2016/5/18	非小细胞肺癌、尿路上皮癌	1200mg/20mL	三周一次
	Avelumab	Bavencio	默克&辉瑞	2017/3/23	默克尔细胞癌、尿路上皮癌	20mg/mL	两周一次
	德瓦鲁单抗 Durvalumab	Imfinzi	阿斯利康	2017/5/1	尿路上皮癌、非小细胞肺癌	50mg/mL	两周一次

资料来源: FDA, 信达证券研发中心

PD-1/PD-L1 单抗具有广谱性，可以用于多个适应症。Keytruda 和 Opdivo 均获批用于十余种适应症，尤其是被批准用于确定有高度微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复基因缺陷（dMMR）的成人和儿童晚期或转移性实体肿瘤患者，这是 FDA 少有的批准不以肿瘤部位为参考，仅依靠生物标志物进行治疗选择的药物。Keytruda 和 Opdivo 上市较早，上市后不断扩展适应症和联合用药方案，以覆盖更多患者。

表 4: Opdivo 适应症获批情况

FDA 批准时间	单药/联用	适应症	剂量	批准参考
2014 年 12 月	单药	无法切除或转移性黑色素瘤	3mg/kg	CheckMate -037: III 期、随机，入组 370 人；ORR 32%，CR 3%，PR 28%。
2015 年 3 月	单药	鳞状非小细胞肺癌	3mg/kg	CheckMate -017&CheckMate -063: III 期、开放标签、随机、国际多中心；ORR 15%，PR15%。
2015 年 11 月	单药	BRAF V600 野生型黑色素瘤	3mg/kg	CheckMate -066: III 期、随机、双盲，入组 418 人；ORR 34%，CR 4%，PR 30%。
2015 年 11 月	单药	肾细胞癌	3mg/kg	CheckMate -025: 开放标签、随机、III 期，对照伊维莫司，中位 OS 25 个月 vs. 19.6 个月。
2016 年 1 月	联用伊匹单抗	无法切除或转移性黑色素瘤	3mg/kg	CheckMate-067: III 期、随机、双盲，入组 945 人；ORR 联用伊匹单抗 50% vs. 单药 40% vs. 伊匹单抗单药 14%。
2016 年 5 月	单药	经典型霍奇金淋巴瘤	3mg/kg	CheckMate -205&CheckMate-039: 入组 95 人，ORR 65%，CR 7%，PR 58%。
2016 年 11 月	单药	头颈部鳞状细胞癌	3mg/kg	CheckMate 141: 国际多中心、开放标签、随机，入组 361 人；对照化疗，中位 OS 7.5 月 vs 5.1 月。
2017 年 2 月	单药	尿路上皮癌	240gm	CheckMate -275: 多中心、单臂、开放标签、II 期，入组 270 人；ORR 20%，CR 3%，PR17%。
2017 年 7 月	单药	MSI-H 或 dMMR 转移性结直肠癌	240gm	CheckMate 142/CA209142: 单臂、多中心、开放标签，入组 53 人；ORR 28%，CR 2%，PR 26%。
2017 年 9 月	单药	肝细胞癌	240gm	CheckMate 040: 多中心、开放标签，入组 154 人；ORR 14.3%，CR 1.9%，PR

				12.3%。
2017年12月	单药	黑色素瘤（辅助治疗）	3mg/kg	CheckMate-238: 随机、双盲、III期, 入组 906 人; RFS 34% vs. 45.5%。
2018年4月	联用伊匹单抗	一线肾细胞癌	3mg/kg	CheckMate 214: 随机、开放标签, 入组 847 人; ORR 41.6%, CR 9.4%, PR 32.2%
2018年8月	单药	小细胞肺癌	3mg/kg	CheckMate-032: 多中心、开放标签, 入组 109 人; ORR 12%

资料来源: FDA, 信达证券研发中心

表 5: Keytruda 适应症获批情况

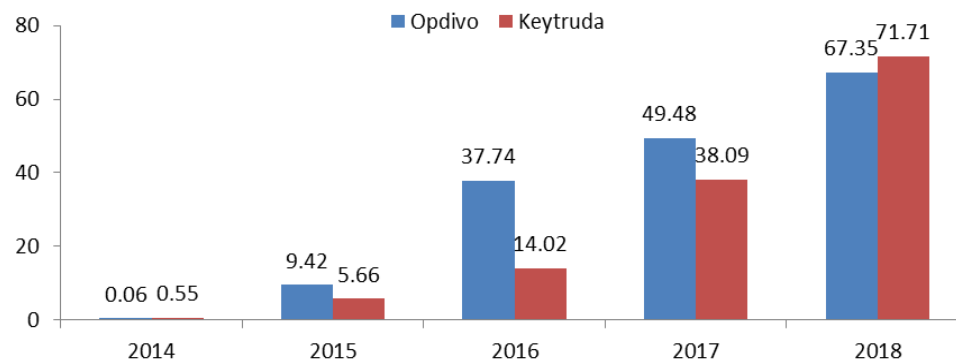
时间	单药/联用	适应症	剂量	批准参考
2014年9月	单药	黑色素瘤	2mg/kg	KEYNOTE-001: 多中心、开放标签、随机、剂量比较, 入组 89 人; ORR 24%, CR 1%, PR 23%。
2015年10月	单药	非小细胞肺癌	2mg/kg	KEYNOTE-001: 多中心、开放标签、多队列, 入组 280 人; ORR 41%, PR 41%。
2015年12月	单药	黑色素瘤（一线）	2mg/kg	KEYNOTE-006: 多中心、受控、III期, 入组 834 人; 患者按 1:1:1 比例随机分为三组, 分别接受 10 mg/kg Keytruda 每 2 周 1 次, 10 mg/kg Keytruda 每 3 周 1 次, 3 mg/kg 伊匹单抗每 3 周 1 次。Keytruda PFS 为 47.3%（两周方案）和 46.4%（三周方案）, 伊匹单抗组为 26.5%。
2016年8月	单药	头颈癌	200mg	KEYNOTE-012: 多中心、非随机、开放标签、多队列, 入组 192 人; ORR 16%, CR 5%, PR 11%。
2016年10月	单药	非小细胞肺癌（一线）	200mg	KEYNOTE-024: 随机、开放标签, 入组 305 人; ORR 45%, CR 4%, PR 41%。
2017年3月	单药	经典型霍奇金淋巴瘤	200mg	KEYNOTE-087: 多中心、非随机、开放标签, 入组 210 人; ORR 69%, CR 22%, PR 47%。
2017年5月	联用培美曲塞及卡帕	非鳞状非小细胞肺癌（一线）	2mg/kg	KEYNOTE-021: 开放标签、多中心、多队列, 入组 123 人; ORR 55%, PR 55%。
2017年5月	单药	尿路上皮癌（一线）	200mg	KEYNOTE-052: 单臂、多中心、开放式标签, 入组 370 人; ORR 29%, CR 7%, PR 22%。
2017年5月	单药	高微卫星不稳定性癌	200mg	KEYNOTE-016 等: 非受控、开放标签、多队列、多中心、单臂试验, 入组 149 人; ORR 39.6%, CR 7.4%, PR 32.2%。
2017年9月	单药	胃癌或胃食管交界癌	200mg	KEYNOTE-059: 全球多中心、非随机、开放标签、多队列, 入组 259 人; ORR 13.3%, CR 1.4%, PR 11.9%。
2018年6月	单药	宫颈癌	200mg	KEYNOTE-158: 多中心、非随机、开放标签、多队列, 入组 98 人; ORR 14.3%, CR 2.6%, PR 11.7%。
2018年6月	单药	原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤	200mg	KEYNOTE-170: 单臂、多中心、开放标签, 入组 53 人; ORR 45%, CR 11%, PR 34%。
2018年10月	联合化疗	鳞状非小细胞肺癌（一线）	200mg	KEYNOTE-407: 随机、多中心、双盲、安慰剂对照, 入组 559 人; ORR 58%, 中位 OS 15.9 个月, 中位 PFS 6.4 个月。
2018年11月	单药	肝细胞癌	200 mg	KEYNOTE-224: 单臂、开放标签、多中心, 入组 104 人; ORR 17%, CR 1%, PR 16%。
2018年12月	单药	默克尔细胞癌	2mg/kg	KEYNOTE-017: 多中心、非随机、开放标签, 入组 50 人; ORR 56%, CR 24%。
2019年4月	联用阿西替	肾细胞癌（一线）	200 mg	KEYNOTE-426: 随机、多中心、开放标签, 入组 861 人; ORR 59%, CR 6%, PR

尼				53%。
2019年6月	联用化疗	头颈部鳞状细胞癌	200 mg	KEYNOTE-048: III期, 随机、多中心、开放标签、主动对照试验, 入组 882 人; Keytruda 单药组、Keytruda 联合化疗组和标准治疗组分别分配了 301、300 和 300 例患者, Keytruda 组的总生存期显著长于标准治疗组, mOS 分别为 14.9 vs 10.7 个月。
2019年6月	单药	小细胞肺癌	200 mg	KEYNOTE-158&KEYNOTE-028: 多中心、多队列、非随机、开放标签, 共入组 131 人; ORR 19%, CR2%, PR17%。

资料来源: FDA, 默沙东官网, 信达证券研发中心

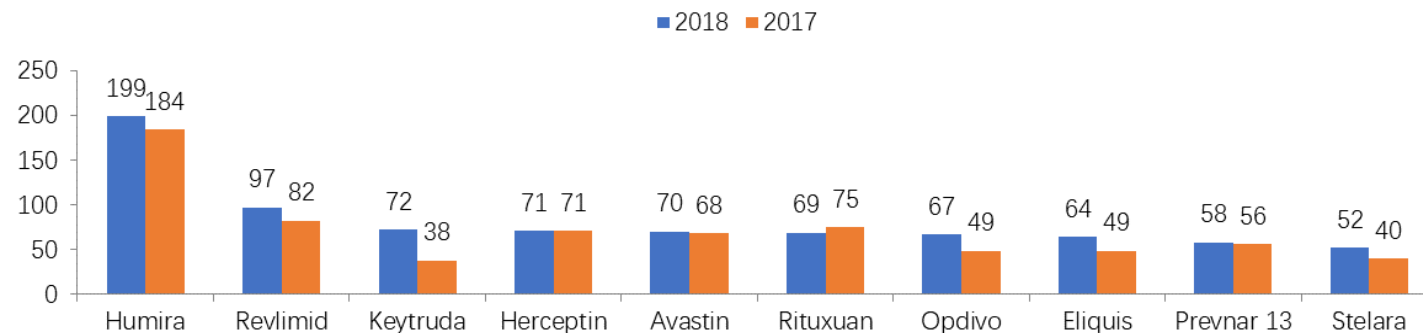
随着多个适应症和联合用药方案获批, Keytruda 和 Opdivo 的销售收入大幅增长。PD-1/PD-L1 抑制剂的全球市场销售额自 2015 年的 15 亿美元增长至 2018 年的 154 亿美元, 年复合增长率为 117%。2018 年, Keytruda 营收 71.71 亿美元, 增长高达 88%; Opdivo 的 67.35 亿美元, 增速 36%。Keytruda 和 Opdivo 也成为全球十大畅销药。

图 3: Opdivo 和 Keytruda 上市以来销售收入 (亿美元)



资料来源: BMS 年报, 默沙东年报, 信达证券研发中心

图 4: 全球十大畅销药 (亿美元)



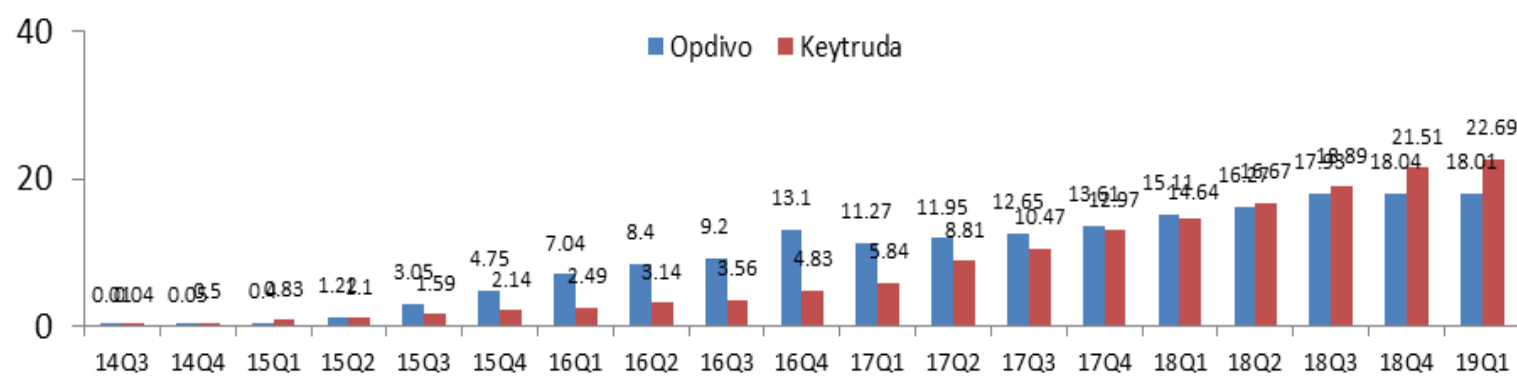
资料来源: 各公司财报, 信达证券研发中心

Opdivo 和 Keytruda 先后于 2018 年 6 月、7 月在中国批准上市，根据上海医药 18 年三季报数据，截至 18 年 9 月（上市仅 1-2 个月），Opdivo 在国内销售收入 1.9 亿元，Keytruda 销售收入 1.5 亿元。我们预计随着国内市场不断开拓，Opdivo 和 Keytruda 的销售收入将持续高增长。

此外，Opdivo 和 Keytruda 还在开拓新的适应症和联合用药。Keytruda 的临床开发包括超过 900 个临床试验，其中 600 个是联用 Keytruda 治疗癌症。Opdivo 目前进行到 III 期临床的适应症包括一线肝癌、二线食管癌、肾癌辅助治疗、胃癌或食管癌辅助治疗等。

在临床试验的过程中，也有部分研究未能达到终点。例如 2016 年 8 月，Opdivo 的 CheckMate-026 一线治疗 NSCLC 的研究失败，而同年 Keytruda 一线单药治疗 PD-L1 高表达（TPS ≥ 50%）晚期 NSCLC 的 Keynote024 试验成功，疗效明显优于化疗，且不良反应较轻。一定程度上扭转了 Opdivo 第一名的位置，从 2017 年 Q1 起，Keytruda 和 Opdivo 的差距不断缩小，2018 年 Q2 开始 Keytruda 销售额就超越了 Opdivo。

图 5: Opdivo 和 Keytruda 季度销售额 (亿美元)



资料来源: BMS 季报, 默沙东季报, 信达证券研发中心

目前 Keytruda 和 Opdivo 的临床研究还在不断推进，持续有临床试验成功或失败，对国外国内的临床试验有一定的借鉴意义。

表 6: 2019 年 Keytruda 部分失败临床试验

时间	编号	适应症	临床阶段	实验结果
2019 年 2 月 19 日	Keynote 240	肝癌	III 期	OS 和 PFS 结果表现出改善，但未达到统计学显著差异
2019 年 4 月 25 日	Keynote 062	胃癌一线	III 期	与化疗组相比，K 药联合化疗组的 OS 和 PFS 并没有优于化疗组。
2019 年 5 月 20 日	Keynote 119	三阴性乳腺癌	III 期	未能达到主要终点 OS。

资料来源: FDA, 信达证券研发中心整理

国内上市药品情况

4+4 格局逐步形成

目前，国内已有 5 款 PD-1 单抗上市，分别是进口药 Opdivo (BMS)、Keytruda (默沙东)，和国产新药拓益 (君实生物)、达伯舒 (信达生物)、艾立妥 (恒瑞医药)。目前国内获批的适应症较少，主要是非小细胞肺癌、黑色素瘤和霍奇金淋巴瘤。

表 7: 国内已上市的 PD-1 单抗 (截至 2019 年 7 月)

药品名	商品名	药企	上市批准日期	适应症	价格 (元)
纳武单抗	欧狄沃 Opdivo	百时美施贵宝	2018/6/15	非小细胞肺癌	9250 (规格: 10ml:100mg)
帕博利珠单抗	可瑞达 Keytruda	默沙东制药	2018/7/20	黑色素瘤、非小细胞肺癌	17918 (规格: 4ml:100mg)
特瑞普利单抗	拓益	君实生物	2018/12/17	黑色素瘤	7200 (规格: 6ml:240mg)
信迪利单抗	达伯舒	信达生物	2018/12/24	经典性霍奇金淋巴瘤	7838 (规格: 10ml:100mg)
卡瑞利珠单抗	艾立妥	恒瑞医药	2019/5/29	经典性霍奇金淋巴瘤	19800 (规格: 200mg)

资料来源: Insight, 信达证券研发中心。

除此以外，已经提交上市申请的还有百济神州的 BGB-A317，阿斯利康的 Imfinzi，和罗氏的 Tecentriq。

表 8: 已提交上市申请的 PD-1/PD-L1 单抗

靶点	商品名	公司	报产适应症
PD-1	BGB-A317	百济神州	经典性霍奇金淋巴瘤
PD-L1	Imfinzi	阿斯利康	非小细胞肺癌
PD-L1	Tecentriq	罗氏制药	-

资料来源: Insight, 信达证券研发中心。

如果目前已经提交上市申请的 3 款单抗顺利上市，将形成 4+4 的格局。分别是 4 个进口药 Opdivo (BMS)、Keytruda (默克)、Imfinzi (阿斯利康)、Tecentriq (罗氏)，和 4 个国产新药拓益 (君实生物)、达伯舒 (信达生物)、艾立妥 (恒瑞医药)、BGB-A317 (百济神州)。

目前国内还在临床阶段的产品较多，产品临床数据优异、销售渠道较广的药企将获得一定的市场，但失去了先发优势，将面临较大的竞争压力。

表 9: 部分在研 PD-1/PD-L1 抑制剂

靶点	编号	公司	研发阶段
PD-1	AK-105	康方天成	III 期
PD-1	HLX-10	复宏汉霖	III 期
PD-1	GLS-010	哈尔滨誉衡	II 期

PD-1	GB226	嘉和生物	II 期
PD-1	CS-1003	基石药业	I 期
PD-L1	KN-035	康宁杰瑞	III 期
PD-L1	CS-1001	基石药业	III 期
PD-L1	SHR-1316	恒瑞医药	III 期
PD-L1	TQB2450	正大天晴	III 期
PD-L1	KL-A167	科伦集团	II 期
PD-L1	ZKAB001	兆科药业	I 期
PD-L1	JS003	君实生物	IND 获批

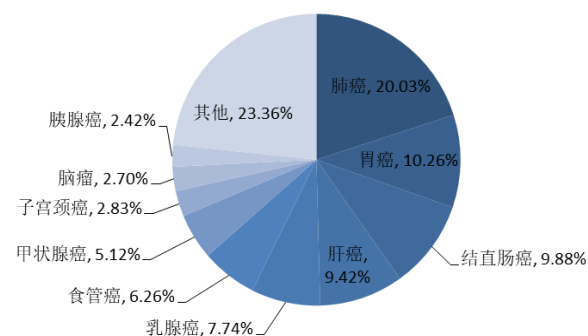
资料来源: CDE, 信达证券研发中心整理

适应症布局:

由于我国人口老龄化、环境污染等因素影响,我国疾病谱系正从传染性疾病转为慢性疾病,其中肿瘤患者日益高发。根据国家癌症中心数据,全国 2015 年新发恶性肿瘤病例约 392.9 万例。近 10 多年来,恶性肿瘤发病率每年保持约 3.9% 的增幅,死亡率每年保持 2.5% 的增幅。随着我国人口老龄化逐渐加剧、工业化和城镇化进程加快、与不健康生活方式、空气污染等因素的累加,恶性肿瘤患病人数将不断提高。

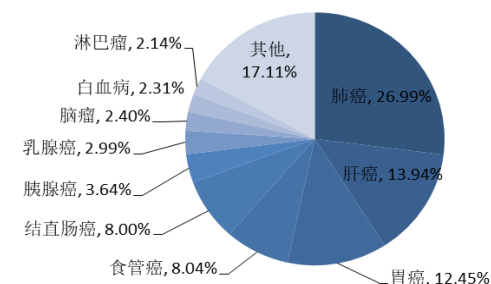
我国除了肺癌以外,胃癌、结直肠癌、肝癌、食管癌均是高发病率、高死亡率的病种,对治疗方案需求大,也是药企主要的研发重心。除了获批适应症,各药企均在布局多适应症。

图 6: 2015 年中国肿瘤发病数比例



资料来源: 国家癌症中心, 信达证券研发中心

图 7: 2015 年中国肿瘤死亡数比例



资料来源: 国家癌症中心, 信达证券研发中心

表 10: 恒瑞医药艾立妥主要适应症布局

适应症	单药/联合用药	研发阶段	地区
晚期肝细胞癌	联合 FOLFOX4	III 期	中国
复发转移三阴乳腺癌	联合 APTN 及氟唑帕利	I 期	中国
IV 期 KRAS 突变非鳞非小细胞肺癌	联合阿帕替尼	II 期	中国
胃癌或胃食管交界处癌	单药	III 期	中国
晚期肝细胞癌	联合阿帕替尼	III 期	国际多中心试验
晚期泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤	联合苹果酸法米替尼	II 期	中国
软组织肉瘤	联合甲磺酸阿帕替尼	II 期	中国
复发或转移性鼻咽癌	联合化疗	III 期	中国
晚期食管癌	联合化疗	III 期	中国
非小细胞肺癌	联合 BP102	II 期	中国
IV 期鳞状非小细胞肺癌	单药	III 期	中国
转移性结肠癌	联合贝伐单抗和 XELOX	II 期	中国
晚期肝细胞癌	联合 FOLFOX4	III 期	中国
经二线及以上化疗失败的复发或转移的鼻咽癌患者	单药	II 期	中国
胃癌或胃食管交界处癌	单药	II 期	中国
肝细胞癌	联合阿帕替尼	II 期	中国
小细胞肺癌	联合艾坦	II 期	中国
晚期肝细胞癌	单药	III 期	中国
复发或难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）	单药	II 期	中国
肝细胞肝癌	联合放疗	其它	中国
局部晚期食管鳞癌	联合放疗	其它	中国
晚期胃癌和肝细胞癌	联合阿帕替尼	其它	中国
复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	单药	II 期	中国
晚期食管癌	单药	III 期	中国
非小细胞肺癌	联合化疗	III 期	中国
复发或转移性鼻咽癌	单药	I 期	中国
非小细胞肺癌	单药	II 期	中国
晚期肝癌	联合阿帕替尼	II 期	中国
晚期非小细胞肺癌	联合阿帕替尼	II 期	中国
晚期肝细胞癌	单药	II/III	中国
黑色素瘤	单药	I 期	中国

资料来源: Insight, 恒瑞医药公告, 信达证券研发中心

表 11: 君实生物拓益主要适应症布局

适应症	单药/联合用药	研发阶段	地区
黑色素瘤（二线）	单药	上市	中国
黑色素瘤（一线）	单药	III 期	中国
非小细胞肺癌	联合化疗	III 期	中国
三阴性乳腺癌（TNBC）	联合白蛋白紫杉醇	III 期	中国
肝细胞癌（辅助治疗）	单药	III 期	中国
食管鳞癌	联合化疗	III 期	中国
鼻咽癌	联合化疗	III 期	国际多中心
鼻咽癌	单药	II 期	中国
胃癌	单药	II 期	中国
尿路上皮癌	单药	II 期	中国
肝细胞癌（新辅助治疗）	单药	I 期	中国
淋巴瘤	单药	I 期	中国
三阴性乳腺癌	单药	I 期	中国

资料来源: Insight, 君实生物公告, 信达证券研发中心

表 12: 信达生物达伯舒主要适应症布局

适应症	单药/联合用药	研发阶段	地区
非鳞状非小细胞肺癌	联合化疗	III 期	中国
鳞状非小细胞肺癌	单药	III 期	中国
非鳞状非小细胞肺癌	单药	III 期	中国
肝细胞癌	联合 IBI305	II/III 期	中国
食管癌	联合 TP 方案	III 期	中国
胃及胃食管交界腺癌	联合 XELOX	III 期	中国

资料来源: Insight, 信达生物公告, 信达证券研发中心

从适应症布局来看, 恒瑞布局的适应症覆盖和联合用药方案较广。进口 PD-1 单抗由于上市已久且布局较为全面, 尽管有些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进行申报。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。

市场定价:

我国患者支付能力总体相对较弱, 价格是重要的参考因素。单抗由于经生物工程方法制备, 成本较高, 用药费用远高于放疗、

化疗、小分子靶向药。Opdivo 和 Keytruda 为了打开中国市场，在国内的价格几乎是全球最低水平。Opdivo（100mg）在美国的价格约 2600 美元（约合 17850 人民币），在日本的价格为 278,000 日元（约合人民币 17680 元），在国内仅 9250 元。Keytruda（100mg）的价格为 17918 元，也几乎为美国价格的一半。

尽管进口药价格已经几乎全球最低，但国产药的价格仅为进口药的一半。目前，君实生物的拓益的价格最低，为 7200 元/240mg（支），年费用 18.72 万元，低收入患者若符合赠药条件，年费用仅 10.08 万元，与进口药相比，价格优势强。恒瑞医药的艾立妥虽然单价较高，但如果符合赠药条件，配合赠药方案，年费用仅 11.88 万元。

表 13：部分上市 PD-1 单抗费用情况

商品名	药企	价格（元）	用药频次及剂量	赠药前年费用（万元）	赠药方案	赠药后年费用（万元）
欧狄沃 Opdivo	百时美施贵宝	9260（规格：10ml:100mg） 4591（规格：4ml: 40mg）	两周一次；每次以 200mg 计算，一年 52 支	48.15	买 6 赠 7（低收入）	22.22
可瑞达 Keytruda	默沙东制药	17918（规格：4ml:100mg）	三周一次；每次以 200mg 计算，一年 34 支	60.92	买 3 赠 3（低收入）	32.25
拓益	君实生物	7200（规格：6ml:240mg）	两周一次；一年 26 支	18.72	买 4 赠 4（低收入）	10.08
达伯舒	信达生物	7838（规格：10ml:100mg）	三周一次；一年 34 支	26.65	买 3 赠 2	17.24
艾立妥	恒瑞医药	19800（规格：200mg）	两周一次；一年 26 支	51.48	买 2 赠 2，再买 4 赠至一年（不超过 18 支）	11.88

资料来源：Insight，信达证券研发中心整理 备注：Opdivo 和 Keytruda 部分适应症以体重定剂量，表格中统一使用了 200mg 剂量，若体重较低，年费用减少

销售方面：

从销售推广来看，跨国药企和恒瑞医药优势较强，一方面是品牌优势强，医生和患者的认可度较高，另一方面是对肿瘤科室覆盖更全面，创新药推广经验丰富。其中，恒瑞医药销售人员达到 12,000 余人，肿瘤线约 8,000 人，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。从销售人员数量上来说，恒瑞占据优势。

小结：

目前已经上市的这几款 PD-1 单抗各有优势。进口药的优势在于 1) 海外上市数年，疗效和安全性有一定的保障，患者认可度高；2) 海外批准了众多适应症，医生可能会参考海外适应症获批和临床数据情况，超适应症用药；3) 品牌优势强。而国产药的优势在于 1) 价格相对较低；2) 本土企业销售优势强。随着人民生活水平不断提高，医疗保障制度逐渐完善，PD-1/PD-L1 单抗有望成为肿瘤最大品种，长期看好 PD-1 头部公司。恒瑞医药（600276.SH）的艾立妥由于其适应症布局、价格、销售推

广等方面优势强劲，有望成为国产 PD-1 单抗最优品种。

风险因素

研发进度不达预期的风险；市场竞争风险；行业监管及政策风险；严重不良反应、负面新闻等突发性事件风险。

医药生物研究小组简介

吴临平，南京大学制药学士，生化硕士，2012 年加入信达证券研究开发中心。

周贤珮，美国伊利诺伊理工学院金融学硕士，2015 年加入信达证券研究开发中心，曾从事农林牧渔、轻工制造行业研究。

龚琴蓉，北京师范大学物理学学士，北京大学理论物理专业博士，2017 年加入信达证券研究开发中心。

机构销售联系人

区域	姓名	办公电话	手机	邮箱
华北	袁 泉	010-83252068	13671072405	yuanq@cindasc.com
华北	张 华	010-83252088	13691304086	zhanghuac@cindasc.com
华北	巩婷婷	010-83252069	13811821399	gongtingting@cindasc.com
华东	王莉本	021-61678580	18121125183	wangliben@cindasc.com
华东	文襄琳	021-61678586	13681810356	wenxianglin@cindasc.com
华东	洪 辰	021-61678568	13818525553	hongchen@cindasc.com
华南	袁 泉	010-83252068	13671072405	yuanq@cindasc.com
国际	唐 蕾	010-83252046	18610350427	tanglei@cindasc.com

分析师声明

负责本报告全部或部分内容的每一位分析师在此申明，本人具有证券投资咨询执业资格，并在中国证券业协会注册登记为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告；本报告所表述的所有观点准确反映了分析师本人的研究观点；本人薪酬的任何组成部分不曾与，不与，也将不会与本报告中的具体分析意见或观点直接或间接相关。

免责声明

信达证券股份有限公司(以下简称“信达证券”)具有中国证监会批复的证券投资咨询业务资格。本报告由信达证券制作并发布。

本报告是针对与信达证券签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。信达证券不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。客户应当认识到有关本报告的电话、短信、邮件提示仅为研究观点的简要沟通，对本报告的参考使用须以本报告的完整版本为准。

本报告是基于信达证券认为可靠的已公开信息编制，但信达证券不保证所载信息的准确性和完整性。本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告最初出具日的观点和判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会出现不同程度的波动，涉及证券或投资标的的历史表现不应作为日后表现的保证。在不同时期，或因使用不同假设和标准，采用不同观点和分析方法，致使信达证券发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告，对此信达证券可不发出特别通知。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，也没有考虑到客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测仅供参考，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人做出邀请。

在法律允许的情况下，信达证券或其关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能会为这些公司正在提供或争取提供投资银行业务服务。

本报告版权仅为信达证券所有。未经信达证券书面同意，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发布、转发或引用本报告的任何部分。若信达证券以外的机构向其客户发放本报告，则由该机构独自为此发送行为负责，信达证券对此等行为不承担任何责任。本报告同时不构成信达证券向发送本报告的机构之客户提供的投资建议。

如未经信达证券授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。信达证券将保留随时追究其法律责任的权利。

评级说明

投资建议的比较标准	股票投资评级	行业投资评级
本报告采用的基准指数：沪深 300 指数（以下简称基准）； 时间段：报告发布之日起 6 个月内。	买入： 股价相对强于基准 20% 以上；	看好： 行业指数超越基准；
	增持： 股价相对强于基准 5% ~ 20%；	中性： 行业指数与基准基本持平；
	持有： 股价相对基准波动在±5% 之间；	看淡： 行业指数弱于基准。
	卖出： 股价相对弱于基准 5% 以下。	

风险提示

证券市场是一个风险无时不在的市场。投资者在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。建议投资者应当充分深入地理解证券市场蕴含的各项风险并谨慎行事。

本报告中所述证券不一定能在所有的国家和地区向所有类型的投资者销售，投资者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、税收等方面咨询专业顾问的意见。在任何情况下，信达证券不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者需自行承担风险。