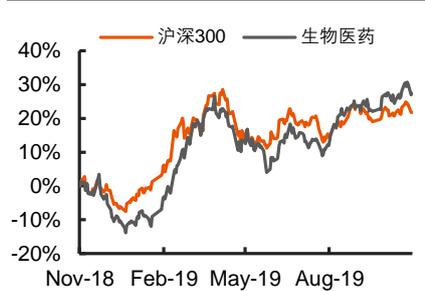


生物医药行业专题报告

国内 PD-1 单抗商业化开局，第一梯队铸就护城河

强于大市（维持）

行情走势图



相关研究报告

《行业周报*生物医药*遵循政策选股，关注政策利好、创新药和医疗服务标的》 2019-11-10

《行业周报*生物医药*关注估值处于历史低位的药品流通行业》 2019-11-04

《药品流通行业全景图》 2019-10-31

《行业动态跟踪报告*生物医药*疫苗批签发跟踪：流感疫苗集中上市》

2019-10-31

《行业周报*生物医药*三季报进入密集披露时期，保持持续关注》 2019-10-28

证券分析师

魏巍 投资咨询资格编号
S1060514110001
021-20632019
WEIWEI093@PINGAN.COM.CN

叶寅 投资咨询资格编号
S1060514100001
021-22662299
YEYIN757@PINGAN.COM.CN

请通过合法途径获取本公司研究报告，如经由未经许可的渠道获得研究报告，请慎重使用并注意阅读研究报告尾页的声明内容。

■ **国内 PD-1/PD-L1 单抗从研发进入商业化，将成为创新药的标杆。**①**申报驶入快车道。**NMPA 先后批准上市了 5 款 PD-1 单抗，其中 2 款为进口（纳武利尤单抗（Opdivo，BMS）、帕博利珠单抗（Keytruda，默沙东）），3 款为国产（特瑞普利单抗（君实生物）、信迪利单抗（信达生物）、卡瑞利珠单抗（恒瑞医药））；另外 3 款 PD-1/PD-L1 单抗（替雷利珠单抗（百济神州）、度伐鲁单抗（Imfinzi，阿斯利康）、阿替利珠单抗（Tecentriq，罗氏））也已提交上市申请。②**上市销售业绩喜人。**截止 2018 年 9 月 30 日，Opdivo 和 Keytruda 在国内市场的分销售收入分别为 1.9 亿元（销售逾 2 个月）和 1.5 亿元（销售逾 1 个月）；2019 年上半年特瑞普利单抗销售额约 3.08 亿元（销售逾 4 个月）；信迪利单抗 2019 年上半年的销售额为 3.316 亿元（销售近 4 个月）；卡瑞利珠单抗 2019 年第三季度的销售额预计约为 3 亿元（销售逾 2 个月）。

■ **海外市场经验：先发优势、大适应症、联合用药。**①**已形成竞争梯队。**已上市 3 个 PD-1 单抗和 3 个 PD-L1 单抗，2018 年全球市场的总销售额已超过 150 亿美元，其中最早于 2014 年上市的 Keytruda 和 Opdivo 分别为 71.71 亿美元和 67.35 亿美元，已经成为全球前十大畅销药物，具有压倒性的优势。②**先发优势是核心驱动力，与多适应症特点相辅相成。**Keytruda 和 Opdivo 分别获批了 13 个适应症（9 个一线治疗）和 9 个适应症（2 个一线治疗），始终占据 90% 以上的销售额占比。③**大适应症是核心加速器。**2016 年 Keytruda 相继成功拿下一线治疗 PD-L1 高表达、鳞状和非鳞状非小细胞肺癌的适应症，2018 年反超 Opdivo，其中肺癌的销售额贡献率在 50-60% 之间，成为全球最畅销的 PD-1 单抗。④**联合用药也是护城河。**罗氏凭借旗下丰富的肿瘤单抗药物，Tecentiq 的联合用药方案率先拿下了一线治疗小细胞肺癌和三阴性乳腺癌两大适应症，有望后来居上。⑤**并未采用低价竞争。**已上市 6 款 PD-1/PD-L1 单抗的年均治疗费用相差不大，在 15-18 万美元之间，主要由于商业保险覆盖率高。

■ **国内市场展望：研发三大经验+市场推广+生产工艺。**①**第一梯队先发优势已显现，形成“4+4”格局。**BMS、默沙东、阿斯利康和罗氏四家外企携手君实生物、信达生物、恒瑞医药和百济神州四家本土企业成为国内 PD-1/PD-L1 单抗市场的头部企业。②**大适应症是头部企业竞争焦点。**肺癌适应症（占近 20%）是继先发优势后的第二大里程碑，肝癌适应症中恒瑞医药进度最快，已纳入优先审评。③**联合用药：大药企侧重挖掘自身产品线，生物科技公司积极寻求外部合作。**头部企业联合用药中后期临床布局已占 50% 以上。④**定价弹性和纳入医保：国产 PD-1 单抗可及性更高。**赠药援助后，特瑞普利单抗和卡瑞利珠单抗的年费用能降低至 10 万元左右。赠药援助计划给予定价灵活性，还对未来医保降价具有一定的抗压能力。⑤**市场销售：专业的商业化队伍是关键。**恒瑞医药的销售团队逾 1.2

万人，其中肿瘤管线销售人员逾 6000 人，已覆盖数千家医院；而君实生物、信达生物和百济神州 3 家正处于市场开拓阶段，商业团队分别约 300-600 人。⑥**生产工艺：质量和成本是核心竞争力。**4 家本土头部企业未来产能计划均达 20000L-30000L，通过开发高表达量细胞株/自主研发细胞培养基，提高生产效率/降低生产成本。

- **投资建议。**国内 PD-1/PD-L1 单抗从研发进入商业化，上市销售业绩喜人，将成为创新药的标杆；借鉴海外市场先发优势、大适应症、联合用药研发三大经验，展望国内市场已形成的“4+4”格局，未来通过组建专业的商业化队伍，制定弹性定价和快速纳入医保，确保产能释放和生产工艺，将进一步巩固第一梯队的护城河。建议关注君实生物、信达生物、恒瑞医药和百济神州。
- **风险提示：**①新药研发进展低于预期。可能存在临床试验进展不达预期，包括不达预设临床试验目标、出现预期外不良反应的风险。②政策落地进度低于预期。新药注册的审评力度和审批速度存在不确定性。③产业化和商业化进展低于预期。存在市场开拓与学术推广未能有效获得医生及其患者认可的不确定性。

股票名称	股票代码	股票价格		EPS			P/E				评级
		2019-11-13	2018A	2019E	2020E	2021E	2018A	2019E	2020E	2021E	
恒瑞医药*	600276	91.39	0.92	1.19	1.54	1.94	99.42	76.59	59.43	47.10	未评级

注：*为 wind 一致预期

正文目录

一、国内 PD-1/PD-L1 单抗商业化开局喜人	5
1.1 国内 PD-1/PD-L1 单抗从研发进入商业化.....	5
1.2 国内 PD-1/PD-L1 单抗上市后业绩喜人	6
二、海外市场经验：先发优势、大适应症、联合用药	7
2.1 海外市场 PD-1/PD-L1 单抗已形成竞争梯队	7
2.2 先发优势是 PD-1/PD-L1 单抗商业化的核心驱动力	8
2.3 大适应症是 PD-1/PD-L1 单抗商业化的核心加速器	11
2.4 联合用药将成为 PD-1/PD-L1 单抗商业化的护城河	13
2.5 海外市场 PD-1/PD-L1 单抗商业化并未采用低价竞争	14
三、国内市场展望：研发三大经验+市场推广+生产工艺	15
3.1 国内 PD-1/PD-L1 单抗第一梯队的先发优势已经显现，形成“4+4”格局.....	15
3.2 大适应症将是头部企业竞争的焦点	16
3.3 联合用药：大药企侧重挖掘自身产品线，生物科技公司积极寻求外部合作	22
3.4 定价弹性和纳入医保：国产 PD-1 单抗可及性更高	25
3.5 市场销售：专业的商业化队伍是关键	27
3.6 生产工艺：质量和成本是核心竞争力	27
四、投资建议	29
五、风险提示	29

图表目录

图表 1	国内 PD-1/PD-L1 单抗的新药申报情况	5
图表 2	国内 PD-1/PD-L1 单抗上市后的销售情况	6
图表 3	全球获批上市的 PD-1/PD-L1 单抗	7
图表 4	PD-1/PD-L1 单抗上市后的全球销售情况 (亿美元)	8
图表 5	PD-1/PD-L1 单抗上市后的销售额比例分布	8
图表 6	FDA 批准的 PD-1/PD-L1 单抗的适应症	9
图表 7	Keytruda 和 Opdivo 上市后销售额对比 (亿美元)	11
图表 8	美国常见新发癌症类型	11
图表 9	美国市场针对大适应症的 PD-1/PD-L1 单抗获批时间	13
图表 10	FDA 近年批准的 PD-1/PD-L1 单抗组合疗法	13
图表 11	FDA 批准的 PD-1/PD-L1 单抗的联合用药适应症	14
图表 12	美国市场 PD-1/PD-L1 单抗的年治疗费用	14
图表 13	国内 PD-1/PD-L1 单抗市场竞争格局	15
图表 14	中国常见新发癌症类型	17
图表 15	国内头部企业 PD-1/PD-L1 单抗的主要后期临床试验进展 (加粗为肺癌适应症)	17
图表 16	PD-1 单抗对肝癌的疗效对比	22
图表 17	国内头部企业 PD-1/PD-L1 单抗联合用药在主要后期临床试验中的占比	23
图表 18	国内头部企业 PD-1/PD-L1 单抗的联合用药组合	24
图表 19	国内 PD-1 单抗的价格体系	26
图表 20	国内 PD-1/PD-L1 单抗头部企业的商业团队和目标覆盖医院	27
图表 21	国内 PD-1/PD-L1 单抗头部企业的大分子生物药产能	28
图表 22	大分子生物药物的生产流程	29

一、国内 PD-1/PD-L1 单抗商业化开局喜人

自我们发布《PD-1/PD-L1 元年，领先公司：抢先上市+联合用药》以来，国内 PD-1/PD-L1 单抗申报驶入快车道。我们借鉴海外 PD-1/PD-L1 单抗市场 5 年的商业化历程，对国内 PD-1/PD-L1 单抗的未来商业化之路进行分析。

1.1 国内 PD-1/PD-L1 单抗从研发进入商业化

国内 PD-1/PD-L1 单抗市场已经从药物研发阶段进入药物商业化阶段。2018 年 6 月 15 日，纳武利尤单抗（Opdivo，BMS）获得 NMPA 批准上市，成为国内首个获批上市的 PD-1 单抗。在随后短短的 1 年时间内，NMPA 先后批准上市了 5 款 PD-1 单抗，其中 2 款为进口（纳武利尤单抗（Opdivo，BMS）、帕博利珠单抗（Keytruda，默沙东）），3 款为国产（特瑞普利单抗（拓益，君实生物）、信迪利单抗（达伯舒，信达生物）、卡瑞利珠单抗（艾立妥，恒瑞医药））。截止目前，另外 3 款 PD-1/PD-L1 单抗（替雷利珠单抗（百济神州）、度伐鲁单抗（Imfinzi，阿斯利康）、阿替利珠单抗（Tecentriq，罗氏））也已经向 NMPA 提交了上市申请。

图表1 国内 PD-1/PD-L1 单抗的新药申报情况

公司	通用名	商品名	靶点	CDE 受理号	承办日期	状态	批准日期	适应症
百时美施贵宝 (BMS)	纳武利尤单抗	欧狄沃 (Opdivo)	PD-1	JXSS1700015/16	2017/11/1	已批准	2018/6/15	非 EGFR/ALK 突变的 NSCLC (2 线)
				JXSS900001/02	2019/2/11	在审评审批		
默沙东	帕博利珠单抗	可瑞达 (Keytruda)	PD-1	JXSS1800002	2018/2/11	已批准	2018/7/20	黑色素瘤 (2 线)
				JXSS1800018	2018/9/18	已批准	2019/3/28	非 EGFR/ALK 突变的非鳞状 NSCLC (1 线联合培美曲塞和顺铂/卡铂)
				JXSS1800025	2018/10/22	在审评审批		鳞状 NSCLC (1 线联合卡铂和紫杉醇)
				JXSS1800048	2018/11/12	在审评审批		PD-L1 阳性的 NSCLC (1 线)
君实生物	特瑞普利单抗	拓益	PD-1	CXSS1800006	2018/3/20	已批准	2018/12/17	黑色素瘤 (2 线)
信达生物	信迪利单抗	达伯舒	PD-1	CXSS1800008	2018/4/19	已批准	2018/12/24	复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤 (3 线)
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗	艾立妥	PD-1	CXSS1800009	2018/4/23	已批准	2019/5/29	复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤 (3 线)
				CXSS1900023	2019/5/16	在审评审批		肝细胞癌 (2 线)
百济神州	替雷利珠单抗		PD-1	CXSS1800019	2018/9/6	在审评审批		复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤

公司	通用名	商品名	靶点	CDE 受理号	承办日期	状态	批准日期	适应症
				CXSS1900025	2019/5/31	在审评审批		尿路上皮癌 (2 线)
阿斯利康	度伐鲁单抗	Imfinzi	PD-L1	JXSS1800040/41	2018/12/26	在审评审批		III 期 NSCLC
罗氏	阿替利珠单抗	Tecentriq	PD-L1	JXSS1900004	2019/2/25	在审评审批		NSCLC (2 线)

资料来源: CDE, 公司公告, 平安证券研究所

1.2 国内 PD-1/PD-L1 单抗上市后业绩喜人

随着 PD-1/PD-L1 单抗在国内的陆续上市,销售业绩是检验这类创新药物在国内市场前景的试金石。

- 根据纳武利尤单抗 (Opdivo, BMS) 和帕博利珠单抗 (Keytruda, 默沙东) 在国内的总代理商上海医药发布的报告,截止 2018 年 9 月 30 日,Opdivo 和 Keytruda 在国内市场的分销收入分别为 1.9 亿元 (销售逾 2 个月) 和 1.5 亿元 (销售逾 1 个月);
- 2019 年上半年特瑞普利单抗 (拓益, 君实生物) 销售额约 3.08 亿元 (销售逾 4 个月), 远超预期 (公司预期 2019 年特瑞普利单抗的销售额为 4-4.5 亿元);
- 信迪利单抗 (达伯舒, 信达生物) 2019 年上半年的销售额为 3.316 亿元 (销售近 4 个月);
- 卡瑞利珠单抗 (艾立妥, 恒瑞医药) 2019 年三季度的销售额预计约为 3 亿元 (销售逾 2 个月)。

基于 PD-1/PD-L1 单抗在国内市场销售的良好开局,我们认为随着更多同类产品的上市和更多适应症的获批,PD-1/PD-L1 单抗将成为国内创新药市场的标杆。

图表2 国内 PD-1/PD-L1 单抗上市后的销售情况

通用名	商品名	公司	批准时间	销售情况
纳武利尤单抗	欧狄沃 (Opdivo)	BMS	2018/6/15	1.9 亿元 (截止 2018/9/30, 销售逾 2 个月)
帕博利珠单抗	可瑞达 (Keytruda)	默沙东	2018/7/20	1.5 亿元 (截止 2018/9/30, 销售逾 1 个月)
特瑞普利单抗	拓益	君实生物	2018/12/17	约 3.08 亿元 (截止 2019/6/30, 销售逾 4 个月)
信迪利单抗	达伯舒	信达生物	2018/12/24	3.316 亿元 (截止 2019/6/30, 销售近 4 个月)
卡瑞利珠单抗	艾立妥	恒瑞医药	2019/5/29	预计约 3 亿元 (截止 2019/9/30, 销售逾 2 个月)

资料来源: 公司公告, 平安证券研究所

二、 海外市场经验：先发优势、大适应症、联合用药

欧美市场已上市的 PD-1/PD-L1 单抗共有 6 个，包括 3 个 PD-1 单抗和 3 个 PD-L1 单抗，其中最早于 2014 年上市的帕博利珠单抗（Keytruda，默沙东）和纳武利尤单抗（Opdivo，BMS）已经成为全球前十大畅销药物。2018 年全球市场上的 PD-1/PD-L1 单抗的总销售额已超过 150 亿美元。欧美市场 PD-1/PD-L1 单抗 5 年的商业化过程对目前国内 PD-1/PD-L1 单抗市场具有很大的借鉴意义。

2.1 海外市场 PD-1/PD-L1 单抗已形成竞争梯队

自 2014 年帕博利珠单抗（Keytruda，默沙东）和纳武利尤单抗（Opdivo，BMS）获得 FDA 批准上市后，两大 PD-1 单抗的销售额快速增长，2018 年这两款单抗药物的全球销售额总计 139.06 亿美元，其中 Keytruda 的销售额为 71.71 亿美元，Opdivo 的销售额为 67.35 亿美元。

2016 年至今陆续又有 4 款 PD-1/PD-L1 单抗药物在欧美市场获批，分别是 Atezolizumab（Tecentiq，罗氏）、Avelumab（Bavencio，默克/辉瑞）、Durvalumab（Imfinzi，阿斯利康）和 Cemiplimab（Libtayo，赛诺菲/再生元）。这 4 款药物由于上市时间较短，获批适应症较少，2018 年的总销售额为 15.15 亿美元。从销售额上看，Keytruda 和 Opdivo 对其它 PD-1/PD-L1 单抗具有压倒性的优势。

图表3 全球获批上市的 PD-1/PD-L1 单抗

通用名(商品名)	中文名	公司	靶点	首次获批时间	2018 年销售额 (亿美元)
Pembrolizumab (Keytruda)	帕博利珠单抗 (可瑞达)	默沙东	PD-1	2014 年 9 月	71.71
Nivolumab (Opdivo)	纳武利尤单抗 (欧狄沃)	BMS	PD-1	2014 年 12 月	67.35 (不含日本)
Atezolizumab (Tecentiq)	阿替利珠单抗	罗氏	PD-L1	2016 年 5 月	7.9
Avelumab (Bavencio)	阿维鲁单抗	默克/辉瑞	PD-L1	2017 年 3 月	0.78
Durvalumab (Imfinzi)	度伐鲁单抗	阿斯利康	PD-L1	2017 年 5 月	6.33
Cemiplimab (Libtayo)		赛诺菲/再生元	PD-1	2018 年 9 月	0.15

资料来源：FDA，公司财报，平安证券研究所

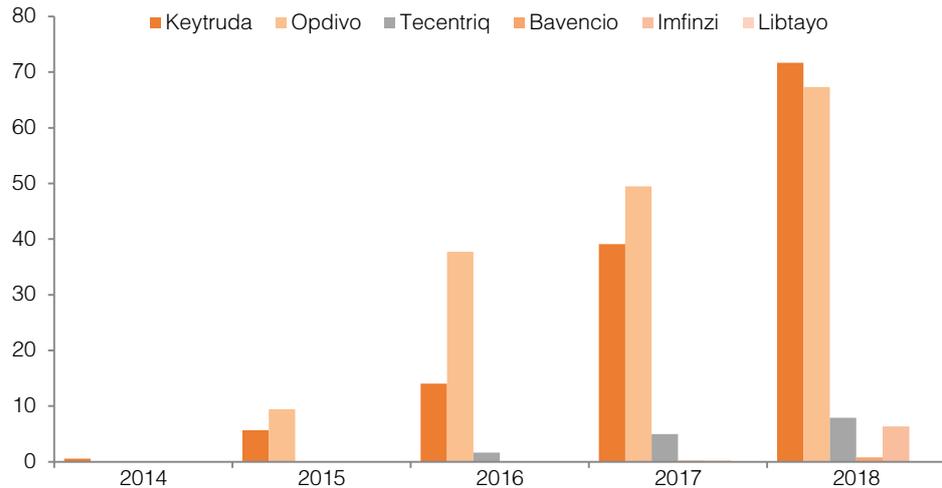
注：销售额按 2019 年 7 月汇率换算

2.2 先发优势是 PD-1/PD-L1 单抗商业化的核心驱动力

2.2.1 先发优势让产品快速占领市场

Keytruda 和 Opdivo 早在 2014 年就已获批上市，两者的获批间隔时间为 3 个月，而在 1 年半以后才迎来第 3 个同类产品（Atezolizumab（Tecentiq，罗氏））的获批，留给 Keytruda 和 Opdivo 足够的时间进行推广和销售。上市仅仅 2 年后（2016 年），Keytruda 和 Opdivo 的销售额分别增长到 37.74 亿美元和 14.02 亿美元，成为重磅炸弹药物。

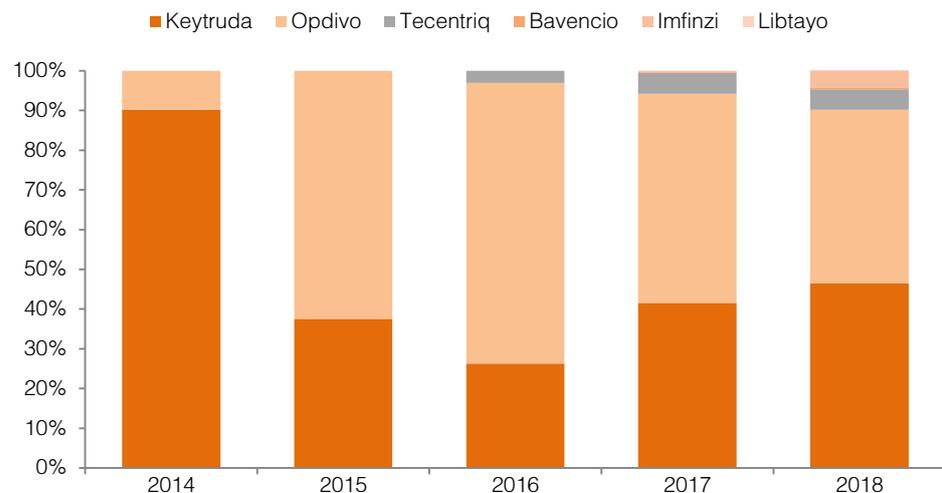
图表4 PD-1/PD-L1 单抗上市后的全球销售情况（亿美元）



资料来源：公司公告，平安证券研究所

PD-1/PD-L1 单抗市场从 2015 年的 15 亿美元快速增长至 2018 年的 154 亿美元，虽然市场蛋糕在极速变大，但 Keytruda 和 Opdivo 始终占据 90% 以上的销售额占比。PD-1/PD-L1 单抗先发优势构建而成的护城河非常牢固，后续产品短期内无法跨越。

图表5 PD-1/PD-L1 单抗上市后的销售额比例分布



资料来源：公司公告，平安证券研究所

2.2.2 PD-1/PD-L1 单抗的先发优势与多适应症特点相辅相成

PD-1/PD-L1 单抗是肿瘤治疗中划时代的产品,其目标是激活人体自身的 T 细胞发挥抗肿瘤作用而不针对具体癌症细胞,其多适应症的特点赋予巨大的市场潜力。PD-1/PD-L1 单抗的先发优势与多适应症特点相辅相成,一方面产品的先发优势可以加快后续适应症的审评审批时间(安全性已获得认可),另一方面是先发优势可以使产品在后续适应症开发方面投入更多的人力和财力。

从 PD-1/PD-L1 单抗获得 FDA 批准的适应症上看,具有先发优势的 Keytruda 和 Opdivo 分别获批了 13 个适应症(9 个一线治疗)和 9 个适应症(2 个一线治疗); Tecentriq 获批了 4 个适应症(4 个一线治疗); 后续的 Bavencio 是 3 个适应症(2 个一线治疗); Imfinzi 是 2 个适应症; Libtayo 是 1 个适应症(1 个一线治疗)。

图表6 FDA 批准的 PD-1/PD-L1 单抗的适应症

商品名	适应症	首次 获批时间	一线治疗方案		一线治疗 获批时间
Keytruda	黑色素瘤	2014/9/4	单用	一线(转移或不可切除黑色素瘤)	2015/12/18
	非小细胞肺癌 (NSCLC)	2015/10/2	单用	一线(PD-L1 高表达 NSCLC)	2016/10/24
			联合培美曲塞和铂类药物	一线(非鳞状 NSCLC)	2017/5/10
			联合卡铂和紫杉醇	一线(鳞状 NSCLC)	2018/10/30
	头颈鳞状细胞癌 (HNSCC)	2016/8/5	单用	一线(PD-L1 高表达 HNSCC)	2019/6/12
			联合铂类和氟尿嘧啶	一线(转移或不可切除的 HNSCC)	2019/6/12
	经典型霍奇金淋巴瘤	2017/3/14			
	尿路上皮癌	2017/5/18	单用	一线(局部晚期或转移性尿路上皮癌)	2017/5/18
	微卫星不稳定性高的 肿瘤(结直肠癌)	2017/5/23			
	胃癌	2017/9/22			
	宫颈癌	2018/6/12			
	大 B 细胞淋巴瘤	2018/6/13			
	肝细胞癌	2018/11/9			
Merkel 细胞癌	2018/12/19	单用	一线(转移性 Merkel 细胞癌)	2018/12/9	

商品名	适应症	首次 获批时间	一线治疗方案		一线治疗 获批时间
	肾细胞癌 (RCC)	2019/4/11	联合阿西替尼	一线 (晚期 RCC)	2019/4/11
	小细胞肺癌	2019/6/17			
Opdivo	黑色素瘤	2014/12/22	联合 Ipilimumab	一线 (无法手术或晚期黑色素瘤)	2015/10/2
			单用	一线 (无法手术或晚期黑色素瘤)	2015/11/24
	非小细胞肺癌	2015/3/4			
	肾细胞癌 (RCC)	2015/11/23	联合 Ipilimumab	晚期 RCC	2018/4/16
	经典型霍奇金淋巴瘤	2016/5/17			
	头颈鳞状细胞癌	2016/11/10			
	尿路上皮癌	2017/2/2			
	微卫星不稳定性高/ 错配修复缺陷的转移 性结直肠癌	2017/7/31			
	肝细胞癌	2017/9/22			
	小细胞肺癌	2018/8/16			
Tecentriq	尿路上皮癌	2016/5/18	单用	一线 (PD-L1 高表达尿路上皮癌)	2017/4/19
	非小细胞肺癌 (NSCLC)	2016/10/24	联合贝伐珠单抗、 紫杉醇、卡铂	一线 (非鳞状 NSCLC)	2018/12/6
	三阴性乳腺癌	2019/3/8	联合紫杉醇	一线 (PD-L1 高表达 三阴性乳腺癌)	2019/3/8
	小细胞肺癌	2019/3/18	联合卡铂、依托泊苷	一线 (广泛期小细胞 肺癌)	2019/3/18
Bavencio	Merkel 细胞癌	2017/3/23	单用	一线 (转移性 Merkel 细胞癌)	2017/3/23
	尿路上皮癌	2017/5/9			
	肾细胞癌	2019/5/14	联合阿西替尼	一线 (晚期 RCC)	2019/5/14

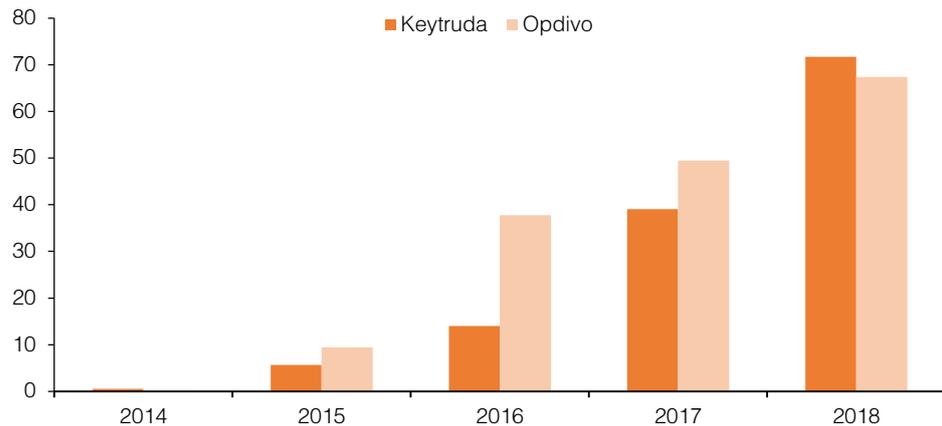
商品名	适应症	首次 获批时间	一线治疗方案		一线治疗 获批时间
Imfinzi	尿路上皮癌	2017/5/1			
	非小细胞肺癌 (NSCLC)	2018/2/26			
Libtayo	皮肤鳞状细胞癌	2018/9/28	单用	一线	2018/9/28

资料来源：FDA，公司公告，平安证券研究所

2.3 大适应症是 PD-1/PD-L1 单抗商业化的核心加速器

由于先发优势，Keytruda 和 Opdivo 在销售额上遥遥领先于其它竞争对手，但是对于这两者之间的竞争也非常激烈。从 Keytruda 和 Opdivo 上市后的销售业绩可以发现，Keytruda 从一个落后者渐渐变成了领先者，这其中的竞争差异主要体现在两者获批的适应症上。

图表7 Keytruda 和 Opdivo 上市后销售额对比（亿美元）



资料来源：公司公告，平安证券研究所

根据 2019 年的美国癌症统计报告，美国最常见的前五大癌症类型为乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌和黑色素瘤。在这五大癌症类型中，PD-1/PD-L1 单抗目前获批的适应症涵盖了乳腺癌、肺癌、结直肠癌和黑色素瘤。

图表8 美国常见新发癌症类型

	男性		女性	
	癌症	占比	癌症	占比
1	前列腺癌	20%	乳腺癌	30%
2	肺癌	13%	肺癌	13%

	男性		女性	
	癌症	占比	癌症	占比
3	结直肠癌	9%	结直肠癌	8%
4	膀胱癌(尿路上皮癌)	7%	子宫体癌	7%
5	黑色素瘤	7%	黑色素瘤	4%
6	肾癌	5%	甲状腺癌	4%
7	非霍奇金淋巴瘤	5%	非霍奇金淋巴瘤	3%
8	口咽癌	4%	肾癌	3%
9	白血病	4%	胰腺癌	3%
10	胰腺癌	3%	白血病	3%
	其它	23%	其它	25%
	合计	100%	合计	100%

资料来源: CA: A Cancer Journal for Clinicians, 平安证券研究所

✓ Keytruda PK Opdivo 启示

对黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结直肠癌和三阴性乳腺癌这几大适应症进行分析发现, Keytruda 和 Opdivo 基本都有获批, 显示产品出发优势能够加速适应症的开发。

在 2014-2015 年, Opdivo 在适应症获批上压制了 Keytruda, 包括率先拿下黑色素瘤的一线治疗, 非小细胞肺癌的二线治疗, 在销售额上 Opdivo 稳稳领先 Keytruda。

面对前期竞争失利, 默沙东将希望寄托于非小细胞肺癌。2016 年 6 月默沙东宣布 Keytruda 一线单药治疗 PD-L1 高表达(肿瘤阳性细胞比例 $\geq 50\%$)晚期非小细胞肺癌的 KEYNOTE-024 试验达到主要终点(PFS 和 OS)。而在 2016 年 8 月, BMS 宣布 Opdivo 一线单药治疗 PD-L1 阳性表达(PD-L1 $\geq 5\%$)晚期非小细胞肺癌的 Checkmate-026 试验未达到主要终点(PFS)。Keytruda 相继成功拿下一线治疗 PD-L1 高表达、鳞状和非鳞状非小细胞肺癌的适应症, 覆盖了 EGFR/ALK 突变阴性的所有 stage IV 的肺癌适应症。

据 EvaluatePharma 的数据, 肺癌适应症对 Keytruda 的销售额贡献率在 50-60%之间, 这一大适应症的获批给 Keytruda 的销售额带来质变, 2018 年成功反超 Opdivo, 成为全球最畅销的 PD-1 单抗。

✓ Tecentiq 有望后来居上

另外, Atezolizumab (Tecentiq, 罗氏) 在各个大适应症上的布局逐渐完善, 尤其是率先获批一线治疗三阴性乳腺癌和小细胞肺癌适应症, 有望后来居上。

图表9 美国市场针对大适应症的 PD-1/PD-L1 单抗获批时间

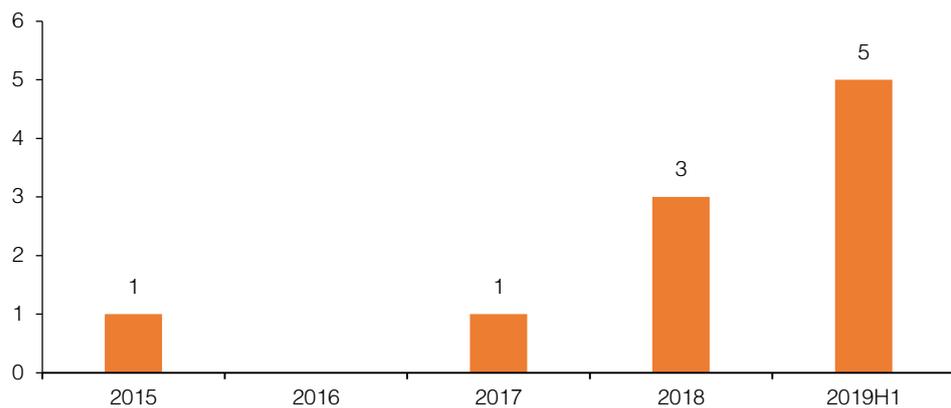
肿瘤类型		2014		2015		2016	2017		2018	2019	
黑色素瘤	获批上市	Keytruda	Opdivo								
	一线治疗			Opdivo	Keytruda						
非小细胞肺癌	获批上市			Opdivo	Keytruda	Tecentriq			Imfinzi		
	一线治疗					Keytruda			Tecentriq		
小细胞肺癌	获批上市								Opdivo	Tecentriq	Keytruda
	一线治疗									Tecentriq	
结直肠癌 (微卫星不稳定性高)	获批上市						Keytruda	Opdivo			
	一线治疗										
三阴性乳腺癌	获批上市									Tecentriq	
	一线治疗									Tecentriq	

资料来源：FDA，平安证券研究所

2.4 联合用药将成为 PD-1/PD-L1 单抗商业化的护城河

PD-1/PD-L1 单抗组合疗法的临床疗效出色，随着 2015 年首个联用疗法 Opdivo+Ipilimumab 获批一线治疗黑色素瘤，联合疗法的获批适应症个数逐年上升，仅 2019 年上半年就有 5 个组合疗法获批，是 2019 年之前获批之和。

图表10 FDA 近年批准的 PD-1/PD-L1 单抗组合疗法



资料来源：FDA，平安证券研究所

对于肿瘤药物管线完善的大公司而言，联合用药又是一个很大的护城河。比如罗氏凭借旗下丰富的肿瘤单抗药物，在失去先发优势的情况下，Tecentriq 的联合用药方案率先拿下了一线治疗小细胞肺癌和三阴性乳腺癌两大适应症，未来发展前景巨大。

图表11 FDA 批准的 PD-1/PD-L1 单抗的联合用药适应症

商品名	联合用药方案	获批时间	适应症
Keytruda	联合培美曲塞和铂类药物	2017/5/10	非鳞状非小细胞肺癌（一线）
	联合卡铂和紫杉醇	2018/10/30	鳞状非小细胞肺癌（一线）
	联合阿西替尼	2019/4/11	晚期胃细胞癌（一线）
	联合铂类和氟尿嘧啶	2019/6/12	转移或不可切除的头颈鳞状细胞癌（一线）
Opdivo	联合 Ipilimumab	2015/10/2	无法手术或晚期黑色素瘤（一线）
	联合 Ipilimumab	2018/4/16	晚期肾细胞癌
Tecentriq	联合贝伐珠单抗、紫杉醇、卡铂	2018/12/6	非鳞状非小细胞肺癌（一线）
	联合紫杉醇	2019/3/8	PD-L1 高表达三阴性乳腺癌（一线）
	联合卡铂、依托泊苷	2019/3/18	小细胞肺癌（一线）
Bavencio	联合阿西替尼	2019/5/14	晚期肾细胞癌（一线）

资料来源：FDA，公司公告，平安证券研究所

2.5 海外市场 PD-1/PD-L1 单抗商业化并未采用低价竞争

从美国市场的终端售价来看，已上市 6 款 PD-1/PD-L1 单抗的年均治疗费用相差不大，在 15-18 万美元之间，后上市的产品并未采用低价策略抢占市场。主要由于海外市场商业保险覆盖率高，患者大部分费用由保险公司承担，对价格差异并不敏感，各大企业没有动力去主动展开低价竞争策略。

图表12 美国市场 PD-1/PD-L1 单抗的年治疗费用

药物名(商品名)	公司	靶点	常用规格	售价(美元)	常规用法	年均治疗费用 (万美元/52周)
Pembrolizumab (Keytruda)	默沙东	PD-1	100mg/4ml	4961.39	200mg/3w	17.2
Nivolumab (Opdivo)	BMS	PD-1	240mg/24ml	6712.63	240mg/2w	17.5
			100mg/10ml	2800.66		
			40mg/4ml	1124.11		
Atezolizumab	罗氏	PD-L1	1200mg/20ml	9330.23	1200mg/3w	16.2

药物名(商品名)	公司	靶点	常用规格	售价(美元)	常规用法	年均治疗费用 (万美元/52周)
(Tecentriq)			840mg/14ml	6533.09	840mg/2w	17
Avelumab (Bavencio)	默克/辉瑞	PD-L1	200mg/10ml	1657.61	800mg/2w	17.2
Durvalumab (Imfinzi)	阿斯利康	PD-L1	500mg/10ml	3741.46	10mg/kg/2w	15.6
			120mg/2.4ml	902.82		
Cemiplimab (Libtayo)	赛诺菲/再生元	PD-1	350mg/7ml	9419.44	350mg/3w	16.3

资料来源: FDA, pahrmacychecker, 平安证券研究所

注: 售价为查询到的最低价

三、 国内市场展望：研发三大经验+市场推广+生产工艺

回到国内市场，我们借鉴海外 PD-1/PD-L1 单抗市场的商业化历程对国内 PD-1/PD-L1 单抗的未来商业化之路进行分析。

3.1 国内 PD-1/PD-L1 单抗第一梯队的先发优势已经显现，形成“4+4”格局

国内已上市及正在进行中后期临床试验的 PD-1/PD-L1 单抗药物多达有 20 个，包括 13 个 PD-1 单抗和 7 个 PD-L1 单抗。BMS、默沙东、君实生物、信达生物和恒瑞医药的 PD-1 单抗从 2018 年 6 月开始已陆续获批上市，同时百济神州的 PD-1 单抗以及罗氏和阿斯利康的 PD-L1 单抗正在进行上市申请，预计今年下半年能获批。

参照海外市场 PD-1/PD-L1 单抗的商业化进程，大概率是 BMS、默沙东、罗氏和阿斯利康四家外企携手君实生物、信达生物、恒瑞医药和百济神州四家本土企业成为国内 PD-1/PD-L1 单抗市场的头部企业，形成“4+4”格局。头部企业将会利用先发优势分享未来国内 PD-1/PD-L1 单抗市场的大部分蛋糕，后入的企业只能在策略上进行差异化竞争。

图表13 国内 PD-1/PD-L1 单抗市场竞争格局

	药品	靶点	公司	国内研发进展	国内临床获批日期
1	Opdivo	PD-1	BMS	2017/11/2 上市申请 2018/6/15 获批	2015/11/11 (临床公示日期)
2	Keytruda	PD-1	默沙东	2018/2/11 上市申请 2018/7/20 获批	2016/6/6 (临床公示日期)
3	JS001	PD-1	君实生物	2018/3/9 上市申请 2018/12/17 获批	2016/1/4
4	IBI308	PD-1	信达生物	2018/4/19 上市申请 2018/12/24 获批	2016/9/4

	药品	靶点	公司	国内研发进展	国内临床获批日期
5	SHR1210	PD-1	恒瑞医药	2018/4/23 上市申请 2019/5/29 获批	2016/2/4
6	BGB-A317	PD-1	百济神州	2018/9/6 上市申请	2016/9/3
7	Imfinzi	PD-L1	阿斯利康	2018/12/26 上市申请	2017/1/19 (临床公示日期)
8	Tecentriq	PD-L1	罗氏	2019/2/25 上市申请	2016/7/6 (临床公示日期)
9	杰诺单抗	PD-1	嘉和生物	II 期临床	2016/12/8
10	KN035	PD-L1	思路迪/康宁杰瑞	II 期临床	2016/12/28
11	GLS-010	PD-1	药明康德/誉衡药业	II 期临床	2017/3/15
12	CS1001	PD-L1	基石药业/拓石药业	III 期临床	2017/7/17
13	SHR-1316	PD-L1	恒瑞医药	III 期临床	2017/9/14
14	BAT1306	PD-1	百奥泰生物	II 期临床	2017/9/14
15	AK105	PD-1	康方生物	III 期临床	2017/9/14
16	KL-A167	PD-L1	科伦药业	II 期临床	2017/9/27
17	LZM009	PD-1	丽珠医药	I 期临床	2017/10/26
18	TQB2450	PD-L1	正大天晴	II 期临床	2017/11/1
19	HLX10	PD-1	复宏汉霖	II 期临床	2018/3/20
20	SSI-361	PD-1	安科生物	I 期临床	2019/3/18

资料来源: CDE, 公司公告, 平安证券研究所

3.2 大适应症将是头部企业竞争的焦点

根据国家癌症中心的数据, 国内发病率最高的前五大癌症分别是肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌和乳腺癌。其中肺癌是我国发病率和病死率均排第一的癌症, 占整体癌症发病人数的近 20%。按照世界卫生组织 (WHO) 的病理学分类, 肺癌可分为小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC)。其中 SCLC 约占肺癌的 10-15%, NSCLC 约占肺癌的 85%, 可细分为腺癌 (40%-50%)、鳞癌 (30-40%) 和大细胞癌 (<10%)。

图表14 中国常见新发癌症类型

	男性		女性	
	癌症	占比	癌症	占比
1	肺癌	24.17%	乳腺癌	17.1%
2	胃癌	13.06%	肺癌	15.02%
3	肝癌	12.74%	结肠癌	9.17%
4	结直肠癌	10.46%	甲状腺癌	8.49%
5	食管癌	8.23%	胃癌	6.86%
6	前列腺癌	3.35%	子宫颈癌	6.25%
7	膀胱癌	2.88%	肝癌	5.4%
8	胰腺癌	2.51%	食管癌	3.88%
9	淋巴瘤	2.42%	子宫体癌	3.88%
10	脑瘤	2.32%	脑瘤	3.21%
	其它	17.86%	其它	20.75%
	合计	100%	合计	100%

资料来源：国家癌症中心，平安证券研究所

国内市场针对 PD-1/PD-L1 单抗的临床研发策略是效仿海外同类产品，先从疗效明确的小适应症（黑色素瘤/霍奇金淋巴瘤）入手，获得 NMPA 批准上市后再向大适应症推进，加快药物上市时间。国内头部企业针对五大适应症的癌症类型均有临床试验布局，由于目前 II/III 期的数据均能进行有条件申请上市，所以主要罗列头部企业的 II/III 期临床数据。

图表15 国内头部企业 PD-1/PD-L1 单抗的主要后期临床试验进展（加粗为肺癌适应症）

公司/产品	适应症	临床试验进度	备注
BMS/ Nivolumab	非小细胞肺癌	III 期	联合 Ipilimumab/化疗
	IV 期或复发性非小细胞肺癌	III 期	联合化疗
	晚期或转移性非小细胞肺癌 (EGFR 突变阳性, T790M 阴性, 一线 TKI 治疗失败)	III 期	联合培美曲塞/铂/ Ipilimumab

公司/ 产品	适应症	临床试验 进度	备注
	小细胞肺癌	Ⅲ期	单药
	广泛期小细胞肺癌	Ⅲ期	联合 Ipilimumab
	胃癌	Ⅲ期	联合 MLN2468
	胃癌或胃食管交界处癌	Ⅲ期	联合 Ipilimumab/化疗
	肝细胞癌	Ⅲ期	单药
	食管癌或胃食管连接部癌	Ⅲ期	单药
	晚期食管鳞状细胞癌	Ⅲ期	联合 Ipilimumab
	膀胱癌	Ⅱ期	联合 BMS-986205
	尿路上皮癌	Ⅲ期	联合 Ipilimumab
	尿路上皮癌	Ⅲ期	单药
	局限性肾细胞癌	Ⅲ期	联合 Ipilimumab
	胸膜间皮瘤	Ⅲ期	联合 Ipilimumab
默沙东/ Pembrolizumab	PD-L1 阳性、初治的晚期或转移性非小细胞肺癌	上市申请	单药
	化疗后疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达呈阳性的非小细胞肺癌	上市申请	单药
	转移性鳞状非小细胞肺癌	上市申请	联合化疗
	晚期胃腺癌	Ⅲ期	单药
	胃癌	Ⅲ期	联合曲妥珠单抗和化疗
	晚期肝细胞癌	Ⅲ期	单药
	高危早期 ER+/HER2-乳腺癌	Ⅲ期	联合化疗
	晚期食管癌	Ⅲ期	单药
	晚期食管癌（一线）	Ⅲ期	联合化疗
君实生物/ JS001	非小细胞肺癌（EGFR 阴性）	Ⅲ期	联合化疗

公司/ 产品	适应症	临床试验 进度	备注
	非小细胞肺癌 (EGFR-TKI 耐药)	Ⅲ期	联合化疗
	非小细胞肺癌 (辅助治疗)	Ⅲ期	即将展开
	小细胞肺癌	Ⅲ期	联合化疗
	肝癌 (辅助治疗)	Ⅲ期	单药
	三阴性乳腺癌	Ⅲ期	联合蛋白紫杉醇
	食管癌	Ⅲ期	联合化疗
	尿路上皮癌	Ⅱ期	单药
	鼻咽癌 (1线)	Ⅲ期	联合化疗
	黑色素瘤 (1线)	Ⅲ期	单药
信达生物/ IBI308	鳞状非小细胞肺癌 (1线)	Ⅲ期	联合化疗
	非鳞状非小细胞肺癌 (1线)	Ⅲ期	联合化疗
	鳞状非小细胞肺癌 (2线)	Ⅲ期	单药
	非小细胞肺癌 (EGFR-TKI 耐药)	Ⅲ期	联合 IBI-305 (贝伐珠单抗)
	肝细胞癌 (1线)	Ⅲ期	联合 IBI-305 (贝伐珠单抗)
	胃癌 (1线)	Ⅲ期	联合化疗
	食道癌 (1线)	Ⅲ期	联合紫杉醇及顺铂
	食管鳞癌 (2线)	Ⅱ期	单药
	经典霍奇金淋巴瘤 (2线)	Ⅲ期	联合化疗
恒瑞医药/ SHR1210	鳞状非小细胞肺癌 (1线)	Ⅲ期	联合紫杉醇及卡铂
	非鳞非小细胞肺癌 (1线)	Ⅲ期	联合化疗
	非鳞非小细胞肺癌	Ⅱ期	联合阿帕替尼
	非鳞非小细胞肺癌	Ⅱ期/Ⅲ期	联合 BP102 (贝伐珠单抗)

公司/ 产品	适应症	临床试验 进度	备注
	小细胞肺癌	II 期	联合阿帕替尼
	胃癌/胃食管交界处癌	III 期	联合化疗
	肝细胞癌	上市申请	
	肝细胞癌 (1 线)	III 期	联合化疗及阿帕替尼
	结直肠癌	II 期	联合 BP102 (贝伐珠单抗) 及化疗
	食管癌 (1 线)	III 期 (向 NMPA 递 交临床结 果)	联合紫杉醇及顺铂
	晚期泌尿系统肿瘤/妇科肿瘤	II 期	联合苹果酸法米替尼
	鼻咽癌	II 期	单药
	鼻咽癌	III 期	联合化疗
	软组织肉瘤	II 期	联合阿帕替尼
百济神州/ BGB-A317	鳞状非小细胞肺癌 (1 线)	III 期	联合化疗
	非鳞状非小细胞肺癌 (1 线)	III 期	联合化疗
	非小细胞肺癌 (2 线)	III 期	单药
	非小细胞肺癌 3 期	III 期	
	小细胞肺癌 (1 线)	III 期	联合化疗
	胃癌 (1 线)	III 期	联合化疗
	肝细胞癌 (1 线)	III 期	单药
	肝细胞癌 (2 线/3 线)	II 期	
	微卫星不稳定型或 错配修复缺陷型实体瘤	II 期	单药
	食管鳞癌 (1 线)	III 期	联合放化疗
尿路上皮癌	III 期 (上市申 请)	联合化疗	

公司/ 产品	适应症	临床试验 进度	备注
	尿路上皮癌（1线）	Ⅲ期	
	鼻咽癌	Ⅲ期	联合化疗
	经典型霍奇金淋巴瘤	上市申请	单药
	成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤	Ⅱ期	单药
罗氏/ Atezolizumab	完全切除的 IB-ⅢA 期非小细胞肺癌	Ⅲ期	单药
	PD-L1 高表达初治 IV 期非小细胞肺癌	Ⅲ期	联合化疗
	初治 IV 期非鳞状非小细胞肺癌	Ⅲ期	联合化疗
	初治晚期或复发性或转移性非小细胞肺癌	Ⅲ期	单药
	经治局部晚期或转移性非小细胞肺癌	Ⅲ期	单药
	可切除性 II、III A 期或选择性 III B 期非小细胞肺癌	Ⅲ期	联合化疗
	经治局部晚期或转移性非小细胞肺癌	Ⅲ期	单药
	IV 期非鳞状非小细胞肺癌	Ⅲ期	联合化疗及 贝伐珠单抗
	广泛期小细胞肺癌	Ⅲ期	联合化疗
	未经治疗的局部晚期或转移性肝细胞癌	Ⅲ期	联合贝伐珠单抗
	初治晚期肝细胞癌	Ⅲ期	联合 Cabozantinib
	卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌和 子宫外 Müllerian 来源癌症	Ⅲ期	联合化疗及 贝伐珠单抗
	三阴性乳腺癌	Ⅲ期	联合紫杉醇
	三阴乳腺癌	Ⅲ期	联合化疗
	局部晚期或转移性尿路上皮癌	Ⅲ期	联合化疗
	局部晚期或转移性尿路上皮或非上皮癌	Ⅲ期	单药
转移性去势抵抗性前列腺癌	Ⅲ期	联合恩扎卢胺	
肾细胞癌	Ⅲ期	单药	

公司/ 产品	适应症	临床试验 进度	备注
	高危局部晚期头颈部鳞状细胞癌	Ⅲ期	单药
阿斯利康/ Durvalumab	晚期非小细胞肺癌	Ⅲ期	单药
	局部晚期非小细胞肺癌	Ⅲ期	单药
	局限期小细胞肺癌	Ⅲ期	联合 Tremelimumab

资料来源：CDE，公司公告，平安证券研究所

从临床试验布局上看，君实生物是肺癌、肝癌、乳腺癌；信达生物是肺癌、肝癌、胃癌；恒瑞医药是肝癌、肺癌、胃癌、结直肠癌；百济神州则覆盖了肺癌、肝癌、胃癌及微卫星不稳定型或错配修复缺陷型实体瘤（主要是结直肠癌）。外资药企在国内的适应症布局也是以肺癌、肝癌、胃癌为主。

- 肺癌适应症，是 PD-1/PD-L1 单抗商业化路程中继先发优势后的第二大里程碑，吸引了 8 家头部企业在临床试验上的多个布局；
- 肝癌适应症，7 家头部企业均有布局，其中恒瑞医药的肝癌适应症已纳入优先审评，美国也进入了 Ⅲ 期临床，进度最快，其余 6 家也进入了临床 Ⅱ / Ⅲ 期；
- 胃癌适应症，BMS、默沙东、信达生物、恒瑞医药和百济神州的临床试验均已进入临床 Ⅱ / Ⅲ 期，结直肠癌有恒瑞医药和百济神州进展靠前，乳腺癌主要是默沙东、君实生物和罗氏。

综上所述，只有在肝癌方面恒瑞的进度较为领先，已进入优先审评，其它几大适应症仍处于激烈的角逐中。

3.3 联合用药：大药企侧重挖掘自身产品线，生物科技公司积极寻求外部合作

3.3.1 联合用药疗效佳，成为临床试验的主要布局方向

从海外市场来看，罗氏等大药企利用旗下单抗药物优势，专注联合用药疗法的开发，斩获了 4 种肿瘤的一线治疗方案，使其 PD-L1 单抗的市场份额逐年增加。而在国内，头部企业凭借旗下产品线广的优势，获得更多的领先，比如恒瑞医药的 PD-1 单抗已经联合阿帕替尼进行了针对多种肿瘤的临床试验，临床疗效远高于单药治疗；由于卡瑞利珠单抗在肝癌临床 Ⅱ 期中的优异疗效，已被 NMPA 纳入优先审评，同时 FDA 也批准了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗肝癌的 Ⅲ 期临床试验。

图表16 PD-1 单抗对肝癌的疗效对比

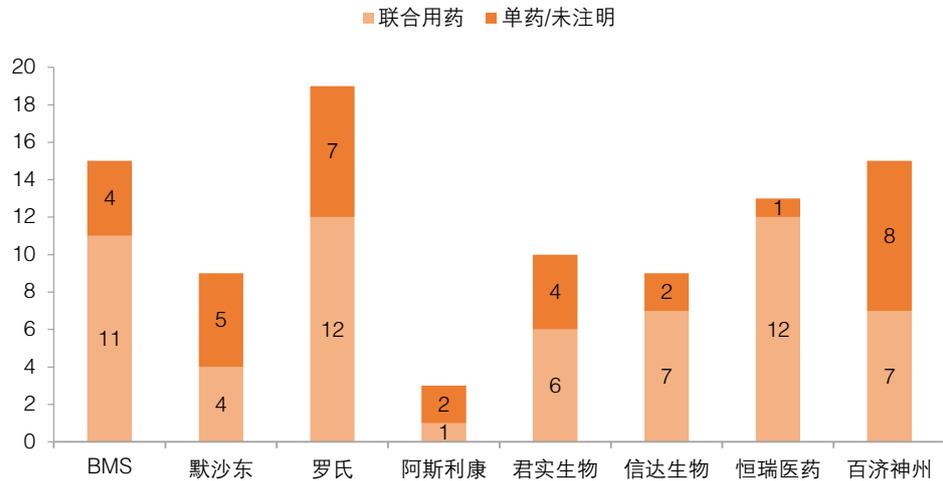
治疗方案	评估人数	ORR	DCR	mPFS (月)	mOS (月)
卡瑞利珠单抗	186	15.1% (28/186)	46.2% (86/186)	2.1	15.6 (KM 法估算)
纳武利尤单抗	154	14.3%			15.1
帕博利珠单抗	104	16.3%			12.9
卡瑞利珠单抗联合 阿帕替尼	16	50% (8/16)	93.8% (15/16)	5.8	NR

资料来源：CSCO，Clinical Cancer Research，平安证券研究所

从国内 PD-1/PD-L1 单抗的头部企业主要中后期临床进展来看，联合用药的布局已经占据 50% 以上，已经成为各大药企研发的重中之重。由于 PD-1/PD-L1 单抗的联合用药临床疗效非常好，一方面可

以增加临床试验的成功率,另一方面可以利用 NMPA 的有条件获批和优先审评政策,加快获批速度,抢占市场(如恒瑞 PD-1 单抗申请治疗肝癌)。而对于目前 PD-1/PD-L1 单抗研发落后的企业,联合靶向小分子药物和单抗药物凭借良好的疗效在尚未获批的适应症上获得有条件申请上市将是一个弯道超车的好机会。

图表17 国内头部企业 PD-1/PD-L1 单抗联合用药在主要后期临床试验中的占比



资料来源: CDE, 公司公告, 平安证券研究所

3.3.2 联合用药趋势中大药企和生物科技公司的优势各有千秋

对于大药企,充分利用自身产品线的优势,可以拥有更多联合用药组合的选择。利用 PD-1/PD-L1 单抗与自身产品进行联合用药时,一方面可以加快推进速度,利于前期的临床试验;另一方面在后期定价方面可以拥有更大的自主权。

- BMS 的 PD-1 单抗联合伊匹单抗用于肺癌、胃癌治疗,联合 MLN2468 治疗胃癌,联合 BMS-986205 治疗膀胱癌;
- 罗氏的 PD-L1 单抗联合贝伐珠单抗治疗肺癌、肝癌;
- 阿斯利康的 PD-L1 单抗联合曲美利木单抗治疗肺癌;
- 恒瑞医药的 PD-1 单抗联合阿帕替尼治疗肝癌、肺癌,联合 BP102 (贝伐珠单抗)治疗结直肠癌、肺癌。

对于生物科技公司,主要是积极筹划外部合作,推进 PD-1/PD-L1 单抗的全面发展。

- 君实生物先后引进了阿昔替尼(辉瑞)、白蛋白紫杉醇(石药集团)、索凡替尼(和记黄埔)、贝伐珠单抗(华奥泰生物)、伏罗尼布(CM082,贝达药业)、多纳非尼(CM4307,苏州泽璟生物)、IAP 抑制剂(江苏亚盛医药)等进行联合用药的临床试验;
- 信达生物除了联合自身的 IB1305 (贝伐珠单抗)治疗肺癌、肝癌,引进了正大天晴的安罗替尼一线治疗肺癌(22 名患者的 ORR 达到 72.7%)、微芯生物的西达本胺联合治疗结直肠癌、和记黄埔的呋喹替尼/索凡替尼治疗实体瘤、Incyte 的 Pemigatinib (FGFR1/2/3 抑制剂)治疗胆管癌;

- 百济神州除了利用自己的 BTK 抑制剂、PARP 抑制剂与 PD-1 单抗联合用药治疗 B 细胞恶性肿瘤、实体瘤，还引进了 Mirati 的 Sitravatinib (RTKs 抑制剂)、Bioalta 的 CTLA-4 抑制剂。

图表18 国内头部企业 PD-1/PD-L1 单抗的联合用药组合

公司	产品	联合用药组合	合作企业	适应症
BMS	纳武利尤单抗	伊匹单抗 (Ipilimumab)	自身产品	非小细胞肺癌、广泛期小细胞肺癌、胃癌或胃食管交界处癌、晚期食管鳞状细胞癌、局限性肾细胞癌、胸膜间皮瘤
		MLN2468	自身产品	胃癌
		BMS-986205	自身产品	膀胱癌
默沙东	帕博利珠单抗	曲妥珠单抗 (Trastuzumab)	罗氏	胃癌
君实生物	特瑞普利单抗	阿昔替尼 (Axitinib)	辉瑞	黑色素瘤
		白蛋白紫杉醇	石药集团	乳腺癌
		索凡替尼 (Sulfatinib)	和记黄埔	实体瘤
		贝伐珠单抗 (Bevacizumab)	华奥泰生物	结直肠癌 肺癌
		伏罗尼布 (Vorolanib, CM082)	贝达药业	黑色素瘤
		多纳非尼 (CM4307)	苏州泽璟生物	肝细胞癌
		IAP 抑制剂	江苏亚盛医药	
信达生物	信迪利单抗	IBI305 (贝伐珠单抗)	自身产品	肺癌 肝细胞癌
		安罗替尼 (Anlotinib)	正大天晴	肺癌
		西达本胺 (Chidamide)	微芯生物	结直肠癌
		呋喹替尼 (Fruquintinib) 索凡替尼 (Sulfatinib)	和记黄埔	实体瘤
		Pemigatinib (IBI375, FGFR1/2/3 抑制剂)	Incyte	胆管癌
		SNG1005	盛诺基	
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗	阿帕替尼 (Apatinib)	自身产品	肝癌、肺癌
		BP102 (贝伐珠单抗)	自身产品	结直肠癌、肺癌

公司	产品	联合用药组合	合作企业	适应症
BMS	纳武利尤单抗	伊匹单抗 (Ipilimumab)	自身产品	非小细胞肺癌、广泛期小细胞肺癌、胃癌或食管交界处癌、晚期食管鳞状细胞癌、局限性肾细胞癌、胸膜间皮瘤
		MLN2468	自身产品	胃癌
		BMS-986205	自身产品	膀胱癌
默沙东	帕博利珠单抗	曲妥珠单抗 (Trastuzumab)	罗氏	胃癌
君实生物	特瑞普利单抗	阿昔替尼 (Axitinib)	辉瑞	黑色素瘤
		白蛋白紫杉醇	石药集团	乳腺癌
		索凡替尼 (Sulfatinib)	和记黄埔	实体瘤
百济神州	替雷利珠单抗	Zanubrutinib (BGB-3111, BTK 抑制剂)	自身产品	B 细胞恶性肿瘤
		Pamiparib (BGB-290, PARP 抑制剂)	自身产品	实体瘤
		Sitravatinib (MGCD-0516, RTKs 抑制剂)	Mirati	实体瘤
		BA3071 (CTLA-4 抑制剂)	BioAtla	实体瘤
罗氏	阿替利珠单抗	贝伐珠单抗 (Bevacizumab)	自身产品	IV 期非鳞状非小细胞肺癌、未经治疗的局部晚期或转移性肝细胞癌、卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌和子宫外 Müllerian 来源癌症
		卡博替尼 (Cabozantinib)	Exelixis 和 Ipsen 公司	初治晚期肝细胞癌
		恩扎卢胺 (Enzalutamide)	安斯泰来	转移性去势抵抗性前列腺癌
阿斯利康	度伐鲁单抗	曲美利木单抗 (Tremelimumab)	自身产品	局限期小细胞肺癌

资料来源：公司公告，平安证券研究所

3.4 定价弹性和纳入医保：国产 PD-1 单抗可及性更高

国内获批上市的 5 种 PD-1 单抗均已公布了售价和赠药援助计划，纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗的售价较高，年费用超过了 50 万元；特瑞普利单抗和信迪利单抗的售价相对较低，年费用分别为 18.7 和 28.2 万元。如果能获得赠药援助的话，特瑞普利单抗和卡瑞利珠单抗的年费用较低，年费用能降低至 10 万元左右。

国产的 PD-1 单抗售价要低于进口产品，如果疗效无显著差异的话，国产 PD-1 单抗的可及性更高。具体来看，君实生物的特瑞普利单抗的性价比较高，售价最低；信达生物的信迪利单抗的售价处于中间位置；恒瑞医药的卡瑞利珠单抗的定价较高，但是赠药援助后价格可以降至较低水平。

本土公司主要是采用低价的销售策略弥补商业化能力上的不足，而赠药援助计划又给予了 PD-1 单抗一个弹性定价，恒瑞医药就是通过赠药援助计划给自己的 PD-1 单抗留下了更大的灵活性，既能保通过高售价维护利润，又能通过赠药援助保持市场竞争力，同时还对未来医保降价具有一定的抗压能力。

图表19 国内 PD-1 单抗的价格体系

通用名		纳武利尤单抗	帕博利珠单抗		特瑞普利单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗
商品名		欧狄沃 (Opdivo)	可瑞达 (Keytruda)		拓益	达伯舒	艾瑞卡
公司		BMS	默沙东		君实生物	信达生物	恒瑞医药
价格		4591 元/40mg 9260 元 /100mg	17918 元/100mg		7200 元 /240mg	7838 元 /100mg	19800 元 /200mg
适应症		非小细胞肺癌	黑色素瘤	非小细胞 肺癌	黑色素瘤	霍奇金淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤
用法		3mg/kg/2 周	2mg/kg/3 周	200mg/3 周	3mg/kg/2 周	200mg/3 周	200mg/2 周
年费用 (万元)	50kg	47.75	32.25	64.5	18.72	28.22	51.48
	60kg	48.15	64.5				
	80kg	60.09					
援助计划		6+7	3+3	5+5 后 3+3	4+4	3+2 (优惠券抵扣)	2+2 后 4+18
援助后 费用 (万元)	50kg	22.04	16.13	32.25	9.36	18.23	11.88
	60kg	22.22	32.25				
	80kg	27.73					

资料来源：CDE，公司公告，平安证券研究所

3.5 市场销售：专业的商业化队伍是关键

通过广泛聘用专业并拥有多年肿瘤药物销售经验的团队制定清晰的市场战略；通过市场声音（媒体及学术会分享临床数据和用药体验）和强大的学术研究数据产出提高市场的认可度；通过赠药援助和公益基金等创新支付方式确保患者的可及性，多管齐下不断扩大产品的影响力和覆盖面。

外资药企凭借在国内的多年布局，具有稳定的销售团队和广泛的销售网络；4 家本土头部企业中，恒瑞医药的销售团队逾 1.2 万人，其中肿瘤管线销售人员逾 6000 人，已覆盖数千家医院；而君实生物、信达生物和百济神州 3 家生物科技公司正处于市场开拓阶段，商业团队分别约 300-600 人，其中君实生物预计在 2019 年拓展约 400 家医院，信达生物的目标覆盖医院约 1500 家，百济神州则目标覆盖 800-1000 家医院。

图表20 国内 PD-1/PD-L1 单抗头部企业的商业团队和目标覆盖医院

公司	商业团队 (截至 2019 年 6 月 30 日)	目标覆盖医院
君实生物	商业推广部门近 300 人	400 家 (2019 年目标拓展医院)
信达生物	销售及市场推广部门 408 人	~1500 家
恒瑞医药	销售人员逾 1.2 万人 (肿瘤管线销售人员逾 6000 人)	数千家 (已覆盖)
百济神州	商业团队逾 600 人 (含新基的中国销售队伍)	800~1000 家

资料来源：公司公告，平安证券研究所

3.6 生产工艺：质量和成本是核心竞争力

3.6.1 产能储备是先决条件

我国的生物制药起步较晚，大部分大分子生物药生产线仍处于较小规模。随着 PD-1 单抗的获批上市，面对巨大的市场需求，产能瓶颈也是制约产品商业化的一大因素。4 家本土头部企业早已未雨绸缪，已经提前进行生产线的布局：

- 君实生物目前的 GMP 生产线包括 6 个 500L 的发酵罐，为了满足未来的市场需求，公司投资建设的上海临港生产基地已完成设备安装，未来总产能将达到 33000L；
- 信达生物的 3 个 1000L 发酵罐于 2014 年投入使用，后续建设的 6 个 3000L 发酵罐于 2018 年第三季度完成了 GMP 验证，目前已经投产，总产能为 21000L；
- 恒瑞医药大分子药物的生产是由子公司苏州盛迪亚生物负责，该公司的产能计划为 26500 升，其中卡瑞利珠单抗的生产线于 2019 年 6 月获得 GMP 证书；
- 百济神州的大分子药物生产基地位于广州，竣工日期为今年 10 月份，一期产能为 8000L，未来计划总产能为 24000L。

图表21 国内 PD-1/PD-L1 单抗头部企业的大分子生物药产能

	截至 2019 年 6 月 30 日	进展	未来计划
君实生物	6 个 500L 发酵罐	上海临港生产基地在设备安装	总产能 33000L
信达生物	3 个 1000L 发酵罐	6 个 3000L 发酵罐已完成 GMP 验证	总产能 21000L
恒瑞医药	2019 年 6 月 11 日子公司苏州盛迪亚生物获得 GMP 证书用于卡瑞利珠单抗的生产		总产能约 26500L
百济神州		广州生产基地预计今年 10 月竣工，一期有 8000L 的产能	总产能 24000L

资料来源：公司公告，平安证券研究所

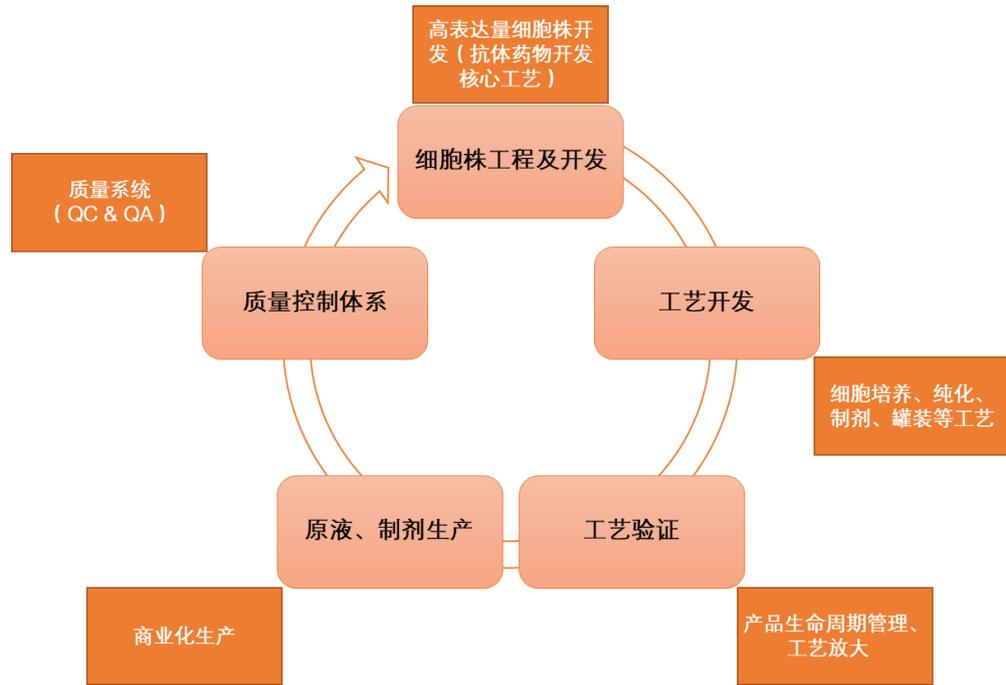
3.6.2 严控质量是重中之重

生物药物的分子量大，结构复杂，在生产制药过程中，细小的差异都可能导致生物制品的结构、含量等发生变化（如蛋白降解、细胞死亡等）。严格意义上讲，并不存在完全一样的生物制品，因为生物体系的复杂性，哪怕完全一样的原料和制备方法也不一定能生产出相同的生物制品。因此大分子药物的生产工艺要求比小分子药物要高很多。

大分子药物的生产工艺是保障产品商业化进程的基础，在生产过程中通过开发高表达量细胞株，自主研发细胞培养基，缩短生产周期，提高生产效率可以大大降低大分子药物的生产成本；建立完善的产品质量标准和方法学验证体系则可以保证产品的质量，4 家本土头部企业也已加大投入：

- 君实生物于 2019 年 8 月引进了原国家食品药品监督管理总局药品评审中心负责合规和检查的首席科学家王刚博士担任首席质量官兼工业事务高级副总裁，这对于保障君实生物特瑞普利单抗的商业化供应、持续合规和长期质量具有重要促进作用；
- 信达生物与合作伙伴礼来深度合作，其商业化生产线已通过礼来大分子临床和上市核查，达到了国际化标准；
- 恒瑞医药曾经向 Incyte 出售卡瑞利珠单抗海外市场的研发和销售权，在生产工艺方面已经获得国际同行的认可；
- 百济神州从初始就是与勃林格殷格翰联手，借鉴海外的先进经验，获得大分子药物成熟的生产工艺。

图表22 大分子生物药物的生产流程



资料来源：公司公告，平安证券研究所

四、 投资建议

国内 PD-1/PD-L1 单抗从研发进入商业化，上市销售业绩喜人，将成为创新药的标杆；借鉴海外市场先发优势、大适应症、联合用药研发三大经验，展望国内市场已形成的“4+4”格局，未来通过组建专业的商业化队伍，制定弹性定价和快速纳入医保，确保产能释放和生产工艺，将进一步巩固第一梯队的护城河。建议关注君实生物、信达生物、恒瑞医药和百济神州。

五、 风险提示

- 1、新药研发进展低于预期。可能存在临床试验进展不达预期，包括临床试验获批延后、招募临床试验的患者较慢、出现预期外不良反应的风险；而且早期的试验结果无法预测和保证最终的临床试验结果，存在有效性或安全性等相关指标未达到预设目标的不确定性，从而无法进行新药注册申请或需调整临床试验方案、增加额外的临床试验，进而导致临床试验失败或延期的风险。
- 2、政策落地进度低于预期。医改进一步深化，新药审评、MAH 制度、GMP 认证、医保控费、带量采购等出台执行成为常态化。在提交新药注册申请后，监管部门可能会不认可临床试验相关数据的完整性、有效性以及临床试验的执行过程等；监管部门对新药注册的审评力度和审批速度可能存在不确定性，导致新药存在无法获批上市或者无法按照预期时间获批上市的风险。
- 3、产业化和商业化进展低于预期。为达到产品上市标准和市场推广效果，对经营和管理能力提出更高的要求。新药研发成功并获批上市后，如果在市场开拓与学术推广等方面遇到瓶颈，或者新药的有效性、安全性与竞争对手相比的优缺点未能有效获得医生及其患者的认可，或者产生目前科学尚未认知的风险，不能满足不断变化的市场需求，都将给销售及盈利能力带来风险。

平安证券研究所投资评级:

股票投资评级:

- 强烈推荐 (预计 6 个月内, 股价表现强于沪深 300 指数 20%以上)
- 推 荐 (预计 6 个月内, 股价表现强于沪深 300 指数 10%至 20%之间)
- 中 性 (预计 6 个月内, 股价表现相对沪深 300 指数在 $\pm 10\%$ 之间)
- 回 避 (预计 6 个月内, 股价表现弱于沪深 300 指数 10%以上)

行业投资评级:

- 强于大市 (预计 6 个月内, 行业指数表现强于沪深 300 指数 5%以上)
- 中 性 (预计 6 个月内, 行业指数表现相对沪深 300 指数在 $\pm 5\%$ 之间)
- 弱于大市 (预计 6 个月内, 行业指数表现弱于沪深 300 指数 5%以上)

公司声明及风险提示:

负责撰写此报告的分析师(一人或多人)就本研究报告确认:本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本公司研究报告是针对与公司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。本公司研究报告仅提供给上述特定客户,并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的,本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能,也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识,认真考虑是否进行证券交易。

市场有风险,投资需谨慎。

免责条款:

此报告旨在发给平安证券股份有限公司(以下简称“平安证券”)的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准,不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠,但平安证券不能担保其准确性或完整性,报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价,报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任,除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断,可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问,此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司 2019 版权所有。保留一切权利。



平安证券
PING AN SECURITIES

平安证券研究所

电话: 4008866338

深圳

深圳市福田区益田路 5033 号平安金融中心 62 楼
邮编: 518033

上海

上海市陆家嘴环路 1333 号平安金融大厦 25 楼
邮编: 200120
传真: (021) 33830395

北京

北京市西城区金融大街甲 9 号金融街中心北楼 15 层
邮编: 100033