

## PD-1单抗专题报告：

# 百亿市场逐步兑现，群雄逐鹿花落谁家？

西南证券研究发展中心  
2021年2月

分析师：杜向阳  
执业证号：S1250520030002  
电话：021-68416017  
邮箱：duxu@swsc.com.cn

分析师：张熙  
执业证号：S1250520070005  
电话：021-68416017  
邮箱：zhangxi@swsc.com.cn

- **PD-1单抗疗效对比：各家PD-1单抗的疗效难分伯仲，PD-1单抗联用药将成为用药主流。**从各家PD-1单抗的临床数据来看，目前还难以看出有绝对优势的PD-1单抗，可以暂认为各家PD-1单抗的疗效差距不大，对疗效影响更大的是联用药物的选择。PD-1单抗的联用药项目占有所有临床研究项目的70%以上，联用药的临床效果远优于单药和对照组，预计将成为PD-1单抗的主流用药方式。其中大部分适应症的普遍联用药对象是化疗，另外也跟原本治疗这个适应症的靶向药进行联用，PD-1单抗的联用治疗方案在肝癌、胃癌这种难治肿瘤上取得了突破性疗效，随着PD-1单抗价格的下降，预计未来在部分肿瘤上PD-1单抗联用药将有望成为主流。
- **得大适应症者得天下：**
  - **PD-1单抗空间广阔，预计大适应症占据超过70%的市场份额。**目前全球共有10个PD-1/PD-L1单抗药物获批上市。2019年全球PD-1/PD-L1单抗药物市场规模已超过200亿美元。根据Research and Markets的预测，随着适应症的不断获批和新药上市的持续加速，未来全球PD-1/PD-L1销量将保持23.4%的年复合增长率，至2025年有望达500亿美元。各个国家和地区的大适应症根据发病率有差异，美国是肺癌占据超过50%的市场份额，我们测算出国内PD-1单抗总体市场规模有望达到305亿元。其中非鳞非小细胞肺癌、胃癌（her2阴性）、肝癌、鳞状非小细胞肺癌合计市占率超过70%，因此想要在PD-1单抗市场中抢占一席之地，必须布局这些大适应症。全球和国内的PD-1单抗的研发赛道已经变得拥挤。全球共有154个PD-1单抗在研，其中已上市8个，处于申请上市阶段5个，处于III期临床阶段7个。预计未来2-3年，全球上市PD-1产品将可能超过20个，市场竞争日趋激烈。中国是PD-1研发最为火热的地区，全球154个PD-1，其中85个由中国企业研发或合作开发，占比达到55%。PD-1单抗在国内的情况：获批上市6个，申请上市3个，处于III期临床阶段7个，预计未来2-3年国内上市的PD-1单抗将达到15个。
  - **大适应症谈判降价进入医保，2021年用药渗透率将有望大幅提升。**2020年国家医保谈判，三家国内企业平均降价78%进入医保，相对外资具有价格优势，并且二线肝癌、一线非鳞NSCLC、二线食管鳞癌三个大适应症首次进入医保。平均5万元左右的一年费用将大幅增加患者对PD-1的可负担性，预计明年将迎来PD-1单抗的爆发增长。PD-1单抗大品种必备特征：获批大适应症&进入医保&完善商业推广团队。因此看一个公司的PD-1单抗放量节奏，跟踪其大适应症获批时间，以及进入医保的时间尤为重要。由于卡瑞利珠单抗获批的三大适应症最早进入医保，先发优势明显，预计将助力其在2021年抢占大部分优势市场。
  - **国内PD-1单抗扎堆研发，2022年将有望成为大适应症获批高峰年份。**国内的PD-1单抗呈现扎堆研发的状态，按照肿瘤部位分类的24个类型的肿瘤，其中竞争最激烈的是前四大肿瘤：肺癌、胃癌、肝癌、食管癌，每个适应症均有超过10家在研；淋巴瘤等5个肿瘤竞争激励程度中等，每个肿瘤有超过4家在研；9个部位的肿瘤没有PD-1单抗在研。从上市进度来看，纳武利尤单抗和帕博利珠单抗最早在大适应症上获批上市，卡瑞利珠单抗是最早在大适应症获批上市的国产PD-1单抗，替雷利珠单抗也于近期获批鳞状非小细胞肺癌，预计接下来将获批大适应症的是信迪利单抗、特瑞普利单抗，2022年将成为大适应症获批的高峰年份。
- **另辟蹊径寻求最大商业化价值：国产PD-1单抗纷纷出海分享全球市场。**目前四家上市PD-1单抗的国内企业均已就PD-1单抗进行过海外授权交易。其中百济神州将欧美大部分国家的权益授权给诺华，涉及金额为22亿美元首付款/里程碑付款+净销售20%-30%的特许使用费，创下目前国内单品种药物授权交易金额最高记录。在国内PD-1单抗竞争激励，价格下行的情况下，开发海外权益licence out不失为较好的出路。借助合作方在海外成熟的销售渠道，有机会分享全球PD-1单抗市场。

## ■ 投资建议：

- **恒瑞医药**：卡瑞利珠单抗的在研适应症包括肺、肝、淋巴等8个部位的肿瘤，是国产PD-1单抗中在研适应症最多的。其联用方案主要包括化疗和阿帕替尼，与阿帕替尼的联用适应症包括NSCLC、小细胞肺癌、肝癌、胃癌、三阴乳腺癌。从上市进度来看，卡瑞利珠单抗在国产PD-1单抗中上市大适应症最多，囊括了肝癌、非鳞NSCLC、食管鳞癌，已上市适应症均在2021年纳入医保，因此2021年卡瑞利珠单抗有望迎来大幅增长。卡瑞利珠单抗联合用药一线治疗各大适应症有望在2022、2023年集中上市，将扩大其应用范围。
- **君实生物**：特瑞普利单抗的在研适应症包括肺、肝、肾等10个部位的肿瘤，其中肾癌的布局仅有特瑞普利单抗和纳武利尤单抗。其联用方案主要包括化疗、仑伐替尼、贝伐珠单抗和阿昔替尼，与仑伐替尼和贝伐珠单抗联用是治疗肝癌，与阿昔替尼联用是治疗肾癌和黑色素瘤。从上市进度来看，特瑞普利单抗是最早上市的国产PD-1单抗，其在2018年获批二线治疗黑色素瘤，并在2021年纳入医保。尿路上皮癌和鼻咽癌已经递交申报，预计将有望在2021年获批上市。特瑞普利单抗的大适应症将有望在2022年、2023年上市。公司差异性的布局了非小细胞肺癌和肝癌的辅助治疗，在国内进度领先。
- **信达生物**：信迪利单抗的在研适应症包括肺、肝、结直肠癌等8个部位的肿瘤，其中神经内分泌肿瘤的布局是唯一的一家。其联用方案主要包括化疗、IBI305（贝伐珠单抗的生物类似药）、IBI310（CTLA-4单抗）。从上市进度来看，信迪利单抗最早上市的适应症是淋巴瘤，非鳞NSCLC已获批上市。鳞状NSCLC已经递交申报，有望在2021年获批上市。此后2022年和2023年每年均有大适应症上市。信迪利单抗在2020年收入约22亿元，在国产PD-1单抗中仅次于恒瑞医药的销售收入。
- **百济神州**：替雷利珠单抗的在研适应症包括肺、肝、鼻咽等7个部位的肿瘤。其联用方案主要包括化疗、泽布替尼，与泽布替尼的联用适应症为B细胞恶性肿瘤。从上市进度来看，替雷利珠单抗最早上市的适应症是淋巴瘤，2020年尿路上皮癌适应症上市，这两个适应症均在2020年被谈判纳入医保。2021年初，替雷利珠单抗获批鳞状NSCLC，成为第二个获批大适应症的国产PD-1单抗。其非鳞状NSCLC、肝细胞癌两个大适应症已经递交申报，有望在2021年获批上市。此后2022年和2023年每年均有大适应症上市，将成为推动该产品销售上量的重要驱动因素。
- **中国生物制药/康方生物**：公司与康方生物合作研发PD-1单抗派安普利单抗，预计2021年第一个适应症（霍奇金淋巴瘤）即将上市。该药物在研的适应症包括：鳞状/非鳞NSCLC3期（联合化疗），非鳞NSCLC3期（联合安罗替尼），肝癌3期（联合安罗替尼），肝癌2/1b期（联合安罗替尼+IBI305），霍奇金淋巴瘤2期（单药），鼻咽癌2期（单药），鼻咽癌NDA（FDA）。

## ■ 投资建议：

- **康宁杰瑞/思路迪**：公司与思路迪合作研发PD-1单抗恩沃利单抗，预计2021年第一个适应症（MSI-H或dMMR实体瘤）即将上市，该药物在研适应症包括：MSI-H或dMMR实体瘤（NDA），胆管癌3期（KN035+化疗），肉瘤及其他1期。
  - **复宏汉霖**：公司的PD-1单抗HLX10在研适应症包括：宫颈癌2期（联合白蛋白紫杉醇），肝癌2期（联合抗VEGFR单抗HLX04），头颈鳞癌2期（联合抗EGFR单抗HLX07），非鳞NSCLC3期（联合抗VEGFR单抗HLX04），胃癌3期（辅助/新辅助，单药），慢性乙肝2期（单药），鳞状NSCLC3期（联合化疗，土耳其），鳞状NSCLC3期（联合化疗），小细胞肺癌3期（联合化疗，土耳其）。
  - **神州细胞**：公司的PD-1单抗SCT-I10A在研适应症包括：鳞状NSCLC3期（联合化疗），胃腺癌3期（单药），头颈鳞癌3期（联合化疗），食管鳞癌和结直肠癌1期（联合化疗）。
  - **丽珠集团**：公司的PD-1单抗LZM009在研适应症包括：Ⅲ期非小细胞肺癌1b期（单药）、胸腺癌2期（单药）。
  - **嘉和生物**：公司的PD-1单抗杰诺单抗预计2021年将上市第一个适应症外周T细胞淋巴瘤，杰诺单抗在研适应症包括：原发纵隔大B细胞淋巴瘤2期（单药），宫颈癌2期（单药），腺泡状软组织肉瘤2期（单药），干细胞癌2期（联合仑伐替尼），EGFR阳性NSCLC1期（联用呋喹替尼），转移性结直肠癌1期（联用呋喹替尼）。
  - **再鼎医药**：公司从Incyte引进PD-1单抗Retifanlimab 在中国、香港、台湾的权益。LZM009在研适应症包括：非小细胞肺癌3期（联合化疗），高度微卫星型不稳定性子宫内膜癌3期。
- **风险提示**：临床研究失败以及进度不达预期的风险；销售准入推进受挫，以及销售不达预期；政策带来的波动风险。



## ■ 一、PD-1单抗空间广阔，2021年用药渗透率将有望大幅提升

- 1.1 全球PD-1单抗市场高速增长
- 1.2 国内PD-1市场规模预计达305亿元
- 1.3 不同PD-1单抗的结构设计差异

## ■ 二、各家PD-1单抗的疗效难分伯仲，PD-1单抗联用药将成为用药主流

- 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地：肺癌、肝癌、胃癌、食管癌
- 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异：黑色素瘤、淋巴瘤
- 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场：尿路上皮癌、三阴乳腺癌、鼻咽癌、结直肠癌、宫颈癌等

## ■ 三、PD-1单抗扎堆研发，2022年将有望成为大适应症获批高峰年份

- 3.1 PD-1单抗扎堆研发，主要市场聚集于前四大肿瘤
- 3.2 前六家进度较快，预计各家大适应症将在2023年前上市
- 3.3 四家国产PD-1单抗上市进度

## ■ 四、投资建议及风险提示

# 1.1 全球PD-1单抗市场高速增长

## 全球PD-1/PD-L1市场处在高速增长时期

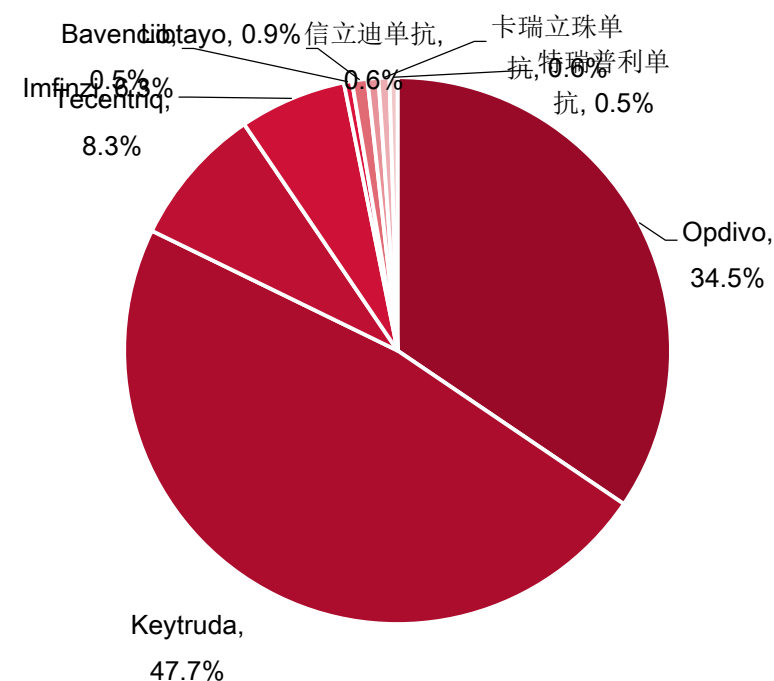
- 目前全球共有10个PD-1/PD-L1单抗药物获批上市。自2014年PD-1单抗药物Opdivo和Keytruda上市以来，全球销售额快速增长。第三款PD-1单抗药物Libtayo于2018年9月上市，2019年三款PD-1单抗药物的销售额分别为80.1亿美元、110.8亿美元和2.1亿美元，加上目前上市的Tecentriq (19.3亿美元)、Imfinzi (14.7亿美元)、Bavencio (1.1亿美元) 三大PD-L1品种，2019年全球PD-1/PD-L1单抗药物市场规模已超过200亿美元。根据Research and Markets的预测，随着适应症的不不断获批和新药上市的持续加速，未来全球PD-1/PD-L1销量将保持23.4%的年复合增长率，至2025年有望达500亿美元。

全球已上市PD-1/PD-L1及历年销售额

商品名	通用名	靶点	公司	上市时间	销售额 (亿美元)					
					2014	2015	2016	2017	2018	2019
Keytruda (可瑞达)	帕博利珠单抗	PD-1	默沙东	2014/9/4 (FDA)	0.55	5.66	14.02	39.08	71.71	110.84
	YOY					929.09%	147.70%	178.74%	83.50%	54.58%
opdivo (欧狄沃)	纳武利尤单抗	PD-1	百时美施贵宝	2014/12/12 (FDA)	0.06	9.42	37.74	49.48	67.35	80.05
	YOY					15600.00%	300.64%	31.11%	36.12%	18.86%
Tecentriq (特善奇)	阿特珠单抗	PD-L1	罗氏	2016/5/18 (FDA)			1.58	4.87	7.72	19.27
	YOY							208.23%	58.52%	150%
Imfinzi (英飞凡)	度伐利尤单抗	PD-L1	阿斯利康	2017/5/1 (FDA)				0.19	6.33	14.69
	YOY								3231.58%	132%
Avelumab	阿维鲁单抗	PD-L1	辉瑞/默克	2017/5/9 (FDA)				0.24	0.78	1.11
	YOY								225.00%	42.3%
Libtayo	Cemiplimab-rwlc	PD-1	赛诺菲/再生元	2018/9/28 (FDA)					0.15	2.11
	YOY									1307.7%
达伯舒	信迪利单抗	PD-1	信达生物	2018/12/24 (NMPA)						1.5
艾瑞卡	卡瑞利珠单抗	PD-1	恒瑞生物	2019/5/5 (NMPA)						1.5 (估)
拓益	特瑞普利单抗	PD-1	君实生物	2018/12/17 (NMPA)						1.1
百泽安	替雷利珠单抗	PD-1	百济神州	2019/12/27 (NMPA)						
	合计				0.61	15.08	53.34	93.86	154.04	232.17
	YOY					2372.13%	253.71%	75.97%	64.12%	50.72%

资料来源：各公司年报，西南证券整理

2019年全球已上市PD-1/PD-L1市场份额



# 1.1 全球PD-1单抗市场高速增长

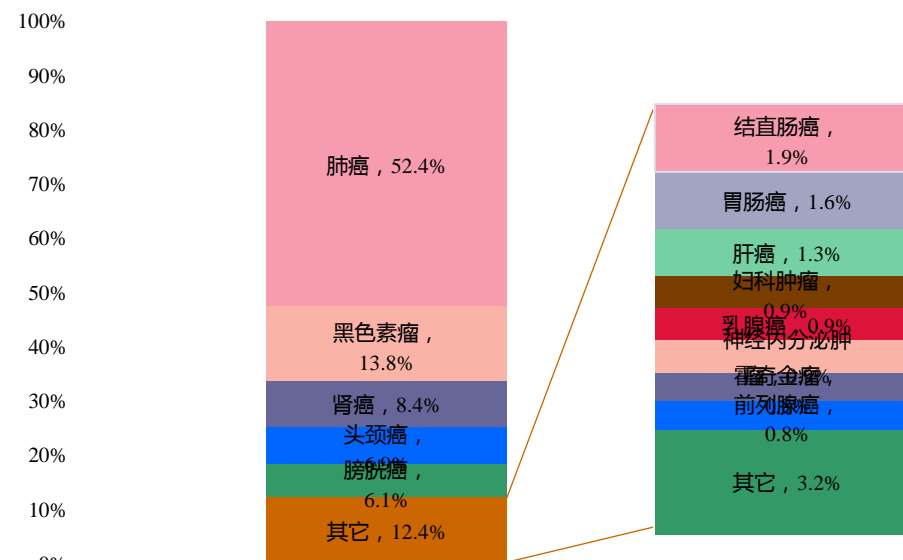
## 多适应症助力PD-1/PD-L1单抗药物成为超级重磅品种

- **广泛的适应症是促进PD-1成为超级重磅品种的重要因素。** 适应症最多的帕博利珠单抗已经获批上市21个适应症，囊括了美国高发的肿瘤类型。纳武利尤单抗也获批上市13个适应症。国产PD-1单抗获批适应症最多的是卡瑞利珠单抗，覆盖了非鳞NSCLC、肝癌、食管鳞癌三大高发肿瘤。
- **缺乏有效药物的癌种易成为PD-1/PD-L1的大适应症。** 分癌种来看，美国每年的新增患者人数排在前五位的是：乳腺癌、肺/支气管癌、前列腺癌、结直肠癌、黑色素瘤。乳腺癌/前列腺癌/结直肠癌经手术和已有药物治疗后，相对来讲五年生存比率较高，因此用PD-1/PD-L1治疗的人数不多。其中肺癌和黑色素瘤是PD-1/PD-L1单抗药物用药的前两大适应症。大部分肺癌由于缺乏有效药物，成为该药最大的适应症，2017年肺癌患者在PD-1单抗使用者中占比为52%。

全球已上市PD-1/PD-L1及适应症

靶点	厂家	通用名	适应症 (全球)	适应症 (中国)
PD-1	君实生物	特瑞普利单抗	--	黑色素瘤
	信达生物	信迪利单抗	--	霍奇金淋巴瘤
	百济神州	替雷利珠单抗	--	霍奇金淋巴瘤；尿路上皮癌
	恒瑞医药	卡瑞利珠单抗	--	非鳞非小细胞肺癌；霍奇金淋巴瘤；食管鳞癌；肝细胞癌
	默沙东	帕博利珠单抗	黑色素瘤；非小细胞肺癌；头颈部鳞状细胞癌；霍奇金淋巴瘤；尿路上皮癌；MSI-H或dMMR肿瘤；胃癌；三阳性乳腺癌；食管癌；肝细胞癌；肾细胞癌；结直肠癌；宫颈癌；原发纵膈B细胞淋巴瘤；胃食管交界处癌；Merkel细胞癌；小细胞肺癌；皮肤鳞状细胞癌；子宫内膜癌；非肌层浸润性膀胱癌；TMB H肿瘤	黑色素瘤；非小细胞肺癌；非鳞非小细胞肺癌；鳞状非小细胞肺癌；食管癌
	BMS	纳武利尤单抗	黑色素瘤；非小细胞肺癌；头颈部鳞状细胞癌；霍奇金淋巴瘤；尿路上皮癌；MSI-H或dMMR肿瘤；结直肠癌；肾细胞癌；胃癌；小细胞肺癌；胸膜间皮瘤；肝细胞癌；食管鳞状细胞癌	非小细胞肺癌；头颈部鳞状细胞癌；晚期或复发性胃或胃食管癌
PD-L1	默克/辉瑞	Bavencio	Merkel 细胞癌；尿路上皮癌；肾细胞癌	--
	阿斯利康/新基	Imfinzi	尿路上皮癌；非小细胞肺癌；小细胞肺癌	--
	罗氏	Tecentriq	尿路上皮癌；非小细胞肺癌；小细胞肺癌；三阴性乳腺癌；肝细胞癌；黑色素瘤	小细胞肺癌

2017年美国PD-1/PD-L1单抗药物分适应症患者占比统计



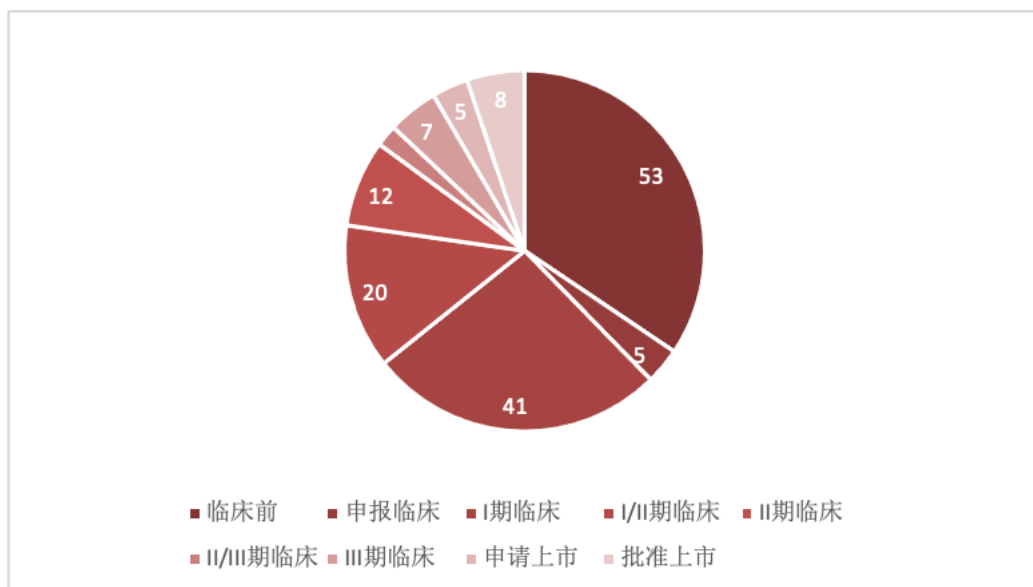
资料来源：FDA，CDE，IQVIA，Global oncology Trends:2018：Innovation,Exapansion,Disruption,IQVIA Institute for human data science,西南证券整理

# 1.1 全球PD-1单抗市场高速增长

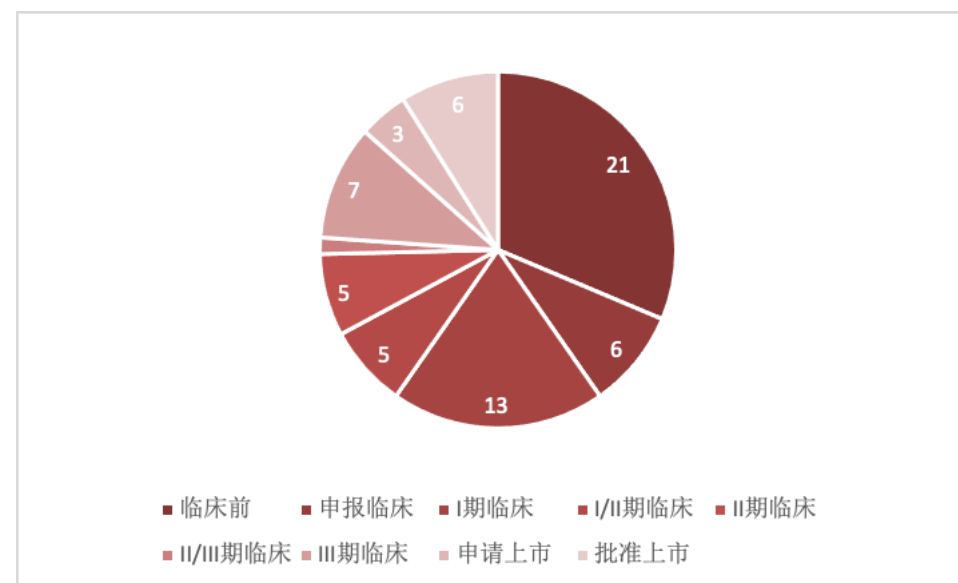
## PD-1单抗药物在研赛道拥挤

- 全球共有154个PD-1单抗在研，其中已上市8个，处于申请上市阶段5个，处于III期临床阶段7个。预计未来2-3年，全球上市PD-1产品将可能超过20个，市场竞争日趋激烈。
- 中国是PD-1研发最为火热的地区，全球154个PD-1，其中85个由中国企业研发或合作开发，占比达到55%。PD-1单抗在国内的情况：获批上市6个，申请上市3个，处于III期临床阶段7个，预计未来2-3年国内上市的PD-1单抗将达到15个。

### 全球PD-1单抗分阶段占比



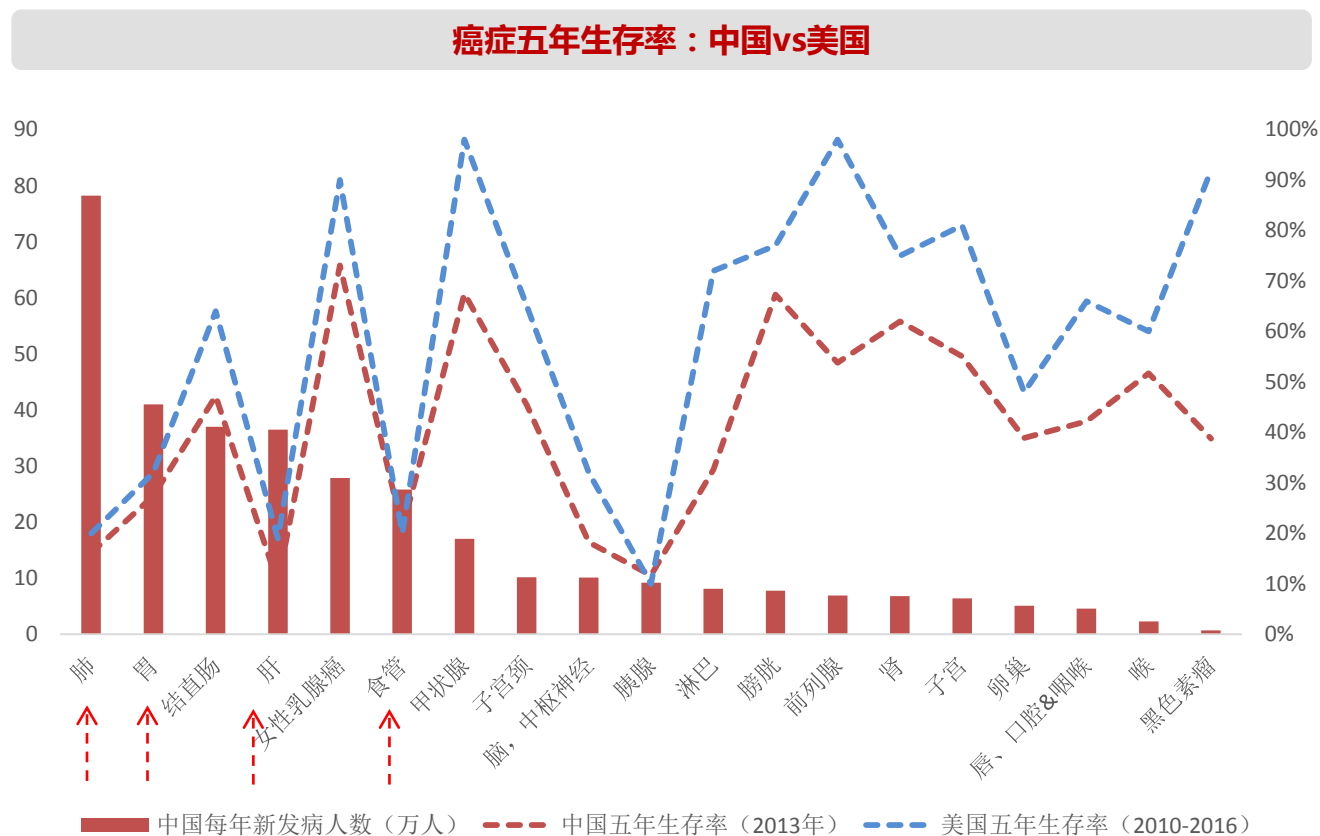
### 我国PD-1单抗分阶段占比



## 1.2 国内PD-1市场规模预计达305亿元

### 四大肿瘤将成为PD-1单抗的主要市场

- 结合五年生存率和患者人数来看，我国缺乏有效用药的大癌种为：肺癌、肝癌、胃癌、食管癌，这四大肿瘤在全球范围内仍然是生存率偏低的难治性肿瘤。预计这些将成为PD-1/PD-L1单抗在我国的主要适应症。根据目前草根调研的情况，在售PD-1单抗药物中占比靠前的适应症分别为肺癌、肝癌、胃癌，与推论一致。





# 1.2 国内PD-1市场规模预计达305亿元

## 我国PD-1单抗市场规模预测：有望达305亿元

- 主要假设：1) 每年肿瘤发病人数来自2014年全国肿瘤登记中心的数据，根据文献中靶点占比估算各细分类型的人数；2) 反应人群的mPFS范围来自文献报道临床研究数据，平均年用药月数=最优PFS\*80%；3) 无反应人群平均每年用药月数为3月。
- 如果PD-1单抗的完整年度年用药金额假设为医保谈判后的6万元，则我国PD-1单抗总市场空间为305亿元；如果PD-1单抗的价格下降到完整年度3万元，则相应渗透率有望提升，预计市场规模可能有所收缩到236亿元。其中份额较大的适应症为：非鳞NSCLC、her2阴性胃癌、肝癌、食管鳞癌等，这前几大细分适应症市场份额占比超过70%。因此想要在PD-1单抗市场中抢占一席之地，必须布局这些大适应症。

国内PD-1单抗市场规模预测

肿瘤部位	肿瘤	每年发病人数(万人)	线数	单药/联用	mPFS范围	ORR	反应人群占比	PD-1单抗预估渗透率	反应人群, 年用药金额3万元			无反应人群, 年用药金额3万元		总销售额(亿元)	年用药金额6万元	
									用药人数(万人)	平均年用药月数	销售额1(亿元)	用药人数(万人)	销售额2(亿元)		PD-1单抗预估渗透率	销售额(亿元)
肺	非鳞非小细胞癌	46.9	一线(EGFR基因突变阴性和ALK阴性)	联用化疗/贝伐珠单抗	8.9-11.3	52%-69%	61%	80%	22.9	9	51.5	24.0	14.4	65.9	60%	78.1
	鳞状非小细胞癌	21.5	一线	联用化疗	5.5-7.6	73%-75%	74%	80%	12.7	6.1	19.4	8.8	5.3	24.7	50%	28.5
	小细胞癌	9.8	一线	联用化疗	4.5-11.4	52%-72%	62%	80%	4.9	9.1	11.1	4.9	3.0	14.0	50%	16.6
肝	肝癌	36.5	一线	联用化疗、仑伐替尼等小分子	4.6-8.6	20%-36%	28%	80%	8.2	6.9	14.1	28.3	17.0	31.1	50%	37.3
食管	食管鳞癌	24	一线	联用化疗	6.1-6.3	45%-47%	46%	80%	8.8	6.3	13.9	15.2	9.1	23.0	50%	27.1
胃	her2阴性	36	一线	联用化疗、雷莫芦单抗等	5.3-10.5	47%-60%	53%	80%	15.3	8.4	32.1	20.7	12.4	44.5	50%	52.8
	her2阳性	5	一线	联用her2抑制剂	11.3	77%-87%	82%	80%	3.3	9	7.4	1.7	1.0	8.4	50%	9.9
乳腺	三阴乳腺癌	4	一线	联用化疗	7.5	35%	35%	40%	0.6	6	0.8	3.4	1.0	1.9	40%	3.2
膀胱	尿路上皮癌	7.0	一线	联用化疗	8.3	55%	55%	40%	1.5	6.6	2.5	5.5	1.6	4.2	30%	5.2
淋巴	霍奇金淋巴瘤	0.8	二线	单药	9.7-13.2	80%-95%	87%	30%	0.2	10.6	0.6	0.6	0.1	0.7	30%	1.2
	非霍奇金淋巴瘤	7.3	一线	联用维布妥昔单抗	21.8	61%-74%	67%	30%	1.5	12	4.4	5.8	1.3	5.7	30%	9.9
结直肠	(MSI-H)/(dMMR)结直肠癌	2.2	一线	单药	16.5	44%	44%	20%	0.2	12	0.6	2.0	0.3	0.9	20%	1.5
鼻咽	鼻咽癌	4.5	三线	单药	3.7	28%	28%	20%	0.3	3	0.2	4.2	0.6	0.8	20%	1.4
子宫颈	子宫颈癌	10.2	一三三三	单药/联用	8.8-11.7	42%-56%	49%	20%	1.0	9.4	2.3	9.2	1.4	3.7	20%	6.3
肾	肾癌	6.8	一线	联用阿昔替尼或伊匹木单抗	11.6-15.1	42%-59%	50%	20%	0.7	12	2.0	6.1	0.9	3.0	20%	5.1
	其他	181.8					20%	2%	0.7	3	0.5	181.1	2.7	3.3	2%	5.5
	合计								82.7		163.5		72.3	235.7		305.1

# 1.2 国内PD-1市场规模预计达305亿元

## 国内PD-1单抗市场：龙头格局基本形成

- 国内已上市六家PD-1单抗，呈现2（进口）+4（国产）的格局。这六家也是国内PD-1临床试验项目最多的几家。我们认为未来在PD-1的竞争浪潮中具有以下优势的企业有望获得较多市场份额：1、适应症多，具有临床数据支持其与多种药物联用；2、完备的学术推广团队，能将前沿学术信息直达KOL和一线用药医生；3、成本控制好，具有产率优势等。

PD-1主要研发公司已上市和临床研究进展

癌种	默沙东 帕博利珠单抗注射液	BMS 纳武单抗注射液	恒瑞医药 卡瑞利珠单抗	百济神州 替雷利珠单抗	君实生物 特瑞普利单抗注射液	信达生物 信迪利单抗注射液
肺癌	非鳞非小细胞癌	上市（联合培美曲塞和铂类，1L） ++	上市（联合培美曲塞和卡铂，1L） +	+		上市（联合培美曲塞和铂类，1L）
	鳞状非小细胞癌	上市（联合卡铂和紫杉醇，1L） +	+	上市（联合培美曲塞和铂类，1L）		++
	非小细胞肺癌	上市（单药，1L） ++	上市（单药，1L） ++	++	++	
	小细胞肺癌		+	+	+	
肝癌	肝癌	++	上市（单药，2L） ++	++	+	+
胃癌	胃癌	++	上市（单药，2L） +	+	+	+
膀胱癌	膀胱尿路上皮癌		+	上市（单药，2L） ++	+	
食管癌	食管癌	上市（单药，2L） ++	++			+
	食管鳞癌		+	上市（单药，2L） +	++	+
鼻咽癌	鼻咽癌		++	+	+	
乳腺癌	高危早期ER+/HER2-乳腺癌的辅助与新辅助治疗	+				
胰腺癌	三阴性乳腺癌		+		++	
胰腺癌	胰腺癌	++	++			
头颈癌	头颈鳞癌		上市（单药，2L）			
淋巴瘤	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤		+	上市（单药，2L） ++		++
	复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）		+			+
	复发难治恶性淋巴瘤				+	
霍奇金淋巴瘤			上市（单药，2L）			上市（单药，2L）
宫颈癌	治疗复发或转移性宫颈癌	+				
黑色素瘤	黑色素瘤	上市（单药，2L） ++	+		上市（单药，2L） ++	
	黏膜黑色素瘤	+				
	晚期肾癌及黑色素瘤				+	
结直肠癌	转移性结直肠癌		+			
胸腔癌	胸膜间皮瘤		+			
肾癌	不可切除或转移性肾癌					

注：“+”表示在研线数为一线或二线；“++”表示二者均存在

## 1.2 国内PD-1市场规模预计达305亿元

### 国产PD-1单抗大幅降价进医保，2021年有望迎来爆发增长

- **已获批的大适应症包括：**非鳞/鳞状非小细胞癌、非小细胞癌、食管癌、肝细胞癌。预计卡瑞利珠单抗将有可能在未来一年中占据非鳞非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管鳞癌这几大适应症的大部分市场份额。
- **多数适应症获批单药治疗：**国内已上市的六家PD-1都分别各自全部覆盖了肺癌、肝癌、胃癌、食管癌四大高发病种，不过仅有非小细胞肺癌获批了联合用药，其他均是单药。由于联用的效果远优于单药，因此临床实际应用以联用为主，而目前在用临床试验也主要以联用药为主，预计未来联用药的获批将逐渐增加，未来PD-1将可能成为“打底”药物与各种机制的抗肿瘤药联用。
- **国产PD-1单抗降价进入医保，渗透率有望大幅增长。**2020年国家医保谈判，三家国内企业平均降价78%进入医保，相对外资具有价格优势。平均5万多元的年均费用将大幅增加患者对PD-1的可负担性，预计明年将迎来PD-1单抗的爆发增长。

国内已上市的PD-1主要信息

药物通用名	厂家	获批时间	适应症	治疗线数	单药/联用	规格	价格（2020医保谈判前）	用法用量	月用药金额（2020医保谈判前）	是否医保
帕博利珠单抗	默沙东	2018	不可切除或转移性黑色素瘤	二线	单药	100 mg/4ml	17918元/盒	2 mg/kg 剂量静脉输注30分钟以上，每3周给药一次	21502	否
		2019	非鳞非小细胞癌	一线	联用					
		2019	鳞状非小细胞癌	一线	联用					
		2019	非小细胞肺癌	一线	单药					
		2020	食管癌	二线	单药					
		2020	头颈部鳞状细胞癌	一线	单药					
纳武单抗注射液	BMS	2018	非小细胞肺癌（NSCLC）	一线	单药	40mg/4ml	4587元/盒	3mg/kg或240 mg 固定剂量，静脉注射每2周一次	55044	否
		2019	头颈部鳞状细胞癌	二线	单药					
		2020	晚期或复发性胃或食管癌	二线	单药					
卡瑞利珠单抗	恒瑞医药	2019	霍奇金淋巴瘤	二线	单药	0.2g	19800元/盒	200 mg/次，静脉注射每2周1次	39600	是
		2020	晚期肝细胞癌	二线	单药					
		2020	非鳞非小细胞癌	一线	联用					
		2020	食管鳞癌	二线	单药					
替雷利珠单抗	百济神州	2019	霍奇金淋巴瘤	二线	单药	100mg	10688元/盒	200 mg，每3周给药一次	21376	是
		2020	膀胱尿路上皮癌	二线	单药					否
		2020	鳞状非小细胞癌	一线	联用					
特瑞普利单抗	君实生物	2018	不可切除或转移性黑色素瘤	二线	单药	240 mg(6 ml)	7200元/盒	3 mg/kg，静脉输注每2周一次	10800	是
信迪利单抗注射液	信达生物	2018	霍奇金淋巴瘤	二线以上	单药	100mg	2843元/盒	200 mg，每3周给药一次	5686	是
		2020	非零非小细胞肺癌	一线	联用					

## 1.3 不同PD-1单抗的结构设计差异

- **目前上市的PD-1单抗药物均是人源化或完全人源化单克隆抗体。**抗体按照人源化程度可分为四代，第三代为人源化抗体，第四代为完全人源化抗体，第三四代较第二代嵌合抗体可有效提高疗效和降低不良反应。在国内上市的6个PD-1单抗中，纳武利尤单抗和信迪利单抗是完全人源化抗体，其余4个是人源化抗体。
- **目前获批的PD-1单抗均为IgG4分子。**PD-1单抗的Fab端负责识别对接T细胞表面的PD-1蛋白，阻断PD-1与肿瘤细胞表面的PD-L1受体结合，起到免疫检查点抑制的作用。PD-1单抗作为“阻断性抗体”，应尽量降低其Fc端引起ADCC效应（抗体依赖细胞介导的细胞毒效应）和CDC效应（补体介导的细胞毒性作用），以保护体内的免疫细胞被其它免疫细胞攻击。IgG4分子的铰链区较短，且与FcγRI之外的FcγRs结合能力较弱，所以基本无法引发ADCC和CDC，呈现相对的“非炎症特性”，更适合用于治疗性抗体生产。IgG4亚型在体内稳定性、半衰期，抗炎活性等方面较其它亚型（IgG1，IgG2，IgG3）更有优势。所以目前上市的所有PD-1单抗均选择IgG4亚型。在已获批的PD-1单抗中，仅百济神州的替雷利珠单抗（百泽安）进行了Fc段改造。
- **解离常数显示帕博利珠单抗的亲合力最强。**解离常数（ $K_d$ ）评价药物与靶分子结合的亲和力的重要参数，其含义为两种分子处于平衡状态时的解离程度， $K_d$ 越大说明分子间的亲和力越弱。抗体的亲和力高，临床达标的最佳剂量更低，给药间隔时间相对延长，使用方便；副作用也就越小。亲和力弱的单抗则需要提高给药量和给药频率，增加了治疗成本，患者依从性也较差。比较几个PD-1抗体的解离常数，帕博利珠单抗的亲合力最强，西米普利单抗的亲合力最弱。
- **帕博利珠单抗的ADA发生率最低。**由于单抗本身也可以被免疫系统当做是一种抗原，具有免疫原性，免疫系统有可能产生抗药物抗体（ADA）。这会导致体内单抗药物加速清除，并且由于体内存在对应的抗体，第一次使用有效的药量在第二次使用时有可能不够用，必须加大剂量或用药频率，直至完全无效。在免疫原性过强的情况下，容易激起过度免疫反应，产生严重的副反应。在九种上市PD-1单抗中，K药和信迪利单抗的ADA反应率最低。

# 1.3 不同PD-1单抗的结构设计差异

已上市PD-1单抗相关信息及特点

药物名称	研发公司	规格	抗体人源化程度	抗体类型及修饰	结合域	结合面积Å <sup>2</sup>	K <sub>d</sub>	抗药物抗体(ADA)发生率, %	用法用量
纳武利尤单抗	Bristol-Myers Squibb pharm EEIG	100 mg : 10mL 40 mg : 4mL	完全人	IgG4 型 S228P修饰	N环	1487	1.45nmol/L	8.5	3 mg/kg,每2周1次, 静脉滴注
帕博丽珠单抗	Merk Sharp & Dohm corp	100 mg : 4mL	人源化	IgG4 型 S228P修饰	C'D环	2126	27 pmol/L	0.8	mg/kg, 每3周1次, 静脉滴注, 或400 mg, 每6周1次
信迪利单抗	信达生物(苏州)有限公司	100 mg : 10mL	完全人	IgG4 型 S228P修饰	FG环	322	0.25 nmol/L	0.5	200 mg, 每3周1次, 静脉滴注
特瑞普利单抗	上海君实生物医药科技股份有限公司	240 mg : 6 mL	人源化	IgG4 型 S228P修饰	FG环	2011	0.324 nmol/L	18	3 mg/kg,每2周1次, 静脉滴注
西米普利单抗	Sanofi-Regeneron	350 mg : 7 mL	人源化	IgG4 型 S228P修饰	-	-	6.11 nmol/L	1.3	350 mg, 每3周1次, 静脉滴注
卡瑞丽珠单抗	恒瑞医药	200 mg/瓶	人源化	IgG4 型 S228P修饰	C'C环和FG环	2520	3.31 nmol/L	14.5	200 mg, 每2周1次, 静脉滴注
替雷利珠单抗	百济神州	100 mg : 10mL	人源化	IgG4 mut, FcγR null	-	-	-	13.4	200 mg, 每3周1次, 静脉滴注



## ■ 一、PD-1单抗空间广阔，2021年用药渗透率将有望大幅提升

- 1.1 全球PD-1单抗市场高速增长
- 1.2 国内PD-1市场规模预计达305亿元
- 1.3 不同PD-1单抗的结构设计差异

## ■ 二、各家PD-1单抗的疗效难分伯仲，PD-1单抗联用药将成为用药主流

- 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地：肺癌、肝癌、胃癌、食管癌
- 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异：黑色素瘤、淋巴瘤
- 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场：尿路上皮癌、三阴乳腺癌、鼻咽癌、结直肠癌、宫颈癌等

## ■ 三、PD-1单抗扎堆研发，2022年将有望成为大适应症获批高峰年份

- 3.1 PD-1单抗扎堆研发，主要市场聚集于前四大肿瘤
- 3.2 前六家进度较快，预计各家大适应症将在2023年前上市
- 3.3 四家国产PD-1单抗上市进度

## ■ 四、投资建议及风险提示

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

- **上市情况**：非鳞癌、鳞癌的一线治疗均有PD-1单抗上市；小细胞肺癌尚无对应PD-1产品上市，三家公司的一线用药处于III期。
- **在研情况**：共有14家公司的50个在研项目（含1个主动暂停项目）。其中在研项目数量较多的公司分别为：BMS（8个）、默沙东（7个）、恒瑞医药（7个）、君实生物（6个）。按阶段分，III期研究38项，II期研究6项，I期研究3项，III/II期研究1项，II/I期研究1项，其他阶段1项。
- **联用情况**：联合用药项目占据在研项目的78%，常见的联用药物包括：化疗、紫杉醇、谷美替尼（君实）、伊匹单抗（BMS）、阿帕替尼（恒瑞）、呋喹替尼（嘉和）、依托泊苷（君实）。

国内PD-1在肺癌适应症已上市和临床研究进展（未完待续）

癌种	线数	默沙东	BMS	恒瑞医药	百济神州	君实生物	信达生物	复宏汉霖	康方天成	赛诺菲	神州细胞	嘉和生物	丽珠医药	翰中生物	再鼎医药	
		帕博利珠单抗注射液	纳武单抗注射液	卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗	特瑞普利单抗注射液	信迪利单抗注射液	HLX10	派安普利单抗注射液	cemiplimab注射液	SCT-110A	杰诺单抗注射液	LZM009	HX008 注射剂	retifanlimab	
非鳞非小细胞肺癌	一线	上市（联合培美曲塞和铂类） 3期（联合含铂双药化疗+仑伐替尼）		上市（联合培美曲塞和卡铂） 2期（联合阿帕替尼）主动暂停	3期（联合化疗）		上市（联合化疗）	3期（联合化疗）	3期（联合化疗）						3/2期（联合化疗）	
	二线	3期（联合化疗）					3期（联合化疗）									
鳞状非小细胞肺癌	一线	上市（联合卡铂和紫杉醇） 3期（联合化疗）		3期（联合卡铂+紫杉醇）	上市（联合化疗）		3期（联合化疗）	3期（联合化疗）	3期（联合化疗）							
	二线						3期（单药）				3期（单药）					

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

国内PD-1在肺癌适应症已上市和临床研究进展（接上表）

癌肿	线数	默沙东	BMS	恒瑞医药	百济神州	君实生物	信达生物	复宏汉霖	康方天成	赛诺菲	神州细胞	嘉和生物	丽珠医药	翰中生物	再鼎医药
		帕博利珠单抗注射液	纳武单抗注射液	卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗	特瑞普利单抗注射液	信迪利单抗注射液	HLX10	派安普利单抗注射液	cemiplimab注射液	SCT-I10A	杰诺单抗注射液	LZM009	HX008 注射剂	retifanlimab
非小细胞肺癌	一线	上市（单药） 3期（单药/SOC的OS做对比） 3期（联合化疗）	3期（联合Ipi/铂类） 3期（联合Ipi/化疗） 3期（联合CCRT/Ipi/Durvalumab）	3期（联合培美曲塞+卡铂） 3期（联合/不联合阿帕替尼）	3期（联合含铂双药化疗）	3期（联合化疗）				3期（单药） 3期（联合以铂为基础的双药化疗）					3期（联合含铂化疗）
	二线	3期（单药） 1期（单药/中国）	3期（联合培美曲塞/铂） 其他阶段（单药/亚洲） 上市（单药）	2期（联合阿帕替尼） 2期（单药）	3期（单药）	3期（联合化疗） 2/1期（联合谷美替尼） 2期（联合培美曲塞+卡铂）						1期（联合味喹替尼）	1期（单药）		
	辅助		3期（联合化疗）			3期（联合含铂双药化疗）									
小细胞肺癌	一线				3期（铂类+依托泊苷联合/不联合BGB-A317）	3期（联合依托泊苷及铂类）		3期（联合化疗）							
	二线		3期（联合Ipi） 3期（单药）	2期（联合阿帕替尼）											
肺癌	一线				2期（联合化疗）										
数量		10	9	8	6	6	4	3	2	2	1	1	1	1	1

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

- **海外上市PD-1单抗临床疗效：**
- **全球上市情况：**全球共有三款PD-1单抗的肺癌适应症上市，分别是纳武单抗（NSCLC一线）、帕博利珠单抗（NSCLC一线）、卡瑞利珠单抗（非鳞状NSCLC一线），替雷利珠单抗（鳞状NSCLC）。
- **单药临床疗效：**
- **一线非小细胞肺癌单药：**帕博利珠单抗单药治疗在TPS>50%的患者中表现出非常优异的效果，KEYNOTE-024显示PFS可达到10.3月，ORR为45%，OS为30月，该临床结果数据几乎是所有肺癌临床中最好的。
- **二线非小细胞肺癌单药：**帕博利珠单抗的ORR在18%，PFS为3.9月。纳武单抗的结果与此类似。
- **二线小细胞肺癌单药：**帕博利珠单抗的ORR为19%，纳武单抗的ORR为12%。
- **联用临床疗效：**
- **一线联用CTLA-4：**纳武单抗联用伊匹木单抗，加或不加化疗，其ORR可到36%-38%，PFS在5-6月，OS在14-17月。
- **一线联用化疗：**帕博利珠单抗联用化疗，ORR得到明显提高，可达48%-58%，PFS在6-9月，OS在16月。

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

### 全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

药物	适应症	临床实验	用药方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	单药/联用	一线/二线	FDA上市时间
纳武单抗	转移性非小细胞肺癌	CHECKMATE-227 (PD-L1 ≥1%，驱动基因阴性)	OPDIVO+伊匹木单抗（实验组） vs 含铂双药化疗（对照组）	5.1 vs 5.6	36% vs 30%	17.1 vs 14.9	396vs397	联用	一线	2015/3
		CHECKMATE-9LA (驱动基因阴性)	OPDIVO+伊匹木单抗+含铂双药化疗（实验组） vs 含铂双药化疗（对照组）	6.8 vs 5.0	38% vs 25%	14.1 vs 10.7	361 vs 358	联用	一线	
		CHECKMATE-017 (鳞癌)	OPDIVO 3 mg/kg（实验组） vs 多西他赛（对照组）	3.5 vs 2.8	20% vs 9%	9.2 vs 6.0	135 vs 137	单药	二线	
		CHECKMATE-057 (非鳞癌)	OPDIVO 3 mg/kg（实验组） vs 多西他赛（对照组）	2.3 vs 4.2	19% vs 12%	12.2 vs 9.4	292 vs 290	单药	二线	
	小细胞肺癌	CHECKMATE-032	OPDIVO 3mg/kg（实验组）	N/A	12%	N/A	109	单药	二线	2018/8
帕博利珠单抗	转移性非鳞状非小细胞肺癌	KEYNOTE-189	KEYTRUDA+培美曲塞+铂类化疗（实验组） vs 培美曲塞+铂类化疗（对照组）	8.8 vs 4.9	48% vs 19%	N/A vs 11.3	410 vs 206	联用	一线	2017/5
	转移性鳞状非小细胞肺癌	KEYNOTE-407	KEYTRUDA+紫杉醇+卡铂（实验组） vs 紫杉醇+卡铂（对照组）	6.4 vs 4.8	58% vs 35%	15.9 vs 11.3	278 vs 281	联用	一线	2018/10
	转移性非小细胞肺癌	KEYNOTE-042 (驱动基因阴性)	TPS>1% KEYTRUDA（实验组） vs 培美曲塞+卡铂（对照组）	5.4 vs 6.5	27% vs 27%	16.7 vs 12.1	637 vs 637	单药	一线	2019/4
			(TPS>50%) KEYTRUDA（实验组） vs 紫杉醇+卡铂（对照组）	7.1 vs 6.4	39% vs 32%	20.0 vs 12.2	299 vs 300	单药		
		KEYNOTE-024 (TPS>50%)	KEYTRUDA（实验组） vs 化疗（对照组）	10.3 vs 6.0	45% vs 28%	30 vs 14.2	154 vs 151	单药	一线	
	从前治过的非小细胞肺癌	KEYNOTE-010 (TPS>1%)	KEYTRUDA（实验组）	3.9	18%	10.4	344	单药	二线	2018/9
	小细胞肺癌	KEYNOTE-158	KEYTRUDA 200mg 每三周1次（实验组） vs KEYTRUDA 200mg 每两周1次（对照组）	N/A	19% vs N/A	N/A	64 vs 19	单药	二线	2019/6



## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

- **国内上市PD-1单抗临床疗效：**
- **上市情况：**国内共有四家企业的PD-1针对肺癌适应症上市，其中帕博利珠单抗联合化疗一线用于鳞癌、非鳞癌，单药一线用于非小细胞肺癌；卡瑞利珠单抗联合化疗一线用于非鳞癌；纳武单抗单药二线用于非小细胞肺癌；替雷利珠单抗联用一线治疗鳞状非小细胞肺癌。
- **单药临床疗效：**1) 一线用药，TPS $\geq$ 1%的EGFR-/ALK-的NSCLC，OS相对于化疗具有明显优势(16.7vs12.1月)；2) 二线用药，鳞状NSCLC，ORR达到27%vs12%，PFS达到3.5vs2.8月，OS达到9.2vs6.0月，均明显优于化疗对照组；
- **联用一线临床疗效：**联用药物为化疗药物。1) 非鳞NSCLC，ORR可达到48%-60%，mPFS在8.8-11.3月；2) 鳞状NSCLC，ORR在58%-75%，mPFS为6.4-7.6月，OS为15.9月-未达到。

### 国内PD-1在肺癌适应症已上市和临床结果

药物名称	适应症	临床实验	试验方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
帕博利珠单抗注射液	PD-L1(TPS $\geq$ 1%)的EGFR基因突变阴性和ALK阴性的局部晚期或转移性NSCLC	KEYNOTE-042	KEYTRUDA200mg每3周一次(实验组) vs 铂类化疗(对照组)	5.4 vs 6.5	27% vs 27%	16.7 vs 12.1	637 vs 637	200mg每3周一次	单药	一线	2019/6
	EGFR基因突变阴性和ALK阴性的转移性非鳞状NSCLC	KEYNOTE-189	KEYTRUDA200mg联合培美曲塞和铂类化疗(实验组) vs 安慰剂联合培美曲塞和铂类化疗(对照组)	8.8 vs 4.9	48% vs 19%	N/A vs 11.3	410 vs 206	每3周静脉注射一次200mg	联用	一线	2019/3
	转移性鳞状NSCLC	KEYNOTE-407	KEYTRUDA200mg联合卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇(实验组) vs 安慰剂联合卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇(对照组)	6.4 vs 4.8	58% vs 35%	15.9 vs 11.3	278 vs 281	以21天为周期，持续4周期首日给药KEYTRUDA200mg后，持续4周期紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇给药，再换为每3周化疗给药一次KEYTRUDA200mg(第1天化疗前给药KEYTRUDA)	联用	一线	2019/11
纳武利尤单抗注射液	晚期或转移性鳞状NSCLC成人患者	CA209017	纳武利尤3mg/kg每2周一次(实验组) vs 多西他赛75mg/m <sup>2</sup> 每3周一次(对照组)	3.48 vs 2.83	27% vs 12%	9.23 vs 6.01	135 vs 137	3mg/kg每2周一次，持续60min静脉给药	单药	二线	2018/6
注射用卡瑞利珠单抗	EGFR基因突变阴性和ALK阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC	SHR-1210-III-303	卡瑞利珠单抗+卡铂+培美曲塞(实验组) vs 卡铂+培美曲塞(对照组)	11.3 vs 8.3	60% vs 39.1%	N/A vs 20.9	205 vs 207	200 mg/次，静脉注射每2周1次	联用	一线	2020/6
替雷利珠单抗	晚期鳞状NSCLC	NCT03594747	替雷利珠单抗+卡铂+紫杉醇白蛋白vs替雷利珠单抗+卡铂+紫杉醇 vs 卡铂+紫杉醇	7.6 vs 7.6 vs 5.5	72.5% vs 74.8% vs 49.6%	未达到	120 vs 120 vs 120	200 mg，每3周给药一次	联用	一线	2021/1
信迪利单抗	无EGFR敏感突变或ALK基因重排的晚期或复发性非鳞状非小细胞肺癌	ORIENT-11	迪利单抗+培美曲塞+铂类 vs 安慰剂+培美曲塞+铂类	8.9 vs 5.0月	51.9% vs 29.8%	NA	265vs132	200 mg，每3周给药一次	联用	一线	2021/1

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

- **在研PD-1用于一线治疗非小细胞肺癌**
- PD-1单药：用于一线治疗NSCLC，ORR在36%-45%，mPFS在4-10月，mOS在14-22月。帕博利珠单抗在PD-L1 ≥ 50%、T1K阴性患者中获得较优结果。
- PD-1&CTLA-4：纳武利尤单抗联用伊匹木单抗治疗NSCLC，默沙东尝试了大量临床试验。试验结果显示最优情况下，ORR可达到45%，mPFS达到7月，OS为17月。帕博利珠单抗联用quavonlimab (CTLA-4) 的I期数据显示各项指标都比不上联用化疗的结果。
- PD-1& IL-10：帕博利珠单抗联用pegilodecakin (IL-10) 的结果显示联用比单药没有达到优效。
- PD-1&安罗替尼：22人小样本试验获得73%的ORR，效果突出。

**PD-1用于一线治疗非小细胞肺癌临床结果**

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	生物标志物	ORR	mPFS	mOS	其他	实验简称	入组数
BMS (全球)	伊匹木单抗 + 纳武利尤单抗 vs 化疗	III期	一线	积极	TMB ≥ 10 mut/Mb	45.3% vs 26.9%	7.2 vs 5.5 月 (p<0.001)		3-4级不良反应：31.2% vs 36.1%	CheckMate 227	444
	纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 vs 化疗	III期	一线	积极	PD-L1 ≥ 1%	35.9% vs 30%		17.1 vs 14.9 月 (p=0.007)	mDOR:23.2 vs 6.2 月	CheckMate 227	2876
	纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 TMB ≥ 10 mut/Mb vs TMB < 10 mut/Mb	II期	一线	积极	PDL1 positive   TMB ≥ 10 mut/Mb	48% vs 47%	7.1 vs 2.6 月		3-4级不良反应：共29%	CheckMate 568	288
	纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗 vs 化疗	III期	一线	积极				15.6 vs 10.9 月	3-4级不良反应：47% vs 38%	CheckMate - 9LA	719
	纳武利尤单抗 vs 铂类化疗	III期	一线	不佳	PDL1 ≥ 5%		4.2 vs 5.9 月	14.4 vs 13.2 月	3-4级不良反应：18% vs 51%	CheckMate 026	423
默沙东 (全球)	帕博利珠单抗 vs 化疗	III期	一线	积极	PDL1 ≥ 1%			16.7 vs 12.1 月 (p=0.0018)	3-4级不良反应：26.7% vs 32.0%	KEYNOTE-042	1274
	帕博利珠单抗 vs 化疗	III期	一线	积极	PD-L1 ≥ 50% , T1K阴性	44.8% vs 27.8%	10.3 vs 6.0月		3-5级不良反应：26.6% vs. 53.3%	KEYNOTE-024	305
	帕博利珠单抗 + 培美曲塞 + 铂类 vs 安慰剂 + 培美曲塞 + 铂类	III期	一线	积极	EGFR or ALK 阴性	48.3% vs 19.9%	8.8 vs 4.9月		3-5级不良反应：71.9% vs. 66.8%	KEYNOTE-189	616
	帕博利珠单抗 + pegilodecakin (IL-10) vs 帕博利珠单抗	II期	一线	不佳	PD-L1 high	47% vs 44%;	6.3 vs 6.1 月	16.3 月 vs NR	3-4级不良反应：56.0% vs 52.0%	CYPRESS 1	101
	帕博利珠单抗 + quavonlimab (CTLA-4)	I期	一线	积极		35.1%;	6.1月	16.5月	mDOR:13.6月		213
	帕博利珠单抗 + 化疗 vs 安慰剂 + 化疗 (中国)	III期	一线	积极		78.5% vs 41.7%	8.03 vs 4.2月	17.13 vs 12.6月	3-5级不良反应：87% vs. 89%	KEYNOTE-407 China Extension	125
信达生物 (国内)	信迪利单抗 + 安罗替尼	I期	一线	积极		72.7%			DCR:100%		22
赛诺菲 (全球)	西米普利单抗 vs 化疗	III期	一线	优效	PDL1 ≥ 50%	36.5% vs 20.6%	6.2 vs 5.6 月	22.1 vs 14.3 月 (p=0.002)	DOR:21 vs 6 月	EMPOWER-Lung 1	712

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

- **在研PD-1用于三线治疗非小细胞肺癌：**
- BMS、恒瑞和信达三家公司的PD-1做过三线以上治疗非小细胞肺癌的临床试验，其中除了BMS以外，其他的试验均为小样本临床试验。单药治疗的ORR在15%-17%，mPFS约为2-3月。
- 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼的联合治疗，ORR约为30%-40%，mPFS可到6月左右。
- **在研PD-1用于二线治疗非小细胞肺癌：**
- 单药：ORR在17%-20%，mPFS约为2-4月，mOS在9-13月。
- 联合用药：联合用药临床试验的样本量都比较小，不过效果明显优于单药，其中较优的联合用药包括帕博利珠单抗+多西他赛，其ORR可达到43%，mPFS可达到9.5月。君实的特瑞普利单抗联合双化疗用于T1KI治疗后的患者，可获得ORR为55%，mPFS为7.6月，结果优异。

**PD-1用于二/三线治疗非小细胞肺癌临床结果**

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	生物标记物	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
BMS (全球)	纳武利尤单抗	II期	三线	积极		14.5%			Median time to response: 3.3 月	CheckMate 063	117
恒瑞医药 (国内)	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	I期	三线; 末线	积极		41.2%			DCR: 94.1%		27
	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	II期	三线; 末线	积极		33.3%	6.4月				23
信达生物 (国内)	信迪利单抗	I期	三线; 末线	积极		17.6%	2.8月	13.8月			37
BMS (全球)	纳武利尤单抗vs多西他赛	III期	二线	积极		20% vs 9%	3.5 vs 2.8月	9.2 vs 6.0月	3-4级不良反应: 7% vs 55%	CheckMate 017	352
	纳武利尤单抗vs多西他赛 (中国患者)	III期	二线	积极		17% vs 4%	2.8 vs 2.8 月	12.0 vs 9.6 月	mDOR: NRvs 5.3 月; 3级以上不良反应: 10%vs48%	CheckMate 078	504
默沙东 (全球)	帕博利珠单抗 ( 2 mg/kg ) vs 帕博利珠单抗 ( 10mg/kg ) vs 多西他赛	III期	二线	积极	PDL1阳性	PROLUNG	3.9 vs 4.0 vs 4.0月	10.4 vs 12.7 vs 8.5 月	3-4级不良反应: 13% vs 16% vs 35%	KEYNOTE-010	1034
	帕博利珠单抗+多西他赛vs多西他赛	II期	二线	积极		42.5% vs 15.8%	9.5 vs 3.9 月			PROLUNG	78
恒瑞医药 (国内)	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	II期	二线	积极	EGFR、ALK野生型	28.6%	5.7月		DCR: 80%		73
君实生物 (国内)	特瑞普利单抗+培美曲塞+卡铂	II期	二线	积极	EGFR-TKI治疗后进展, 无T790M突变	54.8%	7.6月		DCR: 93.5%	JS001-PII-LC-001	40

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

- 非鳞状非小细胞肺癌临床研究结果：**在研PD-1用于非鳞非小细胞肺癌的治疗的临床试验一般为联合用药一线。1) PD-1+化疗：实验组的mPFS在8.8-9.7月，ORR在52%-60%。2) 纳武利尤单抗 + 卡铂/紫杉醇+贝伐珠单抗：获得较优的mPFS和最高ORR的试验组，可能提示联用化疗和抗血管生成药物具有一定疗效优势。3) 默沙东的KEYNOTE-189的日本亚组分析的mPFS与整体值接近，提示人种差异较小。4) 帕博利珠单抗+仑伐替尼 + 化疗：ORR达到69.2%，效果优异。
- 鳞状非小细胞肺癌临床研究结果：**单独做鳞状NSCLC的试验比较少，用药方案均为PD-1联用双药化疗。非头对头临床数据来看，PD-1联用药物治疗鳞癌获得的PFS短于非鳞癌。三组试验的mPFS在5.5-7.6月。百济神州的BGB-A317-307试验结果显示：PD-1联用紫杉醇与白蛋白紫杉醇可获得类似的PFS和ORR，两组均显著优于对照组。

### PD-1用于治疗非鳞状&鳞状非小细胞肺癌临床结果

适应症	厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	生物标记物	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
非鳞状非小细胞肺癌	默沙东 (全球)	帕博利珠单抗+铂类 vs 安慰剂 + 铂类	III期	一线	积极	EGFR wild-type ALK-negative		8.8 vs 4.9 月		3-5级不良反应：71.9% vs. 66.8%	KEYNOTE-189	616
		帕博利珠单抗+培美曲塞 vs 安慰剂+化疗	III期	一线	积极			9.0 vs 4.9 月	22 vs 10.6月		KEYNOTE-189 Japan Extension	40
	信达生物 (国内)	帕博利珠单抗+仑伐替尼 + 化疗	III期	一线	积极			69.2%			LEAP-006	13
		信迪利单抗+培美曲塞+铂类 vs 安慰剂+培美曲塞+铂类	III期	一线	积极	without sensitizing EGFR	51.9% vs 29.8%	8.9 vs 5.0 月		3级以上不良反应：67.1% vs 58.8%	ORIENT-11	397
	BMS (全球)	纳武利尤单抗 + 卡铂/紫杉醇+贝伐珠单抗 vs 安慰剂+卡铂/紫杉醇+贝伐珠单抗	III期	一线	积极	without sensitizing EGFR or ALK alterations	61.5% vs 50.5%	12.12 vs 8.11 月		mDOR:11vs7 月	TASUKI-52/ONO-4538-52	550
		纳武利尤单抗 vs 多西他赛	III期	二线	积极		19% vs 12%	2.3 vs 4.2月	12.0 vs 9.4 月	3-4级不良反应：10%vs54%	CheckMate 057	792
	恒瑞医药 (国内)	卡瑞利珠单抗+卡铂+培美曲塞 vs 卡铂+培美曲塞	III期	一线	积极	EGFR-negative ALK-negative	60% vs 39.1% (p=0.0002)	11.3 vs 8.3 月	NR vs 20.9月	DCR:87.3%vs74.4%;DOR:17.6 vs 9.9 月;	SHR-1210-III-303	412
	百济神州 (国内)	替雷利珠单抗+培美曲塞+铂类 vs 铂类+培美曲塞	III期	一线	积极	--	57% vs 37%	9.7 vs 7.6 月		mDOR:8.5 vs 6.0 月	RATIONALE 304/ BGB-A317-304	334
	君实生物 (国内)	特瑞普利单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	III期	一线	积极	--	--				CHOICE-01	245
	默沙东 (全球)	帕博利珠单抗+化疗 vs 安慰剂+化疗	III期	一线	积极			6.4 vs 4.8 月	15.9 vs 11.3月	3级以上不良反应：69.8%vs68.2%	KEYNOTE-407	559
信达生物 (国内)	信迪利单抗+吉西他滨+铂类 vs 安慰剂+吉西他滨+铂类	III期	一线	积极			5.5 vs 4.9 月 (p=0.00056)			ORIENT-12	357	
鳞状非小细胞肺癌	百济神州 (国内)	替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂 vs 替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂 vs 紫杉醇+卡铂	III期	一线	积极		72.5% vs 74.8% vs 49.6%	7.6 vs 7.6 vs 5.5月		mDOR:8.2vs8.6vs4.2 月；导致治疗终止的AE：12.5%vs29.7%vs15.4%；严重AE：37.5%vs38.9%vs23.6%	BGB-A317-307	360



## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肺癌

- **一线治疗：**1) 联用化疗：帕博利珠单抗和信迪利单抗联用化疗可获得较好临床结果，ORR在67%-73%。2) 其他联用方案：PD-1联用纳武单抗，剂量搭配对结果影响明显，纳武利尤单抗（1 mg/kg）+伊匹木单抗（1 mg/kg）可获得最优的ORR，达到33%。卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼小样本临床试验显示ORR可达到34%。
- **二/三线治疗：**1) 单药：三线治疗仅有纳武单抗的单臂临床数据，ORR为12%，mPFS为1.4月。但纳武单抗的二线随机对照试验未达到主要终点，提示单药二线治疗的效果可能不如化疗。2) 联用：PD-1联用纳武单抗，剂量搭配对结果影响明显，纳武利尤单抗（1 mg/kg）+伊匹木单抗（1 mg/kg）可获得最优的ORR，达到33%。卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼小样本临床试验显示ORR可达到34%。

**PD-1用于治疗小细胞肺癌临床结果**

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
默沙东（全球）	帕博利珠单抗+EP vs安慰剂+EP	III期	一线	未达到主要终点	70.6% vs 61.8%	4.5 vs 4.3 月		3-4级不良反应： 76.7% vs 74.9%	KEYNOTE-604	453
BMS（全球）	纳武利尤单抗+伊匹木单抗 vs pbo	III期	一线；维持	不佳		0.72 vs 0.67月	0.92 vs 0.84月	3-4级不良反应： 59.4% vs 33.3%	CheckMate 451	834
	纳武利尤单抗+顺铂/依托泊苷 vs 化疗	II期	辅助；一线	积极	52.29% vs 47.71%	5.5 vs 4.7 月	11.3 vs 9.3月	pCR: 38%;MPR: 46%	ECOG-ACRIN EA5161	160
恒瑞医药（国内）	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼	II期	一线	积极	76.5%			DCR:100%;PR:7 6.5%;SD:23.5%	ChiCTR1800019329	26
百济神州（国内）	替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂 vs 替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂 vs 紫杉醇+卡铂	III期	一线	积极	72.5% vs 74.8% vs 49.6%	7.6 vs 7.6 vs 5.5 月		mDOR:8.2 vs 8.6 vs 4.2 月	BGB-A317-307	360
信达生物（国内）	信迪利单抗+吉西他滨+铂类 vs 安慰剂+吉西他滨+铂类	III期	一线	积极		5.5 vs 4.9 月 (p=0.00056)			ORIENT-12	357
	信迪利单抗+培美曲塞+顺铂 vs 信迪利单抗+吉西他滨+顺铂	I期	一线	积极	68.4% vs 64.7%	11.4 vs 6.5 月	18.9 vs NR 月	3-4级不良反应： 55%	CIBI308A101	20
BMS（全球）	纳武利尤单抗	I/II期	三线	积极	11.9%	1.4 月	5.6 月	mDOR:17.9 月	CheckMate 032	274
	纳武利尤单抗vs化疗	III期	二线	不佳					CheckMate-331	803
恒瑞医药（国内）	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼	II期	二线	积极	33.9%		8.4月	DCR:68.1%	PASSION	59



## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肝癌

- **上市情况**：在国内已有一个PD-1产品的肝癌适应症上市，即恒瑞卡瑞利珠单抗（二线单药治疗肝细胞癌）。
- **在研情况**：共有13家公司的28个在研项目（含1个主动暂停项目）。其中在研项目数量较多的公司分别为：恒瑞医药（7个）、默沙东（4个）、君实生物（3个）。按阶段分，III期&III/II期研究16项，II期&II/I期研究8项，I期研究2项，其他阶段2项。
- **联用情况**：联合用药项目占据在研项目的71%，常见的联用药物包括：化疗、伊匹单抗Ipi、贝伐珠单抗IBI305、仑伐替尼（默沙东、君实、康方）、TACE、阿帕替尼（恒瑞）、安罗替尼（康方天成）、安可达（齐鲁）、SCT510（神州）、INC280（诺华）。

国内PD-1在肝癌适应症已上市和临床研究进展

癌种	线数	恒瑞医药	默沙东	君实生物	BMS	百济神州	信达生物	复宏汉霖	诺华	康方天成	养生堂	翰中生物	齐鲁制药	神州细胞
		卡瑞利珠单抗	帕博利珠单抗注射液	特瑞普利单抗注射液	Nivolumab注射液	替雷利珠单抗	信迪利单抗注射液	HLX10	PDR001	派安普利单抗注射液	重组人PD-1抗体//rHSV-1-APD1	HX008 注射剂	QL1604	SCT-I10A
肝癌	一线	3期（联合FOLFOX4） 3期（联合阿帕替尼） 其他阶段（联合碳离子放疗上市（单药）	3期（联合仑伐替尼）	3期（联合仑伐替尼）	3期（单药） 3期（联合Ipi）	3期（单药）	3/2期（联合IBI305）			2/1b期（联合安罗替尼+IBI305）		2期（联合IBI305抗/仑伐替尼）	3/2期（联合安可达）	3/2期（联合SCT510）
	二线	2期（联合阿帕替尼）	3期（联合最佳支持）			2期（单药）		2期（联合HLX04）	2期（联合INC280 /单药）		1期（单药）			
	一线及二线	2期（联合阿帕替尼/FOLFOX4）												
	辅助		3期（单药） 3期（联合TACE）	3期（单药）	3期（单药） 主动暂停			1期（联合cTACE）						
肝癌和胆管细胞癌	辅助			2/1期（单药）										
肝细胞癌及胃癌	二线	其他阶段（联合阿帕替尼）												
数量		7	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肝癌

- **上市产品临床疗效：**
- 纳武利尤单抗和帕博利珠单抗均在FDA获批肝细胞癌的二线治疗，适用于索拉非尼后进展和不耐受的人群。国内仅有卡瑞利珠单抗一个PD-1单抗获批肝细胞癌二线治疗。
- 单药二线临床疗效：单药ORR在14%-17%。
- 联用二线临床疗效：纳武利尤单抗联用伊匹木单抗的ORR可提高到33%。

**全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据**

获批机构	药物	适应症	临床实验	用药方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
FDA	纳武利尤单抗	肝细胞癌	CHECKMATE-040	OPDIVO 3 mg/kg (实验组) vs OPDIVO 1 mg/kg+伊匹木单抗 3mg/kg (对照组)	N/A	14% vs 33%	N/A	154 vs 49	每2周静脉输注OPDIVO3mg/kg vs OPDIVO 1 mg/kg+伊匹木单抗 3mg/kg, 每三周4剂, 之后OPDIVO 240mg每2周一次	单药	二线(索拉非尼后进展)	2017/9
	帕博利珠单抗	肝细胞癌	KEYNOTE-224	KEYTRUDA 200 mg (实验组)	N/A	17%	N/A	104	200mg, 三周一次	单药	二线(索拉非尼后进展)	2018/11
NMPA	注射用卡瑞利珠单抗	接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌	--	卡瑞利珠单抗(实验组)	N/A	14.7%	N/A	220	3 mg/kg, 静脉注射每3周1次	单药	二线	2020/3

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-肝癌

### ■ 在研项目临床疗效：

- 单药一线：CheckMate 459显示纳武利尤单抗对照索拉非尼的主要终点OS是非优效结果。其ORR为15%，PFS为3.7月，OS为16月。
- 联用一线：可获得较好临床结果，ORR在20%-36%，PFS在4.6-8.8月。帕博利珠单抗+仑伐替尼的临床数据较好，其ORR达到36%，mPFS为8.6月。

### PD-1用于一线治疗肝癌临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
BMS (全球)	纳武利尤单抗 vs 索拉非尼	III期	一线	非优	15% vs 7%	3.7 vs 3.8月	16.4 vs 14.7月		CheckMate 459	743
默沙东 (全球)	帕博利珠单抗+仑伐替尼	I期	一线	积极	36%	8.6月	22月	mDOR:12.6月 DCR:94%	KEYNOTE-524	104
	瑞戈非尼+帕博利珠单抗	I期	一线	积极	29%					35
恒瑞医药 (国内)	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼	II期	一线	积极	34.3%	5.7月			RESCUE	70
	卡瑞利珠单抗 + 化疗	II期	一线	积极	26.5%	5.5月				34
信达生物 (国内)	信迪利单抗 + 贝伐珠单抗类似药 vs 索拉非尼单药	III期	一线	优效	20.3% vs 4.1%	4.5 vs 2.8月	NE vs 10.4 m	3-4 级不良反应： 33.7% vs 35.7% TRAEs:84.2% DCR: 84%;mTTP:8.8月	ORIENT-32	546
基石药业 (国内)	CS1003 + 仑伐替尼	I期	一线	积极	37.5%				CS1003-102	19
康方生物 (国内)	派安普利单抗+安罗替尼	II期	一线	积极	24%			DCR: 82.8%		31
	派安普利单抗+安罗替尼	II期	一线	积极	31%	8.8月	6个月OS率： 93.2%		2021ASCO GI发布	--

### ■ 在研项目临床疗效：

- 单药二线：ORR在16%-20%，PFS在3-4.9月，OS在13月左右。
- 联用二线：卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼显示联用后的PFS可延长到5.5月。

### PD-1用于二线治疗肝癌临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	OS	试验名称	样本量
默沙东 (全球)	帕博利珠单抗	II期	二线	积极	16.3%	4.9月	12.9月	KEYNOTE-224	104
	帕博利珠单抗 vs 安替剂	III期	二线	不佳	18.3% vs 4.4%	3 vs 2.8月	13.9 vs 10.6月	KEYNOTE-240	413
恒瑞医药 (国内)	卡瑞利珠单抗	II期	二线	积极	14.7%				220
	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼	II期	二线	积极	22.5%	5.5月		RESCUE	120
BMS (全球)	纳武利尤单抗	I/II期	二线	积极	20%			CheckMate 040	262

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-胃癌

- **上市情况**：全球仅有帕博利珠单抗获批胃癌单药三线及以上治疗，该适应症也在国内上市，是国内唯一在胃癌适应症上市的PD-1单抗。
- **在研情况**：共有12家公司的23个在研项目（含1个主动暂停项目）。其中在研项目数量较多的公司分别为：默沙东（5个）、恒瑞医药（4个）、BMS（3个）。按阶段分，III期研究13项，II期研究7项，I期研究1项，其他阶段2项。
- **联用情况**：联合用药项目占据在研项目的74%，常见的联用药物包括：化疗、伊匹单抗Ipi、紫杉醇、伊立替康、赫赛汀（默沙东）、阿帕替尼（恒瑞）。

国内PD-1在胃癌适应症已上市和临床研究进展

癌肿		默沙东	恒瑞医药	BMS	翰中生物	百济神州	信达生物	君实生物	复宏汉霖	百奥泰	药明康德	思路迪药业/康宁杰瑞	齐鲁制药
	线数	帕博利珠单抗注射液	卡瑞利珠单抗	Nivolumab注射液	HX008 注射剂	替雷利珠单抗	信迪利单抗注射液	特瑞普利单抗注射液	HLX10	BAT1306	GLS-010注射液	恩沃利单抗	QL1604
胃癌	一线	3期（联合赫赛汀+化疗） 3期（联合化疗）								2期（联合奥沙利铂+卡培他滨）	1期（单药）		
	二线	3期（单药/亚洲主动暂停）	2期（联合阿帕替尼与紫杉醇）										
	辅助			3期（单药）					3期（联合化疗）				
胃或胃食管结合部/交界处癌	一线		3期（联合卡培他滨+奥沙利铂） 2期（单药）	3期（联合Ipi/化疗）	2期（联合化疗）	3期（联合化疗）	3期（联合XELOX）					2期（联合化疗）	
	二线	3期（联合伊立替康）			3期（联合伊立替康）			2期（单药）					其他阶段（联合紫杉醇）
	三线及以上			上市（单药）									
	辅助	3期（联合化疗）											
食管癌、胃食管连接部/结合部癌	一线					2期（联合化疗）							
	辅助			3期（单药）									
胃癌和肝细胞	二线		其他阶段（联合阿帕替尼）										
数量		5	4	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-胃癌

### ■ 上市产品临床疗效：

- 帕博利珠单抗在FDA获批单药三线以上治疗胃或胃食管癌，其ORR为13%。纳武利尤单抗在NMPA获批单药三线以上治疗胃或胃食管连接部腺癌，ORR为11%，PFS为1.6月，OS为5.3月。

### 全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

获批机构	药物名称	适应症	临床实验	试验方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	线数	上市时间
FDA	帕博利珠单抗注射液	胃或胃食管癌	KEYNOTE-059	KEYTRUDA 200 mg (实验组)	--	13.3%	N/A	143	三周一次	单药	三线以上	2017/9
NMPA	纳武利尤单抗	胃或胃食管连接部腺癌	ONO-4538-12/CA209316	纳武利尤单抗 3mg/kg (实验组) vs 安慰剂 (对照组)	1.61 vs 1.45	11.2% vs 0%	5.26 vs 4.14	330 vs 163	为3mg/kg 或 240 mg 固定剂量，静脉注射每 2 周一次 vs N/A	单药	三线以上	2020-3

### ■ 在研项目临床疗效：

- 单药二线以上：胃癌的后线治疗整体情况不容乐观，帕博利珠单抗单药用于二三线治疗胃癌，ORR在12%-16%，PFS短于对照组紫杉醇，OS在9月。
- 联用二线：联用可以明显提高各项参数，ORR可提高到20%以上，PFS可提高到2.9-4.2月，OS可提高到17月。

### PD-1用于二、三线治疗胃癌临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
默沙东 (全球)	帕博利珠单抗	II期	三线	积极	11.6%			1级以上AE：17.8%	KEYNOTE-059	259
	帕博利珠单抗vs紫杉醇	III期	二线	非优	15.8% vs 13.6%	1.5 vs 4.1月	9.1 vs 8.3 月 (p=0.0421)	PD-L1 CPS≥1	KEYNOTE-061	592
BMS (全球)	纳武利尤单抗 vs 安慰剂	III期	三线；未线	积极			5.26 vs 4.14 月	3-4级AE：34%vs4%	ATTRACTION-2	493
	雷莫芦单抗 + 纳武利尤单抗	I/II期	二线	积极	22%	2.89月	17.05月		NivoRam	46
康方生物 (国内)	AK103 + 伊立替康	II期	二线	积极	27.6%	4.2月		3-4级AE：中性粒细胞减少 (33%)，白细胞减少 (31%)，贫血 (17%)		58

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-胃癌

- 在研项目临床疗效：
- 单药一线：特瑞普利单抗小样本临床试验显示PD-1单药的ORR在12%左右。
- 联用一线：1)联用化疗：最常见的是跟化疗联用，与双药化疗联用的ORR可提高到60%以上。PFS可提高到7月以上。2)联用HER2抑制剂：ORR可达到76%以上，PANTHERA显示有16.3%的患者可获得CR，效果很好。

### PD-1用于一线治疗胃癌临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
默沙东（全球）	帕博利珠单抗 + 雷莫芦单抗	I期	一线	积极	25%	5.3月		3级以上AE：61%	KEYNOTE-098	28
	纳武利尤单抗+S-1+SOX vs 纳武利尤单抗+卡培他滨+CapeOX.	II期	一线	积极	57.1% vs 76.5%	9.7 vs 10.6月			ATTRACTION-4	40
	帕博利珠单抗 vs 帕博利珠单抗 + 化疗 v 化疗	III期	一线	非劣			10.6 vs 12.5 vs 11.1 月	3-5级AE：17% vs 73% vs 69%	KEYNOTE-062	763
	帕博利珠单抗 + 替吉奥 + 奥沙利铂	II期	一线	积极	72.2%	9.4 月			KEYNOTE-659	54
	帕博利珠单抗 + 氟尿嘧啶 + 顺铂 vs 帕博利珠单抗	II期	一线	积极	60% vs 25.8%			3-4级AE：76% vs 22.6%	KEYNOTE-059	56
	trastuzumab-pkrb（HER2/neu受体拮抗剂）+ 帕博利珠单抗 + 卡培他滨 + 顺铂 HER2-positive	I/II期	一线	积极	76.7%			CR:16.3%	PANTHERA	43
	帕博利珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 卡培他滨 + 奥沙利铂 HER2-positive	II期	一线	积极	87%	11.3月	6月 PFS: 70%		KEYNOTE-811	37
BMS（全球）	纳武利尤单抗 + 化疗 vs 化疗	III期	一线	积极	57.5% vs 47.8%	10.5 vs 8.3 月	17.5 vs 17.2个月		ATTRACTION-4	724
	纳武利尤单抗 + 化疗 vs 化疗 PD-L1 CPS ≥ 5	III期	一线	积极		7.7 vs 6月	14.4 vs 11.1 月	3级以上AE：57.4% vs 44%	CheckMate 649	1581
君实生物（国内）	特瑞普利单抗 vs 特瑞普利单抗 + 奥沙利铂 + 卡培他滨	I/II期	一线	积极	12.1% vs 66.7%	1.9 vs 5.8月(联合治疗组)	4.8月	3级以上AE：22.4% vs 38.9%	Junshi-JS001-Ib/II	58
百济神州（国内）	替雷利珠单抗 + 卡培他滨 + 奥沙利铂 (G/GEJ腺癌 vs ESCC患者)	II期	一线	积极	46.7% vs 46.7%	6.1 vs 10.4月		mDOR: NR vs 12.8月		15
康方生物（国内）	cadonilimab + 奥沙利铂 + 卡培他滨	I/II期	一线	积极	47.6%			TRAE:12.9%	Junshi-JS001-Ib/II	18
信达生物（国内）	信迪利单抗 + 奥沙利铂 + 卡培他滨	I期	一线	积极	85.0%	7.5月		DCR:100%;DOR:5.3月;		
恒瑞医药（国内）	卡瑞利珠单抗 + 卡培他滨 + 奥沙利铂 + 阿帕替尼	II期	一线	积极	60% vs 73.3% vs 37.5%(ITT人群 vs PD-L1阳性vsPD-L1阴性人群)			PR: 65%; 3级以上AE：21%		48



## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-食管癌

- **上市情况**：在国内有2个PD-1产品的食管癌适应症上市，即默沙东（1个适应症）、恒瑞医药（1个适应症）。
- **在研情况**：共有9家公司的17个在研项目。其中在研项目数量较多的公司分别为：默沙东（4个）、恒瑞医药（3个）、百济神州（3个）。按阶段分，III期研究13项、II期研究2项、I期研究2项、其他阶段2项。
- **联用情况**：联合用药项目共12个，占据在研项目的71%，常见的联用药物包括：放化疗、伊匹单抗Ipi、EGFR抑制剂SCT200（神州）。

国内PD-1在食管癌适应症已上市和临床研究进展

癌肿	线数	默沙东	恒瑞医药	百济神州	信达生物	君实生物	复宏汉霖	神州细胞	药明康德	BMS
		帕博利珠单抗注射液	卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗	信迪利单抗注射液	特瑞普利单抗注射液	HLX10	SCT-I10A	GLS-010注射液	Nivolumab注射液
食管癌	一线	3期（同步放化疗联合/不联合帕博利珠单抗） 3期（联合顺铂+5-FU） 2期（联合化疗）	3期（联合紫杉醇+顺铂）						1期（单药）	
	二线	3期（单药/与化疗对比）	3期（单药）		2期（单药）					
食管鳞癌	一线		3期（联合同步放化疗） 其他阶段（联合放疗）	3期（单药） 3期（联合同步放化疗）	3期（联合TP方案）	3期（联合化疗）	3期（联合化疗）			3期（联合Ipi/化疗）
	二线 二线及以上	上市（单药）	上市（单药）	3期（单药）				1期（联合SCT200+化疗）		
数量		5	4	3	2	1	1	1	1	1

## 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地-食管癌

- **上市产品临床疗效：**
- 帕博利珠单抗和纳武利尤单抗在FDA获批单药二线以上治疗食管鳞癌，帕博利珠单抗在NMPA获批单药二线以上治疗食管鳞癌。其ORR在19%-22%，PFS在1.7-3.2月，OS在10-11月。

### 全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

获批机构	药物名称	适应症	临床实验	试验方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	线数	上市时间
FDA	帕博利珠单抗注射液	肿瘤表达PD-L1(CPS≥10%)的局部晚期或转移性食管鳞癌	KEYNOTE-181	KEYTRUDA200mg(实验组) vs 化疗:紫杉醇/多西他赛/伊立替康(对照组)	3.2 vs 2.3	22% vs 7%	10.3 vs 6.7	85 vs 82	200mg每3周一次	单药	二线	2020/6
	纳武利尤单抗	食管鳞状细胞癌	ATTRACTIO N-3	OPDIVO 240 mg(实验组) vs 多西他赛或紫杉醇(对照组)	1.7 vs 3,4	19.30%	10.9 vs 21.50%	210 vs 209	OPDIVO 240 mg, 每2周静脉注射30分钟以上	单药	二线	2020/11
NMPA	帕博利珠单抗注射液	肿瘤表达PD-L1(CPS≥10%)的局部晚期或转移性食管鳞癌	KEYNOTE-181	KEYTRUDA200mg(实验组) vs 化疗(紫杉醇/多西他赛/伊立替康)(对照组)	3.2 vs 2.3	22% vs 7%	10.3 vs 6.7	85 vs 82	200mg每3周一次	单药	二线	2020/6
	卡瑞利珠单抗	经治的食管鳞癌	ESCORT	卡瑞利珠单抗(实验组) vs 化疗(对照组)	--	20.2% vs 6.4%	8.3 vs 6.2	228 vs 220	每次3 mg/kg注射, 每3周给药1次	单药	二线	2020/6

- **在研项目临床疗效：**
- 单药二线：ORR在13%-21%，OS在7-11月。
- 联用一线：联用化疗，ORR可提高到45%左右，PFS达到6月左右。帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗均做了超过500人的临床试验，结果显示优效。

### PD-1用于一、二线治疗食管癌临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
默沙东(全球)	帕博利珠单抗 vs 化疗 PDL1 CPS ≥10	III期	二线	优效	21.5% vs 6.1%		9.3 vs 6.7 月	3-5级AE: 18.2% vs 40.9%	KEYNOTE-181	628
	顺铂+氟尿嘧啶+帕博利珠单抗 vs 顺铂+氟尿嘧啶+安慰剂	III期	一线	积极	45.0% vs 29.3%	6.3 vs 5.8 月	12.4 vs 9.8 月	3-5级AE: 71.9% vs 67.6%	KEYNOTE-590	749
信达生物(国内)	信迪利单抗 vs 化疗	II期	二线	优效	12.6% vs 6.3%		7.2 vs 6.2 月	DOR: 8.3月 vs 6.2月	ORIENT-2	190
恒瑞医药(国内)	卡瑞利珠单抗 vs 化疗	III期	二线	积极	20.2% vs 6.4%		8.3 vs 6.2 月	严重不良反应: 16% vs 15%	ESCORT	457
BMS(全球)	纳武利尤单抗 vs 化疗(多西他赛/紫杉醇)	III期	二线	积极			10.9 vs 8.4 月	mDFS: 22.4 vs 11.0 月	ATTRACTION-3	419
恒瑞医药(国内)	紫杉醇+顺铂+卡瑞利珠单抗 vs 紫杉醇+顺铂+安慰剂	III期	一线	积极		达到主要终点	达到主要终点		ESCORT-1s	596
百济神州(国内)	替雷利珠单抗+顺铂+氟尿嘧啶 G/GEJ患者 vs ESCC患者	II期	一线	积极	46.7% vs 46.7%	6.1 vs 10.4 月		DOR: not reached vs 12.8 月		15

## 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异-黑色素瘤

- **上市情况**：在国内已有两个PD-1产品的黑色素瘤适应症上市，帕博利珠单抗和特瑞普利单抗在国内获批单药二线治疗黑色素瘤，ORR在22%-28%，PFS在2.8-4.9月，OS为113-19月。
- **在研情况**：共有5家公司的9个在研项目。其中在研项目数量较多的公司分别为：君实生物（4个）、默沙东（2个）。按阶段分，III期研究2项、II期研究3项，I期研究4项。
- **联用情况**：联合用药项目共3个，占据在研项目的33%，常见的联用药物包括：仑伐替尼（默沙东）、阿帕替尼（君实）、LP002（厚德奥科）。

**国内PD-1在黑色素瘤适应症已上市和临床研究进展**

癌肿	线数	君实生物	默沙东	恒瑞医药	翰中生物	厚德奥科
		特瑞普利单抗注射液	帕博利珠单抗注射液	卡瑞利珠单抗	HX008 注射剂	HX008 注射剂
黑色素瘤	一线	3期（单药）	3期（联合仑伐替尼） 上市（单药）	1期（单药）		
	二线	上市（单药） 2期（单药/测试有效性）	1期（单药）		2期（单药）	1期（联合LP002注射液）
黏膜黑色素瘤	二线	2期（单药）				
晚期肾癌及黑色素瘤	二线	1期（联合阿昔替尼）				
数量		5	3	1	1	1

- **国内已上市PD-1单抗的临床疗效**：
- **单药二线**：ORR在22%-28%，PFS在2.8-4.9月，OS在13-19月。KEYNOTE-002显示帕博利珠单抗实验组的ORR和OS均比化疗对照组有明显提高。

**国内PD-1在黑色素瘤适应症已上市和临床研究数据**

药物名称	适应症	临床实验	实验用药	mPFS (月)	ORR	mOS (月)	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
帕博利珠单抗	不可切除或转移性黑色素瘤	KEYNOTE-002	KEYTRUDA, 2mg(实验组) vs KEYTRUDA, 10mg(实验组) vs 化疗(对照组)	2.9 vs 3.0 vs 2.8	22% vs 28% vs 5%	13.4 vs 14.7 vs 11.0	180 vs 181 vs 179	2mg/kg每3周一次 vs 10mg/kg每3周一次	单药	二线	2018/7
		KEYNOTE-001	KEYTRUDA(实验组)	4.9	26%	18.9	89	2mg/kg每3周一次	单药	二线	
		KEYNOTE-151	KEYTRUDA(实验组)	2.8	27%	16.7	103	2mg/kg每3周一次	单药	二线	
特瑞普利单抗	不可切除或转移性黑色素瘤	HMO-JS001-II-CRP-01	特瑞普利（实验组）	3.6	22%	N/A	128	3mg/kg每2周一次，静脉给药	单药	二线	2018/12

## 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异-黑色素瘤

- **全球上市情况**：帕博利珠单抗和纳武利尤单抗均获批黑色素瘤。
- **单药临床疗效**：1) 一线治疗，ORR在21%-40%，PFS在2.9-6.9月，OS在13.4-未达到。其中临床数据最好的是 CHECKMATE-067，纳武利尤单抗单药一线治疗不可切除或转移性黑色素瘤,ORR达到40%，PFS为6.9月，OS为36.9月。2) 二线治疗，纳武利尤单抗二线治疗不可切除或转移性黑色素瘤的ORR为32%，OS为16月。
- **联用临床疗效**：纳武利尤单抗联用伊匹单抗一线治疗不可切除或转移性黑色素瘤的疗效得到大幅提高，ORR可达到50%，PFS为11.5月，OS在三年以上。

全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

药物名称	适应症	临床实验	试验用药	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
帕博利珠单抗	不可切除或转移性黑色素瘤	KEYNOTE-006	KEYTRUDA10 mg/kg三周1次(实验组) vs KEYTRUDA 10 mg/kg两周1次(实验组) vs 伊匹单抗(对照)	4.1 vs 5.5 vs 2.8	33% vs 34% vs 12%	N/A	277 vs 279 vs 278	10 mg/kg三周1次 vs 10 mg/kg 两周1次 vs 3 mg/kg 每三周一次	单药	一线	2014/9
	Ipilimumab-难治性黑色素瘤	KEYNOTE-002	KEYTRUDA 2 mg/kg (实验组) vs KEYTRUDA 10 mg/kg (实验组) vs 达卡巴嗪/替莫唑胺/卡铂+紫杉醇/卡铂(对照组)	2.9 vs 2.9 vs 2.7	21% vs 25% vs 4%	13.4 vs 14.7 vs 11.0	180 vs 181 vs 179	2 mg/kg三周1次 vs 10 mg/kg三周1次 vs N/A	单药	一线	2014/9
纳武利尤单抗	不可切除或转移性黑色素瘤	CHECKMATE-037	OPDIVO 3 mg/kg (实验组) vs 化疗: 达卡巴嗪或卡铂AUC6+紫杉醇(对照组)	N/A	32% vs N/A	15.7 VS 14.4	120 VS N/A	OPDIVO 3 mg/kg, 两周一次	单药	二线	2014/12
		CHECKMATE-066	OPDIVO 3 mg/kg (实验组) vs 达卡巴嗪 1000mg/m <sup>2</sup> (对照组)	5.1 vs 2.2	34% vs 9%	未达到 vs 10.8	210 vs 208	OPDIVO 3 mg/kg, 2周一次	单药	一线	
		CHECKMATE-067	OPDIVO 1 mg/kg+ 伊匹木单抗(实验组) vs OPDIVO 3 mg/kg (对照组) vs 伊匹木单抗 3 mg/kg (对照组)	11.5 vs 6.9 vs 2.9	50% vs 40% vs 14%	未达到 vs 36.9 vs 10.9	314 vs 316 vs 315	OPDIVO 1 mg/kg+ ipilimumab 3 mg/kg, 3周一 次, 然后单独OPDIVO 3mg/kg, 两周一次 vs OPDIVO 3 mg/kg, 2周一次 vs N/A	联用 vs 单药	一线	
	黑色素瘤	CHECKMATE-238	OPDIVO3mg/kg (实验组) vs 伊匹木单抗(对照组)	长于24月	N/A	N/A	453	OPDIVO3mg/kg, 每2周一次	单药	辅助治疗	2017/12

## 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异-黑色素瘤

- 纳武利尤单抗和帕博利珠单抗在黑色素瘤上进行了大量探索临床试验
- 单药：二线治疗的ORR在20%-34%，PFS在3.1月；
- 联用：ORR在34%-83%，PFS在12-16月。其中多药联用可以达到优异临床效果，比如恩可非尼 + 比尼替尼+ 伊匹木单抗+纳武利尤单抗，帕博利珠单抗 + 达拉非尼+曲美替尼。

### PD-1单抗用于一、二线治疗黑色素瘤临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	mPFS	ORR	mOS	生物标记物	其它	实验简称	入组数
BMS (全球)	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	IV期	二线	积极			12个月OS rate:82%;24个月OS rate:70%		3-4级AE: 53%	CheckMate 218	754
	纳武利尤单抗 vs 化疗	III期	二线	积极	3.1 vs 3.7月	27% vs 10%	16 vs 14月		3级以上AE: 58.2% vs 23.5%	CheckMate 037	631
	纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗	III期	一线	积极		50.6%			3-5级AE: 48.3%	CheckMate 511	360
	伊匹木单抗 + 纳武利尤单抗 vs 纳武利尤单抗 vs 伊匹木单抗	III期	一线	优效	11.5 vs 6.9 vs 2.9				3-4级AE: 55% vs 22% vs 28%	CheckMate 067	945
	伊匹木单抗 + 纳武利尤单抗	II期	一线, 二线	积极			41%			KEYNOTE-002	140
	恩可非尼 + 比尼替尼+ 伊匹木单抗+纳武利尤单抗	II期	一线	积极			ORR:82%; CR: 21.7%;		BRAF V600 mutant	SECOMBIT	251
默沙东 (全球)	帕博利珠单抗	III期	末线	积极		14.5%			3-4级AE: 3.1%	KEYNOTE-030	979
	帕博利珠单抗 vs 安慰剂	III期	辅助	积极					1-year RFS: 75.4% vs 61.0%	KEYNOTE-054	1019
	艾卡咪司他 + 帕博利珠单抗 vs 帕博利珠单抗+ 安慰剂	III期	一线	不佳	4.7 vs 4.9	34.2% vs 31.5%	both not reached		OS rate at 12 mo: both 74%	ECHO-301/KEYNOTE-252	706
	帕博利珠单抗每2周 VS 帕博利珠单抗每3周 vs 伊匹木单抗	III期	一线; 二线	优效	6-month PFS: 47.3% VS 46.4% vs 26.5% 12-month OS:74.1% vs 68.4% vs 58.2%	33.7% vs 32.9% vs 11.9%			3-5级AE: 13.3% vs 10.1% vs 19.9%	KEYNOTE-006	834
	帕博利珠单抗 vs 化疗	II期	二线	积极	6-month PFS: 38% vs 16%				3-4级AE: 14% vs 26%	KEYNOTE-002	540
	帕博利珠单抗 vs 达拉非尼+曲美替尼	II期	一线	积极	16.0 vs 10.3 (p=0.043)			BRAF V600-mutant	median duration of response: 18.7m vs 13.5m	KEYNOTE-022	120

## 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异-淋巴瘤

- **上市情况**：在国内已有三个PD-1产品的淋巴适应症上市，即信达生物、百济神州（1个适应症）、恒瑞医药（1个适应症）。
- **在研情况**：共有11家公司的19个在研项目。其中在研项目数量较多的公司分别为：信达生物（3个）、恒瑞医药（3个）、嘉和生物（3个）、百济神州（2个）。按阶段分，III期研究3项、II期研究11项、I期研究4项，II/I期研究1项。
- **联用情况**：联合用药项目1个，占据在研项目的5%，常见的联用药物包括：ICE方案（信达）。

**国内PD-1在淋巴瘤适应症已上市和临床研究进展**

癌种	线数	信达生物	恒瑞医药	嘉和生物	百济神州	新时代药业	君实生物	神州细胞	康方天成	康方天成	誉衡制药；药明康德	基石药业；拓石药业
		信迪利单抗注射液	卡瑞利珠单抗	杰诺单抗注射液	替雷利珠单抗	F520	特瑞普利单抗注射液	SCT-I10A	派安普利单抗注射液	AK104注射液	GLS-010注射液	CS1003
复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	二线 二线以上	3期（联合ICE方案） 上市（单药）	2期（单药） 上市（单药）		2期（单药） 上市（单药）				2期（单药）		2期（单药）	
复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）	二线	2/1期（单药）	2期（单药）									
B细胞非霍奇金淋巴瘤	二线			2期（单药）								
复发和难治外周T细胞淋巴瘤（PTCL）	二线			2期（单药）		2期（单药）				2期（单药）		
晚期实体瘤或淋巴瘤	一线 二线			1期（单药）				1期（单药）				1期（单药）
复发难治恶性淋巴瘤	一线						1期（单药）					
复发/难治原发性或继发性中枢神经系统淋巴瘤	二线					2期（单药）						
数量		3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1



## 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异-淋巴瘤

### ■ 已上市PD-1单抗临床疗效：

- 单药二线以上：用于治疗霍奇金淋巴瘤的ORR在51%-87%，帕博利珠单抗的PFS为13月；帕博利珠单抗用于治疗原发性纵隔大B细胞淋巴瘤的ORR为54%，PFS为9.7月。

全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

获批机构	药物	适应症	临床实验	试验分组	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
FDA	帕博利珠单抗	经典霍奇金淋巴瘤	KEYNOTE-204	KEYTRUDA 200 mg（实验组）vs 本妥昔单抗 1.8mg/kg（对照组）	13.2 vs 8.3月	66% vs 54%	N/A	151 vs 153	三周一一次	单药	二线	2017/3
		原发性纵隔大B细胞淋巴瘤	KEYNOTE-170	KEYTRUDA 200 mg（实验组）	9.7月	45%	N/A	53	三周一一次	单药	二线	2018/6
	纳武利尤单抗	经典霍奇金淋巴瘤	CHECKMATE-205	OPDIVO3mg/kg（实验组）	N/A	66%	N/A	95	每2周静脉输注OPDIVO3mg/kg	单药	二线	2016/5
			CHECKMATE-039	OPDIVO3mg/kg（实验组）	N/A	69%	N/A	258	每2周静脉输注OPDIVO3mg/kg			
NMPA	注射用卡瑞利珠单抗	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	SHR-1210-II-204	卡瑞利珠单抗（实验组）	N/A	51%	-	66	200mg每2周一一次	单药	二线及二线以上	2019/5
	替雷利珠单抗	复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤	BGB-A317-203	替雷利珠单抗（实验组）	6个月PFS: 74.5%	87.1%	-	70	200mg，每3周给药一次	单药	二线及以上	2019/12
	信迪利单抗注射液	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	NCT03114683	信迪利单抗（实验组）	N/A	78.7%	-	96	200mg每3周一一次，静脉给药	单药	二线及二线以上	2018/12

## 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异-淋巴瘤

- **在研项目临床疗效（霍奇金淋巴瘤）：**PD-1单抗用于治疗霍奇金淋巴瘤主要用在二线及以上
- **单药二线及以上：**ORR在69%-90%，CR在16%-63%，替雷利珠单抗的70人II期临床结果显示其CR可达到62.9%；
- **单药三线及以上：**ORR在80%-92%，誉衡药业的赛帕利单抗用于三线以上治疗获得CR35%，ORR72%，数据优异。
- **联用：**联用化疗可明显提升疗效，纳武利尤单抗联用化疗/放疗，其CR超过90%。卡瑞利珠单抗联用化疗用于未接受过PD-1治疗的患者，其CR可达到71%，ORR达到95%。

### PD-1单抗用于治疗霍奇金淋巴瘤临床结果

厂家	适应症	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	其他	试验名称	样本量
BMS (全球)	早期霍奇金淋巴瘤	纳武利尤单抗；多柔比星；长春碱； 达卡巴嗪；放疗	II期	一线	积极	CR: 90% (伴随治疗) ; CR: 94% (序贯治疗)			NIVAHL	110
	霍奇金淋巴瘤	纳武利尤单抗	II期	一线	积极	ORR : 84% ; CR : 67%	9个月PFS : 92%	3-4级AE : 51%	CheckMate 205	51
	霍奇金淋巴瘤	纳武利尤单抗	II期	二线及以上 (ASCT后)	积极	CR: 16%; ORR: 69%			CheckMate 205	243
默沙东 (全球)	霍奇金淋巴瘤	帕博利珠单抗	II期	二线及以上 (ASCT后)	积极	CR: 22.4%; ORR: 69.0%		3级AE: 13%	KEYNOTE-087	210
恒瑞医药 (国内)	霍奇金淋巴瘤	卡瑞利珠单抗 vs 卡瑞利珠单抗 (未 接受过PD-1治疗)+地西他滨(未接 受过PD-1治疗) vs 卡瑞利珠单抗 + 地西他滨(接受过PD-1治疗)	II期	二线及以上	积极	ORR : 90% vs 95% vs 52% ; CR : 32% vs 71% vs 28%				86
	霍奇金淋巴瘤	卡瑞利珠单抗	II期	二线及以上 (ASCT后)	积极	ORR: 76.0% ; CR:28%				75
	霍奇金淋巴瘤	卡瑞利珠单抗	II期	二线及以上 (ASCT后)	积极	76.0%				75
百济神州 (国内)	复发转移霍奇金淋巴瘤	替雷利珠单抗	II期	二线及以上 (ASCT后)	积极	CR: 62.9%; ORR: 87.1%	6个月PFS : 74.5%	3级以上AE : 21.4%	BGB-A317-203	70
誉衡药业 (国内)	霍奇金淋巴瘤	赛帕利单抗	II期	三线以上	积极	CR: 35.3%; ORR: 91.76%		3级以上AE : 27.06%		85
康方生物 (国内)	霍奇金淋巴瘤	派安普利单抗	II期	三线	积极	83.6%	6个月PFS : 82.2%	DCR : 91.8%	AK105-201	73
信达生物 (国内)	霍奇金淋巴瘤	信迪利单抗	II期	三线以上	积极	80.4%		3-4级AE : 18%	ORIENT-1	96

## 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异-淋巴瘤

- 在研项目临床疗效（非霍奇金淋巴瘤）：
- 一线联用药：治疗原发纵隔B细胞淋巴瘤的ORR可达到61%-74%，纳武利尤单抗与维布妥昔单抗联用药的PFS可达到22月；
- 单药二线及以上：ORR在18%-41%，PFS为2.7-3.2。
- 联用二线及以上：联用药物为伊布替尼或利妥昔单抗，ORR在33%-80%，不同细分类型的非霍奇金淋巴瘤的疗效差异较大。

### PD-1单抗治疗非霍奇金淋巴瘤临床结果

厂家	适应症	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	OS	其他	试验名称	样本量
BMS（全球）	原发纵隔B细胞淋巴瘤	纳武利尤单抗 + 维布妥昔单抗	II期	一线	积极	ORR : 60.9%	21.8月			ACCRU	46
恒瑞医药（国内）	原发纵隔B细胞淋巴瘤	吉西他滨+卡瑞利珠单抗 + 长春瑞滨 + 聚乙二醇多柔比星脂质体	II期	一线	积极	ORR: 74% ; CR:56%					27
BMS（全球）	非霍奇金淋巴瘤；慢性淋巴细胞白血病	纳武利尤单抗 + 伊布替尼	I/II期	二线及以上	积极	ORR (CLL/SLL): 61%; ORR (FL): 33%; ORR (DLBCL): 36%; ORR (RT): 65%					144
嘉和生物（国内）	外周T细胞淋巴瘤	杰诺单抗	II期	二线及以上	积极	ORR: 36.3% ; CR : 10.8%	2.69月		3级以上AE : 10.8%	Gxplore-002	102
百济神州（国内）	NK/T细胞淋巴瘤	替雷利珠单抗	II期	二线及以上	积极	ORR: 18.2%; ORR: 31.8%					22
	外周T细胞淋巴瘤 T细胞淋巴瘤	替雷利珠单抗 帕博利珠单抗	II期 II期	二线及以上 二线以上	积极 积极	20.5% 27%	3.2月	10.6月			44 18
默沙东（全球）	原发纵隔B细胞淋巴瘤	帕博利珠单抗	II期	二线以上	积极	ORR: 41% ; CR : 14%			3级以上AE : 25%	KEYNOTE-170	49
	滤泡性淋巴瘤	帕博利珠单抗; 利妥昔单抗	II期	二线以上	积极	CR: 60%; ORR: 80%					27
恒瑞医药（国内）	外周T细胞淋巴瘤	卡瑞利珠单抗; 阿帕替尼	II期	二线以上	积极	36.4%	5.47月				15
信达生物（国内）	结外NK/T细胞淋巴瘤	信迪利单抗	II期	三线以上	积极	68%			DCR 85.7%	ORIENT-4	28
默沙东（全球）	蕈样肉芽肿；塞泽里综合征	帕博利珠单抗	II期	四线以上	积极	38%			3级以上AE : 45.8%	CITN-10	24

## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-尿路上皮癌

- **上市情况**：在国内已有一个PD-1产品的膀胱癌适应症上市，即百济神州（1个适应症）。
- **在研情况**：共有5家公司的7个在研项目。其中在研项目数量较多的公司分别为：百济神州（2个）、BMS（2个）。按阶段分，III期研究3项、II期研究4项。
- **联用情况**：联合用药项目共5个，占据在研项目的71%，常见的联用药物包括：伊匹单抗（BMS）、BCG（BMS）、顺铂/卡铂（百济神州）。

### 国内PD-1在膀胱癌适应症已上市和临床研究进展

癌种	线数	百济神州	BMS	辉瑞	翰中生物	君实生物
		替雷利珠单抗	Nivolumab注射液	sasanlimab	HX008 注射剂	特瑞普利单抗注射液
尿路上皮癌	一线	3期（联合顺铂/卡铂）	3期（联合伊匹单抗/化疗）			
	二线	上市（单药） 2期（单药/测试有效性）				2期（单药）
膀胱癌	一线		2期（单用/联合BCG）		2期（单药）	
	二线					
高危非肌层浸润性膀胱癌	辅助			3期（联合BCG）		
数量		3	2	1	1	1

- **临床疗效**：
- 单药一线临床疗效：ORR在21%-29%，PFS为2月，OS为10月。
- 单药二线临床疗效：ORR在19%-23%，PFS为2月，OS为10月。

### 全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

获批机构	药物名称	适应症	临床实验	用药方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
FDA	帕博利珠单抗	尿路上皮癌	KEYNOTE-052	KEYTRUDA 200 mg（实验组）	--	29%	N/A	370	三周一次	单药	一线	2017/5
		尿路上皮癌	KEYNOTE-045	KEYTRUDA 200 mg（实验组） vs化疗（对照组）	2.1 vs 3.3	21% vs 11%	10.3 vs 7.4	270 vs 272	三周一次 vs N/A	单药	一线	2017/5
	纳武利尤单抗	尿路上皮癌	CHECKMATE-275	OPDIVO 3 mg/kg（实验组）	N/A	19.60%	N/A	270	每2周静脉输注 OPDIVO3mg/kg	单药	二线	2017/2
NMPA	替雷利珠单抗	局部晚期或转移性尿路上皮癌	BGB-A317-204	替雷利珠单抗注射液（实验组）	2.1	23.1%	9.8	112	200 mg，每3周给药一次	单药	二线	2020/6

## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-尿路上皮癌

- 单药二线：ORR在20%-26%，PFS在1.9-5.4月，OS在8-14月。
- 联用一线：帕博利珠单抗联用化疗，ORR可提高到55%，尽管OS和PFS相对对照组均有改善，但该试验未能达到OS和无进展生存期（PFS）的双重主要终点。

### PD-1用于一、二线治疗膀胱癌临床结果

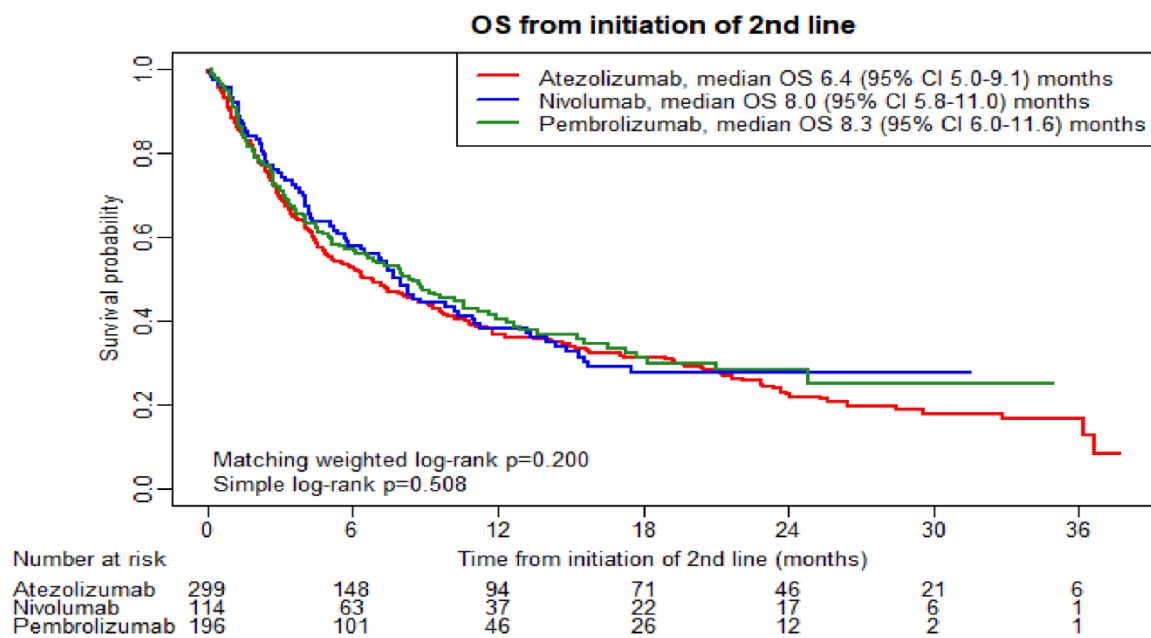
厂家	适应症	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
BMS (全球)	铂耐药的转移性尿路上皮癌	纳武利尤单抗	II期	二线	积极	19.6%	1.9 月	8.6 月	3-4级AE:17.8%	CheckMate 275	270
	尿路上皮癌	纳武利尤单抗vs安慰剂	III期	辅助	积极					CheckMate -274	709
	转移性尿路上皮癌	纳武利尤单抗 vs NIVO3+IPI1vsNIVO1+IPI3	II期	二线	积极	25.6% vs 26.9% vs 38.0%			3-4级AE : 26.9% vs 30.8% vs 39.1%	CheckMate 032	274
默沙东 (全球)	晚期尿路上皮癌	帕博利珠单抗 vs 化疗	III期	二线	积极	21.1% vs 11.0%	2.1 vs 3.3 月 (不显著)	10.3 vs 7.4月	3~5级AE : 15% vs 49.4%	KEYNOTE-045	542
	转移性尿路上皮癌	帕博利珠单抗 vs 安慰剂	II期	二线	积极	23% vs 10%	5.4 vs 3.0 月	22 vs 18.7 月	3-4级AE : 59%vs38%	HCRN GU14-182	108
	晚期尿路上皮癌	帕博利珠单抗 + 化疗 vs 帕博利珠单抗 vs 化疗	III期	一线	不佳	54.7% vs 30.3% vs 44.9%	8.3 vs 3.9 vs 7.1 月	17.0 vs 15.6 vs 14.3月	DOR : 8.5 vs 28.2 vs 6.2 月	KEYNOTE-361	1010
	顺铂不耐受的转移性尿路上皮癌	帕博利珠单抗	II期	二线	积极	24%		11.3 月	3级以上AE : 21%	KEYNOTE-052	374
百济神州 (国内)	局部晚期或转移性晚期尿路上皮癌	替雷利珠单抗	II期	二线	积极	24%	2.1 月	9.8 月	3-4级AE:7%	BGB-A317-204	112
君实生物 (国内)	局部晚期或转移性晚期尿路上皮癌	特瑞普利单抗	II期	二线	积极	25.8%	2.3 月	14.4 月	3级以上AE : 39.7%	POLARIS-03	151

## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-尿路上皮癌

### 膀胱癌文献分析：K药/O药/T药比较研究，没有显著性差异

- 临床设计：**临床医生们从数据库中找到了609位使用免疫治疗的膀胱癌患者资料：299位使用T药、114位使用O药、196位使用K药。这些患者一线都是使用的铂类化疗药，二线使用K/O/T药。同时，也进行了多种分析、排除，让三组患者的基本情况和干扰因素保持一致。
- 临床数据：**从生存率来说：K药/O药/T药的中位生存期分别为8.3月、8.0月和6.4月，三组之间没有显著的统计学差异；同时，医生们也研究了患者从开始免疫治疗到使用其它疗法或死亡的时间（time to initiation of third therapy or death，简称TTTTD），K药/O药/T药分别为4.5月、5.3月、4.2月，也没有显著差异。
- 结论：**在这个超过600位患者的真实世界临床数据分析中，K药/O药/T药二线用于膀胱癌患者，在中位生存率和TTTTD方面疾病相似，没有显著的统计学差异。

### K药/O药/T药二线临床OS结果



## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-鼻咽癌

- **上市情况**：在国外和国内暂无PD-1产品上市。
- **在研情况**：共有5家公司的9个在研项目，其中在研项目数量较多的公司为恒瑞医药（4个）。按阶段分，III期研究3项、II期研究4项、I期研究1项，。
- **联用情况**：联合用药项目共4个，占据在研项目的44%，常见的联用药物包括：联合化疗。

**国内PD-1在鼻咽癌适应症已上市和临床研究进展**

癌肿	线数	恒瑞医药	百济神州	君实生物	康方天成	北京诺华制药有限公司
		卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗	特瑞普利单抗注射液	派安普利单抗注射液	PDR001
鼻咽癌	一线	3期（联合化疗）	3期（联合化疗）			2期（单药）
	二线	1期（联合化疗） 2期（单药）		3期（联合化疗）		
非角化性分化型或未分化型鼻咽癌	二线				2期（单药）	
数量		4	1	1	1	1

- **在研项目临床疗效**：
- 单药：PD-1三线治疗鼻咽癌的ORR约为27%-28%，PFS在3.7月，OS为17月。
- 联用：联用化疗用作一线治疗鼻咽癌，卡瑞利珠单抗和特瑞普利单抗的试验均达到预设终点，目前尚未公布结果。

**PD-1用于一、三线治疗鼻咽癌临床结果**

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
康方生物	派安普利单抗	II期	三线	积极	27%			DCR：49.5%； 3级以上AE：14.6%	AK105-202	153
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗	II期	三线；未线	积极	28.2%	3.7月	17.1月	DoR：not reached (>7.4月)	NCT03558191	156
	吉西他滨+顺铂+卡瑞利珠单抗 vs吉西他滨+顺铂+安慰剂	III期	一线	积极				达到方案预设的优 效标准	CAPTAIN-1st	250
君实生物	特瑞普利单抗+吉西他滨+顺铂vs 吉西他滨+顺铂+安慰剂	III期	一线	积极				达到方案预设的优 效标准	CAPTAIN	156



## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-乳腺癌

- **上市情况**：在国内暂无PD-1产品上市。
- **在研情况**：共有4家公司的8个在研项目（含主动暂停项目），其中在研项目数量较多的公司分别为：君实生物（4个）、恒瑞医药（2个）。按阶段分，III期研究4项、II期研究1项、I期研究3项。
- **联用情况**：联合用药项目6个，占据在研项目的75%，常见的联用药物包括：放化疗、紫杉醇、吉西他滨+顺铂（君实）、阿帕替尼（恒瑞）。

国内PD-1在乳腺癌适应症已上市和临床研究进展

癌肿	线数	君实生物	恒瑞医药	默沙东	翰中生物
		特瑞普利单抗注射液	卡瑞利珠单抗	帕博利珠单抗注射液	HX008 注射剂
高危早期ER+/HER2-乳腺癌的辅助与新辅助治疗	一线			3期（联合新辅助化疗）	
三阴性乳腺癌	一线及二线	3期（联合注射用白蛋白紫杉醇） 1期（联合吉西他滨+顺铂）主动暂停 1期（单药）			
	一线		3期（联合白蛋白紫杉醇、阿帕替尼）		2期（单药）
	二线	1期（联合放疗）			
	辅助		3期（联合化疗）		
数量		4	2	1	1

## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-乳腺癌

### ■ 上市PD-1单抗临床疗效：

- 帕博利珠单抗联用紫杉醇或吉西他滨一线治疗三阴乳腺癌，ORR可达到53%，PFS为9.7月，明显优于化疗对照组。

### 全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

药物名称	适应症	临床实验	试验方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
帕博利珠单抗注射液	三阴乳腺癌	KEYNOTE-355	KEYTRUDA+紫杉醇或吉西他滨（实验组）vs 化疗（对照组）	9.7 vs 5.6	53% vs 40%	N/A	220 vs 103	KEYTRUDA 200 mg 每三周一次结合化疗	联用	一线	2020/11

### ■ 在研项目临床疗效：

- 单药：一线治疗三阴乳腺癌的ORR为21%，OS为18月；单药二线以上治疗的ORR为5%-9%，OS为9月左右。
- 联用：联用化疗用作一线治疗三阴乳腺癌，PFS可提高到7.5月；联用化疗作为辅助治疗可显著提高CR，达到65%。

### PD-1用于一、二、三线治疗三阴乳腺癌临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
默沙东（全球）	帕博利珠单抗	II期	一线	积极	21.4%	2.1 月	18.0 月	DCR：23.8%;DOR：10.4 月	KEYNOTE-086	84
	帕博利珠单抗	II期	二线	积极	5.3%	2月	9 月	DCR：7.6%DOR：not reached(1.2-21.5 月)	KEYNOTE-086	170
	帕博利珠单抗 vs 化疗	III期	二线；三线	非优	9.2% vs 11%		87.5% vs 89.7%	DCR：11.7% vs 19%	KEYNOTE-086	622
	帕博利珠单抗+化疗 vs 化疗	III期	一线	积极		7.5 vs 5.6 月		3-5级AE：68% vs 67%	KEYNOTE-355	847
	帕博利珠单抗+仑伐替尼	II期	二线；三线	积极	29%			DCR：18%;DOR：not reached(0-8.4 月)	LEAP-005	31
	帕博利珠单抗+化疗vs化疗	III期	辅助	积极	pCR：64.8% vs 51.2%			pCR: 64.8% vs 51.2% (p<0.001) ; 3级以上AE：78%vs73%	KEYNOTE-522	602
君实生物（国内）	特瑞普利单抗+紫杉醇白蛋白	III期	一线	终止			/			375

## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-宫颈癌

- **上市情况**：在国内暂无PD-1产品上市。
- **在研情况**：共有4家公司的4个在研项目，分别为：复宏汉霖（1个）、嘉和生物（1个）、誉衡制药/药明康德（1个）、默沙东（1个）。按阶段分，III期研究1项、II期研究3项。
- **联用情况**：联合用药项目共2个，联合用药项目占据在研项目的50%，常见的联用药物包括：联合化疗、紫杉醇（复宏汉霖）。

### 国内PD-1在宫颈癌适应症已上市和临床研究进展

癌种		复宏汉霖	嘉和生物	誉衡制药；药明康德	默沙东
	线数	HLX10	杰诺单抗注射液	GLS-010注射液	帕博利珠单抗注射液
治疗复发或转移性宫颈癌	一线		2期（单药）	2期（单药）	3期（放化疗联合/不联合帕博利珠单抗）
	二线	2期（联合白蛋白紫杉醇）			
数量		1	1	1	1

- **已上市PD-1单抗疗效**：帕博利珠单抗二线治疗宫颈癌，ORR为14%，PFS为12月。
- **在研项目疗效**：1) 单药：PD-1单药治疗三阴乳腺癌的ORR为12%。2) 联用：小样本临床试验尝试与多种药物联用，其中卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼可获得ORR56%，PFS为8.8月，效果较好。

### 全球已上市PD-1单抗治疗宫颈癌临床结果

药物名称	适应症	临床实验	试验方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
帕博利珠单抗	宫颈癌	KEYNOTE-158	KEYTRUDA 200 mg	11.7月	14.3%	N/A	77	200mg 三周一次	单药	二线	2018/6

### PD-1单抗治疗宫颈癌临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	试验名称	样本量
默沙东（全球）	帕博利珠单抗	II期	大部分是二线	积极	12.2%			3-4级AE：12.2%	KEYNOTE-158	98
	GX-188E（治疗性DNA疫苗）+帕博利珠单抗；HPV-16/18型宫颈癌	II期	二线以上	积极	42%			3级以上AE：11%		36
恒瑞医药（国内）	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼	II期	一二三线	积极	55.6%	8.8月		3级以上AE：71.1%	CLAP	45
艾吉纳斯（全球）	balstilimab（PD-1）+zalifrelimab（CTLA-4单抗）	II期	二线	积极	20.6%			RaPiDS		34

## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-结直肠癌

- **上市情况**：在国内暂无PD-1产品上市。
- **在研情况**：共有2家公司的3个在研项目，分别为：嘉和生物（2个）、BMS（1个）。按阶段分，II期研究1项、I期研究2项。
- **联用情况**：在研项目均为联合用药，常见的联用药物包括：卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗（嘉和）、呋喹替尼（嘉和）、伊匹单抗Ipi（BMS）。

### 国内PD-1在结直肠癌适应症已上市和临床研究进展

癌肿	线数	嘉和生物	BMS
		杰诺单抗注射液	纳武单抗注射液
转移性结直肠癌	一线	1期（联合卡培他滨、奥沙利铂和贝伐珠单抗）	
	二线	1期（联合呋喹替尼）	2期（联合Ipi）
数量		2	1

- **已上市PD-1单抗临床疗效**：
- PD-1单抗对于微卫星不稳定性高/错配修复缺陷的转移性结直肠癌具有较好疗效，单药二线治疗的ORR在28%，单药一线治疗的ORR可达44%，PFS达到16.5月；纳武单抗联用伊匹木单抗二线治疗的ORR可达到60%。

### 全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

药物名称	适应症	临床实验	试验方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
纳武单抗	微卫星不稳定性高/错配修复缺陷的转移性结直肠癌	CHECKMATE-142	OPDIVO 3 mg/kg（实验组）vs OPDIVO 3mg/kg+伊匹木单抗 1mg/kg（对照组）	N/A	28% vs 60%	N/A	74 vs 119	每2周静脉输注OPDIVO3mg/kg vs OPDIVO 3mg/kg+伊匹木单抗 1mg/kg，每3周静脉注射4剂，然后每2周静脉注射3mg/kg OPDIVO	单药 vs 联用	二线	2018/7
帕博利珠单抗	高微卫星不稳定性或错配修复缺陷结直肠癌	KEYNOTE-177	KEYTRUDA（实验组）	16.5	44%	N/A	153	200 mg 每三周一次	单药	一线	2020/6

## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-结直肠癌

- PD-1单抗不论是单药还是联用，在非(MSI-H)/(dMMR)结直肠癌上均难以获得较好效果。因此多数PD-1单抗的临床试验均是以结直肠癌合并微卫星高度不稳定(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)的患者。
- 单药：单药二三线治疗的ORR在30%出头，PFS在2-4月；KEYNOTE-177显示PD-1单抗单药一线治疗优于标准疗法，ORR可达44%，PFS达到16月。
- 联用：联用化疗和CTLA-4抑制剂可使得ORR得到明显提高，达到55%-60%。

### PD-1用于一、二、三线治疗结直肠癌临床结果

厂家	试验方案	试验阶段	疗法类型	总体评价	ORR	mPFS	mOS	其他	生物标记物	试验名称	样本量
默沙东 (全球)	帕博利珠单抗	II期	三线	积极	33%	2.3月	31.4月	3-4级AE: 16%	MSI-H	KEYNOTE-164	61
	帕博利珠单抗	II期	二线	积极	33%	4.2月	not reached(12个月OS rate : 76%)	3-4级AE: 11%	MSI-H	KEYNOTE-164	63
	帕博利珠单抗+奥沙利铂+亚叶酸+氟尿嘧啶	I期	一线	积极	58%			DCR : 94% ; DOR : 10.3月	MSS/pMMR	KEYNOTE-651	31
	帕博利珠单抗+奥沙利铂+亚叶酸+氟尿嘧啶	I期	二线	积极	58%			DCR : 63% ; DOR : 17.4月	MSS/pMMR	KEYNOTE-651	32
	帕博利珠单抗 vs 标准疗法	III期	一线	优效	43.8% vs 33.1%	16.5 vs 8.2月		3级以上AE : 22%vs66%	MSI-H/dMMR	KEYNOTE-177	307
BMS (全球)	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	II期	二线	积极	54.8%		not reached(12个月OS rate : 85%)	DCR : 81% ; DOR : not reached(1-33月)	dMMR/MSI-H	CheckMate 142	119
	纳武利尤单抗	II期	二线	积极	31.1%			DCR : 68.9%	dMMR/MSI-H	CheckMate 142	74
	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	II期	一线	积极	60%			DCR : 84%	dMMR/MSI-H	CheckMate 142	45
君实生物 (国内)	特瑞普利单抗+瑞戈非尼	I/II期	三线以上	积极	13.9%	3.0月			pMMR/MSS		42
恒瑞医药 (国内)	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	II期	三线	不佳			尚未披露		MSS		10

## 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场-胸腔癌

- **上市情况**：在国内暂无PD-1产品上市。
- **在研情况**：共有3家公司的3个在研项目，分别为：BMS（1个）、嘉和生物（1个）、丽珠医药（1个）。按阶段分，III期研究1项，II期研究2项。
- **联用情况**：联合用药项目1个，联用药物为伊匹单抗Ipi（BMS）。

### 国内PD-1在胸腔癌适应症已上市和临床研究进展

癌肿	线数	BMS	嘉和生物	丽珠医药
		Nivolumab注射液	杰诺单抗注射液	LZM009
胸膜间皮瘤	一线	3期（联合Ipi）		
胸腺癌	二线		2期（单药）	2期（单药）
数量		1	1	1

- **已上市PD-1单抗临床疗效**：
- 纳武利尤单抗联合伊匹单抗相对于化疗组可获得明显的OS优势，mOS为18.1vs14.1月，2年OS差异更加明显，分别为41% vs27%。

### 全球PD-1单抗已上市适应症及临床数据

药物名称	适应症	临床实验	试验方案	mPFS	ORR	mOS	入组人数	用量	单药/联用	一线/二线	上市时间
纳武利尤单抗	恶性胸膜间皮瘤	CHECKMATE-743	OPDIVO 3 mg/kg+伊匹木单抗（实验组）vs 化疗：顺铂+培美曲塞，或卡铂5AUC+培美曲塞（对照组）	6.8 vs 7.2	40% vs 43%	18.1 vs 14.1	303 vs 302	OPDIVO 3 mg/kg，每2周一次静脉注射超过30分钟+伊匹木单抗 1mg/kg 每6周一次注射超过30分钟 vs N/A	联用	一线	2020/10



## ■ 一、PD-1单抗空间广阔，2021年用药渗透率将有望大幅提升

- 1.1 全球PD-1单抗市场高速增长
- 1.2 国内PD-1市场规模预计达305亿元
- 1.3 不同PD-1单抗的结构设计差异

## ■ 二、各家PD-1单抗的疗效难分伯仲，PD-1单抗联用药将成为用药主流

- 2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地：肺癌、肝癌、胃癌、食管癌
- 2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异：黑色素瘤、淋巴瘤
- 2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场：尿路上皮癌、三阴乳腺癌、鼻咽癌、结直肠癌、宫颈癌等

## ■ 三、PD-1单抗扎堆研发，2022年将有望成为大适应症获批高峰年份

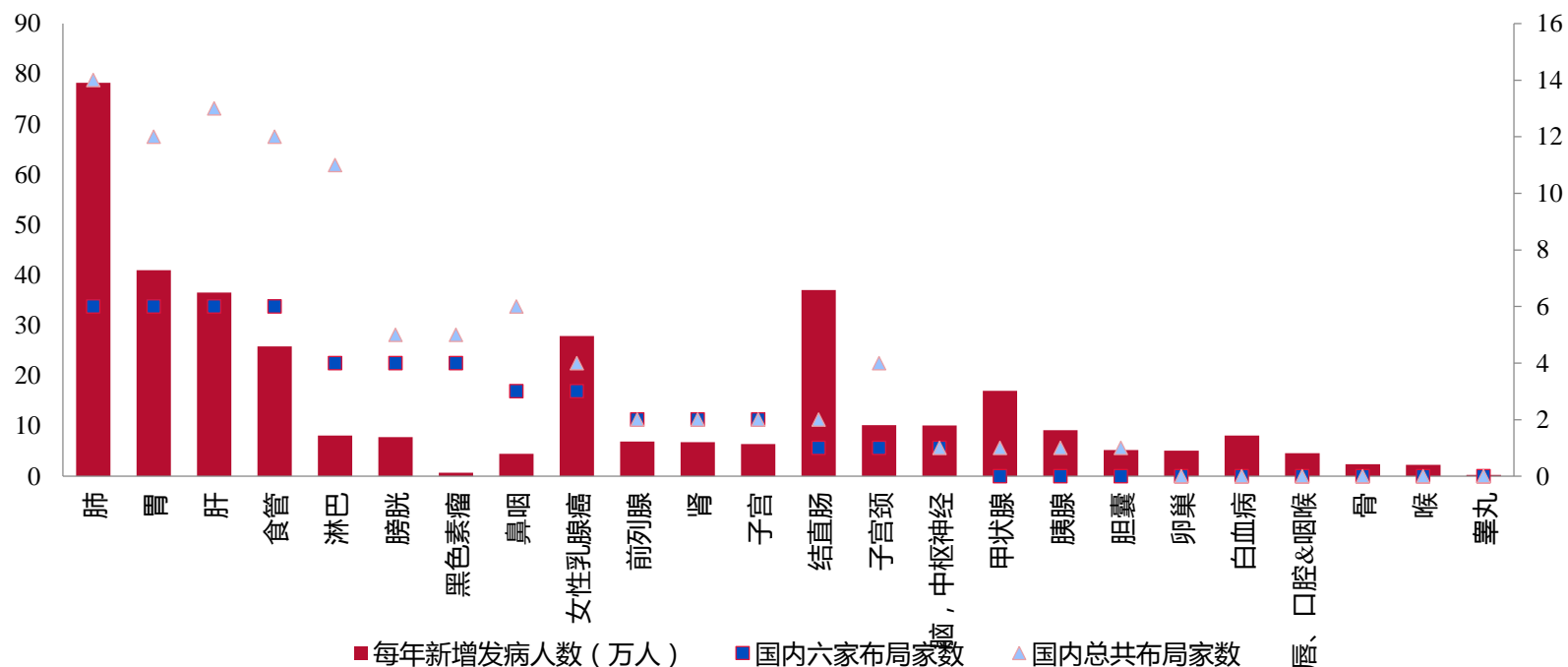
- 3.1 PD-1单抗扎堆研发，主要市场聚集于前四大肿瘤
- 3.2 前六家进度较快，预计各家大适应症将在2023年前上市
- 3.3 四家国产PD-1单抗上市进度

## ■ 四、投资建议及风险提示

### 3.1 PD-1单抗扎堆研发，主要市场聚集于前四大肿瘤

- **竞争激烈**：肺癌、胃癌、肝癌、食管癌四大适应症，六家已有PD-1单抗上市的厂家均有布局，每个适应症国内总共布局的家数都在10家以上，较为拥挤。预计在这些适应症上，未来的竞争格局将成为二八分化，销售实力较强、临床数据扎实的五六家厂家占据80%的市场份额。
- **中度竞争**：淋巴瘤、膀胱癌（尿路上皮癌）、黑色素瘤、鼻咽癌、乳腺癌，前六家中超过一半有布局这几个适应症，每个适应症国内总共布局家数在4-11家。
- **温和竞争**：去势抵抗前列腺癌、肾癌、子宫内膜癌、结直肠癌、宫颈癌、神经内分泌肿瘤，前六家中仅有1-2家布局，每个适应症国内总共布局家数在1-4家。这几种肿瘤发病人数不多或者通过现有治疗方式可获得较长生存期，预计PD-1单抗未来的渗透率空间有限。
- 剩下的九种肿瘤，前六家均未布局，可能的原因包括：1、现有治疗方式可获得较长生存期；2、治疗难度极高，比如胰腺癌。

国内各种肿瘤类型的PD-1单抗布局家数



肿瘤部位	每年新增发病人数 (万人)	国内六家布局家数	国内总共布局家数
肺	78.2	6	14
胃	41	6	12
肝	36.5	6	13
食管	25.8	6	12
淋巴	8.1	4	11
膀胱	7.8	4	5
黑色素瘤	0.7	4	5
鼻咽	4.5	3	6
女性乳腺癌	27.9	3	4
前列腺	6.9	2	2
肾	6.8	2	2
子宫	6.4	2	2
结直肠	37	1	2
子宫颈	10.2	1	4
脑, 中枢神经	10.1	1	1
甲状腺	17	0	1
胰腺	9.2	0	1
胆囊	5.2	0	1
卵巢	5.1	0	0
白血病	8.1	0	0
唇、口腔 & 咽喉	4.6	0	0
骨	2.4	0	0
喉	2.3	0	0
睾丸	0.3	0	0

## 3.1 PD-1单抗扎堆研发，主要市场聚集于前四大肿瘤

### 国内PD-1单抗纷纷出海寻找新增量

- 四个国产PD-1单抗产品，目前均已经进行过海外授权交易。其中信达生物将中国区以外的所有权益授权给礼来，涉及金额为超10亿美元首付款/里程碑付款+两位数销售提成。百济神州将欧美大部分国家的权益授权给诺华，涉及金额为22亿美元首付款/里程碑付款+净销售20%-30%的特许使用费，创下目前国内单品种药物授权交易金额最高记录。君实将特瑞普利单抗和两个可选项目的美国和加拿大的权益授权给美国Coherus公司，金额为11.1亿美元的首付款/可选项目执行费/里程碑付款+两位数销售提成。恒瑞医药将韩国权益授权给CG公司，金额为近9000万美元的首付款/里程碑付款+10%-12%的销售提成。
- 在国内PD-1单抗竞争激励，价格下行的情况下，开发海外权益licence out不失为较好的出路。借助合作方在海外成熟的销售渠道，有机会分享全球PD-1单抗市场。

国内PD-1单抗licence out案例

时间	上市公司	合作方	合作内容	涉及金额
2020-4-20	恒瑞医药	韩国Crystal Genomics Inc. 公司	恒瑞将自主研发且具有知识产权的用于治疗肿瘤的PD-1单克隆抗体卡瑞利珠项目有偿许可给CG公司，CG公司将获得在韩国的独家临床开发、注册和市场销售的权利。	150万美元的首付款，研发里程碑付款不超过200万美元。CG公司将根据实际年净销售额向恒瑞支付累计不超过8,425万美元的里程碑款。CG公司将按照约定比例从其年净销售额中向恒瑞支付销售提成，提成比例范围为10%至12%。
2020/8/19	信达生物	礼来	信达生物将在此次扩大的战略合作中授予礼来信达利单抗在中国以外地区的独家许可，礼来将致力于将信达利单抗推向北美、欧洲及其他地区。	礼来付给信达生物累计超10亿美元款项，包括2亿美元的首付款和高达8.25亿美元的开发和销售里程碑付款。另外，信达生物还将收到两位数比例的净销售额提成。
2021/1/12	百济神州	诺华	两家公司在多个国家的开发、生产与商业化达成合作与授权协议，授权区域包括美国、加拿大、墨西哥、欧盟成员国、英国、挪威、瑞士、冰岛、列支敦士登、俄罗斯和日本	百济神州将获得6.5亿美元的首付款，并有资格在达到注册里程碑事件后获得至多13亿美元的付款、在达到销售里程碑事件后获得2.5亿美元的付款，另有资格获得替雷利珠单抗在授权地区未来净销售20%-30%的特许使用费。
2021/2/1	君实生物	美国Coherus公司	公司授予Coherus特瑞普利单抗和两个可选项目（如执行JS006（抗TIGIT单抗）、JS018-1（新一代改良的IL-2细胞因子药物））在美国和加拿大的独占许可，以及两个早期阶段检查点抑制剂抗体药物的优先谈判权	获得合计最高达11.1亿美元的首付款、可选项目执行费和里程碑付款，其中Coherus将向公司一次性支付1.5亿美元首付款，不超过3.8亿美元的里程碑款，外加任何包含特瑞普利单抗的产品在Coherus区域内年销售净额20%的销售分成。

## 3.2 前六家进度较快，预计大部分适应症将在2023年前上市

- 国内上市的六家PD-1单抗中，按照肿瘤部位来分，覆盖肿瘤部位最多的是帕博利珠单抗，其次是卡瑞利珠单抗和纳武利尤单抗。大适应症中，食管癌是帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗均已上市；非鳞NSCLC是帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗三家上市；鳞状非小细胞肺癌是替雷利珠单抗和帕博利珠单抗获批上市；NSCLC仅有帕博利珠单抗和纳武利尤单抗上市；胃腺癌仅有纳武利尤单抗上市；肝细胞癌仅有卡瑞利珠单抗上市。小适应症中，尿路上皮癌仅有替雷利珠单抗上市。
- 在研适应症大部分均处于临床晚期阶段，其中帕博利珠单抗的进度最快，所有适应症均处于三期临床阶段。预计前六家的大部分适应症将于2023年以前上市。

### 国内PD-1单抗各个分部位癌种适应症进度

帕博利珠单抗		纳武利尤单抗		卡瑞利珠单抗		信迪利单抗		特瑞普利单抗		替雷利珠单抗	
适应症	所处阶段	适应症	所处阶段	适应症	所处阶段	适应症	所处阶段	适应症	所处阶段	适应症	所处阶段
黑色素瘤	批准上市	非小细胞肺癌	批准上市	非鳞非小细胞肺癌	批准上市	霍奇金淋巴瘤	批准上市	黑色素瘤	批准上市	霍奇金淋巴瘤	批准上市
食管癌	批准上市	头颈部鳞癌	批准上市	霍奇金淋巴瘤	批准上市	非鳞状非小细胞肺癌	批准上市	尿路上皮癌	申请上市	尿路上皮癌	批准上市
非鳞非小细胞肺癌	批准上市	胃腺癌或胃食管结合部/交界处腺癌	批准上市	食管鳞癌	批准上市	鳞状非小细胞肺癌	申请上市	鼻咽癌	申请上市	鳞状非小细胞肺癌	批准上市
鳞状非小细胞肺癌	批准上市	肾细胞癌	临床3期	肝细胞癌	批准上市	食管癌	临床3期	三阴性乳腺癌	临床3期	肝细胞癌	申请上市
非小细胞肺癌	批准上市	尿路上皮癌	临床3期	鼻咽癌	申请上市	胃癌	临床3期	肾癌	临床3期	非鳞状非小细胞肺癌	申请上市
HER2阴性晚期胃癌	临床3期	胃癌（术后辅助）	临床3期	胃癌	临床3期	胃食管交界处癌	临床3期	非小细胞肺癌	临床3期	食管鳞癌	临床3期
肝细胞癌	临床3期	食管鳞状细胞癌	临床3期	胃食管交界处癌	临床3期	肝细胞癌	临床3期	食管鳞癌	临床3期	小细胞肺癌	临床3期
宫颈癌	临床3期	小细胞肺癌	临床3期	三阴性乳腺癌	临床3期	结外NK/T细胞淋巴瘤	临床2期	肝细胞癌	临床3期	鼻咽癌	临床3期
高危早期ER+/HER2-乳腺癌的辅助与新辅助治疗	临床3期	胸膜间皮瘤	临床3期	食管癌	临床3期	3L结直肠癌	临床2期	小细胞肺癌	临床3期	胃食管交界处癌	临床3期
胃或胃食管结合部/交界处癌	临床3期	肝细胞癌	临床3期	非小细胞肺癌	临床3期	神经内分泌瘤	临床1b期	胃或胃食管结合部腺癌	临床2期	MSI-H或dMMR肿瘤	临床2期
头颈部鳞状细胞癌	临床3期	食管癌和胃食管交界处癌	临床3期	小细胞肺癌	临床2期			淋巴瘤	临床1期	NK/T细胞淋巴瘤	临床2期
尿路上皮癌	临床3期	不适合手术的复发或转移性dMMR/MSI-H CRC	临床3B期	黑色素瘤	临床2期						
胆道癌	临床3期	前列腺癌	临床2期	结外NK/T细胞淋巴瘤	临床2期						
子宫内膜癌	临床3期	膀胱癌	临床2期	软组织肉瘤	临床2期						
前列腺癌	临床3期										

## 3.2 前六家进度较快，预计各家大适应症将在2023年前上市

- **获批大适应症&纳入医保是首发抢占市场的主要决定因素。**竞争最激烈的四大适应症获批顺序来看，纳武利尤单抗和帕博利珠单抗最早获批肺癌、胃腺癌、胃食管连接部腺癌、食管癌的大适应症，但这两个产品均未进入医保，限制其放量。卡瑞利珠单抗在2020年获批肝细胞癌、非鳞NSCLC、食管鳞癌，并及时纳入医保，成为这三个大适应症唯一在医保内的PD-1单抗。预计2021年卡瑞利珠单抗将迎来进入医保后的大爆发的一年，并且该优势将一直持续到下一个PD-1单抗的大适应症被纳入医保。
- **国产PD-1产能充足。**为了迎接即将获批的大适应症，国产PD-1单抗厂家均积极扩增产能，目前四家公司的产能在2-3万L之间，君实、百济和恒瑞仍有新产能在建，预计各家产能充足。

预估国内前六家PD-1单抗的四大适应症上市时间

公司	PD-1单抗名称	2018	2019	2020	2021E	2022E	2023E
百济神州	替雷利珠单抗		二线淋巴瘤	二线尿路上皮癌	一线肝癌；一线非鳞状NSCLC；一线鳞状NSCLC；	一线食管鳞癌；一线小细胞癌；一线胃食管交界处癌	
信达生物	信迪利单抗	二线淋巴瘤			一线非鳞状NSCLC；一线鳞状NSCLC；一线肝癌	一线胃或胃食管结合部/交界处癌	一线食管鳞癌
君实生物	特瑞普利单抗	二线黑色素瘤				一线食管鳞癌；一线NSCLC	一线肝癌；一线小细胞癌；三线胃癌
恒瑞医药	卡瑞利珠单抗		二线淋巴瘤	二线肝癌；一线非鳞NSCLC；二线食管鳞癌		二线胃癌；序贯胃食管交界处癌；一线非小细胞肺癌	二线小细胞肺癌
默沙东	帕博利珠单抗	二线黑色素瘤	一线非鳞NSCLC；一线鳞状NSCLC；	二线食管癌；一线头颈鳞癌		胃癌；肝细胞癌；胃或胃食管结合部/交界处癌	
BMS	纳武利尤单抗	一线NSCLC	二线头颈鳞癌；三线胃腺癌和胃食管连接部腺癌			胃癌（术后辅助）；食管鳞癌；小细胞肺癌；肝细胞癌；食管癌和胃食管交界处癌；胃或胃食管结合部/交界处癌	

注：2021年及以后预测上市适应症仅包括肺癌、肝癌、胃癌、食管癌四大适应症

国内PD-1单抗厂家产能

公司	现有产能	预增产能
君实生物	33000升（吴江+临港）	12000L（临港）
信达生物	23000升（一期+二期）	—
百济神州	24000升（一/二工厂）	30000L（广州三厂）
恒瑞医药	26500L	19440L（扩建）



### 3.3 四家国产PD-1单抗上市进度

#### 卡瑞利珠单抗：三个大适应症上市，2021年有望实现大幅增长

- 卡瑞利珠单抗的在研适应症包括肺、肝、淋巴等八个部位的肿瘤，是国产PD-1单抗中在研适应症最多的。其联用方案主要包括化疗和阿帕替尼，与阿帕替尼的联用适应症包括NSCLC、小细胞肺癌、肝癌、胃癌、三阴乳腺癌。
- 从上市进度来看，卡瑞利珠单抗在国产PD-1单抗中上市大适应症最多，囊括了肝癌、非鳞NSCLC、食管鳞癌，已上市适应症均在2021年纳入医保，因此2021年卡瑞利珠单抗有望迎来大幅增长。卡瑞利珠单抗联合用药一线治疗各大适应症有望在2022、2023年集中上市，将扩大其应用范围。

#### 卡瑞利珠单抗主要适应症上市时间预期

2019	2020	2021E	2022E	2023E
二线霍奇金淋巴瘤（单药）	二线肝癌（单药）	一线鼻咽癌（联合化疗）	一线IV期鳞状非小细胞肺癌（卡铂+紫杉醇）	二线非小细胞肺癌（联合阿帕替尼）
	一线非鳞NSCLC（联合培美曲塞+卡铂）	二线鼻咽癌	一线非小细胞肺癌（联合培美曲塞+卡铂）	二线小细胞肺癌（联合阿帕替尼）
	二线食管鳞癌（单药）		一线非小细胞肺癌（联合/不联合阿帕替尼）	二线肝癌（联合阿帕替尼）
			一线肝癌（联合FOLFOX4）	二线胃癌（联合阿帕替尼与紫杉醇）
			一线肝癌（联合阿帕替尼）	二线非霍奇金淋巴瘤（单药）
			一线食管癌（联合紫杉醇和顺铂）	
			一线食管鳞癌（联合同步放疗）	
			一线胃或胃食管结合部/交界处癌（联合卡培他滨和奥沙利铂序贯）	
			一线三阴乳腺癌（联合白蛋白紫杉醇、阿帕替尼）	
			三阴乳腺癌辅助（联合化疗）	

#### 卡瑞利珠单抗适应症布局

癌肿	肺癌					肝癌		胃癌		食管	
	非鳞非小细胞肺癌	鳞状非小细胞肺癌	非小细胞肺癌		小细胞肺癌	一线	二线	胃	胃或胃食管结合部/交界处癌	食管癌	食管鳞癌
线数	一线	一线	一线	二线	二线	一线	二线	二线	一线	一线	二线
卡瑞利珠单抗	上市（联合培美曲塞和卡铂）	3期（联合卡铂+紫杉醇）	3期（联合培美曲塞+卡铂） 3期（联合/不联合阿帕替尼）	2期（联合阿帕替尼） 2期（单药）	2期（联合阿帕替尼）	3期（联合FOLFOX4） 3期（联合阿帕替尼） 其他阶段（联合碳离子放疗）	上市（单药） 2期（联合阿帕替尼）	2期（联合阿帕替尼与紫杉醇）	3期（联合卡培他滨和奥沙利铂序贯） 2期（单药）	3期（联合紫杉醇和顺铂） 其他阶段（联合放疗）	3期（联合同步放疗） 上市（单药）
癌肿	黑色素瘤		鼻咽癌		淋巴瘤		乳腺癌				
	一线	二线	一线	二线	二线	二线	二线及以上	一线	辅助		
卡瑞利珠单抗	1期（单药）	NDA（联合化疗）	1期（联合化疗） NDA（单药）	2期（单药）	2期（单药）	2期（单药）	上市（单药）	3期（联合白蛋白紫杉醇、阿帕替尼）	3期（联合化疗）		



### 3.3 四家国产PD-1单抗上市进度

#### 信迪利单抗：预计大适应症在2021年开始上市

- 信迪利单抗的在研适应症包括肺、肝、结直肠癌等8个部位的肿瘤，其中神经内分泌肿瘤的布局是唯一的一家。其联用方案主要包括化疗、IBI305（贝伐珠单抗的生物类似药）、IBI310（CTLA-4单抗）。
- 从上市进度来看，信迪利单抗最早上市的适应症是淋巴瘤，一线非鳞非小细胞肺癌刚获批。鳞状NSCLC已经递交申报，有望在2021年获批上市。此后2022年和2023年每年均有大适应症上市。将成为推动该产品销售上量的重要驱动因素。

#### 信迪利单抗主要适应症上市时间预期

2018	2021E	2022E	2023E
二线霍奇金淋巴瘤（单药）	一线非鳞NSCLC（联合化疗）	一线胃或胃食管结合部/交界处癌（联合化疗）	一线食管鳞癌（联合TP方案）
	一线鳞状NSCLC（联合化疗）	二线淋巴瘤（联合ICE方案）	二线食管癌（单药）
	一线肝癌（联合IBI305）	黑色素瘤辅助（联合IBI310/CTLA-4单抗）	三线结直肠癌

#### 信迪利单抗适应症布局

癌种	肺癌				肝癌	胃癌		食管癌		淋巴瘤		
	非鳞非小细胞肺癌		鳞状非小细胞肺癌			胃或胃食管结合部交界处癌	食管癌	食管鳞癌	复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤	复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）	霍奇金淋巴瘤	
线数	一线	二线	一线	二线	一线	一线	二线	一线	二线	二线上	二线	二线及以上
信迪利单抗	上市（联合培美曲塞和铂类）	3期（联合化疗）	3期（联合吉西他滨和铂类）	3期（单药）	3/2期（联合IBI305）	3期（联合XELOX） 3期（联合雷莫芦单抗）	2期（单药）	3期（联合TP方案）	3期（联合ICE方案）	2期（单药）	2/1期（单药）	上市（单药）
癌种	黑色素瘤	结直肠癌	神经内分泌瘤									
线数	辅助	三线	二线									
信迪利单抗	3期（联合IBI310/CTLA-4单抗）	2期（联合IBI310/CTLA-4单抗）	1b期（单药）									

### 3.3 四家国产PD-1单抗上市进度

#### 特瑞普利单抗：预计大适应症在2022年开始上市

- 特瑞普利单抗的在研适应症包括肺、肝、肾等10个部位的肿瘤，其中肾癌的布局仅有特瑞普利单抗和纳武利尤单抗。其联用方案主要包括化疗、仑伐替尼、贝伐珠单抗和阿昔替尼，与仑伐替尼和贝伐珠单抗联用是治疗肝癌，与阿昔替尼联用是治疗肾癌和黑色素瘤。公司差异性的布局了非小细胞肺癌和肝癌的辅助治疗，在国内进度领先。
- 从上市进度来看，特瑞普利单抗是最早上市的国产PD-1单抗，其在2018年获批二线治疗黑色素瘤，并在2021年纳入医保。尿路上皮癌和鼻咽癌已经递交申报，预计将有望在2021年获批上市。特瑞普利单抗的大适应症将有望在2022年、2023年上市。
- **积极布局海外市场，有望成为第一个出海的国产PD-1单抗。**特瑞普利单抗在FDA申报的鼻咽癌获得“孤儿药”+“突破性疗法”认定，有望于2021年下半年获批上市。此外，特瑞普利单抗用于治疗软组织肉瘤、联合阿昔替尼粘膜黑色素瘤均获得FDA“孤儿药”认定。

#### 特瑞普利单抗主要适应症上市时间预期

2018	2021E	2022E	2023E
二线黑色素瘤（单药）	二线尿路上皮癌（单药） 二线鼻咽癌（联合化疗）	一线食管鳞癌（联合化疗） 一线非小细胞肺癌（联合化疗） 二线非小细胞肺癌（联合化疗） 一线黑色素瘤	一线肝癌（联合仑伐替尼） 一线肝癌（联合贝伐珠单抗） 肺癌新辅助（联合含铂双药化疗） 二线胃或胃食管结合部/交界处癌（单药） 肝癌辅助（单药） 一线肾癌（联合阿昔替尼） 三阴乳腺癌（联合注射用白蛋白紫杉醇）

#### 特瑞普利单抗适应症布局

癌种	肺癌				肝癌		胃癌	黑色素瘤				鼻咽癌	
	非小细胞肺癌			小细胞肺癌	一线	辅助	胃或胃食管结合部/交界处癌	黑色素瘤		黏膜黑色素瘤			晚期肾癌及黑色素瘤
线数	一线	二线	新辅助	一线	一线	辅助	二线	一线	二线	二线	辅助	二线	二线
特瑞普利单抗	3期（联合化疗）	3期（联合化疗） 2/1期（联合谷美替尼） 2期（联合培美曲塞及卡铂）	3期（联合含铂双药化疗）	3期（联合依托泊苷及铂类）	3期（联合仑伐替尼） 3期（联合贝伐珠单抗）	3期（单药）（术后辅助） 2/1期（单药/肝癌和胆管细胞癌）（新辅助）	2期（单药）	3期（单药）	上市（单药）	2期（单药）	2期（单药）	1期（联合阿昔替尼）	NDA（联合化疗）
癌种	肾癌		膀胱癌	淋巴瘤	乳腺癌		食管癌						
线数	不可切除或转移性肾癌	晚期肾癌及黑色素瘤	尿路上皮癌	复发难治恶性淋巴瘤	一线或二线	二线	食管鳞癌	胃或胃食管结合部/交界处癌					
特瑞普利单抗	3期（联合阿昔替尼）	1期（联合阿昔替尼）	NDA（单药）	1期（单药）	3期（联合注射用白蛋白紫杉醇） 1期（单药）	1期（联合放疗）	3期（联合化疗）	2期（单药）					

资料来源：中国临床试验登记网，医药魔方，药智网，西南证券整理

### 3.3 四家国产PD-1单抗上市进度

#### 替雷利珠单抗：预计大适应症在2021年开始上市

- 替雷利珠单抗的在研适应症包括肺、肝、鼻咽等7个部位的肿瘤。其联用方案主要包括化疗、泽布替尼，与泽布替尼的联用适应症为B细胞恶性肿瘤。
- 从上市进度来看，替雷利珠单抗最早上市的适应症是淋巴瘤，2020年尿路上皮癌适应症上市，这两个适应症均在2020年被谈判纳入医保。2021年初，替雷利珠单抗获批鳞状NSCLC，成为第二个获批大适应症的国产PD-1单抗。其非鳞状NSCLC、肝细胞癌两个大适应症已经递交申报，有望在2021年获批上市。此后2022年和2023年每年均有大适应症上市，将成为推动该产品销售上量的重要驱动因素。

#### 替雷利珠单抗主要适应症上市时间预期

2019	2020	2021E	2022E	2023E
二线霍奇金淋巴瘤（单药）	二线尿路上皮癌（单药）	一线肝细胞癌（单药）	一线小细胞肺癌（联合化疗）	一线食管癌或胃食管连接/结合部癌（联合化疗）
		一线鳞状NSCLC（联合化疗）	一线胃或胃食管结合部/交界处癌（联合化疗）	二线肝癌（单药）
		一线非鳞NSCLC（联合化疗）	一线食管鳞癌（单药）	二线肺癌（联合化疗）
			一线食管鳞癌（联合同步放化疗）	
			一线非小细胞肺癌（联合含铂双药化疗）	
			二线非小细胞肺癌（单药）	
			一线鼻咽癌（联合化疗）	
			一线尿路上皮癌（联合顺铂或卡铂）	

#### 替雷利珠单抗适应症布局

癌种	肺癌					肝癌	鼻咽癌	膀胱癌	淋巴瘤		食管癌								
	非鳞非小细胞肺癌	鳞状非小细胞肺癌	非小细胞肺癌		小细胞肺癌				肺腺癌	肝癌	鼻咽癌	尿路上皮癌	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	B细胞恶性肿瘤	食管鳞癌	食管癌或胃食管连接/结合部癌			
线数	一线	一线	一线	二线	一线	一线	二线	一线	二线	二线	二线以上	一线	一线						
替雷利珠单抗	3期（联合化疗）	上市（联合化疗）	3期（联合含铂双药化疗）	3期（单药）	3期（铂类+依托泊苷）	2期（联合化疗）	3期（单药）	2期（单药）	3期（联合化疗）	3期（联合化疗）	3期（联合顺铂或卡铂）	上市（单药）	2期（有效性）	2期（单药）	上市（单药）	1期（联合泽布替尼）	3期（单药）	3期（联合同步放化疗）	2期（联合化疗）

## ■ 一、PD-1单抗空间广阔，2021年用药渗透率将有望大幅提升

1.1 全球PD-1单抗市场高速增长

1.2 国内PD-1市场规模预计达305亿元

1.3 不同PD-1单抗的结构设计差异

## ■ 二、各家PD-1单抗的疗效难分伯仲，PD-1单抗联用药将成为用药主流

2.1 得大适应症者得天下，四大适应症是兵家必争之地：肺癌、肝癌、胃癌、食管癌

2.2 小适应症开启快速上市通道，疗效优异：黑色素瘤、淋巴瘤

2.3 广铺适应症，差异化竞争助力抢占全市场：尿路上皮癌、三阴乳腺癌、鼻咽癌、结直肠癌、宫颈癌等

## ■ 三、PD-1单抗扎堆研发，2022年将有望成为大适应症获批高峰年份

3.1 PD-1单抗扎堆研发，主要市场聚集于前四大肿瘤

3.2 前六家进度较快，预计各家大适应症将在2023年前上市

3.3 四家国产PD-1单抗上市进度

## ■ 四、投资建议及风险提示

### ■ 投资建议：

- **恒瑞医药**：卡瑞利珠单抗的在研适应症包括肺、肝、淋巴等8个部位的肿瘤，是国产PD-1单抗中在研适应症最多的。其联用方案主要包括化疗和阿帕替尼，与阿帕替尼的联用适应症包括NSCLC、小细胞肺癌、肝癌、胃癌、三阴乳腺癌。从上市进度来看，卡瑞利珠单抗在国产PD-1单抗中上市大适应症最多，囊括了肝癌、非鳞NSCLC、食管鳞癌，已上市适应症均在2021年纳入医保，因此2021年卡瑞利珠单抗有望迎来大幅增长。卡瑞利珠单抗联合用药一线治疗各大适应症有望在2022、2023年集中上市，将扩大其应用范围。
- **君实生物**：特瑞普利单抗的在研适应症包括肺、肝、肾等10个部位的肿瘤，其中肾癌的布局仅有特瑞普利单抗和纳武利尤单抗。其联用方案主要包括化疗、仑伐替尼、贝伐珠单抗和阿昔替尼，与仑伐替尼和贝伐珠单抗联用是治疗肝癌，与阿昔替尼联用是治疗肾癌和黑色素瘤。从上市进度来看，特瑞普利单抗是最早上市的国产PD-1单抗，其在2018年获批二线治疗黑色素瘤，并在2021年纳入医保。尿路上皮癌和鼻咽癌已经递交申报，预计将有望在2021年获批上市。特瑞普利单抗的大适应症将有望在2022年、2023年上市。
- **信达生物**：信迪利单抗的在研适应症包括肺、肝、结直肠癌等8个部位的肿瘤，其中神经内分泌肿瘤的布局是唯一的一家。其联用方案主要包括化疗、IBI305（贝伐珠单抗的生物类似药）、IBI310（CTLA-4单抗）。从上市进度来看，信迪利单抗最早上市的适应症是淋巴瘤，非鳞NSCLC已获批上市。鳞状NSCLC已经递交申报，有望在2021年获批上市。此后2022年和2023年每年均有大适应症上市。信迪利单抗在2020年收入约22亿元，在国产PD-1单抗中仅次于恒瑞医药的销售收入。
- **百济神州**：替雷利珠单抗的在研适应症包括肺、肝、鼻咽等7个部位的肿瘤。其联用方案主要包括化疗、泽布替尼，与泽布替尼的联用适应症为B细胞恶性肿瘤。从上市进度来看，替雷利珠单抗最早上市的适应症是淋巴瘤，2020年尿路上皮癌适应症上市，这两个适应症均在2020年被谈判纳入医保。2021年初，替雷利珠单抗获批鳞状NSCLC，成为第二个获批大适应症的国产PD-1单抗。其非鳞状NSCLC、肝细胞癌两个大适应症已经递交申报，有望在2021年获批上市。此后2022年和2023年每年均有大适应症上市，将成为推动该产品销售上量的重要驱动因素。
- **中国生物制药/康方生物**：公司与康方生物合作研发PD-1单抗派安普利单抗，预计2021年第一个适应症（霍奇金淋巴瘤）即将上市。该药物在研的适应症包括：鳞状/非鳞NSCLC3期（联合化疗），非鳞NSCLC3期（联合安罗替尼），肝癌3期（联合安罗替尼），肝癌2/1b期（联合安罗替尼+IBI305），霍奇金淋巴瘤2期（单药），鼻咽癌2期（单药），鼻咽癌NDA（FDA）。

### ■ 投资建议：

- **康宁杰瑞/思路迪**：公司与思路迪合作研发PD-1单抗恩沃利单抗，预计2021年第一个适应症（MSI-H或dMMR实体瘤）即将上市，该药物在研适应症包括：MSI-H或dMMR实体瘤（NDA），胆管癌3期（KN035+化疗），肉瘤及其他1期。
- **复宏汉霖**：公司的PD-1单抗HLX10在研适应症包括：宫颈癌2期（联合白蛋白紫杉醇），肝癌2期（联合抗VEGFR单抗HLX04），头颈鳞癌2期（联合抗EGFR单抗HLX07），非鳞NSCLC3期（联合抗VEGFR单抗HLX04），胃癌3期（辅助/新辅助，单药），慢性乙肝2期（单药），鳞状NSCLC3期（联合化疗，土耳其），鳞状NSCLC3期（联合化疗），小细胞肺癌3期（联合化疗，土耳其）。
- **神州细胞**：公司的PD-1单抗SCT-I10A在研适应症包括：鳞状NSCLC3期（联合化疗），胃腺癌3期（单药），头颈鳞癌3期（联合化疗），食管鳞癌和结直肠癌1期（联合化疗）。
- **丽珠集团**：公司的PD-1单抗LZM009在研适应症包括：Ⅲ期非小细胞肺癌1b期（单药）、胸腺癌2期（单药）。
- **嘉和生物**：公司的PD-1单抗杰诺单抗预计2021年将上市第一个适应症外周T细胞淋巴瘤，杰诺单抗在研适应症包括：原发纵隔大B细胞淋巴瘤2期（单药），宫颈癌2期（单药），腺泡状软组织肉瘤2期（单药），干细胞癌2期（联合仑伐替尼），EGFR阳性NSCLC1期（联用喹替尼），转移性结直肠癌1期（联用喹替尼）。
- **再鼎医药**：公司从Incyte引进PD-1单抗Retifanlimab 在中国、香港、台湾的权益。LZM009在研适应症包括：非小细胞肺癌3期（联合化疗），高度微卫星型不稳定性子宫内膜癌3期。

### ■ 风险提示：

- 临床研究失败以及进度不达预期的风险；销售准入推进受挫，以及销售不达预期；政策带来的波动风险。



## 西南证券投资评级说明

公司评级	买入：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在20%以上
	持有：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于10%与20%之间
	中性：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于沪深300指数5%以上
	跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于沪深300指数-5%与5%之间
	弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于沪深300指数-5%以下

## 分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

## 重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司客户中的专业投资者使用，若您并非本公司客户中的专业投资者，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

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。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，本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。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



# 西南证券研究发展中心

## 西南证券研究发展中心

### 上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

### 北京

地址：北京市西城区南礼士路66号建威大厦1501-1502

邮编：100045

### 重庆

地址：重庆市江北区桥北苑8号西南证券大厦3楼

邮编：400023

### 深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

## 西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	地区销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	张方毅	高级销售经理	021-68413959	15821376156	zfyi@swsc.com.cn
	吴菲阳	销售经理	021-68415020	16621045018	wfy@swsc.com.cn
	付禹	销售经理	021-68415523	13761585788	fuyu@swsc.com.cn
	黄滢	销售经理	18818215593	18818215593	hying@swsc.com.cn
	蒋俊洲	销售经理	18516516105	18516516105	jiangjz@swsc.com.cn
	刘琦	销售经理	18612751192	18612751192	liuqi@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	陈慧琳	销售经理	18523487775	18523487775	chhl@swsc.com.cn
北京	张岚	高级销售经理	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	彭博	销售经理	13391699339	13391699339	pbyf@swsc.com.cn
广深	王湘杰	地区销售副总监	0755-26671517	13480920685	wxj@swsc.com.cn
	林芷毓	高级销售经理	15012585122	15012585122	linzw@swsc.com.cn
	陈慧玲	高级销售经理	18500709330	18500709330	chl@swsc.com.cn
	谭凌岚	销售经理	13642362601	13642362601	tll@swsc.com.cn
	郑龔	销售经理	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn