拥抱变革·制胜创新之二：顾盼大分子市场

——创新靶点篇

推荐|维持

报告要点：

- **PD-1/PD-L1 单抗全球市场格局初定，K 药保持高增速**

目前海外上市六款 PD-1/PD-L1 药物，通过适应症拓宽，实现产品放量之路。自 Opdivo 和 Keytruda2014 年上市后，海外掀起了 PD-1 研发热潮，目前共有 6 款药物获批上市，PD-1 单抗全球销售额达 147 亿美元，其中 O 药和 K 药分别实现销售收入 75.7 亿美元和 71.7 亿美元，同比增长 31.36%和 88.26%。随着 K 药在 NSCLC 适应症上的胜利，K 药销售额目前成功超越 O 药，并继续保持较快的增速。

- **国内市场竞争激烈，恒瑞/君实/信达/百济神州四家进度领先**

目前国内已有 3 款国产 PD-1 药物获批上市，分别为君实、信达和恒瑞医药相关产品，百济神州已提交 NDA，有望成为第四家。国产 PD-1/PD-L1 研发进入白热化竞争阶段，未来价格战将不可避免，目前国产 PD-1 赠药后费用在 10~20 万之间，不排除进一步降价可能性。同时，各大厂商在不同适应症上也纷纷展开临床，根据国内肿瘤发病特点，胃癌、肺癌、食管癌和肝癌是重点领域，其中恒瑞医药目前进展最快。从适应症覆盖人群推算，若适应症顺利获批，四款药物未来有望实现超 80 亿元收入。此外，罗氏、复宏汉霖、正大天晴等药企进度也较快。

- **双抗有望成为下一个研发热潮，ADC 药物以 HER2 靶点为主**

在生物创新药领域，目前双抗和 ADC 受追捧，有望成为下一个热点，其中双抗在技术平台的发展推动和肿瘤免疫治疗的概念兴起下，PD-L1/PD-1 相关靶点在研产品不断增加，而国内恒瑞医药、康方生物、康宁杰瑞、信达生物等医药企业也有所布局。ADC 药物目前国内主要在研以 HER2 相关靶点为主。

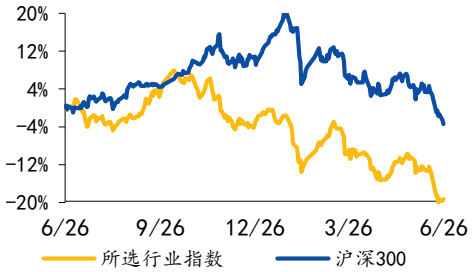
- **投资建议**

建议关注生物创新药龙头企业，PD-1 进度领先，后续在研管线丰富的恒瑞医药（600276.SH），信达生物（1801.HK），君实生物（1877.HK），百济神州（6160.HK），复星医药（600196.SH）和中国生物制药（1177.HK）。

- **风险提示**

药物研发存在不确定性；药物上市审批进展存在不确定性；药品上市后存在降价风险；产品商业化推广存在不确定性；产品上市后可能面临较大的降价压力。

过去一年市场行情



资料来源：Wind

相关研究报告

拥抱变革·制胜创新之一：顾盼大分子市场：政策&市场篇——2019/7/31

目　录

1 肿瘤免疫检查点——百亿蓝海，蓄势待发 4
1.1 海外获批 3 PD-1+3 PD-L1，K 药适应症获批范围最广 4
1.1.1 PD-1/PD-L1 免疫治疗不限制适应症 4
1.1.2 海外目前获批 6 款 PD-1/PD-L1 药物 5
1.1.3 不同免疫治疗药物之间疗效存在差异 7
1.2 K 药获批 NSCLC 一线推动销售快速增长 8
1.2.1 K 药销售额继续保持增长，O 药面临滞缓 8
1.2.2K 药在多适应症上均表现出色，NSCLC 一线获批助逆袭 9
1.3 提高应答率和疗效，PD-1 联合用药方案受青睐，临床试验热度不减 12
1.4 国内 PD-1 单抗药物市场空间广阔，3 款药品率先获批 14
1.4.1 激烈竞争下 PD-1 单抗迎来低价策略 14
1.4.2 国产 PD-1 疗效得到证明，安全性差异不大 15
1.4.3 企业积极开拓适应症，恒瑞进度领先 16
1.4.4 PD-1 单抗未来市场竞争激烈，恒瑞医药和百济神州覆盖人群最广 20
1.4.5 其余 PD-1/PD-L1 在研数量众多 21
1.5 PD-1/PD-L1 国内市场进入白热化进展，适应症推进速度成关键 23
2.双抗——下一代抗肿瘤的利器 25
2.1 双抗平台发展历史悠长，目前构型多样化 25
2.2 可通过多种路径实现治疗目的，前景辽阔 26
2.3 海外研发热情不断增长，主要集中于 I/II 期 27
2.4 国内企业纷纷展开布局 28
3.ADCs——单抗与细胞毒药物的巧妙结合 30
3.1 ADCs 的连接子和相关 CMC 是核心要点 30
3.2 海外 ADCs 研发热情不减 32
3.3 国内 ADCs 主要靶点为 HER2 32
4.总结 34

图表目录

图 1. PD-1/PD-L1 单抗杀伤肿瘤细胞示意图 4
图 2. 六款 PD-1/PD-L1 药物适应症获批情况 6
图 3. 2014-2018 年前三季度 PD-1/PD-L1 药品销售额（单位：百万美元） 9
图 4. K 药各适应症临床疗效主要情况 9
图 5. K 药各适应症临床疗效 OS 主要情况 10
图 6. Keytruda 使用人群适应症占比情况 10
图 7. Keynote-189 主要疗效 OS 结果 11
图 8. Keynote-407 主要疗效 OS 结果 11
图 9. Mpower150 主要疗效 PFS 结果 12
图 10. Mpower150 主要疗效 OS 结果 12

图 11. 肿瘤微环境对肿瘤细胞的影响 12
图 12. 2017-2018 年全球 PD-1/PD-L1 联合用药临床试验 13
图 13. 2017/2018 年 PD-1/PD-L1 联合用药临床组合 13
图 14. 2017-2018 年全球 PD-1/PD-L1 联合用药临床试验适应症数量 13
图 15. 2018-2030 年中国 PD-1 和 PD-L1 市场规模预测（单位：十亿元） ... 14
图 16. PD-1 单抗赠药前后降价对比（单位：万元） 15
图 17. 国内 PD-1/PD-L1 单抗临床试验数量情况 16
图 18. 免疫治疗相关适应症中美年新发肿瘤患者数量情况（单位：万） 17
图 19. 国内 PD-1 单抗临床试验进展情况 19
图 20. 双抗药物发展历史 25
图 21. 双抗药物蛋白构型示意图 26
图 22. 双抗药物治疗途径 27
图 23. 全球双抗药物临床试验布局 28
图 24. 全球双抗药物临床试验试验数量增长情况 28
图 25. ADCs 治疗路径 30
图 26. 海外上市的 3 种 ADCs 主要结构示意图 31

表 1. FDA 获批的五款 PD-1/PD-L1 药物 5
表 2. 海外 PD-1/PD-L1 药品适应症获批具体情况和临床试验失败情况 6
表 3. 海外 PD-1/PD-L1 主要临床结果对比 7
表 4. 国内 PD-1 药物年治疗费用对比 15
表 5. 国内获批 PD-1 单抗疗效对比 16
表 6. 国内免疫治疗药物临床开展情况 17
表 7. 国内 PD-1/PD-L1 药物上市申请提交情况 19
表 8. 国内未来 PD-1 药物市场格局预测 20
表 9. 国内 PD-1 药物市场空间预测（单位：亿元） 21
表 10. 国内其他 PD-1/PD-L1 临床进展 21
表 11. 国内双抗在研情况 28
表 12. ADCs 常用的细胞毒药物 31
表 13. 海外已上市的 ADCs 32
表 14. 国内 ADCs 在研情况汇总 32

1 肿瘤免疫检查点——百亿蓝海，蓄势待发

1.1 海外获批 3 PD-1+3 PD-L1，K 药适应症获批范围最广

1.1.1 PD-1/PD-L1 免疫治疗不限制适应症

程序性死亡受体-1（programmed cell death protein-1，PD-1）是人体重要的免疫检查点，它属于 CD28 家族成员，主要表达于活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和巨噬细胞表面。PD-L1 和 PD-L2 是 B7 家族成员，前者主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞等，此外，在胸腺、心脏、胎盘等内皮细胞和胰岛 β 细胞等表面也有所表达。PD-L2 在活化的巨噬细胞、树突状细胞和少数 B 细胞上表达，在肿瘤组织中表达较少。**正常情况下，PD-1 通过与其两个配体 PD-L1 和 PD-L2 发生作用，抑制 T 淋巴细胞功能，防止自身免疫疾病产生。**

PD-1/PD-L1 单抗通过特异性阻断增强 T 细胞对肿瘤细胞的免疫能力，从而达到杀伤肿瘤的作用。正常的免疫系统杀伤肿瘤细胞过程一般包括以下步骤：

（1） 肿瘤细胞释放表面抗原；

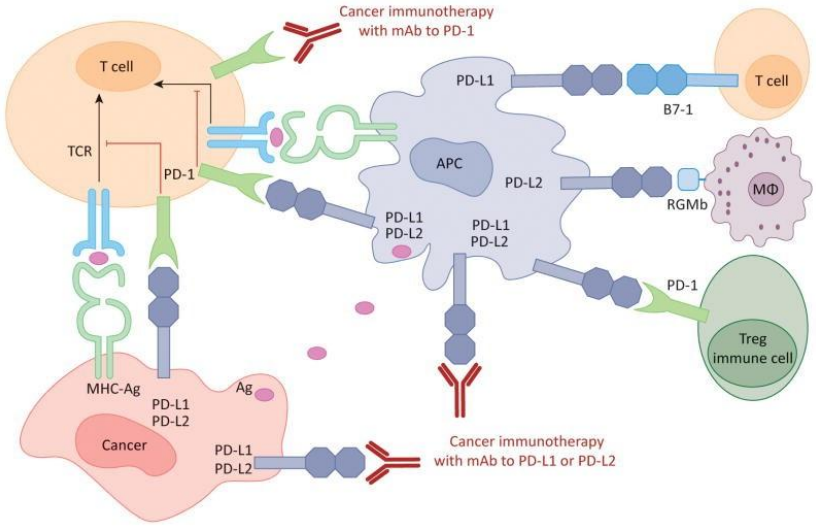
（2） 树突状细胞捕获并识别肿瘤细胞表面抗原；

（3） 树突状细胞活化 T 淋巴细胞、巨噬细胞、Treg 细胞等；

（4） 活化的 T 细胞识别肿瘤细胞并将其杀死。

肿瘤细胞表面表达的 PD-L1 将与 T 细胞结合从而抑制 T 细胞的免疫反应，从而实现免疫逃逸。

图1.PD-1/PD-L1 单抗杀伤肿瘤细胞示意图



资料来源：Cell，国元证券研究中心

1.1.2 海外目前获批 6 款 PD-1/PD-L1 药物

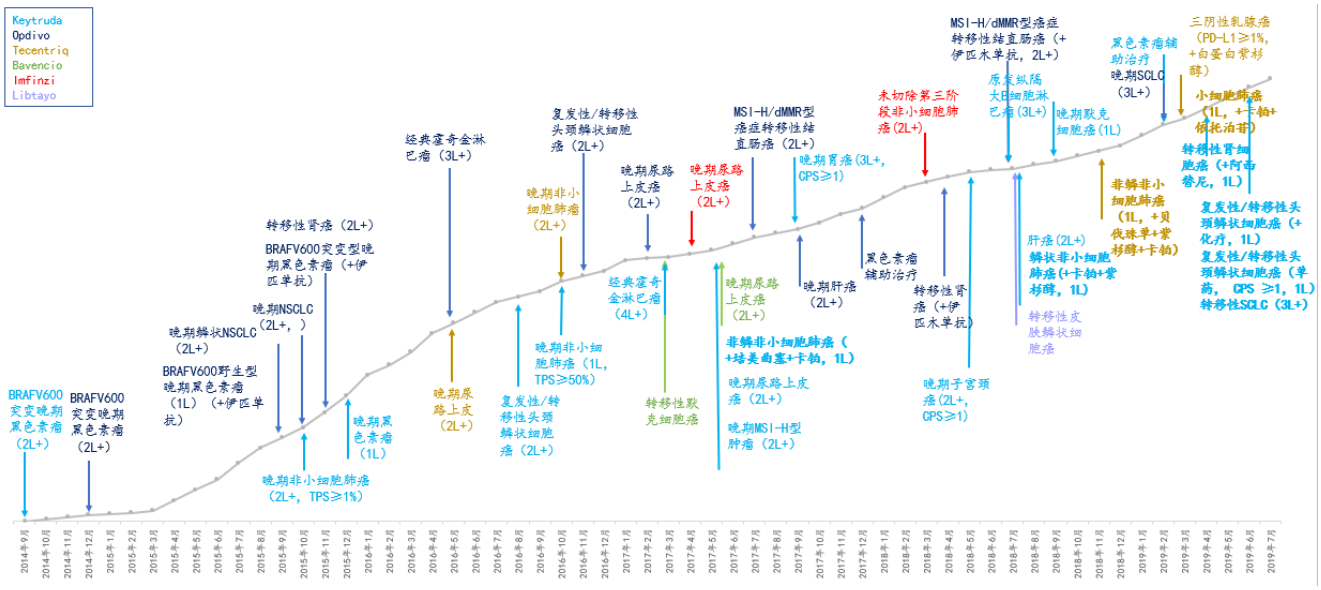
目前海外上市六款 PD-1/PD-L1 药物，通过适应症拓宽，实现产品放量之路。2014 年，MSD 的 Keytruda（简称 K 药）和 BMS 的 Opdivo（简称 O 药）先后获批上市，适应症均为黑色素瘤的二线治疗。但随后，O 药率先获批 NSCLC 的线治疗，而 K 药则在拓宽适应症上相对落后，从销售额来看，2015-2016 年期间，O 药遥遥领先于 K 药。2017 年开始，随着 K 药在适应症拓宽之路上不断成功，其销售额实现快速增长，NSCLC 的一线用药获批更是奠定了它的王者地位。此外，罗氏的三联方案于 2018 年 12 月获批 NSCLC 的一线用药，虽然获批时间晚于 K 药，但罗氏通过其贝伐珠单抗联用方案，有望在 NSCLC 领域实现较快增长。总体而言，PD-1/PD-L1 药物虽然一直是研发的红海领域，但由于其广谱的抗癌效应，市场格局也并非一成不变，未来如何发展，还需静观其变。

表1.FDA 获批的五款 PD-1/PD-L1 药物

商品名	通用名	厂商	靶点	FDA 上市时间	适应症
Keytruda	Pembrolizumab	MSD	PD-1	2014	黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞癌、经典霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、高微卫星不稳定性实体瘤、胃癌、纵膈大 B 细胞淋巴瘤、宫颈癌、肝癌、默克细胞癌、肾癌
Opdivo	Nivolumab	BMS	PD-1	2014	黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、尿路上皮癌、MSI-H/dMMR 结直肠癌、肝癌、小细胞肺癌
Libtayo	Cemiplimab	Regeneron / Sanofi	PD-1	2018	皮肤鳞状细胞癌
Tecentriq	Atezolizumab	Roche	PD-L1	2016	尿路上皮癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌
Imfinzi	Durvalumab	AstraZeneca	PD-L1	2017	尿路上皮癌、非小细胞肺癌
Bavencio	Avelumab	Pfizer	PD-L1	2017	默克尔细胞癌、尿路上皮癌

资料来源：FDA，国元证券研究中心

图2.六款 PD-1/PD-L1 药物适应症获批情况



资料来源：FDA，国元证券研究中心

表2.海外 PD-1/PD-L1 药品适应症获批具体情况和临床试验失败情况

	Keytruda	Opdive	Tecentriq	Imfinzi	Bavencio
NSCLC		Checkmate-026（1L）×		Arctic(3L)、Mystic(1L) ×	Javelin Lung 200(2L) ×
SCLC		Checkmate-331(2L)、Checkmate-451(1L) ×			
UC			Imvigor-211(2L) ×		
Mm					
RCC					
HNSCC	Keynote-040(2L)×			Eagle（2L）×	
MCC					
TNBC	Keynote-119(2L)×				
HCC	Keynote-240(2L) ×	Checkmate-425（1L）×			
MSI-H/dMMR		CRC			
CC					Javelin Ovarian 100（1L）×
PMBCL					
GC	Keynote-061(2L)、062(1L) ×				

表2.海外 PD-1/PD-L1 药品适应症获批具体情况和临床试验失败情况

	Keytruda	Opdive	Tecentriq	Imfinzi	Bavencio
cHL					
GBM		Checkmate-498(1L)、143(2L) ×			Javelin Gastric300（3L）×
CRC			Imblaze-370（3L）×		

资料来源：FDA，公开资料，国元证券研究中心

注：橙色：1L，浅黄色：2L；蓝色：3L；灰色：4L

注：NSCLC：非小细胞肺癌，SCLC：小细胞肺癌，UC：尿路上皮癌，Mm：黑色素瘤，RCC：肾细胞癌，HNSCC：头颈鳞细胞癌，MCC：默克细胞癌，TNBC：三阴性乳腺癌，HCC：肝细胞癌，MSI-H/dMMR：微卫星高度不稳定/错配修复缺陷的实体瘤，CC：子宫癌，PMBCL：原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤，GC：胃癌，cHL：经典霍奇金淋巴瘤，GBM:胶质母细胞瘤，CRC：肾细胞癌

1.1.3 不同免疫治疗药物之间疗效存在差异

从临床结果来看，PD-1/PD-L1 免疫治疗药物在黑色素瘤、肺癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、MSI-H/dMMR 相关肿瘤中与常规疗法相比，有较为突出的治疗效果。而同一适应症不同药物的临床结果来看，虽然靶点和作用机理一致，但其临床效果并不相同，相比之下，K 药的 ORR 更高。

表3.海外 PD-1/PD-L1 主要临床结果对比

药品	试验名	适应症	用法	方案	对照组	n	mOS	mPFS	ORR	DoR
K 药	Keynote-006	ipili 阴性 Mm	单药	2L	q3w /q2w VS ipili	834	/	4.1/5.5 VS 2.8	33% /34% VS 12%	
	Keynote-002	Mm	单药	2L	2/10mg VS Chemo	540	13.4/14.7 VS 11	2.9/2.9 VS 2.7	21%/25% VS 4%	
	Keynote-054	Mm	单药	辅助	VS 安慰剂	1019	/	NR vs 20.4	/	
	Keynote-189	NS-NSCLC	+培美曲塞	1L	VS 安慰剂	616	NR VS 11.3	8.8 VS 4.9	48% VS 19%	
	Keynote-407	S-NSCLC	+卡铂&紫杉醇	1L	VS 安慰剂	559	15.9 VS 11.3	6.4 VS 4.8	58% VS 35%	
	Keynote-042	NSCLC *	单药	1L	VS Chemo	1274	16.7 VS 12.1	5.4 VS 6.5	27% VS 27%	
		NSCLC **				599	20 VS 12.2	7.1 VS 6.4	39% VS 32%	
	Keynote-024	NSCLC **	单药	1L	VS Chemo	305	30 VS 14.2	10.3 VS 6	45% VS 28%	
	Keynote-010	NSCLC *	单药	2L	2/10mg VS 多西他赛	442	10.4/12.7 VS 8.5	5.2/5.2 VS 4.1	30%/29% VS 8%	
		NSCLC **	单药	2L	2/10mg VS 多西他赛	442	14.9/17.3 VS 8.2	3.9/4 VS 4	18%/19% VS 9%	
	Keynote-158	SCLC	单药	2L	单臂	83			19%	4.1~35.8+
	Keynote-048	HNSCC	+FU	1L	VS 西妥昔+FU	559	13 VS 10.7	4.9 VS 5.1	36% VS 36%	
	Keynote-012	HNSCC	单药	2L	单臂	174			16%	2.4+~27.7+
	Keynote-087	cHL	单药	3L	单臂	210			69%	11.1
	Keynote-170	PMLBCL	单药	2L	单臂	53			45%	1.1+~19.2+
	Keynote-052	UC	单药	1L***	单臂	370			29%	1.4+~17.8+
	Keynote-045	UC	单药	2L	VS Chemo	542	10.3 VS 7.4	2.1 VS 3.3	21% VS 11%	
	Keynote-016/164/012/ 028/158	MSI-H/dMMR	单药	后线	单臂	149			39.60%	1.6+~22.7+
	Keynote-059	GC/GEJ	单药	3L	单臂	259			13.30%	2.8+~19.4+

表3.海外 PD-1/PD-L1 主要临床结果对比

药品	试验名	适应症	用法	方案	对照组	n	mOS	mPFS	ORR	DoR
	Keynote-158	CC	单药	2L	单臂	98			14.30%	4.1~18.6+
	Keynote-224	HCC	单药	2L	单臂	104			17%	RD≥12m：56%
	Keynote-017	MCC	单药	1L	单臂	50			56%	5.9-34.5+
	Keynote-426	RCC	+阿西替尼	1L	VS 舒尼替尼	861	NR VS NR	15.1 VS 11.1	59% VS 36%	
O 药	Checkmate-037	Mm	单药	2L	VS Chemo	272	15.7 VS 14.4	3.1 VS 3.7	27% VS 10%	
	Checkmate-066	Mm	单药	1L	VS 达卡巴嗪	418	NR VS 10.8	5.1 VS 2.2	34% VS 9%	
	Checkmate-067	Mm	单药/+Ipili	1L	VS ipilimumab	945		6.9/11.5 VS 2.9	40%/50% VS 14%	
	Checkmate-017	S-NSCLC	单药	2L	VS 多西他赛	272	9.2 VS 6	3.5 VS 2.8	27% VS 12%	
	Checkmate-057	NS-NSCLC	单药	2L	VS 多西他赛	582	12.1 VS 9.4	2.3 VS 4.2	19% VS 12%	
	Checkmate-032	SCLC	单药	2L	单臂	109			12%	3~42.1
	Checkmate-025	RCC	单药	3L	VS 依维莫司	821	25 VS 19.6		21.5% VS 3.9%	
	Checkmate-214	RCC	+Ipili	1L	VS 舒尼替尼	847	NR VS 25.9	11.6 VS 8.4	41.6% VS 26.5%	
	Checkmate-205/0	cHL	单药	3L	单臂	95			66%	13.1
	39			3L	单臂	258			69%	0+~23.1+
	Checkmate-141	HNSCC	单药	2L	VS 西妥昔/多西他赛/甲氨蝶呤	361	7.5 VS 5.1		13.3% VS 5.8%	
	Checkmate-275	UC	单药	2L	单臂	270			19.60%	1.9+~12+
	Checkmate-142	MSI-H/dMMR	单药/+Ipili	2L	单臂	328			32%/49%	RD≥12m: 38%/19%
	Checkmate-040	HCC	单药	2L	单臂	154			14.30%	3.2~38.2+
T 药	IMvigor210（Cohort1）	UC	单药	1L***	单臂	119			23.50%	3.7~16.6+
	IMvigor210（Cohort2）	UC	单药	2L	单臂	310			14.80%	2.1+~33.4%
	IMpower150	NSCLC	+Chemo±贝伐	1L	VS Chemo+贝伐	1202	19.4/19.2 VS 14.7	6.7/8.5 VS 7	43%/55% VS 42%	9.5/10.8 VS 6.5
	OAK	NSCLC	单药	2L	VS 多西他赛	850	13.8 VS 9.6	2.8 VS 4	14% VS 13%	16.3 VS 6.2
	IMpassion130	TNBC	+白蛋白紫杉醇	1L	VS 安慰剂	369		7.4 VS 4.8	53% VS 33%	9.2 VS 6.2
	IMpower133	RCC	+卡铂&依托泊苷	1L	VS 安慰剂	403	12.3 VS 10.3	5.2 VS 4.3	60% VS 64%	4.2 VS 3.9
I 药	Study 1108	UC	单药	2L	单臂	182			17%	0.9+~19.9+
	PACIFIC	NSCLC	单药	3L	VS 安慰剂	713	NR VS 28.7	16.8 VS 5.6		

资料来源：FDA，国元证券研究中心

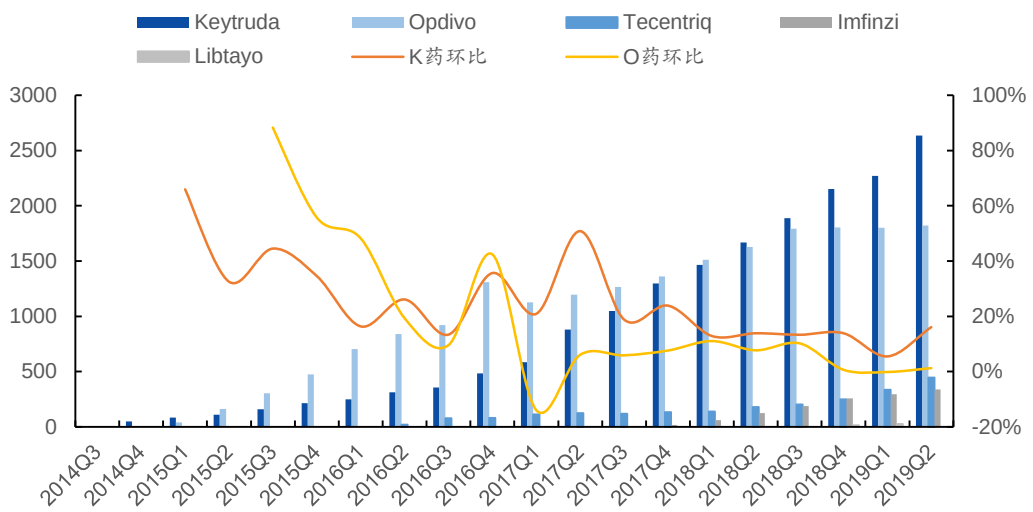
注：ipili：伊匹木单抗， Chemo：化疗，*：TPS≥1%，**：TPS≥50%，***:化疗不耐受

1.2 K 药获批 NSCLC 一线推动销售快速增长

1.2.1 K 药销售额继续保持增长，O 药面临滞缓

PD-1 单抗全球销售额达 147 亿美元，保持高速增长态势。2018 年，O 药和 K 药分别实现销售收入 75.7 亿美元（BMS: 67.35 亿美元，小野：8.35 亿美元）和 71.7 亿美元，同比增长 31.36%和 88.26%。分季度销售数据来看，K 药在 2018 年 Q2 实现销售额反超，随后 K 药增速一直高于 O 药，而 O 药由于 NSCLC 一线适应症临床试验失败，销售额达到峰值，随着竞争的进一步加剧，2019Q2 销售环比下滑。

图3.2014-2018 年前三季度 PD-1/PD-L1 药品销售额（单位：百万美元）



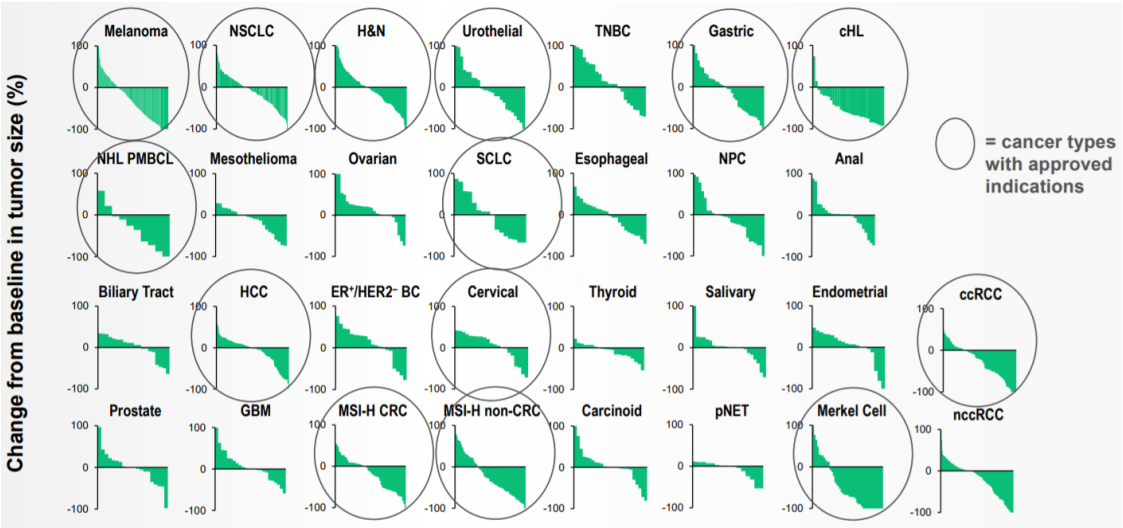
资料来源：公司年报，国元证券研究中心

注：O 药不包括日本小野数据，Tecentriq 单位为瑞士法郎

1.2.2K 药在多适应症上均表现出色，NSCLC 一线获批助逆袭

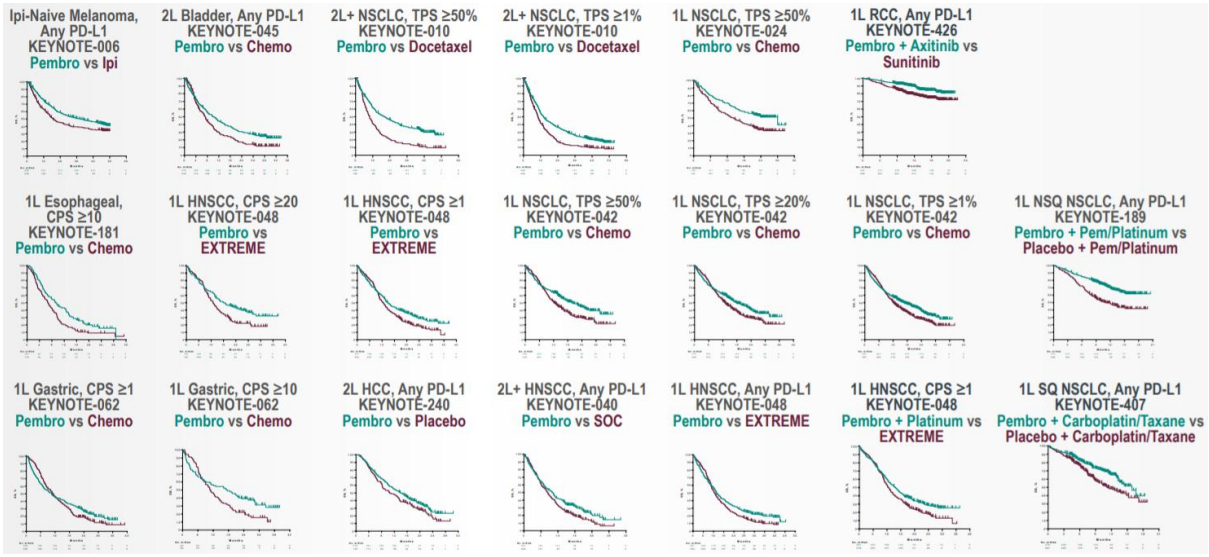
从 Keytruda 披露的临床结果来看，免疫治疗在多种肿瘤中均体现出较好的疗效。不同癌症患者在接受 K 药后肿瘤均出现不同程度的缩小，而在 NSCLC 和淋巴癌中效果更为显著，在不同的实体瘤中也呈现不同程度的治疗效果。从 OS 来看，NSCLC 患者的受益程度明显。此外，PD-1/PD-L1 的治疗效果和患者体内的 PD-L1 表达水平也具有显著的关系，因此如何设计临床方案是 PD-1 药物上市的关键点之一。

图4.K 药各适应症临床疗效主要情况



资料来源：MSD，国元证券研究中心

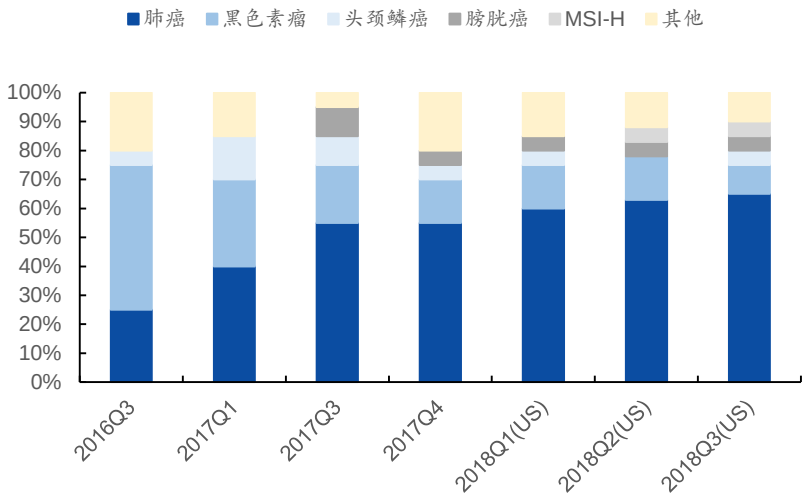
图5.K 药各适应症临床疗效 OS 主要情况



资料来源：MSD，国元证券研究中心

大适应症获批将推动产品销售额快速增长。K 药 2016 年 10 月获批 NSCLC 一线适应症后，肺癌使用人群占比不断提高，而肺癌是美国的第二高发肿瘤，2018 年新发病人数量达 22.82 万人。K 药通过在 NSCLC 一线治疗方式的成功顺利逆袭，而 O 药在 NSCLC 一线临床的失败也进一步巩固了 K 药的地位。

图6.Keytruda 使用人群适应症占比情况



资料来源：Pharmews，国元证券研究中心

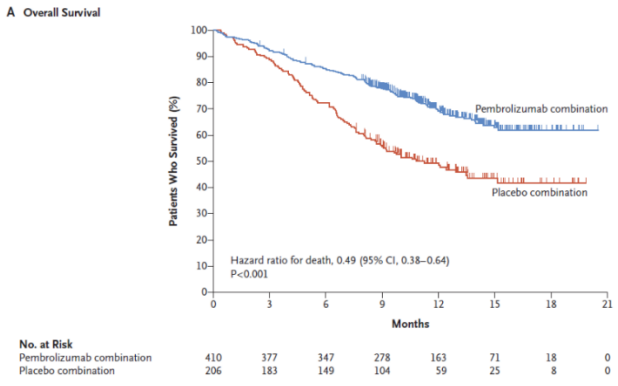
从临床经验来看，K 药的 NSCLC 临床设计更为谨慎。O 药最早于 2015 年 3 月获批鳞状非小细胞肺癌的二线用药，率先获得阶段性胜利，但在 2016 年 8 月，Opidivo 单药的晚期非小细胞肺癌一线 III 期试验 CheckMate-026 宣布，相比标准化疗，

Opdivo 未能延长无进展生存期，在这次试验中，BMS 选择 PD-L1≥5%的病人作为受试者。而 MSD 在 NSCLC 的临床布局则相对更为谨慎，KEYNOTE-024 将 Pembrolizumab 用于一线的 III 期临床试验，入组标准为 PD-L1>50%的晚期 NSCLC，并排除 EGFR 突变及 ALK 基因重排的患者，通过对入组患者的筛选，K 药最终成功成为非小细胞肺癌（TPS≥50%）的一线用药。随后，MSD 开展 Keynote-189 和 Keynote-407 两个 III 期试验：

- Keynote-189 是评估 pembrolizumab 联合培美曲塞+铂类为基准化疗方案对于治疗任意 PD-L1 表达水平的非鳞 NSCLC 患者的疗效和安全性，共入组 965 名患者。
- Keynote-407 是评估 pembrolizumab 联合卡铂紫杉醇或白蛋白紫杉醇化疗方案对于治疗任意 PD-L1 表达水平的鳞状 NSCLC 患者的疗效和安全性，共入组 559 名患者。

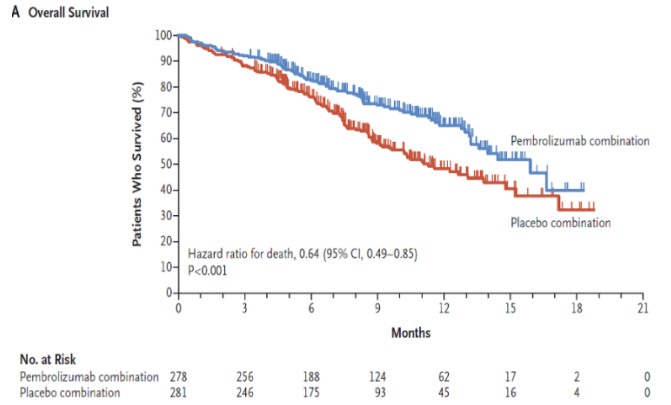
这两项 III 期临床试验的成功也标志着 K 药联合化疗方案正式成为 NSCLC 全线患者的一线用药方案，MSD 在 NSCLC 领域也成为胜利者。

图7.Keynote-189 主要疗效 OS 结果



资料来源：N Engl J Med，国元证券研究中心

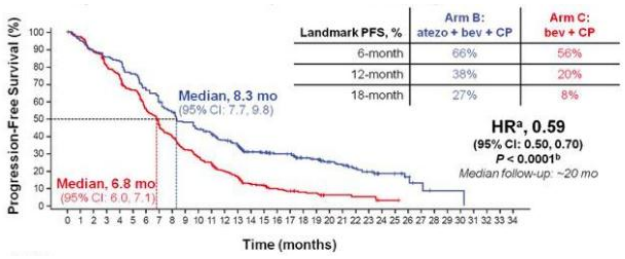
图8.Keynote-407 主要疗效 OS 结果



资料来源：N Engl J Med，国元证券研究中心

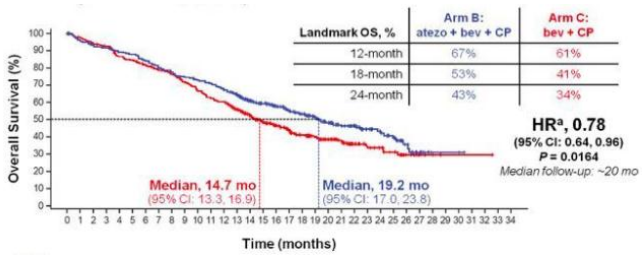
此外，罗氏的 PD-L1+贝伐+化疗（紫杉醇+卡铂）三联方案也获批非鳞 NSCLC 一线治疗。罗氏的 Mpower150 是一项多中心、开放性、随机、对照 III 期临床研究，评估 Atezolizumab+化疗（卡铂和紫杉醇）联合或不联合贝伐珠单抗治疗初治晚期非鳞 NSCLC 的疗效和安全性，共入组 1202 例患者，结果表明三联方案可以显著延长患者的中位 PFS 和 OS。但三联方案昂贵的治疗费用和较大的副作用可能限制其临床应用。

图9.Mpower150 主要疗效 PFS 结果



资料来源：2018 ASCO，国元证券研究中心

图10.Mpower150 主要疗效 OS 结果



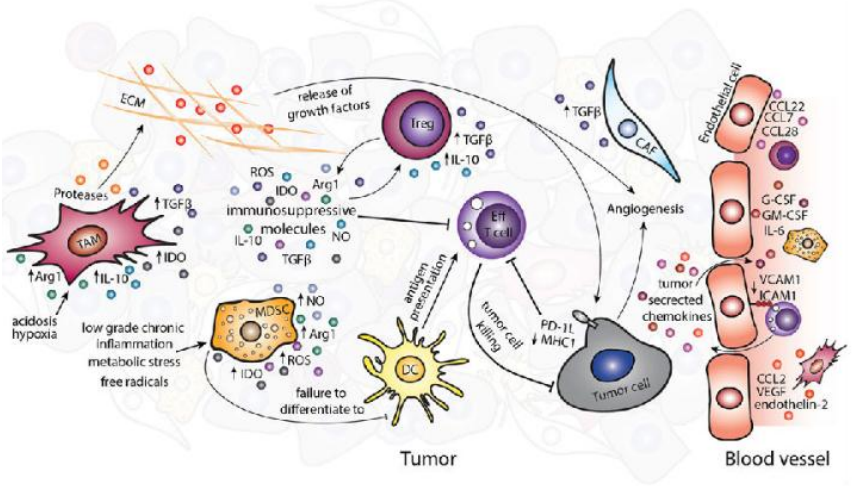
资料来源：2018 ASCO，国元证券研究中心

1.3 提高应答率和疗效，PD-1 联合用药方案受青睐，临床试验热度不减

低应答率和耐药性问题凸显，通过联合治疗改变肿瘤微环境或为可行之道。肿瘤微环境（TME）对于肿瘤的发生、发展和转移起到了至关重要的作用。PD-1/PD-L1 明确的疗效使抗肿瘤药物进入了免疫治疗的新纪元，但 PD-1/PD-L1 的应答率普遍只在 20%左右，同时，15%-35%的患者在使用 PD-1/PD-L1 单抗后出现耐药，大大局限了药物的治疗人群，而改变肿瘤微环境或许是可行之道。

TME 主要包括造血细胞（淋巴细胞和骨髓细胞）、间充质细胞（成纤维细胞，肌成纤维细胞，间充质干细胞，脂肪细胞和内皮细胞）以及细胞外基质（ECM）。研究表明，TME 的组成成分受肿瘤细胞控制，并参与肿瘤进展，组织特异性 TME 调节肿瘤生长，影响肿瘤细胞转移进展。TME 中包含有免疫抑制性细胞，它们可以表达免疫调节因子从而抑制或重设抗肿瘤免疫应答。通过研发免疫检查点，细胞因子，溶瘤病毒和其它免疫抑制介质的新型免疫治疗组合方案，根据器官特异性 TME 调整免疫治疗组合可能改善治疗获益。

图11.肿瘤微环境对肿瘤细胞的影响

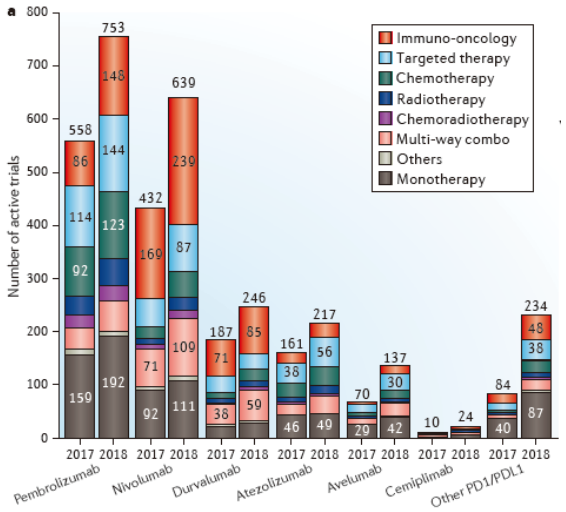


资料来源：Immunology，国元证券研究中心

2018 年以来 PD/1 临床试验热度不减，联用方案受青睐。根据学者统计，2017 年和 2018 年分别有 1502 项和 2250 项活跃的临床试验，一年内新增了 748 项，但目

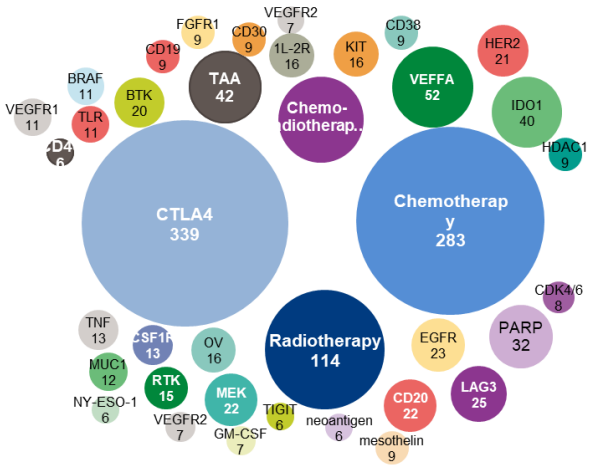
前大部分临床试验是已上市的 PD-1/PD-L1 药物的拓适应症试验。联用疗法在临床试验中热度较高，共有 1716 项与其他癌症疗法的联合治疗，涉及 240 个不同的靶点。其中 BMS 力推的 ipilimumab 与 O 药占据半壁江山，联用其在部分实验中受挫，但仍是 BMS 目前重点，有 339 项临床试验正在进行中。此外，化疗（283 项），放疗（114 项），放化疗（58 项），VEGFA（52 项）等也是主要组合方案。

图12.2017-2018 年全球 PD-1/PD-L1 联合用药临床试验



资料来源：Nature，国元证券研究中心

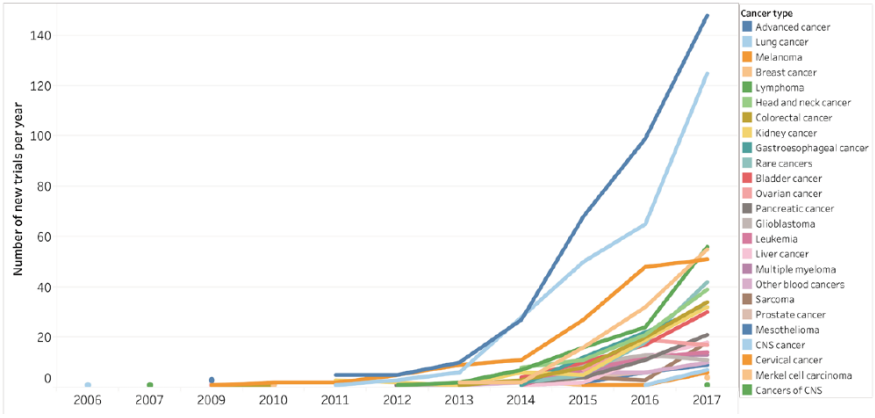
图13.2017/2018 年 PD-1/PD-L1 联合用药临床组合



资料来源：Nature，国元证券研究中心

大病种是临床热点，肺癌治疗竞争激烈。从癌症类型来看，发病率较高的癌种是各大公司的临床热点，目前排名前五的分别为肺癌（254 项）、黑色素瘤（139 项）、乳腺癌（106 项）、淋巴瘤（99 项）和头颈部癌（72 项），其中肺癌的临床试验数量增长迅速，主要原因是肺癌是大部分上市药物的拓适应症重点，且肺癌分型众多，因此细化的临床方案数量也遥遥领先。黑色素瘤相关的新开展的临床试验增长缓慢，主要原因是 nivolumab 和 ipilimumab 的联合用药缓解率（RR）达到 58%，为新的药物临床试验设置了太高的目标。

图14.2017-2018 年全球 PD-1/PD-L1 联合用药临床试验适应症数量



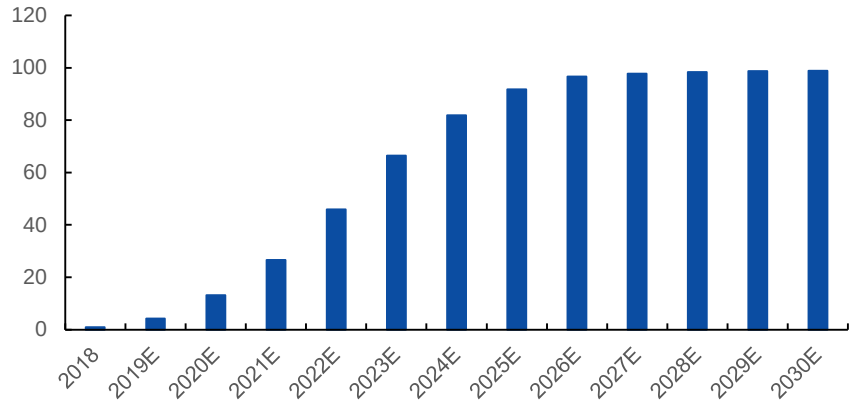
资料来源：Nature，国元证券研究中心

1.4 国内 PD-1 单抗药物市场空间广阔，3 款药品率先获批

1.4.1 激烈竞争下 PD-1 单抗迎来低价策略

国内 PD-1/PD-L1 药物市场规模有望 2020 年达到百亿规模。PD-1/PD-L1 单抗药物可以对多种癌症起效，随着适应症的不断扩大，其相应的市场规模也将不断增长。根据弗若斯特沙利文测算，2018 年国内 PD-1 市场已达 10 亿元，未来国内 PD-1/PD-L1 的市场将保持快速增长，规模将在 2020 年突破百亿。

图15.2018-2030 年中国 PD-1 和 PD-L1 市场规模预测（单位：十亿元）



资料来源：弗若斯特沙利文，国元证券研究中心

进口药品审批加速，两款明星 PD-1 单抗率先获批。2018 年以来，NMPA 在对创新药的审评审批速度明显加快，海外两款 PD-1 药物—K 药（商品名：可瑞达）和 O 药（商品名：欧狄沃）在国内率先获批上市，适应症分别为黑色素瘤和非小细胞肺癌。为了保证产品在中国市场的快速放量，两款产品在中国大陆的定价均大幅低于美国。

3 款国产 PD-1 药物获批上市，多家企业竞相研发 PD-1/PD-L1 药物。目前国产 PD-1/PD-L1 研发进入白热化竞争阶段，2018 年 12 月，君实生物的特瑞普利单抗以率先获批，适应症为黑色素瘤，随后，信达生物的信迪利单抗和恒瑞医药的特瑞普利单抗也顺利获批上市，适应症均为经典霍奇金淋巴瘤，百济神州的 PD-1 药物已提交 NDA，适应症为经典霍奇金淋巴瘤，此外恒瑞医药和百济神州分别提交了肝癌和尿路上皮癌二线治疗上市申请。

从定价来看，国产 PD-1 赠药后费用在 10~20 万之间。随着产品面临的竞争加剧，PD-1 药品在国内的定价相较于美国市场，更为亲民。O 药（40mg）在美国市场为 1136.6 美元（折合 RMB 7843 元），中国市场为 4591 元，相当于美国市场的 58%，K 药（100mg）美国市场定价为 5009.5 美元（折合 RMB 34566 元），中国市场为 17918 元，相当于美国市场的 52%，价格都接近一半，而考虑赠药方案后，定价更低。国内 PD-1 药品定价策略则更为灵活，恒瑞医药赠药前定价与进口差距不大，但赠药后定价仅为 12 万元，或为以后进入医保降价预留了了充分空间。

君实和信达生物的首月购买价对患者更具吸引力。由于 PD-1/PD-L1 单抗在不同患

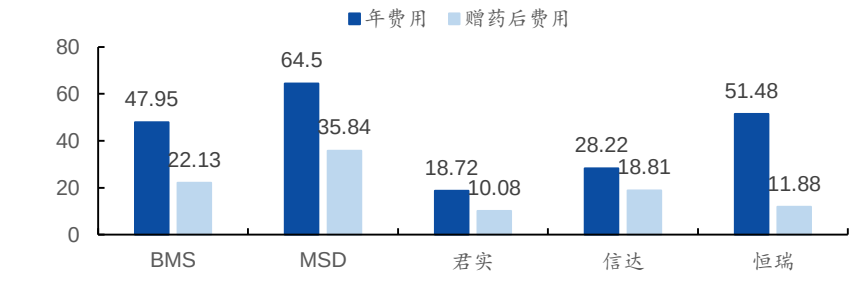
者体内的疗效并不一样，因此对于患者来说，会先选择一个月来使用药物观察效果，从这方面来说，君实和信达更低的单价对患者来说将更具吸引力。

表4.国内 PD-1 药物年治疗费用对比

商品名		欧狄沃	可瑞达		拓益	达伯舒	艾立妥
药品名		纳武单抗	帕博利珠单抗		特瑞普利单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗
厂商		BMS	MSD		君实	信达	恒瑞
规格		100mg 40mg	100mg/4ml		240mg	100mg	200mg
适应症		NSCLC(2L)	NSCLC(1L)	MM(2L)	MM(2L)	cHL(3L)	cHL(3L)
用法		3mg/kg, q2w	200mg, q3w	2mg/kg, q3w	3mg/kg, q2w	200mg/次, q3w	200mg/次, q2w
单价		9260 4591	17918		7200	7838	19800
首月治疗费（万）	50kg	2.77	3.58	1.79	1.44	1.57	3.96
	60kg	3.69		3.58			
	70kg	4.61					
年治疗费用（万）	50kg	36.01	64.50	32.25	18.72	28.22	51.48
	60kg	47.95		64.5			
	70kg	59.89					
慈善赠药方案		6+7	首轮 5+5，后续 3+3	3+3	4+4	3+2	2+2，4+18
赠药后费用（万）	50kg	16.62	35.84	16.12	10.08	18.81	11.88
	60kg	22.13		32. 25			
	70kg	27.64					

资料来源：公开资料，药品说明书，0 国元证券研究中心

图16.PD-1 单抗赠药前后降价对比（单位：万元）



资料来源：药品说明书，国元证券研究中心

注：计算用于 60kg 体重病人

1.4.2 国产 PD-1 疗效得到证明，安全性差异不大

国产和进口 PD-1 单抗适应症并不相同，疗效差异性还需进一步临床数据支持，安全性总体较好。进口产品 O 药和 K 药主要不良反应为 1/2 级，在全球大规模临床数据支持下，安全性得以保证，国产三款药品从目前临床证据来看，恒瑞医药的卡瑞利朱单抗 3 级以上不良反应发生率最低，信迪利单抗总体不良反应发生率最低。在 cHL 的治疗结果中，恒瑞和信达产品差异性不大，而在黑色素瘤上，君实的 PD-1

比 K 药有更好的 DCR 和 PFS，但因为并非同一临床头对头对比，因此不能直接进行对比。

表5.国内获批 PD-1 单抗疗效对比

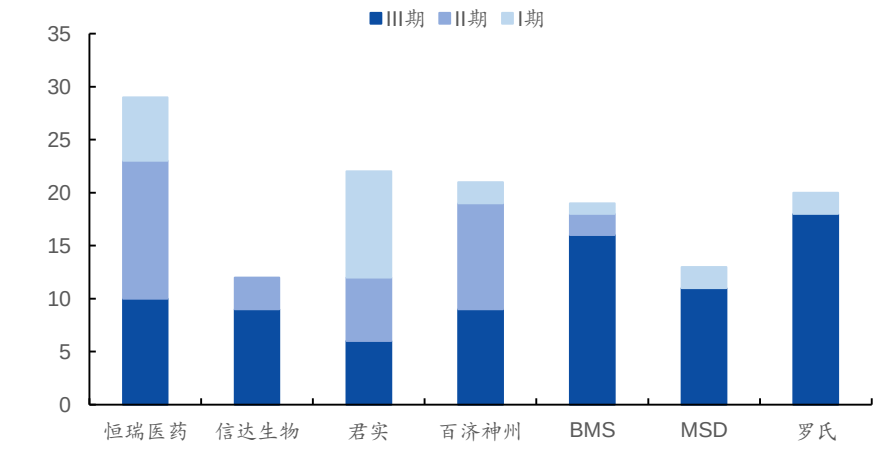
	卡瑞利珠单抗	信迪利单抗	特瑞普利单抗	K 药	O 药
安全数据评估量	986	540	598	3830	2578
不良反应发生率	97%	86.1%	93.8%	/	/
≥3 级不良反应发生率	24%	30.6%	29.4%	/	/
获批适应症	cHL(3L)	cHL(3L)	Mm(2L)	Mm(2L)	NSCLC（2L）
n	66	96	127	102	504
ORR	77.3%	78.7%	17.3%	16.7%	16.6%
DCR	97.0%	94.7%	57.5%	38.2%	/
CR	31.8%	28.0%	0.8%	1.0%	0.3%
PR	45.5%	50.7%	16.5%	15.7%	16.3%
mDoR	NE（9.4~NE）	NE（10.7~NE）	NE（12.8~NE）	8.4	2.3~19.2+
6 个月 DoR 率	85.9%	82.4%	90.2%	65.6%	/
mPFS	NE	NE	3.6	2.8	2.76
6 个月时 PFS 率	84.60%	81.10%	36.20%	20.40%	28.90%
HR of OS	/	/	/	/	0.68
mOS	/	/	NE（16，NE）	12.1	11.99

资料来源：CDE，国元证券研究中心

1.4.3 企业积极开拓适应症，恒瑞进度领先

根据海外经验，适应症拓展是 PD-1 单抗扩大市场的重要途径。目前跨国药企和国产企业均在紧锣密鼓地部署临床试验，从数量来看，恒瑞医药目前有近 30 个相关临床，数量位居前列。从 3 期临床来看，BMS、MSD 和 Roche 三家外企的临床数目较多，其中 Roche 的 Tecentriq 目前已提交上市申请，且有 18 项临床处于 3 期。

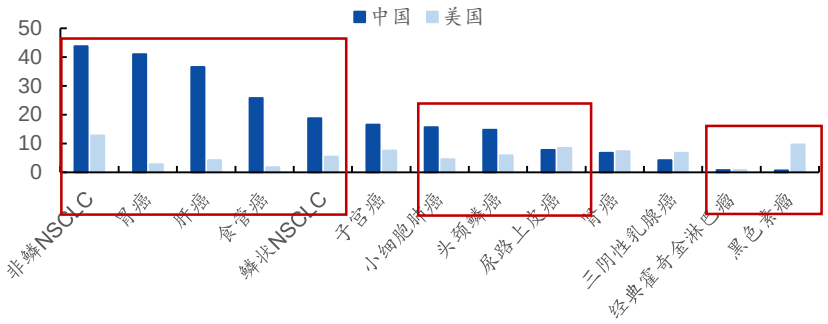
图17.国内 PD-1/PD-L1 单抗临床试验数量情况



资料来源：China Drug Trials，国元证券研究中心

从适应症来看，肺癌、肝癌、胃癌和食管癌四大适应症竞争最为激烈。适应症的首批将直接影响药品辐射的患者人群，从我国癌症发病率情况来看，肺癌是我国第一高发肿瘤，年新发患者数量超过 78 万，除了 EGFR 突变和 ALK 突变有明确的靶向药外，其余患者并没有有效的治疗方式，而 PD-1 单抗在肺癌中有较好的临床表现。此外，胃癌、肝癌和食管癌在中国也是高发性肿瘤，年新发患者数量达 41 万、37 万和 26 万，也是各厂商临床布局最激烈的适应症。

图18.免疫治疗相关适应症中美年新发肿瘤患者数量情况（单位：万）



资料来源：《Chinese Journal of Cancer Research》，《cancer statistics, 2019》，国元证券研究中心

从目前临床布局来看，恒瑞医药在肝癌、肺癌、胃癌和食管癌上临床布局方案较全面，信达生物更侧重 NSCLC。恒瑞医药的临床方案更多样化，涉及一线和二线治疗，且方案包括单药、与化疗联用和与阿帕替尼联用等，多样化的临床设计也能为最后临床试验的成功增加保障，目前恒瑞在肝癌二线治疗中的适应症已经提交 NDA，同时在食管癌二线治疗的临床终点也顺利达到。三个进口产品由于海外临床实验的经验丰富，因此在国内适应症布局和开展速度上也略胜一筹，但在竞争激烈的格局下，其定价将会阻碍产品的市占率提升。

表6.国内免疫治疗药物临床开展情况

		恒瑞	信达	君实	百济神州	BMS	MSD	罗氏
cHL	3L							
Mm	2L							
HCC	1L	+化疗/阿帕	+贝伐					+贝伐
	2L						+化疗	
	其他	+放疗		术后辅助		辅助治疗		
NS-NSCLC	1L	+化疗/贝伐	+化疗	+化疗	+化疗	+伊匹木/化疗	+化疗	±化疗
C	2L	±阿帕	+贝伐&化疗	+化疗			+化疗	
S-NSCLC	1L	+化疗	+化疗	+化疗	+化疗	+伊匹木/化疗	+化疗	±化疗
	2L	±阿帕		+化疗			2L	
SCLC	1L			+化疗	+化疗			+化疗
	2L	+阿帕						
	其他					+伊匹木维持		

表6.国内免疫治疗药物临床开展情况

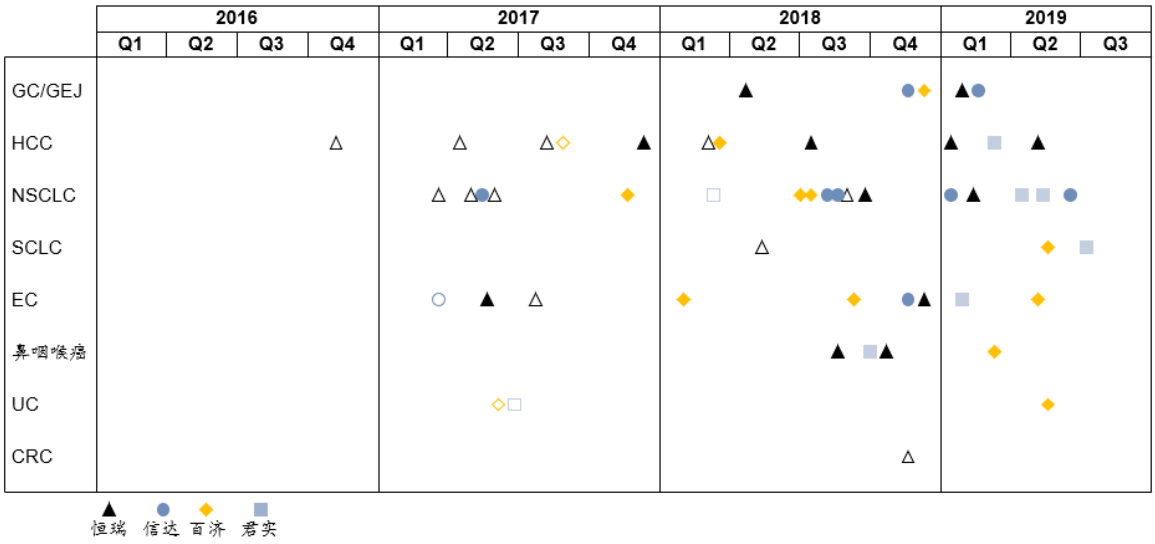
		恒瑞	信达	君实	百济神州	BMS	MSD	罗氏
GC/GEJ	1L	+化疗/阿帕	+化疗		+化疗	+化疗/伊匹木	+化疗±赫赛汀	
	2L							
	其他					辅助治疗		
EC	1L	+化疗	+化疗	+化疗	+化疗	+化疗/伊匹木	+化疗	
	2L							
	其他	+放疗						
鼻咽喉癌	1L	+化疗		+化疗	+化疗			辅助治疗
	2L	2L						
泌尿妇科肿瘤	1L							+化疗&贝伐
	其他	+法米						
UC	1L				+化疗	+化疗/伊匹木		+化疗
	2L							
	辅助					辅助治疗		辅助治疗
PM	1L					+伊匹木		
Pca	2L							+恩扎卢胺
CRC		1L				辅助		辅助
STC		+阿帕						
ENKL								
MSI-H/dMMR								
BC							辅助治疗	+化疗 TNB

资料来源：China Drug Trials，国元证券研究中心

颜色示意：获批上市、NDA、3 期、2 期

从临床时间来看，BMS 和 MSD 领先国内产品约 0.5~1 年的时间窗口，恒瑞医药在国内企业中最具有时效性。3 期临床的开展一般需要较长的时间维度，从招募患者到最终临床试验结束，一般需要 2 年以上时间，目前国产 PD-1 上市路径主要通过小适应症 I/II 的临床数据经**有条件批准上市**，因此可以在较短时间内实现快速进入市场，但后续仍需进行产品相关临床试验并补充临床数据。针对大适应症，上市还需要通过较为严苛的 III 期临床试验，从临床试验时间表来看，国产药物在 GC/GEJ、HCC、NSCLC 和 EC 四个大适应症的一线大规模临床 3 期试验主要于 2018 年开始，因此预计到 2020 年后才能揭晓相关数据。而恒瑞医药在肝癌和食管癌上无疑是最为领先的，信达生物在 NSCLC 上最早开展临床，百济神州也较早在 NSCLC 适应症上布局。

图19.国内 PD-1 单抗临床试验进展情况



资料来源：China Drug Trials，国元证券研究中心

由于临床进度优势，外企在适应症开拓上领先一筹，国内恒瑞医药和百济神州已就第二个适应症提交上市申请。从上市进展来看，BMS 和 MSD 拓展最为积极，短期内将占据比较大的市场份额，但长期来看，国产药品在销售终端和定价上具有比较大的优势，在疗效无差异的情况下，未来将超越进口药品。根据临床进展推测，恒瑞医药的第二个适应症预计为肝癌二线治疗，食管癌单药二线临床也顺利达到终点，预计将成为下一个申请上市的适应症，百济神州的第二个适应症预计为 NSCLC。

表7.国内 PD-1/PD-L1 药物上市申请提交情况

药品名称	企业名称	审评状态	开始时间	药学	临床	药理毒理
Durvalumab 注射液	AstraZeneca	排队待审评	2018-12-25	完成	完成	排队
		排队待审评	2018-12-25	完成	完成	排队
纳武利尤单抗注射液	BMS	排队待审评	2019-07-02	排队	排队	排队
		排队待审评	2019-07-02	排队	排队	排队
		排队待审评	2019-02-03	完成	排队	完成
		排队待审评	2019-02-03	完成	排队	完成
帕博利珠单抗注射液	MSD	暂停	2018-11-09	完成	完成	完成
		补充材料	2018-10-20	完成	排队	完成
替雷利珠单抗注射液	百济神州	排队待审评	2019-05-30	排队	排队	排队
		补充材料	2018-09-04	排队	排队	完成
注射用卡瑞利珠单抗	恒瑞医药	排队待审评	2019-05-15	完成	排队	排队
阿替利珠单抗注射液	Roche	排队待审评	2019-02-22	排队	排队	完成

资料来源：insight，国元证券研究中心

1.4.4 PD-1 单抗未来市场竞争激烈，恒瑞医药和百济神州覆盖人群最广

从临床进展和适应症情况来看，目前恒瑞、信达和百济未来市场空间更大。PD-1 单抗目前基本格局已经确定，大适应症的 3 期临床也均基本完成部署，未来 2-3 年将陆续进入丰收期。根据适应症部署和临床进展，本文针对目前 3 期开展较多的几个企业进行单品收入预测。恒瑞医药和百济神州的 PD-1 单抗在大适应症中均有较好的临床试验布局，而信达生物和复宏汉霖更侧重大适应症 NSCLC，君实生物目前 3 期临床相对较少。此外，进口 PD-1 虽然单价较高，但品牌口碑较好、海外获批适应症较广、国内临床进展更快，仍将在市场中保留有一定市占率。

核心假设：

（1） 假设 3 期临床的适应症未来均能上市实现商业化；

（2） 不考虑实际使用中患者分线情况；

（3） 对于市占率，本文根据临床试验划分权重，假定 1L：2L：其他&辅助分别打分 5、2、1 分，根据分数权重计算市占率；

（4） 假设外企和其他厂商保留 20%左右的市场份额；

（5） 假定未来价格为目前慈善赠药后价格，百济、复宏汉霖和正大天晴未来定价 12 万/年。

表8.国内未来 PD-1 药物市场格局预测

	新发患者数量（万）	晚期比例	晚期患者数量（万）	企业市占率假设						
				恒瑞	信达	君实	百济	复宏汉霖	正大天晴	外企&其他
NSCLC	62.6	55%	34.4	11%	15%	15%	15%	13%	11%	20%
SCLC	15.6	55%	8.6			27%	27%	27%		20%
EC	25.8	90%	23.2	19%	14%	14%	19%	14%		20%
HCC	36.5	85%	31.0	28%	20%	4%	28%			20%
GC/GEJ	41.0	70%	28.7	27%	27%		27%			20%
咽喉癌	14.7	80%	11.8	27%		27%	27%			20%
UC	7.8	20%	1.6				80%			20%
cHL	0.8	90%	0.7	33%	33%		33%			
Mm	0.8	90%	0.7			80%				20%
合计覆盖人数（万人）				27.92	22.50	15.65	32.95	9.96	3.72	27.86

资料来源：《Chinese Journal of Cancer Research》，国元证券研究中心

根据市占率假设，在各国产 PD-1 中，百济生物的覆盖人群最为广泛，信达生物由于定价较高未来市场空间最大。未来 PD-1 单抗将成为覆盖多种肿瘤的基础用药，而覆盖人群的数量将直接决定产品最终的销售金额。根据测算，当 PD-1 渗透率达到 25%时，在慈善定价下，信达生物将实现超 100 亿的销售额，恒瑞医药和百济神州也将超过 80 亿。PD-1/PD-L1 在晚期肿瘤患者中的应答率一般在 10%~20%之间，因此未来产品渗透率峰值将在此区间。

表9.国内 PD-1 药物市场空间预测（单位：亿元）

		恒瑞	信达	君实	百济	复宏汉霖	正大天晴
年治疗费用		11.88	18.81	10.08		12	
目前市场空间（亿）		2.77	4.39	5.64	/	/	/
目标患者群		27.92	22.50	15.65	32.95	9.96	3.72
PD-1 渗透率	1%	3.32	4.23	1.58	3.95	1.20	0.45
	5%	16.58	21.16	7.89	19.77	5.98	2.23
	10%	33.17	42.33	15.77	39.54	11.95	4.46
	15%	49.75	63.49	23.66	59.31	17.93	6.70
	20%	66.33	84.65	31.54	79.07	23.90	8.93
	25%	82.92	105.82	39.43	98.84	29.88	11.16

资料来源：国元证券研究中心

1.4.5 其余 PD-1/PD-L1 在研数量众多

除进展较快的几家企业外，其他企业也不甘落后，国内 PD-1/PD-L1 研发如火如荼。目前复宏汉霖的 HLX10，正大天晴的 HS008 进展也较快，有多个项目进入 3 期阶段。海外已上市的 3 款 PD-L1 单抗 Durvalumab、Avelumab 和 Cemiplimab 也在国内开展临床布局，并进入 3 期临床。

表10.国内其他 PD-1/PD-L1 临床进展

厂商	药品名	适应症	临床进展	开始时间
PD-1				
复宏汉霖	HLX10	转移性非鳞状非小细胞肺癌	3 期	2019/6/26
		局部晚期/转移性食管鳞癌	3 期	2019/5/14
		局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者	3 期	2019/5/31
		广泛期小细胞肺癌	3 期	2019/4/28
		肝细胞癌	2 期	2019/6/20
		标准治疗失败、不可切除或 MSI-H/dMMR 实体瘤	2 期	2019/4/17
		晚期恶性实体瘤	1 期	2018/11/22
康方/正大天晴	AK105/HS008	非角化性分化型或未分化型鼻咽癌	2 期	2019/1/9
		不可切除肝细胞癌	1b/2 期	2018/11/19
		鳞状非小细胞肺癌	3 期	2018/11/14
		非鳞非小细胞肺癌	3 期	2018/11/13
		复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	1/2 期	2018/8/14
		局部晚期或转移性实体瘤	1 期	2018/1/29
		经标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤	2 期	2018/10/22
		局部晚期或转移性胃癌（包括胃食管交界癌）	2 期	2018/8/2
		转移性胃腺癌，MSI-H/dMMR 晚期实体瘤	2 期	2018/8/1
赛诺菲	Cemiplimab	晚期非小细胞肺癌（1L）	3 期	2019/7/24
嘉和生物	杰诺单抗	含铂方案化疗失败的 PD-L1 阳性宫颈癌	2 期	2019/3/8
		非鳞非小细胞肺癌	1 期	2018/11/27
		B 细胞非霍奇金淋巴瘤	2 期	2018/8/19

表10.国内其他 PD-1/PD-L1 临床进展

厂商	药品名	适应症	临床进展	开始时间
		腺泡状软组织肉瘤	2 期	2018/8/9
		复发和难治外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）	2 期	2018/4/27
誉衡药业/药明康德	GLS-010 注射液	复发或转移性宫颈癌	2 期	2019/5/15
		复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	2 期	2018/8/9
诺华	PDR001	晚期肝细胞癌	2 期	2018/3/20
		鼻咽癌	2 期	2018/1/3
百奥泰	BAT1306	EBV 相关性胃癌	2 期	2019/1/8
		实体瘤	1 期	2018/1/10
赛诺菲	REGN2810	晚期或转移性非小细胞肺癌	1 期	2019/7/24
基石	CS1003	晚期实体瘤或淋巴瘤	1 期	2018/10/16
苏州思坦维	hAB21 注射液	晚期恶性实体瘤	1 期	2019/3/25
石药集团	SG001	晚期恶性实体瘤	1 期	2019/2/18
山东新时代	F520	晚期恶性实体瘤	1 期	2018/9/14
神州细胞	SCT-I10A	晚期恶性实体瘤	1 期	2018/12/6
丽珠单抗	LZM009	晚期恶性实体瘤	1 期	2018/6/11
安科生物	重组抗 PD1 人源化单克隆抗体注射液		批准临床	2019/1/17
杭州尚健	重组抗 PD-1 全人源单克隆抗体注射液		批准临床	2018/8/1
三生国健	重组抗 PD-1 人源化单克隆抗体注射液		IND	2019/6/26
PD-L1				
阿斯利康	Durvalumab	局限期小细胞肺癌	3 期	2019/6/18
		不可切除的肝细胞癌	3 期	2018/6/20
		非小细胞肺癌	3 期	2017/5/24
		晚期尿路上皮癌	3 期	2017/2/21
		难治的或不能耐受的晚期/转移性实体瘤	1 期	2016/11/29
辉瑞	Avelumab	实体瘤、食管鳞癌	1 期	2017/11/10
		非小细胞肺癌	3 期	2017/11/27
		局部晚期头颈部鳞状细胞癌	3 期	2018/6/25
正大天晴	TBQ2450	驱动基因阳性的 IIIB/IV 期非小细胞肺癌	1 期	2019/6/26
		黑色素瘤	1 期	2019/6/14
		胆管癌	1 期	2019/6/03
		原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤	2 期	2019/5/29
		肝癌	1 期	2019/6/04
		晚期软组织肉瘤	1 期	2019/5/31
		小细胞肺癌	1 期	2019/3/28
		晚期三阴乳腺癌	1 期	2019/2/27
		复发/转移性头颈部鳞状细胞癌	3 期	2019/2/18
		复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	2 期	2019/1/25
		晚期恶性肿瘤	1 期	2018/4/1
科伦	KL-A167 注射液	复发或难治性鼻咽癌	2 期	2019/1/29

表10.国内其他 PD-1/PD-L1 临床进展

厂商	药品名	适应症	临床进展	开始时间
		晚期实体瘤	1 期	2018/8/22
		复发难治恶性淋巴瘤	1 期	2018/8/22
		复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	2 期	2018/7/3
		肺鳞癌	1 期	2019/5/25
基石药业/拓石药业	CS1001	胃腺癌或胃食管结合部腺癌	3 期	2019/1/17
		非小细胞肺癌	3 期	2018/12/10
		复发或难治性结外自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤	2 期	2018/5/21
		复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	2 期	2018/5/23
康宁杰瑞/思路迪	KN035	晚期结直肠癌和其他晚期实体瘤	2 期	2018/7/25
		转移性胃或胃食管结合部腺癌	2 期	2018/7/24
		不能手术切除或转移性的胆道癌	3 期	2018/4/9
		晚期实体瘤患者	1 期	2017/3/21
兆科	ZKAB001	骨肉瘤	1 期	2018/6/13
		尿路上皮癌	1 期	2018/6/11
		宫颈癌	1 期	2018/7/2
恒瑞医药	SHR-1316	广泛期小细胞肺癌	3 期	2018/11/23
		晚期恶性肿瘤	1 期	2018/1/24
泰州厚德奥科	LP002	晚期消化系统肿瘤	1 期	2019/6/25
		晚期实体瘤	1 期	2018/11/22
迈博斯	MSB2311	晚期实体瘤	1 期	2018/7/23
白帆生物/天演药业/宝船生物/桂林三金	全人源抗 PD-L1 抗体注射液	晚期恶性肿瘤	1 期	2019/6/3
海正药业	HS636	恶性实体瘤	1 期	2019/2/11
信达生物	IBI318	晚期实体瘤患者	1 期	2019/3/1
百济神州	BGB-A333	晚期恶性肿瘤	1/2 期（澳大利亚）	2017/11/13
复宏汉霖	HLX20		批准临床	2018/2/13
君实生物	JS003		已发件	2018/5/15

资料来源：China Drug Trials，Insight，国元证券研究中心

1.5 PD-1/PD-L1 国内市场进入白热化进展，适应症推进速度成关键

从国内 PD-1/PD-L1 竞争格局来看，未来进入低价模式的白热化竞争状态将不可避免，因此临床速度和商业化推广能力将成为企业的核心竞争力。

- 从适应症选择来看，恒瑞医药和百济神州覆盖的适应症更完善，其中恒瑞医药侧重肝癌、胃癌、食管癌等可以和现有产品形成较强的协同作用；信达生物和君实生物主推大适应症 NSCLC。
- 从目前进展来看，恒瑞医药和百济神州的适应症 NDA 提交速度最快。

- 从商业化推广能力来看，恒瑞医药在肿瘤药领域拥有较为成熟的学术推广能力，信达则通过和礼来合作推广信迪利单抗，君实和百济则将自行组建团队负责商业化推广。
- 从生产能力来看，目前恒瑞医药拥有 4X2000L 的发酵罐；信达生物一期生产线 3X1000L，二期 6X3000L 即将投产，后续规划 4X15000L；君实生物吴江基地新建 3000L 发酵罐，此外临港基地在建 2X12000L；百济神州广州基地在建 24000L。

综合考虑，未来 PD-1/PD-L1 将以这四家国产产品为主，此外复宏汉霖和正大天晴凭借自身的研发能力和商业化推广能力有望在后续提高份额。

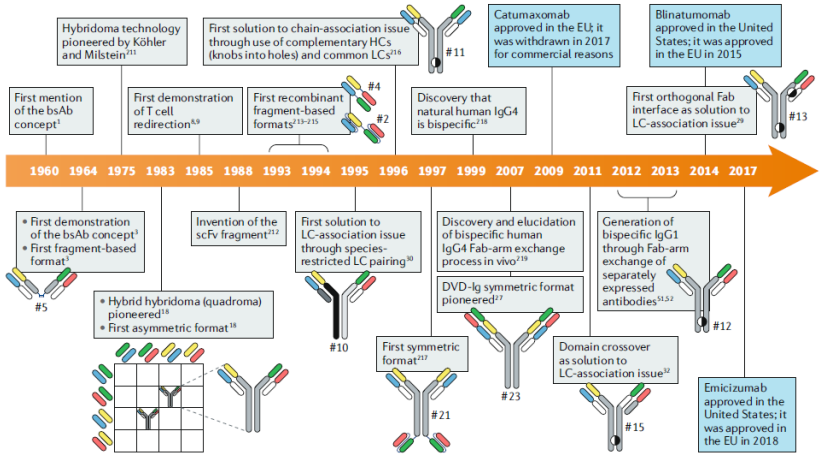
2.双抗——下一代抗肿瘤的利器

2.1 双抗平台发展历史悠长，目前构型多样化

双抗（BsAb）是指将带有不同蛋白结合位点的抗体蛋白片段融合在一起，从而解决目前单抗无法完成的治疗目的，是未来生物药发展的重要方向。单抗概念首次与1960 年提出，随后由于偶联技术单一，产物纯化难度大，双抗的发展较为缓慢。直至 80 年代，随着重组 DNA 技术的推广为双抗的合成提供了便利，但由于重组方式的多样化，双抗的发展仍比较曲折。

- 2009 年，首个双抗 Catumaxomab（CD3×EpCAM）在欧盟获批上市，用于治疗恶性腹水，但最后由于低剂量毒性和商业化失败，于 2017 年退市。
- 2014 年，安进的 Blinatumomab（CD19 x CD3）于 2014 年在美国获批上市，用于治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病，2018 年该产品实现销售收入 2.3 亿美元，同比增长 31.4%。
- 2017 年，罗氏的 Emicizumab（FIXa x FX）在美国获批上市，其靶向 FIXa 和 FX，从而模拟 FVIIIa 的功能，用于 A 型血友病，美国定价为 44.8 万美元/年，2017 年收入 2.24 亿瑞士法郎，2019 年 Q1 收入 2.19 亿瑞士法郎，产品上市后保持高速增长的良好态势。

图20.双抗药物发展历史



资料来源：Nature Reviews，国元证券研究中心

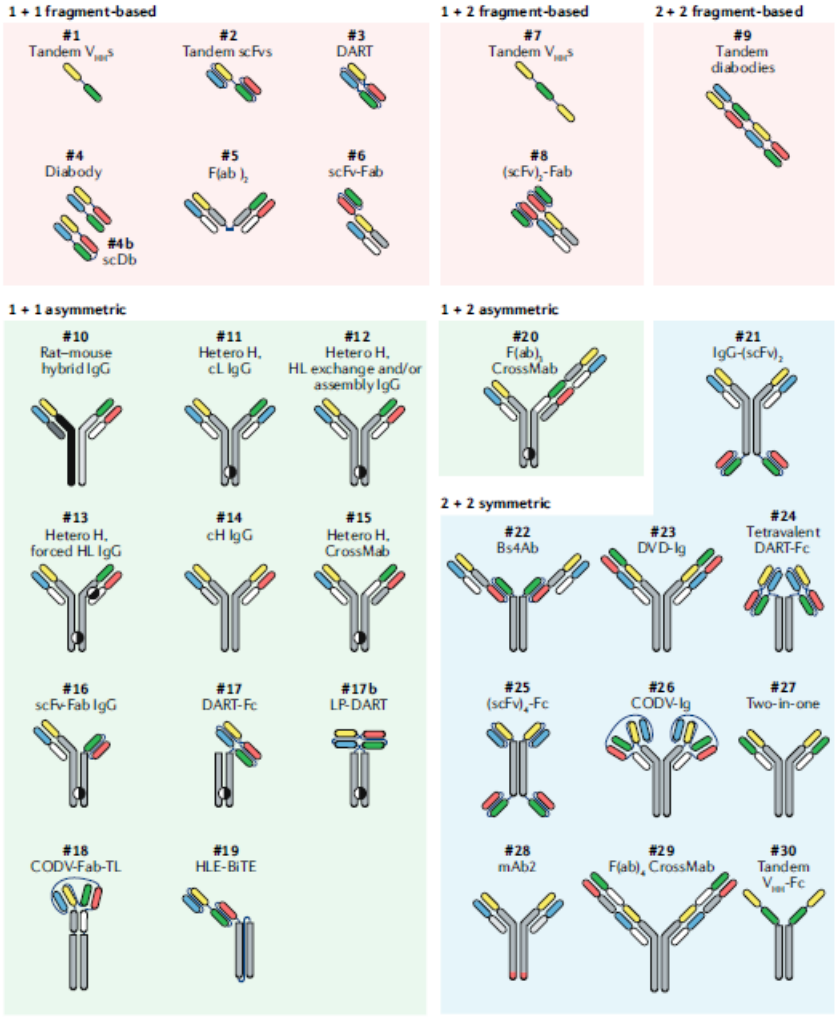
在各类双抗药物技术平台的快速发展下，双抗的构成方式也不断增多，一方面给药物合成提供了更多的选择，但另一方面也对双抗筛选和 CMC（Chemical, Manufacturing and Control）工艺提出更高的要求。根据《Nature reviews》对双抗种类的汇总来看，目前共有 30 种类型的双抗，主要可分为片段式（fragment-based）和对称式（asymmetric）。

- Fragment-based 共有 8 种类型，其主要特点为不携带 Fc 结构域，因此其不具备 Fc 介导的效应功能，主要包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（ADCC），

补体依赖性细胞毒作用（CDC）和抗体依赖性细胞吞噬作用（ADCP）等，而且由于 Fc 段的缺失，其血清半衰期较短。

- Asymmetric 式存在多种构型，最主要的是一种三链体结构，Fv 段可以同时结合两种不同的肿瘤抗原，此外，Fc 结构域可以与 NK 细胞，巨噬细胞和树突状细胞上表达的 FcR 相互作用，从而激发机体的免疫反应，但也因此引发了对其安全性的顾虑。Asymmetric 的血清半衰期更长，但其通透性弱于 Fragment-based。
- Symmetric 式主要是在单抗基础上进行更复杂的蛋白构型改变，包括 Fc 结构域增加 scFv，Fab 端进行改变等，这类双抗的分子量更大，在生产工艺中难度更高。

图21.双抗药物蛋白构型示意图



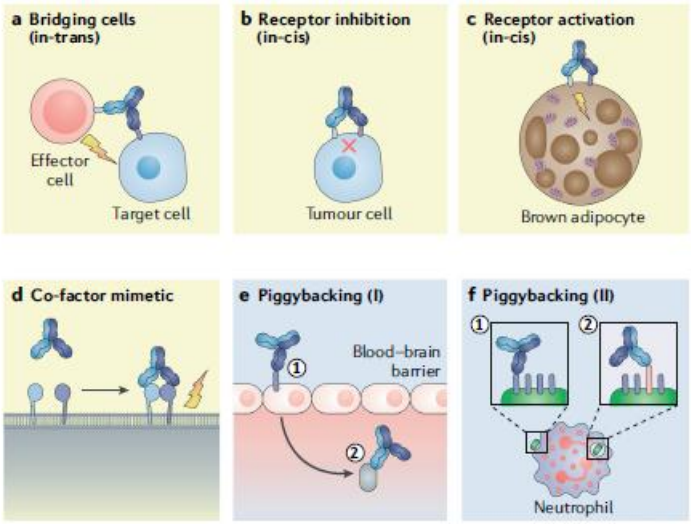
资料来源：Nature Reviews，国元证券研究中心

2.2 可通过多种路径实现治疗目的，前景辽阔

双抗通过和两个靶点的特异性识别，为治疗提供了更多的思路和工具。目前最主要

的双抗设计思路为一端特异性连接 T 细胞/NK 细胞，另一端连接肿瘤表面抗原，从而激活免疫细胞的免疫原性，使其完成消灭肿瘤的目的。双抗还可以通过受体激活或抑制反应来抑制肿瘤细胞的生长或激活生长因子受体来治疗某些疾病。双抗可以同时模拟酶和底物的共激活因子，从而发挥相应治疗目的。此外，运用双抗的激活效应也可以将其输送至血脑屏障内或细胞内，从而达到治疗疾病的目的。

图22.双抗药物治疗途径



资料来源：Nature Reviews，国元证券研究中心

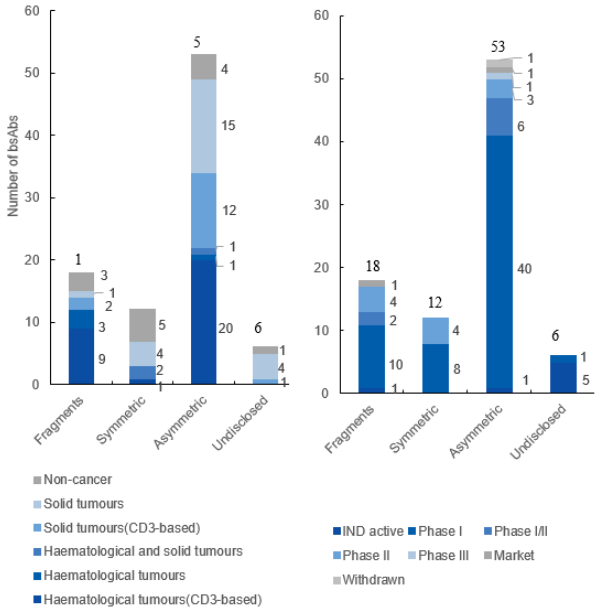
2.3 海外研发热情不断增长，主要集中于 I/II 期

由于双抗在临床应用上的拓展和技术平台的不断发展，近年来海外双抗研发热情不断提高。从在研双抗类型来看，Asymmetric 是主流，共有 53 个在研药物，Fragments 有 18 个在研药物。从适应症来看，实体瘤和血液瘤是研发的主要热点，而 CD3 相关双抗中占比最高。从临床阶段来看，目前双抗主要集中于临床 I/II 期，除两个已上市品种外，仅罗氏的 RG7716（VEGFA x ANG2，用于 wAMD 和 DME）进入 III 期临床阶段。

海外目前主流双抗在研靶点最主流的为：

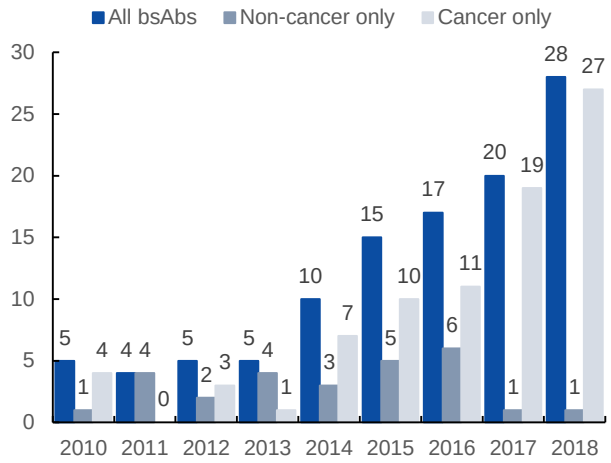
- 一端连接 CD3，另一端连接肿瘤表面抗原，血液瘤靶点包括 BCMA、CD123、CD19、CD20、CD33、CD38 等，实体瘤靶点包括 HER2、PSMA、MET 等。
- 此外随着免疫治疗的兴起，相关双抗也逐渐兴起，包括 PD-L1 x 4-1BB、PD-L1 x TGFβ、PD-1 x CTL A4、PD-1 x L AG3、PD-1 x TIM3 等。目前 GSK 和德国默克合作的 M7824（PD-L1 x TGFβ）将开展 14 个 Ib 临床试验，涉及 NSCLC 等适应症。

图23.全球双抗药物临床试验布局



资料来源：Nature Reviews，国元证券研究中心

图24.全球双抗药物临床试验试验数量增长情况



资料来源：Nature Reviews，国元证券研究中心

2.4 国内企业纷纷展开布局

目前国内诸多企业已开展在双抗药物方面的临床布局，靶点分布与海外类似。康宁杰瑞的 KN046 作为双靶向免疫治疗药物，目前已开展 4 个 2 期试验，相同靶点的还有康方药业的 AK104，信达生物的 IBI318。恒瑞医药对标德国默克的 M7824 已也已开展实体瘤 I 期临床试验，信达生物也开展了 3 个双抗的项目。

表11.国内双抗在研情况

厂商	药品名	靶点	适应症	阶段	开始时间
康宁杰瑞	KN046	PD-L1 x CTLA-4	非小细胞肺癌	2 期	2019/6/25
			晚期不可切除或转移性食管鳞癌	2 期	2019/5/13
			三阴乳腺癌	2 期	2019/4/16
			非小细胞肺癌	2 期	2019/1/31
			中国晚期实体瘤和淋巴瘤	1 期	2018/11/2
康方药业	AK104	PD-L1 x CTLA-4	晚期实体瘤	1b/2 期	2019/7/23
			晚期实体瘤/晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌	1b/2 期	2018/12/14
恒瑞医药	SHR-1701	PD-L1 x TGFβ	晚期实体瘤	1 期	2018/10/9
科望	ES101	PD-L1 x 4-1BB	晚期实体瘤	1 期	2019/5/13
北京加科思	JAB-3068	PD-1 x CD8	晚期实体瘤	1 期	2018/11/13
信达生物	IBI318	PD-1 x PD-L1	晚期实体肿瘤	1 期	2019/3/1
	IBI302	VEGF x 补体	湿性年龄相关黄斑变性	1 期	2019/1/23
	IBI315	PD-1 x HER2		审批审评中	2019/5/27
康宁杰瑞	KN026	HER2 x HER2	HER2 阳性转移性胃癌及胃食管连接部腺癌	2 期	2019/5/13
友芝友	M701	CD3 x EpCAM	恶性腹水	1 期	2018/8/14

表11.国内双抗在研情况

厂商	药品名	靶点	适应症	阶段	开始时间
	M802	CD3 x HER2	晚期实体瘤	1 期	2018/7/26
天广实	MBS301	HER2 x HER2	晚期实体瘤	1 期	2019/3/25
健能隆	A-319	CD3 x CD19	难治或者复发 B 细胞淋巴瘤	1 期	2019/4/8
岸迈生物	EMB-01	EGFR x c-MET	晚期实体瘤	1 期	2019/2/19

资料来源：China Drug Trials，Insight，国元证券研究中心

3.ADCs——单抗与细胞毒药物的巧妙结合

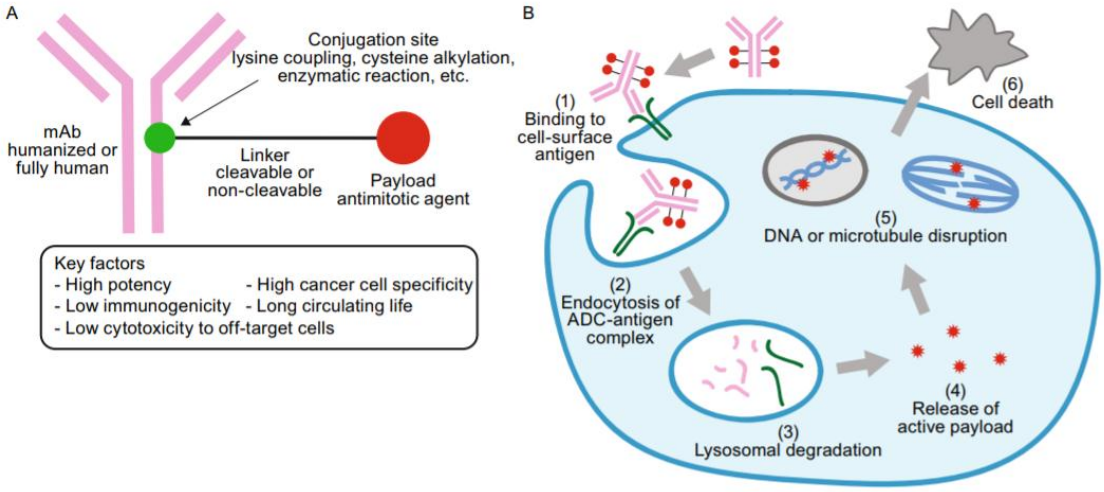
3.1 ADCs 的连接子和相关 CMC 是核心要点

抗体偶联药物（ADCs）是指将单克隆抗体药物和小分子细胞毒药物相结合，从而提高靶向药物对肿瘤细胞的杀伤作用。在 ADCs 主要由单抗、连接物（linker）和细胞毒药物（payload）三部分组成，其中连接物（linker）的稳定性是 ADC 药物的核心关键点。

ADCs 概念最早于 1913 年由德国科学家 Paul Ehrlich 提出，直至 40 年后，首个 ADC 药物正式产生，由甲氨蝶呤和一个靶向淋巴细胞的抗体组成。而随着人源化抗体技术的不断发展，ADCs 也历经变迁，第一代 ADCs 发展于 1990s，主要为不可降解连接子与鼠源单抗相结合，它存在药物效力不足、靶向性差、连接子稳定性差、药物毒性强等原因，发展一直比较缓慢。随后通过对单抗进行技术改造提高其靶向性，鼠源单抗逐渐向人源单抗发展，抗体免疫原性逐渐降低。此外，通过选择合适的载药量以得到较好的治疗效果，减少脱靶和毒副反应。

ADCs 相比传统单抗药物，除了抗体部分的 ADCC 和 CDC 等免疫效应外，还有额外的肿瘤细胞内杀伤作用。当抗体和肿瘤表面靶向抗原结合后，肿瘤细胞将对 ADCs 产生内吞效应，ADC 进入细胞后将在溶酶体作用下分解，此时细胞毒药物在胞内释放，从而起到杀伤细胞的作用。因此，ADCs 的血清安全性和稳定性是药物研发的核心关键。此外，在 ADCs 中，抗体和受体的亲和力并不是最重要的，高亲和力往往会减少抗体的渗透能力，而 ADCs 的特异性是最重要的。

图25.ADCs 治疗路径



资料来源：Protein & Cell，国元证券研究中心

ADCs 偶联的细胞毒素主要分为四类，其中微管蛋白抑制剂是目前主流选择。获批产品中 Adcetris 采用奥瑞他汀类的 MMAE，Kadcyla 采用美登素衍生物 DM1，目前奥瑞他汀约占在研 ADC 药物的 50%以上。细胞毒素需满足以下条件：（1）较强的水溶性和血清中稳定性；（2）与连接子存在较好的偶联能力；（3）对溶酶体的酶

降解反应不敏感；（4）较低的聚合效应。

表12.ADCs 常用的细胞毒药物

机理	具体药物
微管抑制剂	美登素及其衍生物（DM1、DM2、DM3、DM4）、海兔毒素及其奥瑞他汀类衍生物（MMAE、MMAF、MMAD）
DNA 合成抑制剂	卡奇霉素、阿霉素、倍癌霉素、吡咯苯二氮平类药物（PBD）、IGNs
拓扑异构酶抑制剂	SN-38（喹啉生物碱）
RNA 聚合酶 II 结合物	鹅膏肽类毒素

资料来源：Journal of Drug Delivery Science and Technology，国元证券研究中心

连接子（linker）将抗体部分和细胞毒药物通过化学偶联的方式相连接，该过程将影响 ADC 的 DARs（Drug-Antibody Ratios）。ADCs 的整体结构将决定其具有不同的 DAR，而不同的 DAR 将很大程度影响其 PK/PK（药代动力学/药效动力学）和细胞毒性。

连接子可分为二类：可降解连接物和不可降解连接物，酸敏感型是目前主流选择。可降解连接物根据其降解原理可分为酸敏感型、谷胱甘肽敏感型和蛋白酶敏感型。连接物要求在血清中具有极高的稳定性，从而避免脱靶可能性，减少毒副作用。目前临床中选择缬氨酸-瓜氨酸二肽接头较多，其具有较为合适的血浆稳定性和细胞内释放效率。在选择适合的连接子和细胞毒药物后，可通过定点偶联的方式实现两者的衔接，主要方式可通过半胱氨酸突变、非天然氨基酸、硒代半胱氨酸和酶解偶联法等。

图26.海外上市的 3 种 ADCs 主要结构示意图

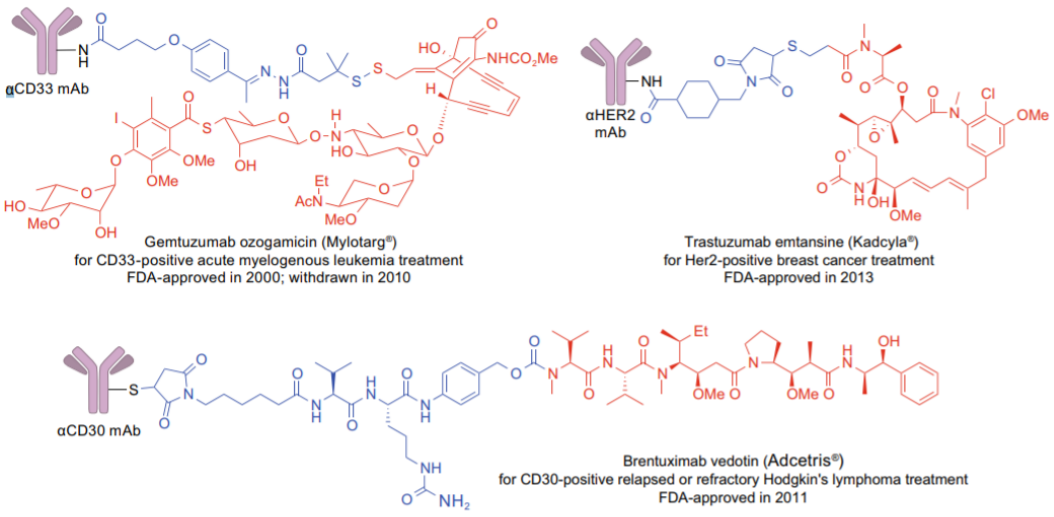


Figure 2. Structures of FDA-approved ADCs: Mylotarg®, Adcetris®, and Kadcyla® (blue: linker, red: payload).

资料来源：Protein & Cell，国元证券研究中心

3.2 海外 ADCs 研发热情不减

目前 FDA 共批准 6 款 ADCs，其中大部分为后线治疗方案，Kadcyla2018 年销售额达 9.79 亿 CHF。ADC 药物的研发历史起源于上世纪 80 年代，首个 ADC 药物前惠氏的 Mylotarg 于 2000 年被 FDA 批准用于治疗急性粒细胞白血病，但由于致死性的细胞毒性，于 2010 年辉瑞收购惠氏后主动撤市，随后在 2017 年重新上市。后来在技术平台的发展下，又陆续有 ADCs 获 FDA 批准上市，其中罗氏的 Kadcyla 上市后满足了对一线治疗耐药的乳腺癌患者的治疗需求，2018 年销售额达 9.79 亿瑞士法郎。随着近年来 ADCs 的技术不断成熟，目前海外有 80 多个 ADCs 处于临床阶段，其中有 20 个品种目前已进入 II/III 期，预期未来将有更多的 ADCs 获批上市。

表13.海外已上市的 ADCs

商品名	通用名	厂商	靶点	适应症	上市时间	2018 年销售额
Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	辉瑞	CD33	CD33+ 成人 AML（1L）；R/R CD33+ AML	2017	na
Adcetris	Brentuximab vedotin	武田/Seattle	CD30	cHL（3L）；ALCL（2L）	2011	na
Kadcyla	Ado-trastuzumab emtansine	罗氏	HER2	HER2+晚期乳腺癌（2L）；早期 HER2+乳腺癌辅助治疗（2L）	2013	979m CHF（+7%）
Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	辉瑞	CD22	R/R 成人前 B 细胞 ALL	2017	na
Lumoxiti	Moxetumomab pasudotox	AstraZeneca	CD22	R/R HCL（3L）	2018	na
Polivy	Polatuzumab vedotin	罗氏	CD79b	R/R DLBCL（3L）	2019	na

资料来源：FDA，国元证券研究中心

3.3 国内 ADCs 主要靶点为 HER2

目前国内 ADCs 在研药物也呈现欣欣向荣的形势，其中以 HER2 为靶点的 ADCs 在研数量最多，罗氏的 T-DM1 目前已提交上市申请，而百奥泰的 BAT8001 进展最快，目前已进入临床 III 期，其余有 10 个药物进入临床阶段。

表14.国内 ADCs 在研情况汇总

厂商	药品名	靶点	适应症	阶段	开始时间
罗氏	注射用恩美曲妥珠单抗	HER2	HER2 阳性乳腺癌	NDA	2019/3/27
荣昌生物	RC48-ADC	HER2	HER2 过表达尿路上皮癌	2 期	2019/1/8
			HER2 阳性晚期乳腺癌	2 期	2018/5/3
			HER2 过表达胃癌	2 期	2018/7/2
			HER2 过表达或突变的晚期非小细胞肺癌	1b	2019/5/27
百奥泰	BAT8001	HER2	HER2 阳性晚期实体瘤患者	3 期	2018/2/22
		HER2	HER2 阳性晚期实体瘤	1b/2a	2019/4/8
	BAT8003	Trop2	晚期上皮癌	1 期	2019/4/1
恒瑞医药	SHR-A1403	c-Met	晚期实体瘤	1 期	2019/1/3
	SHR-A1201	HER2	HER2+乳腺癌	1 期	2019/5/25
浙江医药	ARX788	HER2	HER2 阳性乳腺癌	1a 期	2017/10/20
			HER2 阳性晚期胃癌	1 期	2019/4/18

表14.国内 ADCs 在研情况汇总

厂商	药品名	靶点	适应症	阶段	开始时间
科伦博泰	A166	HER2	HER2 表达局部晚期或转移性实体瘤	1 期	2018/8/9
上海医药	B003	HER2	HER2 阳性的乳腺癌	1 期	2019/3/21
复星医药	FS-1502	HER2	HER2 阳性的晚期乳腺癌和/或晚期恶性实体瘤	1 期	2019/4/23
海正药业/天广实	HS630	HER2	乳腺癌	1 期	2019/6/18
杭州多禧	DX126-262	Her2	Her2 阳性晚期乳腺癌和/或胃癌	1 期	2019/6/21
特瑞斯	TRS005	CD20	复发或难治的 CD20 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	1 期	2018/11/29
复旦张江	F0002-ADC	CD30	复发/难治性 CD30 阳性血液肿瘤	1 期	2019/3/14
东曜药业	TAA013	HER2	HER2 阳性转移性乳腺癌	1 期	2018/12/3
美雅珂	MRG003	/	晚期实体肿瘤	1 期	2018/3/27
嘉和生物	GB251			批准临床	2018/5/8
浙江昭华	重组抗人表皮生长因子受体人源化单抗偶联海兔毒素衍生物 DUO5			批准临床	2018/3/29
齐鲁制药	注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体-DM1			批准临床	2017/9/27
石药集团	重组人源化抗 HER2 单抗-MMAE 偶联药物注射液			在审评审批中	2019/5/9
三生国健	注射用重组抗 HER2 人源化单抗-DM1 偶联物			在审评审批中	2017/8/22

资料来源：China Drug Trials，Insight，国元证券研究中心

4.总结

创新研发道阻且艰，还需砥砺前行。目前国内生物创新药研发主要停留在向海外学习模仿的阶段，PD-1/PD-L1 免疫治疗药物研发的热潮具有较强的偶发性，同时，在激烈的竞争格局下，价格也将面临较大的降价压力。药企的长期成长需要密切关注其管沿线进展，目前恒瑞医药、信达生物、康宁杰瑞、百济神州、复宏汉霖、中国生物制药和未上市的荣昌生物、康宁杰瑞等致力于创新药研发的药企在研管线较为新颖和丰富。

在国内 PD-1/PD-L1 布局格局来看，恒瑞医药、信达生物和百济神州目前进展最快，其中恒瑞医药的学术推广能力较强，复星医药子公司复宏汉霖和正大天晴在 NSCLC 适应症上也进展较快，考虑到其较强的市场推广能力，未来 PD-1/PD-L1 的竞争将更为激烈，并逐渐成为肿瘤用药的基础。此外，在双抗和 ADC 领域，恒瑞医药和信达生物也保持比较好的领先优势。