卡瑞利珠单抗新增两大适应症国内获批

——医药生物行业动态跟踪报告

强于大市（维持）

日期：2020 年 06 月 23 日

行业核心观点：

近日恒瑞医药发布公告，国家药监局批准卡瑞利珠单抗新增适应症上市：1.联合培美曲塞和卡铂适用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗；2.用于既往接受过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者的治疗。

投资要点：

- **肿瘤免疫治疗热门领域，海外重磅品种频出**

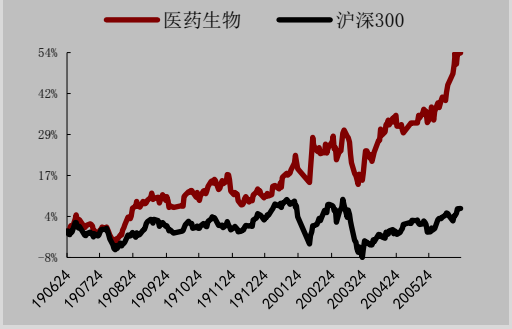
目前肿瘤免疫治疗的最热门靶点包括 PD-1，PD-L1，CTLA-4 等，PD-1 是在活化 B 和 T 淋巴细胞以及骨髓细胞上表达的抑制剂受体，其配体为 PD-L1（B7-H1）/PD-L2。PD-1 与其配体相结合，可以介导免疫反应的抑制信号，在维护外周自身组织免疫耐受中起着中心调控作用，并与肿瘤免疫抑制以及免疫逃逸的机理密切相关。目前海外上市的 PD-1/PD-L1 产品市场销售增长强劲，2019 年海外主要 PD-1/PD-L1 品种销售额合计近 220 亿美元，尤其是 Keytruda 品种，凭借产品重磅适应症不断拓展及市场先发优势，19 年销售额超 110 亿美元，已成为全球最重磅抗肿瘤药品种之一。

- **新增适应症临床疗效显著，重磅品种市场潜力进一步加大**

恒瑞卡瑞利珠单抗**肺癌适应症**研究显示：卡瑞利珠单抗联合培美曲塞/卡铂的方案疗效显著：ORR方面，卡瑞利珠单抗组达60.0%，大幅高于化疗组的39.1%（p<0.0001）；PFS方面，卡瑞利珠单抗组的中位PFS为11.3个月，同样高于化疗组的8.3个月；**食管鳞癌**方面研究结果显示，与化疗相比，卡瑞利珠单抗可显著延长患者的中位OS（mOS，8.3个月对6.2个月，HR=0.71，95%CI为0.57~0.87，P=0.001），降低死亡风险近30%，同时卡瑞利珠单抗组患者的客观缓解率更高（ORR，20.2%对6.4%），持续缓解时间更长（DoR，7.4个月对3.4个月，HR=0.34，95%CI为0.14~0.92）。除已上市获批适应症外，卡瑞利珠单抗目前在开展的单药及其他联合治疗临床研究达30多项；与此同时，恒瑞针对卡瑞利珠单抗积极开展国际权益合作和海外多中心临床研究，依托恒瑞自身强大的抗肿瘤线学术推广能力和适应症的不断拓展，卡瑞利珠单抗的未来市场潜力将得到进一步开发。

- **风险因素：**临床研究失败的风险、市场商业化推广不及预期的风险、市场同类竞品竞争加剧的风险

医药生物行业相对沪深300指数表



数据来源：WIND，万联证券研究所

数据截止日期： 2020 年 06 月 22 日

相关研究

万联证券研究所 20200622_行业动态跟踪_AAA_医药生物行业动态跟踪报告

万联证券研究所 20200622_行业动态跟踪_AAA_赛诺菲特应性皮炎治疗药物国内获批上市

万联证券研究所 20200617_公司跟踪报告_AAA_海特生物（300683）跟踪报告

分析师： 姚文
执业证书编号：S0270518090002
电话：02160883489
邮箱：yaowen@wlzq.com.cn

研究助理： 王政晔
电话：02160883489
邮箱：wangzm@wlzq.com.cn

万联证券

目录

1、PD-1/L1 单抗，肿瘤免疫治疗主赛道 3
1.1 全球 PD-1/L1 市场迅速拓展，国内市场“4+4”格局形成 3
1.1.1 肿瘤免疫治疗热门领域，海外重磅品种频出 3
1.1.2 国内市场“4+4”格局形成，治疗适应症不断拓展 3
1.1.3 新增适应症临床疗效显著，重磅品种市场潜力进一步加大 4

图表 1：抗 PD-1 单抗作用机制 3
图表 2：海外上市 PD-1/PD-L1 品种销售额（亿美元） 3
图表 3：国内市场 PD-1/L1 产品及适应症上市情况 4
图表 4：卡瑞利珠联合培美曲塞/卡铂方案 ORR 数据 5
图表 5：卡瑞利珠联合培美曲塞/卡铂方案 PFS 数据 5
图表 6：卡瑞利珠单抗与化疗组中位 OS 数据对比 5
图表 7：卡瑞利珠单抗与化疗组无进展生存期数据对比 5

万联证券

1、PD-1/L1 单抗，肿瘤免疫治疗主赛道

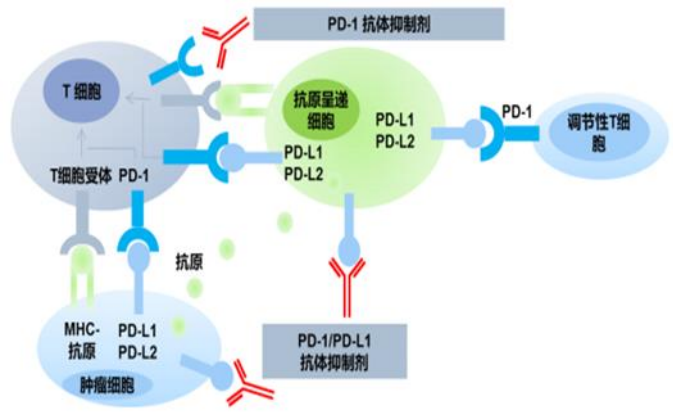
1.1全球PD-1/L1市场迅速拓展，国内市场“4+4”格局形成

1.1.1肿瘤免疫治疗热门领域，海外重磅品种频出

目前肿瘤免疫治疗的最热门靶点包括PD-1，PD-L1，CTLA-4等，PD-1是在活化B和T淋巴细胞以及骨髓细胞上表达的抑制剂受体，其配体为PD-L1（B7-H1）/PD-L2。PD-1与其配体相结合，可以介导免疫反应的抑制信号，在维护外周自身组织免疫耐受中起着中心调控作用，并与肿瘤免疫抑制以及免疫逃逸的机理密切相关。在肿瘤的微环境中，肿瘤细胞能够表达PD-L1或者PD-L2。肿瘤细胞逃避免疫系统摧毁的一种方法，是通过其表达的PD-L1或者PD-L2配体联接到T细胞的PD-1受体上。当PD-L1或者PD-L2配体与PD-1联接以后，介导免疫反应的抑制信号，T细胞的免疫功能被抑制，不能够发现肿瘤和向免疫系统发出攻击肿瘤的信号。抗PD-1单克隆抗体的作用机制为抗体与T细胞表面的PD-1结合，阻断PD-1与配体PD-L1和 PD-L2的结合，从而消除PD-1信号通路的免疫抑制，恢复T细胞发现和攻击肿瘤细胞的免疫功能。

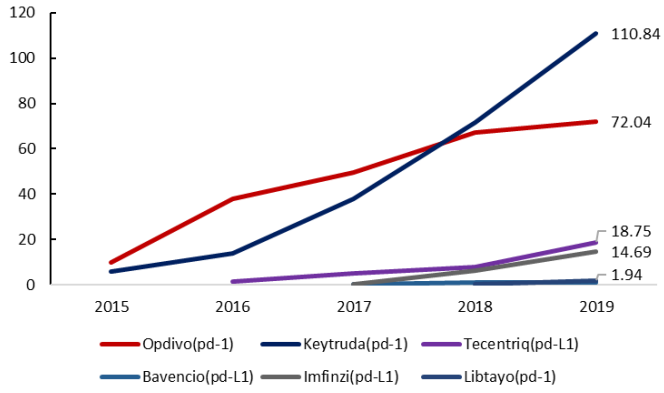
2014年，施贵宝的Opdivo及默沙东的 Keytruda 先后问世，成为首批上市的PD-1/PD-L1产品，截至当前全球共有10款PD-1/PD-L1陆续获批上市（海外6款、国内4款）。凭借良好治疗效果以及适应症的不断拓展，目前海外上市的PD-1/PD-L1产品市场销售增长强劲，2019年海外主要PD-1/PD-L1品种销售额合计近220亿美元，尤其是Keytruda品种，凭借产品重磅适应症不断拓展及市场先发优势，19年销售额超110亿美元，已成为全球最重磅抗肿瘤药品种之一。

图表1：抗PD-1单抗作用机制



资料来源：君实生物招股书、万联证券

图表2：海外上市PD-1/PD-L1品种销售额（亿美元）



资料来源：公司财报、万联证券

1.1.2国内市场“4+4”格局形成，治疗适应症不断拓展

受益于新药审政策，目前海外品种Opdivo及 Keytruda已于2018年获批上市，同时治疗适应症不断拓展，阿斯利康的Imfinzi(PD-L1)及罗氏的Tecentriq(PD-L1)也于近期陆续在国内获批上市，治疗适应症分别为非小细胞肺癌及小细胞肺癌。国内企业已有包括君实、信达、恒瑞、百济在内的四款产品上市，国内PD-1/PD-L1市场已形成“4+4”格局。同时各大品种还在进行相关治疗适应症的拓展，以恒瑞卡瑞利珠单抗为例：2019年5月获批首个适应症复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤；2020年3月获批晚期肝细胞癌；叠加最近获批的非鳞状非小细胞肺癌和食管鳞癌，卡瑞利珠单抗已获批4个适应症；与此同时，部分品种业绩也在积极寻求医保支持：信达生物的达伯舒品种通过医保价格谈判顺利进入医保目录，2019年全年销售额达10亿元，未来有望继续快速放量。

整体而言，国内企业在此领域布局与海外品种时间差较短，已经上市的相关品种在市

场份额开拓上具备一定先发优势。长期看，未来相关产品的市场商业化表现将综合上市时间节点、治疗适应症拓展、核心适应症的医保纳入情况、产品定价及专业学术推广能力经验等几方面关键因素。根据近期相关公司披露的 2019 财报及相关市场信息统计估算：2019 年国内 PD-1/L1 市场整体销售额约为 55 亿-60 亿元。长期看，随着越来越多的国内外品种加入上市产品梯队，考虑到市场竞加剧带来的降价叠加医保支持，PD-1/L1 产品市场渗透率有望快速提升，国内市场终端规模有望达到 500 亿元。

图表3：国内市场PD-1/L1产品及适应症上市情况

药品（厂家）	适应症	批准时间
Opdivo(BMS)	非小细胞肺癌（NSCLC）	2018.06
	头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）	2019.09
	晚期或复发性胃或胃食管交界腺癌	2020.03
Keytruda(MSD)	局部晚期或转移性黑色素瘤	2018.07
	非鳞状非小细胞肺癌	2019.03
	转移性非小细胞肺癌	2019.09
	鳞状非小细胞肺癌	2019.11
	食管鳞癌	2020.06
拓益（君实）	黑色素瘤	2018.12
达伯舒（信达）	霍奇金淋巴瘤	2019.01
艾瑞卡（恒瑞）	霍奇金淋巴瘤	2019.05
	肝细胞癌	2020.03
	非鳞状非小细胞肺癌	2020.06
	食管鳞癌	2020.06
Imfinzi(AZN)	非小细胞肺癌	2019.12
百泽安（百济神州）	霍奇金淋巴瘤	2019.12
	尿路上皮癌	2020.04
Tecentriq（罗氏）	小细胞肺癌	2020.02

资料来源：CDE、万联证券

1.1.3新增适应症临床疗效显著，重磅品种市场潜力进一步加大

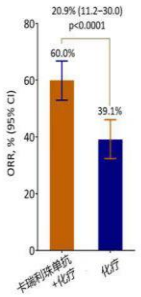
恒瑞卡瑞利珠单抗肺癌适应症的获批基于CameL研究—卡瑞利珠单抗联合卡铂+培美曲塞用于晚期/转移性 EGFR-/ALK-非鳞状非小细胞肺癌一线治疗的随机、开放、多中心III期临床关键研究，为全球首个针对中国人群的非小细胞肺癌一线免疫联合化疗的III期研究。

研究显示，卡瑞利珠单抗联合培美曲塞/卡铂的方案疗效显著：ORR方面，卡瑞利珠单抗组达60.0%，大幅高于化疗组的39.1%（p<0.0001）；PFS方面，卡瑞利珠单抗组的中位PFS为11.3个月，同样高于化疗组的8.3个月(HR 0.61[0.46-0.80]，p=0.0002)。

图表4：卡瑞利珠联合培美曲塞/卡铂方案ORR数据

ORR

	卡瑞利珠单抗+化疗 (n=205)	化疗 (n=207)	单边检测 p值
ORR, n (%; 95% CI)	123 (60.0%; 53.0–66.8)	81 (39.1%; 32.4–46.1)	<0.0001
DCR, n (%; 95% CI)	179 (87.3%; 82.0–91.6)	154 (74.4%; 67.9–80.2)	0.0005
最佳应答, n (%)			
CR	2 (1.0)	2 (1.0)	..
PR	121 (59.0)	79 (38.2)	..
SD	56 (27.3)	73 (35.3)*	..
PD	17 (8.3)	35 (16.9)	..
无法评估/未知	9 (4.4)	18 (8.7)	..
中位DoR (95% CI), 月	17.6 (11.6–NR)	9.9 (8.5–13.8)	0.0356

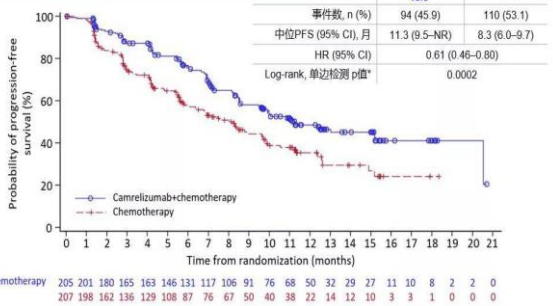


资料来源：恒瑞官网、万联证券

图表5：卡瑞利珠联合培美曲塞/卡铂方案PFS数据

PFS

	卡瑞利珠单抗+化疗	化疗
事件数, n (%)	94 (45.9)	110 (53.1)
中位PFS (95% CI), 月	11.3 (9.5–NR)	8.3 (6.0–9.7)
HR (95% CI)	0.61 (0.46–0.80)	
Log-rank, 单边检测 p值*	0.0002	

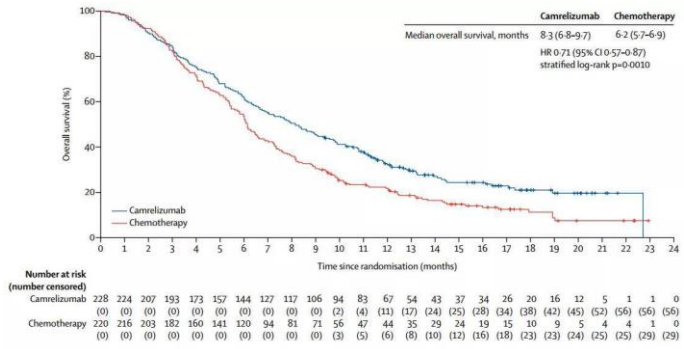


资料来源：恒瑞官网、万联证券

食管鳞癌方面：卡瑞利珠单抗食管癌适应症的获批基于ESCORT研究—卡瑞利珠单抗在既往接受一线化疗失败的晚期/转移性食管鳞癌患者中的随机、开放、化疗阳性对照、多中心III期临床研究。

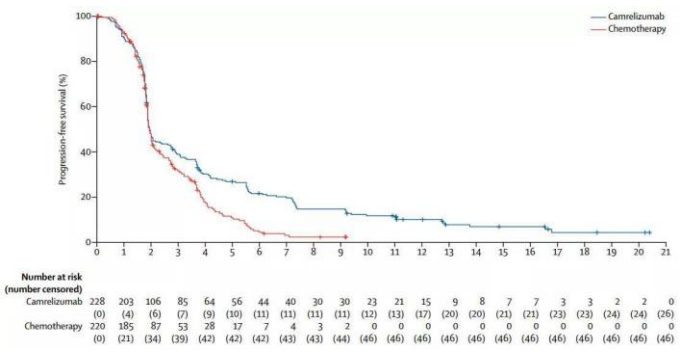
研究结果显示，与化疗相比，卡瑞利珠单抗可显著延长患者的中位OS（mOS，8.3个月对6.2个月，HR=0.71，95%CI为0.57~0.87，P=0.001），降低死亡风险近30%，同时卡瑞利珠单抗组患者的客观缓解率更高（ORR，20.2%对6.4%），持续缓解时间更长（DoR，7.4个月对3.4个月，HR=0.34，95%CI为0.14~0.92）。值得关注的是：卡瑞利珠单抗在所有人群中均可获益，也因此在中国独家获批了全人群的适应症，因而较同类进口产品适应症有着更广泛的适用人群。

图表6：卡瑞利珠单抗与化疗组中位OS数据对比



资料来源：恒瑞官网、万联证券

图表7：卡瑞利珠单抗与化疗组无进展生存期数据对比



资料来源：恒瑞官网、万联证券

除已上市获批适应症外，卡瑞利珠单抗目前在开展的单药及其他联合治疗临床研究达30多项；与此同时，恒瑞针对卡瑞利珠单抗积极开展国际权益合作和海外多中心临床研究，依托恒瑞自身强大的抗肿瘤线学术推广能力和适应症的不断拓展，卡瑞利珠单抗的未来市场潜力将得到进一步开发。

风险提示：临床研究失败的风险、市场商业化推广不及预期的风险、市场同类竞品竞争加剧的风险

行业投资评级

强于大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%以上；
同步大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%至-10%之间；
弱于大市：未来6个月内行业指数相对大盘跌幅10%以上。

公司投资评级

买入：未来6个月内公司相对大盘涨幅15%以上；
增持：未来6个月内公司相对大盘涨幅5%至15%；
观望：未来6个月内公司相对大盘涨幅—5%至5%；
卖出：未来6个月内公司相对大盘跌幅5%以上。
基准指数 ：沪深300指数

风险提示

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

证券分析师承诺

本人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，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，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收到任何形式的补偿。

免责条款

本报告仅供万联证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本公司是一家覆盖证券经纪、投资银行、投资管理和证券咨询等多项业务的全国性综合类证券公司。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。在法律许可情况下，本公司或其关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告为研究员个人依据公开资料和调研信息撰写，本公司不对本报告所涉及的任何法律问题做任何保证。本报告中的信息均来源于已公开的资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或征价。研究员任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告的版权仅为本公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、发表和引用。

未经我方许可而引用、刊发或转载的，引起法律后果和造成我公司经济损失的，概由对方承担，我公司保留追究的权利。

万联证券股份有限公司 研究所

上海 浦东新区世纪大道1528号陆家嘴基金大厦
北京 西城区平安里西大街 28 号中海国际中心
深圳 福田区深南大道 2007 号金地中心
广州 天河区珠江东路 11 号高德置地广场