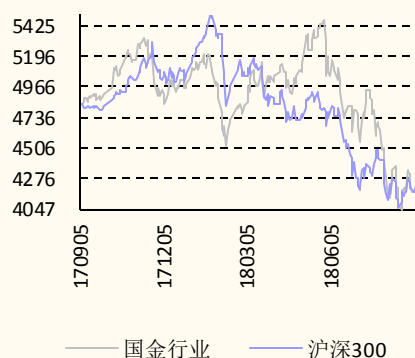


## 市场数据(人民币)

市场优化平均市盈率	18.90
国金医药生物指数	4197.16
沪深300指数	3363.90
上证指数	2750.58
深证成指	8554.44
中小板综指	8719.60



## 相关报告

1. 《2018 中报业绩总结-医药行业研究》，2018.9.1
2. 《2018 年医改重点任务》发布，医保局引领三医联动-医药政策...》，2018.8.29
3. 《仿制药企未来投资主逻辑-中国医药产业趋势研究系列之四》，2018.8.28
4. 《乙类设备试点取消许可管理，政府监管督导力度趋严-201808...》，2018.8.19
5. 《从短、中、长期看原研替代路径-中国医药产业趋势研究系列之三》，2018.8.14

**赵海春** 分析师 SAC 执业编号: S1130514100001  
(8621)61038261  
zhaohc@gjzq.com.cn

**李敬雷** 分析师 SAC 执业编号: S1130511030026  
(8621)61038219  
lijingl@gjzq.com.cn

## 创新力是根本，寻疗效、代价、风险之平衡

## 本周观点

- **现状:** (1) 我们认为，中国医药已经从原料药生产、跟随仿制药、me-too 创新，迈向全球水平的自主创新的崭新阶段；(2) 但在面对不同开发阶段（实验室概念~上市获批）、不同药物（小分子、生物大分子、细胞、基因、联合）、错综复杂的失败陷阱与重磅药潜质光环的诱惑下，评估上市公司的创新立项或并购的价值增量，看似不确定性、或者说赌性太多；
- **逻辑:** (1) 我们在实地调研美国顶尖创新药风投的基础上，通过每周复盘美股与全球过千家药企与创新企业走势与动向，发现在上述诸多看似高不确定的过多影响因素中，存在一些简单逻辑可以确定的作为评判创新药价值的量尺；(2) 美国 Top1 生物医药创新集群地波士顿的多家风投，就成功在最早期参与了 Agios、Editas、Moderna 等，而他们赖以衡量的一些标志可以借鉴，比如新药针对的适应症市场，是否足够刚需、紧迫、且足够空白；比如靶点的基础科学机制是否逻辑清晰、确定；比如药物剂型/给药路径或疗法手段是否足够创新、又可施行，等等；
- **投资策略:**
  - **看好重点:** (1) **药物机制 Top1** 看点: **免疫疗法**及相关（包括新的小分子），尤其是肿瘤免疫治疗领域，已经是、并将持续是未来创新重磅药出产重镇；(2) **技术手段 Top2** 看点: **基因编辑、测序、治疗相关、免疫细胞及其膜外蛋白表达、质粒载体、靶向链接蛋白 (BiTE)** 等；(3) **适应症 Top3** 领域: 创新成果最丰硕领域为 **肿瘤、糖尿病、眼科**。
  - **规避风险点:** (1) 存在卓越重磅药的非空白适应症领域；(2) 单一靶点与手段追随者众的领域（因为拼疗效、价格与销售渠道的代价更大）；(3) 创新手段在人体实施中的一些致命缺陷，往往会被忽视。

## 市场回顾

- 本周纳斯达克生物技术指数显现疲态；医药医疗相关 735 只股中亮点与警醒并存：**RNA 基因疗法眼科突破，周冠军 ProQR 收获翻倍涨幅**；头颈癌全球最大 3 期临床试验（Multikine 免疫疗法-白介素注射）将在 2019 年初完成，**月冠军 Cel-Sci 公司市值翻 3 倍**；拥有全球唯一在售（业绩不佳）的吸入式胰岛素的 Mannkind 公司周股价反弹 61%，因 Tre-T 产品合作获现金支撑。
- A 股生物药子板块近一周（截至 20180907）和一个月涨幅 0.004%、0.36% 跑赢大盘、创业板以及其他细分子板块，或许也验证创新才是出路；医药部分超跌个股反弹力度是上周 2 倍。

## 产业观察

- **监管动向:** (1) 中国，继续推进对全球创新的引进，重磅孤儿药依库珠单抗获批上市（**泰格医药**为此药拥有者瑞士亚力兄公司的进口注册代理）；和黄中国医药的 1.1 类新药 **咪喹替尼** 胶囊获批上市；复星凯特 **CART 疗法** 获批临床；(2) NIH 任命生物光子学领域的先驱领导者 **Bruce J. Tromberg** 博士担任国家生物医学成像和生物工程研究所（NIBIB）主任，关注 AI 与医学影像领域新动向。
- **前沿进展:** **INmune 癌症疗法** 新观点：从病理学转向免疫学角度；Moderna 新进展：或颠覆医药产业的基于 mRNA 的蛋白质药物生产人体内实现；**科济生物** 的靶向 **Claudin8.2 CART**，在晚期胃癌病人中取得 5/6 ORR。

## 风险提示

- 关注近期的带量采购新举措对存量拥挤厂家医药品类市场的影响；
- 海外引进继续加快，注意国内创新领域的国际化竞争风险。

## 内容目录

本周观点：创新力是根本，还需兼顾疗效与代价之平衡 .....	5
“大象”依然起舞，创新力始终是核心驱动 .....	5
看似创新药价值难估，成熟美国市场有经验可借鉴 .....	5
资本风向 .....	7
美股疲态中，基因、免疫疗法强势翻倍上攀 .....	7
---“基因磁带”修复视力，RNA 疗法公司 ProQR 一周市值翻倍 .....	8
---头颈癌免疫疗法 Multikine 临床 3 期将完成，Cel-Sci 股价单月翻 3 倍 .....	11
---Mankind 公司本周反弹 61%，吸入胰岛素再引深思 .....	13
A 股医药整体跑赢纳斯达克生物技术指数 .....	15
---生物医药细分板块正涨幅成为亮点 .....	15
产业动态 .....	17
监管 - 关注“孤儿药”，加快推进创新 .....	17
---瑞士 Alexion 依库珠单抗中国上市，泰格医药为进口注册代理 .....	17
---复星凯特靶向 CD19 的 CAR-T 临床获批 .....	18
---和黄中国医药自主创新呋喹替尼胶囊获批上市 .....	19
---NIH 旗下 NIBIB 新聘生物光学领军博士 Brucedanr，关注医学影像创新 .....	19
产业 - 全球首个纳米单抗获批上市，中国 CAR-T 实体瘤新突破 .....	19
---赛诺菲 Cablivi，全球首个纳米单抗药物获批上市 .....	19
---科济生物，靶向 Claudin8.2 CART 在晚期胃癌病人中取得 5/6 ORR .....	20
新观念与公司 .....	21
癌症疗法- 从病理学角度转向免疫学角度- INmune 新观点 .....	21
mRNA -促使蛋白质药物在人体内产生的工厂-或颠覆医药产业 .....	22
风险提示 .....	24
附录 .....	24
CDE 受理 CAR-T 疗法申报的最新进展 .....	24

## 图表目录

图表 1: 全球医药巨头市值 TOP20 (截至 20180907) 近一周/月/季/半年/年涨幅 - Illumina 第一 .....	5
图表 2: 最新 A 股市值 Top20 药企-截至 20180907 的周/季/半年/年度涨幅.....	6
图表 3: 波士顿地区著名生物风投 Flagship 成功投资个股列表.....	7
图表 4: 本周 A 股医药指数跑赢创业板综指、跑赢纳斯达克及纳斯达克生物技术指数.....	8
图表 5: RNA 疗法公司 PRQR 翻倍居首 .....	8
图表 6: 肿瘤免疫疗法公司 Cel-Sci 市值月翻 3 倍.....	8
图表 7: RNA 疗法公司 ProQR 2017~20180907 走势、与纳斯达克指数 /纳斯达克生物技术指数对比 .....	9
图表 8: 可修复超过 20,000 种致病 G-to-A 突变的 ProQR 公司 Axiomer 平台及其在研管线.....	10
图表 9: 全球最大&头颈癌免疫疗法首个 3 期临时试验完成在即 -Cel-Sci 公司市值月翻 3 倍.....	11
图表 10: 全球的头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)相关在研药物.....	12
图表 11: 全球 SCCHN 市场预计将于 2025 年高达 27.7 亿美元.....	12
图表 12: Cel-Sci 基于 Multikine(白介素)和 Leaps (T 细胞调节肽表位递送技术) 平台的 在研管线.....	13
图表 13: 周涨 61.1% - 吸入胰岛素公司 MannKind 再入视野, 而辉瑞 Exubera 犹在昨天 .....	13
图表 14: Afrezza 2018 年 8 月处方数刚近 600-增长乏力.....	14
图表 15: 全球已获批的 2 款吸入式胰岛素 Afrezza (左图) 和 Exubera(右图) .....	15
图表 16: 上周 (20180903~0907) A 股医药整体跑赢纳斯达克及纳斯达克生物技术指数 .....	16
图表 17: 弱势中的亮点: 生物医药子行业-跑赢大盘、跑赢创业板、跑赢其他细分医药板块 .....	16
图表 18: A 股医药在全部 83 个子行业中周涨幅 (20180903~0907) 较上周显著前移.....	17
图表 19: 本周 (20180903~0907) A 股医药较强反弹 - 日/周/月涨跌 Top20.....	17
图表 20: 瑞士 Alexion 公司的依库珠单抗及其治疗机理.....	18
图表 21: Cablivi 以及纳米单抗.....	20
图表 22: Claudin 蛋白的结构.....	21
图表 23: 基因与生物技术新观念: 癌症思维转变——从病理学到免疫学 (20180901) .....	22
图表 24: mRNA 被脂质体纳米微粒助推入细胞膜内, 再进入核糖体合成目标的功能蛋白 .....	23

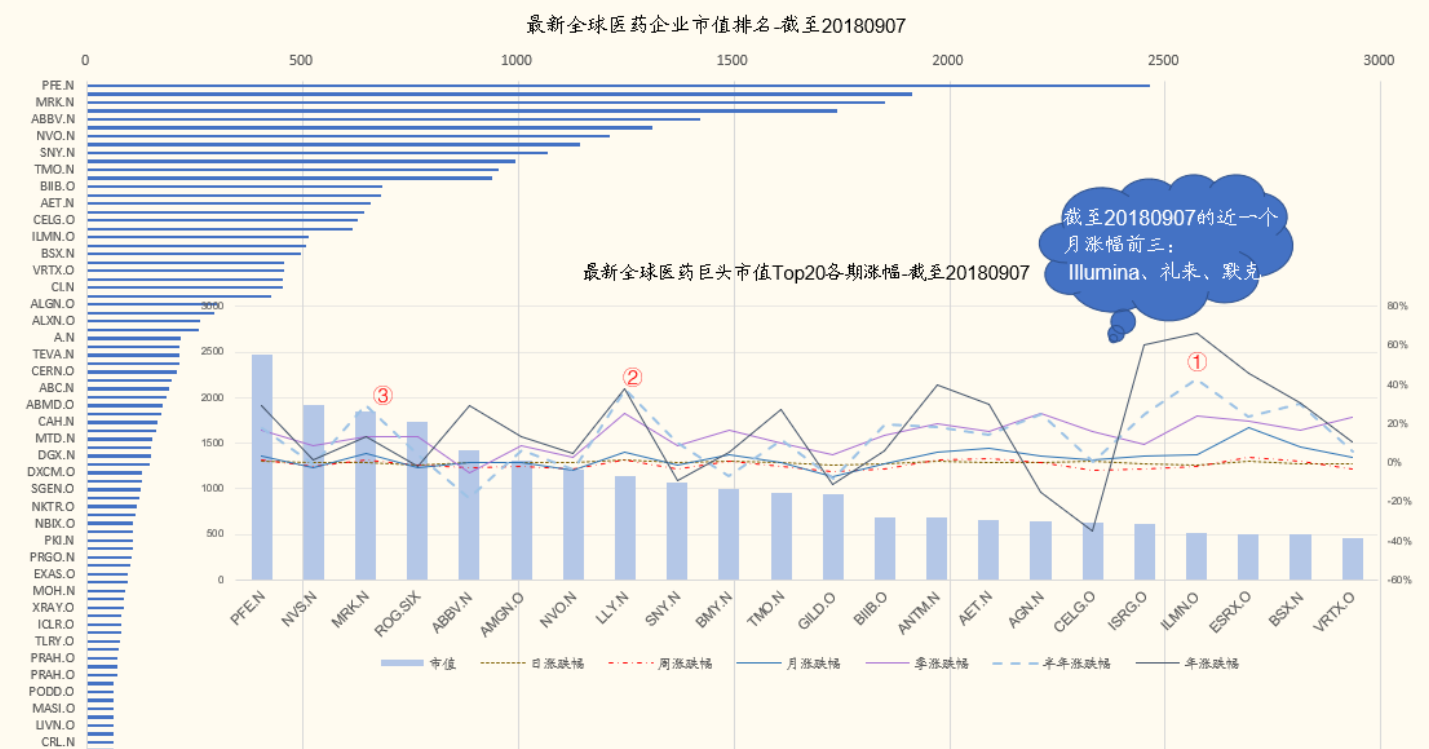
图表 25: 信使 RNA 在体内合成 的过程 – 将利用此机制修复遗传缺陷及其他疾病.....	24
图表 26: 截至 20180907-CDE 受理的 CART 临床试验申报共 27 项.....	25
图表 27: 每周前沿新闻与相关公司 (20180903~0907) .....	26

## 本周观点：创新力是根本，还需兼顾疗效与代价之平衡

### “大象”依然起舞，创新力始终是核心驱动

- 截至 2018 年 9 月 7 日的近半年里，虽然全球资本市场波动徘徊，但是，市值 Top20 的医药巨头中，创新路线的 Illumina、礼来和默克，市值分别是 514 亿美元、1143 亿美元和 1850 亿美元，即使这么庞大的身躯，也获得了 43%、37%、29% 的涨幅；

图表 1：全球医药巨头市值 TOP20（截至 20180907）近一周/月/季/半年/年涨幅 - Illumina 第一

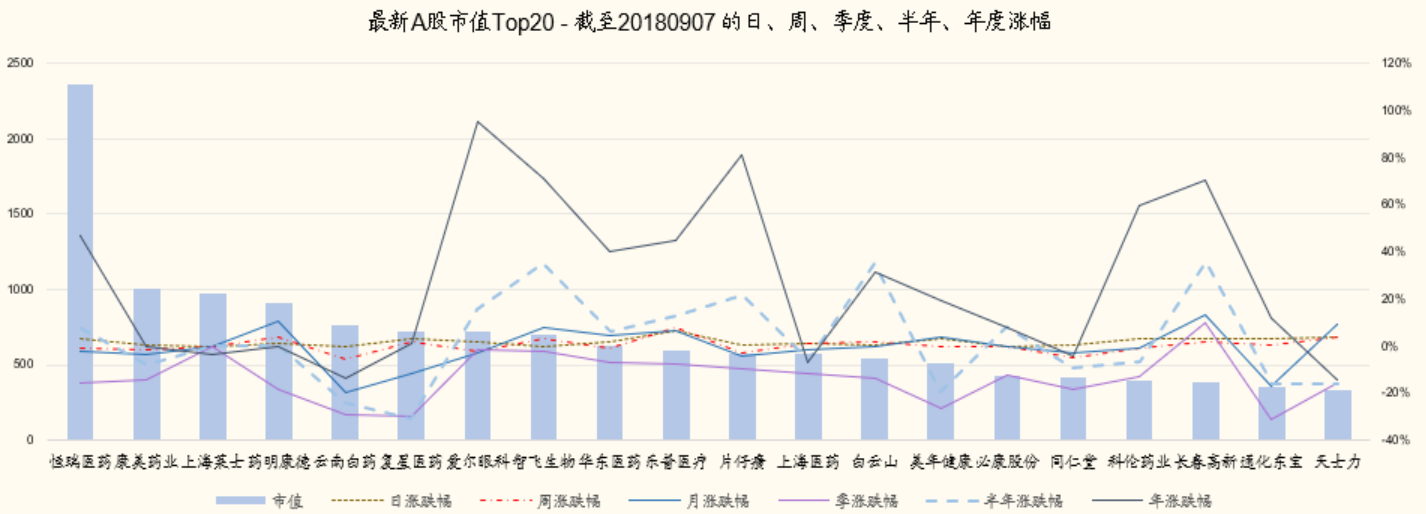


来源：Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

### 看似创新药价值难估，成熟美国市场有经验可借鉴

- 我们认为，中国医药已经从原料药生产、跟随仿制药、me-too 创新，迈向全球水平的自主创新的崭新阶段；但在面对不同开发阶段（实验室概念~上市获批）、不同药物（小分子、生物大分子、细胞、基因、联合）、错综复杂的失败陷阱与重磅药潜质光环的诱惑下，评估上市公司的创新立项或并购的价值增量，看似不确定性、或者说赌性太多。

图表 2：最新 A 股市值 Top20 药企-截至 20180907 的周/季/半年/年度涨幅



来源：Wind，国金证券研究所

- 我们在实地调研美国顶尖创新药风投的基础上，通过每周复盘美股与全球过千家药企与创新企业走势与动向，发现在上述诸多看似高不确定的过多影响因素中，存在一些简单逻辑可以确定的作为评判创新药价值的量尺；（2）美国 Top1 生物医药创新集群地波士顿的多家风投，就成功在最早期参与了 Agios、Editas、Moderna 等，而他们赖以衡量的一些标志可以借鉴，比如新药针对的适应症市场，是否足够刚需、紧迫、且足够空白；比如靶点的基础科学机制是否逻辑清晰、确定；比如药物剂型/给药路径或疗法手段是否足够创新、又可施行，等等；



图表 3：波士顿地区著名生物风投 Flagship 成功投资个股列表



来源：公司官网，公司子公司网站，国金证券研究所

- 我们看好的重点是：(1) 药物机制 Top1 看点：免疫疗法及相关（包括新的小分子），尤其是肿瘤免疫治疗领域，已经是、并将持续是未来创新重磅药出产重镇；(2) 技术手段 Top2 看点：基因编辑、测序、治疗相关，免疫细胞及其膜外蛋白表达、质粒载体、靶向链接蛋白（BiTE）等；(3) 适应症 Top3 领域：创新成果最丰硕领域为肿瘤、糖尿病、眼科。
- 从跟踪美股走势，我们获得的启发，认为要规避的风险点是：(1) 存在卓越重磅药的非空白适应症领域；(2) 单一靶点与手段追随者众的领域（因为拼疗效、价格与销售渠道的代价更大）；(3) 创新手段在人体实施中的一些致命缺陷，往往会被忽视。不论是上市公司业绩的预测，还是在研项目价值的评估，都将被置身于全球范围竞争因素的对比与考量；跟踪观察全球（主要美国）监管政策、并购风向与创新热点的变化，将对前述评判，产生有价值的帮助。

### 资本风向

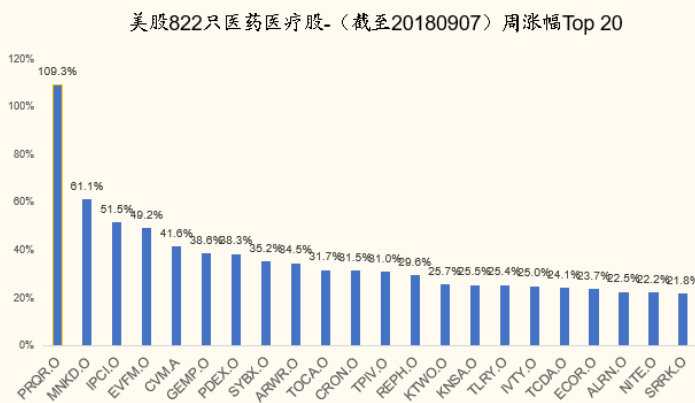
美股疲态中，基因、免疫疗法强势翻倍上攀

图表 4：本周 A 股医药指数跑赢创业板综指、跑赢纳斯达克及纳斯达克生物技术指数



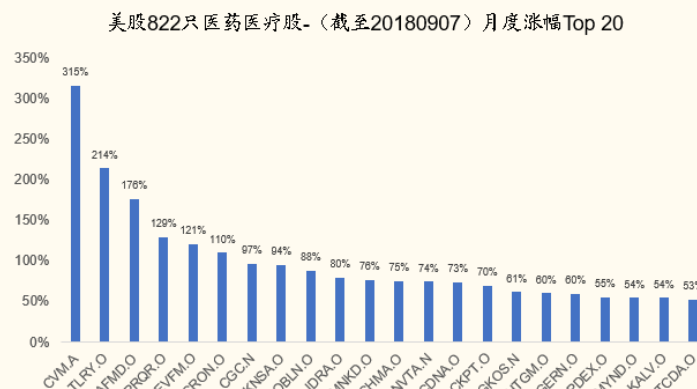
来源：Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

图表 5：RNA 疗法公司 PRQR 翻倍居首



来源：Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

图表 6：肿瘤免疫疗法公司 Cel-Sci 市值月翻 3 倍



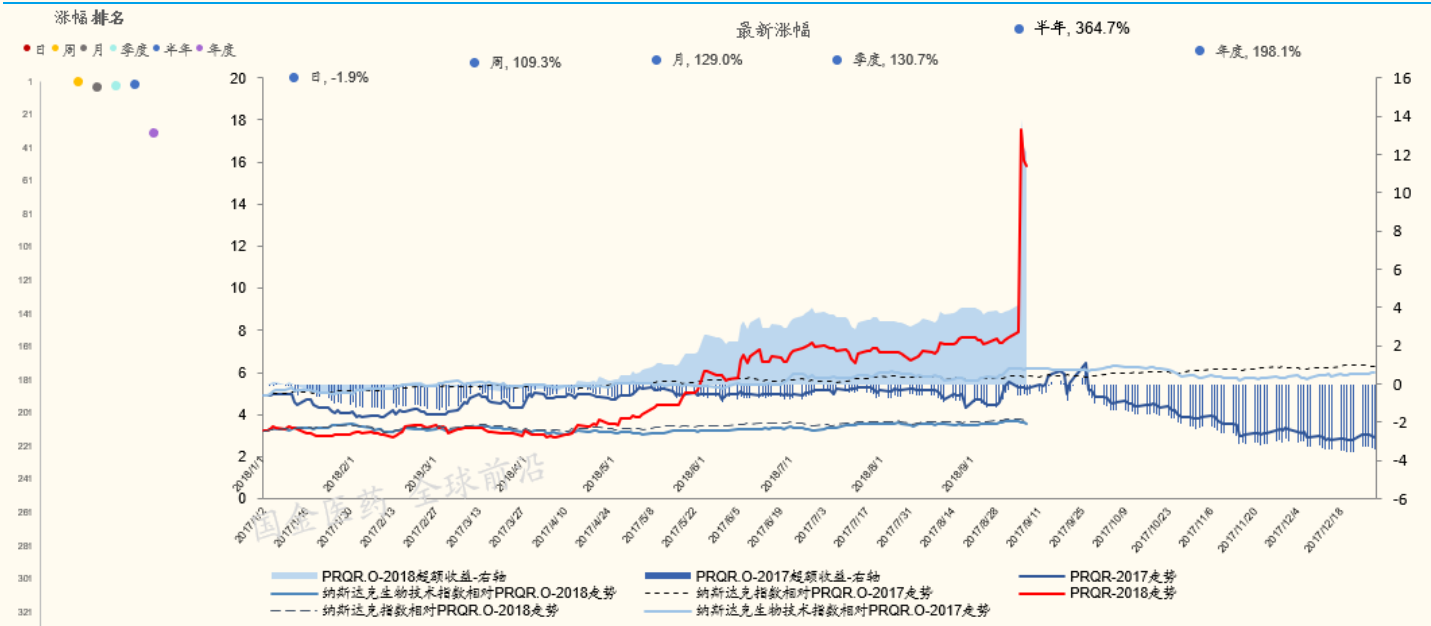
来源：Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

--- “基因磁带”修复视力，RNA 疗法公司 ProQR 一周市值翻倍

- 本周美股 822 只医药股中，荷兰生物技术公司 ProQR 以翻倍涨幅位居第一；公司于 9 月 5 日在爱尔兰基拉尼举行的 2018 年视网膜变性大会上，公布了基因疗法临床试验 QR-110 的良好中期数据；



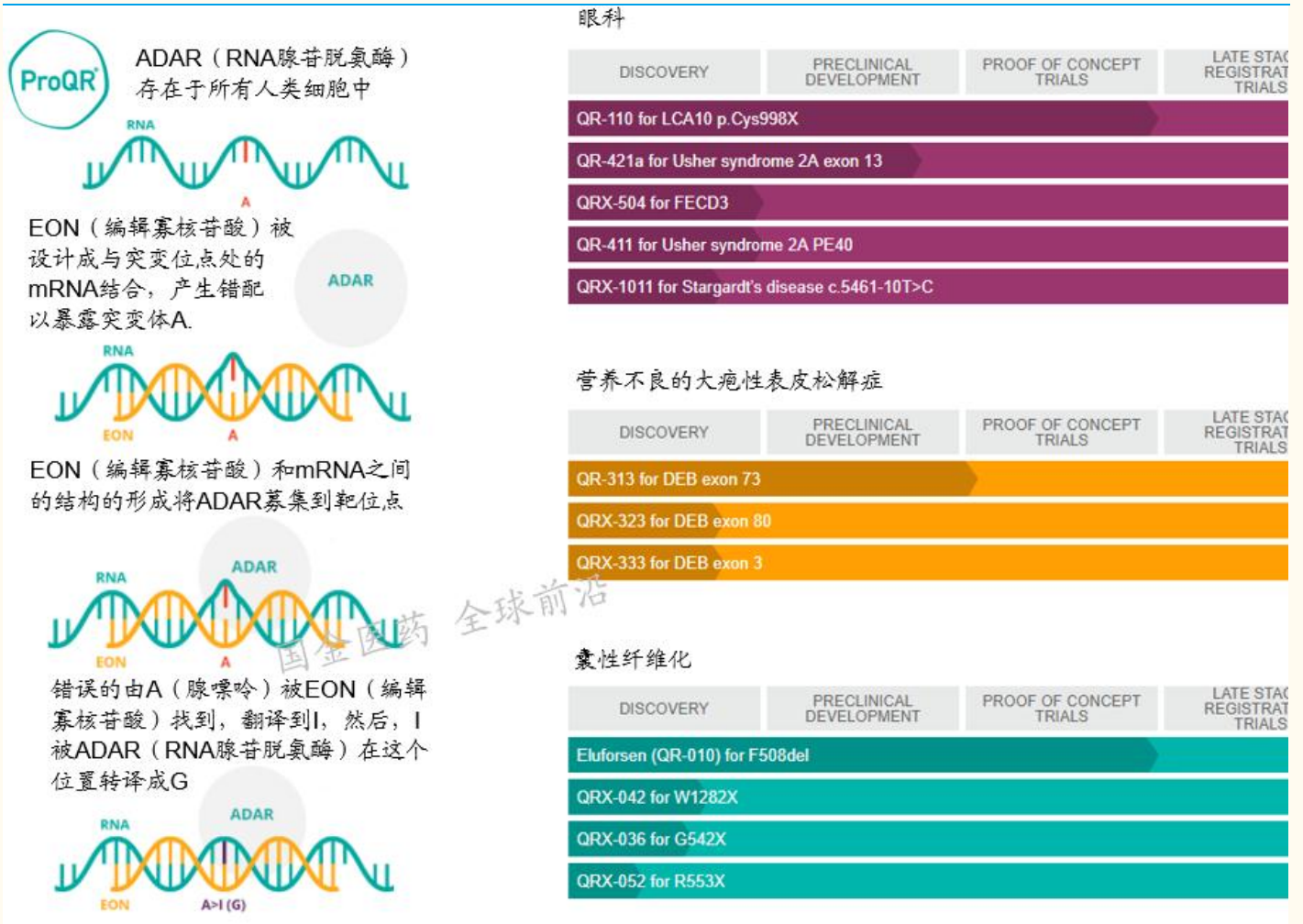
图表 7: RNA 疗法公司 ProQR 2017~20180907 走势、与纳斯达克指数/纳斯达克生物技术指数对比



来源: Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

- 公司的核心亮点, 是其利用寡核苷酸编辑 RNA 中单个核苷酸的新方法。这些经过编辑的寡核苷酸 (EONs) 对 RNA 进行特异性 A-to-I 改变, 以逆转目前无法治愈的疾病的根本原因。该公司平台专门设计的 EON, 吸引细胞自身的 RNA 编辑机制, 并将其引导至突变位点, 在那里修复 RNA, 从而产生功能性蛋白质。有超过 20,000 种引起疾病的 G-to-A 突变, 可以使用这种独特的专有平台技术进行靶向。

图表 8：可修复超过 20,000 种致病 G-to-A 突变的 ProQR 公司 Axiomer 平台及其在研管线



来源：公司官网，国金证券研究所整理绘制

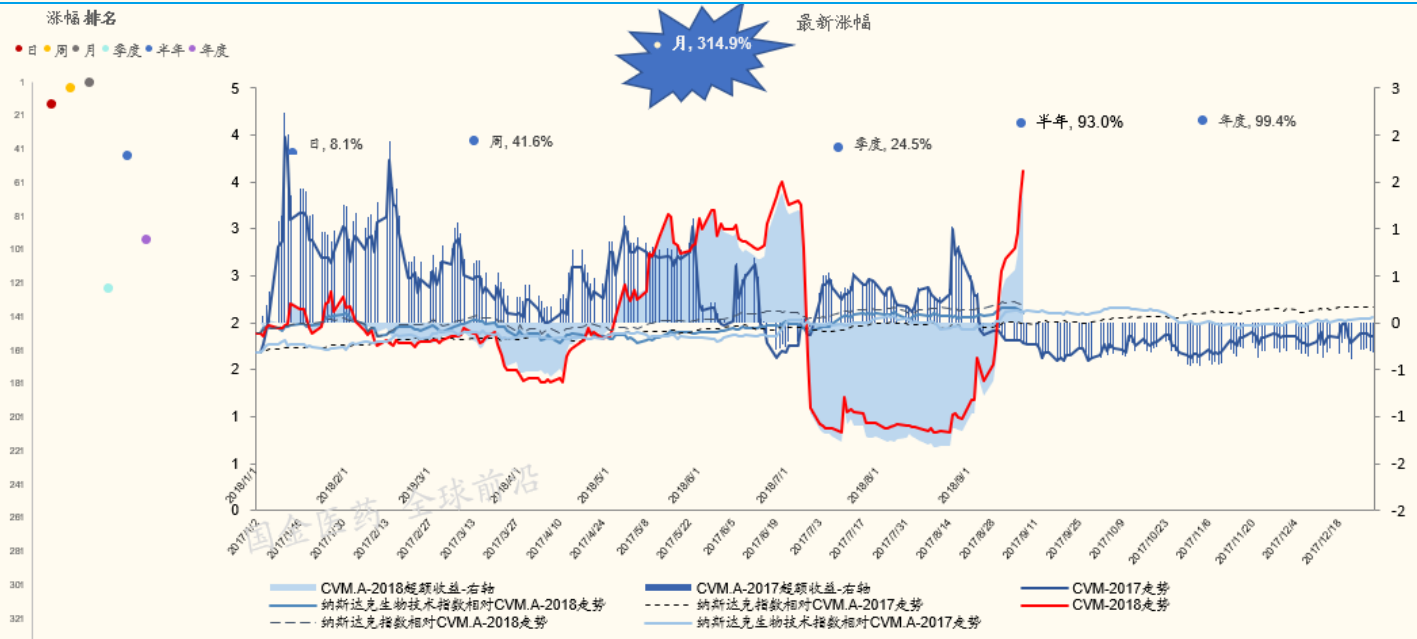
全球前沿

- ProQR 的 LCA10 疗法是一种反义寡核苷酸(AON)，它的工作原理类似于“基因磁带”来修复突变。与基因替代疗法不同的是，在这种疗法中，完整基因的副本被传递到患者的信使 RNA 中，以取代有缺陷的副本。当大的视网膜疾病基因(如 CEP290 或 USH2A)超过病毒基因替代传递系统的能力时，AON 的疗法可能有效；
- 而由于 CEP290 基因中的 p.Cys998X 突变，Leber 的先天性黑朦 10 (LCA10)。LCA10 通常会导致儿童失明，并且没有可用的治疗选择
  - 在试验中，QR-110 显示 LCA10 患者视力的快速和持续改善，通过视敏度和活动过程表现来衡量，并且耐受良好且未记录严重不良事件。大约 60% 的受试者在治疗三个月时在视敏度和活动过程终点上显示出临床上有意义的反应，并且在各个终点之间存在一致的一致性。在两个月内观察到功效信号，在治疗开始后 2 至 3 个月内观察到最大益处。评估所有可用数据的二次分析表明观察到的效果效果持续超过三个月。视力方面，在大多数患者中，通过伯克利初级视力测试 (BRVT) 和糖尿病视网膜病变早期治疗 (ETDRS) 视力表评估，最佳矫正视力 (BCVA) 有实质性总体改善。在治疗三个月时，平均改善 (和平均值的标准误差，SEM) 为 -0.67 LogMAR (SEM 0.32)，62.5% 的受试者显示从基线改善大于 -0.3 LogMAR，这被认为具有临床意义。对侧眼的平均变化为 0.02 LogMAR (SEM 0.05)。

----头颈癌免疫疗法 Multikine 临床 3 期将完成，Cel-Sci 股价单月翻 3 倍

- Cel-Sci 公司近一个月股价直涨 3 倍，其 Multikine 疗法临床 3 期的结果预计在 2019 年初获得公布。

图表 9：全球最大&头颈癌免疫疗法首个 3 期临时试验完成在即-Cel-Sci 公司市值月翻 3 倍



来源：Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

- 这一临床试验之所以众目期待，是因为，这是迄今为止，全球最大的（928 名入组）一个处于三期的头颈鳞状细胞癌（Squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN SHCCN）的临床试验。
  - SCCHN 是一种能够影响口腔、咽、喉、鼻腔、鼻窦和唾液腺的癌症，仅 2017 年，美国、五个主要的欧洲市场以及日本就预计将有近 13 万名患者被诊断为 SCCHN。其中，约 60% 的患者将被诊断为局部晚期疾病，大部分将接受多重疗法，包括手术和放化疗。其中，超过 50% 的患者将会局部复发或者远处复发，经历现有化疗等复合手段治疗，中位总生存期(OS)小于 10 个月；现有默沙东和百时美施贵宝的 PD-1 药物被批准用于复发或转移性 SCCHN。
  - 公司在 2018 年 8 月 21 日的致股东信中发布，此三期临床试验的入组招募是在 2016 年 9 月完成的，公司认为最快结果将会在 2019 年初获得；一旦 3 期临床结果积极，公司将会在全球范围申请上市销售 Multikine（白介素注射液）。此病症每年影响约 650,000 名患者的癌症，美国食品和药物管理局（FDA）已经有 60 年没有批准过头颈癌晚期的新药了，市场空白很大，所以 FDA 已在此适应症中授予 Multikine 孤儿药身份。

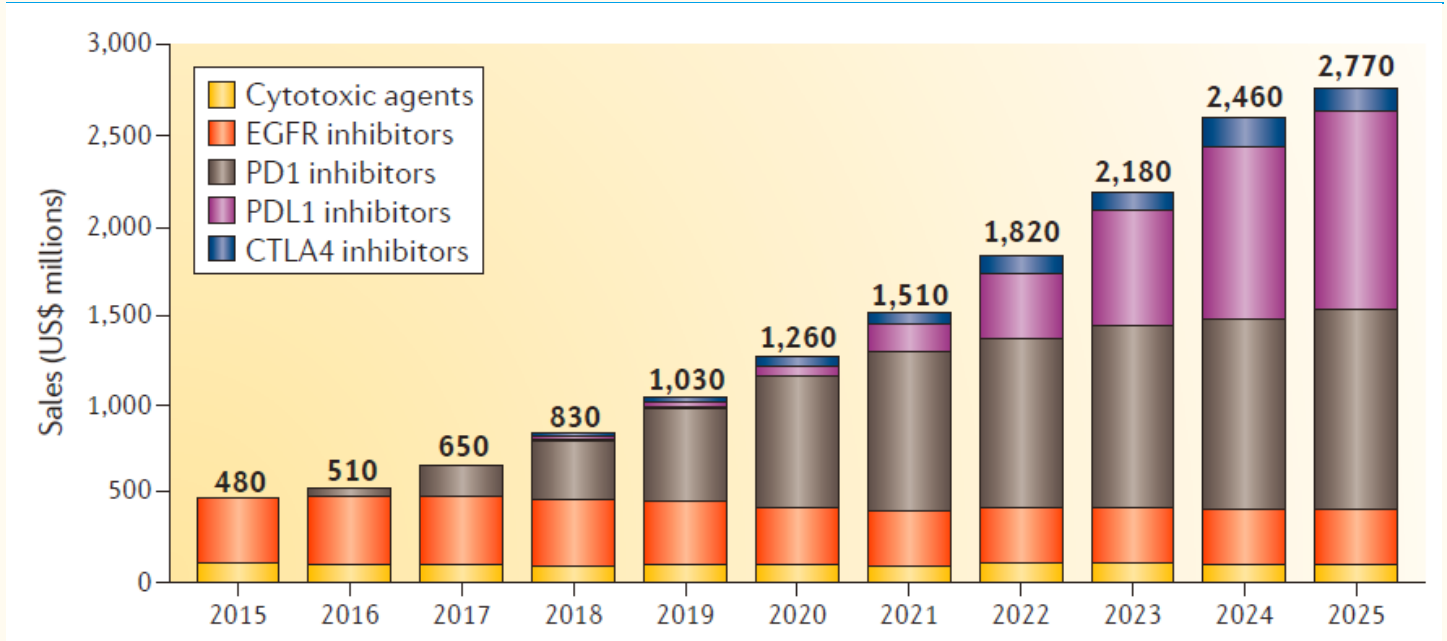
图表 10: 全球的头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)相关在研药物

产品	公司	靶点或疗法	临床阶段
Yervoy (ipilimumab)	Bristol-Myers Squibb / Ono Pharmaceuticals	CTLA4	III
Durvalumab	阿斯利康	PDL1	III
Tremelimumab	阿斯利康	CTLA4	III
Avelumab	辉瑞/默克KGaA	PDL1	III
Gilotrif / Giotrif (afatinib)	勃林格殷格翰	EGFR, HER2和HER4	III
多因子 (白细胞介素)	CEL-SCI	基于细胞因子的免疫疗法	III
IRX-2	IRX Therapeutics	基于细胞因子的免疫疗法	II
Axalimogene filolisbac (AXAL)	Advaxis	HPV靶向免疫疗法	II
Buparlisib (BKM-120)	诺华	PI3K	II
Epacadostat	Incyte公司	IDO1	II
Enoblituzumab (MGA217)	MacroGenics	CD276 (B7-H3)	I
卡比拉珠单抗 (FPA008)	Five Prime Therapeutics	CSF1R	I
PF-04518600	辉瑞公司	OX40	I
PF-05082566	辉瑞公司	4-1BB	I

CSF1R, 集落刺激因子1受体; CTLA4, 细胞毒性T淋巴细胞抗原4; EGFR, 表皮生长因子受体; HER, 人表皮生长因子受体; HPV, 人乳头状瘤病毒; IDO1, 吡咯啉2,3-双加氧酶1; PI3K, 磷酸肌醇3-激酶; PD1, 程序性细胞死亡蛋白1; PDL1, PD1配体1。

来源: Nature Reviews | Drug Discovery, 国金证券研究所

图表 11: 全球 SCCHN 市场预计将于 2025 年高达 27.7 亿美元

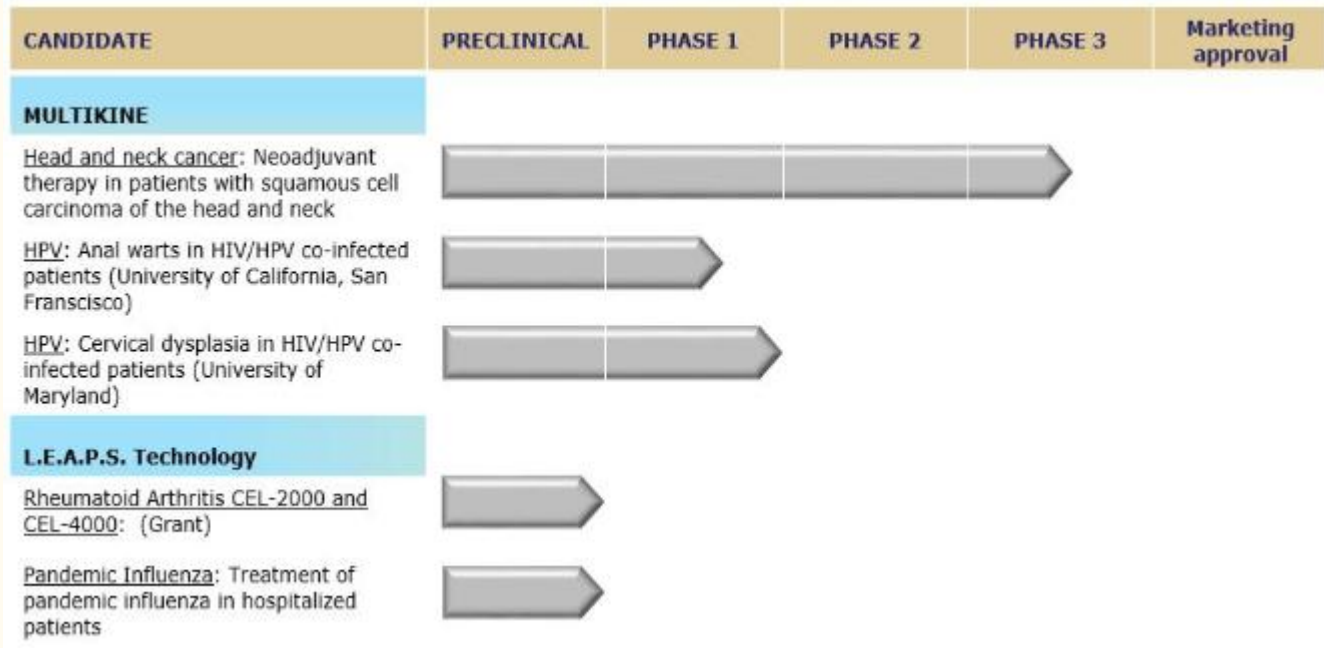


来源: Nature Reviews | Drug Discovery, 国金证券研究所

- Cel-Sci 公司的核心技术是以白介素等联合免疫疗法为主的 Multikine 平台; 和以 T 细胞调节肽表位递送技术为主的 LEAPS 平台 Multikine 白介素注射液, 实际上是细胞因子的混合物组成; 它不是一个细胞或一个蛋白质; 它是来自正常免疫系统细胞培养物刺激的分子和蛋白质 (白细胞介素, 干扰素, 趋化因子和集落刺激因子) 的组合。



图表 12: Cel-Sci 基于 Multikine(白介素)和 Leaps (T 细胞调节肽表位递送技术) 平台的在研管线

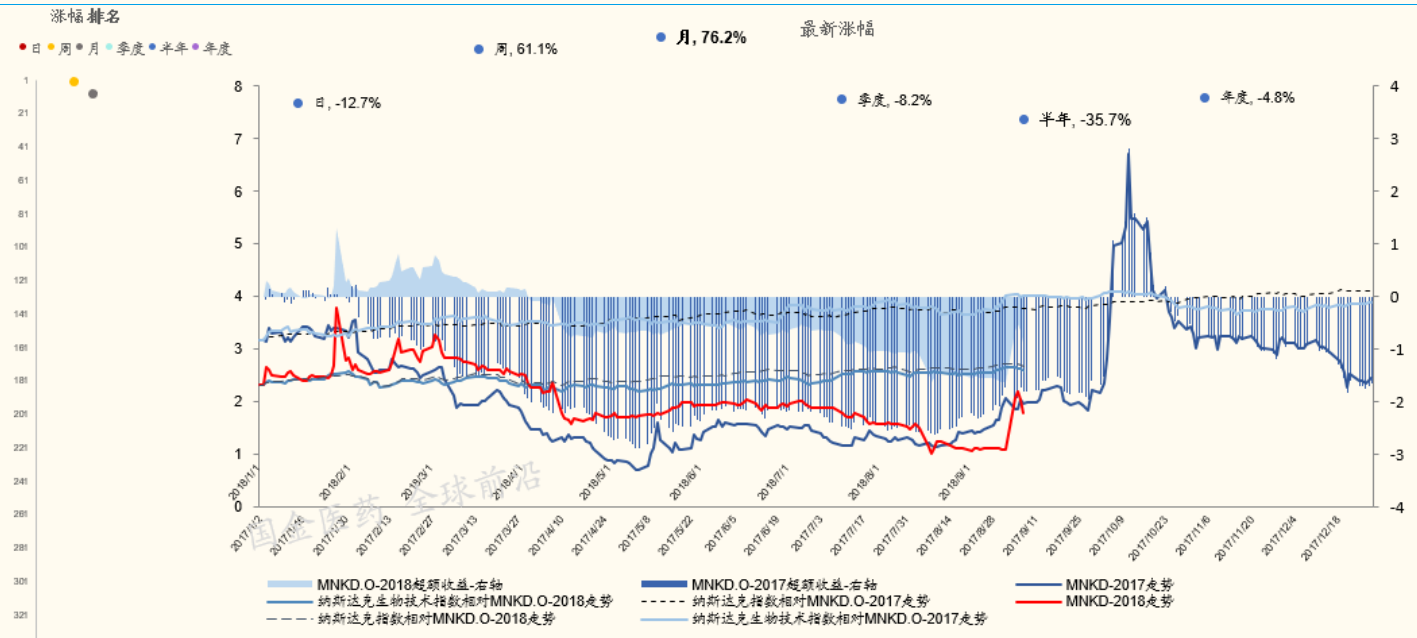


来源: 公司官网, 国金证券研究所

---Mannkind 公司本周反弹 61%吸入胰岛素再引深思

- 拥有全球唯一在售(业绩不佳)的吸入式胰岛素的 Mannkind 公司周股价反弹 61%，因 Tre-T 产品合作获现金支撑。

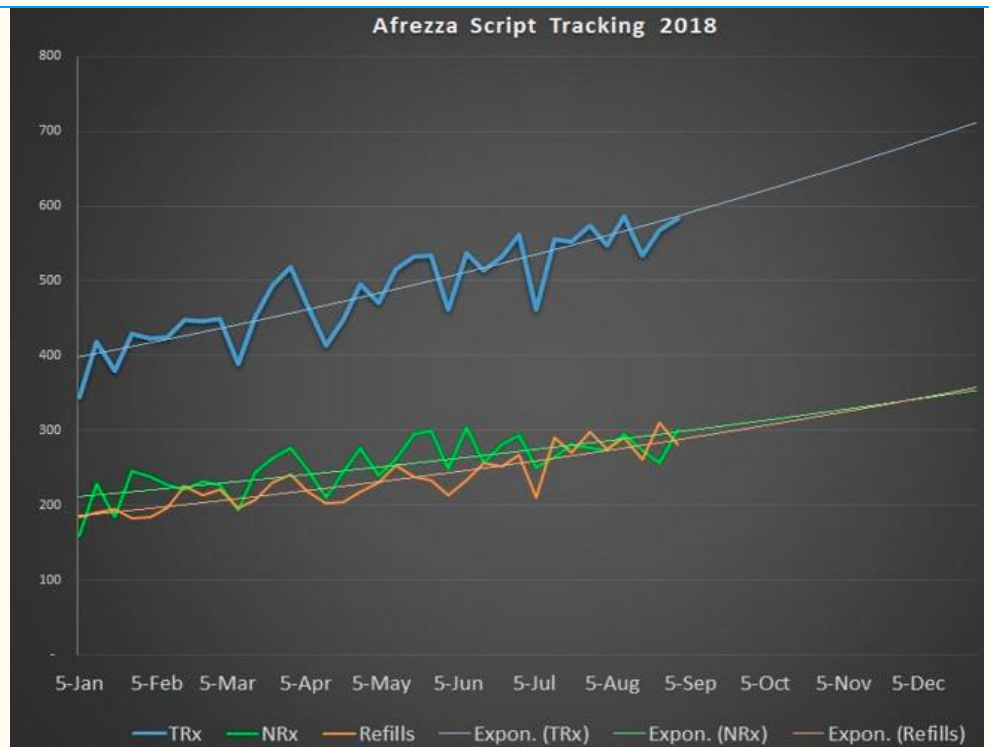
图表 13: 周涨 61.1%- 吸入胰岛素公司 MannKind 再入视野, 而辉瑞 Exubera 犹在昨天



来源: Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

- Mannkind 公司的核心产品, 是全球第二个获批上市、但是现存唯一上市的吸入式胰岛素 Afrezza; 因为上市后一直销售不佳, 2016 年 7 月与赛诺菲彻底分手后陷入资金短缺, 因本周把重心转向 Tre-T(一种治疗肺动脉高压的产品)而获得 United Therapeutics 的合作协议, 解决了现金的燃眉之急。

图表 14: Afrezza 2018 年 8 月处方数刚近 600-增长乏力



来源: Spencer Osborne, 国金证券研究所

- 因为公司进入涨幅前三的视野，我们思考的是，作为创新剂型，为什么吸入式胰岛素，明确存在这部分市场需求，却有如此屡战屡败；投资人可以从中获取什么经验。
  - 首先，通过分析 Exuberant 与 Afrezza 经历的坎坷，我们并不认为这样的剂型创新不可取，虽然大分子的肺部给药确实要遭遇调整，但是没有科学家与早期公司的艰苦研发，也不可能有病人不断改善的生命质量；
  - 其次，我们认为对于投资人来说，面对这样的项目评估，就不只是看到“新”、有细分市场的需求，而是需要更多的分析获得的疗效的增加值，与病人会因此更多承受的风险-比如纤维化等、以及由此需要增加的其他成本-比如，确定可以用此剂型的额外检测费用等，进行综合的考量，权衡整体的机会成本。
- ✚ 2007 年 10 月 18 日，全球最大的制药企业辉瑞 (Pfizer) 公司宣布终止生产和销售世界上第一个用于糖尿病治疗的胰岛素肺部吸入粉雾剂 Exubera，而在 2006 年上市之初，公司还预计年销售将达到 20 亿美元；在诸多安全问题出现之后，1 年的时间黯然退市。
- ✚ 2014 年 6 月 27 日，MannKind 公司生产的吸入式人胰岛素产品 Afrezza 获 FDA 批准上市，用于成人 I 型或 II 型糖尿病。赛诺菲于 2014 年 8 月与 MannKind 达成合作关系，赛诺菲负责商业，监管和发展活动，而 MannKind 则专注于制造业。MannKind 获得了 1.5 亿美元的预付款，并且可以获得高达 7.75 亿美元的额外付款以及一部分利润（根据业绩达标情况）；销售从一开始就放缓（2015 年第一季度仅达到 110 万美元），随后的季度销售额（第二季度为 220 万美元，第三季度为 540 万美元）证明同样低迷；直到 2016/1/5，Mannkind 宣布终止与赛诺菲合作推广 Afrezza，合作协议在 2016 年 7 月 4 日完全终止。
- ✚ 吸入式胰岛素需要解决的挑战，不只来自于肺部吸入的额外风险，还需要处理好销售渠道、与其他剂型产品比拼成本的竞争；



- 毕竟，至少通过消除注射的需要，可吸入的胰岛素可以帮助数千名针刺恐惧症患者坚持他们的治疗方案；迄今为止，这在糖尿病领域一直是一个巨大的未满足的需求；同时，该药物也具有快速作用，这使其成为吸引许多患者的一个亮点。在用餐开始时服用，Afrezza 吸入后迅速溶解，并在 12 至 15 分钟内达到峰值胰岛素水平。

图表 15: 全球已获批的 2 款吸入式胰岛素 Afrezza (左图) 和 Exubera(右图)



来源：公司官网，国金证券研究所

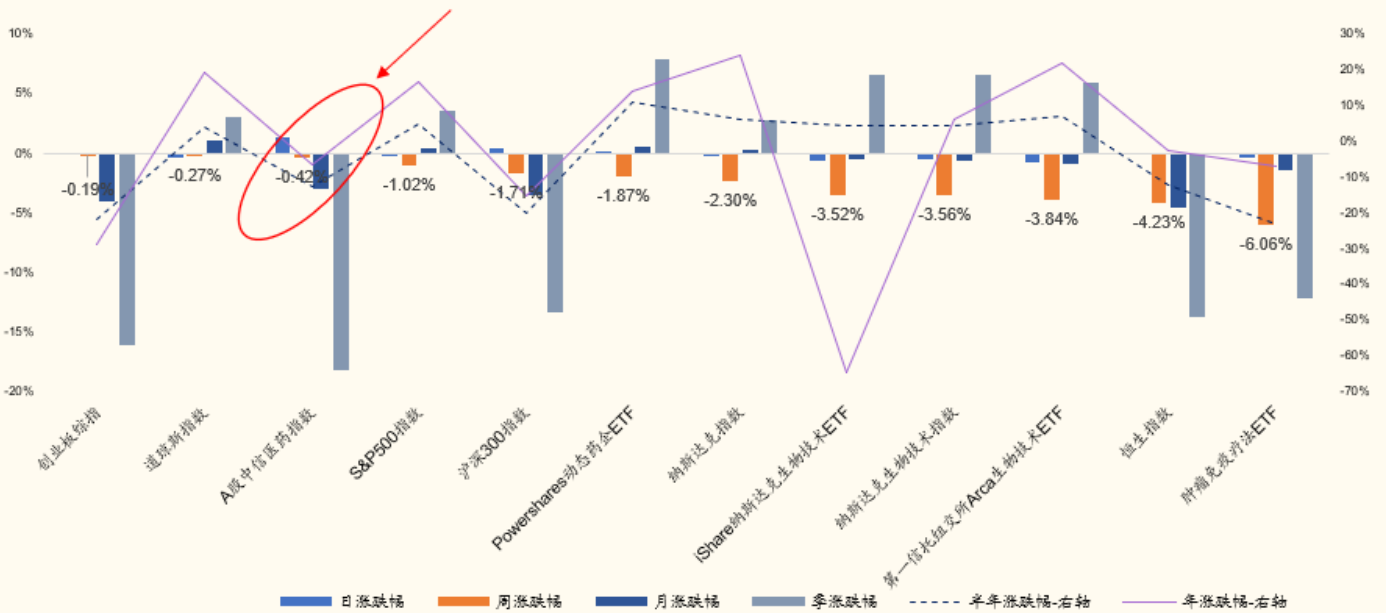
### A 股医药整体跑赢纳斯达克生物技术指数

#### ----生物医药细分板块正涨幅成为亮点

- A 股生物药子板块近一周（截至 20180907）和一个月涨幅 0.004%、0.36% 跑赢大盘、创业板以及其他细分子板块，或许也验证创新才是出路；医药部分超跌个股反弹力度是上周 2 倍。

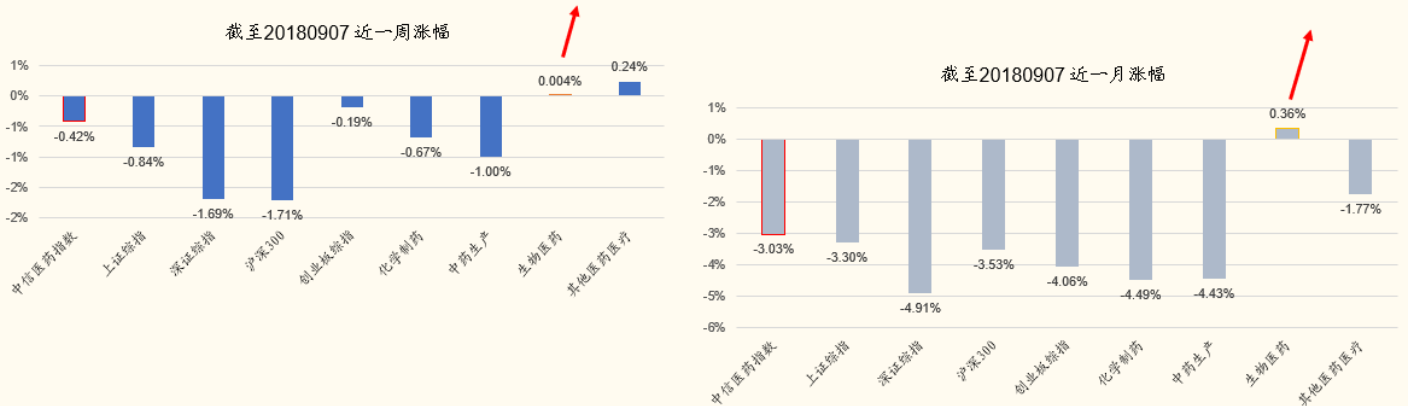
图表 16：上周（20180903~0907）A 股医药整体跑赢纳斯达克及纳斯达克生物技术指数

全球生物相关及大盘指数走势对比 - 橙色为周涨幅（20180903 ~ 0907）



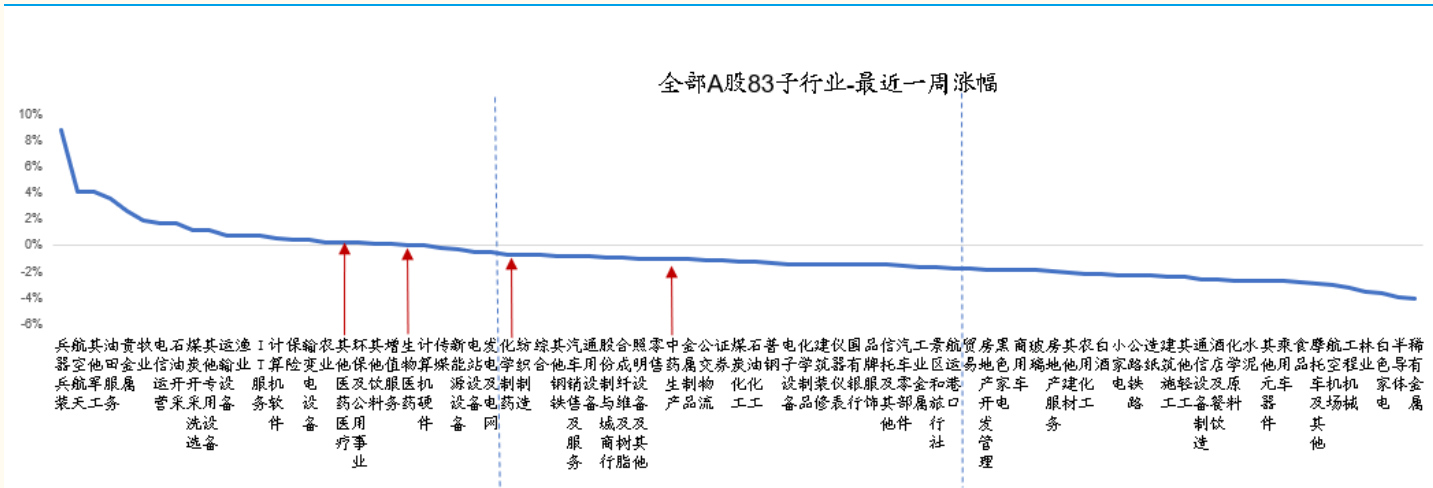
来源：Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

图表 17：弱势中的亮点：生物医药子行业-跑赢大盘、跑赢创业板、跑赢其他细分医药板块



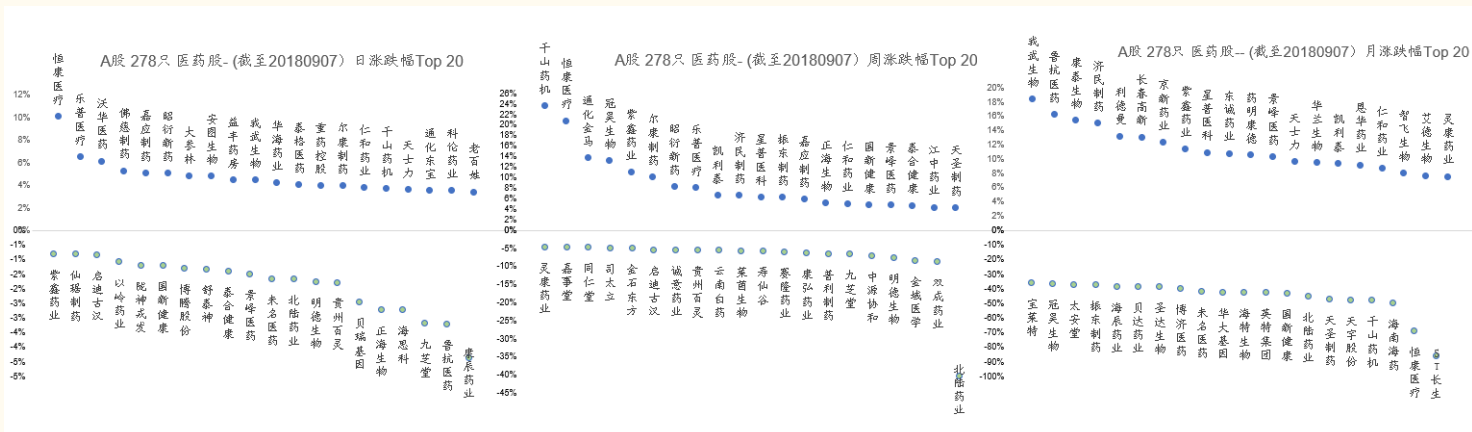
来源：Wind, 国金证券研究所

图表 18: A 股医药在全部 83 个子行业中周涨幅 (20180903~0907) 较上周显著前移



来源: Wind, 国金证券研究所

图表 19: 本周 (20180903~0907) A 股医药较强反弹 - 日/周/月涨跌 Top20



来源: Wind, 国金证券研究所

## 产业动态

### 监管 - 关注“孤儿药”，加快推进创新

#### ---瑞士 Alexion 依库珠单抗中国上市，泰格医药为进口注册代理

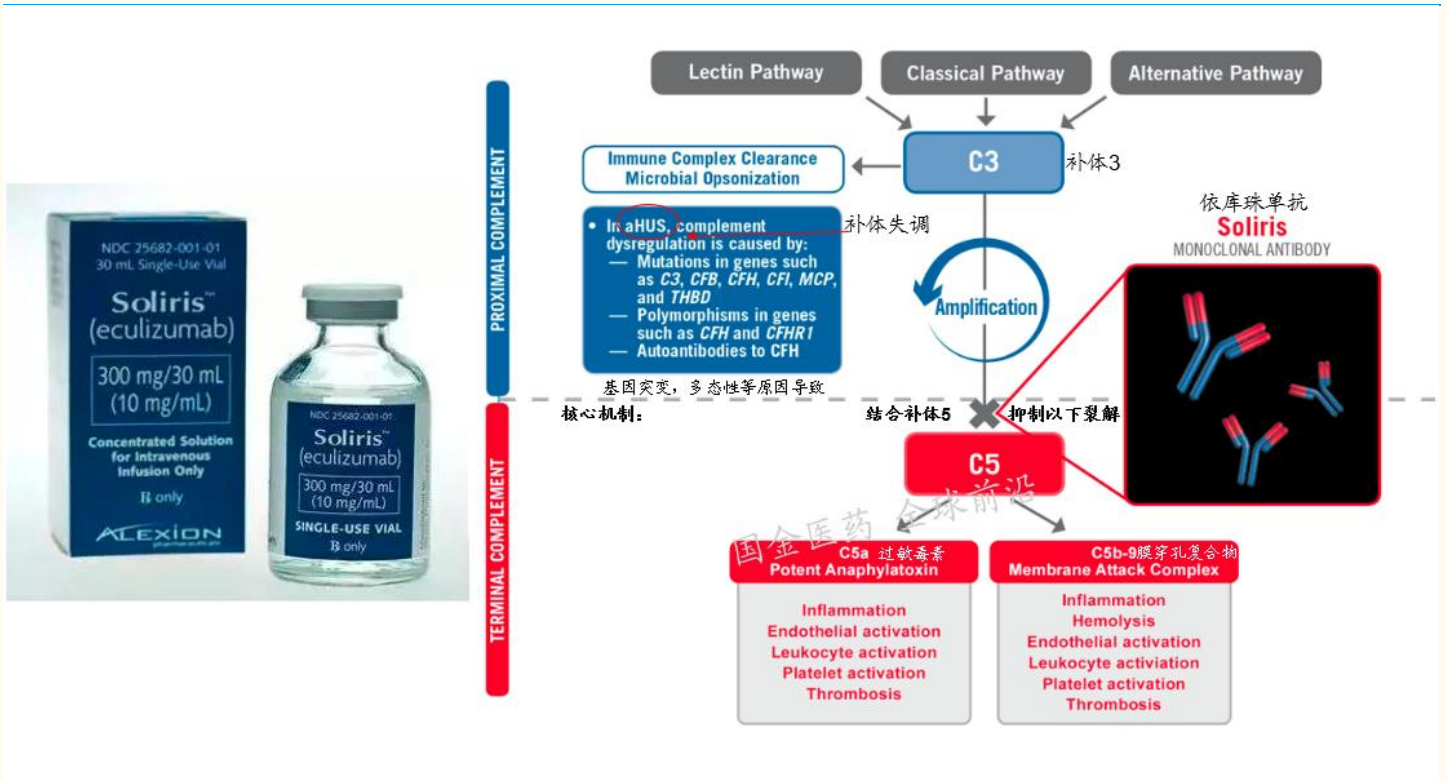
■ 本周，国家继续推进对全球创新的引进，重磅孤儿药依库珠单抗 (Eculizumab，商品名: Soliris) 获批上市，泰格医药为此药拥有者瑞士亚力兄公司的进口注册代理；对此，我们关注 3 方面内容：

■ 第一，国家加快海外已上市创新药引入的政策，确定推进。

✚ 根据药监局官网发布：今年以来，国务院常务会议两次专题研究加快已在境外上市新药进口问题，提出对治疗罕见病的药品和防治严重危及生命的一部分药品简化上市要求。国家药监局认真贯彻落实党中央、国务院会议要求，加快研究出台简化境外上市新药审批的政策措施。依库珠单抗的加快上市，可以更好地满足临床需求，为患者治疗提供更多选择。

- 第二，特别提示，国家为改善未满足医疗需求而推进的、前所未有的**鼓励孤儿药研发与上市**的政策，将会对生物药、干细胞创新疗法等行业产生新的正面推进。
- ✚ 自 2018 年 5 月 121 个孤儿药目录出台，国家推进孤儿药的创新方向确定；此次有条件获批的依库珠单抗注射液，是用于治疗孤儿症：成人和儿童阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）和非典型溶血性尿毒症综合征（aHUS）。Alexion 公司用了 15 年时间投入 8 亿美元才研发成药。
- ✚ 阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）是一种血细胞表面内源性补体抑制物的获得性造血干细胞克隆性疾病；非典型溶血性尿毒症综合征（aHUS）与遗传性或获得性的补体途径失调相关。
- ✚ PNH 和 aHUS 属于全球罕见疾病，而依库珠单抗注射液(Soliris)通过抑制补体途径免疫反应控制上述两种疾病的病情。具体来说，Soliris 是一种抑制末端补体 C5 的重组人源型单克隆抗体；该抗体对 C5 有高度亲和力，能阻断 C5a 和 C5b-9 的形成，并保护哺乳动物细胞不受 C5b-9 介导的损伤，完全阻断补体介导的血细胞破坏。

图表 20：瑞士 Alexion 公司的依库珠单抗及其治疗机理



来源：公司官网，国金证券研究所

- 第三，依库珠单抗的国内上市，是由杭州泰格医药科技股份有限公司代理申报进口注册。建议关注国内 CRO 龙头企业将在国际创新药引入中所获得的业务增长。

#### ----复星凯特靶向 CD19 的 CAR-T 临床获批

- 本周，复星凯特的靶向 CD19 的 CAR-T 药物获得国家药审中心 CDE 的临床批件；（药物机理、公司历史背景等详细介绍请参考我司细胞治疗深度报告《风云正起，筹谋在前抢先机》）；关注复星医药可能因此获得的正面影响。



- 复星凯特是复星医药与吉列德旗下凯特各出资 50%成立的合资公司；而后者的 Yescarta 与 2017 年 10 月 18 日获美国食药监局（FDA）批准美国上市，2018 年 6 月获欧洲药品管理局（EMA）人用医药产品委员会（CHMP）已发布积极意见，推荐批准 Yescarta，用于既往已接受 2 种或 2 种以上系统疗法的复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）和原发纵隔 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）成人患者的治疗。
- 2018 年 4 月，美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）宣布同意为 CAR-T 疗法买单；该医保经由医保 B 部分，涵盖了特定残疾人，终末期肾癌患者或 65 岁及以上人口的医疗需求，CMS 将为诺华公司的 CAR-T 疗法 Kymriah 向医院支付 50 万美元，为吉利德公司的 CAR-T 疗法 Yescarta 向医院支付约 40 万美元，但患者还需支付 20% 的治疗费用。

#### ---和黄中国医药自主创新呋喹替尼胶囊获批上市

- 2018 年 9 月 5 日，国家药品监督管理局官网发布，批准转移性结直肠癌治疗药物呋喹替尼胶囊（爱优特）上市。呋喹替尼胶囊为境内外均未上市的创新药，通过优先审评审批程序获准上市。该药物是和记黄埔医药（上海）有限公司自主研发的靶向治疗癌症药物。
- 呋喹替尼（Fruquintinib, HMPL-013）是一个喹唑啉类小分子血管生成抑制剂，主要作用靶点是 VEGFR 激酶家族（VEGFR1、2 和 3）。通过抑制血管内皮细胞表面的 VEGFR 磷酸化及下游信号转导，抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成，进而抑制肿瘤新生血管的形成，最终发挥肿瘤生长抑制效应。

#### ----NIH 旗下 NIBIB 新聘生物光学领军博士 Brucedanr，关注医学影像创新

- 2018 年 9 月 6 日，美国国立卫生研究院（NIH）院长 Collins 博士，任命生物光学领域的先驱领导者 Bruce J. Tromberg 博士担任国家生物医学成像和生物工程研究所（NIBIB）主任，关注 AI 与医学影像领域新动向。

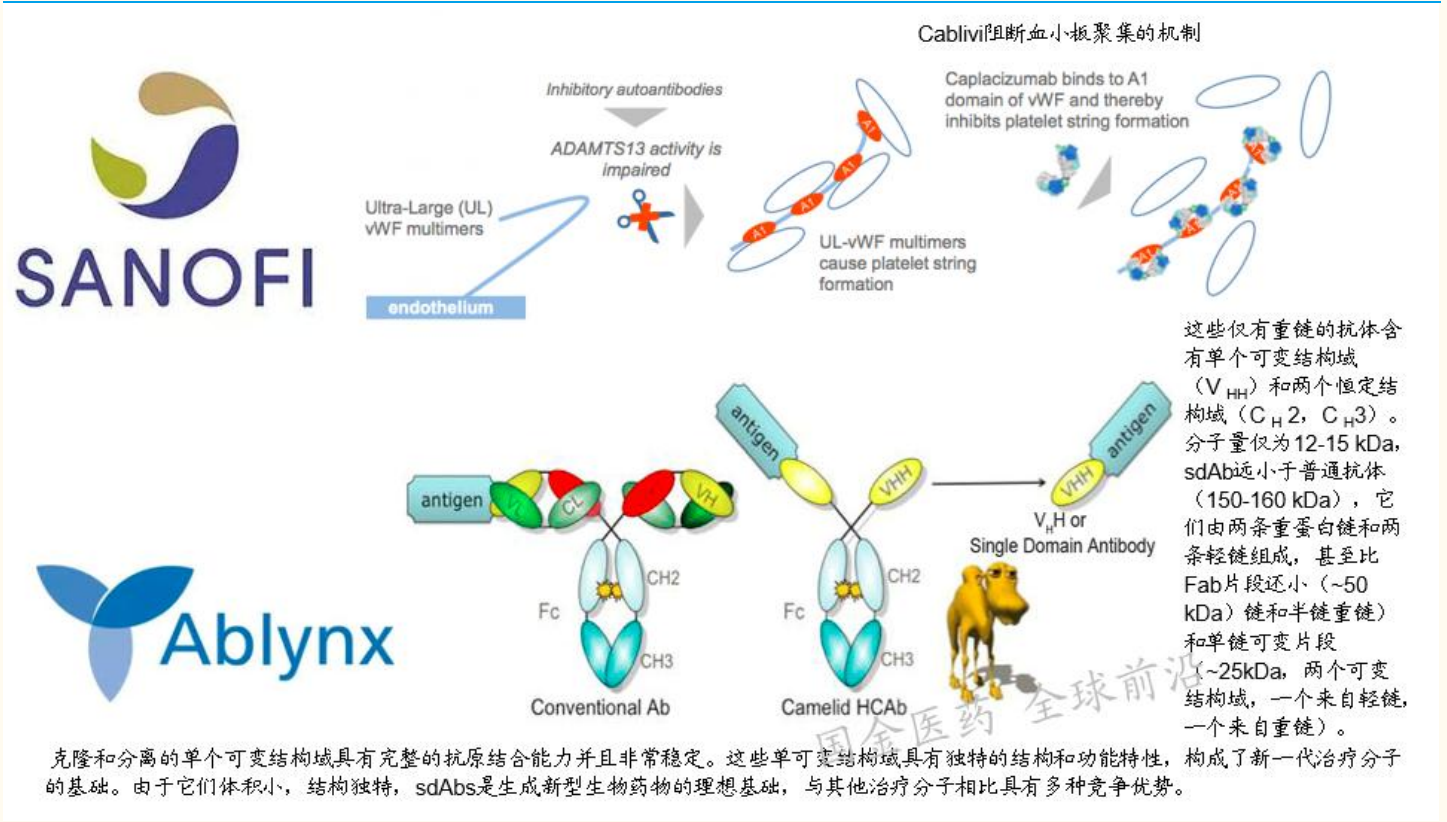
#### 产业 - 全球首个纳米单抗获批上市，中国 CAR-T 实体瘤新突破

#### ---赛诺菲 Cablivi，全球首个纳米单抗药物获批上市

- 2018 年 9 月 3 日，赛诺菲的全球首个纳米抗体药物 cablivi(Caplacizumab)，获欧洲药监局（EMA）批准上市。同时，美国食药监局（FDA）也已授予了此药优先审评资格，预计 2019 年初审评决策。
- Cablivi 是一种强效选择性双价抗血管性血友病因子（vWF）纳米抗体，能够阻断超大 vWF 多聚体（ULvWF）与血小板的相互作用；
  - ✚ 所谓纳米单抗，是指单结构域抗体（sdAbs），这是一类新的专有治疗性抗体片段，其含有天然存在的仅重链抗体的独特结构和功能特性。sdAb 可以通过用所需抗原免疫单峰骆驼，骆驼，美洲驼，羊驼或鲨鱼并随后分离编码重链抗体的 mRNA 来获得。通过逆转录和聚合酶链反应，产生含有数百个克隆的 sdAb 基因文库。港股上市公司金斯瑞生物科技(1548.HK)的靶向 BCMA 的 CAR-T 所表达的也是此类单域抗体。
- 该药物是由比利时生物技术公司 Ablynx 开发，该公司是 sdAb 领域的全球领导者。2018 年 1 月底，赛诺菲以 48 亿美元收购 Ablynx，收购了核心产品 caplacizumab 和呼吸道合胞病毒（RSV）sdAb ALX-0171，以及 Ablynx 潜在的 sdAb 平台。它包括 8 种进入临床阶段的新药和 45 种新的临床前候选药物，涵盖多个治疗领域，包括血液学，炎症，传染病，自身免疫疾病和肿瘤学。
- Cablivi 的适应症，是成人患者的获得性血栓性血小板减少性紫癜（aTTP）；aTTP 是一种危及生命的、自身免疫性凝血障碍，特征是全身小血管中形成大量的血凝块，导致严重的血小板减少症、组织缺血和广泛的器官损害，尤其是大脑和心脏。目前，尚无获批药物，标准

的护理方案是血浆置换术 (PEX) 和免疫抑制疗法, 但患者仍面临着高风险的血栓并发症、复发和死亡。

图表 21: Cablivi 以及纳米单抗



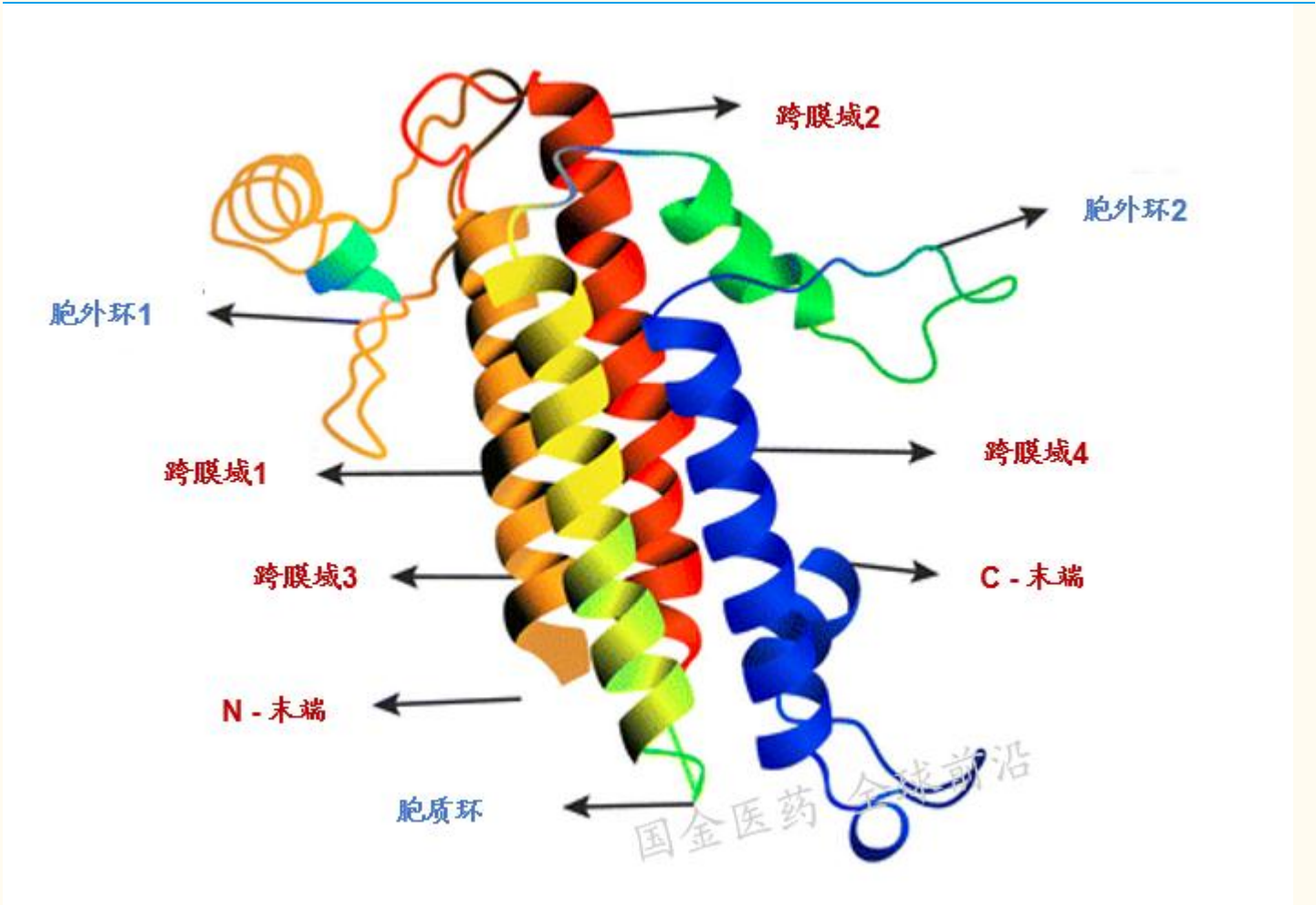
来源: 公司官网, 国金证券研究所整理

----科济生物, 靶向 Claudin8.2 CART 在晚期胃癌病人中取得 5/6 ORR

- 2018 年 9 月 8 日, 科济生物(Carsgen Therapeutics)在美国波士顿举行的 CAR-TCR 峰会上, 发布了用于治疗胰腺癌和胃癌的、靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 疗法的临床数据。目前, 上市公司佐力药业已参股科济生物数年。
  - 在入选的 12 例复发/难治性患者中, 观察到 8 例不同程度的肿瘤消退。在 6 名受试者的改进的亚组中, 5 名患者显示客观反应, 包括每名 RECIST 1.1 标准的 1 名完全反应患者。这是迄今为止所有报道的用于实体瘤治疗的 CAR-T 细胞试验的最高 ORR
  - 全球每年有 754,000 以上的患者每年死于胃癌, 根据 2015 年特别是世界卫生组织 (WHO) 估计, 在胃癌年发病率中国已经超过了 60 万元, 根据 2016 年的柳叶刀报告, 胰腺癌也是未满足医疗需求最高的恶性肿瘤之一, 每年导致 200,000 多名患者死亡。



图表 22: Claudin 蛋白的结构



来源: Journal of Hematology & Oncology 2017 年 5 月, 国金证券研究所

## 新观念与公司

### 癌症疗法- 从病理学角度转向免疫学角度-INmune 新观点

- INmune Bio 公司 Roymend J.Tesi 博士在 2018 年 9 月 1 日在 GEN 发布了癌症新思维的专栏文章提出, 面对癌症时, 我们更应该关心患者的免疫系统的状态而不是癌症类型。
  - 文中提出, 当患者被诊断患有癌症时, 临床团队选择的治疗计划通常取决于癌症的类型。比如, 乳腺癌接受一个治疗计划, 而肺癌接受另一个治疗计划; 但是, 时代在变。事实上, 在药物开发项目, 美国食药监局 (FDA) 批准以及临床试验中, 癌症治疗的模式已经转变
  - 传统的癌症治疗通常集中于病理学 - 组织类型 (上皮, 肉瘤等) 和癌症部位 (例如, 肺, 乳房, 皮肤等)。当把治疗选择集中在病理学上时, 我们并没有利用体内最强大的工具: 免疫系统。事实上, 许多通过组织类型靶向癌症的疗法削弱了免疫系统, 这是传统癌症治疗经常失败的一个原因。因为患者对抗癌症最重要的武器之一是它们的免疫反应, 我们应该使用能够改善免疫功能而不会削弱它的疗法。关注免疫学而不是病理学似乎是治疗癌症的更好方法。

图表 23: 基因与生物技术新观念: 癌症思维转变——从病理学到免疫学 (20180901)

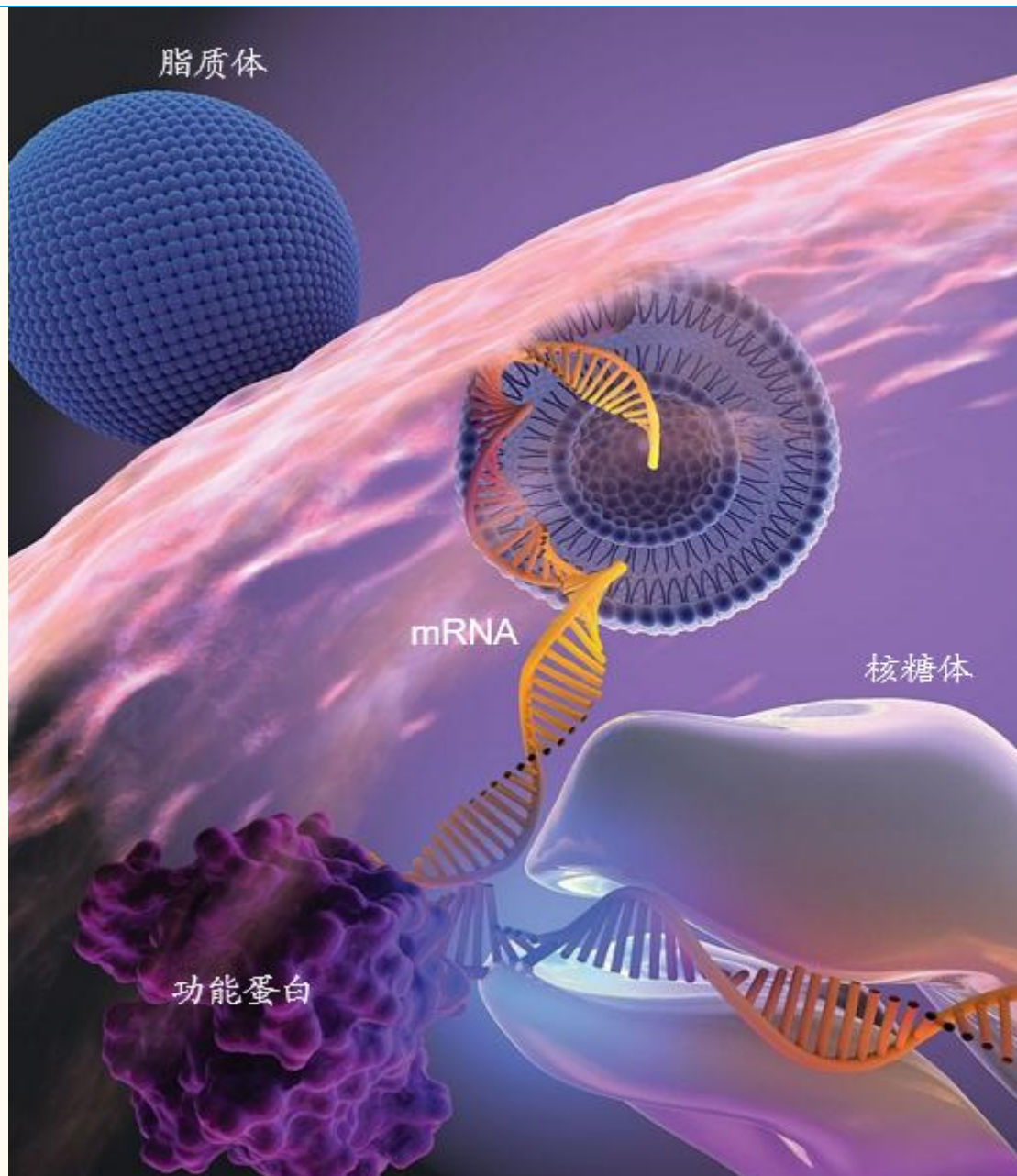


来源: Genengnews, 国金证券研究所

**mRNA -促使蛋白质药物在人体内产生的工厂-或颠覆医药产业**

- 2018年9月3日，美国化学协会发布一篇炫彩插图的文章《信使RNA会否颠覆医药产业？》提出，可以被所有生物用于在体内制造蛋白质，信使RNA是药物发现最少探索的前沿之一。  
（以下插图显示的是一些生物技术公司使用脂质纳米粒子（顶部）将mRNA（橙黄色）穿梭到细胞中，其中核糖体（右下）将其转化为治疗性蛋白质（左下））

图表 24: mRNA 被脂质体纳米微粒助推入细胞膜内, 再进入核糖体合成目标的功能蛋白



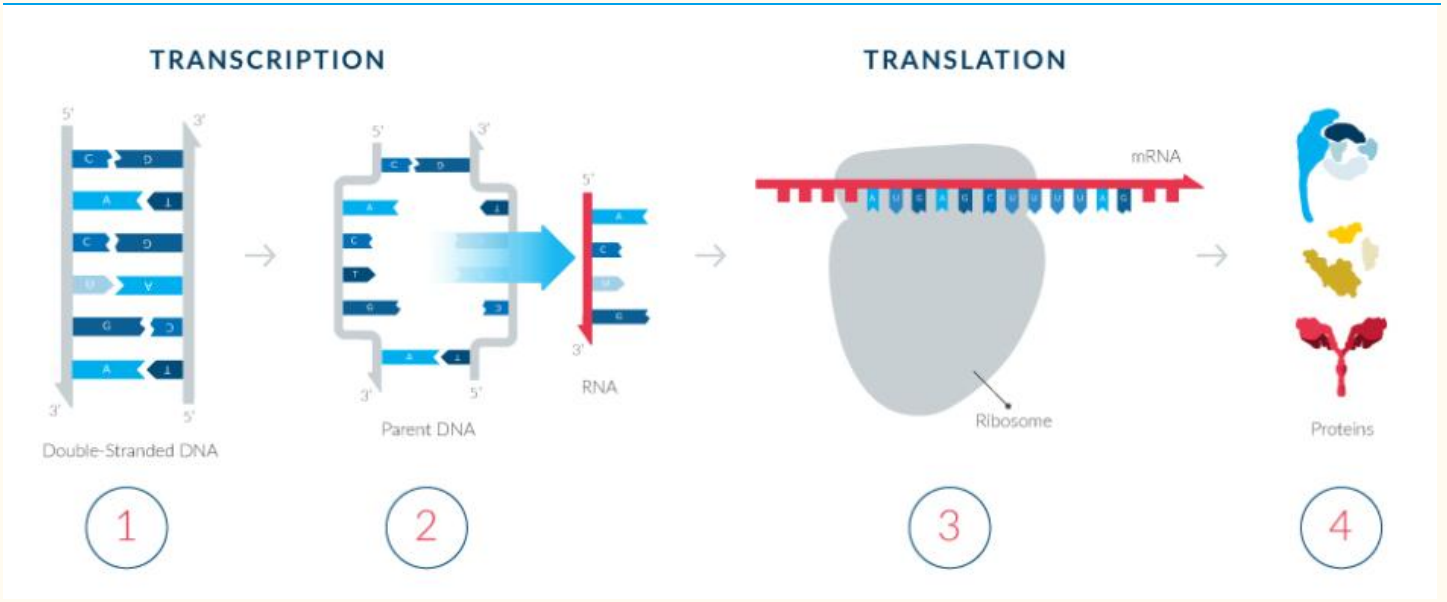
来源: Ella Maru Studio, 国金证券研究所

- 目前为止, 全球较为领先的 mRNA 疗法公司 Moderna Therapeutics, 公司建立在 mRNA 平台上的疗法, 可以转化为遗传疾病, 癌症, 传染病等的强大治疗基础。
  - 信使 RNA 在体内合成蛋白质的过程: 第一步, 通过称为转录的过程, 制备用于产生给定蛋白质的 DNA 序列的 RNA 拷贝; 第二步, 这个拷贝 - mRNA - 从细胞核移动到被称为细胞质的细胞部分, 其中包含核糖体。核糖体是细胞中复杂的机制, 负责制造蛋白质; 第三步, 通过另一个称为翻译的过程, 核糖体“读取”mRNA, 并按照说明逐步创建蛋白质; 第四步, 细胞表达蛋白质, 然后它在细胞或身体中执行其指定的功能。
  - Moderna 利用上述原来的药物机制: 第一步, 从所需的目标蛋白质序列开始。第二步, 设计并合成相应的 mRNA 序列 - 将产生该蛋白质的代码。第三步, 在合成之前, 设计了该 mRNA 序列以优化 mRNA 的



物理特性，以及编码蛋白质的物理特性。第四步，将 mRNA 序列递送至负责通过几种治疗方式之一制备该蛋白质的细胞。到达不同类型的细胞需要不同的递送方法。最后，一旦 mRNA 的指令在细胞中产生，核糖体读取代码并构建蛋白质，细胞在体内表达蛋白质。

图表 25：信使 RNA 在体内合成的过程- 将利用此机制修复遗传缺陷及其他疾病



来源：Moderna 公司官网，国金证券研究所

### 风险提示

- 关注近期的带量采购新举措对存量拥挤厂家医药品类市场的影响；
- 海外引进继续加快，注意国内创新领域的国际化竞争风险

### 附录

#### CDE 受理 CAR-T 疗法申报的最新进展

图表 26：截至 20180907-CDE 受理的 CART 临床试验申报共 27 项

	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	进入中心时间	审评状态	药理毒理	临床	药学
27	CXSL1800080	IM19嵌合抗原受体T细胞注射液 (IM19CAR-T细胞注射液)	治疗用生物制品	新药	1	北京艺妙医疗科技有限公司	2018/7/25	排队待审评	💡	💡	💡
26	CXSL1800079	靶向CD19的嵌合抗原受体修饰的自体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	广州百璧基因科技有限公司	2018/7/25	排队待审评	💡	💡	💡
25	CXSL1800078	靶向CD19的嵌合抗原受体修饰的自体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	广州百璧基因科技有限公司	2018/7/23	排队待审评	💡	💡	💡
24	CXSL1800068	靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	深圳因诺免疫有限公司	2018/6/19	排队待审评	💡	💡	💡
23	CXSL1800063	BCMA CAR-T细胞	治疗用生物制品	新药	1	上海恒润达生生物科技有限公司	2018/5/23	排队待审评			
22	CXSL1800062	CD19自体CAR T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	深圳因诺免疫有限公司	2018/5/22	排队待审评			
21	CXSL1800061	HD CD19 CAR-T细胞	治疗用生物制品	新药	1	华道(上海)生物医药有限公司	2018/5/22	排队待审评			
20	CXSL1800059	CD19自体CAR T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	复星凯特生物科技有限公司	2018/5/16	已获批			
19	CXSL1800054	CT053全人抗BCMA自体CAR T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海科济制药有限公司	2018/5/15	排队待审评			
18	CXSL1800047	CT032人源化抗CD19自体CAR T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海科济制药有限公司		排队待审评			
17	CXSL1800046	CBM.CD19嵌合抗原受体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海赛比曼生物科技有限公司 西比曼生物科技(上海)有限公司 上海赛比曼生物科技有限公司		排队待审评			
16	CXSL1800035	CBM.CD19嵌合抗原受体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海赛比曼生物科技有限公司 西比曼生物科技(上海)有限公司 上海赛比曼生物科技有限公司		排队待审评			
15	CXSL1800020	ICT19G1	治疗用生物制品	新药	1	上海斯丹赛生物技术有限公司		排队待审评			
14	CXSL1800021	pCAR-19B细胞自体回输制剂	治疗用生物制品	新药	1	重庆精准生物技术有限公司		排队待审评			
13	CXSL1800019	抗人CD19 T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海恒润达生生物科技有限公司		已获批			
12	CXSL1800017	IM19嵌合抗原受体T细胞注射液 (IM19CAR-T细胞注射液)	治疗用生物制品	新药	1	北京艺妙医疗科技有限公司		排队待审评			
11	CXSL1800013	多抗原自体免疫细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	恒瑞源正(深圳)生物科技有限公司 恒瑞源正(上海)生物科技有限公司		排队待审评			
10	CXSL1800008	程序死亡受体1敲减的靶向CD19嵌合抗原受体工程化T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海优卡迪生物医药科技有限公司					
9	CXSL1800009	程序死亡受体1敲减的靶向CD269嵌合抗原受体工程化T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海优卡迪生物医药科技有限公司					
8	CXSL1800005	白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海优卡迪生物医药科技有限公司					
7	CXSL1800006	白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海优卡迪生物医药科技有限公司					
6	CXSL1800002	JWCAR029 (CD19靶向嵌合抗原受体T细胞)	治疗用生物制品	新药	1	上海明聚生物科技有限公司		已获批			
5	CXSL1700216	靶向CD19自体嵌合抗原受体T细胞输注剂	治疗用生物制品	新药	1	博生吉安科细胞技术有限公司 博生吉安科细胞技术有限公司		排队待审评			
4	CXSL1700203	靶向磷脂酰肌醇蛋白多糖-3嵌合抗原受体修饰的自体T细胞	治疗用生物制品	新药	1	科济生物医药(上海)有限公司		排队待审评			
3	CXSL1700193	抗人CD19 T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海恒润达生生物科技有限公司		已获批			
2	CXSL1700122	抗CD19分子嵌合抗原受体修饰的自体T淋巴细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	成都银河生物医药有限公司 北京马力噬生物科技有限公司 四川大学	2017/12/19	排队待审评			
1	CXSL1700201	LCAR-B38M CAR-T细胞自体回输制剂 (简称: LCAR-B38M细胞制剂)	治疗用生物制品	新药	1	南京传奇生物科技有限公司 南京传奇生物科技有限公司		已获批			

来源：CDE 官网，国金证券研究所

**图表 27：每周前沿新闻与相关公司（20180903-0907）**

日期	新闻	相关中国公司	关注原因	影响
2018/9/3	EMA批准赛诺菲的纳米药物Cablivi (Caplacizumab)用于治疗成人获得性血栓性血小板紫癜；这是全球首个上市的纳米抗体药物；FDA也授予Caplacizumab优先审评资格，预计2019年2月6日审评；预计该药物销售峰值4亿美元	亿腾医药	该获批药物，为赛诺菲旗下纳米抗体龙头Ablynx所研发；后者的一款产品RANKL纳米抗体ALX-0141的中国区权益授权给了亿腾医药。	*
2018/9/4	顶尖权威医学杂志《柳叶刀》创刊200年来首次发文介绍中国医疗器械：中国自主研发的Firehawk (火鹰)冠脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统在欧洲大规模临床试验的研究结果，该研究破解了困扰世界心血管介入领域10多年的重大难题	0853.HK 微创医疗	该产品的研发企业	***
2018/9/5	批准依库珠单抗注射液 (英文名: Eculizumab Injection) 进口注册申请, 用于治疗成人和儿童阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 和非典型溶血性尿毒症综合征 (aHUS)	300347.SZ 泰格医药	该产品由瑞士Alexion公司研发, 由杭州泰格医药科技股份有限公司代理申报进口注册	****
2018/9/5	批准转移性结直肠癌治疗药物咪喹替尼胶囊 (爱优特) 上市	HCM.O 和黄中国医药	全球首创原研	**

来源：国家药监官网，国金证券研究所



**公司投资评级的说明：**

买入：预期未来 6—12 个月内上涨幅度在 15%以上；  
增持：预期未来 6—12 个月内上涨幅度在 5%—15%；  
中性：预期未来 6—12 个月内变动幅度在 -5%—5%；  
减持：预期未来 6—12 个月内下跌幅度在 5%以上。

**行业投资评级的说明：**

买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；  
增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；  
中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；  
减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。

**特别声明:**

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，对由于该等问题产生的一切责任，国金证券不作出任何担保。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整。

本报告中的信息、意见等均仅供参考，不作为或被视为出售及购买证券或其他投资标的邀请或要约。客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应对本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，且收件人亦不会因为收到本报告而成为国金证券的客户。

根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于 C3 级（含 C3 级）的投资者使用；非国金证券 C3 级以上（含 C3 级）的投资者擅自使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

此报告仅限于中国大陆使用。

**上海**

电话：021-60753903

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号

紫竹国际大厦 7 楼

**北京**

电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街 3 号 4 层

**深圳**

电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳福田区深南大道 4001 号

时代金融中心 7GH