

增持

——维持

日期: 2019 年 06 月 24 日

行业: 医药生物



分析师: 魏贇

Tel: 021-53686159

E-mail: weiyun@shzq.com

SAC 证书编号: S0870513090001

研究助理: 黄施齐

Tel: 021-53686139

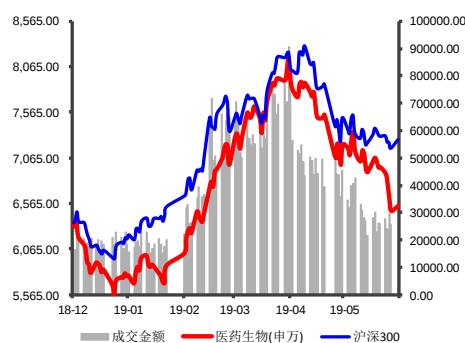
E-mail: huangshiqi@shzq.com

SAC 证书编号: S0870119030007

行业经济数据跟踪 (Y19M4)

累计产品销售收入 (亿元)	7,994.5
累计产品销售收入同比增长	9.8%
累计利润总额 (亿元)	999.1
累计利润总额同比增长	9.7%

近 6 个月行业指数与沪深 300 比较



报告编号:

证券研究报告/行业研究/行业动态

Keytruda 获批治疗小细胞肺癌 进一步完善肺癌领域布局

——医药生物行业动态

主要观点

本周与肿瘤免疫治疗相关的上市企业中, 沪深涨幅最大的企业为复星医药 (8.33%); 港股中涨幅最大的企业为石药集团 (6.82%); 美股中涨幅最大的企业为 Novartis (3.32%)。

相关公司动态

国内公司: 1) 信达生物: BCMA CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的客观缓解率达到 100%; 2) 科济生物: BCMA CAR-T 的临床申请获 FDA 受理; 3) 亘喜生物: CD19 CAR-T 在 B-ALL 患者中展示显著疗效; 4) 正大天晴: 将与康方生物共同开发 PD-1 单抗 AK105

国外公司: 1) 默沙东: Keytruda 治疗小细胞肺癌的上市申请获 FDA 批准; 2) Alexion Pharmaceuticals: 补体蛋白抑制剂的补充生物制剂许可申请已获 FDA 受理; 3) 赛诺菲: 与再生元共同开发的 IL-33 抑制剂完成 II 期验证试验

学术动态: 1) 大阪大学: 免疫检查点抑制剂的使用有可能会引起 I 型糖尿病的发生

风险提示

政策推进不及预期风险; 药品招标降价风险; 药品质量风险; 中美贸易摩擦加剧风险等

一、近期公司动态摘要

国内公司动态：

信达生物：BCMA CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的客观缓解率达到 100%

6 月 18 日，在 ASCO 和 EHA 年会上，公司分别以口头报告和壁报展示的形式对外公布一项由研究者发起、在华中科技大学同济医学院附属同济医院开展的 CT103A 临床试验研究数据

CT103A 是公司与驯鹿医疗联合开发的全人源 BCMA CAR-T 细胞注射液，拟用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。BMCA 是 TNF（肿瘤坏死因子）受体家族的一员，主要表达于多发性骨髓瘤细胞、浆细胞和一些成熟 B 细胞表面，几乎所有的骨髓瘤细胞都表达 BMCA，而在正常组织中表达极少，因此是个较为理想的治疗靶点。既往研究表明，接受高剂量 BCMA 靶向 CAR-T 细胞治疗的复发/难治性多发性骨髓瘤患者可能获得更好的缓解，但不良事件更严重。此外，一旦病情再次恶化，CAR-T 细胞的再回输是无效的。CT103A 的开发有望解决这一难题。它以慢病毒为基因载体转染自体 T 细胞，CAR 包含全人源 scFv、CD8a 铰链和跨膜、4-1BB 共刺激和 CD3z 激活结构域。

多发性骨髓瘤是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性血液系统肿瘤，在很多国家，多发性骨髓瘤是第二常见的血液肿瘤。据统计，2018 年欧洲有超过 48,200 位患者被诊断出多发性骨髓瘤，其中 40% 为中高危多发性骨髓瘤患者，中位存活时间不超过 5 年。目前对于还未接受过治疗的多发性骨髓瘤患者，常用的一线治疗药物包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节类药物及烷化剂类药物。对于大多数的患者，一线治疗药物可以使患者的病情稳定 3-5 年，但也有少部分患者在初治时表现为原发耐药，病情不能得到有效控制。然而，对于治疗有效的大多数初治患者，在经过 3-5 年的疾病稳定期后也将不可避免的进入复发、难治阶段，对于这部分患者现有的二线治疗总体有效率大概在 40%-70%，且缓解时间较短，因此临床上仍然亟需疗效更为显著的治药物。

在此次公布的临床研究中，在接受 CT103A 治疗的患者中，共有 11 名为可评估受试者，其客观缓解率达到 100%，并且 CT103A 在患者体内表现出很好的扩增能力和持久性，有望为复发/难治性多发性骨髓瘤患者提供一个全新的治疗选择。

科济生物：BCMA CAR-T 的临床申请获 FDA 受理

6 月 19 日，公司宣布，其自主研发的 CT053 全人抗 BCMA 自体 CAR-T 细胞注射液用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤的新药临床试验申请，已收到了 FDA 获准该产品进入临床试验的通知。此次临床试验在美获批，是 CT053 在获得 NMPA 默示许可后，获得的第二个国家的临床许可，也是我国原研 CAR-T 项目首次在美独立申请 IND，并获得 FDA 批准。

CT053 CAR-BCMA T 是由公司自主研发的细胞治疗药物，是采用全人抗体靶向 B 细胞成熟抗原（BCMA）的嵌合抗原受体（CAR）修饰的 T 细胞，适应症为复发/难治多发性骨髓瘤。据 JAMA Oncology 报道，2016 年大约有 13 万新增的多发性骨髓瘤病例，其发病率从 1990 年至 2016 年提高了 126%。尽管临床上已有一些新的治疗选择，但该病目前仍然是难以治愈的，需要更为先进有效的治疗手段。临床结果显示，在接受 CT053 治疗的 24 名难治/复发的多发性骨髓瘤患者中，其总缓解率（ORR）达到 87.5%，完全缓解率（CR）达到 70.8%，展现较为显著的临床治疗效果。此外，在接受治疗的患者中，没有出现 3 级及以上的细胞因子释放综合征的案例，具备较好的安全性，有望为患者带来新的治疗选择。

亘喜生物：CD19 CAR-T 在 B-ALL 患者中展示显著疗效

6 月 21 日，公司公布了一项细胞基因疗法 FasT CAR-19 (GC007F) 的初步临床研究结果，数据表明，GC007F 在治疗急性 B 淋巴细胞白血病（B-ALL）患者中，已展现出积极疗效和安全性。

GC007F 是靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法，目前全球已有两款 CD19 CAR-T 产品上市，分别为——和——。目前，已获批上市的抗 CD19 CAR-T 产品平均生产周期为 2 周，产品放行检测需要额外的 1 周时间，制备时间仍然较长。公司的 GC007F 是基于其 FasT CAR 专利技术研发的，该专利技术将 CAR-T 细胞产品的生产时间缩短至 24 小时，有效缩短病人等待时间，最大程度提高临床获益的可能，同时大幅降低了 CAR-T 细胞生产成本，总医疗成本也将显著降低。

此项公布的临床研究共招募了 19 名 B-ALL 患者，年龄在 14 岁至 70 岁之间。这些患者此前均接受过多次治疗，但都未获得临床持续缓解。在临床研究中，所有患者在经清淋预处理化疗后，接受了单次 GC007F 注射治疗，其剂量爬坡从低到高分三个等级，输注剂量相当于传统 CAR-T 产品 1/30 到 1/10 的有效剂量。研究对 16 名受试者进行了安全与疗效的评估，结果表明，16 名患者（100%）均得到完全缓解，14 名患者达到检测不到的微小残留病灶（uMRD）状态（骨髓中检测到的白血病细胞低于 10^{-4} ），此外，截止到 6 月

12 日，该疗法持续在 15 名患者 (94%) 身上发挥作用，展现出较好的持续性。

在安全性方面，所有 19 名患者均能够耐受 3 个不同剂量水平的 FasT CAR-19 输注，无剂量限制性毒性。最常见的安全问题是细胞因子释放综合征 (CRS) 和免疫效应细胞相关的神经毒性综合征 (ICANS)，试验中仅观察到轻微至中度的副作用。与高剂量组相比，在低、中剂量组的受试者中观察到轻微的不良反应。在低、中剂量组的 14 名患者中，有 2 例受试者报告为 3 级 CRS，1 例受试者报告可控的 3 级 ICANS；而在高剂量组的 4 名患者中，有 3 例受试者为 3 级 CRS，2 例受试者为 1-2 级 ICANS。(医药观澜)

正大天晴：将与康方生物共同开发 PD-1 单抗 AK105

6 月 17 日，公司宣布，已与中山康方生物医药有限公司（康方生物）签订合营合同，将成立合营公司，共同开发康方生物的 PD-1 抗体 AK105 项目，推动该药物的注册上市及商业化。

AK105 是康方生物自主研发的重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体。目前 AK105 正在中国开展包括治疗经典型霍奇金淋巴瘤（II 期）、转移性鼻咽癌（II 期）、联合盐酸安罗替尼治疗不可切除肝癌（II 期）、联合化疗一线治疗非鳞非小细胞肺癌（III 期）、联合化疗治疗鳞状非小细胞肺癌（III 期）等临床试验，未来会拓展更多适应症。此外，AK105 已获得 FDA 临床试验批件，将在美国开展临床。

根据此次签订的合同，康方生物将以其 AK105 项目的知识产权和相关技术的全部权益作为无形资产出资，正大天晴将以人民币现金出资，双方将分别拥有合营公司 50% 股权。正大天晴我国医药生物行业已具备一定的推广实力及品牌知名度，因此，此次合营合同的签订，将有望加快推动 AK105 药物商业化的步伐以及未来商业化的布局，满足国内患者的迫切临床需求。此外，双方将有望共同 AK105 药物与各自已上市及在研的专利或仿制药物，例如安罗替尼，以提升肿瘤治疗的疗效和安全性，为 AK105 药物的应用打开更广阔的前景。(高特佳投资)

国外公司动态：

默沙东：Keytruda 治疗小细胞肺癌的上市申请获 FDA 批准

6 月 18 日，公司宣布，美国 FDA 已加速批准其 PD-1 抑制剂 Keytruda 治疗晚期小细胞肺癌（SCLC）患者的上市申请，这些患者已接受过铂基化疗和至少一种其它前期疗法。这是 Keytruda 首次获批用于治疗 SCLC，也意味着这款 PD-1 药物现在可以治疗非小细胞肺癌（NSCLC）和 SCLC 两种肺癌的最主要类型。(药明康德)

目前，肺癌仍是全球死亡病例数最多的癌种，SCLC 患者约占肺癌患者总数的 10%-15%，并且其恶性程度较高，大部分 SCLC 患者在确诊时，疾病已处于晚期。与 NSCLC 相比，SCLC 的疾病进展速度更快，美国 SCLC 患者的 5 年生存率只有 6%。

本次批准主要基于 Keytruda 在 KEYNOTE-158 的 II 期临床试验（n=64）和 KEYNOTE-28 的 Ib 期临床试验（n=19）中的表现。在这两项试验中，招募的主要为接受过 2 次以上前期治疗，但是疾病继续进展的患者。两项试验结果显示，Keytruda 的总缓解率达到 19.3%，得到缓解的患者中，半数以上患者的缓解持续时间超过 18 个月，展现出较好的治疗持续性。

表 1 Keytruda 在肺癌领域的获批情况

获批日期	疗法	适应症
2015.10.02	单药	PD-L1 阳性转移性非小细胞肺癌（二线治疗）
2016.10.24	单药	PD-L1 高表达（>50%）的转移性非小细胞肺癌（一线）
2017.05.10	与培美曲塞、卡铂联用	转移性非鳞状非小细胞肺癌（一线）
2018.08.21	与培美曲塞、顺铂联用	EGFR 和 ALK 阴性的转移性鳞状非小细胞肺癌（一线）
2019.04.11	单药	EGFR 和 ALK 阴性，PD-1 阳性的的转移性非鳞状非小细胞肺癌（一线）
2019.06.17	单药	晚期小细胞肺癌（三线）

数据来源：FDA 上海证券研究所

Alexion Pharmaceuticals：补体蛋白抑制剂的补充生物制剂许可申请已获 FDA 受理

近日，公司宣布，FDA 已接受其自主研发的 Ultomiris 的补充生物制剂许可申请（sBLA），用于治疗非典型溶血性尿毒症综合征（aHUS），并授予其优先审评资格，意味着 FDA 将在今年 10 月 19 日之前回复。（药明康德）。

Ultomiris 是全球首个 C5 补体蛋白长效抑制剂，仅需每 8 周使用一次便可抑制 C5 蛋白的活性。补体是存在于血清、组织液和细胞膜表面的一组不耐热的蛋白质，经活化后具有酶活性，共同参与人体的特异性和非特异性免疫反应，故被称为补体系统。补体系统由 3 组球蛋白大分子组成，第一组分是由 9 种补体成分组成，命名为 C1-C9，其中 C1 是由三个亚单位组成，命名为 C1q、C1r、C1s。在补体信号通路不受控制时，多种疾病将会被引发，其中包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）、aHUS 以及抗乙酰胆碱受体抗体阳性重症肌无力。Ultomiris 则是通过抑制终端补体级联反应，治疗补体信号通路不受控制激活引发的多种疾病。2018 年 6 月，公司首次

提交了治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的 BLA，并已于 2018 年 12 月获得 FDA 批准上市。

此次提交的适应症 aHUS 是一种罕见的严重慢性病，可导致重要器官（主要是肾脏）的进行性损伤，可能出现肾衰竭和早夭。这种慢性罕见病的主要特征为血栓性微血管病（TMA），患者全身微血管中出现炎症和血液凝结。此次递交的 sBLA 是基于先前公布的一项 III 期研究，结果显示，56 名未接受过补体抑制剂治疗的成年患者每 8 周通过静脉输液接受一次 Ultomiris 的治疗。试验结果表明，83.9% 的患者血小板减少症得到缓解，76.8% 的患者出现溶血的概率降低，58.9% 的患者肾功能得以改善，且安全性数据与之前一致。

公司是补体生物研究的先驱，已开发并商业化了全球首个补体抑制剂依库珠单抗（Soliris）。Soliris 也属于补体 C5 抑制剂，目前的适应症包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症、非典型溶血尿毒综合征、重症肌无力，其 2018 年销售额达到 35.63 亿美元。Ultomiris 与依库珠单抗相比更加长效，只需每 8 周静脉注射 1 次，与每 2 周注射 1 次的 Soliris 相比，将每年的给药次数从 26 次减少到 6 次。

赛诺菲：与再生元共同开发的 IL-33 抑制剂完成 II 期验证试验

6 月 21 日，公司和再生元共同宣布，IL-33 抑制剂 REGN3500 治疗中重度哮喘患者的 II 期验证试验已到达主要终点和次要终点，展现出能够显著改善患者肺功能的治疗潜力。（医药魔方）

REGN3500 是公司与再生元共同开发的一种抗 IL-33 单抗药物。IL-33 被认为在治疗 Th1 型和 Th2 型炎症中起关键作用。在中重度哮喘中可能存在多种潜在的炎症来源，新疗法可能有助于解决这一问题。REGN3500 正在哮喘、慢性阻塞性肺疾病和特应性皮炎等适应症中进行 II 期临床研究。

此次试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、为期 12 周的验证试验，共招募 296 例中重度哮喘患者，并且这些患者对皮质类固醇（ICS）和长效 β -激动剂（LABA）的标准疗法均反应不佳。在研究中，患者被随机分为四个治疗组：REGN3500+安慰剂、REGN3500+Dupixent（抗 IL-4 抗体），Dupixent+安慰剂、安慰剂。所有患者均在试验前接受氟替卡松/沙美特罗作为 ICS / LABA 维持治疗。结果显示，四组之中，REGN3500 单药治疗效果最好，REGN3500+ Dupixent 联合治疗组和 Dupixent 单药治疗组疗效相似。

学术动态：

大阪大学：免疫检查点抑制剂的使用有可能会增加 I 型糖尿病的发生

近日，大阪大学的科学家在 Diabetes Care 杂志上发表了一篇研究报告，在文章中分析了免疫检查点抑制剂的使用与 I 型糖尿病发病的关系。在该项研究中，科学家们对接受免疫检查点抑制剂治疗的肾癌患者进行了免疫组化分析，并且在胰腺组织中发现了 I 型糖尿病的标志。

研究表明，该患者的胰腺中存在大量低表达 PD-L1 的 CD3 阳性 T 淋巴浸润细胞，其数量大约为正常人的 15 倍，并且会对胰腺中的 β 细胞进行攻击，导致胰腺中很少有存活的 β 细胞。然而，胰腺 β 细胞是主要产生胰岛素的细胞，其破坏会诱发 I 型糖尿病。因此，科学家们在文中指出，这类浸润 T 细胞是与免疫检查点抑制剂治疗相关，并且其对 β 细胞的杀伤是导致该患者罹患 I 型糖尿病的主要原因，但具体分子机制和验证仍然需要进一步的研究。

二、一周重点公司行情回顾

随肿瘤免疫疗法的研究推进，由于其相比传统疗法具有广谱抗癌、治疗精准度高、有效时间持久、提高长期生存率等优点，目前已成为肿瘤治疗领域极具潜力的药物，未来有可能成为创新药领域的重要投资主题。从目前趋势来看，全球各大企业通过自主研发或相互达成战略合作的方式逐步对免疫疗法进行布局，争取提前抢占市场份额。此外，科创板的推出将有望助力未盈利的医药创新型企业上市，而由于目前多数免疫疗法研发公司基本处于未盈利的状态，因此，此次科创板将有望利好具有优质产品线的前沿疗法开发企业。在这一领域，我们建议关注临床效果显著、研发速度领先、联合治疗组合丰富、与国外成熟企业达成战略合作的上市公司，包括恒瑞医药、复星医药、信达生物、百济神州、金斯瑞等。

附表 1 个股涨跌幅情况

涨幅（A 股）	5 日涨跌幅（%）	涨幅（港股）	5 日涨跌幅（%）	涨幅（美股）	5 日涨跌幅（%）
复星医药	8.33	石药集团	6.82	Novartis	3.32
恒瑞医药	7.54	信达生物	6.37	西比曼	2.18
佐力药业	6.68	君实生物	3.99	Collectis	2.15
药明康德	3.48	百济神州	3.20	Pfizer	2.13
安科生物	3.44	金斯瑞	2.44	BlueBird	1.88

数据来源：Wind 上海证券研究所

三、行业观点与投资建议

我们对未来一段时期医药行业的增长仍然持乐观态度：1) 医药消费具有刚需性质，国内老龄化加速，带动医药行业的需求持续旺盛。医保局成立之后对医保资金的统筹安排、4+7 带量采购带来医保资金的腾笼换鸟，都必然提高优质医疗资源、优质医疗服务的可及性；2) 创新带来了更多优质的药品、医疗器械，不断满足人们未被满足的各种医疗、康复和保健需求，同时经济的发展、可支付能力的提高使人们对高端产品和服务的需求持续增加；3) 审评审批制度改革、仿制药一致性评价、带量采购等医药政策调控下的供给侧改革，使医药行业在存量市场的结构调整和创新驱动的行业的增量发展中稳步前行，行业集中度不断提升，龙头企业强者恒强，创新药上市和仿制药进口替代的速度有望加快。未来几年，制药、器械、疫苗等各个领域的自主研发创新产品将进入密集的上市期，研发型药企以及优质制造型企业有望持续享受政策红利，医药板块仍然能够寻得良好的结构机会。因此，我们继续维持医药行业“增持”评级。

从细分板块来看，我们认为，2019 年下半年，医药板块的投资将集中于结构性行情中的行业龙头和细分领域龙头，主要原因为：1) 强者恒强的格局已经在医药行业形成，这是医药产业发展阶段决定的。因此我们需要关注龙头企业，包括行业龙头（例如创新药研发龙头恒瑞医药、医疗器械龙头万东医疗、迈瑞医疗、CRO 龙头药明康德等）和细分领域龙头（例如伴随诊断细分龙头艾德生物、肝素原料制剂一体化龙头健友股份、零售行业龙头一心堂、益丰药房等）；2) 医药板块总体以结构性机会为主。这需要分析政策动态、市场重大变化来判断投资方向。当前我们认为结构性机会仍然集中于非药板块（例如医疗器械、医疗服务、商业零售等）和药板块中的创新药产业链（例如 CRO/CMO/CDMO 和研发型企业）。

分析师承诺

魏贇 黄施齐

本人以勤勉尽责的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映分析师的研究观点。此外，本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐意见或观点直接或间接相关。

公司业务资格说明

本公司具备证券投资咨询业务资格。

投资评级体系与评级定义

股票投资评级：

分析师给出下列评级中的其中一项代表其根据公司基本面及（或）估值预期以报告日起6个月内公司股价相对于同期市场基准沪深300指数表现的看法。

投资评级	定 义
增持	股价表现将强于基准指数 20%以上
谨慎增持	股价表现将强于基准指数 10%以上
中性	股价表现将介于基准指数 $\pm 10\%$ 之间
减持	股价表现将弱于基准指数 10%以上

行业投资评级：

分析师给出下列评级中的其中一项代表其根据行业历史基本面及（或）估值对所研究行业以报告日起 12 个月内的基本面和行业指数相对于同期市场基准沪深 300 指数表现的看法。

投资评级	定 义
增持	行业基本面看好，行业指数将强于基准指数 5%
中性	行业基本面稳定，行业指数将介于基准指数 $\pm 5\%$
减持	行业基本面看淡，行业指数将弱于基准指数 5%

投资评级说明：

不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准，投资者应区分不同机构在相同评级名称下的定义差异。本评级体系采用的是相对评级体系。投资者买卖证券的决定取决于个人的实际情况。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，投资者不应以分析师的投资评级取代个人的分析与判断。

免责条款

本报告中的信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性及完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对任何人使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。

在法律允许的情况下，我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或财务顾问服务。

本报告仅向特定客户传送，版权归上海证券有限责任公司所有。未获得上海证券有限责任公司事先书面授权，任何机构和个人均不得对本报告进行任何形式的发布、复制、引用或转载。

上海证券有限责任公司对于上述投资评级体系与评级定义和免责条款具有修改权和最终解释权。