



西南证券
SOUTHWEST SECURITIES

新冠专题系列1

静候瑞德西韦数据，基础治疗+抗炎是关键，
中和抗体+疫苗是希望

S W S C

西南医药
新冠专题

西南证券研究发展中心
2020年4月

分析师：朱国广
执业证号：S1250513070001
电话：021-68413530
邮箱：zhugg@swsc.com.cn

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

新冠药物/疫苗研发核心观点

核心观点1：静候瑞德西韦临床数据，防护+基础治疗+抗炎是关键，中和抗体+疫苗是希望

核心观点2：短期靠基础疗法+各类已上市或已有临床基础的药物通过开展临床实验救治更多患者；中期看中和抗体类的特效药（开发小分子药物所需时间更长，暂不考虑）；长期看疫苗

- **化药主要以抗病毒+消炎+抗细菌感染为主：**
 - 虽然目前瑞德西韦仍被称为“人民的希望”，但现阶段尚未有大规模临床数据支撑其疗效；
 - 目前有临床数据支撑的两个相对有效品种为**法匹拉韦和氯化氯喹**。
- **生物药主要以中和抗体+抑制炎症因子风暴为主：**
 - 中和抗体具有安全、高特异性的优势（可以理解为抗新冠特效药）最早于8月进入临床，君实生物、再生元、Vir都在抗埃博拉病毒方面有相关经验；
 - 抗炎药多为已上市品种，重点关注赛诺菲和罗氏的IL-6单抗；舒泰神的C5a抗体个例临床数据优异（重症患者注射后当天体温恢复正常）。
- **疫苗所需研发时间最久，核酸类疫苗领跑，但因史无前例，成功概率有待评估：**
 - 疫苗开发至少1年以上，即便紧急应用+有条件上市也不能大规模使用，此外有效性可能还需要不断优化；
 - 康希诺+Moderna领跑，核酸类疫苗虽快，但缺乏实际成功案例，而康希诺的腺病毒疫苗技术所开发的埃博拉疫苗已成功上市，风险相对较低；此外康希诺II期已发公告预计全球最快；
 - Moderna mRNA疫苗：最早进入临床只因跳过动物实验，且最早进入临床不代表最快出产品（以ZIKA病毒疫苗为例：DNA疫苗最先进入临床，但传统减活疫苗最先开展临床III期）
 - Inovio DNA疫苗：新冠疫苗预计最早4月进入临床，秋季公布第一批数据；公司研发管线中同为冠状病毒的MERS疫苗已取得阶段性成功，为新冠疫苗开发增添信心；
 - BioNTech mRNA疫苗：新冠疫苗研发牵手辉瑞和复星，最早4月进入临床；
 - CureVac mRNA疫苗：未上市，其狂犬疫苗疗效数据良好，其优势为使用剂量低；自新冠爆发后，公司成为德、美政客必争之地。

新冠药物/疫苗研发核心观点

新冠药物研发时间轴预测： 疫情爆发初期需靠基础/标准疗法→各类可能对疾病有帮助的药物通过临床实验方式使更多患者获益→疫苗进入临床I期→中和性抗体作为特效药8月进入临床→疫苗II期开始→疫苗有条件上市

标准+基础治疗：干扰素+抗病毒+血制品+激素+供氧+ICU等

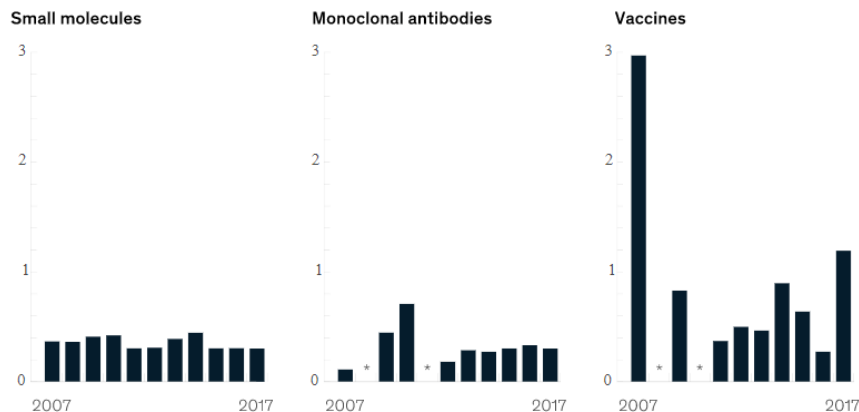
未获批新冠适应症通过临床使更多患者受益：瑞德西韦+法匹拉韦+氢化氯喹+阿奇霉素+IL-6抗体+C5a抗体等

中和抗体：特效药

疫苗

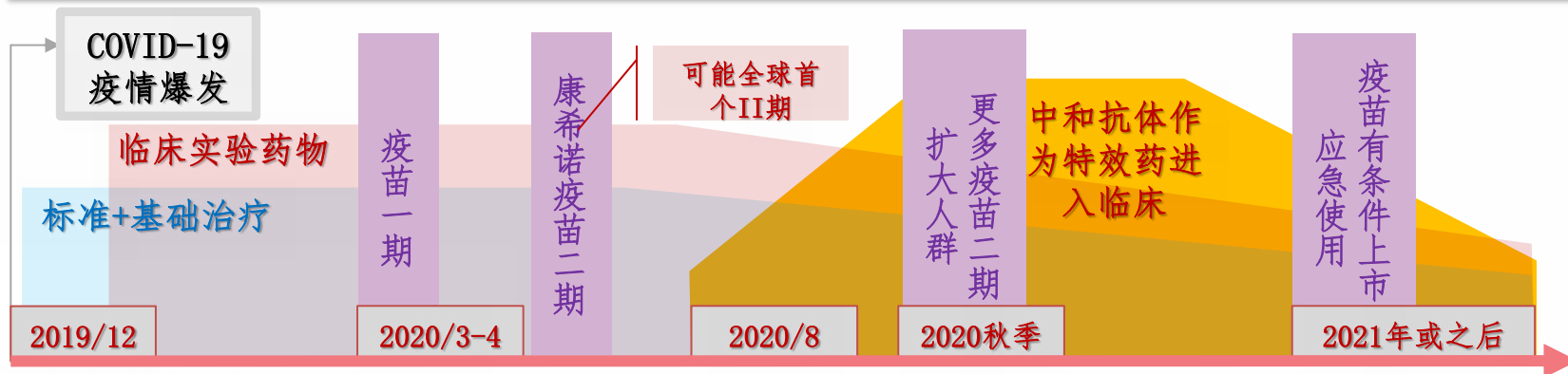
疫苗所需研发时间最长

Median time to approval by drug technology,¹ thousands of days



¹Per US Food and Drug Administration; * indicates no approvals were recorded. Source: EvaluatePharma, Evaluate, September 2018, evaluate.com; McKinsey analysis

新冠药物研发时间轴预测



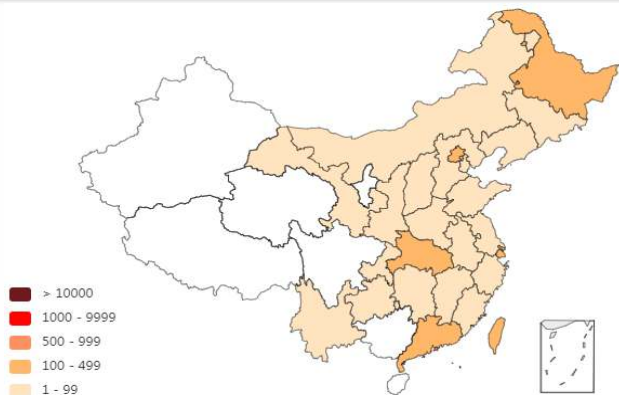
目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

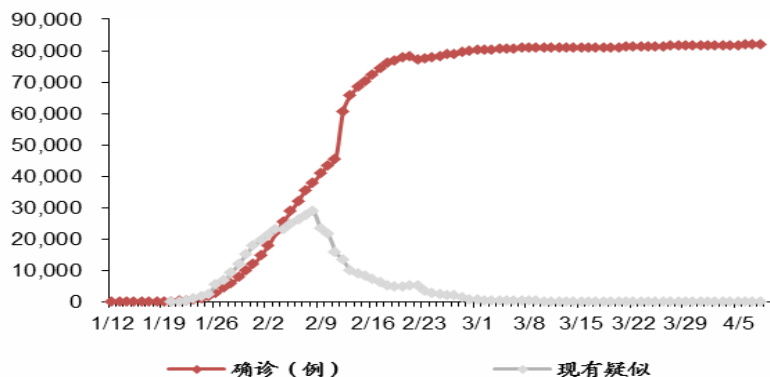
1 全球疫情概况

国内疫情防控无症状感染者和境外输入病例：截至2020年4月8日24时，国家卫健委收到31个省（自治区、直辖市）和新疆生产建设兵团累计报告确诊病例81865例，累计死亡病例3335例；全国新增确诊病例63例，其中61例为境外输入病例，2例为本土病例（广东2例），累计报告境外输入确诊病例1103例；新增无症状感染者56例，尚在医学观察无症状感染者1104例。

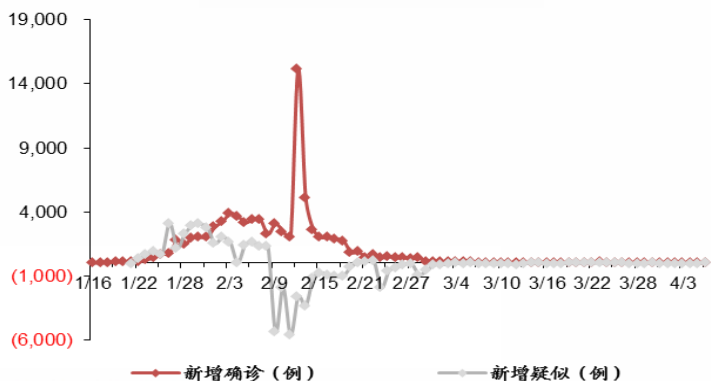
全国新型冠状病毒确诊人数分布情况



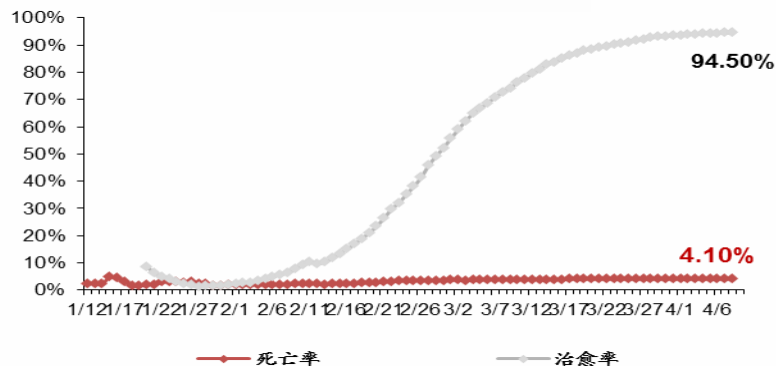
全国疫情确诊/疑似累计趋势图



全国疫情趋势图



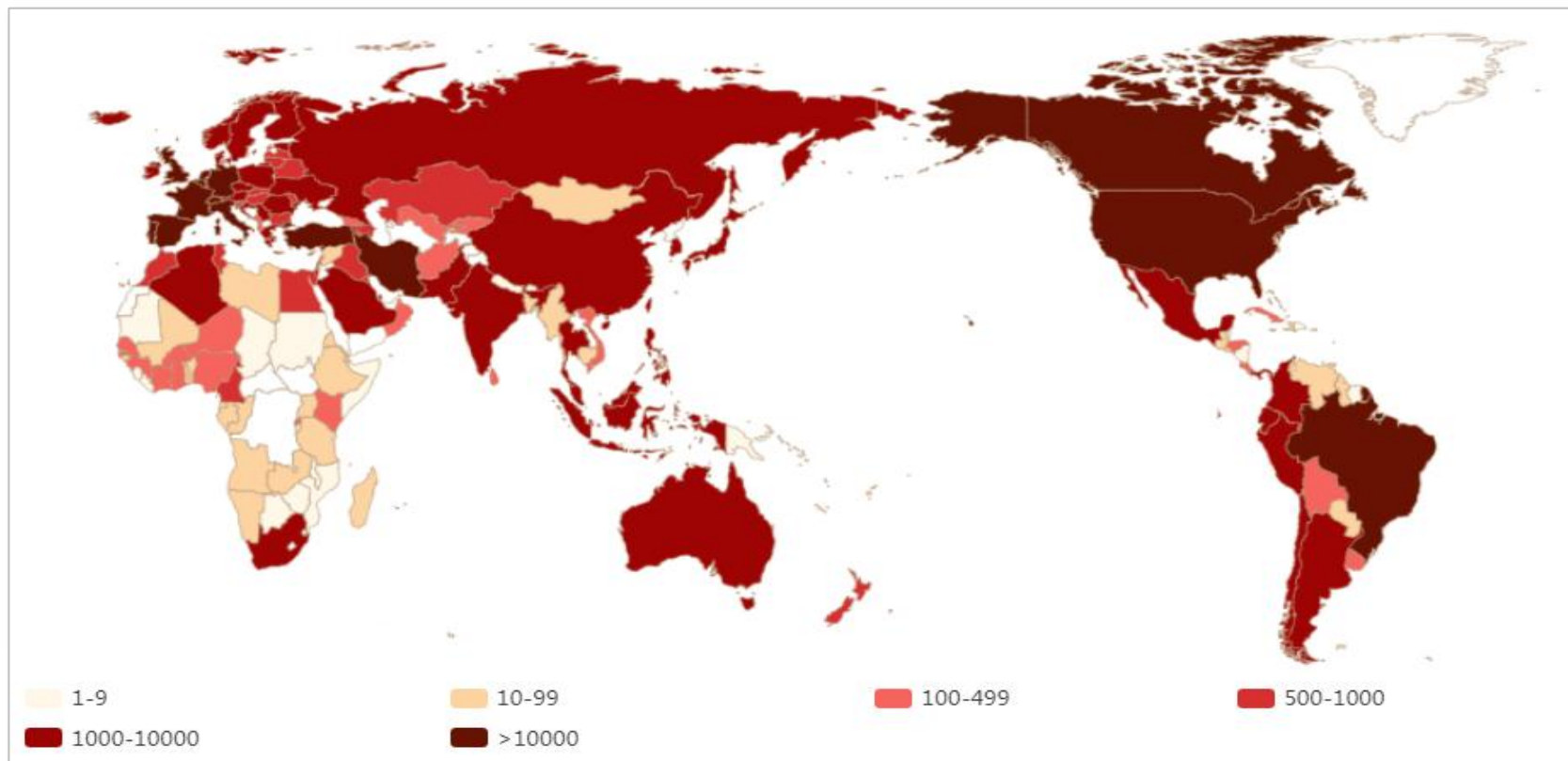
治愈率以及死亡率



1 全球疫情概况

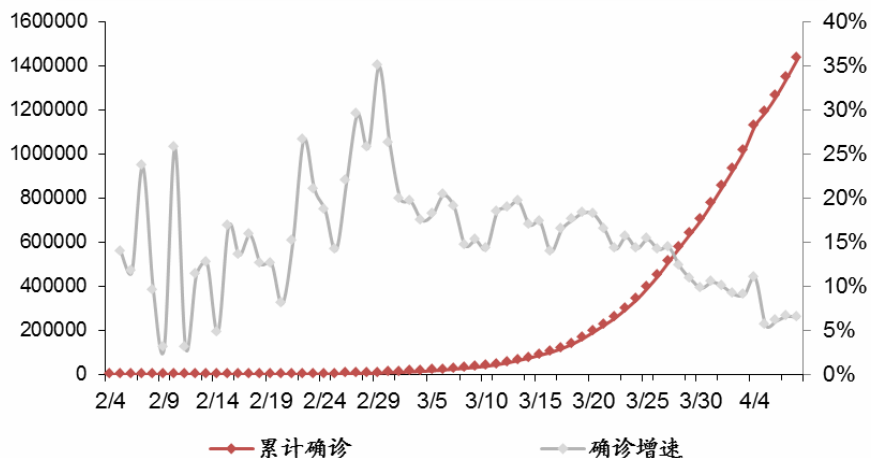
全球疫情持续恶化，欧洲死亡率居高不下：海外方面，截止2020年4月8日24时，全球除中国外累计确诊病例1436292例，全球死亡病例85301例，死亡率达到5.94%，并持续升高。美国累计确诊病例368254例，单日新增33226例，已连续3日单日新增破3万；西班牙、意大利新增确诊病例呈下降趋势，但意大利、英国、荷兰死亡率不断升高；德国一直保持低死亡率。

全球新型冠状病毒确诊人数分布情况

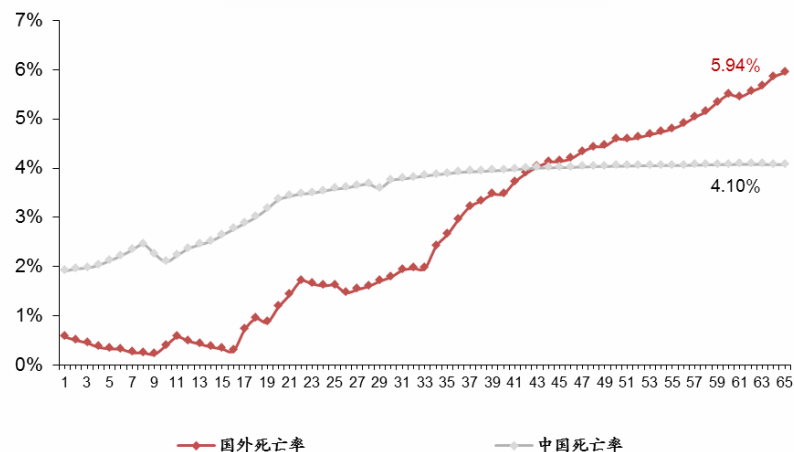


1 全球疫情概况

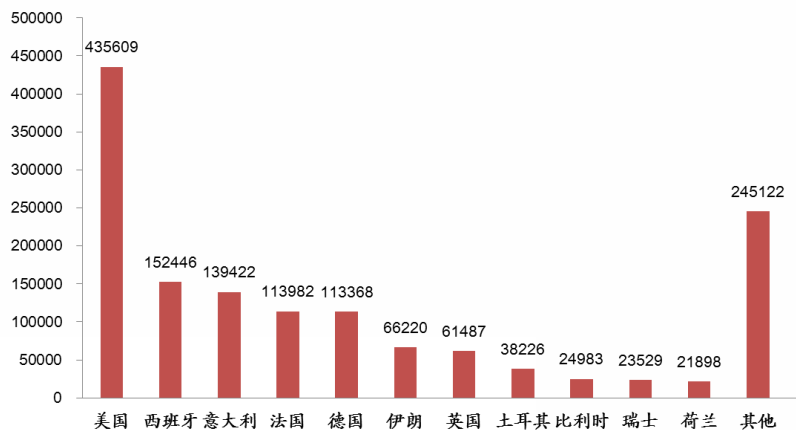
国外累计病例 (人)



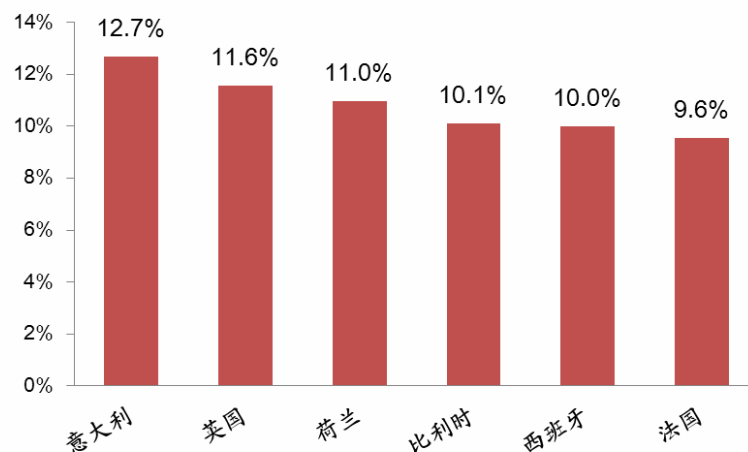
国内外死亡率对比



国外部分国家累计病例 (人)



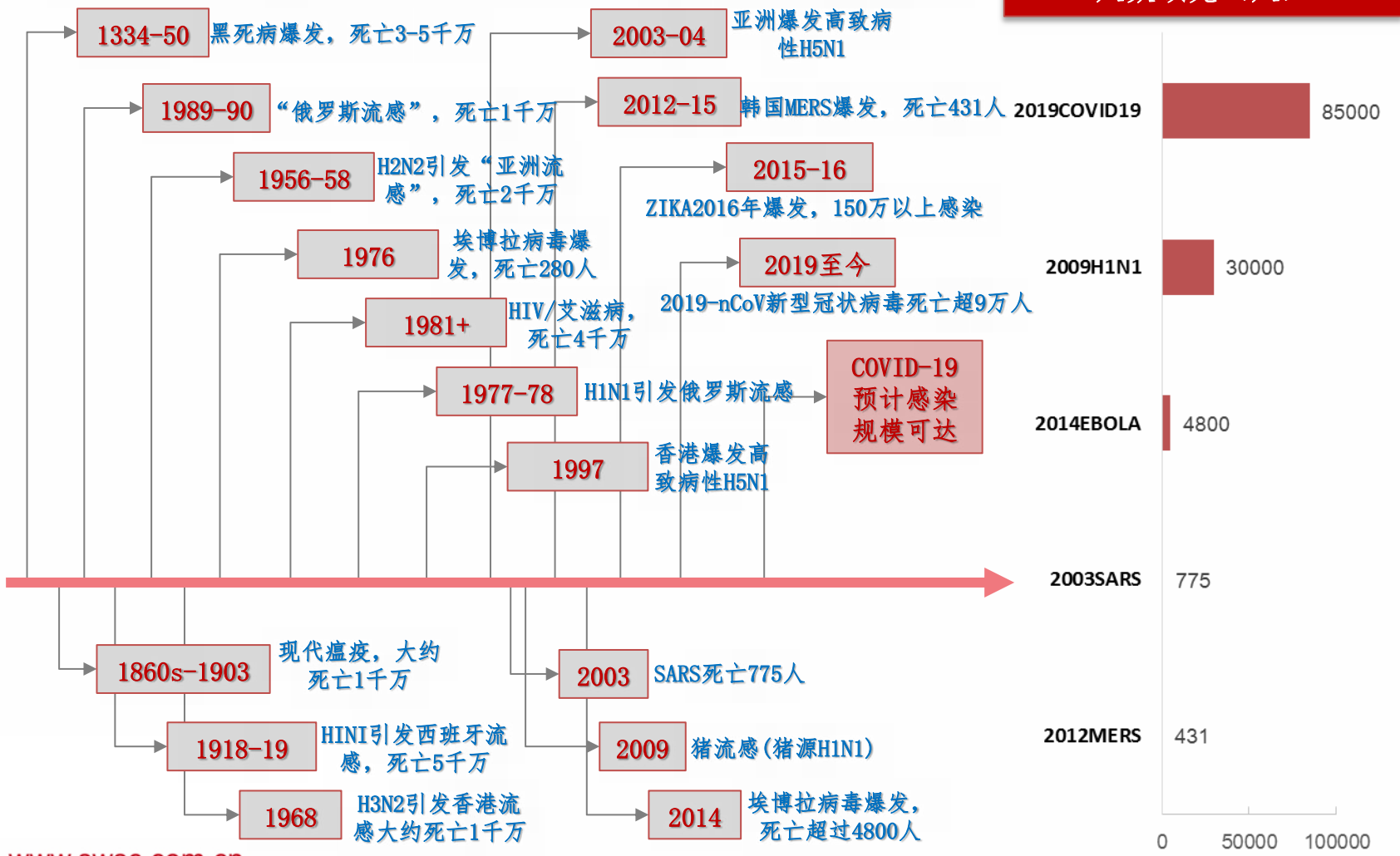
当前死亡率最高的国家



1 全球疫情概况（历史大规模Pandemic情况）

- 全球大规模扩散：近代流行病史上除ZIKA和H1N1最大规模Pandemic；
- 帝国理工预测：不采取措施，英国或死亡超50万人、美国220万人

近代Pandemic中新冠死亡人数领先（人）

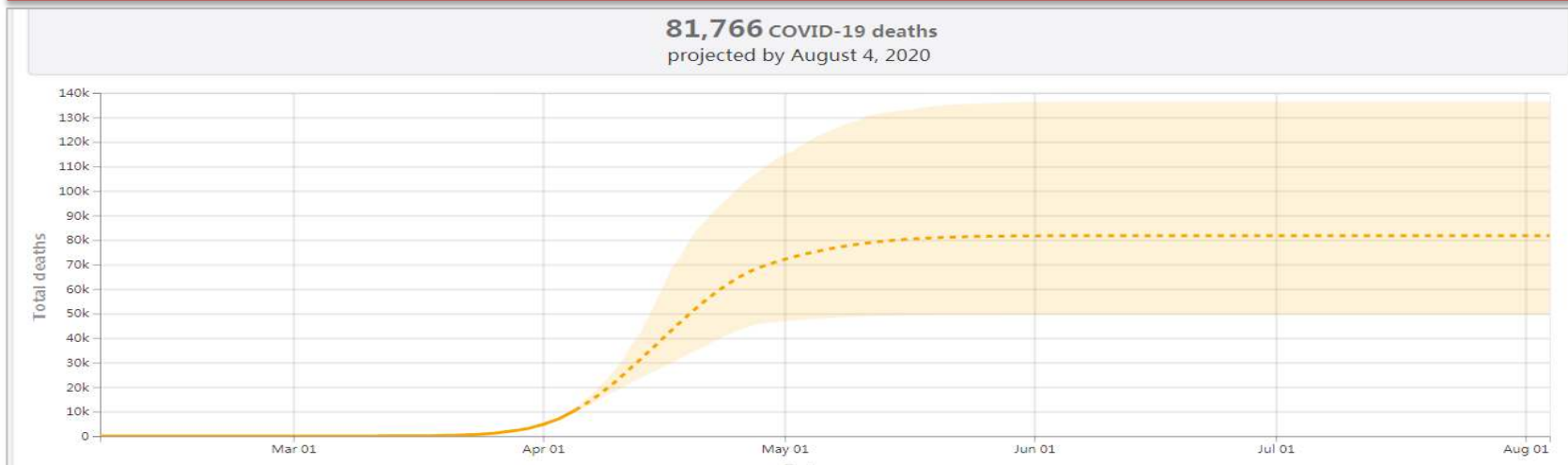


WWW.SWSC.COM.CN

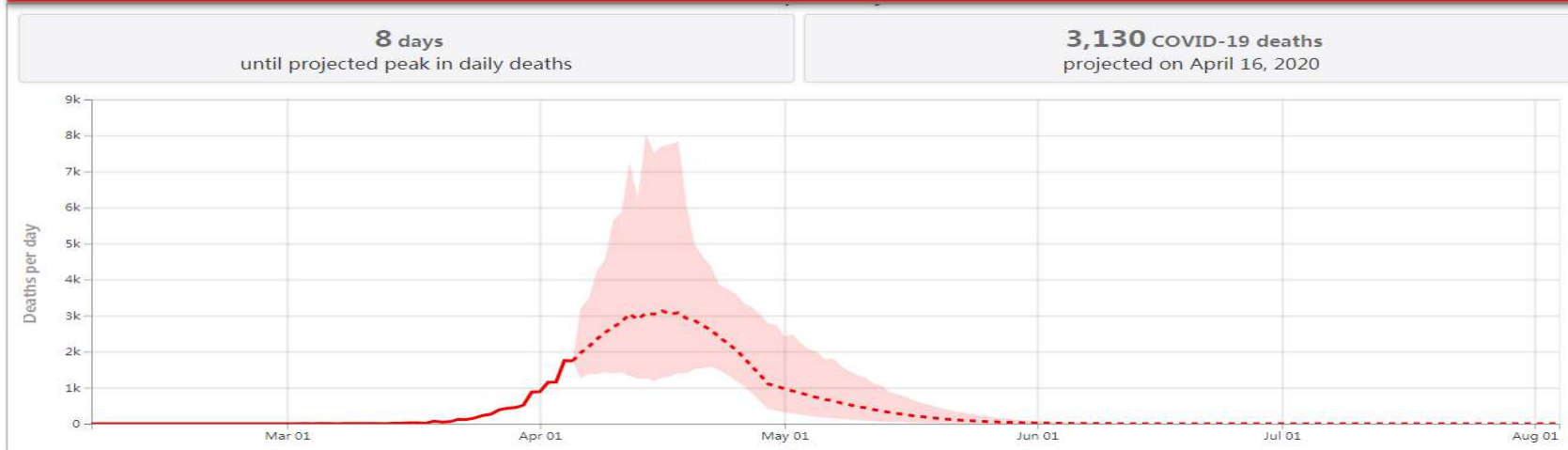
数据来源: CDC, Statista, WHO, Nature, 西南证券整理

1 全球疫情概况（美国疫情预测死亡人数）

IHME预测本次COVID-19在美国爆发将导致80000+人死亡（人）



IHME预测美国4/16日死亡率将达到巅峰：当日死亡人数超过3000（人）



目录

1. 疫情概况
- 2. COVID-19治疗指南**
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

2 COVID-19治疗指南：新型冠状病毒肺炎简介

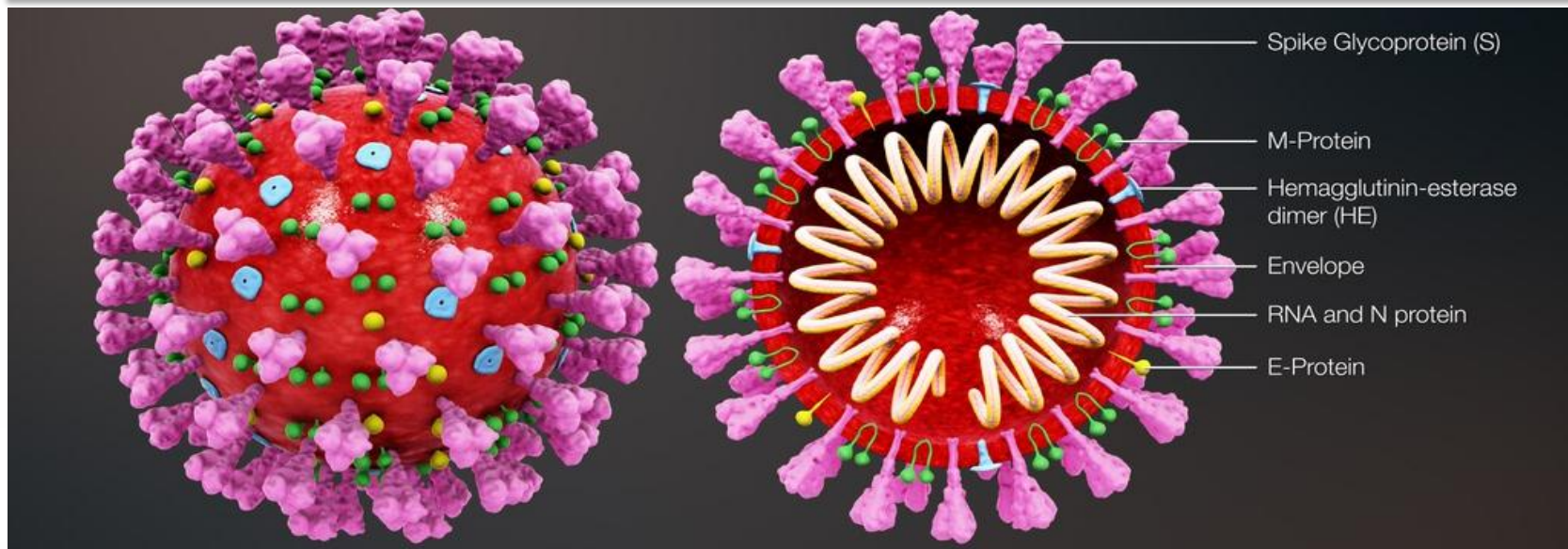
新型冠状病毒：RNA病毒，比SARS传播性更强，无特效药

- β 属的冠状病毒，正链单股RNA冠状病毒。
- 其基因特征与SARS-CoV和MERS-CoV具有一定同源性，但亦存在明显区别，例如传染性更强。
- 目前尚无特效药。

新型冠状病毒肺炎：甲类传染，全球性爆发

- 该病作为急性呼吸道传染病已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病，按甲类传染病管理。
- 通过一系列预防控制和医疗救治措施，我国境内疫情上升的势头得到一定程度的遏制，大多数省份疫情缓解，但境外的发病人数呈上升态势。

COVID-19剖面图

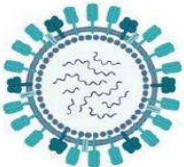
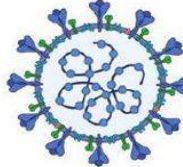
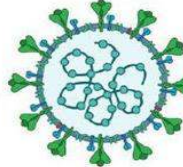
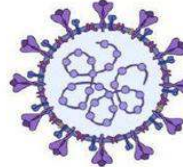


2 COVID-19治疗指南：新型冠状病毒肺炎简介

COVID-19新冠病毒特征：潜伏期长+传染性强+复制率高+致死率中等；难防

- 潜伏期：4~14日无症状潜伏期，可传播，难以防控。
- 复制率：Ro大于流感、MERS，低于SARS。
- 致死率：COVID-19死亡率低于SARS和MERS，但因为传染率高，所以死亡例数更多。

新冠病毒已其他常见病毒对比

Disease	Flu	COVID-19	SARS	MERS
Disease Causing Pathogen	 Influenza virus	 SARS-CoV-2	 SARS-CoV	 MERS-CoV
R_0 Basic Reproductive Number	1.3	2.0 - 2.5 *	3	0.3 - 0.8
CFR Case Fatality Rate	0.05 - 0.1%	~3.4% *	9.6 - 11%	34.4%
Incubation Time	1 - 4 days	4 - 14 days *	2 - 7 days	6 days
Hospitalization Rate	2%	~19% *	Most cases	Most cases
Community Attack Rate	10 - 20%	30 - 40% *	10 - 60%	4 - 13%
Annual Infected (global)	~ 1 billion	N/A (ongoing)	8098 (in 2003)	420
Annual Infected (US)	10 - 45 million	N/A (ongoing)	8 (in 2003)	2 (in 2014)
Annual Deaths (US)	10,000 - 61,000	N/A (ongoing)	None (since 2003)	None (since 2014)

2 COVID-19治疗指南：新冠肺炎流行病学特点及临床表现

新冠肺炎流行病学特点及临床表现：

- **传染源：**感染者，人传人，无症状感染者也可能成为传染源。
- **易感人群：**人群普遍易感。
- **传播途径：**
 - ✓ 经呼吸道飞沫和密切接触传播是主要的传播途径。
 - ✓ 在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能。
 - ✓ 粪便及尿液中可分离到新型冠状病毒。
- **临床表现：**
 - ✓ 潜伏期1-14天，多为3-7天。
 - ✓ 发热、乏力、干咳，逐渐出现呼吸困难；部分患者发病症状轻微，甚至可无明显发热。
 - ✓ 除了以上发病症状，还有可能发病症状「不典型」，例如：（1）仅以消化系统症状为首发表现：如轻度纳差、乏力、精神差、恶心呕吐、腹泻等；（2）以神经系统症状为首发表现：如头痛；（3）以心血管系统症状为首发表现：如心慌、胸闷等；（4）以眼科症状为首发表现：如结膜炎；（5）仅有轻度四肢或腰背部肌肉酸痛。

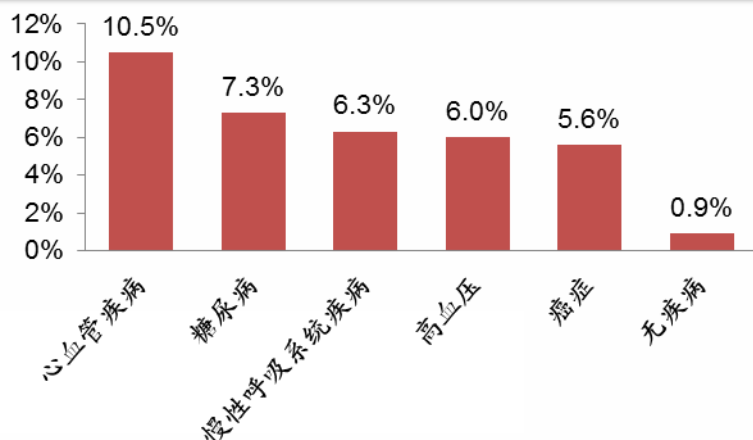
传播途径	
具体传播方式	
直接传播	患者喷嚏、咳嗽、说话的飞沫，呼出的气体近距离吸入导致感染
接触传播	飞沫沉积在物品表面，手接触污染后，再接触口腔、鼻腔、眼睛等粘膜导致感染
气溶胶传播	飞沫混在空气中，形成气溶胶，吸入后导致感染
粪便及尿液	由于在粪便及尿液中可分离到新型冠状病毒，应注意粪便及尿对环境污染造成气溶胶或接触传播

2 COVID-19治疗指南：新冠肺炎病死率特点

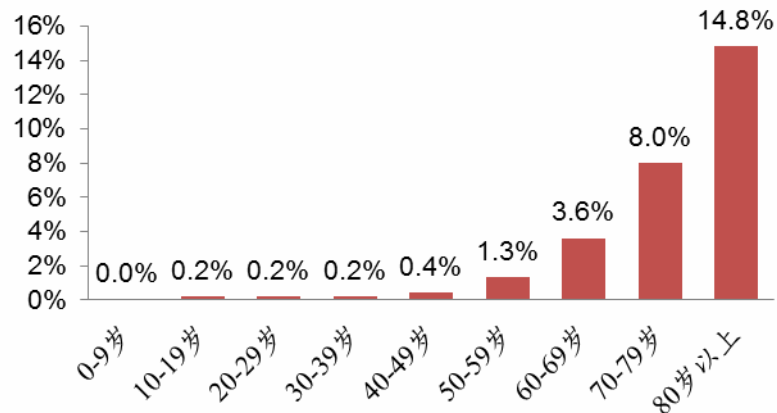
伴随基础疾病+高龄死亡率高，儿童死亡率最低：

- 具有基本健康状况的人比没有健康状况的人更容易受到伤害：
 - ✓ 心血管疾病、糖尿病、慢性呼吸系统疾病、高血压、癌症等慢性病患者死亡率高，分别为10.5%、7.3%、6.3%、6.0%、5.6%；
 - ✓ 患者可能会由于感染导致低氧血症、应激、炎症状态等，从而导致斑块稳定性下降，并且在减少氧供的同时增加耗氧，从而加重心血管系统负担。
- 儿童感染死亡风险最低，老年人感染死亡风险最高：
 - ✓ 所有年龄段都易感；
 - ✓ 儿童及新生儿病例症状可不典型，表现为呕吐、腹泻等消化道症状；
 - ✓ 目前没有10岁以下儿童死亡的报告；
 - ✓ 而60岁以上的老年人免疫功能下降，且自身存在心血管疾病、糖尿病、高血压等许多基础疾病，因此更容易感染且容易出现危重症。
 - ✓ 或许与卡介苗（10-15年）提升INNATE IMMUNITY有关？

基础病史相关早期病死率



根据同龄群划分的中国新冠病毒早期病死率



2 COVID-19治疗指南：新冠肺炎临床分型

重症、危重症临床预警指标，成人与儿童有明显差别：

- 成人：
 - ✓ 外周血淋巴细胞进行性下降；
 - ✓ 外周血炎症因子如IL-6、C反应蛋白进行性上升；
 - ✓ 乳酸进行性升高；
 - ✓ 肺内病变在短期内迅速进展。
- 儿童：
 - ✓ 呼吸频率增快；
 - ✓ 精神反应差、嗜睡；
 - ✓ 乳酸进行性升高；
 - ✓ 影像学显示双侧或多肺叶浸润、胸腔积液或短期内病变快速进展；
 - ✓ 3月龄以下的婴儿或有基础疾病（先天性心脏病、支气管肺发育不良、呼吸道畸形、异常血红蛋白、重度营养不良等），有免疫缺陷或低下（长期使用免疫抑制剂）。

临床分型					
	轻型	普通型	重型		危重型
症状	临床症状轻微，影像学未见肺炎表现	发热、呼吸道等症状，影像学可见肺炎表现	成人：1、气促，RR≥30次/分； 2、静息状态下，指氧饱和度≤93%； 3、动脉血氧分压(PaO ₂)/吸氧浓度(FiO ₂)≤300mmHg； 4、肺部影像学显示24-48h内病灶进展明显。	儿童：1、气促；2、静息状态下，指氧饱和度≤92%； 3、辅助呼吸，发绀，间歇性呼吸暂停； 4、嗜睡、惊厥； 5、拒食、喂养困难，有脱水症。	1、呼吸衰竭，需机械通气； 2、出现休克； 3、合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗。

2 COVID-19治疗指南：新冠肺炎推荐治疗

治疗方案：早隔离+早ICU，肺炎基础疗法+抗病毒药物+抗炎+供氧。

- **根据病情确定治疗场所，隔离+ICU是关键：**
 - ✓ 疑似以及确诊病例进行定点医院隔离，疑似病例单人单间隔离，确诊病例可多人一间；
 - ✓ 危重型尽早收入ICU治疗。
- **一般治疗（供氧+基础疗法+抗病毒）：**
 - ✓ 卧床休息，氧疗措施，包括鼻导管、面罩给氧和经鼻高流量氧疗；
 - ✓ 抗病毒治疗利用 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔等药物；
 - ✓ 不建议同时使用3种及以上抗病毒药物；
 - ✓ 抗菌药物治疗中避免盲目或不恰当使用抗菌药物，尤其是联合使用广谱抗菌药物。
- **重型、危重型病例治疗：**
 - ✓ 防治并发症，治疗基础疾病，预防继发感染；
 - ✓ 及时进行器官功能支撑持（呼吸支持，循环支持，肾功能衰竭和肾替代治疗）；
 - ✓ 康复者血浆治疗血液净化治疗以及免疫治疗；
 - ✓ 机体炎症反应过度激活状态的患者，使用糖皮质激素或甲泼尼龙；
 - ✓ 对于儿童重型、危重型静脉滴注丙种球蛋白。

药物治疗

治疗方案	抗病毒治疗					免疫治疗	其他治疗用药		
品种	α -干扰素	洛匹那韦/利托那韦	利巴韦林	磷酸氯喹	阿比多尔	托珠单抗	糖皮质激素	甲泼尼龙	丙种球蛋白
用药方式	500万U，2次/日，雾化	20mg/500粒，每次2粒，2次/日，疗程小于10日	与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联用，500mg/次，每日2-3次静脉输注，<10日	18-65岁成人，500mg/次，2次/日，疗程7天。	200mg，每日3次，疗程小于10天	首次剂量4-8mg/kg，推荐剂量400mg	静脉给予血必净200ml/日	1-2mg/kg/日	儿童重型、危重型

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
- 3. 临床药物候选品种**
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

3 临床药物候选品种（化药、生物药、细胞疗法）

治疗类药物：化药+生物药+细胞疗法，主要以抗病毒和调节免疫为主。

- **化药：抗病毒+消炎+抗细菌感染**
 - ✓ 抗病毒药：阻断病毒入侵细胞、复制；
 - ✓ 抗生素：体外有抗病毒效果，同时防治由于新冠患者免疫下降所伴随的细菌感染；
 - ✓ 抗炎药：防止“炎症风暴”；
 - ✓ 降压药：3月11日发表在《柳叶刀》杂志上的一篇文章提出了这样的可能性，即用于高血压的常见药物（例如ACE抑制剂和所谓的血管紧张素II受体阻滞剂（ARB），包括氯沙坦）实际上可能会刺激人体制造更多的ACE2，从而提高病毒渗透细胞的能力。
- **生物药：主要以抑制“炎症风暴”为主**
 - ✓ IL-6相关抗体和C5a等抗体的作用均为防止“炎症风暴”；
 - ✓ CD147、PD-1、干扰素等作用均为抗病毒。
- **细胞疗法：免疫调节+直接杀伤**
 - ✓ 干细胞疗法：免疫调节作用+修复；
 - ✓ NK细胞疗法：直接杀伤+免疫调节。

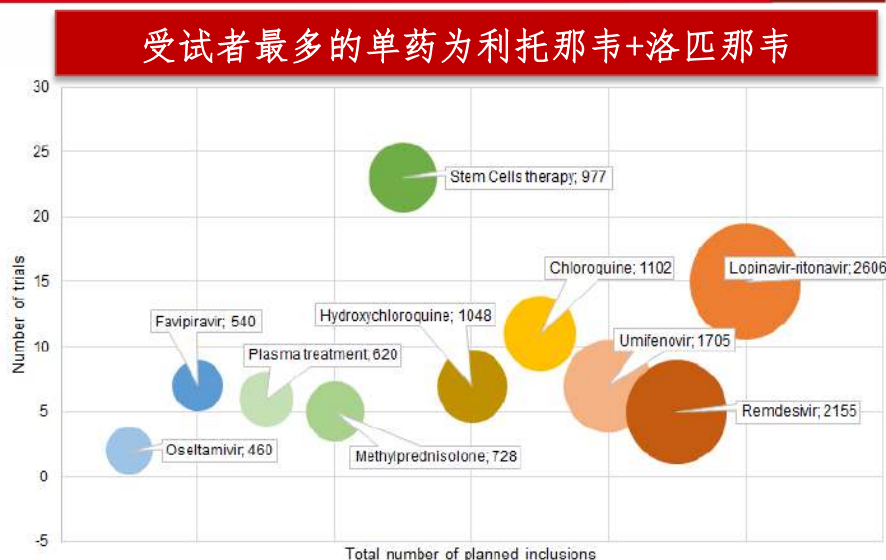
目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
- 3. 临床药物候选品种**
 - 3.1 临床项目统计分析**
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

3.1 临床项目统计分析

临床实验最多的品种为化药，特别是氯喹和抗病毒药物，由于管控有效，中国区临床数量占比大幅缩减：

- 化药临床项目数量大幅高于其他药物：
 - ✓ 化药数量占比最高，其次为生物药、细胞疗法、疫苗、中药等；
 - ✓ 化药中氯喹占比最大，其次为利托那韦+洛匹那韦和瑞德西韦；
 - ✓ 生物药中IL-6相关单抗药物（抗炎）占比最大，其中包括托珠单抗、Sarilumab；
 - ✓ 第三方数据：受试者最多的单药依次为利托那韦+洛匹那韦>瑞德西韦>氯喹。

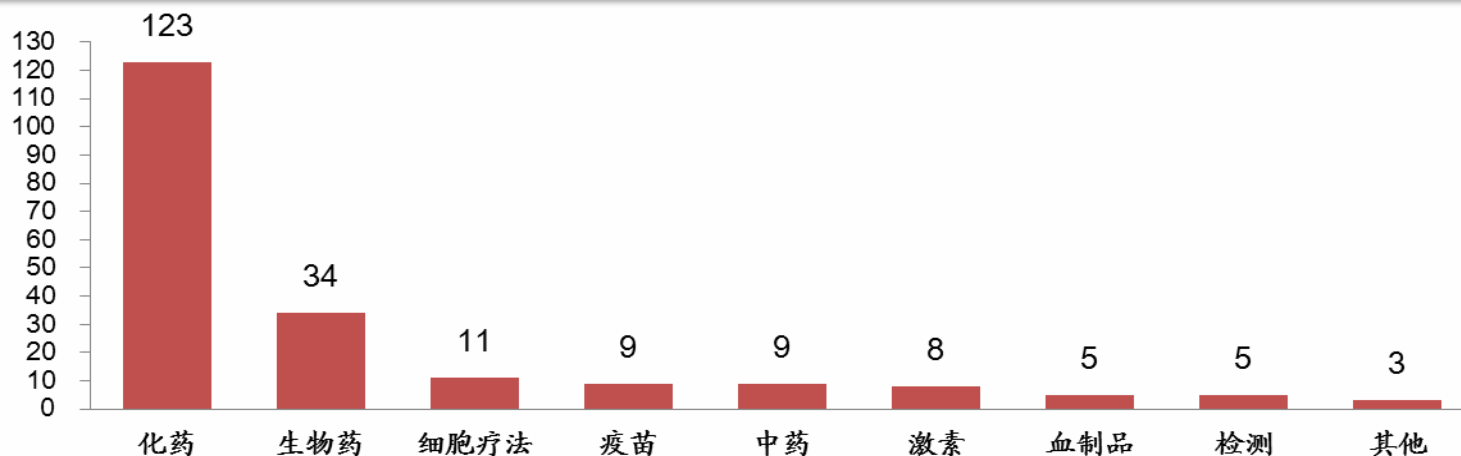


- 除化药以外，疫苗实验的受试人数最多：
 - ✓ 目前已进入临床的疫苗包括病毒载体疫苗COV001（牛津大学）、腺病毒疫苗（康希诺）Moderna的mRNA疫苗等；
 - ✓ 目前全球已有超过90家企业公布着手疫苗研发，其中包括巨头企业强生、GSK等；
 - ✓ 疫苗所需的临床实验时间也是最长的。
- 从1月到3月临床项目数量激增（4月只统计到2号），中国区占比大幅降低：
 - ✓ 由于海外疫情全面爆发，临床项目数量每月成倍数增长；
 - ✓ 由于中国疫情控制良好，很多临床实验无法继续展开，导致中国区临床实验占比大幅下降；
 - ✓ 2月中国区临床项目占比最大超90%；
 - ✓ 3月欧洲占比最大，超30%；中国降至20%；
 - ✓ 4月美国占比大幅提升至25%；中国降至11%。

3.1 临床项目统计分析

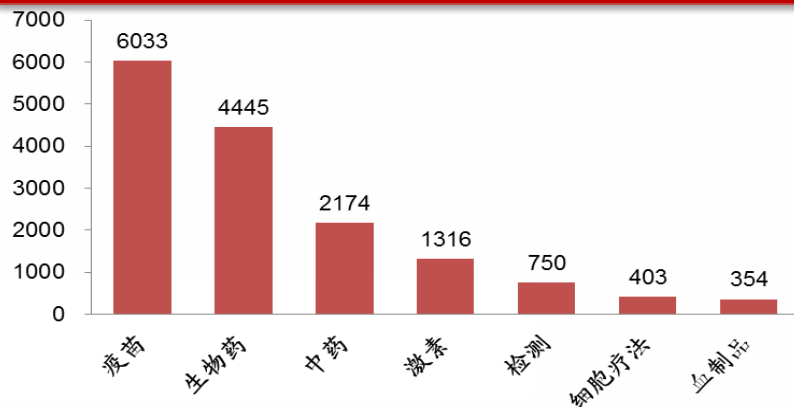
- 所有临床实验中，化药数量占比最高，其次为生物药、细胞疗法、疫苗、中药等；

各类临床实验数量统计（个）

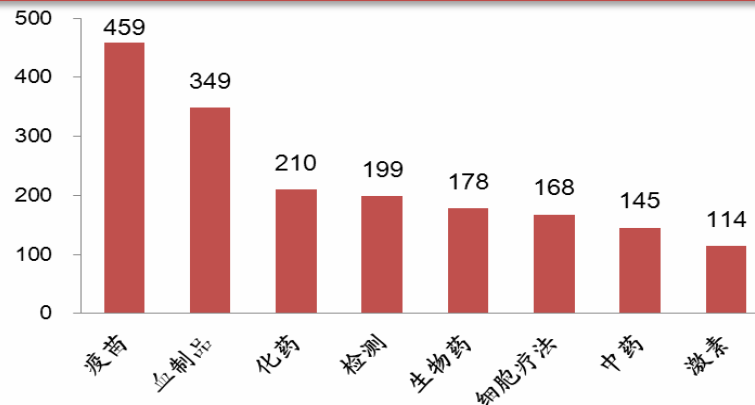


- 除化药以外，疫苗实验的受试人数最多；疫苗所需的临床实验时间也是最长的；

临床实验总受试人数（人）



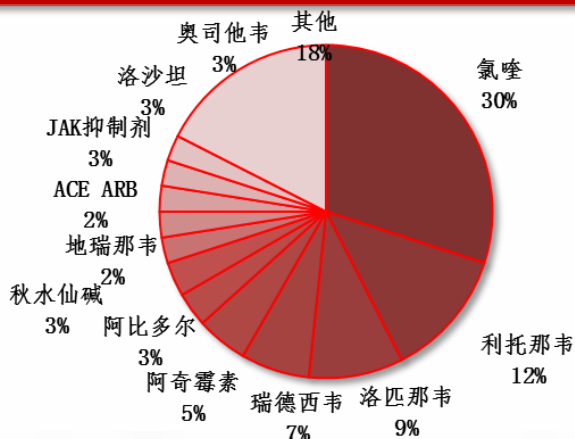
平均临床起始-初步数据所需时间（日）



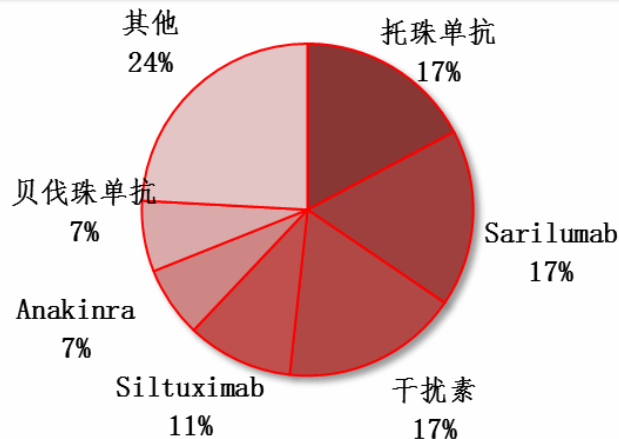
3.1 临床项目统计分析

- 化药临床项目中，氯喹占比最大，其次为利托那韦+洛匹那韦和瑞德西韦等；
- 生物药中IL-6单抗占比最大；

各类化药临床数量占比

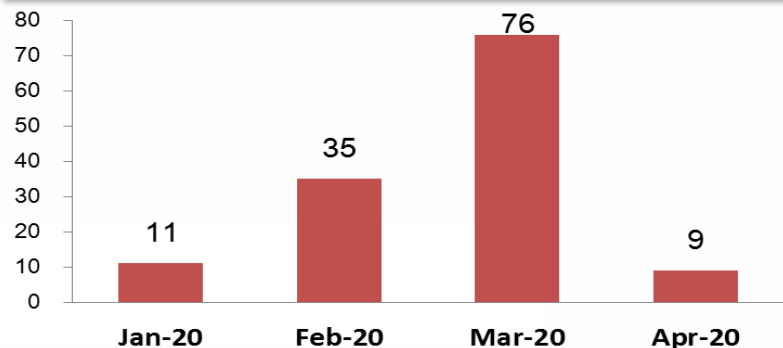


各类生物药临床数量占比

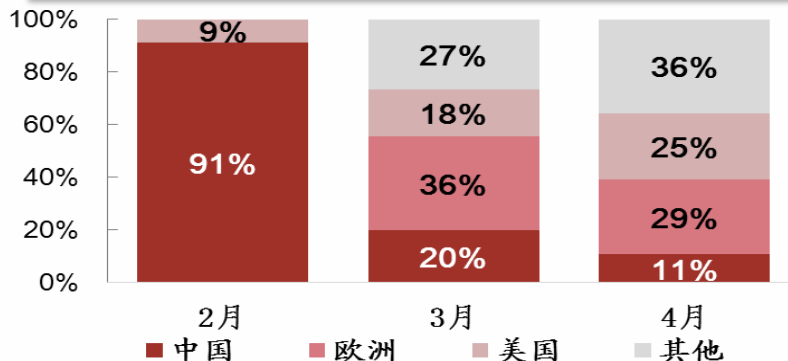


- 从1月到3月临床项目数量骤增（4月只统计到2号）；
- 中国区临床实验占比大幅下降。

1~4月临床项目数（个）



2~4月各地区临床实验数量占比



目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
- 3. 临床药物候选品种**
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类**
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

3.2 临床药物分类:化药

化药	
抗病毒药物	阻断病毒入侵细胞、复制
氯喹	通过干扰与细胞表面受体结合的病毒颗粒来抑制病毒周期的预先进入步骤
洛匹那韦/利托那韦	是常用的抗艾滋病用药，洛匹那韦是一种HIV蛋白酶抑制剂，可以阻断Gag-Pol蛋白的分裂，导致产生未成熟的、无感染力的病毒颗粒；利托那韦是一种针对HIV-1和HIV-2天冬氨酸蛋白酶的活性拟肽类抑制剂，通过抑制HIV蛋白酶使该酶无法处理Gag-Pol多聚蛋白的前体，导致生成非成熟形态的HIV颗粒，从而无法启动新的感染周期。利托那韦可抑制CYP3A介导的洛匹那韦代谢，从而产生更高的洛匹那韦浓度
瑞德西韦	作为腺嘌呤核苷酸类似物代替腺嘌呤核苷酸参与RNA链的合成并抑制RNA聚合酶，导致RNA链合成受阻，进而影响病毒的整体复制即增值过程，使病毒不能大量复制，最终被免疫系统清除，达到治愈疾病的目的
阿比多尔	作为一种血凝素抑制剂，特异性抑制病毒脂质囊膜与宿主细胞膜的接触、黏附及融合，并阻断病毒基因穿入细胞核，从而抑制病毒DNA和RNA合成
地瑞那韦	地瑞那韦是一种新的用于艾滋病治疗的非肽类抗逆转录病毒蛋白酶抑制剂，通过阻断从受感染的宿主细胞表面释放新的、成熟的病毒粒子的形成过程，抑制病毒的蛋白酶而起作用。 强生公司还没有证据表明地瑞那韦对引起COVID-19的SARS-CoV-2病毒有效
奥司他韦	是前体药物，其活性代谢产物是强效选择性的流感病毒神经氨酸酶（NA）抑制剂，通过抑制病毒NA，阻止新形成的病毒颗粒从被感染的细胞中向外释放

3.2 临床药物分类:化药

化药	
抗生素	体外实验显示有抗病毒效果，同时防治由于新冠患者免疫下降所伴随的细菌感染
阿奇霉素	通过干扰细菌的蛋白质合成来防止细菌的生长。除此之外，它还与细菌核糖体的50S亚基结合，抑制mRNA的翻译。阿奇霉素能够增强硫酸羟基氯喹治疗新冠病毒的作用机制还不清楚，但在体外可以抑制寨卡病毒和埃博拉病毒。并且给病毒感染患者服用后，还可预防严重的呼吸道感染、减少死亡率
抗炎药	防止“炎症风暴”
JAK抑制剂	大多数病毒通过受体介导的内吞作用进入细胞，JAK抑制剂能够与内吞调节因子AP2关联激酶1（AAK1）结合，抑制AAK1可能反过来阻断病毒进入细胞以及病毒颗粒在细胞内的组装，因此推荐在合适的COVID - 19急性呼吸系统疾病患者群体中进行实验，以减少患者的病毒感染和炎症
秋水仙碱	是一种强力消炎药，通常用于治疗心包炎和痛风。许多新冠肺炎患者从轻症转为重症时会出现“炎症风暴”。这是一种细胞因子的过度反应，会让患者的免疫系统进入全速运转，反噬自身，秋水仙碱可阻断患者的炎症反应，不让“炎症风暴”出现，轻症患者转为重症的风险就会下降
降压药	制病毒S蛋白与细胞结合
ACE	一种细胞表面受体蛋白，COVID - 19用来感染肺细胞的受体可能是ACE2，ACE2(血管紧张素转化酶2)与ACE相互拮抗维持血压平衡，ACE促进血管收缩，导致血压升高，ACE2使血压降低。存在于肾脏、血管、心脏细胞，尤其是肺泡II型上皮细胞（alveolar epithelial type II cell, AT2）上，AT2特别容易受到病毒感染
ARB	是一种血管紧张素II受体阻滞剂，推测通过抑制血管紧张素II（AngII）与其受体结合，使过剩的AngII转而与ACE2结合，占据病毒结合的靶点，从而阻断病毒入侵细胞
氯沙坦	能够阻断COVID - 19与血管紧张素转换酶2（ACE2）受体结合，推测氯沙坦可能会阻断病毒与ACE2受体结合，阻止病毒感染细胞。氯沙坦或可缓解冠状病毒Spike蛋白下调ACE2蛋白造成的急性肺损伤

3.2 临床药物分类: 生物药

生物药	
生物药	主要以抑制“炎症风暴”为主
Sargramostim	rhGM-CSF是一种重要的白细胞生长因子, 已知其通过影响多种细胞系的生长和成熟以及这些细胞在抗原提呈和细胞介导免疫中的功能活性, 在造血、上皮修复和增强先天宿主防御中发挥关键作用。
Tocilizumab	托珠单抗, IL-6抗体, 阻断新冠病毒感染诱发炎症风暴的关键细胞因子, 有效地降低了炎症反应对病人肺组织和多器官的损伤
rhACE2	重组人ACE2蛋白, 可以直接与S蛋白结合, 中和病毒, 还可通过降低血管紧张素II水平改善肺损伤
CD24Fc	融合蛋白, CD24Fc改变多种炎症细胞因子的产生, 逆转T淋巴细胞的丢失和功能性T细胞衰竭, 减少多器官的白细胞浸润, 通过保护机体免遭病毒感染引发的严重炎症反应
Sarilumab	IL-6R抗体一种全人源化单克隆抗体, 能与可溶性和膜结合白细胞介素-6受体(IL-6R)特异性结合, 从而抑制白细胞介素-6介导的信号转导
Slituximab	IL-6抗体, 能与可溶性和膜结合白细胞介素-6受体(IL-6R)特异性结合, 从而抑制白细胞介素-6介导的信号转导
Anakinra	为基因重组的、非糖基化的人IL-1受体拮抗剂(rhIL-1ra), 其氨基酸序列除N-末端增加甲硫氨酸残基外与人天然IL-1受体拮抗剂一致, 可拮抗IL-1
干扰素	具有一定广谱抗病毒疗效, 对RNA病毒和DNA病毒都有抑制作用。干扰素与受体结合后, 诱导细胞产生具有酶活性的抗病毒蛋白, 从而使病毒的增殖得到抑制
Eculizumab	C5a抗体, 被用来调节远端补体的活性, 以防止膜攻击复合物的形成。通过调节这部分免疫反应, 可以在患者有时间通过支持性医疗护理从病毒中恢复时停止死亡; 国内舒泰神的C5a抗体初步临床数据优异。
PD-1	PD-1主要在激活的T细胞和B细胞中表达, 功能是抑制细胞的激活, PD-1的单抗可与人PD-1受体结合并阻断PD-1/PD-L1通路, 部分恢复T细胞的功能, 恢复机体免疫力
Emapalumab	全人源单克隆抗体, 非竞争性靶向结合并中和干扰素- γ (IFN- γ)
CD147抗体	CD147是一种跨膜糖蛋白, 属于免疫球蛋白超家族。CD147在促进COVID - 19入侵宿主细胞中发挥了功能性作用, 且CD147拮抗性peptide-9对COVID - 19具有抑制作用, 抗CD147人源化抗体meplazumab可显著抑制病毒入侵宿主细胞

3.2 临床药物分类: 细胞疗法

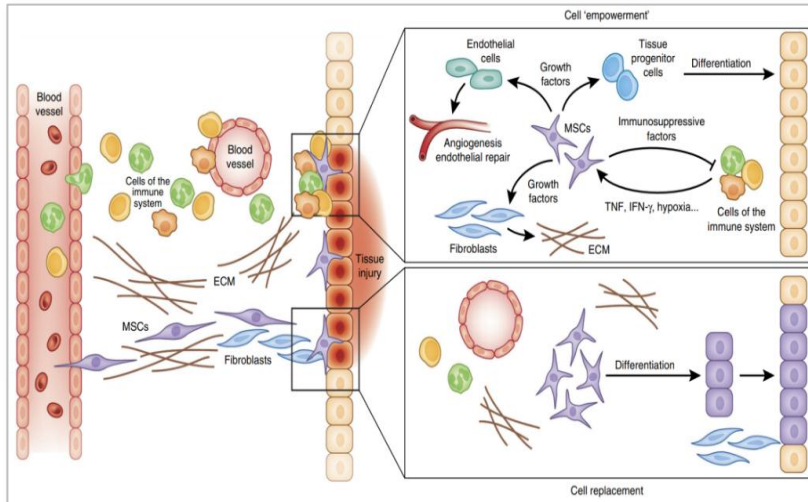
干细胞疗法: 免疫调节作用+修复

- **免疫调节作用:** 通过其免疫调节功能, 抑制免疫系统过度激活, 抑制炎症反应, 同时提高机体免疫力, 增强抗病毒的能力;
- **支持修复作用:** 通过修复功能, 改善微环境, 促进内源性修复, 修复肺脏损伤, 缓解呼吸窘迫症状。

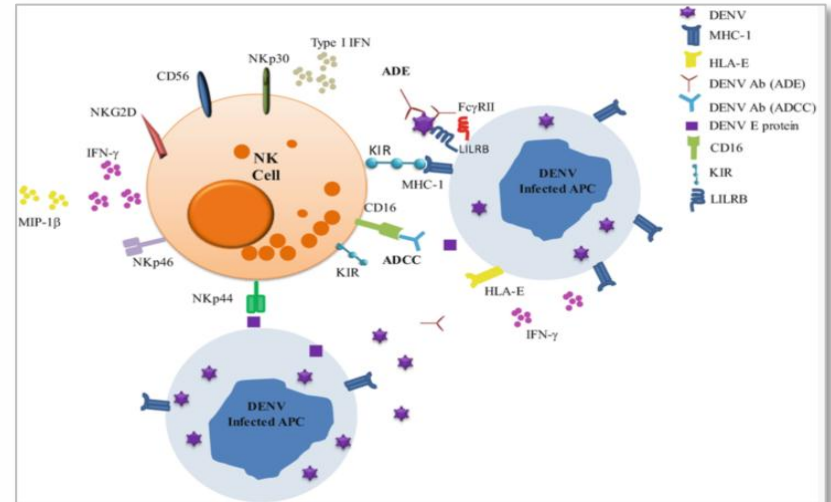
NK细胞疗法: 直接杀伤+免疫调节

- **直接杀伤:** 释放穿孔素、颗粒酶, 穿孔素在靶细胞表面穿孔, 使颗粒酶B进入靶细胞诱导靶细胞凋亡。NK细胞会杀死被感染的细胞, 避免这些细胞成为病毒培养基地, 阻止更多病毒的复制;
- **间接免疫调节作用:** 与机体其他多种免疫细胞相互作用, 调节机体的免疫状态和免疫功能, 增强免疫系统对病毒免疫反应产生。

间充质干细胞的治疗模型



NK细胞与被病毒感染细胞相互作用



3.2 临床药物分类:卡介苗 (BCG疫苗)

2020年3月多家媒体发文称预防结核的卡介苗 (BCG疫苗) 可能对抗击新冠有一定疗效, 目前全球有至少两项, 涉及5000名受试者的临床实验已经展开

卡介苗BCG 新冠临床实验

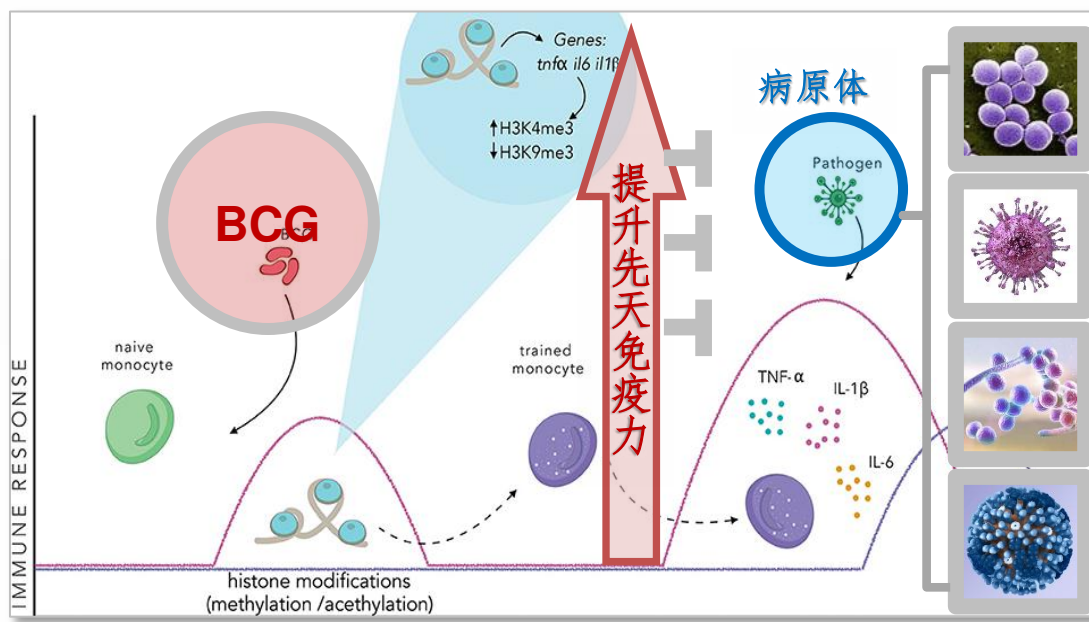
NCT04327206	III	2020/3/30	2020/10-2022/3	4170
NCT04328441	III	2020/3/25	2020/10/5	1000

Tuberculosis BCG-based vaccine may be effective against COVID-19

Featured Neuroscience - March 23, 2020

- BCG提升先天免疫力, 不针对某一种病原体: BCG是通过激活先天免疫起到一个广泛抗病原体的效果, 当暴露于非特异性病原体时, 增强先天免疫反应的有效性, 诱导分泌促炎细胞因子, 如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6;
- 已证实可有效抗击**疱疹、流感、金色念球菌**等多种病原体;
- 目前全球有至少两项, 涉及5000名受试者的临床实验已经展开;
- **BCG或许可以解释中国儿童死亡风险低。**

卡介苗可通过提高人体先天免疫达到抵抗病原体效果

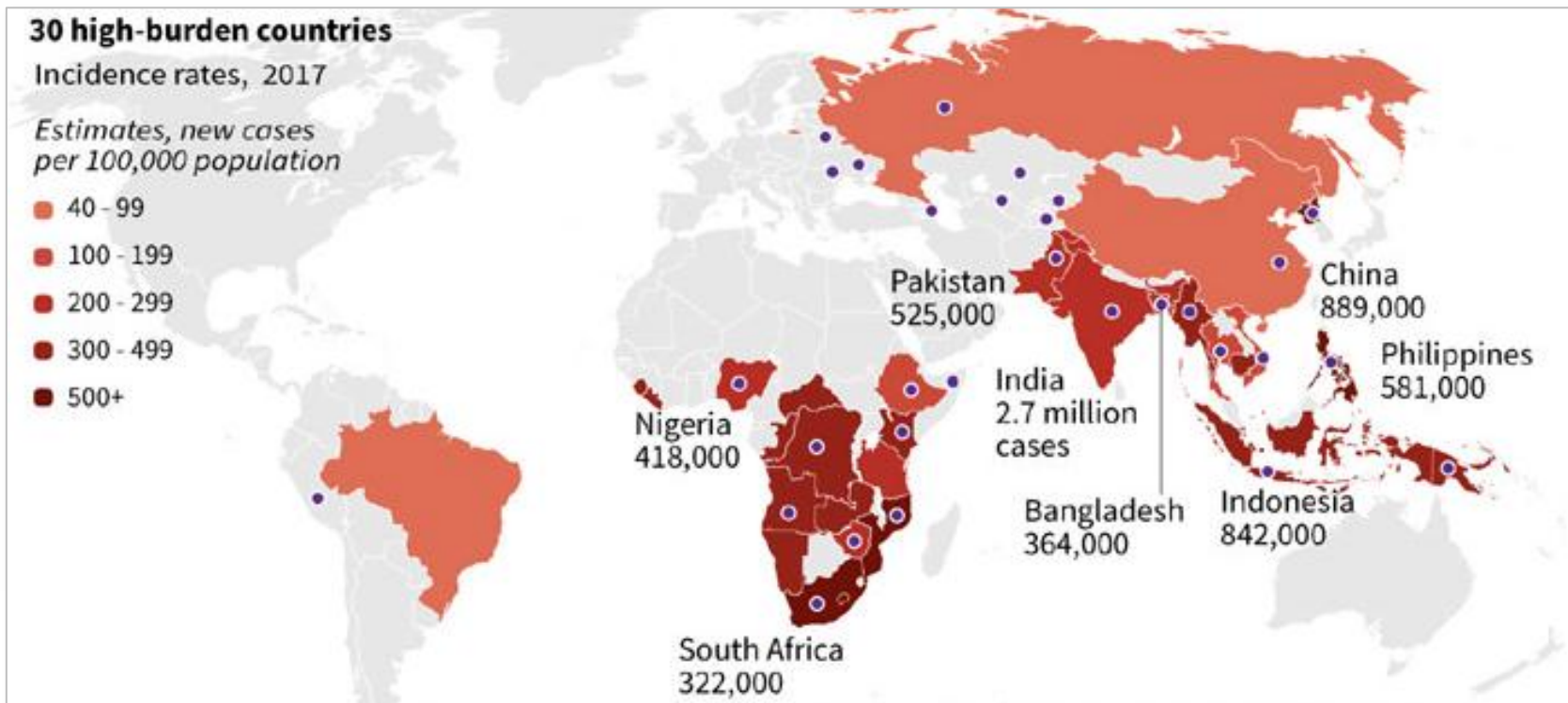


3.2 临床药物分类:卡介苗 (BCG疫苗)

包括中国在内全球154个国家强制接种，有效降低婴儿死亡率，美国不属于其中之一

- WHO指出只有**高风险国家**需要强制接种，目前全球高风险国家包括印度、非洲各国等；
- BCG在中国属于1类苗，覆盖率达90%以上；
- 美国CDC指出美国不需要全民接种，只有满足特别条件才需要接种，例如高风险暴露等；
- 目前全球范围内有**154个国家**将BCG纳入国家级全民免疫项目中（强制接种）。

全球结核负荷



3.2 临床药物分类:卡介苗 (BCG疫苗)

- 美国CDC指出美国不需要全民接种，只有满足特别条件才需要接种，例如高风险暴露等；

各类临床实验数量统计

BCG Recommendations

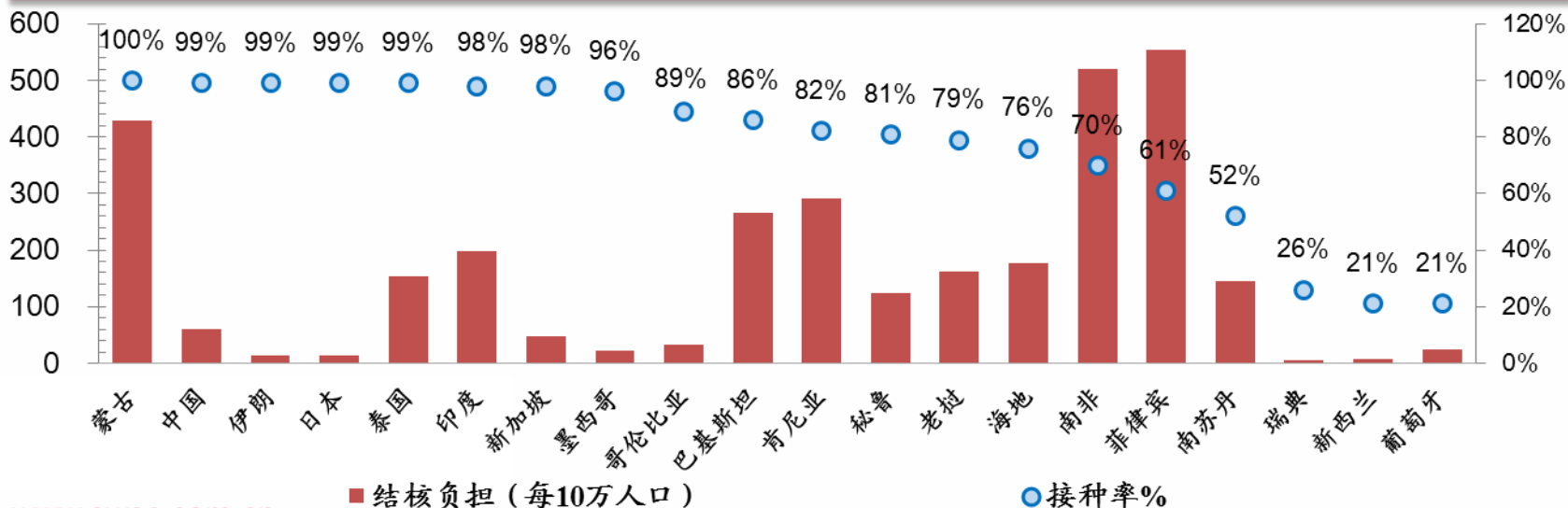


Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People™

In the United States, BCG should be considered for only very select people who meet specific criteria and in consultation with a TB expert. Health care providers who are considering BCG vaccination for their patients are encouraged to discuss this intervention with the [TB control program](#) in their area.

- 各国卡介苗接种率与当地结核负荷以及发达程度有关；
- 由于卡介苗诱导的免疫力可维持15年，或许可以说明部分地区感染新冠的儿童死亡率比较低？（待求证）

部分国家结核负荷以及相应的BCG疫苗接种率



www.swsc.com.cn

数据来源: WHO, 美国CDC, 西南证券整理

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
- 4. 化药**
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

4 化药

化药核心观点：虽然目前瑞德西韦仍被称为“人民的希望”，但现阶段暂时没有大规模的临床数据支撑其疗效，武汉临床数据预计于4月底5月初公布（或许更早）；目前有临床数据支撑的两个相对有效品种为法匹拉韦和氯喹

- **瑞德西韦：**
 - ✓ 体外实验证明瑞德西韦对COVID-19病毒具有较强杀伤力；
 - ✓ NEJM发文表示使用瑞德西韦的重症患者63%有所改善，死亡率为13%（该试验缺乏对照）；
 - ✓ 但仍需人体临床实验证实其抗感染的效果；
 - ✓ 由于中国区疫情控制良好，患者减少导致入组困难，目前临床以停止，但临床数据仍将公布；
 - ✓ 全球多个临床实验陆续展开，吉利德已扩大生产规模；
- **阿比多尔：**广谱抗病毒药物，可抑制病毒入侵细胞，DNA和RNA合成，以及诱导人体细胞产生干扰素已达到缩短疾病的进程的效果；
- **法匹拉韦：**临床效果良好，不良反应少，经过科研攻关组专家充分论证，已正式向医疗救治组推荐，建议尽快纳入诊疗方案；
- **利托那韦/洛匹那韦：**HIV药物，虽已被纳入新冠治疗指南，但NEJM发文表示其疗效不理想；
- **氯喹：**疟疾药物，体外实验显示对新冠病毒抑制效果良好，人体实验显示可有效减轻症状。

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
- 4. 化药**
 - 4.1 瑞德西韦**
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

4.1 瑞德西韦

体外实验证明瑞德西韦对新冠病毒具有较强抑制作用，但仍需人体临床实验证实其抗感染的效果

- **瑞德西韦为广谱抗RNA病毒药物：**此前的动物实验证明瑞德西韦可抑制多种RNA病毒，包括SARS、MERS、埃博拉病毒；
- **体外实验证实瑞德西韦对新冠病毒抑制效果显著：**在细胞实验中，相比其他药物，瑞德西韦半最大效应浓度（EC50）低，对病毒抑制活性高。
- **首个瑞德西韦治愈案例**给全球抗疫带来希望，但仍需大量实验数据验证；
- **瑞德西韦关注高：**疫情爆发至今，全球已展开超过7项多中心临床实验，被称作“人民的希望”；
- **WHO称其为“可能是最好的药物”；**
- **海外曾多次爆出临床进度提前的预期，屡屡触发吉利德股价大涨：**
 - ✓ Evercore称临床数据提前至3月公布，4月获批等信息；
 - ✓ 特朗普曾表示FDA已临近批准该药物；
 - ✓ 但吉利德称临床进展“ON-TRACK”；并在尽最大努力加大生产力度；
- **由于中国区患者入组进展不顺利，研究已停止：**由于中国区疫情控制有效，患者不足；
- 4/11日NEJM发文表示使用瑞德西韦的**重症患者63%有所改善，死亡率为13%**（该试验缺乏对照）；
- 全球临床数据预计将会在4~6月陆续公布；

4.1 瑞德西韦

瑞德西韦 Remdesivir

- 吉利德科学公司在研药品；
- 一种核苷类似物，具有抗病毒活性，在HAE细胞中，对SARS-CoV和MERS-CoV的EC50值为74 nM，在延迟脑肿瘤细胞中，对鼠肝炎病毒的EC50值为30 nM；

前身是吉利德科学公司的另一款抗病毒药GS-441524，GS-441524主要用于治疗猫冠状病毒引起的猫传染性腹膜炎



GS-441524经过磷酸化及后续修饰之后成为GS-5734即瑞德西韦



2015年美国陆军传染病医学研究所(USAMRIID)宣布瑞德西韦作为抗埃博拉病毒药在恒河猴实验上有效

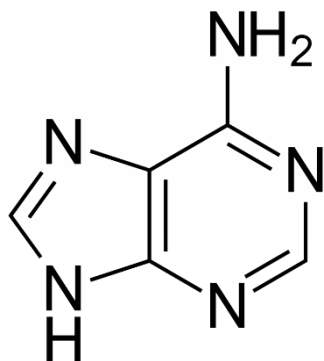


2018年瑞德西韦作为抗埃博拉病毒药迅速进入了1-2期临床实验

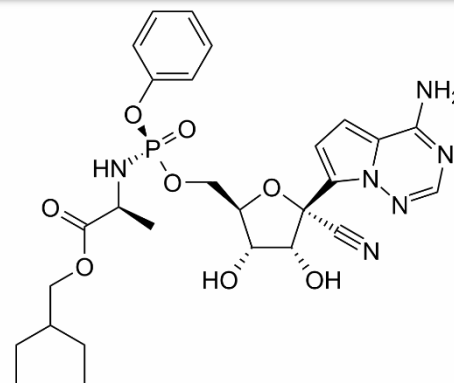
• 药物抗病毒机理：

- ✓ 作为**腺嘌呤核苷酸类似物**代替腺嘌呤核苷酸参与RNA链的合成并抑制RNA聚合酶，导致RNA链合成受阻，进而影响病毒的整体复制即增殖过程，使病毒不能大量复制，最终被免疫系统清除，达到治愈疾病的目的；
- ✓ 为免疫系统争取时间，进而为完全清除病毒赢得关键时间。

腺嘌呤核苷酸结构式



瑞德西韦

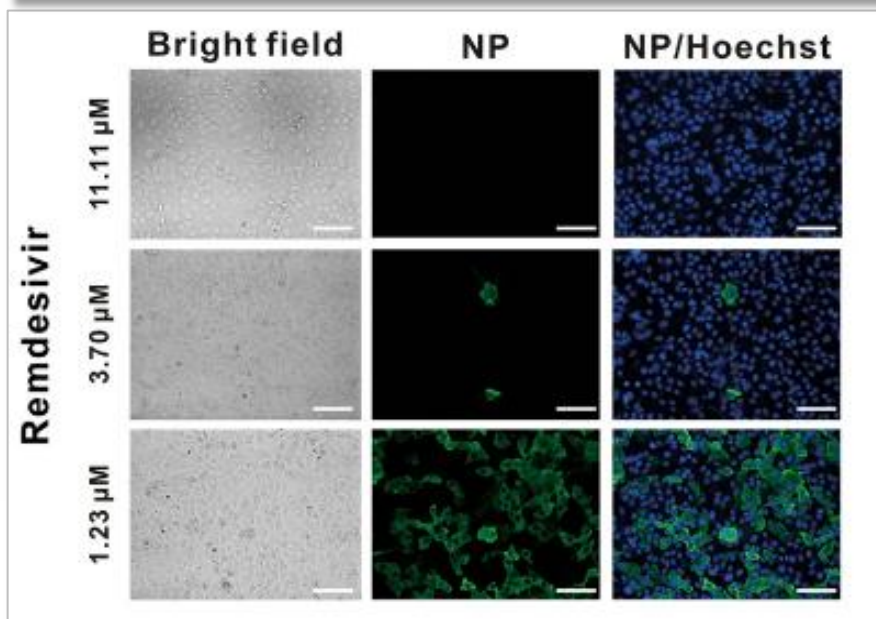


4.1 瑞德西韦

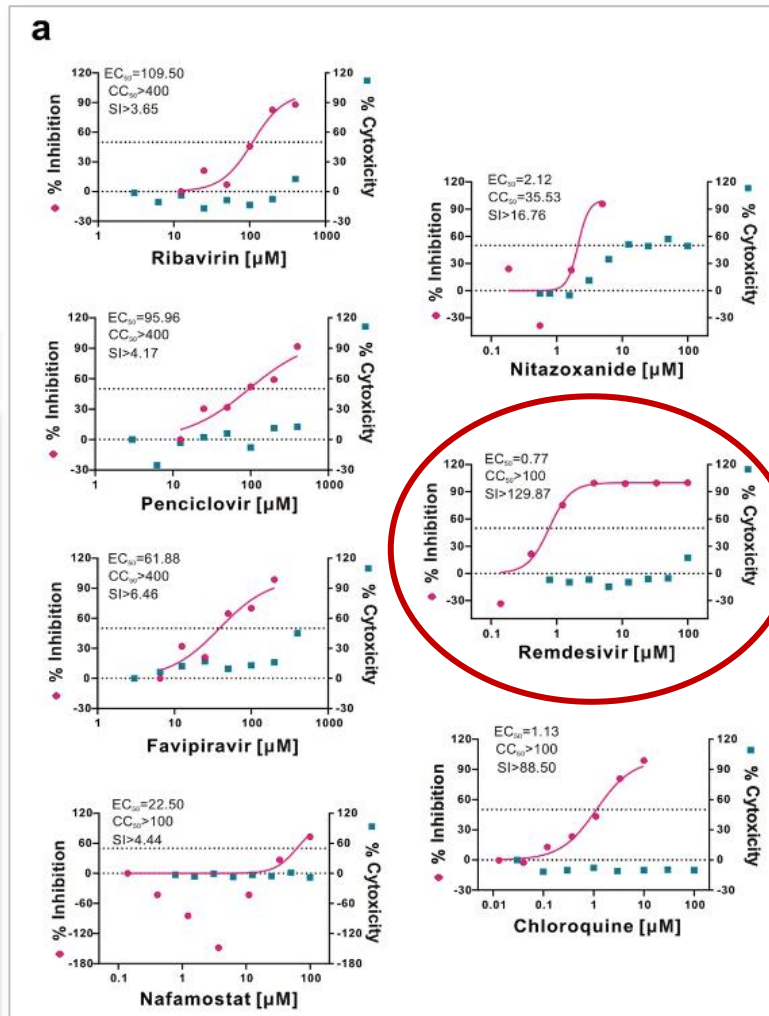
体外实验证实瑞德西韦对新冠病毒杀伤力强

- **广谱RNA病毒抑制功能：**此前的动物研究证明瑞德西韦可抑制多种RNA病毒，包括SARS、MERS、埃博拉病毒；
- **病毒杀伤力强：**在细胞实验中，相比其他药物，瑞德西韦半最大效应浓度低，说明对病毒抑制活性高；
- **效果与剂量相关：**瑞德西韦对病毒感染的抑制程度跟用药剂量成正比。

瑞德西韦抑制病毒效果与剂量成正比



药物达到50%病毒抑制效果所需用量



4.1 瑞德西韦

NEJM于4/11日发文：重症患者使用瑞德西韦（同情用药）后63%有所改善，死亡率为13%

- 该研究报告样本共61名来自多国的，接受瑞德西韦同情用药重症患者，其中53人数据有效；
- 36人（68%）症状改善，死亡率13%：
 - ✓ 呼吸机拔管率57%（17/30）；出院率47%（25/53）；恶化15%（8/53），死亡13%（7/53）；未改善16%（9/53）；
 - ✓ 13%的重症死亡率低于此前国内报道的17-78%之间，以及WHO报道的50%。
- 副作用：60%患者出现副作用，其中12名（23%）出现严重副作用（包括多器官多器官功能障碍综合征、败血性休克、急性肾脏损伤和高血压等）

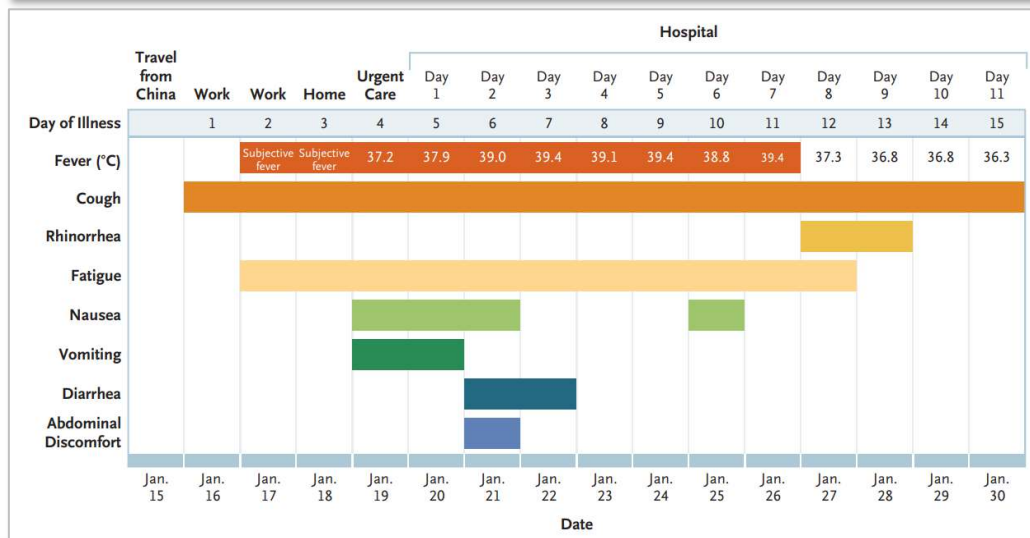
- 注：该项研究缺少对照度，且未采集病毒负荷的数据，因此我们认为单凭本篇报告并不能准确说明瑞德西韦的临床有效性。

32/52名重症患者在呼吸方面有所改善

		No. of Patients in Oxygen-Support Group at Baseline (%)			
		Invasive (N=34)	Noninvasive (N=7)	Low-flow oxygen (N=10)	Ambient air (N=2)
Category on ordinal scale →		5	4	3	2
Death	6	6 (18)	1 (14)	0	0
Invasive	5	9 (26)	1 (14)	0	0
Noninvasive	4	3 (9)	0	0	0
Low-flow oxygen	3	0	0	0	0
Ambient air	2	8 (24)	0	0	0
Discharged	1	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
Improvement		19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	↑				
	Category on ordinal scale				

4.1 瑞德西韦

全球首例使用韦德西韦治疗案例



首个瑞德西韦治愈案例给全球抗疫带来希望，但仍需大量实验数据验证

- 2020年1月31日，《The new England journal of medicine》上一篇文章详细介绍了全球首例使用瑞德西韦治疗新冠肺炎的案例，并且取得良好效果；
- 患者入院后接受过乙酰氨基酚、布洛芬、甘油醚、万古霉素、头孢吡肟等药物治疗，病情持续恶化；
- 于入院**第7天晚**（患病第11天）静脉注射**瑞德西韦**，在院第8天（患病第12天），患者的临床状况得到改善，截至2020年1月30日，患者仍在院，除咳嗽和发热外，所有症状均已缓解，咳嗽的程度正在减轻。

然而单一病例缺乏信服力

进行临床实验

2020/2/6
NCT04257656

2020/2/12
NCT04252664

2020/2/21
NCT04280705

2020/3/6
NCT04292899

2020/3/15
NCT04292730

2020/3/22
NCT04315948

2020/3/26
NCT04321616

4.1 瑞德西韦



瑞德西韦临床实验						
临床登记号	NCT04252664	NCT04257656	NCT04292899	NCT04292730	NCT04315948	NCT04280705
临床阶段	III	III	III	III	III	II
起始时间	2020-2-12	2020-2-6	2020-3-6	2020-3-15	2020-3	2020-2-21
终止时间	2020-4-27	2020-5-1	2020-5-1	2020-5-1	2023-3	2023-4-1
初期数据	2020-4-10	2020-4-3	2020-5-1	2020-5-1	2023-3	2023-4-1
实验设计	1:1双臂对照标准疗法	1:1双臂对照标准疗法	双臂疗法	三臂疗法	多臂对照疗法	1:1双臂对照标准疗法
实验人数	308	453	400	600	3200	394
主要终点	临床康复所需时间 (TTCR)	临床改善时间 (TTCI)	参与者在治疗第14天体温和氧饱和度恢复正常的比例	受试者在治疗第14天出院的比例	疾病每项严重程度等级(7分)的受试者的百分比	疾病每项严重程度等级(7分)的受试者的百分比
次要终点	病死率等	临床症状、出院时间等	参与者因紧急不良反应而导致停药的比例	受试者因紧急不良反应而导致停药的比例	出院时间、病死率等	丙氨酸转氨酶的基线变化、天冬氨酸转氨酶的基线变化等
主办方	首都医科大学、中国医学科学院	首都医科大学	吉利德	吉利德	法国国立圣徒医学院	美国NIAID
受试对象	轻度/中度疾病患者	重症患者	重症患者	中度疾病患者	——	——

4.1 瑞德西韦

中国区临床试验停止，全球其他临床数据将于4~6月陆续公布

瑞德西韦临床数据公布时间

吉利德的新型冠状病毒肺炎在研药物研究数据的预期发布时间

数据来源	患者数量	4月	5月	6月
同情用药 初始数据子集	53 危重 重症	美国时间4月10日		
双盲 安慰剂对照	待定 重症	因入组人数低，研究已停止；数据待公布		
Simple 研究	开放标签 重症 扩大规模以增加危重症和重症患者 400+ 重症	4月下旬		
	开放标签 中症 扩大规模以增加中症患者 600+ 中症	5月下旬		
美国国家过敏和传染病研究所 双盲 安慰剂对照	800+ 危重 重症 中症	5月下旬		
其他试验 	10,000+ 危重 重症 中症	6月之后		

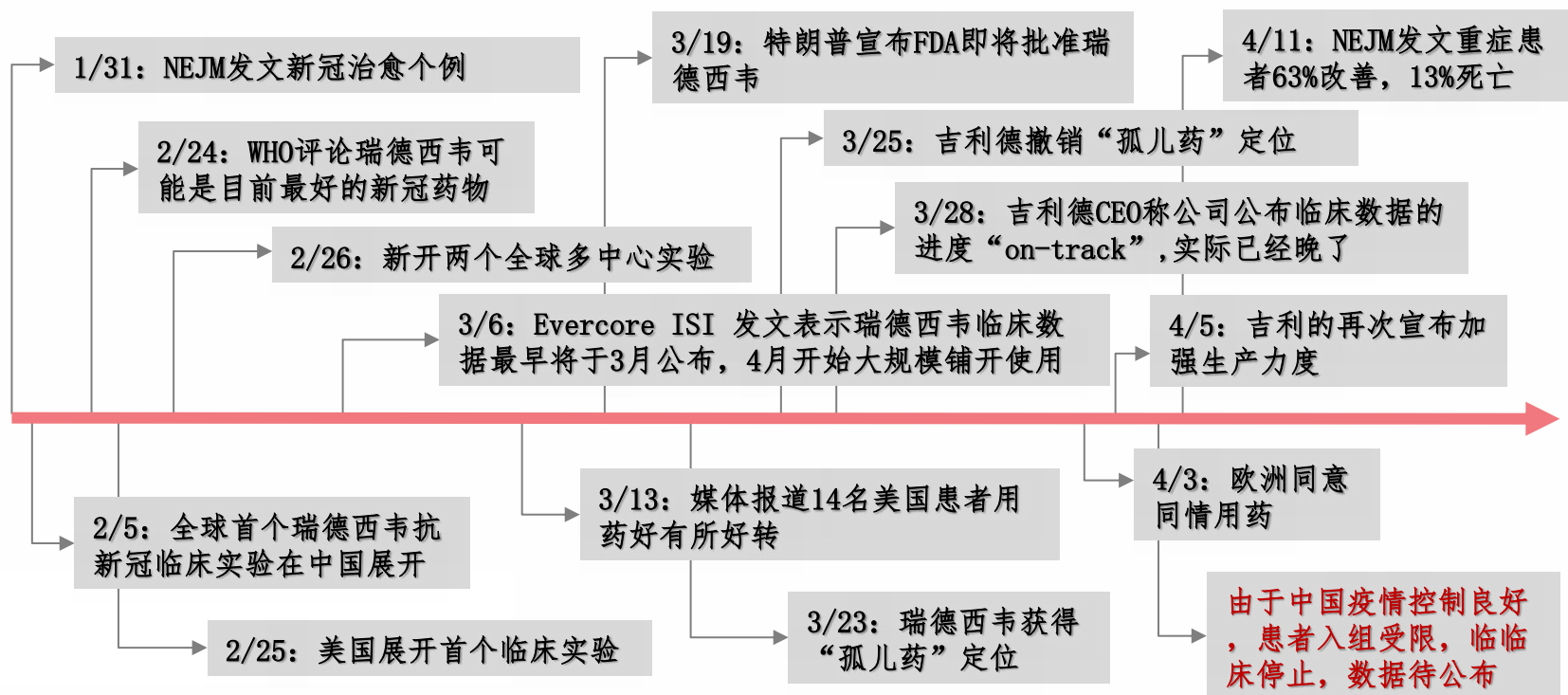
危重 插管
 重症 需要氧气
 中症 住院病人

数据发布时间为基于有限信息的预估，可能会有变化。

4.1 瑞德西韦

瑞德西韦关注高，静待4月下旬人体临床数据：

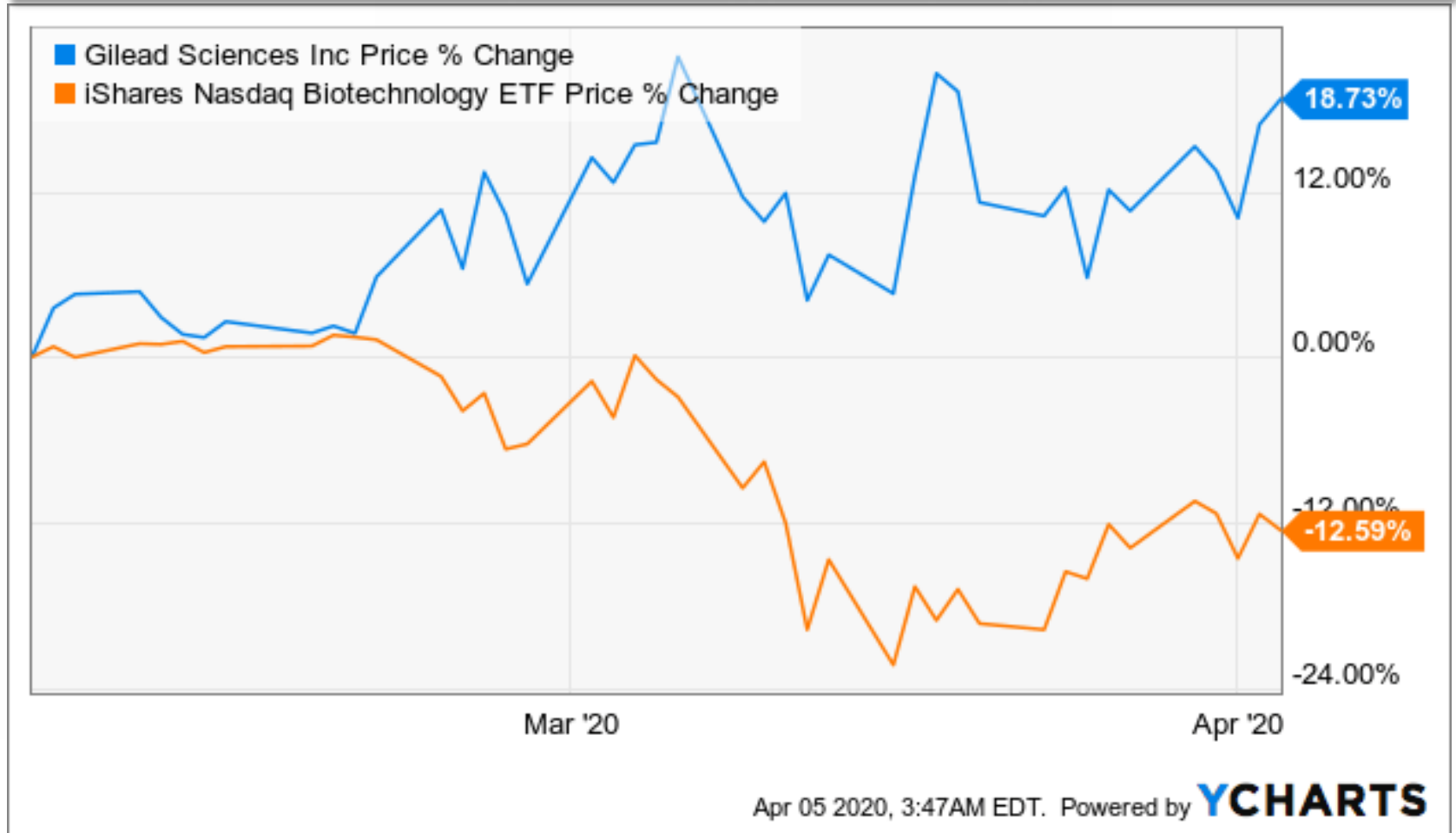
- 疫情爆发至今，全球对瑞德西韦关注度极高，被称作“人民的希望”；
 - ✓ WHO称其为“可能是最好的药物”；
 - ✓ 多项临床实验同时展开；
- 海外研究所曾多次爆出**临床进度提前的预期**：
 - ✓ Evercore称临床数据提前至3月公布，4月获批等信息；
 - ✓ 目前看来由于中国区最早的临床实验因入组不顺利已经停止，数据待公布；
 - ✓ 公司预计全球其他临床数据将陆续于4~6月公布。



4.1 瑞德西韦

由于全球对瑞德西韦关注度越来越高，吉利德股价与Biotech指数走出截然相反的两个趋势

吉利德股价与纳斯达克Biotech指数走势



目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
- 4. 化药**
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔**
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

4.2 阿比多尔

阿比多尔 (arbidol)：广谱抗病毒药物，其具有三重抗病毒途径

• 作为血凝素抑制剂：

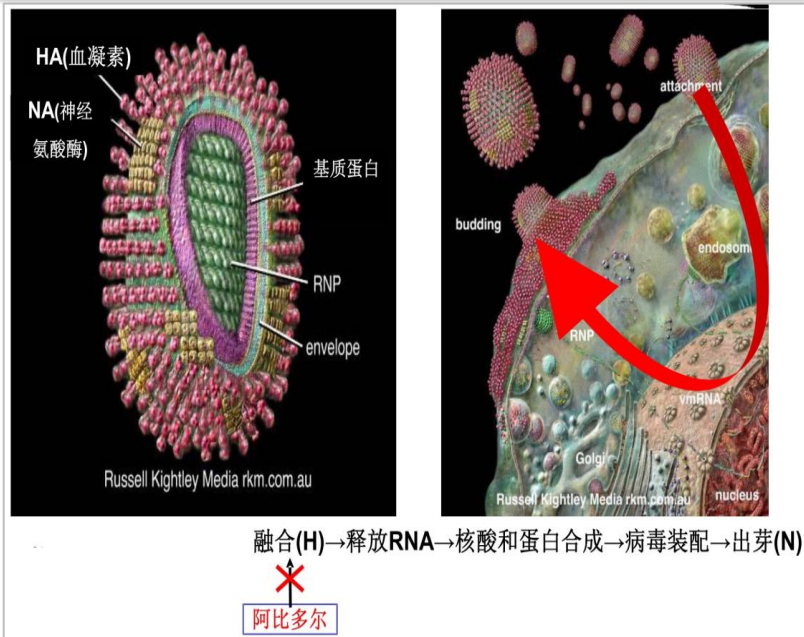
✓ 特异性抑制病毒脂质囊膜与宿主细胞膜的接触、黏附及融合；

✓ 阻断病毒基因穿入细胞核,从而抑制病毒DNA和RNA合成（阿比多尔的“分子胶作用”）；

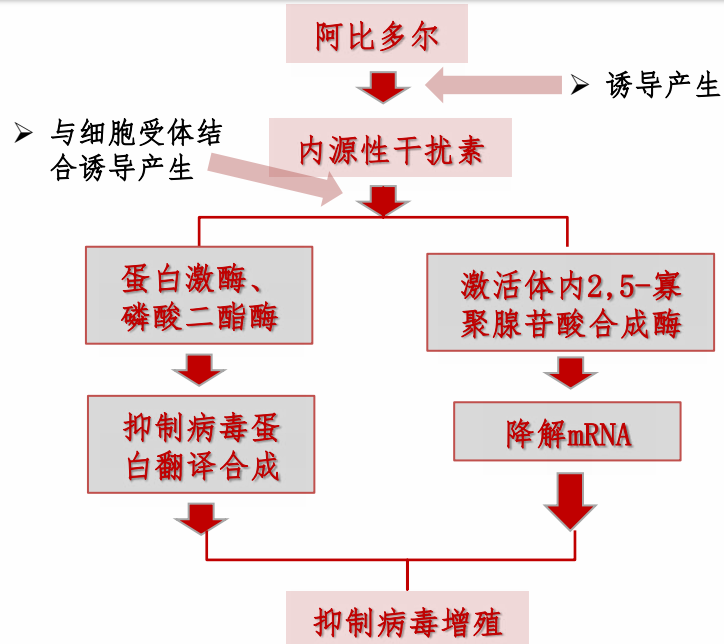
• 诱导干扰素的生成：通过调节机体免疫功能，缩短疾病的进程；

• 增强自身免疫力。

主要抗病毒机理：阻融



主要抗病毒机理：诱导干扰素生成



4.2 阿比多尔

阿比多尔 (arbidol)：新冠病毒推荐用药

- 前苏联药物化学研究中心研制的非核苷类抗病毒药物，于1993年在俄罗斯首次上市；
- 目前，阿比多尔的疗效已经得到国际专家的认可和青睐；
- **急救机关必备：**俄罗斯联邦健康保健会及发展部已将此药列为急救机关必备的药物品种；
- 该品种已经在日本和欧洲一些国家上市，在中国亦于2006年获准上市；
- **新冠病毒推荐用药：**
 - ✓ 2019年版《流行性感冒诊疗方案》；
 - ✓ 《医务人员流感培训手册》；
 - ✓ 同济医院专家组《新型冠状病毒肺炎诊疗快速指南》；
 - ✓ 《武汉协和医院处置 2019 新型冠状病毒感染策略及说明》。

体外实验

2020年2月4日，中国工程院院士、国家卫健委高级别专家组成员李兰娟团队宣布在体外细胞实验中显示：阿比多尔在10~30微摩尔浓度下，与药物未处理的对照组比较，能有效抑制冠状病毒达到60倍，并且显著抑制病毒对细胞的病变效应。并建议将其列入国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》



2020年2月19日，经过临床一线使用疗效获认可，阿比多尔正式进入国家第六版诊疗方案

阿比多尔临床实验

临床登记号	NCT04260594	NCT04286503	NCT04273763
临床阶段	IV	IV	Not Applicable
起始时间	2020-2-7	2020-2-23	2020-2-16
终止时间	2020-12-30	2021-2-28	2020-4-30
初期数据	2020-7-1	2021-2-28	2020-4-15
实验设计	双臂对照疗法	双臂疗法	双臂对照标准疗法
实验人数	380	520	60
主要终点	第一周病毒阴转率	发热至正常所需时间(天)	治疗后临床康复的时间
次要终点	退热率、症状缓解时间等	肺部炎症消退时间(HRCT)(天)等	加重率、临床治愈率、氧合指数等
主办方	瑞金医院	武汉大学人民医院	温州医科大学第二附属医院

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
- 4. 化药**
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦**
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

4.3 法匹拉韦

药物来历:

- 由富士胶片下属的日本富山化学工业株式会社研发;
- 2014年3月获批在日本上市, 商品名Avigan, 用于治疗**新型和复发型流感**;
- 后在治疗**埃博拉病毒**上更是名声大噪, 成为日本**国家战略储备药物**;

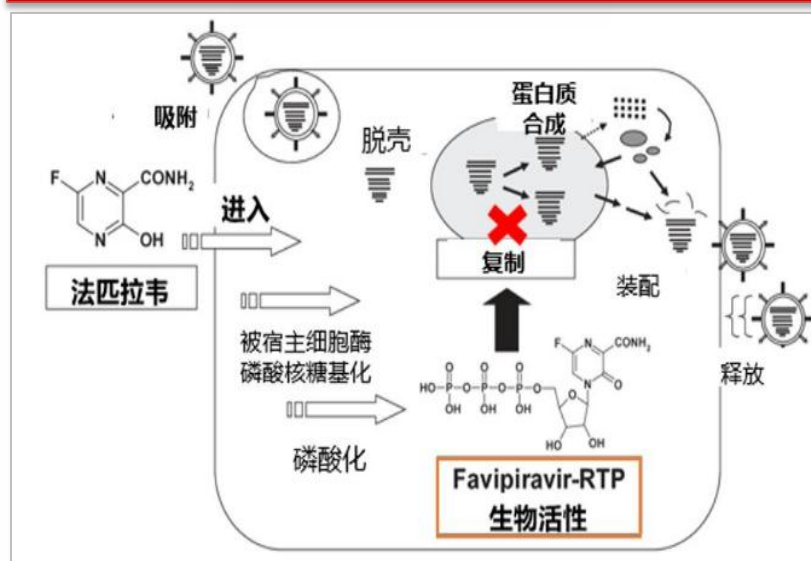
药物机理:

- 一种RNA聚合酶 (RdRP) **抑制剂**类的广谱抗流感病毒药物。该药物结构与嘌呤相似, 能与嘌呤竞争病毒抑制RNA聚合酶, 从而抑制病毒复制;
- 研究发现法匹拉韦的核苷三磷酸化物还可**插入到病毒RNA链**, 诱发病毒的**致命性突变**;
- 从机制上, 法匹拉韦对各种RNA病毒都具有潜在的抗病毒作用;

海正药业股价影响:

- **2016年6月**: 浙江海正药业与富山化学签订了专利独家授权协议, 前者负责在中国研发、制造、销售含法匹拉韦的抗流感病毒药物;
- **2020年2月15日**: 海正药业取得生产批号, 系目前国内获批的唯一一家企业;
- 获科技部力荐的法匹拉韦, 海正药业国内首家获批上市, 研发投入4000余万, 3月18日开盘, 海正药业 (600267.SH) 迅速封上涨停板, 报14.25元/股。

法匹拉韦作用机理



4.3 法匹拉韦

法匹拉韦：抗新冠临床效果良好

- 3月17日科技部生物中心主任张新民介绍：
 - ✓ 法匹拉韦已完成临床研究，显示出良好临床疗效，未出现明显不良反应；
 - ✓ 法匹拉韦已实现量产，临床供应有保障；
 - ✓ 经过科研攻关组专家充分论证，已正式向医疗救治组推荐，建议尽快纳入诊疗方案；
- 具体临床数据：
 - ✓ 法匹拉韦治疗组的病毒清除中位时间更短，中位数（四分位间距）为4天（2.5-9天），而对照组为11天（8-13天），两组具有显著差异（ $P < 0.001$ ）；
 - ✓ 法匹拉韦仍然是胸部影像学改善、早期病毒清除的独立影响因素；
 - ✓ 与对照组相比，法匹拉韦组的不良反应少，耐受性更好。

法匹拉韦抗新冠国内临床实验

实验登记号	药物名称	实验机构	样本大小	终止时间
ChiCTR2000030987	法匹拉韦+氯喹	北京朝阳医院	法匹拉韦片加磷酸氯喹片组（联合）50；口服法匹拉韦片组（法匹拉韦）50；安慰剂（对照）50	2020-06-25
ChiCTR2000030987	法匹拉韦+托珠单抗	北京大学第一医院	1组90；2组30；3组30	2020-05-31
ChiCTR2000030894	法匹拉韦	武汉大学中南医院	实验组120；对照组120	2020-03-20
ChiCTR2000030254	法匹+洛匹那韦+利托那韦	深圳市第三人民医院	对照组15；实验组15	2020-05-31
ChiCTR2000030113	法匹拉韦	首都医科大学	低剂量20；中剂量20；高剂量20	2020-04-20
ChiCTR2000029996	法匹拉韦	深圳市第三人民医院	A组30；B组30；C组30	2020-04-29
ChiCTR2000029600	法匹+利托那韦+巴洛沙韦酯	浙江大学医学院	A组10；B组10；C组10	2020-06-03
ChiCTR2000029548	巴洛沙韦酯+法匹拉韦	浙江大学医学院	实验1组10；实验2组10；对照组10	2020-05-31

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
- 4. 化药**
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦**
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

4.4 洛匹那韦/利托那韦

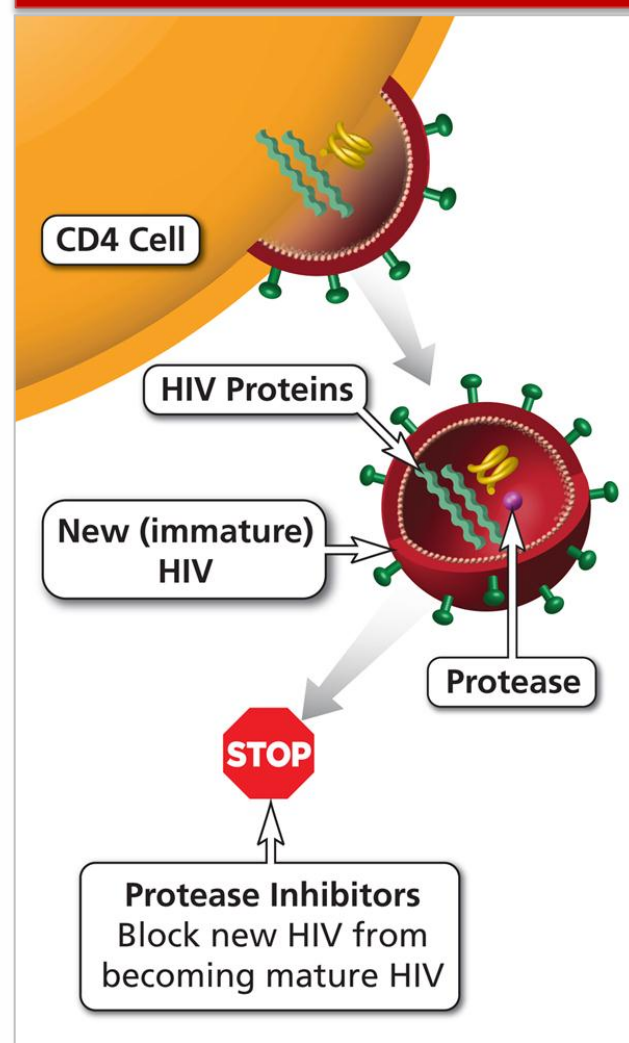
药物来历：HIV药物历史上对SARS有效，现已纳入新冠指南

- **由艾伯维开发的抗艾滋病复方药物：**
 - ✓ 由两种蛋白酶抑制剂洛匹那韦和利托那韦组成；
 - ✓ 2000年在美国上市,2007年国内上市；
 - ✓ 主要用于治疗HIV-1感染,及作为一线治疗失败或耐药的换药方案；
 - ✓ 对于2003年爆发的SARS有明显疗效；
 - ✓ 今已列入新型冠状病毒诊疗指南；

药物机理：

- **洛匹那韦**是一种HIV蛋白酶抑制剂,可以阻断Gag-Pol聚蛋白的分裂导致产生未成熟的、无感染力的病毒颗粒；
- **利托那韦**是一种针对HIV-1和HIV-2天冬氨酸蛋白酶的活性拟肽类抑制剂,通过抑制HIV蛋白酶使该酶无法处理Gag-Pol多聚蛋白的前体,导致生成非成熟形态的HIV颗粒,从而无法启动新的感染周期；
- **利托那韦可抑制CYP3A介导的洛匹那韦代谢**,从而产生更高的洛匹那韦浓度；
- 利托那韦常常以小剂量的方式与蛋白酶抑制剂洛匹那韦一同使用,因为同属抗逆转录病毒药物,利托那韦可以抑制洛匹那韦被肝脏药物代谢酶CYP3A4代谢,从而提高药效。

HIV蛋白酶抑制剂作用机制

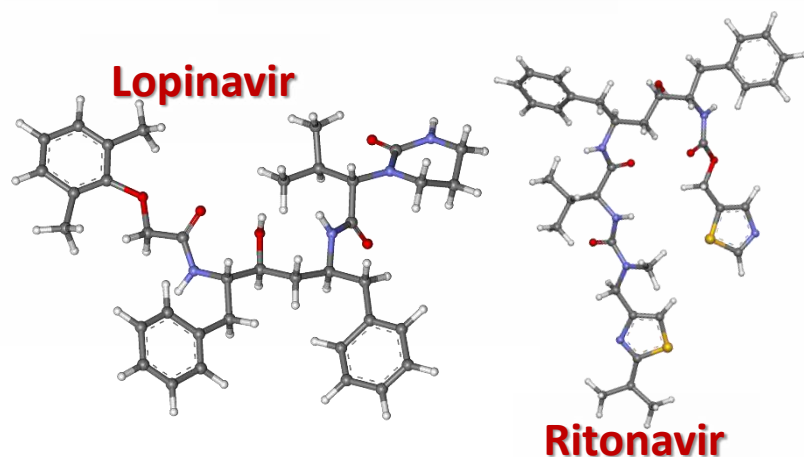


4.4 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦产业链涉及标的:

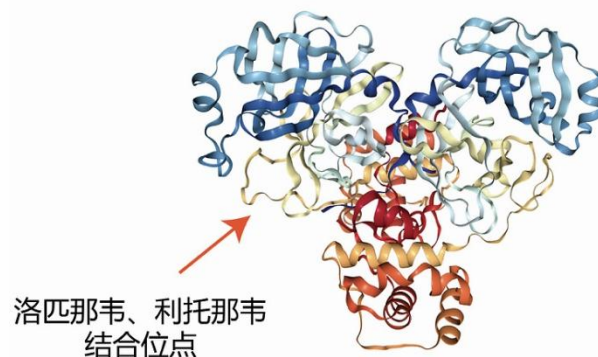
- 洛匹那韦/利托那韦是美国生物制药企业艾伯维的独家原研产品，目前在国内暂无仿制药；
- 国内相关公司：
 - ✓ A股: 中国医药(洛匹那韦/利托那韦片运输)、东北制药(利托那韦专利)；
 - ✓ 港股: 中国医疗集团(利托那韦申请复产)、歌礼制药-B(利托那韦待审批)。

洛匹那韦/利托那韦



药物抗新冠靶点

SARS 冠状病毒主要蛋白酶 (3CL^{pro}) 结构

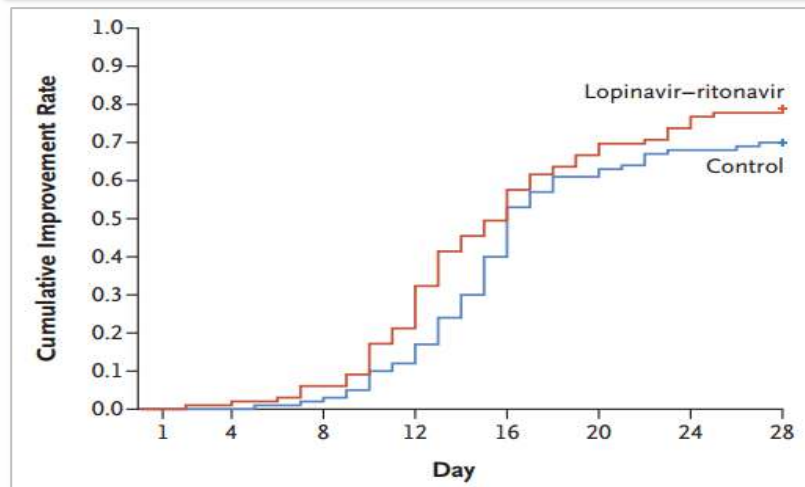


4.4 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦并没有为严重COVID-19成人患者提供显著益处

- 中日友好医院的曹彬教授率领的研究团队进行了一项随机、开放标签临床实验，使用洛匹那韦/利托那韦组合治疗COVID-19患者；
- 3月19日《新英格兰医学杂志》(NEJM)发表了这项临床研究的结果。试验结果表明，使用洛匹那韦/利托那韦组合与标准护理相比，并没有为严重COVID-19成人患者提供显著益处；
- 临床数据显示：效果不理想**
 - ✓在导致临床状况改善的时间方面，洛匹那韦/利托那韦治疗与标准治疗无差异，两组都需要中位16天；
 - ✓洛匹那韦/利托那韦组和标准治疗组的28日死亡率相似；
 - ✓两组在不同时间点检测到病毒RNA的患者比例也相似；
 - ✓在改良意向治疗分析中，与标准治疗相比，洛匹那韦/利托那韦治疗使导致临床状况改善的中位时间提前了1天。

与对照组差别不大



洛匹那韦/利托那韦其他临床实验设计

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完结日	临床完结	阶段	主办方
NCT04307693	2020/3/13	-	2020/3 (预计)	II	首尔峨山医院

临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
150	2组	Open Label	病毒载量改变时间	临床改善时间 (TTCI)
疗法 (1:1)	氯喹(对照)			

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
- 4. 化药**
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹**
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

4.5 氯喹

氯喹受到美国总统特朗普青睐

• 药物来历:

- ✓ 氯喹是奎宁的一种胺类喹酸形式;
- ✓ 1934年由拜耳在德国合成;
- ✓ 约70年前作为天然奎宁的有效替代品出现

• 药物来历:

- ✓ 发现于原产于秘鲁的金鸡纳树的树皮中;
- ✓ 是治疗疟疾的首选药物;

• 几十年来, 氯喹一直是治疗和预防疟疾的一线药物, 也是世界上开得最多的药物之一;

• 氯喹与4-氨基喹啉类药物羟基氯喹属于同一分子家族;

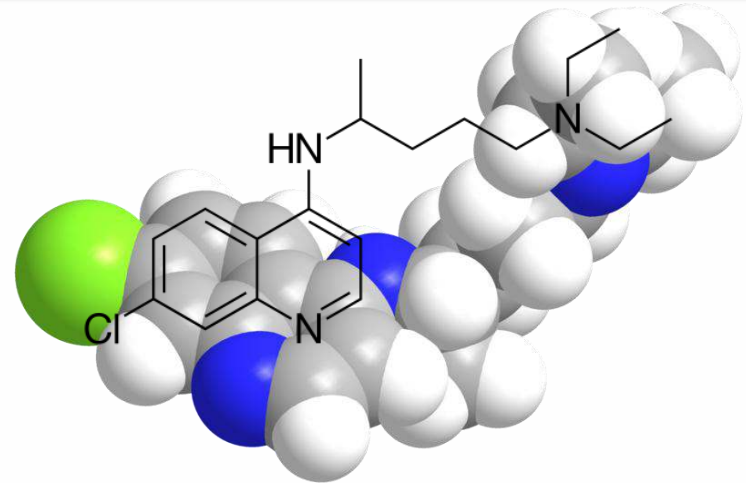
• 药物机理:

- ✓ 抗疟疾: 氯喹进入疟原虫体后, 其分子插入疟原虫DNA双螺旋链之间, 形成稳定复合物, 从而影响DNA复制、RNA转录和蛋白合成;
- ✓ 抗病毒: 氯喹可以通过干扰与细胞表面受体结合的病毒颗粒来抑制病毒周期的预先进入步骤。氯喹被证明可以抑制配还还原酶2, 这是参与唾液酸生物合成的糖胺2-差异构酶。唾液酸是存在于细胞跨膜蛋白上的糖链末端的酸性单糖, 是配体识别的关键成分;
- ✓ 由于人类冠状病毒HCoV-043和正粘病毒以唾液酸分子为受体, 氯喹对唾液酸生物合成的可能干扰可以解释该药广泛的抗病毒谱;

• 美国总统特朗普称氯喹获批治疗新冠:

- ✓ 美国总统特朗普3月19日在白宫新闻简报会上表示, 抗疟疾药物氯喹已被FDA (美国食品药品监督管理局) 批准用于治疗新冠肺炎, 但该说法遭到FDA否认;
- ✓ 氯喹尚未获准用于治疗冠状病毒, 还必须对其有效性和安全性进行测试。

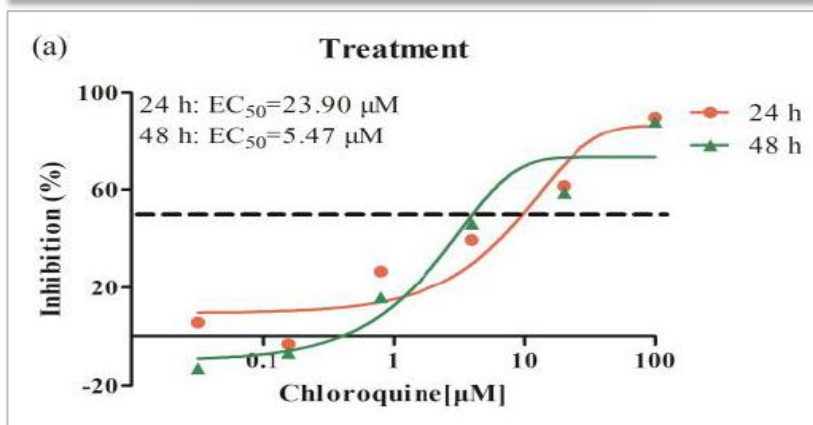
氯喹分子结构



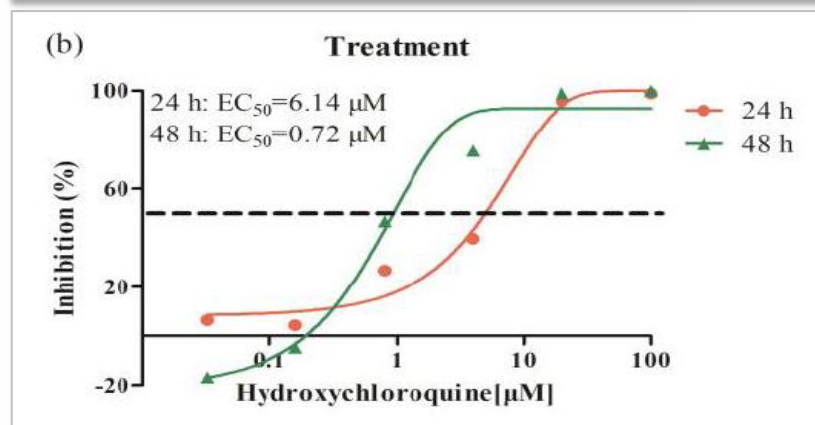
4.5 氯喹

体外实验证实氯喹有效抗新冠病毒：不管是治疗性还是预防性试验都可以看出氯喹和羟基氯喹都具有良好的抗病毒活性，其效果与剂量正相关；此外，羟化氯喹较氯喹表现出更强的体外抗病毒作用。

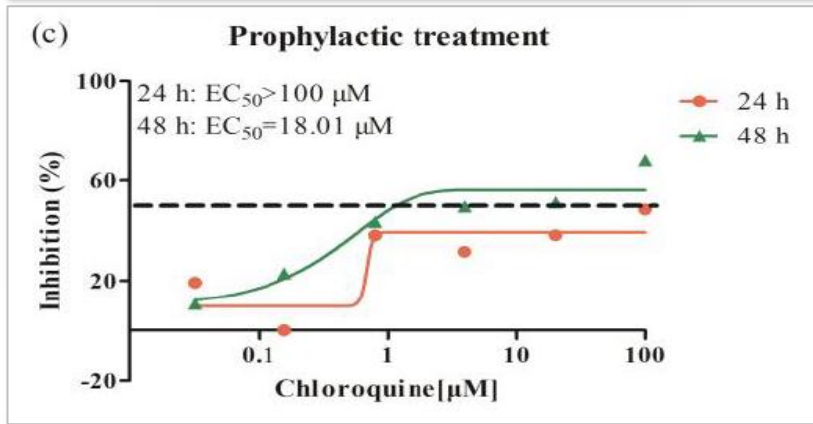
氯喹治疗性病毒抑制率



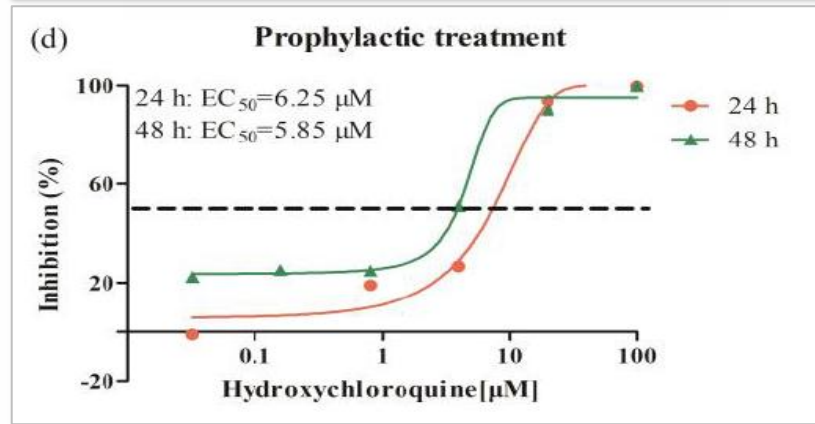
羟化氯喹治疗性病毒抑制率



氯喹防御治疗性病毒抑制率



羟化氯喹防御治疗性病毒抑制率

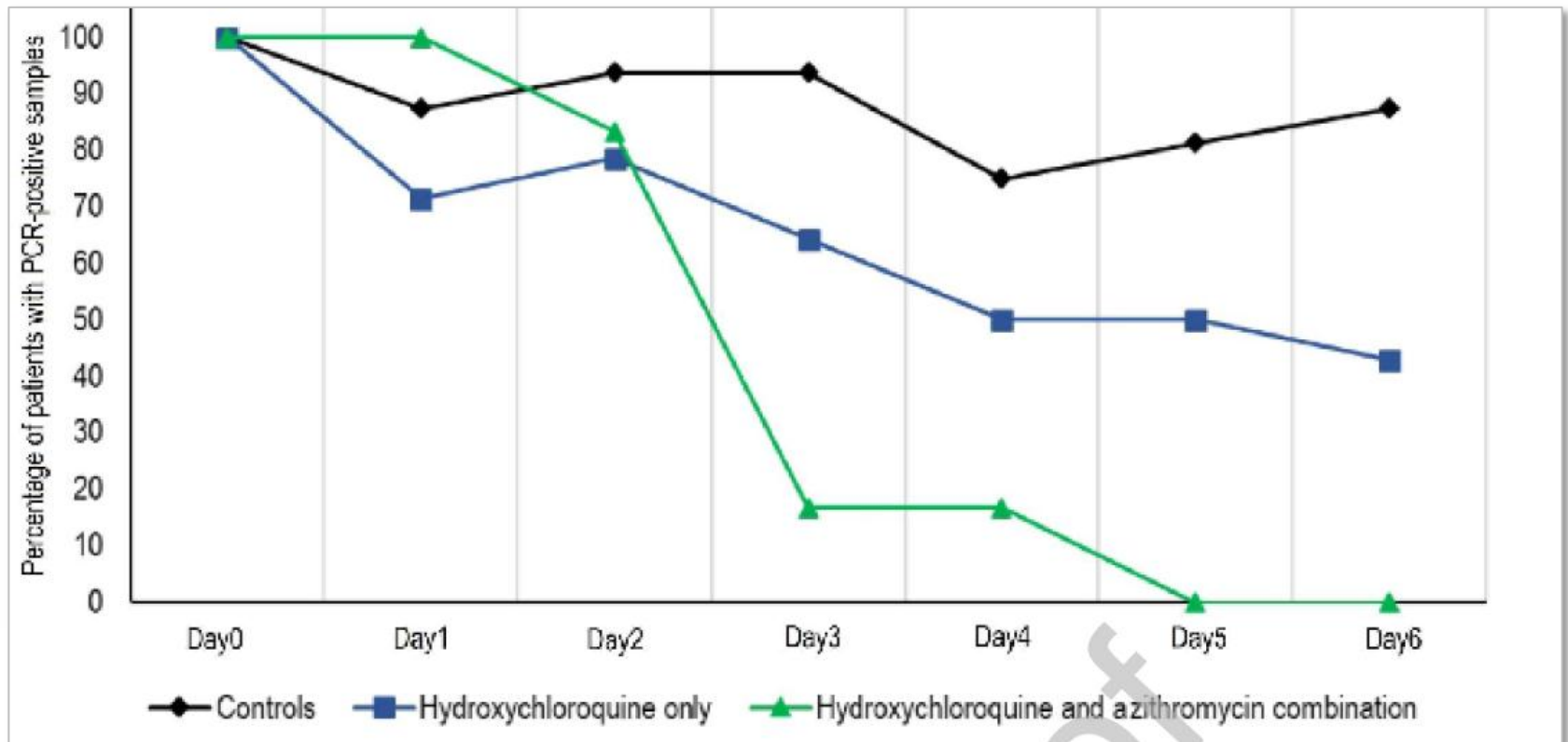


4.5 氯喹

人体实验证实氢化氯喹+阿奇霉素效果更优：

- **起效快：**羟化氯喹清除人体病毒的效果仅需3~6日即可表现出来；
- 加入阿奇霉素后效率更快，第三日病毒阳性的患者比例直接下降近70%

羟化氯喹+阿奇霉素效果优于氢氧氯喹单药



4.5 氯喹

体外实验：瑞德西韦和氯喹为最有效的药物

- 2月4日，学术期刊《细胞研究》上发表了武汉病毒所等研究单位的一项研究，表明 Remdesivir (瑞德西韦) 和氯喹对新型冠状病毒COVID-19有体外抑制活性；
- 氯喹的半抑制浓度是1.13 uM,说明只要很低的浓度，药物就能达到抑制效果。**氯喹目前是影响人类COVID-19感染严重程度的最佳候选药物之一**；目前，至少有10个临床实验正在测试氯喹作为抗COVID-19的疗效；

临床数据显示氯喹有效帮助患者减轻症状：

- 羟氯喹治疗新冠肺炎的临床研究在上海瑞金医院、武汉金银潭医院等稳步开展。截止3月26日，累计入组185人中，没有看到羟氯喹能将新冠病毒有效转阴；
- 但新冠病毒确诊患者中，**有超过一半会自然转阴**。比较难观察到通过药物导致的有效转阴的；
- 在最新的临床研究中，羟氯喹的作用主要表现在可以有效的帮助患者减轻症状：
 - ✓ 在病程的第4天至12天，用药患者的**淋巴细胞明显提高**；
 - ✓ 同时，用药后患者的**C反应蛋白也明显降低**；
 - ✓ 这提示羟氯喹在病程中期**阻断患者向危重症转化效果较好**。

氯喹临床实验设计					
临床实验基本信息					
临床登记号	临床起始时间	初步完结日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT04303507	2020/3/11	2020/3/27	2020/3 (预计)	-	牛津大学
临床设计					
入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点	
4万	400-800人/组	Double	100天内有症状的	100天无症状病例数急性呼吸道疾病症状的人数	
疗法 (1:1随机)	安慰剂 (对照)	(Participant, Investigator)	COVID-19感染的数量、症状严重程度		

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
- 5. 生物药**
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

5 生物药

生物药：大致分为中和性抗体和抗炎药，中和抗体最早于8月进入临床，抗炎药多为已上市品种；

- **中和抗体：君实生物、再生元、Vir，在抗埃博拉病毒后再次大显神威：**
 - ✓ 中和抗体 (Neutralizing Antibody) 是一种可通过中和或抑制病原体 (例如病毒) 的生物学活性来保护细胞免受侵害的治疗性抗体；
 - ✓ 抗体疗法具备多种优势，能够同时用于治疗 and 预防；由于重组人源抗体对病原体具有高度的特异性，在安全性上有所保障；与痊愈病人血清相比，抗体可以通过工程化实现药物量产，从而保证临床大量应用；
 - ✓ **君实生物：**与中科院牵手合作开发，目前多个候选品种已展开动物实验；
 - ✓ **再生元：利用小鼠平台筛选抗体，**已筛选好两个候选品种，预计夏末开始生产10万份剂量的药物供人体实验；公司核心技术研发的产品的有效性已在埃博拉病毒抗体上得到充分的验证；
 - ✓ **Vir：**从康复患者血清中筛选抗体，另一方面用基因技术设计候选抗体；与百健、药明康德合作；已筛选好候选品种，预计最早3个月内开始临床；
- **抗炎药物：主要作用为阻断炎症因子风暴失控，重点关注舒泰神C5a抗体**
 - ✓ **IL-6：**托珠单抗、Sarilumab、Siltuximab主要用于治疗自身免疫炎症，由于发病机理与新冠炎症因子风暴机制有重叠之处，所以对新冠抗炎有一定疗效；
 - ✓ **C5a：**舒泰神的C5a抗体临床数据优异 (个例)，注射后患者当天体温恢复正常。

生物药：中和抗体尚未有上市或进入临床的品种，以下为免疫抑制

企业	药物	靶点	临床规模	是否已上市	此前其他适应症
罗氏	托珠单抗	IL-6	6项临床1060受试者	2010	免疫炎症药物
赛诺菲/再生元	Sarilumab	IL-6	5项临床1180受试者	2017	类风关药物
天境生物	TJM2	GM-CSF	-	未上市	免疫炎症药物
Roivant	Gimsilumab	GM-CSF	-	未上市	强直性脊柱炎
Humanigen	Lenzilumab	GM-CSF	-	未上市	血液瘤
昂科免疫	CD24-Fc融合蛋白	CD24	-	未上市，3/21获临床批件	病毒感染引发的严重炎症反应
舒泰神	BDB-001	C5a	28人	未上市	炎症
CytoDyn	Leronlimab	CCR5	-	未上市	乳腺癌、HIV等

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

5.1.1 中和抗体-再生元

再生元VelociSuite技术平台可快速准应对全球性Pandemic，部分产品临床实验已证实有效性，预计新冠抗体药物2020年夏末进入人体实验

- 公司成立于已1988年，从Biotech定位**逐渐走向Pharma定位**：全职雇员7,400人；
- **战略合作**：与赛诺菲、罗氏、拜耳有着稳固的战略联盟关系；
- **公司研发管线储备丰富**，涉及眼科、肿瘤、自免疫、抗感染、罕见病、神经系统、心脑血管等7大疾病领域，**在冠状病毒抗体药物开发方面有一定基础和经验**；
- **再生元VelociSuite技术平台：优势为快、准**：
 - ✓ 人源化小鼠大幅缩短了工程改造转基因小鼠所需的时间，降低了成本并提高了精确度；
 - ✓ 可快速有效地验证靶点和创建疾病模型；高通量、快速筛选抗体并快速生产表达细胞系的技术，EB3仅用6个月完成筛选及生产；
 - ✓ EB3抗埃博拉临床实验核心观点：较其他两个候选品种在降低埃博拉死亡率上效果最优；
- **新冠药物研发计划：夏末进入人体实验**
 - ✓ 1月~2月：药物发现阶段，与美国HHS展开合作；
 - ✓ 3月：药物筛选（预防性+治疗性抗体）；
 - ✓ 春季~夏季：提升产能以大规模生产经筛选后的最优抗体组合；
 - ✓ 夏末：预计夏末开始生产10万份剂量的药物供人体实验。

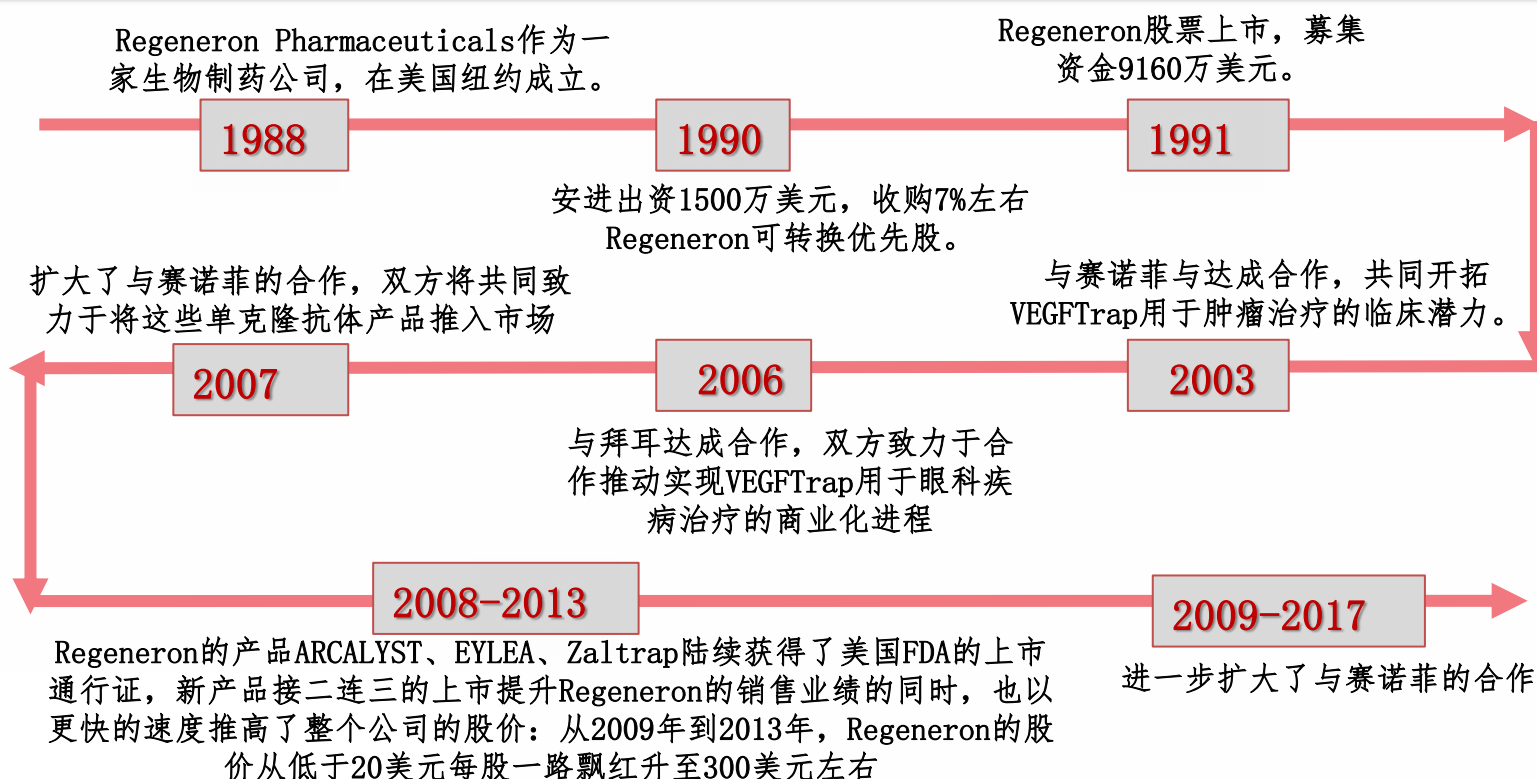
5.1.1 中和抗体-再生元

REGENERON

Regeneron已从Biotech定位逐渐走向Pharma定位：

- 一家从事药物发现、发明、开发、生产和商业化的生物技术公司,全职雇员7400人;
- 主要开发治疗眼疾、心血管、呼吸道、皮肤疾病药品;
- 公司于1988年1月8日由Alferd G. Gilman、Leonard S. Schleifer和Eric M. Shooter创立,总部位于纽约Tarrytown。于1991年上市,与**赛诺菲**有着稳固的战略联盟关系。

Regeneron发展史

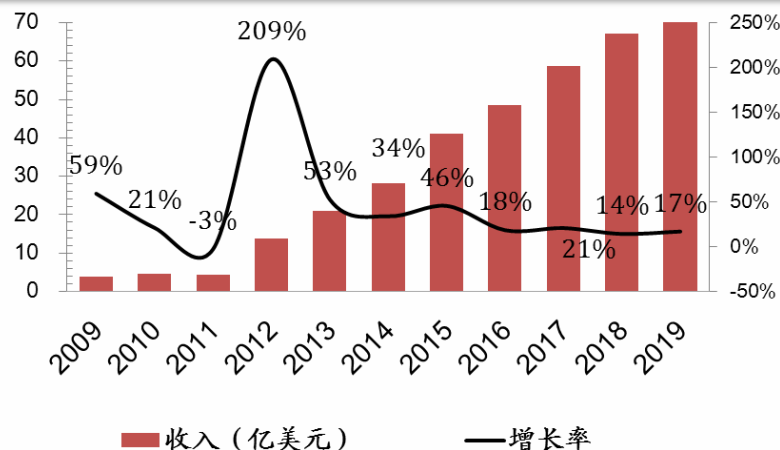


5.1.1 中和抗体-再生元

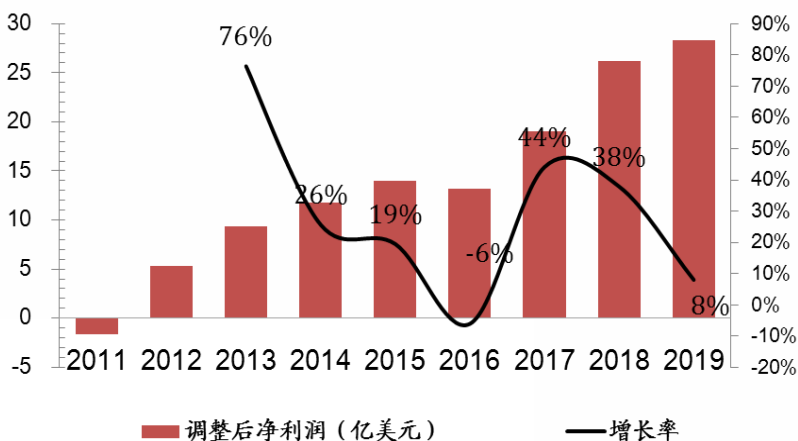
公司基本财务数据:

- **财务状况:** 公司: 2019年Q4实现营业收入21.7亿美元(+13.0%), 调整后净利润为8.6亿美元(+9.0%); 2012~2019年收入及利润CAGR分别为28.2%、27%;
- **盈利预测与估值:** 根据Yahoo Finance一致性预期, 预计2020年收入为84亿美元, 对应PS约4.7倍, 预计调整后EPS约27.7美元, 对应PE约14倍;
- **研发投入:** 公司2019年研发费用约30.36亿美元, 研发费用率为38%。

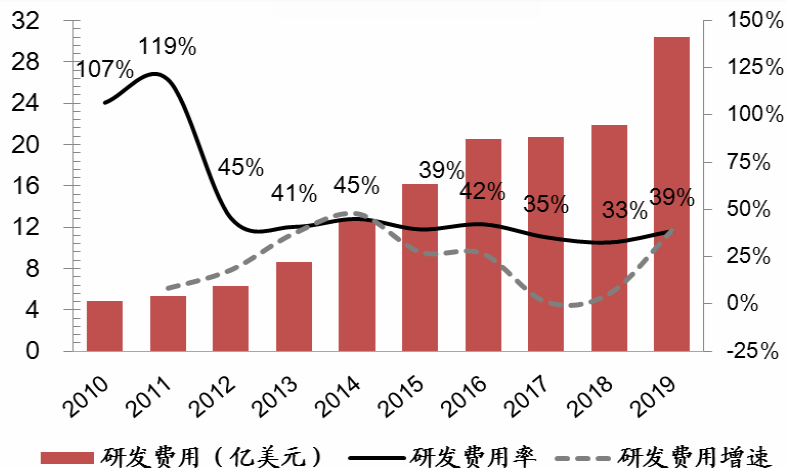
再生元历史收入情况



再生元历史净利润情况 (调整后)



研发费用率



5.1.1 中和抗体-再生元

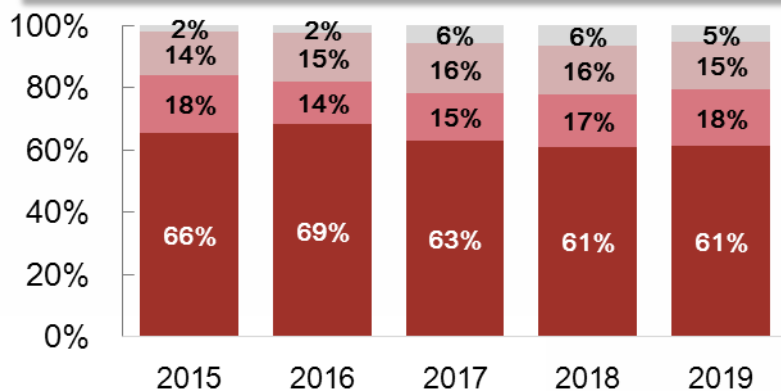
公司主要收入来源为：1) 自销眼科以及肿瘤药；2) 作为技术服务所获得的和合作收入，主要来自于赛诺菲、罗氏以及拜耳

- 核心品种销售情况：眼科用药Eylea阿柏西普（46，+14%）、Libtayo抗肿瘤PD-1（1.8，10x）；

再生元在售产品及销售额（亿美元）									
商品名	通用名	适应症	靶点	获批	专利期	Q4销售额	增速	2019销售额	增速
眼科									
Eylea	阿柏西普	湿性黄斑变性	VEGF	2011	2019	12.22	13%	46.44	13.92%
炎症用药									
Arcalyst	利纳西普	炎症综合征	IL-1	2008	2013	0.04	41%	0.15	-1.36%
抗肿瘤用药									
Libtayo	PD-1	广谱抗癌	PD-1	2018	-	0.61	-	1.76	1087.16%

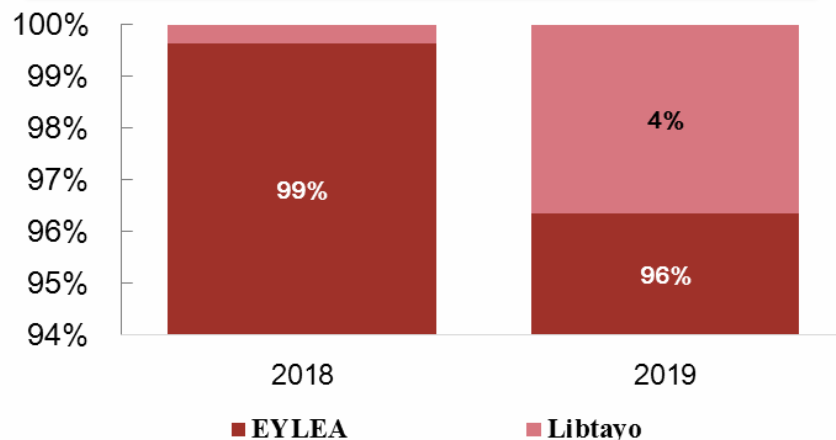
- 公司收入主要来源于药物**自销收入**（收入占比61%，+18%）以及**合作收入**，合作收入主要来自赛诺菲（收入占比18%，+28%）及拜耳（收入占比15%，+10%），此外还有部分其他收入（占比约5%，-1%），如与Teva的合作收入。

再生元收入结构



■ 自有产品收入 ■ 赛诺菲合作收入 ■ 拜耳合作收入 ■ 其他收入

再生元自有产品收入结构



■ EYLEA

■ Libtayo

www.swsc.com.cn

数据来源：公司官网，西南证券整理

5.1.1 中和抗体-再生元

公司研发管线储备丰富，长期与拜耳、赛诺菲合作，涉及7大疾病领域有冠状病毒开发经验：

- 临床III期项目均为已上市品种，其中抗埃博拉病毒的抗体鸡尾酒疗法EB3即将获批上市；
- 临床II期公司开始着手罕见病，以及万众瞩目的CD3双抗项目；
- 临床I期公司重点布局抗肿瘤双抗项目；此外抗感染管线中有抗MERS病毒S蛋白的抗体鸡尾酒疗法候选品种，因此对于新冠药物的开发有一定的基础。

再生元						
临床III期项目						
疾病类别	药物名	靶点	适应症	发病率 (美国)	联合开发	备注
眼科	阿柏西普	VEGF	早产儿视网膜病变	23.1% (早产儿)	赛诺菲 拜耳	-
抗肿瘤	Cemiplimab	PD-1	各类癌症	-	赛诺菲	Libtayo 已上市
免疫炎症	sarilumab	IL-6R	风湿性多肌痛	0.1%~0.5% (>50岁)	赛诺菲	Kevzara 已上市
			巨细胞动脉炎	0.2% (>50岁)		
抗感染	REGN-EB3 埃博拉病毒抗体	3种表位糖蛋白 (3种抗体)	埃博拉	最近一次疫情爆发于2016年 (非洲), 29000人感染, 11300 人死亡	NIH	VelociSuite® technologies抗体研发平台 (由政府调配), 也是 公司用来研发新型冠状病毒 抗体的平台, 其特点为 高效(约9个月, EB-3用 了6个月)
心血管	Praluent (alirocumab)	PCSK9	纯合子家族性高胆固醇血症	0.0001%	赛诺菲	-
	EVINACUMAB	ANGPTL3		0.0001%	-	突破性疗法
其他	FASINUMAB	NGF	坐骨神经痛	终生发病率13%~40%	TEVA	多数病例可通过简单的镇痛和物理治疗自行消退

5.1.1 中和抗体-再生元

再生元					
临床II期项目					
疾病类别	药物名	靶点	适应症	发病率(美国)	备注
抗肿瘤	REGN1979	CD20xCD3	R/R滤泡性淋巴瘤	<0.00424%	双抗, VelocImmune® technology + Veloci-Bi™ bispecific platform.
免疫相关疾病	REGN1908-1909	Fel d 1	猫过敏	10% (患病率)	-
	REGN3500	IL-33	COPD	0.90%	-
			哮喘	7.69%(患病率)	-
			特异性皮炎	10-12%儿童、 0.9%成人(患病率)	-
神经系统	REGN5069	GFR α 3	骨关节炎的膝盖疼痛	0.24%	-
罕见病	AdisInsight	Activin A	进行性肌肉骨化症	0.00005%~0.00014%	罕见病
	POZELIMAB	C5	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	0.0005%	-

再生元							
临床I期项目							
疾病类别	肿瘤						
药物名	REGN3767	REGN1979	REGN4018	REGN4659	REGN5093	REGN5458	REGN5678
靶点	LAG-3	CD20xCD3	CD16xCD3	CTLA-4	METxMET	BCMAxCD3	PSMAxCD28
疾病类别	抗病毒感染		内分泌		免疫炎症相关		
药物名	REGN3048-3051		REGN4461		REGN5713-5714-5715		
靶点	S-protein		LEPR		Betv1		
适应症	MERS-CoV		脂肪代谢障碍及肥胖		桦树过敏		

5.1.1 中和抗体-再生元

再生元VelociSuite技术平台：优势为快、准

- 人源化小鼠大幅缩短了工程改造转基因小鼠所需的时间，降低了成本并提高了精确度；
- 可快速有效地验证靶点和创建疾病模型；高通量、快速筛选抗体并快速生产表达细胞系的技术，EB3仅用6个月完成筛选及生产。

再生元3大核心技术平台



www.swsc.com.cn

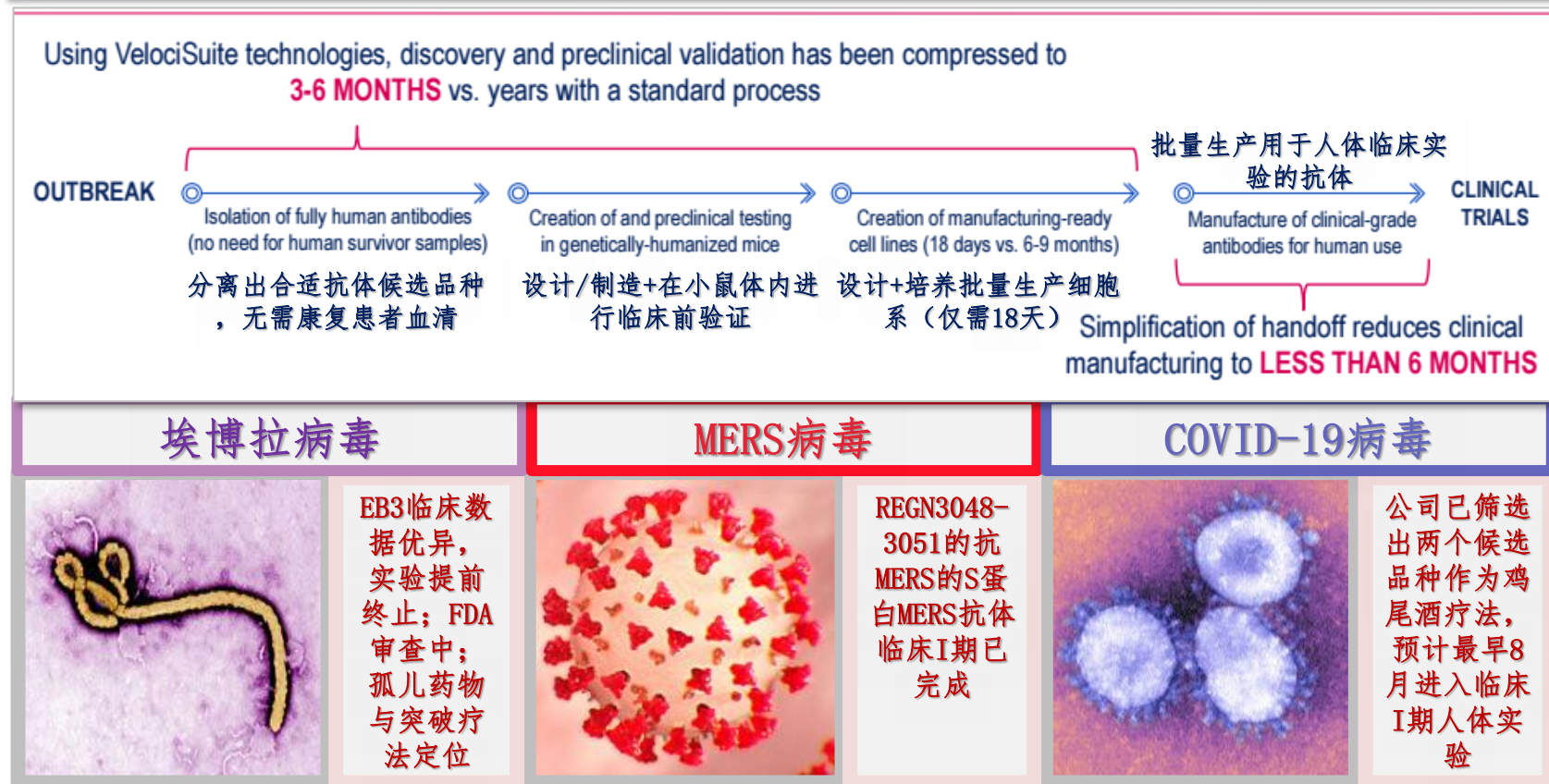
数据来源：公司官网，西南证券整理

5.1.1 中和抗体-再生元

Regeneron主要核心技术平台VelociSuite: 快速应对全球性Pandemic!

- 公司的VelociSuite技术平台可将药物发现+临床前验证研究缩短至3-6个月;
- 相比之下, 常规流程需要耗费几年的时间;
- 公司用该技术研发的埃博拉病毒疗法临床实验成功, MERS疗法完成临床I期, 新冠抗体筛选成功。

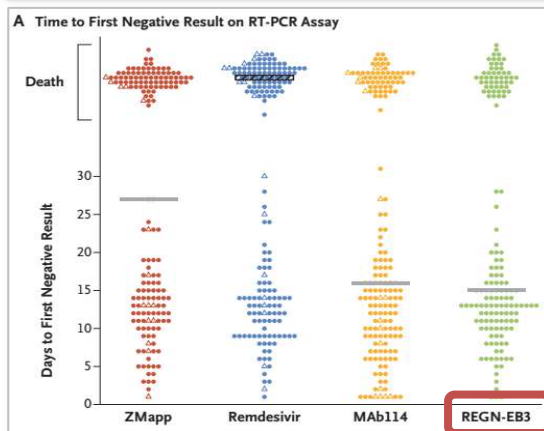
再生元的核心技术平台可快速应对全球紧急需求



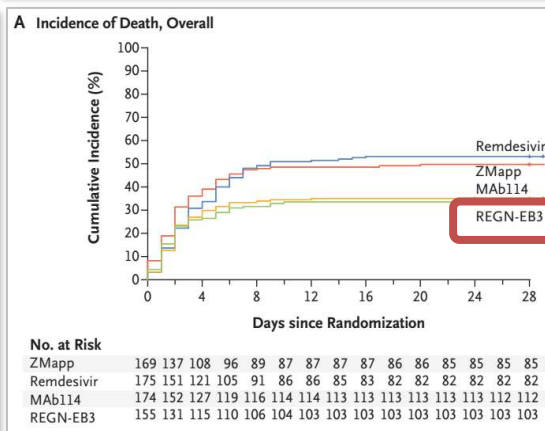
5.1.1 中和抗体-再生元

EB3抗埃博拉临床实验核心观点：较其他两个候选品种在降低埃博拉死亡率上效果最优

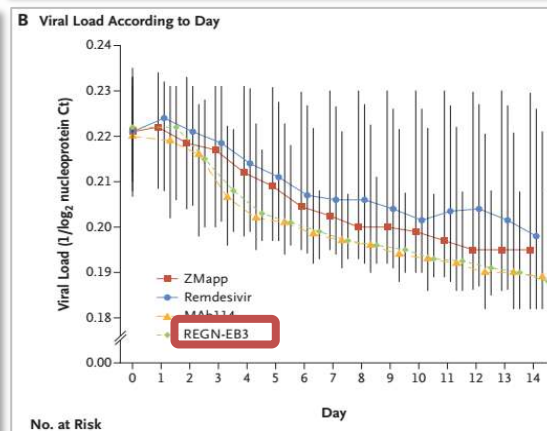
EB-3起效最快



EB-4实验组死亡率最低



EB-3组病毒量最低



埃博拉抗体药物临床实验设计

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完结日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT03719586	2018/10/25	2019/9/9	2023/11/30 (预计)	II/III	NIAID

临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
681	4臂	Open Label	28天死亡率	首次检测阴性时间, 不良反应等
疗法 (1:1:1:1)	ZMapp (对照)	瑞德西韦	mAb114	REGN-EB3

结果

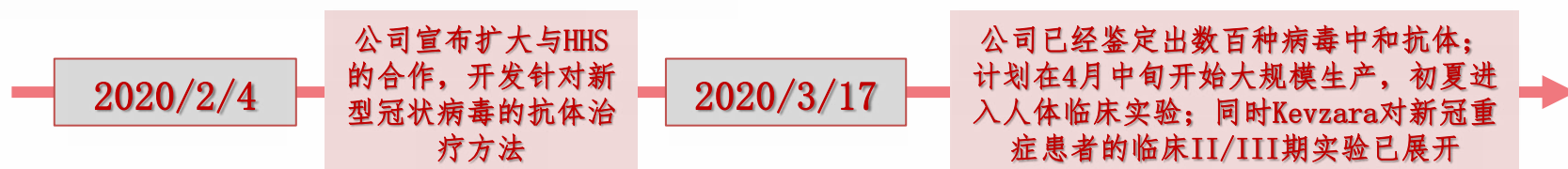
总体死亡率	49.7%(ZMapp), 53.1%(瑞德西韦), 35.1%(mAb114), 33.5%(REGN-EB3), 疫情整体死亡率约为67%
-------	---

结论

mAb114和REGN-EB3在降低埃博拉感染死亡率上优于ZMapp

5.1.1 中和抗体-再生元

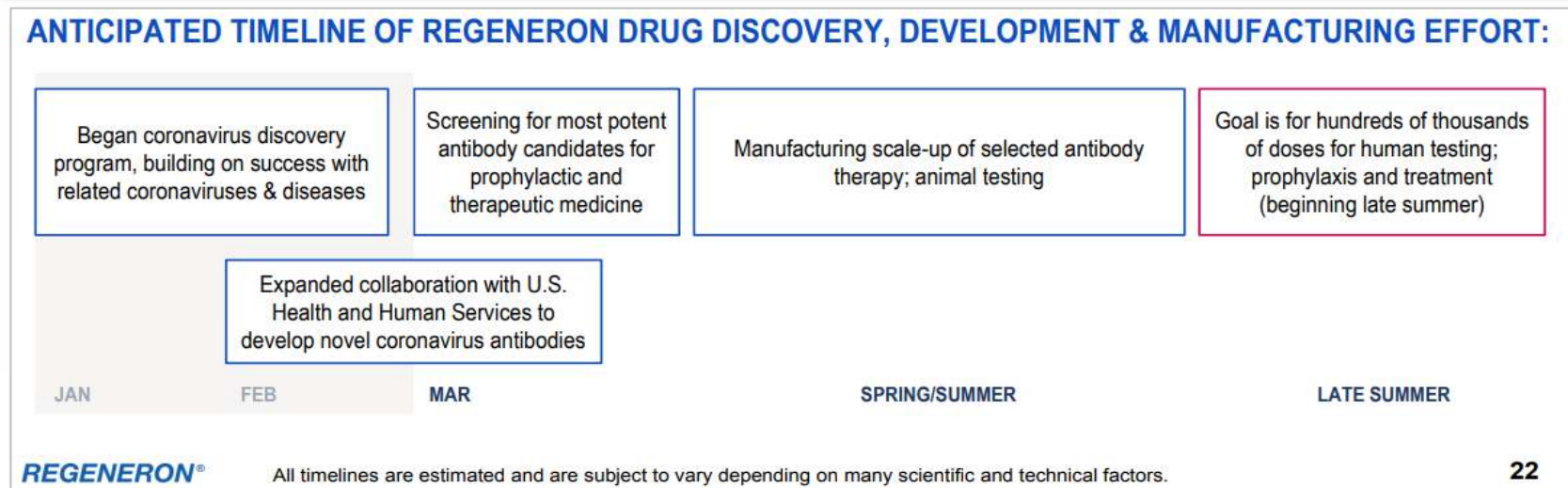
抗体以筛选出，预计最早于初夏开始人体实验



预计10万份剂量将于今年夏末准备好

- 1月~2月：药物发现阶段，与美国HHS展开合作；
- 3月：药物筛选（预防性+治疗性抗体）；
- 春季~夏季：提升产能以大规模生产经筛选后的最优抗体组合；
- 夏末：预计夏末开始生产10万份剂量的药物供人体实验。

Regeneron新冠药物研发时间表



目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
- 5. 生物药**
 - 5.1 中和抗体**
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR**
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

5.1.2 中和抗体-VIR

Vir Biotech的埃博拉病毒抗体药物mab114的临床疗效已在III期实验中获得验证，目前公司正在同时进行两种新冠药物的开发：1) 抗体药物；2) siRNA疗法

- Vir于2016年成立，目前的研究重点主要集中在慢性传染病、呼吸道疾病、获得性感染；
- 公司拥有**4大研发平台**，涉及疾病领域多为病毒感染：
 - ✓ 4大研发平台：基因疗法+抗体疗法+T cell刺激疗法+CRISPR技术
 - ✓ **5大疾病领域**：乙肝（siRNA）+流感（单抗）+HIV（疫苗）+结核（疫苗）+新冠（抗体+基因）；
- 研发管线一览：
 - ✓ **HBV**：目前公司进展最快的是治疗慢性乙肝的SiRNA疗法VIR2218, 临床II期，初步临床数据证实有效降低S抗原；此外，VIR-3434为抗体疗法，目前还在临床前阶段；
 - ✓ **甲型流感**：VIR-2482为流感预防性抗体，现已进入临床I期，预计初步临床数据与今年12月出炉；
 - ✓ **埃博拉药物mAb114**：筛选自康复患者的记忆B细胞，mAb114可明显降低埃博拉死亡率；
- 新冠：
 - ✓ **中和性抗体**：公司开始筛选自有抗体库中对冠状病毒有中和性的品种以对抗COVID-19病毒，其中包括来自于MERS和SARS康复患者的中和性抗体，与药明康德和百健达成合作；最快最早可以在3-5个月内开始人体临床；
 - ✓ **siRNA疗法**：与Alnylam联合开发新冠siRNA药物。Alnylam已经准备了350多个抗新冠的siRNAs；另一方面与Generation Bio合作加强药物递送技术

5.1.2 中和抗体-VIR

Vir于2016年成立，目前的研究重点主要集中在慢性传染病、呼吸道疾病、获得性感染

- **公司简介：**于2016年4月7日根据特拉华州法律注册成立，总部位于美国加州旧金山，目前拥有雇员200余名，是一家临床阶段的免疫学公司，致力于将免疫学见解与尖端技术相结合，以治疗和预防严重的传染病；
- **Vir是一家以技术为驱动的生物医药公司，目前的研究重点主要集中在三个领域：**慢性传染病、呼吸道疾病、获得性感染。其中，慢性传染病包括乙型肝炎（HBV）、结核病（TB）和艾滋病毒；呼吸道疾病包括流感、呼吸道合胞病毒（RSV）和间质肺病毒（MPV）。

Vir Biotechnology发展史



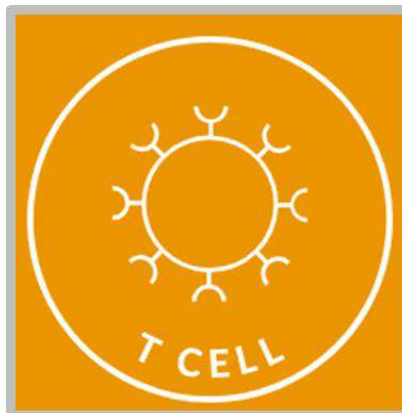
5.1.2 中和抗体-VIR

融资历程：Vir Biotechnology在2019年10月11日于纳斯达克上市前就已累计获得超5亿美元的融资，投资方中不乏梅琳达·盖茨基金会、软银愿景基金等著名风投机构；

融资历程			
融资日期	融资轮次	融资额	投资方
2017/1/6	天使轮	1.5亿美元	ARCH Venture Partners, Bill & Melinda Gates Foundation领投, Alta Partners、SoftBank Vision Fund等
2018/8/7	A轮	6600万美元	-
2019/1/1	B轮	3.276亿美元	SoftBank Vision Fund 领投, ARCH Venture Partners和Alta Partners跟投

核心技术：Vir Biotechnology采用的是**多程序，多技术**的平台方法，通过内部开发，协作和收购组建了四个技术平台，专注于抗体，T细胞，先天免疫和小干扰核糖核酸或siRNA研究。公司目前五大候选产品线涵盖乙肝病毒、甲型流感、人类免疫缺陷病毒和结核病领域，其中进度最快的VIR-2218是一项基于siRNA平台的针对乙肝病毒的药物，正在进行II期临床实验。

核心技术



www.swsc.com.cn

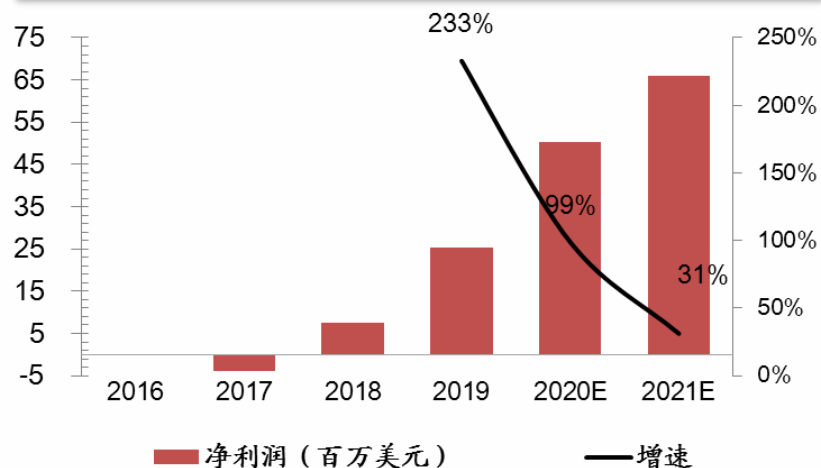
数据来源：公司官网，西南证券整理

5.1.2 中和抗体-VIR

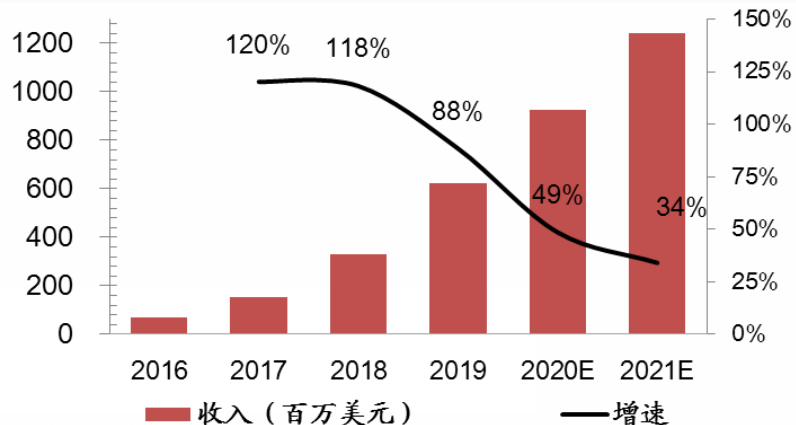
公司基本财务数据:

- **财务状况:** Vir Biotechnology 2019年实现营业收入6亿美元,同比增长118%,实现营业利润为2500万美元,同比增长233%;
- **盈利预测与估值:** 预计2020年、2021年未来两年的收入为9亿美元和12亿美元,利润分别为5000万美元、6500万美元,增速分别为99%、31%;
- **研发及销售投入:** 公司2016~2019年研发费用从3900万美元增加到4.27亿美元,增长990%。销售费用从900万美元增加到6700万美元,增长644%。

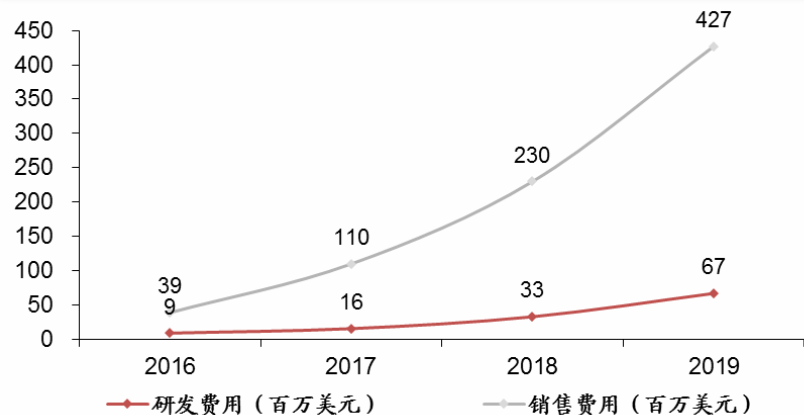
历史利润情况及预测



历史收入情况及预测



公司研发及销售投入



5.1.2 中和抗体-VIR

公司拥有4大研发平台，设计疾病领域多为病毒感染：

- 4大研发平台：基因疗法+抗体疗法+Tcell刺激疗法+CRISPR技术；
- 5大疾病领域：乙肝（siRNA）+流感（单抗）+HIV（疫苗）+结核（疫苗）+新冠（抗体+基因）。

Vir 4大研发平台



针对免疫系统对特定病原体的局限性，以公司平台单独或组合使用应对传染病

乙肝	流感	HIV	结核	仍在研究阶段
VIR-2218(siRNA)已进入II期临床，单抗VIR-3434还处于临床前阶段，二者有望实现功能性治愈	甲流单抗VIR-2482覆盖西班牙流感以所有主要毒株，半衰期整个流感季，I期临床	VIR-1111疫苗将于2020上半年提交IND并开始I期临床	VIR-2020疫苗计划于2020年提交IND并开始I期临床	公司亦采用此平台研究新冠病毒的受体
新冠				
与百健合作制造抗体；与Alnylam合作siRNA药物				

www.swsc.com.cn

数据来源：公司官网，西南证券整理

5.1.2 中和抗体-VIR

合作
方



Alnylam Pharmaceuticals (RNAi疗法领军企业): 公司与其就siRNA平台进行合作, 共同开发的乙肝VIR-2218疗法已进入II期临床, 二者新就新冠合作达成协议

BILL & MELINDA
GATES foundation

比尔及梅琳达·盖茨基金会: 资助公司的T细胞平台项目, 包括HIV疫苗VIR-1111和结核病疫苗VIR-2020



百健: 公司CEO斯坎戈斯为前百健公司CEO, 公司正与百健合作推进新冠抗体项目



美国国立卫生研究院: 其疫苗研发中心与公司合作研发新冠抗体



药明生物: 与公司达成新冠合作协议, 药明生物负责细胞系开发, 前期生产等, 一旦上市药明生物将获得中国地区销售权



腾盛博药: 2018年公司授权其四种传染病创新药的大中华区独家权益



Visterra: 合作开发六种治疗传染病的抗体, 包括使用Visterra技术开发的流感、RSV、真菌感染抗体



斯坦福大学: 在人工智能预判诊断感染病上合作



Fred Hutchinson癌症研究中心: 签署了以细胞疗法为重点的赞助研究协议



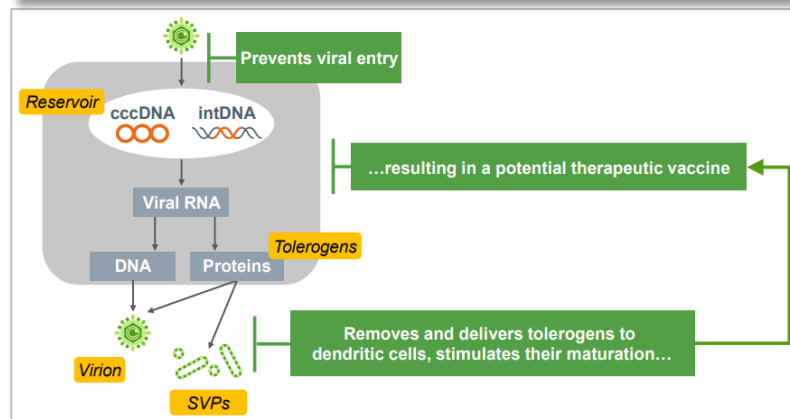
俄勒冈健康与科学大学: 合作开发黄瓜花叶病毒 (CMV) 疫苗

5.1.2 中和抗体-VIR

研发管线一览

- **疾病领域:** 公司现涉足领域均为感染疾病，其中包括慢性乙肝、流感、HIV、埃博拉等；
- **HBV:** 目前公司进展最快的是治疗慢性乙肝的SiRNA疗法VIR2218, 该品种已进入临床II期, 预计今年8月完成, 初步临床数据真实有效降低S抗原; 此外, VIR-3434为抗体疗法, 目前还在临床前阶段;
- **甲型流感:** VIR-2482为流感预防性抗体, 现已进入临床I期, 预计初步临床数据与今年12月出炉。

VIR-3434抗体疗法概念图



核心技术

Indication	Product Candidate	Treatment/ Prophylaxis	Platform	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Collaborator	Anticipated Milestones
HBV	VIR-2218	Treatment	siRNA	[Progress bar: Pre-clinical to Phase 2]				Alnylam	Additional Ph 2 data at EASL
	VIR-3434	Treatment	mAb	[Progress bar: Pre-clinical]					Ph 1 start 1H:20
Influenza A	VIR-2482	Prophylaxis	mAb	[Progress bar: Pre-clinical to Phase 1]					Initial Ph 1/2 Data in 2H:20
HIV	VIR-1111*	Prophylaxis	T cell	[Progress bar: Pre-clinical]				BILL & MELINDA GATES foundation	Ph 1 start 1H:20
TB	VIR-2020	Prophylaxis	T cell	[Progress bar: Pre-clinical]				BILL & MELINDA GATES foundation	IND 2H:21

5.1.2 中和抗体-VIR

慢性乙肝抗体药物VIR-2218：对血液中S抗原有明显的降低作用

- 该品种为针对乙肝病毒S抗原等开发的gene-silencing RNA；
- 目前该品种已进入临床II期尾声，预计2020年8月完成实验；
- 从初步临床实验数据来看，该药物明显降低了患者血清中S抗原的表达量，因此我们判断该品种对乙肝具有一定疗效。

VIR-2218 慢性肝炎(B) 临床I/II期实验设计

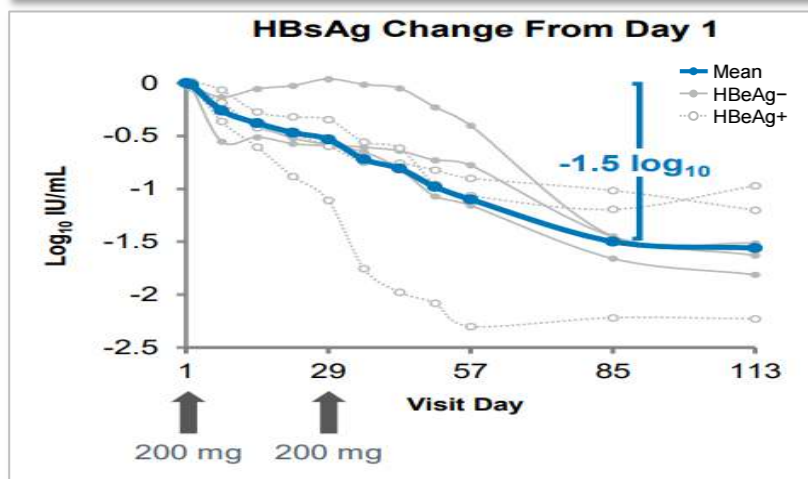
临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完节日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT03672188	2018/11/14	2020/8/1	2020/8/1	I/II	Vir、Alylam

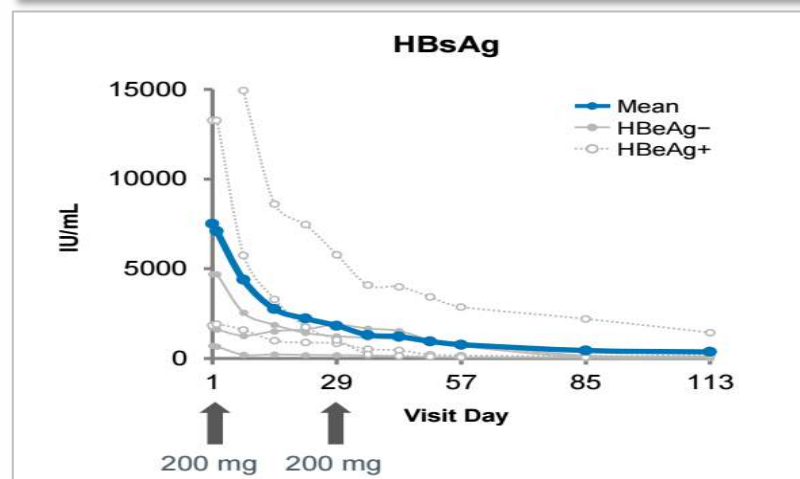
临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
104	双臂	4方设盲	组织恢复正常，病毒清除	PK、CHB

有效降低S抗原



有效降低S抗原

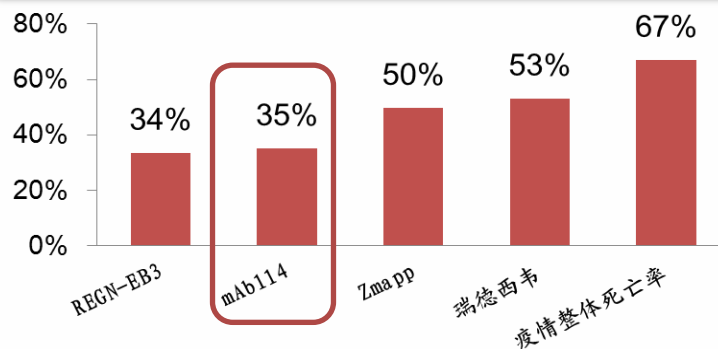


5.1.2 中和抗体-VIR

埃博拉药物mAb114：筛选自康复患者的记忆B细胞

- **mAb114可明显降低埃博拉死亡率**：对早期病人效果极佳，死亡率降至约10%；mAb114首次病毒检测阴性中位时间远小于对照组，仅为16天；
- **类比而得**：Vir新冠抗体疗法或能降低危重症患者死亡率，并对轻症患者有较好的治疗效果，且可缩短首阴时间以节省公共卫生资源；**公司改造延长新冠单抗半衰期后甚至可以作为预防性疗法。**

MAB114对降低埃博拉死亡率仅次于EB3



埃博拉抗体药物mAb114临床实验设计

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完结日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT03719586	2018/10/25	2019/9/9	2023/11/30 (预计)	II/III	NIAID

临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
681	4臂	Open Label	28天死亡率	首次检测阴性时间，不良反应等
疗法 (1:1:1:1)	ZMapp (对照)	瑞德西韦	mAb114	REGN-EB3

结果

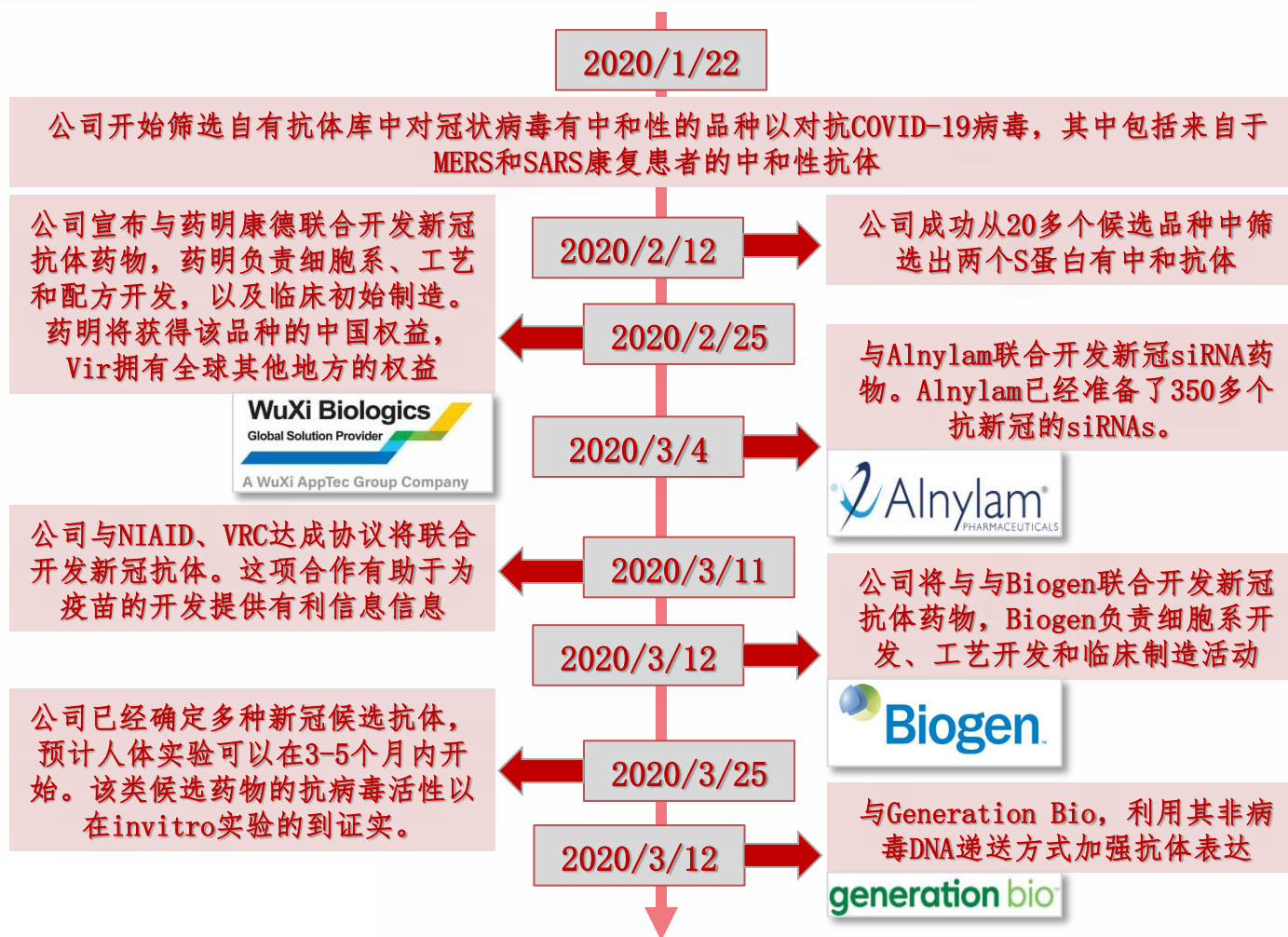
总体死亡率	49.7%(ZMapp), 53.1%(瑞德西韦), 35.1%(mAb114), 33.5%(REGN-EB3), 疫情整体死亡率约为67%
高病毒载量组死亡率	84.5%(ZMapp), 85.3%(瑞德西韦), 69.9%(mAb114), 63.6%(REGN-EB3)
低病毒载量组死亡率	24.5%(ZMapp), 29.0%(瑞德西韦), 10.9%(mAb114), 11.2%(REGN-EB3)
首次检测阴性中位时间	27天(ZMapp), 超28天(瑞德西韦), 16天(mAb114), 15天(REGN-EB3)
不良反应	ZMapp组2例(低血压, 缺氧), 瑞德西韦组1例(低血压)

结论

mAb114和REGN-EB3在降低埃博拉感染死亡率上优于ZMapp

5.1.2 中和抗体-VIR

公司就新冠药物布局的TIMELINE：最早可以在3-5个月内开始人体临床



目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
- 5. 生物药**
 - 5.1 中和抗体**
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物**
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

5.1.3 中和抗体-君实生物

北京时间2020年3月20日，君实生物宣布，公司于近日与中国科学院微生物研究所签订项目合作协议，拟共同开发生产新型冠状病毒中和抗体，提供治疗COVID-19的创新型药物

- 此前，双方就其他项目也开展过合作，并已就新冠病毒的合作项目沟通数周，最终达成合作：
 - 中科院微生物所在疫苗和中和抗体等方面的研究经验；
 - 在新冠相关疾病如中东呼吸综合征（MERS）开展过疫苗研究及平台建设；
- **君实生物优势：**具有创新抗体和产业化的基础
- 君实生物与中科院微生物所发挥各自优势，联合攻关
- 目前已获得多株能够阻断病毒入侵的中和抗体并开展了动物实验
- 初步的体外实验验证了抗体的阻断活性

君实生物发展史



5.1.3 中和抗体-君实生物

下一步，双方将全力推进抗体临床前毒理以及体内活性的验证，正与中外多个药品监管机构沟通交流，尽早进入临床阶段应用、实现产业化，为打赢抗疫战役提供核心科技支撑

- **当前研究目标：**是成功分离到抗体能够阻止新冠病毒的S蛋白与宿主ACE2的结合；
- **下一步：筛选亲和力更高的产物**，并在体外接种假病毒以及真病毒来验证免疫功能；
- 候选品种将送到武汉病毒所（P3实验室）中进行药理毒理的研究；
- 目前已得到了能够开展研发的抗体，但不超过4种；
- 4月还将在武汉病毒所开展恒河猴保护性实验；

研发过程中的挑战：

- **动物模型：**
 - ✓ 小鼠因其不易被新冠病毒感染的特性不合作为研究对象；
 - ✓ 猴子极易被感染，但林业部禁止猴子运输，需科技部批准，但需要时间；
- **快速实现大规模生产：**
 - ✓ 后续临床前的药理学研究需要大量的抗体蛋白质；
 - ✓ 高剂量：以埃博拉抗体为例，剂量要达到克的级别，才能达到对患者很好的保护效果；
- **君实生物首席执行官李宁博士表示：**
 - 作为本土创新药企，运用自身的抗体平台研发，积极开发新药应对疫情，公司责无旁贷。
 - 相信君实生物与中科院微生物所的强强联合将有利于加快新冠病毒抗体治疗药物的开发；
 - 期待项目顺利开展并实现商业化，为抗击新冠病毒提供抗体治疗选择；
 - 为中国和世界疾病预防控制贡献力量。

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
- 5. 生物药**
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节**
 - 5.2.1 舒泰神C5a**
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

5.2.1 免疫调节-舒泰神

抗C5a单抗 - BDB-001

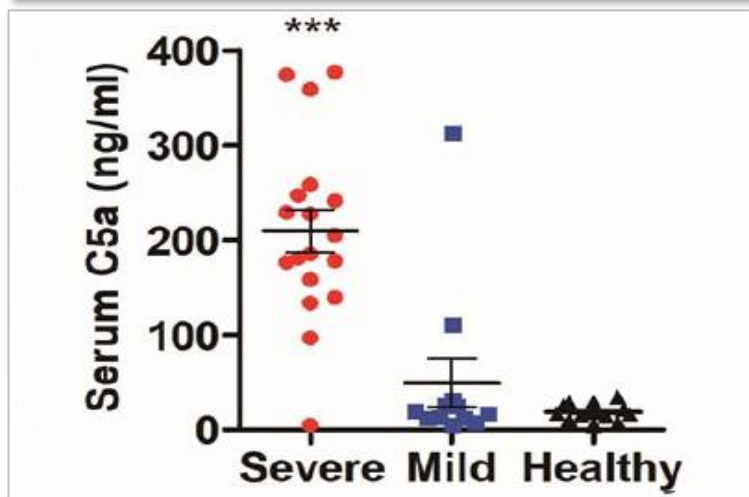
- **多项研究证实该靶点的可行性：**
 - ✓ 近30年的超过4000篇PubMed研究报告提示补体C5a分子是急性感染、组织损伤炎症早期出现的最强因子；
 - ✓ 被公认为是广谱炎性放大器，是补体过度激活导致剧烈炎症反应的主要效应分子，是感染、损伤急救药的理想靶点；
- **BDB-001是舒泰神全资子公司德丰瑞授权许可开发的德国Inflarx公司在研品种：**
 - ✓ 2010年已经申请了国际专利并进入国内，包括2015年申请的治疗病毒性肺炎的专利；
 - ✓ 近几年做了不少急性、慢性感染的适应症的临床研究，比如成人早期脓毒症、成人复杂心脏手术后抑制补体激活，ANCA相关性血管炎、坏疽性脓皮症等；
 - ✓ 于2018年获批化脓性汗腺炎适应症的临床研究，目前安全性良好；
- **药物机理-阻断C5a诱导的生物学功能，从而控制炎症进一步发展为重症：**
 - ✓ 中性粒细胞趋化2；
 - ✓ 细胞内容菌酶的释放；
 - ✓ 炎性细胞因子水平上升；
 - ✓ 抑制炎症级联反应，阻断细胞因子风暴；
- **选择C5a为靶点的优势：**
 - ✓ 不抑制C5b的免疫功能；
 - ✓ 不影响C5裂解及膜攻击复合物（MAC）的形成；
 - ✓ 保留了补体介导的溶菌作用；
 - ✓ 能够在冠状病毒感染中预防肺炎重症化，降低重症急性呼吸窘迫综合征等的发病率。

5.2.1 免疫调节-舒泰神

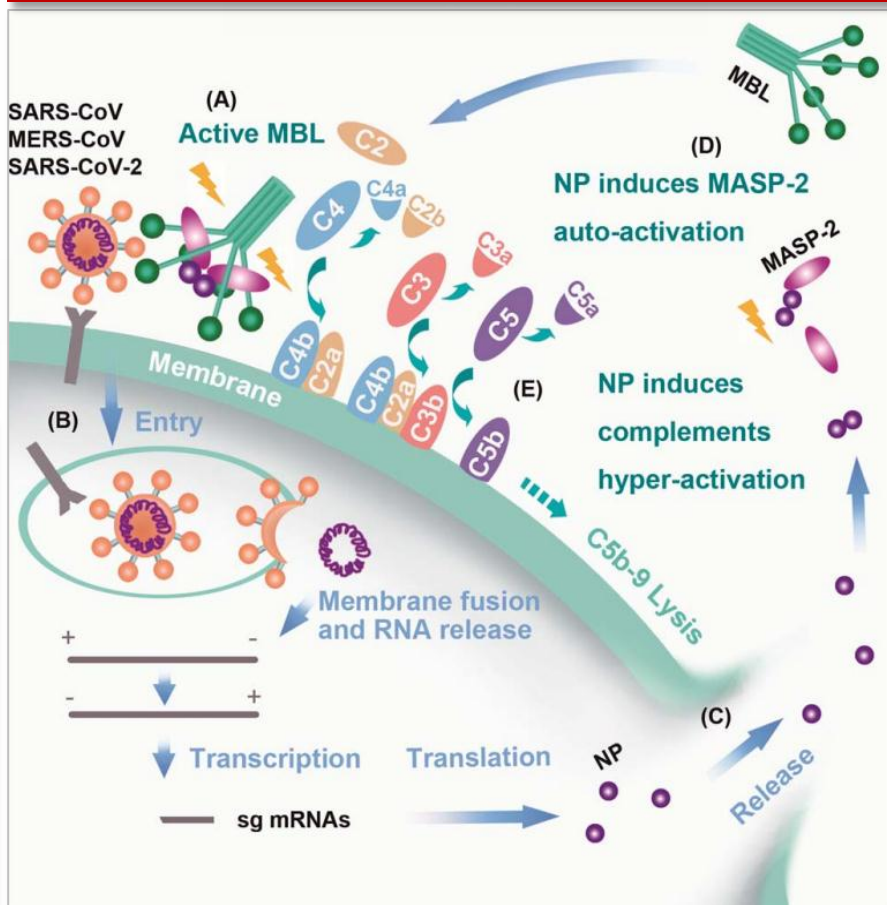
救治危重症患者，消炎但不降低抗病毒功能是关键

- **重症致死多因肺部损伤**：大多数新冠危重症患者致死的原因是肺功能严重受损，机制为身体过激的免疫炎症攻击肺部细胞所导致的急性肺损伤（ALI）；
- **ALI的特征**：弥漫性肺泡损伤、上皮坏死及纤维蛋白沉积，毛细血管内皮细胞损伤，造成弥漫性肺间质及肺泡水肿，即急性呼吸窘迫综合症；
- **N:MASP-2**：新冠病毒的N蛋白都可以结合MASP-2，激活补体凝集素途径，下游的C5a可导致一系列ALI反应；
- 重症患者C5a显著高于轻症患者和健康人。

重症患者以内的C5a含量明显偏高



N:MASP-2致炎的机理



5.2.1 免疫调节-舒泰神

本次BDB-001注射液的两个适应症：

- **轻症：**用于新型冠状病毒感染者降低重症肺炎的发生率、降低急性呼吸窘迫综合征的发生率；
- **重症：**用于新型冠状病毒感染所致重症肺炎的治疗。

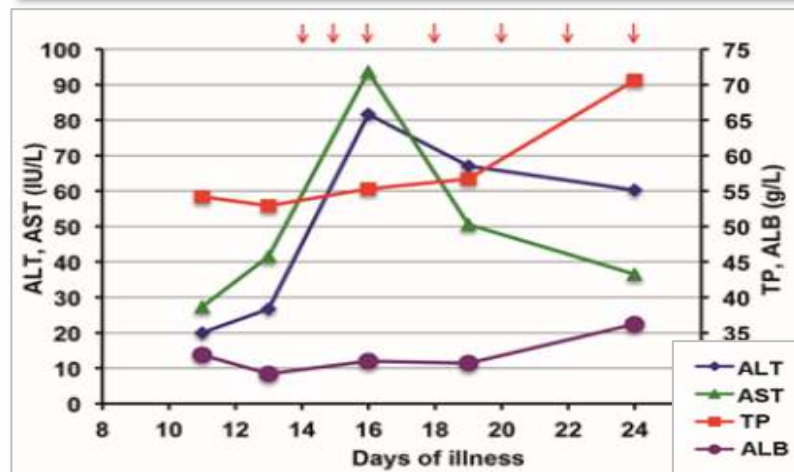
BDB-001 C5a 抗体 临床II期实验设计					
临床实验基本信息					
临床登记号	临床起始时间	初步数据	临床完结	临床阶段	主办方
CXSL2000026	2020/2/7	2020/3/29	-	II	军事科学医学院
临床设计					
中心		入组人数		对照	
多中心		-		安慰剂	
临床终点					
安全性 (ALT等)	ABG	CRP	血液RT	体温	血氧饱和度等
给药方式	300mg抗体/日；DAY 1、2、3、5、7、9、11				
分组					
轻症（防止发展为重症），双盲			重症，open-label		
2名患者基本情况					
54岁，男性			67岁，男性		
高烧38.7~39.8， SpO2 <93%，严重肺损伤；第14天确诊为重症，SpO2 77%			高烧39.7， SpO2 <90%，肺水肿、严重咳嗽、胸闷、呼吸困难		

5.2.1 免疫调节-舒泰神

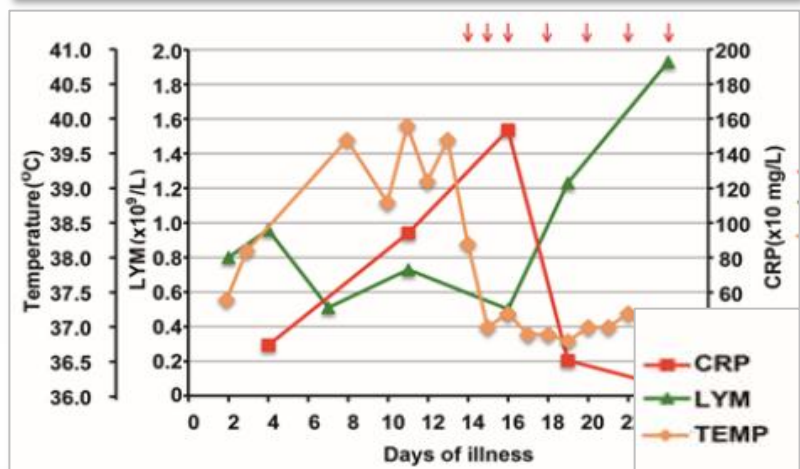
患者1初步临床数据:

- 未观察到不良反应;
- 临床病情好转: 当晚体温正常且持续20天; 淋巴细胞数量提升; C反应蛋白(CRP)浓度降低; 氧合指数(PaO₂/FiO₂)提升;
- 显著改善肝功能: ALT、AST降低; 总胆固醇升高; 血清蛋白和血清白蛋白提升;
- 呼吸改善: 流量降低; SpO₂>95%;

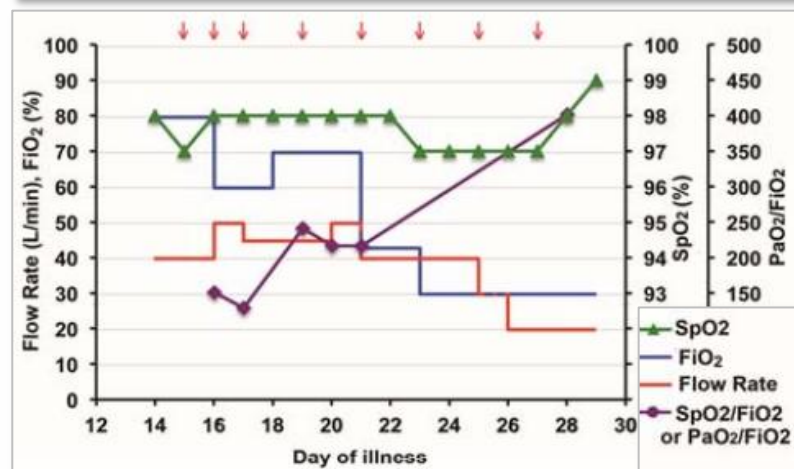
ALT、AST水平



体温及体内细胞、因子指标



呼吸指标



WWW.SWSC.COM.CN

数据来源: Gao et al., 西南证券整理

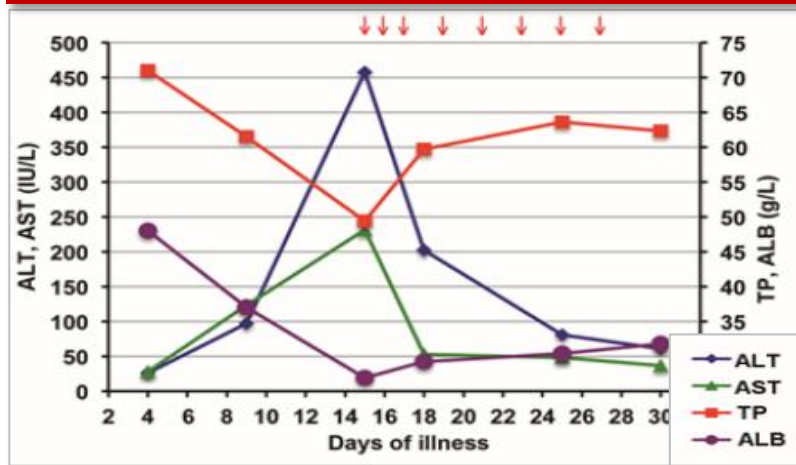
5.2.1 免疫调节-舒泰神

患者2初步临床数据:

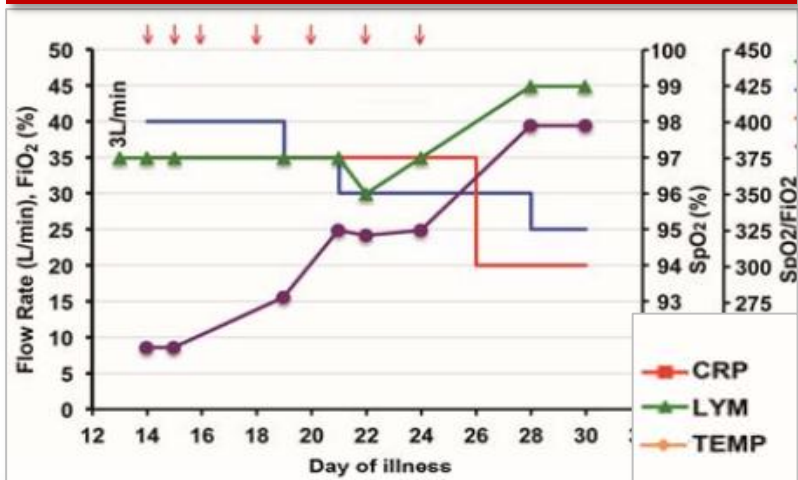
- 咳嗽、呼吸困难和胸闷第二天缓解;
- CRP降低, 白、淋巴细胞数量显著增加;
- 体温逐渐恢复正常; 肝功能逐渐改善;
- 维持SpO₂>95%, 吸气流量逐渐减少;
- 第一次给药后12天胸部CT也显示肺炎减轻;

结论: 这两名重症患者明显受益于抗C5a单克隆抗体治疗

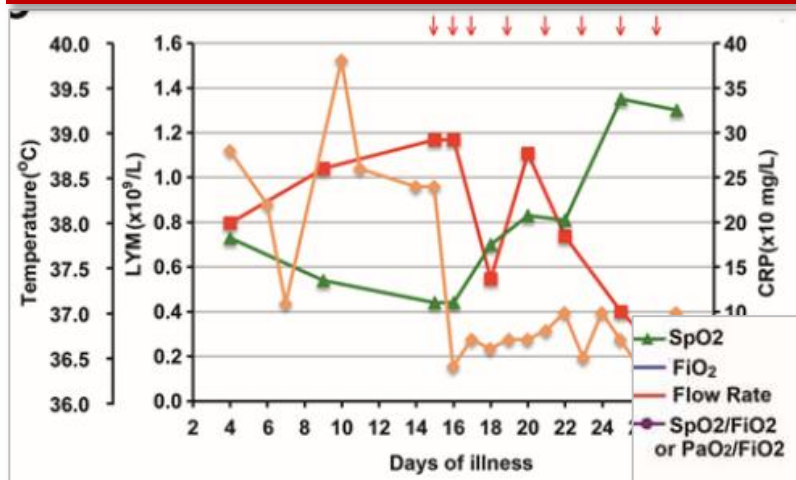
ALT、AST水平



体温及体内细胞、因子指标



呼吸指标



WWW.SWSC.COM.CN

数据来源: Gao et al., 西南证券整理

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
- 5. 生物药**
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节**
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲**
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

5.2.2 罗氏、赛诺菲

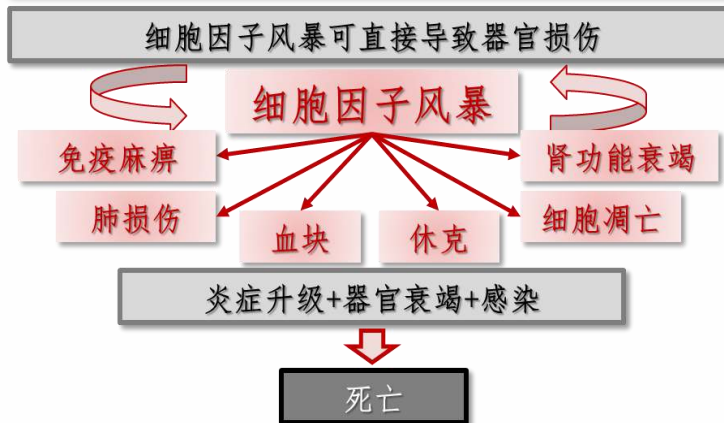
细胞因子风暴另一大重要环节IL-6:

- 新冠可诱发“细胞因子风暴”细胞因子：由机体多种细胞分泌的、具有调节固有免疫和适应性免疫、调控细胞生长分化及组织损伤修复的小分子蛋白质；
- 根据功能可分为：白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、趋化因子、生长因子等；
- 白细胞介素6(IL-6)：主要由巨噬细胞产生，通过去除传染性病原体、诱导受损组织愈合、急性期免疫反应以及凝血级联反应从而执行保护功能。在感染或组织损伤时，PAMP会刺激IL-6迅速产生。

重症患者IL-6水平明显高于轻症患者:

- 重症组IL-6高于正常值的比例占76.19%，而在轻症组的比例是30.39%，重症组明显高于轻症组；
- IL-6是疾病由轻症转为重症的重要原因之一。

细胞因子风暴致死机制



重症患者IL-6水平明显高于轻症患者

groups	groups	IL-4	IL-6	IL-10	IL-17	TNF	IFN
	0 (n, %)	-	57(55.88)	-	-	-	5(4.90)
Mild group	within normal values (n, %)	102(100.00)	14(13.73)	102(100.00)	102(100.00)	100(98.04)	92(90.20)
	above normal values (n, %)	-	31(30.39)	-	-	2(1.96)	5(4.90)
	0 (n, %)	-	3(14.29)	-	-	-	-
severe group	within normal values (n, %)	21(100.00)	2(9.52)	21(100.00)	21(100.00)	21(100.00)	20(95.24)
	above normal values (n, %)	-	16(76.19)	-	-	-	1(4.76)

5.2.2 罗氏、赛诺菲



托珠单抗

药物基本情况

由罗氏（Genetech）开发，2010年上市，已获批适应症包括类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、巨细胞动脉炎等自身免疫炎症，

2019年销售情况

17亿美元（+9%）

进行中的COVID-19临床实验

临床登记号	临床起止时间	主办方
NCT04317092	2020/3起9月~2年	NCI
NCT04320615	2020/4起17个月	罗氏
NCT04306705	2020/2起3~4个月	同济医院
NCT04315480	2020/3起2~3个月	Politecnica大学
NCT04310228	2020/3起2个月	北大
NCT04322773	2020/3起15个月	Marius Henriksen



Sarilumab

药物基本情况

由赛诺菲和再生元联合开发，2017年上市，已获批适应症为类风湿性关节炎

2019年销售情况

1.5亿美元（+150%）

进行中的COVID-19临床实验

临床登记号	临床起止时间	主办方
NCT04327388	2020/3起4~15月	赛诺菲
NCT04315298	2020/3起1年	再生元
NCT04324073	2020/3起1年	Hôpitaux de Paris
NCT04322773	2020/3起15月	Marius Henriksen
NCT04321993	2020/3起1年	Lisa Barrett

目录

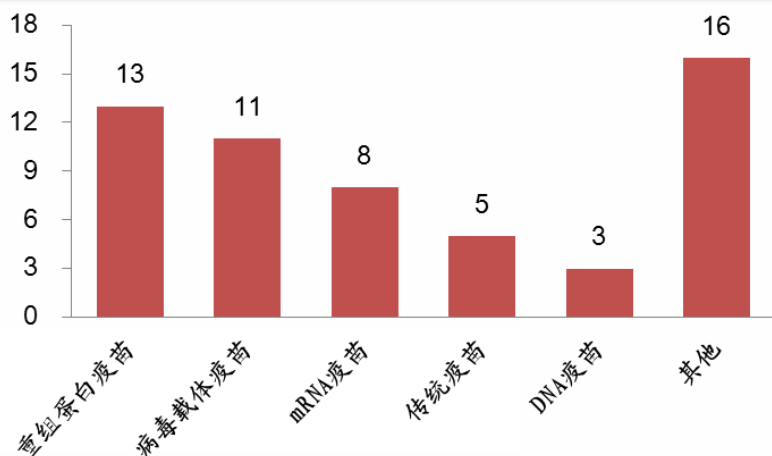
1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

6.1 疫苗研发近况

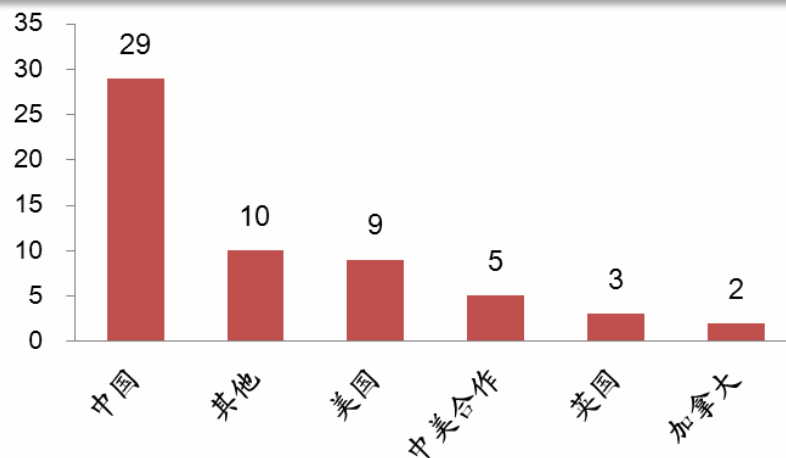
疫苗核心观点：除化药以外，疫苗实验的受试人数最多；目前临床进展最快的是核酸疫苗，但项目数量最多的为重组蛋白疫苗

- 目前全球有超90家单位竞相开展新冠疫苗的研发项目60余个；
- 已进入临床阶段的包括COV001（牛津大学）、腺病毒疫苗（康希诺）、Moderna的Mrna-1273等5个品种；其中核酸疫苗进度最快；
- **核酸疫苗不一定为最快跑到终点的品种：**根据ZIKA病毒疫苗的研发进程，我们可以看出，尽管核酸疫苗最快进入临床，但减活疫苗是最先进入临床III期的品种；
- 重组蛋白疫苗占比最高达到23%、病毒载体疫苗为20%、核酸疫苗为19%；
- 根据**药创客**所提供信息，目前全球范围内疫苗研发的机构中，中国占比过半，其次为美国。

疫苗数据统计（分种类）



疫苗数据统计（分国家）



6.1 疫苗研发近况

Moderna与康希诺领跑，进入临床大多为新一代疫苗；此外BCG卡介苗或对新冠有所帮助

- 目前已进入临床的疫苗品种有4个专为新冠病毒开发；
- **Moderna的mRNA疫苗和康希诺的腺病毒载体疫苗进度领先；**
 - ✓ Moderna因核酸疫苗开发便捷性+跳过动物实验而快速进入人体临床，公司研发管线；
 - ✓ 康希诺已成功开发埃博拉病毒疫苗，新冠疫苗开发风险评估低于Moderna的mRNA疫苗；
- **其他核酸疫苗公司共同特点：快!!! 但无上市产品，风险较高，且多数偏重肿瘤疫苗研发**
 - ✓ **Inovio DNA疫苗**：新冠疫苗预计最早4月进入临床，秋季公布第一批数据；公司研发管线中同为冠状病毒的MERS疫苗已取得阶段性成功，为新冠疫苗开发增添信心；
 - ✓ **BioNTech mRNA疫苗**：新冠疫苗研发牵手辉瑞和复星，最早4月进入临床；
 - ✓ **CureVac mRNA疫苗**：未上市，其狂犬疫苗疗效数据良好，其优势为使用剂量低；自信管爆发后，公司成为德、美政客必争之地；
- **多个BCG卡介苗（结核疫苗）展开临床，受试人数过5000**：非防御性疫苗，只能减轻症状；
 - ✓ 近日，来自四个国家的研究团队表示卡介苗可增强免疫系统抵抗除结核杆菌以外其他病原体的能力。接种后的第一年，该疫苗可预防约30%的任何已知病原体（包括病毒）感染；
 - ✓ 世界卫生组织（WHO）于2014年进行的一项调查得出的结论是，卡介苗似乎降低了儿童的总体死亡率，但对调查结果的可信度评价为“非常低”；
 - ✓ 2016年《Science》发文肯定了卡介苗的潜在益处，但WHO表示需要进行随机试验。

疫苗					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围（人数）	药物
NCT04299724	I	2020/2/15	2023/7/31	100	Lentiviral Vector vaccine
NCT04327206	III	2020/3/30	2020/10-2022/3	4170	BCG Vaccine（卡介苗）
NCT04324606	II	2020/3/1	2021/5/1	510	COV001疫苗ChAdOx1 nCoV-19
NCT04276896	II	2020/3/24	2020/7/31	100	LV-SMENP-DC vaccine
NCT04328441	III	2020/3/25	2020/10/5	1000	BCG Vaccine
NCT04283461	I	2020/3/3	2021/6/1	45	Moderna mRNA-1273
NCT04313127	I	2020/3/16	2020/12/30	108	康希诺Adenovirus Type 5 Vector腺病毒疫苗

6.1 疫苗研发近况

传统疫苗				
企业	联合开发	品种	临床进展	备注
康希诺	军科	Ad5-nCoV	临床I	-
Altimune	-	未命名	临床前	鼻腔注射
CSL	Uof Queensland	MF59	临床前	molecular clamp technology技术平台
GSK	Clover	COV-19 S-Trimer	临床前	pandemic adjuvant system平台
iBio	北京睿诚海汇	植物源疫苗	临床前	FastPharming System™
Vaxart	-	口服重组疫苗	临床前	-
GeoVax	-	未命名	临床前	-
Tonix	南方研究所	TNX-1800减活疫苗	临床前	-
Generex	-	Ii-Key peptide	临床前	-
ImmunoPrecise	-	未命名	研发中	-
JNJ	BARDA	未命名	研发中	杨森AdVac® and PER, 预计年底进入I期
Novavax	-	未命名	研发中	nanoparticle tech, Sprotein
Sanofi	-	未命名	研发中	-

RNA疫苗				
企业	联合开发	品种	临床进展	备注
Moderna	NIAID VRC	mRNA-1273	临床I	-
CureVac	CEPI	未命名	临床前	美德正在争夺该公司该品种的独家所有权
BioNtech	辉瑞、复兴	BNT162	临床前	最快4月进入临床人体实验
Stermirna	同济大学	未命名	探索阶段	-

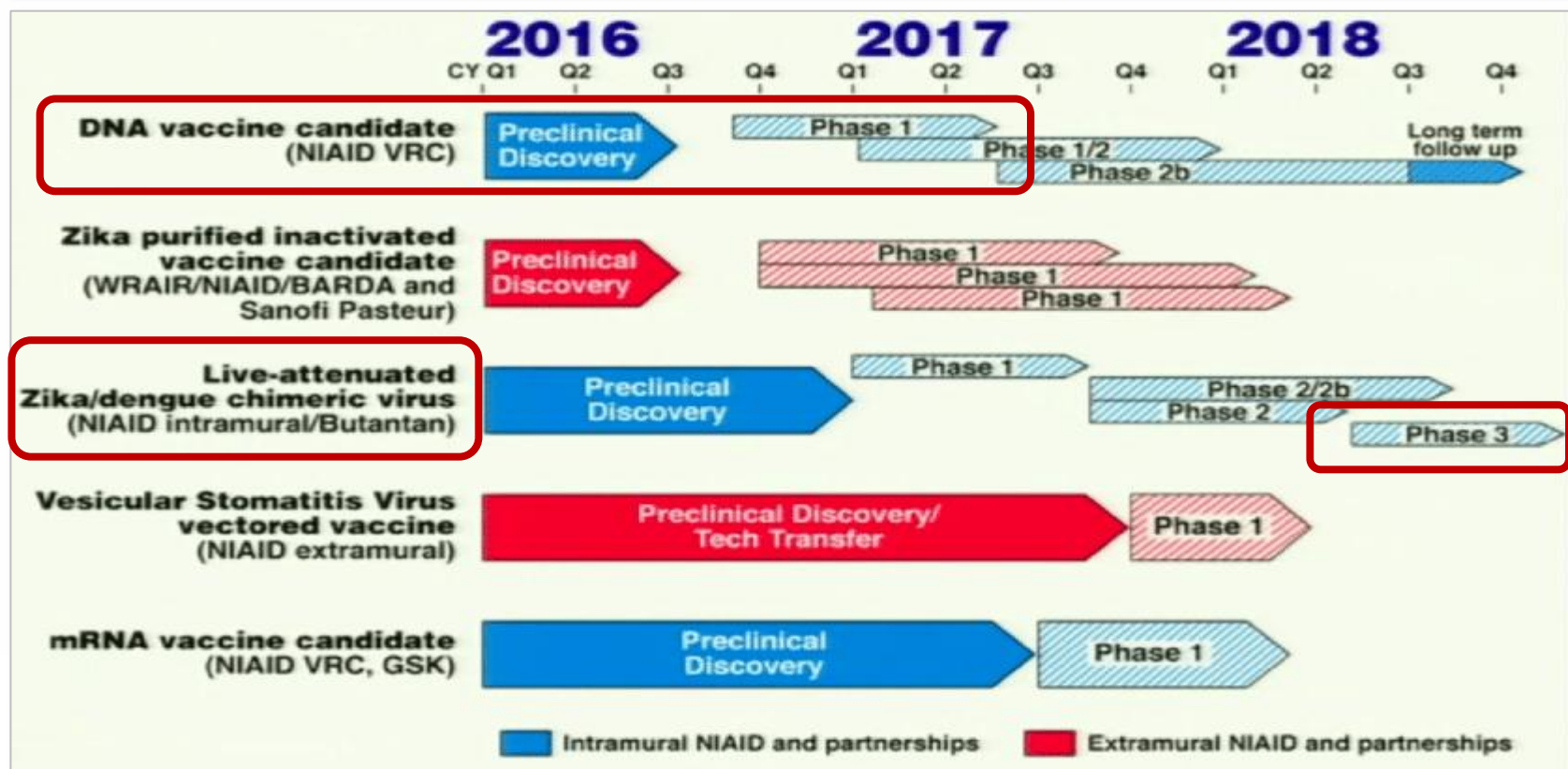
DNA疫苗				
企业	联合开发	品种	临床进展	备注
Inovio	北京艾棣维欣	INO-4800	临床前	4月上临床, 100w支年底ready
LineaRx	Takis	未命名	研发中	Linear DNA vaccine

6.1 疫苗研发近况

以ZIKA病毒感染2015年爆发后疫苗研发周期为例：DNA疫苗最快进入临床，减活疫苗最早进入III期

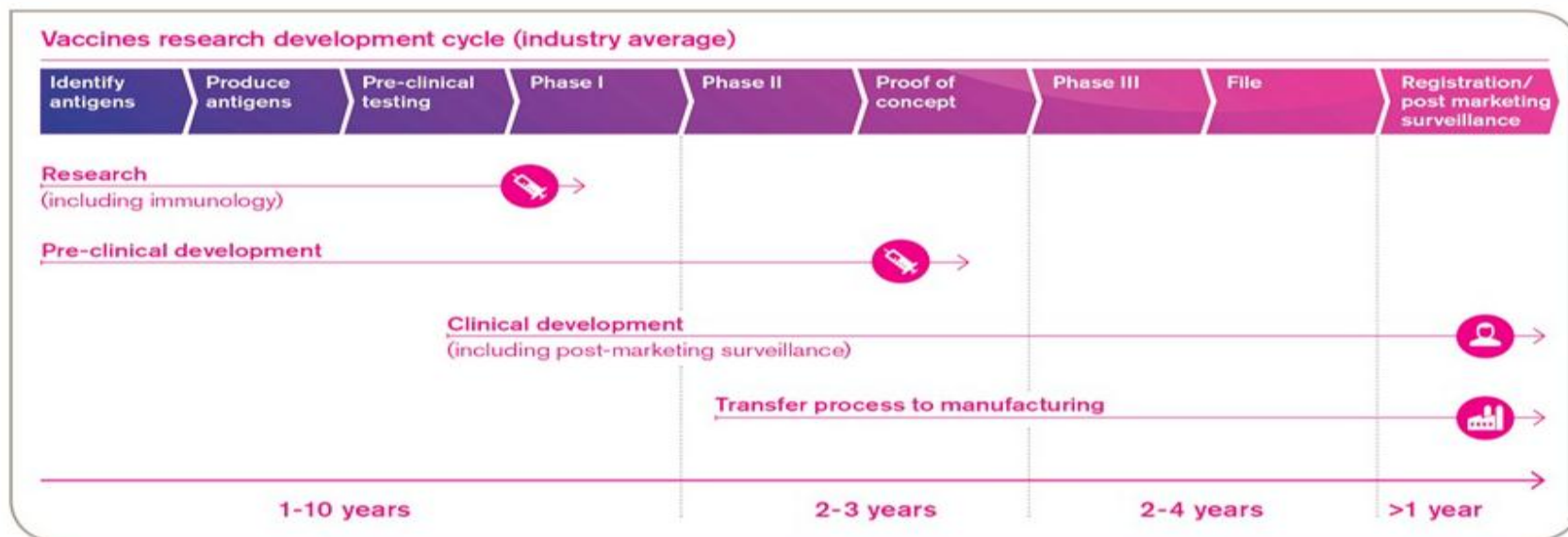
- DNA疫苗临床I期最早于2016年进入临床，I期最短6个月+II期1年；
- 第一个临床III期于2018年开始，是减活疫苗；
- 目前尚无FDA批准的Zika病毒疫苗。

Zika病毒爆发后的疫苗研发进程



6.1 疫苗研发近况

传统疫苗最短6年，最长18年



核酸疫苗至少在准备期可缩短一半的时间

		核酸疫苗		
疫情爆发	序列设计	准备批量生产	疫苗生产	合计用时
	2周	1~2月	1~2月	2.5~4.5月
	传统疫苗（灭活、减活）			
	准备疫苗strain	验证+优化	疫苗生产	合计用时
1月	2月	2~3月	5~6月	

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
- 6. 疫苗**
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗**
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

6.2 康希诺腺病毒疫苗

康希诺疫苗核心观点：最早进入临床，基于已成功的埃博拉病毒疫苗安全性有效性有保障，风险低

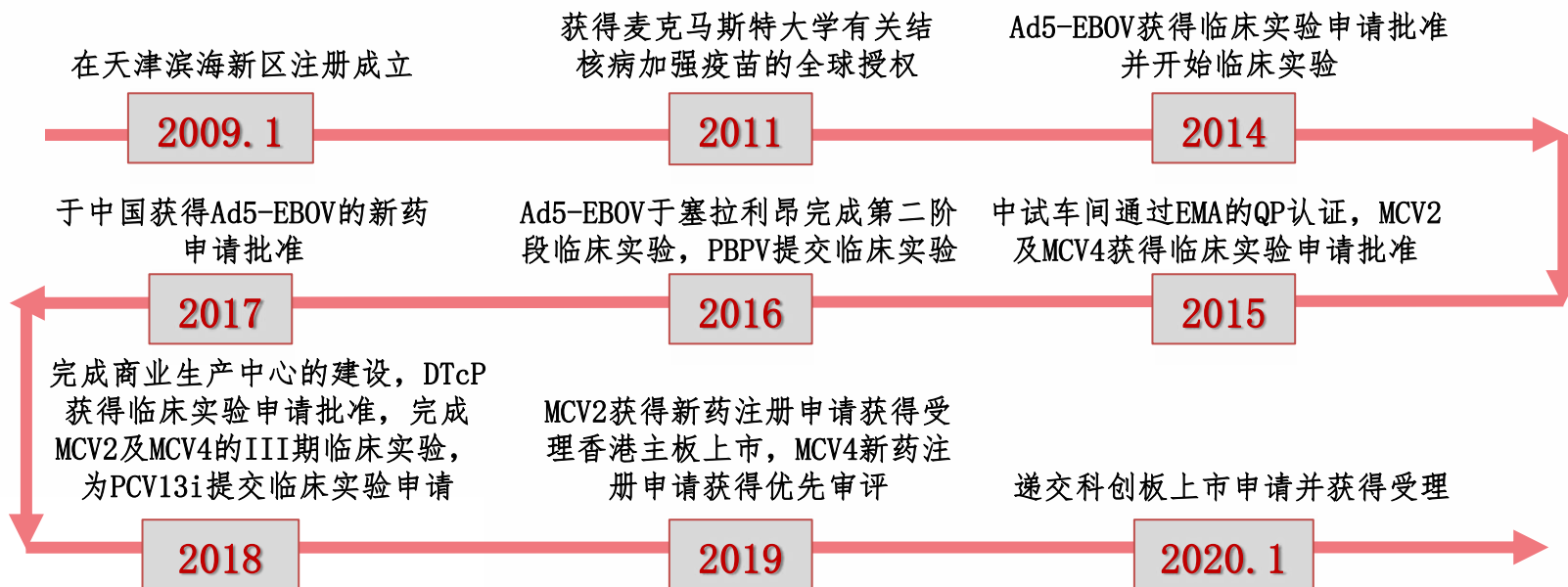
- **公司核心技术平台：**4大技术平台+13个疾病领域+16种创新疫苗；
- **战略合作：**长期与军科合作，并同时与国际机构接轨；
- **研发管线：**
 - ✓ 研发管线储备丰富，从2020年开始步入收获期；
 - ✓ 公司已布局多个全球前10大疫苗品种，其中MCV2、MCV4预计今年上市；
- **埃博拉疫苗安全性疗效好，成功上市：**
 - ✓ 实验组抗体水平明显高于安慰剂组，28天时抗体水平达顶峰，与基础抗体水平无关；
 - ✓ 实验组具有免疫应答的受试者人数比例远高于安慰剂组；
 - ✓ 大多数不良反应是轻度和自限性的，发生在注射后的最初24小时内，持续时间少于48小时；
 - ✓ Ad5-EBOV历时3年获得有条件批准上市；
- **新冠疫苗有望成为全球首创，风险评估低于Moderna mRNA疫苗：**
 - ✓ 临床进度全球最快：I期几乎与Moderna同一时间注射第一针，II期已发公告预计近期展开；
 - ✓ 28天完成主要指标观察，预计在五月底可获得初步的安全性数据；
 - ✓ 康希诺的腺病毒疫苗有已上市的先例品种，且是经过动物实验验证后才进入人体临床的，安全性有保障，研发风险相对mRNA疫苗更低；

6.2 康希诺腺病毒疫苗

康希诺：四大技术平台+13个疾病领域+16种创新疫苗

- **康希诺生物股份公司**，是由跨国制药企业高管团队回国创立的国家级高新技术企业。康希诺生物以在世界范围内提供预防传染病和感染病的解决方案为己任，专业从事高质量人用疫苗的研发、生产和商业化，是国内领先的高科技生物制品企业；
- 康希诺生物建立了基于腺病毒载体疫苗技术、蛋白结构设计和重组技术、结合技术和制剂技术等**四大核心技术平台**，拥有多项疫苗核心知识产权及专有技术，建立了针对13个疾病领域的16种创新疫苗产品的研发管线，涵盖了对新型冠状病毒肺炎、埃博拉病毒病、结核病、脑膜炎等一系列疾病的预防；

康希诺发展史



6.2 康希诺腺病毒疫苗

长期与军科合作，并同时与国际机构接轨

合作 方



军事医学科学院生物工程研究所：与康希诺联合开发重组新型冠状病毒疫苗。双方曾联合研制成功重组埃博拉病毒病疫苗。2017年10月19日，国家食品药品监督管理总局批准“重组埃博拉病毒病疫苗（腺病毒载体）”的新药注册申请。该疫苗是由我国独立研发、具有完全自主知识产权的创新性重组疫苗产品。



麦克马斯特大学：合作开展腺病毒载体细胞技术合作；2011年7月，与公司订立麦克马斯特许可协议，授予公司全球独家许可，许可使用麦克马斯特大学拥有的有关公司的在研结核病加强疫苗及其I期临床实验的技术以及相关专利权及技术信息的结核病领域的产品。



加拿大国家研究委员会：授予全球非独家许可，为康希诺引进NRC技术、专业知识及与293SF-3F6细胞系主细胞库相关的其他技术信息。



北京科兴：获授康希诺有关PCV技术（包括与CRM197载体蛋白有关者）的全球非独家许可，以研发、生产及行业化PCV产品。此外，2016年1月9日，与康希诺合作产品“十三价肺炎结合疫苗”获得CFDA临床批准。



迈高生物：与康希诺订立合作协议以发展与一名印度本地业务合作伙伴的关系，其将为康希诺的在研MCV4在印度进行本地注册及商业化。



Vaccitech：于2018年9月4日，与康希诺订立主合作协议，包括共同研发一种可成为Shingrix的竞争对手的带状疱疹疫苗ChAdOx等。



VaxYnethic：2019年1月14日，康希诺宣布与位于意大利锡耶纳的VaxYnethic公司就人用结合疫苗开发、供应签署了战略合作协议。根据协议约定，康希诺生物将为VaxYnethic供应多糖结合疫苗提供多糖抗原、载体蛋白等疫苗原液关键成分，由VaxYnethic将疫苗成品供应全球市场。所有抗原及载体蛋白将由康希诺生物位于中国天津的工厂，在符合美国和欧盟药品生产质量规范条件下生产。



比尔及梅琳达·盖茨基金会：资助公司加强创新疫苗国际临床研究能力建设。

6.2 康希诺腺病毒疫苗

康希诺 4大研发平台

腺病毒载体疫苗技术

结合技术

蛋白结构设计重组

制剂技术

针对免疫系统对特定病原体的局限性，以公司平台单独或组合使用应对传染病

埃博拉

与军事科学院生物工程研究所共同研发的Ad5-EBOV使用腺病毒载体技术来诱导免疫反应。Ad5-EBOV于2017年10月在中国获得新药申请批准，并获批准作应急使用及国家储备。

新冠

2020年3月，与军事科学院生物工程研究所联合开发的重组新型冠状病毒疫苗（第5型腺病毒载体）（Ad5-nCoV）已经通过了临床研究注册审批，获批进入I期临床实验。Ad5-nCoV采用基因工程方法构建，以复制缺陷型第5型腺病毒为载体，可表达新型冠状病毒S抗原。

百白破

正在研发全面覆盖各年龄组的DTcP疫苗产品组合，在研DTcP疫苗联合白喉及破伤风抗原DT和TT以及组分百日咳抗原。注射后，该等抗原通过T细胞和B细胞印发免疫反应。

肺炎球菌

在研PBPV初期将针对65岁以上老年人的非侵入性肺炎球菌疾病，而经改良的在研PCV13将首先针对儿童对抗侵入性肺炎球菌疾病。

流脑

在研MCV4和MCV2已提交新药申请。公司预期于2020年进行许可证批准前检查，并在之后推出在研MCV4和MCV2。

结核

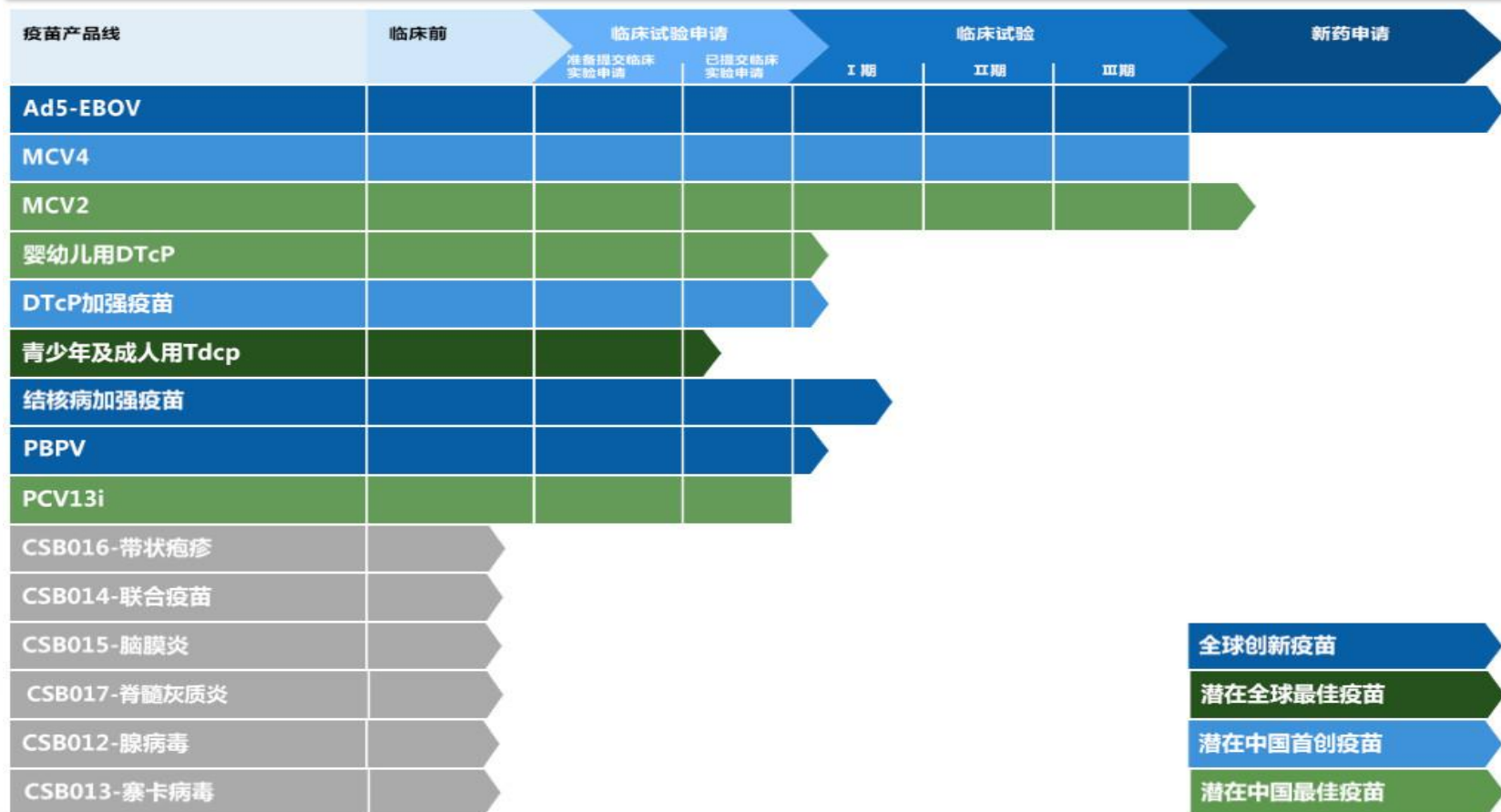
在研Ad5Ag85A结核病疫苗在Ia期临床实验中显示出良好的安全性和耐受性，能提高卡介苗接种人群的免疫力。Ib期临床实验正在加拿大进行，旨在评估在研结核病加强疫苗的安全性及其在血液及肺部刺激所产生的免疫应答。预计于2020年开始进行II期临床实验

6.2 康希诺腺病毒疫苗

研发管线储备丰富，从2020年开始步入收获期：

- 公司已布局多个全球前10大疫苗品种，其中MCV2、MCV4预计今年上市；
- DTcP预计与2022年上市，PCV13i、PBPV将分别于2023、2025年上市；
- 计于2025年后上市结核苗或成为全球范围内最具创新性的品种之一。

康希诺研发管线



WWW.SWSC.COM.CN

数据来源：公司官网，西南证券整理

6.2 康希诺腺病毒疫苗

埃博拉病毒疫苗Ad5-EBOV临床II期数据：证实安全性+有效性，3年获批上市

- 安全性：在7天内至少发生了一次不良反应。大多数不良反应是轻度和自限性的，发生在注射后的最初24小时内，持续时间少于48小时；
- 有效性：在接种疫苗之前，大多数参与者都已经存在针对5型腺病毒的中和抗体，并且各治疗组在基线时的几何平均滴度均得到了很好的平衡。在第14天时，低剂量和高剂量组中这些中和抗体的几何平均滴度增加了10倍以上。尽管此后滴度迅速下降，但低剂量和高剂量疫苗的接受者在168天的抗体滴度仍然是基线时的3-5倍；
- Ad5-EBOV历时3年获得有条件批准上市。

埃博拉病毒疫苗Ad5-EBOV临床II期实验设计

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完结日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT02575456	2015/10	2016/6	2016/7	II	江苏省疾控中心

临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
500(2:1:1)	3臂	3盲	疫苗接种后引发不良反应的发生率	疫苗接种后主动不良反应的发生率、随访期间严重不良反应的发生率等
3组剂量	$8 \times 10^{10} \text{vp}$	$1.6 \times 10^{11} \text{vp}$	0 vp	-

结果

安全性	安全且耐受性良好。大多数不良事件为轻度(1级)或中度(2级)，高剂量组有3起严重不良事件(疟疾、胃肠炎级致命性哮喘发作)报告，但该等事件均未被视为与疫苗相关。
免疫原性	主要采用GMT检测EBOV-GP特异性抗体反映。自接种后第14天起，高剂量组及低剂量组均至少有96%的受试者检测到抗体应答，并于第28天达至高峰。

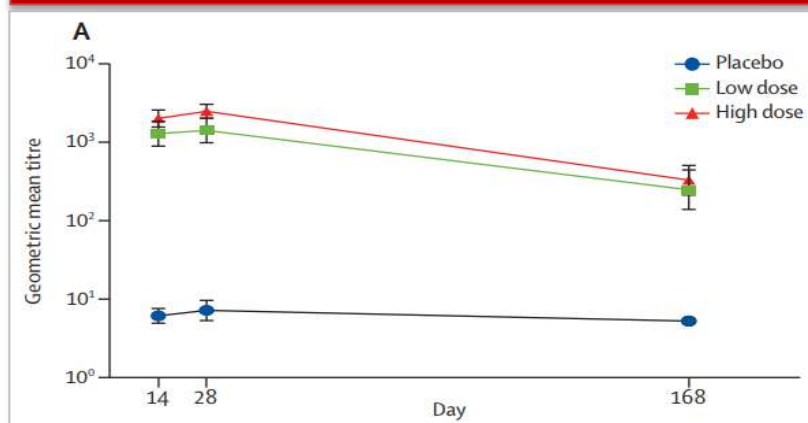
结论

对健康的塞拉利昂成人而言，Ad5-EBOV具备安全性及令人满意的免疫原性，最佳剂量为 $8 \times 10^{10} \text{vp}$ 。然而，抗体应答的持续时间较短，增加了初免-加强免疫接种的需要。

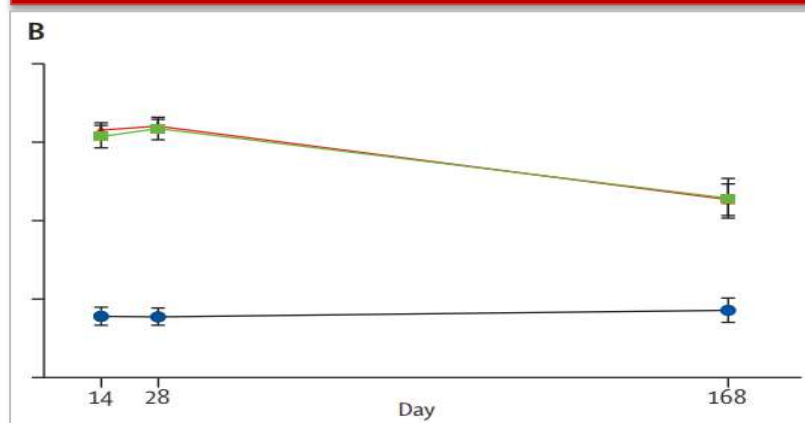
6.2 康希诺腺病毒疫苗

实验组抗体水平明显高于安慰剂组，28天时抗体水平达到顶峰，与受试者基础抗体水平无关；

高基础抗体组接受疫苗后的抗体水平

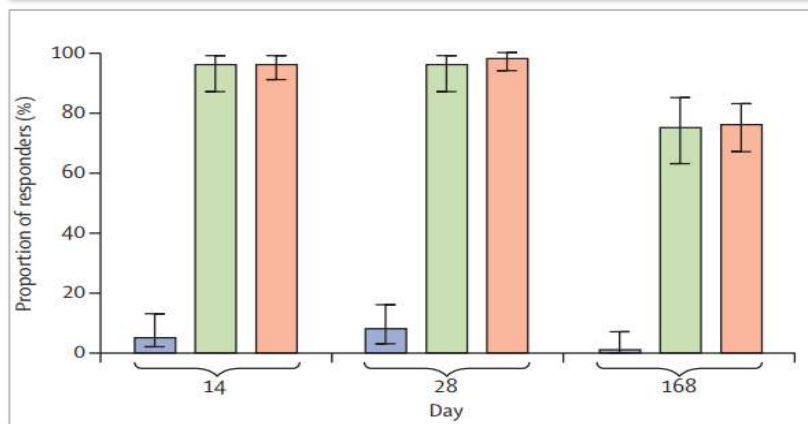


低基础抗体组接受疫苗后的抗体水平

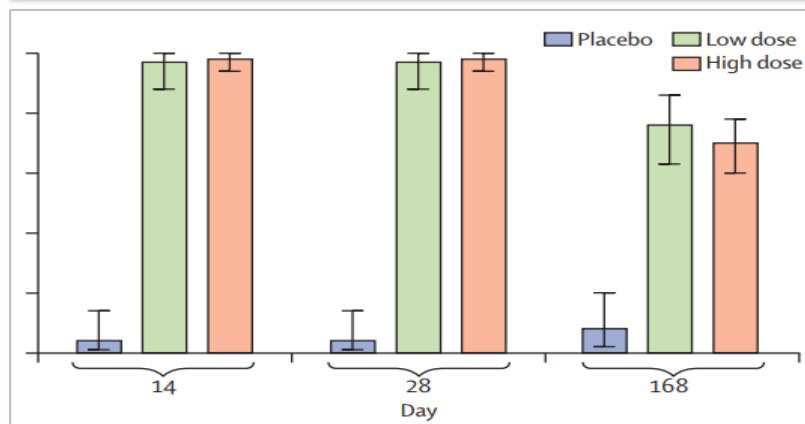


实验组具有免疫应答的受试者人数比例远高于安慰剂组。

高基础抗体组有免疫应答的人数占比



低基础抗体组有免疫应答的人数占比



6.2 康希诺腺病毒疫苗

牵手军事医学科学院开发新冠疫苗，有望成为全球首个上市品种：腺病毒载体S蛋白DNA疫苗

- 临床进度全球最快：
 - ✓ 几乎与Moderna同一时间注射第一针；
 - ✓ 目前已完成全部入组；
 - ✓ 28天完成主要指标观察，预计在五月底可获得初步的安全性数据；
 - ✓ 预计2020年底为初步完结日，比Moderna快；
- 与Moderna的mRNA疫苗相比更有保障：
 - ✓ Moderna动物实验与人体实验同时开始，所以快，且预计几月后平行展开II期临床；康希诺的腺病毒疫苗是经过动物实验验证后才进入人体临床的，安全性有保障；
 - ✓ 由于此前尚未有mRNA疫苗完成上市，存在较高不确定性；相比之下腺病毒疫苗的安全性、有效性和大规模生产能力在埃博拉疫苗上已得到证实，因此失败风险更低；
- 实验设计：
 - ✓ 三组不同剂量（1、1.5、 5×10^{10} vp），没有安慰剂组；
 - ✓ 看安全性及抗体水平判断免疫效果。

COVID-19腺病毒疫苗 (Adenovirus Type 5 Vector)

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完结日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT04313127	2020/3/16	2020/12/30	2022/12/20	I	军事医学科学院

临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
108	3臂	Open-label	安全性	安全性+有效性（抗体水平）

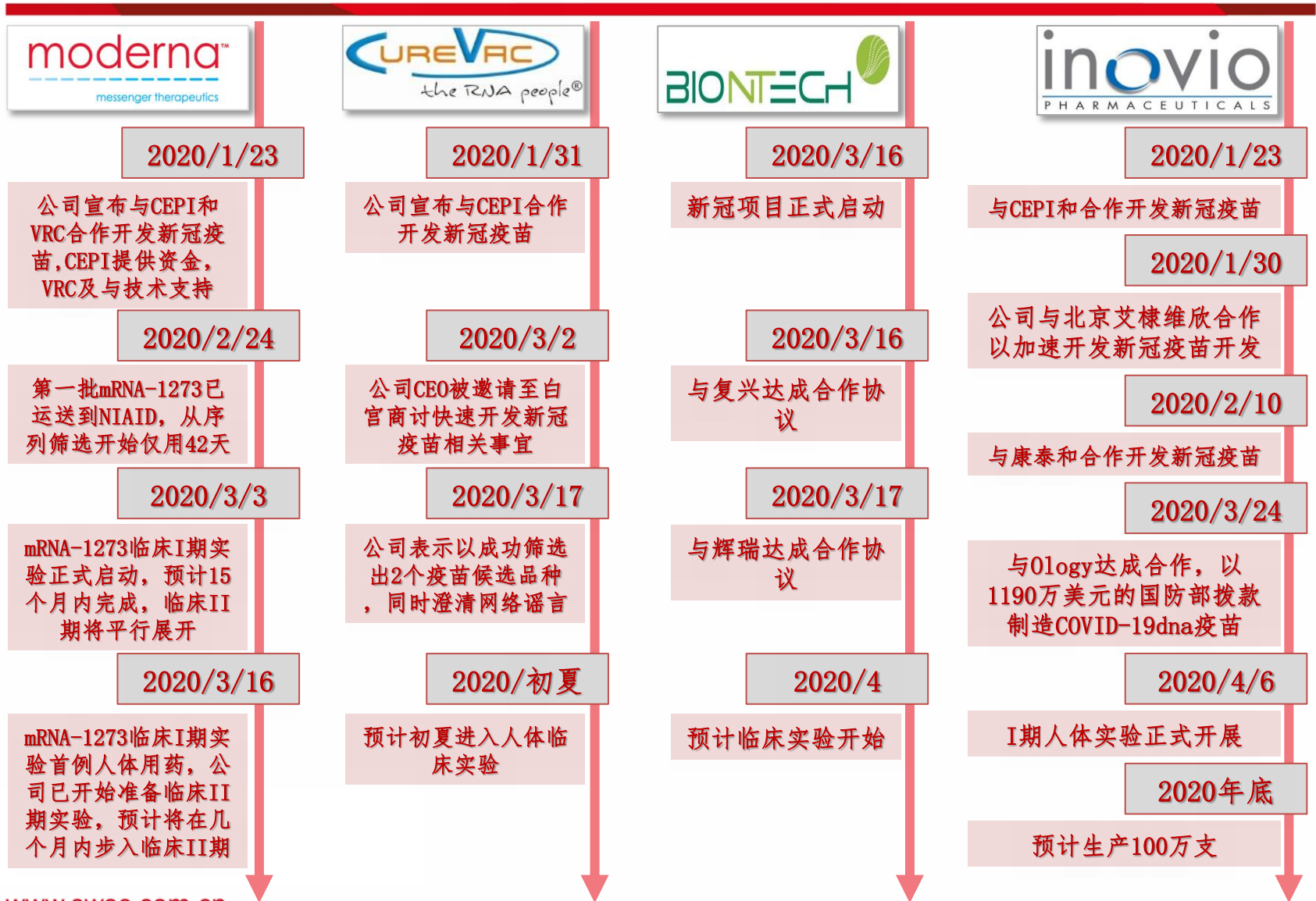
3组剂量

5×10^{10} vp
1×10^{11} vp
1.5×10^{11} vp

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
- 6. 疫苗**
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度**
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

6.3 海外疫苗研发进度



6.3 海外疫苗研发进度



2020/2/3

CEPI和GSK宣布合作开发COVID-19疫苗；GSK拥有多种全球领先的佐剂技术平台，可与其他公司、机构的疫苗搭配使用，其中包括Queensland大学的在研品种

2020/2/24

GSK和中国三叶草生物制药宣布合作开发COVID-19的S蛋白重组蛋白疫苗，GSK提供佐剂平台，三叶草提供S-Trimer疫苗

2020/5~6

GSK仍在寻求疫苗合作方，公司预计利用他们佐剂技术的疫苗的临床前数据最早将于3个月内公布



2020/2/18

赛诺菲宣布将用自己的重组DNA技术平台与美国BARDA联合开发COVID-19疫苗，动物实验证实该疫苗候选品种具有免疫原性，有潜在的新冠预防功效

2020/2/18

公司与TranslateBio联合开发mRNA疫苗，TranslateBio已为疫苗候选品种做好了临床用的生产准备，1x100g+2x250gbatch

2020/2/18

sarilumab用于治疗COVID-19的临床2/3期实验已经展开，目前该品种共有两个多中心临床正在进行中



2020/1/29

公司将利用杨森的AdVac®+PER. C6®技术平台，着手开发针对COVID-19候选疫苗，公司也将与其他公司广泛合作

2020/2/18

杨森将于BARDA合作，联合开发COVID-19的治疗方案以及预防性疫苗

2020/3/20

公司已筛选出一种COVID-19的主要候选疫苗，最迟将于2020年9月进入临床实验阶段，并计划在全球范围内供应10亿支疫苗，用于紧急大流行。

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
- 6. 疫苗**
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗**
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

6.4 核酸疫苗

定义：

- 核酸疫苗是将编码某种抗原蛋白的外源基因（DNA）与质粒重组后直接导入动物细胞内；
- 通过宿主细胞的转录系统合成抗原蛋白，诱导宿主产生对该抗原蛋白的免疫应答，以达到预防和治疗疾病的目的；
- 包括DNA疫苗和RNA疫苗；
- DNA疫苗由于不需任何化学载体，又称裸DNA疫苗。

1990

Wolff等人发现未经任何处理的裸基因能在肌肉细胞表达蛋白，在骨骼肌细胞中表达2个月之久，并能诱导机体出现免疫应答，从而掀起了核酸疫苗的研究热潮

1992

1992年，Tang等人给动物直接注射编码外源蛋白基因后，可在体内诱导产生抗蛋白抗体，引起了学术界的广泛关注

1993

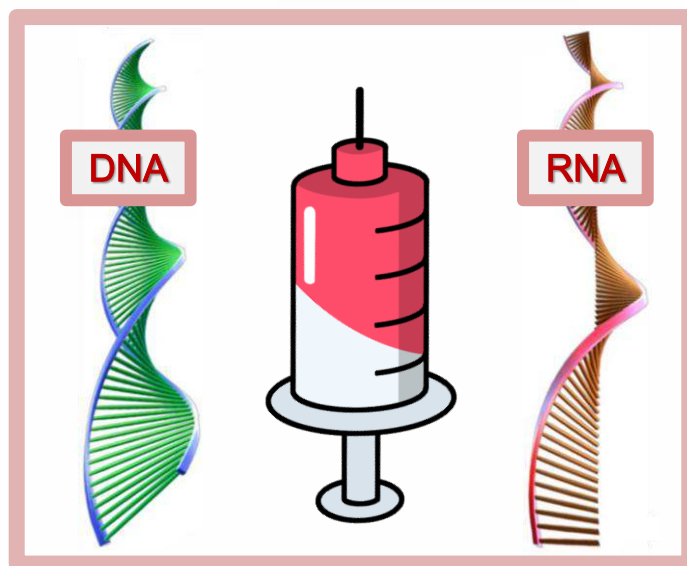
Ulmer等人发现，将含甲型流感病毒核心蛋白编码基因的质粒载体直接注入小鼠肌肉，小鼠产生了对该病的免疫保护，这项研究可以说是开辟了疫苗研究的新时代，被称为第三次疫苗革命

优势：

- 与自然感染相似，抗原性强，免疫原单一；
- 储备运输方便，制备效率高，可快速应对新型流行病毒爆发；
- 对于慢性病毒性感染等主要依靠细胞免疫的疾病预防具有较好的效果。

劣势：

- 年龄限制，幼龄表达较好；
- 表达载体选择影响效果；
- 存在潜在DNA嵌入危险；
- 持续表达外源抗原可能产生对该抗原的免疫耐受等不良后果



目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
- 6. 疫苗**
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗**
 - 6.4.1 Inovio**
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

6.4.1 Inovio DNA疫苗

INOVIO核心观点：MERS疫苗阶段性成功，为新冠疫苗增添信心，新冠疫苗有望在秋季获I期数据

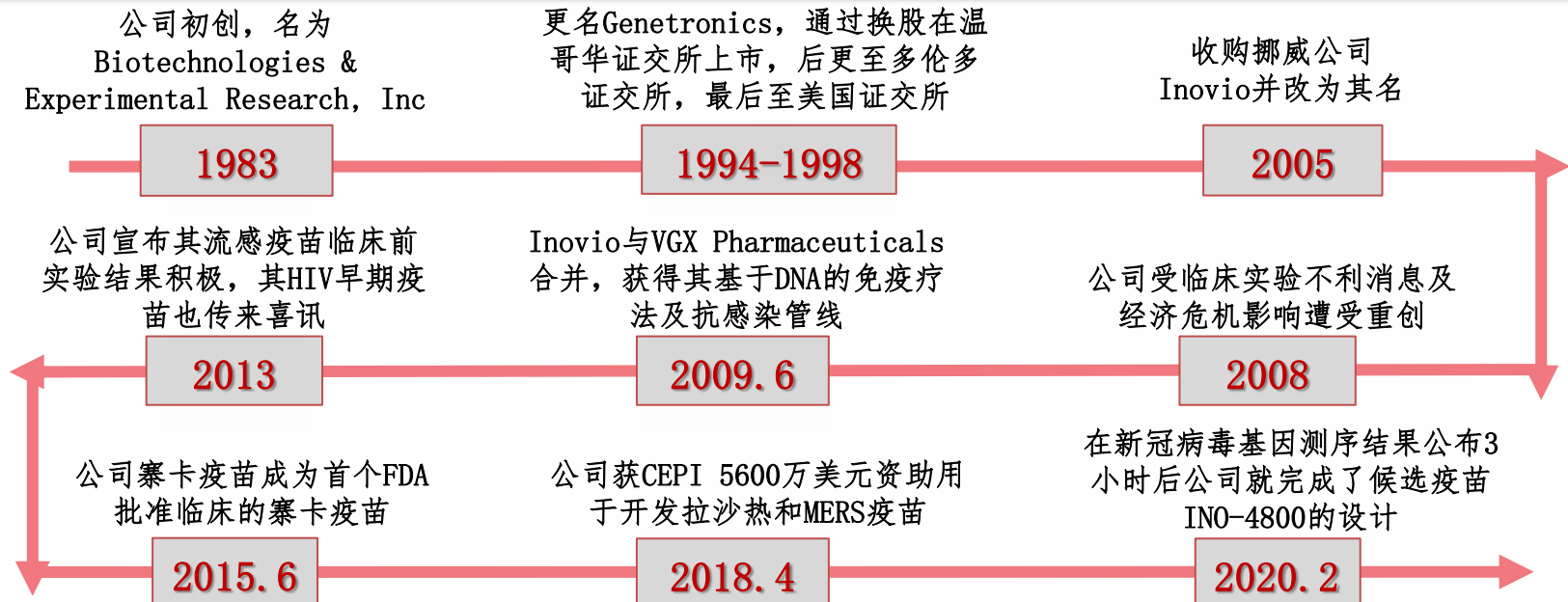
- **公司专注于开发传染病以及肿瘤的DNA疗法：**
 - ✓ Inovio早期由于其电穿孔递送DNA技术备受关注；
 - ✓ 癌症领域包括多种癌前病变及癌症，如宫颈鳞状上皮病变、头颈癌、前列腺癌等（合作方包括阿斯利康以及再生元）；
 - ✓ 传染病领域包括乙肝、HIV、埃博拉、MERS、寨卡病毒以及新冠病毒（合作方艾棣维欣）；
- **肿瘤管线**最快已进入临床III期，预计2021年首个品种提交上市申请：
 - ✓ 重点开发HPV引起的组织病变及癌症，宫颈HSIL治疗性疫苗VGX-3100预计2022年可上市；
 - ✓ INO-5401：与再生元，与PD-1联合使用治疗恶性胶质瘤；
 - ✓ MED10457：与阿斯利康，与PD-L1联合使用治疗HPV病毒引起的头颈癌；
 - ✓ INO-3107：用于治疗HPV引起的RRP，该适应症为罕见病
- **感染类疫苗管线：**MERS疫苗临床I期数据喜人，为新冠疫苗增添信心：
 - ✓ INO-4700：MERS疫苗，现已进入临床II期，为MERS（冠状）病毒的Spike蛋白；
 - ✓ 新冠疫苗INO-4800：同为Spike蛋白，现已完成设计；
 - ✓ PENNVAX-GP：HIV疫苗，现已进入临床II期阶段，与美国NIH（NIAID）联合开发；
 - ✓ INO-4201：Lassa病毒疫苗，现已进入临床II期，抗原为病毒表面糖蛋白；
 - ✓ INO-4600：Zika病毒疫苗，现已进入临床II期，抗原为病毒表面糖蛋白。
- **新冠疫苗研发进度：**4月人体实验；I期数据将于2020年秋季公布；年底100万支疫苗完成生产。

6.4.1 Inovio DNA疫苗

Inovio: 专注于开发传染病以及肿瘤DNA疗法:

- 公司1983年成立，总部位于美国宾夕法尼亚州Plymouth Meeting, 致力于DNA免疫疗法及疫苗的研发，用于治疗或预防癌症及传染病；
- Inovio早期由于其**电穿孔递送技术**备受关注，2009年与专注于DNA免疫疗法的VGX Pharmaceuticals合并，利用原Inovio优势的质粒电穿孔技术将原VGX专注的DNA免疫疗法产品递送至机体细胞内，两家公司合并后在DNA免疫疗法研发上形成合力；
- **Inovio在癌症及传染病两个领域覆盖很广**：癌症领域包括多种癌前病变及癌症，如宫颈鳞状上皮病变、头颈癌、前列腺癌等。传染病领域包括乙肝、HIV、埃博拉、MERS、寨卡病毒。

Inovio Pharmaceuticals发展史

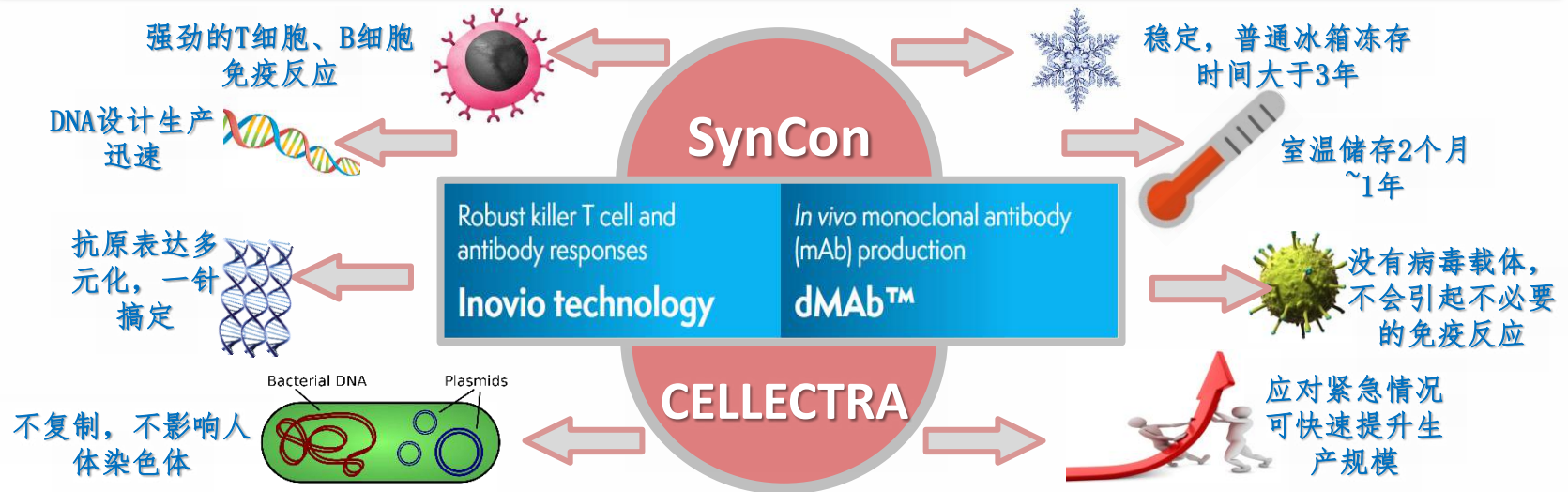


6.4.1 Inovio DNA疫苗

融资历程

融资日期	融资轮次	融资额	投资方
2020/3/13	战略融资	500万美元	Bill & Melinda Gates Foundation
2020/1/24	战略融资	900万美元	流行病防范创新联盟 (CEPI)
2018/4/11	战略融资	5600万美元	流行病防范创新联盟 (CEPI)
2015/9/22	战略融资	4500万美元	美国国防高级研究计划局 (DARPA)
2014/3/4	战略融资	6330万美元	公开发行
2007/5/14	战略融资	1620万美元	公开发行

Inovio技术平台



6.4.1 Inovio DNA疫苗

Inovio 2大研发平台

Inovio技术平台

SynCon DNA序列设计合成系统

选择癌症特异抗原，分析靶抗原及其变体的DNA序列，鉴定、合成、优化。进入体内后，DNA表达相关**抗原**，激活免疫系统。癌症：破坏癌细胞免疫耐受性，增加免疫疗法效率。多种疾病**灵活性**：仅需改变抗原；**设计和制造迅速**：新冠病毒序列公布后3小时就已完成疫苗设计。

dMAb平台

DNA编码单抗（dMAb）技术

治疗性单抗（如PD-1）的DNA序列。进入细胞表达**抗体**。**灵活性**：众多不同的病原体/肿瘤，**研发周期短**，针对感染可提供**快速防护**，且**维持时间长**。

CELLECTRA电穿孔递送技术

局部、可控的毫秒电脉冲，瞬时改变细胞膜的通透性，能够显著**增加细胞对质粒的摄取**，增强体内的免疫应答反应。递送装置可以**小型化**、由电池供电，**简单、易携带且便于储存**。

肿瘤

HPV：VGX-3100宫颈HSIL进入临床III期，头颈癌（MEDI0457）、胶质瘤（INO-5401）、前列腺癌（INO-5151）均已进入临床II

传染病

包括HIV（PENNVAX-GP）、埃博拉（INO-4201）、MERS（INO-4700）、寨卡（INO-4600）等疫苗，新冠（INO-4800）疫苗最早今夏临床I

dMAb平台产品仍处于早期阶段

登革热、HIV、流感等概念验证性动物实验已经完成，首个编码免疫检查点（CTLA-4）单抗的动物实验也取得成功；预防寨卡病毒感染的I期临床已经启动

6.4.1 Inovio DNA疫苗

- 与阿斯利康/再生元合作，以突破肿瘤免疫疗法的局限性
- 与北京艾棣维欣合作，以开发新冠疫苗

合作
方

REGENERON 再生元：共同进行INO-5401+再生元PD-1单抗cemiplimab胶质母细胞瘤I/II期临床

AstraZeneca 阿斯利康：收购了公司的MED0457疗法，与PD-L1单抗Durvalumab联用治疗头颈癌

PARKER INSTITUTE for CANCER IMMUNOTHERAPY Parker癌症免疫治疗研究所/癌症研究所：合作开发公司INO-5151，联合免疫调节剂及PD-1抑制剂Opdivo用于mCRPC治疗，如果达到III期临床公司会提供资金支持

NIH National Institutes of Health 美国国立卫生研究院：资助公司HIV项目PENNVAX-GP 2500万美元使之进入I期临床



美国国防高级研究计划局：资助埃博拉项目INO-4201 4500万美元使之进入I期临床



GeneOne：与公司在寨卡、MERS项目上进行合作，共同推进其分别进入II期临床

C E P I

流行病防范创新联盟：资助了公司的拉沙热项目INO-4500和新冠项目INO-4800



北京艾棣维欣：合作在中国开发新冠疫苗INO-4800，帮助其尽快上市

BILL & MELINDA GATES foundation

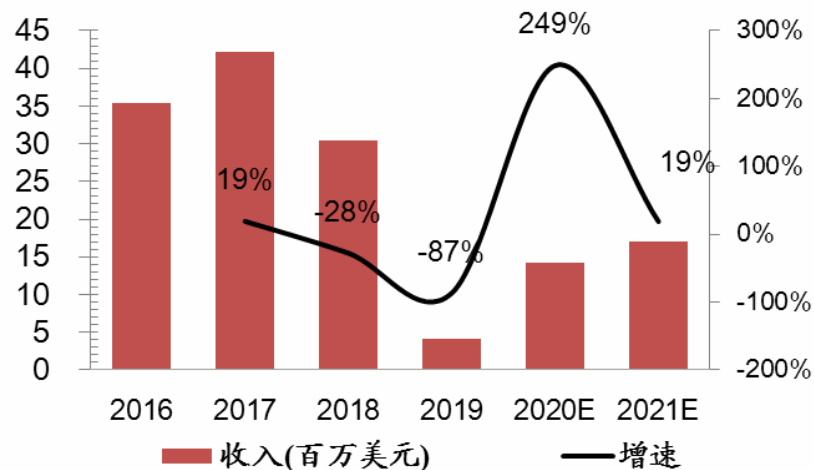
比尔及梅琳达·盖茨基金会：资助公司500万美元以加速公司新冠疫苗递送装置CELLECTRA 3PSP的测试与大规模生产

6.4.1 Inovio DNA疫苗

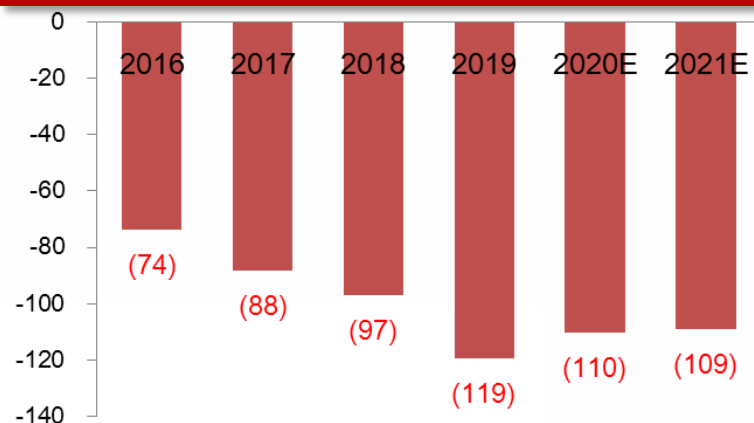
公司基本财务数据:

- **财务状况:** Inovio Pharmaceuticals 2019年实现营业收入5百万美元, 同比降低87%, 实现营业利润为-119百万美元, 同比降低22%;
- **盈利预测:** 预计2020年、2021年未来两年的收入达到14百万美元和15百万美元, 增速为249%以及19%, 利润分别为-110百万美元、-109百万美元, 增速分别为7.5%、1.0%;
- **研发及销售投入:** 公司2016~2019年研发费用和销售费用保持平稳, 研发费用平均每年投入92.65百万美元, 降低-0.7%, 销售费用平均每年投入27.18百万美元, 增加13.8%。

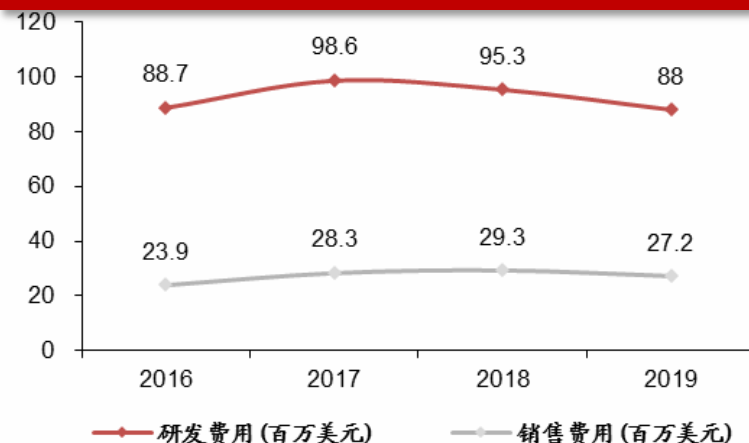
历史收入情况及预测



历史利润情况及预测



研发及销售投入



6.4.1 Inovio DNA疫苗

肿瘤管线：重点开发HPV引起的组织病变及癌症，最快已进入临床III期，预计2021年提交上市申请

- **VGX-3100：HPV引起的HSIL治疗性疫苗**
 - ✓ 为HPV16、18病毒的E6、E7（抑制Rb蛋白）；
 - ✓ HPV在美国是最常见的病毒性性病，传播率非常高，感染了70%以上性活跃的成年人；
 - ✓ 可引起的宫颈、外阴以及肛门HSIL（高度鳞状上皮内病变），致癌风险高；
 - ✓ VGX-3100为公司临床进展最靠前的品种，其宫颈HSIL适应症已进入临床III期，其他在II期；
 - ✓ 预计最快于2021年向美国FDA提交上市申请，或成为第一个非手术治疗方案；
- **INO-5401：**与再生元联合开发，与PD-1联合使用治疗恶性胶质瘤，抗原包括WT1,PSMA,hTERT；
- **MEDI0457：**与阿斯利康联合开发，与PD-L1联合使用治疗HPV病毒引起的头颈癌，其抗原与VGX-3100相同，为HPV16、18病毒的E6、E7；
- **INO-3107：**抗原为为HPV6/11病毒的E6、E7（毒性相对较弱），用于治疗RRP，该适应症为罕见病

肿瘤管线

候选产品	抗原	适应症	临床编号	临床I	临床II	临床III	联合用药	联合开发	备注
VGX-3100	HPV16/18-E6、E7	宫颈HSIL	NCT03721978 NCT03185013				-	-	HPV导致70%的宫颈癌， 预计2021年提交上市申请
		外阴HSIL	NCT03180684				咪喹莫特	-	过去30年发病率提升3倍
		肛门HSIL	NCT03499795				-	-	80%的肛门HSIL有HPV引起
INO-3107	HPV6/11-E6/7	复发性呼吸道乳头瘤病	-				-	-	罕见病，美国约15000位患者
MEDI0457	HPV16/18-E6/7	头颈癌	NCT03162224				PD-L1	AZ	70%的咽喉癌是由HPV引起的
INO-5401	WT1, PSMA, hTERT	恶性胶质瘤	NCT03491683				PD-1	REGN	12%~15%的脑癌由胶质瘤引起
INO-5151	PSA, PSMA	前列腺癌	NCT03835533				PD-1 CDX-301	PICI, CRI	CDX-301:FLT3配体,DC mobilizer

注：HSIL-高度鳞状上皮内病变

www.swsc.com.cn

数据来源：公司官网，西南证券整理

6.4.1 Inovio DNA疫苗

肿瘤管线：核心品种VGX-3100临床II期圆满结束，其宫颈HSIL适应症已进入临床III期

- 临床数据显示VGX-3100在病灶的病理逆转萎缩方面疗效明显，且耐受性好；
- 由此判断其对与HPV-16和HPV-18相关的CIN2/3有治疗性，或成为不可多得的非手术治疗选择。

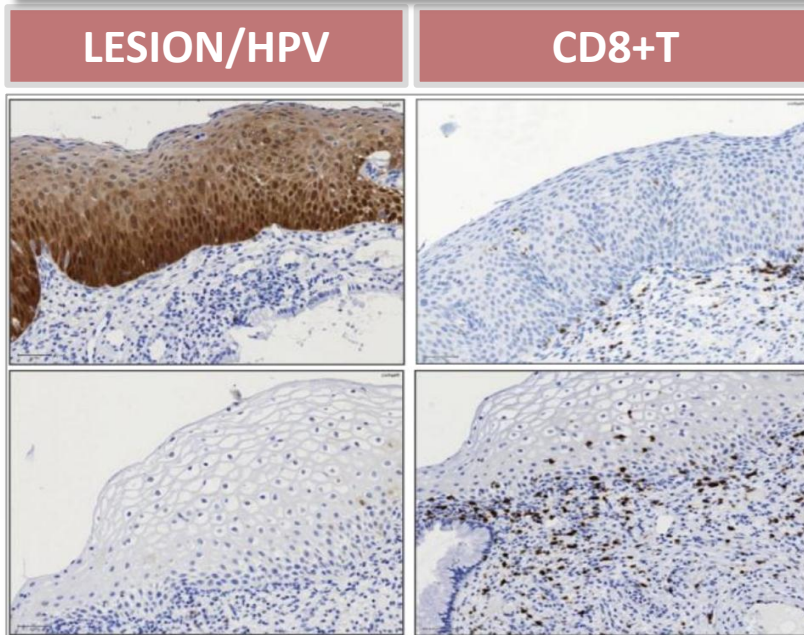
VGX-3100 宫颈HSIL 临床II期实验设计					
临床实验基本信息					
临床登记号	临床起始时间	初步完节日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT01304524	2011/4/1	2014/5/1	2015/4/1	IIb	Inovio
临床设计					
入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点	
167	双臂	双盲	病理逆转萎缩	病毒清除 + 病理逆转萎缩	
治疗组方案			对照组方案		
剂量：1ml IM VGX-3100			剂量：1ml IM 安慰剂		
给药时间：Day0、4、12			给药时间：Day0、4、12		
递送方式：CELLECTRA™-5P			递送方式：CELLECTRA™-5P		
临床结果					
治疗组方案			对照组方案		
疗效					
53/107 (49.5%) 病理逆转萎缩			11/36 (30.6%) 病理逆转萎缩		
ITT: 55/114 (48.2%) 病理逆转萎缩			ITT: 12/40 (30%) 病理逆转萎缩		
不良反应					
98/125 (78.4%) 红疹			24/42 (57.1%) 红疹		
结论					
VGX-3100对与HPV-16和HPV-18相关的CIN2/3具有治疗疫苗，它可以提供非手术治疗选择					

6.4.1 Inovio DNA疫苗

VGX-3100其他临床数据：病理学及免疫学数据均可证实VGX-3100的疗效

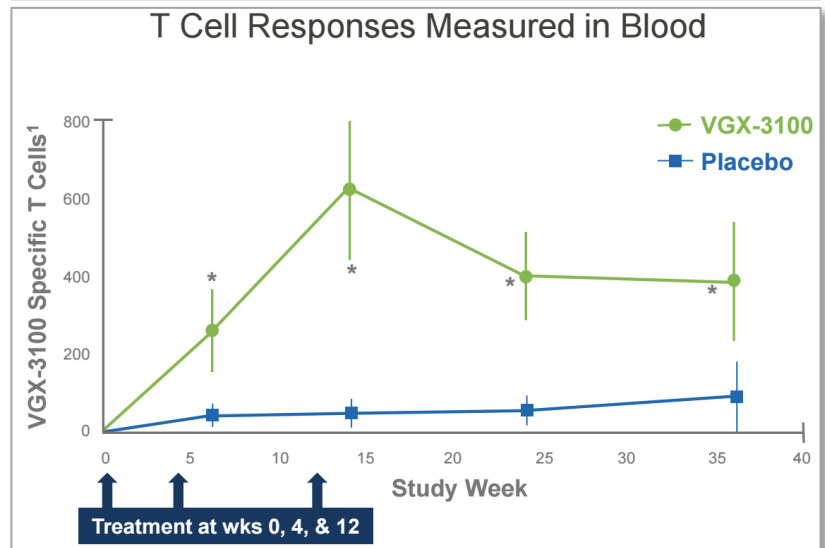
- 在其2b期随机安慰剂对照实验中，VGX-3100消除了50%女性的高级发育不良；
- 在80%的高级别异型增生患者中，VGX-3100也能清除HPV感染。
- 从CD8+T细胞数量来看，VGX-3100明显将“冷肿瘤”组织转换为“热肿瘤”；
- 病变组织明显恢复；病毒数量明显减少；
- T细胞反应明显高于安慰剂，且可持续；
- CEO J. Joseph Kim博士：“Inovio将通过第一批免疫疗法改变对HPV相关疾病的治疗，治疗癌前和由HPV引起的癌症。

病理学证实感染降低, T细胞增多



免疫学证实有效性

血液中的T细胞反应明显提升



6.4.1 Inovio DNA疫苗

VGX-3100临床III期实验已完成入组:DNA肿瘤疫苗史上具有标志性的里程碑

- 临床III期REVEAL1/2各有198名受试者入组完成;
- 预计最快2021年向FDA提交上市申请, 基于临床III期 (REVEAL2) 的数据;
- 临床III期主要临床终点为lesion regression, 以及viral clearance;2:1双盲;
- 主要终点: 在开始3针后的9个月后的组织变化; 次要终点: 安全性以及肿瘤发展进程等;
- 该临床实验共有19个国家参与。

VGX-3100 宫颈HSIL 临床III期实验设计

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完节日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT03185013	2017/6/28	2020/4/1	2021/4/1	III	Inovio

临床设计

入组人数	分组	设盲	主要终点	次要终点
200	双臂	4盲	组织恢复正常, 病毒清除	有效性及安全性

分组

实验组	对照组
3针1mLVGX-3100 (day0、week4、week2)	3针1mL安慰剂 (day0、week4、week2)
实验组	对照组

主要临床终点

1	在第36周的宫颈组织学上没有HSIL证据以及HPV-16和/或HPV-18清除
---	---

次要临床终点

1	不良事件 (AEs) 和严重不良事件 (SAEs) 人数
2	在第36周后HSIL消除的患者比例、HPV病毒消除的患者比例、未发展为宫颈癌的患者比例
5	抗HPV抗体较基线的浓度

6.4.1 Inovio DNA疫苗

INO-5401:+INO-9012(IL-12)+PD-1临床I/II期证实有效性

- 该实验分为两组（CohortA/B）：非甲基化以及甲基化的MGMT启动子；
- 中期临床结果显示：
 - ✓ 两组的6个月无进展生存率均达到75%以上；
 - ✓ 大多数受试者对一种或多种由INO-5401编码的肿瘤相关抗原T细胞免疫反应；
 - ✓ 三种肿瘤相关抗原（WT1,PSMA,hTERT）的免疫反应均在本研究中得到证实。

INO-5401 + INO-9012 (IL-12) + PD-1 恶性胶质瘤临床I/II期实验设计					
临床实验基本信息					
临床登记号	临床起始时间	初步完节日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT03491683	2018/5/31	2018/1/18	2018/1/18	I/II	Inovio
临床设计					
入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点	
52	单臂	Open Label	安全性	OS等	
分组					
Cohort A	非甲基化MGMT启动子				
Cohort B	甲基化MGMT启动子				
中期临床结果					
PFS6 (6个月无进展)					
Cohort A			Cohort B		
16/20 (80%)			24/32 (75%)		
其他结果 (T细胞反应)					
大多数受试者对一种或多种由INO-5401编码的肿瘤相关抗原T细胞免疫反应。三种肿瘤相关抗原的免疫反应均在本研究中得到证实					

6.4.1 Inovio DNA疫苗

感染类疫苗管线：MERS疫苗临床I期数据喜人，现已步入II期，为新冠疫苗增添信心

- **INO-4700：MERS疫苗，现已进入临床II期**
 - ✓ 为MERS（冠状）病毒的Spike蛋白；
 - ✓ 临床I期中期数据显示耐受性良好、两次接种后85%以上的受试者产生免疫；
- **新冠疫苗INO-4800：与北京艾棣维欣联合开发**
 - ✓ Spike蛋白，现已完成设计，预计最早于4月进入人体临床实验阶段；
 - ✓ 预计临床I期数据将于2020年秋季公布；
 - ✓ 年底将有100万支剂疫苗完成生产；
- PENNVAX-GP：HIV疫苗，现已进入临床II期阶段，与美国NIH（NIAID）联合开发；
- INO-4201：Lassa病毒疫苗，现已进入临床II期，抗原为病毒表面糖蛋白；
- INO-4600：Zika病毒疫苗，现已进入临床II，抗原为病毒表面糖蛋白。

抗感染管线

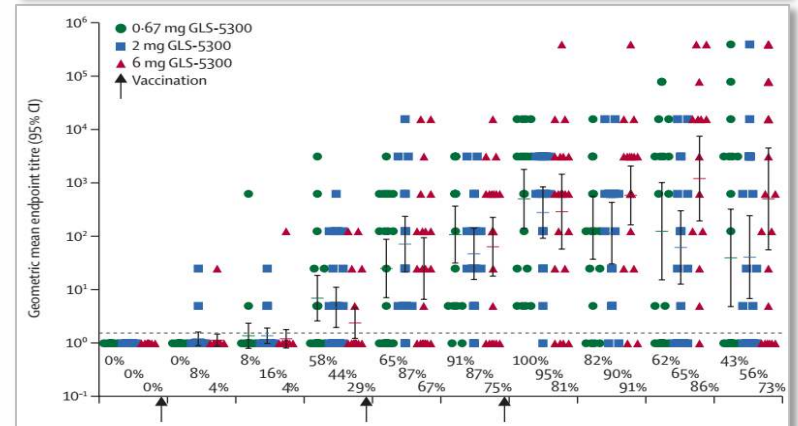
候选产品	抗原	适应症	临床编号	临床前	临床I	临床II	临床III	联合开发
PENNVAX-GP	Gag, pol, env	HIV	NCT02431767					NIH/NIAID/HVTN
INO-4201	Glycoprotein	埃博拉	NCT02464670					DAPRA
INO-4700	S 蛋白	MERS	NCT02670187					GeneOne Lifescience/CEPI
INO-4600	Glycoprotein	Zika	NCT02809443					GeneOne Lifescience
INO-4500	Glycoprotein	Lassa Fever	NCT03805984					CEPI
INO-4800	S 蛋白	COVID-19	-					CEPI/北京艾棣维欣

6.4.1 Inovio DNA疫苗

MERS疫苗INO-4700：临床I期有效性实验数据为新冠疫苗（INO-4800）最大的信心来源

- 临床I期中期数据显示：
 - ✓ 约95%的受试者的抗体反应总体水平较高；
 - ✓ 近90%产生了基础广泛的T细胞反应；
 - ✓ 在给药后60周内，受试者对INO-4700的持久抗体反应也保持不变；
 - ✓ 但免疫反应与剂量无关；
- 2018/8/28：临床I/II开始，主要看安全性以及抗体和细胞反应，初期数据将于2020年9月出炉。

接受疫苗60周后抗体水平



INO-4700 MERS 疫苗临床II期实验设计

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完节日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT02670187	2016/2/1	2017/5/1	2017/9/1	I	Inovio/GeneOne

临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
75	3臂	Open Label	安全性	抗体和T细胞反应
3组剂量	0.67 mg	2 mg	6 mg	-

结果

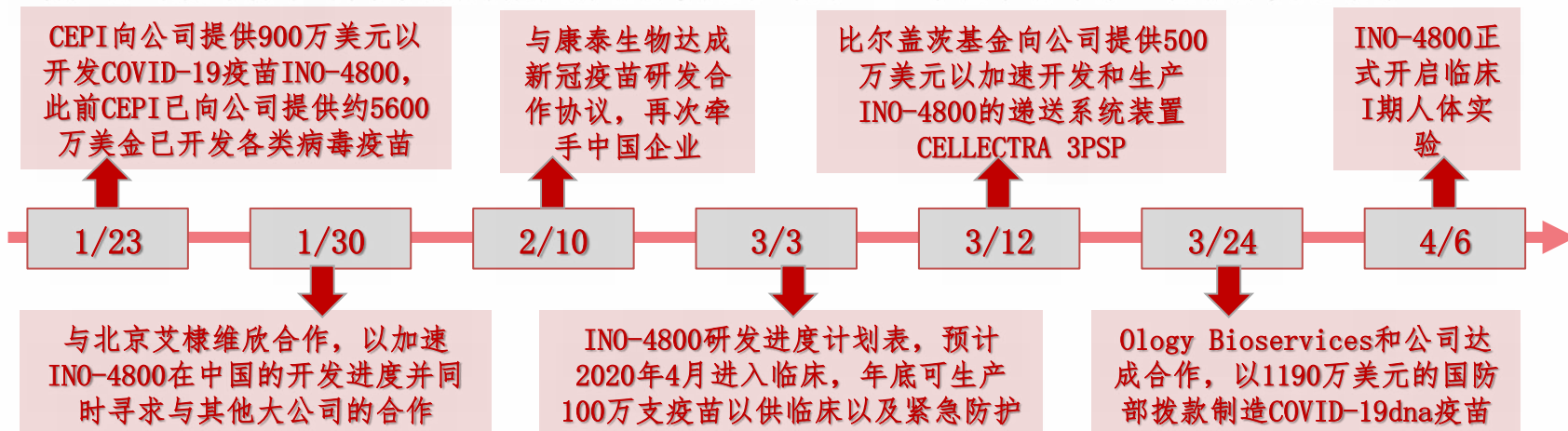
AE	发烧最常见；70/75的受试者有注射的不良反应；37%受试者有不同程度的感染
有效性	血清转化(S1抗体)：59/69(86%)2针后；61/65(95%)—3针后；中和抗体：34/68(50%)
	T细胞反应：47/66(71%)—2针后；44/58(76%)—3针后
	60周后，疫苗引起的细胞和抗体反应占比分别为77%、64%

结论

冠状病毒疫苗耐受性良好；免疫反应与剂量无关，两次接种后85%以上的受试者产生免疫

6.4.1 Inovio DNA疫苗

核心观点：为加速新冠疫苗的开发，公司以获得CEPI、比尔盖茨基金、国防部提供的近2000万美元资助，公司预计将于4月在美国开启人体临床实验，最早2020年秋季公布第一批临床实验结果



时间	计划
2019/12/31	公司首次开始研究COVID-19病毒
2020/1/10	中国首次公开COVID-19基因序列
	公司在获取序列后的3个小时内完成INO-4800疫苗的设计
2020/1/23	4800进入生产和临床前研究
	CEPI提供900万美元资金支持
2020/1/29	动物实验数据显示疫苗可产生免疫反应
	人体临床实验设计开始
2020年3月	中、韩两国人体临床实验设计完成, 3000 dose ready
	着手开发大规模生产计划
2020年4月	4/6日: 在美国开启30名健康志愿者临床实验, 中、韩随后
2020秋季	第一批临床实验公布结果
2020年底	100万 dose ready

目录

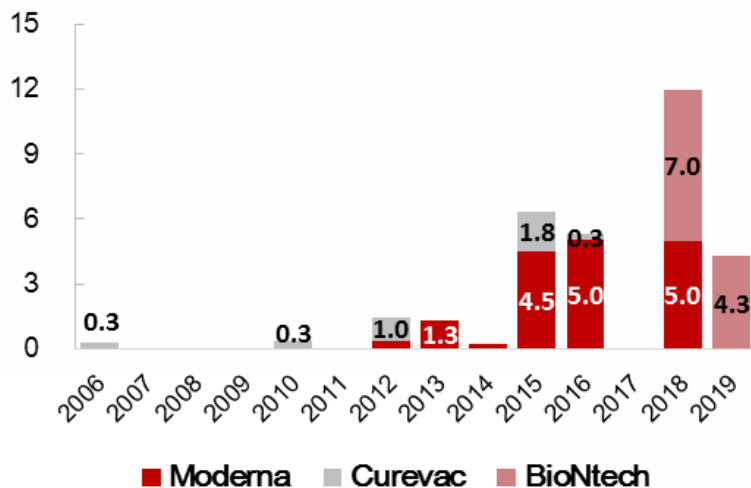
1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
- 6. 疫苗**
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗**
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna**
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

6.4.2 Moderna mRNA疫苗

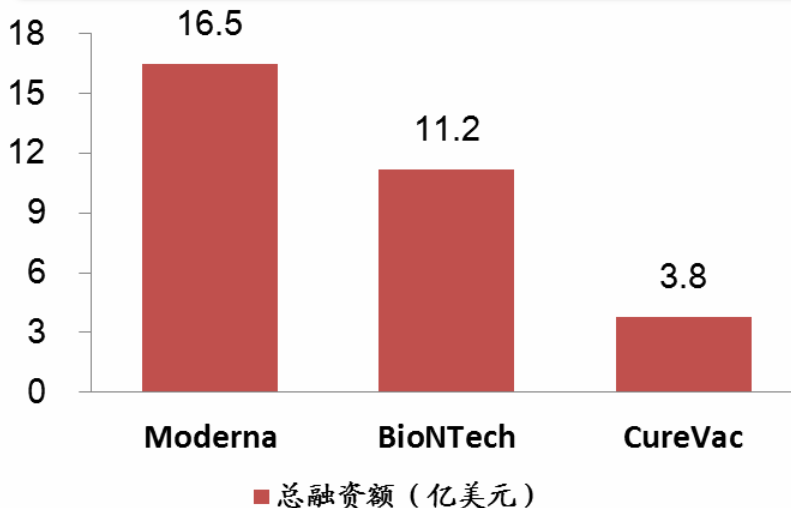
Moderna的新冠mRNA疫苗全球最早进入临床；3大mRNA疫苗公司中成立最晚，关注度最高

- **3大mRNA疫苗公司中成立最晚，关注度最高：**上市前进行了9轮融资，上市前公司估值升至70亿美元；公司在纳斯达克上市募资6亿元，成为迄今为止生物科技公司最大规模的IPO之一；
- **研发品种储备丰富，广泛涉及各大疾病领域：**24款在研药物，14个进入临床，包括癌症，罕见病，心血管疾病，传染病等多个领域；
- **病毒感染预防性疫苗有9个项目，与默克、BARDA和DARPA均保持长期合作关系；**
 - ✓ 巨细胞病毒mRNA疫苗项目临床I期数据良好，现已进入II/III期；
 - ✓ **新冠疫苗：为加快进度**特许动物实验与人体实验同步，mRNA1273从筛选疫苗序列到第一例人体用药仅用了约70天的时间；临床I期预计15个月完成(2021/6/1)；临床II期最快将于几个月内与I期平行展开。

3大RNA疫苗公司融资历程



总融资额

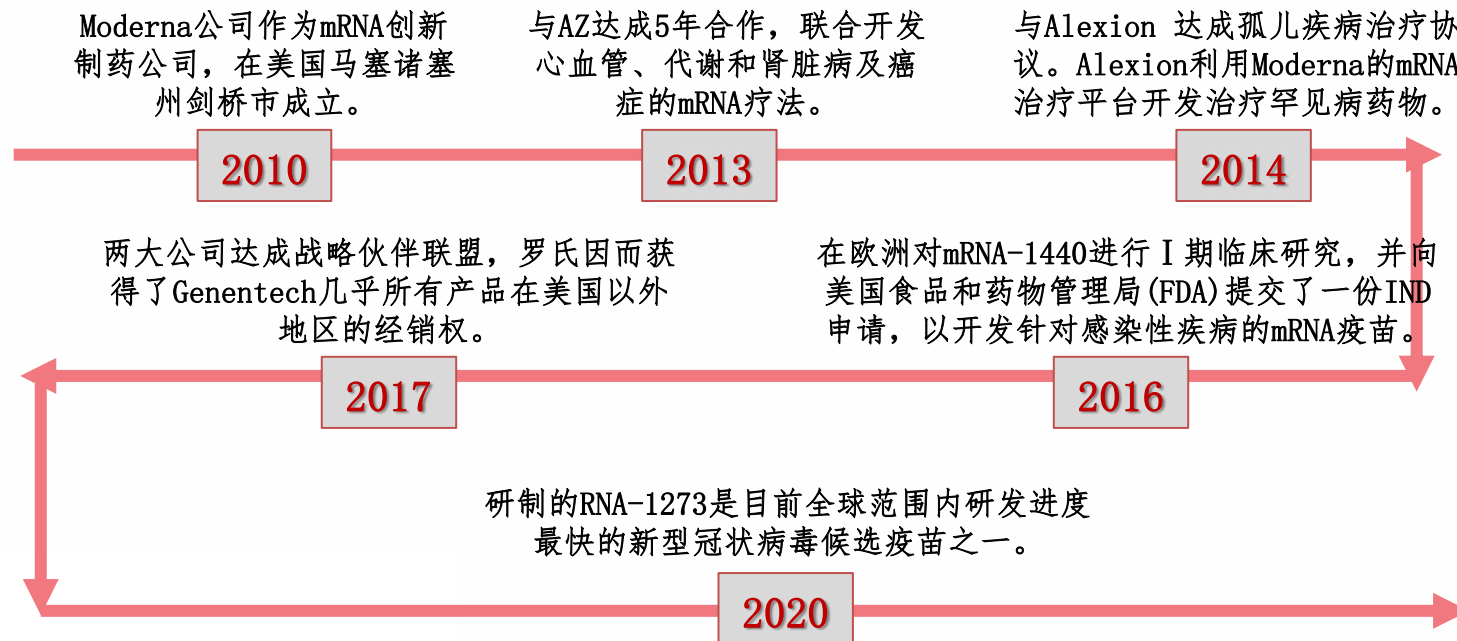


6.4.2 Moderna mRNA疫苗

核心观点：

- **Moderna是一家专注于开发mRNA药物的创新制药公司：**成立于2010年，总部位于美国马塞诸塞州剑桥市，公司雇员500余人。从事基于信使核糖核酸（mRNA）的转化药物；
- **Moderna 历史沿革：**Moderna公司组建了一支由约680名员工组成的卓越团队，并与领先的生物制药公司建立了战略联盟，包括AstraZeneca, Merck&Co. 和Vertex Pharmaceuticals等,在资本和技术上实现共赢。

Moderna 历史沿革



6.4.2 Moderna mRNA疫苗

融资历程：

- Moderna公司一直受资本市场青睐，一共进行了9轮融资，其中2018年2月再次融资获得5亿美元，公司估值升至70亿美元；
- 同年12月，在纳斯达克上市募资6亿元，成为迄今为止生物科技公司最大规模的IPO之一。

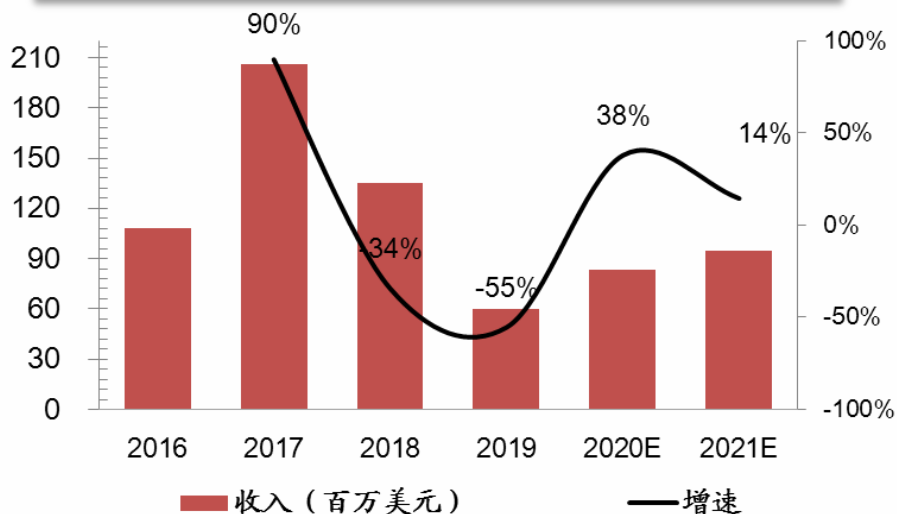
融资历程			
融资日期	融资轮次	融资额	投资方
2012/12/6	天使轮	4000万美元	Flagship Pioneering
2013/10/2	战略融资	2460万美元	DARPA
2013/11/20	A轮	1.1亿美元	Flagship Pioneering
2014/1/14	B轮	2500万美元	Alexion Pharmaceuticals
2015/1/5	C轮	4.5亿美元	Wellington Management, Viking Global Investors等
2016/1/12	战略融资	2000万美元	Bill & Melinda Gates Foundation
2016/8/24	D轮	4.74亿美元	AstraZeneca
2016/9/7	战略融资	800万美元	BARDA
2018/2/5	E轮	5亿美元	Viking Global Investors, 红杉资本中国等

6.4.2 Moderna mRNA疫苗

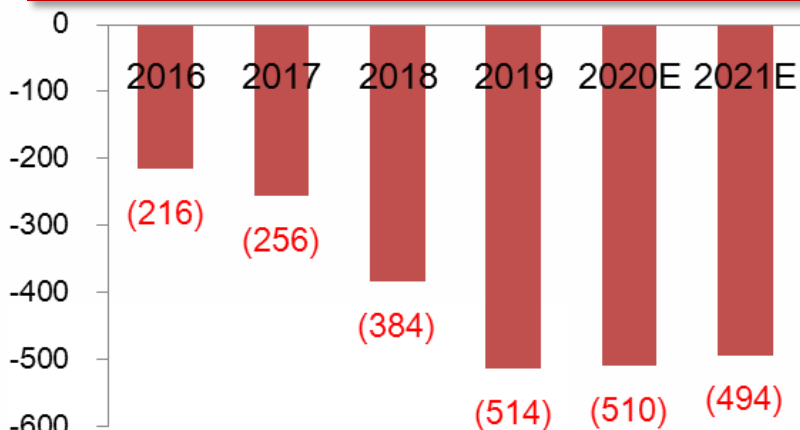
公司基本财务数据:

- 财务状况:** 2019年实现营业收入60百万美元, 同比下降-55%, 实现营业利润为-514百万美元, 同比下降34%。
- 盈利预测与估值:** 预计2020年、2021年收入为90百万美元和10百万美元, 利润分别为-510百万美元、-494百万美元, 增速为38%、14%。
- 研发及销售投入:** 公司2016~2019年研发费用从275百万美元增加到498百万美元, 增长80%。销售费用从58百万美元增加到110百万美元, 增长90%。

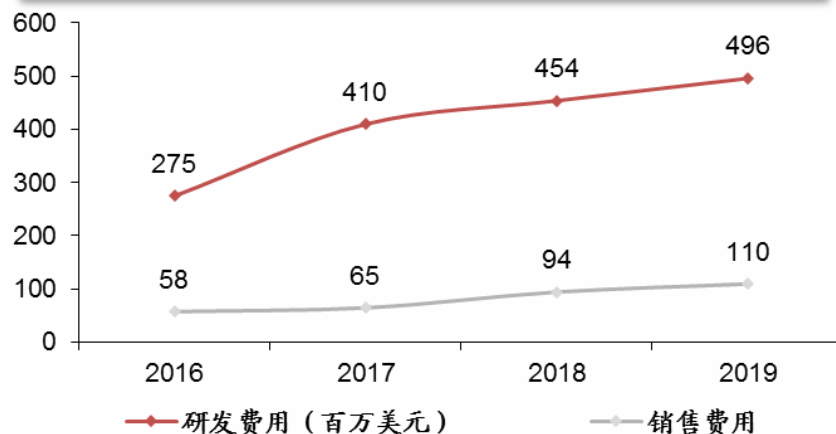
历史收入情况及预测



历史利润情况及预测



研发及销售投入

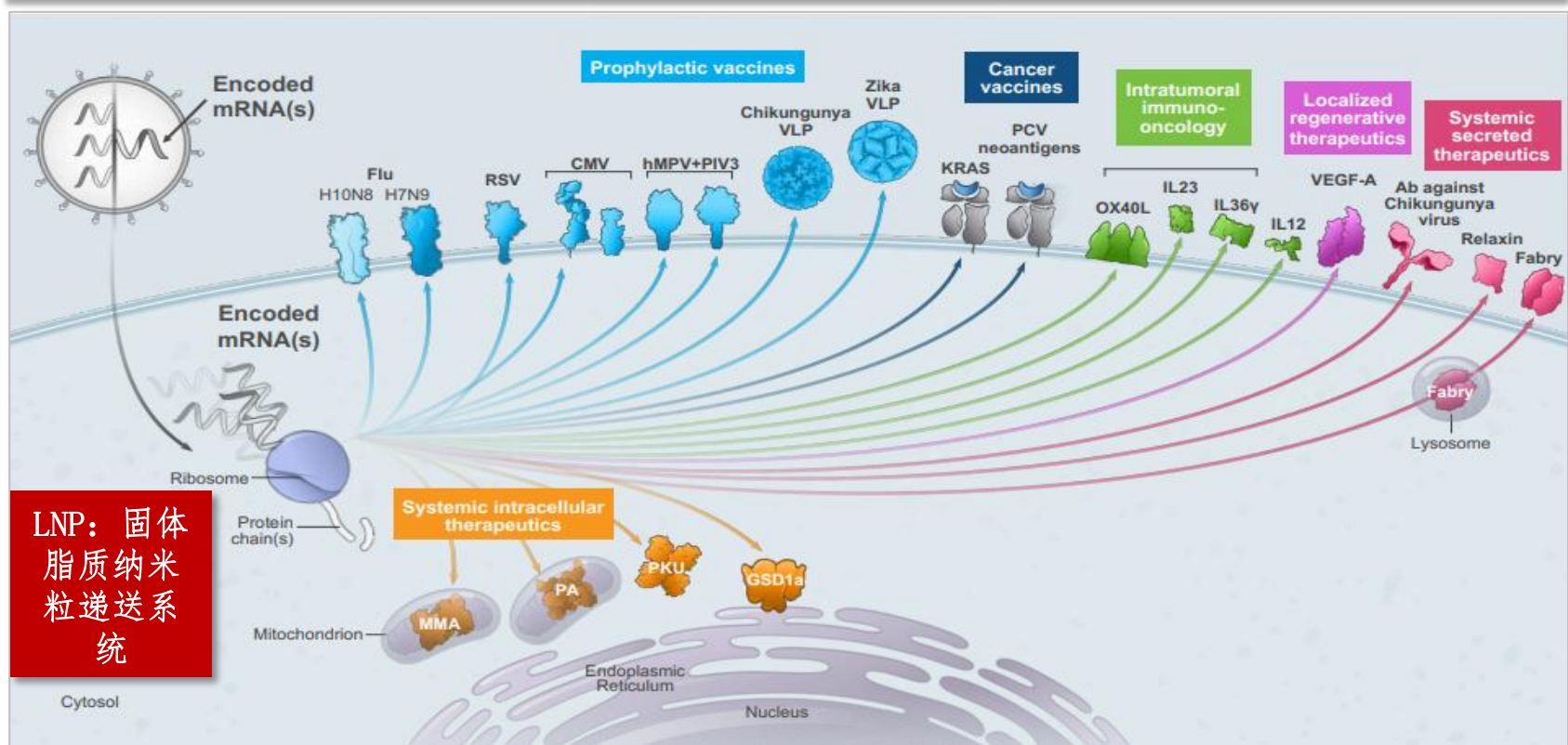


6.4.2 Moderna mRNA疫苗

24款在研药物，14个进入临床，包括癌症，罕见病，心血管疾病，传染病等多个领域；

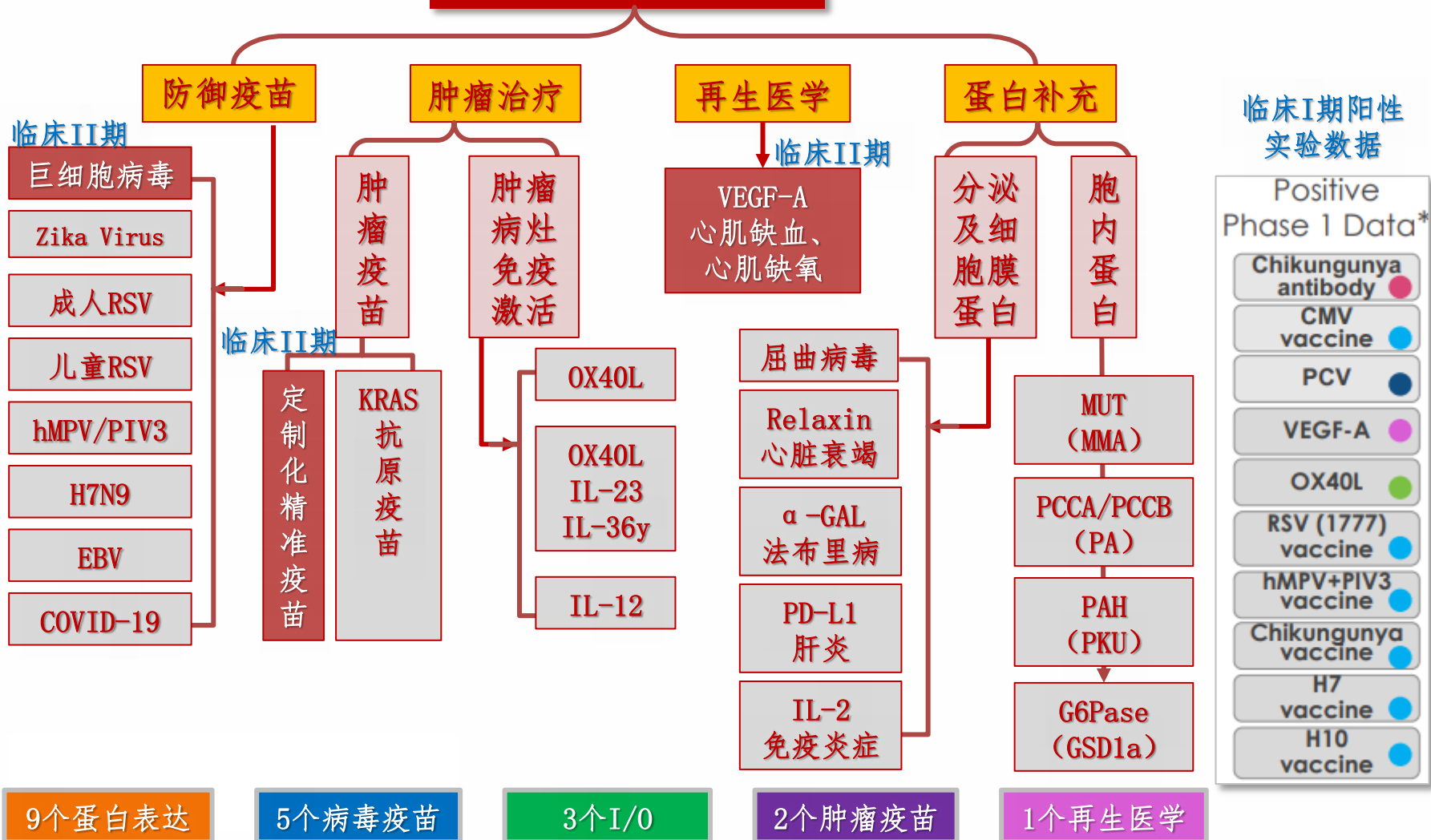
- 肿瘤：mRNA-4157临床II期，与默克联合开发，该品种包括20种新生抗原，应用于实体瘤的治疗；
- 预防疫苗：CMV感染的mRNA-1647进入临床II期，其他疫苗包括寨卡病毒（Zika）、禽流感（H7N9）等均进入临床I期。

Moderna在研领域一览



6.4.2 Moderna mRNA疫苗

Moderna研发4大方向



www.swsc.com.cn

数据来源：公司官网，西南证券整理

6.4.2 Moderna mRNA疫苗

mRNA作为抗病毒感染有多重优势

- **mRNA疫苗研发初衷：**公司认为世界需要新颖、创新的方法来紧急应对全球性病毒疫情。
- 目前公司正在开发9种预防性mRNA疫苗，目前正在进行7项1期研究；
- mRNA的疫苗具有以下几个优点：
 - ✓ **模仿自然病毒感染：**mRNA进入细胞，表达的病毒抗原蛋白是经过自然的翻译和修饰的，这模拟了自然病毒感染发生的过程，这可能增强免疫反应；
 - ✓ **多个编码多种病毒蛋白的mRNAs可以包含在一个疫苗中：**允许生产复杂的多聚体抗原，而传统技术很难实现。例如CMV疫苗（mRNA-1647）含有6个mRNA，其中5个编码5种不同的蛋白质，它们结合形成一个五聚体蛋白质复合物，该复合物是对抗CMV免疫保护的潜在关键抗原；
 - ✓ **临床上可快速发现并推进。**许多病毒抗原是已知的。然而对于传统疫苗来说，目标病原体或抗原必须在专门的细胞培养和/或基于发酵的生产过程中产生，以便启动对潜在疫苗结构的测试。mRNA技术可在临床前模型中快速生产和测试抗原，这可以大大加速疫苗筛选；
 - ✓ **资本效率和速度。**传统疫苗需要产品专用的生产工艺、设施和操作人员。mRNA疫苗的生产线相对较为一致，因此一个单一的设施可以生产所有不同的mRNA疫苗。

mRNA预防性疫苗优势

仿真	mRNA模拟自然病毒感染进程，以激活免疫应答，且蛋白表达持续时间较长
覆盖面	一种疫苗中可包含多个不同的mRNA片段，可表达多种蛋白从多维度激活免疫系统
速度	快速反应，应对新出现的流行病具有迅速敏捷的反应效率
灵活生产	生产一步到位，所有mRNA疫苗均可用同一套制备系统
精准	抗体只针对指定蛋白（需要被综合的蛋白等）
安全	不需要进入细胞核（与DNA疫苗相比），降低破坏基因的风险，且更易表达

mRNA预防性疫苗劣势


稳定性	mRNA较DNA或传统疫苗稳定性较弱，药物递送技术是关键
------------	------------------------------

6.4.2 Moderna mRNA疫苗

核心板块-病毒感染预防性疫苗

- 该板块从2014年发展至今已有9个项目，均为针对病毒的疫苗；
- 公司与默克在商业疫苗方面建立战略联盟：RSV防御性疫苗，默克将支付里程碑以及许可费；
- 与BARDA和DARPA在全球健康疫苗项目方面建立了战略联盟：
 - ✓ **BARDA**： 生物学高级研究与发展局，属于美国卫生和人类服务部；
 - ✓ **DARPA**： 美国国防部高级研究计划局，是美国国防部属下的一个行政机构，负责研发用于军事用途的高新科技；
 - ✓ **CEPI**： 无国界流行病预防创新联盟，致力于加速开发针对新出现的传染病的疫苗，并使全人类在疫情期间公平获得疫苗。

Moderna预防性疫苗研发管线

Modality	Program #	Program Indication	Preclinical development	Phase 1	Phase 2	Phase 3 and commercial	Moderna rights
Core modalities							
市场规模可达30亿美元  Prophylactic Vaccines	mRNA-1647	Cytomegalovirus (CMV) vaccine			巨细胞病毒	Worldwide	
	mRNA-1893	Zika vaccine			塞卡病毒	Worldwide	BARDA funded
	mRNA-1172	Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine			呼吸道合胞病毒	Worldwide	Merck to pay milestones and royalties
	mRNA-1777	Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine					
	mRNA-1653	hMPV/PIV3 vaccine	Phase 1b (pediatrics)	Phase 1 (adults)	偏肺病毒 副流感病毒3型	Worldwide	
	mRNA-1345	Pediatric respiratory syncytial virus (RSV) vaccine Future respiratory combo			儿童呼吸道合胞病毒	Worldwide	
	mRNA-1851	Influenza H7N9 vaccine			流感H7N9	Worldwide	Advancing subject to funding
	mRNA-1189	Epstein-Barr virus (EBV) vaccine			人类疱疹病毒第型	Worldwide	
	mRNA-1273	Novel coronavirus (SARS-CoV-2) vaccine			新冠疫苗	Worldwide	CEPI funded

WWW.SWSC.COM.CN

数据来源：公司官网，西南证券整理

6.4.2 Moderna mRNA疫苗

巨细胞病毒mRNA疫苗项目临床I期数据：抗体反应明显，无明显不良反应。

- 上皮细胞感染：血清阳性在3x疫苗接种后中和抗体水平为基准线的22~41倍，阴性为10倍；
- 纤维原细胞感染：血清阳性在3x疫苗接种后中和抗体水平为基准线的4~6倍，阴性为1.4倍；
- 耐受性：没有疫苗相关的严重不良反应(SAEs)；
- 与传统疫苗疗效相比：mRNA1647所激发的免疫原性远高于V160（传统不可复制病毒疫苗）。

Neutralizing Antibodies Against Epithelial Cell Infection CMV-seropositive GMT benchmark = 5,917 ¹						
	Phase B				Phase C	
	Placebo	30 µg	90 µg	180 µg	Placebo	300 µg
MT baseline	8,169	3,614	5,634	5,700	6,900	7,179
MT post 1 st vaccination (month 1)	7,891	24,752	39,020	52,775	6,673	84,628
MT post 2 nd vaccination (month 3)	7,490	49,390	62,400	119,829	5,974	156,583
MT post 3 rd vaccination (month 7)	7,647	76,914	141,020	211,503	NA	NA
MR post 2 nd vaccination	0.9	14.4	9.9	19.4	0.9	17.3
MR post 3 rd vaccination	1.0	26.2	22.4	40.8	NA	NA

巨细胞病毒mRNA疫苗项目临床II/III期设计：

临床II期：

- 随机、观察盲、安慰剂对照，观察健康受试者的免疫原性以及安全性；
- 实验设计已递交FDA；供应商、CRO、PI、实验设施等均已安排妥当；

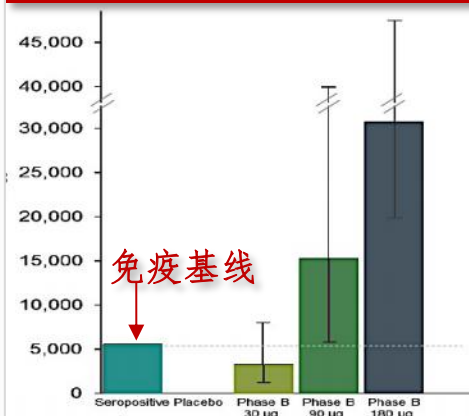
临床III期：50ug、100ug、150ug三种剂量

- N=252：CMV血清阳性180人，CMV血清阴性72人3:1 mRNAvs安慰剂；
- 初期结果：1个月2针后免疫原性以及安全性。

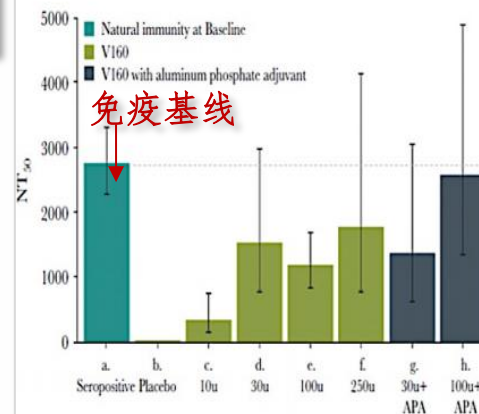
www.swsc.com.cn

数据来源：公司官网，西南证券整理

mRNA-1647免疫反应



V160免疫反应



6.4.2 Moderna mRNA疫苗

新冠疫苗临床进展：快！

- **传统疫苗研发步骤较慢：**从历史上来看，一个效果好并被广泛普及的传统疫苗开发时间约15~20年不等，其中包括漫长的临床前实验，难以应对当下对新冠疫苗的紧急、迫切需求；
- **特许动物实验与人体实验同步：**NIAID专家将普通小鼠实验与人体实验同步进行，但COVID-19易感小鼠仍需几周时间开发；
- **技术资金双向支持推动疫苗快速进入临床：**mRNA1273从筛选疫苗序列到第一例人体用药仅用了约**70天**的时间，这离不开CEPI提供的资金支持以及NIAID提供的技术支持；
- **临床II期最快将于几个月内展开：**临床I期预计15个月完成(2021/6/1)，于此同时公司已开始准备临床II期相关事宜，预计将在几个月内步入临床II期，两期实验将同步进行。

mRNA1273临床实验设计

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	临床结束时间	临床阶段	主办方
NCT04283461	2020/3/3	2021/6/1	I	NIAID

临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
45; 1:1:1	3臂	Open Label	安全性	抗体水平

各组剂量及detail设计

25mcg	备注：每组15人 (4名来自哨区，11名来自其他地区)，三角肌注射， 两针，间隔29日
100mcg	
250mcg	

2020/1/23

公司宣布与CEPI和NIH的疫苗开发中心(VRC)合作开发新冠疫苗,CEPI提供资金,VRC给予技术支持

2020/2/24

第一批mRNA-1273已运送到NIH的NIAID(过敏与传染病研究所),从序列筛选开始仅用42天

2020/3/3

mRNA-1273临床I期实验正式启动,预计15个月内完成,临床II期将平行展开

2020/3/16

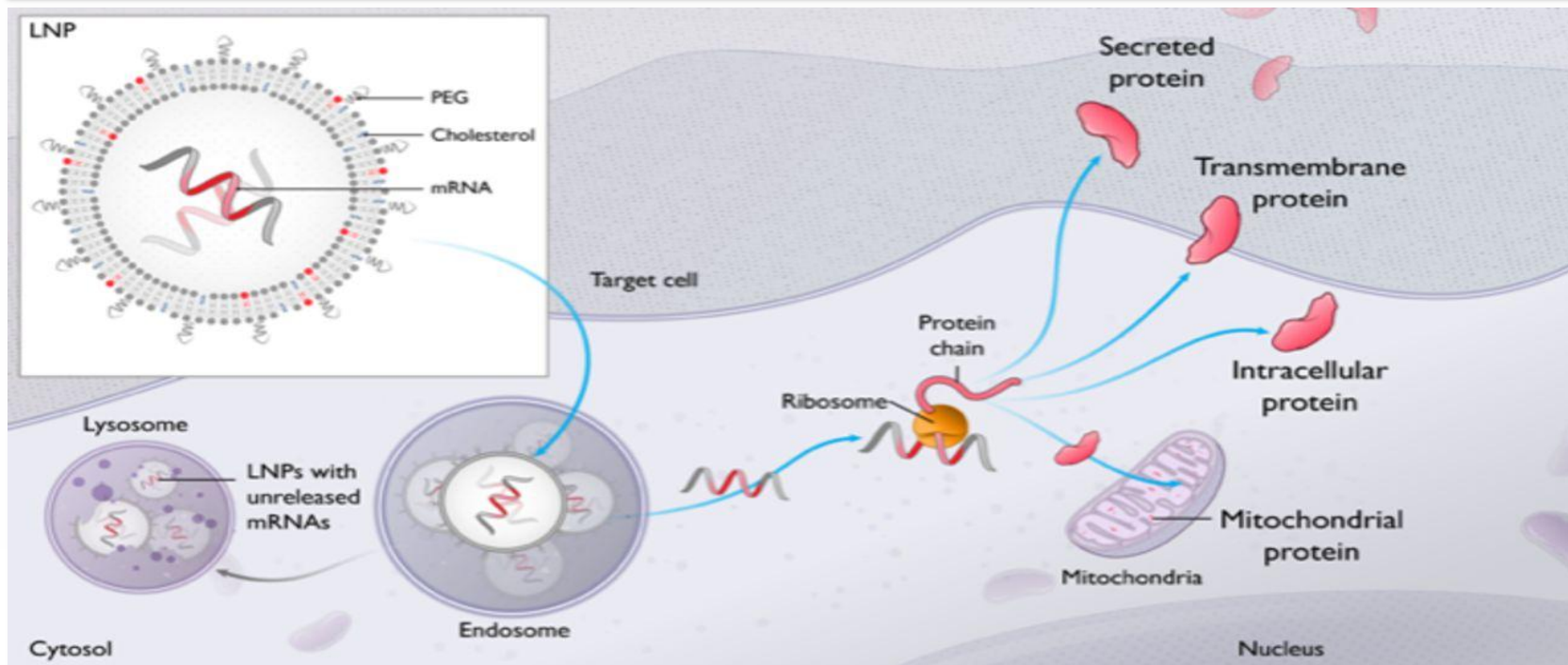
mRNA-1273临床I期实验首例人体用药,公司已开始准备临床II期相关事宜,预计将在几个月内步入临床II期

6.4.2 Moderna mRNA疫苗

罕见病:

- **患者群体大，病种多：**目前全球约有7000种罕见疾病被发现，影响超3亿人的生活，其中美国约3000万人患有罕见疾病，占美国人口的10%；
- **相关药物少，治疗方案紧缺：**目前只有5%的罕见疾病有相关药物治疗，且其中症状缓解类占多数；
- **基因缺陷为常见罕见病根源：**许多罕见病都与基因缺陷有关，且都是由肝细胞表达的蛋白质缺陷或缺少引起的，因此需要从补充这类蛋白入手去解决根本问题。因此，罕见的肝脏疾病是Moderna最初关注的主要领域，其主要治疗手段为通过**静脉注射mRNA**来刺激肝脏中治疗蛋白的表达。

mRNA治疗罕见病的作用机制



6.4.2 Moderna mRNA疫苗

核心板块-分泌及细胞膜蛋白:

- 以增加或补充循环系统中的分泌性蛋白和细胞表面蛋白来达到治疗效果, 如抗体或酶替代疗法;
- 该板块涉及疾病包括心力衰竭, 传染病和罕见遗传病等;
- 战略合作方面: 阿斯利康 (50%-50%权益)、DARPA以及Bill & Melinda Gate基金会;

探索板块-胞内蛋白:

- 以增加细胞内 (包括细胞器中) 蛋白质, 如细胞内酶和细胞器特异性蛋白质来达到治疗效果;
- 该类治疗安全、可耐受且疗效显著; 目前4个项目均为因基因缺陷所致的罕见病;
- 目前公司持有该类项目100%全球权益。

Moderna蛋白补充研发管线

Modality	Program #	Program Indication	Preclinical development	Phase 1	Phase 2	Phase 3 and commercial	Moderna rights
Systemic Secreted & Cell Surface Therapeutics	mRNA-1944 抗病毒抗体	Antibody against Chikungunya virus			屈曲病毒		Worldwide
	AZD7970 耻骨松弛激素	Relaxin Heart failure			心衰		50-50 U.S. profit sharing; AZ to pay royalties on ex U.S. sales
	mRNA-3630 半乳糖苷酶	α-GAL Fabry disease			法布里病		Worldwide 阿斯利康
	mRNA-6981 PD-L1	PD-L1 Autoimmune hepatitis			肝炎		Worldwide
	mRNA-6231 IL-2	IL-2 Autoimmune disorders			自身免疫疾病		Worldwide
	mRNA-3704 MUT变位酶	MUT Methylmalonic acidemia, MMA			甲基丙二酸血症		Worldwide
Systemic Intracellular Therapeutics	mRNA-3927 PCCA/B酶羧化酶	PCCA/PCCB Propionic acidemia, PA			丙酸血症		Worldwide
	mRNA-3283 苯丙氨酸羟化酶	PAH Phenylketonuria, PKU			苯丙酮尿症		Worldwide
	mRNA-3745 磷酸酶	G6Pase Glycogen Storage Disorder Type 1a, GSD1a			糖原储存障碍		Worldwide

www.swsc.com.cn

数据来源: 公司官网, 西南证券整理

6.4.2 Moderna mRNA疫苗

蛋白（酶）补充疗法：公司产品所治疗的基因缺陷疾病详细信息

- 公司在研的蛋白酶补充疗法所涉及疾病均为代谢相关基因缺陷所致；
- 该类疾病当前上市药物多为症状管理类，例如止痛、抗炎等治标不治本的机理。少有根治或者从疾病发病原理入手的治疗方案；
- 该类疾病发病率均高于1/20w不属于“孤儿类”罕见病。

公司罕见病管线临床阶段品种

疾病	发病率	基因缺陷	机理	临床表现	是否已有药
法布里病 FB	1/1.7w~4w	α -GAL A	三聚己糖神经酰胺的正常降解受阻并形成堆积物，造成相关组织功能障碍	肢体疼痛、皮肤血管角质瘤、心血管病变等	止痛、抗凝、透析等症状缓解药物
甲基丙二酸血症 MMA	1/5w~10w	MUT	L-甲基丙二酸不能转变为琥珀酸而在血中蓄积	嗜睡、生长发育不良、反复发作性呕吐、脱水等	VB12疗法、肉毒碱等
丙酸血症 PA	1/15w	PCC	丙酸及其代谢产物蓄积	酮症酸中毒、蛋白质不耐受、高氨血症	肉毒碱、Carbaglu、抗生素等
苯丙酮尿症 PKU	1/1.5w	PAH	苯丙氨酸不能转变成为酪氨酸，导致苯丙氨酸及其酮酸蓄积，并从尿中大量排出	智力低下、精神神经症状、湿疹等	沙丙蝶呤、pegvaliase
糖原储存障碍 GSD1a	1/8w	G6Pase	糖原代谢障碍，致使糖原在组织内过多沉积	低血糖、肝大、酸中毒、高脂血症等	Lumizyme酶替代疗法、雷帕霉素、基因疗法

探索板块-再生医学：

- 在靶组织中提供治疗性蛋白，目前唯一项目由阿斯利康主导；
- AZD8601在组织局部表达VEGFA，用于治疗心肌缺血，现已完成临床Ia/b实验。

Moderna再生医学研发管线

Modality	Program #	Program Indication	Preclinical development	Phase 1	Phase 2	Phase 3 and commercial	Moderna rights
Localized Regenerative Therapeutics	AZD8601	VEGF-A Myocardial ischemia					AZ to pay milestones and royalties

www.swsc.com.cn

数据来源：公司官网，西南证券整理

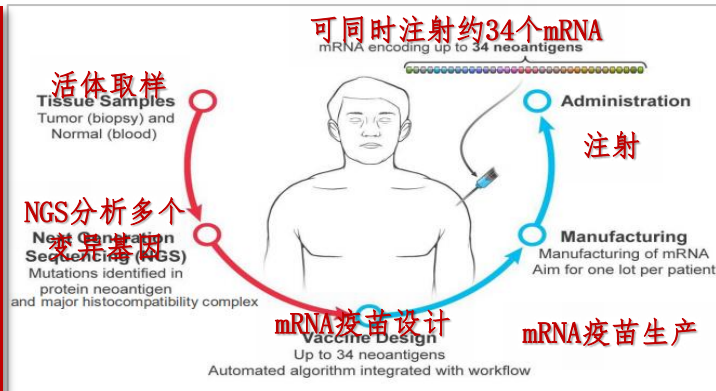
6.4.2 Moderna mRNA疫苗

肿瘤疫苗:用肿瘤抗原刺激免疫反应

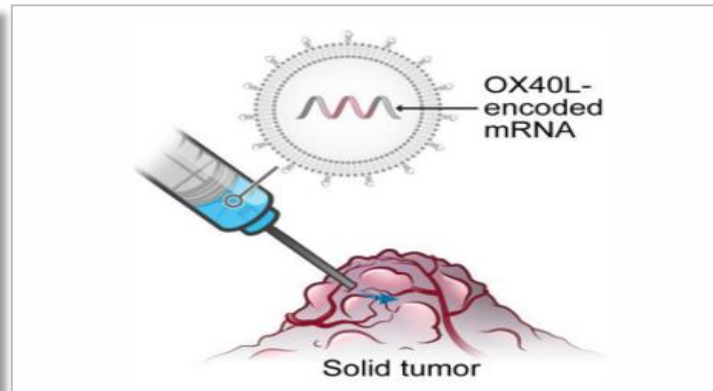
- 个体化癌症疫苗 (PCV) 项目: 根据每个患者不同情况定制的多靶点mRNA疫苗;
- KRAS的常见癌基因相关的新抗原疫苗;

肿瘤病灶免疫激活: 通过改变肿瘤微环境来驱动抗肿瘤T细胞反应来治疗肿瘤。肿瘤病灶内给药激发局部效应, 相对全身给药毒性更低。三个项目: OX40L、OX40L/IL-23/IL-36 γ 、IL-12。

个性化肿瘤疫苗



肿瘤病灶免疫激活



Moderna抗肿瘤研发管线

Modality	Program #	Program Indication	Preclinical development	Phase 1	Phase 2	Phase 3 and commercial	Moderna rights
Cancer Vaccines	mRNA-4157	Personalized cancer vaccine (PCV)					50-50 global profit sharing with Merck 与默克合作
	mRNA-5671	KRAS vaccine CRC, NSCLC, pancreatic cancer					50-50 global profit sharing with Merck 与默克合作
Intratumoral Immuno-Oncology	mRNA-2416	OX40L Solid tumors/lymphoma Advanced ovarian carcinoma (Ph 2 cohort)	Solid tumors/lymphoma	Ovarian			Worldwide
	mRNA-2752	OX40L/IL-23/IL-36 γ (Triplet) Solid tumors/lymphoma					Worldwide
	MEDI1191	IL-12 Solid tumors					50-50 U.S. profit sharing; AZ to pay royalties on ex-U.S. sales 与阿斯利康合作

6.4.2 Moderna mRNA疫苗

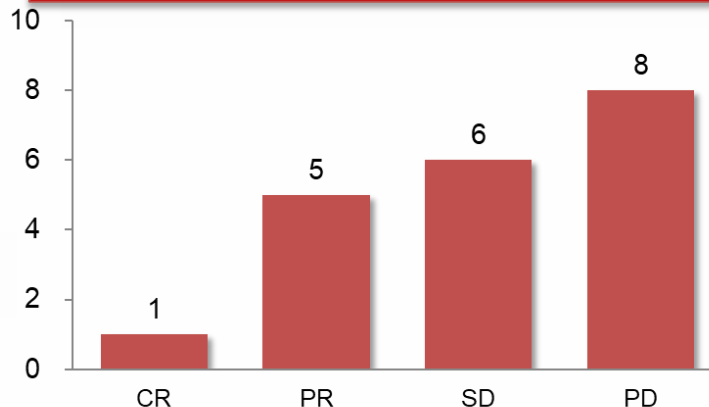
转移性癌症患者接受个性化肿瘤疫苗+PD-1临床I期数据:

- 在总共20/23名患者中, 5个患者达到PR, 其中两个患者在此前的免疫疗法有进展;
- 7个患者达到 SD;
- 截止2020/3/10, 仍有10个患者在继续接受治疗以及观察;
- 所有患者均对该治疗方案有不同程度的应答;

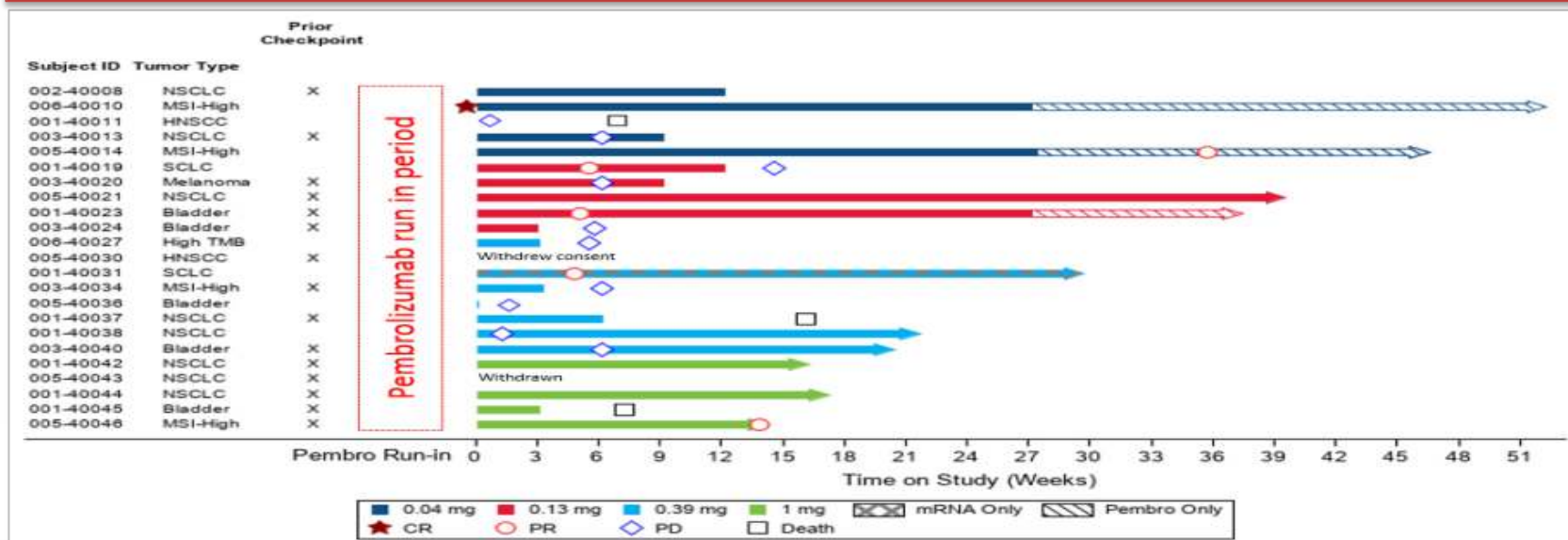
辅助疗法患者接受个性化肿瘤疫苗单药的临床I期数据:

- 所有患者(13名)均完成完整的疫苗注射疗程;
- 11个患者在72周之内均为Disease Free.

转移患者 Best overall responses



转移性癌症患者接受个性化肿瘤疫苗+PD-1临床I期数据



目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
- 6. 疫苗**
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗**
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech**
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

BIONTECH：全球三大mRNA疗法引领者之一，更偏重抗肿瘤研发；新冠疫苗最早预计4月底进入临床

- **公司是全球三大mRNA疗法引领者之一，并长期与国际巨头药企合作：**其中包括礼来、赛诺菲、拜耳、罗氏（Genentech）、辉瑞等；
- **公司技术特点：**
 - ✓ 可针对不同需求设计、合成各类治疗性mRNA药物，包括uRNA、modRNA、saRNA、taRNA；
 - ✓ 为了防止细胞外RNA酶降解，针对不同需求设计了多种mRNA递送制剂，包括Lipoplexes、LNPs、Polyplexes；
- **研发平台：**公司有肿瘤、传染病及罕见病三大研发领域；其中抗肿瘤为最核心领域；公司共12大研发平台，所涉及研发技术极为广泛；
- **肿瘤药物研发情况：**
 - ✓ 目前共20个品种，12个为mRNA药物，4个为细胞疗法，3个为抗体疗法以及1个小分子药物；
 - ✓ mRNA类药物整体进度较快治疗，黑色素瘤的BNT122已进入临床II期；另外8个在临床I期；同样用于治疗黑色素瘤的BNT111将于2020H1进入临床II期，并于2020H2开始临床III期实验；治疗HPV16+头颈癌的BNT113也将于2020H2进入临床II期；
- **新冠疫苗Project LightSpeed（光速计划）：**
 - ✓ COVID-19疫苗（BNT162）全球权益：复星（中国权益），辉瑞（中国以外）；
 - ✓ 这项合作旨在加速开发BNT162，**预计将于2020年4月底进入临床实验阶段；**
 - ✓ 这一合作的迅速推进建立在辉瑞和BioNTech于2018年开始的mRNA的流感预防疫苗项目。

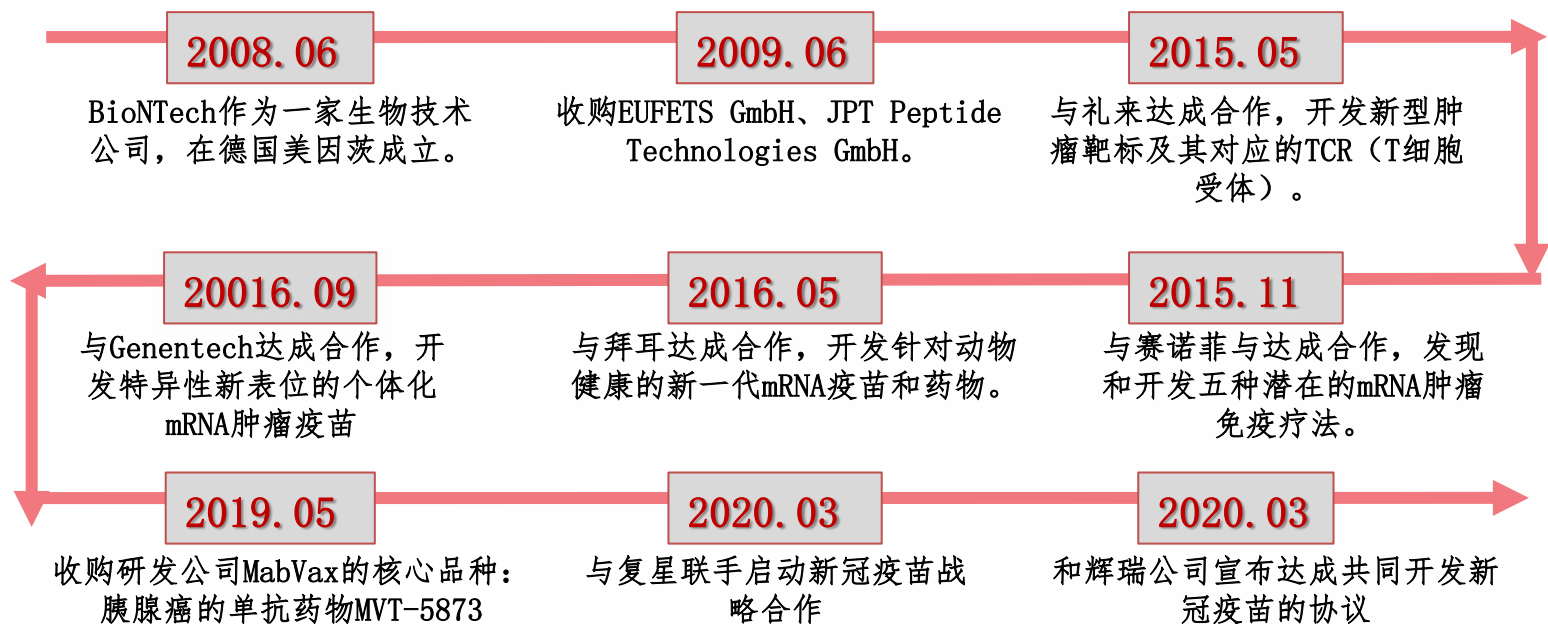
6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

BIONTECH

公司是全球三大mRNA疗法引领者之一，并长期与国际巨头药企合作：

- 欧洲规模最大、发展最快的生物技术公司之一；
- 据悉目前拥有员工 500 余名，拥有世界领先的生产基因和细胞药物与 RNA 治疗和检测产品的 cGMP 生产基地，是全球三大mRNA疗法引领者之一；
- 发展史：
 - ✓ 于2008年6月成立，2019年10月上市；
 - ✓ 目前已经与包括五家药企巨头在内的七家企业达成了合作关系，分别是礼来、赛诺菲、拜耳、罗氏（Genentech）、辉瑞、Genmab和Genevant。

BIONTECH 历史沿革



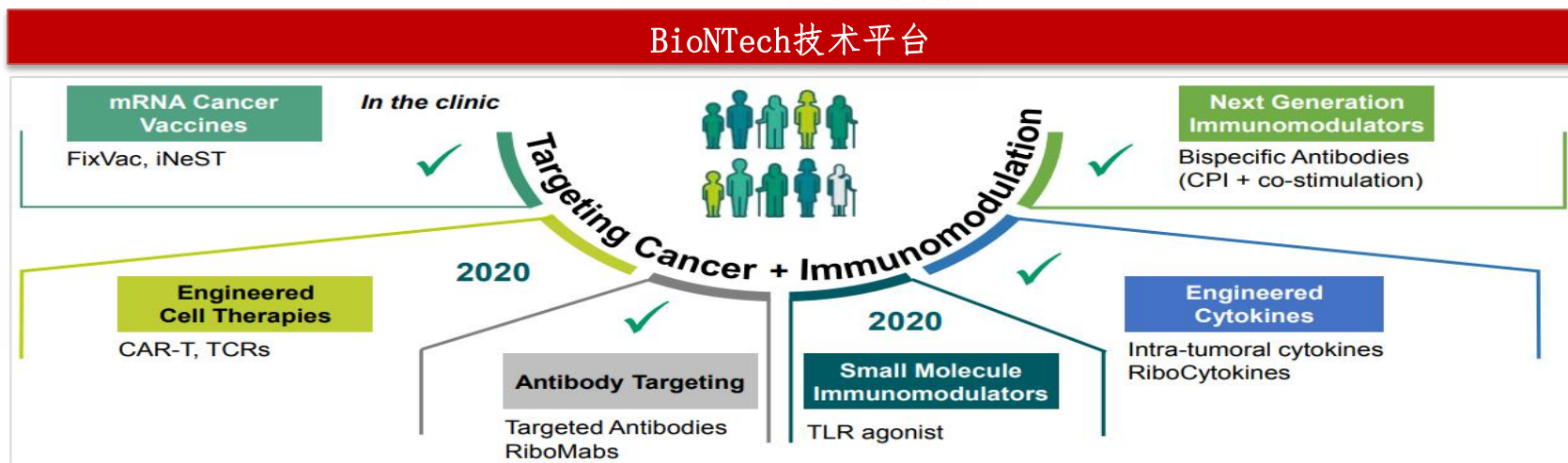
6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

融资历程：

- 2018年1月，BioNTech完成Redmile Group领投的A轮融资；
- 2018年8月完成了4.25亿美元战略融资，2019年1月完成了9000万欧元私募股权融资，2019年7月完成了3.25亿美元B轮融资。

融资历程			
融资日期	融资轮次	融资额	投资方
2018/1/6	A轮	2.7亿美元	Redmile Group、MIG AG、Janus Henderson Investors Invus、Fidelity Management、Research Company、ATHOS Service
2018/8/16	战略融资	4.25美元	Pfizer(辉瑞)
2019/1/4	私募股权融资	9000万欧元	Sanofi(赛诺菲)
2019/7/9	B轮	3.25亿美元	Fidelity Management and Research Company、Redmile Group、Invus、等

BioNTech关注的主要技术领域： mRNA疗法平台，能将编码蛋白质的RNA进行靶向体内递送。特点：该公司设计，合成，制造和配制了针对不同需求的治疗性mRNA（uRNA、modRNA、saRNA、taRNA）；为了防止细胞外RNA酶降解，针对不同需求设计了多种mRNA递送制剂，包括Lipoplexes、LNPs、Polyplexes。

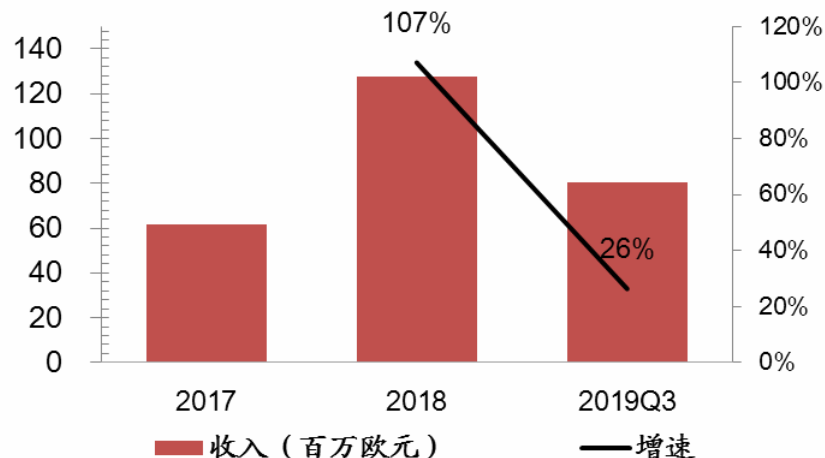


6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

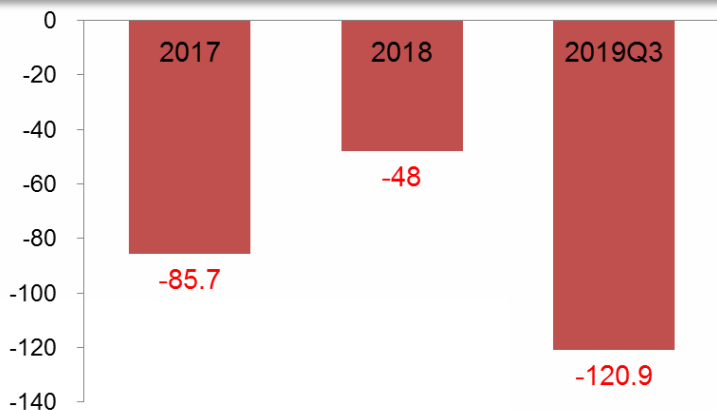
公司基本财务数据:

- 财务状况:** BioNTech 2019Q3实现营业收入80百万欧元, 同比下降33%; 2019Q3净利润-120.9百万欧元, 同比下降150%. 由于研发费用的增加导致利润损失加大;
- 研发及销售费用:** 2017-2019年, 研发费用逐年增加, 2019Q3研发投入161百万欧元, 同比增长12.6%。销售及管理费用连续三年相对平稳, 2019Q3销售投入36.4百万欧元, 同比增长34.3%。

历史收入情况及预测



历史利润情况及预测



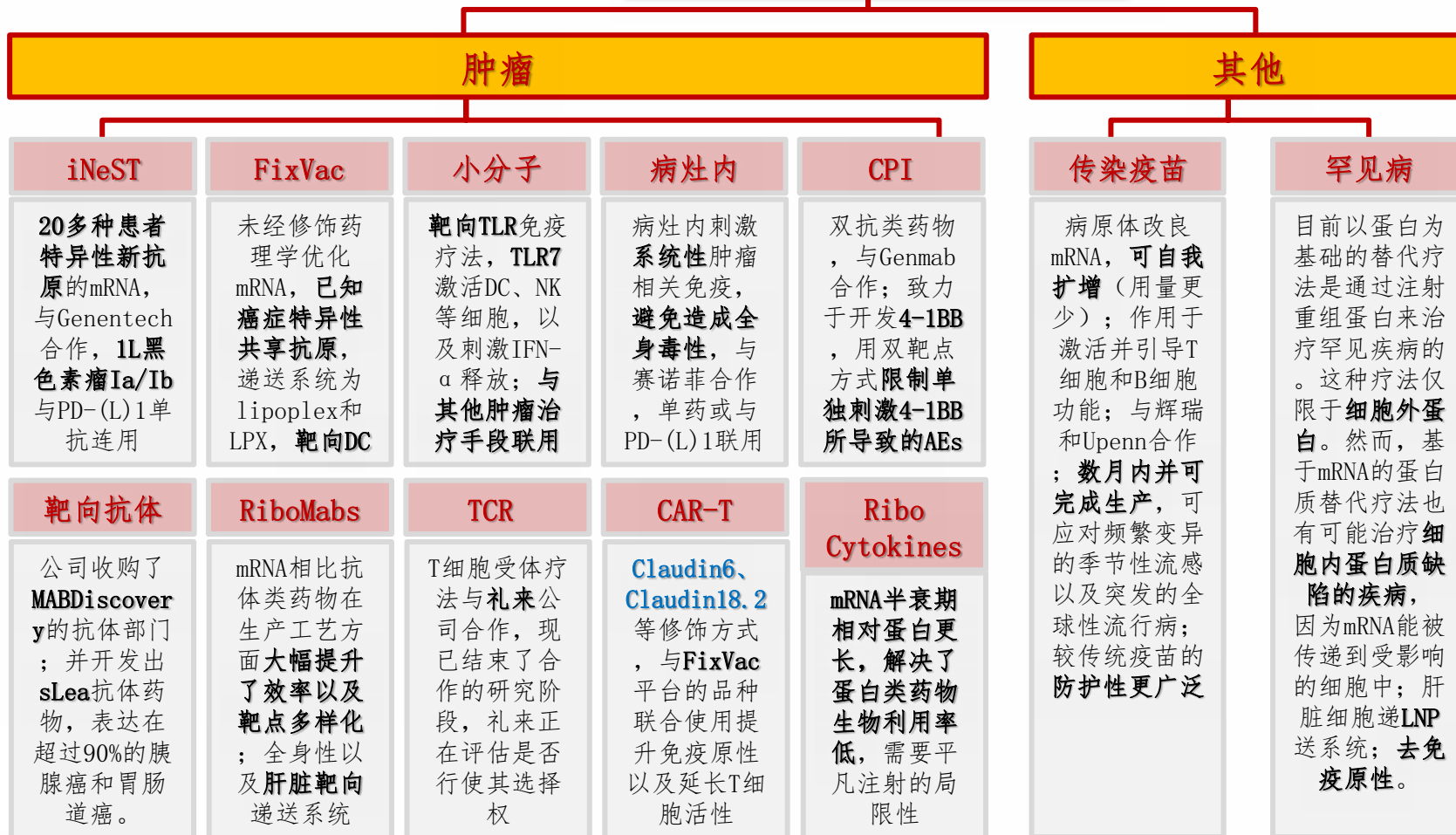
研发及销售投入



6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

研发平台：公司有肿瘤、传染病及罕见病三大研发领域；其中抗肿瘤为最核心领域；公司共12大研发平台，所涉及研发技术极为广泛

BIONTECH 12 大研发平台

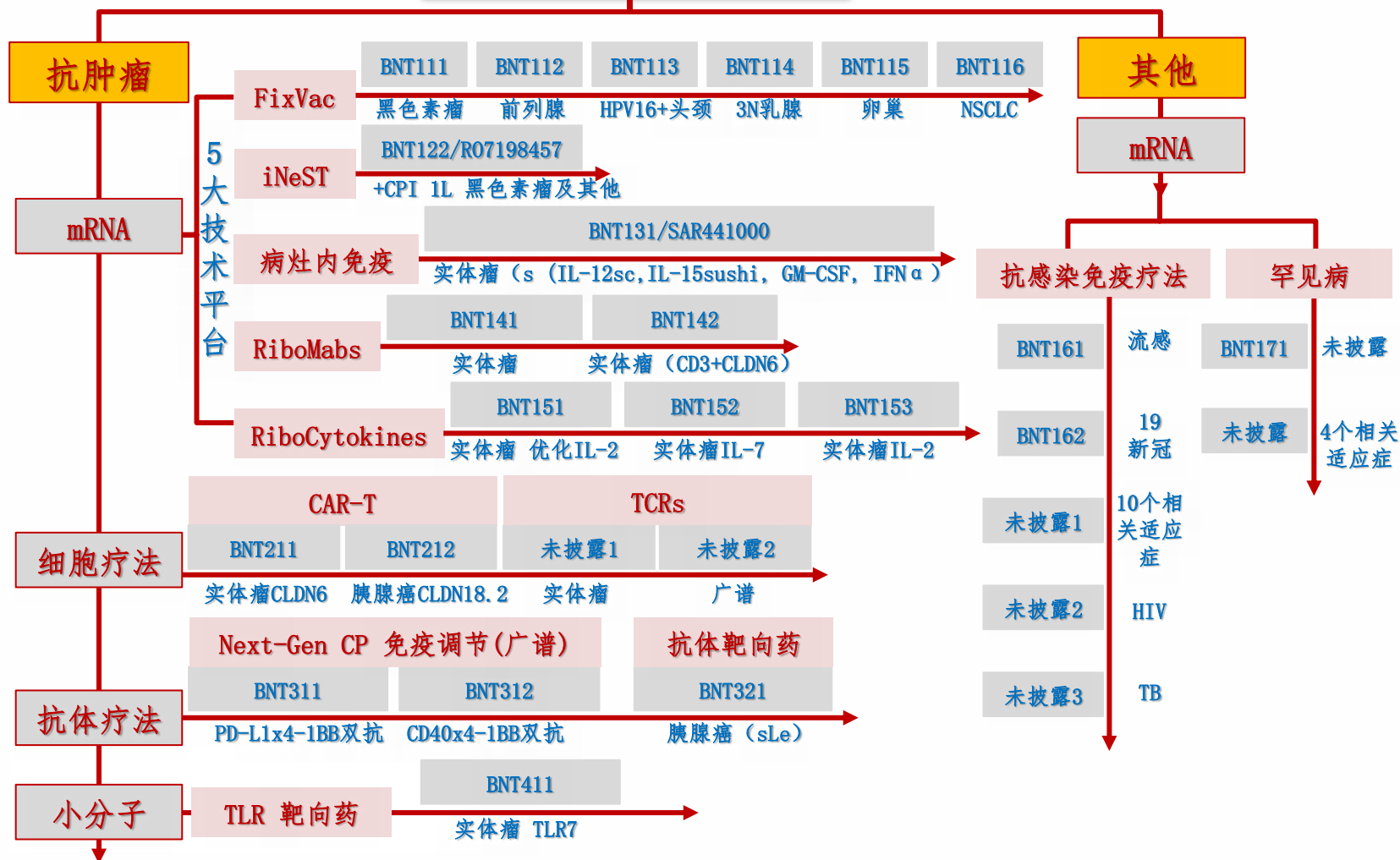


www.swsc.com.cn

数据来源：公司官网，西南证券整理

6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

BioNtech研发2大方向



6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

罕见病及肿瘤研发管线

Drug Class	Platform	Product Candidate	Indication (Targets)	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Rights Collaborator	Milestones
Oncology	mRNA	FixVac (fixed combination of shared non-mutated cancer antigens)	BNT111	advanced melanoma (adjuvant & metastatic)		黑色素瘤	fully-owned	report phase 1 data and phase 2 start 1H 2020; phase 3 start 2H 2020
			BNT112	prostate cancer		前列腺癌	fully-owned	first patient enrolled in phase 1/2 in Dec 2019 (plan: 2H 2019)
			BNT113	HPV16+ head and neck cancer ¹		头颈癌	fully-owned	phase 2 start 2H 2020
			BNT114	triple negative breast cancer		3N乳腺癌	fully-owned	data update 1H 2020
			BNT115	ovarian cancer ¹		卵巢癌	fully-owned	first patient dosed in Dec 2019
			BNT116	NSCLC		NSCLC	fully-owned	-
	Intratumoral Immunotherapy	iNeST (patient specific cancer mutated antigen therapy)	RO7198457 (BNT122)	1L melanoma with CPI ²		黑色素瘤	Genentech (global 50:50 profit/loss)	top line data 2H 2020 ³
				multiple solid tumors		实体瘤		data update 2020
	mRNA	RiboMabs (mRNA-encoded antibodies)	BNT141	multiple solid tumors		实体瘤	fully-owned	phase 1 start 2H 2020
			BNT142	multiple solid tumors (CD3+CLDN6)		实体瘤	fully-owned	phase 1 start 2H 2020 or 1H 2021
RiboCytokines (mRNA-encoded Cytokines)		BNT151	multiple solid tumors (optimized IL-2)		实体瘤	fully-owned	phase 1 start 1H 2020	
		BNT152+ BNT153	multiple solid tumors (IL-7, IL-2)		实体瘤	fully-owned	phase 1 start 2H 2020 or 1H 2021	
Engineered Cell Therapies	CAR-T Cells	BNT211	multiple solid tumors (CLDN6)		胰腺癌	fully-owned	phase 1/2 start 1H 2020	
		BNT212	pancreatic, other cancers (CLDN18.2)		未披露	fully-owned	-	
	TCRs	Undisclosed	undisclosed		广谱抗癌	Eli Lilly (exclusive license)	-	
		To be selected	all tumors		实体瘤	fully-owned	-	
Antibodies	Next-Gen CP ⁵ Immunomodulators	GEN1046 (BNT311)	multiple solid tumors (PD-L1×4-1BB)		实体瘤	Genmab (global 50:50 profit/loss)	data update 1H 2021	
		GEN1042 (BNT312)	multiple solid tumors (CD40×4-1BB)		实体瘤		-	
	Targeted Cancer Antibodies	BNT321 (MVT-5873)	pancreatic cancer (sLe ^x)		胰腺癌	fully-owned	patient enrolled to resume phase 1 in Dec 2019	
SMIM ⁶	Toll-Like Receptor Binding	BNT411	solid tumors (TLR7)		实体瘤	fully-owned	phase 1 start 1H 2020	

new
new
new

new

6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

合作
方



Genmab: 联合开发治疗肿瘤的双抗类药物，PD-L1x4-1BB双抗已进入I/IIa阶段实验

基因泰克: 开发neoepitope RNA等产品，其中包括定制化免疫治疗(iNeST)

拜耳: 联合开发First-in-Class的RNA疫苗和专用于动物健康的疗法

辉瑞: 联合开发预防流感的mRNA疫苗

Genvant: 联合开发治疗罕见病的RNA药物

西门子: 为个性化疫苗建设一个全自动化、无纸化和数字化的商业cGMP生产基地

礼来: 联合开发新的肿瘤靶点和相应的T细胞受体

赛诺菲: 联合开发用于治疗肿瘤的RNA药物

TRON: 生物制药研究机构，致力于开发新的诊断方式和药物或治疗癌症和其他重症

Ci3: 由500多名科学家组成的科学、临床和监管组织，旨在向世界提供新的免疫疗法

DZIF德国感染研究中心: 旨在提高新药发现、临床前开发和临床实验的效率

Parker癌症免疫治疗研究所: BioNTech是该非盈利组织发起的**肿瘤新抗原联盟**的一部分，该联盟汇集了世界上最优秀的学术、生物制药公司，合作开发癌症治疗方法。

宾州大学: 联合开发mRNA免疫疗法，以治疗多达10种传染病适应症

6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

肿瘤药物研发情况：

- 目前肿瘤管线拥有20个品种，其中12个为mRNA药物，4个为细胞疗法，3个为抗体疗法以及1个小分子药物；
- mRNA类药物整体进度较快治疗黑色素瘤的BNT122已进入临床II期；另外8个在临床I期；同样用于治疗黑色素瘤的BNT111将于2020H1进入临床II期，并于2020H2开始临床III期实验；治疗HPV16+头颈癌的BNT113也将于2020H2进入临床II期。

未来18个月的进展

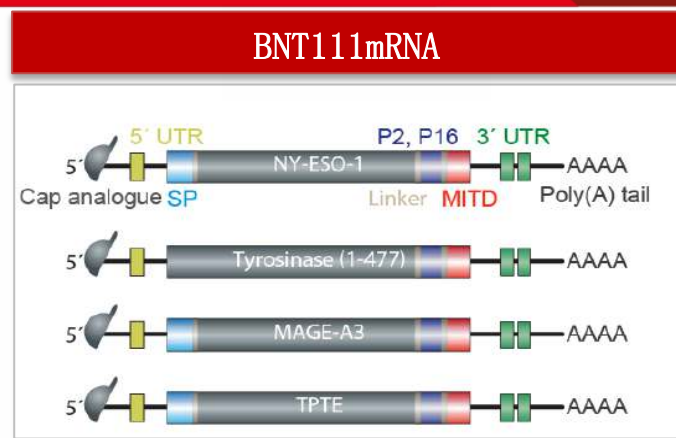
Platform	Candidate	Indication (Target)	1H-2020	2H-2020	2021 ³	2022 ³	
FixVac	BNT111	Advanced Melanoma	Report Phase 1 Start Phase 2	Start Phase 3	Phase 2/3		
	BNT112	Prostate Cancer				Phase 1/2	
	BNT113	HPV16+ H&N Cancer		Start Phase 2			
	BNT114	Triple Negative Breast Cancer	Data update Phase 1				
mRNA	iNeST	1L Melanoma with CPI Multiple ST (basket trial)		Trial progress update ¹ Data update Phase 1/2	Phase 2		
	Intratumoral Immunotherapy	SAR441000 (BNT131) Solid tumors (IL-12sc, IL-15sushi, GM-CSF, IFN α)		Report Phase 1/2 ²			
	RiboMabs	BNT141 BNT142	Multiple ST Multiple ST (CD3+CLDN6)	Start Phase 1 Start Phase 1			
RiboCytokines	BNT151	Multiple ST (Optimized IL-2)	Start Phase 1			Phase 1	
	BNT152/153	Multiple Solid Tumors (IL-7, IL-2)		Start Phase 1			
Others	CAR-T Cells	BNT211	Multiple ST (CLDN6)	Start Phase 1/2		Phase 1/2	
	Next-Gen CP Immunomodulators	BNT311	Multiple ST (PD-L1x4-1BB)			Report Phase 1/2	
		BNT312	Multiple ST (CD40x4-1BB)				
	Antibodies	BNT321	Pancreatic Cancer (CA19-9)				
	TLR7 Ligand	BNT411	Multiple ST (TLR7)	Start Phase 1		Report Phase 1/2	
Infectious and Rare Diseases		Influenza		Start first study			
		Up to 10 Infectious Disease Indications 5 Rare Disease Indications		Start first Phase 1	Start first Phase 1		

Legend Expected begin of trial Expected data readout / update ST: solid tumors

6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

肿瘤药物临床数据：BNT111黑色素瘤中期临床数据

- Lipo-MERIT疫苗由4个RNA片段组成，包括NY-ESO-1、Tyrosinase、MAGE-A3、TPTE，患者累计覆盖率达到90%；
- 25名转移性患者（先后使用RNA和免疫节点抑制剂）中：12%PR，4%CR，28%SD，56%；
- 17名转移性患者（同时使用RNA和免疫节点抑制剂）中：35%PR，12%SD，53%PD；
- 其余32人（RNA作辅助治疗）仍在观察中。



BNT111 黑色素瘤 临床实验设计					
临床实验基本信息					
临床登记号	临床起始时间	初步完节日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT02410733	2015/3/1	2021/12/1	2022/5/1	I	BioNtech
临床设计					
入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点	
115	单臂	Open Label	安全性	PFS、T细胞反应、肿瘤大小	
其他信息					
7组剂量14ug-100ug					
42/74患者于2019年7月29日进行初步分析；32人辅助治疗仍然在实验中					
其中25个转移性患者接受了BNT111单药治疗之后用免疫节点抑制剂或其他药治疗，17个患者双药治疗					
临床结果					
以上25名患者单药治疗			以上17名患者联合治疗		
PR	3名患者		PR	6名患者	
CR	1名患者		-	-	
SD	7名患者		SD	2名患者	
PD	14名患者		PD	9名患者	

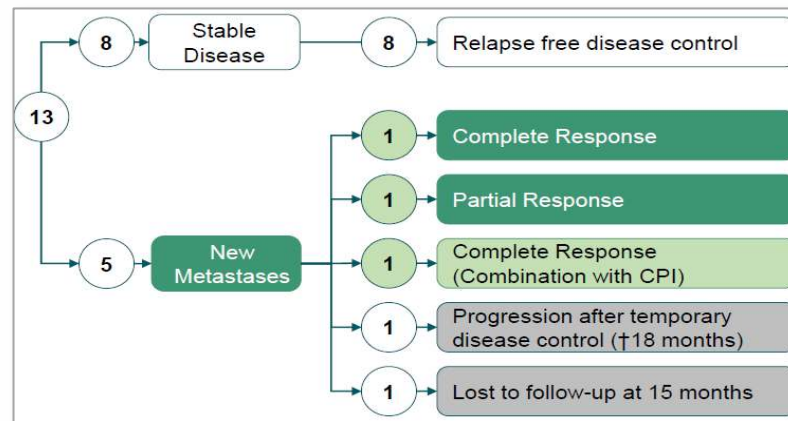
www.swsc.com.cn

数据来源：公司官网，clinicaltrial.gov，西南证券整理

6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

肿瘤药物临床数据：BNT121（定制化RNA肿瘤疫苗） 黑色素瘤临床数据

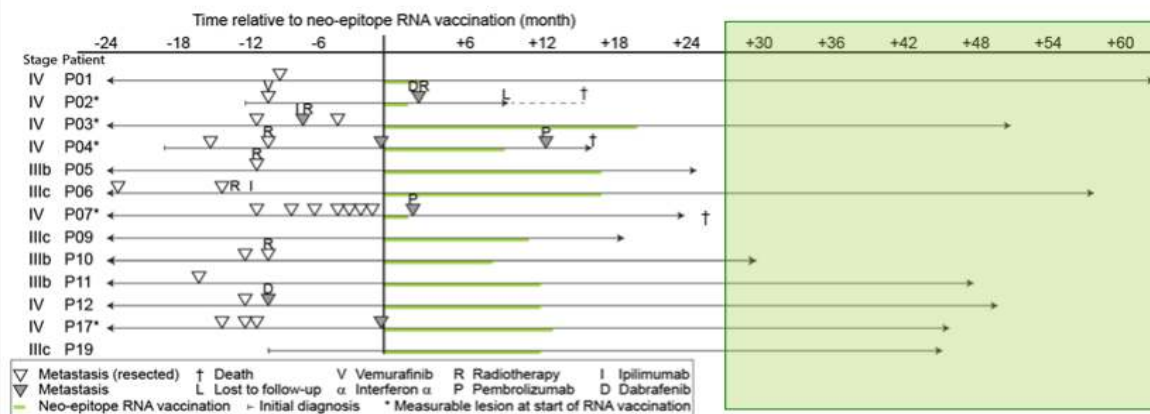
- 黑色素瘤期IIIIB, IIIC, 和IV, 13名患者, 对10种新抗原的经鼻给药;
- 13名患者中有9名没PFS events; 转移率显著降低, 导致持续PFS;
- 3/5的复发性黑素瘤得到治疗相关的客观临床反应 (2CR+1PR);
- 8名患者无复发整个随访期间无复发 (recurrence or relapse)



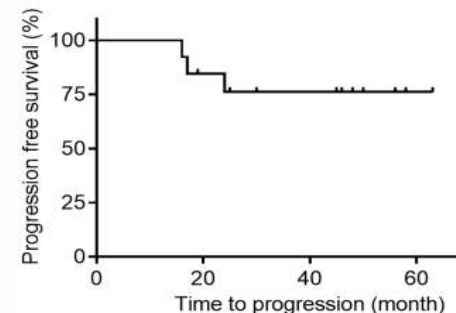
121

Melanoma Stage IIIB, IIIC, and IV, 13 patients, intranodal delivery against 10 neoantigens

Metastatic relapse analyses



9 of 13 patients without documented PFS events



6.4.3 BioNTech mRNA疫苗

Project LightSpeed (光速计划)：加速新冠疫苗的开发预计最早4月进入临床

- Lightspeed是BioNTech的疫苗加速研发计划；BNT162新冠疫苗是该计划的第一个品种；
- 该计划利用了BioNTech的传染病专用mRNA平台、自有的mRNA疫苗生产GMP设施。

COVID-19疫苗 (BNT162) 全球权益：复星+辉瑞

- **复星 (中国权益)**
 - ✓ 复星将获得BNT162获批后在中国的商业化权益，BioNtech保留在世界其他地区的权益；
 - ✓ 复星将向BioNTech支付1.35亿美元 (1.2亿欧元) 的upfront、里程碑以及未来其他的投资
 - ✓ 两家公司将分享未来在中国销售疫苗的毛利。
- **辉瑞 (中国以外)**
 - ✓ 就合作开发和分销 (中国除外) BNT162达成意向，财务方面具体协议仍在拟定中；
 - ✓ 这项合作旨在加速开发BNT162，预计将于2020年4月底进入临床实验阶段；
 - ✓ 这一合作的迅速推进建立在辉瑞和BioNTech于2018年开始的mRNA的流感预防疫苗项目。



公司抗感染药物研发管线

Platform	Product Candidate	Indication (Targets)	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Rights/Collaborator
Infectious Disease Immunotherapies	BNT161	Influenza	➔				Pfizer
	BNT162	COVID-19 新冠疫苗	➔			Pfizer	Fosun Pharma (China), BioNTech (Global, except China)
	To be selected	Up to 10 indications	➔				Penn ⁶
	To be selected	HIV	➔				Bill & Melinda Gates Foundation
Rare Disease PRT ⁷	To be selected	Tuberculosis	➔				Bill & Melinda Gates Foundation
	BNT171	Not disclosed	➔				Genevant
	To be selected	4 more rare disease indications	➔				(global 50:50 profit/loss share)

WWW.SWSC.COM.CN

数据来源：公司官网，西南证券整理

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
- 6. 疫苗**
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗**
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac**
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

6.4.4 CureVac mRNA疫苗

Curevac在mRNA三巨头中最早成立，并最早将mRNA技术医疗化，至今未上市；其狂犬疫苗疗效数据良好，使用剂量低，为新冠疫苗候选品增添信心；为获得其新冠疫苗品种特朗普曾意图出资10亿美元将该公司迁址美国

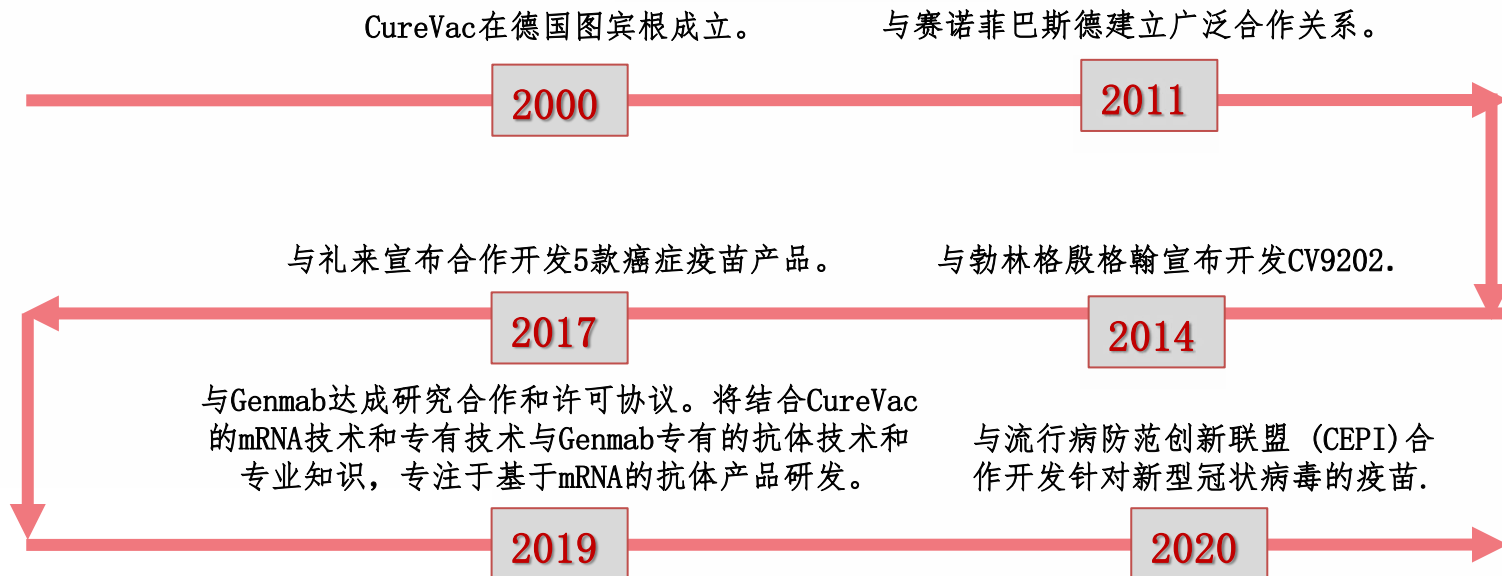
- **与国际巨头保持密切合作：**公司与礼来、BI等跨国大药企长期就抗肿瘤药物的研发达成合作；与Arcturus以及Acuitas等公司合作优化RNA递送技术；新冠肺炎爆发后，公司获比尔盖茨基金会和CEPI的资金资助；
- **4大RNA技术平台，3大疾病领域（肿瘤、罕见病、感染）：**
 - ✓ RNActive: 编码肿瘤或传染病抗原的mRNA疫苗；
 - ✓ RNArt: 编码一般蛋白RNA，可以补充或替代罕见病缺失的蛋白；
 - ✓ RNAntibody: 抗体RNA，细胞内表达的抗体可以靶向胞内蛋白，突破传统抗体空间局限性；
 - ✓ RNAdjuvant: 促进免疫反应的长非编码RNA。CV8102是由RNA制成的免疫佐剂，通过瘤内注射药物，刺激天然免疫信号通路，激活免疫反应；
 - ✓ RNA printer: 1~2周1000~10000剂量；
- **预防性疫苗研发管线：**接近10年疫苗开发经验，其特点为**低剂量**
 - ✓ 临床项目涉及疾病领域包括：狂犬病、流感、疟疾、轮状病毒及新冠（COVID-19）病毒；
 - ✓ 临床进展最快：CV7202狂犬疫苗，目前在临床I期，部分数据已公布；
 - ✓ 新冠疫苗开发进展：公司于1/31日宣布与CEPI联合开发新冠疫苗；现已确定两个候选品种；预计临床I期于初夏展开；
- **肿瘤管线2个品种在临床I期：**
 - ✓ 免疫激活疫苗（CV8102）取得阶段性成功：联合PD-1治疗黑色素瘤、皮肤鳞癌、头颈鳞癌、腺样囊性证实安全有效性；此外，该疫苗还有提升免疫狂犬疫苗Rabipur的免疫原性的功能；
 - ✓ NSCLC疫苗（CV9202）晚期非小细胞肺癌数据显示：84%患者的抗原相关免疫反应有所提升；80%的患者抗体水平提升；40%的患者的功能性T细胞数量有所增加。

6.4.4 CureVac mRNA疫苗

Curevac, Inc. 是mRNA制药企业三巨头之一，成立最早，最早将mRNA技术医疗化：

- CureVac由Ingmar Hoerr博士于2000年创立，是3巨头中最早成立的 (Moderna2010、BioNtech2008)；
- 公司专注于RNA药物的研发与产业化，**是世界上第一家成功利用mRNA进行医疗用途的公司；**
- CureVac总部位于德国图宾根，有将近400名员工，全球首家建立符合GMP标准的RNA生产线；
- 公司多家领先的生物制药公司建立了战略联盟，包括**塞诺菲，礼来和默克**等，在资本和技术上实现共赢。

Curevac 历史沿革



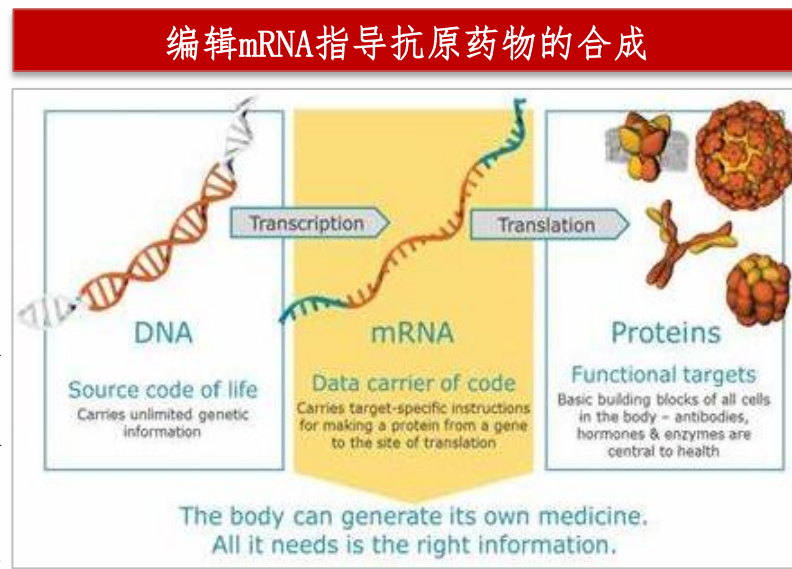
6.4.4 CureVac mRNA疫苗

融资历程： CureVac从2003-2016年间共进行了7轮融资，总额达3.5亿，但公司未上市。

融资历程			
融资日期	融资轮次	融资额	投资方
2003/1/1	A轮	270万欧元	-
2006/1/18	B轮	2200万欧元	DH Capital, OH Beteiligungen
2010/5/10	C轮	3490万美元	dievini Hopp Biotech Holding
2012/9/8	D轮	8000万欧元	dievini Hopp Biotech Holding
2015/3/5	E轮	7600万美元	Bill & Melinda Gates Foundation
2015/11/3	F轮	9850万欧元	Baillie Gifford
2016/11/8	F轮	2950万美元	Baden-Württembergische Versorgungsanstalt für Ärzte

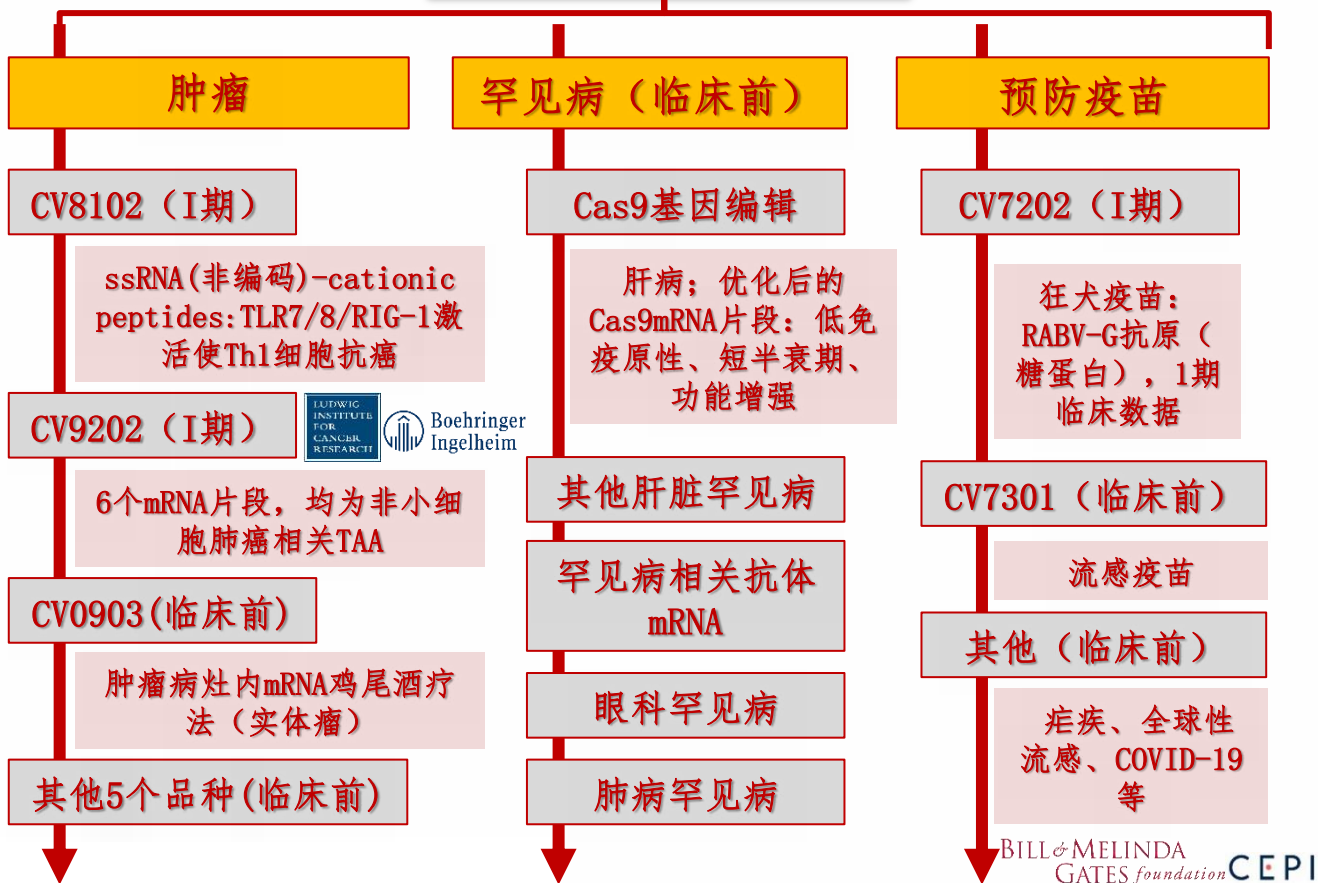
CureVac 4种RNA技术平台：

- **RNAactive:** 编码抗原的mRNA疫苗，通过mRNA编码多种常见的肿瘤相关抗原，激活免疫系统攻击肿瘤细胞。如肿瘤治疗性疫苗CV9202。预防病毒感染的疫苗；
- **RNArt:** 编码一般蛋白RNA，可以补充或替代原来细胞中的蛋白；
- **RNAntibody:** 编码抗体的RNA。细胞内表达的抗体可以靶向胞内蛋白，阻断蛋白之间的相互作用，这是目前的抗体药物无法做到的，用RNA生产抗体更简单；
- **RNAduvant:** 促进免疫反应的长非编码RNA。CV8102是由RNA制成的免疫佐剂，通过瘤内注射药物，刺激天然免疫信号通路，激活免疫反应。

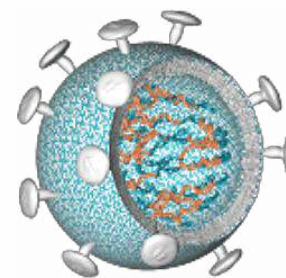


6.4.4 CureVac mRNA疫苗

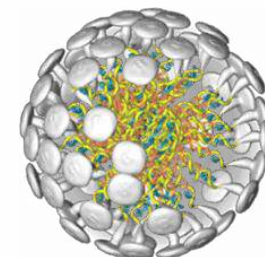
CureVac研发3大方向



递送技术



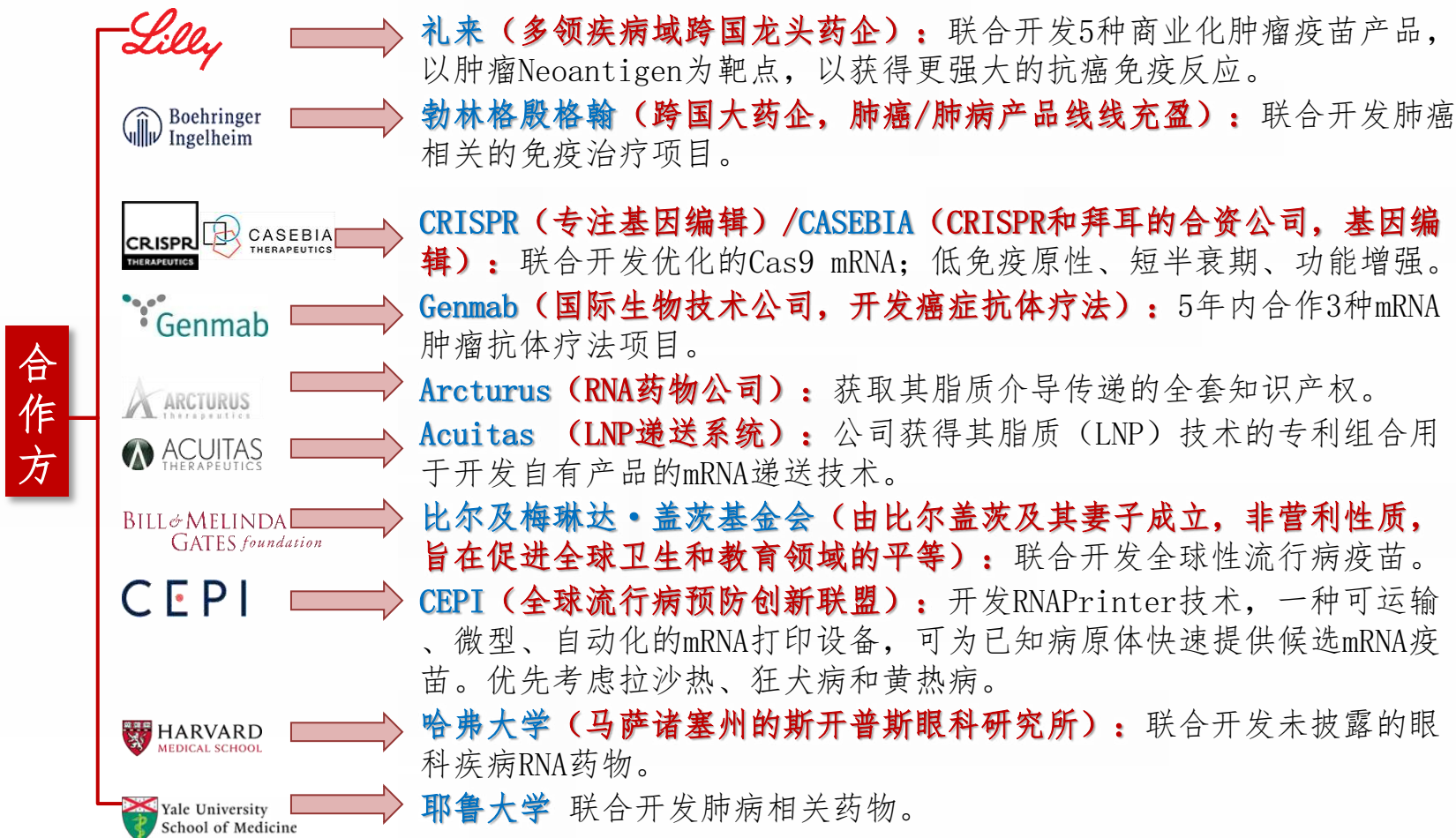
Lipid nanoparticle (LNP)



CureVac Carrier Molecule (CVCm)

6.4.4 CureVac mRNA疫苗

公司与礼来、BI等跨国大药企全球就抗肿瘤药物的研发达成合作；与Arcturus以及Acuitas等公司合作优化RNA递送技术；新冠肺炎爆发后，公司获比尔盖茨基金会和CEPI的资金资助



6.4.4 CureVac mRNA疫苗

预防性疫苗研发管线：接近10年疫苗开发经验

- 临床项目涉及疾病领域包括：狂犬病、流感、疟疾、轮状病毒及新冠（COVID-19）病毒等；
- 临床进展最快：CV7202狂犬疫苗，目前在临床I期，部分数据已公布；
- 新冠疫苗开发进展：已筛选出两个临床候选品种
 - ✓ 公司于1/31日宣布与CEPI联合开发新冠疫苗；
 - ✓ 3/2日CEO Daniel Menichella被邀请至白宫与特朗普商讨快速开发新冠疫苗相关事宜；Menichella表示有信心在几个月内开发出相关疫苗，且基于此前狂犬疫苗CV7202临床数据，公司认为自己的疫苗可做到低剂量产生免疫效果；
 - ✓ 3/17日公司新闻发布会上表示已筛选出两个候选品种，并已开始生产；预计最早初夏进入临床I期人体实验；

预防性疫苗研发管线

疾病领域	候选品种	合作方	发现阶段	临床前	临床I期	临床II期
Infectious Disease / Prophylactic Vaccines	+ CV7202 (Rabies) 狂犬疫苗	CUREVAC	[Progress bar: ~80%]			
	+ CV7301 (Influenza) 流感疫苗	CUREVAC	[Progress bar: ~60%]			
	CEPI	CEPI CUREVAC	[Progress bar: ~40%]			
	+ Diverse Projects (Malaria, Rota, Universal Influenza) 流感、疟疾、轮状病毒等	BILL & MELINDA GATES foundation	[Progress bar: ~40%]			

6.4.4 CureVac mRNA疫苗

狂犬疫苗（CV7202）取得阶段性成功：

- 临床I期实验于2018年10月开始，目前已完成入组；
- 所有接受两剂1 μg mRNA疫苗（最低实验剂量）的受试者均表现出较强的适应性免疫反应，保护性病毒中和抗体滴度（VNT）水平高于WHO推荐的值；
- 目前为止所观察到的耐受性良好。

CV7202狂犬疫苗临床实验设计

临床实验基本信息

临床登记号	临床起始时间	初步完节日	临床完结	临床阶段	主办方
NCT03713086	2018/10/12	2022/1/1	2023/1/1	I	CureVac

临床设计

入组人数	分组	Masking	主要终点	次要终点
53	4臂	Open Label	安全性	安全性以及抗体水平


















各组剂量及detail设计

注射日期

Rabipur®疫苗对照组	3针：day 1、8、29（注：Rabipur®已上市30多年）
1ug	2针：day1、29
level 2（未披露剂量）	
level 3（未披露剂量）	

6.4.4 CureVac mRNA疫苗

罕见病及肿瘤研发管线

疾病领域	候选品种	合作方	发现阶段	临床前	临床I期	临床II期
Rare Diseases	+ Cas9 gene-editing (Liver) 肝病；优化后的Cas9mRNA片段：低免疫原性、短半衰期、功能增强					
	Rare Diseases (Liver) 肝病；罕见肝病					
	Antibody-encoding mRNA 抗体疗法					
	Undisclosed programs (Eye, Lung) 眼病、肺病					
Oncology	+ CV8102 (Melanoma, Adenoidcystic Carcinoma, Squamous Cell Cancer of Skin, Head and Neck) 黑色素瘤、头颈癌等					
	CV0903 (Solid tumor program: mRNA intratumoral cocktail) 实体瘤鸡尾酒病灶内疗法					
	Shared neoantigens (5 programs, targets undisclosed) 共享neoantigen疗法					
	+ CV9202 (NSCLC) 非小细胞肺癌，6个TAA: NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2, survivin, 5T4, MUC-1	 				

WWW.SWSC.COM.CN

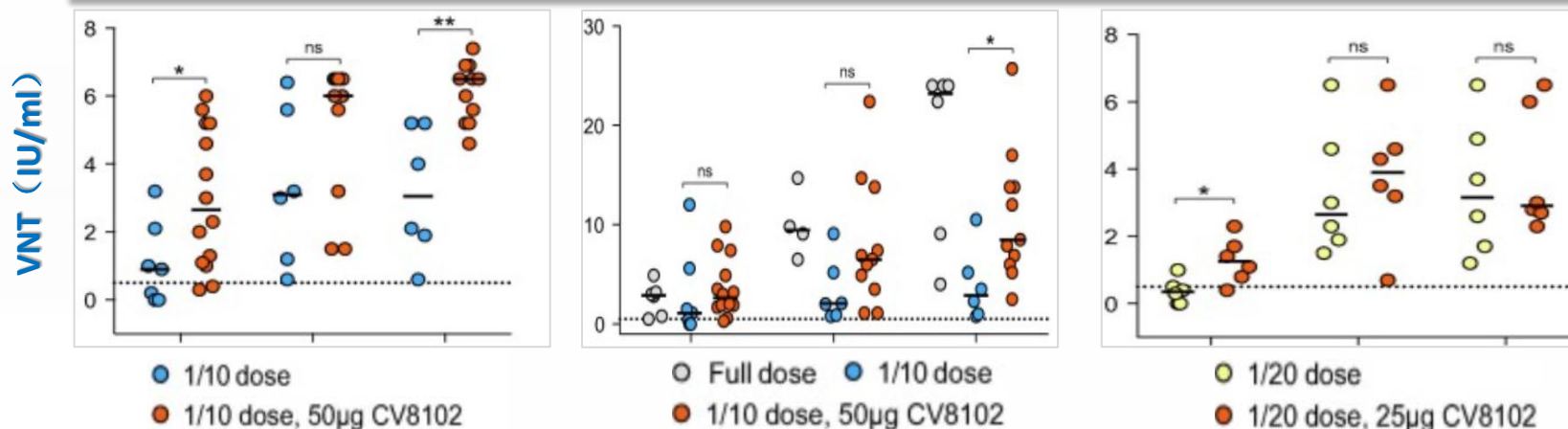
数据来源：公司官网，西南证券整理

6.4.4 CureVac mRNA疫苗

免疫激活疫苗 (CV8102) 取得阶段性成功:

- NCT03203005临床I/II期: **肝癌 (HCC)** 实验于2019年完结, 结果未公布;
- NCT03291002临床I期: 联合PD-1治疗**黑色素瘤、皮肤鳞癌、头颈鳞癌、腺样囊性**证实安全有效性
 - ✓ 类感冒轻症, 耐受性良好、无DLT;
 - ✓ 1位黑色素瘤患者接受150ug, 注射和非注射病灶完全恢复; IL-6、CRP增加;
 - ✓ 7名患者达到SD, 2名非注射区淋巴结病灶消退;
- NCT02238756临床I期: 提升免疫**狂犬疫苗Rabipur**的免疫原性, 耐受性有待观察
 - ✓ 由于100 μ g CV8102与C反应蛋白增加相关, 终止进一步的剂量增加;
 - ✓ 25-50 μ g CV8102+Rabipur®显著改善了病毒中和效价 (VNT) 反应;
 - ✓ 50 μ g CV8102+1/10剂量 Rabipur®的VNT反应的程度同样有所提升;
 - ✓ 14名受试者中有2名受试者中造成了严重流感样症状。

不同剂量狂犬疫苗+不同剂量CV8102的抗体反应

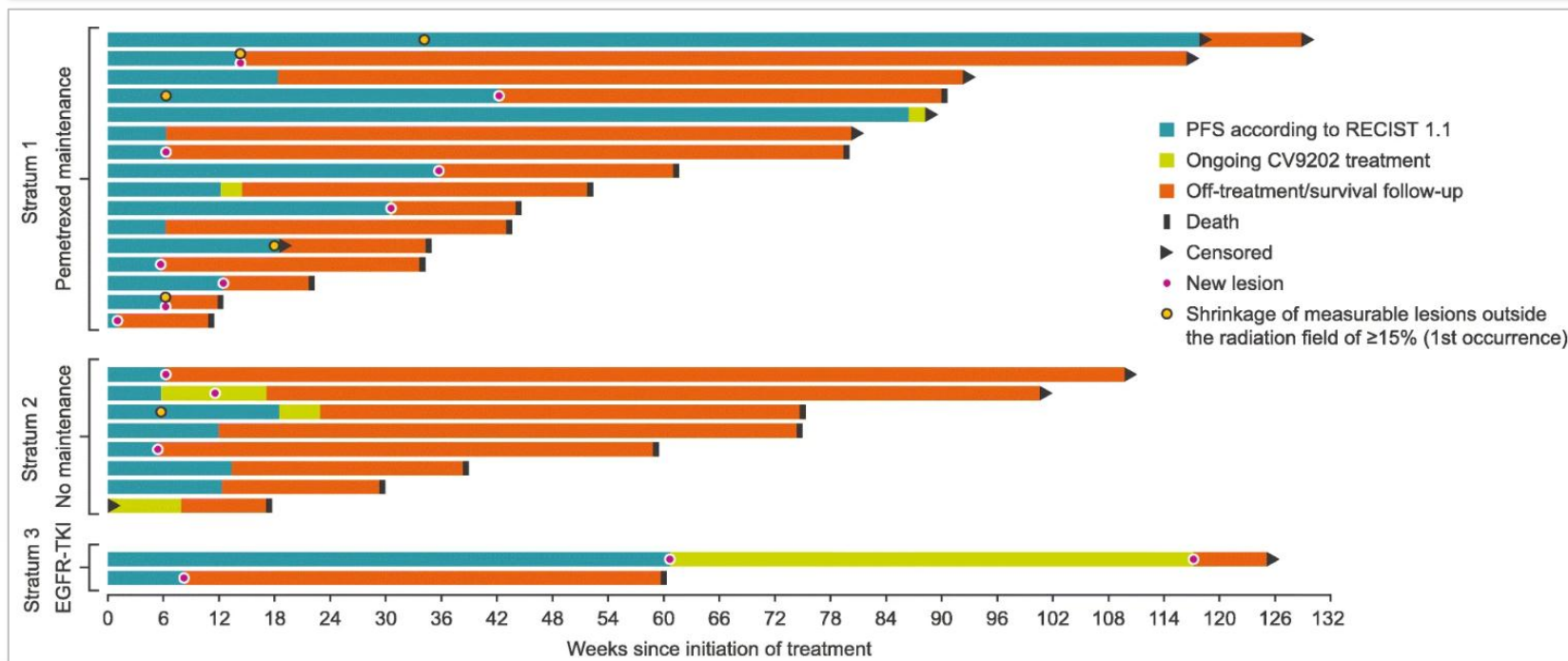


6.4.4 CureVac mRNA疫苗

NSCLC疫苗（CV9202）晚期非小细胞肺癌取得阶段性成功（NCT01915524临床I期）

- 总体耐受性良好；
- 84%患者的抗原相关免疫反应有所提升；
- 80%的患者抗体水平提升；
- 40%的患者的功能性T细胞数量有所增加；
- 52%患者出现多抗原特异性；
- 1名患者达到PR(+培美)，46%患者达到SD。

预防性疫苗研发管线

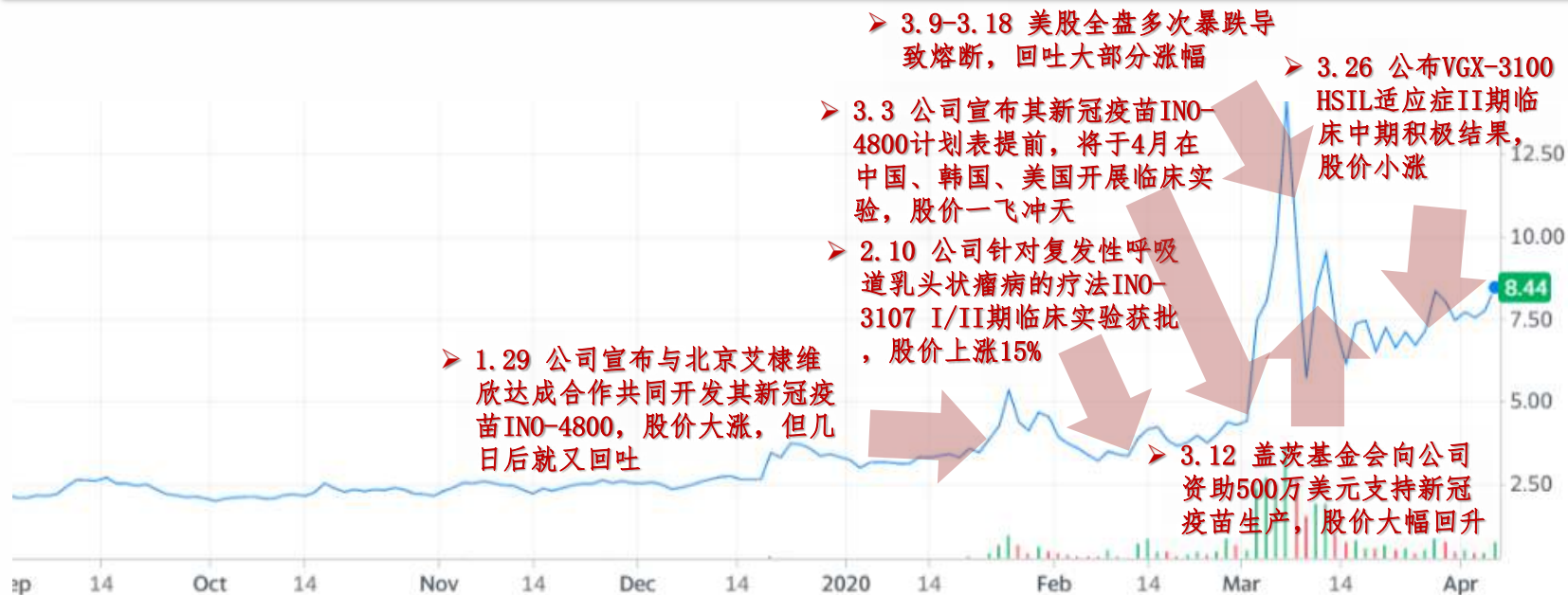


7.1 附录-股价复盘

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
- 7. 附录**
 - 7.1 股价复盘**
 - 7.2 临床项目统计
8. Reference

7.1 附录-股价复盘 INOVIO

股价复盘



影响股价的大事件

- 1.29 公司宣布与北京艾棣维欣达成合作共同开发其新冠疫苗INO-4800，股价大涨，但几日后热度减弱，股价涨幅回吐。
- 3.3 公司宣布其新冠疫苗INO-4800计划表提前，将于3月生产3000人份的剂量，并于4月在中国、韩国、美国开展临床实验，股价一飞冲天，上涨至平时的2.5倍。
- 3.12 盖茨基金会向公司资助500万美元以加速公司新冠疫苗递送装置CELLECTRA 3PSP的测试与大规模生产，其为小型便携式疫苗给药设备，公司股价短暂从美股全盘暴跌中走出，大幅回升。

7.1 附录-股价复盘 吉利德

股价复盘

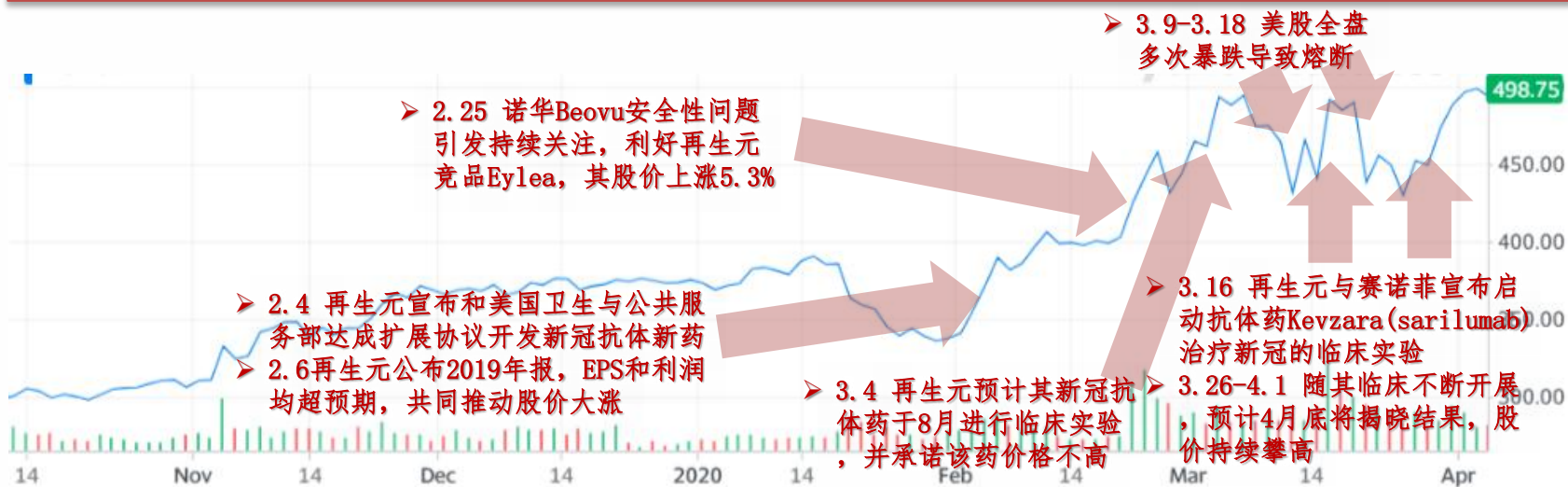


影响股价的大事件

- 2.1 吉利德宣布已向少部分新冠患者提供实验性的瑞德西韦，并在中国开展其临床实验，研究治疗新冠肺炎的有效性；2.6 新华社报道武汉瑞德西韦重症组临床即将入组，吉利德股价持续高涨。
- 2.24 WHO认为公司吉利德的瑞德西韦或为新冠最有效的候选药物，公司股价随之高涨4.8%。
- 2.25 公司宣布启动两项瑞德西韦新冠III期临床实验评估其安全性及有效性，计划入组病人逾千人，结果将于5月公布，股价继续上行。同日，美国注册的另一项瑞德西韦新冠II期临床开始入组。
- 3.6 吉利德本月或公布武汉瑞德西韦临床数据，早于预期的四月份，推动股价大涨3%。
- 3.13-3.18 凭借对瑞德西韦疗效的积极预期及报道，分析师认为FDA已临近批准瑞德西韦，让其迅速上市，吉利德在美股全盘暴跌的阴影中强势逆行单日涨幅达9.4%。
- 3.25 吉利德放弃瑞德西韦孤儿药资格，股价短暂波动。

7.1 附录-股价复盘 再生元

股价复盘



影响股价的大事件

- 2.4 再生元宣布和美国卫生与公共服务部达成扩展协议开发新冠抗体新药，2.6再生元公布2019年报，EPS和利润均超预期，共同推动股价大涨。
- 2.25 诺华Beovu安全性问题引发持续关注，利好再生元竞品Eylea，其股价上涨5.3%
- 3.4 再生元预计其新冠抗体药于8月进行临床实验，届时生产规模达20万剂。并承诺该药价格不高，患者足以承受。股价上涨4%，不断刷新2017年以来公司股价新高。
- 3.16 再生元与赛诺菲宣布启动抗体药Kevzara (sarilumab, IL-6单抗) 治疗新冠的临床实验，用于治疗危重症新冠肺炎的过度免疫炎症反应。3.17公布新冠抗体鸡尾酒疗法进度较快，预计初夏将为临床实验提供少量试验药，带动股价盘前高涨10%。
- 3.26-4.1 新冠抗体药Kevzara(sarilumab)临床不断开展，预计4月底将揭晓结果，股价持续攀高。

7.1 附录-股价复盘 VIR

股价复盘



影响股价的大事件

- 1.27 此前默默无闻的Vir生物技术公司由于拥有4个用于研发抗感染药物的技术平台，在新冠恐慌蔓延时受到热捧，股价高涨21%
- 2.26 Vir与药明生物达成新冠合作协议，药明生物负责细胞系开发，前期生产等，一旦上市药明生物将获得中国地区销售权，Vir股价连续数天高涨至2019年10月IPO价格的3倍。
- 3.11 Vir与美国国立卫生研究院达成合作协议，共同开发新冠单抗药物，带动Vir股价从美股全盘暴跌的影响下逆势而行，继续走高。
- 4.6 GSK与公司签订新冠合作协议，同时以收购公司股票的方式投资2.5亿美元，公司股价大涨。

7.1 附录-股价复盘 Moderna

股价复盘



影响股价的大事件

- 2.7 基于美国卫生官员称目前新冠疫苗进展顺利的报道，Moderna得益于其疫苗平台及在研mRNA新冠疫苗受到热捧，股价大涨15.6%。
- 2.24 Moderna交付第一批新冠疫苗用于美国I期临床实验，距得到病毒测序结果仅42天，若四月启动临床实验则疫苗研发到人体实验仅用了3个月，Moderna当天股价暴涨15.1%，并连续两天狂涨。
- 3.16 Moderna宣布其新冠疫苗I期临床首个受试者接种疫苗，主要终点为安全性，次要终点为免疫原性。公司同时在积极推动后续II期上市前临床研究，此利好消息推动Moderna股价连续数天高涨。
- 4.2 Moderna表示新冠疫苗II期临床将在春末或夏初开始，股价大涨。

7.1 附录-股价复盘 BioNTech

股价复盘



影响股价的大事件

- 3.16 BioNTech宣布其将于4月下旬启动新冠mRNA疫苗BNT162临床实验，其在中国将于复星药业合作，中国外将和辉瑞合作共同开发，其已与辉瑞签署合作协议，并正在商讨开发、生产和商业化相关细节，得益于此利好消息，BioNTech股价当日猛涨55%。

7.1 附录-股价复盘 康希诺

股价复盘



影响股价的大事件

- 3.16 BioNTech宣布其将于4月下旬启动新冠mRNA疫苗BNT162临床实验，其在中国将与复星药业合作，中国外将和辉瑞合作共同开发，其已与辉瑞签署合作协议，并正在商讨开发、生产和商业化相关细节，得益于此利好消息，BioNTech股价当日猛涨55%。

7.2 附录-临床项目统计

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
- 7. 附录**
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计**
8. Reference

7.2 附录-临床项目统计

细胞疗法					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04313322	I	2020/3/16	2020/6/30	5	WJ-MSCs脐带血干细胞
NCT04324996	II	2020/3/21	2020/9/30	90	CAR-NK
NCT04315987	I	2020/4/1	2020/5/1	66	NestCell® Mesenchymal Stem Cell
NCT04288102	II	2020/3/5	2020/12/31	90	Mesenchymal Stem Cells
NCT04299152	II	2020/4/10	2020/10/9	20	Stem Cell Educator
NCT04252118	I	2020/1/27	2020/12/1	20	Mesenchymal Stem Cell
NCT04269525	II	2020/2/6	2020/4/30	10	UC-MSCs 干细胞疗法
NCT04273646		2020/2/16	2020/6/30	48	Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells
NCT04280224	I	2020/2/20	2020/9/30	30	NK Cells Treatment
NCT04302519		2020/3/5	2020/6/30	24	Dental pulp mesenchymal stem cells

激素					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04325061		2020/4/1	2020/10/30	200	Dexamethasone
NCT04330586	II	2020/4/1	2020/6/30	141	Ciclesonide
					Methylprednisolone
NCT04273321		2020/2/14	2020/5/1	400	Methylprednisolone
NCT04327401	III	2020/4/1	2020/8/30	290	Dexamethasone
NCT04323593	III	2020/3/23	2020/5/20	105	Methylprednisolone
NCT04263402	IV	2020/2/1	2020/6/1	100	Methylprednisolone
NCT04244591		2020/1/26	2020/4/25	80	Methylprednisolone

检测					
临床编号	起始时间	终止时间	范围 (人数)	产品	
NCT04316728	2020/3/1	2020/9/1	200	VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test	
NCT04329507	2020/3/25	2020/3/26	200	VOC 新冠病毒检测	
NCT04326387	2020/4/8	2021/4/7	200	SAMBA II (Diagnostic for the Real World)	
NCT04245631	2020/1/1	2020/12/31	50	Recombinase aided amplification (RAA) assay	
NCT04311398	2020/3/14	2020/6/1	100	QIAstat-Dx PCR	

7.2 附录-临床项目统计

疫苗					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04299724	I	2020/2/15	2023/7/31	100	Lentiviral Vector vaccine
NCT04327206	III	2020/3/30	2020/10-2022/3	4170	BCG Vaccine (卡介苗)
NCT04324606	II	2020/3/1	2021/5/1	510	COV001疫苗ChAdOx1 nCoV-19
NCT04276896	II	2020/3/24	2020/7/31	100	LV-SMENP-DC vaccine
NCT04328441	III	2020/3/25	2020/10/5	1000	BCG Vaccine
NCT04283461	I	2020/3/3	2021/6/1	45	Moderna mRNA-1273
NCT04313127	I	2020/3/16	2020/12/30	108	康希诺Adenovirus Type 5 Vector腺病毒疫苗

中药					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04323332	III	2020/3/1	2020/4/1	50	中药
NCT04306497		2020/3/2	2020/5/1	340	中医
NCT04285801	III	2020/4/1	2020/8/1	550	Huaier Granule
NCT04278963	III	2020/2/27	2021/1/1	416	Yinhu Qingwen Granula中药
NCT04320511		2020/2/26	2020/6/15	120	T89Dantonic
NCT04322344	III	2020/3/23	2020/6/30	120	Escin七叶树皂苷
NCT04251871		2020/1/22	2021/1/22	150	中药
NCT04295551		2020/3/14	2020/7/14	80	喜炎平
NCT04275388		2020/2/14	2020/5/14	348	喜炎平

血制品					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04323800		2020/4/1	2022/12/31	150	血浆
NCT04321421		2020/3/17	2020/5/31	49	超免疫血浆
NCT04327349		2020/3/28	2020/5/20	30	恢复期血浆治疗
NCT04325672	II	2020/4/1	2022/12/31	20	恢复期血浆治疗
NCT04292340		2020/2/1	2020/7/31	15	恢复期血浆治疗
NCT04264858		2020/3/17	2020/4/30	10	康复患者免疫球蛋白
NCT04261426	III	2020/2/10	2020/4/30	80	静丙 免疫球蛋白

7.2 附录-临床项目统计

生物药					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04326920	IV	2020/3/24	2020/10/31	80	Sargramostim
NCT04317092	II	2020/3/19	2020/12/19	330	Tocilizumab
NCT04287686		2020/2/1	2020/4/1	0	rhACE2
NCT04329650	II	2020/4/1	2020/5/20	100	Siltuximab
NCT04317040	III	2020/5/1	2021/5/1	230	CD24Fc融合蛋白
NCT04315298	III	2020/3/16	2021/3/16	400	Sarilumab
NCT04321993	II	2020/3/1	2021/2/1	1000	Sarilumab
NCT04330638	IV	2020/4/1	2020/9/1	342	Anakinra
					Siltuximab
					Tocilizumab
NCT04320615	III	2020/4/3	2020/8/31	330	Tocilizumab
NCT04305106		2020/3/17	2020/6/30	140	Bevacizumab
NCT04322188		2020/3/19	2020/5/19	50	siltuximab
					Interferon Beta-1A
NCT04288713					Eculizumab (C5a)
NCT04275414	III	2020/2/1	2020/4/1	20	Bevacizumab
NCT04268537	II	2020/2/10	2020/4/30	120	PD-1
NCT04306705		2020/2/20	2020/5/30	120	Tocilizumab
NCT04323345		2020/3/1	2020/7/1	54	Emapalumab(neutralize IFN-gamma)
					Anakinra
NCT04327388	III	2020/3/28	2020/7/30	300	Sarilumab
					干扰素
NCT04324073	III	2020/3/27	2021/3/27	240	Sarilumab
NCT04322773	II	2020/3/25	2021/6/1	200	Sarilumab
					Tocilizumab
NCT04291729	IV	2020/2/17	2020/3/19	11	干扰素
NCT04275245	II	2020/2/3	2020/12/31	20	Anti-CD147 Humanized Meplazumab
NCT04315480	II	2020/3/1	2020/4/1	30	Tocilizumab
NCT04293887	I	2020/3/1	2020/5/30	328	干扰素 IFN-α2β
					干扰素 Interferon Beta-1B

7.2 附录-临床项目统计

化药					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04318301		2020/3/21	2020/3/28	275	ACE ARB
NCT04318418		2020/3/23	2020/4/10	5000	ACE ARB
NCT04324463		2020/4/1	2020/9/30	1500	Azithromycin
NCT04329611		2020/4/8	2020/7/31	1660	Chloroquine
NCT04322682	III	2020/3/23	2020/9/1	6000	Chloroquine
NCT04328285	III	2020/3/30	2020/11/30	1200	Colchicine
					Chloroquine
					Ritonavir
NCT04318015	III	2020/4/1	2020/12/31	400	Chloroquine
NCT04303507		2020/4/1	2021/4/1	40000	Chloroquine
NCT04328961	I	2020/3/1	2020/9/30	2000	Chloroquine
NCT04318444	III	2020/3/1	2021/3/1	1600	Chloroquine
NCT04330144	III	2020/4/1	2020/3/30	2486	Chloroquine
NCT04330690	II	2020/3/18	2022/3/18	440	Lopinavir
NCT04329832	II	2020/4/1	2020/12/31	300	Chloroquine
NCT04329923	II	2020/4/6	2021/4/1	400	Chloroquine
NCT04273581	II	2020/2/18	2020/4/30	40	Thalidomide
NCT04308668	III	2020/3/17	2020/4/21	3000	Chloroquine
NCT04315896	III	2020/3/23	2020/10/31	500	Chloroquine
NCT04273529	II	2020/2/20	2020/5/30	100	Thalidomide
NCT04326725		2020/3/20	2020/7/1	80	Chloroquine
NCT04325633	III	2020/3/27	2020/4/27	584	Naproxen
NCT04328494	II	2020/4/1	2021/4/1	251	Chloroquine
NCT04328012	III	2020/4/1	2021/1/1	4000	Ritonavir
					Lopinavir
					Chloroquine
					Losartan
					Ritonavir
					Lopinavir
					Chloroquine
JAK抑制剂					

7.2 附录-临床项目统计

化药					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围(人数)	药物
NCT04328272	III	2020/3/28	2020/5/28	75	Chloroquine
NCT04304313	III	2020/2/9	2020/3/1	10	Sildenafil
NCT04307693	II	2020/3/11	2020/5/1	150	Ritonavir
					Lopinavir
					Chloroquine
NCT04280588	II	2020/2/22	2020/7/1	30	Fingolimod
NCT04292899	III	2020/3/6	2020/5/1	400	Remdesivir
NCT04329520	III	2020/4/1	2020/6/30	4000	Emtricitabine
					Tenofovir
					Chloroquine
NCT04329572	I	2020/4/3	2020/5/31	400	Chloroquine
					Azithromycin
NCT04292730	III	2020/3/15	2020/5/1	600	Remdesivir
NCT04323631	I	2020/3/1	2020/12/1	1116	Chloroquine
NCT04308317	IV	2020/3/5	2021/3/1	60	Tetrandrine
NCT04321096	II	2020/3/31	2020/12/31	180	Camostat Mesilate
NCT04326790	II	2020/4/6	2020/8/31	180	Colchicine
NCT04286503	IV	2020/2/23	2021/2/28	520	Carrimycin
					Chloroquine
					Ritonavir
					Lopinavir
					Arbidol
NCT04311177	II	2020/3/16	2021/4/1	516	Losartan
NCT04321174	III	2020/3/20	2021/3/31	1220	Ritonavir
					Lopinavir
NCT04316377	IV	2020/3/23	2021/4/1	202	Chloroquine
NCT04320277	III	2020/3/16	2020/4/30	60	JAK抑制剂
NCT04322565	II	2020/4/1	2020/5/20	100	Colchicine
NCT04280705	III	2020/2/21	2023/4/1	440	Remdesivir

7.2 附录-临床项目统计

化药					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04312009	II	2020/3/16	2021/4/1	200	Losartan
					Thymosin
NCT04311697	II	2020/4/1	2020/8/1	120	Aviptadil
NCT04321278	III	2020/3/28	2020/8/30	440	Chloroquine
					Azithromycin
NCT04252664	III	2020/2/12	2020/4/10	308	Remdesivir
NCT04325893	III	2020/4/1	2020/9/1	1300	Chloroquine
NCT04321616	III	2020/3/26	2020/8/1	700	Remdesivir
					Chloroquine
NCT04323761					Remdesivir
NCT04254874	IV	2020/2/1	2020/6/1	100	Arbidol
NCT04328480	III	2020/3/1	2020/5/30	2500	Colchicine
NCT04261270	III	2020/2/1	2020/6/1	60	ASC09
					Osetamivir
					Ritonavir
NCT04255017	IV	2020/2/1	2020/6/1	400	Arbidol
					Ritonavir
					Osetamivir
					Lopinavir
NCT04326426	III	2020/4/1	2020/8/1	300	Tradipitant
NCT04328467	III	2020/4/1	2020/8/1	3500	Chloroquine
NCT04330300	IV	2020/3/30	2021/1/31	2414	Thiazide
					Calcium Channel Blockers
					ACE ARB
NCT04322123	III	2020/4/6	2020/8/30	630	Chloroquine
					Azithromycin
					Ritonavir
					Lopinavir

7.2 附录-临床项目统计

化药					
临床编号	PHASE	起始时间	初步临床结果	范围 (人数)	药物
NCT04323527	II	2020/3/23	2020/8/31	440	Chloroquine
NCT04322396	IV	2020/4/1	2020/10/31	226	Chloroquine
					Azithromycin
NCT04260594	IV	2020/2/7	2020/7/1	380	Arbidol
NCT04257656	III	2020/2/6	2020/4/3	453	Remdesivir
					Danoprevir
					Ritonavir
NCT04252274	III	2020/1/30	2020/8/31	30	Darunavir
					Cobicistat
NCT04261517	III	2020/2/6	2020/2/25	30	Chloroquine
NCT04315948	III	2020/3/22	2023/3/1	3100	Remdesivir
					Chloroquine
					Ritonavir
					Lopinavir
NCT04303299		2020/3/15	2020/10/31	80	Oseltamivir
					Ritonavir
					Lopinavir
					Favipiravir
					Darunavir
					Chloroquine
NCT04261907		2020/2/7	2020/5/31	160	ASC09
					Ritonavir
					Lopinavir
NCT04310228		2020/3/6	2020/5/1	150	Favipiravir
NCT04330495	IV	2020/4/6	2020/11/6	800	Chloroquine
NCT04304053	III	2020/3/16	2020/6/15	3040	JAK抑制剂
					Darunavir
					cobicistat
NCT04276688		2020/2/10	2022/1/31	70	Chloroquine
					Ritonavir
					Lopinavir
					Ribavirin

目录

1. 疫情概况
2. COVID-19治疗指南
3. 临床药物候选品种
 - 3.1 临床项目统计分析
 - 3.2 临床药物分类
4. 化药
 - 4.1 瑞德西韦
 - 4.2 阿比多尔
 - 4.3 法匹拉韦
 - 4.4 洛匹那韦/利托那韦
 - 4.5 氯喹
5. 生物药
 - 5.1 中和抗体
 - 5.1.1 再生元
 - 5.1.2 VIR
 - 5.1.3 君实生物
 - 5.2 免疫调节
 - 5.2.1 舒泰神C5a
 - 5.2.2 罗氏、赛诺菲
6. 疫苗
 - 6.1 疫苗研发近况
 - 6.2 康希诺腺病毒疫苗
 - 6.3 海外疫苗研发进度
 - 6.4 核酸疫苗
 - 6.4.1 Inovio
 - 6.4.2 Moderna
 - 6.4.3 BioNTech
 - 6.4.4 CureVac
7. 附录
 - 7.1 股价复盘
 - 7.2 临床项目统计
- 8. Reference**

8 Reference

1. Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Lescure F X, et al. A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19[J]. *medRxiv*, 2020.
2. BioNTech. (2019). BioNTech. Third Quarter Report.
3. BioNTech. (2020). BioNTech. Corporate Presentation.
4. Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, et al. BCG-induced cross-protection and development of trained immunity. Implication for vaccine design[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2806
5. David Adam. Special report: The simulations driving the world's response to COVID-19 How epidemiologists rushed to model the coronavirus pandemic[J]. *nature*, 2020.
6. Fatma Doenera, Henoch S.Hong, Ingo Meyer. RNA-based adjuvant CV8102 enhances the immunogenicity of a licensed rabies vaccine in a first-in-human trial. *Vaccine* 37(2019)1819-1826.
7. Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, et al. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand[J]. 2020.
8. Flaxman S, Mishra S, Gandy A. Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries[J]. Imperial College preprint, 2020
9. Gao, T., Hu, M., Zhang, X., Li, H., Zhu, L., Liu, H., ... & Fu, Y. (2020). Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv*.
10. Gautret P, Lagier J C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020: 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
11. Gralinski, L. E., Sheahan, T. P., Morrison, T. E., Menachery, V. D., Jensen, K., Leist, S. R., ... & Baric, R. S. (2018). Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio*, 9(5), e01753-18.
12. Grein et al., (2020). Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
13. Inovio. (2019). Inovio. Investor Presentation.
14. Kujawski, S. A., Wong, K. K., Collins, J. P., Epstein, L., Killerby, M. E., Midgley, C. M., ... & Anderson, K. N. (2020). First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *medRxiv*.

8 Reference

15. Liu, M. A. (2019). A comparison of plasmid DNA and mrna as vaccine technologies. *Vaccines*, 7(2), 37.
16. Mathew A. (2018) Regulation and Function of NK and T Cells During Dengue Virus Infection and Vaccination. In: Hilgenfeld R., Vasudevan S. (eds) *Dengue and Zika: Control and Antiviral Treatment Strategies*. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1062. Springer, Singapore
17. Modjarrad, K., Roberts, C. C., Mills, K. T., Castellano, A. R., Paolino, K., Muthumani, K., ... & Lamarre, C. (2019). Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(9), 1013-1022.
18. Moekotte, A. L., Huson, M. A. M., van der Ende, A. J., Agnandji, S. T., Huizenga, E., Goorhuis, A., & Grobusch, M. P. (2016). Monoclonal antibodies for the treatment of Ebola virus disease. *Expert opinion on investigational drugs*, 25(11), 1325-1335.
19. Moorlag S, Arts R J W, van Crevel R, et al. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, 25(12): 1473-1478.
20. Morrow, M. P., Kraynyak, K. A., Sylvester, A. J., Dallas, M., Knoblock, D., Boyer, J. D., ... & Sardesai, N. Y. (2018). Clinical and immunologic biomarkers for histologic regression of high-grade cervical dysplasia and clearance of HPV16 and HPV18 after immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 24(2), 276-294.
21. Morrow, M. P., Yan, J, Khan, A. S., Broderick, K. E., Sardesai, N. Y. (2020). What the Novel H1N1 Influenza Outbreak Can Teach us about Influenza as a Bioterrorism Weapon. *Journal of Bioterrorism & Biodefense*.
22. Mulangu, S., Dodd, L. E., Davey Jr, R. T., Tshiani Mbaya, O., Proschan, M., Mukadi, D., ... & Ali, R. (2019). A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *New England Journal of Medicine*, 381(24), 2293-2303.
23. Regeneron. (2020). Regeneron Cowen Presentation.
24. Smith, L. R., Wloch, M. K., Chaplin, J. A., Gerber, M., & Rolland, A. P. (2013). Clinical development of a cytomegalovirus DNA vaccine: from product concept to pivotal phase 3 trial. *Vaccines*, 1(4), 398-414.
25. Sun, S., Zhao, G., Liu, C., Fan, W., Zhou, X., Zeng, L., ... & Wang, R. (2015). Treatment with anti-C5a antibody improves the outcome of H7N9 virus infection in African green monkeys. *Clinical Infectious Diseases*, 60(4), 586-595.

8 Reference

26. Trimble, C. L., Morrow, M. P., Kraynyak, K. A., Shen, X., Dallas, M., Yan, J., ... & Brown, A. S. (2015). Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*, 386(10008), 2078-2088.
27. Vir Biotechnology, Inc. (2020). 40th Annual Cowen Healthcare Conference
28. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.
29. Wang, R., Xiao, H., Guo, R., Li, Y., & Shen, B. (2015). The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerging microbes & infections*, 4(1), 1-7.
30. Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., Guo, L., ... & Qiang, M. (2020). Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *Medrxiv*.
31. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019[J]. 2019.
32. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
33. Ying Wang, Xiaodong Chen, Wei Cao & Yufang Shi. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications *Nat. Immunol.* 2014 Nov;15(11)
34. Yuan, Y., Cao, D., Zhang, Y., Ma, J., Qi, J., Wang, Q., ... & Zhang, X. (2017). Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nature communications*, 8, 15092.
35. 国家卫生健康委, 国家中医药管理局. (2020) 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)

风险提示

- 药物研发失败的风险；
- 临床实验中药物导致严重不良反应或致死的风险；
- 由于疫情控制得当，患者数下降导致临床入组困难的风险；
- 疫情消失导致无法验证疫苗有效性的风险。



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
	黄丽娟	地区销售副总监	021-68411030	15900516330	hlj@swsc.com.cn
	张方毅	高级销售经理	021-68413959	15821376156	zfyi@swsc.com.cn
	王慧芳	高级销售经理	021-68415861	17321300873	whf@swsc.com.cn
	杨博睿	销售经理	15558686883	15558686883	ybz@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
北京	张岚	高级销售经理	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	王梓乔	销售经理	13488656012	13488656012	wzqiao@swsc.com.cn
	高妍琳	销售经理	15810809511	15810809511	gyl@swsc.com.cn
广深	王湘杰	销售经理	0755-26671517	13480920685	wxj@swsc.com.cn
	谭凌岚	销售经理	13642362601	13642362601	tll@swsc.com.cn
	陈霄（广州）	销售经理	15521010968	15521010968	chenxiao@swsc.com.cn