

增持

——维持

日期：2019年02月25日

行业：医药生物



分析师：魏贇

Tel: 021-53686159

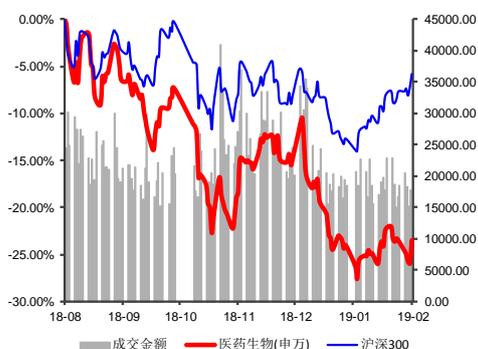
E-mail: weiyun@shzq.com

SAC 证书编号：S0870513090001

行业经济数据跟踪 (Y18M12)

销售收入 (亿元)	23,986.3
累计增长	12.6%
利润 (亿元)	3,094.2
累计增长	9.5%

近6个月行业指数与沪深300比较



报告编号：

证券研究报告/行业研究/行业动态

Keytruda 二线治疗肝癌临床试验宣布失败

——医药生物行业动态

主要观点

本周与肿瘤免疫治疗相关的上市企业中，沪深涨幅最大的企业为佐力药业（9.28%）；港股中涨幅最大的企业为信达生物（6.38%）；美股中涨幅最大的企业为 Pfizer（1.32%）。

相关公司动态

国内公司：1) 微芯生物：将与信达开展信迪利单抗联合疗法研究

国外公司：1) 默沙东：Keytruda 二线治疗肝癌临床试验失败；2) 默克：3 亿美元现金收购免疫治疗上市公司 Immune Design

风险提示

政策推进不及预期风险；药品招标降价风险；药品质量风险等

一、近期公司动态摘要

国内公司动态：

微芯生物：将与信达开展信迪利单抗联合疗法研究

2月18日，深圳微芯生物宣布与信达生物达成一项临床合作研究，评估西达本胺与PD-1单抗信迪利单抗、重组抗VEGF人源化单抗联合治疗晚期结直肠癌患者的安全性和耐受性。双方近期将制定三种药物联用方案，并在中国开展患者招募工作。

微芯生物是一家致力于生物医药领域研发的创新企业，公司具备完整的从药物作用靶点研究到临床候选药物开发及产业化的能力，并拥有一支拥有丰富经验的研发队伍。公司自主研发的西达本胺是具有全球专利保护、国际首个亚型选择性组蛋白去乙酰化酶（HDAC）口服抑制剂，属于选择性的表观遗传调控剂。

西达本胺为苯酰胺类HDAC亚型选择性抑制剂，具有对肿瘤发生发展相关的表观遗传异常的重新调控作用。西达本胺通过抑制相关HDAC亚型以增加染色质组蛋白的乙酰化水平来引发染色质重塑，并由此产生针对肿瘤发生的多条信号传递通路基因表达的改变。该药能直接抑制血液及淋巴系统肿瘤细胞周期并诱导细胞凋亡，同时能够诱导和激活自然杀伤细胞（NK）和抗原特异性细胞毒T细胞（CTL）介导的肿瘤杀伤作用，对机体抗肿瘤细胞免疫具有整体调节活性。此外，西达本胺还通过诱导肿瘤干细胞分化、逆转肿瘤细胞的上皮间充质表型转化（EMT）等作用，恢复耐药肿瘤细胞对药物的敏感性和抑制肿瘤转移、复发等方面发挥潜在作用。该药于2014年获CFDA批准上市，适应症为复发及难治性的外周T细胞淋巴瘤，同时，单药及联合其他抗肿瘤药物针对其他血液肿瘤、实体瘤及HIV的临床研究正在美国、日本、中国及中国台湾等国家和地区同步开展。

表观遗传异常是导致肿瘤患者相继产生免疫疗法耐药的主要原因之一，西达本胺作为一款国产创新型表观遗传调控剂在前期的实体瘤里展现出了可以改善耐药并增敏现有免疫疗法效果的作用。因此，此次合作可能将有望改善PD-1药物在患者中的应答，以及减少患者产生药物耐药性的几率。（医药观澜）

国外公司动态：

默沙东：Keytruda 二线治疗肝癌临床试验失败

2月20日，公司宣布了Keytruda二线治疗晚期肝细胞癌的III期KEYNOTE-240试验失败。而在此之前2017年9月Opdivo已获

得 FDA 快速审批批准于二线 HCC。(药融圈)

表 1 Opdivo 和 Keytruda 肝癌临床结果对比

项目	Opdivo	Keytruda
总体反应率 (ORR)	14.3%	17%
完全缓解率 (CR)	1.9%	1%
部分缓解率 (PR)	12.3%	16%
应答超过 6 个月	91%	89%
应答超过 12 个月	55%	56%
中位生存期	-	12.9 个月

数据来源: 药融圈 上海证券研究所

KEYNOTE-240 是针对先前接受过全身治疗的晚期肝细胞癌的随机、双盲、III 期研究, 纳入了 413 名患者, 研究与安慰剂相比, 评估 K 药+最佳支持治疗与安慰剂+最佳支持治疗的晚期肝癌患者做疗效对比。据了解, 这项以晚期肝细胞为对象的 III 期临床实验中, 研究人员发现, 实验对象在使用 Keytruda 治疗后, 与安慰剂相比, 未能达到总生存率 (OS) 和无进展生存率 (PFS) 的共同主要终点, 结果不具备统计学显著性, 宣布试验失败。

虽然近年免疫检查点抑制剂已在临床上体现广谱抗癌和疗效显著的优势, 但由于肿瘤发病机制较为复杂, 患者个体存在较大差异, 因此目前仍有大量患者无法从该类疗法中获益。根据医药魔方统计, 目前 PD-1/PD-L1 已经共有 13 项 III 期临床遭遇失败。

表 2 PD-1/PD-L1 的 III 期临床失败案例

研究名称	药品	对照药物	适应症	企业
CheckMate-026	Opdivo	吉西他滨+顺铂、吉西他滨+卡铂、紫杉醇+卡铂	一线治疗非小细胞肺癌	百时美施贵宝
Checkmate 143	Opdivo、Opdivo+Yervoy	贝伐珠单抗	二线胶质母细胞瘤	百时美施贵宝
CheckMate 451	Opdivo、Opdivo+Yervoy	安慰剂	一线广泛期小细胞肺癌	百时美施贵宝
JAVELIN Gastric 300	Bavencio	紫杉醇或伊立替康	二线胃癌	默克/辉瑞
JAVELIN Lung 200	Bavencio	多西紫杉醇	二线非小细胞肺癌	默克/辉瑞
JAVELIN Ovarian 200	Bavencio	多西他赛	二线卵巢癌	默克/辉瑞
IMvigor211	Tecentriq	长春氟宁, 紫杉醇、多西紫杉醇	二线尿路上皮癌	罗氏
IMpower131	Tecentriq+卡铂+紫杉	卡铂+白蛋白紫杉醇	晚期鳞状非小细胞	罗氏

	醇或白蛋白紫杉醇		肺癌	
KEYNOTE-061	Keytruda	紫杉醇	二线胃癌	默沙东
KEYNOTE-240	Keytruda	安慰剂	二线晚期肝细胞癌	默沙东
MYSTIC	Imfinzi	铂类药物	一线肺癌	阿斯利康
EAGLE	Imfinzi	铂类药物	二线头颈部鳞状细胞癌	阿斯利康
CAURAL	Imfinzi+奥希替尼	奥希替尼	T790M 阳性非小细胞肺癌	阿斯利康

数据来源：医药魔方 上海证券研究所

默克：3亿美元现金收购免疫治疗上市公司 Immune Design

02月22日，默克宣布将通过其子公司，以3亿美元的现金收购 Immune Design 和其免疫疗法药物研发管线，这将进一步扩展默克公司的免疫疗法研发管线。

Immune Design 是一家致力于研发免疫疗法的创新生物技术公司。公司拥有专业技术平台 ZVex 和 GLAAS，旨在开发疫苗及其它药物，通过激活免疫系统，扩展其产生具有细胞毒性的抗原特异性免疫细胞的天然能力，用来对抗癌症和其它慢性疾病，包括传染病疫苗和过敏症疗法。

ZVex 平台是通过将携带肿瘤抗原遗传信息的 ZVex 载体注入患者体内后，使患者 DC（靶向树突状细胞）细胞表达肿瘤抗原，随后该列 DC 细胞将抗原呈递与附近的 CTL 的前体细胞—CD8+ T 细胞，而 CD8+ T 细胞被激活后能产生数以百万计的 CTL（细胞毒性的 T 淋巴细胞），继而有效地杀死表达特定肿瘤抗原的肿瘤细胞。此外，ZVex 系统还能同时表达多种抗原，以及免疫激活调节分子，它可以用于靶向多种癌症类型。

而 GLAAS 平台的建立基于一种名为吡喃葡萄糖脂质 A (GLA) 的合成小分子。GLA 能选择性与 TLR4 受体结合，强力激活 DC，通过扩展和增强 CTL 的功能，进一步加强免疫反应。（药明康德）

二、一周重点公司行情回顾

随肿瘤免疫疗法的研究推进，由于其相比传统疗法具有广谱抗癌、治疗精准度高、有效时间持久、提高长期生存率等优点，目前已成为肿瘤治疗领域极具潜力的药物，未来有可能成为创新药领域的重要投资主题。从目前趋势来看，全球各大企业通过自主研发或相互达成战略合作的方式逐步对免疫疗法进行布局，争取提前抢占市场份额。在这一领域，我们建议关注临床效果显著、研发速度领

先、联合治疗组合丰富、与国外成熟企业达成战略合作的上市公司，包括恒瑞医药、复星医药、信达生物、百济神州、金斯瑞等。

附表 1 个股涨跌幅情况

涨幅 (A 股)	5 日涨跌幅 (%)	涨幅 (港股)	5 日涨跌幅 (%)	涨幅 (美股)	5 日涨跌幅 (%)
佐力药业	9.28	信达生物	6.38	Pfizer	1.32
药明康德	4.11	百济神州	4.21	Novartis	1.00
恒瑞医药	3.13	君实生物	0.94	Cellectis	-1.83
安科生物	1.45	石药集团	-1.03	BlueBird	-4.17
复星医药	0.52	金斯瑞	-1.25	西比曼	-8.28

数据来源: Wind 上海证券研究所

三、行业观点与投资建议

我们对未来一段时期医药行业的增长仍然持乐观态度: 1) 国内老龄化加速、医药消费具有刚需性质, 医药行业的需求仍然旺盛, 人们对优质医疗资源的追求并没有改变, 且对高端产品和服务的需求持续增加; 2) 医药上市公司 2018 年前三季度维持较快业绩增速, 分季度来看, 2018Q3 利润增速回归常态, 较 2018H1 有所放缓, 但仍高于同期医药制造业整体。医药行业仍然是有确定性增长的行业; 3) 审评审批制度改革、仿制药一致性评价、“两票制”、带量采购等医药政策调控下的供给侧改革, 使医药行业在存量市场的结构调整和创新驱动的行业的增量发展中稳步前行, 医药行业已经步入新的景气周期, 这个新的景气周期以创新品种、优质品种、优质企业为主导, 行业集中度不断提升, 龙头企业强者恒强, 创新药上市和仿制药进口替代速度有望加快, 研发型药企以及优质制造型企业有望持续享受政策红利, 医药板块仍能够寻得良好的结构机会。我们建议从板块的结构机会入手, 关注受降价影响较小、景气度高的细分领域龙头。

1) 医疗服务板块: 医疗资源紧缺的现状并没有缓解, 医疗服务板块会一直获得政策扶持。但医疗服务是个投入期长、回报期也长的过程, 重点关注已经有较长时间积累、逐步进入回报期、绑定医生资源丰富的公司。

2) 药品零售板块: 目前零售行业正在从群雄割据走向龙头鼎立。借助资本的力量, 连锁龙头通过并购及开店迅速扩大版图。药店分级管理有助于加速行业集中, 看好连锁龙头的发展。

3) 医药工业板块: 带量采购使过期专利药与仿制药直接竞争,

借助市场的力量，仿制药价格有望实质性降低。医保支付价有可能在此次中标价基础上形成。未来医保支付结构将发生变化，创新药及优质仿制药的在医保药品支出中的占比将提升，过期专利药、辅助用药占比将迅速下降。我们看好研发管线丰富、有重磅大品种的化学制剂、生物药、新型疫苗等研发创新龙头，同时具有品种优势、在一致性评价中进度领先、销售能力强的仿制药龙头有望通过落后产能的淘汰和进口替代等途径迅速扩大市场份额。

4) 其他细分领域：国民消费能力持续提升，我们还看好受益于消费升级板块，如品牌 OTC、家用医疗器械等。

分析师承诺

魏贇

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

公司业务资格说明

本公司具备证券投资咨询业务资格。

投资评级体系与评级定义

股票投资评级：

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

投资评级	定义
增持	股价表现将强于基准指数 20%以上
谨慎增持	股价表现将强于基准指数 10%以上
中性	股价表现将介于基准指数±10%之间
减持	股价表现将弱于基准指数 10%以上

行业投资评级：

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

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

投资评级说明：

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

免责声明

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

在法律允许的情况下，我公司或其关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

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

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