

增持

——维持

日期：2019年05月27日

行业：医药生物



分析师：魏贇

Tel: 021-53686159

E-mail: weiyun@shzq.com

SAC 证书编号：S0870513090001

研究助理 黄施齐

Tel: 021-53686139

E-mail: huangshiqi@shzq.co

SAC 证书编号：S0870119030007

证券研究报告/行业研究/行业动态

# 诺华 CAR-T 疗法被纳入日本医保

——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恒瑞医药（2.94%）；港股中涨幅最大的企业为百济神州（12.82%）；美股中涨幅最大的企业为 BlueBird（8.21%）。

## 相关公司动态

国内公司：1) 宜明昂科：免疫检查点抑制剂的临床申请获许可

国外公司：1) MorphoSys：CD19 单抗药物已完成 II 期临床试验；2) 基因泰克：将与 Parvus 公司共同开发自身免疫性疾病药物；3) 诺华：CAR-T 疗法被纳入日本医保范围；4) 辉瑞：Bavencio 的联用疗法获 FDA 批准用于肾细胞癌治疗；5) 诺华：Brolucizumab 的三个适应症已获药监局批准临床；6) 罗氏：将与 Synlogic 公司共同开发新型 PD-L1 联用试验

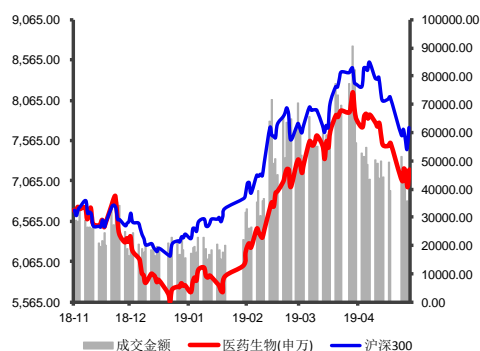
## 风险提示

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

## 行业经济数据跟踪 (Y19M3)

累计产品销售收入 (亿元)	5,981.2
累计产品销售收入同比增长	9.4%
累计利润总额 (亿元)	753.0
累计利润总额同比增长	7.6%

## 近 6 个月行业指数与沪深 300 比较



报告编号：

## 一、近期公司动态摘要

### 国内公司动态：

#### 宜明昂科：免疫检查点抑制剂的临床申请获许可

近日，公司宣布，公司新一代免疫检查点抑制剂（IMM01），已获药监局的临床试验许可，适应症为血液癌。（医药观澜）

公司创立于 2015 年 6 月，主要致力于开发肿瘤的免疫治疗产品，目前公司管线中共有 7 款在研产品，其中包括针对免疫调节靶点的单克隆抗体及经过武装的靶点特异性 NK 细胞。

图 1 公司现有产品线

	靶点筛选	分子构建	成药性研究	CMC	临床前研究	临床I期
IMM01(CD47) 血液癌	█	█	█	█	█	█
IMM0306(CD47/CD20) 双特异性抗体(淋巴瘤)	█	█	█	█	█	
IMM2510(VEGF/PD-L1) 双特异性抗体(实体瘤)	█	█	█	█	█	
IMM2902(CD47/Her2) 双特异性抗体(乳腺癌)	█	█	█	█	█	
IMM0207(VEGF/CD47) 双特异性抗体(实体瘤)	█	█	█	█	█	
IMM2505(CD47/PD-L1) 双特异性抗体(实体瘤)	█	█	█	█	█	
IMM26011(CD47/FLT3) 双特异性抗体(血液癌)	█	█	█	█	█	

数据来源：公司官网 上海证券研究所

此次获批的 IMM01 是公司基于其“mAb-Trap”技术平台自主研发的，IMM01 是一款靶向免疫调节靶点 CD47 的新一代免疫检查点抑制剂，主要是通过激活巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用，并将吞噬处理的肿瘤抗原递呈给 T 细胞，从而激活效应 T 细胞对肿瘤细胞进行清除和杀伤。临床前研究数据显示，IMM01 已在多种肿瘤模型中取得显著的治疗效果，同时，由于 IMM01 不与人红细胞结合，在安全性上具有明显的优势。基于其作用机制，IMM01 有望能与其它靶向药物或 PD-1/PD-L1 抗体类药物等联用，为患者提供更多的治疗选择。全球目前尚无针对该靶点的单抗药物获批上市。

### 国外公司动态：

#### MorphoSys：CD19 单抗药物已完成 II 期临床试验

近日，公司宣布，其自主开发的 tafasitamab 与来那度胺联用疗

法，在治疗复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者的 II 期临床试验中达到试验主要终点。

Tafasitamab 是一种靶向 CD19 抗原的单克隆抗体。CD19 是在 B 细胞癌症中广泛表达的抗原，它能够增强 B 细胞受体介导的信号通路，支持 B 细胞生存，是靶向 B 细胞癌症的重要靶点。公司在设计 tafasitamab 时，对其 Fc 端进行了优化，增强了它引发抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）和抗体依赖性细胞吞噬（ADCP）的能力。在临床前研究中，tafasitamab 能够通过 CD19 结合，直接导致细胞凋亡。因此，美国 FDA 曾授予该疗法突破性疗法认定，用于治疗复发/难治性 DLBCL 患者。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是最常见的非霍奇金淋巴瘤（NHL）类型，患者数量约占 B 细胞 NHL 患者数量的 40%。对于复发/难治性 DLBCL 患者来说，他们通常需要接受强力化疗或者自体干细胞移植疗法。然而很多患者不能接受这些疗法，因此，tafasitamab 有望为患者带来新的治疗选项。（药明康德）

#### **基因泰克：将与 Parvus 公司共同开发自身免疫性疾病药物**

近日，公司宣布，与 Parvus Therapeutics 公司达成全球合作许可协议，将共同开发、生产和商业化 Parvus 公司的免疫调节疗法 Navacim，适应症主要为炎症性肠病（IBD）、自身免疫性肝病（ALD）、和乳糜泻（CD）。协议表明，Parvus 公司将展开临床前和临床 I 期研究，基因泰克负责 II 期及之后的临床开发，以及全球的监管申请和产品商业化。

自身免疫性疾病是机体免疫系统错误攻击和破坏患者自身组织而造成的一组疾病，约有上百种。目前，这类疾病尚无治愈的方法，通常疗法非特异性地抑制免疫反应，因而往往导致相关的不良反应。

Parvus 公司基于其自主研发的 Navacims 平台已开发了一类创新药物，能够靶向和激活特定疾病的效应 T 细胞发挥作用，将其改变为抑制炎症的免疫调节性 T 细胞。针对每种自身免疫性疾病选择的 Navacim 纳米颗粒，表面以超生理密度呈现该病相关的肽-主要组织相容性复合体（pMHC），可以直接结合致病 T 细胞上的同源 T 细胞受体（TCR），进而触发 TCR 的信号转导过程，诱导产生疾病或组织特异性的调节性 T 细胞 TR1。在 Navacim 的作用下，这些 TR1 细胞还可以扩增，进一步激活其他免疫调节细胞，逆转免疫系统对自身组织的攻击。临床前研究中，Navacims 已在包括糖尿病、多发性硬化症、ALD 和 IBD 等一系列自身免疫性疾病中显示出治疗活性和逆转疾病的效果，与此同时保持了抵御病

毒、细菌和肿瘤挑战的免疫能力。(药明康德)

#### 诺华：CAR-T 疗法被纳入日本医保范围

近日，诺华 Kymriah (CD19 CAR-T 疗法) 被纳入了日本中央社会保险，定价为 30.5 万美元，医保内批准的适应症为治疗小儿急性淋巴细胞白血病和 25 岁以下成人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。根据日本厚生劳动省 (MHLW) 的说法，Kymriah 将成为目前日本国内医保价格最高的药品。

据了解，Kymriah 将享受日本医疗公共保险中的高额疗养费制度，治疗费的个人负担部分预计为总治疗费的 10%-30%，并对每月的自负上限进行限制。此次 Kymriah 成功纳入日本医保，患者面临的大部分治疗费将享受医保报销，大幅提高了该药的可及性与可负担性。据日本厚生劳动预测，目前批准的两种适应症每年约有 216 名患者接受 Kymriah 治疗，总花费达 6570 万美元。(新浪医药)

#### 辉瑞：Bavencio 的联用疗法获 FDA 批准用于肾细胞癌治疗

近日，公司宣布，美国 FDA 已批准 Bavencio (avelumab) 与 Inlyta (axitinib, 阿西替尼) 联合用于晚期肾细胞癌 (RCC) 患者的一线治疗。(医药观澜)

Bavencio 是由公司与默克共同开发及商业化的人体抗程序性细胞死亡蛋白配体-1 (PD-L1) 的抗体，于 2017 年 3 月被 FDA 批准上市，成为全球第四款上市的 PD-(L)1 单抗。在其治疗晚期肾细胞癌患者的临床试验中，结果显示，相比对照药物，avelumab 联合阿西替尼显著改善了患者中位无进展生存期 (PFS)。avelumab 联合阿西替尼的中位 PFS 为 13.8 个月，对照组的中位 PFS 为 8.4 个月。此外，相比对照药物，avelumab 联合阿西替尼使得患者的客观缓解率 (ORR) 显著提升。其中，avelumab 联合阿西替尼组 ORR 为 51.4%，而对照组 ORR 为 25.7%。凭借其较为显著的临床疗效，avelumab 联合阿西替尼的疗法曾被 FDA 授予突破性疗法认定。

此次获批的适应症为肾细胞癌，该癌种是最常见的肾癌类型，患者数量占有所有癌症的 2%~3%。该病严重且难以治疗，数据显示，约 20% 至 30% 的患者首次被诊断时，疾病就已经发展为晚期或转移期。2017 年在美国确诊的新病例约有 5.7 万例，根据辉瑞公告，预计到 2019 年这一数据将增加至 7.3 万，大约 1.4 万人将死于该疾病。在这个癌种中，PD-L1 表达可能有助于抑制针对肿瘤的免疫应答。因此，此次获批上市，将有望为患者带来新的治疗曙光。

### 诺华：Brolucizumab 的三个适应症已获药监局批准临床

近日，公司自主研发的 Brolucizumab 三个适应症均已获得药监局批准的临床试验许可，适应症分别为糖尿病性黄斑水肿（DME）引起的视力损害、湿性（新生血管性）年龄相关性黄斑变性（AMD）、继发于视网膜静脉阻塞（RVO）或视网膜中央静脉阻塞（CRVO）的黄斑水肿引起的视力损害。（医药魔方）

Brolucizumab（RTH258）是一种人源化单链抗体片段（scFv），是目前达到开发阶段的临床上最先进的人源化单链抗体片段，已申请专利创新结构。该单链抗体片段体积小、组织渗透性强、对血管内皮生长因子 VEGF-A 异构体有强大抑制作用及高度亲和力。研究认为，病理性眼部血管生成及视网膜水肿与 VEGF 信号通路增强的信号转导有关，因此，brolucizumab 通过阻止配体-受体相互作用，抑制 VEGF 受体的激活，从而抑制脉络膜视网膜血管疾病患者的新生血管病灶的生长，缓解视网膜水肿，改善视力。临床研究数据显示，该抗体的持续性较好，疗效可持续 12 周。

此次获批临床的适应症中，湿性（新生血管性）年龄相关性黄斑变性（AMD）是导致老年人出现严重视力丧失和失明的主要病因，它在全球范围内影响了约 2000-2500 万人。黄斑是视网膜中负责精细、中央视觉的区域，nAMD 通常发生于异常血管在黄斑下形成和生长时，这些血管非常脆弱，向外渗漏的液体破坏视网膜的正常结构，最终导致光敏细胞的损伤。随着疾病进展、细胞受损加重，患者视力会进一步降低，直至最后彻底失去中央视觉。如不及时治疗，视力可以在几天内恶化。因此，伴随该药的临床试验推进，我国患者有望能早期受益。

### 罗氏：将与 Synlogic 公司共同开发新型 PD-L1 联用试验

近日，公司宣布，与 Synlogic 公司达成临床开发合作，将共同研究 Synlogic 公司开发的 SYN1891，与罗氏的 PD-L1 抑制剂 Tecentriq 联用的疗法组合，用于治疗晚期实体瘤患者。（药明康德）

SYN1891 是一种非致病性大肠杆菌菌株，Synlogic 公司利用合成生物学技术，将其改造成能够表达 STING 激动剂的菌株。当该细菌被抗体呈现细胞（APC）吞噬后，细胞内的 STING 信号通路会被激活，从而产生 IFN-1 反应，激发和促进肿瘤特异性 T 细胞对肿瘤进行清除和杀伤。同时，SYN1891 的细菌外壳也可以通过其它机制激活先天免疫系统，其中包括与 Toll 样受体结合。这将有望进一步提高免疫反应的强度。此次与 PD-L1 抗体联用，该组合将能够同时激活先天和适应性免疫系统反应，从而进一步促进肿瘤缩小。

## 二、一周重点公司行情回顾

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

附表 1 个股涨跌幅情况

涨幅 (A 股)	5 日涨跌幅 (%)	涨幅 (港股)	5 日涨跌幅 (%)	涨幅 (美股)	5 日涨跌幅 (%)
恒瑞医药	2.94	百济神州	12.82	BlueBird	8.21
复星医药	1.79	石药集团	8.84	Novartis	2.19
佐力药业	0.19	金斯瑞	4.49	Collectis	2.18
药明康德	-0.29	君实生物	-5.15	Pfizer	-0.28
安科生物	-3.30	信达生物	-7.43	西比曼	-8.92

数据来源: Wind 上海证券研究所

## 三、行业观点与投资建议

我们对未来一段时期医药行业的增长仍然持乐观态度：1) 医药消费具有刚需性质，国内老龄化加速，带动医药行业的需求持续旺盛。医保局成立之后对医保资金的统筹安排、4+7 带量采购带来医保资金的腾笼换鸟，都必然提高优质医疗资源、优质医疗服务的可及性；2) 创新带来了更多优质的药品、医疗器械，不断满足人们未被满足的各种医疗、康复和保健需求，同时经济的发展、可支付能力的提高使人们对高端产品和服务的需求持续增加；3) 审评审批制度改革、仿制药一致性评价、带量采购等医药政策调控下的供给侧改革，使医药行业在存量市场的结构调整和创新驱动的行业增量发展中稳步前行，行业集中度不断提升，龙头企业强者恒强，创新药上市和仿制药进口替代的速度有望加快。未来几年，制药、

器械、疫苗等各个领域的自主研发创新产品将进入密集的上市期，研发型药企以及优质制造型企业有望持续享受政策红利，医药板块仍然能够寻得良好的结构机会。因此，我们继续维持医药行业“增持”评级。

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

## 分析师承诺

魏贇 黄施齐

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

## 公司业务资格说明

本公司具备证券投资咨询业务资格。

## 投资评级体系与评级定义

股票投资评级：

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

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