

增持

——维持

日期：2019年07月29日

行业：医药生物



分析师：魏贇

Tel: 021-53686159

E-mail: weiyun@shzq.com

SAC 证书编号：S0870513090001

研究助理：黄施齐

Tel: 021-53686139

E-mail: huangshiqi@shzq.com

SAC 证书编号：S0870119030007

证券研究报告/行业研究/行业动态

# 信迪利单抗的三药联合方案完成首例肺癌患者给药

——医药生物行业动态

## 主要观点

本周与肿瘤免疫治疗相关的上市企业中，沪深涨幅最大的企业为复星医药（3.48%）；港股中涨幅最大的企业为百济神州（6.78%）；美股中涨幅最大的企业为 Cellectis（1.12%）。

## 相关公司动态

国内公司：1) 信达生物：三药联合治疗方案治疗肺癌完成首例给药

国外公司：1) 强生：复发型多发性硬化症新疗法达到临床试验主要终点；2) 强生：欧洲药监局推荐欧盟批准 Stelara 治疗溃疡性结肠炎；3) 百时美施贵宝：抗 PD-1 单抗与抗 CTLA-4 单抗联用疗法达到临床主要终点，而与化疗的联合疗法未达终点；4) 默沙东：抗 PD-1 单抗与多靶点酪氨酸激酶抑制剂的联合疗法获 FDA 突破性疗法认定；5) Freenome：新兴液体活检诊断生物技术公司完成 B 轮融资

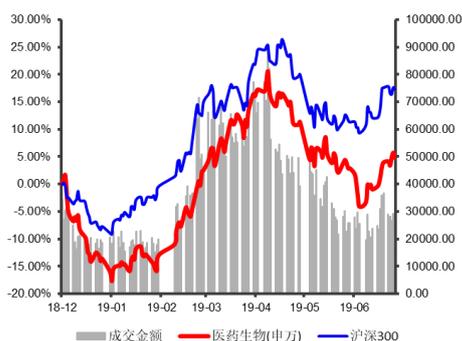
## 风险提示

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（Y19M5）

累计产品销售收入（亿元）	10,012.1
累计产品销售收入同比增长	9.5%
累计利润总额（亿元）	1,278.9
累计利润总额同比增长	10.9%

## 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：

#### 信达生物：三药联合治疗方案治疗肺癌完成首例给药

7月25日，公司宣布，其抗PD-1单抗信迪利单抗注射液、贝伐珠单抗生物类似药（IBI305）和化疗的三药联合治疗方案，用于经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗失败的、EGFR突变的局部晚期或转移性非鳞非小细胞肺癌研究，完成了首例患者给药。（医药观澜）

贝伐珠单抗生物类似药IBI305，是一款重组抗VEGF单克隆抗体注射液。该抗体可高亲和力地选择性结合VEGF，通过阻断VEGF与其血管内皮细胞表面上的受体结合，阻断PI3K-Akt/PKB和Ras-Raf-MEK-ERK等信号通路的传导，从而抑制血管内皮细胞的生长、增殖和迁移以及血管新生，降低血管渗透性，阻断肿瘤组织的血液供应，抑制肿瘤细胞的增殖和转移，达到抗肿瘤的治疗效果。2019年初，该药的新药上市申请（NDA）已获得中国国家药监局的受理，并被纳入优先审评。

信迪利单抗由公司和礼来共同研发，能够通过特异性结合T细胞表面的PD-1分子，阻断导致肿瘤免疫耐受的PD-1/PD-L1通路，从而重新激活淋巴细胞的抗肿瘤活性，对肿瘤进行杀伤。该药的首个适应症已于2018年在中国获批上市，用于治疗复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤。近年由于抗PD-1单抗的单药治疗效果较为有限，因此肿瘤免疫治疗领域对于联合疗法的探索尤为火热。该项联合用药研究的科学依据在于，抗血管生成抑制剂联合免疫检查点抑制剂可产生协同抗肿瘤作用。抗VEGF治疗可促进抗原递呈细胞的成熟和细胞毒性T细胞的活化，下调骨髓源性抑制细胞和调节性T细胞群以调节肿瘤免疫微环境，并通过肿瘤血管的正常化，增加T细胞的浸润。因此，此类联合治疗可直接促进对肿瘤的清除作用。此次的临床试验计划将入组480例患者，主要研究终点为无进展生存期（PFS），受试者将按1:1:1比例随机接受信迪利单抗+IBI305联合化疗、信迪利单抗联合化疗或化疗。

### 国外公司动态：

#### 强生：复发型多发性硬化症新疗法达到临床试验主要终点

7月26日，公司旗下子公司杨森宣布，其在研疗法ponesimod在治疗复发型多发性硬化症（MS）的III期临床试验中已达到主要终点和多数次要终点。（药明康德）

MS 是一种影响中枢神经系统 (CNS) 的慢性自身免疫性炎症疾病。它影响世界上 230 万人的生活，其中女性受到的影响高于男性。患者的典型症状是髓鞘和神经损伤，导致神经功能受损和严重残疾。MS 的主要亚型为复发型 MS (RMS)，占据 85% 的 MS 患者。

杨森研发的 Ponesimod 是一款特异性鞘氨醇-1-磷酸受体 1 (S1P1) 调节剂。这类药物通过抑制 S1P 受体的活性，将淋巴细胞束缚在淋巴结中，降低血液中循环淋巴细胞的数量，从而减少能够进入 CNS 伤害髓鞘的炎性细胞，减缓 MS 症状。S1P 受体已经成为治疗 MS 的重要靶点，诺华公司 (Novartis) 的 Mayzent 和新基公司 (Celgene) 的 ozanimod 都靶向这一受体。

在此次 III 临床试验中，共招募了 1133 名患者，疗程长达 108 周，目的是比较 ponesimod 与获批疗法 teriflunomide 在治疗复发型 MS 患者时的疗效、安全性和耐受性。试验结果表明，与 teriflunomide 相比，ponesimod 的年复发率 (ARR) 明显较低，达到了试验的主要终点。这一研究的详细数据将在欧洲多发性硬化症治疗和研究委员会大会上公布。公司表示，预计将在今年向美国 FDA 和欧盟 EMA 递交监管申请。

#### **强生：欧洲药监局推荐欧盟批准 Stelara 治疗溃疡性结肠炎**

7 月 27 日，公司旗下子公司的杨森宣布，欧洲药品管理局的人用药品委员会推荐欧盟批准其自主开发的 Stelara 扩展适应症，治疗对常规疗法或生物制剂反应不足或不耐受的中重度活动性溃疡性结肠炎 (UC) 患者。如成功获批，这将是首款获批治疗 UC 的 IL-12/23 抑制剂，为患者提供了全新的治疗选择。(药明康德)

UC 是一款由于人体免疫系统的异常反应而导致的结肠慢性疾病，患者结肠内壁会出现炎症，并且产生溃疡。疾病症状包括排便频繁、持续腹泻、腹痛、便血、食欲降低、体重下降和疲惫，给患者生活的各方面造成影响。在欧洲范围内，UC 影响了约 260 万人的生活，然而目前尚无治愈方法。

杨森开发的 Stelara 是一款 IL-12 和 IL-23 特异性拮抗剂。IL-12 和 IL-23 是人体中调控免疫系统和免疫介导炎症的重要细胞因子，也是 UC 的重要治疗靶点。此次人用药品委员会的推荐是基于一项名为 UNIFI 的 III 期临床试验。结果表明，在接受单次 Stelara 静脉注射治疗的第 2 周，与安慰剂组相比，接受治疗的患者中没有肠道出血或大便频率正常的患者比例明显较高。对于使用推荐剂量 Stelara 的患者，62% 的患者在接受治疗后第 8 周获得临床缓解，疗效较为显著。获得临床缓解的患者随后进入为期 44 周的维持研究。试验结果表明，接受皮下注射 Stelara 维持疗法的患者中达到临床缓

解的比例显著高于对照组。因此，如果此次适应症拓展能够获批，该款药物将有望改善 UC 患者的生活质量。

### 百时美施贵宝：抗 PD-1 单抗与抗 CTLA-4 单抗联用疗法达到临床主要终点，而与化疗的联合疗法未达终点

近日，公司宣布，PD-1 抑制剂 Opdivo 与 CTLA-4 抑制剂 Yervoy 联用，在治疗肿瘤 PD-L1 表达  $\geq 1\%$  的非小细胞肺癌患者（NSCLC）的 III 期临床试验中，达到了主要终点：该组合疗法显著提高 NSCLC 患者的总生存期（OS），并且疗效优于化疗。（药明康德）

肺癌是世界上导致癌症死亡的首要原因之一，且预后较差。在美国，确诊的肺癌患者的 5 年生存期约为 18%，因此，目前临床上仍然亟需更为有效的治疗方式。根据肺癌细胞在显微镜下的形态特点，可以初步分为两种类型：小细胞肺癌和 NSCLC 两种。其中，NSCLC 是最常见的肺癌种类，大约占肺癌患者总数的 85%。

Opdivo 和 Yervoy 是百时美施贵宝开发的免疫检查点抑制剂，靶点分别为 PD-1 和 CTLA-4。由于目前这两款产品单药的临床疗效仍然有限，因此，联用疗法的发展成为目前的研发重点。由于其联用疗法的疗效相比单药较为显著，FDA 现已批准这一双重检查点抑制剂组合疗法用于一线治疗具有中度和高度风险的晚期肾细胞癌患者，以及经治 MSI-H/dMMR 转移性结直肠癌患者。此次治疗肺癌的临床试验是第一个证实与化疗相比，患者使用双重免疫治疗组合可以获得更高总生存期的 III 期临床试验。该项研究结果有望为一线肺癌患者带来无需化疗的治疗方案，延长患者的生存期。

然而，在该项临床试验达到终点的同时，公司宣布在 NSCLC 一线治疗中，对比化疗，使用 Opdivo 与化疗联合疗法的非鳞癌 NSCLC 患者的患者总体生存期没有得到显著提高（非鳞癌患者的 OS 为 18.83 个月 vs 15.57 个月；鳞癌患者的 OS 为 18.27 个月 vs 11.96 个月），未达到试验主要终点。

### 默沙东：抗 PD-1 单抗与多靶点酪氨酸激酶抑制剂的联合疗法获 FDA 突破性疗法认定

7 月 24 日，公司宣布，其抗 PD-1 单抗 Keytruda 与 Lenvima 的组合疗法已获 FDA 突破性疗法认定，用于一线治疗不能局部治疗的晚期不可切除的肝细胞癌（HCC）患者。其中期数据的最新分析在 2019 年美国癌症研究协会（AACR）年会上公布。（药明康德）

中国作为世界上肝癌发病率最高的国家之一，新增肝癌病例约占全球肝癌新增病例的 50%。其中，HCC 是最常见的肝癌类型，其病例数占肝癌总数的 90%。目前，在早期 HCC 患者治疗中，肝脏

切除或肝移植是最常见的治愈性手段，对于无法切除的 HCC 患者，其预后较差，中位生存期不超过一年。然而，在 HCC 患者中，约 70% 的患者在确诊时无法接受切除或移植手术，治疗选择非常有限。

Lenvima（乐卫玛，甲磺酸仑伐替尼）是卫材公司（Eisai）开发的一款口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂，该药既能抑制 VEGFR2 和 VEGFR3（血管内皮生长因子受体）的活性，又能抑制其他参与肿瘤增殖的促血管生成相关 PTKs 活性，从而抑制肿瘤细胞的增殖和转移，达到抗肿瘤的治疗效果。目前，Lenvima 已于 2018 年分别获得 FDA 和中国药监局批准一线治疗无法切除的肝细胞癌患者，成为十年来首款治疗肝癌的新系统疗法。

默沙东与卫材在 2018 年就共同拓展 Lenvima 的适应症范围达成合作协议，双方将共同启动新的临床试验，评估 Lenvima 和 Keytruda 构成的组合疗法在治疗 6 种不同癌症（子宫内膜癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、头颈癌、膀胱癌和黑色素瘤）的效果。

#### **Freenome：新兴液体活检诊断生物技术公司完成 B 轮融资**

近日，公司宣布已完成 1.6 亿美元的 B 轮融资，由 RA Capital 和 Polaris Partners 领投。至此，公司已累计完成 2.38 亿美元的融资。公司计划将利用这笔资金，进行一项 CRC 早筛检测的关键验证性研究，并同时向 FDA 和美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）提交其 CRC 早筛检测的上市申请。此外，公司计划进一步加强实验室基础设施和软件系统建设，以满足后续发展需要。

公司是一家位于美国的新兴液体活检诊断生物技术公司，创办于 2015 年。液体活检是一种非侵入性的血液(或其他外分泌液)检测技术，通过监测肿瘤或转移灶释放到血液的循环肿瘤细胞(CTC)和循环肿瘤 DNA(ctDNA)碎片，从而为医生提供癌症诊疗数据。与穿刺活检相比，液体活检在成本、可操作性以及实时性上都更具优势，曾被纳入“十大突破技术”和“未来五大医疗行业颠覆技术”。公司的特色在于将全基因组机器学习应用到癌症液体活检，并利用深度学习模型分析各种类型的癌症。Freenome 的最终目标是要建立一种医疗标准，得以让健康人定期检查是否出现癌症迹象，实现对早期癌症进行检测和筛查。

鉴于癌症的分子特征存在广泛的异质性，Freenome 的多组学平台靶向血液中的关键生物信号，对游离 DNA (cfDNA)，DNA 甲基化水平，以及蛋白生物标志物进行分析。再与先进的计算生物学和机器学习技术相结合，对信息进行综合处理，识别与疾病相关的标志物模式，从而提高早期癌症筛查的准确性。这一策略结合了肿瘤和免疫信号等多维视角，而不是仅依赖于简单的肿瘤标记物，以防

错过肿瘤早期的特征。

结直肠癌（CRC）是美国第二致命的癌症，早期患者的五年生存率为 90%，晚期患者这一数值仅为 14%。Freenome 选择了 CRC 作为其第一款癌症早期筛查产品。研究结果显示，这一产品筛查的最高敏感度高达 82%，特异性为 85%，具备较高准确性。

## 二、一周重点公司行情回顾

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

附表 1 个股涨跌幅情况

涨幅（A 股）	5 日涨跌幅（%）	涨幅（港股）	5 日涨跌幅（%）	涨幅（美股）	5 日涨跌幅（%）
复星医药	3.48	百济神州	6.78	Collectis	1.12
药明康德	3.46	石药集团	4.52	BlueBird	1.17
安科生物	3.05	君实生物	0.65	Pfizer	0.75
恒瑞医药	1.21	信达生物	-0.40	Novartis	-0.40
佐力药业	-2.50	金斯瑞	-3.17	西比曼	-3.20

数据来源：Wind 上海证券研究所

## 三、行业观点与投资建议

我们对未来一段时期医药行业的增长仍然持乐观态度：1) 医药消费具有刚需性质，国内老龄化加速，带动医药行业的需求持续旺盛。医保局成立之后对医保资金的统筹安排、4+7 带量采购带来医保资金的腾笼换鸟，都必然提高优质医疗资源、优质医疗服务的可及性；2) 创新带来了更多优质的药品、医疗器械，不断满足人

们未被满足的各种医疗、康复和保健需求，同时经济的发展、可支付能力的提高使人们对高端产品和服务的需求持续增加；3) 审评审批制度改革、仿制药一致性评价、带量采购等医药政策调控下的供给侧改革，使医药行业在存量市场的结构调整和创新驱动的行业的增量发展中稳步前行，行业集中度不断提升，龙头企业强者恒强，创新药上市和仿制药进口替代的速度有望加快。未来几年，制药、器械、疫苗等各个领域的自主研发创新产品将进入密集的上市期，研发型药企以及优质制造型企业有望持续享受政策红利，医药板块仍然能够寻得良好的结构机会。因此，我们继续维持医药行业“增持”评级。

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

## 分析师承诺

魏贇 黄施齐

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

## 公司业务资格说明

本公司具备证券投资咨询业务资格。

## 投资评级体系与评级定义

股票投资评级：

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

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

## 免责条款

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

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

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

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