

增持

——维持

日期：2019年08月05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

复宏汉霖再次下调利妥昔单抗生物类似药价格

——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，沪深跌幅最小的企业为恒瑞医药 (-1.17%)；港股中涨幅最大的企业为百济神州 (3.77%)；美股中跌幅最小的企业为 Novartis (-1.08%)。

相关公司动态

国内公司：1) 复宏汉霖：利妥昔单抗生物类似药再次下调价格；2) 恒瑞医药：PD-L1 单抗与 IL-5 融合蛋白的联合疗法获批临床

国外公司：1) 太阳制药：银屑病新药的上市申请获日本 PMDA 批准；2) Rakuten Medical：光免疫疗法新锐完成 1 亿美元融资；3) 辉瑞：将与 Regenxbio 共同开发罕见遗传病的基因疗法；4) 默沙东：Keytruda 单药获批治疗食管鳞状细胞癌适应症；5) 百时美施贵宝：将与 Nektar 共同开发 PD-1 抑制剂的联合疗法；6) Amicus Therapeutics：基因疗法在临床中取得积极结果

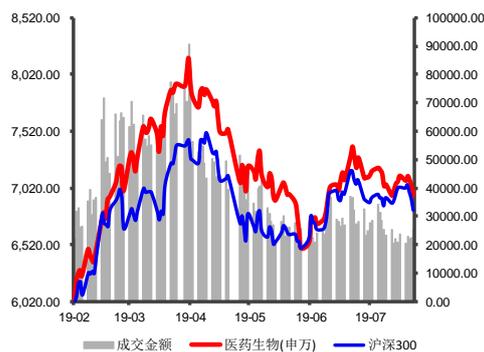
风险提示

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 (Y19M6)

累计产品销售收入 (亿元)	12,227.5
累计产品销售收入同比增长	8.5%
累计利润总额 (亿元)	1,608.2
累计利润总额同比增长	9.4%

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：

复宏汉霖：利妥昔单抗生物类似药再次下调价格

7月30日，贵州省医药集中采购平台发布公告称，复宏汉霖生产的利妥昔单抗（100mg/10ml）中标价格由1640元/瓶调整为1398元/瓶，降幅达14.75%。这也是复宏汉霖利妥昔单抗生物类似药自2月22日获批以来的首次调价。（医药云端工作室）

利妥昔单抗的原研药是由罗氏基因泰克 Genentech 公司开发的美罗华，是FDA批准的第一个用于治疗癌症的抗CD20单克隆抗体，凭借其显著的疗效和良好的安全性在欧美已获批多项适应症，包括非霍奇金淋巴瘤（NHL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）和类风湿性关节炎（RA）等。根据单抗的结构和适应症划分，目前全球以CD20为靶点的单抗药物主要分为三代，以罗氏为例，第一代为公司罗氏的人鼠嵌合利妥昔单抗，第二代为罗氏的人源化抗体奥瑞珠单抗，第三代为罗氏的全人源抗体、Fc段改造阿托珠单抗。但从2017年的销售数据来看，第一代利妥昔单抗仍然占据销量霸主地位。据罗氏公司的财报显示，利妥昔单抗2017年全球销售业绩达到75亿美元，奥瑞珠单抗和阿托珠单抗分别实现收入9亿美元和3亿美元。

利妥昔单抗原研药美罗华在刚进入国内市场的时候价格较为昂贵，500mg/50ml/瓶的规格售价16041元，100mg/10ml/瓶规格售价3416元。2017年，美罗华在进入国家医保目录后，价格有所下降，500mg/50ml/瓶的规格降到8298元，100mg/10ml/瓶规格降到2418元，一定程度上减轻了患者用药负担。之后，受我国税改降价的影响，美罗华自2018年下半年开始在各省份降价，100mg/10ml规格从2418元的谈判价降到了2294.44元，降幅5%左右。虽然降价幅度较大，但该价格仍然将很多患者拒之门外。

与原研药相比，复宏汉霖生产的利妥昔单抗生物类似药（商品名：汉利康）有效的提高了患者的药物可及性。汉利康于2019年2月获批上市，是国内获批的首个生物类似药，主要用于治疗非霍奇金淋巴瘤。该药刚获批即纳入上海医保支付后协议采购，其100mg/10ml/瓶规格的协议采购价为1648元，个人定额自负标准650元。与同品规的罗氏原研药相比，这个价格下降约30%。而此次在贵州省的中标价格更是下降到1398元，显著缓解患者的用药负担。根据PDB显示，近几年在我国样本医院中利妥昔单抗持续保持高速增长，复合增长率超过15%，2018年样本医院销售金额达12亿元。复宏汉霖的大幅降价，有望能够迅速抢占市场份额，提高销量。

恒瑞医药：PD-L1 单抗与 IL-5 融合蛋白的联合疗法获批临床

7月31日，公司发布公告，其自主研发的 SHR-1316 注射液联合 SHR-1501 注射液的组合疗法已获得国家药监局核准签发的《临床试验通知书》，将于近期开展临床试验，用于治疗标准治疗失败的晚期恶性肿瘤患者。（新浪医药）

SHR-1316 注射液是公司自主研发的 PD-L1 单抗药物，用于解除 PD-L1 介导的免疫抑制效应，增强杀伤性 T 细胞的功能，发挥调动机体免疫系统清除体内肿瘤细胞的作用。目前全球范围内已获批的同类 PD-L1 单抗产品有 Atezolizumab (Tecentriq)、Avelumab (Bavencio) 和 Durvalumab (Imfinzi)，然而国内尚无同类产品获批上市销售，仅有多个同类产品处于临床试验阶段。

SHR-1501 作为白细胞介素-15 (IL-15) 融合蛋白，用于刺激体内 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞增殖，发挥调动机体免疫系统清除体内异物（如肿瘤）的作用。SHR-1501 目前国外有 ALT-803 等多个相同靶点产品处于临床试验阶段，国内未有相同靶点产品处于临床试验阶段。国内外尚无相同靶点产品获批上市，亦无相关销售数据。

这两款药物分别作为免疫检查点抑制剂和免疫激动剂，他们的联合疗法能够同时解除免疫细胞抑制状态以及激活增强免疫细胞功能，有望能够更好的促进免疫细胞发挥肿瘤杀伤作用。

国外公司动态：

太阳制药：银屑病新药的上市申请获日本 PMDA 批准

近日，公司宣布，其全资子公司已向日本药品和医疗器械管理局 (PMDA) 提交了抗炎新药 Tildrakizumab 的生产和营销许可申请，用于治疗中度至重度银屑病和银屑病关节炎。（生物谷）

银屑病是一种自身免疫性疾病，目前研究普遍认为其病理过程主要由 IL23/IL17 炎症轴介导。最初的致病因素（如遗传、环境、感染以及物理损伤等）导致先天性免疫细胞分泌 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-6 等细胞因子，激活髓样树突状细胞。活化的树突状细胞提呈抗原并分泌 IL23，促使 naive T 细胞向 Th17 分化。Th17 分泌的因子激活角质细胞，从而使其分泌抗菌肽、促炎性因子、趋化因子及 S100 蛋白等，这些因子进而反馈到疾病周期中，维持并加重银屑病发展。日本是一个关键的医药市场，目前约有 43 万人患有银屑病和银屑病关节炎。

Tildrakizumab 是一种人源化的 IgG1/k 单克隆抗体，可选择性、高亲和力结合白细胞介素 23 (IL-23) 的 p19 亚基，抑制其与 IL-23 受体的相互作用，从而抑制促炎细胞因子和趋化因子的释放。与目

前其他药物相比，该药为患者提供了更为简便的治疗方案，在完成第 0、4 周初治治疗后，后续维持治疗期间每 3 个月一次皮下注射，即每年只需给药 4 次，将为患者提供更大的便利性，实现更好的病情控制，有效提高患者生活质量。

从临床试验结果来看，在两项名为 reSURFACE-1 和 reSURFACE-2 的 III 期临床试验中，tildrakizumab 100mg 治疗组在治疗第 12 周、第 28 周平均有 63%、77% 的患者达到 PASI75 缓解（定义为平均银屑病面积和严重程度指数得分从开始治疗时降低 75%）。此外，与安慰剂和依那西普相比，接受 tildrakizumab 治疗的患者达到 PASI90 和 PASI100 的比例更高。接受 tildrakizumab 治疗 28 周期间实现缓解的患者中，超过 92% 的患者在一年后能够维持 PASI75 缓解，疗效较为显著。

Tildrakizumab 最初由默沙东研制，太阳制药于 2014 年 9 月以 8000 万美元预付款拿下 tildrakizumab 的全球独家权益。目前该药已在多个地区市场获批：在美国市场，tildrakizumab 已于 2018 年 3 月获批，品牌名为 Ilumya；在欧洲市场，tildrakizumab 于 2018 年 9 月获批，品牌名为 Ilumetri。此外，tildrakizumab 也已获得澳大利亚批准，以品牌名 Ilumya 销售。

Rakuten Medical：光免疫疗法新锐完成 1 亿美元融资

近日，公司宣布完成了约 1 亿美元的融资。本次融资获得的资金将用于继续开发公司专有的光免疫疗法（PIT）技术平台，研发精确靶向癌症疗法。其中，公司研发的 ASP-1929 的疗法已获得了日本厚生劳动省颁发的 SAKIGAKE 认定，这一认定相当于美国 FDA 的突破性疗法认定。（药明康德）

光免疫疗法是一种新型的靶向抗癌平台，它的独特之处在于：利用抗体介导的靶向递送实现高度肿瘤特异性，同时利用激光激活生物物理机制精确地诱导癌细胞的快速死亡。一般来说，光免疫疗法由药物（靶向癌症的可光活化的 ADC）和向肿瘤部位进行光照的装置组成。光照射系统主要通过使用红外光来照射肿瘤，从而激活并触发药物的药理活性，导致急性肿瘤坏死，但不影响周围的正常组织和结构。

ASP-1929 是由西妥昔单抗（cetuximab）与 IRDye700DX 构成的可光活化的抗体偶联药物（ADC），是一款光免疫疗法。它的抗体部分靶向表皮生长因子受体（EGFR）。EGFR 表达于多种类型的实体瘤细胞表面，包括头颈部鳞状细胞癌、食道癌、肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌和其它癌症。ASP-1929 曾获得 FDA 颁发的快速通道资格，用于治疗头颈部鳞状细胞癌，有望为患者带来新的治疗选择。

辉瑞：将与 Regenxbio 共同开发罕见遗传病的基因疗法

8月01日，公司宣布，与 Regenxbio 公司达成研发许可协议，将使用 Regenxbio 专有的 NAV 腺相关病毒 9 (AAV9) 载体开发基因疗法，用于治疗弗里德赖希共济失调 (FA)，改善患者的生活。(药明康德)

FA 是一种较为常见的遗传性共济失调类型，约每 5 万人中会有 1 人受影响。FA 患者的发病机制主要是由于 FXN 基因出现突变引起，该基因突变将限制共济蛋白 (frataxin) 的产生，从而导致与其相关的各种衰弱症状和并发症出现，包括失去协调和平衡能力，肌肉无力，视力受损，听力和言语障碍，脊柱侧凸和心肌病等。

Regenxbio 是一家致力于发挥基因疗法潜力，改善患者生活的生物技术公司。该公司的 NAV 技术平台是一种专有的腺相关病毒 (AAV) 基因递送平台，由 100 多种新型 AAV 载体组成，其中包括 AAV7, AAV8, AAV9 和 AAVrh10。REGENXBIO 及其合作伙伴正在应用该平台开发和研究多个治疗领域的候选疗法。今年诺华公司获得 FDA 批准治疗脊髓性肌肉萎缩症 (SMA) 的 Zolgensma 就使用了 Regenxbio 公司的 AAV 载体技术。在此次许可协议中，Regenxbio 授权辉瑞使用 NAV AAV9 载体开发和推广治疗 FA 的基因疗法，双方将共同研发针对 FA 的新型疗法。

默沙东：Keytruda 单药获批治疗食管鳞状细胞癌适应症

8月01日，公司宣布，FDA 已批准其 PD-1 抑制剂 Keytruda，作为单药疗法用于治疗复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者 (ESCC)。这些患者的肿瘤表达 PD-L1 (CPS>10)，而且在接受过一种或多种前期系统治疗后疾病继续进展。这是全球第一款获批治疗这一类患者的抗 PD-1 疗法。(药明康德)

食管癌通常起源于食管内层，主要分为两类：鳞状细胞癌和腺癌。数据显示，早期食管癌患者的 5 年生存率为 43%，当癌细胞扩散至食管周围的组织或器官时，5 年生存率下降到 23%，如发生远端扩散，患者生存率仅有 5%，预后较差。2018 年，全球有超过 57 万新诊断的食管癌病例，超过 50 万人因此死亡。而中国是世界上食管癌发病率最高的国家之一，仍然存在巨大未满足的需求。

此次获批是基于两项名为 KEYNOTE-181 和 KEYNOTE-180 的临床试验结果。在 III 期临床试验 KEYNOTE-181 中，共 628 名复发性局部晚期或转移性食管癌患者接受了 Keytruda 或者化疗的治疗。结果显示，在肿瘤表达 PD-L1 (CPS>10) 的 ESCC 患者中，Keytruda 组的中位总生存期 (OS) 为 10.3 个月，化疗组这一数值

为 6.7 个月。此外，Keytruda 组的客观缓解率（ORR）为 22%，完全缓解率（CRR）为 5%，与化疗组的 7% 和 1% 相比，疗效显著。在名为 KEYNOTE-180 的 II 期临床试验中，121 名至少接受过两种前期系统疗法的局部晚期或转移性食管癌患者接受了 Keytruda 的治疗。在肿瘤表达 PD-L1 的 ESCC 患者中，ORR 为 20%，也体现了其较好的疗效及安全性。

作为第一款获批该类适应症的 PD-1 药物，Keytruda 有望实现该疾病领域的快速布局，为患者提供更多的治疗选项。由于默沙东在适应症布局上已具备显著的战略优势，自 2018 年销售收入反超 Opdivo 之后，差距持续加大。2019 年半年报显示，Keytruda 已实现营收 49.03 亿美元，大幅领先于 Opdivo 仅为 36.24 亿美元的营业收入，验证了适应症布局将改变 PD-1 药物竞争格局的观点。

百时美施贵宝：将与 Nektar 共同开发 PD-1 抑制剂的联合疗法

8 月 02 日，公司宣布，其 PD-1 抑制剂 Opdivo 与 Nektar 公司的 IL-2 激动剂 NKTR-214 的组合疗法获 FDA 授予的突破性疗法认定，用于治疗初治无法切除或转移性黑色素瘤患者。（药明康德）

近年，以抗 PD-1 单抗为代表的免疫检查点抑制剂给癌症治疗带来了革命性的变化，然而，仍然有很多患者对免疫检查点抑制剂没有反应。因此，免疫疗法药物研发的一个重心是找出能够与免疫检查点抑制剂联用，增强最终疗效的组合疗法。而在这些组合疗法中，一类重要的组合疗法是将 PD-1/PD-L1 抑制剂与刺激免疫反应的靶向疗法联用，如果说抗 PD-1/PD-L1 疗法的目的是去掉免疫反应的“刹车”，那这些刺激免疫反应的疗法则试图同时踩下免疫反应的“油门”。目前在研药物靶向的信号通路包括 STING 信号通路、OX40、CD40、ICOS 受体等刺激淋巴细胞免疫反应的新靶点。然而，在临床试验中，靶向这些信号通路的药物与抗 PD-1/PD-L1 疗法的组合还没有显示出显著的疗效。此次 FDA 的突破性疗法认定代表着这一靶向 IL-2 信号通路的激动剂在增强免疫检查点抑制剂疗效方面的一个重要突破。

NKTR-214 是一种倾向与 IL-2 信号通路中的 CD122 受体相结合的激动剂。IL-2 信号通路在刺激淋巴细胞的增殖和分化方面具有重要作用，IL-2 是最早的癌症免疫疗法之一，然而，IL-2 本身会同时激活调节性 T 细胞（Treg）的增殖，这些细胞会起到抑制免疫反应的作用。该款药物则是希望通过选择性激活 IL-2 信号通路，刺激 CD8+ 效应 T 细胞，天然杀伤细胞和 CD4+ 辅助 T 细胞的增殖。

此次 FDA 授予的突破性疗法认定主要依托于一项名为 PIVOT-0 的 I/II 期临床试验。结果显示，使用 NKTR-214 与 Opdivo

组合疗法的患者客观缓解率达到 53%。更为重要的是，在中位随访时间为 12.7 个月时，患者完全缓解率达到 34%，而且随着随访时间的增加，获得完全缓解的患者比例也不断增加。这意味着在出现缓解的患者中，NKTR-214+Opdivo 组合疗法带来的缓解程度不断加深。在让患者达到完全缓解方面，这一组合疗法的疗效可能优于其它现有组合疗法。

Amicus Therapeutics: 基因疗法在临床中取得积极结果

8 月 02 日，公司宣布，其在研 AAV-CLN6 基因疗法，在治疗罕见遗传性神经退行性疾病 Batten 病的 I/II 期临床试验中，取得了中止病情进展的积极中期结果。（药明康德）

罕见遗传性神经退行性疾病 Batten 病又被称为神经元蜡样质脂褐质沉积病（NCL），属于溶酶体贮积症（LSD）。该病的发病机制主要为 CLN 基因出现基因突变后，导致用于降解细胞内大分子的溶酶体功能失常，造成脂褐质在溶酶体中积累，从而致使神经元的死亡，以及神经退行性症状的出现。Batten 病可早在童年期就出现症状，症状为失语，失智，乃至失去行动能力，最终早夭。目前，Batten 病仅有一个获批疗法，即一款酶替代疗法，用于治疗 CLN2 Batten 病。这一领域尚有巨大未满足需求。

此次公司研发的靶向 Batten 病的基因疗法项目，旨在通过使用 AAV 载体将功能正常的基因，通过鞘内注射运送到中枢神经系统内部，达到一次治疗就能长期，甚至终身缓解患者症状的效果。这些项目使用的 AAV 病毒载体的安全性和有效性，已经在其它基因疗法的临床试验中得到验证。在临床试验中，Hamburg 评分被用于衡量患者的语言和行动能力，这是一个总分为 6 分的评分系统，其中语言和行动能力各占 3 分。本次接受基因疗法的患者年龄在 19 个月到 66 个月之间，在接受治疗 16 到 25 个月后，8 名患者中有 7 名的病情停止进展或稳定，表现为 Hamburg 评分不变，或上下浮动一分后稳定不变，有望能阻止疾病进展，并在 2 年左右后继续保持疗效。对保留疾病早期幼儿基本的语言和行动能力具有重大意义

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	-1.17	百济神州	3.77	Novartis	-1.08
安科生物	-4.01	金斯瑞	3.61	西比曼	-2.95
佐力药业	-4.76	信达生物	-0.60	Collectis	-10.78
药明康德	-4.97	君实生物	-0.96	Pfizer	-10.99
复星医药	-6.83	石药集团	-6.92	BlueBird	-13.93

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。