

增持

——维持

日期：2019年08月26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

# 卡瑞利珠单抗的 III 期临床获中期积极结果

——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药明康德（14.84%）；港股中涨幅最大的企业为石药集团（26.21%）；美股中涨幅最大的企业为 Pfizer（9.24%）。

## 相关公司动态

国内公司：1) 恒瑞医药：卡瑞利珠单抗联合化疗的 III 期研究达到中期主要临床终点

国外公司：1) 葛兰素史克：BCMA 抗体偶联药物的 II 期试验获积极结果；2) Mustang Bio：慢病毒基因疗法被授予再生医学先进疗法认定；3) 阿斯利康：PD-L1 单抗与 CTLA-4 单抗联合疗法宣布失败

学术动态：1) Science Translational Medicine：IL-12 基因疗法在治疗复发性胶质母细胞瘤中展现积极效果；2) Cell：基于 CRISPR 技术开发的靶点筛选系统有望为癌症免疫治疗带来新靶点

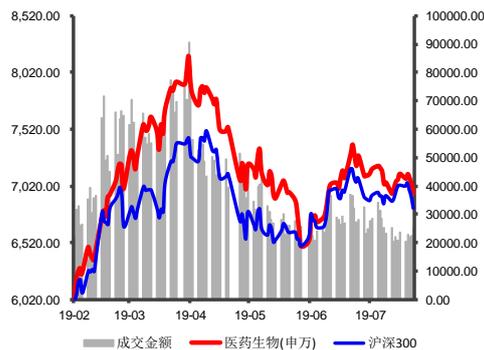
## 风险提示

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



## 一、近期公司动态摘要

### 国内公司动态：

**恒瑞医药：卡瑞利珠单抗联合化疗的 III 期研究达到中期主要临床终点**

8月22日，WCLC2019大会摘要公布了卡瑞利珠单抗联合化疗（卡铂+培美曲塞）一线治疗晚期/转移性 EGFR-/ALK-非鳞状非小细胞肺癌 III 期研究的中期数据。（医药魔方）

这项代号为 SHR-1210-303 的随机、开放、多中心、III 期临床试验共招募了 419 例非鳞状 NSCLC 患者，按照 1: 1 随机分组，分别给予 4-6 个周期的化疗（卡铂 5AUC、培美曲塞 500mg/m<sup>2</sup>）± 卡瑞利珠单抗，之后使用培美曲塞±卡瑞利珠单抗维持治疗，直到疾病进展或出现不可耐受。主要终点为独立数据监测委员会评估的 PFS（无疾病进展生存期），次要终点包括 ORR（总体缓解率）、DCR（疾病控制率）、DOR（缓解持续时间）和 OS（总生存率）。结果显示，在中位随访时间为 11.9 个月，卡瑞利珠单抗+化疗组（n=205）的中位 PFS 较单独使用化疗组（n=207）显著延长（11.3 vs 8.3 个月），到达主要终点。次要终点方面，卡瑞利珠单抗+化疗组的 ORR、DCR、DoR 和 OS 均优于化疗组，疗效显著。安全性方面，卡瑞利珠单抗+化疗组和化疗组发生 3/4 级不良反应的比例分别为 66.8% 和 51.2%；治疗相关的死亡人数分别为 5 和 4 例。

**图 1 恒瑞医药 SHR-1210-303 临床试验的结果**

	Camrelizumab plus chemotherapy (n=205)	Chemotherapy alone (n=207)	p-value
Objective response rate	60.0% (53.0-66.8)	39.1% (32.4-46.1)	p<0.0001
Disease control rate	87.3% (82.0-91.6)	74.4% (67.9-80.2)	p=0.0009
Duration of response (months)	17.6 (11.6-NR)	9.9 (8.5-13.8)	p=0.0356
Overall survival (months)	NR (17.1-NR)	20.9 (14.2-NR)	p=0.0272

Data are shown in % (95% CI) or median (95% CI). NR: not reached.

数据来源：WCLC2019 上海证券研究所

此外，8月20日，恒瑞注射用卡瑞利珠单抗两个一线治疗适应症获批临床。受理号为 CXSL1900054 和 CXSL1900055，适应症分别为注射用卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和顺铂一线治疗不可切除的局部晚期/复发或远处转移的食管鳞癌患者、注射用卡瑞利珠单抗联合顺铂和吉西他滨一线治疗局部晚期复发或转移鼻咽癌。

**国外公司动态：**
**葛兰素史克：BCMA 抗体偶联药物的 II 期试验获积极结果**

8 月 24 日，公司宣布，其自主研发的靶向 B 细胞成熟抗原（BCMA）的抗体偶联药物 belantamab mafodotin，在治疗接受过多种前期疗法的复发/难治性多发性骨髓瘤（MM）患者的 II 期临床试验中获得积极结果。这一试验数据将支持公司在今年年底递交新药申请，有望于明年为这些 MM 患者带来新的治疗选择。（药明康德）

多发性骨髓瘤是美国的第二常见血癌，是由于骨髓中的浆细胞癌变所致。浆细胞的异常增生会影响正常血细胞的生成，从而导致骨骼、免疫系统和肾脏受到损伤。目前虽然已有多种疗法可以有效治疗多发性骨髓瘤，但是肿瘤细胞会对已有疗法产生抗性并且复发。因此，开发创新疗法至关重要。

公司研发的 Belantamab mafodotin 是一款抗体偶联药物，它将人源化抗 BCMA 抗体与细胞毒性剂连接在一起。因此能够通过靶向 BCMA 将细胞毒性剂特异性送入 MM 细胞中起到杀伤癌细胞的作用。BCMA 是近年来非常热门的靶点之一，它是一种跨膜糖蛋白，属于肿瘤坏死因子（TNF）受体超家族，又被称为 TNFRSF17 或 CD269。这一蛋白的重要特点是它在所有 MM 细胞上高度表达，而且它不在其它正常组织中表达（除了浆细胞）。因此，这一靶点成为多家医药公司和研究机构开发治疗 R/R MM 患者的热门靶点。

**表 1 靶向 BCMA 药物情况**

公司/机构	药物类型	所处阶段	
新基	CAR-T	III 期	
巨诺（Juno）		CAR-T	II 期
第三军医大学第一附属医院			
Autolus			
南京传奇			
科济生物			
苏州大学附属第一医院			
深圳市免疫基因治疗研究院			
河南省肿瘤医院			
苏州大学			
天津市第一中心医院			
山东大学			
中国解放军总医院			
National Cancer Institute US			I 期
Poseida Therapeutics			
iCell Gene Therapeutics			

河南中医药大学		
Cellular Biomedicine Group		
Cartesian Therapeutics		
Innovative Cellular Therapeutics		
Juno		
艺妙神州		
华中科技大学		
温州医科大学		
Unum	过继性细胞疗法	I 期
再生元	双特异性抗体	II 期
新基		I 期
强生		
辉瑞		
安进		
Seattle Genetics	单克隆抗体	I 期
葛兰素史克	抗体偶联药物	III 期
阿斯利康		I 期
安进		

数据来源：药明康德 上海证券研究所

此次公布的 II 期临床研究 DREAMM-2 是一项随机，开放标签的试验，共入组 196 例 R/R MM 患者。结果显示，belantamab mafodotin 更够为患者的总缓解率（ORR）带来具有临床意义的显著改善，达到了试验的主要临床终点。此前的 DREAMM-1 试验数据分析表明 belantamab mafodotin 能够达到 60% 的 ORR，完全缓解率达到 15%，无进展生存期（PFS）达到 12 个月。DREAMM-1 和 DREAMM-2 在安全性和耐受性方面表现基本一致，相关数据会在即将召开的科研会议上公布。

#### Mustang Bio: 慢病毒基因疗法被授予再生医学先进疗法认定

8 月 23 日，公司与圣犹达儿童研究医院共同宣布，其合作研发的 MB-107 慢病毒载体基因疗法被美国 FDA 授予再生医学先进疗法认定（RMAT），主要用于治疗治疗 X 连锁严重联合免疫缺陷病（X-linked severe combined immunodeficiency, X-SCID）。RMAT 是专门为再生性疗法设立的审评途径，与 FDA 的突破性疗法认定类似，将加快这一疗法的开发和审评速度。（药明康德）

X-SCID 是由于在 X 染色体上的 IL2RG 基因出现突变而导致的罕见遗传病。患者产生的淋巴细胞非常少，导致身体无法抵抗任何感染。如果不接受治疗，这些患者在婴儿时就会因为感染而去世。因此，为防止感染的发声，这些新生儿患者在出生时就需要被放在

无菌的保护罩内生活，因此被称为“泡泡男孩”。除了提供无菌环境，降低感染发生的机会以外，治疗 X-SCID 的标准疗法是接受组织完全匹配的兄弟姐妹的骨髓移植。成功的骨髓移植手术虽然能够完全重建患者的免疫系统，但是超过 80% 的 X-SCID 患者没有完全匹配的供体，这些患者必须接受部分匹配的供体提供的骨髓组织。这种骨髓移植完全恢复免疫功能的可能性较低，而且可能产生严重的副作用，因此该类患者仍然亟需更为有效的治疗方案。

MB-107 是一种创新的基因疗法，该疗法使用慢病毒载体，在体外将健康的 IL2RG 基因导入从患者体内获得的造血干细胞中。然后将这些经过基因工程改造的造血干细胞注回患者体内。在接受造血干细胞疗法之前，患者会接受一轮低剂量的白消安 (buslfan)，帮助经过基因工程改造的造血干细胞在骨髓中生长和繁衍。这一新疗法同以前的基因疗法相比是一个重大的进步，以前的基因疗法试验中 B 淋巴细胞数目得不到恢复，患者仍然需要终身接受免疫球蛋白的静脉注射，在新的疗法中免疫系统的所有细胞都得到了恢复。

该疗法的 RMAT 认定是基于 MB-107 在 I/II 期临床试验的积极数据。在试验中，公司对 8 名患有 X-SCID 的婴儿进行了基因治疗。在治疗后两年内，这些婴儿的免疫系统功能和正常生长均有显著改善。而且，这种新疗法比以前的 X-SCID 基因治疗策略更安全、有效，且耐受性良好。在以前的研究中，基因疗法恢复了 T 细胞功能，但没有完全恢复包括 NK 细胞和 B 细胞在内的其他关键免疫细胞功能。在这项研究中，患者不仅恢复了 NK 细胞和 B 细胞功能，还有 4 名婴儿停止了静脉注射免疫球蛋白来提高免疫力。在这 4 个婴儿中有 3 个婴儿对疫苗产生了抗体反应，这也证实了其 B 细胞功能性。

#### 阿斯利康：PD-L1 单抗与 CTLA-4 单抗的联合疗法宣布失败

8 月 21 日，公司宣布了 III 期 NEPTUNE 研究的总生存期 (OS) 数据，数据显示，Imfinzi (PD-L1 单抗) + tremelimumab (CTLA4 单抗) 一线治疗 IV 期 NSCLC 相比含铂标准化疗未能延长患者生存期，也未能到达主要终点，宣布试验失败。(新浪医药)

公司研发的 Imfinzi 是一种抗 PD-L1 单克隆抗体，通过与 PD-L1 结合并阻断 PD-L1 与 PD-1 和 CD80 的相互作用，从而激活免疫细胞。Tremelimumab 则是一种人类单克隆抗体的潜在新药，具有抗 CTLA-4 的活性，也能促进 T 细胞活化，增强对癌症的免疫应答。然而，Imfinzi 和 Tremelimumab 组合疗法的发展道路却是十分坎坷。此前，公司于 2018 年 11 月公布了 Imfinzi 联合 Tremelimumab 治疗 IV 期非小细胞肺癌的 Mystic 试验结果。该项试验是一项随机，开放，国际多中心的 III 期临床研究，对比 Imfinzi 联合 Tremelimumab，

及 Imfinzi 单药对照含铂化疗用于未经治疗的 IV 期转移性非小细胞肺癌。该研究在全球 17 个国家的 167 个中心进行。结果显示，该组合疗法最终没有达到改善总生存期的研究终点，治疗组的试验数据不具备统计学意义。目前，这两款药物的联合疗法还有单药治疗 IV 期 NSCLC 的 III 期 PEARL 研究和 Imfinzi+化疗±tremelimumab 的 III 期研究正在进行。

### 学术动态：

#### Science Translational Medicine: IL-12 基因疗法在治疗复发性胶质母细胞瘤中展现积极效果

8 月 14 日，来自哈佛医学院的 Antonio Chiocca 博士及其团队在杂志发表的一项临床试验结果，其中，一种药物诱导的基因疗法在复发性胶质母细胞瘤患者中展现出了较为显著的抗肿瘤效果，且耐受性良好，副作用可逆，具有较高安全性。

胶质母细胞瘤是一种侵袭性、致命性脑癌，确诊后平均存活时间仅为 6 至 9 个月，恶性程度极高。但该类肿瘤目前尚无治愈方法，患者即使是接受标准治疗（手术切除全部或部分肿瘤，然后放化疗 6 周），肿瘤也会在平均 7 个月之内复发。胶质母细胞瘤难以治疗的原因主要有以下几点。首先，人体的血脑屏障阻止了许多化疗药物到达肿瘤，无法实现肿瘤杀伤；其次，由于癌症本身是高度异质性的，因此即使一种药物对某些癌细胞有效，其它癌细胞也可能继续生长；此外，胶质母细胞瘤是出了名的“免疫学上的冷肿瘤”，具有限制抗肿瘤免疫细胞浸润的免疫抑制微环境，免疫类药物也难以对它产生作用。因此，如何将胶质母细胞瘤这类“冷肿瘤”变成“热肿瘤”，是一种新型抗癌研究方向。

为了在胶质母细胞瘤患者中做到这一点，Antonio Chiocca 博士及其团队给患者使用了 IL-12 蛋白，这是免疫系统一种强有力的主要调节因子，可刺激免疫系统的许多分支（属于免疫疗法的一种）。然而，先前的一些研究显示，IL-12 系统性给药具有毒性，会导致流感样症状，在更严重的情况下，还会引发一种名为细胞因子释放综合征的炎症反应，如果不加以治疗，可能会导致器官衰竭。因此，为了最大限度的实现 IL-12 的局部给药，研究小组使用了一种编码 IL-12 基因的腺病毒载体 (Ad-RTS-hIL-12)，能够将其直接注射到肿瘤部位。为了控制 IL-12 的剂量，该基因的转录只有在响应名为 veledimex 的药物时才会被激活（如果患者不服用 veledimex，IL-12 基因就不会表达；停药后，基因表达则会关闭）。

在动物实验中，veledimex 能够跨越血脑屏障，驱动 IL-12 的表达，从而缩小胶质母细胞瘤小鼠的肿瘤。因此，研究团队在 31 例

复发性胶质母细胞瘤人类患者中对 veledimex 诱导的 IL-12 基因疗法进行了进一步测试。参与该 I 期多中心剂量递增试验的患者均接受了重复手术以切除重新长出的肿瘤组织。在手术期间，患者被注射了携带 IL-12 基因的腺病毒载体到被切除的肿瘤的周围组织中，之后，患者被分到不同组，每天口服不同剂量（10、20、30 和 40 mg）的 veledimex，持续两周。在需要进一步手术切除肿瘤组织的 5 例患者中，研究者们观察到，与先前被切除的肿瘤组织相比，经 veledimex 诱导的 IL-12 基因疗法治疗后的肿瘤组织中浸润了更多的免疫细胞。这些结果均表明，该疗法提高了抗肿瘤免疫力。

安全性方面，约一半的患者出现了因治疗导致的细胞因子释放综合征，因此，停止了治疗（停药后不良事件立即逆转）。根据这种并发症的发生频率和严重程度，结合患者的服药依从性和生存数据，研究者们确定 veledimex 的最佳剂量为 20 mg。接受该剂量 veledimex 治疗的患者手术后平均存活了 12.7 个月，且分别有 26.7% 和 13.3% 的患者存活了 18 个月和 24 个月。不过，值得一提的是，IL-12 基因疗法也使得患者肿瘤中的免疫检查点信号（如 PD-1、PD-L1）增强了，这种信号是癌细胞用来阻止免疫系统发挥杀伤作用的一种伎俩。接下来，研究小组也将调查 IL-12 基因疗法联合免疫检查点抑制剂的抗癌效力。

### **Cell: 基于 CRISPR 技术开发的靶点筛选系统有望为癌症免疫治疗带来新靶点**

近日，耶鲁大学的陈斯迪教授团队在《细胞》上发表的一篇文章显示，他们基于 CRISPR 技术开发了一款靶点筛选系统，有望为药物研发和靶点开发打开新的方向。

陈斯迪团队一直以来专注于利用基于 CRISPR 技术的方法，进行基因组的编辑和高通量的筛选，在这项研究中，他们同样开发了一款新型的 CRISPR 筛选系统。具体来看，研究人员们首先从小鼠中分离出 CD8 阳性的免疫 T 细胞，然后使用 CRISPR 技术对其进行全基因组水平上的编辑。这些经过编辑的 T 细胞在短暂的培养后，被输注回带有肿瘤的小鼠体内。可喜的是，一些小鼠的病情得到了缓解，表明输注进小鼠体内的免疫 T 细胞起到了抗击肿瘤的效果。随后，研究人员们取出了小鼠的肿瘤，并对肿瘤环境中的 T 细胞进行了分析，看看哪些基因在 CRISPR 技术的编辑下出现了变化。它们之中，可能就有抗击肿瘤的奥秘。分析结果中，我们发现了 PD-1 和 Tim-3 等已知的经典靶点，这也从侧面支持了这套筛选系统的可靠程度。

除已知的靶点外，本研究也找到了一些新的靶点，其中一个叫

做 Dhx37 的基因得到了研究人员们的关注。这个基因编码的是一个 RNA 解旋酶，先前对它的了解并不算多。有趣的是，一旦 T 细胞内的这个基因被敲除，这些 T 细胞就会在体内展现出有力的抗肿瘤活性。考虑到研究人员们使用的是“三阴性乳腺癌”的疾病模型，在通常情况下极为难治，这样的抗肿瘤活性显得难能可贵。

从研究结果上看，Dhx37 编码的蛋白可能扮演了 T 细胞“刹车”的作用，抑制了它们的活性。后续的研究也证实，其编码的蛋白的确会抑制 T 细胞的激活、细胞因子的产生、以及细胞毒性。后续的研究中，研究人员们通过转录组分析和生化研究，发现 Dhx37 在一定程度上通过 NF-κB 起作用，这也提供了一个潜在的机制模型。

## 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 (%)
药明康德	14.84	石药集团	26.21	Pfizer	-0.89
恒瑞医药	10.82	信达生物	5.96	Novartis	-1.15
复星医药	6.14	金斯瑞	2.29	Collectis	-1.55
佐力药业	6.94	百济神州	-0.72	BlueBird	-11.09
安科生物	1.83	君实生物	-3.47	西比曼	-14.47

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。