

增持

——维持

日期：2019年09月09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

Keytruda 联合阿西替尼获批用于一线治疗肾癌

——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（3.03%）；港股中涨幅最大的企业为金斯瑞（3.28%）；美股中涨幅最大的企业为 Collectis（9.87%）。

相关公司动态

国内公司：1) 石药集团：附属公司研发的双特异性抗体获 FDA 批准临床

国外公司：1) 默克：PD-L1/TGF-β 双抗获 CDE 批准临床；2) 诺华：将与 IFM 共同开发创新免疫疗法；3) 默沙东：Keytruda 联合阿西替尼获欧盟批准用于治疗肾癌；4) 百时美施贵宝：治疗自免疫疾病新药获 CDE 批准临床；5) Prescient Metabionics：早期检测被 FDA 授予突破性医疗器械认定

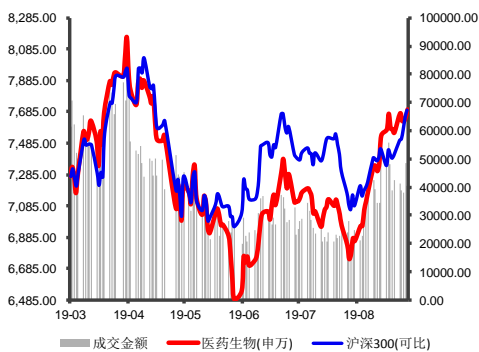
风险提示

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 (Y19M7)

累计产品销售收入 (亿元)	14,112.8
累计产品销售收入同比增长	8.9%
累计利润总额 (亿元)	1,822.2
累计利润总额同比增长	9.3%

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：

石药集团：附属公司研发的双特异性抗体获 FDA 批准临床

9月02日，公司公告，该集团非全资附属公司武汉友芝友生物制药有限公司自主研发的注射用重组抗 HER2 和 CD3 人源化双特异性抗体 (M802) 获得美国食品药品监督管理局 (美国 FDA) 批准在美国进行临床试验。

M802 是友芝友生物开发的一款针对乳腺癌、胃癌等恶性疾病的双抗药物。在临床前药理药效研究中，M802 已被验证可有效激活 T 细胞，增加 CD3 阳性细胞对 HER2 阳性细胞的识别、结合和免疫杀伤能力，抑制 HER2 介导的下游信号分子 MAKT 及 AKT 的磷酸化，对 HER2 阳性肿瘤细胞的增殖有显著的抑制作用，并具有 ADCC 和 CDC 作用。

公告显示，该项目已经获得中国和美国的发明专利授权，于 2017 年获得国家药品监督管理局 (NMPA) 颁发的临床批件，正在中国开展临床试验，此次美国临床试验的批准将为友芝友生物开展创新药物国际合作和进军国际市场提供有力支持。

国外公司动态：

默克：PD-L1/TGF- β 双抗获 CDE 批准临床

近日，公司自主研发的 PD-L1/TGF- β 双抗 M7824 的上市申请已获国家食药监局药品评审中心 (CDE) 受理。(精准治疗)

PD-(L)1 类药物近年凭借其显著的临床疗效已成为药企的研发热点，然而，PD-(L)1 单抗目前在患者中的应答率仍然较低。为使更多患者能够受益于该类物质，研究者开始对双靶点抗体进行开发。TGF- β 是一种肿瘤促进因子，可以扰乱免疫功能，并刺激血管生成和促进上皮间质转化，在胃癌、结肠癌和肝癌等癌症患者体内，TGF- β 的表达水平与患者肿瘤细胞转移、死亡率成正相关。此外，研究表明，TGF- β 可能是 PD-1 等免疫检查点抑制剂失效的原因之一。因此，为改进 PD-(L)1 药物，研发人员通过在一代 PD-1 抑制剂的基础上引入 TGF- β ，从而达到同时抑制 PD-1 和 TGF- β 的功用，由此诞生二代 PD-(L)1 (Y-traps) 单抗药物。

M7824 是公司研发的双功能融合蛋白，该药物由程序性死亡配体 1 (PD-L1) 单克隆抗体融合人转化生长因子- β (TGF- β) 受体 II 的细胞外结构域组成。因此，该药物可同时作用于 TGF- β 和 PD-L1 两个靶点，很大程度上提升了药物的有效率，并降低了联合用药的

副作用。M7824 的临床前动物试验数据显示有效率高达 100%。目前，M7824 正在世界各国开展了多项临床试验。

表 1 M7824 正在开展的临床研究项目

适应症	所处阶段	开始时间	结束时间
复发性呼吸道乳头状瘤	II 期	2018.11	2022.7
非小细胞肺癌	II 期	2018.9	2022.10
乳腺恶性肿瘤	I 期	2018.8	2018.12
乳腺癌	I 期	2018.5	2019.10
小细胞肺癌	I/II 期	2018.7	2022.1
前列腺癌	I/II 期	2018.4	2021.12
胰腺癌	I/II 期	2018.3	2022.12
结肠腺癌	I/II 期	2018.3	2020.11
宫颈癌	II 期	2018.2	2021.12
实体瘤	I 期	2018.2	2019.3

数据来源：药智网 上海证券研究所

在 2018 年举行的 ASCO 年会，公司公布了关于 M7824 二线治疗非小细胞肺癌的 I 期临床研究结果，数据显示，对于 PD-L1 \geq 80% 的强阳性患者来说，M7824 的客观缓解率高达 71.4%。此外，研究结果显示 M7824 还可能克服肿瘤细胞对 PD-1 治疗的耐药。如今，M7824 已经获得 CDE 受理，有望为我国患者带来更多治疗选择。

诺华：将与 IFM 共同开发创新免疫疗法

9 月 06 日，公司宣布，与 IFM Therapeutics 公司达成一项研发合作协议。双方将共同开发抑制 cGAS/STING 信号通路的一系列创新免疫疗法，治疗多种严重炎症和自身免疫疾病。此前，IFM Therapeutics 公司曾与诺华达成研发合作，开发基于 NLRP3 靶点的抗炎症疗法。（药明康德）

此次选择的 cGAS/STING 信号通路最初是作为先天免疫系统的的一个重要组成部分被发现。其中环鸟苷酸-腺苷酸合成酶（cGAS）能催化合成环鸟苷酸-腺苷酸（cyclic GMP-AMP），从而激活干扰素基因刺激蛋白（STING），并引起一系列下游分子激活，最终诱导 I 型干扰素（IFN）的产生。该信号通路在感染性疾病和自身免疫性疾病发病过程中也发挥重要作用，激活这一信号通路的突变会造成多种严重的自身炎症和自身免疫性疾病，包括一系列罕见疾病，如 Aicardi-Goutieres 综合症（AGS），STING 相关的婴儿期发病血管病变（SAVI）和系统性红斑狼疮（SLE）。cGAS/STING 信号通路的异常激活也会造成一些常见的疾病，如在线粒体功能障碍的情况下，会造成非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、慢性阻塞性肺病（COPD）、

年龄相关性黄斑变性（AMD）和帕金森病等。

IFM Due 公司开发了针对先天性免疫系统异常炎症反应的小分子拮抗剂和抑制剂，以解决包括罕见、自身免疫性、纤维化和神经退行性疾病在内的一系列适应症。目前，该公司有两个正在开发的临床前项目，一个是口服 STING 小分子拮抗剂，它可以阻止 STING 刺激过量干扰素和其他促炎性细胞因子产生的能力。预计该药物的临床试验将于 2021 年开始。另一个项目是开发 cGAS 的小分子抑制剂，旨在阻断信号通路更上游的节点。双方此次达成的合作将有望推进自身免疫疾病药物的研发进展，为患者带来治疗希望。

默沙东：Keytruda 联合阿西替尼获欧盟批准用于治疗肾癌

9 月 04 日，公司宣布，欧盟批准 Keytruda 联合阿西替尼一线治疗晚期肾细胞（RCC）患者。此前，该项适应症于 2019 年 4 月已获得 FDA 批准。（医药魔方）

肾细胞癌（RCC）是一种最为常见的肾癌类型，据估计，大约 90% 的肾癌患者属于 RCC。男性患病概率为女性的 2 倍。2018 年，全球约有 40.3 万例肾癌患者，其中 17.5 万例死亡。在欧洲，2018 年新增肾癌患者约为 13.6 万例，大约 5.5 万例死亡。

此次批准基于一项名为 KEYNOTE-426 的随机、开放标签、阳性对照的多中心 III 期临床试验。数据显示，与舒尼替尼相比，Keytruda+阿西替尼联合治疗将晚期 RCC 患者死亡风险显著降低了 47%；同时，Keytruda+阿西替尼治疗组较舒尼替尼治疗组也显示了无进展生存期（15.1 vs 11.1 个月）和客观缓解率（59.3% vs 35.7%）方面的改善。安全性方面，Keytruda+阿西替尼治疗组和舒尼替尼治疗组 3~5 级不良事件发生率分别为 62.9% 和 58.1%。

百时美施贵宝：治疗自免疫疾病新药获 CDE 批准临床

近日，根据中国国家药监局药品审评中心显示，公司在研新药 BMS-986165 的临床试验申请已获默示许可，用于狼疮性肾炎成年患者的治疗。此前，该药用于中度至重度斑块型银屑病成年患者的临床试验已在中国获得批准。（医药观澜）

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮伤及肾脏所引起的一种免疫复合物性肾炎，是系统性红斑狼疮主要的并发症和死亡原因。根据患者不同的严重程度，世界卫生组织将狼疮性肾炎分为 6 个阶段。作为一种常见疾病，狼疮性肾炎影响着近 40% 的狼疮患者。目前狼疮性肾炎患者没有获批有效疗法，临床上存在极大未满足需求。

公司研发的 BMS-986165 是一种创新的口服特异性 TYK2 抑制剂。TYK2 是一种细胞内信号蛋白激酶，它介导细胞因子引起的免

疫和促炎症信号通路。TYK2 信号通路被认为与多种免疫介导疾病的病理相关，其中包括银屑病、红斑狼疮、和炎症性肠病。此前，在狼疮性肾炎和炎症性肠病临床前模型中，BMS-986165 已显示出能够抑制细胞自身免疫通路的潜力。同时，在针对健康志愿者的 I 期临床试验中，它还能抑制因接触 I 型干扰素而引起的特征。这表明 BMS-986165 具有治疗多种免疫介导性疾病的潜力。有望为患者带来治疗曙光。

Prescient Metabionics: 早期肿瘤检测被 FDA 授予突破性医疗器械认定

9 月 05 日，公司宣布，其自主研发的 LifeKit Prevent 检测已得美国 FDA 授予的突破性医疗器械认定，用于结直肠癌（CRC）的癌前息肉以及早期癌症的检测。目前，该检测手段是第一个获得突破性医疗器械认定的，用于检测癌前息肉和早期癌症的非侵入性诊断测试，具有帮助阻止癌变和预防结直肠癌的潜力。（药明康德）

CRC 是美国第三大最常见的癌症类型，也是导致癌症死亡的第二大原因。每年有超过 13.7 万的新增病例，约 5.6 万名患者因此死亡。目前，结肠镜检查是尽早发现癌前病变的黄金标准，但是由于检查的侵入性，三分之二的美国人没有遵循筛查指南，因此，60% 的 CRC 患者直到晚期才被发现，从而导致死亡率增加。

公司通过其专有的 16S rRNA MultiTagDx 筛选技术设计了 LifeKit Prevent 检测，通过使用非侵入性手段，从粪便中获取样本进行分析，旨在识别与下消化道肿瘤相关的微生物 DNA 和 RNA 生物标志物。若检测结果为阳性，则表明了结直肠腺瘤或 CRC 的存在，随后应进行诊断性结肠镜检查和息肉切除术。

此前的临床研究表明，LifeKit Prevention 可能比目前的 CRC 诊断方法更便于患者和医疗人员使用。基于目前的研究结果，LifeKit Prevention 在结肠癌检测方面具有高准确性，更重要的是，在现有的非侵入性检测方式未能发现的癌前病变检测方面具有很高的准确性。LifeKit Prevention 的阳性检测结果可促使那些不愿接受结肠镜检查的高风险患者进行检查，从而切除癌前腺瘤，以防止癌症的进一步发展，降低 CRC 的发病率和死亡率。

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	3.03	金斯瑞	3.28	Collectis	9.87
佐力药业	1.16	信达生物	-0.45	BlueBird	9.67
• 安科生物	-0.15	石药集团	-1.25	西比曼	8.88
药明康德	-3.03	君实生物	-2.10	Novartis	0.74
复星医药	-6.45	百济神州	-6.62	Pfizer	0.09

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) 从 2015 年以来，医药产业的政策环境发生了巨大的变化，良性制度逐步建立并且开始发挥巨大的效能，医药产业已经走入新的景气周期。无论产业内部、制度层面（例如科创板），还是一、二级市场的资金都对创新表现出巨大的热情，这是前所未有的局面，产业内部变革激发的动能和资金关注度提升两方面产生的共振，将长期支撑行业的高景气度；2) 从供方来看，2018 年，创新药的申请比 2016 年增加了 75%，48 个新药获批。其中抗癌新药有 18 个，比 2017 年增长了 157%。获批新药中，有 10 个为国产药物，其中 9 个是全球首次批准的新分子。在某些赛道（例如 PD-1/PD-L1），甚至出现了创新拥挤；3) 从需方来看，医保保障水平的提升和全覆盖激发了基本医疗方面的刚需需求，消费升级又带动了高端产品和服务的需求，需求端持续旺盛；4) 从支付角度来看，作为最大的支付力量，医保支付结构调整将长期影响医药行业的内部格局。新医保目录对中西药品种的调入和调出已经阶段性印证了支付结构调整的逻辑，这个逻辑仍将长期成立；5) 从结果上看，我们看到医药产业结构

正在趋向优化、集中度持续提升、强者恒强不断强化。未来很长一段时间，医药都将在存量市场的结构优化和创新驱动带来的行业的增量发展中稳步前行。在行业有确定增长、估值仍处于历史中低位的情况下，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。