

增持

——维持

日期：2019年10月14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

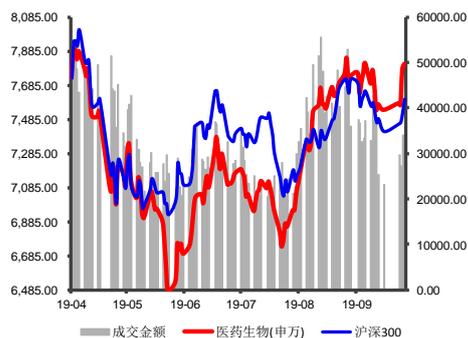
E-mail: huangshiqi@shzq.com

SAC证书编号：S0870119030007

### 行业经济数据跟踪 (Y19M8)

累计产品销售收入 (亿元)	16,098.0
累计产品销售收入同比增长	8.5%
累计利润总额 (亿元)	2,072.4
累计利润总额同比增长	9.5%

### 近6个月行业指数与沪深300比较



证券研究报告/行业研究/行业动态

## 复宏汉霖与 KG Bio 将共同拓展 PD-1 的东南亚市场

——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安科生物（6.10%）；港股中涨幅最大的企业为金斯瑞（1.48%）；美股中涨幅最大的企业为西比曼（1.29%）。

### 相关动态

国内公司：1) 信达生物：将与和黄中国共同探索 PD-1 单抗的联合疗法开发；2) 药明奥测：将与复宏汉霖共同开展 PD-L1 伴随诊断试剂盒的应用开发；3) 复宏汉霖：将 PD-1 单抗的东南亚独家开发和商业化权利授予 KG Bio

国外公司：1) 优时比：宣布收购 Ra Pharma 公司及其补体抑制剂研发管线；2) 诺华：抗 IgE 人源化单抗的临床效果相比获批药物更为显著；3) 百时美施贵宝：Opdivo 在中国获批第二项适应症；4) 默沙东：在 ESMO 大会上公布中国亚组的治疗数据结果

学术动态：1) Nature 子刊：PD-1 的耐药机制可能与机体代谢失衡相关

### 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

## 一、一周公司动态摘要

### 国内公司动态：

#### 信达生物：将与和黄中国共同探索 PD-1 单抗的联合疗法开发

10月10日，公司宣布，将与和黄中国医药（Chi-Med）进一步拓展双方的全球临床合作。双方将共同评估公司的抗PD-1单抗（信迪利单抗注射液）与和黄医药的索凡替尼联合治疗晚期实体瘤患者的安全性和有效性。（医药观澜）

索凡替尼是由和黄医药自主研发的一种新型的口服酪氨酸激酶抑制剂，具有抗血管生成和免疫调节双重活性。临床前研究表明，索凡替尼能够抑制血管生成，阻断肿瘤相关巨噬细胞的累积并促进效应T细胞向肿瘤的浸润，这些均有可能提高达伯舒的抗肿瘤活性。达伯舒和索凡替尼的联合疗法有望通过同时针对肿瘤微环境中的多种细胞类型和信号传导途径而带来协同的抗癌作用。两家公司的这次合作是在现有的全球合作协议（共同评估信迪利单抗与和黄医药的高选择性血管内皮生长因子受体抑制剂呋喹替尼）基础上进一步扩展合作范围。据悉，新组合的临床研究将在美国和中国进行。

#### 药明奥测：将与复宏汉霖共同开展 PD-L1 伴随诊断试剂盒的应用开发

10月10日，公司宣布与复宏汉霖签署战略合作协议，双方将就PD-L1伴随诊断试剂盒的开发与应用展开合作。此次合作旨在助力精准筛选复宏汉霖PD-1单抗（HLX10）相关肿瘤免疫治疗方案的获益人群，为临床医生制定个体化治疗方案提供重要指导，从而有效推动肿瘤免疫治疗的临床应用与发展。（医药观澜）

近年，以PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗展现出相比传统疗法更为显著的治疗效果，患者生存率也更高，但并非所有患者都适用。临床研究结果显示，患者体内PD-L1的表达水平可能和免疫检查点抑制剂药物的疗效相关，PD-L1表达较高的患者，更能从免疫治疗中获益。因此，基于肿瘤组织中PD-L1表达水平与临床疗效的密切相关性，公司开发了PD-L1伴随诊断试剂盒。该试剂盒拥有较高灵敏度及特异性，在与FDA批准的PD-L1伴随诊断试剂的临床比对中，呈现出高度的数据一致性。

双方的此次合作将帮助医生在肿瘤免疫治疗前对患者进行分型，筛选出适合的用药人群，为其制定个性化的治疗方案，从而帮助患者节省诊疗费用，提升治疗效率，改善个体治疗效果。

### 复宏汉霖：将 PD-1 单抗的东南亚独家开发和商业化权利授予 KG Bio

近日，公司宣布，与印度尼西亚制药公司 PT Kalbe Farma 旗下控股子公司 PT Kalbe Genexine Biologics 正式签订《独家许可条约》，授予其抗 PD-1 单抗 HLX10 的独家开发和商业化权利。（高特佳）

根据条约，公司将 HLX10 用于相关疗法和适应症的独家开发和商业化权利授予 KG Bio，具体包括其首个用于治疗高度微卫星不稳定型实体瘤的单药疗法、两项联合疗法及两项新适应症。其授权地包括东南亚的 10 个国家：菲律宾、印度尼西亚、马来西亚、新加坡、泰国、老挝、缅甸、柬埔寨、文莱和越南。而 KG Bio 将向公司支付的主要款项包括：1) 不可抵扣付款 1000 万美元；2) 销售里程碑付款，将依照累计净销售额而定，共计不超过 6.5 亿美元；3) 监管里程碑付款，共计不超过 2200 万美元；4) 1000 万美元联合疗法临床试验资金。预计总计金额最高可达 6.92 亿美元。

东南亚有约 6.5 亿人口，存在大量未满足的用药需求。通过此次合作，公司将有望拓展在东南亚地区的业务网络，加快 HLX10 的国际化进程，着力拓展东南亚地区市场，从而增强公司在肿瘤免疫治疗领域的品牌知名度和国际市场竞争力。此外，此次合作也将加速公司肿瘤免疫联合疗法战略在东南亚地区的进一步落地。

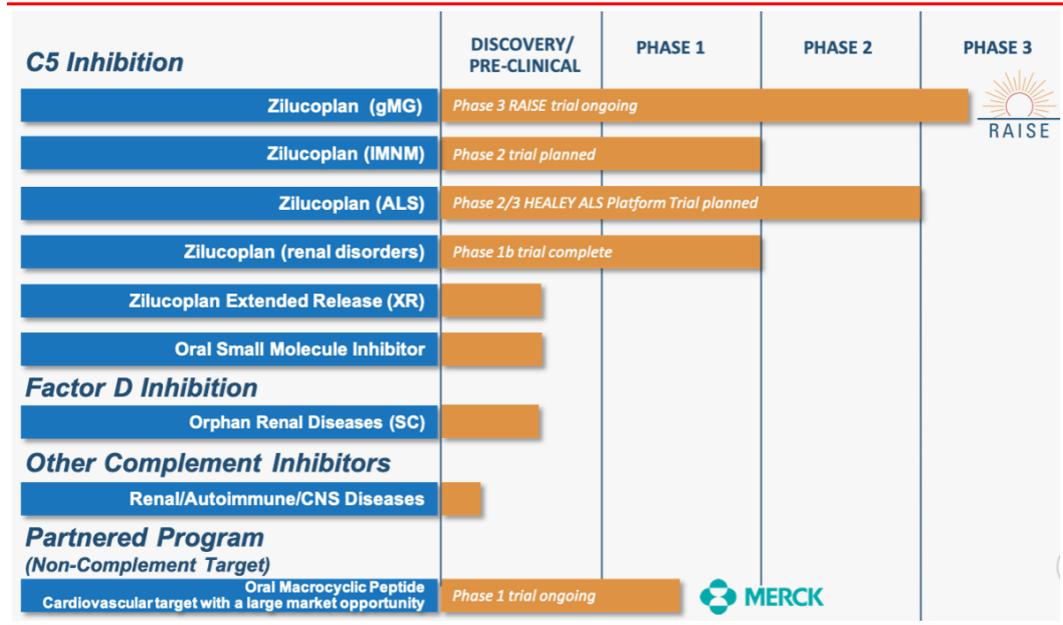
### 国外公司动态：

#### 优时比：宣布收购 Ra Pharma 公司及其补体抑制剂研发管线

10 月 11 日，公司宣布将通过收购 Ra Pharmaceuticals 公司获得其专有的大环肽合成技术平台 ExtremeDiversity。根据协议，双方将推进 C5 补体抑制剂 zilucoplan 在治疗重症肌无力 (gMG) 等罕见疾病方面的开发，从而增强优时比的研发管线。（药明康德）

Ra Pharma 是一家新兴生物医药公司，专注于发现和开发靶向补体级联反应中关键组分的多肽和小分子疗法。其专有的肽化学平台 ExtremeDiversity 是一个用于筛选潜在候选药物的大型多样化肽库，可开发出用于治疗因补体系统过度或不受控制的激活而引起的严重疾病。ExtremeDiversity 平台可以将抗体的特异性和多样性与小分子的高亲和力药理特性结合起来，合成大环肽。通过利用该平台，公司目前共有约 5 款在研药物，其中 Zilucoplan 已进入临床 III 期。

图 1 公司在研药物情况



数据来源：公司官网 上海证券研究所

Zilucoplan 是一种新型大环肽类 C5 补体抑制剂，它能以亚纳摩尔亲和力结合补体 C5，并在替代通路，经典通路或凝集素通路激活时，变构抑制 C5 裂解为 C5a 和 C5b，且阻断膜攻击复合物 (MAC) 的组装。目前，Zilucoplan 正被开发用于治疗全身型重症肌无力以及其他基于补体介导的罕见疾病。此前，美国 FDA 已授予 Zilucoplan 治疗重症肌无力的孤儿药资格。除此之外，Ra Pharma 公司还在开发 Zilucoplan 和 Zilucoplan (XR) 缓释片，用于治疗免疫介导的坏死性肌病 (IMNM)，肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 和其他未满足需求的补体介导性疾病。此次收购将增强优时比的长期创新能力。

#### 诺华：抗 IgE 人源化单抗的临床效果相比获批药物更为显著

近日，公司宣布，其开发的抗 IgE 人源化单抗 Ligelizumab，在治疗 H1-抗组胺药控制不佳的慢性自发性荨麻疹 (CSU) 患者的 II 期试验中，与其目前的唯一疗法 Xolair 相比，展现出更好的疗效，使更多患者得到完全缓解。(药明康德)

CSU 是一种严重皮肤病，症状包括皮肤自发性肿胀和瘙痒。如果疾病症状不能得到有效控制，则会对患者的睡眠，工作效率，以及生活质量产生较大的负面影响。最近公布的数据表明，尽管先前接受过 H1/H2-抗组胺药治疗，一些 CSU 患者仍然会出现无法控制的症状，对患者造成极大的疾病负担。

Ligelizumab 是一种作用于 IgE (免疫球蛋白 E) 抗体的单克隆抗体，现处于临床开发阶段，适应症为治疗 H1-抗组胺药控制不佳

的 CSU 患者的。在随机、双盲、含活性对照的 II 期临床试验中，382 名 H1-抗组胺药物控制不佳的 CSU 患者随机接受三种不同剂量的 Ligelizumab 或 Xolair 的治疗。该试验的中期数据显示，在治疗的第 12 周，接受 ligelizumab 治疗的患者中分别有 30%（剂量为 24 mg），44%（剂量为 72 mg）和 40%（剂量为 240 mg）患者的疾病症状得到了完全缓解。而在 Xolair 治疗组中，这一数值为 26%。

### 百时美施贵宝：Opdivo 在中国获批第二项适应症

10 月 08 日，公司宣布，Opdivo 在中国获批扩大适应症，适用于治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性（表达 PD-L1 的肿瘤细胞 $\geq 1\%$ ）的复发性或转移性头颈鳞癌患者。这是继非小细胞肺癌之后，Opdivo 在中国获批的第二个适应症，并成为中国首个获批治疗头颈部鳞癌的肿瘤免疫药物。（医药观澜）

我国头颈部鳞癌传统疗法存在显著局限，约 50% 经治患者会在 2 年内出现复发，患者的五年生存率不超过 3.6%。此外，由于传统疗法的副作用较大，因治疗引起的器官功能损坏，也会大幅降低患者的生活质量。

此次获批是基于一项名为 Checkmate-141 的临床研究，该研究招募了经铂类治疗失败的复发或转移性头颈部鳞癌患者。研究结果显示，与标准治疗相比，Opdivo 可以帮助复发或转移性头颈部鳞癌患者显著延长生存预期，Opdivo 组患者的 2 年生存率为 16.9%，而对照组仅为 6.0%，死亡风险降低了 32%。中位生存期方面，Opdivo 组为 7.7 个月，而对照组仅为 5.1 个月。该结果证实了经 Opdivo 治疗的患者可观察到持续的总生存获益。截至目前，Opdivo 已在全球 65 个国家与地区获批共计 18 个适应症，让超过 30 万全球患者受益。获批适应症涉及 10 个瘤种，包括肺癌、头颈部鳞癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、尿路上皮癌、黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤、胸膜肿瘤等。

### 默沙东：在 ESMO 大会上公布中国亚组的治疗数据结果

10 月 08 日，公司在 2019 年欧洲肿瘤内科学会年会（ESMO）公布了 III 期临床试验 KEYNOTE-181 中国亚组的数据结果。该研究旨在评估默沙东 PD-1 抑制剂 Keytruda 对比化疗用于复发性局部晚期或转移性食管或食管胃交界癌患者的疗效。（医药观澜）

据我国国家癌症中心最新公布的癌症报告显示，中国新发食管癌病例 24.6 万，死亡病例 18.8 万，发病率和死亡率分别位列全部恶性肿瘤的第六和第四位，约占全球的一半。而无论是病理类型还是发病部位以及临床特征和对治疗的反应，中国人群都与欧美人群

存在较大差异，在中国食管癌以鳞癌为主，而欧美则腺癌更多。

此次公布的这项名为 KEYNOTE-181 的临床研究是一项国际多中心、随机、对照的 III 期研究，中国亚组共纳入 123 例复发性局部晚期或转移性中国食管癌患者，随机接受 Keytruda (62 例) 或化疗 (61 例) 治疗方案。研究结果显示，相较标准化疗方案，Keytruda 治疗方案在总生存、客观缓解率和持续应答时间等数据上都显示了较化疗方案显著的疗效和安全性优势。其中，Keytruda 治疗组的中位生存期达到 8.4 个月，与化疗组的 5.6 个月相比，显著延长患者的生存期。

自 2018 年 Keytruda 在中国首次获批以来，该药已在中国相继获批三项适应症，包括黑色素瘤，单药或联合化疗一线治疗 PD-L1 表达阳性，无 EGFR 或 ALK 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。若此次 Keytruda 在食管癌中的临床研究和临床申报进展顺利，该药有望在中国收获第四项新适应症。目前，Keytruda 已在 80 多个国家获批使用，覆盖了 9 个瘤种超 12 个适应症，包括头颈部鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、高微卫星不稳定性 (MSI-H) 癌症、胃癌、食道癌、宫颈癌、肝细胞癌、默克尔细胞癌、肾细胞癌等。

#### 学术动态：

##### **Nature 子刊：PD-1 的耐药机制可能与机体代谢失衡相关**

近日，由达纳-法伯癌症研究所与麻省理工学院、哈佛大学的研究人员共同发表在 Nature 子刊的一项研究中，揭示了肿瘤免疫治疗后发生的代谢失衡是导致肿瘤适应性耐药和患者生存率降低的重要原因。研究显示，黑色素瘤和肾细胞癌 (RCC) 患者在接受纳武利尤单抗 (Nivolumab) 治疗后普遍表现出色氨酸 (Trp) 向犬尿酸 (Kyn) 的转化率增加，且 Kyn/Trp 比值的上升与患者总生存期 (OS) 下降有关。

在这项研究中，科学家们分析了 3 个独立免疫治疗试验患者 (包括黑色素瘤患者和肾细胞癌患者) 在接受了 Opdivo 治疗后的血液样本，并分别在治疗开始前和治疗期间的几个时间点测量了参与氨基酸、核苷酸、氮和脂质等代谢的代谢物变化。结果显示，78% 患者的 Trp 向 Kyn 转化率在治疗第 4 周时增加，其中转化率增加超过 50% 的患者占比达 26.5%。此外，研究显示，Kyn/Trp 比值增加 50% 以上的患者，其中位 OS (总体生存期) 为 15.7 个月，而 Kyn/Trp 减少的患者的中位 OS 大于 38 个月。

通过进一步研究分析，研究者发现，患者在接受 Opdivo 治疗后，其体内的 PD-L1 的转录将明显增加，同时 Kyn/Trp 比值，以及

PD1、CTLA4、LAG3、TIM3 和 FOXP3 等其他免疫应答负调节因子也显著上调。这破坏了 Opdivo 创造出的以消灭肿瘤为主的免疫平衡，产生了一个免疫抑制微环境，从而引发适应性耐药。因此，该研究证明，在黑色素瘤和肾细胞癌患者的一个亚集中，PD1 的抑制在很大程度上导致 Trp 向 Kyn 的转化增加，并且 Kyn/Trp 的比值增加与接受 Opdivo 治疗患者的 OS 下降密切相关，科学家们提倡在癌症免疫治疗中对患者进行分层和代谢监测。

## 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。

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 (%)
安科生物	6.10	金斯瑞	1.48	西比曼	1.29
恒瑞医药	3.36	石药集团	0.13	Novartis	0.77
药明康德	2.23	君实生物	-1.58	Pfizer	0.50
佐力药业	2.16	百济神州	-2.29	BlueBird	-0.83
复星医药	0.20	信达生物	-7.23	Collectis	-3.53

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) 国内老龄化加速、医药消费具有刚需性质, 医药行业的需求仍然旺盛, 人们对优质医疗资源的追求并没有改变, 且对高端产品和服务的需

求持续增加；2) 医药上市公司 2018 年前三季度维持较快业绩增速，分季度来看，2018Q3 利润增速回归常态，较 2018H1 有所放缓，但仍高于同期医药制造业整体。医药行业仍然是有确定性增长的行业；3) 审评审批制度改革、仿制药一致性评价、“两票制”、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，医药行业已经步入新的景气周期，这个新的景气周期以创新品种、优质品种、优质企业为主导，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速度有望加快，研发型药企以及优质制造型企业有望持续享受政策红利，医药板块仍能够寻得良好的结构机会。

本周医药生物行业指数下跌 2.16%，跑输沪深 300 指数 2.44 个百分点，较上周末绝对估值及估值溢价率有所下降，细分板块中跌幅最大的是化学制剂板块（-6.54%），涨幅最大的是医疗服务板块（+1.25%）。12 月 7 日，4+7 城市药品集中采购拟中选结果公布，31 个试点品种中有 25 个药品拟中选，其中通过一致性评价的仿制药 22 个，原研药 3 个，仿制药替代效应显现。与试点城市 2017 年同种药品最低采购价相比，拟中选价平均降幅 52%，最高降幅 96%，降价幅度超出市场预期。短期来看，中标企业以价换量，通过保障回款、降低融资成本、规模效益等方式保持一定的盈利能力，未中标企业在未保障采购量的情况下仍需要面对降价的困境，受损程度更大，长期来看，中小型仿制药企业面临被市场淘汰的风险，加速仿制药行业洗牌，建议关注受政策影响较小、业绩确定性高的细分板块，如创新药、连锁药店、医疗器械等。

中长期来看，我们建议从板块的结构性机会入手，关注受降价影响较小、景气度高的细分领域龙头。

1) 医疗服务板块：医疗资源紧缺的现状并没有缓解，医疗服务板块会一直获得政策扶持。但医疗服务是个投入期长、回报期也长的过程，重点关注已经有较长时间积累、逐步进入回报期、绑定医生资源丰富的公司。

2) 药品零售板块：目前零售行业正在从群雄割据走向龙头鼎立。借助资本的力量，连锁龙头通过并购及开店迅速扩大版图。药店分级管理有助于加速行业集中，看好连锁龙头的发展。

3) 医药工业板块：带量采购使过期专利药与仿制药直接竞争，借助市场的力量，仿制药价格有望实质性降低。医保支付价有可能在此次中标价基础上形成。未来医保支付结构将发生变化，创新药及优质仿制药的在医保药品支出中的占比将提升，过期专利药、辅助用药占比将迅速下降。我们看好研发管线丰富、有重磅大品种的化学制剂、生物药、新型疫苗等研发创新龙头，同时具有品种优势、

在一致性评价中进度领先、销售能力强的仿制药龙头有望通过落后产能的淘汰和进口替代等途径迅速扩大市场份额。

4) 其他细分领域：国民消费能力持续提升，我们还看好受益于消费升级板块，如品牌 OTC、家用医疗器械等。

## 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。