

## 医药生物

### 创新药周报：PD-(L)1 竞争加剧，皮下注射再拓疆途

12月8日，全球首款皮下注射PD-L1抗体药物恩维达®(恩沃利单抗注射液)首批处方在各省市落地。恰在同一天，恒瑞医药皮下注射PD-1抗体SHR-1901在药物临床试验登记与信息公示平台网站登记了一项I期临床试验。PD-(L)1产品的“进阶之战”就此打响。

本周周报，我们通过13张图表详细介绍了全球首款PD-L1皮下注射剂型恩沃利单抗、恒瑞医药第2款PD-1产品，可通过皮下注射给药的SHR-1901，并对目前国内PD-(L)1抑制剂类产品的竞争格局进行了全盘梳理。

作为全球首个上市的皮下注射型PD-L1，恩沃利单抗集康宁杰瑞/思路迪/先声药业三家智慧，纳米剂型实现有效性、安全性、便利性、依从性、普适度的全面突破。现已全面铺展在结直肠癌、胆道癌、肉瘤、肺癌、尿路上皮癌、肝癌、子宫内膜癌、肾癌等实体瘤方面的应用挖掘，中国、美国、日本等国同步开展研发；歌礼制药对其在乙肝、艾滋病等病毒性疾病中的拓展同样值得期待。

恒瑞医药手握获批适应症最多、年销售额最高的国产PD-1重磅品种卡瑞利珠单抗，继续在剂型创新中优势布局。SHR-1901现积极启动纳入180例受试者的I期临床试验，有望为PD-1单抗的发展添砖加瓦。

目前，国内已有11款PD-1/PD-L1抗体获批上市，其中国产产品7款，进口产品4款，获批适应症1-8种不等，并在持续扩展当中；另外，超100种PD-1/PD-L1产品已进行临床试验登记，竞争激烈。单抗、双抗、多抗、小分子抑制剂多模发展，未来PD-(L)1产品领域将百花齐放。

**医药板块创新药个股行情回顾：**本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前5的为君实生物-U、丽珠集团、恒瑞医药、艾迪药业、华东医药。后5的为艾力斯-U、众生药业、前沿生物-U、博瑞医药、科兴制药。

本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前5的为丽珠医药、翰森制药、先声药业、金斯瑞生物科技、嘉和生物-B。后5的为百济神州、康诺亚-B、康宁杰瑞制药-B、基石药业-B、沛嘉医疗-B。

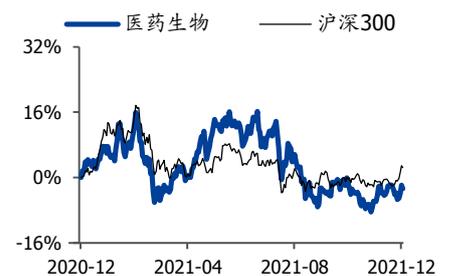
**本周IPO：**南模生物——基因修饰动物筑梦创新

**创新药行业中长期观点：**近几年，政策刺激下资本涌入，国内迎来创新大风口。我国的创新市场有较强的政策属性，2017年10月8日，两办联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，开启了一波创新浪潮。叠加药品注册管理办法修订、药品谈判、医保动态调整机制等出台，从政策顶层设计彻底解决了历史上由于研发资源有限、审评不规范&进度慢、招标效率低、入院难度高、医保对接难等造成的创新动力不足的问题。在纲领性政策刺激之下，叠加近年科创板、注册制等推动，创新药赛道资本蜂拥，创新药企业融资加速，也引领了我国创新药投资进入大风口时代。在良好的政策环境与资本推动下，国内创新崛起加速。国产创新药陆续进入收获期，未来几年将看到更多重磅创新产品在国内陆续获批上市。

**风险提示：**1) 负向政策持续超预期；2) 行业增速不及预期。

增持（维持）

#### 行业走势



#### 作者

分析师 张金洋

执业证书编号：S0680519010001

邮箱：zhangjy@gszq.com

分析师 胡佑碧

执业证书编号：S0680519010003

邮箱：huruobi@gszq.com

分析师 应沁心

执业证书编号：S0680521090001

邮箱：yingqinxin@gszq.com

#### 相关研究

- 1、《医药生物：创新药周报：2021年医保目录结果落地，创新赛道未来可期》2021-12-05
- 2、《医药生物：激励、员工持股、回购集中出现，医药底部机会到了吗？》2021-12-05
- 3、《医药生物：Omicron来袭美股医药大反攻，继续看多A股医药；兼新冠大梳理》2021-11-28

## 内容目录

1、本周聚焦：PD-(L)1 竞争加速，皮下注射再拓疆途.....	3
1、唯快不破，恩沃利单抗首创 30s 应用纪录.....	3
1.1 三方合作，共筑全球首款皮下注射 PD-L1.....	3
1.2 多线并行，全方位挖掘抗肿瘤潜能.....	5
1.3 另辟蹊径，歌礼布局恩沃利单抗治疗病毒性感染.....	10
2、再战 PD-1，恒瑞皮下注射新剂型有望破局.....	12
3、百舸争流，国内 PD-(L)1 抑制剂产品竞争格局.....	13
2、医药板块创新药个股行情回顾.....	16
3、公司公告及行业动态一周汇总.....	17
4、国内新药临床受理信息更新.....	19
5、本周 IPO——南模生物.....	19
风险提示.....	23

## 图表目录

图表 1: KN035 晶体结构.....	3
图表 2: 恩沃利单抗在研适应症.....	4
图表 3: 试验设计及试验分组.....	5
图表 4: 恩沃利单抗 II 期临床有效性数据.....	6
图表 5: 恩沃利单抗治疗 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤患者的反应持续时间和总生存期.....	7
图表 6: 所有人群不良事件.....	7
图表 7: 受试者肿瘤进展情况.....	9
图表 8: 恩沃利单抗各给药浓度药代动力学.....	9
图表 9: I 期临床试验安全性数据.....	10
图表 10: 单次皮下注射恩沃利单抗后 HBsAg 相对基线最大变化水平.....	11
图表 11: Sasanlimab 皮下注射不影响治疗效果.....	13
图表 12: 国内已上市 PD-(L)1 类产品.....	13
图表 13: 国内申报在研国产 PD-1/PD-L1 抗体或小分子抑制剂.....	15
图表 14: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股.....	16
图表 15: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股.....	17
图表 16: 新药 IND 受理信息更新.....	19
图表 17: 南模生物技术平台.....	20
图表 18: 公司主要在研项目.....	21
图表 19: 南模生物管理层.....	22
图表 20: 南模生物股权结构.....	22

## 1、本周聚焦：PD-(L)1 竞争加速，皮下注射再拓疆途

12月8日，全球首款皮下注射 PD-L1 抗体药物恩维达<sup>®</sup>（恩沃利单抗注射液）首批处方在各省市落地。恰在同一天，恒瑞医药皮下注射 PD-1 抗体 SHR-1901 在药物临床试验登记与信息公示平台网站登记了一项 I 期临床试验。PD-(L)1 产品的“进阶之战”就此打响。

随着多家产品相继上市、持续拓宽适应症领域、积极降价进入国家医保目录，国内的 PD-(L)1 抑制剂产品赛道日渐拥挤。开发可皮下注射的新产品，在应用剂型上的创新对患者来说提升了治疗体验，对医疗体系来说节约了资源成本，对企业则或将借此走出差异化破局之路。

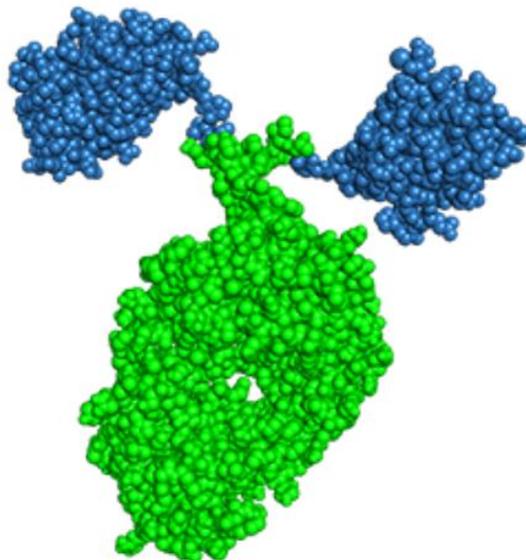
静脉使用免疫药物存在较大临床风险，可能导致体温迅速下降、血液中电解质失衡，甚至形成血栓等。皮下注射剂型安全有效，使用便捷，未来更有望实现居家给药，治疗可及性大大提升。

### 1、唯快不破，恩沃利单抗首创 30s 应用纪录

#### 1.1 三方合作，共筑全球首款皮下注射 PD-L1

恩维达<sup>®</sup>（恩沃利单抗注射液，KN035）是康宁杰瑞自主研发的 PD-1 单域抗体与人免疫球蛋白 IgG1 Fc 新型融合蛋白。2021年11月26日，先声药业与思路迪医药、康宁杰瑞生物制药共同宣布，三方战略合作的 PD-L1 单域抗体恩维达<sup>®</sup>（恩沃利单抗注射液）正式获得国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，成为全球首个且目前唯一获准上市的皮下注射 PD-L1 抗体药物。

图表 1: KN035 晶体结构



资料来源：康宁杰瑞官网，国盛证券研究所

2016年起，康宁杰瑞与思路迪医药共同开发 KN035。2020年3月30日，康宁杰瑞、思路迪医药、先声药业三方达成战略合作，康宁杰瑞作为原研方负责生产和质量，思路迪医药负责肿瘤领域的临床开发，先声药业负责产品在中国大陆的独家商业推广。

本次恩沃利单抗获批适应症为：不可切除或转移性微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）的成人晚期实体瘤患者的治疗，包括既往经过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗后出现疾病进展的晚期结直肠癌患者以及既往治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的其他晚期实体瘤患者。

**恩沃利单抗设计独特，属纳米剂型，分子量小，免疫原性低、毒性小。**相比完整全长结构的PD-1/L1抗体，皮下注射的恩沃利单抗可实现单位体积内更高的药物摩尔浓度，在同等效价下使用剂量只有普通PD-1类制剂的1/8；其分子量小（80kDa，约为传统抗体1/2），水溶性高，室温稳定性好，无需添加特殊辅料即可用于皮下注射。

**恩沃利单抗在有效性、安全性、便利性、依从性、普适度方面均具有优势。**可在30秒完成注射，比静脉给药节约了大量的患者时间和医疗资源，有望在基层医院实现普遍应用，并有居家自主给药的潜力；在给药方法上，细针管相比传统注射泵给药更便捷、更安全，耐受性提升；在使用范围上，对于静脉塌陷或者外周静脉狭窄的患者，传统中枢静脉插管注射会增加感染风险，恩沃利单抗的皮下注射为这部分患者群体带来了新的治疗选择。

**恩沃利单抗现已实现了多项突破：**1）全球首个皮下注射的PD-L1药物；2）中国首个且唯一一个取得**跨瘤种适应症**的免疫治疗药物；3）首个国产PD-L1药物；4）是目前患者自付比例最低的PD-L1药物，年治疗费用平均为3-4万元。而进口PD-L1产品阿替利珠单抗定价为32800元/支（1200mg/20mL），赠药方案为买2赠3，赠药后年用药费用约21万元；度伐利尤单抗定价为约18000元/支（500mg/10mL）或6000元/支（120mg/2.4mL），慈善赠药方案“2+2、4+4、6+8”，赠药后平均年用药费用为22.2万元。

目前，恩沃利单抗在中国、美国和日本针对多个肿瘤及非肿瘤适应症同步开展临床试验，多个适应症已进入申报注册阶段或处于III期临床研究中；已被美国FDA授予晚期胆道癌和软组织肉瘤适应症的孤儿药资格。

图表 2: 恩沃利单抗在研适应症

候选药物	机制	商业权利	临床前	IND	II期	III期	IV期	NDA	合作伙伴	
Envalfolimab	PD-L1	全球	MSI-H/dMMR晚期癌症 (单药、2L+、ORR、泛癌种)						康宁杰瑞集团 (联合开发)	
			胆道癌 (与化疗联用对比化疗、随机、OS、1L)							
			肉瘤 (单药、+ipilimumab、ORR、2L+)							
			非小细胞肺癌 (联用、1L)							
			非小细胞肺癌 (联用、2L+)							
			尿路上皮癌 (单药对比BSC、1L维持)							先声药业集团 (中国大陆推广)
			TMB-H晚期癌种 (2L+、单药)							TRACON (北美+肉瘤)
			子宫内膜癌 (与乐伐替尼联用、2L+)							
			肝癌 (与VEGF抑制剂联用、2L+)							
			肾癌 (与VEGF抑制剂联用、1L/2L+)							
多适应症										

资料来源：思路迪医药官网，国盛证券研究所

此外，先声药业布局赛伐珠单抗（VEGF）联合恩沃利单抗用于实体瘤治疗，目前处于II

期临床阶段。

本次获批的给药方案为 150mg,每周 (QW) 一次; 未来有望继续补充申请 300 mg Q2W 的给药方案。

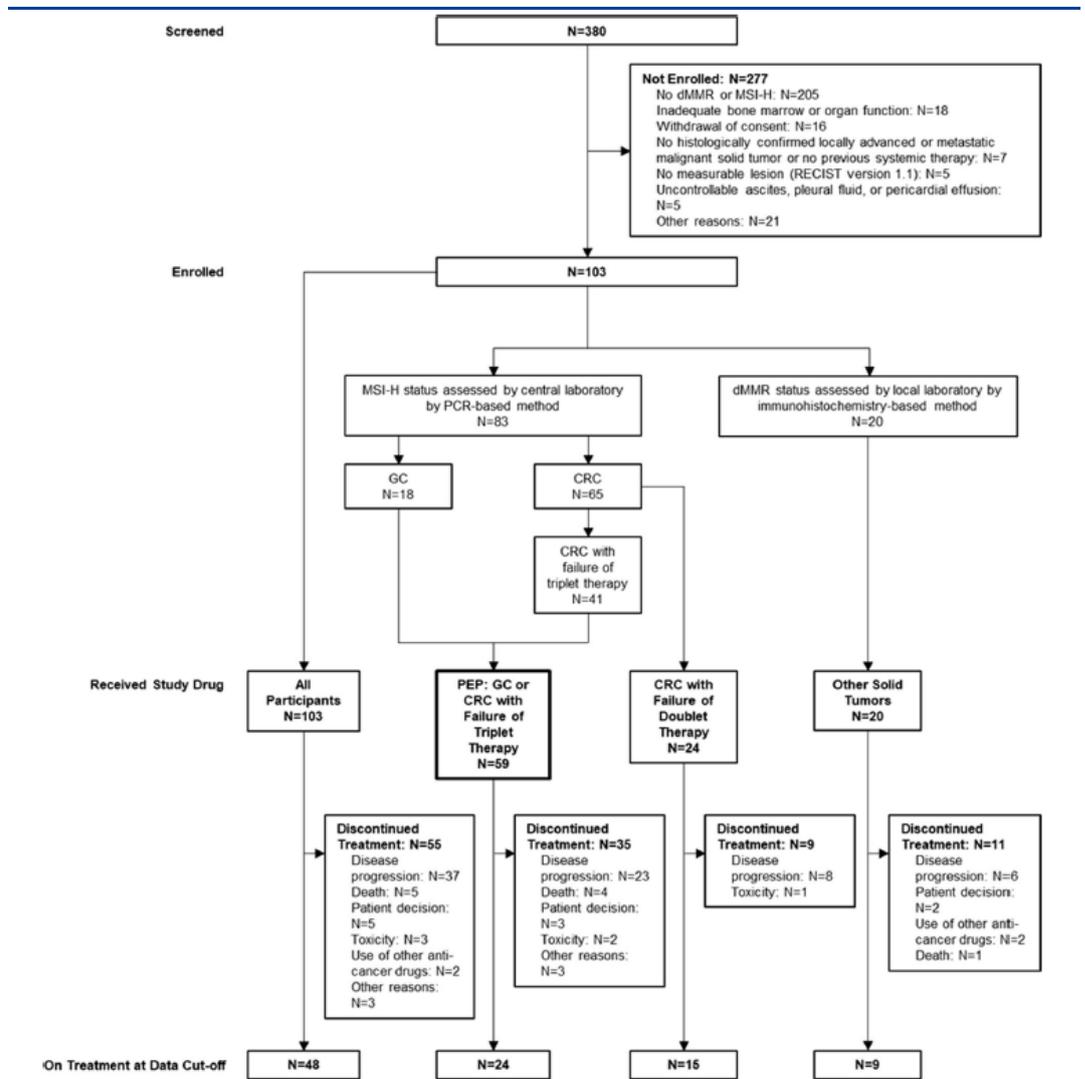
### 1.2 多线并行, 全方位挖掘抗肿瘤潜能

恩沃利单抗上市申请是基于一项单臂开放标签 II 期关键临床试验, 相关数据于 2021 年 6 月发表于 *Journal of Hematology & Oncology* (IF=17.39)。

**试验设计:** 共纳入 103 例经一线及以上系统性治疗失败的中国 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤患者 (CRC 患者 65 例+GC 患者 18 例+其他肿瘤患者 20 例), 每周接受 150mg 恩沃利单抗治疗直至疾病进展、出现不能耐受的毒性或退出治疗。

**研究终点:** 主要终点是由独立评审委员会 (BIRC) 评估的客观缓解率 (ORR); 次要疗效终点包括研究者评估的 ORR、疾病控制率 (DCR)、缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS) 以及总生存期 (OS)。

图表 3: 试验设计及试验分组



资料来源: *Journal of hematology & Oncology*, 国盛证券研究所

试验结果:  
有效性:

1) 在所有人人群 (n=103) 中, 经盲态独立阅片委员会 (BIRC) 评估的客观缓解率 (ORR) 为 42.7%; 晚期结直肠癌 (n=65) 患者 ORR 为 43.1%, 接受过 ≥ 2 种既往治疗的结直肠癌患者 (n=41), ORR 为 31.7%; 对于接受过 1 种既往治疗的结直肠癌患者 (n=24) 为 62.5%; 晚期胃癌患者 (N=18) ORR 为 44.4%, 其他晚期实体瘤患者 (n=20) ORR 为 40.0%。

2) 主要疗效人群 (PEP, primary efficiency population) (N=59, GC 和三药[氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康]治疗失败的 CRC 患者) 中, ORR 为 35.6%;

3) 总体研究人群中, BIRC 评估的疾病控制率 (DCR) 为 66.0%; 中位无进展生存期 (PFS) 为 11.1 个月; 中位总生存期 (OS) 尚未达到, 1 年 OS 率为 74.6%; 中位缓解持续时间 (DoR) 尚未达到, 12 个月 DoR 率为 92.2%;

4) PEP 的 DCR 为 66.1%, 12 个月 DoR 为 82.5%, PFS 为 7.5 个月, 中位 OS 尚未达到;

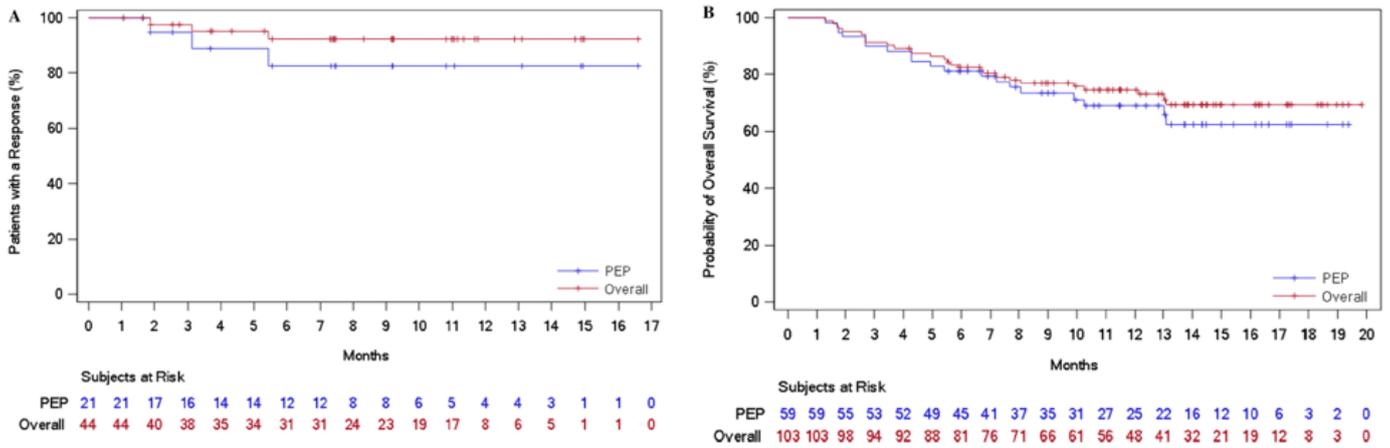
5) 对于获得客观缓解的其他实体肿瘤患者, 12 个月的 DoR 率为 100.0%。

图表 4: 恩沃利单抗 II 期临床有效性数据

	CRC			non-CRC			整体研究人数
	≥ 2 线治疗	1 线治疗	总计	GC	其他实体瘤	总计	
<b>ORR</b>							
N(%)	13(31.7)	15(62.5)	28(43.1)	8(44.4)	8(40)	16(42.1)	44(42.7)
95%CI	18.1-48.1	40.6-81.2	30.8-56	21.5-69.2	19.1-63.9	26.3-59.2	33.0-52.8
<b>DCR</b>							
N(%)	24(58.5)	16(66.7)	40(61.5)	15(83.3)	13(65)	28(73.7)	68(66.0)
95%CI	42.1-73.7	44.7-84.4	48.6-73.3	58.6-96.4	40.8-84.6	56.9-86.6	56-75.1
<b>DoR</b>							
Range, months	1.05+~16	2.76+~14	1.87+~14.98	1.05+~16.59	3.75+~14.	1.05+~16.5	1.05+~16.59
12 months, %	.59+	.98+	+	+	72+	9+	+
(95%CI)	74.6	100	88.4	100	100	100	92.2
	39.8-91.1	100-100	68-96.1	100-100	100-100	100-100	77.5-97.4
<b>PFS</b>							
mPFS (95% CI), months	4.9(1.9-9.9)	NR(1.8-NE)	7.2(3.5-NE)	NR(11.1-NE)	NR(1.9-NE)	NR(5.5-NE)	11.1(5.5-NE)
Range, months	0.85~16.	0.76~18.	0.76~18.27+	1.41~18.43+	0.03~16.62	0.03~18.43	0.03~18.43+
% at 12 months	76+	27+	43.7(31.2-55.4)	58(18.3-84)	+	+	48.5(37.8-58.3)
(95%CI)	32.1(18.1-47)	62.5(40.3-78.4)			52.6(28.7-71.9)	57.7(37.3-73.5)	
<b>OS</b>							
mOS(95%CI), months	NR(10.3-NE)	NR(NE-NE)	NR(NE-NE)	NR(NE-NE)	NR(5.9-NE)	NR(NE-NE)	NR(NE-NE)
% at 12 months	64.7(47.7-77.4)	87.1(65.2-95.7)	72.9(60.1-82.2)	83.3(56.8-94.3)	75(50-88.7)	78.9(62.1-88.8)	74.6(64.7-82.1)

资料来源: Journal of hematology & Oncology, 国盛证券研究所 NR: 未达到; NE: 不可评估; +: 删失

图表 5: 恩沃利单抗治疗 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤患者的反应持续时间和总生存期



资料来源: Journal of hematology& Oncology, 国盛证券研究所

**安全性:** 恩沃利单抗相关不良反应事件多为 1-2 级, 无输注反应不良事件、免疫相关肺炎、免疫相关结肠炎、免疫相关肾炎、免疫相关血小板减少或免疫相关神经 AEs。恩沃利单抗在晚期 MSI-H/dMMR 癌症患者中安全可控。

图表 6: 所有人群不良事件

结局	患者数量 (%)		
	所有级别	3-4 级	5 级
治疗相关不良事件	99 (96)	38 (37)	3 (3)
研究药物治疗相关不良事件	87 (84)	16 (16)	0
治疗相关不良事件发生率 ≥ 10%			
白细胞减少	17 (17)	0	0
无力	17 (17)	0	0
皮疹	16 (16)	1 (1)	0
甲状腺功能减退	16 (16)	0	0
甲状腺功能亢进	12 (12)	0	0
中性粒细胞减少	12 (12)	1 (1)	0
贫血	12 (12)	5 (5)	0
严重不良事件	27 (26)	20 (19)	3 (3)
相关严重不良事件	10 (10)	9 (9)	0
导致停药的治疗相关不良事件	3 (3)	3 (3)	0
免疫相关不良事件	44 (43)	8 (8)	0
导致停药的免疫相关不良事件	3 (3)	3 (3)	0
注射部位反应	9 (9)	0	0
注射部位疼痛	2 (2)	0	0
注射部位反应	6 (6)	0	0
注射部位肿胀	1 (1)	0	0

资料来源: Journal of hematology& Oncology, 国盛证券研究所

**试验结论:** 恩沃利单抗在标准治疗失败的晚期实体瘤患者表现出有效的 ORR 及缓解持续时间, 与 pembrolizumab、navuliumab 在同适应症人群中相当; 安全性方面, 恩沃利单抗与同类产品相似, 但没有输注反应, 免疫相关性肺炎和结肠炎发生率似乎低于同类产品, 需在后续临床研究中进一步确认。

**2021 CSCO 年会中, 该注册性临床 II 期试验公布更新数据。** 至 2021 年 2 月 21 日, 所有患者的中位随访时间为 17.7 个月。

#### 有效性:

- 1) 经盲态独立阅片委员会 (BIRC) 评估, 所有患者的客观缓解率 (ORR) 为 44.7%, 晚期 CRC 患者、晚期 GC 患者和其他晚期实体瘤患者 ORR 分别为 43.1%、55.6%、40.0%;
- 2) 共 12 例 (11.7%) 患者达到完全缓解, 且均在持续缓解中; 晚期 CRC 患者、晚期胃癌患者、其他晚期实体瘤患者和所有患者中分别有 89.3%、100%、100%和 93.2%的缓解者在持续缓解中;
- 3) 晚期 CRC 患者、晚期胃癌患者、其他晚期实体瘤患者和所有患者 BIRC 评估的中位无进展生存时间 (PFS) 分别为 7.2 个月、尚未达到、尚未达到和 11.1 个月; 中位总生存时间 (OS) 均尚未达到, 12 个月 OS 率分别为 72.0%、77.4%、75.0%和 73.6%;

#### 安全性:

- 1) 所有级别和 3-4 级药物相关的治疗期间不良事件 (TRAE) 发生率分别为 85.4%和 17.5%, 无 5 级 TRAE 发生;
- 2) 免疫相关性内分泌疾病的发生率为 35.0%, 主要为甲状腺功能减退症 (16.5%) 和甲状腺功能亢进症 (11.7%); 免疫相关皮肤不良反应和免疫性肝炎的发生率分别为 7.8%和 3.9%; 无免疫相关肺炎、免疫相关结肠炎、免疫相关肾炎发生;
- 3) 皮下注射部位反应发生率为 8.7%, 且均为 1-2 级。

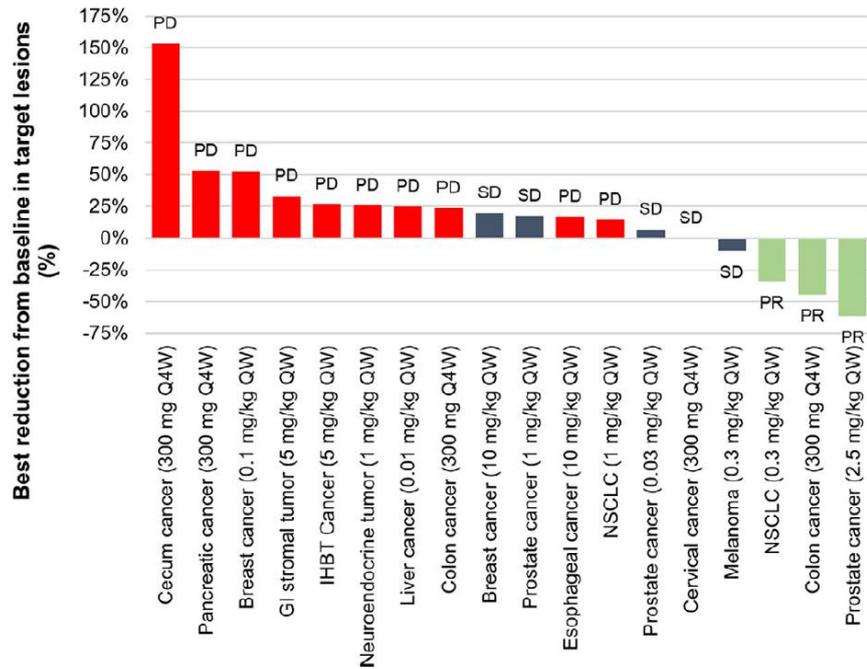
**恩沃利单抗治疗晚期实体瘤的首次人体开放标签美国 I 期临床试验数据于 2021 年 9 月发表于 *The Oncologist* (IF=5.025)。**

试验启动于 2017 年 2 月, 研究包括剂量递增和剂量探索两个阶段。

**试验设计:** 剂量递增阶段, 18 例受试者通过改良的 3+3 方法接受 0.01-10 mg/kg 每周一次 (QW) 皮下注射给药; 剂量探索阶段, 10 例受试者接受 300 mg 每 4 周一次 (Q4W) 皮下注射给药。

**试验结果:** 共 3 例受试者获得经确认的部分缓解, 低至 0.3 mg/kg QW 即可观察到疗效应答, 缓解时间持久 (24.1+至 59.9+周)。截至 2020 年 12 月 21 日, 有 2 例仍在继续缓解中;

图表 7: 受试者肿瘤进展情况



资料来源: The Oncologist, 国盛证券研究所

**药代动力学:** 剂量递增阶段表现出良好的药代动力学特征, 剂量-暴露关系呈比例增加。在剂量探索阶段采用 300 mg Q4W 时, 稳态半衰期可长达 23 天。药代动力学模拟结果支持对 300 mg Q3W 或 400 mg Q4W 的固定剂量给药方案进行临床开发。

图表 8: 恩沃利单抗各给药浓度药代动力学

给药方案	剂量	测量	周	估测血中恩沃利单抗浓度		
				几何平均数, mg/L(95%CI)	5%, μg/mL	10%, μg/mL
300 mg Q4W	1	Peak	1	11.9(11.8, 12.0)	4.53	5.78
	1	Trough	4	5.12(5.07, 5.17)	2.04	2.53
	8	Peak	29	20.4(20.2, 20.6)	7.34	9.29
	8	Trough	32	9.68(9.55, 9.81)	3.11	3.98
300 mg Q3W	1	Peak	1	11.9 (11.8, 12.0)	4.53	5.78
	1	Trough	3	6.79 (6.72, 6.86)	2.80	3.47
	8	Peak	22	24.1 (23.8, 24.4)	8.82	11.10
	8	Trough	24	14.2 (14.0, 14.4)	4.86	6.16
400 mg Q4W	1	Peak	1	15.9(15.7, 16.1)	6.04	7.70
	1	Trough	4	6.83 (6.76, 6.89)	2.72	3.38
	8	Peak	29	27.2 (26.9, 27.5)	9.93	12.40
	8	Trough	32	12.9(12.7, 13.1)	4.14	5.30
150 mg QW	1	Peak	1	5.97 (5.90, 6.03)	2.28	2.90
	1	Trough	2	5.82 (5.76, 5.87)	2.39	2.97
	8	Peak	8	24.5 (24.2, 24.7)	9.83	12.10
	8	Trough	9	21.9(21.7, 22.2)	8.86	10.90

资料来源: The Oncologist, 国盛证券研究所

**安全性:** 未报告剂量限制性毒性或注射部位反应; 最大给药剂量为 10 mg/kg QW, 未观察到剂量水平和安全性之间的明确相关性; 所有患者均有治疗相关不良反应发生, 其中 14 名患者(50%)的不良反应该与药物有关, 3 名患者 (11%) 报告了  $\geq 3$  级的药物相关不良反应; 未报告输注相关反应、结肠炎、肺炎以及  $\geq 4$  级的药物相关不良反应。

图表 9: I 期临床试验安全性数据

症状	NC/NA	1	2	3	4	5	AI  grades
疲劳	61%	22%	17%	0%	0%	0%	39%
恶心	78%	11%	11%	0%	0%	0%	22%
ALT 升高	83%	6%	0%	11%	0%	0%	17%
AST 升高	83%	6%	0%	11%	0%	0%	17%
腹泻	83%	11%	6%	0%	0%	0%	17%
口干	83%	17%	0%	0%	0%	0%	17%
腹痛	89%	0%	0%	11%	0%	0%	11%
血液 ALP 升高	89%	0%	0%	11%	0%	0%	11%
便秘	89%	6%	6%	0%	0%	0%	11%
食欲下降	89%	6%	6%	0%	0%	0%	11%
低钾血症	89%	11%	0%	0%	0%	0%	11%
低镁血症	89%	11%	0%	0%	0%	0%	11%
低磷血症	89%	6%	0%	6%	0%	0%	11%
甲状腺功能减退	89%	0%	11%	0%	0%	0%	11%
淋巴细胞减少	83%	0%	0%	11%	6%	0%	17%
肌肉骨骼胸痛	89%	11%	0%	0%	0%	0%	11%
肌肉骨骼僵硬	89%	11%	0%	0%	0%	0%	11%
肢体疼痛	89%	11%	0%	0%	0%	0%	11%
皮疹	89%	11%	0%	0%	0%	0%	11%
涎腺分泌过多	89%	6%	6%	0%	0%	0%	11%
皮肤擦伤	89%	6%	6%	0%	0%	0%	11%
呕吐	89%	11%	0%	0%	0%	0%	11%

资料来源: The Oncologist, 国盛证券研究所

### 血液 MSI 检测对恩沃利单抗治疗晚期实体瘤的疗效预测分析

**试验设计:** 在入组的 103 例受试者中, 共 92 例受试者具有血液微卫星不稳定性 (MSI) 检测结果, 其余 11 例检测结果缺失 (无法评价或未采集血样样本)。57 例血液 MSI 检测结果为微卫星高度不稳定 (bMSI-H), 35 例为微卫星稳定 (bMSS)。

**试验结果:** bMSI-H、bMSS 和 bMSI 结果缺失受试者及所有受试者的 ORR 分别为 40.4%、45.7%、42.4%、42.7%。基于二代测序法 (NGS) 血液 MSI 检测较组织样本检测敏感性低, 但具有与基于 PCR 法或 IHC 法组织 MSI/MRR 检测相似的特异性。

**试验结论:** 提示 bMSI-H 患者可考虑直接接受恩沃利单抗治疗, bMSS 患者可经肿瘤组织样本 PCR 或 IHC 法检测后再进行治疗决策制定。

### 1.3 另辟蹊径, 歌礼布局恩沃利单抗治疗病毒性感染

恩沃利单抗突破了PD-L1药物只作用于肿瘤的适应症，目前还被开发用于乙肝功能性治愈和艾滋病等病毒性疾病。

歌礼制药于2019年1月14日宣布获得了恩沃利单抗在大中华区用于乙型肝炎和艾滋病等病毒性疾病开发和商业化独家权益，开发代码为ASC22；

**乙肝治疗机制：阻断PD-1/PD-L1通路可恢复HBV特异性T细胞功能，进而实现慢性乙型肝炎功能性治愈。**

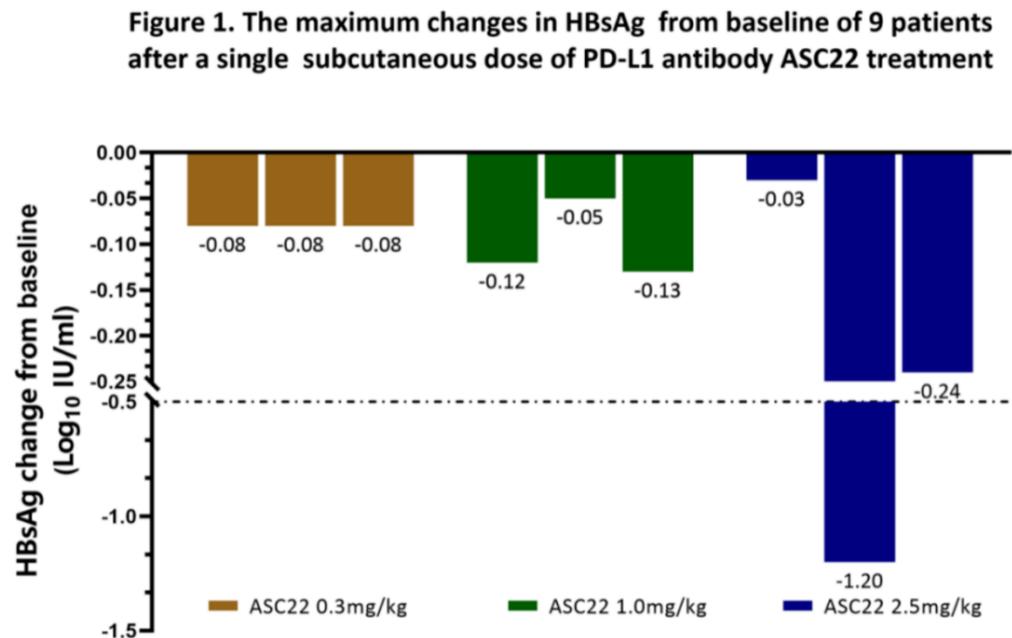
2021年10月12日，歌礼制药宣布PD-L1抗体ASC22(恩沃利单抗)用于乙肝功能性治愈的IIa期及IIb期试验中期结果入选2021年美国肝病研究协会(AASLD)年会(The Liver Meeting 2021)“大会最佳摘要合集-病毒性肝炎类”。

**试验设计：**单剂量递增研究，采用三种皮下给药剂量（0.3、1.0和2.5 mg/kg，每种剂量3例患者）方案进行研究观察，用药后进行为期12周的随访。研究主要疗效终点为单次给药后12周随访中的乙肝表面抗原（HBsAg）降低。

**试验结果：**

**有效性：**在12周的随访期间，单剂量给药0.3、1.0或2.5 mg/kg ASC22后存在剂量依赖性乙肝表面抗原（HBsAg）降低的趋势；在接受2.5 mg/kg剂量的3名患者中，1名患者在12周的随访期间实现了1.2 log<sub>10</sub> IU/mL的最大乙肝表面抗原（HBsAg）降低。

图表 10: 单次皮下注射恩沃利单抗后 HBsAg 相对基线最大变化水平



资料来源：2021 AASLD，国盛证券研究所

**安全性：**三个剂量水平的ASC22安全且耐受良好，只有1级不良反应（如头痛、虚弱和皮疹）。在12周的随访期间没有观察到2级或以上的不良反应。在12周的随访期间，单剂量给药高达2.5 mg/kg ASC22不会影响丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）水平（均低于正常上限）。

**试验结论：**ASC22与其他疗法相结合具有实现慢性乙型肝炎的功能性治愈潜能，并为患者提供方便的皮下注射给药方式。

基于 IIa 期试验的积极结果, 该药在慢乙肝的 Phase IIb 期试验(ASC22 的 24 周治疗, Q2W) 已经启动。2021 年 11 月 9 日, 歌礼制药宣布恩沃利单抗联合核苷(酸)类似物的中国 IIb 期临床试验已于 7 月完成 149 名慢性乙型肝炎患者入组, 取得良好中期结果:

1) ASC22 每 2 周给药 1 次, 在 1mg/kg 剂量联合核苷(酸)类似物组中, 观察到乙肝表面抗原下降, 其中在基线乙肝表面抗原  $\leq 500\text{IU/mL}$  的患者中降幅更明显, 在安慰剂联合核苷(酸)类似物组中未观察到乙肝表面抗原下降;

2) 在 1mg/kg 和 2.5mg/kg 剂量给药 1 个月后, 预测的受主占有率仍  $>90\%$ , 表明 ASC22 有望实现每月给药 1 次;

3) 使用 1mg/kg ASC22 联合核苷(酸)类似物治疗的患者, 其不良事件发生率与安慰剂联合核苷酸类似物治疗的患者相当;

4) 2.5mg/kg ASC22 联合核苷(酸)类似物在慢性乙型肝炎患者中安全性与耐受性良好。

此外, 2021 年 11 月 10 日, 恩沃利单抗用于人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 感染者免疫重建/功能性治愈的 II 期临床试验申请获国家药监局批准。ASC22 具有重建慢性病毒感染患者病毒特异性免疫应答的潜力。

II 期试验设计用于评价每 4 周 1 次 1 mg/kg、2.5 mg/kg ASC22 或安慰剂与抗逆转录病毒疗法联合治疗人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 感染者的安全性和有效性, 治疗期为 12 周, 治疗结束后为 12 周的随访期。

## 2、再战 PD-1, 恒瑞皮下注射新剂型有望破局

2021 年 12 月 8 日, 恒瑞医药在药物临床试验登记与信息公示平台登记了皮下注射剂型 PD-1 产品 SHR-1901 的 I 期临床试验 (CTR20213220)。

**试验信息:** 非随机化、开放、单臂的中国境内 1 期临床, 旨在评估 SHR-1901 在晚期恶性肿瘤受试者中的安全性。

**试验设计:** 计划入组 180 例患者, 试验组患者将接受不同剂量的 SHR-1901 皮下注射治疗, 每 4 周给药一次, 爬坡剂量范围为 0.1mg/kg-10mg/kg。研究的主要终点为剂量限制性毒性、最大耐受剂量和 RP2D, 评价时间为第一周期用药后第 8 天、第 15 天和第 21 天。试验的次要终点为评估 SHR-1901 在晚期恶性肿瘤受试者中的药代动力学 (PK) 特征、有效性、药效动力学 (PD) 特征和免疫原性。

SHR-1901 是恒瑞医药研发第 2 款 PD-1 抗体, 此前的首款 PD-1 卡瑞利珠单抗为销售额最高的国产 PD-1 抗体, 曾因血液瘤毒性问题被 Incyte 退回海外权益。SHR-1901 采取皮下注射设计, 便于给药同时可降低毒性。

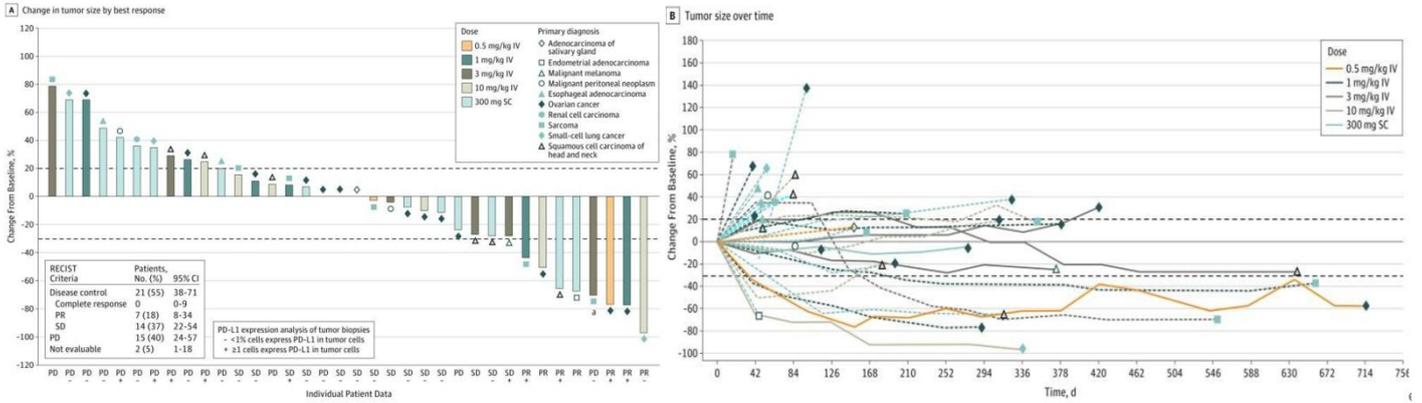
目前, 国内尚无其他企业将 PD-1 皮下注射剂推入临床。而从全球维度来看, 辉瑞开发了一款皮下注射 PD-1 单抗 **sasanlimab(PF-06801591)**, 已经进入到 3 期临床, 联合卡介苗用于治疗高危非肌层浸润性膀胱癌。今年 7 月, 这项临床试验也已经在国内启动。

2019 年 6 月, Sasanlimab 一项开放、多中心的 1 期剂量递增研究取得良好结果, 数据发表于 **JAMA Oncology (IF=23.559)**。40 例 18 岁以上局部晚期或转移性实体瘤患者被纳入研究, 每 3 周静脉注射 0.5、1、3 或 10mg/kg sasanlimab, 或每 4 周皮下注射 300mg。在每个剂量水平有 2 至 4 名患者登记使用后开始增加剂量, 同时每个队列中额

外参加更多患者以进行进一步评估。

研究结果显示：在不同类型的肿瘤中，静脉注射和皮下给药各剂量水平的 sasanlimab 均显示出了抗肿瘤活性；患者对 sasanlimab 耐受性良好，没有发现剂量限制毒性。

图表 11: Sasanlimab 皮下注射不影响治疗效果



资料来源: JAMA Oncology, 国盛证券研究所

**Sasanlimab 已于 2020 ESMO 公布 I 期临床数据：**截至 2019 年 11 月 1 日，106 位入组患者中（NSCLC=68，UC=38）中，中位治疗持续时间为 113.0 天。

- 1) 在 mITTNSCLC 人群中 20.9%达到 PR、35.8%SD，ORR 为 20.9%；
- 2) 在 PD-L1 表达  $\geq 1\%$ 和  $\geq 50\%$ 的患者中 ORR 分别为 32.1%和 45.5%；
- 3) 在 mITTUC 人群中 21.1%达到 PR（中位持续时间：183.0 天），31.6%SD（中位持续时间：118.5 天），ORR 为 21.1%；
- 4) 在 PD-L1 表达  $\geq 1\%$ 和  $\geq 50\%$ 的患者中 ORR 则分别为 40.0%和 50.0%。

### 3、百舸争流，国内 PD-(L)1 抑制剂产品竞争格局

目前，国内已有 11 款 PD-1/PD-L1 抗体获批上市，其中国产产品 7 款，进口产品 4 款；另外，超 100 种 PD-1/PD-L1 产品已进行临床试验登记，覆盖单抗、双/多抗、小分子等多种分子类型，竞争空前激烈。

图表 12: 国内已上市 PD-(L)1 类产品

用药方案	靶点	公司	获批适应症
200mg , Q2W, i.v.	PD-1	恒瑞医药	二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤
3mg/kg , Q3W, i.v.			既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌（HCC）患者的二线治疗
200mg , Q2W, i.v.			单药二线治疗晚期食管鳞癌
200mg , Q3W, i.v.			联合培美曲塞加卡铂一线治疗 EGFR-/ALK-不可手术切除的晚期或转移性非鳞非小细胞肺癌
200mg ,			既往接受过二线及以上化疗后疾病进展或不可耐受的晚期鼻咽癌

	Q2W, i.v.			联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗
	200mg , Q2W, i.v			联合紫杉醇和顺铂用于晚期食管癌一线治疗
	200mg , Q3W, i.v			联合化疗用于晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者一线治疗
特瑞普利单抗 (Toripalimab)	3mg/kg , Q2W, i.v.	PD-1	君实生物	既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤 既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌 (NPC) 含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌 联合吉西他滨/顺铂一线治疗复发/转移性鼻咽癌
信迪利单抗 (Sintilimab)	200mg , Q3W, i.v.	PD-1	信达生物	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 联合培美曲塞和铂类化疗用于 EGFR 或 ALK 阴性的晚期非鳞状 NSCLC 的一线治疗 联合吉西他滨和铂类化疗适用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗 联合达攸同 (贝伐珠单抗注射液) 用于肝细胞癌的一线治疗
替雷利珠单抗 (Tislelizumab)	200mg , Q3W, i.v.	PD-1	百济神州	经典型霍奇金淋巴瘤(r/r cHL)三线治疗 接受含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性 PD-L1 高表达的尿路上皮癌 联合紫杉醇和卡铂一线治疗局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌 联合化疗用于治疗一线晚期非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者 既往接受过治疗的不可切除肝细胞癌 (HCC)
派安普利单抗	200mg, Q2W, i.v.	PD-1	康方生物/ 正大天晴	三线治疗经典型霍奇金淋巴瘤
赛帕利单抗	240mg, Q2W, i.v.	PD-1	誉衡药业/ 药明生物	三线治疗治疗经典型霍奇金淋巴瘤(r/rCH)患者
恩沃利单抗	150mg QW, s.c.	PD-L1	康宁杰瑞/ 思路迪/先声药业	不可切除或转移性微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复基因缺陷型(dR)的成人晚期实体瘤患者
纳武利尤单抗 (Nivolumab)	3mg/kg, Q2W, i.v.	PD-1	BMS	二线治疗晚期 NSCLC 二线治疗 PD-L1 表达阳性的晚期 SCCHN 三线治疗晚期胃腺癌和胃食管连接部腺癌 联合伊匹木单抗一线治疗胸膜间皮瘤 晚期或性转移胃癌(GC)、胃食管连接部癌(GEJC)或食管腺癌(EAC)的一线治疗
帕博丽珠单抗	2mg/kg, Q3W, i.v.			经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤
				联合培美曲塞和铂类化疗适用于表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗
	200mg Q3W/ 400mg Q6W, i.v.	PD-1	默沙东	检测评估为 PD-L1 肿瘤比例分数 (TPS) ≥ 1% 的 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌一线单药治疗 联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗 单药用于通过充分验证的检测评估肿瘤表达 PD-L1 (综合阳性评分 (CPS) ≥ 10) 的、既往一线全身治疗失败的、局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者的治疗 单药用于通过充分验证的检测评估肿瘤表达 PD-L1 (CPS ≥ 20) 的转移性或不可切除的复发性头颈部鳞状细胞癌患者的一线治疗 单药用于 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因均为野生型, 不可切除或转移性高微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复基因缺陷型(dMMR)结直肠癌

阿替利珠单抗 (Atezolizumab)	1200mg, Q3W, i.v.	PD-L1	罗氏	癌(CRC)患者的一线治疗 联合化疗治疗一线治疗广泛期小细胞肺癌 联合贝伐珠单抗一线治疗不可切除肝细胞癌(HCC) 一线治疗 PD-L1 高表达、无 GFR/ALK 突变的转移性 NSCLC 联合化疗一线治疗无 BFR/ALK 突变的转移性非鳞状 NSCLC
度伐利尤单抗 (Durvalumab)	10mg/kg, Q2W, i.v.	PD-L1	阿斯利康	同步放化疗后出现疾病进展的不可手术切除的三期 NSCLC 联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌

资料来源: 药智数据, 公司公告, CDE, 国盛证券研究所

图表 13: 国内申报在研国产 PD-1/PD-L1 抗体或小分子抑制剂

No.	产品名	靶点	公司	No.	产品名	靶点	公司
1	SHR-1316	PD-L1	恒瑞医药	2	KL-A167	PD-L1	科伦药业
3	ZG005	PD-1/TIGIT	泽璟制药	4	NM21-1480	PD-L1/4-1BB	基石药业
5	SH009	PD-L1/CD47	圣和药业	6	PM1003	PD-L1/4-1BB	普米斯生物
7	SSG1-706	PD-1/X	三生国健	8	BJ-005	PD-L1/TGF β	博际生物
9	TST005	PD-L1/TGF β	创胜集团	10	QLF31907	PD-L1/4-1BB	齐鲁制药
11	LY01019	PD-L1/TGF β	博安生物	12	PD1/TIM-3	PD-1/TIM-3	健信生物
13	AN4005 片	PD-L1 小分子抑制剂	阿诺医药	14	6MW3211	PD-L1/CD47	迈威生物
15	FH-2001	PD-L1/FGFR 小分子抑制剂	复星医药	16	BR102	PD-L1/TGF β	海正博锐
17	PD-1 抗体	PD-1	东阳光	18	GNC-035	PD-L1/CD3 /4-1BB/ROR1	百利药业
19	LY01015	PD-1	博安生物	20	LBL-015	PD-1/TGF β	维立志博
21	GT90008	PD-L1/TGF β	开拓药业	22	巴替利单抗	PD-1	贝达药业
23	BAT7104	PD-L1/CD47	百奥泰	24	IBI321	PD-1/TIGIT	信达生物
25	SSGJ-705	PD-1/HER2	三生国健	26	Y101D	PD-L1/TGF β	友芝友
27	LBL-024	PD-L1/4-1BB	维立志博	28	JS201	PD-1/TGF β	君实生物
29	SG12473	PD-L1/CD47	尚健生物	30	QL1706	PD-1+CTLA-4	齐鲁制药
31	EMB-02	PD-1/LAG-3	岸迈生物	32	HX009	PD-1/CD47	翰思生物
33	IMM2505	PD-L1/VEGF	盛禾生物	34	IBI315	PD-1/HER2	信达生物
35	QLS31901	PD-L1/TGF β	齐鲁制药	36	RC98	PD-L1	荣昌生物
37	MAX-10181	PD-L1 小分子抑制剂	再极医药	38	抗 PD-1	PD-1	三生国健
39	Q-1802	PD-L1/Claudin 18.2	启愈生物	40	抗 PD-1	PD-1	安科生物
41	TQB2858	PD-L1/TGF β	正大天晴	42	QL1604	PD-1	齐鲁制药
43	SKB337	PD-1/CTLA-4	科伦药业	44	ES101	PD-L1/4-1BB	科望生物
45	Prolgolimab	PD-1	上海医药	46	IBI318	PD-1/PD-L1	信达生物
47	HB0025	PD-L1/VEGF	华海药业	48	RB0005	PD-L1	瑞阳生物
49	LAE005	PD-L1	来凯医药	50	PD-L1 抗体	PD-L1	白帆生物 / 桂林三金
51	IMM2510	PD-L1/VEGF	宜明昂科	52	PD-1 抗体	PD-1	尚健生物 / 石药集团
53	GNC-039	PD-L1/41BB/CD3/EGFRvIII	百利药业	54	LP002	PD-L1	厚德奥科 / 乐普生物
55	IBI319	PD-1/4-1BB	信达生物	56	RB0004	PD-1	瑞阳生物
57	IBI323	PD-L1/LAG-3	信达生物	58	JS003	PD-L1	君实生物

59	PD-1 单抗	PD-1	威奇达光明	60	KN046	PD-L1/CTLA-4	康宁杰瑞
61	GNC-038	PD-L1/4-1BB /CD3/CD19	百利药业	62	PD-1 抗体	PD-1	山东新时代
63	AK112	PD-1/VEGF	中山康方	64	STW204	PD-1	苏州思坦维
65	BAT1308	PD-1	百奥泰	66	PD-L1 抗体	PD-L1	海正药业
67	PD-1 全人源单抗	PD-1	上海昀怡	68	CS1003	PD-1	基石药业
69	TY101	PD-1	大有华夏	70	PD-1 抗体	PD-1	神州细胞
71	PM8001	PD-L1/TGF β	普米斯	72	PD-L1 抗体	PD-L1	复宏汉霖
73	MW11	PD-1	迈威生物	74	SHR-1701	PD-L1/TG	恒瑞医药
75	INCMGA00012	PD-1	再鼎医药	76	MSB2311	PD-L1	迈博斯
77	MGD013	PD-1/LAG-3	再鼎医药	78	GR1405	PD-L1	智翔金泰
79	IBI322	PD-L1/CD47	信达生物	80	BGB-A333	PD-L1	百济神州
81	ASC22	PD-L1	歌礼生物	82	SI-B003	PD-1/CTLA-4	百利药业
83	艾姆地芬	PD-L1 小分子抑制剂	红日药业	84	PD-L1 抗体	PD-L1	怀瑜药业
85	TQB2450	PD-L1	正大天晴	86	PD-1 抗体	PD-1	丽珠单抗
87	CMAB819	PD-1	迈博太科	88	首克注利单抗	PD-L1	兆科药业
89	舒格利单抗	PD-L1	基石药业	90	KL-A167	PD-L1	科伦博泰

资料来源: Armstrong, 国盛证券研究所

## 2、医药板块创新药个股行情回顾

本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前5的为君实生物-U、丽珠集团、恒瑞医药、艾迪药业、华东医药。后5的为艾力斯-U、众生药业、前沿生物-U、博瑞医药、科兴制药。本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前5的为丽珠医药、翰森制药、先声药业、金斯瑞生物科技、嘉和生物-B。后5的为百济神州、康诺亚-B、康宁杰瑞制药-B、基石药业-B、沛嘉医疗-B。

图表 14: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
君实生物-U	11.83	特瑞普利单抗一线治疗 NSCLC 获批	艾力斯-U	-13.56	无特殊原因
丽珠集团	5.42	公司回购股份	众生药业	-6.78	无特殊原因
恒瑞医药	4.19	连续获得研发进展	前沿生物-U	-6.61	股东减持
艾迪药业	3.70	艾诺韦林片纳入国家医保	博瑞医药	-6.54	无特殊原因
华东医药	3.04	二甲双胍恩格列净片纳入国家医保; 医美板块上调	科兴制药	-5.16	无特殊原因

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

图表 15: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
丽珠医药	8.85	股份回购	百济神州	-13.98	港股生物技术板块普跌
翰森制药	8.79	恒沐纳入新医保	康诺亚-B	-11.58	港股生物技术板块普跌
先声药业	7.22	Paxalisib 获 NMPA 临床试验批准	康宁杰瑞制药-B	-8.50	港股生物技术板块普跌
金斯瑞生物科技	3.95	cilta-cel 向日本递交 NDA	基石药业-B	-7.62	港股生物技术板块普跌; 非执行董事辞任
嘉和生物-B	3.74	无特殊原因	沛嘉医疗-B	-7.34	无特殊原因

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

### 3、公司公告及行业动态一周汇总

#### NDA 及上市信息:

【灵康药业】注射用哌拉西林钠舒巴坦钠获 NMPA 签发《药品注册批件》，用于治疗产 β-内酰胺酶致病菌引起的中重度感染

【礼来&君实】埃特司韦单抗和巴尼韦单抗 (SARS-CoV-2 刺突蛋白) 联合疗法获 FDA 扩大紧急使用授权，用于高风险儿科人群的轻中度 COVID-19 的治疗以及暴露后预防

【默沙东】Vaxneuvance (15 价肺炎球菌结合疫苗) 的补充生物制品许可申请获 FDA 优先审评资格，用于帮助 6 周至 17 岁儿童预防侵袭性肺炎球菌导致的疾病

【百时美施贵宝】Reblozyl (TGF-β) 的补充生物制品许可申请获 FDA 优先审评资格，用于治疗非输血依赖性 β 地中海贫血成人患者

【安斯泰来】Padcev (Nectin-4) 药物在日本上市，用于治疗尿路上皮癌患

【艾力斯医药】甲磺酸伏美替尼片 (EGFR) 新药上市许可申请拟被 CDE 优先审评，一线治疗 NSCLC

【腾盛博药】新冠病毒中和抗体联合疗法安巴韦单抗 (SARS-COV-2S 蛋白) / 罗米司韦单抗 (SARS-COV-2S 蛋白) 获 NMPA 批准上市

【传奇生物】BCMACAR-T 向日本递交上市申请，治疗复发或难治性多发性骨髓瘤

【阿斯利康】用于 SARS-CoV-2 暴露前预防的长效抗体鸡尾酒疗法 Evusheld (tixagevimab+cilgavimab, 均为来源于康复患者 B 细胞的长效抗体) 的紧急使用权限申请获 FDA 批准

#### 临床进展信息:

##### 国内:

【恒瑞医药】SHR8554 (μ 阿片受体) 注射液 III 期临床试验 (SHR8554-301) 主要研究终点结果达到方案预设的优效标准，用于治疗腹部手术后中重度疼痛

【奥赛康】ASKC202 片 (c-MET 抑制剂) 新药临床试验申请获 NMPA 受理，用于治疗非小细胞肺癌

【贝达药业】BPI-361175 片 (第四代 EGFR 抑制剂) 获 FDA 批准临床，用于治疗携带 EGFR C797S 突变及其他 EGFR 相关突变的非小细胞肺癌

【圣和药业】SH006 注射液 (PD-L1/TIGIT 双抗) 的临床试验申请获 NMPA 受理，用于治疗肿瘤

【前沿生物】注射用艾博韦泰 (gq41) 增加静脉推注给药方式的药物临床试验补充申请获药监局批准

【康方生物】卡度尼利 (PD-1/CTLA-4 双特异性抗体) 在美国启动临床研究，用于检验神经内分泌宫颈癌的疗效和安全性

【甘李药业】全资子公司药物创新型周制剂 GZR18 (GLP-1) 已在美国获批临床，用治

疗 2 型糖尿病

【信立泰】SAL0114 片临床试验申请已获药监局受理，拟用于治疗重度抑郁症

【先声药业】SIM1811-03 (TNFR2) 已在中国获批临床，拟用于治疗晚期实体瘤和皮肤 T 细胞淋巴瘤

【先声药业】paxalisib (PI3K/mTOR) 已在中国获批临床，拟用于治疗新诊断和复发的胶质母细胞瘤

【英派药业】senaparib (PARP 抑制剂) 临床试验申请已获药监局批准，用于治疗前列腺癌

【信达生物】IBI362 (GLP-1R 和 GCGR) 治疗二型糖尿病 1b 期临床获积极结果

【恒瑞医药】注射用 HRS8179 获 NMPA 临床试验批件，治疗大面积缺血性脑卒中后严重脑水肿

【复宏汉霖】斯鲁利单抗 (PD-1) 3 期临床试验达主要终点，治疗小细胞肺癌

【恒瑞医药】SHR-1901(PD-1)获 CDE 批准首次启动临床试验，治疗恶性肿瘤

【君实生物】JS014 (IL-21) 与特瑞普利单抗 (PD-1) 联合治疗的一期临床研究启动，治疗晚期肿瘤

【君实生物】JS103 (尿酸酶衍生物) 一期临床研究启动，治疗高尿酸血症

【科伦药业】用于治疗原发性胆汁性胆管炎的 KL290052 胶囊获批临床

【天境生物】在研新药 Protollin (由细菌外膜蛋白和 LPS 组成的免疫制剂) 的美国 1 期临床研究已完成首例患者给药，用于治疗阿尔茨海默症

【百济神州】BGB-23339 (TYK2 变构抑制剂) 临床试验申请获受理，拟用于炎症免疫

【艾美斐】IPG7236 片 (CCR8 抑制剂) 临床试验获得批准，用于实体瘤治疗

国外:

【Biohaven】第三代降钙素基因相关肽 (CGRP) 受体抑制剂 zavegepant 三期临床获积极结果，用于偏头痛的急性治疗

【艾伯维】口服药物乌帕替尼 (JAK 抑制剂) 3 期临床获积极顶线结果，用于治疗反应不足或不耐受的中、重度克罗恩病

【AdicetBio】CAR  $\gamma$   $\delta$ -T 细胞疗法 ADI-001 (CD20) 1 期临床获积极中期数据，用于治疗非霍奇金淋巴瘤

【IDEAYABiosciences】darovasertib (PKC 抑制剂) 和克唑替尼 (cMET 抑制剂) 合成致死组合治疗黑色素瘤的 1/2 期临床试验获得积极数据

【第一三共&阿斯利康】公布 ADC 药物 Dato-DXd (TROP2) 1 期试验治疗三阴乳腺癌的最新数据

【辉瑞&BioNTech】三剂新冠 mRNA 疫苗后诱导的血清抗体可有效中和 Omicron 变种

【SOTIOBiotech&默沙东】SOTIO 拟评估 SOT101 (IL-15 超级激动剂) 与默沙东旗下 Keytruda (PD-1 抑制剂) 联用以治疗实体瘤的疗效与安全性

License-in/out:

【Rhythm&琅钰集团】达成一项独家许可协议，用于在中国大陆、香港和澳门地区开发和商业化 Imcivree (MC4)，用于治疗罕见遗传性肥胖疾病

【阿斯利康&lonis】就在研反义寡核苷酸 (ASO) eplontersen (IONIS-TTR-LRx) 达成全球开发和商业化协议

其他:

【EmergenceTherapeutics】完成 8700 万欧元的 A 轮融资，推进新型 ADCETx-22 (Nectin-4) 的研发，治疗癌症

【OdysseyTherapeutics】完成 2.18 亿美元的 A 轮融资，开发新一代癌症与炎症性疾病疗法

【Recursion&Genentech】达成 AI 新药发现合作，开发神经科学与肿瘤学新药物

【艾迪药业】与中国医药保健品有限公司签订战略合作协议

【恒瑞医药&Iktos】签署 AI 新药研发平台战略合作协议，利用 Makya 加速小分子药物的发现和先导化合物的优化

【AvistonePharmaceuticals】完成2亿美元的战略投资，支持Avistone与PearlBiotechnology公司的合并以开发一个整合式的靶向肿瘤学疗法研发平台

## 4、国内新药临床受理信息更新

图表 16: 新药 IND 受理信息更新

受理号	产品名称	注册分类	承办日期	企业名称
CXHL2101710	奥布替尼片	化药 2.4	2021/12/6	北京诺诚健华医药科技有限公司
CXSL2101461	SI-B001 双特异性抗体注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/6	四川百利药业有限责任公司
CXSL2101459	注射用伊尼妥单抗	治疗用生物制品 2.2	2021/12/6	三生国健药业(上海)股份有限公司
CXSL2101457	GZR4	治疗用生物制品 1	2021/12/6	甘李药业股份有限公司
CXSL2101463	SH006 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/6	南京圣和药业股份有限公司
CXHL2101714	LF0376 片	化药 1	2021/12/7	深圳市瓴方生物医药科技有限公司
CXSL2101465	YH002 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/7	祐和医药科技(北京)有限公司
CXSL2101470	SK10 散	治疗用生物制品 1	2021/12/7	广州知易生物科技有限公司
CXSL2101469	LBL-007 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/7	齐鲁制药有限公司
CXSL2101464	YH001 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/7	祐和医药科技(北京)有限公司
CXHL2101723	SAL0114 片	化药 1	2021/12/8	深圳信立泰药业股份有限公司
CXHL2101729	QY201 片	化药 1	2021/12/8	启元生物(杭州)有限公司
CXHL2101725	PRJ1-3024 胶囊	化药 1	2021/12/8	珠海宇繁生物科技有限责任公司
CXHL2101726	盐酸 BGB-23339 薄膜包衣片	化药 1	2021/12/8	百济神州(苏州)生物科技有限公司
CXHL2101701	氨酚羟考酮缓释片	化药 2.2	2021/12/8	宜昌人福药业有限责任公司
CXSL2101466	LNF1904	治疗用生物制品 1	2021/12/8	山东新时代药业有限公司
CXSL2101468	KN060 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/8	苏州康宁杰瑞生物科技有限公司
CXSL2101471	HB0028 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/8	华博生物医药技术(上海)有限公司; 上海华奥泰生物药业股份有限公司
CXHL2101731	KF-0210 片	化药 1	2021/12/9	凯复(苏州)生物医药有限公司
CXZL2101039	全三七片	中药 1.1	2021/12/9	云南白药集团股份有限公司
CXSL2101474	注射用 CU-20401	治疗用生物制品 1	2021/12/9	科笛生物医药(无锡)有限公司
CXHL2101715	LF0397 片	化药 1	2021/12/10	深圳市瓴方生物医药科技有限公司
CXHL2101732	BC0306 胶囊	化药 1	2021/12/10	山东丹红制药有限公司
CXSL2101472	人源化抗人 IgE 单克隆抗体注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/10	天辰生物医药(苏州)有限公司
CXSL2101475	注射用维迪西妥单抗	治疗用生物制品 2.2	2021/12/10	荣昌生物制药(烟台)股份有限公司
CXSL2101473	THZ0106 注射液	治疗用生物制品 1	2021/12/10	天境生物科技(杭州)有限公司

资料来源: 药智数据, 国盛证券研究所

## 5、本周 IPO——南模生物

南模生物是一家专注于基因修饰动物模型研发、生产、销售及定制化服务的生物科技公

司，拟于沪市科创板上市，保荐机构为海通证券股份有限公司。本次拟公开发行股票不超过 1949.0900 万股，不低于发行后总股本的 25%，每股面值 1.00 元。本次 IPO，南模生物计划募集资金 4 亿元，将用于生物研发基地项目、基因修饰模型资源库建设项目、人源化抗体小鼠模型研发项目、基于基因修饰动物模型的药效平台建设项目等。

公司成立于 2000 年，主要从事基因修饰动物模型及相关技术服务。自成立以来，公司在肿瘤、神经退行性疾病、精神疾病、代谢性疾病、炎症、罕见病等基因功能研究和药物研发领域，已累计研发出各类基因修饰动物模型超过 10,000 种。

**技术平台：**公司以 CRISPR/Cas、ES 细胞打靶等基因编辑技术的应用创新为先导，打造了以模式生物基因组精准修饰、基因功能表型分析、药物筛选与评价为核心的技术平台。

图表 17: 南模生物技术平台

技术平台	技术名称	具体表征	主要专利
基于 CRISPR/Cas 系统的基因编辑技术	重组增强系统 (IERC)	基于 CRISPR/Cas9 系统，通过对实验系统进行优化，抑制非同源重组的发生，提高同源重组发生效率，尤其是单链 DNA 的重组效率	非专利技术
	基因编辑重组增强系统 (TERC)	基于 CRISPR/Cas 系统，通过对 Cas 蛋白的修饰，增加重组载体入核和与切割位点发生碰撞的几率，进而提高基于重组载体的同源重组效率	撰写中
ES 细胞打靶技术	小鼠 ES 细胞无血清培养基体系	该培养体系，各种营养成分清楚，通过调整各营养成分配比，筛选获得适宜当前 ES 细胞培养的配方体系	非专利技术
	小鼠 ES 细胞快速建系技术	可以对常规小鼠品系和基因修饰小鼠品系的胚胎干细胞进行快速建系	非专利技术
	小鼠 ES 细胞快速建系技术	基于重组酶系统的基因组高效整合能力，将大片段 DNA 或者多个基因定点整合到小鼠基因组中，实现外源基因的高表达。	非专利技术
基因表达调控技术	转基因表达切换系统	技术优势主要体现在目的基因过表达模型。利用该系统制备的条件性过表达小鼠，正常情况下受强启动子驱动表达，表达量高；可通过与特定重组酶小鼠交配后，切换到受低活性启动子驱动状态，表达量低。利用一个基因修饰小鼠可以实现两种表达量的表型观察。	撰写中
	内源基因表达控制系统	技术优势主要体现在下调体内基因表达模型。利用该系统可通过强力霉素，调控内源基因的表现遗传状态，进而调控内源基因启动子的开关和表达强度，可在特定的时间点下调和恢复内源基因表达	一种调控动物内源基因表达的遗传修饰方法 (ZL2011100669750)
	转座子诱变技术	利用 PiggyBac 转座子的转座活性，在生物体中进行基因捕获和诱变，并建立了快速筛选和鉴定的方法	改进的由 PiggyBac 转座子介导的个体基因突变方法 (ZL201210187127X)
	抗炎分子活体筛选技术	通过构建白介素 1β 内源性启动子驱动的荧光素酶转基因小鼠，建立抗炎分子的原代细胞筛选模型和体内筛选模型，可以在体外对抗炎药物进行高通量筛选和体内药效评价	白介素 1β 特异分子小鼠光学成像系统的建立及其应用 (ZL200710173613.5)
	脂肪酶靶点抗肥胖分子活体筛选技术	通过敲除小鼠体内的胰脂肪酶相关蛋白 1，建立了一个自发肥胖和胰岛素抵抗模型，利用该模型可用于针对胰脂肪酶相关蛋白为靶点的肥胖和糖尿病治疗药物的筛选和评价	胰脂肪酶相关蛋白 1 的用途 (ZL200710043581.7)
	自发肿瘤模型构建技术	通过调控原癌基因的表达，在特定组织诱发肿瘤发生	一种建立多形性腺瘤小鼠模型的方法 (031422209)
辅助生殖技术	小鼠促排卵技术	通过增加雌鼠体内促卵泡激素的水平，过度刺激卵泡发育，获得较正常 3-4 倍的成熟卵母细胞数量	非专利技术

性别定向控制 通过药物诱导后 X,Y 染色体精子活力差异对精子进行分选, 体外受精, 从而可以对出生小鼠的性别进行控制。 非专利技术

资料来源: 南模生物招股书, 国盛证券研究所

**主要研发项目:** 公司基于基因修饰动物模型构建技术开展了多项业务, 截至招股书截止日期, 公司有 11 个具备国内领先技术的主要在研项目。

图表 18: 公司主要在研项目

1	人源化抗体小鼠模型研发	用产生人抗体的轻链、重链序列替换小鼠的对应序列, 建立人源化抗体小鼠模型平台	孙瑞林、王津津、朱海燕	进行中	抗体药物研发	国内领先
2	罕见病模型资源库建设模拟人类罕见病发病情况	模拟人类罕见病发病情况, 制备 100 种罕见病基因修饰动物模型	孙瑞林、王津津、池骏	进行中	罕见病新疗法和新药物开发	国内领先
3	人源化药靶基因修饰动物模型资源库建设	结合当前药物研发热门靶点情况, 制备 200 种药物靶点人源化动物模型	孙瑞林、王津津、周宇、池骏	进行中	靶点药物研发、药效评价	国内领先
4	基因敲入重组酶工具模型库建设	结合科研热点, 制备 200 种组织特异性的 Cre, Dre 基因敲入小鼠、大鼠模型	孙瑞林、王津津、周宇、茅文莹	基本完成	生命科学和医学研究中实现基因的组织特异性敲除和过表达	国内领先
5	自发肿瘤小鼠模型资源库建设	模拟人类肿瘤发生情况, 制备 100 种各类组织器官的自发肿瘤基因修饰小鼠模型	孙瑞林、王津津、吴友兵、顾淑萍	基本完成	人类肿瘤发生机制的研究, 药物筛选和药效人类肿瘤发生机制的研究, 药物筛选和药效	国内领先
6	免疫缺陷小鼠模型新品系研发	针对新的免疫疗法需求, 开发 10 种新的免疫缺陷模型	孙瑞林、王津津、程志奔、朱海燕	进行中	对不同类型的免疫细胞进行标记或剔除, 示踪免疫细胞在生理和病理状态下的动态变化和功能, 用于免疫疗法机制等研究	国内领先
7	免疫细胞标记和剔除模型研发	针对新的免疫疗法需求, 建立 20 种用于免疫细胞标记和剔除的小鼠模型	孙瑞林、王津津、庄华、朱海燕	基本完成	对不同类型的免疫细胞进行标记或剔除, 示踪免疫细胞在生理和病理状态下的动态变化和功能, 用于免疫疗法机制等研究	国内领先
8	人源化小鼠肿瘤细胞系研发	针对当前的免疫治疗热门靶点, 构建 50 种人源化肿瘤细胞系	孙瑞林、王津津、朱海燕	进行中	免疫治疗中野生型小鼠的肿瘤移植模型构建, 用于药物抗肿瘤机制研究和药物药效评价	国内领先
9	造血干细胞人源免疫系统重建模型	在重度免疫缺陷小鼠模型中重建人的免疫系统	孙瑞林、朱海燕、慈磊	基本完成	免疫治疗的药效评价	国内领先
10	外周血单核细胞人源免疫系统重建模型	在重度免疫缺陷小鼠模型中重建人的免疫系统	孙瑞林、朱海燕、慈磊	基本完成	免疫治疗的药效评价	国内领先
11	药靶基因敲除模型资源库	针对当前的热门药物靶点, 制备多种药物靶点基因敲除小鼠模型	孙瑞林、王津津、池骏	进行中	抗体药物研发和基因功能研究	国内领先

资料来源: 南模生物招股书, 国盛证券研究所

公司高管团队情况:

图表 19: 南模生物管理层

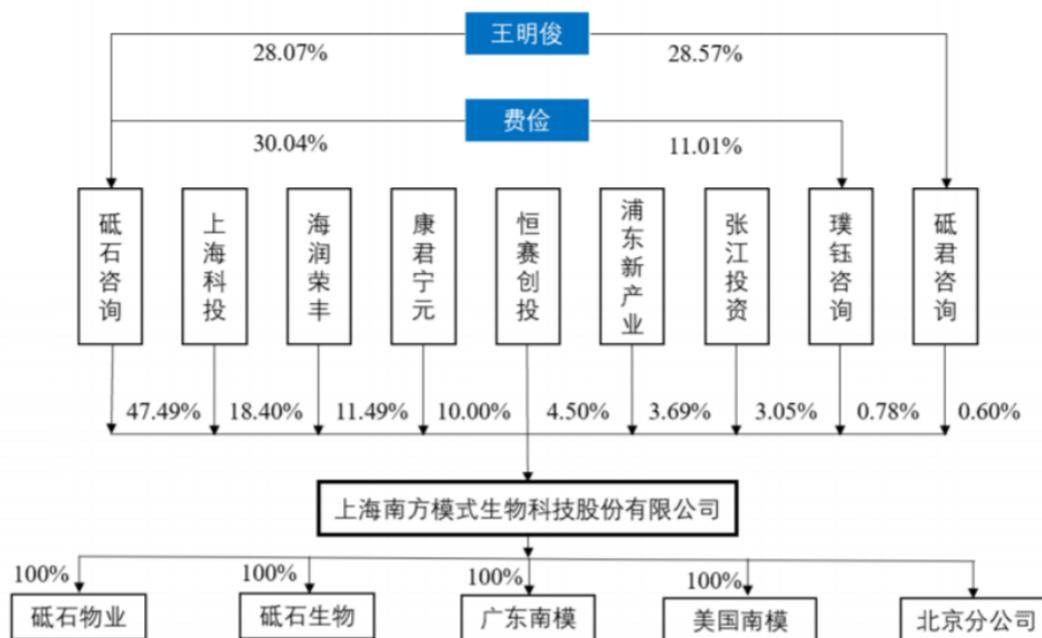
姓名	职位	履历	教育背景
费俭	董事长	同济大学生命科学与技术学院特聘教授, 中科院上海细胞生物学研究所研究实习员、助理研究员、副研究员; 中科院生化细胞所研究员、课题组长; 中科院上海生科院模式生物研究中心研究员、主任	博士研究生学历
王明俊	董事、总经理	基因有限公司试剂耗材事业部副总经理; QIAGEN 中国区销售经理; 上海吉泰生物科技有限公司副总经理; 上海杰海生物科技有限公司执行董事兼总经理; 艾比玛特生物医药(上海)有限公司中国区销售总监	硕士研究生学历
孙瑞林	副总经理	历任南模生物监事、模型研发部主任	博士研究生学历
强依伟	财务负责人	尤尼曼(上海)贸易有限公司 财务经理; 南模有限财务经理	本科学历
刘雯	董事会秘书	渤海证券股份有限公司高级经理	硕士研究生学历

资料来源: 南模生物招股书, 国盛证券研究所

根据招股说明书, 2018年至2020年, 南模生物分别实现营业收入1.21亿元、1.55亿元、1.96亿元; 实现归母净利润1511.12万元、2324.99万元、4455.59万元。2021年上半年, 公司实现营业收入1.22亿元, 较上年同期上升57.76%, 归属于母公司股东的净利润2669.52万元, 较上年同期上升121.73%。

截至招股说明书签署日, 南模生物控股股东为砥石咨询, 实际控制人为费俭、王明俊。

图表 20: 南模生物股权结构



资料来源: 南模生物招股书, 国盛证券研究所

## 风险提示

- 1) 负向政策持续超预期; 2) 行业增速不及预期。

### 免责声明

国盛证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及其研究人员对该等信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，可能会随时调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本公司力求报告内容客观、公正，但本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。

本报告版权归“国盛证券有限责任公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何机构或个人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。任何机构或个人如引用、刊发本报告，需注明出处为“国盛证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。

### 分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的任何观点均精准地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法，结论不受任何第三方的授意或影响。我们所得报酬的任何部分无论是在过去、现在及将来均不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

### 投资评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
评级标准为报告发布日后的6个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准，美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	相对同期基准指数涨幅在15%以上
		增持	相对同期基准指数涨幅在5%~15%之间
		持有	相对同期基准指数涨幅在-5%~+5%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在5%以上
	行业评级	增持	相对同期基准指数涨幅在10%以上
		中性	相对同期基准指数涨幅在-10%~+10%之间
减持		相对同期基准指数跌幅在10%以上	

### 国盛证券研究所

#### 北京

地址：北京市西城区平安里西大街26号楼3层

邮编：100032

传真：010-57671718

邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 南昌

地址：南昌市红谷滩新区凤凰中大道1115号北京银行大厦

邮编：330038

传真：0791-86281485

邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 上海

地址：上海市浦明路868号保利One56 1号楼10层

邮编：200120

电话：021-38124100

邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 深圳

地址：深圳市福田区福华三路100号鼎和大厦24楼

邮编：518033

邮箱：gsresearch@gszq.com