

中信证券研究部



田加强
 首席医药分析师
 S1010515070002

核心观点

我们认为公司有望迎来估值与业绩双提升的阶段。其中肝素原料药业务已摆脱最困难的阶段，而依诺肝素钠制剂正实现在全球市场的放量。同时，在 CDMO（赛湾生物）及创新药领域的投资布局即将迎来收获期。根据绝对估值及相对估值结果，预计公司未来一年的合理目标市值为 430 亿（创新药板块估值为 88 亿），对应目标价 34.53 元，首次覆盖给予“买入”评级。

公司概况：肝素产业深耕多年，积极布局 CDMO 及创新药领域。公司是国内肝素产业龙头，主要产品包括 FDA 及 CEP 级肝素钠原料药及依诺肝素钠制剂等。公司近年通过投资并购积极布局 CDMO（赛湾生物）及创新药产业链（RVX、OncoQuest 等），目标是成为全球领先的解决高致死率恶性疾病巨大需求缺口的大型国际药企。

肝素产业链：原料药制剂一体化，行业龙头有望持续收益。①依诺肝素钠制剂刚需有望长期维持：2018 年全球市场规模为 8 亿支，Frost&Sullivan 预计到 2024 年全球 CAGR11.0%，新兴国家对依诺肝素钠制剂的应用才刚刚开始起步，预计 2018-2024 年中国市场 CAGR47.5%（转引自海普瑞港股招股说明书申报稿，下同）；②全产业链布局为依诺肝素钠保驾护航，非疫情影响有限，肝素原料药端能实现完全的自给自足；③积极把握中国市场的快速增长机遇，欧洲市场即将迎来量价齐升，我们判断未来海普瑞肝素产业链业绩将迎来持续增长。

CDMO：需求大幅上升，赛湾生物业绩迎拐点。①随大量中小型生物制药公司的出现，Frost&Sullivan 预计 2018-2024 年全球生物 CDMO 市场规模将以 22.4% 的 CAGR 增长，并将于 2024 年达到 216 亿美金的市场规模；②受益于 CDMO 生物药行业以及基因治疗载体需求的大幅提升，赛湾生物订单持续增长，2018 年业绩扭亏为盈，2019 年前三季度营收同比+39.28%，预计全年实现 7 亿收入。

创新药板块：管线价值被市场忽视。公司先后投资入股 RVX、OncoQuest Inc 等多家海外创新药企业，完善了创新药储备。近 40 个在研品种中，重点研发产品 RVX-208（今年 2 月获 FDA 突破性疗法认定）、Oregovomab（有望成为卵巢癌一线疗法）和 AR-301 准备进入 III 期临床阶段，并且还有多项产品获得 FDA 快速审评通道资格或 FDA/EMA 授予的孤儿药资格。结合股权估值及 DCF 估值方法，我们测算公司创新药板块合理估值在 88 亿左右。创新药产品若成功上市一方面可以提振业绩，另一方面将带来估值中枢上移。

风险因素：依诺肝素钠制剂价格不及预期、创新药研发失败风险。

投资建议：公司是国内肝素原料药及制剂龙头企业，近年来向 CDMO 及创新药领域积极布局。预测公司 2019-2021 年归母净利润分别为 10.73 亿、10.94 亿和 13.54 亿元，对应 EPS 预测为 0.86、0.88 和 1.09 元。其中扣除 2019 年一次性收益后，预计主业在 2020 年实现约 120% 的净利润增长。根据绝对估值及相对估值结果，预计公司未来一年的合理目标市值为 430 亿，目标价为 34.53 元（对应 2020 年 PE 为 39 倍），首次覆盖给予“买入”评级。

项目/年度	2017	2018	2019E	2020E	2021E
营业收入(百万元)	2,670.21	4,814.97	5,392.90	6,897.49	8,190.91
营业收入增长率	18%	80%	12%	28%	19%
净利润(百万元)	131.33	616.19	1,073.21	1,094.47	1,353.64
净利润增长率	-67%	369%	74%	2%	24%
每股收益 EPS(基本)(元)	0.11	0.49	0.86	0.88	1.09
毛利率%	24%	40%	37%	41%	41%
净资产收益率 ROE%	1.73%	10.15%	15.30%	14.39%	15.82%
每股净资产(元)	6.08	4.87	5.63	6.10	6.86
PE	245	52	30	29	24
PB	4	5	5	4	4

资料来源：Wind，中信证券研究部预测

注：股价为 2020 年 2 月 21 日收盘价

海普瑞	002399
评级	买入（首次）
当前价	25.79 元
目标价	34.53 元
总股本	1,247 百万股
流通股本	1,247 百万股
52 周最高/最低价	27.68/15.2 元
近 1 月绝对涨幅	12.03%
近 6 月绝对涨幅	13.91%
近 12 月绝对涨幅	19.35%

目录

投资聚焦	1
创新之处	1
股价催化因素	1
风险因素	1
估值及投资评级	2
绝对估值：股权价值合理区间 364-491 亿元	2
相对估值：目标价 34.53 元	2
公司概况：肝素产业深耕多年，积极布局 CDMO 及创新药领域	6
肝素产业龙头企业	6
致力于成为全球领先的大型国际药企	6
依诺肝素钠制剂刚需有望长期维持，中国市场机遇巨大	8
全产业链布局为依诺肝素钠制剂保驾护航，非疫情影响有限	10
目标成为全球依诺肝素钠制剂的领军企业	13
CDMO：需求大幅上升，赛湾生物业绩望迎拐点	16
创新药板块：管线价值被市场低估	18
股权投资与品种引进相结合，加速向创新药企转型	18
研发思路独辟蹊径，在研新药静待花开	22
风险因素	31
盈利预测及关键假设	31
关键假设	31
盈利预测	33

插图目录

图 1: 公司发展历程	6
图 2: 海普瑞股权结构 (截至 2019 年 Q3)	7
图 3: 公司未来发展规划	7
图 4: 海普瑞医药生态园	7
图 5: 公司近年来收入结构变化	8
图 6: 依诺肝素钠分子结构	9
图 7: 依诺肝素钠制剂全球市场复合增长预测	10
图 8: 依诺肝素钠制剂全球市场销售规模及预测: 制剂支数 (百万)	10
图 9: 肝素产业链梳理	11
图 10: 海普瑞肝素原料药收入	11
图 11: 海普瑞肝素原料药毛利率	11
图 12: 国内肝素原料药产能供给 (亿单位)	12
图 13: 全球市场生猪出栏量 (单位: 千头)	12
图 14: 生猪存栏及能繁母猪变化率	13
图 15: 依诺肝素钠制剂销售额 (亿元)	13
图 16: 依诺肝素钠制剂毛利率	13
图 17: 海普瑞依诺肝素钠制剂全球市场进一步扩张	15
图 18: PDB 样本医院低分子肝素制剂销量	15
图 19: PDB 样本医院低分子肝素制剂销售额	15
图 20: PDB 样本医院低分子肝素制剂销量 (单位: 百万支)	16
图 21: PDB 样本医院低分子肝素制剂销售额 (单位: 亿元)	16
图 22: 全球 CDMO 市场规模和预测 (单位: 百万美元)	17
图 23: 医疗需求与基因治疗方法	17
图 24: 基于微生物发酵产生药物级别质粒载体	17
图 25: 赛湾生物近年营收及净利润 (百万美元)	18
图 26: 赛湾生物业务毛利率逐年提升	18
图 27: 公司围绕免疫平衡的新药布局	18
图 28: RVX-208 的表观遗传调控机制	20
图 29: 昂瑞生物联合应用个性化治疗方案示意图	20
图 30: 昂瑞生物在研产品介绍	20
图 31: 糖尿病引起的 MACE 及肾病市场需求巨大 (单位: 万人)	23
图 32: RV-208 的分子结构	24
图 33: RVX-208 作用的分子机制	24
图 34: RVX-208 的临床试验史	24
图 35: 替代性主要终点测量和成分	25
图 36: 改善肾病亚组的心血管结果	25
图 37: 抗体免疫疗法针对肿瘤抗原的原理	27
图 38: 抗体免疫疗法与传统治疗性抗体的区别	27
图 39: RVX-208 IIb 期临床试验实验组与对照组 PFS 数据对比	27
图 40: RVX-208 IIb 期临床试验实验组与对照组 OS 数据对比	27
图 41: RVX-208 IIb 期临床试验实验组与对照组中与 CA125 有关的淋巴细胞检测	28
图 42: 中国 HAP 感染菌株的分布和构成 (N=683)	29
图 43: 国际 HAP 感染菌株的分布和构成 (N=379)	29

图 44：我国 VAP 患者常见细菌分离率（%）	29
图 45：国际 VAP 患者常见细菌分离率（%）	29
图 46：HTD-1801 的多靶点作用机制	31

表格目录

表 1：海普瑞 DCF 参数及结果.....	2
表 2：公司市值敏感性分析（百万元）	2
表 3：公司分业务净利润预测（亿元）	2
表 4：可比公司估值情况.....	3
表 5：Oregovomab 的 DCF 估值.....	3
表 6：AR-301 的 DCF 估值.....	4
表 7：海普瑞分部估值结果	5
表 8：标准肝素制剂与低分子肝素制剂比较.....	8
表 9：五种低分子肝素制剂对比	9
表 10：海普瑞依诺肝素钠制剂全球市场获批与销售情况.....	14
表 11：依诺肝素钠制剂一致性评价申请进度	16
表 12：公司对外投资汇总	19
表 13：Cantex 公司在研管线进展	19
表 14：昂瑞生物在研管线进展.....	21
表 15：瑞迪生物在研管线进展.....	21
表 16：Kymab 在研管线进展	21
表 17：君圣泰在研管线进展	22
表 18：主要在研创新药品种临床进度.....	22
表 19：PARP 抑制剂和安维汀针对复发卵巢癌的治疗情况	26
表 20：PARP 抑制剂和安维汀针对原发卵巢癌的治疗情况	26
表 21：原发卵巢癌一线治疗竞争格局.....	28
表 22：我国 HAP 和 VAP 的流行病学（2018 年）	29
表 23：NASH 药物的作用靶点及典型药物	30
表 24：公司各板块盈利预测（百万元）	33

■ 投资聚焦

创新之处

当下，我们认为公司有望迎来估值与业绩双提升的阶段。其中肝素原料药业务已经摆脱最困难的阶段，而依诺肝素钠制剂正实现在全球市场的放量。同时，在 CDMO（赛湾生物）及创新药领域的投资布局即将迎来收获期，分业务板块逻辑如下：

- **肝素原料药**：2019 年主要受制于肝素粗品采购价格上涨，压制了原料药板块的利润，我们预计随着公司跟主要客户重新签订供货协议，成本端的压力将大幅减轻，**原料药端利润有望回升**。从公司已发布的 2019 年业绩预告（盈利 9.5-11.30 亿元，同比+54.17%-83.38%）来看，尽管其中包含了君圣泰对外融资不并表后的一次性投资收益 5.3 亿左右，剔除后单四季度业绩环比大幅好转。
- **肝素制剂**：依诺肝素钠制剂是公司的核心业务，其刚需有望长期维持，同时新兴国家对依诺肝素钠制剂的应用才刚刚开始起步，我们预计 2018-2024 年中国市场 CAGR 为 47.5%。目前，①欧洲端：制剂业务正实现量价齐升；②国内端：公司的依诺肝素钠制剂一致性评价进度遥遥领先，有望积极把握中国市场的快速增长机遇。
- **CDMO 板块**：受益于 CDMO 生物药行业以及基因治疗载体需求的大幅提升，赛湾生物的订单持续增长，在 2018 年业绩扭亏为盈后，2019 年前三季度营收同比 +39.28%，经营业绩明显提升。**从行业趋势来看，预计未来三年 CDMO 板块在公司业务中的占比会持续提升。**
- **创新药板块**：我们对公司创新药板块进行系统评估，其中进展最快且前景较好的 Oregovomab 和 AR-301 均有望最快于 2021-22 年上市。基于对各个创新药品种的分析，我们判断公司创新药板块的合理估值应该在 88 亿左右。未来创新药品种的陆续上市有望带来公司整体估值中枢的上移。

综上，我们认为海普瑞当前市值存在低估。经模型测算得出公司 2019-2021 年归母净利润分别为 10.73 亿、10.94 亿和 13.54 亿元，对应 EPS 预测为 0.86、0.87 和 1.08 元。其中扣除 2019 年一次性收益后，预计主业在 2020 年实现约 120% 的净利润增长。**根据绝对估值及相对估值结果，预计公司未来一年的合理目标市值为 430 亿，目标价为 34.53 元（对应 2020 年 39 倍 PE 估值），首次覆盖给予“买入”评级。**

股价催化因素

肝素原料药成本下降，依诺肝素钠制剂销售放量及提价，创新药研发进展顺利。

风险因素

原材料采购量不达预期、依诺肝素钠制剂价格不及预期、创新药研发失败风险

■ 估值及投资评级

绝对估值：股权价值合理区间 364-491 亿元

基于关键假设及 2019-2021 年的盈利预测,对未来 10 年内公司自由现金流进行预测:假设公司 10 年后进入稳定增长期,永续增长率 2%,考虑到公司 WACC 为 6.91%,对永续现金流折现估计。

表 1: 海普瑞 DCF 参数及结果

WACC 计算过程		股权价值计算 (百万元)	
无风险利率	2.84%	现金流现值	2,121.75
风险溢价	10.00%	终值现值	34,212.13
债务成本	4.71%	企业价值	44,594.44
税率	18.00%	债务总额	4,915.94
股票 beta	0.95	股权价值	41,800.24
Ke	9.97%	总股数	1247.20
债权比例	50.00%	每股价值 (元)	33.52
股权比例	50.00%		
WACC	6.91%		
TV 增长率	2.00%		

资料来源: 中信证券研究部测算

根据 DCF 估值模型,我们测算得出公司当前合理股权价值为 418 亿元,对应每股价值 33.52 元,敏感性测试结果显示合理价值区间为 363.92-490.75 亿元。

表 2: 公司市值敏感性分析 (百万元)

		WACC		
		6.41%	6.91%	7.41%
TV 增长率	1.80%	45,493.52	40,494.59	36,392.41
	2.00%	47,202.85	41,800.24	37,464.84
	2.20%	49,074.57	43,289.06	38,619.60

资料来源: 中信证券研究部测算

相对估值：目标价 34.53 元

预计公司 2019/2020/2021 年净利润分别为 10.73/10.94/13.54 亿元,对应 EPS 预测分别 0.86/0.88/1.09 元,当前股价对应 P/E 分别为 30/29/24 倍。考虑到公司板块业务估值差异显著,我们将公司净利润拆分为肝素原料药、肝素钠制剂、CDMO 三大板块以及投资收益。

表 3: 公司分业务净利润预测 (亿元)

	2017	2018	2019E	2020E	2021E
肝素原料药	-	678.11	378.21	749.47	723.64
yoy	-	-	-44%	98%	-3%
肝素制剂	-	205.43	100.00	295.00	430.00
yoy	-	-	-51%	195%	46%

	2017	2018	2019E	2020E	2021E
CDMO	-	6.00	65.00	150.00	250.00
yoy	-	-	983%	131%	67%
投资净收益		-273.35	530.00	-100.00	-50.00
yoy			-294%	-119%	-50%

资料来源: Wind, 中信证券研究部预测

对于肝素原料药, 综合参考可比公司估值, A 股肝素原料药及制剂相关公司 2020 年平均 PE 为 29.42 倍, 考虑到原料药的属性, 我们给予公司**肝素原料药业务 2020 年保守 20 倍 PE, 对应市值 149.89 亿元;**

对于肝素钠制剂业务, 考虑到其生物药属性, 给予**2020 年 35 倍估值, 对应市值 103.25 亿元;**

对于 CDMO 板块, 参考可比公司估值, 考虑到赛湾生物业绩正处于高速增长期, 给予**2020 年 60 倍估值, 对应市值 90.00 亿元。**

表 4: 可比公司估值情况

股票简称	股价 (元)	EPS (元)			PE		
		18	19E	20E	18	19E	20E
肝素及肝素钠制剂板块							
健友股份	52.2	0.59	0.83	1.15	88.34	63.19	45.55
常山药业	5.82	0.15	-	-	38.87	-	-
千红制药	4.42	0.17	0.21	0.24	25.56	21.30	18.25
东诚药业	14.83	0.35	0.47	0.59	42.42	31.89	24.93
平均					48.80	38.79	29.58
CDMO 板块							
泰格医药	80.6	0.63	0.99	1.36	127.95	81.25	59.47
药明康德	112.71	1.37	1.35	1.69	82.33	83.77	66.51
凯莱英	185.87	1.85	2.46	3.25	100.41	75.41	57.11
康龙化成	61.61	0.43	0.62	0.85	144.28	98.73	72.65
平均					113.74	84.79	63.94

资料来源: Wind, 中信证券研究部 注: 股价为 2020 年 2 月 21 日收盘价; 盈利预测为 Wind 一致预期

最后, 公司拥有丰富的创新药管线, 其中研发进度最快及潜力较大的有 Oregovomab、RVX-208 以及 AR-301, 估值方面我们采用股权估值结合 DCF 的方法。

- Oregovomab: 预计 2022 年借助三期临床实验的中期结果上市, 假设上市概率 40% 及一系列关键假设 (详见后面盈利预测部分), **Oregovomab 的 NPV 估值在 103.28 亿, 公司拥有其股权权益的 54%, 对应市值在 55.77 亿。**

表 5: Oregovomab 的 DCF 估值

Oregovomab	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
获批上市概率	40%							
卵巢癌患者数		71025	74576	78305	82220	86331	90648	95180
无 BRAC 突变		60371	63390	66559	69887	73382	77051	80903
市场渗透率		8%	20%	35%	35%	40%	40%	40%

Oregovomab	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
患者使用费用 (万元)		20	20	15	15	15	10	10
销售额 (百万)		386.38	1014.24	1397.75	1467.63	1761.16	1232.81	1294.45
毛利率		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
毛利		347.74	912.81	1257.97	1320.87	1585.04	1109.53	1165.01
成本		38.64	101.42	139.77	146.76	176.12	123.28	129.45
销售、管理费用率		40%	40%	35%	35%	30%	30%	30%
销售、管理费用 (百万元)		154.55	405.70	489.21	513.67	528.35	369.84	388.34
EBIT (百万元)		193.19	507.12	768.76	807.20	1056.70	739.69	776.67
所得税税率		15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
所得税 (百万元)		28.98	76.07	115.31	121.08	158.50	110.95	116.50
营运资金净变动 (百万元)		0.5	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
资本性投入 (百万元)		2.5	2.5	2.5	3.5	3.5	4.5	4.5
预测期 FCFF		161.21	428.05	650.45	682.02	893.99	623.43	654.77
WACC		6.91%						
永续增长率		2%						
永续期现金流								14246.98
按 6.9% 折现率计算折现因子		1.17	1.26	1.37	1.48	1.60	1.72	1.86
PV (百万元)		137.96	338.86	476.33	462.03	560.25	361.42	7991.56
NPV (百万元)		10328.40						

资料来源：中信证券研究部预测

- AR-301：我们预计 2022 年借助三期临床实验结果上市，假设上市概率 40% 及一系列关键假设（详见后面盈利预测部分），**AR-301 的 NPV 估值在 12.41 亿，公司拥有其股权权益的 51%，对应市值在 6.33 亿。**

表 6：AR-301 的 DCF 估值

AR-301	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
适应症：医院获得性肺炎/呼吸机相关肺炎								
获得上市概率	40%							
全国住院总人数 (百万)		242.2	253.1	264.1	275.1	286.3	297.5	308.8
% 医院获得性感染发生率		5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
医院获得性感染患病人数 (含呼吸机相关)			12.11	12.65	13.20	13.76	14.32	14.88
% 肺炎感染比例		40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
医院获得性肺炎患者人数 (百万)			4.84	5.06	5.28	5.50	5.73	5.95
% 金黄色葡萄球菌导致的获得性肺炎			15%	15%	15%	15%	15%	15%
金黄色葡萄球菌导致的获得性肺炎患者人数 (百万)			0.73	0.76	0.79	0.83	0.86	0.89
% 联合抗生素治疗人数-金黄色葡萄球菌 VAP-联合单抗比例			2%	2%	2%	2%	3%	3%
联合抗生素治疗人数-金黄色葡萄球菌 VAP (万人)			1.45	1.52	1.58	1.65	2.58	2.68
% AR301 市场渗透率		60%	70%	80%	80%	90%	90%	90%
使用 AR301 的人数 (万人)		0.87	1.06	1.27	1.32	2.32	2.41	2.50
抗感染平均疗程		3	3	3	3	3	3	3

AR-301	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
AR301 日均治疗费用 (万元)		1	1	0.9	0.8	0.6	0.6	0.6
AR301 销售收入 (百万)		104.64	127.55	136.88	126.79	166.98	173.52	180.08
毛利率		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
毛利		94.17	114.79	123.20	114.11	150.28	156.17	162.07
成本		10.46	12.75	13.69	12.68	16.70	17.35	18.01
销售、管理费用率		40%	40%	35%	35%	30%	30%	30%
销售、管理费用 (百万元)		41.86	51.02	47.91	44.38	50.09	52.06	54.02
EBIT (百万元)		52.32	63.77	75.29	69.73	100.19	104.11	108.05
所得税税率		15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
所得税 (百万元)		15.70	19.13	20.53	19.02	25.05	26.03	27.01
营运资金净变动 (百万元)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8
资本性投入 (百万元)		2.5	2.5	2.5	2.5	3.5	3.5	4.5
预测期 FCFF		33.62	41.64	51.75	47.71	71.04	73.89	75.74
WACC		6.91%						
永续增长率		2%						
永续期现金流								1647.95
按 6.9% 折现率计算折现因子		1.14	1.22	1.31	1.40	1.49	1.60	1.71
PV (百万元)		29.42	34.07	39.61	34.16	47.57	46.27	1009.70
NPV (百万元)		1240.80						

资料来源：中信证券研究部预测

- RVX-208：考虑到 Resverlogix 是一家加拿大上市公司，我们以股权价值予以估值，截至 2 月 21 日其估值在 14.29 亿元，公司拥有其股权权益的 40%，对应市值在 5.72 亿。
- 君圣泰：采用股权价值估值，2019 年刚完成融资（2.2 亿美金），现在融资估计在 3 亿美金估值水平，公司拥有其股权权益的 47%，对应市值在 9.73 亿。
- 其他的创新药管线（KY1005、KY1044 等）：这部分整体按照 10 亿估值。

综上，创新药板块整体估值在 88 亿左右，叠加原料药、制剂、CDMO 板块后，预计公司未来一年的合理目标市值为 430.69 亿，目标价为 34.53 元，对应 2019/2020/2021 年 PE 分别为 40/39/32 倍，首次覆盖给予“买入”评级。

表 7：海普瑞分部估值结果

业务板块	估值方法	归母净利润 (亿元)	可比板块估值	板块估值 (亿元)
肝素原料药	2020 年 PE	7.49	20x	149.89
肝素制剂	2020 年 PE	2.95	35x	103.25
CDMO	2020 年 PE	1.50	60x	90.00
创新药板块	股权估值&DCF		股权占比	
Oregovomab	DCF	-	54%	55.77
AR301	DCF	-	51%	6.33
RVX-208	股权估值	-	40%	5.72
君圣泰	股权估值	-	47%	9.73

业务板块	估值方法	归母净利润 (亿元)	可比板块估值	板块估值 (亿元)
其他的创新药管线 (KY1005、KY1044 等)		-	-	10.00
创新药板块合计				87.55
公司整体合计市值				430.69
目标价				34.53
现价				25.79

资料来源：中信证券研究部预测 注：君圣泰股权估值部分的美元汇率按照 6.9 计算

■ 公司概况：肝素产业深耕多年，积极布局 CDMO 及创新药领域

肝素产业龙头企业

深圳市海普瑞药业集团股份有限公司（以下简称海普瑞或公司）成立于 1998 年，于 2010 年深交所挂牌上市。公司是国内肝素产业龙头，主要产品包括 FDA 及 CEP 级肝素钠原料药、普通级肝素钠原料药及依诺肝素钠制剂等。产品通过了美国 FDA 及欧盟 CEP 的药政批准出口全球，客户包括世界知名的跨国医药企业，如 Sanofi、Novartis 等。

图 1：公司发展历程

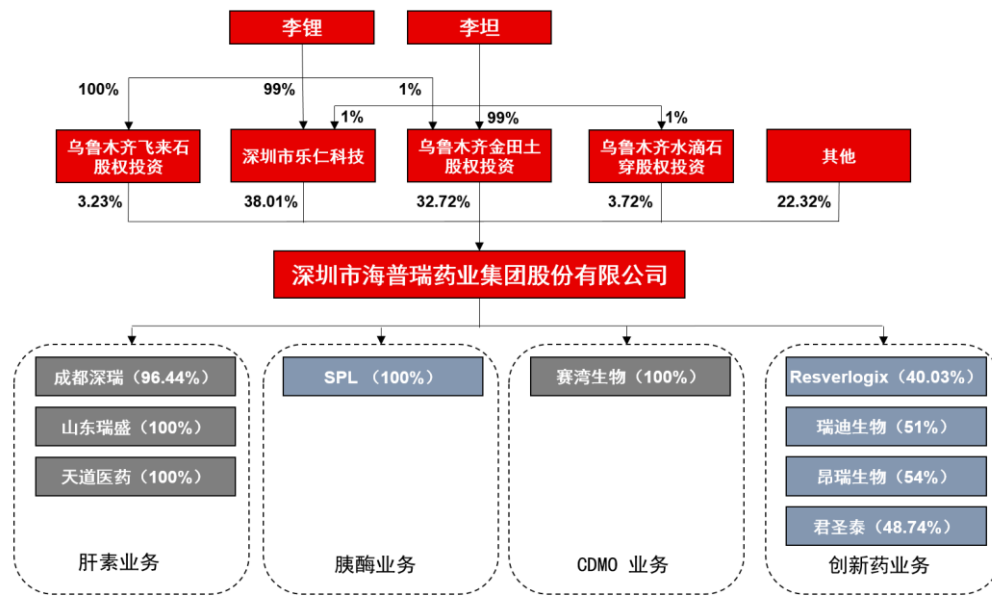


资料来源：中信证券研究部

致力于成为全球领先的大型国际药企

公司实控人为李锂、李坦夫妇，两者合计持有 73.96% 的股份，水滴石穿股权投资及其他股东分别持股 3.72%、22.32%。除肝素产业链外，公司近年通过投资并购积极布局 CDMO（赛湾生物）及创新药产业链（RVX、OncoQuest 等）。

图 2: 海普瑞股权结构 (截至 2019 年 Q3)

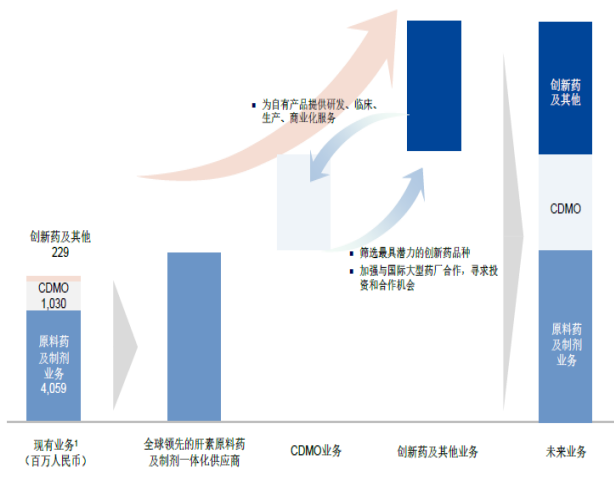


资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

长远角度看, 海普瑞目标是成为全球领先的解决高致死率恶性疾病(心血管、肿瘤等)巨大需求缺口的大型国际药企, 其中肝素原料药制剂、CDMO、创新药三大板块业务齐头并进。此外, 公司在深圳市坪山区东部建立了医药生态园, 建筑面积约 45.21 万 m², 将充分满足现有业务及未来创新产品的生产及研发基地。

从营收结构的变化也可看出, 原料药板块占总营收比例近年来不断降低, 从 2015 年的 93.37% 下降到 2019H1 的 59.22%, 而肝素钠制剂及 CDMO 等业务的板块权重却在不断加大。预计未来随着创新药的上市, 原料药板块占总营收比例仍将持续降低。

图 3: 公司未来发展规划



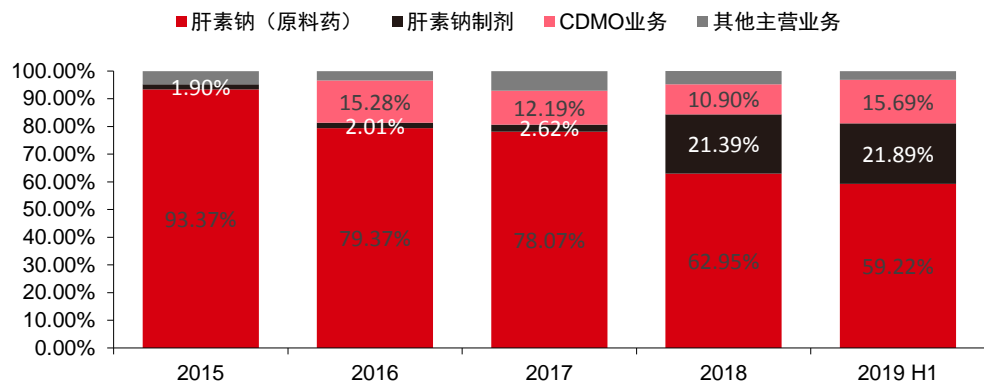
资料来源: 公司公告

图 4: 海普瑞医药生态园



资料来源: 公司公告

图 5：公司近年来收入结构变化



资料来源：公司公告，中信证券研究部

■ 肝素产业链：原料药制剂一体化，行业龙头有望持续受益

依诺肝素钠制剂刚需有望长期维持，中国市场机遇巨大

肝素（Heparin）是一种天然存在于哺乳动物的肥大细胞和中性粒细胞中黏多糖类物质，因首先从肝脏发现而得名。肝素于 1935 年正式应用于临床治疗，传统应用价值为抗凝血和抗血栓，至今已有 70 余年历史。目前，它仍是世界上最有效和临床用量最大的抗凝血药物，已被收入世界各主要国家的《药典》。

低分子量肝素制剂替代标准肝素制剂是大势所趋。临床上最初应用的肝素称为标准肝素或未分级肝素（Unfractionated Heparin），主要用于抗凝血和抗血栓，治疗各种原因引起的弥漫性血管内凝血和抗血栓，以及血液透析、体外循环、微血管手术等操作中的抗凝血处理等。随着上世纪 80 年代低分子肝素的出现，大量临床研究证实，低分子量肝素具有抗血栓作用强而副作用小等优点，具有更为广泛的医学用途，成为治疗急性静脉血栓和急性冠脉综合症等疾病的首选药物。目前低分子肝素制剂已占据肝素类药品市场的主导地位。

表 8：标准肝素制剂与低分子肝素制剂比较

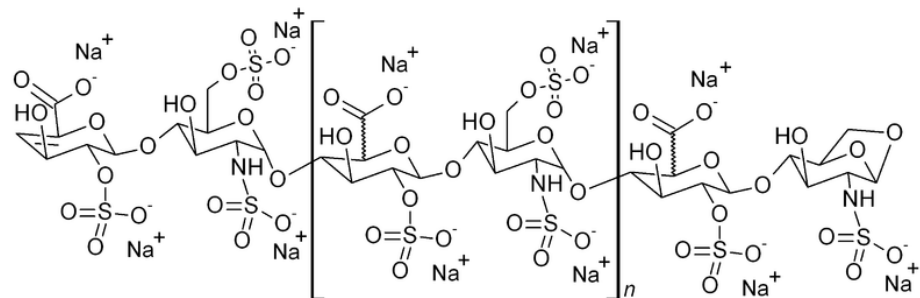
	低分子量肝素	普通肝素
分子量	≤8000	5000~40000
作用机制	大多直接抑制 Xa 和 IIa 因子	IIa 的间接抑制剂
抗 AXa/AIIa	> 2	≈ 1.0
抗凝效果及纤溶作用	较强	较弱
被血浆蛋白中和情况	不易被中和	易被中和
生物利用度	较高，约 90%	较低
半衰期	长，约 4 小时	短
出血危险性	小	大
血小板减少症	发生几率低	发生几率高

	低分子量肝素	普通肝素
其他副作用	较少出现血小板减少或骨质疏松	较多
整体安全水平	较高	较低
价格	较高	较低

资料来源: Gray, E. , Mulloy, B. , & Barrowcliffe, T. W. . (2008). Heparin and low-molecular-weight heparin. Thrombosis and Haemostasis, 99(5), 807---818., 中信证券研究部

低分子肝素制剂产品多样, 依诺肝素钠制剂占比遥遥领先。低分子肝素由普通肝素解聚制备而成, 目前国际上已开发出十几种低分子量肝素产品。因分子量、分子结构不同导致其药理作用和临床适应症稍有差异, 常见已在临床应用的低分子肝素有依诺肝素钠、那曲肝素钙离、达替肝素钠、帕肝素钠等。其中, 依诺肝素钠制剂占低分子肝素制剂总量约60%, 比例远高于其他低分子肝素制剂。

图 6: 依诺肝素钠分子结构



资料来源: Wikipedia

表 9: 五种低分子肝素制剂对比

	那屈肝素钙离	依诺肝素钠	帕肝素钠	达肝素钠	汀肝素钠
英文名称	Nadroparin	Enoxaparin	Parnaparin	Dalteparin	Tinzaparin
平均分子量	4300	4500	5000	5000	6500
抗 Axa 效价 (IU/mg)	95~130	90~125	75~110	110~210	70~120
抗 AXa/AIIa 比例	3.3	3.9	2.3	2.5	1.6
还原末端	6-O-硫酸-2,5-脱水-D-甘露醇	20%含有 1,6-脱水结构	2-N,6-O-二硫酸-D-氨基葡萄糖	6-O-硫酸-2,5-脱水-D-甘露醇	2-N,6-O-二硫酸-D-氨基葡萄糖
硫酸化程度 (双糖单位)	2	2	2.0~2.6	2.0~2.5	1.8~2.5
降解方法	亚硝酸讲解	卞酯裂解	过氧化物讲解	亚硝酸讲解	肝素酶降解

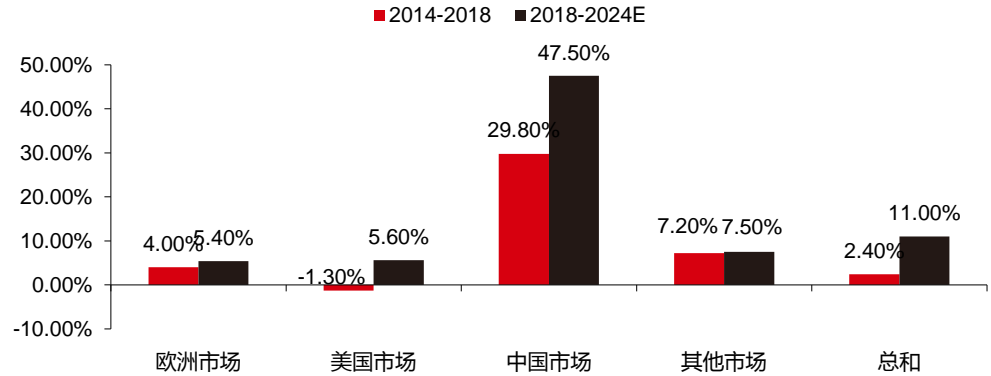
资料来源: Daily Med, 《关于低分子量肝素累药品的审评思考》, 中信证券研究部

随着适应症不断增加, 依诺肝素钠制剂的全球市场将不断增加。依诺肝素钠是赛诺菲 1993 年推出的全球第一个上市的低分子肝素制剂品种, 目前已获批的适应症有预防静脉栓塞性疾病、防止静脉内血栓形成 (尤其与某些手术有关的栓塞)、用于血液透析体外循环中 (防止血栓形成)、治疗急性不稳定性心绞痛及非 Q 波心肌梗死等。

凭借广泛的适应症、较高的抗 AXa/AIIa 比例以及良好的抗凝血、抗血栓疗效, 依诺肝素钠制剂被广泛应用于临床医疗, 目前已在全球 100 多个国家投入使用。**根据《2018-2024**

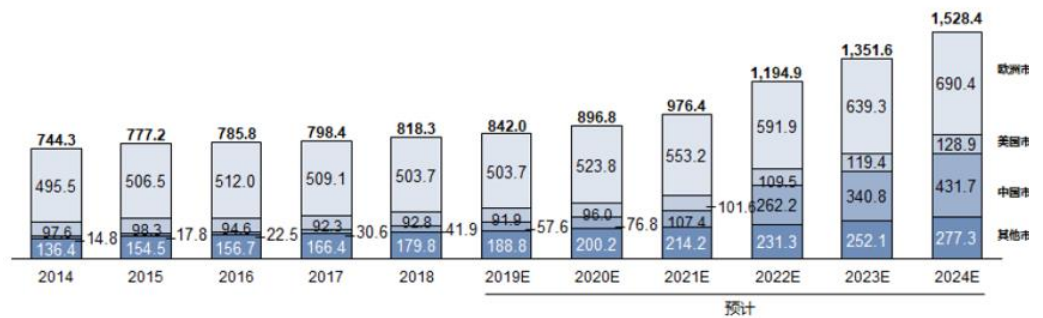
年中国肝素行业市场运营态势及投资前景预测报告》，依诺肝素钠制剂 2018 年全球市场规模为 8 亿支，预计到 2024 年全球 CAGR 将达 11.0%。

图 7：依诺肝素钠制剂全球市场复合增长预测



资料来源：《2018-2024 年中国肝素行业市场运营态势及投资前景预测报告》（Frost&Sullivan 含预测），转引自公司港股招股书申报稿，中信证券研究部

图 8：依诺肝素钠制剂全球市场销售规模及预测：制剂支数（百万）

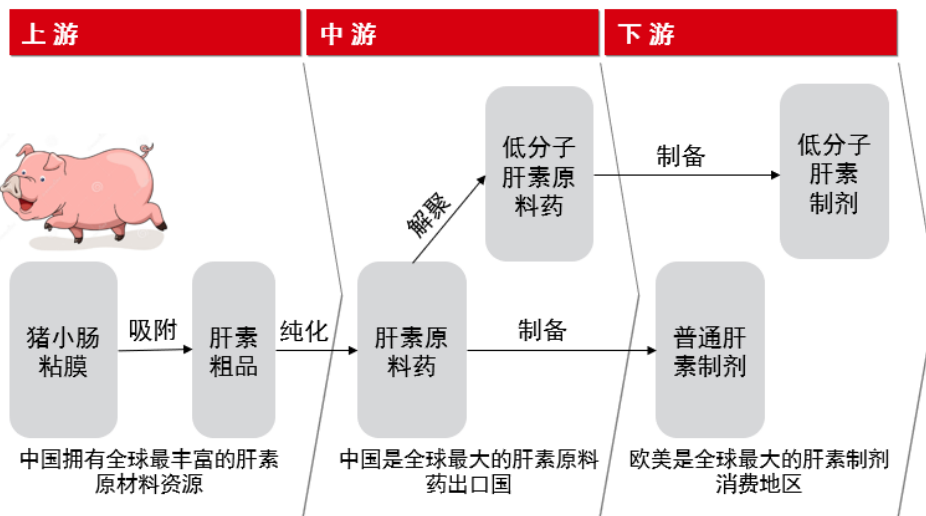


资料来源：《2018-2024 年中国肝素行业市场运营态势及投资前景预测报告》（Frost&Sullivan 预测含预测）转引自公司港股招股书申报稿，中信证券研究部

全产业链布局为依诺肝素钠制剂保驾护航，非瘟疫情影响有限

目前只有来源于猪小肠粘膜的肝素能够用于临床治疗，生产企业从健康生猪的小肠粘膜提取并纯化可得粗品肝素钠，经进一步纯化后得到肝素原料药。作为肝素原料药龙头企业，海普瑞已成为贯穿肝素全产业链的全球一体化制剂供应商。

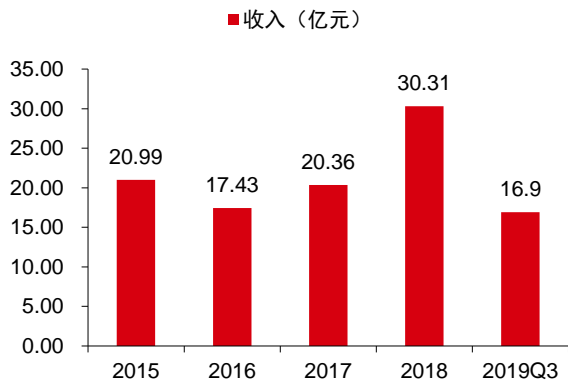
图 9：肝素产业链梳理



资料来源：公司公告，中信证券研究部

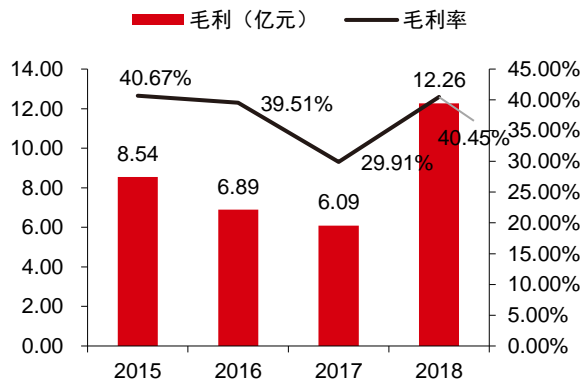
全球肝素钠原料药最大供应商。依靠严格而有效的质量管理体系、高质量的产品和强大的供应能力，海普瑞成为全球最大的肝素 API 供应商，占据 40.7% 的全球市场份额，并超过第二及第三市场参与者的总和。2019 年前三季度公司肝素原料药销量达到 4.32 万吨，实现 16.9 亿元营收，主要客户为 Sanofi、Pfizer 等国际知名医药企业。

图 10：海普瑞肝素原料药收入



资料来源：公司公告，中信证券研究部

图 11：海普瑞肝素原料药毛利率

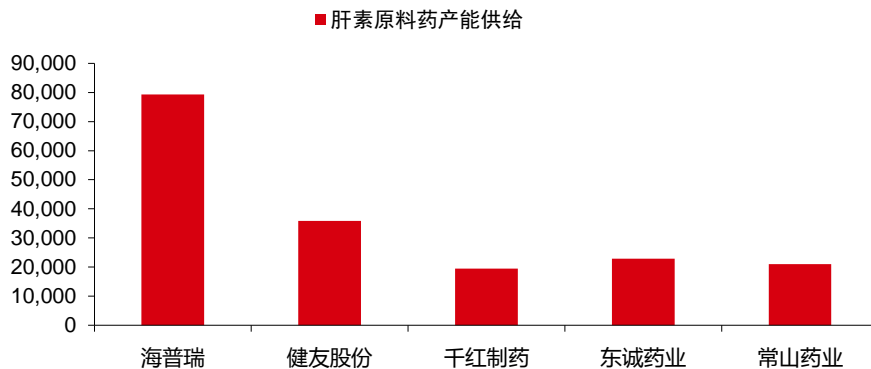


资料来源：公司公告，中信证券研究部

在长期经营中，海普瑞逐步形成先进成熟的生产工艺和研发体系，有力确保了产品质量及生产的稳定性，并通过持续的优化不断提升产品质量和生产效率。根据中国海关统计，海普瑞等五家上市公司占有了肝素原料药行业绝大部分的市场份额，2018 年五家企业肝素 API 出口额占全国出口总额的 94.4%。

肝素原料库存充足。2017 年以来，海普瑞的肝素原料相关存货保持较高水平，且每年均稳定增长。截至 2019H1，公司库存项达到 18.94 亿元，其中库存商品、在产品、原材料分别为 10.09 亿、3.74 亿及 3.69 亿元。

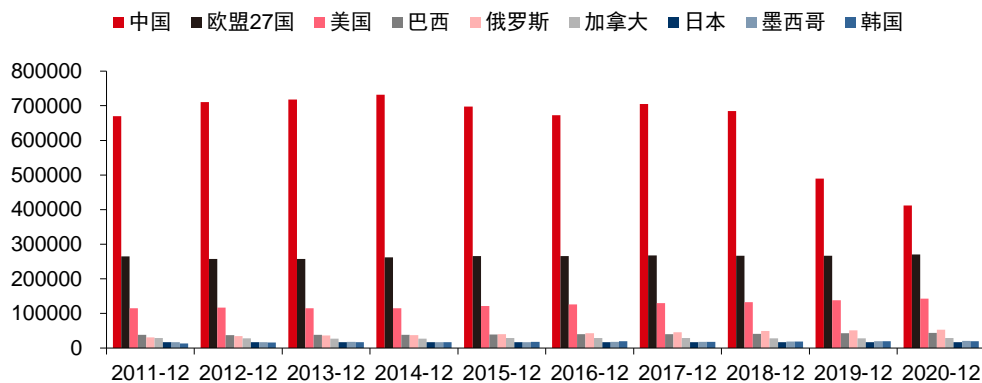
图 12：国内肝素原料药产能供给（亿单位）



资料来源：各公司公告，中信证券研究部

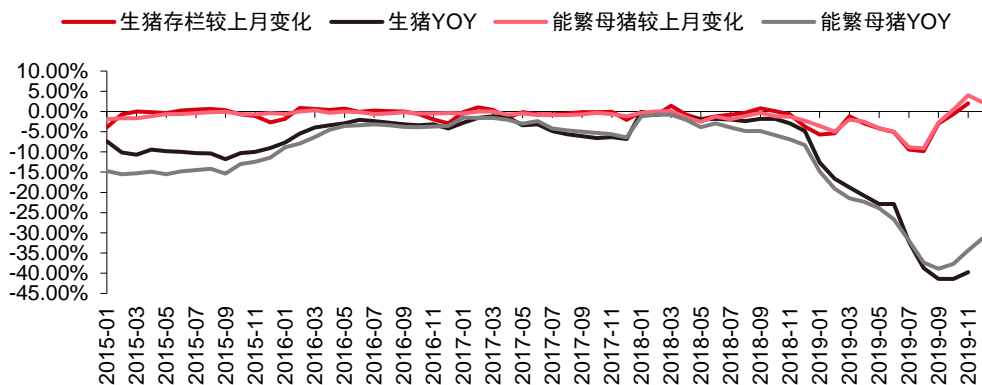
国内非瘟疫情加剧肝素行业供需失衡，肝素产业链将逐步重构。根据国家统计局的发布信息，2019年上半年全国生猪出栏 3.13 亿头，比上年同期减少 2075 万头，下降 6.2%；2019年6月末，全国生猪存栏 3.48 亿头，同比减少 6143 万头，下降 15.0%。在非洲猪瘟疫情带来的生猪出栏量下降的影响下，猪小肠、肝素粗品采购价格有较大幅度上涨。

图 13：全球市场生猪出栏量（单位：千头）



资料来源：Wind（含预测），中信证券研究部。注：2020年为预测值

图 14: 生猪存栏及能繁母猪变化率



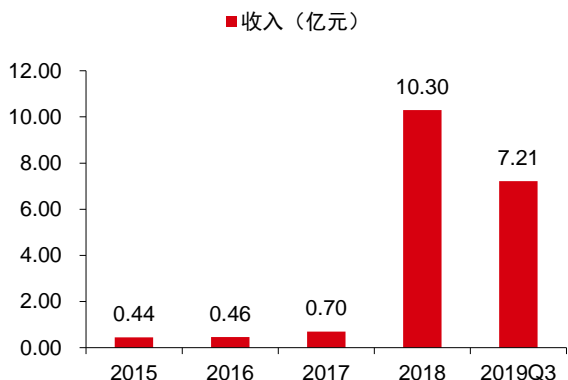
资料来源: Wind, 中信证券研究部

升级肝素粗品采购模式，在非瘟疫情中提升粗品供应质量。在近年肝素粗品价格上涨的情况下，公司将原有的肝素粗品采购模式升级为自产、OEM、国内采购和海外采购并存的采购模式，稳定肝素粗品供应的同时，提高了对原料的管理能力，从源头确保肝素原料药的高品质：①子公司成都深瑞于 2019 年 3 月收到意大利药监部门颁发的 GMP 证书，其质量管理水平符合欧盟 GMP 要求；②山东瑞盛日均小肠处理能力保持稳定，生产效率持续优化。

目标成为全球依诺肝素钠制剂的领军企业

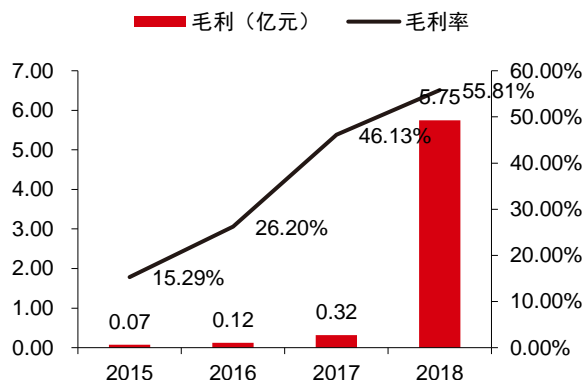
2018 年公司完成对多普乐 100% 股权的收购，实现全资控股天道医药。海普瑞的依诺肝素钠制剂是欧盟首仿，目标是成为依诺肝素钠制剂的全球供应龙头。2019 年前三季度，公司依诺肝素钠制剂销量达到 5814 万支、同比+49.85%，收入实现 7.21 亿元、同比+33.03%。

图 15: 依诺肝素钠制剂销售额 (亿元)



资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

图 16: 依诺肝素钠制剂毛利率



资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

全球市场知名度较高，先发优势明显。公司三种依诺肝素钠注射液领先药物 Inhixa、Neoparin 和 Prolongin 已合计在 36 个国家获批，在 15 个国家销售，并向 13 个其他国家的客户供应依诺肝素钠注射液。欧盟是依诺肝素钠制剂全球最大的消费市场，占全球市场

比例近 60%。在欧盟现行药政监管制度下，只有上市许可的持有人或其授权方拥有在欧盟市场上销售该许可项下药品的资格。公司作为上市许可持有人可以直接在欧盟市场进行商业销售。海普瑞也是唯一一家在欧盟累计销售超过 1 亿支依诺肝素钠注射液的中国制药公司。

欧洲市场即将迎来量价齐升。目前，公司的依诺肝素钠制剂已进入欧洲前七大区域市场，预计 2019 年占欧洲市场份额 18%，其中在英国和波兰占据领先市场份额，预计未来仍有较大市场提升空间。价格端，因药房销售价要远高于医院终端销售价 35%-55%左右，未来随着公司市占率进一步提升，以及药企更多选择在药房销售，我们判断药房销售占比将显著提升。公司有望迎来依诺肝素钠制剂欧盟市场的价格上涨，整体实现量价齐升的趋势。

美国是重要的依诺肝素钠制剂市场，其处方按通用名称开出，规模化供应是把握美国市场需求的关键。海普瑞与 Sandoz 结盟，成为 Sandoz 在美国的独家依诺制剂生产商和供应商。欧美以外的海外市场，天道医药通常与客户签订合作协议，配合客户取得在当地进口、销售依诺肝素钠制剂的相关注册批文或上市许可，并根据客户发送的销售订单完成供应。

表 10：海普瑞依诺肝素钠制剂全球市场获批与销售情况

依诺肝素钠注射液	
批准在中国销售	Prolongin 于 2005 年获 NMPA 批准销售五种浓度规格
批准在欧盟销售	Inhixa 于 2016 年及 2018 年分别获 EMA 批准销售五种浓度规格及多剂量瓶和高浓度规格
	Neoparin 于 2016 年及 2018 年分别在波兰批准销售五种浓度规格及多剂量瓶和高浓度规格
批准在美国销售	已就依诺肝素钠注射液的七种浓度规格提交 ANDA，并正在接受 FDA 审查
批准在其他主要国家销售	巴西、哥伦比亚、巴基斯坦、智利、玻利维亚、越南、厄瓜多尔、巴拉圭、缅甸、马达加斯加、约旦、斯里兰卡、菲律宾、尼加拉瓜、阿拉伯联合酋长国
申请批准在其他国家销售	加拿大、沙特阿拉伯、新加坡、马来西亚、瑞士、以色列、黑山共和国、萨尔瓦多、哥斯达黎加、巴拿马、乌兹别克斯坦、洪都拉斯

资料来源：海普瑞港股申报稿，中信证券研究部

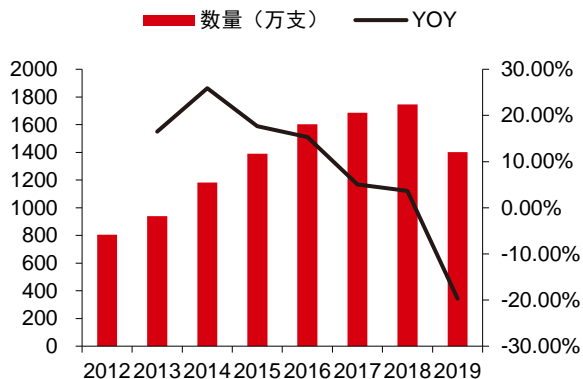
图 17: 海普瑞依诺肝素钠制剂全球市场进一步扩张



资料来源: 公司官网, 中信证券研究部

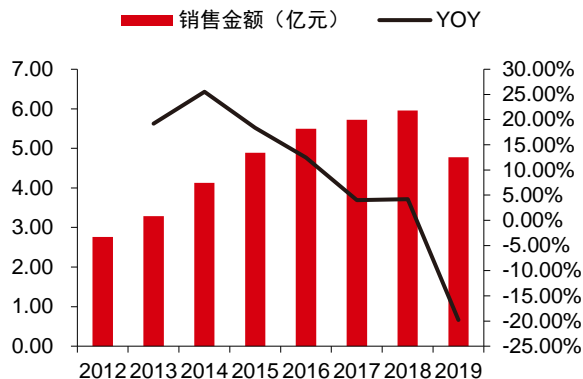
中国是全球增长最快的依诺肝素钠市场。根据 Frost&Sullivan 的报告, 新兴国家对依诺肝素钠制剂的应用才刚刚开始起步, Frost&Sullivan 预计 2018-2024 年中国市场 CAGR 将达到 47.5%; 依诺肝素钠制剂 2019 年中国市场规模将达到 5750 万支, 较 2018 年同比 +37.23%, 未来还将保持强劲的增长势头。

图 18: PDB 样本医院低分子肝素制剂销量



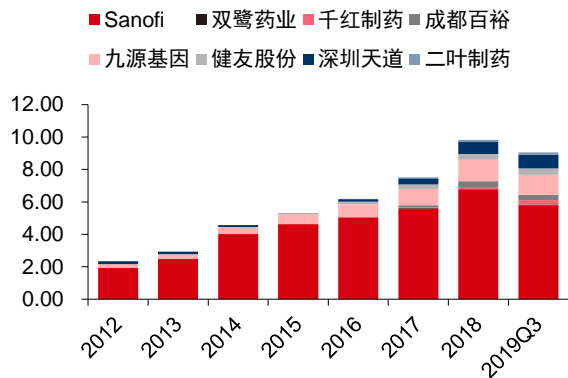
资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

图 19: PDB 样本医院低分子肝素制剂销售额



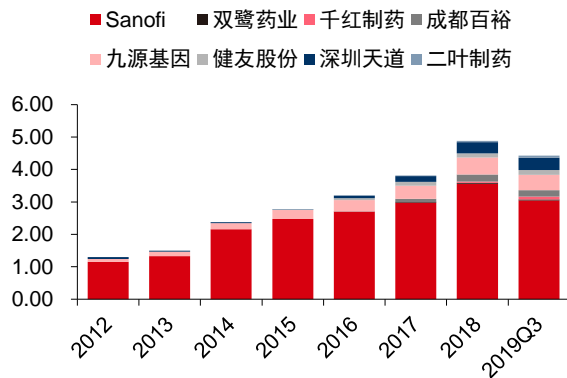
资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

图 20: PDB 样本医院低分子肝素制剂销量 (单位: 百万支)



资料来源: PDB, 中信证券研究部

图 21: PDB 样本医院低分子肝素制剂销售额 (单位: 亿元)



资料来源: PDB, 中信证券研究部

一致性评价进度遥遥领先, 有望迅速占据国内市场。公司为首家在中国申报依诺肝素钠制剂一致性评价的药企, 预计 Prolongin 一致性评价即将批获, 未来在中国销售的其他低分子肝素制剂有望逐渐被依诺肝素钠制剂所取代。

表 11: 依诺肝素钠制剂一致性评价申请进度

企业名称	批文数	参比制剂备案	申报 BE 试验	一致性评价审评(开始时间)
天津红日药业	0		已完成	在审评审批中(2019-03-25)
深圳天道医药	5			在审评审批中(2018-05-03)
山东新时代药业	0		已完成	在审评审批中(2019-08-06)
南京健友生化制药	2			在审评审批中(2019-01-17)
杭州九源基因	2	是(已备案)	已完成	
成都百裕制药	1		已完成	
常州千红生化制药	4		已完成	在审评审批中(2018-11-07)
北京双鹭药业	2		进行中招募完成	

资料来源: 米内网, 中信证券研究部

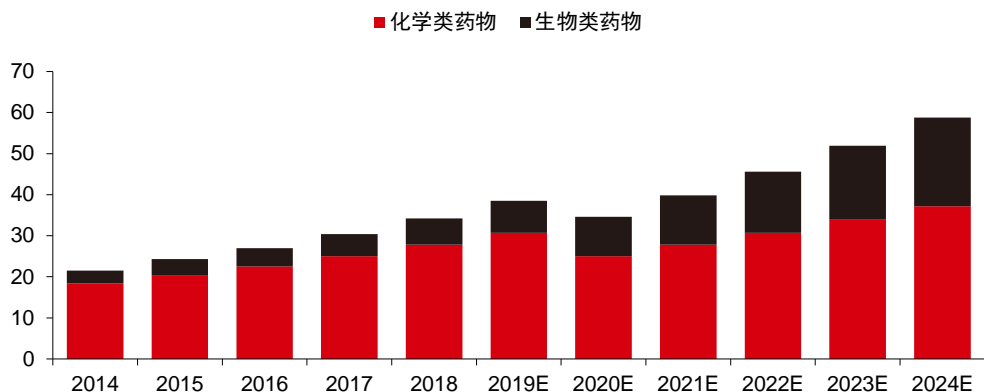
依诺肝素钠制剂是海普瑞的核心业务。随全球产业链进一步整合, 以及在欧洲、美国进一步扩张, 积极把握中国市场的快速增长机遇, 我们判断未来海普瑞肝素产业链业绩将迎来大幅增长。

CDMO: 需求大幅上升, 赛湾生物业绩望迎拐点

全球生物药行业需求大幅增长。根据 Frost&Sullivan 的报告, 随大量中小型生物制药

公司的出现，Frost&Sullivan 预计 2018-2024 年全球生物 CDMO 市场规模将以 22.4% 的 CAGR 增长，并将于 2024 年达到 216 亿美金的市场规模。鉴于 CDMO 行业的旺盛需求，公司于 2015 年收购赛湾生物，正式进入 CDMO 领域。

图 22：全球 CDMO 市场规模和预测（单位：百万美元）

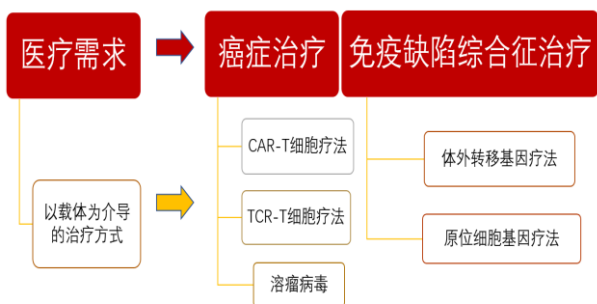


资料来源：Frost&Sullivan（含预测，转引自公司招股说明书港股申报稿），中信证券研究部

赛湾生物的主营业务为生物大分子药物的 CDMO 业务，并与有新药研发需求的客户深度合作，为客户提供单抗、细胞因子、融合蛋白等生物大分子药物的合同开发和生产服务，生产线包括微生物发酵和哺乳动物细胞培育，客户包括诺华、礼来、BMS 等国际大客户。

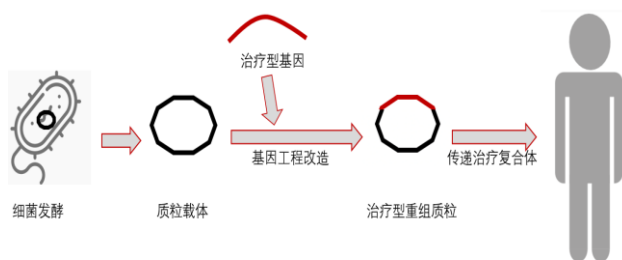
基因治疗载体需求大。目前 CAR-T、CRISPR-Cas9 等基因疗法是攻克疾病的研究热点，近年来在生物治疗领域获得突破性的药物或治疗方法都是基于载体为介导。质粒载体需求势必会继续增长，赛湾拥有先进的微生物发酵工艺，有望在科技壁垒高、供不应求的载体 CDMO 业务领域占据制高点。

图 23：医疗需求与基因治疗方法



资料来源：中信证券研究部

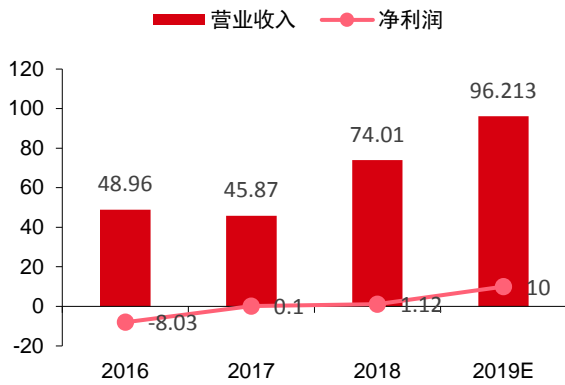
图 24：基于微生物发酵产生药物级别质粒载体



资料来源：中信证券研究部

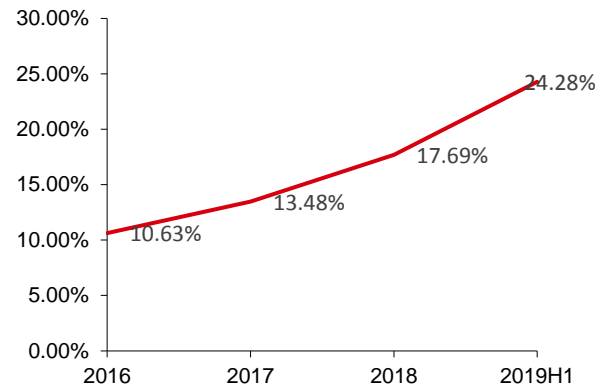
赛湾生物业绩有望大幅提升。受益于 CDMO 生物药行业需求的大幅提升，公司订单持续增长，2018 年业绩扭亏为盈，2019 年前三季度营收同比+39.28%，经营业绩明显提升，我们预计全年 7 亿收入，其中，60% 的收入来自 7 个主要项目（总计 47 个项目）。

图 25: 赛湾生物近年营收及净利润 (百万美元)



资料来源: 公司公告, 中信证券研究部 (含预测)

图 26: 赛湾生物业务毛利率逐年提升



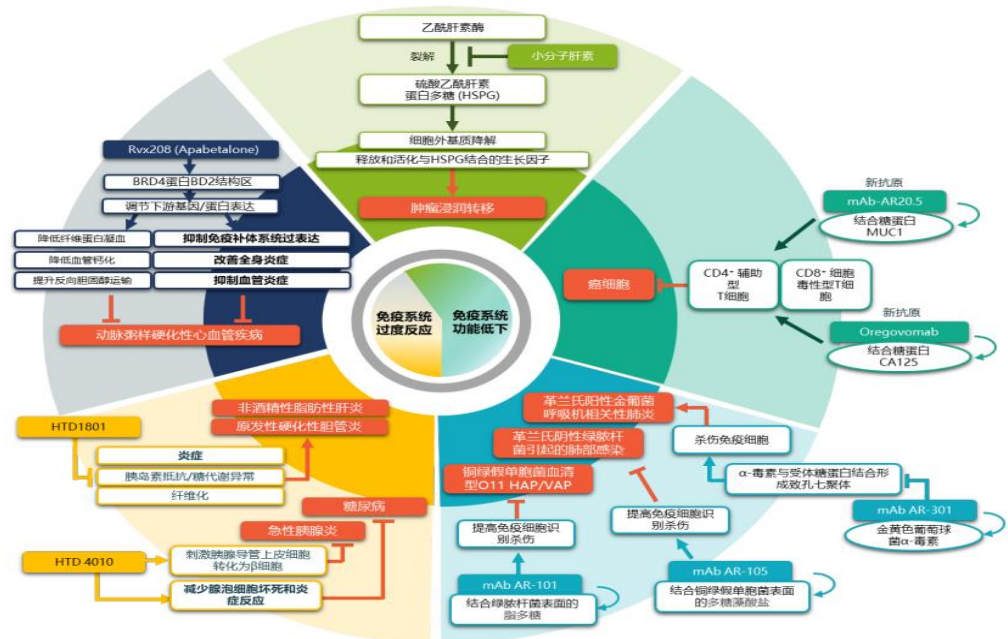
资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

■ 创新药板块: 管线价值被市场低估

股权投资与品种引进相结合, 加速向创新药企转型

公司以研究肝素为起点, 从抗凝抗栓到糖蛋白再到免疫, 形成目前以免疫为核心的战略布局。目前重点聚焦于免疫过低的肿瘤及免疫过激的心脑血管两大致死领域, 通过股权投资的合作方式引进多个 First-in-Class 的创新药品种。

图 27: 公司围绕免疫平衡的新药布局



资料来源: 公司官网, 中信证券研究部

通过筛选成熟的机制及靶点, 公司先后投资入股 RVX、OncoQuest Inc 等多家海外创新药企业, 完善了公司的创新药储备。

表 12: 公司对外投资汇总

公司名称	投资概况	持股比例	标的主营业务	对公司的影响
Cantex Pharmaceuticals, Inc (Cantex)	以自有资金 3 千万美元分两期购买 Cantex 新发行的可转换优先股, 购买价格 0.9639 美元/股。第一期 (2014 年 11 月) 投入 1 千万美元, 第二期 (2015 年 4 月) 投入 2 千万美元。	13.40%	Cantex 是一家生物制药公司, 主要从事新药研发, 目前在研发中的主要产品有 CX-01 (肝素衍生物) 和 CX-02 (双硫仑铜)。	将肝素原料药市场进一步扩大, 对公司未来业务发展产生积极影响。
Resverlogix Corp (RVX)	2015 年以自有资金 3.54 千万加元认购 RVX 新发行的 1.33 千万股普通股, 购买价格 2.67 加元/股, 同时 RVX 授予海普瑞 100 万份认股权证, 认购价格为 2.67 加元/股; 2017 年以自有资金不超过 8.7 千万加元认购 RVX 新发行不超过 604.17 万股普通股, 并获得相应的认股权证。	40.03%	RVX 是一家开发治疗心脑血管疾病药物的新药研发公司, 致力于开发选择性抑制溴域和额外末端结构域蛋白质的小分子药物。	一方面可以分享其在欧美医药市场未来潜在的发展收益; 另一方面, 中国是心脑血管疾病患者人数最多的国家之一, 具有庞大潜在的市场机会。
OncoQuest, Inc. (OncoQuest)	2015 年通过子公司美国海普瑞出资 200 万加元认购 Quest Pharma (OncoQuest 母公司) 新发行的 2500 万普通股; 以 1300 万美元认购 OncoQuest 的 A 类优先股, 截止 2019 年 6 月 30 日, 本公司持有的全部 A 类优先股已全部转为普通股。	39.16%	OncoQuest 是一家加拿大的制药公司, 专注于肿瘤治疗单抗药物的开发和市场化。	获得用于癌症治疗的多个抗体新药的部分全球权益, 将进一步完善从抗体药物品种储备、研发、到生产、上市的完整生物大分子领域产业链, 加快公司构建生物大分子产业链的进程。
Kymab Group Limited (Kymab)	香港海普瑞以自有资金 3650 万美元认购 Kymab 发行的 C 类优先股 8487385 股, 投资款分两期等额缴付。	10.08%	Kymab 拥有全人源抗体技术平台 Kymouse™, 专注于肿瘤治疗领域创新药物的开发。	为公司提供全人源抗体筛选和开发平台, 未来将持续为公司提供并筛选出符合公司自己发展的产品。
Aridis Pharmaceuticals, Inc (Aridis)	2016 年 12 月, 公司通过全资子公司 HepalinkUSAInc. 完成对 Aridis1100 万美元的投资。	15.70%	Aridis 是一家研发型公司, 专注于抗感染药物的抗体品种开发。	拥有 AR-301/101/105 在大中华区的权益。

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部

● Cantex: 致力于开发和商业化改善癌症治疗的专利药物

Cantex 目前在研发中的主要产品有 CX-01 (肝素衍生物) 和 CX-02 (Dicopp®, 双硫仑铜)。其中 CX-01 已经完成了急性髓细胞白血病 (AML) 的 IIb 期临床研究和骨髓增生异常综合征 (MDS) 的 II 期临床研究, 并且其针对 AML 的适应症获得了 FDA 的快速审评通道和孤儿药资格。CX-02 是双硫仑+铜的专利组合, 目前计划进行转移性胰腺癌的 II 期临床研究。

表 13: Cantex 公司在研管线进展

药品名称	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期
CX-01	急性髓细胞白血病	→	→	→	IIb 期
	骨髓增生异常综合征	→	→	→	II 期
Dicopp®	转移性胰腺癌	→	→	→	

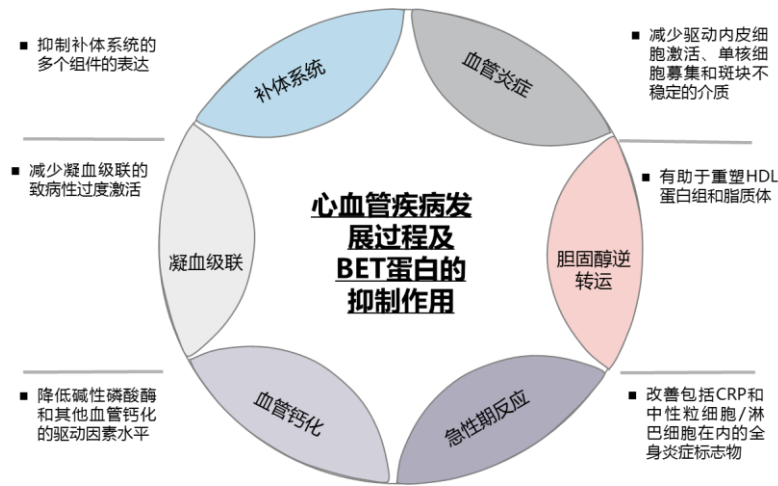
资料来源: Cantex Pharmaceuticals 公司官网, 中信证券研究部; 注: 实心箭头表示试验进行中, 空心箭头表示试验已完成

● RVX: 心脑血管治疗领域是公司重点发展和投资的领域之一

RVX 是一家在多伦多证交所上市的专注于心血管疾病治疗药物的研发公司, RVX-208 (Apabetalone) 是 RVX 目前重点推进的项目, 用于降低心血管疾病患者主要不良心血管

事件的发生率及治疗肾病。截至 2019H1，公司持有 RVX 的股份比例为 40.03%，取得了 RVX-208 在大中华区的权益和全球优先生产供应权。

图 28: RVX-208 的表观遗传调控机制



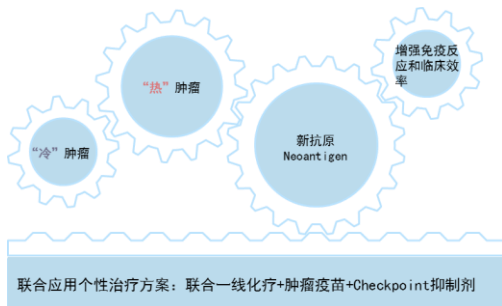
资料来源: Resverlogix Corp 公司官网, 中信证券研究部

● **OncoQuest: 与公司合资设立昂瑞生物, 全新的抗体研发思路前景广阔**

公司于 2016 年与参股公司 OncoQuest 等共同在中国设立合资公司深圳昂瑞生物, 史跃年博士出任昂瑞的 CEO。昂瑞致力于发展单克隆抗体技术, 其技术平台包括:

- 1) 开发针对肿瘤表面特异抗原的单克隆抗体的治疗型肿瘤疫苗, 如针对 CA125、MUC1、PSA 和 HER2/neu 的 IgG 及 IgE 单克隆抗体肿瘤疫苗;
- 2) 研究肿瘤疫苗与免疫检查点抑制剂 (PD-1/PD-L1) 的联合用药用于增加肿瘤免疫治疗的临床疗效, 特别是针对免疫检查点抑制剂不敏感的“冷”肿瘤。全新的抗体技术开发思路, 为卵巢癌、胰腺癌和慢性病毒感染的临床治疗提供了更多可能性, 其中用于治疗原发性卵巢癌的抗体 Oregovomab 在国际多中心 IIb 期临床试验中取得了突破性进展。

图 29: 昂瑞生物联合应用个性化治疗方案示意图



资料来源: 昂瑞生物公司官网, 中信证券研究部

图 30: 昂瑞生物在研产品介绍

药品名称	抗体类型	产品介绍&研发进展
Oregovomab (MAB B43.13)	IgG	<ul style="list-style-type: none"> 针对肿瘤抗原MUC16 (CA125) 的单克隆抗体 已经完成FDA III期临床, 准备III期临床, 与大公司联合用药合作
AR 20.5	IgG	<ul style="list-style-type: none"> 已经完成FDA I期临床 同时准备重新开始胰腺癌联合用药的I、II期临床
其他	IgE	<ul style="list-style-type: none"> 关注全新的用于肿瘤治疗的IgE抗体的发展

资料来源: 昂瑞生物公司官网, 中信证券研究部

表 14: 昂瑞生物在研管线进展

适应症	药品名称	临床前	I 期	II 期	III 期
原发性卵巢癌	Oregovomab	→	→	→	IIb 期
	Oregovomab+Hiltonol	→	→	→	
	Oregovomab+Opdivo	→	→	→	
	Oregovomab+PARP	→	→	→	
胰腺癌	Oregovomab	→	→	→	II 期
	Anti-MUC1 AR20.5	→	→	→	I 期
乳腺癌	Anti-Her2/neu IgE	→	→	→	

资料来源: 昂瑞生物官网, 中信证券研究部; 注: 实心箭头表示试验进行中, 空心箭头表示试验已完成

● **Aridis: 与公司合资设立瑞迪生物, 开拓抗感染治疗领域**

医院获得性肺炎 (HAP) 及呼吸机相关肺炎 (VAP) 是常见的院内感染, 抗菌治疗是主要治疗策略。据我们统计, 我国 HAP 平均全因病死率为 22.3%, VAP 为 34.5%。瑞迪生物主要从事抗感染治疗的抗体品种在大中华区的临床开发和商业化, 目前正在开发的品种有 AR-301、AR-105 和 AR-101, 适应症均为 HAP/VAP。

其中, AR-301 用于治疗金黄色葡萄球菌引起的 HAP/VAP, 正在进行国际多中心 III 期临床试验; AR-105 用于治疗绿脓杆菌引起的 HAP/VAP, 正在美国进行 IIb 关键性临床试验; AR-101 用于治疗绿脓杆菌引起的 HAP/VAP, 已经完成 IIa 期临床试验。

表 15: 瑞迪生物在研管线进展

药品名称	适应症	药物靶点	临床前	I 期	II 期	III 期
AR-301 mAb	HAP/VAP	革兰氏阳性菌 金黄色葡萄球菌毒素	→	→	→	
AR-101 mAb		革兰氏阴性菌 绿脓杆菌 LPS011	→	→	→	IIa 期
AR-105 mAb		革兰氏阴性菌 绿脓杆菌毒素	→	→	→	IIb 期

资料来源: Aridis 公司官网, ClinicalTrials.gov, 中信证券研究部 注: 实心箭头表示试验进行中, 空心箭头表示试验已完成

● **Kymab: 拥有全人源化抗体药物筛选和开发平台, 为公司肿瘤单抗药物的研发再添马力**

Kymab 拥有全球领先的全人源化抗体平台及人源抗体可编区和恒定区的全部基因库, 可以通过大数据对一个靶点的全部免疫性应答进行分析, 能够更有效地筛选特异性更高的抗体。目前 Kymab 正在免疫疾病、免疫肿瘤学、血液学和传染病这四大治疗领域进行研究, 丰富的在研品种为公司的抗肿瘤创新药布局提供了更多选择的可能性。

表 16: Kymab 在研管线进展

计划	药品名	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期
OX40L	KY1005	特应性皮炎	→	→	→	
		急性细胞移植抗宿主病	→	→	→	
		其它免疫失调	→	→	→	
ICOS	KY1044	实体瘤	→	→	→	

ICOS+anti-PD-L1			
anti-PD-L1-immunocytokine	KY1043	实体瘤	
Factor VIII-mimetic	KY1049	血友病 A	
CXCR-4	KY1051	实体瘤	

资料来源: Kymab 官网, 中信证券研究部

此外, 公司下属从事研发的子公司君圣泰在创新药的研发方面亦亮点频出。君圣泰的研发管线覆盖了慢性肝病、消化系统和代谢类疾病。其中备受关注的创新药 HTD1801 获得美国 FDA 两个快速审评通道认证和一个孤儿药认证的资格, 其所在的主要疾病领域非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 目前尚未有相应的药物获批。从研发进度、治疗效果和 FDA 对其的肯定等各方面因素来看, HTD1801 有望成为该领域强有力的竞争者。

表 17: 君圣泰在研管线进展

药品名称	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期
HTD1801	非酒精性脂肪性肝炎				
	原发性硬化性胆管炎				
HTD4010	急性胰腺炎				
HTD2802	炎症性肠病				

资料来源: 君圣泰生物公司官网, 中信证券研究部

研发思路独辟蹊径, 在研新药静待花开

公司紧紧围绕免疫平衡进行管线布局, 多个在研品种进入收获期。公司通过股权投资、收购和技术合作等方式, 在肿瘤和心脑血管领域建立起创新药品种梯队, 并持续引进更多的品种。在近 40 个在研品种中, 重点研发产品 RVX-208、Oregovomab 和 AR-301 正准备进入 III 期临床阶段, 并且还有多项产品获得 FDA 快速审评通道资格或 FDA/EMA 授予的孤儿药资格, 有望为公司带来增量。

表 18: 主要在研创新药品种临床进度

治疗领域	创新药品种	靶点机理	适应症	临床进度
心脑血管	RVX-208	BRD4 蛋白的 BD2 结构区	降低 MACE 的发生率	III 期
			糖尿病引发的肾病	II 期
	HTD1801	多靶点机制	非酒精性脂肪肝 NASH (FDA 快审)	II 期
			原发性硬化胆管炎 (FDA 孤儿药/快审)	II 期
肿瘤	Oregovomab	CA125	胰腺癌	II 期
			原发性晚期卵巢癌 (FDA/EMA 孤儿药)	III 期 (美国)
	Oregovomab+PARP/PD-1 /Hiltonol combo		复发性晚期卵巢癌	I 期(1)/II 期(2)
	AR20.5	DTRPAP	胰腺癌	I 期
	KY1005	-	自体免疫疾病	II 期
	KY1044	-	癌症免疫疗法	II 期
CX-01	AML 母细胞内的关键蛋白通路	急性髓细胞白血病 (FDA 孤儿药/快审)	IIb 期	

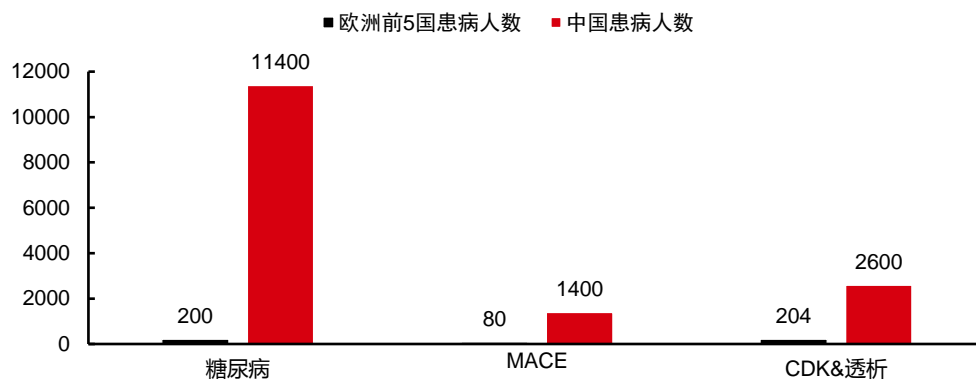
治疗领域	创新药品种	靶点机理	适应症	临床进度
		-	骨髓增生异常综合征	II 期
	CX-02	-	转移性胰腺癌	II 期
抗炎症	AR-301	金黄色葡萄球菌分泌的 α 毒素	HAP/VAP (FDA 快审/EMA 孤儿药)	III 期 (中、美、欧)
	AR-101	血清 O11 型的绿脓杆菌	HAP/VAP	II 期
	AR-105	绿脓杆菌细胞表面广泛存在的多糖藻酸盐	HAP/VAP	II 期

资料来源：公司公告，各公司官网，中信证券研究部

● **RVX-208：首个 BET 选择性抑制剂，未满足的临床需求有望带来巨大市场**

中国 II 型糖尿病发病率在过去数十年中呈爆发式增长，并且 II 型糖尿病患者更容易并发慢性肾病，这会导致肾功能衰竭和心血管疾病风险增加。与欧洲相比，我国糖尿病、肾病和心血管疾病的患者数量均遥遥领先。其中主要心血管不良事件（MACE）及 CKD 患者数量在 1400 万、2600 万左右。

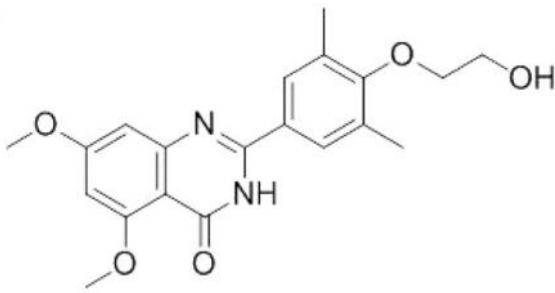
图 31：糖尿病引起的 MACE 及肾病市场需求巨大（单位：万人）



资料来源：公司公告，中信证券研究部

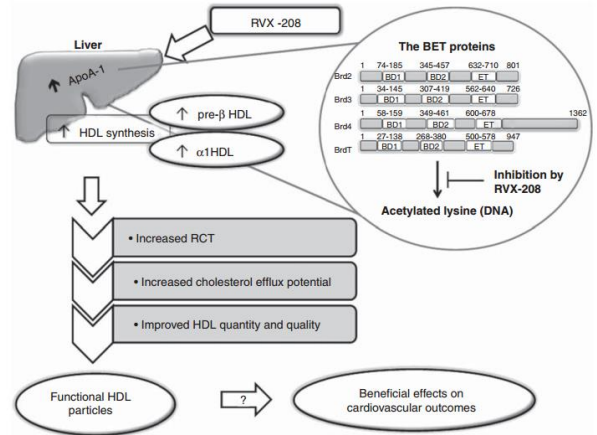
溴结构域和末端外结构域（BET）位于 Bromodomain 家族的第 II 家族，能特异性识别并结合乙酰化赖氨酸，其异常表达与多种疾病有关。**RVX-208 是同类首个、也是最早进入临床 III 期试验的小分子 BET 选择性抑制剂**，可以阻止 BET 蛋白与组蛋白乙酰化赖氨酸的结合，增加 HDL 胆固醇中载脂蛋白 ApoA-I 的表达，对患有高风险心血管疾病、糖尿病、慢性肾病等疾病的患者有潜在治疗作用。

图 32: RV-208 的分子结构



资料来源: Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis D P, et al. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs.

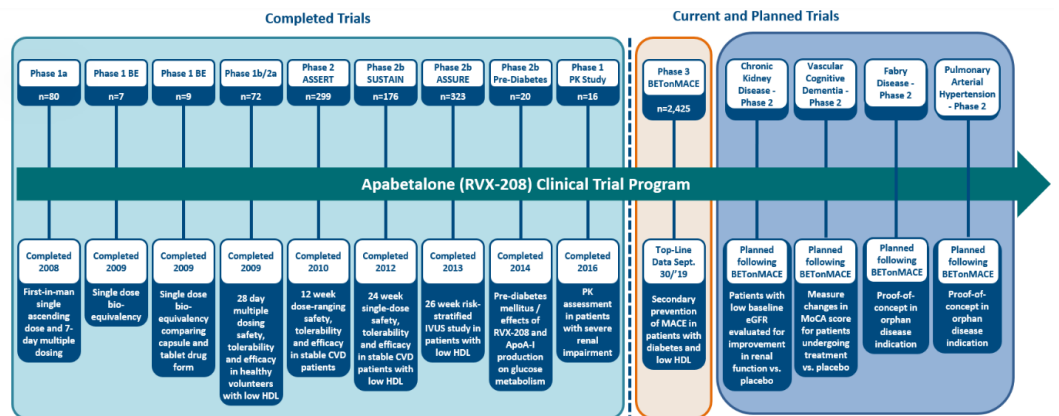
图 33: RVX-208 作用的分子机制



资料来源: Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis D P, et al. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs.

在 2014 年欧洲心脏病学会大会上, RVX 公布了 RVX-208 的 IIb 期临床试验 SUSTAIN 和 ASSURE 中该药降低 MACE 事件的积极结果。动脉粥样硬化引起的心血管疾病患者在使用 RVX-208 时, MACE 降低了 55% (p=0.02), 并且 RVX-208 对 II 型糖尿病患者的有益影响增强, MACE 降低了 77% (p=0.01)。基于此, 2015 年, RVX 启动了一项全球双盲 III 期临床试验——BETonMACE, 该研究主要针对高危心血管疾病并发 II 型糖尿病和低水平的高密度脂蛋白 (HDL) 的患者。

图 34: RVX-208 的临床试验史



资料来源: RVX 公司官网

三期试验虽未达主要临床终点, 但达到部分替代性终点。去年 9 月 30 日, RVX 公布了 RVX-208 III 期 BETonMACE 临床试验数据: 虽然结果显示未达主要临床终点 (针对近期有急性冠状动脉综合征和低高密度脂蛋白胆固醇的高风险 II 型糖尿病患者, 与标准疗法联用降低其重大心血管不良事件发生率), 但仍显示具有安全性和耐受性, 达到了部分替代性终点。

- 若采用充血性心力衰竭住院替代复合终点的中风，亦即狭义 MACE 事件改为心血管死亡等，相对风险降低率为 24% (P=0.02)；
- 肾病亚组的心血管结果显示对糖尿肾病患者 (eGFR<60mL/min) 的效果很好，狭义 MACE 事件和广义 MACE 事件的相对风险率显著降低 (P<0.05)。

图 35：替代性主要终点测量和成分

终点, n(%)	Apabetalone (N=1212)	Placebo (N=1206)	HR (95% CI)	Log-rank p-value
MACE	126	163	0.76 (0.60, 0.95)	0.02*
Non-fatal MI 非致命性心肌梗死	77	94	0.80 (0.59, 1.08)	0.15*
CV Death 心血管死亡	45	55	0.81 (0.54, 1.19)	0.29*
Hosp. for CHF 充血性心力衰竭住院	29	48	0.59 (0.38, 0.94)	0.03* *Nominal p value

资料来源：公司公告

图 36：改善肾病亚组的心血管结果

终点	亚组	事件患者数		风险率	p-value
		Apabetalone	Placebo		
狭义 MACE	eGFR <60 mL/min as calculated at baseline	13	33	0.50	0.03
狭义 MACE (不包括未确定原因的死亡)		11	33	0.47	0.01
广义 MACE		13	34	0.53	0.03
心血管死亡或非致命性心肌梗死		12	31	0.53	0.04
充血性心力衰竭死亡或心梗		12	29	0.57	0.07
非致命性心肌梗死	110	9	19	0.63	0.23
心血管死亡		6	16	0.53	0.14
中风		2	5	0.47	0.29
全因死亡		10	23	0.62	0.17
充血性心力衰竭住院		3	14	0.36	0.04
心血管事件住院		2	15	0.28	0.01
充血性心力衰竭住院或心血管死亡		9	25	0.50	0.05
狭义 MACE	eGFR ≥60 mL/min as calculated at baseline	112	115	0.94	0.51
狭义 MACE (不包括未确定原因的死亡)		102	107	0.91	0.48
广义 MACE		131	132	0.95	0.65
心血管死亡或非致命性心肌梗死		100	108	0.88	0.35
充血性心力衰竭死亡或心梗		98	107	0.87	0.31
非致命性心肌梗死	1100	68	75	0.86	0.37
心血管死亡		39	39	0.96	0.84
中风		15	11	1.31	0.49
全因死亡		51	46	1.05	0.62
充血性心力衰竭住院		26	34	0.73	0.23
心血管事件住院		61	58	1.00	0.96
充血性心力衰竭住院或心血管死亡		60	69	0.83	0.30

资料来源：公司公告

获 FDA 突破性疗法认定，有望加速上市进程。今年 2 月 3 日晚，Resverlogix 公告核心品种 RVX-208 获得 FDA 突破性疗法认定 (Breakthrough Therapy Designation)。获得 BTD 认定往往预示着该药物具有较高的上市可能性以及后续享受各种利好政策支持，研发中的新药若获得突破性疗法的认定 (BTB)，将享受一系列优惠待遇，包括 FDA 审评人员悉心指导设计有效的药物开发计划，可以显著加速新药的上市进程。

● **Oregovomab：全新抗体研发思路，有望成为卵巢癌的一线用药**

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一，根据国家癌症中心最新发布的统计数据，中国人群卵巢癌新发病例为 52971 例/年，死亡病例达 30886 例/年，致死率高居女性恶性肿瘤的榜首。由于卵巢癌等“冷”肿瘤内部的 T 细胞含量较少，缺乏原始免疫应答，免疫检查点抑制剂疗法 (例如 PD-1/PD-L1) 对这类患者的治疗效果非常差，因此目前还没有此类药物获批。

2014 年以前，卵巢癌的标准治疗方案是采用手术+化疗的方式，但高达 70% 的晚期卵巢癌患者在完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) 后 3 年内复发。2014 年起，FDA 陆续批准了罗氏的贝伐珠单抗 (Bevacizumab，商品名为安维汀) 和几种 PARP 抑制剂和用于治疗复发卵巢癌。

但安维汀临床治疗效果不明显 (PFS 仅增加 3 月左右)，且作为抗体药价格昂贵；而 PARP 抑制剂基本上是针对一线化疗以后对化疗敏感的、BRAC 基因突变的病人治疗效果比较好。但临床研究结果表明卵巢癌患者中携带 BRCA1/2 突变人群仅 15% 左右，提示 PARP 抑制剂的获益人群有限。

表 19: PARP 抑制剂和安维汀针对复发卵巢癌的治疗情况

	PARP 抑制剂	安维汀
治疗效果	效果最好的 Olaparib (AZ 阿斯利康) ORR 相较化疗提升近 20%(72.2% vs. 51.4%, PFS 延长近 4 个月(13.4m vs. 9.2m)	对于化疗敏感和耐药的患者, PFS 均延长 3.4 个月
局限性	基本仅针对复发化疗敏感且 BRCA 基因突变的患者效果较好, 治疗受众有限	临床治疗效果不明显 (PFS 仅增加 3m 左右, 且无数据), 且作为抗体药价格昂贵

资料来源: 昂瑞生物官网, 中信证券研究部

2018 年以来, PARP 抑制剂和安维汀针对原发卵巢癌的适应症也陆续获批。但从其临床试验结果来看, PARP 抑制剂中除了 Niraparib 可部分作用于 BRCA 阴性的患者以外, 其余抑制剂针对 BRCA 阴性的患者仍不发挥作用; 而安维汀使用后仍不能使病人的生存获益, 临床上并不将其作为一线疗法 (SOC)。

表 20: PARP 抑制剂和安维汀针对原发卵巢癌的治疗情况

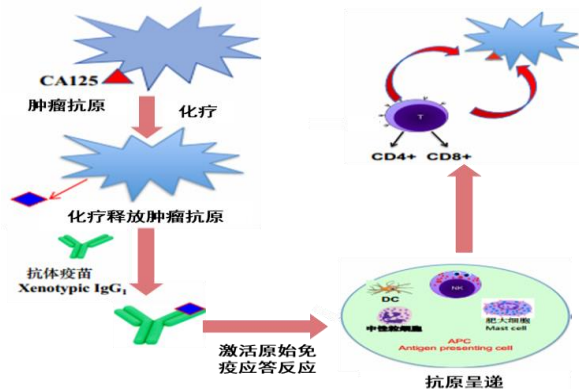
药品名	PARP 抑制剂				Avastin
	Olaparib	Olaparib+Avastin	Niraparib	Veliparib	
原研公司	AstraZeneca	AstraZeneca	Tesaro/GSK	AbbVie	Roche
获批时间	2018	2019	2019	2019	2018
获批治疗方式	维持治疗	维持治疗	维持治疗	一线治疗	一线治疗
试验名称/方式	SOLO-1 试验	PAOLA-1 试验	PRIMA 试验	VELIA 试验	Avastin+ 化疗联用, 随后使用 Avastin 单独治疗
试验结果	PFS: 13.8→>41m	PFS:17→22m, 其中: BRCA(+)PFS: 18→37m BRCA(-)PFS: 无变化	PFS:8→14m, 其中: BRCA(+)PFS : 10 → 22m BRCA(-)PFS: 5→8m	PFS:17→24m, 其中: HRD(+) PFS:21→32m BRCA(+)PFS : 22 → 35m	PFS:12→18m
评价	仅针对 BRCA 突变的病人开展了试验, 对于这类病人 PFS 延长效果显著	对 BRCA(-)的病人没有疗效	对部分 BRCA(-)的病人有一定疗效, 但是药物毒性较大	与 DNA 修复有关, 存在同源重组修复缺陷 (HRD) 的患者也可获益	使用研究者评估的方式, 副作用大, 在临床上不被接受为 SOC

资料来源: 昂瑞生物官网, 中信证券研究部

Oregovomab 单抗是一种高亲和力的全鼠源单克隆抗体, 其能够与肿瘤相关抗原 **CA-125** 相结合, 进而启动针对该糖蛋白的级联瀑布式免疫反应。CA-125 是在卵巢癌患者癌细胞膜上特有的一种糖蛋白, 在卵巢癌患者血液中的含量非常高, 被妇科癌症国际组织 (GCIG) 推荐作为临床常规诊疗中评估治疗反应和进展的标准。

基于上述特性, 研发人员设计的 Oregovomab 抗体可以特异性结合 CA125, 形成“新”抗原, 重新激活人体免疫反应。由于化疗杀死部分肿瘤细胞后, CA125 等抗原会暴露出来, 进一步增加患者血液中 CA125 的含量, 因此 Oregovomab 与一线化疗联用效果更好。与传统抗体阻断信号通路的研发思路相比, 抗体免疫疗法具有明显的优势。

图 37: 抗体免疫疗法针对肿瘤抗原的原理



资料来源: 公司官网

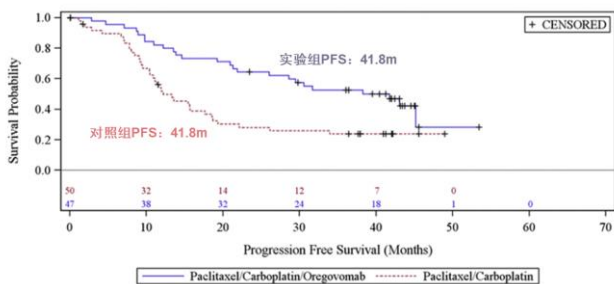
图 38: 抗体免疫疗法与传统治疗性抗体的区别

	“抗体免疫疗法”	治疗性抗体
原理	■ 使肿瘤抗原变成新抗原→激活针对肿瘤抗原的特异性T细胞, 从而激活自身的免疫反应	■ 阻断药物靶点
来源	■ 鼠源→100%激活人抗鼠免疫反应	■ 多为人源
剂量	■ 剂量低 (2 mg/dose) → 价格低	■ 高剂量 (300-800 mg/dose), 根据人的体重而变化
作用效果	■ 针对冷肿瘤效果好	■ 针对冷肿瘤效果差

资料来源: 公司官网, 中信证券研究部

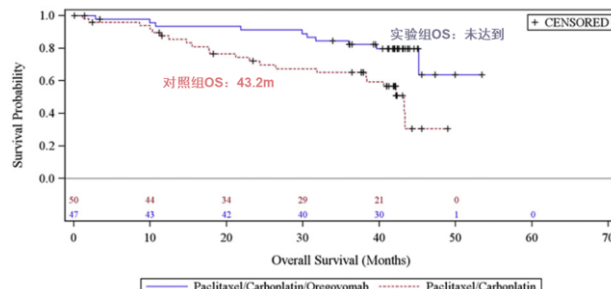
2019年9月, 昂瑞生物公布了 Oregovomab 的国际多中心 IIb 期临床试验数据, 结果显示, Oregovomab 配合 SOC 的临床治疗效果显著, 试验组患者的无进展生存期 (PFS) 显著高于对照组 (41.8m vs. 12.2m), 并且首次公布了关于治疗卵巢癌的总生存率 (OS) 数据 (未达到 vs. 43.2m), 死亡人数明显低于对照组 (10 人 vs. 22 人)。

图 39: RVX-208 IIb 期临床试验实验组与对照组 PFS 数据对比



资料来源: M. Brewer, R. Angioli, G. Scambia, et al., Front-line chemotherapy with carboplatin-paclitaxel using oregovomab indirect immunization in advanced ovarian cancer: A randomized phase II study[J]. Gynecologic Oncology, 2019.

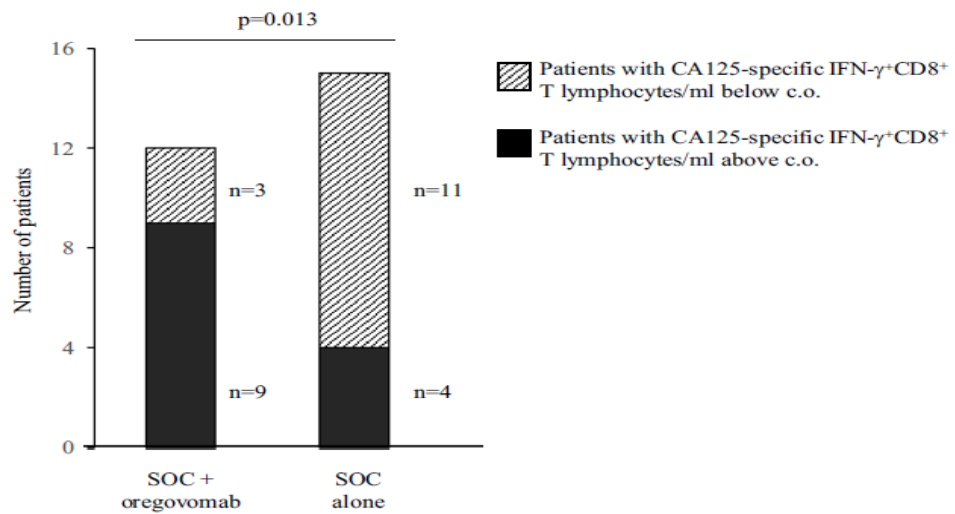
图 40: RVX-208 IIb 期临床试验实验组与对照组 OS 数据对比



资料来源: M. Brewer, R. Angioli, G. Scambia, et al., Front-line chemotherapy with carboplatin-paclitaxel using oregovomab indirect immunization in advanced ovarian cancer: A randomized phase II study[J]. Gynecologic Oncology, 2019.

此外, Oregovoman 对治疗肿瘤的免疫学结果显示, 病人的治疗指标与激活体内 T 细胞正相关。与对照组相比, 实验组有更多病人体内 T 细胞被激活 (9/11 vs. 4/15), 提示 Oregovoman 联合化疗的治疗方案更多地激活了肿瘤病人里面针对 CA125 的 T 细胞, 从而激活了病人的原始免疫应答反应。

图 41: RVX-208 IIb 期临床试验实验组与对照组中与 CA125 有关的淋巴细胞检测



资料来源: A. Battaglia, A. Buzzonetti, M. Fossati, et al., Translational immune correlates of indirect antibody immunization in a randomized phase II study using scheduled combination therapy with carboplatin/paclitaxel plus oregovomab in ovarian cancer patients[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2020.

虽然 PARP 抑制剂在研发上有扩大之前仅适合 BRCA 突变人群的趋势, 但其获批用法主要还是维持治疗, 也就是在铂类药物化疗后, 用于延缓化疗后完全/部分缓解患者的病情进展。目前 Oregovoman 的直接竞争者是同为一线治疗方式的安维汀及 Veliparib, 从治疗后各方面的情况来看, Oregovoman 较这两者都有明显的竞争优势。

表 21: 原发卵巢癌一线治疗竞争格局

药品名	Avastin	Veliparib	Oregovomab
原研公司	Roche	AbbVie	OncoVent
治疗方式	15mg/kg, 连续给药 22 个周期	联合化疗 6 个周期, 维持治疗 30 个周期	2mg/dose, 整个疗程 4 针共 8mg, 与化疗同时给药, 同时结束
试验结果	PFS: 12→18m 没有生存获益 (没有 OS 变化)	PFS: 17→24m, 其中: HRD(+) PFS: 21→32m BRCA(+) PFS: 22→35m	PFS: 12.2→41.8m 首次使生存有明显获益 (未达到 vs. 43.2m)
副作用	包括肠穿孔和恶性高血压	恶心、呕吐	与单独化疗基本一致, 没有明显增加毒副作用

资料来源: 昂瑞生物官网, 中信证券研究部

● **AR-301: 有望解决被感染患者长期使用抗生素带来的耐药性问题**

医院获得性肺炎 (HAP) 和呼吸机相关性肺炎 (VAP) 是全世界医院的常见问题, 困扰着众多住院患者, 其共同的发病机制是病原体到达支气管远端和肺泡, 突破宿主的防御机制, 从而在肺部繁殖并引起侵袭性损害。

根据 2018 年最新发表的《中国成人 HAP 与 VAP 诊治指南》, 这类感染多发生于重症监护室。目前标准治疗方法主要是抗生素, 需要依据可能的病原菌和患者特定高危因素决定抗生素治疗选择, 但由于近年来抗菌药物的不当使用, 耐药病原菌感染死亡率明显升高。

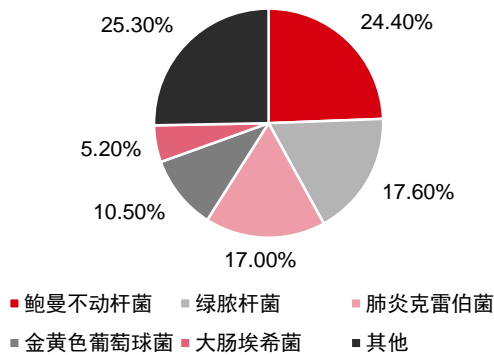
表 22: 我国 HAP 和 VAP 的流行病学 (2018 年)

	发病率	死亡率
HAP	呼吸科普通病房为 0.9%，RICU 为 15.3%	22.30%
VAP	9.7%-48.4%，或 (1.3-28.9)例/1000 机械通气日	21.2%-43.2%，MDR 或 PDR 病原菌归因病死亡率可高达 38.9%-60%

资料来源: 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关肺炎诊断和治疗指南 (2018 版), 中信证券研究部

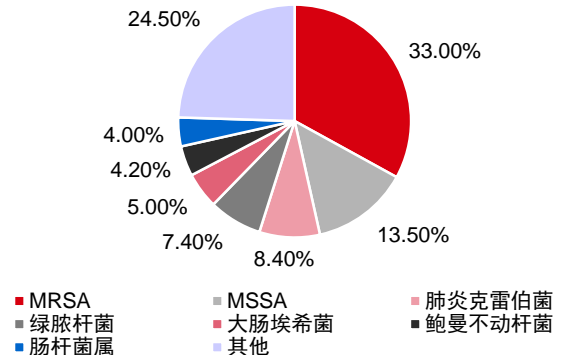
金黄色葡萄球菌是导致重症监护病房获得性肺炎或其他医院获得性感染的主要致病菌。研究表明, 国内外 HAP 和 VAP 的病原学存在差异, 其中国内的 HAP/VAP 中金黄色葡萄球菌的检出率排名第四, 而国际多中心研究显示, HAP/VAP 最常见的致病菌为 MRSA (耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌) 和 MSSA (甲氧西林敏感的葡萄球菌)。

图 42: 中国 HAP 感染菌株的分布和构成 (N=683)



资料来源: 李荷楠, 曾吉, 金炎, et al. 2016 年中国 12 家教学医院院内感染常见病原菌的分布和抗菌药物耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(9):651-657., 中信证券研究部

图 43: 国际 HAP 感染菌株的分布和构成 (N=379)



资料来源: Quartin A A, Scerpella E G, Sailaja Puttagunta. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study[J]. BMC Infectious Diseases, 2013, 13(1)., 中信证券研究部

图 44: 我国 VAP 患者常见细菌分离率 (%)

菌种	≥18 岁	≥65 岁
鲍曼不动杆菌	12.1-50.5	10.3-18.5
绿脓杆菌	12.5-27.5	27.7-34.6
肺炎克雷伯菌	9.0-16.1	5.1-13.9
金黄色葡萄球菌	6.9-21.4	5.8-15.4
大肠埃希菌	4.0-11.5	1.3-6.2
阴沟肠杆菌	2.0-3.4	3.1
嗜麦芽窄食单胞菌	1.8-8.6	4.6-9.6

资料来源: 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]》, 《中华结核和呼吸杂志, 2018》 41(4):255-280., 中信证券研究部

图 45: 国际 VAP 患者常见细菌分离率 (%)

类型	菌种	分离率
革兰阳性病原体	MRSA	42.7
	MSSA	17.7
	肺炎球菌	2.5
	其他链球菌属	3.0
革兰阴性病原体	绿脓杆菌	9.4
	不动杆菌属	7.3
	嗜血杆菌属	3.8
	克雷伯菌属	6.8
	大肠埃希菌	2.8
	嗜麦芽窄食单胞菌	2.1

资料来源: Quartin A A, Scerpella E G, Sailaja Puttagunta. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study[J]. BMC Infectious Diseases, 2013, 13(1)., 中信证券研究部

AR-301 是一种全新的全人源化单克隆抗体，针对的适应症为 ICU 内革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌感染所导致的肺炎。不同于抗生素针对细菌，AR-301 是特异性靶向结合抑制金黄色葡萄球菌分泌的 α 毒素，阻止其破坏免疫细胞及肺组织。由于 AR-301 的作用模式独立于金黄色葡萄球菌的抗菌谱，有望解决现有抗生素长期使用所带来的耐药性问题。

目前 AR-301 已经完成 IIa 临床试验，临床结果显示良好的安全性和一定的疗效。III 期临床试验于 2019 年 Q1 开始入组，中国以 MRCT 方式加入全球临床试验的方案也已经获得 CDE 批准，预计 2020 年初启动中国的 III 期临床试验。

● **HTD-1801：多靶点机制助力其成为 NASH 治疗领域的潜力股**

非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是一种常见的慢性肝病，表现为严重的肝脏脂肪堆积，这类患者的肝脏会出现炎症和肝细胞损伤，导致肝脏纤维化和疤痕，最终可导致肝硬化和肝癌。目前，NASH 已取代慢性丙肝成为美国肝移植的头号病因，根据 Evaluate Pharma 预测，到 2025 年全球 NASH 药物的市场规模将达到 400 亿美元。

NASH 是一个复杂的失调性疾病，不同患者的表型可能会有显著的差异，给药物的临床开发工作带来了极大的难度，因此在研药物的作用靶点相对分散。目前该领域没有任何获批药物，研发进度最快的 Intercept Pharma 的新药 Ocaliva 已经向 FDA 提交了 NDA 并被授予了优先审查，预计将于 2020 年 Q1 获批上市。

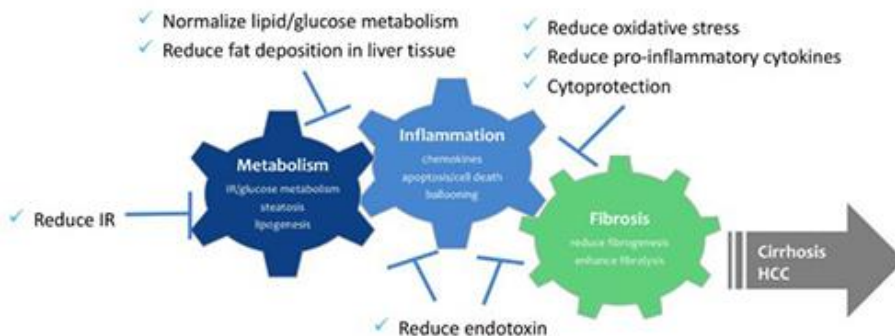
表 23：NASH 药物的作用靶点及典型药物

作用靶点	典型药物
脂代谢	PPAR α/δ 激动剂、TR β 激动剂、ACC 抑制剂、ANGPTL3 抑制剂、FGF-21 类似物等
葡萄糖代谢	糖酶抑制剂、SGLT-2 抑制剂、mTOR 抑制剂等
胆酸类	FXR 受体激动剂、FGF-19 类似物
炎症	ASK1 抑制剂、TLR-4 抑制剂、CCR2/5 抑制剂、Caspase 抑制剂、AOC3 抑制剂、NKT 细胞抑制剂等
抗纤维化	5-LO 抑制剂

资料来源：药渡，中信证券研究部

HTD-1801 是一个多靶点机制的小分子药物，旨在应对 NASH 的复杂机制，特别是对于合并糖尿病和/或血脂异常的患者。临床研究结果表明 HTD-1801 安全耐受性好，可以针对多个致病通路治疗，提供对肝脏和心血管的双重获益。

图 46: HTD-1801 的多靶点作用机制



资料来源: 君圣泰公司官网

综合考虑 HTD-1801 的多靶点机制、临床研究的治疗效果以及安全性, HTD-1801 有潜力成为 NASH 治疗领域的一个重磅品种。该药针对用于治疗原发性硬化性胆管炎(PSC)的适应症和用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的适应症均已获得美国 FDA 快速通道审评资格认定, 正在美国开展 II 期临床试验, 预计 2020 年公布试验结果。

■ 风险因素

原材料采购量不达预期,

依诺肝素制剂价格不及预期,

创新药研发失败风险。

■ 盈利预测及关键假设

关键假设

按公司的核心业务板块分别进行盈利预测, 核心假设为:

1. 肝素钠原料药板块: 预计收入端 2019-2021 年销售收入同比增长 5%/20.00%/10.00%, 21 年后肝素原料药价格下行, 供给量充足; 毛利率角度, 预计猪价上行周期于 20 年结束, 预计 2019-2021 年该业务毛利率分别为 38.00%/40.00%/39.00%。

2. 依诺肝素钠制剂板块: 收入端预计 2019-2021 年销售收入同比增长 25.00%/40.00%/30.00%。毛利率角度, 受欧洲提价影响, 预计 2019-2021 年毛利率分别为 46.00%/55.00%/55.00%;

3. CDMO 板块: 收入端预计 2019-2021 年销售收入同比增长 30.00%/50.00%/35.00%, 赛湾业绩有望迎来大幅增长; 毛利率角度, 受益于订单向高端项目转移, 预计毛利率在 2019-2021 年分别为 25.00%/30.00%/30.00%;

4. 其他主营业务：预计 2019-2021 年收入增速为 5%，毛利率稳定在 10%。

5. 期间费用率：预计销售费用随市场铺开 2020 年会略有下降，2022 年若创新药成功上市又会增加销售费用，预计 2019-2022 年公司销售费用率分别为 7.8%/7.0%/7.0%/8.0%，管理费用率维持稳定在 9%左右。若研发持续投入，预计 2019-2021 年研发费用率维持在 3%左右。

6. 创新药板块：

(1) Oregovomab 的关键假设

- Oregovomab 的适应症为原发卵巢癌，目前仅考虑中国市场，根据 Globocan2018 的数据，2015 年中国卵巢癌的新发人数为 5.3 万人；
- 假设卵巢癌新发病人每年增长 5%；
- 假设 BRAC 突变的患者仍使用 PARP 抑制剂进行治疗（15%），剩余 85% 的患者使用 Oregovomab 进行治疗；
- 现在 Oregovomab 已经进入国际 III 期临床试验，预计 2022 年获批上市，获批成功率为 40%；
- 每名患者 Oregovomab 共使用四次，费用共计 20 万，之后随纳入医保逐步降价至 10 万；
- 假设销售峰值渗透率 40%，达到峰值需要 5 年；
- 毛利率稳定在 90%，销售管理费用率从 40%逐年稳定下降至 30%，所得税率为 15%；
- 估值采用 DCF 法，WACC 为 6.91%，永续增长率为 2%。

(2) AR-301 的关键假设

- 全国住院总人口数量从 2022 年的 242 百万增长至 2028 年的 308 百万；
- 医院获得性感染发生率在 5%，其中肺炎感染比例在 40%；
- 金黄色葡萄球菌导致的获得性肺炎占比为 15%，联合抗生素治疗人数-金黄色葡萄球菌 VAP-联合单抗比例在 2%-3%；
- AR-301 已获得美国 FDA 授予的快速审评通道资格、以及欧盟 EMA 授予的孤儿药资格，有望于 2022 年获批上市，获批成功率为 40%；
- 每名患者 AR-301 共使用三次，日均治疗费用在 1 万左右，逐年降价至 0.6 万；
- 假设销售峰值渗透率 80%，达到峰值需要 3 年；

- 毛利率稳定在 90%，销售管理费用率从 40%逐年稳定下降至 30%，所得税率为 15%；
- 估值采用 DCF 法，WACC 为 6.91%，永续增长率为 2%。

7. 其他财务指标预测基本与前期经营情况保持一致。

盈利预测

表 24：公司各板块盈利预测（百万元）

营业收入分拆								
一、肝素钠（原料药）	2014	2015	2016	2017	2018	2019E	2020E	2021E
收入	1,875.70	2,099.06	1,743.34	2,036.23	3,030.78	3182.32	3818.78	4200.66
yoy		11.91%	-16.95%	16.80%	48.84%	5.00%	20.00%	10.00%
成本	1,321.21	1,245.36	1,054.48	1,427.21	1,804.80	1973.04	2291.27	2562.40
毛利	554.49	853.71	688.87	609.02	1,225.98	1209.28	1527.51	1638.26
毛利率(%)	29.56%	40.67%	39.51%	29.91%	40.45%	38.00%	40.00%	39.00%
二、肝素钠制剂								
收入	34.01	43.51	45.50	70.03	1,029.95	1287.44	1802.41	2343.14
yoy		27.93%	4.57%	53.91%	1370.73%	25.00%	40.00%	30.00%
成本	26.92	36.85	33.58	37.72	455.13	695.22	811.09	1054.41
毛利	7.09	6.65	11.92	32.31	574.81	592.22	991.33	1288.72
毛利率(%)	20.86%	15.29%	26.20%	46.13%	55.81%	46.00%	55.00%	55.00%
三、CDMO 业务								
收入			345.50	325.60	524.79	682.23	1023.34	1381.51
yoy				-5.76%	61.18%	30.00%	50.00%	35.00%
成本			308.76	281.72	431.95	511.67	716.34	967.06
毛利			36.74	43.88	92.85	170.56	307.00	414.45
毛利率(%)			10.63%	13.48%	17.69%	25.00%	30.00%	30.00%
四、其他主营业务								
收入	18.96	108.37	75.45	189.99	229.44	240.91	252.96	265.61
yoy		471.57%	-30.38%	151.81%	20.76%	5.00%	5.00%	5.00%
成本	3.55	105.80	71.90	195.62	192.84	216.82	227.66	239.04
毛利	15.41	2.56	3.55	-5.64	36.60	24.09	25.30	26.56
毛利率(%)	81.26%	2.37%	4.71%		15.95%	10.00%	10.00%	10.00%

资料来源：Wind，中信证券研究部预测

利润表 (百万元)

指标名称	2017	2018	2019E	2020E	2021E
营业收入	2,670	4,815	5,393	6,897	8,191
营业成本	2,030	2,885	3,397	4,046	4,823
毛利率	23.97%	40.09%	37.01%	41.34%	41.12%
营业税金及附加	16	21	38	40	47
销售费用	64	290	421	483	573
营业费用率	2.38%	6.03%	7.80%	7.00%	7.00%
管理费用	407	381	539	655	737
管理费用率	15.24%	7.91%	10.00%	9.50%	9.00%
财务费用	94	88	168	223	222
财务费用率	3.53%	1.83%	3.12%	3.23%	2.71%
投资收益	(51)	(237)	530	(50)	(50)
营业利润	(7)	721	1,215	1,233	1,547
营业利润率	-0.28%	14.98%	22.52%	17.87%	18.89%
营业外收入	16	10	22	16	16
营业外支出	4	1	2	2	2
利润总额	5	731	1,235	1,247	1,562
所得税	(114)	139	222	224	281
所得税率	2523.67%	18.97%	18.00%	18.00%	18.00%
少数股东损益	(13)	(24)	(61)	(72)	(73)
归属于母公司股东的净利润	131	616	1,073	1,094	1,354
净利率	4.92%	12.80%	19.90%	15.87%	16.53%

资产负债表 (百万元)

指标名称	2017	2018	2019E	2020E	2021E
货币资金	3,496	2,122	6,762	6,906	7,360
存货	857	1,530	1,506	1,881	2,311
应收账款	891	1,085	1,451	1,904	2,103
其他流动资产	886	863	1,161	1,366	1,397
流动资产	6,130	5,600	10,879	12,057	13,172
固定资产	839	1,608	1,509	1,410	1,311
长期股权投资	621	467	467	467	467
无形资产	625	730	678	626	572
其他长期资产	4,974	5,250	5,240	5,228	5,217
非流动资产	7,060	8,055	7,894	7,731	7,568
资产总计	13,189	13,655	18,773	19,788	20,739
短期借款	1,361	1,981	6,323	6,648	6,553
应付账款	143	335	265	357	454
其他流动负债	1,747	2,188	2,147	2,228	2,299
流动负债	3,251	4,504	8,735	9,233	9,306
长期借款	827	1,455	1,455	1,455	1,455
其他长期负债	1,425	1,451	1,451	1,451	1,451
非流动性负债	2,252	2,906	2,906	2,906	2,906
负债合计	5,503	7,410	11,641	12,139	12,212
股本	1,247	1,247	1,247	1,247	1,247
资本公积	4,217	2,254	2,254	2,254	2,254
归属于母公司所有者权益合计	7,580	6,068	7,017	7,605	8,556
少数股东权益	106	177	116	44	-29
股东权益合计	7,687	6,245	7,133	7,649	8,527
负债股东权益总计	13,189	13,655	18,773	19,788	20,739

现金流量表 (百万元)

指标名称	2017	2018	2019E	2020E	2021E
税前利润	5	731	1,235	1,247	1,562
所得税支出	114	-139	-222	-224	-281
折旧和摊销	165	227	161	163	163
营运资金的变化	-813	-557	-786	-886	-516
其他经营现金流	123	405	-354	265	248
经营现金流合计	-407	668	34	565	1,176
资本支出	-576	-535	0	0	0
投资收益	-51	-237	530	-50	-50
其他投资现金流	-580	228	27	33	47
投资现金流合计	-1,207	-544	557	-17	-3
发行股票	0	97	0	0	0
负债变化	5,020	8,042	4,341	325	-95
股息支出	-56	-125	-125	-506	-402
其他融资现金流	-4,400	-9,630	-168	-223	-222
融资现金流合计	564	-1,616	4,048	-404	-718
现金及现金等价物净增加额	-1,049	-1,493	4,640	144	454

主要财务指标

指标名称	2017	2018	2019E	2020E	2021E
营业收入增长率	18.10%	80.32%	12.00%	27.90%	18.75%
营业利润增长率	101.70%	N/A	68.42%	1.50%	25.50%
净利润增长率	66.91%	369.19%	74.17%	1.98%	23.68%
毛利率	23.97%	40.09%	37.01%	41.34%	41.12%
EBITDA Margin	6.33%	22.60%	30.13%	24.72%	24.66%
净利率	4.92%	12.80%	19.90%	15.87%	16.53%
净资产收益率	1.73%	10.15%	15.30%	14.39%	15.82%
总资产收益率	1.00%	4.51%	5.72%	5.53%	6.53%
资产负债率	41.72%	54.27%	62.01%	61.35%	58.88%
所得税率	2523.67%	18.97%	18.00%	18.00%	18.00%
股利支付率	42.74%	20.24%	47.18%	36.72%	34.71%

资料来源: 公司公告, 中信证券研究部预测

分析师声明

主要负责撰写本研究报告全部或部分内容的分析师在此声明：(i) 本研究报告所表述的任何观点均精准地反映了上述每位分析师个人对标的证券和发行人的看法；(ii) 该分析师所得报酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来均不会直接或间接地与研究报告所表述的具体建议或观点相联系。

评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后 6 到 12 个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的 6 到 12 个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。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；美国市场以纳斯达克综合指数或标普 500 指数为基准；韩国市场以科斯达克指数或韩国综合股价指数为基准。	股票评级	买入	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅 20%以上
		增持	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 5%~20%之间
		持有	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 -10%~5%之间
		卖出	相对同期相关证券市场代表性指数跌幅 10%以上
	行业评级	强于大市	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅 10%以上
		中性	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 -10%~10%之间
		弱于大市	相对同期相关证券市场代表性指数跌幅 10%以上

其他声明

本研究报告由中信证券股份有限公司或其附属机构制作。中信证券股份有限公司及其全球的附属机构、分支机构及联营机构（仅就本研究报告免责条款而言，不含 CLSA group of companies），统称为“中信证券”。

法律主体声明

本研究报告在中华人民共和国（香港、澳门、台湾除外）由中信证券股份有限公司（受中国证券监督管理委员会监管，经营证券业务许可证编号：Z20374000）分发。本研究报告由下列机构代表中信证券在相应地区分发：在中国香港由 CLSA Limited 分发；在中国台湾由 CL Securities Taiwan Co., Ltd. 分发；在澳大利亚由 CLSA Australia Pty Ltd. 分发；在美国由 CLSA group of companies（CLSA Americas, LLC（下称“CLSA Americas”）除外）分发；在新加坡由 CLSA Singapore Pte Ltd.（公司注册编号：198703750W）分发；在欧盟与英国由 CLSA Europe BV 或 CLSA（UK）分发；在印度由 CLSA India Private Limited 分发（地址：孟买（400021）Nariman Point 的 Dalalal House 8 层；电话号码：+91-22-66505050；传真号码：+91-22-22840271；公司识别号：U67120MH1994PLC083118；印度证券交易委员会注册编号：作为证券经纪商的 INZ000001735，作为商人银行的 INM000010619，作为研究分析商的 INH000001113）；在印度尼西亚由 PT CLSA Sekuritas Indonesia 分发；在日本由 CLSA Securities Japan Co., Ltd. 分发；在韩国由 CLSA Securities Korea Ltd. 分发；在马来西亚由 CLSA Securities Malaysia Sdn Bhd 分发；在菲律宾由 CLSA Philippines Inc.（菲律宾证券交易所及证券投资者保护基金会会员）分发；在泰国由 CLSA Securities (Thailand) Limited 分发。

针对不同司法管辖区的声明

中国：根据中国证券监督管理委员会核发的经营证券业务许可，中信证券股份有限公司的经营经营范围包括证券投资咨询业务。

美国：本研究报告由中信证券制作。本研究报告在美国由 CLSA group of companies（CLSA Americas 除外）仅向符合美国《1934 年证券交易法》下 15a-6 规则定义且 CLSA Americas 提供服务的“主要美国机构投资者”分发。对身在美国的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所载任何观点的背书。任何从中信证券与 CLSA group of companies 获得本研究报告的接收者如果希望在美国交易本报告中提及的任何证券应当联系 CLSA Americas。

新加坡：本研究报告在新加坡由 CLSA Singapore Pte Ltd.（资本市场经营许可持有人及受豁免的财务顾问），仅向新加坡《证券及期货法》s.4A（1）定义下的“机构投资者、认可投资者及专业投资者”分发。根据新加坡《财务顾问法》下《财务顾问（修正）规例（2005）》中关于机构投资者、认可投资者、专业投资者及海外投资者的第 33、34 及 35 条的规定，《财务顾问法》第 25、27 及 36 条不适用于 CLSA Singapore Pte Ltd.。如对本报告存有疑问，还请联系 CLSA Singapore Pte Ltd.（电话：+65 6416 7888）。MCI (P) 086/12/2019。

加拿大：本研究报告由中信证券制作。对身在加拿大的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所载任何观点的背书。

欧盟与英国：本研究报告在欧盟与英国归属于营销文件，其不是按照旨在提升研究报告独立性的法律要件而撰写，亦不受任何禁止在投资研究报告发布前进行交易的限制。本研究报告在欧盟与英国由 CLSA（UK）或 CLSA Europe BV 发布。CLSA（UK）由（英国）金融行为管理局授权并接受其管理，CLSA Europe BV 由荷兰金融市场管理局授权并接受其管理，本研究报告针对由相应本地监管规定所界定的在投资方面具有专业经验的人士，且涉及到的任何投资活动仅针对此类人士。若您不具备投资的专业经验，请勿依赖本研究报告。对于由英国分析员编纂的研究资料，其由 CLSA（UK）与 CLSA Europe BV 制作并发布。就英国的金融行业准则与欧洲其他辖区的《金融工具市场指令 II》，本研究报告被制作并意图作为实质性研究资料。

一般性声明

本研究报告对于收件人而言属高度机密，只有收件人才能使用。本研究报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。本研究报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。中信证券并不因收件人收到本报告而视其为中信证券的客户。本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但中信证券不保证其准确性或完整性。中信证券并不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他损失承担任何责任。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

本报告所载的资料、观点及预测均反映了中信证券在最初发布该报告日期当日分析师的判断，可以在不发出通知的情况下做出更改，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与中信证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。中信证券并不承担提示本报告的收件人注意该等材料的责任。中信证券通过信息隔离墙控制中信证券内部一个或多个领域的信息向中信证券其他领域、单位、集团及其他附属机构的流动。负责撰写本报告的分析师的薪酬由研究部门管理层和中信证券高级管理层全权决定。分析师的薪酬不是基于中信证券投资银行收入而定，但是，分析师的薪酬可能与投行整体收入有关，其中包括投资银行、销售与交易业务。

若中信证券以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构为此发送行为承担全部责任。该机构的客户应联系该机构以交易本报告中提及的证券或要求获悉更详细信息。本报告不构成中信证券向发送本报告金融机构之客户提供的投资建议，中信证券以及中信证券的各个高级职员、董事和员工亦不为（前述金融机构之客户）因使用本报告或报告载明的内容产生的直接或间接损失承担任何责任。

未经中信证券事先书面授权，任何人不得以任何目的复制、发送或销售本报告。

中信证券 2020 版权所有。保留一切权利。