



建议：

强烈卖出

金斯瑞生物科技（1548 HK）：

临床数据涉嫌造假，商业价值泡沫

股价（9/26/2018）：

港币 16.2

市值：

港币 297 亿

目标价：

港币 3.29

传奇生物 CAR-T 技术的来源扑朔迷离。公司缺乏创新研发 CAR-T 疗法的教育和产业经验；传奇生物的专利申请屡遭碰壁，目前来看几乎无法形成完成的专利保护体系。

传奇生物的 CAR-T 选择了前人失败的设计，工艺挑战极大，商业化进展缓慢。传奇生物采用了工艺极其复杂的双特异性抗体设计，且公司 GMP 生产工艺目前尚未摸索清楚、中国 GMP 厂房建设进度远低于预期。中国的临床试验一拖再拖，正式的临床试验一直迟迟无法开展。类似的 JUNO 的 JCAR015 已经证明失败。

ASCO 上公布的临床数据涉嫌造假。临床实验数据客观性存疑，承接临床试验的西安交通大学第二附属医院在业内实力较弱，数据可信度较低；临床试验管理松散，几乎未形成完整的 SOP 体系；上海数据明显逊于西安数据，但是公司仅选择性披露西安数据，误导投资者。

上海长征医院的受试者死亡案例，迟迟没有披露的真相。长征医院 2017 年 9 月 16 日的死亡案例几乎被公众遗忘，金斯瑞管理层对死亡案例模糊处理。公司创始团队一方面在高位套现，另一方面弱化死亡案例引发的安全性隐患，以便尽快促成 Janssen 的合作。

Janssen 合作的真相，CAR-T 赛道的众多赛马之一。Janssen 在全球范围内与 Celgene 几乎瓜分多发性骨髓瘤市场，在 Celgene 已经战略投资 Bluebird 并且提前布局 CAR-T 领域的前提下，Janssen 与传奇生物合作可以视作针对 Celgene 的防御性战略。

管理层选择高位套现，并且通过隐蔽的子公司股份支付方式窃取公众股东利益。管理层在死亡案例公告之后持续高位套现，累计抛售 5,110 万股以上；同时管理层通过复杂交易结构，规避了巨额股份支付，并筹划将传奇生物分拆上市，对窃取公众股东利益。

传奇生物的 CAR-T 疗法商业价值有限，现有产品管线无法支撑目前估值。公司传统业务以 25 倍 EBITDA 测算，估值在 7.56 亿美元左右，对应每股价值约 3.29 港币；公司 CAR-T 业务以最好的假设计算估值在 4.73 亿美元，对应每股价值约 2.03 港币；公司目标价在每股 3.29 - 5.32 港币。但由于我们怀疑公司 CAR-T 数据涉嫌造假，最终估值仅为每股 3.29 港币，**强烈建议卖出**。

金斯瑞生物科技: 临床数据涉嫌造假, 商业价值泡沫, 强烈建议卖出

金斯瑞生物科技（交易代码：1548 HK）是全球最大的基因合成服务供应商及第三大 DNA 合成供应商，主要服务于全球制药企业及生命科学研究机构。公司于 2015 年 12 月于港交所上市，在原有基因合成业务基础上逐步孵化了工业酶及细胞治疗两个全新业务板块，公司市值从 20 亿港币提升至 60 亿港币。截至 2017 年 5 月底，金斯瑞是一家快速增长的生物技术公司，通过内源性增长和新业务的孵化持续给股东创造价值。

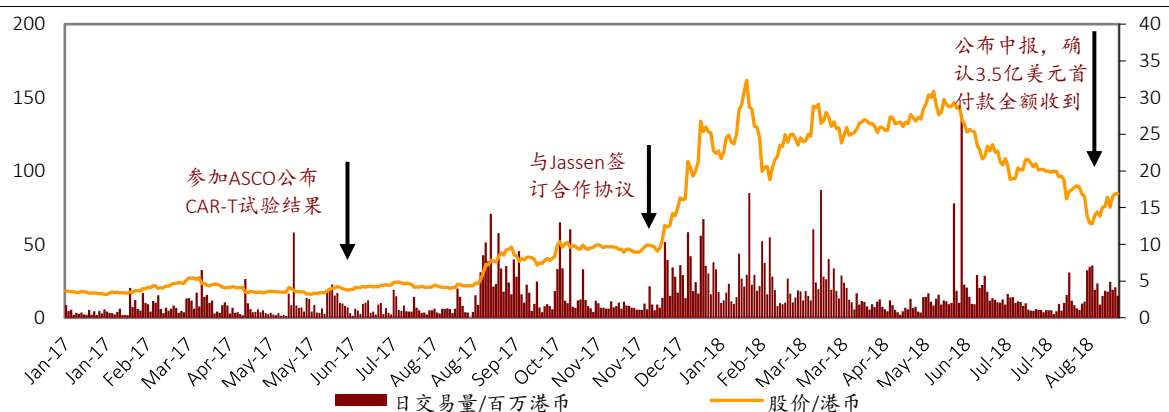
2017 年 6 月，金斯瑞之附属公司传奇生物于美国临床肿瘤学会（ASCO）上公布其以 BCMA 为靶点 CAR-T 疗法的临床数据，受到业界普遍关注。数据公布后，金斯瑞股价在短时间内实现了接近 10x 的增长（图 1），公司价值的驱动因素由内源性增长转变为 CAR-T 技术的事件驱动。

本报告将协助投资人思考和理解金斯瑞的内在价值，以及内在价值如何映射到股价上的。

投资概要：

- 传奇生物 CAR-T 技术的来源扑朔迷离。公司核心科学家范晓虎外科医生出身，缺乏创新研发 CAR-T 疗法的教育和产业经验；金斯瑞历史研发投入非常有限，无法支撑 CAR-T 研发的需要；传奇生物的专利申请屡遭碰壁，目前来看几乎无法形成完整的专利保护体系。
- 传奇生物的 CAR-T 选择了前人失败了的设计，工艺挑战极大，商业化进展缓慢。传奇生物采用了工艺极其复杂的双特异性抗体设计，且公司 GMP 生产工艺目前尚未摸索清楚、中国 GMP 厂房建设进度远低于预期。中国的临床试验一拖再拖，正式的临床试验一直迟迟无法开展。
- ASCO 上公布的临床数据涉嫌造假。临床实验数据客观性存疑，承接临床试验的西安交通大学第二附属医院在业内实力较弱，数据可信度较低；临床试验管理松散，几乎未形成完整的 SOP 体系；上海数据明显逊于西安数据，但是公司仅选择性披露西安数据，误导投资者。
- 上海长征医院的受试者死亡案例，迟迟没有披露的真相。长征医院 2017 年 9 月 16 日的死亡案例几乎被公众遗忘，金斯瑞管理层对死亡案例模糊处理。公司创始团队一方面在高位套现，另一方面弱化死亡案例引发的安全性隐患，以便尽快促成 Janssen 的合作。
- Janssen 合作的真相，CAR-T 赛道的众多赛马之一。Janssen 在全球范围内与 Celgene 几乎瓜分多发性骨髓瘤市场，在 Celgene 已经战略投资 Bluebird 并且提前布局 CAR-T 领域的前提下，Janssen 与传奇生物合作可以视作针对 Celgene 的防御性战略。
- 管理层选择高位套现，并且通过隐蔽的子公司股份支付方式窃取公众股东利益。管理层在死亡案例公告之后持续高位套现，累计抛售 5,110 万股以上；同时管理层通过复杂交易结构，规避了巨额股份支付，并筹划将传奇生物分拆上市，对窃取公众股东利益。
- 传奇生物的 CAR-T 疗法商业价值有限，现有产品管线无法支撑目前估值。公司传统业务以 25 倍 EBITDA 测算，估值在 7.56 亿美元左右，对应每股价值约 3.29 港币；公司 CAR-T 业务以最好的假设计算估值在 4.73 亿美元，对应每股价值约 2.03 港币；公司目标价在每股 3.29 - 5.32 港币。

图 1. 金斯瑞股价及日交易量（2017/01-2018/08）



数据来源：公开数据

一、分析框架——金斯瑞价值驱动因素拆分

金斯瑞的公司发展大致可以分为 4 个阶段（表 1）：1）公布 CAR-T 数据之前，金斯瑞本质上就是一家中规中矩的 CRO 公司；2）在 2017 年 ASCO 公布 CAR-T 临床数据之后，CAR-T 成为市场焦点；3）与 Janssen 签订合作协议之后，市场预期进一步加强；4）公司 CAR-T 业务进展低于市场预期，价格回落。

公司在 ASCO 之后高调公布已将 35 例临床试验规模拓展到 71 例，但是之后就未再公布临床试验进展。同时，公司与 Janssen 签订合作协议之后高调公布获得 3.5 亿美元的首付款，但是并未全部确认收入而是分 9 年逐年摊销。市场对这些不确定性进行了一定程度的重估，目前阶段股价回落至 16-17 港币。

表 1. 金斯瑞不同阶段的股价驱动因素

发展阶段	事件/驱动因素	股价	对应市值*
- 2017/06	金斯瑞的传统基因合成业务和工业酶业务本质上还是在不断创新基础上每年有较快的增长	3-4 港币	60-70 亿港币
2017/06 - 2017/12	金斯瑞之全资子公司南京传奇在美国临床肿瘤学会 ASCO 上公布其自主研发的以 BCMA 为靶点的 CAR-T 疗法，以 35 例临床试验的 100% 客观缓解率技惊四座	9-10 港币	160-170 亿港币
2017/12 - 2018/06	金斯瑞发布公告附属公司传奇生物与 Janssen 签订合作协议，将在全球范围联合开发其 CAR-T 疗法	25-30 港币	450-500 亿港币
2018/06 -	- 由于公司一直未公布其临床实验的最新进展、并且账面上也尚未反应 Janssen 支付的 3.5 亿美元首付款，市场对公司的 CAR-T 研发进展和与 Janssen 的合作关系产生一定怀疑，公司股价一度跌落至每股 13 港币以下，对应市值 240 亿港币以下； 2018/8 至今，金斯瑞发布 2018 年中期报告，澄清其 3.5 亿美元来自 Janssen 的首付款已经完全支付到公司账上，与 Janssen 合作事宜的风险得到一定释放，股价调整回 16 港币每股以上，对应市值 300 亿港币。	16-17 港币	300 亿港币

数据来源：公开数据。*对应市值只给出粗略估算，以帮助投资人理解公司绝对估值的变化情况

金斯瑞的估值主要受到市场对其 CAR-T 技术的预期影响，但是公司对其 CAR-T 业务选择模糊披露，造成投资人对这一部分业务的真实情况存在较大的信息不对称，我们尝试将事实进行最大程度的还原，将公司价值的驱动因素归纳为如下四点：

- 传奇生物 CAR-T 技术的来源。**相比其他研发 CAR-T 的生物技术公司，传奇生物以极少的人力和极简的投入，研发出了世界领先的 CAR-T 细胞治疗技术平台。
- ASCO 上传奇生物公布的数据真实性。**传奇生物在 ASCO 大会上公布的数据几乎全面碾压竞争对手 Bluebird，成为 BCMA 靶点的 CAR-T 治疗领域的全球黑马。
- Janssen 与传奇生物签订的合作协议。**传奇生物侧重披露 3.5 亿美元首付款，而弱化里程碑付款及具体合作开发方式。
- 传奇生物的 CAR-T 疗法的内在商业价值。**市场把传奇的 CAR-T 当做了神药，严重高估了其商业价值。

二、传奇生物 CAR-T 技术的来源扑朔迷离

草根科学家凭借一己之力实现逆袭？

- 传奇生物是范晓虎的独角戏。**截止 2017 年 ASCO 会议期间，传奇生物的员工总计 19 人，其中只有 3 名科学家¹。传奇生物目前任职的高管之中，只有范晓虎在 2017 年 6 月之前任职于传奇生物，其他均系近期由金斯瑞母公司划转或者从外部招聘。我们追溯公司历史，发现传奇生物的核心产品 LCAR-B38M 是在 ASCO 会议之前就已经完成全部的临床前研究开发，而传奇生物只有范晓虎从事主要研发工作。
- 范晓虎外科医生出身，缺乏创新研发新的 CAR-T 疗法的教育和产业经验。**传奇生物首席科学家、创始人范晓虎²毕业于西安交通大学医学院，并于西安交通大学第一附属医院肾移植中心任

¹ 参考原文 <https://www.wsj.com/articles/j-j-bets-on-chinese-startup-that-uses-llama-dna-to-fight-cancer-1533470402?mod=searchresults&page=1&pos=1>；2017 年底金斯瑞将母公司 60 名员工划转给传奇生物。

² <https://www.linkedin.com/in/frank-xiaohu-fan-84b85591/>

住院医师，之后在广岛大学获得移植免疫学博士。博士毕业后范晓虎在多伦多大学 Hospital for Sick Children 做免疫耐受方向的研究，之后回国加入金斯瑞。范晓虎于 2014 年 6 月加入金斯瑞负责抗体于蛋白工程业务，2014 年 11 月说服管理层成立南京传奇生物有限公司，并于 2014 年底 2015 年初开始在西安交通大学第二附属医院入组病人开展 LCAR-B38M 的临床试验。

- CAR-T 开发需要经过系统的前期开发，传奇生物缺乏相关的人才。

有限的资金投入，全球最高效的投入产出比？

- 金斯瑞上市公司整体在 2014-2017H1 年期间（截至 2017 年 6 月 ASCO）累计研发投入为 2,700 万美元（表 2），而传奇生物作为金斯瑞的附属公司，其研发支出只能远低于这个数字。反观 KITE Pharma 相同研发阶段（在 2016 年入组不到 40 例病人）全年研发支出超过 2 亿美元。
- 在 2017 年 10 月 24 日 CFDA 发布《生物制品注册分类和申报资料要求（试行）》征求意见稿之前，中国 CAR-T 研究可以通过向患者收费来覆盖部分临床研究的成本，但是在 CAR 序列的设计、病毒设计和细胞转染及培养的过程中仍需要大量的投入。我们了解到，传奇生物在 ASCO 之前就是在一个很简陋的实验室里面完成病毒和细胞的制备的。

表 2. 金斯瑞历年研发支出

（百万美元）	2014	2015	2016	2017	2017H1	2018H1
研发支出	5.6	7.1	9.5	18.1	4.8	27.8

数据来源:上市公司公告

专利申请屡遭碰壁，CAR-T 技术到底来源何处？

根据 WIPO 数据查询结果，传奇生物（包含南京传奇和传奇开曼）名下总计 15 个专利申请，其中 9 个为全球专利申请。9 个全球专利之中，7 个有关 CAR-T 技术的专利全部在创造性上受到严重挑战，我们认为传奇生物获得专利授权的可能性为零。

表 3. 传奇生物为专利权人的有关 CAR-T 专利申请情况

申请号	发明人	专利名称	优先权日	冲突专利
WO/2018/121712 PCT/CN2017/119711	范晓虎	NOVEL CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR AND USE THEREOF	2016/12/30	Bluebird Bio, WO/2016/014789
WO/2018/028647 PCT/CN2017/096938	范晓虎	CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS TARGETING BCMA AND METHODS OF USE THEREOF	2016/8/10	Bluebird Bio, WO/2016/014789
WO/2018/014855 PCT/CN2017/093644	周传楚	MULTISPECIFIC ANTIGEN BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF	2016/7/20	WO/2011/036460; US/2014/127210; WO/2006/138670
WO/2018/014260 PCT/CN2016/090703	周传楚	MULTISPECIFIC ANTIGEN BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF	2015/8/11	Seattle Children's Hospital, WO/2013/123061
WO/2017/133175 PCT/CN2016/087855	范晓虎	ENGINEERED MAMMALIAN CELLS FOR CANCER THERAPY	2016/2/4	Wyeth Corp., CN1753912
WO/2017/133633 PCT/CN2017/072723	范晓虎	ENGINEERED MAMMALIAN CELLS FOR CANCER THERAPY	2016/2/4	Wyeth Corp., CN1753912; The Arizona Board of Regents, CN1299411; US Government, CN101374950
WO/2017/025038 PCT/CN2016/094408	范晓虎	CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS BASED ON SINGLE-DOMAIN ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF	2015/8/11	Seattle Children's Hospital, WO/2013/123061

数据来源: WIPO PATENTSCOPE 公开专利搜索平台

- Janssen 尽调不充分，根本不是很强的背书。我们最初认为 Janssen 在进行技术合作之前均需要完成系统的知识产权尽调，并且尽可能地排除法律风险，但是随着我们进一步的了解，我们认为 Janssen 并没有在传奇生物的合作上做到足够的风险控制。

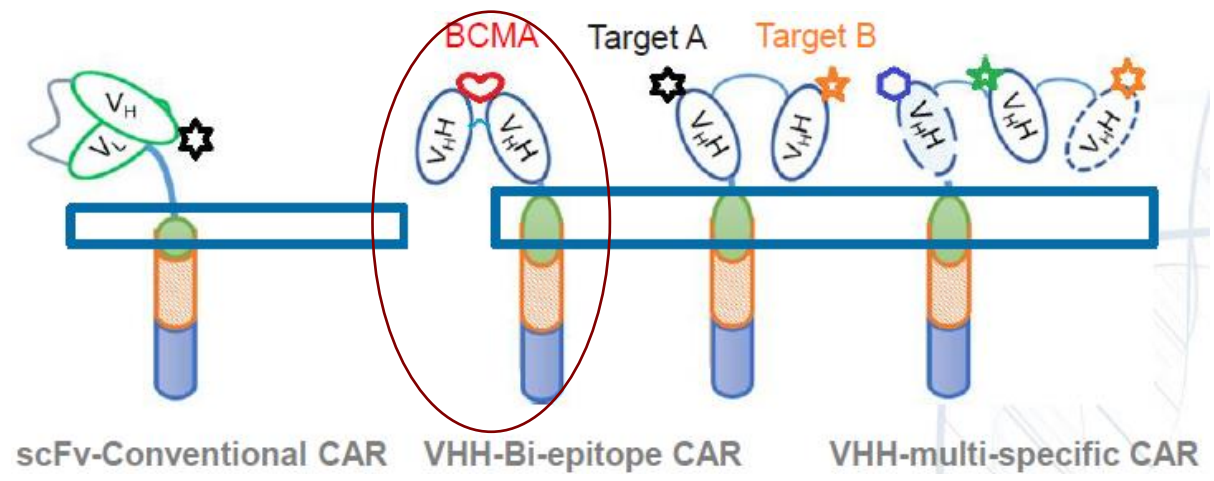
根据 WSJ 的报道，Janssen 团队在西安交通大学第二附属医院仅花了 2 天时间现场审阅数据和访谈医生和患者，我们对 Janssen 是否完成扎实的尽职调查保持怀疑，而这种怀疑也从专利角度得到了印证。

- **传奇生物的 CAR-T 相关专利获得授权的可能性为零。**审核方认为传奇生物的 CART 专利与 Bluebird Bio、Seattle Children’s Hospital、Wyeth Corp.等专利权人申请的专利存在冲突（表 3）。
首先，一个创新疗法最核心的资产是专利保护体系，如果专利体系崩塌，那么所有成果在仿制面前就如探囊取物。专利一般从三个角度完成评估，新颖性、创造性和实用性；而传奇生物的全部 CAR-T 相关专利在创造性角度均受到挑战。我们认为这些专利获取授权的可能性为零。
其次，传奇生物所有与 BCMA 靶点有关的 CAR-T 专利均与 Bluebird Bio 的专利有冲突。如同大多数中国以 CD19 为靶点的 CAR-T 序列会“参考”U Penn 的序列一样，传奇生物的序列“参考”Bluebird Bio 序列这一事实，不仅反映了传奇生物自身的 CAR 序列来源的可疑，也反映了中国 CAR-T 行业整体的技术架构并没有根本上的创新。

三、传奇生物的 CAR-T 选择了前人失败的设计、工艺难度大、商业化进展缓慢

传奇生物的 CAR 主要有两个与主流 CAR-T 不同的设计，1) 双特异性抗体和 2) 胞内共刺激结构域。这两个设计特点与传奇生物临床治疗的反馈相印证，同时也最终决定了其商业价值的大小。

图 2.传奇生物的 VHH 双特异性抗体设计



数据来源: 金斯瑞展示材料

- **双特异性理论上有更高的安全性，但是质量控制非常困难。**传奇生物采用 VHH 结构设计其 BCMA 胞外抗体结构，这种设计像一堆驼峰，两个 BCMA 结合位点像钳子一样可以结合到 BCMA 靶点上。
 - 这种结构的优点是特异性更高，脱靶的概率会有所降低。一般来讲 CAR-T 疗法最大的副作用就是细胞因子风暴 CRS，而这种副作用有一部分原因就是有一些脱靶的 CAR-T 细胞作用于非目标细胞上导致细胞因子的释放。双特异性抗体由于特异性高，可以从一定程度上降低脱靶概率，提高安全性。
 - 这种结构的缺点是结合力会相对较弱，而且质量控制非常困难。由于两个特异性结合位点空间上太挤，在接合靶点的时候结合力相对会弱一些。而且这种双特异性抗体的 3D 结构更复杂，CAR 序列在 T 细胞内表达之后蛋白重新折叠成理想结构的过程几乎不可控，CAR-T 细胞的质控会是非常头疼的问题。
- **CD28 共刺激结构域，有 JUNO 失败的 JCAR015 前车之鉴，是很多 CAR-T 公司尽量避开的设计。**CAR 的设计一般需要胞内加入共刺激因子以促进 CAR-T 细胞分裂增殖，金斯瑞选择的的是 JUNO 使用的 CD28 共刺激因子。CD28 会促进 CAR-T 细胞更快的分裂，但是刺激效果会非常快衰弱。JUNO 的 JCAR015 就是由于临床试验过程中连续出现了严重的 CRS 反应致死案例，最终导致临床试验被叫停。

■ 制造困境如何解决？

CAR-T 疗法的复杂不仅仅在于 CAR 的设计，后面的工艺和质控都是有很多细节需要慢慢摸索。正如我们预期的，传奇生物的国内临床试验一拖再拖，2018 年初获得临床批件至今，公司依然在建设 GMP 工厂，国内的临床试验被一再延后至 2018 年底。

传奇生物目前主要有三处生产设施，在美国主要与 Janssen 合作将一套原有的厂房改造后使用，在中国和欧洲需要完全从新建设满足 GMP 标准的生产厂房。截至 2018 年中报，传奇生物的欧洲厂房目前尚在选址阶段，距离开始建设并投入运营还十分遥远；而中国厂房已经开始建设，综合一拖再拖的中国 GMP 厂房建设进度，我们总结传奇生物的制造困境如下：

- 想搭建完整的 CAR-T 生产平台，公司需要搭建两套相互完全隔离的 GMP 生产设施，一个负责细胞生产，一个负责病毒生产；若自产病毒，则需要建设至少两条产线；
- 国际厂商一般通过将病毒生产外包的方式简化生产工艺，例如 Novartis 将其病毒生产外包给 Oxford Biomedica。国内尽管有一些负责病毒生产的厂商，但是其工艺目前很难保证稳定供货。合资厂商，如药明巨诺，所使用的病毒均系国外进口。
- VHH 设计的双特异性抗体的生产工艺非常复杂，仅纯体外细胞培养生产抗体的得率都相比传统抗体要低得多；CAR-T 需要达到让序列在转染后的 T 细胞表达、自动折叠组装成 VHH 双特异性抗体，这中间的质量控制的复杂程度非常高。这也可能是传奇生物国内 GMP 产线一直无法达到临床要求，导致临床试验多次延后的重要原因。

四、ASCO 上传奇生物公布的数据涉嫌造假

传奇生物自 2017 年 6 月 ASCO 会议上公布其 35 例临床实验数据之后，仅更新截至 2017 年 9 月 18 日的临床数据（具体原因在第五部分展开分析），没有正式对外公布过其全部 71 例临床实验的最新数据。

2018 年中期业绩会上金斯瑞管理层对外解释为，西安交通大学第二附属医院将发表有关 LCAR-B38M 的论文，所以在论文发表之前上市公司不方便对公众披露最新临床实验数据。

我们对金斯瑞所有公开的数据进行了详细的梳理，希望从 1) 数据的客观性、2) 临床试验执行的科学性、3) 披露临床实验数据的完整性及 4) LCAR-B38M 疗法的安全性四个角度，帮助投资人理解传奇生物的临床数据质量。

1) 临床试验医院与创始人关系密切，临床数据客观性极低

临床试验未聘请 CRO 等第三方机构，全部由传奇生物内部团队完成。中国 CAR-T 行业非常混乱，几乎全部研发 CAR-T 疗法的公司都不聘请 CRO 机构协助临床，而完全依靠公司内部团队管理临床试验。唯一一家聘请 CRO 的上海某 CAR-T 公司，也遭遇到临床实验报告 CRO 不肯签字的窘境。

核心临床试验机构为范晓虎的母校附属医院，与范晓虎利益一致，造假动力很强。传奇生物总计在 4 家医院进行临床试验，西安交通大学第二附属医院、上海瑞金医院、上海长征医院和江苏省人民医院。我们对临床实验数据的来源进行了详细的分析和调研之后总结出如下事实：

- 传奇生物公布的 71 例临床试验之中，57 例来自西安交通大学第二附属医院³；
- ASCO 公布的 35 例（后更新到 40 例）临床实验数据，也同样全部来自于西安交通大学第二附属医院；
- 西安交通大学第二附属医院是范晓虎毕业的母校之附属医院、也是范晓虎从事住院医师期间任职的第一附属医院之兄弟医院；

2) 不知名医院以惊艳的临床实验数据实现逆袭，造假动力极强

³ <https://www.wsj.com/articles/j-j-bets-on-chinese-startup-that-uses-llama-dna-to-fight-cancer-1533470402?mod=searchresults&page=1&pos=1>

西安交通大学第二附属医院的血液科的医疗水平业内口碑一般。在各种血液科排名之中，西安交通大学第二附属医院几乎从未进入榜单，反倒上海瑞金医院、上海长征医院和江苏省人民医院这三家医院是业内公认的血科强院。我们深入调查发现如下事实，进一步证明医院的医疗实力有限、管理相对混乱。

- 根据我们的一线调查，传奇生物的临床试验由整个血液科承接，没有设立专门的实验小组，“哪位医生接的病人就哪位医生做”；
- 实地了解到血液科除了少数实际参与临床实验医生对 CAR-T 治疗有一定了解之外，其他医护人员对这一治疗方案了解有限；
- 我们访问西安交通大学第二附属医院医生对 CAR-T 临床试验的效果，口头回复的客观缓解率均系 60-70%，与公司公布的 100% ORR 相去甚远。

西安交通大学第二附属医院对临床试验的科学性严谨性不强。作为一个不知名血液科的医生，参与国际领先临床试验并获得优异数据是十分难得的机会。一旦文章成功在知名期刊发表，对参与临床试验的医生职位晋升会有极大的帮助。这些医生的造假动力极强。

- 我们通过访谈和查阅资料了解到，一名 ASCO 数据公布之后参与临床试验的患者家属需要从西安将患者提取好的细胞亲自送至南京（图 3），交给传奇生物的相关人员⁴。正常的临床试验需要严格遵照实验设计，以尽量排除不可控制的影响因素，南京传奇甚至在 2017 年 ASCO 公开研究成果之后，依然没有形成完整系统的 SOP，这从另一方面说明其临床试验管理上存在严重问题。
- 同时，CAR-T 细胞直接通过普通注射器完成回输（图 4），一是会产生剪切力破坏细胞，二是无法有效控制回输细胞数量。对比 Novartis 制备好的 CAR-T 细胞通过静脉注射方式回输，对剂量控制较好、对细胞保护也更强。这也从另一方面证明传奇生物尚未建立系统的 SOP，距离进入正规的临床试验阶段还有很大距离。
- 部分患者反映细胞回输后 1-2 周即可回家休养，之后定期回医院验血，并没有严格意义上的骨穿检测。一般多发性骨髓瘤患者需要进行骨穿抽取样本来最终确定细胞情况，外周血只能作为普通监测手段进行。公司公布的数据仅基于外周血，已经数据造假。

图 3.患者家属拍摄的运输细胞的冰盒



图 4.患者家属拍摄的回输细胞



图 5.诺华的 Kymriah 准备回输细胞



据来源：<https://www.zhihu.com/question/61999375>, 网络图片

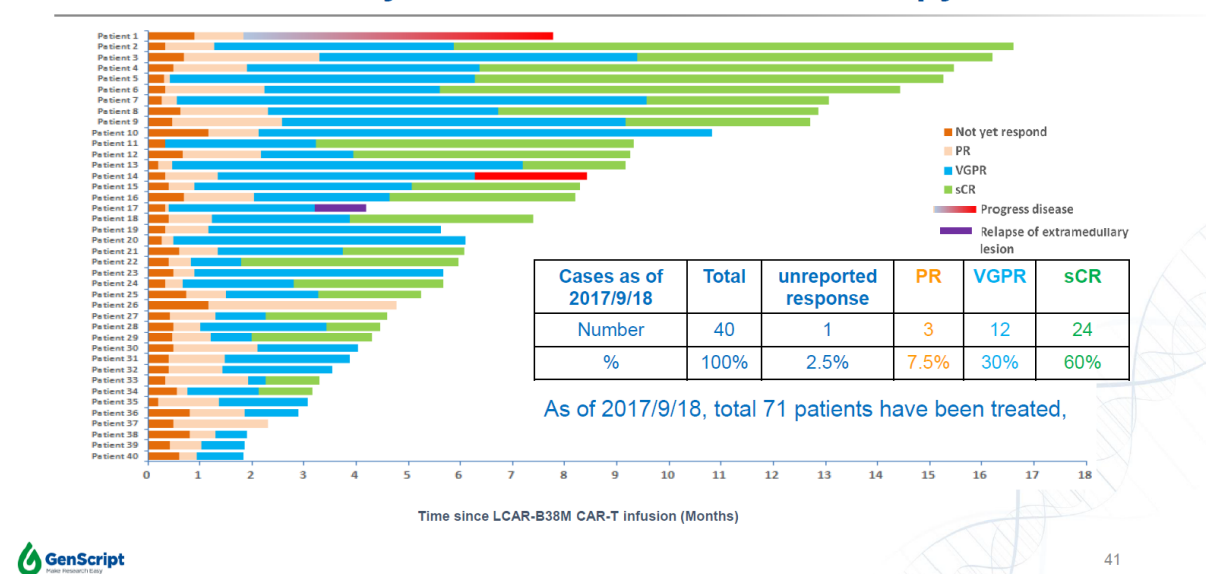
3) 传奇生物选择性披露临床实验数据，涉嫌数据造假

传奇生物选择性披露西安交通大学第二附属医院的数据。ASCO 之后金斯瑞仅主动对外公开一次临床试验数据更新，对已经完成 CAR-T 细胞回输 3 个月以上的患者情况进行更新。2017 年 6-9 月仅 3 个月期间，14 号病人病情复发，进入观察期的患者数量从 35 个提高到 40 个。

图 5.传奇生物 CAR-T 临床最新进展（仅西安交通大学第二附属医院的数据）

⁴ <https://www.zhihu.com/question/61999375/answer/193436245>

Sustained Efficacy of LCAR-B38M CAR-T Therapy



数据来源：金斯瑞 2018H1 中期业绩会

此外，传奇生物近期向 WSJ 进一步披露了西安的临床试验数据。西安入组的 57 名患者之中，有 39 人在完成治疗后骨髓未检测到癌细胞（sCR 比例为 68%）。2018 年 2 月的随访复检之中，这一部分病人——即前述 39 名患者——的无进展生存期（PFS）提升到了 15 个月（Bluebird 无进展生存期 17.7 个月）。57 名患者之中，6 名患者由于疾病复发而去世。

Legend's results haven't been peer reviewed. Data reviewed by The Wall Street Journal, show that 39 out of 57 multiple myeloma patients treated through September had no detectable trace of cancer in their bone marrow a median 7.6 months after receiving the therapy. At a follow-up measurement in February, it had taken a median 15 months before some patients' cancers progressed in that group, although most patients stayed in remission, the company said. Six other patients died because of what the company said were their diseases progressing.

表 4. 传奇生物临床试验数据整理

	西安交通大学第二附属医院*	上海瑞金医院	上海长征医院
患者筛选	35 名，全部是三线复发难治	10 名患者，二线/三线复发难治	4 名患者，三线复发难治
首例入组时间/	2015 年 10 月 /	2017 年 4 月 /	2016 年 6 月 /
末例入组时间	2016 年 12 月	2018 年 5 月	2017 年 9 月
复发例数	1/35	2/10	不详
死亡案例	无	无	1 例

数据来源：传奇生物 ASCO 数据

传奇生物反倒在上海水土不服，数据全面落后西安。我们从上海瑞金医院与上海长征医院获得一手的传奇生物临床实验数据，认为传奇生物对上海医院的影响力很小，上海医院会更客观的记录和反馈实际实验结果。综合分析上海数据，我们发现西安数据全面优于上海（表 4），主要表现在如下几个方面：

- **上海入组病人病情更加轻微。** 西安入组患者系至少完成两线治疗复发，而上海有一些则一线治疗复发后直接入组 CAR-T 试验。所以上海医院临床病人的病情更加轻微，但是上海临床数据显示经过传奇 CAR-T 治疗的病人复发比例远高过西安的病人，非常不合乎逻辑。
- **上海复发比例更高。** 瑞金医院的 10 名患者之中，第 5 例和第 6 例由于存在髓外肿块而病情迅速复发。而西安数据（图 5）中复发比例仅为 2/40。在西安数据之中，观察期超过 6 个月的 18 名患者之中，CR 比例高达 77.8%。

- **上海存在 1 例治疗中死亡案例，而西安没有。**长征医院的第 4 例病人由于严重的细胞因子风暴引起的溶瘤综合征导致的急性肾衰和高血钾症而死亡。

西安的数据整体优于上海数据的前提下公司选择性的披露西安数据，是一种明显的造假行为。上海医生对西安的数据同样存在怀疑：一方面传奇生物公司更注重治疗效果而忽略安全性，另一方面西安医院对患者的安全数据的记录不足（这同样可以通过西安患者的治疗记录中得到印证⁵）。

五、上海长征医院的受试者死亡案例，被忽略的真相

2017 年 9 月 19 日，金斯瑞发布公告，接受传奇生物 CAR-T 疗法的一名患者与 9 月 16 日离世，公司及时通知其他合作医院，并上报出事医院的伦理委员会，同时对患者死亡原因展开调查⁶。

於二零一七年九月十六日，一名於上海一間合作夥伴醫院（「該醫院」）接受治療的病人不幸離世（「該事件」）。經知悉該事件後，本集團(i)隨即通知於其他三間合作夥伴醫院的試驗研究者，(ii)向該醫院的倫理委員會報告該事件及(iii)就其死因進行調查（「該調查」）。本集團旨在於約七日內就該調查向所有試驗研究者發出初步報告。本集團將密切監察情況及發展，並適時就該調查刊發進一步公告。

金斯瑞刻意隐瞒这一例死亡病例，也未对公众投资者披露这例死亡案件的调查结果。在 2017 年年度报告和 2018 年上半年公告之中，金斯瑞均未提及临床试验死亡的案例，也未就任何临床试验的不良反应进行说明，公司管理层对临床试验的安全性重视程度极低，对接受实验患者的生命安全不负责任。要理解金斯瑞管理层为什么刻意隐瞒这一死亡案例，我们将事件还原到 2017 年 9 月的宏观环境中分析：

- **香港股市一片欣欣向荣，投资人沉浸在牛市的狂欢之中，负面的消息容易被淹没在高涨的牛市情绪之中。**2017 年 9 月恒生指数在慢慢牛市的半山腰，即将突破 2.8 万点向 3.3 万点的峰值进发。有趣的是公布死亡案例当天金斯瑞股价下跌 8.79% 至 7.68 港币，但是之后之后交易日迅速反弹并一路高歌猛进涨至 30 港币。
- **CAR-T 疗法的安全性问题正处在风口浪尖，死亡案例可能意味着临床试验的叫停。**2017 年 9 月 6 日由于一名受试者因 5 级 CRS 导致死亡，Cellestis 的临床试验被 FDA 紧急叫停。
而历史上安全性问题一直是 CAR-T 疗法的最大绊脚石。2016 年 11 月 JUNO 连续出现了多名受试者因脑水肿死亡而被 FDA 第二次紧急叫停临床试验，出于对安全性问题的考虑，JUNO 于 2017 年 3 月主动终止了 JCAR015 临床试验。
- **公司管理层恰好从 2017 年 9 月开始大规模套现。**9 月是一个分水岭，一方面股价从 9 港币快速涨至 30 港币，另一方面 9 月出现了死亡案例传奇生物的 CAR-T 技术风险急剧升高，管理层基于对公司价值的理解大规模套现，而公众投资人则作为局外人被不断地损害利益。

金斯瑞刻意隐瞒患者死亡原因，并隐瞒事实真相至今。一旦证实死亡案例与严重细胞因子风暴有关，传奇生物可能面临终止临床试验、放弃与 Janssen 的合作的巨大风险。金斯瑞选择用时间掩盖事实真相，并操纵公司股价一路上涨一边管理层高位套现。

我们有权怀疑金斯瑞管理层对死亡案例模糊处理，一方面提升股价并在高位套现，另一方面弱化死亡案例引发的安全性隐患引诱 Janssen 上钩。如下两个日期我们认为值得提醒公众投资人关注：1) 金斯瑞对公众股东披露的最新临床实验进展就是截至 2017 年 9 月 18 日；2) 金斯瑞公告死亡案例的日期是 2017 年 9 月 19 日。换句话说，公司选择将对外公布的临床实验进展截至死亡案例公布日之前，一方面可以继续隐瞒 LCAR-B38M 的巨大技术缺陷和临床管理漏洞；另一方面可以持续给投资人传递正面信息，提振金斯瑞股价；同时可以最大程度降低舆论压力，引诱 Janssen 上钩签订合作协议。

那么受试者死亡案例的真相是什么？

根据我们收集到的一手调查资料，我们发现死亡受试者为 1977 年出生女性，心脏功能及肾功能均正常否则根据长征医院受试者纳入标准（表 5）将无法入组临床试验。2017 年 9 月 11 日接受细胞回输，9

⁵ <https://www.zhihu.com/question/61999375/answer/193436245>

⁶ http://www.hkexnews.hk/listedco/listconews/SEHK/2017/0919/LTN20170919016_C.pdf

月 14 日出现 3 级细胞因子风暴，9 月 16 日由于引发溶瘤综合征导致的急性肾衰、高血钾症，抢救无效死亡。收到死亡报告之后，长征医院伦理委员会叫停了这项临床试验。

表 5. 长征医院受试者死亡案件的相关信息⁷

临床试验注册题目	CAR-T 治疗难治、复发性多发性骨髓瘤的临床研究
注册号	ChiCTR180116008198
试验主办单位	中国人民解放军第二军医大学长征医院血液科，骨髓瘤和淋巴瘤疾病中心
受试者纳入标准	1、确诊为 CD138 等抗原阳性的复发、难治的多发性骨髓瘤且不适合、无条件或患者不愿意开展造血干细胞移植； 2、年龄 ≥18 岁且 ≤75 岁； 3、预计生存期 ≥3 个月； 4、签署知情同意书； 5、脏器功能：1) 心脏功能：纽约心脏功能学会心功能分级为 2 级或以下；2) 肝功能：近 2 周内谷草转氨酶 <3 倍正常值；3) 肾功能：血肌酐 <2.0mg/dl；4) 凝血功能：PT 和 APPT <2 倍正常值；5) 动脉血氧饱和度 (SpO ₂) >92%； 6、Karnofsky 评分 ≥60；ECOG 评分 ≤2； 7、用药情况：1) 月内未接受过化疗；2) 3 月内未接受过其他免疫治疗。
患者信息	1977 年出生女性患者，满足受试者纳入标准入组
死亡事件	2017 年 9 月 11 日回输 CAR-T 细胞 2017 年 9 月 14 日出现三级 CRS 2017 年 9 月 16 日抢救无效死亡
死亡原因	细胞因子风暴引起的溶瘤综合征导致的急性肾衰、高血钾症
后续处理方案	血液科将死亡事故上报长征医院伦理委员会，伦理委员会将传奇生物的临床试验叫停

数据来源：中国临床试验注册中心，调查信息

上海长征医院血液科作为全国在该领域领先的科室，经常参与国际多中心临床试验，在临床上的操作规范、临床试验经验和应对紧急情况的经验方面均属于国内领先。我们认为患者的死亡与临床试验的操作规程和医生的治疗手段没有直接关系，而是 LCAR-B38M 产品本身的问题导致患者死亡。

回顾前部分章节讨论的双特异性抗体的质量控制不稳定、CD28 共刺激域的效果猛烈但不持久的特点，LCAR-B38M 本身的技术缺陷是导致这次患者死亡的主要原因。

六、Janssen 合作的真相，CAR-T 赛道的众多赛马之一

金斯瑞并未就传奇生物于 Janssen 的合作事项对外披露太多信息，但是我们可以通过 Janssen 在 CAR-T 和多发性骨髓瘤上面的战略布局，理解传奇生物的地位。

- Janssen 于 Celgene 角逐全球多发性骨髓瘤市场。前有 Celgene 的来那度胺接近百亿美元销售的神药，后有 Janssen 的 CD38 单抗 daratumumab；这两家跨国公司在多发性骨髓瘤市场剑拔弩张。随着 Celgene 收购 Juno、战略性投资以 BCMA 为靶点的 Bluebird Bio，Janssen 已经明显落后。急于求成的 Janssen 于是在尽调不充分的情况下与传奇生物展开合作。
- Janssen 已经自建 CAR-T 平台，传奇生物仅为平台上的众多疗法之一。仅在 BCMA 靶点上，Janssen 就已经布局两条赛马。2015 年 Janssen 战略投资 Poseida Therapeutics 共同开发 CAR-T 技术，Poseida 在 2018 年 ASCO 大会上已经公布 3 例临床试验数据。传奇生物预计 2018 年 10 月在美国开展第一例临床试验。本质上讲，Janssen 在 CAR-T 领域积极布局，通过向不同的企业战略投资而分散风险。

七、管理层选择高位套现，暗自转移股份筹划传奇生物的分拆上市

⁷ <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=13860>

首先，从 2017 年 9 月开始管理层逐步有计划的高位套现。长征医院出现死亡案例之后，金斯瑞管理层意识到一旦最终公布更新后的临床实验数据，公司股价可能将面临极大下行风险，于是开始有计划的大规模套现行动。

- 首先，管理层选择刻意隐瞒临床实验数据进展。如之前第五部分讨论，传奇生物对外公开的临床实验数据刚好截至死亡案例公布的前 1 天，且之后至今长达一年时间未作任何更新。可见管理层意识到一旦公布试验数据，公司股价可能无法维持下去。
- 2017 年 9 月开始管理层开始大规模套现。套现时点刚好是死亡案例出现、公司公布临床试验数据截至的时点，可见管理层对公司股价的高估是打足心理预期。自管理层开始套现至今，公司创始团队累计抛售约 5,110 万金斯瑞股票（表 6）。
- 同时公司早期投资人 KPCB 累计抛售约 5,000 万股金斯瑞股票。

表 6. 创始团队累计抛售股票计算

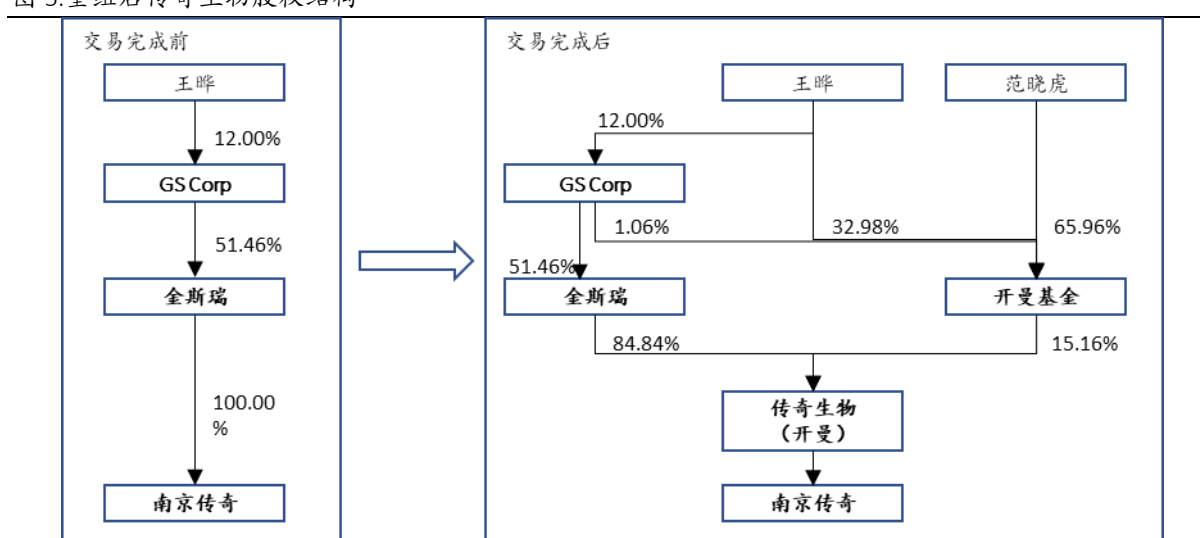
	对应金斯瑞的股数
管理层持股主体 GS Corp 持股数量变化	2,110 万股
王晔行使期权获得并售出的股份数量，2018 年之前	1,500 万股
王晔行使期权获得并售出的股份数量，2018 年（与 7,500 万股配售同时）	1,500 万股
创始团队累计抛售股票数量合计	5,110 万股

数据来源：港交所公告，公司年报

其次，管理层偷偷低价转移 Legend Biotech 股权，而未计入股份支付费用。

- 在 2017 年 ASCO 会议上公布临床实验数据之后第 7 天，公司就发布公告拟以极低价值（1,516 美元代价）向管理层、范晓虎发放传奇生物的 15.16% 股权；
- 管理层通过设立开曼公司、并将南京传奇的股权注入开曼公司的方式，将股权激励做的十分隐蔽。该等股权激励于 2017 年 12 月 4 日完成，当时市场已将传奇生物的价值完全反映在股价；
- 传奇生物同时向员工和管理层发发了 10% 的期权激励。
- 2017 年公司年报并未反应这一部分巨额股份支付。假设传奇生物对金斯瑞的股价贡献按照 SOTP 方法计算为 20 港币，那么 15.16% 的股权激励将引发 55 亿港币的巨额股份支付费用。

图 5. 重组后传奇生物股权结构



数据来源：公司公告

八、传奇生物的 CAR-T 疗法商业价值有限，现有产品管线无法支撑目前估值

我们认为公司的原有业务和 CAR-T 业务的估值逻辑不同，我们选择 SOTP 方式估算公司价值。

原有业务估值

我们预测原有的生命科学服务与产品业务按照 15% 增速增长，而工业酶业务按照 50% 的增速增长。2018 年该部分业务的 EBTIDA 约 3,030 万美元，按照 25.4x EV/EBTIDA 对应估值在 7.56 亿美元，对应每股价值在 3.29 港币。

EBTIDA Projection- Traditional Business					SEHK:1548				
(USD in millions, unless otherwise stated)									
	Historial				Projected				
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Bio-science Services and Products	69.6	85.4	107.7	122.5	140.9	162.0	186.3	214.3	246.4
Industrial Synthetic Biology	0.4	1.4	7.0	11.8	17.7	26.5	39.8	59.7	89.5
Revenue, In Total	70.0	86.7	114.7	134.3	158.6	188.5	226.1	274.0	335.9
% GR, Rev		23.9%	32.3%	17.1%	18.1%	18.9%	19.9%	21.2%	22.6%
Bio-science Services and Products	(22.0)	(23.9)	(28.8)	(34.8)	(39.4)	(45.4)	(52.2)	(60.0)	(69.0)
Industrial Synthetic Biology		(1.3)	(5.0)	(8.6)	(12.7)	(19.1)	(28.6)	(43.0)	(64.5)
COGS, In Total	(22.0)	(25.1)	(33.8)	(43.4)	(52.2)	(64.5)	(80.8)	(103.0)	(133.5)
Gross Profit	48.0	61.6	80.9	90.9	106.4	124.1	145.3	171.0	202.5
% Gross Mgn	68.6%	71.0%	70.5%	67.7%	67.1%	65.8%	64.3%	62.4%	60.3%
SG&A (Less CART R&D Expenses)	(37.0)	(46.2)	(51.2)	(65.0)	(76.1)	(90.5)	(108.5)	(131.5)	(161.3)
EBITDA	11.1	15.4	29.7	25.9	30.3	33.6	36.8	39.5	41.2
% EBTIDA Mgn	15.8%	17.8%	25.9%	19.3%	19.1%	17.8%	16.3%	14.4%	12.3%
% GR, EBITDA		39.4%	92.6%	(12.7%)	16.8%	10.9%	9.5%	7.4%	4.4%
Assumptions									
% GR, Bio-science Services and Products		22.6%	26.2%	13.7%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%
% GR, Industrial Synthetic Biology		288.6%	414.7%	68.4%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%
% Gross Mgn, Bio-science Services and Products	68.5%	72.1%	73.3%	71.6%	72.0%	72.0%	72.0%	72.0%	72.0%
% Gross Mgn, Industrial Synthetic Biology	100.0%	5.9%	28.7%	27.5%	28.0%	28.0%	28.0%	28.0%	28.0%
SG&A (Less CART R&D Expenses), % of Rev	52.8%	53.2%	44.7%	48.4%	48.0%	48.0%	48.0%	48.0%	48.0%

CAR-T 业务估值

首先我们认为公司的 CAR-T 技术存在巨大的技术缺陷，但是我们假设技术不存在技术缺陷并尝试测算 CAR-T 技术的实际商业价值。我们使用风险调整后的净现值 risk-adjusted NPV 方法预测 CAR-T 业务的价值。我们使用 10.2% 的 WACC 进行折现，预计 2026 年达到稳态自由现金流。在中国每疗程定价 20 万元、美国每疗程定价 35 万美元，中国峰值销售预测 2.5 亿美元，美国峰值销售 5.0 亿美元。假设中国、美国的累计成功概率分别为 58% 和 54%，那么我们得出公司 CAR-T 部分业务 2018 年底估值约 4.73 亿美元，对应每股价值 2.03 港币。

对比 Bluebird 的 CAR-T 估值，我们认为公司目前的临床试验阶段对应 4.73 亿美元估值合理。Bluebird Bio 目前已经完成的 43 例临床试验（传奇生物目前尚未完成任何一例满足监管审核标准的临床试验），华尔街对 Bluebird 的 bb2121 CAR-T 疗法的估值在 14-34 亿美元之间。值得注意的是，Bluebird 已经将其最新的临床实验数据公布在 2018 年 ASCO 会议上，预计 1-2 年之内有望获得 FDA 批准开展商业化销售；而传奇生物在商业推广上已经明显落后于竞争对手。

表 7. Bluebird 的 bb2121 CAR-T 疗法估值预测

券商名称	成功概率	上市年份	峰值销售 (百万美元)	与 Celgene 的 分配比例	每股价值 (美元)	对应 rNPV (百万美元)
Janney Montgomery Scott	75%	2020	323.9	50%	27.89	1,394.5
Oppenheimer	80%	2020	2,200.0	50%	48.25	2,412.5
Canacord Genuity	50%	2020	3,804.2	50%	68.00	3,400.0

数据来源：券商研究报告

Disclaimer

This report and its content reflect only the opinions of Flaming Research, supported by concrete evidence, and does not provide any investment advice or statements of fact. This is not an investment report so please do not make any investment decision based solely on this report. This is not an offer to sell or the solicitation to buy any securities. We are a highly experienced group of analysts intent on uncovering and exposing fraudulent companies globally to protect the public interest. We have conducted rigorous analysis and research on the cases, based on publicly accessible resources and/or from sources we believe are not insiders or connected persons of the company, and have tried to ensure that all information contained herein is as accurate and reliable as possible. At the time of this report's publication, Flaming Research, along with our investors and/or clients, may have a direct or indirect short position in the stock and stand to benefit in the event the stock declines.

You agree that use of the research on this report is at your own risk. In no event will you hold Flaming Research or any affiliated party liable for any direct or indirect trading losses caused by any information on this site. You further agree to do your own research and due diligence before making any investment decision with respect to securities covered herein. You represent that you have sufficient investment sophistication to critically assess the information, analysis and opinion on this site. You further agree that you will not communicate the contents of reports and other materials on this site to any other person unless that person has agreed to be bound by these same terms of service. If you download or receive the contents of reports or other materials on this site as an agent for any other person, you are binding your principal to these same terms of service. You agree and acknowledge that the materials, opinions and contents available on this report (or any other FlamingResearch social media platform, including Twitter, Tinder, Instagram, Snapchat or Facebook), are not investment recommendations and are indeed not recommendations of any kind.

Nothing contained in this report is an offer to sell or a solicitation of an offer to buy any security, nor shall FlamingResearch offer, sell or buy any security to or from any person through this site or reports on this site. FlamingResearch is not registered as an investment advisor in any jurisdiction. The content and materials contained on this report are provided for information purposes only and nothing contained therein is investment advice nor should it be construed as such. Prior to making any investment or hiring any investment manager you should consult with professional financial, legal and tax advisors to assist in due diligence as may be appropriate and determining the appropriateness of the risk associated with a particular investment. Users of the FlamingResearch report and any material contained therein shall not use the site at any time for any purpose that is unlawful or prohibited and shall comply with any applicable local, state, national or international laws or regulations when using the site.

Our research and reports express solely our opinions, which we have based upon generally available information, field research, inferences and deductions through our due diligence and analytical process. To the best of our ability and belief, all information contained herein is accurate and reliable, and has been obtained from public sources we believe to be accurate and reliable, and who are not insiders or connected persons of the stock covered herein or who may otherwise owe any fiduciary duty or duty of confidentiality to the issuer. However, such information is presented "as is," without warranty of any kind, whether express or implied. FlamingResearch makes no representation, express or implied, as to the accuracy, timeliness, or completeness of any such information or with regard to the results to be obtained from its use. All expressions of opinion are subject to change without notice, and FlamingResearch does not undertake to update or supplement any reports or any of the information, analysis and opinion contained in them

.