

# 积极战略转型，CPT III 期揭盲备受期待

## ——海特生物（300683）深度报告

增持（首次）

日期：2020年02月06日

### 报告关键要素：

海特生物成立于1992年，主营业务以生物制品为主，注射用鼠神经生长因子（金路捷）为公司主要收入来源。近几年，受医保控费及行业政策因素影响，金路捷相对承压。为摆脱单一品种收入依赖，自2015年起，公司业务逐渐向多元化方向发展：2015年投资参股北京沙东，正式切入肿瘤创新药研发领域；同年9月收购天津汉康医药100%股权，正式进军高景气度CRO&CMO业务领域。目前重磅在研抗肿瘤药CPT项目已经入III期临床收尾工作，市场静待揭盲结果。看好公司在创新药、CRO及原料药业务协同配合下的业务战略转型。

### 投资要点：

#### ● 金路捷贡献主要利润，当前受政策影响较大

2018年之前，金路捷为公司最主要收入来源，公司对这一单品有较高的业务依赖。近几年受医保控费、重点用药监控及医保调整等政策因素影响，金路捷相对承压。但随着金路捷移除医保后，政策最严厉冲击阶段已经过去，未来尽管无良好市场成长性，但仍是可贡献现金流品种。

#### ● 积极布局CRO和原料药业务，未来业务协同效应显著

2018年公司全资收购天津汉康，正式切入高景气度CRO业务领域，未来汉康CRO业务在公司整体业务中占比将不断提升。同时公司在荆门布局原料药业务，结合汉康的CMC及CMO业务优势，未来业务协同效应显著。

#### ● 投资参股北京沙东，CPT项目的III期揭盲值得期待

北京沙东的CPT项目为国家新药重大创制专项，目前核心在研适应症为针对复发和难治的多发性骨髓瘤。于2001年正式启动，其中三期临床于2015年开始，2019年7月最后一例入组完毕，目前处于收尾阶段，结束的I/II期临床研究结果也显示了较好的安全性和治疗有效性。我们对III期临床揭盲结果较为乐观，积极看好CPT项目未来商业化前景。

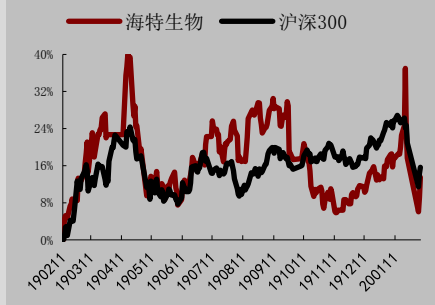
● **盈利预测与投资建议：**预计2019年、2020年和2021年实现EPS分别为0.67、1.13、1.29；对应当前股价PE分别为45倍、27倍、23倍；首次覆盖推荐，给予“增持”评级。

● **风险因素：**生产经营受疫情持续影响的风险、新药研发失败的风险。

### 基础数据

行业	医药生物
公司网址	
大股东/持股	武汉三江源投资发展有限公司/38.7%
实际控制人/持股	
总股本(百万股)	103.36
流通A股(百万股)	47.45
收盘价(元)	29.45
总市值(亿元)	30.44
流通A股市值(亿元)	13.97

### 个股相对沪深300指数表现



数据来源：WIND，万联证券研究所  
数据截止日期：2020年02月05日

### 相关研究

- 万联证券研究所 20180316\_行业研究报告\_AAA\_医药生物行业 CRO 行业深度报告
- 万联证券研究所 20190426\_AAA\_昭衍新药(603127)深度报告
- 万联证券研究所 20190830\_AAA\_康龙化成(300759)深度报告

分析师：姚文

执业证书编号：S0270518090002

电话：15001968570

邮箱：yaowen@wlzq.com.cn

	2017年	2018年	2019E	2020E
营业收入(亿元)	7.50	5.91	5.77	5.98
增长比率(%)	-2.69	-21.24	-2.34	3.62
净利润(亿元)	1.42	0.94	0.69	1.16
增长比率(%)	-9.34	-33.89	-26.44	67.98
每股收益(元)	1.65	0.91	0.67	1.13
市盈率(倍)	33.09	29.92	44.91	26.73

数据来源：WIND，万联证券研究所

**投资核心观点****● 公司整体判断**

目前，随着天津汉康 CRO 业务快速发展、荆门原料药基地开工推进及北京沙东 CPT 项目三期临床接近尾声，公司的多元协同业务转型初见成效。随着 CRO 业务在公司整体业务中占比不断提升，公司已逐步摆脱对单一业务产品的业绩依赖，整体经营效率和抗政策风险能力不断加强。

**● 差异化观点**

市场目前主流观点认为公司主要依靠单一品种发展，而金路捷近几年受政策冲击影响较大，未来业绩成长性存疑。但随着公司多元化业务布局逐步落地，公司基本面已发生积极明显的变化：金路捷无成长性但仍可贡献一定现金流；天津汉康 CRO 业务快速发展，对公司业绩贡献占比逐步提升，有望加快促使公司整体业绩企稳并迎来反转；同时沙东 CPT 项目三期临床进展顺利，未来 NDA 及商业化前景值得关注。

**● 估值和评级**

预计 2019 年、2020 年和 2021 年公司分别实现归母净利 6900 万、1.16 亿和 1.33 亿；对应 EPS 分别为 0.67、1.13、1.29；对应当前股价 PE 分别为 45 倍、27 倍、23 倍；公司逐步摆脱单一产品业务依赖，首次覆盖推荐，给予“增持”评级。

**● 股价触发因素**

公司整体业绩加速企稳并迎来反转向上、CPT 项目进展顺利

**● 风险提示**

武汉基地生产经营受疫情持续影响的风险、创新药项目研发失败的风险。

## 目录

1、海特生物——政策压力倒逼下，积极实现业务转型.....	5
1.1 公司基本介绍、业绩及收入结构.....	5
1.1.1 海特生物公司简介.....	5
1.1.2 短期业绩受政策影响，未来有望逐步企稳.....	6
1.2 神经修复用药领域品种较多，当前受行业政策影响较大.....	6
1.2.1 神经损伤修复药物介绍.....	6
1.2.2 鼠神经生长因子——国内市场寡头垄断，当下受政策因素影响较大.....	8
1.3 收购天津汉康，正式进军高景气度 CRO 业务领域.....	10
1.3.1 全球 CRO 市场稳步成长，多因素支撑行业需求.....	10
1.3.2 国内 CRO 市场发展迅速，受益于产业转移、创新药产业爆发及一致性评价.....	11
1.4 布局高端特色原料药业务，充分发挥业务协同效应.....	15
1.5 投资参股北京沙东——正式布局创新药项目（CPT）研发.....	16
1.5.1 多发性骨髓瘤(MM)介绍.....	16
1.5.2 蛋白酶体抑制剂(PI).....	17
1.5.3 免疫调节剂(IMiD).....	18
1.5.4 单抗类药物.....	19
1.5.5 中国 MM 市场——重磅品种仿制药陆续上市，未来市场规模有望快速增长.....	21
1.5.6 CPT 研究项目——作用机制独特，未来商业化前景向好.....	23
图表 1：公司历史发展沿革及重要事件.....	5
图表 2：公司股权结构（截止 19 年三季度末）.....	5
图表 3：公司参控股重要子公司情况.....	5
图表 4：2013-2019Q3 公司营收及增速（亿）.....	6
图表 5：2015-2019Q3 公司归母净利及增速（亿）.....	6
图表 6：2013-2019H1 公司收入组成结构.....	6
图表 7：2013-2019H1 公司毛利组成结构.....	6
图表 8：市场主要神经损伤修复类药物情况.....	7
图表 9：2013-2018 年国内鼠神经生长因子市场规模（亿）.....	8
图表 10：2019H1 国内鼠神经生长因子市场竞争格局.....	8
图表 11：第一批国家重点监控合理用药药品目录品种.....	8
图表 12：相关公司针对鼠神经生长因子的二次开发及其它适应症研究项目.....	9
图表 13：全球 CRO 市场容量及增速（亿美元）.....	10
图表 14：全球 CRO 行业渗透率.....	10
图表 15：CRO 行业全球市场竞争格局（2018）.....	10
图表 16：CRO 行业市场地区分布（2018）.....	10
图表 17：全球新药研发总支出（亿美元）及增速.....	11
图表 18：全球在研新药研发管线规模（2001-2018.01）.....	11
图表 19：全球药物因专利到期造成的销售损失（\$,bn）.....	11
图表 20：小型制药公司占研发公司规模比重.....	11
图表 21：我国 CRO 市场规模及增速（市场规模包括本土企业的海外业务收入）.....	12
图表 22：不同项目阶段国内外研发生产成本比较.....	12
图表 23：2018 年部分外资药企营业收入增速情况.....	12
图表 24：全球药品研发支出（bn 美元，按地区划分）.....	13
图表 25：2012-2018 年国产新药 IND 申报数.....	13

图表 26: 一致性评价承办总体情况 (截止 2019. 12. 13)	13
图表 27: 每月一致性评价承办受理号数 (18. 01-19. 12)	13
图表 28: 天津汉康医药相关业务布局	14
图表 29: 天津汉康服务的部分国内客户群体	14
图表 30: 公司现有剂型研究平台建设情况	14
图表 31: 汉康公司核心竞争优势	14
图表 32: 全球 API 主要生产地区分布 (2018)	15
图表 33: 2010-2018 年我国原料药与制剂生产企业家数	15
图表 34: 汉瑞 (荆门) 与天津汉康业务协同效应显著	15
图表 35: 目前已获批准上市的治疗 MM 的主流新型治疗药物情况 (*2019 年 11 月 BMS 正式完成收购新基)	16
图表 36: 2018 年全球多发性骨髓瘤主要治疗药物市场格局	17
图表 37: 2009-2018 硼替佐米 (原研) 全球销售额 (亿美元)	17
图表 38: 2013-2018 年卡非佐米全球销售额 (亿美元)	18
图表 39: 2016-2019 财年伊沙佐米全球销售额 (亿日元)	18
图表 40: 2005 年迄今来那度胺适应症拓展获批情况 (FDA)	19
图表 41: 2007-2018 年来那度胺销售额 (亿美元)	19
图表 42: 07-18 年沙利度胺&泊马度胺销售额 (亿美元)	19
图表 43: 达雷妥尤单抗适应症不断拓展 (获 FDA 批准)	20
图表 44: 2016-2019H1 两个单抗品种销售额 (亿美元)	20
图表 45: 全球针对 MM/RRMM 的部分重要在研项目情况 (截止 2020.01)	20
图表 46: 国内多发性骨髓瘤主要药物获批上市情况 (截止 2020. 01)	21
图表 47: 2018 年公立医疗机构硼替佐米市场终端格局	22
图表 48: 2018 年公立医疗机构来那度胺市场终端格局	22
图表 49: 近十年中国 60 周岁以上人口数 (亿) 及比重	22
图表 50: 13-18 年公立医疗终端两品种销售情况 (万)	22
图表 51: 近几年国内上市的新型治疗 MM 品种及部分重要在研项目 (截止 2020. 01)	23
图表 52: CPT 药物作用机制 (DR4、DR5 介导的促凋亡)	23
图表 53: CPT 药物作用机制 (DR4、DR5 介导的促凋亡)	23
图表 54: CPT 项目研发进程 (截止 2020. 01)	24
图表 55: CPT 项目 III 期临床试验观察指标	24
图表 56: CPT 项目全球专利布局情况	24
图表 57: CPT 项目的整体研究领域及进展	24
图表 58: 公司业务收入拆分 (百万元)	25

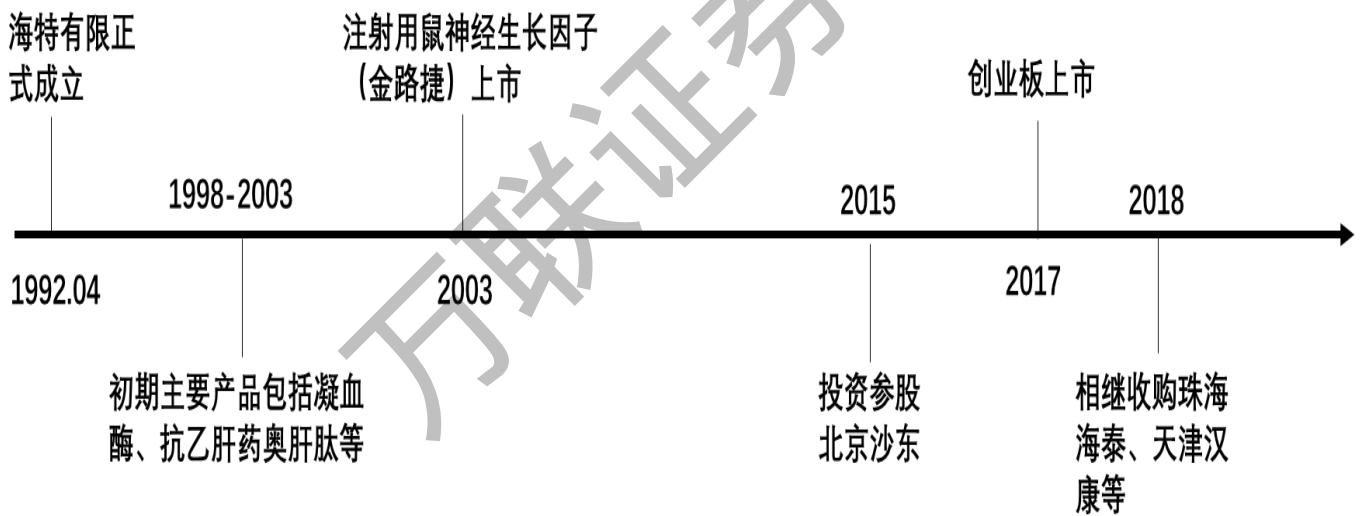
## 1、海特生物——政策压力倒逼下，积极实现业务转型

### 1.1 公司基本介绍、业绩及收入结构

#### 1.1.1 海特生物公司简介

海特生物（海特有限）最早成立于1992年4月，2000年11月公司整体变更为武汉海特生物制药股份有限公司，2017年公司正式登陆创业板。公司以金路捷——注射用鼠神经生长因子为龙头产品，主营业务为生物制品（注射用鼠神经生长因子冻干粉针剂、注射用抗乙肝转移因子冻干粉针剂）、凝血酶和其他化学药品的研发、生产和销售。自2015年起，公司业务逐渐向多元化方向发展：2015年投资参股北京沙东，正式切入抗癌创新药研发领域；2018年1月收购珠海海泰生物75%股权，布局体外诊断试剂业务；同年9月收购天津汉康医药100%股权，正式进军高景气度CRO&CMO业务领域。目前公司已成为以生物制品为主营、多元化业务协同发展的创新型生物科技公司。

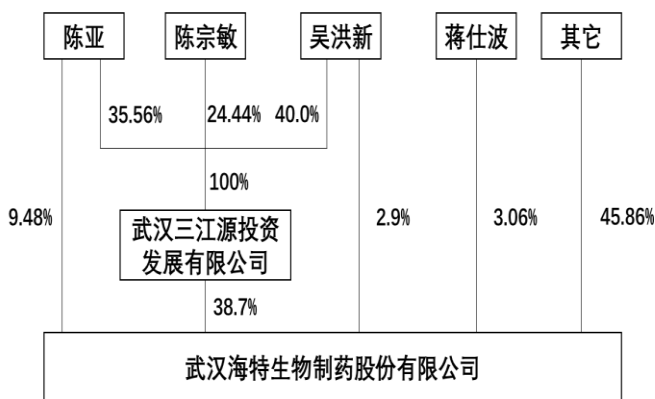
图表1：公司历史发展沿革及重要事件



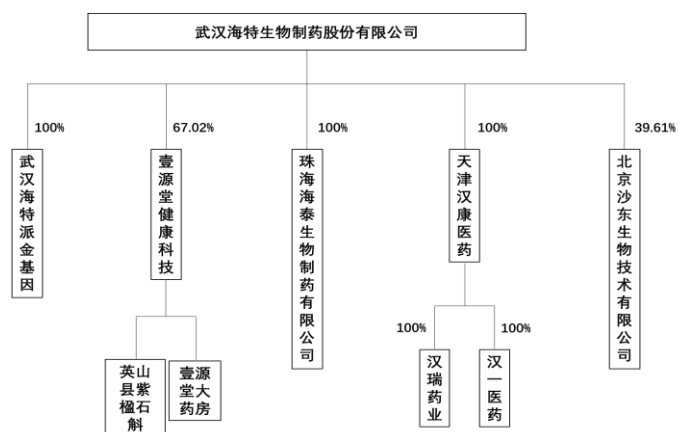
资料来源：公司公告、万联证券

截止2019年三季度末，武汉三江源为公司控股股东，其持股比例为38.7%；陈亚、陈宗敏及吴洪新为公司实际控制人及一致行动人，三人直接及间接持股比例总计为51.08%。目前除了本部主要生产生物制品外，公司还通过参控股一系列子公司，业务范围还涉及创新药研发、CRO&CMO业务、体外诊断试剂、中药材种植销售等。

图表2：公司股权结构（截止19年三季度末）



图表3：公司参控股重要子公司情况



资料来源：公司公告、万联证券

资料来源：公司公告、万联证券

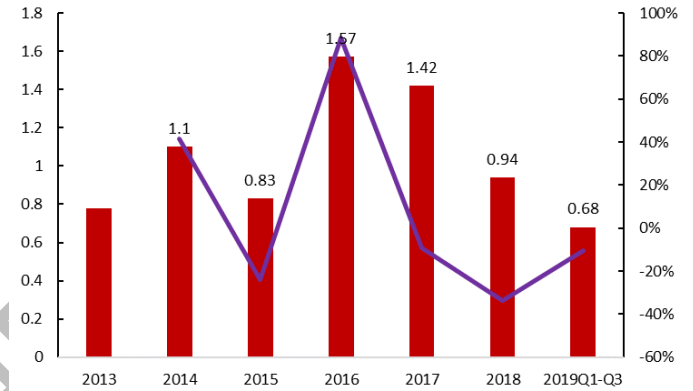
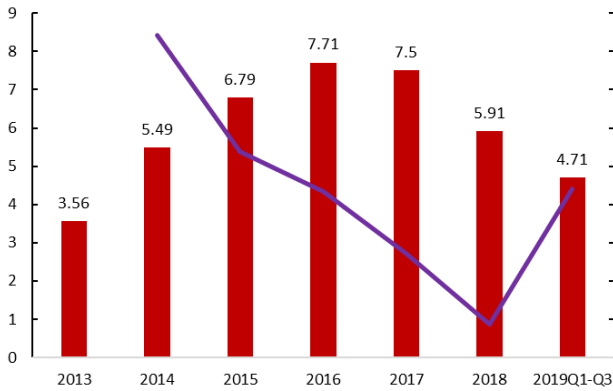


1.1.2短期业绩受政策影响，未来有望逐步企稳

2013年到2017年，公司营收及归母净利平均复合增速分别为29.4%、26.3%，公司整体业绩在2016年达到近七年相对高点，分别实现营收和归母净利7.71亿、1.57亿，近三年公司业绩呈现一定下滑趋势，主要原因是公司之前收入结构较为单一，核心品种——注射用鼠神经生长因子受行业政策及医保控费等因素影响，该产品市场规模有所缩小，很大程度上影响了公司业绩持续增长。但后续随着政策冲击力度逐步衰减以及公司业绩收入结构多元化，公司业绩有望逐步企稳并迎来拐点。

图表4：2013-2019Q3公司营收及增速（亿）

图表5：2015-2019Q3公司归母净利及增速（亿）



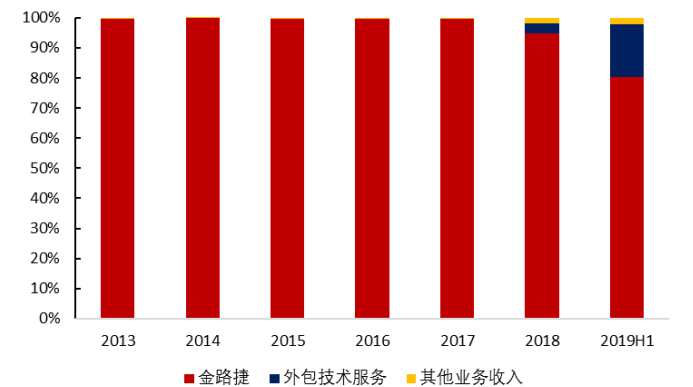
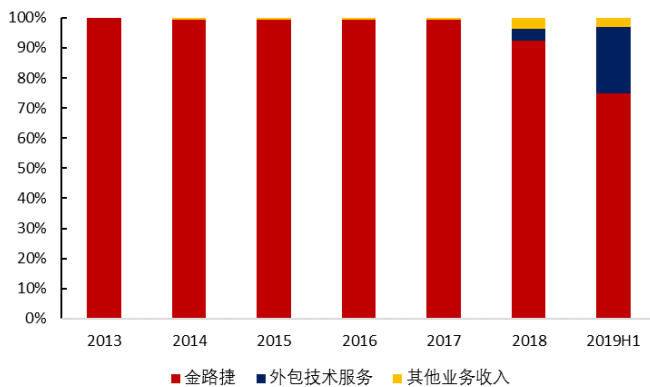
资料来源：公司公告、万联证券

资料来源：公司公告、万联证券

2013-2017年，公司收入及利润结构较为单一，主要是鼠神经生长因子产品贡献绝大部分收入利润，自2018年四季度天津汉康业绩并表后，公司收入及利润结构逐步多元化，2019年H1公司金路捷及外包技术服务收入占公司总收入比重分别为74.7%、22.3%；同期金路捷、外包技术服务毛利占比分别为80%、17.6%，由于天津汉康近几年CRO业务保持持续较快增长，预计未来公司外包技术服务收入和毛利占比将进一步提升。

图表6：2013-2019H1公司收入组成结构

图表7：2013-2019H1公司毛利组成结构



资料来源：公司公告、万联证券

资料来源：公司公告、万联证券

1.2神经修复用药领域品种较多，当前受行业政策影响较大

1.2.1神经损伤修复药物介绍

**神经损伤**，一般分为中枢神经损伤和周围神经损伤。中枢神经损伤主要指脑和脊髓的损伤，导致中枢神经损伤的原因较多，如脑卒中、外伤、中毒、缺氧性脑病、脑炎、阿尔茨海默病等都可导致中枢神经损伤。周围神经是指中枢神经（脑和脊髓）以外的神经，周围神经损伤的主要由于各种原因引起受该神经支配的区域出现感觉障碍、运动障碍和营养障碍等。

**神经损伤修复类药物**是从多方面、多环节治疗上述两类神经损伤：1. 急性期内防治继发性损害（如脑水肿、钙内流、EAA毒性、自由基损害及代谢障碍等）；2. 恢复期内促进神经再生修复，增强内源性神经营养活性等。目前，国内市场上治疗和修复神经损伤的药物以化学药制剂和生物制品为主：其中化学药主要包括奥拉西坦、钙离子拮抗剂、依达拉奉和兴奋性氨基酸拮抗剂等；生物制品主要包括小牛血(清)去蛋白、脑蛋白水解物、神经节苷脂和鼠神经生长因子等。

由于神经损伤相关疾病关联较广，神经损伤修复类药物在临床上拥有较为广泛的应用，目前一线学术推广已深入到神经内科、神经外科、五官科、骨科、儿科以及内分泌科等。实际临床应用中以鼠神经生长因子和神经节苷脂为主。

图表8：市场主要神经损伤修复类药物情况

药物种类	药理作用	适应症	副作用
鼠神经生长因子	神经保护剂、神经营养剂和神经再生剂，防治急性病变继发性损害以及促进神经再生修复、增强内源性神经营养活性等；可用于所有神经系统病损造成的神经元不完全损伤的疾病，以及神经系统发育障碍疾患	脑缺血、颅脑损伤、先天性脑瘫、老年痴呆症、糖尿病等都伴有不同程度的神经损伤，可用于神经内科、神经外科、骨科、眼科、儿科、内分泌科等科室	用药后常见注射部位痛或注射侧下肢疼痛
神经节苷脂	神经细胞膜天然组成部分，可增加大脑局部供血量；防止细胞内钙积聚，降低细胞膜衰竭；减少缺血缺氧后谷氨酸释放，减少其神经毒性作用，抑制缺血缺氧性脑损伤后神经元凋亡	血管性或外伤性中枢神经系统损伤；小儿脑瘫；帕金森氏病	少数病人会出现皮疹反应
依达拉奉	全球上市的首个作用机理既无纤溶又无抗凝作用的脑保护剂。有较强自由基清除作用，可抑制多种形式游离基的产生和引起的细胞膜脂质过氧化物的产生，明显减少梗塞面积，减轻梗塞后脑水肿，改善神经元缺失，起到脑保护作用	改善急性脑梗塞所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍	肝肾毒性
小牛血清去蛋白	1. 促进细胞对葡萄糖和氧的摄取及利用；2. 促进能量代谢，增加供血量	改善脑部血液循环和营养障碍性疾病(缺血性损害、颅脑外伤)引起的神经功能缺损；末梢动脉、静脉循环障碍及其引起的动脉血管病，腿部溃疡；皮肤移植术、皮肤烧伤、烫伤、糜烂；愈合伤口（创伤、褥疮）；放射所致的皮肤、粘膜损伤。	过敏反应，如荨麻疹，皮肤潮红，药物热，休克等
奥拉西坦	脑代谢改善药，促进磷酸胆碱和磷酸乙醇胺合成，使大脑中蛋白质和核酸的合成增加	脑损伤及引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗	偶见皮肤瘙痒、恶心、神经兴奋、头晕、头痛、睡眠紊乱
脑蛋白水解物	刺激神经元的能量代谢，改善大脑血液供应，促进有氧代谢	改善失眠、头痛、记忆力下降、头昏及烦躁等症状，可促进脑外伤后遗症、脑血管疾病后遗症、脑炎后遗症、急性脑梗塞和急性脑外伤的康复	极少数病例会出现寒颤、轻度发热

资料来源：CNKI、产业信息网、万联证券

1.2.2 鼠神经生长因子—国内市场寡头垄断，当下受政策因素影响较大

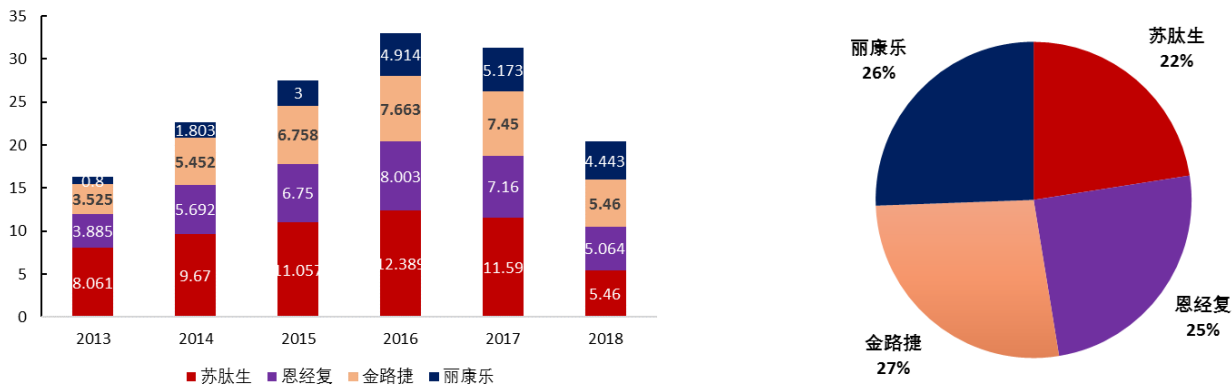
神经生长因子（NGF）是神经营养因子中最早被发现和研究较为透彻的品种，具有神经元营养和促突起生长双重生物学功能，它对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用。神经生长因子最早由意大利科学家 Montalcini 于1953年发现，之后美国科学家Cohen提纯并证明其可直接促进脑神经再生。神经生长因子在人体内主要分布于脑、神经节、虹膜、心脏、脾、胎盘等组织中。神经生长因子主要具有以下生物学活性：1. 修复受损神经细胞；2. 促进轴突再生；3. 促进神经纤维定向生长；4. 营养神经细胞。

中国是世界上第一个批准注射用鼠神经生长因子上市的国家，目前国内注射用鼠神经生长因子产品的有效成份主要是从小鼠颌下腺中提取。相比于其他神经营养剂，鼠神经生长因子是直接作用于神经生长和修复的药物，而其他均为神经营养药物和神经环境改善类药物。同时相比同领域化药类药物，鼠神经生长因子毒副作用较小，临床多科室应用广泛，是神经损伤修复类药物市场中主要品种之一。

目前国内共有四家公司的鼠神经生长因子产品获批上市，国内市场呈现寡头垄断情形，市场竞争格局相对稳定。四家品种分别是舒泰神的苏肽生（2006）、未名医药的恩经复（2003）、海特生物的金路捷（2003）以及丽珠医药的丽康乐（2010）。

2013-2016年，国内鼠神经生长因子整体市场规模由16.3亿快速扩容至33亿，平均年复合增速为26.5%；但从2017年起，近三年由于受行业政策以及医保控费等因素影响，市场规模逐步萎缩，2018年及2019H1，国内鼠神经生长因子市场整体规模分别为20.4亿、8.8亿，2019上半年国内四家相关公司市场份额基本相近。

图表9：2013-2018年国内鼠神经生长因子市场规模(亿) 图表10：2019H1国内鼠神经生长因子市场竞争格局



资料来源：公司年报、万联证券

资料来源：公司年报、万联证券

近几年，随着医药行业政策监管力度以及医保控费力度不断加大，鼠神经生长因子品种的市场萎缩一定程度上受到了行业政策调整负面冲击所致：

- 2017年2月，2017版医保目录正式公布，在本次医保目录中对鼠神经生长因子的医保支付作了限制，仅限于“创伤性视神经损伤和正乙烷中毒”。
- 2019年7月，卫健委公布了第一批国家重点监控合理用药药品目录，明确要求各医疗机构要建立重点监控合理用药药品管理制度，加强目录内药品临床应用的全程管理。首批公布的重点监控用药品种大多数是神经系统类药品及营养类用药，其中也包括鼠神经生长因子。与此同时，在2019年8月份正式公布的国家医保常规准入药品目录中，首批重点监控合理用药目录品种被全部调出。

图表11：第一批国家重点监控合理用药药品目录品种

序号	药品通用名	类别
1	神经节苷脂	神经系统药物



2	脑苷肌肽	神经系统药物
3	奥拉西坦	神经系统药物
4	磷酸肌酸钠	心血管系统药物
5	小牛血清去蛋白	神经系统药物
6	前列地尔	心血管系统药物
7	曲克芦丁脑蛋白水解物	神经系统药物
8	复合辅酶	营养类药物及电解质平衡药
9	丹参川穹嗪	神经系统药物
10	转化糖电解质	营养类药物及电解质平衡药
11	<b>鼠神经生长因子</b>	<b>神经系统药物</b>
12	胸腺五肽	免疫调节剂
13	核糖核酸II	消化系统药物
14	依达拉奉	神经系统药物
15	骨肽	肌肉-骨骼系统药物
16	脑蛋白水解物	神经系统药物
17	核糖核酸	消化系统药物
18	长春西汀	神经系统药物
19	小牛血去蛋白提取物	神经系统药物
20	马来酸桂哌齐特	神经系统药物

资料来源：卫健委、万联证券

由于目前鼠神经生长因子已被调出国家医保目录（2019版），新版医保目录于2020年1月1日起正式施行，今年起鼠神经生长因子将成为自费药物品种，不再得到医保支付支持。我们认为：随着鼠神经生长因子已被列入重点监控用药目录并被调出医保目录，未来一段时期内该品种的市场规模仍会继续萎缩，但该品种面临的政策压制因素已经基本见底。另一方面，该品种由于多年在临床一线多科室应用，且在一些特定疾病领域（如正己烷中毒周围神经病等）有治疗效果，剔除医保之后仍会拥有一部分刚性自费消费者群体；与此同时目前包括海特生物在内的相关公司还在继续开展该品种的二次开发及其它适应症研究项目，我们预计未来该品种尽管不具备良好的市场成长性，但仍是一个相对成熟的现金流产品。

图表12：相关公司针对鼠神经生长因子的二次开发及其它适应症研究项目

公司名称	二次开发项目	进展
舒泰神	苏肽生“糖尿病足”适应症	临床II期
	苏肽生“创伤性周围神经损伤”适应症	临床II期
	苏肽生升级产品“人源神经生长因子”	临床前研究
海特生物	重组人神经生长因子项目	生产工艺优化及临床前研究
未名医药	神经生长因子后续研发项目	—

资料来源：公司公告、万联证券

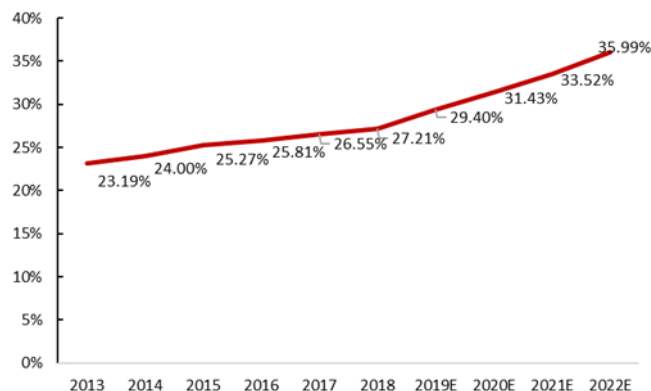
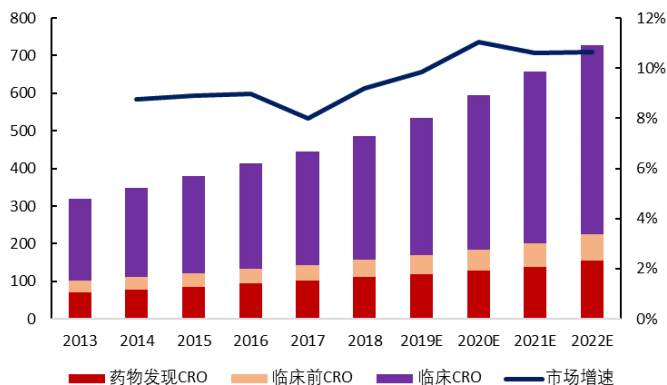
### 1.3收购天津汉康，正式进军高景气度CRO业务领域

#### 1.3.1全球CRO市场稳步成长，多因素支撑行业需求

近十年来，受益于全球医药研发支出的不断增长以及研发外包比例不断加大，全球CRO市场容量已由13年的320亿美元快速增长至2018年的480亿美元，复合增速达8.8%，远超同期全球研发费用增速，预计未来几年仍将保持8%-10%左右的增速，到2022年市场规模约为720亿美元。与此同时，CRO的行业整体渗透率也由13年的23%提升至2018年的27%，预计到2022年，CRO的行业渗透率有望达到36%，CRO与制药行业的紧密合作程度将进一步深化。

图表13：全球CRO市场容量及增速（亿美元）

图表14：全球CRO行业渗透率



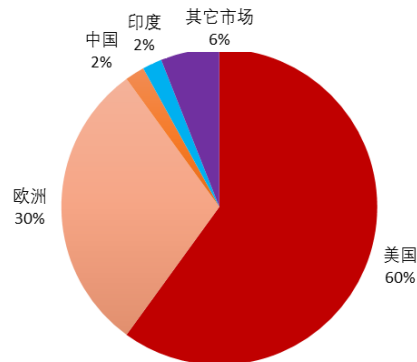
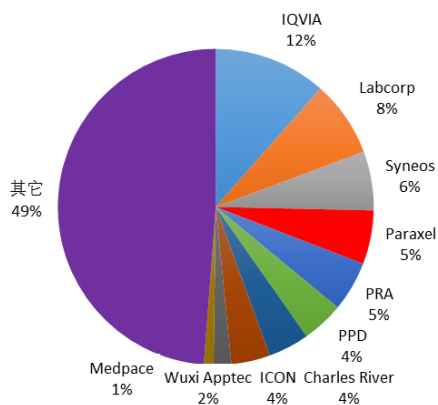
资料来源：Frost & Sullivan, 万联证券

资料来源：沙利文、Evaluate Pharma, 万联证券整理

全球CRO行业是一个充分竞争的市场，据Business Insights、Igeahub等机构统计及相关公开信息显示：截至2018年全球共有存续CRO公司达1100多家，其中大型的CRO公司主要集中在欧美地区，主要的市场参与者包括IQVIA (R&D业务)、LabCorp (CDD业务)、Syneos、Parexel (精鼎)、Charles River (查尔斯河实验室)、PPD以及国内CRO龙头企业药明康德等，这些企业大多成立时间较长，凭借多年业务累积经验、自身规模和资源优势，一方面通过不断并购整合进行业务链延伸，同时也逐渐将研发业务范围拓展至人才充足、成本较低、资源丰富的新兴市场地区，行业集中度不断提升。截至2018年底，全球前十大CRO公司合计拥有超50%的市场份额。地域分布上：作为传统的新药研发集中地，欧美地区贡献了绝大部分CRO市场份额，合计拥有90%左右，此外，以中印为代表的亚太新兴地区由于拥有较大的人口基数、快速成长的医药消费市场和新药研发市场，逐渐在CRO市场中占据一定份额。

图表15：CRO行业全球市场竞争格局（2018）

图表16：CRO行业市场地区分布（2018）



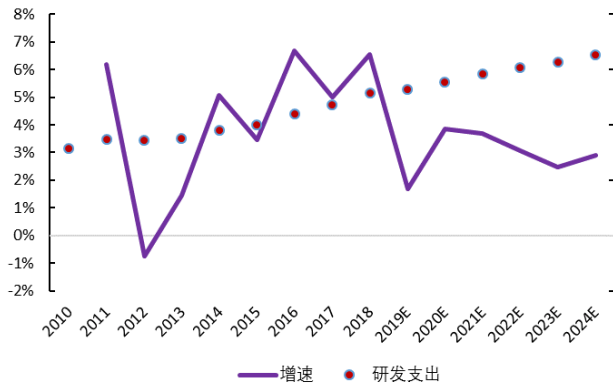
资料来源：公司年报、Igeahub、万联证券整理

资料来源：ISR, 万联证券

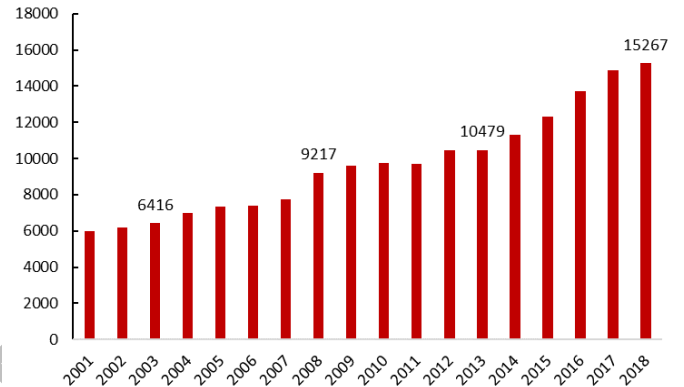
未来一段时期，全球新药研发支出和在研新药项目预计仍将保持增长态势：经过了08

年金融危机带来的短期波动，全球新药研发支出整体呈现稳步增长势头，特别近几年随着基础前沿学科不断取得进展、针对新型药物(ADC、PD-1等)及新型治疗技术(CAR-T等)各大制药公司纷纷加大研发投入，预计从2018年至2024年，全球新药研发投入将从当前1800亿增至2100多亿美元，年复合增速约为3%。与此相对应的是全球在研新药管线数不断丰富：研发项目数已由2013年约1.05万个增至2018年的近1.53万个(截止18.01)。

图表17: 全球新药研发总支出(亿美元)及增速



图表18: 全球在研新药研发管线规模(2001-2018.01)

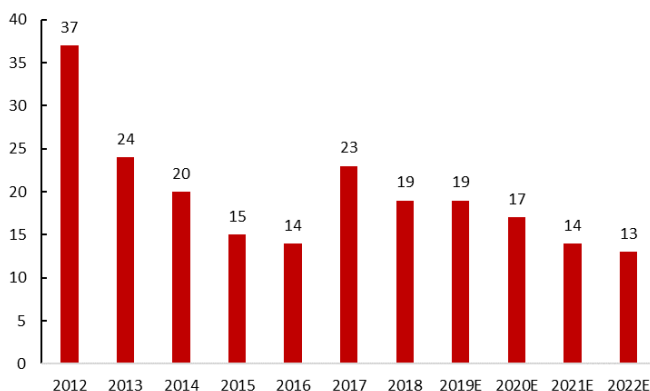


资料来源: Evaluate pharma, 万联证券

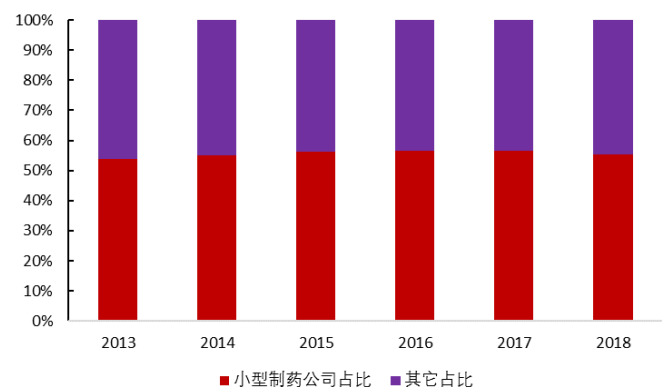
资料来源: Pharma projects, 万联证券

此外，专利悬崖带来的销售压力和研发主体结构的变化也有利于CRO市场渗透率的提升：据Evaluate pharma调查统计，2012-2017年间，共有1420亿美元专利药市场份额被侵蚀，其中包括一批重磅品种。同时预计在2019-2022年里，仍将有高达630亿美元专利药市场被侵蚀，为了应对专利悬崖压力，制药企业更加倾向于加大与研发外包公司合作范围及程度，以提升研发效率。在新药研发主体上，中小型制药公司占据越来越高的比重：从2013年-2018年，小型生物科技公司(研发管线数不超2个)数量已由1475家增加至2200多家，占所在群体比重也稳定在50%以上，小型科技企业受自身综合实力及可支配资源等因素制约，相比大型企业倾向于更加灵活开放的研发策略，外包业务比重相对更高。因此未来一段时间，全球新药研发支出的增长及CRO行业渗透率的不断提升将共同促进全球CRO行业稳步发展。

图表19: 全球药物因专利到期造成的销售损失(\$, bn)



图表20: 小型制药公司占研发公司规模比重



资料来源: Evaluate pharma, 万联证券

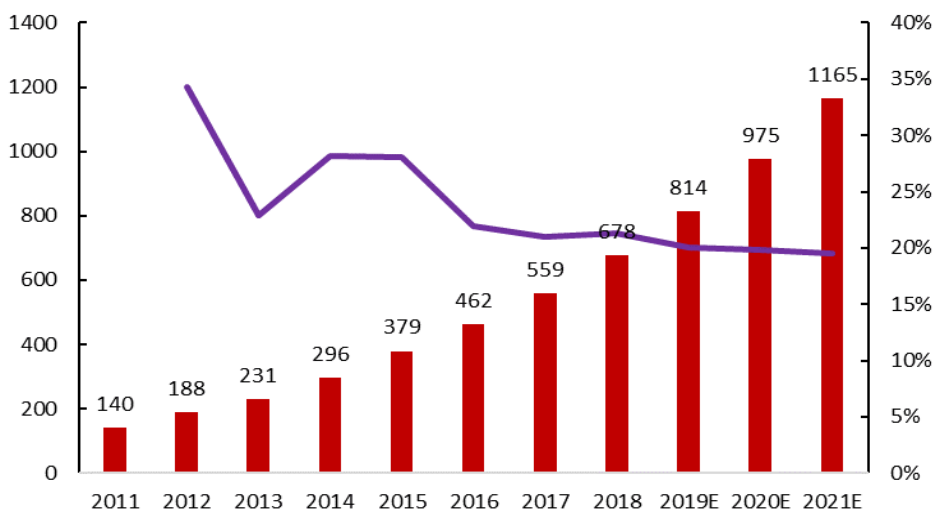
资料来源: Pharma projects, 万联证券

### 1.3.2国内CRO市场发展迅速，受益于产业转移、创新药产业爆发及一致性评价

近一段时间以来，在全球CRO业务逐渐向新兴地区转移、我国医药市场需求持续增长、创新药迎来黄金机遇期及药物研发支出快速增加等因素影响下，国内CRO行业保持了快速发展态势，市场规模已由2011年的140亿元增长至2018年约680亿元，复合增速达

25%。未来几年，在国内CRO企业承接全球业务能力不断提升、国内创新药研发渐入佳境以及仿制药一致性评价工作持续展开等背景下，国内CRO行业仍旧可以保持20%左右增速，到2021年行业规模有望达到近1200亿。

图表21：我国CRO市场规模及增速（市场规模包括本土企业的海外业务收入）



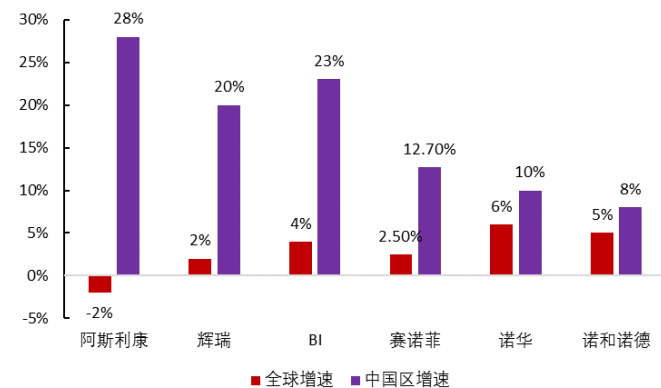
资料来源：南方所、万联证券

**成本比较优势叠加庞大消费市场，CRO行业向新兴地区持续转移：**目前，以中国为代表的新兴地区由于拥有庞大的人口基数、丰富的疾病谱以及快速成长的医药消费市场，逐渐成为大型制药公司的布局重点。在当前跨国药企整体业绩增长较乏力背景下，中国区市场表现则较强劲靓丽，从而使跨国企业越来越重视在中国市场的国际多中心临床研究布局和产品上市推广工作。此外，由于新兴地区相比较欧美地区有着显著的研发成本优势，同时伴随国内CRO企业在技术研发及管理经验水平上不断提高，也吸引着根植于新药产业链的全球CRO行业向新兴地区持续转移。

图表22：不同项目阶段国内外研发生产成本比较

试验阶段	试验项目	中国区成本与西方国家地区比较
临床前阶段	化合物筛选	30%-60%
	毒理实验	30%
	动物实验	30%
临床阶段	1期临床	30%-60%
	2-3期临床	30%-60%
商业化阶段	商业化生产	40%-60%

图表23：2018年部分外资药企营业收入增速情况



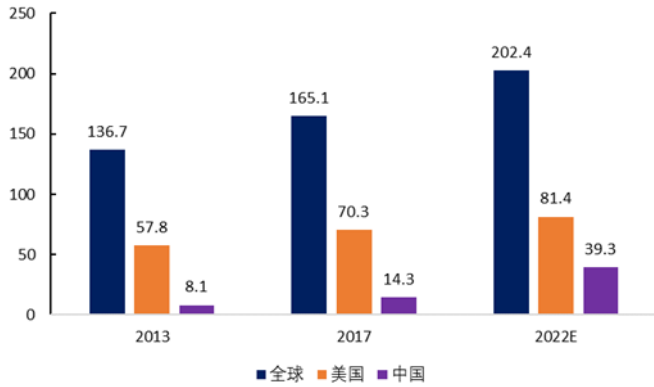
资料来源：火石创造、万联证券

资料来源：公司财报、万联证券

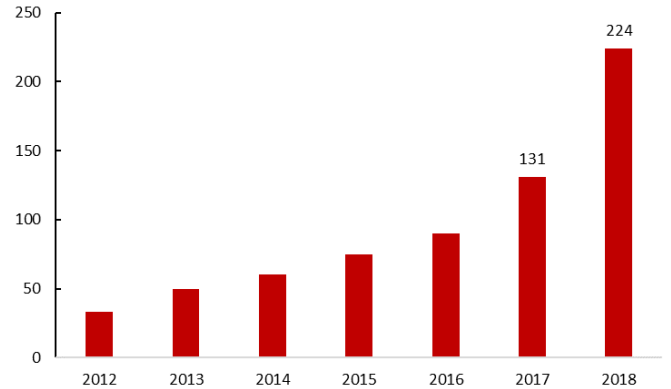
**国内医药研发投入保持较快增速，创新药IND申报迭创新高：**2015年以来，随着创新药产业配套不断成熟、药审制度的不断改革完善、配合医保目录准入等政策扶持，国内创新药产业迎来黄金发展期。在创新药研发投入方面，预计2017-2022年，中国区医药企业研发支出复合增速高达22.4%，远高于同期全球4.2%以及美国地区的3.0%复合增速，与此同时国内医药企业取代高校等科研机构渐成创新药研发的主体。以IND申请为例：自2017年起国内创新药项目申报迎来快速增长期，2018年国产新药临床申请再度大幅攀升，达到224个，同比大幅增长71%，随着优先审评及医保目录谈判等行业制度性安排不断完善推进，预计未来将有更多创新项目进入不同申报阶段。



图表24：全球药品研发支出（bn美元，按地区划分）



图表25：2012-2018年国产新药IND申报数



资料来源：方达医药招股书、万联证券

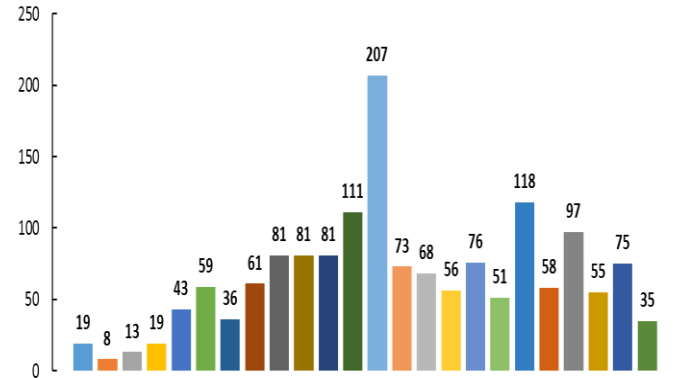
资料来源：CDE、智研咨询、万联证券

**一致性评价工作平稳推进，国内CRO行业持续受益政策红利：**自监管层明确要求289个基药品种要在2018年底前完成一致性评价工作后，仿制药一致性评价工作便成为国内仿制药企当前工作重心之一，因为相关品种是否通过仿制药一致性评价，与该品种市场招标、带量采购等市场准入紧密挂钩。截止2019年12月13日，CDE承办的一致性评价受理号达1653个，共计439品种，涉及相关企业463家。其中注射剂品种受理号数524个，共计134个品种，涉及相关企业118家。齐鲁、科伦、扬子江、恒瑞等国内龙头药企积极布局一致性评价工作，目前申报一致性评价品种数均达30个以上。随着一致性评价工作不断推进，与之相关的药学CMC业务以及临床BE业务需求快速增加，国内CRO企业在未来相当一段时间内仍将持续受益一致性评价带来的政策业务红利。

图表26：一致性评价承办总体情况（截止2019.12.13）

图表27：每月一致性评价承办受理号数(18.01-19.12)

一致性评价承办概览		
受理号数	品种数	企业数
1653	439	463
注射剂品种		
受理号数	品种数	企业数
524	134	118



资料来源：CDE、药智网、万联证券

资料来源：CDE、药智网、万联证券

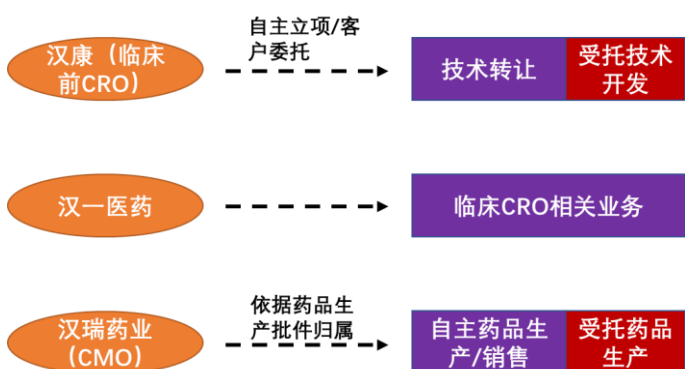
### 1.3.3 天津汉康—业务布局全面，核心竞争优势突出

2018年10月，海特生物以4.5亿元收购天津汉康医药100%股权，自此天津汉康成为公司全资子公司，公司正式切入高景气度CRO业务领域。

汉康医药成立于1999年，是一家专注小分子化学药物研发、生产和销售的全产业链高新技术企业，主营业务涵盖临床前CRO、临床CRO、药物产业化生产及销售。其中临床前CRO业务是汉康核心业务，依据是否自主立项/客户委托，临床前CRO业务可细分为技术转让、受托技术开发两大类；子公司汉一医药主要负责汉康及子公司承接的临床CRO业务，主要提供I至IV期临床试验技术服务、数据管理、统计分析、注册申报、临床试验现场服务以及I期临床分析测试服务等；此外汉康子公司汉瑞药业为GMP生产基地，主要为客户提供小分子化学药的工艺开发和外包生产，目前CMO服务的主要品种有穿心莲内酯分散片、美索巴莫分散片，同时汉瑞药业还有独立自主生产销售的

药物品种苯酰甲硝唑干混悬剂。目前,公司服务的客户群体以国内制药企业客户为主,拥有一批合作关系稳定的优质客户资源。截止目前,天津汉康已开发临床批件达200余件、生产批件110余件、新药证书60余件,其中包含创新药3项,改良型创新10项。

图表28: 天津汉康医药相关业务布局



图表29: 天津汉康服务的部分国内客户群体



资料来源: 公司公告、万联证券

资料来源: 汉康公司官网、万联证券

**拥有四大剂型研究平台, 核心竞争优势突出:** 目前汉康医药临床前CRO服务主要包括CMC服务、药代动力学服务及注册申报服务等, CMC作为汉康的核心业务之一, 公司已针对性搭建四大剂型研究平台: 囊括口服常释、口服缓释、注射剂及其他相关剂型研究。此外公司还搭建了药物体内外相关性研究平台(IVIVC平台), 主要包括处方解析、体外评价、体内评估及数字模型构建等部分。相关技术平台的协同配合极大提高了药物项目开发成功率。

公司业务范围涉及临床前CRO、临床CRO及CMO业务, 拥有符合行业标准的规模化实验室及GMP生产基地, 能够较好地发挥不同业务间的协同效应, 可以实现从选题—研发—商业化生产的无缝化全流程服务, 项目整体转化率高, 目前汉康外接项目的总体转化率高达96%。与此同时, 公司拥有项目经验丰富的上百人研发团队, 同时成为40余家百强医药企业的首选战略合作伙伴, 行业内品牌优势显著。

图表30: 公司现有剂型研究平台建设情况

图表31: 汉康公司核心竞争优势



资料来源: 汉康公司官网、万联证券

资料来源: 公司公告、万联证券

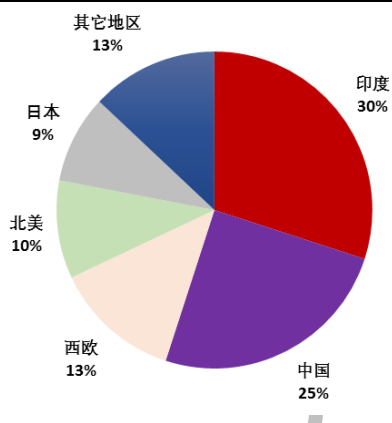
天津汉康同时承诺: 2018、2019及2020年, 汉康将分别实现扣非归母净利2800万、3220万、3703万, 截止2019H1, 公司整体业绩完成情况良好。随着2018年底汉康业绩并表, 外包技术服务收入占比的不断提升有助于加快海特公司业绩逐步企稳并迎来拐点。

### 1.4 布局高端特色原料药业务，充分发挥业务协同效应

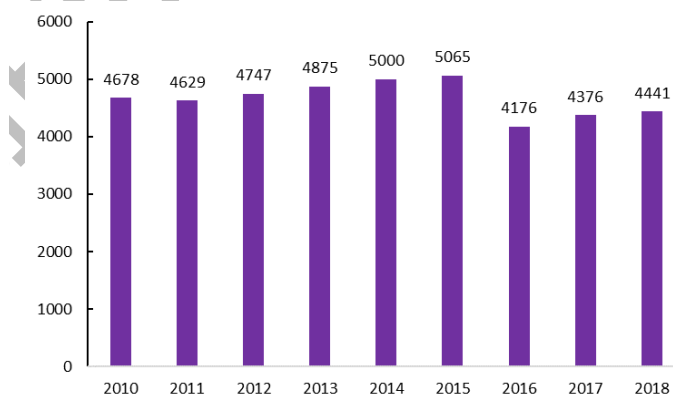
2018年12月，公司公告拟在湖北省荆门化工循环产业园购置210亩工业用地用于建设高端医药原料药生产基地及制剂项目，计划总投资约10亿元，分期实施。预计项目整体于2020年竣工并试生产，2021年实现商业化生产。在全球API产业转移、国内环保压力增大、仿制药行业带量采购模式不断推广的背景下，原料药在医药整体产业链中的重要性日益凸显。公司积极布局高端原料药业务，一方面意在卡位医药产业链重要风口，增强公司在原料药领域的竞争优势；同时荆门原料药基地将与天津汉康CMO基地发挥很好的业务协同作用。

进入2000年以来，受益于国内生产规范认证、海外DMF数量的不断增长以及欧美地区的产能转移，中国原料药在全球API供应体系中份额逐步提升，目前中国是全球主要原料药出口大国，API产能约占全球四分之一；与此同时，受国家环保政策压力以及16年起周期性行业供给侧改革影响，国内原料药及制剂生产厂家数有所减少，未来原料药行业发展将向更高附加值品种逐步靠拢，同时行业集中度将不断提升。

图表32：全球API主要生产地区分布（2018）



图表33：2010-2018年我国原料药与制剂生产企业家数

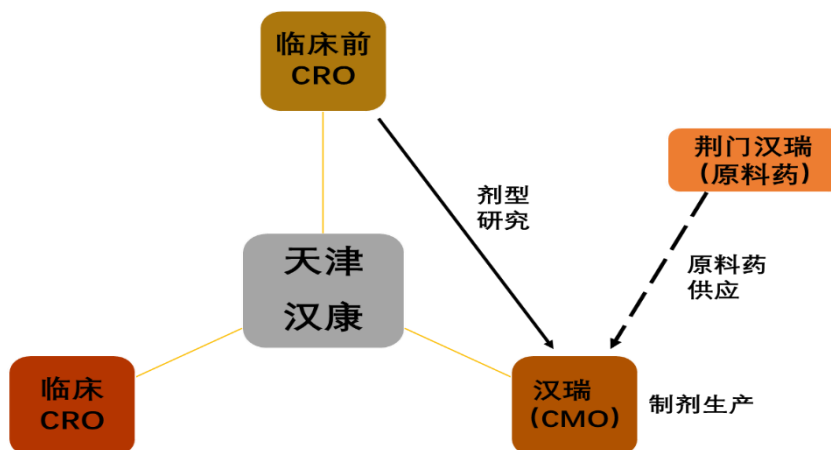


资料来源：GPA、万联证券

资料来源：wind、万联证券

与此同时，近几年国内仿制药行业陆续开展的带量采购工作对仿制药品种的市场竞争格局及仿制药企的商业模式影响巨大，原料药在整个医药产业链中的重要性逐步凸显。目前，包括剂型研究在内的CMC业务是天津汉康的核心业务之一，公司已针对性搭建了四大剂型研究平台。未来随着汉瑞（荆门）的原料药业务逐步落地，公司将形成“原料药生产+制剂开发/生产”的全流程一体化商业模式，二者业务协同效应显著。

图表34：汉瑞（荆门）与天津汉康业务协同效应显著



资料来源：公司公告、万联证券

## 1.5 投资参股北京沙东—正式布局创新药项目（CPT）研发

### 1.5.1 多发性骨髓瘤(MM)介绍

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病。异常浆细胞及其产物导致MM患者一系列靶器官功能异常和临床表现,包括骨痛及骨折、肾功能损害、贫血、高钙血症和容易罹患感染。其他少见症状有凝血功能异常、神经损害及高黏滞血症等。MM占全部恶性肿瘤的1%;是淋巴造血系统发病率居第二位的肿瘤,具体占比略高于10%。MM是高度异质性的疾病,患者生存可由数月至数年不等。发病率及发病群体方面:MM主要见于老年人,诊断时中位年龄65岁,且男性发病率高于女性。据相关公开统计数据显示:全球多发性骨髓瘤患病人数达75万人左右,全球每年新发病例约为11.40万人,属于罕见性恶性肿瘤之一。多发性骨髓瘤美国发病率男性为7.1/10万,女性为4.6/10万,多数发达国家MM的发病率为4/10万;我国的发病率低于欧美各国,年发病率约为(1.0-2.0)/10万人口。

根据美国国立综合癌症网络(NCCN)及国际骨髓瘤工作组(IMWG)的指南,多发性骨髓瘤可分为无症状骨髓瘤和有症状骨髓瘤。目前针对无症状骨髓瘤暂不推荐治疗(维持观察);对于有症状骨髓瘤患者,目前主要治疗方式是药物治疗和自体干细胞移植疗法。MM的治疗药物主要分为传统的皮质固醇激素类药物及新型治疗药物两大类,其中主要的新型治疗药物根据作用机制的不同可分为:免疫调节药物(IMiDs)、蛋白酶体抑制剂(PIs)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)和靶向单抗类药物等。

图表35: 目前已获批准上市的治疗MM的主流新型治疗药物情况 (\*2019年11月BMS正式完成收购新基)

药物分类	中文名称	商品名	原研/生产/ 合作厂家	全球主要地区上市情况			2018销售额 (亿美元)
				美国	欧盟	中国	
蛋白酶体抑制剂(PIs)	硼替佐米	Velcade	千禧制药(武田收购)	2003.05	2004.04	2005.09	11.63*(武田) 11.16(强生)
	卡非佐米	Kyprolis	奥尼克斯制药(安进收购)	2012.07	2015.11	NDA(2019.11)	9.68
	伊沙佐米	Ninlaro	武田	2015.11	2016.11	2018.04	4.22
免疫调节药物(IMiDs)	沙利度胺	Thalomid	新基*	2006.05	2008.02	NA	1.14
	来那度胺	Revlimid	新基*	2006.06	2007.06	2013.01	96.85
	泊马度胺	Pomalyst	新基*	2013.02	2013.08	NA	20.4
组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)	帕比司他	Farydak	诺华	2015.02	2015.09	NA	暂无数据
单抗类	达雷妥尤单抗	Darzalex	强生	2015.11	2016.05	2019.07	20.25
	埃罗妥珠单抗	Empliciti	施贵宝&艾伯维	2015.11	2016.05	NA	2.47
选择性核蛋白输出抑制剂	—	Xpovio	Karyopharm/ 德琪医药	2019.07	上市许可 申请中	NA	—

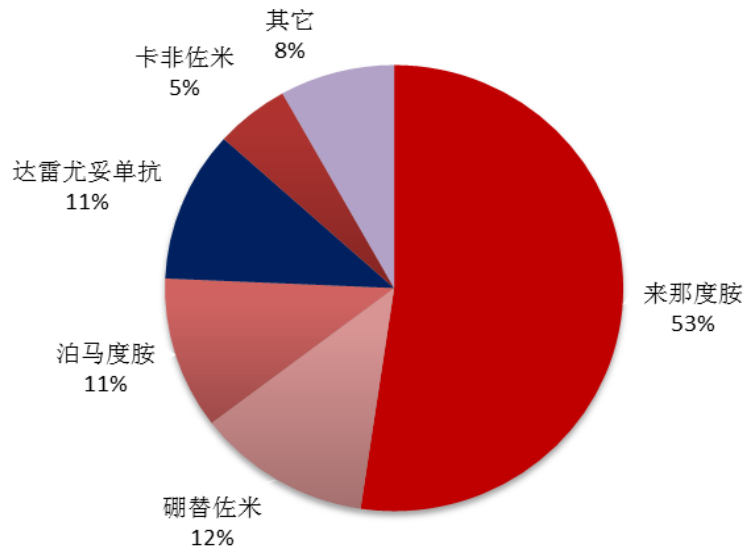
资料来源: FDA、EMA、CDE、公司年报、Bloomberg、万联证券 (\*日本药企销售额按汇率换算成美元)

市场统计数据表明:2018年相关MM主流治疗药物市场销售额约180亿美元,同比增长18.8%左右,主要是由于市场上重磅品种如来那度胺、泊马度胺及达雷妥尤单抗市场快速放量的原因,免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、靶向单抗类成为目前MM药物市场上主要三大类药物品种,加上目前市场上存在的部分仿制品种及传统皮质固醇激素类药物,保守估计2018年全球骨髓瘤市场规模达到185亿美元。未来随着现有药物通过治疗提高患者生存期,不断改善预后,客观上拉动此类药物市场增长;与此同时



不断有该领域新药进入市场增加药物品种选择,预计未来几年该治疗领域市场规模将保持13%-15%的增速,到2023年全球多发性骨髓瘤药物市场规模有望突破300亿美元。

图表36: 2018年全球多发性骨髓瘤主要治疗药物市场格局

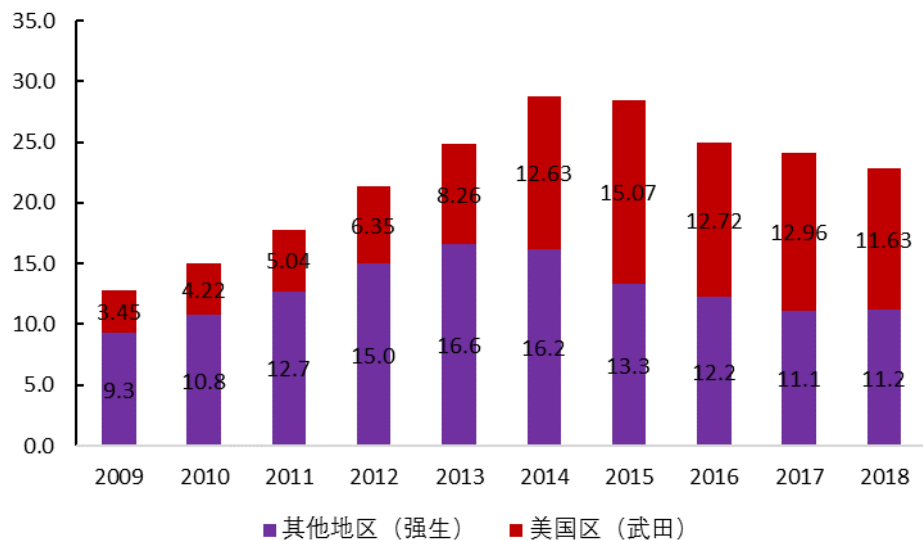


资料来源: 相关公司年报、万联证券整理

### 1.5.2 蛋白酶体抑制剂 (PI)

蛋白酶体抑制剂主要是通过调节细胞周期相关蛋白的降解、促凋亡-抑凋亡分子的平衡、抑制NF- $\kappa$ b活性、抑制DNA修复等多种机制,诱导肿瘤细胞凋亡。近年来,新型靶向药物蛋白酶体抑制剂的应用使得MM的治疗取得了很大的进展,进一步改善了骨髓瘤的治疗疗效。**硼替佐米**是首个获FDA (2003) 批准用于MM临床治疗的蛋白酶体抑制剂,它能可逆地抑制26S蛋白酶体糜蛋白酶活性,由于在多发性骨髓瘤 (MM) 中有良好的治疗反应率和较少的毒副作用,很快成为治疗MM临床一线用药。硼替佐米由千禧制药 (后被武田收购) 和美国强生联合开发,目前海外获批适应症包括多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤,2014年全球销售峰值近29亿美元,近几年由于受到其相关专利在各地区陆续到期以及免疫调节剂及单抗类竞品影响,销售收入受到一定影响,截止2018年底全球销售额近23亿美元。

图表37: 2009-2018 硼替佐米 (原研) 全球销售额 (亿美元)



资料来源: 武田&强生年报、Bloomberg、万联证券整理

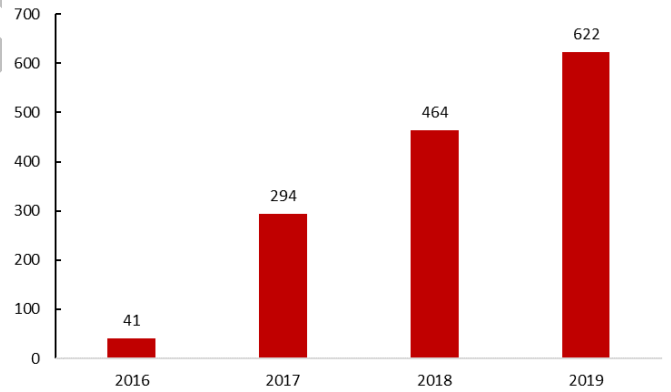
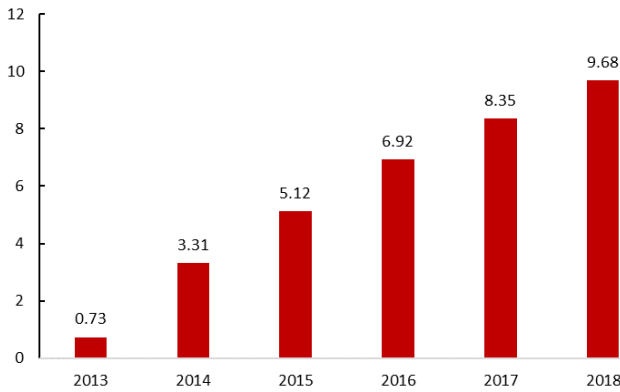
由于作用机理较为单一，蛋白酶体抑制剂也容易产生耐药性，近几年一些能特异地结合蛋白酶体活性位点并且不可逆的抑制其功能的新型抑制剂类药物陆续通过研发上市，目前主要上市的典型二代蛋白酶体抑制剂包括卡非佐米和伊沙佐米。

**卡非佐米**由Onyx公司（后被安进收购）研发，于2012年首次获FDA批准上市，主要用于治疗之前接受至少2种药物（包括硼替佐米和免疫调节剂治疗）的多发性骨髓瘤患者。作为一款二代蛋白酶体抑制剂，卡非佐米能不可逆地结合20S蛋白酶体，抑制其胰凝乳蛋白酶活性。在临床实际联合用药中，卡非佐米相比于硼替佐米具有更好的效力和耐药性，且具有持续作用时间长、更低的周围神经病变风险等优势，近几年市场销售规模快速增长，2018年其全球销售额近10亿美元。

**伊沙佐米**由武田制药研发，2015年、2016年分别在美国及欧盟获批上市。作为新型蛋白酶体抑制剂，相关临床数据显示：与“来那度胺+地塞米松”标准疗法相比，伊沙佐米联合标准疗法进行治疗的中位奇效时间更快（1.9个月VS1.1个月）、MPFS更长（14.7月VS20.6月）及拥有更长持续缓解时间（15月VS20.5月），同时作为口服胶囊剂型，患者用药依从性更好。2016-2019财年（日药企财年为上年度4月至当年3月），伊沙佐米销售额由41亿日元快速增长至622亿日元。

图表38：2013-2018年卡非佐米全球销售额（亿美元）

图表39：2016-2019财年伊沙佐米全球销售额（亿日元）



资料来源：公司年报、万联证券

资料来源：武田年报、万联证券

### 1.5.3 免疫调节剂 (IMiD)

多发性骨髓瘤的主要特征是骨髓恶性浆细胞浸润伴外周血高水平的M蛋白。在疾病发生和进展中，肿瘤微环境扮演了至关重要作用，介导了MM细胞存活、生长、分化、转移及耐药发生。微环境中的骨髓基质细胞和MM细胞间通过细胞因子、受体及黏附分子相互作用。免疫调节剂 (IMiD) 则通过作用于MM细胞和骨髓微环境发挥直接肿瘤细胞杀伤和免疫调节的双重作用。目前，全球已上市治疗MM的免疫调节剂药物主要包括沙利度胺、来那度胺及泊马度胺。

**沙利度胺**作为第一代免疫调节剂，最初问世时候是作为镇静剂用于缓解早孕反应，但因孕妇使用导致大量婴儿肢体畸形而被迫退市（反应停事件）。后经研究发现沙利度胺具有抗血管生成、免疫调节等临床治疗作用，于2006年再次被FDA批准用于治疗多发性骨髓瘤。由于实际临床应用中沙利度胺存在应用剂量较大的缺点，同时具有较大神经毒性，直接导致了后续沙利度胺改良升级版产品——来那度胺及泊马度胺的相继上市，目前沙利度胺原研市场规模逐步萎缩，2018年原研品种销售额为1.14亿美元。**来那度胺**为沙利度胺类似物，作用机理相近。作为新一代免疫调节剂，来那度胺相比沙利度胺神经毒性较小，同时对多发性骨髓瘤疗效更优，并且患者耐受性好。自2005年被FDA首次获批骨髓异常综合征以来，其适应症及可治疗人群迅速拓展，目前适应症包括多发性骨髓瘤 (MM)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、非霍奇金淋巴瘤等。由于针对MM出色的临床治疗效果，来那度胺迅速跻身该领域一线用药，同时受益于市

场扩容和适应症不断拓展，2018年来那度胺原研销售额达96.85亿美元，成为全球抗肿瘤药物销量最高的药物品种。据FiercePharma预测，未来一段时期内该药物品种销售额仍将继续保持增长态势，到2022年有望达到134亿美元。

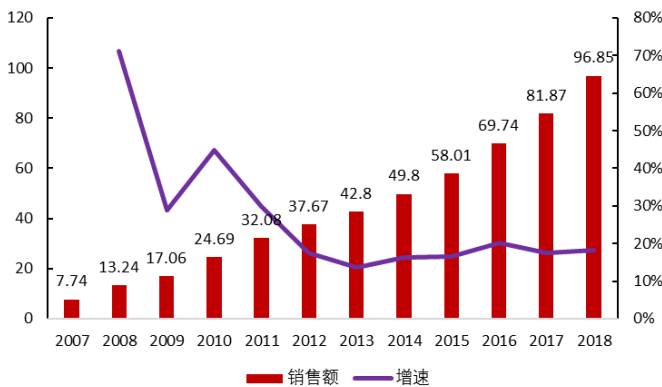
图表40：2005年迄今来那度胺适应症拓展获批情况（FDA）



资料来源：FDA、万联证券

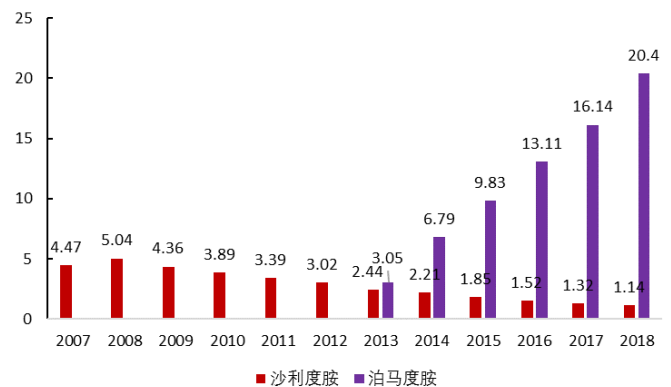
泊马度胺是一款新型免疫调节剂，属于第三代沙利度胺类似物。与度胺类其它同类竞品相比，泊马度胺的治疗使用量相对较低（4mg），能够有效减少包括周围神经病变在内的不良反应发生率。该药物对经沙利度胺和来那度胺治疗无效的MM有着较好的应答，同时对其他药物难治的MM患者也表现出较高的缓解率。2013年2月被FDA首次批准用于其它癌症药物治疗后病情仍有进展的多发性骨髓瘤患者的治疗，同年8月被EMA批准上市。2013-2018年间，其市场销售规模保持了持续较快增长，2018年整体销售额达到20.4亿美元。

图表41：2007-2018年来那度胺销售额（亿美元）



资料来源：新基财报、万联证券

图表42：07-18年沙利度胺&泊马度胺销售额（亿美元）



资料来源：新基财报、万联证券

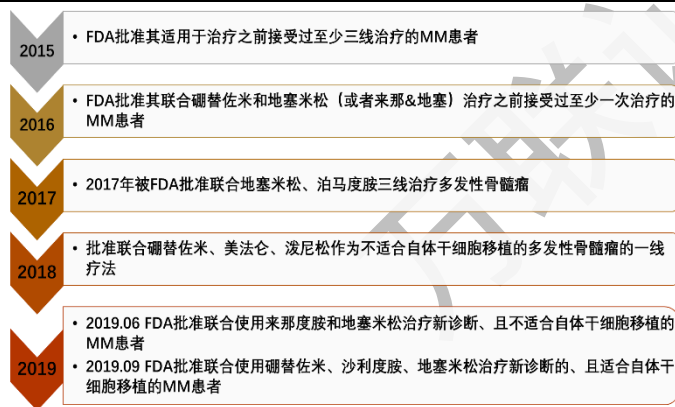
### 1.5.4 单抗类药物

近些年随着以硼替佐米、来那度胺为代表的治疗MM系列药物在临床上的广泛应用以及自体干细胞移植的开展，MM患者的生存期得到显著改善，中位生存期（mOS）从原先的3~4年延长至7~8年，5年生存率（OS）从32.6%上升至46.4%。但是多发性骨髓瘤目前尚无法治愈，最终会进展为难治性疾病，或者患者最终无法耐受PIs和IMiDs药物。海外相关临床机构统计数据显示：对至少3种常见PI和IMiD（硼替佐米、来那度胺、卡非佐米或泊马度胺）耐药的患者的中位生存期会大幅下降至仅5个月。因此针对经历PI和IMiD治疗后存在的耐药及复发等问题，临床上仍亟需疗效明确且耐受性良好的全新作用机制的药物来满足患者的后续治疗需求。

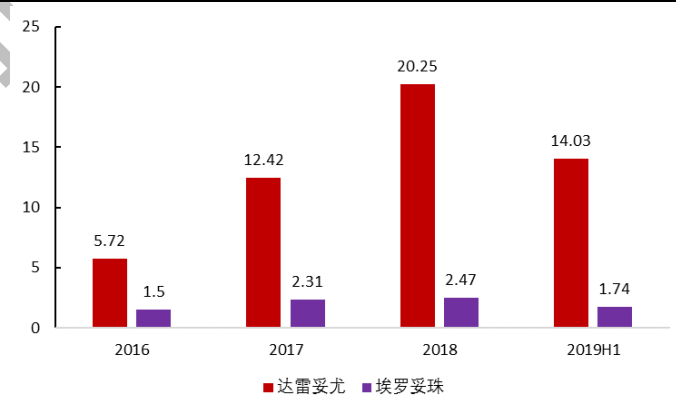
**达雷妥尤单抗**是一种人源化、抗CD38 (IgG1κ) 单克隆抗体, 与肿瘤细胞表达的CD38结合, 通过补体依赖的细胞毒作用(CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、以及Fcγ受体等多种免疫相关机制诱导肿瘤细胞凋亡。作为首个也是目前唯一一个被批准用于多发性骨髓瘤治疗的CD38单抗, 达雷妥尤单抗于2015年11月首次获得FDA批准, 单药用于治疗接受过至少3线治疗(其中包含一种PI和一种IMiD) 或者对PI和IMiD双重耐药的MM患者(四线用药), 之后通过适应症不断拓展逐步上升为多发性骨髓瘤的一线用药; 同时达雷妥尤单抗已在欧盟、日本、中国及拉丁美多个国家及地区陆续获批上市, 其市场销售额快速增长: 2018、2019H1全球销售额分别为20.25亿、14.03亿。

**埃罗妥珠单抗**为施贵宝联合艾伯维共同研发、是首个获批针对靶向信号淋巴细胞激活分子家族成员7(SLAMF7)的免疫刺激抗体, 与来那度胺和地塞米松联合用于已接受一种或多种治疗方案的复发/难治性MM的治疗。与标准疗法(来那度胺+地塞米松)相比, (埃罗妥珠+来那+地塞)方案可显著延长复发/难治性MM患者的无进展生存期(PFS), 降低疾病进展或死亡风险。目前施贵宝负责该品种的市场商业运作, 2018、2019H1分别实现销售额2.47亿、1.74亿。

图表43: 达雷妥尤单抗适应症不断拓展 (获FDA批准)



图表44: 2016-2019H1两个单抗品种销售额 (亿美元)



资料来源: FDA、万联证券

资料来源: 强生&施贵宝财报、万联证券

作为肿瘤治疗领域的热点之一, 近年来, 随着对MM生物学特性及信号转导机制研究的深入, 一些有针对性的热门靶点(CD38、BCMA、PD-1等)以及新型药物/技术(单抗、CAR-T、ADC等)仍处于不断研发过程中, 部分在研品种尤其在针对复发/难治多发性骨髓瘤治疗上初步取得了显著效果, 后续随着部分新型药物&治疗技术的成功上市, 将给MM尤其是(R/R)MM患者提供更多可选择的更优治疗方案。

图表45: 全球针对MM/RRMM的部分重要在研项目情况 (截止2020.01)

产品/在研项目	所属公司	靶点/作用机制	研发/进展阶段
Isatuximab	赛诺菲/ImmunoGen	CD38	FDA已受理BLA, 2019.07
GSK2857916	GSK	BCMA	III期临床结束, 即将BLA
CPT	北京沙东	DR4、DR5	III期临床收尾, 数据整理阶段
MOR202	MorphoSys AG/天境生物	CD38	III期
bb2121	bluebird bio/施贵宝	BCMA	III期
Pembrolizumab	Merck & Co.	PD-1	III期
Nivolumab	施贵宝/小野制药	PD-1	III期
Venetoclax	罗氏/艾伯维	BCL-2	III期
Melphalan flufenamide	Oncopeptides AB	烷化剂	III期
Eltanexor	Karyopharm/小野制药	XPO1	I/II期



AUTO2	Autolus Therapeutics	BCMA and TACI	I/II期
LCAR- B38M	强生/南京传奇	BCMA	I/II期
bb21217	bluebird bio/施贵宝	BCMA	I/II期
JCARH125	施贵宝	BCMA	I/II期
AMG-420	安进	BCMA and TCR	I期

资料来源: International Clinical Trials、《Nature Review》、万联证券研究所整理

### 1.5.5 中国MM市场—重磅品种仿制药陆续上市，未来市场规模有望快速增长

目前，中国地区的多发性骨髓瘤发病率低于欧美各国，年发病率约为1~2/10万人，国内多发性骨髓瘤的发病人数在常见血液恶性肿瘤的发病总人数中约占13%，初步估计目前我国多发性骨髓瘤总患者超过10万人，平均每年新增MM患者2.0-2.5万人。在临床治疗用药方面：除了传统的MP（马兰法、强的松）方案、M2方案（马兰法、强的松、长春新碱、阿霉素和地塞米松）、VAD（长春新碱、阿霉素和地塞米松）方案等外，目前国内共批准**硼替佐米、来那度胺、伊沙佐米、达雷妥尤单抗**原研/专利药物以及部分仿制药品种上市用于多发性骨髓瘤的治疗，其中硼替佐米、来那度胺作为一线用药，是临床上化疗组合方案的基础药物，市场占有率较高，近几年相关仿制药品种陆续上市。

图表46：国内多发性骨髓瘤主要药物获批上市情况（截止2020.01）

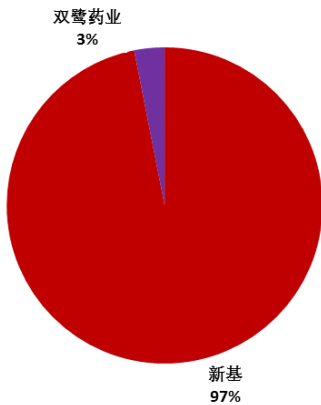
药物名称	商品名	生产企业	规格	类型	上市时间
<b>注射用硼替佐米（原研及仿制）</b>					
硼替佐米	万珂	强生	1.0、3.5mg	进口原研	2005.09
硼替佐米	昕泰	豪森	1.0、3.5mg	国产仿制	2017.11
硼替佐米	齐普乐	齐鲁制药	1.0、3.5mg	国产仿制	2018.04
硼替佐米	益久	正大天晴	1.0、3.5mg	国产仿制	2018.07 (3.5mg) 2019.12 (1.0mg)
<b>来那度胺胶囊（原研及仿制）</b>					
来那度胺	瑞复美	新基	5、10、15、 25mg	进口原研	2013.01
来那度胺	立生	双鹭药业	5、10、25mg	国产仿制	2017.11
来那度胺	安显	正大天晴	5、10、25mg	国产仿制	2019.01 (25mg) 2019.11(5、10mg)
来那度胺	齐普怡	齐鲁制药	25mg	国产仿制	2019.04
<b>枸橼酸伊沙佐米胶囊（新药进口，无仿制）</b>					
伊沙佐米	恩莱瑞	武田	2.3、3、4mg	进口新药	2018.04
<b>达雷妥尤单抗注射剂（新药进口，无仿制）</b>					
达雷妥尤	兆珂	强生	100mg/5ml 400mg/20ml	进口新药	2019.07
<b>沙利度胺片/胶囊（国产仿制，无原研，目前未获批MM适应症，临床off label）</b>					
沙利度胺片	反应亭	常州制药厂	25、50mg	国产仿制	—
沙利度胺胶囊	爱然	苏州长征-欣凯	25mg	国产仿制	—

资料来源: CDE、药渡、万联证券整理

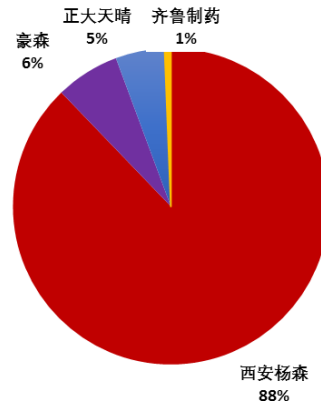
2017年之前，国内治疗MM的主流一线药物主要是硼替佐米及来那度胺，市场上无相关仿制药品种上市，国内市场由原研品种垄断且无医保支付支持，较高的自费价格在一定程度上也影响了药物的市场可及性。随着2017年后相关仿制药品种陆续上市，国

产仿制药凭借显著的价格竞争优势逐步拥有一席之地,未来随着更多仿制药品上市,国产品种的市场占有率有望逐步提升,同时一线基础用药市场可及性的提高也将为后续治疗升级用药打开市场空间。

图表47: 2018年公立医疗机构硼替佐米市场终端格局



图表48: 2018年公立医疗机构来那度胺市场终端格局



资料来源: 米内网、万联证券

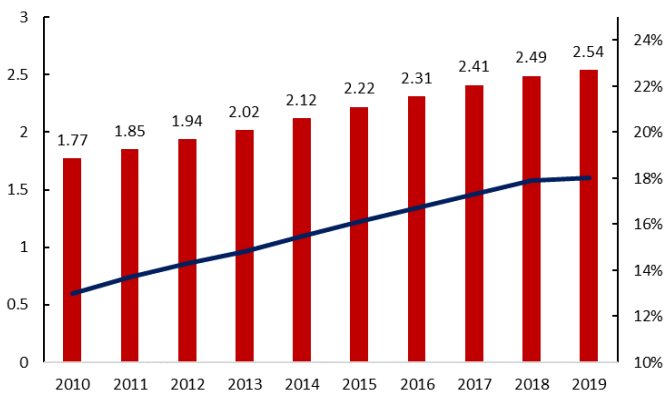
资料来源: 米内网、万联证券

我们认为:除了受益于相关仿制药上市提高品种市场渗透率外,未来相当一段时间内,国内MM市场将持续受益于国内人口老龄化、相关政策支持(医保支付报销)以及新药审环境下,新型治疗药物在国内外上市时间差日益缩短。

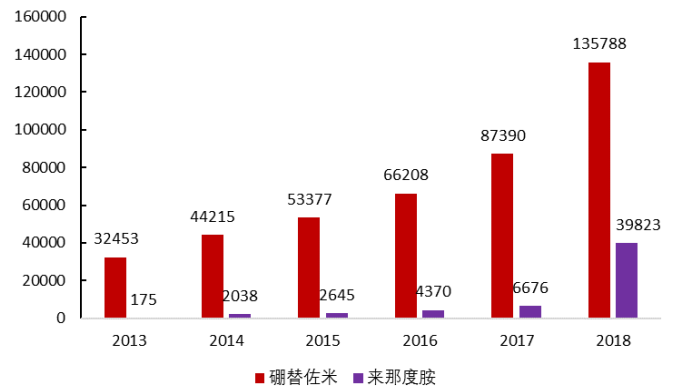
根据相关部门统计资料显示:目前我国60周岁以上人口数已由2010年的1.77亿增长至2019年的2.54亿,占总人口比重由13%提升至18%,同时中国人口老龄化趋势短期内无法逆转。而多发性骨髓瘤主要见于老年人群体,诊断时中位年龄在60岁以上,随着相关检查技术日趋成熟先进以及国内人口老龄化现象日益加重,预计未来每年国内新增患病数仍将保持较快增长。

与此同时,近几年陆续开展的医保价格谈判也为具备刚性疗效的创新药快速放量提供了良好的政策支持。2017年7月,36个品种(包括硼替佐米、来那度胺)通过医保价格谈判纳入医保支付,得到医保支付支持后两品种市场销售额放量明显:2018年国内公立医疗终端硼替佐米及来那度胺销售额增速分别为55.4%、496.5%。值得注意的是2018年4月刚获批国内上市的伊沙佐米,同年11月便通过医保价格谈判纳入医保目录。由于医保支付支持使得相关药物品种的自费金额大幅降低,极大提升了相关多发性骨髓瘤药物品种的市场放量速度及患者消费可及性。

图表49: 近十年中国60周岁以上人口数(亿)及比重



图表50: 13-18年公立医疗终端两品种销售情况(万)



资料来源: 民政部、万联证券

资料来源: 米内网、万联证券

此外在国内医药行业新的药审政策环境下,海外创新药品种在国内申报临床/上市的审评时间大大压缩,国内患者已基本能和海外主流市场接近同步使用新上市的创新药

品种，甚至部分国外创新药品种将中国市场作为上市首选地（罗沙司他胶囊）。因此随着越来越多治疗MM新型药物被快速引入国内市场，将给国内MM尤其是（R/R）MM患者提供更多可选择的有效治疗方案，延长整个治疗周期。

图表51：近几年国内上市的新型治疗MM品种及部分重要在研项目（截止2020.01）

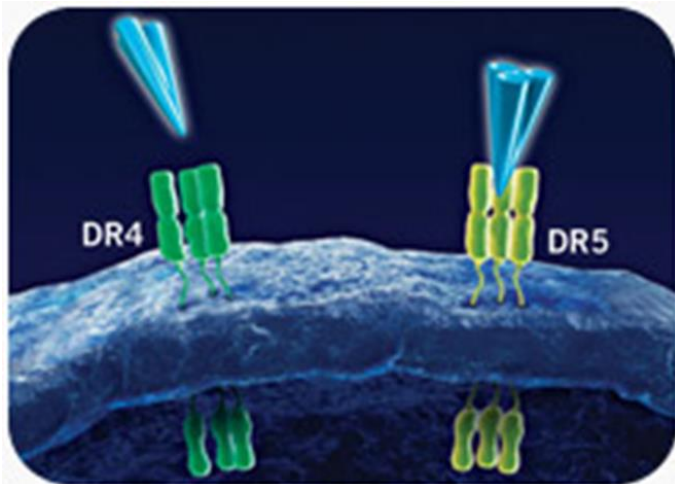
近两年国内上市的品种				
药物名称	商品名	海外首次上市	中国上市时间	时间差（月）
伊沙佐米	恩莱瑞	2015.11	2018.04	29
达雷妥尤单抗	兆珂	2015.11	2019.07	44
部分海外重要品种国内临床进展				
项目名称	公司	项目海外进展	国内进展	备注
isatuximab	赛诺菲	美国申报BLA (2019.07)	III期临床进行中	—
MOR202/TJ202	MorphoSys/ 天境生物	III期临床	II期临床（大陆）、III期临床（台湾地区）	天境生物拥有大中华区开发及商业化权益

资料来源：FDA、CDE、万联证券整理

### 1.5.6 CPT研究项目——作用机制独特，未来商业化前景向好

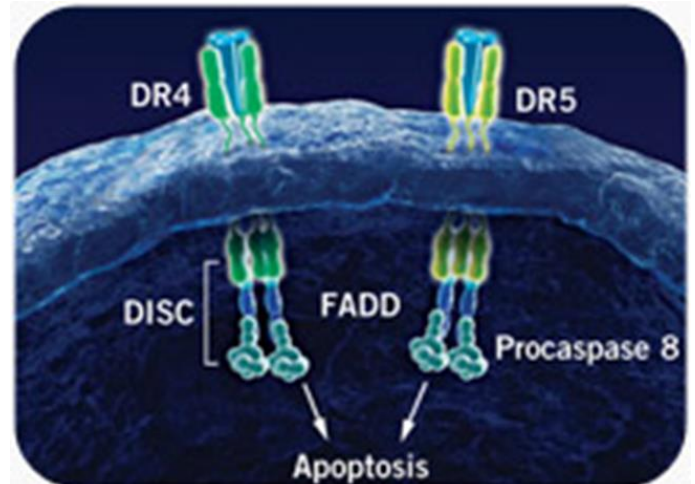
北京沙东生物技术有限公司成立于2001年，主要从事抗肿瘤药物的研发。目前核心在研项目是国家1.1类新药CPT项目——注射用重组变构人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（Circular Permuted TRAIL），主要应用于血液系统肿瘤、胃癌、结肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤的治疗。目前该项目开展的临床研究工作主要是针对复发及难治的多发性骨髓瘤，临床招募要求为接受过至少2个常规方案治疗的（R/R）MM患者。目前CPT项目针对（R/R）MM的III期临床工作已接近尾声，有望在2020年一季度揭盲。相关作用机制：TRAIL是近年发现的由死亡受体介导的可促进肿瘤细胞凋亡的内源性蛋白质因子，属于TNF超家族成员之一。TRAIL通过与细胞膜上的死亡受体DR4、DR5结合，募集接头分子及Procaspase-8形成死亡诱导信号复合体，Procaspase-8自动水解为有活性的Caspase-8，Caspase-8进一步激活下游信号通路，最终导致细胞凋亡。大量研究表明：TRAIL可选择性地诱导多种肿瘤细胞及转化细胞的凋亡，能够明显抑制肿瘤细胞生长，甚至使肿瘤消退，却对正常细胞没有明显的损害。CPT是人肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体的环化变构体，与TRAIL相比，CPT在环化变构后与受体结合能力更强，半衰期更长，抗肿瘤活性更高。

图表52：CPT药物作用机制（DR4、DR5介导的促凋亡）



资料来源：公开信息、万联证券

图表53：CPT药物作用机制（DR4、DR5介导的促凋亡）



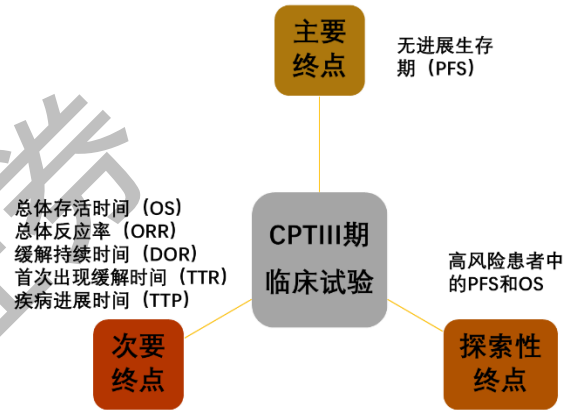
资料来源：公开信息、万联证券



CPT项目于2001年正式启动，2009年、2017年两次获得国家“重大新药创制”科技重大专项，先后历经三年临床前研究和八年时间临床I/II期研究，首例III期临床试验者于2015年3月入组，最后一例于2019年7月入组完毕，共计417例。III期临床试验设计为比较CPT或安慰剂联合沙利度胺和地塞米松治疗复发或难治的多发性骨髓瘤患者的多中心、随机双盲试验，主要观察指标为无进展生存期。CPT项目的I/II期临床研究共入组244例，其中骨髓瘤患者183例，结束的I/II期临床研究结果显示：CPT对癌细胞有较好的靶向特异性杀伤作用，而对人体正常细胞未发现明显细胞毒性，同时单药治疗复发难治多发性骨髓瘤的有效率达到25%，初步显示了较好的安全性和治疗有效性。

图表54：CPT项目研发进程（截止2020.01）

图表55：CPT项目III期临床试验观察指标



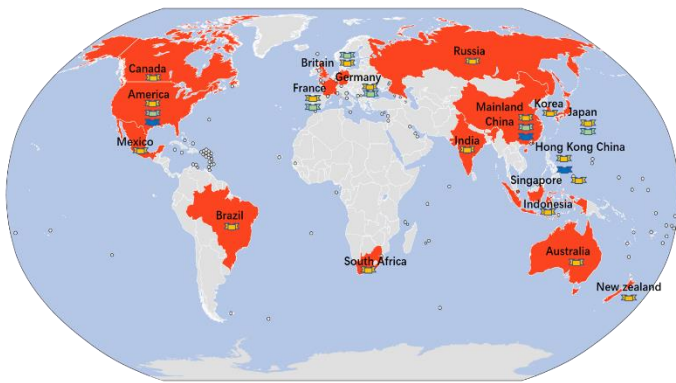
资料来源：公开信息、万联证券

资料来源：公开信息、万联证券

CPT项目具有完全自主知识产权，同时已经申请了18个国家和地区的专利，并已获得14个国家和地区的授权（包括中国、欧美、日本等地区）。除多发性骨髓瘤外，CPT项目的计划研究适应症领域还包括淋巴瘤、MDS、乳腺癌等，项目整体未来商业化前景广阔。

图表56：CPT项目全球专利布局情况

图表57：CPT项目的整体研究领域及进展



	Preclinic	Phase I	Phase II	Phase III	NDA
多发性骨髓瘤 (MM)	[Progress bar spanning all phases]				
淋巴瘤	[Progress bar spanning Preclinic to Phase II]				
骨髓增生异常综合症 (MDS)	[Progress bar spanning Preclinic to Phase II]				
软组织肉瘤	[Progress bar spanning Preclinic to Phase II]				
乳腺癌	[Progress bar spanning Preclinic to Phase II]				
胰腺癌	[Progress bar spanning Preclinic to Phase II]				

资料来源：公司资料、万联证券

资料来源：公司资料、万联证券

2014年12月，海特生物与北京沙东原股东签订《股权收购协议书》，约定分次收购北京沙东的全部股权。截止当前，海特生物共计持有北京沙东39.61%的股份，为北京沙东最大单一股东。作为产业端投资方，海特为CPT项目的顺利开展提供了资金及生产端的充分支持：完成CPT项目III期临床试验临床药品的生产，为III期临床研究的持续开展提供了足量的临床药品和安慰剂。公司以投资参股北京沙东为切入点，积极布局创新药项目研发，创新药业务和CRO业务、特色原料药业务一道，成为公司积极战略转型的重要突破口之一。



## 2、盈利预测&风险提示

### 关键假设：

1. 现有主打产品金路捷受政策冲击最严厉时期逐渐过去，由于在19年下半年度移除医保目录，全年销售收入较去年同期出现一定程度下滑，2020年、2021年销售收入均环比小幅下滑。
2. 外包技术服务业务（CRO、CMO）保持较快业绩增速，2020年、2021年营收增速分别为40%、35%；同时毛利率保持相对稳定。
3. 抗肿瘤创新药CPT项目三期临床取得成功，于2020年下半年申请NDA，并于2021年开始商业化销售。

图表58：公司业务收入拆分（百万元）

业务	2015A	2016A	2017A	2018A	2019E	2020E	2021E
<b>注射用鼠神经生长因子（金路捷）</b>							
收入	675.81	766.31	744.95	545.95	404.96	364.46	346.24
收入增速	23.95%	13.39%	-2.79%	-26.71%	-25.83%	-10.0%	-5%
毛利	644.50	732.33	712.08	518.89	384.71	344.41	325.47
毛利率	95.37%	95.57%	95.59%	95.04%	95%	94.5%	94%
<b>外包技术服务</b>							
收入				23.91	151.04	211.46	285.47
收入增速						40%	35%
毛利				16.74	105.73	148.02	199.83
毛利率				69.99%	70%	70%	70%
<b>CPT</b>							
收入							150
收入增速							NA
毛利							90
毛利率							60%
<b>其他业务</b>							
收入	3.12	4.38	4.0	5.38	19.05	20	20
毛利	1.61	2.86	2.37	3.44	12	12.6	12.6
毛利率	51.6%	65.33%	59.31%	63.9%	63%	63%	63%
<b>其他收入</b>							
收入	0.47	0.28	1.31	15.63	2.0	2.0	2.0
毛利	0.3	0.19	0.65	7.6	1.0	1.0	1.0
毛利率	63.32%	68.19%	49.6%	48.63%	50%	50%	50%
<b>业务总收入及毛利</b>							
收入	<b>679.41</b>	<b>770.97</b>	<b>750.26</b>	<b>590.87</b>	<b>577.05</b>	<b>597.92</b>	<b>803.71</b>
收入增速	23.80%	13.48%	-2.69%	-21.24%	-2.34%	3.62%	34.42%
毛利	<b>646.41</b>	<b>735.38</b>	<b>715.1</b>	<b>546.67</b>	<b>503.44</b>	<b>506.04</b>	<b>628.90</b>
毛利率	94.14%	95.38%	95.31%	92.52%	87.24%	84.63%	78.25%

资料来源：wind、万联证券

预计2019年、2020年和2021年公司分别实现归母净利润6900万、1.16亿和1.33亿；对应EPS分别为0.67、1.13、1.29；对应当前股价PE分别为45倍、27倍、23倍；公司逐步摆脱单一产品业务依赖，首次覆盖推荐，给予“增持”评级。

**风险提示：**武汉基地生产经营受疫情持续影响的风险、创新药项目研发失败的风险。

资产负债表					利润表				
单位: 百万元					单位: 百万元				
至12月31日	2018A	2019E	2020E	2021E	至12月31日	2018A	2019E	2020E	2021E
<b>流动资产</b>	1546	2034	2105	2364	<b>营业收入</b>	591	577	598	804
货币资金	307	766	804	910	营业成本	44	74	92	175
应收及预付	244	264	284	386	营业税金及附加	5	4	4	6
存货	35	45	57	108	销售费用	366	300	287	362
其他流动资产	960	960	960	960	管理费用	34	49	48	68
<b>非流动资产</b>	610	696	789	898	研发费用	30	52	57	80
长期股权投资	0	0	0	0	财务费用	-7	0	0	0
固定资产	188	212	245	283	资产减值损失	43	0	0	0
在建工程	35	60	88	118	公允价值变动收益	-1	0	0	0
无形资产	66	107	138	180	投资净收益	26	10	30	30
其他长期资产	321	317	317	317	<b>营业利润</b>	105	88	135	153
<b>资产总计</b>	2155	2731	2894	3262	营业外收入	0	1	1	1
<b>流动负债</b>	431	444	493	730	营业外支出	1	10	4	2
短期借款	0	0	0	0	<b>利润总额</b>	105	79	132	151
应付及预收	66	82	94	162	所得税	14	11	18	21
其他流动负债	365	362	399	568	<b>净利润</b>	91	68	114	131
<b>非流动负债</b>	15	15	15	15	少数股东损益	-3	-1	-2	-3
长期借款	0	0	0	0	<b>归属母公司净利润</b>	94	69	116	133
应付债券	0	0	0	0	EBITDA	127	115	131	138
其他非流动负债	15	15	15	15	EPS (元)	0.91	0.67	1.13	1.29
<b>负债合计</b>	446	458	507	745	<b>主要财务比率</b>				
股本	103	161	161	161	<b>至12月31日</b>	2018A	2019E	2020E	2021E
资本公积	990	1427	1427	1427	<b>成长能力</b>				
留存收益	553	612	711	824	营业收入	-21.24%	-2.34%	3.62%	34.42%
归属母公司股东权益	1700	2264	2380	2513	营业利润	-33.34%	-12.74%	12.07%	2.45%
少数股东权益	10	9	6	4	归属于母公司净利润	-33.89%	-26.44%	67.98%	14.64%
<b>负债和股东权益</b>	2155	2731	2894	3262	<b>获利能力</b>				
					毛利率	92.52%	87.24%	84.63%	78.25%
					净利率	15.93%	12.00%	19.46%	16.59%
					ROE	5.54%	3.06%	4.89%	5.31%
					ROIC	6.10%	4.95%	5.34%	5.38%
					<b>偿债能力</b>				
					资产负债率	20.68%	16.79%	17.53%	22.83%
					净负债比率	26.07%	20.17%	21.26%	29.59%
					流动比率	3.58	4.58	4.27	3.24
					速动比率	3.50	4.47	4.14	3.07
					<b>营运能力</b>				
					总资产周转率	0.29	0.24	0.21	0.26
					应收账款周转率	2.35	2.28	2.21	2.21
					存货周转率	1.55	1.65	1.61	1.63
					<b>每股指标 (元)</b>				
					每股收益	0.91	0.67	1.13	1.29
					每股经营现金流	0.71	0.93	1.36	2.05
					每股净资产	16.44	21.90	23.03	24.32
					<b>估值比率</b>				
					P/E	29.92	44.91	26.73	23.32
					P/B	1.66	1.37	1.31	1.24
					EV/EBITDA	21.43	37.20	32.46	30.01

资料来源: 万联证券

### 行业投资评级

强于大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%以上；

同步大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%至-10%之间；

弱于大市：未来6个月内行业指数相对大盘跌幅10%以上。

### 公司投资评级

买入：未来6个月内公司相对大盘涨幅15%以上；

增持：未来6个月内公司相对大盘涨幅5%至15%；

观望：未来6个月内公司相对大盘涨幅-5%至5%；

卖出：未来6个月内公司相对大盘跌幅5%以上。

基准指数：沪深300指数

### 风险提示

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

### 证券分析师承诺

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

### 免责声明

本报告仅供万联证券股份有限公司（以下简称“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。

本公司是一家覆盖证券经纪、投资银行、投资管理和证券咨询等多项业务的全国性综合类证券公司。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。在法律许可情况下，本公司或其关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告为研究员个人依据公开资料和调研信息撰写，本公司不对本报告所涉及的任何法律问题做任何保证。本报告中的信息均来源于已公开的资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或征价。研究员任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告的版权仅为本公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、发表和引用。未经我方许可而引用、刊发或转载的，引起法律后果和造成我公司经济损失的，概由对方承担，我公司保留追究的权利。

### 万联证券股份有限公司 研究所

上海 浦东新区世纪大道1528号陆家嘴基金大厦

北京 西城区平安里西大街28号中海国际中心

深圳 福田区深南大道2007号金地中心

广州 天河区珠江东路11号高德置地广场