

## 市场数据(人民币)

市场优化平均市盈率	18.90
国金医药生物指数	4090.65
沪深300指数	3417.24
上证指数	2806.81
深证成指	8420.54
中小板综指	8548.08



## 相关报告

- 1.《创新力是根本,寻疗效、代价、风险之平衡-全球前沿周报》,2018.9.14
- 2.《试问“药神”何处有,成药、在研皆免疫-医药生物全球前沿周报》,2018.9.5
- 3.《2018 中报业绩总结-医药行业研究》,2018.9.1
- 4.《《2018 年医改重点任务》发布,医保局引领三医联动-医药政策...》,2018.8.29
- 5.《仿制药企未来投资主逻辑-中国医药产业趋势研究系列之四》,2018.8.28

赵海春

分析师 SAC 执业编号: S1130514100001  
(8621)61038261  
zhaohc@gjzq.com.cn

李敬雷

分析师 SAC 执业编号: S1130511030026  
(8621)61038219  
lijingl@gjzq.com.cn

## 从新型疫苗看给药路径,到生物药创新集群看优势

## 本周观点

- **关注看点:** (1) 一面是“带量采购”再次打击市场对国内药企盈利能力的信心; 另一面,是急需的空白市场创新, Altimune 公告 NasoVax 取得良好 2 期结果, 新型重组疫苗与鼻内吸入给药再引关注; **疫苗创新值得关注**, 但要从来源、制备与给药路径**细分比较优劣所在**; (2) 从最新欧盟 10 大**创新疗法**回顾看成败, 4 退 6 存; **风险、成本与适应症的可行性, 一样也不可少**; (3) **医药高科技, 创新看地区**, 最新美国顶尖 10 大生物药集群发布, 区位优势显著且会更甚(例如, 前沿创新看波士顿, 免疫及疫苗领先看马里兰)。
- **投资策略:** (1) 对于药企或并购对象的创新竞争力, 比单个重磅管线更重要的, 是可以源源不断产生后续管线的**特色领先药物开发平台**; (2) 给药系统, 将是药物创新世界里一块富产的**油田**; **特别提示药物输送系统(DDS)创新公司的重大前景与机会**; (3) 关注国内药企所在地的产业集群优势。(4) **规避风险点:** 创新手段在人体实施中的一些致命缺陷, 往往会被忽视。不论是上市公司业绩的预测, 还是在研项目价值的评估, 不只是一要被置身于全球范围竞争因素的对比与考量; 而且要深入研究预防或者改善(或治愈)病症的机制与给药路径之间的风险与可实施性的平衡。

## 资本风向

- 本周纳斯达克生物技术指数现状跑赢整体纳斯达克创业板; 周涨幅 380% 的 Altimune 公司成为周冠军, 因其流感疫苗 **NasoVax**, 其 2 期临床获得良好结果; 该产品**亮点与警醒并存**;
  - **NasoVax 亮点有 3:** ① 创新的复制缺陷型腺病毒平台研发-筛选更快、由 PER.C6 细胞培养生产, 比传统裂解疫苗由鸡蛋生产更快、不受产能限制; ② 鼻内吸入给药, 全球已上市竞品仅 1 个(Flumist); ③ 4 价(即, 含 2 种 A、2 种 B 型流感菌株有效成分的表达)流感疫苗;
  - 竞品, 全球唯一**吸入式 4 价**流感疫苗, 英国阿斯利康全资子公司 Medimmune (马里兰) 旗下的 **Flumist** 于 2003 年获 FDA 批准上市; 2015 年全球销售 2.9 亿美元, 2016 年主要因 4 菌株中 1 株的有效性存疑, 遭美国疾控中心(CDC)“不推荐”, 2017 年销售额降至仅 7800 万美元; 2018 年 2 月重获美 CDC 推荐, 预期回暖;
  - A 股相关有 3 家(皆远不如 NasoVax 平台快): 华兰生物、st 长生 2018 年 6 月 8 日获批 4 价流感裂解疫苗(传统生产, 注射剂型); 长春高新, 鼻内吸入流感疫苗 LAIV 报批后获快速审评, 合作者澳洲 BioDiem, 技术来源俄罗斯; 不同于前述, 为 3 价, 病毒株重组方式获得。
- A 股生物药板块上攻 3%; 创新驱动成长, 研发投入排序与市值完全匹配。

## 产业动态

- **前沿综述:** Frontiers(前沿)发布关于欧洲基因或细胞治疗药物(ATMP)最新进展综述, 10 个获批 4 亡 6 存, 平衡受益与代价的实用性是关键。
- **中国细胞治疗快速推进, 方向确定:** 国家药监新政(20180727), IND 缴费 60 天(无否定或质疑)直接进入临床的相关公告后, 首家(深圳奥德)CAR-T 疗法 IND 获 CDE 受理。

## 风险提示

- 关注近期的带量采购新举将对存量拥挤厂家医药品类市场的影响;
- 海外引进继续加快, 注意国内创新领域的国际化竞争风险。

## 内容目录

本周观点：急需与空白市场，创新与专注，可穿越牛熊 .....	4
创新驱动，中国 8 大药企跻身全球市值前列 .....	4
创新有别，透过剂型表象，看适应症本质与平台先进性 .....	6
资本风向 .....	7
美股生物技术跑赢纳斯达克，吸入流感疫苗再热 .....	7
--- Altimmune vs Medimmune 细胞 vs 蛋培养的不同 4 价疫苗 .....	9
--- WHO 最新关于疫苗的 10 个事实 .....	12
--- 华兰、长生、长春高新的流感疫苗 .....	13
A 股医药整体跑赢纳斯达克生物技术指数 .....	13
--- 生物医药细分板块强势上升 3.75% .....	13
产业动态 .....	15
美国，十大顶尖生物医药集群出炉，强者更强 .....	15
--- 波士顿，从基础科研、发达风投到资本的全聚集地 .....	15
--- 马里兰，NIH 所在，免疫发展的强劲摇篮 .....	16
--- 圣地亚哥，生物药企的老牌孵化器地区 .....	16
欧洲，10 年先进医疗产品回顾，定价与商业化难点待攻克 .....	16
--- 创新不易，转化更难：10 项获批，4 项退市 .....	16
--- 适应症市场或需更多考量，有价无市较难维持 .....	17
中国，创新继续推进，CDE 显示新增深圳宾德 CAR-T 的 IND 受理 .....	17
风险提示 .....	17
附录 .....	18
CDE 受理 CAR-T 疗法申报的最新进展 .....	18
美国疾控中心 2018-19 季节的推荐的流感疫苗产品详细列表 .....	18
FDA 关于鼻内吸入式 4 价流感疫苗 FluMist 的解答摘要 .....	19

## 图表目录

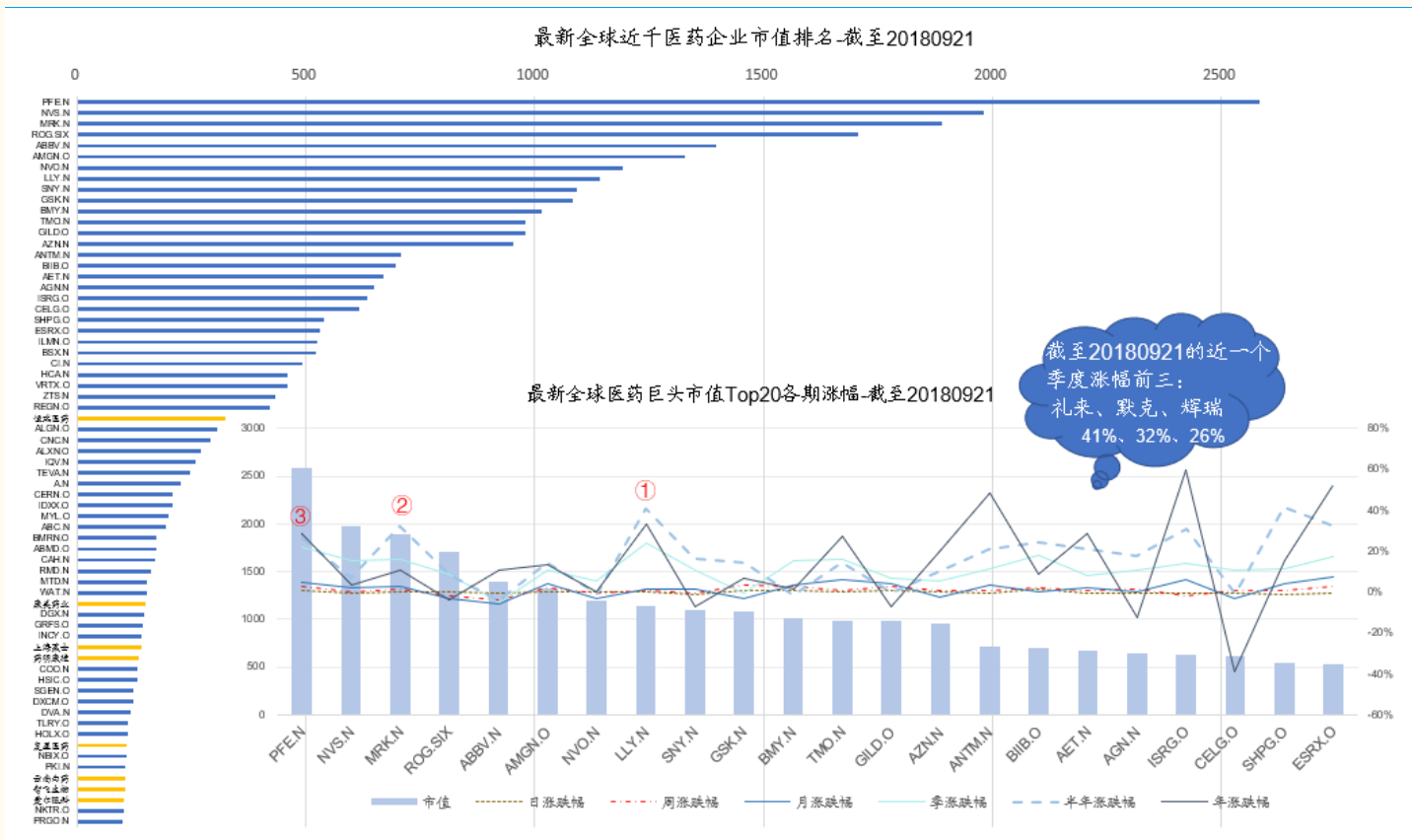
图表 1: 全球市值过百亿美元医药股中有 8 家 A 股药企 -恒瑞全球排名 30 (截至 20180921) .....	4
图表 2: 全球药企巨头持续在研发上的高投入 -罗氏、默克豪掷百亿 .....	5
图表 3: 中国药企第一阵营 vs 全球药企龙头阵营的市值与研发开支的相对位置 .....	5
图表 4: 行业长成阶段的不同 - 全球医药龙头研发 vs 中国医药龙头研发投入..	6
图表 5: 最新 A 股市值 Top20 药企-截至 20180921 的周/季/半年/年度涨幅 .....	7
图表 6: 本周 (20180917~0921) A 股沪深 300 引领医药与创业板综指整体上攻 .....	8
图表 7: 鼻内流感重组疫苗数据良好, ALT 周涨幅居冠 .....	8
图表 8: “基因磁带”RNA 疗法公司 PRQR 持续抢眼 .....	8
图表 9: 本周 (20180917~0921) Viking 疗法公司因其口服胰岛素二期数据良好为涨幅亚军 .....	9
图表 10: Altimune 公司基于复制缺陷腺病毒载体与多肽的两个平台的管线 ..	9
图表 11: Altimune 鼻内疫苗再热, 竞品首创者 Medimmune 母公司阿斯利康稳健增长 .....	10
图表 12: 详解疫苗的 3 大组分及风险、6 大来源分类以及各适应症与优缺点 ..	11
图表 13: 流感病毒感染宿主细胞和所涉及的免疫反应的示意图 .....	12
图表 14: 2018 年 7 月世界卫生组织关于疫苗的十大事实 .....	12
图表 15: 上周 (20180917~0921) A 股医药及创业板整体跑赢及纳斯达克生物技术及纳斯达克板块 .....	13
图表 16: 本周医药整体回暖, 细分板块中生物医药领涨 3.75% .....	14
图表 17: 本周 (20180917~0921) 83 个子行业中医药回暖, 生物药板块领先 .....	14
图表 18: 本周 (20180917~0921) A 股医药强势回暖 - 日/周/月涨跌 Top20 ..	15
图表 19: 最新美国十大顶尖生物药集群及其核心竞争力分析 .....	16
图表 20: 欧盟先进疗法药物产品(ATMP)商业化成功与失败的示意图 .....	17
图表 21: 截至 20180921-CDE 受理的 CART 临床试验申报共 27 项 -9 月 13 日新增 1 家 .....	18
图表 22: 美国疾控中心 2018-19 季节的推荐的流感疫苗产品 .....	19

本周观点：急需与空白市场，创新与专注，可穿越牛熊

创新驱动，中国 8 大药企跻身全球市值前列

- 创新驱动成长，从全球医药企业市值的角度，也得到印证：
  - 随着中国医药产业从原料药、仿制跟随到自主创新，以创新与聚焦细分领域为特色的中国药企，已有 8 家在全球近千家药企中名利前茅，市值过百亿美元（截至 20180921）；专注肿瘤领域创新药布局的恒瑞医药，更是跻身全球前 30 强；

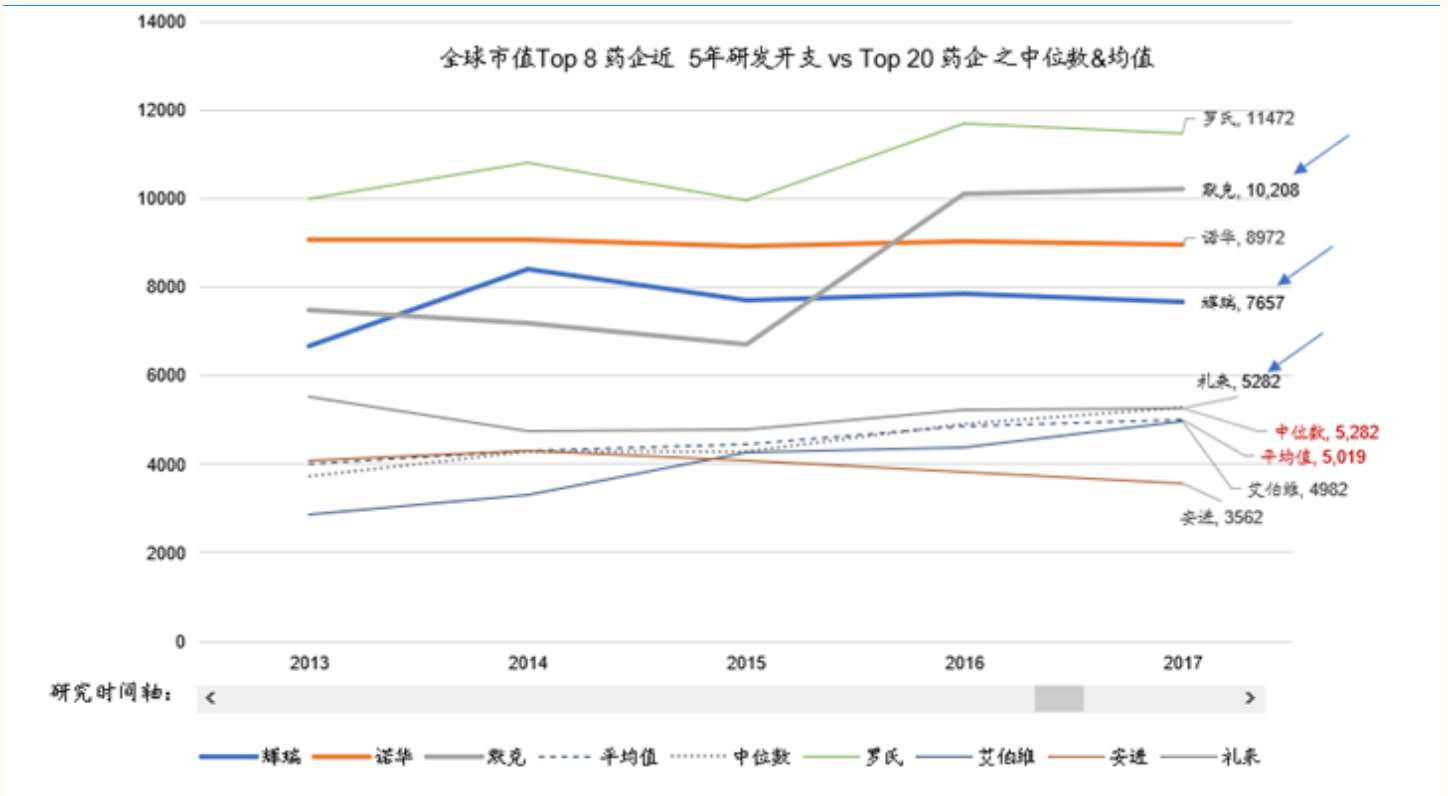
图表 1：全球市值过百亿美元医药股中有 8 家 A 股药企 - 恒瑞全球排名 30（截至 20180921）



来源：Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

- 我们认为，医药行业，是一个创新驱动的行业；在全球市值 Top8 的医药巨头中，礼来、默克、辉瑞，已高达 1142 亿美元、1891 亿美元和 2583 亿美元市值和 2017 年营收 228.7 亿、401.2 亿、525.5 亿的庞大体量，截至本周(20180921)的过去半年中，涨幅依然高达 41%、32% 和 26%，除了龙头溢价，我们认为更多的是创新溢价；
  - ✚ 看上述这三家的近 5 年研发开支，始终保持在全球前 20 大药企的中位数与平均值之上的水平（在过去 20 年亦是如此，为图表简洁，我们只截取了数据库的近 5 年数据展示）。

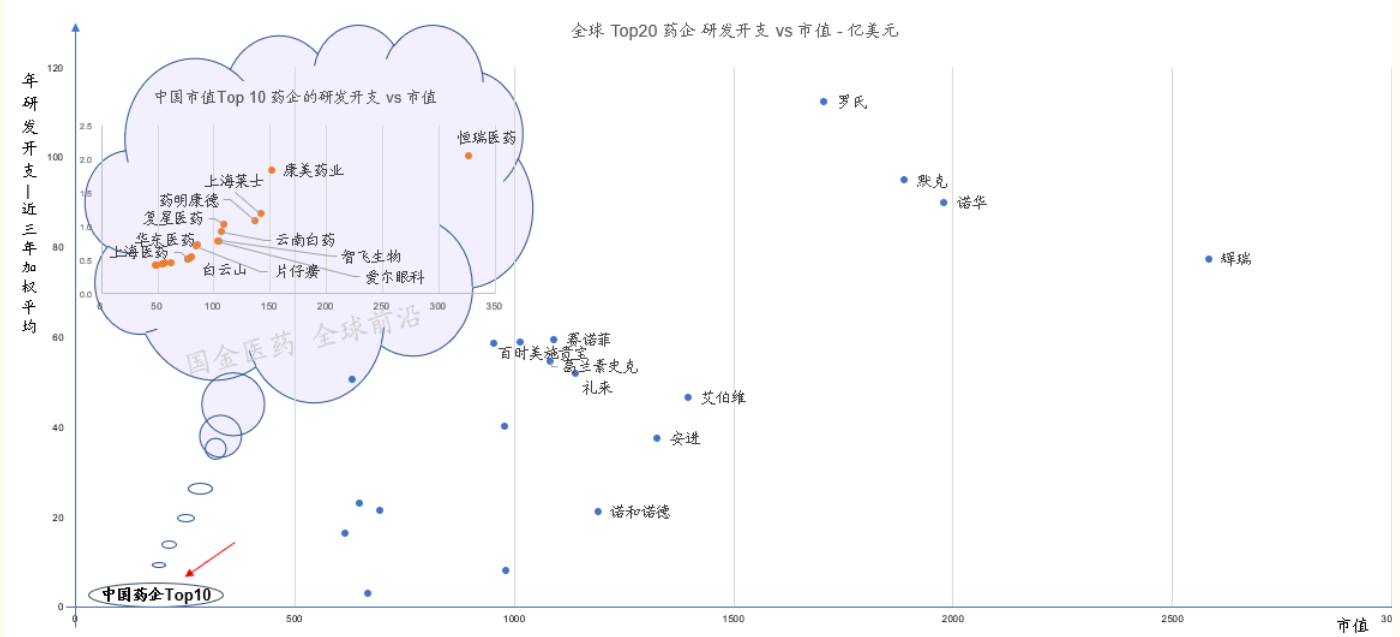
图表 2: 全球药企巨头持续在研发上的高投入 - 罗氏、默克豪掷百亿



来源: Bloomberg, 各公司官网, 国金医药全球数据库, 国金证券研究所

那么中国创新药企或者说药企龙头第一阵营与全球龙头的差距在哪里呢? 整体来说, 不论是总市值、营收还是研发开支都还是差距比较大的; 但是, 作为创新药龙头的恒瑞已经跻身全球药企市值 Top30, 对比的营收与研发投入见下图。

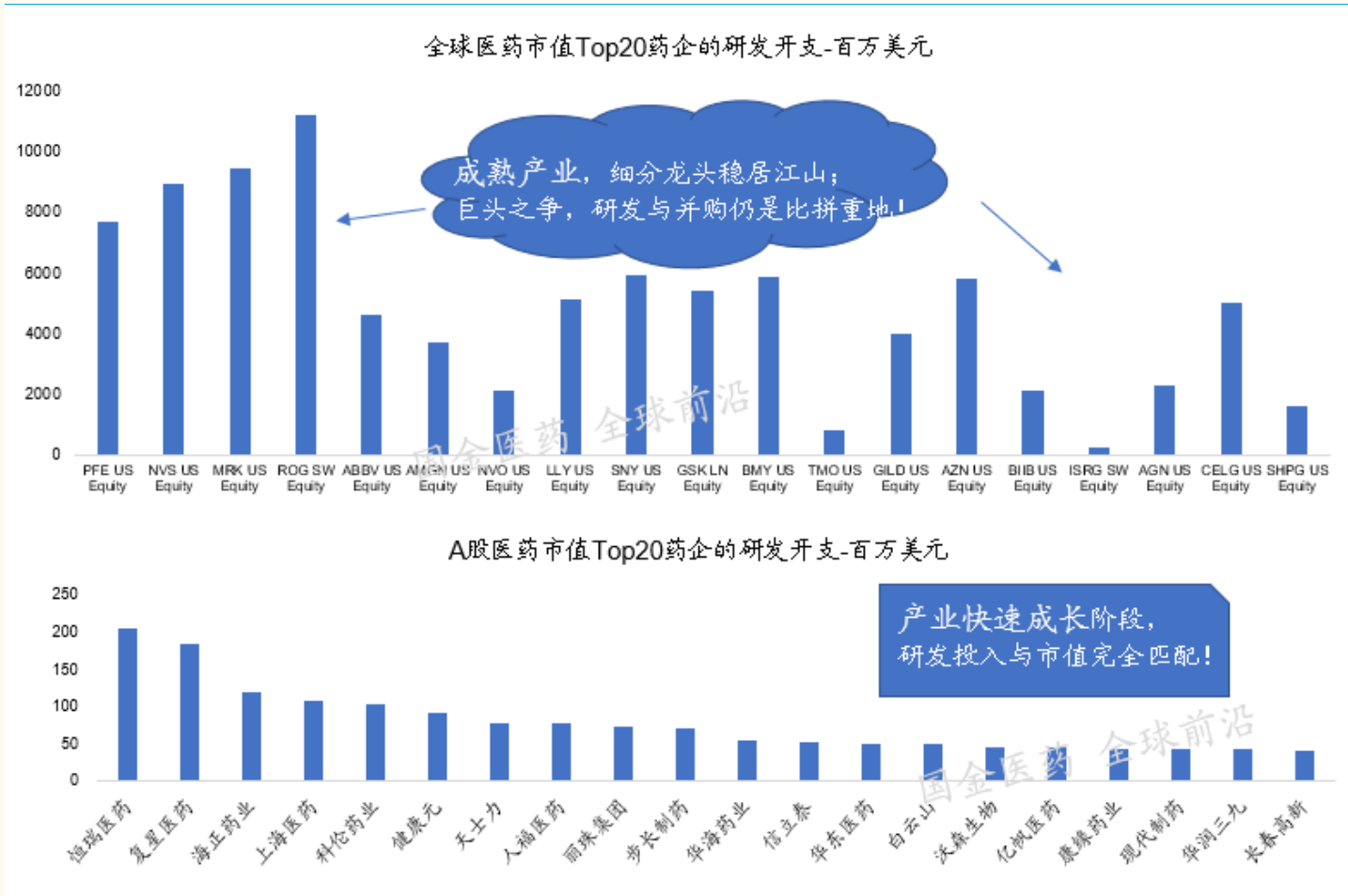
图表 3: 中国药企第一阵营 vs 全球药企龙头阵营的市值与研发开支的相对位置



来源: Bloomberg, 各公司官网, 国金医药全球数据库, 国金证券研究所

下图我们可以看到，全球医药巨头的市值与其研发投入排序并不完全匹配，成熟市场的一些细分领域已经可以稳定享受龙头溢价；但顶尖龙头，依然必须在研发上（绝对研发开支与领先科技的并购）重磅比拼；而中国医药产业已经度过萌芽期，开始步入成长，那么从头部企业市值与其研发开支的排序的完美匹配就是一个有效印证，谁创新谁突破。（当然，创新依然是要看专注、要点布局，下文详述）

图表 4：行业长成阶段的不同 - 全球医药龙头研发 vs 中国医药龙头研发投入



来源：Bloomberg，各公司官网，国金医药全球数据库，国金证券研究所

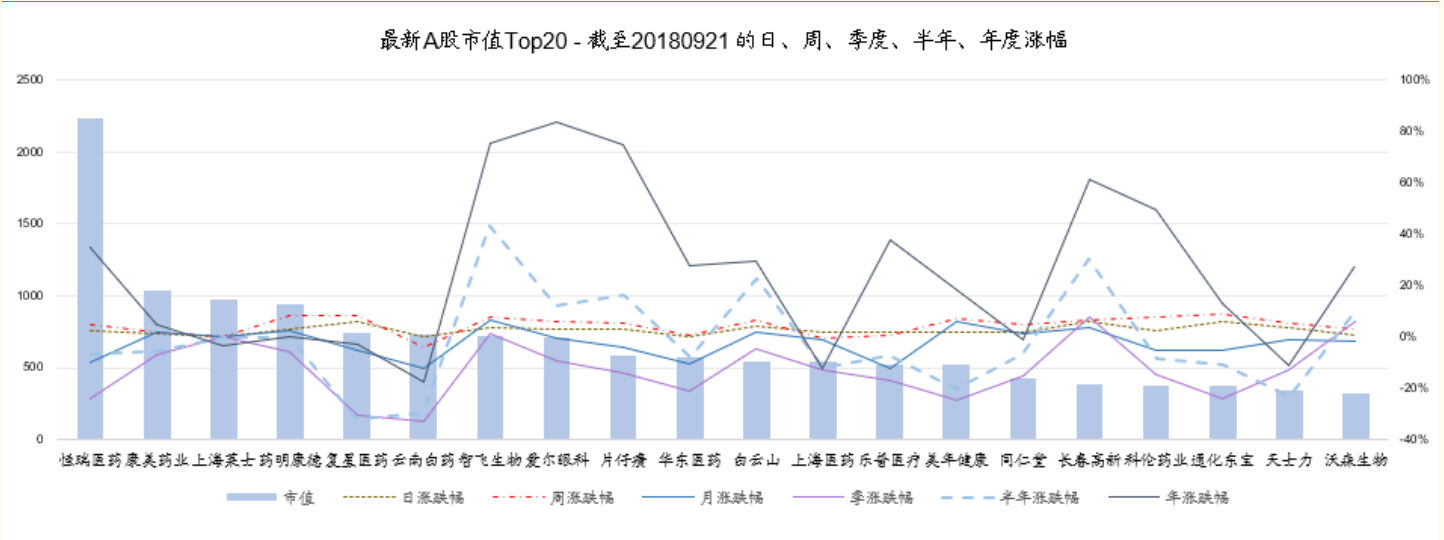
### 创新有别，透过剂型表象，看适应症本质与平台先进性

- 从本周美股涨幅冠军 Altimune 公司的鼻内吸入流感疫苗再度被看好，对比上期周报中我们讨论的踉踉跄跄的口腔吸入胰岛素的 Mannkind 公司；我们发现，**创新有别**，不能只看表象都是剂型创新，要看适应症的反应机制的不同而可能导致成功概率的巨大差别；同时，我们也再次注意到，**给药系统领域**将会是一个非常值得关注的多产创新项目或企业的“富饶油田”。
  - 表面看，至少有 2 个共同点，第一，都是吸入给药剂型，方便儿童与老人或者其他注射剂型无法给药的患者群体；第二，都有一个上市后不成功的前车之项目；
  - 本质看，有着物质构成、起效路径、治病机制等诸多不同，一个是以复制缺陷型腺病毒平台所构建的新型 4 价流感疫苗，另一个是 51 个氨基酸构成的重组人胰岛素，前者是预防性的，模拟流感病毒来袭而训练体内免疫系统快速反应，而后者是治疗性的，要持续启动降糖功能；

前者是悬浮喷雾剂，后者是干粉吸入剂，前者模拟的是流感发生路径（流感病毒由鼻内吸入感染），而后者是将重组人胰岛素吸附到富马酰基二酮哌嗪(Technosphere)微粒，经由口腔吸入，微粒被输送到肺的深部，这些微粒可以迅速溶解入血而比注射胰岛素更快的降糖效果。

- 这些机制的不同，导致了二者在优于其他剂型（比如常规注射剂型）的同时所带来的缺点的不同，并由此带来成功概率的差异。（我们在本周中，只是藉此提示创新值得关注，风险各不相同，需要深入细分评估才能找到稳健价值的企业标的。）

图表 5: 最新 A 股市值 Top20 药企-截至 20180921 的周/季/半年/年度涨幅



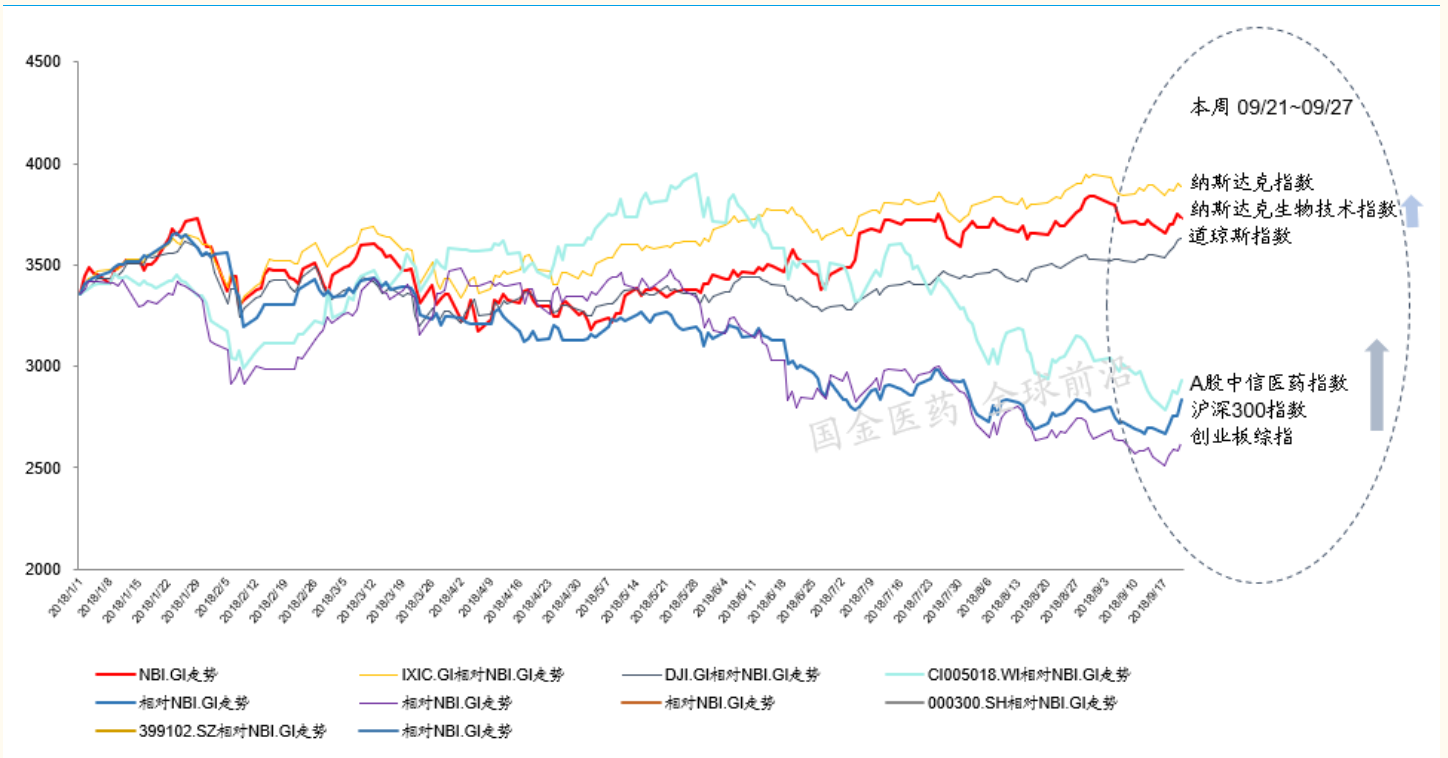
来源: Wind, 国金证券研究所

- 我们看好的重点是: (1) 当考量药企或并购对象的创新竞争力, 比单个重磅管线更重要的, 是可以源源不断产生后续管线的**特色领先药物开发平台**; (2) 给药系统, 将是药物创新世界里一块富产的油田; **特别提示药物输送系统(DDS)创新公司的重大前景与机会**; (3) 关注国内药企所在地的产业集群优势。
- 从跟踪美股走势, 我们获得的启发, 认为要规避的风险点是: 创新手段在人体实施中的一些致命缺陷, 往往会被忽视。不论是上市公司业绩的预测, 还是在研项目价值的评估, 不只是要被置身于全球范围竞争因素的对比与考量; 跟踪观察全球(主要美国)监管政策、并购风向与创新热点的变化, 将对前述评判, 产生有价值的帮助; 而且要深入研究预防或者改善(或治愈)病症的机制与给药路径之间的风险与可实施性的平衡。

## 资本风向

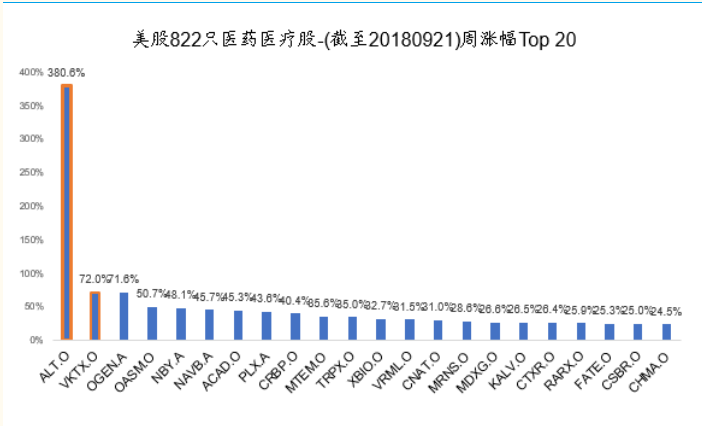
美股生物技术跑赢纳斯达克, 吸入流感疫苗再热

图6: 本周(20180917~0921) A股沪深300引领医药与创业板综指整体上攻



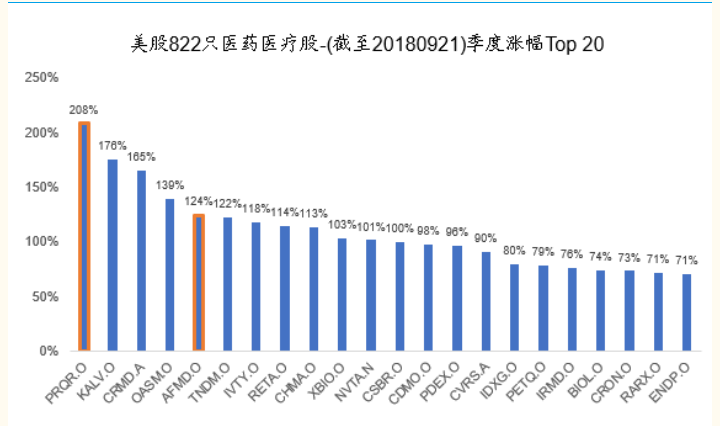
来源: Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

图7: 鼻内流感重组疫苗数据良好, ALT周涨幅居冠



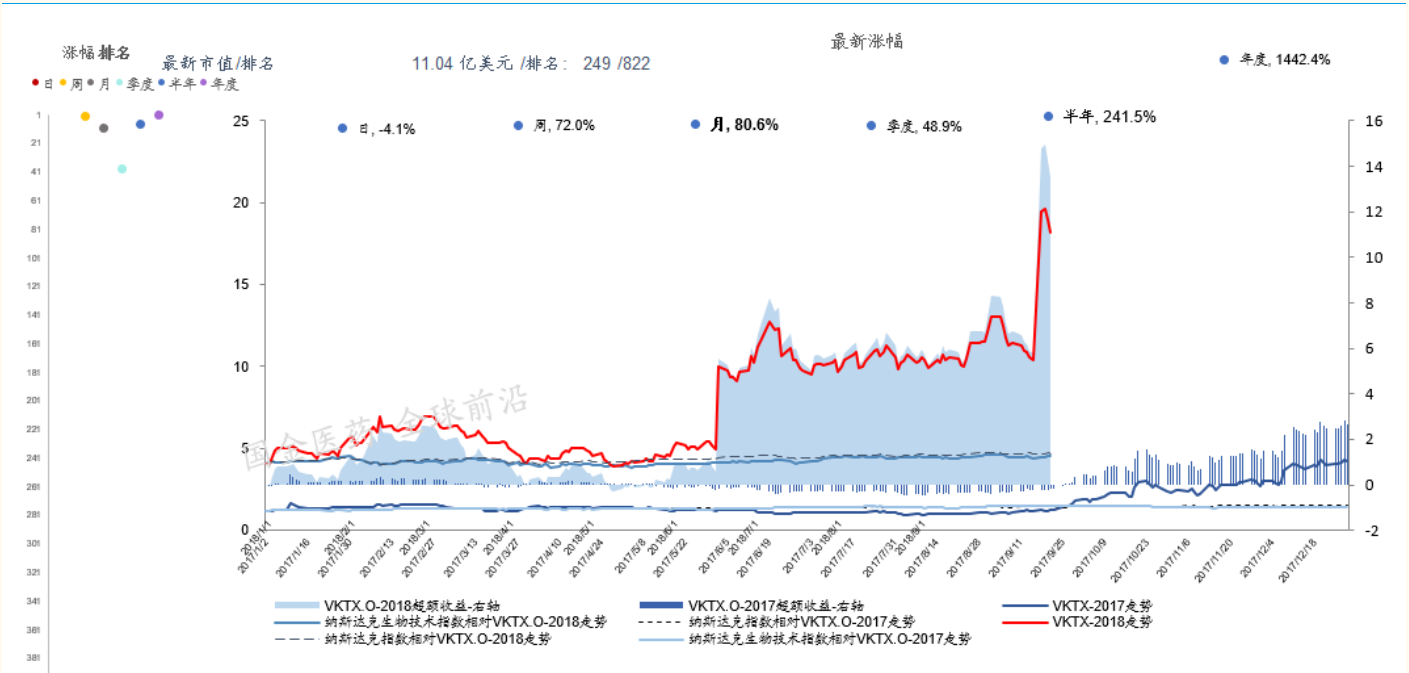
来源: Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

图8: “基因磁带” RNA 疗法公司 PRQR 持续抢眼



来源: Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

图表 9: 本周 (20180917~0921) Viking 疗法公司因其口服胰岛素二期数据良好为涨幅亚军

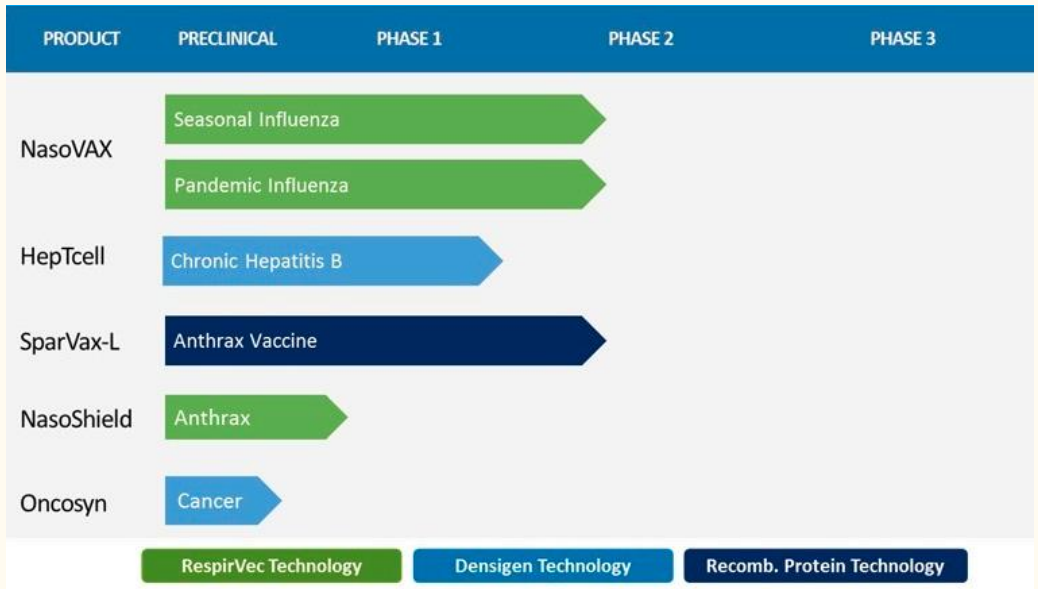


来源: Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

--- Altimune vs Medimmune 细胞 vs 蛋培养的不同 4 价疫苗

- 本周纳斯达克生物技术指数现状跑赢整体纳斯达克创业板块; 周涨幅 380% 的 Altimune 公司成为周冠军, 因其流感疫苗 NasoVax, 其 2 期临床获得良好结果; 该产品亮点与警醒并存;

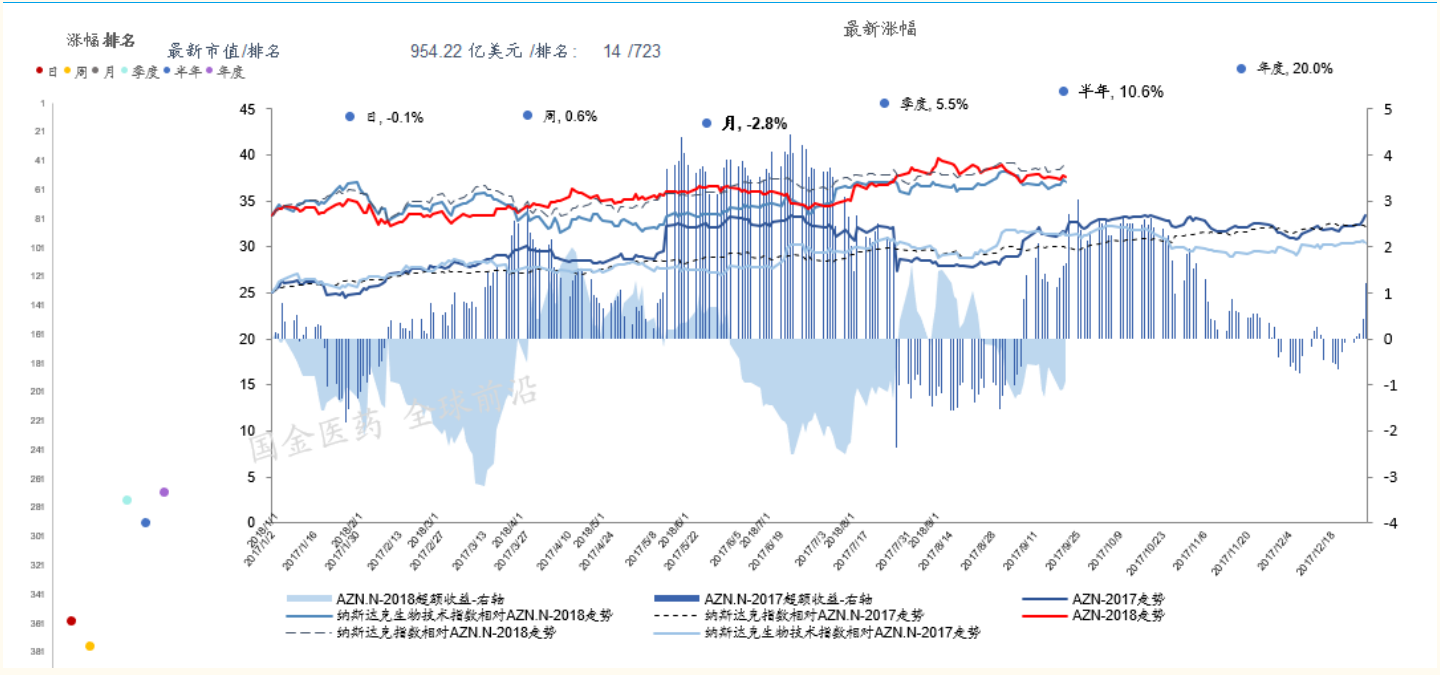
图表 10: Altimune 公司基于复制缺陷腺病毒载体与多肽的两个平台的管线



来源: 公司官网, 国金证券研究所

- NasoVax 亮点有 3: ① 创新的复制缺陷型腺病毒平台研发-筛选**更快**、由 **PER.C6 细胞培养**生产, 比传统裂解疫苗由鸡蛋生产更快、不受产能限制; ② 鼻内吸入给药, 全球已上市竞品仅 1 个(**Flumist**); ③ 4 价 (即, 含 2 种 A、2 种 B 型流感菌株有效成分的表达) 流感疫苗;
- 其竞品, 全球唯一吸入式 4 价流感疫苗, 英国阿斯利康全资子公司 Medimmune (马里兰) 旗下的 **Flumist** 于 2003 年获 FDA 批准上市; 2015 年全球销售 2.9 亿美元, 2016 年主要因 4 菌株中 1 株的有效性存疑, 遭美国疾控中心(CDC) “不推荐”, 2017 年销售额降至仅 7800 万美元; 2018 年 2 月重获美 CDC 推荐, 预期回暖;

图表 11: Altimune 鼻内疫苗再热, 竞品首创者 Medimmune 母公司阿斯利康稳健增长



来源: Wind, Bloomberg, 国金证券研究所

- 要理解 Altimune 公司的腺病毒载体平台快速筛选的新型 4 价流感疫苗与阿斯利康旗下老牌疫苗及其他免疫疗法先进的公司 Medimmune 的早期上市的、FDA 批准的唯一一款吸入式 4 价流感疫苗有什么不同, 需要先了解一下一些基本信息:
  - ✚ 有效性: Altimune 的复制缺陷型腺病毒筛选平台可能会更加快速有效的筛选制备有效病毒株。根据疫苗的构建来源来区分, 最安全的, 是灭活的疫苗, 因为已经没有了活性, 即使遇到温度变化的意外情况, 毒性风险会小于减毒的活疫苗; 但是前者需要多次剂量的注射, 而后者则可以产生更为长久持续的免疫反应; 而有效性风险, 正是鼻内减毒活疫苗 Flumist 遭遇重创的原因, 2 年前因为 4 种流感菌株中, 被怀疑其中一株并无效果, 美国疾控中心不再推荐这款已经获批上市多年的唯一鼻内喷雾给药的 4 价流感疫苗, 导致许多医生不敢开此药, 所以年销售额急降到原来的 1/3 都不到。
  - ✚ 制备过程的安全性: 除了上述耳熟能详的风险外, 疫苗更多的风险可能来自于整个制剂的组分之中, 疫苗主要的 3 大组成部分由提供免疫力的核心成分 (如果是灭活的或者片段, 就可能需要佐剂里可能含有风险成分-铝)、为了维持疫苗安全与持久的成分 (比如防腐剂, 可能含有硫柳汞)、特别是生产过程中必须加入的

成分（比如鸡蛋-有的人可能鸡蛋过敏，比如灭菌的甲醛，比如抗生素），这些都是风险可能存在的地方；

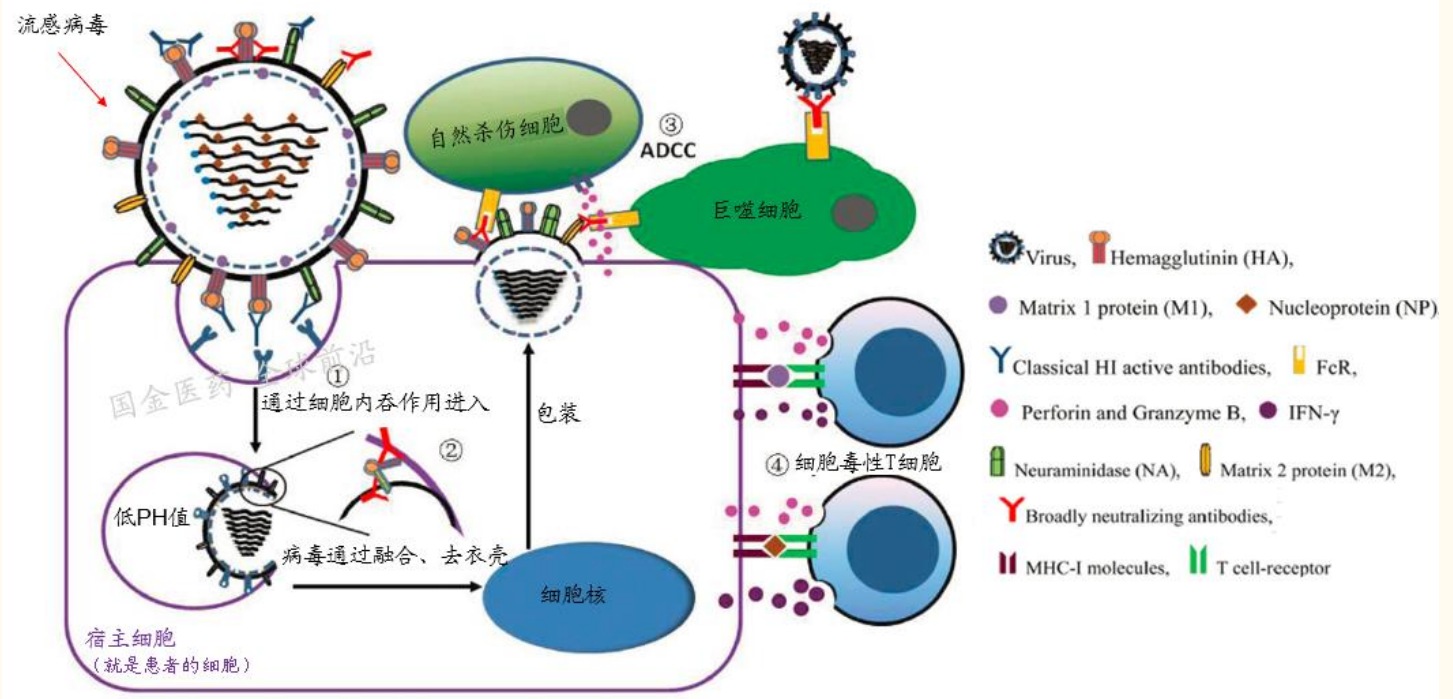
图表 12: 详解疫苗的 3 大组分及风险、6 大来源分类以及各适应症与优缺点

疫苗组分	分类	疫苗来源	适合预防的疾病	优点/特点	缺点
<p><b>风险</b></p> <p>很多来自于疫苗的组分</p> <p><b>(1) 提供免疫力的成分</b> - 抗原，可能是减毒或灭活的细菌； - 佐剂，帮助更强烈免疫反应。</p> <p><b>(2) 使疫苗安全与持久的成分</b> - 防腐剂，比如硫柳汞； - 稳定剂，比如糖、明胶。</p> <p><b>(3) 疫苗生产过程中使用的成分</b> - 细胞培养材料，比如鸡蛋； - 灭活/杀菌成分，比如甲醛； - 抗生素，比如新霉素，抑制外部细菌在疫苗中生长。</p>	<p><b>减毒活疫苗</b></p> <p>导致疾病的弱化（或减毒）细菌</p>	<p>麻疹，腮腺炎，风疹（MMR联合疫苗） 轮状病毒 天花 水痘 黄热病</p>	<p><b>强烈、持久、低剂量</b> (1) 可以产生强烈而持久的免疫反应。(2) 只需1或2剂大多数活疫苗就可以为您提供一生的保护。</p>	<p><b>毒性风险/自身免疫力要求、温控依赖</b> (1) 因为它们含有少量弱的活病毒，所以有些人不一定适合，例如免疫系统较弱，长期健康问题的人或进行过器官移植的人。 (2) 它们需要低温保存，对运输条件有要求。</p>	
	<p><b>灭活疫苗</b></p> <p>导致疾病的已被杀死的细菌</p>	<p>甲型肝炎 流感（限注射） 脊髓灰质炎（限注射） 狂犬病</p>	<p><b>相对安全</b> 比如，华兰生物、st长生于2018年6月8日获批上市的4价流感裂解疫苗</p>	<p><b>效力弱于减毒活疫苗，需要多次剂量</b></p>	
	<p><b>亚单位，重组，多糖和结合疫苗</b></p> <p>特定的病菌片段 - 如蛋白质，糖或衣壳（病菌周围的膜衣）</p>	<p>Hib（B型流感嗜血杆菌）疾病 乙型肝炎 HPV（人乳头瘤病毒） 百日咳（DTaP联合疫苗的一部分） 肺炎球菌病 脑膜炎球菌病 带状疱疹</p>	<p><b>非常强烈的免疫反应</b> 这种免疫反应针对细菌的关键部位，所以几乎适用所有人</p>	<p>可能需要<b>加强注射</b></p>	
	<p><b>类毒素疫苗</b></p> <p>病菌产生的毒素（有害物质）</p>	<p>白喉 破伤风</p>	<p>免疫反应是由病菌产生的毒素激发而不是病菌本身</p>	<p>可能需要<b>加强注射</b></p>	
	<p><b>DNA疫苗</b></p> <p>重组载体疫苗（基于平台的疫苗）</p>	<p>比如，默克的Gardasil宫颈癌9价苗，就是基因重组酵母菌表达的无传染性VLP疫苗</p>	<p>制备简单，成本低，强大，长期免疫力</p> <p>更像天然感染，更好培训免疫系统对抗细菌</p>	<p>需要佐剂</p>	

来源：美国卫生和人类服务部官网，各公司官网，国金证券研究所翻译整理国金证券研究所

生产的快速与不受产能限制：除了对于使用疫苗的人的风险，更大的国家风险可能是某一年的流感病毒株变化（有抗原漂移和抗原转变两大类）且流感大爆发，一方面可能筛选制备病毒株太慢，另一方面可能即使制备出来，由于生产是用鸡蛋而受到产能限制导致疫苗脱产的风险。下图描述了流感病毒感染患者细胞后所涉及的后天适应性免疫反应。我们认为，疫苗的生产，使用传统的鸡蛋生产线还是培养细胞表达，将所有国家疾控中心需要考虑的一个要点。目前欧美已有细胞培养的疫苗获批，美国是 2016 年开始允许的。鸡蛋中不断增长的流感病毒会引起变化（即适应鸡蛋的变化），这些变化可能对身体对疫苗接种的免疫反应产生重要影响。例如，这些适应鸡蛋的变化可能导致身体的免疫系统产生的抗体在预防由流行的特定流感病毒引起的疾病方面效果较差。FDA 批准细胞培养的候选疫苗病毒(CVV)将减少与蛋适应的变化，并可能导致含有病毒的疫苗更像“野生型”循环病毒。因此，FDA 批准基于细胞的候选疫苗病毒有可能提高基于细胞的流感疫苗的有效性。Altimmune 公司的 NasoVax 正是用 PER.C6 细胞（有明确来源的人胚胎视网膜细胞系）培养生产的疫苗。

图表 13: 流感病毒感染宿主细胞和所涉及的免疫反应的示意图



来源: 人类疫苗与免疫治疗, 国金证券研究所编译

---WHO 最新关于疫苗的 10 个事实

图表 14: 2018 年 7 月世界卫生组织关于疫苗的十大事实



**事实1: 免疫接种目前每年可预防 200 万至 300 万例死亡** 免疫接种, 每年可预防各年龄组人群死于白喉、破伤风、百日咳和麻疹。这是最成功和最具成本效益的公共卫生干预措施之一。如果全球疫苗接种覆盖率能提高, 可以额外避免 150 万人死亡。



**事实2: 目前免疫覆盖的儿童比以往任何时候都多** 2016 年, 估计有 1.165 亿 (大约 86%) 1 岁以下儿童接种了三剂白喉-破伤风-百日咳三联疫苗。这些儿童得到了保护, 避免受到可能引起严重疾病或残疾和死亡等后果的传染病的影响。



**事实3: 全球估计有 1950 万 1 岁以下婴儿未接种百日咳三联疫苗** 这些婴儿中大约 60% 生活在十个国家: 安哥拉、巴西、刚果民主共和国、埃塞俄比亚、印度、印度尼西亚、伊拉克、尼日利亚、巴基斯坦和南非。



**事实4: 疫苗研发方面已取得重要进展** 一种新的登革热疫苗已经在若干国家获得许可, 2018 年将在三个非洲国家为首例用于保护儿童的疟疾疫苗进行试点。另外, 临床开发中的疫苗数量也有所增加。



**事实5: 非洲通过免疫已几乎消除了甲型脑膜炎流行** 甲型脑膜炎是一种可致命感染。自 2010 年 12 月非洲采用甲型脑膜炎疫苗以来, 26 个非洲“脑膜炎流行地带”国家的致命甲型脑膜炎得到控制并几乎被消除。该疫苗正被纳入国家常规免疫计划。



**事实6: 全球麻疹死亡率降低了 79%** 麻疹是一种由病毒引起的高度传染性疾病, 通常导致高烧和皮疹, 并可造成失明、脑炎或死亡。据估计, 全球麻疹死亡人数下降了 79%, 从 2000 年的 65.16 万人降至 2015 年的 13.42 万人。加速免疫接种活动对减少麻疹死亡有重大影响。



**事实7: 美洲区域宣布已无麻疹** 2016 年, 世界卫生组织美洲区域成为世界上第一个消除麻疹的区域。这一成就是 22 年努力的结果, 这期间在整个美洲区域针对麻疹、腮腺炎和风疹开展了大规模疫苗接种运动。



**事实8: 世界比以往任何时候都更接近消灭脊髓灰质炎的目标** 2016 年, 因脊灰而瘫痪的儿童数量少于以往任何一年, 该病毒仅存在于巴基斯坦、阿富汗和尼日利亚的少数地区。三种野生脊灰病毒中的两种似乎已被消除, 印度和整个世界卫生组织东南亚区域已被宣布无脊灰。



**事实9: 东南亚区域消除了孕产妇和新生儿破伤风** 2016 年, 世界卫生组织东南亚区域消除了孕产妇和新生儿破伤风。该区域拥有全球近四分之一人口, 是世卫组织六个区域中第二个实现消除孕产妇和新生儿破伤风的区域, 第一个是欧洲区域。



**事实10: 疫苗是抗微生物药物耐药性的第一道防线** 疫苗可以帮助限制抗生素耐药性的蔓延。由于过度使用和滥用抗生素导致耐药细菌引起的疾病在全球增加, 为人类和动物接种疫苗不仅可有效阻止其遭受感染。

来源: 世界卫生组织 WHO 官网 2018 年 7 月最新发布, 国金证券研究所编译

---华兰、长生、长春高新的流感疫苗

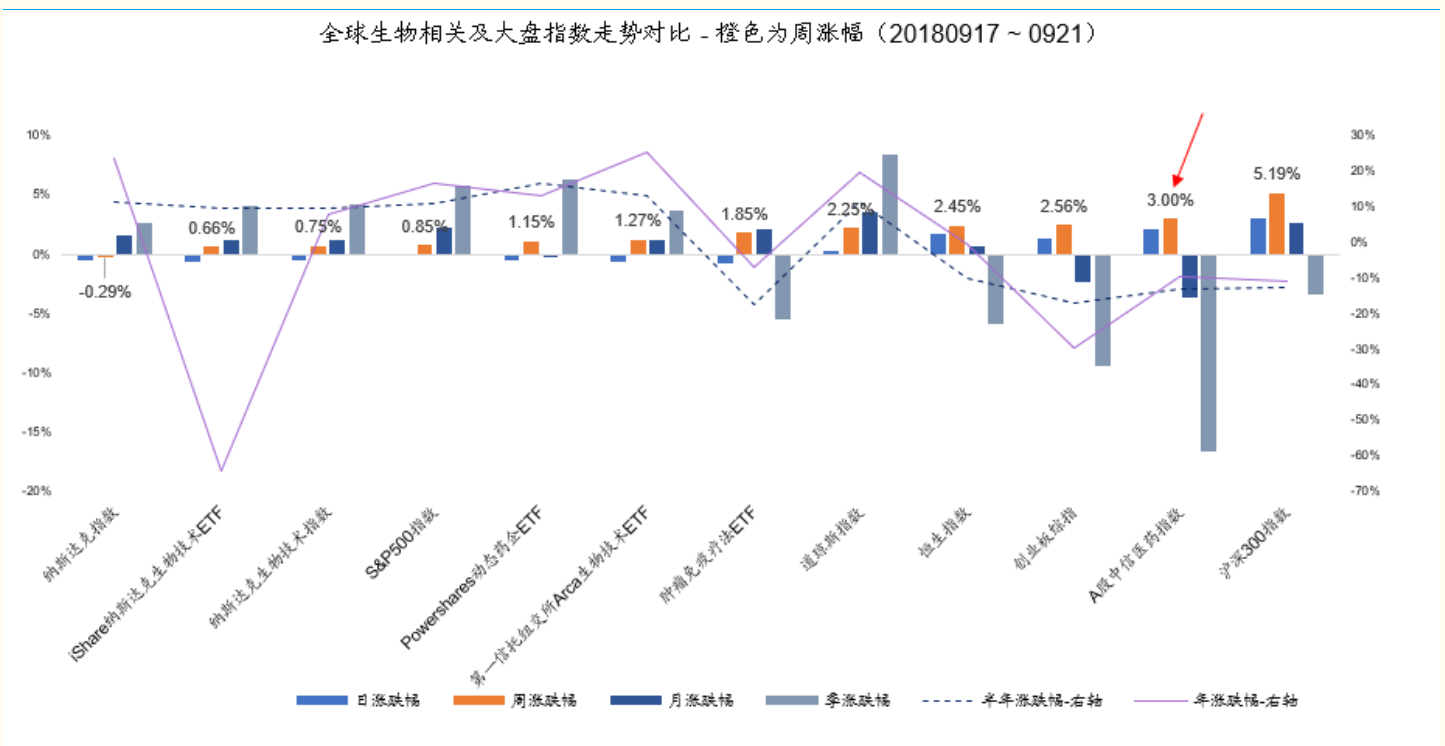
- 与上述鼻内吸入式4价流感疫苗相关的A股企业有3家；其中，华兰生物和st长生都是在2018年6月8日分别获批4价流感裂解疫苗（传统生产，注射剂型）；
- 而长春高新，鼻内吸入流感疫苗LAIV报批后获快速审评，其合作者澳洲BioDiem,技术来源俄罗斯；不同于前述，为3价，病毒株重组方式获得。

A股医药整体跑赢纳斯达克生物技术指数

---生物医药细分板块强势上升3.75%

- A股医药块近一周（截至20180921）周涨幅3%跑赢创业板以及其他医药指数；全部A股278只医药企业本周仅9只下跌。

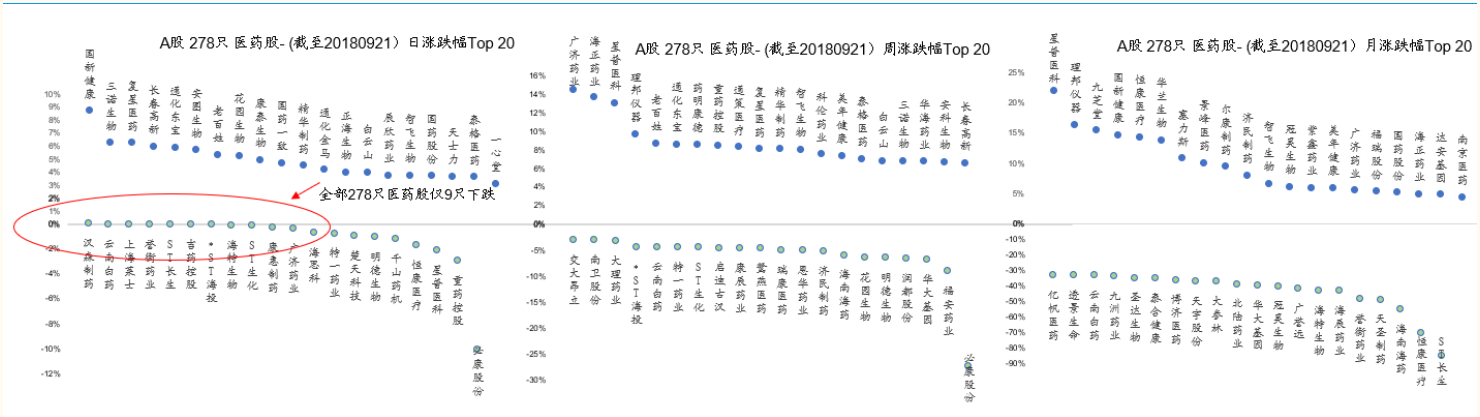
图表 15: 上周 (20180917~0921) A股医药及创业板整体跑赢及纳斯达克生物技术及纳斯达克板块



来源: Wind, Bloomberg, 国金证券研究所



图表 18: 本周 (20180917~0921) A 股医药强势回暖 - 日/周/月涨跌 Top20



来源: Wind, 国金证券研究所

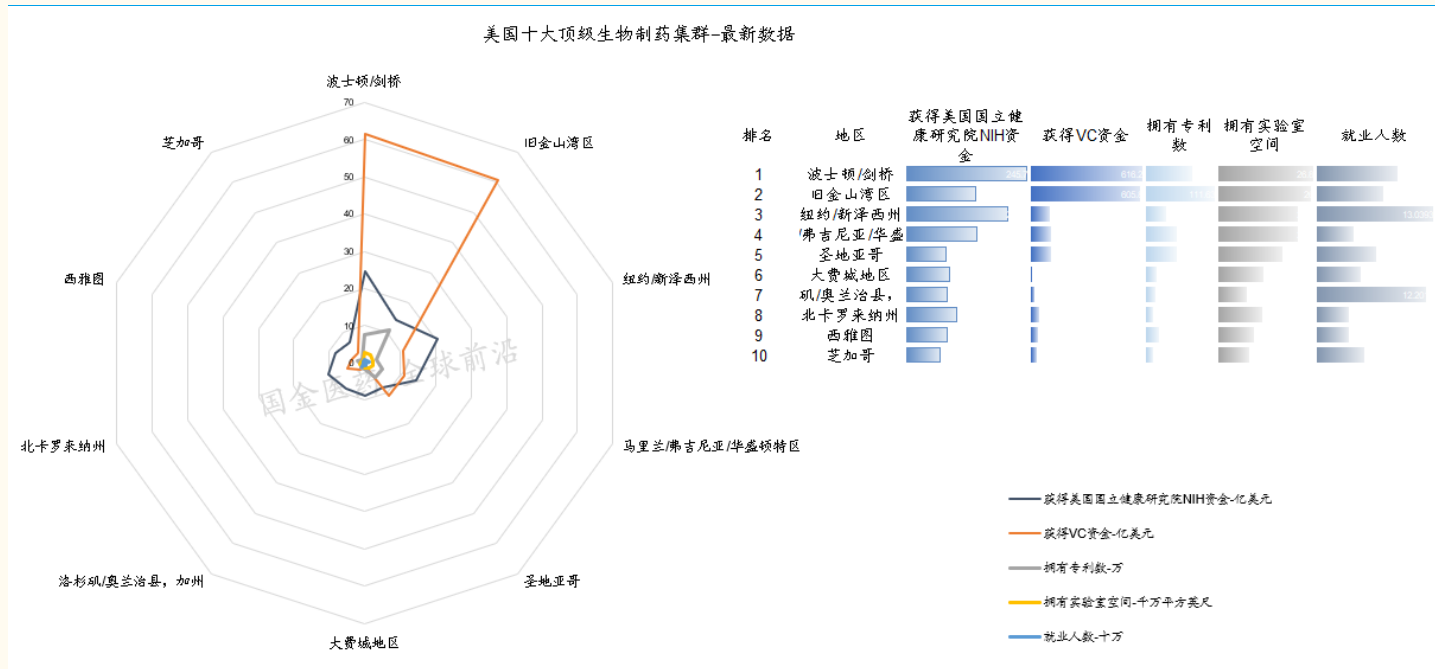
## 产业动态

### 美国，十大顶尖生物医药集群出炉，强者更强

#### ----波士顿，从基础科研、发达风投到资本的全聚集地

- 本周 (20180923)，GEN 官网发布了最新美国十大顶尖生物药集群排名；入选地区并没有变化，资源只是越来越集中到原本已经集中的地方，形成马太效应；
- 所谓顶级生物制药集群，涉及到大量的资源，包括能够吸引公共和私人资金的最聪明的科学和商业头脑；强大的大学和医疗保健系统，捐赠数额达到数十亿；研究机构，通常以亿万富翁的恩人命名；以及将投资转化为净收入的药物和工具及技术开发商。
- 位于马萨诸塞州的波士顿/剑桥地区，就是这样一个顶尖的典型代表地。除了哈佛、MIT 等诸多知名院校聚集，全球前 20 大生物制药中有 18 个在这里有重要业务；武田制药正准备搬迁其美国总部到波士顿/剑桥，而总部位此的 RNA 龙头公司 Moderna Therapeutics 于 7 月刚在马萨诸塞州诺伍德郊区开设了一个价值 1.1 亿美元的工厂。波士顿/剑桥在 NIH 资金 (4,735 个奖项，总计 24.57 亿美元)，风险投资资金 (156 个交易中的 61.62 亿美元) 和实验室空间 (2680 万平方英尺) 中排名第一。

图表 19: 最新美国十大顶尖生物药集群及其核心竞争力分析



来源: GEN, 各州政府官网, 国金证券研究所编译整理

----马里兰，NIH 所在，免疫发展的强劲摇篮

- 美国食药监局 FDA、美国国立健康研究院 NIH 及其癌症研究中心 NCI 都位于马里兰，而本周涨幅冠军 Altimimmune 公司及其竞品公司-阿斯利康旗下的 Medimmune 亦位于马里兰盖瑟斯堡；
- 该地区在 NIH 资金方面已经排名第三（3103 个奖项，总计 14.56 亿美元），其中 42% 被授予约翰霍普金斯大学（60,578.1 万美元）。马里兰州的三所学校（巴尔的摩，大学公园和巴尔的摩郡）总共获得了 214.528 亿美元。

----圣地亚哥，生物药企的老牌孵化器地区

- 在这个走路就可以遇到比邻的生物创业公司的老牌生物药集群地，有着测序巨头 Illumina，癌症诊断公司 GRAIL，还有着其强大的大学社区（由加州大学圣地亚哥分校领导）和研究机构，圣地亚哥在 2017 年共有 52 项风投交易共达 10.95 亿美元，获得了 4911 项专利；根据世邦魏理仕的统计，2001 年至 2016 年间，圣地亚哥的生命科学总就业人数增长了 52%，表现优于波士顿/剑桥，马萨诸塞州和旧金山湾区。

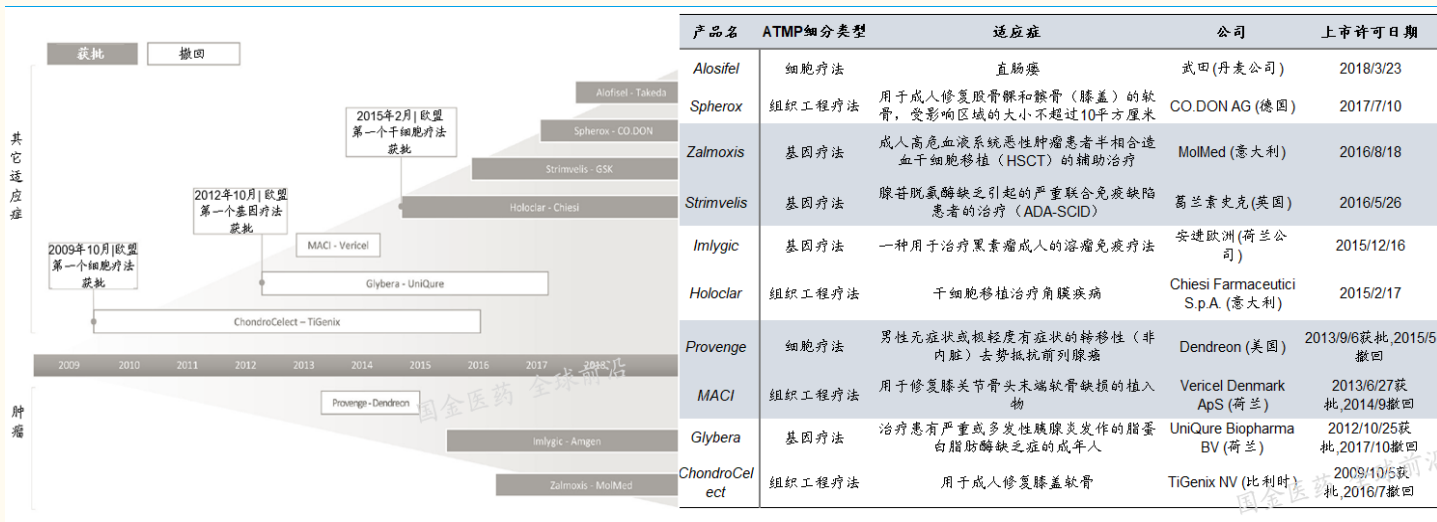
欧洲，10 年先进医疗产品回顾，定价与商业化难点待攻克

----创新不易，转化更难；10 项获批，4 项退市

- 2018 年 9 月 21 日，欧洲权威前沿刊物 Frontiers 发表了关于欧盟开始推进先进治疗药物(ATMP, 包括基因或细胞治疗)以来的 10 年中，全部前沿疗法的申请、获批到上市后的存亡的全面回顾与分析；核心两点，技术在推进，平衡代价与收益是个挑战。
  - 第一，自从 2009 年欧洲药品管理局 (EMA) 开始推进 ATMP，在基于细胞和基因的疗法中取得了突出的进展，例如在许多治疗领域批准范例的改变，疾病改善或甚至治愈性治疗，包括肿瘤学，炎症和感觉损失（特别是眼科学）；截至 2018 年 3 月，已有 19 项上市申请，其中 10 项获批上市(MA)，其中 Chondrocelect (TiGenix, Belgium), Glybera (UniQure, 荷兰) 和 Holoclar (Chiesi, 意大利) 分别是第一批获得批准的细胞，基因和干细胞疗法。

- 第二，疗效与风险、支付等问题仍是挑战，在已经上市的 10 项基因或细胞疗法中，已有 4 项黯然退市。

图表 20: 欧盟先进疗法药物产品(ATMP)商业化成功与失败的示意图



来源: Frontiers, 国金证券研究所

---适应症市场或需更多考量，有价无市较难维持

- 高昂的开发和生产成本，导致了定价和报销问题，将使商业化无法展开。
  - 比如，Glybera®（欧盟第四个批准的 ATMP）是用于治疗脂蛋白脂酶缺乏症的基因治疗产品，尽管是治疗成功的先进药品；只从定价上来计算，对于欧洲约 700 名患者而言，每次治疗约 100 万美元的价格将产生 7 亿美元的总收入，但有价无市，使其退出市场不可避免
  - 再如，Strimvelis 于 2018 年 4 月由 GSK 获得 Orchard Therapeutics（伦敦，英国）的许可，也将面临同样问题；
  - 在肿瘤免疫疗法方面，由于定价过高，治疗无症状或轻微症状的转移去势晚期前列腺癌的细胞免疫疗法药物 Provenge（sipuleucel-T），在比其便宜甚远的竞品 Zytiga（醋酸阿比特龙）等常规疗法上市后，于 2015 年在欧洲退市。

中国，创新继续推进，CDE 显示新增深圳宾德 CAR-T 的 IND 受理

- 除了创新药更快引进、一致性评价、带量采购等医药政策的改革推进，中国继续推进细胞治疗等创新疗法的方向与步伐也更为确定；
  - 2018 年 7 月 27 日，国家药品监督管理局发布《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》，“自受理缴费之日起 60 日内，未收到药审中心否定或质疑意见的，申请人可以按照提交的方案开展临床试验”；如需补充材料的，“申请人补充资料后在该申请受理缴费之日起 60 日内未收到药审中心其他否定或质疑意见的，可按照完善后的方案开展临床试验。”
  - 时隔 2 个月不到，这是上述公告出台后的第一家，深圳宾德生物技术有限公司的靶向 CD19 的 CAR-T 临床提交的新药临床试验(IND)获得受理。

风险提示

- 关注近期的带量采购新举措对存量拥挤厂家医药品类市场的影响；
- 海外引进继续加快，注意国内创新领域的国际化竞争风险

附录

CDE 受理 CAR-T 疗法申报的最新进展

图表 21: 截至 20180921-CDE 受理的 CART 临床试验申报共 27 项 -9 月 13 日新增 1 家

受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	进入中心时间	审评状态	药理毒理	临床	药学	
27	CXSL1800095	基因工程CD19抗原受体修饰自体T细胞(静脉注射液)	治疗用生物制品	新药	1	深圳奕德生物技术有限公司	2018/9/13	排队待审评	💡	💡	💡
26	CXSL1800080	IM19嵌合抗原受体T细胞注射液(IM19CAR-T细胞注射液)	治疗用生物制品	新药	1	北京艺妙医疗科技有限公司	2018/7/25	排队待审评	💡	💡	💡
25	CXSL1800078	靶向CD19的嵌合抗原受体修饰的自体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	广州百盛基因科技有限公司	2018/7/23	排队待审评	💡	💡	💡
24	CXSL1800068	靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	深圳因诺免疫有限公司	2018/5/22	排队待审评	💡	💡	💡
23	CXSL1800063	BCMA CAR-T细胞	治疗用生物制品	新药	1	上海恒润达生生物科技有限公司	2018/5/23	排队待审评			
22	CXSL1800062	CD19自体CAR T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	深圳因诺免疫有限公司	2018/5/22	排队待审评			
21	CXSL1800061	HD CD19 CAR-T细胞	治疗用生物制品	新药	1	华道(上海)生物医药有限公司	2018/5/22	排队待审评			
20	CXSL1800059	CD19自体CAR T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	麦星凯特生物科技有限公司		已获批			
19	CXSL1800054	CT053全人抗BCMA自体CAR T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海科济制药有限公司	2018/5/15	排队待审评			
18	CXSL1800047	CT032人源化抗CD19自体CAR T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海科济制药有限公司	2018/4/23	排队待审评			
17	CXSL1800046	CBM.CD19嵌合抗原受体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海赛比曼生物科技有限公司 西比曼生物科技(上海)有限公司 上海赛比曼生物科技有限公司	2018/4/21	排队待审评			
16	CXSL1800035	CBM.CD19嵌合抗原受体T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海赛比曼生物科技有限公司 西比曼生物科技(上海)有限公司 上海赛比曼生物科技有限公司	2018/4/18	排队待审评			
15	CXSL1800020	ICT19G1	治疗用生物制品	新药	1	上海斯丹赛生物技术有限公司	2018/3/1	排队待审评			
14	CXSL1800021	pCAR-19B细胞自体回输制剂	治疗用生物制品	新药	1	重庆精准生物技术有限公司	2018/2/26	排队待审评			
13	CXSL1800019	抗人CD19 T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海恒润达生生物科技有限公司		已获批			
12	CXSL1800017	IM19嵌合抗原受体T细胞注射液(IM19CAR-T细胞注射液)	治疗用生物制品	新药	1	北京艺妙医疗科技有限公司	2018/2/13	排队待审评			
11	CXSL1800013	多抗原自体免疫细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	恒瑞源正(深圳)生物科技有限公司 恒瑞源正(上海)生物科技有限公司	2018/2/6	排队待审评			
10	CXSL1800008	程序死亡受体1敲减的靶向CD19嵌合抗原受体工程化T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海优卡迪生物医药科技有限公司					
9	CXSL1800009	程序死亡受体1敲减的靶向CD269嵌合抗原受体工程化T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海优卡迪生物医药科技有限公司					
8	CXSL1800005	白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海优卡迪生物医药科技有限公司					
7	CXSL1800006	白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海优卡迪生物医药科技有限公司					
6	CXSL1800002	JWCAR029(CD19靶向嵌合抗原受体T细胞)	治疗用生物制品	新药	1	上海明聚生物科技有限公司		已获批			
5	CXSL1700216	靶向CD19自体嵌合抗原受体T细胞输注剂	治疗用生物制品	新药	1	博生吉安科细胞技术有限公司 博生吉安科细胞技术有限公司	2018/1/8	排队待审评			
4	CXSL1700203	靶向磷脂酰肌醇蛋白多糖-3嵌合抗原受体修饰的自体T细胞	治疗用生物制品	新药	1	科济生物医药(上海)有限公司	2017/12/28	排队待审评			
3	CXSL1700193	抗人CD19 T细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	上海恒润达生生物科技有限公司		已获批			
2	CXSL1700122	抗CD19分子嵌合抗原受体修饰的自体T淋巴细胞注射液	治疗用生物制品	新药	1	成都银河生物医药有限公司 北京马力诺生物科技有限公司 四川大学	2017/12/19	排队待审评			
1	CXSL1700201	LCAR-B38M CAR-T细胞自体回输制剂(简称:LCAR-B38M细胞制剂)	治疗用生物制品	新药	1	南京传奇生物科技有限公司 南京传奇生物科技有限公司		已获批			

来源: CDE 官网, 国金证券研究所

美国疾控中心 2018-19 季节的推荐的流感疫苗产品详细列表

图表 22: 美国疾控中心 2018-19 季节的推荐的流感疫苗产品

灭活流感疫苗 (IIVs) 和重组流感疫苗 (RIV4)							
商品名称 [ 制造商 ]	规格	适用年龄	HA, µg/剂量 (每种病毒)	鸡蛋生长病毒, 细胞培养生长的病毒或重组 HA	调整是/否	乳胶是/否	硫柳汞是否含有 µg/ 0.5mL
<b>四价 IIV (IIV4s)</b>							
Afluria 4价 Seqirus	0.5 mL 预装注射器	≥5 年	15	蛋	没有	没有	没有
	5.0 mL 多剂量小瓶	≥5 岁 (针头/注射器) 18 至 64 岁 (喷射器)	15	蛋	没有	没有	是 (24.5)
Fluarix 4 价葛兰素史克	0.5 mL 预装注射器	≥6 个月	15	蛋	没有	没有	没有
FluLaval 4 价 ID Biomedical Corp. 魁北克公司	0.5 mL 预装注射器	≥6 个月	15	蛋	没有	没有	没有
	5.0 mL 多剂量小瓶	≥6 个月	15	蛋	没有	没有	是 (<25)
Flucevax 四价 Seqirus (ccIIV4)	0.5 mL 预装注射器	≥4 岁	15	细胞	没有	没有	没有
	5.0 mL 多剂量小瓶	≥4 岁	15	细胞	没有	没有	是的 (25)
Fluzone 四价赛诺菲巴斯德	0.25 mL 预装注射器	6 至 35 个月	7.5 / 0.25 mL	蛋	没有	没有	没有
	0.5 mL 预装注射器	≥3 年	15 / 0.5 mL	蛋	没有	没有	没有
	0.5 mL 单剂量小瓶	≥3 年	15 / 0.5 mL	蛋	没有	没有	没有
	5.0 mL 多剂量小瓶	≥6 个月	15 / 0.5 mL	蛋	没有	没有	是的 (25)
<b>三价 IIV (IIV3s)</b>							
Afluria Seqirus	0.5 mL 预装注射器	≥5 年	15	蛋	没有	没有	没有
	5.0 mL 多剂量小瓶	≥5 岁 (针头/注射器) 18 至 64 岁 (喷射器)	15	蛋	没有	没有	是 (24.5)
Fluad Seqirus (allV3)	0.5 mL 预装注射器	≥65 岁	15	蛋	是	没有	没有
Fluzone 大剂量赛诺菲巴斯德 (HD-IIV3)	0.5 mL 预装注射器	≥65 岁	60	蛋	没有	没有	没有
<b>四价 RIV (RIV4)</b>							
Flublok 四价赛诺菲巴斯德	0.5 mL 预装注射器	≥18 岁	45	重组	没有	没有	没有
<b>减毒活流感疫苗 (LAIV4)</b>							
商品名称 [ 制造商 ]	介绍	年龄指示	病毒剂量 每 0.2mL (每种病毒)	鸡蛋生长病毒, 细胞培养生长的病毒或重组 HA	调整 (是/否)	乳胶 (是/否)	硫柳汞是否含有 µg/ 0.5mL
FluMist Quadrivalent AstraZeneca	0.2 预充式 鼻内喷雾器	2 至 49 岁	10 6.5-7.5 荧光 聚焦单元	蛋	没有	没有	没有

来源: 各公司官网, FDA, 美国疾控中心, 国金证券研究所整理编制

### FDA 关于鼻内吸入式 4 价流感疫苗 FluMist 的解答摘要

- FDA 宣布批准第一种四价疫苗 FluMist Quadrivalent, 预防季节性流感疾病。该疫苗将含有两种甲型流感病毒和两种乙型流感病毒株, 这些病毒最有可能在流感季节传播并引发疾病。
- 四价流感疫苗和三价流感疫苗有什么区别? 流感疫苗常含 2 中病毒株, 即人 A 型流感和 B 型流感。三价季节性流感疫苗含有两种 A (H1N1 和 H3N2) 病毒株和一种 B (Victoria 或 Yamagata) 病毒株; 四价疫苗含有四种 (两种 A 和两种 B) 流感病毒毒株。包含第二 B 菌株增加了针对循环菌株的充分保护的可能性。FDA 在确定其安全有效后批准了四价流感疫苗。
- 疫苗是如何使用的?
  - FluMist 四价疫苗作为单剂量喷雾 (0.2 mL) 施用于鼻子。应将大约一半的内容物施用到每个鼻孔中。
  - 未接种任何流感疫苗的 2 岁至 8 岁儿童需要至少间隔一个月服用两剂。
  - 先前接种流感疫苗疫苗的 2 岁至 8 岁儿童需要一剂。
  - 9 至 49 岁的个人需要一剂。

- FluMist 四价疫苗（减毒活流感病毒（LAIV））疫苗与由灭活病毒制成的流感疫苗（注射剂型）之间有什么区别？
  - FluMist 含有减毒（弱化）流感病毒。设计弱化的病毒使得它们不会在存在较温暖的温度的肺部或身体的其他区域中引起感染；
  - FluMist 是通过喷鼻剂给药；而灭活的流感疫苗含有灭活的病毒，是肌肉注射；
  - FluMist 适用于 2 至 49 岁的个人；而灭活流感疫苗被批准用于不同年龄组，包括 6 个月大的儿童和 50 岁以上的成年人。
- 是否有可能从 FluMist 四价疫苗中获得流感？
  - 疫苗中的病毒不会引起流感病，因为它们已经失去了引起疾病的特性。疫苗可引起反应，其中大多数是温和的，不需要任何治疗。

**公司投资评级的说明:**

买入: 预期未来 6-12 个月内上涨幅度在 15%以上;  
增持: 预期未来 6-12 个月内上涨幅度在 5%-15%;  
中性: 预期未来 6-12 个月内变动幅度在 -5%-5%;  
减持: 预期未来 6-12 个月内下跌幅度在 5%以上。

**行业投资评级的说明:**

买入: 预期未来 3-6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上;  
增持: 预期未来 3-6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%-15%;  
中性: 预期未来 3-6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%-5%;  
减持: 预期未来 3-6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。

**特别声明:**

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，对由于该等问题产生的一切责任，国金证券不作出任何担保。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整。

本报告中的信息、意见等均仅供参考，不作为或被视为出售及购买证券或其他投资标的邀请或要约。客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应当视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，且收件人亦不会因为收到本报告而成为国金证券的客户。

根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于C3级（含C3级）的投资者使用；非国金证券C3级以上（含C3级）的投资者擅自使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

此报告仅限于中国大陆使用。

**上海**

电话：021-60753903

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路1088号

紫竹国际大厦7楼

**北京**

电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街3号4层

**深圳**

电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳福田区深南大道4001号

时代金融中心7GH