

绚烂丽珠，怎能被低估？

——再论丽珠（二）

丽珠集团（000513）

推荐 维持

核心观点：

本报告是继我们在2015年4月发布《紧握行业脉搏，深谙变革之道——再论丽珠》之后，对于丽珠的又一深度研究成果，主要分析丽珠单抗和精准医疗的看点和前景，我们认为这两部分价值还未被完全认知，有较大预期差。

1. 有业绩、有估值、有热点、有前景、有期待，退可守、进可攻。公司未来三年净利润复合增速有望维持在20-25%（有业绩），当前估值30倍左右（有估值），精准医疗布局项目优质（有热点），单抗系统性布局（有前景），并购基金助力海外布局预期+原料药资产整合预期（有期待）。公司目前估值比照医药行业整体50倍左右的估值以及部分布局精准医疗上市公司的估值来看处于较低水平，精准医疗和单抗方面的估值还没有体现。

2. Cynvenio公司亮点多，丽珠有望通过合作抢占精准医疗先机，未来精准医疗持续布局值得期待。我国未来液体活检市场超过千亿，我们认为将最前沿的CTCs和ctDNA技术有机的结合将成为未来发展的趋势。丽珠海外布局的Cynvenio公司的产品是目前唯一可以同时完成CTC、ctDNA富集和全方位分析的平台。其提供的全方位检测服务要明显优于FDA认证的强生公司的CellSearch系统及其他同类产品，且已被纳入美国众多保险公司的医保计划。合资公司成立后将迅速上报两款产品，未来前景广阔。公司精准医疗战略已经开启，我们推测未来有望持续布局。

3. 单抗是丽珠未来重要看点，公司有望凭借研发团队优势和优良产品布局持续突破。丽珠单抗领军人物经验丰富，研发团队强大。目前在研高端生物药产品7个，包括自身免疫病、肿瘤、骨质疏松等等。进展最快的AT132已处于临床Ib/IIa试验阶段，国际对标Humira去年全球销售额高达125亿美元。另外丽珠在目前最受瞩目的PD-1/PD-L1领域也有布局。

4. 盈利预测与投资建议：预计2015-17年EPS为1.56、1.94、2.46元，对应PE分别为36、29、23倍。我们认为公司短期、中期、长期成长逻辑明确，未来三年业绩复合增速20-25%确定性高，当下估值不贵，同时精准医疗部分和单抗部分价值没有被市场完全认知与挖掘，预期差较大，公司精准医疗战略已经开启，并已经成立并购基金，我们推测海外布局在未来有望持续推进，我们看好公司长期发展，维持“推荐”评级。

5. 主要财务指标

指标	2013A	2014A	2015E	2016E	2017E
营业收入（百万元）	4618.68	5544.23	6675.08	8075.74	9732.41
营业收入增长率	17.12%	20.04%	20.40%	20.98%	20.51%
净利润（百万元）	487.50	515.98	615.52	765.64	972.07
净利润增长率	10.26%	5.66%	19.47%	24.39%	26.96%
EPS（元）	1.23	1.30	1.56	1.94	2.46
P/E	45	43	36	29	23
P/B	6.6	6.0	5.3	4.7	4.1

资料来源：中国银河证券研究部

分析师

李平祝

☎：010-83574546

✉：lipingzhu@chinastock.com.cn

执业证书编号：S0130513090001

特此鸣谢

张金洋

☎：010-83574546

✉：zhangjinyang@chinastock.com.cn

对本报告的编制提供信息

以及实习生胡倬碧对此篇撰写做出的突出贡献

市场数据

时间 2015.12.21

A股收盘价(元)	55.68
A股一年内最高价(元)	76.38
A股一年内最低价(元)	36.41
上证指数	3578.96
市净率	5.17
总股本(亿股)	3.96
实际流通A股(亿股)	2.31
流通A股市值(亿元)	180.22

相关研究

1. 丽珠集团（000513）深度报告：紧握行业脉搏，深谙变革之道——再论丽珠-20150409
2. 丽珠集团（000513）2015年1季报点评：业绩符合预期，并逐步向好 20150430
3. 丽珠集团（000513）点评报告：涉足肿瘤基因测序，开拓探索精准医疗 20150508
4. 丽珠集团（000513）点评：精准医疗拉开序幕，未来前景值得期待 20150520
5. 丽珠集团（000513）中报点评：业绩基本符合预期，研发稳步推进，长期发展向好 20150827
6. 丽珠集团（000513）三季报点评：业绩符合预期，长期发展向好 20151028

投资概要:

本报告是继我们在 2015 年 4 月 9 日发布《紧握行业脉搏，深谙变革之道——再论丽珠》之后，对于丽珠的又一深度研究成果，主要分析丽珠单抗和精准医疗部分的看点和前景，我们认为丽珠在这两领域的价值还未被市场完全认知与挖掘，有较大预期差。

驱动因素:

1. **有业绩、有估值、有热点、有前景、有期待，退可守、进可攻。**公司未来三年净利润复合增速有望维持在 20-25%（有业绩），当前估值 30 倍左右（有估值），精准医疗布局项目优质（有热点），单抗系统性布局（有前景），并购基金助力海外布局预期+原料药资产整合预期（有期待）。公司目前估值比照医药行业整体 50 倍左右的估值以及部分布局精准医疗上市公司的估值来看处于较低水平，精准医疗和单抗方面的估值还没有体现。

2. **Cynvenio 公司亮点多，丽珠有望通过合作抢占精准医疗先机，未来精准医疗持续布局值得期待。**我国未来液体活检市场超过千亿，我们认为将最前沿的 CTCs 和 ctDNA 技术有机的结合将成为未来发展的趋势。丽珠海外布局的 Cynvenio 公司的产品是目前唯一可以同时完成 CTC、ctDNA 富集和全方位分析的平台。其提供的全方位检测服务要明显优于 FDA 认证的强生公司的 CellSearch 系统及其他同类产品，且已被纳入美国众多保险公司的医保计划。合资公司成立后将迅速上报两款产品，未来前景广阔。公司精准医疗战略已经开启，我们推测未来有望持续布局。

3. **单抗是丽珠未来重要看点，公司有望凭借研发团队优势和优良产品布局持续突破。**丽珠单抗领军人物经验丰富，研发团队强大。目前在研高端生物药产品 7 个，包括自身免疫病、肿瘤、骨质疏松等等。进展最快的 AT132 已处于临床 Ib/IIa 试验阶段，国际对标 Humira 去年全球销售额高达 125 亿美元。另外丽珠在目前最受瞩目的 PD-1/PD-L1 领域也有布局。

我们与市场不同的观点:

市场普遍认为是传统制药行业的白马公司，尤其在控费大背景下市场对其参芪注射液未来成长有所担忧，关注度较低。而我们认为丽珠有估值（当前估值不到 30 倍，单抗和精准医疗目前被低估）、有业绩（股权激励、参芪扶正现金流、二线品种增长）、有热点（管理层眼光独到、精准医疗布局）、有前景（单抗、艾普拉唑）、有期待（特色专科制剂转型、海外布局、原料药资产整合），值得重点关注。

盈利预测与投资建议:

预计 2015-17 年 EPS 为 1.56、1.94、2.46 元，对应 PE 分别为 36、29、23 倍。我们认为公司短期、中期、长期成长逻辑明确，未来三年业绩复合增速 20-25% 确定性高，当下估值不贵，同时精准医疗部分和单抗部分价值没有被市场完全认知与挖掘，预期差较大，公司精准医疗战略已经开启，并已经成立并购基金，我们推测海外布局在未来有望持续推进，我们看好公司长期发展，维持“推荐”评级。

股价表现的催化剂:

艾普拉唑注射液上市；与 Cynvenio 合作产品上市；海外持续布局。

主要风险因素:

控费带来业绩下降超预期风险；与 Cynvenio 成立合资公司后产品国内审批低于预期；单抗产品研发进度低于预期；

目 录

一、丽珠投资逻辑再梳理：有业绩、有估值、有热点、有前景、有期待，退可守、进可攻.....	3
二、Cynvenio 公司亮点多，丽珠有望通过合作抢占精准医疗先机	6
（一）液体活检技术拉开肿瘤精准医学序幕	6
（二）CTC 与 ctDNA 双剑合璧将成为未来趋势，前景广阔	8
（三）Cynvenio 公司技术先进、势头强劲，有望脱颖而出	13
三、单抗行业发展快，丽珠凭借研发团队优势和优良产品布局有望突破.....	17
（一）单抗是全球发展最快的医药细分行业之一，重磅品种专利到期促国内单抗类似物大发展.....	17
（二）我国生物类似单抗药进入井喷前夜，成本优势渐成核心	18
（三）丽珠集团单抗领军人物经验丰富，在研产品线不乏重磅品种.....	20
四、公司估值与投资建议	24
五、风险提示	24

在整个市场求新求变的各种主题、各种风潮之下，丽珠，这个传统经典的白马，似乎已经低调了很久，低调并不代表没有投资机会，或许也正是因为低调了足够的久，才可能更有机会！我们对丽珠进行了长期深入的跟踪研究，我们认为丽珠传统但并不守旧，经典同时又深谙变革创新之道！好公司的优质价值不会被埋没，低估过后终会价值回归！绚烂丽珠，怎能被低估？

我们在 2015 年 4 月 9 日首次发布了丽珠集团的深度报告《紧握行业脉搏，深谙变革之道——再论丽珠》，回顾了公司历史发展并讨论了公司长期发展逻辑，对公司短期、中期、长期看点进行了分析论证，但关于公司单抗部分和后来公司布局的精准医疗部分讨论不够深入。通过长期的跟踪分析，进一步思考总结，写出了丽珠集团第二篇深度报告《绚烂丽珠，怎能被低估？——再论丽珠（二）》，专门讨论丽珠单抗和精准医疗部分，我们认为短短的三十页报告是难以精准的描绘公司单抗和精准医疗部分的深度价值的，但作为抛砖引玉，愿与各位投资者讨论，我们会继续深度跟踪，深化我们的研究成果，将“绚烂丽珠”的深度价值尽可能全面的展现给投资者！

一、丽珠投资逻辑再梳理：有业绩、有估值、有热点、有前景、有期待，退可守、进可攻

我们认为，丽珠的核心投资逻辑可以用一句话简单概括“有业绩、有估值、有热点、有前景、有期待、进可攻、退可守”。我会分开简单论述。（部分内容支撑在我们的第一篇深度报告《紧握行业脉搏，深谙变革之道——再论丽珠》中有详细论述，我们在此不会展开讨论）。

1、有业绩

按照我们的估值模型，预计公司今年净利润增速在 20%左右，2016 年净利润增速在 20-25%之间，未来三年净利润增速有望维持在 20-25%之间，相对确定性较强，理由如下：

1) 股权激励要求提供保证：按照公司股权激励要求，2015-2017 年扣非后净利润增速要求分别是 15%、20%、25%，并逐年提升。复合增速为 20%，提供一定的业绩增速保证。

2) 参芪扶正增速并没有想象中那样快速下降：市场担忧的参芪扶正注射液的增速快速下降而影响公司业绩，但从 IMS 终端数据上看，在大部分中药注射液增速都快速下降的同时，公司参芪扶正 2015 年前三个季度增速仍是 16%，由于 IMS 数据是第三方数据，统计的是医院终端，所以能够比较真实的反映终端情况，所以，不能说在控费的大背景下所有的中药注射剂都会被一棒子打死，和品种的具体情况和各家公司的销售体系及考核体系都有关系，优质公司的优质品种会在控费大潮中脱颖而出。当然，我们的观点是公司不会单纯依靠参芪扶正这个品种未来几年持续高增长支撑公司估值，我们在第一篇深度报告中就提及了未来参芪扶正会成为公司的现金流品种，短期 16%的增速也是超出我们预期的好的。

3) 二线品种快速增长，有实力承接公司业绩增长任务：公司二线专科用药潜力品种（亮丙、艾普、鼠神经、促卵泡素等）的销售总额也快与参芪扶正分庭抗礼了（2015 年 1-9 月，四品种销售总额约 9 亿，参芪扶正约 11 亿），而且二线的四个主力品种中，艾普、亮丙、鼠神经增速均在 60-70%以上，随着各省招标逐步落地，放量速度有望持续，承接参芪扶正业绩增长任务不成问题。

4) 公司营销改革进入收获期, 助力业绩增长。

2、有估值

估值参照可比公司较低: 按照今天收盘价, 公司 2016 年估值不到 30 倍, 比照医药行业整体 50 倍左右的估值, 相对较低。公司也是精准医疗和单抗的相关标的, 30 倍左右的估值, 对于公司拥有的新事物新技术完全没有体现。

3、有热点

1) 深谙行业变革的管理层: 我们认为, 求新求变布局对于公司未来能否产生实质性的、持续的、正向影响的核心要素之一就是核心管理层的眼光、心胸、气魄以及执行力。公司核心管理层是以董事长朱保国和总裁陶德胜为核心的管理团队, 行业敏感度很强, 几十年来, 医药行业几经起伏, 他们几次变革应对都非常好, 对新事物也极具热情, 但态度相对谨慎, 可能存在较大风险的项目不会放到上市公司层面去做。公司管理层积极探索之心是毋庸置疑的(朱董事长之前投资过一家移动医疗公司“可爱医生”, 后来没放到上市公司), 董事长在美国有几个人的团队投入大量精力关注新兴领域、新兴技术等方面的项目, 我们推测, 一旦有靠谱优质的项目公司有持续突破的可能。

2) 精准医疗布局开始, 未来有持续突破可能性: 公司今年参股了美国的一家做精准医疗相关业务的公司, CTC 和 ctDNA 业务都能做, 技术水平也是很出色的, 预计在国内也要成立合资公司, 注册产品, 预计一年后获批, 市场也是 10 亿规模起的, 前景可观。(我们会在后文详细论述)

4、有前景

1) 单抗值得期待: 公司生物药布局前景广阔, 单抗产品线就 6~8 个, 公司单抗地位在国内虽然不属于第一梯队绝对领先地位, 但也是国内单抗公司的先行者。预计未来 3-5 年产品有望逐步陆续落地上市, 未来公司将逐步转型成为一个高端生物药、单抗类公司。(在后文中有详细论述)

2) 艾普拉唑是潜力大品种: 公司艾普拉唑针剂已经处于三期临床, 预计 2017-2018 年上市, 10 亿级别潜力品种。

5、有期待

1) 业务、资产整合提上日程, 向特色专科制剂企业转型有望加速: 报告期内公司有关业务资产整合的事项主要有二: 7 月 16 日, 公司发布公告筹划子公司福兴公司申请在新三板挂牌事宜, 虽然公司已经于 8 月 27 日发布公告终止, 主要原因是不予豁免相关条款, 但是此事项标志着公司已经开始加速公司向特色专科制剂药企业转型发展进程, 公司未来有望逐步实现业务整合剥离(原料药部分)。8 月 24 日, 公司与控股股东健康元签订了《关于丽珠医药集团股份有限公司与健康元药业集团股份有限公司之资产整合意向书》, 健康元将以其控制的深圳海滨制药有限公司及新乡海滨药业有限公司与药品生产、销售有关的全部或部分资产用于认购公司非公开发行股票; 公司将以现金认购健康元控制的焦作健康元生物制品有限公司全部或部分股权, 以期能够达到控制。虽然公司于 10 月 27 日发布公告, 终止整合, 但是我们

认为作为公司业务资产整合的又一尝试举措，表明了公司积极整合的态度。综合以上两事项，我们认为虽然两事项最后都以终止告终，但却表明公司有意积极推进相关业务资产整合，已经提上日程，公司向特色专科制剂企业转型的步伐有望加速，若未来有所推进，公司业绩估值有望双提升，未来可期。

2) 成立并购基金，海外布局值得期待：公司 9 月 25 日发布公告，公司拟与易成投资以有限合伙的形式共同投资设立产业投资基金，拟定规模 5 亿元，此投资基金主要定位是投资于境内外医药医疗领域具有行业优势和良好发展潜力的优质企业，进行股权投资。在区域范围方面，公告里面提及了“境内外”，我们认为海外优质的、新领域、新技术等项目较国内更为丰富，而且公司在上半年已经落地了一单海外精准医疗方面的项目，我们认为公司有意愿也有能力进行海外布局，此项基金落地，我们认为有助于国内外尤其是海外布局的加速落地。

二、Cynvenio 公司亮点多，丽珠有望通过合作抢占精准医疗先机

（一）液体活检技术拉开肿瘤精准医疗序幕

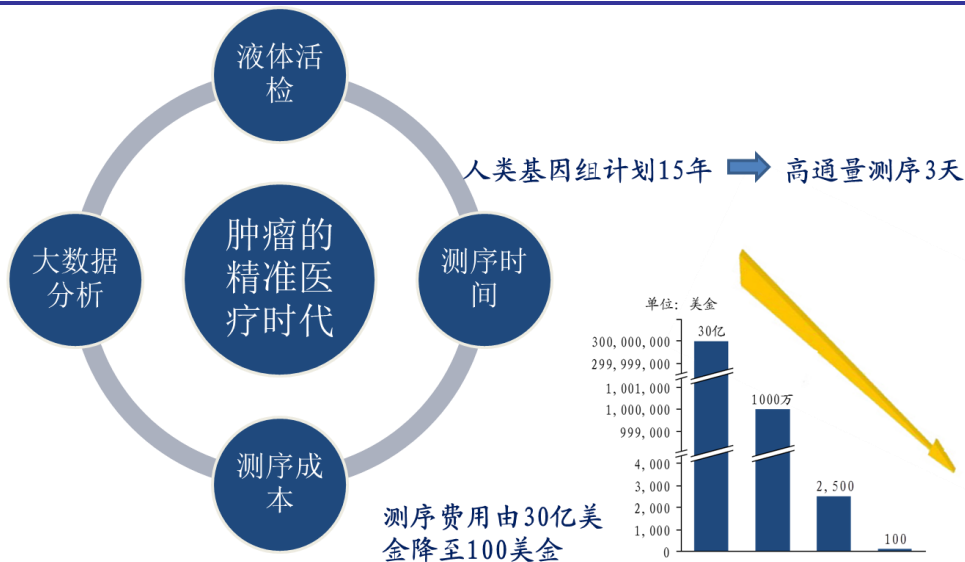
1. 精准医疗是医学史的第三次革命

现代医学经历了两次革命：第一次革命是医学与巫术的分离，第二次革命是循证医学的建立，而精准医学代表着分子生物学基础上的循因医学建立，在这个大框架之下，医学诊疗模式将面临全面的改革，大变革即意味着大机遇。

2015 年无疑是现代医学进入精准医学时代的元年。美国总统奥巴马于今年 1 月宣布精准医疗计划，使精准医疗概念迅速火遍全球。10 月份美国国立卫生院就发布了长达 100 多页的《精准医疗项目集群——建立 21 世纪医学研究基金会》的白皮书。

“精准医疗”是根据病人个体化差异量身定制的疾病预防及治疗手段。精准医疗的近期首要目标是癌症的精准治疗，远期将通过建立和完善医疗健康“大数据”库来进一步提高其他各类复杂疾病的预防、诊断和治疗手段。

图 1：肿瘤精准医疗发展的背景



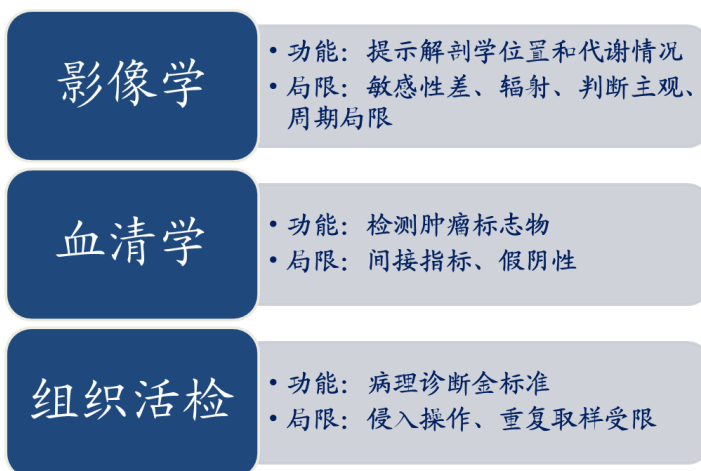
资料来源：中国银河证券研究部；

2015 年 3 月我国科技部召开国家首次精准医学战略专家会议，同时精准医疗拟被列为“十三五”健康保障发展问题研究的重大课题之一。我国人口众多，在这一转折的关键时期尽快切入精准医疗有望实现弯道超车。

2. 液体活检技术是肿瘤精准医疗的起跑点

各种癌都有自己的特征，也有一些多种癌共同的特征。利用这些特征，开发预防、诊断、早期筛查和有效的治疗手段，是癌症精准治疗的目的所在。目前主流的肿瘤诊断方法均存在局限性，并不能实时全面获取肿瘤信息，从而不能全面反应患者肿瘤进展情况，无法作为精准医疗的指导。作为金标准的组织活检常常面临取材困难，无法多次取材，也就无法做到精准。

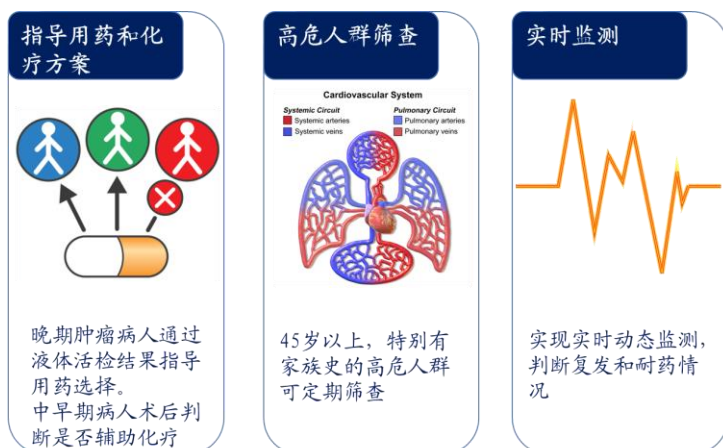
图 2：目前的诊断方法的局限使肿瘤个性化治疗面临困境



资料来源：中国银河证券研究部；

液体活检（liquid biopsy）是 MIT 《Technology Review》杂志发布的 2015 年度十大突破技术之一，有望用于疾病的早期诊断、疗效评估和预后判断，是当前转化医学研究的热门新兴领域。液体活检的优势在于微创、灵敏度高、可反复进行、实时监测抗肿瘤进展情况和治疗疗效。

图 3: 液体活检的临床应用



资料来源：中国银河证券研究部；

液体活检可以实现对病人进行无创病情跟踪寻访和疗效监控，更早发现耐药性。同时通过液体活检得到的病人特有的肿瘤细胞或基因组信息，是精准医疗有的放矢的靶标和基础。

3.我国液体活检未来市场空间超过千亿

对于实时监测和指导用药，2014 年，全国合计新发癌症人数 337.2 万人，总共癌症人群超过 1000 万，其中目前可以进行液体活检来实时监测或指导用药的胰腺癌，卵巢癌、结直肠癌、膀胱癌、胃癌、乳腺癌、黑色素瘤、肝癌，以及头颈癌在 70%以上即超过 700 万人。检出率在 75%左右，即超过 500 万癌症患者可以检出 CTC 或 ctDNA。假设渗透率达到 20%，单次检测费用 5000 元左右，3 个月检测一次，则市场空间可达 200 亿元。

而对于高危人群的筛查，我国 2014 年健康体检市场总量已达到 4.2 亿人次，若其中 5%（经济范围允许，属于高危人群且扣除重复体检）选择液体活检筛查肿瘤情况，则市场空间可达 1000 亿。不容小觑。

（二）CTC 与 ctDNA 双剑合璧将成为未来趋势，前景广阔

液体活检检测的对象主要有两个，循环肿瘤细胞（Circulating tumor cells, CTCs）和循环肿瘤 DNA（Circulating tumor DNA, ctDNA）。

1.CTCs 直观全面的反映肿瘤信息

循环肿瘤细胞 CTCs 是存在于外周血中的各类肿瘤细胞的统称。在过去 10 年中，有超过 1500 篇有关 CTCs 的文献报道，内容从富集技术的发展、对预后的监控，到作为药动学生物标记、个体化治疗方案的选择等等，研究成果日新月异。

肿瘤转移是导致肿瘤患者死亡的重要原因，现有影像学手段及传统肿瘤标志物不能辅助医生尽早发现肿瘤转移并判断预后。肿瘤在小于一公分的情况下，医生也不认为它是异常。

CTCs 是肿瘤原发灶和转移之间的一个桥梁。通过国内外研究可以看到，很多肿瘤在 2-4 毫米的情况下已经有肿瘤细胞进入血液循环，从这个角度讲，它对于早期诊断来讲有不可低估的意义。

CTCs 进入临床应用的难点在于对稀少细胞的富集和监测，因为每毫升血液中一千万个白细胞中可能才有一个肿瘤细胞。目前 CTCs 的富集技术正不断更新。

表 1: CTCs 检测主流技术

技术原理	技术名称	公司/个人	富集过程	检测过程	说明
基于抗体的富集技术	CellSearch®	Johnson&Johnson	EpCAM 包被的铁磁流体磁珠	免疫细胞化学, 标记细胞角蛋白, CD45 和 DAPI	经 FDA 批准用于进展期乳腺癌、大肠癌和前列腺癌
	MagSweeper	Illumina	EpCAM 包被的磁珠以及富集用磁铁棒	显微可视化观察	可分离活细胞
	GiLUPI cell collector	GiLUPI	EpCAM 包被的功能性医用支架	免疫细胞化学, 标记细胞角蛋白, EpCAM 和 DAPI	体内富集
	CTC chip 和 Herringbone chip	Massachusetts general hospital	EpCAM 包被芯片	免疫细胞化学, 标记细胞角蛋白, CD45 和 DAPI, 可叠加肿瘤标志物如角蛋白、PSA	微流体芯片技术
	CTC iChip	Massachusetts general hospital	磁珠捕获合并惰性微流体富集	免疫细胞化学 或 RT-PCR	通过 EpCAM 进行阳性筛选或通过 CD45 进行阴性去除导致获取细胞的种类较杂
	Ephesia CTC-chip	Ephesia	功能性磁珠合并微流体技术	针对细胞表面标记物和细胞核标记物的免疫细胞化学	捕获抗体可灵活选择
	IsoFlux	Fluxion Biosciences	EpCAM 包被的磁珠合并微流体处理技术	使用 CD45、角蛋白和 Hoechst 进行免疫细胞化学	抗小鼠 IgG 包被的磁珠 可允许用户进行按需定制
	基于物理特性的技术	ISET	Rarecells	基于细胞大小的过滤技术	免疫细胞化学或 FISH
Dean Flow Fractionation		Harb	基于细胞大小的离心分离技术	使用 CD45、角蛋白和 Hoechst 进行免疫细胞化学	可获得非上皮性细胞
Dielectrophoretic field-flow		Vona	膜电容技术	免疫细胞化学	获得具有活性的 CTC

fractionation					
功能性检测	EPISPOT	Epic Science	CD45 阴性细胞去除后在包被有 MUC-1、PSA 和角蛋白-19 抗体的培养板上进行短期培养	使用针对 MUC-1、PSA 和角蛋白 19 的荧光二抗进行检测	只检测具有活力的 CTC
	CAM	Alix	密度梯度离心后在 CAM 上进行短期培养	针对细胞表面标记物的免疫细胞化学	只检测具有活力的 CTC
其他技术	ImageStream®	Amnis	使用任一技术进行预富集	多标记物的免疫荧光进行流式细胞分析	可一次分析多达十种细胞表面或内部标记物
	High-throughput fluorescent scanning	Lopez	红细胞裂解合并密度梯度离心	细胞表面标记物或细胞核的免疫细胞化学	可获得非上皮性细胞
	DEPArray	Silicon Biosystem	需预富集步骤	通过电场使细胞在芯片内进行移动同时进 行荧光成像	分离单个细胞进行下游分析

数据来源: Pubmed 检索, 中国银河证券研究部

随着富集技术的更新和检测方法的多元化, 循环肿瘤细胞将实现高效捕获、精准分型和深入分析。根据 Kalorama Information 2013 年的报告, 2013 年全球 CTCs 市场大约 10 亿美金, 2017 年市场预计将达到 35 亿美金。2012 年全球市场 97.3% 是研究市场, 临床市场还非常小, 仅占到 2.7%。

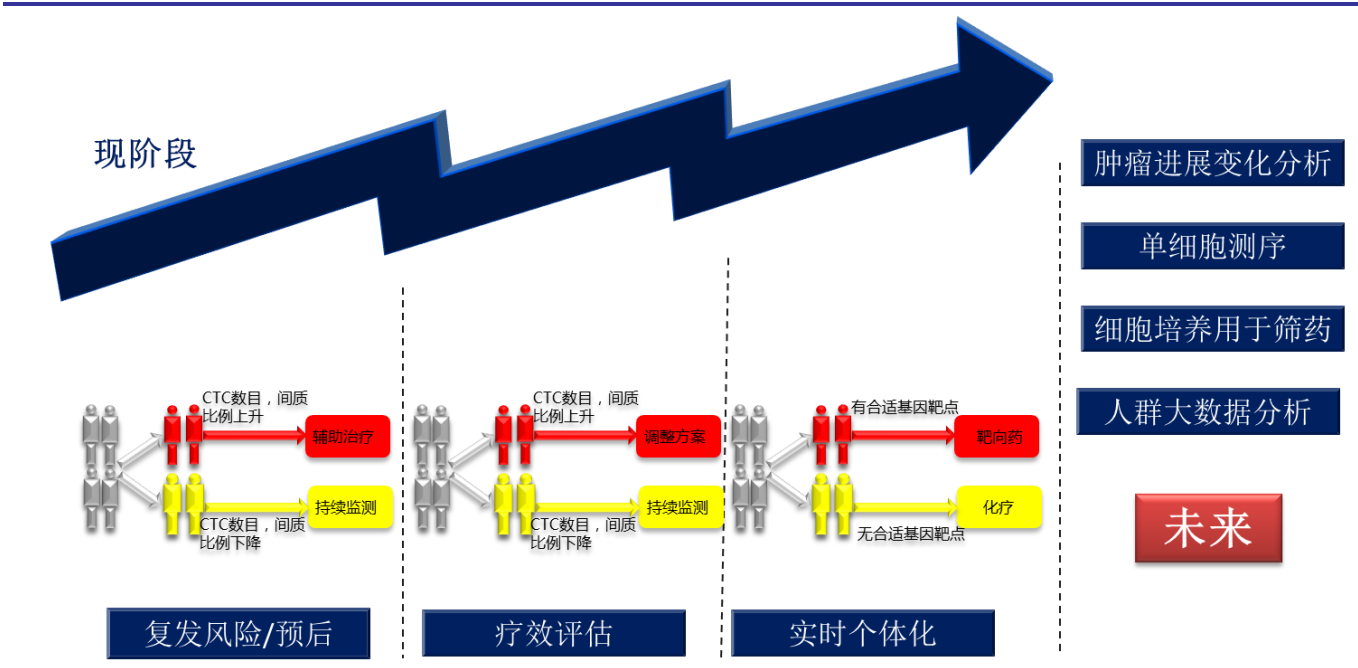
表 2: CTCs 全球市场规模预测 (百万美元)

细分领域	2012	2017E	CAGR%2012-2017
诊断部分	25	75	24.6%
研究部分	885	2480	31.5%
总体	910	3555	31.3%

数据来源: Kalorama Information 报告, 中国银河证券研究部

CTCs 可以直观全面的反映肿瘤信息, 达到实时监测肿瘤进展情况和药物疗效的作用。在现阶段, CTCs 的应用主要集中在复发风险和预后的判断、治疗疗效评估和实时个体化监测肿瘤相关基因突变这三大内容。但在科研领域, CTCs 已经被用于分析肿瘤进展的变化, 分析原发灶和转移灶的不同生物学特性, 也有分离出 CTCs 进行培养后作为病人个体化筛药平台的, 未来会有更多基于 CTCs 的大数据分析。只有尽可能多的获取 CTC 各个层面的信息, 才有可能从中找到真正好的标志物。

图 4: 基于 CTCs 的肿瘤治疗实时全面监测模式

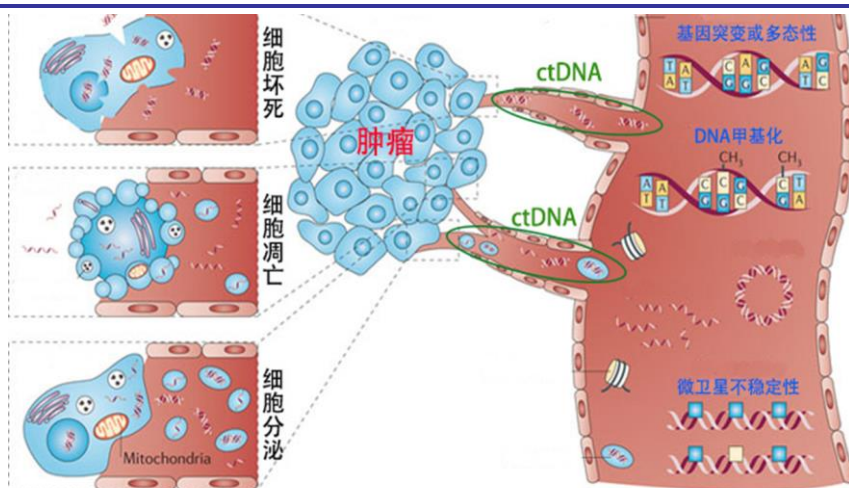


资料来源: Pubmed 检索, 中国银河证券研究部;

2.ctDNA 提供大量肿瘤基因信息

循环肿瘤 DNA 即 ctDNA 是人体血液循环系统中不断流动的携带一定特征的来自肿瘤基因组的 DNA 片段。ctDNA 的来源: 1、来自于坏死的肿瘤细胞; 2、来自于凋亡的肿瘤细胞; 3、来自于肿瘤细胞分泌的外排体。ctDNA 的特点是含量低, 约占整个循环 DNA 的 1%, 甚至只有 0.01%。

图 5: ctDNA 的来源示意图



资料来源: Pubmed 检索, 中国银河证券研究部;

ctDNA 可以提供大量的肿瘤基因信息, 包括突变、缺少、插入、重排、拷贝数异常, 甲基化等, 通过对 ctDNA 的分析, 可以检测出肿瘤基因突变的情况, 可以真实的反应原发灶和

转移灶的基因情况，从而指导临床选择用药。同时 ctDNA 的数量也与患者体内肿瘤负荷有一定相关性。

图 6: ctDNA 的检测方法

已知突变位点检测 (突变率小)	未知突变位点检测 (突变率 > 2%)
<ul style="list-style-type: none"> • 数字PCR • BEAMing技术 • 标记扩增深度测序 (TAM-Seq) • 癌症个体化深度测序 (CAPP-Seq) 	<ul style="list-style-type: none"> • 全基因组测序 • 全外显子测序 • RNA末端平行分析法 • 全基因组甲基化测序

资料来源：中国银河证券研究部；

随着分子生物学与下一代测序技术的发展，ctDNA 的突变检测方法也越来越多。可以实现对目前已知肿瘤突变位点的检测和未知突变位点的检测。目前主流方法是二代基因测序和数字 PCR。大部分检测方法还处于临床科研阶段，还没有 FDA 或 CFDA 的认证批准。

3.CTCs 与 ctDNA 结合使用是未来趋势

CTCs 与 ctDNA，前者是存在于肿瘤患者血液中完整的肿瘤细胞，后者是血清或血浆中的游离 DNA。首先从生物学特性上，部分 ctDNA 来源于 CTCs；其次二者的临床意义相似，尤其在疗效的动态监测方面，都具有很大的潜在价值。不同的研究工作对 CTCs 和 ctDNA 之间的关联有着不同的解说。

表 3: CTCs 与 ctDNA 对比情况

	CTCs	ctDNA
应用	判断预后、检测疗效、单细胞测序、细胞培养筛药	早期筛查、实时监控、根据基因精准选择药物
发展情况	FDA 已批准其应用于临床	大部分处于科研状态
优点	可检测 DNA 和 RNA，样本易于取得、与活检结果一致性较好	样本易于取得、与活检结果一致性好、在不同阶段均可检出
缺点	富集技术有局限、许多肿瘤不能检出	干扰信号非常大

数据来源：中国银河证券研究部

随着高通量测序平台以及单细胞基因组扩增技术的进步，CTCs 的未来朝着单细胞组学发展；cfDNA 的发展方向则是在组学的基础上明确 ctDNA 的分子标记物。但两种检测方法都有各自的局限性，对于 CTC 来说，富集技术有局限性，有许多肿瘤没有合适的筛选标志物因而不易检出，对 ctDNA 来说，干扰信号非常大，而且 ctDNA 不能像 CTC 一样把细胞再进行培养从而获得实时信息。因而通过一套完整的工作流程将二者有机的结合起来可以达到优

势互补的效果，将成为未来发展的趋势。

(三) Cynvenio 公司技术先进、势头强劲，有望脱颖而出

丽珠集团通过参与 B 轮融资投资认购 Cynvenio 公司优先股开始进入肿瘤基因检测及精准医疗领域业务。Cynvenio 公司成立于 2008 年，注册地为美国特拉华州，其为病人提供无创、全面的肿瘤基因检测服务，为**全球首家**采取高纯度提取循环肿瘤细胞群来进行 DNA 测序的企业，其通过自主开发软件和工作流程来进行**罕见细胞的测序**，并对相关技术拥有自主的知识产权。2014 年度实现营业收入 117 万美元，净利润-47 万美元。

1. Cynvenio 公司具有专业的团队和核心专利技术

在肿瘤基因检测领域，研发团队的实力是至关重要的。Cynvenio 公司的技术创始人 Alan Heeger 博士为**2000 年诺贝尔奖得主**。同时还有 16 位美国肿瘤届权威担任公司临床顾问及委员会顾问。公司拥有**罕见循环肿瘤细胞分离/富集的核心专利技术**。产品已经在美国开始商业化，处于领先地位。已经积累**7000 份临床标本验证**。

实验室已经通过**CLIA 认证**。CLIA 标准由美国国会于 1988 年设立，主要涉及所有在美国针对人体样本，并为评估、诊断、预防和治疗疾病或其他损害健康的情况提供相关信息的临床实验室试验。在美国，只要通过了 CLIA 认证，第三方实验室就可以根据市场需求，开发出各种新的诊断试剂或服务，并在市场上推广。**CLIA 认证最独特的地方在于，实验室自建项目即使在没有 FDA 批准的情况下，也完全可以在其实验室范围内提供分子检测业务来指导临床。只要有 CLIA 执照的实验室，他们自己研发的制剂、技术等也可以合法地进入临床，合理收费。**

图 7: Cynvenio 公司的竞争优势



资料来源：公司网页，中国银河证券研究部；

Cynvenio 公司检测假阳性几乎为零 (0.0014%)，既可以提供肿瘤诊断服务，也可以通过公司的平台和系统提供研发服务。目前临床检测服务覆盖有医院、医生诊所、**第三方临床检验实验室**。研发服务覆盖有制药公司、肿瘤临床研究中心和**CRO 公司**。

表 4: Cynvenio 公司管理团队情况

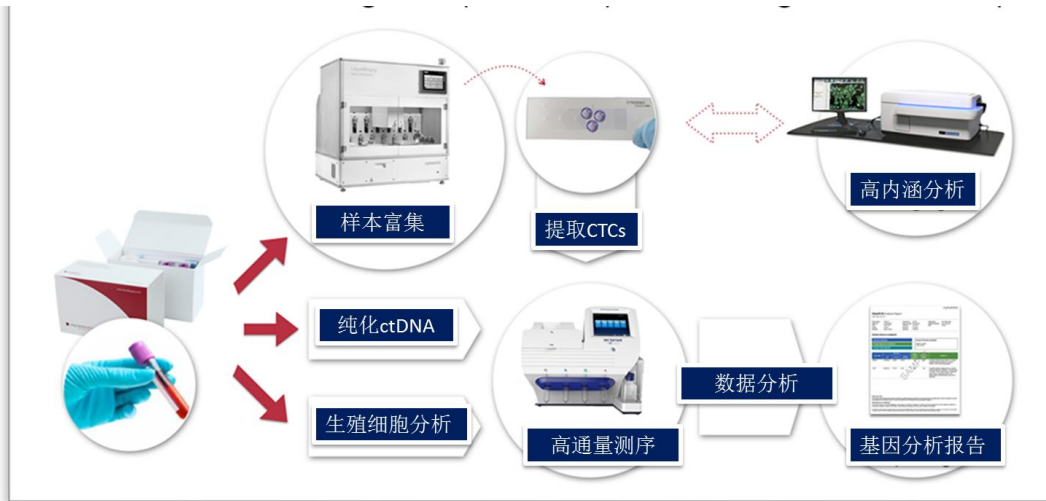
姓名	经历
André de Fusco (首席执行官和董事)	拥有 28 年的创业和企业管理实战经验, 曾创立多个高科技公司并带领他们成功 IPO。André de Fusco 先生曾任 Sabeus 公司的总裁和首席执行官。该公司为美国国防部、海底宽带网络公司和石油天然气等开发复杂的光纤系统。
Paul W. Dempsey 博士 (首席科技官)	在免疫学和生物医学研究和分析领域有 25 年以上的经验。现任加利福尼亚大学免疫学、分子遗传学以及微生物学系副教授。拥有 2 个专利。
Jennifer Huang CLIA 临床检测实验室经理	在分子生物学和分子细胞遗传学方面有 15 年的临床检测实验室经验; 持有临床实验室科学家执照。
Alan Heeger 博士 技术创始人 2000 年诺贝尔化学奖得主	国际知名物理学家, 曾发表 900 多篇科学论文, 拥有 50 多项专利。也是全球生物感应技术顶级专家。研究重点包括 DNA 的特异性靶序列检测的生物传感器, 检测特定蛋白质和生物性相关小分子的生物感应技术。所创立的公司包括 Konaerka Technologies Inc.、CBrite Inc.、Cytomx Therapeutics (靶向给药创新技术)、Cynvenio 生物系统公司等。
Fred Gluck 创始人	Gluck 先生曾担任麦肯锡公司的合伙人和首席执行官。还在一些科研、医疗和非营利性组织担任领导职务, 其中包括 Cottage Health System、the Foundation Board of the University of California Santa Barbara、the Kavli Institute of Theoretical Physics、the New York Presbyterian Hospital。
Julia Dan 战略顾问	在中美医疗市场拥有多年的管理和投资经理, 曾任牛津生物医药投资基金的风险合伙人。她于 2010 年创立了 BGI Americas Corporation 并担任其首席执行官, 与默沙东、辉瑞、礼来、诺华等多家跨国制药公司签约, 成功地把华大基因带入了美国市场。
Paul Tu 战略顾问	拥有 20 多年的投资和管理经验, 现任美国蓝海私募股权投资基金的管理合伙人。他于 2010 年创立了 BGI Americas Corporation 并担任其首席执行官, 与默沙东、辉瑞、礼来、诺华等多家跨国制药公司签约, 成功地把华大基因带入了美国市场。在创立 BGI Americas Corporation 之前, 他在 MassVentures 积累了 10 多年的投资经验。

数据来源: 公司网页, 中国银河证券研究部

2. Cynvenio 的 LiquidBiopsy®和其他平台相比优势明显(同时完成 CTC, ctDNA 的富集和分析)

Cynvenio 的 LiquidBiopsy®检测能力十分全面, 可进行游离细胞 DNA+循环肿瘤细胞+生殖细胞的富集和分析。是目前唯一可以同时完成 CTC, ctDNA 富集和全方位分析的平台。符合我们先前分析的未来发展趋势。

图 8: Cynvenio 公司 LiquidBiopsy®工作流程示意



资料来源: 公司网页, 中国银河证券研究部;

我们首先将其与 CellSearch 进行对比。CellSearch 是计数分析循环肿瘤细胞 CTCs 的产品, 由强生公司麾下的 Veridex 公司开发全球第一个也是唯一经过 FDA 批准用于恶性肿瘤管理的检测 CTCs 的商业化产品。其特点在于: 把 CTC 细胞与白细胞的比例从原来的 1: 1000 万级别富集到 1: 1000 级别; 以及可以看到目标抗原 (HER-2、EGFR 等) 在 CTC 细胞中是否表达、表达量的多少。但 CellSearch 富集到的 CTC 细胞是死的, 无法回收后进行下一步的培养, 要抽 7.5mL 病人的血, 检测的灵敏度基于 CTC 细胞在血液中的数量。对于乳腺癌等产生较多 CTC 细胞的癌症的效果较好。而对于产生较少 CTC 细胞的癌症种类, 则不够灵敏。且不提供测序服务和 CLIA 实验室服务。在富集灵敏度和后续服务方面我们发现 Cynvenio 要优于 CellSearch。

图 9: Cynvenio 公司 LiquidBiopsy®和现存产品相比竞争优势明显

	Cynvenio	Foundation Medicine	Guardant Health	CellSearch (J&J)	Biocept	Fluxion	Apocell	Epic Science	Trovagene (urine)
血液样本	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
组织活检	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
测序分析	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
蛋白分析	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗
提供商业技术平台	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗
提供CLIA实验室服务	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✓

资料来源: 公司网页, 中国银河证券研究部;

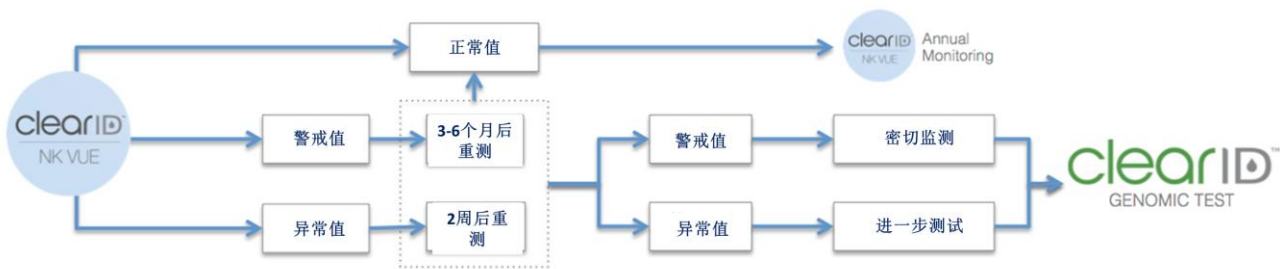
将 Cynvenio 的 LiquidBiopsy®和 CellSearch 之外其他美国主流液体活检平台进行比较我们发现，Cynvenio 既可进行血样检测又可进行组织样品检测，其工作流程可同时分离 CTCs 和 ctDNA，下游可以根据客户的需要进行测序或蛋白分析，同时还拥有商业技术平台，通过 CLIA 认证，可出具专业报告。Cynvenio 提供的全方位检测服务要明显优于现有其他平台。

3. Cynvenio 的其他产品：NK 细胞检测、Clear ID 与液体活检平台形成良好互补

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)是机体重要的免疫细胞，不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关，而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生。

Cynvenio 的 Clear ID™和 NK Vue™是监测肿瘤复发情况和做临床决定的补充检测方法。NK Vue™检测 NK 细胞活性从而检测免疫系统的健康状况。Clear ID™识别靶向 DNA 突变情况并选择治疗路径。

图 10: Clear ID™和 NK Vue™检测示意



资料来源：公司网页，中国银河证券研究部；

综上所述，我们认为在液体活检领域，CYNVENIO 的产品 LiquidBiopsy 系统和 ClearID 检测要优于 FDA 认证的强生公司的 CellSearch 系统及其他同类产品。其优势在于技术先进、服务全面，从平台到耗材到检测结果分析到指导治疗，可提供个性化一揽子解决方案。

更值得一提的是，公司的 Clear ID 乳腺癌检测服务已经于 2014 年 9 月 19 日被纳入美国众多保险公司的医疗保险计划，包括 Aetna, UnitedHealth Group, Cigna, Assurant, Blue Cross/Blue Shield, Humana, Kaiser Permanente 等。

我们推测，仅 CTC 市场（肿瘤生物治疗中心），前 100 家核心肿瘤医院销售终端规模有望超过 10 亿，相关市场空间更大，未来前景可期。合资公司成立后将迅速上报两款产品，由于存在技术优势，有望通过绿色通道快速审批上市，未来前景广阔。

表 5: Cynvenio 公司产品服务一览表

LiquidBiopsy®实验室自动检测系统	CLIA / CAP 实验室服务
LiquidBiopsy®平台: 从全血或其他复杂背景中全自动分离罕见细胞。	ClearID™检测: 检测 DNA 突变从而指导治疗方法
LiquidBiopsy®耗材: 试剂、缓冲液、染料等等	NK Vue™检测: 检测 NK 细胞活性从而检测免疫系统的健康状况
软件: 生物信息学序列分析	LiquidBiopsy®外包服务: 病人样本的动态监测从而指导治疗

数据来源：公司网页，中国银河证券研究部

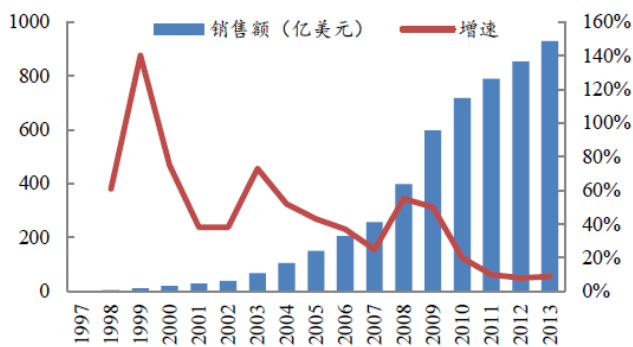
三、单抗是丽珠未来重要看点，公司有望凭借研发团队优势和优良产品布局持续突破

(一) 单抗是全球发展最快的医药细分行业之一，重磅品种专利到期促国内单抗类似物大发展

1. 单抗药是精准治疗的主要手段，代表药物治疗的发展方向。单抗药物是一类大分子蛋白靶向用药，具有靶向性强、特异性高和毒副作用低等特点。随着基因组学、分子生物学、蛋白组学、代谢组学、云计算、大数据等的发展，医学正向精准化、个性化发展。精准医疗的第一落脚点，便是个性化用药。药物治疗将一改传统的千人一面、依据概率统计归纳的统一用药方案，而是根据个体分型、选用针对个体有效的靶向药物精准治疗。单克隆抗体是实现精准用药的主要手段，代表药物治疗的发展方向，在过去 20 年来得到了飞速发展。随着药物研发手段的日趋成熟，未来越来越多针对不同靶点的特异性单抗将得到有效开发，满足精准医学的需求。

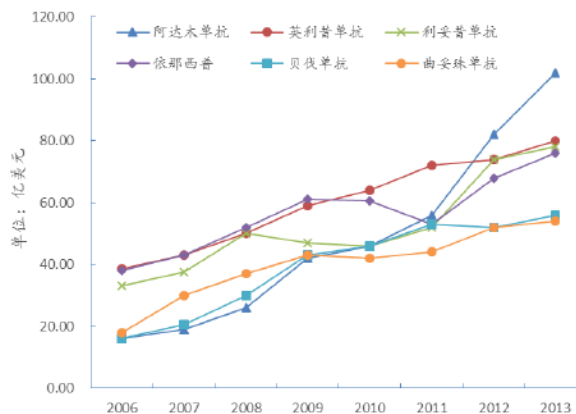
2. 单抗品种多、适应症丰富，大多是其适应症中的特效首选药物。抗体药品种众多，对应的适应症也很多，40%用于肿瘤，40%用于自身免疫疾病，9%用于抗感染，其他适应领域包括抗炎、眼科、骨质疏松、心梗、血液系统疾病等。抗体药在各自的适应症中大多是特效首选药物。

图 11: 全球单克隆抗体市场规模及增速



资料来源: IMS, 中国银河证券研究部;

图 12: 全球前六大重磅单抗销售额 (亿美元, 2006-2013)



资料来源: 中国银河证券研究部;

3. 单抗药是全球发展最快的医药细分行业之一。自 1997 年全球首个人源化单抗赛尼哌上市以来，单抗市场呈现超高速增长，年均增速 41%，至 2014 年销售额已逾 800 亿美元，占整个生物药的半壁江山。2014 年全球药品销售额排名显示，前 10 名药品中有 6 个是单抗药物，销售额 527 亿美元，且部分单抗药的排名还有继续上升的趋势。

除了整体市场增长迅猛以外，单抗药领域更是诞生了多款销售收入超过 50 亿美元的超重磅级药物。单抗药物现已成为且未来仍将是制药行业的主要组成部分和重要发展方向。

表 6: 2014 年全球销量前十名药物情况一览 (加粗为单抗药物)

排名	商品名	通用名	厂家	2014 年销售额 (亿美元)	2013 年销售额 (亿美元)	涨幅 (%)	适应症
1	修美乐 (Humira)	阿达木单抗 (adalimumab)	艾伯维	125.43	106.59	17.7	风湿性关节炎
2	Sovaldi	sofosbuvir	吉列德科学	102.83	1.39	7298	HCV 感染
3	Remicade	英夫利昔单抗 (infliximab)	强生、默克	92.4	89.44	3.3	风湿性关节炎
4	美罗华 (Rituxan)	利妥昔单抗 (rituximab)	罗氏	86.78	86.31	0.5	非霍奇金淋巴瘤
5	恩利 (Enbrel)	依那西普 (etanercept)	安进、辉瑞	85.38	83.25	2.6	风湿性关节炎
6	来得时 (Lantus)	甘精胰岛素 (insulin glargine)	赛诺菲	72.79	65.57	11	糖尿病
7	安维汀 (Avastin)	贝伐珠单抗 (Bevacizumab)	罗氏	69.57	67.77	2.7	转移性结直肠癌
8	赫赛汀 (Herceptin)	曲妥珠单抗 (trastuzumab)	罗氏	67.93	63.75	6.6	乳腺癌
9	舒利 (Avdair)	氟替卡松 (fluticasone)	葛兰素史克	64.31	80.2	-19.8	哮喘
10	可定 (Crestor)	瑞舒伐他汀钙 (rosuvastatin calcium)	阿斯利康	58.69	59.46	-1.3	高脂血症

数据来源: 中国银河证券研究部

4. 专利悬崖释放逾 500 亿美元空间，重磅单抗的生物类似物迎发展良机。近年多个单抗产品专利陆续到期，为生物类似物打开机会。这些重磅单抗靶点明确、疗效确切且为大品种，故其生物类似物的开发将降低企业的开发难度、风险和成本，有利于后进入该领域企业的学习积累和发展壮大。截止 2014 年底，全球正在进行临床试验的生物类似物共 280 只，年增长率为 20%。

5. 政府发文鼓励生物类似物发展，单抗类似物申报周期和成本有望切实下降。全球主要国家 (除俄罗斯、中亚以及非洲等地) 均已基本开放生物类似物的审批。我国于 2015 年 3 月发布《生物类似药研发与评价技术指导原则 (试行)》，为单抗类似物的新药审批提供绿色通道，特定产品不需进行大规模临床试验，只需进行生物等效性实验即可。生物类似物的审批程序有望简化，成本也可切实降低。据估计，单抗类似物的申报周期将由 8-10 年缩短至 6 年，临床试验费用可减少约 5000 万元。

(二) 我国生物类似单抗药进入井喷前夜，成本优势渐成核心

单抗药物的高壁垒决定了高集中度，全球主要单抗品种集中在 5-6 家大型制药企业，竞争集中在研发能力和速度的较量，技术或人才是单抗产业的核心竞争力。单抗重磅药物一旦研发成功，可带来丰厚收益，可为企业带来业绩持续增长的驱动力。

和国外不同，我国单抗药物以仿制药为主，由于品种不足、同质化严重，尚处于起步阶段，结合单抗产业格局和国内企业成长路径探析，国内企业需对技术、资金、销售渠道等不断整合优化。

截至 2015 年 11 月，CFDA 批准上市的国产单克隆抗体药物数量仅 10 种，占比国内上市单抗药物总数<50%，销售额仅占国内全部生物技术药物的 1.7%，远低于全球 34%的水平。

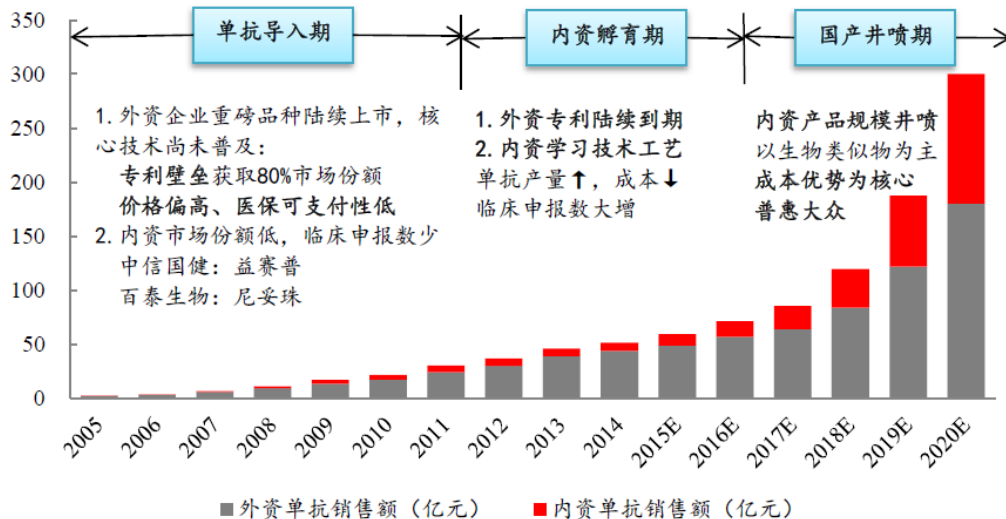
表 7: 已获 CFDA 批准的国产单克隆抗体

序号	药品名称	商品名	厂家	技术
1	鼠抗人 T 淋巴细胞 CD3 抗原单克隆抗体		武汉生物制品研究所有限责任公司	鼠源
2	抗人白介素-8 单克隆抗体	恩博克	大连亚维药业有限公司 东莞宏逸士生物技术有限公司	鼠源
3	注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	益赛普	中信国健	Fc 融合蛋白
4	碘[131I]肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体注射液	唯美生	上海美恩生物技术有限公司	嵌合
5	碘[131I]美妥昔单抗注射液	利卡汀	成都华神生物技术有限公司	鼠源
6	重组人源化抗人表皮生长因子受体单克隆抗体	泰欣生	百泰生物药业有限公司	人源化
7	注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	强克	上海赛金	Fc 融合蛋白
8	重组抗 CD25 人源化单克隆抗体注射液	健尼哌	中信国健	人源化
9	康柏西普眼用注射液	朗沐	成都康弘	Fc 融合蛋白
10	注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	安百诺	海正药业	Fc 融合蛋白

数据来源: 中国银河证券研究部

随着美国等国单抗技术日趋成熟，**单抗的生产开发工艺已商业化和标准化**，陆续涌现出专业生物药开发技术公司，包括 CRO、CMO 和设备提供商等，可提供生物药从上游细胞培养到下游蛋白纯化的完整解决方案。在我国，随着相关技术人员选择回国发展，这一趋势从 2012 年开始变得格外明显。自 2012 年以来，我国企业申报单抗临床项目数快速上升，由不足 10 个上升到 2015 年的上百个；申报企业数由不足 10 家上升到目前的 60 余家；标志抗体研发水平的抗体表达量由几 mg/L 上升到如今的 1 g/L。**技术进步使得单抗药供给量有望大幅上升，同时成本可明显下降。**此前我国单抗市场发展 10 余年，但规模并未打开，主要原因就是**好产品的价格过高**。随着国内企业的进入和成本的降低，我国单抗将迎井喷式发展。预计到 2018 年左右，第一梯队国产单抗药将陆续上市，单抗售价有望出现不同程度下降，部分品种有望获得更高的医保支付比，共同推动单抗普惠大众。预计到 2020 年，我国单抗市场规模将达 300 亿元左右，内资企业复合增速将达 58%。

图 13: 我国生物类似单抗药进入井喷前夜



资料来源: 中国银河证券研究部;

丽珠集团提前布局被低估的单抗行业，有望获得高回报。目前我国市场对单抗行业的认知还不够充分，对该版块存在一定的低估。A 股目前有 10 余家企业开展单抗的研发生产，整体估值偏低。丽珠集团 2010 年成立单抗公司开始战略转型，从今年年初开始生物药领域转型加速，尤其是加快了其单抗药物的研发，其研发团队实力雄厚，在研产品中不乏重磅产品。通过拆分丽珠市值，我们发现其在单抗方面的布局还没有在市值上有所体现，故未来可供上升的空间巨大。

(三) 丽珠集团单抗领军人物经验丰富，在研产品线不乏重磅品种

公司单抗生物药新研发和生产大楼，面积 17 万平方英尺，拥有 2 条独立的生产线和子生产线（分别为 500L 规模抛弃式和 1500L 规模不锈钢的生物反应器），建立了从抗体人源化、细胞株筛选、规模化细胞培养、抗体纯化、制剂、分析检测和质量控制一体化的技术平台，拥有符合 GMP 标准的生产线和先进的研发实验室。已于 2014 年全面投入使用。公司现有生物药研发团队约 150 人，有 10 名以上来自海外的生物药专家，其中有 2 名为“国家千人计划”的专家。

表 8: 丽珠集团单抗研发团队情况

姓名	经历
傅道田 博士	<ul style="list-style-type: none"> ● 拥有美国 20 多年从业经验 ● 曾任美国健赞公司生物药研发副总裁 ● 国家第六批“千人计划”特聘专家 ● 广东省引进创新科研团队带头人 ● 国务院侨办重点华侨华人创业团队带头人
阙子文 博士	<ul style="list-style-type: none"> ● 拥有 20 年美国生物制药研究开发经验 ● 曾在孟山都、辉瑞等公司，主持和参与近 20 项新药项目研究开发 ● 国家第八批“千人计划”特聘专家 ● 国家 863 计划项目（编号 2012AA02A304）课题总负责人
阮文 博士	<ul style="list-style-type: none"> ● 拥有 20 多年美国生物制药研发和商业化生产经验 ● 曾在美国 Amgen 公司任职 20 年，担任研发经理、副总监、药厂厂长、全球作业执行总监等
彭育才 博士	<ul style="list-style-type: none"> ● 拥有美国 10 年从业经验 ● 曾任百健公司高级科学家、生物药项目负责人 ● 广东省领军人才 ● 广东省引进创新科研团队、国务院侨办重点华侨华人创业团队第一核心成员
潘志卫 博士	<ul style="list-style-type: none"> ● 十年生物大分子药物工艺研发和大规模生产技术支持经验 ● 美国 Shire 公司丰富的生物制药项目管理经验

数据来源：公司网页，中国银河证券研究部

强大的研发团队是单抗研发顺利进行的有力保证。目前丽珠在研高端生物药产品 7 个，以单抗为主，适应症覆盖广泛，包括自身免疫病、肿瘤、骨质疏松等等。

AT132（注射用重组人源化抗人肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体）的国际对标药物 Humira 作为雅培的旗舰产品，是全球第一个获批的抗肿瘤坏死因子 TNF- α 药物。Humira 去年在全球销售额高达 125 亿美元，在全球最畅销的药物中位列榜首。截止目前，Humira 获 FDA 批准的适应症达 8 个之多。在国家食品药品监督管理局（CFDA）只获批了 2 个适应证，分别是类风湿关节炎、强直性脊柱炎。Humira 会在 2016 年失去美国市场的专利保护，2018 年又会失去欧洲专利保护。虽然对 Humira 这样的抗体药物仿制研究非常复杂，但丽珠率先布局，目前处于临床 Ib/IIa 试验阶段，进展顺利，未来值得期待。

LZM002（重组人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体注射液）是全球重磅单抗-利妥昔的仿制药，利妥昔单抗是罗氏最畅销的药物，2014 全球销售 87 亿美元，适用于复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤的治疗。利妥昔单抗注射主要有以下几种不良反应：腹痛、高血压、腹泻、淋巴结病、高血糖、关节痛、头昏等等现象。为了减少这种不良反应的发生，临床上常常联合用药，中西结合治疗。丽珠的参芪扶正注射液刚好可以与之配合使用。目前丽珠的 CD20 单抗已经完成了新药临床试验注册申请，国内申报该产品临床的企业也仅 5 家，如果刚好在专利期结束之际上市，则前景广阔。

LZM003（注射用重组人绒毛膜促性腺激素）是罗氏艾泽的仿制药，主要适用于不孕症。目前罗氏专利已经到期，丽珠的产品已完成新药临床试验注册申请。

Prolia Biobetter（重组全人抗 RANKL 单克隆抗体注射液），Prolia 是安进授权给葛兰素史

克的单抗之一，对人RANKL有亲和力和特异性，RANKL/RANK通路对人体骨骼健康具有重要意义，RANKL单抗适用于治疗有骨质疏松高危骨折的绝经后妇女，也用于通过提高骨量治疗男性骨质疏松症的骨折。目前我国骨质疏松患者数量约7000万，50岁以上女性在其中所占的比例将近80%，骨质疏松症的大多数患者在早期没有症状，随着人体骨质的逐步流失而出现症状，晚期大多数病人会出现全身关节疼痛，甚至稍有不慎受到磕碰便摔成骨折。骨质疏松性骨折多发生于腕部、脊柱和髌部，其中20%的髌部骨折患者会在一年内死亡，因此骨质疏松通常被称为“沉默的杀手”。随着我国逐步迈入老龄化社会，骨质疏松会逐步引起重视，我们推测到2020年，RANKL单抗药物在国内市场规模将达到20亿人民币，且国内还没有相应单抗药物上市，因而此仿制药未来非常值得期待。

表9: 丽珠集团高端生物药（单抗为主）在研产品线国际对标情况

在研产品	适应症	研发阶段	2014 年全球 市场规模(亿 美元)	2014 年国内 市场规模(亿 美元)	原研厂家及药名	专利到期 时间
AT132, 创新药	类风湿性关节炎	临床 Ib/IIa 期	125	2	雅培/Humira	2016
Anti-CD20 (LZM002)	非霍奇金淋巴瘤、慢性 淋巴细胞白血病、类风 湿性关节炎	完成新药临床 试验注册申请	87	7.8	Roche/Rituxian	2018
rhCG (LZM003)	促生殖	完成新药临床 试验注册申请	0.64	0.4	Merck/Ovidrel	已过期
Prolia Biobetter (Anti RANKL LZM004)	骨癌、骨质疏松	工艺开发	8.6	未进入中国	Amgen/Prolia	2022.06
Perjeta Biobetter (Anti HER-2 LZM005)	乳腺癌	新药临床试验注 册申请资料准备、 临床前药理毒理 研究	3.5	未进入中国	Genentech/Perjeta	2020.06
Anti PD-1	黑色素瘤	早期相关分析方 法开发	2014 年 9 月 新上市	未进入中国	Merk/Keytruda BMS/ Opdivo	
Anti PD-L1	非小细胞肺癌	工艺开发	2015 年 2 月 MPDL3280A 刚获 FDA 突 破性治疗认 定		Roche/MPDL3280A AstraZeneca/ MEDI4736	

数据来源: FDA 网站, CNKI 数据库, 中国银河证券研究部

Perjeta Biobetter (重组人源化抗 HER2 单克隆抗体注射液) 是罗氏旗下基因泰克研发的帕妥珠单抗的仿制药, 帕妥珠单抗作用机制与罗氏的赫赛汀有所不同, 能够更强烈地抑制肿瘤细胞的存活和生长, 和赫赛汀一样适用于转移性乳腺癌的治疗。此药近期还获批可用于早期乳腺癌的治疗。目前早期癌症患者需要更加有效的药物进行治疗, 而帕妥珠单抗确实能够延长那些未经治疗的、早期 HER2 阳性乳腺癌患者的生存期。由于早期乳腺癌患者的需求增

长，帕妥珠单抗成为罗氏的整个产品组合销售量增长最快的新产品，2015 年上半年的销售额增长了 72%，达到了 6.76 亿美元。目前丽珠的 Perjeta Biobetter 已经完成了中试工艺研究和中试生产，获得足量样品并开展了临床前动物试验药理药效眼就和安全评价工作。

PD-1/PD-L1 免疫疗法是当前备受瞩目的新一类抗癌免疫疗法，旨在利用人体自身的免疫系统抵御癌症，通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路使癌细胞死亡，具有治疗多种类型肿瘤的潜力，有望实质性改善患者总生存期。而各大制药巨头也正在火速推进各自的项目，调查单药疗法和组合疗法用于多种癌症的治疗，以彻底发掘该类药物的最大临床潜力。国内方面，2015 年卫计委重大新药创制专项已明确将 PD-1、PD-L1 等列为重要靶点，为今年国家重大新药创制专项新动向。丽珠在 PD-1/PD-L1 领域也已经有所布局，体现其研发团队与时俱进的前瞻性。

四、公司估值与投资建议

市场普遍认为是传统制药行业的白马公司，尤其在控费大背景下市场对其参芪注射液未来成长有所担忧，关注度较低。而我们认为丽珠在以下几方面具备亮点：

1. 有业绩、有估值、有热点、有前景、有期待，退可守、进可攻。公司未来三年净利润复合增速有望维持在 20-25%（有业绩），当前估值 30 倍左右（有估值），精准医疗布局项目优质（有热点），单抗系统性布局（有前景），并购基金助力海外布局预期+原料药资产整合预期（有期待）。公司目前估值比照医药行业整体 50 倍左右的估值以及部分布局精准医疗上市公司的估值来看处于较低水平，精准医疗和单抗方面的估值还没有体现。

2. Cynvenio 公司亮点多，丽珠有望通过合作抢占精准医疗先机，未来精准医疗持续布局值得期待。我国未来液体活检市场超过千亿，我们认为将最前沿的 CTCs 和 ctDNA 技术有机的结合将成为未来发展的趋势。丽珠海外布局的 Cynvenio 公司的产品是目前唯一可以同时完成 CTC、ctDNA 富集和全方位分析的平台。其提供的全方位检测服务要明显优于 FDA 认证的强生公司的 CellSearch 系统及其他同类产品，且已被纳入美国众多保险公司的医保计划。合资公司成立后将迅速上报两款产品，未来前景广阔。公司精准医疗战略已经开启，我们推测未来有望持续布局。

3. 单抗是丽珠未来重要看点，公司有望凭借研发团队优势和优良产品布局持续突破。丽珠单抗领军人物经验丰富，研发团队强大。目前在研高端生物药产品 7 个，包括自身免疫病、肿瘤、骨质疏松等等。进展最快的 AT132 已处于临床 Ib/IIa 试验阶段，国际对标 Humira 去年全球销售额高达 125 亿美元。另外丽珠在目前最受瞩目的 PD-1/PD-L1 领域也有布局。

4. 盈利预测与投资建议：预计 2015-17 年 EPS 为 1.56、1.94、2.46 元，对应 PE 分别为 36、29、23 倍。我们认为公司短期、中期、长期成长逻辑明确，未来三年业绩复合增速 20-25% 确定性高，当下估值不贵，同时精准医疗部分和单抗部分价值没有被市场完全认知与挖掘，预期差较大，公司精准医疗战略已经开启，并已经成立并购基金，我们推测海外布局在未来有望持续推进，我们看好公司长期发展，维持“推荐”评级。

五、风险提示

控费带来业绩下降超预期风险；与 Cynvenio 成立合资公司后产品国内审批低于预期；单抗产品研发进度低于预期；

附表：公司财务报表（百万元）

指标(百万)	2013	2014	2015E	2016E	2017E	指标(百万)	2013	2014	2015E	2016E	2017E
货币资金	611	571	615	1,747	2,300	营业收入	4619	5544	6675	8076	9732
应收票据	0	0	0	0	0	营业成本	1695	2143	2588	3120	3701
应收账款	1,325	1,378	1,668	2,017	2,424	营业税金及附加	59	69	83	101	121
预付款项	202	166	401	283	529	销售费用	1811	2208	2617	3162	3805
其他应收款	39	52	58	75	86	管理费用	437	465	581	719	886
存货	642	847	885	1203	1274	财务费用	-15	21	32	11	-6
长期股权投资	124	38	38	38	38	资产减值损失	45	58	45	45	45
固定资产净额	1977	2944	2946	2387	1827	公允价值变动损益	-1	-5	0	0	0
在建工程	1083	562	0	0	0	投资收益	5	8	0	0	0
无形资产净值	225	258	214	169	125	营业利润	591	585	729	919	1180
递延所得税资产	0	0	0	0	0	营业外净收入	38	68	49	49	49
资产总计	6365	7093	7088	8169	8852	税前利润	629	652	778	968	1229
短期借款	491	376	0	0	0	所得税	105	98	117	145	184
应付票据	0	1	2	3	4	净利润增长率	10%	6%	19%	24%	27%
应付账款	812	951	824	1316	1222	归属母公司净利润	488	1	1	1	2
预收款项	62	56	82	85	117	少数股东损益	36	214	273	348	429
应付职工薪酬	0	0	0	0	0	基本每股收益	1.232	1.304	1.556	1.935	2.457
应交税费	0	1	2	3	4	摊薄每股收益	1.232	1.304	1.556	1.935	2.457
其他应付款	767	861	861	861	861	指标	2013	2014	2015E	2016E	2017E
一年内到期的非长期借款	0	1	2	3	4	成长性					
长期借款	550	467	467	467	467	收入增长率	17%	20%	20%	21%	21%
长期应付款	0	0	0	0	0	净利润增长率	10%	6%	19%	24%	27%
专项应付款	0	0	0	0	0	EBIT 增长率	15%	8%	21%	21%	25%
其他非流动负债	79	0	0	0	0	盈利能力					
负债合计	2,761	3,011	2,534	3,029	2,967	毛利率	63%	61%	61%	61%	62%
所有者权益合计	3,605	4,082	4,554	5,141	5,886	净利润率	11%	10%	10%	10%	11%
现金流量表(百万)	2013	2014	2015E	2016E	2017E	EBITDA/营业收入	17%	17%	21%	19%	18%
净利润	524	554	661	823	1045	ROE(摊薄)	15%	14%	15%	16%	18%
折旧与摊销		258	590	1326	793	ROIC	18%	13%	15%	18%	26%
经营活动现金流	438	725	590	1326	793	估值指标					
投资活动现金流	-875	-738	42	42	42	P/E	45.18	42.69	35.79	28.77	22.66
融资活动现金流	8	-21	-589	-236	-281	P/S	4.77	3.97	3.30	2.73	2.26
净现金流	-430	-34	43	1132	554	P/B	6.59	5.96	5.34	4.74	4.14
期初现金余额		751	571	615	1747	EV/EBITDA	21.58	18.46	12.14	10.13	8.56
期末现金余额		571	615	1747	2300	股息收益率	1%	1%	1%	1%	1%

资料来源：中国银河证券研究部

插图目录

图 1: 肿瘤精准医疗发展的背景	6
图 2: 目前的诊断方法的局限使肿瘤个性化治疗面临困境	7
图 3: 液体活检的临床应用	8
图 4: 基于 CTCs 的肿瘤治疗实时全面监测模式	11
图 5: ctDNA 的来源示意图	11
图 6: ctDNA 的检测方法	12
图 7: Cynvenio 公司的竞争优势	13
图 8: Cynvenio 公司 LiquidBiopsy® 工作流程示意	15
图 9: Cynvenio 公司 LiquidBiopsy® 和现存产品相比竞争优势明显	15
图 10: Clear ID™ 和 NK Vue™ 检测示意	16
图 11: 全球单克隆抗体市场规模及增速	17
图 12: 全球前六大重磅单抗销售额 (亿美元, 2006-2013)	17
图 13: 我国生物类似单抗药进入井喷前夜	20

表格目录

表 1: CTCs 检测主流技术	9
表 2: CTCs 全球市场规模预测 (百万美元)	10
表 3: CTCs 与 ctDNA 对比情况	12
表 4: Cynvenio 公司管理团队情况	14
表 5: Cynvenio 公司产品服务一览表	16
表 6: 2014 年全球销量前十名药物情况一览 (加粗为单抗药物)	18
表 7: 已获 CFDA 批准的国产单克隆抗体	19
表 8: 丽珠集团单抗研发团队情况	21
表 9: 丽珠集团高端生物药 (单抗为主) 在研产品线国际对标情况	22
附表: 公司财务报表 (百万元)	25

评级标准

银河证券行业评级体系：推荐、谨慎推荐、中性、回避

推荐：是指未来 6-12 个月，行业指数（或分析师团队所覆盖公司组成的行业指数）超越交易所指数（或市场中主要的指数）平均回报 20% 及以上。该评级由分析师给出。

谨慎推荐：行业指数（或分析师团队所覆盖公司组成的行业指数）超越交易所指数（或市场中主要的指数）平均回报。该评级由分析师给出。

中性：行业指数（或分析师团队所覆盖公司组成的行业指数）与交易所指数（或市场中主要的指数）平均回报相当。该评级由分析师给出。

回避：行业指数（或分析师团队所覆盖公司组成的行业指数）低于交易所指数（或市场中主要的指数）平均回报 10% 及以上。该评级由分析师给出。

银河证券公司评级体系：推荐、谨慎推荐、中性、回避

推荐：是指未来 6-12 个月，公司股价超越分析师（或分析师团队）所覆盖股票平均回报 20% 及以上。该评级由分析师给出。

谨慎推荐：是指未来 6-12 个月，公司股价超越分析师（或分析师团队）所覆盖股票平均回报 10% - 20%。该评级由分析师给出。

中性：是指未来 6-12 个月，公司股价与分析师（或分析师团队）所覆盖股票平均回报相当。该评级由分析师给出。

回避：是指未来 6-12 个月，公司股价低于分析师（或分析师团队）所覆盖股票平均回报 10% 及以上。该评级由分析师给出。

李平祝，行业分析师。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，本人承诺，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映本人的研究观点。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接受到任何形式的补偿。本人承诺不利用自己的身份、地位和执业过程中所掌握的信息为自己或他人谋取私利。

免责声明

本报告由中国银河证券股份有限公司（以下简称银河证券，银河证券已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格）向其机构或个人客户（以下简称客户）提供，无意针对或打算违反任何地区、国家、城市或其它法律管辖区域内的法律法规。除非另有说明，所有本报告的版权属于银河证券。未经银河证券事先书面授权许可，任何机构或个人不得更改或以任何方式发送、传播或复印本报告。

本报告所载的全部内容只提供给客户做参考之用，并不构成对客户的投资建议，并非作为买卖、认购证券或其它金融工具的邀请或保证。银河证券认为本报告所载内容及观点客观公正，但不担保其内容的准确性或完整性。客户不应单纯依靠本报告而取代个人的独立判断。本报告所载内容反映的是银河证券在最初发表本报告日期当日的判断，银河证券可发出其它与本报告所载内容不一致或有不同结论的报告，但银河证券没有义务和责任去及时更新本报告涉及的内容并通知客户。银河证券不对因客户使用本报告而导致的损失负任何责任。

银河证券不需要采取任何行动以确保本报告涉及的内容适合于客户。银河证券建议客户如有任何疑问应当咨询证券投资顾问并独自进行投资判断。本报告并不构成投资、法律、会计或税务建议或担保任何内容适合客户，本报告不构成给予客户个人咨询建议。

本报告可能附带其它网站的地址或超级链接，对于可能涉及的银河证券网站以外的地址或超级链接，银河证券不对其内容负责。本报告提供这些地址或超级链接的目的纯粹是为了客户使用方便，链接网站的内容不构成本报告的任何部份，客户需自行承担浏览这些网站的费用或风险。

银河证券在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或进行证券交易，或向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务在内的服务或业务支持。银河证券可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

银河证券无需因接收人收到本报告而视其为客户。本报告是发送给银河证券客户的，属于机密材料，只有银河证券客户才能参考或使用，如接收人并非银河证券客户，请及时退回并删除。

所有在本报告中使用的商标、服务标识及标记，除非另有说明，均为银河证券的商标、服务标识及标记。

银河证券版权所有并保留一切权利。

联系

中国银河证券股份有限公司 研究部

上海浦东新区富城路99号震旦大厦15楼
深圳市福田区福华一路中心商务大厦26层
北京市西城区金融街35号国际企业大厦C座
北京市西城区金融街35号国际企业大厦C座
北京市西城区金融街35号国际企业大厦C座
公司网址：www.chinastock.com.cn

机构请致电：

上海地区：何婷婷 021-20252612 hetingting@chinastock.com.cn
深广地区：詹璐 0755-83453719 zhanlu@chinastock.com.cn
海外机构：李笑裕 010-83571359 lixiaoyu@chinastock.com.cn
北京地区：王婷 010-66568908 wangting@chinastock.com.cn
海外机构：刘思瑶 010-83571359 liusiyao@chinastock.com.cn