

三期试验价值获 FDA 肯定, 仍需补充验证性试验 ——天士力(600535.SH)点评报告

天士力(600535.SH)

推荐 维持

投资要点:

1. 事件

公司发布《关于复方丹参滴丸美国 FDA 新药申报可行性会议情况的公告》。公司按照 FDA 的会议要求, 进行了后续的材料递交等相关工作, 并于近期在美国 FDA 总部就复方丹参滴丸新药申报可行性的议题与 FDA 召开了会议。会议形成主要结论如下:

1、FDA 肯定了国际多中心 III 期临床试验的价值, 指出试验第六周时 T89 的高、低剂量治疗组相对安慰剂组和三七组对提高平板运动时间在 $p < 0.05$ 统计学水平上具有显著意义, 临床试验实际统计结果 p 值为 0.02, 而且运动时间提高的趋势和速率的临床意义显著。FDA 同意在递交新药申请前, 可公开发表本试验结果。

2、第四周的点对点比较结果统计学临界显著, 临床试验实际统计结果 p 值为 0.06, 未达到 III 期临床方案中规定的在第四周首要观察终点时间统计学显著的要求。

3、美国 FDA 新药申报需两个临床试验同时满足 $p < 0.05$ 。公司在已完成的 III 期临床试验的基础上, 需要一个再次验证六周统计显著的临床试验, 用于满足新药申请。会议中公司提出了这个验证性试验的方案, FDA 表示愿意与公司继续进行讨论, 共同确定试验方案。

4、公司还向 FDA 介绍了 T89 两项新适应症(急性高原性反应、糖尿病视网膜病变)的作用机理研究和国内临床试验的结果, 探讨了新适应症申报次序和路径。FDA 心肾部官员表示在申报心血管适应症的 NDA 之前, 公司可以提交现有资料到 FDA 的其他评审部门, 用于满足新适应症的药政评审需求。

2. 我们的分析与判断

(一) FDA 对三期临床结果态度整体正面, 第四周结果不影响对丹滴有效性判断

FDA 允许公司补充一个验证性临床试验, 只需重复验证有效性即可, 体现了对三期临床试验中第六周结果和对 2~6 周斜率的认可, 态度整体正面。三期临床中第六周点对点结果显示 $p < 0.02$, 且运动时间提高的趋势和速率的临床意义显著, 这一结果体现了丹滴在实质层面上的有效性, 也因此 FDA 才同意与公司继续讨论补充试验方案及后续进行补充的验证性试验。

第四周结果临界显著, P-value 为 0.06, 主要与组内变异量过

分析师

李平祝

☎: 010-83574546

✉: lipingzhu@chinastock.com.cn

职业资格证书编号: S0130515040001

特此鸣谢

余宇 010-83571335

(sheyu@chinastock.com.cn)

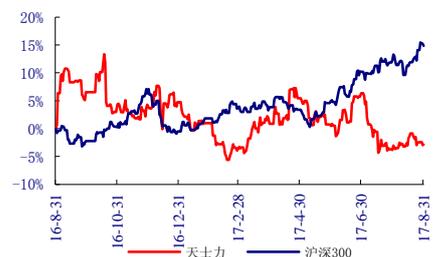
对本报告的编制提供信息。

市场数据

2017-08-31

A 股收盘价(元)	37.95
A 股一年内最高价(元)	42.80
A 股一年内最低价(元)	37.00
沪深 300 指数	3822.09
市盈率	32.86
总股本(万股)	108047.59
实际流通 A 股(万股)	103284.27
限售的流通 A 股(万股)	4763.32
流通 A 股市值(亿元)	391.14

相对沪深 300 表现图



资料来源: 中国银河证券研究部

相关研究

天士力(600535)半年报点评: 医药工业逐步恢复, 普佑克打开广阔市场空间 2017-08-16

天士力(600535)一季报点评: 重回稳健增长轨道, 精彩未来正在来临 2017-04-20

天士力(600535)年报点评: 医药工业渠道调整影响结束, 关注员工持股计划及医保谈判目录

天士力(600535): 丹滴 FDA 认证的最大不确定性已消除, 继续战略性推荐 2016-12-29

大有关。影响药品疗效与安慰剂之间是否存在显著性差异的主要因素包括组间变异量、组内变异量及样本量等。三期临床试验为全球多中心临床试验，组内变异量较二期时大，在第四周时药品与安慰剂之间的组间差异对结果显著性的影响无法覆盖其组内差异的影响，同时，试验进行期间乌克兰战争导致部分该国病人的参与得不到保证，这部分数据无法纳入有效性验证，因此统计样本量降低也不利于作出显著性。（据我们统计，约有 16 个临床试验中心处在乌克兰，入组患者共 200 余人，对于试验结果影响较大）。

我们认为，第四周结果不影响对丹滴有效性的判断。（1）第六周点对点数据 $p < 0.02$ ，在统计学意义上足以证明临床效果的显著性；且从第二周到第六周呈现时效关系的显著性，体现丹滴在用药过程中随着时间延长药效越来越好，也足可证明实质上的有效性。（2）从心绞痛用药历史上看，丹滴药效比几乎所有现存药物都好，其作用机制同时包括降低氧气需求、增加氧气供给、增加能量代谢及其他作用机制，在心肌体的多靶点综合地作用，能够克服传统心绞痛药品的局限性。（3）从药政审批层面，在 FDA 的新药审批历史上类似安排并非没有先例。况且 FDA 近年来日益强调“真实世界的研究”的价值导向，在与 FDA 沟通过程中，公司已经向其介绍了全球多个国家和地区临床中心研究者的好评和病人报告的临床获益情况、T89 的巨大市场需求和临床价值以及心绞痛发作次数和硝酸甘油用量的下降等，使 FDA 体会到丹滴实际上的临床价值。我们认为后续与 FDA 保持沟通和**补充的验证性试验是否显著是丹滴未来能否获批的关键。**

（二）补充验证性试验的成本规模俱较小，重复第六周显著结果的概率较大

公司目前拟定在美开展规模较小的验证性临床试验，验证第六周结果的显著性。FDA 要求以两个临床试验验证同一个结果以降低 Type I Error，目前公司拟于美国进行规模在 300 人左右的验证性试验，主要临床终点选择为第六周平板试验运动时间。我们认为这样的试验安排具有如下优势：

1. 三期试验的美国区块已经具有现成的参考经验，对其进行简单的重复可降低验证性试验的不确定性，提供重要参考价值。
2. 时长方面，由于样本规模较小，约可在一年内完成。根据 Clinical Trials 网站所提供信息，三期临床时公司已经与 30 个在美临床试验中心开展良好合作。假设每个中心每月入组 1 名病人，则一年之内即可完成。
3. 费用方面，由于样本规模较小及此前试验经验，费用有望大大降低。首先，签订中心的费用、临床启动和医生费用等都可能有所下降；其次，在三期临床过程中公司自己的研究队伍得到了充分锻炼，在 protocol 设计及与医生交流等方面都有所成长，从而可以降低对第三方 CRO 的依赖而节省相关费用。
4. 试验结果方面，影响三期临床第四周数据的两个因素都可以避免：只在美国进行可以克服多中心大规模试验造成的组内变异量较大的挑战；美国政治平稳不存在类似于乌克兰的战乱问题。因此，**我们认为公司在补充验证性试验中重复第六周的显著结果概率较大。**

（三）公司为丹滴申报进行大量配套工作，已获得 FDA 初步认可

公司在药理药效、安全性、质量控制及临床试验结果解读等多方面为新药申报进行了大量配套工作，且已获得 FDA 初步认可。众所周知，FDA 对一项新药的审批绝非仅仅依赖单个临床试验结果，而是综合性考量。公司为丹滴申报做出大量配套工作和积极努力，包括且不限于：通过与法国基因药物研发公司 Pharnext 及 Cohen 教授开展合作，以基因网络药理学为丹滴临床试验中体现的许多特色提供理论解释，挖掘其科学内涵，提升丹滴研究的合理化程度；通过与王广基院士合作，解释基因靶位上中药（丹滴）作用持久的现象；通过对二期、三期试验现象的挖掘，解释丹滴存在有效成分入血、量效关系、峰谷关系等；以及拆方试验、批次质量控制等。目前公司的一系列努力已经得到 FDA 初步认可：安全性、质量控制、峰谷关系、拆方等解释都已经被 FDA 所接纳，目前仅剩的工作只是重复第六周结果的显著性。我们认为临床试验的结果固然并非人力所能控制，然而市场可能低估了公司在丹滴新药申报工作中做出的其他配套工作和积极努力的态度。

（四）三期临床试验结果发表可促进国内销售

FDA 同意在公司于 NDA 前可公开发表三期临床试验结果，第六周结果的显著性和清晰的时效、量效关系有助于国内医生认识到丹滴的临床价值；而丹滴的安全性、质量控制已经获得 FDA 完全认可，也对国内学术推广有积极正面作用。

3. 投资建议：

一方面，我们继续对丹参滴丸的 FDA 认证有信心，获批只是时间早晚问题。我们认为丹滴在美国 FDA 的获批不仅仅对于天士力意义重大，对于我国医药产业也是非常重大的事件。丹滴的获批将进一步推动后续系列产品的 FDA 认证步伐。我们认为丹滴获批之时天士力将享受医药板块第一线的估值。公司将成为中药现代化和国际化的绝对龙头企业。另一方面，我们认为公司医药工业经过前期的渠道调整，将恢复稳定增长。普佑克进入医保也为公司打开新的空间。四位一体的研发模式也为公司的长远发展做足了准备。预计公司 17-19 年归属净利润为 13.76 亿元/16.68 亿元/19.72 亿元，对应 EPS 为 1.27 元/1.54 元/1.83 元。我们认为公司是中药现代化和国际化的绝对龙头企业，维持“推荐”评级。

4. 风险提示：

复方丹参滴丸国际化进程低于预期的风险。

报表预测

利润表	2014A	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
营业收入	12566.90	13221.67	13945.50	15811.89	18071.49	20409.01
减: 营业成本	7856.88	8101.60	8853.62	10230.05	11414.14	12655.11
营业税金及附加	101.60	121.35	151.36	173.93	162.64	183.68
营业费用	1821.90	1990.93	2362.30	2688.02	3252.87	3775.67
管理费用	810.09	959.15	868.76	948.71	1120.43	1306.18
财务费用	291.12	260.57	228.07	118.96	112.62	109.68
资产减值损失	-16.43	52.30	5.12	13.66	13.66	13.66
加: 投资收益	-0.80	5.60	-10.11	0.00	0.00	0.00
公允价值变动损益	-0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
其他经营损益	8.22	5.85	0.00	4.69	4.69	4.69
营业利润	1709.09	1747.23	1466.14	1643.24	1999.81	2369.72
加: 其他非经营损益	23.98	48.19	30.19	34.12	34.12	34.12
利润总额	1733.07	1795.42	1496.34	1677.36	2033.93	2403.84
减: 所得税	282.69	271.75	277.10	251.60	305.09	360.58
净利润	1450.38	1523.67	1219.23	1425.76	1728.84	2043.27
减: 少数股东损益	82.11	45.12	42.81	50.06	60.70	71.74
归属母公司股东净利润	1368.27	1478.55	1176.42	1375.70	1668.14	1971.53
资产负债表	2014A	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
货币资金	624.58	528.31	611.16	158.12	180.71	204.09
应收和预付款项	5054.71	6691.44	7450.47	7795.80	9101.09	9692.82
存货	1476.64	1763.73	2011.88	1968.23	2472.56	2451.04
其他流动资产	137.46	361.58	383.29	383.29	383.29	383.29
长期股权投资	400.63	522.51	551.14	551.14	551.14	551.14
投资性房地产	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
固定资产和在建工程	3516.30	3687.77	3908.05	3964.97	3995.92	4000.89
无形资产和开发支出	819.50	972.97	1077.84	1448.47	1800.66	2134.40
其他非流动资产	306.91	237.30	322.11	227.79	133.47	133.47
资产总计	12336.73	14765.63	16315.93	16497.80	18618.84	19551.14
短期借款	3432.19	2970.66	2388.26	1700.77	2292.60	1501.09
应付和预收款项	2945.97	2744.99	3178.32	3502.60	3896.45	4287.48
长期借款	812.23	798.45	399.50	49.50	99.50	149.50
其他负债	77.88	533.75	2118.86	2118.86	2118.86	2118.86
负债合计	7268.27	7047.85	8084.95	7371.74	8407.41	8056.94
股本	1032.84	1080.48	1080.48	1080.48	1080.48	1080.48
资本公积	244.41	1771.45	1544.29	1544.29	1544.29	1544.29
留存收益	3560.63	4617.56	5339.07	6184.10	7208.76	8419.78
归属母公司股东权益	4837.88	7469.48	7963.84	8808.87	9833.54	11044.56
少数股东权益	230.58	237.45	242.85	292.91	353.61	425.35
股东权益合计	5068.46	7706.93	8206.69	9101.78	10187.15	11469.91

负债和股东权益合计	12336.73	14754.78	16291.64	16473.52	18594.56	19526.85
现金流量表	2014A	2015A	2016A	2017E	2018E	2019E
经营性现金净流量	621.13	348.86	1158.86	2038.81	941.60	2439.80
投资性现金净流量	-566.43	-910.82	-653.70	-810.85	-810.85	-810.85
筹资性现金净流量	71.09	286.32	-231.84	-1681.00	-108.15	-1605.58
现金流量净额	125.57	-276.81	272.58	-453.04	22.60	23.38

资料来源：公司公告、中国银河证券研究部

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，生物医药行业分析师。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。

截至本证券研究报告发布之日，本公司持有本篇报告涉及之上市公司的股份达到或超过其已发行股份的 1%，特此提醒投资人注意。

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

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
上海浦东新区富城路 99 号震旦大厦 15 楼
公司网址：www.chinastock.com.cn

机构请致电：

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
上海地区：何婷婷 021-20252612 hetingting@chinastock.com.cn