

投资 Rgenix, 肿瘤免疫治疗平台布局再下一城 ——乐普医疗(300003)事件深度跟踪

核心观点:

1. 事件:

10月9日晚,公司发布公告,拟投资1250万美元,参与美国Rgenix公司C轮融资。

Rgenix公司拥有独创的抗肿瘤新靶点发现平台及在此基础上开发的3款first-in-class抗肿瘤药物(小分子药物RGX-104、RGX-202和单抗药物RGX-019),其中2款新药正在美国开展临床试验。公司通过投资Rgenix公司,未来可选择引进包括RGX-104在内的first-in-class新药进入中国,开展临床试验和市场开发。引进Rgenix公司的产品不但可以补充公司肿瘤免疫治疗方面的的产品线,还可以与乐普生物PD-(L)1单抗联用进行临床试验和市场开发,从而形成具有自己特点的肿瘤免疫治疗产品组合,增强未来公司在肿瘤免疫治疗方面的核心竞争力。

Rgenix公司2017年度的总资产为1786.77万美元,净资产为1678.62万美元。

2. 我们的分析和判断:

Rgenix公司致力于研发基于全新靶点的抗肿瘤新药。公司的新靶点发现平台可系统性的识别肿瘤细胞中与RNA调控相关的全新靶点,并以此筛选first-in-class药物;公司高管深耕肿瘤领域多年,拥有丰富的专业技术经验;目前公司已完成3轮合计8350万美元融资。

Rgenix现已成功研发三款first-in-class产品。(1) RGX-104:针对LXR/ApoE靶点的小分子药物,可用于治疗多种恶性实体瘤,2015年获得FDA孤儿药认定,现进入1b/2期临床;(2) RGX-202:靶向作用于肌酸转运体SLC6a8的小分子药物,用于治疗胃肠道癌,现已进入I期临床;(3) RGX-019:作用于MerTK靶点的单抗药物,用于治疗三阴性乳腺癌,预计2019年在美开展临床试验。

肿瘤免疫治疗平台布局持续完备,有望成为长期成长新动能。我们认为公司通过投资Rgenix,未来可选择引进包括RGX-104在内的first-in-class新药进入中国,开展临床试验和市场开发,将进一步丰富公司在肿瘤免疫治疗领域的布局。同时,目前研发进度最快的RGX-104已展现出与PD-1/L1的联用潜质,我们认为引入RGX-104也有望与公司在研的PD-1/L1产生协同,从而形成具有自身特点的肿瘤免疫治疗产品组合,增强核心竞争力。

乐普医疗(300003.SZ)

推荐 维持评级

分析师

李平祝

✉: 010-83574546

✉: lipingzhu@chinastock.com.cn

执业证书编号: S0130515040001

王晓琦

✉: 010-66568589

✉: wangxiaoqi@chinastock.com.cn

执业证书编号: S0130518080001

特此鸣谢

孟令伟

✉: menglingwei_yj@chinastock.com.cn

实习生: 殷梦雅

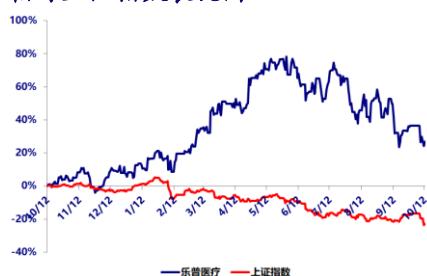
对本报告的编制提供信息。

市场数据

2018-10-12

A股收盘价(元)	28.15
A股一年内最高价(元)	41.53
A股一年内最低价(元)	21.03
上证指数	2606.91
市盈率-TTM	41.33
总股本(万股)	178165.29
实际流通A股(万股)	140712.13
限售的流通A股(万股)	37453.16
流通A股市值(亿元)	396.10

相对上证指数表现图



资料来源: 中国银河证券研究院

相关研究

1. 2018-08-14 乐普医疗半年报跟踪:业绩保持高速增长,多维度布局确保中长期发展

目录

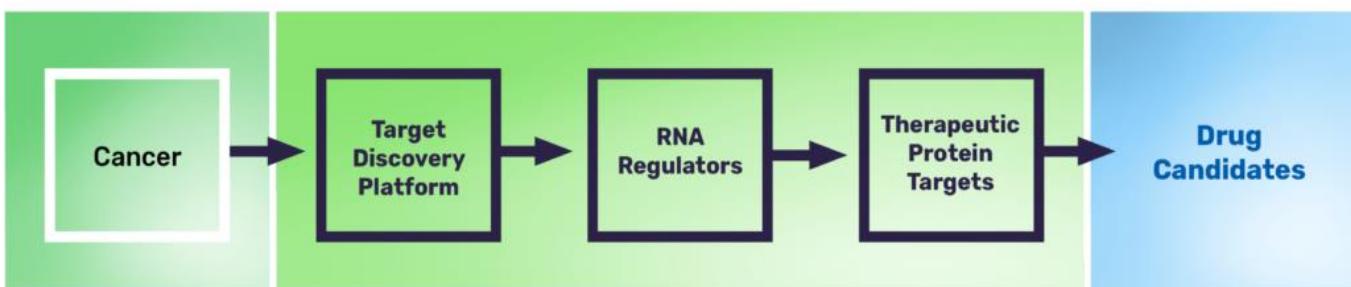
(一) Rgenix 公司致力于研发基于新靶点的抗肿瘤新药	2
1. 公司的发现平台可识别全新的与 RNA 调控相关的抗肿瘤新靶点	2
2. 公司高管深耕肿瘤治疗领域多年，拥有丰富的专业技术经验	2
3. 三轮融资助力公司稳步推进新型抗肿瘤药物研发	3
(二) Rgenix 目前有三款 first in-class 产品处于在研状态	4
1. RGX-104: 针对 LXR/ApoE 靶点的小分子药物，可用于治疗多种恶性实体瘤，已获得 FDA 孤儿药认定，现进入 1b/2 期临床	5
2. RGX-202: 靶向作用于肌酸转运载体 SLC6a8 的小分子药物，用于治疗胃肠道癌，现已进入 I 期临床	7
3. RGX-019: 作用于 MerTK 靶点的单抗药物，用于治疗三阴性乳腺癌	9
(三) 肿瘤免疫治疗平台布局持续完备，有望成为业绩长期成长新动能	9
1. 公司总部直接战略投资境内外高技术壁垒的新药项目	9
2. 以乐普生物为平台，全面建设生物药物的研发、生产和销售平台	11
(四) 投资建议	14
(五) 风险提示	14

(一) Rgenix 公司致力于研发基于新靶点的抗肿瘤新药

1. 公司的发现平台可识别全新的与 RNA 调控相关的抗肿瘤新靶点

Rgenix 公司拥有独创的抗肿瘤新靶点发现平台，可识别与 RNA 调控相关的抗肿瘤新靶点。Rgenix 是一家位于美国纽约市曼哈顿区的新药研发公司，专注于发现和开发靶向作用于癌症进程中关键通路位点的新型抗癌药物。公司拥有独创的抗肿瘤新靶点发现平台，可识别与 RNA 调控相关的抗肿瘤新靶点，并筛选出针对这些新靶点的 first in-class 药物。该发现平台最初由洛克菲勒大学开发，现已独家授权给 Rgenix。该平台的最大特点为：不同于大多数从肿瘤 DNA 水平的遗传突变中寻找激活的已知靶点，其采用独有的实验筛选方法系统地揭示癌症细胞 RNA 水平层面的调控（这些 RNA 调控通路通常介导癌细胞与肿瘤微环境中的其他细胞包括免疫细胞之间的信号传导）的相关靶点，以求筛选出针对这些新靶点的 first in-class 药物。

图 1：Rgenix 公司独创的 RNA 调控相关的抗肿瘤新靶点发现平台示意图



资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

2. 公司高管深耕肿瘤领域多年，拥有丰富的专业技术经验

Rgenix 公司的管理团队技术经验丰富。

首席执行官兼联合创始人 Masoud Tavazoie 博士，在肿瘤药理学等医学领域拥有超过 20 年的专业技术经验，并获得肿瘤生物疗法的多项专利，是与肿瘤学中小分子和生物治疗相关的多项专利的共同发明人，是搭建 Rgenix 药物筛选平台的主要科学家。

执行董事长、临床顾问委员会主席 Eric K. Rowinsky 博士曾在众多制药和生物技术公司的董事会、科学顾问委员会和项目咨询委员会任职，并多次向 FDA 提供新药申请方面的建议。曾担任 NCI 科学顾问委员会成员，同时是多家上市公司的董事会成员。

首席医学官 Roger Waltzman 从业经历涵盖从新药开发到获批上市的全过程，拥有超过 20 年的肿瘤学研究经历。

首席运营官 David Darst，曾以联合创始人、执行副总裁兼董事的身份创办 Potentia Pharmaceuticals，之后资产出售给分公司 Apellis Pharmaceuticals（纳斯达克上市公司），曾在全球最大的私营医疗保健投资公司 OrbiMed Advisors 任风险投资家。是 Alliance for Cancer Gene Therapy (ACGT) 的主任，并且是洛克菲勒大学咨询委员会成员。

表1：Rgenix公司高管简介

名字	职务	主要履历
Masoud Tavazoie	首席执行官兼联合创始人	加州大学伯克利分校分子和细胞生物学学士、哥伦比亚大学内外科医学院博士。在肿瘤药理学等医学领域拥有超过 20 年的专业技术经验，并获得肿瘤生物疗法的多项专利。曾获 Brunie 神经干细胞奖和皮肤病学 Lowenfish 奖，在 Cell、Cell Stem Cell、Nature Neuroscience 和 Neuron 上发表多篇文章，是与肿瘤学中小分子和生物治疗相关的多项专利的共同发明人，是搭建 Rgenix 药物筛选平台的主要科学家。
Eric K. Rowinsky	执行董事长、临床顾问委员会主席	纽约大学 BA、美国田纳西州大学 MD。1996-2006 年任圣安东尼奥德克萨斯大学健康科学中心肿瘤内科的临床医学教授；1996-2005 年任 SBC 资助早期药物开发主席，是厄洛替尼、吉非替尼、帕尼单抗、替西罗莫司等多种靶向治疗药物早期研发的首席研究员。1996-2006 年任圣安东尼奥德克萨斯大学健康科学中心肿瘤内科的临床医学教授。2005-2009 年曾在 ImCloneSystem 任首席医学官和临床研发及药品注册部门的执行副总裁；2012-2015 年，曾在 Stemline Therapeutics, Inc. 任职 R&D 总管、执行副总裁和首席医学官。此外，他曾在 Investigational New Drugs 担任副主编，Cancer Research 的癌症研究副主编和编辑委员会成员。曾在众多制药和生物技术公司的董事会、科学顾问委员会和项目咨询委员会任职，并多次向 FDA 提供新药申请方面的建议。曾获得美国癌症协会的职业发展奖和第六届年度 Emil J. Freireich 奖，以表彰其在临床癌症治疗方面的杰出成就。还曾担任 NCI 科学顾问委员会成员。同时是多家上市公司的董事会成员，包括 Biogen Idec Inc., Navidea Inc., Bind Therapeutics 和 Fortress Biotech Inc.。
Roger Waltzman	首席医学官	1992 年布朗大学获得医学硕士学位，2006 年获得哥伦比亚大学 MBA，从业经历涵盖从新药开发到获批上市的全过程，拥有超过 20 年的肿瘤学研究经历，2007-2016 年在诺华公司担任管理职位，负责医疗事务和临床开发；曾在 Jaguar Animal Health 和 Napo Pharmaceuticals 担任 CMO 兼 CSO，领导开发出经 FDA 批准的新型抗腹泻药。曾负责多种肿瘤化合物的全球临床开发，包括成功获得 Jakavi 的 NDA 申请以及 Tasigna 和 Gleevec 的 sNDAs。
David Darst	首席运营官	哈佛大学 MBA，曾以联合创始人、执行副总裁兼董事的身份创办 Potentia Pharmaceuticals，之后资产出售给分公司 Apellis Pharmaceuticals（纳斯达克上市公司），曾在全球最大的私营医疗保健投资公司 OrbiMed Advisors 任风险投资家。是 Alliance for Cancer Gene Therapy (ACGT) 的主任，并且是洛克菲勒大学咨询委员会的成员。

资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

3. 三轮融资助力公司稳步推进新型抗肿瘤药物研发

公司目前已完成三轮融资合计 8350 万美元，新型抗肿瘤药物研发稳步推进。2018 年 10 月 9 日，公司宣布完成 C 轮融资，融资总额为 4000 万美元，主要用于 RGX-104 在包括免疫检查点抑制剂治疗效果不佳的多种癌症适应症中的 Ib/II 期临床试验，RGX-202 早期临床试验和 RGX-019 等发现平台早期研究项目。C 轮领投方为乐普医疗（拟 1250 万美元），跟投方包括之前介入的 Novo Holdings A/S、Sofinnova Partners、Alexandria Venture

Investments 和 LLC 等。此前，公司曾获得 1050 万美元的 A 轮融资和 3300 万美元的 B 轮融资。其中，B 轮融资于 2016 年 6 月 15 日完成，领投方为 Novo A/S 和 Sofinnova Partners，跟投方为 Partnership Fund for New York City, Alexandria Venture Investments 和 Conegliano Ventures LP，主要用于加大科研力度，推进包括 RGX-104 在内的新型候选药物的研发。

表 2: Rgenix 公司融资情况

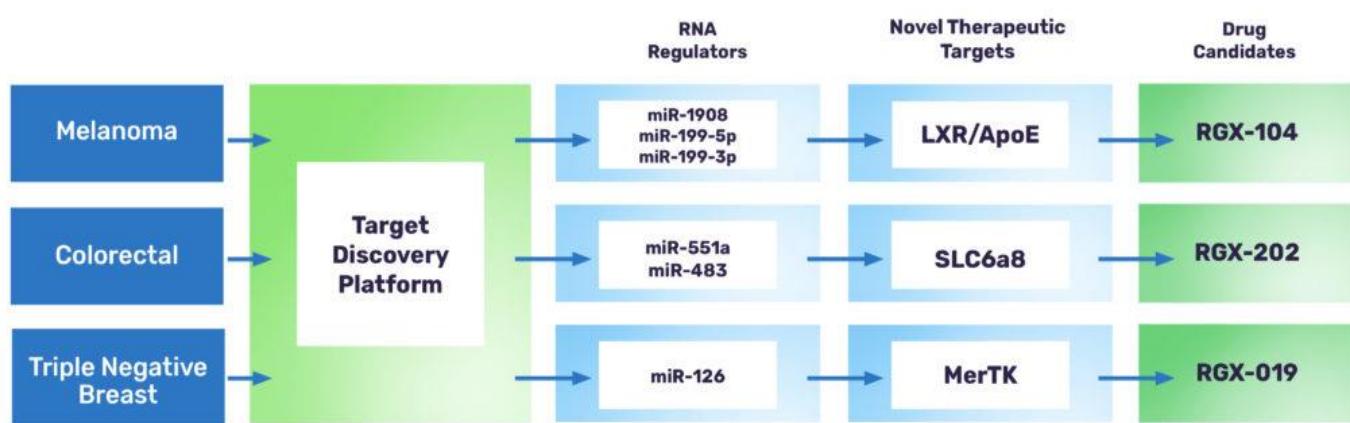
融资阶段	领投方	跟投方	融资金额	融资用途
C 轮	乐普医疗	Novo Holdings A/S, Sofinnova Partners, Alexandria Venture Investments, LLC 等	4000 万美元	进一步推进 RDX-104 Ib/II 期临床试验、RGX-202 早期临床试验和 RGX-019 等早期抗肿瘤药物研发项目
B 轮	Novo A/S 和 Sofinnova Partners	Partnership Fund for New York City, Alexandria Venture Investments 和 Conegliano Ventures LP	3300 万美元	加大科研力度，继续推进新型候选药物的研发
A 轮	-	-	1050 万美元	新型候选药物的研发

资料来源：公司官网，BusinessWire，中国银河证券研究院

(二) Rgenix 目前有三款 first in-class 产品处于在研状态

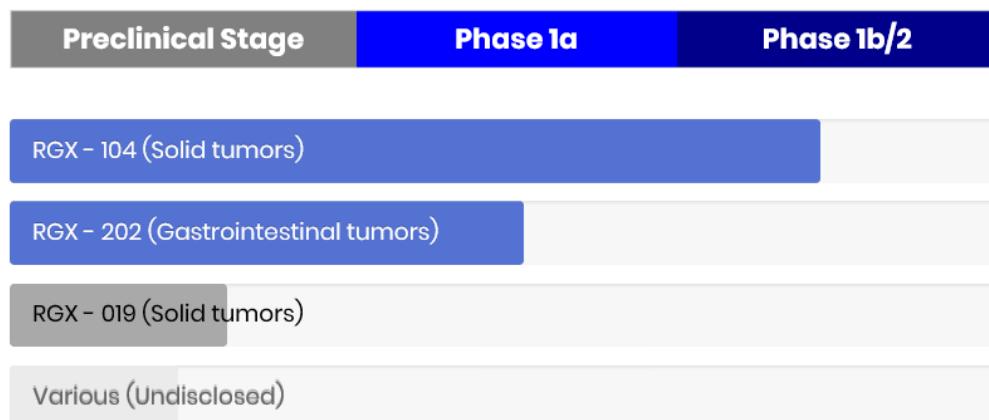
Rgenix 公司凭借抗肿瘤新靶点发现平台，目前已有三款 first in-class 产品处于在研状态。公司的抗肿瘤新靶点发现平台，可识别与 RNA 调控相关的抗肿瘤新靶点，并筛选出针对这些新靶点的 first in-class 药物。目前在此平台基础上已研发出三款 first in-class 抗肿瘤药物，且均拥有全球独家专利，分别为小分子药物 RGX-104、RGX-202 和单抗药物 RGX-019。其中 RGX-104 和 RGX-202 正在美国开展临床试验，其中 RGX-104 已于 2015 年获得 FDA 孤儿药认定，RGX-019 预计于 2019 年申请临床试验。

图 2: Rgenix 公司借助抗肿瘤新靶点发现平台研发的三款 first in-class 产品



资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

图 3: Rgenix 公司研发管线

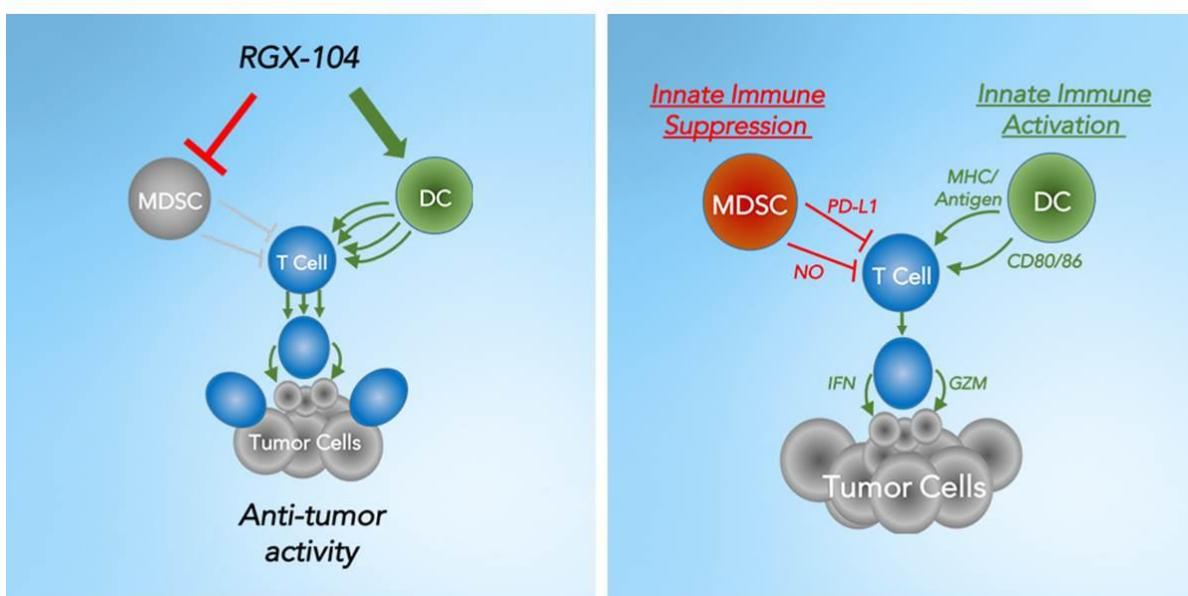


资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

1. RGX-104: 针对 LXR/ApoE 靶点的小分子药物，可用于治疗多种恶性实体瘤，已获得 FDA 孤儿药认定，现进入 1b/2 期临床

RGX-104 是一款针对 LXR/ApoE 靶点的抗肿瘤新药，作用机制包括两方面，一是通过靶向 LXR/ApoE (Liver X Receptor, 肝 X 受体；apolipoprotein E, 载脂蛋白 E) 来降低骨髓来源的抑制性细胞 (Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的表达水平，二是激活并提高树突状细胞 (Dendritic cells, DCs) 的表达水平。通过影响 MDSCs 和 DCs 的表达水平，RGX-104 可以激活 T 细胞以诱导抗肿瘤活性。

图 4: RGX-104 抗肿瘤作用机制

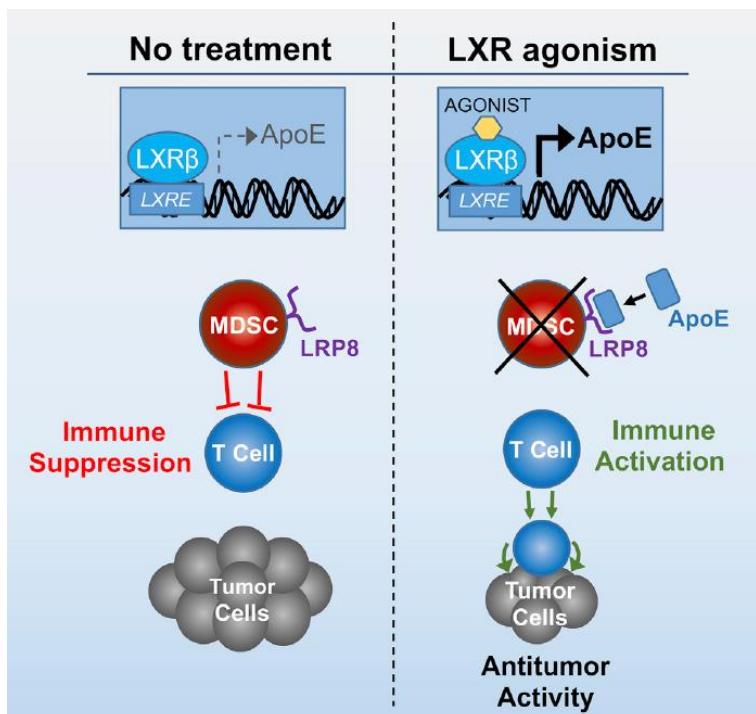


资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

(1) RGX-104 可显著降低骨髓来源的抑制性细胞 (MDSCs) 的表达水平

RGX-104 作用于 LXR/ApoE 靶点降低骨髓来源的抑制性细胞 (MDSCs) 的表达水平，激活抗肿瘤活性。据相关研究 (Gabrilovich et al., 2012; Sinha et al., 2007.) 表明，肿瘤微环境中骨髓来源的抑制性细胞 (MDSCs) 引起的免疫抑制是影响肿瘤免疫效果和引起肿瘤免疫耐药的重要机制。MDSCs 能够阻断 T 细胞活化，从而产生免疫抑制作用，影响机体对肿瘤的免疫应答。而 LXR/ApoE 信号通路可以降低 MDSCs 的表达水平，解除 MDSCs 的免疫抑制作用，使机体对肿瘤产生免疫应答，从而起到免疫治疗的作用。RGX-104 通过靶向 LXR/ApoE 信号通路降低体内肿瘤微环境中的 MDSCs 的表达水平，解除肿瘤对杀伤性 T 细胞的免疫抑制，激活抗肿瘤活性，作用机制如图 5 所示。

图 5: LXR/ApoE 信号通路降低 MDSCs 表达水平从而提高抗肿瘤活性



资料来源: (Tavazoie et al. Cell. 2018 Feb 8;172(4):825-840), 中国银河证券研究院

(2) RGX-104 可提高树突状细胞 (DCs) 的表达水平

RGX-104 可提高树突状细胞 (DCs) 的表达水平从而增强抗肿瘤活性。树突状细胞是目前所知的功能最强的抗原呈递细胞，能高效地摄取、加工处理和呈递抗原，可以将肿瘤抗原信息呈递给 T 淋巴细胞，并有效激活初始 T 细胞，初始 T 细胞活化成效应 T 细胞从而产生免疫应答效应。研究表明，RGX-104 可提高树突状细胞的表达水平，从而提高抗肿瘤活性。

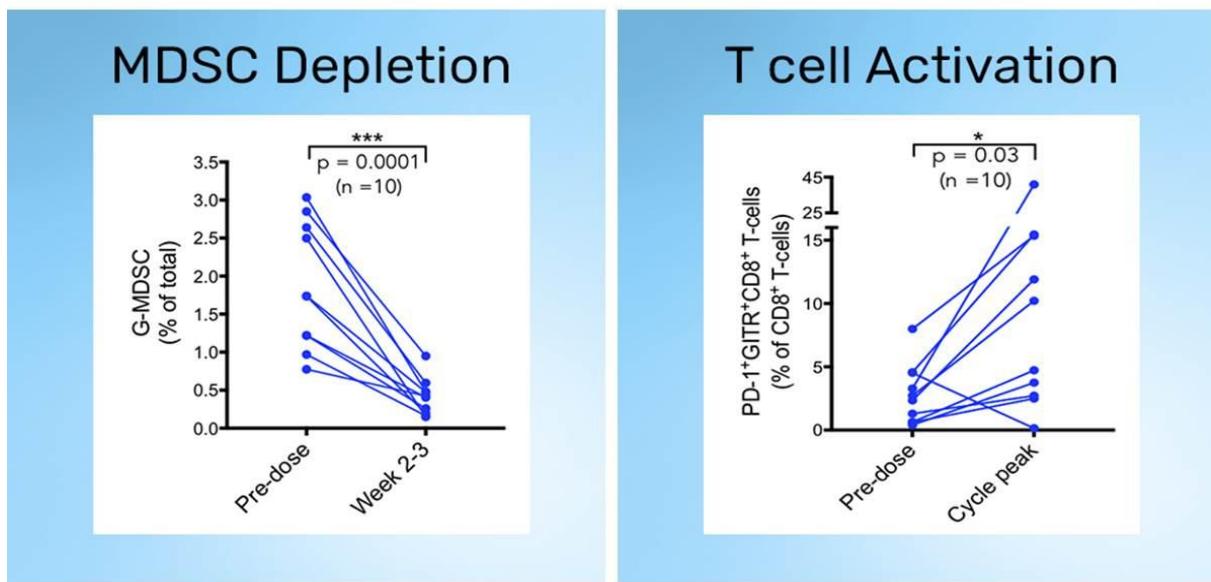
(3) RGX-104 已获得 FDA 孤儿药认证，前期单药临床结果显示可显著抑制 MDSCs 的表达，并增强效应 T 细胞的表达

RGX-104 已获得 FDA 的孤儿药认定，目前正在美国开展多中心 I 期临床试验，以评

估单药治疗、以及与纳武单抗(nivolumab)联用治疗的效果。公司的RGX-104已于2015年获得FDA的孤儿药认定，目前正在开展1b/2期临床试验。根据ClinicalTrials信息，I期临床试验(试验编号NCT02922764)计划招募150名受试者，试验开始时间为2016.11，计划完成时间为2019.10。主要临床终点包括：①单药治疗或与nivolumab联用治疗的最大耐药剂量(Minimum tolerated dose, MTD)或最大测试剂量(时限：6个月)；②单药治疗或与nivolumab联用治疗的总有效率(Overall response rate, ORR)(时限：24个月)；③单药治疗或与nivolumab联用治疗的无进展生存期(Progression-free survival, PFS)(时限：24个月)；④由CTCAE v4.03(Common Terminology Criteria for Adverse Events，常见不良反应事件评价标准)确认的单药治疗或与nivolumab联用治疗后产生严重不良反应的受试者数量(时限：24个月)。次要临床重点包括：①RGX-104的药代动力学最大血浆浓度C_{max}(时限：24个月)；②RGX-104的药代动力学曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)(时限：24个月)。

早期临床试验结果表明，RGX-104单药疗法能够显著抑制MDSCs的表达($p=0.0001$)，增强免疫细胞的表达($p<0.05$)。根据已经发布的早期临床研究结果，服用RGX-104单药治疗的病人体内MDSCs显著下降(9/10病人下降>66%)，攻击杀伤肿瘤的效应T细胞显著增加(9/10病人增加>50%)。

图6：RGX-104早期临床试验结果



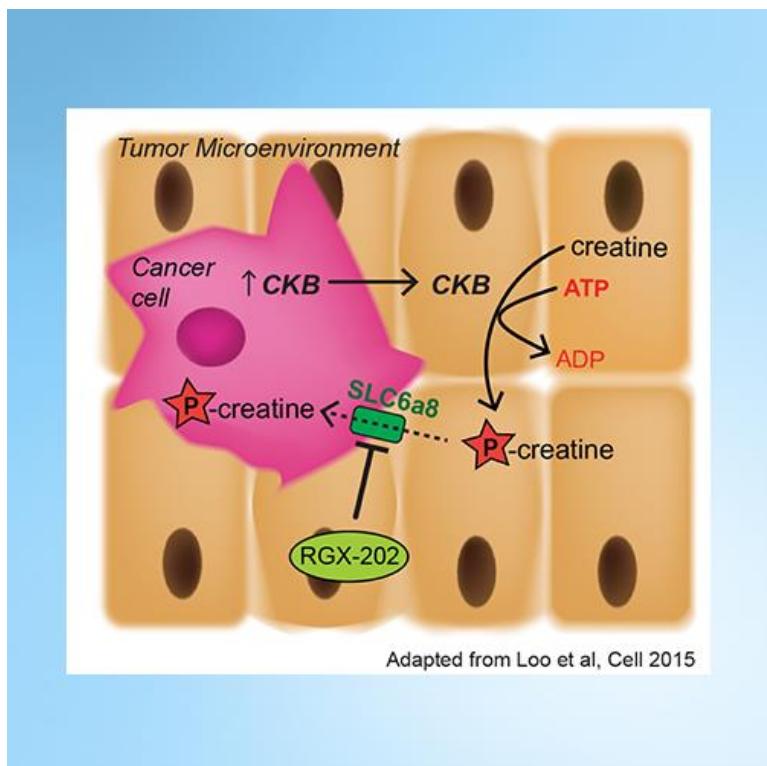
资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

2. RGX-202：靶向作用于肌酸转运载体SLC6a8的小分子药物，用于治疗胃肠道癌，现已进入I期临床

RGX-202是一种抑制胃肠道肿瘤生长的小分子药物，其抗癌机制为靶向SLC6a8抑制肿瘤细胞代谢，减少肿瘤细胞能量供给，从而抑制肿瘤生长。癌细胞上调并释放肌酸激酶-B(CKB)进入细胞外空间，产生高能代谢磷酸肌酸。磷酸肌酸通过肌酸转运蛋

由 SLC6a8 进入细胞，细胞内磷酸肌酸可以转化为 ATP，以促进癌细胞增殖和存活。据相关研究 (Loo JM et al. Cell. 2015 Jan 29;160(3):393-406) 报道，SLC6a8 在包括胃肠癌多种癌症中过表达，动物实验研究发现敲除 SLC6a8 基因的结肠癌和胰腺癌细胞生长程度显著降低。而 RGX-202 可以通过靶向结合 SLC6a8 抑制肿瘤细胞代谢，减少肿瘤能量供给，从而抑制肿瘤生长，破坏肿瘤组织，作用机制如图 7 所示。

图 7：RGX-202 抗肿瘤作用机制



资料来源：(Loo JM et al. Cell. 2015 Jan 29;160(3):393-406)，中国银河证券研究院

临床前试验研究表明，RGX-202 既可作为单一药物，也可与多种胃肠癌标准疗法联合使用。在动物模型中，RGX-202 用作单一药剂时能够抑制结肠直肠癌，胰腺癌和胃癌的生长，并且与化学疗法联合用药时显示出增强效果。

RGX-202 目前正在美国开展多中心 I 期临床试验，以评估针对晚期胃肠癌单药治疗、以及与 FOLFIRI (一种治疗胃肠癌的化疗方法，由 FOL, folinic acid (亚叶酸)、F, fluorouracil (氟尿嘧啶)、IRI, irinotecan (依立替康) 等药物组成)。根据 ClinicalTrials 信息，I 期临床试验 (试验编号 NCT03597581) 计划招募 60 名受试者，试验开始时间为 2018.6，计划完成时间为 2021.4。主要临床终点包括：①单药治疗或与 FOLFIRI 联用治疗的最大耐药剂量 (Maximum tolerated dose, MTD) 或最大测试剂量 (时限：6 个月)；②单药治疗或与 FOLFIRI 联用治疗的总有效率 (Overall response rate, ORR) (时限：24 个月)；③由 CTCAE v5 确认的单药治疗或与 FOLFIRI 联用治疗后产生严重不良反应的受试者数量 (时限：24 个月)。次要临床重点包括：①RGX-202 的药代动力学最大血浆浓度 C_{max} (时限：24 个月)；②RGX-202 的药代动力学曲线下面积 (时限：24 个月)。

3. RGX-019：作用于 MerTK 靶点的单抗药物，用于治疗三阴性乳腺癌

RGX-019 是靶向作用于 MerTK 的单抗药物，用于治疗三阴性乳腺癌。Rgenix 公司基于抗肿瘤新靶点发现平台在三阴乳腺癌中发现并确定了新靶点 MerTK。MerTK 是肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 上的受体酪氨酸激酶 (RTK)，在多种癌症细胞中过表达，其信号通路驱动癌症进展、肿瘤血管生成和固有免疫激活。RGX-019 通过靶向作用于 MerTK，将肿瘤细胞从促肿瘤发生的 M2 状态改变为抗肿瘤发生的 M1 状态，抑制肿瘤的产生和发展。预计于 2019 年在美国开展临床试验。

（三）肿瘤免疫治疗平台布局持续完备，有望成为业绩长期成长新动能

我们认为公司通过投资 Rgenix，未来可选择引进包括 RGX-104 在内的 first in-class 新药进入中国，开展临床试验和市场开发，进一步丰富公司在肿瘤免疫治疗领域的产品布局。同时，由于 RGX-104 已展现出与 PD-1/L1 的联用潜质，引入 RGX-104 也有望与公司在研的 PD-1/L1 产生协同，从而形成具有自身特点的肿瘤免疫治疗产品组合，增强在该领域的核心竞争力。

肿瘤免疫治疗平台搭建进展再梳理：公司将肿瘤免疫治疗规划为未来业绩高速增长的新势能，为搭建行业竞争壁垒，公司进行了前瞻性的系统性布局。根据已披露的信息，目前公司在该领域的投资合计约 9 亿元（前期布局+本次投资 Rgenix）。公司主要通过两大路径开展肿瘤免疫治疗领域的布局：一是公司总部直接战略投资境内外高技术壁垒的新型生物制药项目；二是以乐普生物为平台，全面建设公司统一规划的生物药物的研发、生产和销售平台。

1. 公司总部直接战略投资境内外高技术壁垒的新药项目

除投资 Quanterix 布局液体活检、收购 Viralytics 13.04% 股权布局溶瘤病毒（已出售给默克，谋求未来合作可能性）外，公司通过总部战略投资肿瘤免疫治疗领域的布局包括：

（1）**1.98 亿元参股君实生物，布局 PD-1 和 PD-L1 肿瘤免疫治疗。**君实生物 PD-1 获得 CFDA 新药申请受理，其临床数据优异，有望在国内首家生产注册；PD-L1 获得药物临床试验申请受理。同时，君实生物已发布公告，拟赴香港 IPO，相关工作正在进行中。

（2）**1900 万美元投资 Gristone Oncology 公司，布局癌症疫苗。**Gristone 专注于开发新抗原的治疗性疫苗，第一个产品是开发用于治疗非小细胞肺癌的“新抗原”疫苗。其“新抗原”（Neoantigen）疫苗技术解决了肿瘤免疫治疗领域长期未能解决的抗原靶点问题，得到学术界和工业界一致认可，是未来肿瘤免疫治疗的发展方向。未来将进一步探讨 Gristone 公司新抗原技术在国内的应用问题。

（3）**2375 万美元投资 Genapsys 公司 C 轮融资，布局便携式 DNA 测序仪。**Genapsys 的 GENIUS DNA 测序仪，一方面，除 DNA 或 RNA 外还可进行蛋白和单细胞测序；另一方面，实现了测序仪从主机到手持的变化。因便携、成本低、准确性高等因素，预计将大幅度拓展测序在工业界的应用，Genapsys 测序仪系统目前已经基本成型，正在与 Genapsys 公司积极研究该测序仪在国内的商业化问题。

（4）**475 万美元投资 Pionyr 公司，布局肿瘤微环境和肿瘤免疫抑制。**Pionyr 主要研发方向为开发针对骨髓来源的抑制性细胞（MDSCs）和肿瘤微环境的药物，肿瘤微环境

和 MDSCs 肿瘤免疫抑制方向未来有可能成为肿瘤免疫治疗的突破口，同时还可以与检查点抑制剂联合使用，来提高检查点抑制剂的有效性。

(5) **456 万美元投资 Oric Pharma 公司，布局开发肿瘤耐受药物。** Oric 的主要研发项目糖皮质激素受体 GR 抑制剂在 2017 年被 FDA 批准进入临床试验。前期的临床数据显示其在肿瘤模型中效果显著，而且可以同化疗方法联用，治疗 GR 引起的耐受，具有免疫治疗的潜能。GR 抑制剂能克服雄激素受体 AR 抑制剂和雌激素受体 ER 抑制剂两大类抗肿瘤药的耐药问题，同时可以和 ER 抑制剂产生协同作用，提高 ER 抑制剂治疗效果差病人的治疗效果。公司通过参与本轮投资，以相对较低的估值投资于在肿瘤治疗和研发领域拥有核心技术的早期公司，未来在实现财务增值的同时，发掘与 Oric 公司在中国市场合作的机会。

(6) **475 万美元投资 MeriaGTx 公司，布局创新型基因治疗产品。** MeriaGTx 主要致力于开发创新型基因治疗产品，以改变患有获得性和遗传性疾病的患者的生活。目前 MeriaGTx 有 4 个临床项目和一系列临床前和开发阶段项目。MeriaGTx 已在美国上市。

(7) **1250 万美元投资 Rgenix 公司，布局肿瘤免疫治疗药物。** Rgenix 公司拥有独创的抗肿瘤新靶点发现平台，可找到与 RNA 调控相关的抗肿瘤新靶点，并筛选出针对这些新靶点的 first in-class 药物，目前拥有 3 个新靶点的药物，包括小分子药物 RGX-104、RGX-202 和单抗药物 RGX-019。其中领先药物 RGX-104 正在美国开展与纳武单抗 (nivolumab) 联用治疗包括卵巢癌和非小细胞肺癌在内的多种癌症的 I_b/II_a 期临床试验。未来一方面可选择引进包括 RGX-104 在内的 first in-class 新药进入中国，补充公司肿瘤免疫治疗产品线；另一方面与乐普生物的 PD-L1 单抗联用进行临床试验和市场开发，形成具有自己特点的肿瘤免疫治疗产品组合。

表 3：公司总部直接战略投资境内外高技术壁垒的生物技术与新药项目

所投公司名称	主要布局领域	投资金额	备注
君实生物	PD-1 和 PD-L1 肿瘤免疫治疗	1.98 亿元	君实生物 PD-1 获得 CFDA 新药申请受理，其临床数据优异，有望在国内首家生产注册；PD-L1 获得药物临床试验申请受理。同时，君实生物已发布公告，拟赴香港 IPO，相关工作正在进行中。
Gristone Oncology	癌症疫苗	1900 万美元	Gristone 专注于开发新抗原的治疗性疫苗，第一个产品是开发用于治疗非小细胞肺癌的“新抗原”疫苗。未来将进一步探讨 Gristone 公司新抗原技术在国内的应用问题。
Genapsys	便携式 DNA 测序仪	2375 万美元	Genapsys 的 GENIUS DNA 测序仪，一方面，除 DNA 或 RNA 外还可进行蛋白和单细胞测序；另一方面，实现了测序仪从主机到手持的变化。Genapsys 测序仪系统目前已经基本成型，正在与 Genapsys 公司积极研究该测序仪在国内的商业化问题。
Pionyr	肿瘤微环境和肿瘤免疫抑制	475 万美元	Pionyr 主要研发方向为开发针对骨髓来源的抑制性细胞（MDSCs）和肿瘤微环境的药物，肿瘤微环境和 MDSCs 肿瘤免疫抑制方向未来有可能成为肿瘤免疫治疗的突破口，同时还可以与检查点抑制剂联合使用，来提高抗肿瘤有效性。

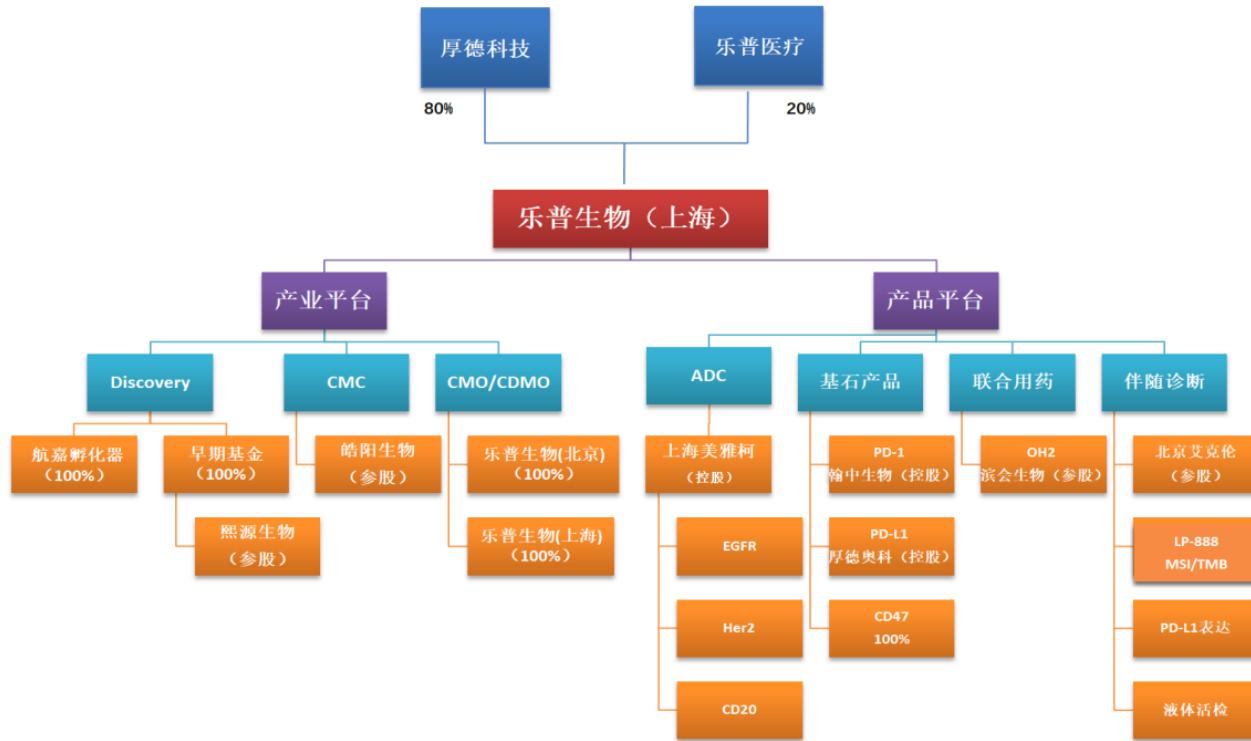
Oric Pharma	肿瘤耐受药物	456 万美元	Oric 的主要研发项目糖皮质激素受体 GR 抑制剂在 2017 年被 FDA 批准进入临床试验。前期的临床数据显示其在肿瘤模型中效果显著，而且可以同化疗方法联用，治疗 GR 引起的耐受，具有免疫治疗的潜能。
MeriaGTx	创新型基因治疗产品	475 万美元	MeriaGTx 主要致力于开发创新型基因治疗产品，以改变患有获得性和遗传性疾病的患者的生活。目前 MeriaGTx 有 4 个临床项目和一系列临床前和开发阶段项目。
Rgenix	肿瘤免疫治疗药物	1250 万美元	Rgenix 公司领先药物 RGX-104 正在美国开展与纳武单抗 (nivolumab) 联用治疗包括卵巢癌和非小细胞肺癌在内多种癌症的 Ib/II 期临床试验。未来一方面可选择引进包括 RGX-104 在内的 first in-class 新药进入中国，补充公司肿瘤免疫治疗产品线；另一方面与乐普生物的 PD-L1 单抗联用进行临床试验和市场开发，形成具有自己特点的肿瘤免疫治疗产品组合。

资料来源：公司公告，中国银河证券研究院

2. 以乐普生物为平台，全面建设生物药物的研发、生产和销售平台

2亿元参设乐普生物，旨在全面建设生物药物的研发、生产和销售平台。围绕肿瘤免疫治疗，开发研制聚焦 PD-1、PD-L1 和核心联合用药（溶瘤病毒、ADC）的创新型肿瘤治疗产品平台；同时搭建靶点发现、成药研制、开发和生产的开放性产业平台。产品平台和产业平台协同作用，实现乐普生物的跨越式发展和可持续发展。

图 8：公司以乐普生物为平台，全面建设生物药物的研发、生产和销售平台



资料来源：公司公告，中国银河证券研究院

(1) 产品平台方面，公司拥有如下进入临床报批（IND）以后的产品管线。

① **PD-1 单克隆抗体产品：**乐普生物控股公司泰州翰中 PD-1 创新型单抗药物于 2017 年 8 月获得 CFDA 临床批件，并已完成 I 期临床，临床结果优异，目前已经进入 II 期临床试验。

为进一步加快公司 PD-1 单克隆抗体产品临床进展和产品注册速度，公司同时开展了三个 II 期临床试验，主要是：

a) 国内首个用于治疗微卫星高度不稳定 (MSI-H) 或基因错配修复缺陷型 (dMMR) 晚期实体瘤的单臂临床试验。该试验的主要目的是评估 HX008 注射液单药治疗高度微卫星不稳定型(MSI-H)或错配修复缺陷型(dMMR)的不同类别的晚期实体瘤的有效性。目前正在招募受试者。

b) PD-1 单克隆抗体 HX008 注射液联合 XELOX (卡培他滨+奥沙利铂) 一线治疗晚期胃癌及胃食管交界癌。这是一项单臂 II 期临床试验，目前正在招募受试者。

c) PD-1 单克隆抗体 HX008 注射液联合伊立替康治疗经一线化疗失败后的晚期胃腺癌的 II 期临床试验。

目前，乐普生物正在组织相关公司进行 PD-1 单克隆抗体与溶瘤病毒联合临床试验申报，主要适应症为晚期实体瘤、黑色素瘤等。溶瘤病毒与 PD-1 单抗的联合将形成独特优

势的肿瘤免疫治疗产品组合，提高临床和注册未来在该领域的核心竞争力。

②PD-L1 单克隆抗体产品：乐普生物控股公司厚德奥科 PD-L1 创新型单抗药物已于 2018 年 6 月上报的临床试验申请已获受理，目前已获 CFDA 临床批件，进入 I 期临床试验，适应症为晚期实体瘤。

③抗体偶联药物 (ADC) 产品：乐普生物控股美雅柯生物拥有抗体偶联药物 (ADC) 开发平台，目前拥有的三个 ADC 药物分别靶向 EGFR (MRG003)、HER2 (MRG002) 和 CD20 (MRG001)，其中 MRG003 已开始 I 期临床试验，MGR002 也已获得 CFDA 临床批件，MGR001 获得 CFDA 的临床受理。

a) **MRG003 是靶向 EGFR 的 ADC，**目前正在开展 I 期临床试验。MRG003 临床前对第三代 EGFR 小分子抑制剂耐药、EGFR 单抗耐药和 KRAS 突变的多种癌症细胞显著疗效，未来将主要用于治疗晚期转移性结直肠癌 (mCRC) 和头颈癌。

b) **MRG002 是靶向 HER2 的 ADC，**现已经获得 CFDA 临床批件，即将进入 I 期临床试验。MRG002 在赫赛汀耐药的乳腺癌和胃癌模型中显示显著疗效，未来有望用于治疗 HER2 阳性的转移性乳腺癌和转移性胃癌。

c) **MRG001 是靶向 CD20 的 ADC，**现已获得 CFDA 正式临床申请受理，将用于治疗包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 和滤泡性淋巴瘤 (FL) 在内的复发/难治的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL)。

④溶瘤病毒：乐普生物参股公司滨会生物重组人 GM-CSF 溶瘤 II 型单纯疱疹病毒 (OH2) 注射液 (Vero 细胞) 已取得国家药物临床试验批件，进入 I 期临床试验，适应症为晚期实体瘤。临床前体内体外试验已证实 OH2 具有广谱抗癌效应，对多种实体瘤有效。未来将开展溶瘤病毒与 PD-1 和 PD-L1 在不同实体瘤上进行联合用药的临床研究和推广。

图 9：乐普生物拥有进入临床报批 (IND) 以后的产品管线

序号	药物类型	产品编号	产品	适应症	研究	临床前	IND	I期	II期	III期	BLA	上市
1	PD-1单抗	LP001	PD-1	晚期实体瘤								
2	PD-L1单抗	LP002	PD-L1	晚期实体瘤								
3	溶瘤病毒	-	OH2	实体瘤								
4	ADC药物	MRG 003	EGFR 表达的恶性实体肿瘤，如 EGFR 结直肠癌、头颈癌、食道癌和肺癌等									
5	ADC药物	MRG 002	HER2	HER2 阳性的恶性实体瘤，包括胃癌和转移性乳腺癌等								
6	ADC药物	MRG 001	CD20	CD20 阳性复发或难治的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL)，包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 等								

资料来源：公司公告，中国银河证券研究院

(四) 投资建议

我们认为此次投资 Rgenix 公司，将进一步丰富公司在肿瘤免疫治疗领域的研发管线。随着公司在该领域布局的不断完备，有望为公司业绩的长期高速增长注入新动能。总体来看，公司已发展成为心血管大健康全生态平台型企业。首先，我们认为器械板块原有产品有望保持稳定增长，若以 NeoVas 为代表的里程碑式新品获批，将推动业绩实现跨越式增长。其次，药品板块在抗凝、降压和降脂领域的布局持续完备，且销售团队真正掌控基层医疗机构和药店终端，覆盖范围持续扩大，未来有望凭借创新推广方式和国家带量集采政策的落地加速放量。同时，降糖药平台已初步构建，未来有望成为新的利润增长点。再次，公司在医疗服务和新型医疗领域的布局亦将加速销售渠道下沉，促进各细分业务协同发展。最后，公司战略布局肿瘤免疫治疗领域并搭建行业竞争壁垒，未来有望成为业绩长期高速增长的新动能。我们认为公司业绩将维持高增长态势，预计 2018-2020 年归母净利为 12.99/18.07/24.27 亿元，EPS 为 0.73/1.01/1.36 元，对应 PE 为 39/28/21 倍。维持“推荐”评级。

(五) 风险提示

研发进度不及预期，一致性评价进展低于预期，并购整合不及预期

附表 1. 主要财务指标

单位:百万元	2015A	2016A	2017A	2018E	2019E	2020E
营业收入（百万元）	2768.72	3467.75	4537.64	6012.42	8186.05	10835.67
营业收入增长率	65.93%	25.25%	30.85%	32.50%	36.15%	32.37%
净利润（百万元）	520.89	679.26	884.56	1299.53	1807.24	2427.24
净利润增长率	23.09%	30.40%	30.22%	46.91%	39.07%	34.31%
EPS（元）	0.29	0.38	0.50	0.73	1.01	1.36
P/E	96.28	73.84	56.70	38.59	27.75	20.66
P/B	10.43	9.06	7.80	6.72	5.64	4.64
EV/EBITDA	27.82	44.72	34.80	23.19	17.41	13.79

资料来源：中国银河证券研究院

附表 2：公司财务报表（百万元）

报表预测（百万元）						
利润表	2015A	2016A	2017A	2018E	2019E	2020E
营业收入	2768.72	3467.75	4537.64	6012.42	8186.05	10835.67
减：营业成本	1236.94	1354.14	1486.91	1960.05	2619.54	3467.42
营业税金及附加	30.72	48.62	68.62	90.00	120.00	160.00
营业费用	432.17	638.06	1061.77	1417.71	1968.99	2661.94
管理费用	347.34	476.54	613.07	810.00	1087.52	1441.05
财务费用	29.49	57.42	107.22	141.40	160.89	102.01
资产减值损失	16.83	26.54	58.23	16.35	16.42	16.11
加：投资收益	8.81	-2.21	-8.03	0.00	0.00	0.00
公允价值变动损益	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
其他经营损益	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
营业利润	684.04	864.21	1133.77	1576.91	2212.70	2987.14
加：其他非经营损益	16.90	26.75	39.76	35.00	37.00	40.20
利润总额	700.94	890.96	1173.53	1611.91	2249.70	3027.35
减：所得税	104.95	144.25	194.38	241.79	337.45	454.10
净利润	595.99	746.71	979.15	1370.12	1912.24	2573.24
减：少数股东损益	75.10	67.45	94.59	70.59	105.00	146.00
归属母公司股东净利润	520.89	679.26	884.56	1299.53	1807.24	2427.24
资产负债表	2015A	2016A	2017A	2018E	2019E	2020E
货币资金	1690.58	1699.40	1984.72	2705.72	3860.55	4918.54
应收和预付款项	1414.06	1481.55	1931.89	2437.71	3208.20	4275.31
存货	518.56	574.16	702.33	762.52	1195.21	1396.19
其他流动资产	17.80	173.10	254.42	254.42	254.42	254.42
长期股权投资	268.63	560.40	794.16	794.16	794.16	794.16
投资性房地产	66.89	100.91	99.91	99.91	99.91	99.91
固定资产和在建工程	1005.40	1164.35	1414.14	1179.50	944.79	710.39
无形资产和开发支出	2404.46	2782.74	3698.81	3521.40	3344.00	3166.60
其他非流动资产	140.30	708.00	1573.33	1525.73	1478.14	1478.14
资产总计	7526.68	9244.61	12453.72	13281.08	15179.38	17093.66
短期借款	600.43	649.66	1463.79	1254.14	1054.14	854.13
应付和预收款项	764.91	621.88	1402.99	1338.88	1899.02	1942.49
长期借款	310.00	1323.75	2383.80	2383.80	2383.80	2383.80
其他负债	512.73	636.00	175.89	175.89	175.89	175.89
负债合计	2188.07	3231.28	5426.47	5152.71	5512.85	5356.31
股本	871.79	1781.65	1781.65	1781.65	1781.65	1781.65
资本公积	1951.39	1144.40	1144.40	1144.40	1144.40	1144.40
留存收益	1983.72	2608.35	3503.62	4534.15	5967.31	7892.13
归属母公司股东权益	4806.90	5534.40	6429.67	7460.20	8893.36	10818.18
少数股东权益	531.71	478.93	597.58	668.17	773.17	919.17

股东权益合计	5338.61	6013.32	7027.25	8128.38	9666.53	11737.35
负债和股东权益合计	7526.68	9244.61	12453.72	13281.08	15179.38	17093.66
现金流量表						
	2015A	2016A	2017A	2018E	2019E	2020E
经营性现金净流量	430.16	688.70	937.01	1307.41	1853.46	1823.05
投资性现金净流量	-1216.46	-1438.73	-1700.21	29.75	31.45	34.17
筹资性现金净流量	2103.11	777.93	974.27	-616.16	-730.09	-799.23
现金流量净额	1319.13	30.38	203.46	721.01	1154.83	1057.99

资料来源：中国银河证券研究院

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、王晓琦，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 研究院

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: 舒英婷 010-66561317 shuyingting@chinastock.com.cn

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