



## 强于大市

公司名称	股票代码	股价(人民币)	评级
康泰生物	300601.SZ	64.22	增持
智飞生物	300122.SZ	46.95	买入
沃森生物	300142.SZ	27.43	增持

资料来源：万得，中银国际证券  
以2019年07月31日当地货币收市价为标准

# 未来十年为什么看好中国的疫苗产业？

## 预防性疫苗行业深度报告——品种篇（一）

未来十年看好中国疫苗产业，投资策略宜相对合适的位置买入并长期持有，选择最优秀的疫苗企业标准有三：重磅品种+技术积累+质控文化，将该标准进行拆解，短期看品种，即看品种的潜在成长性及品种的竞争力如何，长期看企业的技术和工艺积累。

### 支撑评级的要点

■ 1977年出现了第一个14价肺炎球菌多糖疫苗（默沙东），1983年又被23价肺炎球菌多糖疫苗替代（默沙东，PPV23）。为了解决在2岁以下儿童及免疫低下者中保护率低的问题，2000年7价肺炎球菌结合疫苗（惠氏/辉瑞，CRM197载体蛋白）上市。PPV23在美国成人中的有效保护率为47%-67%，在65岁以上人群中有效保护率为61%-75%；给予一剂3年后保护率下降为原来的80%。5年后保护率下降为原来的58%。虽然PPV23在老年人中的保护率不高，但是保护效果存在持续性（十年以上）。大量文献证实PPV23和PCV7在健康老年人中的免疫效果没有显著差别。在儿童和免疫能力低下人群中，PCV7的免疫保护效果优于PPV23。PCV7包括的7个血清型可以覆盖美国儿童致病肺炎球菌血清型。清型，即使在成人中也可以覆盖一半的致病血清型。十年间随着PCV7没覆盖的血清型发病率逐渐上升，更多价肺炎球菌结合疫苗的出现越来越必要，2010年13价肺炎球菌结合疫苗上市（PCV13），目前世界范围内尚无竞争的替代品。大量临床试验证实PCV13非劣于PCV7，包含的7个血清型，其他6个额外血清型的保护效果PCV13要显著优于PCV7，其对老年人的保护效果显著优于PPV23（也自然优于PCV7）。根据美国CDC流行病学数据，肺炎球菌结合疫苗对于控制IPD的发生起到了积极的作用，未来IPD总体发病率的进一步下降有赖于更多价和更高效的结合疫苗上市。未来肺炎球菌疫苗的研发趋势，除了覆盖的血清型越来越多，肺炎球菌表面蛋白抗原的亚单位疫苗，或在原有载体蛋白基础上加入表面蛋白作为复合载体，模拟肺炎球菌侵袭，侵入过或内产生更好的免疫应答也是研发方向。从药物经济学角度，目前PCV13的定价已经达到“非常经济”的水平，是未来5-10年内儿童的最佳选择，而PPV23由于价格较低更适合中老年人预防肺炎球菌感染。

■ HPV病毒有200多个基因型，分高危型如16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66和68型，会引起宫颈癌和其他生殖器肿瘤；6、11等型为低危型，可以引起男性或女性的尖锐湿疣。率不同，因此HPV疫苗一般覆盖的是瘤变进展后期检出率较高的病毒型别。子宫颈发生HPV感染的几率在15-19岁为42.5%、25-29岁为30%、30-44岁为22%，在45岁后会出现第二个感染率峰值（亚洲除外）。HPV疫苗是通过基因工程表达病毒L1蛋白，并在体外组成五聚体（壳体子粒），然后72个壳体子粒组装成HPV病毒衣壳（病毒样颗粒VLP，空壳病毒），即HPV疫苗的抗原成分。HPV疫苗对24岁以上女性也具有较好的保护作用且可以提前十年以上的免疫保护，但女性越早接种产生的抗体水平越高、保护效果越好。HPV的VLP是1990年昆士兰大学的周健夫及Frazer率先用基因重组技术并在体外合成（默克资助），因此默克从昆士兰大学购买该专利形成了最初的技术壁垒。默克从1995年就开始了VLP颗粒合成方法、表达体系、氨基酸序列等一系列工艺流程申请了专利保护，所以形成了今日几乎垄断全球HPV疫苗的局面。为了避开默克的专利壁垒，GSK用昆虫表达系统代替了默克传统的酿酒酵母表达系统，并结合自身在佐剂系统的优势从2000年开始申请全球专利。国内对部分HPV疫苗不是L1蛋白及VLP的组合专利申请不予采纳，是因为国内认为这是序列而非发明，因此默克和GSK在国内主要针对L1蛋白氨基酸序列或不应核苷酸序列申请专利保护，国内企业一般通过对氨基酸序列进行修改绕过专利。2016年7月GSK的HPV2疫苗在中国上市（用于9-25岁女性），2018年延长至45岁前女性，默克的HPV4疫苗于2017年5月在国内获批上市（用于20-45岁女性），2018年4月其HPV9疫苗在我国有条件批准上市，适用于16-26岁女性。目前国产疫苗进展最快的为厦门万泰沧海，2价HPV疫苗正在申报上市（适用于9-17岁女性），目前正在拓展适用年龄段相关试验也进入临床III期。其他进度较快的企业旗下的泽润生物，以及成都和北京生物制品所（临床III期）。

### 评级面临的主要风险

■ 出现疫苗接种事故，市场竞争加剧，上市公司业绩不达预期。

中银国际证券股份有限公司  
具备证券投资咨询业务资格

医药生物:生物制品

柴博

(0755)82560525

bo.chai@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号：S1300518010003

邓周宇

075582560525

zhouyu.deng@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号：S1300517050001



## 目录

品种篇（一） .....	5
肺炎球菌疫苗 .....	6
HPV 疫苗 .....	19
风险提示 .....	30

## 图表目录

图表 1. 预防性疫苗已上市产品及发展趋势 .....	5
图表 2. 接种一剂或两剂的老年人有 7 种血清型在接种 10 年后 IgG 抗体滴度仍高于初始值 .....	7
图表 3. 1920-2000 年美国成人中侵袭性肺炎球菌优势株发病占比逐渐下降，而疫苗株发病占比逐渐上升 .....	8
图表 4. 1920-2000 年美国儿童中侵袭性肺炎球菌优势株发病占比逐渐下降，而疫苗株发病占比逐渐上升 .....	8
图表 5. 接种第一剂疫苗后 7 种血清型抗体滴度的差异 .....	9
图表 6. 接种第二剂疫苗后 7 种血清型抗体滴度的差异 .....	9
图表 7. 在接种后的 7/28 天除了第 5 血清型外，其他血清型 groupA (PCV7) 均显著高于 groupB (PPV23) .....	9
图表 8. 自 2006 年英国将 PCV7 纳入计划免疫中，新生儿 IPD 发病率大幅下降.....	10
图表 9. PCV7、10、13 覆盖血清型的差异（10 价疫苗与 7、13 价疫苗载体蛋白也不同） .....	10
图表 10. PCV13 获批 5-18 岁人群的两个关键临床 Study3005 和 Study3011 的方案设计 .....	11
图表 11. Study 3011 在 5-10 岁儿童及 10-18 岁少年中血清型 IgG 抗体滴度的比较....	12
图表 12. 接种第一剂 PCV13 一周后局部和全身不良反应发生率 .....	12
图表 13. 三组老人接种疫苗后 1 个月 13 种血清型抗体滴度的反向累积分布曲线图	13
图表 14. 2004-2013 年 PCV13 相较 PCV7 多的 6 种血清型相关 IPD 发生率在美国各年龄人群的变化 .....	14
图表 15. 肺炎球菌结合疫苗在美国上市后显著降低对应血清型 IPD 发病率（每十万人） .....	15
图表 16. 2004-2013 年 PCV13 未覆盖的其他血清型相关 IPD 发生率在美国各年龄人群的变化 .....	16
图表 17. 部分已上市肺炎球菌结合疫苗及在研品种 .....	17
图表 18. 随着对人群免疫效果的提升，ICER 会大幅下降经济性提升，各疫苗间 ICER 差距也越来越小 .....	18
图表 19. 中国三种肺炎球菌疫苗增量成本效果比（ICER）各单因素敏感性分析 ...	18
图表 20. 以 2014 年相关数据计算的 PCV7 和 PCV13 达到 WHO 规定的经济，对应每个儿童的疫苗支出.....	19
图表 21. 13 种型别 HPV 在宫颈癌瘤变过程中不同阶段的阳性检出率情况 .....	20
图表 22. 世界各地女性中 HPV 型别分布情况（%） .....	21
图表 23. 世界各地女性 HPV 感染率高高低分布情况（%） .....	22
图表 24. 世界各地女性分年龄段 HPV 感染率分布情况 .....	22

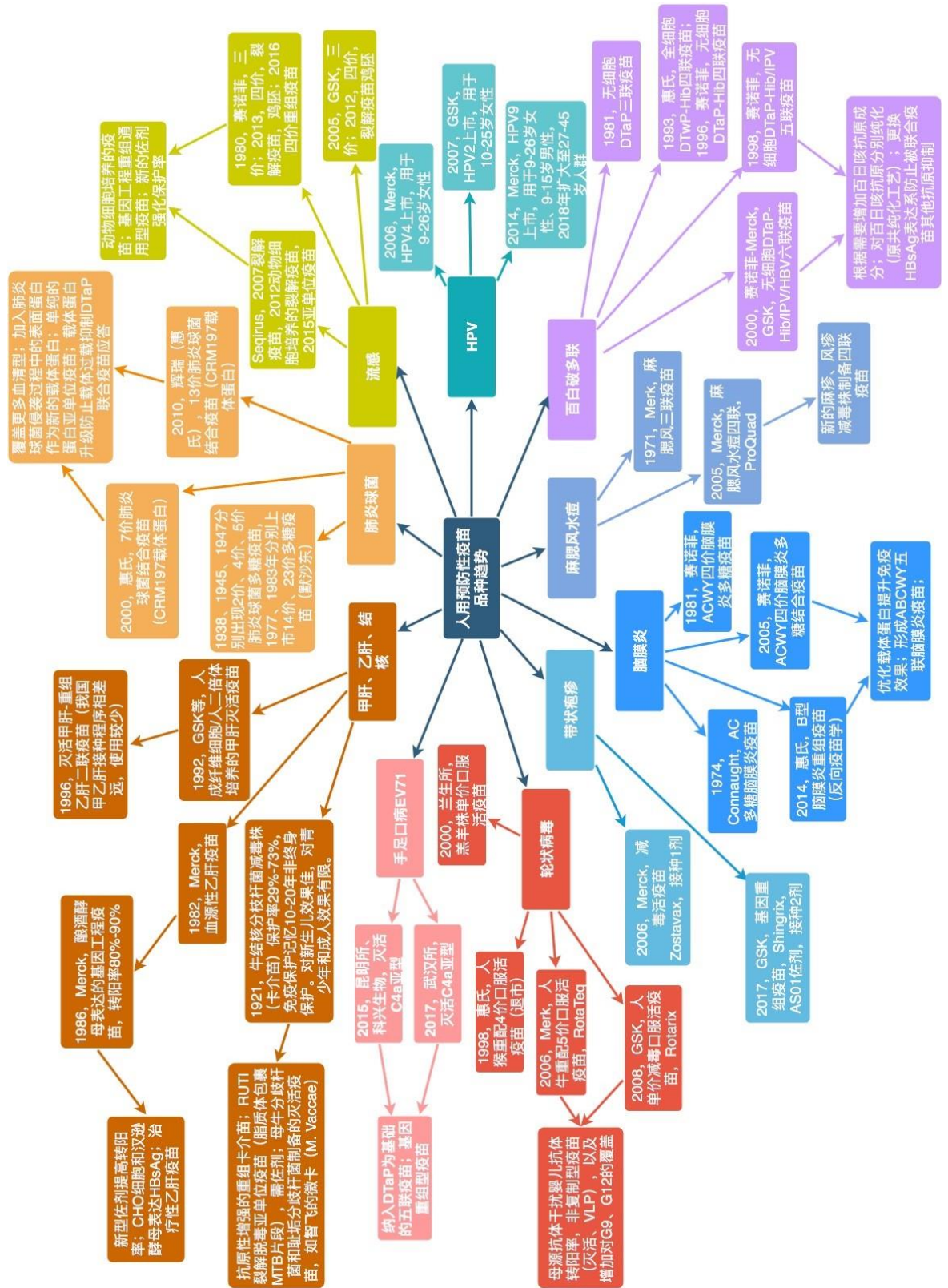


图表 25. 疫苗核心抗原 L1 蛋白形成的五聚体壳体子粒结构示意图.....	23
图表 26. HPV 的基因组及其侵袭、发展为宫颈癌的过程.....	24
图表 27. 默克与 GSK 在宫颈癌疫苗的重点专利布局对比.....	25
图表 28. GSK 和默克在中国针对 HPV 疫苗申请的专利.....	25
图表 29. 国产在研 HPV 疫苗临床进展情况.....	26
图表 30. 24-45 岁女性接种 HPV4 疫苗后四年间对应型别血清抗体滴度水平.....	26
图表 31. Daron G. Ferris 进行的试验组 10 年间 4 种型别血清抗体滴度水平.....	27
图表 32. 假设 HPV 疫苗终生有效的前提下, 不同年龄接种疫苗后每年宫颈癌新发病例数.....	28
图表 33. 三种宫颈癌疫苗及宫颈癌筛查方法组合的折现成本及折现 QALYs 比较...28	
图表 34. HPV4 和 HPV9 疫苗对应的 ICER 对效果和价格最为敏感.....	29
附录图表 35. 报告中提及上市公司估值表.....	30



品种篇 (一)

图表 1. 预防性疫苗已上市产品及发展趋势



资料来源:《疫苗研究与应用》, 中银国际证券



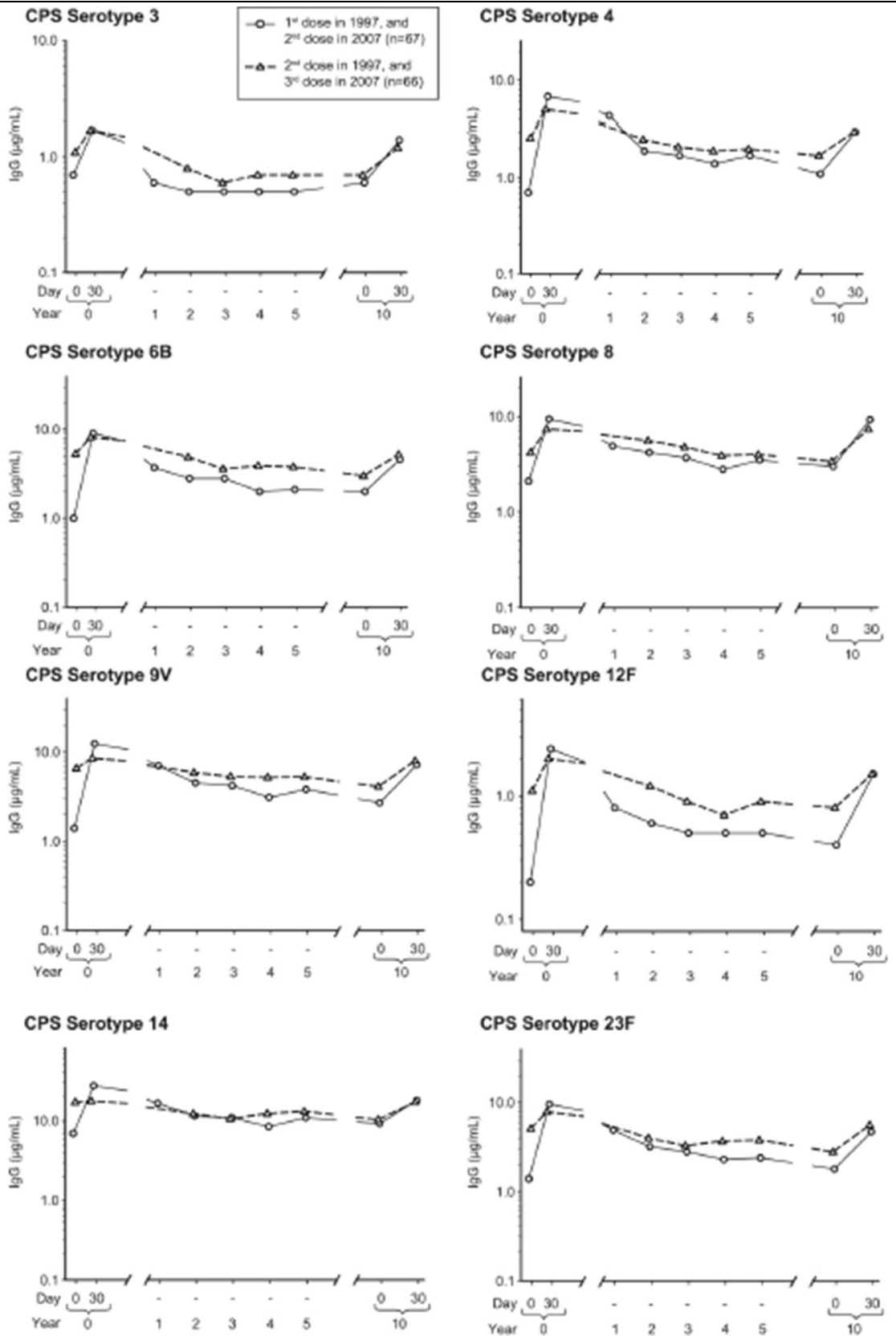
## 肺炎球菌疫苗

1938、1945 和 1947 年分别出现 2 价、4 价和 5 价肺炎球菌多糖疫苗。但由于青霉素的出现，1949 年这几种疫苗基本退市，到了 1967 年随着青霉素耐药菌的出现，关注的重点又逐渐转向利用疫苗来预防肺炎球菌的感染。1977 年出现了第一个 14 价肺炎球菌多糖疫苗（默沙东），1983 年又被 23 价肺炎球菌多糖疫苗（默沙东，23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23）替代。

根据《The Lancet Infectious Diseases》2003 年的回顾性分析，23 价多糖疫苗在美国成人中的有效保护率为 47%-67%，在 65 岁以上人群中的有效保护率为 61%-75%；给予一剂 3 年后保护率下降为原来的 80%，5 年后保护率下降为原来的 58%。PPV23 虽然在老年人中的保护率不高，但是保护效果存在持续性。Daniel M. Musher 观察了 143 例接种了一剂或两剂 PPV23 的老年人十年后免疫保护效果的持续性，8 种主要血清型中有 7 种在 10 年后的 IgG 抗体滴度水平仍高于初始水平，说明存在持续的保护作用，在安全性方面注射第一剂或第二剂 10 年后没有出现严重不良反应或死亡。由于 23 价多糖疫苗对婴幼儿和免疫能力低下者的保护率较低，因此美国 ACIP 委员会只推荐 PPV23 在 2 岁以上的人群中使用，且建议对于侵袭性肺炎球菌（IP）感染风险增加的人群 5 年后接种第二剂 PPV23。



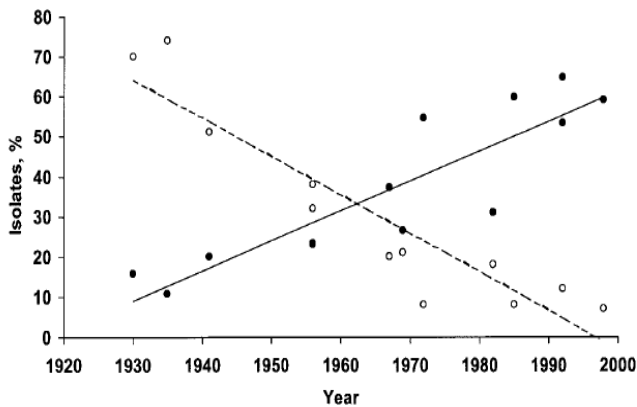
图表 2. 接种一剂或两剂的老年人有 7 种血清型在接种 10 年后 IgG 抗体滴度仍高于初始值



资料来源: Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults, 中银国际证券

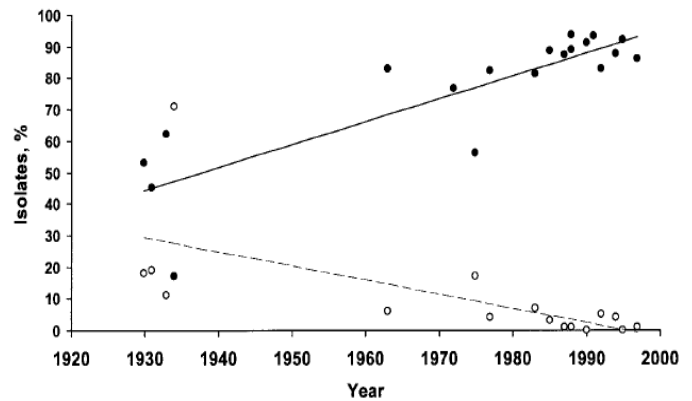
2000 年以前每年在发达国家因肺炎球菌感染死亡的儿童达 100 万，在美国每年引起 48.5-62 万超过 65 岁的老人接受住院治疗。为了解决在 2 岁以下儿童及免疫低下者中保护率低的问题，2000 年 7 价肺炎球菌结合疫苗（惠氏/辉瑞，7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7，以 CRM197 蛋白作为载体）上市。虽然迄今发现的侵袭性肺炎球菌（IP）有 93 个血清型，但 80% 的肺炎链球菌相关疾病由 23 个血清型引起。2000 年上市的 PCV7 包括的 7 个血清型可以覆盖美国儿童中 80% 的致病肺炎球菌血清型，即使在成人中也可以覆盖一半的致病血清型。从 1920-2000 年美国成人和儿童中流行株的变化可以确证 PCV7 是可以满足部分预防需求的。随着青霉素等抗生素的出现，1920 年的流行株（1、2、3、5 血清型）逐渐被压制，而其他血清型菌株（如 4、6、9、14、18、19 和 23 血清型）在成人和儿童中发病率持续提升。

图表 3. 1920-2000 年美国成人中侵袭性肺炎球菌优势株发病占比逐渐下降，而疫苗株发病占比逐渐上升



注：黑色实心圆为 7 价沛儿所覆盖的血清型，包含 4、6、9、14、18、19 和 23。空心圆为 1920 年期间最易致病的流行血清型包含 1、2、3、5。  
资料来源：Historical Changes in Pneumococcal Serogroup Distribution: Implications for the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccines, 中银国际证券

图表 4. 1920-2000 年美国儿童中侵袭性肺炎球菌优势株发病占比逐渐下降，而疫苗株发病占比逐渐上升

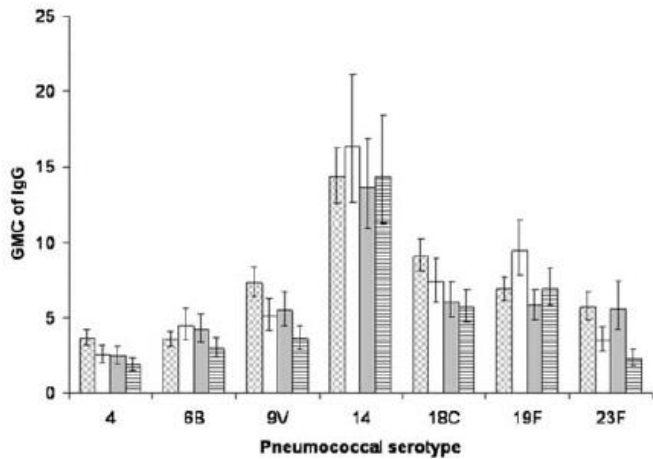


注：黑色实心圆为 7 价沛儿所覆盖的血清型，包含 4、6、9、14、18、19 和 23。空心圆为 1920 年期间最易致病的流行血清型包含 1、2、3、5。  
资料来源：Historical Changes in Pneumococcal Serogroup Distribution: Implications for the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccines, 中银国际证券

从 PCV7 与 PPV23 对成人的保护效果来看，大量文献证实二者在健康老年人中的免疫效果没有显著差别。David Goldblatt 进行的开放性随机试验中入组了 599 例介于 50-80 岁的老人（之前没有接种过任何肺炎疫苗）并分为四组，接种方案如下：Group 1（间隔 6 个月注射两剂 PCV7）、Group 2（间隔 6 个月先后各注射一剂 PCV7 和 PPV23）、Group 3（注射一剂 PPV23）、Group 4（注射一剂 PCV7），注射后 4-6 周用 ELISA 法检测血液中特异性 IgG 滴度。对于 4、9、23 血清型第一剂注射 PCV7 的人群抗体滴度显著高于 PPV23 接种者；对于 19 血清型 PPV23 接种者显著高于 PCV7 接种者，一年后只有 23 血清型两种疫苗接种者抗体滴度有显著差异。接种第二剂 4-6 周后 7 种血清型中 6 种没有显著差异，仅 19 血清型 PCV7+PPV23 接种者显著高于 PCV7+PCV7 接种者，第二剂接种 1 年后除了 19 血清型 PCV7+PPV23 接种者显著较高，其他血清型抗体滴度无显著差异。即 PCV7 和 PPV23 在 50 岁以上的老年人中免疫保护效果无显著差异。



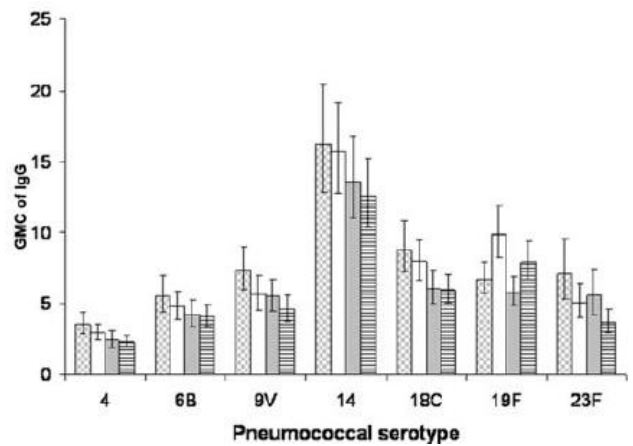
图表 5. 接种第一剂疫苗后 7 种血清型抗体滴度的差异



注：从左到右四个柱状图依次为，第一剂注射 PCV7 4-6 周的样本、第一剂注射 PPV23 4-6 周的样本、一年后抗体存在且注射 PCV7 的样本、一年后抗体存在且注射 PPV23 的样本。

资料来源：The Immunogenicity of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine versus 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Adults Aged 50–80 Years, 中银国际

图表 6. 接种第二剂疫苗后 7 种血清型抗体滴度的差异

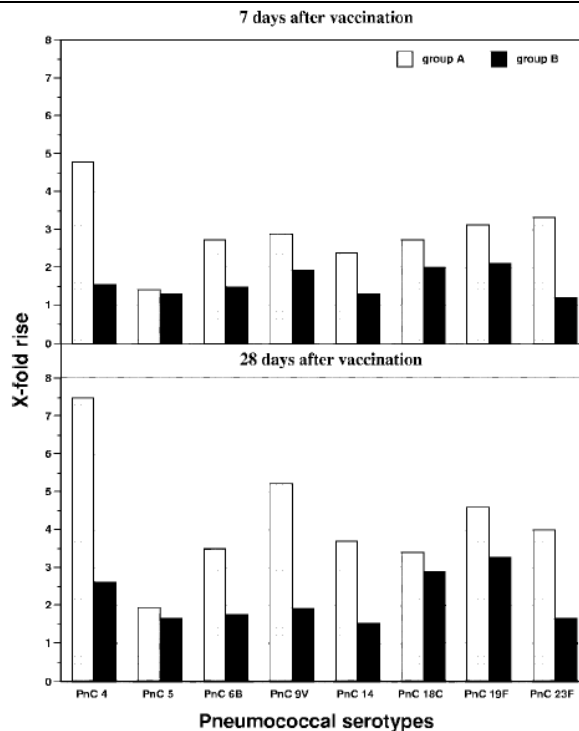


注：从左到右四个柱状图依次为，接种两剂 PCV7 4-6 周的样本、第一剂注射 PCV7 第二剂接种 PPV23 4-6 周的样本、6 个月后抗体存在且注射 PCV7+PCV7 的样本、6 个月后抗体存在且注射 PCV7+PPV23 的样本。

资料来源：The Immunogenicity of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine versus 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Adults Aged 50–80 Years, 中银国际证券

在儿童和免疫能力低下人群中，PCV7 的免疫保护效果要优于 PPV23。Markus A. Rose 在 33 名 2-18 岁儿童中进行的随机对照试验中，试验组给予 2 剂 PCV7，并在 1 年后给予 1 剂加强的 PPV23，对照组给予 1 剂 PPV23 并在 1 年后再次加强 1 剂。通过 OPA 方法检测，除了 PCV7 没有包含的第 5 血清型外，试验组在 7 天及 28 天的抗体滴度均高于对照组，且两种疫苗在儿童中耐受性良好，说明 PCV7 对儿童的保护性优于 PPV23。

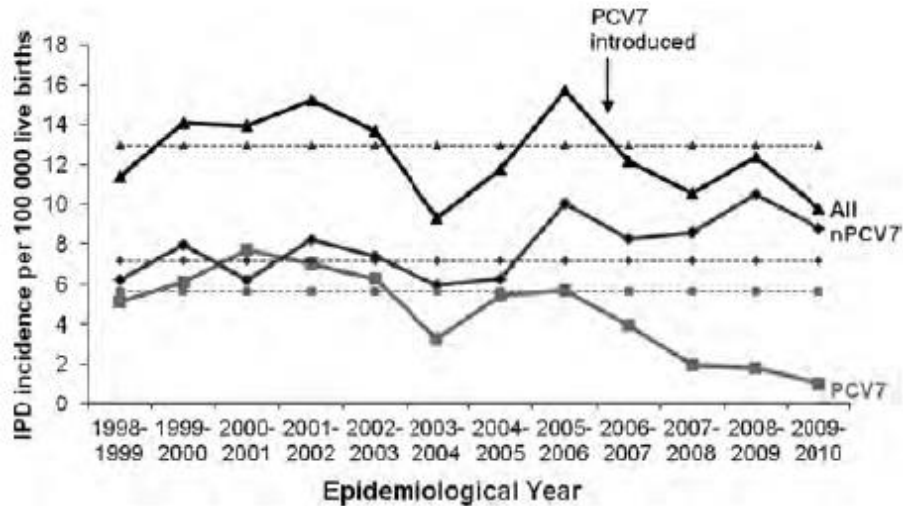
图表 7. 在接种后的 7/28 天除了第 5 血清型外，其他血清型 groupA (PCV7) 均显著高于 groupB (PPV23)



资料来源：Priming of Immunological Memory by Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children Unresponsive to 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine, 中银国际证券

从英国流行病学统计得到的结果显示，从1998-2006年新生儿中每年侵袭性肺炎球菌相关疾病（IPD）的发生率为13/10万。自从2006年PCV7纳入英国计划免疫后（2010年替换为PCV13），IPD总体的发病率明显下降。其中PCV7可以覆盖44%的致病菌血清型，PCV13可以覆盖62%的致病菌血清型，在发病的新生儿中一半以上是1、3、7F、8血清型感染（PCV7未包含的血清型）。

图表 8. 自 2006 年英国将 PCV7 纳入计划免疫中，新生儿 IPD 发病率大幅下降

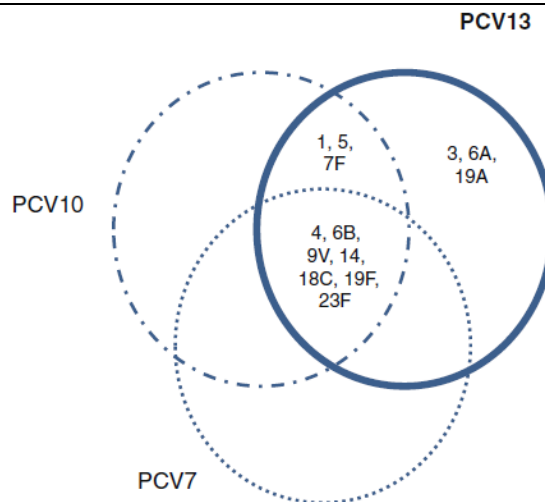


注：nPCV7 为 PCV7 未包含的血清型对应的 IPD 发病率

资料来源：Impact of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease in Infants Younger Than 90 Days in England and Wales, 中银国际证券

十年间，随着 PCV7 没有覆盖的血清型发病率逐渐上升，更多价肺炎球菌结合疫苗的出现越来越必要。PCV13 疫苗（13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13, 以 CRM197 蛋白作为载体）自 2010 年上市以来一直是王牌产品，目前世界范围内尚无可竞争的替代品。在接种程序方面与 PCV7 一样，2、4、6 月或 2、3、4 月进行三次基础免疫后，在 12-15 月龄进行一次加强免疫。

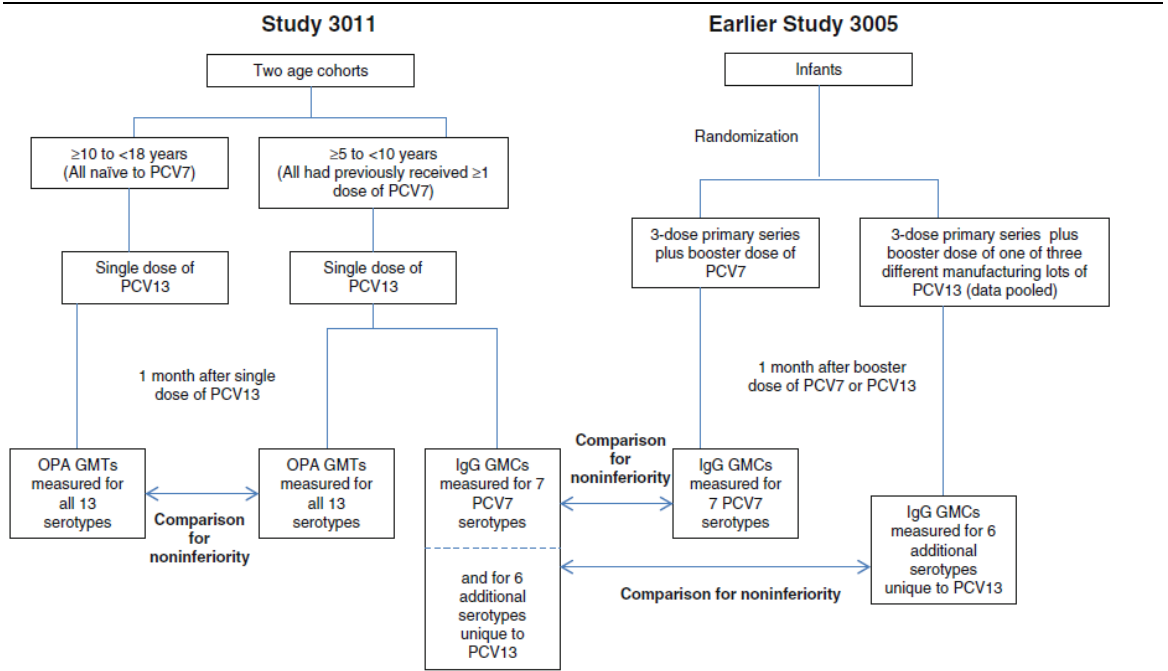
图表 9. PCV7、10、13 覆盖血清型的差异（10 价疫苗与 7、13 价疫苗载体蛋白也不同）



注：PCV7 和 PCV13 使用的是相同的载体蛋白 CRM197，PCV10 (GSK) 使用的是不可分型 Hib 蛋白 D 及 DT 载体蛋白  
资料来源：13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Infants, Children, and Adolescents, 中银国际证券

大量临床试验证实 PCV13 非劣效于 PCV7 包含的 7 个血清型，其他 6 个额外血清型的保护效果 PCV13 要显著优于 PCV7。两种疫苗在三针基础免疫后一个月 77.5%-100% 的婴幼儿 IgG 抗体滴度均  $\geq 0.35\text{ug/ml}$ ，其他 6 个 PCV13 覆盖的血清型中有 63.5%-100% 的婴幼儿 IgG 抗体滴度  $\geq 0.35\text{ug/ml}$ 。在 2 月龄以上中国婴幼儿中的研究也得到了类似结论（2016 年发表于《The Pediatric Infections Disease Journal》）。因此，PCV13 上市之初批准在 6 周-5 岁婴幼儿中使用，2011 年 12 月 FDA 批准 PCV13 在 50 岁以上人群使用，此后经过 2013、2014 及 2016 年对不同年龄段的使用批准，2016 年 PCV13 实现全年龄段覆盖（6 周以上人群都可以使用）。PCV13 在 5-18 岁人群中的获批来自有名的临床试验 Study 3005 和 3011。

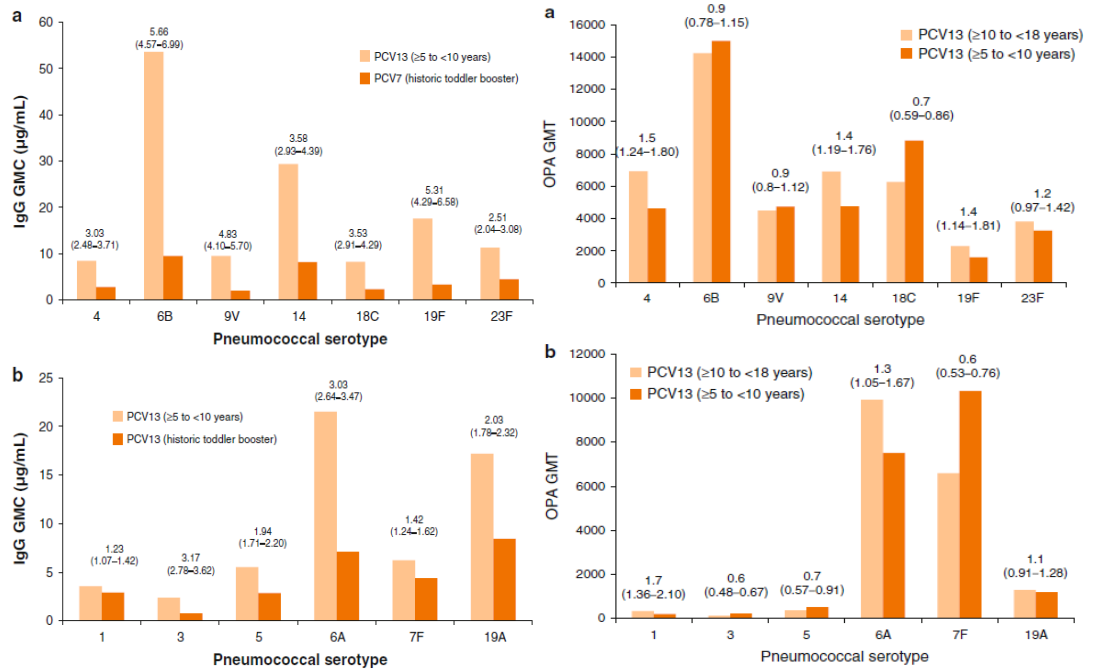
图表 10. PCV13 获批 5-18 岁人群的两个关键临床 Study3005 和 Study3011 的方案设计



资料来源：13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Infants, Children, and Adolescents, 中银国际证券

Study 3011 得到在 5-10 岁儿童中 7 个血清型 IgG 抗体滴度 PCV13 非劣效于 PCV7，其他 6 个血清型也非劣效于婴儿组加强免疫一剂 PCV13 后的抗体滴度水平。在 10-18 岁少年中除了血清型 3 外其他血清型抗体滴度水平均非劣效于 PCV13 在 5-10 岁儿童中的效果。

图表 11. Study 3011 在 5-10 岁儿童及 10-18 岁青少年中血清型 IgG 抗体滴度的比较

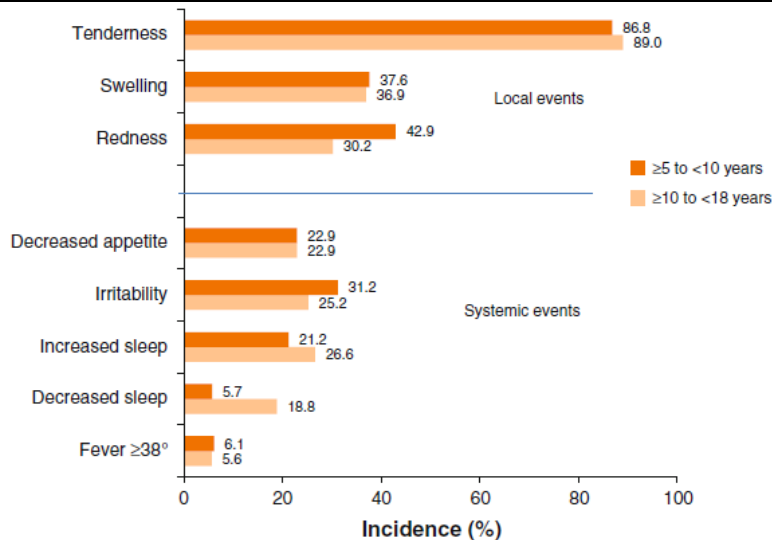


注：左列为5-10岁抗体滴度的比较，右列为10-18岁抗体滴度的比较

资料来源：13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Infants, Children, and Adolescents, 中银国际证券

在耐受性和副反应方面，在婴幼儿中 PCV13 和 PCV7 基本一致，如局部疼痛（46.7% vs. 44.8%）、肿胀（28.5% vs. 26.9%）、泛红（36.4% vs. 33.9%），对于儿童和青少年接种 PCV13 后的局部和全身不良反应发生率基本类似。

图表 12. 接种第一剂 PCV13 一周后局部和全身不良反应发生率

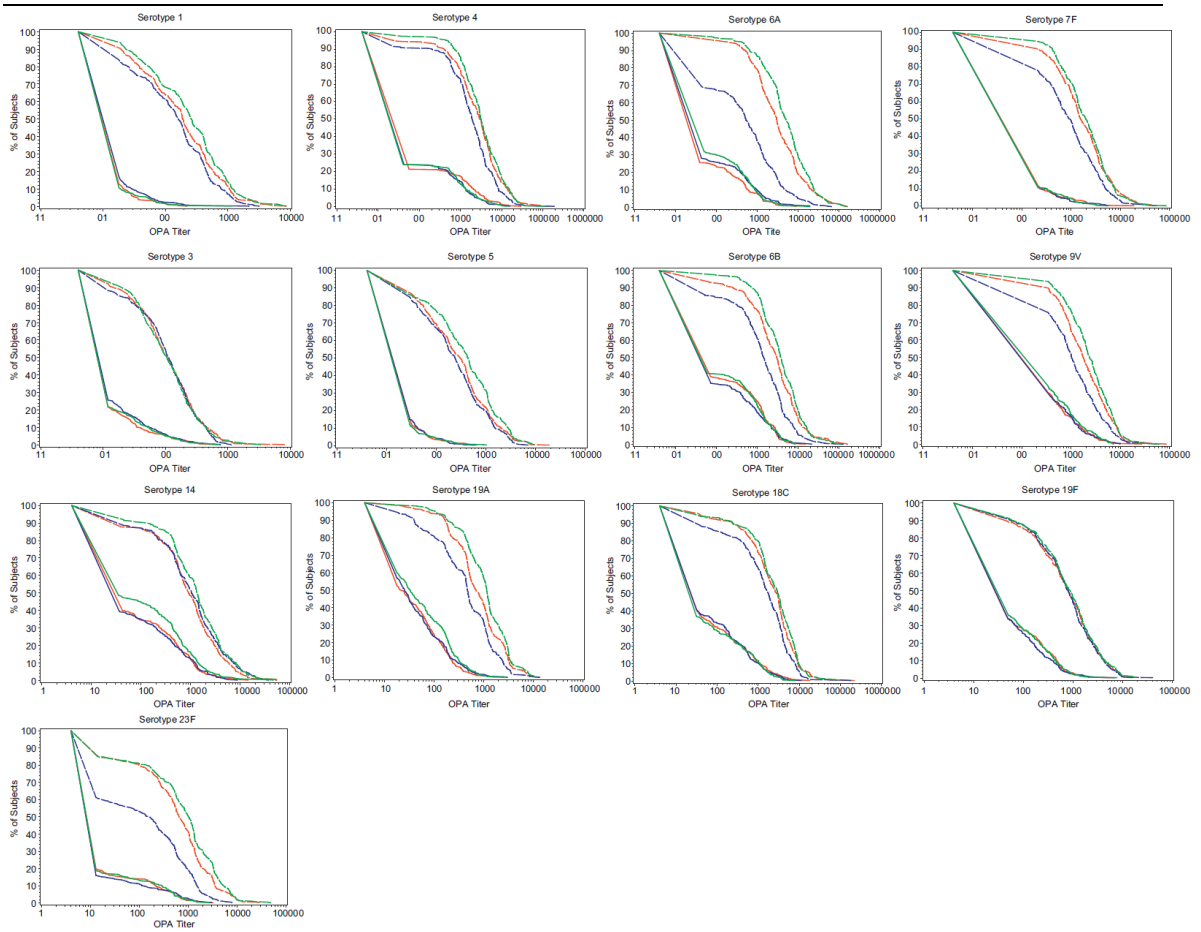


资料来源：13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Infants, Children, and Adolescents, 中银国际证券



虽然 PCV7 与 PPV23 在成年人中的保护效果无显著差异，但是 PCV13 对老年人的保护效果显著优于 PPV23（也自然优于 PCV7）。IPD 一般在 50 岁以上的成人中发病率较高（尤其 65 岁以上老人），Lisa A. Jackson 在之前从未接种过肺炎球菌疫苗的 50 岁以上老人中进行的随机对照双盲试验（分三组），60 岁以上老人中 418 人接种 PCV13、417 人接种 PPV23，最后一组 50-59 岁的老人接种 PCV13，接种后一个月以 OPA 方法检测抗体滴度。结果显示，PCV13 包含的 13 种血清型中 9 种抗体滴度显著高于 PPV23 组。另外 50-59 岁组与 60 岁以上老人接种 PCV13 后，有 9 种血清抗体滴度前者显著较高，其他型抗体滴度无显著差异。保护持久性方面，注射一年后 PCV13 和 PPV23 诱发的抗体滴度均下降，但其水平仍高于注射前的水平，其中 50-59 岁组的抗体滴度水平显著高于 60 岁以上的老人。不良反应方面两种疫苗在三组老人中没有显著差异。

图表 13. 三组老人接种疫苗后 1 个月 13 种血清型抗体滴度的反向累积分布曲线图

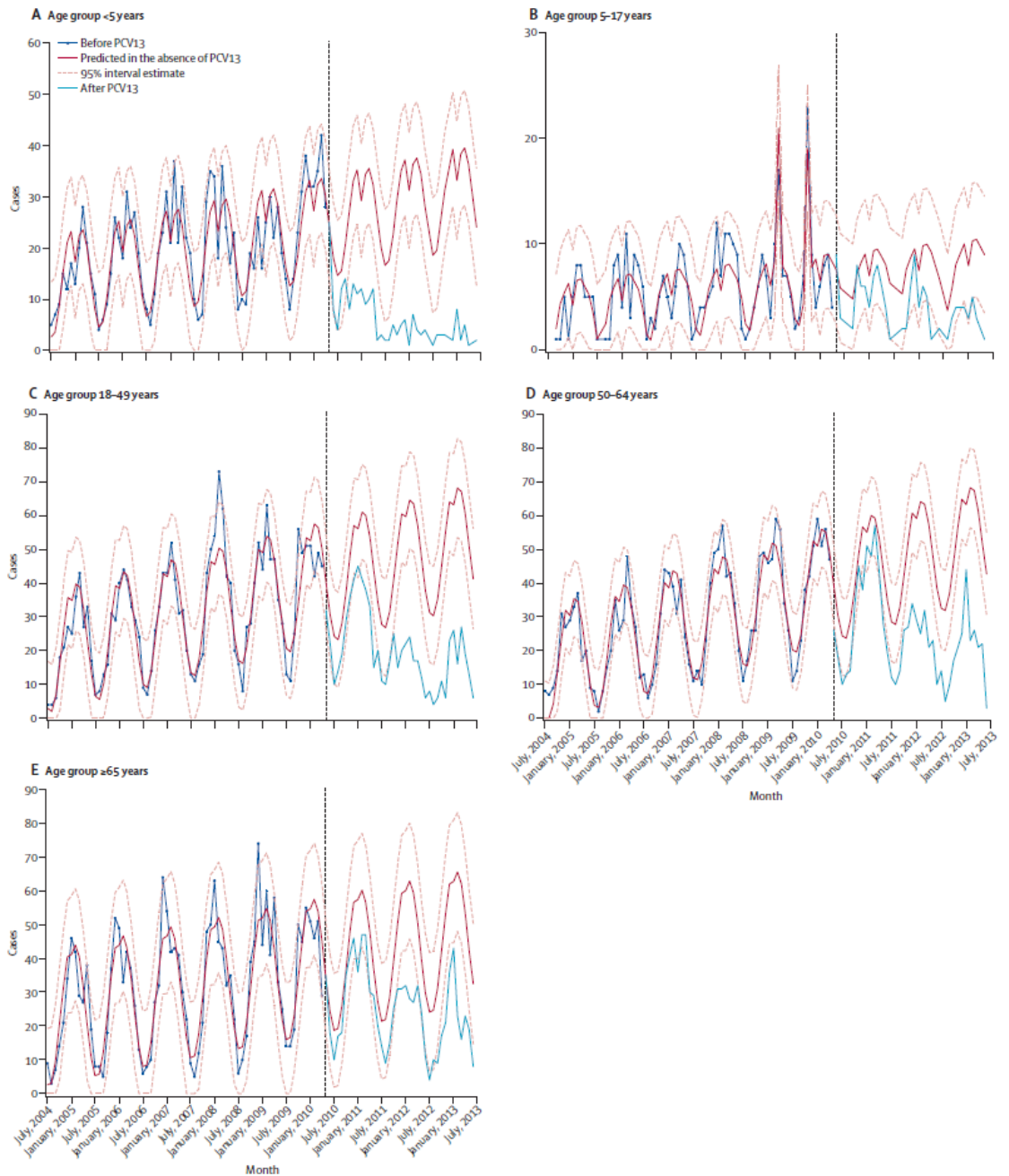


注：图中实线为注射前抗体滴度，虚线为注射后抗体滴度；其中绿色为 50-59 岁老人 (PCV13)，红色为注射 PCV13 60 岁以上老人，紫色为注射 PPV23 60 岁以上老人。

资料来源：Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults, 中银国际证券

2010-2012 年期间美国 1 岁前幼儿完成 PCV13 三针基础免疫的占比为 76%，18 月龄前完成三针基础免疫和一针加强免疫的幼儿占比为 65%，14-59 月龄的儿童中完成 PCV7 免疫程序的儿童占比为 63%。从上市后流行病学角度，自 2010 年 PCV13 在美国上市后，在各年龄段中 PCV7 未覆盖的 6 种血清型相关 IPD 发生率较预测值相比显著下降。

图表 14. 2004-2013 年 PCV13 相较 PCV7 多的 6 种血清型相关 IPD 发生率在美国各年龄人群的变化

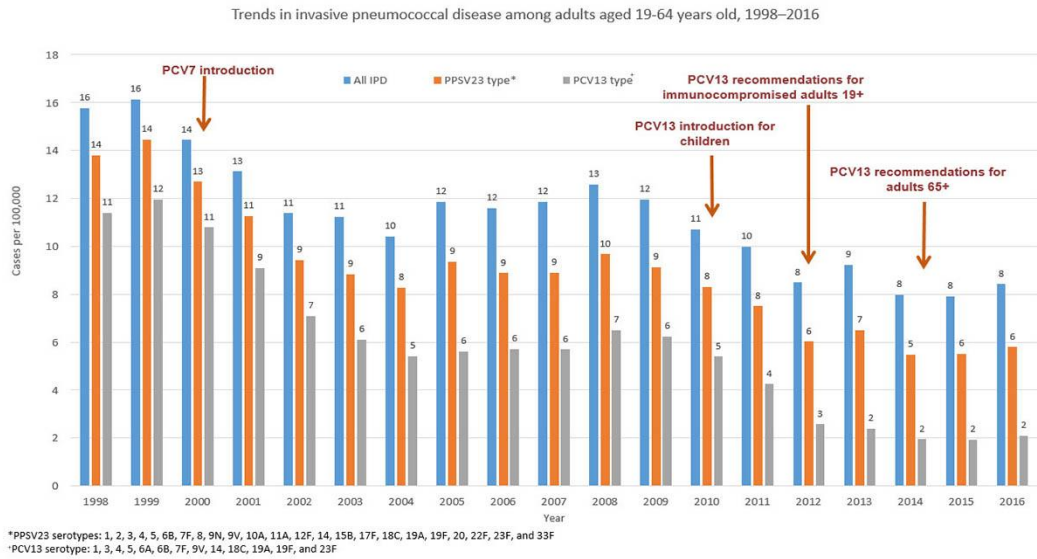


注：红色实线为 PCV7 未包含的 6 种血清型相关 IPD 发生的预测值，蓝色线为 PCV13 引入前后相关 IPD 的实际发生率，单位为每 10 万人

资料来源：Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance, 中银国际证券

根据美国 CDC 流行病学数据，肺炎球菌结合疫苗对于控制 IPD 的发生起到了积极的作用，未来 IPD 总体发病率的进一步下降有赖于更多价和更高效的结合疫苗面市。在成年人人群中自从 2000 年肺炎球菌结合疫苗的推广使用，总体的 IPD 发病率 17 年间降低了 50%。随着 2010 年 PCV13 的上市，总体 IPD 发病率进一步下降，7 年间降低了 33%，尤其 PCV13 适用人群的扩大，其包含的 13 个血清型相关 IPD 发病率下降了 67%。

图表 15. 肺炎球菌结合疫苗在美国上市后显著降低对应血清型 IPD 发病率 (每十万人)

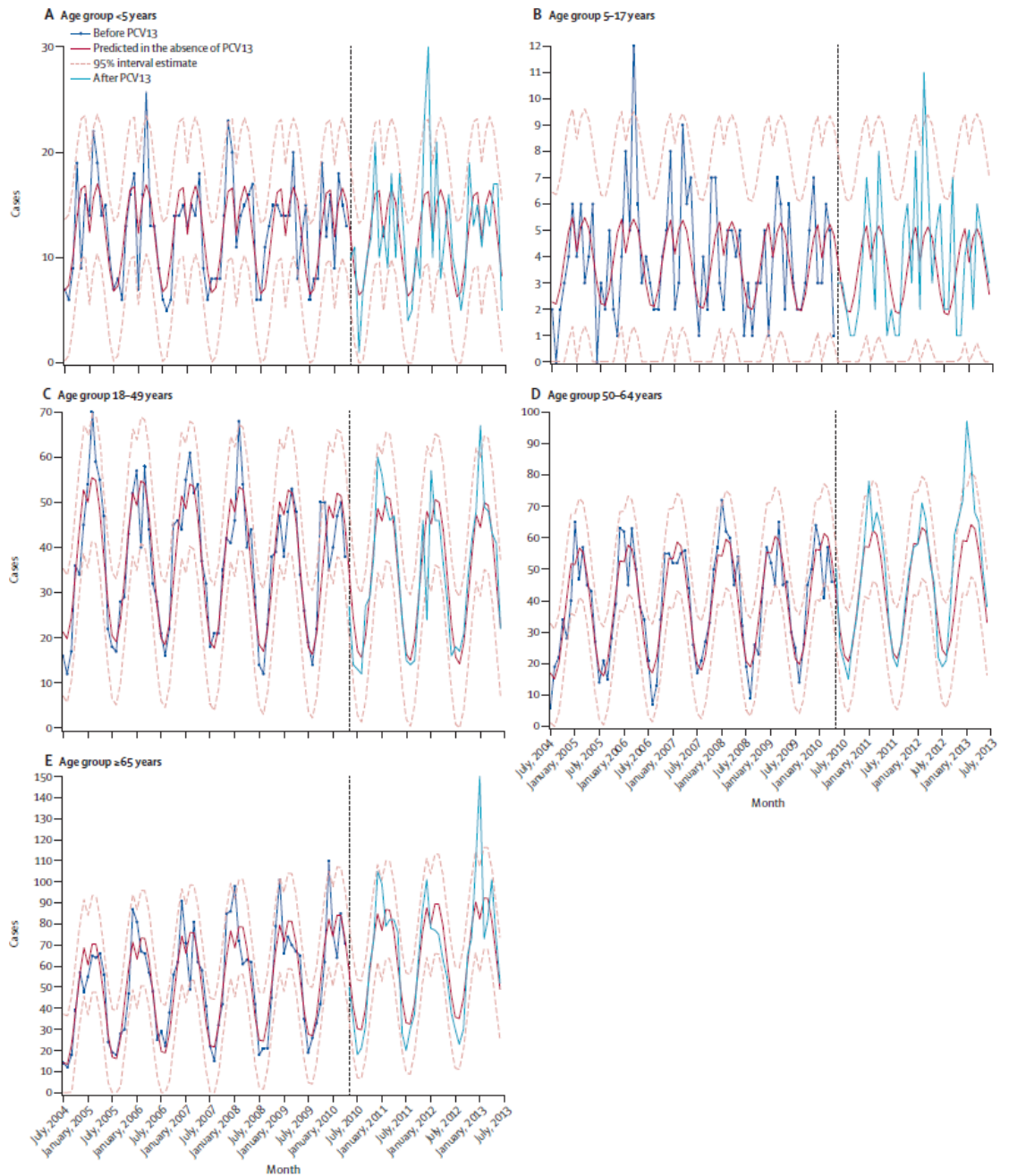


注：橙色代表 PPV23 疫苗覆盖的血清型，灰色代表 PCV13 覆盖的血清型，蓝色代表所有血清型

资料来源：美国 CDC，中银国际证券

由于其他血清型 IPD 发病率居高不下，更多价疫苗及载体蛋白的优化成为研发趋势。PCV13 在美国上市后，其未覆盖的其他血清型相关 IPD 发生率仍然较高，尤其是在 5 岁以下的婴幼儿及 50 岁以上的老人中，因此更多价的 PCV 仍然有其研发的必要性和市场空间。

图表 16. 2004-2013 年 PCV13 未覆盖的其他血清型相关 IPD 发生率在美国各年龄人群的变化



注：红色实线为 PCV13 未包含的血清型相关 IPD 发生的预测值，蓝色线为 PCV13 引入前后其他血清型相关 IPD 的实际发生率，单位为每 10 万人

资料来源：Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance, 中银国际证券

对于未来肺炎球菌疫苗的研发趋势，除了覆盖的血清型越来越多，由于肺炎球菌（IP）侵袭机体初期要靠表面蛋白进行吸附，因此以肺炎球菌胆固醇结合蛋白 A (PcpA)、肺炎球菌组氨酸三联蛋白 (PhtD) 和肺炎球菌溶血素衍生物 (PlyD1) 等 IP 表面蛋白为抗原的亚单位疫苗，或在原有载体蛋白基础上加入上述表面蛋白作为复合载体，模拟肺炎球菌侵袭的过程或将会产生更好的免疫应答。





图表 17. 部分已上市肺炎球菌结合疫苗及在研品种

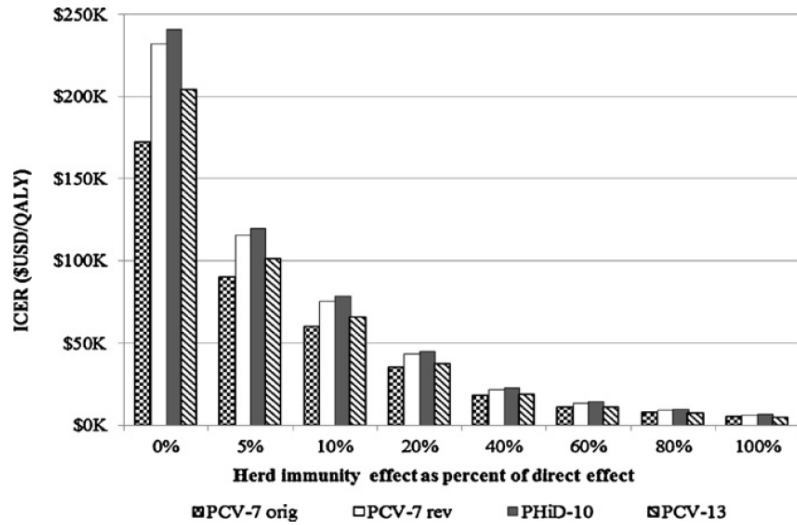
Vaccine	Type	Serotypes covered	Current status
PCV7 (Prevenar®, Pfizer)	Conjugate with CRM197 as carrier	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 32F	Licensed
PCV10 (Synflorix™, GSK Biologicals)	Conjugate with protein D, diphtheria and tetanus toxoids as carriers	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	Licensed
PCV13 (Prevenar™, Pfizer)	Conjugate with CRM197 as carrier	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	Licensed
PCV15 (Merck)	Conjugate with CRM197 as carrier	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F	Phase I/II
PCV8 (Path Partners)	Conjugate with CRM and PlyD1 as carriers	Broad coverage	Phase I/II
PCV10 + proteins (GSK Biologicals)	Conjugate with protein D, diphtheria and tetanus toxoids as carriers with added PlyD1 and PhtD	Broad coverage	Phase I/II
Protein-based (Sanofi-Pasteur)	PcpA	Broad coverage	
Protein-based (Sanofi-Pasteur)	PcpA + PhtD	Broad coverage	Phase I
Protein-based (Sanofi-Pasteur)	PcpA + PhtD + dPly	Broad coverage	Phase I
Protein-based (Sanofi-Pasteur)	PlyD1 monovalent	Broad coverage	Phase I
Protein-based (GSK Biologicals)	Protein D + dPly + PhtD trivalent	Broad coverage	Phase I
Protein-based (GSK Vaccines)	PhtD monovalent	Broad coverage	Phase I/II
Live, attenuated whole cell (PATH Vaccines/ Harvard Medical School/ Butantan Institute)	Whole cell	Broad coverage	Phase I

资料来源: *Pneumococcal vaccines: an update on current strategies*, 中银国际证券

据 WHO 数据, 2016 年全球每年因 IPD 死亡的儿童达 160 万, 在中国每年有近 70 万 5 岁及以下婴幼儿确诊为肺炎球菌感染, 其中 3 万婴幼儿因此死亡。5%-20% 的菌血症和 40%-50% 的脑脊膜炎导致的儿童死亡与肺炎球菌感染有关。国产的 PPV23 一般只需要接种 1 剂, 价格为 31 美元 (含接种费), 在 3-6 岁的儿童中渗透率达 20%。由于 PCV7 的价格较高, 所以其在中国儿童中的渗透率较低, 从 2008 年在中国上市后, 其四针接种的价格为 561 美元 (含接种费), 直至 2014 年在目标人群中的覆盖率仅 10%-20%。

从药物经济学角度可知目前最适合国内市场的肺炎球菌疫苗为 PCV13。根据 WHO 对经济性的定义, 当增量成本效果比 (ICER, 一个统计学指标, 指每增加一个单位的效果所增加的成本, 此处即指每增加 1 单位质量调整寿命年所需增加的成本) 低于人均 GDP 则为非常经济, 若 ICER 为人均 GDP 的 1-3 倍则为经济, 当 ICER 大于人均 GDP 的 3 倍则为不经济。在假定相同的渗透率下 (20% 目标人群), PCV13 对 IPD 发病的有效性和增加的 QALY (质量调整寿命年) 都是最高的, 其次为 PCV7 和 PPV23。以 2014 年的相关数据计算中国三种疫苗的 ICER, PCV13 和 PCV7 分别是 2.95 万美元/QALY 和 10.41 万美元/QALY, 均未达到 WHO 所界定的相对经济的水平 (但以目前 PCV13 的定价完全实现了经济)。虽然 PPV23 的 ICER 最低且达到了经济的水平, 但其对控制 IPD 发病的有效性和增加 QALY 是最差的。从新加坡对 PCV-7、PHiD-10 和 PCV-13 三种疫苗的药物经济学研究发现, 对人群的免疫效果是降低 ICER 即提高疫苗经济性的一个关键核心变量, 免疫效果的提升可以大幅降低 ICER (免疫效果的提升与疫苗的渗透率、本身的质量及产品力有关)。因此在价格和免疫效果两个变量间需要达到一个平衡, 才能实现最佳的经济性。

图表 18. 随着对人群免疫效果的提升，ICER 会大幅下降经济性提升，各疫苗间 ICER 差距也越来越小

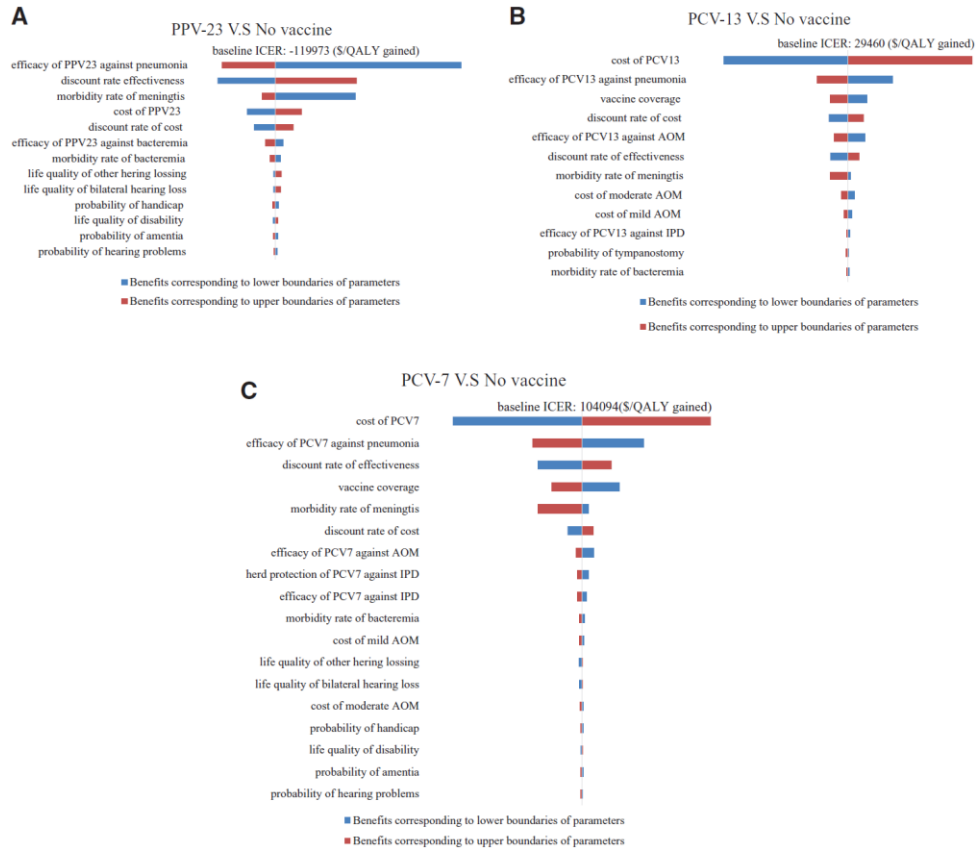


注：PCV-7 orig 是 2008 年新加坡研究的数据，其他柱状图均为 2011 年新加坡研究得到的数据。

资料来源：Cost-effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in Singapore: Comparing estimates for 7-valent, 10-valent, and 13-valent vaccines, 中银国际证券

从增量成本效果比 (ICER) 看，提高 PPV23 的经济性最大敏感因素是对 IPD 发病的有效性，即 PPV23 的有效性不足；提高 PCV7 和 PCV13 的经济性最大敏感因素是其成本即价格，其次才是对 IPD 发病的有效性。

图表 19. 中国三种肺炎球菌疫苗增量成本效果比 (ICER) 各单因素敏感性分析

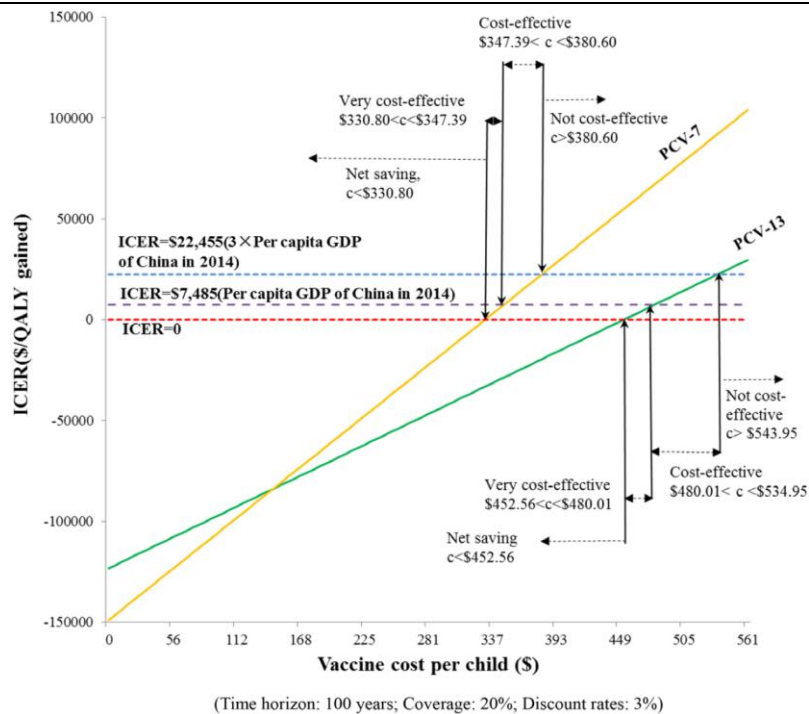


资料来源：Cost-effectiveness and Health Benefits of Pediatric 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Forecasting 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in China, 中银国际证券

根据 2014 年国内人均 GDP 计算的 ICER, PCV7 达到 WHO 规定的经济每个儿童的疫苗支出要小于 380.60 美元 (即每针低于 95.15 美元) ; PCV13 达到经济每个儿童的疫苗支出要小于 534.95 美元 (即每针低于 133.74 美元) 。

PPV23 只需要接种 1 剂, 目前国产的价格为 28-31 美元 (含接种费, 汇率按 6.5 算, 下同) ; 2016 年之前 PCV7 四针接种的价格为 561 美元 (含接种费, 即单针 140 美元) , 目前查到的价格为 492-529 美元 (含接种费, 即单针 123-132 美元) ; 目前进口 PCV13 四针接种的价格为 430 美元 (含接种费, 即单针 107 美元) 。综上, PCV13 在国内的定价远低于 PCV7, 说明外企在国内市场进行产品升级的目的非常明确。另外以 2014 年成本和人均 GDP 测算出 PCV13 非常经济的下限价格是每针 113 美元 (以目前的人均 GDP 和成本数据计算得到的下限价格会大幅提高) , 而目前 PCV13 的定价已经低于 113 美元 (实现了非常经济) , 说明未来国产 PCV13 的定价需要更多从成本加成和抢占市场份额的角度定价, 而基本无需再考虑药物经济性的问题。

图表 20. 以 2014 年相关数据计算的 PCV7 和 PCV13 达到 WHO 规定的经济, 对应每个儿童的疫苗支出

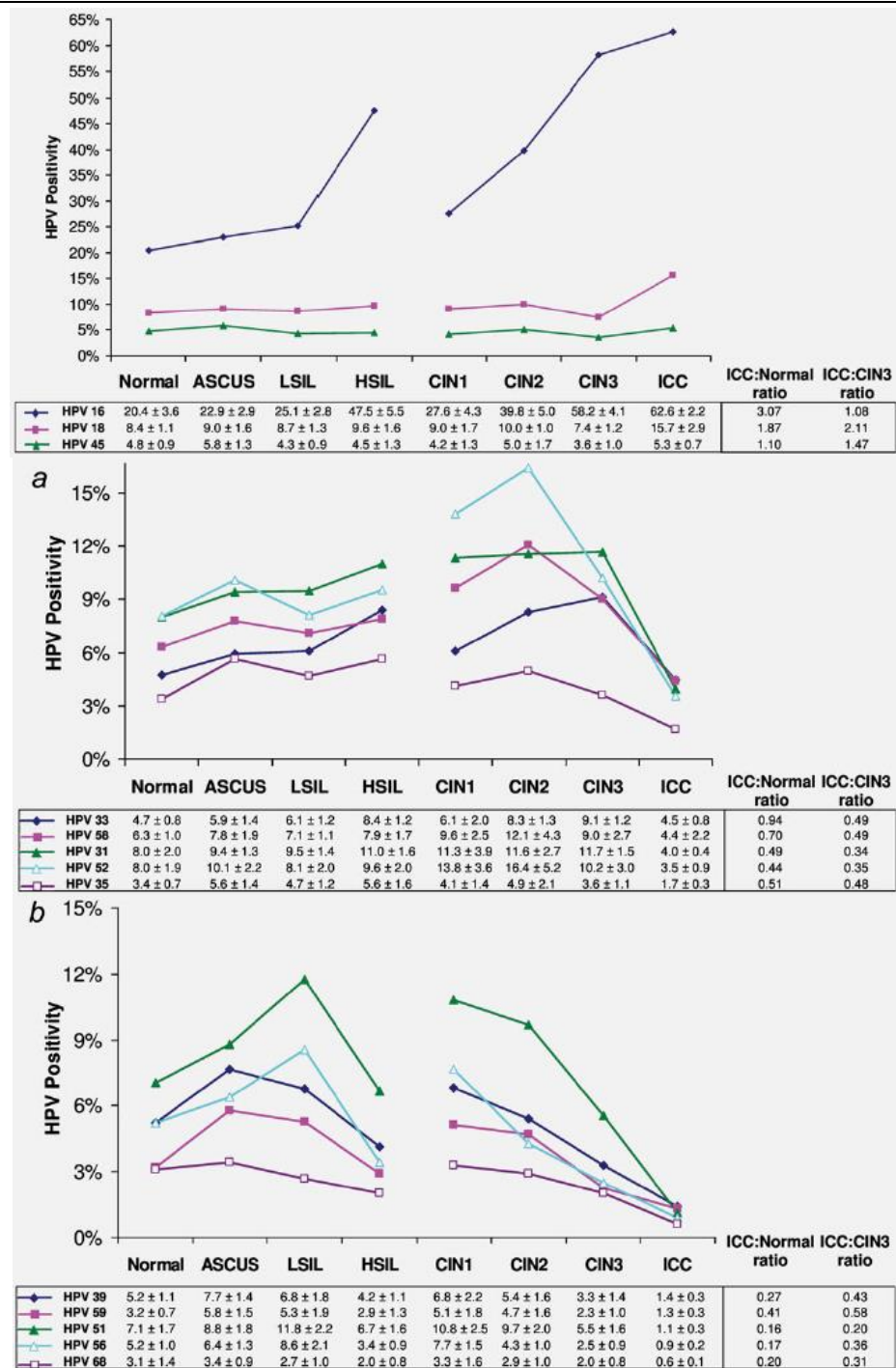


资料来源: *Cost-effectiveness and Health Benefits of Pediatric 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Forecasting 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in China*, 中银国际证券

## HPV 疫苗

据 WHO 数据, 宫颈癌是女性第二大恶性肿瘤, 在女性恶性肿瘤中占比 9.8%, 85% 的患者集中在发展中国家, 而 HPV (人乳头瘤病毒) 与宫颈癌具有直接的相关性。HPV 病毒共有 200 多个基因型, 超过 40 种型别可以通过生殖道传播。这些型别分为高危型和低危型, 有 14 种为高危型如 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68 型, 会引起宫颈癌和其他生殖器肿瘤; 6、11 等型为低危型, 可以引起男性或女性的尖锐湿疣。16、18 型病毒与 71% 的宫颈癌有关, 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型与 90% 以上的宫颈癌相关 (即九价 HPV 疫苗覆盖的型别)。从大样本的 Meta 分析可知, 16 型别在宫颈癌变过程中最常见, 而且随着癌变进展, 检出率逐渐提高; 18 型别在确诊宫颈癌前的癌变过程中检出率变化不大; 31、52、58 型别在癌变后期阶段 HSIL 和 CIN 中检出率较高; 其他型别如 39、51、56 等只在癌变的早期阶段 ASCUS、LSIL 检出率相对较高, 因此这些型别较少被 HPV 疫苗所覆盖。

图表 21.13 种型别 HPV 在宫颈肿瘤变过程中不同阶段的阳性检出率情况



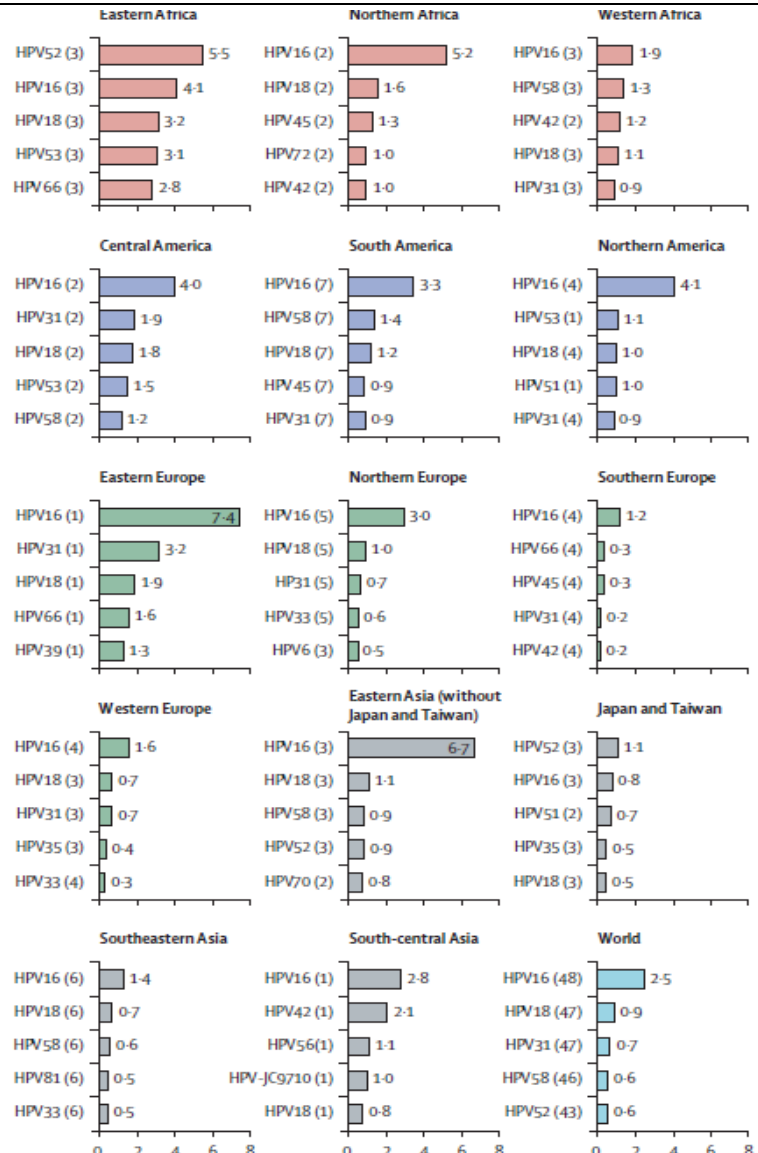
注：该结论是基于 423 个研究的 meta 分析，涉及 36.92 万女性，其中 11.58 万人 HPV 阳性。Normal：正常、ASCUS：出现不明意义的非典型鳞状上皮细胞、LSIL：低度鳞状上皮内病变、HSIL：高度鳞状上皮内病变、CIN1：1 级鳞状上皮内病变、CIN2：2 级鳞状上皮内病变、CIN3：3 级鳞状上皮内病变、ICC：侵袭性宫颈癌。

资料来源：Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer，中银国际证券

从全球 HPV 型别分布看，占比最高的是 16 型和 18 型，在中国除了这两种型别，其他占比较高的是 58、81、33 型。



图表 22. 世界各地女性中 HPV 型别分布情况 (%)

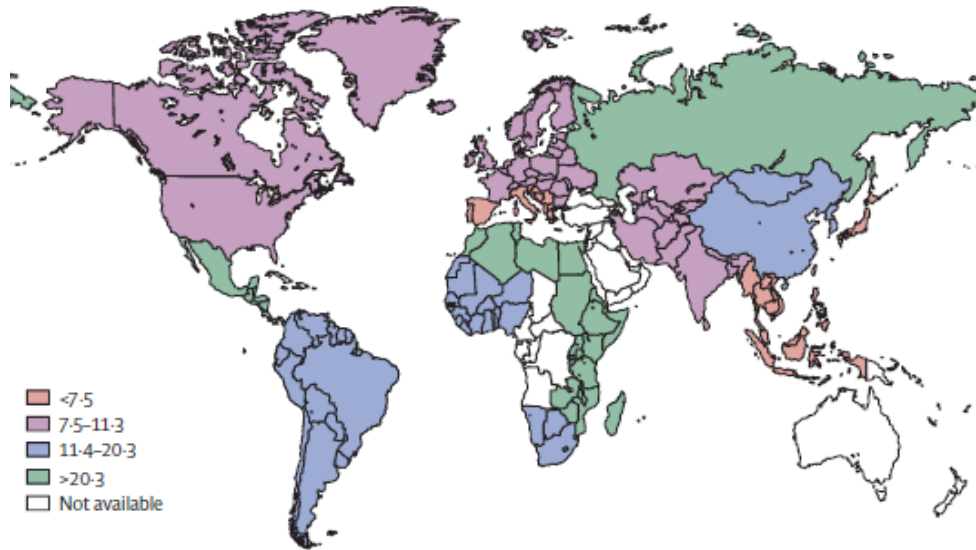


注：该结论是基于78个研究的meta分析，涉及15.79万女性，横轴表示感染率。

资料来源：Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology:a meta-analysis, 中银国际证券

根据 WHO 2004 年数据，HPV 在女性中的平均感染率为 9%-13%，各个国家的情况差别较大，最高的甚至达到 25.6%。根据 de Sanjose 2007 年发表的研究表明，非洲女性 HPV 感染率为 22.1%、南美洲为 12.3%、北美洲为 11.3%、欧洲为 8.1%、亚洲为 8.0%（南韩和中国为 13.6%）。

图表 23. 世界各地女性 HPV 感染率高低分布情况 (%)

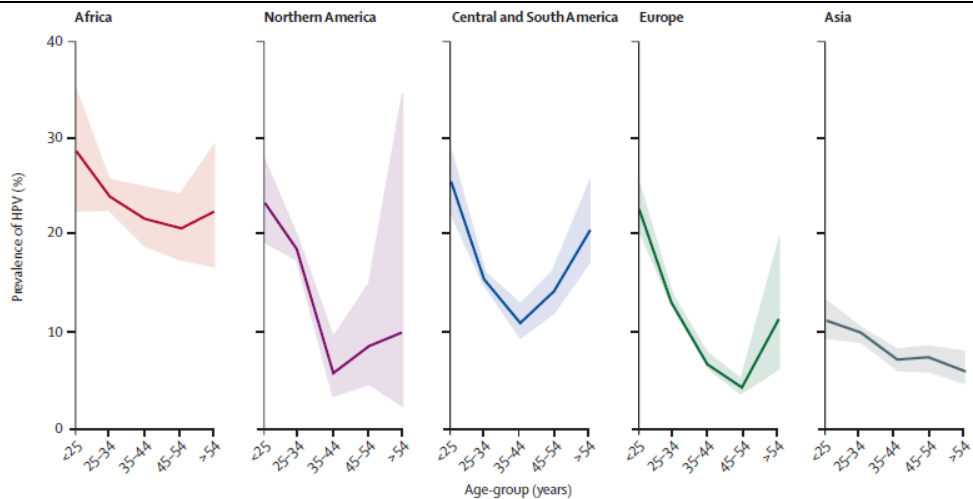


注：该结论是基于 78 个研究的 meta 分析，涉及 15.79 万女性。

资料来源：Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis, 中银国际证券

根据 Munoz 2004 年发表的研究表明，子宫颈发生 HPV 感染的几率在 15-19 岁为 42.5%、25-29 岁为 30%、30-44 岁为 22%，在 45 岁后会出现第二个感染率峰值。正如 de Sanjose 2007 年的研究提示，在大多数国家中 HPV 的感染率在 34 岁前的女性中最高，在 35-44 岁会下降，在 45-54 岁会出现感染率的第二个峰值（除亚洲地区），而且欠发达国家女性 25 岁后的感染率是大幅高于发达国家的（高出 4%-9.5%）。虽然 HPV 的感染率很高，但大部分人会自行缓解，只有约不到 10% 的感染人群会进展为持续感染，进而可能发展为宫颈癌。

图表 24. 世界各地女性分年龄段 HPV 感染率分布情况



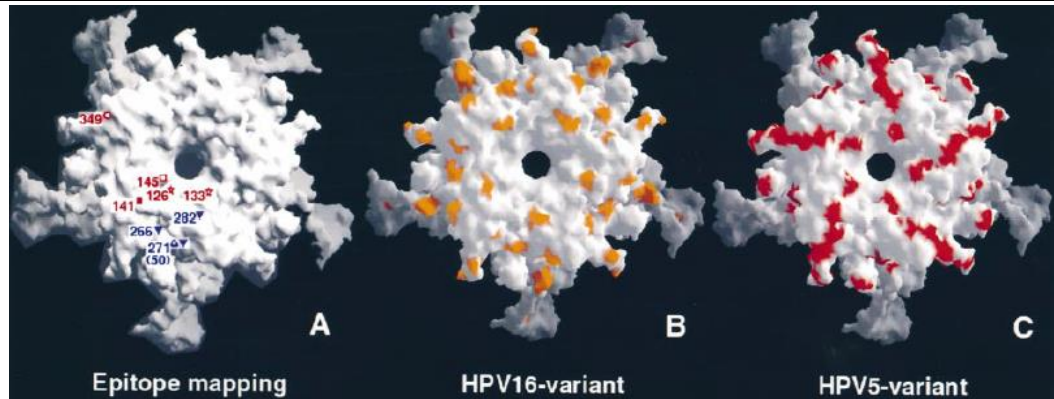
注：该结论是基于 78 个研究的 meta 分析，涉及 15.79 万女性。

资料来源：Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis, 中银国际证券



L1 蛋白是目前 HPV 疫苗的核心抗原成分，未来 L2 蛋白也很有可能成为疫苗抗原的重要组成部分。HPV 颗粒直径 50-55nm，呈二十面体对称的球形颗粒，整个病毒由 72 个壳体子粒构成，每个壳体子粒由 5 个主要衣壳蛋白 L1 分子组成的五聚体。HPV 的壳粒中还含有少量的次要衣壳蛋白 L2，该蛋白上有很多的磷酸化位点，在感染过程中才暴露出来与宿主细胞接触，帮助病毒进入人体细胞。在病毒颗粒形成过程中，单独的 L2 蛋白无自动组装功能，但能与 L1 共同组装成病毒颗粒，起到稳定壳粒的作用，通过体外重组表达系统单独表达 L1 蛋白就可以包装成类病毒颗粒。不同型别的 HPV 病毒 L1 蛋白存在 1%-10% 的变异差异。

图表 25. 疫苗核心抗原 L1 蛋白形成的五聚体壳体子粒结构示意图

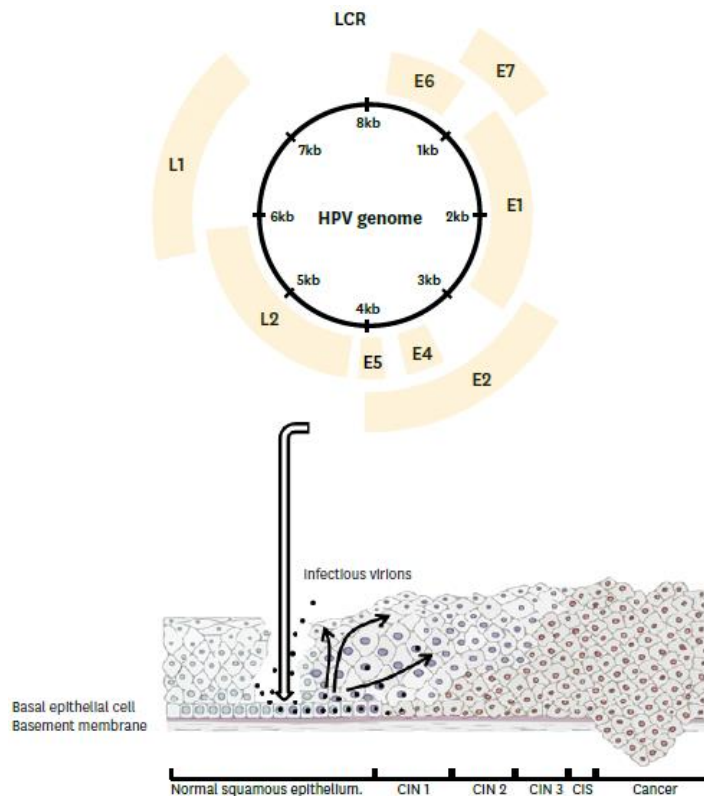


注：A 中蓝色标记为 16 型病毒对应抗体作用位点，红色标记为 11 型病毒对应抗体作用位点。B 和 C 中黄色和红色区域为 16 和 5 型病毒蛋白氨基酸序列高变异区域。

资料来源：Structure of Small Virus-like Particles Assembled from the L1 Protein of Human Papillomavirus 16，中银国际证券

HPV 基因组中的早期区基因编码蛋白 (E1-E7) 主要在非增殖性感染的细胞中进行，编码一些病毒调控蛋白，这些蛋白对于起始病毒 DNA 的复制是必要的。其中 E6 基因可以编码表达肿瘤蛋白并作用于肿瘤抑制基因 p53，损伤人体细胞的 DNA 修复过程等，E7 基因编码的肿瘤蛋白作用于肿瘤易感基因 Rb 基因，引起人体细胞周期的失调。晚期区基因编码两种衣壳蛋白 L1 和 L2，它们只在病毒增殖性感染细胞中表达。HPV 的复制主要在鳞状上皮细胞核中进行，鳞状上皮细胞由基底层细胞分化而来，因此 HPV 首先要在基底层细胞中建立一种持续感染的状态，病毒 DNA 在这里完成复制。复制后的病毒 DNA 可以以一种稳定的多拷贝质粒形式存在于上皮基底层细胞中，病毒衣壳蛋白和增殖性病毒粒子的形成在终末分化的鳞状上皮细胞中完成。

图表 26. HPV 的基因组及其侵袭、发展为宫颈癌的过程



注：CIN：级鳞状上皮内瘤变，CIS：原位癌

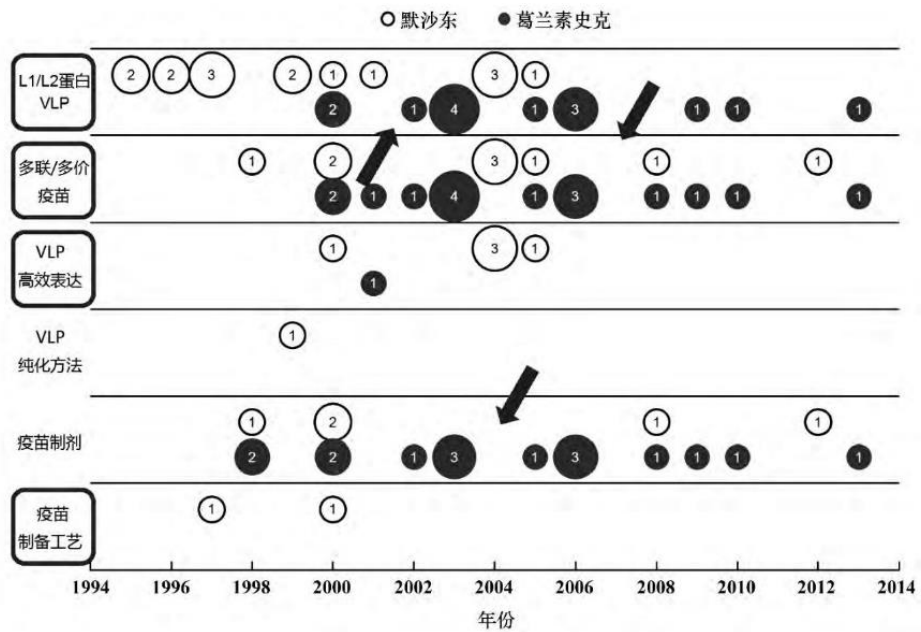
资料来源：Clinical significance of human papillomavirus genotyping，中银国际证券

之所以至今形成默克几乎垄断 HPV 疫苗核心市场的局面，是因为默克在 HPV 疫苗的核心技术 VLP 颗粒合成方法、表达体系、氨基酸序列等一系列工艺流程申请了专利保护。1974 年 Zur Hausen 首次提出 HPV 感染与宫颈癌有直接关系；1983 年 Hausen 等先后分离出 HPV16 和 18 型病毒，直到 90 年代 HPV 感染与宫颈癌的关系才日渐统一。1990 年昆士兰大学的周健夫妇及 Frazer 率先用基因重组技术表达 L1 和 L2 蛋白并在体外合成了 16 型 HPV 的 VLP（病毒样颗粒）。1995 年 WHO 公布了 HPV 与宫颈癌的关系后，全球专利申请数量快速上升，在此之前宫颈癌疫苗相关专利每年申请不足 10 件，且其中大部分申请保护的是治疗性疫苗，主要涉及早期蛋白 E1 和 E2（我国针对 HPV 疫苗的专利申请在 2004 年才开始出现快速上扬趋势）。由于 L1、L2 蛋白合成 VLP 最早的专利是 1992 年由昆士兰大学申请（WO9302184A1），且由默克资助昆士兰大学的免疫学实验室对合成的 VLP 进行动物和临床试验，因此默克从昆士兰大学购买该专利形成了最初的技术壁垒。1995 年默克也提交了涉及 L1 和 L2 合成 VLP 的专利申请（WO9531532A1），在 1996 年 WO9629413A2 和 WO9630520A2 等专利聚焦在特定重要亚型上，针对 HPV11、16、18 的 L1 和 L2 蛋白及 VLP 进行了具体的保护，并搭建了相应的疫苗制备工艺及纯化工艺。1998 年申请的专利 WO9844944A2 保护了 HPV6、11、16 和 18VLP 的抗原组合物，奠定了四价 HPV 生产的技术基础。随后，默克并没有中止围绕其产品的专利组合构建，并对疫苗生产、纯化、制剂及稳定性相关技术做出改进、申请专利保护。另外在 2000 年以后通过专利对 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型别的 L1 和 L2 蛋白形成的 VLP 进行组合式保护，奠定了其 9 价疫苗的霸主地位。

而 GSK 对于宫颈癌预防性疫苗的相关重点申请始于 2000 年，涉及 L1 和 L2 形成 VLP 的多价疫苗首个专利为 2003 年（WO03078455A3），并在 2001-2003 年围绕其优势的佐剂申请了大量专利，因此 GSK 的 HPV2 疫苗以 AS04 佐剂制成（相应佐剂引起较高比例的疼痛产生）。为了避开默克的专利壁垒，GSK 用昆虫表达系统代替了默克传统的酿酒酵母表达系统，使其生产成本有所提升。之所以默克和 GSK 无法在国内对部分 HPV 型别 L1 蛋白及 VLP 的组合申请专利，是因为国内认为这是发现而不是发明，因此两家外企主要是针对 L1 蛋白的氨基酸序列或对应核苷酸序列申请专利保护。国内企业一般通过对氨基酸序列进行修改绕过专利，如万泰沧海的专利是将 L1 蛋白截短了几个氨基酸，或如民海生物对氨基酸序列替换、缺失或添加一个或几个氨基酸残基形成同功能的序列。



图表 27. 默克与 GSK 在宫颈癌疫苗的重点专利布局对比



注：图中数字代表专利数量

资料来源：从宫颈癌疫苗佳达修和卉妍康看跨国公司的专利运营，中银国际证券

图表 28. GSK 和默克在中国针对 HPV 疫苗申请的专利

公司名称	专利号	保护期	保护内容
GSK	CN1325117C	2007-2020	保护 HPV16、18 型 L1 蛋白 VLP 以及 AS04 佐剂
GSK	CN100528226C	2009-2023	保护 HPV16、18、31、45 型别 L1 蛋白或功能性的 L1 蛋白衍生物的组合物
GSK	CN1976718B	2010-2025	保护来自 HPV16 和 18 和至少一种来自 31、45、52 的 VLP 或病毒壳微体的组合物
默克	CN100506999C	2009-2024	保护 HPV31 型 L1 蛋白的具体氨基酸系列
默克	CN1934131B	2010-2025	保护编码 HPV52 型 L1 蛋白的核苷酸序列

资料来源：SooPAT 专利搜索，中银国际证券

2006 年 FDA 批准默克的 HPV4 疫苗 (Gardasil 4) 上市，用于 9-26 岁的女性，2009 年被批准用于 9-26 岁男性使用用于预防尖锐湿疣；2007 年 GSK 的 HPV2 疫苗 (Cervarix 2) 也获批上市，用于 10-25 岁女性；2014 年默克的 HPV9 疫苗 (Gardasil 9) 获批上市，最初获准用于 9-26 岁女性和 9-15 岁男性，2018 年获准适用人群扩大至 27-45 岁男性和女性。2016 年 4 月起美国 CDC 仅建议采购 HPV9 疫苗，GSK 的 HPV2 疫苗由于市场萎缩退出了美国市场，主要在发展中国家销售。

2008 年 GSK 在中国展开了临床试验，2009 年默克也在中国开展临床试验，在当时，美国和我国都采用了癌变或出现宫颈上皮内 2 级以上癌变 CIN2+ 作为临床终点，直到 2014 年 4 月 WHO 发布《预防 HPV 疫苗试验的主要终点专家小组报告》中建议将宫颈癌或肛门内  $\geq 6$  个月的 HPV 持续感染作为临床试验的替代终点指标来评估疫苗有效性。因此经过长时间的临床试验，2016 年 7 月 GSK 的 HPV2 疫苗才在中国上市 (用于 9-25 岁女性，2018 年延长至 45 岁前女性)，默克的 HPV4 疫苗于 2017 年 5 月在国内获批上市 (用于 20-45 岁女性)，2018 年 4 月默克的 HPV9 疫苗在我国有条件批准上市，适用于 16-26 岁女性 (基于之前四价疫苗获批数据基础，有条件接受境外临床试验数据，实现与境外临床数据桥接，要求默沙东制定风险管控计划，按要求开展上市后研究工作)。目前国产疫苗进展最快的为厦门万泰沧海，2 价 HPV 疫苗正在申报上市 (适用于 9-17 岁女性)，目前正在拓展适用年龄段相关试验也进入临床 III 期。其他进度较快的企业有沃森旗下的泽润生物，以及成都和北京生物制品所。

目前九价 HPV 疫苗已经可以预防 90% 以上的宫颈癌、阴道癌、外阴癌及肛门癌等，且 14 种高危 HPV 病毒在宫颈癌癌变过程中的不同阶段有比较明确的流行病学分布特征，疫苗再增加更多价型并不能显著提升疫苗的保护效果。HPV 疫苗不像肺炎球菌等疫苗，某些型别的覆盖会导致其他型别发病率的提高，HPV 疫苗的先发优势明显，申请注册的适用人群越广其市占率也越大。



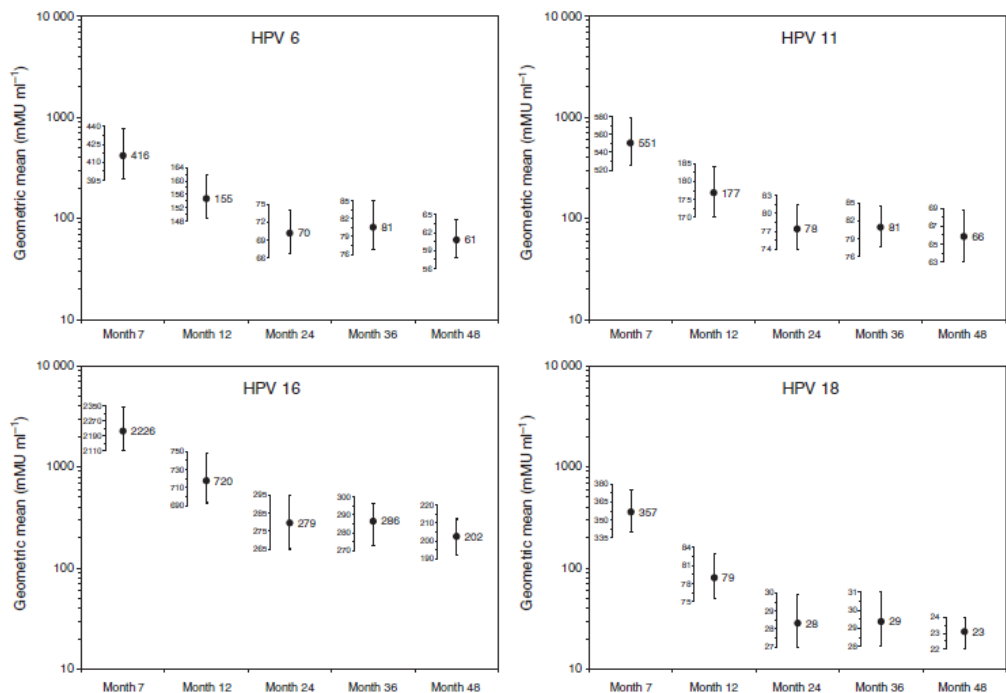
图表 29. 国产在研 HPV 疫苗临床进展情况

公司名称	价型	进度	表达系	注册人群年龄
厦门万泰沧海生物 (原名养生堂生物)	2 价, 16/18	申报上市	大肠杆菌	9-17 岁
厦门万泰沧海生物	2 价, 16/18	临床 III 期	大肠杆菌	18 岁以上
上海泽润生物 (沃森生物)	2 价, 16/18	临床 III 期	酵母	18-30 岁
成都/北京生物制品所	4 价, 6/11/16/18	临床 III 期	汉逊酵母	18-45 岁
北京康乐卫士生物	3 价, 16/18/58	临床 II 期	大肠杆菌	18-45 岁
上海生物制品所	4 价, 16/18/52/58	临床 II 期	毕赤酵母	20-45 岁
厦门万泰沧海生物 (北京万泰)	9 价, 6/11/16/18/31/33/45/52/58	临床 II 期	大肠埃希菌	18-45 岁

资料来源: 医药魔方, 中银国际证券

由于 44 岁以上的女性 HPV 感染率会出现第二个峰值, 也是 HPV 导致的相关疾病高危人群, 因此, HPV 疫苗对于 40 岁以上女性的保护效果如何具有重要意义, 已有研究证明, HPV 疫苗对于 24 岁以上女性也具有较好的保护作用。如 GSK 的 HPV2 疫苗在 24 岁以上女性进行的三期随机对照双盲试验 VIVIANE 显示, 持续跟踪 5 年后, 与 16、18 型病毒相关的 6 个月以上持续感染或宫颈上皮内瘤变 (1 度及以上, CIN1+) 的保护有效率达到 81.1%, 而且对于 31 型和 45 型病毒交叉保护防止持续感染的有效率也分别达到 79.1% 和 76.9%。又如默克的 HPV4 疫苗在 24-45 岁女性进行的随机对照双盲试验显示, 接种者在第 7 个月血清抗体滴度达到高峰, 随后下降并持续保持在一个比较高的水平。持续跟踪 4 年后, 对于入组时四种病毒对应血清抗体阴性且 DNA 阴性者, 6 个月以上持续感染或宫颈上皮内瘤变 (1 度及以上, CIN1+) 或外生殖器损伤的保护有效率达到 88.7%; 对于入组时四种病毒之一对应血清抗体阳性或 DNA 阳性者其保护率为 79.9%。

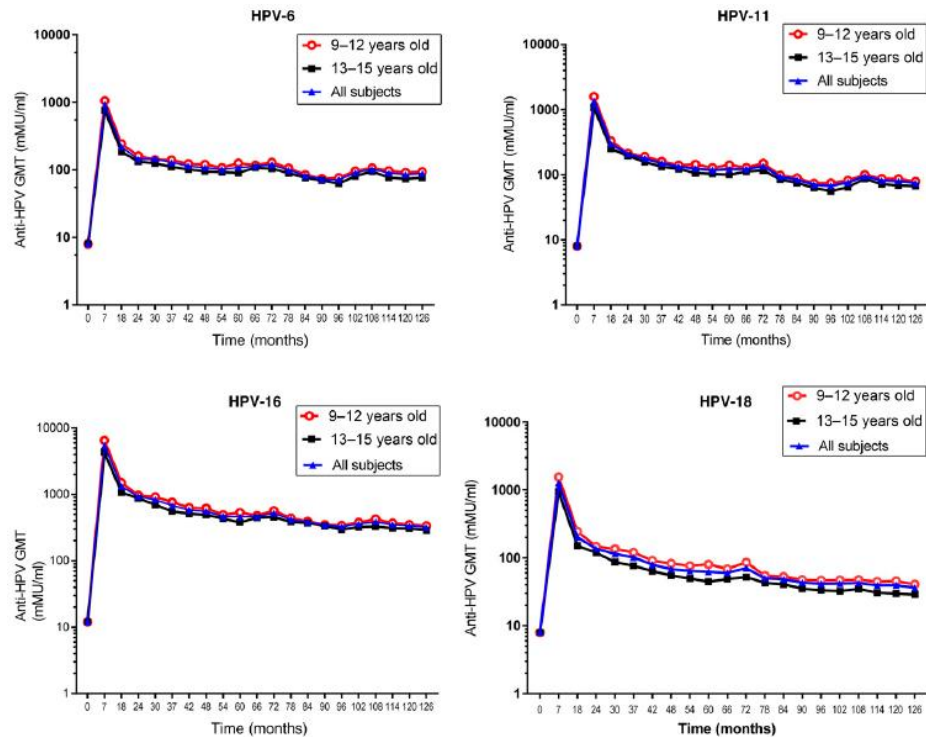
图表 30. 24-45 岁女性接种 HPV4 疫苗后四年间对应型别血清抗体滴度水平



资料来源: End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age, 中银国际证券

HPV4 疫苗具备免疫记忆，可以对宫颈和生殖器提供至少长达 10 年的免疫保护，且尤其对于女性越早接种（性生活开始前）诱导产生的抗体水平越高。Daron G. Ferris 在 9-15 岁人群进行的随机对照双盲试验中，试验组接种三针 HPV4 疫苗（EVG 组样本量 528 人，包含男童与女童），对照组在 30 个月后注射三针 HPV4 疫苗（CVG 组样本量 275 人，包含男童与女童）。试验的有效性终点，采用默克 HPV4 疫苗当时采用的尖锐湿疣发生率、宫颈和生殖器癌前病变、以及癌变率和 HPV 持续感染率。对 EVG 组观察 10 年的结果显示，在开始第一针注射后第 7 个月抗体水平达到峰值，虽然在随后 10 年血清抗体水平会缓慢下降，但对于 HPV6、11、16 型别，89%-96% 的个体在 10 年后血清抗体仍为阳性，HPV18 血清抗体阳性的个人比例稍低（60%-78%）。另外在第 7 个月时，9-12 岁儿童的抗体几何滴度要比 13-16 岁青少年高出 38%-65%，在 10 年后仍高出 16%-42%。对性别进行分组，发现这一现象在女童中更加明显，女童第 7 个月高出 63%-94%、10 年后高出 54%-73%；男童仅在第 7 个月看到高出 15%-44% 的显著差异。提示免疫接种年龄越小（性生活开始前）诱导的抗体水平越高。在 10 年内两组均未发生尖锐湿疣、宫颈和生殖器癌前病变或癌变。10 年中发生了 10 例与 6、11、16、18 型别 HPV 相关超过 6 个月的持续感染，其中 2 例感染超过 12 个月。对于 HPV4 疫苗没有覆盖的型别相关的持续感染或疾病共发生了 204 例。

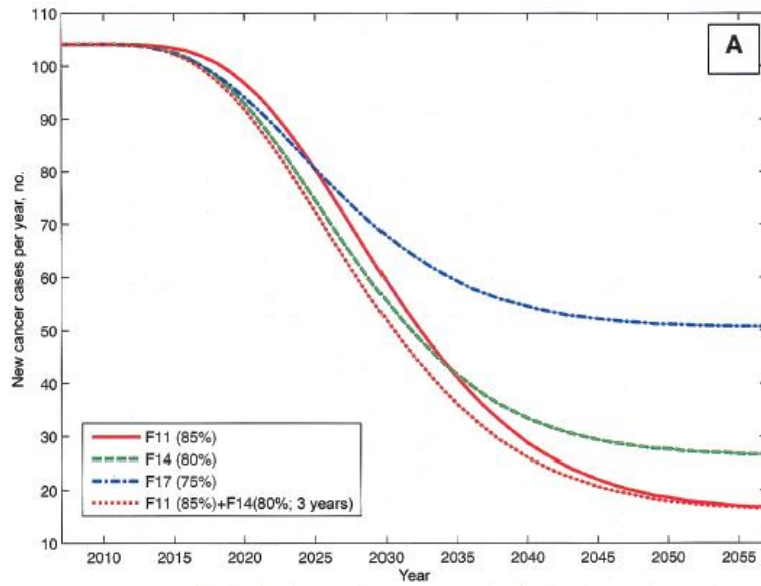
图表 31. Daron G. Ferris 进行的试验组 10 年间 4 种型别血清抗体滴度水平



资料来源：4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years, 中银国际证券

虽然目前不明确 HPV 疫苗的免疫保护持续期有多久，但一般默认为终生有效。Oliver 2008 年通过模拟测算得到不同年龄女性在接种 HPV2 疫苗后，每年宫颈癌的发病例数持续下降，且在宫颈癌高发的中年时期宫颈癌发生率至少下降 50%，年龄越早接种疫苗的保护效果也越好。

图表 32. 假设 HPV 疫苗终生有效的前提下，不同年龄接种疫苗后每年宫颈癌新发病例数

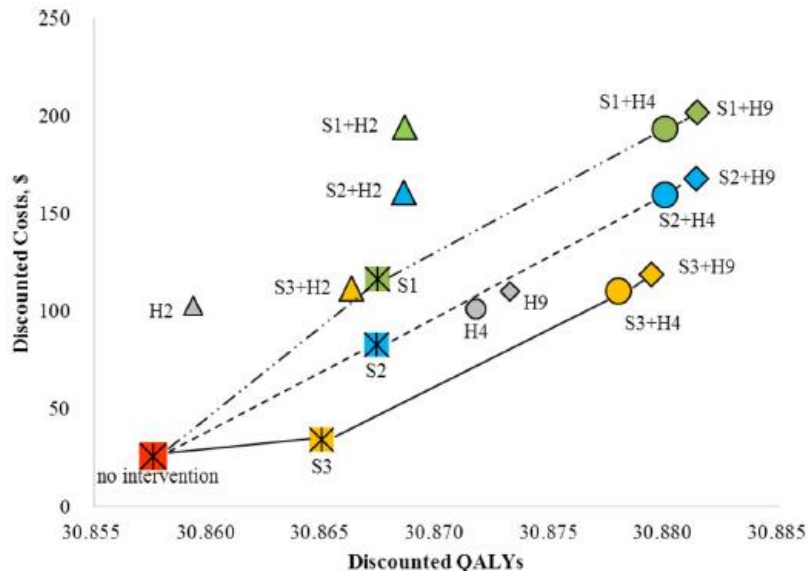


注：F11、F14、F17 为 11、14、17 岁接种；F11+F14 为一般在 11 岁接种，部分在 11-14 岁间接种。

资料来源：Protecting the Next Generation: What Is the Role of the Duration of Human Papillomavirus Vaccine-Related Immunity?, 中银国际证券

经济性方面，HPV9 疫苗或配套的宫颈癌筛查组合对应的 QALYs 是最高的，HPV4 疫苗对应的 QALYs 略低于 HPV9 疫苗，而 HPV2 疫苗对应的 QALYs 最小且与前两两者差距较大。以 2015 年人均 GDP 和 HPV 疫苗在香港的价格计算，HPV4 和 HPV9 疫苗所在的组合都是最经济的（即图中曲线斜率相同，ICER 低于 2015 年人均 GDP，HPV4 为\$5401/QALY、HPV9 为\$5768/QALY），而 HPV2 疫苗是完全不经济的。

图表 33. 三种宫颈癌疫苗及宫颈癌筛查方法组合的折现成本及折现 QALYs 比较

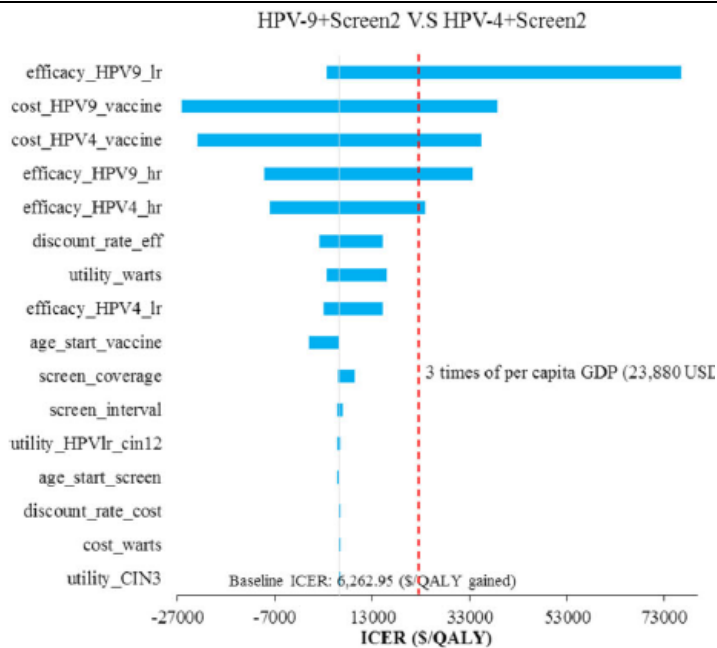


注：1. 2017 年初该研究发布时 4 价及 9 价疫苗还未在中国大陆上市，因此以香港 HPV 疫苗价格计算成本项，即 HPV2 疫苗三针价格为 1900 元，HPV4 疫苗三针价格为 2100 元，HPV9 疫苗三针价格为 2600 元，虽然价格与目前大陆价格存在差异但并不影响研究的结论。2. S1 表示液基细胞学检验 LCT+DNA 检测，S2 表示宫颈涂片检查+DNA 检测，S3 表示醋酸碘染色肉眼检查，三类检查的价格和准确度依次下降。

资料来源：Cost-effectiveness analysis of different types of human papillomavirus vaccination combined with a cervical cancer screening program in mainland China, 中银国际证券

敏感性分析显示 HPV9 疫苗对低危型 HPV 的效果即对尖锐湿疣的预防作用最为敏感，其次是对价格，再次是对高危型 HPV 的效果即对宫颈癌的预防作用敏感；而 HPV4 疫苗对价格最敏感，其次为对高危型 HPV 的效果敏感。若 HPV9 疫苗三针的价格超过\$567 则其经济性显著下降，将超过 2015 年人均 GDP 的三倍（未必超过 2018 年人均 GDP 的三倍）。由于目前国内 HPV9、HPV4、HPV2 疫苗三针的接种价格分别为 4000、2400、1800 元左右，9 价与 4 价疫苗的价差较大，在上述研究中以香港接种价格计算的 HPV4 与 HPV9 疫苗的 ICER 基本相同，因此目前在中国大陆 HPV4 疫苗的经济性要比 HPV9 疫苗高（若 HPV9 降价 25%-30% 以上其经济性将与 HPV4 相当），后者还有较大的降价空间。据知网数据，目前国内宫颈癌筛查率仅 10%-30%，即使以免费的方式提供，其筛查率仅达到 50%，因此考虑到健康意识不足及支付能力的限制，我们认为 HPV4 疫苗在国内还是有较大的市场空间。由于 HPV4 比 HPV2 疫苗仅多覆盖了 2 个低危型别，对预防宫颈癌没有增量贡献，因此国产的 HPV2 疫苗通过强有力的营销和低价策略也具备较大的市场潜力。

图表 34. HPV4 和 HPV9 疫苗对应的 ICER 对效果和价格最为敏感



注：lr 为低危型 HPV 病毒，hr 为高危型 HPV 病毒。

资料来源：Cost-effectiveness analysis of different types of human papillomavirus vaccination combined with a cervical cancer screening program in mainland China, 中银国际证券

附录图表 35. 报告中提及上市公司估值表

公司代码	公司简称	评级	股价 (元)	市值 (亿元)	每股收益(元/股)		市盈率(x)		最新每股净资产 (元/股)
					2018A	2019E	2018A	2019E	
300601	康泰生物	增持	64.22	414	0.68	0.87	94	74	3.10
300122	智飞生物	买入	46.95	751	0.91	1.53	52	31	2.93
300142	沃森生物	增持	27.43	422	0.69	0.19	40	144	3.02
6185.HK	康希诺生物	未有评级	32.46	72	(0.90)	-	-	-	3.12
SVA.O	科兴生物	未有评级	44.53	32	2.34	-	19	-	24.50

资料来源：万得，中银国际证券

注：股价截止7月31日，未有评级公司盈利预测来自万得一致预期

### 风险提示

出现疫苗接种事故：由于二类苗接种人群大都是6-7岁以下婴幼儿及儿童，如果出现大量不良反应或其他事故，会影响行业整体的疫苗销量；

市场竞争加剧：大品种会吸引企业投入研发和生产，随着时间推移，部分大品种存在竞争加剧的可能；

上市公司业绩不达预期：由于疫苗的供需除了受到需求端和市场推广的影响，还受到批签发进度的影响和进口疫苗供应量的影响，因此可能存在上市公司业绩无法达到指引的情况。



## 披露声明

本报告准确表述了证券分析师的个人观点。该证券分析师声明，本人未在公司内、外部机构兼任有损本人独立性与客观性的其他职务，没有担任本报告评论的上市公司的董事、监事或高级管理人员；也不拥有与该上市公司有关的任何财务权益；本报告评论的上市公司或其它第三方都没有或没有承诺向本人提供与本报告有关的任何补偿或其它利益。

中银国际证券股份有限公司同时声明，将通过公司网站披露本公司授权公众媒体及其他机构刊载或者转发证券研究报告有关情况。如有投资者于未经授权的公众媒体看到或从其他机构获得本研究报告的，请慎重使用所获得的研究报告，以防止被误导，中银国际证券股份有限公司不对其报告理解和使用承担任何责任。

## 评级体系说明

以报告发布日后公司股价/行业指数涨跌幅相对同期相关市场指数的涨跌幅的表现为基准：

### 公司投资评级：

- 买入：预计该公司在未来 6 个月内超越基准指数 20%以上；
- 增持：预计该公司在未来 6 个月内超越基准指数 10%-20%；
- 中性：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数变动幅度在-10%-10%之间；
- 减持：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数跌幅在 10%以上；
- 未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

### 行业投资评级：

- 强于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现强于基准指数；
- 中性：预计该行业指数在未来 6 个月内表现基本与基准指数持平；
- 弱于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现弱于基准指数。
- 未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

沪深市场基准指数为沪深 300 指数；新三板市场基准指数为三板成指或三板做市指数；香港市场基准指数为恒生指数或恒生中国企业指数；美股市场基准指数为纳斯达克综合指数或标普 500 指数。

## 风险提示及免责声明

本报告由中银国际证券股份有限公司证券分析师撰写并向特定客户发布。

本报告发布的特定客户包括：1) 基金、保险、QFII、QDII 等能够充分理解证券研究报告，具备专业信息处理能力的中银国际证券股份有限公司的机构客户；2) 中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队，其可参考使用本报告。中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队可能以本报告为基础，整合形成证券投资顾问服务建议或产品，提供给接受其证券投资顾问服务的客户。

中银国际证券股份有限公司不以任何方式或渠道向除上述特定客户外的公司个人客户提供本报告。中银国际证券股份有限公司的个人客户从任何外部渠道获得本报告的，亦不应直接依据所获得的研究报告作出投资决策；需充分咨询证券投资顾问意见，独立作出投资决策。中银国际证券股份有限公司不承担由此产生的任何责任及损失等。

本报告内含保密信息，仅供收件人使用。阁下作为收件人，不得出于任何目的直接或间接复制、派发或转发此报告全部或部分内容予任何其他人士，或将此报告全部或部分内容发表。如发现本研究报告被私自刊载或转发的，中银国际证券股份有限公司将及时采取维权措施，追究有关媒体或者机构的责任。所有本报告内使用的商标、服务标记及标记均为中银国际证券股份有限公司或其附属及关联公司（统称“中银国际集团”）的商标、服务标记、注册商标或注册服务标记。

本报告及其所载的任何信息、材料或内容只提供给阁下作参考之用，并未考虑到任何特别的投资目的、财务状况或特殊需要，不能成为或被视为出售或购买或认购证券或其它金融票据的要约或邀请，亦不构成任何合约或承诺的基础。中银国际证券股份有限公司不能确保本报告中提及的投资产品适合任何特定投资者。本报告的内容不构成对任何人的投资建议，阁下不会因为收到本报告而成为中银国际集团的客户。阁下收到或阅读本报告须在承诺购买任何报告中所指之投资产品之前，就该投资产品的适合性，包括阁下的特殊投资目的、财务状况及其特别需要寻求阁下相关投资顾问的意见。

尽管本报告所载资料的来源及观点都是中银国际证券股份有限公司及其证券分析师从相信可靠的来源取得或达到，但撰写本报告的证券分析师或中银国际集团的任何成员及其董事、高管、员工或其他任何个人（包括其关联方）都不能保证它们的准确性或完整性。除非法律或规则规定必须承担的责任外，中银国际集团任何成员不对使用本报告的材料而引致的损失负任何责任。本报告对其中所包含的或讨论的信息或意见的准确性、完整性或公平性不作任何明示或暗示的声明或保证。阁下不应单纯依靠本报告而取代个人的独立判断。本报告仅反映证券分析师在撰写本报告时的设想、见解及分析方法。中银国际集团成员可发布其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告，亦有可能采取与本报告观点不同的投资策略。为免生疑问，本报告所载的观点并不代表中银国际集团成员的立场。

本报告可能附载其它网站的地址或超级链接。对于本报告可能涉及到中银国际集团本身网站以外的资料，中银国际集团未有参阅有关网站，也不对它们的内容负责。提供这些地址或超级链接（包括连接到中银国际集团网站的地址及超级链接）的目的，纯粹为了阁下的方便及参考，连结网站的内容不构成本报告的任何部份。阁下须承担浏览这些网站的风险。

本报告所载的资料、意见及推测仅基于现状，不构成任何保证，可随时更改，毋须提前通知。本报告不构成投资、法律、会计或税务建议或保证任何投资或策略适用于阁下个别情况。本报告不能作为阁下私人投资的建议。

过往的表现不能被视作将来表现的指示或保证，也不能代表或对将来表现做出任何明示或暗示的保障。本报告所载的资料、意见及预测只是反映证券分析师在本报告所载日期的判断，可随时更改。本报告中涉及证券或金融工具的价格、价值及收入可能出现上升或下跌。

部分投资可能不会轻易变现，可能在出售或变现投资时存在难度。同样，阁下获得有关投资的价值或风险的可靠信息也存在困难。本报告中包含或涉及的投资及服务可能未必适合阁下。如上所述，阁下须在做出任何投资决策之前，包括买卖本报告涉及的任何证券，寻求阁下相关投资顾问的意见。

中银国际证券股份有限公司及其附属及关联公司版权所有。保留一切权利。

## 中银国际证券股份有限公司

中国上海浦东  
银城中路 200 号  
中银大厦 39 楼  
邮编 200121  
电话: (8621) 6860 4866  
传真: (8621) 5888 3554

## 相关关联机构:

### 中银国际研究有限公司

香港花园道一号  
中银大厦二十楼  
电话: (852) 3988 6333  
致电香港免费电话:  
中国网通 10 省市客户请拨打: 10800 8521065  
中国电信 21 省市客户请拨打: 10800 1521065  
新加坡客户请拨打: 800 852 3392  
传真: (852) 2147 9513

### 中银国际证券有限公司

香港花园道一号  
中银大厦二十楼  
电话: (852) 3988 6333  
传真: (852) 2147 9513

### 中银国际控股有限公司北京代表处

中国北京市西城区  
西单北大街 110 号 8 层  
邮编: 100032  
电话: (8610) 8326 2000  
传真: (8610) 8326 2291

### 中银国际(英国)有限公司

2/F, 1 Lothbury  
London EC2R 7DB  
United Kingdom  
电话: (4420) 3651 8888  
传真: (4420) 3651 8877

### 中银国际(美国)有限公司

美国纽约市美国大道 1045 号  
7 Bryant Park 15 楼  
NY 10018  
电话: (1) 212 259 0888  
传真: (1) 212 259 0889

### 中银国际(新加坡)有限公司

注册编号 199303046Z  
新加坡百得利路四号  
中国银行大厦四楼(049908)  
电话: (65) 6692 6829 / 6534 5587  
传真: (65) 6534 3996 / 6532 3371