

证券研究报告—动态报告/公司快评

医药保健

医疗器械与服务

贝瑞基因 (000710)

重大事件快评

买入

(维持评级)

2021年02月24日

肝癌早筛数据全球最优，国际合作前瞻布局

证券分析师：朱寒青

0755-81981837

zhuhanqing@guosen.com.cn

证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519070002

证券分析师：谢长雁

0755-22940793

xiecy@guosen.com.cn

证券投资咨询执业资格证书编码：S0980517100003

事项：

- 1) 2月15日，国家肝癌科学中心/上海东方肝胆外科医院王红阳院士团队、广州南方医院侯金林教授团队，与贝瑞基因参股子公司和瑞基因共同完成的研究成果——“Genome-scale profiling of circulating cell-free DNA signatures for early detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients”，发表在国际期刊《Cell Research》上。
- 2) 2月22日，贝瑞基因与 Twist Bioscience 达成战略合作，携手共同开发高通量测序(NGS)产品新组合，致力为客户提供更为精准的基因检测服务。

国信医药观点：

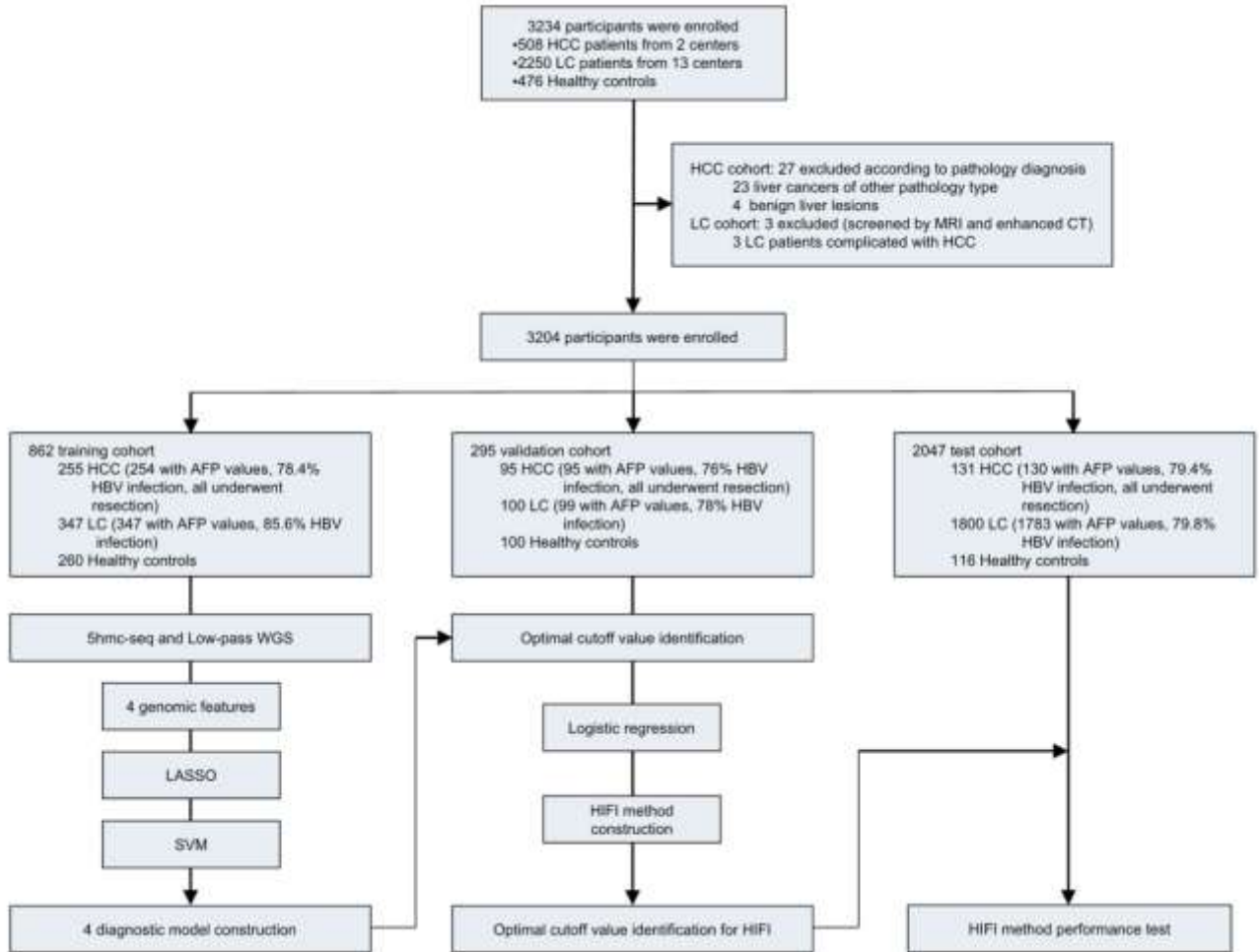
- 1) 本次发布的回顾性研究结果是目前肝癌早筛领域样本量最大的多中心临床研究，数据性能是目前各公司发表的单癌种或泛癌种早筛数据中最优的：灵敏度和特异度 95.42%和 97.91%，PPV 和 NPV 也分别达到 75.76%和 99.68%；此外，与其他肝癌早筛的研究相比，样本入组要求更严苛，临床价值更高；
- 2) 公司前瞻性研究结果在 2020CSCO 公布，是全球规模最大、数据最优、进展最快的前瞻性研究，灵敏度和特异度分别为 95.42%、97.67%，公司也于 2020 年 8 月推出了目前唯一临床应用级的肝癌早筛产品，市场空间大；
- 3) 公司正从单产品线向多产品线发展，未来新产品收入占比将不断提升；美国也不乏类似的测序应用公司如 Natera，从单产品线向多产品线发展，股价长牛。
- 4) 公司陆续达成多项国际合作，前瞻布局三代测序等领域，将不断推出引领市场的新产品；
- 5) 风险提示：新产品研发和推广不达预期；新冠疫情影响业务；
- 6) 投资建议：考虑疫情影响和新产品研发投入，下调盈利预测 2020-2022 年归母净利润 1.9/2.5/3.1 亿元（原 2.0/3.6/4.5 亿），增速-52%/37%/20%，当前股价对应 PE 80/58/48x。公司作为基因测序领域的龙头企业，技术优势显著，肝癌早筛产品落地，潜在市场空间巨大，公司正从单产品向多产品线发展，并达成多项国际合作、布局三代测序等前沿领域，我们高度看好公司的发展前景，维持公司合理估值 304-340 亿，维持“买入”评级。

评论：

- 肝癌早筛属于技术壁垒高的生物科技赛道，和瑞基因全球范围内领跑。公司有全球最大规模的肝癌早筛前瞻性试验，本次文章发表的是前期的回顾性结果，结果是全球规模最大、数据最优。
- 1) 本次 Cell Research (IF=20.5) 发布回顾性研究结果，是目前肝癌早筛领域样本量最大的多中心临床研究。该研究从中国 11 个省的 13 家医院纳入 3234 例样本，其中肝细胞癌 508 例、由病毒性肝炎、脂肪肝等引起的肝硬化 2250 例、健康人群 476 例，是目前样本量最大的临床多中心研究。

2) 与其他肝癌早筛的研究相比，样本入组要求更严苛。入组时采用磁共振成像及增强 CT 对肝硬化样本进行排查（其他公司使用 B 超及血清蛋白 AFP 作为基线排查），因此临床价值更高。

图 1：和瑞基因 Precar 肝癌早筛模型试验设计流程



资料来源: Cell Research、国信证券经济研究所整理

3) 数据性能优异：与 Exact Sciences、Grail、Thrive、Guardant Health 等公司发表的单癌种或泛癌种早筛数据相比，该研究的灵敏度和特异性更高，分别达到了 95.42%和 97.91%（图 2c）；另外在临床上更为重视的 PPV（阳性预测值）和 NPV（阴性预测值）也分别达到 75.76%和 99.68%。对于肝癌和肝硬化患者，图 2a 也可以看到检测分辨能力同样非常优秀。

图 2: 和瑞基因 Precar 肝癌早筛回顾性数据

c							
HCC vs non-HCC							
validation set	Real HCC	Real Non-HCC	PPV/NPV	test set	Real HCC	Real Non-HCC	PPV/NPV
Predict HCC	91	6	93.81%	Predict HCC	125	40	75.76%
Predict non-HCC	4	194	97.88%	Predict non-HCC	6	1876	99.68%
Sensitivity/ Specificity	95.79%	97.00%	96.61%	Sensitivity/ Specificity	95.42%	97.91%	97.75%

a							
HCC vs LC							
validation set	Real HCC	Real LC	PPV/NPV	test set	Real HCC	Real LC	PPV/NPV
Predict HCC	91	5	94.79%	Predict HCC	125	39	76.22%
Predict LC	4	95	95.96%	Predict LC	6	1761	99.66%
Sensitivity/ Specificity	95.79%	95.00%	95.38%	Sensitivity/ Specificity	95.42%	97.63%	97.67%

资料来源: Cell Research、国信证券经济研究所整理

- **和瑞基因的前瞻性研究结果目前全球最优。**和瑞基因的肝癌早筛项目前瞻性研究 Precar 是全球同类研究中规模最大 (5000 人入组)、进展最快 (最早观察数据已超 2 年)、数据最优 (灵敏度、特异性、富集度), 研究从 2018 年 4 月开始启动, 至 2019 年底入组完成。如我们 **2020 年 4 月 7 日**外发的深度报告《**贝瑞基因: 肿瘤早筛, 蓄势待发**》中所指出的, 目前全球范围内几乎没有针对肝癌早筛的前瞻性大队列研究, 公司的规模和进度均遥遥领先, 至少具有 1-2 年的独家优势。和瑞基因 2019CSCO 会议公布结果为约 3000 人的数据, 灵敏度 93.01%、灵敏度 96.04%, 2020 年 CSCO 数据公布的结果进一步提升达到灵敏度 95.42%、特异度 97.67%。目前肝癌领域全球有和瑞基因、Exact Sciences、Grail、泛生子公布部分结果。其中 Exact Science 为回顾性试验入组 443 人, 敏感性 80%; 海外液体活检领域明星企业 Grail 是泛癌种筛查, 入组过万人, ESMO 公布结果为 3583 人的结果, 其中肝癌人数不足 50 人, 其中在肝癌中敏感性为 68%, 目前也在推进商业化; 泛生子公布的结果中为约 300 人回顾性结果, 92%灵敏度、93%特异性, 泛生子 2019 年启动 2000 人前瞻性试验。其他公司大部分是针对肺癌、乳腺癌、结直肠癌。

表 1: 全球肝癌和泛癌种早筛数据对比

公司	癌种	标志物	灵敏度	特异度	AUC	PPV	人数	研究性质	进展	公司市值
和瑞基因	肝癌	多类别 (羟甲基化、片段、核小体等)+AI	95.42%	97.67%	0.996	75.76% (回顾)	5000 人	前瞻	商业化落地, 医院合作	150 亿人民币
泛生子	肝癌	多类别 (点突变、甲基化等)	92%	93%	-	35%	297 人	回顾	落地体检合作, 正大天晴合作, 2019 年启动 2000 人前瞻性试验。获得 FDA breakthrough	23 亿美元
Exact Sciences	肝癌	多类别 (甲基化等)	83%	95%	0.92	-	443 人	回顾	研发中, 获得 FDA breakthrough	226 亿美元
LAM	肝癌	甲基化	83.3%	90.5%	0.944	-	658 (383 正常人 +275HCC)	回顾	前瞻 130 人结果 95%, 97.5%	未上市
高美基因	肝癌	甲基化	95.5%	99.1%	-	-	301	回顾	-	未上市
燃石医学	泛癌种	多类别 (甲基化等)	肝癌 90%、结直肠癌 89%、肺癌 66%	95%	-	-	8000 人	回顾	2020.5 启动 1.4 万人队列研究	37 亿美元
Grail	泛癌种	多类别 (甲基化等)	43.9%	99.3%	-	43% (模型计算)	1.5 万人	前瞻	2021 年预计 LDT 商业化	80 亿美元被收购
Thrive	泛癌种	多类别 (甲基化等)	30.2%	95.3%	-	5.9%	9911 人	前瞻	-	21.5 亿美元被收购

资料来源: 各公司官网、2020CSCO、国信证券经济研究所整理 市值截止 2021/02/23

- **和瑞基因推出目前唯一临床应用级肝癌早筛产品，市场空间大。**2020年8月16日和瑞基因推出 PreCar 的项目产品——“莱思宁(Liver Screening)”。莱思宁(Liver Screening)是目前国内经过超大规模前瞻性随访队列研究验证的临床级别产品，是全球同类研究中规模最大（5000人入组）、进展最快（最早观察数据已超2年）、数据最优（灵敏度、特异性、富集度）。其商业目标人群是肝癌的高危人群和肝癌患者，高危人群既包括肝硬化人群、肝癌家族史人群、乙肝或丙肝病毒感染人群等。肝硬化人群只是第一步，从公司此前公布的数据来看，目前对于肝硬化人群和肝癌人群的区分度达到95%灵敏度、97%特异性，而对于健康人群和肝癌人群，可以达到双99%的灵敏度、特异性。从技术手段来看，未来也有可能扩展到健康人群。从商业角度考虑，高危人群的需求刚性更强，支付意愿也更强，因此目前公司第一步先通过三甲医院向肝硬化人群拓展，后续再向其他的高危人群如肝炎人群，未来也可以再向健康人群拓展。中国有700万常态化的肝硬化人群，9000万乙肝病毒感染人群，1000万丙肝病毒感染人群，肝硬化人群中每年约3%转癌。如果计算肝硬化人群，假设未来五年下降到1500元左右，每年检测2次，渗透率30%， $700 \times 3000 \times 30\% = 70$ 亿市场，如果扩展到乙肝人群，假设500元一次，每年检测1次，渗透率10%， $9000 \times 500 \times 10\% = 45$ 亿。整体市场在115亿规模，如果公司市占率达到50%，约62亿销售额。如果远期继续拓展到健康人体检，则可及空间更大。
- **公司正处于单一产品线向多产品线发展，从生育健康扩充到肿瘤等业务的快速发展阶段。**
- **NIPT 目前占母公司收入约一半，随着新产品线的快速增长，未来比例将持续下降。**
- **公司的新产品中 CNV、WES 均在行业属于领先地位，有望发展为类似 NIPT 的十亿级别以上的大品种。**公司经过几年的研发储备，产品管线逐渐丰富，贝比安 plus（NIPT Plus）、科诺安（CNV）、全外显子测序（WES）等新产品高速增长，并且也在陆续报证和获批过程中，预计将迅速放量。1)2020年6月公司已经启动 CNV-seq 的申报注册，估计2021H1获批，将为国内首家获批，目前市占率第一，占据绝对领先地位，获批后将除了现有的院外检测方式还可以将检测试剂盒以产品形式销售进入医院，借助已有妇产科渠道，有望迅速上量，成为第二个 NGS 临床领域的重要应用。2)外显子测序应用场景广阔，公司起步早，位于行业前三，2021年也预计申报试剂盒。
- **公司基于测序的早筛底层技术平台搭建完成，为未来开拓其他癌种早筛奠定基础，缩减后续研发时间。**公司初期经过摸索，构建了通用的底层技术平台，并结合 AI 学习开发出针对早筛的无创解决方案。在 CSCO 会议上公司与北京大学王俊院士团队合作的肺癌早筛的先导试验结果披露，项目入组近1000人，显示结合 DNA 序列和表观修饰（甲基化、羟甲基化）等多指标检测的结果 AUC 达到 0.904，优于单一指标，后续会启动大规模前瞻性试验，适用人群是肺小结节等影像学无法准确判断是否为癌症的人群。此外，公司的早筛还有其他癌种在研中。
- **伴随诊断领域产品重磅推出，首批启动注册申报。**福建和瑞携手上海市胸科医院、中国人民解放军总医院等多家医院全面推进“大 Panel 在肺癌靶向用药、免疫治疗等方面的伴随诊断”多中心研究项目实施。该项目将利用基于二代测序技术的多基因大 Panel 对晚期肺癌患者手术标本进行检测，较为全面地覆盖低频基因突变，有效弥补中国大 Panel 肿瘤临床研究试验的空白，获得针对中国肺癌人群的大 Panel 检测第一手数据及其对临床治疗指导的贡献和效果，推进国内肺癌的大 Panel 检测规范化，加速其临床应用。2020年7月17日，公司发布了大 Panel 基因检测“和全安”系列新品——实体瘤全靶点基因检测，覆盖654个基因，其中638个是全外显子基因，检测范围更广泛，全面覆盖 NMPA/FDA 获批及在研的靶点及新兴的免疫治疗生物标志物，包含 TMB、PD-L1、MSI 等，测序深度高达 15000X，该产品是国内目前测序数据量最大的大 panel 伴随诊断试剂盒。同日，公司公告肺癌液体活检试剂盒注册检验通过，未来申报，将会成为国内首个基于外周血的 NGS 伴随诊断试剂盒（目前获批的其他类似试剂盒均是基于组织样本），适用范围更广、更灵活。目前公司也已经启动了该试剂盒的申报注册公司，为国内首批申报的几家企业之一，未来也将有望首批获批，将具有先发优势，大 panel 试剂盒获批后，肿瘤伴随诊断市场也有望规范化，一些小散乱的企业会逐步退出，市场规模扩大的同时行业也会向头部企业集中。

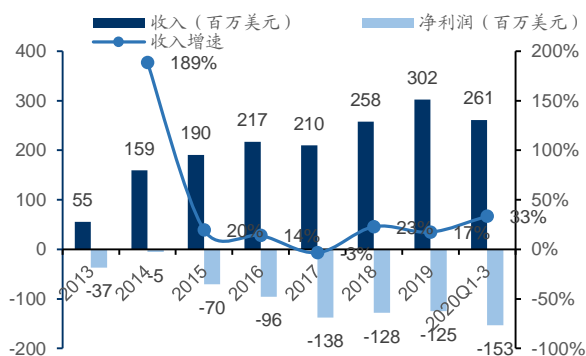
■ **达成多项国际合作，前瞻布局三代测序等领域，不断推出引领性的新产品。**

- 2019年9月 Pacific Biosciences 与贝瑞基因就第三代测序仪的开发及临床推广达成长期合作关系，联合开发基于 PacBio SMRT® (Single Molecule, Real-Time) 测序技术的基因检测平台，贝瑞基因将为该平台申请国家药品监督管理局的注册证，以期在临床检测上的大规模使用。预计公司 2021 年将在国内申报三代测序仪（唯一一家）以及开发相应临床应用产品并后续申报注册试剂盒。PacBio（美股 PACB.O）为第三代测序仪公司，成立于 2000 年，其测序原理不同于二代测序，可实现长读长，单分子测序，2019 年 10 月份推出了新的测序仪 Sequel IIe，搭载数据计算和存储功能，减少 90% 的数据存储和 70% 的分析时间，可实现 99.8% 的高准确度，为临床应用的开发奠定基础。目前 Pacbio 和全球共四家公司合作进行临床产品应用的开发，贝瑞基因是全球第二家也是国内唯一一家。
- 2021 年 2 月 22 日，贝瑞基因与 Twist Bioscience（美股 TWST.O）达成战略合作，携手共同开发高通量测序 (NGS) 产品新组合。Twist 成立于 2013 年，其核心技术高通量硅芯片 DNA 合成平台，可实现高通量的 DNA 合成。

■ **他山之石：Natera——从生育健康发展到肿瘤监测多产品线的基因测序公司**

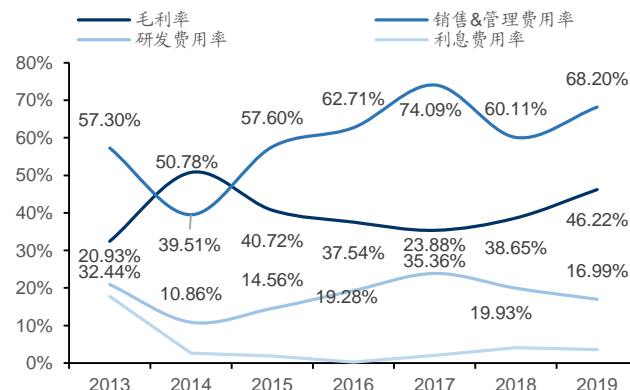
- **公司成立于 2003 年，2015 年登陆纳斯达克，代码 NTRA.O。2013 年 3 月推出了非侵入性 NIPT，目前检测累计突破 200 万人次，是美国 NIPT 主流的四家公司中检测量最大的一家。另外三家已经陆续被收购：Sequenom（2016 年被 Labcorp 收购），Verinata Health（2013 年被 Illumina 收购），Ariosa Diagnostics（2014 年被 Roche 收购）。公司和 illumina 长期合作采购测序仪和测序试剂。**
- **公司业务分生育健康、肿瘤、器官移植三个版块，公司主要收入来自于生育健康产品线。**
 - 1) **生育健康：**有 13 个产品，覆盖从孕前、怀孕和分娩整个过程，包括：孕前：Horizon™ 高级载体筛选，Spectrum® 胚胎植入前遗传学检测；孕中：Panorama®（下一代 NIPT），Vistara 单基因 NIPT，以及 Anora® 流产测试（POC）、Constellation™ 技术许可等。NIPT 产品主要在美国销售，美国收入占约九成，海外通过合作实验室覆盖 80 余国家。从 2015Q4 起公司也通过授权业务收取费用，2019 年授权费有 240 万美元。公司认为美国生育健康检测市场空间有 40 亿美元。
 - 2) **肿瘤：**Signatera™ 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 检测，可检测肿瘤 MRD，可以提前数月监测到免疫治疗后的肿瘤复发，应用于多种实体瘤，包括乳腺癌，膀胱癌，结直肠癌和肺癌。2019 年 5 月获得 FDA “突破性设备” 认定，并开始商业化以 LDT 模式销售，用于癌症患者术后 ctDNA 的监测，2019 年 8 月获得 Medicare 医保覆盖。该检测在美国和中国分别与 foundation medicine、BGI 进行战略合作。公司认为美国肿瘤复发和治疗监测市场空间有 150 亿美元。
 - 3) **器官移植：**2019 年推出 Prospera™ 测试，通过检测供体来源的 cfDNA (dd-cfDNA) 在受体血液中的比例来评估肾脏排斥反应，无需事先进行供体或受体基因分型。2019 年 12 月获得 Medicare LCD 局部医保覆盖。公司认为美国肾脏排斥检测市场空间有 20 亿美元。
- **财务表现及估值：**2019 年 Natera 收入 2.7 亿美元，17% 增长，上市以来一直亏损，2019 年净利润-1.2 亿。毛利率逐渐提升，2019 年达到 46%，销售及管理费用率 68%，研发费用率高达 17%，财务费用率 3.5%。2015 年上市以来，除了 2020 年初美股大跌时短暂下跌，一路上涨，其估值 PS(LYR)=30（截止 2021.2.23）。2020 年 8 月，美国妇产科医师学会（ACOG）发布 NIPT 最新指南，建议所有孕妇进行无创产前基因检测（NIPT）；在此之前，ACOG 曾建议在 35 岁及以上或有其他已知风险因素的孕妇中使用 NIPT。2020 年 12 月初，美国最大的两家商业保险公司 United Health 宣布从 2021 年起对于普通孕妇的 NIPT 实现医保覆盖，此前只是覆盖高危或高龄产妇。目前美国孕妇人群 600 万，NIPT 渗透率大概在 20%，Natera 认为随着医保覆盖加大，渗透率会上升到 80% 以上。2020Q3 来看 NIPT 平均价格 422 美元，较去年同期 407 美元有提升。公司预计 2021H1 生育健康产品线将实现盈亏平衡。综上，近期股价持续上涨。

图 3: Natera 收入和盈利



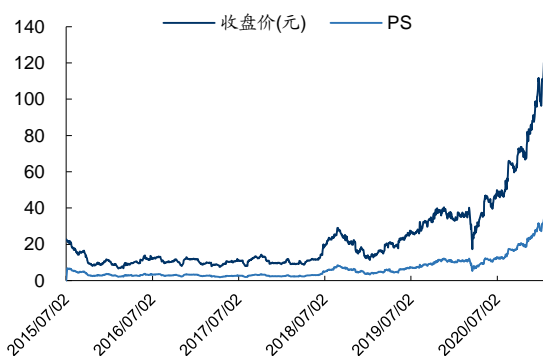
资料来源: Bloomberg、国信证券经济研究所整理

图 4: Natera 的毛利率与费用率



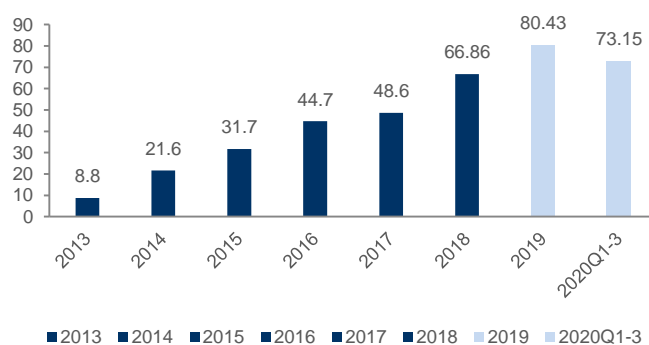
资料来源: Bloomberg、国信证券经济研究所整理

图 5: Natera 市值及估值走势



资料来源: Bloomberg、国信证券经济研究所整理

图 6: Natera 的检测量



资料来源: 公司公告、国信证券经济研究所整理

■ **风险提示:** 新产品研发和推广不达预期; 新冠疫情影响业务。

■ **投资建议:** 考虑疫情影响和新产品研发投入, 下调盈利预测 2020-2022 年归母净利润 1.9/2.5/3.1 亿元(原 2.0/3.6/4.5 亿), 增速-52%/37%/20%, 当前股价对应 PE 80/58/48x。公司作为基因测序领域的龙头企业, 技术优势显著, 肝癌早筛产品落地, 潜在市场空间巨大, 公司正从单产品向多产品线发展, 并达成多项国际合作、布局三代测序等前沿领域, 我们高度看好公司的发展前景, 维持公司合理估值 304-340 亿, 维持“买入”评级。

表 2: 可比公司估值表

公司简称	股价 21-24	总市值 亿元	EPS				PE				ROE (19A)	PEG (21E)	投资 评级
			19A	20E	21E	22E	19A	20E	21E	22E			
贝瑞基因	41.61	148	1.10	0.52	0.72	0.76	37.8	79.5	58.1	48.3	13.9	-	买入
华大基因	140.40	581	0.97	0.69	5.08	3.59	203.3	27.6	39.1	61.4	4.6	0.8	买入

资料来源: Wind、国信证券经济研究所整理预测

相关研究报告

- 《贝瑞基因-000710-2020 年三季报点评：肿瘤早筛优质赛道，数据持续优化》——2020-11-02
- 《贝瑞基因-000710-2020 中报点评：疫情影响业绩，肿瘤早筛产品上市》——2020-08-31
- 《贝瑞基因-000710-重大事件快评：拟定增助力产业链布局，肝癌早筛产品即将上市》——2020-08-14
- 《贝瑞基因-000710-2020 年一季报点评：业绩符合预期，收入持续增长》——2020-04-30
- 《贝瑞基因-000710-2019 年年报暨 2020 一季报业绩预告点评：员工持股方案出台，肿瘤早筛落地在即》——2020-04-15
- 《贝瑞基因-000710-深度报告：肿瘤早筛，蓄势待发》——2020-04-07
- 《贝瑞基因-000710-2019 年三季报点评：基因测序龙头，肿瘤早筛潜力巨大》——2019-11-21

国信证券投资评级

类别	级别	定义
股票 投资评级	买入	预计 6 个月内，股价表现优于市场指数 20%以上
	增持	预计 6 个月内，股价表现优于市场指数 10%-20%之间
	中性	预计 6 个月内，股价表现介于市场指数 $\pm 10\%$ 之间
	卖出	预计 6 个月内，股价表现弱于市场指数 10%以上
行业 投资评级	超配	预计 6 个月内，行业指数表现优于市场指数 10%以上
	中性	预计 6 个月内，行业指数表现介于市场指数 $\pm 10\%$ 之间
	低配	预计 6 个月内，行业指数表现弱于市场指数 10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。

国信证券经济研究所

深圳

深圳市罗湖区红岭中路 1012 号国信证券大厦 18 层
邮编：518001 总机：0755-82130833

上海

上海浦东民生路 1199 弄证大五道口广场 1 号楼 12 楼
邮编：200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街 6 号国信证券 9 层
邮编：100032