

HPV疫苗专题

大品种，未来空间可期

www.swsc.com.cn

西南证券研究发展中心

2023年1月

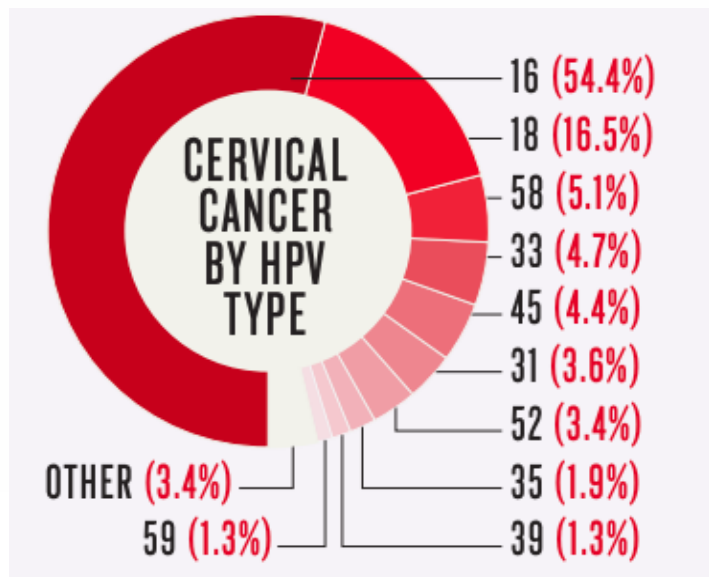
分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxy@swsc.com.cn

- **海外HPV疫苗上市后迅速达峰，随后逐年放量，国内市场发展逻辑相似。** HPV疫苗对预防HPV感染导致的生殖器疾病和宫颈癌有显著效果。海外三种HPV疫苗一经上市即很快达到峰值，四价苗、九价苗均在上市第2年达峰，四价、九价HPV疫苗销售额逐年攀升，2021年海外三种HPV疫苗销售额达到58亿美元，由海外历史数据可见HPV疫苗市场需求巨大，国内市场与之类似。二价、四价HPV疫苗在2017年于国内上市，九价HPV疫苗在2018年上市，开启国内HPV疫苗市场，由智飞生物独家代理，发展逻辑预计与海外市场类似。
- **国产HPV疫苗有效性、安全性与进口HPV疫苗相近。** 万泰、沃森二价HPV有效性、安全性临床试验数据与GSK二价HPV相近，对目标人群的保护效力、抗体阳转率均为100%，不良反应率低。国产二价HPV疫苗凭借其高性价比，有望部分替代进口HPV疫苗。此外，进口HPV疫苗在国内适应症范围比海外更小，国产HPV疫苗更有竞争机会。
- **国产九价及更高价HPV疫苗进展顺利，预计在2025年后陆续上市。** 国产九价HPV疫苗进展最快的企业均已进入临床III期，临床数据良好，保护效力、抗体阳转率、安全性数据均与进口HPV疫苗接近，有望于2025年后陆续获批上市，快速放量。
- **相关标的：** 智飞生物、万泰生物、沃森生物、瑞科生物、康乐卫士等。
- **风险提示：** HPV疫苗销售不及预期；竞争格局恶化；产品降价。

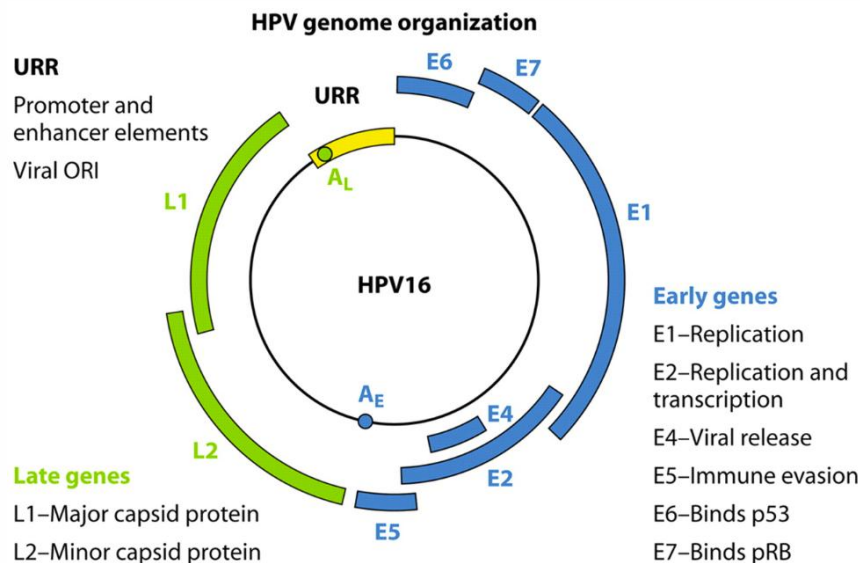
1 HPV介绍——结构及分型

- 人类乳头瘤病毒（HPV）是一种DNA病毒（环状双链），包括200多个亚型，能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖。按照病毒基因组结构可分为E区、L区、LCR区。其中**E6和E7**现已被公认为与**宫颈癌关联最紧密的致癌基因**，晚期基因则编码两种参与病毒衣壳形成的结构蛋白，并在病毒的感染中发挥重要作用。LCR中则包含多种调控位点，通过与许多细胞和病毒因子的相互作用调节HPV基因转录。
- **高危型HPV持续感染易引发癌变**。HPV主要通过性行为或密切接触传播。根据致癌潜力，HPV分为低危型和高危型，其中高危型包括15个类型，绝大多数HPV感染为无症状的一过性感染，组织学上表现为轻度子宫颈瘤变（CNI1），超过80%的感染可在6-24月内清除。如果持续感染，则进展为CNI2/CIN3，通常HPV持续感染10-20年会进展为癌。研究发现几乎100%的子宫颈癌、88%的肛门癌、65%~70%的阴道癌、50%的阴茎癌、40%以上的外阴癌等肿瘤均与高危型 HPV 持续感染有关。

◆ 由不同亚型HPV诱发的宫颈癌比例



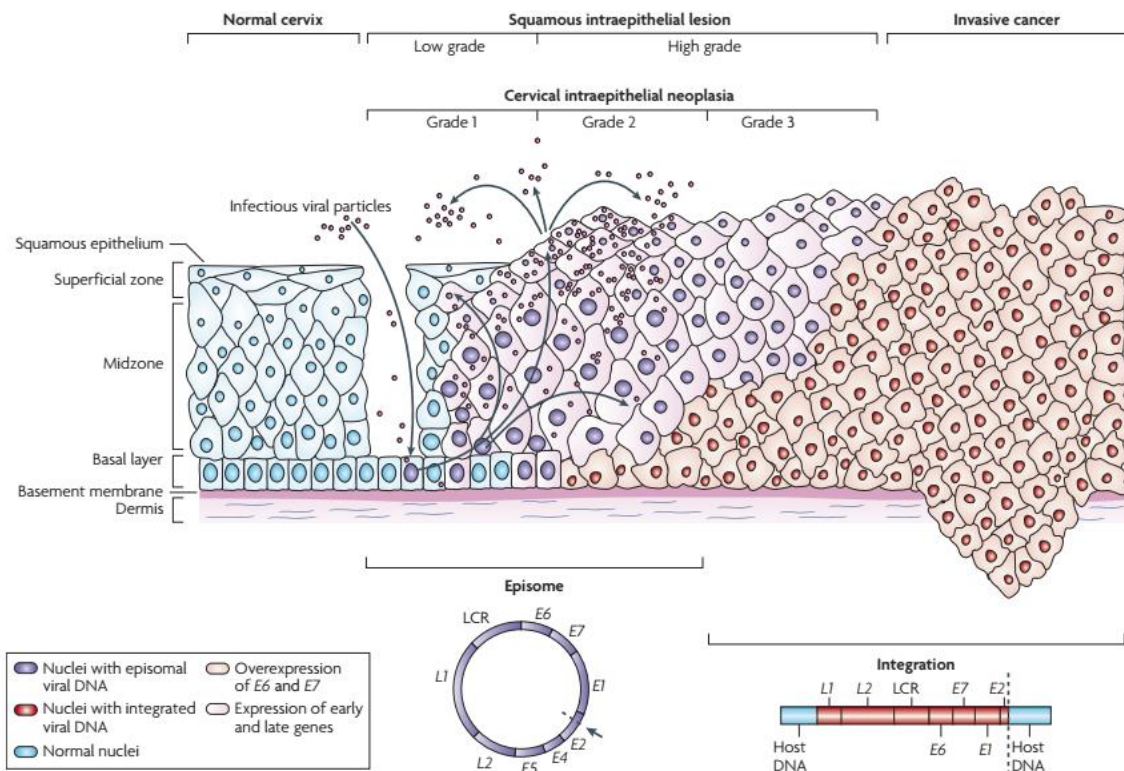
◆ HPV病毒的组成结构



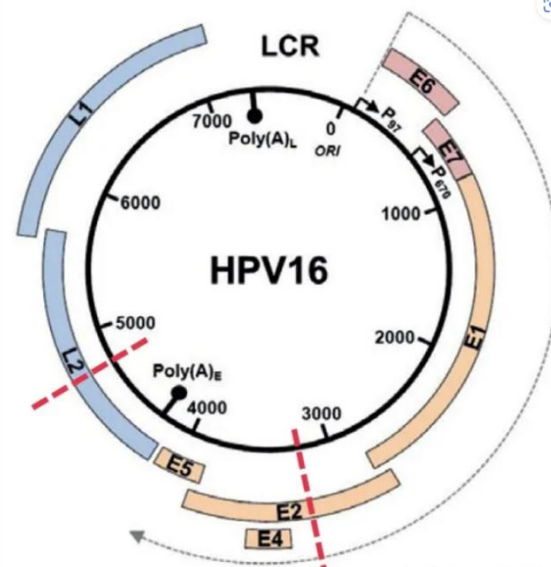
1 HPV介绍——HPV感染人体过程

- A. 高危型HPV持续感染导致环状DNA断裂，E2蛋白无法表达；
- B. E6/E7蛋白开始结合细胞凋亡调控蛋白，E2F发挥功能启动细胞分裂周期，细胞癌变开始

- ✓ E2蛋白功能：抑制E6/E7蛋白表达；
- ✓ E6蛋白功能：结合细胞内凋亡调控蛋白p53；
- ✓ E7蛋白功能：结合细胞内凋亡调控蛋白pRB
- ✓ E2F功能：启动细胞分裂周期



◆ HPV持续感染环状DNA断裂位点

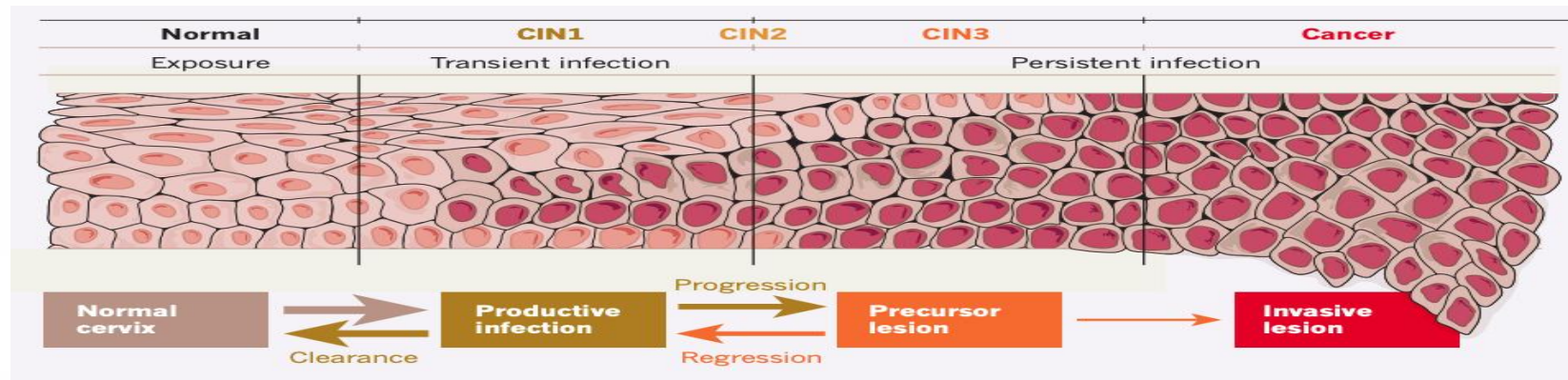


1 HPV介绍——HPV的检测与治疗

- **HPV目前的检测方式包括**：病毒基因组的DNA检测，分为HPV分型检测及不分型检测。目前，也有HPV不分型基础上的部分分型检测，主要检测12个高危型及2个疑似高危型66和68，其中16、18型为分型检测，而其他为不分型检测。其他的HPV检测方法有细胞学检查挖空细胞、免疫组化检测HPV抗原、HPV抗体检测，但由于敏感性低、特异性差而临床较少应用。目前也有针对高危型HPVmRNA检测技术尤其是E6和E7mRNA的检测以及HPVDNA的定量检测技术。
- **HPV的治疗**：由HPV引发的相关癌前病变的治疗方法有电环切除手术、电凝固电疗、冷冻治疗、冷凝法、激光。宫颈癌的治疗方法有手术、放疗、化疗。治疗方法对人体伤害大、费用高。

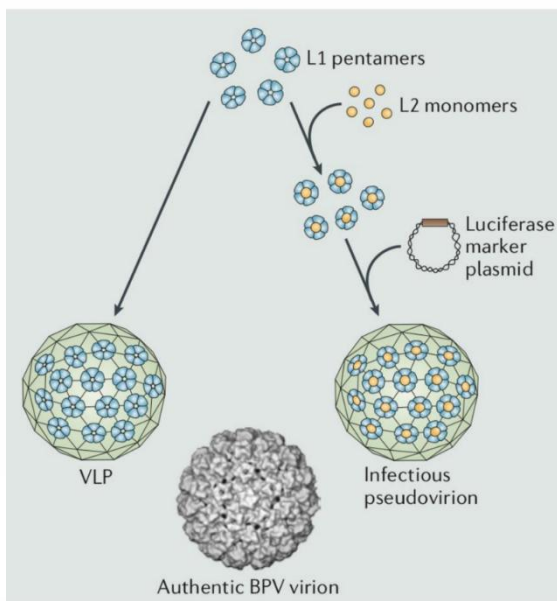
◆ HPV的治疗方式

疾病种类	治疗方式
尖锐湿疣	尚无根除HPV方法，治疗仅为去除外生疣体，改善症状和体征； 局部药物治疗 ：足叶草毒素酊；三氯醋酸；咪喹莫特霜 物理或手术治疗 ：微波、激光、冷冻、微波刀或手术切除
宫颈癌前病变	CIN1：通常可以自然消退，以筛查为主； CIN2/CIN3：宫颈锥切/破坏治疗/子宫切除，根据严重程度决定



1 HPV介绍——HPV疫苗的原理

- **HPV疫苗的原理**：预防性疫苗主要以具有天然空间结构的合成L1晚期蛋白病毒样颗粒作为靶抗原，诱发机体产生高滴度的血清中和性抗体，以中和病毒，并协助肿瘤特异性杀伤T淋巴细胞清除病毒感染。
- **目前尚未有HPV治疗性疫苗的原因**：
 - ✓ HPV的DNA整合进细胞基因组之后，处于断裂位点的蛋白L2、E4、E5、E2通常会缺失，无法形成完整HPV病毒颗粒。但其中E6/E7两个蛋白仍然在诱导癌变，目前的HPV疫苗成分是针对L1蛋白产生抗体，无法阻止E6/E7蛋白功能。
 - ✓ 当HPV的DNA整合进细胞基因组之前，HPV预防性疫苗也不能预防。HPV的蛋白不是一起表达的，而是先表达一系列E1~E7蛋白，然后再表达L1、L2蛋白。当细胞表达L1蛋白的时候，上皮基质细胞已经快到表层了。而以L1蛋白为主的HPV预防性疫苗，无法诱导免疫系统攻击已感染HPV但不表达L1的基质细胞



◆ HPV疫苗机理

- HPV疫苗通过向人体输送HPV病毒样颗粒蛋白诱发体液免疫，使人体产生抗体，在HPV病毒侵入时消灭病毒，预防HPV感染。
- 一项Lancet研究表明，接种HPV疫苗5-8年后，年轻女性高危型HPV患病率显著下降。

2 海外HPV疫苗获批及销售情况

- **双价、四价和九价HPV疫苗陆续在2007年，2006年和2014年在海外获批。**双价HPV由GSK研发成功，四价及九价由默沙东研发。
- **防护范围：**双价HPV可以预防16、18两种HPV病毒亚型，由这两种病毒引起的宫颈癌占了总数的70%。四价疫苗在二价基础上增加防护HPV6及HPV11，九价疫苗增加防护31、33、45、52、58型。
- **价格：**与防护范围成正比，双价疫苗最便宜，九价疫苗价格最贵。

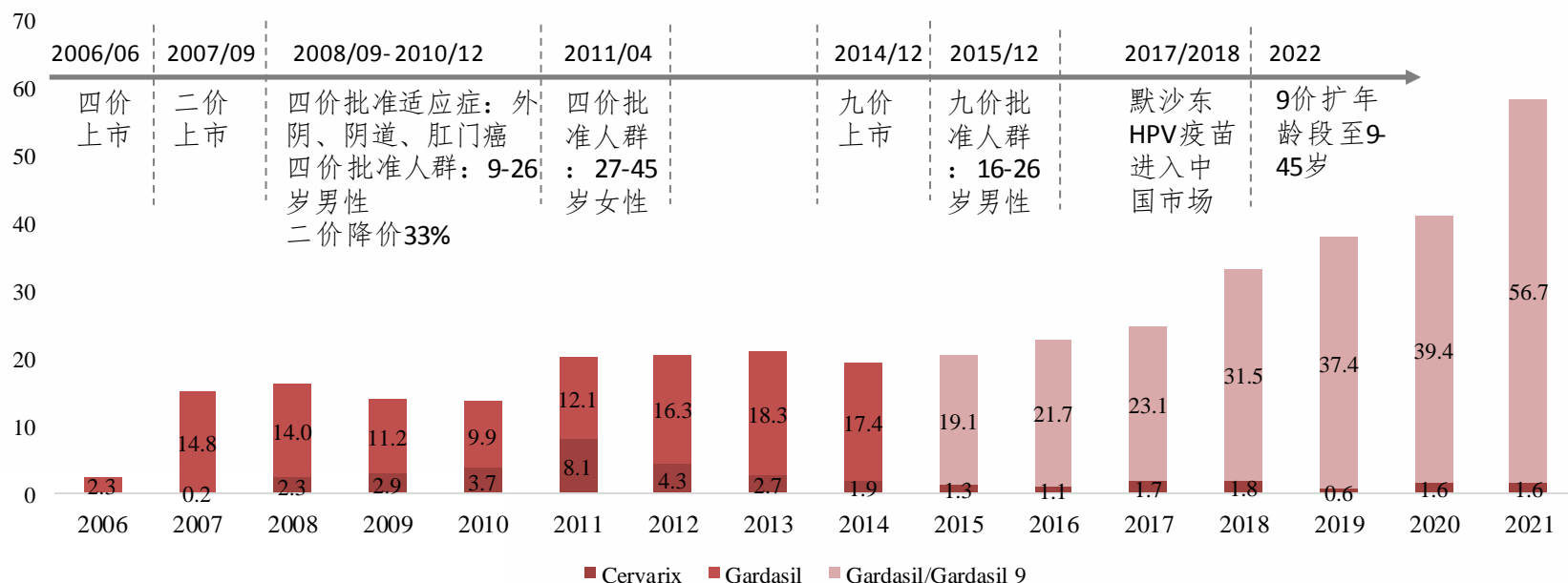
◆ HPV疫苗机理

疫苗种类	双价HPV	四价HPV	九价HPV
生产企业	葛兰素史克 (GSK)	默沙东 (MSD)	默沙东 (MSD)
上市时间	国内：2016 海外：2007(EU)/2009(US/JP)	国内：2017 海外：2006(US/EU)/2011(JP)	国内：2018 海外：2014(US)/2015(EU)/2020(JP)
适用年龄	国内：9-45岁女性 海外：9-25岁女性	国内：20-45岁女性 海外：9-26岁女性及男性	国内：9-45岁女性 海外：9-45岁女性及男性
接种次数	3次 (第0、1、6个月)	3次 (第0、2、6个月)	3次 (第0、2、6个月)
血清型	16, 18型	6, 11, 16, 18型	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58型
价格	国内：590元 海外：90美元	国内：798元 海外：190美元	国内：1298元 海外：210美元

2 海外HPV疫苗获批及销售情况

- 2021年海外HPV销售额达到58.3亿美元，同比增长42%，增长主要来自于九价HPV及中国市场贡献。
- ✓ 二价销售额从2007年上市经过5年达峰后，由于同类竞品上市后快速回落。2017年二价HPV疫苗已在美国退市。
- ✓ 四价HPV上市后第二年快速达到峰值，随后销售额保持在10亿美元以上，因二价苗降价而略有回落，2011年后随着2价HPV下降以及适应年龄段的扩大，4价HPV快速回暖。
- ✓ 2015年九价HPV上市后，因可预防疾病更多以及男性适应人群的获批，快速抢占四价和二价HPV疫苗市场，目前占HPV疫苗主导市场，销售额仍在攀升。

◆ 2006-2021 HPV疫苗全球销售额（亿美元）



3 国内HPV疫苗获批及销售情况

- **国产HPV疫苗方面，目前只有二价HPV上市。**万泰生物、沃森生物二价HPV分别于2020年及2022年上市销售。
- **防护范围：**双价HPV可以预防16、18两种HPV病毒亚型，由这两种病毒引起的宫颈癌占了总数的70%。
- **价格：**与GSK590元相比，国内两家企业价格优势明显。

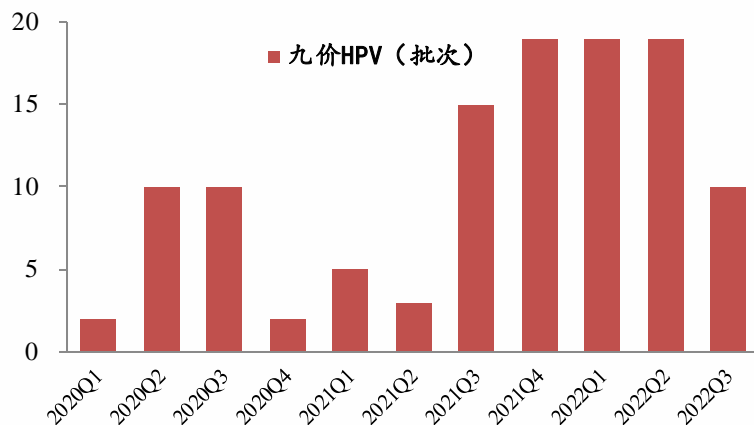
◆ 双价HPV疫苗

疫苗种类	双价HPV	双价HPV
生产企业	万泰生物	沃森生物
上市时间	2020	2022
适用年龄	国内：9-45岁女性	国内：9-30岁女性
接种次数	2次（第0、6个月）	3次（第0、2、6个月）； 9-14岁可采用2针（0、6个月）
血清型	16，18型	16，18型
价格	国内：329元	国内：329元

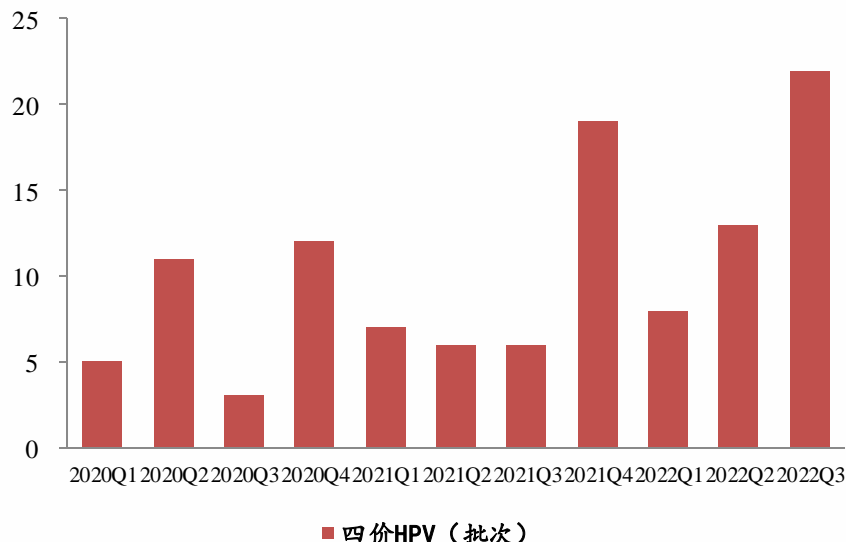
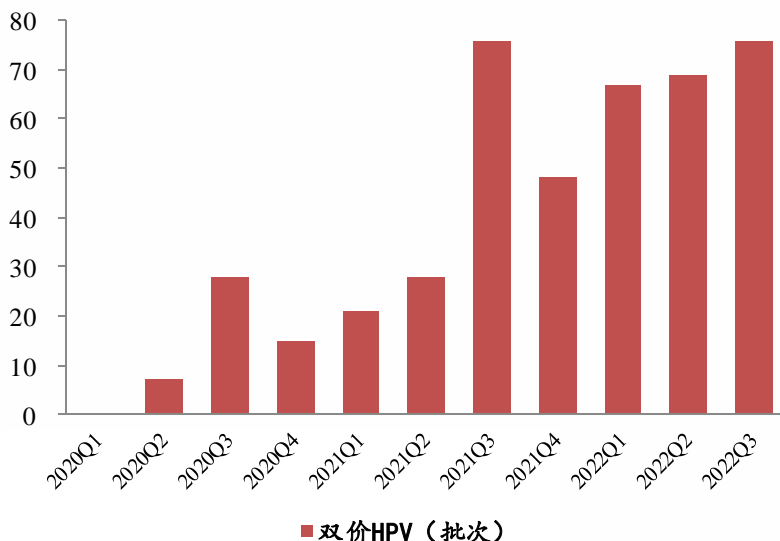
3 国内HPV疫苗获批及销售情况

国内HPV疫苗需求持续增长，带动市场规模不断扩大

- ✓ 四价疫苗市场增速放缓，与九价各占半壁江山。默沙东四价HPV疫苗Gardasil 于 2017 年在中国上市，上市后第二年增长985%，2019年增速放缓。
- ✓ 九价疫苗获市场青睐，快速放量中。九价HPV上市后销量正在逐步攀升，于2022.8增加获批年龄段至9-45岁，有望实现渗透率进一步提升。



◆ HPV疫苗批签发批次数据

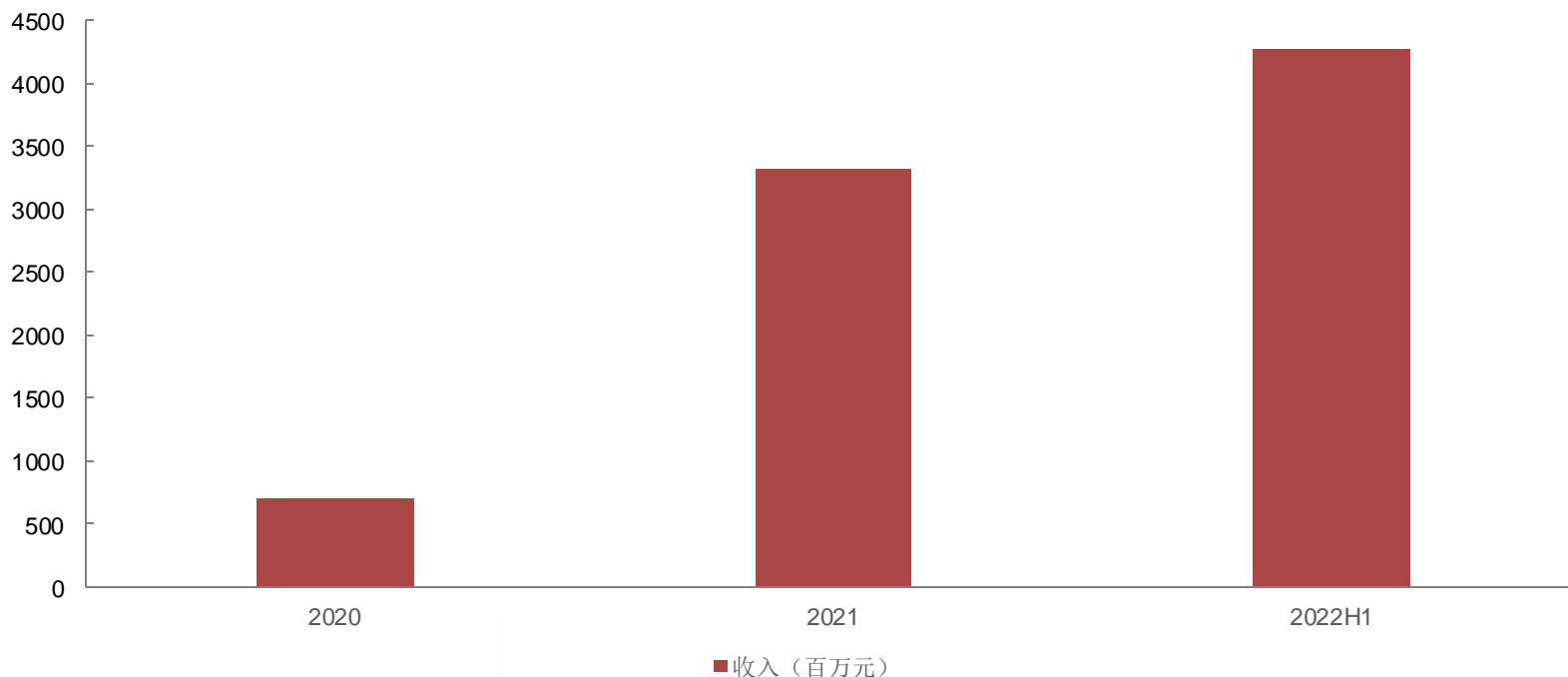


3 国内HPV疫苗获批及销售情况

■ 国内HPV疫苗需求持续增长，带动市场规模不断扩大

- ✓ 万泰生物二价HPV疫苗自2020年5月投入市场以来，2020-2022H1销售量预计分别为210/1000/1300万支，增长速度明显。
- ✓ 沃森生物二价HPV疫苗2022年3月投入市场，截至2022H1数据，已获得批签发88.5万支。

◆ 万泰生物双价HPV疫苗上市以来销售情况



4 HPV疫苗核心临床试验方案对比

■ 目前已上市的HPV疫苗与临床进度靠前的HPV临床方案对比——CIN2/CIN3组织病变仍为大多数试验主要终点

公司名称	GSK	MSD		万泰生物		沃森生物	康乐卫士	瑞科生物	上海博唯	成都所/北京所
最新进展	已上市	已上市	已上市	已上市	Ⅲ期	已上市	Ⅲ期	Ⅲ期	Ⅲ期	Ⅲ期
入组人数	18729	12167	14840	7372	9000	12000	12000	15200	8000	13500
年龄段	15-25岁女性	16-23女	16-26女	18-45女	18-45女	18-30女	20-45女	18-45女	20-45女	18-45女
地区	US/EU	US	US/EU/JP	CN	CN	CN	CN	CN	CN	女
细胞系	杆状病毒-昆虫细胞	酿酒酵母	酿酒酵母	大肠杆菌	大肠杆菌	毕赤酵母	大肠杆菌	汉逊酵母	汉逊酵母	汉逊酵母
HPV亚型	16/18	6/11/16/18	9价	16/18	九价	16/18	9价	9价	9价	11价
试验组	二价HPV三针	四价HPV三针	九价高中低剂型	二价HPV	九价HPV	二价HPV	九价HPV	九价HPV	九价HPV	11价HPV
对照组	甲肝疫苗三针	安慰剂	四价HPV	HEV疫苗	二价HPV	安慰剂	MSD四价	MSD九价	MSD四价	安慰剂
免疫程序	0/1/6	0/2/6	0/2/6	0/1/6	0/1/6	0/2/6	0/2/6	0/2/6	0/2/6	0/2/6
主要终点	CIN2+组织病变	CIN2+组织病变	相关疾病发病率	CIN2+组织病变/6个月持续感染	12个月持续感染	CIN2+组织病变	组织病变/12个月持续感染	组织病变/12个月持续感染	CIN2+组织病变	CIN2+组织病变
临床结果	92.9%	98%	96.7%	97.3%	——	——	——	——	——	——

4 HPV疫苗临床试验方案——GSK双价HPV疫苗

- 二价HPV疫苗于2007年在欧盟上市，于2009年在美国上市。
- 试验结论一：二价HPV疫苗对HPV 16、18具有保护效力。HPV-008主要终点指标CIN2+保护效力为92.9。该疫苗对CIN1保护效力为91.7%，对CIN3和AIS保护效力为80.0%。HPV001/007显示该疫苗对12个月持续感染率减少量为91.2%。
- 九项覆盖了10-72岁的3万多名女性的临床试验比较了二价疫苗的安全性，主要终点指标为严重不良反应发生率。在15-25岁的女性中，6.4%的实验组被试和7.2%的对照组被试在总跟踪期7.4年中汇报了至少一次严重不良反应。各项试验中汇报严重不良反应的被试比例相近，实验组和对照组严重不良反应率无明显差别。

二价疫苗在15-25岁女性中对16、18型HPV引起的癌前病变的保护力

	二价疫苗		甲肝疫苗		保护效力 (%)
	入组人数	发病人数	入组人数	发病人数	
6个月持续感染	401	0	372	34	100
12个月持续感染	401	0	372	20	100
CIN1+	7338	12	7305	165	92.8
CIN2+	7338	5	7305	97	94.9
CIN3+	7338	2	7305	24	91.7

不良反应 (3级以上)	二价疫苗严重不良反应率			
	实验组 (%)	氢氧化铝组 (%)	甲肝对照组 (%)	甲肝对照组 (%)
局部不良反应				
疼痛	6.3	3.4	0.8	1.8
红疹	0.6	0	0.1	0
肿	1.1	0	0.2	0.2
全身不良反应				
乏力	1.5	1.2	1.1	1.3
肠胃不适	0.7	0.7	0.8	0.7
头痛	1.6	1.2	1.6	1.4
关节痛	0.4	0.2	0.2	0.3
肌痛	1.4	0.2	0.5	0.6
发热	0.2	0.2	0.6	0.1

4 HPV疫苗临床试验方案——默沙东四价HPV疫苗

- 四价HPV疫苗于2006年同时在美国和欧盟上市。
- 四价HPV疫苗对HPV 6、11、16、18具有保护效力。四项随机、双盲、安慰剂对照的临床II/III期试验评估了四价苗的保护性。主要终点指标CIN2/3以及AIS保护效力为100%，尖锐湿疣保护效力为68.5%，对VIN2/3，VaIN2/3保护效力为100%。
- 公司针对所有接种了至少1针四价HPV的9-26岁女性进行了安全性研究，主要终点指标为严重不良反应发生率（0.9% vs 1.0%），结果显示该疫苗与安慰剂安全性相当。

四价疫苗在16-26岁女性中对6、11、16、18型HPV引起的病变的保护力

	四价疫苗		氢氧化铝硫酸盐		保护效力 (%)
	入组人数	发病人数	入组人数	发病人数	
HPV6、11、16、18引起的宫颈癌前病变或AIS					
研究1	235	0	233	3	100
研究2	2241	0	2258	77	100
研究3	5388	9	5374	145	93.8
组合方案	7338	9	7865	225	96
HPV6、11、16、18引起的2/3级阴道癌前病变					
研究1	231	0	230	0	未计算
研究2	2219	0	2239	6	100
研究3	5322	0	5275	4	100
组合方案	7772	0	77744	10	100

不良反应	四价疫苗不良反应率	
	实验组(%) (N=5088)	安慰剂组(%) (N=3790)
发热	13.0	11.2
恶心	6.7	6.5
头晕	4.0	3.7
腹泻	3.6	3.5
呕吐	2.4	1.9
咳嗽	2.0	1.5
牙疼	1.5	1.4
上呼吸道感染	1.5	1.5
情绪不宁	1.4	1.2
关节痛	1.2	0.9
失眠	1.2	0.9
比赛	1.1	0.9

4 HPV疫苗临床试验方案——默沙东九价HPV疫苗

- 试验结论一：九价疫苗对HPV 31、33、45、52、58具有保护效力。
- 一项随机、双盲、四价疫苗作为阳性对照的临床试验主要终点指标为对高等级宫颈、外阴、阴道癌前病变保护效力96.7%，次要终点指标为对生殖器活检和宫颈确定性治疗的保护率，分别为31.3%和46.5%。

九价疫苗在16-26岁女性中对HPV 31, 33, 45, 52, 58的保护力

疾病终点 (第三剂后67个月)	九价疫苗		四价疫苗 (阳性对照)		保护效力 (%)
	入组人数	发病人数	入组人数	发病人数	
CIN 2/3, AIS, 宫颈癌	5949	1	5943	35	97.1
6个月持续感染	5941	41	5955	946	96.0
12个月持续感染	5941	23	5955	657	96.7
宫颈细胞学异常	5883	37	5882	506	92.9
CIN1	5949	1	5943	87	98.9
CIN2	5949	1	5943	32	96.9
CIN3	5949	0	5943	7	100
宫颈活检	6013	6	6014	253	97.7
宫颈确定性治疗	6013	4	6014	41	90.2

4 HPV疫苗临床试验方案——默沙东九价HPV疫苗

- 试验结论二：九价疫苗对HPV 6、11、16、18的保护效力与四价疫苗相当。
- 两项覆盖9-15岁、16-25岁的临床试验比较了九价疫苗与四价疫苗的免疫原性，主要终点指标为各对应抗体几何平均浓度，范围为1.83-3.3。九价疫苗各组抗体转阳率为98.2%-100%，GMT水平相当，推断九价疫苗对HPV 6、11、16、18引发的相关持续感染、宫颈癌及其病变的保护效力与四价疫苗相当。

人群	九价疫苗与四价疫苗GMT比值（接种后7个月）			
	抗-HPV 6	抗-HPV 11	抗-HPV 16	抗-HPV 18
9-15岁女性	1.07	0.93	0.97	1.08
16-25岁女性	1.02	0.80	0.99	1.19

- 试验结论三：九价疫苗在9-15岁女性中预防HPV 31、33、45、52、58的效力非劣效于16-26岁女性。
- 将9-15岁女性和16-26岁女性接种九价疫苗后的GMT水平进行非劣效比较，主要终点指标为各对应抗体几何平均浓度。发现九价疫苗诱导9-15岁女性产生的GMT水平不劣于16-26岁女性。

人群	cLIA抗体免疫应答水平（GMT水平）				
	抗-HPV 31	抗-HPV 33	抗-HPV 45	抗-HPV 52	抗-HPV 58
9-15岁女性	1891.6	980.4	714.4	932.9	1286.7
16-25岁女性	753.9	466.8	272.2	419.6	590.5

4 HPV疫苗临床试验方案——万泰生物二价HPV

- 试验结果一：万泰双价疫苗对HPV 16、18相关的持续感染、宫颈癌及其病变具有保护效力。
- 一项随机双盲、安慰剂对照、多中心保护效力试验纳入7372名18-45岁女性，随访至第42月，主要终点指标HPV 16及18相关的CIN2/3、AIS或宫颈癌的保护效力（42个月）为100%，对相关持续感染的保护力亦超过95%。

万泰双价HPV对18-45岁女性不同疾病终点的保护效力（第42月）

疾病终点	受试者人数	病例数	受试者人数	病例数	保护效力% (95%置信区间)
16或18型感染相关的高度癌前病变 (CIN2/3或AIS)	3277	0	3261	10	100 (55.7, 100)
16或18型感染相关的癌前病变 (CIN1/2/3或AIS)	3277	0	3261	10	100 (70, 100)
16或18型6月以上持续感染	3211	1	3212	42	97.7 (86.2, 99.9)
16或18型12月以上持续感染	3171	1	3165	21	95.3 (70.7, 99.9)

- 试验结果二：万泰双价疫苗能够诱导18-45岁女性产生HPV 16、18对应的中和抗体。
- 免疫前18-45岁受试者对应型别中和抗体为阴性，接种3针后，次要终点指标HPV16中和抗体转阳率为100%，抗HPV18转阳率98.3%（7个月），显示出非常优秀的免疫原性。

18-45岁女性中和抗体转阳率

时间	HPV 16			HPV 18		
	阳性数/ 观察数	阳性率% (95%置信区间)	GMC(IU/ml) (95%置信区间)	阳性数/ 观察数	阳性率% (95%置信区间)	GMC(IU/ml) (95%置信区间)
第7月	116/116	100.0 (96.9, 100.0)	726.76 (638.49, 827.24)	125/125	100.0 (97.1, 100.0)	435.47 (378.02, 501.64)
第42月	111/111	100.0 (96.7, 100.0)	75.48 (62.38, 91.32)	117/119	98.3 (94.1, 99.8)	35.41 (29.12, 43.05)
第66月	110/110	100.0 (96.7, 100.0)	71.42 (59.47, 85.78)	118/120	98.3 (94.1, 99.8)	33.78 (27.65, 41.28)

4 HPV疫苗临床试验方案——万泰生物二价HPV

- 试验结果三：万泰双价疫苗安全耐受性良好。
- 研究团队发表的针对9-26岁女性接种的临床试验安全性数据显示，次要终点指标三级以上不良事件发生率（66个月）为1.2%，常见不良反应主要是疼痛、发烧、咳嗽等。

万泰双价HPV疫苗在9-26岁女性中的不良反应发生率

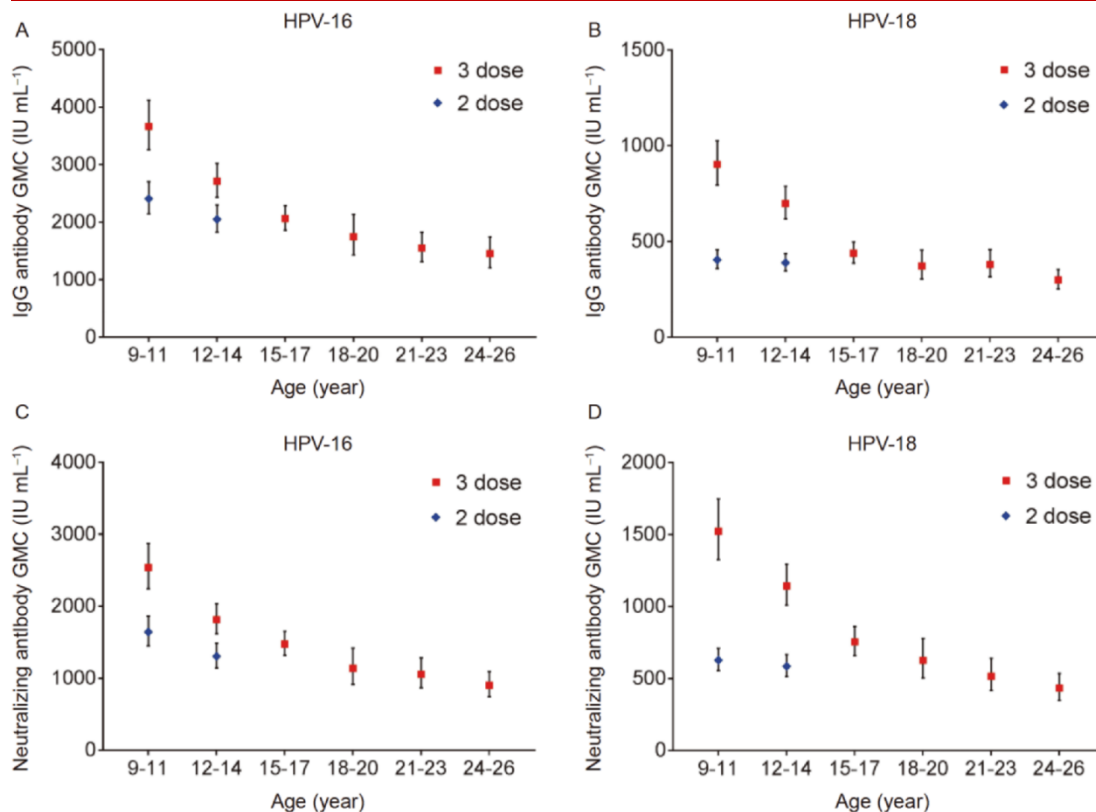
	Women aged 18–26 year (3 doses) (n=225)	Girls aged 9–14 year (2 doses) (n=301)	Girls aged 9–14 year (3 doses) (n=304)	Girls aged 9–17 year (3 doses) (n=453)	Total (n=979)
Subjects with solicited adverse events within 7 days of each dose					
Solicited adverse events	123 (54.7)	163 (54.2)	190 (62.5)	278 (61.4)	564 (57.6)
≥ grade 3	2 (0.9)	3 (1.0)	5 (1.6)	7 (1.5)	12 (1.2)
Local adverse events	78 (34.7)	73 (24.3)	86 (28.3)	141 (31.1)	292 (29.8)
≥ grade 3	2 (0.9)	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (0.9)	8 (0.8)
Pain	64 (28.4)	68 (22.6)	71 (23.4)	117 (25.8)	249 (25.4)
≥ grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)
Systemic adverse events	77 (34.2)	126 (41.9)	146 (48.0)	219 (48.3)	422 (43.1)
≥ grade 3	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.7)	4 (0.4)
Fever	53 (23.6)	92 (30.6)	117 (38.5)	174 (38.4)	319 (32.6)
≥ grade 3	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
Cough	14 (6.2)	25 (8.3)	37 (12.2)	45 (9.9)	84 (8.6)
≥ grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)
Subjects with unsolicited adverse events within 30 days of each dose					
Unsolicited adverse events	111 (49.3)	110 (36.5)	165 (54.3)	239 (52.8)	460 (47.0)
≥ grade 3	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.7)	4 (0.4)

a) Abbreviations: 3 doses, vaccinated at 0, 1 and 6 months; 2 doses, vaccinated at 0, and 6 months.

4 HPV疫苗临床试验方案——万泰生物二价HPV

- 试验结果四：万泰双价疫苗在9-17岁女性的免疫原性不劣于18-26岁女性群体。
- 一项桥接试验中纳入9-14岁接种2针人群、9-17岁接种三针人群、18-26岁接种三针人群，免疫原性结果显示，三个人均的GMC均达到非劣效标准。

万泰双价HPV疫苗在不同年龄段女性中的免疫原性



5 WHO对于HPV疫苗的接种指导

- 世卫组织免疫战略咨询专家组 (SAGE) 对于HPV疫苗一剂接种非劣于三剂的结论主要基于几篇综述性研究得出。从研究结果来看，1剂接种对于渗透率较低，产能有限等低收入国家的HPV疫苗覆盖率提升具有一定的指导意义。但上述研究均存在不同程度的局限性：1) 采纳的7篇研究中，6篇都属于非随机分配试验；2) 单剂试验人数普遍较少；3) 三剂疫苗接种可以提供更强大的血清型之间的交叉保护；4) 单剂疫苗随访时间较短；5) 试验区域单一，基本上是基于哥斯达黎加以及印度两个区域；6) 研究的主要终点与主流方向有差异。
- 基于此我们认为，1) HPV产能扩张仍在加速：目前全球范围内默沙东已经开始扩产计划，国产厂家如万泰、沃森产能也逐渐扩大，更利于国内接种以及海外第三世界国家出口。2) 目前尚未有大规模明确的临床医学证据证明1剂保护效果等同于3剂接种，所以在公司销售以及疾控接种层面预计不会产生变化。3) WHO的结论进一步证实了HPV疫苗的需求量仍处于高位，国内厂商在产能扩张情况下会加速放量。

研究1：虽然1剂接种有效率与三剂并无太大差异，但此方案属于非随机分配试验。

试验地区	采用疫苗	接种剂次	队列	人数	主要终点：12个月内持续性感染16/18型HPV	疫苗有效率
哥斯达黎加	GSK二价HPV疫苗	3	对照组	3010	4.40%	80.9%
			二价HPV疫苗	2957	0.85%	
		2	对照组	380	4.50%	84.1%
			二价HPV疫苗	422	0.71%	
		1	对照组	188	5.30%	100%
			二价HPV疫苗	196	0.00%	

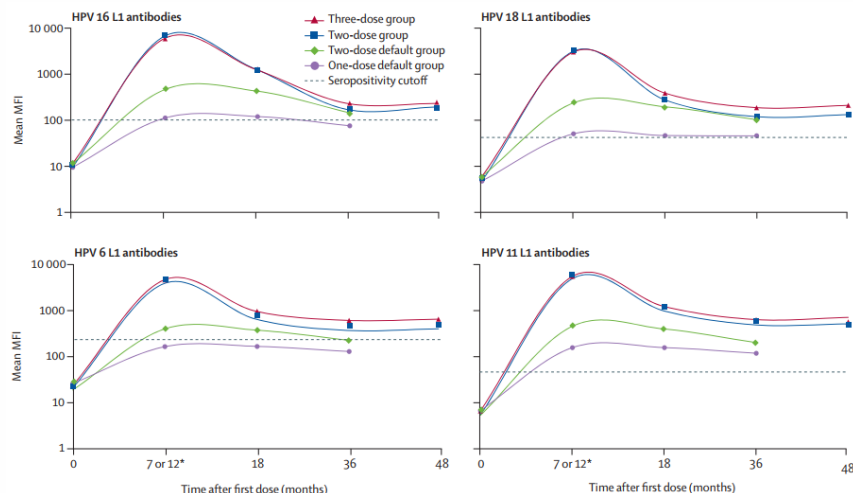
5 WHO对于HPV疫苗的接种指导

研究2：局限性：采用一次性偶发感染作为主要终点

采用疫苗	接种剂次	队列	人数	主要终点：一次性偶发感染16/18型HPV	疫苗有效率
GSK二价HPV疫苗	3	对照组	11217	5.34%	77.0%
		二价HPV疫苗	11110	1.23%	
	2	对照组	574	3.61%	76.0%
		二价HPV疫苗	611	0.87%	
	1	对照组	251	4.58%	85.7%
		二价HPV疫苗	292	0.66%	

研究3：三剂接种中和抗体水平在四种血清型中均明显高于一剂。

试验地区	采用疫苗	接种剂次	免疫程序	人数
印度	默沙东4价HPV疫苗	3	0,60,180天	4348
		2	0,180天	4979
			0,60天	3452
		1	0天	4950



5 HPV疫苗未来竞争格局预测

■ HPV疫苗未来在中国市场将以9价为主。

		2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030		
人口数据	9~45岁女性数量（百万人）	317	313	306	304	303	301	299	297	295	294	292	290	288		
	yoy	-2.2%	-1.3%	-2.2%	-0.5%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%		
	一线适龄数量	111	110	112	112	111	110	110	109	108	108	107	106	106		
	yoy		-1.7%	2.5%	-0.5%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%		
	其他地区数量	206	203	194	193	192	190	189	188	187	186	185	184	183		
	yoy		-1.0%	-4.8%	-0.5%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%	-0.6%		
	一线适龄渗透率	1%	1.5%	3%	5%	8%	13%	17%	20%	25%	23%	20%	18%	15%		
	其他地区渗透率	0%	0.5%	1%	2%	4%	6%	8%	10%	16%	14%	13%	10%	9%		
	每年增量人群（百万人）	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06		
	增量人群渗透率	1%	2%	3%	4%	5%	10%	15%	20%	30%	30%	30%	15%	15%		
接种人数	1.45	2.68	5.07	9.84	16.41	25.88	33.96	40.84	57.35	51.13	45.77	37.69	32.47			
	yoy		85.1%	88.9%	94.3%	66.7%	57.7%	31.2%	20.3%	40.4%	-10.8%	-10.5%	-17.6%	-13.9%		
	新增渗透率	0.5%	0.9%	1.7%	3.2%	5.4%	8.6%	11.4%	13.7%	19.4%	17.4%	15.7%	13.0%	11.3%		
	累计渗透率	0.5%	1.3%	2.9%	6.0%	11.1%	19.2%	29.9%	42.7%	60.6%	76.7%	91.0%	102.8%	113.0%		
免疫程序	2价（万泰9-14岁两针）	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	2价15岁以上/4价/9价三针	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
	2价批签发份额			20%	30%	49%	55%	61%	63%	37%	37%	37%	37%	37%		
	4价批签发份额			47%	35%	20%	15%	14%	13%	13%	13%	13%	13%	13%		
	9价批签发份额			33%	35%	30%	30%	26%	24%	50%	50%	50%	50%	50%		
	2价销售量（百万支）			3.20	12.30	24.30	35.59	51.56	64.61	53.05	47.30	42.33	34.87	30.03		
	yoy				284.4%	97.6%	46.5%	44.9%	25.3%	-17.9%	-10.8%	-10.5%	-17.6%	-13.9%		
	4价销售量	4.10	4.60	7.00	8.01	10.00	12.00	14.00	16.00	22.37	19.94	17.85	14.70	12.66		
	yoy				12.2%	52.2%	14.4%	24.8%	20.0%	16.7%	14.3%	39.8%	-10.8%	-10.5%	-17.6%	-13.9%
	9价销售量	0.25	3.40	5.00	9.20	15.00	23.00	26.00	29.00	86.02	76.70	68.65	56.54	48.70		
	yoy				1260.0%	47.1%	84.0%	63.0%	53.3%	13.0%	11.5%	196.6%	-10.8%	-10.5%	-17.6%	-13.9%
	2价单价（元）	329	329	329	329	329	329	329	329	329	329	200	200	200		
	4价单价（元）	798	798	798	798	798	798	798	798	798	500	500	300	300		
	9价单价（元）	1298	1298	1298	1298	1298	1298	1298	1298	1298	1000	1000	800	800		
2价规模（百万）			1053	4047	7995	11709	16963	21256	17452	15561	8467	6973	6006			
	yoy				284.4%	97.6%	46.5%	44.9%	25.3%	-17.9%	-10.8%	-45.6%	-17.6%	-13.9%		
	4价规模（百万）	3271.8	3670.8	5586	6392	7980	9576	11172	12768	11183	9971	5355	4410	3799		
9价规模（百万）	yoy				12.2%	52.2%	14.4%	24.8%	20.0%	16.7%	14.3%	-12.4%	-10.8%	-46.3%	-17.6%	-13.9%
		325	4413	6490	11942	19470	29854	33748	37642	86022	76698	54919	45233	38961		
	yoy				1260.0%	47.1%	84.0%	63.0%	53.3%	13.0%	11.5%	128.5%	-10.8%	-28.4%	-17.6%	-13.9%
合计	3596	8084	13129	22380	35445	51139	61883	71666	114657	102230	68740	56616	48766			
yoy				124.8%	62.4%	70.5%	58.4%	44.3%	21.0%	15.8%	60.0%	-10.8%	-32.8%	-17.6%	-13.9%	

西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司 评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

行业 评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师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，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，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获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

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。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，本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。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



西南证券研究发展中心

西南证券研究发展中心

上海 地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼 邮编：200120	深圳 地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼 邮编：518040
北京 地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼 邮编：100033	重庆 地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼 邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理、销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	崔露文	高级销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	王昕宇	高级销售经理	17751018376	17751018376	wangxy@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	18502146429	xsy@swsc.com.cn
	汪艺	销售经理	13127920536	13127920536	wyfy@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	18616243268	cyryf@swsc.com.cn
	陈阳阳	销售经理	17863111858	17863111858	cyyfy@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	18957157330	zymyf@swsc.com.cn
	李煜	销售经理	18801732511	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
北京	李杨	销售总监	18601139362	18601139362	yfly@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	杜小双	高级销售经理	18810922935	18810922935	dxsyf@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	王宇飞	销售经理	18500981866	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	巢语欢	销售经理	13667084989	13667084989	cyh@swsc.com.cn
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	17628609919	yxy@swsc.com.cn
	张文锋	销售经理	13642639789	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	陈韵然	销售经理	18208801355	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	15808001926	gongzh@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn