

公司深度报告

2023 年 03 月 09 日



東亞前海證券有限責任公司
East Asia Qianhai Securities Co., Ltd.

创新药企巡礼系列—泽璟制药（688266.SH）： 高效、务实的新生代 biotech，三大技术平台助力公司行稳致远

评级	推荐（首次覆盖）
报告作者	
作者姓名	汪玲
资格证书	S1710521070001
电子邮箱	wangl665@easec.com.cn



基础数据	
总股本(百万股)	240.00
流通 A 股/B 股(百万股)	240.00/0.00
资产负债率(%)	46.34
每股净资产(元)	6.44
市净率(倍)	7.58
净资产收益率(加权)	-5.03
12 个月内最高/最低价	53.34/24.70
相关研究	

投资要点

多靶点作用机制的优效肝癌、甲状腺癌氙代药物多纳非尼，商业化放量加速推进。针对高发病率（我国每年新发病例 40 万）、高死亡率（仅次于胰腺癌）的肝细胞癌（HCC），多纳非尼是目前全球唯一一款取得一线治疗主要临床终点 OS 优效且安全性良好的小分子靶向药物，而且在与 PD-1 联用的 I 期临床试验中针对不可切除的 HCC，表现出了现有疗法无法企及的抗肿瘤活性（ORR 高达 74.1%，现有指南推荐疗法基本在 30% 左右），并有望填补 HCC 术后辅助治疗的空白。针对是否接受过 TKI 治疗的放射性碘难治性分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）均具有临床疗效，填补了 RAIR-DTC 二线治疗的空白，覆盖人群更为广泛且安全性良好，为中国患者带来了强有力的选择。商业化放量加速推进，2021 年 6 月获批当年销售额 1.63 亿元，我们预计 2022 年将实现 2.96 亿元的收入，同比增长 81.60%。

新型 JAK 抑制剂杰克替尼将全面革新骨髓纤维化的治疗面貌。杰克替尼一线治疗中高危骨髓纤维化具有全球“Best-in-Class”竞争力，主要临床终点 SVR35 达到全球最高的 72.3%（非头对头），竞争格局良好，中国仅芦可替尼一款获批上市（SVR35=27%），FDA 批准的另外两款竞品 SVR35 分别是 29%、40%。而且杰克替尼有望填补芦可替尼不耐受的中高危骨髓纤维化治疗的空白，以上两项适应症目前均已 NDA，有望今年获批上市。此外，公司还布局了斑秃、特应性皮炎、强直性脊柱炎三项百万级别患病群体适应症，目前均已在进行 III 期研究，已有有效性、安全性数据均良好，我们预估峰值销售有望达到 28.18 亿元。

大单品外用重组人凝血酶止血疗效突出，应用前景广阔。局部止血药物市场规模持续扩张，预计 2030 年有望达到 160 亿元以上。现有止血方法由于原料来源紧张，安全性风险加之生产成本低，不能充分满足临床需求。公司的重组人凝血酶（泽普凝）由于生产成本低、止血效果突出、安全性和竞争格局良好（同类产品全球仅一款上市且未在国内上市和开展临床试验），应用场景更为广泛，目前处于 BLA 阶段，有望今年获批上市。

已形成合力的三大技术平台构成公司的核心竞争力，公司具备持续推出产品矩阵的能力。公司目前已成功打造且被验证的可以形成合力的精准小分子药物研发和产业化平台、复杂重组蛋白新药及产业化平台、双/三靶点抗体研发平台，具备自主开发小分子、双抗、三抗多种药物形态的能力，广泛布局了肿瘤及血液疾病、出血及创伤、免疫炎症性及肝胆疾病多种疾病，且研发管线竞争格局均良好、进度领先，具备持续推出产品矩阵的能力。

投资建议

考虑到公司核心产品的市场空间、竞争格局以及商业化的不断加快，我们预计 2022-2024 年公司收入分别为 2.96 亿元、6.82 亿元、13.64 亿元，分别同比增长 55.54%、130.21%、100.09%；2022-2024 年归母净利润

润分别为-4.75 亿元、-3.83 亿元、-1.61 亿元。通过 DCF 模型对公司保守估值可得公司 A 股合理市值 209.19 亿元。我们看好公司目前产品的竞争力和后续的商业化兑现，更重要的在于公司目前已形成合力的三大技术平台能够持续推出产品矩阵，首次覆盖，给予“推荐”评级。

风险提示

创新药研发失败风险；商业化不及预期风险；国内和海外市场竞争加剧风险；公司核心技术与管理层流失的风险；政策波动风险。

盈利预测

项目(单位:百万元)	2021A	2022E	2023E	2024E
营业收入	190.36	296.09	681.64	1363.89
增长率 (%)	588.19	55.54	130.21	100.09
归母净利润	-451.00	-475.29	-382.90	-160.62
增长率 (%)	-41.28	-5.39	19.44	58.05
EPS (元/股)	-1.88	-1.98	-1.60	-0.67
市盈率 (P/E)	—	—	—	—
市净率 (P/B)	11.80	16.24	34.63	65.96

资料来源：iFinD，东亚前海证券研究所预测，股价基准为 3 月 8 日收盘价 48.79 元

正文目录

1. 具备核心竞争优势的创新制药公司	6
1.1. 公司股权清晰，高管团队拥有全球视野	6
1.2. 依托研发及产业化平台，打造可以形成合力的差异化产品管线	8
1.3. 打造商业化运营团队，医保促进持续放量	12
2. 甲苯磺酸多纳非尼片	14
2.1. 立足氟代技术开发优势药物	14
2.1.1. 氟代技术丰富了小分子药物的研发范式	14
2.1.2. 多重抗肿瘤机制赋予多纳非尼泛癌种治疗潜力	15
2.2. 肝细胞癌	17
2.2.1. 作为中国特色癌种，肝癌发病率居高不下	17
2.2.2. 晚期 HCC 一线治疗手段丰富，万类霜天竞自由	18
2.2.3. 晚期 HCC 一线治疗赛道乾坤未定，多纳非尼具有独特竞争优势	25
2.3. 多纳非尼有望填补 HCC 术后辅助治疗的空白	29
2.4. 放射性碘难治性分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）	30
2.4.1. 新发病例快速增长，现有药物疗效有限	30
2.4.2. 多纳非尼疗效凸显，RAIR-DTC 患者获益人群更为广泛	32
2.5. 销售预测	34
3. 盐酸杰克替尼片	36
3.1. 新型 JAK 抑制剂，布局多项适应症	36
3.2. 全面革新骨髓纤维化的治疗面貌	37
3.2.1. 芦可替尼疗效有限，创新疗法需求迫切	37
3.2.2. 杰克替尼一线治疗骨髓纤维化具有全球“Best-in-Class”竞争力	43
3.2.3. 填补芦可替尼不耐受中高危骨髓纤维化治疗的空白	45
3.3. 免疫性疾病	46
3.3.1. 斑秃	46
3.3.2. 特应性皮炎	48
3.3.3. 强直性脊柱炎	50
3.4. 杰克替尼乳膏	52
3.5. 销售预测	52
4. 注射用重组人促甲状腺激素（ZGrhTSH）	54
4.1. 潜在需求强劲，竞争格局良好	54
4.2. ZGrhTSH 非劣效于传统甲状腺激素撤除法且安全性良好	56
4.3. 销售预测	58
5. 外用重组人凝血酶（泽普凝）	59
5.1. 止血药市场规模不断扩张，现有药物未能充分满足临床需求	59
5.2. 泽普凝止血疗效突出，应用前景广阔	61
5.3. 销售预测	64
6. 布局全球领先的双/三抗	64
6.1. ZG005	65
6.2. ZGGS18	65
7. 盈利预测与投资建议	65
7.1. 盈利预测	65
7.2. 投资建议	69
8. 风险提示	69

图表目录

图表 1. 公司发展历程	6
图表 2. 公司股权结构（截至 2022 年三季度）	7
图表 3. 具有丰富医药行业从业经验的公司管理团队	8
图表 4. 立足可以形成合力的三大技术平台深度布局肿瘤及血液疾病、出血及创伤、免疫炎症性及肝胆疾病	9
图表 5. 多维肿瘤免疫和微环境调节构成公司肿瘤管线开发的核心思路	10
图表 6. 公司在研管线	11
图表 7. 2016-2021 研发投入波动上涨	12
图表 8. 2016-2021 研发人员逐年增长	12
图表 9. 多纳非尼医保前后对比	13
图表 10. 公司与流通和互联网创新企业开展合作	13
图表 11. 氙代原理示意图	14
图表 12. 氢的三种同位素理化性质	14
图表 13. 全球已获批的氙代药物仅 3 款	15
图表 14. 索拉非尼与多纳非尼化学结构	16
图表 15. 多纳非尼具有多重抗肿瘤机制	16
图表 16. 肝癌分类	17
图表 17. 肝细胞癌疾病进程	17
图表 18. 中国肝细胞癌新发病例数逐年增加（万人）	18
图表 19. 中国晚期肝细胞癌一线小分子靶向药物市场规模不断扩大（百万元）	18
图表 20. 肝癌一线治疗药物发展历程	18
图表 21. 2022CSCO 指南晚期 HCC 一线治疗手段选择	19
图表 22. 晚期 HCC 一线治疗手段临床数据对比	20
图表 23. 免疫疗法单抗一线治疗晚期 HCC 效果有限	21
图表 24. FAS 人群多纳非尼组相比索拉非尼组取得 OS 优效结果（12.1 个月 vs 10.3 个月，HR=0.831，P=0.0245）	23
图表 25. FAS 人群多纳非尼组与索拉非尼组 mTTP 无统计学显著性差异	23
图表 26. FAS 人群多纳非尼组与索拉非尼组 mPFS 无统计学显著性差异	23
图表 27. ZDH3 研究的总生存期亚组分析森林图（FAS 集）	24
图表 28. 多纳非尼组比索拉非尼组安全性更佳	24
图表 29. 索拉非尼中国样本医院销售额（万元）	25
图表 30. 索拉非尼中国样本医院销售量（盒）	25
图表 31. 仑伐替尼中国样本医院销售额（万元）	25
图表 32. 仑伐替尼中国样本医院销售量（盒）	25
图表 33. 索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼基本情况对比	26
图表 34. 索拉非尼、仑伐替尼国内仿制药众多	26
图表 35. 多纳非尼联合特瑞普利单抗、TACE 治疗不可切除的 HCC I 期临床试验不良事件	28
图表 36. 多纳非尼片联合抗 PD-1 单抗辅助治疗 HCC 术后不良事件	30
图表 37. 全球 2020 年女性甲状腺癌新发病例	31
图表 38. 中国碘难治性分化型甲状腺癌新发病例数较为稳定（万人）	31
图表 39. 2021 年 CSCO 指南 RAI-DTC 小分子靶向药推荐	32
图表 40. 中国甲状腺分化癌已上市药品	33
图表 41. 中国甲状腺分化癌在研药品	33
图表 42. 针对 RAI-DTC 患者多纳非尼覆盖的人群更为广泛	34
图表 43. 多纳非尼营收额预测（亿元）	35
图表 44. 盐酸杰克替尼和莫洛替尼（Mometinib）化学结构	36
图表 45. JAK 抑制剂作用机制示意图	36
图表 46. 中国骨髓纤维化患病人数稳定（万人）	38
图表 47. 中国骨髓纤维化靶向药物市场规模逐年增长（亿元）	38
图表 48. 中国骨髓纤维化创新疗法匮乏获批且纳入 CSCO 指南的靶向药仅芦可替尼一款	39
图表 49. 国内治疗骨髓纤维化在研药物	40
图表 50. 第 24 周芦可替尼组与安慰剂组脾脏体积缩小超过 35% 的患者比例分别是 41.9% VS 0.6%	40

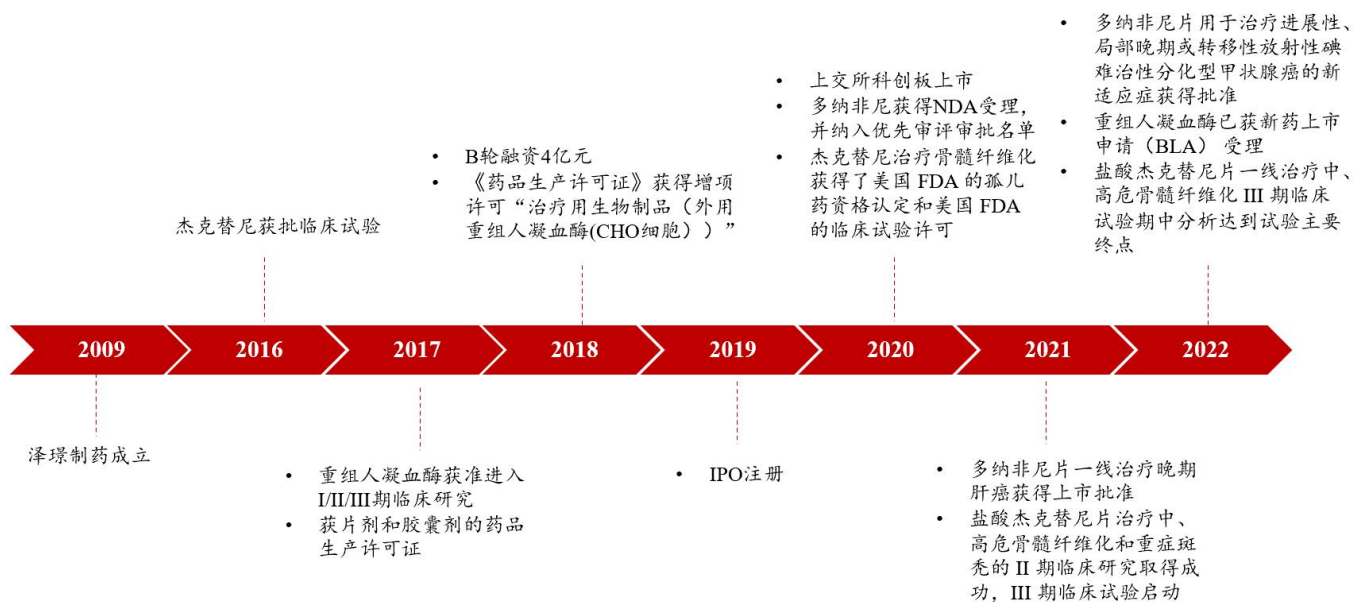
图表 51. 第 24 周芦可替尼组与安慰剂组总体症状评分超过 50% 的患者比例分别是 45.9% VS 5.3%	40
图表 52. 合并分析 COMFORT I 和 II 试验结果显示, 芦可替尼比对照组更能延长骨髓纤维化患者的生存时间	42
图表 53. 杰克替尼一线治疗中高危骨髓纤维化具有全球 “Best-in-Class” 竞争力	43
图表 54. 接受 24 周治疗 100mg BID 组和 200mg QD 组达到 SVR35 分别是 54.8% 和 31.3%	44
图表 55. 不同时间节点 100mg BID 组和 200mg QD 组 SVR35 患者比例	44
图表 56. 100mg BID 组和 200mg QD 组患者脾脏体积随时间减小	44
图表 57. 芦可替尼中国样本医院销售额 (万元)	45
图表 58. 芦可替尼中国样本医院销售量 (盒)	45
图表 59. 斑秃患者免疫系统破坏机制	46
图表 60. 中国斑秃患病人数逐年增加 (万人)	47
图表 61. 中国斑秃已上市药物	48
图表 62. 中国斑秃在研创新药物	48
图表 63. 中国特应性皮炎患病人数逐年增加 (万人)	49
图表 64. 中国特应性皮炎市场规模逐年增长 (亿元)	49
图表 65. 特应性皮炎发病机制	49
图表 66. 国内已上市治疗特应性皮炎的 JAK 抑制剂	50
图表 67. 国内目前在研治疗特应性皮炎的 JAK 抑制剂	50
图表 68. 中国强直性脊柱炎患病人数逐年增加 (万人)	51
图表 69. 中国强直性脊柱炎在研 JAK 抑制剂	52
图表 70. 杰克替尼营收额预测 (亿元)	54
图表 71. 推荐应用 rhTSH 相关指南	55
图表 72. 中国分化型甲状腺新发病人数快速增加	55
图表 73. 中国重组人 TSH 市场规模不断扩大 (亿元)	55
图表 74. 泽璟制药开发的注射用人促甲状腺激素在国内竞争格局良好	56
图表 75. 左旋甲状腺素平均停药 (THW) 23 天血清中 TSH 平均水平明显低于 ZGrhTSH 给药后 24 小时	57
图表 76. 左旋甲状腺素停药阶段 (THW) 血清中的 Tg 稳定水平高于 ZGrhTSH 给药后 72 小时	57
图表 77. 注射 ZGrhTSH 阶段和左旋甲状腺素停药阶段 (THW) 有 89.1% (57/64) 的患者有相同的放射性碘的摄取	57
图表 78. 针对分化型甲状腺癌的辅助治疗, ZGrhTSH 与竞品 SNA001 均非劣效于传统甲状腺激素撤除法 (THW)	58
图表 79. 重组人促甲状腺素营收额预测 (亿元)	59
图表 80. 中国外科手术台数持续增加 (万台)	60
图表 81. 中国外科手术局部止血药物市场规模持续扩张 (亿元)	60
图表 82. 2018 年中国外科手术局部止血药物市场份额占比情况	60
图表 83. 外用重组人凝血酶 (泽普凝) 用于肝段切除术中辅助止血的 I/II 期临床试验表现出了优异的止血效果	62
图表 84. 泽普凝止血效果与 Recothrom 相当	62
图表 85. 外用重组人凝血酶 (泽普凝) 相比于其他局部止血药物止血疗效突出, 安全性显著, 成本低, 具有较大竞争优势	63
图表 86. 重组人凝血酶营收额预测 (亿元)	64
图表 87. 多纳非尼营收额预测 (亿元)	66
图表 88. 杰克替尼营收额预测 (亿元)	67
图表 89. 重组人促甲状腺素营收额预测 (亿元)	68
图表 90. 重组人凝血酶营收额预测 (亿元)	68
图表 91. 泽璟制药 DCF 估值 (亿元)	69

1. 具备核心竞争优势的创新制药公司

1.1. 公司股权清晰，高管团队拥有全球视野

2009年，泽璟制药的前身泽璟有限由陆惠萍、刘溯、ZELINSHENG（盛泽林）出资设立，2019年更名为“苏州泽璟生物制药股份有限公司”并于2020年在上海证券交易所科创板上市。泽璟制药是一家专注于肿瘤、出血及血液疾病、免疫炎症性疾病和肝胆疾病等多个治疗领域的创新驱动型化学及生物新药研发企业。公司商业化产品甲苯磺酸多纳非尼片获批肝癌和甲状腺癌，是中国制药企业自主研发上市的第一个一线治疗晚期肝癌细胞癌的小分子靶向创新药物。

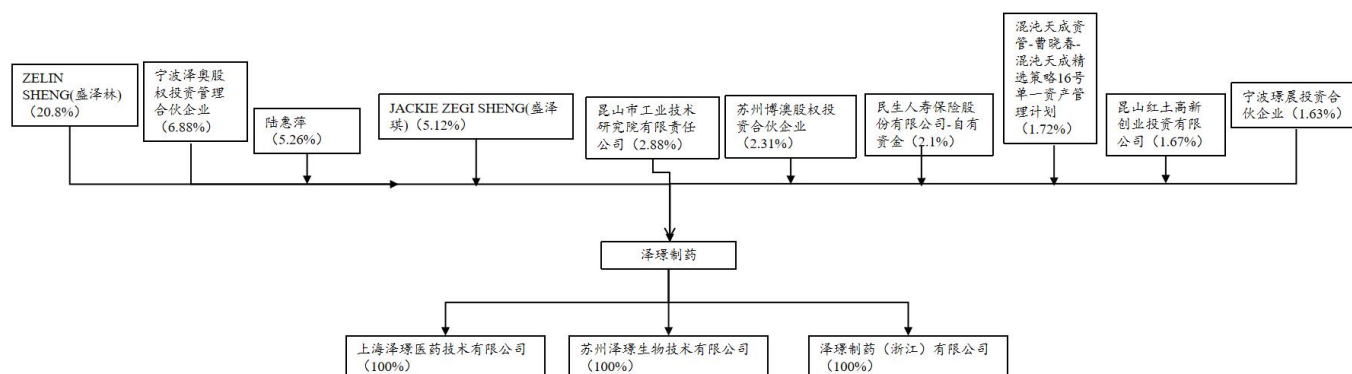
图表 1. 公司发展历程



资料来源：公司公告，东亚前海证券研究所

公司股权架构清晰，权力集中。公司股权架构清晰，前五大股东分别是盛泽林、宁波泽奥股权投资管理合伙企业、陆惠萍、盛泽琪和昆山市工业技术研究院有限责任公司。盛泽林与陆惠萍是公司的实际控制人。公司拥有美国 Gensun 生物制药公司、上海泽璟医药技术有限公司、苏州泽璟生物技术有限公司、泽璟制药（浙江）有限公司和泽璟控股有限公司五个子公司。

图表 2. 公司股权结构（截至 2022 年三季报）



资料来源：iFinD，东亚前海证券研究所

公司高管团队多为科学家出身，拥有国际广阔视野。管理层具有海外留学工作背景，新药研发与推广经验丰富，是与国际接轨的高素质人才。公司董事长兼总经理盛泽林曾任职于美国施贵宝公司、赛金生物、奥纳医药、白鹭医药，行业经验丰富。公司常务副总经理陆惠萍曾就职于克隆生物、赛金生物、奥纳医药、蓝心医药、盟科医药等生物制药企业，拥有多年从业经历。公司副总经理吕彬华、吴济生、张均利、高青平和黄刚等皆具备核心创新优势。

图表 3. 具有丰富医药行业从业经验的公司管理团队

姓名	目前职位	履历
盛泽林	2009年3月至今，泽璟有限及公司董事长、总经理	1996年6月~2003年3月，施贵宝公司资深研究员；2003年4月~2004年6月，赛金生物董事；2004年7月~2005年6月，奥纳医药执行董事；2005年6月~2009年3月，白鹭医药首席运营官
陆惠萍	2010年1月至今，泽璟有限及公司常务副总经理、董事	1999年8月~2001年12月，克隆生物研发部经理等；2002年1月~2004年6月，赛金生物总经理助理；2004年7月~10月，奥纳医药副总经理；2004年11月~2007年9月，蓝心医药副总经理；2007年10月~2009年12月，盟科医药副总经理
吕彬华	2012年7月至今，泽璟有限及公司化学执行总监、化学执行副总裁、副总经理	2004年4月~2005年5月，华理生物技术主管；2005年6月~2007年8月，白鹭医药高级研究员；2010年7月~2012年6月，白鹭医药药物研发副总监
吴济生	2016年7月至今，泽璟有限及公司首席医学官、副总经理、董事	1992年8月~1996年9月，法玛西亚普强中国首席代表；1998年6月~2000年10月，法玛西亚普强临床研究经理、研究员；2000年10月~2005年12月，赛诺菲高级临床研究经理、临床运营副总监；2006年1月~2007年4月，Auxillium高级全球项目管理总监；2007年4月~2011年4月，Graceway执行产品研发总监；2011年4月~2014年4月，方达医高级副总裁、临床总经理；2014年5月~2014年11月，Prosoft Clinical首席运营官及高级副总裁；2014年11月~2016年7月，康德保瑞、康德弘翼首席医学官
张均利	2020年6月至今，泽璟生物副总经理、生物药执行副总裁	1995年5月~2002年12月，HUMANGENOMESCIENCES开发部资深科学家、总监；2002年12月~2003年8月，礼来AME生物医药工艺科学和生产部总监；2003年9月~2010年6月，PROGENICSPHARMACEUTICALS生物医药生产部资深总监；2010年6月~2012年6月，COTIMESBIOTECH公司首席运营官兼常务副总经理、集团生物技术顾问；2012年6月~2012年11月，先声药物研究院副院长；2012年12月~2014年4月，烟台荣昌生物副总经理兼总工程师、烟台迈百瑞首席运营官、董事；2014年4月~2020年5月，复宏汉霖高级副总裁兼首席运营官
高青平	2009年7月至今，泽璟有限及公司行政人事总监、行政执行总监、副总经理、董事会秘书	2000年8月~2001年6月，上海第一生化质量工程师；2001年7月~2008年2月，华源长富药业质量部主管；2008年3月~2009年6月，白鹭医药项目经理
黄刚	2019年1月至今，泽璟生物副总经理、财务负责人	2009年12月~2016年6月，泰格医药财务总监、投资总监；2016年6月~2017年8月，梅斯医药首席财务官，2017年8月~2018年2月，源耀生物财务总监，2018年4月~2019年1月，和泽医药公司财务总监；2016年3月~2021年9月，申联生物独立董事

资料来源：iFinD，东亚前海证券研究所

1.2. 依托研发及产业化平台，打造可以形成合力的差异化产品管线

泽璟制药围绕肿瘤及血液疾病、出血及创伤、免疫炎症性疾病以及肝胆疾病，目前已成功建立了三大特色核心技术平台，即精准小分子药物研发和产业化平台、复杂重组蛋白新药及产业化平台、双/三靶点抗体研发平台。

图表 4. 立足可以形成合力的三大技术平台深度布局肿瘤及血液疾病、出血及创伤、免疫炎症性及肝胆疾病



资料来源：泽璟制药反路演 PPT，东亚前海证券研究所

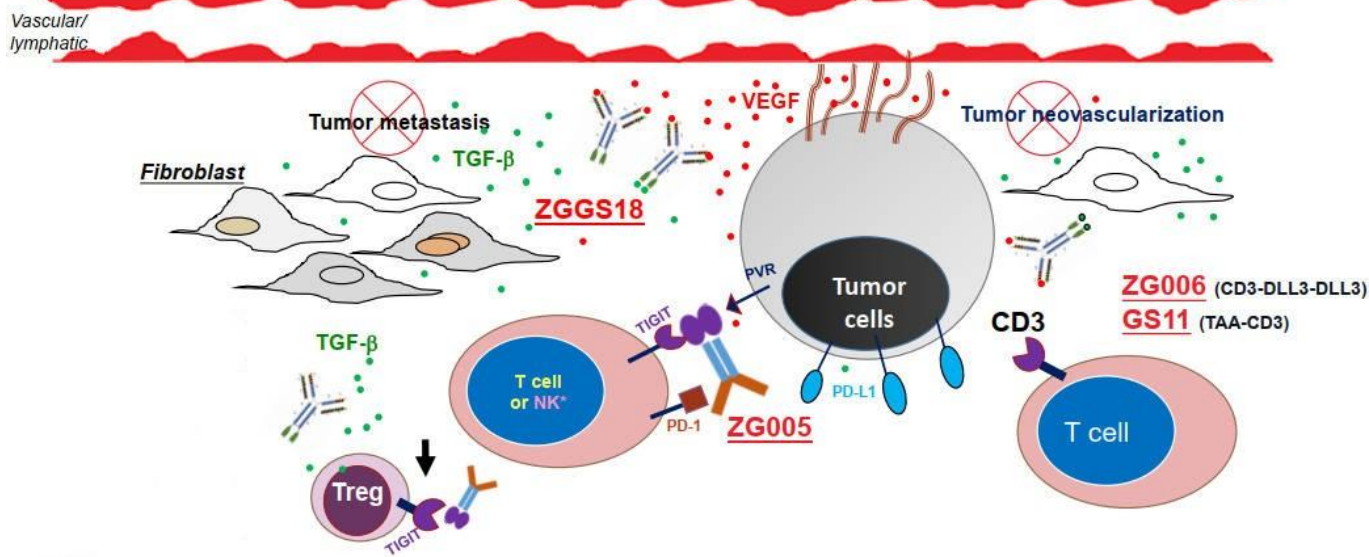
小分子药物研发及产业化平台拥有全球领先的药物稳定技术，有效地保证新药开发的成功率。公司采用构效关系筛选、计算机辅助模拟设计、新品型等多种精准新药研发技术开发具有自主知识产权的小分子新药。精准小分子药物研发和产业化平台是泽璟制药小分子新药研发的基础，依托该平台公司研发了 5 个具有重要临床和市场价值的小分子新药，分别为多纳非尼片、杰克替尼片、奥贝胆酸镁片、ZG19018 片和奥卡替尼胶囊。

复杂重组蛋白新药研发及产业化平台是泽璟制药大分子新药研发的基础。公司通过自主研发的复杂重组蛋白核心技术，率先研发了技术壁垒较高的外用重组人凝血酶和注射用重组人促甲状腺激素等产品。

依托双/三靶点抗体研发平台，打造多维肿瘤免疫和微环境调节的肿瘤治疗管线。公司和控股子公司 GENSUN 致力于发现和开发新型抗体，拥有三个候选药物研发平台 TriGen、CheckGen 和 Tgen。TriGen 平台为三特异抗体研发平台，CheckGen 平台可以产生以免疫检查点为靶点的双特异抗体候选新药，TGen 平台为新型双特异抗体分子开发平台，已有多重双/三特异性抗体产品处于临床前研究、IND 和临床试验阶段，包括 ZG005 粉针剂、ZGGS18 粉针剂、ZG006 粉针剂、ZGGS001 粉针剂、GS11 粉针剂和 GS15

粉针剂等。我们可以看到靶向 PD-1 和 TIGIT 双靶点的 ZG005 抗体可以调节 T、NK 细胞，属于全身肿瘤免疫产品。ZGGS18 抗体所靶向的则是 VEGF 和 TGF- β 靶点，调节的则是肿瘤的微环境。ZG006 和 GS11 抗体所靶向的则是肿瘤特异抗原，可以在局部利用 CD3 激活 T 细胞杀伤肿瘤。公司在全身、局部、微环境三个不同层次的肿瘤免疫治疗进行了抗体药物的布局，它们的联合使用（包括针对多靶点的多纳非尼）有望更为持久地防止肿瘤的复发。

图表 5. 多维肿瘤免疫和微环境调节构成公司肿瘤管线开发的核心思路



资料来源：公司官网，东亚前海证券研究所

研发管线布局丰富，覆盖领域涵盖肿瘤和血液疾病、出血和创伤以及免疫炎症性疾病。公司拥有 16 个主要在研药品的 44 项主要在研项目，其中 4 个在研药品（多纳非尼片、外用重组人凝血酶、杰克替尼片和注射用重组人促甲状腺激素）的 9 项适应症处于 NDA、III 期或注册临床试验阶段，5 个在研药品（杰克替尼乳膏、奥贝胆酸镁片、ZG19018 片、ZG005 粉针剂和奥卡替尼胶囊）处于 I 或 II 期临床试验阶段，7 个在研药品处于 IND 或临床前研发阶段。其中多纳非尼用于治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌于 2021 年上市，是公司第一个商业化产品。2022 年，多纳非尼片用于治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌的新适应症获得批准。重组人凝血酶是目前国内唯一采用重组基因技术生产的重组人凝血酶开展 III 期临床试验、并获得试验成功的产品。盐酸杰克替尼片一线治疗中、高危骨髓纤维化 III 期临床试验期中分析达到试验主要终点，已向 CDE 提交 NDA 申请。

图表 6. 公司在研管线

在研新药	适应症	技术来源	药物作用靶点	研发阶段	开发区域
甲苯磺酸多纳非尼片	肝细胞癌	自主研发		2021.06上市	中国
	局部晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌	自主研发	Raf、MEK、ERK; VEGFR、PDGFR	2022.08上市	中国
	复发性急性髓系白血病	自主研发		II期临床	中国
	肝癌辅助治疗	自主研发		II期临床	中国
	与抗体类肿瘤免疫治疗药物联合使用	合作研发	Raf、MEK、ERK; VEGFR、PDGFR、PD-1、PD-L1	II期临床	中国
重组人凝血酶	在肝脏切除手术后的辅助止血	自主研发	Thrombin	BLA	中国
盐酸杰克替尼片	骨髓纤维化	自主研发		NDA	中国
	芦可替尼不耐受的骨髓纤维化	自主研发		II期临床	中国
	芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化	自主研发		II期临床	中国
	重症斑秃	自主研发		III期临床	中国
	重症斑秃(美国)	自主研发		IND	美国
	中重度特应性皮炎	自主研发		III期临床	中国
	特发性肺纤维化	自主研发	JAK1/2/3	II期临床	中国
	急性移植物抗宿主病	自主研发		II期临床	中国
	慢性移植物抗宿主病	自主研发		I期临床	中国
	中重度斑块状银屑病	自主研发		II期临床	中国
	强直性脊柱炎	自主研发		II期临床	中国
	MSD伴MF或MSD/MPN伴MF (与阿扎胞苷联合使用)	自主研发		II期临床	中国
注射用重组人促甲状腺激素	甲状腺癌辅助诊断	自主研发	TSH	III期临床	中国
	甲状腺癌辅助治疗	自主研发		III期临床	中国
盐酸杰克替尼乳膏	轻中度斑秃	自主研发	JAK1/2/3	II期临床	中国
	轻中度特应性皮炎	自主研发		II期临床	中国
奥卡替尼胶囊	ALK突变阳性非小细胞肺癌	自主研发	ALK	II期临床	中国
奥贝胆酸镁片	对熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性胆管炎 (与熊去氧胆酸联合使用)	自主研发	FXR	I期临床	中国
ZG19018片	KRAS G12C突变的晚期实体瘤	自主研发	KRAS G12C突变	I期临床	中国
	KRAS G12C突变的晚期实体瘤 (美国)	自主研发		IND	美国
ZG005粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	PD-1/TIGIT双靶点	I期临床	中国
	晚期实体瘤 (美国)	自主研发		IND	美国
注射用ZGGS18	晚期实体瘤	自主研发	VEGF/TGF-β	IND	中国
	晚期实体瘤 (美国)	自主研发		IND	美国
ZG1905	止血 (外用)	自主研发	Thrombin	临床前	中国
ZG170607注射剂	晚期实体瘤	自主研发	TLR8	临床前	中国
ZG006粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	CD3/DLL3/DLL3	临床前	中国
ZGGS001粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	免疫三靶点	临床前	中国
GS11粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	TAA/CD3	临床前	中国
GS15粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	免疫双靶点	临床前	中国

资料来源：公司官网，东亚前海证券研究所

全球化布局研发中心，拥有数百项药物专利授权。公司在江苏昆山、上海张江和美国加州拥有 3 个新药研发中心，分别从事生物新药、化学新

药和创新抗体的研发。截至 2022 年 9 月 30 日，公司拥有已授权发明专利 113 项（含子公司 GENSUN 9 项），其中境内发明专利 31 项、境外发明专利 82 项；同时，公司累计申请发明专利 281 项（含子公司 GENSUN 38 项），其中境内发明专利 99 项、境外发明专利 182 项。专利覆盖新药结构通式或基因序列、晶型、制备工艺、用途、制剂配方等，为公司产品提供充分的和长生命周期的专利保护，为公司的竞争发展奠定了基础。

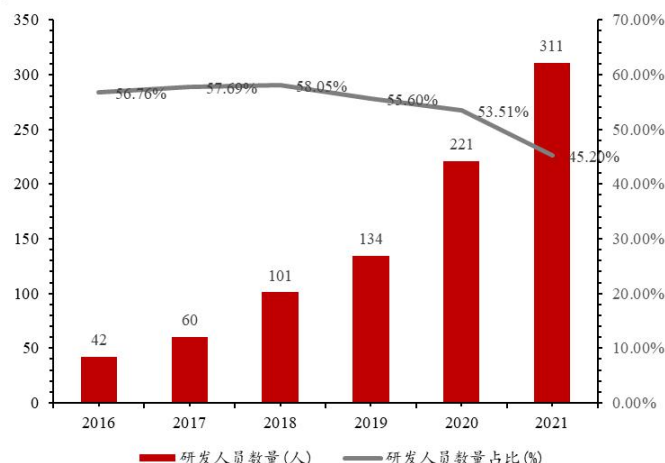
高度重视研发，研发投入与研发人员屡攀新高。研发投入自 2016 年的 6107.74 万元增长至 2021 年的 50939.43 万元，复合增长率为 49.25%。截至 2022 年三季度公司研发投入为 39248.52 万元，同比增长 16.44%，预计 2022 年研发投入将持续增长，公司丰富的资金投入为产品研发提供充足的保障。公司不断引进经验丰富的技术人员充实智库，2021 年公司技术人员达到 311 人，约占员工总数的 45.20%。

图表 7. 2016-2021 研发投入波动上涨



资料来源：iFinD，东亚前海证券研究所

图表 8. 2016-2021 研发人员逐年增长



资料来源：iFinD，东亚前海证券研究所

1.3. 打造商业化运营团队，医保促进持续放量

多纳非尼迅速进入医保，放量逐步提升。多纳非尼片是公司首款商业化产品，上市仅半年即于 2021 年 12 月通过国家医保谈判并于 2022 年 1 月 1 日开始执行。2021 年 H2 甲苯磺酸多纳非尼片即取得境内销售量 2.86 万盒、销售收入 1.63 亿元的不俗成绩。2022 年 H1 实现销售量约 4.07 万盒、销售收入 1.05 亿元。尽管销量提升暂未能抵销医保降价影响，2022 年二季度药品销售收入 6,167.48 万元，较第一季度 4371.62 万元环比增长 41.08%，医保放量有望稳步提升。

图表 9. 多纳非尼医保前后对比

	2021H2	2022H1
价格	8266元/盒（医保前）	2592元/盒（医保降价）
降价幅度	68.64%	
销售量	2.86万盒	4.07万盒
销售额	1.63亿	1.05亿
适应症	既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌	

资料来源：泽璟制药 2021 年年报，泽璟制药 2022 年半年报，东亚前海证券研究所

公司积极推进多纳非尼进入医保双通道的工作。公司 2022 年的商业化拓展目标为覆盖全国目标医院 1000 多家，覆盖目标医生数达 3000 多人。截至 2022 年 6 月 30 日已进入医院 429 家、双通道药房 342 家，全年目标有望实现。

商业化运营体系多元化。公司围绕肿瘤和特药领域打造四个部门，销售部、市场部、医学事务部和商务及多元化部门各司其职。团队负责人人都具备 15 年以上知名外企/民企的商业化运营经验。截至 2022 年 6 月，公司已组建了 300 人的优秀商业化团队，较 2021 年 175 人的销售团队有大幅提高，确保了公司产品推广计划能够稳步有序地推进。

公司在流通领域与互联网创新企业深度合作，服务范围遍及全国。公司与国药、上医等企业深度合作，实现全国所有省份和所有肿瘤医院全覆盖，确保药品快速送达患者。与圆心科技、思派集团等互联网创新企业合作：开拓线上线下双平台，探索以患者为中心的互联网+医疗创新实践，在全国 DTP 药房等维度展开全面立体的合作，并将创新支付项目与创新商业保险项目相结合，构建新型服务模式。

图表 10. 公司与流通和互联网创新企业开展合作



资料来源：泽璟制药官网，东亚前海证券研究所

公司拥有自主的商业化生产能力。公司已成功建立了化学新药制剂和生物新药生产的产业化平台。泽璟拥有 11000 平方米包括小分子药物片剂和胶囊的口服固体制剂 GMP 生产设施和 4000 平方米的重组蛋白质药物 GMP 生产设施，同时建有动力供应设施和污水处理系统等辅助设施，已经获得药品生产许可证。这些设施和措施确保公司小分子药物和生物新药的商业化生产，并具有更灵活的生产供应能力和更佳的成本控制优势。

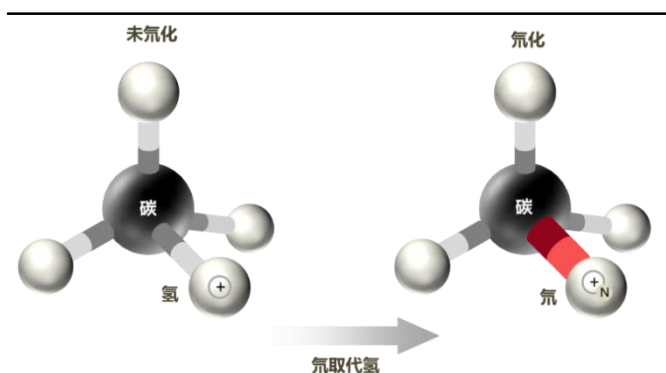
2. 甲苯磺酸多纳非尼片

2.1. 立足氘代技术开发优势药物

2.1.1. 氘代技术丰富了小分子药物的研发范式

氘是自然界中的氢同位素，俗称“重氢”。氘无毒、无放射性，对人体安全，且具有比氢更大的原子质量。作为一项全球领先的新药开发技术，氘代技术利用氘-碳键远较氢-碳键稳定的化学物理特性，通过将待研化合物分子特定代谢位点的氢-碳键改为氘-碳键，从而可能获得药效更优、药代性质更佳、不良反应发生率更低的专利新化合物，并有效地提高新药开发的成功率。

图表 11. 氘代原理示意图



资料来源：海创药业科创板招股说明书，东亚前海证券研究所

图表 12. 氢的三种同位素理化性质

化学结构式	名称	自然界天然丰度	稳定性
${}^1_1\text{H} \equiv \text{H}$	氢	99.98%	稳定
${}^2_1\text{H} \equiv \text{D}$	氘	0.0156%	氢中最稳定同位素
${}^3_1\text{H} \equiv \text{T}$	氚	微量	有放射性 半衰期约为 12.3 年β衰变

资料来源：海创药业科创板招股说明书，东亚前海证券研究所

氘代药物的潜在优势在于：

1.改善药物的药代动力学特征。当化合物中的 H 被 D 取代后，由于 D 和 H 的原子质量相差显著，C-D 键会在较低的频率上振动，其零点基础能量比相应的 C-H 键能量要低，而它们的过渡态活化能是相近的，这让 C-D 键断裂比 C-H 键断裂需要更多的能量，进而可导致化学反应速率发生变化，进而延长药物的半衰期，增加药物的暴露量，降低了药物使用剂量。

2.降低药物毒性。将药物分子中的氢用氘取代后，可能封闭代谢位点、减少有毒代谢物的生成，进而降低药物毒性。另外，药物剂量降低和用药次数减少也会使毒副作用降低，安全性提高。

3.改变药物代谢物。大多数药物的代谢方式比较复杂，有时会产生高活性的代谢产物。氘代化引起的同位素效应有可能减少有毒代谢物的产生或增加有用活性代谢物的生成，改善代谢谱从而有可能改善治疗范围。

4.研发周期相对短，成药性高，研发成本相对较低。

氘代药物的可能不足与劣势包括：

1.药物的氘代位点有较大的不确定性。药物分子只有在代谢敏感位点进

行氘代才有可能产生同位素效应。

2.氘代反应条件较为苛刻。药物分子中 C-H 键在 CYP 酶催化下的断裂要历经多个步骤，只有在 C-H 的断裂为限速步骤时才有可能体现同位素效应。对 C-H 键的断裂是否为限速步骤的判断有不确定性。

3.氘代效应不达预期。药物分子进行氘代后是否会发生代谢途径的转移从而导致不能产生期望的氘代效应是不可预期的。

4.临床前动物研究中的氘代效应与临床研究中的相关性难以确定。

5.非氘代药专利到期后仿制药的竞争与专利保护的制约。

目前全球范围内共有三款氘代药物上市。氘丁苯那嗪片获批用于治疗与亨廷顿病有关的舞蹈病及成人迟发性运动障碍，是首个获批的氘代药物。甲苯磺酸多纳非尼片获批用于治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌和局部晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌，是世界范围内第二个获批的氘代药物，也是国内第一个获批的国产氘代药物。deucravacitinib 获批用于治疗适合系统治疗或光疗的成年中重度斑块状银屑病，这也是全球首款自我氘代新药。

图表 13. 全球已获批的氘代药物仅 3 款

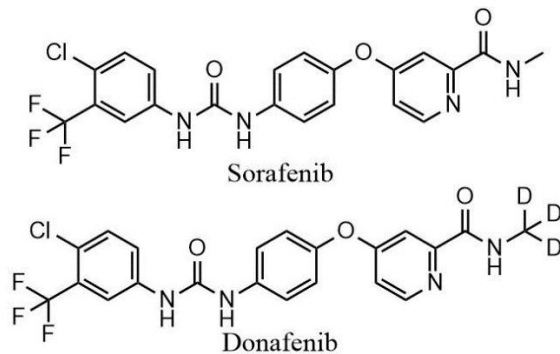
已获批药物	商品名	公司名称	适应症	美国获批时间	中国获批时间	医保覆盖情况
氘丁苯那嗪片	Austedo	Teva Pharmaceuticals	亨廷顿舞蹈症	2017	2020	医保乙类
甲苯磺酸多纳非尼片	泽普生	泽璟制药	肝细胞癌、甲状腺癌	未获批	2021	-
deucravacitinib	Sotyktu	百时美施贵宝	中重度斑块状银屑病	2022	未获批	-

资料来源：药融云，海创药业招股说明书，东亚前海证券研究所

2.1.2. 多重抗肿瘤机制赋予多纳非尼泛癌种治疗潜力

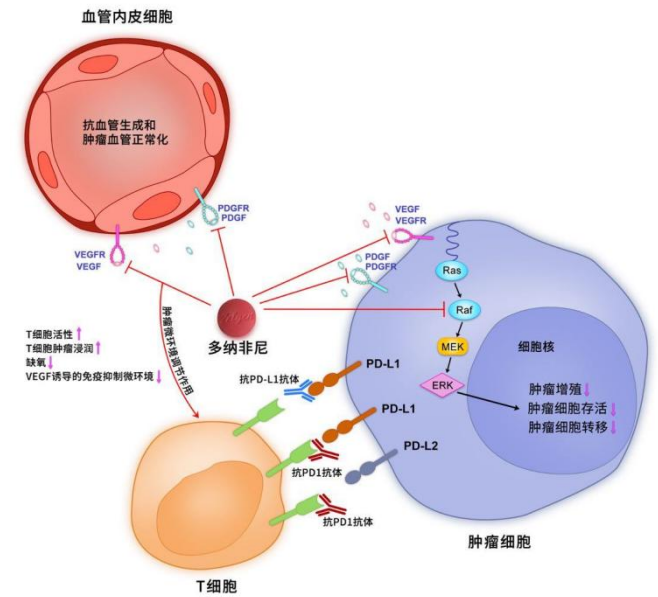
多纳非尼是一种新型口服多激酶靶点的小分子抑制剂，实际是将索拉非尼分子酰胺键上的甲基氢进行氘代而形成氘代索拉非尼。多纳非尼既可通过抑制血管内皮生长因子受体（VEGFR）和血小板源性生长因子受体（PDGFR）等多种酪氨酸激酶受体的活性，阻断肿瘤血管生成，又可通过阻断丝氨酸-苏氨酸激酶（Ras/Raf/MEK/ERK）信号传导通路直接抑制肿瘤细胞增殖，从而发挥双重抑制、多靶点阻断的抗肿瘤作用。此外，多纳非尼的作用机制使其可通过抑制多条信号通路改善肿瘤免疫微环境，从而降低了对抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体的耐药性，产生对肿瘤治疗的协同作用，增强疗效。

图表 14. 索拉非尼与多纳非尼化学结构



资料来源：凯莱英，东亚前海证券研究所

图表 15. 多纳非尼具有多重抗肿瘤机制



资料来源：泽璟制药招股说明书，东亚前海证券研究所

多纳非尼多重抑制肿瘤的特点和能够调节肿瘤免疫微环境的作用使其对晚期肝细胞癌、局部晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌等多种实体瘤表现出了良好的治疗效果和安全性，为其与肿瘤免疫治疗抗体（I/O）联合用药带来了优势，使得多纳非尼有望成为肿瘤免疫联合治疗的基础药物，目前公司已开展了多项多纳非尼联合抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗晚期实体瘤的临床试验。

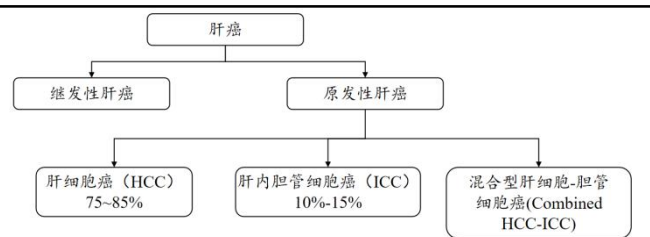
多纳非尼还被授予了 4 项科技重大专项支持和特殊审批的资格。2014 年获得 2 项“十二五国家重大新药创制”专项支持，包括“1.1 类抗肿瘤新药甲苯磺酸多纳非尼的临床前研究”（2014ZX09102003-006）和“抗肿瘤化学新药甲苯磺酸多纳非尼的临床研究及产业化”（2014ZX09101003-002）；2018 年获得 2 项“十三五国家重大新药创制”专项支持，包括“1 类新药甲苯磺酸多纳非尼治疗晚期结直肠癌的 III 期临床研究和上市申请”（2018ZX09301020007）和“1 类新药甲苯磺酸多纳非尼治疗晚期碘难治性分化型甲状腺癌的临床研究和产业化”（2018ZX09739004）。截至 2022 年 9 月 30 日，泽璟制药拥有多纳非尼的全球权益，围绕多纳非尼申请的专利覆盖化合物、用途、生产工艺、制剂、关键中间体、晶型、关键起始原料合成等，已获得专利授权 42 项，其专利保护期至 2032 年。

2.2. 肝细胞癌

2.2.1. 作为中国特色癌种，肝癌发病率居高不下

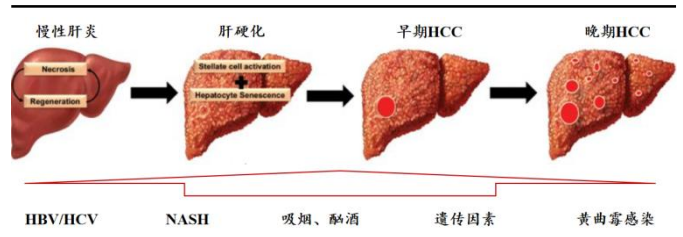
原发性肝癌始于肝组织，在东亚地区比较常见。其中最常见的是肝细胞癌（HCC），占整体肝癌的 90%，大多数 HCC 患者同样也携带肝硬化等慢性肝病。肝细胞癌的风险因素主要来源于乙型肝炎、丙型肝炎以及肥胖。由于中国部分地区乙型肝炎患病率高的情况，中国肝癌的新发病例数居高不下。而且由于 HCC 起病隐匿，发病症状不典型，多数患者确诊时已达到中晚期，错过了最佳手术治疗时机，加之 HCC 进展迅速，整体预后差，长期生存率很低。作为中国第四大频发的癌症，肝癌的致死率在所有癌症中排名第二，仅次于胰腺癌。据《2022 CSCO 原发性肝癌指南》披露，我国人口仅占全球的 18.4%，但肝癌年新发病例达到 46.6 万人，死亡 42.2 万人，分别达到全球的 55.4%和 53.9%，而且肝癌的预后很差，发病率与死亡率之比达到 1：0.9，5 年生存率我国为 12.1%，北美国家和地区为 15%~19%。

图表 16. 肝癌分类



资料来源：原发性肝癌诊疗指南（2022 年版），东亚前海证券研究所

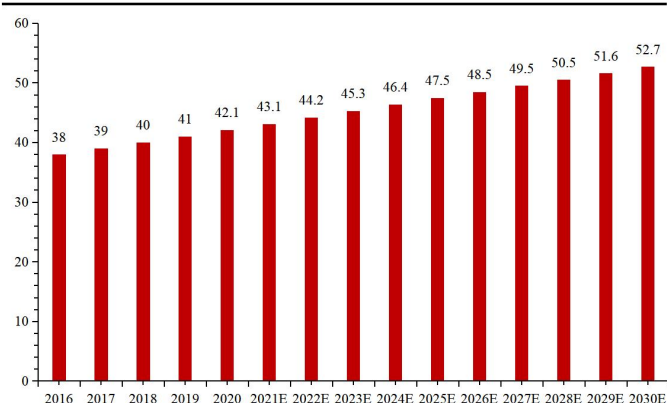
图表 17. 肝细胞癌疾病进程



资料来源：原发性肝癌诊疗指南（2022 年版），东亚前海证券研究所

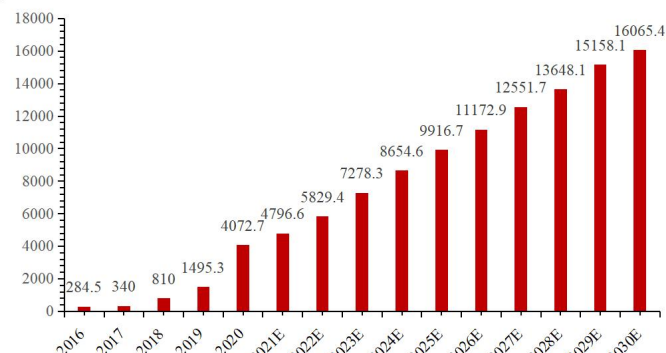
中国肝细胞癌新发病例呈持续增长趋势。据弗若斯特沙利文报告，中国肝细胞癌的新发病例数由 2016 年的 38.0 万以 2.6% 的年复合增长率增长至 2020 年的 42.1 万，并预计于 2025 年达到 47.5 万人，2030 年增加至 52.7 万人。相应地，中国晚期肝细胞癌一线治疗靶向药市场规模由 2014 年的 2.6 亿元增长至 2018 年的 8.1 亿元，CAGR 达 33.1%。2018 年，由于索拉非尼进入医保，带来了市场整体达 138% 的巨幅增速。随着未来多个一线肝细胞癌创新治疗药物或疗法获批并进入医保，2030 年肝细胞癌一线靶向药市场的临床可惠及人口渗透率将提升至 43.2%，整体市场规模将达到 160.7 亿元。

图表 18. 中国肝细胞癌新发病例数逐年增加（万人）



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

图表 19. 中国晚期肝细胞癌一线小分子靶向药物市场规模不断扩大（百万元）



资料来源：泽璟制药招股说明书，东亚前海证券研究所

2.2.2. 晚期 HCC 一线治疗手段丰富，万类霜天竞自由

作为一种新发病例多、进展迅速、致死率高的癌种，一线治疗对于肝癌患者来说至关重要。针对晚期肝癌一线治疗经历了从化疗占据主导位置，到以索拉非尼为代表的小分子 TKI 一枝独秀，再到如今的靶向/免疫治疗迅猛发展，多种手段联合治疗的发展历程。

图表 20. 肝癌一线治疗药物发展历程



资料来源：公开资料，东亚前海证券研究所

图表 21. 2022CSCO 指南晚期 HCC 一线治疗手段选择

线数	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
一线治疗	肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分)	索拉非尼 (1A 类证据)	亚砷酸注射液 (2A 类证据)	仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗亚砷酸注射液 (2B 类证据)
		奥沙利铂为主的系统化疗 (1A 类证据)	具有肝癌适应症的现代中药制剂, 如榄香烯注射液/口服液、消癌平 (通关藤) 注射液/口服液等 (2A 类证据)	奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗 (2B 类证据)
		仑伐替尼 (1A 类证据)	度伐利尤单抗 (1A 类证据)	索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗 (2B 类证据)
		多纳非尼 (1A 类证据)		
		阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (1A 类证据) 信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物 (1A 类证据) 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗 (1A 类证据) 度伐利尤单抗联合替西木单抗 (1A 类证据) 阿可拉定 (1B 类证据)		
二线治疗	肝功能 Child-Pugh B 级 (>7 分) 和 C 级	阿可拉定 (1B 类证据)		
		现代中药制剂, 如榄香烯注射液/口服液、消癌平 (通关藤) 注射液/口服液等 (2A 类证据)		
		传统中医辨证论治 (2A 类证据)		
		最佳支持治疗和姑息治疗 (2A 类证据)		
二线治疗	肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分)	瑞戈非尼 (1A 类证据)	雷莫西尤单抗 (限于 AFP ≥ 400 ng/ml 的 HCC) (1A 类证据)	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗 (2A 类证据)
		阿帕替尼 (1A 类证据)	卡博替尼 (1A 类证据)	索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗 (既往未曾使用过) (2B 类证据)
		帕博利珠单抗 (1A 类证据)	既往使用过索拉非尼者, 可考虑采用卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4 方案 (2A 类证据)	
		卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗 (1A 类证据)	既往使用过奥沙利铂为主的方案者, 可考虑采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 (2A 类证据)	
			奥沙利铂为主的系统化疗 (既往未曾使用过) (2B 类证据)	
二线治疗	肝功能 Child-Pugh B 级 (>7 分) 和 C 级	具有肝癌适应症的现代中药制剂, 如榄香烯注射液/口服液、消癌平 (通关藤) 注射液/口服液等 (2A 类证据)	具有肝癌适应症的现代中药制剂, 如榄香烯注射液/口服液、消癌平 (通关藤) 注射液/口服液等 (2A 类证据)	
		传统中医辨证论治 (2A 类证据)		
		最佳支持治疗和姑息治疗 (2A 类证据)		

资料来源: 2022CSCO 肝癌诊疗指南, 东亚前海证券研究所

图表 22. 晚期 HCC 一线治疗手段临床数据对比

推荐治疗方案	奥沙利铂为主的系统化疗	索拉非尼		仑伐替尼	多纳非尼	阿替利珠单抗联合仑伐替尼单抗 (A+T组合)	信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物 (双达组合)	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 (双艾组合)	度伐利尤单抗联合替西木单抗
试验代号	EACH	SHARP	Oriental	REFLECT	ZGDH3	IMbrave150	ORIENT 32	SHR-1210-III-310	HIMALAYA
试验描述	371 例不适于手术或局部治疗的晚期亚洲 HCC 患者, 中国患者占 75%, 1:1 随机接受 FOLFOX 4 或阿霉素治疗	入组 602 例未接受过系统治疗的晚期 HCC 患者, 1:1 随机接受索拉非尼 400mg bid 或安慰剂 (全球多中心临床试验)	入组 226 例未接受过系统治疗的晚期 HCC 患者, 2:1 随机接受索拉非尼或安慰剂治疗 (亚太地区患者)	与索拉非尼头对头比较的随机对照、全球多中心、非劣效 III 期临床研究, 全球入组 954 例晚期 HCC 患者	与索拉非尼头对头比较的一线治疗晚期肝癌的 II/III 期临床试验, 入组 668 例患者	入组 501 例既往未接受过系统治疗的不可切除的 HCC 患者, 按照 2:1 的比例随机接受 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗联合仑伐替尼单抗, 或者索拉非尼单药治疗	不可切除或转移性肝癌, 且既往未接受过系统性治疗, 且基线东部肿瘤合作组 (ECOG) 状态评分为 0 或 1 的患者的随机、对照、开放、中国多中心 III 期临床试验	评价阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗 HCC 的有效性和安全性的国际多中心随机开放 III 期临床研究, 共入组 543 名患者	将度伐利尤单抗联合或不联合替西木单抗与索拉非尼进行头对头对比的随机、开放标签、多中心、III 期的研究试验, 用于晚期肝癌的一线治疗, 共入组 1324 名患者
对照组	阿霉素	安慰剂	安慰剂	索拉非尼	索拉非尼	索拉非尼	索拉非尼	索拉非尼	索拉非尼
ORR (VS 对照组)	8.6% vs 1.4%, P = 0.006	2% vs 1%, NA	3.3% vs 1.3%, NA	24.1% vs 9.2%, P < 0.0001	4.6% vs 2.7%, P = 0.2448	30% vs 11%	21% vs 4%	25.4% vs 5.9%	20.1% vs 5.1%
mPFS/月 (VS 对照组)	2.4 vs 1.7, P = 0.0002	/	/	7.4 vs 3.7, HR=0.66, P < 0.0001	3.7 vs 3.6, HR=0.909, P = 0.0570	6.9 vs 4.3, HR=0.65, p < 0.001	4.6 vs 2.8, HR=0.56, P < 0.0001	5.6 vs 3.7, HR=0.52, P < 0.0001	3.8 vs 4.1, HR=0.90, no significant difference
mDOR/月 (VS 对照组)	/	/	/	/	/	18.1 vs 14.9	/	14.8 vs 9.2	22.34 vs 18.43
mOS/月 (VS 对照组)	5.9 vs 4.3, P = 0.0281	10.7 vs 7.9, P < 0.001	6.5 vs 4.2, P = 0.014	非劣效: 13.6 vs 12.3, HR=0.92, P > 0.001	优效: 12.1 vs 10.3, HR=0.831, P = 0.0245	优效: 19.2 vs 13.4, HR=0.66, p < 0.001	优效: NE vs 10.4, HR=0.57, P < 0.0001	优效: 22.1 vs 15.2, HR=0.62, P < 0.0001	优效: 16.4 vs 13.8, HR=0.78, P = 0.0035
mTTP/月 (VS 对照组)	/	5.5 vs 2.8, P < 0.001	2.8 vs 1.4, P = 0.0005	8.9 vs 3.7, P < 0.0001	/	/	/	7.2 vs 3.7	5.4 vs 5.6
DCR (VS 对照组)	47.1% vs 26.6%, P = 0.0004	43% vs 32%, P = 0.002	35.3% vs 15.8%, P = 0.0019	75.5% vs 60.5%, NA	30.8% vs 28.7%, P = 0.5532	74% vs 55%	72% vs 64%	78.3% vs 53.9%	60.1% vs 60.7%
PD (VS 对照组)	29.35% vs 40.64%	/	30.7% vs 54%	17% vs 32%	37.2% vs 37.5%	19% vs 25%	/	16.2% vs 36.5%	/

资料来源: Clinical Trials, THE LANCET Oncology, AstraZeneca, 2022 CSCO, 东亚前海证券研究所

联合治疗成为肝癌一线治疗临床研究的热点。单一的免疫检查点抑制剂一线治疗晚期肝癌如 BMS 的纳武利尤单抗、阿斯利康的度伐利尤单抗、百济神州的替雷利珠单抗都未在与索拉非尼的头对头临床试验中主要临床终点指标取得优效结果, 默沙东的帕博利珠单抗缺少与索拉非尼的头对头临床试验结果, 可见单一的免疫疗法效果有限。

图表 23. 免疫疗法单药一线治疗晚期 HCC 效果有限

单抗	纳武利尤单抗	度伐利尤单抗	替雷利珠单抗	帕博利珠单抗
试验登记号	CheckMate459	HIMALAYA	RATIONALE301	KEYNOTE-224
试验期数	III期	III期	III期	II期
对照组	索拉非尼	索拉非尼	索拉非尼	单臂
患者人数	纳武利尤单抗 (371) vs 索拉非尼 (372)	度伐利尤单抗 (389) vs 索拉非尼 (389)	替雷利珠单抗 (342) vs 索拉非尼 (332)	帕博利珠单抗 (51)
ORR	15.4 % vs 7%	17.0% vs 5.1%	14.3% vs 5.4%	16% (95% CI, 7-29)
mOS/月	非劣效: 16.4 vs 14.7 (HR = 0.85, 95% CI 0.72-1.02, p = 0.075)	非劣效: 16.6 vs 13.8 (HR 0.86, 96% CI 0.73-1.03)	非劣效: 15.9 vs. 14.1 (HR 0.85, 95.003% CI: 0.712-1.019, p=0.0398)	17 (95% CI, 8-23)
mDOR/月	/	/	36.1 vs 11	16
DCR	/	/	/	57%
mPFS/月	3.8 vs 3.9 (HR = 0.98; 95% CI: 0.82-1.18)	3.7 vs 4.1	2.1 vs 3.4 (HR=1.11)	4 (95% CI, 2-8)
严重AE	12% vs 11%	8.2% vs 9.4%	/	/
≥3级AE	46% vs 50%	12.9% vs 36.9%	48.2% vs 65.4%	16%
患者死亡	4例 vs 1例	0例 vs 3例	4.4% vs 5.2%	/
患者中断治疗	4% vs 8%	4.1% vs 11.0%	10.9% vs 18.5%	/
研究结果	纳武单抗治疗晚期HCC具有一定的疗效。然而，与索拉非尼相比，纳武单抗并不能明显提高患者OS和PFS	度伐利尤单抗单药治疗也获得了不劣于索拉非尼的OS获益	替雷利珠单抗在临床上表现出有意义的OS获益，不劣于索拉非尼，作为无法切除的HCC患者的1L治疗方案具有良好的安全性	在未接受过全身治疗的晚期HCC患者中，帕博利珠单抗提供持久的抗肿瘤活性，有希望的OS，并具有与先前观察一致的安全性

资料来源：Clinical Trials, THE LANCET Oncology, AstraZeneca, 2022 CSCO, 东亚前海证券研究所

目前已获指南支持的联合治疗方案可以分为 3 类：

(1) **免疫疗法联合抑制血管生成的大分子**：以罗氏的阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗（A+T 组合）和国产信达生物的信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物（双达组合）为代表，这两种疗法均相比于对照组索拉非尼，取得了 mOS 和 mPFS 的优效结果。A+T 组合目前也是唯一同时被 CSCO 和 NCCN 作为晚期肝癌一线首选的疗法，也是目前临床中使用最为广泛的晚期肝癌治疗手段之一。

(2) **双免疫疗法**：以阿斯利康的抗 CTLA-4 单抗 Tremelimumab（替西木单抗）联合抗 PD-L1 抗体 Durvalumab（度伐利尤单抗）为代表，相比于对照组索拉非尼，取得了 mOS 的优效结果，但未取得 mPFS 的优效结果。

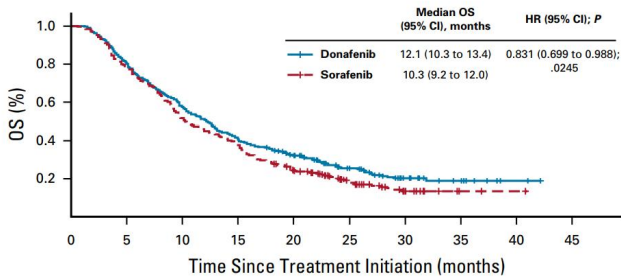
(3) **免疫疗法联合小分子 TKI**：以恒瑞医药的卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼（双艾组合）为代表，相比于对照组索拉非尼，mOS 和 mPFS 均取得了优效结果。

肝癌一线小分子 TKI 单药治疗历久弥新，经历了索拉非尼一家独大到如今索拉非尼、仑伐替尼和多纳非尼三足鼎立，多纳非尼凭借目前全球唯一与索拉非尼竞争取得优效的小分子 TKI，大有后来居上之势。索拉非尼的问世开启了小分子 TKI 一线治疗晚期 HCC 的先河，但由于 HCC 病因复杂，无明显驱动基因，诸如凡他尼布、舒尼替尼、多韦替尼等多个小分子靶向药均以失败而告终，直到 2018 年仑伐替尼与索拉非尼的头对头 III 期 REFLECT 试验的成功才打破了这一局面。然而，REFLECT 试验的主要临床终点 mOS 仑伐替尼非劣效于索拉非尼 (13.6 vs 12.3, HR=0.92, $P > 0.001$) 但表现出了延长的趋势，次要临床终点方面 ORR (24.1% vs 9.2%, $P < 0.0001$)、mPFS (7.4 个月 vs 3.7 个月, HR=0.66, $P < 0.0001$)、mTTP (8.9 个月 vs 3.7 个月, $P < 0.0001$) 均优于索拉非尼。泽璟制药多纳非尼的问世将肝细胞癌一线靶向治疗带入了新时代，多纳非尼与索拉非尼一线治疗晚期肝细胞癌的 II/III 期头对头 ZGDH3 临床试验研究发现多纳非尼使患者获得更优的临床疗效和安全性，是中国晚期 HCC 患者一线治疗的优选新药。

多纳非尼兼具有效性和安全性。ZGDH3 试验共纳入 668 例中国 HCC 患者为意向治疗 (ITT)，其中 659 例患者纳入全分析集 (FAS)，是迄今为止针对中国人样本量最大的肝癌临床研究。

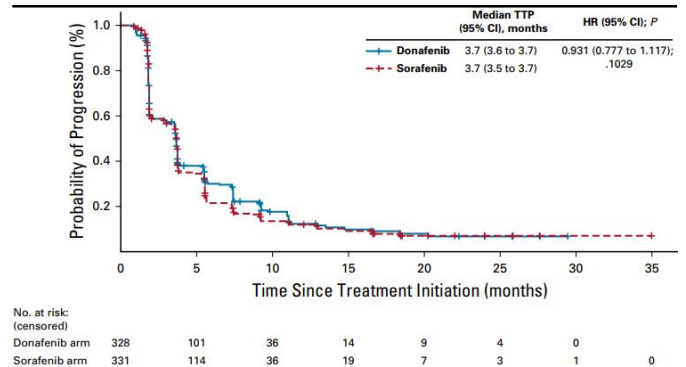
从有效性角度来看，在主要终点总生存期 (OS) 方面，多纳非尼组显著优于索拉非尼组，中位总生存期 (mOS) 分别为 12.1 个月 vs 10.3 个月，HR=0.831, $P = 0.0245$ ，具有统计学显著性差异。多纳非尼成为索拉非尼上市 15 年以来，全球范围内唯一一个单药与索拉非尼头对头比较 III 期临床研究取得 OS 优效结果的药物。此外，多纳非尼组的 18 个月生存率也显著高于索拉非尼组 35.4% VS 28.1%， $p=0.046$ 。但是根据 RECIST1.1 标准的独立影像学评价结果显示，多纳非尼组在中位 PFS、中位 TTP、ORR、DCR 等次要临床终点与索拉非尼组的差异不存在统计学意义。二者的 mPFS 分别为 3.7 个月 vs 3.6 个月，HR=0.909, $P = 0.0570$ ；mTTP 分别为 3.7 个月 vs 3.7 个月，HR=0.931, $P = 0.1029$ ；ORR 分别为 4.6% vs 2.7%， $P = 0.2448$ ；DCR 分别为 30.8% vs 28.7%， $P = 0.5532$ 。

图表 24. FAS 人群多纳非尼组相比索拉非尼组取得 OS 优效结果(12.1 个月 vs 10.3 个月, HR=0.831, P=0.0245)



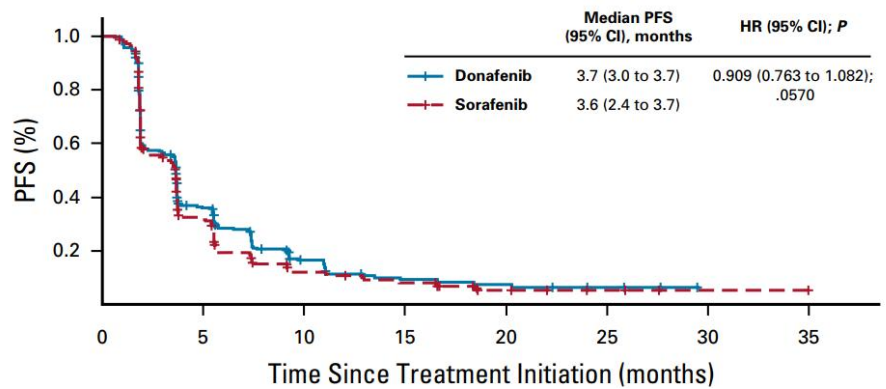
资料来源: Journal of Clinical Oncology (DOI:10.1200/JCO.21.00163), 东亚前海证券研究所

图表 25. FAS 人群多纳非尼组与索拉非尼组 mTTP 无统计学显著性差异



资料来源: Journal of Clinical Oncology (DOI:10.1200/JCO.21.00163), 东亚前海证券研究所

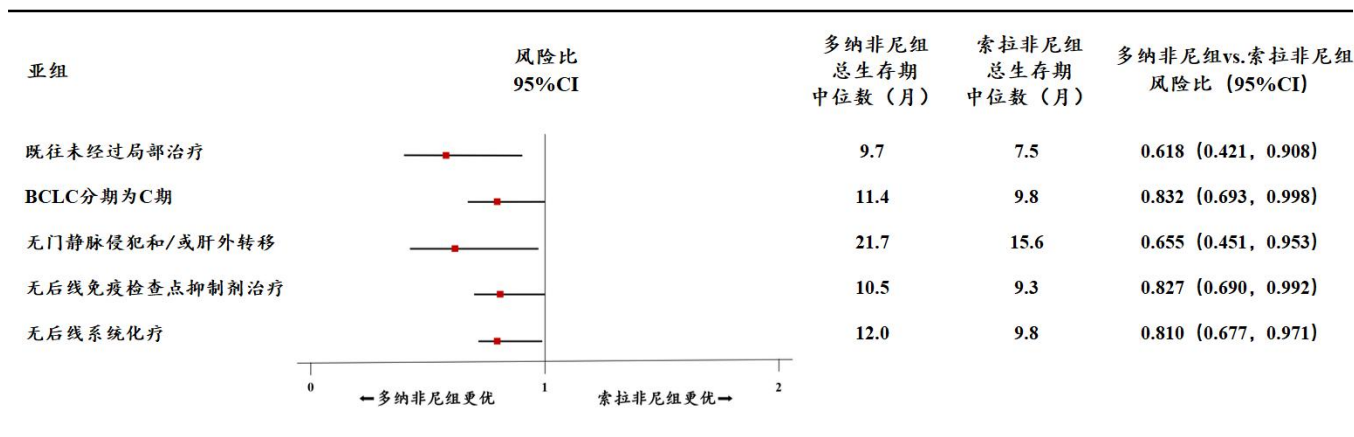
图表 26. FAS 人群多纳非尼组与索拉非尼组 mPFS 无统计学显著性差异



资料来源: Journal of Clinical Oncology (DOI:10.1200/JCO.21.00163), 东亚前海证券研究所

除此之外, 多纳非尼组还在预设的各个亚组分析中呈现出总生存期优于索拉非尼组的趋势。其中, 在既往未经过局部治疗、BCLC 分期为 C 期、无门静脉侵犯和/或肝外转移、无后线免疫检查点抑制剂治疗及无后线系统化疗的亚组中显示出多纳非尼组总生存期优于索拉非尼组。

图表 27. ZDH3 研究的总生存期亚组分析森林图 (FAS 集)



资料来源：多纳非尼说明书，东亚前海证券研究所

从安全性角度来看，多纳非尼组 ≥ 3 级的不良事件 (AE)、与药物相关的3级以上不良事件 (ADR) 和导致暂停用药及减量的 AE 的发生率均显著低于索拉非尼组，分别为 57% vs 67%， $P=0.0082$ 、38% vs 50%， $P=0.0018$ 和 30% vs 42%， $P=0.0013$ ，即多纳非尼不仅有效性优于索拉非尼，安全性也更佳。正是因为如此，多纳非尼入选多个肝癌治疗指南，包括卫健委《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》（证据等级 1，推荐 A）、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2021 年版）》、《中国临床肿瘤学会（CSCO）原发性肝癌诊疗指南（2020）》（I 级专家推荐和 1A 类证据）、《肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识（2021 年版）》（一级推荐）、《肝癌靶向治疗专家共识》、《中国肝癌多学科综合治疗专家共识》、《中国原发性肝细胞癌放射治疗指南（2020 年版）》和《中国肝癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南（2021 年版）》等。

图表 28. 多纳非尼组比索拉非尼组安全性更佳

	多纳非尼 (N=333) (%)	索拉非尼 (N=332) (%)	P
不良事件	332 (100)	329 (99)	0.3731
试验出现的不良事件	332 (100)	329 (99)	0.3731
药物相关的不良事件	314 (94)	321 (97)	0.1902
3级及以上不良事件	191 (57)	224 (67)	0.0082
药物相关的3级及以上不良事件	125 (38)	165 (50)	0.0018
严重不良事件	55 (17)	67 (20)	0.2307
药物相关的严重不良事件	23 (7)	22 (7)	1.0000
导致暂停用药及减量的不良事件	101 (30)	141 (42)	0.0013
药物相关的导致暂停用药及减量的不良事件	84 (25)	120 (36)	0.0025
导致试验中止的不良事件	34 (10)	42 (13)	0.3324
药物相关的导致试验中止的不良事件	19 (6)	25 (8)	0.3544
致死的不良事件	6 (2)	12 (4)	0.1610

资料来源：Journal of Clinical Oncology (DOI:10.1200/JCO.21.00163)，东亚前海证券研究所

2.2.3. 晚期 HCC 一线治疗赛道乾坤未定，多纳非尼具有独特竞争优势

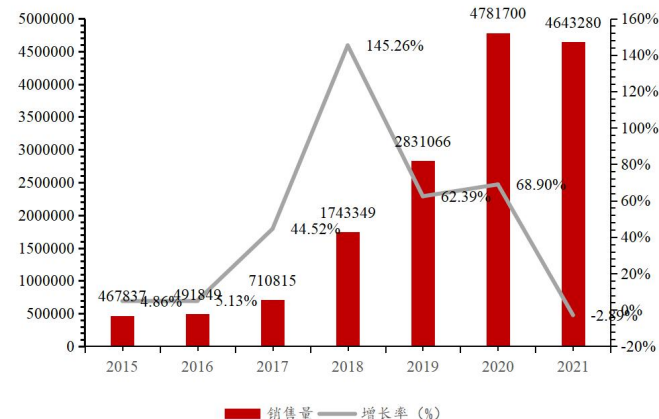
目前晚期 HCC 一线治疗手段虽然丰富，但竞争格局尚未尘埃落定，多纳非尼看似既面临小分子 TKI 的竞争，也面临其他大分子药物的竞争，但其本身仍具有独特的竞争力。首先从小分子 TKI 来讲，索拉非尼和仑伐替尼上市时间早于多纳非尼，深耕中国市场多年，相对具有先发优势。索拉非尼自 2008 年进入中国市场后直至 2019 年，样本医院销售分别达到 283.11 万盒和 5.37 亿元，占据中国晚期肝癌一线靶向药大部分市场。2020 年后，随着其他肝癌晚期一线治疗药物的推广成熟，索拉非尼在中国的销售额和销售量都出现较为明显的下降。仑伐替尼自上市后快速放量，销量和销售收入均实现大幅增长，2021 年销售额已超过索拉非尼，销量和销售收入分别达到 396.47 万盒和 4.41 亿元。

图表 29. 索拉非尼中国样本医院销售额（万元）



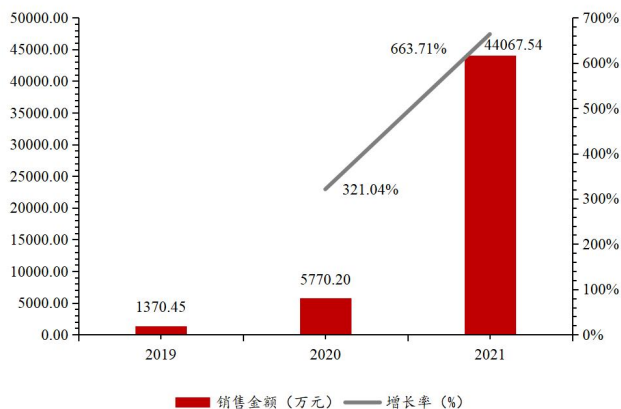
资料来源：Wind 医药库，东亚前海证券研究所

图表 30. 索拉非尼中国样本医院销售量（盒）



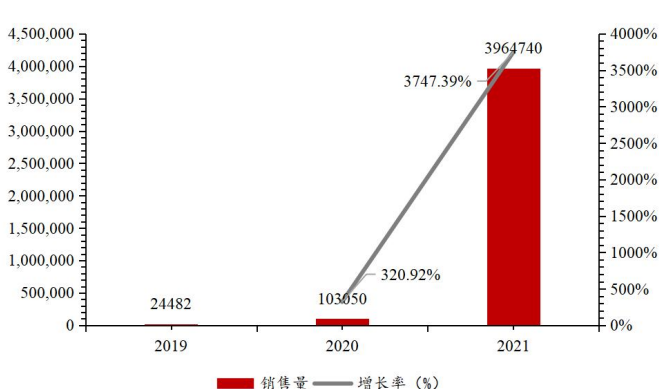
资料来源：Wind 医药库，东亚前海证券研究所

图表 31. 仑伐替尼中国样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库，东亚前海证券研究所

图表 32. 仑伐替尼中国样本医院销售量（盒）



资料来源：Wind 医药库，东亚前海证券研究所

索拉非尼、仑伐替尼化合物专利和晶型专利相继被挑战成功，多个仿制药相继上市加剧了市场的竞争。由于索拉非尼和仑伐替尼的化合物专利陆续在中国于2020年、2021年到期，国内多家厂商挑战其晶型专利成功，导致市场涌现索拉非尼和仑伐替尼的低价仿制药，进一步加剧了肝癌晚期一线靶向药市场的竞争。由于仿制药的价格显著低于原研药，会分流一部分支付能力有限的患者群体。而且仿制药较低的价格也会降低整个患者群体的支付期望。因此，索拉非尼、仑伐替尼仿制药上市将对多纳非尼的定价以及市场份额产生一定的影响。

图表 33. 索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼基本情况对比

药品通用名	药品商品名	药品厂家	中国获批时间	适应症	进医保时间	化合物专利保护到期时间	晶型专利保护到期时间	价格（元/盒）
索拉非尼	多美吉	拜耳公司	2008.07	不可切除的晚期肝细胞癌一线治疗	2017.07	2020.01	2025.09	5700
仑伐替尼	乐卫玛	卫材制药	2018.09	不可切除的晚期肝细胞癌一线治疗	2021.03	2021.1	2024.12	3240
多纳非尼	泽普生	泽璟制药	2021.06	不可切除的晚期肝细胞癌一线治疗	2022.01	2028.09	2032.05	2592

资料来源：药智网，泽璟制药招股说明书，东亚前海证券研究所

图表 34. 索拉非尼、仑伐替尼国内仿制药众多

通用名	企业	最早获批时间	新药/仿制药
甲苯磺酸索拉非尼片	杭州中美华东制药	2022-11-15	仿制药
	石药集团欧意药业	2021-04-27	仿制药
	北京亚宝生物药业	2021-04-20	仿制药
	重庆药友制药	2020-08-12	仿制药
	江西山香药业	2020-08-05	仿制药
	拜耳医药	2006-09-12	新药
甲磺酸仑伐替尼胶囊	扬子江药业	2022-11-08	仿制药
	江西山香药业	2022-03-22	仿制药
	石药集团欧意药业	2022-01-07	仿制药
	湖南科伦制药	2021-12-14	仿制药
	江苏奥赛康药业	2021-12-14	仿制药
	成都倍特药业	2021-10-26	仿制药
	齐鲁制药	2021-09-13	仿制药
	先声药业	2021-07-20	仿制药
	正大天晴	2021-07-20	仿制药
	卫材药业	2018-09-04	新药

资料来源：insight，东亚前海证券研究所

从另一方面来看，仿制药的竞争对手主要还是仿制药彼此之间，而且通过一致性评价的仿制药会被集中采购，价格显著降低，减少医保基金支出，这部分节省出来的医保基金与病人的支付能力从仿制药重新分配到创

新药领域，有利于多纳非尼这样的创新药品的销售增长。此外，中国每年新发肝癌患者 40 万例左右，肝癌一线治疗市场人口渗透率仍然很低（2018 年中国的渗透率是 4.6%，美国同期 23.3%），这些仿制药的上市将有助于提升肝癌靶向药物治疗的渗透率。还有一点我们必须正视的是多纳非尼是目前全球已上市的小分子 TKI 中唯一与索拉非尼头对头比较 III 期临床研究取得 OS 优效结果的药物，而且它的安全性也更好。**ZGDH3 试验中多纳非尼与索拉非尼因治疗相关不利事件而导致停药的比例是 30.3% vs 42.5%，P=0.0013，REFLECT 试验中仑伐替尼与索拉非尼因治疗相关不利事件而导致停药的比例相似，是 13% vs 9%。因而，虽然面临较大压力，多纳非尼表现出了更为优异的有效性和安全性，在晚期肝癌一线治疗中具有极大的竞争力。**

当然除了小分子 TKI，指南中推荐的大分子药物罗氏的阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗（A+T 组合）、信达生物的信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物（双达组合）、阿斯利康的抗 CTLA-4 单抗 Tremelimumab（替西木单抗）联合抗 PD-L1 抗体 Durvalumab（度伐利尤单抗）组合、恒瑞医药的抗 PD-1 抗体卡瑞利珠单抗联合小分子 TKI 阿帕替尼（双艾组合）都是重要且具有竞争力的玩家。值得一提的默沙东和卫材的帕博利珠单抗联合仑伐替尼（可乐组合）虽然 III 期临床试验 LEAP-002 研究双终点 OS 和 PFS 未达到预先规定的统计学显著性，但这并不意味着可乐组合的失败，或者说 A+T 方案或双达方案等在疗效上超过可乐组合，**因为 IMbrave150 研究、ORIENT-32 研究、HIMALAYA 研究、SHR-1210-III-310 研究，对照组选的都是弱效的索拉非尼。**可乐组合 Ib 临床试验 KEYNOTE-524 研究（对照组是仑伐替尼）结果显示帕博利珠单抗联合仑伐替尼组 ORR 达到了 36%，PD 为 7%，mPFS 达 8.6 个月，OS 达 22 个月，表现出了高抗肿瘤活性，低进展率，mPFS 更是达到了目前任何一种组合无法达到的高度，因而这种治疗方式得到了临床应用的广泛认可，虽然 III 期 LEAP-002 研究试验失败，但由于其高临床价值加上可及性仍是 HCC 一线治疗中的重要选择。

免疫疗法联合小分子 TKI 虽然经历了一些失败，但这种联合疗法的潜力非常值得期待，初步的研究显示，多纳非尼与免疫疗法的联合应用展现出了广阔的应用前景。2022 年 CSCO 学术年会上报告了甲苯磺酸多纳非尼片、特瑞普利单抗联合经动脉化疗栓塞治疗（TACE）用于不可切除的肝癌（uHCC）的开放、多中心临床 I 期研究（JS001D-C-103）结果。该研究自 2021 年 1 月至 2022 年 4 月，共 31 例年龄 18-75 岁，Child-Pugh 评分

A 级，无大血管侵犯（VP3-4）且无肝外转移的 uHCC 患者入组。研究分为剂量递增阶段和扩展阶段，探索 3 个剂量多纳非尼（100 mg Qd；150 mg Qd；100 mg Bid）+固定剂量的 PD-1 单抗，联合 TACE 用于治疗 uHCC。

有效性方面，剂量递增阶段共 12 例受试者，DLT 观察期内，未报告 DLT 事件。联合治疗中，多纳非尼的最佳推荐剂量为 100 mg Bid。共 27 例合格受试者至少有一次疗效评估，**基于 mRECIST 标准的 ORR 高达 74.1%；18 例巴塞罗那分期（BCLC）B 期（即中国 CNLC 分期 IIa、IIb 期）的受试者，ORR 高达 77.8%**，中位 PFS 及中位 OS 未达到。

安全性方面，31 例（100%）受试者发生治疗相关不良事件（TRAE）。最常见的 TRAE 包括肝功能异常（58.1%）、腹痛（51.6%）、血小板计数降低（51.6%）、血压升高/高血压（32.3%）、发热（29.0%）、栓塞后综合征（29.0%）和体重降低（25.8%）；常见的 3 级 TRAE 包括：肝功能异常（6 例，19.4%，与 TACE 治疗相关）及高血压/血压升高（12.9%，与多纳非尼相关）；免疫相关不良反应共 6 例（19.4%），多为甲状腺功能异常，均为 1-2 级。

图表 35. 多纳非尼联合特瑞普利单抗、TACE 治疗不可切除的 HCC I 期临床试验不良事件

TRAE（发生率≥20%）	所有	3 级
至少发生一次 TRAE	31（100）	14（45.2）
肝功能异常	18（58.1）	6（19.4）
腹痛	16（51.6）	0
血小板计数降低	16（51.6）	1（3.2）
血压升高/高血压	10（32.3）	4（12.9）
发热	9（29）	0
栓塞后综合征	9（29）	0
体重降低	8（25.8）	0
C 反应蛋白升高	7（22.6）	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	7（22.6）	1（3.2）
掌跖红肿综合征	7（22.6）	1（3.2）

资料来源：泽璟制药官方微信公众号，东亚前海证券研究所

总的来说，JS001D-C-103 试验展现出了多纳非尼联合抗 PD-1 抗体、TACE 治疗不可切除的 HCC 的高抗肿瘤活性，这一数据同样达到了现有疗法无法企及的高度，充分体现了多纳非尼的潜力，这一特性对于那些肿瘤处于临界可切除状态，希望通过药物治疗达到肿瘤降期从而转化切除的患者是重大利好。此外，ZGDH3 试验与仑伐替尼的 REFLECT 研究、纳武利尤单抗的 CheckMate459 研究、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗（A+T 组合）的 IMBrave150 研究【**基于指南推荐、比较高的抗肿瘤活性、确切的 OS 获益、优秀的用药体验，A+T 组合为当前中美优选一线疗法**】相比，入组患者的基线状态更差、病情更复杂，包括 HBV 病因占比较高、BCLCC 期及

伴有门静脉侵犯和/或肝外转移的比例较高等,贴近我国晚期 HCC 患者的实际状态,更符合国情,而且是目前全球唯一与索拉非尼头对头比较 III 期临床研究取得 OS 优效结果的小分子 TKI,肝癌作为一种排名第二的高致死率癌种,我们更追求患者的 OS 收益。因此,我们对其与免疫疗法的联合使用在 HCC 晚期一线治疗的前景充满信心。

2.3. 多纳非尼有望填补 HCC 术后辅助治疗的空白

在当前临床实践中,手术治疗如根治性肝切除术仍然是 HCC 患者的首选治疗手段,切除后 5 年生存率可达 50%-68%,但并非所有接受切除治疗的患者都能得到彻底治愈。肝切除术后 5 年复发率约为 50%-70%,是否复发是影响患者长期预后的主要因素。若未采取干预手段,高危复发患者术后第 1 年会迎来复发最集中的高峰期,累积复发率约为 50%。因而,HCC 术后辅助治疗尤为重要。

泽璟制药协助中青年肝癌专家们发起的《肝癌术后辅助治疗现状调研》真实世界研究项目显示,靶向单药治疗是医生使用比例最高的术后辅助治疗手段,其次是 TACE 和多手段联合治疗。在使用多手段联合治疗的医生中,靶向药物联合免疫治疗最常被使用。由此可见,靶向药物是术后辅助治疗的基石药物。医生对未来术后辅助治疗药物最大的需求是低不良反应率、高疗效、高医保报销比例。**目前,国内尚未有获批的 HCC 辅助治疗药物,存在较大未满足的临床需求**,但中国临床医生在实际应用中最常用的辅助治疗药物与国内指南中对于晚期 HCC 系统抗肿瘤治疗的推荐方案基本一致。

2022 年 CSCO 学术年会上报告了多纳非尼片联合抗 PD-1 单抗辅助治疗肝细胞癌(HCC)术后高危复发患者的有效性和安全性的单中心、开放、单臂、探索性 I 期研究(CISLD-8)结果。该研究从 2020 年 6 月 12 日至 2022 年 6 月 10 日,共入组 19 例患者,17 例(89.5%)患者为 BCLC A 期,2 例(10.5%)为 BCLC B 期,研究参与者将接受最长 6 个月的多纳非尼联合 PD-1 单抗辅助治疗。截至数据收集时,7 例(36.8%)完成辅助治疗,4 例(21.1%)仍在辅助治疗阶段,8 例(42.1%)提前终止治疗,提前终止的原因包括 HCC 复发和不良事件等。中位随访时间为 5.7 个月(IQR, 2.7-14),中位治疗时间为 3.3 个月(IQR, 2.9-5.9)。

有效性方面,19 例患者中,意向患者(ITT)人群的 1 年无复发生存率(RFSR)为 80%,FAS 人群的 1 年 RFSR 为 83.3%。ITT 和 FAS 人群的中位无复发生存期(RFS)均未达到。

安全性方面,无患者死亡报道。18 例(94.7%)患者发生与联合治疗相关的不良事件(TRAЕ),其中 10 例(52.6%)发生 3 级 TRAЕ,无 4 级或 5

级 TRAE。最常见的不良事件包括丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高（各 8 例，42.1%），白细胞计数降低（7 例，36.8%），皮疹、掌跖红肿综合征和中性粒细胞计数降低（各 6 例，31.6%）。

图表 36. 多纳非尼片联合抗 PD-1 单抗辅助治疗 HCC 术后不良事件

TRAE（发生率≥20%）	所有	3级
至少发生一次TRAE	18（94.7）	10（52.6）
丙氨酸氨基转移酶升高	8（42.1）	3（15.8）
天门冬氨酸氨基转移酶升高	8（42.1）	2（10.5）
白细胞计数降低	7（36.8）	0
皮疹	6（31.6）	4（21.1）
掌跖红肿综合征	6（31.6）	3（15.8）
中性粒细胞计数降低	6（31.6）	1（5.3）
血小板计数降低	5（26.3）	1（5.3）
潜血阳性	5（26.3）	0
血胆红素升高	5（26.3）	0

资料来源：泽璟制药官方微信公众号，东亚前海证券研究所

多纳非尼治疗从 HCC 晚期前移到疾病更早期（比如肝癌手术围术期）以及肝移植等更广泛人群的临床研究正在积极探索中，旨在为不同阶段 HCC 患者提供更多治疗选择。总体来说，多纳非尼在 HCC 更早期治疗与联合治疗两方面均展现出了广阔的应用前景。

2.4. 放射性碘难治性分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）

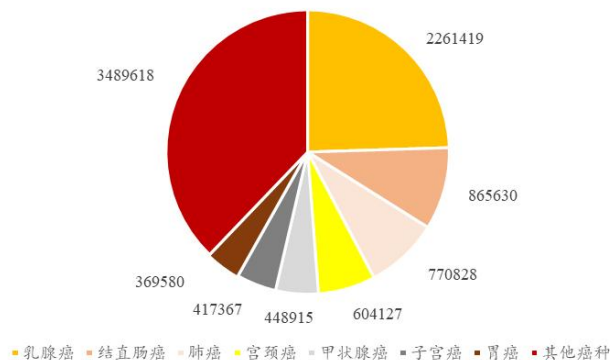
2.4.1. 新发病例快速增长，现有药物疗效有限

甲状腺癌是一种起源于甲状腺滤泡上皮或滤泡旁上皮细胞的恶性肿瘤，也是头颈部最为常见的恶性肿瘤。根据肿瘤起源及分化差异，甲状腺癌又分为：甲状腺乳头状癌（PTC）、甲状腺滤泡癌（FTC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺低分化癌（PDTC）以及甲状腺未分化癌（ATC）。PTC 和 FTC 合称为分化型甲状腺癌（DTC），DTC 是甲状腺癌的主要亚型，占甲状腺癌新发病例数约 90%。根据弗若斯特沙利文统计显示，14.9%的分化型甲状腺癌患者经过规范化的手术、¹³¹I 治疗及 TSH 抑制治疗后，存在疾病持续/复发，7%~23%的患者出现远处转移。在这些进展性局部晚期或转移性 DTC 病灶中，有 25%~50%的病灶表现出失分化的特点，病灶失去摄碘功能而无法从 ¹³¹I 治疗手段中获益，临床上称之为放射性碘难治性分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）。RAIR-DTC 是一种侵袭性、进展迅速、高死亡风险性的疾病，仅约 36%-53%的 RAIR-DTC 患者接受二线治疗，10 年生存率为 10%，平均预期生存时间仅为 2.5~3.5 年，显著短于摄碘良好的 DTC 患者。

近年来，全球范围内甲状腺癌的发病率增长迅速，多发生于女性。据 WHO 统计数据，2020 年甲状腺癌发病率位居女性所有恶性肿瘤的第 5 位。在中国，由于筛查的普及和诊断的加强，甲状腺癌新发病例快速增加。碘

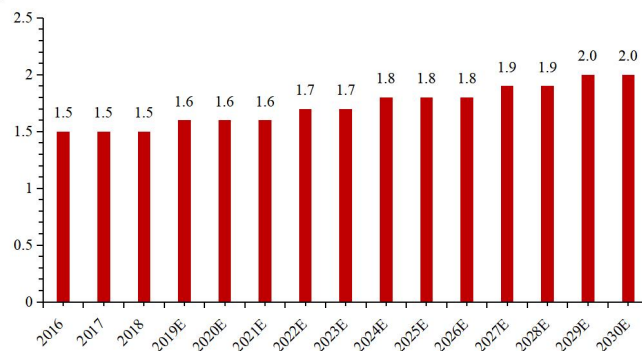
难治性分化型甲状腺癌的新发病人数由 2016 年的 1.5 万人增长至 2020 年的 1.6 万人，CAGR 达 2.2%。中国碘难治性分化型甲状腺癌新发病人数预计将持续增长，并于 2025 年达到 1.8 万人，于 2030 年达到 2.0 万人，CAGR 分别是 2.2%和 2.1%。

图表 37. 全球 2020 年女性甲状腺癌新发病例



资料来源：WHO，东亚前海证券研究所

图表 38. 中国碘难治性分化型甲状腺癌新发病例数较为稳定（万人）



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

MAPK、VEGFR 以及 PI3K/AKT/mTOR 等信号通路是调节细胞增殖、血管生成以及碘代谢的重要信号通路，目前已证实这些信号通路的异常活跃与甲状腺癌的发生、发展密切相关。近年来，针对这些信号通路的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 逐渐在 RAIR-DTC 领域崭露头角，依据 2021 年 CSCO 分化型甲状腺癌诊疗指南，RAIR-DTC 患者若出现疾病相关症状或影像学进展需要考虑以分子靶向药物为主的系统治疗。索拉非尼、仑伐替尼以及安罗替尼等多激酶抑制剂 (MKI) 已被推荐应用于 RAIR-DTC 的临床治疗，

在索拉非尼 III 期临床试验 DECISION 中，针对 RAIR-DTC 患者，索拉非尼较安慰剂显著改善了患者的生存获益，客观缓解率 ORR (12.2% vs 0.5%, $P < 0.0001$)、疾病控制率 DCR (54.1% vs 33.8%, $P < 0.0001$) 和无进展生存期 mPFS (10.8 月 vs 5.8 月, $P = 0.236$)。

仑伐替尼的 III 期临床试验 SELECT 中，针对 RAIR-DTC 患者，仑伐替尼较安慰剂改善了客观缓解率 (64.8% vs 1.5%) 和无进展生存期 (18.3 月 vs 3.6 月, $p < 0.0001$)。

安罗替尼的 II/III 期临床试验 ALTER01032 中，安罗替尼组较安慰剂显著改善了客观缓解率 ORR (59.2% vs 0%, $P < 0.0001$)、疾病控制率 DCR (97.4% vs 78.4%, $P = 0.0019$)、无进展生存期 mPFS (40.54 月 vs 8.38 月, $P < 0.0001$)。

上述三种多激酶抑制剂 (MKI) 的总生存期均不成熟或较安慰剂没有差别。另外，仑伐替尼和索拉非尼临床试验中不良事件发生率均较高，最常见的不良事件 ($\geq 50\%$) 是高血压、腹泻、体重下降和疲劳。总的来说，

这些药物因存在不良反应导致的暂停、减量、终止给药以及患者生活质量下降等问题，临床实践应用严重受限。此外，耐药性的产生亦使得新型靶向药物的开发迫在眉睫，中国在治疗 RAIR-DTC 领域疗效更好安全性更高的新药需求仍未被满足。

图表 39. 2021 年 CSCO 指南 RAIR-DTC 小分子靶向药推荐

分期	分层1	分层2	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
复发转移性	无症状、疾病稳定或缓慢进展	定期随访 (2A类)			
	有症状、疾病快速进展	RET融合基因阴性或未知	仑伐替尼 (1A类) 索拉非尼 (1A类)	阿帕替尼 (1B类) 安罗替尼 (1B类)	阿霉素 (2B类)
		RET融合基因阳性		普拉替尼 (2A类)	

资料来源：2021 年 CSCO 分化型甲状腺癌诊疗指南，东亚前海证券研究所

2.4.2. 多纳非尼疗效凸显，RAIR-DTC 患者获益人群更为广泛

DIRECTION 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期研究，旨在评价多纳非尼治疗局部晚期/转移性 RAIR-DTC 的有效性和安全性。研究共纳入 191 例受试者，是目前纳入中国 RAIR-DTC 患者最多的临床研究。该研究以 2:1 的比例将患者随机分至多纳非尼组与安慰剂组，并依据患者既往 TKI 治疗情况进行亚组分层，以探索多纳非尼在不同治疗人群中的疗效差异。研究主要终点为无进展生存时间 (PFS)，次要终点包括客观缓解率 (ORR)、总生存期 (OS) 以及安全性等。

有效性方面：多纳非尼较安慰剂显著改善了中位 PFS (12.9 月 vs. 6.4 月，HR=0.39，p<0.0001)。在 TKI 未经治亚组中，多纳非尼组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 18.3 个月和 7.4 个月 (HR=0.45)；在 TKI 经治亚组中，多纳非尼组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 11.0 个月和 3.7 个月 (HR=0.23)，多纳非尼将经过 TKI 治疗患者的 PFS 延长了 7.3 个月，疾病进展风险降低了 77%。**虽然针对 RAIR-DTC 的系统治疗选择日趋丰富，但部分患者经 TKI 治疗后产生的耐药性和无法耐受的毒副作用等问题仍有待进一步解决。DIRECTION 研究结果表明，无论患者在接受多纳非尼治疗前是否使用过 TKI 治疗，多纳非尼组都能较安慰剂组在改善 mPFS 方面具有明显优势，说明多纳非尼的覆盖的获益人群更为广泛，在 RAIR-DTC 患者的二线治疗中具有巨大的应用潜力。**

次要终点方面，多纳非尼组较安慰剂组的 ORR 和疾病控制率 DCR 分别为 23.3% vs 1.7%，p=0.0002 和 93.3% vs 79.3%，P=0.0044，均显著优于安慰剂组。目前 OS 数据成熟度不足，无法获得两组的中位生存时间 mOS，但在长期生存率的比较中已经显示出多纳非尼相较安慰剂具有更优生存获益的趋势，两组的 18 个月 OS 率分别为 88.3%和 73.5%，多纳非尼较安慰剂提高了 20%的 18 个月生存率。

安全性和依从性：多纳非尼平均日剂量为 522 mg，为初始剂量 (300 mg

BID) 的 87.0%，多纳非尼组 56 例(43.8%)患者发生 ≥ 3 级的治疗相关不良事件，其中高血压(13.3%)和掌足底红觉异常综合征(12.5%) 最常见，未发生治疗相关的死亡。

图表 40. 中国甲状腺分化癌已上市药品

药品	公司	适应症	靶点	首次批准日期
索拉非尼	拜耳医药	甲状腺分化癌	FLT3, BRAF, KIT, RAF1, BRAF-V600E, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFRB	2017/3/21
仑伐替尼	卫材药业	甲状腺分化癌	PDGFA, KIT, RET, VEGFR, FGFR	2020/11/4
安罗替尼	正大天晴	甲状腺分化癌	PDGFR, KIT, VEGFR, FGFR	2022/4/13
多纳非尼	泽璟制药	甲状腺分化癌	FLT3, BRAF, KIT, RAF1, BRAF-V600E, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFRB	2022/8/12

资料来源: insight, 东亚前海证券研究所

图表 41. 中国甲状腺分化癌在研药品

在研药品	企业	靶点	适应症	临床进度	首次公示日期
达拉非尼+曲美替尼	诺华	BRAF	接受过治疗的局部晚期或转移性，放射性碘难治性BRAF V600E突变阳性分化型甲状腺癌	III期	2021/11/1
凡他尼布	阿斯利康	EGFR/FLT3/RET/VEGFR	抵抗或不适于碘治疗的局部晚期或转移性分化型甲状腺癌	III期	2014/4/29

资料来源: insight, 东亚前海证券研究所

目前中国已上市的治疗放射性碘难治性分化型甲状腺癌的产品为索拉非尼、仑伐替尼、安罗替尼和多纳非尼，多纳非尼无论疗效和安全性并不逊色于海外原研的靶向药物，为中国患者带来了强有力的选择。

图表 42. 针对 RAIR-DTC 患者多纳非尼覆盖的人群更为广泛

治疗方案	索拉非尼	仑伐替尼	安罗替尼	多纳非尼
试验代号	DECISION	SELECT	ALTER01032	DIRECTION
中国上市时间	2017/3/21	2020/11/4	2022/4/13	2022/8/12
对照组	索拉非尼vs安慰剂	仑伐替尼vs安慰剂	安罗替尼vs安慰剂	多纳非尼vs安慰剂
患者数量	417	261	113	191
患者既往治疗史	在过去14个月内进展的RAIR-DTC患者	在过去13个月内进展的RAIR-DTC患者	局部晚期或转移性RAIR-DTC患者	局部晚期或转移性RAIR-DTC患者
mPFS/月	10.8 vs 5.8 (HR= 0.587, 95% CI, 0.454-0.758, P<0.0001)	18.3 vs 3.6 (HR= 0.21, p<0.0001)	40.5 vs 8.4 (HR= 0.21, p<0.0001)	12.9 vs 6.4 (HR=0.39, 95% CI 0.25-0.61, p<0.0001)
DCR	54.1% vs 33.8% (P<0.0001)	/	97.4% vs 78.4% (p=0.0019)	93.3% vs 79.3% (P=0.0044)
ORR	12.2% vs 0.5% (P<0.0001)	64.8% vs 1.5%	59.2% vs 0% (p<0.0001)	23.3% vs 1.7% (p=0.0002)
mDOR/月	10.2 vs NA	/	/	/
mOS/月	NR vs 36.5	52.2 vs 19 (HR: 0.32, 95% CI, 0.23-0.46)	NA VS 52.8 (HR = 0.57, 95% CI: (0.29-1.12), p =0.0976)	/
TTP	11.1 vs 5.7 (HR: 0.56, 95% CI, 0.43-0.72, P<0.0001)	/	/	/
AE	98.6% vs 87.6%	97.3% vs 59.5%	100% vs 97.3%	/
高血压		67.80%	84.21%	/
高甘油三酯血症		/	68.42%	/
≥3AE		75.9% vs 9.9%	/	43.80%
≥3级手足综合征	20%	/	/	12.50%
≥3级高血压	10%	42.90%	/	13.30%
≥3级体重减轻	6%	/	/	/
≥3级低钙血症	5%	/	/	/
≥3级疲劳	5%	/	/	/
≥3级皮疹/脱皮	5%	/	/	/
≥3级腹泻	5%	/	/	/

资料来源：索拉非尼官网，Cancer (DOI:10.1002/encr.34181)，安罗替尼说明书，2022 ESMO，东亚前海证券研究所

2.5. 销售预测

我们预计多纳非尼在中国市场的销售峰值在2027年将达到17.58亿元。其中一线治疗肝细胞癌适应症销售峰值将达到12.97亿元，放射性碘难治性分化型甲状腺癌适应症2027年销售额将达到5.03亿元。预测基于以下假设：

1. 患者人数：

根据弗若斯特沙利文报告，2020年国内肝细胞癌新发患者数量为42.1万人，2025年以2.5%的CAGR预计增加到47.5万人，2030年以2.1%的

CAGR 预计增加到 52.7 万人。2020 年国内碘难治性分化型甲状腺癌新发患者数量为 1.6 万人，2025 年以 2.2% 的 CAGR 预计增加到 1.8 万人，2030 年以 2.1% 的 CAGR 预计增加到 2.0 万人。

2. 获批年份：

多纳非尼肝细胞癌和碘难治性分化型甲状腺癌分别于 2021 年 6 月和 2022 年 8 月上市。

3. 多纳非尼渗透率：

多纳非尼 2022 年全年营收约为 3 亿元，多纳非尼进入医保后每盒单价为 2592 元，每个新发病例需要 3 盒/月*4 月=12 盒，所以覆盖的人群是 9645 人，多纳非尼治疗肝细胞癌的推荐剂量为每次 0.2g (2×0.1g)，每日两次，包装 40 颗/盒，新发病例 1 月服用 3 盒。根据弗若斯特沙利文，中国肝细胞癌一线靶向药渗透率 2018 年为 4.6%，2030 年预计达到 43.2%，我们预测 2022 年中国肝细胞癌一线靶向药渗透率为 17.47%，则多纳非尼在 1L 治疗中的渗透率约为 12%。进入医保后渗透率逐年增加，上市第 6 年增长到 35%，后随着不同疗法的出现渗透率呈下降趋势。根据碘难治性分化型甲状腺癌适应症的情况假设不同的渗透率。

4. 多纳非尼年度治疗费用：

2022 年，多纳非尼进入医保后每盒单价为 2592 元。多纳非尼治疗肝细胞癌的推荐剂量为每次 0.2g (2×0.1g)，每日两次，转换比为 40，月度治疗费用为 7776 元。患者用药平均时间为 4 个月，年度治疗费用为 31104 元。每两年参加一次医保谈判，续约降价幅度假设为 10%。

5. 研发成功率

多纳非尼已上市，研发成功率为 100%。

图表 43. 多纳非尼营收额预测（亿元）

多纳非尼	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
总营收（亿元）	2.96	5.48	8.67	13.54	16.37	17.58	16.26	15.53	14.43	13.05	11.98
1L 肝细胞癌	2.88	5.25	7.76	10.82	12.97	12.55	12.38	11.45	11.37	9.98	9.77
RAIR-DTC	0.08	0.24	0.91	2.72	3.40	5.03	3.88	4.08	3.06	3.06	2.20

资料来源：东亚前海证券研究所预测

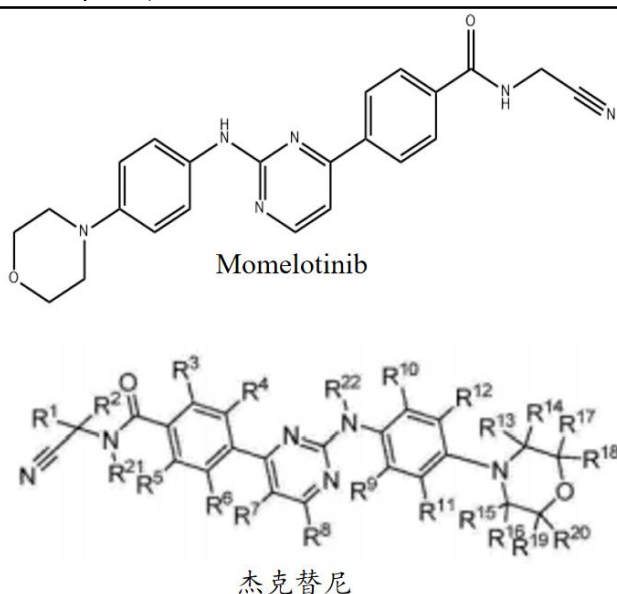
3. 盐酸杰克替尼片

3.1. 新型 JAK 抑制剂，布局多项适应症

盐酸杰克替尼是公司基于其精准小分子新药研发及产业化平台中的药物稳定技术自主研发的新型广谱 JAK 抑制剂类药物，是氘代莫洛替尼（Mometinib），属于 1 类新药，分别有片剂和乳膏两种剂型，能够抑制非受体酪氨酸 Janus 相关激酶 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 以及抑制 FLT-3 和 c-Kit。杰克替尼在包括骨髓纤维化、重症斑秃等多个适应症表现出了广阔的前景，获得了“十三五”国家重大新药创制科技重大专项立项支持（《1 类新药杰克替尼用于治疗骨髓纤维化的临床研究（2018ZX09201002-003）》），并入选特殊审批药物。公司具有杰克替尼的全球权益，围绕该产品的全球专利申请已达 21 项，且已有 8 项专利得到授权，其专利保护期可到 2035 年以后，专利申请覆盖化合物、用途、生产工艺、制剂、晶型等。

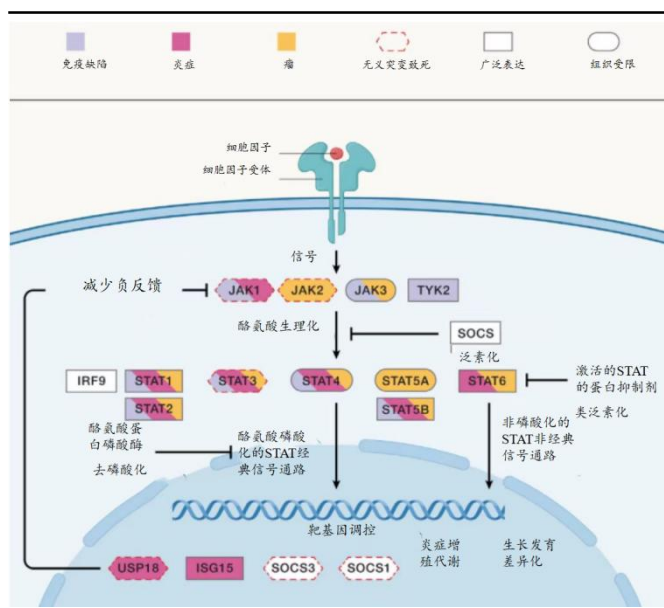
JAKs 是一类非受体酪氨酸蛋白激酶家族，包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2，其可以介导细胞因子产生的信号，并通过 JAK/STAT 信号通路传递。JAK/STAT 途径激活在免疫系统的调控、促进细胞生长、抗凋亡及促进细胞周期方面发挥重要的作用；JAK/STAT 途径激活与肿瘤的发生发展也有着密切的关系，对造血细胞的生长发育也有着重要的调控作用。在正常的造血功能中，JAK2 的激活需要造血生长因子，如促红细胞生成素、血小板生成素的介导。JAK2V617F 突变可介导非细胞因子依赖的细胞增殖，导致细胞对细胞因子的高度敏感，可在缺乏细胞因子时自发激活自身和细胞因子受体。JAK2 抑制剂通过抑制 JAK2V617F 的激酶活性阻断 JAK/STAT 信号传导途径。

图表 44. 盐酸杰克替尼和莫洛替尼（Mometinib）化学结构



资料来源：新浪医药，chemical book，东亚前海证券研究所

图表 45. JAK 抑制剂作用机制示意图



资料来源：Cell (DOI:10.1016/j.cell.2022.09.023)，东亚前海证券研究所

公司正在开展盐酸杰克替尼片用于芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化（IIB 期临床试验）、重症斑秃（III 期）、中重度特应性皮炎（III 期）、强直性脊柱炎（II 期）、特发性肺纤维化（II 期）、移植物抗宿主病（II 期）及中重度斑块状银屑病（II 期）等多个临床试验。盐酸杰克替尼片一线治疗中高危骨髓纤维化和芦可替尼不耐受的中高危骨髓纤维化两项临床试验达到终点，将递交新药上市申请。

3.2. 全面革新骨髓纤维化的治疗面貌

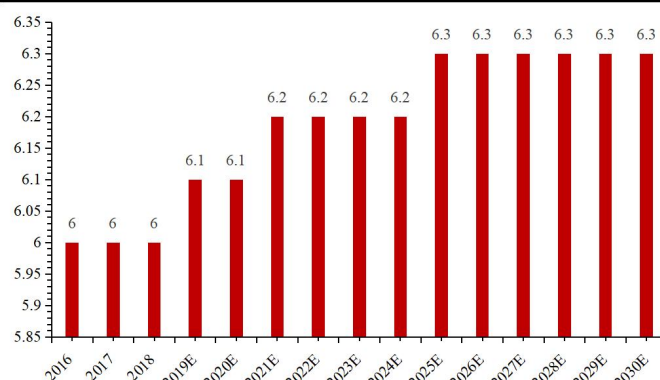
3.2.1. 芦可替尼疗效有限，创新疗法需求迫切

骨髓纤维化（MF）是一种造血干细胞克隆性增殖所致的骨髓增殖性罕见肿瘤，是一种慢性白血病，除了原发性骨髓纤维化（PMF）外，还包括真性红细胞增多症后骨髓纤维化（post-PV MF）和原发性血小板增多症后骨髓纤维化（post-ET MF）。MF 临床表现为骨髓进行性纤维化、幼红细胞及幼粒细胞性贫血，并有较多的泪滴状红细胞，骨髓穿刺常出现干抽，脾常明显肿大，并具有不同程度的骨质硬化。导致骨髓纤维化的常见原因有感染、自身免疫性疾病或其他慢性炎性疾病、毛细胞白血病或其他淋巴瘤、骨髓增生异常综合征（MDS）、转移性肿瘤或中毒性（慢性）骨髓疾患。

骨髓纤维化患者可根据国际预后积分系统（IPSS）和动态国际预后积分系统（DIPSS）的积分被分为低危、中危 1 级、中危 2 级和高危患者。骨髓增殖异常肿瘤的一个重要分子异常是 JAK2 的功能获得性突变（gain-of-function）JAK2 V617F 的存在，约 65% 的 PMF、55% 的 post-ET MF、96% 的 post-PV MF 患者存在 JAK2 V617F 基因突变。因此，JAK 抑制剂可以治疗骨髓增殖异常肿瘤。

中国骨髓纤维化的患病人数由 2016 年的 6.0 万人增长至 2020 年的 6.1 万人，年复合增长率为 0.7%。根据弗若斯特沙利文预测，中国骨髓纤维化患病人数于 2025 年达到 6.3 万人。中国骨髓纤维化的靶向药市场于 2017 年才开始存在，其市场规模在 2020 年为 17.3 亿元，临床可惠及人口的渗透率由 2017 年的 0.5% 增长到了 2018 年的 0.8%，而同年美国市场的渗透率为 68.4%。由于医保覆盖的增加、政府对于罕见病的支持、市场教育的提高和支付能力的提升，未来中国骨髓纤维化靶向药市场将会发生较大的变化，根据弗若斯特沙利文的预计，2025 年和 2030 年中国骨髓纤维化靶向药物市场规模增长至 29.3 亿元和 33.0 亿元。

图表 46. 中国骨髓纤维化患病人数稳定 (万人)



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

图表 47. 中国骨髓纤维化靶向药物市场规模逐年增长 (亿元)



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

作为一种罕见疾病，骨髓纤维化的有效治疗手段十分有限，全球仅有芦可替尼 (Ruxolitinib)、菲达替尼 (Fedratinib)、帕瑞替尼 (Pacritinib) 三款获批的骨髓纤维化靶向药，而目前在中国获批并纳入 CSCO 指南治疗骨髓纤维化的靶向药只有芦可替尼，除了杰克替尼申请上市之外，其他几款都还处于在研状态。2017 年 3 月芦可替尼获批在中国上市，渗透率为 0.5%，2018 年增长至 0.8%，同期美国市场的渗透率已达到 68.4%。

图表 48. 中国骨髓纤维化创新疗法匮乏获批且纳入 CSCO 指南的靶向药仅芦可替尼一款

			I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一线分层治疗	极低/低/中危	无症状者	观察		
	低危/中危	有明显症状	芦可替尼	羟基脲	泼尼松
		显著脾大	芦可替尼	羟基脲、干扰素、白消安、克拉屈滨、马法兰	脾脏切除/脾区照射
		髓外造血	局部小剂量放疗, 100~1000cGy, 分 5~10次	芦可替尼	
		肺动脉高压	全肺放疗 100cGy		
		MF 相关肢痛	单次小剂量放疗 100~400cGy		
		门静脉高压		芦可替尼	经颈内静脉肝内门体分流术 (TIPS)
	高危/极高危	造血干细胞移植候选者	异基因造血干细胞移植	芦可替尼可以作为移植前桥接治疗	
		非造血干细胞移植候选者	临床试验/芦可替尼	对症治疗同中低危组	移植前可以酌情切脾
	支持治疗	MF 相关贫血或/和血小板减少	沙利度胺/来那度胺	临床试验	去甲基化药物
			达那唑/司坦唑醇		
			小剂量泼尼松		
			促红细胞生成素		
		感染	病毒预防疫苗, 尤其是切脾术后	中性粒细胞缺乏这可以试用 G-CSF 或者 GM-CSF, 但是需要注意脾破裂等风险	
		高尿酸血症合并症	水化和别嘌醇		
		铁过载	控制吸烟、心血管病危险因素等		
	加速期或者急变期	造血干细胞移植候选者	异基因造血干细胞移植前可以用强烈化疗、去甲基化药物±强烈化疗或者维奈克拉	芦可替尼	
		非造血干细胞移植候选者	临床试验	去甲基化药物±低强度化疗或者维奈克拉 芦可替尼对症治疗	
二线及进展期治疗	芦可替尼耐药	移植候选者	异基因造血干细胞移植		
		非移植候选者	临床试验	短期停药后可重启芦可替尼	去甲基化药物

资料来源: 2022 年 CSCO 恶性血液病诊疗指南, 东亚前海证券研究所

图表 49. 国内治疗骨髓纤维化在研药物

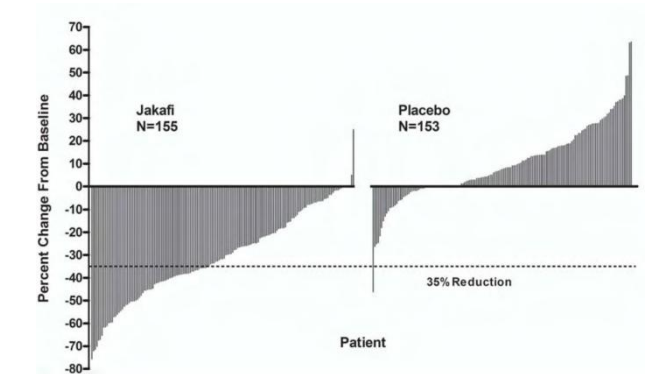
药品名称	公司	靶点	适应症	试验阶段	首次公示信息
盐酸杰克替尼片	泽璟制药	JAK1, JAK2, JAK3, TYK2	一线治疗中高危骨髓纤维化 芦可替尼不耐受的骨髓纤维化	NDA	2022/10/17
Fedratinib胶囊	新基医药	FLT3, JAK2	芦可替尼治疗后骨髓纤维化	III期	2020/7/9
Parsaclisib片	信达生物	PI3Kδ	对芦可替尼反应不佳的骨髓纤维化 原发性和继发性骨髓纤维化	III期	2021/9/2
Luspatercept (ACE-536)	新基医药	TGF-β/ GDF11	同时接受JAK2抑制剂治疗且需要输注红细胞的骨髓增殖性肿瘤相关骨髓纤维化患者包括原发性骨髓纤维化, 真性红细胞增多症后骨髓纤维化和原发性血小板增多症后骨髓纤维化	III期	2021/9/23
OB756	邦顺制药	JAK2	一线治疗中高危骨髓纤维化 芦可替尼不耐受的中高危骨髓纤维化	II/III期	2021/7/29
ATG-010 (塞利尼索)	德琪医药	XPO1	接受过治疗的骨髓纤维化患者	II期	2021/9/16
TQ05105	正大天晴	JAK2	中危-2 或高危的骨髓纤维化	II期	2022/6/28
				II期	2021/8/25

资料来源: insight, 东亚前海证券研究所

COMFORT I和COMFORT II两项相关试验奠定了芦可替尼在治疗骨髓纤维化领域的权威地位。

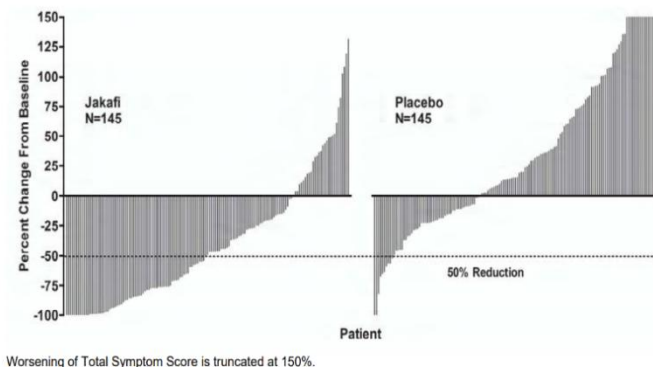
COMFORT I是一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验, 共入组309例对现有治疗无效或不适合治疗患者。患者按1:1的比例随机分配至芦可替尼组或安慰剂组。主要终点是通过MRI/CT测量的从基线到第24周脾脏体积缩小超过35% (SVR35) 的患者的比例, 次要终点包括脾脏体积缩小超过35%的持续时间和根据MFSAF (骨髓纤维化症状评估表) 从基线到第24周总体症状评分降低超过50%的患者比例。研究结果表明: 在24周时, 芦可替尼组脾脏体积缩小超过35%的比例为41.9%, 安慰剂组为0.6%, $P<0.0001$; 症状总体评分降低超过50%的患者比例, 芦可替尼组为45.9%, 安慰剂组为5.3%, $P<0.0001$ 。

图表 50. 第24周芦可替尼组与安慰剂组脾脏体积缩小超过35%的患者比例分别是41.9% VS 0.6%



资料来源: 芦可替尼说明书, 东亚前海证券研究所

图表 51. 第24周芦可替尼组与安慰剂组总体症状评分超过50%的患者比例分别是45.9% VS 5.3%

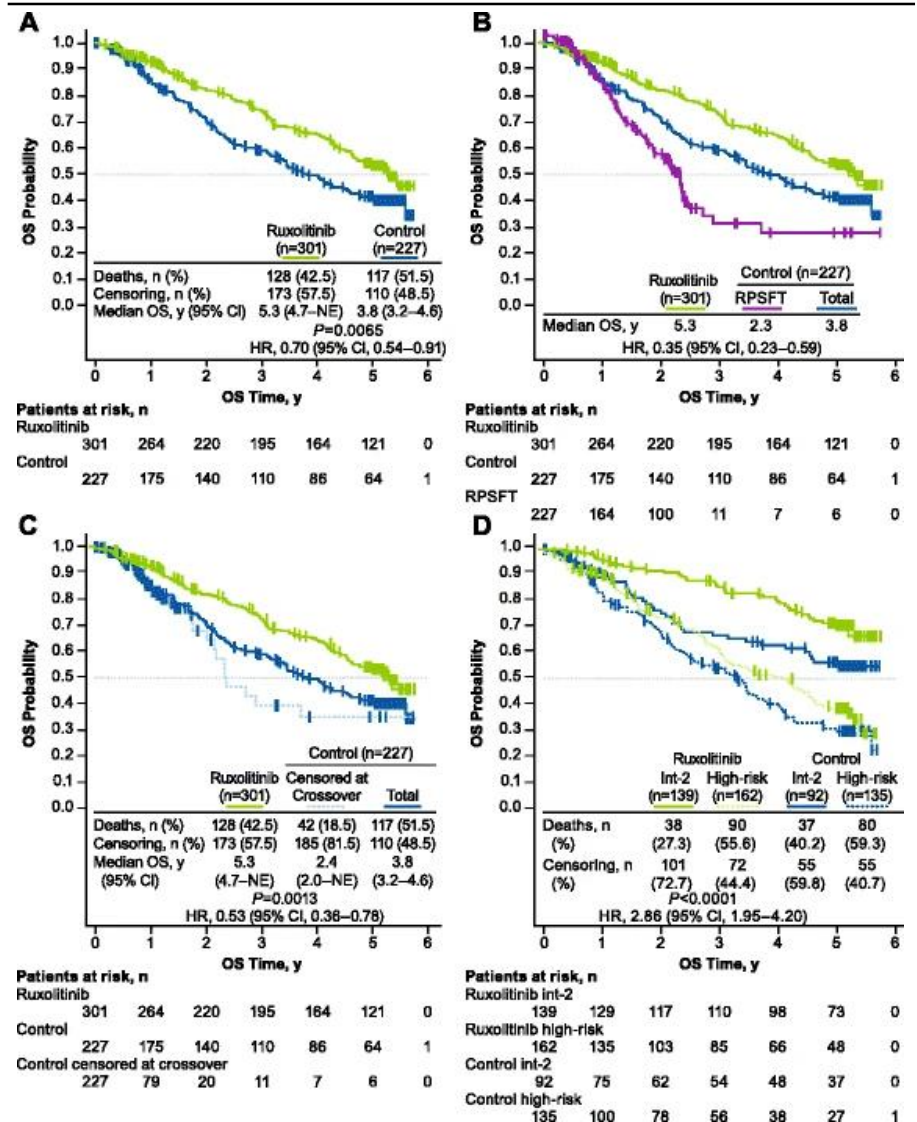


资料来源: 芦可替尼说明书, 东亚前海证券研究所

COMFORT II 是一项多中心、开放标签的 III 期临床试验，共入组 219 例患者被 2:1 随机分配至芦可替尼组或最佳可用治疗组（BAT）。主要终点是通过 MRI/CT 测量的从基线到第 48 周脾体积缩小超过 35% 的患者的比例，次要终点是通过 MRI/CT 测量的从基线到第 24 周脾体积缩小超过 35% 的患者的比例。研究结果表明：在 48 周时，芦可替尼组脾体积缩小超过 35% 的患者比例为 28.5%，BAT 组为 0%， $P < 0.0001$ 。

在对 COMFORT I 和 II 合并分析中，分别纳入 301 例芦可替尼治疗患者和 227 例对照组患者，COMFORT I 对照组为安慰剂，COMFORT II 对照组接受 BAT 治疗（最常见的三种疗法为羟基脲-47%、不用药-33%和泼尼松/泼尼松龙-12%）。5 年意向治疗人群（ITT）分析结果显示，芦可替尼组较对照组可显著降低死亡风险 30%，mOS 分别为 5.3 年和 3.8 年；采用 RPSFT 模型校正交叉入组影响后，mOS 分别为 5.3 年和 2.3 年。使用 RPSFT 方法校正交叉后，与从对照组交叉至芦可替尼组的患者相比，最初随机分配至芦可替尼组的患者的 OS 优势更为明显（mOS, 5.3 年 VS 2.3 年, $HR=0.35$ ）。对交叉时截尾患者的 OS 分析还表明，与对照组相比，芦可替尼组患者的 OS 更长（mOS, 5.3 年 vs 2.4 年； $HR=0.53$, $P = 0.0013$ ）。在第 24 周时，无论基线贫血状态或输血要求如何，都观察到芦可替尼组患者的生存获益。

图表 52. 合并分析 COMFORT I和II试验结果显示，芦可替尼比对照组更能延长骨髓纤维化患者的生存时间



资料来源：Journal of Hematology & Oncology (DOI:10.1186/s13045-017-0527-7)，东亚前海证券研究所

然而面对中国患者人群，芦可替尼治疗 MF 的疗效和安全性有待提高。根据《中华血液学杂志》2016 年 10 月第 37 卷第 10 期发表的《JAK 抑制剂芦可替尼治疗中国骨髓纤维化患者的疗效和安全性:A2202 随访一年结果》，芦可替尼在中国骨髓纤维化患者中的单臂研究历史数据：24 周的 SVR35 仅为 27%，且≥3 级血液学不良事件贫血的发生率达 47.6%。

图表 53. 杰克替尼一线治疗中高危骨髓纤维化具有全球“Best-in-Class”竞争力

推荐治疗方案 试验代号	芦可替尼	菲达替尼	帕瑞替尼 PERSIST-2	杰克替尼 ZGJAK016
试验描述	亚洲多个国家和地区参与的评价芦可替尼对亚洲MF患者有效性和安全性的II期临床试验，共纳入63例中国患者（48例中危-2，15例高危），基线PLT（100-200）×10 ⁹ /L者进入30 mg/d组（25例），基线PLT>200×10 ⁹ /L者进入40 mg/d组（38例）。	一项双盲、随机、安慰剂III期对照试验，共入组289例中度或高危原发性或继发性（真性红细胞增多症后或原发性血小板增多症后）MF伴脾肿大患者，随机接受菲达替尼500mg（N=97），400mg（N=96）或安慰剂（N=96），每天一次，至少6个周期。	一项双盲、随机、安慰剂III期对照试验，纳入了311例中度或高危原发性或继发性（真性红细胞增多症后或原发性血小板增多症后）MF伴脾肿大且血小板计数≤100×10 ⁹ /L的患者，被随机分为1:1:1，分别接受帕瑞替尼400 mg每日1次（N=104），帕瑞替尼200 mg每日2次（N=106），或最佳可用疗法（BAT）（N=98）。	治疗中高危骨髓纤维化III期临床研究入组105例DIPSS分级为中危2或高危骨髓纤维化患者，按2:1随机入组盐酸杰克替尼片100 mg Bid组或羟基脲片0.5 g Bid组。
主要临床终点：从基线至第24周脾脏体积减少≥35%的受试者比例	27.00%	400mg QD组、500mg QD组 vs 安慰剂组：36%、40% vs 1%	200 mg Bid组 vs BAT组：29% vs 3.1%	杰克替尼组 vs 对照组羟基脲：72.3% vs 17.4%
总症状评分较基线降低≥50%	第48周时，49例患者中有26例（53.1%）总症状评分较基线降低≥50%	400mg QD组、500mg QD组 vs 安慰剂组：36%、34% vs 7%	200 mg Bid组 vs BAT组：23% vs 13%	/
不良事件	在随访期间，61例（96.8%）患者发生1次及以上的不良事件，其中43例（68.3%）发生3/4级不良事件。40例（63.5%）患者因不良事件而药物减量或中断治疗，9例（14.3%）因不良事件而终止给药。最常见的减量或中断给药原因是血小板计数降低（23例，36.5%）和血小板减少症（12例，19.0%），1例患者因血小板计数降低、1例患者因血小板减少症终止治疗。	在24周内，因不良事件而中断治疗的患者在400毫克组、500毫克组和安慰剂组分别为14%（13/96）、25%（24/97）和8%（8/95）。血小板减少（7例）、心力衰竭（4例）、呕吐和腹泻（4例）是导致fedratinib停用的最常见的不良事件。	最常见的不良事件是腹泻、血小板减少、恶心、贫血、外周性水肿	药物相关的不良反应（ADR）发生率、≥3级的ADR、药物相关的严重不良事件（SAE）、导致剂量减少或暂停的ADR、导致永久停药的不良事件（AESI）的发生率等方面，杰克替尼组均低于羟基脲组

资料来源：中华血液学杂志（DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.007），JAMA Oncology（DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1590），药物说明书，公司公告，东亚前海证券研究所

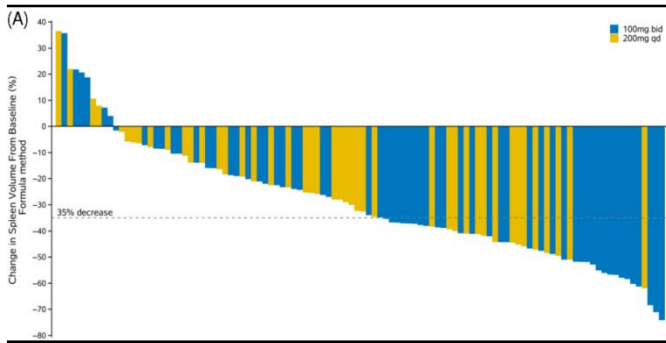
3.2.2. 杰克替尼一线治疗骨髓纤维化具有全球“Best-in-Class”竞争力

公司围绕骨髓纤维化布局5条临床管线，进展最快的一线治疗中高危骨髓纤维化、芦可替尼不耐受的中高危骨髓纤维化适应症已处于NDA阶段；复发难治性MF在中国开展II期临床试验，在美国开展I期临床试验并取得FDA孤儿药资格；MDS伴MF、MDS/MPN伴MF正在中国进行I/II期临床试验。

杰克替尼一线治疗中高危骨髓纤维化的II期临床研究发表于国际血液学领域顶级期刊《美国血液学杂志》，该研究共纳入未接受过JAK抑制剂治疗的中危-1、中危-2或高危的骨髓纤维化患者118人，分别使用盐酸杰克替尼片100 mg BID和200 mg QD治疗，试验的主要疗效终点为24周时基于中心影像学评估的脾脏体积较基线缩小≥35%的患者比例（SVR35）。

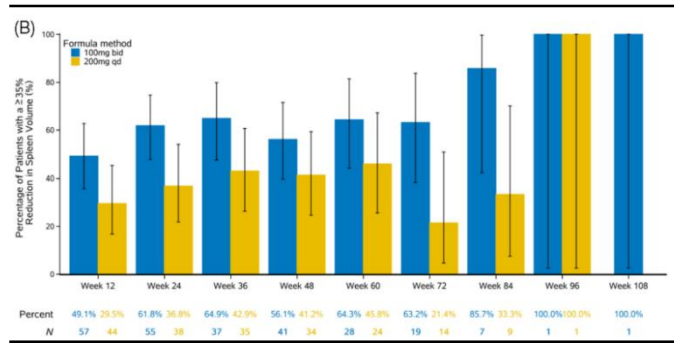
从有效性角度来看：第24周，100mgBID组和200mgQD组分别有54.8%和31.3%患者达到SVR35。在基线时血红蛋白≤100g/L的患者中，有35.6%的患者治疗后血红蛋白水平提高至≥20g/L。24周时，总症状评分改善≥50%的患者100mgBID组和200mgQD组分别为69.6%和57.5%。

图表 54. 接受 24 周治疗 100mg BID 组和 200mg QD 组达到 SVR35 分别是 54.8%和 31.3%



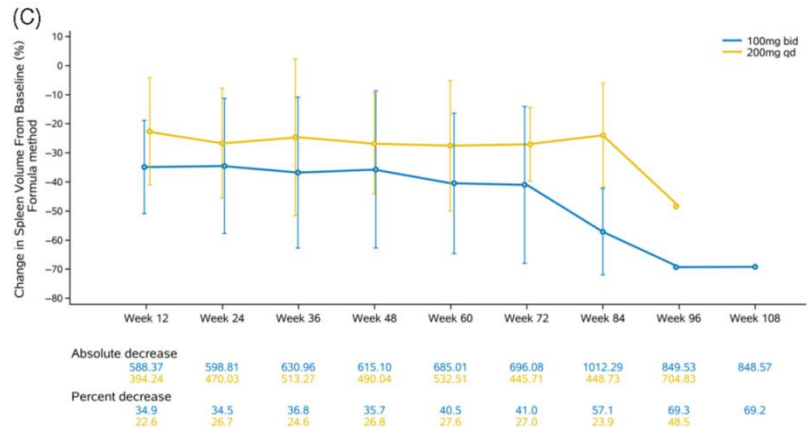
资料来源：American Journal of Hematology (DOI:10.1002/ajh.26709)，东亚前海证券研究所

图表 55. 不同时间节点 100mg BID 组和 200mg QD 组 SVR35 患者比例



资料来源：American Journal of Hematology (DOI:10.1002/ajh.26709)，东亚前海证券研究所

图表 56. 100mg BID 组和 200mg QD 组患者脾脏体积随时间减小



资料来源：American Journal of Hematology (DOI:10.1002/ajh.26709)，东亚前海证券研究所

从安全性角度来看：最常见的 ≥ 3 级不良事件为贫血(100mgBID:24.2%，200mgQD:28.8%)、血小板减少(16.7%，11.5%)和中性粒细胞减少(3.0%，11.5%)，所有非血液相关的不良事件均为轻度。

杰克替尼一线治疗中高危骨髓纤维化 III 期临床研究入组 105 例 DIPSS 分级为中危 2 或高危骨髓纤维化患者，按 2:1 随机入组盐酸杰克替尼片 100 mg Bid 组或羟基脲片 0.5 g Bid 组。试验的主要疗效终点为 24 周时基于中心影像学评估的脾脏体积较基线缩小 $\geq 35\%$ 的患者比例。期中分析结果显示杰克替尼有效性结果亮眼，安全性良好，目前已经处于 NDA 阶段。

从披露的有效性结果来看：杰克替尼组 24 周时脾脏体积较基线缩小 $\geq 35\%$ 的受试者比例(SVR35)达到 72.3%，远高于对照组羟基脲组的 17.4%， $p < 0.0001$ 。从非头对头的临床试验结果来看，该指标是目前全球已获批上市的三个针对骨髓纤维化适应症小分子药物中最高的，几乎是芦可替尼的 2.7 倍，表现出了非常优效的结果。8 种敏感性分析结果与主要分析结果一致。临床改善、贫血响应、血红蛋白的改善、疾病症状评分以及脾响应等指标均显示出杰克替尼组较羟基脲组更优。

从安全性结果来看：杰克替尼治疗中、高危骨髓纤维化患者的安全性与耐受性良好。总体与药物相关的不良反应（ADR）发生率、≥3 级的 ADR、药物相关的严重不良事件（SAE）、导致剂量减少或暂停的 ADR、导致永久停药 ADR 以及与药物相关的特别关注的不良事件（AESI）的发生率等方面，杰克替尼组均低于羟基脲组。

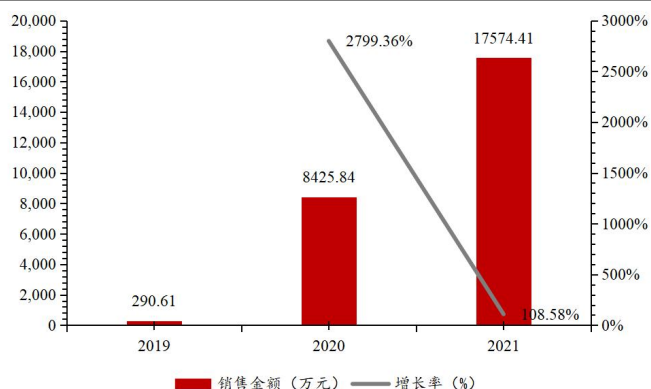
3.2.3. 填补芦可替尼不耐受中高危骨髓纤维化治疗的空白

盐酸杰克替尼片用于芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者的关键 IIB 期注册临床试验取得成功，意味着盐酸杰克替尼将填补该适应症国内治疗的空白。临床试验结果显示：基于独立影像学（IRC）评估的 24 周时脾脏体积较基线缩小≥35%的受试者比例（SVR35），即主要疗效终点达 43.2%，95%CI（29.7%, 57.8%），针对主要疗效终点的多种敏感性分析结果与主要分析结果趋势一致，达到预设的统计学标准，结果稳健，目前针对该适应症已处于 NDA 阶段。

目前在我国针对芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者尚无有效的治疗药物，盐酸杰克替尼是首个针对芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者开展注册临床试验并取得成功的药物，有望给芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者提供有效和安全的治疗药物。此外，盐酸杰克替尼片正在美国开展复发难治骨髓纤维化的 I 期临床试验。

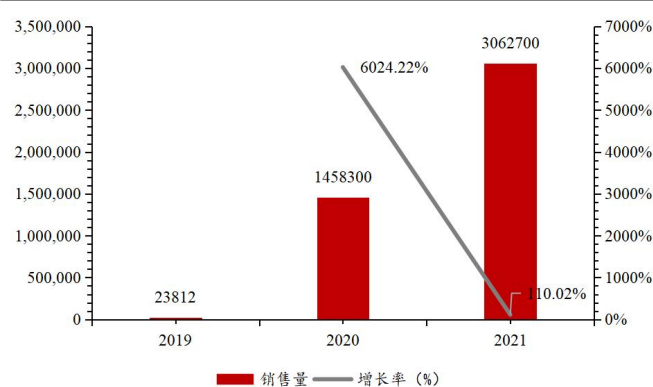
作为治疗骨髓纤维化第一个获批的 JAK 抑制剂，芦可替尼 2017 年在中国上市后，2020 年大幅降价进入医保后快速放量。中国骨髓纤维化市场渗透率低，存在大量未满足的临床需求，而且杰克替尼作为我国首个针对骨髓纤维化患者开展注册临床试验并取得成功的国产新药，本身疗效优异，具有“Best-in-Class”竞争力，加之进度领先，竞争格局良好，在骨髓纤维化领域具有很大优势。

图表 57. 芦可替尼中国样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库，东亚前海证券研究所

图表 58. 芦可替尼中国样本医院销售量（盒）



资料来源：Wind 医药库，东亚前海证券研究所

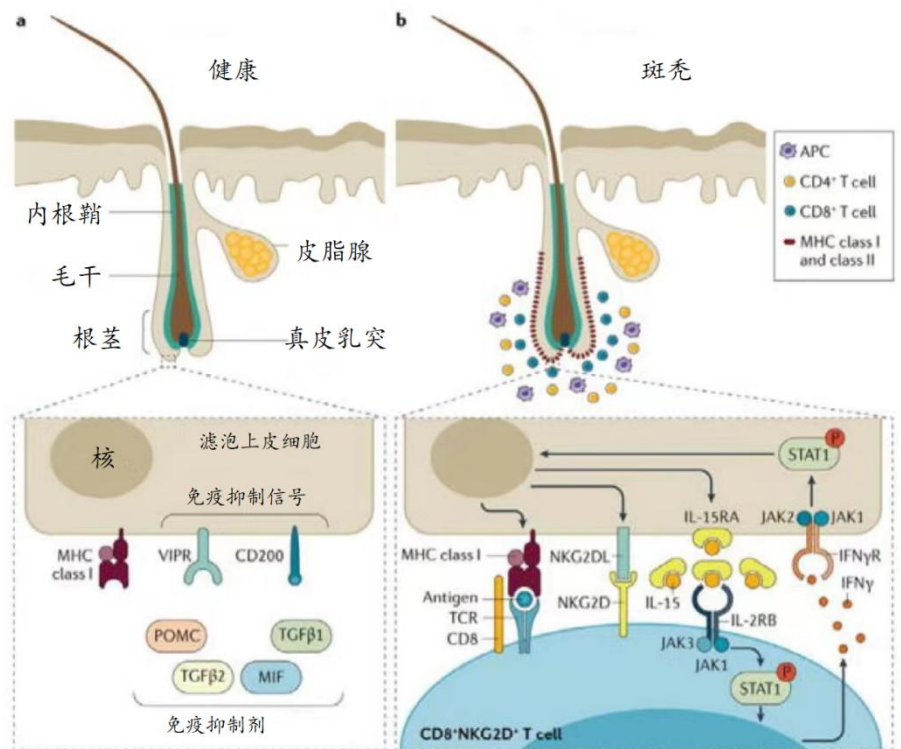
3.3. 免疫性疾病

3.3.1. 斑秃

斑秃（AA）是一种常见的炎症性非瘢痕性脱发，是全球发病率第二高的脱发症状，也被视为一种自身免疫性疾病。临床表现为突发的局部或全身斑片状脱发，可为永久性，局部皮肤正常，无自觉症状。多数斑秃有自然恢复的倾向性，也可反复发生故难以治疗。斑秃可发生于任何年龄，中青年多见，无明显性别差异，受精神心理因素的影响，在如抑郁症、焦虑症患者人群有着更高的发病率。流行病学研究显示，我国 AA 的患病率为 0.27%，国外研究显示全球斑秃人群终生患病率约 2%。

AA 的病因尚不完全清楚，目前认为 AA 是由遗传因素与环境因素共同作用所致的毛囊特异性自身免疫性疾病。已发现多个基因位点与 AA 有关，包括 HLA、ULBP1、CTLA4 及 IL-2/IL-21 等。毛囊的主要组织相容性复合物（MHC）I 类和 II 类抗原的表达程度很低，被认为是免疫豁免器官之一。某些非特异性刺激(如感染和局部创伤等)可引起前炎症细胞因子[如干扰素（IFN）- γ 和肿瘤坏死因子（TNF）- α 等]的释放，并暴露原本屏蔽的毛囊自身抗原, AA 进展期毛球部朗格汉斯细胞数量增加及淋巴细胞浸润，CD8+T 细胞识别这些自身抗原，导致自身免疫的发生，破坏毛囊上皮细胞，形成 AA。

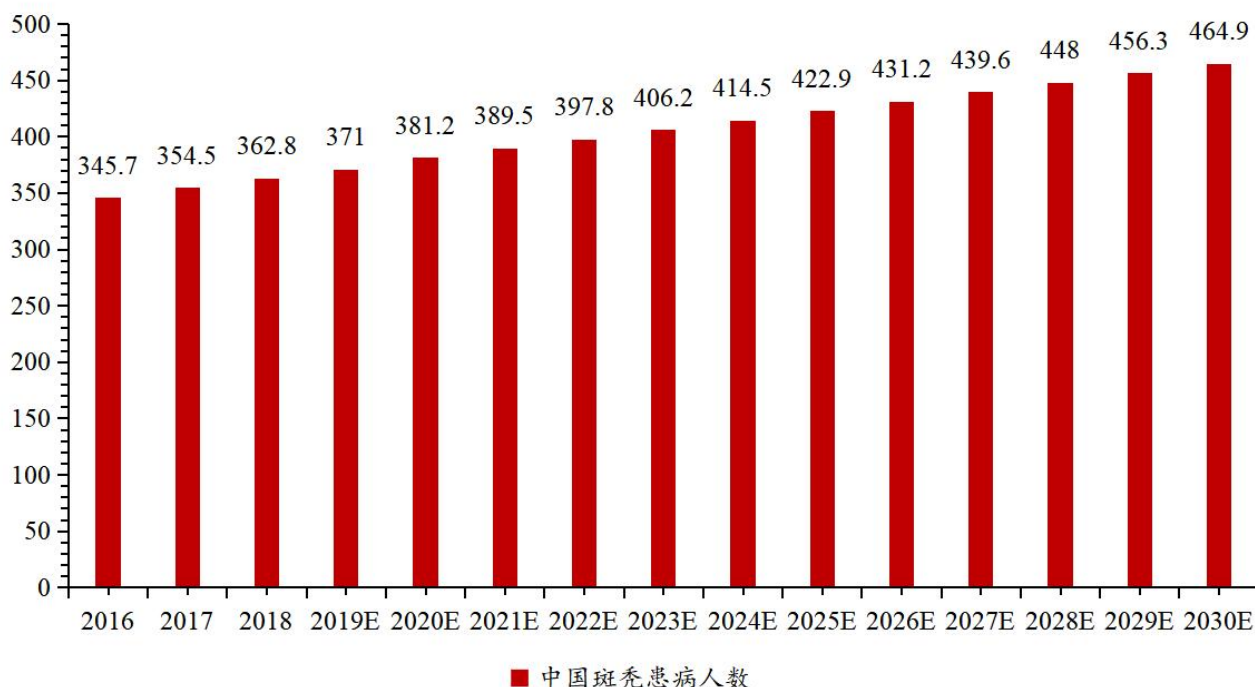
图表 59. 斑秃患者免疫系统破坏机制



资料来源：nature reviews disease primers（DOI: 10.1038/nrdp.2017.11），东亚前海证券研究所

流行病学数据显示，中国斑秃患者人数呈快速增长的态势。2016-2020 年的年复合增长率为 2.5%，2020 年中国斑秃患者约达 381.2 万人，预计到 2030 年，中国斑秃患者人数将达到 464.9 万人。

图表 60. 中国斑秃患病人数逐年增加（万人）



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

《中国斑秃诊疗指南》推荐斑秃的治疗方法为糖皮质激素、免疫疗法与外用米诺地尔等。在免疫疗法中，部分患者对免疫抑制剂有效，其中 JAK 抑制剂在斑秃等免疫类皮肤疾病中体现了较大的临床和市场潜力。

盐酸杰克替尼片治疗重症斑秃 II 期临床研究结果在 2021 EADV 口头报告。试验共入组 111 例重症斑秃患者分别接受杰克替尼片 150mg QD、200mg QD 或 50mg BID 的治疗。试验的主要疗效终点为 24 周 SALT 评分较基线降低达 50% 及以上 (SALT50) 的受试者比率。**研究结果杰克替尼显示有效性、安全性和耐受性良好**：82 例完成 24 周疗效评价的受试者中，50mg BID、150mg QD 和 200mg QD 三组的有效率分别为 59.2%、63.3% 和 60.0%；第 24 周的 SALT 评分相对基线的中位变化各组分别为 52.25%、58.13% 和 54.33%。包括未完成 24 周疗效评价的 111 例受试者三组总体有效率则分别为 50.0%、48.7% 和 37.5%。

目前国内还未有治疗斑秃的 JAK 抑制剂药物上市，进展最快的是辉瑞的利特昔替尼，已递交上市申请，有望填补中国该领域药品的空白。巴瑞替尼和艾玛昔替尼与泽璟的杰克替尼同处于第二梯队，目前进展到临床 III

期，杰克替尼在治疗斑秃的国产 JAK 抑制剂领域进度领先。

图表 61. 中国斑秃已上市药物

药品	药品类型	上市企业
复方甘草酸苷	化药仿制药	中狮制药、日本米诺发源制药、凯因科技、瑞阳制药、鹏鹞药业、特丰药业、明瑞制药
米诺地尔	化药仿制药	美商医药、万晟药业、美大康华康药业、京卫制药
布替萘芬	化药仿制药	龙润药业、博士伦福瑞达制药
人参间苯二酚	化药仿制药	益盛药业
间苯二酚	化药仿制药	绿洲制药
二丙酸倍他米松+倍他米松磷酸酯	化药改良型新药	默沙东、先灵葆雅

资料来源：insight，东亚前海证券研究所

图表 62. 中国斑秃在研创新药物

药品	公司	适应症	靶点	试验阶段	首次公示信息
利特昔替尼	辉瑞制药	斑秃	JAK3, TEC	NDA	2022/10/9
巴瑞替尼	礼来	斑秃	JAK1, JAK2	临床III期	2020/1/17
杰克替尼	泽璟制药	斑秃	JAK1, TYK2, JAK2, JAK3	临床III期	2021/6/2
艾玛昔替尼	瑞石生物	斑秃	JAK1	临床III期	2022/1/24
KL130008	科伦博泰	斑秃	JAK1, JAK2	临床II期	2022/8/4

资料来源：insight，东亚前海证券研究所

3.3.2. 特应性皮炎

特应性皮炎（AD），也称特应性湿疹，是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，属于常见的皮炎湿疹类皮肤病。特应性皮炎的特点是反复发作、病程迁延，患者往往有剧烈瘙痒，严重影响生命质量。在不同的年龄段，患者还常常合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病，被认为是一种系统性疾病，需要按慢性病进行长期的病程管理。

全球范围内特应性皮炎患病率差异较大，我国特应性皮炎患病人数呈上升趋势。根据弗若斯特沙利文的数据，中国特应性皮炎患病人数逐年增加，2016-2020 年的 CAGR 为 2.7%，2020 年已达 6,737.3 万人，预计到 2030 年，这一数字将达到 8,165.9 万人。在中国，大约 35% 的特应性皮炎患者为中、重度特应性皮炎患者。相应地，中国特应性皮炎药物市场规模也快速增长，2016-2020 年的 CAGR 为 8.1%，2020 年用药市场规模达 37.7 亿元，预计 2025 年将达 126.2 亿元。

图表 63. 中国特应性皮炎患病人数逐年增加 (万人)



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

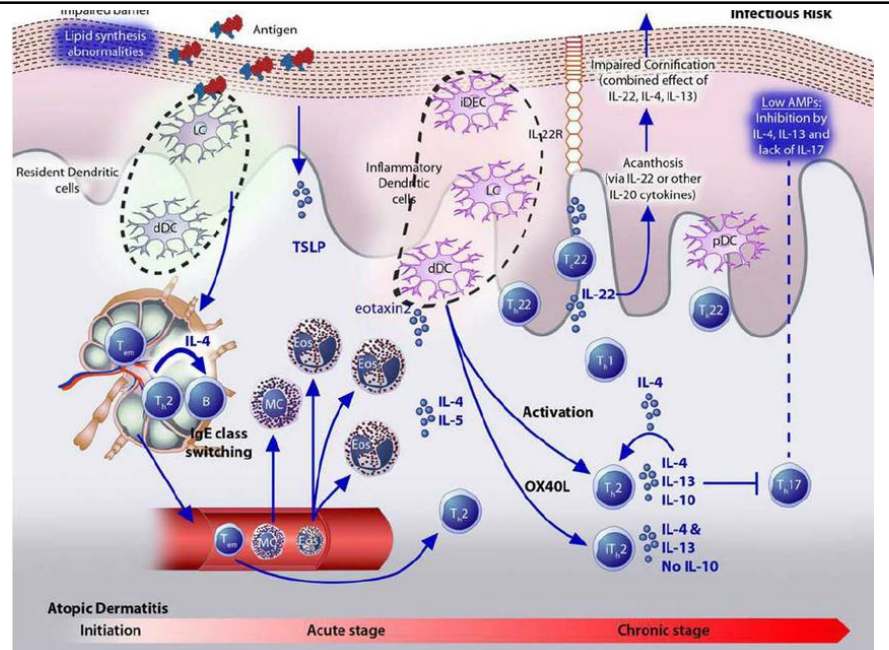
图表 64. 中国特应性皮炎市场规模逐年增长 (亿元)



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

特应性皮炎的确切发病机制尚不清楚，目前研究认为免疫异常、皮肤屏障功能障碍、皮肤菌群紊乱等因素是 AD 发病的重要原因，且三方面互为影响、互为诱因。免疫异常和皮肤屏障功能障碍使外界环境物质易于侵入表皮而启动炎症反应，炎症因子可以抑制皮肤屏障相关蛋白的表达，进一步破坏皮肤屏障功能。特应性皮炎的皮损和周边外观正常皮肤常伴有以金黄色葡萄球菌定植增加和菌群多样性下降为主要表现的皮肤菌群紊乱，以及所导致的代谢等功能异常，促进了皮肤炎症的进展。同时，反复搔抓是导致皮肤炎症加重和持续的重要原因。非免疫性因素，如神经-内分泌因素也可参与皮肤炎症的发生和发展。

图表 65. 特应性皮炎发病机制



资料来源：Expert Opinion on Biological Therapy (DOI: 10.1517/14712598.2013.758708)，东亚前海证券研究所

特应性皮炎基层诊疗指南（2022 版）推荐系统治疗方法为

1.口服抗组胺药物:对于伴有荨麻疹、过敏性鼻炎等过敏合并症的患者,推荐使用第二代非镇静抗组胺药治疗,常用药物有氯雷他定、西替利嗪等和由它们衍生的新一代抗组胺药,如地氯雷他定、枸地氯雷他定、卢帕他定、左西替利嗪等;

2. 对于重度特应性皮炎且常规疗法不易控制的患者推荐使用免疫抑制剂;

3. 急性发作期患者短期应用糖皮质激素。

公司已开展的盐酸杰克替尼片治疗中、重度特应性皮炎患者的 II 期临床试验期中分析结果达到了预设的有效提前终止主试验标准,现已进入 III 期临床试验。

目前在中国上市的治疗特应性皮炎的 JAK 抑制剂皆为进口产品且上市时间较短,同时也仅有瑞石生物的艾玛昔替尼和泽璟的杰克替尼进入到 III 期临床,研发进度和竞争格局相对乐观。

图表 66. 国内已上市治疗特应性皮炎的 JAK 抑制剂

药品	公司	适应症	靶点	首次批准日期
乌帕替尼	艾伯维	特应性皮炎	JAK1	2022/2/18
阿布昔替尼	辉瑞制药	特应性皮炎	JAK1	2022/4/8

资料来源: insight, 东亚前海证券研究所

图表 67. 国内目前在研治疗特应性皮炎的 JAK 抑制剂

药品	公司	适应症	靶点	试验阶段	首次公示信息
艾玛昔替尼	瑞石生物	特应性皮炎	JAK1	临床 III 期	2021/7/28
杰克替尼	泽璟制药	特应性皮炎	JAK1, JAK2, JAK3, TYK2	临床 III 期	2022/6/21
LNK01001	凌科药业	特应性皮炎	JAK1	临床 II 期	2021/12/21
QY201	启元生物	特应性皮炎	JAK1, TYK2	临床 II 期	2022/8/29

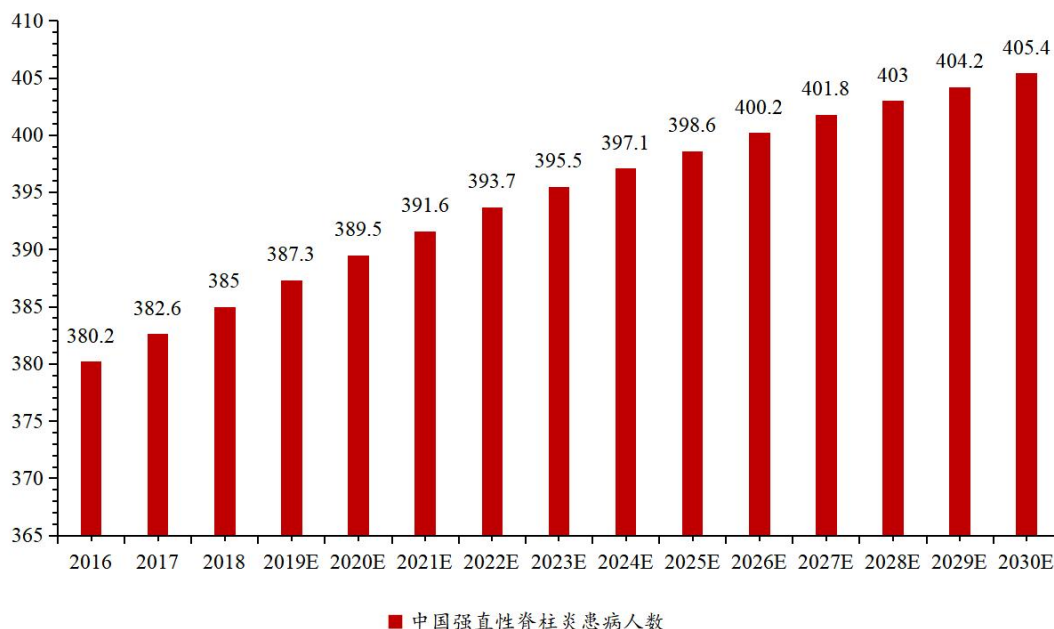
资料来源: insight, 东亚前海证券研究所

3.3.3. 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(AS) 是一种慢性炎症性疾病,主要侵犯骶髂关节、脊柱骨突、脊柱旁软组织及外周关节,并可伴发关节外表现,严重者可发生脊柱畸形和强直。AS 的病因尚未明晰,普遍认为是遗传、感染、环境以及

免疫等多个因素综合作用的结果。流行病学研究显示，中国强直性脊柱炎患病人数缓慢增加，2016-2020 年 CAGR 为 0.6%，2020 年患者人数达 389.5 万人。预计到 2030 年，患者人数将达到 405.4 万人。

图表 68. 中国强直性脊柱炎患病人数逐年增加（万人）



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

强直性脊柱炎目前无法治愈，只能通过治疗改善症状，避免症状加剧，治疗方式包括药物、运动及手术。2019 年美国风湿病学会、美国脊柱炎协会、脊柱关节炎研究治疗网络对成人 AS 治疗推荐意见更新中指出：非甾体类抗炎药（NSAID）、肿瘤坏死因子拮抗剂（TNFi）是治疗 AS 的主要药物，原发性的 AS 患者若第一次使用 TNFi 无反应，建议使用靶向 IL-17A 的单抗-苏金单抗（secukinumab）或艾克斯单抗（ixekizumab）代替第二次 TNFi 治疗。国内的药物治疗主要包括非甾体类抗炎药、改善病情抗风湿药、糖皮质激素、生物制剂类药物（TNF α 抑制剂和 IL-17 抑制剂）或 JAK 抑制剂类小分子药物。其中，目前在国内仅有一款进口 JAK 抑制剂类药物于今年 4 月获得国家药品监督管理局（NMPA）批准上市。

目前在中国唯一一款已上市治疗强直性脊柱炎的 JAK 抑制剂为辉瑞的枸橼酸托法替布片，国产 JAK 抑制剂中，杰克替尼与艾玛昔替尼和 LNK01001 同处研发第一梯队，目前进展到临床 II 期。

图表 69. 中国强直性脊柱炎在研 JAK 抑制剂

药品	公司	适应症	靶点	试验阶段	首次公示信息
艾玛昔替尼	瑞石生物	活动性强直性脊柱炎	JAK1	临床II/III期	2020/7/27
杰克替尼	泽璟制药	活动性强直性脊柱炎	JAK1, JAK2, JAK3, TYK2	临床II期	2020/8/6
LNK01001	凌科药业	活动性强直性脊柱炎	JAK1	临床II期	2021/12/20

资料来源: insight, 东亚前海证券研究所

盐酸杰克替尼片用于治疗活动性强直性脊柱炎的 II 期临床试验有效性与安全性数据良好。该试验以治疗 16 周时, 达强直性脊柱炎疗效评价标准 20%改善 (ASAS20) 的百分率为主要终点。试验将 107 例入组患者分为 3 个试验组, 分别为杰克替尼片 100 mg Bid 组、75 mg Bid 组和安慰剂对照组。结果显示杰克替尼片治疗强直性脊柱炎具有有效性: 100 mg Bid、75 mg Bid 和安慰剂组达 ASAS20 比例分别为 62.9%、59.4%和 33.3%, 具有统计学意义; 次要疗效指标达 ASAS40 比例的盐酸杰克替尼片 100 mg Bid、75 mg Bid 和安慰剂组分别为 55.2%、48.1%和 20.0%。安全性数据良好, 与盐酸杰克替尼片已知的安全性概况一致。

3.4. 杰克替尼乳膏

目前国内尚无治疗斑秃的小分子靶向药外用膏剂产品上市, 杰克替尼乳膏作为公司自主研发的外用 JAK 激酶小分子抑制剂, 也是国内目前唯一一款获批进入临床试验治疗斑秃的外用小分子靶向药, 其治疗轻中度斑秃 (外用) 和轻中度特应性皮炎 (外用) 适应症均处于 II 期临床试验阶段。

在临床前药效学研究中, 杰克替尼乳膏可以显著地抑制迟发性超敏反应引起的炎症发生与进展, 可以起到显著刺激皮肤着色、增加真皮层的厚度、促进新毛囊的发生、增加毛囊密度等促进毛囊发育和刺激毛发生长的药效作用。药代动力学良好, 毒性低安全性较强。另外, 相较于口服给药, 经皮涂抹杰克替尼乳膏后药物主要分布在表皮和真皮中, 在皮下组织和肌肉中较少, 药物透过皮肤屏障进入体循环很少, 可以降低口服给药带来的系统性毒副作用的风险。

3.5. 销售预测

我们预计杰克替尼在中国市场的销售额在 2030 年将达到 28.05 亿元。其中芦可替尼不耐受的骨髓纤维化适应症国内峰值将达到 6.76 亿元, 一线骨髓纤维化适应症国内销售峰值将达到 6.32 亿元。预测基于以下假设:

1. 患者人数:

根据弗若斯特沙利文报告, 以骨髓纤维化适应症为例, 2020 年国内骨

髓纤维化患者数量为 6.1 万人，2025 年以 0.5% 的 CAGR 预计增加到 6.3 万人，2030 年以 0.1% 的 CAGR 预计增加到 6.3 万人。其他适应症中国和海外的每年患者人数均以弗若斯特沙利文报告的数据为基本假设。

2. 获批年份：

根据不同适应症所处的试验阶段，预测上市时间。一线治疗中高危骨髓纤维化、芦可替尼不耐受的中高危骨髓纤维化适应症已处于 NDA 阶段，此两类适应症分别在中国于 2023、2024 年获批。重症斑秃、中重度特应性皮炎和强直性脊柱炎三类适应症分别处于临床 III 期、临床 III 期（尚未读出数据）和临床 II 期（已读出数据）阶段，我们预测分别在中国于 2024、2026 年和 2026 年获批。

3. 杰克替尼渗透率：

在中国，以一线治疗骨髓纤维化适应症为例。根据弗若斯特沙利文报告，中国骨髓纤维化靶向药渗透率 2018 年为 0.8%，预计 2030 年达到 30.7%。目前中国治疗骨髓纤维化已上市的靶向药只有芦可替尼，预计 2023 年杰克替尼在靶向药中的渗透率为 5%，随着进入医保以及学术推广等活动，于上市后的第五年渗透率达到 40%。同时根据各个适应症的情况假设中国和海外不同的渗透率。

4. 杰克替尼年度治疗费用：

在中国，杰克替尼的骨髓纤维化适应症价格参考已上市的同类产品芦可替尼。芦可替尼 2022 年的中标价格是 5mg/粒，每粒 53.75 元。芦可替尼的推荐剂量为：治疗前 PLT>200*10⁹/l 患者的推荐起始剂量为 20mg,每日两次；治疗前 PLT（100~200）*10⁹/l 患者的推荐起始剂量为 15mg,每日两次；治疗前 PLT（50~<100）*10⁹/l 患者的推荐起始剂量为 5mg,每日两次，由于骨髓纤维化患者用药时间较长，预测芦可替尼的年治疗费用为 12.96 万元。杰克替尼治疗一线骨髓纤维化的年治疗费用假设 2023 年上市第一年即进入医保为 12 万元，治疗芦可替尼不耐受的骨髓纤维化 2025 年进入医保年治疗费用下降 5%为 11.4 万元。其他适应症的年治疗费用皆以中国同类上市产品治疗费用作为参考预测。

5. 研发成功率：

根据 Informa Pharma Intelligence 发布的《Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011-2020》，一线骨髓纤维化、卢克替尼不耐受的骨髓纤维化和重症斑秃处于临床晚期，假设研发成功率为 90%。中重度特应性皮炎和强直性脊柱炎分别处于进入临床 III 期和临床 II 期，假设研发成功率为 60%。

图表 70. 杰克替尼营收额预测（亿元）

杰克替尼	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
总营收（亿元）	0.10	0.94	2.37	7.94	13.67	23.63	24.95	28.05	23.28	28.18
一线骨髓纤维化	0.10	0.36	0.66	0.89	1.11	1.40	1.32	1.32	1.17	1.18
芦可替尼不耐受的 骨髓纤维化		0.51	1.12	2.55	4.07	6.02	7.42	9.70	11.79	16.90
重症斑秃		0.07	0.59	1.61	3.07	4.88	4.30	4.21	3.21	2.94
中重度特应性皮炎				2.59	4.61	9.38	10.01	10.85	5.76	5.86
强直性脊柱炎				0.31	0.81	1.95	1.90	1.98	1.34	1.29

资料来源：东亚前海证券研究所预测

4. 注射用重组人促甲状腺激素（ZGrhTSH）

4.1. 潜在需求强劲，竞争格局良好

注射重组人促甲状腺激素（rhTSH）极大改善分化型甲状腺癌患者的临床获益，重塑该领域的治疗面貌。人体内源性的促甲状腺激素（TSH）是糖蛋白激素家族成员，主要在人垂体表达、分泌入血并和表达于甲状腺细胞和高分化的甲状腺癌细胞表面的 TSHR 蛋白结合，可刺激碘摄取和有机化以及甲状腺球蛋白（Tg）、三碘甲状腺原氨酸（T3）和甲状腺素（T4）的合成和释放。作为甲状腺癌中最为常见的亚型-分化型甲状腺癌目前国际公认的的黄金治疗方法是手术切除+促甲状腺激素（TSH）抑制治疗+¹³¹I 治疗。在 ¹³¹I 治疗或随访复查前，均需要将病人的血清 TSH 水平升高至 30mU/L 以上，以提高甲状腺组织的摄碘能力和甲状腺球蛋白（Tg）表达水平（Tg 是血液标本中甲状腺癌的肿瘤标志物），便于监测肿瘤的复发和转移。常规提升 TSH 的方法只有一种即甲状腺激素撤除法（THW），实际就是停用甲状腺素 3-4 周，以提高内源性 TSH 的分泌，这种治疗手段造成的后果就是患者需要承受甲状腺素减少的痛苦，甲状腺功能减退而引发的体重增加、畏寒、抑郁等不适症状。另外一种更好的治疗手段就是给予患者外源性 TSH，即肌肉注射重组人促甲状腺激素（rhTSH）。使用 rhTSH 可让患者不需停用甲状腺激素，不仅能达到诊断所需要的高 TSH 水平，而且避免因停用甲状腺激素导致患者处于甲状腺功能减退状态所引发的相关合并症的发生。因为 rhTSH 可以激活甲状腺细胞增加放射碘的摄取，提高放射碘全身扫描检测以及放射碘杀伤残留甲状腺癌细胞，同时也可以激活甲状腺癌细胞释放甲状腺球蛋白（Tg），从而有利于甲状腺癌的检测，而且 rhTSH 相比于传统的甲状腺激素撤退（THW），可以快速、安全提升血清 TSH 水平，缩短治疗等待时间等，因而 rhTSH 也得到了中外指南的一致推荐。

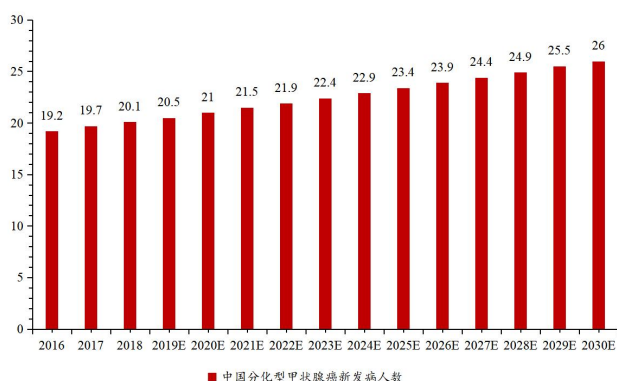
图表 71. 推荐应用 rhTSH 相关指南

序号	推荐应用rhTSH相关指南
1	ATA成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌指南（2015）
2	欧洲甲状腺学会（ETA）共识（2022）
3	英国国家多学科指南：甲状腺癌的管理（2016）
4	中国肿瘤临床诊疗指南：甲状腺癌诊疗指南（2022）
5	¹³¹ I治疗分化型甲状腺癌指南（2021）
6	CSCO分化型甲状腺癌诊疗指南（2021）
7	CSCO持续/复发及转移性分化型甲状腺癌诊疗指南（2019）
8	分化型甲状腺癌术后 ¹³¹ I治疗前评估专家共识（2019）
9	甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊疗指南（2012）
10	儿童甲状腺癌诊疗规范（2021）

资料来源：智核生物官网，东亚前海证券研究所

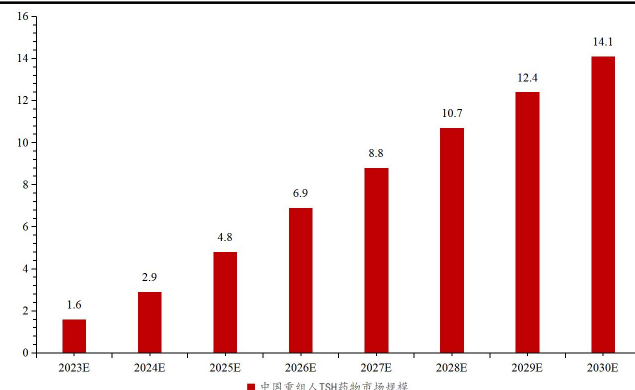
分化型甲状腺癌流行病学快速增长加之未来复查监测与辅助治疗带动了 rhTSH 的强劲需求。占甲状腺癌新发病例数约 90% 的分化型甲状腺癌，近年来随着早期诊断手段的进步和筛查的加强，新发病例数以远超其他癌种的速度增加，由 2016 年的 19.2 万人快速增长到 2020 年的 21.0 万人，CAGR 达 2.2%，据 Frost & Sullivan 的预测，到 2030 年国内分化型甲状腺癌的新发病例数会增长至 26.0 万人。相应地，根据弗若斯特沙利文的预测，中国 rhTSH 市场将会由 2023 年的 1.6 亿元增长到 2030 年的 14.1 亿元。分化型甲状腺癌是一种预后较好的癌症，虽然中国患者的五年生存率达到了 84.3%，但仍和美国等成熟市场（五年生存率达 98.0%）有较大差距，加之目前医学实践中开始更关注甲状腺癌患者全生命周期的疾病管理，即患者治疗结束后及时进行复诊，这为甲状腺癌的复发诊断带来了新的市场机会。

图表 72. 中国分化型甲状腺新发病人数量快速增加



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

图表 73. 中国重组人 TSH 市场规模不断扩大 (亿元)



资料来源：泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

rhTSH 国内竞争格局良好。作为一种高端重组蛋白质药物，全球范围内被批准上市用于分化型甲状腺癌患者血清 Tg 的辅助诊断或者分化型甲

甲状腺癌患者辅助治疗的 rhTSH 仅有赛诺菲的 (Thyrogen)，该药物未在中国上市或开展临床试验，也没有中国专利。国内仅有泽璟制药 3 和智核生物的两款 rhTSH 处于在研状态，泽璟制药注射用人促甲状腺激素在国内面临的竞争来自于智核生物的重组人促甲状腺素注射液 (SNA001)，竞争格局良好。

图表 74. 泽璟制药开发的注射用人促甲状腺激素在国内竞争格局良好

药品名称	公司	靶点	中国专利情况	适应症	研发阶段	首次公示信息
SNA001	智核生物	TSHR	/	无远处转移分化型甲状腺癌患者在甲状腺全切或近全切术后 131I 清除残余甲状腺组织的治疗	BLA	2022/7/22
				分化型甲状腺癌 (DTC) 患者甲状腺切除术后随访期间血清甲状腺球蛋白 (Tg) 辅助诊断	I 期已完成	2020/8/18
ZGrhTSH	泽璟制药	TSHR	专利保护期至 2029 年	用于无远处转移的分化型甲状腺癌患者在甲状腺全切或近全切术后辅助放射性碘 (RAI) 清甲治疗	III 期	2021/6/24
				分化型甲状腺癌患者在甲状腺全切或近全切术后辅助诊断：包括 131I 全身显像检查和 Tg 检测	III 期	2021/6/29

资料来源：insight，泽璟制药招股说明书，东亚前海证券研究所

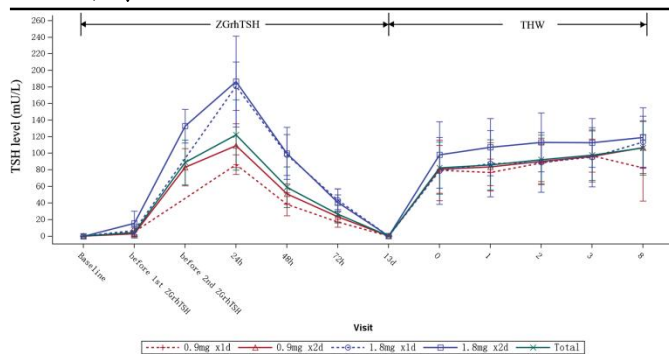
4. 2. ZGrhTSH 非劣效于传统甲状腺激素撤除法且安全性良好

ZGTSH001 研究是一项旨在评价 ZGrhTSH 和停服左旋甲状腺素 (L-T4) 两种不同方式辅助 DTC 术后评估的效果和安全性的 I/II 期临床试验。研究共入组患者 64 人，分为剂量递增 (I) 和剂量扩展 (II) 两期。I 期共 24 位患者，平均分配至 0.9 mg×1 天、0.9 mg×2 天、1.8 mg×1 天、1.8 mg×2 天 4 个剂量组；II 期根据 I 期研究结果，选择 0.9 mg×2 天剂量组进行剂量扩展研究。对比注射 ZGrhTSH 和停服 L-T4 两阶段 TSH 的表达水平、放射性碘的摄取、Tg 表达水平以及对生活质量的水平。

ZGrhTSH 对术后辅助放射性碘 (RAI) 清甲治疗分化型甲状腺癌患者疗效非劣效于常规甲状腺激素撤除法 (THW)，而且起效更快，患者的生活质量更高。在注射 ZGrhTSH 阶段和左旋甲状腺素停药阶段 (THW) 89.1% (57/64) 的患者有相同的放射性碘的摄取。最后一次 ZGrhTSH 给药后 24 小时血清中的 TSH 水平从基线的 0.11 ± 0.12 mU/L 上升至峰值的 122.11 ± 42.44 mU/L。左旋甲状腺素停药阶段 (THW)，平均停药 23 天后 TSH 的平均水平达到 82.20 ± 31.37 mU/L，此后保持稳定，但明显低于 ZGrhTSH 给药后 24 小时血清中的 TSH 水平。基线时血清中的 Tg 平均水平为 0.40 ± 0.68 μg/L，中位数为 0.10 (0.10-2.99) μg/L。最后一次 ZGrhTSH 给药后 48

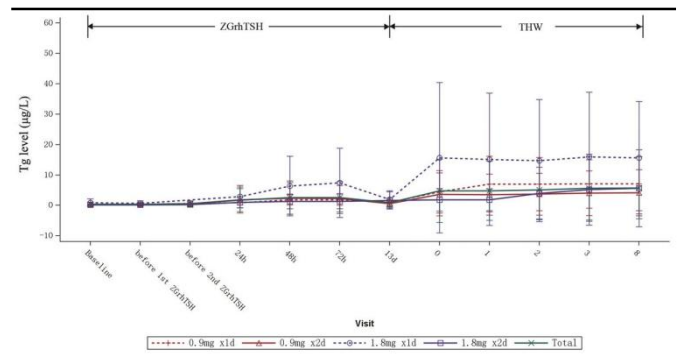
小时血清中的 Tg 水平迅速上升至 $2.58 \pm 5.45 \mu\text{g/L}$ ，72 小时后达到最大值 $2.61 \pm 5.27 \mu\text{g/L}$ 。左旋甲状腺素中位停药 (THW) 时间 23 天后，血清中的 Tg 达到 $4.81 \pm 10.42 \mu\text{g/L}$ 的稳定水平，高于最后一次 ZGrhTSH 给药 ($P < 0.001$)。ZGrhTSH 阶段和左旋甲状腺素停药阶段 (THW)，二者的 Billewicz 评分 (-51.30 ± 4.70 vs -39.10 ± 16.61 , $P < 0.001$) 和 POMS 评分 (91.70 ± 16.70 vs 100.40 ± 22.11 , $P = 0.011$)，前者均小于后者。而且 ZGrhTSH 阶段无患者出现甲状腺功能减退症状。左旋甲状腺素停药阶段 (THW) 最常见的甲功减退症状是眼周疲劳 (30/64)、体重增加 (28/64) 和寒颤 (16/64)。同时，ZGrhTSH 阶段患者的情绪状态也明显优于左旋甲状腺素撤药阶段 (THW) 表明 ZGrhTSH 阶段患者的生活质量更高。

图表 75. 左旋甲状腺素平均停药 (THW) 23 天血清中 TSH 平均水平明显低于 ZGrhTSH 给药后 24 小时



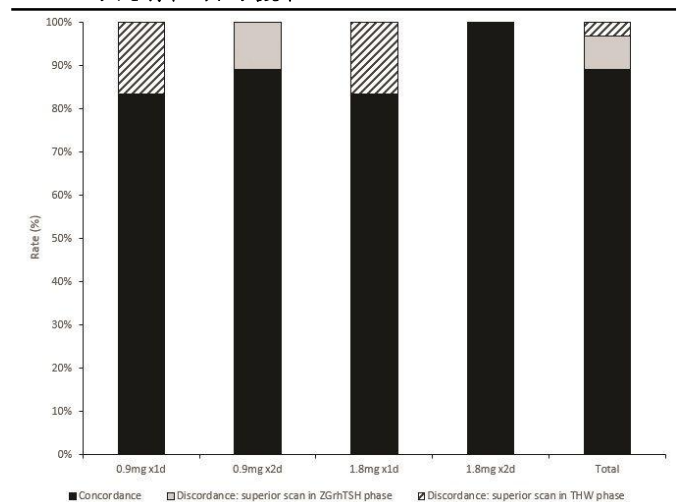
资料来源：European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (DOI: 10.1007/s00259-022-05865-y)，东亚前海证券研究所

图表 76. 左旋甲状腺停药阶段 (THW) 血清中的 Tg 稳定水平高于 ZGrhTSH 给药后 72 小时



资料来源：European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (DOI: 10.1007/s00259-022-05865-y)，东亚前海证券研究所

图表 77. 注射 ZGrhTSH 阶段和左旋甲状腺素停药阶段 (THW) 有 89.1% (57/64) 的患者有相同的放射性碘的摄取



资料来源：European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (DOI: 10.1007/s00259-022-05865-y)，东亚前海证券研究所

ZGrhTSH 疗法具有良好的安全性。在使用 ZGrhTSH 阶段最常见的不良事件 (AE) 为头痛 (6.3%)，其他包括嗜睡 (4.7%)、乏力 (3.1%) 等，均较轻微且在 2 天内自行缓解，未观察到 2 级及以上 AE。上述临床试验结果已发表于权威学术期刊《欧洲核医学与分子影像杂志》。

目前泽璟制药的注射用重组人促甲状腺激素正在进行两项评估术后辅助放射性碘清甲治疗和术后辅助诊断的有效性和安全性的 III 期临床试验，而且公司已自主建立规模化生产的完整工艺以及相应的质量控制方法和质控标准，生产成本可控。已有的临床试验结果显示，泽璟制药的 ZGrhTSH 和竞品智核生物的 SNA001 用于分化型甲状腺癌患者的术后辅助诊断均非劣效于传统甲状腺激素撤除方法 (THW)，而且两者的安全性也良好。

图表 78. 针对分化型甲状腺癌的辅助治疗，ZGrhTSH 与竞品 SNA001 均非劣效于传统甲状腺激素撤除法 (THW)

药品公司	注射用重组人促甲状腺激素 (ZGrhTSH) 泽璟制药	注射用重组人促甲状腺激素 (SNA001) 智核生物
适应症	无远处转移分化型甲状腺癌患者在甲状腺全切或近全切术后 131I 清除残余甲状腺组织的治疗	无远处转移分化型甲状腺癌患者在甲状腺全切或近全切术后 131I 清除残余甲状腺组织的治疗
最新研发阶段	III 期临床	BLA
披露的临床试验结果阶段	I/II 期临床	I 期临床
Tg 表达水平	THW 阶段血清中的 Tg 稳定水平 ($4.81 \pm 10.42 \mu\text{g/L}$) 高于 ZGrhTSH 给药后 72 小时 ($2.61 \pm 5.27 \mu\text{g/L}$)	THW 阶段 Tg 水平至少增加 4 倍，SNA001 阶段的 Tg 水平低于 THW 阶段
TSH 表达水平	THW 阶段 ($82.20 \pm 31.37 \text{ mU/L}$) 稳定后 TSH 表达水平明显低于 ZGrhTSH 阶段给药 24 小时 ($122.11 \pm 42.44 \text{ mU/L}$)	肌肉注射 SNA001 后约 3 周和 THW 阶段 (使用放射性碘之前) 24 例患者的 TSH 所有免疫原性结果均为阴性
放射性碘的摄取水平	ZGrhTSH 阶段和 THW 阶段 89.1% 的患者有相同的放射性碘的摄取	放射性碘的摄取水平 ZGrhTSH 阶段和 THW 阶段阶段相同
生活质量	ZGrhTSH 阶段无患者出现甲状腺功能减退症状，情绪状态也明显优于 THW 阶段	与 THW 阶段相比，SNA001 阶段甲减症状缓解，但大部分量表评分无显著差异
不良事件	ZGrhTSH 阶段最常见的相关不良事件 (AE) 为头痛 (6.3%)，嗜睡 (4.7%)、乏力 (3.1%) 等，均较轻微且在 2 天内缓解，未观察到 2 级及以上 AE	没有与 SNA001 相关的严重不良事件发生。在参与研究的 24 名受试者中，最常见的事件是轻微、短暂的胃肠道症状，如恶心 (4.2%)、呕吐 (8.3%) 和腹痛 (4.2%)

资料来源：European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (DOI: 10.1007/s00259-022-05865-y), Frontiers in Endocrinology (DOI: 10.3389/fendo.2020.615883), 东亚前海证券研究所

4.3. 销售预测

我们预计重组人促甲状腺素在中国市场的销售额在 2032 年将达到 0.71 亿元。预测基于以下假设：

1. 患者人数：

根据弗若斯特沙利文报告，2020 年国内分化型甲状腺癌新发患者数量为 21 万人，2025 年以 2.2% 的 CAGR 预计增加到 23.4 万人，2030 年以 2.1% 的 CAGR 预计增加到 26 万人。其他适应症中国和海外的每年患者人数均以

弗若斯特沙利文报告的数据为基本假设。

2. 获批年份：

根据不同适应症所处的试验阶段，预测上市时间。分化型甲状腺癌的辅助诊断和辅助碘治疗两项适应症已处于临床 III 期阶段，预计此两类适应症在中国于 2024 年获批。

3. 重组人促甲状腺素渗透率：

在中国，据统计分化型甲状腺癌 50~60% 的患者需要诊断之后进行手术切除。根据 2021 年分化型甲状腺癌 CSCO 诊疗指南，5%~20% 的 DTC 患者在接受初次治疗后复发，一般复发的患者会接受诊断和碘治疗。我们预测术后诊断中的辅助诊断比例为 50%，碘治疗中的辅助治疗比例为 33%。中国现阶段重组人促甲状腺素只有泽璟的 ZGrhTSH 和智核生物的 SNA001 分别处于 BLA 和 III 期临床，所以我们预测在 ZGrhTSH 重组人促甲状腺素占比为 50%。

4. 重组人促甲状腺素年度治疗费用：

在中国，Thyrogen 国外上市价格为 3879 美元，以 6.86 的汇率计算，假设重组人促甲状腺素的年治疗费用为 2.67 万元，上市第二年后进入医保价格下降 60%。未来每两年进行一次医保谈判，价格下降 10%。

5. 研发成功率：

重组人促甲状腺素进入多项中外指南，假设研发成功率为 95%。

图表 79. 重组人促甲状腺素营收额预测（亿元）

重组人促甲状腺素	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
总营收（亿元）	0.20	0.22	0.27	0.32	0.45	0.49	0.59	0.62	0.71
分化型甲状腺癌的 辅助诊断和辅助碘 治疗	0.20	0.22	0.27	0.32	0.45	0.49	0.59	0.62	0.71

资料来源：东亚前海证券研究所预测

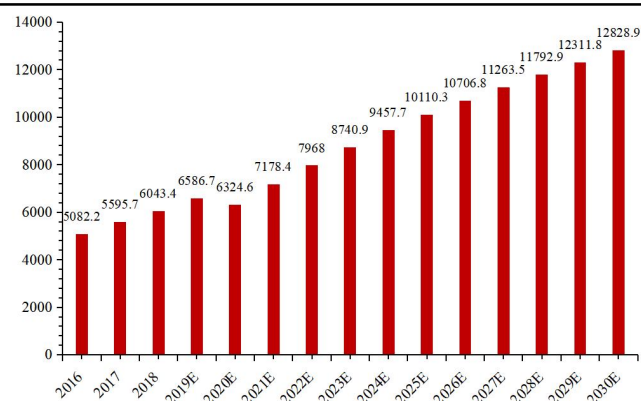
5. 外用重组人凝血酶（泽普凝）

5.1. 止血药市场规模不断扩张，现有药物未能充分满足临床需求

随着中国外科手术台数的增加，局部止血药物市场规模持续扩张。根据国家卫健委统计，在过去五年中，中国外科手术台数经历了较快的增长，

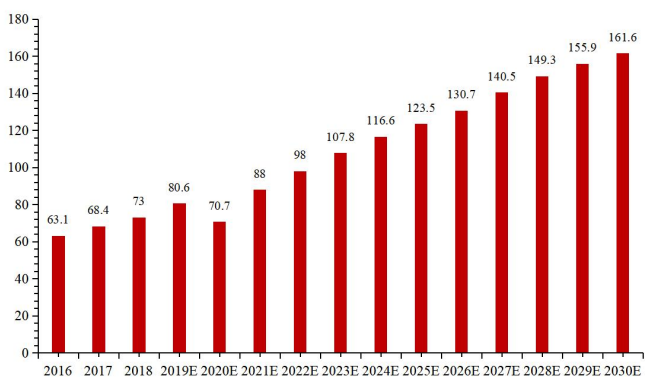
由 2016 年的 5,082.2 万台增长到 2020 年的 6,324.6 万台, 年复合增长率为 5.6%。预计在未来, 这一数字将保持平稳增长, 以 9.8% 的年复合增长率于 2025 年达到 10,110.3 万台并以 4.9% 的年复合增长率于 2030 年达到 12,828.9 万台。手术中选择合适的止血方法可以控制创面出血、渗血, 保证术野清晰, 提高手术效率, 缩短手术后出血时间, 从而减少失血和输血, 有利避免术中、术后相关并发症的发生, 加速患者术后恢复, 减轻患者痛苦, 减少医疗费用。因而, 随着中国外科手术台数的增长, 外科手术局部止血药物市场也迎来增长, 由 2016 年的 63.1 亿元增长为 2020 年的 70.7 亿元, CAGR 为 2.9%。2020 年由于新冠疫情影响, 外科手术台数下降, 外科手术局部止血药物市场也随之下降。随着新冠疫情的控制, 外科手术局部止血药物市场将重新恢复上升的趋势, 预计 2025 年及 2030 年分别达到 123.5 亿元及 161.6 亿元。

图表 80. 中国外科手术台数持续增加 (万台)



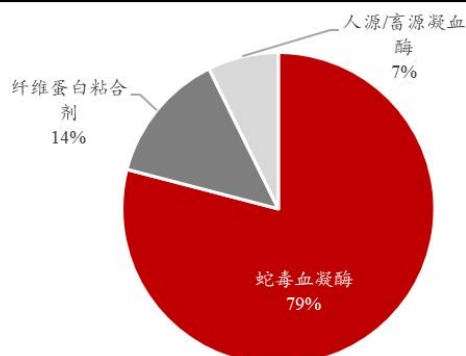
资料来源: 泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书, 东亚前海证券研究所

图表 81. 中国外科手术局部止血药物市场规模持续扩张 (亿元)



资料来源: 泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书, 东亚前海证券研究所

图表 82. 2018 年中国外科手术局部止血药物市场份额占比情况



资料来源: 泽璟制药招股说明书, 东亚前海证券研究所

由于原料来源紧张、安全性等问题国内亟需新一代外科手术局部止血药物。中国现有的外科手术局部止血药物主要为蛇毒凝血酶、人血来源/畜血来源凝血酶以及纤维蛋白粘合剂，2018年分别占据的市场份额分别是79.1%，7.3%，13.6%。这些不同类别的止血药已进入医保目录，且均有多个产品上市。凝血酶作为局部外用止血药物领域最主要的参与者，由于近年来血浆来源的日益缺乏、血浆提取产品潜在的残留病毒或免疫原性等安全性风险以及血浆提取产品以及纤维蛋白粘合剂工业化生产成本日益升高等原因，中国市场上血源生化提取的多数凝血酶产品已经停产，且市场上也没有进口和国产的重组人凝血酶产品。

5.2. 泽普凝止血疗效突出，应用前景广阔

重组人凝血酶（泽普凝）由于生产成本低，止血效果突出加之安全性和竞争格局良好有望成为国内新一代优良止血药物。重组人凝血酶是一种高度特异性人丝氨酸蛋白酶，是凝血机制中最为核心的成份，外用于出血部位时，可以有效地活化血小板和催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白，这是血液凝块形成的必要步骤；凝血酶也能活化 XIII 因子，引发纤维蛋白的交联并维持凝块的稳定性，同时凝血酶也可以绕过凝血通路的起始酶促步骤而发挥促进凝血药理作用，从而达到有效止血的目的。重组人凝血酶经复杂重组蛋白制备工艺获得，具有更高的生物安全性优势和更高的凝血活性，根据国家卫健委2020年12月20日发布的《关于印发国家短缺药品清单的通知（国卫办药政发〔2020〕25号）》，凝血酶属于《国家临床必需易短缺药品重点监测清单》中的品种，预计在未来也会成为外科手术局部止血药物中的重要产品。

从止血效果来看：泽璟制药的重组人凝血酶（泽普凝）用于肝段切除术中辅助止血的 I/II 期临床试验共入组 84 例受试者，主要有效性评价终点为 6 分钟止血率，次要疗效终点为创面总出血量。试验结果显示：该产品具有良好的安全性和突出的临床止血效果。在全分析集中：空白对照组的 6 分钟止血率为 66.67%，平均总出血量为 4.343g。1000IU/mL 组的 6 分钟止血率为 85.19%，平均总出血量为 2.289g，相比空白对照组下降约 50%；2000IU/mL 组的 6 分钟止血率为 88.46%，平均总出血量为 2.449g；符合方案分析集中 1000IU/mL、2000IU/mL 和空白对照组的主要止血疗效终点 6 分钟止血率分别为 92.00%、88.46%和 66.67%。而且，泽普凝的止血效果与目前全球唯一一款获 FDA 批准上市销售多年的重组人凝血酶（Recothrom）类似，1000IU/mL 6 分钟止血率皆为 92.00%。

图表 83. 外用重组人凝血酶（泽普凝）用于肝段切除术中辅助止血的 I/II 期临床试验表现出了优异的止血效果

指标	1000IU/mL (N=27)	2000IU/mL (N=26)	空白对照组 (N=27)
6 分钟止血率			
全分析集	85.19%	88.46%	66.67%
符合方案分析集	92.00%	88.46%	66.67%
总出血量 (g)			
均数 (标准差)	2.289 (1.6846)	2.449 (2.2969)	4.343 (6.9339)
最小值 - 最大值	0.18 - 7.82	0.00 - 9.84	0.20 - 36.31

资料来源：泽璟制药招股说明书，东亚前海证券研究所

图表 84. 泽普凝止血效果与 Recothrom 相当

时间 (分钟)	Recothrom (N = 198) %	牛凝血酶 (N = 203) %
1.5	48%	46%
3	81%	72%
6	92%	88%
10	95%	95%

资料来源：Recothrom 说明书，东亚前海证券研究所

从安全性来看：整个试验中不良反应主要由手术或麻醉引起，未发生与药物相关的不良事件及严重不良事件，表明其临床应用的安全性高，更有效避免人血来源或畜血来源凝血酶的潜在传染性疾病风险和免疫原性问题。

泽普凝 III 期临床试验达到预设终点，已提交上市申请并获 NMPA 受理。旨在评价重组人凝血酶在肝脏切除术后毛细血管和小静脉渗血/小出血的辅助治疗及任何常规外科止血（如缝合、结扎或烧灼）无效或不适用时的止血疗效的 III 期多中心、分层随机、双盲、安慰剂对照、临床试验 ZGrhT002 共计划入组 510 例左右患者，独立数据监查委员会 (IDMC) 对结果审核后判定 ZGrhT002 试验达到预设的主要终点，有效性和安全性结果符合预期。据此，公司已向国家药品监督管理局递交了生物制品上市许可申请，2022 年 7 月，泽璟制药收到 CDE 签发的《药审中心关于启动外用重组人凝血酶注册现场核查的通知》（编号：No.HCY20220772）和《药审中心关于启动外用重组人凝血酶临床试验数据核查的通知》（编号：No.HCL20220313）。

从竞争格局来看：公司的重组人凝血酶（泽普凝）是中国首个完成 III 期临床研究并提交上市申请已获 NMPA 受理的重组人凝血酶产品，全球范围内同类产品仅有 Recothrom 一款重组人凝血酶在境外上市，但未在中国开

展临床研究和上市且中国专利已过期，国内也无其他在研同类产品，泽普凝有望填补国内市场空白，满足迫切的临床需求。而且，泽普凝是公司通过复杂重组蛋白新药研发及产业化平台自主研发的蛋白质药物，截至2022年9月30日，公司具有重组人凝血酶生产技术和在动物细胞内高效表达系统的中国权益，围绕该产品已获得 2 项专利授权，专利保护期可到2031年。

图表 85. 外用重组人凝血酶（泽普凝）相比于其他局部止血药物止血疗效突出，安全性显著，成本低，具有较大竞争优势

外用重组人凝血酶（泽普凝）	Recothrom	蛇毒凝血酶	人血来源凝血酶/畜血来源	纤维蛋白粘合剂
国内上市许可申请已受理	2008 年 01 月 17 日美国 FDA 批准上市；未在中国开展临床和上市	2006年8月批准蛇毒凝血酶上市	2006年10月批准畜血来源凝血酶上市；2007年4月批准人凝血酶上市	2007年4月批准外用冻干人纤维蛋白粘合剂
任何毛细血管和小静脉渗血/小出血的辅助治疗及任何常规外科止血（如缝合、结扎或烧灼）无效或不适用时的止血	在术后通过标准外科操作控制毛细血管和小静脉渗血和较小出血无效或不能施行这类操作时帮助止血	用于需减少流血或止血的各种医疗情况如：外科、内科、妇产科、眼科、耳鼻喉科、口腔科等临床科室的出血及出血性疾病；也可用来预防出血，如手术前用药，可避免或减少手术部位术后出血	局部止血药，辅助用于处理普通外科腹部切口，肝脏手术创面和扁桃腺手术创面的渗血	局部止血药，辅助用于处理烧伤创面、普通外科腹部切口、肝脏手术创面和血管外科手术创面的渗血
保护到2031年	中国专利已过期	无专利	无专利	无专利
1) 中国目前仅有本品已完成III期临床试验并提交BLA，全球范围内仅有Recothrom为同类产品已经在境外上市； 2) 公司开发的重组人凝血酶采用的是公司专利技术，在CHO细胞中生产纯化和激活获得，其氨基酸序列和结构及天然存在的人凝血酶完全相同； 3) 止血效果显著：1000IU/mL组和2000IU/mL组的止血效果相近，且均显著优于空白对照组；6分钟止血率分别为92.00%、88.46%和66.67%； 4) 安全性好：避免畜血源或人血源提取产品导致的安全性风险，将取代动物或者人血浆来源产品用于临床； 5) 可以很好克服血浆来源凝血酶或凝血酶的紧缺、血浆提取产品潜在的安全性风险高和血浆提取产品的生产成本高等缺点，从而实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产； 6) 系列衍生止血产品：重组人凝血酶无损交联到可吸收生物材料，研发出紧急状态下急救和快速止血用可吸收生物材料、重组人凝血酶可吸收生物材料等。	1) 获美国 FDA 批准用作局部止血剂的第一个和唯一一个经由重组 DNA 技术生产、而非血浆源性的人凝血酶类产品； 2) 未在中国开展临床试验和上市	1) 提取产品导致免疫原性、过敏等安全性风险； 2) 来源受限制； 3) 难实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产。	1) 产品纯度低； 2) 畜血源或人血源提取产品导致免疫原性等安全性风险； 3) 来源受限制； 4) 难实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产。	1) 畜血源或人血源提取产品导致免疫原性等安全性风险； 2) 来源受限制； 3) 难实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产。

资料来源：泽璟制药招股说明书，泽璟制药 2021 年度向特定对象发行 A 股股票募集说明书，东亚前海证券研究所

从应用前景来看：公司正在开发重组人凝血酶的衍生产品，将重组人凝血酶无损交联到可吸收生物材料，研发出紧急状态下急救和快速止血用可吸收生物材料、重组人凝血酶可吸收生物材料等。在模拟大动脉出血的临床前动物模型中，重组人凝血酶可吸收生物材料显示出比现有临床应用产品更佳的止血效果和以更短时间达到止血的能力，展现了同类最佳的疗效，以及在大出血止血领域的优秀临床应用前景，可以看出公司的重组人凝血酶有应用到多种外科手术和创伤止血的潜力。

5.3. 销售预测

我们预计重组人凝血酶在中国市场的销售额在2032年将达到34.73亿元。预测基于以下假设：

1. 手术台数：

根据弗若斯特沙利文报告，2020年中国外科手术台数为6324.6万台，2025年以9.8%的CAGR预计增加到10110.3万台，2030年以4.9%的CAGR预计增加到12828.9万台。

2. 获批年份：

根据不同适应症所处的试验阶段，预测上市时间。公司重组人凝血酶以获得NMPA上市申请受理，预计在中国于2023年获批。

3. 重组人凝血酶渗透率：

在中国，外科手术中使用局部止血药物的渗透率一直在下降，根据弗若斯特沙利文的数据，2018年外科手术局部止血药物的渗透率为52.5%，2030年为39.3%。随着产品的推广和医生观念的进步，重组人凝血酶在局部止血药物的渗透率由2023年的2%逐步增加到2032年的20%。

4. 重组人凝血酶年度治疗费用：

中国没有相关产品上市，假设重组人凝血酶的每台手术的价格与人血/畜血来源凝血酶类似，每台手术价格为300元。上市后价格每年下降2%。

5. 研发成功率：

假设重组人凝血酶研发成功率为100%。

图表 86. 重组人凝血酶营收额预测（亿元）

外用重组人凝血酶	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
总营收（亿元）	1.23	3.83	5.22	7.93	10.62	13.27	18.51	23.64	28.63	34.73

资料来源：东亚前海证券研究所预测

6. 布局全球领先的双/三抗

公司在肿瘤新药布局方面采用联合发展策略：肿瘤免疫治疗和肿瘤微环境分子靶向治疗的多层次联合，系统性和局部特异性抗肿瘤联合，大分

子和小分子联合。积极开发具有全球领先性和竞争力的系列抗肿瘤抗体新药产品，包括多个双/三特异性抗体 ZG005、ZGGS18、ZG006、GS11、GS15 和 ZGGS001 等。

6. 1. ZG005

ZG005 是一个重组人源化抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体药物，既可以通过有效阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 的信号通路，促进 T 细胞的活化和增殖，又可以有效阻断 TIGIT 与其配体 PVR（脊髓灰质炎病毒受体，也被称为 CD155）等的信号通路，促进 T 细胞和 NK 细胞的活化和增殖的能力，还能产生两个靶点被同时阻断后的协同增强免疫系统杀伤肿瘤细胞的能力。目前，抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体开发的主要的适应症包括非小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌等多种恶性肿瘤，ZG005 用于晚期实体肿瘤已进行到 I/II 期临床研究阶段。

6. 2. ZGGS18

ZGGS18 是一种重组人源化抗 VEGF/TGF- β 的双功能抗体融合蛋白，可以特异性地结合血管内皮生长因子（VEGF）和“捕获”转化生长因子- β （TGF β ），起到抑制肿瘤新生血管形成和降低肿瘤转移发生等协同抑制肿瘤生长的多重作用。另外，ZGGS18 也可以改善和调节肿瘤微环境，从而可以和抗 PD-1/L1 抗体、公司正在开展临床研究的抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体 ZG005 等肿瘤免疫治疗药物联合增强肿瘤杀伤作用。

临床前研究结果显示，ZGGS18 在人非小细胞肺癌、结直肠癌等模型上具有显著的肿瘤抑制作用，且在和抗 PD-1 抗体联合治疗后，可以导致显著比例的小鼠肿瘤完全消退，说明 ZGGS18 具有强效的肿瘤杀伤作用和增强肿瘤免疫治疗药物疗效的潜力。ZGGS18 在非人灵长类动物中显示出长半衰期等优良的药代动力学特征及良好的安全性特征。目前 ZGGS18 用于晚期实体肿瘤已进行到 I/II 期临床研究阶段。

7. 盈利预测与投资建议

7. 1. 盈利预测

我们预计多纳非尼在中国市场的销售峰值在 2027 年将达到 17.58 亿元。其中一线治疗肝细胞癌适应症销售峰值将达到 12.97 亿元，放射性碘难治性分化型甲状腺癌适应症 2027 年销售额有望达到 5.03 亿元。

图表 87. 多纳非尼营收额预测 (亿元)

多纳非尼-肝癌	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
肝细胞癌中国新发患者/万人	45.3	46.4	47.5	48.5	49.5	49.5	50.5	51.6	52.7	53.6
1L治疗比例%	20.68%	23.90%	27.12%	30.33%	33.55%	36.77%	39.98%	43.20%	46.42%	49.63%
1L患者/万人	9.37	11.09	12.88	14.71	16.61	18.20	20.19	22.29	24.46	26.60
多纳非尼在1L治疗中的渗透率%	18%	25%	30%	35%	30%	30%	25%	25%	20%	20%
1L治疗中使用多纳非尼的人数/万人	1.69	2.77	3.86	5.15	4.98	5.46	5.05	5.57	4.89	5.32
单价/元	2592	2332.8	2332.8	2099.52	2099.52	1889.568	1889.568	1700.611	1700.611	1530.55
单价YOY		-10%	0	-10%	0	-10%	0	-10%	0	-10%
月费用/元	7776	6998.4	6998.4	6298.56	6298.56	5668.704	5668.704	5101.834	5101.834	4591.65
平均给药周期/月	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
年用药费用/元	31104.00	27993.60	27993.60	25194.24	25194.24	22674.82	22674.82	20407.33	20407.33	18366.60
研发成功率%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
1L肝细胞癌治疗营收预计 (亿元)	5.25	7.76	10.82	12.97	12.55	12.38	11.45	11.37	9.98	9.77
多纳非尼-RAIR-DTC	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
RAIR-DTC中国新发患者/万人	1.7	1.8	1.8	1.8	1.9	1.9	2	2	2	2
多纳非尼在RAIR-DTC治疗中的渗透率%	2%	6%	18%	25%	35%	30%	30%	25%	25%	20%
RAIR-DTC治疗中使用多纳非尼的人数/万人	0.03	0.11	0.32	0.45	0.67	0.57	0.60	0.50	0.50	0.40
单价/元	2592	2332.8	2332.8	2099.52	2099.52	1889.568	1889.568	1700.611	1700.611	1530.55
单价YOY		-10%	0	-10%	0	-10%	0	-10%	0	-10%
平均给药周期/月	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
年用药费用/元	93312.00	83980.80	83980.80	75582.72	75582.72	68024.45	68024.45	61222.00	61222.00	55099.80
研发成功率%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
RAIR-DTC营收预计 (亿元)	0.24	0.91	2.72	3.40	5.03	3.88	4.08	3.06	3.06	2.20
总营收合计 (亿元)	5.48	8.67	13.54	16.37	17.58	16.26	15.53	14.43	13.05	11.98
利润系数%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	0.30
利润现金流 (亿元)	1.65	2.60	4.06	4.91	5.27	4.88	4.66	4.33	3.91	3.59
折现率 WACC	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%
永续年金增长率 g	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
折现期数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
折现价值 (亿元)	1.65	2.39	3.42	3.79	3.74	3.17	2.78	2.37	1.96	22.11
估值 (亿元)	47.37									

资料来源：东亚前海证券研究所预测

我们预计杰克替尼在中国市场的销售额在 2030 年将达到 28.18 亿元。
其中芦可替尼不耐受的骨髓纤维化适应症国内峰值将达到 16.90 亿元，一线
骨髓纤维化适应症国内销售峰值将达到 1.40 亿元。

图表 88. 杰克替尼营收额预测 (亿元)

杰克替尼-一线骨髓纤维化	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
骨髓纤维化中国新发患者/万人	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40
骨髓纤维化中靶向药渗透率%	13.26%	15.75%	18.24%	20.73%	23.23%	25.72%	28.21%	30.70%	33.19%	35.68%
1L患者/万人	0.19	0.22	0.26	0.29	0.33	0.36	0.39	0.43	0.46	0.50
杰克替尼在1L治疗中的渗透率%	5%	15%	25%	30%	35%	40%	38%	35%	32%	30%
1L治疗中使用杰克替尼的人数/万人	0.01	0.03	0.06	0.09	0.11	0.14	0.15	0.15	0.15	0.15
年用药费用/万元	12.00	12.00	11.40	11.40	10.83	10.83	9.75	9.75	8.77	8.77
年用药费用 YOY			-5%	0%	-5%	0%	-10%	0%	-10%	0%
研发成功率%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
营收预计 (亿元)	0.10	0.36	0.66	0.89	1.11	1.40	1.32	1.32	1.17	1.18
杰克替尼-芦可替尼不耐受的骨髓纤维化	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
骨髓纤维化中国存量患者/万人	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
骨髓纤维化中靶向药渗透率%	13.26%	15.75%	18.24%	20.73%	23.23%	25.72%	28.21%	30.70%	33.19%	35.68%
杰克替尼在芦可替尼不耐受的骨髓纤维化患者中的渗透率%		1%	2%	4%	6%	8%	10%	12%	15%	20%
芦可替尼不耐受的骨髓纤维化治疗中使用杰克替尼的人数/万人		0.05	0.11	0.25	0.42	0.62	0.85	1.11	1.49	2.14
年用药费用/万元		12.00	11.40	11.40	10.83	10.83	9.75	9.75	8.77	8.77
年用药费用 YOY			-5%	0%	-5%	0%	-10%	0%	-10%	0%
研发成功率%		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
营收预计 (亿元)		0.51	1.12	2.55	4.07	6.02	7.42	9.70	11.79	16.90
杰克替尼-重症斑秃	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
斑秃中国患病人数/万人	414.50	422.90	431.20	439.60	448.00	456.30	464.90	473.00	481.00	481.00
重症斑秃占比%		20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%
中国重症斑秃患病人数/万人		82.90	84.58	86.24	87.92	89.60	91.26	92.98	94.60	96.20
斑秃中JAK抑制剂渗透率%		5%	15%	20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%
杰克替尼在JAK抑制剂中的占比%		2%	6%	12%	20%	26%	25%	24%	20%	18%
使用杰克替尼治疗重症斑秃的人数/万人		0.08	0.76	2.07	4.40	6.99	6.84	6.69	5.68	5.19
年(一周期)用药费用/万元		0.96	0.86	0.86	0.78	0.78	0.70	0.70	0.63	0.63
年(一周期)用药费用 YOY		0%	-10%	0%	-10%	0%	-10%	0%	-10%	0%
研发成功率%		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
营收预计 (亿元)		0.07	0.59	1.61	3.07	4.88	4.30	4.21	3.21	2.94
杰克替尼-中重度特应性皮炎	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
中重度特应性皮炎中国患病人数/万人	2006.00	2049.40	2091.60	2132.70	2172.40	2210.40	2247.00	2281.90	2310.00	2350.00
特应性皮炎中JAK抑制剂渗透率%	2.00%	4.00%	6.00%	8.00%	10.00%	10.00%	10.00%	8.00%	8.00%	8.00%
杰克替尼在JAK抑制剂中的占比%				1.00%	2.00%	4.00%	6.00%	8.00%	6.00%	6.00%
使用杰克替尼治疗中重度特应性皮炎的人数/万人				1.71	4.34	8.84	13.48	14.60	11.09	11.28
年(一周期)用药费用/万元				2.53	1.77	1.77	1.24	1.24	0.87	0.87
年(一周期)用药费用 YOY				0	-30%	0%	-30%	0%	-30%	0%
研发成功率%				60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
营收预计 (亿元)				2.59	4.61	9.38	10.01	10.85	5.76	5.86
杰克替尼-强直性脊柱炎	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
强直性脊柱炎中国患病人数/万人	395.50	397.10	398.60	400.20	401.80	403.00	404.20	405.40	406.50	407.60
强直性脊柱炎中JAK抑制剂渗透率%	2.00%	4.00%	6.00%	8.00%	10.00%	12.00%	10.00%	8.00%	8.00%	8.00%
杰克替尼在JAK抑制剂中的占比%				2%	6%	12%	20%	26%	25%	24%
使用杰克替尼治疗强直性脊柱炎的人数/万人				0.64	2.41	5.80	8.08	8.43	8.13	7.83
年(一周期)用药费用/万元				0.80	0.56	0.56	0.39	0.39	0.27	0.27
年(一周期)用药费用 YOY				0%	-30%	0%	-30%	0%	-30%	0%
研发成功率%				60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
营收预计 (亿元)				0.31	0.81	1.95	1.90	1.98	1.34	1.29
总营收合计 (亿元)	0.10	0.94	2.37	7.94	13.67	23.63	24.95	28.05	23.28	28.18
利润系数%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%
利润现金流 (亿元)	0.03	0.28	0.71	2.38	4.10	7.09	7.49	8.41	6.98	8.45
折现率 WACC	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%
永续年金增长率 g	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
折现价值 (亿元)	0.03	0.26	0.60	1.84	2.91	4.61	4.46	4.60	3.50	52.03
估值 (亿元)	74.84									

资料来源：东亚前海证券研究所预测

我们预计重组人促甲状腺素在中国市场的销售额在 2032 年将达到 0.71 亿元。

图表 89. 重组人促甲状腺素营收额预测 (亿元)

重组人促甲状腺素	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
分化型甲状腺癌中国新发患者数 (万人)	22.40	22.90	23.40	23.90	24.40	24.90	25.50	26.00	26.50	27.00
分化型甲状腺癌患者进行手术占比%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
分化型甲状腺癌患者术后转移或复发占比%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
分化型甲状腺癌碘治疗中的辅助治疗占比%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%
分化型甲状腺癌的辅助碘治疗人数 (万人)	0.55	0.57	0.58	0.59	0.60	0.62	0.63	0.64	0.66	0.67
分化型甲状腺癌术后诊断中辅助诊断占比%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
分化型甲状腺癌的辅助诊断人数 (万人)	0.84	0.86	0.88	0.90	0.92	0.93	0.96	0.98	0.99	1.01
ZGrhTSH在重组人促甲状腺素中占比%		10%	12%	14%	18%	25%	30%	35%	40%	45%
使用ZGrhTSH治疗分化型甲状腺癌人数 (万人)		0.14	0.17	0.21	0.27	0.39	0.48	0.57	0.66	0.76
年 (一次) 用药费用 / 万元		1.50	1.35	1.35	1.22	1.22	1.09	1.09	0.98	0.98
年 (一次) 用药费用 YOY		0%	-10%	0%	-10%	0%	-10%	0%	-10%	0%
研发成功率%		95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%	95%
营收预计 (亿元)		0.20	0.22	0.27	0.32	0.45	0.49	0.59	0.62	0.71
利润系数%		30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%
利润现金流 (亿元)		0.06	0.07	0.08	0.09	0.13	0.15	0.18	0.19	0.21
折现率 WACC		9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%
永续年金增长率 g		2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
折现价值 (亿元)		0.06	0.06	0.06	0.07	0.09	0.09	0.10	0.09	1.31
估值 (亿元)	1.91									

资料来源: 东亚前海证券研究所预测

我们预计重组人凝血酶在中国市场的销售额有望在 2032 年将达到 34.73 亿元。

图表 90. 重组人凝血酶营收额预测 (亿元)

外用重组人凝血酶	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
外科手术台数 (万台)	8740.90	9457.70	10110.30	10706.80	11263.50	11792.90	12311.80	12828.90	13346.00	13863.10
外科手术使用局部止血药物的渗透率%	47.00%	45.90%	44.80%	43.70%	42.60%	41.50%	40.40%	39.30%	38.20%	37.10%
重组人凝血酶在局部止血药物的占比%	1%	3%	4%	6%	8%	10%	14%	18%	22%	27%
使用人重组凝血酶止血的手术台数 (万台)	41.08	130.23	181.18	280.73	383.86	489.41	696.36	907.52	1121.60	1388.67
每台手术的费用 (元/台)	300.00	294.00	288.12	282.36	276.71	271.18	265.75	260.44	255.23	250.12
手术费用 YOY	0%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%
研发成功率%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
营收预计 (亿元)	1.23	3.83	5.22	7.93	10.62	13.27	18.51	23.64	28.63	34.73
利润系数%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%	30.00%
利润现金流 (亿元)	0.37	1.15	1.57	2.38	3.19	3.98	5.55	7.09	8.59	10.42
折现率 WACC	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%	9.00%
永续年金增长率 g	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
折现价值 (亿元)	0.37	1.05	1.32	1.84	2.26	2.59	3.31	3.88	4.31	64.14
估值 (亿元)	85.06									

资料来源: 东亚前海证券研究所预测

DCF 估值法: 泽璟制药作为创新型 biotech 企业, 产品管线本身是公司的价值基础。我们对公司核心研发项目价值进行估测加总, 得到目前公司合理市值为 209.19 亿元。

图表 91. 泽璟制药 DCF 估值 (亿元)

药品	估值 (亿元)	折现率	永续增长率	峰值销售 (亿元)	占比
多纳非尼	47.37	9.00%	2.00%	17.58	22.65%
杰克替尼	74.84	9.00%	2.00%	28.18	35.78%
重组人促甲状腺素	1.91	9.00%	2.00%	0.71	0.91%
外用重组人凝血酶	85.06	9.00%	2.00%	34.73	40.66%
估值总计 (亿元)	209.19				

资料来源：东亚前海证券研究所预测

7.2. 投资建议

考虑到公司核心产品的市场空间、竞争格局以及商业化的不断加快，我们预计 2022-2024 年公司收入分别为 2.96 亿元、6.82 亿元、13.64 亿元，分别同比增长 55.54%、130.21%、100.09%；2022-2024 年归母净利润分别为 -4.75 亿元、-3.83 亿元、-1.61 亿元。通过 DCF 模型对公司保守估值可得公司 A 股合理市值 209.19 亿元。我们看好公司目前产品的竞争力和后续的商业化兑现，更重要的在于公司目前已形成合力的三大技术平台能够持续推出产品矩阵，首次覆盖，给予“推荐”评级。

8. 风险提示

创新药研发失败风险。创新药研发各个阶段存在研发失败风险，存在药物疗效及安全性不及预期风险，研发进度不及预期风险，尤其在疫情影响下，存在临床试验入组进度不及预期的风险。

商业化不及预期风险。公司商业化团队处于扩张阶段，可能出现商业化团队建设和目标医院与目标医生覆盖不及预期。

国内和海外市场竞争加剧风险。目前创新药市场竞争较为激烈，对于同适应症产品、同靶点产品，存在新药不断上市、市场竞争加剧的风险。

公司核心技术与管理层流失的风险。作为研发驱动的创新药公司，核心技术和管理人员会对公司经营造成重大影响，不排除存在该种可能。

政策波动风险。医药板块受政策影响较大，集采、医保等相关政策对药械价格的影响很大，若政策波动较大，超预期，存在药械降价风险，会对公司业绩产生较大影响。

利润表 (百万元)

	2021A	2022E	2023E	2024E
营业收入	190	296	682	1364
%同比增速	588%	56%	130%	100%
营业成本	6	22	52	101
毛利	184	274	630	1263
%营业收入	97%	92%	92%	93%
税金及附加	0	1	3	4
%营业收入	0%	0%	0%	0%
销售费用	140	243	491	846
%营业收入	73%	82%	72%	62%
管理费用	78	75	72	76
%营业收入	41%	25%	11%	6%
研发费用	509	505	498	541
%营业收入	268%	171%	73%	40%
财务费用	-35	-4	1	6
%营业收入	-18%	-1%	0%	0%
资产减值损失	0	0	0	0
信用减值损失	-4	0	0	0
其他收益	41	41	34	41
投资收益	11	2	4	3
净敞口套期收益	0	0	0	0
公允价值变动收益	2	0	0	0
资产处置收益	0	0	0	0
营业利润	-459	-503	-397	-166
%营业收入	-241%	-170%	-58%	-12%
营业外收支	-6	-2	-3	-4
利润总额	-465	-506	-400	-169
%营业收入	-244%	-171%	-59%	-12%
所得税费用	-3	0	0	0
净利润	-462	-506	-400	-169
%营业收入	-243%	-171%	-59%	-12%
归属于母公司的净利润	-451	-475	-383	-161
%同比增速	-41%	-5%	19%	58%
少数股东损益	-11	-30	-17	-9
EPS (元/股)	-1.88	-1.98	-1.60	-0.67

基本指标

	2021A	2022E	2023E	2024E
EPS	-1.88	-1.98	-1.60	-0.67
BVPS	4.98	3.00	1.41	0.74
PE	—	—	—	—
PEG	—	—	—	—
PB	11.80	16.78	35.77	68.14
EV/EBITDA	-29.13	-25.43	-34.91	-119.76
ROE	-38%	-66%	-113%	-90%
ROIC	-34%	-44%	-52%	-27%

资产负债表 (百万元)

	2021A	2022E	2023E	2024E
货币资金	1137	886	399	113
交易性金融资产	65	65	65	65
应收账款及应收票据	62	36	153	226
存货	52	89	150	255
预付账款	52	135	95	89
其他流动资产	38	40	38	40
流动资产合计	1406	1252	900	788
长期股权投资	0	0	0	0
投资性房地产	0	0	0	0
固定资产合计	99	131	157	178
无形资产	116	92	77	60
商誉	0	0	0	0
递延所得税资产	0	0	0	0
其他非流动资产	125	133	151	199
资产总计	1746	1607	1285	1225
短期借款	132	332	332	332
应付票据及应付账款	118	198	277	333
预收账款	0	0	0	0
应付职工薪酬	45	67	103	151
应交税费	25	36	28	31
其他流动负债	61	115	85	87
流动负债合计	381	747	825	934
长期借款	0	0	0	0
应付债券	0	0	0	0
递延所得税负债	16	16	16	16
其他非流动负债	96	96	96	96
负债合计	493	859	937	1046
归属于母公司的所有者权益	1196	721	338	178
少数股东权益	57	27	10	1
股东权益	1253	748	348	179
负债及股东权益	1746	1607	1285	1225

现金流量表 (百万元)

	2021A	2022E	2023E	2024E
经营活动现金流净额	-455	-376	-397	-164
投资	380	0	0	0
资本性支出	-71	-70	-85	-115
其他	17	2	4	3
投资活动现金流净额	327	-68	-81	-112
债权融资	-57	0	0	0
股权融资	0	0	0	0
银行贷款增加(减少)	171	200	0	0
筹资成本	-4	-7	-10	-10
其他	-16	0	0	0
筹资活动现金流净额	94	193	-10	-10
现金净流量	-35	-250	-488	-285

特别声明

《证券期货投资者适当性管理办法》、《证券经营机构投资者适当性管理实施指引（试行）》已于2017年7月1日起正式实施。根据上述规定，东亚前海证券评定此研报的风险等级为R3（中风险），因此通过公共平台推送的研报其适用的投资者类别仅限定为专业投资者及风险承受能力为C3、C4、C5的普通投资者。若您并非专业投资者及风险承受能力为C3、C4、C5的普通投资者，请取消阅读，请勿收藏、接收或使用本研报中的任何信息。因此受限于访问权限的设置，若给您造成不便，烦请见谅！感谢您给予的理解与配合。

分析师声明

负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。负责准备本报告的分析师获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户的反馈、竞争性因素以及东亚前海证券股份有限公司的整体收益。所有研究分析师或工作人员保证他们报酬的任何一部分不曾与，不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

分析师介绍

汪玲，东亚前海证券研究所大消费组长兼食品饮料首席。中央财经大学会计系。2021年加入东亚前海证券，多年消费品研究经验，善于从行业框架、产业发展规律挖掘公司价值。

投资评级说明

东亚前海证券行业评级体系：推荐、中性、回避

推荐：未来6—12个月，预计该行业指数表现强于同期市场基准指数。

中性：未来6—12个月，预计该行业指数表现基本与同期市场基准指数持平。

回避：未来6—12个月，预计该行业指数表现弱于同期市场基准指数。

市场基准指数为沪深300指数。

东亚前海证券公司评级体系：强烈推荐、推荐、中性、回避

强烈推荐：未来6—12个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数涨幅在20%以上。该评级由分析师给出。

推荐：未来6—12个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数涨幅介于5%—20%。该评级由分析师给出。

中性：未来6—12个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数变动幅度介于-5%—5%。该评级由分析师给出。

回避：未来6—12个月，预计该公司股价相对同期市场基准指数跌幅在5%以上。该评级由分析师给出。

市场基准指数为沪深300指数。

分析、估值方法的局限性说明

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

免责声明

东亚前海证券有限责任公司经中国证券监督管理委员会批复，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告由东亚前海证券有限责任公司（以下简称东亚前海证券）向其机构或个人客户（以下简称客户）提供，无意针对或意图违反任何地区、国家、城市或其它法律管辖区域内的法律法规。

东亚前海证券无需因接收人收到本报告而视其为客户。本报告是发送给东亚前海证券客户的，属于机密材料，只有东亚前海证券客户才能参考或使用，如接收人并非东亚前海证券客户，请及时退回并删除。

本报告所载的全部内容只供客户做参考之用，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。东亚前海证券根据公开资料或信息客观、公正地撰写本报告，但不保证该公开资料或信息内容的准确性或完整性。客户请勿将本报告视为投资决策的唯一依据而取代个人的独立判断。

东亚前海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。东亚前海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。

本报告所载内容反映的是东亚前海证券在发表本报告当日的判断，东亚前海证券可能发出其它与本报告所载内容不一致或有不同结论的报告，但东亚前海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。东亚前海证券不对因客户使用本报告而导致的损失负任何责任。

本报告可能附带其它网站的地址或超级链接，对于可能涉及的东亚前海证券网站以外的地址或超级链接，东亚前海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分，客户需自行承担浏览这些网站的费用或风险。

东亚前海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。东亚前海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。

除非另有说明，所有本报告的版权属于东亚前海证券。未经东亚前海证券事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式更改、复制、传播本报告中的任何材料，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。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，均为东亚前海证券的商标、服务标识及标记。

东亚前海证券版权所有并保留一切权利。

机构销售通讯录

地区	联系人	联系电话	邮箱
北京地区	林泽娜	15622207263	linzn716@easec.com.cn
上海地区	朱虹	15201727233	zhuh731@easec.com.cn
广深地区	刘海华	13710051355	liuhh717@easec.com.cn

联系我们

东亚前海证券有限责任公司 研究所

北京地区：北京市东城区朝阳门北大街8号富华大厦A座二层

邮编：100086

上海地区：上海市浦东新区世纪大道1788号陆家嘴金控广场1号27楼

邮编：200120

广深地区：深圳市福田区中心四路1号嘉里建设广场第一座第23层

邮编：518046

公司网址：<http://www.easec.com.cn/>