



“择”良药而栖，辟无人之“径”

——泽璟制药-U 首次覆盖报告

医药生物/化学制药

投资摘要:

公司致力于肿瘤，出血、免疫、肝胆等多个差异化治疗领域的未满足需求，已有的药物均表现出 me-better/best-in-class 的潜质，III 期临床试验的规模以及体现的药物安全性均为同类最佳。2023 年，公司两款主要产品有望上市。

多纳非尼对于晚期肝细胞癌的良好疗效已得到充分验证

- 多纳非尼是晚期肝细胞癌治疗领域十四年来，全球范围内第一个在单药头对头比较的大型 III 期临床试验中，生存获益优于索拉非尼的抗肿瘤药。
- 多纳非尼≥3 级的 TRAE 以及导致停药/减量的 AE 发生率在所有一线治疗中最低。

杰克替尼上市在即，适应症广阔

- 杰克替尼治疗中国 MF 患者的现有疗效和安全性均显示出较大优势，特别是在 24 周的 SVR35 和减少骨髓纤维化患者的 3 级贫血上，表现尤为突出，具有 Best-in-Class 的潜质，有望为 MF 患者提供“中国方案”。
- 杰克替尼治疗斑秃患者的疗效已经得到有效的验证；目前国内尚无治疗斑秃的 JAK 抑制剂上市。

重组人凝血酶填补市场空白，国内唯一

由于其唯一性以及对于国内竞品全方位的优势，几乎可以肯定一旦上市就会占领主要市场。

投资建议:

差异化管线迎来收获期，业绩增量可期，拐点已现。预计 2022-2024 年公司营收分别为 3/10.1/16.3 亿元，同比增长 59.7%/232.8%/61%。2022-2024 年公司归母净利润-4.66/-1.55/1.66 亿元，对应每股收益-1.94/-0.65/0.69 元。公司 2023 年目标价为 84 元，首次覆盖给予“买入”评级。

风险提示: 多纳非尼销量不及预期；临床试验失败风险；杰克替尼，重组人凝血酶上市时间推迟/上市失败。

财务指标预测

指标	2020A	2021A	2022E	2023E	2024E
营业收入(百万元)	27.66	190.36	304.00	1,011.59	1,626.08
增长率(%)	0.00%	588.21%	59.70%	232.76%	60.74%
归母净利润(百万元)	-319.22	-451.00	-466.42	-155.39	166.26
增长率(%)	-30.89%	-41.28%	-3.42%	66.68%	-206.99%
净资产收益率(%)	-19.73%	-37.70%	-62.46%	-26.28%	21.94%
每股收益(元)	-1.36	-1.88	-1.94	-0.65	0.69
PE	-42.07	-30.43	-29.44	-88.36	82.58
PB	8.49	11.48	18.39	23.22	18.12

资料来源: Wind, 申港证券研究所

评级

买入(首次)

2023 年 4 月 13 日

曹旭特

分析师

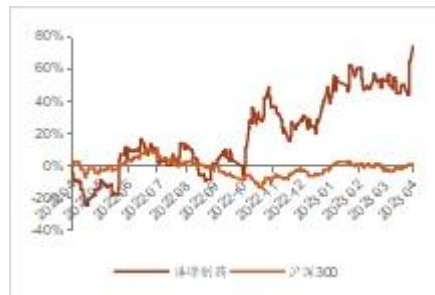
SAC 执业证书编号: S1660519040001

交易数据

时间 2023.4.13

总市值/流通市值(亿元)	136.5/81.5
总股本(万股)	24,000.0
资产负债率(%)	
每股净资产(元)	
收盘价(元)	56.81
一年内最低价/最高价(元)	58.39/21.68

公司股价表现走势图



资料来源: iFind, 申港证券研究所

内容目录

1. 公司聚焦差异化的治疗领域.....	5
1.1 股权结构清晰.....	5
1.2 领先的核心技术平台.....	5
1.3 在研管线丰富.....	6
2. 氘代技术改善药物作用机制.....	7
3. 多纳非尼-杀出重围 快速放量.....	10
3.1 多纳非尼对于晚期肝癌的疗效与安全性独占鳌头.....	10
3.2 多纳非尼治疗局部晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC).....	19
4. 杰克替尼上市在即 适应症广阔.....	22
4.1 高速发展的 JAK 抑制剂.....	22
4.2 杰克替尼治疗骨髓纤维化.....	26
4.3 杰克替尼治疗斑秃、.....	29
4.4 其它适应症.....	32
5. 重组人凝血酶-国内唯一 优势突出.....	33
6. 注射用重组人促甲状腺激素.....	35
7. 氘代药物的机遇和挑战&抗体管线的未来可期.....	37
8. 销售预测.....	41
8.1 多纳非尼销售预测.....	41
8.2 杰克替尼销售预测.....	43
8.3 重组人凝血酶销售预测.....	45
8.4 重组人促甲状腺激素销售预测.....	46
8.5 其它估值因素.....	47
9. 盈利预测与估值.....	48
9.1 盈利预测.....	48
9.2 相对估值与投资评级.....	48
10. 风险提示.....	49

图表目录

图 1: 公司股权结构.....	5
图 2: 公司产品管线.....	7
图 3: 多纳非尼氘代技术原理.....	8
图 4: 多纳非尼作用机制.....	9
图 5: 肝癌对全球造成沉重的负担.....	10
图 6: 全球肝癌的发病率与死亡率 (中国均名列前茅).....	11
图 7: ZGDH3 试验对象更符合中国国情 (患者更年轻, 分期更晚, HBV 感染更多).....	11
图 8: 多纳非尼组的中位生存期较索拉非尼组显著延长.....	12
图 9: 多纳非尼在多数亚组中均显示了比索拉非尼更大的治疗获益.....	13
图 10: 多纳非尼 ≥ 3 级 TRAE 发生率显著低于索拉非尼.....	13
图 11: 多纳非尼导致停药及减量的 AE 发生率低于索拉非尼.....	13
图 12: 肝癌的临床诊断标准及路线图.....	14
图 13: 中国肝癌临床分期与治疗路线图.....	14
图 14: 晚期肝癌各组一线研究的 mOS 对比.....	15
图 15: 晚期肝癌各组一线研究 ≥ 3 级的 TrAE 对比.....	15

图 16:	晚期肝癌一线免疫联合治疗方案	16
图 17:	晚期肝癌 2022 版 CSCO 指南更新	16
图 18:	晚期肝癌一线疗法不同病原分型各组 OS (HR)	18
图 19:	五种 HCC 一线疗法的 CEA 分析 (多纳非尼的成本效益比最佳)	18
图 20:	RAIR-DTC 年发病人数及增长率	20
图 21:	使用多纳非尼前后的 TTD 变化	21
图 22:	多纳非尼治疗后 4 周的 Tg 变化	21
图 23:	多纳非尼单季营收	21
图 24:	多纳非尼单季估算销量	21
图 25:	JAK-STAT 介导的细胞因子信号网络	23
图 26:	JAK 抑制剂国内市场销售额 (万元)	25
图 27:	中国骨髓纤维化患病人数	26
图 28:	中国骨髓纤维化靶向药市场规模	26
图 29:	受试者脾脏体积变化示意图	27
图 30:	杰克替尼不良事件发生情况	27
图 31:	JAK 抑制剂治疗 MF 的有效性分析	29
图 32:	JAK 抑制剂治疗 MF 的安全性分析	29
图 33:	中国斑秃患病人数	30
图 34:	斑秃的发生机制	30
图 35:	重组人凝血酶作用机制	33
图 36:	中国外科手术台数	34
图 37:	中国外科手术局部止血药市场规模	34
图 38:	中国分化型甲状腺癌新发病人数	36
图 39:	中国重组人 TSH 药物市场规模	36
图 40:	ZGrhTSH 和 THW 阶段血清 TSH 水平	36
图 41:	ZGrhTSH 和 THW 阶段的甲状腺功能减退症状和体征	36
图 42:	泽璟制药抗体布局	39
图 43:	PD-1/TIGIT 作用机制	39
图 44:	杰克替尼的其它适应症	47
财务指标预测		1
表 1:	氙代药物改善作用机制的案例	8
表 2:	多纳非尼与索拉非尼的药物机制对比	9
表 3:	多纳非尼已被纳入的国家级指南	10
表 4:	晚期肝癌头对头 RCT 汇总	14
表 5:	晚期肝癌一线疗法不同病原分型各组 OS (HR)	17
表 6:	DIRECTION 研究各亚组 mPFS 数据	20
表 7:	已上市的 JAK 抑制剂原研药	23
表 8:	已在中国上市的 JAK 抑制剂	24
表 9:	国内 JAK 抑制剂研发现状	24
表 10:	JAK 抑制剂治疗 MF 的主要临床试验汇总	28
表 11:	JAK 抑制剂治疗斑秃临床试验汇总	31
表 12:	国内外科手术局部止血药物汇总	34
表 13:	重组人凝血酶的技术优势	35
表 14:	仑伐替尼集采中标结果	38
表 15:	TIGIT 抗体交易记录	40

表 16: 多纳非尼未来 10 年销售预测	42
表 17: 杰克替尼未来 10 年销售预测	43
表 18: 重组人凝血酶未来 10 年销售预测	45
表 19: rhTSH 未来 10 年销售预测	46
表 20: 公司营收 (百万元) 预测	48
表 21: 可比公司估值	49
表 22: 公司盈利预测表	51

1. 公司聚焦差异化的治疗领域

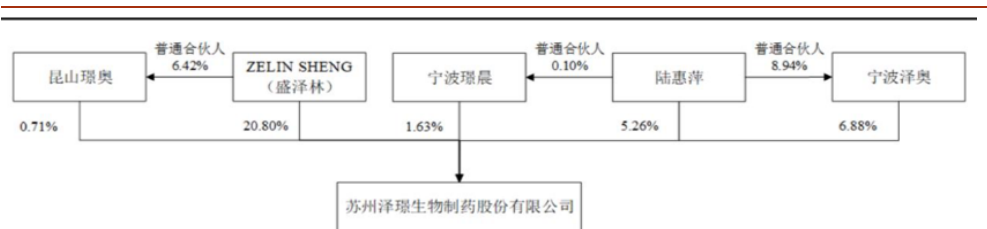
泽璟制药已成功建立了两个特色核心技术平台，即小分子药物研发及产业化平台、复杂重组蛋白新药和抗体新药研发及产业化平台。依托这两个技术平台，公司开发了丰富的产品管线，覆盖肝癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、鼻咽癌、骨髓增殖性肿瘤等多种癌症和血液肿瘤，出血、免疫炎症性疾病、肝胆疾病等多个差异化的治疗领域。

1.1 股权结构清晰

公司股权结构清晰。控股股东为 ZELIN SHENG（盛泽林），实际控制人为 ZELIN SHENG（盛泽林）、陆惠萍。

截至 2022 年 9 月 30 日，ZELIN SHENG（盛泽林）直接持有公司 20.8% 的股份、陆惠萍直接持有公司 5.26% 的股份；ZELIN SHENG（盛泽林）通过昆山璟奥控制公司 0.71% 股份，陆惠萍通过宁波泽奥和宁波璟晨分别控制公司 6.88% 和 1.63% 的股份。通过上述方式，上述一致行动人共拥有公司 35.28% 表决权。

图1：公司股权结构



资料来源：公司招股书，申港证券研究所

1.2 领先的核心技术平台

一、小分子新药研发平台

小分子药物研发和产业化平台是公司小分子新药研发的基础。公司核心技术之一是全球领先的药物稳定技术，即利用氟-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-碳键改为氟-碳键，从而可能获得药效更优、和/或药代性质更佳、和/或不良反应发生率更低的专利新化合物，有效地保证新药开发的成功率。同时，公司亦积极采用构效关系筛选、计算机辅助模拟设计、新晶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。

二、重组蛋白新药和抗体研发平台

- 多数重组治疗性蛋白质是复杂的修饰蛋白，其生产工艺复杂、极具挑战性。公司利用其复杂重组蛋白新药研发及产业化平台，成功研发了重组人凝血酶、注射用重组人促甲状腺激素等复杂蛋白质药物和双特异性抗体 ZG005。产品发展的目标是成为国内领先。

- ◆ GENSUN 建立了研发先进水平肿瘤免疫治疗抗体药物的技术能力，包括全新人源化治疗抗体的发现、复杂双特异和三特异抗体分子的基因工程改造，以及通过体外、体内的分析测试筛选和鉴定候选药物，从而拥有端到端 (END-TO-END) 的蛋白质治疗药物发现和优化能力，可以识别出高潜力靶点及其组合的成功机会，有望获得最佳候选药物及全球知识产权。这些抗体新药也可与公司的小分子靶向新药形成极具潜力的产品管线组合。

1.3 在研管线丰富

公司在**肿瘤、出血及血液疾病、免疫炎症性疾病和肝胆疾病**等多个差异化的治疗领域拥有丰富的产品管线

- ◆ 2021 年 6 月，公司产品多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌获得上市批准；
- ◆ 2022 年 8 月，多纳非尼片治疗进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌获得上市批准。
- ◆ 截至目前，拥有 16 个主要在研药品的 42 项主要在研项目，其中，除多纳非尼片外，3 个在研药品（重组人凝血酶、盐酸杰克替尼片和注射用重组人促甲状腺激素）的 8 项适应症处于新药上市申请、III 期或注册临床试验阶段，6 个在研药品处于 I 或 II 期临床试验阶段（杰克替尼乳膏、奥贝胆酸镁片、ZG19018 片、ZG005 粉针剂、奥卡替尼胶囊和注射用 ZGGS18），6 个在研药品处于临床前研发阶段，较公司首次公开发行股票时增加数项新的在研项目。
- ◆ 同时，公司子公司 GENSUN 将 GS02 (TIGIT 单抗) 及 GS19 (PD-L1/TGF- β 双特异抗体) 项目的大中华区权益分别授权予齐鲁制药、开拓药业。

截至 2022 年 12 月，公司主要在研药物管线(不包括已对外授权的在研药物管线)如下图所示

图2: 公司产品管线

在研新药	适应症	技术来源	药物作用靶点	临床前	IND审评	临床试验			NDA/ BLA	获批	临床开展区域
						I期	II期	III期			
甲磺酸多纳非尼片	晚期肝癌一线治疗	自主研发	Raf、MEK、ERK; VEGFR、PDGFR							2021/06	中国
	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									2022/08	
	复发急性髓系白血病										
	肝癌辅助治疗										
	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								
重组人凝血酶	在肝脏切除术后毛细血管和小静脉血/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	自主研发	Thrombin								中国
盐酸杰克替尼片	骨髓纤维化	自主研发	JAK 1/2/3								中国
	芦可替尼不耐受的骨髓纤维化										
	芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化										
	重症斑秃										
	中重度特应性皮炎										
	特发性肺纤维化										
	急性移植物抗宿主病										
	慢性移植物抗宿主病										
	中重度斑块状银屑病										
	强直性脊柱炎										
	骨髓增生异常综合征伴有骨髓纤维化或骨髓增生异常综合征/骨髓增生异常综合征(伴有骨髓纤维化(与阿扎胞苷联合使用))										
	骨髓纤维化										
	重型新型冠状病毒肺炎										
系统性红斑狼疮											
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								中国
	甲状腺癌辅助治疗										
盐酸杰克替尼乳膏	轻中度斑秃	自主研发	JAK 1/2/3								中国
	轻中度特应性皮炎										
奥替尼尼胶囊	ALK 突变阳性非小细胞肺癌	自主研发	ALK								中国
奥贝胆酸缓释片	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								中国
ZG19018片	KRAS G12C 突变的晚期实体瘤	自主研发	KRAS G12C 突变								中国
	KRAS G12C 突变的晚期实体瘤										
ZG005粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	PD-1/TIGIT 双靶点								中国
	晚期实体瘤										
注射用ZGGS18	晚期实体瘤	自主研发	VEGF/TGF-β								中国
	晚期实体瘤										
ZG1905	止血(外用)	自主研发	Thrombin								美国
ZG170607注射剂	晚期实体瘤	自主研发	TLR8								
ZG006粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	CD3/DLL3								
ZGGS001粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	免疫三靶点								
GS11粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	TAA/CD3								
GS15粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	免疫双靶点								

资料来源: 公司官网, 公司招股书, 申港证券研究所

2. 氘代技术改善药物作用机制

氢(Hydrogen, H) 在元素周期表中排第一位。氘(Deuterium, D)是氢的稳定性非放射性同位素。由于氘和氢的原子质量相差显著, 碳和氘形成的键会在较低的频率上振动, 其零点基础能量比相应的碳氢键能量要低, 而他们的过渡态活化能是相近的, 所以使碳氘键断裂要比使碳氢键断裂需要更多的能量。氘代药物是指对某种药物分子上特定位点进行一个或多个氘-氢原子替换所获得的药物, 其中应用最广泛的是碳-氢键替换成为碳-氘键。

50 多年前,科学家首次发现氟修饰化合物可限制其在动物体内的代谢,主要就是因为碳-氟键在体内经肝药酶代谢的过程相比碳-氢键需要更高的能量。后续更多的研究进一步发现,氟代化可能会改变药物代谢,明显改善药代动力学(PK),有效地降低药物代谢速度,有助于延长其半衰期、降低毒性、改变分子手性或增加分子稳定性等,从而减少给药频率和剂量,同时提高生物活性、临床疗效、安全性和耐受性。

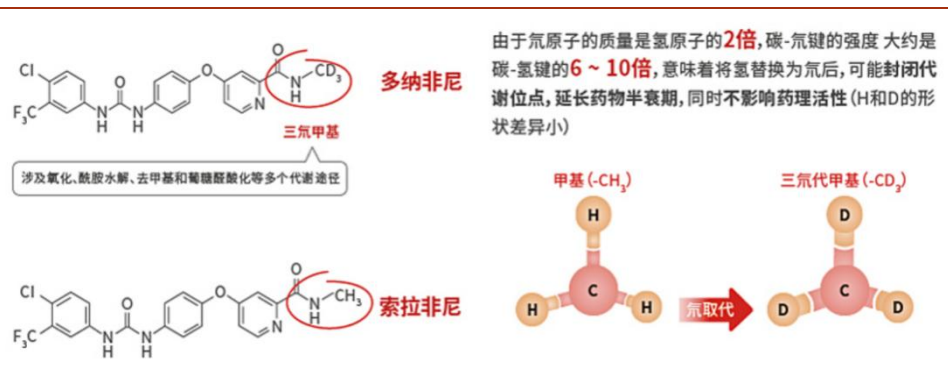
表1: 氟代药物改善作用机制的案例

机制	案例
特定位点决定药物代谢速率 -降低给药剂量和频率	丁苯那嗪氟代化后,药物的清除半衰期从 2-8 小时延长至 9-10 小时。在保留疗效的情况下,氟代丁苯那嗪的给药剂量和给药频率均下降,且毒副作用减轻,患者的耐受性提高
特定位点与毒性代谢产物有关 -减少毒性代谢物的形成	帕罗西汀的双氟代化合物 CTP-347 难以被 CYP2D6 氧化,因此可以明显减少卡宾的形成,解除帕罗西汀与其他 CYP2D6 代谢药物间的药-药相互作用
特定位点与手性药物对映异构体稳定性有关 -提高稳定性	当手性中心含有氢原子时,对映异构体间转换速率较快,难以得到稳定的单一优选对映体;而利用氟取代手性中心的氢,可以稳定手性中心和优选对映体,减少构型互换。对于沙利度胺类似物的氟代药物开发正是应用上述策略的典型案列
特定位点与药物分子的体外降解有关 -减缓药物降解速度	碳-氢键被氟代化后药物稳定性往往增强,不但可以延缓药物体内分解,还可减慢药物体外降解过程,延长不稳定性药物的保质期。药物化学研究显示,多巴胺氟化异构体的分解速度比氢异构体慢 12.8 倍

资料来源: 氟代药物及其在抗肿瘤新药研发中的应用前景[J]. 临床肿瘤学杂志,2020,25(12):1138-1143, 申港证券研究所

目前,国内外已有多家制药企业正在积极开发氟代药物,其中甲磺酸多纳非尼(Donafenib mesylate),即氟代索拉非尼,是第一个完成了与阳性标准治疗药物索拉非尼一线治疗晚期肝细胞癌随机对照、单药头对头比较的 III 期注册临床研究,且达到研究主要终点和具有生存优势的国家 1 类新药,并且成为国内甚至全球首个获批上市的氟代抗肿瘤药物。

图3: 多纳非尼氟代技术原理



资料来源: 健客, 申港证券研究所

多纳非尼的氟代化取代位点涉及药物的氧化、酰胺水解、去甲基和葡糖醛酸化等多个代谢途径。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多条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。

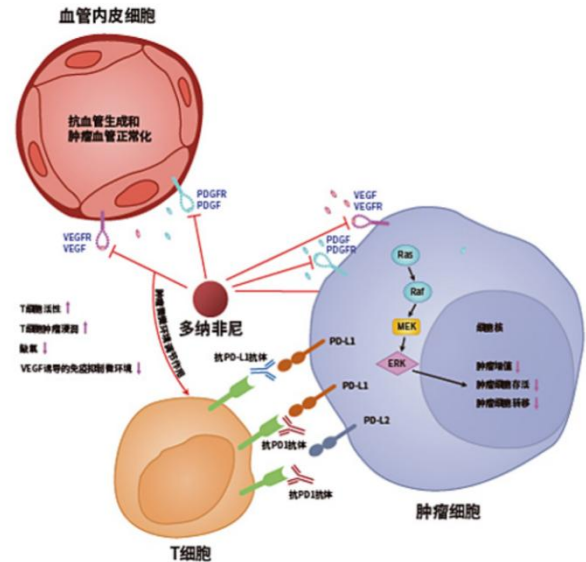
图4: 多纳非尼作用机制

直接抑制Raf激酶

在体外激酶实验中, 甲苯磺酸多纳非尼能够直接抑制野生型Raf、B-Raf和V600E Raf三种激酶对其底物的磷酸化

抑制VEGF和PDGF

在细胞水平, 甲苯磺酸多纳非尼对于VEGF和PDGF的受体酪氨酸激酶的磷酸化有抑制活性; 进一步, 甲苯磺酸多纳非尼亦抑制这些因子激活其受体后的下游激酶的激活



资料来源: 健客, 申港证券研究所

表2: 多纳非尼与索拉非尼的药物机制对比

	多纳非尼 vs 索拉非尼
代谢途径改变	<ol style="list-style-type: none"> 在非临床代谢实验中, 可以观察到大鼠血浆中氘代甲基羟基化代谢产物 M3 相对峰面积含量远低于索拉非尼研究 (3.9% vs.16.8%) 在索拉非尼研究中, 酰胺键水解代谢产物 M6 是主要代谢产物, 占到给药剂量的 19.1%; 另有文献报道该代谢产物 M6 在体内进一步葡萄糖醛酸化的产物会损伤肠细胞并引起腹泻。而在多纳非尼 ¹⁴C 物质平衡与生物转化 I 期试验中, 未在人的粪便和尿液样本中检测到 M6
人体稳态血药峰浓度和血浆暴露提高	<ol style="list-style-type: none"> 在晚期恶性实体瘤患者的剂量递增、安全性和耐受性 I 期临床研究中, 多纳非尼的 0.2 g po bid(每日两次)给药组达到稳态后的 Cmax 和 AUC 略高于文献中索拉非尼 0.4 g po bid 在中国和日本人群中的暴露量。 在 ZGDH3 试验中, 多纳非尼 0.2 g po bid 连续给药后稳态 Cmax 和 AUC 也均高于对照组索拉非尼 0.4 g po bid
临床有效性和安全性提高	<ol style="list-style-type: none"> 在 ZGDH3 试验中, 多纳非尼组的中位 OS 较索拉非尼组有显著延长(12.1 个月 vs. 10.3 个月; HR = 0.831, 95% CI: 0.699~0.988)。 在 ZGDH3 试验中, 相比于索拉非尼, 多纳非尼显示出更好的耐受性。在 ≥3 级 AE、≥3 级 ADR 和导致暂停用药及减量的 ADR 等指标上, 多纳非尼组的发生率均显著低于索拉非尼组; 特别是手足皮肤反应、肝功能异常和腹泻的发生率和严重程度均明显低于索拉非尼组

资料来源: 氘代药物及其在抗肿瘤新药研发中的应用前景[J]. 临床肿瘤学杂志,2020,25(12):1138-1143, 申港证券研究所

多纳非尼与索拉非尼的药物机制对比证明了在药效学、PK 和临床有效性、安全性等方面多纳非尼的氘代药物特性, 即**体外抗肿瘤活性不变, 体内抗肿瘤活性增强且安全性提高**。这也是多纳非尼在与索拉非尼头对头试验 (ZGDH3) 中展现出优效性

的机制所在。

2021 年 6 月，多纳非尼正式获得 NMPA 批准，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 (HCC) 患者。目前多纳非尼已被多项国家级指南纳入。

表3: 多纳非尼已被纳入的国家级指南

1	《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》
2	《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》(证据等级 1, 推荐 A)
3	《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南(2022)》(I 级专家推荐和 1A 类证据)
4	《中国肿瘤整合诊治指南(CACA 指南)》
5	《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021 年版)》
6	《肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识(2021 年版)》(一级推荐)
7	《肝癌靶向治疗专家共识》
8	《中国肝癌多学科综合治疗专家共识》
9	《中国肝癌经动脉化疗栓塞治疗 (TACE) 临床实践指南(2021 年版)》
10	《中国原发性肝细胞癌放射治疗指南(2020 年版)》

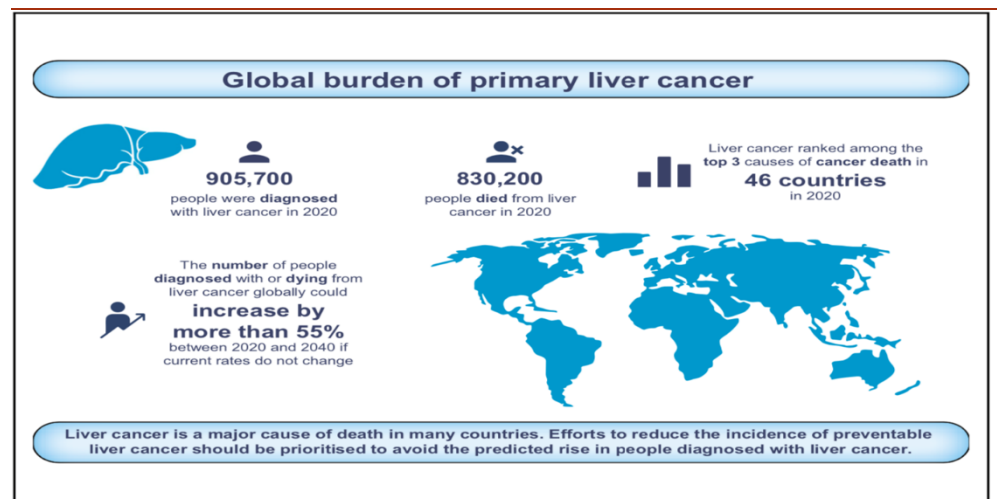
资料来源: 公司招股书, 申港证券研究所

3. 多纳非尼-杀出重围 快速放量

3.1 多纳非尼对于晚期肝癌的疗效与安全性独占鳌头

肝癌是全世界范围内常见的消化系统恶性肿瘤，是 46 个国家癌症死亡的三大原因之一，也是全球 90 个国家癌症死亡的五大原因之一。根据预测，随着世界人口的增长，未来 20 年的病例和死亡人数将持续上升（图 5）。

图5: 肝癌对全球造成沉重的负担

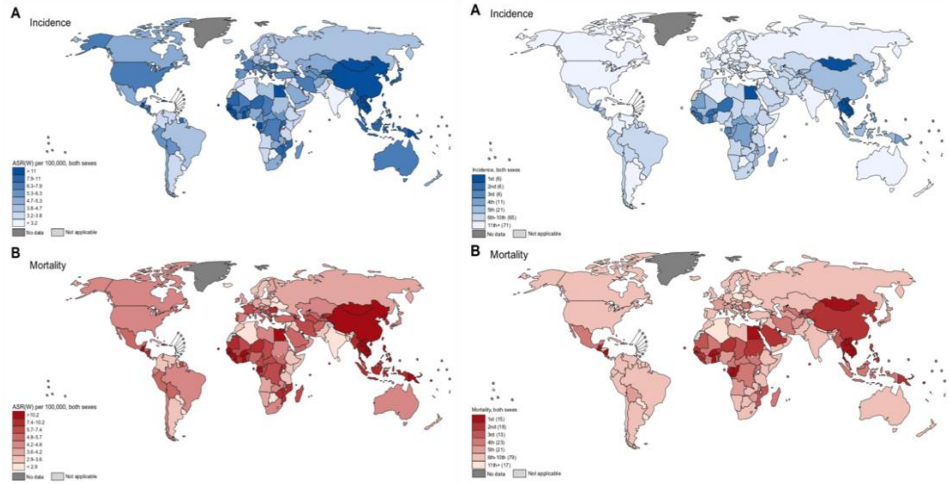


资料来源: Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1598-1606, 申港证券研究所

肝癌在我国尤其高发，全球约一半的新发和死亡肝癌患者都发生在中国（图 6）。根据 GLOBOCAN 2020 公布的新数据，我国肝癌年新发病例达到 41 万人，死亡人

数高达 39.1 万人。肝癌的死亡案例和新发案例如此接近,进一步说明了肝癌的凶险。另一方面,由于肝癌发病隐匿,早期无特异性症状,很多肝癌患者确诊时就已经是晚期,治疗难度大,预后也更差。

图6: 全球肝癌的发病率与死亡率 (中国均名列前茅)



资料来源: Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1598-1606, 申港证券研究所

中国的肝癌如此高发而且难治,罪魁祸首之一就是肝炎。肝炎病毒感染是目前较为明确导致肝癌发病的主要原因。大部分肝癌患者都经历过“肝炎-肝硬化-肝癌”这样的三部曲过程。我国不仅是肝癌大国,也是乙肝大国,根据《慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年版)》,目前估计有 7000 万的乙肝病毒携带者,甚至 84% 的肝癌患者都由乙肝病毒感染所致。这也造成了中国肝癌和西方肝癌在病理和治疗方面的许多不同,急切需要更安全有效且适合中国患者的中国式解决方案。

南京金陵医院肿瘤中心秦叔逵教授和四川大学华西医院毕锋教授共同主导了多纳非尼与索拉非尼头对头用于中国晚期肝癌患者一线治疗的临床试验 ZGDH3 研究,结果于 2021 年 6 月 30 日公布在国际著名临床肿瘤期刊《临床肿瘤学杂志》(Journal of Clinical Oncology, JCO) 上。

秦叔逵教授和毕锋教授表示:“多纳非尼是晚期肝细胞癌治疗领域十四年来,全球范围内第一个在单药头对头比较的大型 III 期临床试验中,生存获益和安全性均优于索拉非尼的抗肿瘤新药。”

一、试验设计

ZGDH3 研究共纳入了 668 例晚期肝细胞癌患者,全都是中国患者。大部分患者体能状况不佳,其中 90% 患者都存在乙肝病毒感染,而伴门静脉侵犯和/或肝外转移者也占到了 73%,人群基线疾病状态更差,更符合中国肝癌患者的普遍特征。

图7: ZGDH3 试验对象更符合中国国情 (患者更年轻,分期更晚,HBV 感染更多)

指标	多纳非尼 (n=328)	索拉非尼 (n=331)	指标	多纳非尼 (n=328)	索拉非尼 (n=331)
年龄均值 (SD), 岁	53.2 (10.13)	52.8 (10.84)	门静脉侵犯和/或肝外转移, n (%)		
性别, 男, n (%)	281 (85.7)	291 (87.9)	有	241 (73.5)	243 (73.4)
Child-Pugh 评分, n (%)			无	87 (26.5)	88 (26.6)
5	262 (79.9)	259 (78.2)	AFP ≥ 400 µg/L, n (%)	173 (52.7)	177 (53.5)
6	62 (18.9)	59 (17.8)	HCC 病因, n (%)		
7	4 (1.2)	13 (3.9)	HBV	293 (89.3)	301 (90.9)
ECOG PS, n (%)			HCV	7 (2.1)	5 (1.5)
0	127 (38.7)	110 (33.2)	NAFLD	0	2 (0.6)
1	201 (61.3)	221 (66.8)	其他	28 (8.5)	23 (6.9)
BCLC 分期, n (%)			既往经过局部治疗, n (%)	261 (79.6)	261 (78.9)
B	42 (12.8)	41 (12.4)			
C	286 (87.2)	290 (87.6)			

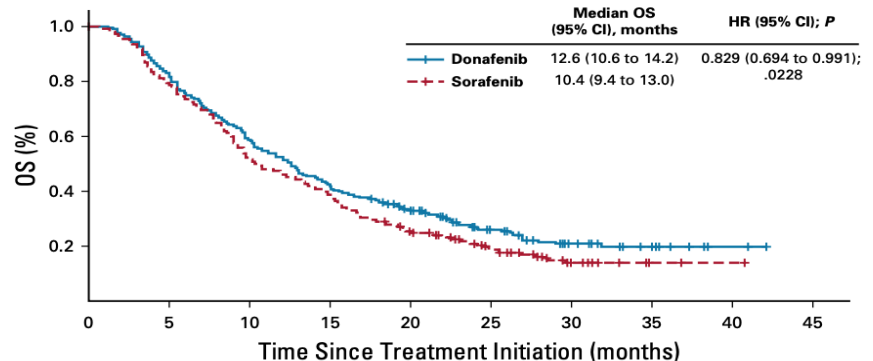
AFP, 甲胎蛋白; BCLC, 巴塞罗那肝癌; EHS, 肝外转移; HBV, 乙型肝炎病毒; HCV, 丙型肝炎病毒; NAFLD, 非酒精性脂肪性肝病; SD, 标准差。

资料来源: 健客, 申港证券研究所

二、试验结果

在全分析集患者中, 多纳非尼组和索拉非尼组的中位生存期 (mOS) 分别为 12.6 个月和 10.4 个月, 差异具有统计学显著意义; 其中多纳非尼组的 18 个月 OS 率也高于索拉非尼组 (35.4%v 28.1%)。

图8: 多纳非尼组的中位生存期较索拉非尼组显著延长



No. at risk: (censored)	312	255	183	131	93	52	25	10	2	0
Donafenib arm	312	255	183	131	93	52	25	10	2	0
Sorafenib arm	316	250	165	122	74	39	15	2	1	0

资料来源: Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. J Clin Oncol. 2021 Sep 20;39(27):3002-3011, 申港证券研究所

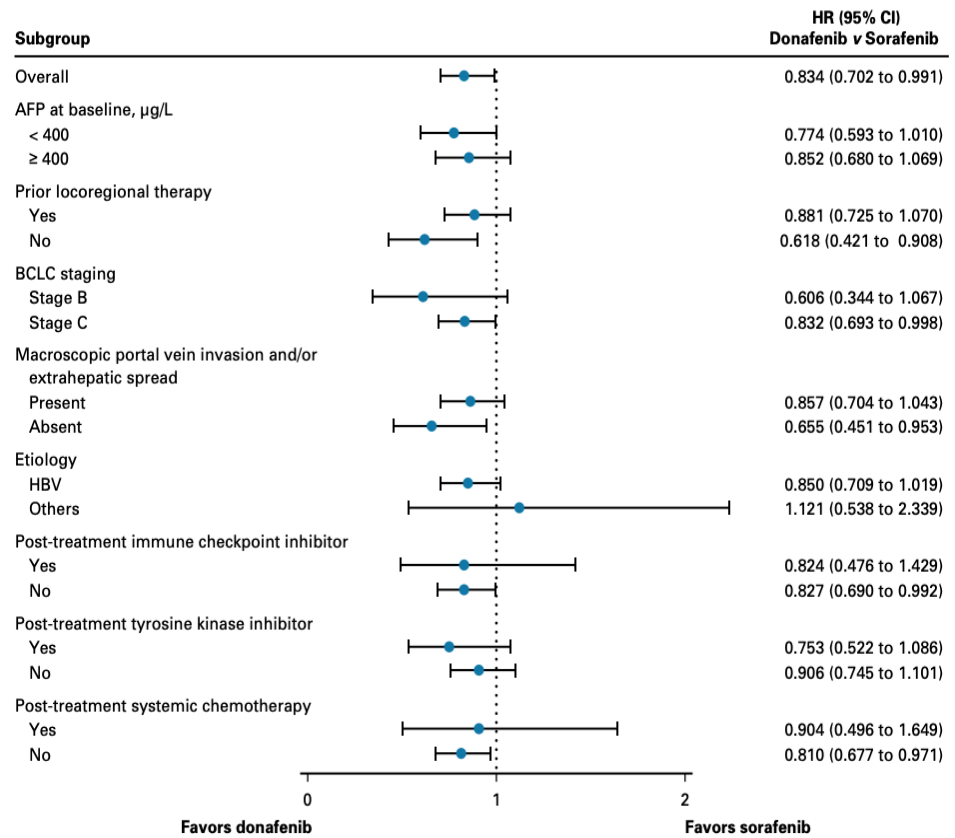
多纳非尼的生存曲线和索拉非尼拉开了明显的差距, 而且随着使用时间的延长, 仍然发挥着稳定的疗效, 让更多肝癌患者的生存期超过 3 年甚至更长。

在基线无门静脉侵犯和/或肝外转移患者中, 多纳非尼组的 mOS 较索拉非尼组延长了 6.1 个月 (21.7 vs 15.6 个月), 效果更为显著。

多纳非尼在中国高发的乙肝肝癌患者中表现尤其令人兴奋。该研究表明, 不仅仅在乙肝病毒感染患者中, 实际上在大多数预设亚组中, 多纳非尼均显示了比索拉非尼

更大的治疗获益，证实多纳非尼对中国肝癌患者，特别是乙肝肝癌患者的疗效。

图9：多纳非尼在多数亚组中均显示了比索拉非尼更大的治疗获益



资料来源：Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A

Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. J Clin Oncol. 2021 Sep 20;39(27):3002-3011, 申港证券研究所

三、安全性

多纳非尼单药具有良好的安全性，≥3级的治疗相关不良反应（TRAE）发生率显著低于索拉非尼（38% vs 50%）。两组导致停药及减量的不良事件发生率分别为 30.3% 和 42.5%，该研究证明，相比于索拉非尼，多纳非尼的安全性更好，患者的耐受性也更高，更适合长期使用。

图10：多纳非尼≥3级 TRAE 发生率显著低于索拉非尼

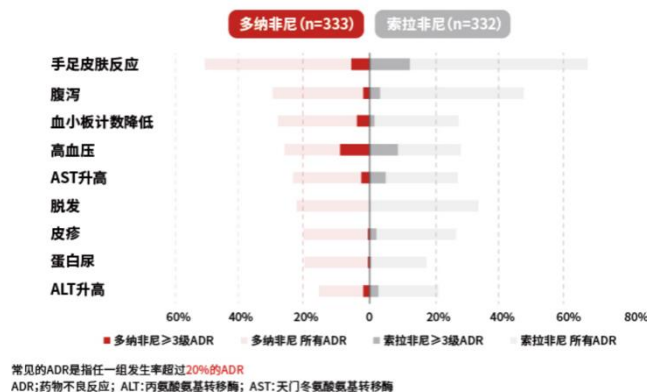
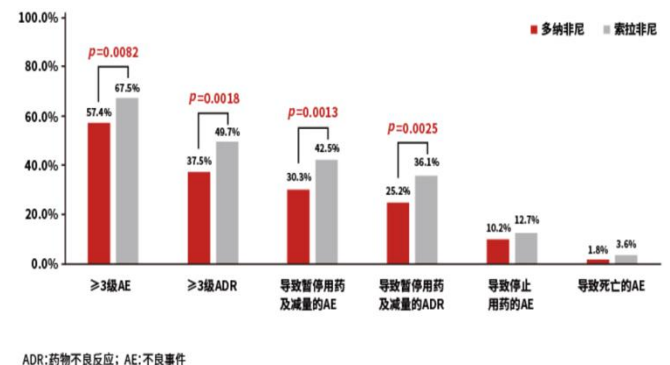


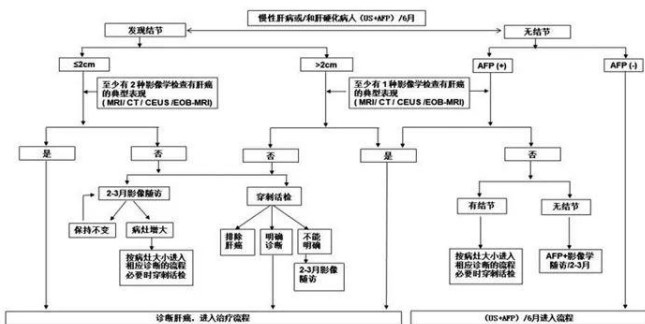
图11：多纳非尼导致停药及减量的 AE 发生率低于索拉非尼



ZGDH3 试验是迄今为止针对中国人样本量最大的肝癌临床研究。而多纳非尼也是自索拉非尼上市近 15 年以来, 在全球范围内, 唯一一个在单药与索拉非尼头对头比较的 III 期临床研究中取得 OS 优效结果的药物。

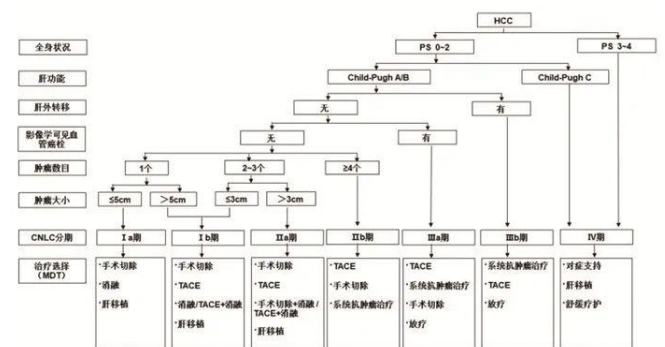
对于确诊不能手术切除的中晚期肝癌患者来说, **2022 年以前的指南推荐一线疗法共有 5 种(图 17), 其中单药方案有 3 个, 除了多纳非尼以外, 还有拜耳的索拉非尼和卫材的仑伐替尼两种选择, 均是小分子靶向药。另外还有罗氏的“T+A”组合 (PD-L1 免疫抑制剂阿替利珠单抗 Tecentriq+贝伐珠单抗), 以及信达生物的“双达”组合 (信迪利单抗注射液+贝伐珠单抗注射液)。**

图12: 肝癌的临床诊断标准及路线图



资料来源: 原发性肝癌诊疗指南 (2022), 申港证券研究所

图13: 中国肝癌临床分期与治疗路线图



资料来源: 原发性肝癌诊疗指南 (2022), 申港证券研究所

索拉非尼是全球第一个上市的肝癌靶向药物, 也是晚期肝癌的经典药物, 于 2008 年 7 月在我国批准上市。2019 年, 索拉非尼中国区销售额为 13.5 亿元。

仑伐替尼是全球第二个晚期肝癌一线治疗靶向药物, 于 2018 年在中国获批上市。据药融云全国医院销售数据库显示, 2021 年医院端仑伐替尼的销售规模超 8 亿元, 同比增长 734.54%, 预计 2022 年将突破 10 亿大关。其中原研企业日本卫材占据了 93.29% 的市场份额, 正大天晴仅占 3%。

表4: 晚期肝癌头对头 RCT 汇总

	SHARP		REFLECT		ZGDH3		IMbrave150		ORIENT-32	
	索拉非尼 n=299	安慰剂 n=303	仑伐替尼 n=478	索拉非尼 n=476	多纳非尼 n=334	索拉非尼 n=334	T+A n=335	索拉非尼 n=165	双达 n=380	索拉非尼 n=185
mOS	10.7	7.9	13.6	12.4	12.1	10.3	19.2	13.4	NE	10.4
mPFS	5.5	2.8	7.3	3.6	3.7	3.6	6.9	4.3	4.6	2.8
ORR	2%	1%	19%	7%	4.6%	2.7%	30%	11%	24%	7%
CR	0%	0%	<1%	<1%	0.3%	0%	8%	1%	<1%	0%
PR	2%	1%	18%	6%	5.8%	3.6%	22%	11%	23%	7%
DCR	43%	32%	73%	59%	31%	29%	74%	55%	71%	60%
TrAEs Grade 3/4	45%	32%	57%	49%	38%	50%	44%	46%	54%	47%

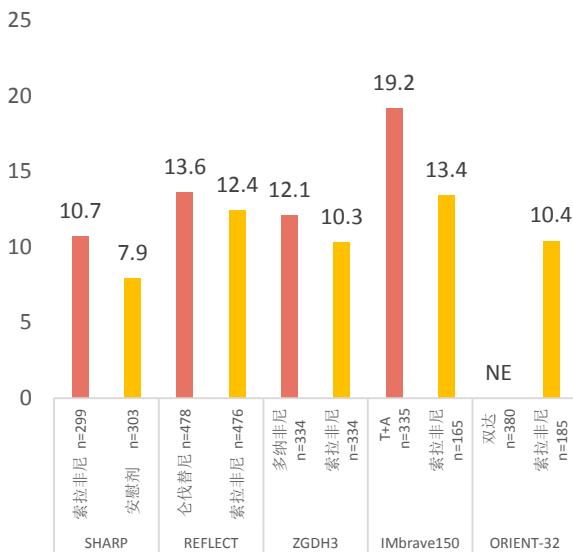
Stop due
to Aes

11% 5% 9% 7% 10% 13% 7% 10% 14% 6%

资料来源: Medical therapy of HCC. J Hepatol. 2022 Jan;76(1):208-210, Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. J Clin Oncol. 2021 Sep 20;39(27):3002-3011, Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905, 申港证券研究所

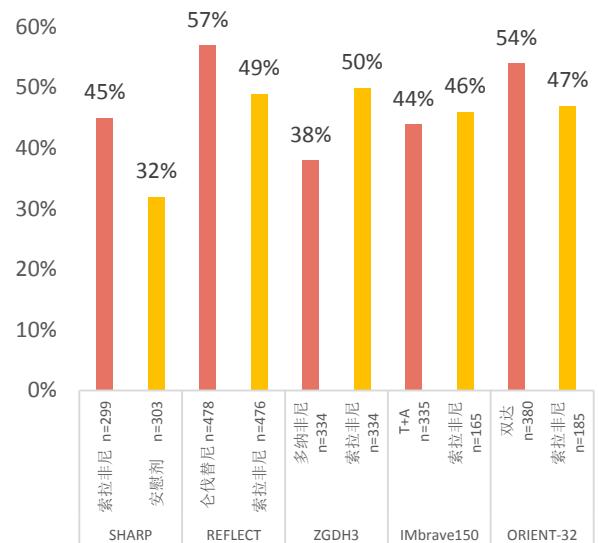
- ◆ 仑伐替尼与索拉非尼的头对头研究 (REFLECT) 显示, 仑伐替尼组的总生存不劣于索拉非尼组, 而无进展生存期、进展时间、客观缓解率等其他指标均优于索拉非尼组。仑伐替尼 VS 索拉非尼的 mOS (中位生存期) 是 13.6 个月 VS 12.4 个月, 研究达到非劣效终点。
- ◆ IMbrave150 的研究结果显示全球人群“T+A”组较索拉非尼组的 mOS 延长近半年 (“T+A”: 19.2 个月, 索拉非尼: 13.4 个月)。“T+A”组的客观缓解率 (ORR) 高达 30%, 显著高于索拉非尼组 (11%), 其中“T+A”组有 25 例 (8%) 受试者达到完全缓解 (CR)。而且, “T+A”组部分缓解 (PR) 率也更高 (22% VS 11%)。
- ◆ ORIENT-32 的研究结果表明, “双达”组合组和索拉非尼组的中位总生存期 (mOS) 分别为未达到和 10.4 个月 (NE VS 10.4 个月); 中位无进展生存期 (mPFS) 分别是 4.6 个月和 2.8 个月。

图14: 晚期肝癌各组一线研究的 mOS 对比



资料来源: Medical therapy of HCC. J Hepatol. 2022 Jan;76(1):208-210., 申港证券研究所

图15: 晚期肝癌各组一线研究≥3 级的 TrAE 对比



资料来源: Medical therapy of HCC. J Hepatol. 2022 Jan;76(1):208-210., 申港证券研究所

值得强调的是, ZGDH3 试验与 REFLECT、ORIENT-32 以及 IMBrave150 研究相比, 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。虽然目前尚无多纳非尼与免疫组合疗法的头对头 RCT 研究, 不同研究的结果也无法直接进行横向比较, 但是通过以上结果至少可以认为, 单药治疗, 多纳非尼安全性独占鳌头, 耐受性更佳, 且多纳非尼拥有高度符合中国患者特点的大样本高级别证据。

中国肝癌市场规模巨大, 同时也是癌症药物市场中增速最快的子市场之一, 目前肝

靶向药物已经在临床上初步展示出了其优势，治疗渗透率逐年上涨，由 2017 年的 1.2% 增长至 2018 年的 4.6%，而同年美国市场的渗透率已达 23.3%。中国肝癌靶向药物市场虽然起步较慢但放量迅速，临床未满足需求巨大。

晚期肝癌单药治疗与组合疗法的选择

当前的肝癌系统治疗主要分为两大类-分子靶向治疗及免疫治疗。目前在晚期肝癌一线治疗研究中，多采取联合治疗方案，如免疫+分子靶向治疗 (IMbrave150、COSMIC-312、LEAP-002 等研究)，双免疫联合治疗 (CheckMate 040、HIMALAYA 等研究)。过去的一段时间便有两组组合疗法获得成功，分别为阿斯利康的 HIMALAYA 研究以及恒瑞的 SHR-1210-III-310 研究。

HIMALAYA 研究旨在考察双免联合的 STRIDE 方案 (曲美木单抗+度伐利尤单抗) 在不可切除 HCC 中的疗效及安全性。在该研究中，STRIDE 方案的疗效和安全性均得到了充分的证实。HIMALAYA 是晚期 HCC 一线双免治疗中唯一获得 OS 阳性结果的大型三期临床研究。中国临床肿瘤学会也同步更新了晚期 HCC 一线治疗策略 (中国未上市)。

SHR-1210-III-310 研究旨在考察恒瑞自主研发的 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗 (艾瑞卡) 联合阿帕替尼 (艾坦) (“双艾”组合) 用于晚期肝细胞癌一线治疗的疗效及安全性。研究结果显示，“双艾”组合一线治疗晚期肝癌具有显著的生存获益，中位总生存期 (OS) 达到 22.1 个月，为目前晚期肝癌一线治疗最长 OS 获益组合。2023 年 1 月 31 日，双艾组合正式获批上市。

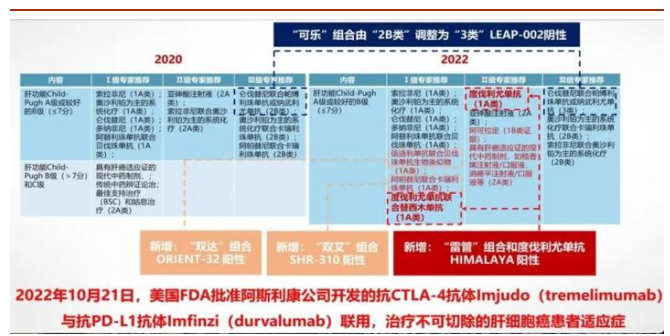
随着新组合疗法的陆续上市，晚期肝癌的一线治疗竞争格局也得到重塑。

图16：晚期肝癌一线免疫联合治疗方案

研究名称	IO		IO+IO		IO联合TKI			
	RATIONALE-301*	HIMALAYA*	IMbrave150*	STRIDE 12*	SHR-1210-III-310*	LEAP-002*	COSMIC-312*	其他TKI
研究设计	III期	III期	III期	III期	III期	III期	III期	III期
样本量 (n)	342	332	308	308	308	308	308	308
主要终点	OS	OS	OS	OS	OS	OS	OS	OS
OS (月)	15.9	16.1	16.4	16.6	19.2	13.4	18.8	18.4
OS HR	0.85 (0.71-1.01)	0.78 (0.64-0.92)	0.86 (0.73-1.00)	0.76 (0.63-0.91)	0.57 (0.43-0.77)	0.62 (0.49-0.80)	0.66 (0.53-0.83)	0.60 (0.49-0.74)
OS 95% CI	13.7-18.1	14.1-18.1	14.1-18.1	14.1-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1
OS 95% CI	13.7-18.1	14.1-18.1	14.1-18.1	14.1-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1
OS 95% CI	13.7-18.1	14.1-18.1	14.1-18.1	14.1-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1
OS 95% CI	13.7-18.1	14.1-18.1	14.1-18.1	14.1-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1	13.7-18.1

资料来源：肿瘤笔记公众号，申港证券研究所

图17：晚期肝癌 2022 版 CSCO 指南更新



资料来源：肿瘤笔记公众号，申港证券研究所

因此，目前有观点认为新的联合疗法上市将会对多纳非尼未来销量造成较大冲击。我们的观点如下：

一、靶向治疗与免疫治疗之间并非零和博弈

尽管过往的两项 TKI 联合 IO 治疗的临床试验未获得成功，但近期双艾组合的成功已经显示了靶向疗法的潜力。实际上在双艾组合获批之前，由于靶向药在肝癌中广

泛使用十余年，如多纳非尼这样的 TKI 联合 PD-1 抑制剂用于临床一线也已经非常普遍。

2022 年 5 月 27 日，甲苯磺酸多纳非尼片两项研究最新数据被 ASCO 大会收录。其中“多纳非尼、抗 PD-1 单抗联合经动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗不能手术切除的肝癌 (HCC)”以及“多纳非尼联合抗 PD-1 单克隆抗体辅助治疗肝癌 (HCC) 的有效性和安全性临床研究初步数据”两项研究均获得了满意的初步数据。这两项试验的更新数据也于 2022 年 11 月 9 日登上 2022 年 CSCO 年会。

多纳非尼的双重高效抑制、多靶点阻断的抗肿瘤作用机制使得肿瘤血管正常化，改善了肿瘤免疫微环境，从而增强免疫治疗的协同作用。根据公司 2022/12/1 投资者互动记录，已有的数据表明，多纳非尼与 PD-1/PD-L1 联用、或与介入和化疗等多联方案显示出良好的疗效和安全性，公司正在开展多项多纳非尼的上市后联合用药研究，以多纳非尼单药体现出的疗效和安全性，我们有理由期待多纳非尼的联合疗法将会获得更大的成功。

二、多纳非尼的安全性以及对乙肝的特异性无可动摇

关于多纳非尼的安全性，我们在前文已经作出了比较，在五项临床试验中多纳非尼的安全性相对来看是最突出的。目前，几乎所有肝癌的临床试验都会根据病原进行亚组分析，我们汇总了目前的一线疗法（双艾已公开信息尚不足）对于中国最高发的乙肝肝癌患者的疗效（表 4）。

表5：晚期肝癌一线疗法不同病原分型各组 OS (HR)

病原分型	分型	N		HR(95% CI)
		SOR	PBO	
SOR vs PBO	HBV	86	81	1.03(0.52-2.04)
	HCV	32	28	0.43(0.25-0.73)
	ALC	79	80	0.64(0.40-1.03)
		LEN	SOR	
LEN vs SOR	HBV	259	244	0.62(0.50-0.75)
	HCV	103	135	0.78(0.56-1.09)
	ALC	33	23	0.27(0.11-0.66)
		T+A	SOR	
T+A vs SOR	HBV	164	76	0.51(0.37-0.70)
	HCV	72	36	0.68(0.42-1.10)
	non-viral	100	53	0.80(0.55-1.17)
		DON	SOR	
DON vs SOR	HBV	293	301	0.85(0.709-1.019)
	others	35	30	1.121(0.538-2.339)
		双达	SOR	
双达 vs SOR	HBV	359	179	0.56(0.45-0.7)
	others	6	8	0.38(0.14-1.06)
		STRIDE	SOR	
STRIDE vs SOR	HBV	112	119	0.64(0.48-0.86)
	HCV	107	104	1.06(0.76-1.49)

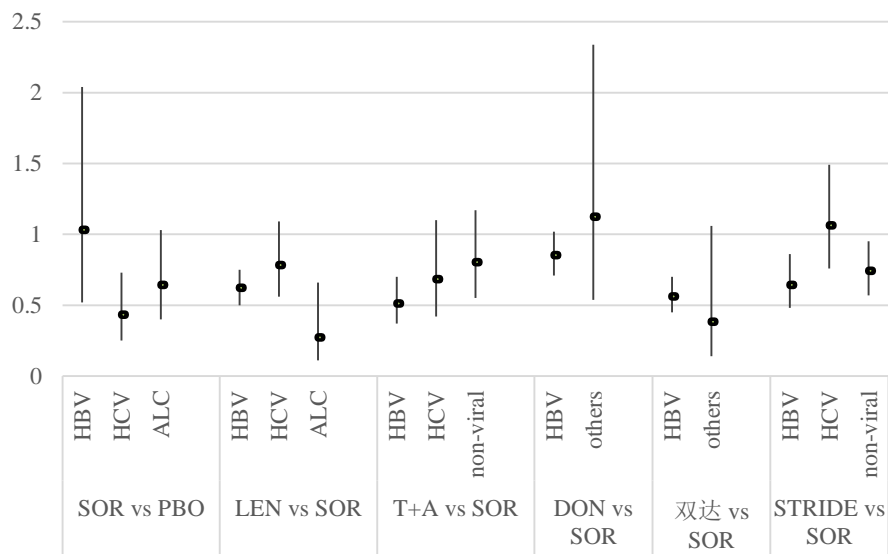
non-viral 163 166 0.74(0.57-0.95)

SOR: 索拉非尼; PBO: 安慰剂; LEN: 仑伐替尼; DON: 多纳非尼;

资料来源: Selection of Systemic Treatment Regimen for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Does Etiology Matter? Liver Cancer. 2022 Jun 13;11(4):283-289, 申港证券研究所

不得不反复重复的是, 不同的临床试验结果无法直接进行横向对比, 但是根据我们的汇总不难看出, 多纳非尼的 ZGDH3 试验纳入的中国乙肝患者是最多的, 因此多纳非尼对于乙肝肝癌患者的疗效也是拥有最高的证据等级的。横向比较, 多纳非尼对于乙肝肝癌患者的 OS 在各组的绝对值中并不是最突出的, 但是在组内的对比, 多纳非尼相对索拉非尼在乙肝病人组中所显现出的治疗获益优势是最大的。

图18: 晚期肝癌一线疗法不同病原分型各组 OS (HR)



资料来源: Selection of Systemic Treatment Regimen for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Does Etiology Matter? Liver Cancer. 2022 Jun 13;11(4):283-289, 申港证券研究所

目前还缺乏足够的证据支持根据病因选择特定的肝癌全身治疗方案。因此, 根据 EASL、AASLD、ESMO、ASCO、NCCN、JSH 发布的肝癌临床实践指南的建议, T+A (阿替利珠单抗+贝伐珠单抗) 作为一线治疗的首选是合理的。但是, 首先目前临床上对于靶免治疗药物组合的选择很多, 并不会完全将 T+A 作为第一选择; 其次, 即使严格按照指南推荐, 综合目前一线药物各方面的表现, T+A 之后的续贯治疗也应该首选多纳非尼。另外, 我国的指南目前并没有明确一线治疗的首选方案, 这就给了医生和患者更多选择的自主性。

三、多纳非尼的性价比最为出色

目前层出不穷的针对 HCC 一线治疗的 III 期 RCT 的存在让医生和患者在选择最有效的治疗策略方面感到困惑。不同项目的有效性、安全性无法直接对比, 我们不妨从成本效益的角度出发进行分析。Cost-effectiveness analysis (CEA, 成本-效果分析) 的模型建立相对复杂, 在这里我们参考了中国药科大学的研究结果。

图19: 五种 HCC 一线疗法的 CEA 分析 (多纳非尼的成本效益比最佳)

Drug	Total			Only PFS			Total				Only PFS			
	Cost	Utility (QALY)	Life-years	Cost	Utility (QALY)	Life-years	ICER (Sorafenib as a reference standard)	ICER (Lenvatinib as a reference standard)	ICER (Donafenib as a reference standard)	ICER (D+A as a reference standard)	ICER (Sorafenib as a reference standard)	ICER (Lenvatinib as a reference standard)	ICER (Donafenib as a reference standard)	ICER (D+A as a reference standard)
Base-case analysis														
Sorafenib	16,614.86	0.91	1.38	4,073.32	0.28	0.39	/	/	/	/	/	/	/	/
Donafenib ^a	21,937.99	1.1	1.68	7,740.16	0.41	0.54	27,630.63	/	/	/	29,735.63	/	/	/
Lenvatinib	23,053.83	1.07	1.63	8,611.27	0.36	0.49	40,667.92	Dominated	/	/	60,084.66	Dominated	/	/
D+A	43,195.21	1.42	2.33	18,312.20	0.42	0.58	51,877.36	66,487.88	58,890.35	/	100,367.32	569,830.35	146,227.70	/
T+A ^b	129,281.72	1.77	2.84	71,551.54	0.49	0.67	130,508.44	160,082.01	150,686.12	245,314.77	330,391.06	788,547.23	489,002.93	853,608.32
Scenario analysis														
Sorafenib ^a	19,183.66	0.91	1.38	4,073.32	0.28	0.39	/	/	/	/	/	/	/	/
Donafenib ^a	24,552.34	1.1	1.68	7,740.16	0.41	0.54	27,867.07	/	/	/	29,735.63	/	/	/
Lenvatinib	25,719.93	1.07	1.63	8,611.27	0.36	0.49	41,282.54	Dominated	/	/	60,084.66	Dominated	/	/
D+A	46,355.21	1.42	2.33	18,312.20	0.42	0.58	53,031.48	68,194.54	58,285.35	/	100,367.32	569,830.35	146,227.70	/
T+A ^b	136,163.95	1.77	2.84	71,551.54	0.49	0.67	135,504.93	166,425.92	156,666.76	255,921.76	330,391.06	788,547.23	489,002.93	853,608.32

^aIndicates the best cost-effectiveness (willing to pay = three times per capita gross domestic product).

^bIndicates the best clinical effect.

PFS, progression-free survival; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life-year; D + A, sintilimab plus bevacizumab; T + A, atezolizumab plus bevacizumab.

资料来源: Cost-Effectiveness Analysis of Five Systemic Treatments for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in China: An Economic Evaluation Based on Network Meta-Analysis. Front Public Health. 2022 Apr 15;10:869960, 申港证券研究所

在有效性方面,与索拉非尼的 OS 相比,接受仑伐替尼、多纳非尼,双达和 T+A 方案治疗的患者的生存期都有不同程度的改善。T+A 的 OS 和 PFS 都获得最佳结果。在成本效益方面,与索拉非尼相比,仑伐替尼、多纳非尼,双达和 T+A 的 ICER 分别增加了 40,667.92 美元/QALY, 27,630.63 美元/QALY, 51,887.36 美元/QALY, 130,508.44 美元/QALY, 因此**多纳非尼是中国 HCC 患者性价比之选**。

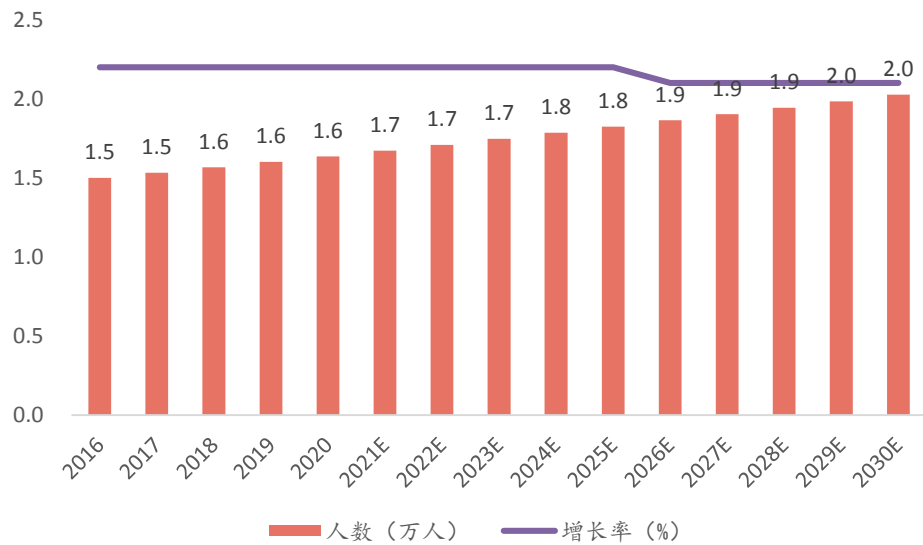
需要强调的是,这项研究发表于 2022 年,用于对比的仑伐替尼也是采用原研药(未参与集采)的价格。结果表明,治疗效果: T+A>双达>多纳非尼>仑伐替尼>索拉非尼;成本效益: 多纳非尼>索拉非尼>仑伐替尼>双达>T+A。之所以在治疗效果和性价比之间出现如此大的倒挂情况,我们认为最主要的原因是 TKI 单药与 IO+VEGF 单抗的组合之间本就不具备疗效的可对比性。未来需要在 TKI+IO, IO+VEGF 单抗, IO+IO 这样的组别间进行疗效与成本效益的对比,这样的结果才更符合当下的治疗格局和趋势。而多纳非尼作为 TKI 单药的性价比之王,也有望在未来的组合疗法中拔得头筹。

综上,尽管针对晚期肝癌的新疗法不断涌现,但是就目前而言,多纳非尼在疗效,安全性,性价比等方面的表现仍然处于领先,并且未来在组合疗法中具有极大的潜力。

3.2 多纳非尼治疗局部晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC)

甲状腺癌筛查的普及以及诊断的加强是中国甲状腺癌新发病人数量快速增长的重要因素。根据公司招股书引用的沙利文预测数据,中国碘难治性分化型甲状腺癌的新发病人数量由 2016 年的 1.5 万人增长至 2020 年的 1.6 万人,年复合增长率达到 2.2%。随着我国总人口的下降以及医疗水平的提升,我们预测 2020-2025 年的复合增长率为 2.1%, 2026-2030 年的复合增长率为 2%, 则 RAIR-DTC 新发人数将于 2025 年达到 1.8 万人, 2030 年达到 2 万人。

图20: RAIR-DTC 年发病人数及增长率



资料来源: 公司招股书, 弗若斯特沙利文, 申港证券研究所

由于肿瘤细胞的去分化,分化型甲状腺癌(DTC)患者的促甲状腺激素受体(TSHR)和钠/碘同向转运体(NIS)表达降低及功能异常,致使患者对¹³¹I治疗不敏感,进而发展为预后不佳的碘难治性DTC(RAIR-DTC)。根据2020年国家癌症中心数据,RAIR-DTC患者的10年生存率约为10%,平均生存期仅为3-5年,显著短于摄碘良好的DTC患者。

目前该领域治疗药物虽有索拉非尼,仑伐替尼,安罗替尼等药物上市,但因不良反应暂停/减量/终止给药、患者生活质量下降等问题掣肘了这些药物的使用。此外,耐药性的产生亦使得新型靶向药物/二线治疗选择的开发迫在眉睫。

2022年9月,多纳非尼携DIRECTION研究结果登陆ESMO大会,并入选ESMO优选口头报告。DIRECTION研究(ZGDD3)是一项由林岩松教授与秦叔逵教授共同牵头的,纳入了191例RAIR-DTC患者的随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期研究,是目前纳入中国RAIR-DTC患者最多的研究。

研究结果显示,多纳非尼较安慰剂显著延长了mPFS(12.9个月 vs 6.4个月,HR=0.39, p<0.0001)。此外,无论是在TKI未经治亚组还是在TKI经治亚组中,多纳非尼的mPFS较安慰剂均具有优势(表5),提示多纳非尼作为RAIR-DTC患者二线治疗的潜力。在依从性方面,多纳非尼平均日剂量为522mg/天,占初始计量(300mg BID)的87%,提示其良好的耐受性和依从性。

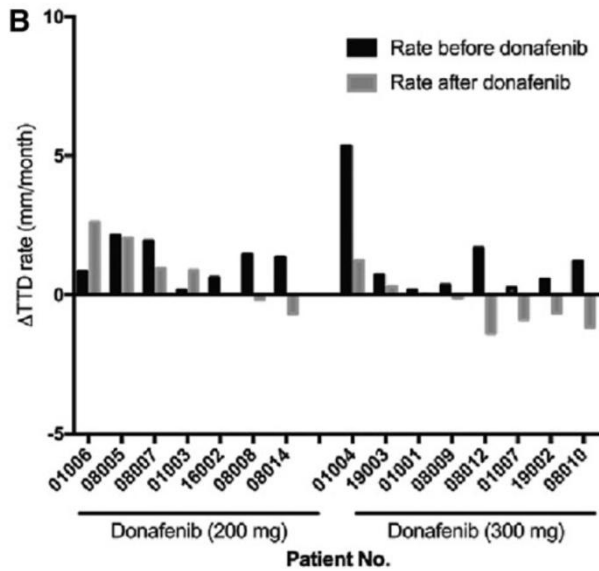
表6: DIRECTION 研究各亚组 mPFS 数据

多纳非尼 vs 安慰剂	
无TKI治疗史	18.3个月 vs 7.4个月 (HR=0.445, 95% CI 0.272-0.729)
有TKI治疗史	11.0个月 vs 3.7个月 (HR=0.227, 95% CI 0.085-0.609)
无骨转移	18.4个月 vs 7.4个月 (HR=0.367, 95% CI 0.217-0.620)
有骨转移	7.4个月 vs 4.6个月 (HR=0.228, 95% CI 0.093-0.560)

资料来源: ESMO Abstract 3099, 申港证券研究所

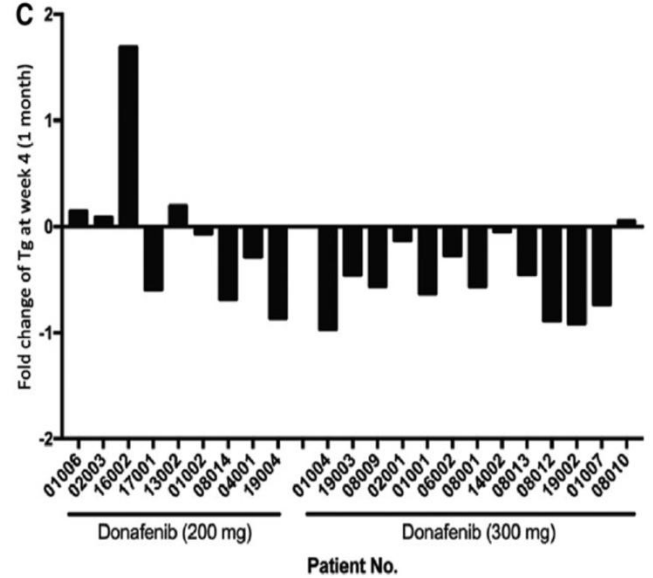
目前 DIRECTION 研究的进一步数据并未发布, 不过此前一项针对 RAIR- DTC 的 II 期临床(试验登记号:NCT02870569)数据曾经在甲状腺领域权威期刊 *THYROID* 中发表, 该研究入组了 35 名中国 RAIR-DTC 患者。

图21: 使用多纳非尼前后的 TTD 变化



资料来源: Donafenib in Progressive Locally Advanced or Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Thyroid*. 2021 Apr;31(4):607-615., 申港证券研究所 (TTD: total tumor diameter, 反映肿瘤大小)

图22: 多纳非尼治疗后 4 周的 Tg 变化



资料来源: Donafenib in Progressive Locally Advanced or Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Thyroid*. 2021 Apr;31(4):607-615., 申港证券研究所 (Tg: thyroglobulin, 该指标通常与肿瘤大小正相关)

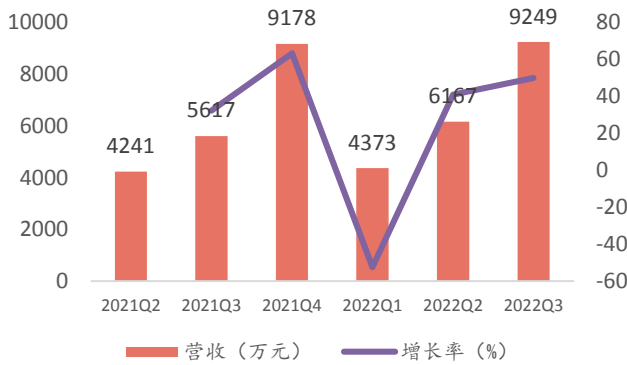
研究结果显示多纳非尼的治疗效果显著, 耐受性良好。两种剂量的多纳非尼在局部晚期或转移性 RAIR-DTC 中的 ORR 方面表现出类似的疗效。该结果证明了多纳非尼值得作为 RAIR-DTC 患者一种新的、可行的治疗选择被进一步研究。

目前, 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以及无法耐受的毒副作用等问题仍有待进一步解决。DIRECTION 研究结果显示, 多纳非尼能够降低 TKI 经治人群的疾病进展或死亡风险 77%, 并延长 PFS 7.3 个月, 有望为 RAIR-DTC 患者的二线治疗提供新的选择。基于 DIRECTION 研究良好的期中分析结果, 该研究提前结束, 加速了多纳非尼在 RAIR-DTC 领域的获批进程。

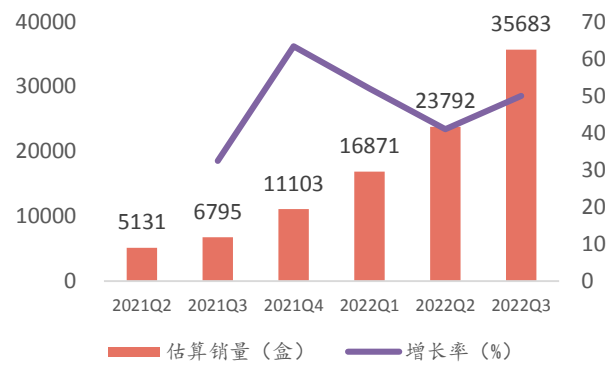
从 2021 年 8 月上市至 2022 年三季报, 多纳非尼已获得销售收入 3.9 亿元左右, 2022 年二季度销售收入 6167 万元, 环比一季度增长 41%; 2022 年三季度销售收入 9249 万元, 环比二季度增长 50%, 同比增长 65%。考虑到多纳非尼进入医保后价格降低 69% 的前提, 2022 年第三季度的实际销售量同比去年增长达到约 500%。随着医保准入医院增加, 公司相关部门人员配置越来越齐全, 后续公司将进行更多的医学专业推广, 患者使用数量有望不断增加, 销量有望稳步提升。

图23: 多纳非尼单季营收

图24: 多纳非尼单季估算销量



资料来源: Wind, 申港证券研究所



资料来源: Wind, 申港证券研究所

4. 杰克替尼上市在即 适应症广阔

与多纳非尼一样, 泽璟制药另外一款重磅在研产品杰克替尼系尚未上市的药物 **Momelotinib** 的氟代物, 是一种新型 JAK 抑制剂类药物, 属于 1 类新药。杰克替尼对 Janus 激酶包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 具有显著的抑制作用, 且对 JAK2 和 TYK2 的抑制作用最强。

- ◆ 盐酸杰克替尼片目前正在开展多个免疫炎症性疾病和纤维化疾病的临床研究。
- ◆ 中高危骨髓纤维化 (III 期)、芦可替尼不耐受的中高危骨髓纤维化 (IIB 期) 两项注册临床试验已经成功。
- ◆ 正在开展的临床试验包括芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化 (IIB 期)、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。
- ◆ 盐酸杰克替尼片治疗重型新型冠状病毒肺炎的 II 期临床研究已获 CDE 批准。
- ◆ 盐酸杰克替尼片治疗骨髓纤维化获得了美国 FDA 的孤儿药资格认定, 在美国的 I 期临床试验正在进行中。
- ◆ 盐酸杰克替尼片用于治疗骨髓纤维化的研究获得国家“重大新药创制”科技重大专项立项支持。

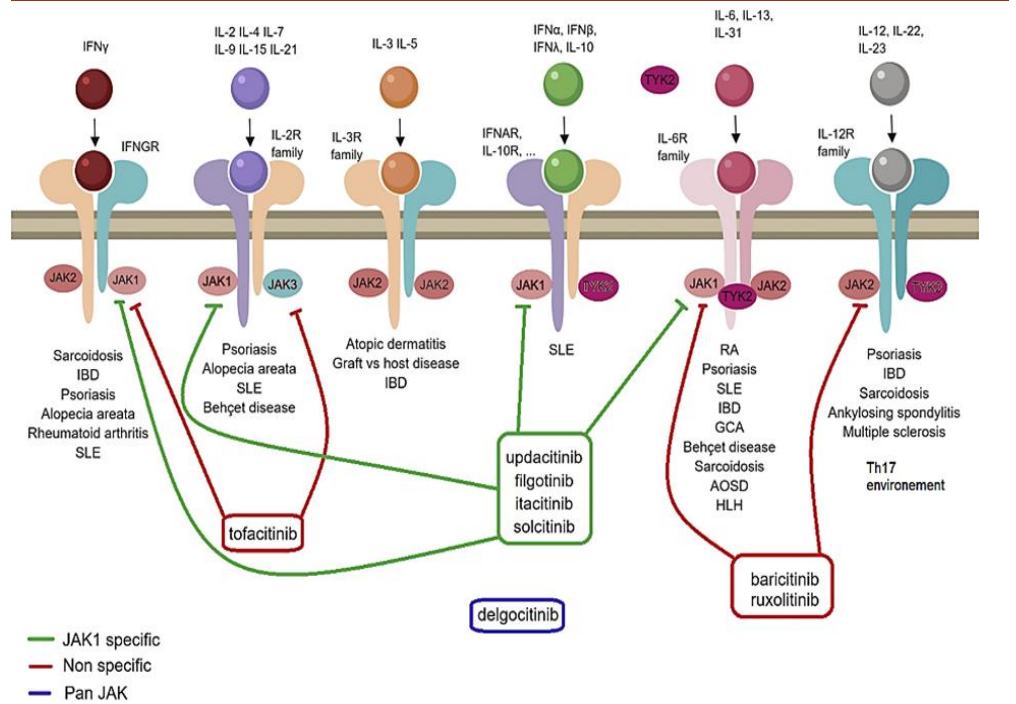
2022 年 9 月 28 日, 公司宣布杰克替尼已向 NMPA 递交新药上市申请, 并于 10 月份获国家药监局受理。本次递交新药上市申请的适应症是用于治疗中、高危骨髓纤维化, 根据 2023 年 1 月 4 日公司公告, 公司已收到 CDE 签发的现场核查和临床试验数据核查的通知。

4.1 高速发展的 JAK 抑制剂

酪氨酸激酶 (JAK) 家族共有 4 个成员: JAK1、JAK2、JAK3、TYK2, 在多种 I 型

和 II 型细胞因子受体的信号级联中发挥重要作用。介导的信号通路 JAK-STAT 通路调解细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等生理过程，参与肿瘤、血液系统疾病和多种自身免疫性疾病的发病机制。

图25: JAK-STAT 介导的细胞因子信号网络



资料来源: Medsci, 申港证券研究所

JAK 抑制剂种类较多，主要分为两类：第一代非选择性抑制剂和第二代选择性抑制剂。目前 JAK 抑制剂的全球药物研发共有 173 项，在全球开展临床试验 460 项，已经上市的原研药有 10 款。

表7: 已上市的 JAK 抑制剂原研药

	药品名	靶点	已获批适应症	原研公司	全球首次获批	国内获批
第一代	芦可替尼 (Ruxolitinib, 商品名 Jakavi)	JAK1/2	骨髓纤维化、真性红细胞增多症、移植物抗宿主病，白癜风和特应性皮炎	incyte/诺华联合研发	2011 年 (美国)	2017 年
	托法替布 (Tofacitinib, 商品名 xeljanz)	JAK1/3	类风湿性关节炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、幼年特发性关节炎和强直性脊柱炎	辉瑞	2012 年 (美国)	2017 年
	巴瑞替尼 (Baricitinib, 商品名 Olumiant)	JAK1/2	类风湿性关节炎、特应性皮炎、成人 COVID-19 患者的辅助供氧治疗、斑秃	礼来/Incite 合作研发	2017 年 (欧盟)	2019 年
	培非替尼 (Peficitinib, 商品名 Smyran)	JAK1/2/3/TYK2	类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎和银屑病	安斯泰来	2019 年 (日本)	申请上市
	迪高替尼 (Delgocitinib, 商品名 Corectim)	JAK1/2/3/TYK2	特应性皮炎	Japan Tobacco	2020 年 (日本)	无

第二 代	乌帕替尼 (Upadacitinib, 商品名 Rinvoq)	JAK1	类风湿性关节炎、非放射性轴性脊柱关节炎、溃疡性结肠炎、特应性皮炎、强直性脊柱炎和银屑病关节炎	艾伯维	2019年(美国)	2022年
	菲卓替尼 (Fedratinilb, 商品名 Inrebic)	JAK2	骨髓纤维化	新基	2019年(美国)	无
	非戈替尼 (Filgotinib, 商品名 Jseleca)	JAK1	类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎	吉利德	2020年(欧盟, 日本)	3期临床
	阿布昔替尼 (Abrocitinib, 商品名 Cibingo)	JAK1	湿疹、特应性皮炎	辉瑞	2021年(英国)	2022年
	氩可来昔替尼 (Deucrayacitinib, 商品名 Sotyktu)	TYK2	银屑病	百时美施贵宝	2022年(美国)	无

资料来源: Medsci, 申港证券研究所

在中国, 目前已有 5 款 JAK 抑制剂获批上市, 分别为诺华的芦可替尼、礼来的巴瑞替尼、辉瑞的托法替布、艾伯维的乌帕替尼、辉瑞的阿布昔替尼, 适应症主要覆盖类风湿性关节炎、骨髓纤维化、特应性皮炎等。其中, 托法替布和巴瑞替尼被批准用于治疗类风湿性关节炎, 芦可替尼被批准用于治疗中危或高危的骨髓纤维化。

表8: 已在中国上市的 JAK 抑制剂

原研企业	药品名称	靶点	适应症	2021 年全球销售额 (美元)
诺华	芦可替尼	JAK1/JAK2	骨髓纤维化 真性红细胞增多症	37 亿
礼来	巴瑞替尼	JAK1/JAK2	类风湿性关节炎	11.15 亿
辉瑞	托法替布	JAK1/JAK2/JAK/3	类风湿性关节炎	24.55 亿
艾伯维	乌帕替尼	JAK1	特应性皮炎 类风湿性关节炎 银屑病关节炎	16.5 亿
辉瑞	阿布昔替尼	JAK1	特应性皮炎	/

资料来源: 药鹿医药网, 各企业财报, 申港证券研究所

当前中国药企研发的 JAK 抑制剂全部处于临床试验阶段, 进展最快的只有泽璟制药的杰克替尼, 这是我国首款 JAK 抑制剂。杰克替尼目前进入临床试验的适应症众多, 包括了斑秃、特应性皮炎、银屑病和强直性脊柱炎等, 其中治疗重症斑秃和骨髓纤维化也获得了美国 FDA 的临床试验批准。

表9: 国内 JAK 抑制剂研发现状

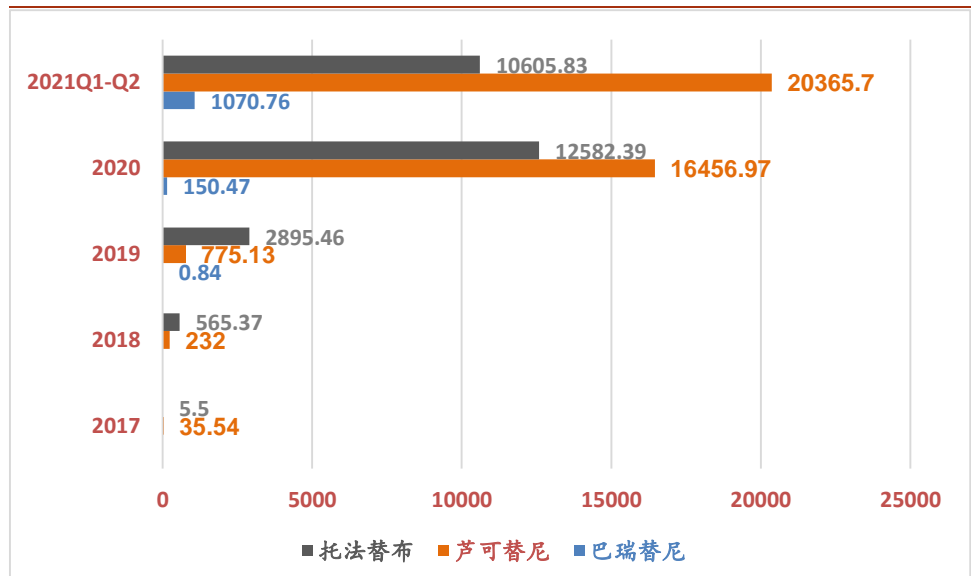
产品名称	靶点	药企	研发阶段
杰克替尼	JAK1/2/3	泽璟制药	2022年10月17日
SHR0302	JAK1	恒瑞医药	3期临床
IBI-377	JAK1/2	信达生物/Incyte	3期临床
AZD4205	JAK1	AstraZeneca/迪哲医药	2期临床
WXFL10203614	JAK1	无锡福欣医药	2期临床
KL30008	JAK	四川科伦博泰	2期临床
CS12192	JAK3/1	微芯生物	1期临床
TQ05105	JAK2	正大天晴	1期临床
TLL-018	JAK/TYK2	高光制药	1期临床
SYHX1901	JAK	石药集团	1期临床

资料来源: Medsci, 申港证券研究所

2019年以前,全球范围内针对骨髓纤维化(MF)的靶向疗法仅有芦可替尼一款。尽管价格并不亲民,但迫切需要满足的需求缺口让这款产品在2019年时的全球销售额已逼近30亿美元大关,复合年均增长率(CAGR)超20%。而国内的JAK靶向药物市场起步较晚(2017年),2019年时,中国MF靶向疗法的市场规模仅为1.8亿元人民币。截止目前,中国患者仍仅有芦可替尼可用,治疗选择极为有限,根据公开数据,临床可惠及人口的渗透率不足1%,这与同年的美国市场渗透率(>65%)相差甚远。

随着国民健康意识和患者教育的普及水平得到进一步提升,2030年中国骨髓纤维化(MF)靶向药物的整体市场规模有望持续扩张。而根据沙利文预测,未来国内JAK抑制剂在2024年、2030年市场规模将分别达到100亿、481亿元人民币,2019-2024年复合增长率达到92.2%。尽管该预测看起来比较激进,但是观察芦可替尼近三年的复合增长率也超过了50%,我们认为国内JAK抑制剂市场将会保持较快速度增长。

图26: JAK抑制剂国内市场销售额(万元)



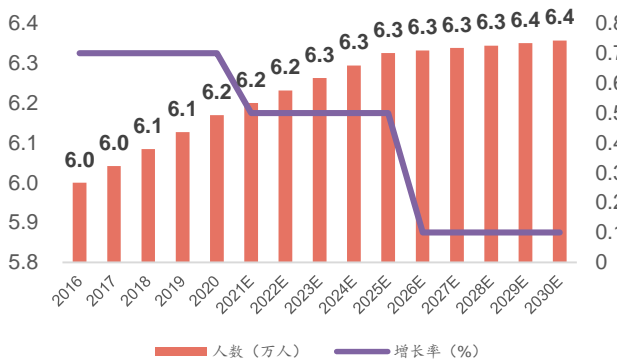
资料来源: 药融云, 申港证券研究所

4.2 杰克替尼治疗骨髓纤维化

骨髓纤维化 (myelofibrosis, MF) 是一种弥漫性骨髓纤维组织增生性疾病, 是骨髓中生成正常血细胞的前体细胞被纤维组织取代, 引起异形红细胞生成、贫血和脾脏肿大的一种疾病。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、中危 2 和高危患者。**根据 DIPSS, 中危 2 和高危骨髓纤维化患者的中位生存期分别为 4 和 1.5 年, 严重影响患者的生活质量和寿命。**

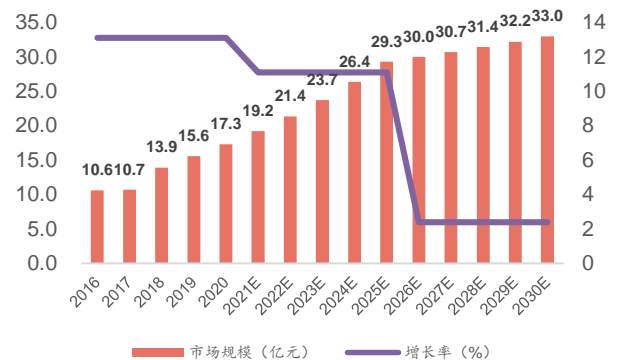
中国骨髓纤维化的每年新发患者人数约 6 万人, 存量患者人数达到 20 多万。而根据公司招股书引用的沙利文数据, 中国骨髓纤维化药物市场规模在 2020 年为 17.3 亿元, 2016-2020 年复合增长率为 13.1%, 随着我国人口总数的下降, 医疗水平的提升, 我们预计 2021-2025 年我国骨髓纤维化的新发人数和药物市场规模复合增长率约为 0.5% 和 11.1%, 2026-2030 年的复合增长率分别为 0.1% 和 2.4%, 则 2025 年和 2030 年中国骨髓纤维化药物市场规模预计将会增长至 29.3 亿元和 33 亿元。

图27: 中国骨髓纤维化患病人数



资料来源: 公司招股书, 弗若斯特沙利文, 申港证券研究所

图28: 中国骨髓纤维化靶向药市场规模



资料来源: 公司招股书, 弗若斯特沙利文, 申港证券研究所

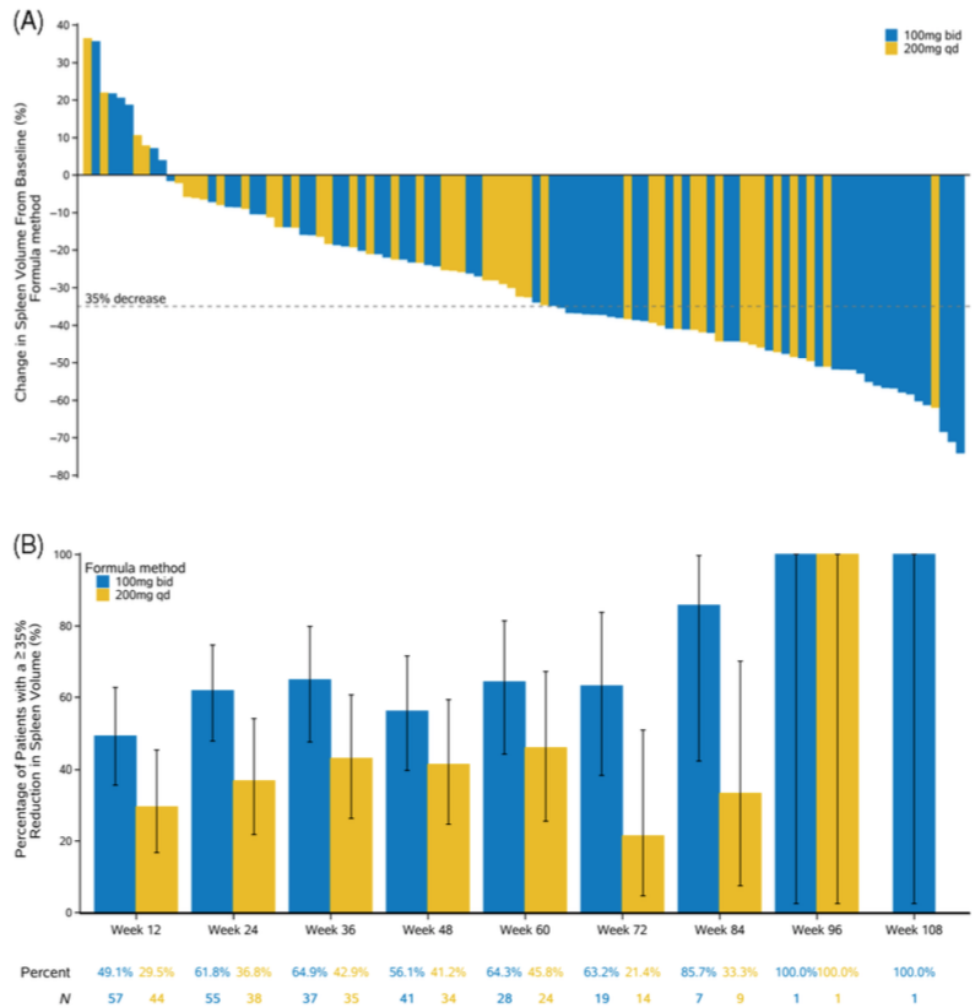
目前已在国内上市的治疗中、高危骨髓纤维化的靶向药物仅有进口药物芦可替尼, 2021 年芦可替尼全球销售额约为 37 亿美元。

《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南 (2019 年版)》推荐的现有药物治疗手段主要包括芦可替尼和羟基脲, 芦可替尼具有较羟基脲等治疗药物更好的缩脾及改善相关症状的作用, 但是治疗费用较高, 而且贫血毒副作用非常常见。因此, 国内对于中高危骨髓纤维化的治疗尚存在未被满足的临床需求, 需要疗效优、安全性好、价格可承受的国产新药。

2022 年 9 月, 盐酸杰克替尼片治疗中高危骨髓纤维化患者的 II 期临床研究 (NCT03886415) 被国际血液学领域顶级期刊《美国血液学杂志》(American Journal of Hematology, AJH) (IF: 13.3) 正式接收, 并于近期全文发表, 标志着中国骨髓纤维化研究走向国际舞台。杰克替尼凭借该研究, 成为首个登顶国际血液学领域顶级期刊的中国原研 JAK 抑制剂。

该研究共计纳入 118 例符合方案入组要求的中高危骨髓纤维化患者，是目前国内针对此适应症人群的样本量最大的研究，共有 22 家中心参与。

图29：受试者脾脏体积变化示意图



资料来源：Safety and efficacy of jaktinib in the treatment of Janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis: Results of a phase II trial. Am J Hematol. 2022 Dec;97(12):1510-1519., 申港证券研究所

治疗 24 周脾脏体积较基线缩小 $\geq 35\%$ 的受试者比例（简称 **SVR35**），在 100 mg Bid 组为 **54.8%**，在 200 mg Qd 组为 **31.3%**。同时，在基线血红蛋白 ≤ 100 g/L 的受试者中，有 35.6% 的受试者在治疗期间血红蛋白水平升高 ≥ 20 g/L。安全性方面，治疗期间最常见的 ≥ 3 级的不良事件为贫血，100 mg Bid 和 200 mg Qd 组的发生率分别为 **24.2% vs. 28.8%**。

图30：杰克替尼不良事件发生情况

Term	100 mg bid (N = 66)						200 mg qd (N = 52)						Total (N = 118)					
	1	2	3	4	5	≥3	1	2	3	4	5	≥3	1	2	3	4	5	≥3
All AEs with an incidence ≥10%	13 (19.7%)	25 (37.9%)	23 (34.8%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	27 (40.9%)	13 (25.0%)	13 (25.0%)	21 (40.4%)	4 (7.7%)	0	25 (48.1%)	26 (22.0%)	38 (32.2%)	44 (37.3%)	6 (5.1%)	2 (1.7%)	52 (44.1%)
Increased blood creatinine	13 (19.7%)	0	0	0	0	0	15 (28.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	28 (23.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Increased white blood cell count	15 (22.7%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	10 (19.2%)	2 (3.8%)	0	0	0	0	25 (21.2%)	3 (2.5%)	0	0	0	0
Elevated alanine aminotransferase	12 (18.2%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0	2 (3.0%)	10 (19.2%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	22 (18.6%)	3 (2.5%)	2 (1.7%)	0	0	2 (1.7%)
Elevated aspartate aminotransferase	10 (15.2%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	10 (19.2%)	0	0	0	0	0	20 (16.9%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
Increased neutrophil count	11 (16.7%)	0	0	0	0	0	9 (17.3%)	0	0	0	0	0	20 (16.9%)	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	10 (15.2%)	8 (12.1%)	8 (12.1%)	3 (4.5%)	0	11 (16.7%)	9 (17.3%)	5 (9.6%)	5 (9.6%)	1 (1.9%)	0	6 (11.5%)	19 (16.1%)	13 (11.0%)	13 (11.0%)	4 (3.4%)	0	17 (14.4%)
Upper respiratory tract infection	10 (15.2%)	6 (9.1%)	0	0	0	0	8 (15.4%)	6 (11.5%)	2 (3.8%)	0	0	2 (3.8%)	18 (15.3%)	12 (10.2%)	2 (1.7%)	0	0	2 (1.7%)
Increased monocyte count	11 (16.7%)	0	0	0	0	0	7 (13.5%)	0	0	0	0	0	18 (15.3%)	0	0	0	0	0
Diarrhea	8 (12.1%)	3 (4.5%)	0	0	0	0	9 (17.3%)	0	0	0	0	0	17 (14.4%)	3 (2.5%)	0	0	0	0
Fatigue	8 (12.1%)	0	0	0	0	0	9 (17.3%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	17 (14.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Thrombocytosis	12 (18.2%)	4 (6.1%)	0	0	0	0	3 (5.8%)	4 (7.7%)	0	0	0	0	15 (12.7%)	8 (6.8%)	0	0	0	0
Dizziness	6 (9.1%)	3 (4.5%)	0	0	0	0	9 (17.3%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	15 (12.7%)	4 (3.4%)	0	0	0	0
Anemia	9 (13.6%)	8 (12.1%)	16 (24.2%)	0	0	16 (24.2%)	5 (9.6%)	8 (15.4%)	15 (28.8%)	0	0	15 (28.8%)	14 (11.9%)	16 (13.6%)	31 (26.3%)	0	0	31 (26.3%)
Pruritus	8 (12.1%)	0	0	0	0	0	6 (11.5%)	0	0	0	0	0	14 (11.9%)	0	0	0	0	0

资料来源: Safety and efficacy of jaktinib in the treatment of Janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis:

Results of a phase II trial. Am J Hematol. 2022 Dec;97(12):1510-1519. 申港证券研究所

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》, 进口药物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周的脾脏体积较基线缩小≥35%的受试者比例 (SVR35) 为 27%。且≥3级血液学不良事件贫血的发生率达 47.6%。**

表10: JAK 抑制剂治疗 MF 的主要临床试验汇总

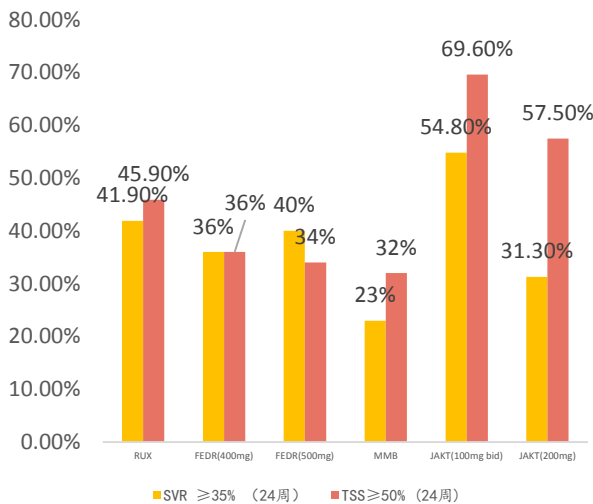
药物及靶点	临床试验及设计	关键入选标准	SVR ≥35% (24周)	TSS ≥50% (24周)	药物相关副作用
COMFORT-1					
芦可替尼(RUX)	Phase 3 RUX(n=155) vs. PBO (n=154)	≥Int-2 MF PLT ≥100 ×10 ⁹ /L	41.9% (RUX) vs. 0.7% (PBO)	45.9% (RUX) vs. 5.3% (PBO)	G3/4 anemia: 45.2% G3/4 thrombocytopenia: 12.9%
JAK 1/2	RUX 15mg BID (PLT 100-200×10 ⁹ /L) or RUX 20 mg BID (PLT >200 ×10 ⁹ /L)	其它疗法不耐受或难治			
JAKARTA					
菲卓替尼 (FEDR)	Phase 3 FEDR (n=193) vs. PBO (n=96)	≥Int-2 MF PLT ≥50 x10 ⁹ /L	36% (FEDR 400 mg) and 40% (FEDR 500 mg) vs. 1% (PBO)	36% (FEDR 400 mg) and 34% (FEDR 500 mg) vs. 7% (PBO)	G3/4 anemia: 43% (FEDR 400 mg); 60% (FEDR 500 mg) G3/4 thrombocytopenia: 17% (FEDR 400 mg); 27% (FEDR 500 mg)
JAK2 JAK1 TYK2	FEDR 400 or 500 mg QD	既往未使用过 JAK 抑制剂			
MOMENTUM					
莫洛替尼 (MMB)	Phase 3 MMB (n=130) vs. Danazol (DAN, n=65)	Int/high risk symptomatic MF Hb <10 g/dl PLT ≥25 x10 ⁹ /L	23% (MMB) vs. 3% (DAN)	32% (MMB) vs. 6% (DAN)	G3/4 anemia: 61% G3/4 thrombocytopenia: 28%
JAK1 JAK2 ACVR1	MMB 200 mg QD, DAN 600 mg QD				

			54.8%	69.6%	
	NCT03886415		(JAKT	(JAKT	
杰克替尼 (JAKT)		≥Int-1 risk	100 mg	100 mg	
	Phase 2		BID),	BID),	G3/4 anemia: ~ 25%
JAK2 JAK1		symptomatic MF	31.3%	57.5%	
ACVR1 TYK2	JAKT 100 mg BID vs. 200 mg	PLT ≥75 x10 ⁹ /L	(JAKT	(JAKT	G3/4 thrombocytopenia: ~ 15%
	QD (n=118)		200 mg	200 mg	
			QD)	QD)	

资料来源: Myelofibrosis. Blood. 2022 Nov 23: blood.2022017423, 申港证券研究所 (SVR: 脾脏体积较基线缩小比例; TSS: 总症状评分; anemia: 贫血; thrombocytopenia: 血小板减少)

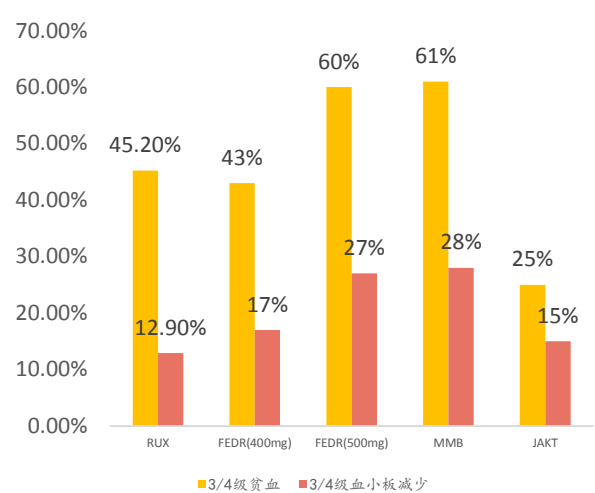
我们汇总分析了目前已在海外上市或处于三期临床的同类药物。尽管不同药物的基线水平无法完全提供横向水平的对比, 但是通过杰克替尼与其他三款 JAK 抑制剂治疗 MF 的临床数据结果可知, 杰克替尼治疗中国 MF 患者的疗效和安全性均较现有治疗, 显示出了相似或更佳的优势, 特别是在 24 周的 SVR35 和骨髓纤维化患者治疗中高发的 3 级贫血上, 表现尤为突出, 具有 Best-in-Class 的潜质, 有望为 MF 患者提供“中国方案”。

图31: JAK 抑制剂治疗 MF 的有效性分析



资料来源: Myelofibrosis. Blood. 2022 Nov 23: blood.2022017423, 申港证券研究所

图32: JAK 抑制剂治疗 MF 的安全性分析



资料来源: Myelofibrosis. Blood. 2022 Nov 23: blood.2022017423, 申港证券研究所

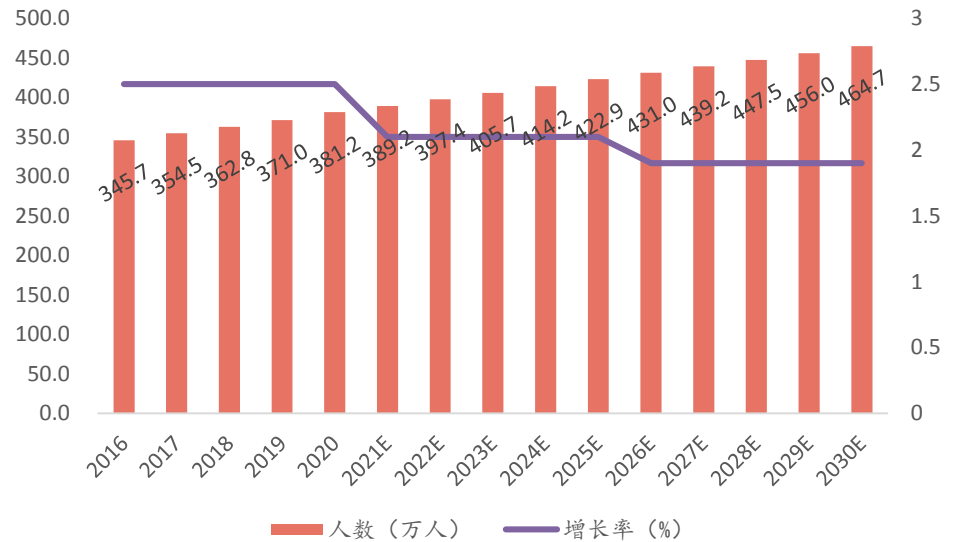
基于临床证据充分, NDA 已获受理, 预计杰克替尼治疗中高危骨髓纤维化将于 2023 年三季度左右上市。

4.3 杰克替尼治疗斑秃、

斑秃(AA)是一种常见的炎症性非瘢痕性脱发, 是全球发病率较高的一种脱发症状。这种疾病的临床表现为突然的、不明原因的局部性或者全部性脱发, 并同时形成显著斑块状脱发, 易对患者造成沉重的精神负担。斑秃症状经常在儿童时期就会首次发作, 任何年龄、性别和种族的人群都可能患上斑秃。公开资料显示, 目前斑秃的治疗手段有限, 在中国尚无特效治疗的获批药物。根据公司招股书引用的沙利文数据, 2020 年, 中国约有 381.2 万斑秃患者, 2016 至 2020 年的年复合增长率为

2.5%。我们预计随着总人口的下降以及医疗水平的提高，斑秃患者增长率将会逐年降低，2021-2025年及2026-2030年的复合增长率分别降低至2.1%及1.9%，2030年，患者人数将达到464.7万人。

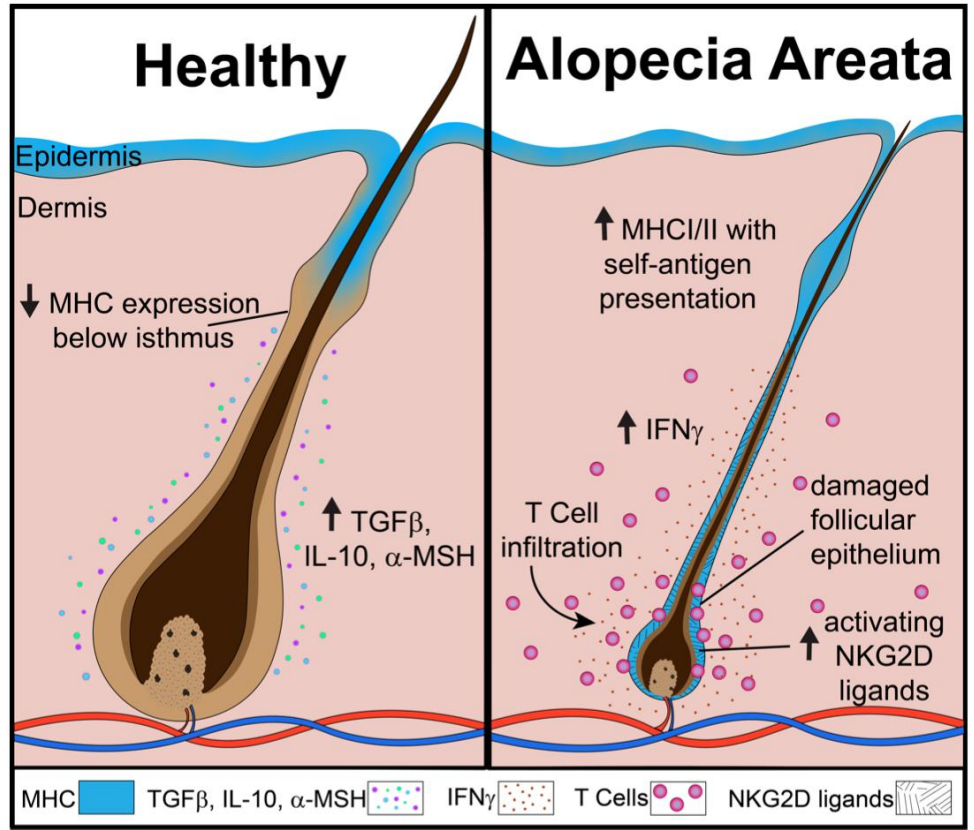
图33：中国斑秃患病人数



资料来源：公司招股书，弗若斯特沙利文，申港证券研究所

研究表明，斑秃是一种由免疫介导的过程引起的自身免疫性疾病，科学家们在斑秃患者中观察到炎症介质的增加，最显著的是干扰素 (IFN) 和白细胞介素 (IL) -15，它们是依赖 JAK-STAT 通路激活和增殖自身反应性 T 细胞的细胞因子，因此 JAK-STAT 被认为是斑秃治疗中有吸引力的一个信号通路。

图34：斑秃的发生机制



资料来源: An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. Front Immunol. 2022 Aug 30;13:955035, 申港证券研究所

公司已经公布关于杰克替尼片治疗重症斑秃的 II 期临床试验 (ZGJAK003) 取得成功, 目前正在国内开展治疗重症斑秃的 III 期临床试验。ZGJAK003 临床试验共有 82 例受试者完成 24 周疗效评价, 50mg BID、150mg QD 和 200mg QD 三组的有效率分别为 59.2%、63.3%和 60%, 各剂量组的耐受性和安全性良好。该试验结果已在 2021 年欧洲皮肤病与性病学会年会这一皮肤疾病领域国际学术会议上作为口头报告进行公布。

我们汇总了目前国内外主流 JAK 抑制剂治疗斑秃的临床试验结果 (表 11)。同样的, 不同药物的基线水平无法完全提供横向水平的对比, 且杰克替尼与巴瑞替尼, 利特昔替尼的临床研究疗效终点也不同, 因此无法直接进行有效率的对比。但是由现有的结果可知, 杰克替尼治疗斑秃患者的疗效已经得到有效的验证。

表 11: JAK 抑制剂治疗斑秃临床试验汇总

药物及靶点	开发阶段	研究设计	研究周期	疗效终点	有效率%
巴瑞替尼 JAK 1/2, TYK2	2022/06 美国上市	巴瑞替尼 2mg qd (n=340)			19.7
		巴瑞替尼 4mg qd (n=515)	36 周	SALT 评分 ≤20	34.0
		安慰剂 qd (n=345)			4.1

		利特昔替尼 200 mg + 50 mg (n = 124)			30.6
		利特昔替尼 200 mg + 30 mg (n = 121)			22.3
利特昔替尼	申请上市	利特昔替尼 50 mg (n=124)	24 周	SALT 评分 ≤20	23.4
JAK 3, TEC		利特昔替尼 30 mg (n=119)			14.3
		利特昔替尼 10 mg (n=59)			1.7
		安慰剂 (n=130)			1.5
		CTP-543 4mg bid (n = 28)			14.3
Deuruxolitinib (CTP-543)	3 期临床	CTP-543 8mg bid (n = 38)	24 周	SALT 评分 ≤20	26.3
JAK 1/2		CTP-543 12mg bid (n = 26)			41.7
		安慰剂 bid (n=43)			7.0
芦可替尼	3 期临床	芦可替尼乳膏 (n = 39) 外用	24 周	SALT 评分较基线降低达 50% 及以上	12.8
JAK 1/2		赋形剂 (n=39) 外用		(SALT50)	12.8
杰克替尼		杰克替尼 50mg bid			59.2
JAK 1/2 ACVR1 TYK2	3 期临床	杰克替尼 150mg qd	24 周	SALT 评分较基线降低达 50% 及以上 (SALT50)	63.3
		杰克替尼 200mg qd			60.0

资料来源: Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Apr;37(4):666-679, 申港证券研究所

截至现在, 在全球主要市场上市的仅有 1 个治疗斑秃的口服 JAK 抑制剂巴瑞替尼 (礼来), 除此之外, 全球已有多款用于治疗斑秃的 JAK 抑制剂处于临床中后期研究阶段, 也验证了此靶点在治疗斑秃上的应用潜力。目前除了辉瑞的利特昔替尼已提交上市申请, 国内仅有杰克替尼在斑秃适应症上处于 III 期临床阶段 (巴瑞替尼尚未在中国上市)。

公司目前正在开展盐酸杰克替尼片治疗重症斑秃的 III 期临床试验, 由于 II 期试验数据优异, 预计上市申请将于 2024 年获批, 且上市后能获得重要市场。

4.4 其它适应症

2022 年 9 月 14 日, 公司宣布自主研发产品盐酸杰克替尼片用于治疗活动性强直性脊柱炎 (AS) 患者的多中心、随机双盲、安慰剂平行对照 II 期临床试验 (ZGJAK008) 取得成功。公司将与 CDE 沟通交流 (pre-III 期沟通交流) 后开展关键注册临床试验。

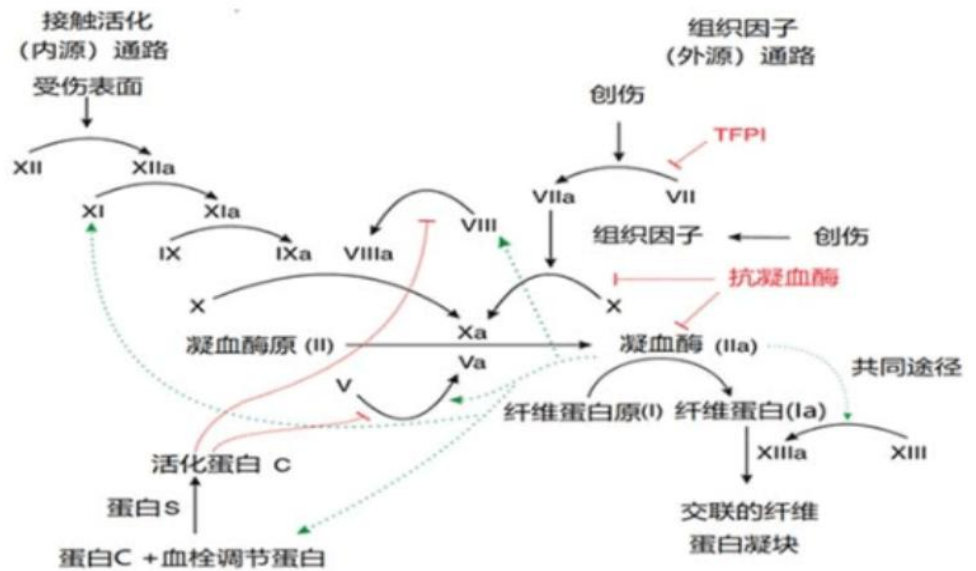
盐酸杰克替尼片治疗移植物抗宿主病获得了临床试验许可，正在开展用于治疗激素反应不足或不耐受的急性移植物抗宿主病患者安全性和有效性的多中心 II 期临床试验。

此外，盐酸杰克替尼片治疗特发性肺纤维化、中重度特应性皮炎、中重度斑块状银屑病等适应症均在 II 期临床试验阶段。

5. 重组人凝血酶-国内唯一 优势突出

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。当外用于出血部位时，凝血酶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。凝血酶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。

图35：重组人凝血酶作用机制



资料来源：弗若斯特沙利文，申港证券研究所

重组人凝血酶是公司通过复杂重组蛋白生物新药和抗体新药研发及产业化平台自主研发的蛋白质药物。根据公司招股书，已完成的 I/II 期临床试验结果显示，该产品具有良好的安全性和突出的临床止血效果，在肝脏切除外科手术中 6 分钟止血率为 85.19%，总出血量比空白对照组下降约 50%。

“外用重组人凝血酶用于术中止血的多中心、分层随机、双盲、安慰剂对照、III 期临床试验(ZGrhT002)”，共计划入组 510 例左右患者，主要目的为：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。独立数据监查委员会 (IDMC) 对结果审核后判定 ZGrhT002 试验有效性和安全性结果符合预期，试验达到预设的主要终点。

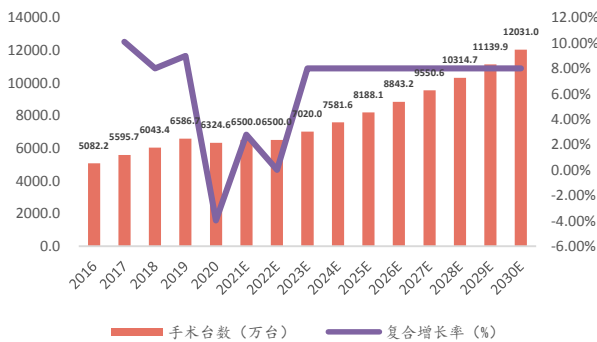
公司的重组人凝血酶的 BLA 已获 NMPA 受理；2022 年 7 月，公司收到 CDE 签

发的现场核查通知以及临床试验数据核查通知，预计将在 2023 年获批上市。

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呈现出较为稳定的增长，根据公司招股书引用的沙利文数据，由 2016 年的 63.1 亿元增长为 2020 年的 70.7 亿元，年复合增长率为 2.9%，2020 年由于不可抗力影响，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。随着大环境转好，外科手术局部止血药物市场重新恢复上升的趋势。

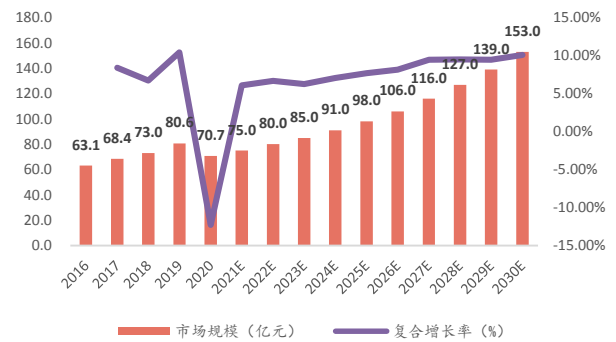
根据 2019 年沙利文《中国重组人凝血酶行业市场研究报告》，由于微创手术技术的进步，外科手术中局部止血药物的渗透率持续下降，从 2014 年的 58.5% 下降到了 2018 年的 52.5%，但是由于总体手术量的迅速增长，使用止血药物的外科手术台数依然呈增长趋势，我们预计在未来，随着术中局部止血药渗透率稳定到 40% 左右的水平（随着微创技术的进步，我们判断局部止血药的渗透率将进一步下降），而外科手术量仍维持在 2020 年疫情前 8%（数据来自沙利文报告及公司招股书）左右的速度稳定增长的前提下，外科手术局部止血药物市场将持续增长，并于 2025 年及 2030 年分别达到 98 亿元及 153 亿元。

图36：中国外科手术台数



资料来源：公司招股书，弗若斯特沙利文，申港证券研究所

图37：中国外科手术局部止血药市场规模



资料来源：公司招股书，弗若斯特沙利文，申港证券研究所

外科手术局部止血药物市场由多个种类的生化药物组成。中国现有的外科手术局部生物止血药物主要为人血来源 / 动物血来源提取的凝血酶、蛇毒凝血酶以及纤维蛋白粘合剂。凝血酶是一种重要的局部外用止血药物。然而由于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和血浆提取产品的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。

表12：国内外科手术局部止血药物汇总

止血药物	药品名称	主要生产单位
蛇毒凝血酶	蛇毒凝血酶注射液	兆科药业
	注射用白眉蛇毒凝血酶	奥鸿药业
	注射用尖吻蝮蛇凝血酶	康辰药业
人血来源/畜血来源凝血酶	凝血酶	兰州生物、白马制药
	凝血酶冻干粉	第一生物、千红制药等
	人凝血酶原复合物	泰邦生物、华兰生物等
	外用冻干人凝血酶	华兰生物

	冻干人凝血酶	上海莱士
	人纤维蛋白粘合剂	华兰生物、新兴医药
纤维蛋白粘合剂	外用冻干人纤维蛋白粘合剂	上海莱士
	猪源纤维蛋白粘合剂	倍绣生物、瀚邦医疗等

资料来源：立鼎产业研究院，申港证券研究所

重组人凝血酶的竞争优势

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（未在国内上市）；

表13：重组人凝血酶的技术优势

	重组人凝血酶	人血来源/动物血来源凝血酶	纤维蛋白粘合剂
重组人凝血酶相对于竞品的潜在优势	氨基酸序列和结构和天然存在的人凝血酶完全相同	产品纯度低	/
	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	畜血源或人血源提取产品导致免疫原性等安全性风险	畜血源或人血源提取产品导致免疫原性等安全性风险
	可以克服血浆来源凝血酶或血凝酶的紧缺、血浆提取产品潜在的生产成本高等缺点，实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产	来源受限制，难实现快速、高效、成本可控、无来源限制的工业化生产	来源受限制，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：公司招股书，申港证券研究所

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。重组人凝血酶由于其快速止血的特点和安全性上的优势，预计上市后将会占据外科手术局部止血药物的主要市场。

6. 注射用重组人促甲状腺激素

根据中国癌症中心 2022 年全国癌症报告显示，甲状腺癌是主要恶性肿瘤发病前十位的癌症，近年来我国甲状腺发病率明显上升。分化型甲状腺癌（DTC）是甲状腺癌的主要亚型，占甲状腺癌新发病例数约 90%。由于早期诊断手段的进步和筛查加强，分化型甲状腺癌新发病例数以远超其他癌种的速度增加，根据公司招股书引用的沙利文数据，由 2016 年的 19.2 万人增长到了 2020 年的 21.0 万人，年复合增长率为 2.2%。

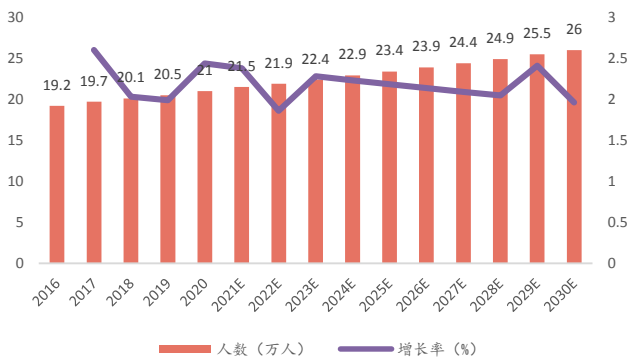
作为预后较好的癌种之一，甲状腺癌患者通常拥有五年甚至更长的生存期，但中国目前的生存现状依然和成熟市场有较大差距。目前，医学实践中开始更关注甲状腺癌患者全生命周期的疾病管理，即患者在治疗结束后及时进行复诊，这为甲状腺癌的复发诊断带来了新的市场机会。

DTC 术后疾病状态的实时评估及碘-131 治疗前准备均需升高体内促甲状腺激素（TSH）水平，达到刺激甲状腺球蛋白（Tg）分泌和促进碘-131 摄取的目的，从而

更好地评估病情或提高碘-131 治疗疗效。升高 TSH 水平的方式主要有两种：一是停用 L-T4(简称“撤药”,THW),二是给予外源性的重组人促甲状腺激素(rhTSH)。

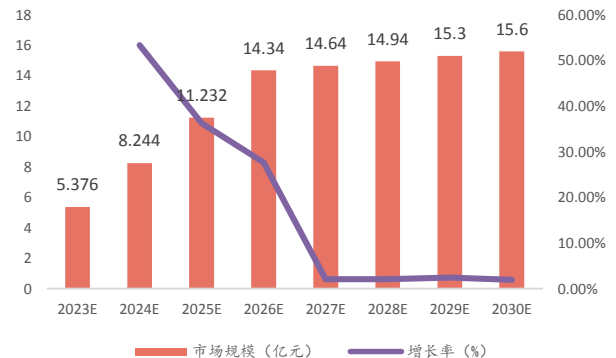
全球市场上, Thyrogen (rhTSH) 已于 1998 年获得美国 FDA 的批准用于辅助 DTC 患者病情评估与监测。然而, 我国目前仍缺乏类似药物, 使得我国的 DTC 患者仍需要忍受撤药带来的甲状腺功能减退症状。根据公开数据, 2014 年 Thyrogen 年销售额为 2 亿美元。由于中国甲状腺癌新发病人数的快速增长和未来复查监测与辅助治疗和诊断的巨大需求(我们预测 DTC 患者人数将以 2%左右的复合增长率持续增长, 而考虑到目前国内 rh-TSH 市场尚处空白阶段, 假设 2023 年 rh-TSH 渗透率达到 10%, 并以 5%的速度递增至 25%), 2023 年理论市场规模约为 5.4 亿元, 并于 2030 年达到 15.6 亿元。

图38: 中国分化型甲状腺癌新发病人数



资料来源: 公司招股书, 弗若斯特沙利文, 申港证券研究所

图39: 中国重组人 TSH 药物市场规模



资料来源: 公司招股书, 弗若斯特沙利文, 申港证券研究所

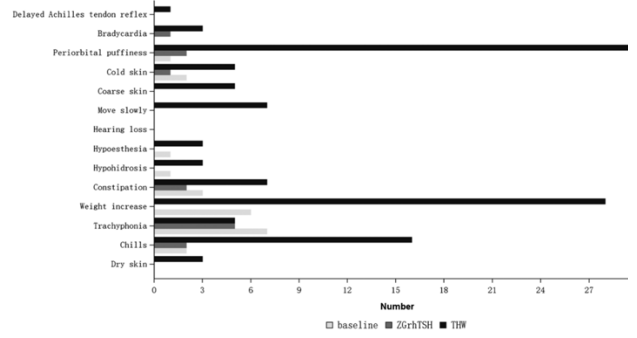
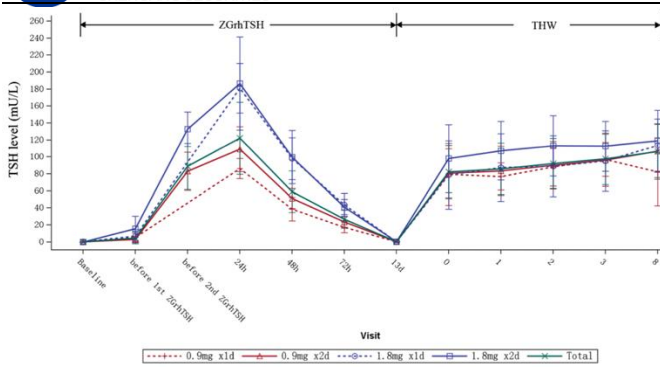
rhTSH 用于分化型甲状腺癌患者的术后辅助诊断与传统撤除甲状腺激素方法相比具有较好的一致性和良好的安全性。

2022 年 7 月 4 日, 由北京协和医院核医学科林岩松教授牵头的新型重组人促甲状腺激素 (rhTSH) 辅助分化型甲状腺癌 (DTC) 术后评估的 I/II 期临床研究 (方案编号: ZGTSH001) 结果被欧洲核医学会官方学术期刊 EJNMMI 在线发表, 这标志着具有我国自主知识产权的重组人促甲状腺激素的效果和安全性得到国际认可。该研究旨在评价 ZGrhTSH 和停用 L-T4 两种不同方式辅助 DTC 术后评估的效果和安全性。研究结果证明: ZGrhTSH 显著改善 DTC 患者生活质量, 有效性比肩传统停用 L-T4 方式。

有效性方面, 末次注射 ZGrhTSH 后 24h 的平均 TSH 水平峰值显著高于中位撤药 23 天 (P<0.001)。各剂量组的血清 TSH 变化趋势相似, 末次注射 ZGrhTSH 后 14 天降至接近基线水平。57 例 (89.1%) 患者在 ZGrhTSH 和撤药两阶段的 Dx-WBS 结果一致, 7 例 (10.9%) 不一致。以 1μg/L 为 Tg 水平界值时, 两阶段的 Tg 一致率为 84.7%。

图40: ZGrhTSH 和 THW 阶段血清 TSH 水平

图41: ZGrhTSH 和 THW 阶段的甲状腺功能减退症状和体征



资料来源: Novel recombinant human thyroid-stimulating hormone in aiding postoperative assessment of patients with differentiated thyroid cancer-phase I/II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Oct;49(12):4171-4181, 申港证券研究所

资料来源: Novel recombinant human thyroid-stimulating hormone in aiding postoperative assessment of patients with differentiated thyroid cancer-phase I/II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Oct;49(12):4171-4181, 申港证券研究所

上述研究结果提示,与撤药相比,ZGrhTSH在升高DTC患者的TSH水平、提高碘-131摄取和刺激Tg分泌方面的能力相当,且患者的生活质量更高。ZGrhTSH有望成为辅助DTC患者术后评估和病情监测的有效替代方式。目前国内同类产品仅有苏州智核生物医药科技有限公司研发的重组人促甲状腺素处于上市申请阶段。

7. 氘代药物的机遇和挑战&抗体管线的未来可期

氘代是突破化合物专利最简单的方式,也是最能规避新药研发风险方式。运用Fast-Follow策略的一般都是已上市的大品种,作为原研药企业,多数情况下不希望别人通过只改变一个结构式,就轻易成为Me-better而抢走市场。因此,氘代技术在实际应用中面临的第一道障碍是专利障碍,主要表现在当前企业在开发新药时越来越倾向主动将分子的氘代化合物同时加入专利保护,从而给后续的氘代药物开发带来难度。不过,除非原研药公司合成并保护了具体的氘代化合物,否则氘代化合物仍具有一定的专利空间。

在满足新颖性和实用性的前提下,氘代化合物可专利性的核心在于相对于原药物具有显著的优越性。只要做到这一点,就能很大程度上满足专利审查中对创新性的认可,从而获得授权。另外,开发新的适应症,也能获得用途专利授权。专利根据权利要求的类型分为产品发明专利和方法发明专利,其中用途发明专利属于方法发明专利的一种。对已有药品,任何单位和个人均可以在剂型、给药方式、生产工艺、新的用途等方面持续开展研发和创新,并根据创新成果申请专利。

看上去,氘代药物是冲击小分子创新药的绝好策略,但有个前提条件,便是集天时地利人和于一身。

- 首先,并不是所有的药物都适用于使用氘代技术做进一步优化。如果原研药物的代谢,不涉及C-H键的断裂,或者C-H的断裂不是限速步骤,那么氘代技术自然也无用武之地。新墨西哥大学的药物化学家Graham Timmins一直研究该领域,他认为市场上只有5%-10%的化药可以被氘代改进。原本就有限的选择,药企专利保护加强又进一步压缩了氘代技术应用空间。氘代技术再次兴起的背景下,原

研药企也开始了针对性地加强专利保护，在开发新药时越来越倾向主动将分子的氟代化合物同时加入专利保护。这意味着，后续的氟代药物开发难度会越来越大。

- ◆ 其次，氟代氢说起来容易，真要开发出 **me-better** 药品却不易。尽管理论上氟原子比氢原子优势明显，但并不代表氟代药物一定能成为 **me-better**。进行氟代后，有可能会发生代谢途径的转移，即通过全新的代谢途径进行代谢，从而导致不能产生期望的氟代效应，反而会带来潜在的毒副作用，得不偿失。
- ◆ 最后，也是最为关键的“**时间窗口**”。由于氟代药物与非氟代药物分子作用机制一致，除非开展新临床适应症的开发，否则将面临非氟代药专利到期后仿制药的竞争。由于工艺复杂及原料药成本高等因素，氟代药物的成本要显著高于非氟代药物。换句话说，原研药专利到期后，氟代药物在与仿制药的竞争中，在成本上会处于劣势地位。

具体到泽璟制药，多纳非尼上市一年多，已经开始面临上述挑战。2022年7月12日，第七批全国药品集中采购在南京开标，拟中选药品平均降价48%，降价幅度系历次国采中最温和。相比之下，肝癌一线靶向药仑伐替尼的价格降幅却显突出。据官宣结果，仑伐替尼胶囊有先声药业、奥赛康、正大天晴、齐鲁制药等7家企业中招标国采，其中先声药业以**3.2元/颗（规格4mg）**的最低价中标，与集采给定的**108元/颗**的限价相比，该价格大幅下降**97%**。仑伐替尼的原研企业日本卫材与科伦药业落选。

表14：仑伐替尼集采中标结果

产品名	企业	规格	报价/元/盒	月治疗费用换算/元
甲磺酸仑伐替尼胶囊	先声药业有限公司	4mg*30粒	96	192
甲磺酸仑伐替尼胶囊	江苏奥赛康药业有限公司	4mg*30粒	256	512
甲磺酸仑伐替尼胶囊	江西山香药业有限公司	4mg*60粒	551.69	551.69
甲磺酸仑伐替尼胶囊	齐鲁制药有限公司	4mg*30粒	384	768
甲磺酸仑伐替尼胶囊	成都倍特药业股份有限公司	4mg*30粒	688	1376
甲磺酸仑伐替尼胶囊	正大天晴药业集团股份有限公司	4mg*30粒	789	1578
甲磺酸仑伐替尼胶囊	石药集团欧意药业有限公司	4mg*30粒	834.6	1669.2

资料来源：瑞得生，申港证券研究所

仑伐替尼的仿制药进入集采，短期会对肝癌药物的竞争产生一定的影响。但是，集采有总量，且会按照省份分配到不同的医院和科室，从行业经验和长期趋势分析，一般竞品进入集采，对于处于专利期内的产品是一个潜在拓展市场的机会，根据2022年12月泽璟制药投资者关系活动记录，公司已经根据集采的实施情况，积极采取应对措施，如继续进行医学研究投入和教育、专门推出D+轮转方案等。从长期趋势分析，我们认为竞品进入集采对多纳非尼不会有负面的影响：

- ◆ (1) 肝癌系统治疗目前多采取免疫联合靶向治疗的方案，**单药价格变化对于治疗费用影响并没有那么大；**
- ◆ (2) 多纳非尼目前成为唯一一个在专利期内治疗一线肝癌的靶向创新药，也是唯一一个相比索拉非尼单药显示优效的药物；**仑伐替尼相对于多纳非尼的劣势是其在对比索拉非尼的试验中是非劣效，而多纳非尼则是优效且毒副作用更小；**
- ◆ (3) 多纳非尼专利期到2032年，**专利期内多纳非尼不会进入集采，会对价格体**

系有较好的维护：

- ◆ (4) 多纳非尼是纳入医保的新药，且得到国家和行业各级治疗指南的优先推荐；
- ◆ (5) 根据行业普遍规律，仿制药进入集采，企业就可能不会投入更多的资源用于产品学术推广。因此**竞品进入集采，对于处于专利期内的产品是一个潜在拓展市场的机会，公司有机会逐渐扩大多纳非尼的市场份额。**

鼠代可能是一把双刃剑，但同时也是创新药企“从 0 到 1”的绝佳路径，并且泽璟制药是一家“两条腿走路”的药企。除了小分子新药研发平台之外，还有重组蛋白新药和抗体研发平台。公司及子公司 GENSUN 建立了研发肿瘤免疫治疗抗体药物的技术平台，目前公司在研十多个抗体产品，其中双特异性抗体产品 ZG005(PD-1/TIGIT) 和双功能抗体融合蛋白 ZGGS18 (VEGF/TGF-β) 已经在中国进入 I/II 期临床研究阶段，并已获得美国 FDA 的临床批准。

图42：泽璟制药抗体布局

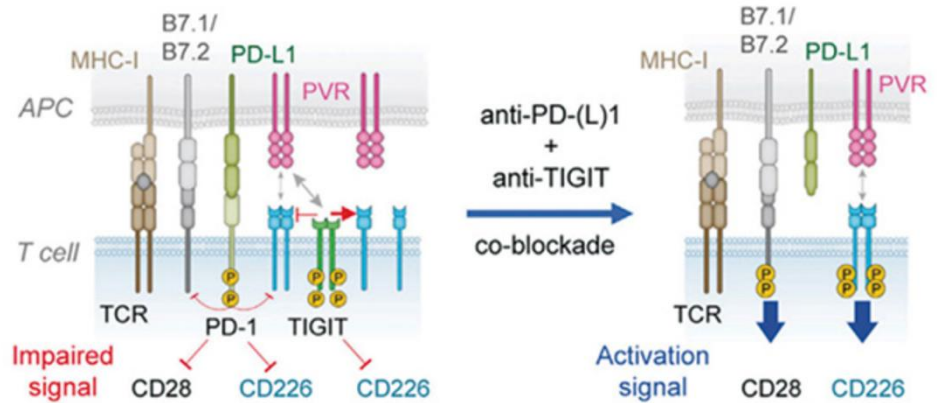
在研新药	适应症	技术来源	药物作用靶点	临床前	IND审评	临床试验			NDA/ BLA	获批	临床开展区域
						I期	II期	III期			
ZG19018 片	KRAS G12C 突变的晚期实体瘤	自主研发	KRAS G12C 突变								中国
	KRAS G12C 突变的晚期实体瘤										美国
ZG005 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	PD-1/TIGIT 双靶点								中国
	晚期实体瘤										美国
注射用 ZGGS18	晚期实体瘤	自主研发	VEGF/TGF-β								中国
	晚期实体瘤										美国
ZG1905	止血 (外用)	自主研发	Thrombin								
ZG170607 注射剂	晚期实体瘤	自主研发	TLR8								
ZG006 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	CD3/DLL3								
ZGGS001 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	免疫三靶点								
GS11 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	TAA/CD3								
GS15 粉针剂	晚期实体瘤	自主研发	免疫双靶点								

资料来源：公司官网，申港证券研究所

ZG005

根据公开查询，**ZG005 是全球率先进入临床研究的同靶点药物之一，目前全球范围内尚未有同类机制药物获批上市；**研究(CITYSCAPE II)证实，PD-L1 抑制剂(阿替利珠单抗)与 TIGIT 抑制剂(Tiragolumab) 联合在一线治疗 PD-L1 阳性转移性非小细胞肺癌显示疗效，与 PD-L1 单药相关，联合治疗客观缓解率提高，中位无进展生存期改善。该研究揭示了 PD-1 和 TIGIT 共同阻断疗法的抗肿瘤机制，PD-1 和 TIGIT 共同调节共刺激性受体 CD226 活性，调控 T 细胞抗肿瘤免疫功能，CD226 表达水平与 PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的临床疗效相关，或可作为 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效预测指标。

图43：PD-1/TIGIT 作用机制



资料来源：追踪·新进展·其他肿瘤，申港证券研究所

临床前研究结果显示，ZG005 具有显著且长效的抗肿瘤作用，疗效优于单药（抗 PD-1 抗体或抗 TIGIT 抗体）及联合给药；ZG005 在非人灵长类动物中显示出药物半衰期等方面优良的药代动力学特征及良好的安全性特征。目前肿瘤免疫和分子靶向联合治疗已经显示出突出的治疗效果，是未来肿瘤治疗的重要趋势之一。ZG005 有望成为治疗实体瘤的肿瘤免疫创新型生物制品，并且具备与泽璟制药现有小分子靶向新药开展联合治疗的潜力。

值得一提的是，先前 TIGIT 抗体单独用药的临床表现并不突出，而 2020 年 tiragolumab 与 PD-L1 抗体联用的临床积极结果发布之后，TIGIT 便成为了热门靶点，仅 2021 年就出现了几笔重磅交易，涉及阿斯利康、百时美施贵宝、葛兰素史克、吉利德等，各家的研发策略也都是和 PD- (L) 1 抗体联合治疗。

在国产项目中，进展最快的是百济神州的 Ociperlimab，目前正处于晚期非小细胞肺癌的 III 期试验中。2021 年 12 月，百济神州宣布与诺华扩大合作，双方将在北美、欧洲和日本共同开发、生产和商业化百济神州在研 TIGIT 单抗 ociperlimab，交易总额高达 27.95-28.95 亿美元，刷新了当时中国本土创新药单品种海外授权交易的最高纪录。可见市场对 TIGIT 靶点对期待与信心。根据 Fierce Biotech 的统计，截至 2022 年，各生物制药企业有关抗 TIGIT 抗体的交易已经超过 60 亿美元。

表15: TIGIT 抗体交易记录

时间	合作方	药品	首付/预付金额(亿美元)	最高里程碑付款金额(亿美元)
2020/05	Gilead/Arcus	domvanalimab	0.75	
2021/01	百济神州/诺华	ociperlimab	3	25.95
2021/05	BMS/Agenus	AGEN1777	6.25	14.5
2021/06	iTeos/GSK	EOS-448	2	13.6

资料来源：bioSeedin 公众号，申港证券研究所

ZGGS18

ZGGS18 (VEGF/TGF- β) 是一款双功能抗体融合蛋白。公开资料显示, ZGGS18 可以特异性地结合 VEGF 和“捕获”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、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。在非人灵长类动物中, ZGGS18 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。目前暂无与 ZGGS18 相同作用机制的药品在国内外获批上市或进入临床研究。后续还将有多个利用 T 细胞免疫和肿瘤特异性或相关抗原设计的分子 ZG006、GS11 等即将申请临床研究, 从而获得更强效和精准杀伤肿瘤的效果。

8. 销售预测

8.1 多纳非尼销售预测

当前, 影响多纳非尼后续销量最重要的外部因素是仑伐替尼和索拉非尼仿制药进入集采造成的冲击。而影响销量的内部因素则在于, 公司后续面对外部环境的变化, 将采用怎样的应对方式, 以及应对措施的后端效果如何。

我们前文已提到, **多纳非尼目前是唯一一个在专利期内治疗一线肝癌的靶向创新药, 也是唯一一个相比索拉非尼单药显示优效的药物**; 仑伐替尼相对于多纳非尼的劣势是其在对比索拉非尼的试验中是非劣效, 而多纳非尼则是优效且毒副作用更小。根据行业规律, 仿制药进入集采, 企业不会再投入更多的资源用于产品学术推广。因此竞品进入集采, 对于处于专利期内的产品是一个潜在拓展市场的机会, 公司有机会逐渐扩大多纳非尼的市场份额。

根据药融云数据库查询, 目前多纳非尼的价格为 2592 元/盒, 月治疗费用 7776 元, 而上述的仑伐替尼仿制药的月治疗费用在 192-1669.2 元, 可以看到费用差距相当大, 然而**药物的价格高低并不能单纯的成为其优势或劣势**。多纳非尼拥有安全性和有效性的双重优势, 对于追求疗效及安全性的医生/患者, 多纳非尼就是目前晚期肝癌靶向药的首选。另外前文提及的多纳非尼片两项最新研究“多纳非尼片、抗 PD-1 单抗联合经动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗不能手术切除的肝细胞癌 (HCC)”以及“多纳非尼联合抗 PD-1 单克隆抗体辅助治疗肝细胞癌 (HCC) 的有效性和安全性临床研究”均获得了满意的初步数据, 也提示了多纳非尼新适应症及联合用药的空间。我们预计多纳非尼的渗透率将稳步提升。

在定价策略上, 考虑到多纳非尼长期降价趋势不可避免, 我们假定公司在经营层面, 主动让多纳非尼在未来 10 年, 价格每年稳定降低 5%。在平均用药时间上, 由于 ZGDH3 试验中多纳非尼的中位治疗时间为 110 天, 而药物指南建议持续服用直至患者不能获得临床受益或出现不可耐受的毒性反应, 因此我们估算多纳非尼用于

HCC 的平均用药时间在 4 个月左右。预计 2022-2024 销售收入 3.05/8.16/10.99 亿元，并在 2027 年达到峰值 18.33 亿元。

表16: 多纳非尼未来 10 年销售预测

年份	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
多纳非尼价格假设 (元/盒)	8266	2592	2592	2462	2339	2222	2111	2006	1905	1810	1720
月用药费用 (元)	24798	7776	7776	7387	7018	6667	6334	6017	5716	5430	5159
新发肝癌人数 (万人)	43.1	44.2	45.3	46.4	47.5	48.5	49.5	50.5	51.6	52.7	53.7
HCC 比率	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
总适用人群上限 (万人)	38.79	39.78	40.77	41.76	42.75	43.65	44.55	45.45	46.44	47.43	48.33
平均用药时间 (月)			4	4	4	4	4	4	4	4	4
多纳非尼年费用 (元)			31104	29549	28071	26668	25334	24068	22864	21721	20635
TKI 渗透率			40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
多纳非尼市占率			15%	20%	25%	30%	35%	35%	35%	35%	35%
年销售额 (亿元)			7.61	9.87	12.00	13.97	15.80	15.31	14.87	14.42	13.96
RAIR-DTC 新发病人人数 (万人)	1.6	1.7	1.7	1.8	1.8	1.8	1.9	1.9	2	2	2
平均用药时间 (月)			12	12	12	12	12	12	12	12	12
多纳非尼年费用 (元)			93312	88646	84214	80003	76003	72203	68593	65163	61905
TKI 渗透率			70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
多纳非尼市占率			5%	10%	15%	20%	25%	23%	22%	21%	20%
年销售额 (亿元)			0.56	1.12	1.59	2.02	2.53	2.21	2.11	1.92	1.73
总销售额 (亿元)	1.63	3.05	8.16	10.99	13.59	15.98	18.33	17.52	16.98	16.34	15.70

资料来源: 公司招股书, 申港证券研究所

8.2 杰克替尼销售预测

目前磷酸芦可替尼片已纳入医保，药价从 8000 元每盒降到 3468 元每盒（数据来自药融云数据库）。芦可替尼的推荐用药剂量依据患者血小板水平分别为 20/15/5mg bid，我们取中间值 15mg bid，测算出芦可替尼的月用药费用约为 10404 元。根据市场规律，假设杰克替尼上市初期的价格高于目前芦可替尼价格，而假设杰克替尼上市 1 年后顺利纳入医保，此时的价格将可能会略低于芦可替尼，因此我们取 1 万元为杰克替尼的月治疗费用，且每年降价 5%。

我们假设杰克替尼用于治疗中、高危骨髓纤维化的适应症于 2023 年 6 月成功获批上市，用于治疗重度斑秃的适应症于 2024 年 6 月获批，用于治疗芦可替尼不耐受、复发/难治的骨髓纤维化的适应症于 2025 年 6 月获批。此外，有别于在我国销售的多纳非尼，杰克替尼面对的是全球市场，因而我们至少也要考虑杰克替尼在美国的销售额。

ClinicalTrials 显示杰克替尼在美国的临床试验 NCT05279001 启动时间为 2022 年 3 月，当前状态为“Recruiting”。按临床项目推进的一般节奏，我们假定在项目启动一年半的时间内，临床处于边入组边推进的状态，而在一年半以后最后一名患者完成入组(2023 年年底)。按照正常的节奏，该项目有望在 2025 年 1 月-6 月启动注册申报。之后再经 FDA 标准的 10 个月的新药评审流程，杰克替尼有望于 2026 年 1 月-2026 年 6 月获准美国上市。为简化计算假定 2026 年 1 月初上市。

预测杰克替尼未来三年的销售额分别为 0.15/1.42/4.08 亿元，并于 2031 年达到销售峰值 26.73 亿元。

表17：杰克替尼未来 10 年销售预测

年份	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
中国地区										
杰克替尼月治疗费用 (元)	10000	9500	9025	8573.8	8145	7738	7351	6983	6634	6302
MF 新发病人数 (万人)	6.2	6.2	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	6.2	6.2
中高危比率	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
总适用人群上限 (万人)	2.48	2.48	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.48	2.48
平均用药时间 (月)	6	12	12	12	12	12	12	12	12	12
杰克替尼年费用 (元)	60000	114000	108300	102885	97741	92854	88211	83800	79610	75630
渗透率	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	55%	55%
市占率	5%	10%	15%	20%	25%	30%	30%	30%	30%	30%
年销售额 (亿元)	0.149	0.7068	1.2281	1.8149	2.463	3.159	3.334	3.484	3.2577	3.095

芦可替尼复发/ 难治人数 (万人)	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
平均用药时间 (月)			6	12	12	12	12	12	12	12
杰克替尼年费用 (元)			54150	102885	97741	92854	88211	83800	79610	75630
渗透率			40%	45%	55%	60%	60%	60%	60%	60%
市占率			15%	25%	40%	50%	55%	55%	55%	55%
年销售额 (亿元)			0.5523	1.9677	3.656	4.736	4.949	4.701	4.4661	4.243
斑秃新发病人 数 (万人)	406.2	414.5	422.9	431.2	439.6	448	456.3	464.9	472	480
重症比率	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%
总适用人群上 限 (万人)	81.24	82.9	84.58	86.24	87.92	89.6	91.26	92.98	94.4	96
平均用药时间 (月)		6	6	6	6	6	6	6	6	6
杰克替尼年费用 (元)		57000	54150	51443	48870	46427	44106	41900	39805	37815
渗透率		3%	5%	8%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
市占率		5%	10%	12%	15%	18%	20%	20%	20%	20%
年销售额 (亿元)		0.7088	2.29	4.2589	6.445	7.488	8.05	7.792	7.5152	7.26
美国地区										
杰克替尼月治 疗费用 (美元)	18244.3									
MF 新发病人 数 (万人)	2.2	2.2	2.3	2.4	2.4	2.5	2.5	2.6	2.6	2.6
平均用药时间 (月)				12	12	12	12	12	12	12
杰克替尼年费用 (万美元)				21.9	21.9	21.9	21.9	21.9	21.9	21.9
渗透率				70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
市占率				1%	1%	2%	2%	2%	3%	3%
年销售额 (亿美元)				0.3679	0.368	0.767	0.767	0.797	1.1957	1.196
年销售额 (亿元)				2.4651	2.465	5.136	5.136	5.341	8.0115	8.011
斑秃新发病人 数 (万人)	71.2	72	72.9	73.8	74.7	75.7	76.8	78	79	80
重症比率	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%

总适用人群上限 (万人)	14.24	14.4	14.58	14.76	14.94	15.14	15.36	15.6	15.8	16
平均用药时间 (月)				6	6	6	6	6	6	6
杰克替尼年费用 (万美元)				10.95	10.95	10.95	10.95	10.95	10.95	10.95
渗透率				10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
市占率				1%	1%	1%	2%	2%	3%	3%
年销售额 (亿美元)				0.1616	0.164	0.166	0.336	0.342	0.519	0.526
年销售额 (亿元)				1.0829	1.096	1.111	2.254	2.289	3.478	3.522
总销售额 (亿元)	0.15	1.42	4.08	11.59	16.12	21.63	23.72	23.61	26.73	26.13

资料来源: 公司官网, 公司招股书, 申港证券研究所

8.3 重组人凝血酶销售预测

重组人凝血酶的主要竞品为人源/畜源凝血酶、蛇毒凝血酶以及纤维蛋白粘合剂。目前蛇毒凝血酶主要产品已纳入集采, 平均每台手术费用为 200 元左右, 人源/畜源凝血酶的平均每台手术费用为 250 元左右, 纤维蛋白粘合剂的平均每台手术用药费用为 1300 元左右。(数据来自沙利文《中国重组人凝血酶行业市场研究报告》)

考虑到重组人凝血酶的成本因素, 我们估算重组人凝血酶的平均每台手术用药费用在 1000 元左右, 并将在纳入医保后降至 500 元/台, 并以 5% 每年的速度递减。假设 2023 年成功上市, 预测重组人凝血酶未来三年的销售额分别为 1.81/3.86/4.92 亿元, 并于 2031 年达到销售峰值 19.73 亿元。

表18: 重组人凝血酶未来 10 年销售预测

年份	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
重组人凝血酶平均每台手术用药费用 (元)	1000	500	475	451.25	428.7	407.3	386.9	367.5	349.17	331.7
外科手术台数 (万台)	8880	9590	10357	11186	12081	13047	14091	15218	15693	12018
外用止血药渗透率	40.70%	40.20%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
总适用手术上限 (万台)	3614.2	3855.2	4142.8	4474.4	4832	5219	5636	6087	6277.2	4807
市占率	0.5%	2%	2.5%	3%	3.5%	5%	7%	8%	9%	10%

年销售额 (亿元) **1.81** **3.86** **4.92** **6.06** **7.23** **10.63** **15.26** **17.9** **19.73** **15.95**

资料来源: 弗若斯特沙利文, 申港证券研究所

8.4 重组人促甲状腺激素销售预测

由于 Thyrogen 未在国内上市, 因此目前注射用重组人促甲状腺激素 (rhTSH) 的市场不存在竞品。与泽璟制药 rhTSH 同处在上市前阶段的还有智核生物的 rhTSH。2022 年 7 月 22 日, 智核生物重组人促甲状腺素注射液 (SNA001) 的 BLA 已获 CDE 受理, 假设泽璟制药 rhTSH 于今年申报上市, 其上市进度可能会落后 SNA001 半年到 1 年。

据全国肿瘤登记中心的数据显示, 我国每年新发甲状腺癌病人约 22 万人, 并以每年 20% 的速度持续增长。分化型甲状腺癌 (DTC) 占有甲状腺病例数的 95% 以上, 虽总体死亡率较低, 但仍处于增长态势。手术切除+TSH 抑制治疗+¹³¹I 治疗是目前国际公认的分化型甲状腺癌治疗的金标准, 2020 年接受 ¹³¹I 治疗的 DTC 患者为 8.4 万人次, 我们预计 2023 年将达到 11 万人次 (相关数据来自金融界网站)。

¹³¹I 治疗或随访复查前, 均需要将病人血清 TSH 水平升高至 30mU/L 以上。提升 TSH 的方法有 2 种: 一是传统的甲状腺激素撤退 (THW), 即停用甲状腺素 3-4 周, 以提高内源性 TSH 的分泌; 二是给予外源性 TSH, 即肌肉注射 rhTSH。

国内外多个指南强力推荐使用 rhTSH 作为停用甲状腺素的取代疗法, 如《欧洲甲状腺学会 (ETA) 共识 (2022 版)》、中国肿瘤临床诊疗指南《甲状腺癌诊疗指南 (2022 版)》等。与 THW 方式相比, 使用 rhTSH 能够安全、快速提升血清 TSH 水平, 仅需 1-2 天即可达到治疗要求, 缩短治疗等待时间, 还能够满足特殊患者的需求: 即使停用甲状腺素后, 体内 TSH 水平仍达不到治疗要求的患者。此外, 选择 rhTSH 方式不需要停用甲状腺素, 不会引起甲状腺功能减退如体重增加、畏寒、抑郁等不适症状, 提高患者生活质量, 最大程度的降低疾病复发的风险。因此, 国产 rhTSH 的上市将会真正解决患者迫切需求。

目前 Thyrogen 未在中国上市, 根据医伴旅网站查询, 在中国香港购买价格约合人民币 16000 元/盒。我们估算国产 rhTSH 的治疗均次价格在 12000 元左右。假设泽璟制药 rhTSH 于 2023 年下半年提交上市申请, 预计 2025 年 1 月左右获批上市。预测 rhTSH 上市后前三年的销售额分别为 0.44/0.89/1.83 亿元, 并于 2030 年达到销售峰值 3.59 亿元。

表19: rhTSH 未来 10 年销售预测

年份	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
rhTSH 单次治疗价格 (元)	12000	12000	12000	12000	12000	12000	12000	12000	12000	12000
接受 ¹³¹ I 治疗的 DTC 患者人数 (万人)	11	11.4	12.2	12.4	12.7	13	13.3	13.3	13.2	13.1
平均治疗次数	2次									

渗透率	10%	15%	20%	25%	25%	25%	25%	25%
市占率	15%	20%	30%	40%	45%	45%	45%	45%
年销售额 (亿元)	0.44	0.89	1.83	3.12	3.59	3.59	3.56	3.54

资料来源: 弗若斯特沙利文, 申港证券研究所

8.5 其它估值因素

公司其它的估值因素来自两方面:

1) 我们在前文中没有详述的适应症拓展, 包括:

- ◆ 多纳非尼用于肝癌辅助治疗; 多纳非尼与抗体类肿瘤免疫治疗药物联合使用;
- ◆ 杰克替尼的其它适应症。

图44: 杰克替尼的其它适应症

在研新药	适应症	技术来源	药物作用靶点	临床前	IND审评	临床试验			NDA/BLA	获批	临床开展区域		
						I期	II期	III期					
盐酸杰克替尼片	骨髓纤维化	自主研发	JAK 1/2/3								中国		
	芦可替尼不耐受的骨髓纤维化												
	芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化												
	重症斑秃											美国	
	中重度特应性皮炎												
	特发性肺纤维化											中国	
	急性移植物抗宿主病												
	慢性移植物抗宿主病												
	中重度斑块状银屑病												
	强直性脊柱炎											中国	
	骨髓增生异常综合征伴有骨髓纤维化或骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(伴有骨髓纤维化(与阿扎胞苷联合使用))												
	骨髓纤维化												
	重型新型冠状病毒肺炎												中国
	系统性红斑狼疮												

资料来源: 公司官网, 申港证券研究所

除了前文详述的进度较快的适应症, 杰克替尼用于治疗中重度特应性皮炎也有着不错的前景。特应性皮炎 (AD) 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病, 疾病特征为皮肤干燥、慢性湿疹样皮损和明显瘙痒, 严重者影响生活质量。目前特应性皮炎的确切发病机制尚未完全明确, 与遗传和环境等因素关系密切。根据招股书引用的沙利文数据, 2020 年中国特应性皮炎患病人数达 6,737.3 万人, 2016 年至 2020 年年复合增长率为 2.7%。2020 年, 中国特应性皮炎药物市场规模达 37.7 亿元, 2016 年至 2020 年年复合增长率为 8.1%。我们预计 2020 年至 2025 年期间中国特应性皮炎药物市场将保持快速增长。

2) 已披露早期项目的发展空间 -- 布局新型抗体赛道

泽璟制药美国子公司 GENSUN 致力于发现和开发新型抗体。公司目前有两个主要抗体产品 ZG005 (PD-1/TIGIT) 和 ZGGS18 (VEGF/TGF-β), 均已在中国进入 I/II 期临床研究阶段, 并均已获得 FDA 的临床批准。其中, ZG005 是重组人源化抗 PD-1/TIGIT 双特异性抗体粉针剂, ZG005 是全球率先进入临床研究的同靶点药物之一,

目前全球范围内尚未有同类机制药物获批上市。ZGGS18 是一种重组人源化抗 VEGF/TGF- β 的双功能抗体融合蛋白,目前暂无相同作用机制的药品在国内外获批上市或进入临床研究。

9. 盈利预测与估值

9.1 盈利预测

预计 2022-2024 年公司营收分别为 3.1/10.1/16.3 亿元,同比增长 60%/232%/61%。

- ◆ **多纳非尼:** 随着仑伐替尼进入集采,对于多纳非尼是一个潜在拓展市场的机会,公司有机会逐渐扩大多纳非尼的市场份额。2022/2023/2024 年多纳非尼销售额为 3.04/8.16/10.99 亿元。
- ◆ **杰克替尼:** 我们预计杰克替尼用于治疗中、高危骨髓纤维化的适应症于 2023 年 6 月成功获批上市,用于治疗重度斑秃的适应症于 2024 年 6 月获批。预计 2023/2024/2025 年杰克替尼销售额为 0.15/1.42/4.07 亿元。
- ◆ **重组人凝血酶:** 随着 2023 年医院手术量回到疫情前水平,预计 2023/2024/2025 年外科手术会回到正常合理增速。如果 2023 年成功上市,预计 2023/2024/2025 年重组人凝血酶销售额为 1.81/3.86/4.92 亿元。
- ◆ **重组人促甲状腺激素:** 由于目前尚未申报上市,中性预测 rhTSH 于 2025 年有望上市,因此 2023/2024 无法贡献营收。

表20: 公司营收(百万元)预测

	2020A	2021A	2022E	2023E	2024E
营业收入	27.66	190.36	304	1012	1626
YOY	/	588%	59.7%	232.76%	61%
毛利率	99%	97%	92%	91%	91%
多纳非尼	/	163	304	816	1099
YOY	/	/	87%	168%	35%
毛利率	99%	97%	92%	91%	91%
杰克替尼	/	/	/	15	142
YOY	/	/	/	/	850%
毛利率	/	/	/	91%	91%
重组人凝血酶	/	/	/	181	386
YOY	/	/	/	/	113%
毛利率	/	/	/	91%	91%

资料来源: Wind, 申港证券研究所

9.2 相对估值与投资评级

参考科创板同类生物医药公司,我们选取君实生物、荣昌生物、博瑞医药、微芯生物和艾力斯作为可比公司。

表21: 可比公司估值

公司名称	股票代码	当前市值 (亿元)	营收 (亿元)			PS		
			2022E	2023E	2024E	2022E	2023E	2024E
君实生物-U	688180.SH	515.5	20.9	34.9	51	24.7	14.8	10.1
荣昌生物	688331.SH	366.3	8.7	15.2	22.6	42.1	24.1	16.2
微芯生物	688321.SH	127.6	6.1	9.6	16.1	20.9	13.3	7.9
博瑞医药	688166.SH	100	11.7	14.6	18.6	8.5	6.8	5.4
艾力斯-U	688578.SH	124.6	7.7	15	22.3	16.2	8.3	5.6
平均值							13.5	
泽璟制药-U	688266.SH	135.9	3	10.1	16.3	45.3	13.5	8.3

资料来源: iFind, 申港证券研究所, 数据采用 2023 年 04 月 11 日收盘价

这五家公司 2023 年的平均 PS 为 13.5, 考虑公司间的差距, 泽璟制药产品拥有较高的安全性与有效性优势, 同时拥有差异化布局的管线, 杰克替尼与重组人凝血酶的竞争优势突出, 我们认为给予泽璟制药 2023 年 20 倍 PS 是合理的, 对应总市值 202 亿元, 对应股价 84.17 元。

根据上述分析, 预计 2022-2024 年公司归母净利润-4.66/-1.55/1.66 亿元, 对应每股收益-1.94/-0.65/0.69 元。公司 2023 年合理股价为 84 元, 目前的股价有所低估, 首次覆盖给予“买入”评级。

10. 风险提示

多纳非尼销量不及预期: 多纳非尼销量的提升是短期内业绩增长的重要影响因素, 存在商业化进度不及预期, 竞品头对头试验获得更优效等风险。

临床试验失败风险: 目前杰克替尼的一系列适应症以及 rhTSH 仍在 II/III 期临床试验中, 存在失败风险

杰克替尼, 重组人凝血酶上市时间推迟/上市失败: 杰克替尼以及重组人凝血酶的上市时间存在不确定性, 可能会对公司 2023 年的营收造成影响。假设 2023 年杰克替尼上市失败/重组人凝血酶上市失败/两者均上市失败, 将会减少公司 23 年预计营收分别为 0.15% / 18% / 18.15%, 但考虑到两者优秀的临床数据以及相对同类药品展现出的优势, 上市失败的可能性极小。另外, 杰克替尼与重组人凝血酶的上市价格与我们的预估价格可能存在一定的差距, 假设杰克替尼/重组人凝血酶的上市价格每低于我们的预估价格 1%, 则对 2023 年营收造成的损益分别为 -0.002% 和 -0.18%。

分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告的观点、逻辑和论据均为分析师本人独立研究成果，引用的相关信息和文字均已注明出处，不受任何第三方的影响和授意。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与，未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

风险提示

本证券研究报告所载的信息、观点、结论等内容仅供投资者决策参考。在任何情况下，本公司证券研究报告均不构成对任何机构和个人的投资建议，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。市场有风险，投资者在决定投资前，务必要审慎。投资者应自主作出投资决策，自行承担投资风险。

表22: 公司盈利预测表

利润表	单位:百万元					资产负债表	单位:百万元				
	2020A	2021A	2022E	2023E	2024E		2020	2021A	2022E	2023E	2024E
营业收入	28	190	304	1012	1626	流动资产合计	1670	1406	1862	1195	1036
营业成本	456	368	699	756	763	货币资金	1150	1137	1146	807	488
营业税金及附加	1	0	1	1	1	应收账款	0	62	100	83	134
营业费用	35	140	207	550	750	其他应收款	3	12	71	85	137
管理费用	58	78	87	96	105	预付款项	44	52	52	52	52
研发费用	314	509	505	520	530	存货	23	52	105	2	2
财务费用	-41	-35	-17	-5	-6	其他流动资产	0	25	2	2	2
资产减值损失	0	-4	-1	0	0	非流动资产合计	301	340	360	389	422
信用减值损失	0	-4	-2	-2	-2	长期股权投资	0	0	0	0	0
公允价值变动收益	5	2	0	0	0	固定资产	82	99	114	131	152
投资净收益	0	0	0	0	0	无形资产	130	116	122	128	135
营业利润	-305	-459	-519	-182	210	商誉	40	30	25	25	25
营业外收入	0	0	0	0	0	其他非流动资产	2	3	3	3	3
营业外支出	0	6	2	2	2	资产总计	1970	1746	2222	1583	1458
利润总额	-305	-520	-501	-189	202	流动负债合计	141	381	642	638	667
所得税	6	-3	-2	-23	24	短期借款	18	132	463	450	450
净利润	-311	-462	-499	-166	178	应付账款	65	118	2	2	2
少数股东损益	9	-11	-33	-11	12	预收款项	0	0	0	0	0
归属母公司净利润	-319	-451	-466	-155	166	一年内到期的非流动负债	0	44	44	44	44
EBITDA	-189	-339	-520	-170	222	非流动负债合计	138	112	187	170	170
EPS (元)	-1.36	-1.88	-1.94	-0.65	0.69	长期借款	30	0	65	65	65
主要财务比率						应付债券	0	0	0	0	0
	2020A	2021A	2022E	2023E	2024E	负债合计	279	493	830	808	837
成长能力						少数股东权益	74	57	24	13	25
营业收入增长	0.00%	588.21%	59.70%	232.76%	60.74%	实收资本(或股本)	240	240	240	240	240
营业利润增长	-30.69%	50.59%	13.03%	-64.97%	-215.81%	资本公积	2174	2205	2216	2216	2216
归属于母公司净利润增长	-30.89%	-41.28%	-3.42%	66.68%	-206.99%	未分配利润	-792	-1243	-1709	-1864	-1698
获利能力						归属母公司股东权益合计	1618	1196	747	591	758
毛利率(%)	99.89%	96.71%	91.99%	97.35%	98.19%	负债和所有者权益	1970	1746	1594	1406	1613
净利率(%)	-	-242.69%	-164.14%	-16.43%	10.94%						
总资产净利润(%)	-16.20%	-25.83%	-20.99%	-9.81%	11.40%						
ROE(%)	-19.73%	-37.70%	-62.46%	-26.28%	21.94%						
						现金流量表					
							2020	2021A	2022E	2023E	2024E

偿债能力						经营活动现金流	7748	6815	-721	-115	66
资产负债率(%)	14%	28%	52%	57%	52%	净利润	-311	-462	-499	-166	178
流动比率	11.85	3.69	2.90	1.87	1.55	折旧摊销	156.	154.30	0.00	4.41	4.81
速动比率	11.69	3.55	2.73	1.87	1.55	财务费用	-41	-35	-17	-5	-6
营运能力						应付帐款减少	0	0	-38	17	-51
总资产周转率	0.02	0.10	0.18	0.67	1.08	预收帐款增加	0	0	0	0	0
应收账款周转率	0	6	4	11	15	投资活动现金流	-	-2444	-329	234	-60
应付账款周转率	0.46	2.08	5.06	481.38	703.45	公允价值变动收益	5	2	0	0	0
每股指标 (元)						长期股权投资减少	0	0	0	0	0
每股收益(最新摊薄)	-1.36	-1.88	-1.94	-0.65	0.69	投资收益	0	0	0	0	0
每股净现金流(最新摊薄)	0.65	0.06	-0.47	-0.15	-0.14	筹资活动现金流	-	-4245	5	-457	-325
每股净资产(最新摊薄)	0.74	0.54	0.34	0.27	0.34	应付债券增加	0	0	0	0	0
估值比率						长期借款增加	0	0	0	0	0
P/E	-42.07	-30.43	-29.44	-88.36	82.58	普通股增加	60	0	0	0	0
P/B	8.49	11.48	18.39	23.22	18.12	资本公积增加	1879	31	11	0	0
EV/EBITDA	5.82	2.83	1.10	1.46	0.32	现金净增加额	1419	125	-1045	-339	-320

资料来源: Wind, 申港证券研究所

免责声明

申港证券股份有限公司（简称“本公司”）是具有合法证券投资咨询业务资格的机构。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但本公司不保证其准确性和完整性，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。申港证券研究所已力求报告内容的客观、公正，但报告中的观点、结论和建议仅供参考，不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者不应单纯依靠本报告而取代自身独立判断，应自主作出投资决策并自行承担投资风险，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。本公司并不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此相关的其他任何损失承担任何责任。本报告所载资料、意见及推测仅反映申港证券研究所于发布本报告当日的判断，本报告所指证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会产生波动，在不同时期，申港证券研究所可能会对相关的分析意见及推测做出更改。本公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。

本报告仅面向申港证券客户中的专业投资者，本公司不会因接收人收到本报告而视其为当然客户。本报告版权归本公司所有，未经事先许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如转载或引用，需注明出处为申港证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改，否则由此造成的一切不良后果及法律责任由私自翻版、复制、发布、转载和引用者承担。

行业评级体系**申港证券行业评级体系：增持、中性、减持**

增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5% 以上
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上

市场基准指数为沪深 300 指数

申港证券公司评级体系：买入、增持、中性、减持

买入	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 15% 以上
增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5%~15% 之间
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上
