

特应性皮炎治疗中创新药的竞争格局分析

——创新药疾病透视系列行业研究第四期

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

二零二二年七月一日



■ 1、中国及全球特应性皮炎流行病学统计

■ 2、中国及美国特应性皮炎标准疗法

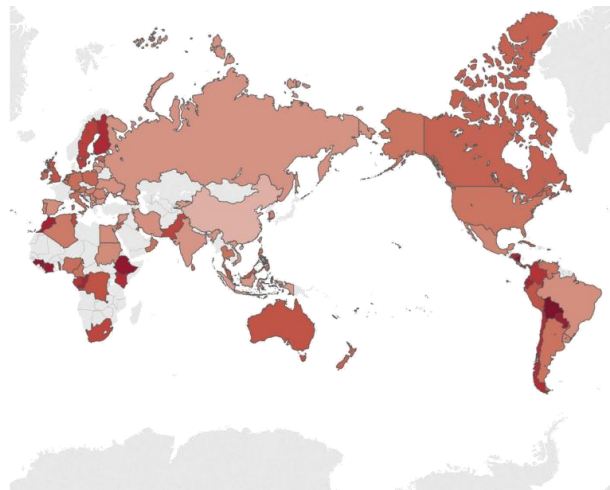
■ 3、中国特应性皮炎创新药研发现状

■ 4、中国特应性皮炎创新药市场机会

■ 5、风险提示

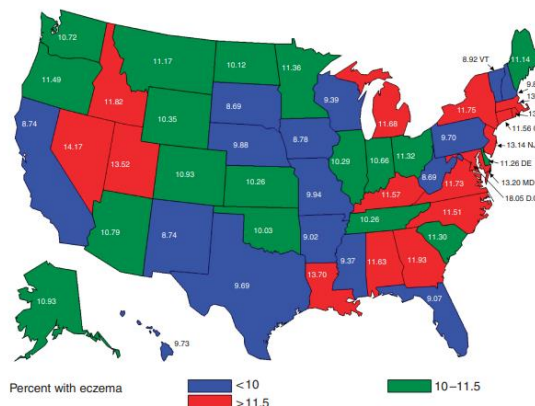
1、中国及全球特应性皮炎流行病学统计

世界范围内各地区特应性皮炎发病率地图



Prevalence Eczema, %
0.9 21.1

美国各州特应性皮炎发病率地图



- **特应性皮炎(AD)正影响数亿人的正常生活。**过去几十年时间中，AD的患病率不断增加，根据弗若斯特沙利文数据统计，2019年全球范围内AD患者人数已达到6.49亿人，预计2030年将进一步增至7.55亿人。《NEJM》对AD的流行病学研究发现，儿童的患病率高达15%-20%，成人患病率在2%-10%。**AD已成为第15位最常见的非致命性疾病和疾病负担最高的皮肤病。**AD在各个国家和地区的流行病学差异很大，从0.2%-24.6%不等，发达国家的AD患病率已趋于平稳，发展中国家的AD患病率逐年上升。
- **AD通常初发于婴儿期，1岁前发病者约占全部患者的50%。**根据《Medscape》数据统计，**85%的AD发病于1岁前，95%的AD发病于5岁前，大约75%的儿童进入青春期后会得到缓解，成年后可能会复发。**
- **中国AD患病率增加晚于西方发达国家，但近10年呈上升态势。**根据弗若斯特沙利文数据统计，2019年中国AD患者人数已达到6570万人，其中轻症患者约4750万人，中重症患者约1820万人；预计中国AD人数将以2.3%的年复合增长率增加至2024年的7370万人，以1.7%的年复合增长率增加至2030年的8170万人。我国缺乏AD全人口学患病率数据，目前关于AD患病率研究主要集中在儿童及青少年群体。根据1998年、2002年和2014年3次大规模流行病学调查显示，我国儿童AD的患病率分别为0.69%、3.07%与12.94%，其中**儿童AD患者病情严重程度大多为轻度(74.6%)，其次为中度(23.96%)，重度较少(1.44%)。**
- **AD在中国分为4个阶段、3种发病模式与2种临床特征。**《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》将AD根据不同年龄段的表现分为婴儿期(出生至2岁)、儿童期(2岁-12岁)、青年和成人期(12-60岁)与老年期(>60岁)4个年龄段。发病模式主要有3种：老年期首次发病；有儿童AD病史，到老年期病情复发；青少年期和(或)成人期首发AD，慢性复发病程直至老年期。根据临床特征，AD可分为急性和慢性，前者表现为渗出、水肿和红斑，后者表现为普遍的干燥、苔藓样变和色素沉着。
- **美国低龄儿童AD的患病率也显著高于成人。**根据《Life》报道，美国大于18岁的成人人群中，2013年、2015年和2019年AD患病率分别为10.2%，7.2%和7.3%，患病率趋近平稳。5-15岁的儿童AD平均患病率为14.8%；0-5岁儿童患病率明显较高，为24%。
- **AD是一种高度异质性疾病，患病率因人种、地理位置、性别而异。**以美国为例，根据《Medscape》数据统计，黑人儿童的患病率(19.3%)高于白人儿童(16.1%)，发展中国家移民的AD发病率也高于原住人口。AD在美国各州和地区之间的患病率从8.7%到18.1%不等，整体上看东海岸各州呈现患病率更高的趋势。女性AD确诊的1年患病率和终生患病率均高于男性，男女患病比例约为1:1.4。

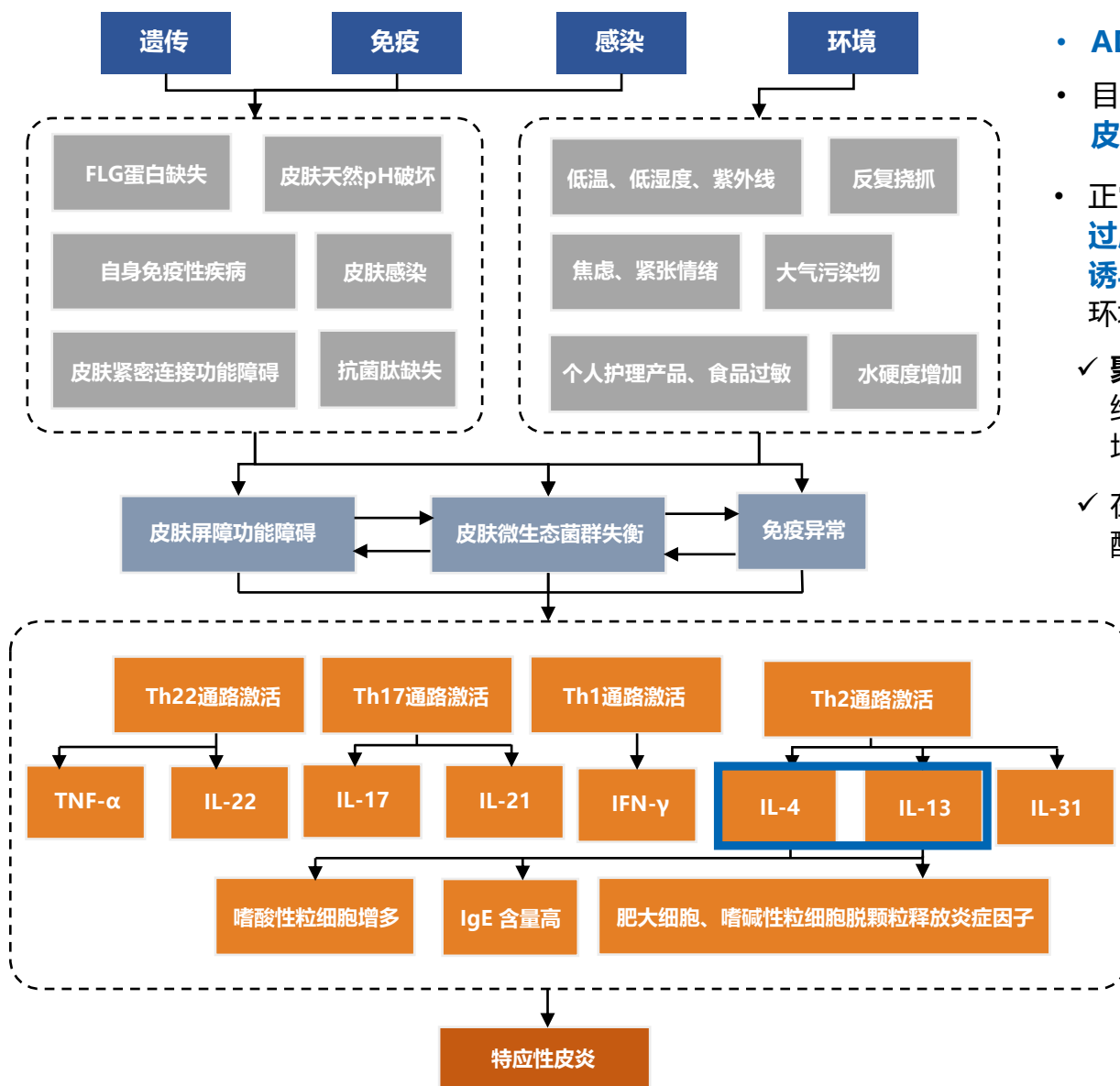
特应性皮炎发病机制复杂，与遗传/免疫/感染/环境多因素相关

AD 流行病学

AD 标准治疗

AD 创新药

市场机会



- AD确切的发病机制尚不清晰，是遗传、免疫、感染、环境等多种因素相互作用的结果。
- 目前研究认为，父母亲等家族成员有过敏性疾病史是本病最强的风险因素，**免疫异常、皮肤屏障功能障碍、皮肤菌群紊乱**等因素是本病发病的重要环节。
- 正常运作的皮肤屏障的基础始于角质层(SC)。SC有两个主要功能：**1)防止皮肤外层水分过度流失；2)当病原化合物和外源性化学物质渗透到表皮和真皮层时，作为第一道防线诱导先天免疫反应**。当遗传、免疫、环境以及机械因素，诱导SC损伤或功能缺失，外界环境中的过敏原、细菌和病毒抗原体更容易侵入表皮并激活人体的先天免疫反应。
- ✓ **聚丝蛋白(FLG)基因突变是发生AD最显著的危险因素**。FLG是SC内部的一种蛋白，对维持SC结构完整性具有重要作用。缺乏FLG会导致SC的通透性增加，经表皮水分流失增加，影响SC的正常功能；
- ✓ 在遗传性突变或环境影响下，皮肤pH值上升，中性环境会造成皮肤表层中丝氨酸蛋白酶KLK5/KLK7过度激活，引起皮肤脱屑，造成皮肤SC变薄；
- ✓ 长时间处于低温、低湿度、紫外线照射等环境下会加速表皮水分散失，放大SC的屏障缺陷。空气污染物(如甲醛)会作为过敏原激活人体免疫级联反应；
- ✓ 焦虑或紧张的情绪下，人体会产生大量糖皮质激素，后者会抑制健康皮肤中的神经酰胺、胆固醇和游离脂肪酸合成，破坏皮肤疏水屏障，导致皮肤表层水分流失；
- ✓ 反复挠抓促使角质形成细胞产生炎症介质，也会导致自身抗原释放，产生针对自身抗原的IgE；
- **Th1/Th2分化失衡引起细胞因子分泌异常在AD发展中起重要作用**。急性AD皮损处，活化的Th2细胞释放IL-4/IL-13/IL-31等细胞因子，激活下游B细胞转型产生IgE，进而招募肥大细胞与嗜碱粒细胞脱颗粒产生炎症因子；IL-31会产生严重的瘙痒，诱使患者反复挠抓加剧症状。慢性AD皮损处，以Th1占优势的细胞浸润为主。

2、中国及美国特应性皮炎标准疗法



*2020版中国特应性皮炎诊疗指南中创新药治疗方案

**2021版广东省药学会首发《特应性皮炎的合理用药指引》
治疗方案更新**住院治疗**

- 系统用免疫抑制剂
- 短期用糖皮质激素
- Dupilumab单抗
- 紫外线疗法
- 紫外线疗法
- 保湿润肤
- JAK抑制剂

- 外用TCS
- 外用TCI
- 湿包疗法
- Dupilumab单抗
- 克立硼罗
- 系统用免疫抑制剂
- JAK抑制剂
- 紫外线疗法

- 外用TCS
- 外用TCI
- 口服抗组胺药
- 紫外线疗法
- 抗微生物治疗
- 保湿润肤
- 克立硼罗

阶梯治疗

重度

中度

轻度



特应性皮炎

AD严重程度	SCOREAD
重度	> 50分
中度	25 ~ 50分
轻度	0 ~ 24分

治疗方式

基础治疗

外用
药物治疗

系统治疗

紫外线疗法

瘙痒的治疗

抗微生物
治疗过敏源特
异性免疫

中医治疗

- 洗浴：温度32℃~37℃，时间5~10min（可加入次氯酸钠）
- 外用保湿润肤剂：恢复和保持皮肤屏障功能
- 改善环境：避免外界刺激，宜居温度18℃~22℃
- 食物干预：避免致敏食物，
- 避免接触过敏：避免接触致敏物

- 外用糖皮质激素（TCS）
 - 超强效：0.1%氟轻松乳膏、0.05%氯倍他索乳膏
 - 强效：0.05%卤米松乳膏、0.05%二丙酸倍他米松乳膏、0.1%戊酸倍他米松乳膏、0.25%去羟米松膏剂及乳膏
 - 中效：0.05%丙酸氟替卡松乳膏、0.1%糠酸莫米松乳膏、0.1%丁酸氢化可的松乳膏、0.1%曲安奈德乳膏
 - 弱效：氢化可的松乳膏、0.05%地奈德乳膏/软膏
- 短期湿包疗法：适用急性期泛发性严重或顽固皮损
- 封包疗法：适用肥厚性皮损
- 外用钙调神经磷酸酶抑制剂（TCI）：1%吡美莫司乳膏、0.03%/0.1%他克莫司软膏
- 其他外用药：克立硼罗软膏（PDE-4抑制剂）、氧化锌油（糊）剂、黑豆馏油软膏

- 口服抗组胺药物：第二代非镇静抗组胺药（治疗瘙痒）、第一代/第二代抗组胺药（瘙痒明显或伴有睡眠障碍）
- 免疫抑制剂
 - 环孢素：起始剂量3~5mg/kg/d（分两次），建议疗程不超过2年，或进行间断治疗。
 - 甲氨蝶呤：10~15mg/week
 - 硫唑嘌呤：50~100mg/d，从小剂量开始。
- 系统应用糖皮质激素：推荐剂量0.5mg/kg/d（以甲泼尼龙龙计）
- 生物制剂 Dupilumab：首次600mg皮下注射，之后300mg/2weeks皮下注射
- Janus激酶抑制剂 Baricitinib:4mg/d
- Upadacitinib
- Tofacitinib:2次/d
- 其他：硫代硫酸钠、复方甘草酸苷针剂

- UVA1：适用于急性期控制症状
- NB-UVB：不推荐用于急性发作期

- 米氮平、普瑞巴林、帕罗西汀、纳曲酮等止痒药

- 抗细菌治疗 治疗金黄色葡萄球菌：TCS、TCI及0.005%漂白粉浴
- 治疗明显感染：短期系统性抗生素（青霉素类或第一代头孢类抗生素）或外用抗生素治疗
- 抗病毒治疗：阿昔洛韦、伐昔洛韦等
- 抗真菌治疗：外用或系统使用唑类抗真菌药物

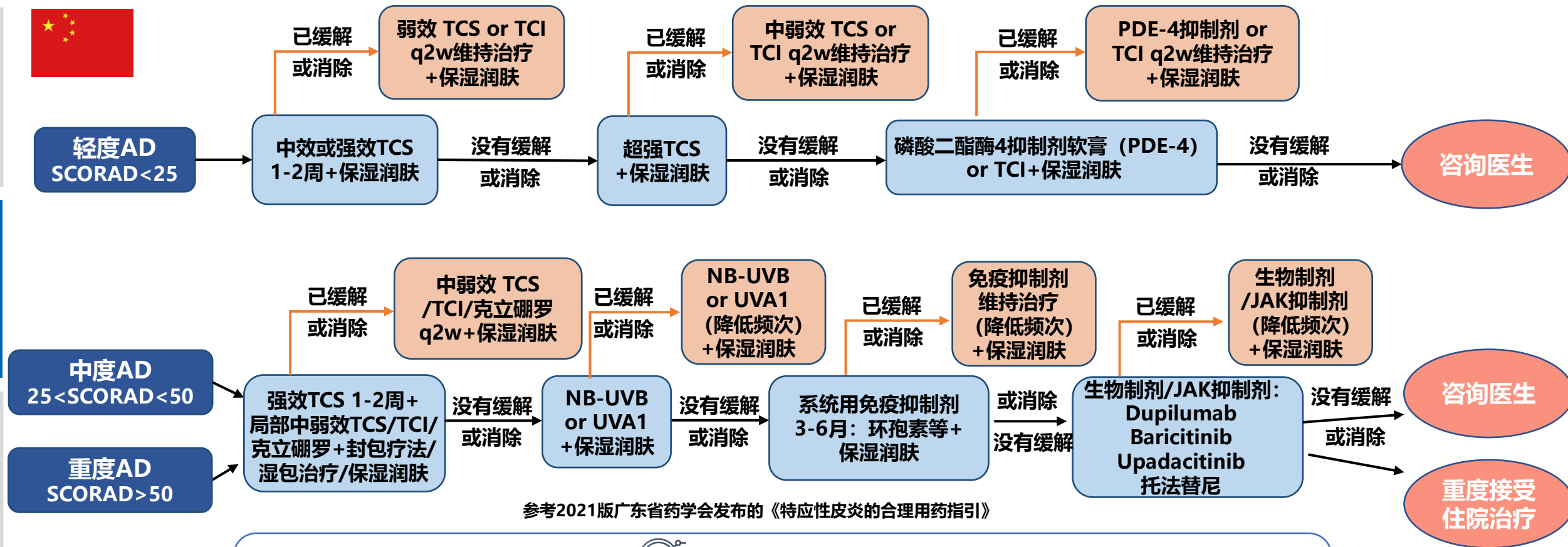
- 尘螨过敏原特异性免疫治疗

- 根据临床症状和体征进行辨证施治



关键发现

- ✓ 相比于2014版，2020版诊疗指南对特应性皮炎不同程度病情有了明确的梯度治疗标准（基础、轻度、中度以及重度）。
- ✓ 患者主动维持治疗是治疗特应性皮炎很重要的部分。中重度或易复发AD患者皮损控制后，应过渡到长期“主动维持治疗”，即在易复发的原有皮损区每周2次外用TCS或TCI。
- ✓ 2020年6月Dupilumab单抗在中国获批，2020版指南对刚获批的生物制剂使用较为保守，仅推荐在重度AD患者使用；2021年《特应性皮炎的合理用药指引》中Dupilumab单抗已推荐在中度患者中使用，表明疗效与安全性已逐步得到医生与患者的认可。



参考2021版广东省药学会发布的《特应性皮炎的合理用药指引》



关键发现

- ✓ 现阶段轻度AD治疗仍以激素类药物(TCS/TCI)为主, **PDE-4抑制剂克立硼罗**主要作为激素治疗无效后的二线用药。
- ✓ 标准治疗流程在中度与重度AD治疗上并未做严格区分, 中重度AD治疗过程相似。中重度AD患者在治疗无效后, 依次经历激素类药物、紫外线疗法、系统免疫抑制剂、生物制剂/JAK抑制剂治疗。
- ✓ **生物制剂与JAK抑制剂**在中重度AD治疗过程中线数偏后, 待疗效与安全性得到临床验证后有望向前线治疗推进。



特应性皮炎

重度

- 维持治疗
- 外用糖皮质激素 (TCS) (每日两次)
 - 强 效: 0.1%安西奈德、0.05%强效倍他米松、0.05%倍他米松、0.25%去羟米松、0.05%去羟米松、0.05%醋酸双氟拉松、0.05%醋酸氟轻松、0.1%哈西奈德
- 钙调神经磷酸酶抑制剂 (TCI) (每日两次)
 - 中度-重度: 0.03%、0.1%他克莫司软膏
- Dupilumab: 用于治疗 12 岁及以上反应不充分或不能耐受标准治疗的中度至重度特应性皮炎患者
- 系统性免疫抑制剂: 环孢霉素、甲氨蝶呤、霉酚酸酯、硫唑嘌呤
- 系统性全身糖皮质激素: 短期的全身性皮质类固醇可以帮助缓解严重的症状, 但不建议长期使用
- 稀释过的漂白水浴 (每周两次)
- 湿包法 (WWT): 是一种快速降低AD严重程度的方法

中度

- 维持治疗
- 外用糖皮质激素 (TCS) (每日两次)
 - 强 效: 0.1%安西奈德、0.05%强效倍他米松、0.05%倍他米松、0.25%去羟米松、0.05%去羟米松、0.05%醋酸双氟拉松、0.05%醋酸氟轻松、0.1%哈西奈德
 - 中 效: 0.1%戊酸倍他米松、0.1%氯可托龙、0.05%氟氢缩松、0.005%丙酸氟替卡松、0.1%糠酸莫米松、0.1%曲安奈德 0.05%去羟米松、0.025%醋酸氟轻松
- 钙调神经磷酸酶抑制剂 (TCI) (每日两次)
 - 轻度-中度: 1%吡美莫司乳膏
 - 中度-重度: 0.03%、0.1%他克莫司软膏
- Crisaborole (Eucrisa) (每日两次): 适用于至少 2 岁的轻度至中度 AD 患者
- 稀释过的漂白水浴 (每周两次)
- 湿包法 (WWT): 是一种快速降低AD严重程度的方法
- Dupilumab: 用于治疗 12 岁及以上反应不充分或不能耐受标准治疗的中度至重度特应性皮炎患者

轻度

- 维持治疗
- 外用糖皮质激素 (TCS) (每日两次)
 - 中 效: 0.1%戊酸倍他米松、0.1%氯可托龙、0.05%去羟米松、0.025%醋酸氟轻松、0.05%氟氢缩松、0.05%丙酸氟替卡松、0.005%丙酸氟替卡松、0.1%糠酸莫米松、0.1%曲安奈德
 - 低-中效: 0.1%丁酸氢化可的松、0.2%戊酸氢化可的松、0.1%泼尼卡酯
 - 低 效: 0.05%阿克美他松丙酯、0.05%地索奈德、0.01%醋酸氟轻松

维持治疗

- 每日两次保湿润肤剂
- 每日一次用温水和不含皂基的洗面奶清洗患处5-10min



关键发现

- ✓ AAD指南和中国指南均强调AD 是一个慢性的易复发皮肤疾病, 需要长期治疗 (主动维持治疗)、阶梯治疗以及系统综合管理。
- ✓ AAD指南中将外用糖皮质激素分为7级功效, 而中国指南分为4级, 分别为超强效、强效、中效以及弱效。
- ✓ AAD指南中将外用糖皮质激素 (TCS) 作为治疗特应性皮炎的一线治疗方式; 钙调神经磷酸酶抑制剂 (TCI) 为中至重度AD的二线治疗手段, 也可与TCS联用成为一线治疗方式。
- ✓ 自AAD和AAAAI分别于2014年和2013年发布的AD指南以来, AD治疗模式发生了许多变化, 包括由美国FDA批准的Crisaborole软膏(2%)用于治疗轻度至中度特应性皮炎, 以及Dupilumab用于治疗中度至重度特应性皮炎。
- ✓ 在AAAAI发表的一份关于中至重度特应性皮炎治疗方法的多学科共识声明强调, 当中重度AD局部治疗无效时, Dupilumab单抗可以成为成人中重度特应性皮炎的一线全身性治疗方式。

*AAD: 美国皮肤科学会; AAAAI: 美国过敏、哮喘和免疫学学会

AD 流行病学

AD 标准治疗

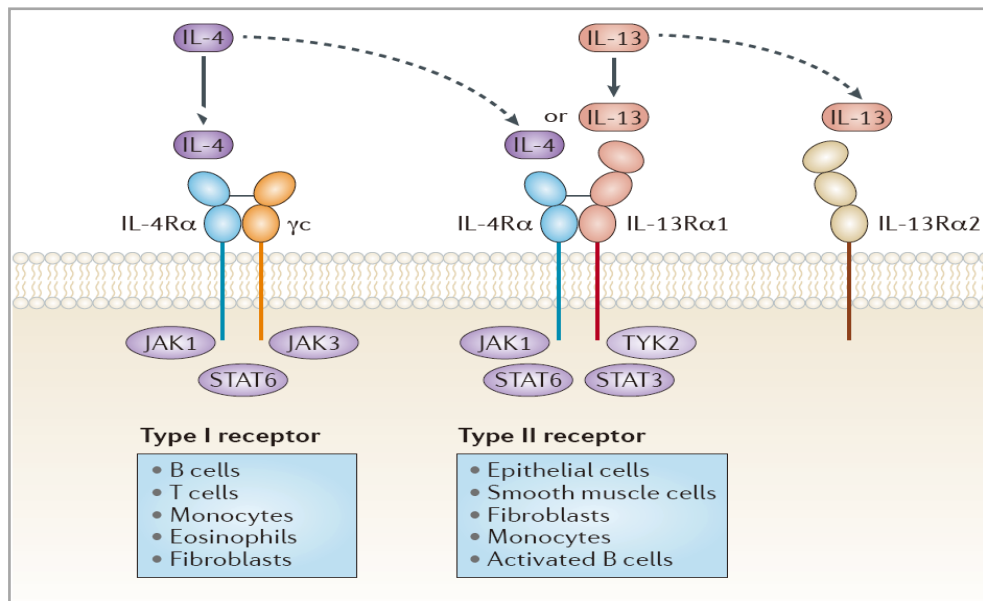
AD 创新药

市场机会

评价指标	内容介绍
Scoring atopic dermatitis (SCORAD)	1) SCROAD是受疾病影响面积和疾病严重程度的综合指标； 2) 身体表面（BSA）被分成8个区域，头颈部、双臂被赋予9%，双腿、躯干前部和后部被赋予18%，会阴部被赋予1%； 3) 疾病严重程度以6个皮肤过敏症状来评价，分别是：红斑、水肿或丘疹、渗出或结痂、剥蚀、苔藓化或痒疹、干燥，评分范围0-3（0=无，1=轻度，2=中度，3=重度）； 4) BSA的总和除以5和严重程度乘以3.5后得到总评分（范围0-83），总评分小于15为轻度，15-40为中度，40以上为重度； 5) 患者评分也可以包括在评分之内，包含患者对瘙痒和睡眠缺失的主观评价（各10分），使总评分最高可达103分； 6) SCORAD评分下降50%被认为是具有临床意义的 ，SCORAD50即患者中出现SCORAD评分下降50%的比例
Eczema area and severity index (EASI)	1) EASI是受疾病影响面积和疾病严重程度的综合指标； 2) 体表面积（BSA）被分成4个区域，头部、躯干、上肢和下肢，每个区域根据影响面积赋予1-6分（1分=10% BSA，6分=90-100% BSA）； 3) 4个过敏症状（红斑、浸润或丘疹、剥蚀、苔藓化或痒疹）赋予0-3分（0=无，1=轻度，2=中度，3=重度）； 4) 过敏症状的评分之和乘以区域面积的评分，然后乘以体表面积权重的常数即为EASI总评分（范围0-72）； 5) EASI评分下降50%被认为是具有临床意义的 ，EASI50/75/90即患者中出现EASI评分下降50/75/90%的比例； 6) EASI这个综合指标排除了主观评分，参考了银屑病面积和严重程度评分（PASI）
Investigator global assessment (IGA)	1) IGA是研究者对特应性皮炎严重程度的整体评价，范围0-5分（0=无，1=几乎无，2=轻度，3=中度，4=重度，5=非常严重）； 2) 患者达到IGA 0/1 表明治疗有相当高的有效性，且这部分患者的比例可以作为响应率的指标
Pruritus numerical rating scale (NRS)	1) NRS是一个患者报告(PRO)的瘙痒程度主观指标； 2) 瘙痒的程度以0-10分评价（0=无症状，10=能想象到的最严重的症状）
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	1) DLQI是一个经10个问题验证的、用来衡量皮肤问题对参与者的影响程度的肤疾病生活质量指标； 2) 涵盖了6个领域，包括症状和感觉(Q1和Q2)、日常活动(Q3和Q4)、休闲(Q5和Q6)、工作和学校(Q7)、个人关系(Q8和Q9)和治疗(Q10)，每个问题评分范围0-3分（0=无，1=影响一点点，2=影响很多，3=影响非常多，未回答或不相关的回答得分为0）； 3) 总评分范围从0(“对参与者的生活没有影响”)到30(“对参与者的生活影响非常大”)，与Baseline相比4个点的变化被认为是临床重要差异的最小阈值。基线值的负面变化表明皮肤问题对参与者生活的影响较小

3、中国特应性皮炎创新药研发现状

IL-4Rα亚基在Th2型炎症通路中的作用



IL-4Rα的靶点竞争格局

产品	药企	靶点	地点	适应症	最快进展	获批时间/首次公示时间	试验编号
Dupilumab	再生元/ 赛诺菲	IL-4Rα	中国	成人中重度AD	批准上市	2020/06/22	CTR20181386
				12岁及以上患者中重度AD	批准上市	2021/09/07	-
				6岁及以上患者中重度AD	批准上市	2022/02/18	-
CM310	康诺亚	IL-4Rα	全球	成人中重度AD	批准上市(FDA)	2017/03/28	NCT02277769
CBP-201	康乃德生物	IL-4Rα	中国	中重度AD	II期	2020/11/20	CTR20200206
			全球	中重度AD	II期	2020/07/17	NCT04444752
MG-K10	麦济生物	IL-4Rα	中国	中重度AD	Ib期	2021/08/10	CTR20211954
QX005N	荃信生物	IL-4Rα	中国	中重度AD	Ib/II期	2021/08/12	CTR20211996
611	三生国建	IL-4Rα	中国	中重度AD	I期	2021/08/04	CTR20211913
AK120	康方生物	IL-4Rα	中国	中重度AD	I期	2021/08/20	CTR20212033
SHR-1819	恒瑞	IL-4Rα	中国	中重度AD	I期	2021/12/01	CTR20213107

IL-4Rα是IL-4与IL-13受体的共同亚基，在Th2型炎症通路激活过程中扮演重要角色。IL-4与IL-13是Th2型炎症通路中关键细胞因子，对下游诱导B细胞血清型转变进而产生IgE抗体具有决定性作用。虽然IL-4与IL-13仅有25%的氨基酸同源性，但是它们的受体复合物却同时拥有亚基IL-4Rα，后者通过形成两种不同的异源二聚体受体复合物介导IL-4和IL-13的生物学功能。

当IL-4与IL-13结合I型/II型受体后，激活下游的JAK-STAT通路，进而调节细胞的生长、分化与凋亡过程。相较于IL-4与IL-13的单靶点功能，靶向IL-4Rα的抗体可同时阻断IL-4与IL-13两条通路，对Th2细胞，以及下游的嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞的增殖都有较好的抑制作用，对多种II型炎症通路诱导的疾病都具备治疗效果，适应症更为广谱。

IL-4Rα具有类似“双靶点”的创新机制，多家企业已针对IL-4Rα进行产品布局。全球范围内目前只有1款产品上市，8款产品处于临床试验阶段。2017年3月28日，赛诺菲和再生元研发的Dupilumab单抗获FDA批准上市；这是FDA批准的首个抗IL-4Rα单抗，也是首个用于治疗中重度AD的生物制剂。康诺亚的CM310于2022年2月28日进入成人中重度AD的III期临床。除此之外，进度较快的产品有康乃德的CBP-201(II期)、阿斯利康的PRS-060(II期)、康方生物的AK120(II期)与荃信生物的QX005N(I/II期)。

- IL-4Rα靶点的有效性得到了临床验证，已成为治疗中重度AD的最佳靶点。Dupilumab单抗无论是单药治疗还是与TCS联用，相较于安慰剂均显示出极佳的疗效：临床试验第16周时EASI-75响应率分别(Dupilumab单抗vs. 安慰剂) 48.10% vs. 11.9%(单药)，68.9%vs. 23.2%(TCS联用)。康诺亚的CM310单药治疗第16周时EASI-75响应率为73.10%vs.18.2%。IL-4Rα靶点药物可大幅改善患者生存质量，具有强大的临床治疗潜力。
- 流行病学数据显示，中重度AD患者中有近一半以上为儿童及青少年，18岁及以下年龄段占据较大的市场空间。Dupilumab单抗在中国已获批6岁及以上儿童青少年中重度AD适应症，安全性已得到了监管机构的认可。IL-4Rα靶点药物未来较容易渗透至低年龄层AD患者人群，获得更大的市场空间。

AD 流行病学
AD 标准治疗
AD 创新药
市场机会

治疗方案	涉及的靶点	临床阶段	临床试验编号	试验地区	患者分组	患者基线	患者人数(人)	IGA0/1且较基线下降≥2	相较安慰剂疗效	IGA0/1	相较安慰剂疗效	EASI-75	相较安慰剂疗效	≥3级TEAE及SAE	常见TEAE
Dupilumab	赛诺菲/再生元	Phase III	NCT02277769	美国、欧洲、中国香港、韩国	300mg 每周	平均年龄38.3岁；51.6% IGA = 3分；48.3% IGA = 4；EASI = 33.0	239	36.40%	27.90%	-	-	48.10%	36.20%	SAE: 3%vs.2%vs.6%；不良事件引发脱组率：1%vs.1%vs.2%	TEAE: 66%vs.65%vs.72%；注射不良反应：13%vs.14%vs.6%；结膜炎：4%vs.4%vs.<1%；上呼吸道感染：4%vs.3%vs.2%
					300mg 每两周		233	36.10%	27.60%	-	-	44.20%	32.30%		
					安慰剂		236	8.50%	-	-	-	11.90%			
		Phase III	NCT02260986	美国、欧洲、日本、韩国	300mg+TCS每周	平均年龄37.1岁；53.1% IGA = 3分；46.9% IGA = 4；EASI = 32.5	319	39.20%	26.80%	-	-	63.90%	40.70%	SAE: 3.81%vs.3.64%vs.6.35%	TEAE: 72.38%vs.67.27%vs.68.57%；注射不良反应：19.05%vs.14.55%vs.7.62%；过敏性结膜炎：17.14%vs.11.82%vs.6.03%；上呼吸道感染：14.60%vs.10.00%vs.1.79%
					300mg+TCS每两周		106	38.70%	26.30%	-	-	68.90%	45.70%		
					安慰剂+TCS		315	12.40%	-	-	-	23.20%			
CM310	康诺亚	Phase II	NCT04805411	中国	高剂量 (600首次+300mg每两周)	52.5%IGA=3；40%IGA=4；7.5%IGA=5；EASI平均26	40	-	-	34.60%	25.50%	73.10%	54.90%	均无≥3 TEAE发生	TEAE: 20%；结膜炎1例
					低剂量 (300首次+150mg每两周)	35%IGA=3；45%IGA=4；11.5%患者IGA=5；EASI平均30	40	-	-	32.40%	23.30%	70.60%	52.40%		TEAE: 12.5%；结膜炎0例
					安慰剂	50%IGA=3；50%IGA=4；0%患者IGA=5；EASI平均26	40	-	-	9.10%		18.20%			TEAE: 12.5%；结膜炎1例
CBP-201	康乃德	Phase II	NCT04444752	中国、美国、澳大利亚、新西兰	CBP-201 300mg 每两周	平均年龄38.0岁；患病10.5年；60%IGA=3；40%IGA=4；EASI=27.6	57	28.01%	17.31%	-	-	47.40%	33.10%	≥3 TEAE发生率1.80%	结膜炎发生率3.50%
					CBP-201 150mg 每两周	平均年龄35.0岁；患病11.0年；75%IGA=3；25%IGA=4；EASI=24.6	57	15.80%	5.10%	-	-	40.40%	26.10%	≥3 TEAE发生率1.80%	结膜炎发生率3.50%
					CBP-201 300mg 每四周	平均年龄43.0岁；患病14.0年；71%IGA=3；29%IGA=4；EASI=23.1	56	21.40%	10.70%	-	-	41.10%	26.80%	≥3 TEAE发生率7.10%	结膜炎发生率1.80%
					安慰剂	平均年龄40.0岁；患病13.5年；70%IGA=3；30%IGA=4；EASI=25.2	56	10.70%	-	-	-	14.30%	-	≥3 TEAE发生率1.80%	结膜炎发生率0%

Dupilumab Clinical trial Profile NCT02277769/NCT02260986



- Dupilumab单抗**是由赛诺菲和再生元公司开发的一种全人单克隆抗体，可以靶向IL-4Rα，同时阻断IL-4及IL-13的信号传导。2017年3月，Dupilumab单抗首次获得FDA批准用于治疗成人中重度AD。2020年6月，Dupilumab单抗首次在中国获批上市，用于治疗成人中重度AD，随后12-17岁青少年以及6-11岁儿童中重度AD适应症也相继获批。**2022年6月，FDA批准Dupilumab单抗治疗6个月到5岁的中重度特应性皮炎儿科患者。**2021年，Dupilumab全年销售额已达到55.28亿美元，是一款超级重磅炸弹产品。
- NCT02277769与NCT02260986是2项评估Dupilumab单药治疗与外用皮质类固醇联用(TCS)治疗在成人中重度AD患者中疗效的III期临床试验，两项试验均达到了主要临床终点指标，证明了Dupilumab单抗不俗的疗效。

Dupilumab单抗单药临床疗效的验证 NCT02277769

试验背景

临床阶段:
Phase III

Dupilumab 300 mg qw: 239人
Dupilumab 300 mg q2w: 233人
安慰剂: 236人

入组患者基线: 51.6% IGA = 3分; 48.3% IGA = 4; 平均EASI 33.0, 平均NRS 7.4

有效性

Dupilumab单抗单药试验组与安慰剂组有效性数据对比

组别	IGA0/1且较基线下降≥2	EASI-75	EASI-50	EASI-90	NRS平均变化	NRS≥4患者百分比
300mg qw	36.40%	48.10%	61.10%	30.50%	-48.30%	39.00%
300mg q2w	36.10%	44.20%	65.20%	30.00%	-44.30%	36.00%
安慰剂	8.50%	11.90%	22.00%	7.20%	-15.40%	9.50%

安全性

Dupilumab单抗单药试验组与安慰剂组安全性数据对比

组别	TEAE	SAE	Death	脱组率	注射不良反应率	结膜炎	上呼吸道感染	头痛
300mg qw	66.00%	3.00%	1例	1.00%	13.00%	4.00%	4.00%	9.00%
300mg q2w	65.00%	2.00%	1例	1.00%	14.00%	4.00%	3.00%	8.00%
安慰剂	72.00%	6.00%	0例	2.00%	6.00%	<1.00%	2.00%	5.00%

- Dupilumab单抗单药使用疗效出色，qw与q2w疗效相近
- Dupilumab单抗组结膜炎与注射不良反应率高于安慰剂组，整体安全可控耐受性好

Dupilumab单抗+TCS临床疗效验证 NCT02260986

试验背景

临床阶段:
Phase III

Dupilumab 300 mg +TCS qw: 106人
Dupilumab 300 mg+TCS q2w: 319人
安慰剂+TCS: 315人

入组患者基线: 53.1% IGA = 3分, 46.9% IGA = 4; EASI = 32.5

有效性

Dupilumab单抗+TCS试验组与安慰剂+TCS组有效性数据对比

组别	IGA0/1且较基线下降≥2	EASI-75	EASI-50	EASI-90	NRS平均变化	NRS≥4患者百分比
300mg qw+TCS	39.20%	63.90%	78.10%	43.30%	-57.10%	50.80%
300mg q2w+TCS	38.70%	68.90%	80.20%	39.60%	-56.60%	58.80%
安慰剂+TCS	12.40%	23.20%	37.50%	11.10%	-30.30%	19.70%

安全性

Dupilumab单抗+TCS试验组与安慰剂+TCS组安全性数据对比

组别	TEAE	SAE	Death	注射不良反应率	过敏性结膜炎	上呼吸道感染	睑缘炎
300mg qw	72.38%	3.81%	1例	19.05%	17.14%	14.60%	3.49%
300mg q2w	67.27%	3.64%	0例	14.55%	11.82%	10.00%	5.45%
安慰剂	68.57%	6.35%	0例	7.62%	6.03%	10.79%	0.95%

- Dupilumab单抗单药与TCS联用可显著提高EASI-75, EASI-50等指标，联用具有较好的临床疗效；联用安全性也较好，主要不良反应为注射不良反应与过敏性结膜炎

CM310 Clinical trial Profile (NCT04805411)



KeyMed Biosciences

- **CM310**是康诺亚生物自主研发的，中国首个获得NMPA临床试验申请批准靶向IL-4Rα的人源化抗体。通过靶向IL-4Rα，CM310可双重阻断IL-4与IL-13信号传导，对包括AD在内的II型炎症通路介导的疾病有较好的治疗效果。2022年4月，CM310针对成人中重度AD适应症进入III期临床，预计在2022年下半年开展针对12岁及以上青少年与成人的III期临床。
- **NCT04805398**是一项在成人中重度AD患者中探究CM310临床疗效的II期临床试验，结果表明CM310有效性与安全性均较高，有望成为同靶点“Best in class”产品。

临床阶段: Phase II

地区: 中国

入组患者数: 120人

入组患者基线:

- CM310高剂量 (600-300mg) : EASI平均26
- CM310低剂量 (300-150mg) : EASI平均30
- 安慰剂组: EASI平均26

主要终点: EASI-75

NCT04805411临床试验结果分析

➢ 有效性

CM310试验组与安慰剂组有效性数据对比

组别	IGA=0/1	IGA较基线下降≥2	EASI-75	EASI-50	EASI-90
高剂量组	34.60%	53.80%	73.10%	88.50%	34.60%
低剂量组	32.40%	61.80%	70.60%	82.40%	32.40%
安慰剂组	9.10%	9.10%	18.20%	51.50%	9.10%

➢ 安全性

CM310试验组与安慰剂组安全性数据对比

组别	TEAE	≥3 TEAE	结膜炎
高剂量组	20.00%	0.00%	1例
低剂量组	12.50%	0.00%	0例
安慰剂组	12.50%	0.00%	1例

- 研究结果显示，16周治疗后，**高剂量组与低剂量组EASI-75受试者比例远高于安慰剂组**；两个剂量组在其他疗效相关指标如EASI-90、EASI-50、瘙痒数字评估表(NRS)、特应性皮炎累积的体表面积(BSA)等均在第16周观察到显著优于安慰剂组的效果。
- 安全性角度考虑，CM310高剂量组、低剂量组与安慰剂组TEAE分别为20.0%、12.5%与12.5%，TEAE均为1级或2级，表明CM310具有较好的安全性与耐受性。
- CM310针对成人中重度AD适应症预计2023年提交BLA，2024年上市；**CM310疗效优于Dupilumab单抗 (EASI-75安慰剂组差值分别为54.9%vs. 36.60%)**，上市后可有望实现国产替代快速放量。

- JAK是一种非受体酪氨酸激酶，在受到趋化因子、细胞因子和多种细胞表面受体刺激后被激活，介导下游STAT磷酸化，并进一步影响细胞DNA转录过程。JAK家族共包括JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2四种蛋白，其中JAK1、JAK3更多地负责免疫调节。JAK-STAT为免疫反应所必需的通路，在炎症发生发展的过程中，JAK可能过度激活，导致疾病进一步发展。JAK抑制剂可选择性抑制JAK激酶，阻断JAK/STAT通路，抑制免疫系统的异常激活，减少血清促炎因子水平的升高。
- 截至2022年5月，**针对AD适应症全球范围内共有5款JAK抑制剂获批；中国目前有2款针对AD治疗的JAK抑制剂在2022年先后上市**，分别为艾伯维的Upadacitinib与辉瑞的Abrocitinib。**恒瑞的JAK1抑制剂SHR0302目前已进入III期临床。**

JAK抑制剂的靶点竞争格局

药品名称	涉及标的	靶点类型	给药方式	地点	最快进展	获批时间/首次公示时间
Delgocitinib	Japan Tobacco	JAK	外用	日本	获批上市	2020/01/23
Baricitinib	Eli Lilly/Incyte	JAK1/JAK2	口服	欧盟	获批上市	2020/10/27
Upadacitinib	AbbVie	JAK1	口服	欧盟	获批上市	2021/08/24
				美国	获批上市	2022/01/14
				中国	获批上市	2022/02/18
Ruxolitinib	Incyte/Novartis	JAK1/JAK2	外用	美国	获批上市	2021/09/21
Abrocitinib	Pfizer	JAK1	口服	欧盟	获批上市	2021/12/10
				美国	获批上市	2022/01/14
				中国	获批上市	2022/04/11
SHR0302	恒瑞医药	JAK1	外用/口服	中国	Phase III	2021/07/28
ATI-1777	Aclaris Therapeutics	JAK1/JAK3	外用	美国	Phase II	2020/09/30
Jaktinib	泽璟制药	JAK1/JAK2/JAK3	口服	中国	Phase II	2020/11/26
LNK01001	凌科药业/先声药业	JAK1	口服	中国	Phase II	2021/12/21

AD 流行病学

AD 标准治疗

AD 创新药

市场机会

治疗方案	涉及标的	靶点	临床阶段	临床试验编号	临床阶段	试验地区	患者分组	患者基线	患者人数(人)	IGA0/1且较基线下降≥2	相较安慰剂疗效	EASI-75	相较安慰剂疗效	安全性
Baricitinib (欧盟获批上市)	礼来	JAK1/JAK2	Phase III	NCT03435081	Phase III	美国、加拿大	Baricitinib高剂量2mg, QD	年龄≥18岁； 患病≥12月；IGA≥3； EASI≥16；BAS≥10%；	146	24.00%	18.60%	29.50%	21.30%	FDA黑框警告， 严重感染、肿瘤与血栓
							Baricitinib低剂量1mg, QD		147	12.90%	7.50%	12.90%	4.70%	
							安慰剂		147	5.40%		8.20%		
				NCT03428100	Phase III	美国、欧洲、日本、巴西等	Baricitinib高剂量(4mg, QD) +TCS	平均年龄36.6岁；平均BMI=26.99；平均AD持续时间23.5年；平均EASI=30.75	92	21.70%	12.00%	31.50%	14.30%	
							Baricitinib中剂量(2mg, QD) +TCS		185	15.10%	5.40%	27.60%	10.40%	
							Baricitinib低剂量(1mg, QD) +TCS		93	12.90%	3.20%	22.60%	5.40%	
							安慰剂+TCS		93	9.70%		17.20%		
Upadacitinib (美国、中国、日本、欧盟获批上市)	艾伯维	JAK1	已上市	NCT03569293	Phase III	美国、欧洲、中国、日本等	Upadacitinib高剂量30mg, 每天	36.7岁；患病21.65年；46.9%IGA=4；53.1%IGA=3；平均EASI=29.06	243	62.00%	53.60%	79.70%	63.40%	FDA黑框警告， 严重感染、肿瘤与血栓
							Upadacitinib低剂量15mg, 每天	37.3岁；患病22.01年；45.6%IGA=4；54.4%IGA=3；平均EASI=30.34	239	48.10%	39.70%	69.60%	53.30%	
							安慰剂	37.6岁；患病22.70年；45.2%IGA=4；54.8%IGA=3；平均EASI=28.39	241	8.40%		16.30%		
				NCT03738397	Phase III	美国、欧洲、新加坡等	Upadacitinib(30mg, QD)	平均年龄36.6岁；平均BMI=26.99；平均AD持续时间23.5年；平均EASI=30.75；	348			71.00%		
							Dupilumab 600mg+300mg q2w	平均年龄36.9岁；平均BMI=25.99；平均AD持续时间25.0年；平均EASI=28.81；	344			61.10%		

AD 流行病学

AD 标准治疗

AD 创新药

市场机会

治疗方案	涉及标的	靶点	临床阶段	临床试验编号	临床阶段	试验地区	患者分组	患者基线	患者人数(人)	IGA0/1且较基线下降≥2	相较安慰剂疗效	EASI-75	相较安慰剂疗效	安全性数据
Upadacitinib (美国、中国、日本、欧盟获批上市)	艾伯维	JAK1	Phase III	NCT03569293 (青少年)	Phase III	美国、欧洲、中国、日本	Upadacitinib高剂量 (30mg, QD)	平均年龄15.7岁；平均AD持续时间12.443年；平均EASI=27.77；	64	64.10%	57.50%	78.10%	66.60%	FDA黑框警告，严重感染、肿瘤与血栓
							Upadacitinib低剂量 (15mg, QD)	平均年龄15.5岁；平均AD持续时间12.027年；平均EASI=30.70	64	45.30%	38.70%	73.40%	61.90%	
							安慰剂	平均年龄15.1岁；平均AD持续时间11.391年；平均EASI=29.65；	61	6.60%		11.50%		
Abrocitinib (美国、中国、日本、欧盟获批上市)	辉瑞	JAK1	Phase III	NCT03720470	Phase III	美国、欧洲、日本	Abrocitinib高剂量 200mg, QD	38.8岁；患病20.5年；61.1% IGA=3；38.9%IGA=4；EASI=32.1	219	48.40%	34.40%	70.30%	43.20%	FDA黑框警告，严重感染、肿瘤与血栓
							Abrocitinib低剂量 100mg, QD	37.3岁；患病20.5年；64.3% IGA=3；35.7%IGA=4；EASI=30.3	235	36.60%	22.60%	58.70%	31.60%	
							安慰剂	37.4岁；患病20.5年；67.2% IGA=3；32.8%IGA=4；EASI=31.0	129	14%		27.10%		
				NCT03796676 (青少年)	Phase III	美国、欧洲、中国、日本	Abrocitinib高剂量 200mg, QD	平均年龄：15.0；64.9% IGA=3；35.1%IGA=4；EASI=29.5	93	46.20%	21.70%	72.00%	30.50%	
							Abrocitinib低剂量 100mg, QD	平均年龄：16.0；60.0% IGA=3；40.0%IGA=4；EASI=31.0	89	41.60%	17.10%	68.50%	27.00%	
							安慰剂	平均年龄：14.0；59.4% IGA=3；40.6%IGA=4；EASI=29.2	94	24.50%		41.50%		
SHR0302	恒瑞	JAK1	Phase II	NCT04162899	Phase II	中国	SHR0302高剂量 8mg, 每天	35.2岁；患病9.0年；57.1 IGA=3；40.0%IGA=4；2.9%IGA=5；EASI=31.0	35	54.30%	48.60%	74.30%	51.40%	TEAE:68.6%vs. 60.0%vs.51.4%； SAE: 2.9%vs. 5.7%vs.0%；上呼吸道感染：2.9%vs. 5.7% vs.0%；尿路感染：5.7% vs. 0% vs. 0%
							SHR0302低剂量 4mg, 每天	38.5岁；患病10.9年；42.9% IGA=3；45.7%IGA=4；11.4% IGA=5；EASI=30.5	35	25.70%	20.00%	51.40%	28.60%	
							安慰剂	30.3岁；患病8.7年；62.9% IGA=3；31.4%IGA=4；5.7% IGA=5；EASI=28.2	35	5.70%		22.90%		

AD 流行病学
AD 标准治疗
AD 创新药
市场机会

治疗方案	涉及标的	靶点	临床试验编号	临床阶段	试验地区	患者分组	患者基线	患者人数(人)	IGA0/1	IGA0/1且较基线下降≥2	相较安慰剂疗效	EASI-75	相较安慰剂疗效	SAE(60周)	常见不良反应(60周)
Ruxolitinib (美国获批上市)	Incyte	JAK1/JAK2	NCT03745638	Phase III	美国、欧洲	Ruxolitinib 1.5% Cream BID	33.7岁; EASI=7.9±4.6%;IGA(2)=23.7%; IGA(3)=76.3%;Itch NRS(≥ 4)=63.6%;	253	62.80%	53.80%	38.7%	62.10%	37.5%	SAE: 2.00%	TEAE 23.33%; 鼻咽炎10.33%; 上呼吸道感染12.00%
						Ruxolitinib 0.75% Cream BID	36.8岁; EASI=8.2±4.8%;IGA(2)=24.2%; IGA(3)=75.8%;Itch NRS(≥ 4)=61.9%;	252	58.70%	50.00%	34.9%	56.00%	31.4%	SAE: 3.00%	TEAE 17.33%; 鼻咽炎6.00%; 上呼吸道感染9.00%
						Vehicle Cream BID	35.3岁; EASI=7.4±4.3%;IGA(2)=24.6%; IGA(3)=75.4%;Itch NRS(≥ 4)=61.9%;	126	23.80%	15.10%		24.60%		SAE: 1.59%	TEAE 7.94%; 鼻咽炎1.59%; 上呼吸道感染3.17%
			NCT03745651	Phase III	美国、欧洲	Ruxolitinib 1.5% Cream BID	35.9岁; EASI=7.8±4.9%;IGA(2)=25.6%; IGA(3)=74.1%;Itch NRS(≥ 4)=62.6%;	246	62.30%	51.30%	43.7%	61.80%	47.4%	SAE: 1.34%	TEAE发生率17.11%; 鼻咽炎9.06%; 上呼吸道感染7.72%
						Ruxolitinib 0.75% Cream BID	35.8; EASI=8.1±5.0%;IGA(2)=25.6%; IGA(3)=74.4%;Itch NRS(≥ 4)=67.7%;	248	51.10%	39.00%	31.4%	51.50%	37.1%	SAE: 2.66%	TEAE发生率16.28%; 鼻咽炎9.30%; 上呼吸道感染7.64%
						Vehicle Cream BID	38.9岁; EASI=8.2±5.2%;IGA(2)=26.6%; IGA(3)=73.4%;Itch NRS(≥ 4)=65.3%;	124	16.10%	7.60%		14.40%		SAE: 0.00%	TEAE发生率7.26%; 鼻咽炎0.00%; 上呼吸道感染0.81%

- **JAK1抑制剂针对中重度AD的疗效显著。** Pfizer的Abrocitinib是一款小分子口服JAK1抑制剂，已于2022年1月获FDA批准上市；与Dupilumab单抗III期头对头试验结果显示，的Abrocitinib组12周EASI-75响应率更高(70%vs.58%)。Upadacitinib是由艾伯维开发的另一款小分子口服JAK1抑制剂，已于2022年1月获FDA批准上市；与Dupilumab单抗III期头对头同样做出了优效的试验结果，16周EASI-75响应率71%vs.61.1%。
- **JAK抑制剂的安全性成为限制该类药物发展的最大瓶颈。** JAK抑制剂为较广谱的免疫抑制剂，目前上市的几款口服JAK抑制剂均被美国FDA加上黑框警示，提示口服JAK抑制剂可能会带来带状疱疹、严重感染、恶性肿瘤的风险，存在较大的安全隐患。。

Upadacitinib的黑框警告

RINVOQ™ (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), AND THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Interrupt treatment with RINVOQ if serious infection occurs until the infection is controlled. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative, latent TB test. (5.1)
- Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death with another Janus kinase (JAK) inhibitor vs. tumor necrosis factor (TNF) blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. (5.2)
- Malignancies have occurred in patients treated with RINVOQ. Higher rate of lymphomas and lung cancers with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.3)
- Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.4)
- Thrombosis has occurred in patients treated with RINVOQ. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with another JAK inhibitor vs. TNF blockers. (5.5)

----- RECENT MAJOR CHANGES -----

Abrocitinib的黑框警告

CIBINQO™ (abrocitinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2022

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), and THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Increased risk of serious bacterial, fungal, viral and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Discontinue treatment with CIBINQO if serious or opportunistic infection occurs. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative latent TB test. (5.1)
- Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. CIBINQO is not approved for use in RA patients. (5.2)
- Malignancies have occurred with CIBINQO. Higher rate of lymphomas and lung cancers with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.3)
- MACE has occurred with CIBINQO. Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.4)
- Thrombosis has occurred with CIBINQO. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with another JAK inhibitor vs. TNF blockers. (5.5)

Baricitinib的黑框警告

OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MALIGNANCY, AND THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis and bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections, have occurred in patients receiving OLUMIANT. If a serious infection develops, interrupt OLUMIANT until the infection is controlled. (5.1)
- Prior to starting OLUMIANT, test for latent tuberculosis; if positive, start treatment for tuberculosis prior to starting OLUMIANT. Monitor all patients for active tuberculosis during treatment, even if initial tuberculosis test is negative. (5.1)
- Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with OLUMIANT. (5.2)
- Thrombosis, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and arterial thrombosis, some fatal, have occurred in patients treated with OLUMIANT. Patients with symptoms of thrombosis should be evaluated promptly. (5.3)

AD 流行病学

AD 标准治疗

AD 创新药

市场机会

Upadacitinib说明书中的安全性数据

Table 3: Adverse Reactions Reported in ≥ 1% of Patients with Atopic Dermatitis Treated with RINVOQ 15 mg or 30 mg

Adverse Reaction	RINVOQ 15 mg	RINVOQ 30 mg	Placebo
	n=899 (%)	n=906 (%)	n=902 (%)
上呼吸道感染	23	25	17
痤疮	10	16	2
单纯性疱疹	4	8	2
头痛	6	6	4

Abrocitinib说明书中的安全性数据

Table 3. Adverse Reactions from Placebo-Controlled Trials Reported in ≥1% of CIBINQO Treated Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis and at Higher Rate than Placebo for up to 16 Weeks

	Weeks 0-16		
	CIBINQO 200 mg N=590 n (% ^a)	CIBINQO 100 mg N=608 n (% ^a)	Placebo N=342 n (% ^a)
鼻咽炎	51 (8.7)	75 (12.4)	27 (7.9)
恶心	86 (14.5)	37 (6.0)	7 (2.1)
头痛	46 (7.8)	36 (6.0)	12 (3.5)
单纯性疱疹	25 (4.2)	20 (3.3)	6 (1.8)
血肌酐磷酸激酶升高	17 (2.9)	14 (2.3)	5 (1.5)
头晕	17 (2.9)	11 (1.8)	3 (0.9)
上呼吸道感染	13 (2.2)	10 (1.7)	4 (1.2)
疲乏	8 (1.3)	10 (1.6)	2 (0.5)
痤疮	28 (4.7)	10 (1.6)	0 (0.0)

➤ Upadacitinib

- 说明书警示，Upadacitinib治疗的患者曾出现严重的、有时是致命的感染，其中最常见严重感染包括肺炎和蜂窝组织炎，结核病、带状疱疹、口腔/食管念珠菌病和隐球菌病也均有报告。
- 综合多项针对成人AD的III期临床数据显示，Upadacitinib治疗组更容易发生上呼吸道感染、痤疮、单纯性疱疹等不良反应，

➤ Abrocitinib

- 说明书警示，在Abrocitinib治疗AD的临床研究中，报道最常见的严重感染是单纯疱疹、带状疱疹和肺炎，其中发生过导致住院或死亡的严重感染。
- 综合多项针对成人AD的III期临床数据，Abrocitinib治疗组16周总感染率高于安慰剂组，且长期安全性也有待提高。

Abrocitinib试验组与安慰剂组安全性数据对比

	16周总感染率	16周严重感染率	52周总感染率	52周严重感染率
Abrocitinib 200mg (N=590)	34.57%	0.33%	66.78%	2.71%
Abrocitinib 100mg (N=608)	34.70%	0.98%	70.23%	2.96%
安慰剂 (N=342)	26.31%	0.58%	-	-

Upadacitinib Clinical trial Profile NCT03738397

abbvie

临床阶段: Phase III

地区: 国际多中心

入组患者数: 692人

- Upadacitinib 组: 348人
- Dupilumab单抗组: 344人

入组患者基线
(Upadacitinib):

- EASI平均数: 30.8
- IGA评分: 50% IGA=3;
50% IGA=4

给药方式:

- Upadacitinib组:
30mg, QD
- Dupilumab单抗组:
600mg+300mg q2w

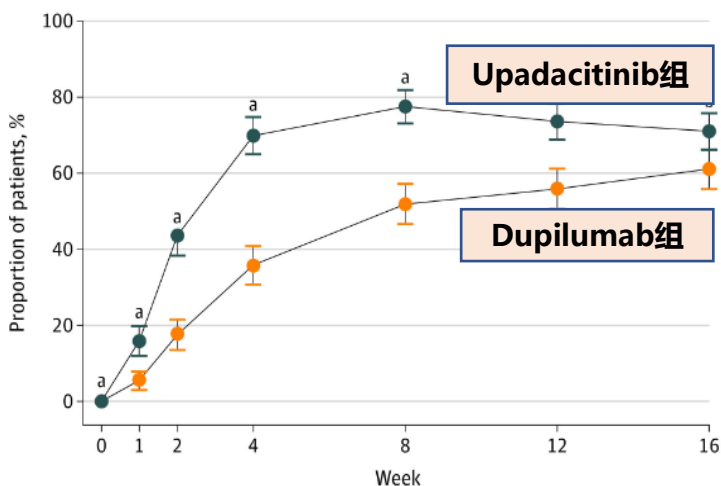
主要终点: EASI-75



- **Upadacitinib**是由艾伯维开发的一种靶向JAK1的小分子口服抑制剂, 可以抑制经由JAK-STAT通路传递的炎症因子。Upadacitinib最早于2019年8月获美国FDA批准上市, 治疗对甲氨蝶呤反应不足或不耐受的中度至重度活动性风湿性关节炎成年患者, 商品名为Rinvoq。2022年1月, Upadacitinib经过FDA批准上市, 用于成人中重度AD的治疗; 2022年2月, Upadacitinib获NMPA批准在中国上市, 治疗成人和12岁及以上儿童及青少年的难治性、中重度AD。
- NCT03738397试验是评估Upadacitinib与Dupilumab单抗在成人中重度AD中疗效的III期头对头临床试验, 结果表明Upadacitinib在主要临床终点指标EASI-75上优于Dupilumab单抗。

NCT03738397临床试验结果分析

两个组别EASI-75随时间的变化



- 主要/次要临床终点表明, **Upadacitinib疗效优于Dupilumab单抗, 评价指标已提升至EASI-90/EASI-100**
- Upadacitinib组TRAE与SAE均高于Dupilumab单抗组, 整体安全性有待提高

➢ 安全性 Upadacitinib试验组与Dupilumab单抗组安全性数据对比

	TRAE	SAE	脱组率	死亡人数	严重感染	痤疮	带状疱疹	结膜炎
Upadacitinib 30mg QD	44.00%	2.90%	2.00%	1例	1.10%	15.80%	2.00%	0.14%
Dupilumab 300mg Q2W	35.50%	1.20%	1.20%	0例	0.60%	2.60%	0.90%	8.40%

➢ 有效性 Upadacitinib试验组与Dupilumab单抗组有效性数据对比

	EASI-75	EASI-90	EASI-100	NRS≥4患者百分比
Upadacitinib 30mg QD	71.00%	60.60%	27.90%	55.30%
Dupilumab 300mg Q2W	61.10%	38.70%	7.60%	35.70%

Abrocitinib Clinical trial Profile NCT03720470

临床阶段: Phase III

地区: 国际多中心

入组患者数: 837人

- Abrocitinib高剂量组 (200mg, QD) : 226人
- Abrocitinib低剂量 (100mg, QD) : 238人
- Dupilumab 300mgQD: 242人
- 安慰剂组: 131人

入组患者基线:

- EASI平均数: 30.3-32.1
- IGA评分: 61.1%-67.2% IGA=3; 32.8%-38.9% IGA=4

主要终点: EASI-75, IGA0/1且较基线≥2



- **Abrocitinib**是由辉瑞开发的一种靶向JAK1的小分子口服抑制剂, 可以抑制经由JAK-STAT通路传递的炎症因子。2021年12月与2022年1月, Abrocitinib分别由欧洲药品管理局与FDA批准上市, 用于治疗成人中重度AD; 2022年4月, Abrocitinib经NMPA批准在中国获批上市, 适用于对其他系统治疗(如激素或生物制剂)应答不佳或不适宜上述治疗的难治性、中重度AD成人患者。
- NCT03720470试验是评估Abrocitinib与Dupilumab单抗在成人中重度AD中疗效的III期头对头临床试验, 结果表明Abrocitinib高剂量组在主要临床终点指标EASI-75上优于Dupilumab单抗。

疗效

Abrocitinib试验组与Dupilumab单抗组有效性数据对比

	IGA0/1且较基线下降≥2	EASI-75	EASI-50	EASI-90	NRS≥4患者百分比
Abrocitinib 200mg QD	48.40%	70.30%	86.30%	46.10%	63.10%
Abrocitinib 100mg QD	36.60%	58.70%	75.30%	36.60%	47.50%
Dupilumab 300mg Q2W	36.50%	58.10%	80.90%	34.90%	54.50%
安慰剂	14.00%	27.10%	52.70%	10.10%	28.90%

- 主要/次要临床终点表明, **Abrocitinib高剂量组疗效优于Dupilumab单抗, 低剂量组与Dupilumab单抗疗效相当**

安全性

Abrocitinib试验组与Dupilumab单抗组安全性数据对比

	Abrocitinib 200 mg (226 participants)	Abrocitinib 100 mg (238 participants)	Dupilumab (242 participants)	Placebo (131 participants)
恶心	11% 25 out of 226	4% 10 out of 238	3% 7 out of 242	2% 2 out of 131
结膜炎	1% 3 out of 226	1% 2 out of 238	6% 15 out of 242	2% 3 out of 131
鼻咽炎	7% 15 out of 226	9% 22 out of 238	10% 23 out of 242	7% 9 out of 131
上呼吸道感染	4% 9 out of 226	5% 12 out of 238	4% 9 out of 242	5% 6 out of 131
头痛	7% 15 out of 226	4% 10 out of 238	5% 13 out of 242	5% 6 out of 131
痤疮	7% 15 out of 226	3% 7 out of 238	1% 3 out of 242	0% 0 out of 131

- 目前，治疗特应性皮炎的IL-13靶向药物布局较少，截至2022年5月管线中的药物仅有6款(其中2款处于临床前)。**进度最快的有利奥制药的Tralokinumab，2021年12月获FDA批准上市；礼来的Lebrikizumab已进入III期临床。**
- 由于IL-13靶向药物只作用于IL-13单一靶点，理论上药物疗效可能不及IL-4Rα靶点药物。从现有的临床数据看，**Tralokinumab III期临床疗效不及Dupilumab单抗，Lebrikizumab II期结果 EASI-75指标与Dupilumab单抗相近。**

IL-13抑制剂的靶点竞争格局

药品名称	涉及标的	靶点类型	地点	最快进展	获批时间/首次公示时间
tralokinumab	Cambridge Antibody Technology (AstraZeneca)	IL-13	欧盟	获批上市	2021/06/22
			美国	获批上市	2021/12/27
lebrikizumab	Eli Lilly; Roche	IL-13	美国、欧洲	Phase III	2019/09/24
cendakimab	AbbVie	IL-13	美国，中国，日本，欧洲等	Phase II	2021/05/14
SAR443726	Sanofi	IL-13	-	Phase I	-

AD 流行病学

AD 标准治疗

AD 创新药

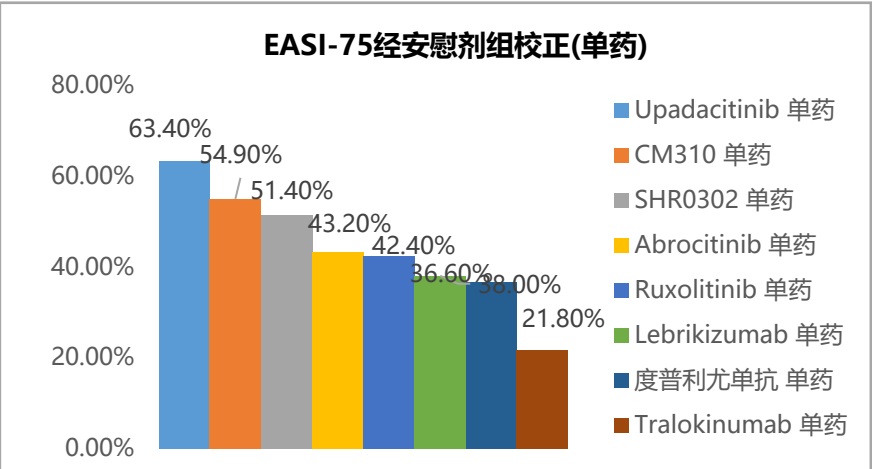
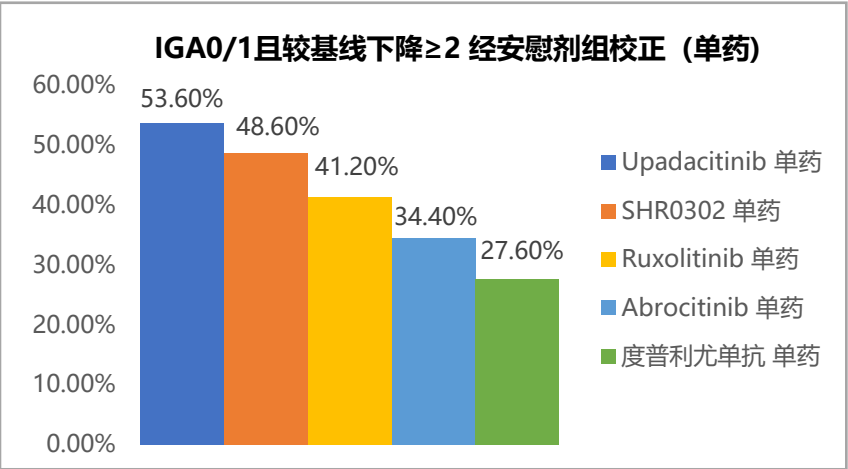
市场机会

治疗方案	涉及标的	靶点	临床试验编号	临床阶段	试验地区	患者分组	患者基线	患者人数 (人)	IGA0/1	相较安慰剂疗效	EASI-75	相较安慰剂疗效	安全性数据
Tralokinumab	利奥制药	IL-13	NCT03160885	Phase III	美国/欧洲	Tralokinumab 600mg + 300mg 每两周	平均年龄：34岁；患病25.5年；48.2%IGA=4；中位EASI=28.2	593	22.20%	11.30%	33.20%	21.80%	TEAE：34.12%；SAE发生率1.69%；结膜炎3.04%
						安慰剂	平均年龄：30岁；患病25年；50.2%IGA=4；中位EASI=29.6	201	10.90%		11.40%		TEAE：44.50%；SAE发生率2.50%；结膜炎1.50%
			NCT03526861	Phase III	美国/欧洲	Tralokinumab 600mg + 300mg Q2W	平均年龄：14.6；平均患病时间12.1年；51.5%IGA=3；47.5%IGA=；1%IGA=5；平均EASI=31.9	101	17.50%	13.20%	27.80%	21.40%	TEAE：45.36%；SAE发生率1.03%；结膜炎0%
						Tralokinumab 300mg + 150mg Q2W	平均年龄：14.8；平均患病时间12.7年；55%IGA=3；44%IGA=4；1%IGA=5；平均EASI=31.89	100	21.40%	17.10%	28.60%	22.20%	TEAE：47.96%；SAE发生率3.06%；结膜炎2.04%
						安慰剂	平均年龄：14.4；平均患病时间12年；54%IGA=3；45%IGA=4；1%IGA=5；平均EASI=31.25	100	4.30%		6.40%		TEAE：38.30%；SAE发生率5.32%；结膜炎0%
Lebrikizumab	Dermira/礼来	IL-13	NCT04178967	Phase III	美国/欧洲/新加坡	Lebrikizumab 500mg+250mg 每两周	年龄≥12岁；患病≥12月；EASI≥16分；IGA≥3；BSA≥10		33.00%	22.00%	51.00%	33.00%	SAEs均为轻中度，试验组结膜炎发生率为8%
						安慰剂			11.00%		18.00%		
			NCT04250337	Phase III	美国/欧洲	Lebrikizumab 500mg+250mg q2w+TCS	年龄12-18岁；患病≥12月；EASI≥16分；IGA≥3；BSA≥10		41.00%	19.00%	70.00%	28.00%	TEAE：43%vs.35%；试验组结膜炎5%、头痛5%
						安慰剂+TCS			22.00%		42.00%		
			NCT04146363	Phase III	美国/欧洲/韩国	Lebrikizumab 500mg+250mg q2w	年龄12-18岁；患病≥12月；EASI≥16分；IGA≥3；BSA≥10		43.00%	30.00%	59.00%	43.00%	TEAE：45%vs.52%，结膜炎7%。头痛3%
						安慰剂			13.00%		16.00%		

AD创新药单药使用与TCS联用经安慰剂组校正后的IGA、EASI-75、EASI-90指标对比

靶点	药物	进度	观察时间	组别	IGA0/1且较基线下降≥2 与安慰剂组差值	EASI-75 与安慰剂组差值	EASI-90与安慰剂组差值
IL-4Rα	Dupilumab	已上市	16周	度普利尤单抗（单药）	27.60%	36.60%	28.10%
				度普利尤单抗+TCS	26.30%	45.70%	28.50%
	CM310	III期临床	16周	CM310	-	54.90%	25.00%
JAK抑制剂	Baricitinib	已上市	16周	Baricitinib 单药	18.60%	21.30%	17.10%
				Baricitinib +TCS	12.00%	14.30%	7.60%
	Upadacitinib	已上市	16周	Upadacitinib 单药	53.60%	63.40%	57.70%
				Upadacitinib+TCS	47.70%	50.70%	49.90%
	Abrocitinib	已上市	12周	Abrocitinib 单药	34.40%	43.20%	36.00%
	Ruxolitinib	已上市	8周	Ruxolitinib 单药	41.2%	42.4%	
	SHR0302	III期临床	12周	SHR0302 单药	48.60%	51.40%	37.10%
IL-13	Tralokinumab	已上市	16周	Tralokinumab 单药	-	21.80%	12.80%
				Tralokinumab +TCS	-	20.30%	11.50%
	Lebrikizumab	III期临床	16周	Lebrikizumab 单药	-	43.00%	-
				Lebrikizumab +TCS	19.10%	27.30%	19.50%

- 从EASI-75与IGA两个指标衡量，Upadacitinib具有最好的治疗效果。经安慰剂组校正后的EASI-75达63.40%，IGA0/1且较基线≥2指标达53.60%，位于榜首。
- 康诺亚的CM310与辉瑞的SHR0302展示出不俗的临床疗效，从疗效上看仅次于Upadacitinib位于前三位置。目前两款药均处于III期临床，期待2款药物上市后的表现。



- JAK1靶向药物包括Upadacitinib、Abrocitinib与SHR0302，单药疗效均较好，表明JAK1靶点针对中重度AD具有较好的临床治疗潜力。IL-4Rα靶点药物临床疗效优于IL-13，但同一靶点不同药物临床治疗效果差异也较大。

- AD 流行病学
- AD 标准治疗
- AD 创新药
- 市场机会
- 头对头临床试验结果表明，**Dupilumab单抗安全性优于Upadacitinib与Abrocitinib等JAK抑制剂**。JAK抑制剂的TEAE，SAE与重度AE的比例均高于Dupilumab单抗，比例较高的不良反应有恶心、痤疮、上呼吸道感染、肌酸磷酸激酶增多、肝功能障碍；Dupilumab单抗组患结膜炎的比例较高。

Dupilumab与Abrocitinib III期头对头试验安全性比较(NCT03720470)

Event	Abrocitinib, 200 mg Once Daily (N=226)	Abrocitinib, 100 mg Once Daily (N=238)	Dupilumab, 300 mg Every Other Week (N=242)	Placebo (N=131)
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
≥1 Adverse event	140 (61.9)	121 (50.8)	121 (50.0)	70 (53.4)
Serious adverse event*	2 (0.9)	6 (2.5)	2 (0.8)	5 (3.8)
Severe adverse event*	4 (1.8)	5 (2.1)	2 (0.8)	3 (2.3)
Adverse event leading to study discontinuation	10 (4.4)	6 (2.5)	8 (3.3)	5 (3.8)
Adverse event reported in ≥5% of patients in any group				
Nausea	25 (11.1)	10 (4.2)	7 (2.9)	2 (1.5)
Conjunctivitis	3 (1.3)	2 (0.8)	15 (6.2)	3 (2.3)
Nasopharyngitis	15 (6.6)	22 (9.2)	23 (9.5)	9 (6.9)
Upper respiratory tract infection	9 (4.0)	12 (5.0)	9 (3.7)	6 (4.6)
Headache	15 (6.6)	10 (4.2)	13 (5.4)	6 (4.6)
Acne	15 (6.6)	7 (2.9)	3 (1.2)	0
Herpes zoster†	4 (1.8)	2 (0.8)	0	0
Thrombocytopenia†	2 (0.9)	0	0	0

• 以IL-13为靶点的Tralokinumab安全性较好。试验组与安慰剂组，AE 61.5% vs. 66.0%，SAE 1.7% vs. 2.5%，结膜炎发生率 3.0% vs. 1.5%，上呼吸道感染 10.0% vs. 8.5%，试验组与安慰剂组相似。

• 整体上看，JAK抑制剂具有广谱免疫抑制功能，TEAE与SAE比例均较高，治疗中会增加带状疱疹、严重感染、恶性肿瘤等风险具有较大的安全隐患；IL-4Rα与IL-13靶点仅抑制Th2型炎症通路，安全性更好。

Tralokinumab III期部分安全性数据 (NCT03160885)

	ECZTRA 2	
	Placebo, n = 200, PYE = 57.35	Tralokinumab Q2W, n = 592, PYE = 176.9
AEs		
Total number of AEs	408	997
Total number of SAEs	6	10
Patients with AEs		
≥ 1 AE	132 (66.0)	364 (61.5)
≥ 1 SAE	5 (2.5)	10 (1.7)
Frequent AEs*		
Dermatitis atopic	67 (33.5)	98 (16.6)
Viral upper respiratory tract infection	17 (8.5)	49 (8.3)
Upper respiratory tract infection	17 (8.5)	59 (10.0)
Conjunctivitis	3 (1.5)	18 (3.0)
Skin infection	11 (5.5)	12 (2.0)
Pruritus	5 (2.5)	12 (2.0)
Headache	6 (3.0)	16 (2.7)

Dupilumab与Upadacitinib III期头对头试验部分安全性数据 (NCT03738397)

TEAE	Patients, No. (%)	
	Dupilumab, 300 mg (n = 344)	Upadacitinib, 30 mg (n = 348)
AE	216 (62.8)	249 (71.6)
AE with reasonable possibility of being drug-related ^a	122 (35.5)	153 (44.0)
Severe AE	14 (4.1)	25 (7.2)
SAE	4 (1.2)	10 (2.9)
SAE with reasonable possibility of being drug related ^a	2 (0.6)	4 (1.1)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (1.2)	7 (2.0)
AE leading to death ^b	0	1 (0.3)
Hepatic disorder ^e	4 (1.2)	10 (2.9)
Adjudicated gastrointestinal perforations	0	0
Anemia	1 (0.3)	7 (2.0)
Neutropenia	2 (0.6)	6 (1.7)
Lymphopenia	0	2 (0.6)
Creatine phosphokinase elevation	10 (2.9)	23 (6.6)
Renal dysfunction	1 (0.3)	1 (0.3)
TEAEs reported by ≥5% in either treatment group		
Acne ^f	9 (2.6)	55 (15.8)
Dermatitis atopic	29 (8.4)	24 (6.9)
Upper respiratory tract infection	13 (3.8)	22 (6.3)
Blood CPK level increased	10 (2.9)	23 (6.6)
Nasopharyngitis	22 (6.4)	20 (5.7)
Headache	21 (6.1)	14 (4.0)
Conjunctivitis	29 (8.4)	5 (1.4)

4、中国特应性皮炎创新药市场机会

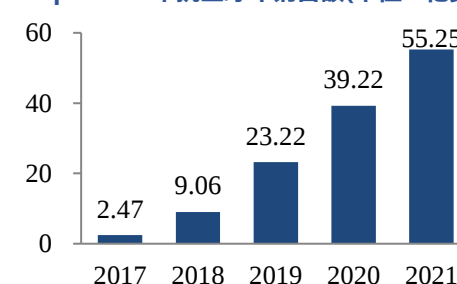
IL-4R α 药物更适合拓展儿童及青少年AD适应症, JAK抑制剂更倾向于重症AD治疗

- **竞争格局:** 目前治疗特应性皮炎已被证明有效的靶点仅有IL-4R α 、JAK与IL-13。针对IL-4R α 中国已有1款产品上市, 1款进入III期临床; 针对JAK中国已有2款产品上市, 1款进入III期临床; 目前, 中国暂无IL-13产品布局。未来, IL-4R α 与JAK靶点产品将竞争中国中重度AD患者市场。



- ✓ **JAK1抑制剂疗效显著, 更倾向于重症AD患者使用。** 中国已上市的两款JAK1靶点药物Upadacitinib与Abrocitinib, 以及处于III期临床的恒瑞的SHR0302均显示出优异的临床疗效。然而, JAK抑制剂安全性远不如IL-4R α 与IL-13靶点药物, 几款JAK1上市药均被FDA给予黑框警告, 有可能会成为Dupilumab单抗不响应或已耐受后的二线用药。相较而言, 外敷JAK抑制剂只作用于局部组织, 且未被FDA授予黑框警告, 安全性相对较好。
- ✓ **IL-4R α 药物安全性好, 更适合拓展儿童及青少年及慢性AD适应症。** 中重度AD患者中儿童及青少年患者占大多数, 且以慢性AD为主, 往往需要长期给药, IL-4R α 靶点药物的安全性会为它带来更多患者和医生的信任, 逐步向一线治疗渗透取代激素治疗。
- ✓ 在中国, Dupilumab单抗上市时间最早, 且在12岁以下儿童市场已维持独家格局, 占据大量患者市场, 已成为特应性皮炎领域的重磅产品。2022年6月, FDA批准Dupilumab单抗治疗6个月到5岁中重度AD儿科患者适应症, 安全性受到了监管机构的一致认可。康诺亚的CM310儿童及青少年中重度AD适应症III期临床预计2022H2启动, II期临床表现优于Dupilumab单抗, 且结膜炎发生率也较低, 预计上市后会迅速渗透实现国产替代。
- ✓ JAK抑制剂是小分子药物, 口服给药的方式更加便捷, 但用药频率较高(每日一次), 且断药后病情反弹力度大; CM310等IL-4R α 抑制剂需要注射给药, 可通过配套的注射笔自行进行皮下注射, 且用药频率更低(两周一次), 患者依从性相对更好。
- **商业化竞争:** 以Dupilumab单抗为代表的生物制剂与以Abrocitinib为代表的JAK抑制剂年治疗费用较高, 成为与廉价激素类药物竞争的最大障碍。

Dupilumab单抗全球年销售额(单位: 亿美元)



- ✓ **Dupilumab单抗是目前唯一在中国上市治疗中重度AD的生物制剂。** Dupilumab单抗进医保后3160元/支, 医保报销75%后, 患者自费部分为790元, 每2周治疗一次。年治疗费用约85320元, 患者自付年费用约20000-30000元。
- ✓ **以Abrocitinib为代表的JAK抑制剂单片价格便宜, 但使用频次高, 年治疗费用与生物制剂相近。** Abrocitinib目前还未进医保, 最新平均中标价225元/100mg, 推荐剂量100mg, 每日一次, 年治疗费用约82100元, 同样给患者带来较大的经济负担。

- ✓ **2020年Dupilumab单抗在中国销量超过1300万美元, 已覆盖超3万名AD患者,** 目前正处于快速放量阶段。
- ✓ Abrocitinib与Upadacitinib2022年在中国获批, Upadacitinib在2019-2021全球年销售额分别为0.47、7.31、16.51亿美元, 期待它们在中国市场的表现。

5、风险提示

➤ 创新药疗效不及预期风险

创新药研发II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的比例较高，III期由于受试者的数量增多，以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败

➤ 研发速度不及预期风险

随着全球疫情的影响，以及在研创新药品种的增多，临床试验中患者的入组速度往往不受企业完全掌控的，数据读出的时间点以及报产的时间点可能低于预期

➤ 竞争格局恶化风险

我国创新药研发靶点扎堆现象严重，同质化竞争可能导致产品商业化价值的萎缩

➤ 医保谈判价格不及预期风险

进入医保的创新药品种增多加之近几年疫情的支出影响，医保基金的压力逐年增加，可能导致药物的谈判价格不及预期，降低市场价值

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券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并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；

中性：预期未来 6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来 6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来 6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月行业指数涨跌幅相对大盘在5%以上；

中性：预期未来 6个月行业指数涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来 6个月行业指数涨跌幅相对大盘在-5%以下。

东吴证券研究所

苏州工业园区星阳街5号

邮政编码：215021

传真：（0512）62938527

公司网址： <http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券 财富家园