



医药生物

# 【粤开医药深度】我国风湿免疫研发管线梳理及政策建议

投资要点

2021年2月10日

## 增持(首次评级)

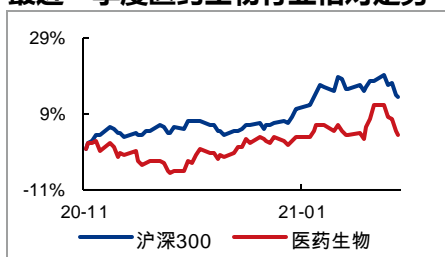
分析师：陈梦洁

执业编号：S0300520100001

电话：010-64814022

邮箱：chenmengjie@y kzq.com

### 最近一季度医药生物行业相对走势



资料来源：聚源

### 近期报告

- 《【粤开策略流动性专题】北上依旧持续加码，节前流动性不悲观》2021-02-02
- 《半导体产业政策梳理及展望》2021-02-03
- 《【粤开策略解盘】节前如何布局-0203》2021-02-03
- 《【粤开策略专题】白色家电行业分析及“十四五”规划前瞻建议》2021-02-04

### 摘要

DMARDs 药物可分为传统合成 DMARDs、生物制剂 DMARDs 和靶向 DMARDs。临床上治疗类风湿免疫的药物主要包括非甾体抗炎药 (NSAIDs)、糖皮质激素及改善病情抗风湿药 (DMARDs)。2016 年，欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 指南将 DMARDs 分为三类：传统合成 DMARDs (csDMARDs)、生物制剂 DMARDs (bDMARDs) 及靶向合成 DMARDs (tsDMARDs)。

csDMARDs 药物为风湿免疫的基石用药，甲氨蝶呤 (MTX) 为风湿免疫的标准锚定用药。在 csDMARDs 的发展中，从早期的单药治疗到 csDMARDs+bDMARDs、csDMARDs+tsDMARDs 的联用方案，csDMARDs 始终活跃在风湿免疫治疗的最前线。

bDMARDs 药物价格战愈演愈烈。2020 年 Q3，受阿达木单抗和英夫利昔单抗纳入医保影响，国产依那西普开启降价狂潮。而随着 2020 年进口依那西普纳入医保，纳入医保后的价格甚至低于国产的价格，TNF- $\alpha$  市场的剧变或将延续。而在 IL 抑制剂市场，IL-6 抑制剂托珠单抗与 IL-17 抑制剂司库奇尤单抗已率先纳入医保，或将重塑对 TNF- $\alpha$  抑制剂耐受的类风湿性关节炎和银屑病市场。

阿达木单抗为最经典的 TNF- $\alpha$  抑制剂，全球销量连续八年位居榜首，核心原因在于其广泛的适应症。在国内市场，尽管阿达木单抗销售数据难言亮眼，但 2019 年纳入医保后，2020 年销售额出现大幅跃升，我们认为，从临床数据来看，三款常见的 TNF- $\alpha$  疗效并无显著性差异，但从国内获批适应症的数量及知名度的角度，阿达木单抗未来有望保持较高增速。

IL 抑制剂为二代风湿免疫抑制剂，对 TNF- $\alpha$  抑制剂耐受的人群疗效改善明显。尽管纳入医保，但由于目前价格较 TNF- $\alpha$  高，且临床上的用药逻辑依旧是 csDMARDs——TNF- $\alpha$  抑制剂——IL 抑制剂，IL 抑制剂临床数据不算亮眼，但考虑到 TNF 抑制剂的耐药性和风湿免疫疾病的迁延，未来用药人群有望持续增长。

IL-17 为银屑病的黄金靶点，临床数据亮眼。司库奇尤单抗于 2020 年纳入医保目录，患者自付仅须 1.05 万元，有望凭借价格优势抢占市场；依奇珠单抗尽管推出开拓新生赠药计划，但年治疗费用仍高达 7.49 万元，此外，在 2020 年医保谈判中失利或对公司业绩造成巨大打击。

阿巴西普在我国上市较晚，2020 年 8 月才在我国正式上市。从价格的角度，年治疗费用超过 8 万元，价格并不友好；从疗效的角度，在与 JAK1 抑制剂 Rinvoq 的头对头实验中，阿巴西普 12 周缓解率劣于 Rinvoq。尽管阿巴西普是全新机制的 RA 药物，但面对 TNF- $\alpha$  的价格优势、JAK 抑制剂的疗效优势的围追堵截下，短期内销售额或不容乐观。

在医保和带量采购的洗礼下，国内托法替布的价格已跌至谷底，齐鲁制药的托法替布仅须 1.6 元/5mg。因此，针对托法替布市场，研发不应继续在 RA 适应症扎堆，扎堆换不来市场的青睐。而应选择另辟蹊径，选择人迹罕至的适应症

道路加速研发，与时间赛跑，甚至提早布局全球市场，从这个角度，恒瑞制药的 SHR0302 正在示范。

### 投资策略与重点关注个股

---

对于风湿免疫药物的研发，国内制药企业一是应持续推陈出新，以创新应万变；二是采取差异化的创新路径，以 fast follow 的模式快速切入风湿免疫药物市场，避免同质化研发；三是不断强化研发能力，提升研发速度，享受先发优势带来的市场红利。

在带量采购、医保控费的大背景下，行业剧变倒逼传统药企持续创新。风湿免疫疾病作为继肿瘤后的下一座金矿，未来空间广阔。我们看好提早布局风湿免疫药物的制药企业，包括恒瑞医药、百奥泰、海正药业、科伦药业等。恒瑞医药作为国内创新药龙头，在风湿免疫领域采取了早布局、优靶点和广适应症等策略，目前 IL-17 抑制剂和 JAK1 抑制剂分别处于临床II期和III期，有望充分享受国内风湿免疫市场快速发展的红利。

### 风险提示

---

政策落地不及预期，药物研发不及预期，药品降价风险

## 目 录

一、风湿免疫病的概念及发病机制.....	5
二、csDMARDs 药物——风湿免疫的基石药物.....	6
(一) NSAIDs 与 DMARDs 药物：治标与治本.....	6
(二) csDMARDs 药物：风湿免疫治疗的经典药物.....	6
二、bDMARDs 药物——价格战愈演愈烈，得低价者的天下.....	9
(一) 肿瘤坏死因子抑制剂.....	10
(二) 白介素抑制剂.....	17
(三) CTLA4-Fc 融合蛋白.....	26
三、tsDMARDs 药物——JAK 抑制剂新机制，新市场.....	27
(一) JAK-STAT 信号通路.....	27
(二) 托法替布.....	29
(三) 巴瑞替尼.....	31
四、我国风湿免疫领域药物研发政策建议.....	32

## 图表目录

图表 1：常见的风湿免疫性疾病.....	5
图表 2：隐蔽抗原释放机制.....	5
图表 3：自身免疫病的发病机制.....	6
图表 4：DMARDs 药物分类.....	6
图表 5：csDMARDs 药物机理.....	7
图表 6：甲氨喋呤 (MTX) 作用机制图.....	7
图表 7：艾拉莫德国内样本医院销售额 (万元).....	9
图表 8：bDMARDs 药物用法用量与价格 (RA 适应症, 60kg).....	10
图表 9：TNF- $\alpha$ 抑制剂分类.....	10
图表 10：修美乐全球销售额 (亿美元).....	11
图表 11：修美乐全球获批适应症.....	11
图表 12：修美乐国内获批适应症一览.....	12
图表 13：修美乐国内样本医院销售额 (万元).....	12
图表 14：修美乐国内价格.....	13
图表 15：类克全球市场销售额 (亿美元).....	13
图表 16：类克国内样本医院销售额 (万元).....	14
图表 17：国内英夫利昔单抗研发格局.....	14
图表 18：恩利全球市场销售额 (亿美元).....	15
图表 19：恩利不同剂型在美国市场的占比.....	15
图表 20：恩利 SureClick 自主注射器.....	15
图表 21：恩利国内样本医院销售额 (万元).....	16
图表 22：益赛普国内样本医院销售额 (万元).....	16

图表 23： 国产依那西普市场情况 .....	17
图表 24： 国内依那西普研发格局 .....	17
图表 25： IL 相关靶点与自身免疫病 .....	17
图表 26： 雅美罗全球销售额（亿美元） .....	18
图表 27： 中国全身型幼年特发性关节炎患病人数（2014-2030E） .....	18
图表 28： 雅美罗国内样本医院销售额（万元） .....	19
图表 29： 国内托珠单抗生物类似药研发格局 .....	20
图表 30： IL-17 作用机理 .....	20
图表 31： 可善挺全球销售额（亿美元） .....	21
图表 32： 可善挺国内样本医院销售额（万元） .....	21
图表 33： 司库奇尤单抗对于 TNF- $\alpha$ 耐药患者疗效显著 .....	21
图表 34： 拓姿全球销售额（亿美元） .....	22
图表 35： 拓姿国内样本医院销售额（万元） .....	22
图表 36： IL-17 市场情况 .....	23
图表 37： IL-17 抑制剂国内研发格局 .....	23
图表 38： IL-12 和 IL-23 及其受体和下游信号通路的示意图 .....	24
图表 39： 乌司奴单抗全球销售额（亿美元） .....	24
图表 40： 乌司奴单抗国内样本医院销售额（万元） .....	25
图表 41： 国内乌司奴单抗生物类似药研发格局 .....	26
图表 42： 阿巴西普结构 .....	26
图表 43： 阿巴西普作用机制示意图 .....	27
图表 44： 阿巴西普市场情况 .....	27
图表 45： JAK-STAT 信号通路示意图 .....	27
图表 46： JAK-STAT 信号通路 .....	29
图表 47： 托法替布全球销售额（亿美元） .....	29
图表 48： 治疗前后 DAS28、ESR、CRP 等指标变化 .....	30
图表 49： 尚杰国内样本医院销售额（万元） .....	30
图表 50： 国内托法替布带量采购价格一览 .....	31
图表 51： 国内乌司奴单抗生物类似药研发格局 .....	31
图表 52： 巴瑞替尼全球销售额（亿美元） .....	32



## 一、风湿免疫病的概念及发病机制

**风湿免疫属于自身免疫疾病，主要侵犯骨、关节及周围软组织。**自身免疫病 (Autoimmune disease, AID) 是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害的疾病，目前尚无根治手段。目前已识别非科学性定义的自身免疫性疾病超过 80 余种，涵盖风湿免疫病、自身免疫性肝病、胃肠道疾病、肾脏疾病、中枢神经系统自身免疫病等。其中累及骨、关节及周围软组织，如肌肉、滑囊、肌腱、筋膜等的成药性自身免疫疾病，属于风湿免疫范畴，例如类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、痛风性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎、干燥综合征等。

**图表1：常见的风湿免疫性疾病**

疾病	英文名	主要受累组织	临床表现
类风湿性关节炎	Rheumatoid Arthritis	关节、肺脏、神经	发热、疲乏、关节疼痛、关节僵硬、关节变形、呼吸急促、关节肿胀、虚弱、皮疹等
系统性红斑狼疮	Systemic Lupus Erythematosus	关节、肾脏、皮肤、肾脏、心脏等	关节炎、皮疹、贫血、疲劳、发热、无力、头晕、瘙痒、胸痛、头发脱落等
强直性脊柱炎	Ankylosing Spondylitis	脊柱、骶髂	脊柱畸形、脊柱强直、下背部疼痛、僵直
干燥综合征	Sjogren Syndrome	皮肤、眼睛、口腔、骨骼肌肉、肾脏等	口干、腮腺炎、舌痛、眼干涩、泪少、皮疹、关节痛等
银屑病	Psoriasis	皮肤、关节	红斑、脓疱、关节疼痛、肿胀、关节僵硬、关节畸形

资料来源：五种常见病病原体感染与自身免疫病的相关性研究，周建伟等、粤开证券研究院

自身免疫病发病机制十分复杂，尚未被研究透彻，女性发病率普遍高于男性。主要的诱因包括隐蔽抗原的释放、自身抗原的改变、免疫调节的异常等。

**隐蔽抗原的释放：**隐蔽抗原的释放是诱发自身免疫病的重要因素，机体内部分组织由于位置的特殊性，正常情况下终生不与免疫系统接触，如眼晶状体、葡萄膜和精子等，这些组织被称为隐蔽抗原。后天由于感染或外伤等原因，隐蔽抗原释放，与免疫系统接触诱发相应的自身免疫应答，导致自身免疫病的发生，如交感性眼炎。

**图表2：隐蔽抗原释放机制**



资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

**自身抗原的改变：**机体组织在理化因素或生物学因素的刺激下，引起组织抗原变性或改变细胞代谢过程的基因表达，从而改变自身抗原的性质，诱导自身应答，导致自身免疫病的发生。常见的理化因素包括 X 线照射或服用药物，生物学因素包括病毒感染等。自身抗原改变导致的自身免疫病包括自身免疫性溶血性贫血和特发性血小板减少性过敏性紫癜等。

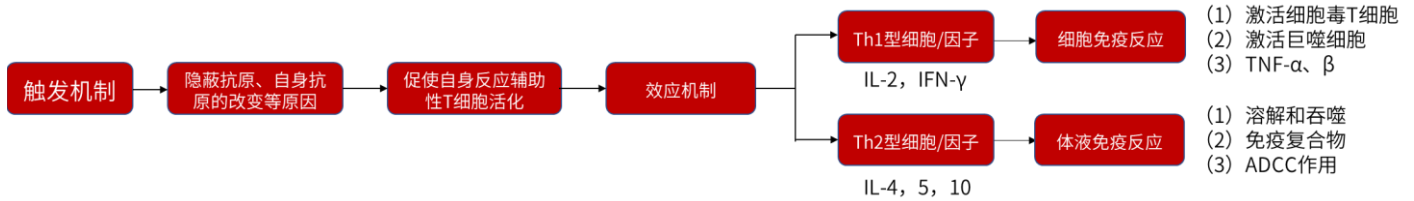
**免疫调节的异常：**免疫自身稳定是指机体的免疫系统对自身的细胞或分子形成免疫耐受状态而不发生病理性免疫应答，但是当免疫调节出现异常时，机体的免疫系统无法区分自身抗原和外源性抗原，使机体对自身抗原发生免疫反应诱发自身免疫病。

科学家目前已经证实，Th1 和 Th2 的免疫平衡在自身免疫病的发病机制中起重要作用。对于大多数自身免疫病而言，自身反应辅助性 T 细胞活化是激活自身免疫病的关键步骤。Th 细胞为辅助性 T 细胞，在免疫反应中扮演中间角色，可以通过增生扩散来激活其他类型的、可产生直接免疫反应的免疫细胞。但是，Th1 和 Th2 的功能失衡也与自身免疫性疾病的发生息息相关，Th1 细胞功能亢进会促进某些器官特异性 AID 发展，如 I



型糖尿病和多发性硬化症。Th2 功能过高，易活化 B 细胞产生自身抗体，介导系统性红斑狼疮的发生。

图表3：自身免疫病的发病机制



资料来源：放射与辐射医学研究所免疫学研究室、粤开证券研究院

## 二、csDMARDs 药物——风湿免疫的基石药物

### (一) NSAIDs 与 DMARDs 药物：治标与治本

NSAIDs 和激素类“治标”，DMARDs “治本”。临床上治疗类风湿免疫的药物主要包括非甾体抗炎药（NSAIDs）、糖皮质激素及改善病情抗风湿药（DMARDs）。其中非甾体抗炎药和糖皮质激素等药物在治疗 RA 时，尽管消炎止痛作用快速，但并不能从根本上治疗 RA。DMARDs 药物起效慢，但能够持续缓解患者疾病进展，从根本上抑制组织和关节的进行性损伤，延缓或阻止病情发展。因此，NSAIDs 和激素药物可谓“治标”，DMARDs 药物为“治本”。

DMARDs 药物可分为传统合成 DMARDs、生物制剂 DMARDs 和靶向 DMARDs。2016 年，欧洲抗风湿病联盟（EULAR）指南将 DMARDs 分为三类：传统合成 DMARDs（csDMARDs）、生物制剂 DMARDs（bDMARDs）及靶向合成 DMARDs（tsDMARDs）。

图表4：DMARDs 药物分类

分类	代表药物
传统合成 DMARDs	甲氨喋呤（MTX）、柳氮磺吡啶（SSZ）、来氟米特（LEF）、艾拉莫德（IGU）
生物制剂 DMARDs	肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）抑制剂、白介素-6（IL-6）拮抗剂、共刺激因子调节剂
靶向合成 DMARDs	JAK 抑制剂

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

### (二) csDMARDs 药物：风湿免疫治疗的经典药物

核心观点：csDMARDs 药物为风湿免疫的基石用药，其中甲氨喋呤（MTX）为风湿免疫的标准锚定用药。在 csDMARDs 的发展中，从早期的单药治疗到 csDMARDs+bDMARDs、csDMARDs+tsDMARDs 的联用方案，csDMARDs 始终活跃在风湿免疫治疗的最前线。

csDMARDs 起效慢，药效持久，可改善关节肿胀等问题。csDMARDs 药物是风湿免疫治疗中不可或缺的一类经典药物，又称为慢作用抗风湿药物，这是由于 csDMARDs 药物普遍起效慢，通常需要连续服药 1-2 月后才开始发挥治疗作用。同时 csDMARDs 具有一定的蓄积作用，停药后仍可维持一段时间，治疗作用相对持久。研究表明，长期服用 DMARDs 药物可改善关节肿胀、疼痛、僵硬等症状，减轻全身系统性病变，降低急性期炎症指标如血沉、C 反应蛋白等。常见的 csDMARDs 药物包括甲氨喋呤、柳氮磺吡



啉、来氟米特、艾拉莫德等。

图表5：csDMARDs 药物机理

	MTX	柳氮磺吡啶	来氟米特	艾拉莫德
T 淋巴细胞	促进 T 淋巴细胞凋亡	影响较小	抑制 T 淋巴细胞增殖	影响较小
B 淋巴细胞	无明显抑制	影响较小	抑制、但不明显	明显抑制
成骨细胞	抑制成骨细胞分化	无影响	无影响	促进成骨细胞分化
破骨细胞	抑制破骨细胞生成 影响细胞增殖	无影响	抑制破骨细胞生成， 影响细胞增殖	抑制破骨细胞生成， 不影响细胞增殖
CIA 炎症	明显抑制	明显抑制	明显抑制	明显抑制
MMP-1、MMP-3	无报道	无报道	促进 MMP-1 和 MMP-3	明显抑制

资料来源：DMARDs 的临床应用、粤开证券研究院

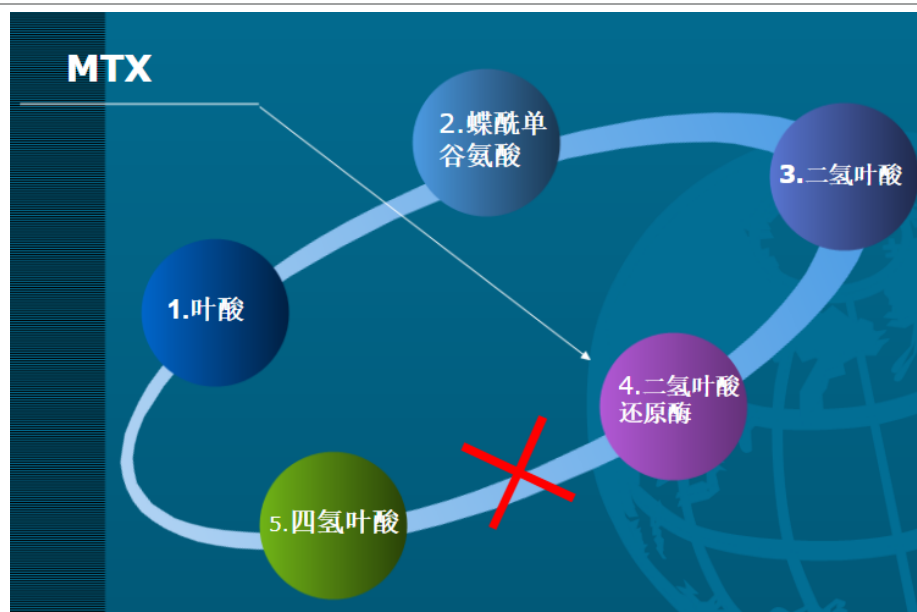
**csDMARDs 的副作用存在共性问题 and 个性问题。**共性问题包括恶心、消化不良、腹泻等胃肠道反应，贫血、白细胞减少、血小板减少等骨髓毒性，各种类型的皮疹、口腔溃疡等皮肤粘膜反应和对生育、妊娠及哺乳的影响。个性问题包括甲氨喋呤的肺间质病变，来氟米特的高血压和高血脂风险，羟氯喹的视网膜毒性，环磷酰胺的膀胱毒性等。

### 1. 甲氨喋呤 (MTX)

**甲氨喋呤为 RA 治疗的锚定药物。**甲氨喋呤是治疗 RA 的基石，是绝大多数临床医生首选的改变病情 DMARDs 药物，也是使用时间最长的、和其他 DMARD 联合治疗方案的基础。美国风湿病联盟 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 均推荐 MTX 作为 RA 早期治疗的一线用药。《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》推荐 RA 患者一经确诊，应尽早开始 csDMARDs 治疗，其中甲氨喋呤 (MTX) 为 RA 治疗的锚定药物。

**作用机制：抑制二氢叶酸还原酶，使二氢叶酸无法还原为四氢叶酸。**四氢叶酸是体内合成嘌呤核苷酸和嘧啶脱氧核苷酸的重要辅酶，甲氨喋呤作为一种叶酸还原酶抑制剂，主要抑制二氢叶酸还原酶而使二氢叶酸无法还原成有生理活性的四氢叶酸，使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的合成代谢途径受阻，导致 DNA 的生物合成受到限制，从而发挥抗炎和抗增殖的作用。

图表6：甲氨喋呤 (MTX) 作用机制图



资料来源：甲氨喋呤、粤开证券研究院

**优点：抗炎作用强、价格低廉、服用方便。**小剂量 MTX 为早期 RA 的单药治疗首选方案，具有很强的抗炎作用，价格低廉、服用方便。有研究表明，甲氨喋呤能显著改善 RA 所有临床疾病变，如关节肿胀、关节功能状态及炎症反应等，从而提高 RA 患者生活质量及生存率。

**缺点：MTX 治疗存在应答不足、药物耐受和不良反应等问题。**尽管 MTX 为 RA 的锚定药物，但是在临床实践中，以 MTX 为基础的初始治疗难以满足所有的临床需求。部分 RA 患者在应用 MTX 的过程中，出现应答不足或耐受性差的情况。调查显示，72% 的患者接受 MTX 单药疗法后未能达到适宜疗效（第 24 周 DAS28-ESR $\leq$ 3.2），50% 的 RA 患者在 2 年治疗后由于耐受性原因停用 MTX。不良反应同样十分常见，40% 的 RA 患者使用 MTX 后会出现不良反应，包括胃肠道反应、肝功能异常、肺炎、骨髓抑制和肾毒性等。

## 2. 柳氮磺吡啶（SSZ）

柳氮磺吡啶为口服不易吸收的磺胺类抗菌药，是治疗溃疡性结肠炎（IBD）的常用药物，也广泛应用于类风湿性关节炎的治疗。由于存在诸多不良反应，临床应用受到限制，常与其他 DMARDs 联合使用。

**作用机制：**柳氮磺吡啶经结肠内细菌分解为 5-氨基水杨酸（5-ASA）和磺胺吡啶（SP）。5-氨基水杨酸可抑制细胞内氧自由基的形成，以及抑制肥大细胞放大炎症的作用，进而发挥其抗炎症效应；而磺胺吡啶对肠道菌群具有一定的抑菌作用。

**优点：柳氮磺吡啶具有抗菌和抗炎的双重作用**，是治疗强制性脊柱炎的二线药物中使用最广泛的药物，也可作为不能耐受 MTX 的早期 RA 患者的替代药物之一。在备孕期、妊娠期和哺乳期也具有一定的安全性。

**缺点：柳氮磺吡啶的不良反应与其分解产生的磺胺吡啶的血药浓度和羟基代谢产物有关。**在临床上，可将柳氮磺吡啶的不良反应划分为两大类，一是与柳氮磺吡啶的服用剂量（ $>4g/天$ ）及其分解产生的磺胺吡啶的血药浓度（ $>50ug/ml$ ）有关，如恶心、呕吐、厌食、消化不良、腹痛、头痛、晕眩等，二是为特异质或高敏反应，可能与磺胺吡啶的羟基化代谢产物有关，如非特异性斑丘疹、发热等不良反应。此外，肝脏损害、肾脏损害、中枢神经系统毒性、血小板减少症等不良反应偶有发生，对磺胺过敏者亦不宜服用。

## 3. 来氟米特（LEF）

来氟米特为免疫抑制剂，可治疗多种自身免疫性疾病，包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病关节炎等。近年的临床研究发现，来氟米特也可以用于免疫介导肾脏疾病，如狼疮性肾炎、IgA 肾病、小血管炎肾损害、难治性肾病综合征以及肾移植排斥反应。

**作用机制：阻断嘌呤合成，抑制酪氨酸激酶的活性。**来氟米特的活性代谢物能够选择性抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性，抑制嘌呤的从头合成，发挥抗增殖效应。此外，来氟米特的活性代谢物能够抑制 T、B 淋巴细胞的 T 细胞抗原受体（TCR）和 B 细胞抗原受体（BCR）相关酪氨酸激酶的活性，以及多种细胞因子/生长因子受体的酪氨酸激酶活性，阻断信号传导。

**优点：**药理作用与 MTX 相似，能够有效缓解疾病活动度，控制病情进展，阻止骨质破坏，减少致残，改善患者的生活质量，有拓展用于治疗其他自身免疫病的潜力。

**缺点：美国 FDA 对来氟米特的黑框警告为胚胎毒性和肝毒性。**针对胚胎毒性，孕妇及备孕妇女禁用。针对肝毒性，严重肝功能损害患者和患有急性或慢性肝病的患者禁用。



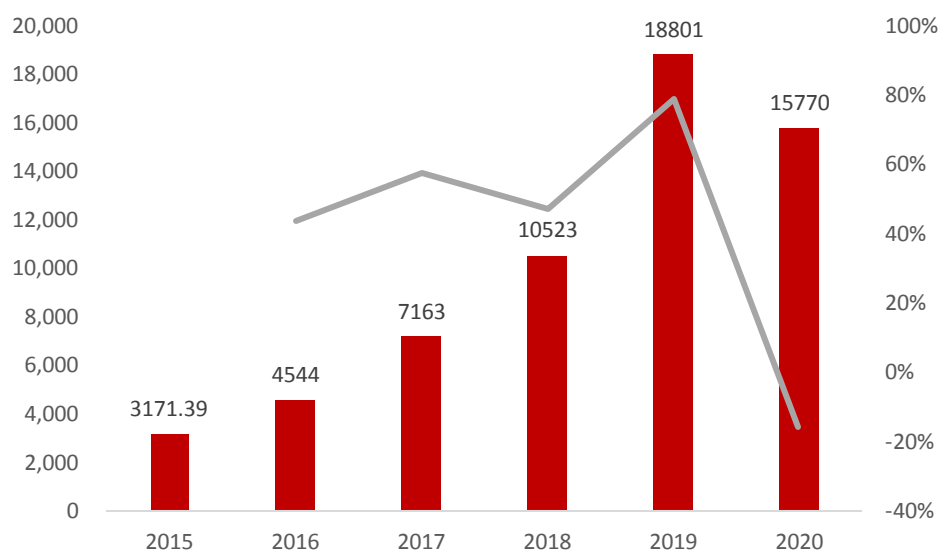


此外，由于来氟米特未进行过针对儿童和老人的临床试验，因此建议 18 岁以下及老年人慎用。不良反应主要包括腹泻、瘙痒、可逆性肝脏酶升高、脱发、皮疹等。

#### 4. 艾拉莫德 (IGU)

艾拉莫德为新型 DMARD，适应症为类风湿性关节炎。艾拉莫德由天津药物研究院与先声药业于 2003 年开发，2011 年 8 月获 CFDA 批准上市，商品名为艾得辛。2020 年在样本医院终端销售额为 1.57 亿元。

图表7：艾拉莫德国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

**作用机制：全面的免疫调节作用。**艾拉莫德属于甲磺酰胺家族成员，具有调节全身及靶器官局部免疫细胞平衡，减少炎症因子释放的作用。在细胞免疫方面，IGU 可显著减少 Th1、Th17、滤泡辅助性 T 细胞的数量以及相关转录因子和细胞因子水平，增加调节性 T 细胞的数量，进而调节 T 细胞及相关炎症因子介导的免疫平衡，在体液免疫方面，IGU 通过下调 PKC/EGR1 抑制 B 细胞的终末分化，导致免疫球蛋白分泌的减少。

**优点：起效快，促进骨细胞分化，安全性更高。**IGU 是目前唯一可以促进骨细胞分化的 DMARDs 药物，可用于 RA 的长期治疗并可用于经其他 DMARDs 治疗效果不佳的 RA 患者；与其他传统细胞毒药物相比，安全性更高，副作用更小。研究表明艾拉莫德最快 4-6 周即可起效，具有抗炎作用，有效阻止骨质破坏，减少患者的致残率和致畸率。

**缺点：一过性的胃肠道反应等。**该药常见的不良反应是胃肠道反应、转氨酶升高、白细胞减少、皮肤瘙痒等，在药物减量或停药后，多数不良反应是轻微且短暂的，一段时间后可缓解或消失。

## 二、bDMARDs 药物——价格战愈演愈烈，得低价者的天下

**核心观点：**bDMARDs 药物拼刺刀的现象愈发明显，2020 年 Q3，受阿达木单抗和英夫利昔单抗纳入医保影响，国产依那西普开启降价狂潮。而随着 2020 年进口依那西普纳入医保，纳入医保后的价格甚至低于国产的价格，TNF- $\alpha$  市场的剧变或将延续。而在 IL 抑制剂市场，IL-6 抑制剂托珠单抗与 IL-17 抑制剂司库奇尤单抗已率先纳入医保，或将重塑对 TNF- $\alpha$  抑制剂耐受的类风湿性关节炎和银屑病市场。



**bDMARDs 药物主要包括肿瘤坏死因子抑制剂、IL-6 抑制剂和共刺激因子调节剂。**在 2013 年的 EULAR 指南中，推荐将 bDMARDs 用于治疗对 MTX 及其他传统合成 DMARDs 反应不佳或无法耐受的中至重度 RA 患者。在《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南中》，建议当单一传统合成 DMARDs 治疗未达标时，建议一种 csDMARDs 联合一种 bDMARDs 进行治疗。bDMARDs 药物主要包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 抑制剂、白介素-6 (IL-6) 抑制剂、共刺激因子调节剂阿巴西普等。

**图表8：bDMARDs 药物用法用量与价格 (RA 适应症, 60kg)**

药品名称	每支价格	用法用量	医保	年治疗费用(万元)	患者自付(30%)(万元)
阿达木单抗, Humira	1290 元/40mg	每两周一次, 一年 26 次	2019 年医保	3.35	1.005
英夫利昔单抗, Remicade	2007 元/100mg	0、2、6 周 3mg/kg, 之后每 8 周 3mg/kg	2019 年医保	3.21	0.96
依那西普, Enbrel	189 元/25mg	每次 25mg, 每周两次	2020 年医保	1.96	0.59
益赛普	320 元/25mg	每次 25mg, 每周两次	2017 年医保	3.07	0.92
托珠单抗, Actemra	830 元/80mg	每次 6 支, 4 周一一次	2019 年医保	6.47	1.94
司库奇尤单抗, Cosentyx	1100 元/150mg	0、1、2、3、4 周每次 300mg, 之后每月 300mg	2020 年医保	3.52	1.056
依奇珠单抗, Taltz	4408 元/80mg	第 0 周 160mg, 第 2、4、6、8、10、12 周 80mg, 之后每月 80mg	未纳入医保	7.49	7.49
乌司奴单抗, Stelara	29350 元/46mg	第 0 周 45mg, 四周后 45mg, 之后每 12 周 45mg	未纳入医保	8.8	8.8
阿巴西普	1580 元/125mg	每周一次	未纳入医保	8.21	8.21

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院；注：IL-17、IL-12/23 对应的为银屑病适应症

## (一) 肿瘤坏死因子抑制剂

**肿瘤坏死因子可调节自身免疫，表达失调时，会诱发多种自身免疫病。**肿瘤坏死因子 (TNF, Tumor Necrosis Factor) 是一种由免疫细胞释放的，可杀伤肿瘤细胞或使体内肿瘤细胞坏死的细胞因子。TNF 可分为 TNF- $\alpha$ 和 TNF- $\beta$ 。TNF- $\alpha$ 主要由巨噬细胞产生，主要作用是促炎症反应发生发展和调节自身免疫。科学家发现，当 TNF- $\alpha$ 表达失调时，会诱发多种自身免疫病，包括银屑病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等。

**阿达木单抗、英夫利昔单抗和依那西普为三种最经典的 TNF- $\alpha$ 抑制剂。**TNF- $\alpha$ 抑制剂包括大分子抑制剂和活性小分子抑制剂。大分子抑制剂主要由单克隆抗体类和其他蛋白质类组成，单克隆抗体类包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗和戈利木单抗，其他蛋白质类包括依那西普、颗粒蛋白前体；活性小分子抑制剂主要包括 TACE 抑制剂和 P38 促丝裂原激活蛋白激酶。其中，最经典的三种 TNF- $\alpha$ 抑制剂为英夫利昔单抗、阿达木单抗和依那西普。

**图表9：TNF- $\alpha$ 抑制剂分类**

分类	细分药物	代表药物	英文名与缩写
大分子抑制剂	单克隆抗体类	英夫利昔单抗	Infliximab, INF
		阿达木单抗	Adalimumab, ADA
		赛妥珠单抗	Certolizumab, CDP
		戈利木单抗	Golimumab, GNT0-148
	其他蛋白质类	依那西普	Etanercept, ETA
		颗粒蛋白前体	Progranulin, PGRN



小分子抑制剂	TACE 抑制剂	
	P38 促丝裂原激活蛋白酶抑制剂	Mitogen-activated protein kinase , MAPK

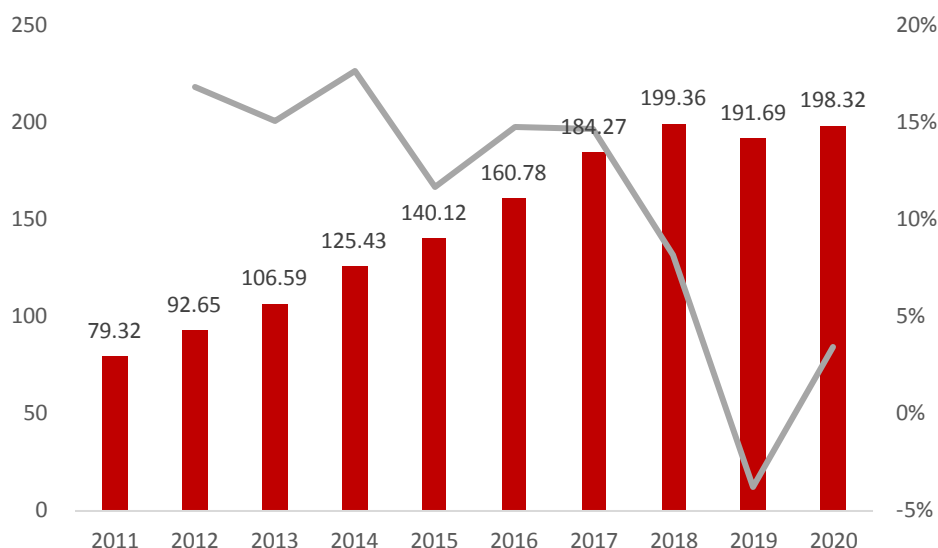
资料来源：肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及其抑制剂的研究进展，黄璟等、粤开证券研究院

### 1. 阿达木单抗

**核心观点：阿达木单抗为最经典的 TNF- $\alpha$ 抑制剂，全球销量连续八年位居榜首，核心原因在于其广泛的适应症。在国内市场，尽管阿达木单抗销售数据难言亮眼，但 2019 年纳入医保后，2020 年销售额出现大幅跃升，我们认为，从临床数据来看，三款常见的 TNF- $\alpha$ 疗效并无显著性差异，但从国内获批适应症的数量及知名度的角度，阿达木单抗未来有望保持较高增速。**

阿达木单抗为 TNF- $\alpha$ 抑制剂，TNF- $\alpha$ 表达失调时会诱发自身免疫病。艾伯维公司的修美乐（阿达木单抗）为全球首款全人源化 TNF- $\alpha$ 抑制剂，可通过阻断可溶性 TNF- $\alpha$ 与细胞表面 TNF- $\alpha$ 受体结合，拮抗 TNF- $\alpha$ 的生物活性。修美乐于 2002 年在美国获批上市，自 2012 年起，连续八年拿下全球处方药销量第一的宝座，2020 年全球销售额达 198.32 亿美元，继续蝉联药王。

图表10：修美乐全球销售额（亿美元）



资料来源：艾伯维财报、粤开证券研究院

**修美乐后发先制，适应症广泛布局。**实际上，在全球市场，阿达木单抗是继英夫利昔单抗和依那西普之后第三个获批上市的 TNF 抑制剂，阿达木单抗之所以能够后发先制，超越两位“前辈”的原因在于广泛的适应症，目前修美乐在全球已获批 18 项适应症，覆盖 12 项成人适应症和 6 项儿童适应症。

图表11：修美乐全球获批适应症

分类	适应症
成人适应症（12 项）	类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、放射学阴性中轴脊柱关节炎、银屑病、银屑病关节炎、化脓性汗腺炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、肠白塞病、泛发性脓疱型银屑病、坏疽性脓皮症
儿科适应症（6 项）	多关节型幼年特发性关节炎、附着点相关的关节炎、儿童斑块状银屑病、儿童克罗恩病、化脓性汗腺炎（青少年）、儿童葡萄膜炎

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院



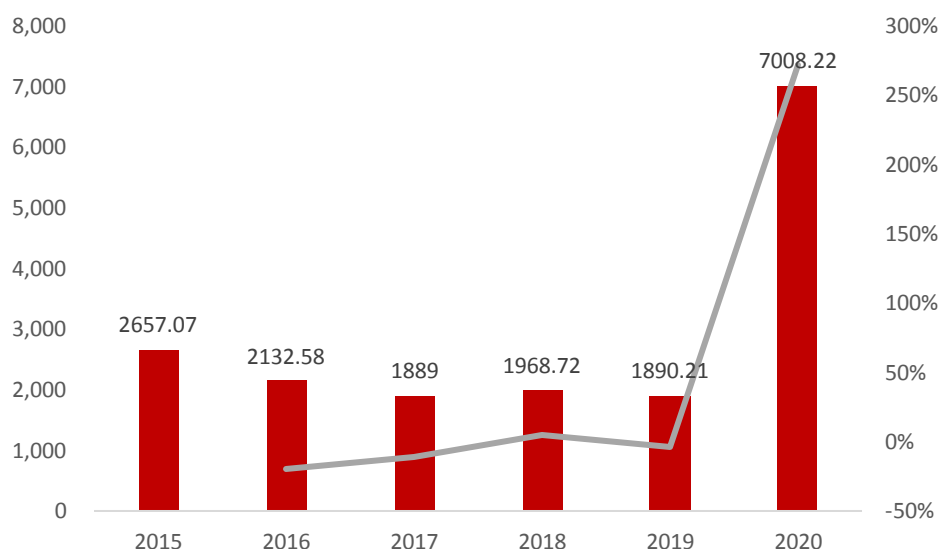
**修美乐国内售价过高，渗透率低下。**尽管修美乐在全球的销量持续引领，但在国内渗透率低下。修美乐于 2010 年在中国上市，近年来先后获批类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、多关节型幼年特发性关节炎、克罗恩病和葡萄膜炎六个适应症。2019 年，修美乐在国内样本医院销售额仅为 1890.21 万元。销售数据惨淡的原因在于修美乐的价格过于高昂。对于慢性病用药，有数据显示，我国居民普遍愿意承受的单药支出约为 3000-5000 元/年，修美乐年治疗费用高达 19.76 万元，远超居民心理价位。因此，修美乐在国内的销售数据并不乐观。

**图表12：修美乐国内获批适应症一览**

时间	适应症
2010 年	类风湿性关节炎
2013 年	强直性脊柱炎
2017 年	中重度斑块状银屑病
2019 年	多关节型幼年特发性关节炎
2020 年 1 月 8 日	中重度活动性成人克罗恩病
2020 年 3 月 24 日	成人非感染性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

**图表13：修美乐国内样本医院销售额（万元）**



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

**赠药计划降幅有限，对于自免患者负担仍然较重。**2012 年，艾伯维联合中国初级卫生保健基金会推出“手握明天”赠药计划，患者在自行承担费用接受 5 支修美乐治疗后，如果医学评估结果显示该患者需要接受进一步治疗，手握明天项目将为其免费提供 5 支治疗所需的阿达木单抗注射液药品。经过我们的测算，在赠药计划下，年治疗费用下降近 40%，为 11.4 万元/年。但是，一方面赠药计划申请流程较为繁琐，符合条件的患者数量有限；另一方面，即便是 11 万元/年的售价，对于贫困家庭负担仍然较重。

**纳入医保后，修美乐实现以量换价，销售额大幅提升。**2019 年 11 月，阿达木单抗注射液纳入医保目录，可覆盖的适应症包括类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和中重度斑块状银屑病。纳入医保后，修美乐支付标准为 1290 元/40mg/0.8ml，降幅达 83.02%。以医保报销 70% 计算，患者仅需自付 387 元。2020 年，修美乐的销售额迎来快速上涨，样本医院销售额达 7008 万元，较 2019 年全年增长 270.76%。我们认为，得益于医保的以量换价，修美乐的国内销售额将持续扩容，未来有望保持高增速，预计 2020-2022 年

增速分别为 270%、250%和 230%。

图表14：修美乐国内价格

	每支价格	用法用量	赠药计划	年治疗费用（万元）
无赠药、无医保	7600	每两周一次，一年 26 次	-	19.76
“手握明天”赠药计划	7600	每两周一次，一年 26 次	买 5 赠 5	11.4
纳入 2019 年国家医保	1290	每两周一次，一年 26 次	-	3.35

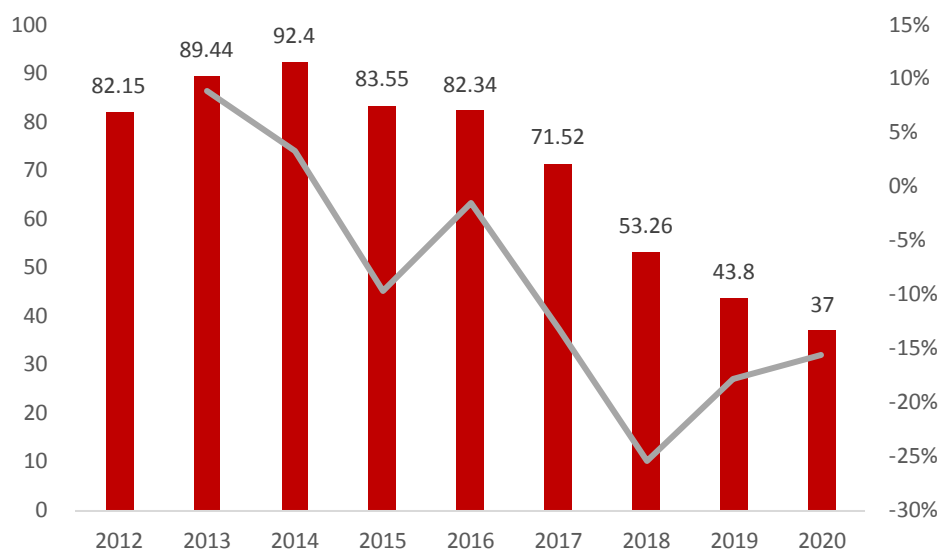
资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

## 2. 英夫利昔单抗

**核心观点：**英夫利昔单抗在国内上市时间早于阿达木单抗，但受到价格的局限，销售额始终不温不火。2019 年纳入医保后，2020 年销售额不增反降，主要原因是阿达木单抗亦同期纳入医保，两者价格相当、疗效相当，但“药王”知名度明显高于类克。

**类克 2019 年全球销售额达 43.8 亿美元。**英夫利昔单抗为一种特异性阻断肿瘤坏死因子（TNF- $\alpha$ ）的人鼠嵌合型单克隆抗体，可与 TNF- $\alpha$ 的可溶形式（sTNF- $\alpha$ ）和跨膜形式（tmTNF- $\alpha$ ）以高亲和力结合，抑制 TNF- $\alpha$ 与受体结合，从而使 TNF 失去生物活性。英夫利昔单抗原研为强生，商品名类克，1998 年和 1999 年分别获得 FDA 和 EMA 批准上市。近年来，受制于专利到期后生物类似物的相继上市和多款白介素抑制剂的挑战，如辉瑞/日本化药的英夫利昔单抗类似药 Inflectra 于 2013 年 9 月在欧洲获批上市、2016 年 2 月在美国获批上市、三星的英夫利昔单抗生物类似药 Renflexis 于 2017 年 4 月在美国上市，类克的全球市场销售额持续下跌，2020 年全球销售额仅 37 亿美元。

图表15：类克全球市场销售额（亿美元）



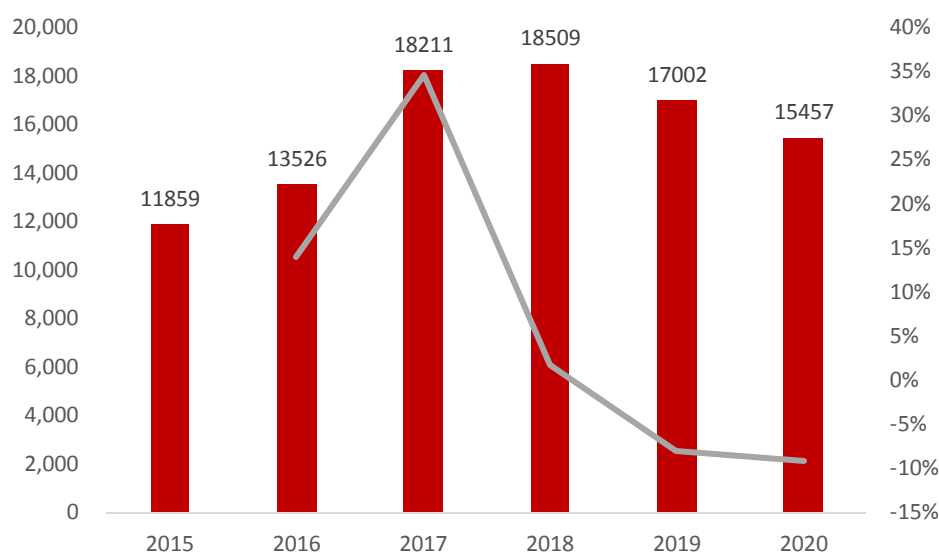
资料来源：强生财报、粤开证券研究院

**类克于 2019 年纳入医保，纳入医保后销售额不增反降。**类克 2006 年 5 月获 CFDA 批准上市，已获批儿童克罗恩病、活动性克罗恩病、瘘管性克罗恩病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、慢性重度斑块型银屑病和溃疡性结肠炎等 7 个适应症。2019 年底，类克降价 66.8%纳入医保，价格由 6047 元/100mg 降至 2007 元/100mg。但是，医保并未成为英夫利昔单抗放量的推手，英夫利昔单抗 2020 年国内样本医院销售额仅为 1.55 亿元，同比下降 9.08%。我们认为，由于阿达木单抗、托珠单抗均于 2019 年底纳入医保目录，市场竞争加剧；另一方面，市场空间的提升无法弥补价格的下跌，导致整体销量出现下滑。





图表16：类克国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

**迈博药业的英夫利昔单克隆生物类似药有望首仿上市。**目前，国内尚未有注射用英夫利昔单克隆生物类似药获批上市。迈博药业的 CMAB008、海正药业的 HS626 和嘉和生物的 GB242 处于上市申请阶段，从申报时间来看，迈博药业的英夫利昔单克隆生物类似药申报时间最早，有望首仿上市。

图表17：国内英夫利昔单抗研发格局

产品名称	公司名称	适应症	状态	申报日期
CMAB008	迈博药业	RA	上市申请	2020-2-14
HS626	海正药业	银屑病	上市申请	2020-5-15
GB242	嘉和生物	RA	上市申请	2020-10-27

资料来源：CDE、粤开证券研究院

### 3. 依那西普

**核心观点：国产依那西普于 2005 年率先上市，是国内 TNF- $\alpha$  领域的绝对龙头。**近年来，随着阿达木单抗、英夫利昔单抗等纳入医保，国产依那西普于 2020 年 Q3 开启价格战，通过以量换价维护市场地位。进口依那西普于 2020 年纳入医保，医保价格比国产价格更加低廉，成为 TNF- $\alpha$  抑制剂市场价格最低廉的品种，可以看出辉瑞壮士断腕，奋力一搏的姿态，我们看好恩利未来的市场空间。此外，SureClick 剂型方便易用，若国内成功上市有望为公司创造新的业绩。

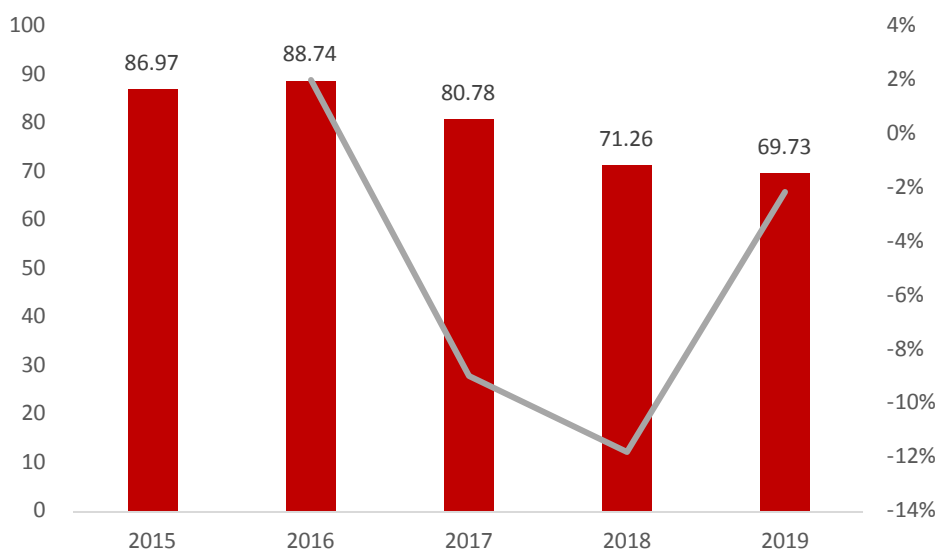
依那西普由惠氏（辉瑞子公司）和安进联合开发，商品名为恩利（Enbrel），1998 年 11 月在美国上市。恩利是全球首个人源化的可溶性受体融合蛋白，二聚体由人肿瘤坏死因子受体 2 的胞外配体结合部分和人类 IgG1 的 Fc 段连接而成，可特异性地与 TNF- $\alpha$  受体结合，阻断 TNF 与细胞表面 TNF- $\alpha$  受体结合。目前在全球获批类风湿性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎等适应症。

**恩利在美国专利延长至 2028 年，欧洲已跌落专利悬崖。**恩利在全球的销售额一路走高，2016 年达到 88.74 亿美元。2012 年 10 月，恩利在美国专利到期，但安进公司通过一项“潜水艇”专利，使恩利在美国的专利保护期延长至 2028 年。因此，尽管诺华山德士的依那西普生物类似药 Erelzi 在 2016 年 6 月首仿上市，但由于专利诉讼的原因，尚未开展销售。在欧洲市场，恩利的专利于 2015 年到期，三星的 Benepali 于 2016 年 1



月获 EMA 批准，成为欧洲获批的首个恩利生物类似物。受欧洲市场生物类似药的冲击和 IL 抑制剂、JAK 抑制剂的影响，近年来恩利的全球销售额正逐渐下滑。

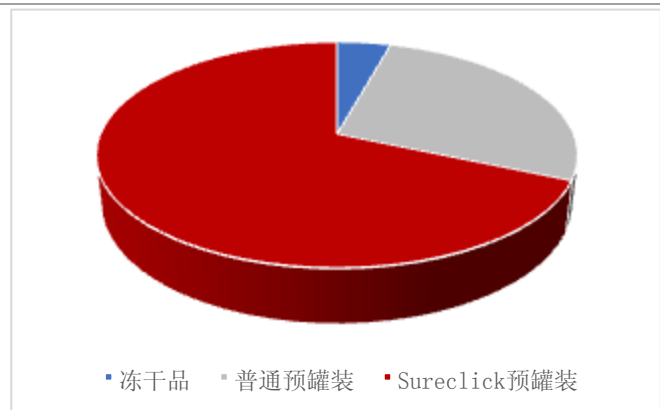
图表18：恩利全球市场销售额（亿美元）



资料来源：安进财报、辉瑞财报、粤开证券研究院

**SureClick 预灌封注射器使用方便，占比最高。**恩利推出了三种剂型的药物，包括 25mg 冻干瓶装剂型、预罐装的注射器剂型和预罐装 SureClick 自主注射器剂型。其中，SureClick 自主注射器于 2006 年问世，患者可在医生和护士的指导下进行自我注射，十分方便。从市场表现来看，预罐装 SureClick 自主注射剂型占比最高，接近 70%，其次是普通预罐装剂型，冻干剂型占比最低。

图表19：恩利不同剂型在美国市场的占比



资料来源：安进财报、粤开证券研究院

图表20：恩利 SureClick 自主注射器

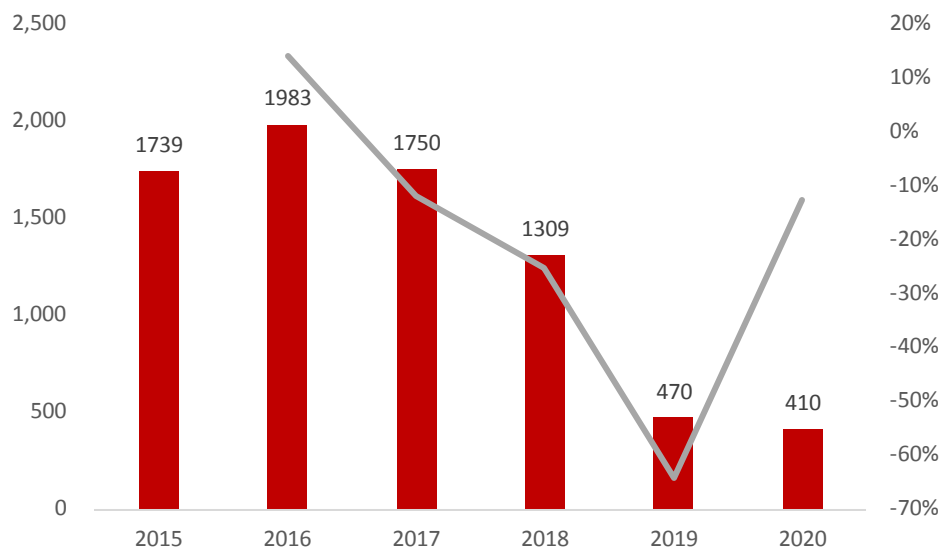


资料来源：FDA、粤开证券研究院

**依那西普纳入 2020 年医保目录，未来有望快速渗透。**2010 年 2 月，注射用依那西普在国内获批上市，用于包括甲氨蝶呤在内的 csDMARDs 无效的轻度至重度活动性类风湿关节炎成人患者和对常规治疗无效的重度活动性强直性脊柱炎成年患者。2017 年，恩利 PFS（依那西普注射液）获 CFDA 批准上市。但依那西普的销售数据并不乐观，主要是由于上市时间滞后及价格较高。2020 年 4 月，25mg 依那西普主动降价 34%，由 615 元下降至 459 元。2020 年医保谈判中，依那西普注射液进一步降价纳入医保，纳入医保价格为 189 元，降幅达 58%。降价后，依那西普的年治疗费用甚至低于益赛普等年治疗费用。我们认为，随着依那西普注射液纳入医保，凭借国内最低价的优势，未来有望实

现快速渗透。

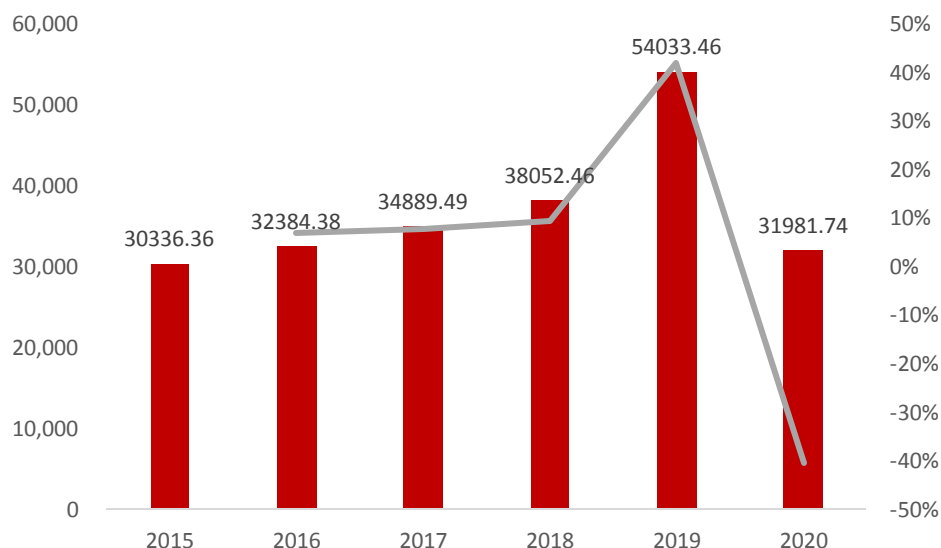
图表21：恩利国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

**益赛普是我国首个上市的依那西普药物，领先恩利五年。**我国已有多款国产依那西普获批上市，其中，三生国健的益赛普于 2005 年获批上市、上海赛金的强克于 2012 年获批上市、浙江海正的安佰诺于 2015 年获批上市。益赛普是我国首个获批上市的肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 抑制剂，比恩利的上市时间还提早五年。由于上市时间较早，益赛普充分享受先发优势，在国内 TNF- $\alpha$ 抑制剂市场占据主导地位，也成为三生国健绝对的营收主力。2017 年纳入医保后，销售额进一步提升，2019 年样本医院销售额达 5.4 亿元。

图表22：益赛普国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

**依那西普市场价格战愈演愈烈。**2019 年，随着阿达木单抗和英夫利昔单抗纳入医保，TNF- $\alpha$ 抑制剂领域竞争趋于激烈，此外，新机制药物，如 IL-6 抑制剂、JAK 抑制剂等药物的相继上市亦对 TNF- $\alpha$ 抑制剂市场带来了剧烈的冲击。在此背景下，国产依那西普率



先降价，试图通过以量换价维护市场竞争地位。2020年10月25日，三生国健全面下调了益赛普的产品价格，25mg规格由643元下降到320元，12.5mg规格由374元下调到188元，降幅均达到50%。10月27日，海正的安佰诺同步降价，25mg由520元下降至318元。但由于先前市场份额过高，降价带来的销量提升不及降幅导致的营收损失，2020年，益赛普销售额下滑明显。

图表23：国产依那西普市场情况

	商品名	企业	上市时间	价格	给药周期
注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	益赛普	三生国健	2005	320元/25mg, 188元/12.5mg	每次25mg, 每周两次
	强克	上海赛金	2012	318元/25mg, 188元/12.5mg	每次25mg, 每周两次
	安佰诺	海正药业	2015	318元/25mg, 187.5元/12.5	每次25mg, 每周两次

资料来源：米内网、粤开证券研究院

齐鲁制药的QL0902有望国产第四家上市。除了已上市的一款进口依那西普和三款国产依那西普外，齐鲁制药的QL0902正处于上市申请阶段，三叶草生物的SCB-808和苏州金盟的BF02处于临床I期。其中，三叶草生物的SCB-808为预填充包装，与其他国产冻干粉剂相比，注射更加方便。我们认为，依那西普在我国作为一个上市超过15年的品种，前有堵截，后有追兵，预计未来上市的品种空间十分有限。

图表24：国内依那西普研发格局

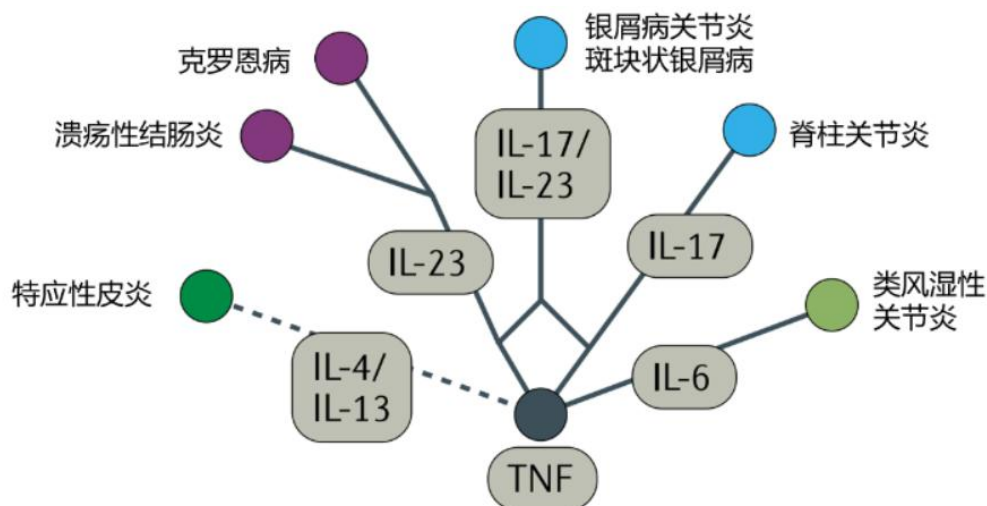
产品名称	公司名称	适应症	状态	申报日期	试验状态
QL0902	齐鲁制药	RA、AS	上市申请	2019-5-21	
SCB-808	三叶草生物	RA、AS	I期	2018-07-24	已完成
BF02	苏州金盟/ 成都金凯	RA、AS	I期	2016-4-27	进行中，招募完成

资料来源：CDE、粤开证券研究院

## （二）白介素抑制剂

白介素（IL，Interleukin）是人体内广泛存在的一类细胞因子，由免疫系统产生，在许多炎症和传染性疾病的宿主防御和免疫调节中发挥着重要的作用。目前对于风湿免疫病的确切发病机制尚不明确，但在科学家的研究中，发现IL-6、IL-17等白介素参与风湿免疫性疾病的发病，这为风湿免疫性疾病的的治疗提供了许多新思路和新靶点。

图表25：IL相关靶点与自身免疫病



资料来源：中国食品药品网、粤开证券研究院

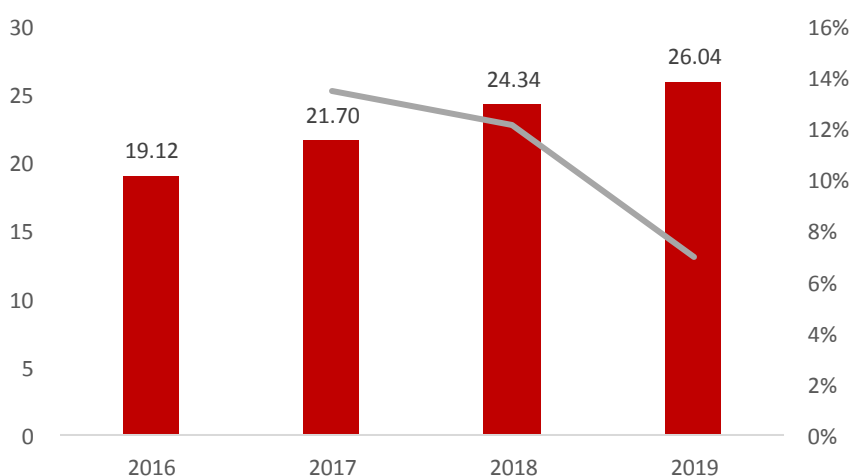
### 1.IL-6 抑制剂

**核心观点：**IL 抑制剂为二代风湿免疫抑制剂，对 TNF- $\alpha$ 抑制剂耐受的人群疗效改善明显。尽管纳入医保，但由于目前价格较 TNF- $\alpha$ 高，且临床上的用药逻辑依旧是 csDMARDs-TNF- $\alpha$ 抑制剂-IL 抑制剂，IL 抑制剂临床数据不算亮眼，但考虑到 TNF 抑制剂的耐药性和风湿免疫疾病的迁延，未来用药人群有望快速增长。针对全身型幼年特发性关节炎（sJIA），IL-6 抑制剂为国内首个获批的生物制剂。

IL-6 抑制剂可有效改善 TNF- $\alpha$ 抑制剂耐受人症状。托珠单抗为 IL-6 抑制剂，可以阻断 IL-6 与 IL-6 受体（sIL-6R）的相互作用，常用于减少类风湿性关节炎、银屑病关节炎、少年型关节炎和强直性脊柱炎患者血液和关节内多余的 IL-6，帮助患者减轻炎症反应、降低关节损伤。根据《2018 年中国类风湿关节炎诊疗指南》，针对类风湿性关节炎的治疗，目前临床广泛使用 TNF- $\alpha$ 抑制剂，但部分患者存在对 TNF- $\alpha$ 抑制剂耐受的现象。研究结果显示，IL-6 抑制剂作为新作用机理抗风湿药物对于 TNF- $\alpha$ 抑制剂耐受的人群症状改善明显。

托珠单抗原研为罗氏制药，商品名雅美罗，2009 年获 FDA 批准上市，在美国相继获批类风湿性关节炎、全身型幼年特发性关节炎（sJIA）、巨细胞动脉炎（GCA）、多关节型幼年特发性关节炎和细胞因子释放综合症（CRS）等五个适应症。2019 年，托珠单抗全球销售额达 26.04 亿美元，同比增长 6.99%。

图表26：雅美罗全球销售额（亿美元）

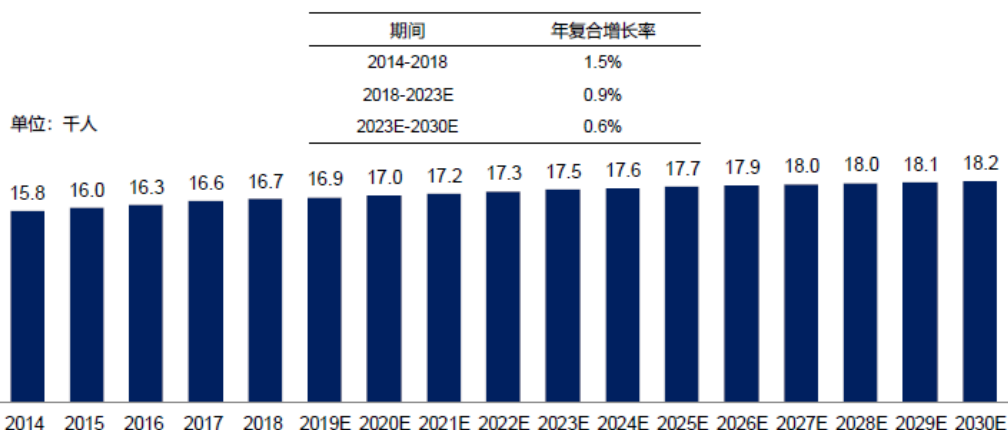


资料来源：罗氏财报、粤开证券研究院

**托珠单抗为国内首个治疗 sJIA 的生物制剂。**托珠单抗 2013 年在国内获批上市，用于治疗类风湿性关节炎。2016 年，托珠单抗以免 III 期临床的形式获批全身型幼年特发性关节炎（sJIA），由此成为中国首个获批用于治疗 sJIA 的生物制剂。sJIA 是幼年特发性关节炎（JIA）的一种特殊类型，临床以发热、淋巴结肿大、关节炎、皮疹等为主要特征，病死率高。根据弗若斯特沙利文的报告，2014 年至 2018 年间，中国 sJIA 患者的数量由 1.58 万增加至 1.67 万，年复合增长率为 1.5%，预计到 2030 年中国 sJIA 患者人数将达到 1.75 万，随后患者人数将以 0.6% 的年复合增长率持续增长，并于 2030 年达到 1.82 万。

图表27：中国全身型幼年特发性关节炎患病人数（2014-2030E）

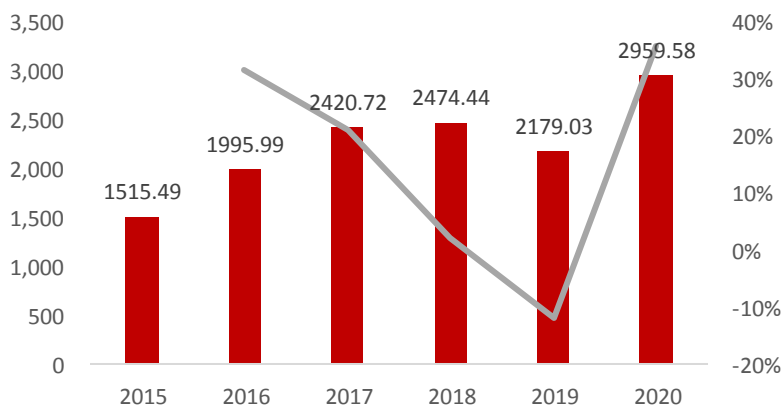




资料来源：百奥泰招股说明书、粤开证券研究院

**托珠单抗 2019 年纳入医保，2020 年快速放量。**上市后，托珠单抗国内售价为 1925 元/80mg。以类风湿性关节炎适应症为例，托珠单抗对于 60kg 的成人年治疗费用达 15.01 万元，对于患者负担较重。2019 年，雅美罗纳入医保，医保支付价为 830 元/支，用于全身型幼年特发性关节炎的二线治疗，以及诊断明确的类风湿性关节炎经传统 DMARDs 治疗 3-6 个月疾病活动度下降低于 50%者。以患者自付 30%为例，患者每年仅须自付 1.94 万元，较纳入医保前降价 13.07 万元。纳入医保后，托珠单抗快速放量，2020 年实现销售额 2959.58 万元，同比增长 35.82%。我们认为，在我国 sJIA 患者数量提升和医保驱动的双重影响下，托珠单抗 2020-2022 年的市场将保持 35%、32%、28%的增速。

图表28：雅美罗国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

**托珠单抗或可降低新冠死亡率。**2021 年 1 月 11 日，英国伦敦帝国学院等团队发现，对新冠病毒的重症患者使用托珠单抗类风湿性关节炎药物，可降低死亡率近 7 个百分点。对此，英国政府采纳了这项研究结果，并推荐新冠重症患者使用“雅美罗”等托珠单抗药物。2020 年 3 月，中国科学技术大学生命科学与医学部和附属第一医院联合攻关团队发现 IL-6 是诱发新冠肺炎患者体内炎症风暴的重要通路，并提出使用“托珠单抗+常规治疗”免疫治疗方案作为新冠肺炎重症、危重症治疗手段。托珠单抗也因此被列入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》中，适应症为“双肺广泛病变者及重型患者，且实验室检测 IL-6 水平升高者”。但是，托珠单抗对于新冠疫情的作用亦存在其他观点，2020 年 11 月 9 日，美国麻省总医院等研究机构的研究人员发现托珠单抗并不能降低住院的中度 COVID-10 患者对机械通气辅助呼吸的需求，也不能防止这些患者的死亡。我们认为，随着新冠疫情的迁延，对于托珠单抗降低诱发新冠疫情的细胞因子风暴的研究



仍将继续,待更详实和确定的临床证据出炉后,将对托珠单抗的市场销售带来推动作用。

**百奥泰托珠单抗研发启动较早,有望首仿上市。**目前,国内共有5家公司开展托珠单抗生物类似药的临床试验,包括百奥泰的BAT1806、金宇生物的CMAB806、丽珠单抗的LZM008、海正药业的HS628和苏州荃信的QX003S。目前,百奥泰、金宇生物(生物股份)、丽珠单抗、海正药业的托珠单抗均处于临床三期,其中百奥泰的托珠单抗III期临床启动时间最早,为2019年2月11日。

图表29:国内托珠单抗生物类似药研发格局

产品名称	公司名称	适应症	状态	首次公示日期
BAT1806	百奥泰	RA	III	2019-2-11
CMAB806	金宇生物	RA	III	2019-04-19
		RA、sJIA	I	2018-08-29
LZM008	丽珠单抗	RA	III	2019-06-27
HS628	海正药业	RA、sJIA	III	2020-07-10
QX003S	江苏荃信	RA	I	2019-01-15

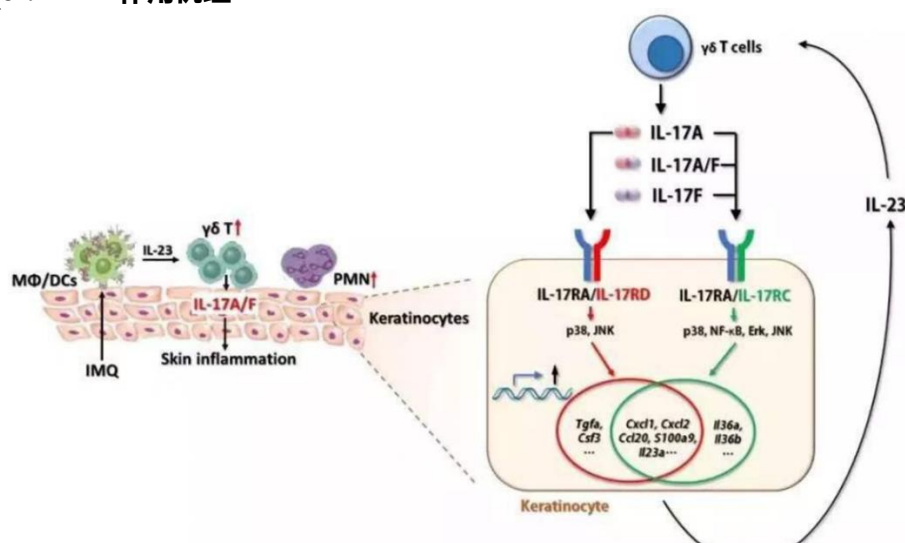
资料来源:百奥泰公司招股说明书、粤开证券研究院

## 2.IL-17 抑制剂

**核心观点:IL-17 抑制剂国内获批银屑病和 AS 适应症,IL-17 为银屑病的黄金靶点,临床数据亮眼。司库奇尤单抗于 2020 年纳入医保目录,患者自付仅须 1.05 万元,有望凭借价格优势抢占市场;依奇珠单抗尽管推出开拓新生赠药计划,但年治疗费用仍高达 7.49 万元,此外,在 2020 年医保谈判中失利或对公司业绩造成巨大打击。**

**IL-17 的失调与风湿免疫性疾病关系密切。**IL-17 家族细胞因子的失调与急性炎症反应有着密切的关系,造成银屑病、类风湿性关节炎等疾病。IL-17 细胞因子家族由六个成员(IL-17A-F)组成,IL-17A 是其主要效应细胞分子。科学家发现,IL-17 可以由 IL-23 依赖性和 IL-23 非依赖性两种途径产生,通过 IL-17 受体调节下游信号通路并影响疾病发病进程。

图表30:IL-17 作用机理



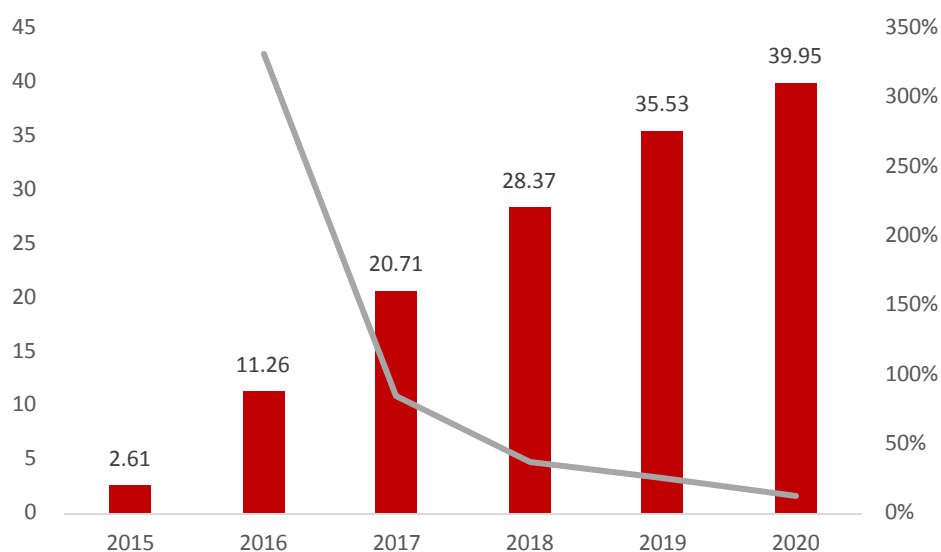
资料来源:《Science Immunology》、粤开证券研究院

**司库奇尤单抗全球销量一路高歌猛进。**目前国内上市的 IL-17 抑制剂分别为诺华的司库奇尤单抗和礼来的依奇珠单抗。司库奇尤单抗是全球首个 IL-17 抑制剂,2015 年上



市后，首年便实现了 2.61 亿美元的收入。近年来销售额更是一路高歌猛进，目前已成为诺华制药的当家花旦，2020 年全球销售额达 39.95 亿美元，同比增长 13%。

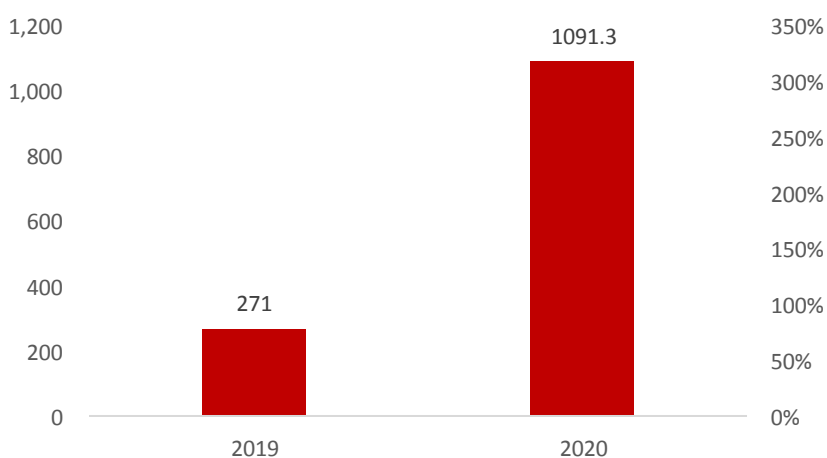
图表31：可善挺全球销售额（亿美元）



资料来源：诺华财报、粤开证券研究院

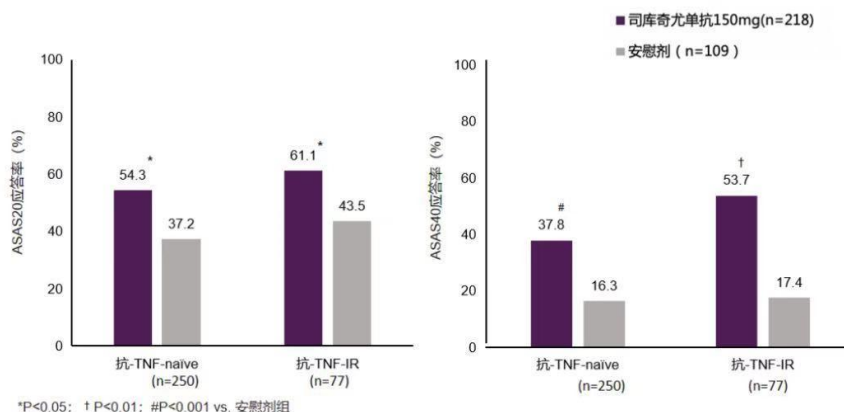
**司库奇尤单抗于 2020 年底纳入医保，国内渗透率有望快速提升。**司库奇尤单抗于 2019 年 4 月在国内获批上市，商品名可善挺 (Cosentyx)，用于中重度斑块状银屑病的成年患者。2020 年 4 月获批强直性脊柱炎适应症。在银屑病 III 期实验中，接受司库奇尤单抗治疗 52 周的银屑病患者，69% 和 89% 的患者达到银屑病面积和严重程度指数 (PASI) 90 和 PASI 75 缓解。在 MEASURE 5 研究结果显示，司库奇尤单抗治疗强直性脊柱炎安全性和耐受性良好，且无论是否使用过 TNF- $\alpha$  抑制剂，患者接受司库奇尤单抗均可取得显著疗效，这表明司库奇尤单抗可作为 TNF- $\alpha$  耐药后的下一个选择。2020 年底，司库奇尤单抗纳入医保，价格从 2998 元/150mg 下调至 1100 元，降幅约 63%。我们认为，纳入医保后，司库奇尤单抗国内渗透率有望快速提升。

图表32：可善挺国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

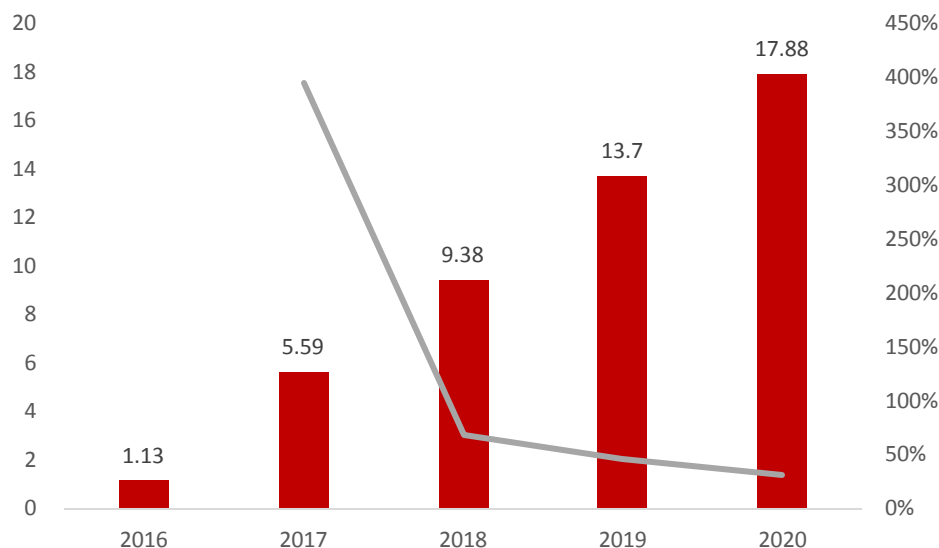
图表33：司库奇尤单抗对于 TNF- $\alpha$  耐药患者疗效显著



资料来源：风湿界、粤开证券研究院

**依奇珠单抗 2020 年全球销售额达 17.88 亿美元，大分子小分子药物错位发展。**依奇珠单抗是全球第二个上市的 IL-17 抑制剂，于 2016 年 3 月获 FDA 批准上市，上市后，依奇珠单抗表现亮眼，市场规模不断提升，2020 年全球销售额接近 20 亿美元。尽管目前与诺华的司库奇尤单抗仍存在差距，但礼来在自身免疫疾病大分子（依奇珠单抗）和小分子（巴瑞替尼）的布局实现错位发展，两种药物一同构成礼来的自身免疫性疾病布局。

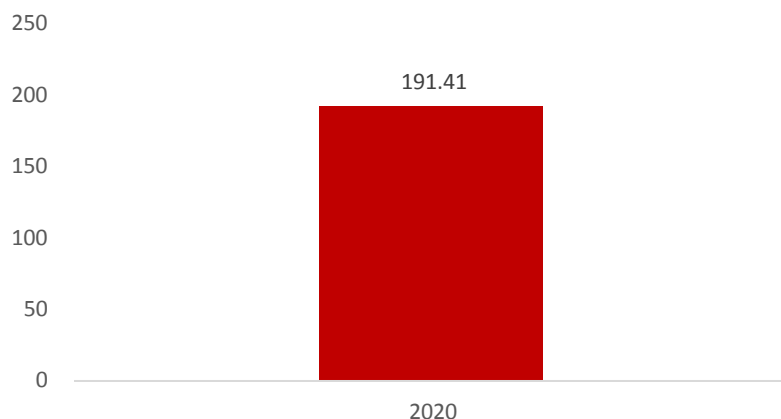
图表34：拓姿全球销售额（亿美元）



资料来源：礼来财报、粤开证券研究院

**使用依奇珠单抗治疗 16 周后，40%患者实现 PASI100 的缓解。**2019 年 9 月 4 日，礼来的新药依奇珠单抗注射液在中国获批上市，商品名拓姿，用于治疗斑块型银屑病成人患者。UNCOVER-J 研究表明，使用依奇珠单抗注射液治疗 16 周后，40%的患者实现了 PASI 100 缓解，87%的患者实现 PASI 90 缓解，97%的患者实现 PASI 75 缓解。UNCOVER-2 的研究比较了依奇珠单抗与依那西普，治疗 12 周时，达到 PASI 75 的应答率分别是 90%和 48%，依奇珠单抗更佳。IXORA-S 的研究比较了依奇珠单抗和乌司奴单抗，12 周的 PASI 90 应答率分别为 73%和 42%，依奇珠单抗比乌司奴单抗疗效更佳。

图表35：拓姿国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

图表36：IL-17 市场情况

通用名	商品名	企业	上市时间	国内适应症	价格	给药周期	医保
司库奇尤单抗	可善挺	诺华	2019.4.1	银屑病、 强直性脊柱炎	2998元 /150mg	0、1、2、3、4 周每次300mg， 之后每月 300mg	是，纳入 2020 年医保，价 格下调至 1100
依奇珠单抗	拓姿	礼来	2019.9.4	银屑病	6296 元 /80mg	第 0 周 160mg，第 2、4、 6、8、10、12 周各 80mg， 之后每月 80mg	否（“开拓新生”赠药计划： 每支优惠 1888 元）

资料来源：米内网、粤开证券研究院

**恒瑞的 SHR-1314 有望作为首个国产 IL-17 抑制剂获批上市。**目前国内布局 IL-17 靶点的公司包括江苏恒瑞、智翔医药、君实生物、三生国健、康方生物、丽珠单抗等。其中，江苏恒瑞的 SHR-1314 于 2016 年 11 月开展 I 期临床试验，适应症为银屑病，是国内首个布局 IL-17 抑制剂的企业，目前处于 II 期临床。值得一提的是，SHR-1314 除了在国内开展临床试验外，还同步在美国、澳大利亚开展临床试验。2018 年 3 月，SHR-1314 在美国进入 II 期临床试验。我们认为，恒瑞的 SHR-1314 有望作为首个国产 IL-17 抑制剂获批上市。

图表37：IL-17 抑制剂国内研发格局

产品名称	公司名称	适应症	状态	首次公示日期	试验状态
SHR-1314	江苏恒瑞	银屑病 脊柱性关节	II 期	2019.10.8	主动暂停
GR1501	智翔医药	银屑病、 脊柱关节炎	I 期	2019.8.30	进行中，招募中
JS005	君实生物	银屑病	I b/II 期	2020.12.21	进行中，尚未招募
608	三生国健	银屑病	I 期	2019.9.26	进行中，招募中
AK111	康方生物	银屑病	I 期	2020.3.10	进行中 招募中
LZM012	丽珠单抗	银屑病	I 期	2020.5.27	进行中 尚未招募

资料来源：公司招股说明书、粤开证券研究院

### 3. IL-12/23 抑制剂——安全性高、疗效好、价格高

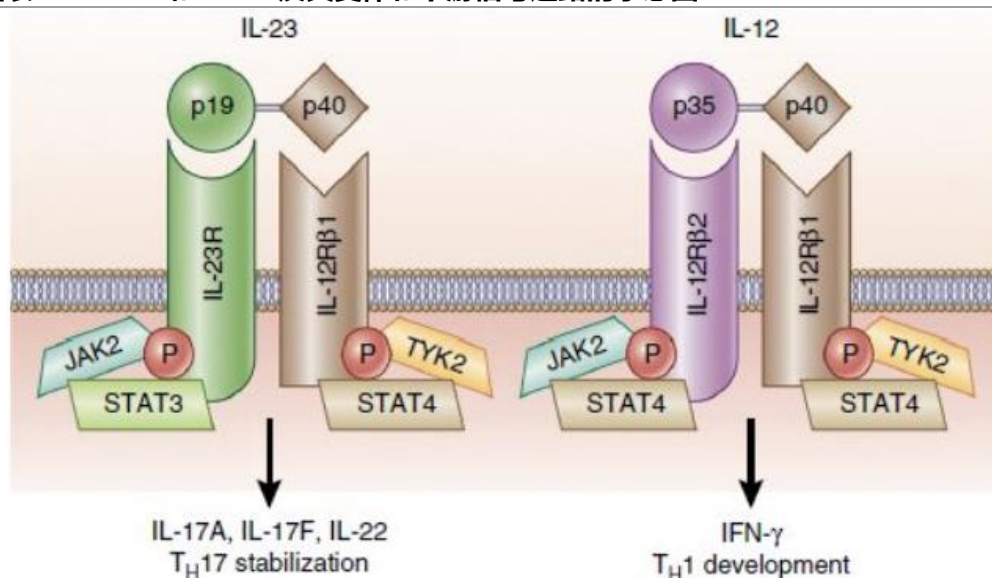
**核心观点：**IL-12/IL-23 抑制剂为双靶向白介素抑制剂，2019 年在国内上市，优势为三个月注射一次，患者依从性高。但是，缺点也较为明显，一方面，与 IL-17 抑制剂头对头试验中落败；另一方面，尽管强生推出“喜悦同行”赠药计划，但年治疗费用仍高达 5.87 万元。考虑到司库奇尤单抗已经纳入 2020 年医保，乌思奴单抗未来的销售额或遭到冲击。





**乌司奴单抗注射液为全球首个全人源“双靶向”白细胞介素 12 ( IL-12 ) 和白细胞介素 ( IL-23 ) 抑制剂。** IL-12 全称白介素 12，在 小鼠和人类中，IL-12 由 IL-12p35 亚基连接 IL-12p40 亚基组成，这个异二聚体通过 IL-12 受体 ( IL-12R ) 传递信号。IL-12 可刺激非受体 Janus 激酶 2 ( JAK2 ) 和酪氨酸激酶 2 ( TYK2 ) 活性，导致信号转导子和转录激活子 ( STAT ) 家族成员 STAT1、STAT3、STAT5，尤其是 STAT4 同型二聚体磷酸化。IL-23 全称白介素 23，由 p19 和 p40 两个亚基组成，可通过 IL-23R 和 IL-12Rβ1 传递信号，与 IL-12 一样，IL-23 激活 JAK 和 STAT 信号分子，但主要激活 STAT3。

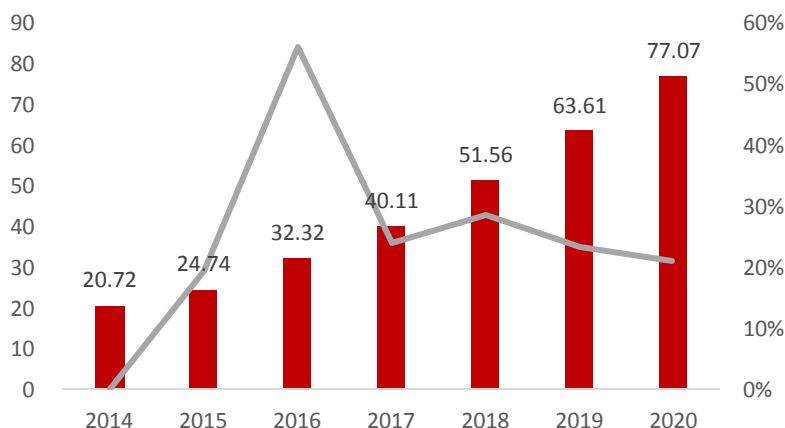
**图表38：IL-12 和 IL-23 及其受体和下游信号通路的示意图**



资料来源：煜森资本、粤开证券研究院

**2020 年乌司奴单抗全球销售额达 77 亿美元，同比增长 21.1%。** 乌司奴单抗注射液由强生旗下杨森制药研发，于 2009 年获得 FDA 批准，先后获批四个适应症，分别是中重度斑状银屑病成人患者、活动性银屑病关节炎成人患者、中重度活动性克罗恩病 ( CD ) 成人患者以及中重度活动性溃疡性结肠炎成人患者。值得一提的是，乌司奴单抗是目前治疗银屑病最有效的生物制剂之一，IL-12/IL-23 也被誉为第二代自身免疫性疾病靶点，在疗效、安全性和易用性方面均优于第一代靶点——肿瘤坏死因子。银屑病又名“牛皮癣”，是一种以红斑、鳞屑为主要表现的慢性、复发性、炎症性疾病，至今无根治方法，须长期甚至终身治疗。凭借显著的疗效，乌司奴单抗自上市以来保持快速增长，年复合增长率超过 50%。2020 年，乌司奴单抗全球销售额达 77 亿美元，同比增长 21.16%。

**图表39：乌司奴单抗全球销售额 ( 亿美元 )**



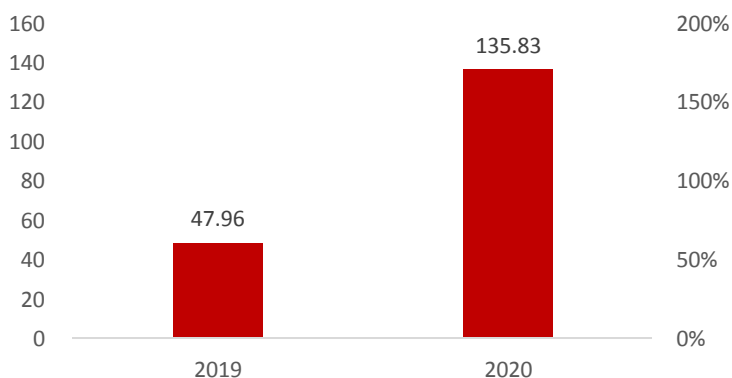
资料来源：强生财报、粤开证券研究院

**乌司奴单抗于 2019 年在国内正式上市，用于银屑病和克罗恩病的治疗。**2017 年 12 月，乌司奴单抗上市申请获 NMPA 批准，用于治疗中重度斑块状银屑病。2019 年 6 月 5 日，西安杨森宣布，乌司奴单抗注射液正式在中国上市。2020 年 3 月 12 日，乌司奴单抗在国内获批新适应症，用于治疗对传统治疗或肿瘤坏死因子 $\alpha$ 应答不足、失应答或无法耐受的成年中重度活动性克罗恩病（CD）患者。

**乌司奴单抗首年治疗费用为 8.8 万，自费，价格偏高。**上市后，乌司奴单抗的国内价格为 39950 元/支，2020 年 2 月，受市场竞争影响，乌司奴单抗售价由 39950 元/支降至 29350 元/支。同时，西安杨森与中国红十字基金会发起名为“喜悦同行”患者援助项目，对于低收入患者，自行使用乌司奴单抗注射液 1 个疗程后，所有资料经过基金会审核通过后，可获得后续 1 个疗程捐赠药品。考虑赠药计划后，首年的治疗费用约为 8.8 万元。维持期一年仅须 4 针，考虑赠药后年治疗费用为 5.87 万元。

**乌司奴单抗凭借疗效好，使用便利等优势，随着价格的进一步下调，未来市场容量不可小觑。**尽管乌司奴单抗注射液的优势十分显著，例如在维持期只需每 3 个月皮下注射一次，同类治疗银屑病的单抗注射液在维持期则须每 2 周、4 周、8 周注射一次，但 8.8 万元的治疗费用较为昂贵，因此市场的销售情况并不十分理想。2020 年国内样本医院销售额仅 135.83 万元，我们认为，作为自免领域的第二代生物制剂，乌司奴单抗的市场空间极为广阔，但考虑到产品上市时间短，杨森冲击医保的积极性不高，这从 2020 年医保谈判可见一斑，因此，随着国内生物类似药的上市，未来乌司奴单抗的价格有望进一步下调，市场亦将进一步扩容。

图表40：乌司奴单抗国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

**乌司奴单抗生物类似物康方领跑。**乌司奴单抗生物类似物的研发包括康方生物的 AK101、百奥泰的 BAT2206、江苏荃信的 QX001S，其中，康方生物的 AK101 临床进展最快，目前处于临床 III 期，有望成为国内获批上市的首个乌司奴单抗生物类似物。百奥泰的 BAT2206 于 2020 年 5 月启动 I 期临床，目前处于临床 I 期；江苏荃信的 QX001S 于 2018 年 1 月获临床批件，同年 11 月启动国内 I 期临床试验，目前已完成 I 期临床。2020 年 8 月，华东医药对江苏荃信进行 3.7 亿元的股权投资，获得后者 20.56% 的股权，并与荃信签订了 QX001S 在大陆的合作开发和商业化协议。

图表41：国内乌司奴单抗生物类似药研发格局

产品名称	公司名称	适应症	状态	临床试验首次公示日期
AK101	康方生物	银屑病	IIb	2019.11.28
		溃疡性结肠炎	Ib	2020.08.13
QX001S	江苏荃信	银屑病	I	2018.11.08
BAT2206	百奥泰	银屑病、银屑病关节炎、克罗恩、溃疡性结肠炎	I	2020.05.06

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

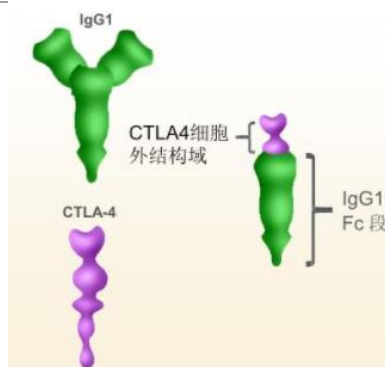
### （三）CTLA4-Fc 融合蛋白

**核心观点：阿巴西普在我国上市较晚，2020 年 8 月才在我国正式上市。**从价格的角度，年治疗费用超过 8 万元，价格并不友好；从疗效的角度，在与 JAK1 抑制剂 Rinvoq 的头对头实验中，阿巴西普 12 周缓解率劣于 Rinvoq。尽管是一款全新机制的 RA 药物，但面对 TNF- $\alpha$  的价格优势、JAK 抑制剂的疗效优势的围追堵截下，阿巴西普销售额短期内不容乐观。

阿巴西普为 CTLA4-Fc 融合蛋白，2005 年 12 月美国上市，2007 年 5 月获 EMA 批准上市。目前在全球获批类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎和银屑病关节炎 3 项适应症。

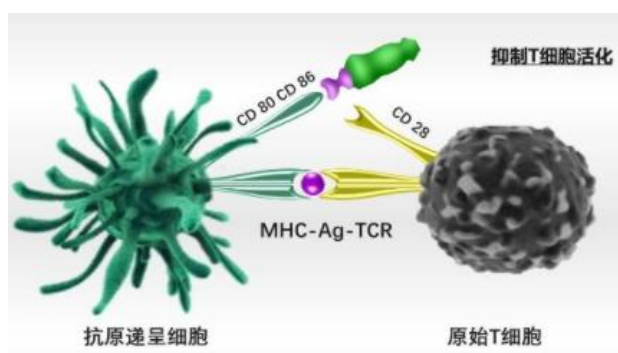
**阿巴西普竞争性结合 CD80/CD86 抑制 T 细胞活化。**CTLA4-Fc 融合蛋白由 CTLA-4 细胞外结构域和修饰后的人 IgG1 Fc 区组成。通过与抗原呈递细胞表面的 CD80/CD86 结合，阻止其与 T 细胞表面 CD28 相互作用，从而抑制自身抗原诱导的 T 细胞活化、减弱其下游炎症反应，发挥治疗作用。在机体免疫调节中，第一信号（MHC-AG-TCR）和第二信号（CD80/CD86 与 CD28 的结合）的结合是 T 细胞活化、免疫反应启动必须的两要素。CTLA-4 与 CD80/86 的结合力是 CD28 与 CD80/86 结合力的 100 倍，可竞争性结合 CD80/86，阻断第二信号，抑制 T 细胞激活。

图表42：阿巴西普结构



资料来源：BMS、粤开证券研究院

图表43：阿巴西普作用机制示意图



资料来源：BMS、粤开证券研究院

阿巴西普于2020年1月在国内获批上市,用于RA的治疗。先声药业和BMS于2013年达成关于阿巴西普的战略合作,先声药业负责阿巴西普在中国的研发,获批上市后,双方共同负责该药在华的上市事宜并分享收益。2020年1月,阿巴西普(恩瑞舒)获批上市,8月正式上市,适应症为用于甲氨蝶呤疗效不佳的类风湿性关节炎。此外,阿巴西普用于活动性III型或IV型狼疮性肾炎国际多中心III期临床试验正在进行中。

阿巴西普价格偏高,市场推广不占优势。阿巴西普上市后,曾尝试冲击2020年医保,但由于价格原因最终未纳入2020年国家医保目录。阿巴西普售价为1580元/125mg,年治疗费用高达8万元,价格较其他治疗类风湿性关节炎药物并无优势。但根据先声药业的消息,公司在阿巴西普的推广上专门配备了60人左右的医学团队;在医保方面,将与BMS一起深入探讨,仔细研究不断变化推进的医保政策,以早日实现医保的覆盖。

图表44：阿巴西普市场情况

通用名	商品名	企业	上市时间	国内适应症	价格	给药周期	医保	年费
阿巴西普	恩瑞舒	先声/BMS	2020.1	类风湿性关节炎	1580元/125mg	每周一次	否	82160

资料来源：米内网、粤开证券研究院

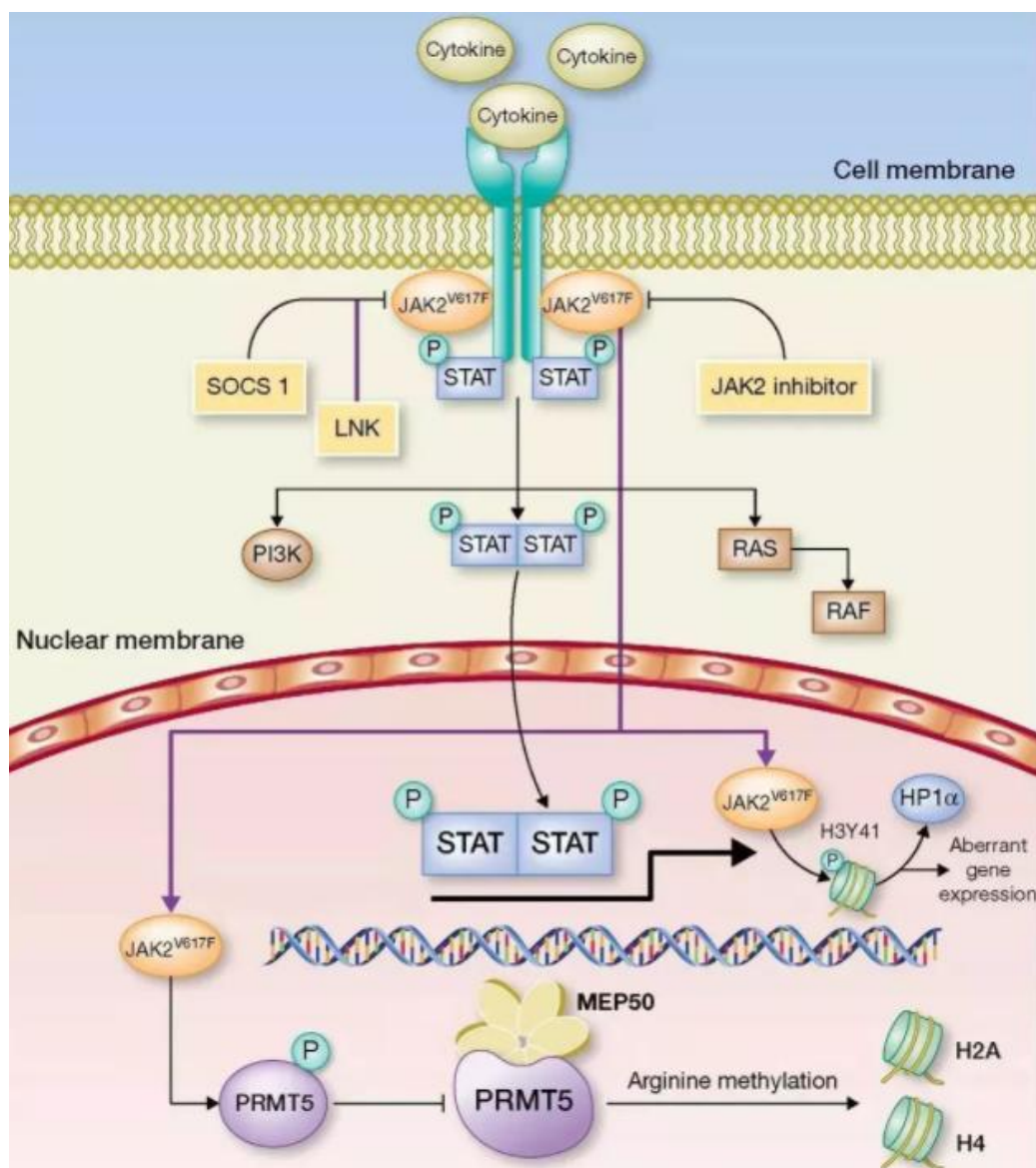
### 三、tsDMARDs 药物——JAK 抑制剂新机制，新市场

#### (一) JAK-STAT 信号通路

JAK-STAT 信号通路是近年来发现的一条由细胞因子刺激的信号转导通路,参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。该信号通路的传递主要由三个成分组成,即酪氨酸激酶受体、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT。

图表45：JAK-STAT 信号通路示意图





资料来源：美国癌症研究协会、粤开证券研究院

**1. 酪氨酸激酶受体**：许多细胞因子和生长因子均通过 JAK-STAT 信号通路传导信号，包括 IL-2-7、表皮生长因子（EGF）、干扰素（IFN）等，这些细胞因子和生长因子在细胞膜上均有相应的受体，即酪氨酸激酶受体。酪氨酸激酶受体的特点是受体本身不具有激酶活性，但胞内段具有酪氨酸激酶 JAK 的结合位点，受体与配体结合后，通过活化 JAK，磷酸化各种靶蛋白的酪氨酸残基以实现信号从胞外到胞内的传递。

**2. 酪氨酸激酶 JAK**：与大多数跨膜型的酪氨酸激酶不同，JAK 为一类非跨膜型的酪氨酸激酶。当酪氨酸激酶受体和细胞因子结合时，酪氨酸激酶 JAK 被激活。一旦被激活，JAK 可磷酸化受体的亚基及其他底物。

**3. 转录因子 STAT**：STAT 被称为“信号转导子和转录激活子”，目前发现 STAT 家族共有 6 各成员，包括 STAT1-STAT6。

**JAK/STAT 信号通路基础传递过程为**：细胞因子与其受体结合后形成受体分子的二聚体，使得与受体偶联的 JAKs 相互接近并活化，活化的 JAKs 催化受体本身的酪氨酸磷酸化并形成相应的 STATs 停靠位点，使 STATs 通过 SH2 结构域与受体结合并在 JAKs





的作用下实现其磷酸化活化，然后 STATs 形成同/异二聚体并入核，与相应的靶基因启动子结合而激活相应的基因转录和表达。

**JAK 抑制剂靶向抑制 JAK 酶的活性，达到治疗自身免疫病的目的。** 类风湿性关节炎的发生发展受到多种细胞因子的影响，其中细胞因子如 IL-2、4、6、7 和 23 等与细胞膜受体结合后通过 JAK-STAT 信号传递炎症信号，激活免疫细胞，进一步产生更多的炎症因子。与作用于细胞外单个致炎因子的大分子生物制剂不同，JAK 激酶抑制剂是一类小分子化合物，靶向抑制细胞内 JAK 激酶的活性，从而直接或间接阻断多个细胞因子的信号传递和产生，达到治疗自身免疫病的目的。

图表46：JAK-STAT 信号通路



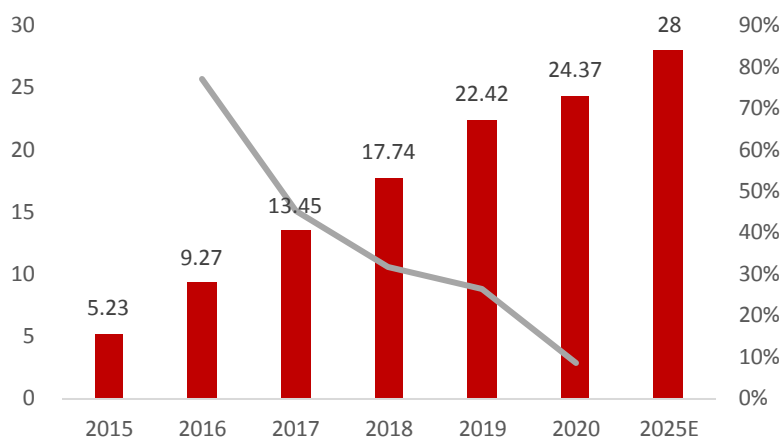
资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

## （二）托法替布

**核心观点：在医保和带量采购的洗礼下，国内托法替布的价格已跌至谷底，齐鲁制药的托法替布仅须 1.6 元/5mg。因此，针对托法替布市场，研发不应继续在 RA 适应症扎堆，扎堆换不来市场的青睐。而应选择另辟蹊径，选择人迹罕至的适应症道路加速研发，与时间赛跑，甚至提早布局全球市场，从这个角度，恒瑞制药的 SHR0302 正在示范。**

**托法替布全球市场销售额快速增长，2019 年达 22.42 亿美元。** 托法替布是辉瑞公司开发的一款 JAK 抑制剂，2012 年 12 月获美国 FDA 批准上市。截至 2021 年 2 月 4 日，托法替布在美国已获批四种适应症，分别是类风湿性关节炎、银屑病（PSA）、重度活动性溃疡性结肠炎（UC）和 2 岁或 2 岁以上患者活动性多关节病少年特发性关节炎（pcJIA）。自上市以来，托法替布全球销售额不断攀升，2017 年全球销售额突破 10 亿美元大关，达到 13.14 亿美元，2020 年销售额达 24.37 亿美元，同比增长 9%。2020 年 9 月，随着托法替布新获批 pcJIA 适应症，预计年销售额将持续增长。

图表47：托法替布全球销售额（亿美元）



资料来源：辉瑞财报、粤开证券研究院

**托法替布的 MACE 和恶性肿瘤风险高于 TNFi。** 尽管销售额不断攀升，但托法替布的安全性始终存疑。2019 年，FDA 对托法替布发布红色警告，理由是数据显示使用 10mg



高剂量托法替布治疗与肺部发生的血栓甚至死亡风险增加之间存在潜在联系。2021年1月28日，FDA发布托法替布安全声明，强调类风湿性关节炎患者使用较高剂量托法替布可能增加肺血栓和死亡风险。在一项与TNFi头对头的IV期研究中，托法替布组MACE发生率为3.37%，TNFi组发生率为2.55%；托法替布组恶性肿瘤发生率为4.19%，TNFi组为2.89%。MACE与恶性肿瘤发生风险均显著提升，试验因未达到预先设定的非劣效性标准而失败。

**托法替布 2017 年国内获批上市，适应症为 RA。**2017年3月，托法替布在国内获批上市，商品名为尚杰，用于对甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎成人患者的治疗，可与甲氨蝶呤或其他csDMARDs联合使用。NMPA未批准托法替布的单药治疗。在IV期研究中，陆军军医大学西南医院纳入21名中重度RA患者，在托法替布治疗前均接受过DMARDs药物，部分联用多种生物制剂治疗但疗效不佳。实验中所有患者均接受托法替布5mg，每天2次，联用MTX7.5~15mg，每周一次的基础治疗方案。3个月后，患者28处关节疾病活动度评估（DAS28，Disease Activity Score）、血沉（ESR）、c反应蛋白（CRP）等指标明显下降。

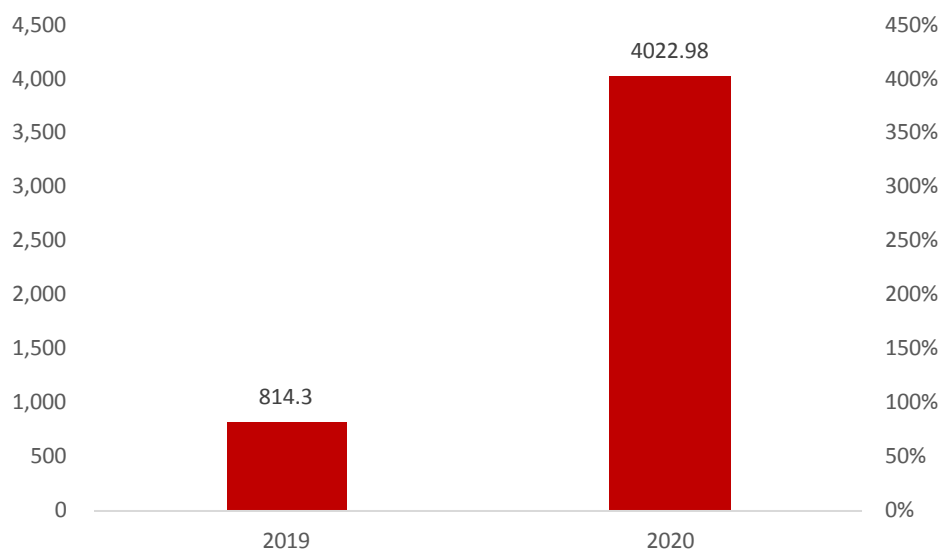
图表48：治疗前后 DAS28、ESR、CRP 等指标变化

项目	治疗前	1 个月后	2 个月后	3 个月后
DAS28	5.6±1.15	4.5±1.28	3.91±1.04	3.68±1.09
ESR(mm/h)	54.43±7	35.47±6.22	31.45±5.19	26.89±4.74
CRP(mg/L)	28.9(10.3,70.5)	7.35(3.78,15.45)	7.8(2.8,20.2)	6.55(1.85,17.25)
肿胀关节数(个)	7(4.5, 12)	5(4, 8.75)	2(0, 6)	2(0.25, 3.75)
压痛关节数(个)	8(4.5, 12)	4.5(1.5, 8.75)	2(0, 4)	2(0.25, 3.75)

资料来源：《临床合理用药》、粤开证券研究院

**医保助推托法替布迅速放量。**托法替布2019年通过谈判进入国家医保乙类目录，尚杰价格由1990元/瓶（5mg\*28片）下降至980元/瓶，降幅达50%。纳入医保后，尚杰国内样本医院销售额迅速提升，2020年销售额达4022.98万元，同比增长394%。

图表49：尚杰国内样本医院销售额（万元）



资料来源：Wind 医药库、粤开证券研究院

**刚下医保谈判桌，又迎来带量采购洗礼。**在仿制药方面，国内目前已有6家托法替布的仿制药获批上市，近30家企业的托法替布仿制药处于临床阶段。2020年，托法替



布纳入第三批带量采购，在第三轮集采中，托法替布的竞标企业包括辉瑞、正大天晴、齐鲁、科伦、扬子江、先声药业 6 家企业，最终中标企业为正大天晴、科伦、齐鲁和先声药业四家，平均降幅达 52%。在医保和带量采购的双重影响，托法替布的价格目前十分低廉，以科伦药业的科乐嘉为例，北京地区价格为 198 元 28 片/盒，医保报销后患者实际自付 40 元左右。

**图表50：国内托法替布带量采购价格一览**

产品名称	公司名称	上市时间	价格	纳入集采后价格	降幅	供应省（区）
泰研	正大天晴	2019.9	28.5 元/5mg	4.39 元/5mg	84.59%	天津、河北、江苏、安徽、江西、广西、四川（7）
捷维	齐鲁制药	2019.10	31.43 元/5mg	1.6 元/5mg	94.90%	内蒙古、河南、湖南、广东、贵州、西藏、甘肃、宁夏、新疆（9）
科乐嘉	科伦药业	2020.6	7.15 元/5mg	5.11 元/5mg	28.53%	北京、辽宁、上海、湖北、重庆、云南、青海（7）
艾捷维	先声药业	2020.8	1.96 元/5mg	1.96 元/5mg	0	山西、吉林、黑龙江、浙江、福建、山东、海南、陕西（8）

资料来源：米内网、粤开证券研究院

**JAK 创新药市场风起云涌，恒瑞 SHR0302 研发居前。**在创新药市场，目前国内多家企业积极布局 JAK 的创新药，目前进展最快的为恒瑞医药的 JAK1 抑制剂新药 SHR0302，SHR0302 包括片剂和软膏剂两种剂型，目前均处于 III 期临床。片剂的适应症较多，包括 RA、AS 两项已进入 III 期临床适应症，斑秃、克罗恩病、溃疡性肠炎、特应性皮炎 4 项处于 II 期临床。此外，海正药业、科伦药业、东阳光药业等的 JAK 抑制剂处在紧锣密鼓地研发中。

**图表51：国内乌司奴单抗生物类似药研发格局**

产品名称	公司名称	适应症	状态	临床试验首次公示日期	实验状态
SHR0302 片	恒瑞医药	类风湿关节炎	III 期	2020.05.06	进行中 招募中
		强直性脊柱炎	II/III 期	2020.07.27	进行中 招募中
		斑秃	II 期	2020.07.08	进行中 招募完成
		克罗恩病	II 期	2019.01.14	进行中 招募中
SHR0302 碱软膏	恒瑞医药	特应性皮炎	II/III 期	2020.12.04	进行中 招募中
		白癜风	II/III 期	2020.12.29	进行中 招募中
DTRMHS-07	海正药业	类风湿性关节炎	I 期	2018.5.10	进行中 尚未招募
KL130008	科伦药业	类风湿性关节炎	II 期	2020.12.30	进行中 尚未招募

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台、粤开证券研究院

### （三）巴瑞替尼

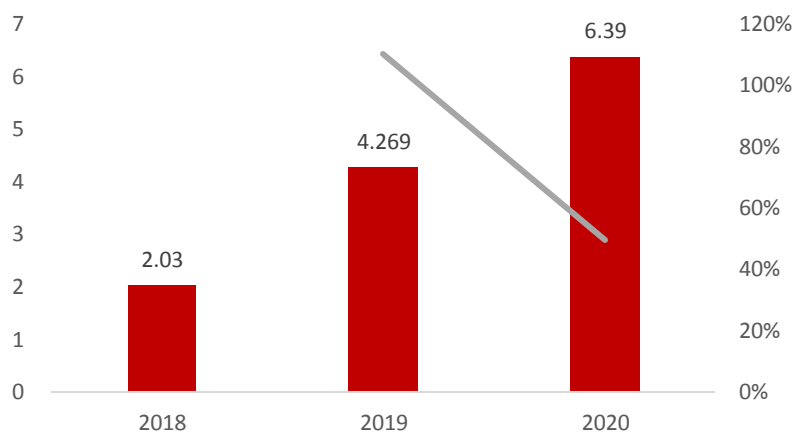
**核心观点：**由于上市时间较晚，适应症有限，市场销量不及托法替布。但由于获 FDA 紧急授权用于 COVID-19，2020 年销售额大幅提升。未来，考虑到高剂量托法替布的 MACE 和癌症风险，巴瑞替尼有望进一步抢夺托法替布的市场份额。

**巴瑞替尼全球市场份额快速提升，2020 年达 6.39 亿美元。**巴瑞替尼为一款 JAK1/2 酪氨酸激酶抑制剂，由礼来制药研发。2017 年 2 月，巴瑞替尼率先获 EMA 批准上市，2018 年获 FDA 批准上市，美国适应症为对一种或多种 TNF 抑制剂疗效不佳的类风湿关节炎患者。由于上市时间迟于托法替布，且适应症局限于类风湿性关节炎，巴瑞替尼在



全球的销售受到托法替布掣肘，2019 年销售额为 4.269 亿美元。2020 年，受巴瑞替尼联合瑞德西韦获 FDA 紧急授权用于 COVID-19 患者 收入增长 50% ,达 6.39 亿美元。考虑到托法替布的高剂量治疗 RA 的高风险，巴瑞替尼有望在未来抢占 JAK 抑制剂的口服 RA 市场份额。

图表52：巴瑞替尼全球销售额（亿美元）



资料来源：礼来财报、粤开证券研究院

**2020 年底，FDA 批准巴瑞替尼的新冠治疗的紧急授权。**2020 年 11 月 19 日，FDA 批准巴瑞替尼的 EUA（紧急使用授权），与瑞德西韦联用后用于成年住院患者、2 岁及以上的儿童住院患者，这些患者为确诊的 COVID-19 病例并需要辅助供氧、侵入性机械通气或体外膜氧合（ECMO）。支持 EUA 使用的为 ACTT-2 数据，数据显示，接受巴瑞替尼联用瑞德西韦治疗的患者比瑞德西韦单药治疗的患者中位恢复时间由 8 天缩短至 7 天。在第 29 天，巴瑞替尼联用瑞德西韦的患者死亡率为 4.7%，低于瑞德西韦组的 7.1%。

**2019 年 6 月，巴瑞替尼获 NMPA 批准上市。**2019 年 6 月，艾乐明（巴瑞替尼片）在中国的上市申请获得 NMPA 批准，用于治疗对甲氨蝶呤相应不足的中重度类风湿性关节炎。国内目前未有企业开展巴瑞替尼的研发。

#### 四、我国风湿免疫领域药物研发政策建议

自身免疫病用药市场被誉为继肿瘤之后的下一个金矿。修美乐作为全球“药王”，雄踞全球药物榜首长达 8 年，2020 年 198.32 亿美元的销售额仍令其他药品“俯首称臣”。放眼全球，制药巨头十分关注风湿免疫领域药物的研发，最突出的包括辉瑞、诺华、强生和艾伯维，管线中均有十余个在研或上市的产品，在研药物主要包括肿瘤坏死因子抑制剂（TNF）和白介素抑制剂（IL）等大分子抗体药物，以及酪氨酸激酶抑制剂，如 JAK、Bruton 酪氨酸激酶（BTK）等小分子化合物。

受全球创新浪潮的冲击，我国风湿免疫领域的研发热情同样高涨，一大批生物医药企业相继奔赴风湿免疫创新的战场。恒瑞医药作为国内创新药龙头，在风湿免疫领域采取了早布局、优靶点和广适应症等策略，目前 IL-17 抑制剂和 JAK1 抑制剂分别处于临床 II 期和 III 期。先声药业通过仿创结合和 License in 的组合拳，已推出包括艾拉莫德、阿巴西普、托法替布等多款风湿免疫产品，有望充分享受国内风湿免疫市场快速发展的红利。

**我们认为，对于风湿免疫药物的研发，国内制药企业一是应持续推陈出新，以创新**



**应万变 二是采取差异化的创新路径 以 fast follow 的模式快速切入风湿免疫药物市场，避免同质化研发；三是不断强化研发能力，提升研发速度，享受先发优势带来的市场红利。**

**持续推陈出新，以创新应万变。**在 TNF- $\alpha$ 抑制剂市场，益赛普的案例十分具有参考价值。益赛普自 2005 年上市后，凭借先发优势和价格优势，一度统治了国内 TNF- $\alpha$ 抑制剂市场。从三生国健的业绩构成不难发现，2017-2019 年益赛普分别占三生国健主营业务收入比例的 100%、100%和 99.84%。尽管三生国健的营业收入近年来增速喜人，但业绩严重依赖单品为日后的危机埋下了伏笔。2019 年末，随着阿达木单抗和英夫利昔单抗纳入医保，价格的大幅下调令益赛普的价格优势荡然无存，因此，三生国健选择于 2020 年 Q3 下调益赛普的价格，降幅高达 50%。但是，由于降价后提升的市场空间无法弥补价格下调带来的营收下滑，三生国健 2020 年业绩出现大幅回调，根据公司发布的业绩预告，2020 年归母净利润为-1.94 至-2.24 亿元，同比下滑 184.61%至 197.69%。

随着国内带量采购的持续推进，药价虚高的水分正在不断被挤出，制药企业转轨创新正不断提速。不得不承认，药品将加速进入成本竞争领域，而制药企业凭借一款爆品打天下的好光景也渐行渐远，这些改变对于制药企业提出了巨大的转型挑战。但机遇永远与挑战并存，制药企业一方面须加快研发步伐，加大研发投入，培育具有高识别度的企业创新产品；另一方面，随着医保谈判准入趋于及时化和广泛化，制药企业可通过入局医保实现以量换价，提高创新药的可及性，加速开拓市场。总之，药企必须持续推陈出新，以创新应万变，以具备长期的市场竞争力和企业活力。

**Fast Follow，差异化创新的助推器。**近年来，我国生物医药产业在政策的支持下发展十分快速，但研发盲目扎堆的现象正日益突出。对于 JAK 抑制剂，目前国内已有 6 家企业的托法替布仿制药获批上市，超过 30 家企业的托法替布仿制药处于临床阶段，在仿制药大规模上市，带量采购全面铺开的背景下，同适应症的托法替布创新药空间几许，值得深思。苏州金盟生物技术有限公司副董事长彭红卫认为：“中国制药行业喜欢一窝蜂搞研发，某个靶点很好大家都愿意上项目，一个因素是靶点已经被证实，开发风险较小。”我们认为，开发风险小不应当成为研发的初衷，医药创新绝非低水平的重复，“跟跑”的价值十分有限。须摒弃同质化的创新，走差异化创新之路。

从差异化创新的角度，我们并非强调原始创新或全球首创 FIC。在生物医药产业，存在“双十理论”，即研发一款 FIC 药物通常需要十亿美金和十年时间。从国内制药企业的研发投入角度思考，即使是国内制药龙头，亦难以承担 FIC 药物研发的超高投入及失败风险。而从资本、技术、人才等诸多角度分析，Fast Follow 即模仿创新应当是国内制药企业首选的研发路径。实际上，恒瑞制药的 JAK1 抑制剂已给出答案，一方面推出不同剂型的药物，SHR0302 为双剂型申报，碱软膏方便易用，对于提升患者依从性大有裨益；另一方面，从适应症的角度，不拘泥于类风湿性关节炎适应症，广泛布局斑秃、克罗恩病、特异性皮炎、白癜风等“小而美”适应症，走差异化申报之路。

**速度和价格，药物放量的左右手。**在药物研发中，研发速度决定未来市场。以 TNF 抑制剂市场为例，三生国健益赛普 2005 年率先上市，领先阿达木单抗上市 5 年，领先英夫利昔单抗上市 1 年，领先依那西普上市 5 年，凭借先发优势统治我国 TNF- $\alpha$ 市场逾十年。除了速度，在价格方面，益赛普的价格远低于进口药物，并于 2017 年率先纳入医保。在医保的助推下，益赛普进一步强化了对市场的把控，令修美乐这一全球药王一度折戟中国市场。而当修美乐、类克、恩利等原研重磅产品相继上市并纳入医保后，益赛普的优势正逐渐减少，不得不进一步下调价格以期巩固市场。我们认为，TNF- $\alpha$ 抑制剂市场的竞争将愈演愈烈，价格战在所难免，或将持续推进。

此外，若考虑仿制药对创新药市场的冲击，则进一步激化了竞争的格局。以托法替



布市场为例，尽管辉瑞的托法替布于 2017 年才上市，但由于托法替布纳入了第三批带量采购，惨烈的价格厮杀令辉瑞不得不放弃院内市场，最终唯有选择院外市场，以期打开局面。我们认为，一旦低成本、低价格的仿制药上市后，若创新药不具备显著性优势，则市场地位更加岌岌可危。从这一逻辑分析，创新的提速更是迫在眉睫。因此，制药前辈使用了“fast follow”，而不是“follow fast”，暗示着创新药研发首先要快（fast），其次才是跟随（follow）。



## 分析师简介

陈梦洁，硕士研究生，2016 年加入粤开证券，现任策略组负责人，证书编号：S0300520100001。

## 分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

## 与公司有关的信息披露

粤开证券具备证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号：10485001。

本公司在知晓范围内履行披露义务。

## 股票投资评级说明

投资评级分为股票投资评级和行业投资评级。

### 股票投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内公司股价的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

买入：相对大盘涨幅大于 10%；

增持：相对大盘涨幅在 5%~10%之间；

持有：相对大盘涨幅在-5%~5%之间；

减持：相对大盘涨幅小于-5%。

### 行业投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内行业股票指数的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

增持：我们预计未来报告期内，行业整体回报高于基准指数 5%以上；

中性：我们预计未来报告期内，行业整体回报介于基准指数-5%与 5%之间；

减持：我们预计未来报告期内，行业整体回报低于基准指数 5%以下。

## 免责声明

本报告由粤开证券股份有限公司（以下简称“粤开证券”）提供，旨在派发给本公司客户使用。未经粤开证券事先书面同意，不得以任何方式复印、传送或出版作任何用途。合法取得本报告的途径为本公司网站及本公司授权的渠道，非通过以上渠道获得的报告均为非法，我公司不承担任何法律责任。

本报告基于粤开证券认为可靠的公开信息和资料，但我们对这些信息的准确性和完整性均不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。粤开证券可随时更改报告中的内容、意见和预测，且并不承诺提供任何有关变更的通知。本公司力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，不构成所述证券的买卖出价或询价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。在本公司及作者所知情的范围内，本机构、本人以及财产上的利害关系人与所评价或推荐的证券没有利害关系。

本公司利用信息隔离墙控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，在法律许可的情况下，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或期权交易，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。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告作为作出投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用。如征得本公司同意进行引用、刊发的，须在允许的范围内使用，并注明出处为“粤开证券研究”，且不得对本报告进行任何有悖意愿的引用、删节和修改。

投资者应根据个人投资目标、财务状况和需求来判断是否使用资料所载之内容和信息，独立做出投资决策并自行承担相应风险。我公司及其雇员做出的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。

## 联系我们

广州市黄埔区科学大道60号开发区金控中心21-23层

北京市朝阳区红军营南路绿色家园媒体村天畅园6号楼2层

上海市浦东新区源深路1088号平安财富大厦20层

网址：[www.ykzq.com](http://www.ykzq.com)