

免疫靶点梳理系列报告(1)

Th2通路超百亿美元，IL4RA是特应性皮炎核心靶点

行业研究 · 深度报告

医药生物 · 生物制药

证券分析师：陈益凌

021-60933167

chenyiling@guosen.com.cn

S0980519010002

证券分析师：朱寒青

0755-81981837

zhuhanqing@guosen.com.cn

S0980519070002

证券分析师：彭思宇

0755-81982723

pengsiyu@guosen.com.cn

S0980521060003

证券分析师：马千里

010-88005445

maqianli@guosen.com.cn

S0980521070001

联系人：陈曦炳

0755-81982939

chenxibing@guosen.com.cn

联系人：张超

0755-81982940

zhangchao4@guosen.com.cn

报告摘要：Th2通路超百亿美元，IL4RA是特应性皮炎核心靶点



- **度普利尤单抗上市后迅速成为重磅炸弹。**度普利尤单抗(Dupilumab)是赛诺菲和再生元共同开发的IL4RA(IL-4R α)单抗，主要适应症为特应性皮炎(AD)、慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)和哮喘。度普利尤单抗2017年获批上市后三年销售突破40亿美元；随着渗透率的提升和新适应症的拓展，有望成为超百亿美元的重磅炸弹。
- **2型过敏性疾病影响人群广泛，IL4RA适应症谱最为广阔。**Th2通路异常导致的过敏性疾病在全球影响人群过亿，AD是核心适应症，其疾病谱也包含哮喘等呼吸系统疾病。从科学性上看，靶向IL4RA可以同时抑制关键分子IL-4和IL-13，是抑制Th2通路的最佳靶点；相关临床数据也表明，度普利尤单抗覆盖的适应症最为广阔。
- **IL4RA占据特应性皮炎的核心位置。**中重度AD在中国患者人群超千万，度普利尤单抗首次把有效性提升至EASI-75水平，有效性、安全性得到长期的验证，是优秀的生物制剂。针对AD有众多药物在研，其中小分子JAK抑制剂同样能够快速缓解AD的症状，但长期使用的安全性存疑。我们认为，未来中重度AD的诊疗范式将以IL4RA单抗为核心，其他药物作为后线疗法或者差异化的补充。
- **康诺亚是专注自免和肿瘤领域的biotech，是全球范围内的创新靶点的快速跟随者。**康诺亚的核心资产是CM310(IL4RA单抗)、CM326(TSLP单抗)和CMG901(Claudin18.2-ADC)，临床进度均在行业前列：CM310已开启2期临床，在国内领先，且早期临床数据优秀，有望成为首个上市的国产IL4RA单抗，竞争超百亿的市场空间；CM326、CMG901临床进度位列全球前三。公司核心管理层拥有丰富的专业背景和产业经验，已建立起成熟的自主研发平台，管线涵盖单抗、双抗、ADC等药物形态，是一家活力十足的“小而美”公司。
- **投资建议：IL4RA单抗迅速成为重磅炸弹，推荐“买入”快速跟随者康诺亚-B(2162.HK)。**2型过敏反应引起包括AD、CRSwNP、哮喘等在内的众多自体免疫疾病，IL4RA单抗靶向Th2通路中的核心靶点，有望成为特应性皮炎中的核心药物，通过渗透率的提升和新适应症的拓展，成为超百亿美元的重磅炸弹。中国有近两千万的中重度特应性皮炎患者，市场空间巨大；推荐“买入”康诺亚：自免和肿瘤领域差异化布局，CM310有望成为首个获批上市的国产IL4RA单抗。

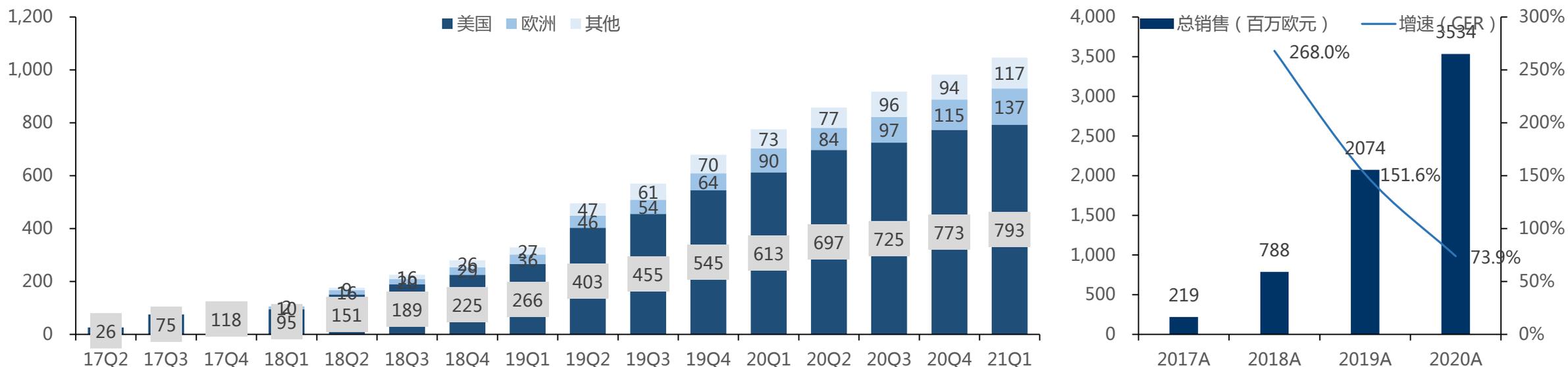
- [**01**] 缘起：重磅炸弹度普利尤单抗，国产快速跟随
- [**02**] Th2通路：IL4RA适应症谱最为广阔
- [**03**] 特应性皮炎：IL4RA占据核心位置
- [**04**] 自免领域的快速跟随者：康诺亚
- [**05**] 附录：特应性皮炎的其他靶点及在研药物

度普利尤单抗全球销售额超40亿美元，核心适应症为特应性皮炎

度普利尤单抗（Dupilumab）是再生元与赛诺菲共同开发的First-in-class抗IL-4R α （IL4RA）单抗，可以同时抑制细胞因子IL-4和IL-13与各自受体结合；2017年获美国FDA批准上市（商品名：Dupixent），用于治疗成人（ ≥ 18 岁）的中重度特应性皮炎（AD），随后AD适应症的适用人群拓展至12-17岁、6-11岁（并有望扩展至6岁以下儿童），获批区域扩展至包括欧盟和中国（商品名：达必妥）在内的全球50多个国家；此外慢性鼻窦炎伴鼻息肉（CRSwNP）和哮喘适应症也相继获得批准。

2020年，度普利尤单抗在上市后第三年全球销售额即突破40亿美元，迅速成为重磅炸弹；特应性皮炎适应症为其贡献了主要的销售来源。尽管受到新冠疫情的影响，Dupilumab在21Q2还是实现了12.43亿欧元的销售（YOY+56.6%），销售增长势头十分迅猛。

图：度普利尤单抗全球销售额（百万欧元）



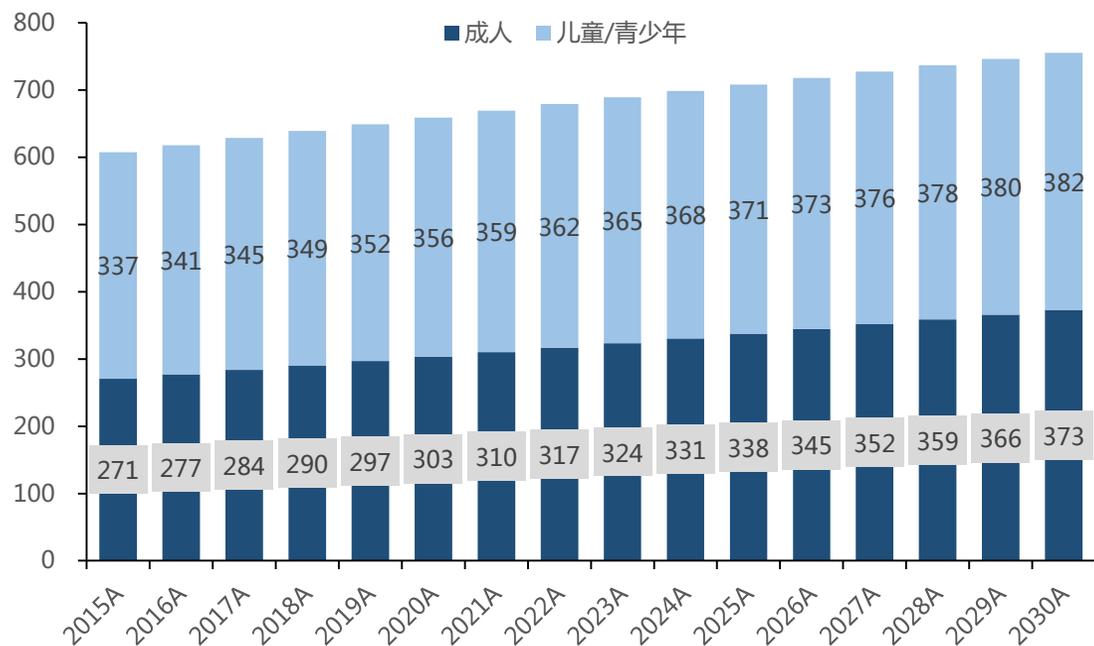
资料来源：Sanofi财报、国信证券经济研究所整理

特应性皮炎患者人群巨大，儿童/青少年发病率更高

特应性皮炎是常见的慢性疾病，在儿童中的发病率更高。特应性皮炎是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，发病与遗传和环境因素相关，且通常具有2型超敏反应。特应性皮炎的临床表现包括皮肤红斑、水肿、结痂、干燥等症状，患者可能伴有剧烈的瘙痒，严重影响睡眠和生活质量。特应性皮炎是最常见的慢性炎症性瘙痒疾病之一，尤其是对儿童而言。

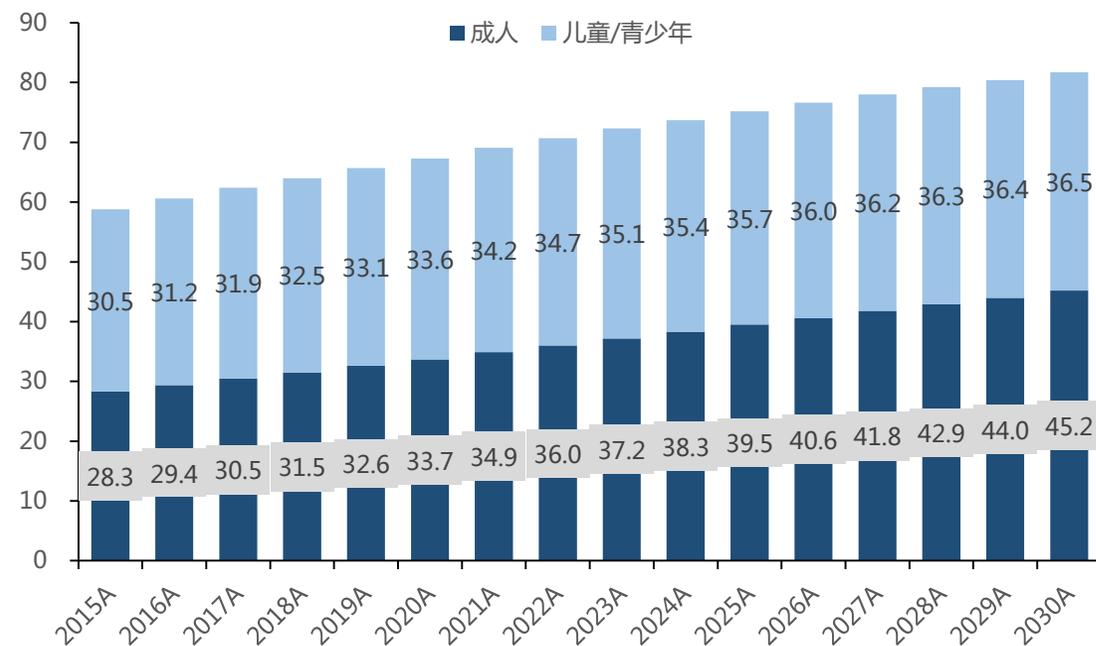
在世界范围内，特应性皮炎影响多达20%的儿童及青少年以及1%~5%的成人。2019年，全球特应性皮炎的患者达到6.49亿，其中儿童及青少年超过50%。在所有特应性皮炎患者中，约25%~30%的患者有中度至重度病征。2019年中国的特应性皮炎患者达到0.66亿，其中大多数为儿童及青少年，预计患者人数会不断增加。而根据Sanofi的财报，度普利尤单抗覆盖的患者仅有30万人（含其他适应症的患者），在特应性皮炎中的渗透率提升空间巨大。

图：全球特应性皮炎患者人群（百万人）



资料来源：康诺亚招股书、国信证券经济研究所整理

图：中国特应性皮炎患者人群（百万人）

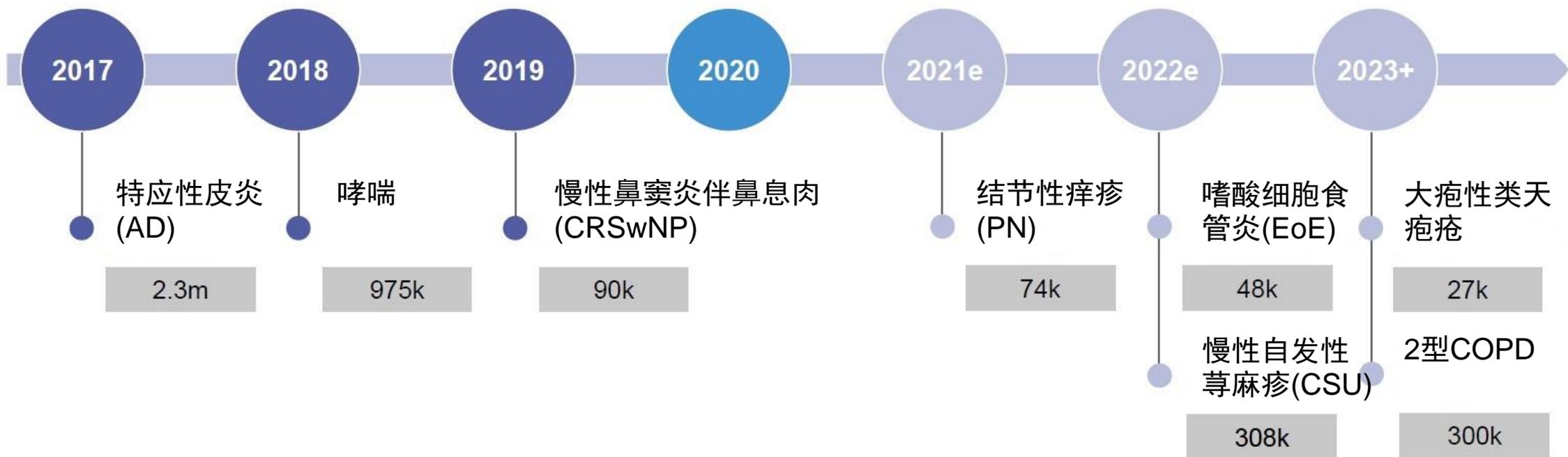


资料来源：康诺亚招股书、国信证券经济研究所整理

度普利尤单抗的适应症扩展空间大，具备百亿美元销售潜力

根据赛诺菲预测，度普利尤单抗具备百亿欧元销售潜力。度普利尤单抗在核心适应症特应性皮炎（AD）上已获批6岁以上的患者，因其安全性和有效性数据优秀，预期可适用的年龄段将继续扩展至6岁以下。除已获批的AD、哮喘、CRSwNP三大适应症之外，赛诺菲还计划拓展到包括结节性痒疹（PN）、嗜酸细胞食管炎（EoE）、慢性自发性荨麻疹（CSU）等适应症，覆盖人群十分广泛。在现有适应症上渗透率的提升、新兴市场的开发、新适应症的拓展等使得度普利尤单抗具备成为下一个百亿美元销售额超级重磅单品的潜力。

图：度普利尤单抗已获批/开发中的适应症及其在美国的适用人群



国产IL4RA单抗研发位居全球第二梯队，康诺亚、康乃德领跑



对于度普利尤单抗的靶点IL4RA，国产厂商也有广泛布局；进度最快的IL4RA单抗是康诺亚的CM310和康乃德生物的CBP-201，在AD、CRSwNP适应症均处于2期临床阶段。**我们预计国产IL4RA单抗将于2022年启动3期临床，最快有望2023-24年获批上市。**

表：IL-4R α 单抗全球/中国研发状态

分子	公司	全球在研状态	中国在研状态	全球最高状态时间	中国最高状态时间
度普利尤单抗	再生元/赛诺菲	批准上市: AD,CRSwNP,哮喘 临床III期: 嗜酸性粒细胞性食管炎,慢性阻塞性肺疾病,自发性荨麻疹,结节性痒疹,曲霉菌感染,慢性荨麻疹,过敏性鼻炎,鼻窦炎 临床II/III期: 大疱性类天疱疮 临床II期: 嗜酸性粒细胞哮喘,嗜酸性食管炎,变应性鼻炎,胃炎,花生过敏,前列腺癌,瘙痒,角膜结膜炎,季节性过敏性鼻炎,荨麻疹	批准上市: AD 临床III期: 哮喘,慢性阻塞性肺疾病,自发性荨麻疹,结节性痒疹,过敏性鼻炎,鼻窦炎 临床I期: 皮炎 批准临床: 慢性鼻窦炎,慢性荨麻疹	2017/3/28	2020/6/17
CBP-201	康乃德生物 (NSDQ:CNTB)	临床II期: AD,CRSwNP,哮喘	临床II期: AD,CRSwNP 批准临床: 哮喘	2020/6/15	2020/6/15
CM310	康诺亚 (2162.HK)	暂无进度	临床II期: AD,CRSwNP 临床I期: 哮喘	NA	2021/1/28
QX005N	荃信生物/Seneca Biopharma	暂无进度	临床I期: AD	NA	2020/9/14
611	三生国健	临床I期: AD (美国)	批准临床: AD	/	2020/9/21
AK120	康方生物	临床I期: AD (澳大利亚、新西兰)	批准临床: AD	2020/2/3	2021/4/8
PRS-060 /AZD1402	阿斯利康/Pieris (吸入制剂)	临床II期: 哮喘	暂无进度	2020/11/23	NA
MG-K10	麦济生物	暂无进度	临床I期: AD、哮喘	NA	2020/10/15
SHR-1819	恒瑞医药/Atridia	临床I期: 哮喘 (澳大利亚)	临床I期: 哮喘	2020/8/29	2021/2/1

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理。AD：特应性皮炎；CRSwNP：慢性鼻窦炎伴鼻息肉

- [**01**] 缘起：重磅炸弹度普利尤单抗，国产快速跟随
- [**02**] Th2通路：IL4RA适应症谱最为广阔
- [**03**] 特应性皮炎：IL4RA占据核心位置
- [**04**] 自免领域的快速跟随者：康诺亚
- [**05**] 附录：特应性皮炎的其他靶点及在研药物

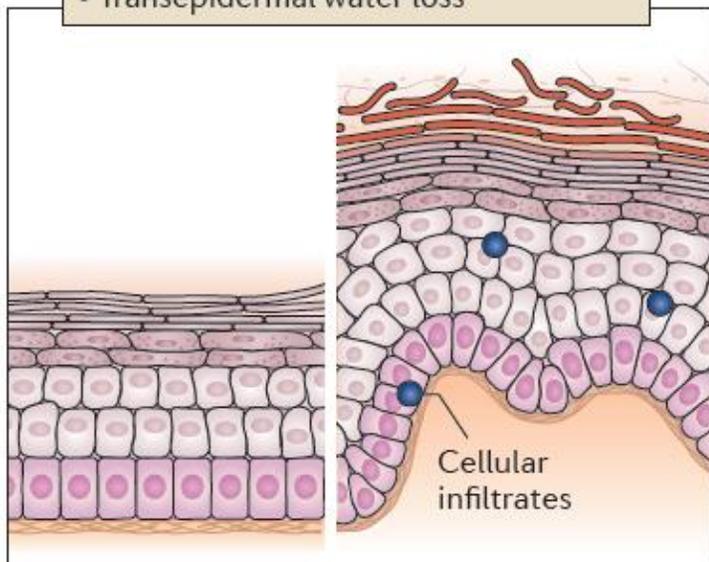
2型免疫反应异常可能引起多种过敏性疾病

2型免疫反应主要是身体对于寄生虫、毒液等的一种防御。**2型免疫反应依赖于T helper 2(Th2) CD4+ T细胞的产生，并诱导激活肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞，并产生IgE抗体；TSLP、IL-4、IL-13、IL-5以及JAK等多种细胞因子参与了2型免疫反应。**当Th2通路出现异常，对无害的环境刺激也做出反应而被长时间激活时，即产生2型超敏反应，可能引起多种过敏性疾病。

特应性皮炎

Atopic dermatitis

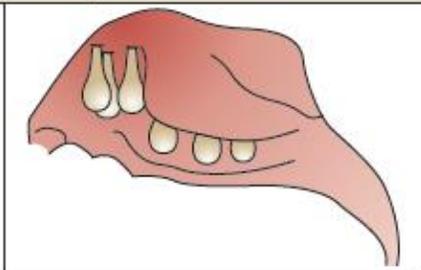
- Bright red, flat with oozing or exudate change into dull red or pink and dry, lichenified skin
- Impaired skin barrier
- Transepidermal water loss



慢性鼻窦炎伴鼻息肉

Chronic sinusitis with nasal polyps

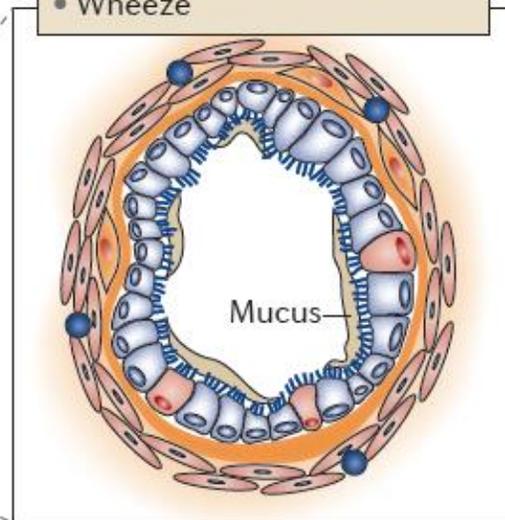
- Eosinophil-rich nasal polyps
- Chronic sinusitis
- Mucus production



哮喘

Asthma

- Mucus production
- Smooth muscle contractility
- Bronchoconstriction
- Airway hyperresponsiveness
- Airway obstruction
- Wheeze

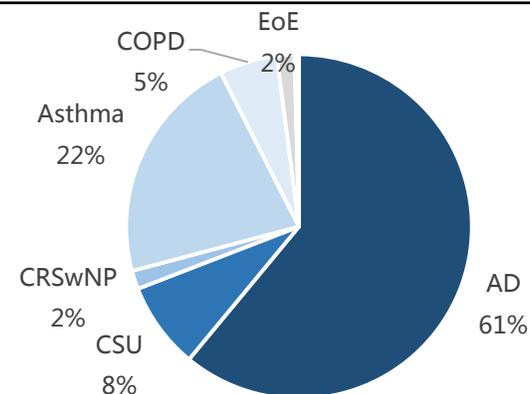


资料来源：
doi:10.1038/nrd4624、国信
证券经济研究所整理

Th2通路异常引起的过敏性疾病：AD为核心适应症

2型超敏反应对人体的影响十分广泛，根据受影响的组织特异性，主要影响到患者的皮肤（特应性皮炎/AD、慢性自发性荨麻疹/CSU）、呼吸系统（慢性鼻窦炎伴鼻息肉/CRSwNP、哮喘/Asthma、慢阻肺/COPD）和消化系统（嗜酸性粒细胞性食管炎/EoE）等。过敏性疾病一般病程长，需要长期用药，重度患者缺乏有效的治疗手段；我们估计，全球适用于Th2通路抑制剂的患者合计超过1亿人，需求端存在巨大的unmet need。根据我们的测算，特应性皮炎适应症的人群占比超过60%，是Th2通路抑制剂的核心适应症；另外，在严重且无法控制的哮喘、COPD的患者中，也存在大量的未满足需求。

图：Th2通路异常引起的过敏性疾病患者人数占比

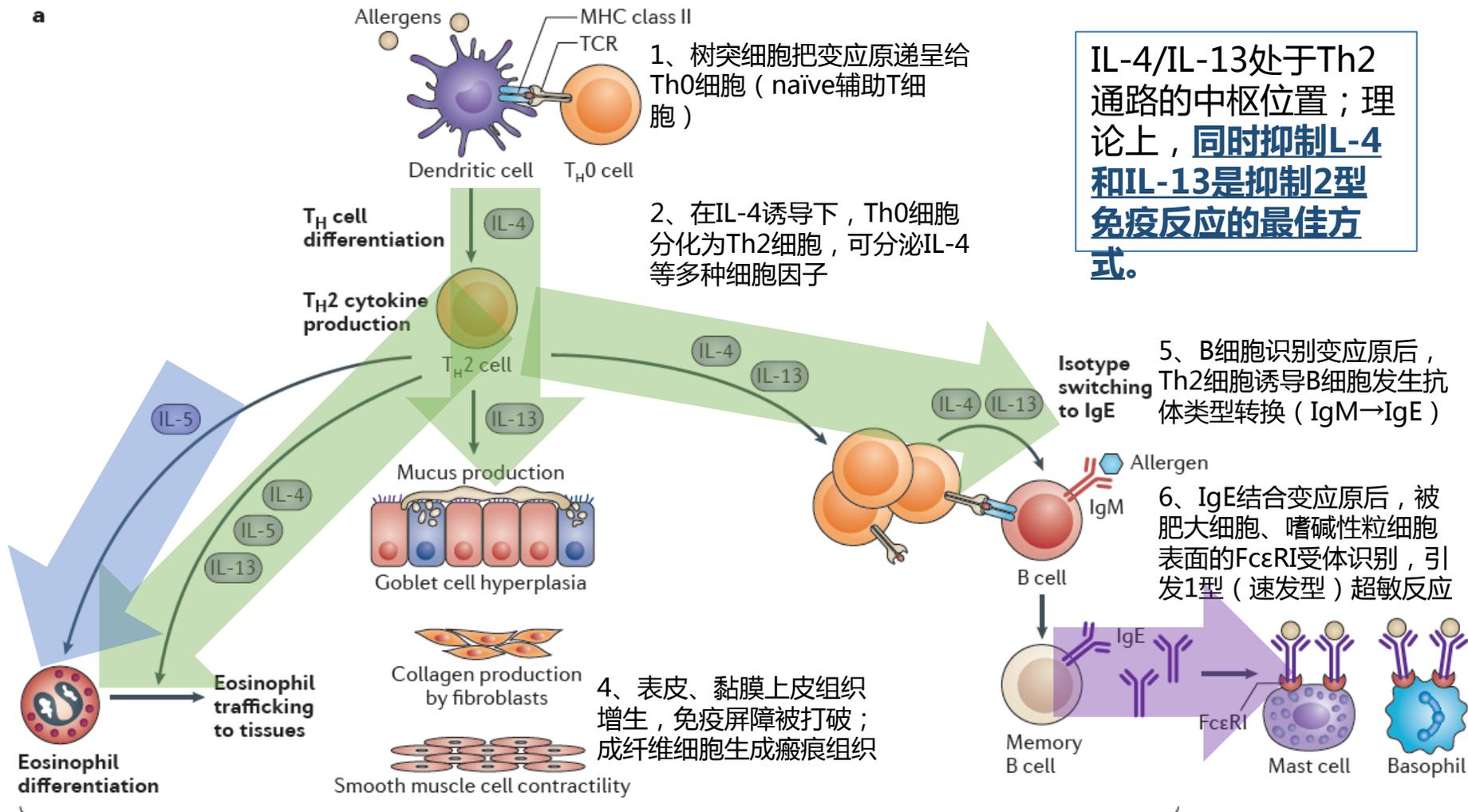


表：Th2通路相关疾病及生物制剂适用患者人数

分类	皮肤学			呼吸系统		消化系统	心血管和造血系统	
适应症	特应性皮炎	慢性自发性荨麻疹	慢性鼻窦炎伴鼻息肉	哮喘	慢性阻塞性肺病	嗜酸性粒细胞性食管炎	嗜酸性肉芽肿性血管炎	嗜酸性粒细胞增多综合征
Indication	AD	CSU	CRSwNP	Asthma	COPD	EoE	EGPA	HES
描述	特应性皮炎是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，临床表现包括皮肤红斑、水肿、结痂、干燥等症状，患者可能伴有剧烈的瘙痒，严重影响睡眠和生活质量。	荨麻疹是一种皮肤疾病，伴随剧烈的瘙痒，严重影响患者的生活质量；一周内大多数时间存在荨麻疹并且这种情况持续6周或以上	慢性鼻窦炎的典型症状包括鼻塞、鼻分泌物、面部疼痛及嗅觉减退或消失；部分患者同时伴有鼻息肉，即鼻和鼻窦内黏膜出现肉芽样肿胀	哮喘是一种气道慢性炎症性疾病，反复发作会干扰患者的日常活动，严重的甚至可以威胁生命；哮喘存在遗传倾向，与超敏反应有关	慢性阻塞性肺病是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎或肺气肿，可进一步发展为肺心病、呼吸衰竭等慢性疾病	EoE是一种以嗜酸性粒细胞浸润为主要特征的慢性食管性炎症；主要表现为吞咽梗阻、食物嵌顿及反流样症状等	EGPA是一种原发性系统性小血管炎，主要侵犯小动脉和小静脉，以坏死性血管炎、嗜酸性粒细胞浸润和结缔组织肉芽肿为主要病理特征	嗜酸性粒细胞增多综合征皮疹呈多形性损害，全身症状可有发热、疲倦、体重下降、浮肿、关节肿痛、肌肉疼痛、肌无力等
发病率	5%~10%	0.5%-1%	~3%	7%~10%	~3%	0.01%~0.05%	0.001%~0.003%	0.001%~0.009%
适用患者 (百万人)	58.5~117	7.8~15.6	~2.5	23.4~39	~7.8	1.6~3.1	0.1~0.3	0.1~0.7
说明	约有25%~30%的特应性皮炎患者为中重度，其中部分患者的症状无法通过局部治疗得到良好的控制	在所有CSU患者中，40%~45%有自体免疫的表现，有部分患者无法通过抗组胺药或其他SoC控制症状	约有15%~25%的慢性鼻窦炎患者伴随鼻息肉，部分患者无法通过皮质激素、手术等方式缓解症状	约有41%的患者属于中重度哮喘，且约40%~50%为嗜酸性哮喘，生物制剂适用于无法通过ICS+LABA等标准疗法控制的患者	部分重度COPD患者具备Th2通路特征且无法通过现有药物得到控制	当前EoE的治疗以食疗、PPI和局部皮质激素为主，在无法控制的情况下可选择生物制剂	/	/

资料来源：Sanofi、康诺亚招股书、各学术文献、国信证券经济研究所整理。注：适用患者人数以全球人口78亿人为基数进行测算，为相应适应症中适用生物制剂的人数，来自国信证券经济研究所估计。

Th2细胞介导的2型免疫反应中，IL-4/13通路处于中枢位置



- **IL4RA单抗**：同时阻断IL-4、IL-13两条通路，对于中枢的Th2细胞，以及两侧的嗜酸性粒细胞 (IL-5驱动)、肥大细胞/嗜碱性粒细胞 (IgE驱动)，都有较好的阻断和抑制作用，对多种2型免疫疾病都有治疗效果

- **IL-4单抗**：只能阻断上游IL-4通路，无法阻断由已活化Th2细胞介导的下游各类疾病进程

- **IL-13单抗**：只能阻断下游IL-13通路，对于上皮屏障损伤类疾病有治疗效果

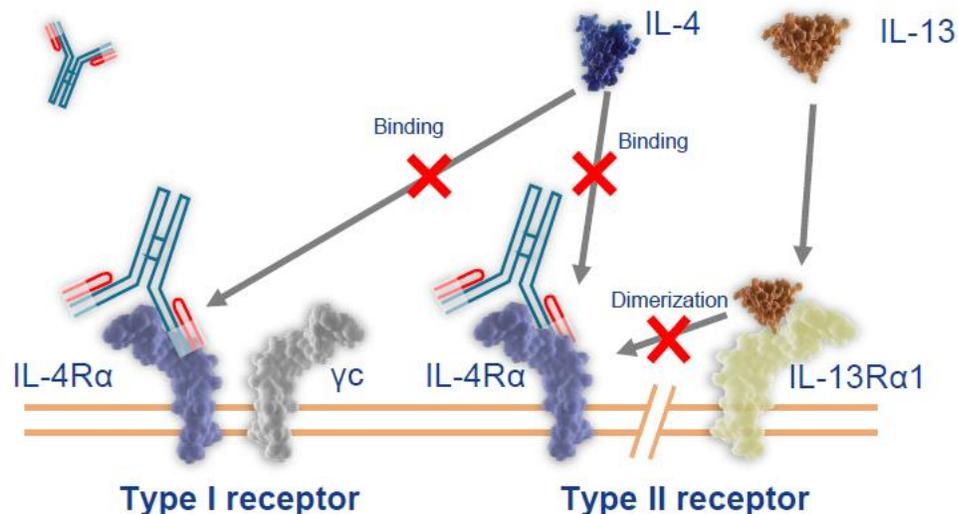
- **IL5/IL5RA单抗**：只能阻断单侧IL-5通路，对于IL-5驱动、嗜酸性粒细胞介导的部分性疾病有治疗效果

- **IgE单抗**：只能阻断单侧的IgE通路，对于IgE驱动、肥大细胞/嗜碱性粒细胞介导的部分疾病有治疗效果

度普利尤单抗靶向IL-4R α 亚基，同时阻断IL-4、IL-13两条通路

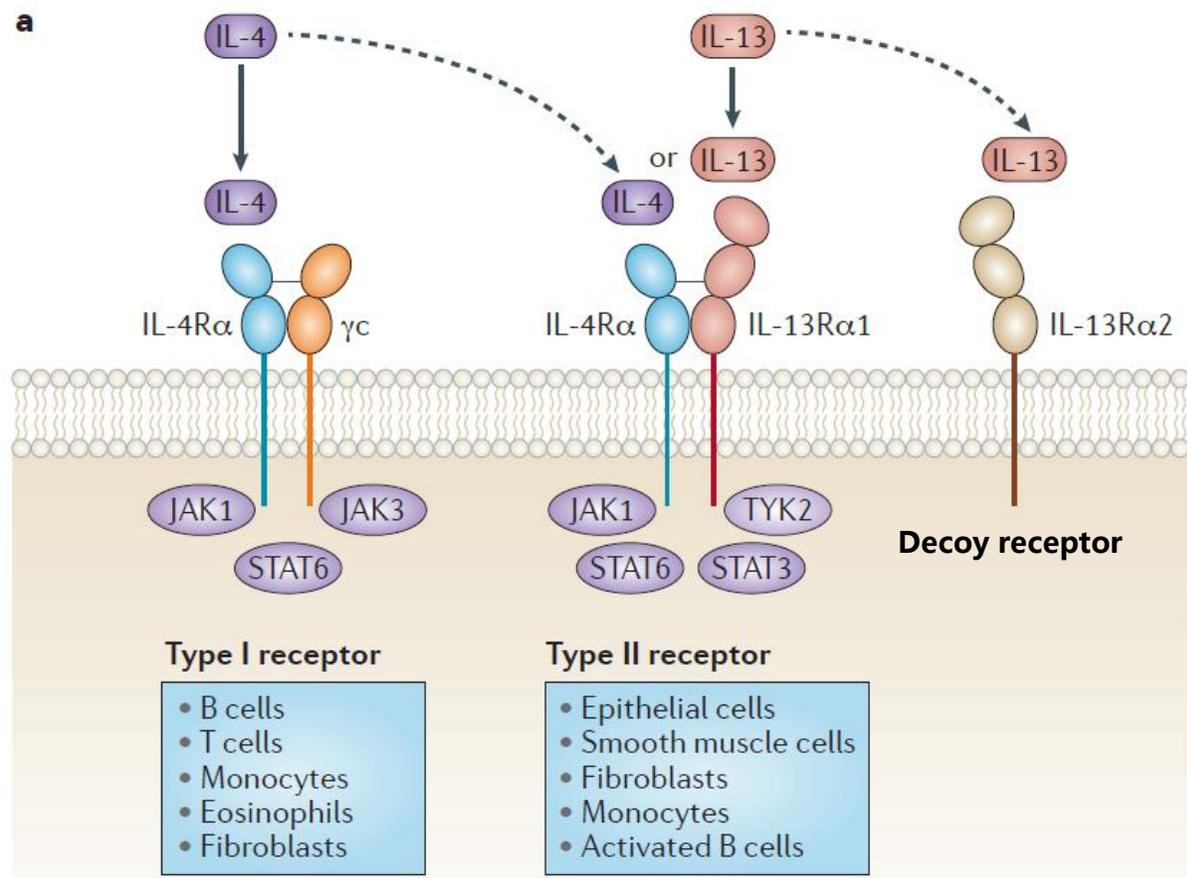
- IL-4、IL-13是2型免疫反应中的两个关键细胞因子。两者的氨基酸序列只有25%同源性，但两者的受体具有共同亚基IL-4R α 。
- IL-4R α 是IL-4、IL-13受体的共同亚基，与共同 γ 链二聚化组成1型受体，与IL-13R α 1二聚化组成2型受体。IL-4可以与1型、2型受体结合，激活下游JAK/STAT信号通路；IL-13可以与2型受体结合从而激活下游通路，也可以与假受体IL-13R α 2结合（不具有生物学功能）。这导致IL-4、IL-13的生物学功能，既有一部分重叠，也有一部分差异。
- 度普利尤单抗靶向单个亚基，但具有双重阻断作用：度普利尤单抗靶向结合IL-4R α 亚基，既能够阻断IL-4与1型、2型两个受体的结合，也能够阻断IL-13结合IL-13R α 1后与IL-4R α 的二聚化，同时阻断IL-4、IL-13两条信号通路。

图：度普利尤单抗结合IL-4R α 亚基，阻断IL-4、IL-13两条通路



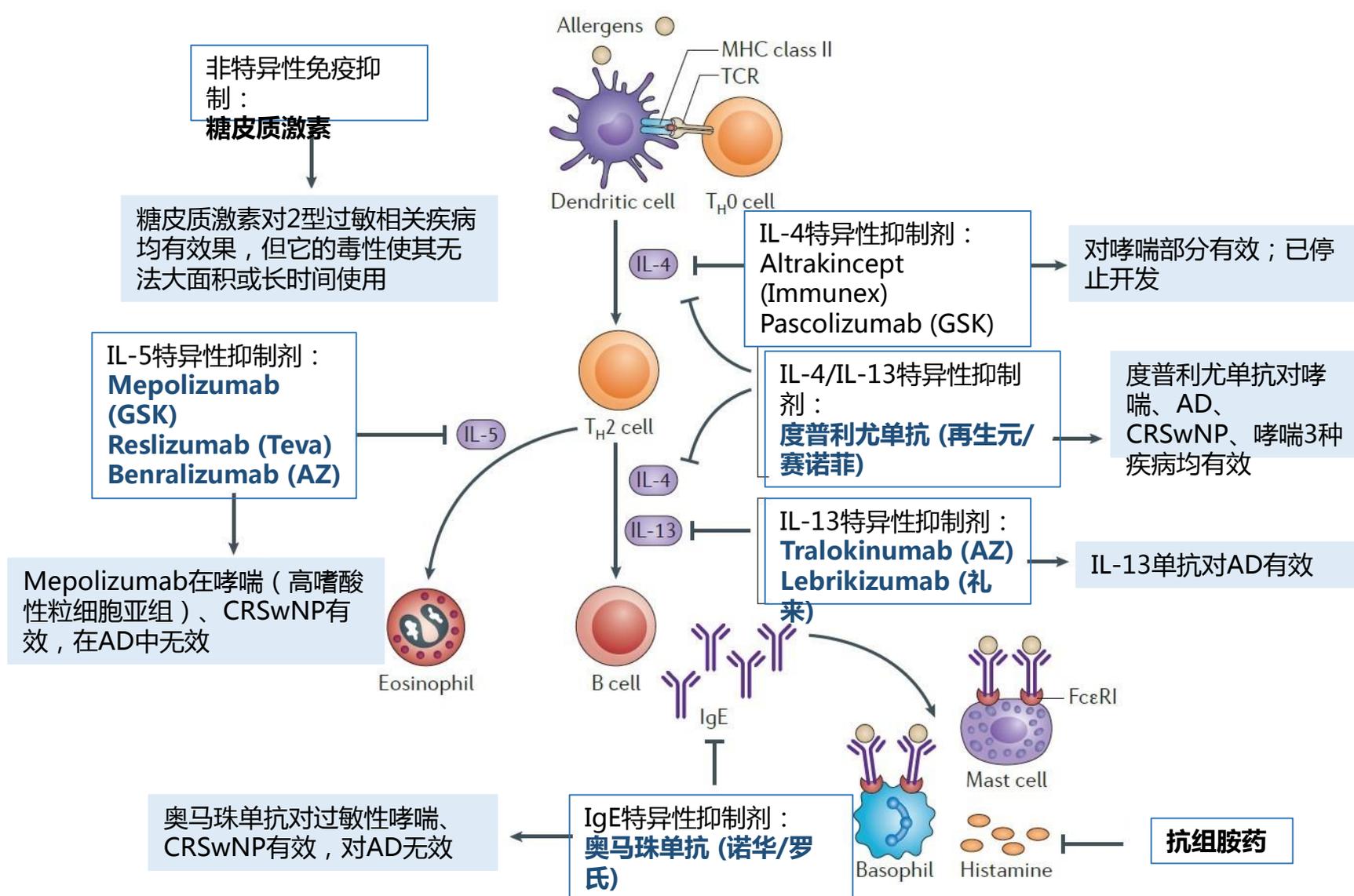
资料来源：Sanofi，国信证券经济研究所整理

图：IL-4R α 是IL-4受体、IL-13受体的共同亚基



资料来源：NRDD，doi: 10.1038/nrd4624，国信证券经济研究所整理

针对2型免疫反应的关键分子，有多个药物在研/已上市



- 上游靶点
TSLP：通过DC细胞促使CD4+T细胞分化成Th2细胞，并促进多种先天免疫细胞产生细胞因子，并促进一部分嗜碱性粒细胞的发育及功能，并可能对Th1和Th17细胞有影响。TSLP单抗Tezepelumab对哮喘有效，但对AD无效。
- 下游靶点
JAK：JAK家族（JAK1/2/3、TYK2）是胞内重要的信号分子，对于细胞因子下游通路的启动起到关键作用。JAK1抑制剂Abrocitinib和Upadacitinib均对AD有效。

资料来源：
doi:10.1038/nrd4624、国信
证券经济研究所整理。

Th2通路中IL4RA的适应症谱最为广阔，涵盖多系统过敏性疾病

表：Th2通路相关靶点及代表性药物的主要适应症布局

靶点	商品名	通用名	厂商	皮肤学		呼吸系统			消化系统	心血管和造血系统	
				特应性皮炎 AD	慢性自发性 荨麻疹 CSU	慢性鼻窦炎 伴鼻息肉 CRSwNP	哮喘 Asthma	慢性阻塞性 肺病 COPD	嗜酸性细胞性 食管炎 EoE	嗜酸性肉芽 肿性血管炎 EGPA	嗜酸粒细胞 增多综合征 HES
IL4RA	 DUPIXENT [®] (dupilumab) Injection 200mg · 300mg	Dupilumab 度普利尤单抗	再生元/赛诺菲	✓	✓	✓	✓	🔍	✓		
IL13	 Adtralza [®] 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Tralokinumab	Tralokinumab	Leo Pharma	✓	⊘	⊘	✗	⊘	⊘		
IgE	 Xolair [®] Omalizumab FOR SUBCUTANEOUS USE 75 mg + 150 mg	Omalizumab 奥马珠单抗	罗氏/诺华	⊘	✓	✓	✓	⊘	⊘		
IL5	 Nucala (mepolizumab) Injection 100 mg/mL	Mepolizumab 美泊利单抗	GSK	⊘	⊘	✓	✓	⊘	⊘	✓	✓
IL5	 CINQAIR (reslizumab) Injection 100 mg/10 mL	Reslizumab	Teva	⊘	⊘	⊘	✓	⊘	⊘		
IL5RA	 Fasenra [®] (benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg	Benralizumab	AZ/协和麒麟	⊘	⊘	✓	✓	✗	🔍	🔍	
TSLP	 Tezepelumab	Tezepelumab	Amgen/AZ	✗	⊘	⊘	✓	🔍	⊘		
JAK1	 RINVOQ [™] upadacitinib 15mg tablets	Upadacitinib 乌帕替尼	艾伯维	✓	⊘	⊘	⊘	⊘	⊘		
全球患者人数 (百万人)				58.5~117	7.8~15.6	~2.5	23.4~39	~7.8	1.6~3.1	0.1~0.3	0.1~0.7

资料来源：Insight，各公司官网，国信证券经济研究所整理。注：✓表示有ph3临床试验成功，✗表示临床试验失败，⊘表示临床试验仍在进行中，🔍表示缺乏临床证据。

Th2通路抑制剂研发如火如荼，特应性皮炎为核心适应症

表：Th2通路相关靶点及药物的主要适应症布局及研发进度（临床2期及以上）

靶点	药物	商品名	厂商	中重度特应性皮炎 AD	慢性自发性荨麻疹 CSU	慢性鼻窦炎伴鼻息肉 CNSwNP	中重度哮喘 Asthma	中重度慢性阻塞性肺病 COPD	嗜酸性细胞性食管炎 EoE	嗜酸性肉芽肿性血管炎 EGPA	嗜酸性粒细胞增多综合征 HES
IL4RA	Dupilumab/度普利尤单抗 CBP-201 CM310 PRS-060/AZD1402 (吸入)	Dupixent/达必妥	再生元/赛诺菲	2017批准	Ph3	2019批准	2018批准	Ph3	Ph3成功		
			康乃德 康诺亚 Pieris/AZ	中美Ph2 中国Ph2		中国Ph2	海外Ph2				
IL13	Tralokinumab Lebrikizumab Cendakimab	Adtralza	Leo Pharma	2021批准			Ph3失败				
			礼来 BMS	Ph3成功 Ph2		Ph3失败		Ph3			
IgE	Omalizumab/奥马珠单抗 Ligenizumab FB825	Xolair/茁乐	罗氏/诺华		2014批准	2020批准	2003批准				
			诺华 台湾合一/盛泉	Ph2	Ph3						
IL5	Mepolizumab/美泊利单抗 Reslizumab	Nucala Cinqair/Cinqaero	GSK			2021批准	2015批准			2017批准	2020批准
			Teva				2016批准				
IL5RA	Benralizumab	Fasenra	AZ/协和麒麟			Ph3	2017批准	Ph3失败		Ph3	
IL17C	MOR106		Galapagos/诺华	Ph2							
IL31RA	Nemolizumab		Galderma	Ph3							
IL33	REGN3500 MEDI3506 Etokimab		再生元/赛诺菲	Ph2			Ph2				
			AZ	Ph2			Ph2	Ph2			
			Anaptys/GSK	Ph2		Ph2					
IL33R/ST2	Astegolimab GSK3772847		Amgen/罗氏	Ph2				Ph2 IIT			
			GSK			Ph2					
IL36R	Spesolimab		BI	Ph2							
TSLP	Tezepelumab CSJ117		AZ/Amgen 诺华	Ph2失败			美国BLA Ph2	Ph2			
JAK1口服	Baricitinib/巴瑞替尼 Abrocitinib Upadacitinib SHR0302	Olumiant/艾乐明	Incyte/礼来	美国NDA							
			辉瑞	美国NDA							
		Rinvoq	艾伯维	美国NDA							
		泽普平	恒瑞医药	全球Ph3							
JAK1外用	Jaktinib/杰克替尼 Delgocitinib Ruxolitinib/芦可替尼 SHR0302 Brepocitinib Jaktinib/杰克替尼	Corectim	泽璟制药	中国Ph2							
			Torii	2021日本批准							
			Incyte	美国NDA							
			恒瑞医药/Arcutis	中国Ph2/3							
	辉瑞	Ph2b									
	泽璟制药	中国Ph1/2									

资料来源：Insight，FDA，CDE，国信证券经济研究所整理；注：深灰色底纹代表美欧日中批准，浅灰色底纹代表3期临床试验启动、读出或提交上市申请。

Th2通路：IL4RA适应症谱最为广阔

Th2通路引起的过敏性疾病人群广泛，AD是核心适应症。 Th2通路是人体一种重要的免疫反应通路，2型免疫反应异常可引起多种过敏性疾病，包括皮肤疾病（AD、CSU）、呼吸系统疾病（CRSwNP、Asthma、COPD）和消化系统疾病（EoE）等。我们估计，全球适用于Th2通路抑制剂的患者合计超过1亿人，其中AD适应症的人群占比超过60%，是核心适应症。

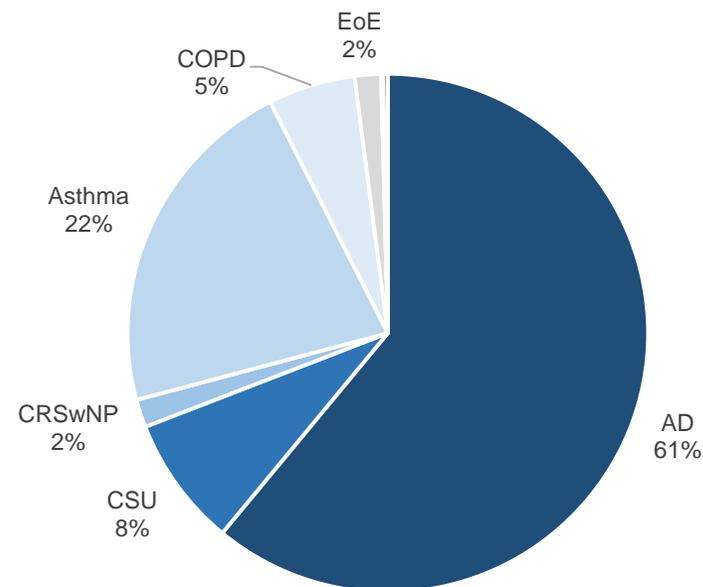
IL4RA适应症谱最为广阔，度普利尤单抗成为重磅炸弹。 Th2通路中包括IL-4、IL-13、IL-5等细胞因子，以及上下游的TSLP、IgE、JAK等关键分子，以之为靶点的抑制剂被应用于治疗Th2通路相关的过敏性疾病。IL4RA单抗同时抑制IL-4和IL-13，成为抑制Th2通路的最佳方式；度普利尤单抗适应症包括AD、哮喘、CRSwNP等，覆盖面最广，成为靶向Th2通路的重磅炸弹。

图：Th2通路靶点以及不同适应症的有效性数据

		AD	Asthma	CRSwNP	EoE ⁽²⁾
Targeted therapy	DUPIXENT[™] (dupilumab) IL-4 & IL-13	✓	✓	✓	✓
	IL-13	✓	✗	✗	✗
	IL-5	✗	✓	✓	✗
	Anti-IgE	✗	✓	✓	✗
	TSLP	✗	✓ ⁽³⁾	✗	✗
Broad immuno-suppressant	JAK inhibitors	✓	✗	✗	✗

资料来源：Sanofi，国信证券经济研究所整理

图：Th2通路异常引起的过敏性疾病患者人数占比



资料来源：Sanofi、各学术文献，国信证券经济研究所整理

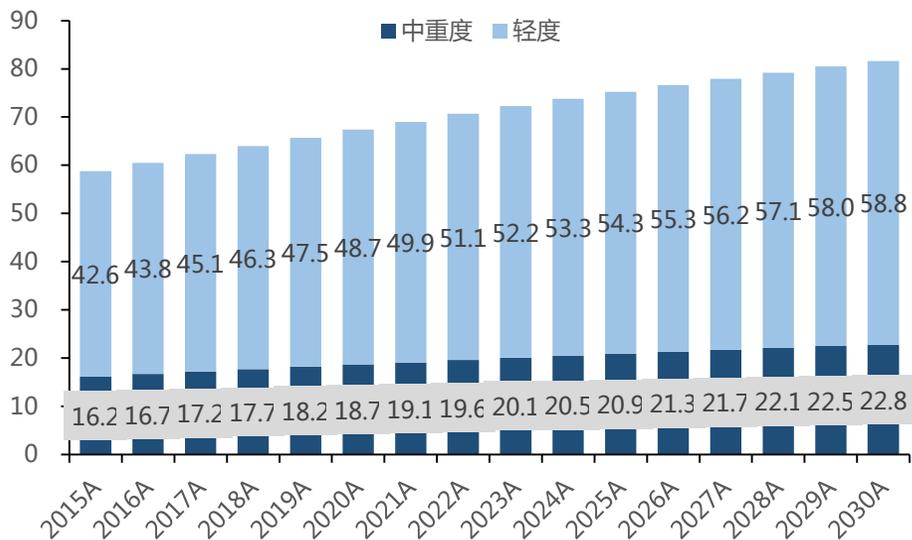
- [**01**] 缘起：重磅炸弹度普利尤单抗，国产快速跟随
- [**02**] Th2通路：IL4RA适应症谱最为广阔
- [**03**] 特应性皮炎：IL4RA占据核心位置
- [**04**] 自免领域的快速跟随者：康诺亚
- [**05**] 附录：特应性皮炎的其他靶点及在研药物

中重度特应性皮炎患者人群广阔，且治疗手段十分有限

特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。由于患者常合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病，故被认为是一种系统性疾病。AD患者往往有剧烈瘙痒，严重影响生活质量。AD的发病与遗传和环境等因素关系密切，患者往往有多种免疫学异常，其中Th2细胞活化为重要特征，还可能有皮肤屏障功能减弱或破坏如表皮中聚丝蛋白（filaggrin）减少或缺失。

皮肤的保湿和一些外用的药物对轻度的特应性皮炎有较好的效果，但**中重度特应性皮炎的患者的皮损面积一般占身体表面积（BSA）的10%~15%以上，严重的甚至占50%以上，难以使用外用药物进行治疗。**系统性用药包括抗组胺药、免疫抑制剂（环孢素、甲氨蝶呤等）、糖皮质激素、生物制剂（Dupilumab）、JAK抑制剂等。**传统的系统用药对疾病的控制不佳或有长期使用的安全性问题，Dupilumab因其优秀的安全性和有效性获得指南推荐。**

图：中国特应性皮炎患者人数



资料来源：康诺亚招股书、国信证券经济研究所整理

表：特应性皮炎治疗手段

分级	治疗
基础治疗	健康教育，使用保湿润肤剂，寻找并避免或回避诱发因素（非特异因素、过敏原回避等）
轻度患者	根据皮损及部位选择TCS/TCI对症治疗，必要时口服抗组胺药治疗合并过敏症（荨麻疹、过敏性鼻炎）或止痒；对症抗感染治疗
中度患者	根据皮损及部位选择TCS/TCI控制症状，必要时湿包治疗控制急性症状；TCS/TCI主动维持治疗，NB-UVB或UVA1治疗
重度患者	住院治疗，系统用免疫抑制剂，如环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯，短期用糖皮质激素（控制急性严重顽固性皮损），Dupilumab，UVA1或NB-UVB治疗

资料来源：中国特应性皮炎诊疗指南（2020版）、国信证券经济研究所整理
TCS：外用糖皮质激素；TCI：外用钙调神经磷酸酶抑制剂；NB-UVB或UVA1：紫外线治疗

特应性皮炎的临床指标主要关注疾病影响面积和严重程度



特应性皮炎患者有皮损和剧烈的瘙痒，对治疗手段的评价也主要集中在这两点；临床常用的指标包括SCORAD、EASI两个综合指标，以及研究者的主观评价指标IGA、患者瘙痒的主观指标NRS。**临床上的响应率主要关注EASI-50/75/90以及IGA-0/1的比例。**

表：特应性皮炎的主要临床评价指标

指标	内容
Scoring atopic dermatitis (SCORAD)	<p>1) SCORAD是受疾病影响面积和疾病严重程度的综合指标；</p> <p>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%；</p> <p>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)；</p> <p>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；</p> <p>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；</p> <p>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</p>
Eczema area and severity index (EASI)	<p>1) EASI是受疾病影响面积和疾病严重程度的综合指标；</p> <p>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)；</p> <p>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)；</p> <p>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)；</p> <p>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；</p> <p>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)</p>
Investigator global assessment (IGA)	<p>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)；</p> <p>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</p>
Pruritus numerical rating scale (NRS)	<p>1) NRS是一个患者报告 (PRO) 的瘙痒程度主观指标；</p> <p>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)</p>

资料来源：doi:10.1038/nrd4624、国信证券经济研究所整理

度普利尤单抗首次把中重度特应性皮炎疗效提升至EASI 75以上



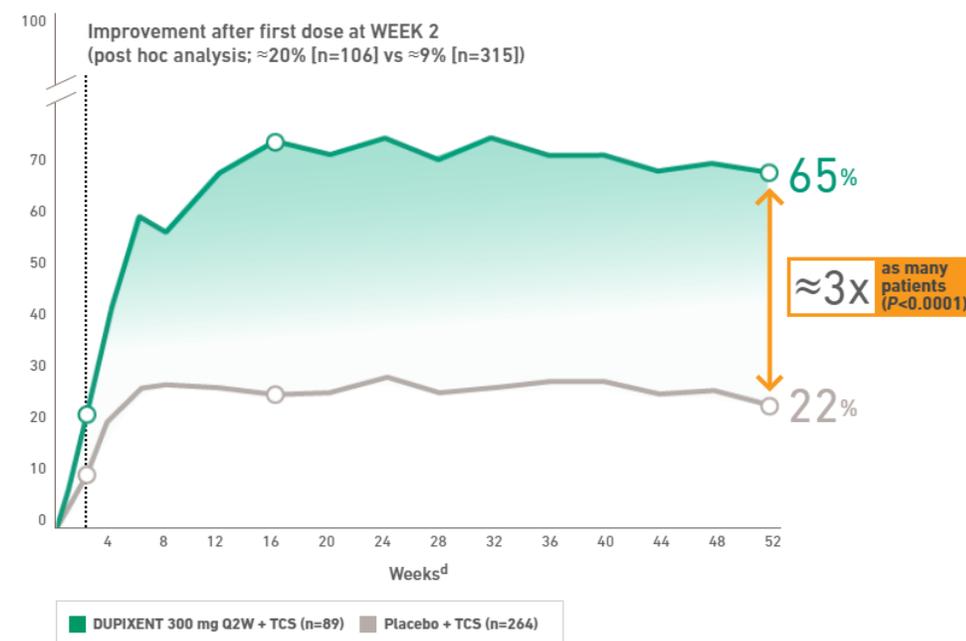
在度普利尤单抗治疗成人中重度AD的关键性临床试验（SOLO 1、SOLO 2、CHRONOS）中，共纳入2119名18岁以上的患者，无论是单药（SOLO 1/2）还是与外用糖皮质激素（TCS）联用（CHRONOS），度普利尤单抗均显示出显著疗效。**三项关键性临床试验的16周EASI 75响应率分别为（度普利尤单抗 vs 安慰剂）51% vs 15%、44% vs 12%、69% vs 23%，IGA 0/1缓解率分别为38% vs 10%、36% vs 9%、39% vs 12%，度普利尤单抗均显著优于对照组。**长期随访显示，度普利尤单抗对AD的疗效可稳定持续至52周。上市后的真实世界数据中，度普利尤单抗同样显示出了优秀的有效性：543名成人患者16周EASI 50、EASI 75、EASI 90响应率分别为98.1%、81.5%、50.8%。**相较于甲氨蝶呤等传统DMARD（有效性在EASI 50），度普利尤单抗首次把中重度AD的疗效提升至EASI 75以上，大幅改善患者的生活质量。**

图：度普利尤单抗临床有效性数据（≥18岁）

	Trial 1		Trial 2		Trial 3	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS
Number of subjects randomized (FAS) ^a	224	224	233	236	106	315
IGA 0 or 1 ^{b,c}	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 ^c	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 ^c	36%	8%	30%	7%	40%	11%
Number of subjects with baseline Peak Pruritus NRS score ≥4	213	212	225	221	102	299
Peak Pruritus NRS (≥4-point improvement) ^c	41%	12%	36%	10%	59%	20%

资料来源：Dupilumab药物说明书、国信证券经济研究所整理

图：度普利尤单抗EASI75数据

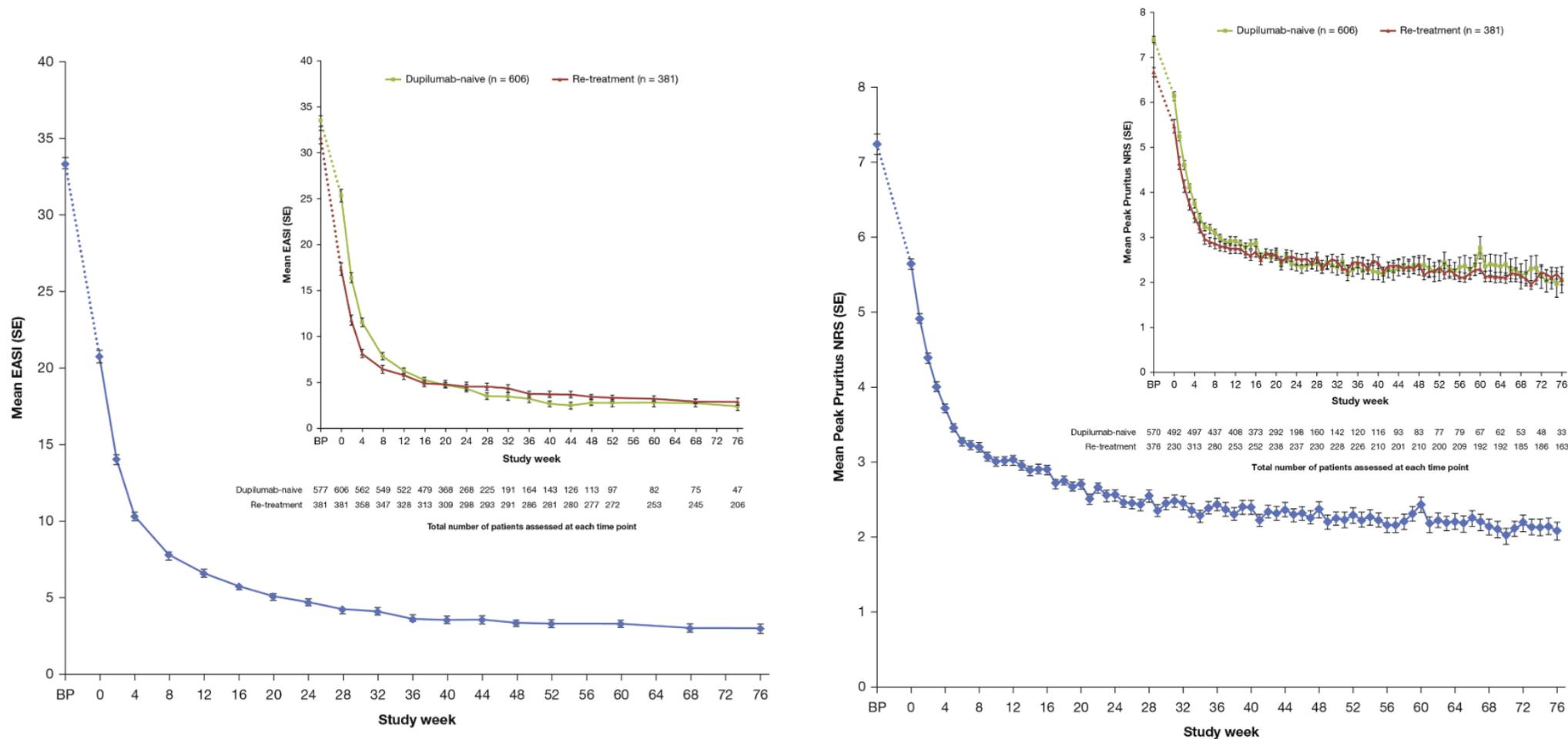


资料来源：Sanofi、国信证券经济研究所整理

度普利尤单抗可长期地缓解AD患者的皮损和瘙痒等症状

拉长时间维度看，度普利尤单抗在52周、76周的EASI 75高达86.9%、88.4%，EASI 90分别为66.6%、68.7%，NRS改善≥4分的患者比例分别为64.5%、64.2%。**长期随访显示，度普利尤单抗的疗效可长期维持且逐步提升。**

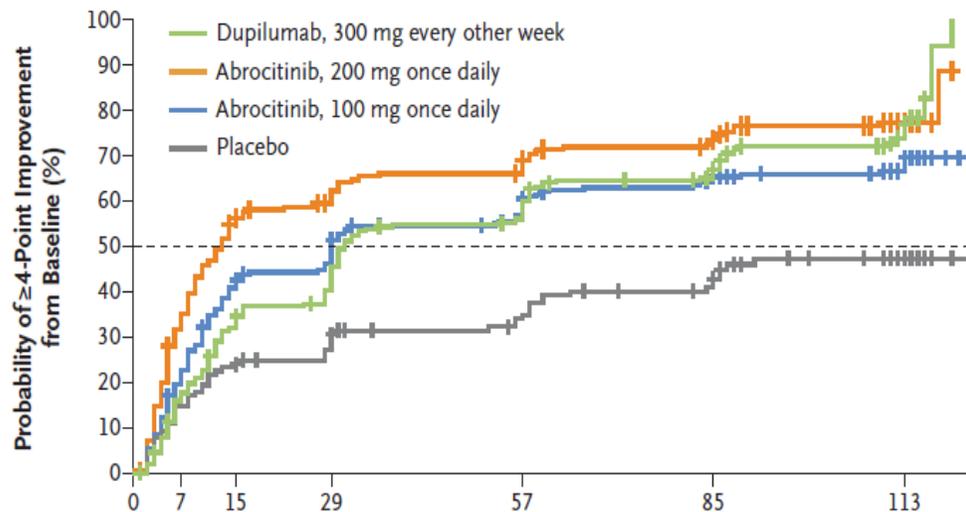
图：度普利尤单抗在中重度AD患者中的长期有效性数据（N=1491）



JAK1抑制剂Abrocitinib头对头度普利尤单抗非劣效

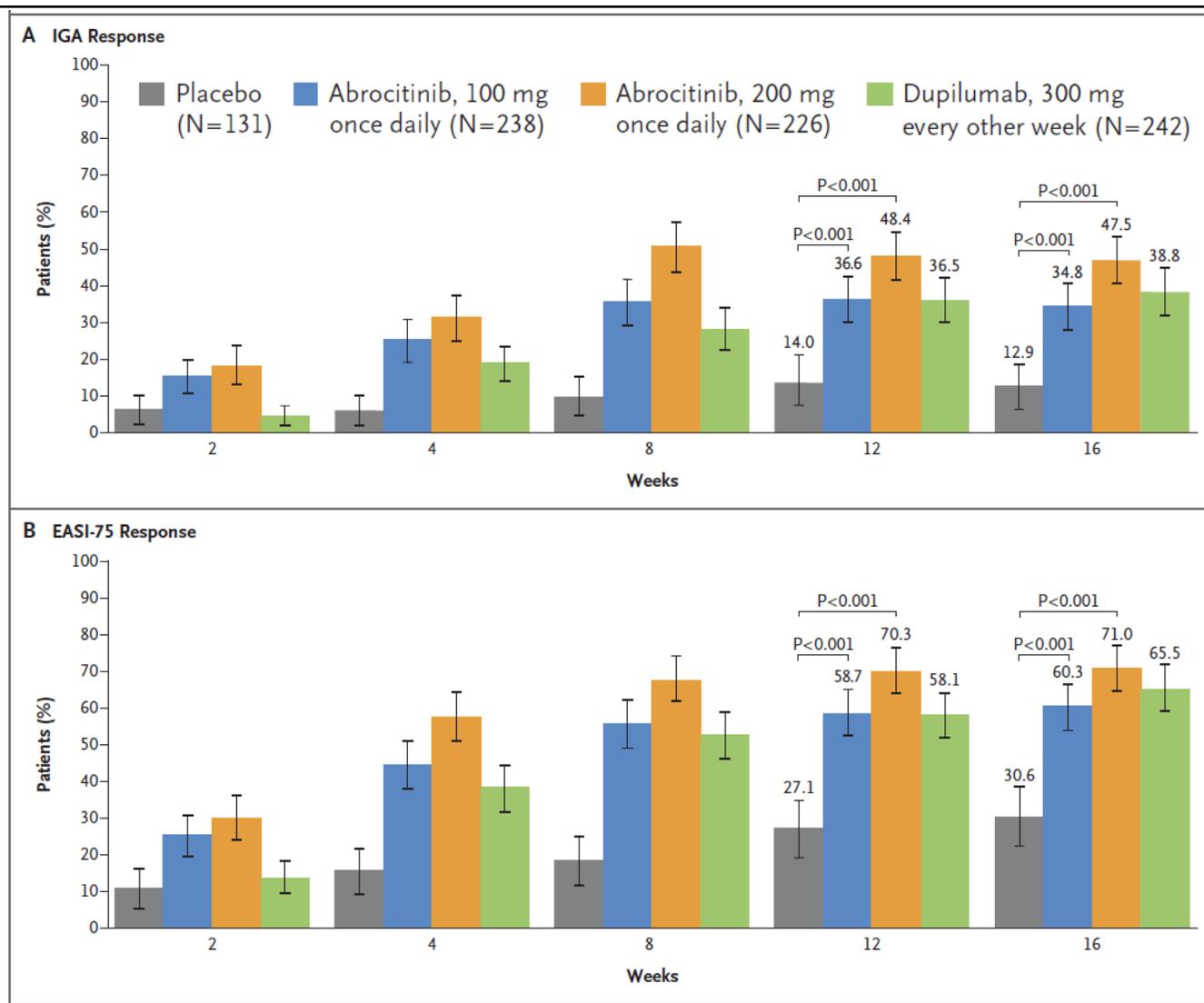
Pfizer的Abrocitinib (JAK1抑制剂) 是在AD适应症中进度最快的JAK抑制剂之一，已经向美国FDA提交上市申请，用于治疗12岁以上人群的中重度AD。Abrocitinib在关键3期临床中与安慰剂和度普利尤单抗分别做了对照，试验结果表明，**Abrocitinib高剂量组**和**低剂量组**对比安慰剂在IGA 0/1比例、EASI-75、NRS改善等关键有效性指标中均有显著改善，并且对照度普利尤单抗均为非劣效。

图：Tralokinumab临床有效性数据



资料来源：DOI 10.1111/bjd.19574、国信证券经济研究所整理

图：Abrocitinib临床有效性数据



资料来源：DOI 10.1111/bjd.19574、国信证券经济研究所整理

JAK1抑制剂Upadacitinib头对头度普利尤单抗取得优效数据

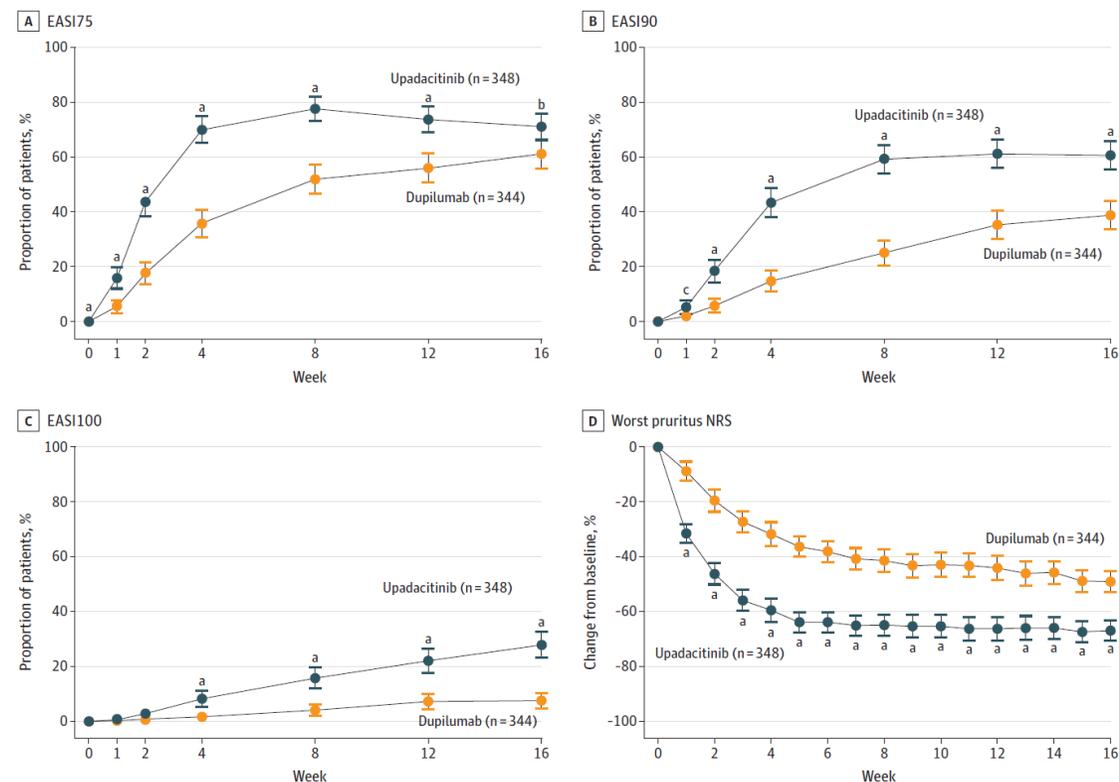
Upadacitinib是另一个在研的JAK抑制剂 (JAK1)。在一项Upadacitinib和度普利尤单抗头对头的3期临床 (Heads Up试验) 中, 18岁以上的成年中重度AD患者分别接受Upadacitinib和度普利尤单抗单药治疗, Upadacitinib在主要临床终点16周的EASI 75指标优于度普利尤单抗 (71% vs 61%, $p=0.006$), 并且在16周的次要终点EASI 90/EASI 100/NRS的改善等指标中均显著占优。**这项头对头的试验表明, 在16周的时间维度上, Upadacitinib对成人中重度AD的有效性优于度普利尤单抗。同时, Upadacitinib在1周/2周的症状改善上也占优势, 这也说明了JAK抑制剂起效快, 短时间维度的效果好的特点。**

表：Heads Up试验有效性数据

	Dupilumab (300mg Q2W)	Upadacitinib (30mg)	p value
n=	344	348	
EASI 75	61%	71%	0.006
EASI 90	39%	61%	< 0.001
EASI 100	8%	28%	< 0.001
最大NRS的改善	-49%	-67%	< 0.001
最大NRS的改善 ≥ 4 的比例	36%	55%	< 0.001

资料来源：艾伯维官网、国信证券经济研究所整理

图：Heads Up试验有效性数据



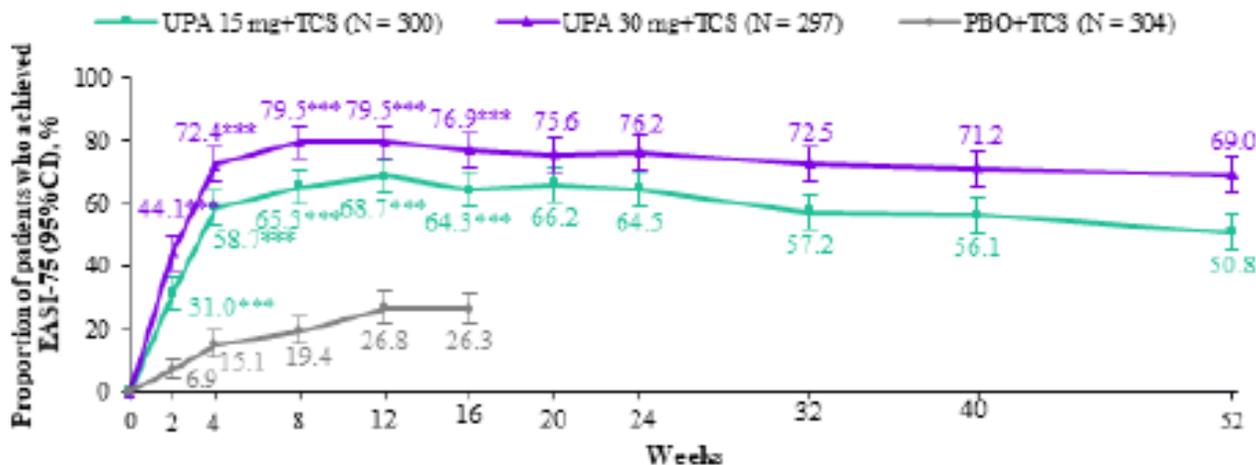
资料来源：doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023、国信证券经济研究所整理

JAK抑制剂的长期有效性得到一定的验证

在Upadacitinib的3期临床试验 (AD Up , NCT03568318) 中，共有901名中重度AD患者 (≥ 12 岁) 接受了1 : 1 : 1的分组 (Upa 30mg+TCS、Upa 15mg+TCS、安慰剂+TCS) ，其中接受Upadacitinib治疗的患者在16周时EASI-75显著优于安慰剂对照组 (76.9% vs 64.3% vs 26.3) ；**Upadacitinib的有效性得到长期的维持，在52周时，30mg组和15mg组的EASI-75分别为69.0%和50.8%，比16周时略有下降。**

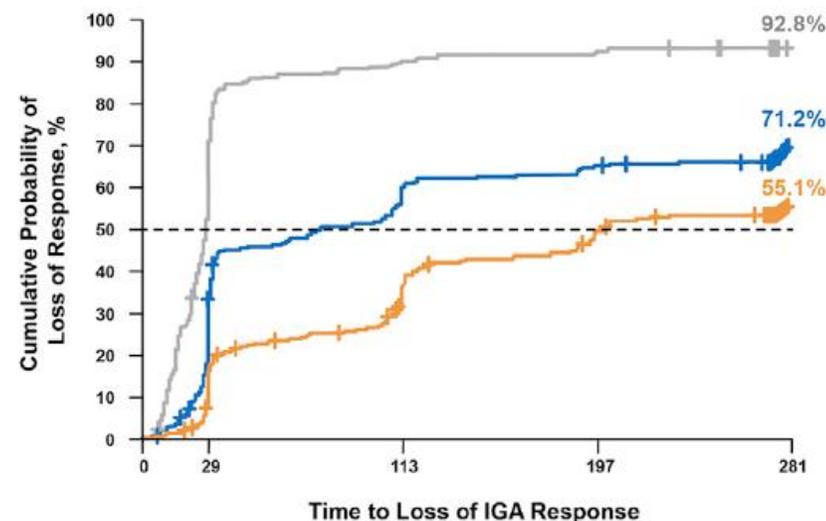
Abrocitinib停药后患者症状出现反弹。在Abrocitinib的3期临床 (JADE) 中，部分患者停药后在出现了症状的反弹。在对治疗有响应的患者中，出现IGA评分 ≥ 2 的患者在1个月内快速增加。

图：Upadacitinib的52周EASI-75数据



资料来源：doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.036、国信证券经济研究所整理

图：Abrocitinib停药后患者IGA反应



资料来源：doi.org/10.1016/j.jaad.2021.05.075、国信证券经济研究所整理

目前获得FDA批准上市的JAK抑制剂包括辉瑞的Tofacitinib (XELJANZ)、礼来的Baricitinib (OLUMIANT) 和艾伯维的Upadacitinib (RINVOQ) , 主要用于中重度类风湿性关节炎 (RA) 的治疗。由于JAK抑制剂属于系统性的免疫抑制剂, 每一款上市时均被美国FDA要求加上黑框警示, **提示口服JAK抑制剂可能带来的严重感染 (包括肺炎、带状疱疹、尿路感染、结核病等)、恶性肿瘤以及血栓的风险。**

2021年9月2日, FDA要求已上市的3款JAK抑制剂必须包含对严重的心脏相关事件、癌症、血栓、甚至死亡的警告; **并且, 它们的适应症被限制在至少对于一种TNF抑制剂不响应或不耐受的患者。**

图：JAK抑制剂说明书中的黑框警示

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, 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. (5.1)
- If a serious infection develops, interrupt XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral Solution until the infection is controlled. (5.1)
- Prior to starting XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral Solution, perform a test for latent tuberculosis; if it is positive, start treatment for tuberculosis prior to starting XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral Solution. (5.1)
- Monitor all patients for active tuberculosis during treatment, even if the initial latent tuberculosis test is negative. (5.1)
- Thrombosis, including pulmonary embolism, deep venous thrombosis and arterial thrombosis have occurred in patients treated with XELJANZ and other Janus kinase inhibitors. Rheumatoid arthritis patients with at least one cardiovascular (CV) risk factor had a higher rate of all-cause mortality and thrombosis with XELJANZ 10 mg twice daily vs. 5 mg twice daily or TNF blockers. (5.2, 5.4)
- Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with XELJANZ, including an increased rate of Epstein Barr Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder. (5.3)

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)

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 RINVOQ. (5.1)
- If a serious infection develops, interrupt RINVOQ until the infection is controlled. (5.1)
- Prior to starting RINVOQ, perform a test for latent tuberculosis; if it is positive, start treatment for tuberculosis prior to starting RINVOQ. (5.1)
- Monitor all patients for active tuberculosis during treatment, even if the initial latent tuberculosis test is negative. (5.1)
- Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with RINVOQ. (5.2)
- Thrombosis, including deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and arterial thrombosis, have occurred in patients treated with Janus kinase inhibitors used to treat inflammatory conditions. (5.3)

Tofacitinib的安全性存疑，FDA态度较为谨慎

由于另一款JAK抑制剂Tofacitinib上市时间较早（2012年），它的长期安全性数据值得关注。一项上市后的安全性研究（ORAL Surveillance）录入了4362名50岁以上且有至少一项心血管风险因素的类风湿性关节炎患者，对于使用Tofacitinib和TNF抑制剂的长期安全性进行了观察。试验结果表明，**相比TNF抑制剂，Tofacitinib显著增加了心血管相关不良反应和恶性肿瘤的事件数。**

FDA对于JAK抑制剂的审批较为谨慎。出于风险/收益比的考虑，FDA在2020年拒绝了吉利德的JAK抑制剂filgotinib的上市申请。并且，FDA今年推迟了辉瑞的Abrocitinib（特应性皮炎）的上市申请和Tofacitinib（强直性脊椎炎）的补充申请的审评。

表：Tofacitinib vs TNF抑制剂的长期安全性数据对比

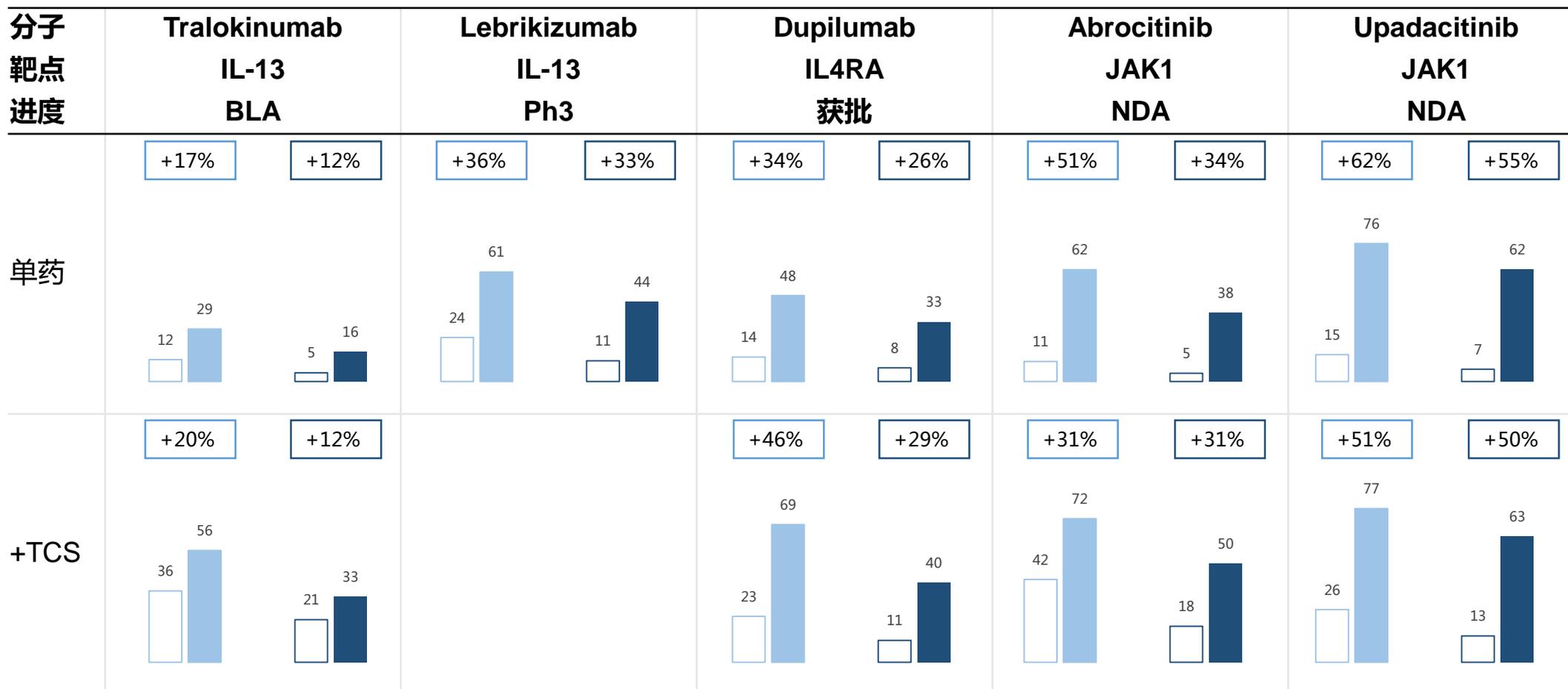
不良反应	心血管相关不良反应				恶性肿瘤			
	Tofacitinib 5mg BID	Tofacitinib 10mg BID	Tofacitinib 合计	TNFi	Tofacitinib 5mg BID	Tofacitinib 10mg BID	Tofacitinib 合计	TNFi
人数 (N)	1455	1456	2911	1451	1455	1456	2911	1451
事件数 (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)	62 (4.26)	60 (4.12)	122 (4.19)	42 (2.89)
人-年	5166.32	4871.96	10038.28	5045.27	5491.48	5311.71	10803.19	5482.3
IR (95%CI) (每100人-年发生的事件数)	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (95%CI) tofacitinib vs TNFi	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33* (0.91, 1.94)		1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48* (1.04, 2.09)	

资料来源：Pfizer官网、国信证券经济研究所整理。*Tofacitinib对比TNF抑制剂有显著性差异。

AD有效性横向比较：度普利尤单抗是表现优秀的生物制剂

目前AD适应症研发进度靠前的包括JAK抑制剂和其他靶点的单抗，只有Upadacitinib在头对头的16周有效性数据中胜过度普利尤单抗，其他分子均表现出me-too（或me-worse）的有效性。**度普利尤单抗是上市最早、且有效性优秀的生物制剂。**

表：AD适应症各分子有效性（16周EASI-75、EASI-90）比较



资料来源：各学术文献、国信证券经济研究所整理

注：浅蓝色为EASI-75、深蓝色为EASI-90数据，空心柱体为安慰剂对照组数据。部分分子披露多个3期临床数据，在表中取其均值。

AD安全性横向比较：度普利尤单抗副反应较轻

度普利尤单抗的安全性优秀，不良反应主要是结膜炎和局部注射反应，且程度较轻。JAK1单抗的不良反应主要包括带状疱疹、痤疮、上呼吸道感染等；并有几例患者在Upadacitinib治疗时发生肿瘤。

表：AD适应症各分子安全性（16周/12周）比较

	Dupilumab				Abrocitinib			Upadacitinib					
	单药		+TCS		单药			单药		+TCS			
	安慰剂	300mg Q2W	安慰剂	300mg Q2W	安慰剂	100mg	200mg	安慰剂	15mg	30mg	安慰剂	15mg	30mg
TEAEs	68.6%	69.0%	69.4%	72.0%	57.1%	69.2%	77.9%	55.8%	58.2%	67.4%	62.7%	66.7%	72.4%
SAEs	5.3%	2.4%	1.9%	1.9%	3.9%	3.2%	3.2%	2.9%	2.0%	2.6%	3.0%	2.3%	1.3%
导致试验终止的AEs	1.5%	1.3%	0.9%	0.0%	/	/	/	4.3%	2.7%	3.2%	2.3%	1.3%	1.3%
死亡	0.0%	0.0%	/	/	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
严重的感染	/	/	/	/	/	/	/	0.4%	0.5%	0.7%	1.0%	1.0%	0.0%
机会致病的感染 (除肺结核和带状疱疹)	/	/	/	/	/	/	/	0.7%	0.5%	0.5%	0.0%	1.0%	1.3%
疱疹性湿疹	0.7%	0.6%	/	/	1.3%	1.3%	0.0%	0.7%	0.5%	0.5%	0.0%	1.0%	1.3%
带状疱疹	0.4%	0.2%	/	/	0.0%	0.6%	1.3%	0.4%	2.0%	1.6%	1.0%	1.0%	1.7%
活动性结核	/	/	/	/	/	/	/	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
皮肤肿瘤(除黑色素瘤)	/	/	/	/	/	/	/	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.3%
其他恶性肿瘤	/	/	/	/	/	/	/	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.3%
淋巴瘤	/	/	/	/	/	/	/	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
肌酸磷酸激酶上升	/	/	/	/	/	/	/	2.1%	4.5%	4.9%	2.3%	4.3%	6.1%
嗜中性粒细胞减少	/	/	/	/	/	/	/	0.5%	1.1%	3.7%	0.0%	0.7%	1.0%
痤疮	/	/	/	/	/	/	/	2.1%	9.7%	15.9%	2.0%	10.0%	13.8%
上呼吸道感染	2.2%	2.8%	0.9%	0.9%	6.5%	7.1%	3.2%	5.7%	7.9%	9.7%	7.3%	7.0%	7.7%
口腔疱疹	1.8%	3.7%	0.0%	2.8%	0.0%	1.9%	0.6%	/	/	/	1.7%	5.0%	7.7%
局部注射反应	6.1%	11.0%	0.0%	0.9%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
结膜炎	0.7%	4.3%	2.8%	11.2%	/	/	/	/	/	/	/	/	/

资料来源：各学术文献、国信证券经济研究所整理。注：度普利尤单抗、Upadacitinib为16周数据，Abrocitinib为12周数据。灰色底色表示对比安慰剂组增加。

安全性对比：度普利尤单抗优于JAK抑制剂

图：度普利尤单抗与Abrocitinib、Upadacitinib的不良反的头对头比较

Table 3. Summary of Adverse Events.

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

Table 3. TEAEs Through Week 16 for All Patients Receiving 1 Dose or More of Study Drug

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 ^b	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)
AEs of special interest		
Serious infections	2 (0.6)	4 (1.1)
Opportunistic infection, excluding tuberculosis and herpes zoster ^c	0	1 (0.3)
Herpes zoster	3 (0.9)	7 (2.0)
Active tuberculosis	0	0
Nonmelanoma skin cancer ^d	1 (0.3)	0
Malignant neoplasm, excluding NMSC ^e	0	0
Lymphoma	0	0
Hepatic disorder ^f	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)
Adjudicated major adverse cardiovascular events	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events	0	0
TEAEs reported by ≥5% in either treatment group		
Acne ^g	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)

AD治疗范式分层分流，中重度患者中IL-4/13占据核心地位

患者人数

治疗意愿
用药时长

轻度 (mild) :

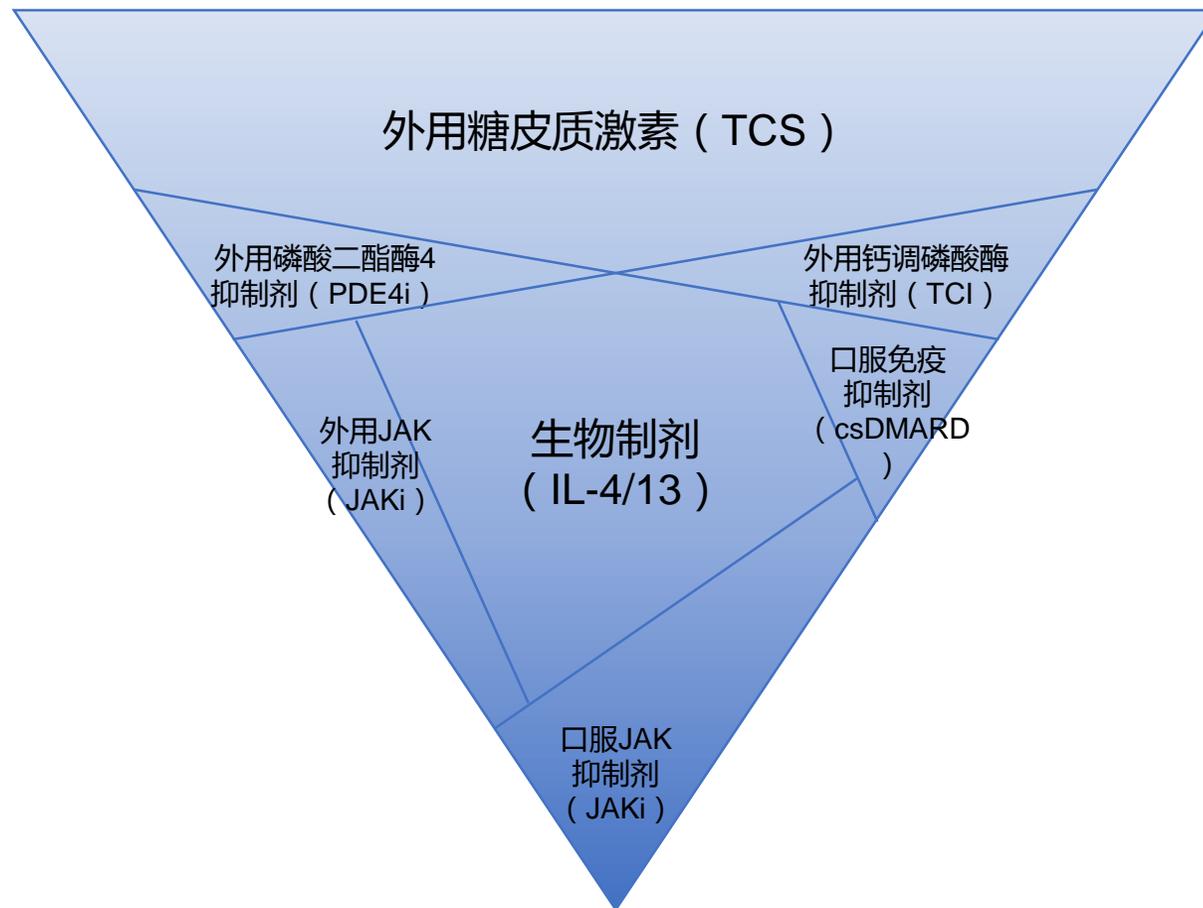
- EASI 0-6
- IGA 1-2
- BSA 0-16%

中度 (moderate) :

- EASI 6-23
- IGA 3
- BSA 16-40%

重度 (severe) :

- EASI 23-72
- IGA 4-5
- BSA \geq 40%



外用制剂 (topical) : 生物制剂 (biologic) : 口服制剂 (oral) :

- 外用糖皮质激素 (TCS)
- 外用CaN抑制剂 (TCI)
- 外用PDE4抑制剂
- 外用JAK抑制剂

- IL4RA单抗
- IL13单抗
- 其他新靶点

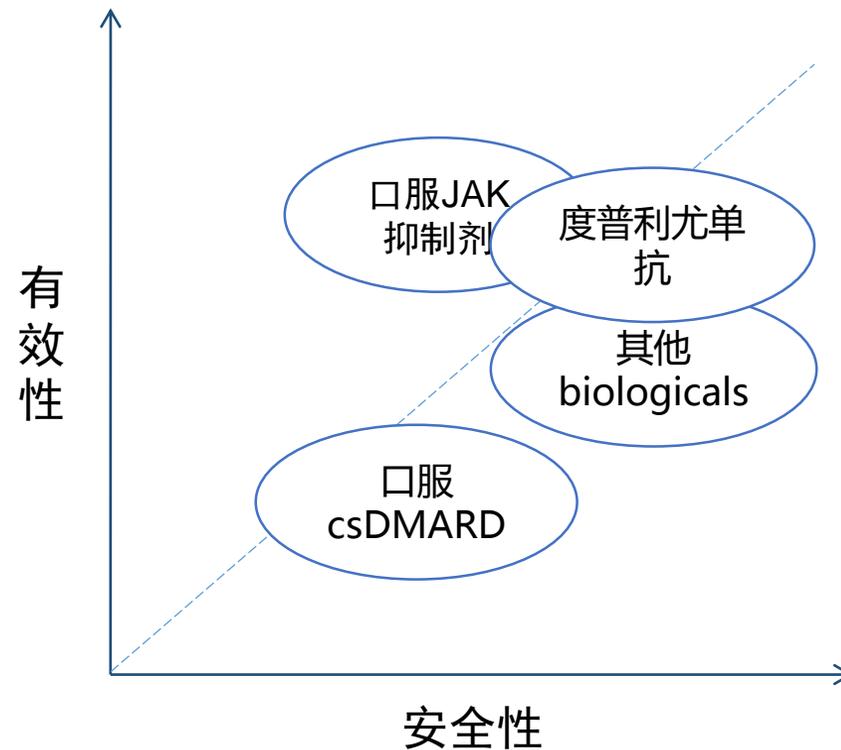
- 口服糖皮质激素 (OCS)
- 口服CaN抑制剂 (如环孢素)
- 口服csDMARD (如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等)
- 口服JAK抑制剂

度普利尤单抗对中重度AD的有效性优秀。相比于传统csDMARD，度普利尤单抗首次把中重度AD的疗效提升至EASI-75的水平，解决的大量患者的unmet need。度普利尤单抗同时抑制IL-4和IL-13，是抑制Th2通路的最佳分子，也是临床上有效性优秀的生物制剂。JAK抑制剂起效快，Upadacitinib在16周的有效性数据上优效于度普利尤单抗；长期来看，度普利尤单抗的有效性可以得到很好的维持。

度普利尤单抗安全性优于JAK抑制剂。度普利尤单抗特异性靶向Th2通路，临床不良反应主要是轻度的结膜炎以及局部注射反应。JAK抑制剂为较广谱的免疫抑制剂，治疗中会增加带状疱疹、严重感染、恶性肿瘤等的风险。在头对头的试验中，度普利尤单抗的安全性数据优于JAK抑制剂。

AD分层治疗，IL4RA单抗占据核心位置。特应性皮炎患者人数众多，轻度患者可以通过皮质激素等外用制剂得到缓解，中重度AD患者需要通过系统用药缓解症状。度普利尤单抗的有效性、安全性数据优秀，且能长期维持，将会成为中重度AD的核心治疗手段；并且，度普利尤单抗在12岁以下儿童的市场预计将维持独家的格局。口服JAK抑制剂虽然有快速起效的优势，但其安全性隐患在慢病用药中更为突出，预计将会作为度普利尤单抗不响应或不耐受患者的治疗手段。

图：特应性皮炎系统用药临床对比示意图



资料来源：国信证券经济研究所整理

- [**01**] 缘起：重磅炸弹度普利尤单抗，国产快速跟随
- [**02**] Th2通路：IL4RA适应症谱最为广阔
- [**03**] 特应性皮炎：IL4RA占据核心位置
- [**04**] 自免领域的快速跟随者：康诺亚
- [**05**] 附录：特应性皮炎的其他信号通路及靶点

康诺亚：自免领域的快速跟随者

康诺亚 (2162.HK) 专注于自体免疫和肿瘤领域的创新药的研发。公司的核心资产是IL-4R α 单抗CM310，目前正进行中重度AD和CRSwNP的2期临床；其他重要资产包括TSLP单抗CM326和Claudin18.2-ADC药物CMG901。公司的在研分子进度靠前，且包括单抗、双抗、ADC等不同药物形态，是具备强大的自主研发能力的Biotech公司。

图：康诺亚研发管线

候選藥物	靶點 (形態)	重點適應症	狀態							商業權利	首次公示日期	預計里程碑事件		
			先導化合物確定	臨床前	臨床試驗申請	I期	II期	III期	合作夥伴					
★ CM310	IL-4R α (mAb)	中重度AD—成年	中國試驗							全球	2021年1月28日 (IIb期)	於2022年1H啟動III期 於2023年向國家藥監局提交NDA		
		中重度AD—兒童&青少年								全球				
		CRSwNP	中國試驗							全球				
	CM326	TSLP (mAb)	中重度嗜酸性哮喘	中國試驗							石藥集團 CSPC	全球 (中國大陸除外)	2021年2月26日 (II期)	於2022年啟動III期
			中重度哮喘	中國試驗							全球	2019年8月5日 (I期)		
			CRSwNP								全球	2021年4月13日 (I期)		
CM338	MASP-2 (mAb)	中重度哮喘	中國試驗							全球				
		CRSwNP								全球				
		中重度AD								全球				
		COPD								全球				
CMG901	Claudin 18.2 (ADC)	實體瘤	中國試驗							石藥集團	全球	2020年12月9日 (I期)	於2022年進行劑量擴增	
		胃痛及GEJ癌	美國試驗							石藥集團	全球		自2022年至2024年啟動 初步試驗	
	CD38 (mAb)	RRMM、淋巴瘤及 其他血液系統惡性腫瘤	中國試驗							全球	2021年3月15日 (I期)	於2021年1H招募1期 首名受試者		
		淋巴瘤及實體瘤	中國試驗							天隆藥業	全球	2020年11月27日 (I期)		
	CD20 x CD3 (雙特異性)	淋巴瘤								INNOCARE	全球			
		MM								全球			於2021年向國家藥監局 提交臨床試驗申請	
	GPC3 x CD3 (雙特異性)	實體瘤								全球			於2021年向國家藥監局 提交臨床試驗申請	
		腫瘤								全球			於2021年向國家藥監局 提交臨床試驗申請	

★ 核心產品 + 關鍵產品

资料来源：康诺亚招股书、国信证券经济研究所整理

表：康诺亚发展里程碑

年份	里程碑
2016年	公司的主要营运附属公司成都康诺亚9月成立 公司于10月进行天使轮融资，筹集资金人民币16.5百万元
2018年	公司于5月进行A轮融资，筹集资金约25.2百万美元
2019年	公司于7月获得国家药监局对CM310的临床试验申请批准并于9月启动1期试验 公司于12月进行B轮融资，筹集资金约59.1百万美元
2020年	公司于5月获得国家药监局对MIL95/CM312的临床试验申请批准 公司于6月启动1b/2a期临床试验，以评估CM310对中重度特应性皮炎患者的效果 公司于10月获得国家药监局对CMG901的临床试验申请批准，并于12月启动首例患者给药 公司于11月获得国家药监局对CM313的临床试验申请批准 公司于11月启动2b期临床试验，以评估CM310对中重度特应性皮炎患者的效果，并于12月启动2期试验，以评估CM310对慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的效果
2021年	公司于2月进行C轮融资，筹集资金约130百万美元 公司于3月获得国家药监局对CM326的临床试验申请批准 公司于3月获得FDA对CMG901的临床试验申请批准 公司与石药集团合作开发CM310的中重度哮喘适应症的2期临床试验获批

资料来源：康诺亚招股书、国信证券经济研究所

公司的管理层具备深厚的专业背景和丰富的产业经验



公司的董事会主席兼CEO陈博士曾经是君实生物的创始人，并领导了首个国产PD-1单抗特瑞普利单抗的开发工作；王博士领导了Opdivo的开发工作，而徐博士曾是罗氏的高级科学家。公司的药物发现即开发工作由陈博士和王博士共同领导。陈博士通过Moonshot和Eagle Hero拥有公司34.24%的股份，是公司的实控人，核心管理层也均有持股。

表：康诺亚管理团队履历

姓名	职务	工作	履历
Bo Chen 博士	董事会主席兼CEO	领导药物发现及开发工作	曾任君实生物创始人、主席兼行政总裁，曾领导中国首个获批的国产PD-1单抗特瑞普利单抗的开发工作。Chen博士于纽约阿尔伯特·爱因斯坦医学院取得开发及分子生物学博士学位。
Changyu Wang 博士	高级副总裁	监管药物发现和开发团队工作，并领导临床前评估及药物转化	Wang博士领导开发了世界上第一个PD-1抗体，即BMS的nivolumab (Opdivo)。加入公司前，Wang博士在Chiron、Medarex、BMS和辉瑞担任高级研究及管理角色。Wang博士在美国科罗拉多大学厄获得博士学位，并在哈佛大学及麻省理工学院做博士后研究员。
徐刚博士	高级副总裁	领导药物发现工作	徐博士曾为罗氏的高级科学家。徐博士自北京协和医学院获得免疫学博士学位，并曾为马里兰大学医疗中心博士后研究员。
Qian Jia 博士	高级副总裁	负责CMC及监管事务	Jia博士在制药业有超过30年的经验。加入公司前，Jia博士曾为华北制药集团新药研究开发有限责任公司的首席科学家及副总裁，并为两家生物技术公司的CMC及监管事务主管。
Yan Zhang 博士	副总裁	领导临床开发团队	Zhang博士有超过十年跨国制药公司（包括赛诺菲、杨森、诺华及拜耳）以及领先本地生物技术及CRO公司（包括海和药物及康德弘翼）临床开发经验。Zhang博士自北京大学医学部取得临床医学硕士，并为中国的持牌执业医师。

资料来源：康诺亚招股书、国信证券经济研究所整理

CM310在中重度特应性皮炎的早期临床数据优秀

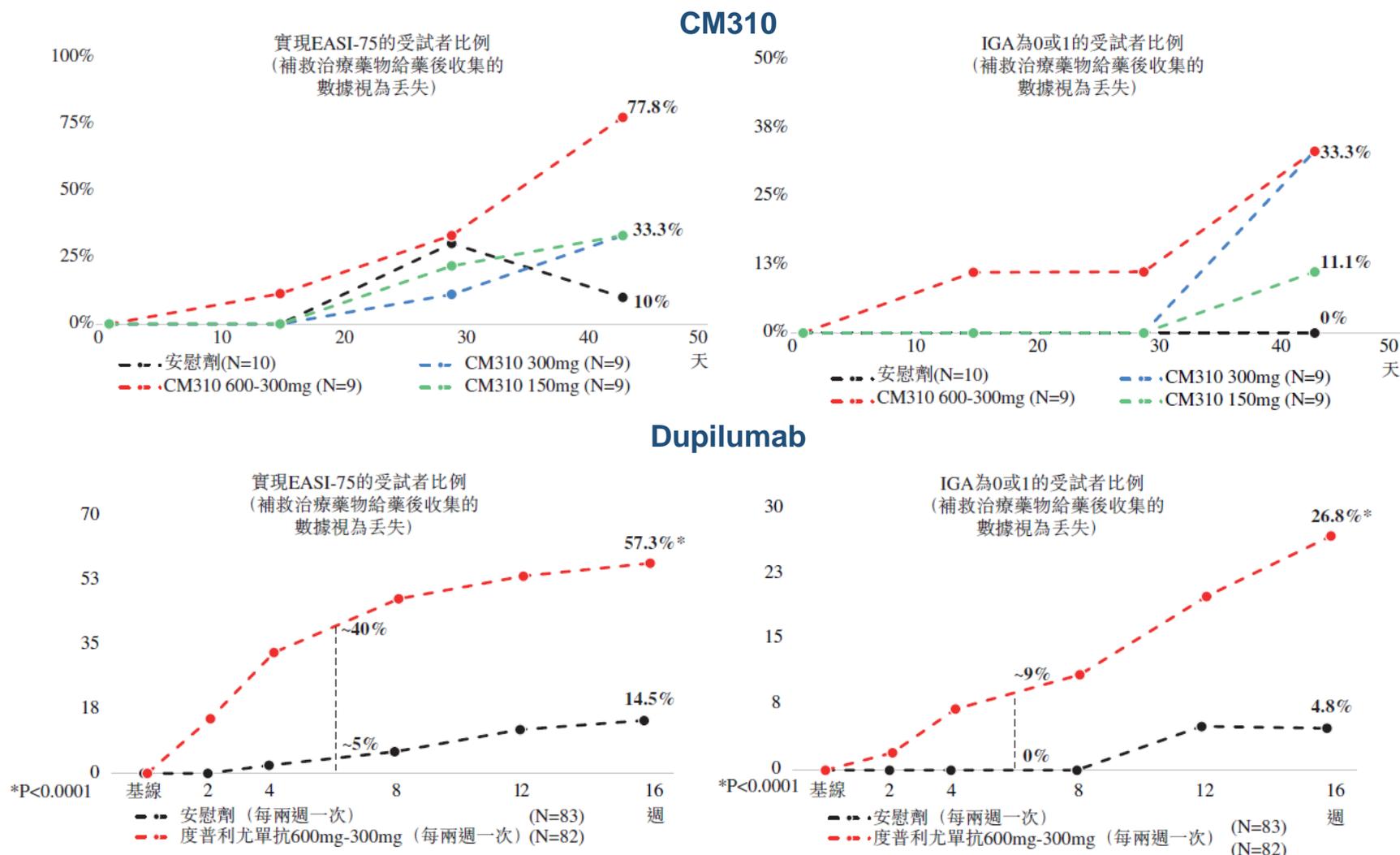
在对中重度AD患者的1b/2a期临床试验中，CM310的高剂量组在第43天时的EASI-75比例达到77.8%，而对照组的比例是10.0%

($p=0.005$)；高剂量组的IGA 0/1比例为33.3%，而对照组的比例是0% ($p=0.087$)。

作为对比，根据Dupilumab在中国的3期临床试验的数据，Dupilumab在43天时的EASI-75比例为40%（安慰剂组5%），IGA 0/1的比例为33.3%（安慰剂组为0%）。

CM310在早期临床数据中表现出不逊色于Dupilumab的有效性数据。并且，在临床前的体外试验中，CM310也表现出了比Dupilumab更好的对IL-4和IL-13的抑制能力。

图：CM310与Dupilumab中国临床数据对比



资料来源：康诺亚招股书、国信证券经济研究所整理

CM310将快速推进中重度AD和CRSwNP的临床以及注册



特应性皮炎适应症计划于2023年提交NDA。 CM310已经完成中重度特应性皮炎的1a/2b期临床，目前正在进行2b期临床，关键临床终点为给药16周后的有效性指标。公司计划于2022年上半年启动特应性皮炎的3期试验，并于2023年向国家药监局提交NDA。并且，公司已于2021年8月向NMPA提交了儿童及青少年中重度特应性皮炎的临床申请。

其他适应症同时推进。 CM310正在进行CRSwNP的2期临床，并计划于2022年进行3期临床。CM310在中重度哮喘的1期临床已经完成，并且，公司以及已经与石药集团达成在中国大陆地区开发和商业化CM310中重度哮喘、慢性阻塞性肺疾病和其他呼吸疾病适应症的合作。

表：CM310临床情况

适应症	临床阶段	临床设计	主要临床终点	次要临床终点
中重度特应性皮炎	ph2b	多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，拟招募120名患者，1：1：1分组，分别是CM310 600mg-300mg Q2W组，300mg-150mg Q2W组和安慰剂组，用药时长为16周	EASI-75	IGA 0/1，EASI-90，EASI-50，NRS改善≥4的比例等
慢性鼻窦炎伴鼻息肉	ph2	多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，拟招募56名患者，1：1分组，分别是CM310 300mg Q2W和安慰剂，用药时长为16周	CM310在降低内窥镜鼻息肉评分（NPS）及鼻塞评分（NCS）方面的功效	其他功效指标、生活素质的改善、安全性、耐受性等
中重度哮喘	ph1	随机、双盲、安慰剂对照试验，拟招募32名患者，分别给予75mg/150mg/300mg/600mg CM310或安慰剂（单次给药）	不良事件、体格检查、生命体征等	PK、PD、ADA

资料来源：Insight、康诺亚招股书、国信证券经济研究所整理

AD中国临床开发格局：以IL4RA单抗和JAK抑制剂为主

中国中重度特应性皮炎的临床开发集中在IL-4R α 单抗和JAK抑制剂，除了已经获批上市的度普利尤单抗，进度较快的是三个JAK抑制剂，分别是辉瑞的Abrocitinib（NDA）、艾伯维的Upadacitinib（ph3）和恒瑞医药的SHR0302（ph3）；泽璟制药的杰克替尼也处于2期临床阶段。IL-4R α 单抗中进度最快的是康诺亚的CM310和康乃德的CBP-201（ph2），荃信生物、麦济生物和三生国健的IL-4R α 单抗正在进行1期临床。

表：中重度AD中国临床开发格局

公司	分子	靶点	年龄组	进度	目标入组	时间	登记号
赛诺菲	Dupilumab	IL-4R α	≥ 18	获批上市	NA	2020/6/19	NA
辉瑞	Abrocitinib	JAK1	≥ 12	申报上市	NA	2021/3/16	NA
艾伯维	Upadacitinib	JAK1	≥ 12	ph3	国内: 51 ; 国际: 810	2018/12/21	CTR20182370
恒瑞医药	SHR0302	JAK1	≥ 12	ph3	国内: 265 ; 国际: 330	2021/7/28	CTR20211768
康诺亚	CM310	IL-4R α	≥ 18	ph2	国内: 120	2021/1/28	CTR20210141
康乃德	CBP-201	IL-4R α	≥ 18	ph2	国内: 255	2021/7/2	CTR20211538
泽璟制药	杰克替尼	JAK	≥ 18	ph2	国内: 161	2020/9/7	CTR20201120
荃信生物	QX005N	IL-4R α	≥ 18	ph1	国内: 30	2021/8/12	CTR20211996
麦济生物	MG-K10	IL-4R α	≥ 18	ph1		2021/8/10	CTR20211954
三生国健	611	IL-4R α	≥ 18	ph1/2	国内: 24	2021/8/4	CTR20211913

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

CM326：TSLP单抗，竞争格局良好

TSLP是一种重要的上皮细胞源性细胞因子，在多种炎症反应的上游产生，并参与多种过敏性疾病。TSLP已被证明在2型免疫反应中有多种作用，主要是通过调节树突细胞（DC）的功能实现：促进树突细胞的成熟及分化，和促使CD4+T细胞分化成T_H2细胞，并分泌IL-4、IL-5和IL-13。TSLP可以促进先天淋巴样细胞（ILC）、肥大细胞、NKT细胞及嗜酸性粒细胞等多种先天免疫细胞产生细胞因子，并促进一部分嗜碱性粒细胞的发育及功能。最后，TSLP可能对T_H1和T_H17细胞有影响，尽管影响程度可能不及对T_H2细胞的影响。

CM326是继安进的Tezepelumab、诺华的CSJ117之后的第三个TSLP单抗，目前正在进行哮喘的1期临床。全球进展最快的TSLP单抗Tezepelumab已经向FDA递交了哮喘适应症的BLA。虽然IL-4R α 单抗、IgE单抗、IL-5单抗等均已获批哮喘适应症，但在2型生物标志物低表达的患者中有效性不佳。**TSLP单抗适合广泛人群的哮喘适应症，可以解决低2型过敏性疾病患者的临床需求。**

表：TSLP单抗全球研发格局

药品成分	研发机构	靶点	全球在研状态	中国在研状态	全球状态时间	中国状态时间
Tezepelumab	安进/ 阿斯利康	TSLP	临床III期: 哮喘,鼻息肉,慢性鼻窦炎, 慢性鼻窦炎伴鼻息肉病 临床II期: 特应性皮炎,慢性阻塞性 肺疾病,自发性荨麻疹 批准临床: 鼻窦炎	临床III期: 哮喘,鼻息肉,慢性鼻窦炎, 慢性鼻窦炎伴鼻息肉病 批准临床: 鼻窦炎	2017-11-09	2017-11-09
CSJ 117	诺华	TSLP	临床II期: 哮喘,慢性阻塞性肺疾病	暂无进度	2020-05-06	
CM326	康诺亚	TSLP	暂无进度	临床I期: 哮喘		2021-04-13

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

CMG901：进度领先的Claudin18.2-ADC

康诺亚的CMG901是全球领先进入临床阶段的Claudin18.2-ADC，该靶点研发竞争十分激烈，但ADC形态的药物格局相对单抗较好，CMG901作为首个进入临床的Claudin18.2-ADC，有望取得差异化竞争优势。

表：Claudin 18.2靶点药物中国研发进度

药物形态	公司	分子	靶点	适应症	进度	时间	登记号
单抗	阿斯泰来	Zolbetuximab	Claudin 18.2	1L GEJ (+化疗)	ph3	2019-04-23	CTR20190261
				1L GEJ (+化疗)	ph3	2019-04-19	CTR20190258
	奥赛康	ASKB589	Claudin 18.2	实体瘤	ph1/2	2020-10-29	CTR20202121
	科济生物	AB011	Claudin 18.2	CLDN18.2阳性实体瘤	ph1	2020-05-21	CTR20200515
	迈博斯生物	TST001	Claudin 18.2	实体瘤	ph1	2020-08-03	CTR20201281
	天广实	MIL93	Claudin 18.2	实体瘤	ph1	2020-12-02	CTR20202436
	明济生物	M108	Claudin 18.2	晚期实体瘤	ph1	2021-03-31	CTR20210508
双抗	礼新医药	LM-102	Claudin 18.2	CLDN18.2阳性实体瘤	ph1	2021-07-22	CTR20211708
	安进/百济神州		Claudin 18.2 ; CD3	CLDN18.2阳性GEJ	ph1	2020/2/5	NCT04260191
ADC	苏桥生物/启愈生物	Q-1802	Claudin 18.2 ; PD-L1	晚期实体瘤	ph1	2021-04-14	CTR20210800
	康诺亚	CMG901	Claudin 18.2	无标准治疗晚期实体瘤	ph1	2020-12-09	CTR20202456
	荣昌生物	RC 118	Claudin 18.2	晚期实体瘤	ph1	2021/5/21	NCT04914117
	恒瑞医药	SHR-A1904	Claudin 18.2	晚期实体瘤	ph1	2021-05-17	CTR20210960
				晚期胰腺癌	ph1	2021-06-08	CTR20211290
	石药集团	SYSA1801	Claudin 18.2	CLDN18.2阳性实体瘤	ph1	2021-08-16	CTR20211879
	礼新医药	LM-302	Claudin 18.2		申请临床	2021/8/5	CXSL2101238
CAR-T	科济制药	CT041	Claudin 18.2	≥3L GEJ ; ≥2L 胰腺癌	ph1/2	2020-10-09	CTR20201940
	传奇生物	LB-1904	Claudin 18.2	晚期胃癌	ph1	2020/7/1	NCT04467853

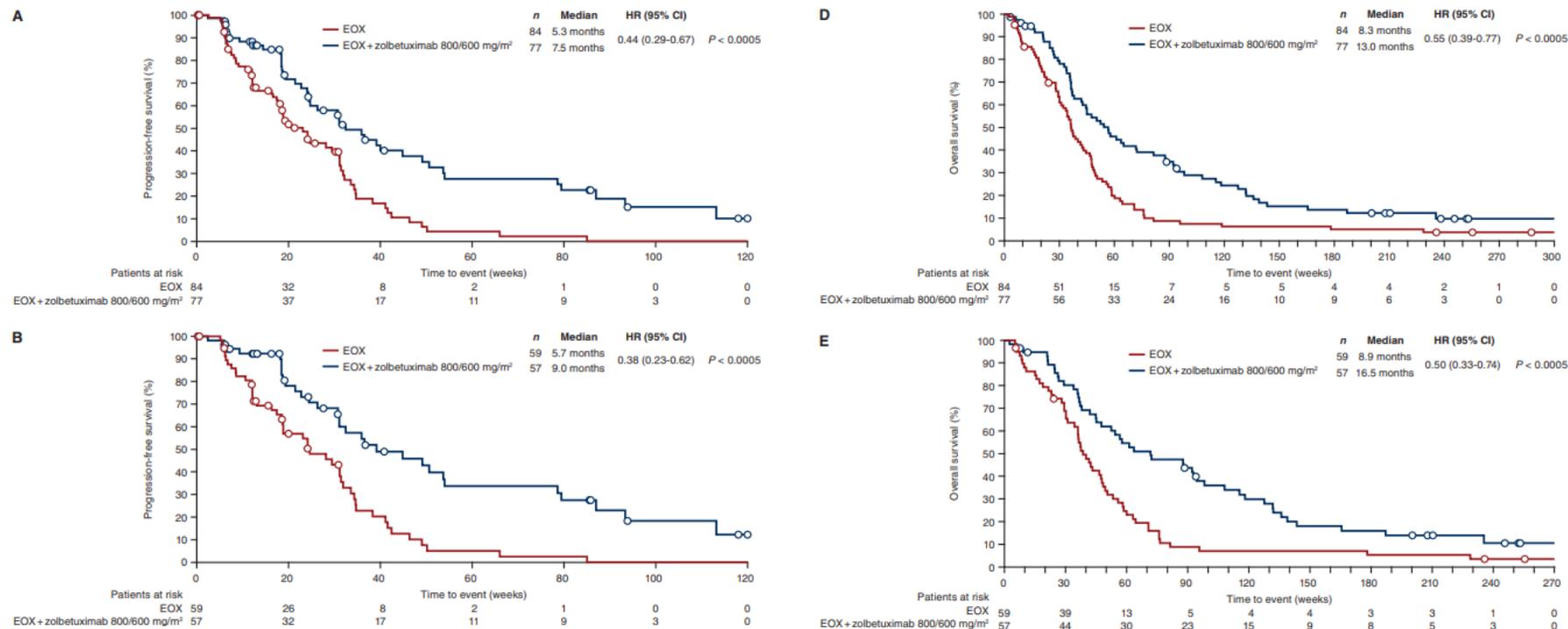
资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

Claudin18.2单抗zolbetuximab的临床数据优异

Claudin蛋白是上皮细胞紧密连接的重要组成部分之一，其异常表达或失调会导致上皮细胞和内皮细胞的结构损伤和功能受损。Claudin18是Claudin家族得重要成员，包括两种亚型蛋白，即Claudin18.1和Claudin18.2；Claudin18.1主要在肺细胞中表达，Claudin18.2则主要表达在胃上皮细胞中。正常生理条件下，Claudin18.2仅在胃粘膜上的分化上皮细胞中表达；病理条件下，Claudin18.2在胃癌、胰腺癌、食管癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌等肿瘤组织中特异性表达。

安斯泰来的zolbetuximab是研发进度最快的Claudin18.2单抗，zolbetuximab的2期临床（FAST）数据显示，zolbetuximab+化疗对照化疗mPFS（7.5 vs 5.3m）和mOS（13.0 vs 8.3m）均有显著提升，其中Claudin18.2高表达的群体获益更大。

图：zolbetuximab (IMAB362) 2期临床有效性数据

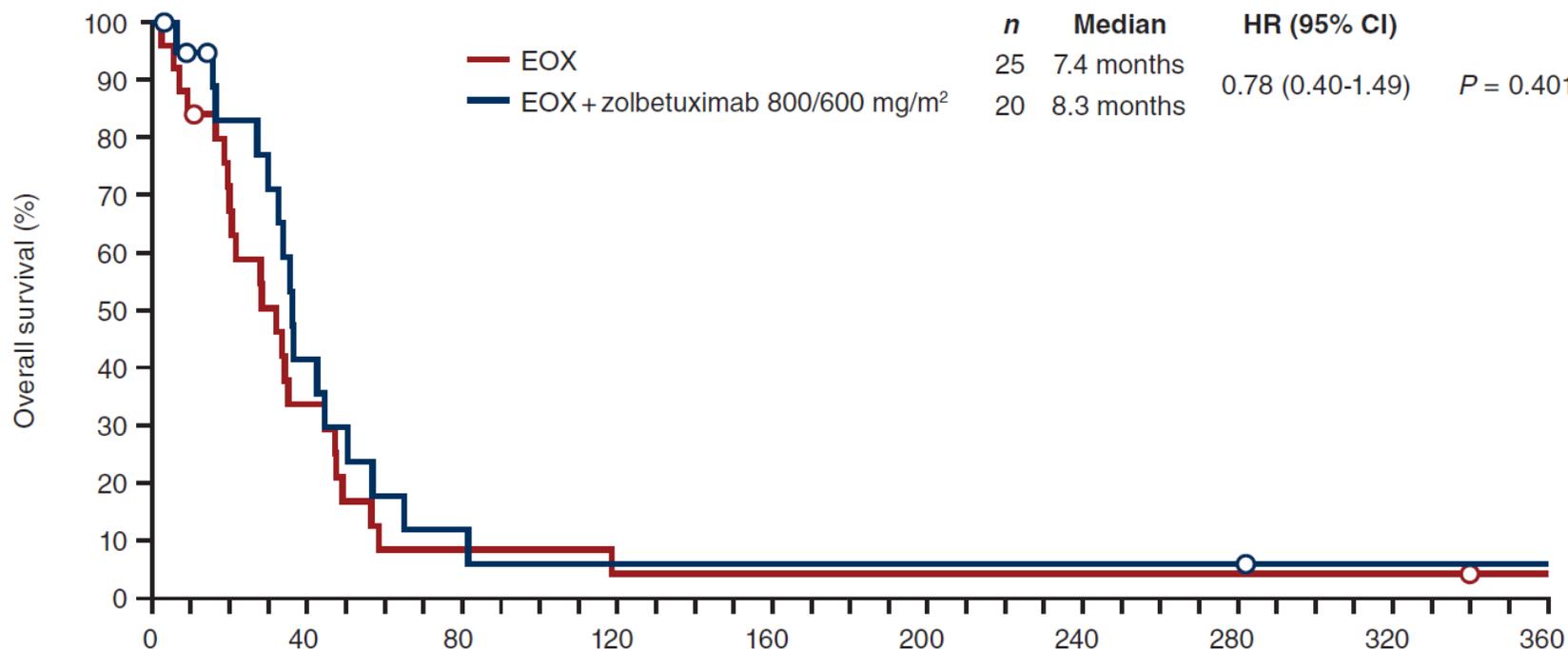


Claudin18.2表达异质性高，CMG901有成为BIC的潜力

虽然zolbetuximab为Claudin18.2阳性的晚期胃癌患者带来生存获益，在Claudin18.2中等表达的患者中（Claudin18.2 \geq 2+的肿瘤细胞占比在40%~69%之间），zolbetuximab+化疗组和化疗组的mPFS和mOS分别为4.3 vs 4.1月和8.3 vs 7.4月，并无显著性差异，即**zolbetuximab不能给Claudin18.2中等表达的患者带来生存获益。**

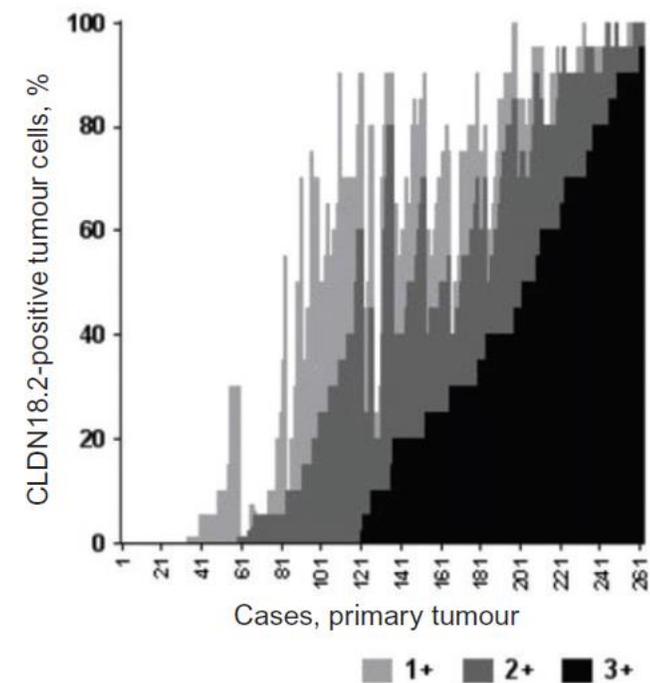
根据一项在日本患者中的研究，肿瘤组织中Claudin18.2表达的异质性较强，其中70%以上的细胞呈现 \geq 2+Claudin18.2表达的占24%，而40%以上的细胞呈现 \geq 2+Claudin18.2表达的占52%。**CMG901作为Claudin18.2-ADC，具有旁杀效应，且临床前数据显示，其母本抗体对于Claudin18.2的亲合力远远优于zolbetuximab，CMG901具备成为best-in-class药物的潜力。**

图：zolbetuximab对Claudin18.2中等表达患者获益不佳



资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005>、国信证券经济研究所整理

图：Claudin18.2在患者中的表达



资料来源：[doi: 10.1093/jjco/hyz068](https://doi.org/10.1093/jjco/hyz068)、国信证券经济研究所整理

CM310销售测算：经风险调整后销售峰值超50亿元



核心假设：1) 以CM310在临床阶段的三大适应症计算销售额，其中中重度AD2024年上市，CRSwNP和哮喘2025年上市；2) CM310上市时年化费用为5万元，之后逐渐下降至2万元左右；3) 各个适应症的销售额根据临床成功的概率进行风险调整。**我们预计CM310合计经风险调整后销售峰值超50亿元。**

表：CM310销售测算（亿元）

年份	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035
中重度AD															
适用患者人数（百万）	19.1	19.6	20.1	20.5	20.9	21.3	21.7	22.1	22.5	22.8	23.0	23.3	23.5	23.7	24.0
CM310治疗人数（万）				0.5	3.3	9.6	17.4	27.6	33.8	39.9	44.2	45.5	46.5	47.3	47.9
用药时间（年）	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8
治疗人数（万人年）	0.0	0.0	0.0	0.2	1.7	5.0	9.5	15.9	20.3	24.9	28.7	30.7	32.6	34.3	35.9
CM310销售	0.0	0.0	0.0	1.2	6.7	20.1	32.5	54.0	62.0	72.5	79.4	80.5	81.1	81.3	80.9
CM310销售（风险调整后）	0.0	0.0	0.0	0.7	4.0	12.1	19.5	32.4	37.2	43.5	47.6	48.3	48.7	48.8	48.5
CRSwNP															
适用患者人数（百万）	20.1	20.4	20.7	21.0	21.2	21.5	21.8	22.1	22.3	22.5	22.7	22.9	23.0	23.2	23.4
CM310治疗人数（万）					0.32	0.86	1.96	3.32	4.68	6.30	6.74	7.09	7.35	7.53	7.61
用药时间（年）	0.25	0.28	0.30	0.33	0.35	0.38	0.40	0.43	0.45	0.48	0.50	0.53	0.55	0.58	0.60
治疗人数（万人年）					0.1	0.3	0.8	1.4	2.1	3.0	3.4	3.7	4.0	4.3	4.6
CM310销售					0.4	1.3	2.7	4.8	6.4	8.7	9.3	9.8	10.1	10.2	10.3
CM310销售（风险调整后）					0.2	0.6	1.3	2.4	3.2	4.3	4.7	4.9	5.0	5.1	5.1
中重度Asthma															
适用患者人数（百万）	1.39	1.42	1.45	1.48	1.51	1.54	1.57	1.59	1.61	1.64	1.66	1.69	1.71	1.74	1.76
CM310治疗人数（万）					0.60	1.54	3.10	4.77	6.05	7.45	7.41	7.32	7.20	7.04	6.84
用药时间（年）	0.4	0.425	0.45	0.475	0.5	0.525	0.55	0.575	0.6	0.625	0.65	0.675	0.7	0.725	0.75
治疗人数（万人年）					0.30	0.81	1.71	2.74	3.63	4.66	4.81	4.94	5.04	5.10	5.13
CM310销售					0.12	0.32	0.58	0.93	1.11	1.35	1.33	1.30	1.26	1.21	1.15
CM310销售（风险调整后）					0.06	0.16	0.29	0.47	0.56	0.68	0.66	0.65	0.63	0.60	0.58
合计销售	0.0	0.0	0.0	1.2	7.3	21.7	35.7	59.7	69.5	82.5	90.0	91.6	92.5	92.7	92.3
合计销售（风险调整后）	0.0	0.0	0.0	0.7	4.3	12.9	21.1	35.3	41.0	48.5	52.9	53.8	54.4	54.5	54.2

资料来源：国信证券经济研究所测算。哮喘适应症的销售为康诺亚分成部分。

康诺亚：三大核心品种估值近200亿

表：康诺亚核心品种销售及估值测算（亿元RMB）

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	NPV	获批概率
CM310销售	0.0	0.0	0.0	1.2	7.3	21.7	35.7	59.7	69.5	82.5	90.0	91.6	92.5	92.7	92.3	187.4	/
风险调整后	0.0	0.0	0.0	0.7	4.3	12.9	21.1	35.3	41.0	48.5	52.9	53.8	54.4	54.5	54.2	110.3	
中重度AD	0.0	0.0	0.0	1.2	6.7	20.1	32.5	54.0	62.0	72.5	79.4	80.5	81.1	81.3	80.9		60%
风险调整后	0.0	0.0	0.0	0.7	4.0	12.1	19.5	32.4	37.2	43.5	47.6	48.3	48.7	48.8	48.5		
CRSwNP	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	1.3	2.7	4.8	6.4	8.7	9.3	9.8	10.1	10.2	10.3		50%
风险调整后	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.6	1.3	2.4	3.2	4.3	4.7	4.9	5.0	5.1	5.1		
哮喘	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	0.6	0.9	1.1	1.4	1.3	1.3	1.3	1.2	1.2		50%
风险调整后	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3	0.5	0.6	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6		
CM326销售	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	5.0	11.6	16.0	21.8	25.8	25.9	25.8	25.5	24.9	24.2	53.1	50%
风险调整后	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	2.5	5.8	8.0	10.9	12.9	13.0	12.9	12.7	12.5	12.1	26.5	
CMG901销售	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	8.4	23.0	37.7	56.5	59.4	58.4	57.0	48.1	39.5	34.7	118.5	40%
风险调整后	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	3.4	9.2	15.1	22.6	23.8	23.3	22.8	19.2	15.8	13.9	47.4	
合计	0.0	0.0	0.0	1.2	13.3	35.2	70.3	113.4	147.8	167.7	174.3	174.4	166.1	157.1	151.1	359.0	/
风险调整后	0.0	0.0	0.0	0.7	7.0	18.8	36.1	58.3	74.5	85.2	89.2	89.6	86.3	82.7	80.2	184.2	

资料来源：国信证券经济研究所测算

报告摘要：Th2通路超百亿美元，IL4RA是特应性皮炎核心靶点



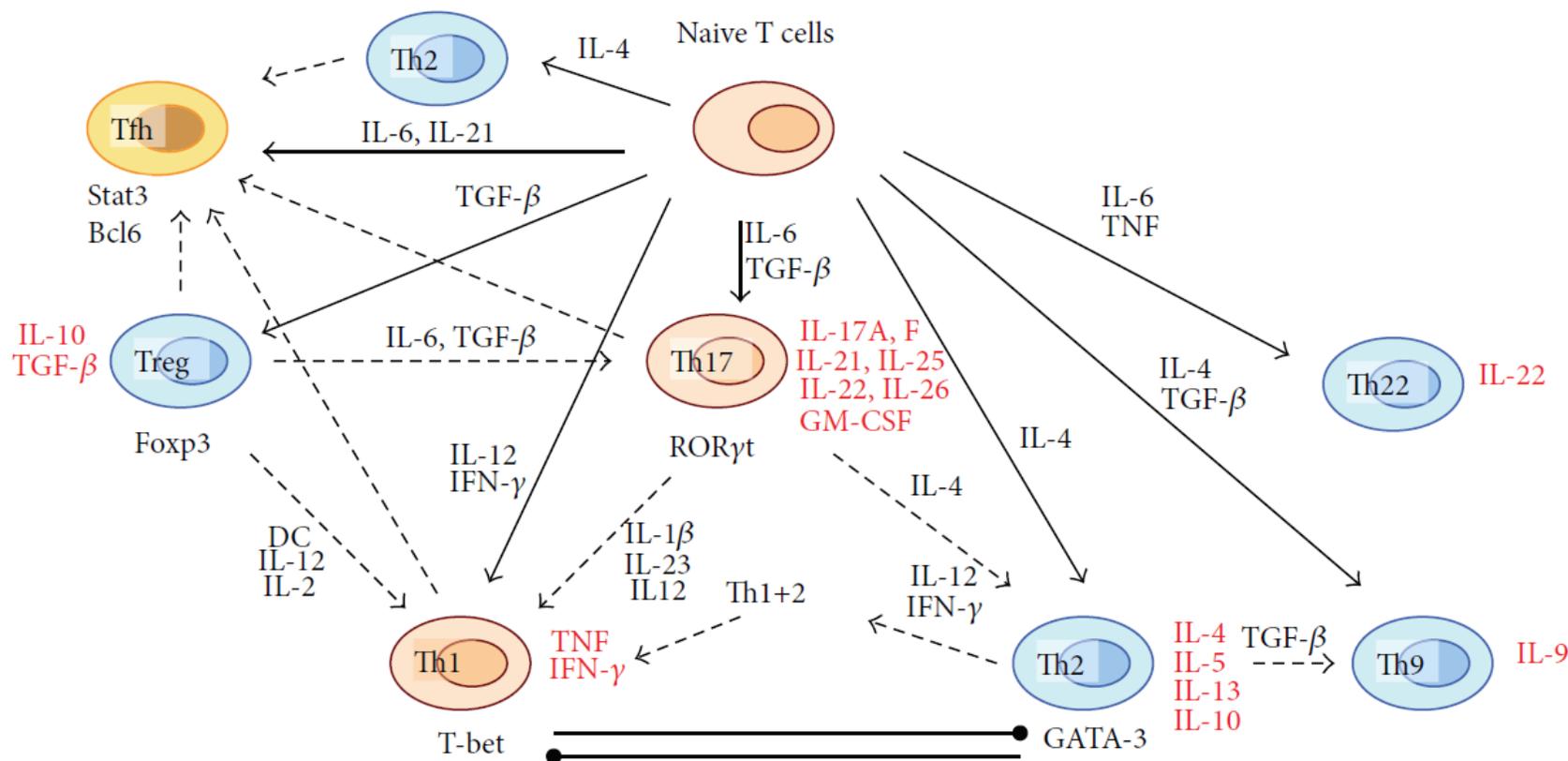
- **度普利尤单抗上市后迅速成为重磅炸弹。**度普利尤单抗(Dupilumab)是赛诺菲和再生元共同开发的IL4RA(IL-4R α)单抗，主要适应症为特应性皮炎(AD)、慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)和哮喘。度普利尤单抗2017年获批上市后三年销售突破40亿美元；随着渗透率的提升和新适应症的拓展，有望成为超百亿美元的重磅炸弹。
- **2型过敏性疾病影响人群广泛，IL4RA适应症谱最为广阔。**Th2通路异常导致的过敏性疾病在全球影响人群过亿，AD是核心适应症，其疾病谱也包含哮喘等呼吸系统疾病。从科学性上看，靶向IL4RA可以同时抑制关键分子IL-4和IL-13，是抑制Th2通路的最佳靶点；相关临床数据也表明，度普利尤单抗覆盖的适应症最为广阔。
- **IL4RA占据特应性皮炎的核心位置。**中重度AD在中国患者人群超千万，度普利尤单抗首次把有效性提升至EASI-75水平，有效性、安全性得到长期的验证，是优秀的生物制剂。针对AD有众多药物在研，其中小分子JAK抑制剂同样能够快速缓解AD的症状，但长期使用的安全性存疑。我们认为，未来中重度AD的诊疗范式将以IL4RA单抗为核心，其他药物作为后线疗法或者差异化的补充。
- **康诺亚是专注自免和肿瘤领域的biotech，是全球范围内的创新靶点的快速跟随者。**康诺亚的核心资产是CM310(IL4RA单抗)、CM326(TSLP单抗)和CMG901(Claudin18.2-ADC)，临床进度均在行业前列：CM310已开启2期临床，在国内领先，且早期临床数据优秀，有望成为首个上市的国产IL4RA单抗，竞争超百亿的市场空间；CM326、CMG901临床进度位列全球前三。公司核心管理层拥有丰富的专业背景和产业经验，已建立起成熟的自主研发平台，管线涵盖单抗、双抗、ADC等药物形态，是一家活力十足的“小而美”公司。
- **投资建议：IL4RA单抗迅速成为重磅炸弹，推荐“买入”快速跟随者康诺亚-B(2162.HK)。**2型过敏反应引起包括AD、CRSwNP、哮喘等在内的众多自体免疫疾病，IL4RA单抗靶向Th2通路中的核心靶点，有望成为特应性皮炎中的核心药物，通过渗透率的提升和新适应症的拓展，成为超百亿美元的重磅炸弹。中国有近两千万的中重度特应性皮炎患者，市场空间巨大；推荐“买入”康诺亚：自免和肿瘤领域差异化布局，CM310有望成为首个获批上市的国产IL4RA单抗。

- [**01**] 缘起：重磅炸弹度普利尤单抗，国产快速跟随
- [**02**] Th2通路：IL4RA适应症谱最为广阔
- [**03**] 特应性皮炎：IL4RA占据核心位置
- [**04**] 自免领域的快速跟随者：康诺亚
- [**05**] 附录：特应性皮炎的其他靶点及在研药物

辅助T细胞可分为几大亚型

面对不同的刺激，CD4+T淋巴细胞（辅助T细胞）可以分化为不同的亚型，这些亚型会分泌不同的细胞因子，并由不同的关键转录因子控制；在一定的情况下，不同亚型的辅助T细胞可能互相转换。**CD4+辅助T细胞主要可以分为Th1、Th2、Th9、Th17、Th22、Tfh和Treg细胞等，辅助T细胞在抵抗外界病原的入侵中只管重要，但辅助T细胞的调节异常会导致自体免疫疾病、肿瘤等疾病。**

图：CD4+辅助T细胞的分化及可塑性



资料来源：<http://dx.doi.org/10.1155/2015/327470>、国信证券经济研究所整理

辅助T细胞的几大亚型对免疫功能的调节至关重要

CD4+辅助T细胞亚群的主要特性和功能

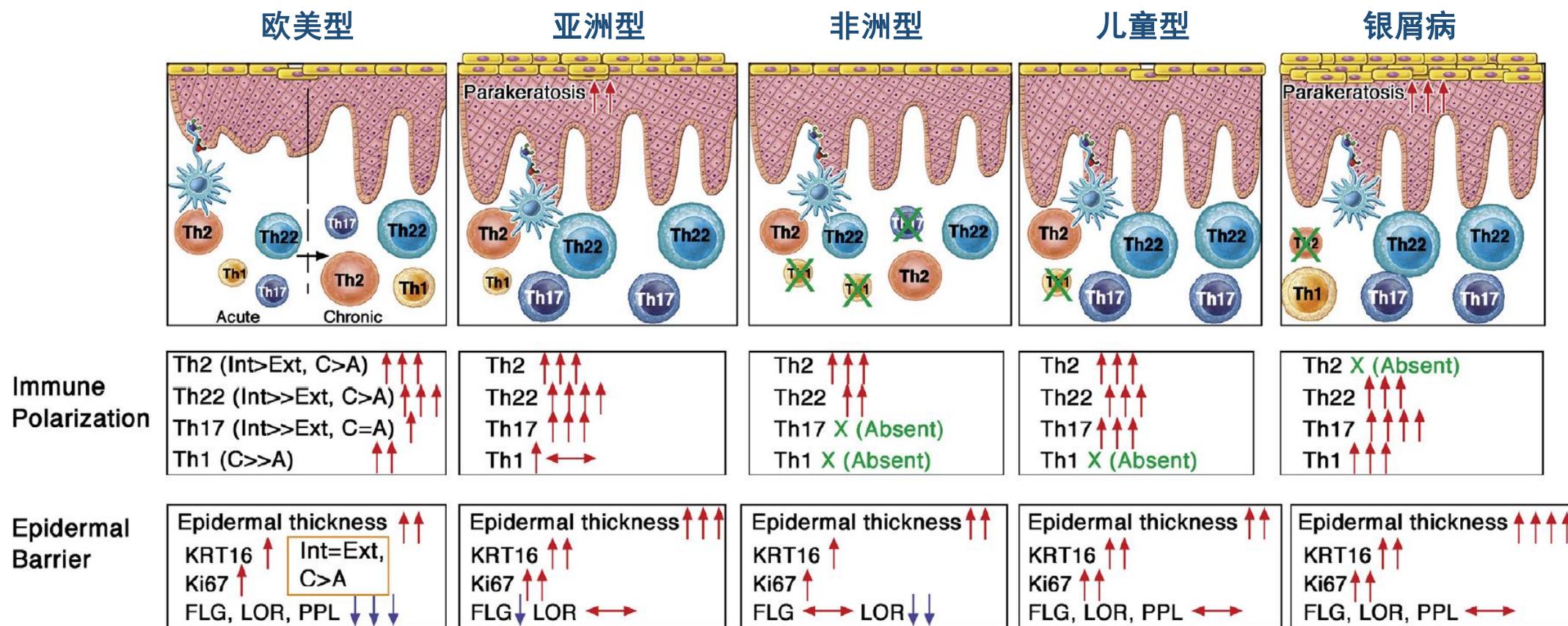
辅助T细胞	诱导分化的细胞因子	激活STATs	关键转录因子	产生细胞因子和其他效应分子	介导免疫应答类型	免疫保护	参与病理应答
Th1细胞	IL-12, IFN- γ	STAT4, STAT1	T-bet	IFN- γ , LT α , TNF- α , IL-2, IL-3, GM-CSF, CD40L, FasL	细胞免疫	胞内感染病原微生物 (如结核杆菌)	EAE、RA、炎症性肠炎 (Th1细胞过多)、遗传性抗感染免疫力低下 (Th1细胞过少)
Th2细胞	IL-4	STAT6	GATA-3和MAF	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, GM-CSF	体液免疫	清除蠕虫等细胞外寄生虫	哮喘等变态反应性疾病 (Th2细胞增高)
Th9细胞	TGF- β , IL-4	STAT6	PU-1和IRF4	IL-9, IL-13	细胞免疫	抗肿瘤, 抗线虫	过敏性炎症 (过敏性哮喘)、自身免疫疾病 (银屑病)、白血病
Th17细胞	IL-1 β 和IL-23, IL-1 β 和IL-6, TGF- β	STAT3	ROR γ t和ROR α	IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22和IL-26	固有免疫	粘膜与皮肤免疫保护, 抗细菌、真菌和病毒	早期炎症和句柄病理损伤 (银屑病、炎症性肠炎、MS、RA) (Th17细胞增高)、易于真菌感染 (Th17细胞降低)
Th22细胞	TNF, IL-6	STAT1, STAT3, STAT5	ROR γ t和AhR	IL-22		组织免疫、粘膜免疫, 提高固有免疫应答, 组织重建	皮肤炎症性疾病等 (Th22细胞增高)
Tfh细胞	IL-21, Bcl-6和 (或) IL-27, IL-12	STAT3, STAT4, STAT1	Bcl-6、IRF4、MAF和BATF	IL-2、IL-4、IL-10、IL-21、CXCR5、CD40L、ICOS、PD-1	体液免疫	辅助B细胞分化, 产生长期抗体应答	自身免疫疾病 (Tfh细胞增高)、体液免疫缺陷 (Tfh细胞降低)、T细胞淋巴瘤 (Tfh细胞增高)
Treg细胞	TGF- β , IL-2	STAT5	Foxp3	IL-10、TGF- β 、IL-35		免疫抑制	肿瘤免疫逃逸 (Treg细胞增多)

资料来源：《T淋巴细胞及其亚群与免疫应答》、国信证券经济研究所整理

不同的特应性皮炎患者中Th细胞的激活和细胞因子的分泌有差异

特应性皮炎是一个复杂的疾病，根据不同的年龄、病程、种族、丝聚蛋白 (filaggrin)、IgE水平和其他分子水平可分为不同的亚型，包括欧美型、亚洲型、非洲型和儿童型。除了Th2之外，在不同类型的特应性皮炎中，Th1、Th17、Th22等都可能不同程度的上调；可以看到，Th2通路在不同类型的特应性皮炎中均有上调。

图：不同类型的特应性皮炎及银屑病的特点



资料来源：https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032、国信证券经济研究所整理

特应性皮炎的其他靶点：八仙过海，各显神通

除了Th2通路上重要的细胞因子，特应性皮炎适应症还有众多针对不同靶点的药物在研：

TSLP通过DC细胞促使CD4+T细胞分化成Th2细胞，并促进多种先天免疫细胞产生细胞因子，并促进一部分嗜碱性粒细胞的发育及功能，并可能对Th1和Th17细胞有影响。**但TSLP单抗Tezepelumab并未在2期临床中显著优于安慰剂，AD的临床开发终止。**

OX40是T细胞表面的共刺激因子，与APC细胞（如DC细胞）表面的OX40L结合后可以促进T细胞的激活和扩增。OX40在被激活的CD4+和CD8+T细胞中均有表达，还包括Th1、Th2、Th17和Treg细胞，并在1型和2型免疫反应中均发挥了重要作用。Kyowa Kirin/Amgen的KHK4083和Glenmark的GBR830是目前研发进度最快的OX40单抗，其中**KHK4083已在2期临床中取得阳性结果。**

IgE水平上升是2型过敏反应的重要标志，在特应性皮炎中也有广泛的体现。IgE单抗Omalizumab在AD适应症的表现有一定争议，在血清IgE水平较高的患者、儿童患者中似乎能起到更好的有效性。

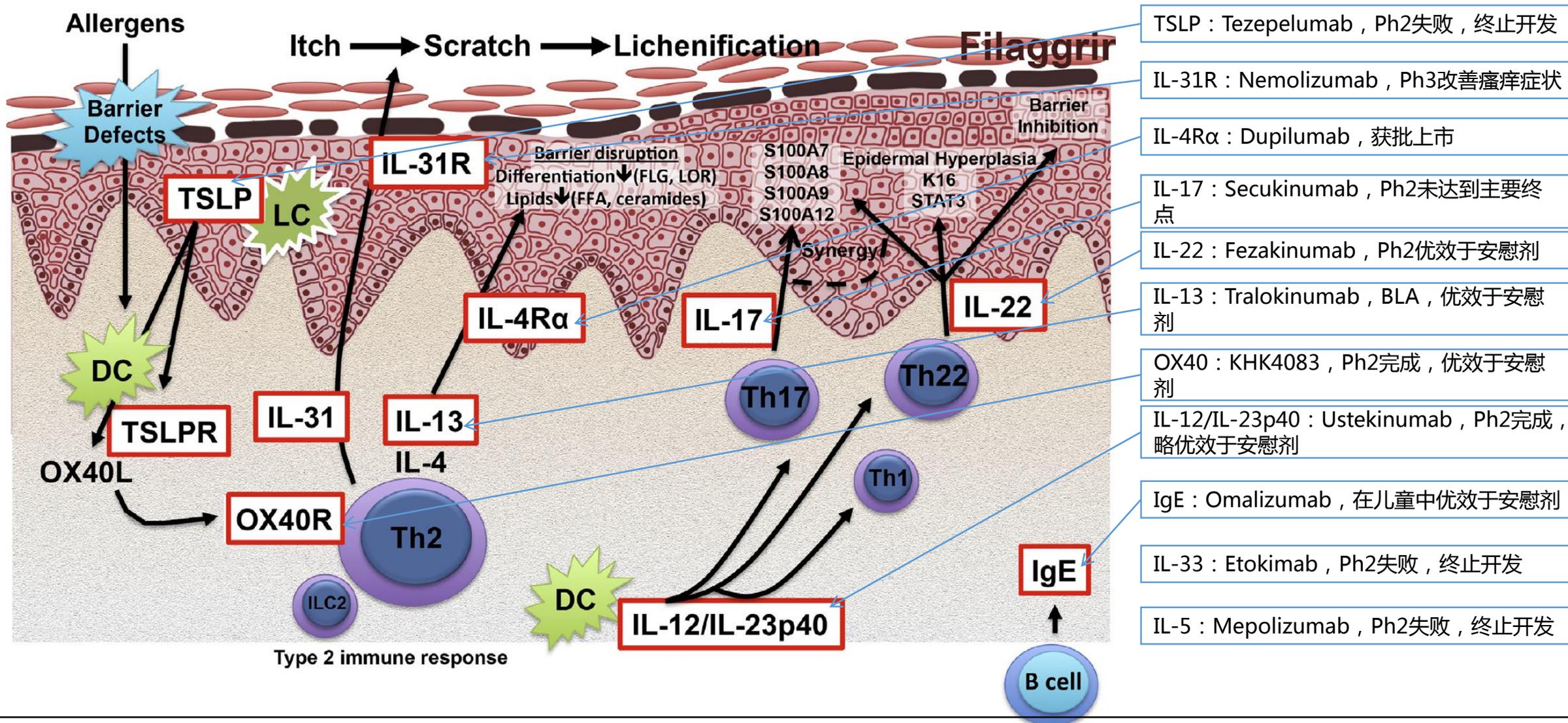
IL-22由Th17和Th22细胞分泌，在皮肤促进角质细胞增殖和表皮增生。在特应性皮炎的患者中也发现了Th22和Th17的上调。**IL-22单抗Fezakinumab在2期临床中显示出优效于安慰剂的有效性。**

IL-31主要由Th2细胞、肥大细胞、树突细胞、嗜碱性粒细胞等分泌，IL-31是IL-31R（IL-31RA+OSMR）的配体，是瘙痒症状的主要原因。IL-31RA单抗Nemolizumab和IL-31单抗BMS-981164均在研发阶段，**其中Nemolizumab在3期临床中显著缓解瘙痒。**

IL-33在特应性皮炎患者的皮肤角质化细胞中存在过表达，可以刺激一系列细胞分泌IL-5、IL-13等2型细胞因子。并且，IL-33可激活表皮处的ILC2细胞，且诱导IL-31的分泌。但**IL-33单抗Etokimab的2期临床并未表现出优效性。**

特应性皮炎的其他靶点：八仙过海，各显神通

图：特应性皮炎适应症不同靶点的代表分子研发情况



国信证券投资评级		
类别	级别	定义
股票投资评级	买入	预计6个月内，股价表现优于市场指数20%以上
	增持	预计6个月内，股价表现优于市场指数10%-20%之间
	中性	预计6个月内，股价表现介于市场指数±10%之间
	卖出	预计6个月内，股价表现弱于市场指数10%以上
行业投资评级	超配	预计6个月内，行业指数表现优于市场指数10%以上
	中性	预计6个月内，行业指数表现介于市场指数±10%之间
	低配	预计6个月内，行业指数表现弱于市场指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。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。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券

GUOSEN SECURITIES

国信证券经济研究所

深圳

深圳市罗湖区红岭中路1012号国信证券大厦18层

邮编：518001 总机：0755-82130833

上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032