

# 国产自免单品商业化元年：百舸争流，千帆竞发

## The First Year of Commercialization for Domestic Autoimmune Drugs: Hundreds of Boats Racing, Thousands of Sails Competing

孟科含 Kehan Meng kh.meng@htisec.com

袁艺琳 Yilin Yuan yl.yuan@htisec.com

宁嘉骏 Jiajun Ning jj.ning@htisec.com

2024年4月24日

## 自免赛道长坡厚雪，国内市场空间有望打开

- 自身免疫疾病治疗人数多、往往需终身用药，是全球第二大药物市场，新型疗法快速迭代。传统自免药物主要是免疫抑制剂与改善病情抗风湿药等，长期使用存在较大副作用。全球“药王”阿达木单抗（TNF $\alpha$ ）广谱覆盖了银屑病、类风湿等多种自免疾病，长周期用药下市场巨大。尽管随着新疗法更迭、生物类似药进入市场，2022年阿达木单抗仍销售212.4亿美元。近年来，新靶点、新剂型、长周期的自免新药不断取得突破，细胞治疗展现一针治愈红斑狼疮的潜力。技术的迭代为新进入者创造机遇。

- 医保覆盖为国内自免新药放量提供机遇。随着起效更快、效果更佳生物药进入中国市场并被医保覆盖，国内自免新药进入商业化拐点。2020年司库奇尤单抗（IL-17A）、普利尤单抗（IL-4R $\alpha$ ）降价进医保（我们测算这两款药物医保后自付年费用低于1万元），到2022年样本医院销售额已分别达到12.2亿元、8.7亿元。

- 特应性皮炎、慢阻肺、哮喘、银屑病是全球发病人数超亿人的大病。

- 特应性皮炎：过去以TCS/TCI、PDE-4等外用制剂治疗为主，近年来IL-4R $\alpha$ 、JAK1抑制剂的出現满足了中重度皮炎患者的治疗需求。国内市场进口药物度普利尤单抗（IL-4R $\alpha$ ）销售表现强劲，JAK抑制剂乌帕替尼、阿布昔替尼等抢占份额。国内IL-4R $\alpha$ 靶点中康诺亚生物、三生国健和智翔金泰进度领先；JAK1靶点恒瑞医药、泽璟制药进度领先；

- 慢阻肺：全球仍未有新药获批，Enfetrine（PDE-3/4）和度普利尤单抗（IL-4R $\alpha$ ）有望取得突破并在国内获批。国内同靶点新药开发处于早期，中国生物制药、恒瑞医药等企业领先；

- 哮喘：以激素类呼吸制剂为主，IgE、IL-5、IL-4R $\alpha$ 抑制剂等药物仅覆盖各种亚型，TSLP单抗是第一个获批的广谱哮喘生物药。国内上市药物包括奥马珠单抗及其生物类似药（IgE）、度普利尤单抗（IL-4R $\alpha$ ）以及美泊利珠单抗及其生物类似药（IL-5），国内企业康诺亚生物、智翔金泰、恒瑞医药、正大天晴、三生国健在不同的靶点中临床进度领先，其中康诺亚生物的CM310位于临床2/3期，有望成为最早上市的国产药品；

- 银屑病：过去十年全球市场新型生物制剂快速迭代，TNF- $\alpha$ 满足初步需求，IL17A（/F）短期及达到极强疗效，IL23 p19在长期治疗中显示优势，部分企业正在开发可及性更强的IL17A小分子药物。国内银屑病市场司库奇尤单抗（IL-17A）占据先发优势，古塞奇尤单抗（IL23 p19）、依奇珠单抗（IL-17A）、氩可来昔替尼（TYK2）等7款进口药物抢占市场。IL-17抑制剂恒瑞医药、智翔金泰布局领先，IL23 p19康哲药业引进的替拉珠单抗已经获批，信达生物的IBI112处于临床3期阶段，有望成为首个上市国产药物。

- 推荐逻辑。与国内创新药替代相对成熟的肿瘤药相比，自免药同样具有市场规模大的优点（适合国内新药定价环境），区别在于患者分布广（要求渠道覆盖）、更具慢病属性且存在传统药物竞争（要求起效快、可及性高）。结合当前市场融资环境，尽管自免靶点布局仍然拥挤，但我们认为自身现金流良好的公司将更易获得超额收益。建议关注恒瑞医药、康哲药业、三生国健、康诺亚生物等。

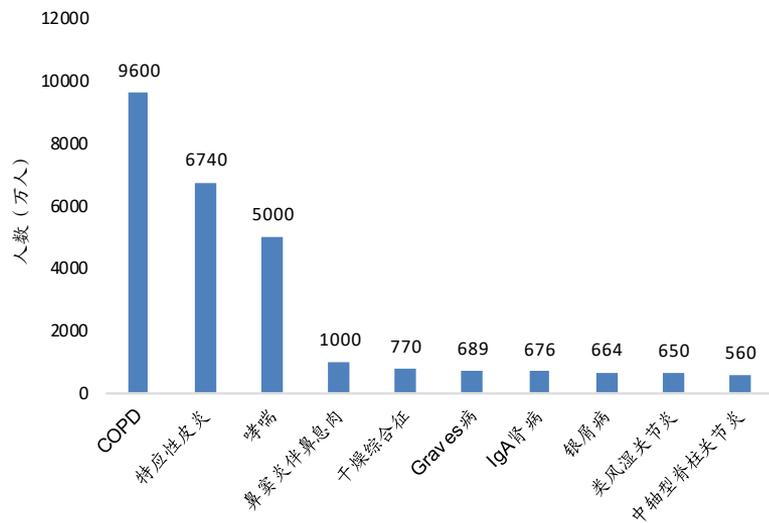
# 自身免疫病患者规模庞大

- 自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID) 是指机体免疫系统功能异常导致机体攻击自身组织的疾病。目前已知约有100种不同类型的自身免疫性疾病, 影响全球约7.6%~9.4%的人群。目前全球自免疾病可分风湿、皮肤和胃肠三大类。风湿自免领域, 主要包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎等。皮肤自免领域, 主要包括银屑病、特应性皮炎等。胃肠自免领域, 主要包括克罗恩病、溃疡性结肠炎等炎症性肠病。
- 按全球存量患者数量从高到低: 特应性皮炎、COPD、哮喘、银屑病、强直性脊柱炎等。这些疾病发病年龄靠前, 患者用药时间长, 存在巨大的市场空间。
- 国内自免适应症存量患者数量从高到低: COPD、特应性皮炎、哮喘、鼻窦炎伴鼻息肉、干燥综合征等。从发病率来看, IgA肾病、系统性红斑狼疮等自免疾病在我国发病率较高。部分自免疾病在国外发病率更高, 比如炎症性肠病 (IBD, 包括克罗恩病、溃疡性结肠炎等), 但随着近年来国内居民生活水平显著提高叠加诊断率的上升, IBD患者人数也在不断增加, 存在较大未满足的临床需求。

表: 全球特应性皮炎、COPD、哮喘等自免适应症患者人数巨大

疾病	高发年龄	存量患者人数		
		全球	美国	中国
特应性皮炎(AD)	儿童	~6.5亿	~1650万	~6740万
慢性阻塞性肺疾病(COPD)	40-70	~5.3亿	~1600万	~9600万
哮喘	儿童	~3.5-4.0亿	~2500万	~5000万
银屑病(PsO)	20-30	~1.3亿	~750万	~664万
强直性脊柱炎(AS)	10-35	~2000-7000万	~300万	~400万
中轴型脊柱关节炎(axSpA)	<45	-	~98万	~560万
慢性自发性荨麻疹(CSU)	20-40	~3500-7000万	~280万	~540万
类风湿关节炎(RA)	44-55	~3980万	~150万	~500-600万
干燥综合征(SS)	40-50	~2000万	~400万	~462-1078万
鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)	>20	~1500万	~234万	~1000万
IgA肾病	20-30	~930万	~13-15万	~580-823万
1型糖尿病(T1D)	6-13	~900万	~100-300万	~450万
系统性红斑狼疮(SLE)	30-50	~780万	~30万	~100万
Graves病	50-60	-	~150万	~689万
克罗恩病(CD)	15-30	~500万	~100万	~13万
溃疡性结肠炎(UC)	15-30	~500万	~125万	~80万
狼疮肾炎(LN)	-	~400万	~10万	~60万
原发性胆汁肝硬化(PBC)	50-60	~300万	~12万	~70万
多发性硬化症(MS)	20-40	~180万	~90-100万	~3-5万
重症肌无力(gMG)	各年龄段	~70万	~7万	~20万
乳糜泻	儿童	-	~200万	-
免疫性血小板减少症(ITP)	急性: 儿童 慢性: >60	~20万	~3万	~14万
天疱疮(PV)	50-60	-	~2万	-
视神经脊髓炎(NMOSD)	5-50	-	~0.8万	~5万

图: 中国COPD、特应性皮炎和哮喘等适应症患者人数排名靠前

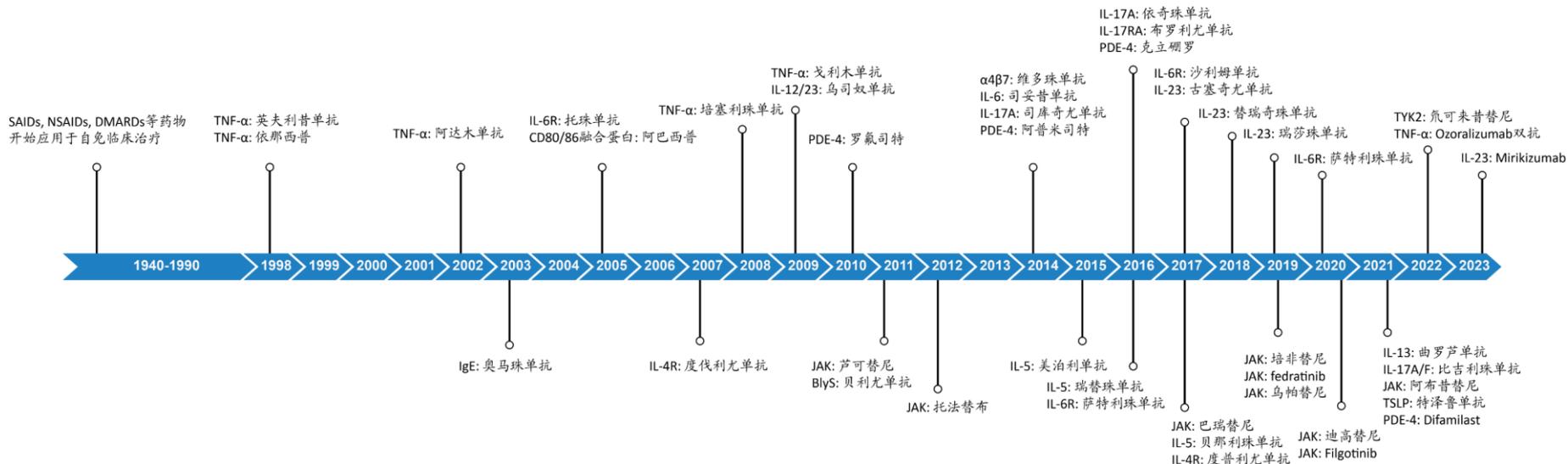


For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 自免疗法迭代：从传统抗炎药发展为生物药和小分子靶向药

- 大多数自身免疫病属于慢性病，目前仍未有完全治愈的药物和手段。一旦患病，大多数患者需要长期甚至终身服药。
- 传统疗法疗效有限且副作用明显，用药方案已逐步从化学制剂向新一代靶向药、生物药迭代。传统的治疗方式包括使用免疫抑制剂，比如非甾体抗炎药（nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs）、甾体抗炎药（steroid anti-inflammatory drugs, SAIDs）和改善病情抗风湿药（disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs）三类，这些药物长期使用存在较大的心血管、消化道方面副作用。近年来，靶向炎症细胞因子（TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-17、IL-12、IL-23等）、受体（CD20、CD80/86等）和信号分子（MAPKs、PI3K、NF- $\kappa$ B、JAK/STAT等）的大分子和小分子靶向药物发展迅猛，上市药物数量呈井喷态势。

图：全球自免药物首次获批时间轴

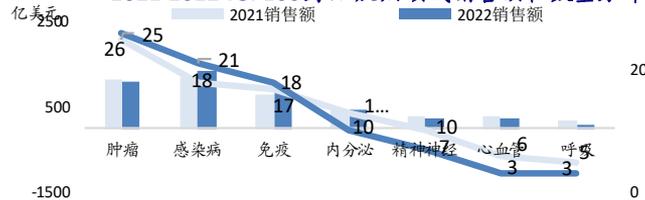


For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 自身免疫及炎症药物全球销售额位列第三

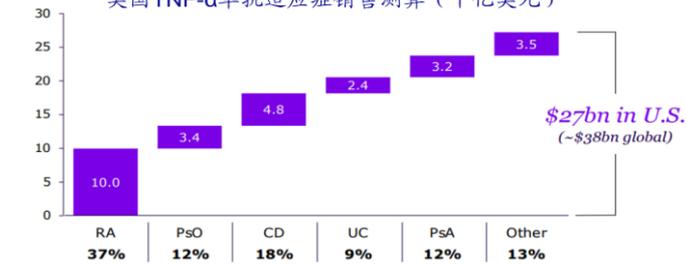
- 自免疾病药物在全球销售额中排名第三，仅次于肿瘤和感染治疗药物。根据2022年全球前100种药物的销售数据，共有18种自免疾病药物上榜，总销售额达861.7亿美元，占总销售额的约18%。主要原因：1) 全球自身免疫患者基数巨大，影响全球7.6%~9.4%的人口，并且患者几乎无法被完全治愈，需要长期用药，具备慢病的支付属性。2) 自免适应症繁多且机制复杂，免疫相关通路相互影响，单个靶点药物可以通过扩宽药品的适应症范围提高销售天花板。
- 已上市的自免药物大单品频出，补体、白介素靶点增速较快。2022年全球自免药物销售top3分别为阿达木单抗（TNF-α）、乌司奴单抗（IL-12/IL-23）、度普利尤单抗（IL-4Rα），分别在类风湿性关节炎、银屑病、特应性皮炎等多种自免疾病的治疗上取得了显著成效。从销售额增长速度来看，依库珠单抗（补体C5）2022年销售额同比增长101%，瑞莎珠单抗（IL-23 p19）2022年销售额同比增长76%、具备较好的成长潜力。

2021-2022 TOP100 药品疾病领域销售额和数量分布



## 美国TNF-α适应症销售仍以RA为主

美国TNF-α单抗适应症销售测算（十亿美元）



2022年全球TOP100销售额药品中自身免疫及药物的适应症和销售情况

序号	药品	靶点	公司	适应症	2021年销售额 (亿美元)	2022年销售额 (亿美元)	2022年同比
1	阿达木单抗	TNF-α	艾伯维	银屑病、类风湿性关节炎、克罗恩病	206.9	212.4	3%
2	乌司奴单抗	IL-12/IL-23	强生	银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病	91.3	97.2	6%
3	度普利尤单抗	IL-4Rα	赛诺菲/再生元	特应性皮炎、哮喘等	61.9	86.8	40%
4	奥瑞珠单抗	CD20	罗氏	多发性硬化症	55.6	63.3	14%
5	瑞莎珠单抗	IL-23A	艾伯维	银屑病、克罗恩病	29.4	51.7	76%
6	维得利珠单抗	α4β7整合素	武田	溃疡性结肠炎、克罗恩病	46.1	51.6	12%
7	司库奇尤单抗	IL-17A	诺华	银屑病、银屑病关节炎	47.2	47.9	1%
8	依那西普	TNF-α	安进/辉瑞	银屑病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎	56.5	41.2	-27%
9	依库珠单抗	C5	阿斯利康	重症肌无力等	18.7	37.6	101%
10	奥马珠单抗	IgE	罗氏/诺华	哮喘、COPD等	35.6	36.8	3%
11	阿巴西普	CD80/CD86	BMS	成人类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎等	33.1	34.6	5%
12	托珠单抗	IL-6R	罗氏	类风湿性关节炎、细胞因子受体综合征等	39.1	28.3	-28%
13	古塞奇尤单抗	IL-23A	强生	银屑病	21.3	26.7	25%
14	英夫利昔单抗	TNF-α	强生/默沙东	克罗恩病、类风湿性关节炎等	34.9	25.5	-27%
15	乌帕替尼	JAK1	艾伯维	类风湿性关节炎、特应性皮炎、银屑病关节炎等	16.5	25.2	53%
16	依奇珠单抗	IL-17A	礼来	斑块状银屑病、银屑病关节炎等	22.1	24.8	12%
17	阿普米斯特	PDE4	安进	斑块状银屑病、银屑病关节炎等	22.5	22.9	2%
19	特立氟胺	DHODH	赛诺菲	多发性硬化症	23.1	21.9	-5%
20	那他珠单抗	α4β1整合素	瀚德	多发性硬化症	20.6	20.3	-2%
21	芬戈莫德	S1PR1	诺华	多发性硬化症	27.9	20.1	-28%
22	富马酸二甲酯	NRF2	瀚德	多发性硬化症	19.5	20.0	2%
23	托法替布	JAK1	辉瑞	类风湿性关节炎等	24.6	18.0	-27%

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 海外自身免疫靶向药和生物药已较为普及

- 从全球来看，自身免疫疾病是仅次于肿瘤的第二大药物市场：2022年全球自免疾病药物市场的总规模预计为1323亿美元，生物药占据其中的72.9%。考虑到巨大的患者基数以及长期高频的用药方式，预计到2030年，全球市场规模将达到1767亿美元，2022-2030年CAGR 3.7%。生物药占比预计将持续提高到81%。
- 从适应症全球药物市场规模以及增速看：银屑病、类风湿关节炎和哮喘是2020年药物市场规模排名前三的适应症。但是从药物的发展阶段来看，类风湿关节炎已经有不少生物药（TNF- $\alpha$ ）、靶向药（JAK抑制剂）获批上市，解决了部分患者的临床需求，未来空间更多是来自新型药物对老药的升级替代需求。随着白细胞介素药物、JAK抑制剂和TSLP等新靶点的生物制剂的出现，解决目前患者“从0到1”的需求，我们更看好哮喘、特应性皮炎、银屑病等适应症的市场空间增速。

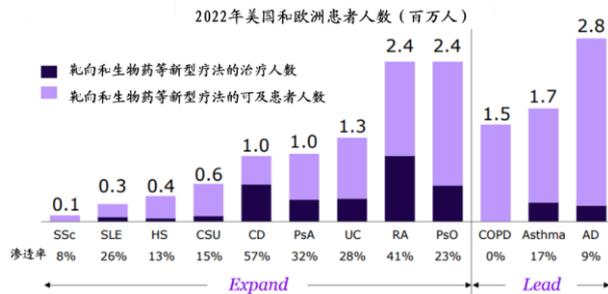
2017-2030E全球自免药物的市场规模（十亿美元）



全球主要自免适应症市场规模以及增速（亿美元）

适应症	2020	2030	2020-2030 CAGR	主要获批/在研靶点
银屑病	253	515	7.4%	TNF- $\alpha$ 、IL-12/23、PDE-4、IL-17、IL-23 p19、TYK2等
类风湿关节炎	230	378	5.1%	TNF- $\alpha$ 、JAK、IL-6、CD80/86等
哮喘	210	528	9.7%	IL-5、IgE、IL-4R、TSLP、IL-13（3期）等
炎症性肠病（IBD）	199	290	3.8%	TNF- $\alpha$ 、 $\alpha$ 4 $\beta$ 7、IL-12/23、IL-23 p19、JAK等
特应性皮炎	126	232	6.3%	JAK、IL-4R、IL-13、OX40（3期）等
慢性阻塞性肺疾病	278	394	3.6%	IL-4R（3期）、PDE-3/4（3期）、IL-5（3期）等
强直性脊柱炎	50	90	6.1%	TNF- $\alpha$ 、IL-17、JAK等
系统性红斑狼疮	16	169	26.6%	BAFF/APRIL、IFN等

## 美欧自免新药较普及，其中RA及IBD渗透率较高



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 寻找下一个全球“重磅炸弹”：新靶点、新药物、新剂型



- 广泛的适应症覆盖是成为重磅炸弹的基础，从单一靶点覆盖适应症情况出发，我们列出了如下成熟靶点和潜力靶点曾经的重磅炸弹以及在研新药情况：
- 从成熟靶点来看，新药中乌帕替尼（JAK1）、瑞莎珠单抗（IL-23 p19）具有BIC药物潜力，TNF $\alpha$ 、IL-17、IL-23口服药SAR441566、JNJ2113、DC806有可能凭借口服便利性以及更好的安全性，抢占同靶点原有生物药以及其他口服抑制剂的市场份额，并提高更多轻中度患者的可及性；从新兴靶点来看，度普利尤单抗（IL-4R $\alpha$ ）有适应症拓展的潜力，也看好OX40(L)药物Rocatinlimab和Amltelimab作为IL4/IL13上游拓展更多适应症的潜力。

### 成熟T细胞相关靶点及重磅药物情况

美国患者数千人	靶点	JAK	TNF- $\alpha$	IL23 p19	IL12/IL23	IL17
1450	类风湿性关节炎	2012获批，三线	1998获批，二线	-	-	-
700	强直性脊柱炎	2021获批，三线	2004获批，二线	-	-	2016获批，三线
984	银屑病关节炎	2017获批	2002获批	2020获批	2013获批	2016获批
-	幼年特发性关节炎	2020获批	2002获批	-	-	-
980	中轴型脊柱关节炎	2023获批	2012获批	-	-	2020获批
1250	溃疡性结肠炎	2018获批	2005获批，一线	III	2019获批，二线	-
900	克罗恩病	2023获批	1998获批，一线	2022获批	2016获批，二线	-
7000	银屑病		2004获，一线	2017获批，一线	2009获批，二、三线	2016获批，代替TNF $\alpha$ 成为新一线
8174	特应性皮炎	2022获批，二线	-	-	-	-
44	慢性自发性荨麻疹		-	-	-	-
400	化脓性汗腺炎	II	-	-	-	III
-	骨髓纤维化	2011获批	-	-	-	-
14	移植后淋巴管病	2019获批	-	-	-	-
605	斑秃	2022获批	-	-	-	-
巨细胞动脉炎：480 SLE：68 风湿性多肌痛：240	其他在研适应症	葡萄膜炎 巨细胞动脉炎 白塞病 SLE	-	-	-	风湿性多肌痛 巨细胞动脉炎
	重磅药物	托法替布 乌帕替尼	阿达木单抗 依那西普 英夫利昔单抗	瑞莎珠单抗 古塞奇尤单抗	乌司奴单抗	司库奇尤单抗 依奇珠单抗
	所属公司	辉瑞 艾伯维	艾伯维 安进	强生 艾伯维	强生	诺华 礼来
	上市时间	2012 2019	2002 1998	2019 2018	2010	2016 2017
	达到销售峰值时间	2021 2027E	2022 2016	2016 2027E	2025后	2025后 2025后
	2023销售额 亿美元	17 40	144 37	18 78	31	109 50
	销售峰值 亿美元	25 100+	212 60	70 170+	50+	70 -

### 在研T细胞相关靶点及重磅药物情况

美国患者数千人	适应症	IL4	OX40	IL13	IL5	TSLP	TSLP/IL13
8174	特应性皮炎	2017获批，一线	III	2022获批，一线			II
44	慢性自发性荨麻疹	2025E					
400	化脓性汗腺炎		II				
138	嗜酸性粒细胞食管炎	2022获批		III	2020获批	II	
18	嗜酸性粒细胞胃炎	II		III	2020获批		
25727	哮喘	2018获批，EOS>150	II		2015获批，EOS>150/300	2021获批，无EOS要求	II
26115	COPD	2024E			III	II	II
484	鼻窦炎伴息肉	2019获批			2021获批	II	II
605	斑秃		I				
156	SLE		I				
1250	溃疡性结肠炎	II					
CPUO: 466 BP: 52 SSC: 68	其他适应症	大疱性类天疱疮 未知原因瘙痒	系统性硬化				
	重磅药物	度普利尤单抗	Rocatinlimab Amltelimab	来金珠单抗	美泊利珠单抗	特泽鲁单抗	Lunsekimig
	所属公司	赛诺菲	赛诺菲 安进	礼来	GSK	AZ/安进	赛诺菲
	上市时间	2017	-	2022	2016	2022	-
	2023销售额 亿美元	116	-	-	17	7	-
	预计销售峰值 亿美元	180+	50+	15+	-	20+	50+

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 中国自身免疫市场处于早期起步阶段，需解决从0到1的需求

- 国内自免疾病的市场正在经历从初期阶段向快速增长阶段的转变：2022年中国自身免疫疾病药物市场规模约36亿美元，但是药物依然以糖皮质激素等老药为主，生物药等新型药物的渗透率很低。随着新型生物药的数量、渗透率以及医保覆盖率不断提升，预计到2025年，我国自免疾病市场规模将达到81.9亿美元，2030年市场规模将达到247亿美元。2022-2030年CAGR 27.2%。
- 皮肤自免药物市场接近100亿元，看好未来增长空间。随着IL-17抑制剂、IL-12/23、JAK抑制剂、IL-4Rα抑制剂等不同靶点的靶向药展现出众疗效，填补了国内临床未被满足的需求，特应性皮炎、银屑病药物市场将快速扩容。
- 国内SLE和CRSwNP药物市场仍处于早期阶段，生物药数量较少且渗透率较低，存在巨大的未满足临床需求。后续随着新型靶向药的获批上市以及生物药占比提高，药物市场规模进入高速增长期。
- 目前国内胃肠自免患者基数不大，且药物可选择数量较少，市场规模仅60亿元。后续随着患者数目增加，多款海外新机制生物制剂、小分子口服药的获批和进入医保有望推动市场增长。
- 风湿自免药物市场接近250亿元，以DMARDs为主，TNF-α、IL-6等生物药和JAK抑制剂在治疗方案中线数靠后。后续随着国产生物类似药上市、降价纳入医保以及患者、医生对生物药使用意愿的提高，风湿自免药物市场规模将稳步扩大。
- 哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸自免疾病市场规模超400亿元，但主要以吸入制剂为治疗手段。随着IL-4Rα、IL-5等靶点的新药进入国内市场，有望填补部分生物标志物分类的中重度患者的治疗空白，市场仍有一定扩容空间。

2017-2030E 中国自免药物市场规模 (亿元)



国内主要自免适应症市场规模以及增速 (亿元)，按增速排列

适应症	2020	2030	2020-2030 CAGR	主要获批/在研靶点
银屑病	52	662	29.0%	TNF-α、IL-17、IL-12/23、IL-23 p19、TYK2等
系统性红斑狼疮	20	240	28.0%	BAFF/APRIL等
特应性皮炎	44	298	21.1%	JAK、IL-4R、IL-13 (3期)、OX40 (3期)等
炎症性肠病 (IBD)	60	370	20.0%	JAK、TNF-α、IL-12/23、α4β7、IL-23 p19 (3期)等
鼻窦炎伴息肉 (CRSwNP)	7	44	20.0%	IL-4R (3期)
强直性脊柱炎	98	455	16.6%	JAK、TNF-α、IL-17等
类风湿关节炎	155	591	14.3%	JAK、TNF-α、IL-6、CD80/86等
慢性自发性荨麻疹 (CSU)	133	434	12.6%	IgE、IL-4Rα (3期)、BTK (3期)等
哮喘	238	686	11.2%	IL-4R、IL-5、IgE、TSLP (3期)
慢性阻塞性肺疾病	210	588	11.0%	IL-4R (3期)、PDE-3/4 (3期)、IL-5 (3期)等

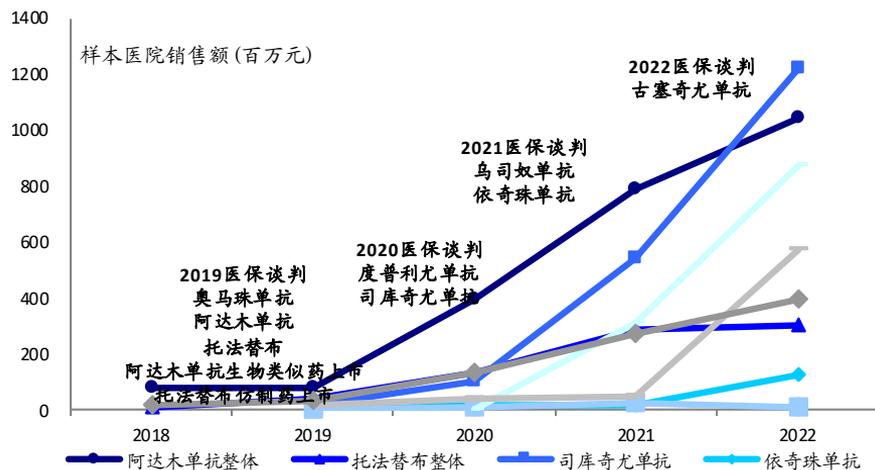
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# 医保覆盖后，大部分自免创新药能够快速放量



- 我们认为价格和可及性是自免药物在中国放量的关键因素。根据米内网数据，我们复盘了中国已上市自免生物制剂的放量过程后发现：
  - 1) 价格是带动自免药物放量最重要的因素。各个产品纳入医保后放量迅速提升，而未进入医保的药物难以放量，如银屑病的司库奇尤单抗和古赛库单抗形成鲜明对比。同一适应症低价药更受欢迎，如银屑病治疗上诺华的司库奇尤单抗上市价格仅为3000/支，相比疗程效果类似的依奇珠单抗的6300元销售更好。背后的原因在于我国基层患者难以负担高昂的药品价格。我国自免疾病患者人数众多，但大部分在基层，以银屑病为例，《2022银屑病基层治疗指南》指出我国700万银屑病患者75%首诊在基层。我国2023年人均可支配收入为3.9万元，农村居民仅为2.2万元，对于未进入医保前药物年均5-6w的治疗费用难以负担；
  - 2) 我国基层医疗发展不均衡，国谈药在基层医疗机构仍具有配备难，报销难等问题，**专注基层可及的药企有更好的销售额**。诺华积极布局基层医院，响应卫健委号召，支持中华医学会开展千县无银项目，广覆盖基层医疗机构，带动司库奇尤单抗成为中国银屑病重磅药物；赛诺菲深耕中国县域慢病管理，2011年成立基层医疗事业部，2015年支持《中国慢性疾病防治基层医生诊疗手册》撰写发布。凭借县域销售网，使得度普利尤单抗成为我国特异性皮炎销售额最大药物，2022年销售额接近20亿元。

我国自免药物样本医院销售情况



进入医保后自免药品价格迅速下降

药品名称	上市时间	纳入医保时间	医保报销比例	医保前价格	医保后价格(元)	治疗费用(元)
阿达木单抗	2010/2	PSO、AS: 2019 RA、CD、sJIA、葡 萄膜炎: 2022	80-90%	3160/40mg	1290/40mg (2020) 799 (生物类似药)	首年: 34830 维持: 33540
司库奇尤单抗	2019/3	PSO: 2020 PSA、AS: 2023		2998/150mg	1188/150mg (2021) 870/150mg (2023)	首年: 27840 维持: 20880
依奇珠单抗	2019/8	PSO: 2021 AS: 2024		6296/80mg	2896/80mg (2021) 1218/80mg (2022)	首年: 20706 维持: 15834
古赛库单抗	2019/12	PSO: 2022		28000/100mg	4571/100mg (2022)	首年: 31997 维持: 27426
度普利尤单抗	2020/6	AD: 2020		6666/300mg	3160/300mg (2020) 2780/300mg (2023)	维持: 31600
乌司奴单抗	2017/11	PSO: 2021 CSU: 2023		18500/130mg	10000/130mg (2021) 2531/130mg (2023)	首年: 21590 维持: 17272
奥马珠单抗	2017/8	哮喘: 2019 CSU: 2023		3600/150mg	1406/150mg (2020) 1198/150mg (2023)	维持: 67488
托法替布	2017/3	RA: 2019		1990/盒	980/盒 123/盒 (仿制药)	维持: 1476

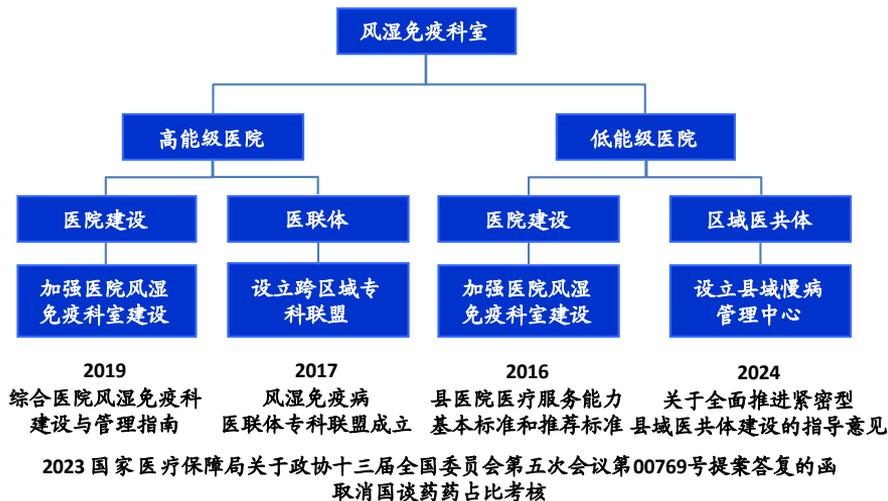
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 我国风湿免疫科室建设逐步完善，关注布局领先的药物



- 我国风湿免疫科室建设逐步完善，国谈药取消药占比考核利好自免药物放量。针对我国风湿免疫科室基层建设不足的情况，分级诊疗制度不断加强对县域医共体的建设支持，建设县域慢病管理体系，在800个县进行医共体试点，逐步提升基层医疗能力。此外，针对二三级医院，我国在2019年发布了《综合医院风湿免疫科建设与管理指南（试行）》，规定三级医院必须开设风湿免疫科，二级医院争取配有一名专科医生，科室建设逐步完善；针对基层医疗机构药品资源不足的情况，医保局一方面加强建立双通道管理机制，另一方面计划取消医疗机构对国谈药的药占比考核，打通国谈药入院最后一公里。自免药物基层放量前景值得期待。
- 我们看好在国内布局领先，快速跟随外企创新药上市的药物。在国内大多数自免疾病处于缺药状态的情况下，我们看好国内布局领先，能够快速上市的药物，这些药物或利用相比外企较低的价格，提高患者渗透率，成为国产重磅药。以下药物进度领先：恒瑞医药、智翔金泰的IL17单抗SHR1314，GR1501；信达生物的IL23p19单抗IBI112；康诺亚生物的IL4R单抗CM310；泽璟制药的杰克替尼，恒瑞医药的JAK1抑制剂SHR0302；诺诚健华/翰森制药的TYK2抑制剂ICP448和HS10374；以及信达的OX40单抗IBI356。

## 我国风湿免疫科室建设情况



## 我国自免潜在重磅药物一览

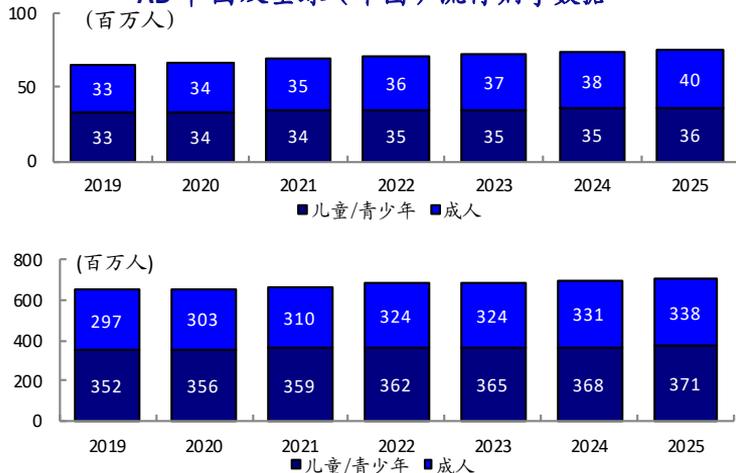
靶点	海外上市药物	峰值销售额 亿美元	国内临床进展前三
TNFα	阿达木单抗	212	生物类似药： 百奥泰：2019上市、海正药业：2019上市、信达生物：2020上市
	司库奇尤单抗	70	新药： 恒瑞：SHR1314 NDA、智翔金泰：GR1501 NDA、康方生物：AK111 III期
IL17	依奇珠单抗	30+	生物类似药： 迈博药业：2023上市、石药集团：2023上市
	奥马珠单抗	15	新药： 信达：IBI112 III期、荣信生物：OX004N II期
IgE	古塞奇尤单抗	50+	生物类似药：荃信生物：QX001S NDA、百奥泰：BAT2206 III期
	瑞莎珠单抗	170+	新药：康方生物：AK101 III期
IL23	乌司奴单抗	109	新药： 康诺亚：CM310 NDA、三生国健：SSG1611 III期、智翔金泰：GR1802 III期
	度普利尤单抗	180+	新药： 泽璟制药：杰克替尼 NDA、恒瑞：SHR0302 NDA
JAK	托法替布	25	新药： 诺诚健华：ICP-488 III期、翰森制药：HS10374 II期
	乌帕替尼	100+	新药： 恒瑞：SHR1905 II期、正大天晴：BSI045B II期、康诺亚：CM326 II期
TYK2	芦可替尼	50+	生物类似药：正大天晴 IND
	氘可来昔替尼	20-40	新药：恒瑞：SHR1703 II期、三生国健：SSG1610 II期
TSLP	特泽鲁单抗	20	新药：信达生物：IBI356 I期
IL5	美泊利珠单抗	17	
OX40(L)	Amlitelimab	50+	

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 特应性皮炎：新分子实体打造新治疗模式

- 全球AD患病人数约3.2亿人，美国和中国分别约有2600万和7000万患者。皮炎患者根据皮肤炎症情况可分为轻中重度不同等级，中重度患者约占25-30%。特应性皮炎是一种2型炎症相关的慢性复发性皮肤类疾病，Th2细胞介导的IL4/IL13高度活化是主要机理。AD患者有着巨大的用药需求，根据我国的调查显示，78%的AD患者有着病程时间长的问题，且AD患者平均受疾病困扰的时间为10年；此外，重度AD患者由于皮损和瘙痒情况严重，接近50%的患者无法工作和学习，用药需求更为迫切。
- 外用制剂是轻中重度各级AD患者的首选药物，外用制剂无效后一线选用IL4或IL13单抗，二线选用JAK抑制剂。根据美国AAAI协会的2023特应性皮炎指南，传统药物如TCS和TCI是润肤剂无效后的一线用药。近年来全球外用制剂新药（如辉瑞的PDE4抑制剂克立硼罗乳膏）由于疗效对比和传统药物优势不明显（仅和低剂量TCS&TCI类似），因此在指南中的推荐地位不高。
- 系统性药物是外用制剂针对中重度患者治疗无效后的首选，早期仅有环孢素、甲氨蝶呤和系统性糖皮质激素可使用，但副作用极大。2017年上市的IL4R抑制剂量普利尤单抗凭借出色的长期疗效和安全性，迅速成为一线推荐，是唯一可用于6个月以上婴儿的系统性药物。赢得和度普利尤单抗头对头实验的口服JAK抑制剂乌帕替尼和阿布昔替尼，虽然短期疗效更为出色，响应更快，但长期治疗优势不明显，且有FDA的黑框警告，目前作为生物制剂治疗无效后的二线药物推荐。

AD 中国及全球（下图）流行病学数据



AAAI的特应性皮炎治疗指南及相关药品对比（下图）

药物类型	治疗顺序	药物名称	推荐强度	证据确定性
外用制剂	一线	润肤剂	3	2
		TCS	1	4
	二线	TCI	1	4
		克立硼罗乳膏	2	3
		芦可替尼乳膏	3	2
系统性治疗	一线	度普利尤单抗	1	4
		曲罗芦单抗	1	4
	二线	口服JAK	2	2
		乌帕替尼、阿布昔替尼、巴瑞替尼	2	2
		阿奇霉素	3	2
	后线（一般不推荐）	环孢素	2	2
		甲氨蝶呤	3	2
系统性糖皮质激素		3	2	

MOA	药物名称	所属公司	获批上市时间	适用等级	适用范围	适用人群
JAK	芦可替尼软膏	Incyte/康哲药业	2021/9	轻中度	润肤剂无效	12岁以上
PDE4	克立硼罗乳膏	辉瑞	2016/12	轻中度	润肤剂无效	-
IL13	曲罗芦单抗	利奥制药	2021/12	中重度	中效外用治疗无效	12岁以上
IL4R	度普利尤单抗	赛诺菲/再生元	2017/3	中重度	中强效外用治疗无效	6个月以上
JAK	乌帕替尼	艾伯维	2022/1	中重度	生物制剂无法使用	12岁以上
	阿布昔替尼	辉瑞	2022/1	中重度		12岁以上
	巴瑞替尼	礼来/incyte	2020/12 PMDA	中重度		18岁以上

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# 附：全球特应性皮炎药物效果对比

- 外用制剂短期疗效：高剂量TCS/TCI (SCORD皮炎改善情况：13-17) > 本维莫德Tapinarof (11) > 外用JAK (迪高替尼Delgocitinib、芦可替尼Ruxolitinib等，5-10) > 外用PDE4抑制剂 (克立硼罗乳膏Crisaborole、罗氟斯特乳膏Roflumilast等，2-5)。
- 系统性药物短期疗效：高剂量环孢素 (Cyctosorine, 13) > 高剂量口服JAK (乌帕替尼、阿布昔替尼，9-14) > IL4R单抗 (度普利尤单抗，11) ≈ IL13单抗 (曲罗芦单抗，9) > IL5/IL33/IL2/TSLP单抗 (临床失败，2-4)。

## AD外用制剂疗效汇总

	Atopic Dermatitis Severity SCORAD (0-103)	Itch NRS (0-10)	Sleep Disturbance NRS (0-10)	Eczema-Related Quality of Life DLQI (0-30)	Atopic Dermatitis Flare	Any Adverse Event	Discontinuation due to Adverse Event
	MD (95%CrI)	MD (95%CrI)	MD (95%CrI)	MD (95%CrI)	RD (95%CrI)	RD (95%CrI)	RD (95%CrI)
Baseline	25.96	5.96	4.89	9.43	95 per 1000	305 per 1000	28 per 1000
JAK Inhibitors							
Delgocitinib Cream	-5.64 (-8.36 to -2.91)						
Delgocitinib Ointment	-9.98 (-13.81 to -6.15)	-1.47 (-2.17 to -0.77)		-7.41 (-10.16 to -4.66)	-7.4 (-8.84 to -5.1)	-3.7 (-9.3 to 2.5)	-2.1 (-2.5 to -1.5)
Ruxolitinib	-5.65 to -4.00	(-2.96 to -1.26)	(-1.18 to 0.02)	(-6.35 to -3.44)	(-8.84 to -5.1)	(-9.3 to 2.5)	(-2.5 to -1.5)
PDE4 Inhibitors							
Crisaborole	-4.89 (-8.69 to -1.08)	-0.64 (-1.11 to -0.15)		-1.23 (-2.34 to -0.09)	-5.9 (-8.1 to -4.2)	4.3 (-3.2 to 12.4)	9 (-15 to 58)
Difamilast	-5.41 (-9.12 to -1.68)	-1.26 (-2.09 to -0.42)		-1.55 (-3.00 to -0.03)	-4.1 (-7.1 to 2)	-1.7 (-1.0 to 3.9)	-1.7 (-2.2 to -0.9)
Lotamylast	-2.89 (-8.84 to 3.06)	0.04 (-1.53 to 1.62)			-2.3 (-8.0 to 1.96)	6 (-10 to 21)	10 (-2.5 to 28)
Roflumilast	-2.15 (-4.20 to -0.12)	-1.55 (-3.39 to 0.29)				177 (-38 to 408)	23 (-27 to 367)
Topical Calcineurin Inhibitors							
Pimecrolimus	-7.23 (-8.76 to -5.72)	+1.61 (-2.00 to -1.21)	-2.13 (-3.15 to -1.01)	+1.44 (-2.38 to -0.62)	-5.1 (-6.6 to -3.9)	2.1 (-1.5 to 5.9)	+1.1 (-1.6 to -3)
Tacrolimus 0.1% (High Dose)	+3.05 (-15.15 to +10.95)	-2.27 (-2.84 to +1.70)		-1.97 (-5.59 to +1.83)	-7.0 (-8.5 to -4.1)	6 (-1.0 to 7.9)	10 (-1.9 to 10)
Tacrolimus 0.03% (Low Dose)	-9.38 (-11.22 to -7.55)	+1.97 (-2.44 to +1.50)	-0.17 (-1.97 to 1.60)	-1.72 (-3.47 to -0.02)	29 (-8.5 to +4.1)	29 (-1.8 to 7.9)	+1.5 (-1.9 to 1.0)
Topical Corticosteroids							
TCS Group 1	-4.78 (-21.32 to -14.30)	-2.34 (-4.37 to -0.32)				-9.6 (-17.9 to 1.1)	-2.5 (-2.7 to -1.8)
TCS Group 2	+3.82 (-18.74 to -8.89)	-3.39 (-5.02 to -1.76)				-1.6 (-2.78 to 0.79)	
TCS Group 3	+1.26 (-14.80 to -8.37)	-2.62 (-3.18 to -1.57)	-0.22 (-2.23 to 1.72)	-1.23 (-3.71 to 1.17)	+1.1 (-8.3 to 3.12)	+1.2 (-3.1 to 2.4)	+1.2 (-2.3 to 9)
TCS Group 4	-12.26 (-15.02 to -9.50)	-9.62 (-12.09 to -7.16)		-5.96 (-8.53 to -3.56)	-9.2 (-12 to -4.9)	-7.6 (-12 to -1)	8.1 (-1.5 to 18.3)
TCS Group 5	-8.46 (-10.90 to -6.03)	-2.09 (-2.57 to 0.71)	-0.92 (-2.57 to 0.71)	-3.82 (-6.21 to -1.44)	-8.3 (-9.2 to -5.7)	-1.8 (-1.38 to -0.63)	+1.8 (-2.3 to -1.2)
TCS Group 6/7	-4.68 (-7.10 to -2.29)	+1.33 (-1.89 to -0.76)	0.32 (-1.51 to 2.10)	-1.48 (-3.38 to 0.34)	-13 (-7.8 to 2.34)	-1.4 (-1.05 to 0.47)	-6 (-1.8 to 13)
Other							
Antibiotic	-1.48 (-6.77 to 3.81)	-0.32 (-2.15 to 1.51)		-1.33 (-3.35 to 0.69)	-5.6 (-9.4 to -1.9)	5.0 (-1.53 to 30.6)	2.29 (-5 to 8.34)
Prescription Moisturizers	-4.83 to 0.95	(-2.28 to -0.97)				-1.0 (-1.1 to 1.1)	-1.0 (-2.5 to 1.7)
Tapinarof	-11.26 (-16.55 to -6.03)	-1.93 (-2.99 to -0.89)				155 (-68 to 20)	14 (-2.3 to 9)

High to moderate certainty evidence  
 Among the most effective  
 Among the intermediate (superior) effective  
 Among the intermediate (inferior) effective  
 Not clearly different from control

Low to very low certainty evidence  
 Possibly among the most effective  
 Possibly among the intermediate (superior) effective  
 Possibly among the intermediate (inferior) effective  
 Possibly not clearly different from control

## AD系统性药物疗效汇总

	Atopic Dermatitis Severity EASI (0-72)	Patient-Reported Quality of Life POQoL (0-28)	Itch NRS (0-10)	Sleep Disturbance NRS (0-10)	Eczema-Related Quality of Life DLQI (0-30)	Atopic Dermatitis Flare	Any Adverse Event	Serious Adverse Event
	MD (95%CrI)	MD (95%CrI)	MD (95%CrI)	MD (95%CrI)	MD (95%CrI)	RD (95%CrI)	RD (95%CrI)	RD (95%CrI)
Baseline	25.96	5.96	4.89	9.43	95 per 1000	305 per 1000	28 per 1000	
Cytostatics and Immunoglobulin Agents								
Azathioprine	-4.95 (-9.70 to -0.21)		-1.41 (-2.75 to -0.06)	-3.30 (-2.88 to 0.28)	-3.00 (-6.30 to 0.19)	+108 (-139 to 644)	193 (-41 to 404)	5 (-2 to 872)
Cyclosporine 4-5mg/kg (High Dose)	+1.38 (-17.01 to +9.83)	-2.85 (-7.79 to +2.13)	-1.45 (-2.34 to -0.58)	-0.24 (-1.17 to +0.58)	-8.24 (-12.34 to -4.11)		0 (-22 to 32)	0 (-18 to 87)
Cyclosporine 2-3mg/kg (Low Dose)	-6.39 (-10.06 to -2.52)	-6.39 (-10.06 to -2.52)	-6.39 (-10.06 to -2.52)	-6.39 (-10.06 to -2.52)	-6.39 (-10.06 to -2.52)		0 (-136 to 294)	0 (-18 to 516)
Methotrexate	-4.68 (-11.93 to +1.88)		-4.68 (-11.93 to +1.88)	-4.68 (-11.93 to +1.88)	-4.68 (-11.93 to +1.88)		46 (-138 to 672)	9 (-154 to 343)
Mycophenolate	-16.02 to -6.74							
Monoclonal Antibodies								
Ategolimab	4.47 (-1.7 to 14.10)		0.66 (-1.20 to 2.54)			-64 (-122 to 133)	+169 (-377 to 71)	37 (-104 to 991)
Benralizumab	0.13 (-10.79 to 10.99)							
Dupilumab (Standard Dose)	-10.02 (-12.30 to -7.84)	-7.05 (-9.40 to -4.70)	-2.14 (-3.53 to -0.75)	-1.04 (-2.56 to +1.42)	-4.56 (-5.18 to -3.98)		-4.8 (-8.3 to -1.4)	0 (-50 to 10)
Fezakinumab	-4.98 (-13.97 to 8.02)						2.8 (-1.3 to 1.88)	+1 (-19 to 5.9)
Ipekimab	-3.82 (-11.33 to 3.68)		+1.70 (-1.13 to 3.23)				-5.5 (-10.5 to 5.7)	-1 (-11 to 5.5)
Lefkizumab (Standard Dose)	-9.10 (-12.36 to -5.84)	-6.10 (-8.40 to -3.79)	+1.77 (-0.22 to 2.51)	-1.09 (-2.32 to -0.24)	-3.92 (-5.58 to -2.31)		-7.3 (-12.4 to 10.8)	+1 (-28 to 32)
Mepikimab	-3.40 (-9.99 to 2.93)	-4.21 (-7.70 to -0.71)	-2.16 (-3.59 to -0.73)	-1.78 (-3.40 to -0.16)	-1.95 (-3.40 to -0.49)		6 (-4.2 to 3.6)	0 (-5.2 to 12.1)
Nemolizumab	-7.50 (-10.40 to -4.60)	-4.53 (-7.50 to -1.56)	-2.21 (-3.59 to -0.83)	-1.08 (-2.41 to -0.65)	-4.00 (-5.58 to -2.42)		0 (-0.4 to 0.4)	0 (-1.3 to 1.3)
Omalizumab	-6.81 to -0.73						38 (-104 to 194)	+2 (-52 to 51)
Tepclumab	-4.37 (-8.67 to +0.77)		-4.37 (-8.67 to +0.77)	-4.37 (-8.67 to +0.77)	-4.37 (-8.67 to +0.77)		0 (-4.2 to 4.2)	0 (-1.3 to 1.3)
Tralokinumab (Standard Dose)	1.58 (-5.01 to 8.27)		4.47 (-1.69 to 7.76)				-0.93 (-1.36 to -0.49)	-57 (-72 to 40)
Ustekinumab	1.58 (-5.01 to 8.27)		4.47 (-1.69 to 7.76)				-0.93 (-1.36 to -0.49)	-57 (-72 to 40)
Oral JAK Inhibitors								
Absorcinib 200mg (High Dose)	-9.44 (-11.90 to -6.98)	-7.38 (-9.23 to -5.53)	-2.32 (-4.62 to -0.02)	-1.74 (-2.17 to -1.29)	-4.56 (-5.39 to -3.71)		+1.1 (-1.27 to 1.14)	85 (-45 to 321)
Absorcinib 100mg (Low Dose)	-6.40 (-9.40 to -3.28)	-4.69 (-6.62 to -2.74)	-1.40 (-2.82 to 0.09)	-2.81 (-4.40 to -1.1)	-2.81 (-4.40 to -1.1)		-2.81 (-4.40 to -1.1)	0 (-12 to 10)
Baricitinib 2-4mg (High Dose)	-8.78 to -3.23		-4.59 (-6.61 to -2.59)				69 (-1.1 to 8.1)	2 (-18 to 99)
Baricitinib 1mg (Low Dose)	-3.41 (-6.81 to +0.12)	-3.41 (-6.81 to +0.12)	-3.41 (-6.81 to +0.12)	-3.41 (-6.81 to +0.12)	-3.41 (-6.81 to +0.12)		-4.8 (-7.2 to -2.3)	8 (-16 to 36)
Upadacitinib 300mg (High Dose)	-16.62 to -11.37		-9.41 to -4.70				186 (-11.23 to 8.26)	4 (-132 to 141)
Upadacitinib 150mg (Low Dose)	-14.73 to -9.04		-7.63 to -4.53				186 (-14.85 to 101)	4 (-14 to 71)
UV Light Therapy								
Narrowband UV B	-8.55 (-11.88 to -5.22)				-2.50 (-4.06 to -0.93)			
UVA+UV B Therapy	1.90 (-3.42 to 7.07)						-5.60 (-10.19 to -0.96)	140 (-81 to 321)
Other								
Oral Corticosteroid	-4.28 (-14.45 to 5.88)	-3.76 (-10.79 to 3.11)	-0.97 (-2.20 to 0.24)	-0.58 (-1.76 to 0.56)	-4.80 (-6.80 to -2.79)		133 (-134 to 824)	190 (-18 to 930)
Montelukast	-1.45 (-6.50 to -0.44)		0.61 (-0.54 to 1.95)					-8 (-18 to 368)

High to moderate certainty evidence  
 Among the most effective  
 Among the intermediate (superior) effective  
 Among the intermediate (inferior) effective  
 Not clearly different from placebo  
 Among the intermediate harmful  
 Among the most harmful

Low to very low certainty evidence  
 Possibly among the most effective  
 Possibly among the intermediate (superior) effective  
 Possibly among the intermediate (inferior) effective  
 Possibly not clearly different from placebo  
 Possibly among the intermediate harmful  
 Possibly among the most harmful

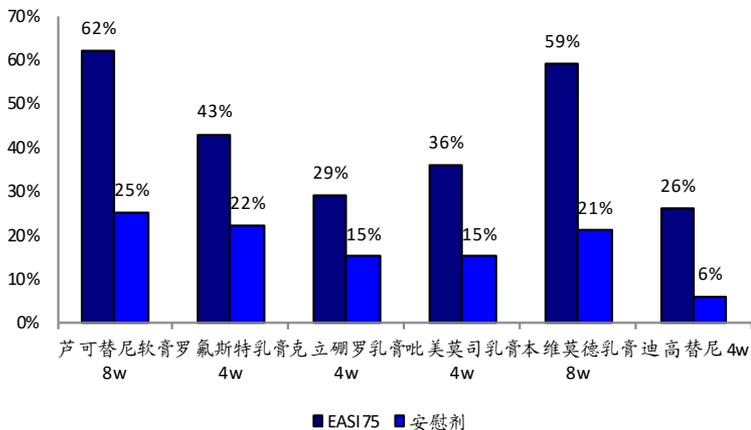
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 外用制剂市场：用量较大，竞争格局好



- **外用制剂市场大、格局好，芦可替尼软膏和本维莫德疗效出众。**外用制剂是特应性皮炎轻中重度各级的一线用药，使用量极大。根据Roivant和Incyte数据，2022年美国特应性皮炎外用制剂周处方量占据全部处方的约90%，贡献约30亿美元的市场规模（总体规模105亿美元，其中生物制剂75亿美元）。美国1100万特应性皮炎用药患者中，约有600万的轻度患者和400万的重度患者使用外用制剂。然而，根据Arcutis数据，外用制剂90%的市场仍由TCS/TCI占据，主要原因是早期上市新药如克立硼罗乳膏疗效有限，难以对传统药物形成替代。芦可替尼乳膏在2021年获批上市，凭借出色的疗效成为当前处方量最高的外用制剂新药，上市第二年（2023）销售额已达3.38亿美元，Incyte预测其峰值销售额可达15亿美元。2023年，本维莫德申请上市，其3期临床ADORING展现出相比芦可替尼更优的疗效，期待其未来的放量。
- **我国冠昊生物、华东医药和恒瑞医药进度领先。**我国特应性皮炎上市新药较少，外用制剂新药仅克立硼罗乳膏于2020年获批，上市以来快速放量，根据米内数据公立医院数据，2022年已达6500万元。相比克立硼罗乳膏，疗效更好的本维莫德和罗氟斯特乳膏有望抢占更多TCS/TCI的市场。本维莫德原研厂家为冠昊生物，目前国内正在进行临床3期实验，预计在2024-2025年完成；罗氟斯特乳膏原研企业ARCUTIS和华东医药签订了合作协议，目前在进行国内临床的桥接实验准备；恒瑞医药SHR0302外用乳膏目前在进行临床3期，2022/9首例患者入组，有望成为第一款上市的国产JAK外用制剂。

部分AD外用制剂疗效对比



全球特应性皮炎外用制剂格局

靶点/类型	商品名	药物名称	使用方式	所属公司	临床阶段
TCI	ELIDEL	吡美莫司乳膏	BID	Bausch	2001/12 获批上市
PDE4	EUCRISA	克立硼罗乳膏	BID	辉瑞	2016/12 获批上市
JAK	OPZELURA	芦可替尼软膏	BID	Incyte	2021/9 获批上市
JAK	CORETIM	迪高替尼	BID	日本烟草	2020/1 日本上市
PDE4	ZORYVE	罗氟斯特乳膏 ARQ151	QD	ARCUTIS/华东医药	2023/9 申请上市
AhR	VTAMA	本维莫德	QD	冠昊生物/Roivant	2023/9 申请上市

我国特应性皮炎外用制剂格局

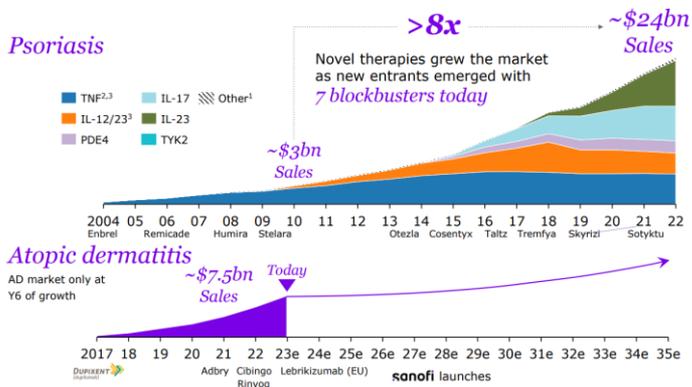
靶点	商品名	药物名称	所属公司	临床阶段	开始时间
TCI	Elidel	吡美莫司乳膏	Bausch	获批上市	2013/4
PDE4	Eucrisa	克立硼罗乳膏	辉瑞	获批上市	2020/7
JAK	-	迪高替尼	日本烟草	III期	2023/9
	-	SHR0302软膏	恒瑞医药	III期	2022/9
AhR	VTAMA	本维莫德	冠昊生物/Roivant	III期	2022/11

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 系统性用药全球市场：潜力巨大，快速增长

- **类银屑市场，全球特应性皮炎市场还有巨大增长空间。**当前美国AD市场接近105亿美元，其中新分子实体的销售额达75亿美元。我们预计其中赛诺菲的IL4R抑制剂度普利尤单抗销售额接近65亿，艾伯维的JAK抑制剂乌帕替尼接近10亿美元。当前美国特应性皮炎接近1200万接受药物治疗的患者中，生物制剂使用仅为25-30万人，在所有生物制剂可及的患者中占比9%，距离银屑病的23-32%还有很大距离，未来仍有发展空间。从发展过程来看，银屑病市场2004年上市第一个新药，20年来诞生了7款重磅药物，而AD市场2017年开始发展，仅诞生1款重磅药。未来随着更多新药的出现，AD全球市场仍会保持较快的增速。沙利文预测，2030年全球特应性皮炎药物市场规模可达230亿美元，CARG 5%。
- **由于IL4/IL13在特应性皮炎中扮演的重要角色，当前在研新药主流仍是围绕相关通路展开。**包括位于IL4/IL13信号上游的OX40/OX40L单抗，以及相关靶点的组合，如辉瑞的IL4+IL13+TSLP/IL33的两款三抗，赛诺菲的IL13/TSLP双抗。这些药物一方面有望获得相比IL4R靶点更好的疗效，另一方面有望覆盖更广的适应症。此外，赛诺菲、礼来、强生等还布局了IRAK4、IL2、IL22、IL18、CD200、PD1等新靶点，未来值得期待。
- **已上市药物中，我们看好度普利尤单抗（指南推荐+先发优势+长效安全）和乌帕替尼（疗效最佳），在研建议关注IL13和OX40(L)药物。**礼来的IL13抑制剂来金珠单抗展现出优秀的疗效，有望成为BIC药物，取代当前指南一线药曲罗芦单抗（IL-13）的地位，但IL13靶点在其他适应症疗效有限，鲜有拓展。赛诺菲和安进的OX40(L)新药都已达2期临床终点，16周EASI较基线的改善程度和度普利尤单抗类似，目前已开启3期临床。其中赛诺菲的Amltelimab有望实现12周给药的突破，在便利性上有所提升。

## 银屑病对比特应性皮炎市场情况



## 全球AD在研新药一览

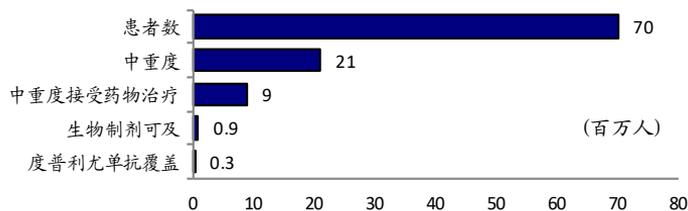
MOA	药物名称	药物类型	临床阶段	开始时间	所属公司	催化剂
IL-13	Lebrizumab	单抗	获批上市	2022/10	礼来	2024将读出度普利尤单抗单抗治疗后失败、儿童AD、AD长期治疗等III期数据
IL-13/TSLP	Lunsekimig	双特异性纳米抗体	II期	2023/10	赛诺菲	2H24启动针对AD的II期临床
IL4/IL13/IL33	PF-07264660	三特异性抗体	II期	2023/8	辉瑞	重点开发项目，预计2026有数据读出
IL4/IL13/TSLP	PF-07275315	三特异性抗体	II期	2023/8	辉瑞	重点开发项目，预计2026有数据读出
OX40L	Amltelimab	单抗	II/III期	2021-2022	赛诺菲	2023年达到特应性皮炎II期临床终点，II期临床进行中，2026年读出数据
OX40	Rocatinlimab	单抗	III期	2023/6	安进/协和麒麟	2b期积极临床数据已发布；2023/6 FPI，预计2024-2025有数据读出
IRAK4	KT474	PTOTAC	II期	2023/9	赛诺菲/Kymera	特应性皮炎的数据于2025读出
IL2RA	Rezpegaldesleukin	Treg细胞疗法	II期	2023-2024	Nektar	礼来2022公布治疗AD的1b期数据未达终点，NKTR收回权益后重新分析发现疗效显著；II期临床预计于4Q2023开启
IL-22RA	ARGX 112	单抗	II期	2023/6	Argenx	预计2024有数据读出
IL-18	GSK1070806	单抗	II期	2023/8	GSK	预计2025有数据读出
CD200	UCENPRUBART	单抗	II期	2023/6	礼来	治疗AD的II期预计2024-2025有数据读出
PD1	JNJ4703	单抗	II期	2023/7	强生	I期临床已于2023/5完成
SCF	OpSC	单抗	II期	2023/10	艾伯维	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

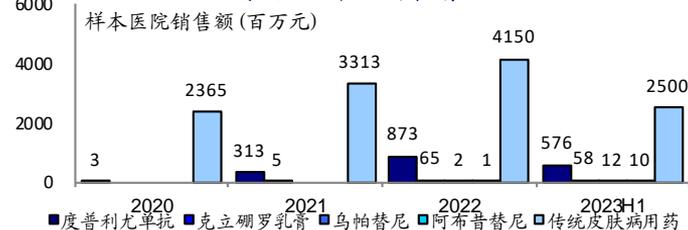
# 系统性用药中国市场：市场处于发展早期，建议关注布局领先的企业

- 我国特应性皮炎新药上市较少，渗透率有限，未来随着新药陆续上市带动渗透率逐渐提升，2020年来我国仅有度普利尤单抗、乌帕替尼、阿布昔替尼和克立硼罗乳膏上市。根据米内网数据，这四款药物在1H23 AD相关药物销售额中的占比仅为18%、0.4%、0.3%、2%。上市药物少导致了我国特应性皮炎市场教育不足，赛诺菲的度普利尤单抗上市以来带动学科建设完善，根据医米调研2023年的数据，17%的医生治疗中重度患者首选度普利尤单抗，仅次于润肤剂（31%），甚至高于前线药品TCS（13%）。截至2022年度普利尤单抗覆盖了约3千人，贡献约17亿元收入，未来随着其他药物上市，市场将迎来快速发展。
- 关注国内进度领先的企业及产品。已验证的靶点竞争较为激烈，IL4R靶点中康诺亚生物、三生国健和智翔金泰领先；JAK靶点恒瑞医药、泽璟、诺诚健华和先声药业领先，其中恒瑞医药和先声药业布局高选择性JAK抑制剂，泽璟布局第一代pan-JAK抑制剂，诺诚健华为靶向JAK1/TYK2的抑制剂。潜力靶点来看，OX40中百奥泰和信达较为领先。已从披露临床数据来看（见后页），康诺亚生物的CM310、三生国健的SSGJ611和度普利尤单抗疗效类似，恒瑞医药的SHR0302和阿布昔替尼疗效类似，诺诚健华的ICP332和泽璟制药的杰克替尼值得期待。

## 我国特应性皮炎当前渗透率低，但长期空间大



## 我国AD药物销售有限



## 我国AD在研新药一览

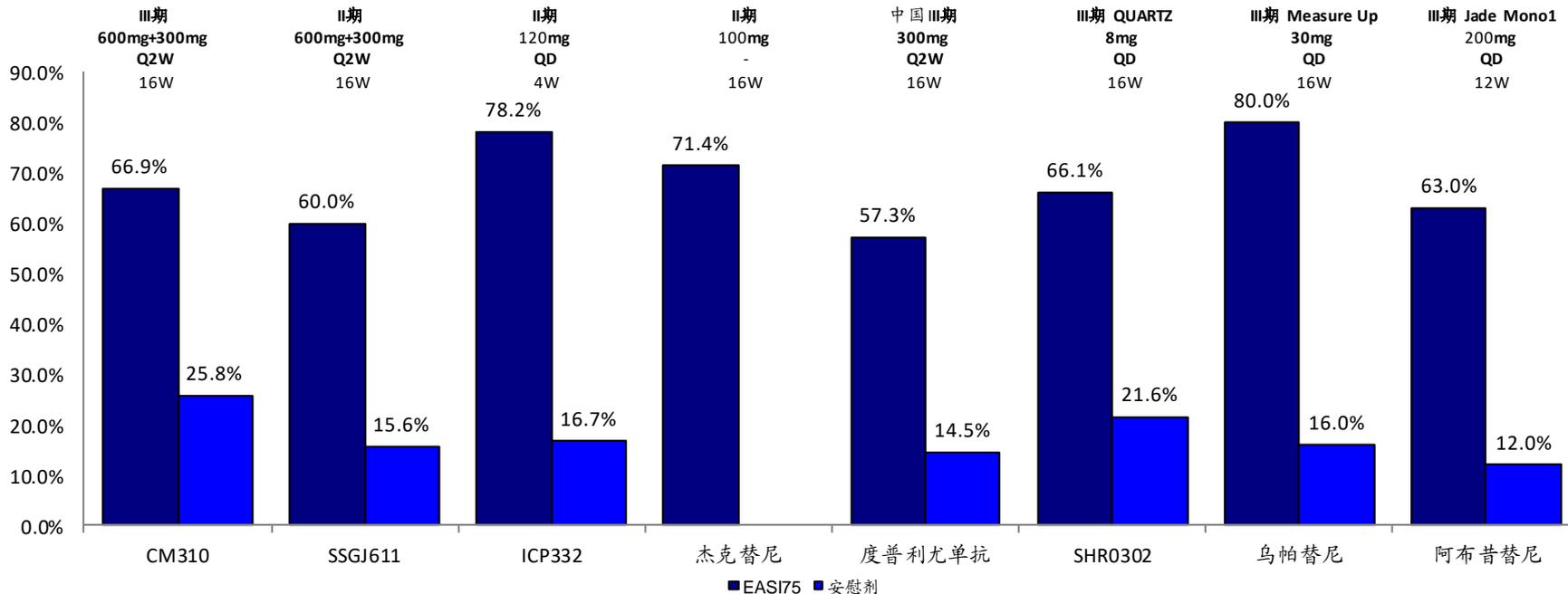
MOA	药品名称	所属公司	药物类型	临床阶段	开始时间	备注
IL4R	度普利尤单抗	赛诺菲	单抗	获批上市	2020/6	2020纳入医保乙类，2021/3/1开始执行特应性皮炎
	CM310	康诺亚	单抗	申请上市	2023/12	2024-2025 预计销售额-5亿元
	SSGJ-611	三生国健	单抗	III期	2023/12	2024/1 FPI, 预计2025完成
	GR1802	智翔金泰	单抗	III期	2023/12	2024/1 FPI, 预计2025完成
JAK	乌帕替尼	艾伯维	小分子	获批上市	2022/2	2022纳入医保乙类，2023/3/1开始执行特应性皮炎、银屑病关节炎、风湿性关节炎；2024新增增殖性结肠炎、克罗恩病
	阿布昔替尼	辉瑞	小分子	获批上市	2022/4	2022纳入医保乙类，2023/3/1开始执行特应性皮炎
	SHR0302	恒瑞医药	小分子	申请上市	2023/6	-
	LNK01001	先声药业	小分子	III期	2024/1	-
	TULO1101	联邦制药	小分子	II期	2023/11	2023/12 FPI
	杰克替尼	泽璟制药	Pan-JAK抑制剂	III期	2022/6	2022/7 FPI, 预计2024完成
ICP-332	诺诚健华	JAK1/TYK2小分子抑制剂	II期	2023/1	023/12达到I期临床终点，4w EAS75 达68%，低于同类最佳的乌帕替尼/阿布昔替尼等（70-80%），相对安慰剂达52%，同样表现略差（60-70%）	
TSLP	CM326	康诺亚	单抗	II期	2022/8	康诺亚负责，2023/8入组完成，预计2024完成
	GR2002	智翔金泰	双特异性抗体	I期	2023/11	2023/12 FPI, 预计2024完成
PDE4	克立硼罗乳膏	辉瑞	小分子	获批上市	2020/7	2021纳入医保乙类，2022开始执行轻度特应性皮炎
	Difamlast	大家制药	小分子	III期	2022/12	2023实验完成
	HY-072808	合肥医工	小分子	III期	2023/12	-
HPP737	恒翼生物	口服小分子抑制剂	II期	2021/3	-	
OX40	Rocatinlimab	安进/协和麒麟	单抗	III期	2022/6	-
	BAT6026	百奥泰	单抗	II期	2023/10	-
	IBI356	信达生物	单抗	I期	2023/12	-
	IMG007	和黄医药	单抗	获批临床	2022/10	-
IL2	SIM0278	先声药业	融合蛋白	I期	2023/8	-
	RS2102	恒瑞医药	-	临床前	-	-
IL22	ARGX 112	Argenx	单抗	获批临床	2023/9	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.equities.htisec.com)

## 附：我国特应性皮炎药物效果对比

- 我国特应性皮炎在研药物展现出了不输于度普利尤单抗的治疗潜力。

我国在研特应性皮炎药物疗效



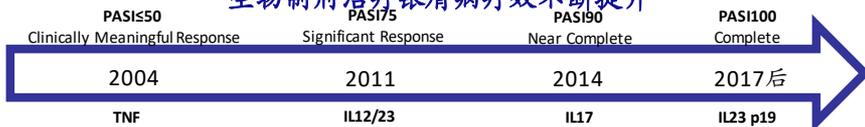
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 银屑病是高度流行的皮肤科疾病，生物制剂逐渐占据中重度治疗的一线

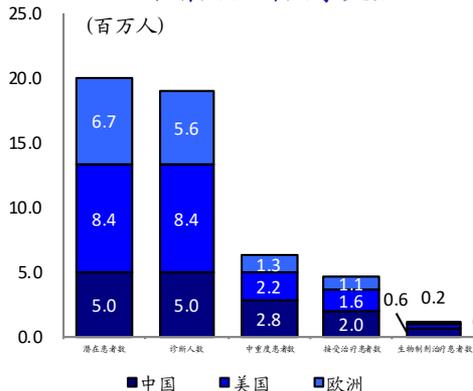


- 银屑病是一种免疫相关的慢性复发性皮肤病，其发病机制主要和IL17、IL23、TNF介导的Th17、Th1、Th22细胞异常活化高度相关。银屑病在全球范围内高度流行，高加索人群的发病率远高于亚洲人。根据学术研究统计，**银屑病全球患病人数约1.25亿，美国发病率~3%，患病人数800万人，中国发病率~0.5%，患病人数700万人。**20-40岁以及50-70岁是银屑病两个高发年龄。银屑病复发率高，根据我国的银屑病调查报告显示，十年以上病程患者占比65%，平均经历8次复发。
- 生物制剂逐渐成为中重度银屑病的一线选择。**银屑病分型以斑块状银屑病(~80-90%)和银屑病关节炎(~30%PsO)为主，各类亚型可以按照轻中重度分级，中重度银屑病占比约57-67%，有迫切的用药需求。轻度斑块状银屑病治疗以传统外用药物为主，近年来创新有限。**中重度银屑病治疗中，生物制剂凭借其疗效和安全性均比系统药物更好的优势，逐渐成为一线的首选药物，在中美的指南中均被推荐。**此外，生物制剂的迭代不断提升治疗标准，临床实验对治疗终点的选择从2000年的PASI50(皮损改善50%)占比到近年来PASI100(皮损清除/几乎清除)的占比。

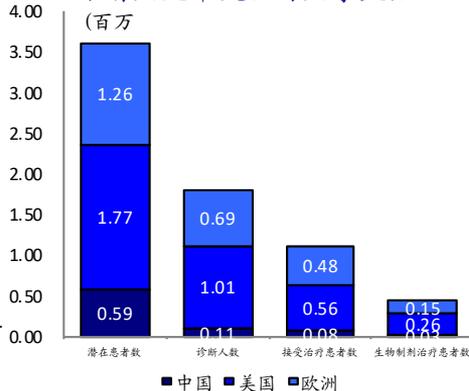
## 生物制剂治疗银屑病疗效不断提升



银屑病流行病学数据



银屑病关节炎流行病学数据



## 中国银屑病治疗指南 (2023)

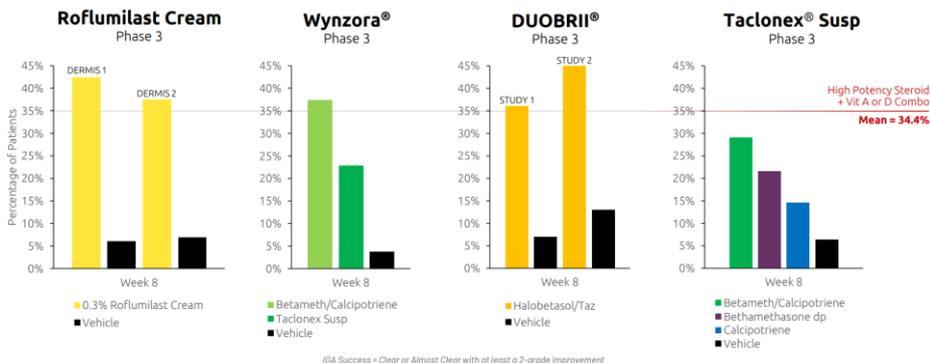
疾病名称	银屑病					
	细分情况	斑块状银屑病	脓疱型银屑病	红皮型银屑病	银屑病关节炎-外周	银屑病关节炎-中轴
占比		~80-90%	~2%	~3%	~30%	
轻度	一线用药	1) 外用维生素D3衍生物: 卡泊三醇 2) 外用糖皮质激素 3) 外用维A酸类药物 4) 外用钙调磷酸酶抑制剂 5) 外用Ahr抑制剂: 本维莫德 6) 外用IL8单抗乳膏: 恩博克	-	-	1) NSAID	1) NSAID 2) 糖皮质激素
中重度	一线用药	系统药物: 1) 阿维A; 2) 甲氨蝶呤; 3) 环孢素; 4) 雷公藤多苷; <b>生物制剂:</b> 1) TNF-α抑制剂; 2) IL17抑制剂; 3) IL23抑制剂 <b>小分子:</b> PDE4抑制剂	系统药物: 1) 阿维A; 2) 甲氨蝶呤; 3) 环孢素 <b>生物制剂:</b> TNF-α抑制剂	系统药物: 1) 阿维A; 2) 甲氨蝶呤; 3) 环孢素	1) 甲氨蝶呤 (首选)	<b>生物制剂:</b> 1) TNF-α抑制剂; 2) IL17抑制剂
	二线	<b>生物制剂:</b> 1) TNF-α抑制剂; 2) IL12/23抑制剂	<b>生物制剂:</b> 1) TNF-α换用; 2) IL17抑制剂; 3) IL36抑制剂	<b>生物制剂:</b> 1) TNF-α抑制剂; 2) IL12/23抑制剂; 3) IL17抑制剂	1) 环孢素、来氟米特、柳氮磺胺吡啶; 2) 生物制剂: TNF-α抑制剂	同靶点的换用或不同靶点生物制剂的换用
后线				<b>生物制剂:</b> 1) TNF-α换用; 2) IL12/23抑制剂; 3) IL17抑制剂		

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

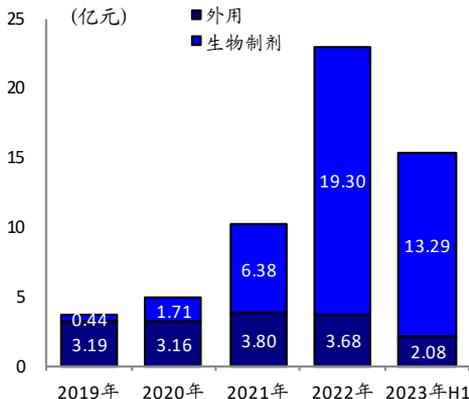
# 外用制剂：本维莫德、罗氟司特乳膏/泡沫剂疗效出色

- 全球银屑病外用制剂市场规模有限，本维莫德和罗氟司特乳膏表现领先。根据Arcutis的数据，当前美国有接近320万（200万院内+120万院外）的轻中度银屑病患者使用局部外用制剂，消耗了500万的处方量。然而由于外用制剂的中位价格较低（900-1000美元），治疗周期短，我们计算仅约贡献了60亿美元的销售额，占据美国银屑病总体市场份额的20%。其中Roivant的AhR抑制剂1% Tapinarof和Arcutis的PDE4抑制剂0.3% Roflumilast上市以来，抢占传统药物市场份额，成为当前周处方量最高的药物，2023年销售额分别为5600万(yoy+100%)和1600万美元。两者在轻中度银屑病患者中的12周和8周PASI75、PASI90数据分别达到44%、21%；41%、20%，疗效略优于当前上市的外用制剂药物。
- 我国华东医药和冠昊生物进度领先。根据米内网，2022年我国银屑病外用制剂样本医院销售额约3.7亿元，占银屑病市场总体的约13%，其中维生素D3衍生物（卡泊三醇等）和维A酸类（他扎罗汀）传统药物占据主要份额。Tapinarof的原研药物，冠昊生物的本维莫德2019年上市以来快速放量，目前市占率达9%，未来依然有拓展空间；2023/8华东医药以3000万美元首付款+6425万里程碑引入Arcutis的罗氟司特乳膏/泡沫剂，用于银屑病和皮炎的开发，目前正在进行桥接试验。

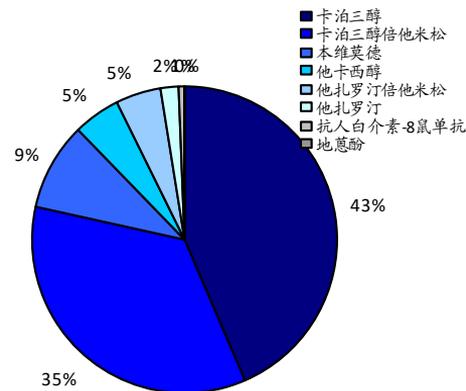
罗氟司特乳膏银屑病疗效优于传统药物



我国银屑病药物样本医院销售额



2023H1我国银屑病外用制剂市场情况

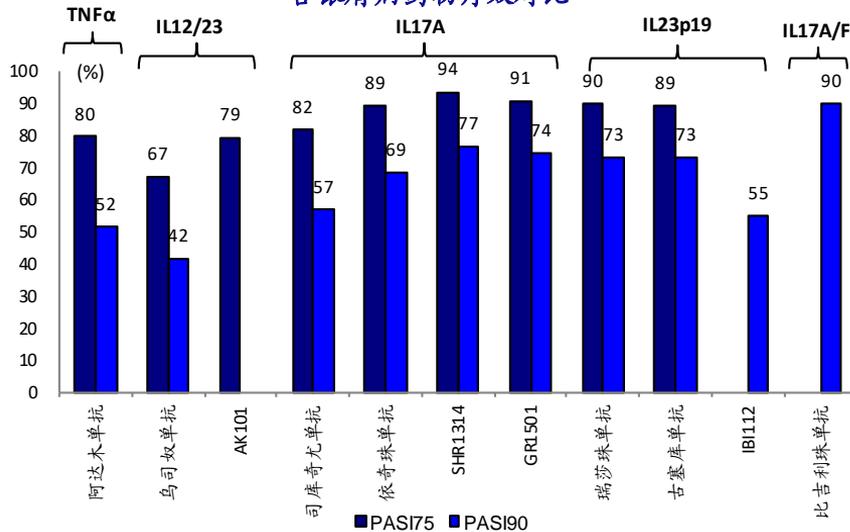


For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

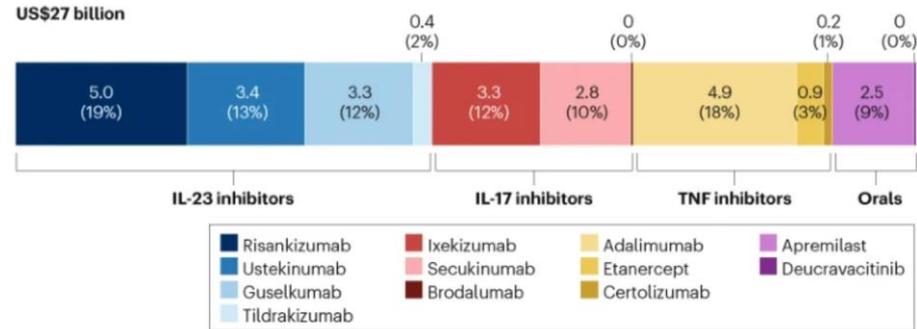
# 中重度银屑病全球市场：当前生物制剂占据大部分市场

- 生物制剂经历TNF- $\alpha$ 、IL12/23 (IL23p40)、IL17A、IL23p19、IL17A/F迭代，单药&联用疗效以及使用便利性获得显著性提高。自IL17起银屑病治疗需求已极大满足，但近年来仍有边际改善。IL17单抗起效快，3-12周的皮损清除率高，但后续的治疗效果已被IL23p19和IL17A/F超越。IL23p19药物瑞莎珠单抗和古塞奇尤单抗短期疗效16周PASI75达到了90%的水平，PASI90达到75%，长期疗效52周PASI75&PASI90接近90%，头对头优于IL17抑制剂司库奇尤单抗。且IL23p19抑制剂给药周期更长（q8w-q12w vs IL17抑制剂q4w），便利性更佳；UCB的IL17A/F新药比吉利珠单抗，将16周PASI90进一步提升到了接近90%；
- 过去十几年，生物制剂迭代带动全球银屑病市场的强劲增长（过去5年cagr 18%）。2023年美国银屑病市场生物制剂覆盖了约660万患者，渗透率接近23-32%。根据Nature数据，2023年中重度银屑病全球市场接近340亿美元，美国市场接近270亿，TNF- $\alpha$ 、IL12/23、IL17A、IL23p19占据主要的市场份额，其中疗效和便利性均为最佳的IL23p19抑制剂，以及具有先发优势的TNF- $\alpha$ 、IL12/23抑制剂为市占率前三（19%、18%、13%）。艾伯维旗下的瑞莎珠单抗是下一个重磅产品，2023年销售额达78亿美元，其中银屑病适应症预计销售额达51亿美元。根据艾伯维预测，瑞莎珠单抗未来将继续抢占其他银屑病药物的市场份额，银屑病适应症峰值销售预计达到115亿元（总体峰值销售170亿元）。

各银屑病药物疗效对比



2023年美国银屑病市场情况



HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 附：全球银屑病重磅生物制剂对比



- 瑞莎珠单抗凭借优秀的疗效和便捷性已成为银屑病最大药物。

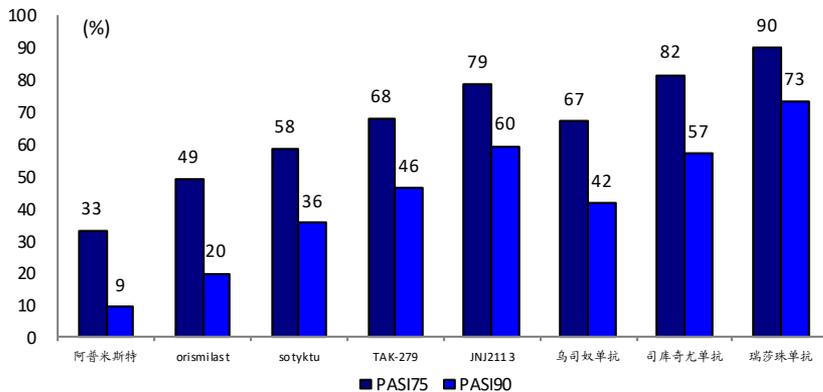
MOA	药品名称	所属公司	给药方式	价格 美元	获批适应症	2023销售额 yoy	未来预测峰值销售额 亿美元	2023银屑病销售额 亿美元	备注
TNF-α	依那西普	安进	前12周50mg BIW, 后续50mg qw	第一年17415 后续16770	类风湿: 1998/11 FDA 强直性脊柱炎: 2004/9 FDA 银屑病关节炎: 2002/1 FDA 幼年特发性关节炎: 2002/1 FDA 银屑病: 2004/9 FDA	41.2 -8%	已达峰销售	8.1	-
	阿达木单抗	艾伯维	首剂80mg, 后续40mg qw	第一年21559 后续20019	白塞病: 2013/5 PMDA 类风湿: 2006/6 FDA 银屑病关节炎: 2005/10 FDA 强直性脊柱炎: 2006/6 FDA 幼年特发性关节炎: 2008/2 FDA 中轴型脊柱关节炎: 2012/7 EMA 化脓性汗腺炎: 2015/9 FDA 溃疡性结肠炎: 2012/9 FDA 克罗恩病: 2007/2 FDA 银屑病: 2008/1 FDA	144.0 -32%	已达峰销售	48.6	-
IL12/23 (IL23 p40)	乌司奴单抗	强生	第0/4周45mg, 后续45mg q12w	第一年22966 后续19904	溃疡性结肠炎: 2019/10 FDA 克罗恩病: 2016/9 FDA 银屑病关节炎: 2013/9 FDA 银屑病: 2009/9 FDA	108.6 +12%	已达峰销售	35.1	-
IL23 p19	古塞奇尤单抗	强生	第0/4周100mg, 后续q8w	第一年21418 后续19888	银屑病关节炎: 2020/7 FDA 银屑病: 2017/7 FDA	31.5 +18%	50+ 主要拓展来自UC/CD等新适应症上市	32.4	头对头赢下司库奇尤单抗
	利生奇珠单抗 (瑞莎珠单抗)	艾伯维	第0/4周150mg, 后续q12w	第一年24675 后续21385	银屑病关节炎: 2022/1 FDA 银屑病: 2019/4 FDA 克罗恩病: 2022/6 FDA 银屑病: 2015/1 EMA	77.6 +50.3%	170+ (银屑病115)	51.3	头对头赢下司库奇尤单抗
IL17	司库奇尤单抗	诺华	第三周300mg qw, 后续q4w	首年24675 后续19740	银屑病关节炎: 2016/1 FDA 强直性脊柱炎: 2016/1 FDA 中轴型脊柱炎: 2020/6 FDA	49.8 +4%	70 主要拓展来自风湿性多肌痛, 化脓性汗腺炎等上市	27	头对头赢下乌司奴单抗和阿达木单抗
	依奇珠单抗	礼来	首剂160mg, 前12周80mg q2w, 后续q4w	第一年26813 后续20504	银屑病: 2016/3 FDA 银屑病关节炎: 2017/12 FDA 强直性脊柱炎: 2019/8 FDA 中轴型脊柱炎: 2020/5 FDA	27.6 +11%	30+	32.4	头对头赢下古塞奇尤单抗

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 中重度银屑病全球市场：小分子口服药是MNC未来的研发重点

- **生物制剂开发接近成熟。**当前全球银屑病药物除瑞莎珠单抗外增速趋于5-15%，其中主要的增长来自其他适应症的拓宽，背后反应了银屑病生物制剂渗透率达到峰值。
- **口服小分子药物是未来的重要发展方向，逻辑在于给药便利或进一步提升中度患者渗透率。**根据Global Quant Patient Opportunity Research调查，目前美国仍有接近500万的中重度银屑病患者可以使用生物制剂却没有使用，其中75%的患者不使用的原因在于考虑到生物制剂的安全性风险，30%的患者厌恶注射的给药方式。未来更安全更便捷的给药方式是带动渗透率进一步提高的关键。强生预测，2023-2034年全球银屑病市场将以4-6%的复合增速增长，而口服小分子药物将带动IL23和IL17的市场份额从2023年的43%、17%，进一步提升到63%、19%。目前，全球领先的银屑病管线均为口服药，且BD交易火热。**2022年12月，武田以40亿美金+20亿里程碑获得了Nimbus旗下一款TYK2口服抑制剂的权益；2023年礼来亿24亿美金收购了DICE therapeutics，获得旗下两款IL17口服抑制剂。**
- **JNJ2113是潜在最佳药物。**TYK2、PDE4、IL17、IL23和TNF $\alpha$ 是口服银屑病药物的主要靶点，其中BMS的PDE4抑制剂阿普米斯特（2014上市）以及TYK-JH2变构抑制剂sotyktu上市，2023年分别达到1.7亿（yoy+2300%）和21.9亿美元（yoy-4%）。**Sotyktu将口服药单药16w EASI75的疗效从阿普米斯特的33%提升至59%，武田的TYK2抑制剂PASI75则为68%，强生的JNJ2113将这一数据进一步提升至78%，有望成为最佳药物，后两者目前均位于3期，都开设了和Sotyktu的头对头实验。礼来的DC806 1期数据显示其4周的PASI提升达47%，高于sotyktu。未来口服药疗效有望向生物制剂看齐。（16周PASI75 90%）**

## 银屑病口服药短期疗效和IL17单抗类似，但仍逊色于IL23单抗



## 银屑病口服药在研情况一览

MOA	药物名称	所属公司	研发状态	预计销售峰值	催化剂
TYK2	sotyktu	BMS	2022/9上市	20-40	PsA的III期部分数据将在2024读出
	TAK279	武田/Nimbus	III	-	开启一项和sotyktu的头对头，III期数据预计2025-2026读出
PDE4	阿普米斯特	BMS/安进	2014/3上市	25	-
	Orismilast	Union Therapeutics	II	-	-
	ME3183	Meiji	II	-	-
IL23	JNJ2113	强生	III	50+	2023/12开展了一项和sotyktu的头对头III期临床，预计2025后有数据读出
IL17	JN11459	强生	II	-	2024读出银屑病关节炎的II期数据
	DC806	礼来/DICE therapeutics	II	-	预计2024有数据读出
	DC853	礼来/DICE therapeutics	II	-	-
TNF- $\alpha$	SAR441566	赛诺菲	II	50+	1H2025公布银屑病数据，2H2025公布RA数据

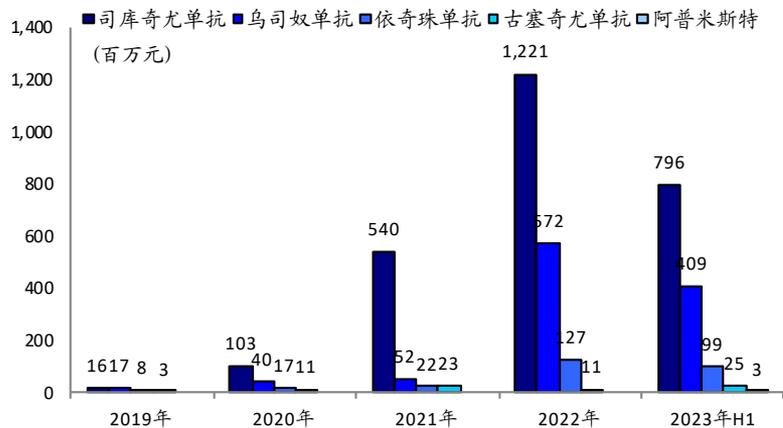
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 中国市场：解决0到1的需求，生物制剂进度比靶点更重要



- 我国的银屑病市场发展较慢，2017年后外企的生物制剂密集获批带动市场快速扩张，2020年生物制剂进入医保后年治疗费用降至2-3w，带动市场进一步扩张。根据米内网的公司医院数据，中重度银屑病治疗新药规模从2019年的4400万元增长至2022年的19.3亿元，复合增速25.4%。以2.5万元的年治疗费用估算，覆盖约23万患者（实际销售额接近3倍样本医院情况），渗透率约5%。沙利文预测，2022-2030年，我国银屑病市场将以26%的复合增速持续增长。
- IL17抑制剂是短期内主要药物，恒瑞医药、智翔金泰布局领先。**当前IL17抑制剂占据我国银屑病市场的主要份额，和全球市场情况不同的原因主要为外企的IL23p19抑制剂进展落后：瑞莎珠单抗在我国于2021年完成斑块状银屑病的I期临床后并无后续，古塞奇尤单抗2023年才开始执行医保。2023年，恒瑞医药、智翔金泰、康方生物的IL17单抗达到临床终点并申请上市，将进一步带动IL17类药物发展。其中从疗效和便捷性上来看，恒瑞医药的SHR1314是潜在的BIC药物，16周PASI75/90分别达到94%、77%，肩对肩高于依奇珠单抗（89%、69%）；智翔金泰的GR1501则为91%、74%。
- 康哲、信达的IL23单抗和诺诚健华的口服药TYK2抑制剂布局领先。**从全球的银屑病药物发展来看，IL23p19抑制剂、口服药将在远期贡献价值。其中康哲药业自Sun Pharma引入的替瑞奇珠单抗是进度最快的IL23p19抑制剂，2023年5月已获批上市；信达生物的IBI112目前进入临床3期，其2期结果显示16周PASI90为50-54%；诺诚健华的ICP442是进展最快的TYK2-JH2抑制剂，2023/12达到2期临床终点，即将进入3期。

我国银屑病新药样本医院销售额及2023H1的市占率情况



我国银屑病新药上市情况及在研新药情况 (下图)

靶点	药物名称	临床进展	价格	医保
TNF-α	阿达木单抗	2017/5上市	首年34830 后续33540	2019纳入医保乙类，2020/1/1开始执行斑块状银屑病；2022年开始新增银屑病、儿童斑块状银屑病
	英夫利昔单抗	2013/8上市	-	2019纳入医保乙类，2020年开始执行斑块状银屑病
IL12/23	乌司奴单抗	2017/11上市	首年34090 后续20075	2021纳入医保乙类，2022/1/1开始执行斑块状银屑病；2024年开始新增儿童银屑病
IL23p19	古塞奇尤单抗	2019/12上市	首年31997 后续27426	2022纳入医保乙类，2023/3/1开始执行斑块状银屑病
	瑞莎珠单抗	I期	-	-
IL17A	司库奇尤单抗	2019/3上市	首年27840 后续20880	2022纳入医保乙类，2023年开始执行银屑病
	依奇珠单抗	2019/9上市	首年20706 后续15834	2021纳入医保乙类，2022/1/1开始执行斑块状银屑病
TYK2	诺狄多	2024/1上市	~48000	-
PDE4	阿普米斯特	2021/8上市	~11000	2022纳入医保乙类，2023年开始执行银屑病

靶点	药物名称	所属公司	适应症	临床进展	备注
IL12/23	AK101	康方生物	斑块状银屑病	NDA	2023/8 NDA
	替拉珠单抗	太阳药业/康哲药业	斑块状银屑病	已上市	2023/5获批
IL23p19	IBI112	信达生物	斑块状银屑病	III	2023/10 FPI
	GR1501	智翔金泰	斑块状银屑病	NDA	2023/3 NDA
IL17A	银屑病关节炎	-	银屑病关节炎	获批临床	-
	SHR1314	恒瑞医药	斑块状银屑病	NDA	2023/4 NDA
	银屑病关节炎	-	银屑病关节炎	II	-
TYK2	AK111	康方生物	斑块状银屑病	III	2023/12达到临床终点
	HS10374	翰森制药	斑块状银屑病	II	2024/1 FPI
	ICP-488	诺诚健华	斑块状银屑病	II	2023/12达到II期临床终点
	D2570	益方生物	斑块状银屑病	II	-
PDE4	Hemav005	海灵化学	斑块状银屑病	III	2023/9达到临床终点
	HPP737	恒翼生物	斑块状银屑病	III	2023/4 FPI
	Orimilast	信达生物/Union therapeutics	银屑病	I	2022/12 首例患者给药

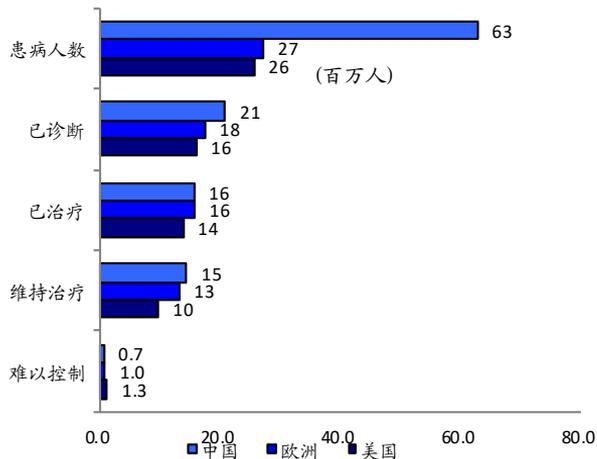
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# 哮喘：全球患者人数2.6亿，TSLP有望成为首个覆盖全类型哮喘的生物制剂靶点



- 中重度哮喘有着巨大的医疗负担。哮喘在全球高度流行，2020年影响约3.58亿患者。根据阿斯利康的流行病学数据，中国、美国和欧洲2022年分别约有6300万、2600万和2700万患者。根据GINA指南，哮喘患者可根据症状以及肺功能的情况进行分级，其中ICS+福莫特罗是1-4级患者维持治疗的首选药物。然而，约有24%的患者需要接受5级治疗，3.7%的重度患者使用高剂量ICS+福莫特罗无法控制病情，每年的急性加重次数更，肺功能持续降低，有迫切的用药需求，是生物制剂主要适用人群。
- 研究表明，50-70%的中重度哮喘患者为2型炎症型，发病机制和Th2细胞过度活化有关，生物制剂的上市带动了这部分患者治疗手段的丰富。目前2型哮喘生物制剂治疗根据血清IgE或EOS水平有着严格的筛选标准，IgE单抗可治疗IgE高表达的重症变应性哮喘，IL5和IL4R单抗可治疗高嗜酸性粒细胞表达的重症哮喘(EOS>150)。2018年靶向IL4R的度普利尤单抗上市以来，凭借TRAVERSE实验和VENTURE实验证实了对疾病的控制&肺功能改善长期有效，并且减少患者对OCS的依赖（OCS会导致大量副作用），成为了美国处方量第一的哮喘生物制剂。目前度普利尤单抗正在针对2-6岁儿童3期实验，有望将适用人群第一次拓展到婴幼儿。
- 2021年，安进/AZ的TSLP单抗Tezspire凭借NAVIGATOR实验证明了其对所有重度患者的有效性，成为第一个打破生物标志物限制，获批用于全重度患者的生物制剂，再一次打开治疗空间。未来，特泽鲁单抗进行的多项3期临床有望将其可用人群众体拓展到5岁的同时，减少患者对OCS的使用。

主要国家哮喘流行病学数据



生物制剂目前仅针对特定生物标志物的重度哮喘患者有效

阶梯治疗等级	治疗方式	
	1-2级治疗	按需低剂量ICS/福莫特罗
3级治疗	低剂量ICS/福莫特罗维持	
4级治疗	中剂量ICS/福莫特罗维持	
5级治疗	加用LAMA、高剂量ICS、生物制剂	

5级高强度治疗患者占比：24%

Non-Type2 (30-50%)      Type2 (50-70%)

非2型炎症相关哮喘治疗	2型炎症相关哮喘治疗				
	药物类型	IgE单抗	IL5/IL5R单抗	IL4R单抗	TSLP单抗
严重程度要求	至少一次加重	多次加重	多次加重	至少一次加重	有加重
血清标志物要求	IgE水平高	EOS > 150	EOS > 300	150 < EOS < 1500	无
其他可选要求	-	-	-	需要OCS维持	-
获批药物	奥马珠单抗	美泊利珠单抗	贝那利珠单抗	度普利尤单抗	特泽鲁单抗
适用对象	> 6岁	> 6岁	> 12岁	> 6岁	> 12岁
给药方式	SC	SC	30mg SC	SC	210mg SC
给药周期	Q2W或Q4W	Q4W	Q4W+Q8W	Q2W	Q4W
哮喘加重减少率	44%	47-54%	-	50%	30-70%
长期改善	-	-	-	是	-
是否可以减少OCS使用	否	是	是	是	否
肺功能改善	是	是	是	是	是
合并症	鼻窦炎伴鼻息肉	EGPA		鼻窦炎伴鼻息肉	无
		高嗜酸性粒细胞症			
		鼻窦炎伴鼻息肉			

1. LAMA  
2. 低剂量阿奇霉素  
3. TSLP单抗  
4. 如果患者OCS依赖，可选IL4R单抗  
5. 非必要不选择增加OCS剂量

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 全球市场：新靶点与更便捷的剂型是未来研发重点

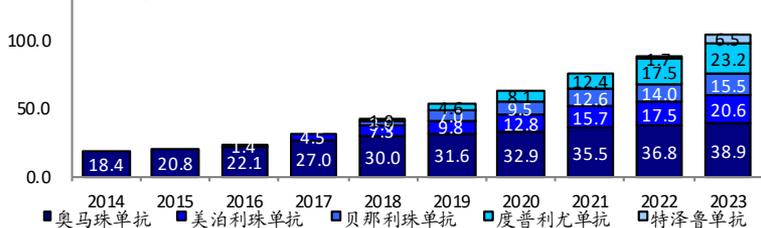
- 全球市场生物制剂上市多年，带动哮喘市场增长，但单一药物由于血清学筛选限制，销售额未超过40亿美元。根据我们的统计，自从2003年第一款治疗哮喘的生物制剂奥马珠单抗上市以来，全球市场目前总计6款新药上市，带动生物制剂在哮喘适应症的市场规模在2023年达到接近100亿水平，10年的复合增速达21.3%。其中IgE单抗和IL5单抗由于先发优势，销售额分别为39和21亿美元（包含所有适应症），而度普利尤单抗单抗凭借出色的疗效快速成为市占率第一的药物。TSLP单抗特泽鲁单抗上市第二年的销售额已达6.5亿美元，未来我们看好TSLP单抗解除了生物标志物限制后的放量。
- 新靶点和新剂型药物是未来重点。新剂型方面，GSK偏好长周期给药，因为其调研显示，73%的医师和60%的患者将更偏好使用长效剂型用于控制哮喘。GSK开发了半年一次给药的长效IL5单抗depomokimab，其3期临床关键数据将在1H24读出；GSK还收购了Onebio自恒瑞医药引入的半年一次给药的TSLP单抗，目前已完成全球的I期临床；阿斯利康的吸入式JAK1 Londaocitinib目前位于临床2期，预计2025年有POC数据读出；阿斯利康/安进旗下的吸入式干粉制剂TSLP抗体片段AZD8630已于2023年完成临床1期。新靶点方面，赛诺菲的BTK抑制剂Rilzabrutinib在针对中度哮喘患者的2期实验中，相较安慰剂组展现出25%的LOAC下降，将在1H24读出高剂量组数据，有潜力成为首个对哮喘有效的BTK抑制剂；OX40L抑制剂Amlitelimab都将于2024年读出POC数据；阿斯利康和罗氏还在FLAP、IL33、TRPA1、NLRP3等靶点进行了早期的布局。新药物类型方面，赛诺菲的IL13/TSLP双靶纳米抗体1期临床展现出相较IL13或TSLP单一抗体肩对肩更优的FENO下降水平，未来值得期待。

### 全球哮喘生物制剂快速放量

(亿美元) CAGR: 生物制剂 21.3%, 吸入制剂 -5.02%



(亿美元)



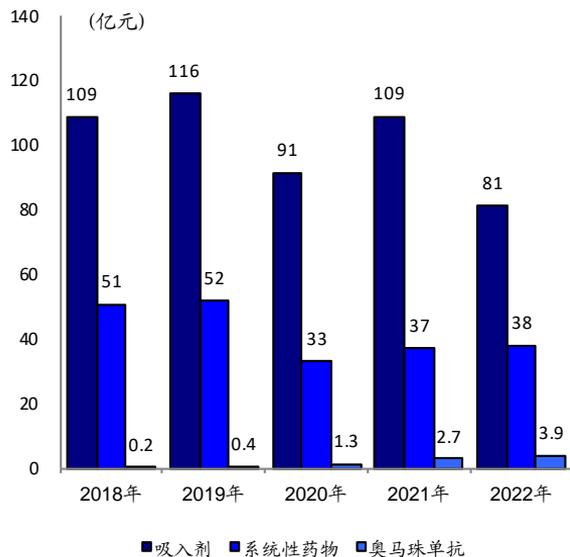
### 全球哮喘药物在研情况

靶点	药物名称	MOA	临床阶段	所属公司	后续催化剂
IgE	奥马珠单抗	单抗	2003获批上市	罗氏/诺华	已过专利期
IL-5R	本瑞利珠单抗	单抗	2017/11获批上市	阿斯利康	-
IL-5	瑞利珠单抗	单抗	2016/3获批上市	Teva	-
	美泊利珠单抗 Depomokimab	单抗 长效单抗	2015/11获批上市 III期	GSK GSK	已过专利期 III期关键临床SWIFT数据预计在1H2024读出
IL4R	度普利尤单抗	单抗	2018/10获批上市	赛诺菲/再生元	正在进行针对2-6岁儿童的LIBERTY ASTHMA TREKIDS实验
TSLP	特泽鲁单抗	单抗	2021/12获批上市	安进/阿斯利康	正在进行针对减少OCS用量的III期临床WAYFINDER, 以及针对5-12岁儿童的HORIZON实验
	Lunsekimig AZD8630	IL13/TSLP 双特异性纳米抗体 吸入式干粉制剂抗体片段	II期 I期	赛诺菲 安进/阿斯利康	I期数据展现出类似BIC药物的潜力, II期数据预计2026读出 2023已完成I期临床, 2024预计有数据读出
BTK	Rilzabrutinib	小分子	III期	赛诺菲	1H24年读出高剂量组数据
OX40L	Amlitelimab	单抗	II/III期	赛诺菲	2b期临床数据预计2H2024年读出
IL-33	Tozorakimab	单抗	III期	阿斯利康	哮喘数据预计于2024-2025读出
JAK1	Londaocitinib	吸入式小分子抑制剂	II期	阿斯利康	预计2025有数据读出
TRPA1	RG6341	小分子	I/II期	罗氏	2023/3 FPI, 预计2024有数据读出
NLRP3	selnoflast	小分子	I期	罗氏	-
FLAP	Atuliflapon	小分子	II期	阿斯利康	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

- **生物制剂上市产品数量有限，市场仍处于早期阶段。**我国哮喘生物制剂发展较落后。2014年奥马珠单抗上市以来，2023年才迎来其他药物的集中获批。2022年，根据米内网的城市公立医院销售数据显示，我国哮喘生物制剂奥马珠单抗销售额约3.95亿元，仅占COPD/哮喘用药总市场的3%。随着度普利尤单抗、特泽鲁单抗、美泊利珠单抗等全球重磅药物的获批，重度哮喘市场教育逐渐提高，有望提高患者渗透率带动市场发展。
- **关注临床进展快的国产企业。**我们认为在当前缺少药物的情况下，国内进展领先的企业有望获得先发优势，抢占市场份额。目前，康诺亚生物、智翔金泰、恒瑞医药、正大天晴、三生国健在不同的靶点中临床进度领先，其中康诺亚生物的CM310位于临床2/3期，有望成为最早上市的国产药品。

### 我国公立医院哮喘药物销售额



### 我国哮喘药物在研情况

MOA	药物名称	药物类型	所属公司	临床阶段	备注
IgE	奥马珠单抗	单抗 (已过专利期)	罗氏	2014/5 获批上市	-
	奥迈舒	生物类似药	迈博药业	2023/5 获批上市	-
	SYN008	生物类似药	石药	I期	已完成
	SYB507	生物类似药	远大医药	I期	-
IL4R	度普利尤单抗	单抗	赛诺菲	2023/11 获批上市	-
	CM310	单抗	康诺亚	II/III期	2023/4 FPI, 预计2023完成
	GR1802	单抗	智翔金泰	II期	2022/7 FPI
	MGK10	单抗	麦济生物	II期	-
TSLP	特泽鲁单抗	单抗	安进	III期	-
	SHR-1905	单抗	恒瑞医药	II期	2024-2025 预计有数据读出
	BSI045B	单抗	正大天晴/博奥信	II期	2024/1 入组完成, 预计2024有数据读出
	CM326	单抗	康诺亚/石药	II期	石药负责临床, 2023/5 FPI, 预计2024-2025 有数据读出
	GR2002	双特异性抗体	智翔金泰	I期	I期临床已于2023年底完成
IL-5	美泊利珠单抗	单抗 (已过专利期)	GSK	2024/1 获批上市	-
	贝那利珠单抗	单抗	阿斯利康	2023/6 NDA	-
	Depemokimab	单抗	GSK	III期	-
	SSGJ-610	单抗	三生国健	II期	2024/1 已达临床终点, 16w FEV1 相较安慰剂改善 255-324ml
IL-33	SHR1703	单抗	恒瑞医药	II期	预计2024有数据读出
	9MW1911	单抗	迈威生物	I期	2023/7 FPI, 预计2025有数据读出
	TQC2938	单抗	正大天晴	I期	2023/6 FPI

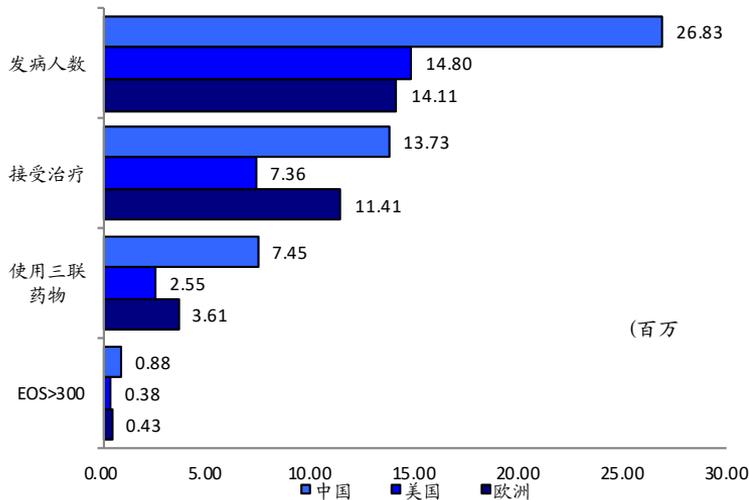
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# COPD: 全球患者人数超3亿, 急性加重患者治疗存在巨大的未满足临床需求

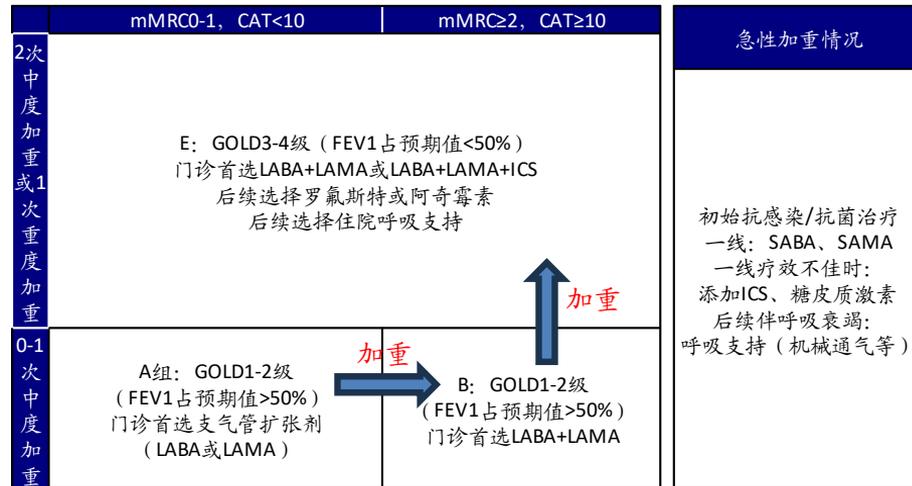


- COPD发病率高, 中重度患者死亡率高。**慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种炎症相关的不可逆的呼吸系统疾病, 是全球第三大致死疾病。虽然COPD具体机理未明, 但吸烟是主要的风险因素; 长期吸入有毒颗粒或气体引起呼吸系统中性粒细胞、Th17/Th1细胞和巨噬细胞的异常活化, 继而导致支气管和肺泡不可逆的损伤是主要的发病过程。根据GSK的流行病学数据显示, 2020年全球COPD的发病率约为9.5%, 在美国、欧洲和中国分别有1479、1411和2683万患者。COPD患者每年发生0.5-3.5次急性加重 (AECOPD), 且频次随着疾病严重程度进展而升高, AECOPD发生后首次住院3.6年内的死亡率高达50%, 2015年美国AECOPD人均花费1.97万美元, 消耗了大量医疗资源。
- COPD当前治疗缺少有效药物。**2023GOLD指南根据肺部气流流通情况以及急性加重次数将COPD分为A、B、E三个类别, 中重度患者的维持期治疗首选LABA+LAMA的双联组合或LABA+LAMA+ICS的三联组合, 若治疗无效后续仅有罗氟斯特可选。过去10年COPD新药均为支气管扩张剂的创新, 其他机制药物纷纷折戟。2022-2023年靶向PDE3/4的Ensifentrine和靶向IL4R的度普利尤单抗陆续在中度和重度COPD中达到3期重点, COPD领域迎来突破。

主要国家COPD流行病学数据



COPD治疗指南-2023GOLD



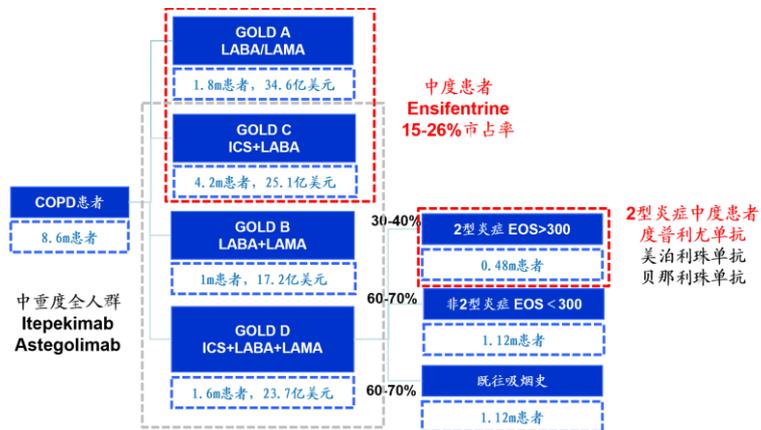
For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 全球市场：2024年是COPD药物的爆发的元年



- 2024年COPD新机制药物催化剂众多，IL4R和PDE3/4靶点领先。当前COPD的新机制药物靶点集中于IL4、PDE4、IL5、IL33、IL1。PDE4是进展最快的靶点，阿斯利康的第二代PDE4抑制剂罗氟司特于2010/7获EMA批准上市，但由于其仅有口服剂型而缺乏吸入剂型峰值销售仅为2亿美元。2022年，Verona旗下PDE3/4软雾剂Ensifentrine在ENHANCE1/2两项3期临床中达到终点，在轻中度COPD患者中下降了36%-42%急性加重发生率，疗效肩对肩优于支气管扩张剂，目前已递交上市申请，PDUFA日期2024/6。IL4R靶点上，赛诺菲的度普利尤单抗2023年在两项针对三联治疗后的中重度2型炎症相关（EOS>300）COPD患者的3期临床中均达到终点，急性加重发生率下降30-34%，也已递交上市申请，PDUFA日期2024/6。
- 新机制的药物上，赛诺菲的IL33单抗itepekimab、罗氏的IL1单抗Asteogolimab、GSK和AZ的IL5单抗的美泊利珠、贝那利珠虽然都在早期的实验中失败，但经过患者筛选、临床优化后的3期临床都会在2024年读出关键数据，这些药物目标是覆盖到全人群。此外安进的TSLP药物特泽鲁单抗也将在2024读出2期POC数据。
- 新药上市有望带动COPD市场的重新增长。根据Verona数据，当前美国COPD维持期治疗的市场规模接近100亿美元，以支气管扩张剂为主。2021年头部支气管扩张剂销售总计约100.6亿美元（yoy-4%），市场已达销售峰值。Ensifentrine凭借疗效更优的同时，兼顾软雾制剂的给药方式，便利性优于支气管扩张剂主流的气雾剂（MDI）和干粉制剂（DPI），有望获得15-21%的轻中度市场（Verona预测），Global pharma预测其能够达到15亿美元的峰值销售；而度普利尤单抗单剂则能够开辟三联治疗后线2型炎症相关的中重度巨大市场，其获批COPD后evaluate pharma将对它的销售峰值预测从130亿上调到190亿美元。

## Ensifentrine针对轻中度COPD，度普利尤单抗针对中重度COPD



## 全球COPD前沿新药进展

MOA	药物名称	所属公司	临床阶段	催化剂
PDE4	罗氟司特	AZ	已上市	-
	Tanimilast	凯西制药	III	-
	Ensifentrine	Verona	BLA	PDUFA 2024/6/26
IL4R	度普利尤单抗	赛诺菲	BLA	PDUFA 2024/6/27
TSLP	特泽鲁单抗	安进	II	Course 1H24读出
IL5	美泊利珠单抗	GSK	III	Matinee 2H24读出
	贝那利珠单抗	AZ	III	Resolute 2025读出
IL33	itepekimab	赛诺菲	III	Aerify1/2 2H2024完成入组, 2025读出
	Tozorakimab	AZ	III	Oberon&Titania 2024-25读出
IL1	Asteogolimab	罗氏	III	Amasa 2024读出
MPO	mitiperstat	阿斯利康	II	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# IL4R是目前唯一具有临床显著性的重度COPD新药



- 以COPD年化加重率改善情况终点来看，重度COPD中IL4R效果最好（30-34%），轻中度COPD中PDE3/4（36-42%）好于PDE4（20%）和SOC三联疗法（13-24%）。

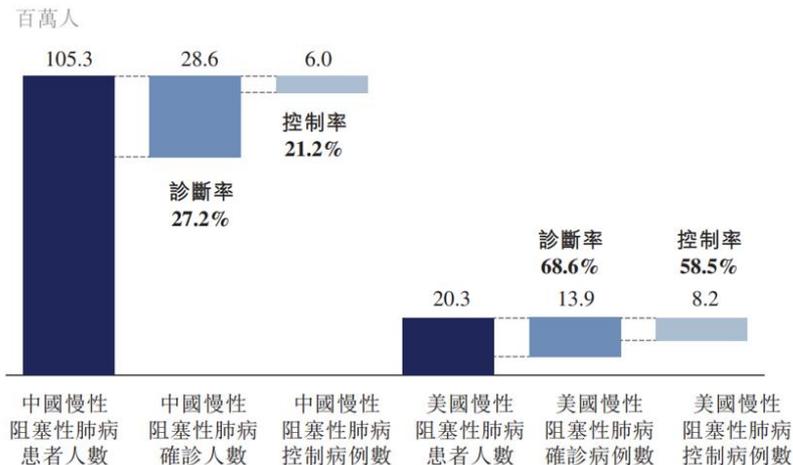
MOA	三联疗法	IL5		IL4R		IL33		IL1		TSLP	PDE4	PDE3/4
药物名称	Budesonide	美泊利单抗		度普利尤单抗		itepekimab		Asteoglimab		特泽鲁单抗	DALIRESP	Ensifentrine
所属公司	AZ	GSK		赛诺菲		赛诺菲		罗氏		安进	AZ	Verona
临床代号	ETHOS KRONOS	METREX METREO	MATINEE	BOREAS	NOTUS	NCT03546907	AERIFY-1/2	COPD-ST2OP	ARNASA	COURSE	M2-124/125	ENHANCE1/2
临床阶段	III	III	III	III	III	II	III	II	III	II	III	III
发布时间	2020 2018	2017	-	2023	2023	2021	-	2022	-	-	2009	2023
患者基线情况	接受过2种以上支气管扩张剂	2型炎症，此前接受三联治疗 95%+ GOLD D	2型炎症，此前接受三联治疗 95%+ GOLD D	2型炎症，此前接受三联治疗	2型炎症，此前接受三联治疗	接受过COPD标准治疗	接受过COPD标准治疗	79%接受三联疗法	此前接受二联或三联疗法	此前接受三联治疗	此前接受标准治疗	55-69% LAMA/LABA 15-20% 双联治疗， 99%GOLD2&3
FEV1/FVC	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7	< 0.7
FEV1 预期值	KRONOS: 50% ETHOS: 43%	20%-80%	20%-80%	30%-70%	30%-70%	45.60%	-	44.9-48.2%	20%-80%	20%-80%	33%	30%-70%
EOS情况 个/uL	-	≥150	≥300	≥300	≥300	-	-	-	-	-	-	-
吸烟情况	吸烟者	从未吸烟	吸烟者	吸烟者	吸烟者	52%吸烟者	吸烟者	76%吸烟者	吸烟者	-	52%吸烟者	55-56%吸烟者
AECOPD发作率	KRONOS: 75%0次 ETHOS: 平均1.7次	1次重度加重或2次中度加重	1次重度加重或2次中度加重	1次重度加重或2次中度加重	1次重度加重或2次中度加重	-	1次重度加重或2次中度加重	平均3.1次加重	2次以上中重度加重	-	-	-
治疗方案	Budesonide vs 福莫特罗+格隆溴铵 vs 布地奈德+福莫特罗	美泊利单抗 vs 安慰剂	美泊利单抗 vs 安慰剂	度普利尤单抗+三联 vs 安慰剂+三联	度普利尤单抗+三联 vs 安慰剂+三联	itepekimab vs 安慰剂	itepekimab vs 安慰剂	Asteoglimab vs 安慰剂	Asteoglimab vs 安慰剂	特泽鲁单抗 vs 安慰剂	DALIRESP+Soc vs 安慰剂+Soc	Ensifentrine vs 安慰剂
有效性数据												
48/52周COPD急性加重年化次数	1.08 vs 1.42 vs 1.24	1.4 vs 1.7	1.2 vs 1.5	-	-	全人群: 1.30 vs 1.61 EOS > 250: 1.34 vs 1.71	-	全人群: 2.18 vs 2.81	-	-	1.14 vs 1.37	0.25 vs 0.44
48/52周COPD急性加重率下降	ETHOS: 对比福莫特罗+格隆溴铵: 24% (p<0.001) 对比布地奈德+福莫特罗: 13% (p=0.003)	METREX: 18% (p=0.04) METREO: 14-20% (p=0.14)	-	30% (p=0.0005)	34% (p=0.0002)	全人群不显著 EOS≥250 21%	-	全人群不显著 EOS低表达达37%	-	-	20% (p=0.0003)	ENHANCE1: 36% (p=0.0505) ENHANCE2: 42% (p=0.0109)

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 中国市场：新药开发处于早期，正大天晴、恒瑞领先

- 我国哮喘/COPD市场广阔，目前以支气管扩张剂为主。我国当前COPD的诊断率较低，接近1.05亿的COPD患者中仅有接近2800万接受治疗，诊断率约27.2%，远低于美国的68.6%；且根据南方医院调查，我国COPD新诊断患者中50%为重度，90%为中度及以上，用药需求迫切。根据IQVIA数据COPD维持治疗用药规模接近10亿美元，以支气管扩张剂为主。
- 新药开发处于早期，正大天晴、恒瑞医药等企业领先。目前我国暂无COPD治疗新药上市，外资中度普利尤单抗是我国目前进度最快的COPD新药，已于2024/1递交NDA申请，其获批将极大带动后线市场的教育和开拓。国产企业新药多位于I期和II期，尚无POC数据读出。预计2025第一款新药上市后，我国COPD市场将迎来快速发展。PDE3/4、IL4R布局领先的企业如正大天晴、恒瑞医药、优锐医药、三生国健将受益于先发优势，获得较大市场份额。

### 我国和美国COPD诊断情况



### 我国COPD在研新药一览

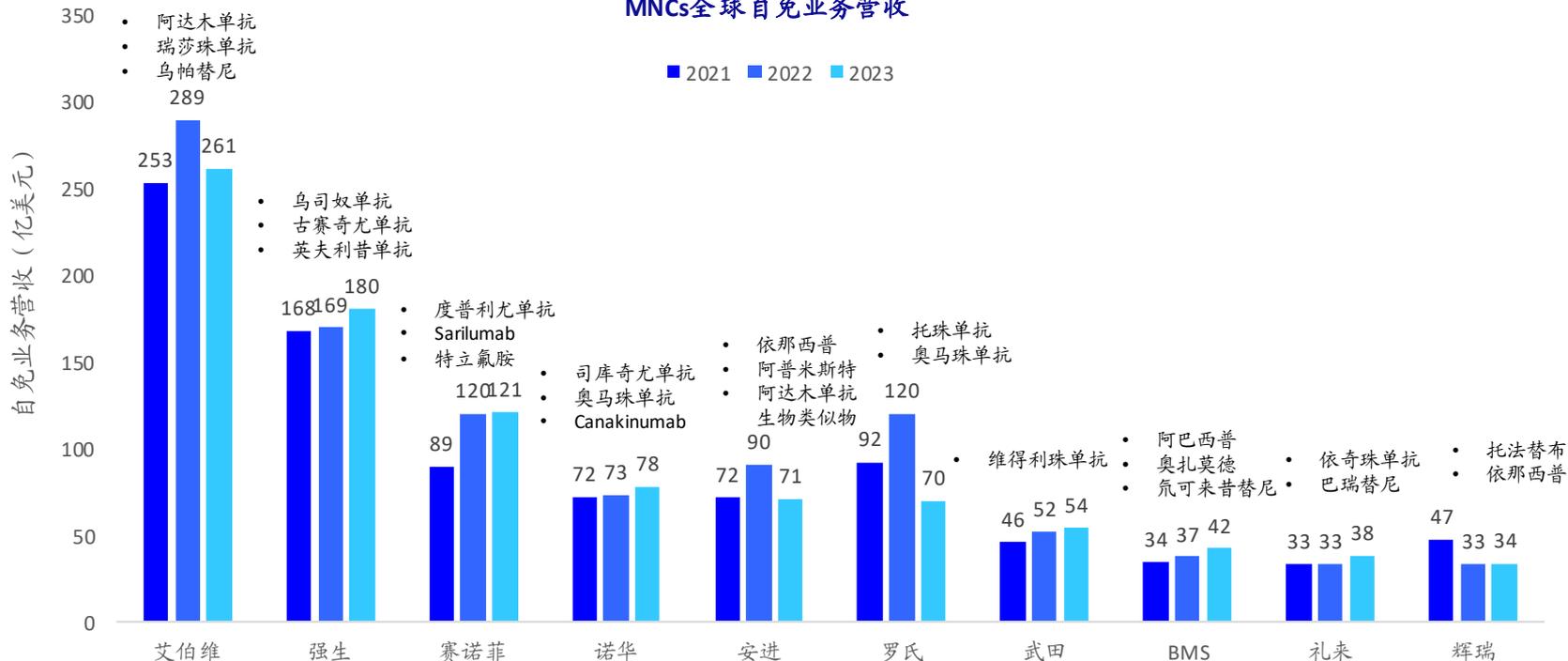
MOA	药物名称	所属公司	临床阶段	开始时间
PDE4	Tanimilast	凯西制药	III	2023/4
PDE3/4	恩塞芬汀	Verona/优锐医药	III	2023/4
	TQC3721	正大天晴	II	2023/8
	HRS9821	恒瑞医药	I	2023/1
IL5	美泊利珠单抗	GSK	III	2022/12
	贝那珠单抗	AZ	III	2022/2
IL4R	度普利尤单抗	赛诺菲	NDA	2024/1
	SSSGJ-611	三生国健	II	2023/12
	CM326	康诺亚/石药	IND	2023/9
	QX005N	荃信生物	IND	2023/9
IL1	Astegolimab	罗氏	III	2023/12
	9MW1911	迈威生物	II	2023/7
IL33	Tozorakimab	AZ	III	2022/2
	依特吉单抗	赛诺菲	III	2021/8

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 全球自免领域MNCs: 艾伯维、强生和赛诺菲组成自免三巨头

- 2023年自免领域营收排名中, Top5分别是: 艾伯维凭借Humira、瑞莎珠单抗和乌帕替尼的销售依然稳居自免领域龙头位置(261.4亿美元)、强生凭借乌司奴单抗和古赛奇尤单抗等产品放量位居第二(180.4亿美元)、赛诺菲凭借全球首款IL-4R $\alpha$ 单抗度普利尤单抗以及IL-6单抗Sarilumab等产品位居第三(120.7亿美元)。诺华(78.0亿美元)和安进(70.8亿美元)分别位居第4, 第5位。

MNCs全球自免业务营收



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 管线储备丰富，看好赛诺菲、诺华和强生后续的自免业务增长



公司	赛诺菲	辉瑞	诺华	罗氏	礼来	强生	安进	阿斯利康	BMS	艾伯维	GSK	
<b>已上市</b>												
TNF-a						英夫利单抗 (TNF-a, 1998) 阿达木单抗 (TNF-a, 2009)	依那西普 (TNF-a, 1998) 阿达木单抗类似物 (2016)			阿达木单抗 (TNF-a, 2002)		
JAK/TYK2		托法替布 (JAK3/JAK2, 2012) 阿考索替尼 (JAK3, 2022) 利特鲁替尼 (JAK3/TEC, 2023)	芦可替尼 (JAK2, 2011)		巴罗替尼 (JAK3/JAK2, 2017)				瓦卡索替尼 (TYK2, 2022) 菲普替尼 (JAK2/FLT3, 2019)	乌帕替尼 (JAK3, 2019)		
IL12/23 p40						乌司奴单抗 (2009)	乌司奴单抗类似物 (2023)					
IL-17			司库奇尤单抗 (2014)		依奇珠单抗 (2016)							
IL-23 p19					米奇珠单抗 (2023)	古塞奇尤单抗 (2017)	Brodalumab (2016)			瑞莎珠单抗 (2019)		
其他	Dupixent (IL-4R, 2017) Eliquis (抗Xa, 2013) Sutimub (IL-6, 2017) Tepezumab (CDB, 2022)	伊布美定 (抗5α, 2023) Rituximab (抗CD20) Tepizumab (CDB, 2022)	奥马珠单抗 (抗IgE, 2009) Canakinumab (抗IL-18, 2009)	托珠单抗 (抗IL-6, 2009) 英谷单抗 (抗IL-23, 2023)	来赛珠单抗 (抗IL-23, 2023)		阿普米司特 (抗PDE4, 2024) 特泽普单抗 (抗IL-23, 2021)	本福利珠单抗 (抗IL-5R, 2017) 阿瓦普单抗 (抗IL-17, 2021)	阿巴西普 (抗IL-17, 2009) 艾利克德 (抗IL-17, 2020)		美国利珠单抗 (抗IL-5, 2015)	
				奥妥珠单抗 (抗CD20, 2013) 莫奈珠单抗 (抗CD20, 2020, 2022) 可伐利单抗 (抗IL-23, 2024)								
<b>在研</b>												
	Anifrolumab (抗IL-1) 3期 Fexalimab (抗CD40) 3期 Itepekimab (IL-13) 3期 Rizatriptanb (抗5-HT1D) 3期 SAR444336 (IL-2) 3期 Eclataserb (抗IL-1) 2期 SAR442970 (TNF-a/JAK3) 2期 SAR44566 (TNFFR1) 2期 Lursenimg (IL-13/TSLP) 2期 SAR44656 (BRN3) 2期 SAR445088 (IL-13) 2期 SAR445611 (CXCR1) 1期 SAR445399 (IL18AP) 临床前	Bepociclib (JAK1/TYK2) 3期 Ligelizumab (抗IL-6) 3期 Ropsaciclib (TYK2) 2期 PF-07375315 (抗IL-13/TSLP) 2期 PF-06835375 (抗IL-2) 2期 PF-07264660 (抗IL-4/IL-13/IL-33) 2期 PF-07054894 (抗IL-1) 2期 PF-07162171 (TNFFR1) 2期 MHV370 (IL18/IL18R2) 2期	Hemibodilab (抗IL-1) 3期 Ligelizumab (抗IL-6) 3期 Lansalimab (抗IL-1) 2期 Vixzevimab (抗IL-1) 2期 RO 7320509 (抗IL-1) 2期 DOO052 (抗IL-1) 2期 LN A 043 (抗IL-1) 2期 MHV370 (IL18/IL18R2) 2期	Astegolimab (抗IL-18) 3期 LY3977406 (抗IL-1) 2期 RO 7320509 (抗IL-1) 2期 DOO052 (抗IL-1) 2期 RAY211 (抗IL-1) 2期	DC806 (抗IL-17-分子) 2期 LY3977406 (抗IL-1) 2期 RO 7320509 (抗IL-1) 2期 DOO052 (抗IL-1) 2期 RAY211 (抗IL-1) 2期	尼可利单抗 (抗IL-17) 3期 JNJ2113 (抗IL-17) 2期 JNJ4804 (抗IL-17) 2期 AMG 592 (抗IL-28) 2期 AMG 104 (抗IL-17) 2期 DC83 (抗IL-17) 2期 LY3984583 (抗IL-17) 2期 IG1TR1 1期		Acacatinimab (抗IL-1) 3期 AMG 592 (抗IL-28) 2期 AMG 104 (抗IL-17) 2期 TSLP p1 1期	Tecozumab (抗IL-33) 3期 AZD4604 (抗IL-28) 2期 AZD6793 (抗IL-33) 2期 AZD798 (抗IL-28) 2期 AZD8630 (抗IL-1) 1期 Abilifapon (抗IL-1) 1期	Cendakimab (抗IL-1) 3期 BMS-986322 (抗IL-1) 2期 BMS-986322 (抗IL-1) 2期 CC-97540 (抗IL-1) 1期 CC-97540 (抗IL-1) 1期	ABN-668 (抗IL-5) 3期 Lutikzumab (抗IL-1A/IL-18) 2期 CLF065 (抗IL-1) 2期 CLC252 (抗IL-28) 1期	Depemokimab (IL-5) 3期 GSK 3888279 (抗IL-17) 2期 GSK3935393 (抗IL-1) 2期 GSK-3888130 (抗IL-1) 2期 GSK-3888130 (抗IL-1) 2期

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 艾伯维：自免王者完成自我迭代

- **免疫双子星成为下一个高增长引擎，不惧“药王”专利到期危机。**根据年报，艾伯维2023年总营收543.1亿美元。其中，Humira (TNF-α)、瑞莎珠单抗 (IL-23 p19) 和乌帕替尼 (JAK1) 分别为艾伯维贡献了144.0亿美元 (-32%)、77.6亿美元 (50%) 以及39.7亿美元 (+57%) 收入，2023年自免业务为艾伯维贡献了261.3亿美元 (-10%)，营收占比48%。瑞莎珠单抗和乌帕替尼的强劲增长很好地弥补了Humira的收入下滑。
- **瑞莎珠单抗峰值销售额超170亿美元。**目前瑞莎珠单抗已经获批5项适应症，有望在2024年获FDA批准溃疡性结肠炎新适应症。艾伯维预计2027年瑞莎珠单抗销量将达到170亿美元，其中115亿美元来自银屑病，55亿美元来自IBD适应症。
- **乌帕替尼峰值销售额超100亿美元。**目前乌帕替尼已经获批7项适应症，预计在2024年递交巨细胞动脉炎的新适应症上市申请。艾伯维预计2027年乌帕替尼将贡献100亿美元营收 (45亿美元来自风湿自免适应症，32亿美元来自IBD适应症，23亿美元来自皮肤自免适应症)。
- **修美乐2010年在国内上市，但因为适应症少、价格太高 (~20万)、同类竞品多的问题，放量一直不出色。**2019年修美乐进入医保，药价最高降幅超83% (1290/支，年费用3.1万)，“以价换量”效果明显，2022年国内销售额5.5亿元 (+23.3%)。乌帕替尼2022年纳入医保乙类目录，价格从6315/盒降至2086/盒，2022年国内销售额165万元。

## 艾伯维自免领域上市以及在研药物梳理

药物	药物类型	靶点	US 上市时间	US 专利到期时间	境外适应症状态	国内适应症状态	2022年 全球销量 (亿美元)	2023年 全球销量 (亿美元)	2022年 国内销售额 (亿元)
阿达木单抗	单抗	TNF-α	2002	2023年美国生物类似物上市	上市: 类风湿关节炎, 银屑病关节炎, 斑块状银屑病, 克罗恩病, 强直性脊柱炎, 幼年特发性关节炎等 上市: 银屑病关节炎, 斑块状银屑病, 克罗恩病等	上市: 类风湿关节炎, 斑块状银屑病, 强直性脊柱炎等	212.4	144.0	5.5
瑞莎珠单抗	单抗	IL-23	2019	2031	申请上市: 溃疡性结肠炎 II期: 强直性脊柱炎, 哮喘, 特应性皮炎, 化脓性汗腺炎, 银屑病	申请上市: 溃疡性结肠炎 III期: 克罗恩病, 银屑病关节炎 I期: 斑块状银屑病	51.7	77.6	-
乌帕替尼	小分子	JAK1	2019	2030	上市: 类风湿关节炎, 银屑病关节炎, 强直性脊柱炎, 特应性皮炎, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病等 III期: 巨细胞动脉炎, 大动脉炎, 全身型幼年特发性关节炎, 系统性红斑狼疮, 化脓性汗腺炎, 斑秃	上市: 特应性皮炎, 类风湿关节炎, 银屑病关节炎, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 强直性脊柱炎 III期: 大动脉炎, 中轴型脊柱关节炎, 全身型幼年特发性关节炎, 系统性红斑狼疮, 斑秃	25.2	39.7	0.02
OpSCF	单抗	SCF	-	-	II期: 特应性皮炎	-	-	-	-
Lutikizumab	双抗	IL1A/B	-	-	II期: 膝骨关节炎, 骨关节炎, 化脓性汗腺炎	-	-	-	-
Acacizolcept	融合蛋白	CD28/ICOS	-	-	II期: 系统性红斑狼疮 I期: 移植物抗宿主病	-	-	-	-
ABBV-668	小分子	RIPK1	-	-	II期: 溃疡性结肠炎	-	-	-	-
CUG-252	突变蛋白	IL2R	-	-	I期: 系统性红斑狼疮	-	-	-	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

## 强生：坐拥百亿大单品，后续重磅管线数量多

- 百亿大单品面临“专利悬崖”挑战。**根据年报，强生2023年总营收851.6亿美元，制药板块实现营收547.6亿美元，其中自免业务贡献了180.4亿美元（+7%），占制药业务比例33%。Remicade（TNF-α）继续受到生物类似药的冲击，销售额下滑至18.4亿美元（-21%）。全球唯一的皮下自我注射的全人源化TNF-α抑制剂戈利木单抗，销量为22.0亿美元，同比基本持平。STELARA（IL12/23 p40）是自免板块增长的主要驱动力，2023年销量同比增长12%至108.6亿美元。但是其美国专利已经在2023年到期，未来几年将面临生物类似药的竞争压力。
- 拓展核心产品的适应症覆盖，优化药物依从性：**古塞奇尤单抗（IL23 p19）适应症有望扩展至IBD疾病，预测峰值在50亿美元以上。古塞奇尤单抗+戈利木单抗的联合疗法在UC和CD两个适应症疗效出色，预计峰值在10~50亿美元。针对IL-23R靶点，强生正在开发口服多肽JNJ-2113，目前数据显示在银屑病和炎症性肠病方面的治疗潜力巨大，预计将改变治疗方式，预测峰值在50亿美元以上。强生也开发了JNJ-1459（口服IL-17小分子），目前针对银屑病适应症开展1期临床。
- FcRn单抗有望成为自身抗体疾病的标准疗法：**目前已经有两款FcRn单抗获FDA批准上市治疗gMG（艾加莫德和rozanolixizumab），尼卡利单抗有望成为第3款产品。此外，尼卡利单抗也在母体胎儿免疫学领域（HDFN）以及流行性风湿病领域（SS、RA）均取得验证，预测峰值50亿美元以上。
- 乌司奴单抗2017年获得NMPA批准，适应症有成人斑块状银屑病、儿童斑块状银屑病及克罗恩病。**2021年首次被纳入医保并续约纳入2022年医保目录，2022年国内销售额5.7亿元（+996.6%）。随着华东/荃信等国产乌司奴单抗即将陆续上市，价格下滑不可避免。古塞奇尤单抗于2023年医保生效，降幅高达83%（4571/支），2023年H1销售额2530万元（+338.5%）放量迅速。

### 强生自免领域上市以及在研药物梳理

药物	药物类型	靶点	US上市时间	US专利到期时间	境外适应症状态	国内适应症状态	2022年全球销量(亿美元)	2023年全球销量(亿美元)	2022年国内销售额(亿元)
英夫利昔单抗	单抗	TNF-α	1998	2018	上市: 克罗恩病, 葡萄膜炎, 类风湿关节炎, 银屑病关节炎, 斑块状银屑病, 强直性脊柱炎等 III期: 中轴型脊柱关节炎等	上市: 斑块状银屑病, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 类风湿关节炎, 强直性脊柱炎等	23.4	18.4	8.9
乌司奴单抗	单抗	IL12/23 p40	2009	2023	上市: 克罗恩病, 溃疡性结肠炎 III期: 皮炎, 多发性肌炎, 大动脉炎, 系统性红斑狼疮, 银屑病关节炎, 牙周炎 II/III期: 1型糖尿病	上市: 克罗恩病、斑块状银屑病 III期: 系统性红斑狼疮 I期: 溃疡性结肠炎	97.2	108.6	5.7
乌司奴单抗皮下注射剂	单抗	IL12/23 p40	2009	2023	上市: 斑块状银屑病, 银屑病关节炎, 寻常型银屑病, 克罗恩病, 溃疡性结肠炎等	上市: 斑块状银屑病, 克罗恩病 III期: 系统性红斑狼疮	-	-	-
戈利木单抗	单抗	TNF-α	2009	2024	上市: 类风湿关节炎, 溃疡性结肠炎, 银屑病关节炎, 强直性脊柱炎, 幼年特发性关节炎等	上市: 类风湿关节炎, 强直性脊柱炎	21.8	22	5.1
古塞奇尤单抗	单抗	IL23 p19	2017	2026	上市: 斑块状银屑病, 银屑病关节炎等 临床III期: 泛发性脓疱型银屑病, 克罗恩病, 银屑病, 肛周瘻, 溃疡性结肠炎	上市: 斑块状银屑病 III期: 克罗恩病, 银屑病关节炎, 溃疡性结肠炎	26.7	31.5	0.1
尼卡利单抗	单抗	FcRn	-	-	III期: 重症肌无力, 新生儿溶血性疾病 II/III期: 温抗体型自身免疫性溶血性贫血, 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	III期: 重症肌无力 II/III期: 温抗体型自身免疫性溶血性贫血, 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	-	-	-
JNJ-2113	多肽	IL23R	-	-	III期: 斑块状银屑病 II期: 溃疡性结肠炎	III期: 斑块状银屑病 II期: 溃疡性结肠炎	-	-	-
INL-4703	单抗	PD-1	-	-	I期: 类风湿关节炎	-	-	-	-
JNJ-1459	小分子	IL-17	-	-	I期: 银屑病	-	-	-	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 赛诺菲：度普利尤单抗处于快速放量期，后续增长强劲

- 赛诺菲2023年营收465.2亿美元，其中自免业务营收121.0亿美元，占比26%。
- 已上市产品：度普利尤单抗2023年销售额115.7亿美元，预计2023~2030年间将保持低两位数的增速增长。催化：2024 H2有望获批COPD适应症，2024 H2公布CSU的关键3期临床结果。
- 在研产品：1) Amltelimab是目前进展最快的OX40L单抗，有潜力12周给药一次治疗特应性皮炎，峰值预测50亿欧元以上。2) Frexalimab (CD40L) 第一个高效、非淋巴细胞耗竭方式治疗MS的新型疗法，目前在3期临床中，预计最快2027年上市，峰值预测50亿欧元以上。3) SAR441566 (口服TNFR1抑制剂) 选择性抑制TNFR1，不会影响TNFR2信号通路传导，具有更好的安全性。1b临床中表现出很好的安全性，2025年将读出P50和RA的2b期数据。因为有望成为关节炎/IBD等大自免适应症的口服疗法，峰值预测50亿欧元以上。4) IL-33单抗Itepekimab在探索COPD (针对非2型炎症，吸烟者)，Itepekimab和度普利尤单抗在COPD的销售贡献有望超过50亿欧元。其他预测销售峰值在20~50亿欧元的产品：两款BT抑制剂Tolibrutinib和Rilzabrutinib，IL-33单抗itepekimab，IL-13/TSLP双抗lunsekimig，IRAK4 protac KT-474以及TL1A单抗TEV574。
- 度普利尤单抗在国内2020年首次进入医保 (降价52.6%)，2023年以2780元/支续约成功，2022年国内销售额8.7亿元 (+179.3%)。

## 赛诺菲自免领域上市以及在研药物梳理

药物	商品名	药物类型	靶点	US上市时间	US专利到期时间	境外适应症状态	国内适应症状态	2022年全球销量 (亿美元)	2023年全球销量 (亿美元)	2022年国内销售额 (亿元)
阿合珠单抗	Lemtrada	单抗	CD52	2001	2019	上市：多发性硬化 II期：免疫性血小板减少症，自身免疫性溶血性贫血等	批准临床：多发性硬化	0.8	-	-
特立氟胺	Aubagio	小分子	DHODH	2012	2023仿制药上市	上市：多发性硬化	上市：多发性硬化	21.3	10.3	0.8
度普利尤单抗	Dupixent	单抗	IL-4/RA	2017	2029	上市：特应性皮炎，哮喘，慢性鼻窦炎伴鼻息肉，嗜酸性粒细胞性食管炎，结节性痒疹 申请上市：慢性荨麻疹，慢性阻塞性肺疾病	批准上市：特应性皮炎，结节性痒疹，哮喘 申请上市：嗜酸性粒细胞性食管炎，慢性阻塞性肺疾病	87.0	115.7	8.7
Sarilumab	Kevzara	单抗	IL-6R	2017	-	上市：类风湿关节炎，风湿性多肌痛	III期：类风湿关节炎	3.6	3.9	-
贝舒地尔	Rezurock	小分子	ROCK2	2021	-	上市：移植后抗宿主病 III期：肺移植排斥反应 II期：寻常型银屑病，特发性肺纤维化，	上市：移植后抗宿主病	2.2	-	-
Tepilizumab	TZI ELD	单抗	CD3	2022	-	上市：1型糖尿病 临床/II期：银屑病	III期：多发性硬化，重症肌无力	-	-	-
tolebrutinib	-	小分子	BTK	-	-	III期：多发性硬化，重症肌无力	III期：多发性硬化，重症肌无力	-	-	-
rilzabrutinib	-	小分子	BTK	-	-	III期：天疱疮，免疫性血小板减少症 II期：温抗体型自身免疫性溶血性贫血，慢性自发性荨麻疹，哮喘，特应性皮炎，寻常型天疱疮等	III期：免疫性血小板减少症 II期：温抗体型自身免疫性溶血性贫血	-	-	-
Itepekimab	-	单抗	IL-33	-	-	III期：慢性阻塞性肺疾病 II期：哮喘，特应性皮炎	III期：慢性阻塞性肺疾病	-	-	-
amltelimab	-	单抗	OX40L	-	-	III期：特应性皮炎 II期：哮喘，化脓性汗腺炎等	II期：特应性皮炎	-	-	-
frexalimab	-	单抗	CD40L	-	-	III期：多发性硬化 II期：干燥综合征，系统性红斑狼疮，1型糖尿病	-	-	-	-
DNL788	-	小分子	RIPK1	-	-	II期：肌萎缩侧索硬化症，多发性硬化	II期：肌萎缩侧索硬化症，多发性硬化	-	-	-
lunsekimig	-	双抗	IL-13/TSLP	-	-	II期：哮喘	-	-	-	-
SAR441566	-	小分子	TNFR1	-	-	II期：类风湿关节炎，斑块状银屑病 I期：银屑病	批准临床：类风湿关节炎，斑块状银屑病	-	-	-
KT-474	PROTAC	-	IRAK4	-	-	II期：化脓性汗腺炎，特应性皮炎	-	-	-	-
TEV574	-	单抗	TL1A	-	-	II期：哮喘，多罗恩病，溃疡性结肠炎	-	-	-	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](https://www.htisec.com)

# 诺华：低价策略成就中国区王者

- 2023年诺华营收454.4亿美元，在免疫领域的营收为78.0亿美元（+8%），占比17%。主要由司库奇尤单抗（49.8亿美元，+5%）、奥马珠单抗（14.6亿美元，+9%）以及卡那奴单抗（13.6亿美元，+22%）贡献。
- 已上市产品：诺华预测Cosentyx在不获批新适应症的情况下，峰值销售额~70亿美元。后续PMR、GCA和RCT等适应症的拓展有望延长产品生命周期。
- 在研产品：1) Remibrutinib为诺华自免管线中最重磅的下一代产品，也是全球首个在自免领域成功完成III期临床的BTK抑制剂。预计2024年提交CSU上市申请，多发性硬化和慢性诱导性荨麻疹的数据预计2026年读出。2) Ianalumab (BAFF-R抑制剂)，可通过阻断BAFF/BAFFR通路或者ADCC作用机制裂解B细胞，目前已在SLE、干燥综合症等2期试验中显示了初步的疗效。预计2025年读出ITP的3期数据，2026年读出干燥综合症的3期数据。3) 诺华也在探索CAR-T细胞疗法在自免领域的应用：CD19 自体CAR-T疗法YTB323治疗SLE的1/2期研究发现，前三名哨点患者体内出现CAR-T细胞扩增、B细胞耗竭，以及下降的SLE疾病活动指数（SLEDAI），安全性良好，为2b/3期试验奠定基础。
- 国内积极进入医保“以价换量”，聚焦下沉市场全面推广。2019年司库奇尤单抗在中国获批，一方面积极降价为2998元/支，为进入医保做准备（2022年医保续约降价至870元/支，年费用~2万）。另一方面，诺华通过积极举办“千县无银·承诺中华”项目推进基层诊疗、建立健康基金会、举办银屑病患者公益项目，大力推广了司库奇尤单抗的普及度，成为了银屑病主流治疗药物，司库奇尤单抗2022年国内销售额12.2亿元（+125.9%）。另一款产品奥马珠单抗在2023年的国家医保目录中成功续约，其升级的预充剂型也成功进入医保。2022年国内销售额3.9亿元（+44.4%）。

## 诺华自免领域上市以及在研药物梳理

药物	商品名	药物类型	靶点	US上市时间	US专利到期时间	境外适应症状态	国内适应症状态	2022年全球销量(亿美元)	2023年全球销量(亿美元)	2022年国内销售额(亿元)
奥马珠单抗	Xolair	单抗	IgE	2003	2018	上市：慢性自发性荨麻疹，慢性鼻窦炎伴息肉，过敏性鼻炎 III期：血管性水肿，慢性鼻窦炎	上市：过敏性鼻炎，慢性自发性荨麻疹	36.8	39.4	3.9
卡那奴单抗	Ilaris	单抗	IL1B	2009	2024	上市：Cryopyrin相关周期性综合征等 III期：炎症，2型糖尿病等 II期：类风湿关节炎等	III期：痛风，降低心血管风险，非小细胞肺癌 II期：膝骨关节炎	11.3	13.6	-
司库奇尤单抗	Cosentyx	单抗	IL17A	2014	2029	上市：银屑病关节炎，斑块状银屑病，强直性脊柱炎，化脓性汗腺炎等 III期：类风湿关节炎，狼疮肾炎，Graves眼病等 II期：克罗恩病，多发性硬化，干燥症	上市：斑块状银屑病，强直性脊柱炎，银屑病关节炎 III期：狼疮肾炎等	47.9	49.8	12.2
remibrutinib	-	小分子	BTK	-	-	III期：慢性自发性荨麻疹，多发性硬化，慢性诱导性荨麻疹 II期：化脓性汗腺炎，干燥综合征，哮喘，花生过敏	III期：慢性自发性荨麻疹，多发性硬化等 II期：干燥综合征，哮喘	-	-	-
ligelizumab	-	单抗	IgE	-	-	III期：慢性自发性荨麻疹，慢性诱导性荨麻疹，食物过敏 II期：特应性皮炎，大动脉炎/动脉瘤，哮喘，过敏性鼻炎	III期：慢性诱导性荨麻疹	-	-	-
ianalumab	-	单抗	BAFFR	-	-	III期：狼疮肾炎，干燥综合征，免疫性血小板减少症，系统性红斑狼疮等 II/III期：自身免疫性肝炎 II期：寻常型天疱疮，多发性硬化，特发性肺纤维化，化脓性汗腺炎	III期：狼疮肾炎，干燥综合征，系统性红斑狼疮等 I期：非霍奇金淋巴瘤	-	-	-
Iscalimab	-	单抗	CD40	-	-	II期：干燥综合征，重症肌无力，格雷夫斯病，狼疮肾炎，系统性红斑狼疮等 I期：类风湿关节炎	-	-	-	-
Osteoarthritis	-	小分子	NLRP3	-	-	II期：膝骨关节炎，冠心病，克隆性造血等 临床I期：骨髓增生异常综合征，慢性粒单核细胞白血病	-	-	-	-
LNA 043	-	-	ANGPTL3	-	-	II期：软骨损伤，膝骨关节炎 I期：骨关节炎	II期：膝骨关节炎	-	-	-
MHV370	-	小分子	TLR7/8	-	-	II期：干燥综合征，结缔组织病	II期：干燥综合征，结缔组织病	-	-	-
YTB323	-	CAR-T	CD19	-	-	II期：弥漫性大B细胞淋巴瘤 临床I/II期：系统性红斑狼疮	-	-	-	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 安进：生物类似药布局丰富，TSLP单抗数据优异

- 2023年安进全年营收281.9亿美元，其中自免业务营收71.8亿美元，占比25%。
- 主要已上市产品：1) 依那西普，Amgen自免管线的头号产品，2023年，随着适应症重叠的阿达木单抗的众多生物类似药的美国集体入市，依那西普的美国市场销售预计将受到一定影响。2) 阿普米司特：安进在2019年以134亿美元收购其全球权利，治疗银屑病和银屑病关节炎的唯一一款口服、非生物制剂治疗药物。3) 全人源性TSLP单克隆抗体Tezepelumab，第一个与嗜酸性粒细胞水平无关，且能在广泛人群中减少严重哮喘患者恶化的生物制剂。III期临床试验显示：Tezepelumab组和安慰剂组的哮喘急性发作的年发作率分别为0.93和2.10 (P<0.001)，患者急发作率降低了56%。安全性方面，Tezepelumab组与安慰剂组的严重不良事件发生率分别为9.8%和13.7%，无明显不良反应。4) 安进也推出了AMJEVITA（阿达木单抗生物类似药），WEZLANA（乌司奴单抗生物类似药）等生物类似药。
- 在研产品：1) Rocatinlimab (OX40)：非头对头数据对比，Rocatinlimab在治疗中、重度特应性皮炎患者的II期试验中，EASI-75评分和瘙痒方面改善优于Dupixent。2) efavaleukin alfa (AMG 592) 是一种IL-2的Fc突变体融合蛋白，在2020年启动的一项研评估该疗法在SLE中的疗效和安全性，但因为缺乏疗效终止。

## 安进自免领域上市以及在研药物梳理

药物	商品名	药物类型	靶点	US上市时间	US专利到期时间	境外适应症状态	国内适应症状态	2022年全球销量(亿美元)	2023年全球销量(亿美元)	2022年国内销售额(亿元)
依那西普	Enbrel	单抗	TNF-α	1998	核心专利已到期，2029	上市：类风湿关节炎，强直性脊柱炎，银屑病关节炎，斑块状银屑病等 III期：银屑病，掌跖脓疱病等	上市：强直性脊柱炎，类风湿关节炎	41.2	37	国内辉瑞销售1.2亿
阿普米司特	Otezla	小分子	PDE-4	2014	2028	上市：斑块状银屑病，银屑病关节炎，口腔溃疡 III期：强直性脊柱炎，白塞病，生殖器银屑病，2019冠状病毒病病毒感染，掌跖脓疱病	上市：斑块状银屑病，银屑病	22.9	21.9	-
阿达木单抗	AMJEVITA AMGEVITA	生物类似药	TNF-α	2016	-	上市：斑块状银屑病，类风湿关节炎，强直性脊柱炎，溃疡性结肠炎，克罗恩病	批准临床：类风湿关节炎，强直性脊柱炎，斑块状银屑病	4.6	6.3	-
Tezepelumab	Tezspire	单抗	TSLP	2021	2019	上市：哮喘 III期：慢性鼻窦炎伴鼻息肉，嗜酸性粒细胞性食管炎	III期：哮喘，慢性鼻窦炎伴鼻息肉，嗜酸性粒细胞性食管炎	2.5	6.6	-
乌司奴单抗	WEZLANA	生物类似药	IL12/23 p40	2023	-	上市：斑块状银屑病，银屑病关节炎，克罗恩病，溃疡性结肠炎	-	-	-	-
Rocatinlimab	-	单抗	OX40	-	-	III期：特应性皮炎 II期：溃疡性结肠炎	III期：特应性皮炎	-	-	-
AMG 592 Efavaleukin alfa	-	融合蛋白	IL2R	-	-	II期：系统性红斑狼疮，溃疡性结肠炎	-	-	-	-
AMG 714 Ordesekimab	-	单抗	IL15	-	-	II期：麦胶性肠病，白癜风	-	-	-	-
AMG 104	-	单抗	TSLP	-	-	I期：哮喘	-	-	-	-

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)



# 附录：全球自免靶点梳理以及获批/在研适应症梳理

获批	临床在研	CD8+ T细胞 T细胞 共刺激阻滞 剂	B细胞相关							Treg细胞相关				其他										
			靶向B细胞							整合素		趋化因子受体												
			靶点	CD80/86	CD19	CD20	CD22	CD40(L)	BTK	SYK	BAFF BAFFR APRIL 相关	α4β7	α4	CCR3	CCR4	CCR5	CCR9	PDE-4	补体	FcRn	TL1A	S1P	IFN相关	CD52
			2022年全球销量 (亿美元)	~35	-	-	-	-	-	-	~73	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	
2型炎症	支气管哮喘																							
	特应性皮炎																							
	COPD																							
	慢性自发性荨麻疹																							
	慢性鼻窦炎伴息肉 病 嗜酸性粒细胞性食管 炎																							
自身免疫病	银屑病																							
	银屑病关节炎																							
	强直性脊柱炎																							
	类风湿关节炎																							
	斑秃																							
	克罗恩病																							
	溃疡性结肠炎																							
	系统性红斑狼疮																							
	1型糖尿病																							
	IgA肾病																							
干燥综合征																								
罕见 自身免疫病	重症肌无力																							
	甲状腺眼病																							
	视神经脊髓炎 天疱疮																							
	免疫性血小板减少症 多发性硬化																							

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 国产新药在热门靶点 (IL-4、IL-17) 扎堆, 同质化程度较高



- 从公司布局上看, 恒瑞医药、中国生物制药等在自免领域的创新药管线布局最为完善。康诺亚生物在IL-4、TSLP等靶点进度属于第一梯队。石药、百奥泰、迈威生物等公司创新药、生物类似药双轮驱动, 管线涉及TNF- $\alpha$ 、IL-6R、IL-5、OX40、IL-17、IL-12/23等靶点。诺诚建华、荣昌生物和迪哲医药等管线布局集中, 选择在竞争格局相对温和的TYK2、SYK、BAFF/APRIL进行突破。
- 从靶点上看, 国内药企偏爱摘得“低垂的果实”, 创新性略显不足。TNF- $\alpha$ 、IL-12/23、IgE、IL-6等靶点药物由于上市时间较早, 靶点发展成熟, 覆盖适应症范围广泛, 基本已被进口药或者生物类似药所把控, 后续进入的国内药企发展空间相对有限。国内自免创新药研发主要聚焦海外经过验证的白介素家族 (IL-17、IL-4) 和新一代JAK家族, 相关在研的国产品种都已临近商业化阶段。对于CD52、IL-33(R)、OX40(L)、TL1A和IRAK4等有重磅潜力但是未有药物获批的靶点, 国内布局企业数量较少, 仍然属于蓝海。

	靶点	TNF $\alpha$	IL-4	IL-12/23	IL-23	IL-17	IgE	JAK	IL-6	PDE4	IL-5	BAFF/APRIL	TSLP	Fc $\gamma$ Rn	TYK2	SYK	BTK	CD52	IL-33(R)	OX40(L)	IRAK4
	23年新药最高销售额	> 200亿美元	116亿美元	109亿美元	78亿美元	50亿美元	40亿美元	40亿美元	30亿美元	22亿美元	20亿美元	16亿美元	7亿美元	-	1.6亿美元	-	-	-	-	-	-
Pharma	恒瑞		SHR-1819			夫那奇珠单抗		艾玛替尼 外用软膏(3期)		HRS-9821	SHR-1703		SHR-1905								
	中生	阿达木 生物类似药	TQH2722							TQC3721	美治利珠单抗 生物类似药		BS045B		TQB3473				TQC2938		TQH3821
	石药			乌司奴单抗 生物类似药	NBL-012		奥马珠单抗 生物类似药	SHX1901			阿昔米斯特 仿制药			巴托利单抗		SHX1901					
Biopharma	信达生物	阿达木 生物类似药			匹康奇单抗					Orismilast			IBI002								IBI556
	百济神州								司安普单抗												
	君实生物							IS005							BGB-23339						
	康哲药业								芦可替尼乳膏(海南)												
	先声药业									LNK01001											
Biotech	再鼎药业																				
	圣信生物			QK005N	乌司奴单抗 生物类似药	QK004N	QK002N														
	三生国健	依那西普 生物类似药	SSGI-611																		
	智翔金泰		GR1802																		
	迈威生物	阿达木 生物类似药																			9MW1911
	康方		聚多奇单抗	依诺奇单抗		古莫奇单抗															
	康诺亚		司普奇单抗																		
	诺诚建华																				
	和贵医药																				
	泽润制药																				
仿制药企业	荣昌生物																				
	迪哲医药																				
	益方生物																				
	科伦博泰生物																				
	百奥泰	阿达木 生物类似药		乌司奴单抗 生物类似药		司库奇尤单抗 生物类似药															BAT6026
	海正	阿达木、英夫利西、依那西普 生物类似药				奥马珠单抗 生物类似药															
	复宏汉霖	阿达木 生物类似药																			
迈博	英夫利西单抗 生物类似药					奥马珠单抗 生物类似药															阿仑珠单抗 生物类似药
丽珠	英夫利西单抗 生物类似药						XXH004														

上市 上市申请 3期 2期 1期

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 恒瑞医药：布局广而领先，未来潜在的风湿免疫龙头

- 恒瑞医药早年在风湿免疫上的布局有限。近年来，随着公司新战略目标的建立，恒瑞医药已将自免疾病领域设立为重点建设领域，公司将拓宽销售领域，大力发展以打造新的增长点。
- 恒瑞医药是目前国内自免领域布局最强大的药企。从在研管线上来看：1) 恒瑞医药靶点的布局数量最多，包括IL17、JAK、TSLP等；2) 各药物临床进度领先，各个靶点的在研适应症大部分为同类进度最快的产品，在中国自免药物上市数量有限的情况下，有望凭借先发优势打造品牌优势。其中IL17单抗夫那奇珠单抗，JAK1抑制剂艾玛昔替尼均已递交上市申请，有望在2024年获批，成为恒瑞医药首两款上市的自免药物；BTK抑制剂SHR1459在膜性肾病和视神经脊髓炎的II期临床接近完成，是国内进展最快；3) 药物疗效优异。例如夫那奇珠单抗治疗银屑病的III期临床显示，其16周PASI75/90分别达到94%、77%，肩对肩高于当前全球BIC药物依奇珠单抗（89%、69%），有成为领域最佳药物的潜力；TSLP单抗SHR1905以2500万美金授权给One Bio，后续累计里程碑可达10亿美元。GSK于2024年1月以10亿美元首付款+4亿监管里程碑收购One Bio，获得SHR1905，看重其潜在的BIC价值和潜在在6个月一次给药的潜力。
- 看好恒瑞医药在皮肤和呼吸药物的发展。皮肤科领域，看好夫那奇珠单抗针对斑块状银屑病以及艾玛昔替尼（口服剂+外用软膏）针对特应性皮炎的国产替代优势；呼吸科领域，看好IL5单抗以及PDE3/4、P2X3潜在的先发优势。

恒瑞医药自免在研药物一览

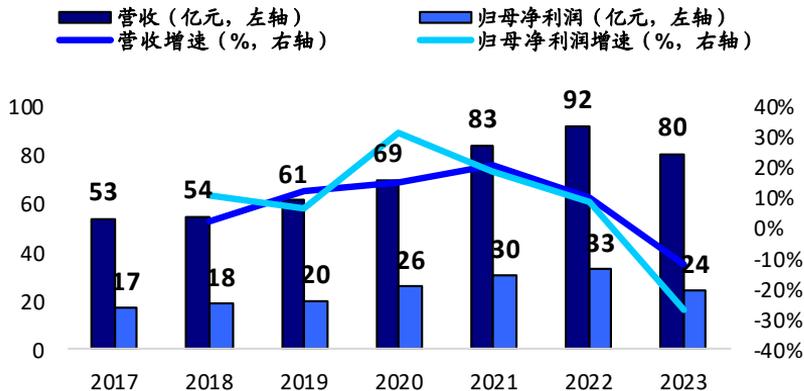
靶点	药品名称	药物类型	适应症	临床阶段	同类进度
IL17	夫那奇珠单抗	单抗注射液	斑块状银屑病	2023/4申请上市	1
			强直性脊柱炎	III期	2
			银屑病关节炎	II期	1
			狼疮肾炎	II期	1
			中轴型关节炎	I期	3
			Graves眼病	II期	1
JAK	艾玛昔替尼	口服小分子	特应性皮炎	2023/6申请上市	1
			强直性脊柱炎	2023/8申请上市	1
			类风湿性关节炎	2023/11申请上市	1
			银屑病关节炎	III期	1
			溃疡性结肠炎	II期	1
			活动性放射学阴性中轴型脊柱关节炎	II期	1
			斑秃	II期	2
			轻中度特应性皮炎	II期	1
		外用软膏			
		口服液			
TSLP	SHR-1905	单抗注射液	哮喘	II期	2
	SHR-1905		鼻窦炎伴息肉	II期	1
IL5	SHR1703	单抗注射液	哮喘	II期	2
	SHR1703		EGPA	III期	1
BTK	SHR1459	口服小分子	膜性肾病、视神经脊髓炎	II期	1
CFB	HRS5965	小分子	补铁剂与个单的溶血性贫血	II期	1
			IgA肾病、阵发性睡眠性血红蛋白尿症等	I期	1
P2X3	HRS2261	小分子	慢性咳嗽	II期	1
PDE3/4	HRS9821	小分子	COPD	I期	2
IL2	RS2102	单抗	SIF	I期	1

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

# 康哲药业：深耕皮肤医美产品，皮科自免管线布局丰富

- 益路取上市进一步巩固公司在皮肤治疗领域的竞争力：**康哲药业从印度太阳制药引进益路取（替瑞奇珠单抗，IL-23），获得其大中华区权益。银屑病适应症于2023年5月国内获批上市，为国内本土药企中首家上市的IL-23抗体药物。获批依据的中国III期临床研究显示，替瑞奇珠单抗PASI 75应答率随治疗时间持续上升，第52周PASI 75缓解率达到91.3%。药物差异化优势在于给药周期长，患者依从性好：诺华司库奇尤单抗（IL-17）、礼来依奇珠单抗（IL-17）每4周给药一次。强生古塞奇尤单抗（IL-23）每8周给药一次，替瑞奇珠单抗（IL-23）每12周给药一次。益路取将由康哲美丽推广，协同皮肤平台的专家和网络资源，有望快速释放价值。公司深耕皮肤治疗领域的团队规模超600人，覆盖中国近1万家医院及医疗机构。
- 美泰彤（预充式甲氨蝶呤皮下注射液）：**中国第一个皮下给药治疗银屑病、RA的MTX预充式注射器。由康哲药业2020年从medac公司引进并获得大中华区权益。皮下给药MTX相较于口服MTX有更低的副作用，尤其胃肠道不良反应较少。使患者可在家中自行给药，赋予患者更多的控制权和独立性，便于长期疾病管理。甲氨蝶呤注射液于2023年3月国内获批，用于治疗对其他治疗方法（光疗方法、PUVA和维A酸）无充分治疗反应的成人严重、顽固、致残性银屑病。
- 芦可替尼乳膏：唯一一款局部外用JAK抑制剂，且唯一一个白癜风复色产品。**2022年12月，康哲药业和原研Incyte公司达成BD合作，获得芦可替尼乳膏大中华区和东南亚11国的研发、注册商业化权益。目前芦可替尼乳膏已落地博鳌乐城，已于23年8月开出首个处方，有望借助真实世界临床证据的积累，助推其在中国的正式获批上市。

康哲药业2017-2023营收以及归母净利润



康哲药业皮肤领域产品布局丰富

产品	适应症/功能	差异化	国内阶段	
在售产品	喜辽妥	形成和没有形成血肿的钝器挫伤以及无法通过加压治疗的浅表性静脉炎	多重功效的皮肤屏障修复	已上市
	安来喜	不同规格用于各种静脉曲张的硬化治疗	临床应用多年，具备国际品牌口碑	已上市
	替瑞奇珠单抗	中重度斑块状银屑病	本土药企中首家上市的IL-23抗体药物 给药周期长，患者依从性好	已上市
	芦可替尼乳膏	12岁及以上成人和儿童白癜风的局部治疗 传统外用处方不适用的12岁及以上成人和儿童中度AD患者 外用局部短期和非持续性慢性治疗	FDA批准的唯一一种局部外用JAK抑制剂 FDA批准的唯一一个白癜风复色产品	澳门获批上市 海南博鳌乐城落地应用 23年H2批准3期临床 24Q1获批3期临床
在研产品	CF101	银屑病	针对A3AR抗炎新靶点的新型先导小分子化合物	III期
	XF-73	预防术后金黄色葡萄球菌感染	新型鼻腔定植抗生素	III期
		感染类疾病	-	临床前
	BB2603	真菌病和足癣	有效穿透人体趾甲的新型纳米特比茶芬喷雾剂	II期
	CMS-D001	自身免疫系统疾病	-	临床前
CMS-D005	代谢系统疾病	-	临床前	

For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

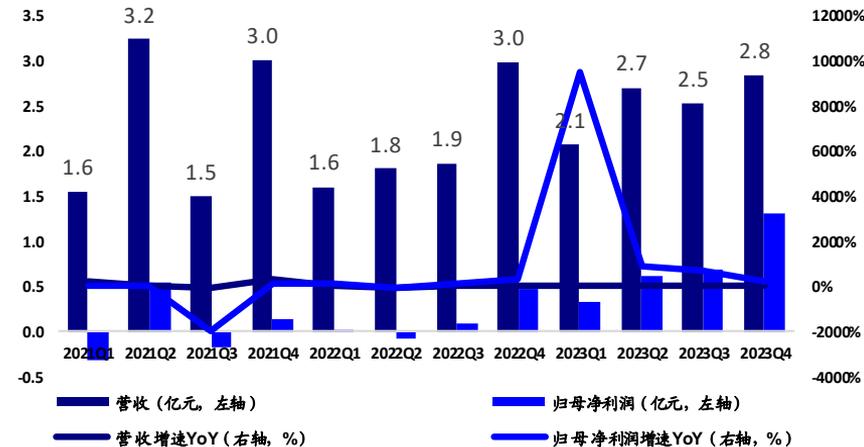
# 三生国健：老牌药企全面转型自免，盈利能力回升

- 公司战略调整，集中全力在自免领域深耕：**自2021年开始，三生国健开始减少在自免以外领域的研发费用，并将肿瘤、眼科等管线交易给了沈阳三生，集中全力在自免领域深耕。
- 赛益汀与健尼啉优化产品收入结构：**益赛普（TNF- $\alpha$ ）是国内最早上市的TNF- $\alpha$ 抑制剂。由于竞品进入医保降价、集采和COVID-19的影响，益赛普2020-2022年收入下滑明显。虽然推出了预充式水针剂（301S）贡献新的收入增长来源，益赛普2023年实现收入5.7亿元（+11%），但未来销售下滑压力依然不小。随着渠道不断扩充，医保解除联用限制，首个国产抗HER2单抗新药赛普汀在2023年实现收入2.3亿元，同比增长42%。健尼啉为国内唯一上市的人源化抗CD25单抗，主要用于预防肾移植引起的急性排斥反应，2023年实现销售收入4365万元，同比增长59%。
- 主要在研产品持续推进，逐步进入收获期：**608（IL-17A）的银屑病3期临床已达主要临床终点。611（IL-4R $\alpha$ ）在成人中重度特应性皮炎进入3期并完成首例入组，慢性鼻窦炎伴息肉2期临床试验已完成所有受试者入组。613（IL-1 $\beta$ ）急性痛风性关节炎的3期临床已经完成首例入组。610（IL-5）重度嗜酸性细胞性哮喘2期临床已经达到主要终点。

三生国健管线梳理

治疗领域	序号	代码	靶点	项目名称	适应症	临床前	IND	临床一期	临床二期	临床三期	NDA
自身免疫性疾病	1	301s	TNF- $\alpha$	重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病	█	█	█	█	█	█
	2	608	IL-17A	重组抗IL-17A人源化单克隆抗体	中重度斑块状银屑病（PsO）	█	█	█	█	█	█
	3	610	IL-5	重组抗IL-5人源化单克隆抗体	重度嗜酸性粒细胞性哮喘 成年中重度特应性皮炎	█	█	█	█	█	█
	4	611	IL-4R	重组抗IL-4R $\alpha$ 人源化单克隆抗体	成年中重度特应性皮炎（美国） 慢性鼻窦炎伴息肉 慢性阻塞性肺病	█	█	█	█	█	█
	5	613	IL-1 $\beta$	重组抗IL-1 $\beta$ 人源化单克隆抗体	急性痛风性关节炎	█	█	█	█	█	█
	6	621	IL-33	重组抗IL-33人源化单克隆抗体	慢性阻塞性肺病（美国） 慢性嗜酸性肺病	█	█	█	█	█	█
	7	IQ2H（赛普汀）	HER2	重组抗HER2人源化单克隆抗体	HER2阳性乳腺癌新辅助治疗	█	█	█	█	█	█
	8	602	EGFR	重组抗EGFR人鼠嵌合单克隆抗体	转移性结直肠癌	█	█	█	█	█	█
	9	609A	PD-1	重组抗PD-1人源化单克隆抗体	未分化多形性肉瘤（中国） 实体瘤（美国）	█	█	█	█	█	█
	10	705	PD1HE R2	重组人源化双特异性抗体	转移性乳腺癌、胃癌	█	█	█	█	█	█
	11	707	PD1VE GF	重组人源化双特异性抗体	实体瘤（中国） 实体瘤（美国）	█	█	█	█	█	█
眼科	12	601A	VEGF	重组抗VEGF人源化单克隆抗体	新生血管（湿性）年龄相关黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、继发于近视的脉络膜新生血管	█	█	█	█	█	█

三生国健2021Q1-2023Q4各季度营收以及归母净利润



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

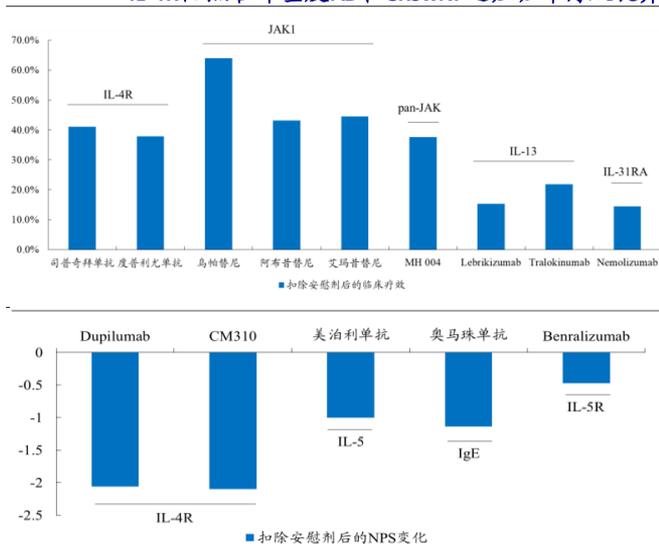
# 康诺亚生物: IL-4R $\alpha$ 单抗获批在即, 开拓2型免疫疾病蓝海市场

- CM310对标度普利尤单抗, 国内首个申报NDA的IL-4R $\alpha$ 单抗:** 度普利尤单抗是全球唯一获批的IL-4R $\alpha$ 单抗, 目前适应症覆盖了哮喘、慢性鼻窦炎伴鼻息肉、嗜酸性粒细胞性食管炎、结节性痒疹等, 2023年全球销售额达115.7亿美元。CM310是国内临床进展最快的国产IL-4R $\alpha$ 单抗, 针对成人中重度特应性皮炎适应症已经于2023年12月申报NDA。针对CRSwNP的3期临床试验已于2023年12月达到主要临床终点, 预计2024年申报NDA; 哮喘适应症于2021年授权石药独家开发与商业化的权力, 于2023年6月开启II/III期患者入组的工作, 预计2027年上市; 过敏性鼻炎适应症的III期临床试验目前已经完成入组, 预计2024Q1有数据读出。
- CM326稳步推进, 具备同类最佳潜力:** 全球目前只有安进/AZ的TSLP单抗特泽鲁单抗获批, 国内尚处于III期临床试验阶段, 目前国内还没有TSLP单抗上市。康诺亚生物的CM326 (II期)、恒瑞医药的SHR-1905 (II期)和博奥信/正大天晴的BSI045B (II期)进度较快。目前成人AD的II期临床于23年6月完成患者入组; CRSwNP的Ib/IIa临床于23年2月完成患者入组工作; 哮喘适应症授权给石药集团, 已经启动II期临床试验, 正在入组中。

康诺亚生物管线梳理

研究领域	候选药物	靶点(形态)	重点适应症	先导化合物确定	临床前	临床试验申请	I期	II期	III期	合作夥伴	商業權利
自身免疫	CM310 ★	IL-4R $\alpha$ (mAb)	特應性皮炎—成年人	綠華中心突破性治療藥物認定							全球
			特應性皮炎—兒童及青少年								全球
			慢性鼻竇炎伴鼻息肉								全球
			哮喘								石藥集團 全球(中國大陸除外)
			過敏性鼻炎								全球
			特應性皮炎								全球
CM326 ▶	TSLP (mAb)	慢性鼻竇炎伴鼻息肉								全球	
		哮喘								石藥集團 全球(中國大陸除外)	
		COPD								全球(中國大陸除外)	
		CM338	MASP-2 (mAb)	IgA腎病							全球
腫瘤	CMG901 ▶	Claudin 18.2 (抗體治療藥物)	胃癌及其他實體瘤	FDA快速通道及兒童資格認定 藥審中心突破性治療藥物認定						AstraZeneca 康諾亞生物	
			CM313	CD38 (mAb)	RRMM, 淋巴瘤及其他血液系統惡性腫瘤						全球
	CM355	CD20xCD3 (雙特異性)	系統性紅斑狼瘡							全球	
	CM355	CD20xCD3 (雙特異性)	淋巴瘤							INNOCARE 全球	
	CM336	BCMAxCD3 (雙特異性)	RRMM							全球	
	CM350	GPC3xCD3 (雙特異性)	實體瘤							全球	
	CM369	CCR8 (mAb)	腫瘤							INNOCARE 全球	

IL-4R靶点在中重度AD和CRSwNP适应症中疗效优异



For full disclosure of risks, valuation methodologies and target price formation on all HTI rated stocks, please refer to the latest full report on our website at [equities.htisec.com](http://equities.htisec.com)

## Summary

- **The autoimmune drugs market is the world's second-largest pharmaceutical market.** Traditional autoimmune medications mainly include immunosuppressants and rheumatism drugs that improve symptoms, but long-term use often leads to significant side effects. The global drug king Humira (TNF- $\alpha$ ) covers a wide range of autoimmune diseases such as psoriasis and rheumatoid arthritis, creating a huge market. Despite the introduction of new therapies and biosimilars to the market, Humira sales reached \$21.24 billion in 2022. In recent years, breakthroughs have been made in new targets, formulations, and long-term autoimmune medications, with cell therapy showing potential for curing SLE with a single injection. Technological iterations create opportunities for newcomers.
- **Medical insurance coverage provides opportunities for rapid growth in sales of domestic autoimmune drugs in China.** With the entry of biologics that act faster and have better efficacy into the Chinese market and being covered by medical insurance, domestic autoimmune drugs have reached a turning point in commercialization.
- **Atopic dermatitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, and psoriasis are major diseases affecting over a hundred million people worldwide.**
- **Atopic dermatitis:** In the past, topical medication such as TCS/TCI and PDE-4 inhibitors were the main treatments. In recent years, the emergence of IL-4R $\alpha$  and JAK1 inhibitors has met the treatment needs of patients with moderate to severe dermatitis. Domestic market import drugs like DUPIXENT (IL-4R $\alpha$ ) have shown strong sales performance, with JAK inhibitors such as RINVOQ and CIBINQO gaining market share. Domestic companies such as Keymed Biosciences, Sunshine Guojian, and Zhixiang Jintai are leading in the IL-4R target, while Jiangsu Hengrui and Zelgen Biopharmaceuticals are leading in the JAK1 target.
- **COPD:** Globally, there are still no new drugs approved. Ensifentrine (PDE-3/4) and DUPIXENT (IL-4R $\alpha$ ) are expected to make breakthroughs and be approved domestically. Domestic development of new drugs targeting the same point is in the early stages, with leading companies such as Sino Biopharmaceutical and Jiangsu Hengrui taking the lead.
- **Asthma:** Steroid inhalers are primarily used, with inhibitors such as IgE, IL-5, IL-4R $\alpha$  only covering various subtypes. TSLP monoclonal antibody is the first broad-spectrum asthma biologic to be approved. Domestically marketed drugs include XOLAIR and its biosimilars (IgE), DUPIXENT (IL-4R $\alpha$ ), as well as Nucala and its biosimilars (IL-5). Domestic companies such as Keymed Biosciences, Zhixiang Jintai, Jiangsu Hengrui, Chia Tai-Tianqing, and Sunshine Guojian are leading in clinical progress at different targets, with Keymed Biosciences's CMB10 in phase 2/3 clinical trials expected to be the earliest domestically marketed drug.
- **Psoriasis:** Over the past decade, the global market has seen rapid iteration of new biologics, with TNF- $\alpha$  meeting initial demand, IL17(A/F) achieving strong short-term efficacy, and IL23 p19 showing advantages in long-term treatment. Some companies are developing IL17A small molecule drugs with enhanced accessibility. In the domestic psoriasis market, COSENTYX (IL-17A) has taken the lead, while imported drugs such as Tremfya (IL23 p19), Taltz (IL-17A), and XELJANZ (TYK2) have captured market share. Jiangsu Hengrui and Zhixiang Jintai are leading in IL-17 inhibition, while Kangzhe Pharmaceutical has introduced tralokinumab, an IL23 p19 monoclonal antibody, which has been approved. IBI112 by Innovent is in phase 3 clinical trials and is expected to be the first domestically marketed drug.
- **Recommendation logic:** Compared to the relatively mature substitution of innovative drugs in the domestic oncology market, autoimmune drugs also have the advantage of a large market size (suitable for the domestic drug pricing environment). The difference lies in the widespread distribution of patients (requiring channel coverage) and the competition from traditional drugs (requiring fast efficacy and high accessibility). Given the current market financing environment, we believe that companies with good cash flow will be more likely to win the competition. We suggest paying attention to companies such as Jiangsu Hengrui, Innovent, Sunshine Guojian, and Keymed Biosciences.

## 重要信息披露

本研究报告由海通国际分销，海通国际是由海通国际研究有限公司 (HTIRL)，Haitong Securities India Private Limited (HSIPL)，Haitong International Japan K.K. (HTIJKK) 和海通国际证券有限公司 (HTISCL) 的证券研究团队所组成的全球品牌，海通国际证券集团 (HTISG) 各成员分别在其许可的司法管辖区内从事证券活动。

## IMPORTANT DISCLOSURES

This research report is distributed by Haitong International, a global brand name for the equity research teams of Haitong International Research Limited (“HTIRL”), Haitong Securities India Private Limited (“HSIPL”), Haitong International Japan K.K. (“HTIJKK”), Haitong International Securities Company Limited (“HTISCL”), and any other members within the Haitong International Securities Group of Companies (“HTISG”), each authorized to engage in securities activities in its respective jurisdiction.

## HTIRL 分析师认证 Analyst Certification:

我，孟科含，在此保证 (i) 本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且 (ii) 我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们（包括我们的家属）在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属（我已经告知他们）将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Kehan Meng, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，袁艺琳，在此保证 (i) 本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且 (ii) 我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们（包括我们的家属）在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属（我已经告知他们）将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。

I, Yilin Yuan, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

我，宁嘉骏，在此保证（i）本研究报告中的意见准确反映了我们对本研究中提及的任何或所有目标公司或上市公司的个人观点，并且（ii）我的报酬中没有任何部分与本研究报告中表达的具体建议或观点直接或间接相关；及就此报告中所讨论目标公司的证券，我们（包括我们的家属）在其中均不持有任何财务利益。我和我的家属（我已经告知他们）将不会在本研究报告发布后的3个工作日内交易此研究报告所讨论目标公司的证券。I, Jiajun Ning, certify that (i) the views expressed in this research report accurately reflect my personal views about any or all of the subject companies or issuers referred to in this research and (ii) no part of my compensation was, is or will be directly or indirectly related to the specific recommendations or views expressed in this research report; and that I (including members of my household) have no financial interest in the security or securities of the subject companies discussed. I and my household, whom I have already notified of this, will not deal in or trade any securities in respect of the issuer that I review within 3 business days after the research report is published.

## 利益冲突披露 Conflict of Interest Disclosures

海通国际及其某些关联公司可从事投资银行业务和/或对本研究中的特定股票或公司进行做市或持有自营头寸。就本研究报告而言，以下是有关该等关系的披露事项（以下披露不能保证及时无遗漏，如需了解及时全面信息，[请发邮件至ERD-Disclosure@htisec.com](mailto:ERD-Disclosure@htisec.com)）

HTI and some of its affiliates may engage in investment banking and / or serve as a market maker or hold proprietary trading positions of certain stocks or companies in this research report. As far as this research report is concerned, the following are the disclosure matters related to such relationship (As the following disclosure does not ensure timeliness and completeness, please send an email to ERD-Disclosure@htisec.com if timely and comprehensive information is needed).

海通证券股份有限公司和/或其子公司（统称“海通”）在过去12个月内参与了1877.HK的投资银行项目。投资银行项目包括：1、海通担任上市前辅导机构、保荐人或主承销商的首次公开发行项目；2、海通作为保荐人、主承销商或财务顾问的股权或债务再融资项目；3、海通作为主经纪商的新三板上市、目标配售和并购项目。

Haitong Securities Co., Ltd. and/or its subsidiaries (collectively, the "Haitong") have a role in investment banking projects of 1877.HK within the past 12 months. The investment banking projects include 1. IPO projects in which Haitong acted as pre-listing tutor, sponsor, or lead-underwriter; 2. equity or debt refinancing projects of 1877.HK for which Haitong acted as sponsor, lead-underwriter or financial advisor; 3. listing by introduction in the new three board, target placement, M&A projects in which Haitong acted as lead-brokerage firm.

1877.HK目前或过去12个月内是海通的投资银行业务客户。

1877.HK is/was an investment bank clients of Haitong currently or within the past 12 months.

石药集团欧意药业有限公司目前或过去12个月内是海通的客户。海通向客户提供非投资银行业务的证券相关业务服务。

石药集团欧意药业有限公司 is/was a client of Haitong currently or within the past 12 months. The client has been provided for non-investment-banking securities-related services.

## 评级定义 (从2020年7月1日开始执行):

海通国际 (以下简称“HTI”) 采用相对评级系统来为投资者推荐我们覆盖的公司: 优于大市、中性或弱于大市。投资者应仔细阅读HTI的评级定义。并且HTI发布分析师观点的完整信息, 投资者应仔细阅读全文而非仅看评级。在任何情况下, 分析师的评级和研究都不能作为投资建议。投资者的买卖股票的决策应基于各自情况 (比如投资者的现有持仓) 以及其他因素。

## 分析师股票评级

**优于大市**, 未来12-18个月内预期相对基准指数涨幅在10%以上, 基准定义如下

**中性**, 未来12-18个月内预期相对基准指数变化不大, 基准定义如下。根据FINRA/NYSE的评级分布规则, 我们会将中性评级划入持有这一类别。

**弱于大市**, 未来12-18个月内预期相对基准指数跌幅在10%以上, 基准定义如下

**各地股票基准指数:** 日本–TOPIX, 韩国–KOSPI, 台湾–TAIEX, 印度–Nifty100, 美国–SP500; 其他所有中国概念股–MSCI China.

## Ratings Definitions (from 1 Jul 2020):

Haitong International uses a relative rating system using Outperform, Neutral, or Underperform for recommending the stocks we cover to investors. Investors should carefully read the definitions of all ratings used in Haitong International Research. In addition, since Haitong International Research contains more complete information concerning the analyst's views, investors should carefully read Haitong International Research, in its entirety, and not infer the contents from the rating alone. In any case, ratings (or research) should not be used or relied upon as investment advice. An investor's decision to buy or sell a stock should depend on individual circumstances (such as the investor's existing holdings) and other considerations.

## Analyst Stock Ratings

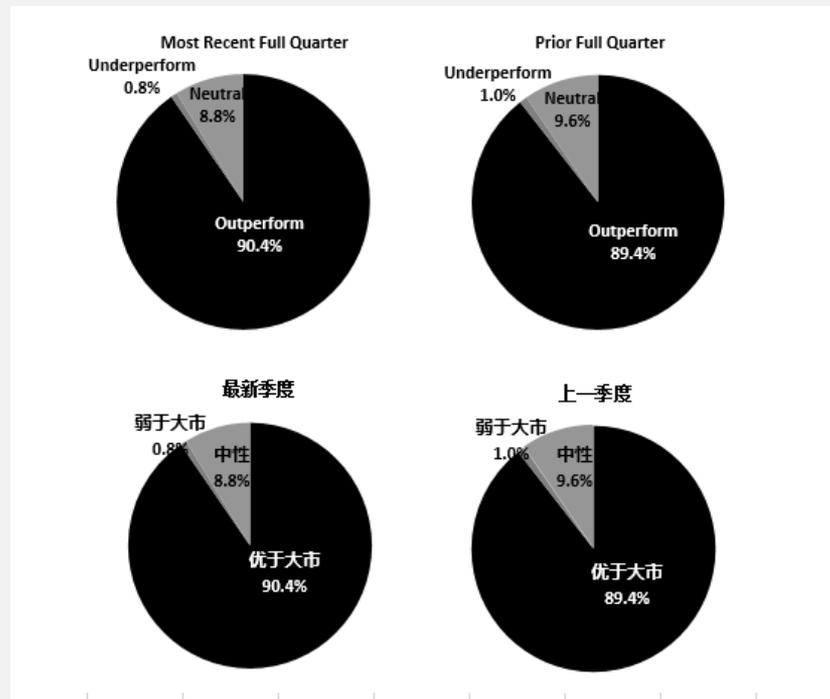
**Outperform:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to exceed the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

**Neutral:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be in line with the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below. For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category.

**Underperform:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be below the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

**Benchmarks for each stock's listed region are as follows:** Japan – TOPIX, Korea – KOSPI, Taiwan – TAIEX, India – Nifty100, US – SP500; for all other China-concept stocks – MSCI China.

## 评级分布 Rating Distribution



# APPENDIX 2

## 截至2024年3月31日海通国际股票研究评级分布

	优于大市	中性 (持有)	弱于大市
海通国际股票研究覆盖率	90.4%	8.8%	0.8%
投资银行客户*	3.3%	4.9%	0.0%

\*在每个评级类别里投资银行客户所占的百分比。

上述分布中的买入，中性和卖出分别对应我们当前优于大市，中性和落后大市评级。

只有根据FINRA/NYSE的评级分布规则，我们才将中性评级划入持有这一类别。请注意在上表中不包含非评级的股票。

### 此前的评级系统定义（直至2020年9月30日）：

**买入**，未来12-18个月内预期相对基准指数涨幅在10%以上，基准定义如下

**中性**，未来12-18个月内预期相对基准指数变化不大，基准定义如下。根据FINRA/NYSE的评级分布规则，我们会将中性评级划入持有这一类别。

**卖出**，未来12-18个月内预期相对基准指数跌幅在10%以上，基准定义如下

**各地股票基准指数：**日本—TOPIX, 韩国—KOSPI, 台湾—TAIEX, 印度—Nifty100; 其他所有中国概念股—MSCI China.

### Haitong International Equity Research Ratings Distribution, as of March 31, 2024

	Outperform	Neutral (hold)	Underperform
HTI Equity Research Coverage	90.4%	8.8%	0.8%
IB clients*	3.3%	4.9%	0.0%

\*Percentage of investment banking clients in each rating category.

BUY, Neutral, and SELL in the above distribution correspond to our current ratings of Outperform, Neutral, and Underperform.

For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category. Please note that stocks with an NR designation are not included in the table above.

### Previous rating system definitions (until 30 Jun 2020):

**BUY:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to exceed the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

**NEUTRAL:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be in line with the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

For purposes only of FINRA/NYSE ratings distribution rules, our Neutral rating falls into a hold rating category.

**SELL:** The stock's total return over the next 12-18 months is expected to be below the return of its relevant broad market benchmark, as indicated below.

**Benchmarks for each stock's listed region are as follows:** Japan – TOPIX, Korea – KOSPI, Taiwan – TAIEX, India – Nifty100; for all other China-concept stocks – MSCI China.

**海通国际非评级研究:** 海通国际发布计量、筛选或短篇报告，并在报告中根据估值和其他指标对股票进行排名，或者基于可能的估值倍数提出建议价格。这种排名或建议价格并非为了进行股票评级、提出目标价格或进行基本面估值，而仅供参考使用。

**Haitong International Non-Rated Research:** Haitong International publishes quantitative, screening or short reports which may rank stocks according to valuation and other metrics or may suggest prices based on possible valuation multiples. Such rankings or suggested prices do not purport to be stock ratings or target prices or fundamental values and are for information only.

**海通国际A股覆盖:** 海通国际可能会就沪港通及深港通的中国A股进行覆盖及评级。海通证券（600837.CH），海通国际于上海的母公司，也会于中国发布中国A股的研究报告。但是，海通国际使用与海通证券不同的评级系统，所以海通国际与海通证券的中国A股评级可能有所不同。

**Haitong International Coverage of A-Shares:** Haitong International may cover and rate A-Shares that are subject to the Hong Kong Stock Connect scheme with Shanghai and Shenzhen. Haitong Securities (HS; 600837 CH), the ultimate parent company of HTISG based in Shanghai, covers and publishes research on these same A-Shares for distribution in mainland China. However, the rating system employed by HS differs from that used by HTI and as a result there may be a difference in the HTI and HS ratings for the same A-share stocks.

**海通国际优质100 A股（Q100）指数:** 海通国际Q100指数是一个包括100支由海通证券覆盖的优质中国A股的计量产品。这些股票是通过基于质量的筛选过程，并结合对海通证券A股团队自下而上的研究。海通国际每季对Q100指数成分作出复审。

**Haitong International Quality 100 A-share (Q100) Index:** HTI's Q100 Index is a quant product that consists of 100 of the highest-quality A-shares under coverage at HS in Shanghai. These stocks are carefully selected through a quality-based screening process in combination with a review of the HS A-share team's bottom-up research. The Q100 constituent companies are reviewed quarterly.

**盟浪义利 (FIN-ESG) 数据通免责声明条款:** 在使用盟浪义利 (FIN-ESG) 数据之前, 请务必仔细阅读本条款并同意本声明:

**第一条** 义利 (FIN-ESG) 数据系由盟浪可持续数字科技有限责任公司 (以下简称“本公司”) 基于合法取得的公开信息评估而成, 本公司对信息的准确性及完整性不作任何保证。对公司的评估结果仅供参考, 并不构成对任何个人或机构投资建议, 也不能作为任何个人或机构购买、出售或持有相关金融产品的依据。本公司不对任何个人或机构投资者因使用本数据表述的评估结果造成的任何直接或间接损失负责。

**第二条** 盟浪并不因收到此评估数据而将收件人视为客户, 收件人使用此数据时应根据自身实际情况作出自我独立判断。本数据所载内容反映的是盟浪在最初发布本数据日期当日的判断, 盟浪有权在不发出通知的情况下更新、修订与发出其他与本数据所载内容不一致或有不同结论的数据。除非另行说明, 本数据 (如财务业绩数据等) 仅代表过往表现, 过往的业绩表现不作为日后回报的预测。

**第三条** 本数据版权归本公司所有, 本公司依法保留各项权利。未经本公司事先书面许可授权, 任何个人或机构不得将本数据中的评估结果用于任何营利性目的, 不得对本数据进行修改、复制、编译、汇编、再次编辑、改编、删减、缩写、节选、发行、出租、展览、表演、放映、广播、信息网络传播、摄制、增加图标及说明等, 否则因此给盟浪或其他第三方造成损失的, 由用户承担相应的赔偿责任, 盟浪不承担责任。

**第四条** 如本免责声明未约定, 而盟浪网站平台载明的其他协议内容 (如《盟浪网站用户注册协议》《盟浪网用户服务 (含认证) 协议》《盟浪网隐私政策》等) 有约定的, 则按其他协议的约定执行; 若本免责声明与其他协议约定存在冲突或不一致的, 则以本免责声明约定为准。

**SusallWave FIN-ESG Data Service Disclaimer:** Please read these terms and conditions below carefully and confirm your agreement and acceptance with these terms before using SusallWave FIN-ESG Data Service.

1. FIN-ESG Data is produced by SusallWave Digital Technology Co., Ltd. (In short, SusallWave)'s assessment based on legal publicly accessible information. SusallWave shall not be responsible for any accuracy and completeness of the information. The assessment result is for reference only. It is not for any investment advice for any individual or institution and not for basis of purchasing, selling or holding any relative financial products. We will not be liable for any direct or indirect loss of any individual or institution as a result of using SusallWave FIN-ESG Data.

2. SusallWave do not consider recipients as customers for receiving these data. When using the data, recipients shall make your own independent judgment according to your practical individual status. The contents of the data reflect the judgment of us only on the release day. We have right to update and amend the data and release other data that contains inconsistent contents or different conclusions without notification. Unless expressly stated, the data (e.g., financial performance data) represents past performance only and the past performance cannot be viewed as the prediction of future return.

3. The copyright of this data belongs to SusallWave, and we reserve all rights in accordance with the law. Without the prior written permission of our company, none of individual or institution can use these data for any profitable purpose. Besides, none of individual or institution can take actions such as amendment, replication, translation, compilation, re-editing, adaption, deletion, abbreviation, excerpts, issuance, rent, exhibition, performance, projection, broadcast, information network transmission, shooting, adding icons and instructions. If any loss of SusallWave or any third-party is caused by those actions, users shall bear the corresponding compensation liability. SusallWave shall not be responsible for any loss.

4. If any term is not contained in this disclaimer but written in other agreements on our website (e.g. User Registration Protocol of SusallWave Website, User Service (including authentication) Agreement of SusallWave Website, Privacy Policy of Susallwave Website), it should be executed according to other agreements. If there is any difference between this disclaimer and other agreements, this disclaimer shall be applied.

## 重要免责声明:

**非印度证券的研究报告:** 本报告由海通国际证券集团有限公司 (“HTISGL”) 的全资附属公司海通国际研究有限公司 (“HTIRL”) 发行, 该公司是根据香港证券及期货条例 (第571章) 持有第4类受规管活动 (就证券提供意见) 的持牌法团。该研究报告在HTISGL的全资附属公司Haitong International (Japan) K.K. (“HTIJKK”) 的协助下发行, HTIJKK是由日本关东财务局监管为投资顾问。

**印度证券的研究报告:** 本报告由从事证券交易、投资银行及证券分析及受Securities and Exchange Board of India (“SEBI”) 监管的Haitong Securities India Private Limited (“HTSIPL”) 所发行, 包括制作及发布涵盖BSE Limited (“BSE”) 和National Stock Exchange of India Limited (“NSE”) 上市公司 (统称为「印度交易所」) 的研究报告。HTSIPL于2016年12月22日被收购并成为海通国际证券集团有限公司 (“HTISG”) 的一部分。

所有研究报告均以海通国际为名作为全球品牌, 经许可由海通国际证券股份有限公司及/或海通国际证券集团的其他成员在其司法管辖区发布。

本文件所载信息和观点已被编译或源自可靠来源, 但HTIRL、HTISGL或任何其他属于海通国际证券集团有限公司 (“HTISG”) 的成员对其准确性、完整性和正确性不做任何明示或暗示的声明或保证。本文件中所有观点均截至本报告日期, 如有更改, 恕不另行通知。本文件仅供参考使用。文件中提及的任何公司或其股票的说明并非意图展示完整的内容, 本文件并非/不应被解释为对证券买卖的明示或暗示地出价或征价。在某些司法管辖区, 本文件中提及的证券可能无法进行买卖。如果投资产品以投资者本国货币以外的币种进行计价, 则汇率变化可能会对投资产生不利影响。过去的表现并不一定代表将来的结果。某些特定交易, 包括设计金融衍生工具的, 有产生重大风险的可能性, 因此并不适合所有的投资者。您还应认识到本文件中的建议并非为您量身定制。分析师并未考虑到您自身的财务情况, 如您的财务状况和风险偏好。因此您必须自行分析并在适用的情况下咨询自己的法律、税收、会计、金融和其他方面的专业顾问, 以期在投资之前评估该项建议是否适合于您。若由于使用本文件所载的材料而产生任何直接或间接的损失, HTISG及其董事、雇员或代理人对此均不承担任何责任。

除对本文内容承担责任的分析师除外, HTISG及我们的关联公司、高级管理人员、董事和雇员, 均可不时作为主事人就本文件所述的任何证券或衍生品持有长仓或短仓以及进行买卖。HTISG的销售员、交易员和其他专业人士均可向HTISG的相关客户和公司提供与本文件所述意见相反的口头或书面市场评论意见或交易策略。HTISG可做出与本文件所述建议或意见不一致的投资决策。但HTIRL没有义务来确保本文件的收件人了解到该等交易决定、思路或建议。

请访问海通国际网站 [www.equities.htisec.com](http://www.equities.htisec.com), 查阅更多有关海通国际为预防和避免利益冲突设立的组织和行政安排的内容信息。

**非美国分析师披露信息:** 本项研究首页上列明的海通国际分析师并未在FINRA进行注册或者取得相应的资格, 并且不受美国FINRA有关与本研究目标公司进行沟通、公开露面和自营证券交易的第2241条规则之限制。

## IMPORTANT DISCLAIMER

**For research reports on non-Indian securities:** The research report is issued by Haitong International Research Limited (“HTIRL”), a wholly owned subsidiary of Haitong International Securities Group Limited (“HTISGL”) and a licensed corporation to carry on Type 4 regulated activity (advising on securities) for the purpose of the Securities and Futures Ordinance (Cap. 571) of Hong Kong, with the assistance of Haitong International (Japan) K.K. (“HTIJKK”), a wholly owned subsidiary of HTISGL and which is regulated as an Investment Adviser by the Kanto Finance Bureau of Japan.

**For research reports on Indian securities:** The research report is issued by Haitong Securities India Private Limited (“HSIPL”), an Indian company and a Securities and Exchange Board of India (“SEBI”) registered Stock Broker, Merchant Banker and Research Analyst that, inter alia, produces and distributes research reports covering listed entities on the BSE Limited (“BSE”) and the National Stock Exchange of India Limited (“NSE”) (collectively referred to as “Indian Exchanges”). HSIPL was acquired and became part of the Haitong International Securities Group of Companies (“HTISG”) on 22 December 2016.

All the research reports are globally branded under the name Haitong International and approved for distribution by Haitong International Securities Company Limited (“HTISCL”) and/or any other members within HTISG in their respective jurisdictions.

The information and opinions contained in this research report have been compiled or arrived at from sources believed to be reliable and in good faith but no representation or warranty, express or implied, is made by HTIRL, HTISCL, HSIPL, HTIJKK or any other members within HTISG from which this research report may be received, as to their accuracy, completeness or correctness. All opinions expressed herein are as of the date of this research report and are subject to change without notice. This research report is for information purpose only. Descriptions of any companies or their securities mentioned herein are not intended to be complete and this research report is not, and should not be construed expressly or impliedly as, an offer to buy or sell securities. The securities referred to in this research report may not be eligible for purchase or sale in some jurisdictions. If an investment product is denominated in a currency other than an investor's home currency, a change in exchange rates may adversely affect the investment. Past performance is not necessarily indicative of future results. Certain transactions, including those involving derivatives, give rise to substantial risk and are not suitable for all investors. You should also bear in mind that recommendations in this research report are not tailor-made for you. The analyst has not taken into account your unique financial circumstances, such as your financial situation and risk appetite. You must, therefore, analyze and should, where applicable, consult your own legal, tax, accounting, financial and other professional advisers to evaluate whether the recommendations suits you before investment. Neither HTISG nor any of its directors, employees or agents accepts any liability whatsoever for any direct or consequential loss arising from any use of the materials contained in this research report.

HTISG and our affiliates, officers, directors, and employees, excluding the analysts responsible for the content of this document, will from time to time have long or short positions in, act as principal in, and buy or sell, the securities or derivatives, if any, referred to in this research report. Sales, traders, and other professionals of HTISG may provide oral or written market commentary or trading strategies to the relevant clients and the companies within HTISG that reflect opinions that are contrary to the opinions expressed in this research report. HTISG may make investment decisions that are inconsistent with the recommendations or views expressed in this research report. HTI is under no obligation to ensure that such other trading decisions, ideas or recommendations are brought to the attention of any recipient of this research report.

Please refer to HTI's website [www.equities.htisec.com](http://www.equities.htisec.com) for further information on HTI's organizational and administrative arrangements set up for the prevention and avoidance of conflicts of interest with respect to Research.

**Non U.S. Analyst Disclosure:** The HTI analyst(s) listed on the cover of this Research is (are) not registered or qualified as a research analyst with FINRA and are not subject to U.S. FINRA Rule 2241 restrictions on communications with companies that are the subject of the Research; public appearances; and trading securities by a research analyst.

## 分发和地区通知:

除非下文另有规定，否则任何希望讨论本报告或者就本项研究中讨论的任何证券进行任何交易的收件人均应联系其所在国家或地区的海通国际销售人员。

**香港投资者的通知事项:** 海通国际证券股份有限公司(“HTISCL”)负责分发该研究报告，HTISCL是在香港有权实施第1类受规管活动(从事证券交易)的持牌公司。该研究报告并不构成《证券及期货条例》(香港法例第571章)(以下简称“SFO”)所界定的要约邀请，证券要约或公众要约。本研究报告仅提供给SFO所界定的“专业投资者”。本研究报告未经过证券及期货事务监察委员会的审查。您不应仅根据本研究报告中所载的信息做出投资决定。本研究报告的收件人就研究报告中产生或与之相关的任何事宜请联系HTISCL销售人员。

**美国投资者的通知事项:** 本研究报告由HTIRL、HSIPL或HTIJKK编写。HTIRL、HSIPL、HTIJKK以及任何非HTISG美国联营公司，均未在美国注册，因此不受美国关于研究报告编制和研究分析人员独立性规定的约束。本研究报告提供给依照1934年“美国证券交易法”第15a-6条规定的豁免注册的「美国主要机构投资者」(“Major U.S. Institutional Investor”)和「机构投资者」(“U.S. Institutional Investors”)。在向美国机构投资者分发研究报告时，Haitong International Securities (USA) Inc. (“HTI USA”)将对报告的内容负责。任何收到本研究报告的美国投资者，希望根据本研究报告提供的信息进行任何证券或相关金融工具买卖的交易，只能通过HTI USA。HTI USA位于340 Madison Avenue, 12th Floor, New York, NY 10173，电话(212) 351-6050。HTI USA是在美国于U.S. Securities and Exchange Commission (“SEC”)注册的经纪商，也是Financial Industry Regulatory Authority, Inc. (“FINRA”)的成员。HTI USA不负责编写本研究报告，也不负责其中包含的分析。在任何情况下，收到本研究报告的任何美国投资者，不得直接与分析师直接联系，也不得通过HSIPL、HTIRL或HTIJKK直接进行买卖证券或相关金融工具的交易。本研究报告中出现的HSIPL、HTIRL或HTIJKK分析师没有注册或具备FINRA的研究分析师资格，因此可能不受FINRA第2241条规定的与目标公司的交流，公开露面和分析师账户持有的交易证券等限制。投资本研究报告中讨论的任何非美国证券或相关金融工具(包括ADR)可能存在一定风险。非美国发行的证券可能没有注册，或不受美国法规的约束。有关非美国证券或相关金融工具的信息可能有限制。外国公司可能不受审计和汇报的标准以及与美国境内生效相符的监管要求。本研究报告中以美元以外的其他货币计价的任何证券或相关金融工具的投资或收益的价值受汇率波动的影响，可能对该等证券或相关金融工具的价值或收入产生正面或负面影响。美国收件人的所有问询请联系:

Haitong International Securities (USA) Inc.  
340 Madison Avenue, 12th Floor  
New York, NY 10173  
联系人电话: (212) 351 6050

## DISTRIBUTION AND REGIONAL NOTICES

Except as otherwise indicated below, any Recipient wishing to discuss this research report or effect any transaction in any security discussed in HTI's research should contact the Haitong International salesperson in their own country or region.

**Notice to Hong Kong investors:** The research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited ("HTISCL"), which is a licensed corporation to carry on Type 1 regulated activity (dealing in securities) in Hong Kong. This research report does not constitute a solicitation or an offer of securities or an invitation to the public within the meaning of the SFO. This research report is only to be circulated to "Professional Investors" as defined in the SFO. This research report has not been reviewed by the Securities and Futures Commission. You should not make investment decisions solely on the basis of the information contained in this research report. Recipients of this research report are to contact HTISCL salespersons in respect of any matters arising from, or in connection with, the research report.

**Notice to U.S. investors:** As described above, this research report was prepared by HTIRL, HSIPL or HTIJKK. Neither HTIRL, HSIPL, HTIJKK, nor any of the non U.S. HTISG affiliates is registered in the United States and, therefore, is not subject to U.S. rules regarding the preparation of research reports and the independence of research analysts. This research report is provided for distribution to "major U.S. institutional investors" and "U.S. institutional investors" in reliance on the exemption from registration provided by Rule 15a-6 of the U.S. Securities Exchange Act of 1934, as amended. When distributing research reports to "U.S. institutional investors," HTI USA will accept the responsibilities for the content of the reports. Any U.S. recipient of this research report wishing to effect any transaction to buy or sell securities or related financial instruments based on the information provided in this research report should do so only through Haitong International Securities (USA) Inc. ("HTI USA"), located at 340 Madison Avenue, 12th Floor, New York, NY 10173, USA; telephone (212) 351 6050. HTI USA is a broker-dealer registered in the U.S. with the U.S. Securities and Exchange Commission (the "SEC") and a member of the Financial Industry Regulatory Authority, Inc. ("FINRA"). HTI USA is not responsible for the preparation of this research report nor for the analysis contained therein. Under no circumstances should any U.S. recipient of this research report contact the analyst directly or effect any transaction to buy or sell securities or related financial instruments directly through HSIPL, HTIRL or HTIJKK. The HSIPL, HTIRL or HTIJKK analyst(s) whose name appears in this research report is not registered or qualified as a research analyst with FINRA and, therefore, may not be subject to FINRA Rule 2241 restrictions on communications with a subject company, public appearances and trading securities held by a research analyst account. Investing in any non-U.S. securities or related financial instruments (including ADRs) discussed in this research report may present certain risks. The securities of non-U.S. issuers may not be registered with, or be subject to U.S. regulations. Information on such non-U.S. securities or related financial instruments may be limited. Foreign companies may not be subject to audit and reporting standards and regulatory requirements comparable to those in effect within the U.S. The value of any investment or income from any securities or related financial instruments discussed in this research report denominated in a currency other than U.S. dollars is subject to exchange rate fluctuations that may have a positive or adverse effect on the value of or income from such securities or related financial instruments. All inquiries by U.S. recipients should be directed to:

Haitong International Securities (USA) Inc.  
340 Madison Avenue, 12<sup>th</sup> Floor  
New York, NY 10173  
Attn: Sales Desk at (212) 351 6050

**中华人民共和国的通知事项：**在中华人民共和国（下称“中国”，就本报告目的而言，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾）只有根据适用的中国法律法规而收到该材料的人员方可使用该材料。并且根据相关法律法规，该材料中的信息并不构成“在中国从事生产、经营活动”。本文件在中国并不构成相关证券的公共发售或认购。无论根据法律规定或其他任何规定，在取得中国政府所有的批准或许可之前，任何法人或自然人均不得直接或间接地购买本材料中的任何证券或任何实益权益。接收本文件的人员须遵守上述限制性规定。

**加拿大投资者的通知事项：**在任何情况下该等材料均不得被解释为在任何加拿大的司法管辖区内出售证券的要约或认购证券的要约邀请。本材料中所述证券在加拿大的任何要约或出售行为均只能在豁免向有关加拿大证券监管机构提交招股说明书的前提下由Haitong International Securities (USA) Inc. (“HTI USA”) 予以实施，该公司是一家根据National Instrument 31-103 Registration Requirements, Exemptions and Ongoing Registrant Obligations (“NI 31-103”) 的规定得到「国际交易商豁免」 (“International Dealer Exemption”) 的交易商，位于艾伯塔省、不列颠哥伦比亚省、安大略省和魁北克省。在加拿大，该等材料在任何情况下均不得被解释为任何证券的招股说明书、发行备忘录、广告或公开发售。加拿大的任何证券委员会或类似的监管机构均未审查或以任何方式批准该等材料、其中所载的信息或所述证券的优点，任何与此相反的声明即属违法。在收到该等材料时，每个加拿大的收件人均将被视为属于National Instrument 45-106 Prospectus Exemptions第1.1节或者Securities Act (Ontario)第73.3(1)节所规定的「认可投资者」 (“Accredited Investor”)，或者在适用情况下National Instrument 31-103第1.1节所规定的「许可投资者」 (“Permitted Investor”)。

**新加坡投资者的通知事项：**本研究报告由Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd (“HTISSPL”) [公司注册编号201311400G] 于新加坡提供。HTISSPL是符合《财务顾问法》（第110章）（“FAA”）定义的豁免财务顾问，可（a）提供关于证券，集体投资计划的部分，交易所衍生品合约和场外衍生品合约的建议（b）发行或公布有关证券、交易所衍生品合约和场外衍生品合约的研究分析或研究报告。本研究报告仅提供给符合《证券及期货法》（第289章）第4A条项下规定的机构投资者。对于因本研究报告而产生的或与之相关的任何问题，本研究报告的收件人应通过以下信息与HTISSPL联系：

Haitong International Securities (Singapore) Pte. Ltd  
50 Raffles Place, #33-03 Singapore Land Tower, Singapore 048623  
电话:(65) 6536 1920

**日本投资者的通知事项:** 本研究报告由海通国际证券有限公司所发布,旨在分发给从事投资管理的金融服务提供商或注册金融机构(根据日本金融机构和交易法(“FIEL”)第61(1)条,第17-11(1)条的执行及相关条款)。

**英国及欧盟投资者的通知事项:** 本报告由从事投资顾问的Haitong International Securities Company Limited所发布,本报告只面向有投资相关经验的专业客户发布。任何投资或与本报告相关的投资行为只面对此类专业客户。没有投资经验或相关投资经验的客户不得依赖本报告。Haitong International Securities Company Limited的分支机构的净长期或短期金融权益可能超过本研究报告中提及的实体已发行股本总额的0.5%。特别提醒有些英文报告有可能此前已经通过中文或其它语言完成发布。

**澳大利亚投资者的通知事项:** Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited和Haitong International Securities (UK) Limited分别根据澳大利亚证券和投资委员会(以下简称“ASIC”)第03/1102、03/1103或03/1099号规章在澳大利亚分发本项研究,该等规章免除了根据2001年《公司法》在澳大利亚为批发客户提供金融服务时海通国际需持有澳大利亚金融服务许可的要求。ASIC的规章副本可在以下网站获取: [www.legislation.gov.au](http://www.legislation.gov.au)。海通国际提供的金融服务受外国法律法规规定的管制,该等法律与在澳大利亚所适用的法律存在差异。

**印度投资者的通知事项:** 本报告由从事证券交易、投资银行及证券分析及受Securities and Exchange Board of India (“SEBI”)监管的Haitong Securities India Private Limited (“HTSIPL”)所发布,包括制作及发布涵盖BSE Limited (“BSE”)和National Stock Exchange of India Limited (“NSE”) (统称为「印度交易所」)研究报告。

研究机构名称: Haitong Securities India Private Limited

SEBI 研究分析师注册号: INH000002590

地址: 1203A, Floor 12A, Tower 2A, One World Center

841 Senapati Bapat Marg, Elphinstone Road, Mumbai 400013, India

CIN U74140MH2011FTC224070

电话: +91 22 43156800 传真: +91 22 24216327

合规和申诉办公室联系人: Prasanna Chandwaskar; 电话: +91 22 43156803; 电子邮箱: [prasanna.chandwaskar@htisec.com](mailto:prasanna.chandwaskar@htisec.com)

“请注意, SEBI 授予的注册和 NISM 的认证并不保证中介的表现或为投资者提供任何回报保证”。

, 未经海通国际的书面同意不得予以复制和再次分发。

版权所有: 海通国际证券集团有限公司2019年。保留所有权利。

**People's Republic of China (PRC):** In the PRC, the research report is directed for the sole use of those who receive the research report in accordance with the applicable PRC laws and regulations. Further, the information on the research report does not constitute "production and business activities in the PRC" under relevant PRC laws. This research report does not constitute a public offer of the security, whether by sale or subscription, in the PRC. Further, no legal or natural persons of the PRC may directly or indirectly purchase any of the security or any beneficial interest therein without obtaining all prior PRC government approvals or licenses that are required, whether statutorily or otherwise. Persons who come into possession of this research are required to observe these restrictions.

**Notice to Canadian Investors:** Under no circumstances is this research report to be construed as an offer to sell securities or as a solicitation of an offer to buy securities in any jurisdiction of Canada. Any offer or sale of the securities described herein in Canada will be made only under an exemption from the requirements to file a prospectus with the relevant Canadian securities regulators and only by Haitong International Securities (USA) Inc., a dealer relying on the "international dealer exemption" under National Instrument 31-103 Registration Requirements, Exemptions and Ongoing Registrant Obligations ("NI 31-103") in Alberta, British Columbia, Ontario and Quebec. This research report is not, and under no circumstances should be construed as, a prospectus, an offering memorandum, an advertisement or a public offering of any securities in Canada. No securities commission or similar regulatory authority in Canada has reviewed or in any way passed upon this research report, the information contained herein or the merits of the securities described herein and any representation to the contrary is an offence. Upon receipt of this research report, each Canadian recipient will be deemed to have represented that the investor is an "accredited investor" as such term is defined in section 1.1 of National Instrument 45-106 Prospectus Exemptions or, in Ontario, in section 73.3(1) of the Securities Act (Ontario), as applicable, and a "permitted client" as such term is defined in section 1.1 of NI 31-103, respectively.

**Notice to Singapore investors:** This research report is provided in Singapore by or through Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd ("HTISSPL") [Co Reg No 201311400G. HTISSPL is an Exempt Financial Adviser under the Financial Advisers Act (Cap. 110) ("FAA") to (a) advise on securities, units in a collective investment scheme, exchange-traded derivatives contracts and over-the-counter derivatives contracts and (b) issue or promulgate research analyses or research reports on securities, exchange-traded derivatives contracts and over-the-counter derivatives contracts. This research report is only provided to institutional investors, within the meaning of Section 4A of the Securities and Futures Act (Cap. 289). Recipients of this research report are to contact HTISSPL via the details below in respect of any matters arising from, or in connection with, the research report:

Haitong International Securities (Singapore) Pte. Ltd.  
10 Collyer Quay, #19-01 - #19-05 Ocean Financial Centre, Singapore 049315  
Telephone: (65) 6536 1920

**Notice to Japanese investors:** This research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited and intended to be distributed to Financial Services Providers or Registered Financial Institutions engaged in investment management (as defined in the Japan Financial Instruments and Exchange Act ("FIEL") Art. 61(1), Order for Enforcement of FIEL Art. 17-11(1), and related articles).

**Notice to UK and European Union investors:** This research report is distributed by Haitong International Securities Company Limited. This research is directed at persons having professional experience in matters relating to investments. Any investment or investment activity to which this research relates is available only to such persons or will be engaged in only with such persons. Persons who do not have professional experience in matters relating to investments should not rely on this research. Haitong International Securities Company Limited's affiliates may have a net long or short financial interest in excess of 0.5% of the total issued share capital of the entities mentioned in this research report. Please be aware that any report in English may have been published previously in Chinese or another language.

**Notice to Australian investors:** The research report is distributed in Australia by Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited, and Haitong International Securities (UK) Limited in reliance on ASIC Class Order 03/1102, 03/1103 or 03/1099, respectively, which exempts those HTISG entities from the requirement to hold an Australian financial services license under the Corporations Act 2001 in respect of the financial services it provides to wholesale clients in Australia. A copy of the ASIC Class Orders may be obtained at the following website, [www.legislation.gov.au](http://www.legislation.gov.au). Financial services provided by Haitong International Securities (Singapore) Pte Ltd, Haitong International Securities Company Limited, and Haitong International Securities (UK) Limited are regulated under foreign laws and regulatory requirements, which are different from the laws applying in Australia.

**Notice to Indian investors:** The research report is distributed by Haitong Securities India Private Limited ("HSIPL"), an Indian company and a Securities and Exchange Board of India ("SEBI") registered Stock Broker, Merchant Banker and Research Analyst that, inter alia, produces and distributes research reports covering listed entities on the BSE Limited ("BSE") and the National Stock Exchange of India Limited ("NSE") (collectively referred to as "Indian Exchanges").

Name of the entity: Haitong Securities India Private Limited  
SEBI Research Analyst Registration Number: INH000002590

Address : 1203A, Floor 12A, Tower 2A, One World Center

841 Senapati Bapat Marg, Elphinstone Road, Mumbai 400013, India

CIN U74140MH2011FTC224070

Ph: +91 22 43156800 Fax:+91 22 24216327

Details of the Compliance Officer and Grievance Officer : Prasanna Chandwaskar : Ph: +91 22 43156803; Email id: prasanna.chandwaskar@htisec.com

“Please note that Registration granted by SEBI and Certification from NISM in no way guarantee performance of the intermediary or provide any assurance of returns to investors”.

This research report is intended for the recipients only and may not be reproduced or redistributed without the written consent of an authorized signatory of HTISG.

Copyright: Haitong International Securities Group Limited 2019. All rights reserved.

<http://equities.htisec.com/x/legal.html>