

证券研究报告|行业专题报告

医药生物

行业评级 强于大市（维持评级）

2024年6月21日



COPD行业专题：沉寂十余年，新疗法启航

证券分析师：

盛丽华 执业证书编号：S0210523020001

请务必阅读报告末页的重要声明

- **全球约5亿患者可对标糖尿病，行业天花板高，且国内诊断率有较大提升空间。**慢性阻塞性肺疾病（COPD）是全球第三大死因，2019年造成323万人死亡，在全球范围内共有约5亿患者，患者基数大，行业天花板高，我们认为可对标糖尿病。同时，我国COPD诊断率仅为26.8%，控制率仅为20.2%，均远低于美国同指标数据，我们认为国内COPD诊断率仍有较大提升空间。
- **十余年未有新疗法获批，COPD药物存在巨大未被满足的临床需求。**COPD领域已经有数十年未有新疗法获批，虽然最高标准的三联疗法能够显著改善肺功能并减少急性加重的频率，但仍有大约一半患者在接受三联治疗后出现COPD急性加重。此外，大约56%的患者对维持治疗感到不满意，我们认为COPD用药存在巨大未被满足的临床需求，亟需新药。
- **新型疗法获批在即，COPD治疗领域有望迎来新的增长周期。**COPD新疗法有望迎来新突破：**(1) Ensifentrine**：PDE3/PDE4双靶点抑制剂，不区分治疗背景与急性加重史，均可使患者临床获益，适用人群广泛，预计2024年6月26日PDUFA，重磅催化可期；**(2) Dupilumab**：靶向IL-4R α ，有望成为COPD领域首个生物药，两项III期临床数据高度吻合，疗效优异且确切。Dupilumab原计划于2024年6月27日PDUFA，但因FDA要求对提交的临床试验数据进行更多的分析，PDUFA日期被推迟到2024年9月27日；**(3) Tezepelumab**：当前生物药疗效最佳品种，II期数据表现亮眼，AstraZeneca正在积极规划Tezepelumab治疗COPD的III期临床试验。我们认为，随着Ensifentrine和Dupilumab陆续获批以及后续Tezepelumab等优效品种临床持续推进，COPD治疗领域有望迎来新的增长周期。
- **投资建议**：目前国内相关标的对应管线仍处于较早期阶段，建议关注三生国健(SSGJ-611, IL-4R α)、迈威生物(9MW1911, IL-33R)、中国生物制药(TQC3721, PDE3/4)和恒瑞医药(HRS-9821, PDE3/4)。
- **风险提示**：新药审批进度不及预期的风险，临床试验失败的风险，新药安全性不及预期的风险，市场竞争加剧的风险。

目 录

- COPD与现有治疗方案
- 在研生物制剂新药一览
- 新机制小分子药物介绍
- 投资建议
- 风险提示

疾病科普：COPD是全球第三大死因，长期吸烟是其主要诱因

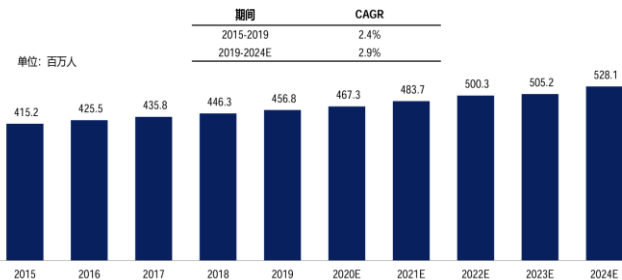
- **慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)**：简称慢阻肺，是一种常见的慢性炎症性肺疾病，会导致气流受限和呼吸困难，气流受限不完全可逆，呈进行性发展，主要累及肺部。慢阻肺可分为慢性支气管炎（气道炎症引起慢性咳嗽，同时伴有痰液产生）和肺气肿（肺部气道末端的小肺泡受损）两种类型。
- **常见症状**：呼吸困难，慢性咳嗽（有时伴有痰）和感到疲倦。
- **疾病危害**：慢性阻塞性肺病是全球第三大死因，是全球健康状况不佳的第七大原因（以伤残调整寿命年衡量），2019年造成323万人死亡。
- **疾病诱因**：COPD通常由长期吸入有害气体或颗粒引起，长期吸烟是其主要诱因。吸烟者慢性支气管炎的患病率比不吸烟者高2-8倍，烟龄越长，吸烟量越大，COPD患病率越高。根据WHO数据，在高收入国家，吸烟造成的慢性阻塞性肺病占病例数的70%以上，在低收入和中等收入国家，吸烟造成的慢性阻塞性肺病占病例数的30-40%。
- **发病机制**：COPD的发病机制目前尚未完全阐明，有研究表明涉及炎症反应、氧化应激/抗氧化失衡、蛋白酶与抗蛋白酶失衡及细胞衰老与凋亡等多个方面。
- **诊断方法**：如患有慢阻肺典型症状，可通过肺活量测定法来证实诊断，在低收入和中等收入国家，通常不能提供肺活量测定法，因此可能会出现漏诊。
- **哮喘-慢性阻塞性肺病重叠综合征 (Asthma-COPD Overlap, ACO)**：是一种既有哮喘特征又有COPD特征的病症。与单纯哮喘或COPD患者相比，ACO患者的呼吸系统症状更多、急性加重更频繁、生活质量更差、死亡率更高。一篇文献综述指出：在普通人群中，ACO患病率为2.0%（95% CI: 1.4–2.6%）；在COPD患者中，ACO的合并患病率为29.6%（95% CI: 19.3–39.9%）；在哮喘患者中，ACO的合并患病率为26.5%（95% CI: 19.5–33.6%）。



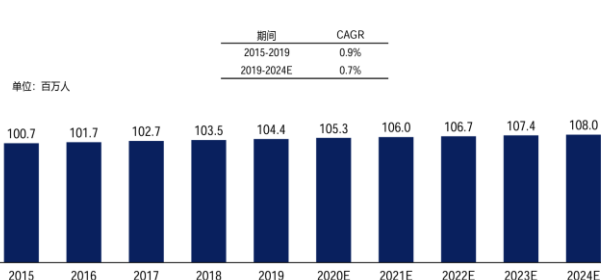
流行病学：全球约5亿患者可对标糖尿病，国内诊断率有较大提升空间

- 全球COPD流行病学：**一篇基于162篇COPD流行病学研究结果、覆盖65个国家共260个地区的文献综述指出：按照GOLD定义，2019年，30-79岁人群的全球COPD患病率为10.3%(95% CI 8.2-12.8)，相当于全球30-79岁人群中有**3.919亿人(95% CI 3.126亿-4.879亿)患有COPD**，其中大多数(3.155亿，80.5%)生活在中低收入国家。30-79岁人群中，COPD的总体患病率在西太平洋地区最高(11.7%)，在美洲地区最低(6.8%)。另有文献研究表明，预计从2020年到2050年全球COPD病例将增加23%，到2050年全球COPD患病人数将接近6亿人。
- 中国COPD流行病学：**2018年“中国成人肺部健康研究”对10个省市 50991名成年人调查结果显示，我国20岁及以上成年人的慢阻肺患病率为8.6%，40岁及以上则高达13.7%，估算我国慢阻肺患者人数在1亿人左右。随着慢阻肺规范化诊疗与全病程管理的推行，2019年我国慢阻肺死亡率显著下降，年龄标准化死亡率和DALY率相较1990年分别降低了70.1%和69.5%，但发病率和患病率分别增加了61.2%和67.8%
- 我国COPD诊断率仍有较大提升空间：**根据弗若斯特沙利文数据，预计2024年全球COPD患病人数将达到5.28亿，2019-2024CAGR为2.9%；预计2024年中国COPD患病人数将达到1.08亿，2019-2024 CAGR为0.7%。此外，因疾病认知及重视程度不足，我国COPD诊断率仅为26.8%，控制率仅为20.2%，均远低于美国同指标数据，仍有较大的提升空间。

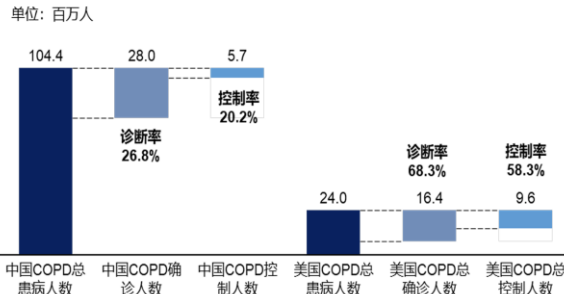
全球 COPD 患病人数, 2015-2024E



中国 COPD 患病人数, 2015-2024E

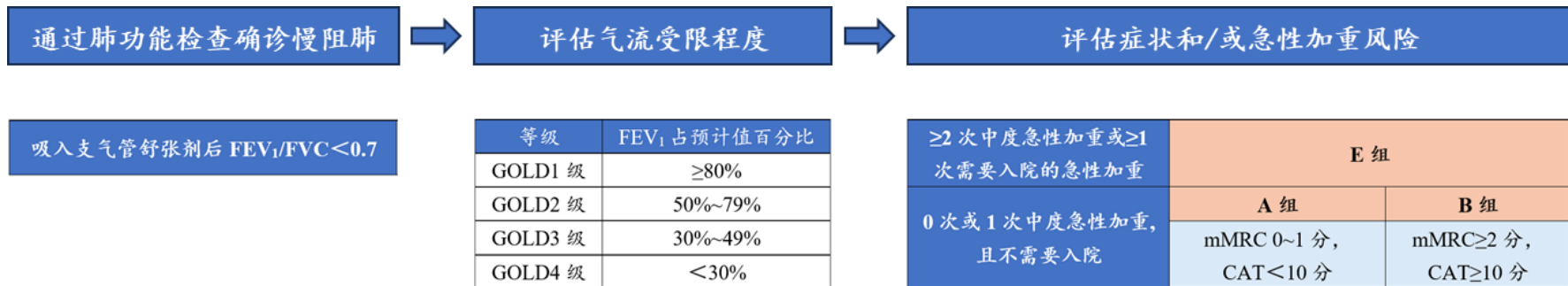


中国及美国 COPD 诊疗现状对比



诊断与评估：肺功能检查是诊断金标准，急性加重史是评估的重要依据

- **全球慢性阻塞性肺疾病倡议**：GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 是一个国际性组织，旨在提高 COPD 的预防和治疗标准，通过提供基于证据的指南和推荐，帮助全球范围内的医疗专业人员更好地管理 COPD 患者。
- **慢阻肺确诊标准**：若肺量计检查发现存在不完全可逆的气流阻塞，即使用支气管舒张剂后 FEV_1/FVC 比值 <0.7 ，可确诊慢阻肺。
- **慢阻肺急性加重**：急性加重是慢阻肺自然病程中经常发生的临床事件，是 COPD 患者死亡与疾病进展的主要诱因，慢阻肺治疗的主要目标之一是减少和预防急性加重。
- **慢阻肺初始综合评估**：2011 年，COPD 开始采用基于症状水平（使用 mMRC、CAT 等量表或问卷）、气流阻塞严重程度（GOLD1-4 级）和既往急性加重频率的综合评估策略，提议采用该分类以指导初始药物治疗。COPD 在之后的版本中将气流阻塞严重程度从该综合评估方案中删除，并进一步改进 ABCD 综合测评工具，A 组和 B 组保持不变，但 C 组和 D 组被合并为一组，即“E”组，以强调急性加重的临床相关性。



LABA/LAMA/ICS为目前主流治疗药物，但仍有大量临床需求未被满足

- **稳定期慢阻肺患者的药物治疗：**初始药物治疗应基于患者的GOLD分组情况进行选择。对于A组COPD患者给予支气管舒张剂治疗（首选长效，短效亦可）；对于B组COPD患者，应以LABA+LAMA联用治疗；对于E组COPD患者，首选LABA+LAMA，但如果EOS $\geq 300/\mu\text{L}$ 或合并哮喘，则考虑使用LABA+LAMA+ICS三联治疗。
- ◆ **LABA：**长效 $\beta 2$ 受体激动剂，通过选择性兴奋 $\beta 2$ -肾上腺素受体引起支气管扩张，对心脏 $\beta 1$ 受体作用微弱，心血管疾病风险小。主要包括沙美特罗，福莫特罗，维兰特罗等。
- ◆ **LAMA：**长效抗胆碱药，通过阻断M3胆碱能受体抑制支气管平滑肌收缩，从而扩张支气管，减少气道阻力。主要包括噻托溴铵，格隆溴铵，乌美溴铵等。
- ◆ **ICS：**糖皮质激素，具有强大的抗炎作用，可减轻气道炎症反应。主要包括布地奈德，氟替卡松等。
- **联用效果：**多项研究表明，与单药或双联疗法相比，三联疗法能够显著改善肺功能并减少急性加重的频率。但有研究指出一些COPD患者接受了三联治疗却仍频繁出现急性加重：在43,753例接受维持治疗的COPD患者中，6,480例在接受 ≥ 3 个月三联疗法的情况下仍出现了急性加重，其中约1/4的患者血嗜酸性粒细胞水平升高(BEC ≥ 250 cells/ μL)且急性加重次数 ≥ 3 次，提示持续性嗜酸性粒细胞炎症或可作为生物制剂疗法的潜在机制。
- **LABA药物相互作用或为生物制剂带来潜在市场机会。**有文献指出，LABA与CYP3A4抑制剂、其他肾上腺素能药物、利尿剂、MAOIs、TCAs和 β -受体阻滞剂等存在潜在的药物相互作用风险，可能导致严重的心血管不良反应和其他副作用。

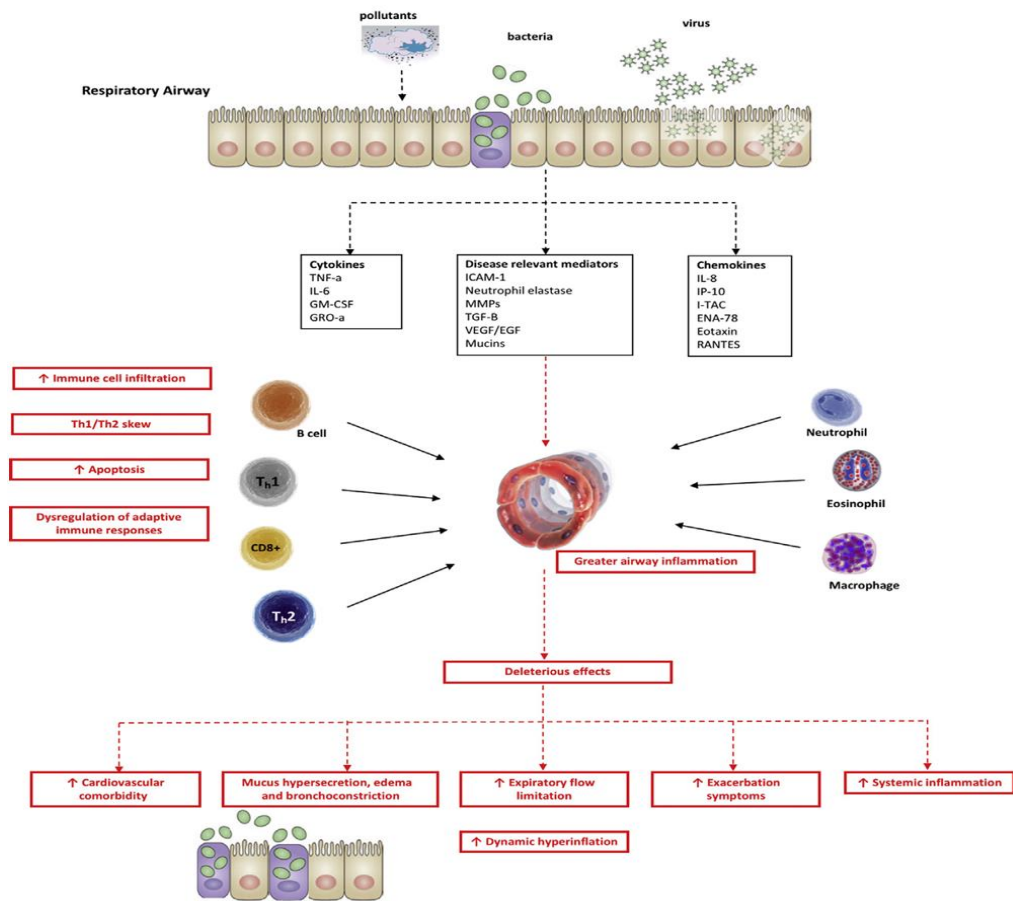


急性加重是患者死亡与疾病进展重要诱因，其发病机制较为复杂

■ **慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）**是慢阻肺自然病程中经常发生的临床事件，与患者的健康状况、生活质量下降、劳动力丧失、肺功能减退、医疗支出增加、死亡风险提高密切相关。AECOPD是COPD相关医疗费用支出的主要部分，美国每年COPD治疗的直接费用超过320亿美元，其中急性加重相关医疗支出占总体的50%-75%。**AECOPD是COPD患者死亡与疾病进展的主要诱因，慢阻肺治疗的主要目标之一是减少和预防急性加重。**

■ 2024版GOLD将AECOPD定义为在<14天内出现呼吸困难和/或咳嗽、咳痰加重，并可能伴有呼吸急促和/或心动过速，通常与感染、污染或其他气道损伤引起的局部和全身炎症增加有关的事件。

■ **AECOPD最常见的病因是呼吸道感染，病毒感染是AECOPD的主要触发因素。**78%的AECOPD患者有明确的病毒或细菌感染依据，其他诱发因素包括吸烟、空气污染、吸入过敏原、外科手术、应用镇静药物等。**目前研究发现病毒感染、空气污染等因素加重气道炎症反应，进而诱发细菌感染，是AECOPD的主要发病机制。**

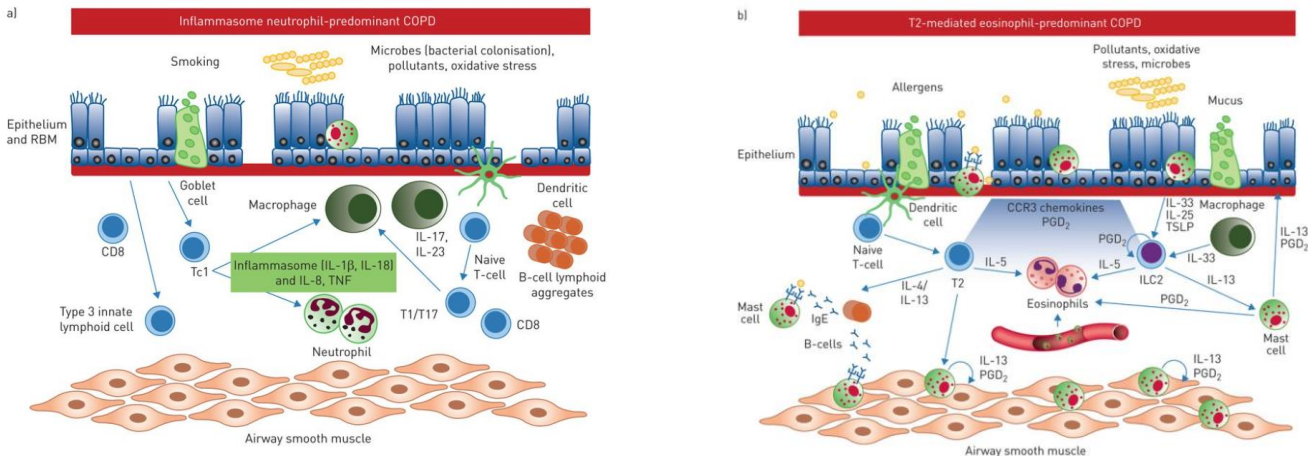


目 录

- COPD与现有治疗方案
- 在研生物制剂新药一览
- 新机制小分子药物介绍
- 投资建议
- 风险提示

生物制剂新药：靶向Th1通路研发受挫，靶向Th2通路曙光初显

- **新药研发历程：**COPD发病机制探索复杂且至今仍未阐明，慢性炎症反应被认为是最重要的发病机理之一，目前研究较多的是由Th1通路介导的中性粒细胞增多和Th2通路介导的嗜酸性粒细胞增多。中性粒细胞炎症是COPD的主要特征，早期针对COPD的生物制剂探索集中在这一方向，但均以失败告终；有20%至40%的COPD患者表现出嗜酸性粒细胞表型，且嗜酸性粒细胞与其COPD急性加重密切相关。目前已有研究结果显示，靶向Th2通路相关细胞因子的生物制剂在COPD领域逐步展现出积极疗效。
- **Th1通路与中性粒细胞：**Th1通路相关的细胞因子主要包括IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 等。这些因子在吸烟和感染等刺激下，促进中性粒细胞的募集和活化，中性粒细胞释放活性氧和蛋白酶，导致肺组织损伤和气道炎症。中性粒细胞在AECOPD中发挥了重要作用。
- **Th2通路和嗜酸性粒细胞：**Th2通路相关的细胞因子主要包括TSLP、IL-4、IL-5、IL-13等，这些因子在过敏原或其他刺激下，促进嗜酸性粒细胞的生长和活化，引发并维持气道中的嗜酸性粒细胞炎症。嗜酸性粒细胞释放毒性蛋白和炎症介质，导致气道高反应性和炎症。



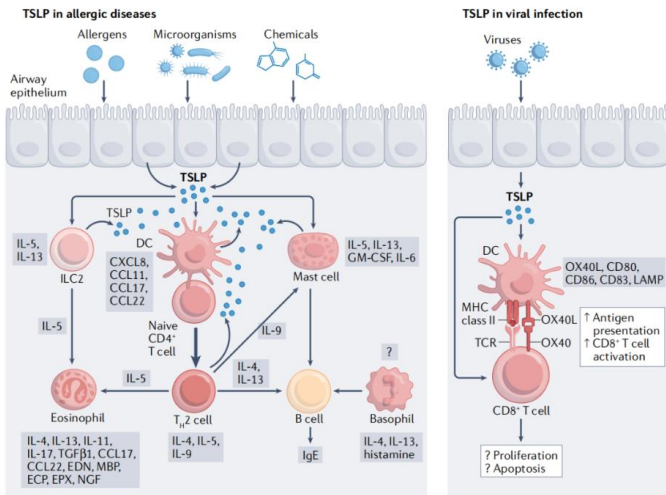
数据来源：《Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease》，《Blood eosinophils in COPD to predict exacerbations and inform inhaled corticosteroid use: Need for further evidence?》，《Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease》，《Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine》，《Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials》，《Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait》，呼吸内三公众号，华福证券研究所

TSLP: 位于2型炎症级联反应上游，效应广泛

■ **靶点介绍:** 胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 是一种上皮细胞因子，在气道炎症的发生和持续中起着关键作用。TSLP可以驱动下游Th2细胞因子的释放 (包括IL-4、IL-5和IL-13等)，从而导致哮喘及其他的炎症症状。TSLP是多种疾病中诱导II型炎症的关键上游细胞因子，在推动嗜酸性粒细胞相关炎症方面发挥了关键作用。

■ 临床试验:

- ◆ Tezepelumab针对COPD适应症目前已有II期数据读出，阿斯利康正在积极规划Tezepelumab治疗COPD的III期临床试验。
- ◆ Ecleralimab针对COPD适应症II期临床已结束，但尚未有数据读出。
- ◆ Solrikritug针对COPD适应症已获FDA批准开展II期临床，预计2024年6月启动。



药品名称	靶点	作用机制	研发机构	临床进度
tezepelumab	TSLP	anti-TSLP 单抗	Amgen/AstraZeneca	II期临床
ecleralimab	TSLP	anti-TSLP 抗体片段	Novartis	II期临床
solrikritug	TSLP	anti-TSLP 单抗	Merck/Uniquity Bio	II期临床
MG-ZG122	TSLP	anti-TSLP 单抗	麦济生物	I期临床
GR2002	TSLP	anti-TSLP 双特异性抗体	智翔金泰	申报临床
QX008N	TSLP	anti-TSLP 单抗	荃信生物/健康元	申报临床
CM326	TSLP	anti-TSLP 单抗	石药集团/康诺亚	申报临床
SHR-1905	TSLP	anti-TSLP 单抗	GSK/恒瑞医药	申报临床
LQ043H	TSLP	anti-TSLP 单域抗体	洛启生物	临床前
IMG-036	TSLP	N/A	创响生物	临床前

Tezepelumab: 当前生物药疗效最佳品种, 但仍受限于体内嗜酸性粒细胞浓度

■ **药物介绍:** Tezepelumab是一种anti-TSLP单抗, 由Amgen与AstraZeneca研发, 其哮喘适应症分别于2021年12月17日、2022年9月19日、2022年9月26日于美、欧、日获批。Tezepelumab针对COPD适应症已进行至II期临床阶段, 目前已有II期数据读出。

■ **临床实验:** COURSE (NCT04039113) 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组的IIa期临床研究, 旨在评估Tezepelumab 对接受三联吸入维持治疗的中度至极重度慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 成年患者的安全性和疗效。患者接受三联维持治疗, 且在第一次访视前的 12 个月内有两次及以上COPD 急性加重记录。受试者将在研究现场通过皮下注射接受 Tezepelumab 或安慰剂治疗, 治疗期为 52 周, 随后进行为期 12 周的随访。该试验实际入组337人, 主要终点是中度或重度COPD急性加重率比。

■ **疗效:** 在第52周时, 与安慰剂相比, Tezepelumab治疗使中或重度COPD加重的年发生率在数值上降低了17%, 但该结果无统计学意义(90% CI: -6, 36; p [1-sided]=0.1042)。细分来看, Tezepelumab对血嗜酸性粒细胞计数 (BEC) ≥ 150 cells/ μ L的患者显现出更为积极的疗效, 但对BEC < 150 cells/ μ L的患者疗效不佳。

◆ 在BEC < 150 个细胞/ μ L的患者中, Tezepelumab与安慰剂相比使COPD中度或重度加重率在数值上增加了19% (95% CI: -90, 25)

◆ 在BEC ≥ 150 个细胞/ μ L的患者中, Tezepelumab与安慰剂相比使COPD中度或重度加重率在数值上显著降低了37% (95% CI: 7, 57)

◆ 在BEC ≥ 300 个细胞/ μ L的患者中, Tezepelumab与安慰剂相比使COPD中度或重度加重率在数值上降低了46% (95% CI: -15, 75)

■ **安全性:** Tezepelumab的安全性和耐受性符合其已批准的重度哮喘适应症。

■ **后续临床:** 由于Tezepelumab在IIa期中的优异数据, AstraZeneca正在积极规划Tezepelumab治疗COPD的III期临床试验。

Table 1: Tezepelumab impact on COPD exacerbations versus placebo over 52 weeks¹

	Reduction in exacerbations compared to placebo	Annualized rate of exacerbations
Moderate or severe exacerbations		
Overall population (n=333)	17% (90% CI: -6, 36)	1.75 in tezepelumab group versus 2.11 in placebo group
BEC less than 150 cells/ μ L (n=137)	-19% (95% CI: -90, 25)	2.04 in tezepelumab group versus 1.71 in placebo group
BEC greater than or equal to 150 cells/ μ L (n=196)	37% (95% CI: 7, 57)	1.52 in tezepelumab group versus 2.40 in placebo group
BEC greater than or equal to 300 cells/ μ L (n=56)	46% (95% CI: -15, 75)	1.20 in tezepelumab group versus 2.24 in placebo group
Severe exacerbations		
Overall population (n=333)	48% (95% CI: -11, 76)	0.13 in tezepelumab group versus 0.25 in placebo group

IL-4R α : 同时阻断IL-4和IL-13, 显著而广泛地抑制2型炎症反应

■ **靶点介绍:** IL-4是1980年代发现的一种细胞因子, 主要由活化的CD4+T细胞产生, 可以诱导初始CD4+T细胞分化成Th2细胞, 进而产生更多细胞因子, 启动II型炎症反应。IL-4的生物学活性通过与位于靶细胞膜上的特异性受体IL-4R结合来发挥。**在Th2细胞介导的II型免疫反应中, IL-4和IL-13处于中枢位置, 而IL-4R α 是IL-4受体与IL-13受体的共同亚基,** 阻断IL-4R α 可同时阻断两个II型免疫反应的强效调节因子——IL-4和IL-13, 从而实现“双靶点”的作用机制。

■ 临床试验:

- ◆ Dupilumab针对COPD适应症目前已经申请上市, 但FDA决定将原计划于2024年6月底的审批结果推迟至2024年9月底, 此次延迟旨在给予更多时间审查和评估药物的临床试验数据。
- ◆ 三生国健的SSGJ-611进行至II期临床阶段, 目前仍在进行受试者招募。

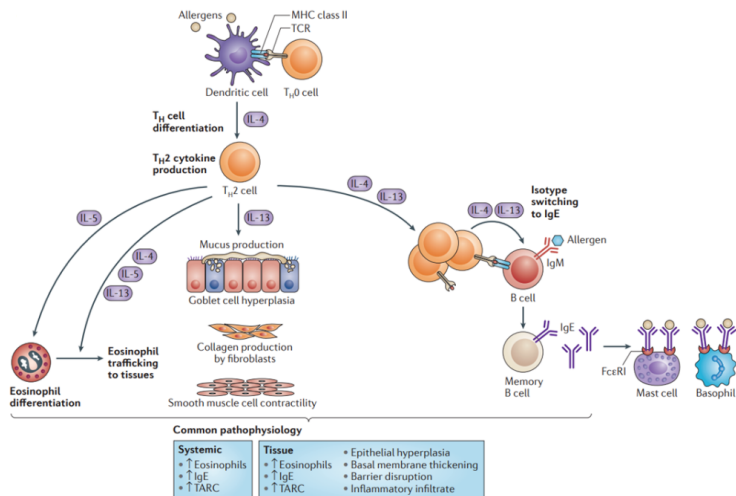


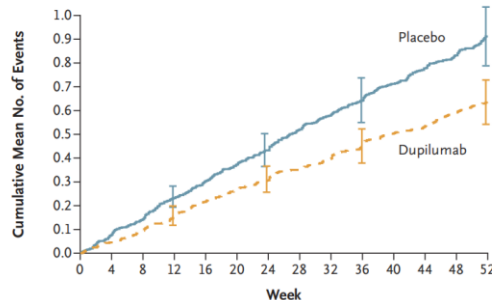
图1 Th2细胞介导的2型免疫反应中, IL-4/13通路处于中枢位置

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	研发进度
度普利尤单抗	IL-4R α	anti-IL-4R α 单抗	Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi	申请上市
SSGJ-611	IL-4R α	anti-IL-4R α 单抗	三生国健	II期临床
APG808	IL-4R α	anti-IL-4R α 单抗	Apogee Therapeutics/Paragon Therapeutics	I期临床
斯普奇拜单抗	IL-4R α	anti-IL-4R α 单抗	石药集团/康诺亚	申报临床
QX005N	IL-4R α	anti-IL-4R α 单抗	荃信生物/Seneca Bio pharma (Palisade Bio)	申报临床
LQ036	IL-4R α	anti-IL-4R α 单域抗体	洛启生物	申报临床
BA2101	IL-4R	anti-IL-4R 单抗	健康元/博安生物	申报临床
BET207-01	IL-4R α	anti-IL-4R α 抗体	邦恩泰生物	临床前
PM1017	IL-4R α ; IL-5	anti-IL-4R α /IL-5 双特异性抗体	普米斯	临床前

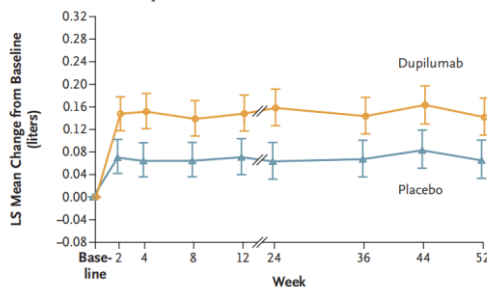
Dupilumab: 末线患者新希望, COPD领域生物药首个突破

- 药物介绍:** Dupilumab是一种anti-IL-4R α 单抗, 由Regeneron Pharmaceuticals和Sanofi研发, 分别于2017年3月28日、2017年9月26日、2018年1月19日、2020年6月17日于美、欧、日、中获批上市。Dupilumab针对COPD适应症目前已经申请上市。
- 临床实验: BOREAS (NCT03930732)** 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、52周的关键III期研究, 旨在评估Dupilumab在中重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)伴2型炎症患者中的疗效、安全性和耐受性。该试验实际入组939人, 入组患者在纳入前一年内有 ≥ 2 次中度或 ≥ 1 次重度加重病史, 在随机分组前接受3个月的背景三联疗法(ICS + LABA + LAMA)且在第一次访视前保持稳定剂量的药物治疗 ≥ 1 个月, 血液嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个细胞/ μ L。该试验主要终点是COPD中度或重度急性加重(AECOPD)的年发生率。
- 疗效:** Dupilumab组COPD中度或重度急性加重的年发生次数为0.78 (95% CI: 0.64, 0.93); 安慰剂组COPD急性加重的年发生次数为1.10 (95% CI: 0.93,1.30)。Dupilumab组与安慰剂组AECOPD之比为0.70 (95% CI: 0.58, 0.86; P<0.001), 差异具备统计学显著性, 达到主要终点。
 - ◆使用支气管扩张剂前FEV₁变化:** 第12周时, Dupilumab组的FEV₁增加了160 ml [95% CI: 126,195], 而安慰剂组增加了77 ml [95% CI: 42,112], 差异为83 ml (95% CI: 42,125; P<0.001), 改善具有统计学意义, 这种改善在第52周得以维持。
 - ◆SGRQ评分:** 第52周时, Dupilumab组SGRQ评分相较基线-9.7 (95% CI: -11.3, -8.1), 而安慰剂组SGRQ评分相较基线-6.4 (95% CI: -8.0, -4.8), Dupilumab组与安慰剂组SGRQ评分变化差异为-3.4 (95% CI: -5.5, -1.3; P=0.002), 改善具有统计学意义。
- 安全性:** Dupilumab组与安慰剂组两组患者的不良事件发生率相似, Dupilumab组为77.4%, 安慰剂组为76.0%。

A Cumulative Moderate or Severe COPD Exacerbations



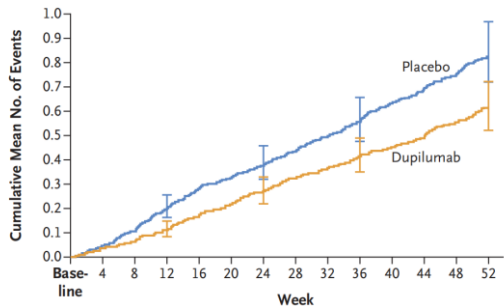
B Prebronchodilator FEV₁



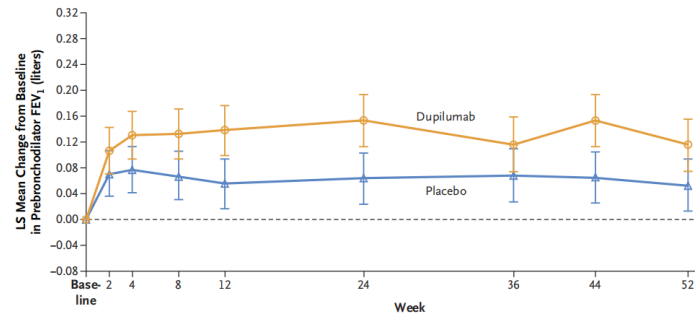
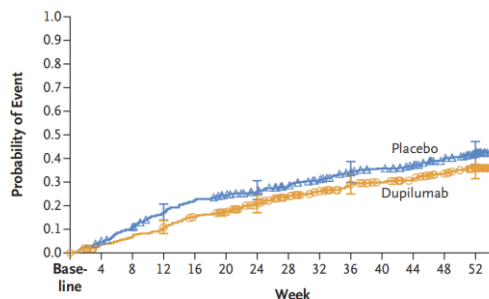
Dupilumab: 两项III期临床数据高度吻合, 疗效优异且确切

- **临床实验: NOTUS (NCT04456673)** 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、为期52周的关键性III期临床研究, 旨在评估 Dupilumab在伴有2型炎症的中度至重度慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者中的疗效、安全性和耐受性。该试验实际入组935人, 入组患者在纳入前一年内有 ≥ 2 次中度或 ≥ 1 次重度加重病史, 在随机分组前接受3个月的背景三联疗法(ICS + LABA + LAMA)且在第一次访视前保持稳定剂量的药物治疗 ≥ 1 个月, 血液嗜酸性粒细胞计数 >300 个细胞/ μL 。该试验主要终点是COPD中度或重度急性加重 (AECOPD)的年发生率; 关键次要终点包括第12周和第52周使用支气管扩张剂前第一秒用力呼气量 (FEV₁) 变化以及第52周的正乔治呼吸问卷 (SGRQ) 总评分变化。
- **疗效:** Dupilumab组COPD中度或重度急性加重的年发生次数为0.86 (95% CI: 0.70,1.06); 安慰剂组COPD急性加重的年发生次数为1.30 (95% CI: 1.05,1.60)。 Dupilumab组与安慰剂组AECOPD之比为0.66 (95% CI: 0.54, 0.82; P<0.001), 差异具备统计学显著性, 达到主要终点。
 - ◆ 使用支气管扩张剂前FEV₁变化: 第12周时, Dupilumab组的FEV₁增加了139 ml [95% CI: 105,173], 而安慰剂组增加了57 ml [95% CI: 23,91], 差异为82 ml (P<0.001)。第52周时, 差异为62 ml (P=0.02)。
 - ◆ SGRQ评分: Dupilumab组与安慰剂组在第52周的SGRQ评分变化无显著差异。
- **安全性:** Dupilumab组与安慰剂组两组患者的不良事件发生率相似, Dupilumab组为66.7%, 安慰剂组为65.9%。

A Moderate or Severe COPD Exacerbations

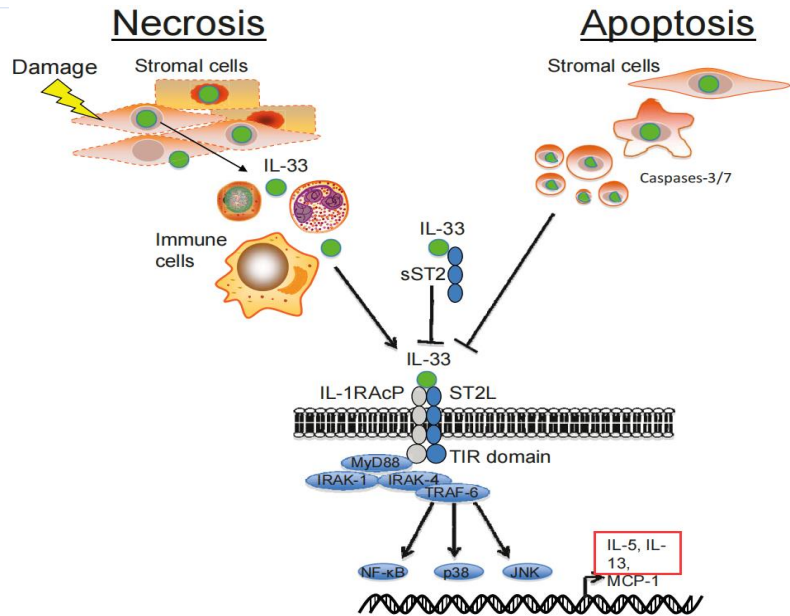


B Time to First Moderate or Severe COPD Exacerbation



IL-33: 强烈诱导Th2细胞因子产生, 从而引发多种炎症性疾病

- 靶点介绍:** IL-33 是一种属于IL-1超家族的细胞因子, 主要在炎症过程中发挥作用。它在细胞损伤或应激时释放, 作为一种“警报信号”来影响多种免疫反应。
- 作用机制:** 目前, IL-33 被广泛认为是一种重要的免疫调节因子, 主要通过促进 Th2 型免疫反应来发挥其生物学功能且与嗜酸粒细胞计数密切相关: IL-33 通过与 ST2 受体结合, 激活 Th2 细胞并诱导 IL-4、IL-5 和 IL-13 等 Th2 型细胞因子的产生, 从而促进Th2免疫和系统性炎症。IL-33与与多种炎症性疾病相关, 如类风湿关节炎、特应性过敏、哮喘、心血管疾病等。但也有研究指出, IL-33 通过 ST2 受体与某些免疫细胞(如 NK 细胞和 iNKT 细胞)相互作用可以增强 IFN- γ 的产生, 从而增强Th1型免疫反应。
- IL-33或为COPD的基因风险:** rs146597587是IL-33基因内的一个单核苷酸多态性位点, 有G和C两个等位基因。研究发现: 较于GG基因型个体, 携带C等位基因的个体血清IL-33蛋白水平和外周血嗜酸性粒细胞水平显著降低, 同时哮喘和COPD风险显著降低。
- 临床试验:**
 - ◆ Itepekimab II期数据已读出, 两项III期临床研究(AERIFY-1和AERIFY-2)正在进行中。
 - ◆ Astegolimab II期临床已读出, 目前III期临床(ARNASA)正在进行中。
 - ◆ Tozorakima目前仅有I期临床数据, 三项III期临床(OBERON/TITANIA/MIRANDA)正在进行中。

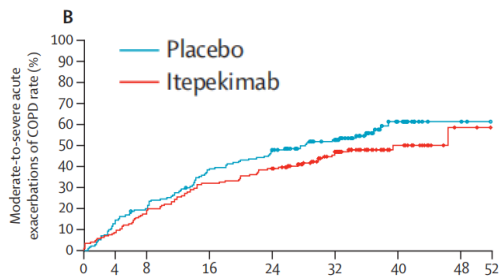


药品名称	靶点	作用机制	研发机构	研发进度
itepekimab	IL-33	anti-IL-33 单抗	Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi	III期临床
astegolimab	IL-33R	anti-IL-33R 单抗	Genentech(Roche)/Amgen	III期临床
tozorakimab	IL-33	anti-IL-33 单抗	MedImmune(AstraZeneca)	III期临床
9MW1911	IL-33R	anti-IL-33R 单抗	迈威生物	I/II期临床
GSK3862995B	IL-33	anti-IL-33 抗体	GSK	I期临床
QX007N	IL-33	anti-IL-33 单抗	荣信生物	申报临床
SSGJ-621	IL-33	anti-IL-33 单抗	三生国健	申报临床

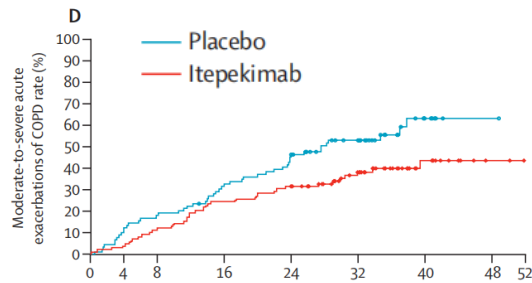
Itepekimab: II期数据存争议, 受众群体较为有限

- 药物介绍:** itepekimab是一种anti-IL-33单抗, 由Regeneron Pharmaceuticals和Sanofi研发, itepekimab针对COPD适应症正在开展III期临床试验。II期数据显示, 虽在总体人群中未达主要终点, 但亚组分析显示itepekimab治疗显著降低了既往吸烟但当前不吸烟的COPD患者的急性加重率。两项III期临床研究(AERIFY-1和AERIFY-2)正在进行中, 以确认itepekimab在既往吸烟但当前不吸烟的COPD患者中的有效性和安全性。
- 临床实验:** 在一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、概念验证研究(NCT03546907)中, 入组患者在纳入前一年内有 ≥ 2 次中度或 ≥ 1 次重度加重病史, 参与者接受3个月的标准护理背景治疗(二联或三联疗法)且稳定剂量至少1个月。该试验实际入组343人, 主要终点是COPD中度或重度急性加重(AECOPD)的年发生率。
- 疗效:** itepekimab组COPD中度或重度急性加重的年发生率为1.30 (95% CI: 1.05-1.61); 安慰剂组COPD急性加重的年发生次数为1.61 (95% CI: 1.32-1.97)。 **itepekimab组与安慰剂组AECOPD发生率比为0.81 (95% CI: 0.61-1.07; P=0.13), 差异未达统计学显著。**
 - ◆ 对于既往吸烟者, itepekimab组相比于安慰剂组COPD急性加重率比为0.58 (95% CI: 0.39-0.85; P=0.0061), 差异在统计学上显著。
 - ◆ 对于正在吸烟者, itepekimab组相比于安慰剂组无临床获益, COPD急性加重率比为1.09 (95% CI: 0.74-1.61; P=0.65)。
- 安全性:** itepekimab组与安慰剂组两组患者的不良事件发生率相似, itepekimab组为78%, 安慰剂组为80%。

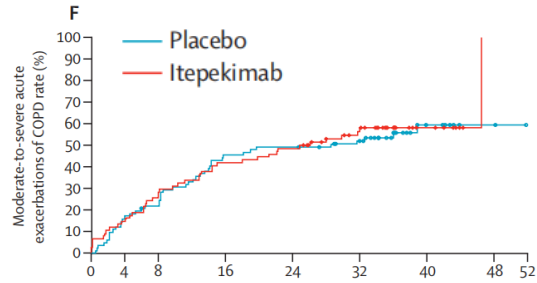
miTT人群中首次中至重度COPD急性加重的时间



前吸烟者亚组中首次中至重度COPD急性加重的时间

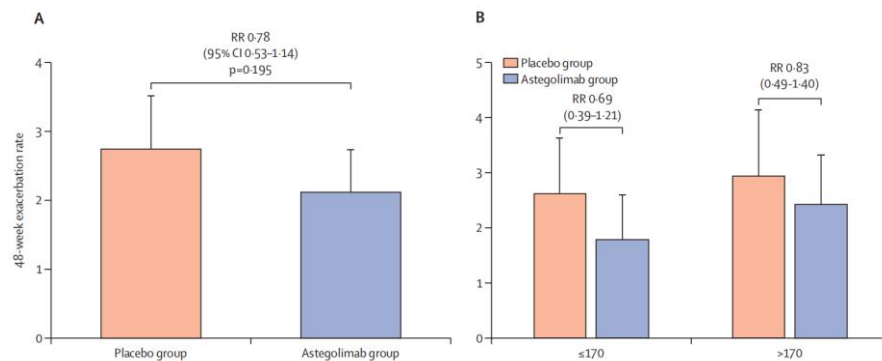


现吸烟者亚组中首次中至重度COPD急性加重的时间



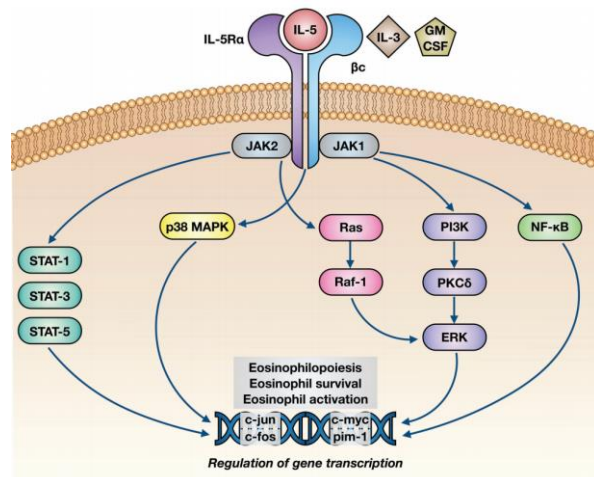
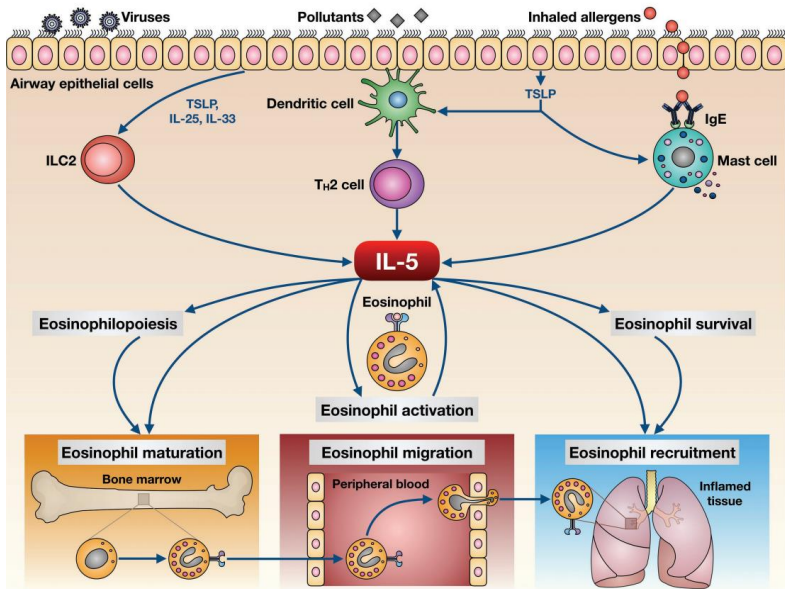
Astegolimab: 急性加重趋势但未达显著, III期临床进行中

- 药物介绍:** astegolimab是一种anti-IL-33R单抗, 由Amgen和Genentech(Roche)研发, astegolimab针对COPD适应症正在开展III期临床试验。II期临床(COPD-ST2OP)显示疗效不佳, 目前III期临床(ARNASA)正在开展中。
- 临床实验:** COPD-ST2OP(NCT03615040)是一项单中心、双盲、安慰剂对照、平行组、随机对照的II期临床试验, 旨在评估抗ST2药物与安慰剂相比在中度至极重度COPD患者中的疗效和安全性。该试验实际入组81人, 入组试验者根据英国胸科学会(BTS) COPD指南接受标准药物治疗, 过去12个月内有 ≥ 2 次中度至重度急性加重。该试验主要终点是48周内中度至重度急性加重的次数。参与者被随机分配接受 490 mg astegolimab 或安慰剂, 每4周皮下注射一次, 共48周。
- 疗效:** 在48周的治疗期内, astegolimab组急性加重次数为2.18(95%CI: 1.59, 2.78), 安慰剂组急性加重次数为2.81(95%CI: 2.05, 3.58), **astegolimab组与安慰剂组急性加重率比为0.78 (95%CI: 0.53, 1.14; p=0.19), 差异不具备统计学显著性。**
 - ◆ SGRQ-C评分: astegolimab组与安慰剂组相比, 平均差异为-3.3 (95% CI: -6.4, -0.2; p=0.039)。
 - ◆ FEV₁改变量: astegolimab组与安慰剂组相比, FEV₁平均改变量为40ml (95%CI: -10, 90; p=0.094)。
 - ◆ EOS计数: ①血液嗜酸性粒细胞计数: astegolimab组与安慰剂组几何平均比值差异为 0.59 (95% CI: 0.51, 0.69; p<0.001) ②痰液嗜酸性粒细胞: astegolimab组与安慰剂组几何平均比值差异为 0.25 (95% CI: 0.19, 0.33; p<0.001)
- 安全性:** astegolimab组与安慰剂组两组患者的不良事件发生率相似。



IL-5: COPD生物药先行靶点, 但疗效存疑

- **作用机制:** IL-5是一种强大的促炎细胞因子, 负责嗜酸性粒细胞的成熟、增殖、活化和迁移, 多项动物实验表明, **IL-5与嗜酸性粒细胞性炎症存在密切关联**, IL-5的生物学效应是通过与IL-5受体(IL-5R)的选择性相互作用来介导的, IL-5R是由一个特异性的 α 亚基(IL-5R α)和一个非特异性的 βc 同源二聚体组成。
- **临床试验:** 2018年, GSK的mepolizumab与AstraZeneca的benralizumab双双失利, mepolizumab针对COPD的又一III期临床试验MATINEE和benralizumab针对COPD适应症的III期临床试验RESOLUTE已经启动。
- **综合临床数据:** 由于同种靶点不同品种临床试验结果之间出现明显差异, 医学界目前对IL-5是否适合用于治疗COPD存在争议。



药品名称	靶点	作用机制	研发机构	研发进度
美泊利珠单抗	IL-5	anti-IL-5 单抗	GSK	III期临床
贝那利珠单抗	IL-5R α	anti-IL-5R α 单抗	MedImmune(AstraZeneca)/Kyowa Kirin	III期临床
PM1017	IL-4R α ; IL-5	anti-IL-4R α /IL-5 双特异性抗体	普米斯	临床前

Mepolizumab: 两项III期临床结果不一致, 疗效有待进一步评估

■ **药物介绍:** mepolizumab是一种anti-IL-5单抗, 由GSK研发, 分别于2015年11月4日、2015年12月1日、2021年3月28日、2021年11月17日在美、欧、日、中上市, 目前COPD适应症进行至III期临床阶段。2017年, GSK发布了两项III期临床试验 (METREX和METREO) 的结果: METREX试验显示, 对于嗜酸性粒细胞水平较高的患者, mepolizumab显著减少了中度和重度急性发作的频率, 但在METREO试验中, 结果并未达到统计学显著性。目前, mepolizumab COPD适应症的III期临床试验 (MATINEE) 正在进行中。

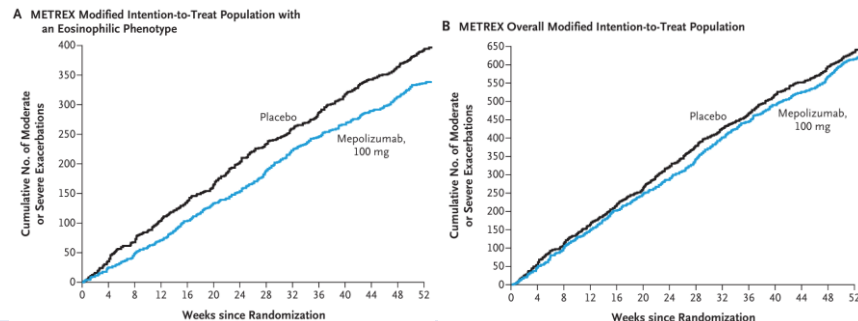
■ **临床实验:** METREX (NCT02105948)是一项多中心、随机、安慰剂对照、双盲、平行组试验, 旨在评估mepolizumab作为附加疗法对COPD频繁加重患者的疗效和安全性。该试验实际入组837人, 当前吸烟者/从不吸烟者/已戒烟者均可纳入研究, 患者在入组前1年内至少有2次中度COPD加重或至少1次重度COPD加重, 在正式治疗访视前接受过至少3个月ICS+LAMA+LABA治疗 (三联疗法) 且在整个研究期间将继续使用标准的COPD药物治疗。该试验主要终点是第52周时高层组 (mITT-H, 筛查时血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 150 个细胞/ μL , 或在之前的12个月内 ≥ 300 个细胞/ μL) 中或重度COPD急性加重率和第52周时mITT人群中或重度COPD急性加重率。实验组方案为每4周皮下注射100 mg mepolizumab。

■ 疗效:

◆ 在mITT-H亚组中, mepolizumab组年平均中或重度COPD急性加重率为1.40, 对照组为1.71, 率比为0.82(95%CI: 0.68, 0.98; adjusted P=0.04), 差异具备统计学显著性。

◆ 在mITT人群中, mepolizumab组与对照组的年平均中或重度COPD急性加重率无显著差异, 率比为0.98(95%CI: 0.85 to 1.12; adjusted P>0.99)。

■ **安全性:** mepolizumab组与安慰剂组两组患者的不良事件发生率相似。

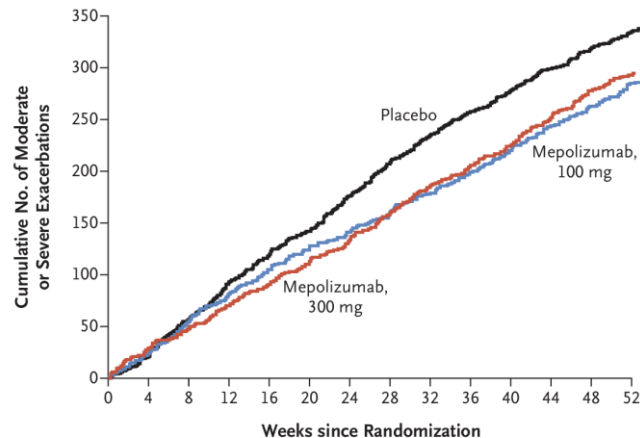


Mepolizumab: 两项III期临床结果不一致, 疗效有待进一步评估

- **临床实验:** METREO (NCT02105961)是一项多中心、随机、安慰剂对照、双盲、平行组试验, 旨在评估mepolizumab作为附加疗法对COPD频繁加重患者的疗效和安全性。该试验实际入组674人, 当前吸烟者/从不吸烟者/已戒烟者均可纳入研究, 患者在入组前1年内至少有2次中度COPD加重或至少1次重度COPD加重, 在正式治疗访视前接受过至少3个月ICS+LAMA+LABA治疗(三联疗法)且在整个研究期间将继续使用标准的COPD药物治疗。该试验主要终点是第52周时mITT人群中度或重度COPD急性加重率。实验组1方案为每4周皮下注射100 mg mepolizumab, 实验组2方案为每4周皮下注射300 mg mepolizumab。
- **疗效:** 100-mg mepolizumab组年平均中或重度COPD急性加重率为1.19, 300-mg mepolizumab组年平均中或重度COPD急性加重率为1.27, 对照组年平均中或重度COPD急性加重率为1.49。虽然Mepolizumab在减少COPD中或重度急性加重率方面显示了一定的效果, 但结果在统计学上不显著。
 - ◆ 100-mg mepolizumab组与对照组年平均中或重度COPD急性加重率比为0.80 (95% CI: 0.65, 0.98; adjusted P = 0.07)。
 - ◆ 300-mg mepolizumab组与对照组年平均中或重度COPD急性加重率比为0.86 (95% CI: 0.70, 1.05; adjusted P = 0.14)。

- **安全性:** mepolizumab组与安慰剂组两组患者的不良事件发生率相似。

C METREO Modified Intention-to-Treat Population



Benralizumab: 两项III期临床结果均未达显著, 疗效有待进一步评估

■ **药物介绍:** benralizumab是一种anti-IL-5R α 单抗, 主要由AstraZeneca研发, 分别于2017年11月14日、2018年1月7日、2018年1月19日于美、欧、日获批上市, 目前benralizumab针对COPD的适应症研发至临床III期, **2019年, 两项III期临床试验GALATHEA和TERRANOVA结果显示: 在56周时, 任何剂量的benralizumab与安慰剂相比COPD急性加重的年发生率比均未达到统计学显著性。**目前, benralizumab又一项针对COPD适应症的III期临床试验**RESOLUTE (NCT04053634)**正在进行。

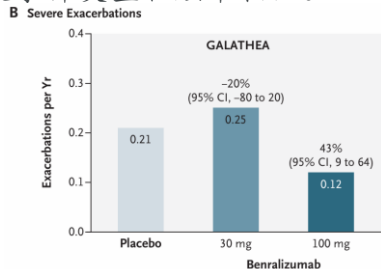
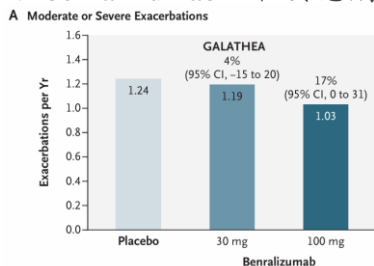
■ **临床实验:** GALATHEA (NCT02138916)是一项随机、双盲、为期56周的安慰剂对照、平行组、多中心III期研究, 旨在确定benralizumab在中度至极重度COPD患者中的疗效和安全性。该试验实际入组1656人, 入组患者吸烟史 ≥ 10 包年, 在第一次访视前的2-52周内发生 ≥ 2 次中度或 ≥ 1 次重度COPD急性加重, 在第一次访视前一年内接受双联或三联治疗且在第一次访视前保持2周。该试验的主要终点是嗜酸性粒细胞 (EOS) ≥ 220 细胞/ μL 的患者56周治疗期间年COPD急性加重率。实验组受试者分别接受30或100 mg benralizumab (8周/次, 前3次给药为4周/次)

■ **疗效:** 30-mg benralizumab组的COPD年急性加重率为1.19 (95%CI: 1.04, 1.36), 100-mg benralizumab组的COPD年急性加重率为1.03 (95%CI: 0.90, 1.19), 对照组的COPD年急性加重率为1.24 (95%CI: 1.08, 1.42)。

◆ **30-mg benralizumab组与安慰剂组COPD年急性加重率比为0.96 (P=0.65)。**

◆ **100-mg benralizumab组与安慰剂组COPD年急性加重率比为0.83 (P=0.05)。**

■ **安全性:** benralizumab组和安慰剂组的不良事件类型和频率相似。



End Point	GALATHEA		
	Benralizumab, 30 mg (N=382)	Benralizumab, 100 mg (N=379)	Placebo (N=359)
Exacerbations			
Estimated annual rate (95% CI) — exacerbations/yr	1.19 (1.04–1.36)	1.03 (0.90–1.19)	1.24 (1.08–1.42)
Rate ratio, benralizumab vs. placebo (95% CI)†	0.96 (0.80–1.15)	0.83 (0.69–1.00)	—
Unadjusted P value	0.65	0.05	—
Severe exacerbations			
Estimated annual rate (95% CI) — exacerbations/yr	0.25 (0.19–0.33)	0.12 (0.08–0.17)	0.21 (0.15–0.28)
Rate ratio, benralizumab vs. placebo (95% CI)‡	1.20 (0.80–1.80)	0.57 (0.36–0.91)	—

Benralizumab: 两项III期临床结果均未达显著, 疗效有待进一步评估

■ **临床实验:** TERRANOVA (NCT02155660)是一项随机、双盲、双模拟、为期56周的安慰剂对照、多中心、平行组、III期研究,旨在既往有加重史的中度至极重度COPD患者中评估3种Benralizumab剂量的疗效和安全性。该试验实际入组2255人,入组患者吸烟史≥10包年,在第一次访视前的2-52周内发生≥2次中度或≥1次重度COPD急性加重,在第一次访视前一年内接受双联或三联治疗且在第一次访视前保持2周。该试验的主要终点是嗜酸性粒细胞(EOS)≥220细胞/μL的患者56周治疗期间年COPD急性加重率。实验组受试者分别接受10/30/100 mg benralizumab (8周/次,前3次给药为4周/次)。

■ **疗效:** 10-mg benralizumab组的COPD年急性加重率为0.99 (95%CI: 0.87, 1.13), 30-mg benralizumab组的COPD年急性加重率为1.21 (95%CI: 1.08, 1.37), 100-mg benralizumab组的COPD年急性加重率为1.09 (95%CI: 0.96, 1.23), 对照组的COPD年急性加重率为1.17 (95%CI: 1.04, 1.32)。

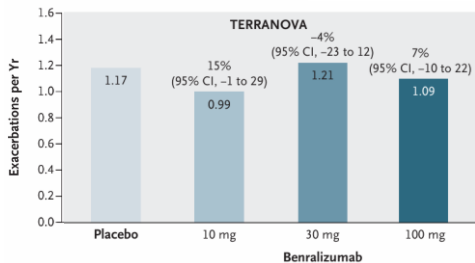
◆ 10-mg benralizumab组与安慰剂组COPD年急性加重率比为0.85 (P=0.06)。

◆ 30-mg benralizumab组与安慰剂组COPD年急性加重率比为1.04 (P=0.66)。

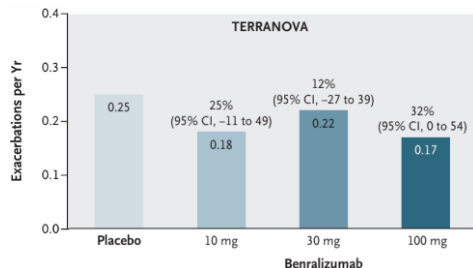
◆ 100-mg benralizumab组与安慰剂组COPD年急性加重率比为0.93 (P=0.40)。

■ **安全性:** benralizumab组和安慰剂组的不良事件类型和频率相似。

A Moderate or Severe Exacerbations



B Severe Exacerbations



End Point	TERRANOVA			
	Benralizumab, 10 mg (N=377)	Benralizumab, 30 mg (N=394)	Benralizumab, 100 mg (N=386)	Placebo (N=388)
Exacerbations				
Estimated annual rate (95% CI) — exacerbations/yr	0.99 (0.87–1.13)	1.21 (1.08–1.37)	1.09 (0.96–1.23)	1.17 (1.04–1.32)
Rate ratio, benralizumab vs. placebo (95% CI)†	0.85 (0.71–1.01)	1.04 (0.88–1.23)	0.93 (0.78–1.10)	—
Unadjusted P value	0.06	0.66	0.40	—
Severe exacerbations				
Estimated annual rate (95% CI) — exacerbations/yr	0.18 (0.14–0.25)	0.22 (0.17–0.28)	0.17 (0.13–0.22)	0.25 (0.19–0.32)
Rate ratio, benralizumab vs. placebo (95% CI)‡	0.75 (0.51–1.11)	0.88 (0.61–1.27)	0.68 (0.46–1.00)	—

目 录

- COPD与现有治疗方案
- 在研生物制剂新药一览
- 新机制小分子药物介绍
- 投资建议
- 风险提示

PDE3/PDE4双靶点抑制剂：具备扩张气管和抗炎双重效果

■ **作用机制：**磷酸二酯酶-3 (PDE3)调节气道平滑肌中的cAMP和cGMP，从而调节支气管张力。磷酸二酯酶-4 (PDE4)调节cAMP并参与炎症细胞活化和迁移，从而调节炎症反应和免疫细胞的活化。因此，抑制PDE3导致气道平滑肌松弛，抑制PDE4具有抗炎作用。有研究指出，与单独抑制PDE3或PDE4相比，双重抑制PDE3和PDE4显示出在支气管扩张和抑制炎症反应两方面的协同或增强效应。全新机制理论上可作为当前SOC的add-on疗法，组合疗法有望进一步提升疗效上限。

■ 临床试验：

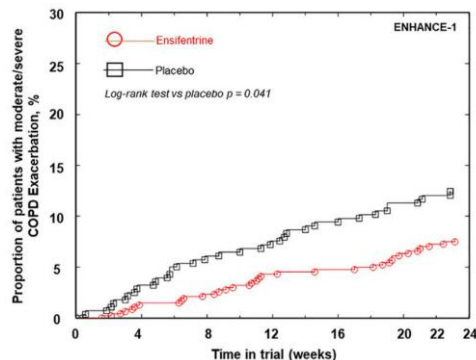
- ◆ Ensifentrine针对COPD适应症目前已经提交上市申请，两项III期临床试验(ENHANCE-1和ENHANCE-2)均达到主要终点。尽管PDE抑制剂在COPD治疗中已有应用，但目前市面上可用的抑制剂均为口服制剂。Ensifentrine作为雾化吸入制剂，有助于避免胃肠道相关副作用。此外，Ensifentrine作为双重PDE3/4抑制剂，能够提供支气管扩张和抗炎双重作用，显著改善患者的呼吸功能和生活质量。Ensifentrine的PDUFA日期预计为2024年6月26日，重磅催化可期。
- ◆ 除Ensifentrine之外，TQC3721正在进行II期临床试验，HRS-9821正在进行I期临床试验，后续值得关注。

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	研发进度
ensifentrine	PDE3;PDE4	PDE3 抑制剂;PDE4 抑制剂	Verona/优锐医药/Ligand/Vernalis	申请上市
TQC3721	PDE3;PDE4	PDE3 抑制剂;PDE4 抑制剂	正大天晴	II期临床
HRS-9821	PDE3;PDE4	PDE3 抑制剂;PDE4 抑制剂	恒瑞医药	I期临床
PDE3 inhibitor+PDE4 inhibitor	PDE3;PDE4	PDE3 抑制剂;PDE4 抑制剂	璞正医药	临床前

Ensifentrine: 不区分治疗背景与急性加重史, 均可使患者临床获益

- **药物介绍:** Ensifentrine是一种PDE3+PDE4抑制剂, 由Verona Pharma主导研发、推进临床试验和提交监管, 目前COPD适应症已申请上市。
- **临床实验:** ENHANCE-1 (NCT04535986) 是一项III期随机、双盲、安慰剂对照研究, 旨在评估Ensifentrine对中重度慢性阻塞性肺病患者24周(48周安全亚组)的疗效和安全性。患者为正在吸烟或既往吸烟史 ≥ 10 包年的COPD患者, 且过往未接受背景治疗或稳定接受LAMA或LABA维持治疗 ≥ 3 个月, 该试验实际入组763人, 69%的入组患者稳定接受LAMA或LABA维持治疗, 入组患者使用支气管扩张剂后FEV₁为预测正常值的52%。该试验主要终点是第12周时平均FEV₁的12小时曲线下面积 (AUC_{0-12h}) 与基线的差异 (平均FEV₁ AUC_{0-12h}定义为FEV₁在12小时内的曲线下面积除以12小时。基线FEV₁为第一次给药前40分钟2次测量的平均值)。
- **疗效:** Ensifentrine在第12周显著改善了0 ~ 12h平均FEV₁曲线下面积, 相比安慰剂组, Ensifentrine组增加了87ml (95%CI: 55,119, $p < 0.001$), 达到主要终点。
 - ◆ 相较于对照组, Ensifentrine治疗降低了24周内的COPD中或重度急性加重率, rate ratio = 0.64 (95%CI: 0.40,1.00; $P=0.050$)
 - ◆ 相较于对照组, Ensifentrine治疗延迟了首次急性加重时间, hazard ratio = 0.62 (95%CI: 0.39, 0.97; $P=0.038$)
 - ◆ 在ENHANCE-1中, 相较于对照组, Ensifentrine治疗显著改善了E-RS和SGRQ总评分。
- **安全性:** Ensifentrine组与安慰剂组两组患者的不良事件发生率相似, Ensifentrine组为38.4%, 安慰剂组为36.4%。

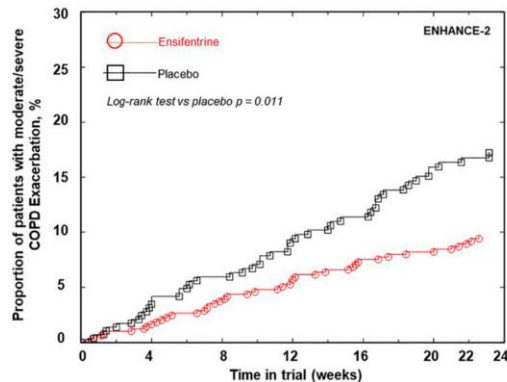
Treatment Group	ENHANCE-1	
	Ensifentrine 3 mg BID (n = 477)	Placebo BID (n = 283)
Primary endpoint		
Mean baseline FEV ₁ , ml (SD)	1,420 (487)	1,403 (468)
Week 12 average FEV ₁ AUC _{0-12h} LS mean change from baseline, ml (95% CI)	61 (25, 97)	-26 (-64, 13)
Ensifentrine vs. placebo, ml (95% CI)	87 (55, 119)	—
P value	<0.001	—



Ensifentrine: 不区分治疗背景与急性加重史, 均可使患者临床获益

- **临床实验:** ENHANCE-2 (NCT04542057) 是一项III期随机、双盲、安慰剂对照研究, 旨在评估Ensifentrine对中重度慢性阻塞性肺疾病患者24周的疗效和安全性。患者为正在吸烟或既往吸烟史 ≥ 10 包年的COPD患者, 且过往未接受背景治疗或稳定接受LAMA或LABA维持治疗 ≥ 3 个月。该试验实际入组790人, 55%的入组患者稳定接受LAMA或LABA维持治疗, 入组患者使用支气管扩张剂后FEV₁为预测正常值的51%。该试验主要终点是第12周时平均FEV₁的12小时曲线下面积 (AUC_{0-12h}) 与基线的差异 (平均FEV₁ AUC_{0-12h}定义为FEV₁在12小时内的曲线下面积除以12小时。基线FEV₁为第一次给药前40分钟2次测量的平均值)。
- **疗效:** Ensifentrine在第12周显著改善了0 ~ 12h平均FEV₁曲线下面积, 相比安慰剂组, Ensifentrine组增加了94ml (95%CI: 65,124, $p < 0.001$), 达到主要终点。
 - ◆ 相较于对照组, Ensifentrine治疗降低了24周内的COPD中或重度急性加重率, rate ratio = 0.57 (95% CI: 0.38,0.87; $P=0.009$)
 - ◆ 相较于对照组, Ensifentrine治疗延迟了首次急性加重时间, hazard ratio = 0.58 (95% CI: 0.38, 0.87; $P=0.009$)
 - ◆ 在ENHANCE-2中, 相较于对照组, Ensifentrine治疗未能显著改善E-RS和SGRQ总评分。
- **安全性:** Ensifentrine组与安慰剂组两组患者的不良事件发生率相似, Ensifentrine组为35.3%, 安慰剂组为35.4%。

Treatment Group	ENHANCE-2	
	Ensifentrine 3 mg BID (n = 498)	Placebo BID (n = 291)
Primary endpoint		
Mean baseline FEV ₁ , ml (SD)	1,285 (451)	1,279 (473)
Week 12 average FEV ₁ AUC _{0-12h}		
LS mean change from baseline, ml (95% CI)	48 (30, 66)	-46 (-70, -22)
Ensifentrine vs. placebo, ml (95% CI)	94 (65, 124)	—
P value	<0.001	—



目 录

- COPD与现有治疗方案
- 在研生物制剂新药一览
- 新机制小分子药物介绍
- 投资建议
- 风险提示

- 目前国内相关标的对应管线仍处于较早期阶段，我们建议关注研发进度靠前的三生国健(SSGJ-611, IL-4R α)、迈威生物(9MW1911, IL-33R)、中国生物制药(TQC3721, PDE3/4)和恒瑞医药(HRS-9821, PDE3/4)。

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	研发进度
SSGJ-611	IL-4R α	anti-IL-4R α 单抗	三生国健	II期临床
9MW1911	IL-33R	anti-IL-33R 单抗	迈威生物	I/II期临床
TQC3721	PDE3;PDE4	PDE3 抑制剂;PDE4 抑制剂	正大天晴	II期临床
HRS-9821	PDE3;PDE4	PDE3 抑制剂;PDE4 抑制剂	恒瑞医药	I期临床

目 录

- COPD与现有治疗方案
- 在研生物制剂新药一览
- 新机制小分子药物介绍
- 投资建议
- 风险提示

风险提示

- 新药审批进度不及预期的风险。
- 临床试验失败的风险。
- 新药安全性不及预期的风险。
- 市场竞争加剧的风险。

分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

一般声明

华福证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，之后可能会随情况的变化而调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。

本报告版权归“华福证券有限责任公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

特别声明

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级声明

类别	评级	评级说明
公司评级	买入	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在20%以上
	持有	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于10%与20%之间
	中性	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来6个月内，行业整体回报高于市场基准指数5%以上
	跟随大市	未来6个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与5%之间
	弱于大市	未来6个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的6~12个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中，A股市场以沪深300指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

诚信专业 发现价值

联系方式

华福证券研究所 上海

公司地址：上海市浦东新区浦明路1436号陆家嘴滨江中心MT座20楼

邮编：200120

邮箱：hfyjs@hfzq.com.cn

