

证券研究报告

银屑病生物制剂用药全景图—— 从发病机制TNF- α /IL-23/IL-17轴出发，生物制剂治疗银屑病占比逐步提升

医药行业 强大于市（维持）

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号:S1060514100001 邮箱: YEYIN757@PINGAN.COM.CN

何敏秀 投资咨询资格编号:S1060524030001 邮箱: HEMINXIU894@PINGAN.COM.CN

2024年06月26日

请务必阅读正文后免责条款

平安证券

投资要点

- **国内银屑病患病群体数600-700万人，生物制剂治疗银屑病占比不断提升，预计2030年生物制剂治疗银屑病市场规模达400亿元左右。**银屑病是一种由遗传、免疫及感染等多种因素诱发的慢性自身免疫性皮肤病，病程较长且容易反复发作，其中遗传为疾病发病重要因素之一，约1/3的银屑病患者患有家族史。疾病发生的主要特征是存在界限清楚的鳞状皮肤病变（表皮增生）、血管增殖增加（红斑）和白细胞浸润至皮肤真皮等，且与多种合并症发生相关。据中华医学会皮肤性病学会和弗若斯特沙利文报告，国内患病人数从2017年约650万人增至2022年约670万人，预计2030年达680万人；国内银屑病药物规模从2018年40亿元左右增至2022年100亿元左右，复合增速24.2%，预计2022-2025年国内复合增速达31.4%。未来随着银屑病药物生物制剂渗透率提升及其纳入医保降低患者支付负担，预计生物制剂在银屑病用药占比将从2022年43.4%提升至2030年56.8%，2030年国内生物制剂治疗银屑病市场规模有望达400亿元左右。
- **活化的T淋巴细胞在银屑病进展发挥着重要作用，TNF- α /IL-23/Th17信号轴释放细胞因子放大银屑病炎症反应。**大量基础和临床研究表明银屑病是由先天性免疫系统和适应性免疫系统介导的，其中TNF- α /IL-23/Th17细胞因子传导轴从病理机制上解释银屑病炎症发生。第一代细胞因子抗银屑病生物制剂主要是TNF- α 抑制剂，以阿达木单抗、英夫利西单抗、依那西普为代表，国内专利均已到期且多款生物类似药国内已上市；IL-17是皮肤炎症的关键介质，其上游信号因子为IL-23，针对IL-17和IL-23，国内已有五款产品上市，司库奇尤单抗（2019年获批，2020年进入医保），依奇珠单抗（2019年获批，2021年进入医保），乌司奴单抗（2017年获批，2021年进入医保），古塞奇尤单抗（2019年获批，2022年进入医保），替瑞奇珠单抗（2023年获批，尚未进入医保）。国内样本医院销售数据来看，司库奇尤单抗占大头；全球销售数据而言，2023年阿达木单抗/乌司奴单抗/司库奇尤单抗/古塞奇尤单抗/依奇珠单抗销售额分别为144/108.6/49.8/31.5/27.6亿美元。
- **国内生物制剂治疗银屑病在研：**（1）生物类似药在研：可善挺/拓咨/喜达诺/特诺雅国内核心专利到期时间分为为2025年、2026年、2021年、2026年。目前国内针对喜达诺和可善挺有布局生物类似药在研，其中进度靠前的为乌司奴单抗生物类似药（华东医药&荃信生物-申请上市，百奥泰-临床III期，石药集团-临床III期），司库奇尤单抗生物类似药（百奥泰-临床III期）；（2）IL-17在研：预计2024年智翔金泰GR1501和恒瑞医药SHR-1314国内上市，2025年三生国健SSGJ-608和康方生物AK111完成临床III期，2026年丽珠集团XKH004，君实生物JS005完成临床III期；（3）IL-23在研：康方生物AK101申请上市中，信达生物IBI-112临床III期。

投资要点

- **投资建议：**银屑病是一种病程长易复发的自免性疾病，国内患病人群在600-700万之间，2022年国内用药市场规模约100亿元，远期2030年预计达400亿元左右。对银屑病发病机制深入研究结果表明活化的T淋巴细胞在疾病进展发挥关键作用，其中IL-23/IL-17为炎症传导的关键因子，建议关注几大方向：
①原研药专利到期，国内生物类似药在研布局，如百奥泰，华东医药等；②IL-17A在研，按上市节点分国内第一梯队智翔金泰、恒瑞医药，其次三生国健，康方生物，随后丽珠集团、君实生物等；③IL-23在研：康方生物，信达生物等。
- **风险提示：**行业政策变动风险；研发进展不及预期风险；竞争加剧风险；产品上市后商业化表现不及预期

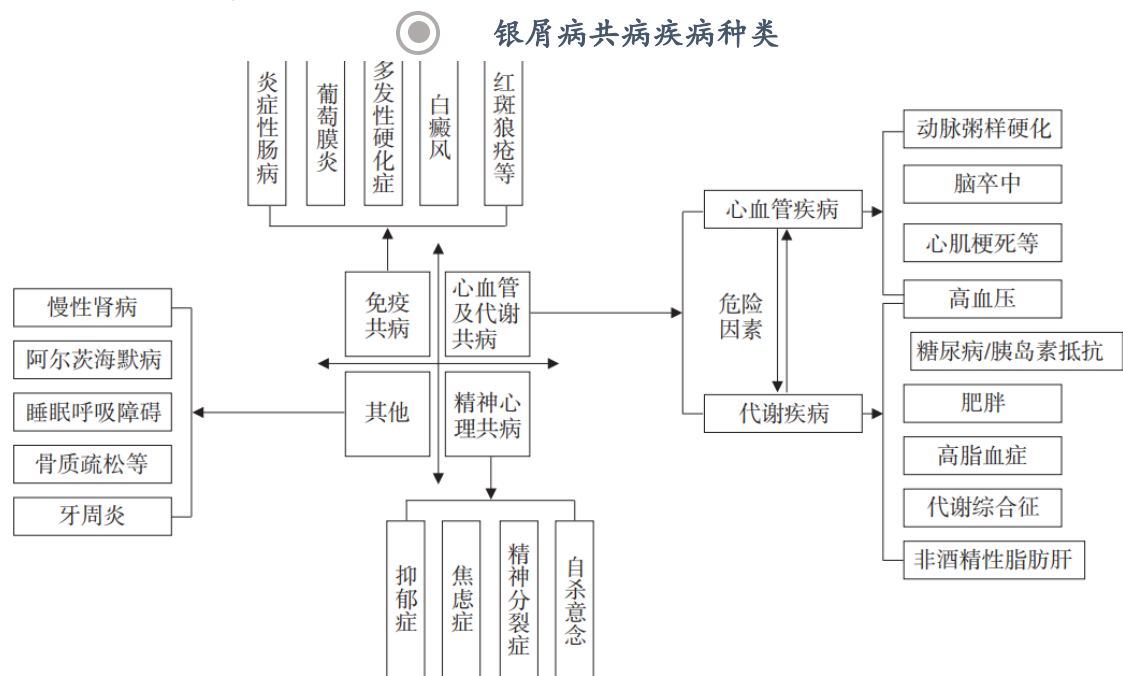


目录CONTENTS

- ① 1: 银屑病是T细胞介导的自身免疫疾病
- ② 2: 银屑病生物制剂: TNF- α /IL-23/IL-17全球及国内用药概况
- ③ 3: 投资建议: 关注管线进度靠前, 具备先发优势的企业
- ④ 4: 风险提示

银屑病Ps0：疾病介绍

- 银屑病是一种持久且反复发作的炎症性皮肤病，且与多种合并症发生相关。银屑病（Psoriasis, Ps0）是一种由遗传、免疫及感染等多种因素诱发的慢性自身免疫性皮肤病，俗称“牛皮癣”，病程较长且易复发。《银屑病治疗靶点及其药物研发进展》提及该病在性别间发病率无异，且遗传为最重要的因素之一，约1/3的银屑病患者患有家族史，环境因素如压力、创伤、干扰等可能导致或加重疾病的发生。银屑病主要特征是皮肤上出现凸起的红色斑块，上面覆盖着银色的鳞屑，其组织学特征包括皮肤表层厚度增加、皮肤真皮内血管增生以及真皮内存在炎症细胞。《银屑病发病机制及药物调控研究进展》中指出国内银屑病发病率约为0.4%，欧美国家发病率更高达2-3%，且呈一定上升机制。此外银屑病不仅是一种皮肤病，还与多种合并症发生相关，如银屑病关节炎（PsA）、代谢综合征、心血管疾病和精神疾病。

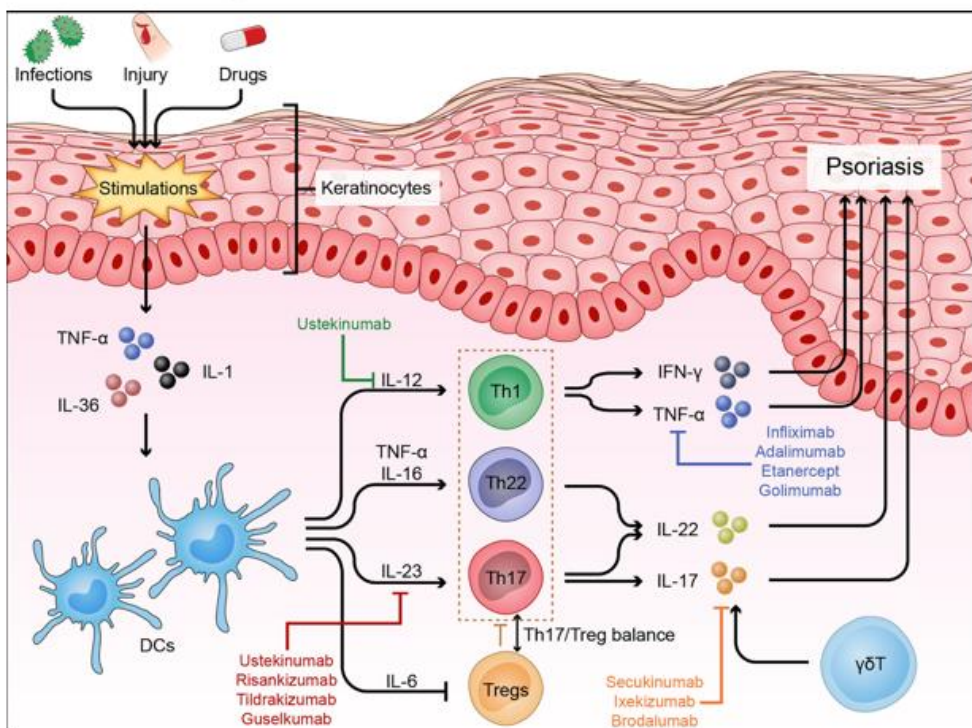


资料来源：《中国银屑病诊疗指南（2023版）》，平安证券研究所

银屑病发病机制：活化的T淋巴细胞在疾病进展中发挥着重要作用

➤ 功能性失调的辅助性T细胞（Th1、Th17、Th22和Treg细胞）是银屑病发生过程中不可或缺的因素。辅助性T细胞介导银屑病进展的发病机理在于，当受到某些触发因素（如感染或身体损伤等）刺激时，树突状细胞（Dendritic Cells, DC）可释放促炎因子，这些细胞因子激活CD4+ T细胞增殖并极化成不同的辅助T细胞亚群，并产生许多细胞因子（如TNF- α 、INF- γ 、IL17和IL22）作用于角质形成细胞，放大银屑病炎症。

● 银屑病免疫功能障碍示意图



● 银屑病中T细胞的不同亚型和主要释放的细胞因子

T细胞类型	T细胞亚型	主要释放的细胞因子
CD4+ 辅助T细胞	Th1	IFN- γ 、TNF- α 、IL-2
	Th2	IL-4、IL-10
	Th17	IL-17、TNF- α 、IL-6、IL-21、IL-22
	Th22	IL-12、IL-13
Treg细胞	-	IFN- γ 、TNF- α 、IL-17A

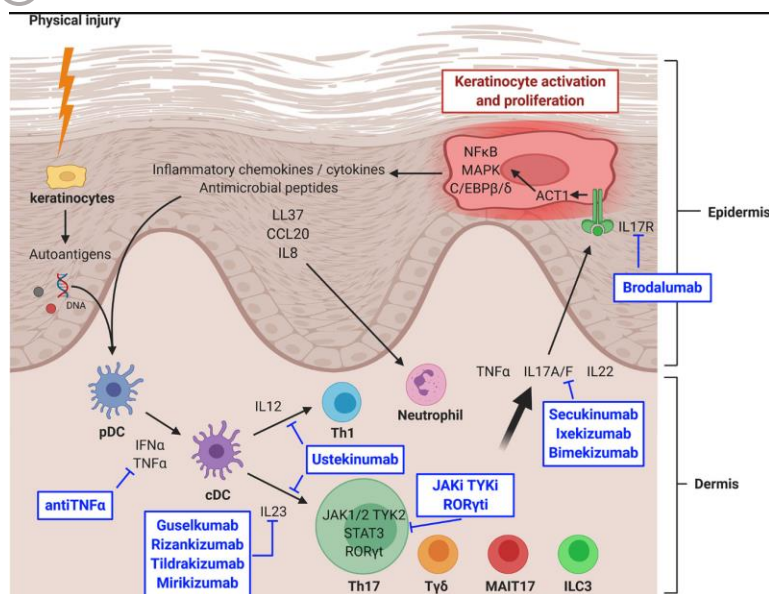
资料来源：《The role of helper cells in psoriasis》，《The role of T cells in psoriasis》，平安证券研究所

银屑病发病机制：TNF- α / IL-23/Th17轴

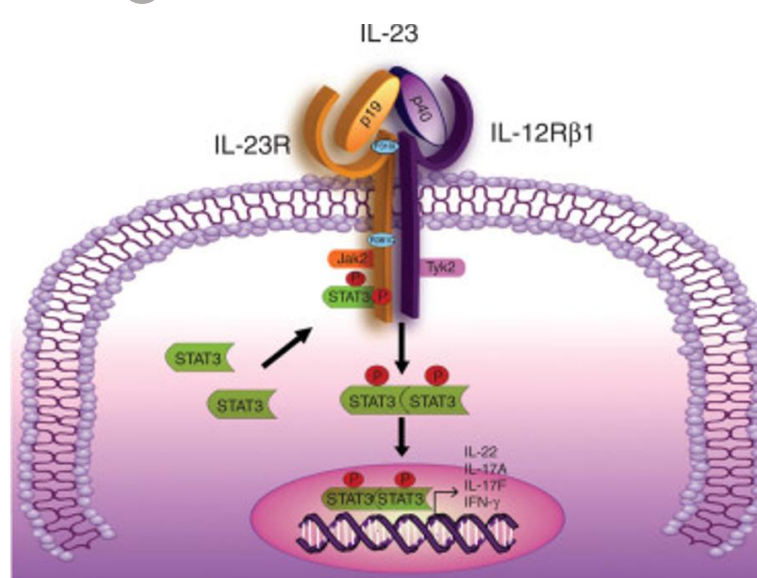
➤ TNF- α 是一种前炎症因子，在炎症反应的分子机制中处于上游地位。能作用于T淋巴细胞和巨噬细胞，使炎症因子如IL-1、IL-6、IL-8和趋化因子分泌增加，促进炎症反应的发生；此外TNF- α 可以影响内皮细胞使黏附分子和血管内皮生长因子（VEGF）表达上调，导致炎症细胞浸润增加和血管生成，从而加剧炎症反应。

➤ 炎症反应 IL-23/Th17轴下游传导：①促炎因子TGF- β 、IL-6、IL-1 β 的存在诱导幼稚CD4⁺ T细胞向Th17细胞的初始分化，并导致Th17细胞表面IL-23R表达上调（IL-23信号转导所需）；②树突状细胞和抗原呈递细胞释放的IL-23连接Th17细胞表面受体，激活和刺激Th17亚群细胞扩增，活化的Th17细胞诱导细胞因子IL-17A-F、IL-22、IL-21和TNF- α 的产生；③IL-17A作用为刺激中性粒细胞募集和激活、直接激活角质细胞等，并与TNF- α 协同增强炎症；IL-22诱导角质形成细胞过度增殖，与银屑病严重程度相关；IL-17A和IL-22是皮肤炎症的关键介质，最终导致银屑病的发生。

IL-23/Th17轴介导银屑病发生的病理机制图



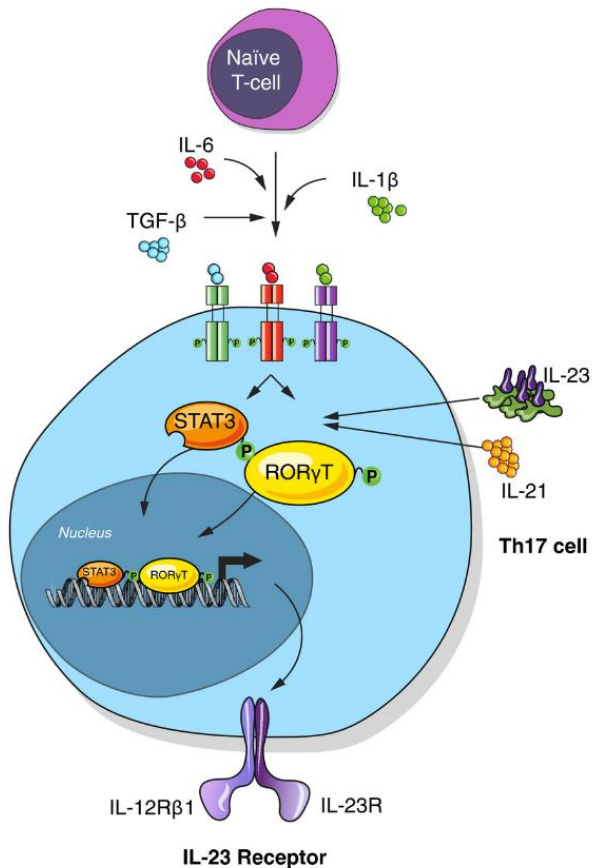
IL-23R与IL-23的结构图



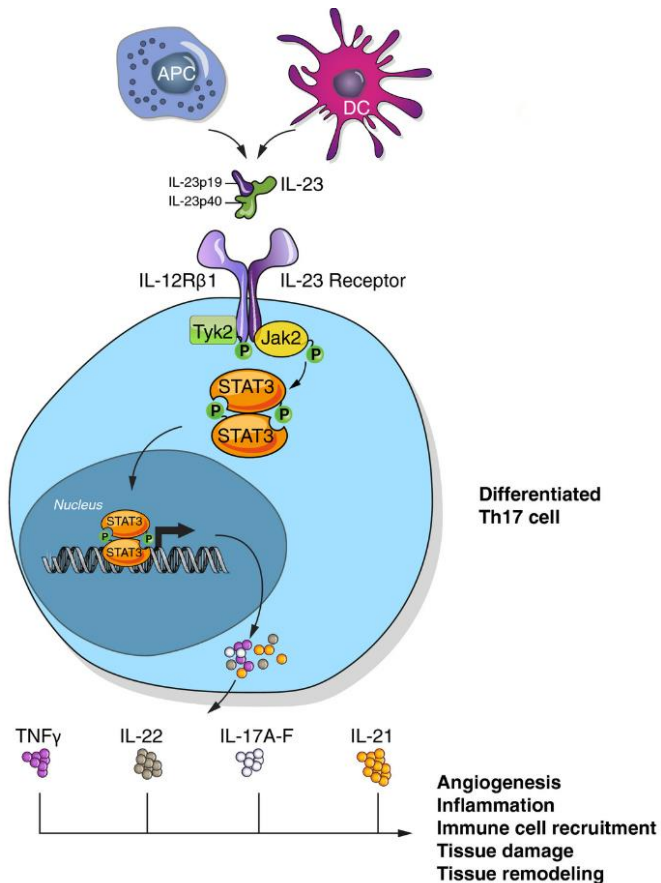
- IL-23R：是由IL-12R β 1和IL-23R亚基组成的，这两个亚基分别与JAK家族成员TYK2和JAK2相关；
- IL-23：是由p40和p19亚基组成的异二聚体细胞因子，单独的IL-23p19没有蛋白质生物活性，但与IL-12p40亚基结合后，形成新型异二聚体细胞因子；

银屑病发病机制：炎症下游传导IL-23/Th17轴

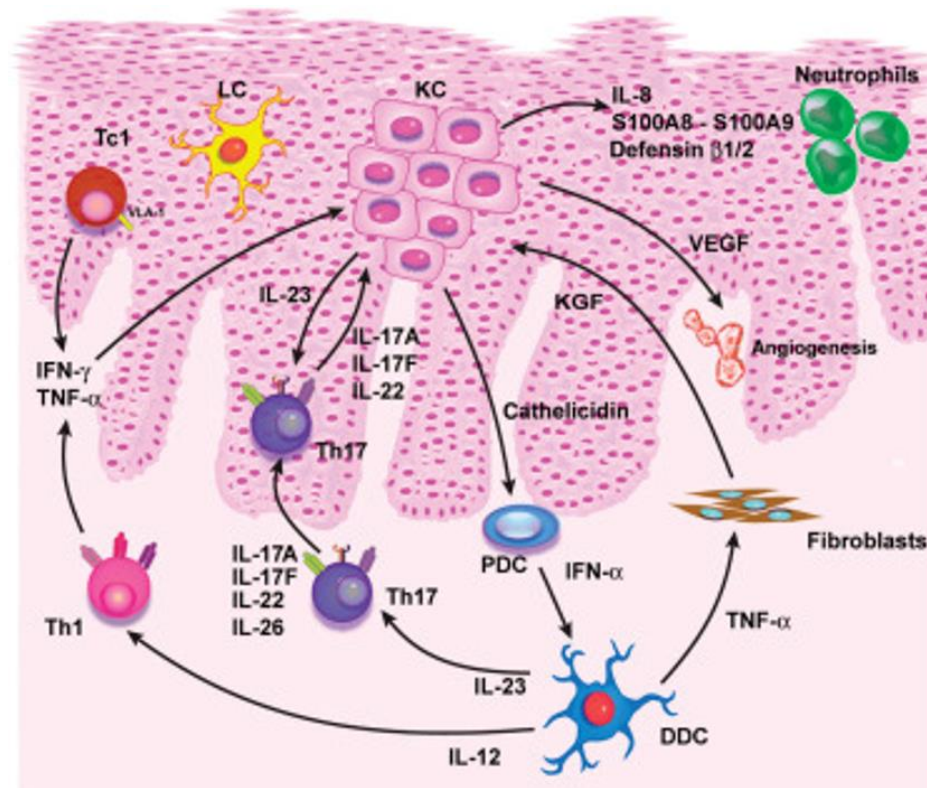
- 第一步：
Th17细胞的初始分化，且细胞表面IL-23表达上调



- 第二步：
IL23与IL23R结合激活Th17细胞，Th17细胞分泌一系列促炎细胞因子



- 第三步：
IL17A与IL22是皮肤炎症的重要介质，最终导致银屑病的发生



银屑病：分型及严重程度分级

- **银屑病分型：**包括寻常型、脓疱型、红皮病型、银屑病关节炎（PsA）及其他特殊类型银屑病。最常见的银屑病类型是寻常型斑块状银屑病，主要表现皮肤和关节上干燥、界限分明、凸起的红色皮损，并伴有银色鳞屑，占有银屑病病例80-90%。
- **银屑病严重程度分级一般根据BSA、PASI即DLQI划分为轻中重度三级。**银屑病通常根据体表面积（BSA，单个手掌及手指屈侧面积定义为人体表面积的1%，即评估患者全身皮损总和达到多少个手掌面积）和银屑病面积和严重程度指数（PASI）等测量结果分为轻度、中度和重度。为了避免低估疾病的严重程度，皮肤科医生还应考虑生活质量评估（例如皮肤科生活质量指数-DLQI）、既往治疗反应、“特殊区域”的受累情况（例如面部、头皮、手掌、脚底和生殖器）以及是否存在合并症。

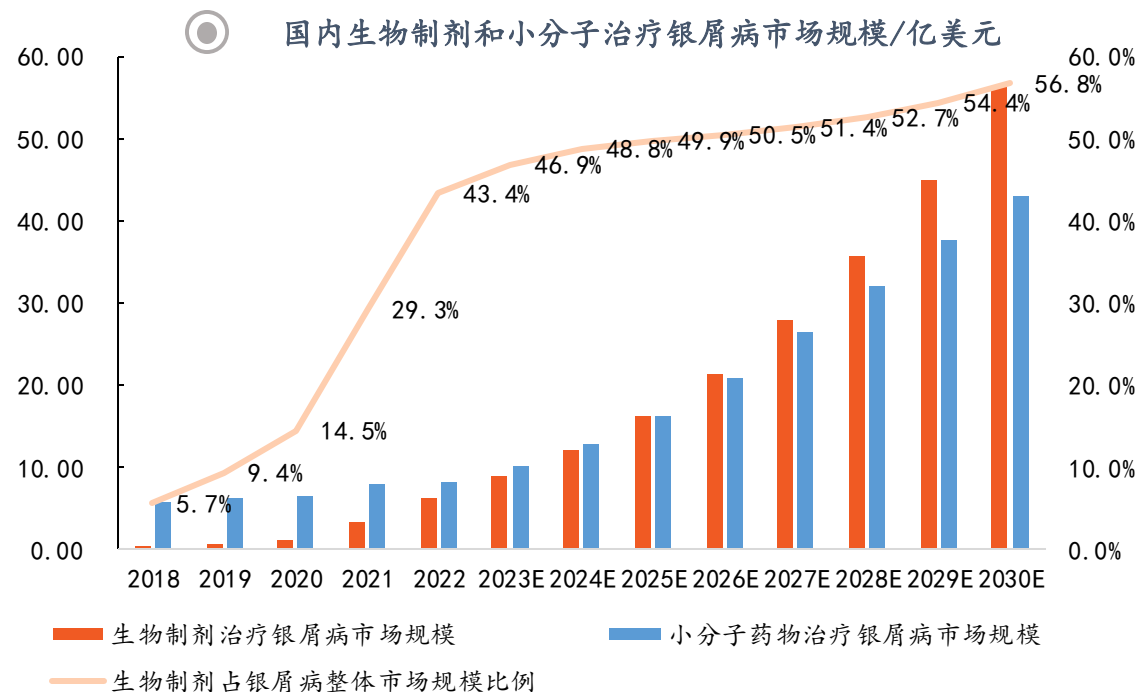
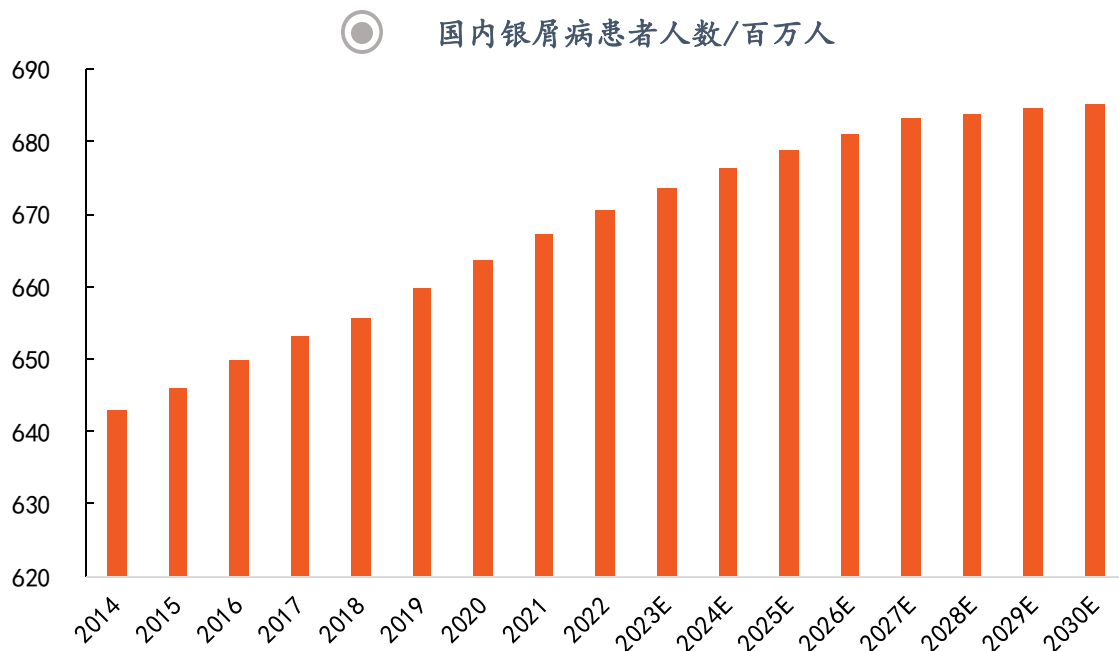
● 银屑病严重程度分级

轻度	中度	重度
疾病不改变患者的生活质量 患者能将疾病的影响最小化,不需要治疗 治疗措施没有已知的严重不良反应 (如外用糖皮质激素)	疾病改变患者的生活质量 患者期望治疗能够提高生活质量 治疗措施不良反应最小(尽管治疗不便、价格昂贵、耗时、疗效不完全,但患者认为对其近期和远期的健康状态均无影响)	疾病严重影响患者的生活质量 对有最小不良反应的治疗措施效果不佳 患者情愿接受有影响生命状态不良反应的治疗以缓解或治愈疾病
BSA < 3%, PASI < 3分, DLQI < 6分	BSA 3% ~ < 10%, PASI 3 ~ < 10分, DLQI 6 ~ < 10分	BSA ≥ 10%, PASI ≥ 10分, DLQI ≥ 10分 —疾病部位(如面部、手足、指甲、生殖器) —关节病/关节炎

注:BSA,皮损体表面积;PASI,银屑病皮损面积和严重程度指数;DLQI,皮肤病生活质量指数

银屑病：国内患者群体数量及市场规模

国内银屑病市场规模预计2025年超过200亿元，生物制剂用药占比逐年提升。据沙利文数据中国银屑病药物市场由2018年6.04亿美元快速增长至2022年14.36亿美元，复合年增长率为24.2%，预计2025年将达到32.55亿美元，2022年至2025年复合年增长率为31.4%。国内银屑病市场规模增长主要归因于：（1）银屑病药物市场生物制剂渗透率提升；（2）治疗银屑病生物制剂逐步纳入医保价格下降，改善患者对药物的负担能力，进一步推动药物市场的增长；（3）国内银屑病患者人群数量逐年增长，从2017年约650万人增至2022年约670万人，预计2030年将达到680万左右，其中20-30%患者患有中重度银屑病；（4）企业端营销力度加大，进一步扩大生物制剂在国内银屑病药物市场的覆盖，2022年生物制剂用药规模占整体银屑病药物规模约43.4%，预计2030年将上升至56.8%。



资料来源：荃信生物招股说明书，三生国健招股说明书，平安证券研究所



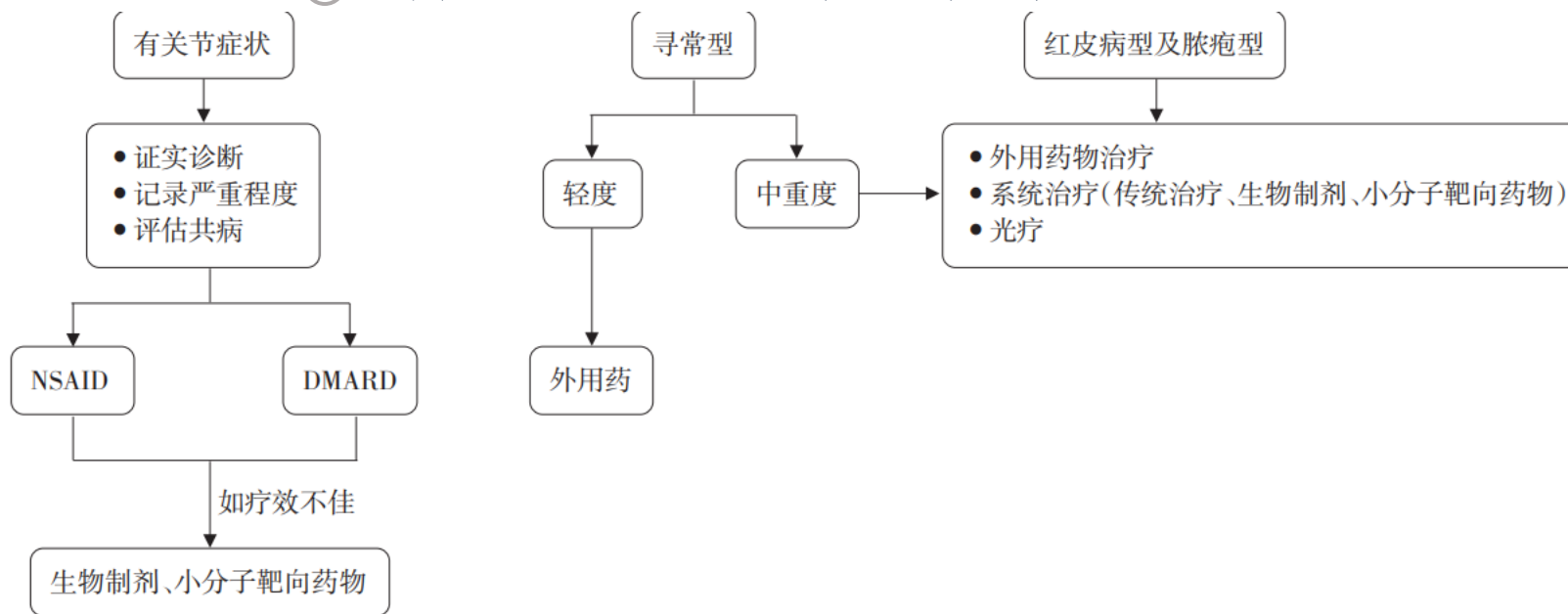
目录CONTENTS

- ① 1: 银屑病是T细胞介导的自身免疫疾病
- ② 2: 银屑病生物制剂: TNF- α /IL-23/IL-17全球及国内用药概况
- ③ 3: 投资建议: 关注管线进度靠前, 具备先发优势的企业
- ④ 4: 风险提示

银屑病：国内诊疗指南及生物制剂使用原则

- 目前银屑病是不可根治性疾病，选择适合患者的治疗药物和方法，对控制病情、减少共病、维持长期疗效、全面提高患者生活质量十分重要。考虑到银屑病的复杂性，治疗方案应根据患者病情个体化制订，轻度以外用治疗为主，中重度应系统治疗，对于传统系统药物治疗效果欠佳的患者可选择生物制剂或小分子药物治疗。
- **生物制剂的使用原则：**目前生物制剂在国内获批的适应症均为中重度斑块状银屑病，当患者病情需要接受系统治疗时，特别是接受光疗或传统系统治疗无效、失效或无法耐受且生物质量受到明显影响时，可考虑使用生物制剂。此外PsA对患者生物质量影响大，不及时控制有可能致畸、致残，建议积极考虑应用生物制剂；脓疱型和红皮病型银屑病如需使用生物制剂，可根据患者具体情况综合评估

◎ 寻常型、红皮病型、脓疱型银屑病及银屑病关节炎诊治方案



银屑病传统治疗药物

➤ 银屑病的早期研究重点是表皮增生，因而银屑病传统治疗药物主要目的是抑制表皮增生和抗炎。

- **抑制表皮增生药物主要作用均是抑制细胞增殖：**主要包括甲氨蝶呤、羟基脲、维生素D衍生物、维A酸类等，其中甲氨蝶呤和羟基脲是通过减少DNA复制而抑制细胞增殖，达到治疗银屑病的目的；维A酸类药物（主要有阿维A和他扎罗汀）和维生素D衍生物（主要有卡泊三醇和钙泊三醇）通过与表皮细胞相关受体结合，减少细胞因子诱导的T细胞增殖，同时维A酸类药物和维生素D衍生物还具有促进表皮分化等作用，对银屑病治疗具有一定优势。
- **皮质类激素治疗主要目的是抗炎：**外用皮质类激素主要包括倍他米松和卤米松，可单独进行局部给药或联合其他药物进行局部给药。
- **环孢素主要原理是免疫抑制：**环孢素是一种通过抑制T细胞活化和细胞因子表达的免疫抑制剂，环孢素的使用让学者对银屑病的发病机制有了更新的认识，即银屑病可能是一种T细胞调节功能异常的免疫性疾病。

◎ 银屑病治疗传统药物列表

给药途径	药物名称	类别
外用	卡泊三醇、钙泊三醇	维生素D衍生物
	倍他米松	皮质类激素
	卤米松	皮质类激素
	钙泊三醇倍他米松软膏	维生素D衍生物+皮质类激素
	他扎罗汀	维A酸类
口服	甲氨蝶呤	叶酸还原酶抑制剂
	阿维A	维A酸类
	羟基脲	核苷二酸酶还原酶抑制剂
	环孢素	免疫抑制剂

资料来源：《银屑病治疗靶点及其药物研发进展》，平安证券研究所

银屑病生物制剂：全球市场代表性药物销售规模/亿美元

药品	企业	全球上市时间	2018	2019	2020	2021	2022	2023
依那西普 TNF- α	安进; 辉瑞; Takeda	1998年11月, 美国; 2000年3月, 欧洲; 2005年1月, 日本; 2010年2月, 中国	74.5	69.3	63.5	56.5	51.2	45.3
阿达木单抗 TNF- α	Abbvie; Eisai; BASF	2002年12月, 美国; 2003年8月, 欧洲; 2008年4月, 日本; 2009年12月, 中国	199.4	191.7	198.3	206.9	212.4	144.0
英夫利西单抗 TNF- α	强生	1998年8月, 美国; 1999年8月, 欧洲; 2002年1月, 日本; 2006年3月, 中国	53.3	43.8	37.0	32.0	23.4	18.4
戈利木单抗 TNF- α	强生; 默克; Mitsubishi	2009年4月, 美国; 2009年9月, 欧洲; 2011年7月, 日本; 2017年12月, 中国	33.2	34.2	34.8	35.1	32.5	未披露
司库奇尤单抗 IL-17A	诺华	2014年12月, 日本; 2015年1月, 欧洲; 2015年1月, 美国; 2019年3月, 中国	28.4	35.5	40.0	47.2	47.9	49.8
依奇珠单抗 IL-17A	礼来	2016年3月, 美国; 2016年4月, 欧洲; 2016年7月, 日本; 2019年8月, 中国	9.4	13.7	17.9	22.1	24.8	27.6
乌司奴单抗 IL-23p40	强生	2009年1月, 欧洲; 2009年9月, 美国; 2011年1月, 日本; 2017年11月, 中国	51.6	63.6	77.1	91.3	97.2	108.6
古塞奇尤单抗 IL-23p19	强生	2017年7月, 美国; 2017年11月, 欧洲; 2018年3月, 日本; 2019年12月, 中国	5.4	10.1	13.5	21.3	26.7	31.5
瑞莎珠单抗 IL-23p19	Abbvie; BI	2019年3月, 日本; 2019年4月, 美国; 2019年4月, 欧洲; 2023年7月国内申请上市		3.6	15.9	29.4	51.7	77.6

生物制剂治疗银屑病数据对比（头对头）

➤ **结论：**（1）TNF- α 几款药物对比来看，头对头数据中依那西普疗效低于英夫利西单抗，而英夫利西单抗是人鼠嵌合单抗，是TNF- α 中唯一需要静脉注射的药物，阿达木单抗皮下给药，非头对头英夫利西单抗数据来看，两者疗效相当；（2）IL-23是IL-17的上游信号，IL-17生物制剂临床起效快，而IL-23持续时间相对更长；（3）IL-23和IL-12共享p40亚基，靶向p40亚基相对而言对IL-23的定位不够精准，疗效略低。从头对头数据来看，IL-12/23p40代表药物乌司奴单抗头对头IL-17两款代表药物（司库奇尤单抗和依奇珠单抗），第12周乌司奴单抗PASI75和PASI90比例均低于司库奇尤单抗和依奇珠单抗；（4）第二代靶向IL-23抑制剂精准靶向IL-23独有p19亚基，代表药物为强生古塞奇尤单抗，48周头对头司库奇尤单抗数据，PASI90比例分别为84% vs 70%。

银屑病生物制剂药物头对头数据对比情况

	实验组	对照组	周	PASI75	PASI90
TNF	依那西普	阿维A	12	56% vs 26%	NA
		英夫利西单抗	12	22% vs 76%	0% vs 20%
		托法替尼	12	53% vs 58%	31% vs 35%
		阿普米司特	16	48% vs 39%	NA
	英夫利西单抗	甲氨蝶呤	16	78% vs 42%	55% vs 19%
	阿达木单抗	甲氨蝶呤	16	79% vs 35%	52% vs 14%
IL-17	司库奇尤单抗	依那西普	12	77% vs 44%	54% vs 21%
	依奇珠单抗	依那西普	12	89% vs 48%	70% vs 51%
	布罗达单抗	乌司奴单抗	12	86% vs 70%	70% vs 47%
IL-23p19	替瑞奇珠单抗	依那西普	21	61% vs 48%	39% vs 21%
	古塞库单抗	阿达木单抗	16	86% vs 68%	70% vs 47%
		乌司奴单抗	52	73% vs 50%	51% vs 24%
		司库奇尤单抗	48	85% vs 80%	84% vs 70%
		依奇珠单抗	8	NA	36% vs 58%
	瑞莎珠单抗	阿达木单抗	16	91% vs 72%	72% vs 47%
乌司奴单抗	12	86% vs 70%	75% vs 42%		
IL-12/IL-23	乌司奴单抗	依那西普	12	73% vs 56%	44% vs 23%
		英夫利昔单抗	30	58% vs 69%	NR
		司库奇尤单抗	12	74% vs 88%	47% vs 66%
		依奇珠单抗	12	68% vs 88%	41% vs 73%

国内TNF- α 获批上市产品（原研及生物类似药）详况

原研商品名	原研药品	企业	国内专利到期时间	原研国内获批适应症	原研国内上市点	生物类似药企业	生物类似药商品名	生物类似药上市点
修美乐 2019年首次 进入医保	阿达木单抗 全人源IgG1单抗，40mg 每2周皮下注射1次	Abbvie; 卫材; BASF	2017年	类风湿性关节炎	2009年12月	百奥泰	格乐立	2019年11月
				强直性脊柱炎	2013年2月	博锐生物	安建宁	2019年12月
				斑块状银屑病	2017年4月	信达生物	苏立信	2020年9月
				幼年特发性关节炎	2019年11月	复宏汉霖	汉达远	2020年12月
				克罗恩病	2020年1月	正大天晴	泰博维	2022年1月
				非感染性葡萄膜炎	2020年3月	君实生物&迈威生物	君迈康	2022年3月
						神州细胞	安佳润	2023年6月
类克 2019年首次 进入医保	英夫利西单抗 人鼠嵌合单抗，每4-8 周静脉注射一次	强生	在国内无专利保护布局	克罗恩病	2006年3月	百迈博；张江生物； Sorrento Therapeutics ；迈博太科；科兴制药	类停	2021年7月
				类风湿性关节炎	2006年3月	博锐生物	安佰特	2021年9月
				溃疡性结肠炎	2006年3月	嘉和生物	佳佑健	2022年2月
				强直性脊柱炎	2006年3月	Celltrion；Nippon Kayaku；Hospiral； 鼎赛医药	类希玛	2023年6月
恩利 未进入医保	依那西普 融合蛋白，含IgG1的Fc 区和TNFR2受体的胞外 结构域，每周2次，皮 下注射	辉瑞	在国内无专利保护布局	类风湿性关节炎	2010年2月	三生国健；Cipla	益赛普	2005年6月
				强直性脊柱炎	2010年2月	赛金生物	强克	2011年3月
						博锐生物	安佰诺	2015年3月
						齐鲁制药	—	2023年12月
欣普尼 2019年进入 医保	戈利木单抗 全人源IgG1单抗，50mg 每月皮下注射1次	强生	2021年	类风湿性关节炎	2018年1月	无生物类似药上市		
				强直性脊柱炎	2018年1月			
希敏佳 未进入医保	培塞利珠单抗 人源化单抗，400mg每 月皮下注射1次	安斯泰来；UCB ；Dermira	2030年以后	类风湿性关节炎 未获批斑块状银屑病	2019年6月	无生物类似药上市		

IL-17/23：可善挺/拓咨/喜达诺/特诺雅国内专利到期时点及生物类似药布局

- 司库奇尤单抗（可善挺）：国内核心序列专利2025年到期，国内生物类似药进度靠前为百奥泰BAT2306，目前处于临床III期阶段；
- 依奇珠单抗（拓咨）：国内核心序列专利2026年到期；
- 乌司奴单抗（喜达诺）：国内氨基酸序列专利2021年8月到期，美国及欧洲专利分别于2023年9月及2024年1月到期，生物类似药国内进度靠前的为华东医药与荃信生物合作开发的QX001S，国内申请上市阶段；
- 古塞奇尤单抗（特诺雅）：国内专利期至2026年12月。

国内乌司奴单抗和司库奇尤单抗生物类似药在研情况

乌司奴单抗生物类似药，原研国内专利2021年9月到期			
企业	药品	适应症	国内临床阶段
华东医药&荃信生物	QX001S	成年中重度Ps0	申请上市
百奥泰&Hikma pharmaceuticals&Pharmapark	BAT2206	成年中重度Ps0	临床III期
石药集团	SYSA1902	成年中重度Ps0	临床III期
司库奇尤单抗生物类似药，原研国内专利2025年到期			
企业	药品	适应症	国内临床阶段
百奥泰	BAT2306	成年中重度Ps0	临床III期
博锐生物	BR201	成年中重度Ps0	临床I期
石药集团	SYS6012	成年中重度Ps0	临床I期
迈博太科	CMAB015	成年中重度Ps0；强直性脊柱炎	临床I期

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

IL-17/23: 可善挺/拓咨/喜达诺/特诺雅多维度对比

➤ 维持期年治疗费用可善挺 < 拓咨 < 喜达诺 < 特诺雅。从国内上市时间进度上看，乌司奴单抗（喜达诺，靶向IL-12/23p40）最早获批上市（2017年11月），但正式商业化是在2019年5月，且刚上市时定价高，单支（45mg）价格为39950元/支，援助计划下每买一支、援助一支单支价格仍近2万左右，2021年喜达诺纳入医保，医保价格单支4318元，患者维持期年治疗费用约2.16万，虽然乌司奴单抗在注射次数上有一定优势，维持期仅需注射5针，但国内定价和销售策略对其放量有一定影响。整体来看可善挺单支价格及年治疗费用最低，且已获批儿童银屑病适应症，在国内医生和患者教育上商业转化效果佳。

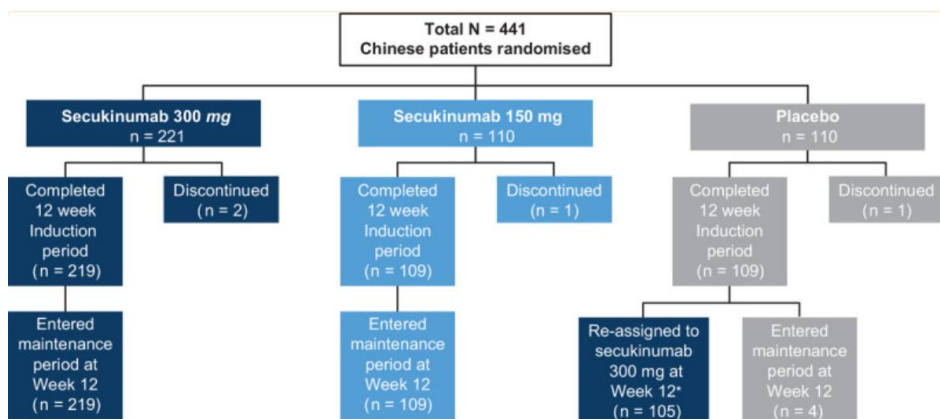
可善挺/拓咨/喜达诺/特诺雅四款产品对比

药品名	商品名	国内上市	国内获批适应症	进入医保时间	规格/支	单支价格/元	年用量支数		维持期年费用/万元	维持期支数/取平均值
							首年	维持		
司库奇尤单抗 secukinumab	可善挺	2019年3月	斑块状银屑病	2020年底进入医保 执行时间2021年3月-2022年底； 2023年续约	1ml: 150mg	2020年医保价1188元； 2023年续约价格870元	成人Ps0（体重≥60kg）：32针；	成人Ps0（体重≥60kg）：24针； 成人Ps0（体重<60kg）或儿童：12针； 儿童Ps0（体重<50kg）：6针	1.22	14
		2020年4月	强直性脊柱炎				16针			
		2024年1月	银屑病关节炎				16针			
依奇珠单抗 Ixekizumab	拓咨	2019年8月	斑块状银屑病	2021年纳入医保， 2022年1月开始执行-2023年底； 2023年底简易续约 新增强直性脊柱炎 纳入医保	1ml: 80mg	进入医保价格1218元	16针	12针	1.46	12
		2022年7月	强直性脊柱炎				14针			
乌司奴单抗 ustekinumab	喜达诺	2017年11月	斑块状银屑病	2021年纳入医保， 2022年1月开始执行-2023年底。 2023年底简易续约 并新增儿童Ps0适应症 进入医保	0.5ml: 45mg	进入医保价格4318元	按体重划分，100kg以下 推荐剂量45mg，5-6针； 100kg以上推荐90mg， 10-12针	体重100kg以下4针； 体重100kg以上8针	2.16	5
		2020年3月	克罗恩病				同上			
古塞奇尤单抗 guselkumab	特诺雅	2019年12月	斑块状银屑病	2022年纳入医保， 2023年3月开始执行	1ml: 100mg	进入医保价格4571元	7-8针	6针	2.74	6

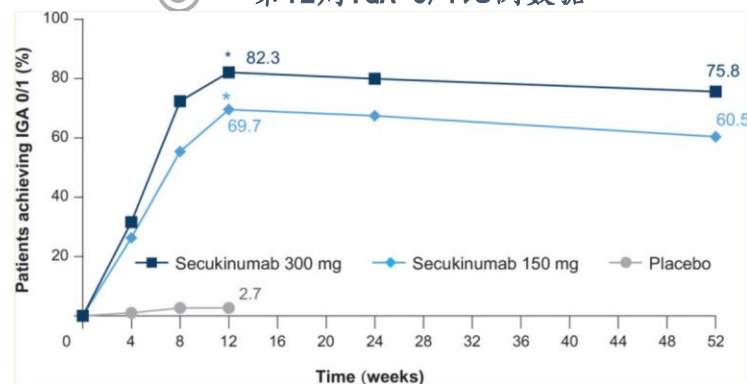
可善挺 (IL-17A)：国内中重度PsO患者显示出52周持久疗效和良好安全性

➤ 在52周临床III期试验中，可善挺（150mg或300mg）与安慰剂对比，治疗中国亚人群组中重度斑块状银屑病疗效和安全性均表现出优效。该试验共入组441名国内患者，被随机分配至三个治疗组：可善挺300mg（n=221）、150mg（n=110）、安慰剂组（n=110），主要终点为第12周IGA 0/1和PASI75，次要终点为第12周PASI90。试验结果表明第12周可善挺300mg、150mg与安慰剂组达到IGA 0/1的比例分别为82.3%、69.7%和2.7%，第12周达到PASI75的比例分别为97.7%、87.2%和3.7%，第12周PASI90比例分别为81%、65.7%和0.9%，且治疗疗效一直延续至52周，从12周至52周，可善挺300mg和150mg组的PASI100反应持续增加，300mg可善挺第12周与52周PASI100缓解率分别为32.9% vs 42.1%，150mg药物治疗12周和52周PASI100缓解率分别为20% vs 32.5%。

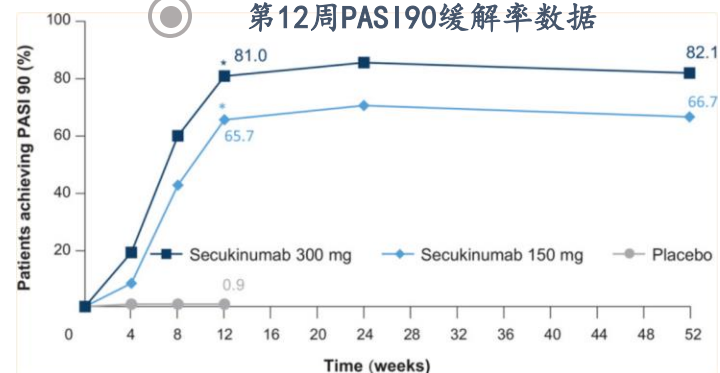
临床III期试验设计



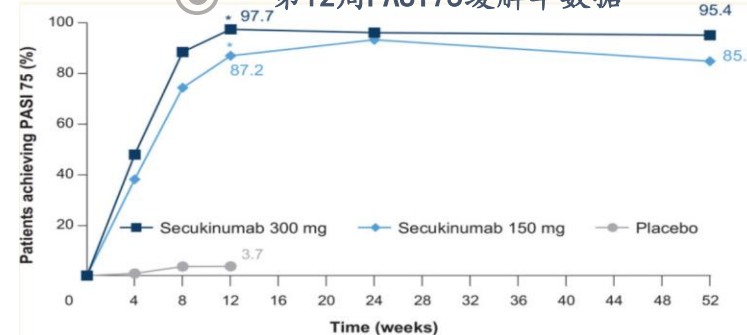
第12周IGA 0/1比例数据



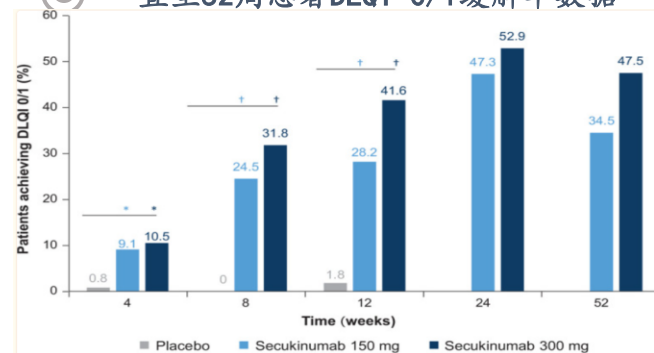
第12周PASI90缓解率数据



第12周PASI75缓解率数据



直至52周患者DLQI 0/1缓解率数据

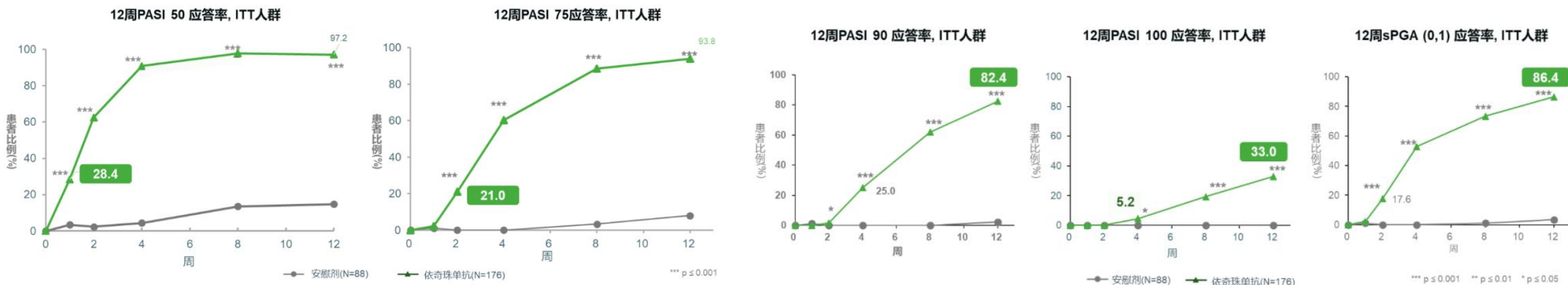


拓咨 (IL-17A) : 国内RHBH试验表明见效速度快, 且患者高应答持续至60周

➤ 2021年4月拓咨 (依奇珠单抗) 国内成人中重度银屑病临床III期 (RHBH) 试验完成, 主要终点是评估第12周拓咨80mg每2周1次、80mg每4周1次 sPGA 0/1 (静态医师总体评估) 和PASI 75比例, 此外第12周后随机分配维持给药期至第60周以评估长期安全性及有效性。结果表明第12周, 拓咨80mg Q2W组86.4%患者达到sPGA (0, 1), 93.8%患者达到PASI 75, 82.4%患者达到PASI 90, 33%患者达到PASI 100, 此外维持给药组患者高应答持续维持至60周。在起效时间方面, 第1周拓咨80mg Q2W组PASI 50应答率即显著高于安慰剂组, 第2周, 拓咨 80mg Q2W组PASI 75和 sPGA (0, 1) 应答率显著高于安慰剂组。安全性上拓咨在中国患者耐受性良好。

起效速度快: 第1周PASI 50应答率及第2周PASI 75应答率

皮损改善效果佳, 临床III主要终点数据结果积极



资料来源: 伊顿健康官网, 平安证券研究所

喜达诺（IL-12/23p40）：5年随访结果表明对中重度PsO患者长期疗效和安全性

- **长期疗效数据：**乌司奴单抗（喜达诺）通过与IL-12和IL-23所共有的p40蛋白亚单位高亲和力特异性结合，从而抑制银屑病的发展。其PHOENIX1和PHONENIX2两项涉及1996例患者的随机双盲安慰剂对照III期结果表明喜达诺长期疗效持久，维持皮损清除及生活质量改善可达5年。此外真实世界研究证实乌司奴单抗的药物留存率高于TNF抑制剂和IL-17抑制剂，药物留存率高可以反映乌司奴单抗具有良好的长期有效性及安全性。
- **中国人群的LOTUS临床三期试验：**患者（n=332）随机接受喜达诺45mg或安慰剂治疗，在12周时使用安慰剂患者转换为乌司奴单抗45mg并随访至28周。结果表明接受喜达诺45mg治疗12周，82.5%达到主要临床终点PASI75，安慰剂组为11.1%。其后在24周达到峰值（PASI75、PASI90和PGA0/1分别为91.6%、79.9%、85.1%），并一直维持至28周（PASI75、PASI90和PGA0/1分别为91.5%、80.4%、85.8%）。

◎ 乌司奴单抗PHOENIX1临床III期12周和244周随访数据

◎ 乌司奴单抗PHOENIX2临床III期12周和244周随访数据

PHOENIX1	12周			244周	
	45mg	90mg	安慰剂组	45mg	90mg
PASI75	67.10%	66.40%	3.10%	63.40%	72%
PASI90	41.60%	36.70%	2%	39.70%	49%
PASI100	12.50%	10.90%	0%	21.60%	26.40%

PHOENIX2	12周			244周	
	45mg	90mg	安慰剂组	45mg	90mg
PASI75	66.70%	75.70%	3.70%	76.50%	79%
PASI90	42.30%	50.90%	1%	50.00%	56%
PASI100	18.10%	18.20%	0%	28.10%	31.30%

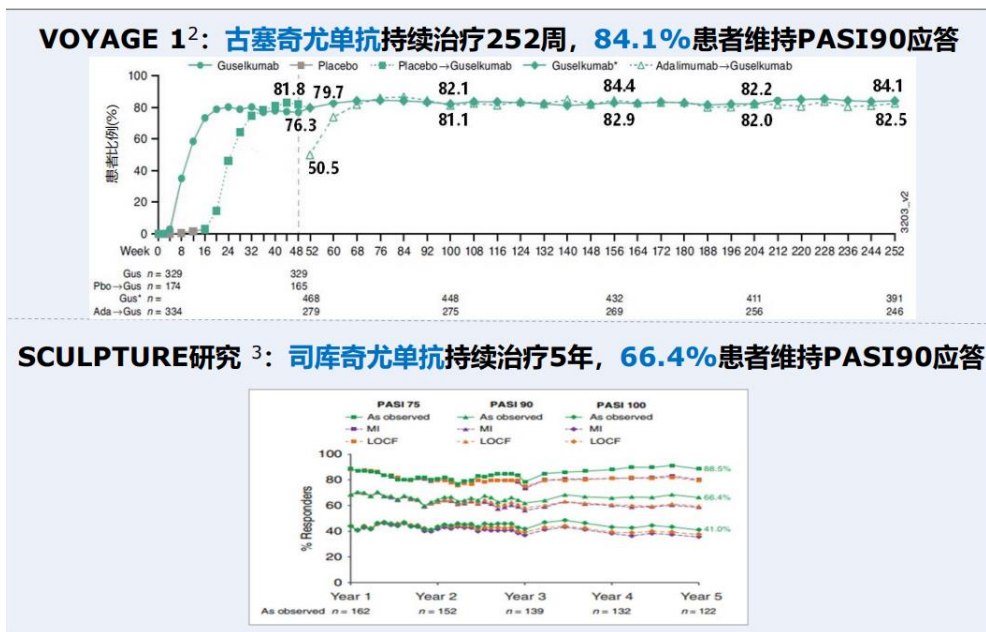
资料来源：Stelara官网，《乌司奴单抗治疗斑块状银屑病专家指导建议》，平安证券研究所

特诺雅 (IL-23p19)：“延缓复发”和“皮损全面清除”治疗银屑病目标

➤ 古塞奇尤单抗 (特诺雅) 是国内首个靶向IL-23 p19亚基抑制剂, 在针对中重度斑块状银屑病的两项关键研究 (VOYAGE1和VOYAGE2) 中, 特诺雅已被证明在第16周疗效优于安慰剂和TNF- α 抑制剂阿达木单抗; 且在头对头司库奇尤单抗临床III期试验中, 48周特诺雅组PASI 90比例为84%, 而司库奇尤单抗组PASI 90比例为70%。此外特诺雅两项III期5年随访结果表明其疗效持久, 第252周PASI 90在VOYAGE1和VOYAGE2试验均达到80%以上, PASI 100比例达到一半以上。

古塞奇尤单抗长期疗效数据

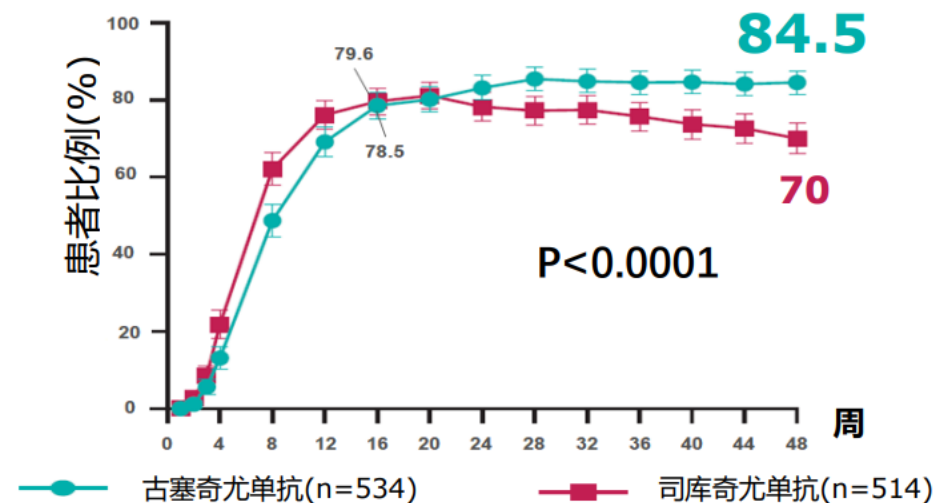
古塞奇尤单抗	252周		
	PASI 90	PASI 100	IGA 0/1
VOYAGE1	84.10%	52.70%	82.40%
VOYAGE2	82%	53%	85%



特诺雅与司库奇尤单抗头对头治疗48周PASI90比例

48周内达到PASI90应答的患者比例

(PASI90: 银屑病皮损面积和严重指数改善超过90%, 临床试验常用指标)



资料来源: Oxford Academic, 古塞奇尤单抗医保说明书, 平安证券研究所

国内部分治疗银屑病生物制剂样本医院销售数据

- 从国内样本医院销售数据来看，可善挺院端销售体量居银屑病生物制剂大头，2020年底可善挺进入医保后，2021年迅速放量；依奇珠单抗和乌司奴单抗国内2021年底进入医保，2022年样本医院销售额增速迅猛；古塞奇尤单抗2022进入国内医保，2023年3月开始执行，从2023年样本医院销售额来看，纳入医保对其放量同样有较大的提升促进作用。

国内治疗银屑病生物制剂样本医院销售额/亿元

亿元	阿达木单抗	英夫利西单抗	益赛普	司库奇尤单抗	依奇珠单抗	乌司奴单抗	古塞奇尤单抗
2020	1.01	2.32	2.86	0.17	0.03	0.02	0.00
2021	2.60	3.36	1.89	2.52	0.03	0.06	0.03
2022	3.03	3.40	1.94	4.87	0.40	0.99	0.02
2023	3.67	3.77	1.32	5.62	0.81	1.96	0.29

国内IL-17在研：智翔金泰、恒瑞医药IL-17A预计2024年国内获批上市

- 国内IL-17在研进度靠前：（1）智翔金泰GR1501银屑病适应症于2023年3月上市获受理，恒瑞医药SHR-1314银屑病适应症于2023年4月上市获受理，预计两家于2024年相继国内上市；（2）三生国健SSGJ-608银屑病适应症于2023上半年完成III期入组，康方生物AK111银屑病2023下半年完成入组，预计两家于2024年完成临床III期；（3）预计2025年UCB比吉利珠单抗、丽珠集团&鑫康合XKH004、君实生物JS005银屑病完成临床III

药品	靶点	企业	适应症	临床进度	首次公示日期
赛立奇单抗/GR1501	IL-17A	智翔金泰	斑块状银屑病	申请上市	-，CDE承办日期2023年3月
			中轴型脊柱关节炎	申请上市	-，CDE承办日期2024年1月
			强直性脊柱炎	临床III期	2023年5月
			狼疮性肾炎	临床II期	2023年2月
夫那奇单抗/SHR-1314	IL-17A	恒瑞医药	斑块状银屑病	申请上市	-，CDE承办日期2023年4月
			强直性脊柱炎	申请上市	-，CDE承办日期2024年2月
			狼疮性肾炎	临床II期	2021年6月
			银屑病关节炎	临床II期	2021年9月
比吉利珠单抗	IL-17A; IL-17F	UCB	斑块状银屑病	临床III期	2023年10月
			强直性脊柱炎；非放射学中轴型脊柱关节炎	临床III期	2021年5月
SSGJ-608	IL-17A	三生国健	斑块状银屑病	临床III期	2022年11月
			非放射学中轴型脊柱关节炎	临床II期	2024年1月
			强直性脊柱炎	临床II期	2024年2月
QX002N	IL-17A	荃信生物&Seneca Biopharma	强直性脊柱炎	临床III期	2023年8月
Netakimab	IL-17A	Biocad&上药博康	强直性脊柱炎	临床III期	2023年1月
			斑块状银屑病	临床I期完成	2023年4月完成临床I期
古莫奇单抗/AK111	IL-17A	康方生物	斑块状银屑病	临床III期	2023年2月
			强直性脊柱炎	临床III期	2023年10月
HB0017	IL-17A	华博生物	斑块状银屑病	临床III期	2024年2月
			强直性脊柱炎	临床II期	2023年4月
XKH004	IL-17A; IL-17F	丽珠集团&鑫康合	斑块状银屑病	临床III期	2023年6月
			强直性脊柱炎	临床III期	2023年7月
JS005	IL-17A	君实生物	斑块状银屑病	临床III期	2023年7月
			中轴型脊柱关节炎；强直性脊柱炎	临床II期	2021年9月
			非放射学中轴型脊柱关节炎	临床II期	2022年2月

国内IL-23在研：康方生物AK101申请上市中，信达生物IBI-112临床III期

- 国内IL-23在研进度靠前的为康方生物依若奇单抗（AK101，IL-12/23p40）治疗斑块状银屑病国内申请上市中，2023年8月CDE受理；信达生物匹康奇拜单抗（IBI-112，IL-23p19）斑块状银屑病国内临床III期中；荃信生物QX004N（IL-23p19）斑块状银屑病临床II期中。海外企业IL-23国内进度情况：BI&艾伯维瑞莎珠单抗（risankizumab，IL-23p19）克罗恩病适应症国内申请上市中，2023年7月CDE受理；强生口服JNJ-2113（IL-23R）全球多中心临床III期中，2023年10月III期首例患者入组，全球入组600人，预计2027年完成临床III期。

国内企业IL-23生物制剂布局及进度情况

药品	靶点	企业	适应症	临床进度	首次公示日期
依若奇单抗/AK101	IL-12p40	康方生物	斑块状银屑病	申请上市	—, 2023年8月CDE受理上市
			溃疡性结肠炎	临床I期	2020年8月
匹康奇拜单抗/IBI-112	IL-23p19	信达生物	斑块状银屑病	临床III期	2022年12月
			溃疡性结肠炎	临床II期	2022年5月
QX004N	IL-23p19	荃信生物; Seneca Biopharma	斑块状银屑病	临床II期	2023年9月
			克罗恩病	临床I期	2022年12月



目录CONTENTS

- ① 1: 银屑病是T细胞介导的自身免疫疾病
- ② 2: 银屑病生物制剂: TNF- α /IL-23/IL-17全球及国内用药概况
- ③ 3: 投资建议: 关注管线进度靠前, 具备先发优势的企业
- ④ 4: 风险提示

投资建议：关注管线进展靠前，具备先发优势的企业

- 银屑病是一种病程长易复发的自免性疾病，国内患病人群在600-700万之间，2022年国内用药市场规模约100亿元，远期2030年预计达400亿元左右。对银屑病发病机制深入研究结果表明活化的T淋巴细胞在疾病进展发挥关键作用，其中IL-23/IL-17为炎症传导的关键因子，**建议关注几大方向：**
- ①**国内生物类似药在研：**进度靠前的为乌司奴单抗生物类似药（华东医药&荃信生物-申请上市，百奥泰-临床III期，石药集团-临床III期），司库奇尤单抗生物类似药（百奥泰-临床III期）；
- ②**IL-17在研：**预计2024年智翔金泰GR1501和恒瑞医药SHR-1314国内上市，2025年三生国健SSGJ-608和康方生物AK111完成临床III期，2026年丽珠集团XKH004，君实生物JS005完成临床III期；
- ③**IL-23在研：**康方生物AK101申请上市中，信达生物IBI-112临床III期。



目录CONTENTS

- ① 1: 银屑病是T细胞介导的自身免疫疾病
- ② 2: 银屑病生物制剂: TNF- α /IL-23/IL-17全球及国内用药概况
- ③ 3: 投资建议: 关注管线进度靠前, 具备先发优势的企业
- ④ 4: 风险提示

风险提示

- **行业政策变动风险：**医药行业受到国家及各级地方药品监督管理部门和卫生部门等监管部门的严格监管。随着国家医疗卫生体制改革的不断深入和社会医疗保障体制的逐步完善，行业政策环境可能面临重大变化。
- **研发进展不及预期风险：**新药研发包括药物的新药发现、临床前研究和开发、新药临床试验申请、临床 I-III 期试验开发、新药上市申请及上市后研究等多个环节，创新药研发难度大，存在研发进展不及预期风险。
- **竞争加剧风险：**新药的研发和商业化领域竞争激烈，未来随着更多企业药物产品陆续获批上市，市场竞争格局加剧，进而对行业规模产生不利影响等。
- **产品上市后商业化表现不及预期：**新药研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更广泛地被医生和患者所接受，在新药市场教育初期阶段，医生或患者不了解产品特点，导致产品销售不达预期等。

股票投资评级：

强烈推荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现20%以上）

推 荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现10%至20%之间）

中 性（预计6个月内，股价表现相对市场表现±10%之间）

回 避（预计6个月内，股价表现弱于市场表现10%以上）

行业投资评级：

强于大市（预计6个月内，行业指数表现强于市场表现5%以上）

中 性（预计6个月内，行业指数表现相对市场表现在±5%之间）

弱于大市（预计6个月内，行业指数表现弱于市场表现5%以上）

公司声明及风险提示：

负责撰写此报告的分析师（一人或多人）就本研究报告确认：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本公司研究报告是针对与公司签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本公司研究报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的，本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。

市场有风险，投资需谨慎。

免责条款：

此报告旨在发给平安证券股份有限公司（以下简称“平安证券”）的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准，不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠，但平安证券不能担保其准确性或完整性，报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价，报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任，除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代替行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断，可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问，此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司2024版权所有。保留一切权利。