

公司报告

招商证券 (香港) 有限公司
证券研究部

康诺亚 (2162 HK)

首次覆盖: 中国免疫龙头长周期成长的开始

■ Th2型免疫疾病是指免疫系统Th2型细胞过度活跃, 导致一系列过敏和炎症反应的疾病, 主要有特应性皮炎、鼻炎炎伴鼻息肉和慢性阻塞性肺病等。我们认为中国市场广阔, 非零和竞争, CM310有望达到70亿销售

■ 基于CD3的T细胞衔接器 (T Cell Engager), 目前越来越多证据证明可应用于血液瘤和自免疾病, 而康诺亚具备领先的研发平台

■ 首次覆盖, 予以增持评级。目前市场低估了康诺亚长期发展潜力

上半年, 我们通过两篇行业深度报告, 阐述了银屑病和炎症性肠病两类自身免疫疾病市场主要发展趋势和新药研发进展。独立于自身免疫疾病外, 过敏反应导致的特应性皮炎、荨麻疹、哮喘、慢性阻塞性肺病、鼻炎炎等一系列涉及Th2型 (T辅助细胞2) 通路异常疾病, 越来越受到全球制药企业重视。这大类疾病影响全球多达30%人口。以特应性皮炎为例, 我们认为AD的新型治疗, 刚由IL-4Rα和JAK抑制剂打开, 未来会有更多新靶点 (如IL-13和OX40L等) 和长效制剂的突破。免疫领域国内领头羊: 特应性皮炎市场空间巨大, 不存在零和竞争。这必要和康悦达齐头并进

我们认为市场短期极度低估了康悦达CM310未来的成长性和潜在空间。康诺亚作为国内开发Th2型炎症市场头部企业, 目前核心产品CM310已获批三款适应症, 其中针对鼻科的慢性鼻炎炎伴鼻息肉 (CRSwNP) 和季节性过敏性鼻炎 (SAR) 是国内唯一获批品种, 和赛诺菲旗下重磅药物达必妥形成差异化竞争。其中, 针对SAR的三期临床数据发表在2025年4月权威期刊《自然医学》杂志, 这是全球首个针对SAR疾病的IL-4Rα三期临床研究。未来康诺亚在特应性皮炎领域将进一步拓展到低龄人群, 同时推出自动注射笔上市, 针对成人AD已实现了“双9疗效”。从渠道覆盖看, 我们观察到公司积极在公立医院和私立诊所开展广泛市场推广, 我们认为今年年底医保谈判对公司未来长期发展是积极事件, 将极大拓宽康悦达未来针对广大市场的渗透。II型炎症致病机理目前探究越来越清晰, 针对该领域会有更多双抗或者联合用药, 成为取代达必妥的新一代疗法。康诺亚是中国第一个IL-4Rα、第一个TLSP、第一个TSLP×IL-13双抗推向临床开发的先行者, 未来在免疫领域治疗靶点呈现多元化趋势, 如OX40L, IRAK4, STAT6等, 中国企业未来在多靶点联合和多抗开发上, 存在发展空间和产业优势。我们看好康诺亚在II型炎症疾病的深度布局。

NewCo: 寒冬时期的融资选择, 我们认为引入优质股东有望提升部分资产价值

从今年以来, 市场已针对部分已经或有潜力通过BD (海外资产合作权益转让) 实现价格重估的公司给予了价值回归。康诺亚在2024年NewCo大潮阶段, 连续完成4笔NewCo, 把管线中的自免双抗TSLP×IL-13、CD38以及两款TCE产品CD20×CD3和BCMA×CD3都授权出去。虽然短期来看, 在2025年以BD为主线的创新药行情中其股价跑输于行业平均。在此时点, 我们认为市场低估了部分通过NewCo在海外进行价值再造的临床资产的潜在价值。此外, 今年中国通过BD直接出海的资产, 大多来自于肿瘤领域。随着免疫领域机制的深入探究, 以及抗体开发工艺的成熟, 我们认为中国代表性的免疫研发企业, 有望复刻肿瘤领域的出海路径, 而目前重要的代表领域是T细胞衔接器 (T Cell Engager, TCE)。我们从24年同润生物 (CD3/CD19双抗CN201) 和恩沐 (CD3/CD19/CD20三抗CMG1A46) 的两款早期资产的授权出海已看出端倪。康诺亚自身的nTCE平台, 目前已经通过内部开发推出多款TCE进入临床, 我们认为这个平台未来将价值重估, 随着资产的临床推进而不断提高。

首次覆盖增持: 12个月目标价82港元 (26E 22.6x P/S); 具有吸引力的长期投资机会
我们预计公司 2025-2027 年营业收入分别为 6.1/10.8/19.7亿元人民币。通过DCF方法计算, 公司合理股权价值为244亿港元, 对应目标价82港元 (26E 22.6x P/S)。风险: 研发风险、商业化和定价风险、专利挑战风险。

Company Name	7/15/2025 Ticker	Bloomberg Rating	CMSI Price(LCY) 15/7/25	Mkt Cap (USDm)	P/E (x) 2025E	P/B (x) 2025E	P/S (x) 2025E
KEYMED BIOSCIENC	2162 HK	BUY	48.7	1,853	n.a	n.a	5.2
REGENERON PHARM	REGN US	NR	548.0	59,161	13.2	15.6	2.1
INNOCARE PHARMA	9969 HK	NR	17.5	4,452	n.a	n.a	4.1
AKESO INC	9926 HK	NR	120.7	13,801	n.a	n.a	14.2
INNOVENT BIOLOGI	1801 HK	BUY	85.9	18,706	n.a	262.7	10.1
HANSON PHARMACEU	3692 HK	BUY	33.4	25,304	42.1	39.6	6.5
3SBIO INC	1530 HK	BUY	28.6	8,742	27.6	17.4	4.2

注: 截至2025年7月15日收盘价; 未评级公司的未来预测基于市场共识; 资料来源: 彭博、公司、招商证券 (香港)

陈铸鸿博士
+852 3189 6354
jonahchen@cmschina.com.hk

陈泓道
+852 3189 6142
georgechen@cmschina.com.hk

最新变动

首次覆盖及免疫与炎症新药研发系列 (三)

增持

股价 (2025年7月15日)	48.7港元
12个月目标价 (上涨 / 下跌空间)	82港元 (+68%)



资料来源: 彭博

	1m	6m	12m
纳斯达克综指	-1.1%	9.0%	30.9%
IBB 指数	0.3%	8.6%	18.6%

资料来源: 彭博

相关报告

- 全球医药、医疗行业 - 全球大型药企资产收购梳理以及后续商业价值评估 (推荐) (2025/6/13)
- 全球医药、医疗行业 - 免疫与炎症新药研发系列 (二): 炎症性肠病 (推荐) (2025/4/24)
- 全球医药、医疗行业 - 免疫与炎症新药研发系列 (一): 皮肤领域银屑病突破 (推荐) (2025/3/13)
- 全球医药、医疗行业 - 2025年: 经破局之年, 迎布局良机, 推荐生物医药龙头 (推荐) (2025/1/10)

目录

1. 重点图表 3

2. AD 市场：我们认为中国 AD 市场处于快速增长期，尚不存在零和竞争，CM310 有 30 亿元潜力 5

2.1 达必妥在中国及美国上市后市场表现 7

2.2 中国 AD 市场上市的靶向治疗新药及我们对 CM310 的预测 8

3. Th2 型炎症疾病：CM310 在鼻科占据全球领先地位，我们预计全部适应症将推升峰值到 70 亿 10

3.1 Th2 型炎症疾病：最新发病机制梳理及最新机制进展更新 11

3.2 鼻科（ENT 耳鼻喉科）应用市场 13

3.3 呼吸科应用市场 16

4. 其它潜在靶点：IL-13、TSLP、OX40L 20

4.1 IL-13 靶点 20

4.2 TSLP 靶点 21

5. NewCo 和 T 细胞衔接器（T Cell Engager）的潜在机会 24

6. 估值 30

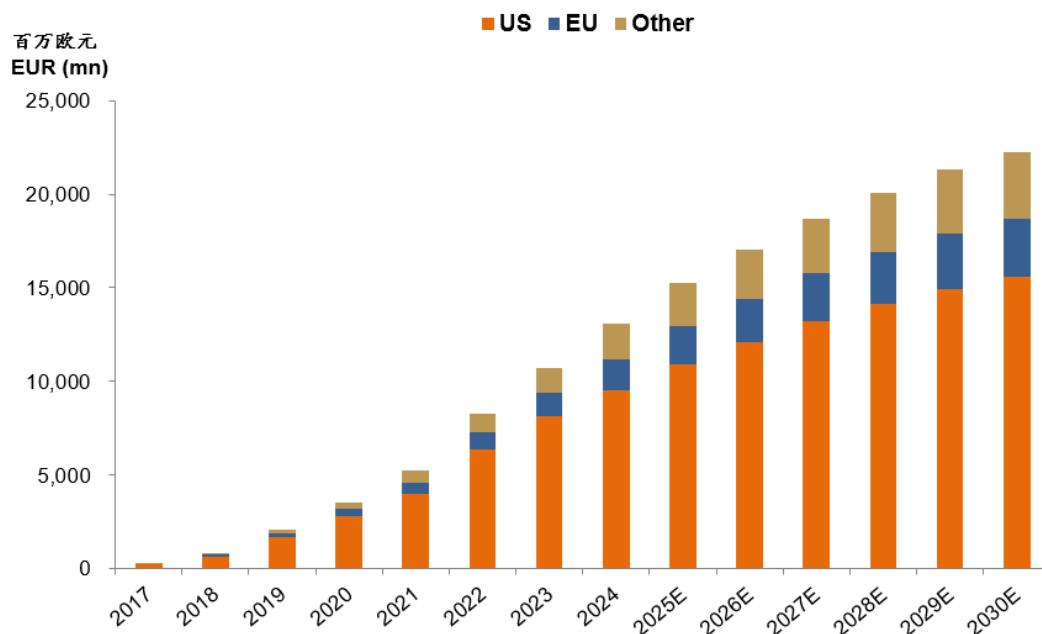
财务预测表 31

投资风险 32

投资评级定义 33

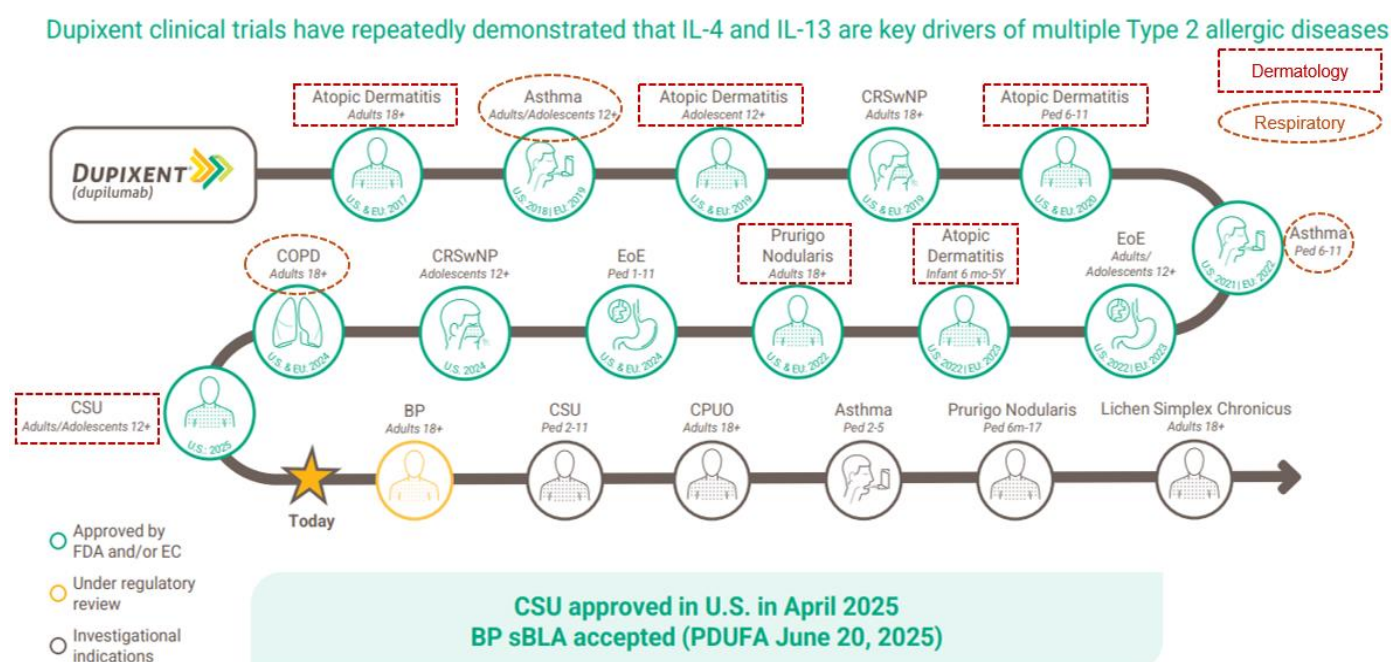
1. 重点图表

图1: 赛诺菲旗下Dupixent按区域全球销售额, 在2030年有望达到220亿欧元。该产品是2024年全球销售第四大药物, 排在Keytruda/Eliquis以及涵盖多品牌的司美格鲁肽之后, 也是目前免疫领域第一大产品



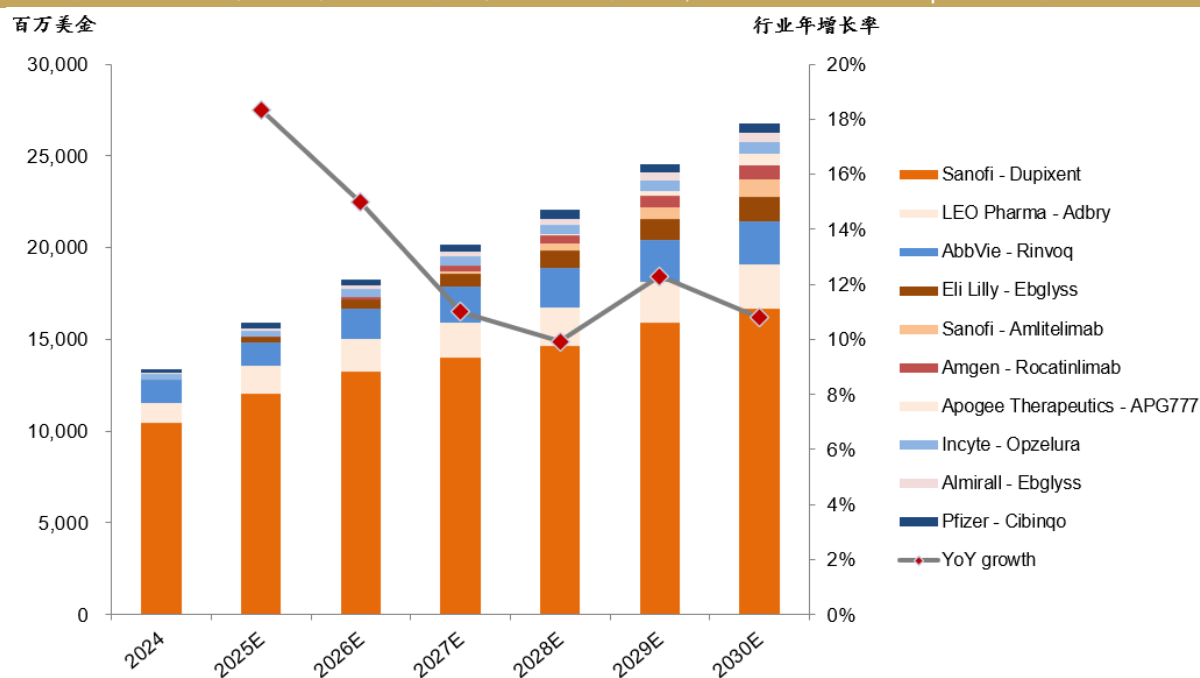
资料来源: 招商证券(香港)预测, 赛诺菲年报数据。注: 2025年之后的预测数据来自于Visible Alpha的一致预测(2025年6月)

图2: Dupixent历史上的适应症获批时间轴: 赛诺菲在该产品完成了大单品多适应症战略, 覆盖涉及皮肤科、呼吸科及胃肠道的多科室



资料来源: 招商证券(香港), 赛诺菲投资者关系

图3: 全球特应性皮炎/皮疹药物市场的主要品牌药物及销售预测, 该适应症大致占Dupixent 7成收入



资料来源: 招商证券(香港)预测, Evaluate Pharma预测(2025年6月)

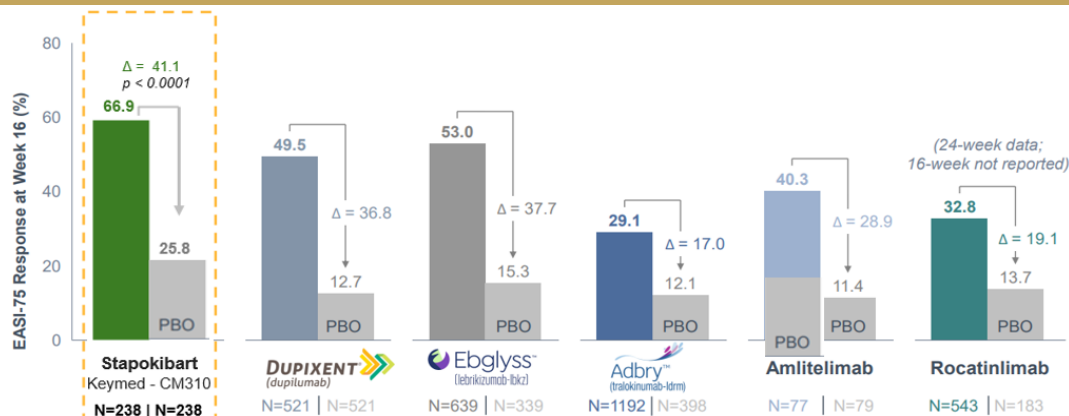
注: 以上预测数据仅针对特应性皮炎单独适应症。蓝色部分表示小分子Jak抑制剂

图4: 中国上市的特应性皮炎靶向治疗药物及针对不同年龄的获批时间

药品名称	品牌名	作用机制	所属企业	进口/国产	3月龄-5月龄	6月龄-5岁	6岁-11岁	12岁-17岁	18岁+
度普利尤单抗	达必妥	IL-4/IL-13	Sanofi	进口		2023.5	2022.4	2021.9	2020.6
司普奇拜单抗	康悦达	IL-4Rα	康悦达	国产					2024.9
乌帕替尼	瑞福	JAK1	Abbvie	进口				2022.2	
阿布昔替尼	希必可	JAK1	Pfizer	进口				2024.3	2022.4
硫酸艾玛昔替尼	艾速达	JAK1	恒瑞	国产					2025.4
克立硼罗	舒坦明	PDE4	Pfizer	进口	2023.8			2020.7	
本维莫德	泽立美	AhR	泽德曼医药	国产			2024.11		

资料来源: 招商证券(香港), 丁香园, Insight数据库

图5: 全球上市的特应性皮炎靶向治疗药物W16周EASI-75临床数据对比



资料来源: 招商证券(香港)

2. AD市场：我们认为中国AD市场处于快速增长期，尚不存在零和竞争，CM310有30亿元潜力

特应性皮炎（Atopic Dermatitis, AD）是一种高度异质性的疾病，该病可累及全年龄段人群，尤以婴幼儿高发。根据年龄可以分为4个阶段，即婴儿期（出生至2岁）、儿童期（> 2~12岁）、青少年与成人期（> 12~60岁）和老年期（> 60岁）。不同年龄的AD在临床表现各有不同，但也可互相重叠。其典型临床表现为持续性皮肤干燥（可随季节波动）、反复发作的红斑丘疹样皮损，以及特征性剧烈瘙痒（夜间尤为显著），严重影响患者睡眠质量及心理健康。从发病人群来看，中国大致有1,800万成人AD患者，儿童/青少年患者约3,800万。

分类：

- 婴儿期AD（出生至2岁）：以急性表现为主，表现为瘙痒性、红色、鳞屑性、结痂性湿疹样皮炎。早期皮损多分布于两颊、额部和头皮，也可能呈弥漫性分布，逐渐蔓延至躯干和四肢伸侧。
- 儿童期AD（2岁至12岁）：皮疹以亚急性和慢性为主要表现，渗出较少，多分布在面颈和四肢屈侧，肘前窝和腘窝、手腕的掌侧、脚踝受累常见。典型皮疹为暗红色斑片，渗出较婴儿期为轻，表面粗糙覆有鳞屑，皮纹加深增宽，有明显苔藓样变。此期瘙痒剧烈，形成“瘙痒-搔抓-瘙痒”的恶性循环。该年龄段患者伴发鼻炎和/或哮喘常见。
- 青少年与成人期AD（> 12~60岁）：青少年与成人期AD与儿童期相比，皮损逐渐变得泛发，失去了以屈侧为主的特点。大部分呈干燥、肥厚性皮炎，手、足及头颈部皮肤易受累。颈部两侧可能出现网状色素沉着，即“特应性脏颈（atopic dirty neck）”。
- 根据皮损面积占比（EASI）、皮疹严重程度评分及瘙痒强度评分，特应性皮炎可分为轻度、中度和重度三级。中重度大致占发病总群体30%。

图6：中国上市的中重度特应性皮炎靶向药物国内外不同年龄组的获批情况

药物	国内批准年龄	国际批准最低年龄	儿童使用安全性证据
度普利尤单抗	≥6个月	≥6个月	大量临床数据支持
司普奇拜单抗	≥18岁	无儿童数据	暂无
阿布西替尼	≥12岁	≥12岁	青少年数据有限
乌帕替尼	≥12岁	≥12岁	心血管风险需监测

资料来源：招商证券（香港）

- 对于中重度特皮患者来说，最主要的诉求是快速缓解瘙痒症状。AD存在“瘙痒-搔抓-免疫循环”，搔抓会损伤表皮角质形成细胞，导致炎症细胞因子的释放，直接和间接激活2型免疫应答，后者又反过来刺激角质形成细胞和免疫系统细胞的瘙痒细胞因子的释放，与感觉神经的重新结合触发了继续抓挠的冲动，形成恶性循环。

治疗原则的迭代：

- 针对中重度患者，传统治疗方案如系统性免疫抑制剂（如环孢素、甲氨蝶呤）和糖皮质激素虽有一定效果，但存在疗效有限、副作用明显（如肝肾功能损伤、骨质疏松）等局限性，且无法实现长期疾病控制。近年来，随着精准医学的发展，中国临床学界对AD的治疗指南不断更新，且2023年国家药监局药审中心关于发布《[特应性皮炎治疗药物临床试验技术指导原则](#)》。
- AD的靶向治疗：AD的治疗方案根据疾病的年龄、疾病的临床阶段、严重程度评估进行选择。中外指南均建议根据轻中重度病情不同，采取阶梯治疗方案。一般的治疗措施有使用润肤剂、避免诱发因素及感染。对于轻度患者，首先推荐基础皮肤护理，根据皮损状态采用外用药物治疗；对于中重度慢性期、苔藓化皮损，在外用治疗基础上可应用紫外线光疗，但应注意其适用范围。重度患者可以系统用免疫抑制剂或短期用糖皮质激素（TCS）（控制急性严重难治性皮损）和（或）度普利尤单抗（dupilumab）等。
- 但在目前接受系统性免疫抑制剂治疗的患者中，仍有部分患者无法控制病情，或因不良反应无法耐受长期治疗。靶向治疗药物（如IL-4/IL-13抑制剂度普利尤单抗、JAK1抑制剂乌帕替尼）通过特异性阻断关键炎症通路，显著改善了中重度患者的临床症状，部分患者可达临床缓解（即“达标治疗”目标）。此类药物凭借精准调控、疗效持久及耐受性佳的优势，正逐步成为中重度特应性皮炎治疗的标准方案。

中国已上市5款针对中重度特应性皮炎的精准靶向治疗药物，形成“3款进口+2款国产”的格局。

- 进口品牌：2020年，赛诺菲IL-4/IL-13抑制剂**度普利尤单抗**（达必妥，**Dupixent**）在中国率先获批，开启该疾病领域靶向治疗时代，在此后的连续三年，达必妥凭借良好的安全性和疗效数据，将其适用人群逐步扩展至6月龄及以上人群，实现了全年龄段覆盖。2022年艾伯维JAK1抑制剂**乌帕替尼**（瑞福，**Rinvoq**）与辉瑞**阿布昔替尼**（希必可，**Cibinqo**）同步在美国和中国上市，作为第二代高选择性JAK1抑制剂，起效时间缩短至2周，帮助患者快速缓解瘙痒症状。
- 国产品牌：2024年，康诺亚推出自主研发的IL-4Rα单抗**司普奇拜单抗**（康悦达），实现国产同类药物零突破。2025年，恒瑞医药研发的JAK1抑制剂**硫酸艾玛昔替尼**（艾速达）获批，填补国产JAK抑制剂在特应性皮炎领域的空白。

如何比较达必妥和康悦达（CM310）？

- 康悦达在设计上有一些特别的优势，采用了全新的序列。它的结构能够更好地与目标结合，更精准地阻断相关信号通路（IL-4Rα）从而更有效地阻断引起瘙痒和皮肤损伤的信号。这种设计使得康悦达能够快速减轻瘙痒，并显著改善皮肤状况。
- 临床效果，针对AD适应症，达必妥在12岁以上的数据较多，安全性和成人类似，12岁以下的的天性数据较少。对于12至17岁儿童，达必妥的安全性数据较为充分，但家长和医生在使用时仍需关注潜在的不良反应，并在必要时进行监测。
- 康悦达（CM310）是第一款能做到“双9”疗效的生物制剂：治疗16周EASI评分较于极限下降62.4%，**92.5%**的患者能达到**EASI-75**，77.1%的患者实现**EASI-90**；起效迅速，1天内能缓解瘙痒，72小时可见皮损消退。达必妥需4-6周显现疗效。而达必妥在SOLO-1和SOLO-2临床三期，16W的EASI-75评分在48-52%之间。
- 针对特殊部位如头颈部特皮：CM310针对头颈部的特皮（HND）和关节褶皱等难治部位表现出色。然而达必妥在这些部位疗效较弱。
- 安全性方面，康悦达（CM310）结膜炎发生率仅为5.2%，治疗52周或停药8周后复发率仅为0.9%。相对而言，达必妥的结膜炎比例较高。

赛诺菲达必妥中国获批适应症：

- 皮肤科：AD（6月龄以上），结节性痒疹PN，慢性自发性荨麻疹CSU（待批）
- 呼吸科：哮喘Asthma，慢阻肺COPD
- 消化内科：嗜酸性粒细胞食管炎EoE（待批）

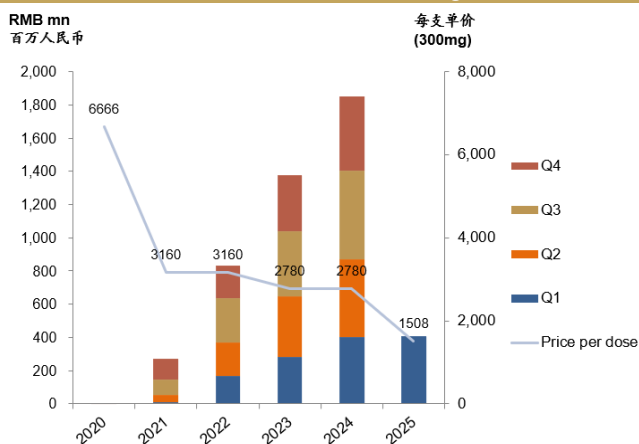
康诺亚康悦达（CM310）：

- 皮肤科：AD成人，结节性痒疹PN（待批）
- 鼻科（ENT耳鼻喉科）：慢性鼻窦炎伴鼻息肉CRSwNP，季节性过敏性鼻炎SAR。针对SAR，康诺亚是全球最先使用IL-4Rα分子应用于该适应症，已经顺利完成了注册申报于今年2月获批上市。
- 呼吸科：2021年康诺亚曾经和石药共同开发呼吸科的哮喘及COPD两个适应症，但是目前康诺亚已收回CM310在中国呼吸科市场开发的权益，我们预计未来公司有可能继续针对COPD进行下一步开发（有可能选择旗下多资产联合使用），或者不排除临床上医生跨适应症在COPD使用的情形。

2.1 达必妥在中国及美国上市后市场表现

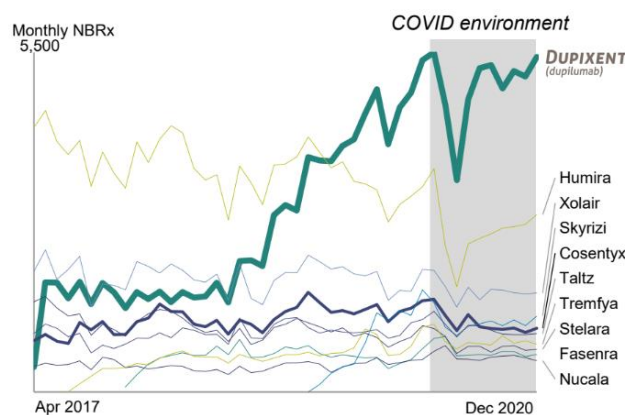
- 图7：达必妥于2020年6月在中国上市，初始定价为6,666元/支（规格300mg），之后2020年底经过谈判快速纳入医保。2022年底续约谈判，2024年因为增加适应症再次谈判降价，2025年的价格为1,508/支（规格300mg）。价格虽一直下调，但从过去4年中国市场销售表现来看，赛诺菲针对达必妥在中国的上市后推广非常成功，目前中国销售大致50亿规模。
- 图8：达必妥在美国市场，从2017年上市后的单月新增处方量（NBRx）看，对比同期其它类型免疫药物（包括Humira, Cosentyx, Skyrizi等）的单月量对比。可以看到，虽然达必妥在上市初期适应症的覆盖种类上不及Humira或Cosentyx，但从单月新增销售量上已经超过其它免疫品牌药物，说明特异性皮炎及Th2型炎症疾病的需求巨大。

图7：赛诺菲Dupixent从2020年中国上市后的季度表现（样本医院数据）和单支价格（300mg剂量）



资料来源：招商证券（香港），医药魔方，国家医保局

图8：赛诺菲Dupixent上市初期在美国市场的表现，每月新增处方量已超过其他免疫类药物

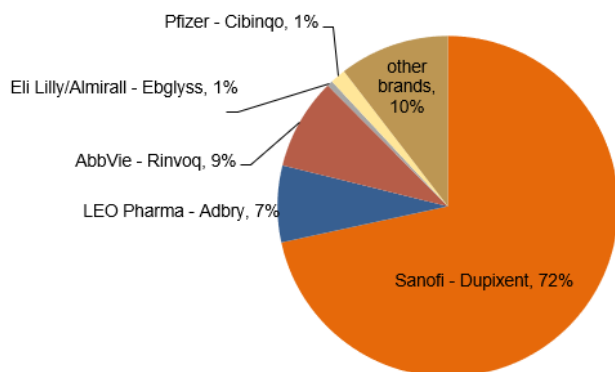


资料来源：IQVIA NPA月度数据（包括mail和零售渠道）

纵观全球市场：针对AD疾病，除了IL-4R α 以外，也有其它类型的小分子靶向药物获批，如选择性Jak抑制剂Rinvoq和Cibinqo，但从安全性的劣势，和单日服用药物的依从性上，小分子均不如IL-4R α 。近两年，随着针对IL-13的白介素13拮抗剂产品逐渐获批上市用于AD，如LEO制药的Adbry（2021年FDA批准上市）以及礼来制药的Ebglyss（2024年FDA批准用于AD，基于Advocate 1/2两个三期临床），IL-13单抗也逐渐成为AD靶向市场的强大竞争者，但目前这两款IL-13尚未在中国进入审评流程。未来我们仍将紧密跟踪国内及进口IL-13类靶向药物在中国的临床和审批情况。

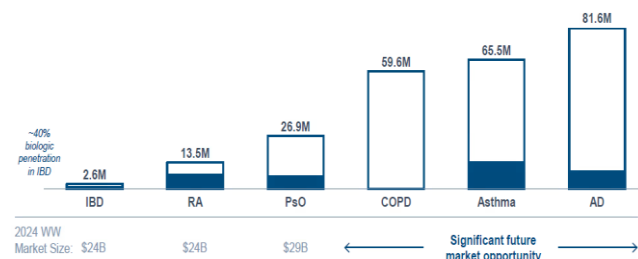
图9：2024年全球针对AD/皮疹领域，靶向药物专利药的市场格局

Global Atopic dermatitis/Eczema market leading brand and market share in 2024



资料来源：招商证券（香港），Evaluate Pharma

图10：对比银屑病和胃肠道IBD疾病，Th2型过敏炎症疾病目前的生物制剂渗透率还偏低



资料来源：Apogee PPT

2.2 中国AD市场上市的靶向治疗新药及我们对CM310的预测

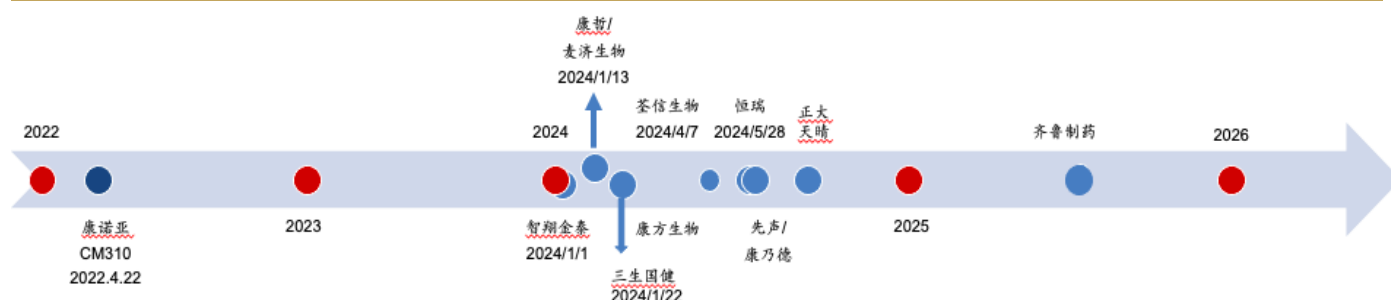
图11：中国上市的中重度特应性皮炎靶向药物治疗用法及价格比较

药品	品牌名	规格	标价	适用患者	月花费	年花费	医保后年自付 (居民医保30%)
度普利尤单抗	达必妥	300mg/支	1,508	成人及60kg以上青少年	3,016	39,208	11,762
度普利尤单抗	达必妥	300mg/支	1,508	15kg~30kg 6月龄~5岁	1,508	19,604	5,881
度普利尤单抗	达必妥	300mg/支	1,508	15kg~30kg 6岁~17岁	1,508	21,112	6,334
度普利尤单抗	达必妥	200mg/支	1,106	30kg~60kg 6岁~17岁	2,211	28,746	8,624
司普奇拜单抗	康悦达	300mg/支	1,812	成人	3,824	47,112	
乌帕替尼	瑞福	15mg/片, 28片/盒	1,833	成人及青少年	1,833	22,001	6,600
阿布昔替尼	希必可	100mg/片, 14片/盒	946	成人及青少年	1,893	22,714	6,814
艾玛昔替尼	艾迪达	4mg/片, 28片/盒	2,580	成人	2,580	30,960	

资料来源：招商证券(香港)，丁香园，Insight数据库

国内还有康乃德/先声乐德奇拜单抗(CBP-201)，智翔金泰，麦济、恒瑞医药(SHR-1819)，三生国健(SSGJ-611)和康方(AK120)等多家公司针对IL-4Rα靶点在AD等领域进行开发，但无论是开发进度，还是临床效果，目前来看对比CM310均处于劣势。乐德奇拜单抗(CBP-201)刚刚提交上市申请，其它IL-4Rα类单抗仍处于临床三期。我们认为未来随着康诺亚在重点科室销售团队的渗透和学术化推广，皮肤科和鼻科将优先使用国内疗效占优的头部品牌。

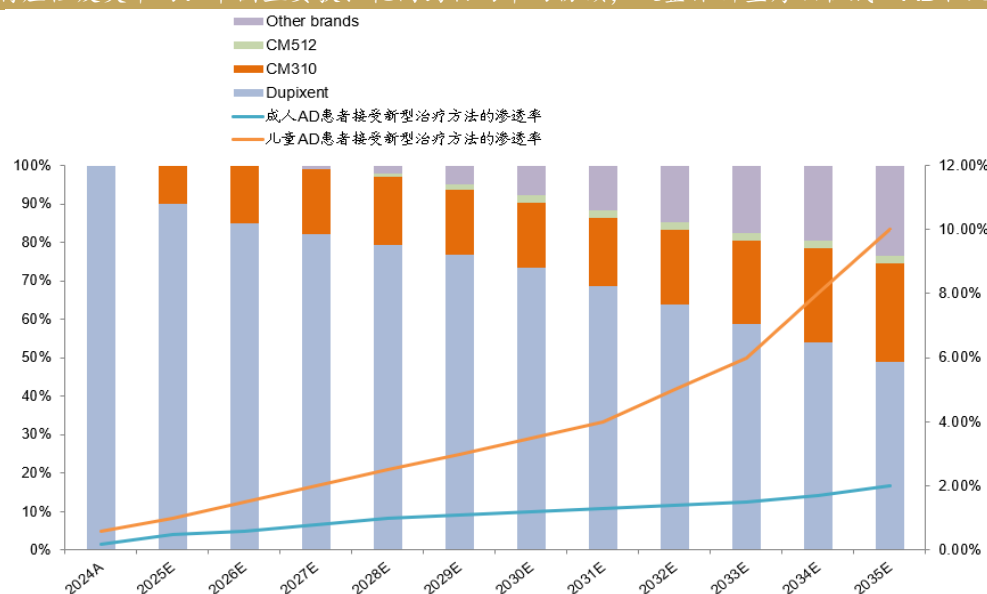
图12：中重度特应性皮炎市场国内主要IL-4Rα分子针对成人AD临床三期开发的时间轴，康诺亚领先其它国产2年



资料来源：招商证券(香港)，医药魔方数据库

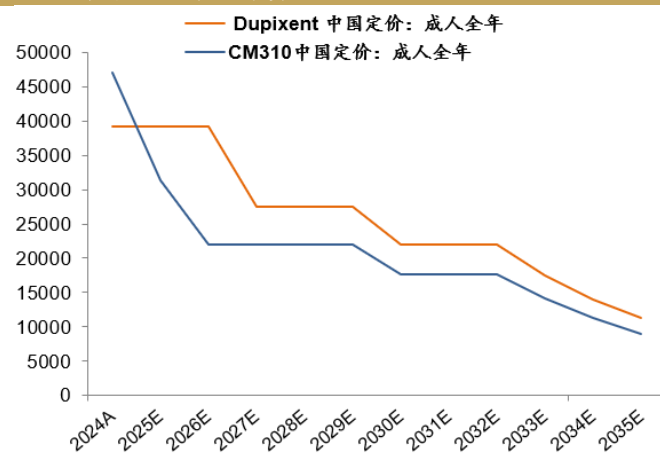
以下是我们对中重度AD市场未来主要产品市场份额的预测，同时针对成人和儿童做了渗透率的预测。

图13：中重度特应性皮炎市场：中国主要获批靶向药物的市场份额，及整体新型疗法在成人AD和儿童AD的渗透率



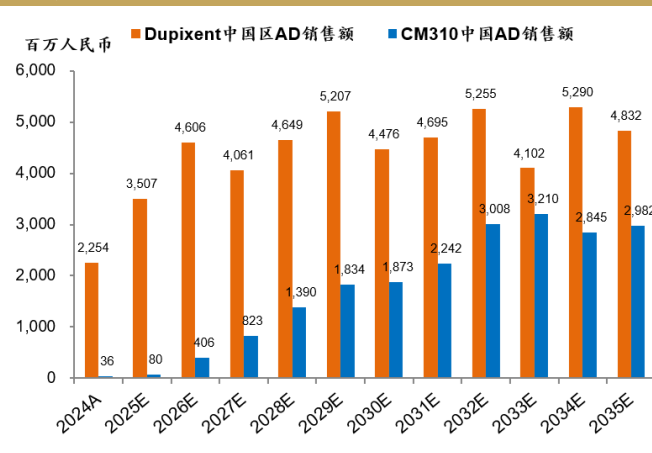
资料来源：招商证券(香港)预测

图14：赛诺菲Dupixent和康诺亚CM310在中国针对成人AD未来的全年治疗费用预测



资料来源：招商证券（香港）预测

图15：赛诺菲Dupixent和康诺亚CM310在中国未来针对特应性皮炎收入预测



资料来源：招商证券（香港）预测

以上是我们对未来达必妥和康悦达（CM310）针对成人AD的全年治疗费用预测。考虑到患者实际DoT存在非常大的差异，我们暂时采用标准治疗方案来预测全年的治疗费用。我们认为未来CM310的定价会在Dupixent之下（图14），但基于中国庞大的发病人群和多层次的渠道，CM310在峰值阶段依然能占到可及治疗人群近30%的份额（图13），该适应症能做到30亿人民币（图15）。

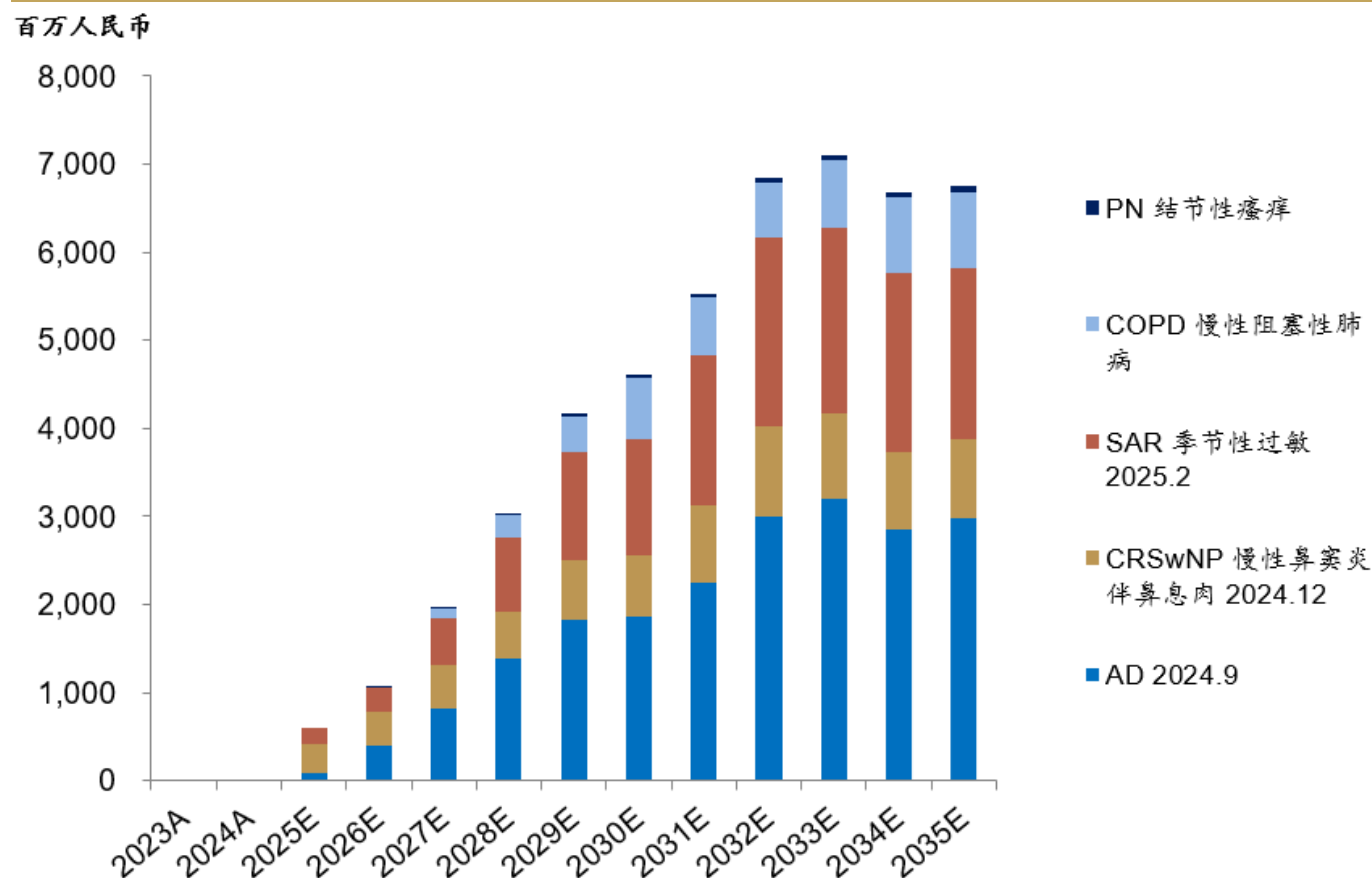
3. Th2型炎症疾病：CM310在鼻科占据全球领先地位，我们预计全部适应症将推升峰值到70亿

类似于达必妥的“pipeline in a product”临床开发策略，我们认为康诺亚CM310未来潜在的临床应用还在继续打开。下图是我们针对其已获批的三个适应症，以及有一定概率获批的COPD和PN两个新增适应症（以PoS 50%做风险调整）的未来销售预测。

我们认为凭借目前批准三个适应症，该产品到2030年有望在中国接近50亿销售。长尾适应症的进一步获批，将打开未来的销售峰值天花板。目前我们对2033年，基于风险系数调整后的销售峰值预测为70亿元。

鼻科，无论是鼻窦炎伴鼻息肉还是季节性过敏性鼻炎，目前国内康悦达是独家获批的生物制剂，这是康悦达对比赛诺菲的达必妥有较大领先的适应症，这也突出了康诺亚在临床开发上的侧重点。

图16：我们对康诺亚康悦达CM310未来各适应症的销售预测



资料来源：招商证券（香港）预测

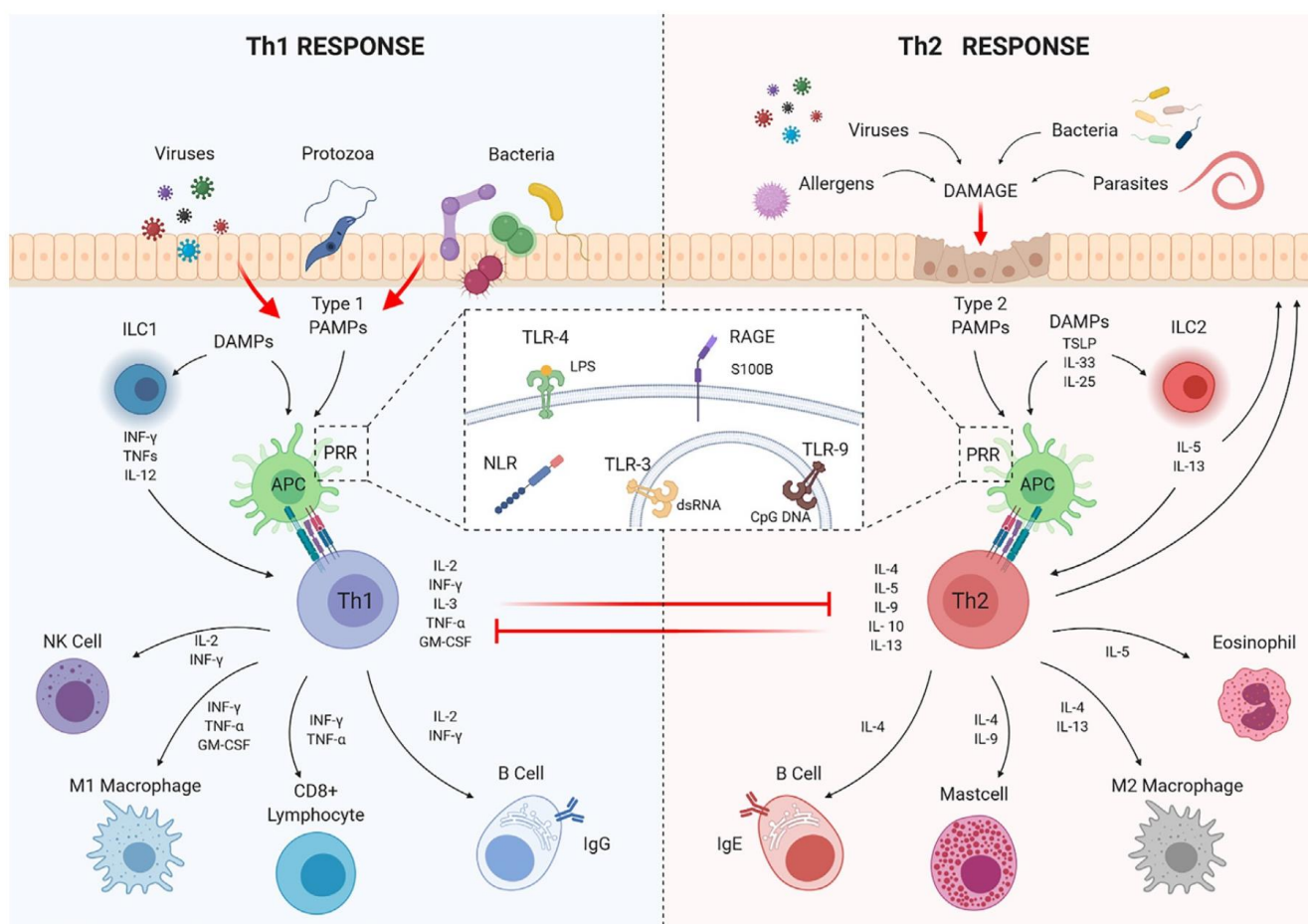
3.1 Th2型炎症疾病：最新发病机制梳理及最新机制进展更新

Th1和Th2细胞是两种不同类型的T辅助细胞，它们在免疫系统中发挥着不同的作用。Th1细胞主要参与细胞介导的免疫反应，而Th2细胞则主要参与体液免疫反应。

Th1细胞主要负责细胞免疫，对抗细胞内的微生物，如细菌和病毒。Th1细胞主要针对细胞内微生物（如细菌和病毒）产生免疫反应。它们分泌的主要细胞因子包括干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素2 (IL-2)。这些细胞因子能够激活巨噬细胞和CD8 T细胞，从而增强机体对细胞内病原体的抵抗力。此外，Th1细胞还可以通过产生氧自由基直接杀死细胞内的病原体。Th1免疫以细胞免疫为核心，过度激活会导致针对自身组织或慢性感染的免疫攻击，主要和自身免疫疾病和慢性感染性疾病有关，比如类风湿关节炎，多发性硬化症，克罗恩病等。

Th2细胞主要负责体液免疫，对抗寄生虫和毒素等，在帮助身体排出寄生虫、维持皮肤和粘膜的屏障功能以及平衡Th1免疫反应方面发挥重要作用。Th2免疫反应通常从先天免疫开始，上皮细胞和先天淋巴细胞（如树突状细胞和巨噬细胞）被激活；然后过渡到适应性免疫，激活T细胞和B细胞，产生IgE抗体。Th2细胞释放的IL-4、IL-5、IL-9和IL-13等细胞因子可以启动并维持过敏性炎症，促进IgE抗体的生成，并调节上皮屏障。如果Th2细胞过度活跃，可能会导致过敏性疾病，比如哮喘和特应性皮炎。Th2细胞主要针对寄生虫病和毒素，它在将寄生虫和幼虫从内部组织排出体腔和体外、维持微生物丰富的皮肤和粘膜上皮屏障以及抵消Th1免疫反应的害处。在Th2免疫反应起始于先天性免疫，上皮细胞与先天淋巴细胞（ILCs，包括树突状细胞、巨噬细胞等）被激活；随后过渡至适应性免疫，激活T/B细胞并诱导IgE抗体生成。IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13，通过 T 细胞、嗜酸性粒细胞和 ILC2s 启动并维持过敏性炎症；促进IgE类别转换；打开上皮屏障。Th2免疫以体液和过敏炎症位特征，其过度激活主要引起哮喘，特应性皮炎等。

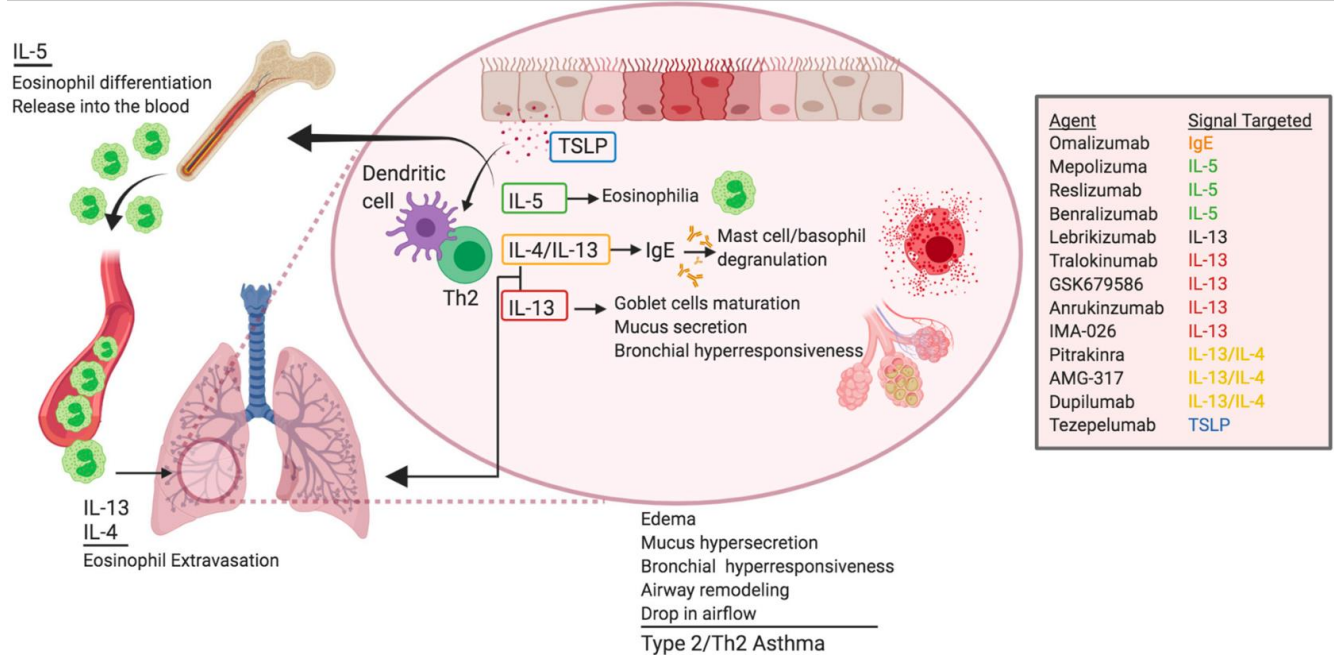
图17: Th1和 Th2 介导的炎症反应与主要设计的免疫相关的细胞群示意图



资料来源: Translational Autoimmunity, 2022

Th2细胞（T辅助细胞2，属于CD4+ T细胞）在一种特定的炎症通路中扮演关键角色。Th2可以分泌IL-4、IL-5和IL-13，而这些细胞因子能够刺激2型免疫反应。这种反应表现为产生高浓度的IgE抗体和嗜酸性粒细胞的增加。2型免疫是一种特殊的免疫反应，它包括先天性免疫和适应性免疫，有助于在黏膜表面形成免疫屏障，清除病原体。近年来的研究表明，2型炎症通路在过敏性疾病的发病过程中起着重要作用。通路描述的是Th2细胞（T helper 2，属于CD4+ T细胞）扮演关键角色的一种炎症通路。过敏原特异性T辅助细胞2（Th2）在过敏性哮喘的发病过程中起着核心作用。Th2细胞在过敏性哮喘的发病过程中起着核心作用。因此，80%的儿童和60%的成人哮喘病例都与Th2细胞对呼吸道过敏原的不当反应有关。

图18: Th2介导的2型炎症性呼吸系统疾病的主要发病机制和开发的靶点及代表药物



资料来源: *Frontiers in Immunology*, 2021

3.2 鼻科 (ENT耳鼻喉科) 应用市场

慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP):

慢性鼻窦炎 (Chronic Rhinosinusitis, CRS) 的临床体征与流行病学: CRS是发生于鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病。其发病与微生物、鼻腔局部功能异常、呼吸道和消化道疾病以及免疫功能异常等因素相关。根据《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 (2018)》(简称CPOS-2018) 的分类法, 将CRS分为伴鼻息肉 (CRSwNP) 及不伴鼻息肉 (CRSSNP) 两种临床类型。一项全国多中心CRS流行病学调查数据表明, 中国人群CRS总体患病率为8%。儿童及成人均可罹患CRS, 但多见于中、青年人群占有慢性鼻窦炎患者约15%-25%。慢性鼻窦炎是发生与鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病, 主要表现为鼻塞、流涕、头面部肿痛等症状。慢性鼻窦炎包括伴鼻息肉和不伴鼻息肉两个亚型。在过去糖皮质激素结合内镜鼻窦手术的联合治疗是CRSwNP金标准, 但20%的患者须再次手术。慢性鼻窦炎是一种难以治疗的疾病, 患者通常需要适当的长期治疗计划以控制症状。

生物制剂作为CRSwNP常规治疗的补充方法。近年来, 以单克隆抗体为代表的生物制剂进入CRSwNP治疗领域, 主要针对2型炎症的效应产物: IL-4、IL-13、IgE及其受体。生物制剂治疗CRSwNP需满足以下多个条件, 包括生物标志物指标检测符合2型炎症特性、需口服糖皮质激素治疗、生活质量显著下降和嗅觉明显下降。目前的观点是生物制剂作为CRSwNP常规治疗的补充方法。该药物已经进入《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 (2024)》。

图19: 未来康悦达CM310在中国不同适应症的销售爬坡及峰值预测



资料来源: 康诺亚招股说明书

CRS作为一种慢性疾病, 给患者造成经济、学习、工作以及对身心健康方面的沉重负担。而在共患疾病方面, CRS与AR及哮喘的关系密切。全球变态反应与哮喘欧洲协作网 (GA2LEN) 2012年在欧洲12个国家进行的流行病学调查发现, CRS患者哮喘的患病率比非CRS患者高2倍以上。而中国流行病学调查数据统计显示, CRS患者中11.2%伴哮喘, 27.3%伴AHR。CRS的主要病理表现为炎性细胞浸润、组织水肿、胶原沉积、黏液腺体增生、鳞状上皮化生。目前越来越多的研究表明CRSwNP和CRSSNP二者在免疫病理学、治疗及预后方面有很大差异。

涉及2型炎症的CRS包括CRSwNP、嗜酸性粒细胞性CRS (eCRS)、过敏性真菌性鼻窦炎 (AFRS) 等。综合国内及国外的分类法, 可以发现eCRS和CRSSNP、CRSwNP之间存在交叉。即无论是CRSwNP或CRSSNP, 其上皮下游可以表现为2型炎症, 但就CRSwNP而言, 有些微生物组释放的超抗原 (如金黄色葡萄球菌超抗原) 可以跳过APC抗原提呈环节而直接激活T细胞。

CRS的靶向治疗: CRS的诊疗方案指导意见来源于CPOS-2020和EPOS-2020, 常规治疗方案包括鼻用糖皮质激素、鼻内镜手术、抗感染及抗过敏对症治疗、黏液促排剂、盐水鼻腔冲洗等治疗。有关应用生物制剂靶向治疗CRS的问

题，在EPOS-2020中有较详细说明，其主要评估的条件在于双侧鼻息肉且有鼻内镜手术史的患者。以此为基础，EPOS-2020对CRSwNP患者生物制剂的应用标准提出详细评估指标。

- 一些临床研究表明：贝那利珠单抗（Fasenra）、瑞替珠单抗（Cinqair）等生物制剂在CRSwNP患者中有疗效。在一项贝那利珠单抗治疗重度CRSwNP患者的临床III期试验中，经过40周的治疗，贝那利珠单抗组相比安慰剂组，鼻息肉评分（NPS评分）和鼻塞评分（NBS）均得到显著改善；此外，第40周时贝那利珠单抗组患者嗅觉评分的改善也具有统计学意义。
- CM310达到对CRSwNP药物性息肉切除和鼻塞症状缓解：首次用药2周之后即能快速缩小鼻息肉，4周后嗅觉明显恢复，鼻部综合症状显著改善。治疗24周后，81%的患者鼻息肉缩小至少50%，42%的患者可以达到药物性息肉切除，70%的患者鼻塞症状明显缓解。安全性良好，不良反应发生率与安慰剂组相当，主要是轻中度AE。

季节性过敏性鼻炎（SAR）：

过敏性鼻炎治疗仍存在巨大的未满足的临床需求。研究表明，即便规律使用鼻用糖皮质激素（INCS）和抗组胺药治疗，仍有62%的中、重度过敏性鼻炎患者症状未能得到有效控制。康悦达（司普奇拜单抗）是全球首个获批用于治疗经鼻用糖皮质激素联合抗组胺药物治疗后症状控制不佳的成人中重度季节性过敏性鼻炎的IL-4Rα生物制剂。

过敏性鼻炎（AR）的临床分类

2.2型炎症在AR发病机制中的作用：I型变态反应一般可分为两个阶段，即EPR（早期相反应）和LPR（晚期相反应）。鼻痒、打喷嚏、流鼻涕主要是由组胺释放所引起，为典型的EPR，通常发生在接触过敏原几分钟内。LPR的症状（特别是鼻塞）主要是由EOS释放的炎性介质所引起，这些介质被2型细胞因子（如IL-4、IL-5和IL-13）募集和激活。

（1）EPR：AR患者鼻黏膜上皮内有丰富的肥大细胞，当再次接触过敏原时肥大细胞很容易被激活。肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的过敏原特异性IgE-FcεRI复合物被特定的过敏原交联，触发炎性介质（储存在细胞质颗粒中的介质如组胺）的分泌，这些介质共同导致血管扩张、血管通透性增加、黏液分泌，以及刺激感觉神经。当AR患者接触到过敏原时，鼻腔内的肥大细胞会被激活。这些细胞会释放一种叫做组胺的化学物质，导致血管扩张、黏液分泌增加，以及刺激感觉神经，从而引起鼻痒、打喷嚏和流鼻涕。这些症状通常在接触过敏原后的几分钟内出现。

（2）LPR：组胺等炎性介质的释放诱导血管内皮细胞、上皮细胞等表达或分泌黏附分子、趋化因子及细胞因子等，募集和活化EOS等免疫细胞，导致炎性介质的进一步释放，炎症反应持续和加重，鼻黏膜出现明显组织水肿导致鼻塞，这一过程称为LPR。MBP诱导上皮细胞损伤，而Th2细胞因子（IL-4、IL-5和IL-9）刺激更多的IgE产生、杯状细胞增生和黏液产生。当鼻黏膜暴露于过敏原时，过敏原被APC（主要是DC）捕获和处理，并提呈给幼稚的T细胞。然后，幼稚的T细胞分化成Th2细胞，产生IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子。IL-4、IL-13以及Th2细胞和B细胞中匹配的共刺激分子，促进B细胞类型转换，产生过敏原特异性IgE。IgE与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的FcεRI结合，导致这两种细胞产生LTs、PGD2和PAF等炎性介质。组胺等化学物质的释放会进一步激活其他免疫细胞，如嗜酸性粒细胞（EOS）。这些细胞会释放更多的炎性介质，导致炎症反应持续和加重。这会引发鼻黏膜肿胀，导致鼻塞。此外，某些细胞因子（如IL-4、IL-5和IL-13）会刺激更多的IgE抗体产生，进一步加剧炎症反应。

（3）AR的靶向治疗：AR的现有治疗方法包括避免接触过敏原、药物治疗（鼻用TCS、抗组胺药、TLs受体拮抗剂等）和特异性免疫治疗等。近年来开始尝试生物制剂治疗，以期对上述疗法效果不佳的难治性AR患者提供新的治疗选择。

康诺亚CM310针对SAR，发表在Nature Medicine的三期临床研究结果

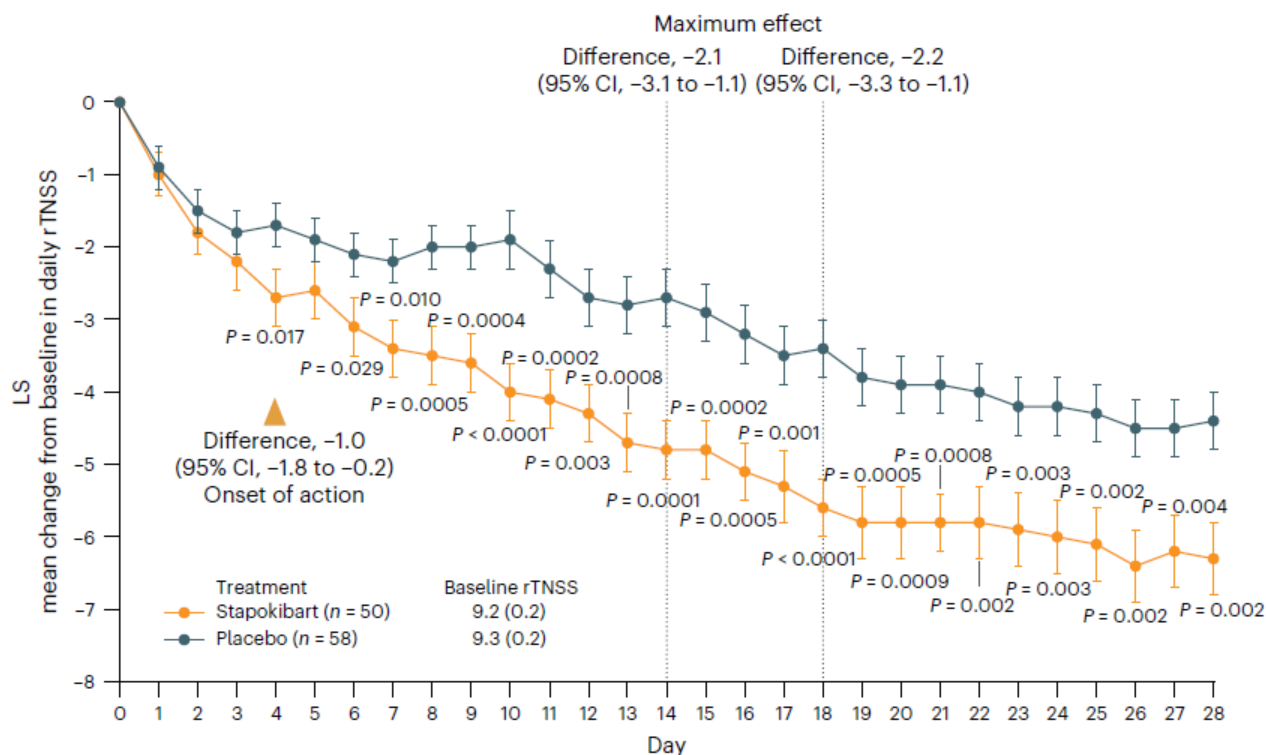
2025年4月4日，北京同仁医院张罗教授团队在国际顶级期刊《自然·医学》（Nature Medicine）发表突破性研究成果——《司普奇拜单抗治疗中重度季节性过敏性鼻炎：一项随机3期试验》（Stapokibart for moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis: a randomized phase 3 trial）。这是全球范围内首次报告基于IL-4Rα靶点的生物制剂治疗季节性过敏性鼻炎的研究成果，亦是中国科学家在过敏性鼻炎领域取得的引领世界的创新性新成果。

研究团队使用每日回顾性鼻部症状总分（rTNSS）来评估过敏性鼻炎患者的鼻部症状（包括打喷嚏、流鼻涕、鼻塞等）严重程度（总分为0-12分，分数降低代表症状减轻），从而揭示患者的症状变化情况。

- 强效持续控制鼻部症状：治疗4天，司普奇拜单抗组患者每日回顾性鼻部症状总分（rTNSS）较基线下降2.7分，改善显著优于安慰剂组；治疗2周，患者每日rTNSS较基线下降3.6分，较安慰剂组显著降低1.3分，累计62%的患者达到鼻部症状轻或无（rTNSS各症状评分均≤1分）；治疗4周，患者每日rTNSS较基线下降4.9分，较安慰剂组显著降低1.7分，累计84%的患者达到鼻部症状轻或无。

- 快速缓解鼻塞：治疗2天，司普奇拜单抗组患者鼻塞症状较安慰剂组显著改善。7天内实现鼻腔通气的患者累计达到72%；2周和4周内实现鼻腔通气的患者累计分别高达86%和94%。

图20：康悦达CM310在针对SAR适应症的中国三期试验疗效数据



资料来源：Nature Medicine 2025

- 在安全性方面，没有受试者出现炎症不良事件，治疗组不良事件发生率与安慰剂组相当，最常见不良事件为上呼吸道感染（18%）、尿路感染（8%），且均为轻中度。这项临床试验首次证实了 IL-4R α 单抗在季节性过敏中的疗效，表明季节性短期用药即可实现症状控制。

图21：康悦达CM310在针对SAR适应症的中国三期试验安全性数据

Event	Number of patients (%)	
	Stapokibart (n=50)	Placebo (n=58)
Any TEAEs ^a	26 (52.0)	27 (46.6)
SAEs ^b	0	0
Treatment-related TEAEs	7 (14.0)	5 (8.6)
TEAEs leading to treatment discontinuation	0	1 (1.7)
TEAEs leading to death	0	0
TEAEs occurring in $\geq 5\%$ of either group ^c		
Upper respiratory tract infection	9 (18.0)	7 (12.1)
Urinary tract infection	4 (8.0)	1 (1.7)
Hyperuricemia	2 (4.0)	4 (6.9)
Hyperlipidemia	1 (2.0)	4 (6.9)
Cough	1 (2.0)	3 (5.2)

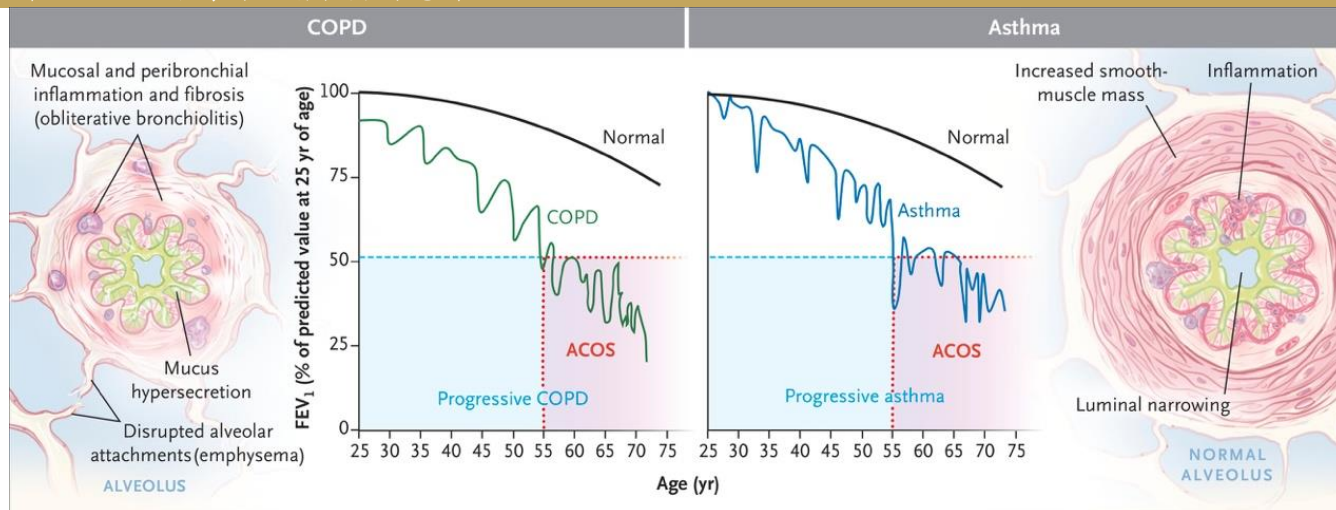
资料来源：Nature Medicine 2025

3.3 呼吸科应用市场

呼吸系统由上下气道、肺组织和供应它们的血管组成。肺部为空气和血液之间的屏障，但呼吸系统也容易受到各种疾病的侵袭，其中大部分是由环境刺激物引起的。全世界大约每12人中就有1人患有哮喘或慢性阻塞性肺疾病（COPD）。

- 哮喘是一种慢性炎症性肺部疾病，患者会出现气道狭窄，因全身气道阻塞而出现呼吸困难、胸闷、咳嗽和喘息等症状，表现为整个生命容量的流速下降和1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second, FEV1）减小，通常在发作后会完全恢复。这种气道阻塞主要是平滑肌痉挛造成的，但气道粘液和炎症浸润也是原因之一。哮喘影响各个年龄段的人，通常从儿童时期开始。据估计，全球有3.5亿多人患有哮喘。哮喘的症状是偶发性的，包括咳嗽、喘息和胸闷，可能由病毒、运动或接触冷空气等刺激引发。这些刺激会促使肥大细胞释放组胺和白三烯，产生粘液分泌和炎症。目前已有四种此类药物获得批准，其他药物也在后期开发阶段。
- 据估计，全球有6500万人患有COPD。COPD通常在40至45岁以上的人群中出现症状，表现为呼吸困难，常伴有慢性咳嗽、咳痰、喘息或上述症状的合并出现。慢性阻塞性肺病主要由吸烟引起，但被动吸烟、空气污染和职业暴露也可导致该病。药物治疗无法逆转肺组织和气道的潜在瘢痕，但可以缓解症状，减少病情恶化和住院次数。根据世界卫生组织，COPD已经成为人类的第三大死因，约有11%的人死于COPD。预计未来40年COPD的患病率将不断增加，到2060年每年可能会有超过540万人死于COPD及其相关疾病。2018年王辰院士在《The Lancet》上发表的研究显示，我国就有近1亿COPD患者，40岁以上成人COPD患病率达13.7%。
- COPD的发病机制复杂、尚未完全阐明。COPD是一种气道炎症性疾病，尤其影响小气道。COPD通常涉及两种相关疾病：慢性支气管炎（不可逆转的粘膜炎症）和肺气肿（肺组织破坏）。慢性支气管炎患者的气道，尤其是粘液分泌器官有炎症浸润，而肺气肿患者的肺泡组织破坏区域附近有炎症细胞集群。慢性支气管炎和肺气肿常常同时存在，但也有患者以其中一种表型为主。吸入烟草烟雾等有害颗粒或气体可引起气道氧化应激、炎症反应以及蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种途径参与COPD发病。多种炎症细胞参与COPD的气道炎症，包括巨噬细胞、中性粒细胞，以及Tc1、Th1、Th17和ILC3淋巴细胞等。在一些患者中，EOS、Th2细胞或ILC2细胞也可能增加。所有这些炎症细胞与上皮细胞和其他结构细胞一起释放多种炎症介质，造成肺损伤。

图22: COPD和哮喘的发病过程示意图



资料来源：新英格兰医学杂志，2015

Th2是CD4+ T细胞的一个亚群，主要通过分泌以下细胞因子发挥作用：

- IL-4：诱导B细胞产生IgE（过敏反应的关键抗体）；
- IL-5：激活嗜酸性粒细胞（参与抗寄生虫免疫和过敏）；
- IL-13：促进黏液分泌、气道高反应性（如哮喘）；
- IL-9、IL-25等：协同放大2型免疫应答。

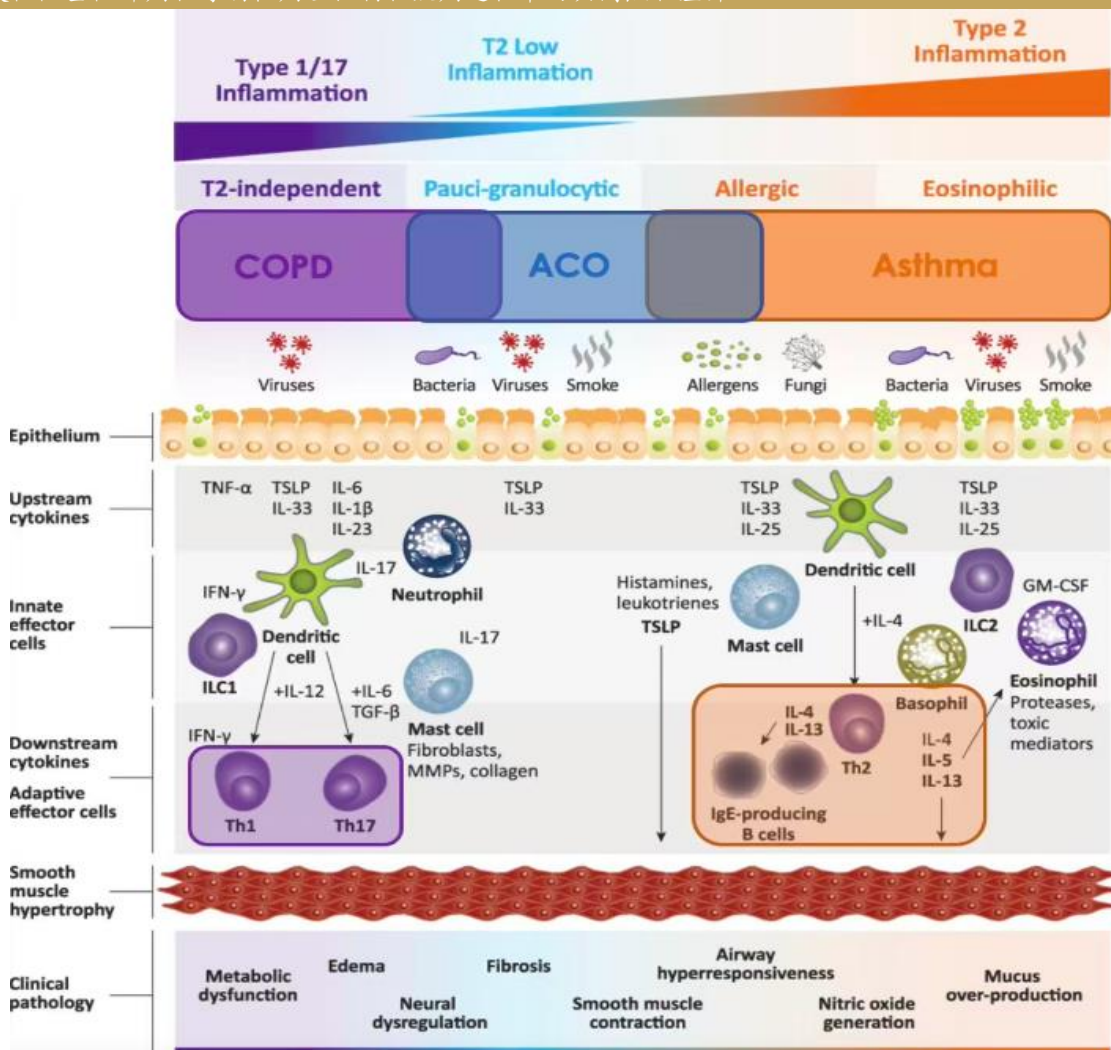
哮喘的治疗

全球哮喘防治倡议组织（Global Initiative for Asthma, GINA）的哮喘治疗目标是为患者实现最佳的长期治疗效果，包括控制症状，最大限度地降低与哮喘相关的死亡、病情恶化、持续气流受限和治疗副作用的风险。

疾病机理：2型炎症在哮喘病理生理学中表现为复杂多样，主要可分为以下几个方面：

- **上皮屏障功能障碍：**这是2型炎症性气道疾病的共有病理生理学特征。气道上皮屏障的破坏使环境因子（细菌、病毒、真菌、污染物及过敏原等）更易通过上皮组织引发免疫应答，在环境因素刺激下，受到损伤的上皮细胞释放TSLP、IL-25和IL-33等预警素样细胞因子。
- **黏液腺高分泌：**慢性气道炎症使Th2细胞、ILC2及EOS在气道上皮下游聚集并分泌2型细胞因子，促使杯状细胞增生，进而导致表面上皮黏蛋白分泌增多。
- **平滑肌功能改变：**IL-13在改变气道平滑肌功能上发挥重要作用。气道平滑肌细胞可表达的CD4+T细胞的细胞因子受体可与IL-13结合，产生的效应为平滑肌收缩和舒张运动。
- **气道重塑：**气道重塑是一个统称，代表哮喘患者气道上皮和黏膜下层发生的多种病理变化，并导致气道的永久性结构改变。
- **EOS活化和增殖：**IL-5是诱导EOS在骨髓中成熟的关键细胞因子，这一过程通过其与骨髓中EOS细胞膜表面的IL-5R结合而实现，在2型炎症性哮喘发病机制中，IL-5可以动员骨髓中EOS活化、增殖并维持其存活。

图23：慢性阻塞性肺病和哮喘在病理机制和疾病进程中的共同点和差异



资料来源：文献

药物治疗目标及主要方案:

治疗哮喘的药物可以分为**控制药物**和**缓解药物**,以及**重度哮喘的附加治疗药物**。控制药物需要每日使用或长期维持的药物,这些药物主要通过抗炎作用使哮喘维持临床控制,包括ICS、全身糖皮质激素、白三烯调节剂、长效 β 受体激动剂(long-acting β -agonists, LABA)、缓释22茶碱、色甘酸钠等。缓解药物又称急救药物,这些药物在患者有哮喘症状时按需使用,通过迅速解除支气管痉挛从而缓解哮喘症状,包括速效吸入和短效口服 β 受体激动剂、吸入性抗胆碱能药物、短效茶碱和全身糖皮质激素等。过去LAMA/LABA/ICS三联疗法虽能缓解症状,但无法逆转肺功能下降,且30%患者仍频繁急性加重。LAMA(Long-acting Muscarinic Antagonist, 长效抗胆碱能药物)、LABA(Long-acting β 2-adrenoceptor Agonist, 长效 β 2受体激动剂)和ICS(Inhaled Corticosteroids, 吸入性皮质类固醇)是用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)的三类主要药物。

低剂量ICS可以与某些快速起效的缓解药物组成复合制剂,称为抗炎缓解药物(Anti-Inflammatory Reliever, AIR),如低剂量ICS-福莫特罗和ICS-沙丁胺醇复合制剂,在患者出现症状、运动或暴露于过敏原前可以按需吸入AIR。AIR能迅速缓解哮喘症状且同时抗炎。

GINA 2025定义重度哮喘为:在坚持使用高剂量吸入糖皮质激素-长效 β 2受体激动剂(ICS-LABA)治疗后,并去除其他相关因素后,仍未得到控制的哮喘;或当高剂量治疗方案减量时发生急性发作的哮喘。重度哮喘的附加治疗药物:主要为生物靶向药物,如抗IgE单克隆抗体、抗IL-5单克隆抗体、抗IL-5受体 α (IL-5R α)单克隆抗体、抗IL-4受体 α (IL-4R α)单克隆抗体、抗胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)单克隆抗体等。

对明确**2型炎症表型的哮喘**,临床上考虑靶向2型炎症的生物制剂附加治疗方案,生物制剂药物都是通过靶向哮喘的炎症途径来发挥作用,它们可以减少炎症细胞的活性或数量,从而减轻哮喘症状和减少急性发作。

- **抗免疫球蛋白E(IgE)单抗**治疗重度过敏性哮喘:与游离IgE结合,降低游离IgE水平,下调受体的表达。代表性药物奥马珠单抗(Omalizumab, Xolair),它通过阻断IgE与其受体结合来减少过敏反应,从而减轻哮喘症状和减少急性发作。
- **抗白介素(IL)-5或抗IL-5R α** 治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘(SEA):与IL-5或IL-5受体亚基结合,它通过减少嗜酸性粒细胞的数量来减轻炎症,从而减少哮喘的加重发作和改善症状控制。代表性药物有美泊利单抗(Mepolizumab, Nucala),瑞斯利珠单抗(Reslizumab, Cinquaero)和本瑞利珠单抗(Benralizumab, Fasenra)。**抗白介素5受体(IL-5受体)**,代表药物为本瑞利珠单抗(商品名:Fasenra),瑞斯利珠单抗(商品名:Cinquaero)。
- **IL-4和抗IL-13的单克隆抗体**,它通过阻断这两种炎症因子的信号传导来减少2型炎症,从而减少哮喘的加重发作、改善症状和肺功能,代表性药物有杜匹鲁单抗(Dupilumab, Dupixent)。Dupilumab对于外周血嗜酸性粒细胞计数不同的患者都有效。

慢性阻塞性肺病(COPD)历史上该疾病领域主要的药物集中在三家企业:阿斯利康、勃林格殷格翰和葛兰素史克。早期的单方制剂逐步过渡至目前的二联/三联FDC(fixed dosed combination, 固定剂量组合)产品为主,但随着新靶点的发现,未来格局有望打破。

- 6月26日,美国FDA批准Verona公司的Ohtuvayre(ensifentrine)上市,作为维持疗法治疗慢性阻塞性肺病(COPD)成人患者。Verona新闻稿指出,该药是COPD治疗领域近20年以来首个获批上市的新机制吸入制剂。该公司刚被默沙东以100亿美金收购。
- 7月3日,赛诺菲Dupixent针对COPD获欧洲药品管理局(EMA)批准作为以血嗜酸性粒细胞水平升高为特征的不受控制的慢性阻塞性肺病(COPD)患者的附加维持治疗,成为COPD治疗领域的首个获批生物制剂。
- IL-33抑制剂itepekimab针对中重度COPD患者的研究(NCT03546907, n=343)结果发现在既往吸烟者亚组中,可减少52周中重度COPD急性发作年率。而另一种IL-33抑制剂MSTT1041A也进行了针对中重度COPD患者的研究(NCT03615040, n=81),结果尚未发表。

图24: COPD领域指南梳理的目前主要治疗药物

Generic Drug Name	Inhaler Type	DELIVERY OPTIONS			Duration of Action
		Nebulizer	Oral	Injection	
BETA ₂ -Agonists					
Short-acting (SABA)					
Fenoterol	MDI	✓	pill, syrup		4-6 hours
Levalbuterol	MDI	✓			6-8 hours
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	pill, syrup, extended release tablet	✓	4-6 hours 12 hours (ext. release)
Terbutaline	DPI		pill	✓	4-6 hours
Long-acting (LABA)					
Arformoterol		✓			12 hours
Formoterol	DPI	✓			12 hours
Indacaterol	DPI				24 hours
Olodaterol	SMI				24 hours
Salmeterol	MDI & DPI				12 hours
Anticholinergics					
Short-acting (SAMA)					
Ipratropium bromide	MDI	✓			6-8 hours
Oxitropium bromide	MDI				7-9 hours
Long-acting (LAMA)					
Acclidinium bromide	DPI				MDI 12 hours
Glycopyrronium bromide	DPI		solution	✓	12-24 hours
Tiotropium	DPI, SMI, MDI				24 hours
Umeclidinium	DPI				24 hours
Glycopyrronium		✓			12 hours
Revefenacin		✓			24 hours
Combination Short-Acting Beta ₂ -Agonist Plus Anticholinergic in One Device (SABA+SAMA)					
Fenoterol/ipratropium	SMI	✓			6-8 hours
Salbutamol/ipratropium	SMI, MDI	✓			6-8 hours
Combination Long-Acting Beta ₂ -Agonist Plus Anticholinergic in One Device (LABA+LAMA)					
Formoterol/acclidinium	DPI				12 hours
Formoterol/glycopyrronium	MDI				12 hours
Indacaterol/glycopyrronium	DPI				12-24 hours
Vilanterol/umeclidinium	DPI				24 hours
Olodaterol/tiotropium	SMI				24 hours
Methylxanthines					
Aminophylline			solution	✓	Variable, up to 24 hours
Theophylline (SR)			pill	✓	Variable, up to 24 hours
Combination of Long-Acting Beta ₂ -Agonist Plus Corticosteroid in One Device (LABA+ICS)					
Formoterol/beclometasone	MDI, DPI				12 hours
Formoterol/budesonide	MDI, DPI				12 hours
Formoterol/mometasone	MDI				12 hours
Salmeterol/fluticasone propionate	MDI, DPI				12 hours
Vilanterol/fluticasone furoate	DPI				24 hours
Triple Combination in One Device (LABA+LAMA+ICS)					
Fluticasone/umeclidinium/vilanterol	DPI				24 hours
Beclometasone/formoterol/glycopyrronium	MDI, DPI				12 hours
Budesonide/formoterol/glycopyrrolate	MDI				12 hours
Phosphodiesterase-4 Inhibitors					
Roflumilast			pill		24 hours
Mucolytic Agents					
Erdosteine			pill		12 hours
Carbocysteine†			pill		
N-acetylcysteine†			pill		

资料来源: GOLD (Global Initiative for chronic Obstructive lung Disease, 慢性阻塞性肺疾病全球倡议) 2024指南

4. 其它潜在靶点：IL-13、TSLP、OX40L

4.1 IL-13靶点

尽管研究显示多条免疫途径参与AD发生，但2型免疫反应的过度激活被认为是主要机制。目前，针对2型炎症反应的靶向治疗已取得了很大进展，如单克隆IL-4、IL-13、IL-22和IL-31受体抗体、磷酸二酯酶-4（PDE4）抑制剂和JAK抑制剂等。目前美国食品药品监督管理局（FDA）已批准用于AD治疗的生物制剂分别是度普利尤单抗和曲罗芦单抗（tralokinumab）。另外两类是小分子药物，分别为JAK抑制剂和PDE4抑制剂。同样，研究2017年Dupixent在全球上市阶段，其它MNC在同领域的占位，我们看到很多企业在IL-13靶点做了很多布局。

图25：2017年Dupixent上市获批于AD时，全球其它大型药企针对AD开发的具体靶点和后续的临床及审批结果

Modality	Drug	Lead developer	Target	Dev. Status in 2017	Approval status in AD indication
Biologics	Dupixent (dupilumab)	Regeneron	IL-4Ra	Approved in Mar 2017	Approved in Mar 2017
	Tralokinumab	AstraZeneca/Leo	IL-13	Phase 2 completed	Initially approved for adults in Dec 2021 FDA expanded to adolescents aged 12-17 in Dec 2023
	Lebrikizumab	Roche Lilly/Dermira	IL-13	Phase 2 completed	Roche sold lebrikizumab to Dermira for \$80 million. Lilly acquired Dermira for \$1.1 billion in 2020. FDA approved in AD on 2024/9/13
	APG777	Apogee	IL-13		Phase 2 part A completed.
	Nemolizumab	Chugai/Galderma	IL-31R	Phase 2 published	FDA approved in AD on 2024/12/15 followed August 2024 in prurigo nodularis
	Stelara (stekinumab)	Janssen	IL-12/23p40	Phase 2 published	
	ILV-094	Pfizer	IL-22	Phase 2 completed	
	Tezepelumab	AstraZeneca	TSLP	Phase 2 completed	phase 2a failed: lack of significant improvement compared to placebo, and a subsequent phase 2b study was terminated due to lack of efficacy.
	Cosentyx (secukinumab)	Novartis	IL-17	In phase 2	
	GBR830	Glenmark	OX40	In phase 2	
	BMS-981164	Bristol-Myers Squibb	IL-31	Phase 1 completed	
	CNTO 7160	GSK	IL-33R	In phase 1	

资料来源：招商证券（香港）统计。部分早期资产，找不到后续具体相关开发计划

丹麦Leo Pharma是多年专注皮肤科领域的专家。其抗IL-13单克隆抗体曲罗芦单抗Tralokinumab（商品名Adtralza）完成了ECZTRA-1/2两项临床III期试验，初始剂量600mg，之后300mg QW，针对AD疗效与Dupixent相当。于2021年获欧盟和FDA批准上市，是全球首个靶向IL-13获批治疗AD的单克隆抗体。

Eli Lilly开发的Lebrikizumab（商品名Ebglyss）是一种抗IL-13单克隆抗体，与可溶性IL-13高亲和力结合。该药物从完成了临床IIb和临床3期结果来看，是IL-13的Best in class分子。

- IIb期临床试验中，lebrikizumab组在主要终点第16周的EASI显示出显著的剂量依赖性降低：每4周125 mg，-62.3%；每4周250 mg，-69.2%；每2周250 mg，-72.1%；安慰剂，-41.1%。一些停止使用Dupixent的患者可能会发现Ebglyss有效，而Ebglyss也能提供比Dupixent更长的给药频率。
- ADvocate 1和ADvocate 2是为期52周的随机、双盲、安慰剂对照、平行组III期研究，旨在评估lebrikizumab单药治疗中重度AD的成人和青少年（12-18岁，体重至少40公斤）患者的疗效。与安慰剂组相比，lebrikizumab组中在第16周时有主要结局反应 OIGA 患者百分比显著更高。在试验1中，lebrikizumab组43.1%的患者出现主要结局反应，而安慰剂组为12.7%（P<0.001）。

两款IL-13单抗的主要疗效数据在前文图5也有对比。此外，从注射频次来看，礼来在试验中引入Q4W的组，对比Dupixent Q2W的注射次数，四周给药一次方案提升患者依从性。

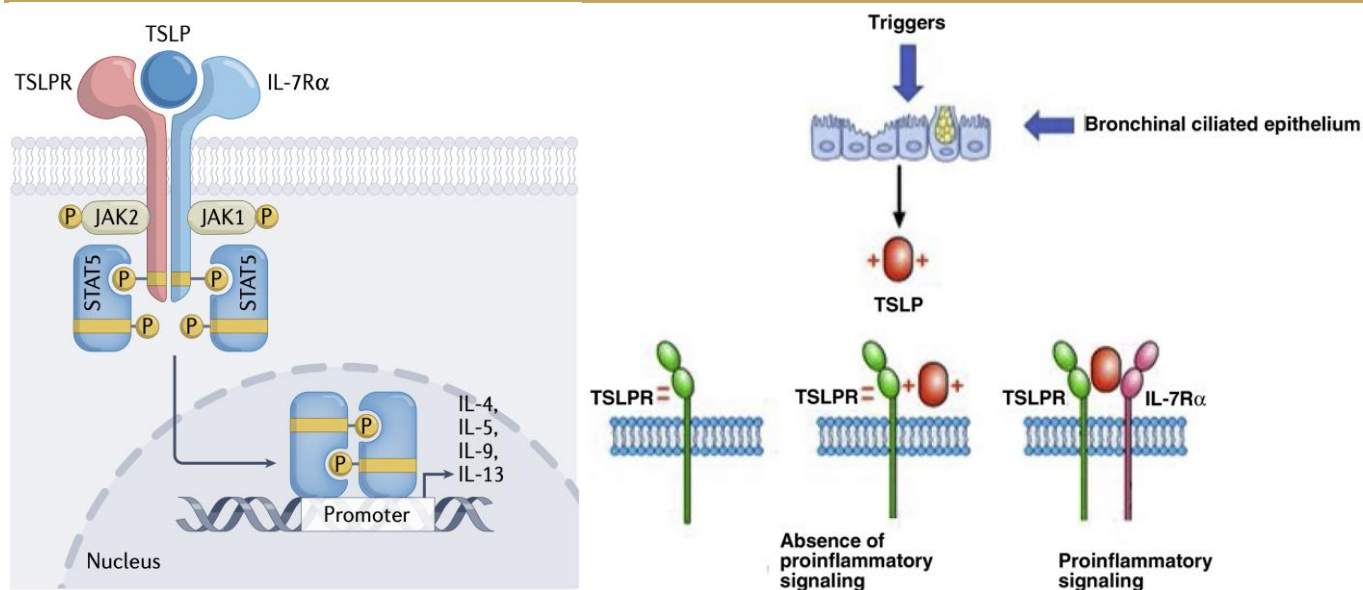
4.2 TSLP靶点

细胞因子胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 最初是在胸腺基质细胞系的上清液中检测到的，并证明它能支持 B 细胞系的长期生长，并能增强抗 CD3 抗体刺激下未分化胸腺细胞的增殖¹。后来的研究表明，它是 2 型免疫反应的关键介质，也是 T 辅助细胞 2 (TH2) 介导的疾病（包括哮喘和特应性皮炎）的促发因子。

TSLP 是一种与 IL-7 相似的细胞因子，隶属于 IL-2 家族。它能够通过激活树突状细胞 (DC)，促进 B 细胞和 T 细胞的增殖与分化，在多种疾病中具有重要作用。其通过与髓样树突状细胞 (mDC) 表面的特定受体结合，启动 JAK1/JAK2 信号通路，进而引导细胞内信号传递，促进与 Th2 相关的细胞因子的分泌。此外，Toll 样受体 (TLRs) 能够激活 NF- κ B 信号通路，进一步增强 TSLP

胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 是一种多效性细胞因子，在过敏性疾病与支气管哮喘的发生发展中起关键作用。该分子主要由上皮细胞分泌，具有强效免疫激活特性。TSLP 主要通过由 TSLP 受体 (TSLPR) 和白细胞介素-7 受体 α 链 (IL-7R α) 组成的三元复合物受体复合物结合发挥作用，激活下游复杂的信号通路。带正电荷的 TSLP 与带负电荷的 TSLP 受体 (TSLPR) 结合。然后，IL-7R α 与预先形成的 TSLP:TSLPR 二元复合物结合，从而形成 TSLPR:TSLP:IL-7R α 三元复合物，在共同表达 TSLPR 和 IL-7R α 的细胞中启动信号传导。各种细胞因子，如肿瘤坏死因子 α (TNF α) 和 IL-1 β (IL-1 β)，以及呼吸道病毒、细菌和真菌、机械损伤、过敏原、香烟烟雾和胰蛋白酶均可诱导 TSLP 在不同细胞中表达，其主要异构体长型 TSLP (lfTSLP) 在过敏性疾病患者气道上皮中呈现高表达特征，而短型 TSLP (sfTSLP) 的免疫调控机制仍需深入探究。TSLP 作用于广泛的靶细胞，包括嗜碱性粒细胞、肥大细胞、2 型天然淋巴细胞 (ILC2s)、成纤维细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞和 B 细胞。这些细胞共同产生白细胞介素 IL-4、IL-5 和 IL-13，从而导致以浆细胞激活、嗜酸性粒细胞扩增和气道高反应性为特征的哮喘诱导。鉴于 TSLP 在炎症级联反应中的上游调控作用，靶向抑制该分子已成为缓解过敏炎症相关症状的重要治疗策略。

图26：TSLP作用于过敏性炎症疾病的主要信号通路示意图



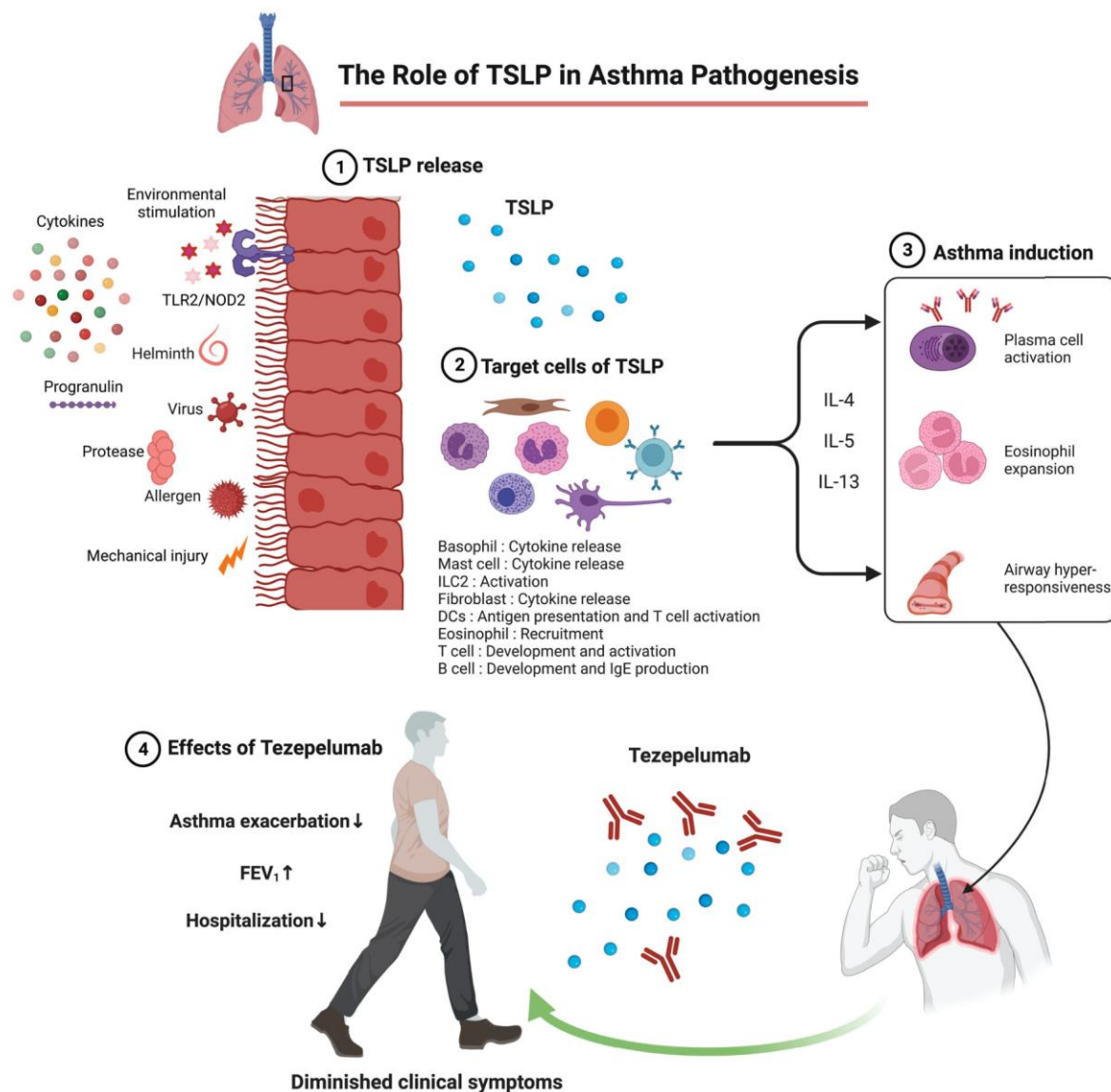
资料来源: Frontiers

阿斯利康开发的 Tezepelumab (商品名 Tezspire) 是一种人源化单克隆抗体，它通过阻断胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 与其受体的结合来发挥作用，也是该靶点的 First in class 产品。Tezepelumab 可与 TSLP 结合，从而阻断 TSLP 通过 Th2 途径和先天性免疫产生的所有效应。换句话说，通过阻断游离 TSLP，阻止 TSLP 与其受体结合，从而阻断 T2 途径。

TSLP 是一种在气道炎症级联反应中起关键作用的细胞因子，它在炎症的早期阶段被激活，并促进 Th2 细胞的分化和活化，从而引发 2 型炎症反应。Tezepelumab 通过阻断 TSLP，可以减少 Th2 细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 的产生，进而减少嗜酸性粒细胞的活性和数量，减轻气道炎症。相比之下，其他药物如奥马珠单抗 (Omalizumab, Xolair)、美泊利单抗 (Mepolizumab, Nucala)、瑞斯利珠单抗 (Reslizumab, Cinquaero) 和本瑞利珠单抗 (Benralizumab, Fasenra) 主要通过阻断特定的炎症介质如 IgE 或 IL-5 来减少炎症细胞的活性或数量。总的来说，

Tezepelumab的作用机制与其他药物不同，它在炎症级联反应的更上游起作用，通过阻断TSLP这一“警报素”来调节Th1和Th2免疫反应，而其他药物则主要通过阻断下游的炎症介质来发挥作用。这种独特的作用机制使得Tezepelumab能够对广泛的严重哮喘患者群体产生疗效，包括那些对现有生物制剂反应不佳的患者。

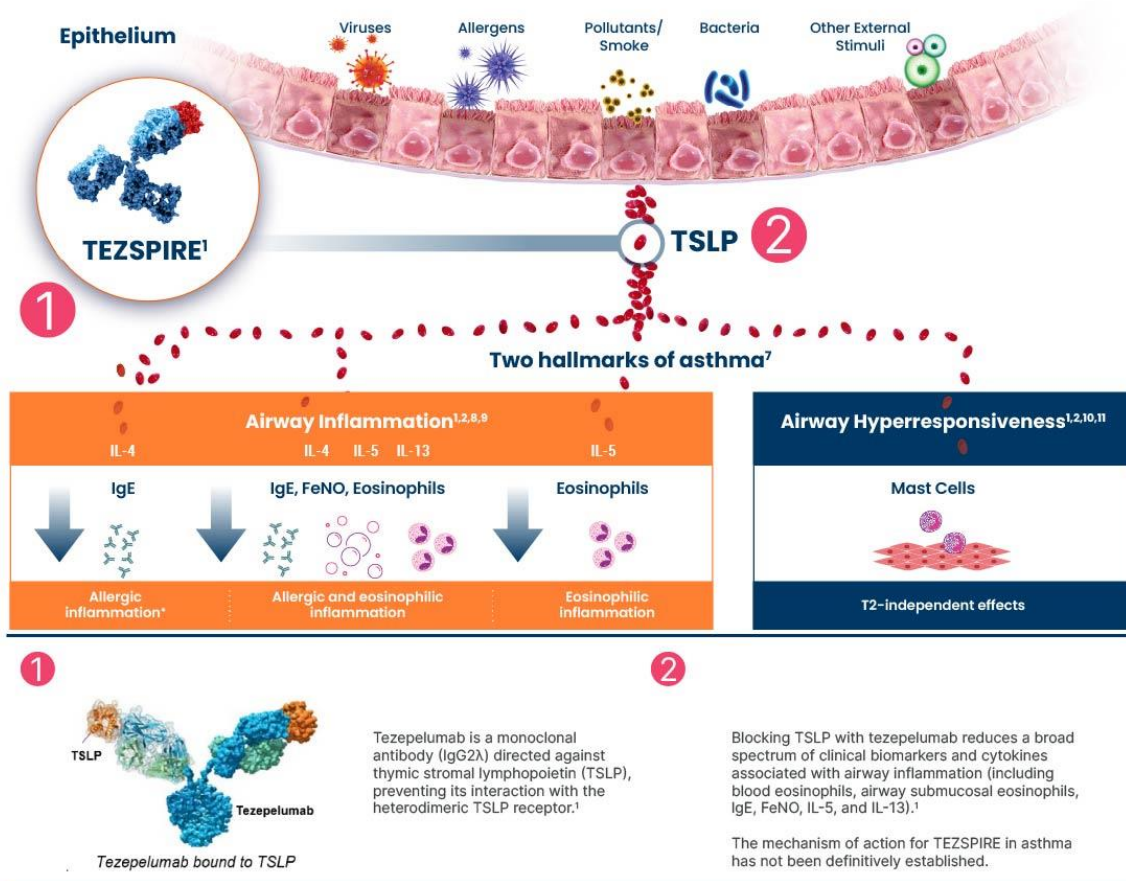
图27: TSLP在哮喘发病机制中的作用



资料来源: Clin. Transl. Med. 2023

Tezepelumab是一种特异性针对TSLP的抗体，可阻止 TSLP 与其异二聚体受体结合，并在与哮喘有关的炎症级联过程中破坏这种结合。用 TEZSPIRE (tezepelumab) 阻断 TSLP 可减少与气道炎症相关的多种生物标志物和细胞因子。能够减少哮喘加重的频率，并改善使用支气管扩张剂前的1秒用力呼气容积 (FEV1)，从而实现临床改善和降低住院率。TSLP作为治疗靶点主要归因于两点，一是Tezepelumab是唯一获批的TSLP单抗，用于严重哮喘，上市首年销售额就突破一亿美元。Tezepelumab作为目前为止唯一不依靠嗜酸性粒细胞计数的生物药，已实现靶点差异化突围。

图28：阿斯利康对TSLP单抗Tespire作用机制的阐述示意图



资料来源：AZ宣传资料

国内企业，我们观察到恒瑞于2023年将其TSLP单抗SHR1905的全球权益（除大中华区）对外授权给Aiolos Bio，最终该公司被GSK以14亿美元收购。和铂/科伦博泰也将TSLP抗体授权给Windward，做了NewCo。

OX40和OX40配体（OX40L）通路

近期OX40-OX40L作为一种共刺激免疫信号分子，也被发现对部分II型炎症疾病有直接作用。OX40是位于T细胞表面的一种受体，表达在调节T细胞和效应T细胞上。OX40L表达在过度激活的抗原呈递细胞（APC, Antigen Presenting Cell）和树突状细胞（DC, Dendritic Cell），内皮细胞（Endothelial Cell）和巨噬细胞（Macrophage）等。OX40与OX40L的结合能促进Th细胞的激活，导致II型炎症疾病相关信号的过度表达。

除此之外，IL-4、IL-33也能与过表达OX40L的突触细胞直接作用。在大部分AD患者身上，OX40过度被激活。

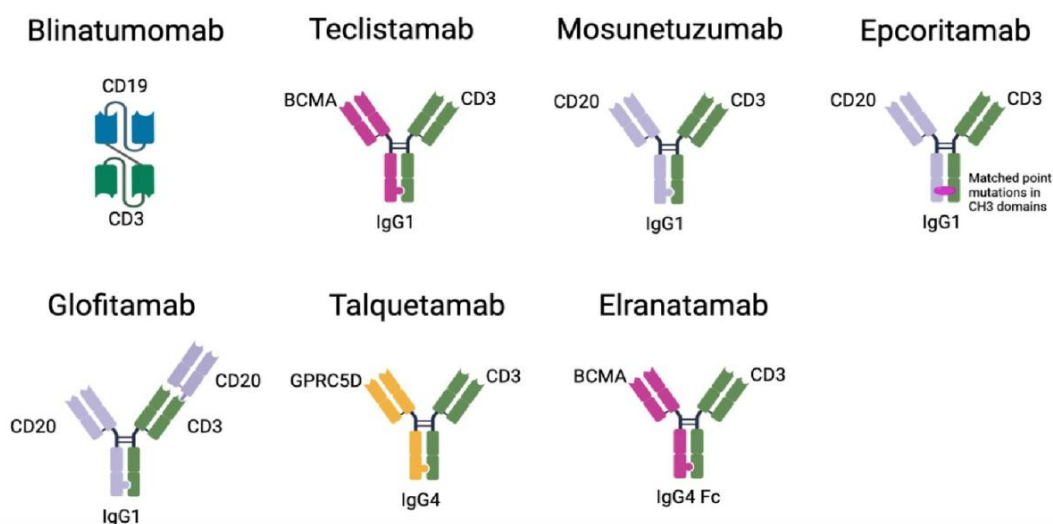
相关药物：Amgen Rocatinlimab和Sanofi Amlitelimab。限于篇幅，我们不做深入讨论。

5. NewCo和T细胞衔接器 (T Cell Engager) 的潜在机会

过去几十年来，针对肿瘤特异性抗原 (tumor-specific antigens, TSAs) 的单克隆抗体已被用于治疗实体瘤和血液系统恶性肿瘤，大大改善了患者的预后，并与手术、放疗和化疗一起成为癌症治疗的主要组成部分。单克隆抗体治疗的主要局限性在于必须在主要组织相容性复合体 (MHC) 和刺激分子上呈现靶抗原才能引起细胞毒性免疫反应。随着双特异性抗体 (BsAbs) 的出现，可以通过直接刺激细胞毒性T细胞来克服这些限制，从而限制肿瘤细胞的逃避。双特异性抗体 (BsAbs) 是一种新的治疗选择，它的出现促使双特异性抗体被纳入恶性肿瘤的治疗中，有关其疗效的试验数据也在迅速增加。**T细胞衔接器 (TCE)** 是一种创新的免疫治疗策略，旨在通过将T细胞引导至肿瘤细胞，从而增强免疫系统对癌细胞的攻击能力。TCE通过双特异性抗体 (BsAbs) 实现，这些抗体能够同时结合T细胞上的CD3分子和肿瘤细胞上的特定抗原，从而激活T细胞，使其直接攻击肿瘤细胞。这种方法不仅提高了治疗的特异性，还减少了对正常细胞的损害，为癌症治疗带来了新的希望。

双特异性抗体正被迅速纳入血液系统恶性肿瘤的治疗方案，目前已有七种该类疗法获得美国食品及药物管理局 (FDA) 批准，其中六种是在去年获得批准的，适应症涵盖多发骨髓瘤 (MM)，弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 等。

图29：目前FDA批准的七款TCE双抗

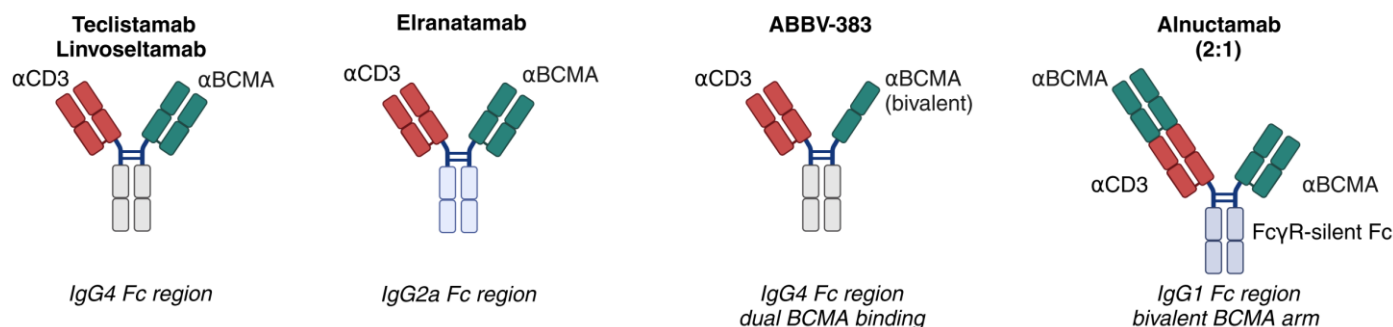


资料来源：文献。实际FDA已经批了8款，其中再生元公司于2025/7/2最新获批的双抗未列入统计

从靶点上区分包括BCMA×CD3、GPRC5D×CD3、CD20×CD3和FcRH5×CD3双特异性抗体。IgG经常被用作Fc区域骨架，其中IgG4减少Fc介导的免疫反应，最大限度地减少脱靶效应和毒性；与此相反，IgG1因其与Fc受体的强力结合和免疫效应功能的强力激活而受到青睐。

BCMA×CD3双特异抗体：BCMA是TNF受体超家族成员；在正常B细胞向浆细胞分化的过程中发挥关键作用，在多发骨髓瘤细胞上高度表达。同时成熟B细胞、正常浆细胞和浆细胞树突状细胞也有表达。

图30：目前针对BCMA×CD3靶点在开发的TCE双抗，分子设计上的差异



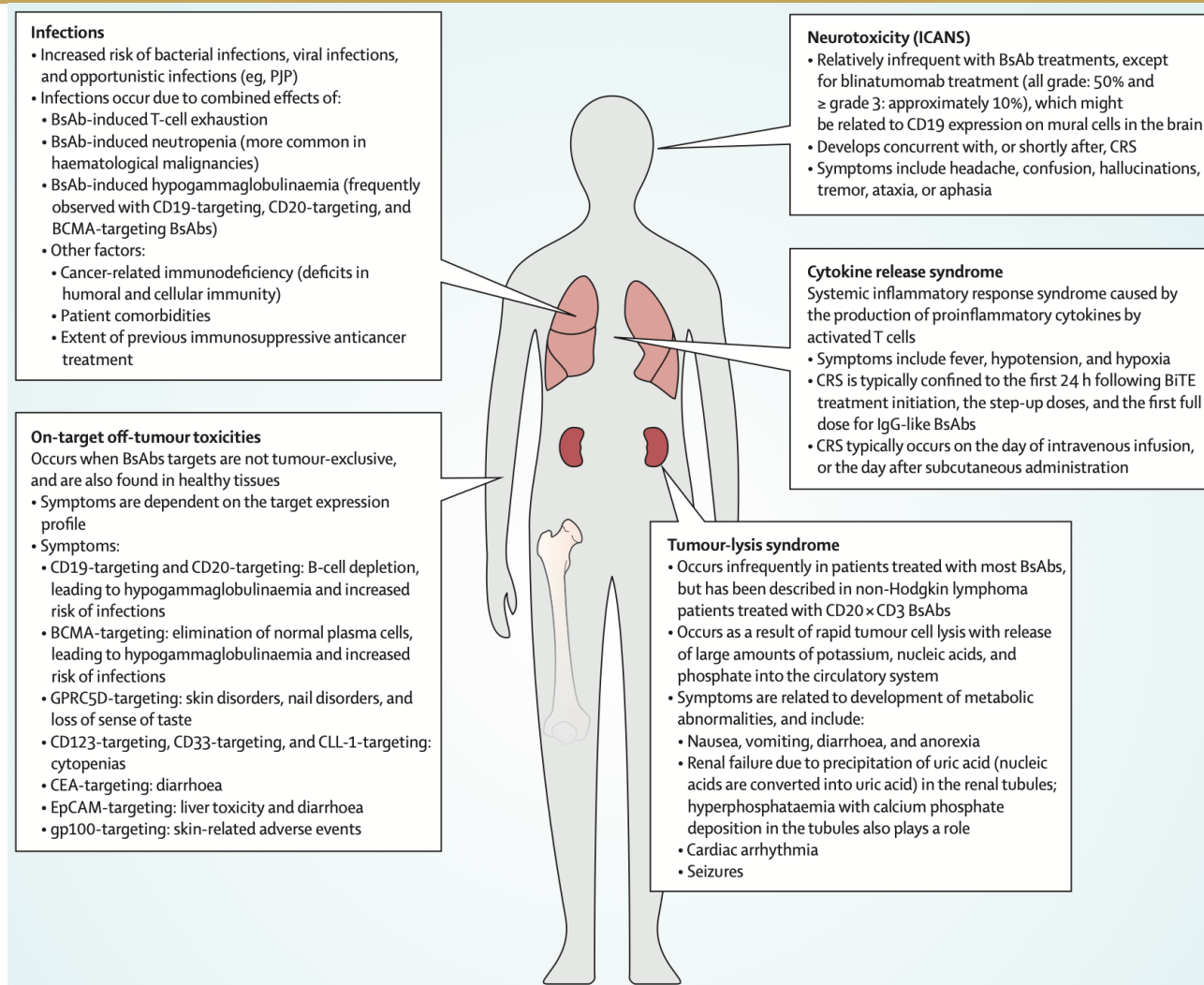
资料来源：Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 2025

除了血液瘤，TCE疗法作为当前生物医药领域的重要突破，正在自身免疫疾病和肿瘤治疗两大领域展现出革命性的潜力。2024年，安进的DLL3/CD3双抗Tarlatab成为首个针对实体瘤（小细胞肺癌SCLC）成功获批的TCE药物，OS中位达14个月，显著优于传统化疗。这意味着，长期以来受限于肿瘤微环境（TME）的实体瘤，也开始“向TCE敞开大门”。未来，PSMA（前列腺癌）、HER2、CLDN18.2（胃癌）等靶点正成为“下一个Tarlatab”的孵化池。

在自身免疫疾病方面，这类“免疫导航系统”能够精准调节过度活跃的T细胞，为类风湿关节炎、I型糖尿病等疾病带来新的治疗希望。多发性硬化，重症肌无力，系统性红斑狼疮等通过清除异常B细胞也让TCE在自免领域发挥重要的潜力。目前批准的TCE疗法靶向T细胞靶点都是CD3，靶向肿瘤细胞的靶点多种多样，也是各大企业研发的差异化的体现，理想中的TCE面向肿瘤细胞的靶点是在肿瘤细胞高表达，但在正常细胞低表达甚至不表达的膜蛋白。

TCE在治疗应用中面临着诸多挑战。例如脱靶毒性（On-target/Off-tumor），细胞因子释放综合征（CRS），免疫相关的神经毒性（ICANS）是TCE常见的毒副作用，尤其在高剂量使用的时候更为明显。脱靶毒性源于靶抗原在正常组织的低水平表达，可能导致T细胞误伤健康细胞，引发严重不良反应。此外，TCE激活大量T细胞可能过度释放细胞因子（如IL-6、IFN- γ 、TNF- α ），诱发危及生命的细胞因子释放综合征，表现为高热、低血压等。正是由于需要平衡其显著的抗肿瘤活性与上述毒性风险，TCE通常表现出狭窄的治疗剂量窗，使得在有效性和安全性之间寻找最佳剂量变得极具挑战性。

图31：目前双抗实际临床使用中对主要毒性



资料来源: Lancet, 2023

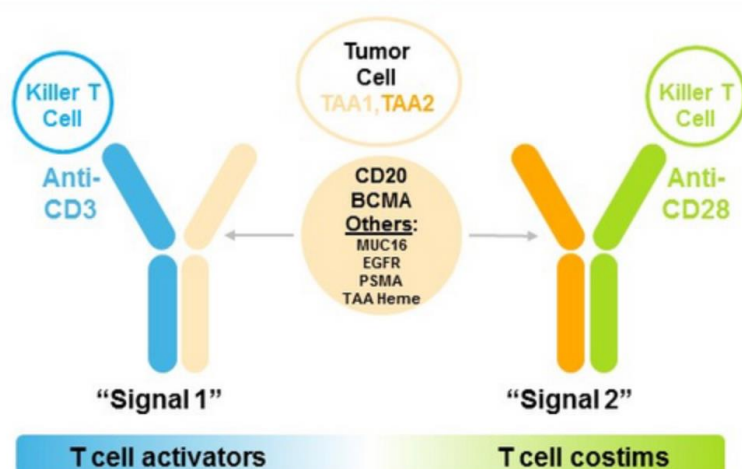
目前针对这些副作用，主要策略是降低CD3的亲合力，优化靶点，优化剂量等是主要的策略。不同的药企正在围绕这些策略做文章，比如康诺亚的nTCE平台等。

2025年7月2日，再生元宣布，FDA 已批准其双抗疗法Linvoseltamab用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤(MM)成年患者。Linvoseltamab 是一种BCMAxCD3双特异性抗体，旨在将MM细胞上的B细胞成熟抗原（B-cell maturation antigen, BCMA）与表达CD3的T细胞连接起来，从而促进 T 细胞活化并杀灭癌细胞。

Linvoseltamab是一款在研BCMA/CD3双特异性抗体，结合了再生元独有的新一代技术----全人源抗体技术VelocImmune和全长双抗技术平台VelociBi。这个平台的抗体结构与人体天然的抗体非常接近，并能和两个不同的靶点结合。该候选药物旨在将表达CD3的T细胞与多发性骨髓瘤细胞上的B细胞成熟抗原（BCMA）桥接，以促进T细胞活化和对癌细胞的杀伤。

图32：再生元公司的VelociBi平台示意图

REGENERON'S VELOCI-BI® APPROACH CAN CREATE, MANUFACTURE, AND DEVELOP HIGH-QUALITY BISPECIFICS OF ANY DESIRED SPECIFICITY



VELOCI-BI®

VelociGene® and VelocImmune® technologies are fundamental

- Foundation for Dupixent, Praluent, Libtayo, REGN-EB3 (Inmazeb), COVID-19 Ab cocktail and other Regeneron-discovered medicines

Next-generation VelocImmune® used to create several distinct classes of bispecifics, with varying specificity and affinity

Regeneron bispecific approach is unique

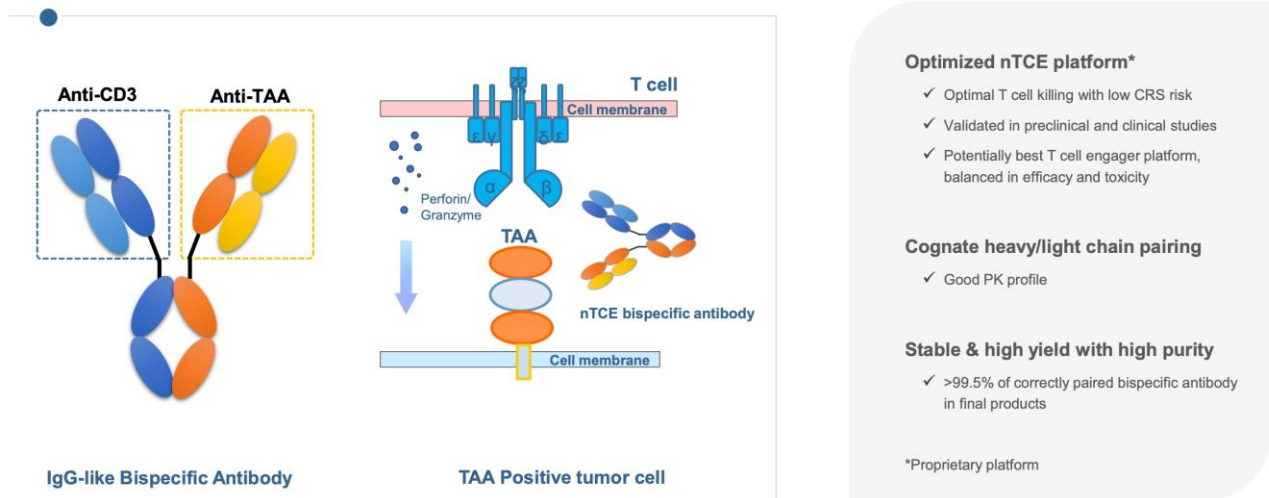
- No linkers or artificial sequences
- Ease of manufacturing using same process as regular antibodies
- Similar PK to regular antibodies

资料来源：再生元PPT

康诺亚的Novel T Cell Engager (nTCE) 重定向平台能够开发出强效、特异性CD3靶向的双特异性抗体，优化了TCE与T细胞等结合，Fc去功能化。力求实现了在疗效和毒性的平衡。该平台旨在深入清除靶细胞，同时有效减少细胞因子的释放。在该平台上开发的双特异性抗体药物具有高度稳定性和高效性。基于该平台，康诺亚已开发出多种双特异性抗体，包括CM355 (CD20xCD3)、CM336 (BCMAxCD3)、CM350 (GPC3xCD3) 等候选药物，这些药物已进入临床阶段。

图33：康诺亚公司的Novel T Cell Engager (nTCE) 平台示意图

T cell Engaging Bispecific Antibodies Developed from Proprietary nTCE Platform



3 T cell Engaging Bispecific Antibodies Developed from Proprietary nTCE Platform



CM355

CD20xCD3 bispecific antibody co-developed with InnoCare

- Indication: lymphoma
- Phase I/II ongoing, all 15 patients who were treated with CM355 at dose ≥6mg achieved response with the ORR of 100%

CM336

BCMAxCD3 bispecific antibody

- Indication: RRMM (Relapsed or Refractory Multiple Myeloma)
- Demonstrated high affinity for BCMA and strong antitumor activity
- Phase I/II is ongoing

CM350

Glypican 3 (GPC3)xCD3 bispecific antibody

- Indication: Solid tumors
- Induced stronger TDCC as compared to its leading competitor
- Phase I/II is ongoing

Oncology portfolio also includes:

CM380 (GPC5DxCD3) IND application in 2024.7
CM369 (CCR8) Co-develop with InnoCare, Phase I ongoing

资料来源：康诺亚PPT

CM336是康诺亚开发的弱化设计的天然Y型抗体，临床前数据显示：CM336在BCMA靶点亲和力上显著优于强生的BCMA/CD3双抗Teclistamab，同时CM336较同类竞品TDCC活性更强以及细胞因子释放效应更弱。

图34：康诺亚历史上的NewCo交易和境内外BD合作整理

公告日期	Drug	Dev Stage	Target	Partner	NewCo 名称	Keymed % of shareholding	主要疾病领域
NewCo deals							
2024/7/9	CM512/CM536	IND filing/pre-clinical	TSLP mAb/OX40 mAb	OrbiMed	BelenosBiosciences	30%	AsthmaCOPD
2024/11/17	CM336	Ph1	BCMA x CD3 Biospecific	Ouro Medicines	Platina Medicines	minority	RRMM
2025/1/10	CM313	Ph2	CD38 humanized mAb	Bain Capital/Venrock/Abingworth Boyu Capital/HHH/LAV	Timberlyne Therapeutics	25.79%	SLE ITP IgAN RRMM, lymphoma and other hematological malignancies
2025/1/20	CM355(ICP-B02)	Ph2	CD20 x CD3 T Cell engager	InnoCare	Prolium Biosciences	50%	Lymphoma
BD Deals							
2020/6/1	CM369/ICP-B05	pre-clinical	CCR8 mAb	InnoCare	-	50%	Tumors
2021/11/20	CM326		TSLP mAb	CSPC Pharmaceutical	Shanghai JMT-BIO Techn-		CRSwNP, asthma, etc.
2023/2/23	CMG901/AZD0901	Ph1/2a	Claudin 18.2 ADC	AstraZeneca	KYM Biosciences	70%	Gastric and other solid tumors

资料来源：招商证券（香港）

图35：T Cell Engager领域中国主要的对外授权（out-license）交易

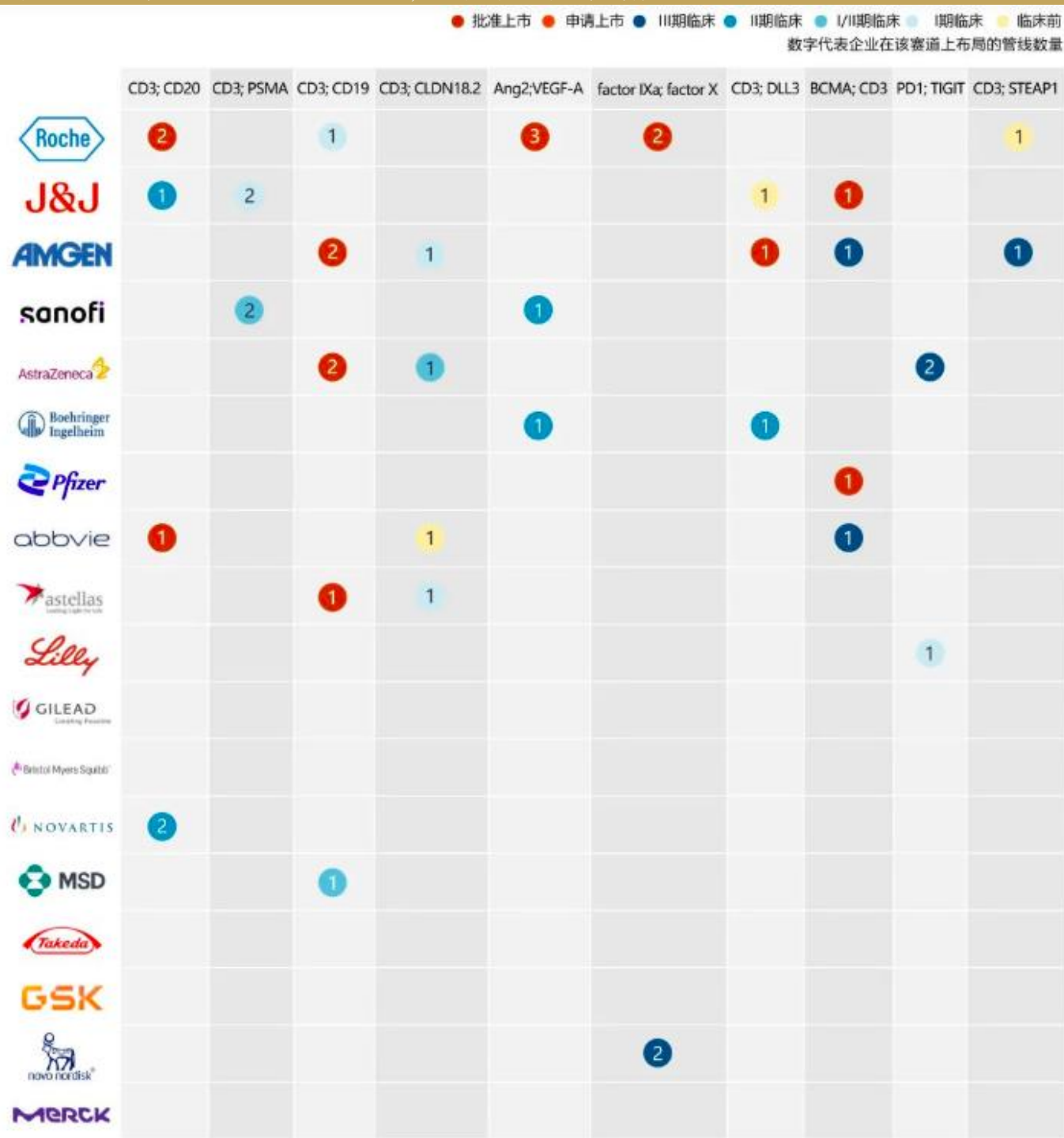
Target	Acquirer	Date	Target Company Type	\$ Upfront	\$ Total TV	Clinical Stage @ Announcement	Therapeutic Area	Treatment Modality
 CMG1A4		10/29/2024	Private	\$300	\$850	Phase 1	Autoimmune / I&I	Bispecific
 CN201		8/9/2024	Private	700	1,300	Phase 1/2	Autoimmune / I&I	Bispecific

资料来源：Oppenheimer

对于康诺亚已经完成的NewCo，我们认为市场短期的预期过低，主要原因是缺乏足够的对照资产来做估值分析，以及对部分通过NewCo出海的免疫类药物资产，海外潜在空间无法判断。

根据我们的长期跟踪，康诺亚公司一直定位于走差异化的开发路径，在平台搭建和临床选择上，走了不同于国内大部分me-too类型的biotech/biopharma公司的发展之路。在现阶段，公司之所以选择以NewCo形式出海，一方面来自于旗下资产对于目前在中国所处的创新药临床开发，寻在较大的创新属性，不太适合现阶段中国免疫类疾病的现有治疗原则，出于临床招募效率和临床标准提升的目的，率先走海外临床开发更为合适。

图36：全球头部制药巨头在双抗和TCE领域，目前各靶点所拥有的资产数量及开发阶段



资料来源：医药魔方

6. 估值

图37: 招商证券(香港)对康诺亚目前主要开发管线的国内收入预测

Revenue summary (百万人民币)	2024	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E	2034E	2035E
CM310	36	607	1,076	1,967	3,036	4,166	4,610	5,534	6,842	7,107	6,679	6,755
特异性皮炎 (AD)	36	80	406	823	1,390	1,834	1,873	2,242	3,008	3,210	2,845	2,982
鼻窦炎伴息肉肉 CRSwNP	-	338	385	488	535	679	694	881	1,009	956	887	900
季节性过敏性鼻炎 (SAR)	-	189	276	526	839	1,212	1,316	1,711	2,154	2,117	2,040	1,933
COPD 慢性阻塞性肺病	-	-	-	123	253	418	689	663	624	771	846	869
PN 结节性痒疹	-	-	9	7	19	24	38	38	46	54	62	69
CM512 TSLPxIL-13(双抗)	-	-	-	-	28	53	86	104	130	162	224	272
特异性皮炎 (AD)	-	-	-	-	27	51	83	99	122	145	191	238
鼻窦炎伴息肉肉 CRSwNP	-	-	-	-	1	2	3	5	8	17	33	34
CM326 TSLP单抗	-	-	-	-	-	1	2	4	7	9	17	34
鼻窦炎伴息肉肉 CRSwNP	-	-	-	-	-	1	2	4	7	9	17	34
CMG901 Claudin 18.2 ADC	-	-	-	-	52	73	182	185	273	276	279	496
胃癌 Gastric cancer	-	-	-	-	15	46	81	85	89	94	98	102
实体瘤 Solid tumor	-	-	-	-	37	27	101	100	184	183	181	394
CMG518 CDH 17	-	-	-	-	42	43	128	128	214	214	214	428
实体瘤 Solid tumor	-	-	-	-	42	43	128	128	214	214	214	428
CM313 CD38 mAb	-	-	-	-	12	12	24	24	36	36	48	48
系统性红斑狼疮 SLE	-	-	-	-	11	11	22	22	33	33	45	45
免疫性血小板减少 ITP	-	-	-	-	1	1	2	2	2	2	3	3
China total sales	36	607	1,076	1,967	3,170	4,348	5,032	5,978	7,501	7,803	7,461	8,033
Total product revenue	36	607	1,076	1,967	3,170	4,348	5,032	5,978	7,501	7,803	7,461	8,033
yoy		1585%	77%	83%	61%	37%	16%	19%	25%	4%	-4%	8%
Other income												
Milestone payments												
Total revenue	36	607	1,076	1,967	3,170	4,348	5,032	5,978	7,501	7,803	7,461	8,033

资料来源: 招商证券(香港)预测

图38: 康诺亚DCF估值测算

DCF valuation	2024	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E	2034E	2035E
Total revenue	36	607	1,076	1,967	3,170	4,348	5,032	5,978	7,501	7,803	7,461	8,033
yoy		1585%	77%	83%	61%	37%	16%	19%	25%	4%	-4%	8%
EBIT	(618)	(510)	(524)	(298)	222	734	981	1,166	1,463	1,522	1,455	1,567
yoy						230%	34%	19%	25%	4%	-4%	8%
Tax expenses	(8)	-	-	(9)	13	51	98	-	-	-	-	-
Effective tax rate	1.2%	0.0%	0.0%	3.0%	6.0%	7.0%	10.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
NOPAT	(610)	(510)	(524)	(289)	209	683	883	1,166	1,463	1,522	1,455	1,567
Dividend received from associate company												
D&A		110	81	55	32	43	50	60	75	78	75	80
As % of revenue		18%	8%	3%	1%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Increase in working capital		(6)	(144)	(179)	(183)	(251)	(290)	(345)	(433)	(450)	(430)	(463)
As % of revenue		-1%	-13%	-9%	-6%	-5.8%	-5.8%	-5.8%	-5.8%	-5.8%	-5.8%	-5.8%
Capex		150	150	150	176	241	279	332	417	433	414	446
As % of revenue		25%	14%	8%	6%	5.6%	5.6%	5.6%	5.6%	5.6%	5.6%	5.6%
Free cash flow		(256)	(438)	(263)	234	717	923	1,213	1,522	1,583	1,514	1,630
yoy						206%	29%	31%	25%	4%	-4%	8%
Discount year		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Discount factor	1	0.9	0.9	0.8	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4
PV of the FCFs		(236)	(372)	(206)	169	478	567	687	795	763	673	668
Terminal value (TV)		38,080										
TV discounted year		11										
TV discounted factor		0.4										
PV of the Terminal Value		15,600										
Enterprise value (HK\$m)		23,979										
Cash and short-term investments		955										
Debt value		753										
Financial/non-operating items		241										
Minority interest		-										
Equity value (HK\$m)		24,421										
FX rate (USD/HKD)		7.84										
Equity value (in US\$m)		3,115										
Total shares outstanding (m)		299										
Price target per share (in HK\$)		82										
Price target per share (in US\$)		10										

资料来源: 招商证券(香港)预测

财务预测表

资产负债表						利润表					
百万元人民币	2023A	2024A	2025E	2026E	2027E	百万元人民币	2023A	2024A	2025E	2026E	2027E
现金及现金等价物	851	418	676	1,225	950	收入	354	428	607	1,076	1,967
应收票据	16	63	18	25	37	成本	(37)	(12)	(91)	(194)	(354)
预付款项及其他应收款	135	136	148	210	307	毛利	317	416	516	882	1,613
其他流动资产	1,937	1,849	1,968	2,092	2,230	研发费用	(596)	(735)	(485)	(699)	(983)
流动资产总额	2,940	2,466	2,810	3,552	3,524	销售费用	-	(111)	(334)	(484)	(688)
固定资产	803	974	717	488	285	行政管理费用	(177)	(188)	(207)	(223)	(239)
使用权资产	90	74	74	74	74	经营利润	(456)	(618)	(510)	(524)	(298)
其他非流动资产	50	252	250	248	247	非经营性收入（亏损）	100	109	(13)	(13)	(13)
非流动资产总额	943	1,300	1,041	810	605	(+/-) 其他收入/费用	123	141	-	-	-
资产总额	3,883	3,766	3,851	4,362	4,129	金融资产减值损失	-	-	-	-	-
应付贸易账款	29	26	47	79	116	其它支出	(6)	(13)	(13)	(13)	(13)
银行及其他借款	46	472	472	972	972	财务费用	(17)	(18)	-	-	-
其他流动负债	239	249	37	53	85	税前盈利	(356)	(509)	(523)	(538)	(311)
流动负债总额	314	748	556	1,104	1,173	归属股东净利润	(356)	(515)	(523)	(538)	(302)
非流动负债总额	582	544	544	1,044	1,044	主要财务比率					
负债总额	896	1,291	1,099	2,148	2,217		2023A	2024A	2025E	2026E	2027E
股本	2,986	2,474	2,751	2,213	1,912	年成长率 (%)					
所有者权益	2,986	2,475	2,751	2,214	1,912	收入	253.9%	20.9%	41.7%	77.3%	82.9%
现金流量表						营业利润	-16.1%	35.5%	-17.5%	2.8%	-43.2%
百万元人民币	2023A	2024A	2025E	2026E	2027E	净利润	19.0%	44.6%	1.7%	2.8%	-43.9%
经营活动现金流	(220)	(724)	(692)	(601)	(426)	盈利与营运能力 (%)					
投资活动现金流	385	3	150	150	150	毛利率(%)	89.6%	97.2%	85.0%	82.0%	82.0%
筹资活动现金流	72	284	800	1,000	-	营业利润率(%)	NM	NM	-84.1%	-48.8%	-15.1%
金额变动	237	(438)	258	549	(276)	调整后净利率(%)	NM	NM	-86.3%	-50.0%	-15.3%
期初现金数	604	851	418	676	1,225	ROA	1.3	1.5	1.4	2.0	2.2
期末现金数	851	418	676	1,225	950	资产周转倍数	0.3	0.5	0.4	1.0	1.2
资料来源：公司数据、招商证券（香港）预测											

投资风险

研发风险

制药企业可能难以找到、开发或获得新药的许可。在新药的研发和临床试验中，公司也可能遇到临床挫折。

商业化和定价风险

公司药物在市场上的实际接受度和所占份额可能不及预期，这可能是由于医生、患者或保险公司对新药的接受度不高。

中国商业医疗保险行业仍处于起步阶段，而政府支付方在制定卫生服务和产品的报销政策方面发挥主导作用。如果公司在将药物推向市场的过程中遇到障碍，或者政府对医疗服务和产品的定价和报销政策不如预期的有利，都可能对公司的商业前景和财务状况造成负面影响。

专利挑战风险

FDA法规要求公开披露药物研究的许多方面，例如药物中化学实体的结构。一旦公开披露，商业秘密保护将不再可用。当然，商业秘密仍然可以保护其他与人工智能相关的资产，例如源代码、机器学习模型和专有数据。

投资评级定义

行业投资评级	定义
推荐	预期行业整体表现在未来 12 个月优于市场
中性	预期行业整体表现在未来 12 个月与市场一致
回避	预期行业整体表现在未来 12 个月逊于市场

公司投资评级	定义
增持	预期股价在未来 12 个月上升 10% 以上
中性	预期股价在未来 12 个月上升或下跌 10% 或以内
减持	预期股价在未来 12 个月下跌 10% 以上

分析师声明

主要负责撰写本研究报告全部或部分内容的分析师在此声明:(i)本研究报告所表述的任何观点均精准地反映了上述每位分析师个人对所评论的证券和发行人的看法;(ii)该分析师所得报酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来均不会直接或间接地与研究报告所表述的具体建议或观点相关关系。

监管披露

有关重要披露事项,请参阅本公司网站之「披露」网页 <http://www.newone.com.hk/cms/hk/gb/disclosure.html> 或 <http://www.cmschina.com.hk/Research/Disclosure>。

免责声明

本报告由招商证券(香港)有限公司提供。本报告的信息来源于被认为可靠的公开资料,但招商证券(香港)有限公司、其母公司及关联机构、任何董事、管理层、及员工(统称“招商证券”)对这些信息的准确性、有效性和完整性均不作任何陈述及保证。招商证券对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失,概不负责。

本报告中的内容和意见仅供参考,其并不构成对所述证券或相关金融工具的建议、出价、询价、邀请、广告及推荐等。本报告中讨论的证券,工具或策略,可能并不适合所有投资者,某些投资者可能没有资格参与其中的一些或全部。某些服务和产品受法律限制,不能在全球范围内不受限制地提供,和/或可能不适合向所有投资者出售。招商证券并非于美国登记的经纪自营商,除美国证券交易委员会的规则第 15(a)-6 条款所容许外,招商证券的产品及服务并不向美国人提供。

招商证券可随时更改报告中的内容、意见和估计等,且并不承诺提供任何有关变更的通知。过往表现并不代表未来表现。未来表现的估计,可能基于无法实现的假设。本报告包含的分析,基于许多假设。不同的假设可能导致重大不同的结果。由于使用不同的假设和/或标准,此处表达的观点可能与招商证券其他业务部门或其他成员表达的观点不同或相反。

编写本报告时,并未考虑投资者的财务状况和投资目标。投资者自行决定使用其中的任何信息,并承担风险。投资者须按照自己的判断,决定是否使用本报告所载的内容和信息,并自行承担相关的风险。且投资者应自行索取独立财务及/或税务专业意见,并按其本身的投资目标及财务状况自行评估个别投资风险,而非本报告作出自己的投资决策。

招商证券可能会持有报告中所提到公司所发行的证券头寸并进行交易,还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。

本报告版权归招商证券所有,未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和刊登。对于因使用或分发本文档而引起的任何第三方索赔或诉讼,招商证券不承担任何责任。

本报告仅在适用法律允许的情况下分发。如果在任何司法管辖区、任何法律或法规禁止或限制下，您仍收到本报告，则不旨在分发给您。尤其是，本报告仅提供给根据美国证券法允许招商证券接触的某些美国人，而不能以其他方式直接或间接地将其分发或传播入美国境内或给美国人。

在香港，本报告由招商证券（香港）有限公司分发。招商证券（香港）有限公司现持有香港证券及期货事务监察委员会（SFC）所发的营业牌照，并由 SFC 按照《证券及期货条例》进行监管。目前的经营范围包括第 1 类（证券交易）、第 2 类（期货合约交易）、第 4 类（就证券提供意见）、第 6 类（就机构融资提供意见）和第 9 类（提供资产管理）。

在韩国，专业客户可以通过 China Merchants Securities (Korea) Co., Limited 要求获得本报告。

在英国，本报告由 China Merchants Securities (UK) Limited 分发。本报告可以分发给以下人士：(1) 符合《2000 年金融服务和市场法》（2005 年金融促进）令第 19(5)章定义的投资专业人士；(2) 符合该金融促进令第 49(2)(a)至(d)章定义高净值的公司、或非法人协会等；或(3) 可以通过合法方式传达或促使其进行投资活动的邀请或诱使的人（根据《2000 年金融服务和市场法》第 21 条的定义）（所有这些人一起被称为“相关人”）。本报告仅针对相关人员，非相关人员不得对其采取行动或依赖该报告。本报告所涉及的任何投资或投资活动仅对相关人员开放，并且仅与相关人员进行。

如本免责条款的中、英文两个版本有任何抵触或不相符之处，须以英文版本为准。

© 招商证券（香港）有限公司 版权所有