

创新药盘点系列报告（28）

——重度哮喘生物制剂还有哪些升级空间？

行业研究 · 行业专题

医药生物 · 生物制品

投资评级：优于大市（维持评级）

证券分析师：马千里
010-88005445
maqianli@guosen.com.cn
S0980521070001

证券分析师：陈曦炳
0755-81982939
chenxibing@guosen.com.cn
S0980521120001

证券分析师：彭思宇
0755-81982723
pengsiyu@guosen.com.cn
S0980521060003

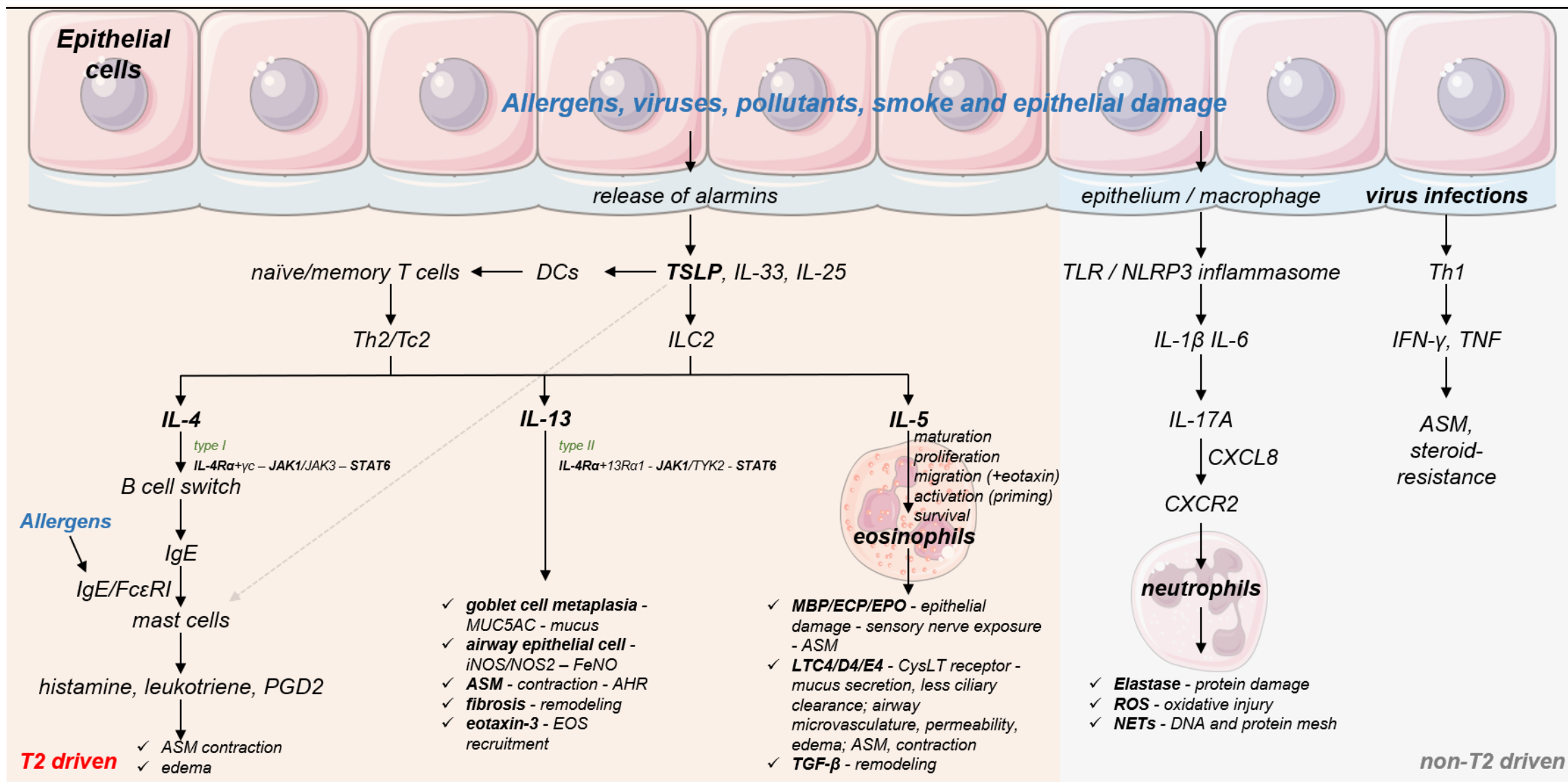
- **重度哮喘以T2炎症驱动为主，但不同患者的疾病驱动通路存在明显异质性，生物标志物分层决定现有疗法的疗效天花板。** EOS、FeNO及allergic sensitization可从不同维度反映T2炎症，其中EOS更接近IL-5/eosinophil axis，FeNO主要反映IL-4/IL-13 epithelial signaling，而IgE相关指标更适合作为allergic phenotype及用药eligibility marker，单独预测疗效的能力相对有限。我们估计美国重度哮喘人群中EOS+FeNO双高约占33%、EOS-dominant及FeNO-dominant分别约21%/20%，其余包括IgE-only及triple-low等患者。现有生物制剂在EOS+FeNO双高患者中的AAER降幅最高可达约75%~80%，而EOS-only或FeNO-only患者约为50%，EOS/FeNO双低患者疗效则进一步下降，提示不同endotype仍存在程度不一的残余疾病风险。
- **下一代单靶药物的核心升级来自“长效化”，成熟靶点有望通过减少注射频率提升依从性及扩大生物制剂渗透率。** IL-5赛道已率先完成半年一次给药的商业化验证，Exdensus（Depemokimab）通过Q6M给药实现对Nucala的产品迭代；TSLP则成为长效化竞争最激烈的靶点，多个Q3M~Q6M产品进入中后期临床。我们认为，凭借高亲和力及Fc/PK优化，Q3M TSLP单抗达到Tezspire相近疗效具有较高可行性，而Q6M方案对持续trough target coverage提出更高要求，因此其差异化主要体现为convenience而非提升疗效上限。
- **Multi-target策略有望突破单靶疗效天花板。** TSLP位于上游，可覆盖allergen、viral infection及epithelial injury诱导的多条T2启动通路；IL-13直接影响FeNO、mucus、goblet-cell metaplasia、AHR及airway remodeling，两者联合可同时获得pathway breadth和downstream depth。Sanofi的TSLPxIL-13双抗Lunsekimig已在Ph1b中显示对FeNO、EOS、IL-5、eotaxin-3、TARC及IgE的同步PD抑制，并在Ph2b AIRCULES研究中达到AAER主要终点及FEV1关键次要终点，首次完成multi-target asthma临床PoC；CM512、Tilrekimig及IBI3002等后续产品亦陆续进入临床。
- **Multi-target产品的商业价值主要来自对现有单靶生物制剂的升级替代。** 基于主要产品销售额及适应症拆分，我们估计2025年美国asthma biologics市场约66亿美元、对应约21万年用药患者，bio-eligible患者渗透率约19%~23%。我们预计multi-target产品首先在EOS+FeNO及FeNO-driven患者中获得1L份额，并承接部分TSLP、IL-4Rα及IL-5/5R partial responder形成的2L switch需求；基准情形下，假设首款产品2030年前后上市，至2040年multi-target class有望达到约20%的美国生物制剂患者份额，对应~7.5万患者及~30亿美元市场规模；若后续临床研究证实能够将现有75%~80%的AAER reduction进一步提升至85%~90%，同时证明更高zero-exacerbation/clinical remission比例并获得较好的payer access，远期患者份额有望进一步达到25%~30%。
- **风险提示：**市场竞争加剧的风险、产品临床失败或有效性低于预期的风险、产品商业化不达预期的风险、技术升级迭代风险等。

[01] 哮喘由T2驱动主导，但存在多个*endotypes*

[02] 下一代哮喘药物升级方向

哮喘由T2驱动主导，但存在多个endotypes

图：哮喘的主要驱动信号通路

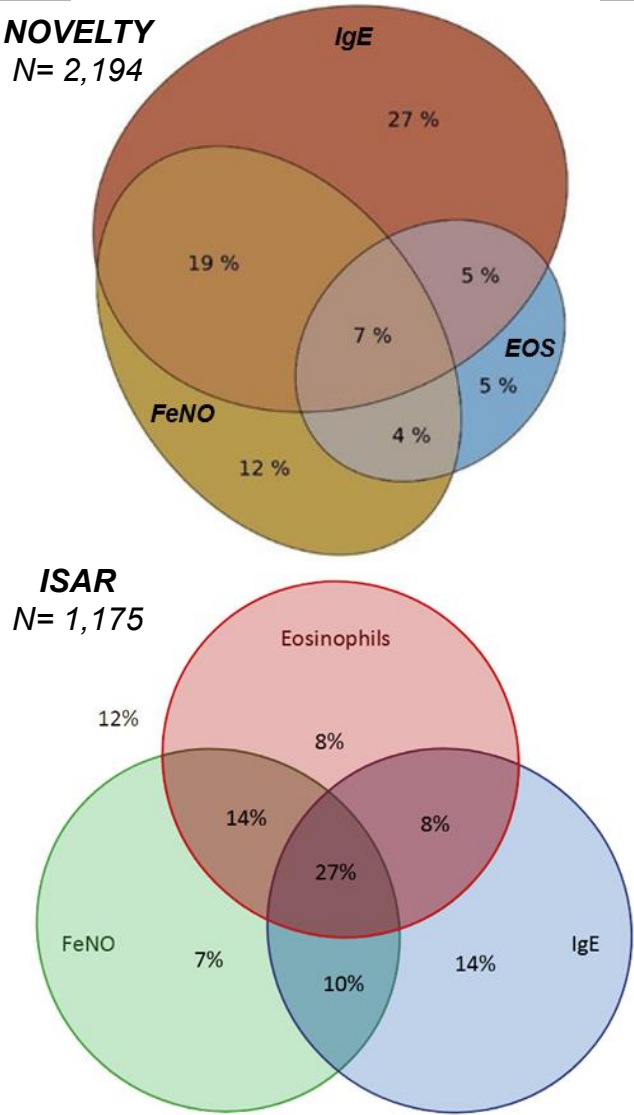


资料来源：Nature Reviews Immunology，国信证券经济研究所整理、绘制

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

哮喘由T2驱动主导，但存在多个endotypes

图：不同生物标志物哮喘患者占比



Endotypes	Biologics	NOVELTY	ISAR	GS est.
EOS + FeNO + IgE	Tezspire / Dupixent / Nucala / Fasenra / Xolair	7%	27%	13%
EOS + FeNO	Tezspire / Dupixent / Nucala / Fasenra	4%	14%	20%
EOS + IgE	Tezspire / Dupixent / Nucala / Fasenra / Xolair	5%	8%	8%
FeNO + IgE	Tezspire / Dupixent / Xolair	19%	10%	8%
EOS only	Tezspire / Dupixent / Nucala / Fasenra	5%	8%	13%
FeNO only	Tezspire / Dupixent	12%	7%	12%
IgE only	Tezspire / Xolair	27%	14%	11%
triple-low	Tezspire	21%	12%	15%

- NOVELTY覆盖从轻度至重度的广泛哮喘人群，而ISAR则聚焦severe asthma患者，考虑到多项研究均显示，EOS、FeNO及allergic sensitization等T2 biomarkers同时阳性的数量越多，患者通常伴随更高的疾病严重程度、更差的肺功能及更高的急性加重风险，因此在severe asthma人群中，2个或3个biomarker同时阳性的比例理论上应高于NOVELTY全体asthma人群；
- 两项研究EOS high标准均为BEC≥300 cells/μL，FeNO high标准均为≥25 ppb；NOVELTY研究allergen-specific IgE sensitization标准为sIgE≥0.35 kU/L + any of 11 aeroallergens，根据NAVIGATOR研究对1059例severe asthma患者的分层数据，其中~64%有perennial aeroallergen sensitization，但仅~30%有confirmed symptomatic allergy，符合US/EU Omalizumab eligibility的比例分别为~36%/~34%，而ISAR研究IgE high标准为total IgE≥75 kU/L，则进一步放宽了IgE high纳入的标准，因此我们认为两项研究对IgE positive人群的估计均偏高。

资料来源：J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT, ERS，国信证券经济研究所整理

- 相比于EOS和FeNO，IgE作为单一标志物，在severe asthma人群中更接近allergic phenotype / eligibility marker，但在疗效预测方面能力有限。可能由于sIgE阳性只能说明患者对某种allergen发生过sensitization，但无法说明当前的exacerbation主要由IgE-FcεRI-mast cell通路驱动，在Omalizumab INNOVATE研究中，无论total IgE或单一allergen-specific IgE都无法稳定预测Omalizumab response，最新版GINA 2026指南对Omalizumab列出的response predictors也主要为childhood-onset asthma及allergen-driven symptoms等定性指标。
- **Omalizumab**：Ph3研究中纳入allergic-eligible患者，即存在perennial aeroallergen sensitization、总IgE处于给药范围并根据IgE及体重确定剂量，但整体AAER改善幅度较为有限，INNOVATE中Omalizumab较安慰剂将clinically significant exacerbation rate降低~26%，EXTRA中整体exacerbation rate降低~25%，并且EXTRA研究进一步按T2 biomarkers分层后，疗效主要集中在FeNO-high（AAER -53%）和EOS-high（-32%）患者，而FeNO-low和EOS-low患者分别仅下降~16%和~9%，且未能达到统计学显著。
- IgE水平对其他几类MoA的疗效影响也较小：
 - **Tezepelumab**：PATHWAY+NAVIGATOR pooled分析中，对perennial allergy阳性/阴性人群AAER降幅分别为-62% vs -54%；NAVIGATOR研究中进一步对sIgE水平分层， $\geq 0.7 \sim \geq 17.5$ kU/L对应AAER降幅-55% ~ -60%；
 - **Dupilumab**：QUEST研究中allergic vs non-allergic phenotype AAER分别-49% vs -64%，疗效不受到allergic status影响；
 - **Mepolizumab**：MENZA及MUSCA post-hoc分析中Omalizumab eligible vs ineligible人群AAER变化-57% vs -55%；REALITI-A研究对total IgE分层后，在<60、60~190、190~550及 ≥ 550 人群中RR=0.31/0.30/0.26/0.28，也没有展现出明显的IgE gradient；
 - **Benralizumab**：SIROCCO+CALIMA pooled分析中，EOS ≥ 300 人群+high IgE vs low IgE的AAER变化-42% vs -43%，且患者baseline exacerbation risk随EOS增加而上升，但与IgE增加无相关性，Benralizumab在所有IgE quartiles中疗效一致。

表：Tezspire和Dupixent在不同生物标志物分层哮喘患者中的AAER疗效数据

Tezspire	FeNO ≥25 ppb	FeNO <25 ppb	Dupixent	FeNO ≥50 ppb	FeNO 25~50 ppb	FeNO <25 ppb
EOS ≥300 cells/μL	NAVIGATOR (N=160/155) 0.73 vs 3.14 pbo (RR= 0.23, Δ= -77%) NAVIGATOR+PATHWAY (N=200/195) 0.65 vs 2.88 pbo (RR= 0.23, Δ= -77%)	NAVIGATOR (N=56/67) 0.98 vs 1.60 pbo (RR= 0.61, Δ= -39%)	EOS ≥300 cells/μL	QUEST pooled (N=166/98) (RR= 0.20, Δ= -80%)	QUEST pooled (N=193/98) (RR= 0.35, Δ= -65%)	QUEST pooled (N=175/89) (RR= 0.56, Δ= -44%)
EOS <300 cells/μL	NAVIGATOR (N=149/152) 0.91 vs 1.94 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%)	NAVIGATOR (N=157/153) 1.10 vs 1.55 pbo (RR= 0.71, Δ= -29%) NAVIGATOR+PATHWAY (N=208/202) 0.87 vs 1.44 pbo (RR= 0.61, Δ= -39%)	EOS 150~300 cells/μL	QUEST pooled (N=48/26) (RR= 1.23*, Δ= +23%)	QUEST pooled (N=99/54) (RR= 0.49, Δ= -51%) TRAVERSE EOS≥150 cells/μL FeNO≥25 ppb (N=186/107) 0.36 vs 1.22 pbo (RR= 0.30, Δ= -70%)	QUEST pooled (N=199/97) (RR= 0.61, Δ= -39%) TRAVERSE EOS≥150 cells/μL FeNO<25 ppb (N=142/58) 0.49 vs 0.81 pbo (RR= 0.60, Δ= -40%)
EOS <150 cells/μL			EOS <150 cells/μL	QUEST pooled (N=29/21) (RR= 0.54*, Δ= -46%)	QUEST pooled (N=74/36) (RR= 0.70*, Δ= -30%) TRAVERSE EOS<150 cells/μL FeNO≥25 ppb (N=36/18) 0.42 vs 0.83 pbo (RR= 0.51, Δ= -49%)	QUEST pooled (N=267/107) (RR= 1.15*, Δ= +15%) TRAVERSE EOS<150 cells/μL FeNO<25 ppb (N=80/36) 0.80 vs 0.69 pbo (RR= 1.16, Δ= +16%)

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理 注：*表示未达到统计学显著

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

表：部分哮喘生物制剂在不同生物标志物分层患者中的AAER疗效数据（1）

	FeNO high	FeNO low
EOS high	EOS + FeNO	EOS only
EOS low	FeNO only (efficacy ceiling: AAER reduction ~50%, Tez ≈ Dupi) Tezspire NAVIGATOR (N=149/152) 0.91 vs 1.94 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%) Dupixent TRAVERSE EOS<150 cells/μL FeNO≥25 ppb 0.42 vs 0.83 pbo (RR= 0.51, Δ= -49%) QUEST pooled FeNO≥50 x EOS<150 (RR= 0.54*, Δ= -46%) FeNO≥50 x EOS=150~300 (RR= 1.23*, Δ= +23%) FeNO=25~50 x EOS<150 (RR= 0.70*, Δ= -30%) FeNO=25~50 x EOS=150~300 (RR= 0.49, Δ= -51%)	Double-low

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理 注：*表示未达到统计学显著

表：部分哮喘生物制剂在不同生物标志物分层患者中的AAER疗效数据（2）

	FeNO high	FeNO low
EOS high	EOS + FeNO	EOS only (efficacy ceiling: AAER reduction ~50%, Mepo ≈ Benra > Dupi ≈ Tez) Nucala MENSA (N=194/191) 0.83 vs 1.74 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%) Fasenra SIROCCO (N=267/267) 0.74 vs 1.52 pbo (RR= 0.49, Δ= -51%) Tezspire NAVIGATOR (N=56/67) 0.98 vs 1.60 pbo (RR= 0.61, Δ= -39%) Dupixent QUEST pooled (N=175/89) (RR= 0.56, Δ= -44%) DREAM (N=153/155, IV) 1.24 vs 2.40 pbo (RR= 0.52, Δ= -48%) CALIMA (N=239/248) 0.73 vs 1.01 pbo (RR= 0.72, Δ= -28%) TRAVERSE EOS≥150 cells/μL FeNO<25 ppb (N=142/58) 0.49 vs 0.81 pbo (RR= 0.60, Δ= -40%)
	FeNO only (efficacy ceiling: AAER reduction ~50%, Tez ≈ Dupi) Tezspire NAVIGATOR (N=149/152) 0.91 vs 1.94 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%) Dupixent TRAVERSE EOS<150 cells/μL FeNO≥25 ppb 0.42 vs 0.83 pbo (RR= 0.51, Δ= -49%) QUEST pooled FeNO≥50 x EOS<150 (RR= 0.54*, Δ= -46%) FeNO=25~50 x EOS<150 (RR= 0.70*, Δ= -30%) FeNO≥50 x EOS=150~300 (RR= 1.23*, Δ= +23%) FeNO=25~50 x EOS=150~300 (RR= 0.49, Δ= -51%)	Double-low
EOS low		

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理 注：*表示未达到统计学显著

表：部分哮喘生物制剂在不同生物标志物分层患者中的AAER疗效数据（3）

	FeNO high				FeNO low			
EOS high	EOS + FeNO (efficacy ceiling: AAER reduction 75%~80%, Tez ≈ Dupi > Mepo ≈ Benra)				EOS only (efficacy ceiling: AAER reduction ~50%, Mepo ≈ Benra > Dupi ≈ Tez)			
	Tezspire NAVIGATOR (N=160/155) 0.73 vs 3.14 pbo (RR= 0.23, Δ= -77%)	Dupixent TRAVERSE EOS≥150 cells/μL FeNO≥25 ppb (N=186/107) 0.36 vs 1.22 pbo (RR= 0.30, Δ= -70%)	Nucala MENSA (N=194/191) 0.83 vs 1.74 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%)	Fasenra SIROCCO (N=267/267) 0.74 vs 1.52 pbo (RR= 0.49, Δ= -51%)	Nucala MENSA (N=194/191) 0.83 vs 1.74 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%)	Fasenra SIROCCO (N=267/267) 0.74 vs 1.52 pbo (RR= 0.49, Δ= -51%)	Tezspire NAVIGATOR (N=56/67) 0.98 vs 1.60 pbo (RR= 0.61, Δ= -39%)	Dupixent QUEST pooled (N=175/89) (RR= 0.56, Δ= -44%)
	NAVIGATOR +PATHWAY (N=200/195) 0.65 vs 2.88 pbo (RR= 0.23, Δ= -77%)	QUEST pooled EOS≥300 x FeNO≥50 (RR= 0.20, Δ= -80%) EOS≥300 x FeNO=25~50 (RR= 0.35, Δ= -65%)	DREAM (N=153/155) 1.24 vs 2.40 pbo (RR= 0.52, Δ= -48%)	CALIMA (N=239/248) 0.73 vs 1.01 pbo (RR= 0.72, Δ= -28%)	DREAM (N=153/155, IV) 1.24 vs 2.40 pbo (RR= 0.52, Δ= -48%)	CALIMA (N=239/248) 0.73 vs 1.01 pbo (RR= 0.72, Δ= -28%)	TRAVERSE EOS≥150 cells/μL FeNO<25 ppb (N=142/58) 0.49 vs 0.81 pbo (RR= 0.60, Δ= -40%)	
EOS low	FeNO only (efficacy ceiling: AAER reduction ~50%, Tez ≈ Dupi)				Double-low			
	Tezspire NAVIGATOR (N=149/152) 0.91 vs 1.94 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%)	Dupixent TRAVERSE EOS<150 cells/μL FeNO≥25 ppb 0.42 vs 0.83 pbo (RR= 0.51, Δ= -49%)						
		QUEST pooled FeNO≥50 x EOS<150 (RR= 0.54*, Δ= -46%) FeNO=25~50 x EOS<150 (RR= 0.70*, Δ= -30%) FeNO≥50 x EOS=150~300 (RR= 1.23*, Δ= +23%) FeNO=25~50 x EOS=150~300 (RR= 0.49, Δ= -51%)						

表：部分哮喘生物制剂在不同生物标志物分层患者中的AAER疗效数据（4）

	FeNO high				FeNO low			
EOS high	EOS + FeNO (efficacy ceiling: AAER reduction 75%~80%, Tez ≈ Dupi > Mepo ≈ Benra)				EOS only (efficacy ceiling: AAER reduction ~50%, Mepo ≈ Benra > Dupi ≈ Tez)			
	Tezspire NAVIGATOR (N=160/155) 0.73 vs 3.14 pbo (RR= 0.23, Δ= -77%)	Dupixent TRAVERSE EOS≥150 cells/μL FeNO≥25 ppb (N=186/107) 0.36 vs 1.22 pbo (RR= 0.30, Δ= -70%)	Nucala MENSA (N=194/191) 0.83 vs 1.74 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%)	Fasenra SIROCCO (N=267/267) 0.74 vs 1.52 pbo (RR= 0.49, Δ= -51%)	Nucala MENSA (N=194/191) 0.83 vs 1.74 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%)	Fasenra SIROCCO (N=267/267) 0.74 vs 1.52 pbo (RR= 0.49, Δ= -51%)	Tezspire NAVIGATOR (N=56/67) 0.98 vs 1.60 pbo (RR= 0.61, Δ= -39%)	Dupixent QUEST pooled (N=175/89) (RR= 0.56, Δ= -44%)
	NAVIGATOR +PATHWAY (N=200/195) 0.65 vs 2.88 pbo (RR= 0.23, Δ= -77%)	QUEST pooled EOS≥300 x FeNO≥50 (RR= 0.20, Δ= -80%) EOS≥300 x FeNO=25~50 (RR= 0.35, Δ= -65%)	DREAM (N=153/155) 1.24 vs 2.40 pbo (RR= 0.52, Δ= -48%)	CALIMA (N=239/248) 0.73 vs 1.01 pbo (RR= 0.72, Δ= -28%)	DREAM (N=153/155, IV) 1.24 vs 2.40 pbo (RR= 0.52, Δ= -48%)	CALIMA (N=239/248) 0.73 vs 1.01 pbo (RR= 0.72, Δ= -28%)	TRAVERSE EOS≥150 cells/μL FeNO<25 ppb (N=142/58) 0.49 vs 0.81 pbo (RR= 0.60, Δ= -40%)	
EOS low	FeNO only (efficacy ceiling: AAER reduction ~50%, Tez ≈ Dupi)				Double-low (efficacy ceiling: AAER reduction 30~40%, Tez only segment)			
	Tezspire NAVIGATOR (N=149/152) 0.91 vs 1.94 pbo (RR= 0.47, Δ= -53%)	Dupixent TRAVERSE EOS<150 cells/μL FeNO≥25 ppb 0.42 vs 0.83 pbo (RR= 0.51, Δ= -49%) QUEST pooled FeNO≥50 x EOS<150 (RR= 0.54*, Δ= -46%) FeNO=25~50 x EOS<150 (RR= 0.70*, Δ= -30%) FeNO≥50 x EOS=150~300 (RR= 1.23*, Δ= +23%) FeNO=25~50 x EOS=150~300 (RR= 0.49, Δ= -51%)			Tezspire NAVIGATOR (N=157/153) 1.10 vs 1.55 pbo (RR= 0.71, Δ= -29%)	Dupixent TRAVERSE EOS<150 x FeNO<25 0.80 vs 0.69 pbo (RR= 1.16, Δ= +16%)		
				NAVIGATOR+PATHWAY (N=208/202) 0.87 vs 1.44 pbo (RR= 0.61, Δ= -39%)	QUEST pooled EOS<150 x FeNO<25 (RR= 1.15*, Δ= +15%) EOS=150~300 x FeNO<25 (RR= 0.61, Δ= -39%)			

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理 注：*表示未达到统计学显著

【 01 】 哮喘由T2驱动主导，但存在多个*endotypes*

【 02 】 下一代哮喘药物升级方向

下一代哮喘药物升级方向

表：不同生物标志物哮喘患者适用疗法、残余风险及下一代药物升级方向对比

生物标志物	占比	生物制剂	疗效	残余风险	下一代药物升级方向
EOS + FeNO + (IgE)	33%	Tez ≈ Dupi > Mepo ≈ Benra, IgE+ Oma (optional)	75%~80%	中低残余风险： 相较安慰剂组仍有20%~25% relative AAAER，但exacerbation绝对值仍较高，同时部分患者仍存在mucus plugging、持续气流受限、OCS依赖及未达到clinical remission；	TSLP / IL-4Rα单靶药物最佳应答人群，下一代药物研发重点为“突破疗效天花板”，TSLPxIL-13等multi-target策略通过同时抑制上游alarmin及下游IL-13 epithelial pathway，有望减少单靶点抑制后的pathway escape， 真正具有换代意义的产品需要将AAER reduction从当前的75~80%水平进一步提升至85%~90%（意味着相对于当前治疗可进一步降低约40%~50%的remaining relative AAER） ，且伴有更高比例zero-exacerbation / clinical remission；
EOS + (IgE)	21%	Mepo ≈ Benra > Dupi ≈ Tez, IgE+ Oma (optional)	~50%	中高残余风险： EOS清除后可能存在非T2-driven exacerbation，EOS单轴活跃IL-13信号弱；	Ultra long-acting IL-5核心防守人群，现有疗效已较为充分，下一代产品升级主要来自依从性，多靶点策略主要用于IL-5/5R partial responder的2L选择；
FeNO + (IgE)	20%	Tez ≈ Dupi, IgE+ Oma (optional)	~50%	中高残余风险： IL-13/airway epithelial-driven phenotype；	multi-target药物核心人群，现阶段“疗效天花板”较EOS+FeNO双高人群更低，靶向IL-13同时，通过TSLP覆盖上游信号，有望实现显著优于TSLP or IL-4Rα单药cross-trial疗效，潜在1L定位；
IgE only	11%	Tez ≈ Oma	30%~40%	高残余风险： 现有biomarker对疾病驱动通路识别不足；	疗效天花板较低，但改善方向可能更集中于改善患者endotyping，multi-T2策略的相关度不高；
triple-low	15%	Tez only	30%~40%	高残余风险： 包含neutrophilic、pauci-granulocytic、mucus/remodeling及其他非T2 mechanism；	最大的unmet need，但下一代药物需跳出T2框架，潜在方向可能包括IL-1/IRAK、neutrophil related MoAs；

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

全球哮喘药物管线进展（1）

表：全球哮喘药物管线进展（1）

Drug Name	MoA	Dosing Interval (half life)	Developer	US Status	US Date	CN Status	CN Date	Notes
Tezepelumab	TSLP	Q4W (~26 d)	Amgen/AstraZeneca	mktd	2021.12	mktd	2026.03	
GB-0895	TSLP	Q26W (~98 d)	Generate: Biomedicines	Ph3	2025.12			
Verekitug	TSLPR	Q12W/Q24W (~20 d)	Upstream Bio	Ph2	2024.01			
Sunakiment	TSLP	QD (inhaled, 21~37 h)	Amgen/AstraZeneca	Ph2	2024.07	Ph2	2024.07	
Solrikutug	TSLP	(~20 d)	Merck/Uniquity	Ph2	2024.07			
GSK5784283	TSLP	Q26W target (~80 d)	GSK/Aiolos Bio/恒瑞医药	Ph2	2024.12	Ph3	2025.07	
WIN378/HBM9378	TSLP	(55~66 d)	Windward Bio/科伦博泰/和铂医药	Ph2	2025.08	Ph1	2022.08	
JKN24011	TSLP	COPD: Q4W	荃信生物/健康元	IND	2022.08	Ph2	2026.03	
Bosakitug	TSLP	Q4W (~23 d), Q12W target	Aclaris/博奥信/正大天晴			Ph3	2024.12	
CM326	TSLP	CRSwNP: Q2W/Q4W (20.1~24.5 d)	康诺亚			Ph3	2026.01	
MG014	TSLP		麦济生物			Ph2	2025.04	
LQ043	TSLP		洛启生物			Ph1	2023.01	
GR2002	TSLP		智翔金泰			Ph1	2023.05	
STSA-1201	TSLP		舒泰神			Ph1	2023.08	
EB070	TSLP		东方百泰			Ph1	2026.01	
XKH001	IL-25		鑫康合/奕安济世			Ph1/2	2023.03	
SM17	IL-17RB		LifeArc/中国抗体	Ph1	2022.04	IND	2023.08	
Tozorakimab	IL-33	Q4W	AstraZeneca	Ph2	2020.07	Ph2	2025.04	
QX007N	IL-33		荃信生物			IND	2024.02	
<i>Astegolimab</i>	<i>ST2</i>	<i>Q4W (~20 d)</i>	<i>Roche</i>	<i>Ph1</i>	<i>2013.08</i>			
9MW1911	ST2		迈威生物			Ph1	2021.10	
TQC2938	ST2	(9.8~19.9 d)	正大天晴			Ph1	2023.03	
Mepolizumab	IL-5	Q4W (16~22 d)	GSK	mktd	2015.11	mktd	2023.12	
Benralizumab	IL-5RA	Q4W×3 → Q8W (~15.5 d)	AstraZeneca	mktd	2017.11	mktd	2024.08	
SHR-1703	IL-5		恒瑞医药			Ph3	2024.10	
SSGJ-610	IL-5	Q4W	三生国健			Ph3	2024.03	
Depemokimab	IL-5	Q26W (~48 d)	GSK	mktd	2025.12	mktd	2026.03	
Omalizumab	IgE	Q2W/Q4W (~26 d)	Roche/Novartis	mktd	2003.06	mktd	2017.08	
LP-003	IgE	(45~76 d)	天辰生物			Ph2	2024.08	
Ozureprubart	IgE	Q8W (60~63 d), Q12W planned	GSK/RAPT/济民可信			Ph2	2024.05	
Briquilimab	KIT	CSU/CIndU: Q8W (~9 d)	Amgen/Jasper					
EVO756	MRGPRX2	CSU/AD: QD lead; 50 mg BID studied	Evommune	Ph1	2024.07			
<i>CSPCHA115</i>	<i>PTGDR2</i>		<i>石药集团</i>			<i>Ph1</i>	<i>2018.06</i>	
<i>TQC3564</i>	<i>PTGDR2</i>		<i>正大天晴</i>			<i>Ph1</i>	<i>2019.11</i>	

资料来源：insight，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

全球哮喘药物管线进展（2）

表：全球哮喘药物管线进展（2）

Drug Name	MoA	Dosing Interval (half life)	Developer	US Status	US Date	CN Status	CN Date	Notes
Dupilumab	IL-4Rα	Q2W (~8.8 d)	Sanofi/Regeneron	mktd	2018.1	mktd	2023.11	
Rademikibart	IL-4Rα	Q2W	先声药业/康乃德	Ph2	2026.07			
Comekibart	IL-4Rα	Q2W/Q4W	麦济生物			Ph3	2025.01	
Stapokibart	IL-4Rα	Q2W (2.4~7.4 d)	康诺亚			Ph2/3	2023.03	
Telikibart	IL-4Rα	AD: Q2W	智翔金泰			Ph2	2022.05	
LQ036	IL-4Rα		洛启生物			Ph2	2024.02	
TQH2722	IL-4Rα		正大天晴/博奥信			Ph1	2026.08	
APG808	IL-4Rα	Q4W (~55 d), Q8W+ target	AbbVie/Apogee			Ph1		
Lebrikizumab	IL-13	AD: Q4W (~24.5 d); Q8W maintenance	Eli Lilly	Ph3	2013.06			
Zumilokibart	IL-13	AD: Q12W/Q26W (~77 d)	AbbVie/Apogee	Ph1	2025.04			
Amlitelimab	OX40L	Q4W×6 → Q12W (~24 d)	Sanofi/Kymab	Ph2	2022.06			
KT-621	STAT6	QD (oral, 9~36 h)	Kymera	Ph2	2026.01			
REX-8756	STAT6		Sanofi/Recludix	IND	2025.12			
PF-08049820	STAT6		Pfizer			IND	2026.03	
Londamocitinib	JAK1	BID (inhaled)	AstraZeneca/Quotient Sciences	Ph2	2023.08			
Povorcitinib	JAK1		Incyte	Ph2	2023.05			
Frevecitinib	JAK	BID (inhaled)	Vectura/Kinaset	Ph2	2026.04			
Lunsekimig	TSLP x IL-13	Q4W (~10.8 d)	Sanofi	Ph2	2023.10	Ph2	2023.10	
CM512	TSLP x IL-13	CRSwNP: Q24W	Belenos/康诺亚	IND	2025.01	Ph2	2025.06	
HBM7575	TSLP x IL-13		科伦博泰/和铂医药			Ph1	2026.07	
QX027N	TSLP x IL-13		荃信生物			IND	2025.11	
Tilrekimig	TSLP x IL-4 x IL-13	AD: Q4W	Pfizer	Ph2	2025.05	Ph2	2025.05	
IBI3002	TSLP x IL-4Rα	Q8W/Q12W target	信达生物			Ph1	2025.04	
AK139	ST2 x IL-4Rα		康方生物			Ph2	2026.02	
QLP3119	TSLP x IL-33		齐鲁制药	IND	2025.11	IND	2024.02	
QX031N	TSLP x IL-33		Roche/荃信生物	临床前				
RC1416	IL-4Rα x IL-5		融捷康			Ph2	2026.01	
BBT002	IL-4Rα x IL-5		Bambusa/杉竹曜			Ph1/2	2025.11	
CDX-622	TSLP x SCF		Celldex	Ph1	2026.01			
HB0056	TSLP x IL-11		华奥泰	IND	2025.01	Ph1/2	2025.07	
QX-002N	IL-17A		荃信生物			Ph1	2023.05	
AZD6793	IRAK4		AstraZeneca	临床前				
Selnoflast	NLRP3	Parkinson's: 200 mg BID	Roche	Ph1	2022.05			
ARO-RAGE	RAGE	Day 1/29 (Q4W x2, early study)	Arrowhead	Ph2	2025.11			

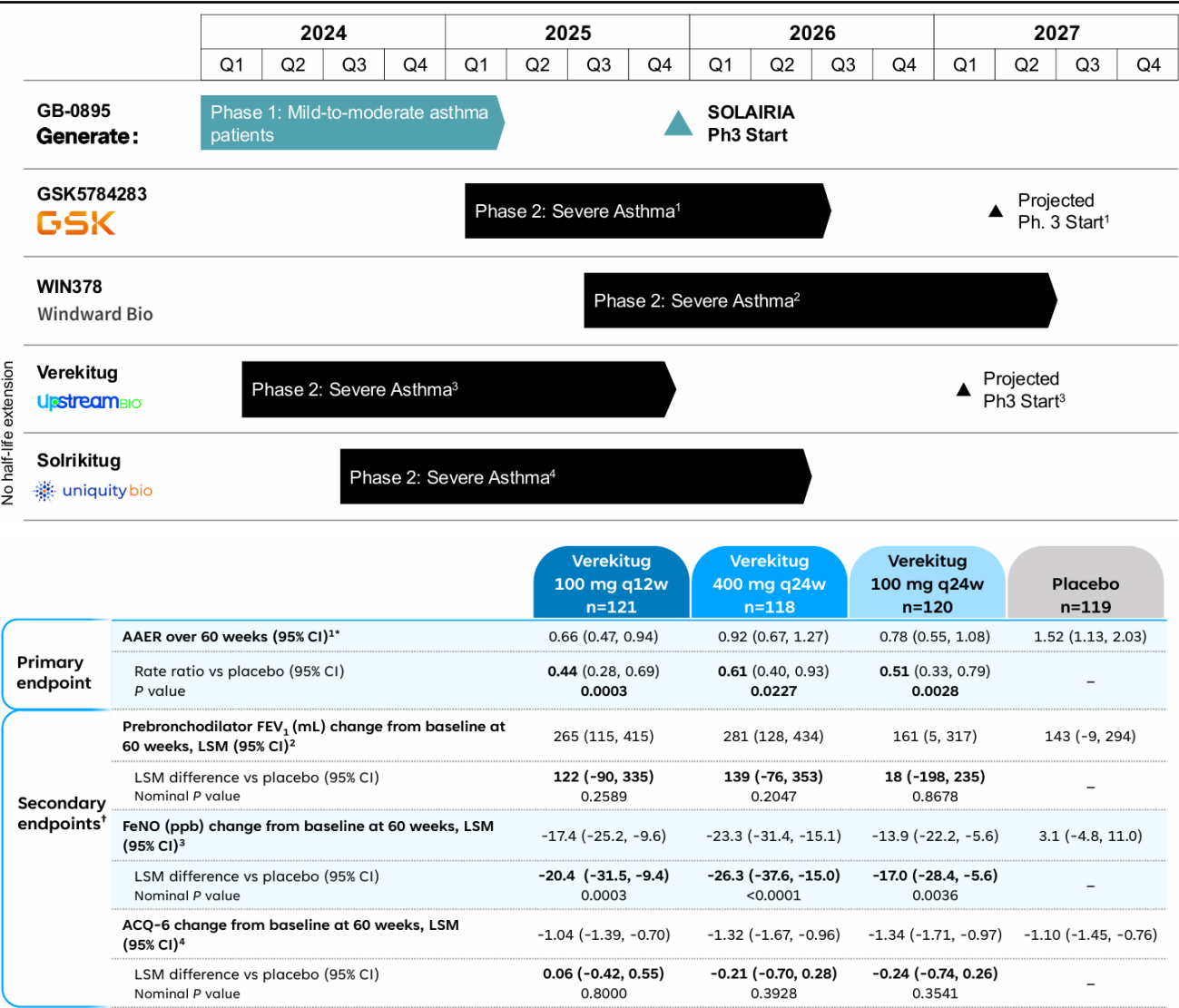
资料来源：insight，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

策略一： ultra long-acting mAb，成熟靶点提升依从性

- **IL-5**：GSK的Exdensur（Depemokimab）已率先验证Q6M商业化路径。Exdensur于2025年底在美国获批上市，26Q1/Q2分别实现营收1100/1800万英镑，目前仍处于上市早期阶段，GSK披露美国、日本和德国new patient starts持续增加；GSK此前曾给出**Exdensur + Nucala整体IL-5 franchise合计PYS有望超过40亿英镑**，其中Nucala 26H1实现销售10.9亿英镑，通过Nucala保留存量用药人群市场，同时以一年两次注射方案扩大生物制剂渗透率并实现产品迭代。
- **TSLP**：下一代长效化产品竞争最为激烈的赛道。Tezepelumab Q4W已经验证广谱TSLP blockade，后续竞争集中在Q3M~Q6M，从Verekitug Ph2数据来看，100 mg Q3M实现AAER -56%、FEV1 +122 mL、FeNO -43.5%，但100/400 mg Q6M AAER -49%/-39%、FeNO -22.9%/-44.9%，提示随着interval拉长，持续的trough target coverage可能成为限制，单看PD并不足以保证临床疗效，公司因此计划Ph3研究重点开发更高剂量的quarterly regimen。预计长效化TSLP单靶Q3M有较高可能性达到Tezspire同等有效性水平，Q6M regimen则需要更加极致的PK支持。
- **IgE**：长效化IgE在asthma中的战略价值低于IL-5/TSLP，更可能首先在food allergy/CSU完成商业验证。

图：超长效TSLP抗体药物哮喘适应症临床进度及数据



资料来源：Generate: Biomedicines及Upstream Bio公司官网，国信证券经济研究所整理

策略二：multi-target

- 主流策略大多以TSLP等alarmin作为广谱backbone，再增加与其具有互补性的第二通路，目标从扩大biomarker coverage进一步转向突破单靶疗效天花板。
- **alarmin + downstream：广度+深度，*TSLP x IL-13*已完成初步临床验证。**TSLP位于上游，可覆盖allergen、virus、epithelial injury以及DC/ILC2等多条炎症启动通路；IL-13则直接驱动FeNO、goblet-cell metaplasia、mucus、AHR和部分airway remodelling；Sanofi的***Lunsekimig*** Ph1b研究中显示较强PD，单次给药Day 29 *pbo-adj. FeNO -40.9 ppb*，并同步降低EOS、IL-5、eotaxin-3、IgE和TARC；Ph2b AIRCULES研究达到AAER primary endpoint及FEV1关键次要终点，且不同biomarker水平患者均观察到获益，但具体数据尚未披露。
- **alarmin + alarmin：覆盖更广，但潜在机制冗余风险也更高。**以*TSLP x IL-33*为代表，两个靶点都位于epithelial injury后的上游，TSLP更偏DC/Th2、ILC2及经典T2启动；IL-33/ST2同时影响ILC2、mast cell、macrophage、NK、neutrophil等，理论上可能覆盖部分T2-low、infection/injury-driven炎症通路；但一方面pathway redundancy较高，另一方面IL-33在asthma中的影响力可能弱于TSLP，Sanofi曾探索Itepekimab（IL-33）+Dupilumab（IL-4Rα）联用，12周loss of asthma control比例27% vs 44% pbo，而Itepekimab及Dupilumab单药分别为22%/19%，联用后疗效并未显著优于单药，该策略可能更适合T2-low或COPD伴asthma人群。

策略二：multi-target

表：部分多靶点药物临床前及临床数据对比

	Lunsekimig	CM512	Tilrekimig	IBI3002
Company	Sanofi	Keymed / Belenos	Pfizer	Innovent
MoA	TSLP × IL-13	TSLP × IL-13	TSLP × IL-4 × IL-13	TSLP × IL-4Rα
preclinical assays	TSLP-induced CCL17 production assay: 53.26 pM vs 793.4 pM internal anti-TSLP ref (~15×)	TSLP-induced CCL17 production assay: CM512 0.32 nM vs 1.12 nM Tezepelumab analogue, ~3.5x	TSLP: comparable to Tez	TSLP-induced CCL17 production assay: 0.07~0.18 nM vs 0.21 nM Tez, 1.2x~3.0x
	IL-13+TSLP induced TARC/CCL17 assay <i>low 0.5 ng/mL each cytokine:</i> IC50= 0.0061 nM vs 0.0028 nM IL-13 ref; E_{max} = 100% vs 80% IL-13 ref vs 50% TSLP ref; <i>high 5 ng/mL each cytokine:</i> IC50= 0.0387 nM vs 0.0134 nM IL-13 ref; E_{max} = 100% vs 90% IL-13 ref vs 40% TSLP ref;	TSLP+IL-13→TARC: <i>very high 40 ng/mL each cytokine:</i> E_{max} = 93.1% vs 94.0% Lunsekimig analogue / 77.3% Lebrikizumab analogue / 49.4% Tezepelumab analogue	monocyte CD23 assay <i>IL-4→CD23:</i> 8.27 pM vs 104.4 pM Dupi (~13×) <i>IL-13→CD23:</i> 12.98 pM vs 93.2 pM Dupi (~7.2×)	TF-1 proliferation assay: IL-4 → IC50 0.09~0.32 nM vs 0.27 nM Dupi; IL-13 → IC50 0.15~0.31 nM vs 0.37 nM Dupi; CCL17 assay: IL-4 + IL-13: 0.08~0.18 nM vs 0.09 nM Dupi vs 0.07 nM Dupi+Tez; TSLP: 0.07~0.18 nM vs 0.21 nM Tez; IL-4 + IL-13 + TSLP: 0.22~0.57 nM vs 3.07 nM Dupi vs 0.58 Dupi+Tez;
Phase	Ph1b	Ph1	Ph1 completed	Ph1b
Population	Mild-to-moderate asthma; FeNO ≥25 ppb	Healthy volunteers	Healthy volunteers	Mild-to-moderate asthma; FeNO ≥25 ppb
Dose / regimen	400 mg SC single dose	SAD 150/450/900/1200 mg SC; MAD 150/600 mg SC Q2W	SAD/MAD IV & SC	1200 mg SC single dose
N	n=24 active; n=12 placebo	SAD n=40 total; MAD n=24 total	n=65 total	n=6 active; n=2 placebo
Time point / duration	Day 29	SAD through Day 141; MAD through Day 169	follow-up up to ~561 d	Day 36
FeNO	base line: 61 ppb L vs 55 ppb pbo CFB d29: -53% vs 0% pbo (<i>pbo adj. difference= -40.9 ppb</i>)			base line: 67 ppb L vs 81 ppb pbo CFB d36: -38 ppb vs -15 ppb pbo (-57% vs -19% pbo)
EOS	base line: 0.25 vs 0.26 ×10 ⁹ /L pbo CFB: -45% vs +15%	900 mg SAD: median -42.9% at D85/D141		CFB: -46.5% vs -12.5% pbo
IL-5	base line: 0.22 vs 0.18 ng/L pbo CFB: -52% vs -5% pbo			
free IL-13		< LOD from ~D2; maintained through D141 SAD / D169 MAD		
free TSLP		< LLOQ from ~D2; maintained to D85 SAD / D113 MAD;		
Eotaxin-3 / CCL26	CFB: -28% vs -5% pbo			
TARC / CCL17	CFB: -18% vs -6% pbo	900 mg SAD: median -37.9% at D85		
IgE	CFB: -10% vs +1% pbo	1200 mg SAD: median -34.4%; sustained through D141		CFB: -13% vs +8% pbo

资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理

- **Fasenra (IL-5R)**: 2025年US/OUS销售额分别为12.0/7.9亿美元，美国市场目前已获批**severe eosinophilic asthma (17Q4)**、**EGPA (24Q3)**及**HES (26Q2)**等适应症；假设2025年US销售额中**severe eosinophilic asthma**占比~95%，对应~**11.4亿美元**（30 mg Q4Wx3 followed by Q8W，6.5针/年，WAC价格6022美元/支，GtN折扣30%，年用药费用~2.7万美元，对应~**4.2万患者年**）；
- **Nucala (IL-5)**: 2025年US/OUS分别10.4/9.7亿英镑（13.6/12.7亿美元），美国市场已获批**severe eosinophilic asthma (15Q4)**、**EGPA (17Q4)**、**HES (20Q3)**、**CRSwNP (21Q3)**、**COPD (25Q2)**等适应症；假设US销售额中**severe eosinophilic asthma**占比70%~75%，对应**9.5~10.2亿美元**（100 mg Q4W给药，12针/年，WAC价格3837美元/支，GtN折扣30%，年用药费用~3.2万美元，对应**3.0~3.2万患者年**）；
- **Dupixent (IL-4R α)**: 2025年US/OUS销售额分别为131.9/46.2亿美元，美国市场已获批**AtD (17Q1)**、**asthma (18Q4)**、**CRSwNP (19Q2)**、**EoE (22Q2)**、**PN (22Q3)**、**COPD (24Q3)**、**CSU (25Q2)**及**BP (25Q2)**等适应症；假设2025年US销售额中**asthma**贡献~15%，对应~**19.8亿美元**（200/300 mg Q2W给药，24针/年，WAC价格3993美元/2支，GtN折扣30%，年用药费用~3.4万美元，对应~**5.8万患者年**）
- **Tezspire (TSLP)**: 2025年US/OUS销售额分别为14.8/4.6亿美元，美国市场已获批**severe asthma (21Q4)**、**CRSwNP (25Q4)**；假设2025年US销售额完全由**asthma**贡献，即**14.8亿美元**（210 mg Q4W给药，12针/年，WAC价格4369美元/支，GtN折扣25%，年用药费用~3.9万美元，对应~**3.8万患者年**）；
- **Xolair (IgE)**: 2025年US销售额为30.75亿瑞士法郎（~37.1亿美元），OUS市场由Novartis确认销售额~17.2亿美元，美国市场已获批**allergic asthma (03Q2)**、**CSU (14Q1)**、**CRSwNP (20Q4)**及**IgE-mediated food allergy (24Q1)**等适应症；考虑2025年美国销售增长主要由food allergy上市及CSU增长驱动，假设US销售额中**allergic asthma**占比25%~30%，对应**9.3~11.1亿美元**（Xolair根据基线IgE及体重采用75~375 mg Q2W/Q4W给药，剂量并不固定，若以平均300 mg Q4W-equivalent作为商业模型简化假设，WAC价格2946美元/300 mg，GtN折扣35%，对应年用药费用~2.3万美元，对应**4.0~4.8万患者年**）；
- 基于我们对上述五款产品美国区域销售额及适应症销售结构假设，2025年美国asthma biologics销售额达到~66亿美元（假设US/OUS=2: 1，则全球asthma biologics市场规模~100亿美元），对应~**21万患者年**（根据Sanofi及GSK数据，US bio-eligible患者90~110万人，对应渗透率19%~23%）。

multi-target策略远期市场分层及测算（1）

- 多靶点生物制剂有望成为下一代重度哮喘治疗的重要增量方向，TSLPxIL-13及TSLPxIL-4/IL-13等机制有望在EOS/FeNO双高及FeNO驱动患者中进一步压低残余加重风险，并承接部分接受TSLP、IL-4Ra等单靶治疗后仍控制不佳的患者，因此预计其份额将首先集中于T2-high、尤其FeNO-high人群，而在EOS-only及T2-low患者中的增量相对有限。考虑当前生物制剂渗透率仍有提升空间、真实世界存在持续的biologic switching需求，以及Lunsekimig已实现首个Ph2b临床PoC验证，基准情形下，我们预计首款产品于2030年左右获批重度哮喘适应症，并于2040年左右达到~20%的稳态患者份额，对应~7.5万年用药患者，按照4万美元年用药费用，对应美国市场~30亿美元市场规模；乐观情形下，若multi-target策略在EOS/FeNO等人群中突破现有疗效天花板，最终实现AAER残余风险的大幅下降，并获得较好的payer access，则远期患者份额可能达到25%~30%或更高水平。

表：哮喘生物制剂远期市场分层及测算（1）

	2025	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E	2034E	2035E	2036E	2037E	2038E	2039E	2040E		
beginning active biologics pool	210	231	252	272	291	308	324	337	347	354	357	357	357	357	357	357		
YoY		10%	9%	8%	7%	6%	5%	4%	3%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%		
exists	21	23	25	27	29	31	32	34	35	35	36	36	36	36	36	36	10%	
new-to-biologics starts	42	44	45	46	47	46	45	44	42	39	36	36	36	36	36	36		
ending active biologics pool	231	252	272	291	308	324	337	347	354	357	357	357	357	357	357	357		
launch ramp						25%	50%	75%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%		
EOS+FeNO+(IgE)																		
beginning other biologics pool	69.3	76.2	83.1	89.7	96.0	101.8	105.1	106.0	104.8	101.6	98.4	95.0	92.3	90.1	88.3	86.9		
beginning multi-targeted pool							1.8	5.1	9.7	15.2	19.5	22.9	25.6	27.8	29.6	31.1		
multi-targeted 1L inflow						0.8	1.5	2.2	2.7	2.6	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	20%	
multi-targeted 2L switch-in						1.0	2.1	3.2	4.2	4.1	3.9	3.8	3.7	3.6	3.5	3.5	8%	50%
multi-targeted permanent exits							0.2	0.5	1.0	1.5	2.0	2.3	2.6	2.8	3.0	3.1	10%	
multi-targeted switch-out							0.1	0.3	0.5	0.8	1.0	1.1	1.3	1.4	1.5	1.6	5%	
ending multi-targeted pool						1.8	5.1	9.7	15.2	19.5	22.9	25.6	27.8	29.6	31.1	32.2		
multi-targeted patient share						2%	5%	8%	13%	17%	19%	22%	24%	25%	26%	27%		
FeNO+(IgE)																		
beginning other biologics pool	42.0	46.2	50.4	54.4	58.2	61.7	63.3	63.2	61.5	58.5	55.8	53.2	51.1	49.5	48.2	47.1		
beginning multi-targeted pool							1.5	4.2	7.9	12.3	15.7	18.3	20.3	22.0	23.3	24.4		
multi-targeted 1L inflow						0.7	1.4	2.0	2.5	2.3	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	30%	
multi-targeted 2L switch-in						0.8	1.6	2.4	3.1	2.9	2.8	2.7	2.6	2.5	2.4	2.4	10%	50%
multi-targeted permanent exits							0.1	0.4	0.8	1.2	1.6	1.8	2.0	2.2	2.3	2.4	10%	
multi-targeted switch-out							0.1	0.2	0.4	0.6	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.2	5%	
ending multi-targeted pool						1.5	4.2	7.9	12.3	15.7	18.3	20.3	22.0	23.3	24.4	25.2		
multi-targeted patient share						2%	6%	11%	17%	22%	26%	28%	31%	33%	34%	35%		

资料来源：US CDC，国信证券经济研究所整理、测算 注：患者池人数单位为千人

multi-target策略远期市场分层及测算（2）

表：哮喘生物制剂远期市场分层及测算（2）

EOS+(IgE)																
beginning other biologics pool	44.1	48.5	52.9	57.1	61.1	64.8	67.6	69.5	70.5	70.6	70.2	69.3	68.6	68.0	67.4	67.0
beginning multi-targeted pool							0.4	1.2	2.3	3.7	4.8	5.7	6.5	7.1	7.6	8.0
multi-targeted 1L inflow						0.2	0.4	0.5	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
multi-targeted 2L switch-in						0.2	0.5	0.8	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
multi-targeted permanent exits							0.0	0.1	0.2	0.4	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8
multi-targeted switch-out							0.0	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4
ending multi-targeted pool						0.4	1.2	2.3	3.7	4.8	5.7	6.5	7.1	7.6	8.0	8.4
multi-targeted patient share						1%	2%	3%	5%	6%	8%	9%	9%	10%	11%	11%
IgE only																
beginning other biologics pool	23.1	25.4	27.7	29.9	32.0	33.9	35.4	36.5	37.1	37.2	37.0	36.6	36.2	35.9	35.6	35.4
beginning multi-targeted pool							0.2	0.6	1.1	1.8	2.3	2.8	3.1	3.4	3.7	3.9
multi-targeted 1L inflow						0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
multi-targeted 2L switch-in						0.1	0.3	0.4	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
multi-targeted permanent exits							0.0	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4
multi-targeted switch-out							0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
ending multi-targeted pool						0.2	0.6	1.1	1.8	2.3	2.8	3.1	3.4	3.7	3.9	4.1
multi-targeted patient share						1%	2%	3%	5%	6%	7%	8%	9%	9%	10%	10%
triple-low																
beginning other biologics pool	31.5	34.7	37.8	40.8	43.6	46.3	48.3	49.9	50.7	51.0	50.9	50.4	49.9	49.5	49.2	48.9
beginning multi-targeted pool							0.2	0.7	1.3	2.1	2.7	3.3	3.7	4.1	4.4	4.7
multi-targeted 1L inflow						0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
multi-targeted 2L switch-in						0.2	0.4	0.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
multi-targeted permanent exits							0.0	0.1	0.1	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5
multi-targeted switch-out							0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ending multi-targeted pool						0.2	0.7	1.3	2.1	2.7	3.3	3.7	4.1	4.4	4.7	4.9
multi-targeted patient share						0%	1%	2%	4%	5%	6%	7%	8%	8%	9%	9%
Total multi-targeted pool						4.1	11.8	22.3	35.0	45.1	52.9	59.3	64.4	68.6	72.0	74.8
share%						1%	3%	6%	10%	13%	15%	17%	18%	19%	20%	21%

资料来源：US CDC，国信证券经济研究所整理、测算 注：患者池人数单位为千人

- **重度哮喘以T2炎症驱动为主，但不同患者的疾病驱动通路存在明显异质性，生物标志物分层决定现有疗法的疗效天花板。** EOS、FeNO及allergic sensitization可从不同维度反映T2炎症，其中EOS更接近IL-5/eosinophil axis，FeNO主要反映IL-4/IL-13 epithelial signaling，而IgE相关指标更适合作为allergic phenotype及用药eligibility marker，单独预测疗效的能力相对有限。我们估计美国重度哮喘人群中EOS+FeNO双高约占33%、EOS-dominant及FeNO-dominant分别约21%/20%，其余包括IgE-only及triple-low等患者。现有生物制剂在EOS+FeNO双高患者中的AAER降幅最高可达约75%~80%，而EOS-only或FeNO-only患者约为50%，EOS/FeNO双低患者疗效则进一步下降，提示不同endotype仍存在程度不一的残余疾病风险。
- **下一代单靶药物的核心升级来自“长效化”，成熟靶点有望通过减少注射频率提升依从性及扩大生物制剂渗透率。** IL-5赛道已率先完成半年一次给药的商业化验证，Exdensus（Depemokimab）通过Q6M给药实现对Nucala的产品迭代；TSLP则成为长效化竞争最激烈的靶点，多个Q3M~Q6M产品进入中后期临床。我们认为，凭借高亲和力及Fc/PK优化，Q3M TSLP单抗达到Tezspire相近疗效具有较高可行性，而Q6M方案对持续trough target coverage提出更高要求，因此其差异化主要体现为convenience而非提升疗效上限。
- **Multi-target策略有望突破单靶疗效天花板。** TSLP位于上游，可覆盖allergen、viral infection及epithelial injury诱导的多条T2启动通路；IL-13直接影响FeNO、mucus、goblet-cell metaplasia、AHR及airway remodeling，两者联合可同时获得pathway breadth和downstream depth。Sanofi的TSLPxIL-13双抗Lunsekimig已在Ph1b中显示对FeNO、EOS、IL-5、eotaxin-3、TARC及IgE的同步PD抑制，并在Ph2b AIRCULES研究中达到AAER主要终点及FEV1关键次要终点，首次完成multi-target asthma临床PoC；CM512、Tilrekimig及IBI3002等后续产品亦陆续进入临床。
- **Multi-target产品的商业价值主要来自对现有单靶生物制剂的升级替代。** 基于主要产品销售额及适应症拆分，我们估计2025年美国asthma biologics市场约66亿美元、对应约21万年用药患者，bio-eligible患者渗透率约19%~23%。我们预计multi-target产品首先在EOS+FeNO及FeNO-driven患者中获得1L份额，并承接部分TSLP、IL-4Rα及IL-5/5R partial responder形成的2L switch需求；基准情形下，假设首款产品2030年前后上市，至2040年multi-target class有望达到约20%的美国生物制剂患者份额，对应~7.5万患者及~30亿美元市场规模；若后续临床研究证实能够将现有75%~80%的AAER reduction进一步提升至85%~90%，同时证明更高zero-exacerbation/clinical remission比例并获得较好的payer access，远期患者份额有望进一步达到25%~30%。
- **风险提示：**市场竞争加剧的风险、产品临床失败或有效性低于预期的风险、产品商业化不达预期的风险、技术升级迭代风险等。

- 市场竞争加剧的风险；
- 产品临床失败或有效性低于预期的风险；
- 产品商业化不达预期的风险；
- 技术升级迭代风险。

国信证券投资评级			
投资评级标准	类别	级别	说明
报告中投资建议所涉及的评级（如有）分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6到12个月内的相对市场表现，也即报告发布日后的6到12个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数（000300.SH）作为基准；新三板市场以三板成指（899001.CSI）为基准；香港市场以恒生指数（HSI.HI）作为基准；美国市场以标普500指数（SPX.GI）或纳斯达克指数（IXIC.GI）为基准。	股票投资评级	优于大市	股价表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	股价表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	股价表现弱于市场代表性指数10%以上
		无评级	股价与市场代表性指数相比无明确观点
	行业投资评级	优于大市	行业指数表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	行业指数表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	行业指数表现弱于市场代表性指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道；分析逻辑基于作者的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求独立、客观、公正，结论不受任何第三方的授意或影响；作者在过去、现在或未来未就其研究报告所提供的具体建议或所表述的意见直接或间接收取任何报酬，特此声明。

重要声明

本报告由国信证券股份有限公司（已具备中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）制作；报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有。本报告仅供我公司客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司可能随时补充、更新和修订有关信息及资料，投资者应当自行关注相关更新和修订内容。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告意见或建议不一致的投资决策。

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

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询，是指从事证券投资咨询业务的机构及其投资咨询人员以下列形式为证券投资人或者客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或者间接有偿咨询服务的活动：接受投资人或者客户委托，提供证券投资咨询服务；举办有关证券投资咨询的讲座、报告会、分析会等；在报刊上发表证券投资咨询的文章、评论、报告，以及通过电台、电视台等公众传播媒体提供证券投资咨询服务；通过电话、传真、电脑网络等电信设备系统，提供证券投资咨询服务；中国证监会认定的其他形式。

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



国信证券
GUOSEN SECURITIES

国信证券经济研究所

深圳

深圳市福田区福华一路125号国信金融大厦36层

邮编：518046 总机：0755-82130833

上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032