

特应性皮炎药物国产替代将至

西南证券研究发展中心
2024年1月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxu@swsc.com.cn

分析师：汤泰萌
执业证书：S1250522120001
电话：021-68416017
邮箱：ttm@swsc.com.cn

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

核心观点

- **特应性皮炎人数多，市场空间大，目前仍存在巨大未满足的临床需求，生物制剂是特应性皮炎治疗的下一个重要方向**
 - ✓ **我国特应性皮炎患者人数于2022年达7070万例**，其中儿童/青少年达3470万例。预计到2030年达8170万人，其中儿童/青少年达3650万例。2022年我国中重度特应性皮炎市场规模达5.2亿美元，轻度特应性皮炎市场规模达4.1亿美元，中重度特应性皮炎市场规模占比55.9%。未来，随着生物制剂渗透率的逐步提升，**预计到2030年我国特应性皮炎市场规模达42.6亿美元**。
 - ✓ 目前，指南建议中重度特应性皮炎在使用外用药物的同时，可联合系统免疫抑制剂、短期糖皮质激素、紫外线疗法或生物制剂等。但糖皮质激素、抗组胺药等存在疗效有限、起效较慢、不良反应等不足，对于激素应答不佳的难治性中重度特应性皮炎患者，指南推荐使用生物制剂或JAK抑制剂等。**我们认为，鉴于生物制剂的优异疗效，我们认为生物制剂是特应性皮炎治疗的下一个重要方向。**
- **IL-4R单抗已崭露头角，度普利尤单抗2023年销售额预计突破100亿美元，JAK1抑制剂发展方兴未艾，OX40单抗有望成为特应性皮炎明日之星**
 - ✓ **IL-4R是特应性皮炎的重磅靶点**，赛诺菲的度普利尤单抗全球是唯一一款获批用于特应性皮炎适应症的IL-4R药物，2022年全球销售额达86.8亿美元（+46.1%），2023年全球销售额有望突破百亿美元。**JAK1抑制剂是中重度特应性皮炎领域的新星**，全球共两款JAK1抑制剂获批AD适应症，分别是艾伯维的乌帕替尼和辉瑞的阿布昔替尼，其中乌帕替尼2022年全球销售额达25.2亿美元（+52.7%）。**OX40抑制剂在AD的发展方兴未艾**，安进的Rocatinlimab和赛诺菲的Amltelimab有望实现4周给药一次，大大提升患者的用药便利性。
- **重点标的：特应性皮炎药物国产替代将至，康诺亚的CM310和恒瑞医药的艾玛昔替尼均于2023年底递交上市申请，泽璟制药、和黄医药、诺诚健华、冠昊生物等企业的特应性皮炎药物正处于临床阶段**
 - ✓ **康诺亚**：CM310是一款高效的IL-4R拮抗性抗体，于2023年12月向国家药监局递交上市申请。具有FIC和BIC的潜力。
 - ✓ **恒瑞医药**：艾玛昔替尼于2023年12月向NMPA递交上市申请。16周时，艾玛昔替尼8mg、4mg组获得IGA应答的受试者比分别为42.0%和36.3%，EASI-75应答分别为66.1%和54.0%。
 - ✓ **泽璟制药**：杰克替尼是泽璟制药旗下一款JAK抑制剂，中重度特应性皮炎适应症目前处于临床III期。
 - ✓ **和黄医药**：IMG-007是InnoMed与和黄医药联合开发的一款OX40抑制剂，2023年5月，IMG-007获FDA批准IND。
- **风险提示**：创新药研发的不确定性、研发进展不及预期、商业化进展不及预期、药品降价风险，医药行业政策风险等。

目录

01

我国特应性皮炎患者人数达7000万人，市场空间巨大

02

特应性皮炎系统治疗多管齐下，现有疗法存在疗效有限、起效较慢等不足

03

特应性皮炎前沿疗法：IL-4、IL-13、JAK、OX40等生物制剂发展方兴未艾

04

特应性皮炎国产替代将至

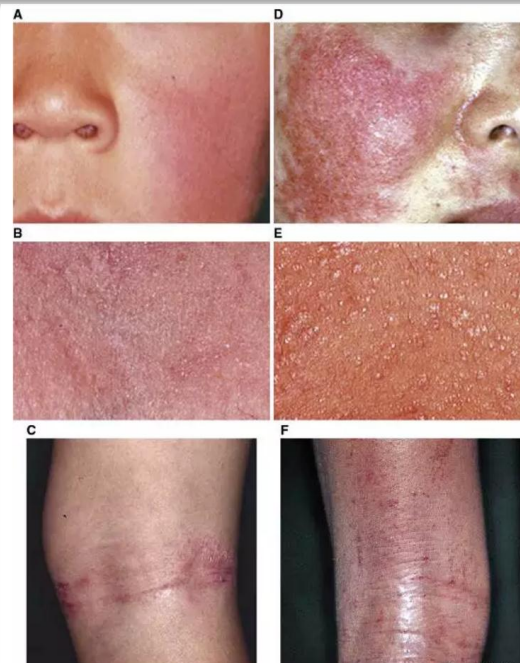
05

风险提示

1.1 特应性皮炎严重影响生活质量，需要按慢性病进行长期的病程管理

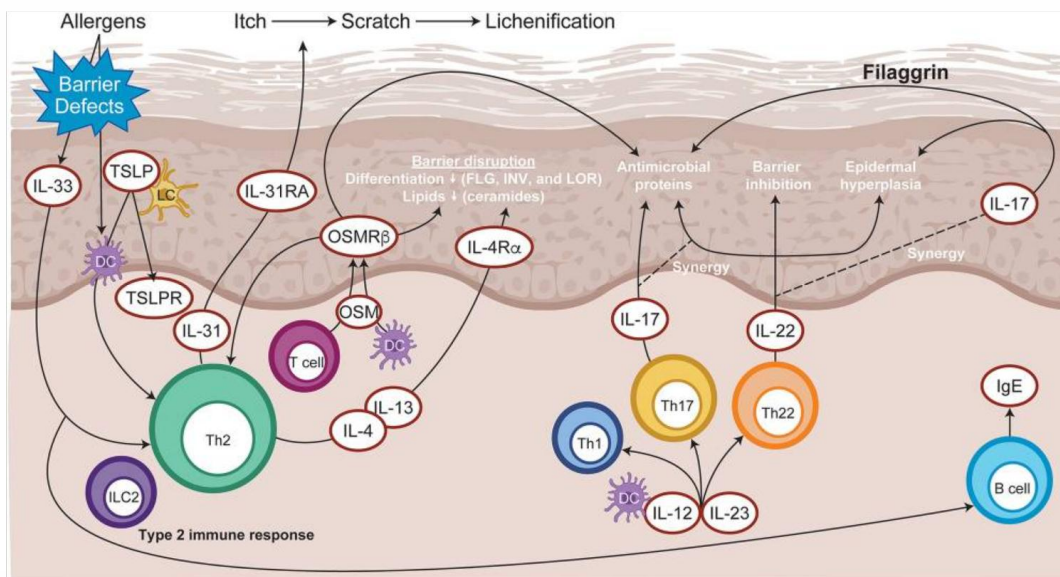
- 特应性皮炎（atopic dermatitis, AD），是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，属于常见的皮炎湿疹类皮肤病。**特应性皮炎的特点是反复发作、病程迁延，患者往往有皮肤干燥、湿疹样皮损和剧烈瘙痒，严重影响生命质量。需要按慢性病进行长期的病程管理。**
- 在全球的特应性瘙痒引起的睡眠缺失及心理问题严重影响着患者生活质量，同时，由于此疾病难治的特点，需要长期的治疗以及维持治疗，这也给患者家庭皮炎患者中，由剧烈和社会带来巨大的经济负担。
- 世界卫生组织相关研究表明，在所有的疾病（内科、外科、妇产科、儿科）中，皮肤病对生活质量的影​​响占第四位。在皮肤病中，湿疹皮炎类——主要以特应性皮炎为代表，对生活质量、家庭、社会、医保等各方面影响占第一位。

特应性皮炎症状



1.2 遗传因素、免疫异常、皮肤屏障功能障碍是特应性皮炎发病机制

- 特应性皮炎发病与遗传和环境等因素关系密切：
- **遗传因素是本病的最强风险因素**，需要关注患者父母等家族成员有无过敏性疾病史。遗传因素影响患者的皮肤屏障功能与免疫平衡。临床调查发现，特应性皮炎患者有特应性家族遗传史者占43%-83%。父母双亲均系特应性体质的家庭，若同时患病其子女发病的风险可高达79%。
- 虽然特应性皮炎的确切发病机制尚不清楚，但**目前研究认为免疫异常、皮肤屏障功能障碍、皮肤菌群紊乱等因素是本病发病的重要环节**，且三方面互为影响、互为诱因。
- 从特应性皮炎的免疫发病机理来看：
 - 过敏原进入破坏的表皮屏障刺激角质形成细胞表达细胞因子，如触发ILC2和Th2细胞介导的炎症反应的IL-33和TSLP；
 - 皮肤驻留的树突状细胞吸收来自受损的外源性和自我抗原细胞和促进2型免疫；
 - CD8+T细胞浸润特应性皮炎皮肤，激活Th2细胞进一步释放IL-4和IL-13，促进IgE类切换；
 - 皮肤浸润的Th17和Th22淋巴细胞释放的细胞因子协同作用，导致进一步的屏障损害和表皮增生。
- **反复搔抓是导致皮肤炎症加重和持续的重要原因**，搔抓不仅促使角质形成细胞产生炎症介质，也会导致自身抗原释放，产生针对自身抗原的异常免疫应答，同时，非免疫性因素，如神经-内分泌因素也可参与皮肤炎症的发生和发展。



1.3 特应性皮炎最基本的特征是皮肤干燥、湿疹样皮损和剧烈瘙痒

➤ 不同年龄段特应性皮炎患者的临床表现各异，可分为婴儿期（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）4个阶段。最基本的特征是皮肤干燥、湿疹样皮损和剧烈瘙痒。

1）婴儿期：以婴儿湿疹为初发表现，1岁前发病者约占全部患者的50%。皮损以急性湿疹表现为主，典型皮疹为水肿性红斑伴有渗出和结痂，多分布于两颊、额部和头皮，后逐渐蔓延至躯干和四肢伸侧；

2）儿童期：多由婴儿期演变而来，也可单独发生。皮疹多分布在面部、颈部、肘窝、腘窝和小腿伸侧，以亚急性和慢性皮损为主要表现，典型皮疹为暗红色斑片，表面粗糙覆有鳞屑，皮纹加深增宽，有明显苔藓样变；

3）青少年与成人期：皮损与儿童期类似，也以亚急性和慢性皮炎为主，主要发生在肘窝、腘窝、颈前等部位，也可发生于躯干、四肢、面部、手部，大部分呈干燥、肥厚性皮炎损害，部分患者也可表现为散在孤立凸起的粟粒到花生大小的坚实的痒疹样皮疹；

4）老年期：是近几年来逐渐被重视的一个特殊类型，男性多于女性，皮疹通常表现为严重而泛发的慢性湿疹样皮疹，严重时累及90%以上体表面积，形成红皮病。

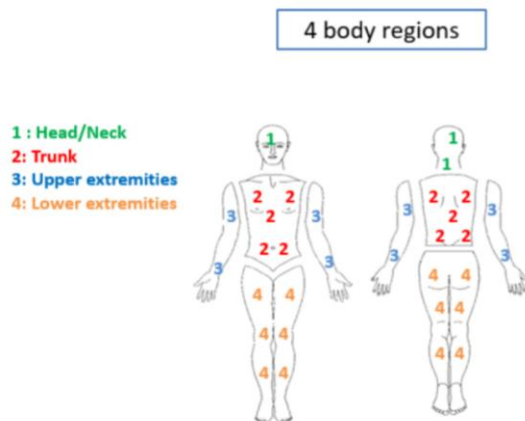
特应性皮炎不同年龄阶段临床表现

年龄段	疾病特征	皮疹特征
婴儿期(出生至2岁)	以婴儿湿疹为初发表现，1岁前发病者约占全部患者的50%。	皮损以急性湿疹表现为主，典型皮疹为水肿性红斑伴有渗出和结痂，多分布于两颊、额部和头皮，后逐渐蔓延至躯干和四肢伸侧。
儿童期(>2-12岁)	多由婴儿期演变而来，也可单独发生。	皮疹多分布在面部、颈部、肘窝、腘窝和小腿伸侧，以亚急性和慢性皮损为主要表现，典型皮疹为暗红色斑片，表面粗糙覆有鳞屑，皮纹加深增宽，有明显苔藓样变。
青少年与成人期(>12-60岁)	皮损与儿童期类似，以亚急性和慢性皮炎为主。	主要发生在肘窝、腘窝、颈前等部位，也可发生于躯干、四肢、面部、手部，大部分呈干燥、肥厚性皮炎损害，部分患者也可表现为散在孤立凸起的粟粒到花生大小的坚实的痒疹样皮疹。
老年期(>60岁)	男性多于女性	皮疹通常表现为严重而泛发的慢性湿疹样皮疹，严重时累及90%以上体表面积，形成红皮病。

1.4 特应性皮炎可采用EASI、IGA评分、BSA等评分工具

- 特应性皮炎分为轻度、中度和重度特应性皮炎。
- 根据《中国特应性皮炎诊疗指南（2014版）》推荐，临床上可采用的体表受累面积（BSA）进行判断：轻度为BSA<5%；中度为BSA5%-10%，或皮疹反复发作；重度为BSA>10%，或皮炎呈持续性，瘙痒剧烈影响睡眠。患者可以用自己的巴掌面积来估算，<5个巴掌为轻度，5-10个为中度，>10为重度。
- **EASI评分**：湿疹面积及严重程度指数：EASI评分将全身分为四部分，即头颈（H）、上肢（UL）、躯干（T）、下肢（LL），以患者手掌为1%估算，每个部分皮损面积百分比以0-6分计分：0为无皮疹，1为<10%，2为10%-19%，3为20%-49%，4为50%-69%，5为70%-89%，6为90%-100%。
- 随后，评估这些部位的临床特征，包括红斑（E）、硬结或丘疹（I）表皮剥脱（Ex）、苔藓样变（L），并根据严重程度以0-3分计分：0=无，1=轻，2=中，3=重。8岁以上患者的EASI计算分值方法见下图。如为0-7岁患儿，则表中头颈部为（E+I+Ex+L）×面积×0.2，下肢为（E+I+Ex+L）×面积×0.3，其它不变。各部位分值相加即为EASI皮损症状严重程度的总分，范围0-72分。
- **IGA评分(研究者整体评分法)**范围0 - 4分,0分为无皮疹,1分为几乎无皮疹,2分为轻度皮疹,3分为中度皮疹,4分为重度皮疹。
- 筛选和基线时，根据研究者评估，符合中重度 AD 标准：EASI≥16分；IGA评分≥3分；BSA（体表面积）≥10%。
- 临床研究中多使用IGA0/1（皮损清除或基本清除）、EASI75（皮损较基线消退≥75%）、EASI90等评估疗效。

EASI评分将全身分为四个部分



EASI评分

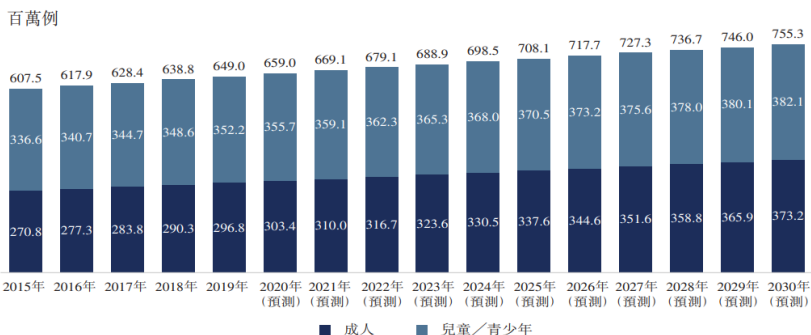
部位	EASI 分值
头/颈	$(E + I + Ex + L) \times \text{面积} \times 0.1$
上肢	$(E + I + Ex + L) \times \text{面积} \times 0.2$
躯干	$(E + I + Ex + L) \times \text{面积} \times 0.3$
下肢	$(E + I + Ex + L) \times \text{面积} \times 0.4$

1.5 我国特应性皮炎患者人数于2022年达7070万例，患者群体庞大

- 全球特应性皮炎患者人数于2022年达6.8亿人，其中儿童/青少年达3.6亿人，占比超过50%；成人达3.2亿人。全球特应性皮炎患者人数预计到2030年达7.6亿人，其中儿童/青少年达3.8亿人，成人达3.7亿人。
- **我国特应性皮炎患者人数于2022年达7070万例**，其中儿童/青少年达3470万例。预计到2030年达8170万人，其中儿童/青少年达3650万例。

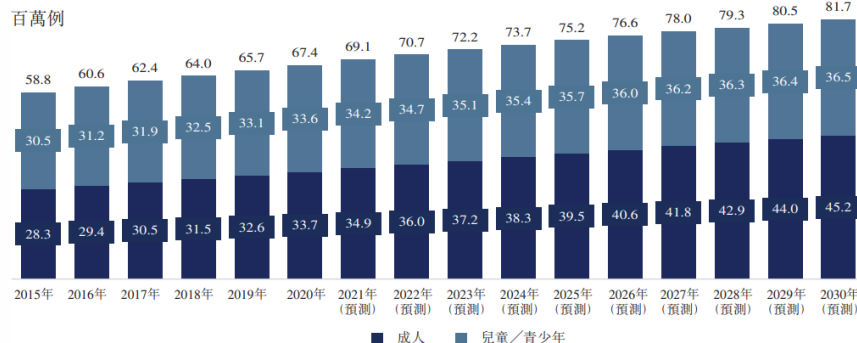
全球特应性皮炎患者人数（百万人，按年龄区分）

期間	成人	兒童／青少年	合計
2015年至2019年	2.3%	1.1%	1.7%
2019年至2024年（預測）	2.2%	0.9%	1.5%
2024年（預測）至2030年（預測）	2.0%	0.6%	1.3%



中国特应性皮炎患者人数（百万人，按年龄区分）

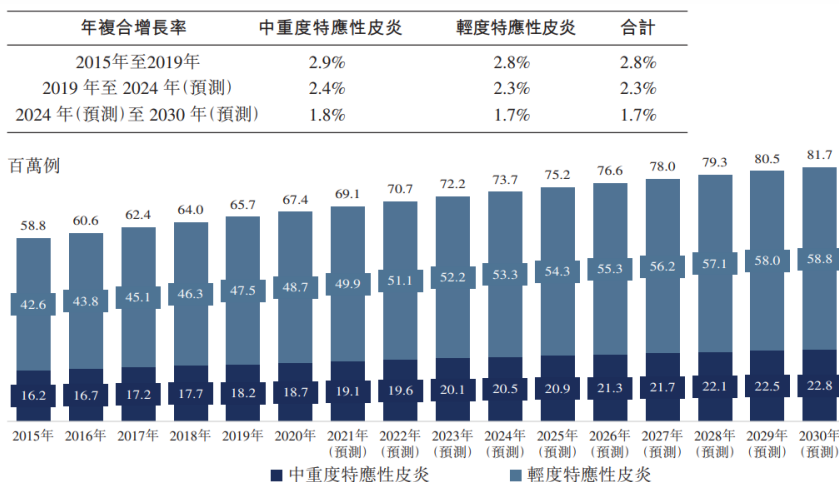
期間	成人	兒童／青少年	合計
2015年至2019年	3.6%	2.0%	2.8%
2019年至2024年（預測）	3.3%	1.4%	2.3%
2024年（預測）至2030年（預測）	2.8%	0.6%	1.7%



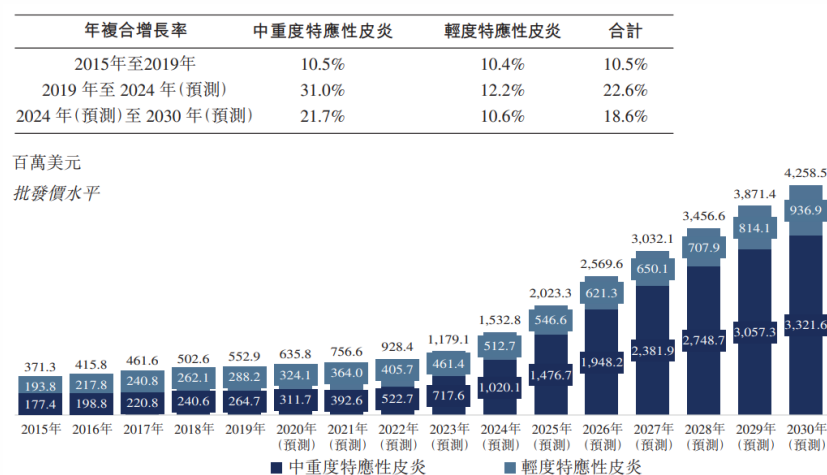
1.6 我国中重度特应性皮炎人数达2280万人，到2030年市场规模有望达33.2亿美元

- 特应性皮炎主要分为轻度特应性皮炎和中重度特应性皮炎。
- 我国2022年轻度特应性皮炎患者约5110万例，中重度特应性皮炎患者约1960万例。预计到2030年轻度特应性皮炎患者达5880万例，中重度特应性皮炎患者达2280万例。我国中重度特应性皮炎患者占比约28%。
- 2022年我国中重度特应性皮炎市场规模达5.2亿美元，预计到2030年市场规模达33.2亿美元，渗透率有望迅速提升。尽管中重度特应性皮炎患者占比仅28%，但销售金额占比较高，2022年我国中重度特应性皮炎市场规模达5.2亿美元，轻度特应性皮炎市场规模达4.1亿美元，中重度特应性皮炎市场规模占比55.9%。未来，随着生物制剂渗透率的逐步提升，预计到2030年我国特应性皮炎市场规模达42.6亿美元，其中中重度特应性皮炎市场规模达33.2亿美元，占比达77.9%。

中国特应性皮炎患者人数（百万人，按疾病程度区分）



中国特应性皮炎市场规模（百万美元）



目录

01

我国特应性皮炎患者人数达7000万人，市场空间大

02

特应性皮炎系统治疗多管齐下，现有疗法存在疗效有限、起效较慢等不足

03

特应性皮炎前沿疗法：IL-4、IL-13、JAK、OX40等通路

04

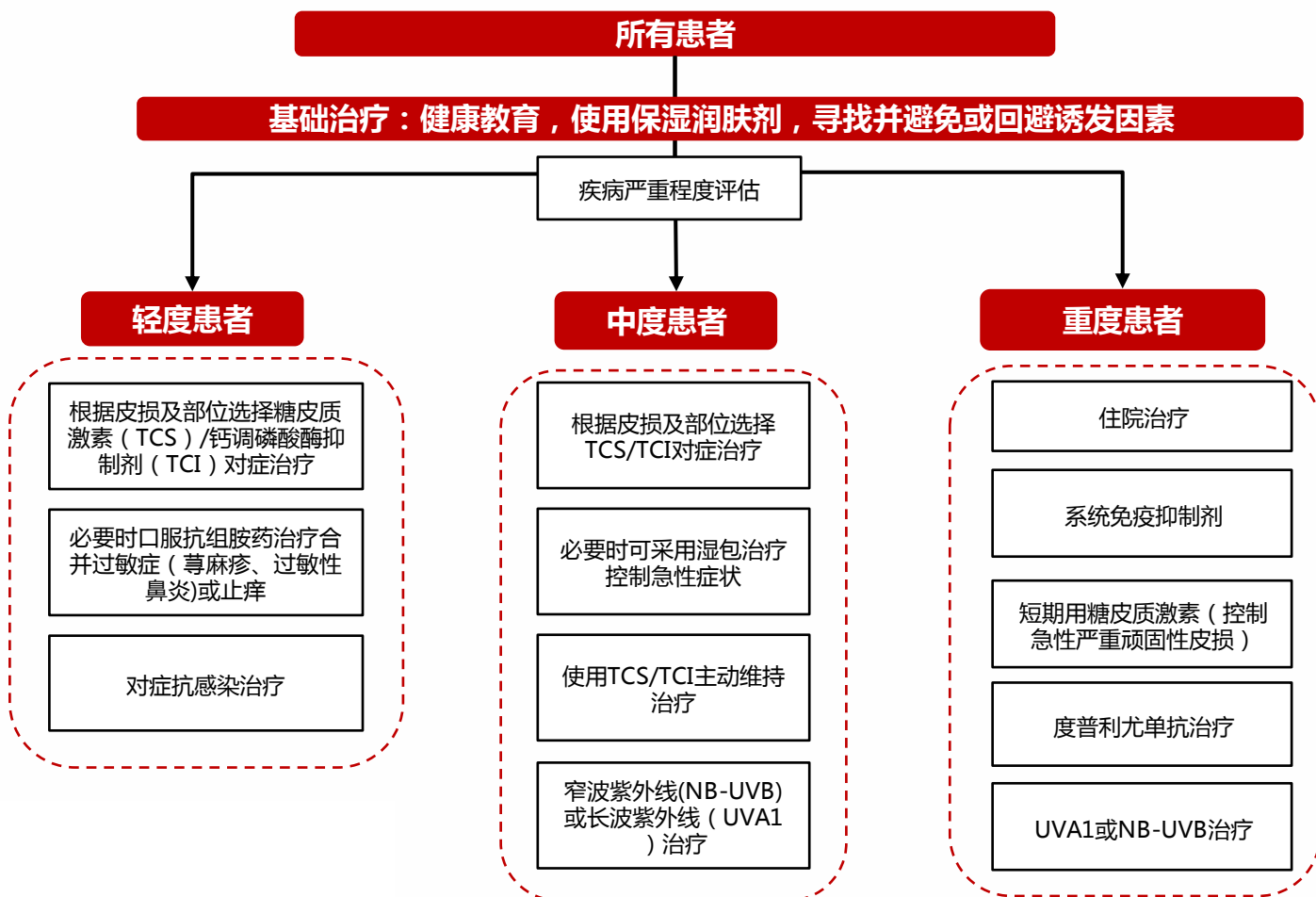
特应性皮炎国产替代将至

05

风险提示

2.1 特应性皮炎疾病谱及治疗手段

- 特应性皮炎是慢性复发性疾病，治疗的目的是缓解或消除临床症状，消除诱发或加重因素，减少和预防复发，提升患者的生活治疗。基础治疗、局部治疗和系统治疗可使特应性皮炎的症状完全消退或显著改善，患者可享受正常生活。



2.2 特应性皮炎基础治疗须长期坚持

- 对于轻中度患者，推荐在基层医疗卫生机构采取基础治疗和一般的对症治疗。
- 对于中重度患者，基础治疗是预防复发、促进疾病好转必不可少的环节，患者须长期坚持。

特应性皮炎基础治疗

基础治疗	具体措施
合理的洗浴和润肤	这是特应性皮炎患者最基本的护理和治疗方法。 建议洗浴频率以每日或隔日1次为宜，洗浴温度在32℃-37℃，洗浴时间5-10分钟； 推荐使用低敏无刺激的弱酸性洁肤用品，其pH值最好约为6； 若皮肤有感染倾向，可在盆浴时加入次氯酸钠缓解瘙痒； 推荐使用功效性护肤品，减少疾病的发作次数和严重程度
避免和减少可能的环境因素	避免各种机械、化学物质刺激，如搔抓、摩擦、毛织物、高浓度漂白剂等刺激； 避免饮酒、辛辣食物、高温等刺激，适宜居住温度为18-22℃ 清理环境中的致敏物，如尘螨、动物皮屑、花粉等
食物干预	儿童食物过敏相对多见，5岁以下儿童常见食物过敏原为牛奶、鸡蛋、小麦、花生和大豆；5岁以上儿童常见的食物过敏原为坚果、贝壳类和鱼
避免接触致敏物	变态反应性接触性过敏反应在特应性皮炎患者中常见，常见的接触致敏物为镍、香料、甲醛、羊毛脂、橡胶等

2.3 外用药物治疗：外用糖皮质激素是我国治疗特应性皮炎的一线药物

- 外用糖皮质激素目前仍然是我国治疗特应性皮炎的一线药物。根据患者的年龄、皮损性质、部位选择不同剂型和强度的糖皮质激素制剂，以快速有效地控制炎症、减轻症状。
- 外用糖皮质激素强度一般可以分为4级。初治时应选用强度足够的制剂，以求在数天内迅速控制炎症；炎症控制后逐渐过渡到中弱效糖皮质激素或外用钙调磷酸酶抑制剂。
- 但激素类药物存在停药反应，停药过快常致病情反复，且长期使用可引起一定的皮肤不良反应和系统性不良反应，如激素性痤疮、细菌感染、多毛症、精神神经症状、青光眼、白内障及月经周期紊乱等。
- 激素类药物的使用须遵循部位选择原则、年龄选择原则和皮损选择原则等。
 - (1) 部位选择原则：面部、颈部及皱褶部位短期使用中弱效糖皮质激素，四肢躯干部位可用中强效糖皮质激素，掌跖部位则可选用超强效激素。
 - (2) 年龄选择原则：小儿和老人使用中弱效激素制剂。
 - (3) 皮损选择原则：慢性肥厚性皮损选择超强效激素制剂。

外用糖皮质激素强度分级

强度分级	常用外用激素	使用建议
超强效	0.1%氟轻松乳膏 0.05%双醋二氟松软膏 0.05%丙酸氟倍他索软膏/乳膏	肥厚性斑块不超过1周，连续使用，避免皱褶部位使用，儿童尽量避免使用
强效	0.05%卤米松乳膏 0.1%哈西奈德溶液/乳膏 0.05%二丙酸倍他米松乳膏 0.05%醋酸氟轻松乳膏	慢性肥厚皮损，避免皱褶部位使用
中效	0.1%丁酸氢化可的松软膏 0.1%糠酸莫米松乳膏 0.05%丙酸氟替卡松乳膏 0.05%丁酸氟倍他松乳膏 0.1%曲安奈德乳膏/洗剂	亚急性皮损短期使用，避免大面积长时间涂抹，纹增厚、鳞屑较多的慢性皮损可选用封包疗法
弱效	1.0%醋酸氢化可的松乳膏 0.025%曲安奈德乳膏 0.05%地奈德乳膏	针对急性、亚急性皮损，面部、生殖器等特殊部位可短期使用，可用于湿包治疗

2.4 特应性皮炎系统治疗：多管齐下，全面控制

- 特应性皮炎系统治疗药物包括抗组胺药和细胞膜稳定剂、免疫抑制剂、糖皮质激素、生物制剂等。
- 指南建议中重度特应性皮炎在使用外用药物的同时，可联合系统免疫抑制剂、短期糖皮质激素、紫外线疗法或生物制剂等。但糖皮质激素、抗组胺药等存在疗效有限、起效较慢、不良反应等不足，巨大未满足的临床需求亟待解决。

特应性皮炎系统治疗药物

药物种类	常用药物	适应症	使用剂量	不足
口服抗组胺药	第一代抗组胺药：以苯海拉明、扑尔敏和异丙嗪为代表	对于瘙痒明显或伴有睡眠障碍患者可尝试选用。	考虑其对睡眠质量及学习认知能力的影响，不推荐长期使用，特别是儿童。	镇静类抗组胺药可能影响睡眠质量 口服抗组胺药物对于减少AD瘙痒效果不显著，如西替利嗪和氯雷他定在临床症状方面并不优于安慰剂
	第二代非镇静抗组胺药：氯雷他定、西替利嗪等和由它们衍生的新一代抗组胺药，如地氯雷他定、枸地氯雷他定、卢帕他定、左西替利嗪等	推荐伴有荨麻疹、过敏性鼻炎等过敏合并症的患者使用。	初始剂量遵循说明书推荐剂量，如疗效不佳，可与患者充分沟通后加倍剂量服药；也可选用两种不同类型的抗组胺药联用以提高疗效。	
免疫抑制剂	环孢素	适用于重度特应性皮炎且常规疗法不易控制的患者，需要在皮肤科医生的指导下用药，严格掌握其适应症和禁忌证，密切监测不良反应。	皮肤科常使用，起始剂量 $3-5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，疗程建议不超过2年。使用过程中应监测血压和肾功能，不建议同时进行光疗。	免疫抑制剂通常起效较慢，需要治疗8~12周。免疫抑制剂可能造成肝脏、肾脏损伤，抑制骨髓造血，造成胃肠道反应等，因此治疗时需要定期检查，及时处理不良反应。
	甲氨蝶呤		成人起始剂量 $7.5-10.0\text{mg}/\text{周}$ ，通常逐渐增加至 $15-25\text{mg}/\text{周}$ 。注意监测血常规和肝肾功能。	
	硫唑嘌呤		硫唑嘌呤应用较为谨慎，不建议在基层医院常规使用。	
糖皮质激素	泼尼松	原则上尽量不用或少用糖皮质激素系统用药。对病情严重、其他药物难以控制的急性发作期患者可短期应用。	推荐剂量为 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，（以泼尼松计），病情好转后及时减量停药。应避免长期系统应用激素，以防出现感染、向心性肥胖等不良反应。	库欣综合征、撤药反应、胃肠反应等
生物制剂	度普利尤单抗	对成人和儿童中重度患者具有良好疗效，已在我国较大范围使用。	成人首次 600mg 皮下注射，之后每2周 300mg 皮下注射，配合外用药物、保湿剂用于长期维持治疗。建议基层医生在皮肤科医生指导下用药。	结膜炎和角膜炎等

2.5 特应性皮炎系统治疗：多管齐下，全面控制

不同AD系统治疗药物在治疗中的作用特点

药物名称	AD适应症获批情况	起效时间	剂量范围(成人)	常见或严重不良反应	临床监测需求
系统用糖皮质激素	无	1-2周	0.5-1.0mg/(kg·d)	停药后“反跳”.长期使用可导致糖尿病、高血压、胃溃疡、骨质疏松症、青光眼和库欣综合征等多系统严重不良反应	血压、血糖、血脂、电解质、眼科检查、骨质疏松相关检查等
硫唑嘌呤	无	8-12周	1-3mg/(kg·d)	血液学异常、皮肤和其他恶性肿瘤、肝脾淋巴瘤和中枢神经系统感染	CBC、CMP、硫唑嘌呤甲基转移酶
甲氨蝶呤	无	8-12周	7.5-25mg/周	肝毒性、血液异常、致畸原、胃肠道不耐受、恶心和疲劳	CBC、CMP
霉酚酸酯	无	8-12周	1.0-1.5g, 2次/天	胃肠道功能紊乱,血液学异常、感染	CBC、CMP、肝功能
环孢素	仅欧洲	2周	2.5-5mg/kg	肾毒性、高血压、震颤、头痛、感觉异常、恶心、腹泻、肌痛、电解质异常(高钾血症和低镁血症) 高脂血症多毛症和牙龈增生	CBC、CMP、镁、尿酸、血脂和血压
度普利尤单抗	全球(包括中国)	4-6周	首剂600mg, 后续300mg, 2次/周	注射部位反应,结膜炎	无
选择性JAK1抑制剂: 阿普替尼	全球(包括中国)	24小时内	100-200mg, 1次/天	恶心、头痛、鼻咽炎、上呼吸道感染	密切关注感染,由于血小板、淋巴细胞和脂质的
JAK抑制剂: 乌帕替尼	全球(包括中国)	1天	15-30mg, 1次/天	座疮、上呼吸道感染 鼻咽炎、头痛	潜在变化,建议进行实验室监测

目录

01

我国特应性皮炎患者人数达7000万人，市场空间大

02

特应性皮炎系统治疗多管齐下，现有疗法存在疗效有限、起效较慢等不足

03

特应性皮炎前沿疗法：IL-4、IL-13、JAK、OX40等通路

04

特应性皮炎国产替代将至

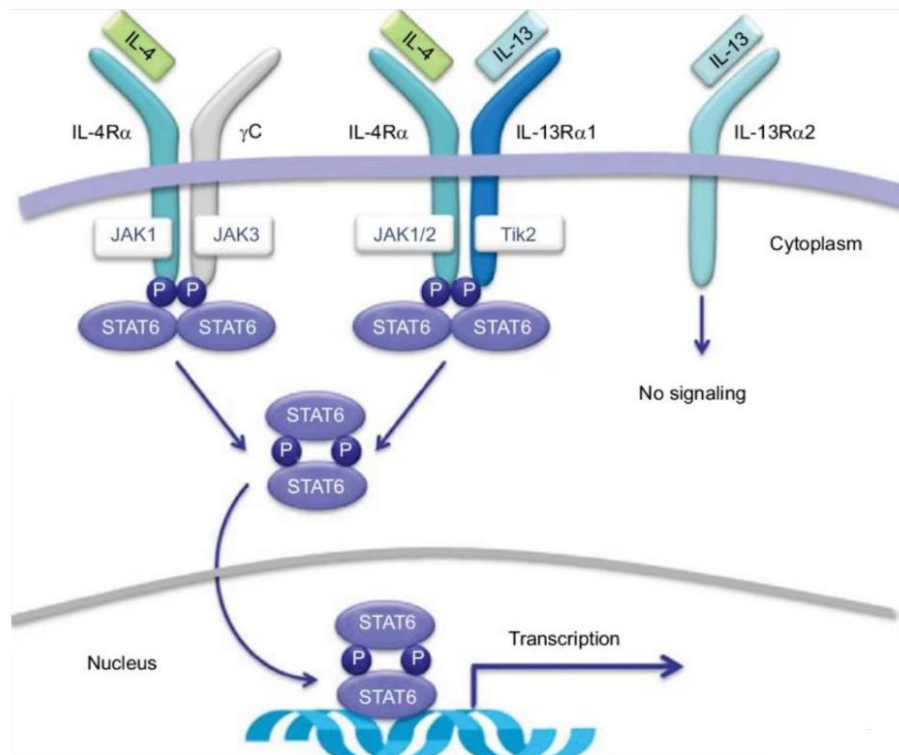
05

风险提示

3.1 特应性皮炎与IL-4、IL-13、JAK等通路关系密切

- 特应性皮炎与IL-4、IL-13等通路关系密切。
- IL-4和IL-13在特应性皮炎发病中，起核心作用。IL-4和IL-13结合后通过JAK1，诱导转录因子STAT6磷酸化，发挥作用。
- 细胞因子结合细胞因子受体，激活后，Janus kinase (JAK) 磷酸化受体亚单位胞内尾巴，对接招募下游STATs，STATs磷酸化后形成同源二聚体或者异源二聚体，随后转入细胞核内，结合相应启动子，启动基因转录。

特应性皮炎通路一览



3.2 特应性皮炎药物销售额

通用名	商品名	靶点	原研	中国上市时间	进入医保时间	剂量	价格	用量	年治疗费用	国内样本医院销售额
克立硼罗 /Crisaborole	舒坦明 /Staqius	PDB	Anacor Pharmaceutical/Pfizer	2020. 7	2021. 12	2%外用软膏	158元/30g	将一薄层舒坦明涂于患处，每日两次	-	2021: 188万 2022: 2601万 2023: 2694万
度普利尤单抗 /Dupilumab	达必妥 /Dupixent	IL-4R	赛诺菲/ Sanofi	2020. 6	2021. 3	200mg/1. 14mL	中国: 2038元	初始剂量: 400mg 后续剂量: 200mg每两周一次	中国: 5. 3万元	2020: 29万 2021: 1. 3亿 2022: 3. 7亿 2023: 2. 6亿
阿布昔替尼 /Abrocitinib	希必可 /Cibinqo	JAK1	辉瑞/ Pfizer	2022. 4	2023. 3	200mg/片	中国: 132. 6元	推荐剂量: 100mg每天一次，若未实现充分应答增至200mg每天一次(≤12周)，若仍未充分应答，停用本品	中国: 2. 4万元	2022: 48万 2023: 542万
乌帕替尼 /Upadacitinib	瑞福/ Rinvoq	JAK1	艾伯维/ AbbVie	2022. 2	2023. 3	30mg/片	中国: 126. 6元	推荐剂量: 15mg每天一次，若未应答不佳，增至30mg每天一次，若仍未充分应答，停用本品	中国: 2. 3万元	2022: 22万 2023: 523万

通用名	商品名	原研	美国上市时间	剂量	价格	用量	年治疗费用	全球销售额
克立硼罗 /Crisaborole	舒坦明 /Staqius	Anacor Pharmaceutical /Pfizer	2016. 12	2%外用软膏	美国: 10. 9美元	将一薄层舒坦明涂于患处，每日两次	-	2017: 1. 5亿美元 2018: 1. 4亿美元 2019: 1. 4亿美元
度普利尤单抗 /Dupilumab	达必妥 /Dupixent	赛诺菲/ Sanofi	2017. 3	200mg/1. 14mL	美国: 1893. 8美元	初始剂量: 400mg 后续剂量: 200mg每两周一次	美国: 4. 9万美元	2020年: 40亿美元 2021年: 59. 4亿美元 2022年: 86. 8亿美元
阿布昔替尼 /Abrocitinib	希必可 /Cibinqo	辉瑞/ Pfizer	2022. 1	200mg/片	美国: 186. 4美元	推荐剂量: 100mg每天一次，若未实现充分应答增至200mg每天一次(≤12周)，若仍未充分应答，停用本品	美国: 3. 4万美元	-
乌帕替尼 /Upadacitinib	瑞福/ Rinvoq	艾伯维/ AbbVie	2019. 8	30mg/片	美国: 215. 3美元	推荐剂量: 15mg每天一次，若未应答不佳，增至30mg每天一次，若仍未充分应答，停用本品	美国: 3. 9万美元	2020年: 7. 3亿美元 2021年: 16. 5亿美元 2022年: 25. 2亿美元
曲罗芦单抗 /Tralokinumab	Adtralza	利奥制药/ LEO Pharma	2021. 12	150mg/mL	美国: 928美元	初始剂量: 600mg， 后续剂量: 300mg每两周一次	美国: 5. 2万美元	-

3.3 特应性皮炎药物疗效及安全性对比

通用名	企业	靶点	临床试验	人数	给药剂量	16周IGA 0/1	16周EASI-75比例	52周EASI-75比例	不良事件比例
度普利尤单抗	再生元 /赛诺菲	IL-4R	SOLO 1 (III)	671	300mg QW	37.2%	52.5%	64%	41.3%
					300mg Q2W	37.9%	51.3%	65%	40.2%
					安慰剂	10.3%	14.7%	22%	43.7%
CM310	康诺亚	IL-4R	II	120	首次给药600mg, 随后300mg Q2W	34.6%	73.1%		20%
					首次给药300mg, 随后150mg Q2W	32.4%	70.6%		12.5%
					安慰剂	9.1%	18.2%		12.5%
CBP-201	康乃德	IL-4R	II	255	300mg Q2W	28.1%	47.4%	91.7%	24.8%
					150mg Q2W	15.8%	40.4%		
					300mg Q4W	21.4%	41.1%	91.9%	25%
					安慰剂	10.7%	14.3%		
曲罗芦单抗	LEO Pharma	IL-13	ECZTRA-1 (III)	798	初始剂量600mg, 之后300mg QW	15.8%	25%		研究表明与度普利尤单抗相当
					安慰剂	7.1%	12.7%		
来金珠单抗	礼来	IL-13	Advocate 1 (III)	424	250mg Q2W	43.1%	58.8%		51.8%
			Advocate 2 (III)	427	安慰剂	12.7%	16.2%		45.7%
					250mg Q2W	33.2%	52.1%		66.2%
					安慰剂	10.8%	18.1%		53.4%
乌帕替尼	艾伯维	JAK1	Measure Up 1 (III)	847	15mg, QD	48%	69.6%	84.9%	69%
					30mg, QD	62%	79.7%	84.3%	91%
					安慰剂	8%	16.3%		36%
			Heads Up (III)	692	30mg, QD	-	71%		停药率较度普利尤单抗更高
					度普利尤单抗 300mg Q2W	-	61.1%		
阿布昔替尼	辉瑞	JAK1	JADE Compare (III)	838	100mg QD	36.6% (12周)	58.7% (12周)		带状疱疹、血栓栓塞、血脂异常等发生率高于达必妥
					200mg QD	48.4% (12周)	70.3% (12周)		
					度普利尤单抗 300mg Q2W	36.5% (12周)	58.1% (12周)		
					安慰剂	14% (12周)	27.1% (12周)		
艾玛昔替尼	恒瑞医药	JAK1	QUARTZ3 (III)	336	4mg QD	36.3%	54%		不良事件的总体发生率与安慰剂组相当
					8mg QD	42%	66.1%		
					安慰剂	9%	21.6%		
杰克替尼	泽璟制药	JAK2/TYK2	II	166	50mg BID		80.9% (12周) p=0.01		80.9%
					75mg BID		72.3% (12周)		76.6%
					100mg BID		65.3% (12周)		85.7%
					安慰剂		54.5% (12周)		50%

3.3 特应性皮炎药物疗效及安全性对比

通用名	企业	靶点	临床试验	人数	给药剂量	16周IGA 0/1	16周EASI-75比例	52周EASI-75比例	不良事件比例
Rocatinlimab	安进	OX40	II b	274	150mg Q4W	19%	44%		69%
					600mg Q4W	15%	40%		85%
					300mg Q2W	31%	54%		86%
					安慰剂	2%	11%		72%
Amlitelimab	赛诺菲	OX40	II a	89	Low Dose Q4W	44%	59%		35%
					High Dose Q4W	37%	52%		17%
					安慰剂	8%	25%		31%
ICP-332	诺诚健华	TYK2	II	75	80mg QD		4周：64%		
					120mg QD		4周：64%		
					安慰剂		4周：8%		
克立硼罗 (轻中度)	辉瑞	PDE-4	III	759	每日两次外用	32.8% (4周)	-		4%
					安慰剂	25.4% (4周)	-		1%
本维莫德	冠昊生物	AhR	III		QD		8周：59.1%		
					安慰剂		8周：24.1%		

3.4 重磅药物适应症获批情况

通用名	中国适应症获批情况	美国适应症获批情况
度普利尤单抗/Dupilumab	2020.6获批治疗治疗成人中重度特应性皮炎； 2021.9获批治疗12岁及以上患者中重度特应性皮炎； 2022.2获批治疗≥6岁至<12岁儿童和成人中重度特应性皮炎； 2023.5获批治疗6个月至5岁患有中重度特应性皮炎的婴幼儿。	2017.3获批治疗特应性皮炎； 2018.10获批治疗6-11岁儿童中重度哮喘； 2022.5获批治疗嗜酸粒细胞性食管炎； 2022.6获批治疗慢性鼻窦炎伴息肉； 2022.9获批治疗结节性痒疹。
阿布昔替尼/Abrocitinib	2022.4获批治疗对其他系统治疗（如激素或生物制剂）应答不佳或不适宜上述治疗的难治性、中重度特应性皮炎成人患者。	2022.1获批治疗中度至重度特应性皮炎成人患者； 2023.2获批治疗对其它系统治疗药物应答不佳或不适宜上述治疗的难治性中重度特应性皮炎青少年（12至<18岁）患者。
乌帕替尼/Upadacitinib	2022.2获批治疗对其他系统治疗（如激素或生物制剂）应答不佳或不适宜上述治疗的成人和12岁及以上青少年的难治性、中重度特应性皮炎患者； 2022.3获批治疗活动性银屑病关节炎； 2022.3获批治疗类风湿关节炎； 2023.2获批治疗溃疡性结肠炎。	2019.8获批治疗对甲氨蝶呤应答不足或不耐受的中重度活动性类风湿性关节炎成人患者； 2021.12获批治疗一种或多种肿瘤坏死因子阻断剂应答不足或不耐受的活动性银屑病关节炎成人患者； 2022.1获批治疗对其他系统治疗（如激素或生物制剂）应答不佳或不适宜上述治疗的成人和12岁及以上青少年的难治性、中重度特应性皮炎患者； 2022.3获批治疗溃疡性结肠炎； 2022.4获批治疗活动性强直性脊柱炎； 2022.10获批治疗活动性非放射学中轴型脊柱关节炎； 2023.5获批治疗克罗恩病。
曲罗芦单抗/Tralokinumab	-	2021.12获批治疗特应性皮炎
克立硼罗/Crisaborole	2020.7获批治疗2岁及以上轻度至重度特应性皮炎	2016.12获批用于2岁以上儿童和成人轻中度AD的治疗； 2020.3获批治疗AD的最低年龄由2岁扩展至3个月以上。

3.5 IL-4R：度普利尤单抗2023年有望突破百亿美金

- IL-4R是特应性皮炎的重磅潜力靶点，目前全球仅一款IL-4R药物获批用于特应性皮炎适应症，为赛诺菲的度普利尤单抗，2022年全球销售额达86.8亿美元（+46.1%）。康诺亚的CM310已于2023年12月递交上市申请，临床进展位居国产IL-4R首位。

IL-4R抑制剂在研格局一览

通用名	靶点	研发机构	适应症	研发阶段 (全球)	研发阶段 (中国)
度普利尤单抗	IL-4R	赛诺菲	特应性皮炎;慢性阻塞性肺病;结节性痒疹;慢性自发性荨麻疹;湿疹;家族性冷荨麻疹;变应性真菌性鼻-鼻窦炎;慢性诱导性寒冷性荨麻疹;慢性鼻-鼻窦炎不伴息肉;大疱性类天疱疮;花粉过敏;变应性支气管肺曲霉病;季节性过敏性鼻炎;瘢痕瘤;瘙痒症;斑秃;溃疡性结肠炎;哮喘;慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉等	批准上市	批准上市
CM310/司普奇拜单抗	IL-4Rα	石药集团;康诺亚	哮喘;特应性皮炎;慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉;瘙痒症;过敏性鼻炎;IgG4相关性疾病;过敏性结膜炎	申请上市	申请上市
GR1802	IL-4Rα	智翔金泰	哮喘;特应性皮炎;慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉;慢性自发性荨麻疹	III期临床	III期临床
SSGJ-611	IL-4Rα	三生国健	特应性皮炎;哮喘;慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉	III期临床	III期临床
MG010	IL-4Rα	宝船生物;麦济生物	哮喘;特应性皮炎	III期临床	III期临床
CBP-201	IL-4Rα	康乃德;先声药业	特应性皮炎;哮喘;慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉	III期临床	II期临床
SHR-1819	IL-4Rα	恒瑞医药	哮喘;特应性皮炎;慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉	II期临床	II期临床
曼多奇单抗/AK120	IL-4Rα	康方生物	特应性皮炎;哮喘;嗜酸性粒细胞性食管炎	II期临床	II期临床
TQH2722	IL-4Rα	正大天晴	特应性皮炎;哮喘;嗜酸性粒细胞性食管炎	II期临床	II期临床
QX005N	IL-4Rα	荃信生物;Seneca Biopharma(Palisade Bio)	特应性皮炎;慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉;慢性自发性荨麻疹;哮喘	II期临床	II期临床
BA2101	IL-4R	博安生物	哮喘;特应性皮炎;慢性鼻-鼻窦炎伴息肉肉	I期临床	I期临床
LQ036	IL-4Rα	洛启生物	哮喘;慢性阻塞性肺病	I期临床	I期临床
HY1770	IL-17F; IL-17A; IL-4Rα	苏州沪云	斑块状银屑病;特应性皮炎	I期临床	I期临床

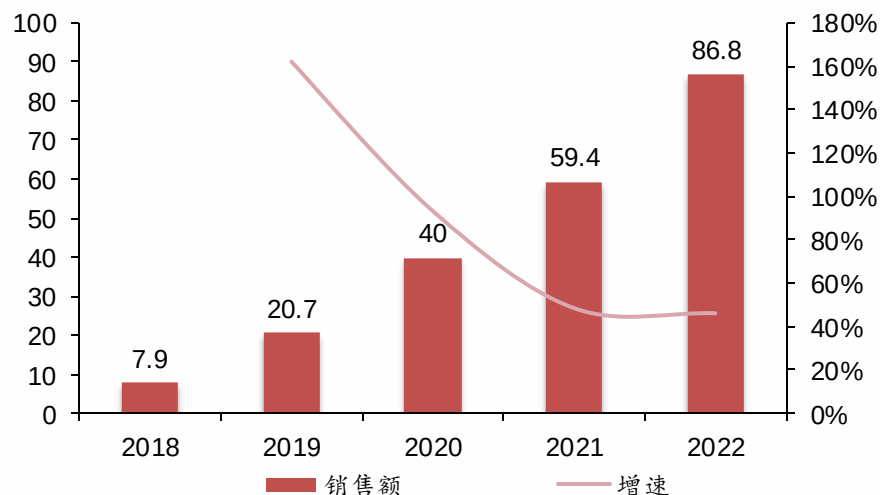
3.5 度普利尤单抗2022年全球销售额达86.8亿美元，放量明显

- IL-4R是特应性皮炎的重磅潜力靶点，目前全球仅一款IL-4R药物获批用于特应性皮炎适应症，为赛诺菲的度普利尤单抗。度普利尤单抗特异性阻断了2型IL-4R/IL-13R信号通路，于2017年获FDA批准上市，2022年全球销售额达86.8亿美元（+46.1%），2023H1收入52.74亿美元（+35%），2022年，度普利尤单抗中国地区销售额约18亿元。
- 度普利尤单抗的获批基于SOLO研究，SOLO1研究共纳入671名患者，其中224例进入安慰剂组，224例进入度普利尤单抗Q2W组，223例进入度普利尤单抗QW组，共计16周。研究表明，16周以后使用度普利尤单抗达到EASI-75比例为51.3%（Q2W）、52.5%（QW），安慰剂组仅为14.7%。
- CHRONOS研究探索了度普利尤单抗联合外用糖皮质激素治疗的效果，研究纳入740名患者，其中315例注射安慰剂加外用糖皮质激素治疗，106例进入Q2W组并联合外用糖皮质激素，319例进入QW组结合糖皮质激素，共计52周。研究表明，16周以后使用度普利尤单抗达到EASI-75比例为69%（Q2W）、64%（QW），安慰剂组仅为23%。

度普利尤单抗



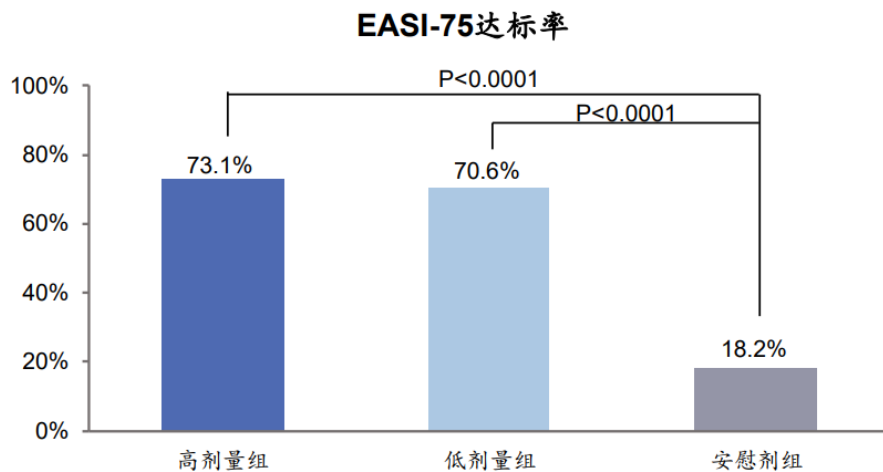
度普利尤单抗全球销售额（亿美元）



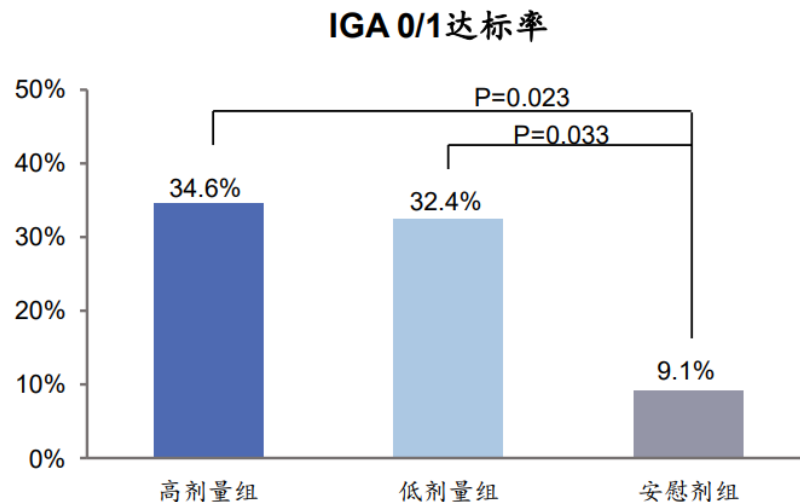
3.6 CM310：中重度特应性皮炎领域潜在BIC药物，国内已率先递交上市申请

- CM310是康诺亚旗下一款高效的人源化IL-4R α 拮抗性抗体，2023年12月，CM310（司普奇拜单抗）治疗中重度特应性皮炎的新药上市申请获国家药监局受理并纳入优先审评审批程序。
- 2021年11月29日，康诺亚公布CM310治疗中重度特应性皮炎（AD）IIb 期临床研究（CM310AD002）结果，各剂量组主要关键终点均完全达标。在治疗16周时，高剂量组（600-300mg，Q2W）达到EASI-75的受试者百分比为73.1%，低剂量组（300-150mg，Q2W）为70.6%，皆显著优于安慰剂组的18.2%，P值均<0.0001。
- 同时，CM310安全性良好。高剂量组、低剂量组和安慰剂组的治疗期间与研究药物相关的治疗期间不良事件（TEAE）发生率分别为20.0%、12.5%和12.5%，均为1或2级。

CM310 II期 EASI-75达标率



CM310 II期 IGA0/1达标率

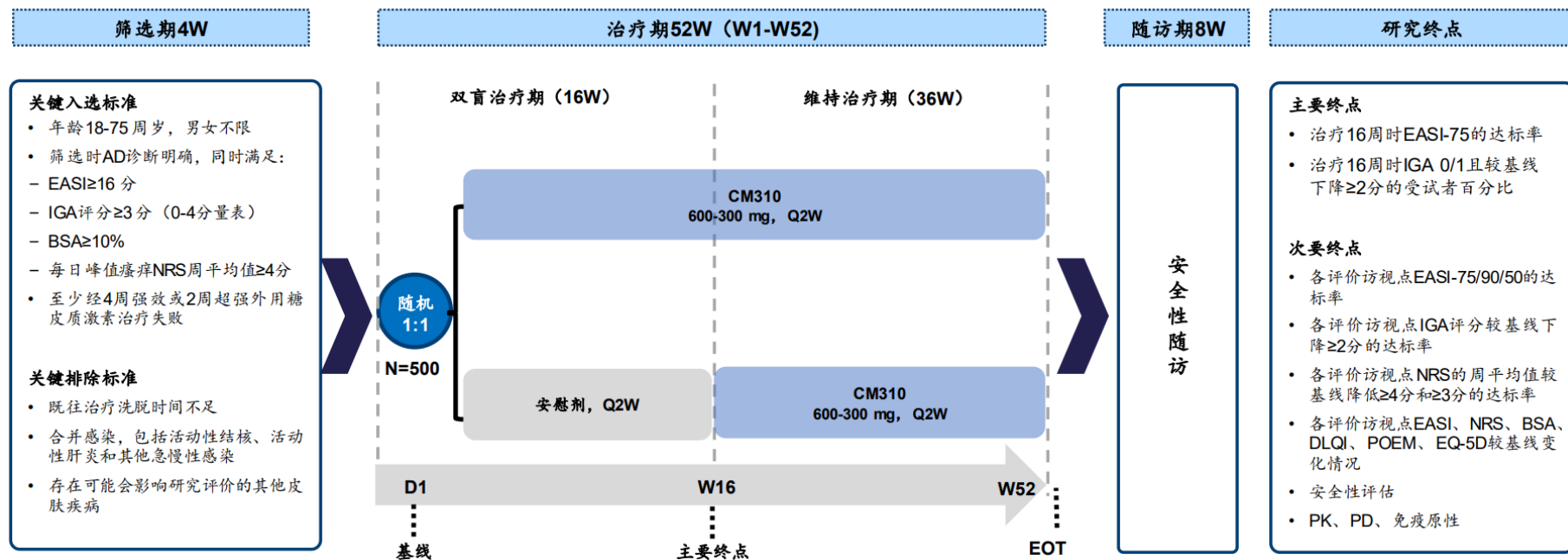


3.6 CM310：中重度特应性皮炎领域潜在BIC药物

- 2023年5月30日，康诺亚-B发布公告，其自主研发的1类新药CM310重组人源化单克隆抗体注射液治疗中重度特应性皮炎(AD)的III期确证性临床研究(试验方案编号：CM310AD005)已完成揭盲及初步统计分析，**主要研究终点均成功达到。**

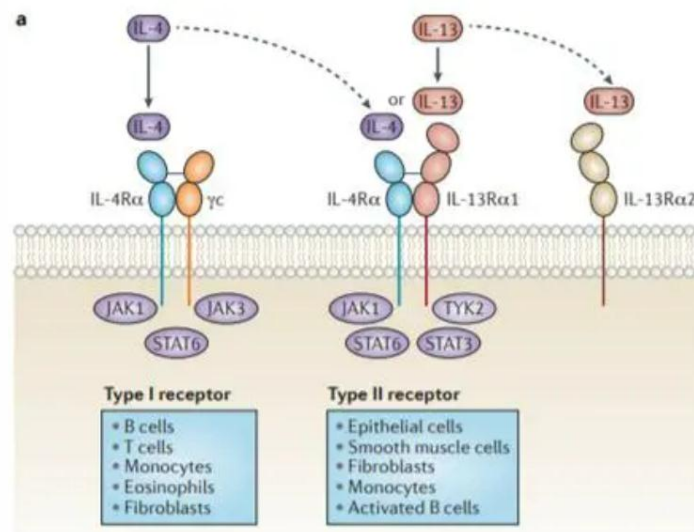
CM310 III期试验设计

一项评价CM310重组人源化单克隆抗体注射液在中重度特应性皮炎受试者中的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照III期临床研究



3.7 IL-13驱动AD病理生理学，导致皮肤功能障碍

- IL-13与特应性皮炎关系密切。研究发现，白介素 13（IL-13）蛋白过表达会促进Th2型细胞炎症并驱动AD病理生理学，从而导致皮肤屏障功能障碍、瘙痒、感染和皮肤变硬、增厚。
- 目前，全球共两款IL-13抑制剂获批上市，用于治疗特应性皮炎，分别是曲罗芦单抗和来金珠单抗。



IL-13抑制剂在研格局一览

通用名	靶点	研发机构	适应症	研发阶段（全球）	研发阶段（中国）
曲罗芦单抗 tralokinumab	IL-13	AstraZeneca; Leo Pharma	哮喘；特发性肺纤维化；特应性皮炎	批准上市	III期临床
来金珠单抗	IL-13	Dermira (Eli Lilly); Almirall; Tanox (Roche)	哮喘；特发性肺纤维化；慢性阻塞性肺病；特应性皮炎	批准上市	III期临床
cendakimab	IL-13	Receptos (Bristol-Myers Squibb); AbbVie	嗜酸性粒细胞性食管炎；哮喘；特应性皮炎；嗜酸性粒细胞性胃肠炎	III期临床	II期临床
GSK679586	IL-13	GSK	哮喘	II期临床	临床前
dectrekumab	IL-13	Novartis	特发性肺纤维化；系统性硬化症；肺纤维化；季节性过敏性鼻炎；特应性皮炎等	II期临床	临床前
PF-07264660	IL-33; IL-13; IL4I1	Pfizer	特应性皮炎	II期临床	临床前

3.8 曲罗芦单抗是全球首个靶向IL-13获批治疗AD的单克隆抗体

- **曲罗芦单抗 (Adtralza)**是由LEO Pharma公司开发的靶向IL-13的单克隆抗体疗法，用于治疗中重度特应性皮炎。曲罗芦单抗于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。
- 曲罗芦单抗的上市基于名为ECZTRA 1和ECZTRA 2的Ⅲ期试验。ECZTRA 1共纳入798例受试者，试验组和对照组16周IGA 0/1分别为15.8% vs 7.1%。EASI75的比例为25% vs 12.7%。ECZTRA 2共纳入792例受试者，试验组和对照组16周IGA 0/1分别为22.2% vs 10.9%。EASI75的比例为33.2% vs 11.4%。
- 持续维持每2周用一次药的患者：试验一和试验二分别有51%和59%的患者实现皮损几乎清除或几乎完全清除，分别有60%和56%的患者实现EASI75。由每2周用一次药转为每4周用一次药的患者：试验一和试验二分别有39%和45%的患者实现皮损几乎清除或几乎完全清除，分别有49%和51%的患者实现EASI75。

曲罗芦单抗试验数据

通用名	企业	靶点	临床试验	人数	给药剂量	16周IGA 0/1	16周EASI-75比例	不良事件比例
曲罗芦单抗	LEO Pharma	IL-13	ECZTRA-1 (Ⅲ)	798	初始剂量600mg，之后300mg QW	15.8%	25%	研究表明与度普利尤单抗相当
					安慰剂	7.1%	12.7%	
			ECZTRA-2 (Ⅲ)	792	初始剂量600mg，之后300mg QW	22.2%	33.2%	
					安慰剂	10.9%	11.4%	

3.9 来金珠单抗：IL-13潜在BIC药物，四周给药一次方案提升患者依从性

- **来金珠单抗 (Lebrikizumab)** 是礼来旗下一抗IL-13新型单克隆抗体，能够高亲和力结合可溶性IL-13，阻断IL-13信号通路。Lebrikizumab具有生物利用度高，半衰期长的特点。美国FDA已授予Lebrikizumab治疗成人和青少年中重度AD的快速通道资格。**如进展顺利，预计将在2023年底上市。**
- 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 (IGA 0/1) 的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% ($P<0.001$)；在试验2中，相应的百分比分别为 33.2% 和 10.8% ($P<0.001$)。
- 与安慰剂组相比，lebrikizumab 组在第 16 周时出现 EASI-75 反应的患者比例更高。在试验1中，lebrikizumab 组 58.8% 的患者出现 EASI-75 反应，而安慰剂组为 16.2% ($P<0.001$)；在试验 2 中，相应的百分比分别为 52.1% 和 18.1% ($P<0.001$)。

Table 2. Efficacy Outcomes in Trial 1 (Intention-to-Treat Population) and Trial 2 (Modified Intention-to-Treat Population). ^a								
Outcome	Trial 1				Trial 2			
	Placebo (N=141)	Lebrikizumab (N=283)	Difference (95% CI)	P Value	Placebo (N=146)	Lebrikizumab (N=281)	Difference (95% CI)	P Value
	percent of patients	percent of patients	percentage points		percent of patients	percent of patients	percentage points	
Primary outcome								
IGA score of 0 or 1 with reduction of ≥ 2 points from baseline at wk 16	12.7	43.1	29.7 (21.6 to 37.8)	<0.001	10.8	33.2	21.9 (14.2 to 29.6)	<0.001
Key secondary outcomes								
EASI-75 response at wk 16	16.2	58.8	42.0 (33.3 to 50.6)	<0.001	18.1	52.1	33.3 (24.4 to 42.2)	<0.001
EASI-90 response at wk 16	9.0	38.3	28.8 (21.3 to 36.3)	<0.001	9.5	30.7	20.7 (13.3 to 28.1)	<0.001
Reduction of ≥ 4 points in the Pruritus NRS score from baseline at wk 16†	13.0	45.9	32.9 (24.6 to 41.3)	<0.001	11.5	39.8	28.3 (20.0 to 36.5)	<0.001
IGA score of 0 or 1 with reduction of ≥ 2 points from baseline at wk 16 among adults‡	11.3	42.2	30.8 (22.1 to 39.4)	<0.001	11.5	31.8	20.4 (12.3 to 28.6)	<0.001
Reduction of ≥ 2 points in the Sleep-Loss Scale from baseline at wk 16§	4.7	39.0	34.6 (26.2 to 43.0)	<0.001	8.2	28.0	18.9 (9.6 to 28.1)	<0.001
IGA score of 0 or 1 with reduction of ≥ 2 points from baseline at wk 4	0.8	10.6	9.6 (5.7 to 13.6)	<0.001	1.4	9.0	8.1 (4.1 to 12.0)	0.002
Reduction of ≥ 4 points in the Pruritus NRS score from baseline at wk 4†	2.3	21.5	19.3 (13.7 to 25.0)	<0.001	3.0	16.8	13.2 (7.7 to 18.7)	<0.001
Reduction of ≥ 4 points in the Pruritus NRS score from baseline at wk 2‡	0.9	6.1	5.3 (1.9 to 8.6)	0.02	0.7	3.6	2.7 (-0.1 to 5.4)	—

^a P values are reported for primary and key secondary outcomes up to the first outcome that was not significant, according to the multiplicity control strategy of the Food and Drug Administration. EASI-75 denotes a 75% reduction in the EASI score, and EASI-90 a 90% reduction in the EASI score.

† The analyses of a reduction of at least 4 points in the Pruritus NRS score from baseline at weeks 16, 4, and 2 were assessed only in patients who had a score of at least 4 at baseline. In trial 1, the analysis population included 130 in the placebo group and 263 in the lebrikizumab group; in trial 2, the analysis population included 134 and 253 patients, respectively.

‡ In trial 1, the analysis population included 123 adults in the placebo group and 246 in the lebrikizumab group; in trial 2, the analysis population included 129 and 251 adults, respectively.

§ The analysis of a reduction of at least 2 points in the Sleep-Loss Scale score from baseline to week 16 was assessed only in patients who had a score of at least 2 at baseline. In trial 1, the analysis population included 91 patients in the placebo group and 195 in the lebrikizumab group; in trial 2, the analysis population included 97 and 161 patients, respectively.

3.9 来金珠单抗：IL-13潜在BIC药物，四周给药一次方案提升患者依从性

- 第 16 周访视结束后，符合方案规定的对 lebrikizumab 有反应标准的患者（定义为 IGA 评分为 0 或 1，且比基线减少 ≥ 2 分或 EASI 改善 75% 评分 [EASI-75 反应] 且未使用急救药物）再次随机化以接受每 2 周一次的 lebrikizumab、每 4 周一次的 lebrikizumab 或安慰剂。到第 16 周没有反应的患者被分配到逃避组，接受每 2 周一次的开放标签 lebrikizumab。
- 在 ADvocate 1 研究中，治疗一年后，79% 每4周接受lebrikizumab治疗的患者和 79% 每2周接受lebrikizumab 治疗的患者保持75% 或更高的皮肤改善（EASI-75）。在ADvocate 2研究中，治疗一年后，85% 每4周接受 lebrikizumab 的患者和 79% 每2周接受lebrikizumab 的患者维持 75% 或更高的皮肤改善（EASI-75）。

Table 3. Adverse Events through Week 16 in Trial 1 (Safety Population) and Trial 2 (Modified Safety Population).*

Event	Trial 1		Trial 2	
	Placebo (N=141)	Lebrikizumab (N=282)	Placebo (N=145)	Lebrikizumab (N=281)
	number of patients (percent)			
Adverse event	73 (51.8)	129 (45.7)	96 (66.2)	150 (53.4)
Adverse events according to severity				
Mild	34 (24.1)	78 (27.7)	40 (27.6)	73 (26.0)
Moderate	32 (22.7)	45 (16.0)	49 (33.8)	70 (24.9)
Severe	7 (5.0)	6 (2.1)	7 (4.8)	7 (2.5)
Serious adverse event†‡	1 (0.7)	6 (2.1)	4 (2.8)	2 (0.7)
Death	0	0	1 (0.7)	0
Adverse event leading to discontinuation of placebo or lebrikizumab‡	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (2.8)	9 (3.2)
Adverse events reported in $\geq 5\%$ of the patients in a lebrikizumab group				
Conjunctivitis§	4 (2.8)	21 (7.4)	3 (2.1)	21 (7.5)
Exacerbation of atopic dermatitis	30 (21.3)	17 (6.0)	39 (26.9)	29 (10.3)
Nasopharyngitis	4 (2.8)	11 (3.9)	3 (2.1)	14 (5.0)
Headache	2 (1.4)	9 (3.2)	6 (4.1)	14 (5.0)
Adverse events of clinical interest				
Infection¶	28 (19.9)	61 (21.6)	30 (20.7)	65 (23.1)
Skin infection	8 (5.7)	8 (2.8)	9 (6.2)	4 (1.4)
Potential opportunistic infection	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	3 (1.1)
Herpes infection**	6 (4.3)	9 (3.2)	7 (4.8)	8 (2.8)
Eosinophilia	3 (2.1)	1 (0.4)	0	3 (1.1)
Eosinophil-related disorder††	0	0	0	0
Injection-site reaction‡‡	3 (2.1)	3 (1.1)	1 (0.7)	6 (2.1)
Cancer§§	0	0	2 (1.4)	1 (0.4)
Nonmelanoma skin cancer	0	0	2 (1.4)	1 (0.4)
Other cancer	0	0	0	0

3.10 两款JAK抑制剂获批上市，恒瑞医药的艾玛昔替尼递交NDA

- 抑制JAK1的优点在于涵盖了参与AD病理生理学的多种细胞因子，包括IL-4、IL-13、IL-31、TSLP和IL-22。因此，区别于靶点较单一的生物制剂，JAK1抑制剂突破了精准靶向的‘局限性’，通过“广谱抗炎”阻断AD发病机制相关的JAK-STAT信号通路，广泛干预AD致病相关炎症相关通路。
- 全球共两款JAK抑制剂获批用于AD的治疗，分别是艾伯维的乌帕替尼和辉瑞的阿布昔替尼。恒瑞医药的艾玛昔替尼于2023年11月向NMPA递交上市申请，成为首款递交上市申请的国产JAK抑制剂。

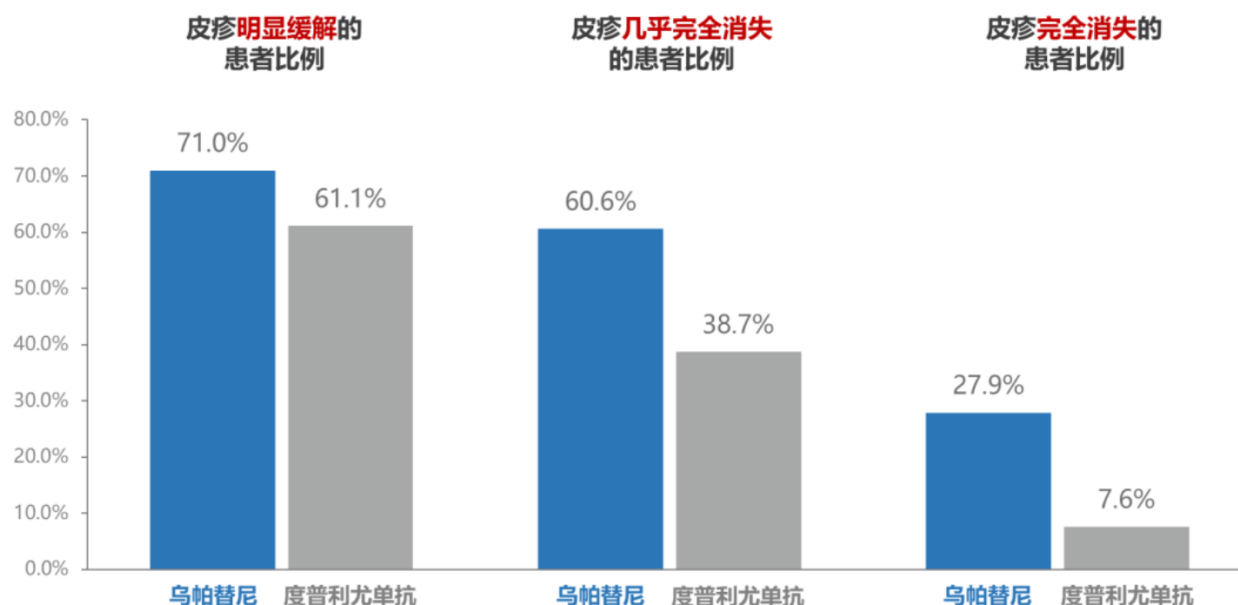
JAK抑制剂在研格局一览

通用名	靶点	研发机构	适应症	研发阶段（全球）	研发阶段（中国）
乌帕替尼	JAK1	AbbVie	特应性皮炎；巨细胞动脉炎；中轴型脊柱关节炎；幼年特发性关节炎；克罗恩病；系统性红斑狼疮；白癜风；银屑病关节炎；类风湿性关节炎等	批准上市	批准上市
阿布昔替尼	JAK1	辉瑞	特应性皮炎；结节性痒疹；斑块状银屑病；皮肤结节病等	批准上市	批准上市
艾玛昔替尼	JAK1	Arcutis Biotherapeutics; 瑞石生物	特应性皮炎；湿疹；斑秃；白癜风；强直性脊柱炎；银屑病关节炎；非放射学中轴型脊柱关节炎；移植抗宿主病等	申请上市	申请上市
杰克替尼	TYK2;ALK2;JAK1; JAK2;JAK3	泽璟制药	斑秃；特发性肺纤维化；移植抗宿主病；特应性皮炎；强直性脊柱炎；系统性红斑狼疮等	III期临床	III期临床
brepocitinib	TYK2;JAK1	Pfizer;Priovant Therapeutics	斑块状银屑病；斑秃；溃疡性结肠炎；克罗恩病；白癜风；系统性红斑狼疮；特应性皮炎等	III期临床	II期临床
PG-011	JAK1	普祺医药	特应性皮炎；结节性痒疹；过敏性鼻炎；营养不良性大疱性表皮松解等	II/III期临床	II/III期临床
ICP-332	TYK2	诺诚健华	银屑病；特应性皮炎	II期临床	II期临床
TLL-018	TYK2;JAK1	高光制药	类风湿性关节炎；溃疡性结肠炎；慢性自发性荨麻疹；斑块状银屑病；特应性皮炎	II期临床	II期临床
戈利昔替尼	JAK1	AstraZeneca; 迪哲医药	炎症性肠病；外周T细胞淋巴瘤；多发性骨髓瘤；骨髓增生性疾病；皮肤T细胞淋巴瘤；干眼病；特应性皮炎；非小细胞肺癌	II期临床	II期临床
LNK01001	JAK1	EQRx;先声药业; 凌科药业	类风湿性关节炎；强直性脊柱炎；特应性皮炎	II期临床	II期临床
LW402	JAK1	长森药业	类风湿性关节炎；特应性皮炎	II期临床	II期临床
VC005	JAK1	威凯尔	炎症性肠病；类风湿性关节炎；特应性皮炎；强直性脊柱炎；湿疹	II期临床	II期临床
QY201	TYK2;JAK1	启元生物	特应性皮炎；银屑病；斑秃；类风湿性关节炎；强直性脊柱炎	I/II期临床	I/II期临床

3.11 乌帕替尼：头对头打败度普利尤单抗

- 乌帕替尼是艾伯维旗下一一种选择性JAK1抑制剂，对JAK1的抑制效力分别是对JAK2、JAK3和TYK2抑制效力的40、130和190倍，因此可最小化脱靶风险，规避抑制其他位点的不良反应，安全性更好。
- 2021年8月，欧洲药品管理局（EMA）批准乌帕替尼缓释片用于治疗特应性皮炎。2022年1月，美国食品药品监督管理局（FDA）批准乌帕替尼缓释片用于治疗特应性皮炎。2022年2月18日，中国国家药品监督管理局批准瑞福（乌帕替尼缓释片）用于治疗特应性皮炎。
- 乌帕替尼对特应性皮炎的效果优于度普利尤单抗。2021年《JAMA Dermatology》披露了乌帕替尼与度普利尤单抗的Heads Up研究，研究结果显示，在治疗16周后，乌帕替尼组有71.0%的患者皮疹明显减轻（EASI相比治疗前降低 $\geq 75\%$ ），而度普利尤单抗组仅为61.1%。当观察更高层次的皮疹缓解结果时，乌帕替尼的优势更加明显：乌帕替尼组60.6%患者的皮疹几乎完全缓解（EASI相比治疗前降低 $\geq 90\%$ ），27.9%患者的皮疹完全消失（EASI相比治疗前降低100%）；而度普利尤单抗组仅分别为38.7%和7.6%。

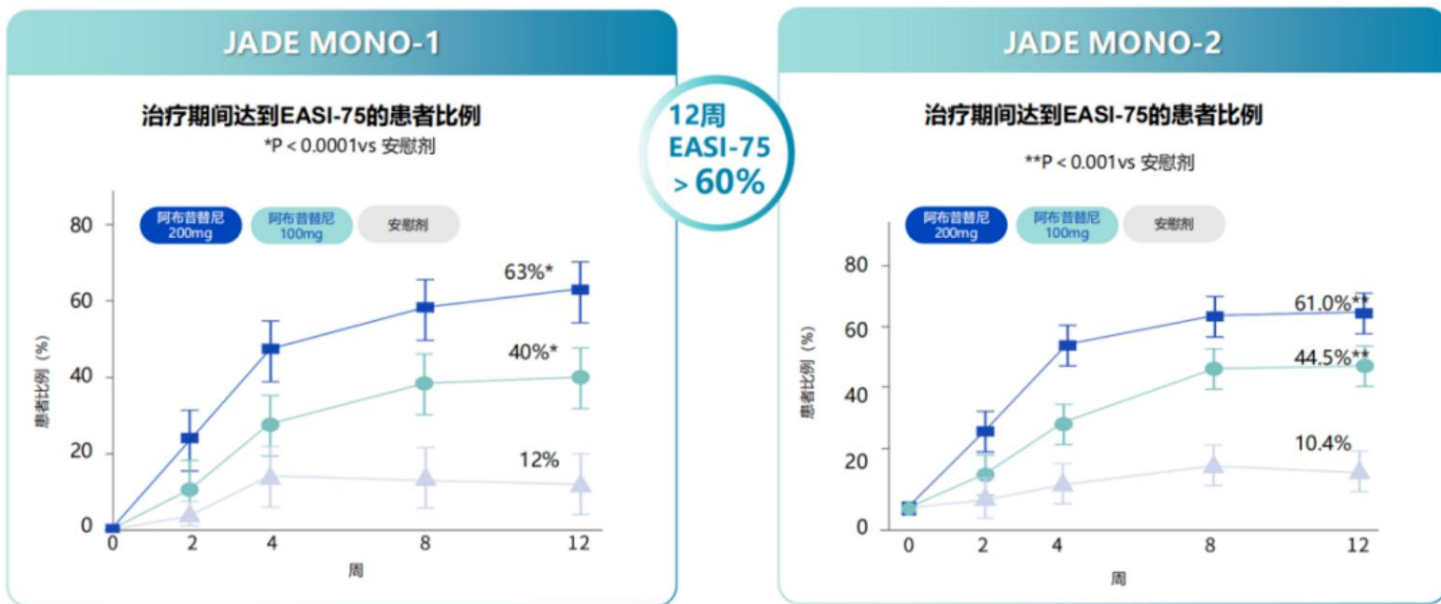
乌帕替尼疗效较度普利尤单抗更佳



3.12 阿布昔替尼：辉瑞旗下潜力JAK1药物

- 阿布昔替尼是辉瑞旗下一款JAK1抑制剂。2022年1月，FDA批准阿布昔替尼上市；2022年4月，NMPA通过优先审评审批程序批准辉瑞公司申报的1类创新药阿布昔替尼片（商品名：希必可/CIBINQO）上市。
- 阿布昔替尼的上市基于JADE MONO-1/MONO-2两项Ⅲ期临床研究，研究分别纳入了387例和391例中重度AD患者，评估了两种剂量（100mg和200mg）的阿布昔替尼单药治疗的疗效及安全性。JADE MONO-1研究结果显示，与安慰剂组相比，200mg QD阿布昔替尼组治疗4周时，EASI-75应答率超过40%，至治疗12周时则EASI-75应答率为63%，而100mg QD阿布昔替尼组在12周的EASI-75应答率也达到了40%；JADE MONO-2研究结果显示，200mg QD阿布昔替尼组治疗12周时EASI-75应答率达到61%。

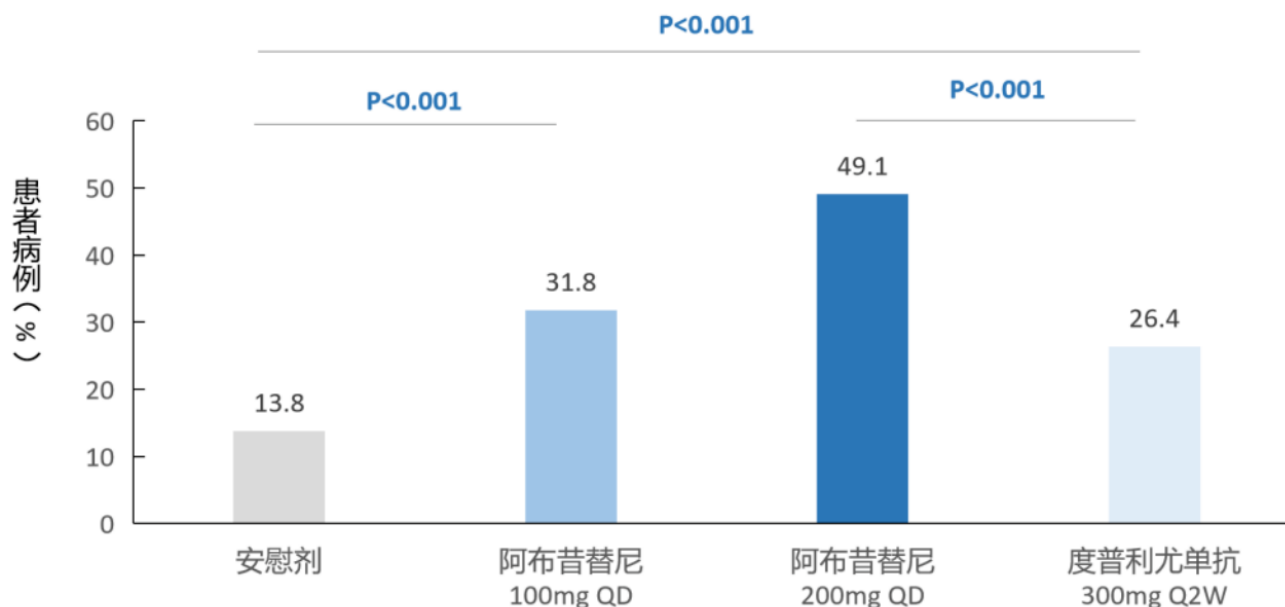
阿布昔替尼疗效显著优于安慰剂



3.12 阿布昔替尼：辉瑞旗下潜力JAK1药物

- JADE COMPARE研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，比较了阿布昔替尼与度普利尤单抗配合局部治疗用于成人中重度AD患者的疗效与安全性。
- 研究结果显示，阿布昔替尼200mg QD组患者在治疗2周时的瘙痒应答率较度普利尤单抗组高出近1倍（49.1% vs 26.4%； $P < 0.001$ ）；而阿布昔替尼200mg QD组在治疗12周时的研究者总体评估（IGA）应答率（48.4% vs 36.5%）和EASI-75应答率（70.3% vs 58.1%）在数值上也优于度普利尤单抗组，并均显著优于安慰剂对照组（ $P < 0.001$ vs 安慰剂）。阿布昔替尼100mg QD组与度普利尤单抗组的IGA应答率和EASI-75应答率分别为36.6% vs 36.5%和58.7% vs 58.1%，且阿布昔替尼100mg QD组均显著优于安慰剂对照组（ $P < 0.001$ vs 安慰剂）。

阿布昔替尼瘙痒应答率优于度普利尤单抗



3.13 艾玛昔替尼：首个针对自免适应症获批上市的国产JAK1抑制剂

- 艾玛昔替尼是恒瑞医药旗下一款JAK1抑制剂，于2023年11月向NMPA递交上市申请，适应症为治疗中-重度特应性皮炎。
- 艾玛昔替尼NDA基于一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心的Ⅲ期临床研究（QUARTZ3研究）。研究共纳入336名12岁及以上中至重度特应性皮炎受试者，随机接受口服每日一次8mg或4mg艾玛昔替尼片或安慰剂治疗，**16周时，艾玛昔替尼8mg、4mg组获得IGA应答的受试者比分别为42.0%和36.3%，EASI-75应答分别为66.1%和54.0%，与安慰剂组(9.0%和21.6%)相比，应答率差异均具有显著的统计学意义(P值均<0.001)。**
- 艾玛昔替尼两种剂量均具有良好的耐受性，不良事件的总体发生率与安慰剂组相当，严重不良事件和导致停用研究药物的不良事件的发生率均未增加。

艾玛昔替尼Ⅲ期研究QUARTZ3



Late-breaking Presentation



Ivamacitinib, a highly selective JAK1 inhibitor for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: 16-week results from a Phase 3 pivotal study (QUARTZ3)

Dr Yan Zhao, MD

Department of Dermatology, Peking University People's Hospital
National Key Discipline of Dermatology
Beijing, China

March 18, 2023

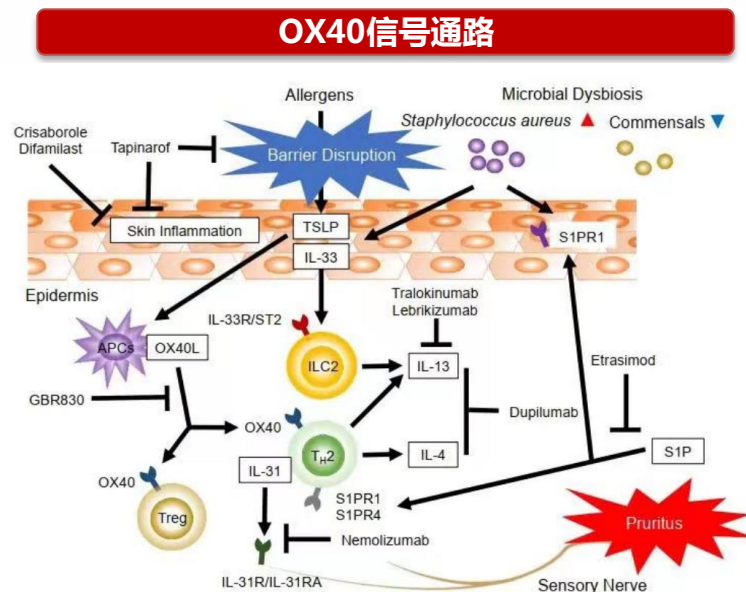
3.14 杰克替尼：骨髓纤维化适应症NDA，特应性皮炎处于临床III期

- 杰克替尼是泽璟制药旗下一款JAK抑制剂，中重度特应性皮炎适应症目前处于临床III期。
- 2022年9月，泽璟制药宣布其自主研发的1类新药盐酸杰克替尼片已向国家药监局递交上市申请，用于治疗中、高危骨髓纤维化，包括原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化和原发性血小板增多症后骨髓纤维化。

杰克替尼适应症									
在研新药	适应症	技术来源	药物作用靶点	临床前	IND	临床试验			NDA/ BLA
						I期	II期	III期	
盐酸杰克替尼片	骨髓纤维化	自主研发	JAK1/2/3						
	芦可替尼不耐受的骨髓纤维化								
	芦可替尼复发/难治的骨髓纤维化								
	重症斑秃								
	重症斑秃								
	中重度特应性皮炎								
	特发性肺纤维化								
	急性移植物抗宿主病								
	中重度斑块状银屑病								
	强直性脊柱炎								
	重型新型冠状病毒肺炎								
	骨髓纤维化								
	系统性红斑狼疮								

3.15 OX40 : OX40通路解决瘙痒难题

- 特应性皮炎，有一个显著特征就是瘙痒，且越挠越痒。其中关键一个因素就是IL-31，又称瘙痒因子。IL-31引起瘙痒，用手挠，会加重炎症反应，同时又促进IL-31的表达，结果就是越挠越痒。
- IL-4Ra抑制剂并不能解决这个问题。OX40-OX40L作为T细胞二级共刺激信号，两者相互作用在AD（特应性皮炎）的发病机制中发挥着核心影响力，相关联Th1/Th2/Th17/Th22通路，OX40L抑制剂一定程度上可以解决瘙痒问题。
- 目前，全球共一款OX40抑制剂处于III期临床阶段，为安进的rocatinlimab；赛诺菲的amlitelimab和Ichnos Sciences的telazorlimab处于临床II期。国内百奥泰的BAT6026处于临床I期。



OX40抑制剂在研格局一览

通用名	靶点	研发机构	适应症	研发阶段（全球）	研发阶段（中国）
rocatinlimab	OX40	Amgen;Kyowa Kirin	溃疡性结肠炎；特应性皮炎	III期临床	III期临床
telazorlimab	OX40	Ichnos Sciences;Glenmark Pharmaceuticals	特应性皮炎	II期临床	临床前
amlitelimab	OX40	Kymab (Sanofi)	特应性皮炎；哮喘	III期临床	II期临床
SAR443726	OX40L; IL-13	Sanofi	特应性皮炎	I期临床	临床前
BAT6026	OX40	百奥泰	实体瘤；特应性皮炎	I/II期临床	I/II期临床
IMG-007	OX40	创响生物;和黄医药	特应性皮炎；移植物抗宿主病	I期临床	临床前

3.16 Rocatinlimab : OX40蛋白的潜在 “first-in-class” 单克隆抗体

- Rocatinlimab (AMG 451/KHK4083) 是一款靶向OX40蛋白的潜在 “first-in-class” 单克隆抗体，可抑制和减少表达OX40的活化T细胞的数量。
- 2022年12月在Lancet发布的多中心、双盲、安慰剂对照的2b期临床试验结果显示，中重度AD成人患者接受rocatinlimab皮下注射16周后，患者的症状和严重程度有进行性、显著改善，大多数患者停药后疗效仍继续维持，且耐受性良好。
- 使用不同剂量的Rocatinlimab治疗成年中度或重度特应性皮炎患者，第16周EASI较基线改善 $\geq 75\%$ 的患者比例高于安慰组，每2周注射300mg组达标比率达到了53.8%。
- Rocatinlimab安全性良好，AE风险与安慰剂组相当。

	Rocatinlimab 150 mg every 4 weeks group (n=52)	Rocatinlimab 600 mg every 4 weeks group (n=52)	Rocatinlimab 300 mg every 2 weeks group (n=52)	Rocatinlimab 600 mg every 2 weeks group (n=54)	Placebo group (n=57)
Primary endpoint					
Percent change from baseline in EASI, least-squares mean	-48.3 (-62.2 to -34.0)	-49.7 (-64.3 to -35.2)	-61.1 (-75.2 to -47.0)	-57.4 (-71.3 to -43.4)	-15.0 (-28.6 to -1.4)
Treatment difference	-33.3 (-51.3 to -15.3)	-34.7 (-52.7 to -16.8)	-46.1 (-64.0 to -28.2)	-42.3 (-60.0 to -24.7)	..
p value versus placebo	0.0003	0.0002	<0.0001	<0.0001	..
Secondary endpoints					
EASI-50*	30 (58%; 43.2 to 71.3)	31 (60%; 45.1 to 73.0)	36 (69%; 54.9 to 81.3)	35 (65%; 50.6 to 77.3)	17 (30%; 18.4 to 43.4)
Treatment difference	27.9 (9.0 to 45.1)	29.8 (10.9 to 46.9)	39.4 (21.0 to 55.8)	35.0 (16.4 to 51.7)	..
EASI-75*	23 (44%; 30.5 to 58.7)	21 (40%; 27.0 to 54.9)	28 (54%; 39.5 to 67.8)	21 (39%; 25.9 to 53.1)	6 (11%; 4.0 to 21.5)
Treatment difference	33.7 (15.1 to 50.5)	29.9 (11.1 to 46.9)	43.3 (25.3 to 59.2)	28.4 (10.0 to 45.7)	..
EASI-90*	10 (19%; 9.6 to 32.5)	6 (12%; 4.4 to 23.4)	19 (37%; 23.6 to 51.0)	10 (19%; 9.3 to 31.4)	2 (4%; 0.4 to 12.1)
Treatment difference	15.7 (-3.2 to 33.8)	8.0 (-11.0 to 26.4)	33.0 (14.5 to 49.8)	15.0 (-4.1 to 33.0)	..
Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis 0 or 1 and 2 point or greater improvement*	10 (19%; 9.6 to 32.5)	8 (15%; 6.9 to 28.1)	16 (31%; 18.7 to 45.1)	10 (19%; 9.3 to 31.4)	1 (2%; 0.04 to 9.4)
Treatment difference	17.5 (-1.5 to 35.5)	13.6 (-5.4 to 31.8)	29.0 (10.5 to 46.2)	16.8 (-2.3 to 34.6)	..
Percent change from baseline in SCORing Atopic Dermatitis, least squares mean (95% CI)	-34.9 (-45.2 to -24.5)	-35.1 (-45.5 to -24.7)	-46.7 (-56.8 to -36.6)	-40.8 (-50.7 to -30.8)	-11.9 (-21.6 to -2.2)
Treatment difference	-23.0 (-35.8 to -10.1)	-23.2 (-36.0 to -10.4)	-34.8 (-47.5 to -22.1)	-28.9 (-41.5 to -16.3)	..
Change from baseline in percent body surface area, least squares mean (95% CI)	-22.9 (-30.3 to -15.4)	-21.5 (-29.1 to -13.9)	-27.9 (-35.3 to -20.5)	-25.0 (-32.3 to -17.8)	-7.9 (-15.0 to -0.8)
Treatment difference	-15.0 (-24.3 to -5.6)	-13.6 (-23.0 to -4.3)	-20.1 (-29.4 to -10.7)	-17.2 (-26.4 to -8.0)	..
Percent change from baseline in pruritus numerical rating scale, least squares mean (95% CI)	-25.6 (-39.5 to -11.7)	-34.4 (-48.6 to -20.2)	-48.0 (-61.7 to -34.3)	-36.8 (-50.4 to -23.3)	-6.2 (-19.4 to 7.0)
Treatment difference	-19.4 (-36.8 to -2.0)	-28.2 (-45.6 to -10.8)	-41.8 (-59.2 to -24.5)	-30.7 (-47.9 to -13.4)	..
Change from baseline in sleep disturbance numerical rating scale, least squares mean (95% CI)	-1.1 (-2.0 to -0.2)	-1.9 (-2.9 to -1.0)	-2.6 (-3.5 to -1.7)	-2.0 (-2.9 to -1.1)	-0.01 (-0.9 to 0.9)
Treatment difference	-1.1 (-2.2 to 0.1)	-1.9 (-3.1 to -0.8)	-2.6 (-3.7 to -1.4)	-2.0 (-3.1 to -0.9)	..
Change from baseline in Dermatology Life Quality Index, least squares mean (95% CI)	-2.6 (-4.7 to -0.4)	-4.7 (-6.9 to -2.4)	-6.3 (-8.4 to -4.2)	-4.9 (-7.0 to -2.8)	0.2 (-1.9 to 2.3)
Treatment difference	-2.8 (-5.4 to -0.1)	-4.9 (-7.6 to -2.2)	-6.5 (-9.1 to -3.8)	-5.1 (-7.8 to -2.5)	..
Post-hoc outcomes					
Pruritus numerical rating scale 4-point improvement or greater	19 (37%; 23.6 to 51.0)	24 (46%; 32.2 to 60.5)	29 (56%; 41.3 to 69.5)	24 (44%; 30.9 to 58.6)	11 (19%; 10.1 to 31.9)
Treatment difference	17.2 (-1.7 to 35.3)	26.9 (8.2 to 44.3)	36.5 (18.1 to 53.0)	25.2 (6.6 to 42.5)	..

	Rocatinlimab 150 mg every 4 weeks group (n=54)	Rocatinlimab 600 mg every 4 weeks group (n=53)	Rocatinlimab 300 mg every 2 weeks group (n=55)	Rocatinlimab 600 mg every 2 weeks group (n=54)	Rocatinlimab total (n=216)	Placebo (n=57)
Any adverse event	37 (69%)	45 (85%)	47 (86%)	46 (85%)	175 (81%)	41 (72%)
Serious adverse events	3 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	8 (4%)	1 (2%)
Adverse events leading to treatment discontinuation	5 (9%)	3 (6%)	7 (13%)	4 (7%)	19 (9%)	12 (21%)
All deaths	0	0	0	0	0	0
Adverse events with severity grade of 3 or greater	6 (11%)	1 (2%)	5 (9%)	4 (7%)	16 (7%)	2 (4%)
Adverse events in at least 5% of patients in the total rocatinlimab group and greater in the rocatinlimab group than the placebo group						
Pyrexia	7 (13%)	10 (19%)	9 (16%)	10 (19%)	36 (17%)	2 (4%)
Nasopharyngitis	8 (15%)	7 (13%)	7 (13%)	8 (15%)	30 (14%)	9 (16%)
Chills	2 (4%)	3 (6%)	7 (13%)	12 (22%)	24 (11%)	0
Headache	4 (7%)	6 (11%)	4 (7%)	5 (9%)	19 (9%)	1 (2%)
Aphthous ulcer	3 (6%)	8 (15%)	3 (6%)	1 (2%)	15 (7%)	0
Nausea	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	7 (13%)	13 (6%)	1 (2%)

Data are n (%). Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0. Data are presented from the safety analysis set, which included patients who received at least one dose of rocatinlimab; 273 (97%) of 274 randomly assigned patients were included in the safety analysis set.

3.17 Amltelimab : STREAM-AD达到IIb期主要终点，潜在BIC药物

- Amltelimab是一种全人源性非耗竭性单克隆抗体，可与关键免疫调节剂OX40-配体结合，旨在恢复促炎T细胞和调节性T细胞之间的免疫稳态，可能成为一系列免疫介导的疾病和炎症性疾病(包括中至重度特应性皮炎和哮喘)的first-in-class疗法。
- 2023年6月27日，赛诺菲宣布，amltelimab针对中度至重度特应性皮炎成人患者的2b期研究(STREAM-AD)达到了主要终点。
- STREAM-AD是一项随机、双盲、安慰剂对照的2b期研究，在外用药物未能充分控制疾病或不建议使用外用药物的中度至重度特应性皮炎成人患者中评估amltelimab的安全性和有效性。该研究纳入了来自澳大利亚、保加利亚、加拿大、捷克、德国、匈牙利、日本、波兰、西班牙、台湾、英国和美国共计390人。
- 研究的主要终点是16周时平均湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分相对于基线的变化百分比。关键次要终点包括24周时EASI相对于基线的变化；16周和24周时，相比基线EASI至少减少75%的患者比例；16周和24周时，响应的IGA 0(清除)或1(几乎清除)以及相比基线减少至少2分的患者百分比；16周和24周时，瘙痒改进(减少)的每周平均评分 ≥ 4 的患者比例。
- 在这项研究的全部4种皮下剂量中，与安慰剂相比，amltelimab使16周时的平均湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分相对于基线产生统计学上的显著改善，且主要和关键次要终点的改善持续至第24周，生物标志物结果显示对2型和非2型通路均有影响。

Amltelimab IIa期数据

At week 16, the data demonstrated that when dosed every four weeks:

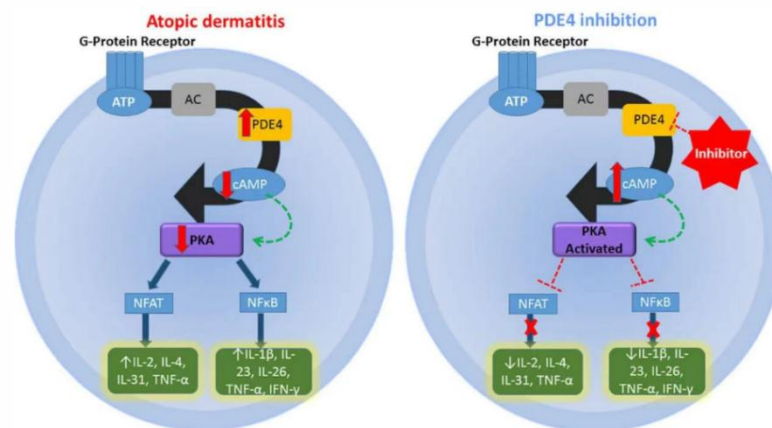
- Patients treated with amltelimab-LD showed 80% improvement in average EASI from baseline, and patients treated with amltelimab-HD showed 70% improvement in average EASI from baseline, compared to 49% for the placebo group ($p=0.009$ and $p=0.072$, respectively). The difference between amltelimab-LD and placebo was nominally statistically significant.
- The onset of response versus placebo was seen as early as Week 2 for both amltelimab groups. No meaningful difference in responses was seen for the amltelimab-LD and amltelimab-HD groups.
- The overall rate of TEAEs was 35% for amltelimab-LD, 17% for amltelimab-HD and 31% for placebo. One serious adverse event was reported in the amltelimab-LD group (infected atheroma) deemed related by the investigator at week 16; the event was resolved, and the patient was able to complete the study. No hypersensitivity reactions were reported.

Also, at 16 weeks, key secondary endpoint data included:

- 44% of patients treated with amltelimab-LD and 37% of patients treated with amltelimab-HD achieved a score of 0 (clear) or 1 (almost clear) on the validated Investigator's Global Assessment (iGA) scale compared with 8% with placebo ($p<0.001$ both LD and HD). The iGA is a 5-point scale ranging from 0 (clear) to 4 (severe) that measures the overall severity of skin lesions.
- 59% of amltelimab-LD and 52% of amltelimab-HD patients achieved 75% or greater skin improvement (EASI-75) compared to 25% with placebo.
- 33% of amltelimab-LD and 30% of amltelimab-HD patients achieved 90% or greater skin improvement (EASI-90) compared to 13% with placebo.

3.18 PDE4：下调特异性皮炎相关炎症过程

- PDE4存在于嗜酸性粒细胞、B细胞、T细胞等多种免疫细胞中，可以分解环磷酸腺苷（cAMP），而cAMP在炎症和免疫应答的调节中发挥作用，cAMP水平升高可以抑制T细胞及单核细胞的活动。因此，抑制PDE4能够下调特异性皮炎相关炎症过程。
- 针对特异性皮炎，目前在全球共有 20 款 PDE4 抑制剂在研。
- 在国内，辉瑞的非甾体PDE4抑制剂克立硼罗/Crisaborole（商品名：Eucrisa）已于 2020 年7月首次获批上市，用于2岁及以上轻度至中度特异性皮炎患者的局部外用治疗，成为中国首个非激素外用 PDE4 抑制剂。



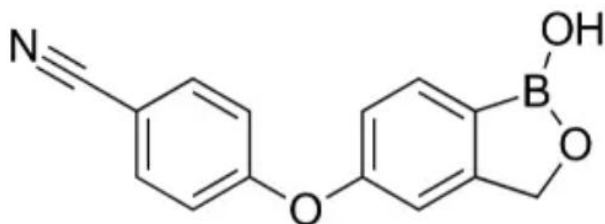
PDE4抑制剂在研格局一览

通用名	靶点	研发机构	适应症	研发阶段（全球）	研发阶段（中国）
克立硼罗	PDE4	Anacor Pharmaceuticals (Pfizer)	特异性皮炎；银屑病；淤积性皮炎；白癜风	批准上市	批准上市
Hemay005	PDE4	海灵药业；和美生物	斑块状银屑病；白塞氏病；银屑病关节炎；强直性脊柱炎；特异性皮炎等	III期临床	III期临床
difamilast	PDE4	Otsuka；Medimetrics Pharmaceuticals	特异性皮炎	批准上市	III期临床
HPP737	PDE4	High Point Pharmaceuticals；济川药业；恒翼生物；vTv Therapeutics	斑块状银屑病；慢性阻塞性肺病；特异性皮炎	III期临床	III期临床
QY101	PDE4	启元生物	特异性皮炎；斑块状银屑病	II期临床	II期临床
Hemay808	PDE4	和美生物	特异性皮炎	II期临床	II期临床
阿普米司特	PDE4	Amgen；Celgene (Bristol-Myers Squibb)	银屑病关节炎；斑块状银屑病；强直性脊柱炎；特异性皮炎等	II期临床	II期临床
GW842470	PDE4	GSK；elbion	特异性皮炎	II期临床	申报临床

3.19 克立硼罗疗效优势不明显，销售额不足2亿美元

- PDE4抑制剂克立硼罗软膏是由Anacor制药公司开发，于2016年12月获得FDA批准，成为该机构在过去15年批准治疗特应性皮炎的首个新分子实体。该药于2020年3月获得EMA（商品名为Staquis）批准上市，并于2020年7月在我国获进口批准上市（商品名为舒坦明），用于2岁及以上轻度至中度特应性皮炎患者的局部外用治疗。
- 辉瑞2016年5月以52亿美元巨资收购Anaco，其主要目的主要是获得克立硼罗软膏。克立硼罗安全性良好，但疗效优势并不明显。2019年克立硼罗销售额1.38亿美元，目前辉瑞已不单独披露克立硼罗销售额。
- 国外两项多中心、随机、双盲、平行组、赋形剂对照试验（试验1和2）共纳入1522例受试者，年龄为2至79岁（86.3%的受试者年龄在2至17岁之间），可治疗体表面积（BSA）为5%至95%。采用研究者静态整体评估量表（ISGA，以0-4分评价严重程度）对受试者的特应性皮炎（红斑、硬结/丘疹、渗出/结痂）进行评价，基线时，38.5%受试者的ISGA评分为2分（轻度），61.5%受试者的ISGA评分为3分（中度）。
- 在这两项试验中，受试者以2：1的比例随机分配接受舒坦明®或赋形剂，每日2次，共28天。主要疗效终点是比较舒坦明®治疗组和赋形剂治疗组第29天获得治疗成功的受试者比例，治疗成功定义为ISGA评级为清除（0分）或几乎清除（1分），且较基线有2级或更高的改善。**研究结果显示，试验1中ISGA0/1=32.8% vs 25.4%，试验2中ISGA0/1=31.4% vs 18%。**

克立硼罗结构式



crisaborole

CAS Number: 906673-24-3

Molecular Formula: C₁₄H₁₀BN₂O₃

Molecular Weight: 251.05

目录

01

我国特应性皮炎患者人数达7000万人，市场空间大

02

特应性皮炎系统治疗多管齐下，现有疗法存在疗效有限、起效较慢等不足

03

特应性皮炎前沿疗法：IL-4、IL-13、JAK、OX40等通路

04

特应性皮炎国产替代将至

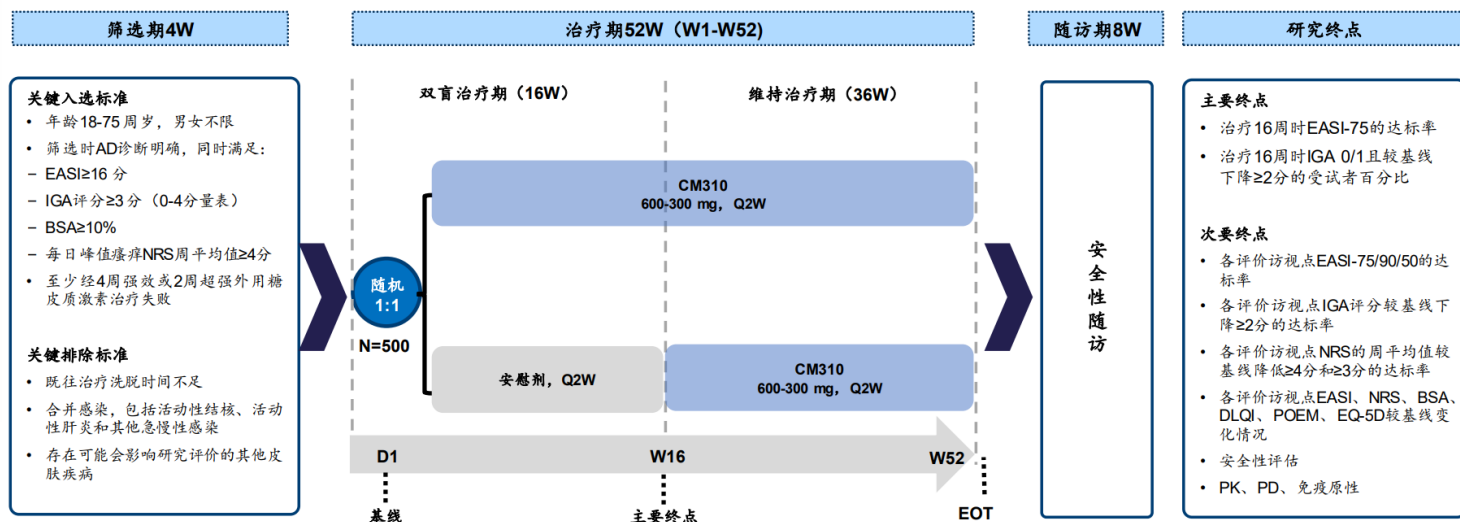
05

风险提示

4.1 康诺亚：CM310中重度特应性皮炎潜在BIC药物

- 康诺亚于2016年由陈博先生创立，并于2021年7月在港交所正式挂牌上市。公司专注于自身免疫与肿瘤领域，并围绕自身免疫和肿瘤搭建了多元化且具世界范围竞争力的产品管线。
- CM310是一种针对白介素4受体 α 亚基(IL-4R α)的高效、人源化抗体，其为首个国产且获得国家药监局的临床试验申请批准的IL-4R α 抗体。通过靶向IL-4R α ，CM310可双重阻断白介素4 (IL-4)及白介素13 (IL-13)的信号传导。IL-4及IL-13为引发II型炎症的两种关键细胞因子。CM310已在过往多项临床试验中，显示了良好的安全性及令人鼓舞的功效。
- 2023年3月28日，康诺亚宣布公司自主研发的1类新药CM310重组人源化单克隆抗体注射液治疗中重度特应性皮炎（AD）的III期确证性临床研究（试验方案编号：CM310AD005）已完成揭盲及初步统计分析，主要研究终点均成功达到。
- 2023年12月7日，康诺亚-B(02162)公布，司普奇拜单抗注射液(抗IL-4R α 单克隆抗体，研发代号：CM310)的上市申请，已于2023年12月7日获国家药品监督管理局受理，并已纳入优先审评审批程序。

一项评价CM310重组人源化单克隆抗体注射液在中重度特应性皮炎受试者中的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照III期临床研究



4.2 恒瑞医药：首个递交上市申请的国产JAK1抑制剂

- 艾玛昔替尼是恒瑞医药旗下一款JAK1抑制剂，2023年11月，艾玛昔替尼药物上市许可申请获国家药监局受理，适应症为成人和12岁及以上青少年中度至重度特应性皮炎。
- QUARTZ3是一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心3期注册性临床试验，由北京大学人民医院张建中教授牵头在全球51家研究中心开展，旨在评价艾玛昔替尼单药治疗中重度特应性皮炎患者52周的有效性和安全性。试验共纳入336名12岁及以上中至重度特应性皮炎受试者，随机接受口服每日一次8mg或4mg艾玛昔替尼或安慰剂治疗，完成16周治疗的受试者将进入为期36周的延伸治疗期。
- 研究达到了预设的共同主要终点，与安慰剂相比，每日一次口服艾玛昔替尼8mg或4mg能够显著改善中度至重度特应性皮炎患者的临床症状，清除皮损并提高生活质量。16周时，艾玛昔替尼8mg、4mg组获得研究者总体评分（IGA）达到0（皮损完全清除）或1（几乎完全清除），且较基线下降 ≥ 2 分（IGA应答）的受试者比例分别为42.0%和36.3%，湿疹面积与严重程度指数（EASI）较基线改善至少75%（EASI-75应答）的受试者比例分别为66.1%和54.0%，与安慰剂组（9.0%和21.6%）相比，应答率差异均具有显著的统计学意义。
- 在改善皮肤瘙痒方面，艾玛昔替尼起效迅速，两种剂量组瘙痒减轻的受试者比例早在第4周即与第16周时相似。第16周时，达到最严重瘙痒数字评分改善 ≥ 4 分（WI-NRS 4）应答的受试者人数（比例）在艾玛昔替尼8mg组和艾玛昔替尼4mg组分别为45（40.2%）和42（37.2%），而在安慰剂组为14（12.6%）。艾玛昔替尼8mg组和艾玛昔替尼4mg组的应答率，较之安慰剂组的差值分别为26.6%和24.6%，差异均有统计学意义。艾玛昔替尼两种剂量均具有良好的耐受性，不良事件的总体发生率与安慰剂组相当，严重不良事件和导致停用研究药物的不良事件的发生率均未增加。
- 风险提示：研发进展或不及预期、核心品种商业化进展或不及预期、政策风险。

指标/年度	2022A	2023E	2024E	2025E
营业收入（百万元）	21275.27	23282.25	27121.68	31882.49
增长率	-17.87%	9.43%	16.49%	17.55%
归属母公司净利润（百万元）	3906.30	4523.13	5173.37	6355.89
增长率	-13.77%	15.79%	14.38%	22.86%
每股收益 EPS（元）	0.61	0.71	0.81	1.00
净资产收益率 ROE	9.93%	10.69%	11.13%	12.27%
PE	78	68	59	48
PB	8.09	7.36	6.68	5.98

4.3 泽璟制药：杰克替尼特应性皮炎适应症处于临床Ⅲ期

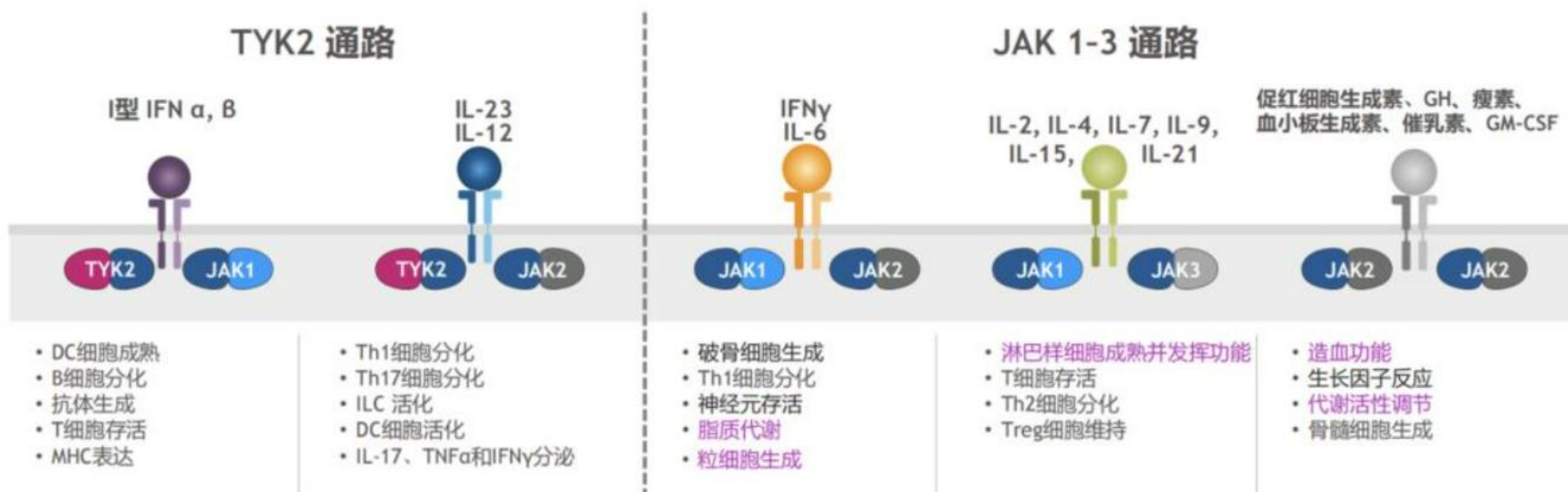
- 杰克替尼是泽璟制药旗下一款JAK抑制剂，中重度特应性皮炎适应症目前处于临床Ⅲ期。
- 杰克替尼治疗中重度特应性皮炎的Ⅲ期临床研究分为两个阶段进行。在主试验阶段（0~12周），共有166例中至重度成人特应性皮炎患者参与，按照2:2:2:1的比例随机接受jaktinib（杰克替尼）50 mg、75 mg、100 mg（均为BID）或安慰剂治疗12周。在扩展试验阶段（13~24周），安慰剂组以1:1:1的比例随机接受Jaktinib（杰克替尼）50 mg、75 mg或100 mg（均为BID）治疗，而jaktinib组的受试者则继续以原有剂量进行治疗。
- 临床研究显示，在第12周时，jaktinib（杰克替尼）50 mg、75 mg和100 mg组达到EASI-50的特应性皮炎患者比例分别为80.9%（38/47）、72.3%（34/47）和65.3%（32/49），而安慰剂组为54.5%（12/22）。与安慰剂组相比，三组的P值分别为0.016、0.094和0.409。
- 在治疗第16周时，jaktinib（杰克替尼）50 mg、75 mg和100 mg组达到EASI-75的患者比例分别为64.4%（29/45）、65.1%（28/43）和71.4%（30/42），IGA应答率分别为24.4%（11/45）、41.9%（18/43）和35.7%（15/42）。
- 在12周治疗期间，jaktinib 50 mg、75 mg和100 mg组的不良事件（AEs）发生率分别为80.9%（38/47）、76.6%（36/47）和85.7%（42/49），而安慰剂组为50.0%（11/22）。大多数AEs为轻中度，无严重病例报告。
- 风险提示：研发进展或不及预期、核心品种商业化进展或不及预期、政策风险。

指标/年度	2022A	2023E	2024E	2025E
营业收入（百万元）	302.31	420.20	966.47	1643.00
增长率	58.81%	39.00%	130.00%	70.00%
归属母公司净利润（百万元）	-457.77	-348.20	-180.38	296.41
增长率	-1.50%	23.94%	48.19%	264.32%
每股收益 EPS（元）	-1.73	-1.32	-0.68	1.12
净资产收益率 ROE	-60.30%	-21.47%	-12.52%	17.06%
PE	-25.93	-34.10	-65.82	40.05
PB	15.64	7.32	8.24	6.83

4.4 诺诚健华：TYK2深耕特应性皮炎适应症

- ICP-332是诺诚健华具有全球自主知识产权的1类创新药。ICP-332是新型口服TYK2抑制剂，作为高效、高选择性的新型TYK2抑制剂，ICP-332对TYK2具有强效抑制活性，比JAK2的选择性高达约400倍，可减低因JAK2抑制所致贫血不良反应。
- 2022年3月，ICP-332完成 I 期临床试验，目前已启动AD的 II 期研究，这是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的试验，以评估对特应性皮炎患者的安全性、有效性、药代动力学和药效学。
- **2023年12月，诺诚健华新型TYK2抑制剂ICP-332治疗中重度特应性皮炎II期研究达到主要终点。**在每日一次80 毫克 和 120 毫克两个剂量组中，EASI 评分较基线的平均百分比变化分别达到 78.2% 和 72.5%，与安慰剂组的 16.7%相比，具备显著的统计学差异（ $p<0.0001$ ）。这两个剂量组 EASI 75（疾病至少改善 75%）评分较基线的百分比变化分别达到 64%和64%，而安慰剂组仅为 8%（ $p<0.0001$ ）。

TYK2通路



4.5 冠昊生物：本维莫德乳膏治疗特应性皮炎达到主要终点

- 本维莫德乳膏由冠昊生物研发，于2019年5月在中国通过优先审评审批程序获批上市，用于局部治疗成人轻至中度稳定性寻常型银屑病。
- 2023年3月15日，Dermavant Science宣布Vtama（即本维莫德乳膏，tapinarof）用于治疗特应性皮炎的三期临床试验积极结果：有46.4%的受试者在第8周时达到了主要终点，即特应性皮炎评估达到清晰改善或明显改善，基线改善至少2个等级，显著高于对照组（ $P < 0.0001$ ）。同时，本维莫德乳膏也达到了EASI75（ $P < 0.0001$ ）与PP-NRS（ $P = 0.0015$ ）两个次要终点。

	ADORING 2 Week 8		
Endpoint	VTAMA 1% QD	Vehicle QD	P value
vIGA-AD success ¹	46.4 %	18.0 %	<0.0001
EASI75 ²	59.1 %	21.2 %	<0.0001
≥4-point reduction in PP-NRS ³	52.8%	24.1%	0.0015

目录

01

我国特应性皮炎患者人数达7000万人，市场空间大

02

特应性皮炎系统治疗多管齐下，现有疗法存在疗效有限、起效较慢等不足

03

特应性皮炎前沿疗法：IL-4、IL-13、JAK、OX40等通路

04

特应性皮炎国产替代将至

05

风险提示

风险提示

- ◆ 创新药研发的不确定性；
- ◆ 研发进展不及预期；
- ◆ 商业化进展不及预期；
- ◆ 药品降价风险；
- ◆ 医药行业政策风险。

西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6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。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司 评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

行业 评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中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或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

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。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，本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。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的删节和修改。



西南证券研究发展中心

西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴21世纪大厦10楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

深圳

地址：深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦22楼

邮编：518038

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼21楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	手机	邮箱	姓名	职务	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理/销售总监	18621310081	jsf@swsc.com.cn	李煜	销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	clw@swsc.com.cn	卞黎旸	销售经理	13262983309	bly@swsc.com.cn
	谭世泽	销售经理	13122900886	tsz@swsc.com.cn	龙思宇	销售经理	18062608256	lsyu@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	cyryf@swsc.com.cn	田婧雯	销售经理	18817337408	tjw@swsc.com.cn
	汪艺	销售经理	13127920536	wyyf@swsc.com.cn	阚钰	销售经理	17275202601	kyu@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	zymyf@swsc.com.cn	魏晓阳	销售经理	15026480118	wxyang@swsc.com.cn
北京	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	胡青璇	销售经理	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	张鑫	销售经理	15981953220	zhxin@swsc.com.cn
	杨薇	高级销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	王宇飞	销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn	路漫天	销售经理	18610741553	lmtyf@swsc.com.cn
	姚航	销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	马冰竹	销售经理	13126590325	mbz@swsc.com.cn
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn	张文锋	销售经理	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	yxy@swsc.com.cn	陈紫琳	销售经理	13266723634	chzlyf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	gongzh@swsc.com.cn	陈韵然	销售经理	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn				