

创新药盘点系列报告（20）

——COPD治疗领域迎来新机制、新疗法

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：张佳博
021-60375487
zhangjiabo@guosen.com.cn
S0980523050001

证券分析师：陈益凌
021-60933167
chenyiling@guosen.com.cn
S0980519010002

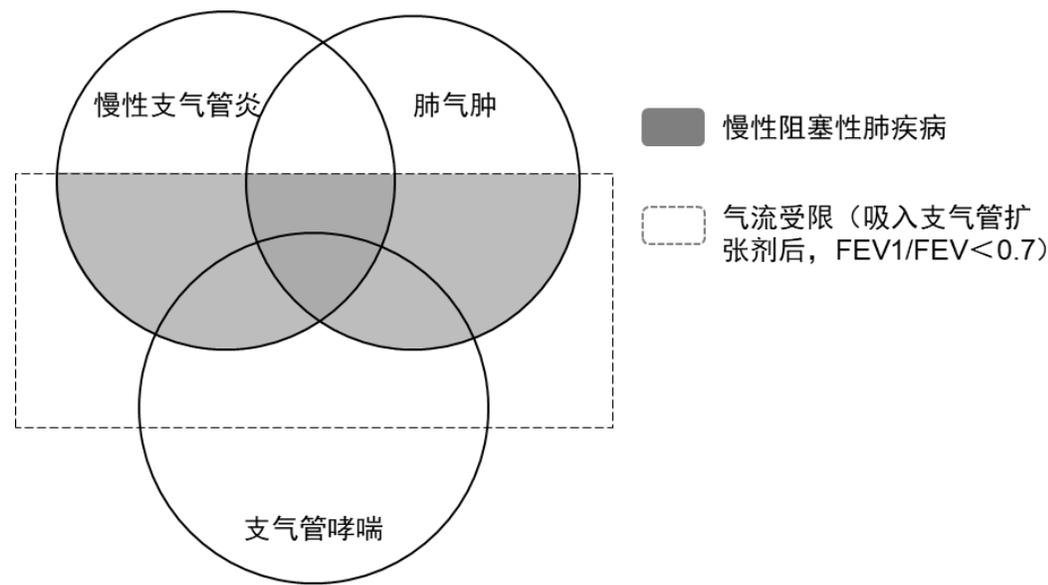
证券分析师：马千里
010-88005445
maqianli@guosen.com.cn
S0980521070001

- **COPD患者群体庞大，疾病负担沉重。** COPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease，慢性阻塞性肺疾病）是一类异质性疾病的统称，其特征为由气道异常和/或肺泡异常所致的慢性呼吸道症状，引起持续进行性加重的气流受限。据统计，我国20岁及以上成年人的COPD患病率为8.6%，40岁及以上人群为13.7%，估算国内COPD患者人数近一亿。超过一半COPD患者会发生急性加重，表现为呼吸系统症状突然急性加重超出日常变异，急性加重可导致并发症和合并症加重，是导致患者死亡的主要原因，过去三十年COPD死亡率有所下降，但仍居主要死因前列。
- **现有吸入制剂疗法存在未满足的需求。** 支气管扩张剂和吸入糖皮质激素是COPD的一线疗法，目前已有数十款单方/复方吸入制剂产品上市，全球市场主要由GSK、AZ和BI等巨头主导，整体市场规模超百亿美元。COPD维持期治疗的主要目标是减轻症状和降低未来急性加重风险，现有基于支气管扩张剂和抗炎药物为主的治疗方式可一定程度改善患者的疾病症状、减缓疾病进程，但在疗效、机制选择及安全性等方面依然存在未满足的需求。
- **PDE3/4是二十余年来获批的又一新机制吸入产品。** Ensifentrine（恩塞芬汀）是一款PDE3/4双靶点抑制剂，具有扩张气管、抑制炎症、黏液清除等多重效果，2024年6月获得FDA批准上市，用于成人COPD的维持治疗，是二十余年来COPD领域首个获批的新机制吸入药物。Ensifentrine不区分治疗背景及急性加重史，不同细分人群均可获益，治疗机制与现有疗法互补，为COPD患者带来更多选择。
- **生物制剂为后线难治患者带来曙光。** 2024年7月及9月，Dupixent分别于欧盟、美国及中国获批扩展适应症，作为一种附加维持疗法，用于治疗嗜酸性粒细胞升高且症状控制不佳的COPD成人患者，成为首个获批用于治疗COPD的生物制剂；此外，TSLP、IL-33等靶点也有亮眼数据，新疗法驱动下，COPD后线治疗市场值得期待。
- **投资建议：** 1) 吸入制剂仿制壁垒高，关注国内进度较快企业，如健康元、中国生物制药、海思科等；2) 生物制剂管线整体进度处于中前期阶段，关注康诺亚-B、三生国健、迈威生物-U等。
- **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。

- [01] COPD患者群体庞大，疾病负担沉重
- [02] PDE3/4：二十余年来的又一新机制吸入产品
- [03] 生物制剂为后线难治患者带来曙光
- [04] 投资建议与风险提示

- COPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease，慢性阻塞性肺疾病）是一类**异质性疾病**的统称，其特征为由气道异常（支气管炎、细支气管炎等）和/或肺泡异常（肺气肿）所致的慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰、急性加重），引起持续进行性加重的气流受限（ $FEV_1/FVC < 0.7$ ）。COPD与慢性支气管炎（气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症，症状以咳嗽/咳痰为主，或有喘息）、肺气肿（肺部终末细支气管远端气腔出现异常持久扩张，伴肺泡和支气管破坏，而无明显纤维化）、哮喘（慢性气道炎症性疾病，气流受限特征可变，经治疗可恢复至正常水平）等临床表现类似，但治疗策略有所不同。
- COPD致病机制复杂，一般认为年龄增长、吸烟/二手烟暴露、吸入有害颗粒（如PM2.5）及呼吸道感染等可引起气道氧化应激、炎症反应及蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种途径参与COPD发展。
- 根据2018年“中国成人肺部健康研究”对10个省市约5万名成年人调查结果显示，**我国20岁及以上成年人的COPD患病率为8.6%，40岁及以上人群为13.7%，估算国内COPD患者人数近一亿。**
- 根据US CDC数据，2021年美国成年人COPD患病率为6.5%（对应约1420万人），2011/2021年经年龄调整后的发病率分别为6.1%/6.0%，整体患病率未发生显著变化。其中，18-44、45-64、65-74及 ≥ 75 岁人群发病率分别为2.7%/7.9%/12.1%/13.2%；**正在/曾经/从不吸烟人群发病率分别为16.2%/7.7%/2.8%。**

图：慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘示意图

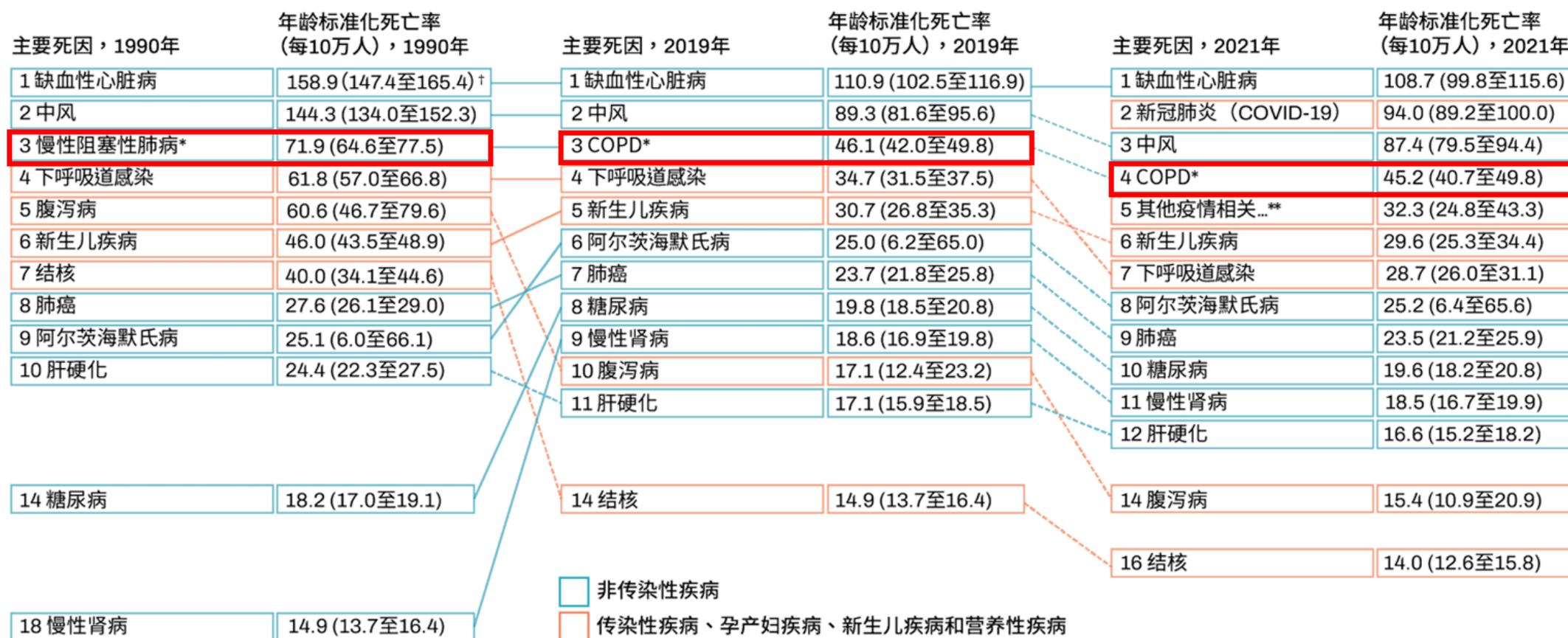


资料来源：《中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南（2024年）》，国信证券经济研究所整理
注： FEV_1 ，forced expiratory volume in one second，第1秒用力呼气容积；FVC，forced vital capacity，用力肺活量

死亡率有所下降，但仍居主要死因前列

■ 根据GBD 2017的一项研究，1990-2017年全球慢性呼吸系统疾病整体患病率由7.2%下降至7.1%（COPD：3.7%→3.9%，哮喘：3.9%→3.6%）；2017年全球慢性呼吸系统疾病整体死亡率为51.2/10万，其中COPD为41.9/10万、哮喘为6.5/10万。COPD患者常面临持续性咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状，严重损伤患者的肺部，容易造成肺功能受损甚至呼吸衰竭。

图：1990年、2019年及2021年全球主要死因

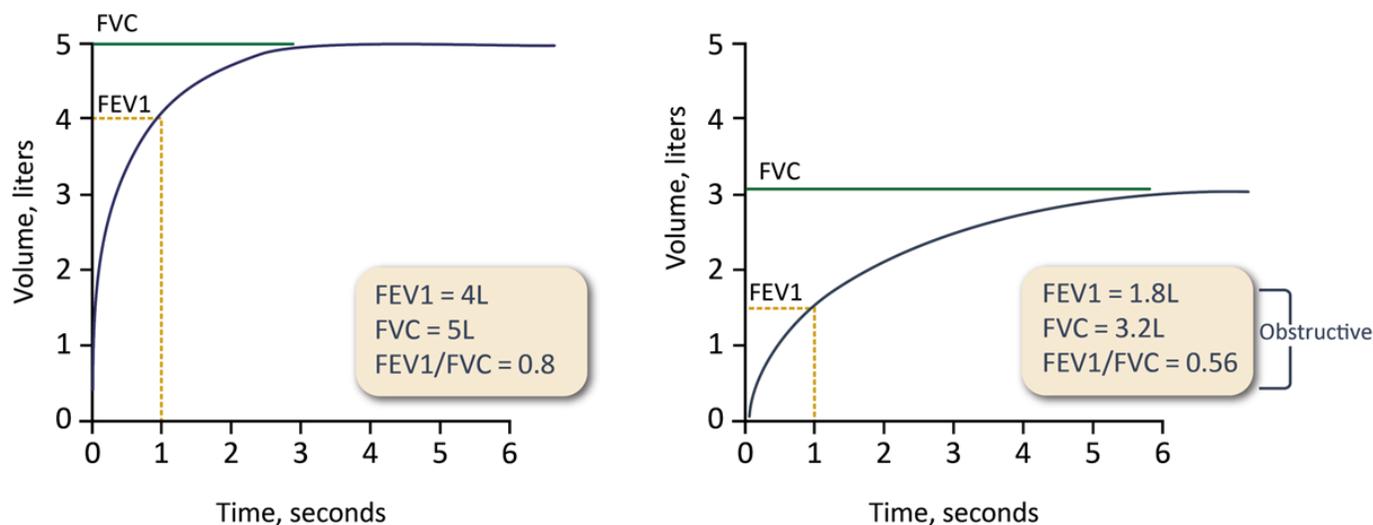


资料来源：IHME，国信证券经济研究所整理

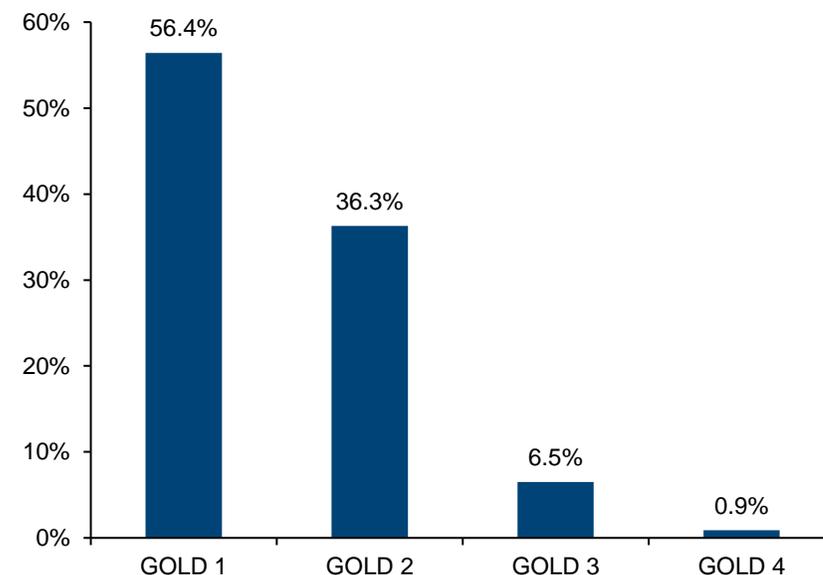
患者肺通气功能受限，肺功能检查是诊断“金标准”

- 健康人一般在3秒内可将肺活量全部呼出，第1/2/3秒所呼出气量各占FVC的百分率正常分别为83%/96%/99%；COPD患者随疾病进展，发生不可逆气流受限，需要更长时间呼出全部吸入的空气（呼气延长）。
- 肺功能检查是COPD诊断“金标准”，也是慢阻肺的严重程度评价、疾病进展监测、预后及治疗反应评估中最常用的指标。GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease，慢性阻塞性肺疾病全球倡议）指南推荐使用吸入支气管舒张剂后的肺功能指标进行诊断，如 $FEV_1/FVC < 0.7$ 则基本确定存在持续气流受限；在明确慢阻肺诊断的前提下，再通过 $FEV_1\%$ 预计值评估COPD严重程度，GOLD1~4级别对应 $FEV_1\%$ 预计值 $\geq 80\%$ 、 $50\% \sim 79\%$ 、 $30\% \sim 49\%$ 及 $< 30\%$ 患者。

图：健康人群及气道受阻人群肺功能测定示意图



图：国内GOLD 1~4级患者分布



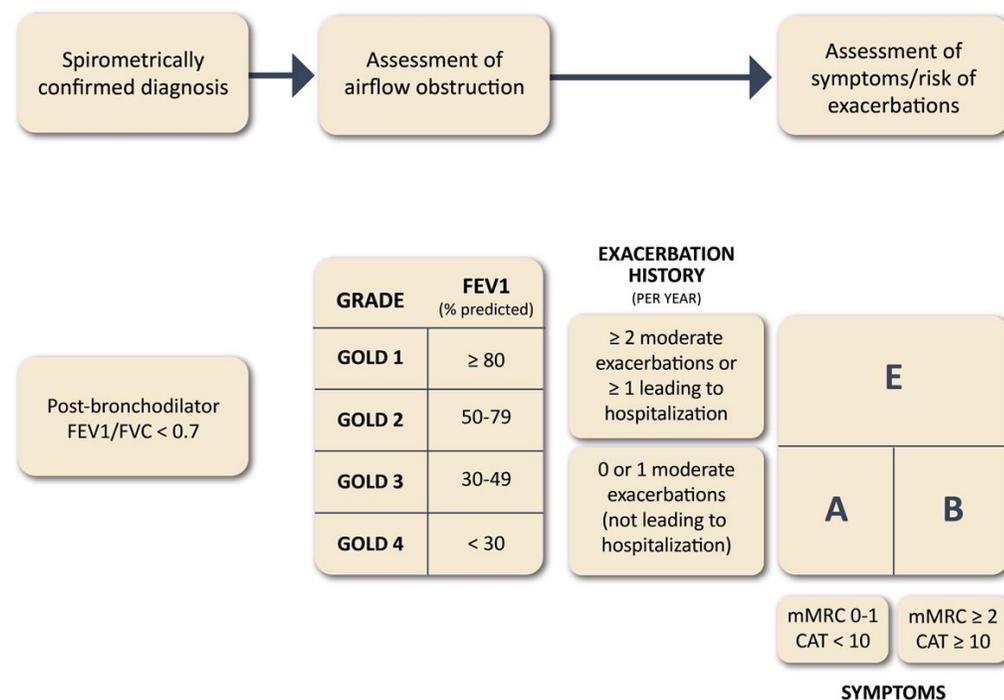
资料来源：GOLD 2025，国信证券经济研究所整理 注：从左至右分别为健康人群、气道受阻人群

资料来源：Lancet, doi: 10.1016/S2213-2600 (18) 30103-6, 国信证券经济研究所整理注：GOLD 1/2/3/4分别对应轻/中/重/极重度COPD患者

急性加重是影响COPD患者健康状况及预后的重要因素

- GOLD指南首次发布于2001年，早期对患者综合评估仅基于FEV1水平；2015年提出根据症状及急性加重情况划分的ABCD分组；但临床研究表明对于急性加重高风险判断并不依赖于症状多少，因此从2023版指南开始将CD组合并为E组，即急性加重高风险组，进一步强调了急性加重与临床的关联性。
- 通过mMRC、CAT等量表结合COPD急性加重次数及严重程度（轻度仅需短效支气管扩张剂治疗、中度使用短效支气管扩张剂并加用抗生素和/或ICS（吸入糖皮质激素）、重度需要住院或急诊、ICU治疗）对患者症状及急性加重风险进行综合评估。
 - **稳定期**：稳定或较轻的咳嗽、咳痰、气短等症状；
 - **急性加重期（Exacerbation）**：通常由上呼吸道和气管/支气管感染、吸烟、空气污染、吸入变应原、气温变化等理化因素，以及稳定期治疗不规范或中断等原因导致，表现为短期内咳嗽、咳痰、气短和/或喘息加重，痰量增多，呈脓性或黏液脓性，可伴发热等症状。**COPD患者经历过一次急性加重后，再次加重的可能性增加；频繁急性加重患者（每年≥2次）较无频繁加重患者的健康状态更差、发病率更高。**

图：COPD综合评估示意图

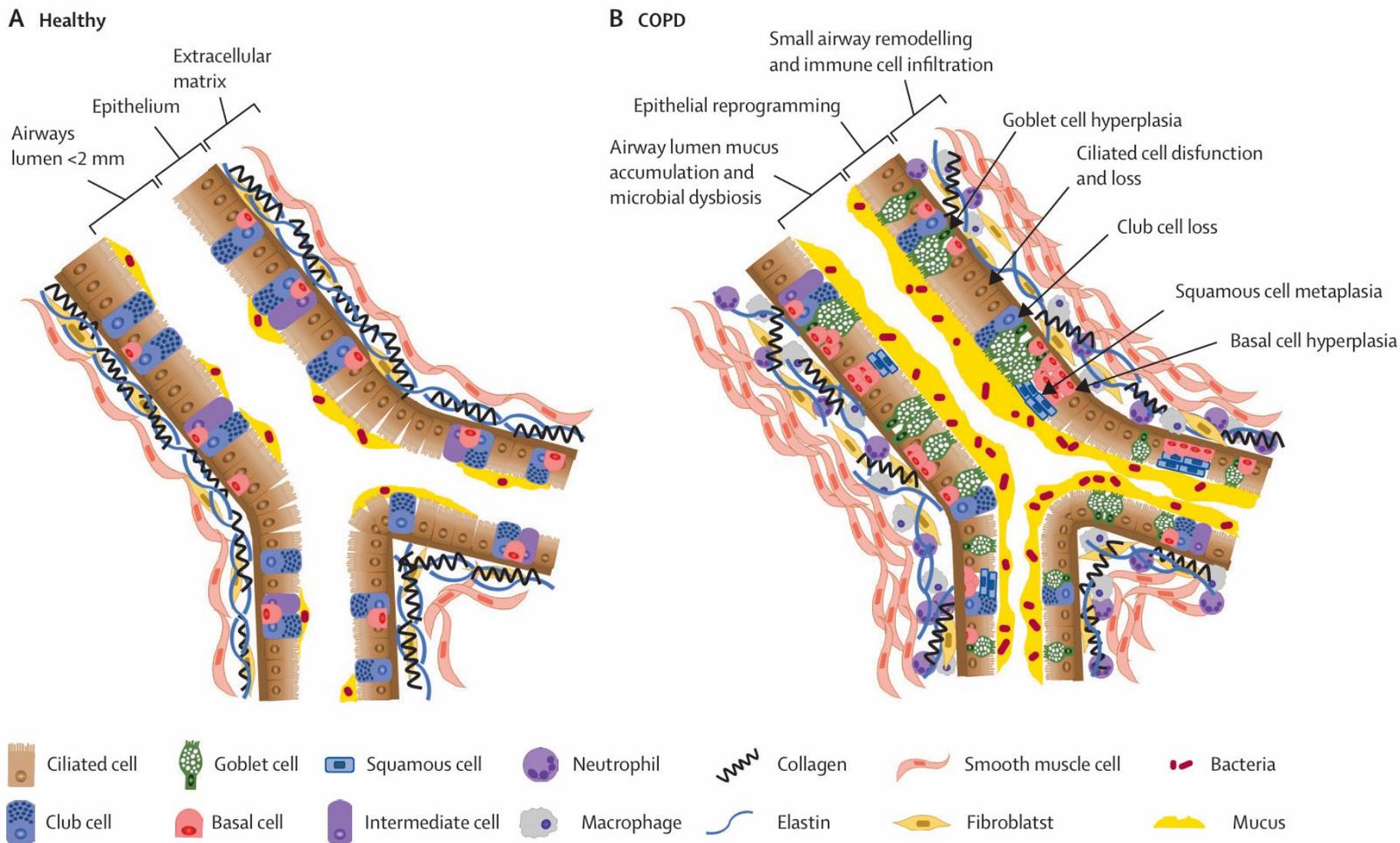


资料来源：GOLD 2025，国信证券经济研究所整理

注：mMRC，改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷；CAT，COPD患者自我评估测试

致病机理复杂，免疫应答通路各异

图：健康人及COPD患者小气道环境对比



资料来源：Lancet, doi: 10.1016/S0140-6736 (22) 00470-6, 国信证券经济研究所整理

注：Ciliated cell, 纤毛细胞；Goblet cell, 杯状细胞（分泌粘液蛋白）；Mucus, 粘液；Metaplasia, 化生；Hyperplasia, 增生

- **氧化应激**：通常包括外源性（吸烟等因素导致）和内源性（细菌感染或炎症导致），可通过促炎、促细胞凋亡、使蛋白酶抑制剂失活以促进蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多重机制，协同参与COPD发展；
- **蛋白酶-抗蛋白酶失衡**：蛋白水解酶对组织有损伤、破坏作用，而抗蛋白酶对弹性蛋白酶具有抑制功能；中性粒细胞及巨噬细胞是肺部蛋白酶的主要来源，过多的蛋白酶会分解消化肺泡内壁组织，从而造成肺气肿；
- **炎症反应**：可导致患者的小气道狭窄和肺实质破坏，使得气道管腔面积减少、肺弹性回缩能力降低，引发持续性气流受限，且炎症反应还可能在急性加重或感染时加剧；此外，炎症还可能导致黏液高分泌与纤毛功能障碍，促进肺组织纤维化、重构等肺部不可逆性损伤，而外因导致的慢性炎症加重，也往往与慢阻肺病病情急性加重相关。
- **中性粒细胞相关炎症**：最常见的COPD炎症表型，吸烟或暴露于空气污染物导致的气道损伤导致促炎因子释放，如IL-33（受体ST2分布受到吸烟影响），气道损伤带来的局部感染或污染物暴露促进ILC-2（先天性淋巴样2型细胞）向ILC-1转换，进一步放大1型炎症级联反应；
- **嗜酸性粒细胞相关炎症**：除中性粒细胞外，较为常见的炎症表型之一，基于不同的阈值标准，一般认为10%~40%的COPD患者痰液或外周血中存在嗜酸性粒细胞高表达，并且与患者未来发生急性加重的风险高度相关；外界过敏原刺激下，CD4+ Th2细胞分泌IL-4/5/13等因子，进一步促进嗜酸性粒细胞成熟及B细胞分泌IgE等；嗜酸性粒细胞介导的炎症反应也可以由ILC-2细胞介导，上皮细胞暴露于空气污染物或感染等导致的气道损伤信号促进IL-33或TSLP，或巨噬细胞介导的IL-33上调均可促进ILC-2细胞分泌IL-5/-13等因子，从而激活嗜酸性粒细胞相关的炎症反应。

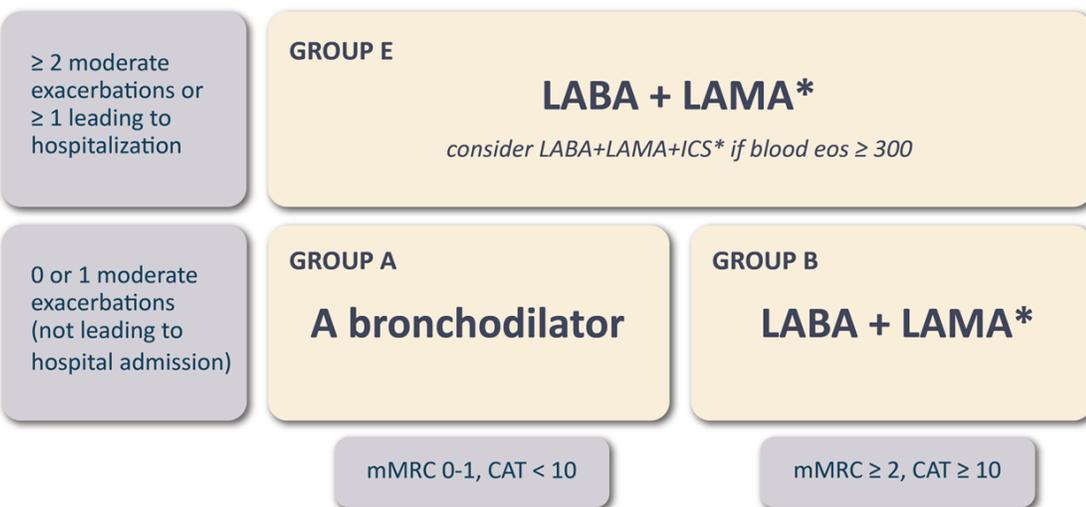
稳定期治疗：主要目标是减轻症状和降低未来急性加重风险

■ 稳定期治疗

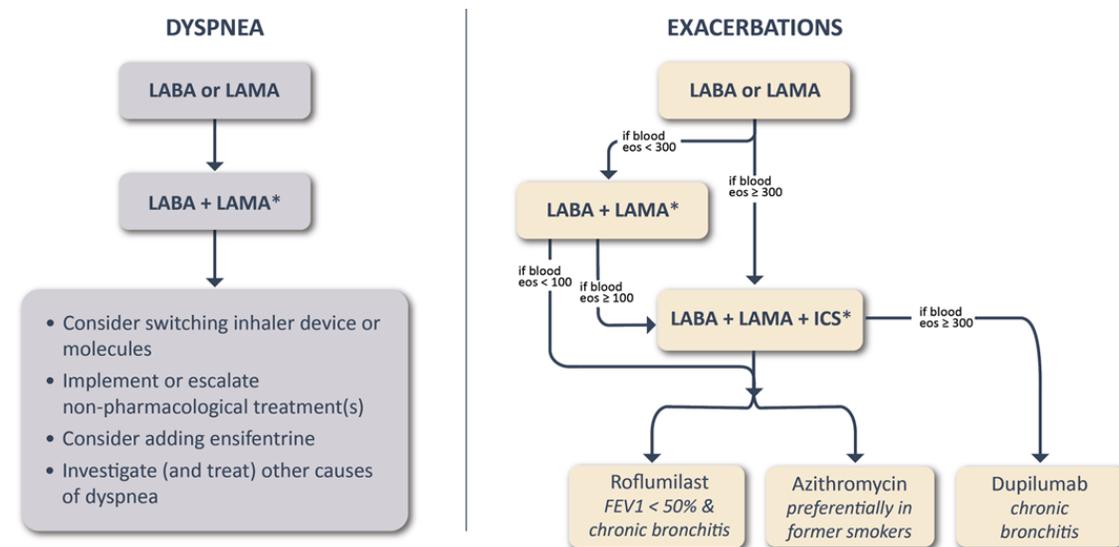
- **支气管扩张剂**：COPD基础一线药物，通过松弛气道平滑肌扩张支气管，改善气流受限，从而减轻慢阻肺的症状。1) **长效β2受体激动剂（LABA, long-acting beta2-agonist）**：作用时间持续12h以上，早期药物有沙美特罗、福莫特罗，新型LABA起效更快/作用时间更长，包括茚达特罗、奥达特罗和维兰特罗等；2) **长效抗胆碱能药物（LAMA, long-acting anti-muscarinic）**：能够持久的结合M3受体，快速与M2受体分离，从而延长支气管扩张作用时间超过12h，新型LAMA作用时间超过24h，常用LAMA包括噻托溴铵、乌美溴铵等。
- **吸入糖皮质激素（ICS）**：长期单一使用对FEV₁降低及病死率等无明显获益，仅推荐有急性加重住院史或≥2次/年中度急性加重、外周血嗜酸性粒细胞计数≥300个/μL患者与LABA+LAMA联合使用。

- **急性加重期治疗**：支气管扩张剂优先推荐单用SABA（短效β2受体激动剂）或联合SAMA（短效抗胆碱能药物）吸入治疗（住院患者首选雾化吸入，门诊/家庭治疗可采用吸入定量气雾剂）；中重度急性加重患者推荐使用雾化ICS。

图：COPD患者稳定期初始治疗方案



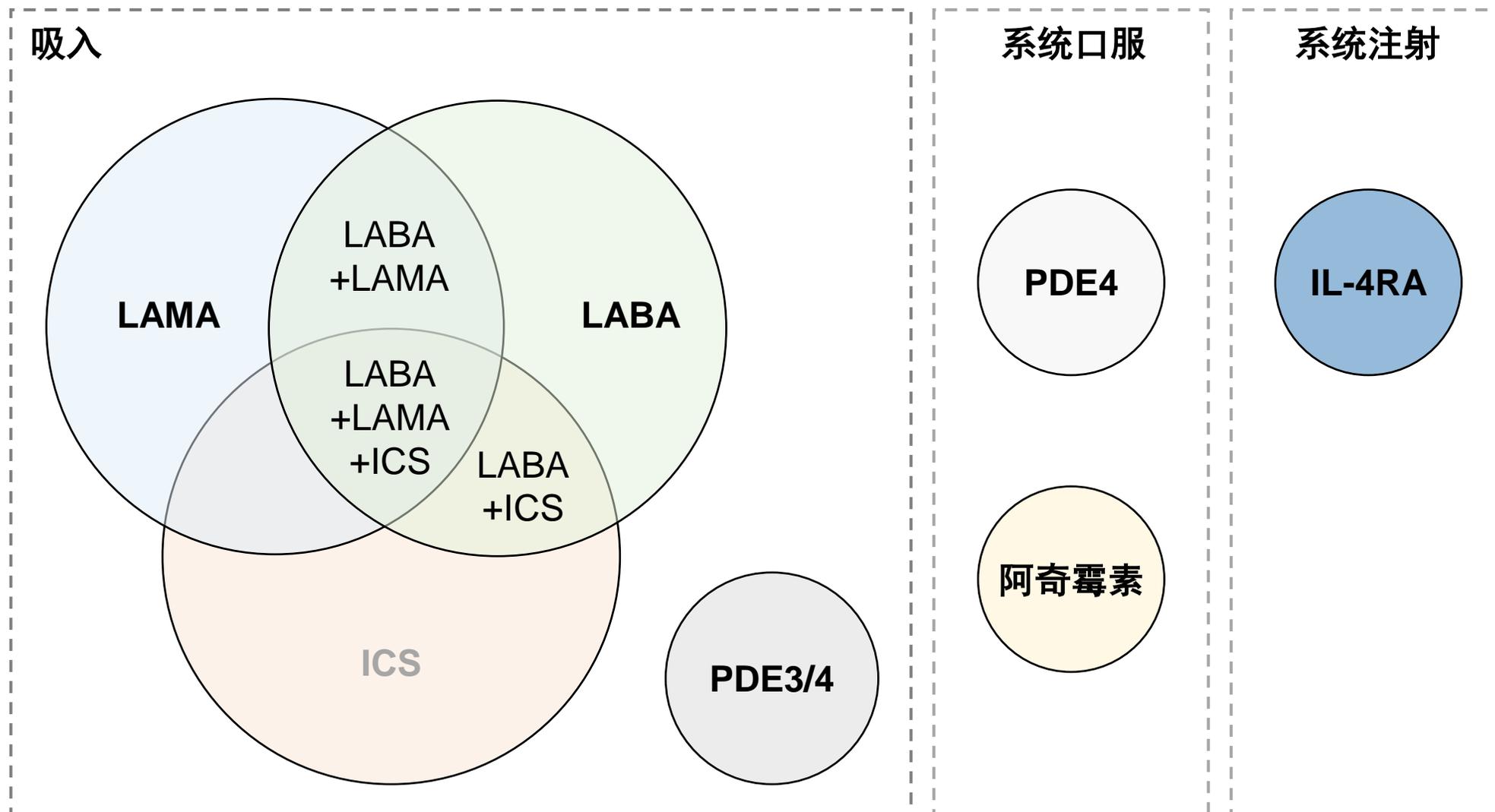
图：COPD患者稳定期药物治疗的随访及流程



资料来源：GOLD 2025，国信证券经济研究所整理
注：bronchodilator，支气管扩张剂；eos, eosinophil，嗜酸性粒细胞

资料来源：GOLD 2025，国信证券经济研究所整理
注：Dyspnea，呼吸困难；chronic bronchitis，慢性支气管炎；Azithromycin，阿奇霉素

图：COPD稳定期治疗常见药物



资料来源：GOLD 2025，国信证券经济研究所整理、绘制

全球已上市支气管扩张剂对比

表：全球已上市COPD吸入制剂药物对比

分类		β2受体激动剂	抗胆碱能药物	ICS	吸入剂类型	起效时间/分钟	维持时间/小时	雾化剂	原研	医保		
短效	单方	SABA	Salbutamol 沙丁胺醇			pMDI	1~3	4~6	√	VENTOLIN/万托林 (GSK)	乙类	
			Terbutaline 特布他林			pMDI	1~3	4~6	√	Bricanyl/喘康速 (AstraZeneca)	乙类	
	二联	SAMA +SABA		lpratropium 异丙托溴铵		pMDI	5	6~8	√	Atrovent/爱全乐 (BI)	甲类	
			Salbutamol 沙丁胺醇	lpratropium 异丙托溴铵		pMDI	1~3	6~8	√	Combivent/可必特 (BI)	乙类	
长效	单方	LABA	Indacaterol/IND 茈达特罗			DPI	<5	24		Arcapta/昂润 (Novartis)	乙类	
			Formoterol/FORM 福莫特罗			DPI	1~3	12		Foradil Aerolizer (Novartis)	乙类	
		Salmeterol/SAL 沙美特罗			DPI、pMDI	15~30	12		Seredisk/施立稳 (GSK)	乙类		
		LAMA		Tiotropium/TIO 噻托溴铵		DPI、SMI	<30	24		Spiriva/思力华 (BI)	乙类	
			Glycopyrronium/GLY 格隆溴铵		DPI	<5	24		Seebri/希润 (Novartis)	乙类		
	二联	LAMA +LABA	FORM	GLY		pMDI	<5	12		Bevespi/百沃平 (AstraZeneca)	乙类	
			IND	GLY		DPI	<5	24		Utibron Neohaler/杰润 (Novartis)	乙类	
			VI	Umeclidinium/UMCE 乌镁溴铵		DPI	5~15	24		Anoro Ellipta/欧乐欣 (GSK)	乙类	
			Olodaterol 奥达特罗	TIO		SMI	<5	24		Spiolto Respimat/思合华 能倍乐 (BI)	非医保	
		LABA +ICS	FORM			Budesonide/BUD 布地奈德	DPI	1~3	12		Symbicort/信必可 (AstraZeneca)	乙类
			SAL			Fluticasone Propionate/FP 丙酸氟替卡松	DPI、pMDI	15~30	12		Seretide/舒利迭 (GSK)	乙类
			FORM			Beclometasone Propionate/BDP 丙酸倍氯米松	pMDI	1~3	12		Fostair/启尔畅 (Chiesi)	乙类
VI					Fluticasone Furoate/FF 糠酸氟替卡松	pMDI	1~3	12		Relvar Ellipta/万瑞舒 (GSK)	非医保	
三联	LAMA +LABA +ICS	FORM	GLY		BUD	pMDI	<5	12		Breztri Aerosphere/倍择瑞 令畅 (AstraZeneca)	乙类	
		VI	UMCE		FF	DPI	6~10	24		Trelegy/全再乐 (GSK)	乙类	
		FORM	GLY		BDP	pMDI	<5	12		Trimbow/喘宝 (Chiesi)	乙类	

资料来源：GOLD 2025指南，国信证券经济研究所整理 注：pMDI=压力定量吸入器，DPI=干粉吸入器，SMI=软雾吸入器

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

国产支气管扩张剂对比

表：国产支气管扩张剂对比

分类		β2受体激动剂	抗胆碱能药物	ICS	原研	医保	国产企业	集采	中选企业	价格	
短效	单方	SABA	Salbutamol 沙丁胺醇		VENTOLIN/万托林 (GSK)	乙类	健康元 等15家企业	第九批	仁合益康药业、普锐特、 太阳升、中宝药业、华 纳大药厂、艾施特制药、 健康元、扬子江药业	0.34~0.97元/支 (0.31mg) 0.97~1.83元/支 (0.63mg)	
			Terbutaline 特布他林		Bricanyl/喘康速 (AstraZeneca)	乙类	健康元 等17家企业	第七批	健康元药业、仁合益康 药业、恒道医药、普锐 特药业、弘森药业	0.96~1.36元/支 (5mg)	
		SAMA		Ipratropium 异丙托溴铵		Atrovent/爱全乐 (BI)	甲类	健康元 等19家企业	第五批	仁合益康药业、健康元、 普锐特、先路医药	0.97~1.65元/支 (0.5mg)
	二联	SAMA +SABA	Salbutamol 沙丁胺醇	Ipratropium 异丙托溴铵		Combivent/可必特 (BI)	乙类	健康元 等11家企业	第五批	仁和利健、健康元、普 锐特、福瑞喜	0.97~1.87元/支 (0.5mg)
长效	单方	LABA	Formoterol 福莫特罗		Foradil Aerolizer (Novartis)	乙类	正大天晴、 健康元				
			LAMA		Tiotropium 噻托溴铵		Spiriva/思力华 (BI)	乙类	正大天晴 等4家企业		
	二联	LABA +ICS	Salmeterol 沙美特罗		Fluticasone Propionate 丙酸氟替卡松		Seretide/舒利迭 (GSK)	乙类	健康元		

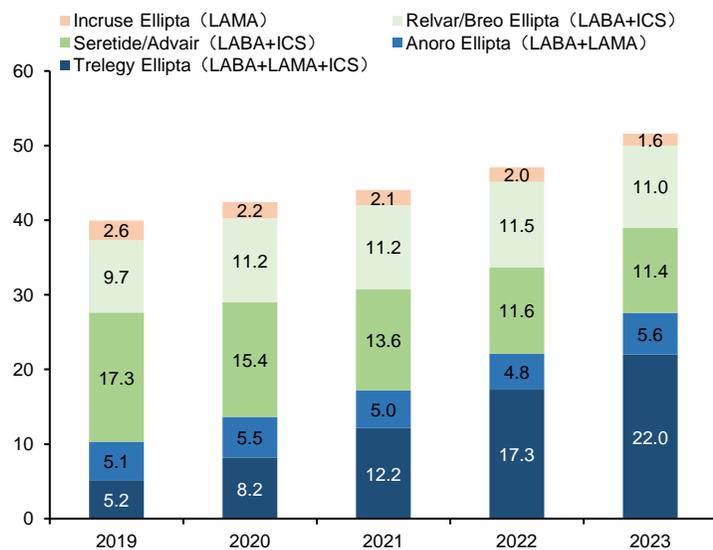
资料来源：GOLD 2025指南，上海阳光医药采购网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

全球COPD吸入制剂市场规模超百亿美元

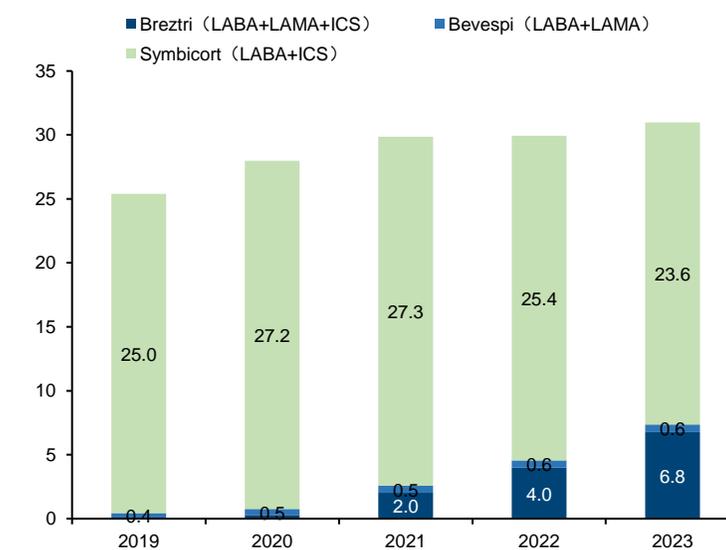
- 全球COPD吸入制剂市场由GSK、AZ和BI等主导，Novartis和Chiesi亦有部分产品布局，各个企业围绕专利成分（如Novartis的茛达特罗、GSK的维兰特罗、BI的奥达特罗疗效可维持24h）、吸入装置（如GSK的Ellipta/易纳器）、制剂技术（如GSK的原料药微粉化技术）形成较高竞争壁垒；产品由早期的单方制剂逐步过渡至目前的二联/三联FDC（fixed dosed combination，固定剂量组合）产品为主，患者倾向于使用便携性好、日均用药次数低的干粉吸入产品。
- 海外市场规模超百亿美元，具体产品来看，部分专利到期产品受到仿制药冲击销售增速放缓或下滑；吸入三联等新产品仍保持快速增长，2024前三季度，GSK的Trelegy/全再乐实现销售20.3亿英镑（+31%），AZ的Breztri/倍择瑞令畅实现销售7.2亿美元（+53%）。

图：GSK COPD吸入制剂销售额（单位：亿英镑）



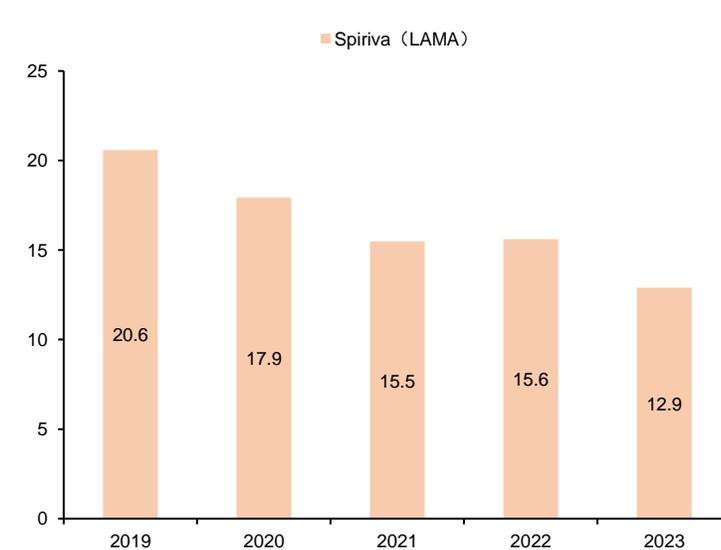
资料来源：GSK公司财报，国信证券经济研究所整理

图：AZ COPD吸入制剂销售额（单位：亿美元）



资料来源：AstraZeneca公司财报，国信证券经济研究所整理

图：BI COPD吸入制剂销售额（单位：亿欧元）

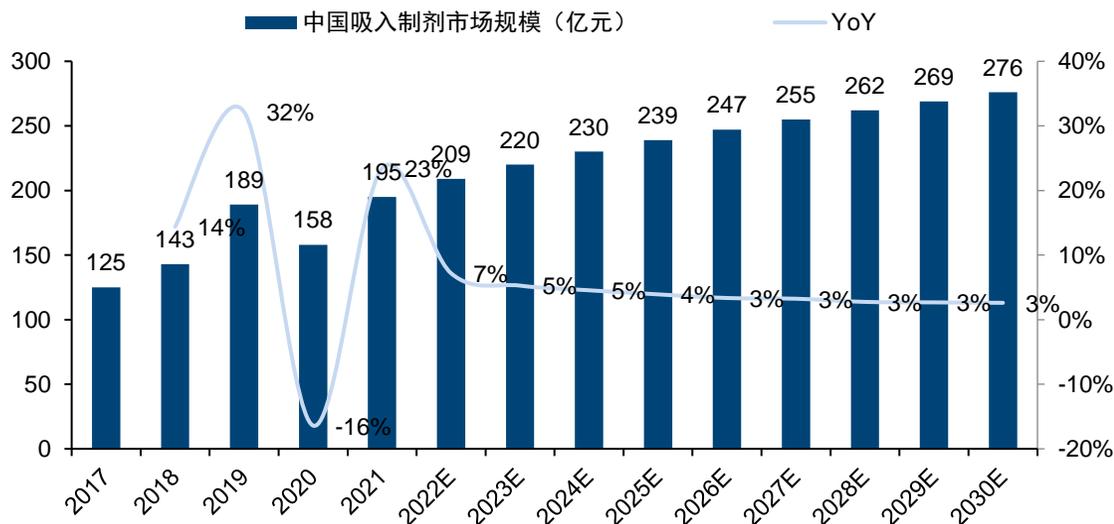


资料来源：Boehringer Ingelheim公司财报，国信证券经济研究所整理 注：BI未披露其他COPD产品销售数据

国产吸入制剂仿制药处于起步阶段

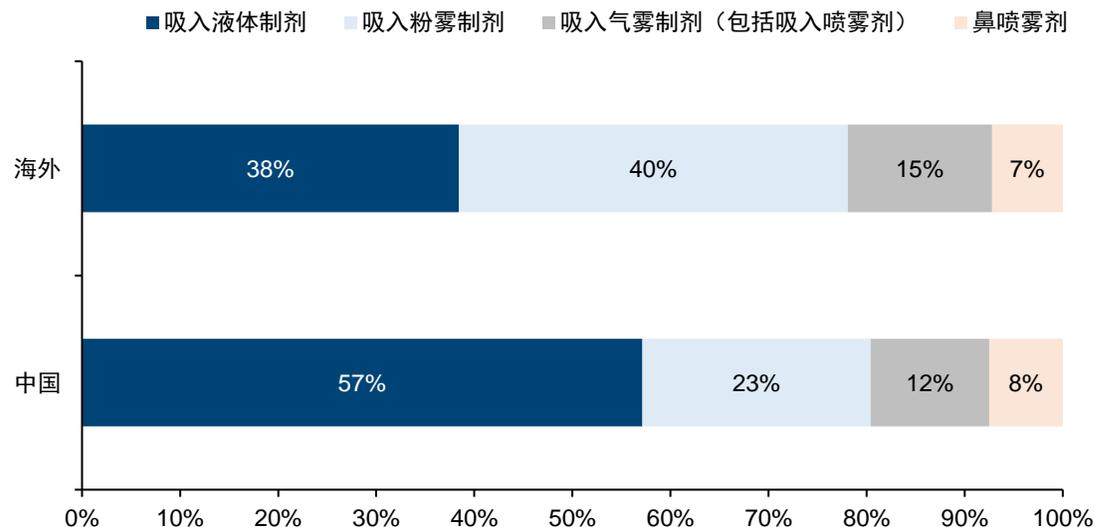
- 根据长风药业招股说明书，2017-2021年，中国吸入制剂市场规模从125亿元增长到195亿元（CAGR=12%），由于吸入制剂是药械组合，仿制难度大，国内市场主要由进口产品主导；随着部分原研药物相继专利过期，国产仿制药陆续上市，预计到2025/2030年市场规模有望达到239/276亿元。
- 从产品来看，按照通用名拆分，2021年前五大品种分别为布地奈德（ICS，74亿元）、布地奈德福莫罗特（LABA+ICS，18亿元）、沙美特罗替卡松（LABA+ICS，15亿元）、特布他林（SABA，14亿元）、噻托溴铵（LAMA，14亿元），合计市场份额占比接近70%；从剂型来看，海外市场以粉雾剂和气雾剂为主，使用场景为患者日常便携使用，国内市场以雾化混悬液剂型为主，患者更倾向于就医后在医院、雾化中心等特定场所使用。随着更多国产长效仿制药上市以及医保支付模式转变，吸入制剂有望逐步实现国产替代，国内医患用药习惯亦有望与国际接轨。

图：2017-2030E中国吸入制剂市场规模（单位：亿元、%）



资料来源：长风药业招股说明书，国信证券经济研究所整理

图：2021年中国呼吸系统疾病吸入制剂市场按剂型拆分（单位：%）



资料来源：长风药业招股说明书，国信证券经济研究所整理

支气管扩张剂临床数据对比

表：部分上市支气管扩张剂临床数据对比

商品名	Spiriva	Breo	Symbicort	Advair	Anoro	Trelegy	Breztri
通用名	Tiotropium	Vilanterol/Fluticasone	Formoterol Fumarate/Budesonide	Salmeterol/Fluticasone Propionate	Vilanterol/ Umeclidinium	Umeclidinium/Vilanterol/Fluticasone Furoate	Formoterol/Glycopyrrolate /Budesonide
研发企业	BI	GSK	AstraZeneca	GSK	GSK	GSK	AstraZeneca
药物类型	LAMA	LABA+ICS	LABA+ICS	LABA+ICS	LAMA+LABA	LAMA+LABA+ICS	LAMA+LABA+ICS
剂量程序	18μg qd	100/25μg qd	320/10μg qd	500/50μg bid	62.5/25μg qd	62.5/25/100μg qd	9.6/18/160μg bid
剂量组	TIO vs SAL	FF/VI vs UC	BFF vs FF vs BUD	FP/SAL vs FP vs SAL	UMEC/VI vs VI vs TIO	UMEC/VI/FF vs VI/FF vs UMEC/VI	FF/GLY/BUD vs FF/GLY vs FF/BUD
给药时间	12mo	12mo	6mo	6mo	6mo	12mo	12mo
年龄	63±9	67±10	64±8	63	63±9	65±8	65±8
当下吸烟	~50%	~45%	~50%	~45%	~50%	~35%	~40%
治疗背景	LAMA (~30%) LABA (~50%) ICS (~50%)		ICS (~50%)	ICS (~30%)	ICS (~45%)		ICS (~80%)
患者基线							
上一年急性加重次数		2.0±1.9	0.3±0.6 (≥1次比例~25%)		≥1次比例~45%	1次 (~45%) 2次 (~40%) ≥3次 (~10%)	1.7±0.9
吸入支气管扩张剂后 FEV1 (L)	1.4±0.5	1.6±0.6	1.6±0.5	1.2			
FEV1/预测值百分比	~50%		~50%	~40%	~50%	~45%	~45%
炎症生物指标 (eos≥150比例)			~65%				~60%
有效性							
中/重度急性加重事件年发生率	0.64 vs 0.72 (RR=0.89)	1.74 vs 1.90 (RR=0.92)	RR=0.63/0.68		24w急性加重发生率 7% vs 8% vs 5% (无显著区别)	0.91 vs 1.07 vs 1.21 (RR=0.85/0.75)	1.07 vs 1.42 vs 1.24 (RR=0.75/0.86)
导致急诊住院的严重急性加重年发生率	0.09 vs 0.13 (RR=0.73)					0.13 vs 0.15 vs 0.19 (RR=0.87/0.66)	0.14 vs 0.15 vs 0.16 (RR=0.88/0.83)
使用支气管扩张剂前 FEV1较基线变化 (mL)			Δ=+39/Δ=+65	Δ=+54/Δ=+67	Δ=+90/Δ=+90	Δ=+97/Δ=+54	
安全性							
AE		29% vs 27%	51% vs 50% vs 52%	78% vs 80% vs 73%	54% vs 48% vs 40%		64% vs 62% vs 65%
SAE	15% vs 17%	7% vs 6%	6% vs 11% vs 7%		3% vs 7% vs 6%	22% vs 21% vs 23%	21% vs 20% vs 21%
导致死亡的AE	2% vs 2%		1% vs 1% vs 0%				1% vs 2% vs 1%

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理 注：UC, usual care

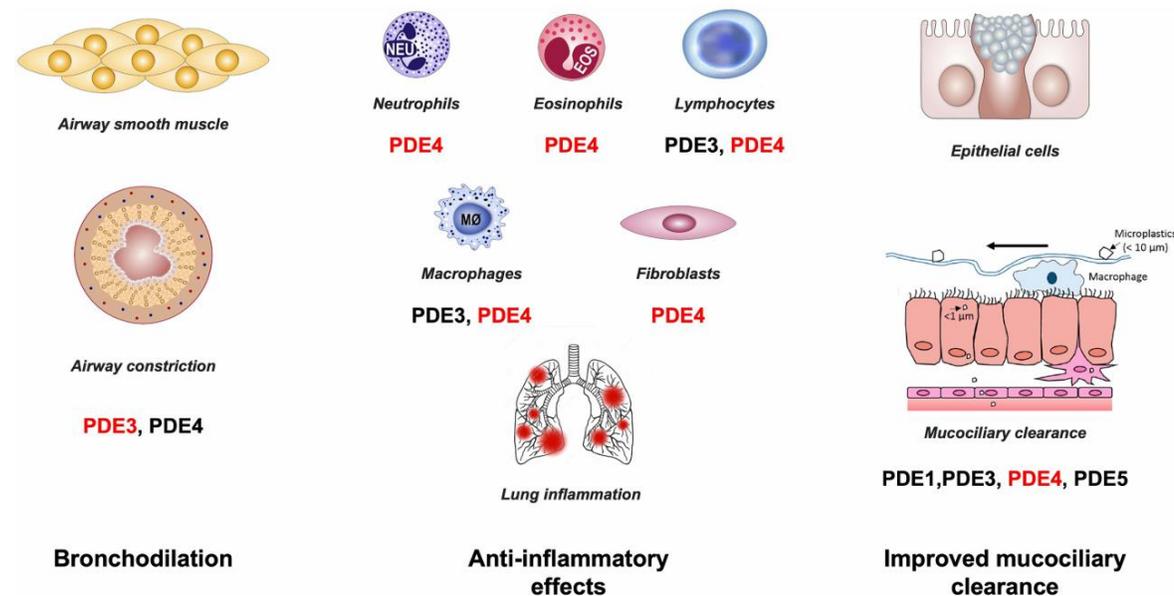
- COPD维持期治疗的主要目标是减轻症状和降低未来急性加重风险，包括防止疾病进展、防治急性加重及减少病死率，现有基于支气管扩张剂和抗炎药物为主的治疗方式虽然可改善患者的疾病症状、减缓疾病进程，但仍有部分患者容易面临难以预防急性加重、局部免疫功能低下、未来感染风险增加等问题，甚至在接受三联疗法后仍会出现中度或重度急性加重的情况。
- **疗效：**根据Trelegy和Breztri的Ph3临床研究，对于过去一年急性加重平均事件数在1.6~1.7次的COPD患者，使用52周三联吸入制剂后急性加重事件年发生率降至0.9~1.1次，较仅使用LABA/ICS、LABA/LAMA分别降低15%~25%，但急性加重事件的绝对值仍较高；根据Phreesia开展的问卷调查，约50%患者在接受ICS/LAMA/LABA三联治疗后其症状仍未得到较好控制，因此对于这类患者需要新的附加治疗或替代治疗选择。
- **机制：**现有的COPD稳定期维持疗法局限于LABA、LAMA及ICS等3种MoA（Mechanisms of Action，作用机制），患者选择较为有限；对于其他药物，茶碱类化合物（抑制PDE）具有一定的治疗效果，但其代谢稳定性差且缺乏选择性，口服高选择性PDE4抑制剂/罗氟司特可作为LABA/LAMA之外的补充，但其易导致恶心、呕吐等消化道不良反应，依从性较差。
- **安全性：**长期使用ICS会增加发生肺炎及口腔念珠菌感染等风险；LABA常见不良反应包括窦性心律过速、肌肉震颤、头晕和头疼，罕见不良反应包括心律失常、异常支气管痉挛以及心力衰竭人群的氧耗增加，与利尿剂等药物存在相互作用等；LAMA/LABA二联或三联较LABA/ICS均显著增加心血管不良事件发生率（RR=1.40/1.31）。

- [01] COPD患者群体庞大，疾病负担沉重
- [02] **PDE3/4：二十余年来的又一新机制吸入产品**
- [03] 生物制剂为后线难治患者带来曙光
- [04] 投资建议与风险提示

PDE3/4：扩张气管、抑制炎症、黏液清除等多重效果

- PDE（Phosphodiesterase，磷酸二酯酶）是一类能够水解细胞内第二信使（cAMP和cGMP）的酶，目前已知有11个亚型，其中PDE4/7/8专一作用于cAMP，PDE5/6/9选择性作用于cGMP，PDE3以相似的亲和力同时作用于cAMP和cGMP（cGMP仅通过竞争性结合进行负向调控，因此功能上亦可视作专一水解cAMP）。cAMP和cGMP对于细胞活动起着重要的调节作用，其浓度调节主要依靠腺苷酸环化酶合成作用与PDEs水解作用之间形成动态平衡。
- **PDE3**：主要分布于气道平滑肌，通过调节胞内cAMP浓度（ β 2-肾上腺素受体下游），从而影响下游PKA（蛋白激酶A）、Epac（cAMP直接激活的交换蛋白）和AKAP（A-激酶锚定蛋白），进而影响NF- κ B（核因子 κ B）、CREB（cAMP效应元件结合蛋白）和ERK（胞外信号调节激酶）的表达，最终**增强气道平滑肌舒张，减轻炎症和气道纤维化**；
- **PDE4**：主要分布于气道平滑肌细胞以及淋巴细胞、肥大细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、上皮细胞等炎症细胞和免疫细胞中，抑制PDE4可引起炎症细胞和免疫调节细胞内cAMP水平升高，从而**抑制炎症细胞功能**，松弛气道平滑肌；同时能够激活上皮细胞CFTR（囊性纤维化跨膜调节因子），进而**改善黏液纤毛清除**。

图：PDE3/4抑制剂在COPD治疗中的机理



资料来源：International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, doi: 10.2147/COPD.S419056, 国信证券经济研究所整理

PDE3/4: Ensifentrine是二十余年来首个获批的新机制COPD吸入制剂

- **PDE4口服**：Roflumialst/罗氟司特是一种强效、高选择性PDE4抑制剂，由AZ开发2011年获得FDA批准用于治疗COPD，M2-127/128两项临床研究显示，在LABA或LAMA基础上联用罗氟司特对COPD患者肺功能改善效果优于单独使用LABA或LAMA，但系统性/口服给药PDE4易导致恶心、呕吐等胃肠道不良反应，严重影响患者依从性。
- **PDE3/4吸入**：Verona开发的Ensifentrine是一种吸入式中等效力PDE3（ $IC_{50}=0.4nM$ ）和弱效力PDE4（ $IC_{50}=1479nM$ ）双重抑制剂，2024年6月获得FDA批准上市，用于成人COPD的维持治疗，是二十余年来COPD领域首个获批的新机制吸入药物。
 - **不同细分患者人群均可获益**：ENHANCE-1/2两项Ph3临床研究入组患者治疗背景包括初治、使用一种支气管扩张剂（LABA或LAMA）以及LABA+ICS，此外在是否同时患有慢性支气管炎、外周血嗜酸性粒细胞水平高低、近期是否发生过急性加重事件等细分亚组患者中，Ensifentrine疗效具有一致性；
 - **机制与现有疗法互补**：早期进行的Ph2临床研究显示，使用单剂Ensifentrine对受试者肺功能改善效果与Salbutamol/沙丁胺醇（SABA）或Ipratropium Bromide/异丙托溴铵（SAMA）相似， FEV_1 较基线分别+223/+187/+199mL；Ensifentrine联用异丙托溴铵 FEV_1 较基线+292mL，较单独使用异丙托溴铵有所提升；同时可以达到非甾醇抗炎疗效（non-steroidal anti-inflammatory effects）。
 - **依从性**：Ensifentrine采用一天2次雾化吸入给药（每次耗时5~7分钟），对于手口不协调及吸气流速较低的患者较为友好，未来Verona也将推进干粉吸入剂型（DPI/MDI）临床；
 - **价格**：Ensifentrine目前定价2950美元/月（WAC price），远高于传统吸入制剂（如Trelegy的月用药费用约为数百美元）。
- **PDE4吸入**：Chiesi开发的Tanimilast是一种吸入式强效PDE4抑制剂（ $IC_{50}=0.026nM$ ），结构上为罗氟司特前药，两项Ph3临床研究（PILASTER及PILLAR）于2021年启动，计划入组~3500名受试者，采用1600/3200 μg 高剂量组对照PBO或罗氟司特，主要终点为中/重度急性加重事件年发生率，预计2025年数据读出。

PDE3/4: Ensifentrine是二十余年来首个获批的新机制COPD吸入制剂 (续)

表：PDE3/4药物在COPD患者中疗效及安全性数据

商品名	DALIRESP		Ohtuvayre		/	
通用名	Roflumilast		Ensifentrine		Tanimilast	
研发企业	AstraZeneca		Verona		Chiesi	
药物靶点/类型	PDE4 (口服)		PDE3/4 (吸入)		PDE4 (吸入)	
剂量程序	500µg po qd		3mg bid		400/800/1200/1600µg bid	
研究名称	M2-127	M2-128	ENHANCE-1	ENHANCE-2	PIONEER (Ph2b)	
剂量组	Roflumilast/SAL vs PBO/SAL	Roflumilast/TIO vs PBO/TIO	Ensifentrine vs PBO	Ensifentrine vs PBO	Tanimilast 400/800/1200/1600µg vs BUD vs PBO	
给药时间	6mo	6mo	6mo	6mo	6mo	
患者基线	年龄	65±9	64±9	65±7	65±7	65±8
	当下吸烟	~40%	~40%	~55%	~55%	~50%
	治疗背景			None (~30%) LAMA (~30%) LABA (~20%) LABA+ICS (~20%)	None (~45%) LAMA (~30%) LABA (~10%) LABA+ICS (~15%)	
	上一年急性加重次数			≥1次比例~25%	≥1次比例~20%	1.1±0.4
	吸入支气管扩张剂后 FEV1 (L)	1.5±0.4	1.5±0.5	1.5±0.5	1.4±0.4	
	FEV1/预测值的百分比	50%	53%	~50%	~50%	~50%
有效性	中/重度急性加重事件年发生率	1.9 vs 2.4 (RR=0.79)	1.8 vs 2.2 (RR=0.84)	0.26 vs 0.41 (RR=0.64)	0.24 vs 0.42 (RR=0.57)	0.56/0.59/0.59/0.49 vs 0.42 vs 0.68 (RR=0.82/0.87/0.87/0.72 vs 0.62)
	使用支气管扩张剂前 FEV1较基线变化 (ml)	+39 vs -10 (Δ=+49)	+65 vs -16 (Δ=+81)	+61 vs -26 (Δ=+87)	+48 vs -46 (Δ=+94)	Δ=+2/+17/+10/-18 vs +4
安全性	AE	59% vs 46%	46% vs 41%	38% vs 36%	35% vs 35%	48%/54%/50%/44% vs 50% vs 53%
	SAE			6% vs 5%	4% vs 4%	4%/6%/4%/2% vs 3% vs 3%
	导致死亡的AE			0% vs 1%	1% vs 0%	0%/1%/1%/1% vs 0% vs 0%

资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理

PDE3/4相关的管线

表：PDE3/4相关COPD药物临床进展

靶点/机理	通用名/代号	商品名	研发企业	药物类型	全球阶段	全球进展	国内阶段	国内进展
PDE3/4	Ensifentrine	Ohtuvayre	Verona/优锐医药	雾化吸入	上市	2024.06	Ph3	2023.02
	TQC3721		正大天晴	雾化吸入			Ph2	2023.07
				粉雾剂吸入			Ph1	2024.09
	HRS-9821		恒瑞医药	雾化吸入			Ph1	2022.11
	HSK39004		海思科	雾化吸入			Ph1	2024.08
粉雾剂吸入						IND	2024.11	
PDE4	Tanimilast		Chiesi	粉雾剂吸入	Ph3	2021.07	Ph1	2024.04

资料来源：Clinicaltrials，国信证券经济研究所整理

- [01] COPD患者群体庞大，疾病负担沉重
- [02] PDE3/4：二十余年来的又一新机制吸入产品
- [03] **生物制剂为后线难治患者带来曙光**
- [04] 投资建议与风险提示

IL-4R α : Dupixent成为首个获批用于治疗COPD的生物制剂

- 2024年7月及9月，Dupixent分别于欧盟、美国及中国获批扩展适应症，作为一种附加维持疗法，用于治疗嗜酸性粒细胞升高且症状控制不佳的COPD成人患者。在BOREAS和NOTUS研究中，对于既往使用吸入三联仍无法控制症状人群，使用Dupixent较安慰剂中/重度急性加重年化发生率分别降低30%/34%，使用支气管扩张剂前FEV₁较基线变化分别+83/+51mL。

表：IL-4R α 在吸入三联难治COPD患者中疗效及安全性数据

商品名		Dupixent			
通用名		Dupilumab			
研发企业		Sanofi/Regeneron			
药物靶点		IL-4R α			
剂量程序		300mg sc q2W			
研究名称		BOREAS		NOTUS	
剂量组		Dupilumab 300mg	PBO	Dupilumab 300mg	PBO
给药时间		12mo			
入组人数		468	471	470	465
年龄		65 \pm 8	65 \pm 8	65 \pm 8	65 \pm 9
当下吸烟		29%	31%	30%	29%
治疗背景		使用LABA/LAMA/ICS三联 (>97%)，其中吸入高剂量ICS比例~30%			
患者基线	上一年急性加重次数	2.2 \pm 1.1	2.3 \pm 1.0	2.2 \pm 1.0	2.1 \pm 0.7
	吸入支气管扩张剂后FEV ₁ (L)	1.39 \pm 0.47	1.41 \pm 0.47	1.43 \pm 0.49	1.46 \pm 0.50
	FEV ₁ /预测值的百分比	51%	51%	50%	51%
	eos中位数 (个/ μ L)	340	330	340 (\geq 300比例61%)	330 (\geq 300比例60%)
	吸入支气管扩张剂后FeNO平均值 (ppb)	25.2 \pm 22.8 (\geq 20ppb比例45%)	23.5 \pm 22.0 (\geq 20ppb比例43%)	24.8 \pm 28.3 (\geq 20ppb比例40%)	24.4 \pm 23.4 (\geq 20ppb比例43%)
有效性	中/重度急性加重事件年发生率	0.78 (RR=0.70)	1.10	0.86 (RR=0.66)	1.30
	中/重度急性加重事件年发生率 (FeNO \geq 20ppb)	0.70 (RR=0.62)	1.12	0.74 (RR=0.47)	1.57
	使用支气管扩张剂前FEV ₁ 较基线变化 (mL)	+153	+70	+115	+54
安全性	FEV ₁ 较基线变化 (FeNO \geq 20ppb)	+247	+120	+176	+95
	AE	77%	76%	67%	66%
	SAE	14%	16%	13%	16%
导致死亡的AE		2%	2%	3%	2%

资料来源：BOREAS及NOTUS研究，国信证券经济研究所整理 注：FeNO，Fractional exhaled nitric oxide，呼出气一氧化氮，气道炎症生物标志物

IL-5/IL-5R：往期临床疗效数据不显著，新Ph3临床严格限制EOS水平

- GSK曾于2017年完成METREX和METREO两项Ph3临床研究，但由于疗效不显著，未得到FDA认可；2024年7月，GSK宣布Mepolizumab治疗COPD Ph3临床MATINEE研究取得积极结果，经过2年随访，其主要终点中/重度急性加重年化发生率较安慰剂组具有统计学及临床意义，MATINEE研究共招募受试者806人，入组患者采取了更为严格的嗜酸性粒细胞升高标准，并且患者无哮喘病史，[详细临床数据预计于2025H1公布](#)。

表：IL-5/IL-5R在吸入三联难治COPD患者中疗效及安全性数据

商品名		NUCALA					FASENRA						
通用名		Mepolizumab					Benralizumab						
研发企业		GSK					AstraZeneca						
药物靶点		IL-5					IL-5R						
剂量程序		100/300mg sc q4W					10/30/100mg sc q4Wx3, 随后q8W						
研究名称		METREX		METREO			GALATHEA			TERRANOVA			
剂量组		100mg	PBO	100mg	300mg	PBO	30mg	100mg	PBO	10mg	30mg	100mg	PBO
给药时间		52w					56w						
入组人数		417	419	223	225	226	382	379	359	377	394	386	388
年龄		66±9	65±9	65±9	65±9	66±9	66±8	66±8	66±9	65±8	66±8	65±8	65±8
当下吸烟		25%	28%	25%	32%	28%	37%	34%	34%	29%	27%	28%	30%
治疗背景		使用LABA/LAMA/ICS三联					ICS+LABA+LAMA (~70%) LABA+LAMA (~10%) ICS+LABA (~20%)			ICS+LABA+LAMA (~60%) LABA+LAMA (~10%) ICS+LABA (~30%)			
患者基线	上一年急性加重次数	2.5±1.2	2.5±1.2	2.7±1.4	2.7±1.5	2.6±1.4	2.31±1.17	2.33±1.15	2.35±1.42	2.25±1.02	2.22±0.98	2.30±1.01	2.34±1.04
	吸入支气管扩张剂后FEV1 (L)	1.21±0.47	1.20±0.47	1.28±0.47	1.27±0.52	1.28±0.49	1.20	1.23	1.24	1.20	1.15	1.18	1.17
	FEV1/预测值的百分比	45%	43%	47%	45%	46%	42%	44%	43%	45%	44%	45%	45%
	eos水平 (cells/μL)	53%/11%	54%/9%	82%/45%	80%/46%	81%/48%	451	459	450	518	503	504	493
中/重度急性加重事件年发生率	Overall	1.49 (RR=0.98)	1.52	1.19 (RR=0.80)	1.27 (RR=0.86)	1.49	1.19 (RR=0.96)	1.03 (RR=0.83)	1.24	0.99 (RR=0.85)	1.21 (RR=1.04)	1.09 (RR=0.93)	1.17
	eos≥150 (cells/μL)	1.40 (RR=0.82)	1.71										
重度急性加重事件年发生率	Overall	0.29 (RR=1.10)	0.26	0.17 (RR=0.59)	0.23 (RR=0.83)	0.28	0.25 (RR=1.20)	0.12 (RR=0.57)	0.21	0.18 (RR=0.75)	0.20 (RR=0.88)	0.17 (RR=0.68)	0.25
	eos≥150 (cells/μL)	0.30 (RR=1.16)	0.26										
使用支气管扩张剂前FEV1较基线变化 (ml)							+14	+31	+10	+21	+11	+33	+16

资料来源：NEJM, doi: 10.1056/NEJMoa1905248, 国信证券经济研究所整理 注：METREX和METREO eos水平分别为≥150/300患者占比

TSLP：在EOS高表达患者中效果显著

■ Ph2a（COURSE）临床研究显示，在全人群中使用 Tezepelumab 较安慰剂组中/重度急性加重年化发生率降低 17%（统计学无显著性），FEV₁ 较安慰剂组改善 55mL。

AstraZeneca/Amgen 计划于 2025H1 启动 Tezspire 治疗 COPD 的 Ph3 临床研究。

■ **EOS 水平：**对于嗜酸性粒细胞 ≥ 150/300 患者，使用 Tezepelumab 相较于安慰剂组，中/重度急性加重事件年发生率分别降低 37%/46%，肺功能 FEV₁ 水平分别改善 63/146mL，SGRQ（St. George's Respiratory Questionnaire，呼吸功能问卷）指标分别提升 4.2/9.5 分，对于高嗜酸性粒细胞水平 COPD 患者疗效具有一致性；（注：Tezspire 目前已获批作为附加维持疗法，用于治疗 12 岁以上重度哮喘儿童及成人患者，并且不限制患者生物标志物水平，如嗜酸性粒细胞或 IgE 等）

■ **吸烟状态：**对于不同吸烟状态人群，中/重度急性加重事件年发生率降低幅度区别较小（22%/13%）；

■ **安全性：**安全性及耐受性特征与已获批的重度哮喘适应症一致，最常报告（>10%）的不良事件是 COPD 急性加重（12.1%）。

表：TSLP 在吸入三联难治 COPD 患者中疗效及安全性数据

商品名		Tezspire	
通用名		Tezepelumab	
研发企业		AstraZeneca/Amgen	
药物靶点		TSLP	
剂量程序		420mg sc q4W	
研究名称		COURSE（Ph2a）	
剂量组		Tezepelumab 420mg	PBO
给药时间		52w	
入组人数		165	168
患者基线	年龄	40-80岁	
	当下吸烟	~30%	
	治疗背景	使用 LABA/LAMA/ICS 三联	
	上一年急性加重次数	≥2次	
中/重度急性加重事件年发生率	Overall	1.75 (RR=0.83)	2.11
	BEC < 150 (cells/μL)	2.04 (RR=1.19)	1.71
	BEC ≥ 150 (cells/μL)	1.52 (RR=0.63)	2.40
	BEC ≥ 300 (cells/μL)	1.20 (RR=0.54)	2.24
	Former smoker	1.51 (RR=0.78)	1.93
	Current smoker	2.23 (RR=0.87)	2.57
重度急性加重事件年发生率	Overall	0.13 (RR=0.52)	0.25
使用支气管扩张剂前 FEV ₁ 较基线变化 (mL)	Overall	+26	-29
	BEC < 150 (cells/μL)	-2	-53
	BEC ≥ 150 (cells/μL)	+49	-14
	BEC ≥ 300 (cells/μL)	+160	+13

资料来源：ATS2024，国信证券经济研究所整理

注：BEC，blood eosinophil count，外周血嗜酸性粒细胞计数

IL-33/ST-2: Itepekimab针对戒烟人群展现疗效

■ **Itepekimab**: Ph2a临床研究显示, 在全人群中使用Itepekimab较安慰剂组中/重度急性加重年化发生率降低19% (统计学无显著性); 对于不同外周血嗜酸性粒细胞水平人群疗效相似 (22%/16%); 对于既往吸烟且当前未吸烟人群, 相对风险RR=0.58, 基于上述数据, **Itepekimab已启动AERIFY-1/2两项Ph3临床研究, 主要入组既往吸烟且当前未吸烟COPD患者, 预计2025H2数据读出。**

■ **Astegolimab**: Ph2a临床研究显示, 在全人群中使用Astegolimab较安慰剂组中/重度急性加重年化发生率降低22% (统计学无显著性), 其中低嗜酸性粒细胞人群相对风险RR=0.63, 高表达亚组症状较安慰剂组加重; 目前**Ph2b (ALIENTO) 及Ph3 (ARNASA) 等两项关键性临床进行中**, 入组标准对EOS水平及吸烟状态均未作严格区分, 目标人群指向全部COPD患者, **预计2025年数据读出。**

图: IL-33/ST2在吸入三联难治COPD患者中疗效及安全性数据

商品名	/		/	
通用名	Itepekimab		Astegolimab	
研发企业	Sanofi/Regeneron		Amgen/Roche	
药物靶点	IL-33		ST2	
剂量程序	300mg sc q2W		490mg sc q4W	
研究进度	Ph2a		Ph2a	
剂量组	Itepekimab 300mg	PBO	Astegolimab 490mg	PBO
给药时间	52w		48w	
入组人数	172	171	42	39
年龄	64±7	64±7	68±8	71±6
当下吸烟	43%	48%	24%	15%
治疗背景	ICS+LABA+LAMA (65%) LABA+LAMA (15%) ICS+LABA (20%)		ICS+LABA+LAMA (~80%) LABA+LAMA (~15%) ICS+LABA (~5%)	
患者基线	ICS+LABA+LAMA (~80%) LABA+LAMA (~5%) ICS+LABA (~5%) LAMA (~10%)			
eos中位数 (个/μL)	300 (≥250比例49%)	300 (≥250比例51%)	220	160
上一年急性加重次数	2.2±0.9	2.2±1.0	3.1±1.7	3.1±1.5
吸入支气管扩张剂后FEV1 (L)	1.4±0.5	1.4±0.5	1.2±0.5	1.1±0.5
FEV1/预测值的百分比	50%	49%	48%	45%
中/重度急性加重事件年发生率	Overall	1.30 (RR=0.81)	1.61	2.18 (RR=0.78)
	BEC ≥ 250/300 (cells/μL)	1.34 (RR=0.78)	1.71	3.02 (RR=1.37)
	BEC < 250/300 (cells/μL)	1.26 (RR=0.84)	1.51	1.90 (RR=0.63)
	Former smoker	0.89 (RR=0.58)	1.55	3.02
	Current smoker	1.86 (RR=1.09)	1.70	
重度急性加重事件年发生率	Overall	0.19 (RR=0.57)	0.33	
	BEC ≥ 250/300 (cells/μL)	0.16 (RR=0.34)	0.46	
	BEC < 250/300 (cells/μL)	0.10 (RR=0.76)	0.13	
	Former smoker	0.08 (RR=0.23)	0.36	
	Current smoker	0.29 (RR=1.45)	0.20	
使用支气管扩张剂前FEV1较基线变化 (mL)	Overall	+60	+0	-40
	BEC ≥ 250/300 (cells/μL)	+120	+10	
	BEC < 250/300 (cells/μL)	+10	-10	
	Former smoker	+70	-20	
	Current smoker	+50	+20	

资料来源: Lancet, doi: 10.1016/S2213-2600 (21) 00556-7, 国信证券经济研究所整理

注: Itepekimab和Astegolimab高嗜酸性粒细胞界限分别为250/300/μL

COPD上市/在研抗体药物临床数据对比

表：COPD上市/在研抗体药物临床数据对比

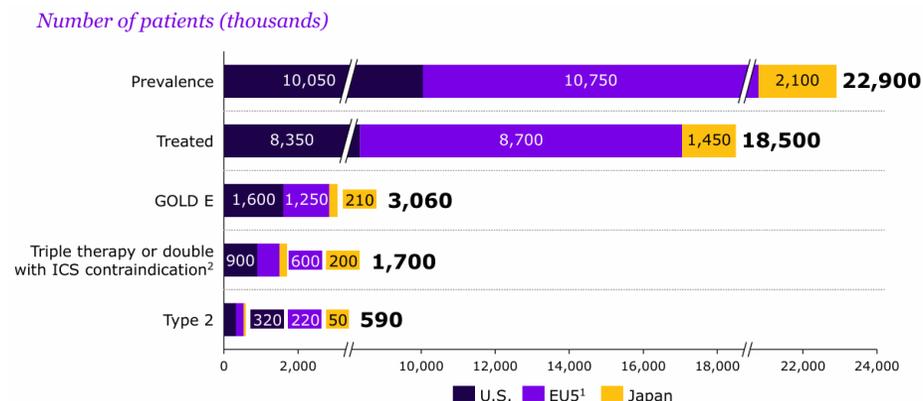
商品名	Dupixent	NUCALA	FASENRA	Tezspire	/	/	
通用名	Dupilumab	Mepolizumab	Benralizumab	Tezepelumab	Itepekimab	Astegolimab	
研发企业	Sanofi/Regeneron	GSK	AstraZeneca	AstraZeneca/Amgen	Sanofi/Regeneron	Amgen/Roche	
药物靶点	IL-4R α	IL-5	IL-5R	TSLP	IL-33	ST2	
剂量程序	300mg sc q2W	300mg sc q4W	100mg sc q4Wx3, 随后q8W	420mg sc q4W	300mg sc q2W	490mg sc q4W	
研究名称	NOTUS (Ph3)	METREO (Ph3)	TERRANOVA (Ph3)	COURSE (Ph2a)	Ph2a	Ph2a	
剂量组	300mg vs PBO	300mg vs PBO	100mg vs PBO	420mg vs PBO	300mg vs PBO	490mg vs PBO	
给药时间	52w	52w	56w	52w	52w	48w	
患者基线	年龄	65 \pm 8	65 \pm 9	65 \pm 8	40-80岁	64 \pm 7	68 \pm 8
	当下吸烟	~30%	~30%	~30%	~30%	~45%	~20%
	eos水平	中位数~340 (\geq 300比例61%)	\geq 150/300比例80%/46%	中位数~500	\geq 150/300比例59%/17%	300 (\geq 250比例~50%)	~200
	上一年急性发作次数	2.2 \pm 1.0	2.7 \pm 1.5	2.3 \pm 1.0	\geq 2次	2.2 \pm 1.0	3.1 \pm 1.7
中/重度急性加重事件年发生率	Overall	0.86 vs 1.30 (RR=0.66)	1.27 vs 1.49 (RR=0.86)	1.09 vs 1.17 (RR=0.93)	1.75 vs 2.11 (RR=0.83)	1.30 vs 1.61 (RR=0.81)	2.18 (RR=0.78)
	BEC < 150 (cells/ μ L)				2.04 vs 1.71 (RR=1.19)		
	BEC \geq 150 (cells/ μ L)				1.52 vs 2.40 (RR=0.63)		
	BEC < 250/300 (cells/ μ L)					1.26 vs 1.51 (RR=0.84)	1.90 vs 3.02 (RR=0.63)
	BEC \geq 250/300 (cells/ μ L)				1.20 vs 2.24 (RR=0.54)	1.34 vs 1.71 (RR=0.78)	3.02 vs 2.19 (RR=1.37)
	FeNO \geq 20ppb	0.74 vs 1.57 (RR=0.47)					
	Former smoker				1.51 vs 1.93 (RR=0.78)	0.89 vs 1.55 (RR=0.58)	
Current smoker				2.23 vs 2.57 (RR=0.87)	1.86 vs 1.70 (RR=1.09)		
使用支气管扩张剂前FEV1较基线变化(mL)	Overall	+115 vs +54 (Δ=+61)		+33 vs +16 (Δ =+17)	+26 vs -29 (Δ =+55)	+60 vs +0 (Δ=+60)	+0 vs -40 (Δ =+40)
	BEC < 150 (cells/ μ L)				-2 vs -53 (Δ =+51)		
	BEC \geq 150 (cells/ μ L)				+49 vs -14 (Δ =+63)		
	BEC < 250/300 (cells/ μ L)					+10 vs -10 (Δ =+20)	
	BEC \geq 250/300 (cells/ μ L)				+160 vs +13 (Δ=+147)	+120 vs +10 (Δ=+110)	
	FeNO \geq 20ppb	+176 vs +95 (Δ=+81)					
	Former smoker					+70 vs -20 (Δ=+90)	
Current smoker					+50 vs +20 (Δ =+30)		

资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理 注：Itepekimab高嗜酸性粒细胞界限为250 cells/ μ L

COPD生物制剂市场空间广阔

- **海外：**根据Regeneron估计，G7国家使用吸入三联或ICS不耐受仅适用LABA/LAMA治疗仍难以控制的COPD患者超过100万人，假设生物制剂远期渗透率达到15%~20%（根据Sanofi数据，目前哮喘患者生物制剂渗透率17%），年用药费用3.6万美元（参考Dupixent 4000美元/月 x 25% GtN折扣），对应市场空间50~75亿美元。
- **国内：**COPD患者数~1亿人，参考欧美及日本流行病学数据，假设使用吸入三联难治患者占比2%~3%，对应200~300万人，生物制剂渗透率5%~10%，年用药费用3万元，对应市场空间30~90亿元。

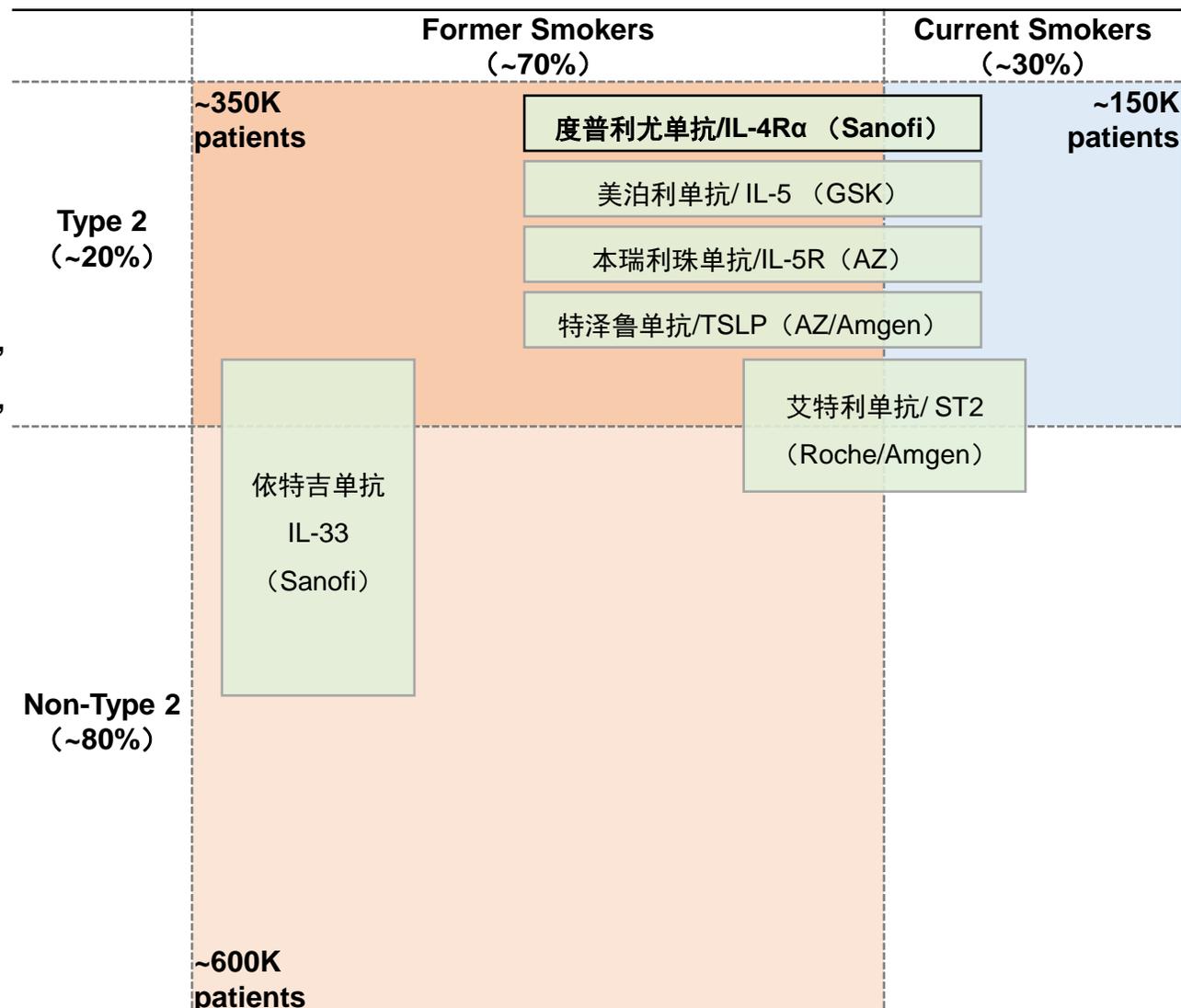
图：欧美及日本COPD流行病学数据



资料来源：Sanofi演示材料，国信证券经济研究所整理
注：EU5包括德国、法国、意大利、西班牙及英国

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图：COPD抗体药物格局



资料来源：Regeneron演示材料，国信证券经济研究所整理、绘制
注：患者数为G7国家目前估计值，EOS高表达标准为≥300 cells/μL

全球COPD生物制剂进展

表：全球COPD生物制剂进展

靶点	通用名/代号	商品名	公司	全球阶段	全球进展	国内阶段	国内进展
IL-4R α	度普利尤单抗	达必妥	Sanofi	上市	2024.07	上市	2024.09
	司普奇拜单抗	康悦达	康诺亚/石药集团			Ph2/3	2024.07
	SSGJ-611		三生国健			Ph2	2023.10
	司普奇拜单抗		康诺亚/石药集团			IND	2023.09
	QX005N		荃信生物			IND	2023.09
	LQ036		洛启生物			IND	2023.09
	BA2101		绿叶制药/健康元			IND	2023.10
IL-33	Itepekimab		Sanofi	Ph3	2021.01	Ph3	2021.01
	Tozorakimab		AZ	Ph3	2021.10	Ph3	2021.10
	GSK-3862995B		GSK	Ph1	2023.12		
	SSGJ-621		三生国健			Ph1	2024.08
	QX007N		荃信生物			IND	2024.02
ST2	Astegolimab		Amgen/Roche	Ph3	2022.10	Ph3	2022.10
	9MW1911		迈威生物			Ph1/2	2023.02
	TQC2938		正大天晴			IND	2024.09
TSLP	Tezepelumab	TEZSPIRE	AZ/Amgen	Ph2	2019.06		
	Ecleralimab (吸入)		Novartis	Ph2	2021.05		
	solrikitug		Merck	Ph2	2024.07		
	MG014		麦济生物			Ph1	2022.12
	QX008N		荃信生物/健康元			IND	2022.05
	CM326		康诺亚/石药集团			IND	2023.04
	GSK5784283		GSK/Aiolos/恒瑞医药			IND	2024.04
TQC2731		正大天晴/博奥信			IND	2024.11	
HBM9378		科伦博泰生物/和铂医药			IND	2024.11	
IL-5	Mepolizumab/美泊利珠单抗	NUCALA	GSK	Ph3	2022.12	Ph3	2022.12
IL-5R	Benralizumab/本瑞利珠单抗	FASENRA	AZ	Ph3	2019.07	Ph3	2014.05
TSLP/IL-13	CM512		康诺亚/Belenos			IND	2024.11

资料来源：ClinicalTrials，国信证券经济研究所整理

- [01] COPD患者群体庞大，疾病负担沉重
- [02] PDE3/4：二十余年来的又一新机制吸入产品
- [03] 生物制剂为后线难治患者带来曙光
- [04] **投资建议与风险提示**

- **COPD患者群体庞大，疾病负担沉重。** COPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease，慢性阻塞性肺疾病）是一类异质性疾病的统称，其特征为由气道异常和/或肺泡异常所致的慢性呼吸道症状，引起持续进行性加重的气流受限。据统计，我国20岁及以上成年人的COPD患病率为8.6%，40岁及以上人群为13.7%，估算国内COPD患者人数近一亿。超过一半COPD患者会发生急性加重，表现为呼吸系统症状突然急性加重超出日常变异，急性加重可导致并发症和合并症加重，是导致患者死亡的主要原因，过去三十年COPD死亡率有所下降，但仍居主要死因前列。
- **现有吸入制剂疗法存在未满足的需求。** 支气管扩张剂和吸入糖皮质激素是COPD的一线疗法，目前已有数十款单方/复方吸入制剂产品上市，全球市场主要由GSK、AZ和BI等巨头主导，整体市场规模超百亿美元。COPD维持期治疗的主要目标是减轻症状和降低未来急性加重风险，现有基于支气管扩张剂和抗炎药物为主的治疗方式可一定程度改善患者的疾病症状、减缓疾病进程，但在疗效、机制选择及安全性等方面依然存在未满足的需求。
- **PDE3/4是二十余年来获批的又一新机制吸入产品。** Ensifentrine是一款PDE3/4双靶点抑制剂，具有扩张气管、抑制炎症、黏液清除等多重效果，2024年6月获得FDA批准上市，用于成人COPD的维持治疗，是二十余年来COPD领域首个获批的新机制吸入药物。Ensifentrine不区分治疗背景及急性加重史，不同细分人群均可获益，治疗机制与现有疗法互补，为COPD患者带来更多选择。
- **生物制剂为后线难治患者带来曙光。** 2024年7月及9月，Dupixent分别于欧盟、美国及中国获批扩展适应症，作为一种附加维持疗法，用于治疗嗜酸性粒细胞升高且症状控制不佳的COPD成人患者，成为首个获批用于治疗COPD的生物制剂；此外，TSLP、IL-33等靶点也有亮眼数据，新疗法驱动下，COPD后线治疗市场值得期待。
- **投资建议：** 1) 吸入制剂仿制壁垒高，关注国内进度较快企业，如健康元、中国生物制药、海思科等；2) 生物制剂管线整体进度处于中前期阶段，关注康诺亚-B、三生国健、迈威生物-U等。
- **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。

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。

表：改良版英国医学研究委员会（mMRC）呼吸困难问卷

呼吸困难评价等级	呼吸困难严重程度
0级	只有在剧烈活动时才感到呼吸困难
1级	在平地快步行走或步行爬小坡时出现气短
2级	由于气短,平地行走时比同龄慢或需要停下来休息
3级	在平地行走100m左右或数分钟后需要停下来喘气
4级	因严重呼吸困难以至于不能离开家,或在穿衣服、脱衣服时出现呼吸困难

资料来源：《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021年修订版）》，国信证券经济研究所整理

表：COPD患者气流受限严重程度的肺功能分级

分级	严重程度	肺功能（基于使用支气管舒张剂后FEV ₁ ）
GOLD1级	轻度	FEV ₁ 占预计值%>80%
GOLD2级	中度	50%≤FEV ₁ 占预计值%<80%
GOLD3级	重度	30%≤FEV ₁ 占预计值%<50%
GOLD4级	极重度	FEV ₁ 占预计值%<30%

资料来源：《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021年修订版）》，国信证券经济研究所整理

表：COPD患者自我评估测试（CAT）

序号	症状	评分	症状
1	我从不咳嗽	0 1 2 3 4 5	我总是咳嗽
2	我肺里一点痰都没有	0 1 2 3 4 5	我有很多痰
3	我一点也没有胸闷的感觉	0 1 2 3 4 5	我有很严重的胸闷感觉
4	当我在爬坡或爬一层楼梯时没有喘不过气的感觉	0 1 2 3 4 5	当我上坡或爬一层楼时,会感觉严重喘不上气
5	我在家里的任何活动都不受到慢阻肺的影响	0 1 2 3 4 5	我在家里的任何活动都很受慢阻肺的影响
6	尽管有肺病我仍有信心外出	0 1 2 3 4 5	因为我有肺病,我没有信心外出
7	我睡得好	0 1 2 3 4 5	因为有肺病我睡得不好
8	我精力旺盛	0 1 2 3 4 5	我一点精力都没有

资料来源：《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021年修订版）》，国信证券经济研究所整理

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、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