

# 氘可来昔替尼片 (颂狄多<sup>®</sup>)

-- 用于治疗成人中重度斑块状银屑病

- 化学药品**1类新药**
- 全球氘代药物研发的**划时代新药**<sup>1</sup>
- 全球首个且唯一TYK2变构抑制剂 (**First-in-Class**) <sup>1</sup>
- 填补银屑病高效靶向、口服治疗药物的**医保目录空白**

# 目录

## 01

### 未满足需求

- 银屑病需终身治疗，疾病进展可带来更严重的疾病负担
- 现有药物无法满足长期治疗需求
- 亟需高效靶向、口服治疗药物

## 02

### 药品信息

- 参照药：乌司奴单抗
- 参考价格水平：选择性JAK抑制剂（乌帕替尼、阿布昔替尼）
- 等级评价建议：突破创新

## 03

### 突破创新

- 氬代设计
- 首个且唯一TYK2变构抑制剂
- 化药1类新药
- 唯一高效口服靶向药物

## 04

### 高效持久

- 短期疗效与乌司奴单抗相当，长期疗效持久稳定，四年随访疗效数值更优
- 显著改善头皮、掌跖等高发难治部位

## 05

### 安全性佳

- 全新一代TYK2变构抑制剂，无JAK类黑框警告
- 随访四年，长期安全性卓越
- 安全性数值优于乌司奴单抗

## 06

### 提升公平性

- 填补高效靶向、口服治疗药物空白
- 小分子口服，无疗效衰减，更适合慢病管理
- 替代医保目录内产品，基金无额外支出
- 国内上市价格即处全球最低价格区间

# 01 未满足需求 -- 65.8%的银屑病患者对现有治疗方案不满意<sup>1</sup>

## 银屑病需**长期治疗**，以防止疾病进展带来更严重的疾病负担

- 银屑病是免疫介导的慢性、复发性、系统性自身免疫疾病<sup>2</sup>，总体**复发率高达90%<sup>3</sup>**，无法根治，**需长期治疗<sup>2</sup>**
- **58%的患者合并共病<sup>4</sup>**，如心血管代谢疾病、抑郁症等<sup>2</sup>，发生银屑病关节炎的终身风险更高达**30%<sup>5</sup>**，**带来更严重的疾病负担**
- **头皮、掌跖是高发、难治的特殊部位**，80%患者累及头皮<sup>2</sup>，16%患者累及掌跖<sup>6</sup>，**严重影响生活质量**
- 大陆地区银屑病患者率为0.47%<sup>7</sup>；成年中重度斑块状银屑病患者约为190万人<sup>8</sup>

## 缺乏**高效持久、靶向作用于银屑病核心通路的口服药物**

### 白介素 (IL) 通路在银屑病发病中起**关键作用<sup>2</sup>**

- **传统治疗药物**（如甲氨蝶呤、TNF $\alpha$ 抑制剂、阿普米司特等）**未作用于IL通路<sup>9-11</sup>**，**疗效、安全性欠佳<sup>12-21</sup>**，临床应用已**逐步减少**
- **白介素类生物制剂**（如乌司奴单抗、司库奇尤单抗等）作用于**IL通路**，短期疗效较好，但真实世界18个月**停药率高达23%<sup>22</sup>**。停药原因包括：
  - 生物制剂有免疫原性，引发抗药抗体而导致**疗效衰减**，难以维持长期疗效<sup>22-23</sup>
  - 头皮、掌跖等**高发且难治部位**，疗效欠佳：生物制剂治疗24周后，49.3%患者仍存在头皮等特殊部位皮损<sup>24</sup>
  - 引发**免疫漂移**，加重银屑病或诱发其他皮肤疾病<sup>25</sup>（如皮疹、荨麻疹等）

1. 王澍等. 中国医学前沿杂志(电子版). 2021;13(12):1-8

2. 中国银屑病诊疗指南 (2023版)

3. Owczarczyk S A et al., Postepy Dermatol Alergol. 2022 39(1):209-220

4. 史玉玲, 陈文娟. 银屑病共病的现状与诊治[J]. 诊断学理论与实践. 2023, 22(03): 221-229

5. Alen Zabotti, et al. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023 Sep;82(9):1162-1170.

6. 银屑病性关节炎 - 骨、关节及肌肉疾病 - 《默沙东诊疗手册大众版》(msdmanuals.cn)

7. 丁晓岚等. 中国皮肤性病学期刊. 2010(7).

8. Chen Kun. Oncotarget 2017; 8(28): 46381-46389

9. Hawkes JE, et al. J Immunol. 2018;201(6):1605-13.

10. Girolomoni G, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:1616-26.

11. Hawkes JE, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):645-53.

12. Saurat JH, et al. Br J Dermatol. 2008. 158(3): 558-66 .

13. Flytstrom I, et al. Br J Dermatol. 2008. 158(1): 116-121.

14. Lee JH, et al. BMC Dermatol. 2016. 16(1): 11.

15. Gudjonsson JE, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology, Vol 1. 9th ed. McGraw-Hill; 2019:457-497.

16. 阿达木单抗注射液说明书, 2020年3月26日

17. Thomaidou E, et al. Dermatol Ther. 2019. 32(2): e12817 .

18. Ma X, Li T, Han G. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:3521-3525.

19. Gautam Kumar Singh, et al. Dermatol Ther. 2022. 35(10): e15765.

20. Lim Chui Ng, et al. Int J Dermatol. 2013. 52(1): 102-5.

21. Xiao-Yuan Zhong, et al. Int J Dermatol Venereol. 2023. 6(2): 61-66.

22. Torres, T, et al. Am J Clin Dermatol. 2021. 22(4): 567-579.

23. Patel, V, et al. Hum Antibodies. 2021. 29(3): 171-178.

24. 王玲艳, 潘琦等. 对生物制剂治疗抵抗的银屑病患者皮损部位分析. 中华皮肤科杂志. 2022. 55 (07): 583-587

25. Ma X, Li T, Han G. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:3521-3525.

## 02 产品基本信息 -- 参照药及等级评价建议

通用名称	氘可来昔替尼片 <sup>1</sup>
英文名称	Deucravacitinib Tablets
注册规格	6mg
适应症	本品适用于适合系统治疗或光疗的成年中重度斑块状银屑病患者 <sup>1</sup>
用法用量	本品的推荐剂量为6mg，每日一次。口服，可与或不与食物同服
贮藏	密封，不超过30°C保存
注册分类	<b>化学药品1类</b>
中国大陆首次上市时间	2023年10月18日 (中国与美国同步开发，同步申报上市)
全球首个上市国家/地区及时间	美国，2022年9月
目前同通用名药品上市情况	目前中国大陆地区无同通用名药品上市 (化合物专利至2033年11月)
是否为OTC药品	否

### 参照药品建议

氘可来昔替尼是**首个氘代TYK2抑制剂** (First-in-class)，作用于IL-12/23通路；中国注册临床试验为**安慰剂对照**

- 医保目录内有且仅有**乌司奴单抗**也作用于IL-12/23通路，且临床应用较广泛，**适合作为医保参照药**
- **阿普米司特**虽是口服制剂，但作用通路完全不同 (PDE-4)，且未作用于银屑病核心通路IL (16周PASI 75应答率仅35%<sup>2</sup>)，临床人群应用十分有限 (<2%)，**不适合作为医保参照药**
- **TYK2属JAK激酶家族**，建议以目录内**选择性JAK抑制剂** (乌帕替尼、阿布昔替尼) **为价格参考**：氘可来昔替尼无黑框警告，安全性和临床价值更高；适应症人群相对更少，对医保基金的影响也更小

### 等级评价建议

### 突破创新

- **首个且唯一\*高效靶向核心致病轴的口服银屑病治疗药物**
- **全球首个且唯一\*的TYK2变构抑制剂<sup>3</sup>**
- **全球首个从药物结构设计之初即进行氘代设计的创新重氢药 (de novo)<sup>3</sup>**
- **中国化学药品1类新药**

1. 氘可来昔替尼片说明书，2023年10月18日

2. Armstrong AW, et al. J Am Acad Dermatol. 2023;88(1):29-39.

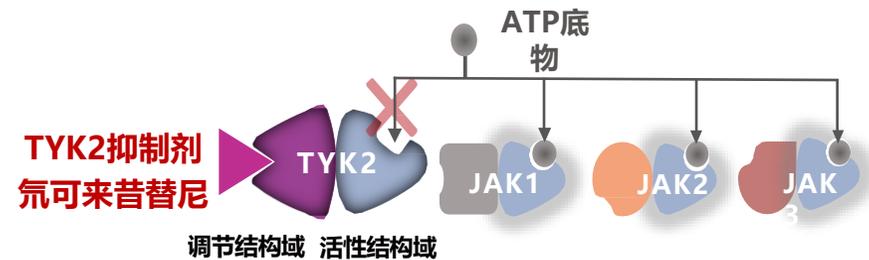
3. Mullard A. First de novo deuterated drug poised for approval. Nat Rev Drug Discov. 2022 Sep;21(9):623-625.

\*截止2023年10月唯一获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于适合系统治疗或光疗的成年中重度斑块状银屑病的口服TYK2变构抑制剂

# 03 创新性 -- 2022年被国际权威期刊《Nature》评为全球药物研发的划时代新药<sup>1</sup>

## 1. TYK2靶向精准高效，变构抑制安全耐受<sup>2-9</sup>

- **高效**：TYK2是IL-12/23通路中介导银屑病发病的关键靶点<sup>2</sup>，氘可来昔替尼直击致病核心<sup>2-10</sup>
- **安全**：氘可来昔替尼特异性结合TYK2的调节结构域，与其他JAK抑制剂相比，不引发其他JAK激酶的广泛应答，无脱靶效应<sup>3,7,11-16</sup>，**无黑框警告**



## 2. 氘代结构，药物代谢模式发生质的飞跃，更安全更持久

- **氘代稳定结构**，有效规避低选择性伯酰胺代谢物的产生（该代谢物会导致脱靶效应及广泛系统应答），**减少不良反应**<sup>14,17</sup>
- 降低药物首过效应，**提升口服生物利用度**<sup>18</sup>，并延长药物在体内作用时间<sup>18</sup>，实现一天一片口服治疗



## 3. 氘代药物研发难度大、生产成本低

- **研发成本高**：氘代药物研发难度大，因为氘代所带来的药物代谢及药代动力学的改变具不可预测性，目前仅**3个氘代药物在中国获批**。氘可来昔替尼是**唯一从药物结构设计之初即进行氘代设计的创新重氢药**
- **生产成本低**：氘代合成技术需要精细操作、技术含量很高；且氘源供应有限，原料价格高昂<sup>19</sup>

1. Mullard A. First de novo deuterated drug poised for approval. Nat Rev Drug Discov. 2022;21(9):623-625.

2. Hawkes JE, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:645-653.

3. Baker KF, et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:175-187.

4. Delgoffe GM, et al. JAKSTAT. 2013;2:e23060.

5. Harden JL, et al. J Autoimmun. 2015;64:66-73.

6. Di Cesare A, et al. J Invest Dermatol. 2009;129:1339-1350.

7. Gonciarz M, et al. Immunotherapy. 2021;13:1135-150.

8. Afonina IS, et al. Cell Mol Life Sci. 2021;78:2709-2727.

9. Mahil SK, et al. Semin Immunopathol 2016;38:11-27.

10. Gaspari AA, et al. Dermatol Ther. 2015;28(4):179-193.

11. Nussinov R, et al. Cell. 2013;153:293-305.

12. Borzilleri RM, et al. Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development; 8th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2021.

13. Tokarski JS, et al. J Biol Chem. 2015;290:11061-11074.

14. Wroblewski ST, et al. J Med Chem. 2019;62:8973-8995.

15. Le AM, et al. Am J Clin Dermatol. 2022 Nov;23(6):813-822.

16. Lu X, et al. Angew Chem Int Ed Engl. 2020;59:13764-13776.

17. Moslin R, et al. J. Med. Chem. 2019, 62, 8953

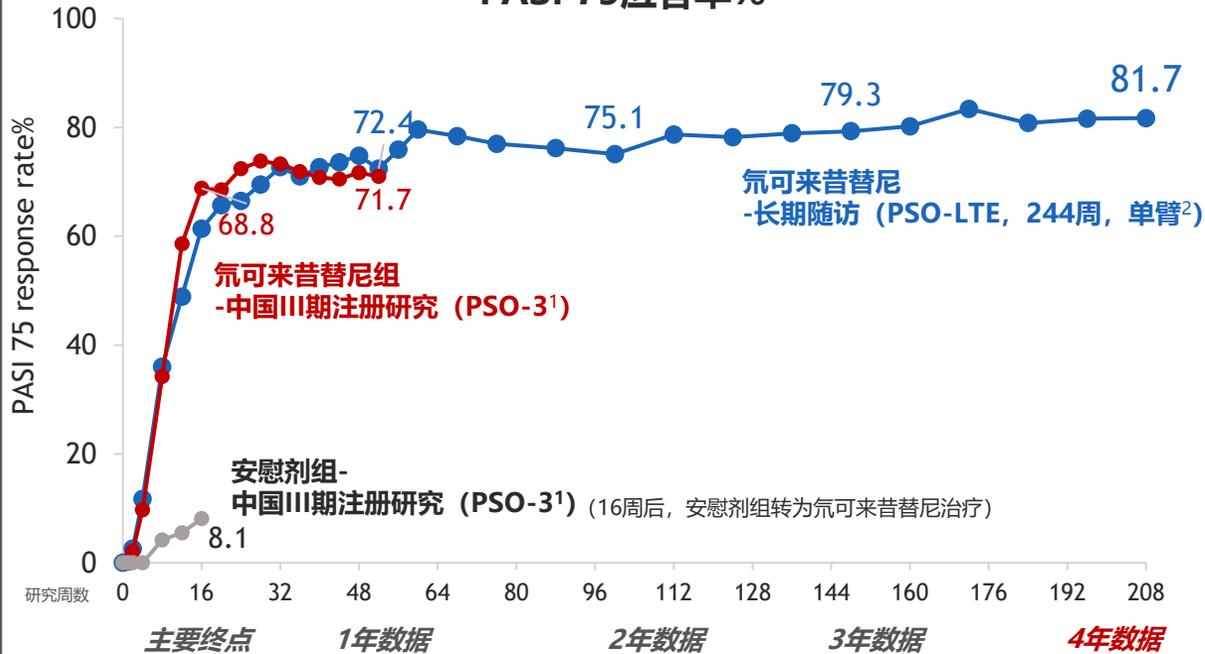
18. 李苏, 秦叔涛. 氘代药物及其在抗肿瘤新药研发中的应用前景[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(12):6

19. 中国氘代化合物行业研究与发展趋势报告 (2024-2030年)

# 04 有效性 – 主要终点PASI 75达标率高、持久稳定：短期疗效与乌司奴单抗无统计学差异，长期疗效更显数据优势

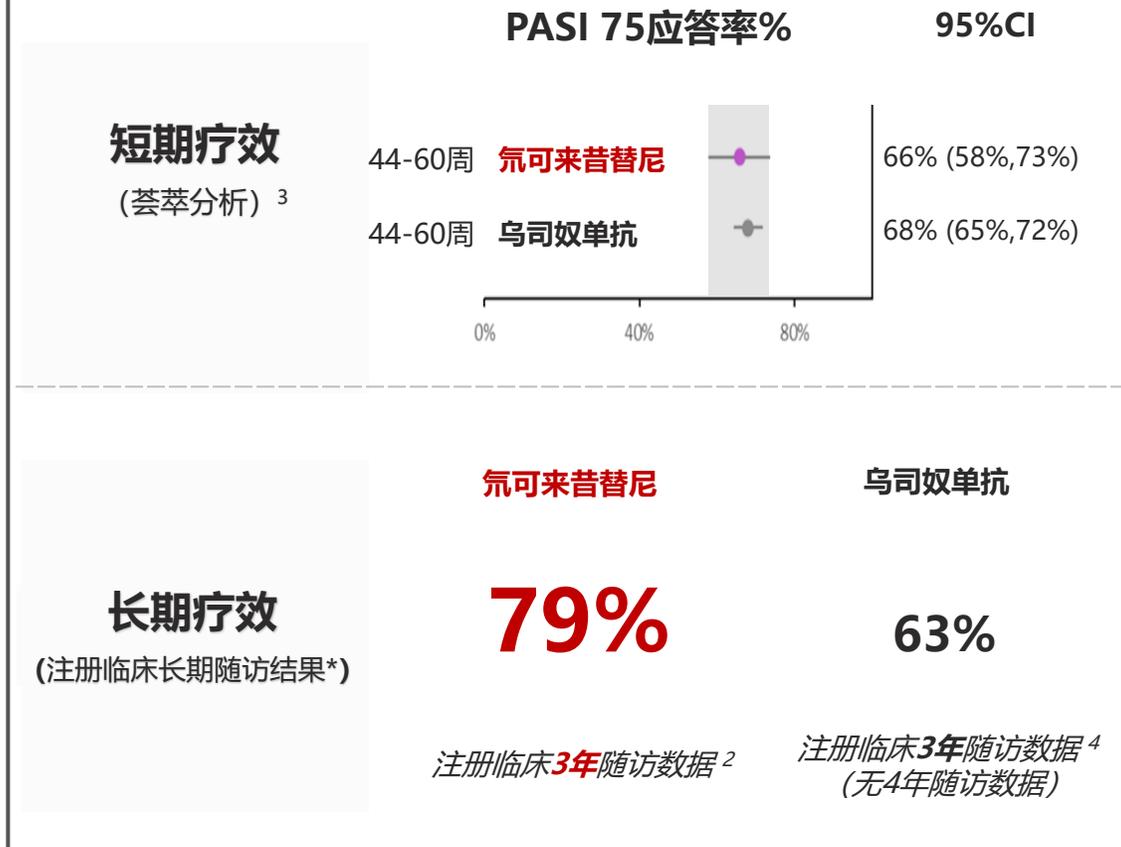
## 氬可来昔替尼**高效持久** PASI 75应答率**长达4年持续增长**

PASI 75应答率%<sup>1-2</sup>



- PSO-3是亚洲、多中心、随机、安慰剂对照、双盲III期研究
- 为期52周，共纳入220例亚洲中重度斑块状银屑病患者（中国人群占比81.8%）

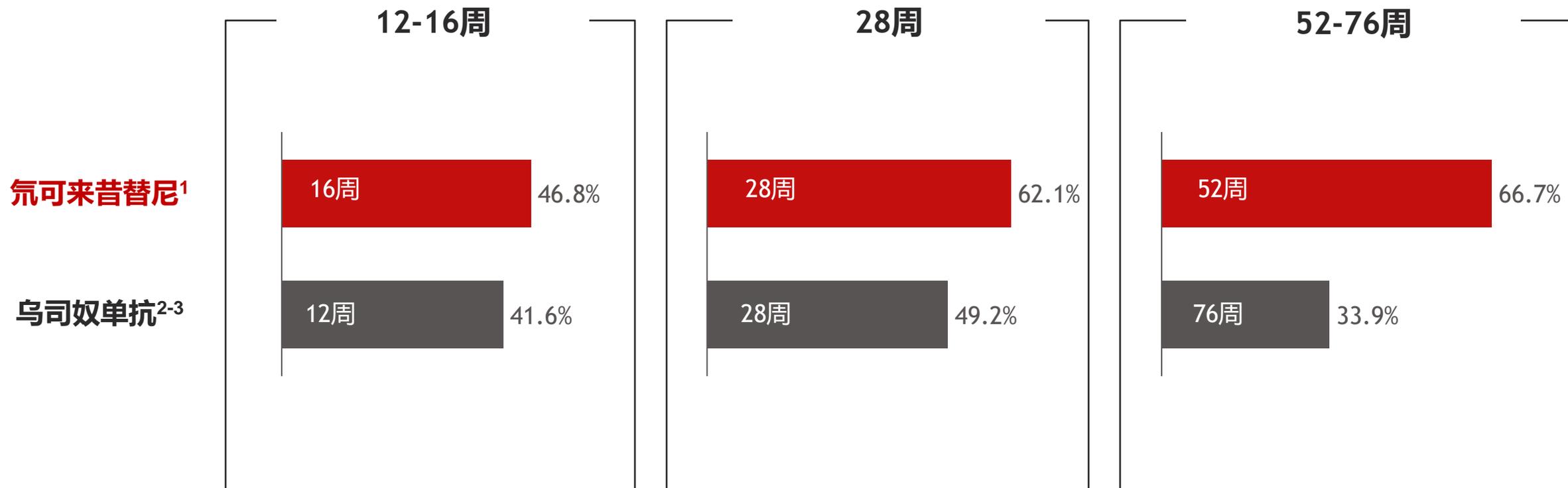
## 与乌司奴单抗相比 短期疗效无统计学差异，长期疗效数值更高



PASI, 银屑病皮损面积和严重程度指数; PASI 75, PASI改善75%  
\*数据来自各自注册临床试验长期随访结果, 乌司奴单抗Phoenix-1试验是唯一可检索到的、使用与中国说明书银屑病适应症用法用量 (45mg) 一致的注册临床试验

1. Jianzhong Z et al. EADV, 2022;  
2. Armstrong AW, Lebwohl M, Warren RB, et al. Oral presentation at EADV Spring 2024.  
3. Armstrong AW, et al. Dermatol Ther. 2023;13:2839-2857  
4. Kimball AB et al, JEADV 2013, 27, 1535-1545

## 04 有效性 –PASI 90达标率数值也持续增长，且显示出相较于参照药乌司奴单抗的优势



PASI, 银屑病皮损面积和严重程度指数; PASI 90, PASI改善90%

\*数据来自各自临床试验结果, 乌司奴单抗Phoenix-1试验是唯一可检索到的、使用与中国说明书银屑病适应症用法用量(45mg)一致的注册临床试验

1. Imafuku S, Okubo Y, Tada Y, et al. Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 inhibitor, in Japanese patients with moderate to severe plaque, erythrodermic, or generalized pustular psoriasis: Efficacy and safety results from an open-label, phase 3 trial (PSO-4). The Journal of Dermatology. 2024 Jan. 24. doi:10.1111/1346-8138.17074
2. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008 May 17;371(9625):1665-74.
3. PHOENIX-1 LTE data, 3 years and 5 years, with LOCF imputation method (Kimball et al. 2012 BAD, 166, 861-872 & Kimball et al. 2013, JEADV, 27, 1535-45)

# 04 有效性 -- 对高发且难治部位有显著疗效：持久改善头皮、掌跖等特殊部位皮损，证据充分

## 头皮和掌跖是银屑病高发且难治部位

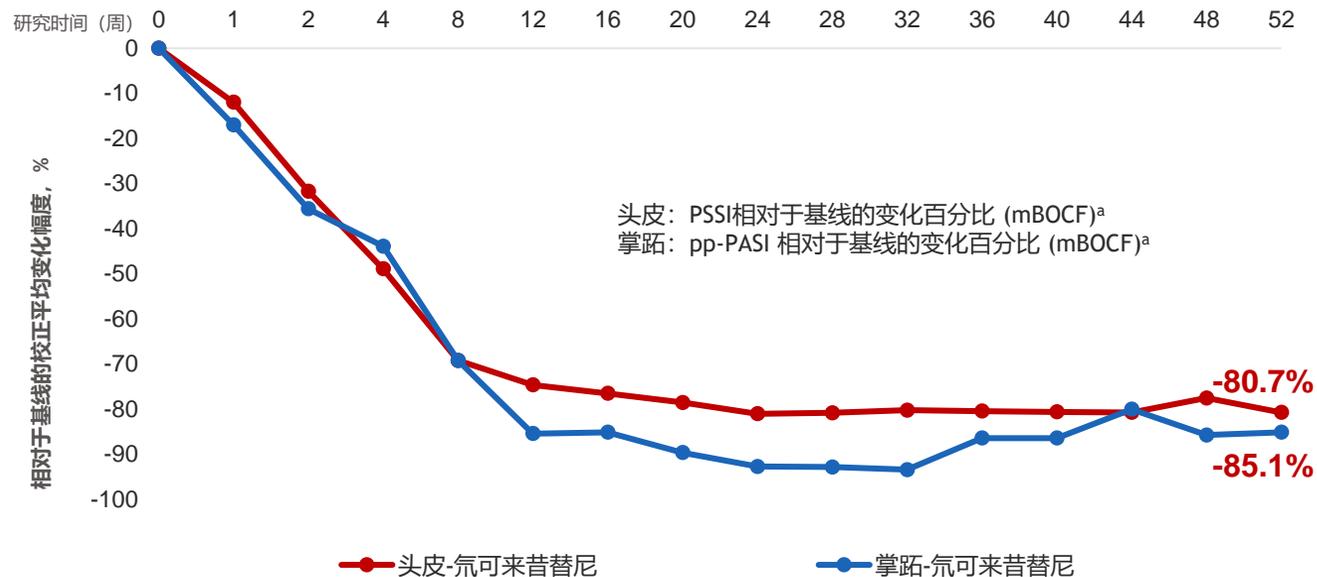
- 80%患者累及头皮<sup>1</sup>，16%患者累及掌跖<sup>2</sup>，



- 头皮、掌跖等部位易暴露，**97%**的患者表示**承受巨大精神压力**，严重影响日常工作、生活和社交<sup>1</sup>
- 传统口服药物的头皮、掌跖疗效数据不足
- 生物制剂易抵抗：73例中国患者治疗24周后，**49.3%**仍残留头皮皮损<sup>3</sup>

## 氘可来昔替尼持久显著改善头皮、掌跖皮损<sup>4</sup>

中国III期注册研究(PSO-3)：氘可来昔替尼治疗后相对于基线的校正平均变化幅度\*，%



- 氘可来昔替尼**：治疗52周后实现80.7%的头皮改善、85.1%的掌跖改善
- 乌司奴单抗**：尚无相关高质量III期临床研究数据公布

\*使用mBOCF方法插补缺失数据。

CI, 置信区间; mBOCF, 改良基线观察值结转法; PSSI, 银屑病头皮严重程度指数; ss-PGA  $\geq 1$ , 头皮特异性医生总体评估 $\geq 1$ 分; pp-PASI, 掌跖银屑病皮损面积和严重程度指数; pp-PGA  $\geq 1$ , 掌跖医生总体评估评分 $\geq 1$ 分;

1. 中国银屑病诊疗指南 (2023版)

2. Galluzzo M, Talamonti M, Cioni A, et al. J Clin Med. 2022;11(9): 2631.

3. 王玲艳, 潘婧等. 对生物制剂治疗抵抗的银屑病患者皮损部位分析. 中华皮肤科杂志, 2022, 55 (07): 583-587

4. Jianzhong Zhang, et al. CSD 2024: Oral presentation

## 04 有效性 -- 氬可来昔替尼获**多个国内外权威指南一致推荐**，在中国未获批时已获得中国指南推荐

发表年份	推荐组织	指南/共识	推荐意见汇总
中国	2023年 中华医学会皮肤性病学会银屑病专业委员会	中国银屑病诊疗指南 (2023版) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TYK2</b>属于JAK家族激酶，介导<b>IL-12/23</b>的应答，在银屑病发病的促炎信号通路中十分重要。氬可来昔替尼是口服TYK2变构抑制剂，选择性结合TYK2的调控结构域，阻止受体介导的激活和下游信号转导</li> <li>• 氬可来昔替尼用于治疗银屑病的长期疗效良好，16周后疗效持续升高。</li> </ul>
日本	2023年 日本皮肤科学会	日本-口服 Janus 激酶抑制剂 (JAK1 和 TYK2 抑制剂) 治疗银屑病指南 <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>推荐氬可来昔替尼</b>这一创新机制药物用于治疗中至重度斑块状银屑病，并在2022年<b>纳入医疗保险</b></li> </ul>
英国	2023年 英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE)	2023技术鉴定指南 <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>推荐氬可来昔替尼</b>治疗中重度斑块状银屑病成人患者</li> <li>• 氬可来昔替尼<b>显著优于安慰剂</b>，且为创新机制口服药，<b>无需冷藏、无注射负担、使用便捷、易于药品管理</b></li> </ul>

1. 2023版《中国银屑病诊疗指南》

2. Saeki H, et al; English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase inhibitors (JAK1 and TYK2 inhibitors) in the treatments of psoriasis. J Dermatol. 2023 May;50(5):e138-e150

3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta907>

# 05 安全性 -- 无黑框警告，安全性良好，尤其适合银屑病长期治疗的需求

## 氙可来昔替尼长期安全性佳

- 无黑框警告的全新JAK变构抑制剂<sup>1</sup>；4年长期随访，无新增安全性问题，整体不良事件发生率随时间延长而逐渐降低<sup>2</sup>

## 相较参照药，氙可来昔替尼安全性数值更优\*

\*数据来自相关临床试验及3年长期随访结果

	总体安全性 (3年)		常见不良反应* (3年)		特别关注的不良事件 (3年)		特殊不良反应		特殊患者使用		
	AE	因AE导致的停药率	鼻咽炎	上呼吸道感染	恶性肿瘤	MACE	免疫原性	注射部位反应	恶性肿瘤	肾损伤	肝损伤
<b>氙可来昔替尼<sup>3</sup></b>	84%	5.1%	19.9%	12.0%	1.8%	0.7%	-	-	尚无足够临床数据评估其与恶性肿瘤发生之间的潜在关系 <sup>1</sup>	无需调整剂量 <sup>1</sup>	轻中度无需调整剂量 <sup>1</sup>
<b>乌司奴单抗<sup>4-7</sup></b>	92%	6.9%	29.6%	28.3%	4.0%	1.1%	12.4% (抗药抗体发生率)	5.8%	可能增加肿瘤风险 <sup>7</sup>	尚无数据 <sup>5</sup>	

AE: 不良反应; MACE: 主要心血管不良事件, 心肌梗塞、卒中或心血管死亡等。

\*数据来自各自注册临床试验长期随访结果, 乌司奴单抗Phoenix-1试验是唯一可检索到的、使用与中国说明书银屑病适应症用法用量 (45mg) 一致的注册临床试验最常見AE以暴露量调整后的发生率/100 PY ≥5%为标准, 其中covid-19因乌司奴单抗无相关数据未列入对比。

1. 氙可来昔替尼片说明书, 2023年10月18日

2. Armstrong AW et al. Oral presentation at EADV Spring 2024

3. Armstrong AW, et al. Deucravacitinib in plaque psoriasis 3-year safety and efficacy results from the phase 3 POETYK PSO-1 and PSO-2 trials.

4. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(12):1535-1545

5. 乌司奴单抗注射液说明书, 2019年3月18日

6. Palakornkitti P, Nimmanitya K, Rattanakaemakorn P. Biological therapy in Psoriasis: An emphasis on its dermatologic adverse events. Asian Pac J Allergy Immunol. 2021;39(4):215-230.

7. 2023版《中国银屑病诊疗指南》

## 06 公平性 -- 填补银屑病高效靶向、口服治疗药物的**医保目录空白**

### 促进 公共健康

- 银屑病复发率高达90%，合并共病及疾病进展会带来**严重的疾病负担**，特殊部位受累更导致**极大的精神压力**
- 氩可来昔替尼总体和特殊部位**疗效均持久显著**<sup>5</sup>，可显著提升患者生活质量，有效缓解患者精神压力，促进公共健康

### 填补临床 未被满足 需求

- 目前唯一靶向银屑病核心发病通路的高效口服治疗药物，**填补医保目录空白**
- 解决生物制剂的疗效衰减<sup>1-2</sup>、特殊部位疗效不佳<sup>3</sup>、免疫漂移<sup>4</sup>等问题，**持久稳定的疗效更适合银屑病管理**

### 符合 “保基本”

- **升级替代**医保目录内现有治疗药物，**不额外占用医保基金**；同时减少因疾病复发、进展等导致的进一步医疗资源消耗，**节约基金总体支出**
- 口服剂型，**适合基层配备和使用**

### 用药管理 便捷

- 适应症明确，指南推荐清晰<sup>6-8</sup>，**无滥用风险**
- 一天一片，口服使用，无需冷链运输，相比生物制剂临床管理难度更低<sup>9</sup>

1. Torres, T. et al. Am J Clin Dermatol. 2021. 22(4): 567-579.

2. Patel, V., et al., Hum Antibodies, 2021. 29(3): 171-178.

3. 王玲艳, 潘靖等, 对生物制剂治疗抵抗的银屑病患者皮损部位分析. 中华皮肤科杂志. 2022, 55 (07): 583-587

4. Ma X, Li T, Han G. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:3521-3525.

5. Jianzhong Zhang, et al. CSD 2024: Oral presentation

6. 2023版《中国银屑病诊疗指南》

7. Saeki H, et al; English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase inhibitors (JAK1 and TYK2 inhibitors) in the treatments of psoriasis. J Dermatol. 2023 May;50(5):e138-e150.

8. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta907>

9. 氩可来昔替尼片说明书, 2023年10月18日

**总结：**氬可来昔替尼片**极具创新价值的药物结构和作用机理**，带来更高效持久的疗效和安全性，更适合银屑病长期管理，填补目录内高效靶向口服药物空白，具极高的**突破创新**价值

## 创新

- 全球首个且唯一的TYK2变构抑制剂
- 全球首个从药物结构设计之初即进行氬代设计的创新药 (de novo)
- 化学1类新药

## 高效

- 靶向直击银屑病核心发病通路
- 长达四年观察，疗效持久且数值上升
- 更符合银屑病长期疾病管理需求

# 突破

## 安全

- 小分子化合物无免疫原性，不产生抗药抗体
- 变构抑制，无脱靶效应，无黑框警告
- 氬代结构，避免低选择性代谢物的产生

## 公平

- 弥补目录内高效靶向口服药物空白
- 仅升级替代目录内产品，不额外占用医保基金
- 国内上市价格已处于全球最低价格区间