

证券研究报告|行业深度

生物医药

行业评级 **强于大市**（维持评级）

2024年12月28日



从肿瘤到自免，TCE双抗迎来新机遇

双抗行业系列报告（一）

证券分析师：

陈铁林 执业证书编号：S0210524080007

研究助理：

杨风雨

请务必阅读报告末页的重要声明

更多免费行业报告

并购家

www.ipopo.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

- **双抗为抗体工程化产物，不同设计不同结构会带来不同的产品性能，因此双抗药物具有很强的非标属性，因此不能简单地用“赛道”或者靶点思维去推演，而必须是“产品”逻辑去比较。**T细胞桥接器双抗(TCE)是目前应用最广泛的双特异性抗体作用机制，它可以同时结合肿瘤特异性相关抗原(TAAs)和T细胞受体(TCR)复合物的固定成分CD3发挥作用(CD3 X TAA)。**TCE双抗的优势在于可以通过CD3利用所有可用的T细胞，而不局限于肿瘤特异性T细胞。**从作用机制上看，TCE与CRA-T极为相似。不同TAA可以作为CAR-T细胞的靶抗原，对CAR-T起定向作用。B细胞携带如CD19、CD20和BCMA等抗原，以及实体瘤细胞表达的HER2、EGFR、DLL3等，均同时有CAR-T/ADC/双抗管线在研。
- **血液瘤：**TCE双抗已经在血液系统相关恶性肿瘤表现出强大的治疗效果，比如CD20/CD3格非妥单抗治疗≥2L复发或难治性DLBCL患者CR率达50%，相比CAR-T疗法仍有低成本的优势。**降低细胞因子的释放、更高缓解率、更长半衰期是目前新一代CD3双抗开发的重点。**新型全人源CD19/CD3双抗：1) AZD0486是采用特殊表位的低亲和力CD3抗体，可减少细胞因子的释放，同时保留T细胞介导的强效细胞毒性，未观察到任何≥3级CRS或ICANS；2) CN201在结构上增加了Fc段，并且调节CD3端的亲和力减低CRS，在74名患者的安全数据集中完全没有神经毒性。
- **实体瘤：**目前主要面临3项挑战：1) 细胞因子释放综合征；2) 肿瘤抗原脱靶造成毒性；3) 肿瘤微环境的T细胞浸润不足及反向招募T细胞亚群。DLL3X CD3双抗Tarlatab已于2024年5月获得了FDA的加速批准上市，用于治疗广泛期SCLC患者，成为TCE在实体瘤的首个突破。**为了克服CD3双抗在实体瘤的靶向肿瘤外毒性问题，目前研发的主要方向是高表达高特异的TAA靶点(如EGFR、CLDN18.2)和前体药物给药。**Janux therapeutics采用遮蔽肽技术平台开发的PSMA/CD3双抗作为目前5线疗法甚至优于目前临床上的2线疗法，CRS和CRS相关不良事件主要限于第1周期和1/2级，展示出极具竞争力的PSA降低和药效的持久性。
- **自身免疫性疾病：**TCE双抗能否实现深度的组织清除、长期用药是否会持续有效以及和免疫抑制剂联用是否会降低杀伤效力等，还需长期数据验证。未来自身免疫疾病可能面临CAR-T与TCE双抗长期共存，TCE双抗有“现货”、更安全、成本更低等优势。
- **建议关注：**百济神州、信达生物、泽璟制药、康诺亚、智翔金泰、神州细胞。
- **风险提示：**临床失败风险、竞争格局恶化风险、销售不及预期风险。

目 录

- TCE双抗: 目前主要获批治疗血液瘤, 24年国产TCE双抗交易火热
- 血液瘤: 降低CRS和提高缓解率是新一代TCE双抗开发重点
- 实体瘤: 高表达/高特异TAA靶点及前体药物给药是突破方向
- 自身免疫性疾病: 应用空间广阔, 缓解潜力已初步验证
- 投资建议
- 风险提示

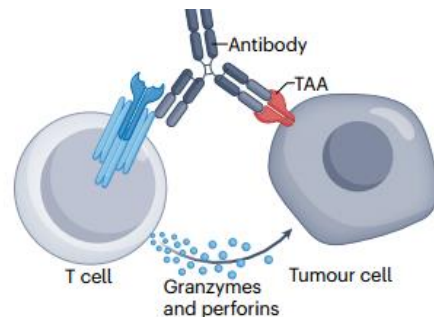
双抗：为抗体工程化产物，不同设计不同结构会带来不同的产品性能

过去的几十年里，治疗性抗体已经成为肿瘤治疗的关键组成部分，并显著提高了疗效。曲妥珠单抗治疗晚期HER2阳性乳腺癌，利妥昔单抗治疗B细胞淋巴瘤是两个代表性例子。然而，肿瘤发生、发展的复杂性，以及介导肿瘤生长和/或复发信号通路中多种因素的参与，可能会限制单靶点药物的有效性。1975年，Milstein、Cuello以及Kohler开发的杂交瘤技术出现，抗体工程技术的进步，使得各种双特异性或多特异性抗体成为可能。不同设计、不同结构，会带来不同的产品性能。双抗药物带来一个重要的特征：很强的非标属性，因此不能简单地用“赛道”或者靶点思维去推演，而必须是“产品”逻辑去比较。

2021年，FDA发布了一份行业指南，根据作用机制将双抗分为两类：

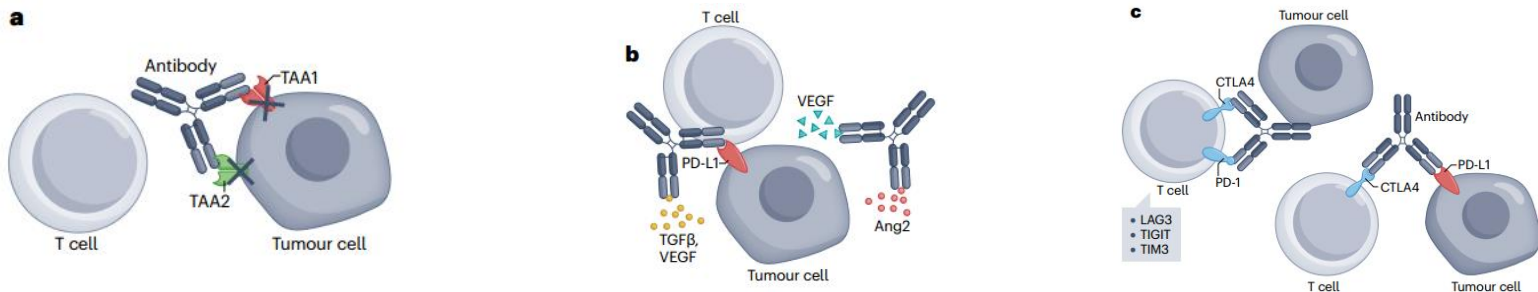
- 1) 细胞桥接（cell-bridging）双特异性抗体，旨在招募免疫细胞进入恶性细胞，主要为T细胞桥接器双抗（TCE），例如BCMA/CD3双抗；
- 2) 抗原交联（antigen-crosslinking）双特异性抗体，也称非细胞桥接分子，旨在交联细胞表面受体或细胞因子。目前，分类已经进一步扩展，包括两个免疫检查点和/或肿瘤微环境中可溶性配体的抗体（如CTLA-4 × PD-1或PD-L1 × VEGF）或者两种或多种不同的信号受体抗原（如MET × EGFR或HER2 X HER3）。

图表：细胞桥接双特异性抗体



来源：Nat Rev Clin Oncol. 2024 Jul; 21(7): 539-560., 华福证券研究所

图表：交联双特异性抗体：针对双信号通路、免疫检查点和/或细胞因子

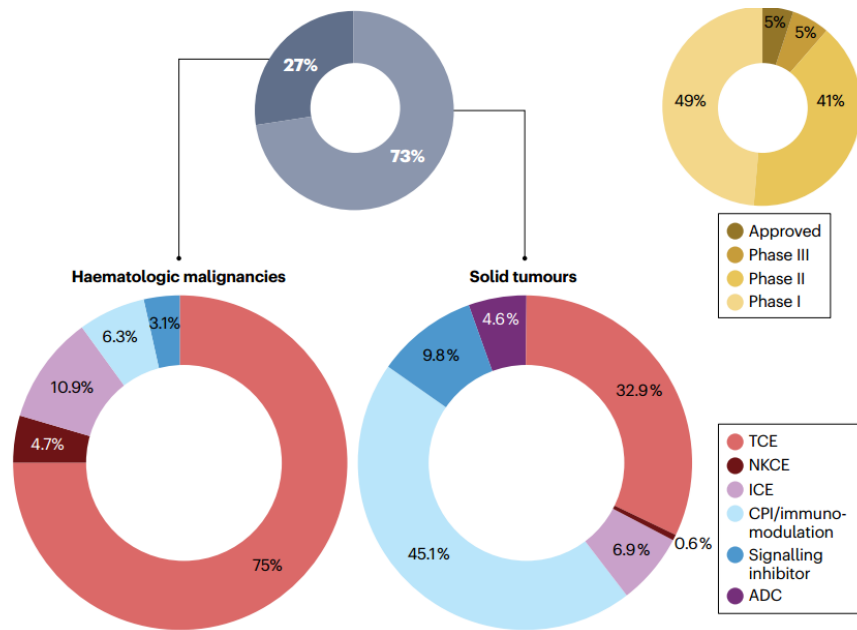


来源：Nat Rev Clin Oncol. 2024 Jul; 21(7): 539-560., 华福证券研究所

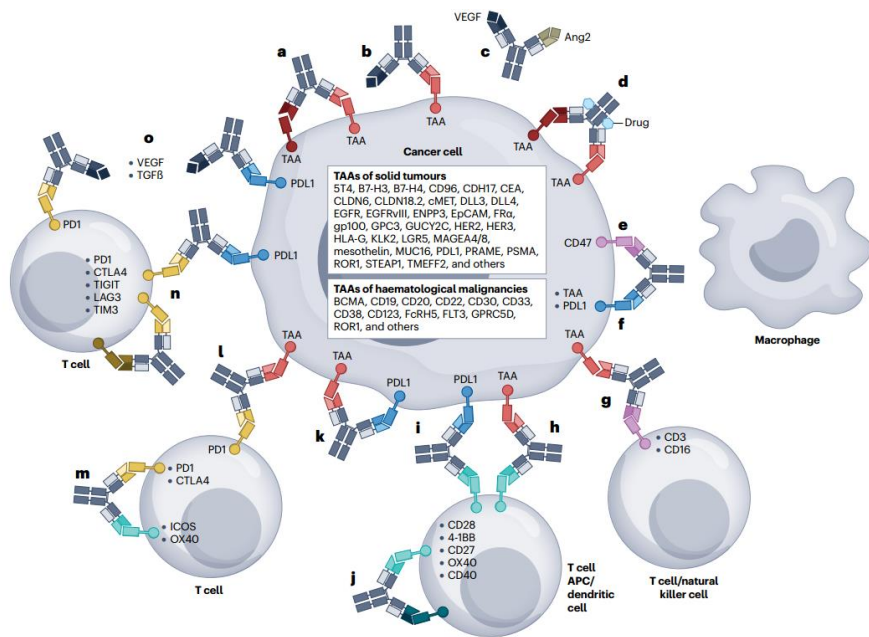
双抗：在研管线73%治疗实体瘤，27%治疗血液瘤

➤ 目前有超过200个双抗处于临床开发阶段，且超过50%已经推进到临床II、III期，甚至上市阶段。其中，73%治疗实体瘤，27%治疗血液瘤。实体瘤领域，45.1%是由双免疫检查点调节剂双抗组成，32.9%则属于TCE，血液瘤领域则TCE占比75%。

图表：超过200个双抗处于临床开发阶段，超过50%推进到临床II期及以后



图表：实体瘤和血液瘤常见的TAA：组合种类多，形式复杂



双抗：国产双抗出海交易首付款持续创新高，TCE双抗交易火热

- 2024年，国产双抗药物热度飙升，交易呈现大爆发态势，无论数量还是合作规模，都远超以往。国产Biotech在双抗领域的研发实力获得了全球市场的认可和需求。
- 2024下半年国产TCE赛道便发生了7笔交易，金额最高的两笔分别是同润生物与默沙东达成的CD3/CD19双抗TCE交易（13亿美元），以及恩沐生物与GSK达成的CD3/CD19/CD20三抗TCE交易（8.5亿美元）。

图表：2019-2024年国产双抗交易首付款持续创新高



资料来源：医药魔方，华福证券研究所

图表：2024下半年国产TCE双抗交易项目（截至2024年11月底）

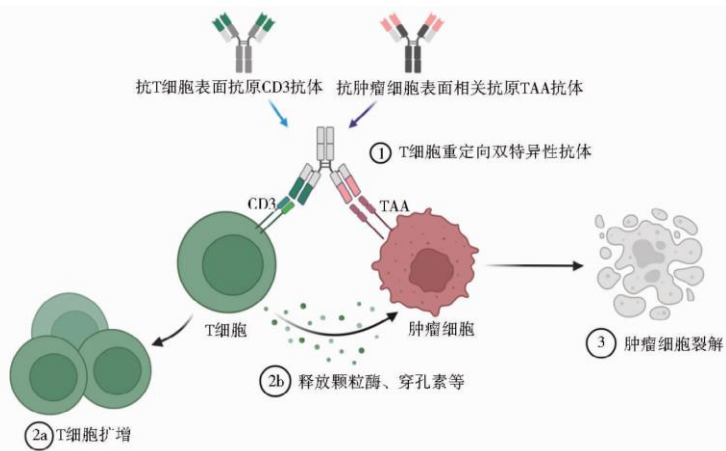
交易时间	药物	许可方	受让方	靶点/机制	临床阶段	疾病领域	总金额 (亿美元)
2024-11-17	CM336	康诺亚	Platina	CD3xBCMA	I/II期临床	MM	6.26
2024-11-07	LBL-051	维立志博	Aditum	CD3x BCMAx CD19	临床前	自免疾病	6.14
2024-10-29	CMG1A46	恩沐生物	GSK	CD3 x CD19 x CD20	I/II期临床	NHL、ALL、自免疾病	8.50
2024-10-08	M701	友芝友生物	正大天晴	CD3x EpCAM	III 期临床	恶性腹水	1.40
2024-09-04	EMB-06	岸迈生物	Vignette	CD3 x BCMA	I/II期临床	MM、自免疾病	6.35
2024-08-09	CN201	同润生物	默沙东	CD3 x CD19	I/II期临床	NHL、ALL、自免疾病	13.00
2024-08-02	GB261	嘉和生物	TRC 2004	CD3x CD20	I/II期临床	B-NHL、自免疾病	4.43

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

TCE双抗：同时结合T细胞稳定表达的CD3与肿瘤TAA靶点

- TCE是目前应用最广泛的双特异性抗体作用机制，它可以同时结合**肿瘤特异性相关抗原（TAAs）**和T细胞受体（TCR）复合物的固定成分CD3发挥作用(CD3 X TAA)。CD3（CD3ε）能使T细胞接合独立于特定的TCRs参与，通常是首选的TCE靶蛋白。因此，设计用于结合CD3的双特异性抗体，能够招募T细胞并直接诱导穿孔素和颗粒酶介导的肿瘤细胞破坏，而无需特定MHC限制性抗原的存在。因此，**TCE双抗的优势在于可以通过CD3利用所有可用的T细胞，而不局限于肿瘤特异性T细胞。**
- B细胞携带如CD19、CD20和BCMA等抗原在恶性B细胞上独特、稳定的表达，因此TCE双抗已经在血液系统相关恶性肿瘤表现出强大的治疗效果。根据医药魔方数据，截止到2024年12月，美国FDA已获批13款双抗药物，其中8款双抗均为TCE双抗。

图表：T细胞连接器双抗的作用机制



资料来源：中国生物工程杂志，《T细胞重定向双特异性抗体在肿瘤治疗中的挑战与应对策略》（秦晓静），华福证券研究所

图表：FDA获批的TCE双抗：主要治疗血液瘤(截至2024年12月)

药品名称	靶点	研发机构	疾病	中国阶段	中国阶段日期	美国阶段
埃纳妥单抗	CD3;BCMA	Pfizer	多发性骨髓瘤	申请上市	2024-1-31	批准上市
艾可瑞妥单抗	CD3;CD20	Genmab;AbbVie	弥漫性大B细胞淋巴瘤	III期临床	2020-11-13	批准上市
			大B细胞淋巴瘤	申报临床	2021-7-27	申请上市
			滤泡性淋巴瘤	III期临床	2022-6-8	批准上市
塔拉妥单抗	CD3;DLL3	Amgen;百济神州	小细胞肺癌	III期临床	2023-2-23	批准上市
塔奎妥单抗	CD3;GPC5D	Johnson & Johnson;Genmab	多发性骨髓瘤	申请上市	2024-2-8	批准上市
格菲妥单抗	CD3;CD20	Roche	弥漫性大B细胞淋巴瘤	批准上市	2023-11-8	批准上市
特立妥单抗	CD3;BCMA	Johnson & Johnson;Genmab	多发性骨髓瘤	批准上市	2024-6-18	批准上市
莫安珠单抗	CD3;CD20	Biogen;Roche	滤泡性淋巴瘤	批准上市	2024-12-23	批准上市
贝林妥欧单抗	CD3;CD19	Astellas Pharma;百济神州;Amgen	急性淋巴细胞白血病	批准上市	2020-12-7	批准上市
			B细胞急性淋巴细胞白血病	批准上市	2022-4-29	批准上市

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

TCE双抗：TAA靶点还有CAR-T和ADC的不同技术路线

- 从作用机制上看，TCE与嵌合抗原受体T细胞（CRA-T）极为相似。不同TAA可以作为CAR-T细胞的靶抗原，对CAR-T起定向作用。靶抗原的选择对于CAR的特异性、有效性以及基因改造T细胞自身的安全性等都是关键的决定因素。B细胞携带如CD19、CD20和BCMA等抗原在恶性B细胞上独特、稳定的表达，目前已获批的CAR-T细胞疗法靶点大都集中在CD19和BCMA，仅获批治疗血液瘤。
- ADC作用机制始于与靶细胞的结合，理想的抗原靶点在肿瘤细胞表面过度表达而在正常组织不表达或极少表达，即TAA。比如B细胞携带如CD19、CD20和BCMA等抗原，以及实体瘤细胞表达的HER2、EGFR、DLL3等，均同时有CAR-T/ADC/双抗管线在研。

图表：BCMA靶点的不同技术路线在研情况

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	中国阶段
belantamab mafodotin	BCMA	anti-BCMA抗体偶联药物	GSK;Seagen(Pfizer)	III期临床
西达基奥仑赛	BCMA	CAR T细胞疗法	传奇生物;Johnson & Johnson	批准上市
特立妥单抗	CD3;BCMA	anti-CD3/BCMA双特异性抗体	Johnson & Johnson;Genmab	批准上市
伊基奥仑赛	BCMA	CAR T细胞疗法	驯鹿生物;信达生物	批准上市
elranatamab	CD3;BCMA	anti-CD3/BCMA双特异性抗体	Pfizer	申请上市
泽沃基奥仑赛	BCMA	CAR T细胞疗法	科济药业;inno.N;华东医药	批准上市
linvoseltamab	CD3;BCMA	anti-BCMA/CD3双特异性抗体	Regeneron Pharmaceuticals	III期临床
anti-BCMA CAR-T cells	BCMA	CAR T细胞疗法	优卡迪	III期临床
TNB-383B	CD3;BCMA	anti-CD3/BCMA双特异性抗体	AbbVie;TeneoBio(Amg en)	III期临床
HDS269B	BCMA	CAR T细胞疗法	恒润达生	II期临床
YK-CAR-069	GPRC5D;BCMA	CAR T细胞疗法	雅科生物	II期临床
CAR-T BCMA	BCMA	CAR T细胞疗法	雅科生物	II期临床
BCMA-GPRC5D	GPRC5D;BCMA	CAR T细胞疗法	百暨基因	II期临床
CAR-T cells	GPRC5D;BCMA	CAR T细胞疗法	百暨基因	II期临床
GR1803	CD3;BCMA	anti-BCMA/CD3双特异性抗体	智翔金泰	II期临床

资料来源：医药魔方，华福证券研究所（截至2024年11月底）

图表：DLL3靶点的不同技术路线在研情况

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	全球阶段
tarlatamab	CD3;DLL3	anti-CD3/DLL3双特异性抗体	Amgen;百济神州	批准上市
rovalpituzumab tesirine	DLL3	anti-DLL3抗体偶联药物	Stemcentrx(AbbVie)	III期临床
BI 764532	CD3;DLL3	anti-DLL3/CD3双特异性抗体	Boehringer Ingelheim;中国生物制药	II期临床
HPN823	CD3;DLL3;albumin	anti-DLL3/CD3/albumin三特异性抗体	Harpoon Therapeutics(Merck & Co.)	I/II期临床
PT217	CD47;DLL3	anti-DLL3/CD47双特异性抗体	Phanes Therapeutics	I/II期临床
ZG006	CD3;DLL3	anti-CD3/DLL3三特异性抗体	Gensun Biopharma	I/II期临床
SC-002	DLL3	anti-DLL3抗体偶联药物	Stemcentrx(AbbVie)	I期临床
AMG 119	DLL3	CAR T细胞疗法	Amgen	I期临床
QLS31904	CD3;DLL3	anti-CD3/DLL3双特异性抗体	齐鲁制药	I期临床
RO7616789	4-1BB;CD3;DLL3	anti-DLL3/4-1BB/CD3三特异性抗体	Roche	I期临床
LB2102	DLL3	CAR T细胞疗法	传奇生物;Novartis	I期临床
YL212	DLL3	anti-DLL3抗体偶联药物	再鼎医药;宜联生物	I期临床
BHP01	4-1BB;PDL1;DLL3	CAR T细胞疗法	倍特药业	I期临床
FZ-AD005	DLL3	anti-DLL3抗体偶联药物	复旦张江	I期临床

资料来源：医药魔方，华福证券研究所（截至2024年11月底）

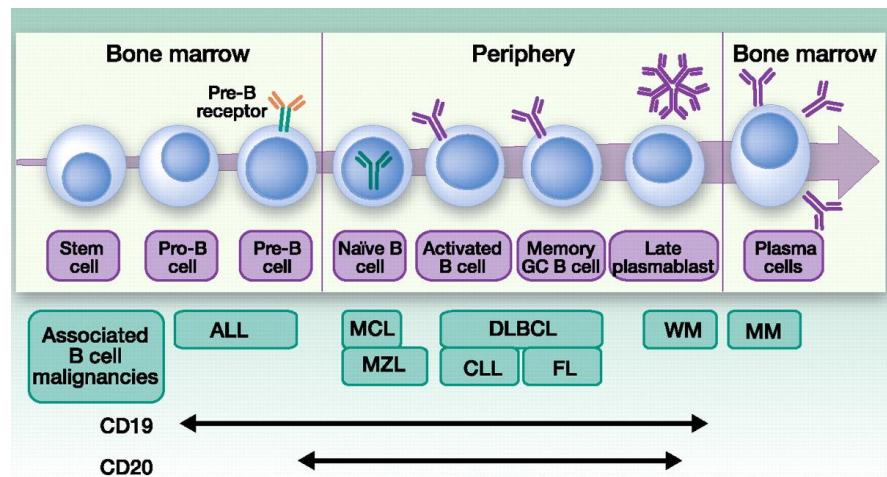
目 录

- TCE双抗：目前主要获批治疗血液瘤，24年国产TCE双抗交易火热
- **血液瘤：降低CRS和提高缓解率是新一代TCE双抗开发重点**
- 实体瘤：高表达/高特异TAA靶点及前体药物给药是突破方向
- 自身免疫性疾病：应用空间广阔，缓解潜力已初步验证
- 投资建议
- 风险提示

CD19 和CD20在 B 细胞上普遍表达，BCMA是治疗MM理想靶点

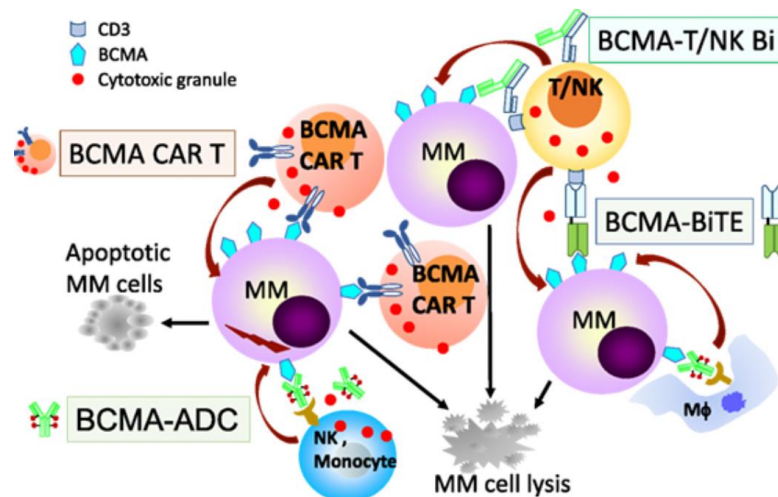
- B细胞的分化主要在骨髓完成，经过一系列细胞因子刺激以后，成熟B细胞进入到血液或淋巴循环。成熟B细胞的寿命一般为2-4个月，如果成熟B细胞的增殖和凋亡失去控制，则容易演变成**B细胞淋巴瘤**和**B淋巴细胞白血病**等。成熟B细胞在外周血或淋巴中接触外界抗原，进一步形成能分泌抗体的浆细胞。如果浆细胞的增殖和凋亡失去控制，则易引发浆细胞瘤，最常见的浆细胞肿瘤为多发性骨髓瘤。**CD19 和CD20在 B 细胞上普遍表达，CD19 的表达范围比 CD20 更广泛**，被发现从早期 pre-B 阶段到 B 细胞分化到成熟 B 细胞表达，然后在浆细胞阶段下调。
- B细胞成熟抗原(BCMA)主要表达于成熟B淋巴细胞及浆细胞表面，是一种B淋巴细胞成熟的标志蛋白。BCMA靶向疗法最大的特点之一就是只关注（多发性骨髓瘤）MM一种疾病，在所有MM细胞中是高度表达的，所以BCMA是治疗MM理想的抗原靶点。

图表：B 细胞发育和相关恶性肿瘤期间 CD19 和 CD20 抗原的表达模式



资料来源：Clin Cancer Res (2011) 17 (20): 6448–6458., 华福证券研究所

图表：基于 BCMA 针对 MM 细胞的多种免疫疗法作用机制



资料来源：Front Immunol. 2018 Aug 10;9:1821.., 华福证券研究所

➤ TCE和CAR-T疗法已经在B细胞病变相关的恶性血液瘤中展示出了显著效果，并且已有多款药物成功上市。BCMA靶点是治疗复发难治性多发骨髓瘤（R/R MM）的热门靶点，目前ADC、双抗、CART等技术路线都有产品获批。我们对3种路线代表性产品的临床数据进行比较（非头对头），综合来看，不论在2-4L还是5线经治R/RMM患者中，cilta-cel的疗效不论是对比ADC还是双抗，BCMA CAR-T都具有更高的缓解率和PFS，具有巨大的临床价值。尤其是后线经治患者达到82.5%的CR率，追赶者难以望其项背，cilta-cel对BCMA/CD3双抗在5线经治R/RMM的销售峰值预期会是长期压制。**BCMA/CD3双抗相比CAR-T疗法仍有‘现货’‘安全’等优势**，在后线患者中仍有不错的市场，SVB pegging预测其销售峰值超过20亿美元。

图表：BCMA靶点的三种技术路线治疗R/R MM的数据对比（非头对头）

技术路线	BCMA-ADC	BCMA/CD3双抗	BCMA-CART	
试验药物	Belantamab Mafodotin	Teclistamab	cilta-cel	
公司	GSK	强生	传奇生物/强生	
研究项目	DREAMM-8	MajesTEC-1	CARTITUDE-1	CARTITUDE-4
数据来源	2024 NEJM	2023 ASCO	2022 ASCO	2023 ASCO
患者数量	155	165	95	208
基线	2L占比53%，大于等于4L占比12%	中位数为5L经治	中位数为6L经治	1-3L经治
ORR	77%	63%	97.9%	85%
CR	40%	43%	82.5%	73%
mPFS	12个月PFS率71%	12.5个月	27个月PFS率54.9%	12个月PFS率76%
mOS	12个月OS率83%	21.9个月	27个月OS率70.4%	
安全性	94%有3级及以上AE，严重AE百分比为63%，导致治疗永久中断的严重AE为15%	3级及以上血液学AE包括中性粒细胞减少症65%、贫血38%和血小板减少症22%	3级及以上血液学AE包括中性粒细胞减少症94.8%、贫血68%和血小板减少症59.8%	有97%出现3/4级AE，包括感染27%和血细胞减少症94%

资料来源：N Engl J Med 2024;391:408-421，2023 ASCO，2022 ASCO，华福证券研究所

CD20/CD3双抗治疗≥2L复发或难治性DLBCL患者CR率达50%

- 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的一线治疗为CHOP联合利妥昔单抗（CD20单抗，至少有1/3发展为复发或难治性DLBCL）。**格菲妥单抗是一款靶向CD20和CD3的双特异性T细胞衔接蛋白，治疗≥2L复发或难治性DLBCL成人患者，中位总生存期达25.5个月。**CD19的表达在大多数B细胞肿瘤中高度保守，CD19 CAR-T细胞疗法的长期随访数据显示治疗后30-40%的患者持续治愈，目前已成为复发或难治性DLBCL的人群首选。

图表：CD19/CD20靶点的三种技术路线治疗DLBCL或LBCL的数据对比（非头对头）

技术路线	CD19-ADC	CD3XCD20双抗	CD19-CART	CD19-CART
试验药物	泰朗妥昔单抗	格菲妥单抗	Axi-cel	Liso-cel
公司	ADC Therapeutics	罗氏	Kite Pharma(Gilead)	Juno Therapeutics(BMS)
研究项目	LOTIS研究	STARGLO研究	ZUMA-7 研究	Transform研究
数据来源	Lancet Oncol 2021	EHA 2024	N Engl J Med 2022	Lancet 2022
患者数量	145	183	170	92
基线	经过≥2L治疗复发或难治性DLBCL患者	2L治疗复发或难治性DLBCL患者	经过1L治疗复发或难治性LBCL患者	经过1L治疗复发或难治性LBCL患者
ORR	48%		83.0%	86%
CR	24%	50%	65.0%	66%
mPFS	4.9	13.8	14.7	14.8
mOS	9.9	25.5	4年OS率为54.6%	18个月OS率为73%
安全性	99%有AE，严重AE百分比为39%	69.4%有3级及以上AE，严重AE百分比为54.4%	44.7%发生感染，16.5%有3级或更高级别的感染	92%有3级及以上AE，严重AE百分比为48%

资料来源：医药魔方，Blood Cancer Journal (2024) 14:27, N Engl J Med 2022;386: 640-654，华福证券研究所

降低CRS和提高缓解率是新一代TCE双抗的开发重点

- CD3较高的亲和力可导致双抗在尚未结合肿瘤细胞时就活化T细胞，诱发IFN- γ 、IL-6、TNF α 、IL-2、IL-2R和IL-8等细胞因子快速剧烈地释放，引发细胞因子释放综合征（CRS）。另外，双抗的Fc结构域与其他效应细胞表面的FcR结合，也可能诱发CRS。
- Catumaxomab 于 2009 年获得欧洲 EMA 批准用于治疗恶性腹水，是全球首个上市的双特异性抗体，Catumaxomab结合至免疫细胞和肿瘤细胞后将启动前炎性因子和细胞毒性细胞因子的释放，约90%的患者出现发热、恶心、呕吐和寒战等细胞因子释放综合征症状。在临床研究中，为了控制疼痛和发热，在catumaxomab给药之前先用对乙酰氨基酚处理。尽管进行了预防性用药，但仍有较大比例的患者出现了3级以上的不良反应。由于副作用较大，catumaxomab于2017年官宣退市。
- Glofitamab（罗氏 CD20 $\times$ CD3 双抗）在给药前用obinutuzumab预处理以降低外周B细胞数量，从而降低CRS风险，由于可能的严重副作用，glofitamab批准上市时加了黑框警告。elranatamab也可引起CRS，因此临床上推荐逐步增加剂量以降低CRS风险，elranatamab批准上市时加了黑框警告。
- 由于CRS和免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS），CD3双抗和CAR-T都有较窄的安全窗口。降低细胞因子的释放、更高缓解率、更长半衰期是目前新一代CD3双抗开发的重点。

图表：已获批的TCE双抗有较大的比例CRS和神经毒性发生率

	Mosunetuzumab	Glofitamab	Epcoritamab	Elranatamab	Teclistamab	Talquetamab
靶点	CD20 $\times$ CD3	CD20 $\times$ CD3	CD20 $\times$ CD3	BCMA $\times$ CD3	BCMA $\times$ CD3	GPCRD5 $\times$ CD3
公司	Roche	Roche	Genmab	Pfizer	Janssen	Janssen
剂型	IV	IV	SC	SC	SC	SC
剂量	60 mg	30 mg	48 mg	76 mg	1.5 mg/kg	0.8 mg/kg
适应症	R/R FL	R/R DLBCL	R/R DLBCL	R/RMM	R/RMM	R/R MM
患者数量	90	145	157	123	110	265
临床阶段	Phase 2	Phase 2	Phase 2	Phase 2	Phase 2	Phase 2
ORR	80%	56%	61%	57.70%	61.80%	73.60%
CR	60%	43%	38%	25.80%	28.20%	20.00%
CRS	39%	70%	51%	58%	72%	76%
$\geq$ Grade 3 CRS	2.50%	4.20%	2.50%	0.50%	0.60%	1.50%
神经毒性	39%	29.80%	N/A	59%	57%	55%
$\geq$ Grade 3 神经毒性	3%	2.10%	N/A	7%	2.40%	6.00%
ICANS	1%	4.80%	6%	3.30%	6%	9%

资料来源：UmabsDB微信公众号，华福证券研究所

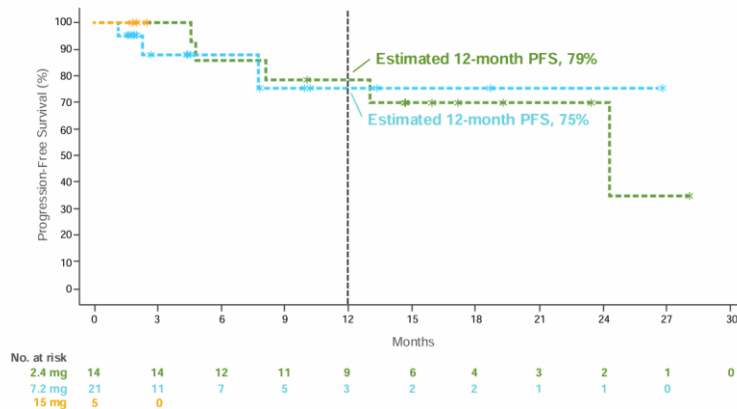
AZD0486采用低亲和力CD3抗体，治疗R/R FL和DLBCL早期数据优异

- AZD0486是一种新型全人源CD19/CD3双特异性抗体，2022年阿斯利康以12.65亿美元收购TeneoTwo公司获得。采用特殊表位的低亲和力CD3抗体，可减少AZD0486细胞因子的释放，同时保留T细胞介导的强效细胞毒性，同时有给药的长半衰期。目前AZD0486联合CD20抗体利妥昔单抗一线治疗滤泡性淋巴瘤（FL）于2024年8月启动3期临床。
- 根据2024 ASH更新数据，接受剂量 ≥ 2.4 mg 可评估R/R FL患者（n=41）中，66%患者为 $\geq 3L$ ，37%患者既往接受过基于来那度胺的治疗，15%患者既往接受过CD19-CAR-T，10%既往接受过CD20 TCE 治疗。ORR和CR率分别为95%和85%，既往接受过基于来那度胺的治疗的患者达到93%的CR。实施双次剂量方案后，未观察到任何 ≥ 3 级CRS或ICANS，仅发生1例1级ICANS。
- 根据2024 ASH更新数据，AZD0486 治疗51 例 R/R DLBCL患者，中位既往治疗线为4，其中61%患者既往接受过CAR-T，在40例接受剂量为 ≥ 2.4 mg 评估的R/R DLBCL 患者中，ORR和CR 率分别为43%和33%。在7.2 mg 的剂量下，ORR 为47%，CR 率为42%（8/19）。在既往接受过CAR-T 治疗并接受7.2 mg 目标剂量的14例患者中，ORR 和CR 率分别为36%和29%。

图表：2.4mg AZD0486治疗 R/R FL患者CR达85%，ORR为95%

Patients	N	ORR	CR rate
All TD ≥ 2.4 mg	41	95%	85%
Baseline and Disease Characteristics			
POD24	14	100%	100%
Bulky disease	9	78%	56%
CD20 negative disease	6	100%	83%
Refractory disease	6	83%	83%
Prior Therapies			
CD20 TCE	4	75%	75%
CD19 CAR-T	6	83%	67%
Lenalidomide	14 ^a	93%	93%

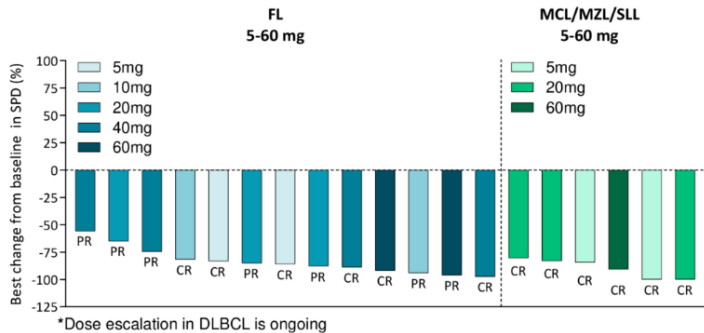
图表：2.4mg AZD0486治疗 R/R FL患者12个月PFS预计为79%



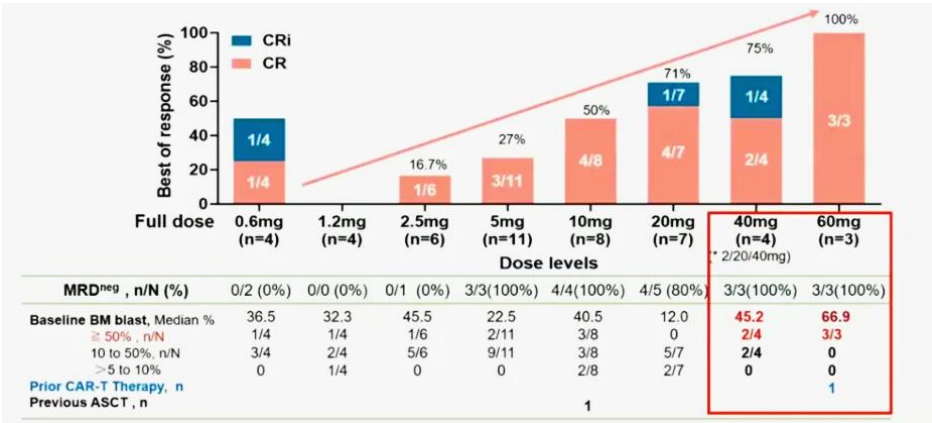
新型CD3/CD19双抗CN201早期数据疗效和安全性皆优

- 贝林妥欧单抗作为CD3×CD19的双特异性抗体，虽然在R/R B-ALL治疗中取得了较好的疗效，获批上市且具有不错的可及性，但该药需24h持续静脉输注，共28天，因此治疗便捷性并不佳。CN201是一种新型靶向CD3/CD19的双抗，2024年默沙东以7亿美元首付款、最高6亿美元的里程碑付款收购同润生物的CN201的全部全球权利。CN201在结构上进行了一定的优化，增加了Fc段，并且改良了CD3端的结构，以调节CD3端的亲和力和减低CRS。其输注方法为每周一次，每次持续2-3h左右，在治疗便捷性方面得到了明显的提升。
- 根据2024 ASCO更新数据，在74名患者的安全数据集中完全没有神经毒性。42名复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病（R/R B-ALL）成年患者接受了600 μg至40mg全剂量的CN201，37名患者可评估患者中有11例（30%）实现CR，在10mg目标剂量下达到50%，CR率随着剂量递增而显著增加。在19名给予剂量超过5mg的滤泡/套细胞/边缘区淋巴瘤患者中，CN201的ORR为100%，任何级别的细胞因子释放综合征的低比率为7%（3级或以上没有）。批准的抗CD19 Car-T疗法和Amgen的Bite格式T细胞接合剂Blinicyto都带有两种毒性的黑框警告。这样良好的安全性数据也支持进一步开发对安全性要求更高的自身免疫性疾病。

图表：CN201的滤泡/套细胞/边缘区淋巴瘤患者早期数据



图表：CN201的复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病患者早期数据



资料来源：2024 ASCO，UmabsDB微信公众号，华福证券研究所

资料来源：2024 ASCO，医脉通血液科微信公众号，华福证券研究所

B细胞急性淋巴细胞白血病：CD19/CD3占主导地位

图表：TCE双抗治疗B细胞急性淋巴细胞白血病的在研竞争格局(截至2024年11月底)

药品名称	靶点	研发机构	中国最高研发阶段	中国最高研发阶段开始日期	美国最高研发阶段	美国最高研发阶段开始日期	交易总金额(百万)/美元
贝林妥欧单抗	CD3;CD19	Amgen(原研);百济神州;	批准上市	2022-04-29	批准上市	2024-06-14	
莫妥珠单抗	CD3;CD20	Biogen;Roche(原研)			I期临床	2023-07-27	
AZD0486	CD3;CD19	TeneoTwo(AstraZeneca);TeneoBio(Amgen)(原研)(无权益)	I/II期临床	2023-11-18	I/II期临床	2023-11-18	
vibecotamab	CD3;CD123	Xencor(原研);Novartis(无权益)			I期临床	2016-04-06	
SAR440234	CD3;CD123	Sanofi(原研)			I/II期临床	2018-07-20	
SC blinatumomab	CD3;CD19	Amgen(原研)			I/II期临床	2020-08-20	
GNR-084	CD19;CD3	Generium(原研)	临床前		临床前		
CMG1A46	CD3;CD19;CD20	GSK;博锐生物;恩沐生物(原研)(无权益)			I/II期临床	2022-04-27	850.00
CN201	CD3;CD19	Merck & Co.;同润生物(无权益);药明生物(原研)(无权益)	I/II期临床	2022-09-01			1,300.00
YK012	CD3;CD19	益科思特(原研)	I/II期临床	2024-07-25			
VNX-101	CD19;CD3	Vironexis Biotherapeutics(原研)			I/II期临床	2024-08-01	
AFM11	CD3;CD19	Affimed(原研)					
A-319	CD3;CD19	亿一生物(原研);天励源和	I期临床	2021-02-26			
PIT565	CD3;CD19;CD2	Novartis(原研)			I期临床	2022-05-31	
CLN-978	CD19;CD3	Cullinan Therapeutics(原研)					

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

B细胞淋巴瘤：CD19和CD20靶点均有较多布局

图表：TCE双抗治疗B细胞淋巴瘤的在研竞争格局(截至2024年11月底)

药品名称	靶点	研发机构	中国最高研发阶段	中国最高研发阶段开始日期	美国最高研发阶段	美国最高研发阶段开始日期	交易总金额(百万)/美元
莫妥珠单抗	CD3;CD20	Biogen;Roche(原研)	III期临床	2021-12-29	III期临床	2021-12-29	
格菲妥单抗	CD3;CD20	Roche(原研)	I/II期临床	2022-06-15	I/II期临床	2018-05-23	
艾可瑞妥单抗	CD3;CD20	Genmab(原研);AbbVie	I/II期临床	2022-01-21	I/II期临床	2024-02-28	
CM355	CD3;CD20	康诺亚(原研);诺诚健华	I/II期临床	2022-01-27			
CMG1A46	CD3;CD19;CD20	GSK;博锐生物;恩沐生物(原研)(无权益)	I/II期临床	2023-07-12			850.00
CN201	CD3;CD19	Merck & Co.;同润生物(无权益);药明生物(原研)(无权益)	I期临床	2021-01-11			1,300.00
MBS303	CD3;CD20	天广实(原研)	I/II期临床	2023-04-10			
YK012	CD3;CD19	益科思特(原研)	I期临床	2023-02-01			
A-319	CD3;CD19	亿一生物(原研);天励源和	I期临床	2019-04-08			
K193	CD3;CD19	绿竹生物(原研)	I期临床	2019-11-18			
JNJ-75348780	CD3;CD22	Johnson & Johnson(原研)	I期临床	2022-09-14	I期临床	2022-09-14	
TQB2825	CD3;CD20	正大天晴(原研)	申报临床	2024-09-06			
PIT565	CD3;CD19;CD2	Novartis(原研)			I期临床	2022-05-31	
JNJ-80948543	CD3;CD20;CD79b	Johnson & Johnson(原研)	I期临床	2024-03-13	I期临床	2024-03-13	
JS203	CD3;CD20	君实生物(原研)	I期临床	2022-09-19	临床前		
CLN-978	CD19;CD3	Cullinan Therapeutics(原研)			I期临床	2023-05-30	
CC312	CD19;CD3;CD28	惠和生物(原研)	I期临床	2023-07-14			
SCTB35	CD3;CD20	神州细胞(原研)	I期临床	2024-03-19			

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

滤泡性淋巴瘤和急性髓系白血病：CD123/CLL-1靶点亦有布局

图表：TCE双抗治疗滤泡性淋巴瘤和急性髓系白血病的在研竞争格局(截至2024年11月底)

药品名称	靶点	研发机构	中国最高研发阶段	中国最高研发阶段开始日期	美国最高研发阶段	美国最高研发阶段开始日期	交易总金额(百万)/美元
莫妥珠单抗	CD3;CD20	Biogen;Roche(原研)	申请上市	2023-12-07	批准上市	2022-12-22	
格菲妥单抗	CD3;CD20	Roche(原研)	申报临床	2020-07-03	II期临床	2021-05-17	
艾可瑞妥单抗	CD3;CD20	Genmab(原研);AbbVie	III期临床	2022-06-08	批准上市	2024-06-26	
odronextamab	CD3;CD20	Regeneron Pharmaceuticals(原研);再鼎医药(无权益)	II期临床	2020-10-10	申请上市	2023-09-29	190.00
AZD0486	CD3;CD19	TeneoTwo(AstraZeneca);TeneoBio(Amgen)(原研)(无权益)	III期临床	2024-08-12	II期临床	2024-07-30	
CN201	CD3;CD19	Merck & Co.;同润生物(无权益);药明生物(原研)(无权益)					1,300.00
TQB2825	CD3;CD20	正大天晴(原研)	申报临床	2024-06-21			
MP0533	CD3;CD123;CD70;CD33	Molecular Partners(原研)					
mipletamig	CD3;CD123	Aptevo Therapeutics(原研)			I期临床	2018-08-27	
JNJ-67571244	CD3;CD33	Johnson & Johnson(原研);Genmab			I期临床	2019-04-16	
XmAb18968	CD3;CD38	Xencor(原研)			I期临床	2021-09-09	
CLN-049	CD3;Flt3	University of Tübingen(原研);German Cancer Research Center(原研);Cullinan Therapeutics			I期临床	2021-12-03	
MGD024	CD3;CD123	MacroGenics(原研)			I期临床	2022-05-05	
GR1901	CD3;CD123	智翔金泰(原研)	I期临床	2022-09-14	临床前		
QLF32101	CD3;CLL-1	齐鲁制药(原研)	I期临床	2022-12-30			
QL325	CD3;CLL-1	QLSF Biotherapeutics(原研)	临床前		临床前		

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

目 录

- TCE双抗: 目前主要获批治疗血液瘤, 24年国产TCE双抗交易火热
- 血液瘤: 降低CRS和提高缓解率是新一代TCE双抗开发重点
- **实体瘤: 高表达/高特异TAA靶点及前体药物给药是突破方向**
- 自身免疫性疾病: 应用空间广阔, 缓解潜力已初步验证
- 投资建议
- 风险提示

- **CD3-BsAbs治疗的安全性限制了其临床疗效，目前主要由于CD3-BsAbs在实体瘤领域特有的3项挑战：**
- 1) 细胞因子释放综合征：**CRS被认为是由免疫细胞过度激活导致的，是一种严重的免疫副反应。其特征是：血清中IL-6、IL-10、TNF-α、IFNγ等促炎症细胞因子急剧升高，进而导致细胞因子风暴发生CRS的临床表现包括发热、肌肉疼痛、呼吸窘迫、毛细血管渗漏和系统性器官衰竭。
- 2) 肿瘤抗原脱靶造成毒性：**目前在研大多数靶向实体瘤的靶点，如CEA、EGFR、HER2等都属于分化标志物范畴。这类物质的特点是可以正常细胞中表达，但表达水平受限。CD3-BsAbs可以通过TAA臂结合到健康细胞上的相同抗原，使T细胞转向正常组织，导致永久性组织破坏，产生靶向肿瘤外毒性。因此，如何使抗体选择性结合靶点高表达的肿瘤，而不结合低表达的正常细胞是CD3双抗面临的一个难题。
- 3) 肿瘤微环境的T细胞浸润不足及反向招募T细胞亚群：**在实体瘤中，T细胞发挥功能首先需要渗透进入肿瘤内部。TME中实体瘤因稀疏甚至没有T细胞浸润，阻止了CD3-BsAbs将T细胞交联到肿瘤细胞，从而限制了治疗效果。

图表：T细胞重定向双抗面临的挑战与解决策略

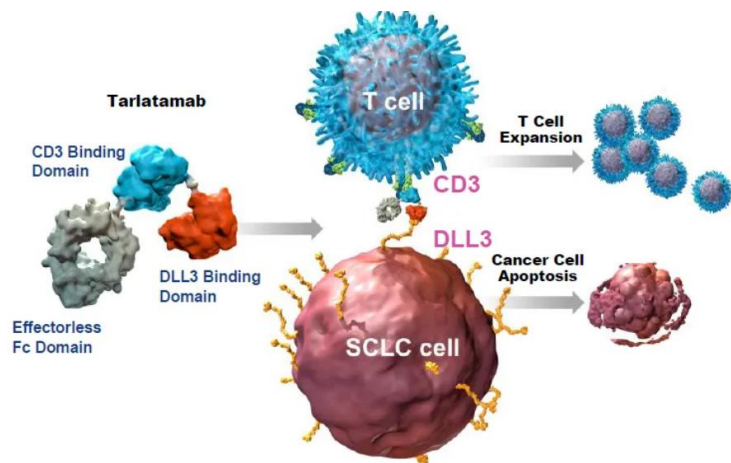
双特异性抗体面临的挑战	特征	解决策略
细胞因子释放综合征	IL-6、IL-10、TNF-a、IFN-y水平急剧升高引发细胞因子风暴	IL-6和TNF-α抗体药物,免疫抑制剂等
反向招募T细胞亚群	无差别招募原始/衰竭T细胞、CD4+T细胞、调节性T细胞等	提高双特异性抗体的选择性
靶向性与非靶向性的细胞毒性	正常细胞低水平抗原表达导致有害的靶向肿瘤毒性	前药、TCR融合蛋白+抗体双功能抗体、“2+1”格式CD3双抗;双抗体内分布重排等
肿瘤微环境免疫检查点	T细胞功能障碍和衰竭导致抗肿瘤免疫抑制	联合免疫共抑制或免疫共刺激
免疫抑制细胞与免疫抑制细胞因子	免疫细胞、细胞因子有助于抑制抗肿瘤免疫反应	溶瘤病毒
T细胞耗竭、活性限制	CD3+T细胞重定向受阻	双肿瘤抗原靶向CD3+T细胞导向剂的研制

资料来源：中国生物工程杂志 2023, Vol. 43 ›› Issue (6) : 31-42, 华福证券研究所

2024年首个实体瘤TCE（DLL3×CD3）获批2L小细胞肺癌

- Delta样配体3（DLL3）是Delta样配体家族成员之一，是一种抑制性Notch配体，在小细胞肺癌（SCLC）和其他神经内分泌肿瘤中高表达，而在正常组织中低表达。由于DLL3在SCLC中的高表达和其在肿瘤发展中的作用，DLL3成为了SCLC治疗的一个有吸引力的靶点。有许多靶向DLL3的药物在临床开发中，针对DLL3靶向治疗的策略：抗体偶联药物（ADC），T细胞结合器（TCE），CAR-T细胞疗法。
- 塔拉妥单抗（Tarlatabamab）是一种DLL3×CD3 TCE，由安进开发。Tarlatabamab用于既往治疗过的SCLC患者的DeLLphi-301研究II期临床数据显示，10mg组(n=99)的中位无进展生存期（PFS）为4.3个月，**中位OS为15.2个月，6个月和12个月OS率估计值分别为73.4%和56.7%**。延长随访的结果显示，两个剂量组均未出现新的安全性信号：细胞因子释放综合征仍然是最常见的不良事件（56.8%），主要为1或2级，没有出现4或5级。**Tarlatabamab已于2024年5月获得了FDA的加速批准上市**，用于治疗广泛期SCLC患者。

图表：Tarlatabamab作用机制



资料来源：2024 WCLC，CCMIV肺癌之音微信公众号，华福证券研究所

图表：Tarlatabamab用于既往治疗过的SCLC患者：DeLLphi-301研究

	10 mg Tarlatamab (n = 99)	100 mg Tarlatamab (n = 87)
ORR, % (95% CI)	40.4 (30.7, 50.7)	32.2 (22.6, 43.1)
Complete response, n (%)	2 (2.0)	6 (6.9)
Partial response, n (%)	38 (38.4)	22 (25.3)
Stable disease, n (%)	30 (30.3)	27 (31.0)
Progressive disease, n (%)	19 (19.2)	14 (16.1)
No post-baseline scan, n (%)	7 (7.1)	14 (16.1)
Duration of response, median, months (95% CI)	NE (6.9, NE)	8.1 (5.6, 12.7)
Time to response, median, months (Q1, Q3)	1.4 (1.3, 1.4)	1.4 (1.3, 1.4)
Disease control rate % (95% CI)	70.7 (60.7, 79.4)	63.2 (52.2, 73.3)
Duration of disease control, median, months (95% CI)	6.9(5.4, 8.6)	5.6(4.1, 8.4)
≥30% tumor shrinkage, n (%)	47 (47.5)	36 (41.4)
Median PFS, months (95% CI)	4.3 (3.0, 5.6)	3.2 (2.6, 4.2)
Median OS, months (95% CI)	15.2 (10.8, NE)	15.1(10.1, NE)

资料来源：2024 WCLC，CCMIV肺癌之音微信公众号，华福证券研究所

泽璟制药DLL3 TCE 的1期剂量递增数据优异，信达、齐鲁亦有布局

➤ ZG006是泽璟制药的子公司Gensun Biopharma开发的全球第一个针对DLL3表达肿瘤的三特异性抗体（CD3×DLL3×DLL3），具有成为同类最佳（Best-in-Class）分子的潜力。ZG006在晚期小细胞肺癌或神经内分泌癌患者中I期剂量递增阶段已完成入组。已经完成的爬坡剂量组分别为0.1、0.3、1、3、10、30、60 mg组，可评估24例受试者，其中大多数受试者（17/24）既往曾接受过至少两线抗肿瘤药物系统治疗。在接受ZG006 10 mg及更高剂量的9例SCLC受试者中（10 mg组4例、30 mg组2例、60 mg组3例），有6例PR，其中10 mg组3例、30 mg组1例、60 mg组2例，**ORR为66.7%，DCR达88.9%。绝大多数治疗相关不良事件（TRAEs）的严重程度为1级或2级，3级CRS 1例。**

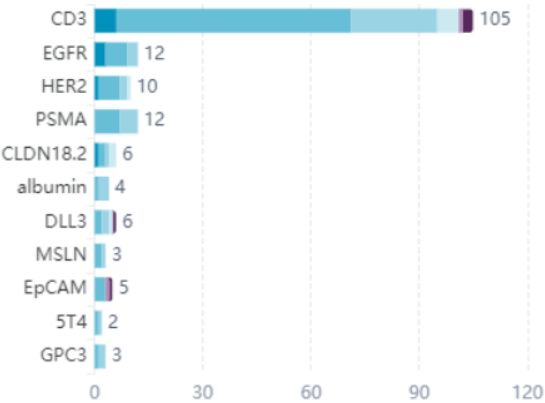
图表：DLL3/CD3双抗或三抗的在研竞争格局(截至2024年11月底)

药品名称	研发机构	作用机制	中国最高研发阶段	中国最高研发阶段开始日期	美国最高研发阶段	美国最高研发阶段开始日期	疾病
tarlatamab	Amgen(原研);百济神州	anti-CD3/DLL3双特异性抗体	III期临床	2023-02-23	批准上市	2024-05-16	小细胞肺癌;神经内分泌前列腺癌
BI 764532	Boehringer Ingelheim(原研);Oxford BioTherapeutics;中国生物制药	anti-DLL3/CD3双特异性抗体	II期临床	2023-05-31	II期临床	2023-05-31	神经内分泌肿瘤;大细胞神经内分泌癌;小细胞肺癌;肺神经内分泌肿瘤;胶质瘤
HPN823	Harpoon Therapeutics(Merck & Co.)(原研);Daiichi Sankyo	anti-DLL3/CD3/albumin三特异性抗体	申报临床	2024-12-07	I/II期临床	2020-07-15	小细胞肺癌;神经内分泌前列腺癌;神经内分泌肿瘤
ZG006	Gensun Biopharma(原研)	anti-CD3/DLL3三特异性抗体	I/II期临床	2023-08-01	申报临床	2023-04-11	小细胞肺癌;神经内分泌肿瘤;实体瘤
QLS31904	齐鲁制药(原研)	anti-CD3/DLL3双特异性抗体	I期临床	2022-07-14	临床前		实体瘤
RO7616789	Roche(原研)	anti-DLL3/4-1BB/CD3三特异性抗体	临床前		I期临床	2022-11-17	神经内分泌肿瘤;小细胞肺癌
IBI115	信达生物(原研)	anti-DLL3/CD3双特异性抗体	申报临床	2024-08-20	临床前		癌症

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

- 从研发的靶点来看，主要是**肿瘤高表达的TAA靶点**，如EGFR、CLDN18.2等。为了克服CD3双抗在实体瘤的靶向肿瘤外毒性问题，目前研发的主要方向是**前体药物给药**。
- 信达生物IBI389 (CLDN18.2/CD3) 通过将T细胞受体复合物中的CD3与肿瘤细胞膜上的CLDN18.2抗原连接起来，诱导免疫突触形成。CLDN18.2表达已在各种实体肿瘤中观察到，尤其是在胃癌和胰腺癌中，这使其成为抗癌治疗的有希望的靶点。在72例胰腺癌和37例胃癌临床数据显示，CRS整体发生率为32.5%，仅1例≥3级。**疗效方面，在胰腺癌3个月**的PFS率为**57.1%..**

图表：实体瘤相关CD3双抗在研临床管线格局



资料来源：医药魔方，华福证券研究所（截至2024年11月底）

图表：IBI389未发生剂量限制性毒性，仅1例患者发生3级以上CRS

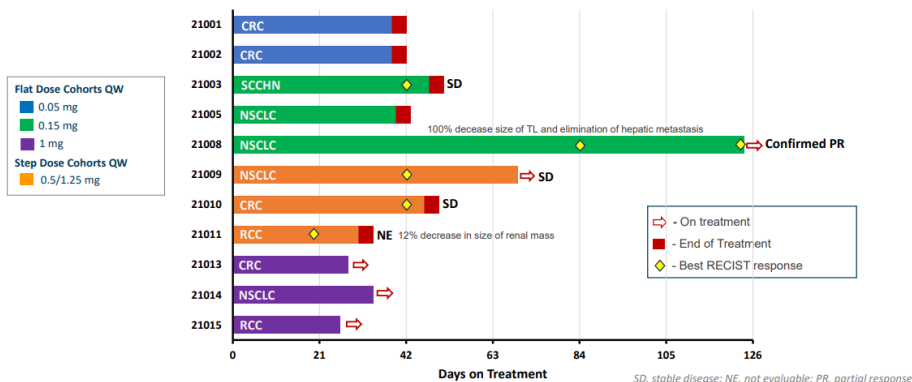
n (%)	≤10μg/kg (N=23)	30μg/kg (N=18)	100μg/kg (N=16)	300μg/kg (N=19)	600μg/kg (N=44)	Total (N=120)
TEAE	23 (100)	18 (100)	16 (100)	19 (100)	44 (100)	120 (100)
Grade≥3 TEAE	19 (82.6)	13 (72.2)	11 (68.8)	15 (78.9)	26 (59.1)	84 (70.0)
TRAE	23 (100)	18 (100)	16 (100)	19 (100)	43 (97.7)	119 (99.2)
Grade≥3 TRAE	13 (56.5)	10 (55.6)	10 (62.5)	13 (68.4)	24 (54.5)	70 (58.3)
SAE	14 (60.9)	8 (44.4)	9 (56.3)	13 (68.4)	23 (52.3)	67 (55.8)
TRSAE	8 (34.8)	6 (33.3)	8 (50.0)	11 (57.9)	19 (43.2)	52 (43.3)
IRR	0	4 (22.2)	2 (12.5)	1 (5.3)	4 (9.1)	11 (9.2)
Grade≥3 IRR	0	0	0	0	0	0
Any CRS	7 (30.4)	4 (22.2)	3 (18.8)	8 (42.1)	17 (38.6)	39 (32.5)
CRS of grade 3	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (0.8)
TEAE leading to treatment interruption	12 (52.2)	4 (22.2)	5 (31.3)	10 (52.6)	21 (47.7)	52 (43.3)
TEAE leading to treatment discontinuation	3 (13.0)	2 (11.1)	0	3 (15.8)	4 (9.1)	12 (10.0)
TEAE resulting in death*	0	1 (5.6)	0	2 (10.5)	2 (4.5)	5 (4.2)
TRAE resulting in death	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)

资料来源：信达生物官网，Innovent Oncology Clinical Data Update，2024 ASCO，2024华福证券研究所

Janux遮蔽肽技术平台前体药物EGFR/CD3展现优异的安全性

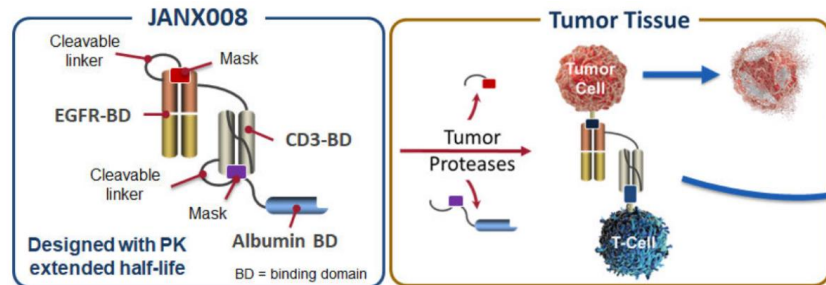
- Janux therapeutics采用遮蔽肽技术平台来克服传统TCE毒性和有效性限制，CD3结合结构域受到优化的肽段保护，肿瘤特异性的可裂解肽接头与CD3结合结构域共价结合。
- 靶向EGFR/CD3 ANX008在早期临床中获得了积极的数据，在11例患者中，CRS发生率仅18%（2/11），均为1级。

图表：ANX008的1期临床数据展现初步疗效



资料来源：Janux therapeutics 公司官网，华福证券研究所

图表：Janux采用遮蔽肽技术平台来克服传统TCE毒性和有效性限制



资料来源：Janux therapeutics 公司官网，华福证券研究所

图表：ANX008的1期临床数据展现优异的安全性

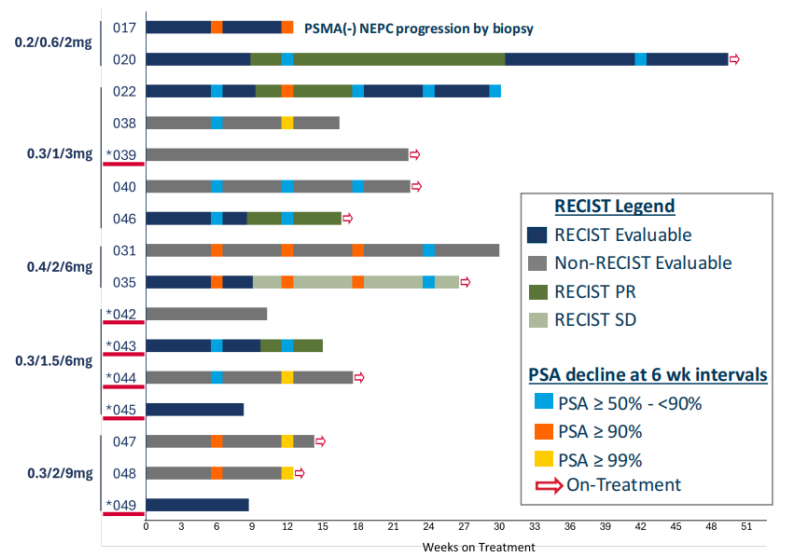
TRAE Preferred Term	All Subjects (n=11)			
	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3	All Grades
Arthralgia	3 (27)	0	0	3 (27)
Anemia	0	1 (9)	1 (9)	2 (18)
Cytokine release syndrome	2 (18)	0	0	2 (18)
Dermatitis acneiform*	2 (18)	0	0	2 (18)
Nausea	2 (18)	0	0	2 (18)
Rash maculopapular*	1 (9)	1 (9)	0	2 (18)
Back pain	1 (9)	0	0	1 (9)
Diarrhea	1 (9)	0	0	1 (9)

资料来源：Janux therapeutics 公司官网，华福证券研究所

遮蔽肽技术平台前体药物PSMA/CD3双抗治疗前列腺癌疗效优异

➤ ANX007为Janux therapeutics采用遮蔽肽技术平台开发的PSMA/CD3双抗，根据Janux therapeutics于2024年12月更新数据，16名前线接受过诺华Pluvicto治疗的患者每周接受一次JANX007，目标剂量范围为2 mg至9 mg。所有剂量均观察到高前列腺特异性抗原 (PSA) 反应率和深度PSA下降：100%的患者达到最佳PSA50下降，63%的患者达到最佳PSA90下降，31%的患者达到最佳PSA99下降。目标剂量≥2 mg时观察到PSA下降的持久性：75%的患者在≥12周时维持PSA50下降，50%的患者在≥12周时维持PSA90下降。无论耐药驱动异常状态如何，或之前是否接受过紫杉烷或ARPi治疗，均观察到深度和持久的PSA反应。作为目前5线疗法展示出极具竞争力的PSA降低和药效的持久性，甚至优于目前临床上的2线疗法。JANX007耐受性良好，CRS)和CRS相关不良事件主要限于第1周期和1/2级。

图表：ANX007的1期临床数据展现初步持久的疗效



资料来源：Janux therapeutics 公司官网，华福证券研究所

图表：ANX007展现出极具竞争力的PSA降低和药效的持久性

5L Treatment		PFS (months)	ORR [†]	PSA90	PSA50
JANX007		7.4*	50%	63%	100%

1L Treatment	2L	PFS (months)	ORR	PSA90	PSA50
Enzalutamide	Abi	2.9	0%	1%	13%
	Doc	6.8	39%	3%	43%
Abiraterone	Enza	8.1	12%	12%	29%
	Doc	4.4	11%	6%	35%
Docataxel	Abi	5.6	14%	25%	48%
	Enza	8.3	29%	25%	54%
ARPi or Abi	Pluvicto	11.6	50%	33%	58%

资料来源：Janux therapeutics 公司官网，华福证券研究所

CLDN18.2/PSMA/EGFR多个实体瘤TCE双抗仍处在临床早期

图表：CLDN18.2/PSMA/EGFR TCE双抗在研竞争格局(截至2024年11月底)

药品名称	研发机构	作用机制	中国最高研发阶段	中国最高研发阶段开始日期	美国最高研发阶段	美国最高研发阶段开始日期	疾病
IBI389	信达生物(原研)	anti-CLDN18.2/CD3双特异性抗体	II期临床	2023-11-13	临床前		胰腺癌;癌症;实体瘤
QLS31905	齐鲁制药(原研)	anti-CLDN18.2/CD3双特异性抗体	II期临床	2024-04-29	临床前		实体瘤
AZD5863	AstraZeneca和铂医药(原研)(无权益)	anti-CLDN18.2/CD3双特异性抗体	I/II期临床	2023-08-22	I/II期临床	2023-08-22	胰腺导管癌;胃癌;食管腺癌;胃食管交界处癌;胰腺癌;实体瘤
ASP2138	Astellas Pharma;Xencor(原研)(无权益)	anti-CLDN18.2/CD3双特异性抗体	I期临床	2022-05-09	I期临床	2022-05-09	胃食管交界处癌;胃癌;胰腺癌
LNF2007	鲁南制药(原研)	anti-CLDN18.2/CD3双特异性抗体	申报临床	2024-05-31	临床前		实体瘤;胃癌
CC-1	University Hospital Tuebingen(原研)	anti-PSMA/CD3双特异性抗体	临床前		临床前		鳞状非小细胞肺癌;去势抵抗前列腺癌;前列腺癌
REGN4336	Regeneron Pharmaceuticals(原研)	anti-PSMA/CD3双特异性抗体	临床前		I/II期临床	2021-11-18	去势抵抗前列腺癌
TNB-585	TeneoBio(Amgen)(原研)	anti-PSMA/CD3双特异性抗体	临床前		I期临床	2021-02-05	去势抵抗前列腺癌
JNJ-80038114	Johnson & Johnson(原研)	anti-PSMA/CD3双特异性抗体	临床前		I期临床	2022-07-01	前列腺癌
JANX007	Janux Therapeutics(原研)	anti-PSMA/CD3双特异性抗体	临床前		I期临床	2022-08-29	去势抵抗前列腺癌
MVC-101	Maverick Therapeutics(Takeda Pharmaceuticals)(原研)	anti-CD3/EGFR双特异性抗体	临床前		I/II期临床	2021-04-14	头颈部鳞状细胞癌;结直肠癌;非小细胞肺癌
SMET-12	时迈药业(原研)	anti-EGFR/CD3双特异性抗体	I/II期临床	2023-05-12	临床前		实体瘤;非小细胞肺癌
EGFR FPBMC	University of Virginia(原研)	anti-CD3/EGFR双特异性抗体;T细胞疗法	临床前		I/II期临床	2024-06-28	胰腺癌
CMDE005	时迈药业(原研)	anti-EGFR/CD3双特异性抗体	I/II期临床	2024-10-08	临床前		实体瘤
GNC-039	Systimmune(原研)	anti-4-1BB/CD3/PDL1/EGFRvIII多特异性抗体	I期临床	2021-03-12	临床前		胶质瘤;胶质母细胞瘤;间变性胶质瘤;实体瘤;血管瘤
hEGFRvIII-CD3 (BRITE)	Duke University(原研)	anti-EGFRvIII/CD3双特异性抗体	临床前		I期临床	2021-05-27	胶质母细胞瘤;高级别胶质瘤
BC3448	智康弘义(原研);药明康德	anti-EGFR/CD3双特异性抗体	I期临床	2021-11-19	临床前		实体瘤
RO7428731	Roche(原研)	anti-EGFRvIII/CD3双特异性抗体	临床前		I期临床	2022-01-12	胶质母细胞瘤
CX-904	CytomX Therapeutics(原研);Amgen	anti-EGFR/CD3 probody;anti-CD3/EGFR双特异性抗体	临床前		I期临床	2022-05-24	实体瘤;结直肠癌
JANX008	Janux Therapeutics(原研)	anti-EGFR/CD3双特异性抗体	临床前		I期临床	2023-03-24	非小细胞肺癌;肾细胞癌;结直肠癌;头颈部鳞状细胞癌
JY016	东方百泰(原研);精益泰翔	anti-CD3/EGFR双特异性抗体	申报临床	2023-04-28	临床前		实体瘤;结直肠癌;肺癌
APTN-101	Adaptin Bio(原研)	anti-CD3/EGFRvIII双特异性抗体	临床前		申报临床	2024-09-04	胶质母细胞瘤

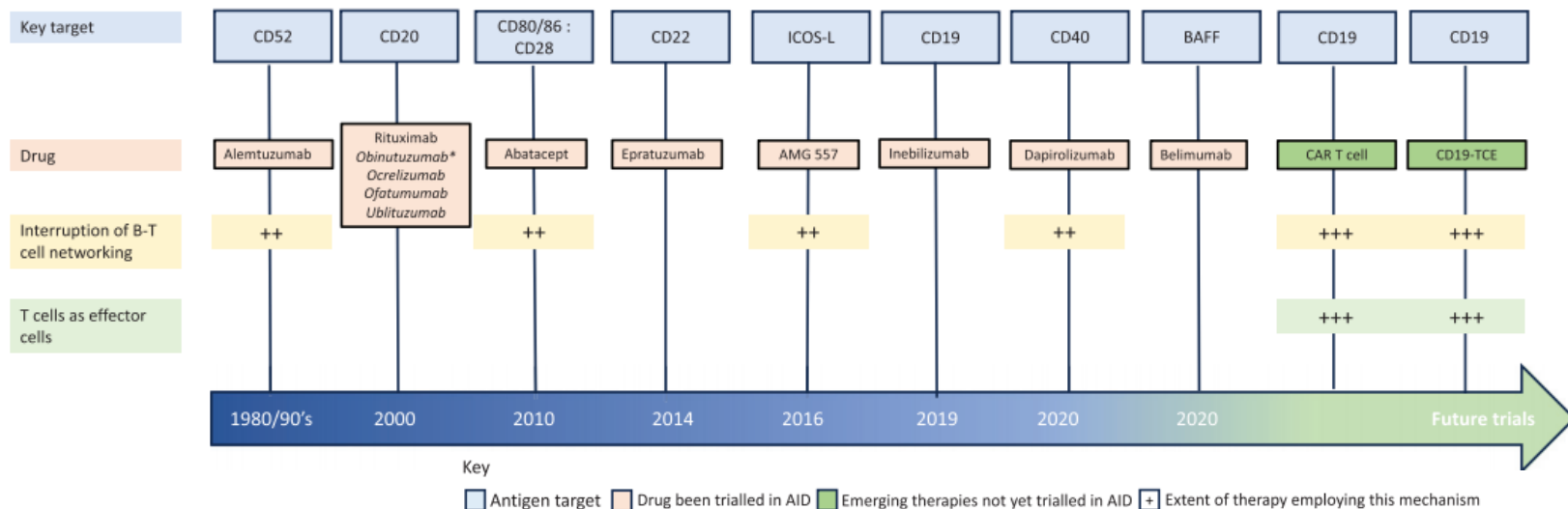
资料来源：医药魔方，华福证券研究所

目 录

- TCE双抗: 目前主要获批治疗血液瘤, 24年国产TCE双抗交易火热
- 血液瘤: 降低CRS和提高缓解率是新一代TCE双抗开发重点
- 实体瘤: 高表达/高特异TAA靶点及前体药物给药是突破方向
- 自身免疫性疾病: 应用空间广阔, 缓解潜力已初步验证
- 投资建议
- 风险提示

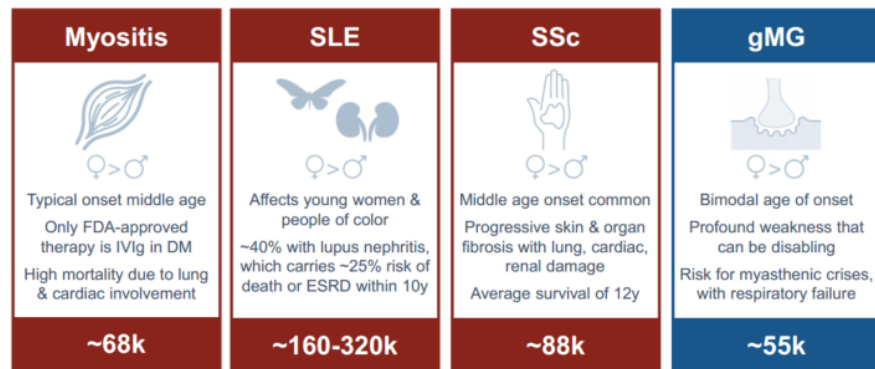
- 除了恶性B细胞导致的血液瘤外，自身反应性B细胞也能以自身免疫性疾病的形式引起严重的病理效应。系统性红斑狼疮(SLE)和系统性硬化症(MS)等疾病的特征是慢性炎症、器官损伤和死亡率增加。**B细胞驱动的免疫异常是多种自免疾病的核心发病机制，在血液瘤和自免疾病中共同起到关键作用。**
- 大多数自免病患者（包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症和器官移植）受益于具有抗CD20抗体（如利妥昔单抗）的靶向治疗。由于B细胞生命周期表面抗原表达的差异化以及疾病的复杂性，比如抗CD20抗体不直接靶向浆细胞，而大多数淋巴组织浆细胞表达CD19，现有疗法无法实现对B细胞的完全清除，导致疗效有限等。难治性自免疾病是一个严重问题，当前，药企正在探索靶向B细胞的CAR-T和TCE双抗在自免领域的治疗潜力。

图表：靶向B/T细胞治疗自身免疫性疾病的时间轴



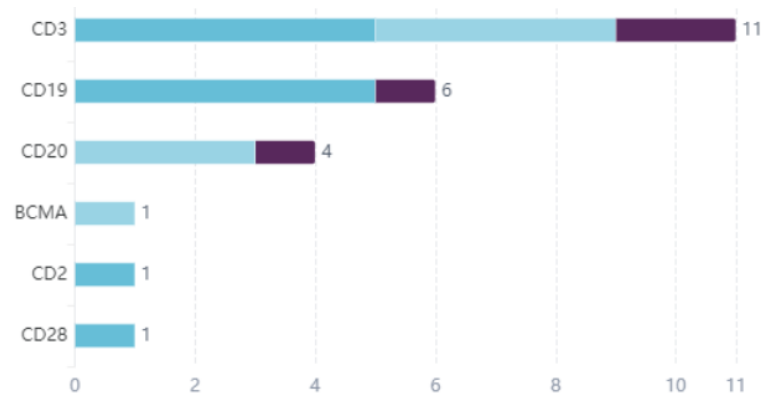
- 自身免疫性疾病有广泛的人群，美国有16-32万的SLE患者，TCE双抗在自免领域的应用空间非常广阔。默沙东以7亿美元首付款收购CN201一部分看重自身免疫性疾病具有应用潜力。嘉和生物GB261(CD20/CD3双抗)出海合作为了探索自体免疫疾病方面的潜力。
- CD19、CD20、BCMA在广泛的B细胞和浆细胞上表达，CAR T细胞疗法或TCE双抗可能通过靶向表面分子深度耗竭B细胞。目前全球共有11款左右处于活跃状态的CD3双抗开展了针对自免疾病的临床研究，靶点组合类型主要集中在CD3×CD19、CD3×CD20、CD3×BCMA。

图表：美国与B细胞相关自身免疫性疾病的患者流行率



资料来源：CABALETTA BIO官网，华福证券研究所

图表：自免疾病相关TCE双抗在研临床管线格局

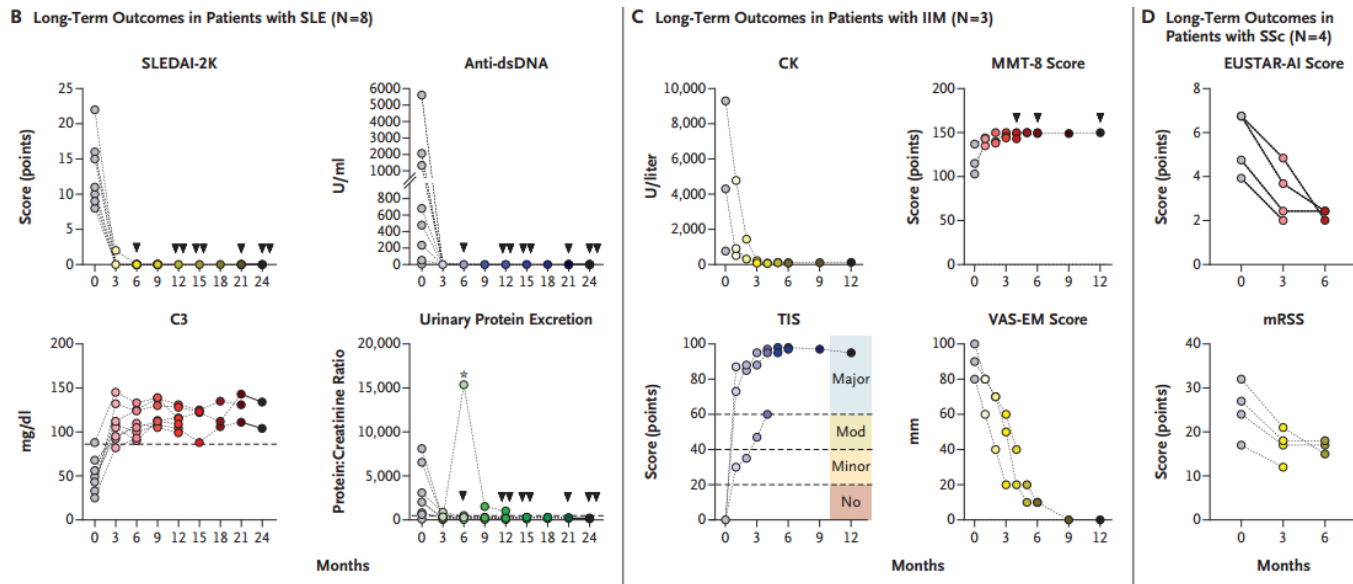


资料来源：医药魔方，华福证券研究所（截至2024年11月底）

自体/通用CAR-T已初步展现出自身免疫疾病的长期缓解潜力

- 2024年2月发表在新英格兰的研究显示，8例系统性红斑狼疮、2例肌炎和3例SSc患者接受抗CD19 CAR T细胞治疗后，脱离治疗后病症持续减少或消除。所有系统性硬化症患者均获得DORIS缓解，所有特发性炎症性脊髓炎患者均出现ACR-EULAR主要临床反应，所有系统性硬化症患者的EUSTAR活动指数评分均有所下降。所有患者均完全停止免疫抑制治疗。10名患者出现1级细胞因子释放综合征。各有一名患者患有2级细胞因子释放综合征、1级免疫效应细胞相关神经毒性综合征和导致住院的肺炎。
- 2024年9月发表在Cell的研究显示，**同种异体靶向CD19靶向CAR-T**疗法治疗重度肌炎（Myositis）和系统性硬化症（SSc）患者，在治疗后2周内达到完全B细胞耗竭。6个月的随访中，观察到所有3例患者均出现深度缓解。观察到炎症逆转和纤维化逆转，无CRS或其他严重不良事件。

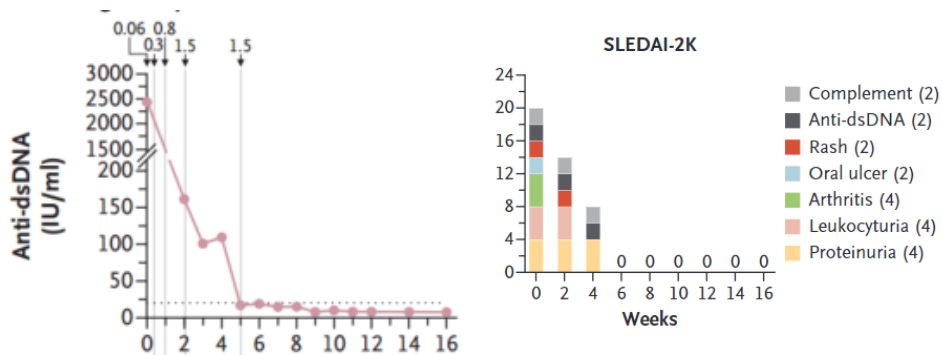
图表：CD19 CAR-T对8例系统性红斑狼疮、2例肌炎和3例SSc患者的长期疗效



TCE治疗自身免疫疾病的缓解能力已初步验证

- 2024年9月发表在新英格兰的研究显示，1例患有6年系统性红斑狼疮的患者在接受递增剂量的CD3/BCMA双抗Teclistamab治疗后持续缓解，抗双链DNA抗体水平迅速下降。
- A-319 是一种 CD3 x CD19 TCE，用于治疗重度/难治性 SLE。根据2024年ACR会议数据，6例（SLEDAI-2K：8-16）接受 A-319 治疗重度/难治性 SLE。SLEDAI-2K 评分在第 001、002 和 003 患者分中有所改善，分别从第 8 周的 BL 12 降至 4、第 2 周的 8 至 0、第 2 周的 16 至 4。未观察到其他药物相关不良事件，包括 CRS、ICANS、骨髓毒性、低丙种球蛋白血症或感染。

图表：CD3/BCMA双抗Teclistamab治疗SLE后缓解



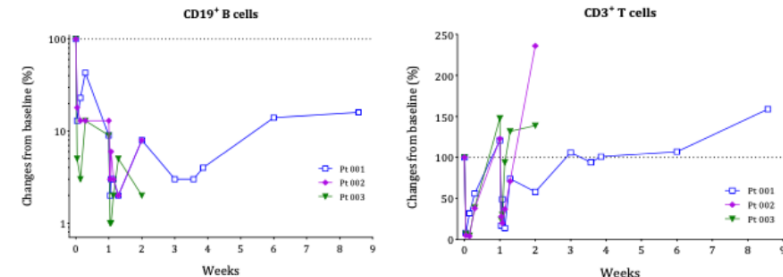
资料来源：N Engl J Med 2024;391:864-866，华福证券研究所

图表：CD3/CD19双抗A-319治疗重度/难治性 SLE后缓解

Variable	Pt 001	Pt 002	Pt 003	Pt 004	Pt 005	Pt 006
Baseline characteristics						
Disease	SLE/LN/SSc	SLE/RA	SLE/LN	SLE/LN	SLE	SLE/LN/Enc
Age (y)/sex	38/F	41/F	21/F	30/F	45/F	26/F
Disease duration (y)	10	9	2.5	10	6	0.5
SLE Features						
Alopecia	No	No	Yes	No	No	Yes
Arthritis	No	Yes	No	No	No	Yes
Myositis	No	No	No	No	No	No
Serositis	Yes	No	No	No	Yes	No
Nephritis	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Skin manifestations	Yes	No	Yes	No	No	No
Vasculitis	No	No	Yes	No	No	No
Antinuclear antibody (titer)	≥1:3200	≥1:320	≥1:1000	1:1000	1:1000	1:100
Specific autoantibodies	dsDNA, SCL-70, etc.	NA	Sm, dsDNA, etc.	Sm, dsDNA, etc.	dsDNA, etc.	NA
Safety						
CRS grade	0	0	0	N/A	N/A	N/A
ICANs grade	0	0	0	N/A	N/A	N/A
Myelotoxicity grade	0	0	0	N/A	N/A	N/A
Hypogammaglobulinemia	No	No	No	N/A	N/A	N/A
Infection	No	No	No	N/A	N/A	N/A
Fever grade	1-2	1-2	1-2	N/A	N/A	N/A
Follow up after 1 st dose (W)	11	3	3	1	1	1

Category	Pt 001				Pt 002				Pt 003				Pt 004	Pt 005	Pt 006
	Baseline	Week 2	Week 4	Week 8	Baseline	Week 2	Baseline	Week 2	Baseline	Week 2	Baseline	Week 2	Baseline	Week 2	Baseline
SLEDAI-2K	12	12	12	4	8	0	16	4	14	16	14	16	14	16	14
PGA	1.7	1.3	1.1	1.0	1.8	1.2	1.5	1.0	2.0	1.4	1.6	1.4	1.6	1.4	1.6
DAS 28-CRP	NA	NA	NA	NA	5.83	1.96	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

(A)



资料来源：2024 ACR，华福证券研究所

图表：Teclistamab治疗4例多重耐药 AID 患者

- 2024年4月，Nature Medicine 发表的一篇论文显示，安进的CD3/CD19 双抗 Blinatumomab（贝林妥欧单抗）在6名难治性类风湿关节炎患者的初步数据中显示出积极疗效。
- 根据2024年ACR会议数据，CD3/BCMA双抗Teclistamab 治疗4例多重耐药 AID 患者。P1患有系统性硬化症伴皮肤钙质沉着症和间质性肺病（ILD）。P2干燥综合征伴关节炎、肌炎、炎症性皮疹和ILD。P3有进行性MDA5+ 皮损炎伴关节炎、肌炎、炎症性皮疹、手指溃疡和ILD。P3患有血清阳性类风湿性关节炎。所有患者均对包括利妥昔单抗在内的 >5 免疫抑制剂治疗失败。
- 剂量：第1天（0.06 mg/kg）、第3天（0.3 mg/kg）和第5天（1.5 mg/kg），并在一个月內重复一次（1.5 mg/kg）。除 p4 中的甲氨蝶呤和 p2-4 中的低剂量糖皮质激素外，所有免疫抑制剂均已停用。随访时间 6-16 周。临床反应：**p1 皮肤病（改良的 Rodnan 评分）从 39至28；p2 ESSDAI 从 34 至 15。P3 皮肤炎症（CDASI）22 改善到 6。p4，关节炎（DAS28-CRP）5.9 到 2.7。**

Characteristics of the patients				
Patient	#1	#2	#3	#4
Disease	Systemic Sclerosis	Sjogren's Syndrome	Dermatomyositis	Rheumatoid Arthritis
Previous treatments				
Glucocorticoids [yes/no]	+	+	+	+
Hydroxychloroquine [yes/no]	+	+	+	0
Methotrexate [yes/no]	+	+	+	+
Azathioprine [yes/no]	0	+	+	0
Leflunomide [yes/no]	0	0	0	+
Mycophenolate [yes/no]	+	+	+	0
Intravenous immunoglobulins [yes/no]	0	0	+	0
JAK Inhibitor [yes/no]	0	0	+	+
Tocilizumab [yes/no]	+	0	0	+
Abatacept [yes/no]	0	0	0	+
Rituximab [yes/no]	+	+	+	+
Blinatumomab [yes/no]	0	0	0	+
Safety				
CRS [Grade 1]	+	0	0	0
CRS [Grade 2]	0	+	0	0
CRS [Grade 3-4]	0	0	0	0
ICANS [any grade]	0	0	0	0
Hypogammaglobulinemia	0	0	+	0
Infections	GE	CUT	0	URI HSV
Efficacy				
VAS (Patient Global) [mm; pre/post]	90/50	50/10	50/20	60/40
mRSS [units; pre/post]	39/24	N/A	N/A	N/A
ESSDAI [units; pre/post]	N/A	34/15	N/A	N/A
CDASI [units; pre/post]	N/A	N/A	22/6	N/A
DAS28 [units; pre/post]	N/A	N/A	N/A	5.6/2.7
HAQ [units; pre/post]	2.5/2.1	1.3/1.1	1.8/1.3	3.0/1.6
Follow-up [months]	4	3	2	2

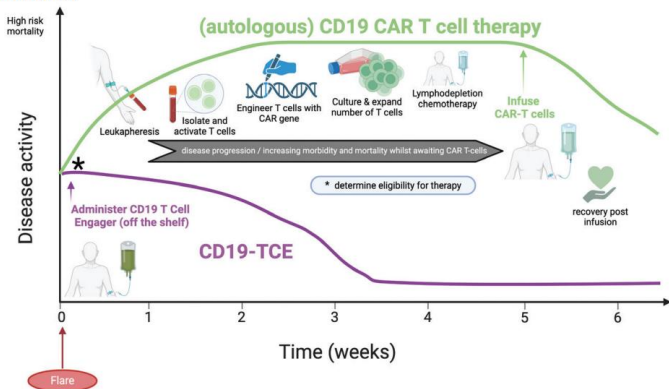
资料来源：2024 ACR，华福证券研究所

CAR-T和TCE可能存在长期竞争，TCE有成本/给药难度方面的优势

➤ 目前CAR-T和TCE双抗治疗自免疾病仍处于早期探索阶段，安全性、临床疗效和持久性尚需要更多临床数据验证。我们认为，对于TCE来说，能否实现深度的组织清除、是否需要长期用药以及是否持续有效还需验证。对于自体CAR-T来说，如果不能通过一针就实现长期持续缓解和免疫重构，从成本、给药难度等方面不够有吸引力。**未来自免疾病可能面临血液瘤类似的竞争格局，自体CAR-T疗法与TCE双抗长期共存，TCE双抗有更安全/成本更低等优势。**通用型CAR-T细胞治疗自免疾病相比自体CAR-T治疗来说，生产成本有所降低，“现货型药物”极大地增强了可及性，并可能相比TCE带来更持续的深度缓解，可能会是非常具有吸引力的疗法。

图表：CAR-T和TCE可能通过2种不同模式治疗自免疾病

Graphical Abstract



资料来源：Clinical and Experimental Immunology, 2024, 217, 15–30，华福证券研究所

图表：CAR T和TCE之间的差异和相似之处（参考治疗肿瘤的情况）

项目	CAR T-cell therapy	TCE
副作用	CAR T方案之间存在差异。在某些肿瘤适应症中，约80%的人患有CRS，持续时间更长，级别更高。神经毒性：约13-21%的患者发生免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS），持续时间比TCE长4-5倍。	不同TCE和适应症之间存在差异。约50%的人患有CRS，发病较早，但持续时间较短。Obinutumab（抗CD20单抗）预处理限制了CRS神经副作用，例如头痛，但没有ICANS严重也没有CAR T细胞发生的频率多。
疗效	血液恶性肿瘤的完全缓解率更高	剂量依赖性反应，但效果可能比CAR T细胞疗法低30%
治疗前准备	白细胞减少导致移植患者的感染率和排斥风险更高。	无需预处理，但预先使用地塞米松以减少细胞因子的产生，并使用奥比妥单抗治疗
低丙球蛋白血症	工程T细胞在体内持续存在导致持续的B细胞再生障碍和低丙球蛋白血症，可能需要IVIG	可以耗尽正常B细胞和血浆前体细胞，导致低丙球蛋白血症的风险更高，但治疗方案可以根据临床需要进行个性化
效应细胞类型	工程T细胞：分化较低的T细胞（幼稚和记忆）表现出比效应T细胞更好的功效	内源性T细胞：抗原介导的T细胞TCE诱导的细胞死亡，而幼稚T细胞不被激活
花费金钱	30万英镑	一个疗程5.6万英镑
生产	个性化治疗需要对患者T细胞进行单独工程化--劳动密集、耗时（导致疾病进展），并且生产风险更高。还要求患者有足够的外周T细胞数量，以便成功分离T细胞。	“现成”药物，因此从技术上讲，给药延迟比CAR T细胞疗法少。可以大批量生产。不依赖外周淋巴细胞数量
管理	从决定治疗到实施治疗，单次静脉注射可能需要6-8周的时间，此时疾病可能会进展。对实施CAR T细胞治疗和监测输注期间并发症所需的工作人员进行专业培训	半衰期较短，因此可能需要重复给药。给药迅速可以及时治疗患者并阻止疾病进展。无需额外的专家培训，给药与使用的常规单克隆抗体（例如利妥昔单抗）类似
适应症（FDA批准）	ALL、大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤	ALL, DLBCL, 滤泡性淋巴瘤
治疗频率	由于T细胞池的维护、患者因素（感染风险）而变得复杂	更加便捷、规范

资料来源：Clinical and Experimental Immunology, 2024, 217, 15–30，华福证券研究所

TCE双抗治疗自免疾病的在研竞争格局：以CD19和CD20靶点为主

图表：TCE双抗治疗自免疾病的在研竞争格局：以CD19/CD20为主(截至2024年11月底)

药品名称	靶点	研发机构	中国最高研发阶段	中国最高研发阶段开始日期	美国最高研发阶段	美国最高研发阶段开始日期	疾病
贝林妥欧单抗	CD3;CD19	Astellas Pharma;Micromet(Amgen)(原研);百济神州;	II/III期临床	2024-11-28			重症肌无力
莫妥珠单抗	CD3;CD20	Biogen;Roche(原研)			I期临床	2024-08-26	系统性红斑狼疮
imvotamab	CD3;CD20	IGM Biosciences(原研)			I期临床	2021-12-13	系统性红斑狼疮
					I期临床	2023-09-18	系统性红斑狼疮
					I期临床	2023-10-17	类风湿性关节炎
					I期临床	2024-07-29	特发性炎症性肌病
EMB-06	CD3;BCMA	岸迈生物(原研);Vignette Bio(Candid Therapeutics)					重症肌无力
GB261	CD3;CD20	亿腾嘉和;TRC 2004(Candid Therapeutics);Ab Studio(原研)(无权益)					自身免疫性疾病
EX103	CD3;CD20	爱思迈(原研)					自身免疫性疾病
CMG1A46	CD3;CD19;CD20	GSK;博锐生物;恩沐生物(原研)(无权益)					类风湿性关节炎
CN201	CD3;CD19	Merck & Co.;同润生物(无权益);药明生物(原研)(无权益)					类风湿性关节炎
A-319	CD3;CD19	亿一生物(原研);天励源和	I期临床	2024-04-29			系统性红斑狼疮
ONO-4685	CD3;PD1	Ono Pharmaceutical;Merus(原研)					系统性红斑狼疮
PIT565	CD3;CD19;CD2	Novartis(原研)					斑块状银屑病
RO7507062	CD19;CD3	Roche(原研)					免疫相关疾病
CLN-978	CD19;CD3	Cullinan Therapeutics(原研)			申报临床	2024-09-16	系统性红斑狼疮
CC312	CD19;CD3;CD28	惠和生物(原研)	申报临床	2024-06-04			系统性红斑狼疮
SCTB35	CD3;CD20	神州细胞(原研)	I期临床	2024-11-07			系统性红斑狼疮
			申报临床	2024-07-08			自身免疫性疾病

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

目 录

- TCE双抗: 目前主要获批治疗血液瘤, 24年国产TCE双抗交易火热
- 血液瘤: 降低CRS和提高缓解率是新一代TCE双抗开发重点
- 实体瘤: 高表达/高特异TAA靶点及前体药物给药是突破方向
- 自身免疫性疾病: 应用空间广阔, 缓解潜力已初步验证
- **投资建议**
- **风险提示**

- **百济神州**: 产品来自安进, 多个适应症已中美获批, CD3/DLL3国内进入3期, CD3/STEAP1美国已进入3期;
- **信达生物**: 血液瘤和实体瘤多个靶点全面布局, CD3/CLDN18.2进度领先, 成药性已初步验证;
- **康诺亚**: 自研多个靶点全面布局血液瘤, 进度整体较快, 多个进展到1/2期;
- **智翔金泰**: CD3/BCMA双抗已进入2期临床, 治疗≥3L多发性骨髓瘤被CDE纳入突破性疗法。
- **神州细胞**: CD2/CD20双抗治疗淋巴瘤和自身免疫性疾病均已进入临床阶段;
- **泽璟制药**: CD3/DLL3三抗1期剂量递增数据优异, 具有成为同类最佳分子的潜力。

图表：国内主要上市公司TCE管线情况(截至2024年12月)

药品名称	靶点	研发机构	中国最高研发阶段	中国最高研发阶段开始日期	美国最高研发阶段	美国最高研发阶段开始日期	疾病
贝林妥欧单抗	CD3;CD19	Astellas Pharma;Micromet(Amgen)(原研);百 济神州;MedImmune(AstraZeneca)(无权益)	批准上市	2020/12/2	批准上市	2014/12/3	急性淋巴细胞白血病
			批准上市	2022/4/29	批准上市	2024/6/14	B细胞急性淋巴细胞白血病
			II/III期临床	2024/11/28			重症肌无力
			I期临床	2024/9/23			肾病综合征
tarlatamab	CD3;DLL3	Amgen(原研);百济神州	III期临床	2023/2/23	批准上市	2024/5/16	小细胞肺癌
xaluritamig	CD3;STEAP1	Amgen(原研);百济神州;Xencor(原 研)(无权益)	I期临床	2020/1/9	III期临床	2024/11/18	去势抵抗前列腺癌
IBI389	CD3;CLDN18.2	信达生物(原研)	I期临床	2021/12/1			癌症
			I期临床	2021/12/20			实体瘤
			I/II期临床	2023/10/13			多发性骨髓瘤
IBI115	CD3;DLL3	信达生物(原研)					癌症
IBI379	CD3;BCMA	信达生物(原研)					多发性骨髓瘤
IBI38D9-L	CD3;CD79b	信达生物(原研)					B细胞淋巴瘤
CM355	CD3;CD20	康诺亚(原研);诺诚健华	I/II期临床	2021/10/27			非霍奇金淋巴瘤
			I/II期临床	2022/1/27			B细胞淋巴瘤
			申报临床	2021/7/15			B细胞白血病
			申报临床	2022/12/31			白血病
CM350	GPC3;CD3	康诺亚(原研)	I/II期临床	2022/2/16			实体瘤
CM336	CD3;BCMA	康诺亚(原研);Platina Medicines	I/II期临床	2022/2/21			多发性骨髓瘤
CM380	CD3;GPRC5D	康诺亚(原研)	申报临床	2024/7/10			多发性骨髓瘤
WO2024002308	CD3;GPRC5D;BCMA	康诺亚(原研)					肿瘤
GR1901	CD3;CD123	智翔金泰(原研)	I期临床	2022/9/14			急性髓系白血病
GR1803	CD3;BCMA	智翔金泰(原研)	II期临床	2024/7/18			多发性骨髓瘤
SCTB35	CD3;CD20	神州细胞(原研)	I期临床	2024/3/19			B细胞淋巴瘤
			I期临床	2024/3/25			大B细胞淋巴瘤
			I期临床	2024/11/7			系统性红斑狼疮
			申报临床	2024/7/8			自身免疫性疾病
ZG006	anti-CD3/DLL3三特异性抗体	Gensun Biopharma(原研)	I/II期临床	2023-08-01	申报临床	2023-04-11	小细胞肺癌

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

目 录

- TCE双抗: 目前主要获批治疗血液瘤, 24年国产TCE双抗交易火热
- 血液瘤: 降低CRS和提高缓解率是新一代TCE双抗开发重点
- 实体瘤: 高表达/高特异TAA靶点及前体药物给药是突破方向
- 自身免疫性疾病: 应用空间广阔, 缓解潜力已初步验证
- 投资建议
- 风险提示

- 临床失败风险。目前大部分TCE双抗尤其是治疗实体瘤和自身免疫性疾病适应症均处于临床早期阶段，存在临床进度不及预期甚至临床失败风险。
- 竞争格局恶化风险。同一适应症或同一靶点有不同厂商的药品处于临床阶段。同时，临床前在研药物较多，存在未来竞争加剧风险。
- 销售不及预期风险。销售受到产品本身特性，竞争格局，销售队伍，行业发展等多方面因素影响，存在销售不及预期风险。

分析师声明

本人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，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，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收到任何形式的补偿。

一般声明

华福证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，之后可能会随情况的变化而调整。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及资料保持在最新状态，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。

在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。

本报告版权归“华福证券有限责任公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

特别声明

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级声明

类别	评级	评级说明
公司评级	买入	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在20%以上
	持有	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于10%与20%之间
	中性	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来6个月内，行业整体回报高于市场基准指数5%以上
	跟随大市	未来6个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与 5%之间
	弱于大市	未来6个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的6~12个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中，A股市场以沪深300指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

诚信专业 发现价值

联系方式

华福证券研究所 上海

公司地址：上海市浦东新区浦明路1436号陆家嘴滨江中心MT座20楼

邮编：200120

邮箱：hfyjs@hfzq.com.cn

