

核心观点

- T细胞衔接器类药物（TCE, T cell Engager）通过借助T细胞来实现肿瘤杀伤作用，已在血液瘤中实现突破。目前，在血液肿瘤中，CD3搭配CD19、CD20和BCMA等靶点均已有药物上市，效果突出。在此基础上，TCE类药物在向实体瘤和自免适应症中迈进。在实体瘤中，Amgen创新药物Tarlatabab（CD3/DLL3）已在美国实现上市销售，CD3/CLDN18.2、CD3/EGFR和CD3/PSMA等药物均在临床早期展现良好效果。在自免适应症中，安进的CD3/CD19双抗Blinatumomab在6个难治性类风湿关节炎（RA）患者的初步数据中显示出积极疗效。我们认为，目前TCE类药物已从血液瘤向实体瘤和自免适应症发展，建议关注国内布局TCE平台的公司，如信达生物、泽璟制药、百济神州和康诺亚等。



- **CD3分子是T细胞膜上的重要生物标志物，可辅助TCR传导信号。** TCR受体蛋白绝大部分位于细胞外，胞内基本只有3个氨基酸左右的长度，因此在传导胞外信号到胞内时，需要CD3蛋白来辅助TCR受体蛋白来进行信号传导。
- **TCE类药物通过借助T细胞来实现肿瘤杀伤作用，已在血液瘤中实现突破。** TCE类药物多以多抗形式存在，主要以CD3搭配TAA的形式来进行设计。TAA端的设计目的在于帮助抗体靶向肿瘤组织，而CD3端能靶向T细胞，通过借助T细胞释放的肿瘤杀伤物质（穿孔素/颗粒酶等）来进行抑制肿瘤。目前，在血液肿瘤中，CD3搭配CD19、CD20和BCMA等靶点均已有药物上市，效果突出。
- **TCE在实体瘤中已逐步实现突破。** TCE在实体瘤中的研发面临多个困难点，如实体瘤TAA靶向安全性问题喝实体瘤淋巴细胞数量较少问题等。目前，随着Amgen创新药物Tarlatamab（CD3/DLL3）已在美国实现上市销售，以及CD3/CLDN18.2、CD3/EGFR和CD3/PSMA等药物均在临床早期展现良好效果，TCE类药物已在实体瘤中实现突破。
- **TCE未来有望走向自免适应症。** 针对部分B细胞介导的自免适应症（SLE、RA、MS），B细胞耗竭疗法是一种潜在的治疗方法。而TCE类药物搭配B细胞TAA的产品设计有望在这一类自免适应症中迎来突破。安进的CD3/CD19双抗Blinatumomab在6个难治性类风湿关节炎（RA）患者的初步数据中显示出积极疗效。所有患者的临床疾病活动迅速下降，滑膜病变得到改善，并降低了自身抗体水平。
- **国内企业布局TCE平台，适应症多样化。** 目前，随着TCE平台的逐步成熟，国内企业也开始布局TCE平台，泽璟制药在实体瘤有所布局，信达生物则在实体瘤及血液瘤均有布局，智翔金泰等公司在血液瘤有所布局，同润生物的CN201以及其他公司有望在自免适应症进行布局。我们认为，随着国内企业在TCE上的研究日渐成熟，看好后续各种类型的TCE类药物在多种适应症上迎来突破。
- **投资建议：** 作为肿瘤免疫类药物的新机制，TCE类药物已逐步在血液瘤中站稳脚跟，并在向实体瘤和自免适应症突破。整体看，在布局TCE药物的公司中，我们看好信达生物、泽璟制药、百济神州、恒瑞医药、再鼎医药、康诺亚等，同时建议关注中国生物制药等公司。

1	CD3：T细胞激活通路中的核心分子，T细胞衔接器中的关键蛋白
2	CD3：在多个血液瘤中取得成功
3	CD3：实体瘤突破需克服多个限制
4	CD3：小细胞肺癌取得显著成功，其他实体瘤种可期
5	CD3类双抗在自身免疫疾病领域的潜力
6	相关标的
7	风险提示

1

CD3: T细胞激活通路中的核心分子, T细胞衔接器中的关键蛋白

为什么在这个时点，我们建议重视TCE？

- **T细胞衔接器(T cell engager, TCE)**是一种能同时结合特定抗原和T细胞CD3抗原的双特异性抗体,可招募T细胞特异性杀伤疾病细胞,在一些血液瘤中展现出良好的临床效果。
- **TCE已经在血液瘤实现突破，近年来密集进入商业化阶段。**目前，TCE类多抗药物已经在血液瘤实现突破，搭配CD19、CD20和BCMA等靶点均有良好结果。
- **TCE类药物开始向实体瘤进行突破，产品适应症限制有望突破。**受限于实体瘤的特殊性以及复杂性，此前TCE类多抗药物主要针对血液肿瘤进行研发。但随着Amgen的Tarlatamab（CD3/DLL3）在SCLC上展现出色疗法并获批上市、CD3/PSMA在前列腺癌上展现初步优异良好数据等事件，目前TCE类多抗药物研发已经逐步向实体瘤进行转移。未来，若CD3能成功突破实体瘤，则将有望成为肿瘤中ADC和免疫检查点抑制剂之后第三个重要赛道。
- **TCE类药物向自免适应症突破。**在血液肿瘤中，TCE类多抗可特异性针对B细胞来进行肿瘤控制，这一机制同样可应用在B细胞导致的自免适应症中。目前，TCE类多抗药物已开始在自免适应症中进行早期探索，后续临床推进值得关注。

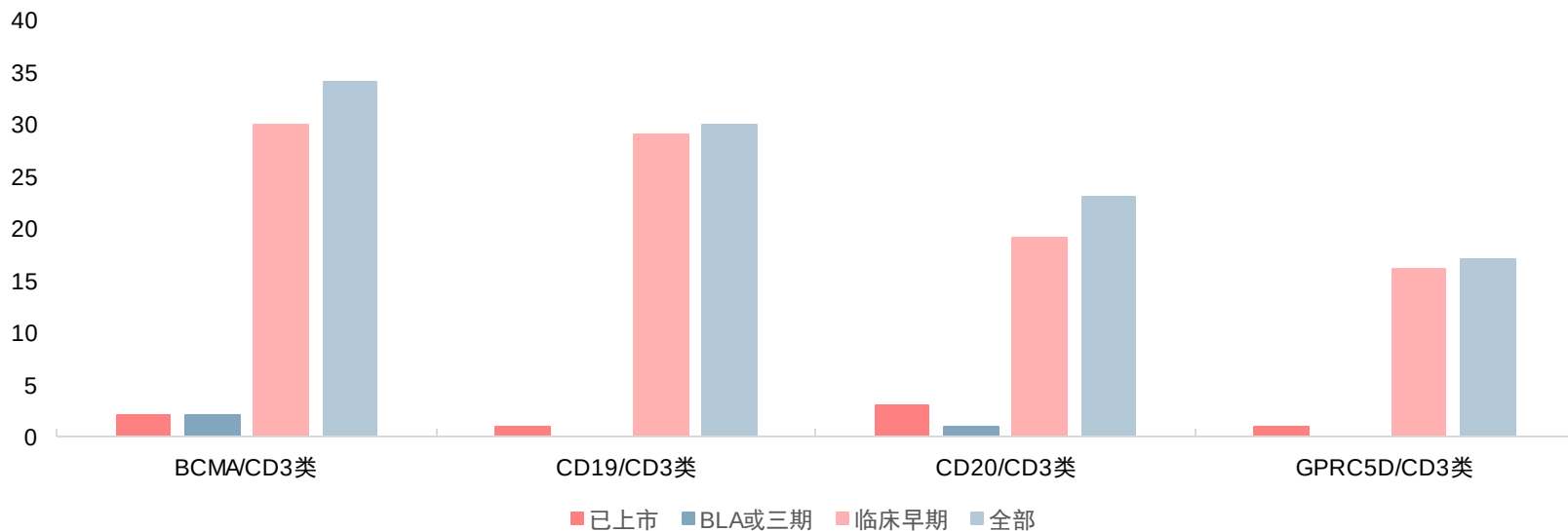


TCE已在血液瘤中实现突破，多个靶点均有成药

CD20、BCMA和CD19等TAA均已经搭配CD3成药

- 自2014年Blinxyto (CD19/CD20) 获批上市以来，多个TCE类多抗药物均已迎来上市。目前，TCE类主流靶点主要集中于血液瘤，其中BCMA、CD19、CD20和GPCR5D在研的多抗类产品数量分别为34、30、23和17个；已获批上市的分别为2、1、3和1个；在三期临床或BLA阶段的为2、0、1、0个，其余均在早期阶段。

TCE血液瘤药物在研及获批情况

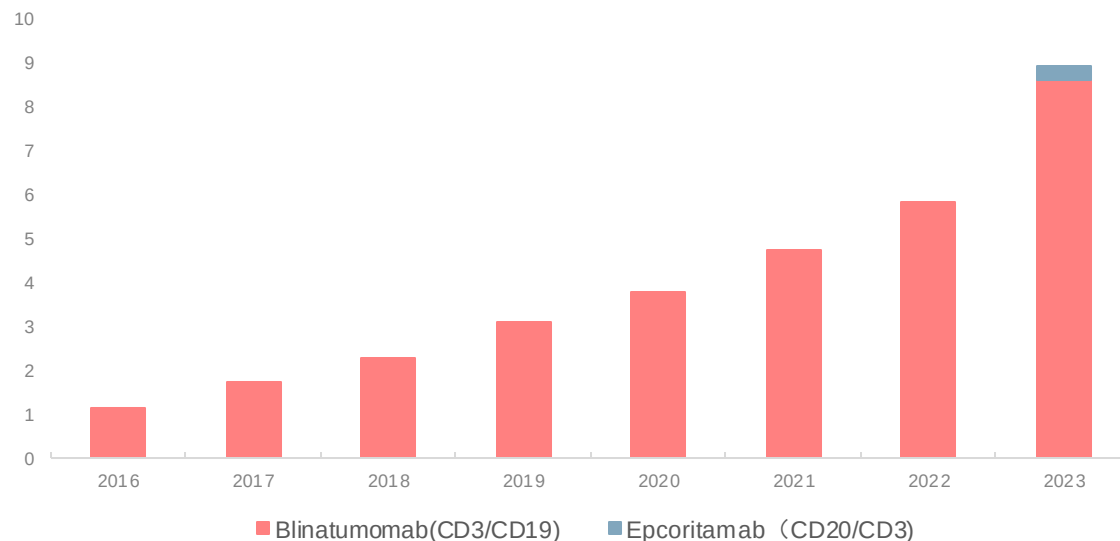


TCE类多抗药物整体市场处于早期发展状态

2023年CD3类多抗药物销售额近10亿美金

- **2023年，已获批的CD3类多抗药物销售额近10亿美金。**根据公开消息，2023年CD3/CD19双抗药物Blinatumomab销售额为8.61亿美金，CD3/CD20类药物Epcoritamab销售额为0.31亿美金，加和后约10亿美金。
- **CD3类多抗药物处于早期发展阶段。**除Blinatumomab外，CD3类多抗药物主要在近两年迎来上市高峰期，整体市场规模处于早期放量阶段。

CD3类药物市场销售额规模（亿美元）



人体免疫分为先天免疫和适应性免疫，协同作用下保证人体健康

免疫的本质是人体识别外来物质并排斥外来物质的一种生理功能

- **免疫的本质就是人体识别内在物质和外来物质的一种生理功能。**免疫是人体内细胞识别“自身”与“非自身”的一种生理过程，对于“自身”的物质，人体会产生天然的免疫耐受，对于“非自身”的物质，人体会产生排他反应。
- 人体具备两种免疫模式，协同作用下保证人体健康：
 - **先天免疫（固有免疫）：**以巨噬细胞和自然杀伤细胞为代表的白细胞会对人体外来物质进行杀伤，**一般发生在适应性免疫之前**，是人体对各种入侵的病原微生物的一种快速反应过程。
 - **适应性免疫：**通过对外来或人体内特异物质进行适应症识别，在识别之后再进行杀伤的过程被称为适应性免疫，以T细胞和B细胞作为代表。**一般发生在先天免疫之后**，因为需要一定时间来进行感应、反应和效应。

先天免疫和适应性免疫的特点

	先天免疫	适应性免疫
起效速度	快	较快
特点	与生俱来	后天适应后具备
代表细胞	巨噬细胞、自杀杀伤细胞、中性粒细胞、嗜酸/嗜碱粒细胞等	T细胞、B细胞

T细胞是适应性免疫的核心细胞类型之一，具备多种功能

T细胞按功能可分为辅助性T细胞、调节性T细胞和杀伤性T细胞

➤ T细胞按照功能可分为辅助性T细胞（Th——Helper T Cell）、调节性T细胞（Treg——Regulatory T cell）和杀伤性T细胞（Tc——Cytotoxic T cell）。三种类型的细胞在人体内具备不同的功能，在人体内的共同作用来保证人体内免疫平衡。

三种T细胞在人体的功能

	辅助性T细胞	杀伤性T细胞	调节性T细胞
抗原决定簇	CD4+	CD8+	CD4+
亚群	Th1, Th2, Th9, Th17, Th22	Tc1, Tc2, Tc9, Tc17	Treg
免疫功能	辅助杀伤作用	主要杀伤作用	免疫抑制作用
方式	通过分泌细胞因子作用于其他白细胞，清除病原体	释放穿孔素、颗粒酶等消灭被感染的靶细胞	即可分泌细胞因子来抑制白细胞功能，也可通过穿孔素等物质来直接杀伤效应T细胞，在体内主要起到免疫抑制的作用

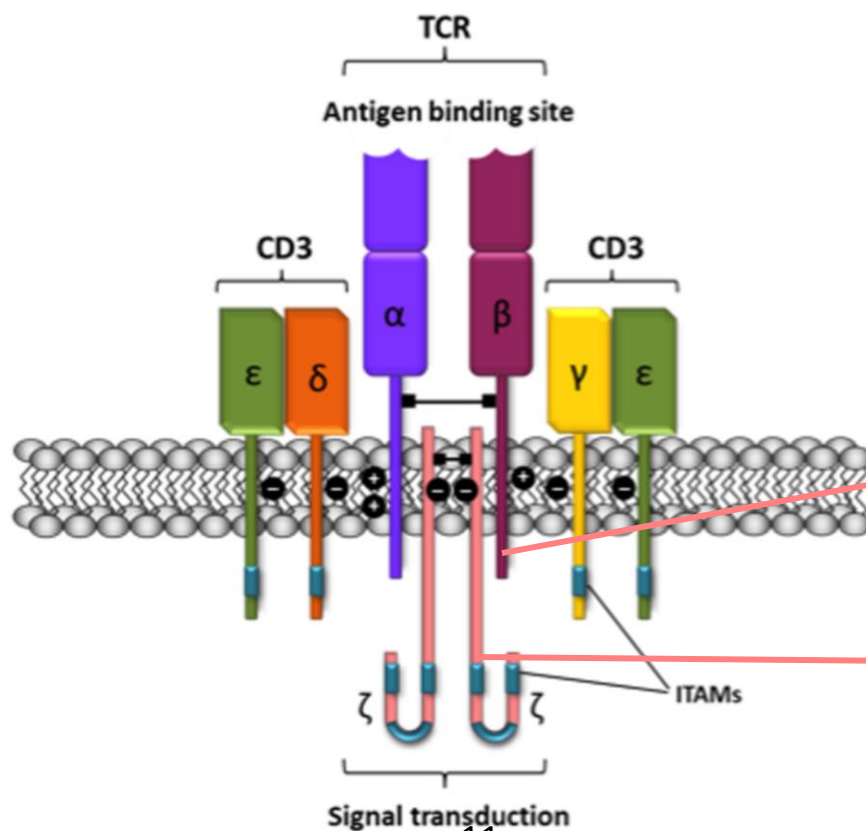
人体内的免疫平衡



T细胞受体是T细胞膜上的关键蛋白，与CD3蛋白联合产生下游信号

CD3是T细胞受体（TCR）的重要辅助蛋白，与TCR一同产生下游信号

- **TCR接受来自MHC分子递送的抗原，并产生下游信号。** TCR可接受来自MHC I类或MHC II类分子的抗原，并将细胞外信号转导到细胞内部，从而产生下游信号传导。
- **TCR受体蛋白因为细胞内氨基酸过短，因此需要CD3来辅助传导信号。** TCR受体蛋白绝大部分位于细胞外，胞内基本只有3个氨基酸左右的长度，因此在传导胞外信号到胞内时，需要CD3蛋白来辅助TCR受体蛋白来进行信号传导。



TCR内部的蛋白过短，
传导信号功能差

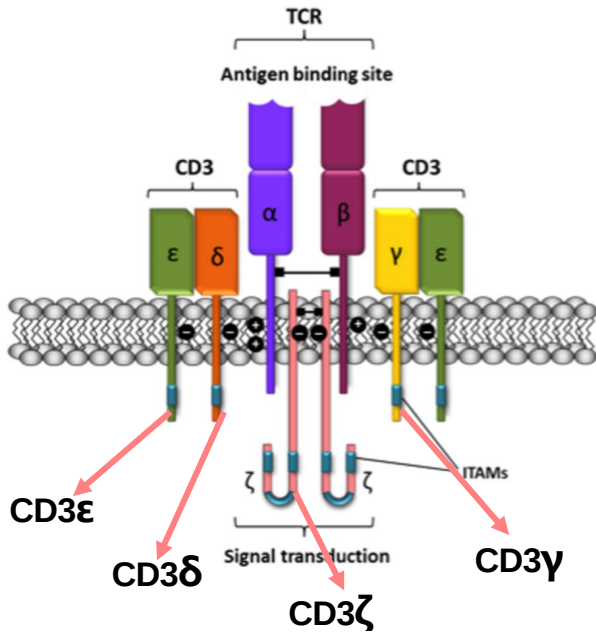
CD3的胞内区域具备多种

CD3是T细胞重要标志物，具备多种功能，靶点成药性好

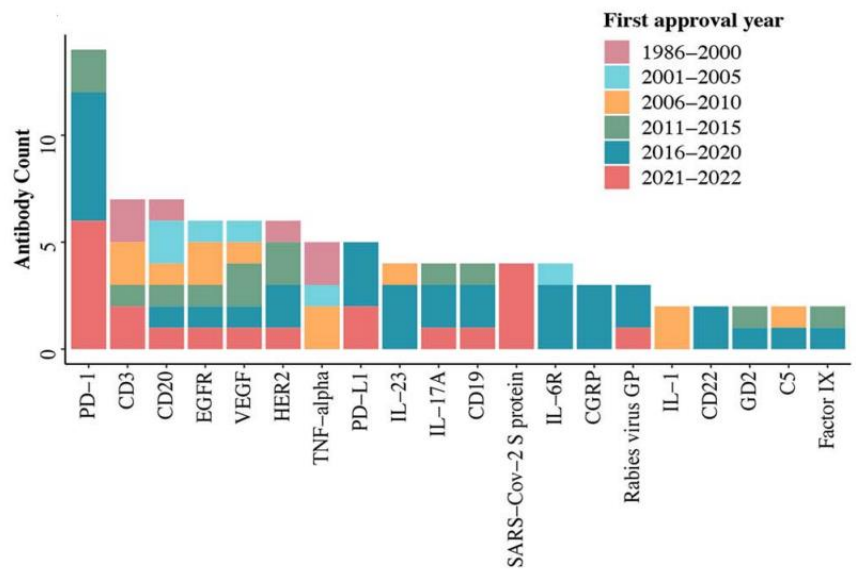
针对CD3分子获批的抗体药物数量（主要为多抗）排名第二，仅次于PD-1

- CD3分子是T细胞膜上的重要生物标志物，包括四条蛋白质链（CD3γ，CD3δ，CD3ε和CD3ζ），其中两对异二聚体（CD3γε和CD3δε）是由CD3γ、CD3δ和CD3ε亚基的细胞外结构域组合而成的。异二聚体和T细胞受体共同形成TCR/CD3复合物，参与T细胞抗原识别、信号转导和T细胞发育的调控。
- 截止2022年，针对CD3分子获批的抗体药物数量排名第二，仅次于PD-1类抗体药物。

CD3的结构



不同靶点获批的抗体药物



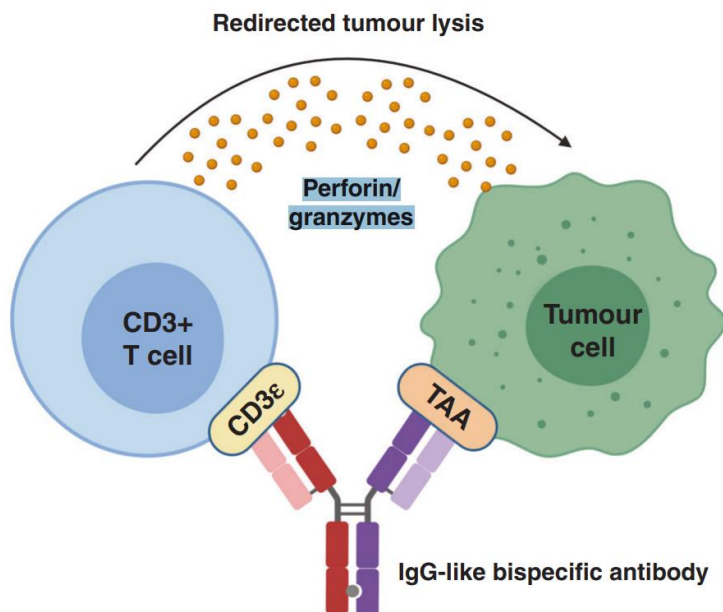
数据来源: Pubmed, 中信建投

机制特殊，CD3类抗体药物主要以多抗为主

CD3类药物多以多抗形式存在，因CD3并非为传统的TAA

- **传统类肿瘤抗体药物主要以TAA (tumor-associated antigen) 为主。**传统的肿瘤抗体药物主要以TAA来进行设计，如HER2、EGFR和CD20等，该机制设计的抗体主要通过CDC、ADCC等功能来对肿瘤细胞进行特异性杀伤，从而抑制肿瘤生长。
- **CD3通过借助T细胞来进行杀伤肿瘤，并非传统TAA。**CD3类药物多以多抗形式存在，主要以CD3搭配TAA的形式来进行设计。TAA端的设计目的在于帮助抗体靶向肿瘤组织，而CD3端能靶向T细胞，通过借助T细胞释放的肿瘤杀伤物质（穿孔素/颗粒酶等）来进行抑制肿瘤。

CD3/TAA类抗体杀伤肿瘤的机制



CD3类多抗根据TAA不同而存在适应症差异性

不同的TAA选择会让CD3类药物针对不同癌种

➤ CD3搭配TAA来进行肿瘤靶向，不同的TAA选择让CD3类药物针对不同肿瘤。

CD3/TAA针对肿瘤类型

肿瘤类型	TAA	适应症
血液瘤	CD19	急性淋巴细胞白血病（B细胞、T细胞类）、B细胞非霍奇金淋巴瘤等
	CD20	弥漫性大B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症等
	BCMA	多发性骨髓瘤
	GPRC5D	多发性骨髓瘤
实体瘤	DLL3	小细胞肺癌、神经内分泌肿瘤、前列腺癌等
	PSMA	前列腺癌
	CLDN18.2	胃癌、胰腺癌
	CLDN 6	卵巢癌、睾丸癌
	EGFR	非小细胞肺癌，黑色素瘤，子宫内膜癌，宫颈癌，头颈癌，消化道癌
	HER2	乳腺癌、卵巢癌、胃癌

2

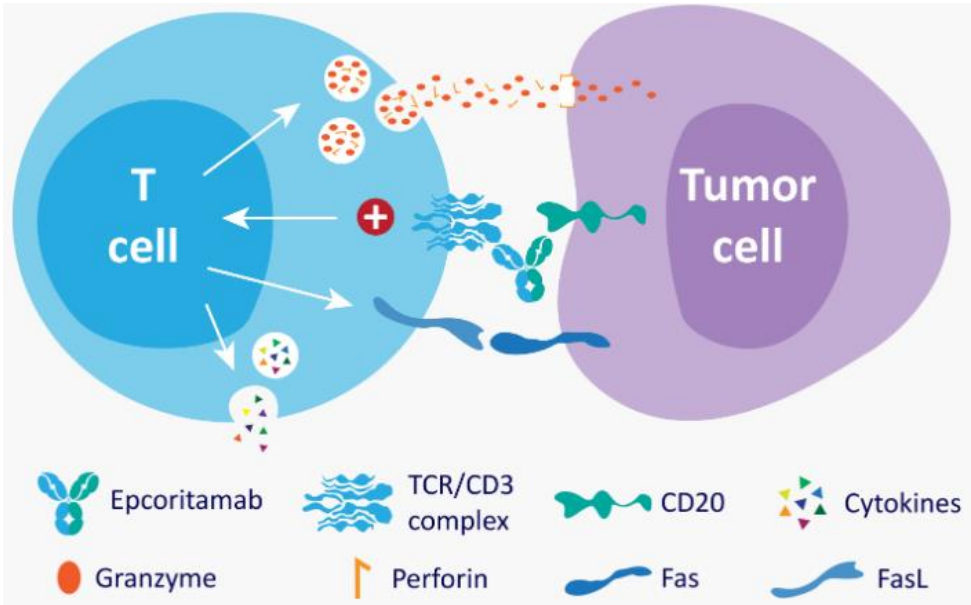
TCE：在多个血液瘤中取得成功

CD3/CD20双抗：双靶点加速血液肿瘤治疗进展

CD3/CD20双抗进展喜人，共3款产品成功获批上市

- **靶向CD3/CD20，创新血液肿瘤治疗。** CD20是一种位于B细胞表面的非糖基化跨膜磷蛋白，主要在前B细胞到成熟B细胞阶段表达，其广泛存在于正常B细胞以及B细胞来源的淋巴瘤、白血病等的肿瘤细胞中。CD3/CD20双抗为当前竞争最为激烈的靶点组合之一，其同时靶向B细胞来源的肿瘤细胞表面CD20抗原与免疫T细胞表面的CD3抗原，将T细胞募集至肿瘤处并激活其杀伤作用，为非霍奇金淋巴瘤（NHL）等血液肿瘤提供新治疗策略。
- **目前共有3款CD3/CD20双抗获批上市。** 艾伯维的Epcoritamab获批用于治疗复发性/难治性(R/R)弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)及滤泡性淋巴瘤(FL)患者，罗氏的Glofitamab获批治疗R/R DLBCL患者，而罗氏的Mosunetuzumab则获批治疗R/R FL患者。

CD3/CD20作用机制（以Epcoritamab为例）



CD3/CD20双抗：双靶点加速血液瘤治疗进展

Epcoritamab具备良好竞争力

➤ **Epcoritamab疗效与安全性俱佳。**在已上市的四款CD3/CD20双抗中，Epcoritamab在R/R DLBCL与R/R FL两项适应症中均展现卓越疗效与良好安全性，其2023年销售额已到达3100万美元。

CD3/CD20双抗上市产品数据对比

产品	研发机构	全球进度	国内进度	获批临床数据							2023年销售额 (万美元)
				临床编号	分期	入组患者	人数	给药方式	疗效	安全性	
Epcoritamab	艾伯维 /Genmab	已上市	Ⅲ期临床	NCT03625037	I /Ⅱ期	≥2L DLBCL	148	试验组： Epcoritamab	ORR: 61% CR : 38% mDoR: 15.6months DoR (9-month): 63%	CRS: 51% (grade 3, 2.5%) ICANS: 6% (grade5, 0.6%)	3100
		已上市	Ⅲ期临床		I /Ⅱ期	≥2L FL	127	试验组： Epcoritamab	ORR: 82% CR : 60% DoR (12-month): 68.4%	CRS: 49% (grade 3, 0%) ICANS: 6% 严重感染: 40%	
Glofitamab	罗氏制药	已上市	已上市	NCT03075696	I /Ⅱ期	≥2L DLBCL	132	试验组： Glofitamab	ORR : 56% CR : 43% mDOR: 18.4 months DoR (9-month): 68.5%	CRS : 70% (grade ≥3, 4.1%) ICANS : 4.8%	-
Mosunetuzumab		已上市	申请上市	NCT02500407	I /Ⅱ期	≥2L FL	90	试验组： Mosunetuzumab	ORR : 80% CR : 60% mDoR: 22.8 months DoR (12-month): 62% DoR (18-month): 57%	CRS: 39% (grade 3, 2%) ICANS: 1%	-

疗效、安全性最好的数据以高亮显示，不同试验的可比指标以加粗显示。
资料来源: insight, 中信建投证券

CD3/CD20双抗：双靶点加速血液瘤治疗进展

全球已上市四款药物，多个药物处于早期布局中

➤ 全球已上市四款药物，多款药物处于早期布局中。

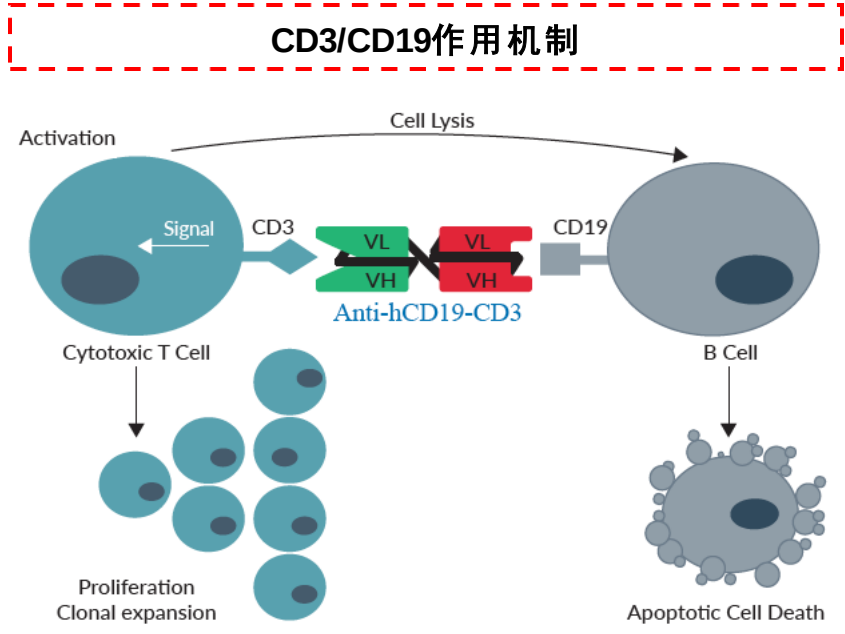
CD3/CD20药物进度整理

公司	药物	靶点	美国最高进度	中国最高进度	已获批/最高进度适应症
艾伯维/Genmab	Epcoritamab	CD3/CD20	已上市	III	弥漫性大B细胞淋巴瘤，高级别B细胞淋巴瘤，纵隔大B细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤，大B细胞淋巴瘤
再生元制药/再鼎	Odronextamab	CD3/CD20	已上市	II	滤泡性淋巴瘤，弥漫性大B细胞淋巴瘤
罗氏制药	Glofitamab	CD3/CD20	已上市	已上市	弥漫性大B细胞淋巴瘤
罗氏	Mosunetuzumab	CD3/CD20	已上市	BLA	滤泡性淋巴瘤
诺华制药	Plamotamab	CD3/CD20	II	——	弥漫性大B细胞淋巴瘤
康诺亚	CM355	CD3/CD20	——	I/II	B细胞非霍奇金淋巴瘤
嘉和生物药业	GB261	CD3/CD20	——	I/II	B细胞非霍奇金淋巴瘤
上海君实生物	JS203	CD3/CD20	——	I	弥漫性大B细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤，边缘区淋巴瘤，套细胞淋巴瘤，B细胞非霍奇金淋巴瘤
正大天晴	TQB2825	CD3/CD20	——	I	血液肿瘤

CD3/CD19双抗：Blinatumomab首次突破

Blinatumomab突破ALL治疗困局

- **CD19靶点赋能血液肿瘤领域研发。** CD19是一种95kDa的跨膜糖蛋白，作为免疫球蛋白超家族的一员，它在B细胞发育的各个阶段均有表达（除浆细胞外）。CD19高表达于大多数急性淋巴细胞白血病（ALL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）和B细胞淋巴瘤而在其他多数B细胞恶性肿瘤中表达较低。在前体B细胞ALL（BCP-ALL）中，CD19表达率接近100%。
- **仅1款CD3/CD19双抗获批上市。** 目前上市的靶向CD19的双抗药物数量有限，安进的Blinatumomab是全球获批的首个也是唯一一个CD3/CD19双抗，其被FDA批准用于治疗成人和儿童R/R BCP-ALL患者以及成人和儿童第一次或第二次完全缓解后，微小残留病（MRD）大于或等于0.1%的BCP-ALL患者。在中国，Blinatumomab获批用于治疗成人和儿童R/R BCP-ALL。



CD3/CD19双抗：Blinatumomab首次突破

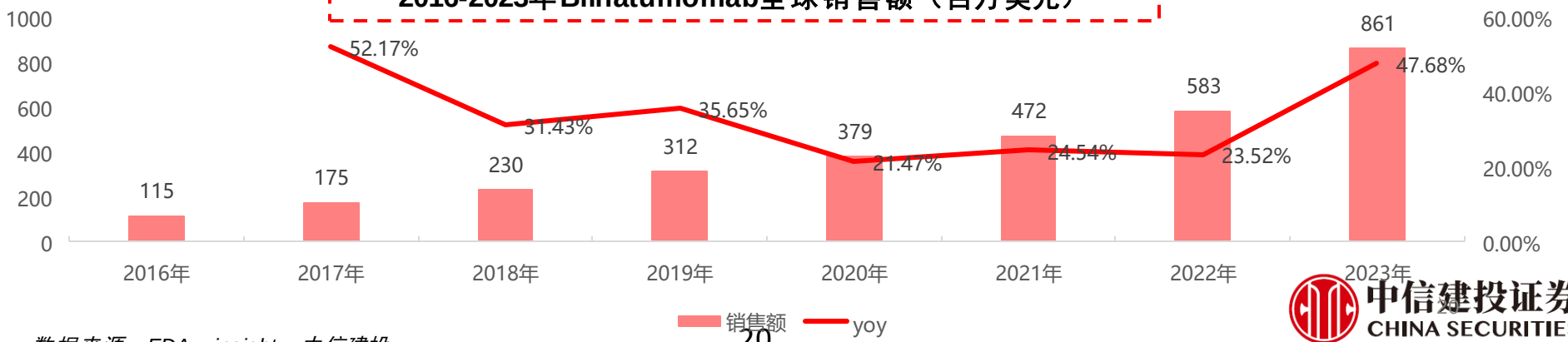
Blinatumomab销售逐年爬坡

➤ **市场表现良好。** CD3/CD19双抗Blinatumomab上市后全球销售额展现出持续增长态势，2021年至2023年销售额分别为4.72亿美元、5.83亿美元和8.61亿美元。2023年的高增长主要来自于临床中对该产品在B-ALL中的认知逐渐加深。

Blinatumomab主要获批临床数据

产品	研发机构	靶点	全球进度	国内进度	获批临床数据						
					临床编号	分期	入组患者	人数	给药方式	疗效	安全性
Blinatumomab	安进	CD3/CD19	已上市	已上市	NCT02013167	III期	Ph- R/R BCP-ALL	148	试验组: Blinatumomab 对照组: 化疗	试验组vs对照组 mOS: 7.7 vs 4.0 months (HR 0.71, 95% CI: 0.55-0.93) CR: 34% vs 16% mDoR: 7.3 vs 4.6 months (HR 0.40, 95% CI: 0.28-0.57)	试验组vs对照组 AE (grade ≥3): 87% vs 92% SAE: 62% vs 45% CRS: 14% vs 0% CRS(grade ≥3): 3% vs 0% NT: 31% vs 61%
			已上市	-	NCT01207388	II期	MRD+ BCP-ALL	127	试验组: Blinatumomab	MRD (negative): 81.4% hematological mRFS: 22.3 months CR: 36%	AE (grade ≥3): 64% NT(grade ≥3): 21%
			已上市	已上市	NCT02000427	II期	Ph+R/R BCP-ALL	45	试验组: Blinatumomab	mDOR: 6.7months (3.6- 12.0) MRD (negative): 86%	-
			已上市	已上市	NCT01471782	II期	儿童 R/R BCP-ALL	70	试验组: Blinatumomab	CR/CRh: 32.9% mDOR: 6.0months (0.5- 16.4) MRD (negative): 43.5%	-

2016-2023年 Blinatumomab全球销售额（百万美元）



数据来源：FDA, insight, 中信建投

CD3/CD19双抗：Blinatumomab首次突破

全球已上市1款药物，多个药物处于早期布局中

➤ 全球已上市1款药物，多款药物处于早期布局中。

CD3/CD19药物进度整理

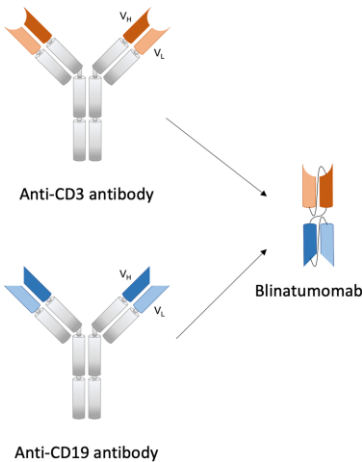
公司	药物	靶点	美国最高进度	中国最高进度	已获批/最高进度适应症
Amgen/AZ	Blinatumomab	CD3/CD19	已上市	已上市	前体B细胞淋巴细胞白血病, B细胞急性淋巴细胞白血病
AZ	AZD0486	CD3/CD19	III	III	滤泡性淋巴瘤
Vironexis	VNX-101	CD3/CD19	I/II	——	B细胞急性淋巴细胞白血病
默沙东/同润	CN201	CD3/CD19	——	I/II	前体B细胞淋巴细胞白血病
百利天恒	Emfizatamab	PD-L1/41BB/CD3/CD19	——	I/II	弥漫性大B细胞淋巴瘤, 中枢神经系统淋巴瘤, 非霍奇金淋巴瘤, 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤, T/NK细胞淋巴瘤
Cullinan	CLN-978	CD3/CD19	I/II	——	B细胞非霍奇金淋巴瘤, 滤泡性淋巴瘤, 弥漫性大B细胞淋巴瘤, 套细胞淋巴瘤, 纵隔大B细胞淋巴瘤, 边缘区淋巴瘤, 高级别B细胞淋巴瘤

CD3/CD19双抗：自免适应症潜力显现

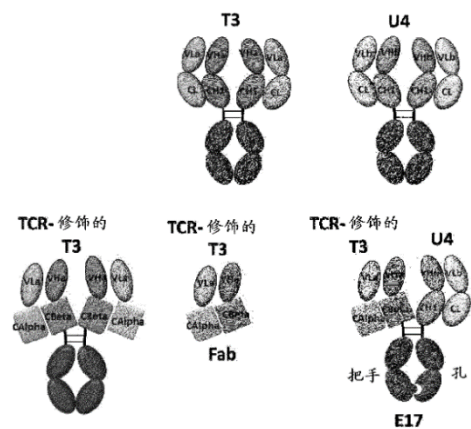
CN201顺利出海，未来潜力值得期待

- **MSD与同润生物就CN201达成高达13亿美元交易。**2024年8月9日，默沙东（MSD）宣布与同润生物达成协议，默沙东通过7亿美元的首付款和最高6亿美元的里程碑付款获得CN201的全球权益。 CN201目前正处于1期和1b/2期临床试验的评估，分别用于治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤（NHL）和复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病（ALL）。
- **相较Blinatumomab更具便捷性。**CN201通过结构优化（增加了Fc段），延长了药物的半衰期。 Blinatumomab需24h持续静脉输注，共28天，而CN201输注方法为每周一次，每次持续2-3 h左右，在治疗便捷性方面得到了明显的提升。
- **CN201早期临床试验结果积极。**CN201治疗成人R/R B-ALL的I期研究结果显示，在目标剂量达到20mg以上的剂量组，ORR达70%以上，且获得缓解的患者中90%以上为MRD阴性。安全性方面，总体CRS发生率不到30%，3级CRS发生率为3.9%，目前总共入组51例成人患者，尚未出现 ICANS（免疫效应细胞相关神经毒性综合征），总体安全性良好。

Blinatumomab双抗结构



CN201双抗结构（E17）

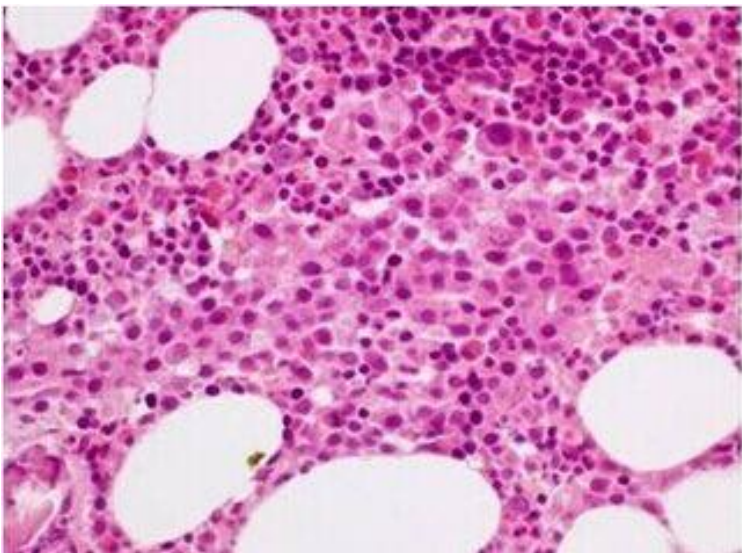


多发性骨髓瘤：血液系统第二大恶性肿瘤

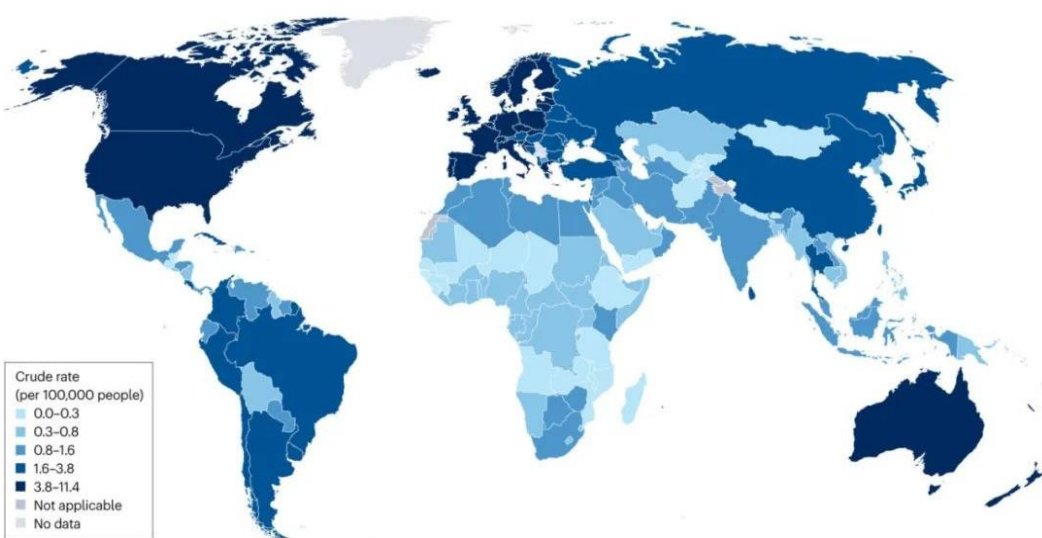
多发性骨髓瘤发病率持续攀升

- **多发性骨髓瘤（MM）** 是一种恶性浆细胞肿瘤，以骨髓中克隆性浆细胞增殖、血清和尿液中可检测出其分泌的单克隆免疫球蛋白（M蛋白）为主要特点。临床症状多样，常见症状有贫血(75%)、高钙血症(30%)、肾功能损害(25%)和骨病(70%)。骨病临床表现为疼痛性溶骨性病变、椎体粉碎性骨折或长骨骨折。
- **全球发病率呈上升趋势。** 多发性骨髓瘤是血液系统继淋巴瘤之后的第二大常见恶性肿瘤，约占血液系统恶性肿瘤的10%，发病趋势随着年龄增加而增高，多见于老年人。MM在全球每年有超过13.8万例新病例，且发病率逐年上升。根据Frost and Sullivan估计，2023年中国MM的患病人数大约为15.3万人，新发病例数为2.32万人，预计中国MM的患病人数于2030年将增长至26.63万人。

多发性骨髓瘤患者骨髓活检示大量浆细胞浸润



2022年多发性骨髓瘤发病率



多发性骨髓瘤：血液系统第二大恶性肿瘤

NCCN指南推荐：免疫新药物进入首选方案

➤ 目前国内外指南仍将自体造血干细胞移植作为治疗首选，然而大多数MM患者最终复发，需要进一步治疗。BCMA CAR-T 药物（Ciltacabtagene autoleucl、Idecabtagene vicleucl）已被NCCN指南推荐用于早线/晚线复发MM患者，CD3/BCMA双抗（Elranatamab、Teclistamab）及CD3/GPRC5D双抗（Talquetamab）也被推荐用于晚线复发MM患者。

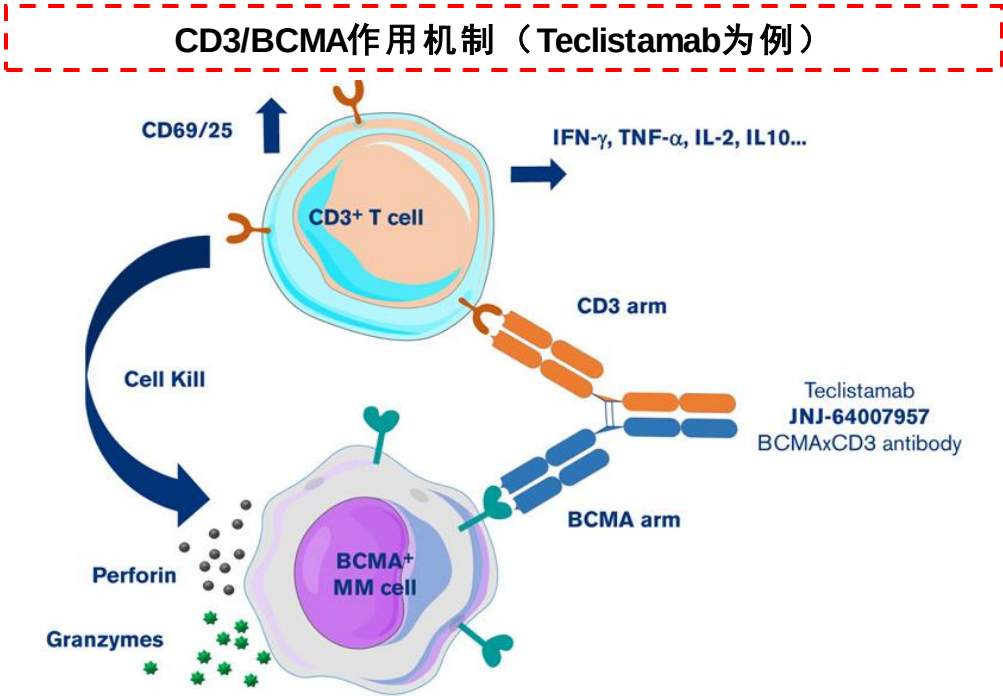
NCCN指南推荐首选方案

首选方案		
	移植候选者	非移植候选者
一线治疗	Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone	Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone
早线复发 ≥1-3L	Bortezomib难治	Lenalidomide难治
	Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone >1L (including lenalidomide and a PI) Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone >2L (including lenalidomide and a PI) Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone	Daratumumab/bortezomib/dexamethasone Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone Selinexor/bortezomib/dexamethasone Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone >1L (including lenalidomide and a PI) Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone >2L (including lenalidomide and a PI) Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone >2L (including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy) Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone
	CAR-T疗法	
	>1L (including IMiD and a PI, and refractory to lenalidomide) Ciltacabtagene autoleucl >2L (including an IMiD, an anti-CD38 monoclonal antibody and a PI) Idecabtagene vicleucl	
	CAR-T疗法	双抗
晚线复发 >3L (including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiDs)	Ciltacabtagene autoleucl Idecabtagene vicleucl	Elranatamab Talquetamab Teclistamab

CD3/BCMA双抗：加速多发性骨髓瘤治疗突破

BCMA：多发性骨髓瘤治疗的理想靶点

- **MM领域明星靶点：BCMA。** B细胞成熟抗原（BCMA）又称TNFRSF17，主要表达于成熟B淋巴细胞及浆细胞表面，其在多数MM细胞表面高表达，而在其他组织细胞中几乎不表达。BCMA通过介导下游信号通路，对MM细胞的存活、增殖、转移和耐药中起着关键性的作用，被视为治疗MM的极具潜力的抗原靶点。BCMA/CD3双特异性抗体通过同时结合T细胞上的CD3受体与MM细胞表面高表达的BCMA，激活并重定向细胞毒性T淋巴细胞（CTL）至肿瘤细胞处以介导其死亡。
- **已有2款CD3/BCMA双抗获批上市。** 目前共有2款CD3/BCMA双抗上市产品，分别为强生/Genmab的Teclistamab以及辉瑞的Elranatamab，均被FDA批准用于治疗复发或难治性（R/R）多发性骨髓瘤（MM）患者。



CD3/BCMA双抗：加速多发性骨髓瘤治疗突破

两款已上市CD3/BCMA双抗疗效与安全性对比

➤ **Teclistamab疗效略优，Elranatamab安全性更佳。**在已上市的两款CD3/BCMA双抗中，Teclistamab在疗效方面略占优势（肩并肩比较），其ORR为61.8%，CR为28.2%，而Elranatamab的ORR为57.7%，CR为25.8%。在安全性方面，Teclistamab的细胞因子释放综合征（CRS）发生率为72%，而Elranatamab的CRS发生率仅为58%，总体而言Elranatamab安全性优于Teclistamab（肩并肩比较）。

CD3/BCMA双抗上市产品获批数据对比

产品	研发机构	靶点	全球进度	国内进度	获批临床数据						
					临床编号	分期	入组患者	人数	给药方式	疗效	安全性
Teclistamab	强生 /Genmab	CD3/ BCMA	已上市	已上市	NCT03145181; NCT04557098	I / II期	≥4L R/R MM	110	试验组: Teclistamab	ORR: 61.8% CR: 28.2% DoR (6-month): 90.6% DoR (9-month): 66.5%	CRS: 72% (grade 3, 0.6%) NT: 57% (grade 3/4, 2.4%) ICANS : 6%
Elranatamab	辉瑞		已上市	申请上市	NCT04649359	II期	≥4L R/R MM	97	试验组: Elranatama	ORR: 57.7% CR: 25.8% DoR (6-month): 90.4% DoR (9-month): 82.3%	CRS: 58% (grade 3, 0.5%) NT: 59% (grade 3/4, 7%) ICANS: 3.3%

疗效、安全性最好的数据以高亮显示，不同试验的可比指标以加粗显示。

CD3/BCMA双抗：加速多发性骨髓瘤治疗突破

全球已上市2款药物

➤ 全球已上市2款药物。

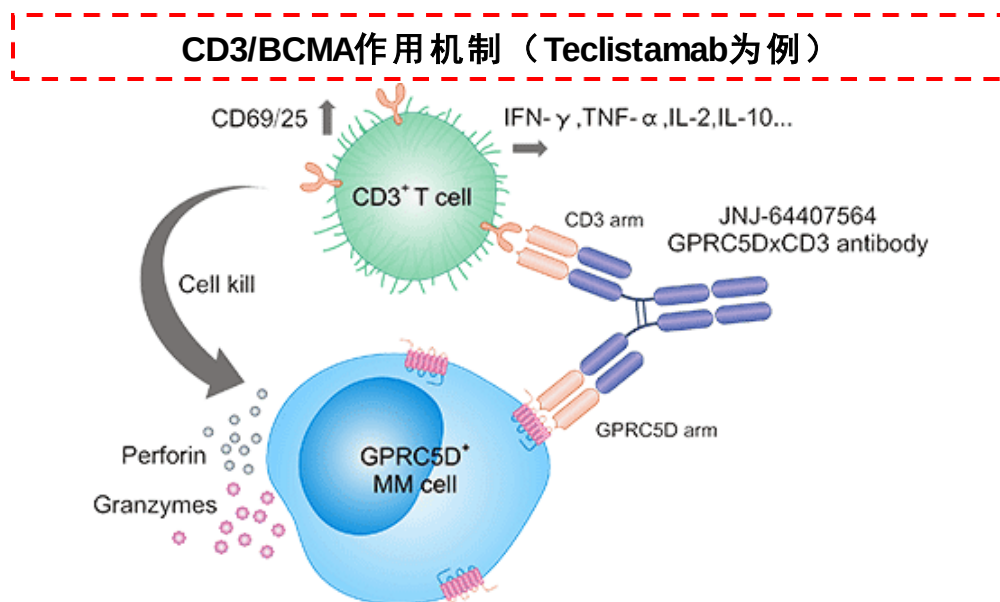
CD3/BCMA药物进度整理

公司	药物	靶点	美国最高进度	中国最高进度	已获批/最高进度适应症
辉瑞	Elranatamab	CD3/BCMA	批准上市	申请上市	多发性骨髓瘤
强生	特立妥单抗	CD3/BCMA	批准上市	批准上市	多发性骨髓瘤
再生元/赛诺菲	Linvoseltamab	CD3/BCMA	BLA	——	多发性骨髓瘤
艾伯维生物制药	ABBV-383	CD3/BCMA	III	III	多发性骨髓瘤
康诺亚	CM336	CD3/BCMA	——	I/II	多发性骨髓瘤
上海岸迈生物	EMB-06	CD3/BCMA	——	I/II	多发性骨髓瘤

CD3/GPRC5D双抗：独立于BCMA的MM治疗新靶点

GPRC5D：继BCMA后MM领域又一潜力靶点

- **在MM细胞表面特异性高表达。** GPRC5D是一种孤儿G蛋白偶联受体，其在MM细胞表面高表达，而正常组织表达有限（通常仅限于毛囊），研究表明65%的多发性骨髓瘤患者GPRC5D有超过50%的表达阈值。GPRC5D激活多个信号通路，包括细胞增殖、生存和迁移的途径，促进MM细胞的生长和扩散。
- **独立于BCMA表达。** GPRC5D在MM细胞中独立于BCMA特异性高表达，既可单靶向也可双靶向开发治疗药物，使得GPRC5D成为继BCMA后又一极具潜力的MM治疗靶点。
- **1款靶向GPRC5D双抗上市。** 目前全球已有1款CD3/GRPC5D双抗获批上市，即强生/Genmab的Talquetamab，被FDA批准用于治疗既往接受过至少四线治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤患者。



CD3/GPRC5D双抗：独立于BCMA的MM治疗新靶点

全球已上市1款药物

➤ 全球已上市1款药物。

CD3/GPRC5D药物进度整理

公司	药物	靶点	美国最高进度	中国最高进度	已获批/最高进度适应症
强生制药	Talquetamab	CD3/GPRC5D	批准上市	申请上市	多发性骨髓瘤
罗氏制药	Forimtamig	CD3/GPRC5D	I/II期	IND	多发性骨髓瘤
南京维立志博	LBL-034	CD3/GPRC5D	——	I/II期	多发性骨髓瘤
康诺亚	CM380	CD3/GPRC5D	——	I/II期	多发性骨髓瘤

双抗 vs CAR-T：不同策略下的多发性骨髓瘤治疗选择

CD3/BCMA & CD3/GPRC5D双抗与BCMA CAR-T疗法的竞争考量

- **CD3/BCMA vs BCMA CAR-T**: 相较于CD3/BCMA双抗，BCMA CAR-T疗法的疗效更佳（ORR: 57.7% vs 97.9%），但安全性风险也更高（CRS: 58% vs 94.8%），甚至可能产生威胁患者生命的不良反应。此外，CD3/BCMA双抗可供患者即刻开始治疗，而BCMA CAR-T疗法需要患者等待至少4周以制备完成且费用高昂。因此，CD3/BCMA双抗在临床便捷性和可及性方面更具优势。
- **CD3/GPRC5D vs BCMA CAR-T**: 对于BCMA低表达或阴性相关的复发MM病例，BCMA CAR-T类药物的疗效不容乐观。独立于BCMA在MM细胞中高表达的GPRC5D，可缓解BCMA逃逸介导的复发问题。据Talquetamab的 I / II期临床试验结果显示，在BCMA靶向治疗（含CAR-T/ADC/双抗）经治的亚组患者中，其ORR为72%。

CD3/BCMA& CD3/GPRC5D双抗与 BCMA CAR-T疗法临床数据对比

产品	研发机构	靶点	全球进度	国内进度	获批临床数据						
					临床编号	分期	入组患者	人数	给药方式	疗效	安全性
Elranatamab	辉瑞	CD3/BCMA	已上市	申请上市	NCT04649359	II期	≥4L R/R MM	97	试验组: Elranatama	ORR: 57.7% CR: 25.8% DoR (6-month): 90.4% DoR (9-month): 82.3%	CRS: 58% (grade 3, 0.5%) NT: 59% (grade 3/4, 7%) ICANS: 3.3%
Talquetamab	强生/Genmab	CD3/GPRC5D	已上市	申请上市	NCT0339979 NCT4634552	I / II期	≥4L R/R MM	187	试验组1: 0.4 mg/kg Q1W 试验组2: 0.8 mg/kg Q2W	试验组1: ORR: 73.0% (95%CI, 63.2-81.4) CR: 35% mDoR: 9.5months 试验组2: ORR: 73.6% (95%CI, 63.0-82.4) CR: 33% DoR (9-month): 85%	CRS: 72% (grade 3, 0.6%) NT: 57% (grade 3/4, 2.4%) ICANS: 6%
Ciltacabtagene autoleucel	强生/传奇生物	BCMA CAR-T	已上市	申请上市	NCT03548207	I / II期	≥3L R/R MM	97	试验组: Ciltacabtagene autoleucel	ORR: 97.9% sCR: 82.5% MRD (negative): 91.8% mDOR: 21.8months PFS (2-year): 60.5%	CRS: 94.8% (grade ≥3, 5%) Fatal adverse reactions: 9%

疗效、安全性最好的数据以高亮显示，不同试验的可比指标以加粗显示。

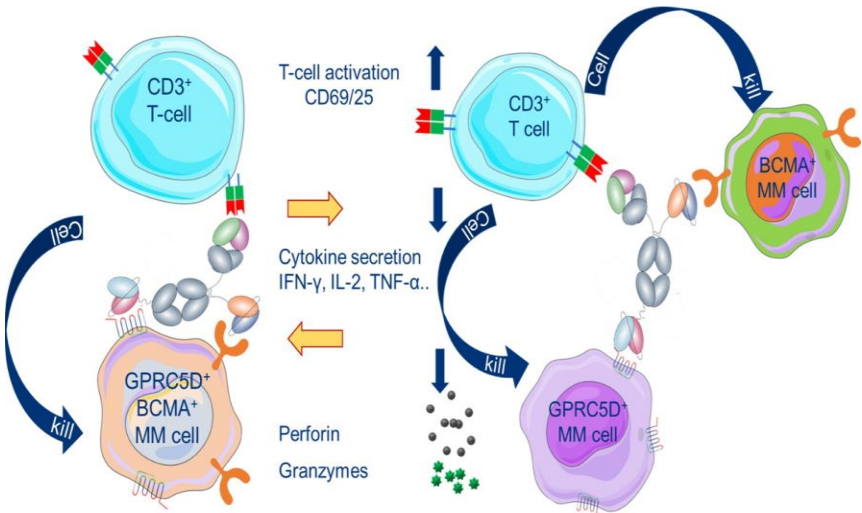
资料来源: insight, 中信建投证券

CD3/BCMA/GPRC5D三抗：三抗药物研发展现卓越潜力

CD3/BCMA/GPRC5D三抗或将提升疗效及延缓耐药

- **BCMA与GPRC5D靶标的表达异质性。**MM细胞针对BCMA和GPRC5D的表达展现出明显的异质性特征，且单阳性肿瘤细胞占比较高。基于这一特性，BCMA/GPRC5D/CD3三抗理论上可同时靶向BCMA单阳性及GPRC5D单阳性MM细胞，从而实现有效杀伤，预期能实现较双抗更高的缓解率。据强生开展的Teclistamab与Talquetamab联合治疗的临床试验结果显示，联用方案ORR达到84%（CR 34%），且未显著增加安全性风险。
- **三抗具备潜在抗耐药优势。**在双抗长期治疗MM的临床实践中，部分患者会出现耐药现象，其主要机制之一为靶抗原（如BCMA或GPRC5D）的丢失或下调。鉴于此，双靶向的三抗理论上能够更有效地克服双抗面临的耐药挑战，延缓耐药现象的出现时间。

CD3/BCMA/GPRC5D三抗作用机制（JNJ-79635322为例）



CD3/BCMA/GPRC5D三抗在研产品进展

药品	公司	适应症	研发进度
JNJ-79635322	强生	MM	I 期
IBI3003	信达生物	MM	I 期
MBS314	天广实	MM	I 期
SIMO500	先声药业	MM	I 期
SCR-8572	先声药业	MM	临床前

3

CD3：实体瘤突破需克服多个限制

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/418062057143006132>