

**買入**

2024年7月19日

**全球前列細胞療法研發公司，銷售放量蓄勢待發**

- 深耕細胞療法創新領域，獨佔多發性骨髓瘤二線細胞療法市場：**傳奇生物專注於以 CAR-T 為代表的工程化細胞療法研究，首款產品從研發到商業化僅花費了 7 年時間。與強生合作的西達基奧侖賽在多發性骨髓瘤來那度胺耐藥患者的治療中具有顯著療效優勢，是當前唯一獲 FDA 批准的二線細胞療法。在僅獲批末線治療的情況下，西達基奧侖賽在 2023 年已取得 5 億美元的銷售額，放量速度為 CAR-T 療法之首。多發性骨髓瘤患者仍然具有龐大的未滿足需求。我們預計西達基奧侖賽二線及以上治療的全球銷售峰值能夠達到 73 億美元，覆蓋約 1.9 萬名多發性骨髓瘤患者。
- 多方面舉措提升產能佈局，25 年底 10000 劑目標支援超 35 億美元銷售收入：**西達基奧侖賽供不應求，產能限制了進一步的放量。公司正採取包括工廠擴建、新建及外部 CMO 合約在內的多項舉措改善產能瓶頸，並將在 2024H2 開始體現。公司計畫在 2025 年底達到年產 10000 劑的目標，預計將支援超 35 億美元的產品銷售收入。
- 西達基奧侖賽積極挑戰一線治療場景，早期管線廣泛探索細胞治療潛能：**基於西達基奧侖賽優秀的持續深度緩解能力，公司已佈局針對多發性骨髓瘤初診患者的兩項三期臨床，對包括骨髓移植在內的標準一線療法發起挑戰。早期管線方面，公司廣泛佈局了多個創新技術平臺，探索實體瘤應用場景和同種異體細胞療法的開發。基於其獨特裝甲 CAR 設計的 DLL-3 管線獲得諾華製藥青睞，獲得首付款 1 億美元及潛在里程碑總額達 11.1 億美元。
- 目標價 75.00 美元，首次覆蓋並給予買入評級：**我們預計公司 24-26 年總收入為 6.0 億、9.4 億和 13.5 億美元，24-26 年的淨利潤為 -3.0 億、-2.0 億和 0.5 億美元。我們採用 DCF 估值法，假設 WACC 為 10%，永續增長 3% 對公司進行估值，測算得出合理估值為 136.5 億美元，對應目標價 75.00 美元，較現有價格有 28.8% 上升空間，首次評級為買入。

但玉翠

852-253219539

[Tracy.dan@firstshanghai.com.hk](mailto:Tracy.dan@firstshanghai.com.hk)

高小迪

852-25321960

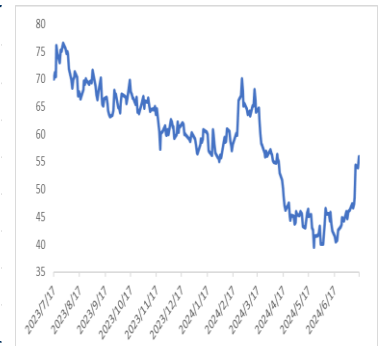
[xiaodi.gao@firstshanghai.com.hk](mailto:xiaodi.gao@firstshanghai.com.hk)
**主要資料**

行業	醫藥行業
股價	58.24 美元
目標價	75.00 美元 (+28.8%)
股票代碼	LEGN
股數	1.82 億股
總市值	106.16 億美元
52 周高/低	77.32 美元/38.60 美元
每股淨資產	6.4 美元
主要股東	金斯瑞生物科技股份有限公司 (48.0%)

**表：盈利摘要**

截至12月31日止财年度	2022A	2023A	2024E	2025E	2026E
总营业额 (百万美元)	117	285	599	935	1,351
变动	70.0%	143.7%	109.9%	56.3%	44.4%
股东应占溢利 (百万美元)	-446	-518	-297	-195	47
每股盈利 (美元)	(1.40)	(1.47)	(0.82)	(0.54)	0.13
市盈率@55.0美元 (倍)	/	/	/	/	427.5
PS	85.7	35.2	16.8	10.7	7.4
每股派息 (美元)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
股息现价比 (%)	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

資料來源：公司資料，第一上海預測

**股價表現**


資料來源：彭博

## 公司概况

### 公司背景

傳奇生物聚焦細胞療法尖端領域，7年研發碩果累累，美歐日多地實現商業化。

傳奇生物是金斯瑞生物科技股份有限公司的控股子公司，成立於2014年。傳奇生物（當時被稱為“傳奇專案”）在成立之初，在有限的運營空間內，團隊成功研發出了單域抗體（也稱為納米抗體），並利用專有技術延長了單域抗體的半衰期。單域抗體技術也成為傳奇生物後續細胞療法抗原識別部分的重要基石。

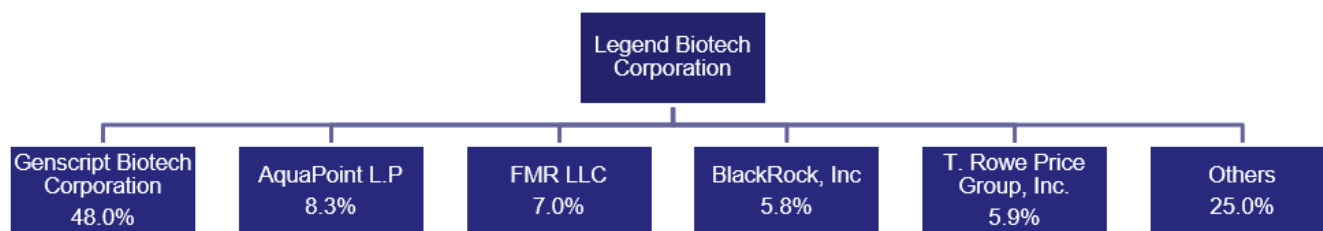
2015年，科學家們開始聚焦靶向BCMA蛋白的嵌合抗原受體T細胞（CAR-T）研究，這使得傳奇成為全球首批針對BCMA蛋白設計CAR-T細胞的生物技術公司之一。2016年，由研究者發起的臨床試驗（IIT）在中國正式啟動。

2017年，傳奇生物在美國臨床腫瘤學會（ASCO）上首次公佈了一項早期試驗資料，並促使傳奇與楊森公司達成協議，共同開發靶向BCMA的CAR-T產品西達基奧侖賽（clita-cel）。目前，傳奇生物已經在全球各地多個衛生當局提交西達基奧侖賽用於治療復發或難治性多發性骨髓瘤患者的上市申請。2022年2月28日獲得美國食品藥品監督管理局的批准，用於治療既往接受過四種或四種以上治療的成人RRMM，包括蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑和抗CD38單克隆抗體。2022年5月25日，歐盟委員會授予CARVYKTI的有條件行銷授權成人RRMM患者的治療，他們之前至少接受過三種治療，包括蛋白酶體抑制劑（“PI”）、免疫調節劑（“IMiD”）和抗CD38抗體，並在最後一次治療中顯示出疾病進展。2022年9月26日，日本厚生勞動省批准CARVYKTI用於治療成人復發或難治性多發性骨髓瘤，僅限於滿足以下兩種條件的病例：患者沒有針對B細胞成熟抗（“BCMA”）的CAR陽性T細胞輸注治療史；以及已經接受三種或三種以上治療的患者，包括免疫調節劑、蛋白酶體抑制劑和抗CD38單克隆抗體，並且多發性骨髓瘤在最近的治療後沒有反應或復發。24年公司進一步將療法推進至2線，2024年4月22日歐盟委員會批准CARVYKTI®用於復發/難治性多發性骨髓瘤患者的二線治療，至少接受過一種治療，包括蛋白酶體抑制劑（PI）和免疫調節劑（IMiD），在最後一次治療中顯示出疾病進展，並且對來那度胺具有難治性。歐洲的批准是基於CARTUDE-4研究的積極結果，該研究表明，與兩種標準的護理治療方案泊馬度胺、硼替佐米和地塞米松（PvD）或達拉圖單抗、泊馬度胺和地塞米松（DPd）相比，CARVYKTI®在既往接受一到三種治療的復發和來那度胺難治性多發性骨髓瘤成人中，對無進展生存期（progression-free survival）有統計學意義和臨床意義的改善。24年5月美國食品藥品監督管理局腫瘤藥物諮詢委員會（ODAC）以11:0的投票結果推薦CARVYKTI®用於復發/難治性多發性骨髓瘤患者的二線治療。

傳奇生物目前已是一家成功邁入商業化階段的全球生物製藥公司，致力於滿足患者的臨床需求。與此同時，公司也在持續豐富研發管線，並圍繞包括CAR-T、CAR-NK、CAR- $\gamma$   $\delta$  T在內的多種細胞療法，建立了擁有自主智慧財產權的多種技術平臺。

公司擁有強大的單域抗體篩選和工程能力，以及能夠針對不同需求差異化設計的多重裝甲策略，令公司在CAR-T的設計及療效、持久性、安全性等方面擁有獨特優勢。通過專有的非基因編輯技術製造的通用型CAR-T和CAR-NK等同種異體細胞療法，能夠減少基因組干擾，並可能簡化CMC過程，從而在生產方面帶來優勢。

圖表 1: 公司股權結構



資料來源： 公司資料，第一上海

## 管理團隊

管理層專業背景厚實，研發專注度高。

公司的管理層普遍擁有免疫學和基因編輯的專業背景，並較早認識到基於抗體的療法有可能治癒疾病，因此開始挖掘該領域的潛力。

黃穎 博士，首席執行官

黃穎博士現任傳奇生物首席執行官，兼任公司和Quanta Therapeutics 董事會成員。黃博士擁有超過9年的大型跨國製藥公司研發經驗和12年的華爾街生物技術分析師經驗，曾擔任美國銀行美林證券的董事總經理兼生物技術類股票研究負責人。他領導的分析師團隊涵蓋了30多家生物技術公司，包括安進、吉利德、新基、百健等，涵蓋廣泛的領域，其知識和專長被機構投資者認可並被評為華爾街頂級生物技術分析師。黃穎博士在加入美銀美林之前，曾在富國銀行（前美聯銀行）、瑞士信貸、Gleacher 和巴克萊銀行工作。除提供投資研究報告外，黃穎博士及其團隊還為生物技術領域的眾多成功首次公開募股（IPO）和後續發行進行了盡職調查。在華爾街職業生涯之前，黃穎博士是先靈葆雅（現為默克公司）化學研究部的首席科學家，專注於心血管和中樞神經系統治療領域的小分子藥物發現，同時他還是多項專利和同行評審出版物的合著者。

黃穎博士曾就讀於中國科學技術大學少年班和哥倫比亞商學院，在美國哥倫比亞大學獲得生物有機化學博士學位。

Lori Macomber，首席財務官

Lori Macomber女士自2021年3月起擔任財務副總裁，2022年5月晉升為首席財務官。在加入傳奇前，她曾在輝瑞公司（前身為Pharmacia）、先靈葆雅和強生公司等製藥公司從事內外部審計、財務規劃與分析、成本控制等方面工作，擁有豐富的財務相關經驗。

Lori Macomber女士在賓夕法尼亞州立大學獲得會計學學士學位，擁有註冊會計師證書。

方國偉 博士，首席科學官兼業務拓展負責人

方國偉博士自2022年12月起擔任首席科學官兼業務拓展負責人。除直接領導研究與早期開發部外，方博士現還將分管業務拓展部和中國臨床開發部。他是一位傑出的科學家和藥物研發領導者，在腫瘤學和免疫學領域擁有豐富的經驗。

方國偉博士于2022年3月加入傳奇，擔任高級副總裁，研究與早期開發全球負責人。加入傳奇之前，方博士擔任Zymeworks公司研發高級副總裁，負責新型技術平

臺開發以及多功能生物製劑和抗體藥物偶聯物組合的開發。此前，方博士曾在艾伯維（AbbVie）旗下公司Pharmacyclics擔任研發負責人，領導發現和早期開發工作。在此期間，他組建了研究、發現、轉化和臨床藥理團隊，開發了豐富的血液腫瘤產品管線，並支援IMBRUVICA®的臨床開發。在加入Pharmacyclics之前，方博士曾在基因泰克（Genentech）和艾伯維（AbbVie）工作，主要從事腫瘤學研究和發現。在進入製藥行業前，方博士在斯坦福大學任教，領導癌症研究專案。方博士本科畢業於南京大學生物化學專業，後赴美國科羅拉多大學攻讀博士學位，師從Tom Cech教授（美國科學院院士，1989年諾貝爾化學獎得主），並在哈佛大學醫學院完成博士後培訓，師從Marc Kirschner教授（美國科學院院士）。方博士已在癌症研究和藥物研發方面發表了60多篇文章，主要發表在《科學》、《自然》和《細胞》雜誌上。

Mythili Koneru 博士，首席醫學官

Mythili Koneru博士自2023年4月10日起擔任首席醫學官，負責監督公司臨床開發和醫學事務專案。

在加入傳奇之前，Koneru博士曾擔任Marker Therapeutics首席醫學官，領導其免疫腫瘤產品組合中細胞療法 and 肽疫苗的開發。此前，Koneru博士曾擔任禮來公司腫瘤免疫學副總裁，主要負責公司早期腫瘤學組合中免疫腫瘤產品的臨床開發工作。加入禮來前，Koneru博士是紀念斯隆·凱特琳癌症中心的腫瘤學研究員，期間開發了針對白血病和實體瘤等惡性腫瘤的早期臨床試驗的過繼性T細胞療法。

Koneru博士擁有芝加哥大學細胞與分子生物學學士學位、紐約大學腫瘤免疫學博士學位和羅伯特·伍德詹森醫學院醫學博士學位。

## 對外合作

兩項對外授權體現公司管線價值和研發能力。

傳奇生物的管線價值與研發能力已獲得國際大藥企認可，分別與楊森製藥（現名強生創新醫學）、諾華製藥分別簽訂了合作協定。

### 1、楊森合作

強生目前將血液腫瘤管線作為其重點推進的領域之一，而傳奇生物的Carvykti則是其繼伊布替尼之後最重磅的一款藥物。自獲FDA批准上市以來，Carvykti保持著良好的上升勢頭。強生對Carvykti的前景非常看好，預計其銷售峰值能夠達到50億美元+。2018年公司和楊森協議共同開發Carvykti，其中在中國區傳奇承擔70%的開發、生產與商業化成本，並保留或承擔70%的稅前損益。而在中國之外地區，雙方平等分擔開發、生產和商業化成本和損益。18年Q1從楊森收到了3.5億美元的預付款，同時有資格獲得楊森追加13.5億美元里程碑式付款。但在後續協議中，由於雙方同意對臨床開發計畫進行修改，導致決定不按原計劃進行某些試驗，在13.5億美元中可能無法獲得約2.8億美元的資金。

楊森已於18年12月支付第一里程碑付款2500萬美元，2019年9月楊森支付第二里程碑式付款2500萬美元，用於CARTUDE-1臨床試驗中收到特定數量患者的反應資料，顯示ORR至少為50%。在CARTUDE-1臨床試驗中對指定數量的患者進行給藥後，楊森支付第三和第四里程碑付款各3000萬美金。20年12月由於完成與美國食品藥品監督管理局的BLA前會議，楊森支付第五里程碑付款7500萬用於ciltacel在美國的首次上市批准申請。2021年7月，楊森支付與接受向EMA提交的行銷授權有關的1500萬美元的第六個里程碑式付款。2022年2月，楊森支付與向日本PMDA提交NDA有關的第7個里程碑付款5000萬美元，以及在CARTUDE-5臨床試驗中登記指定數量的患者有關的第8個里程碑式付款5000萬美元。2022年4月，楊森支付與ciltacel在美國獲得

商業化批准有關的第9個里程碑式付款5000萬美元。2023年8月期間，公司收到與接受向EMA提交的II類變更申請有關的第十個里程碑付款1500萬美元；23年9月，公司收到與接受向美國食品藥品監督管理局提交補充BLA有關的第十一個里程碑式付款2000萬美元。

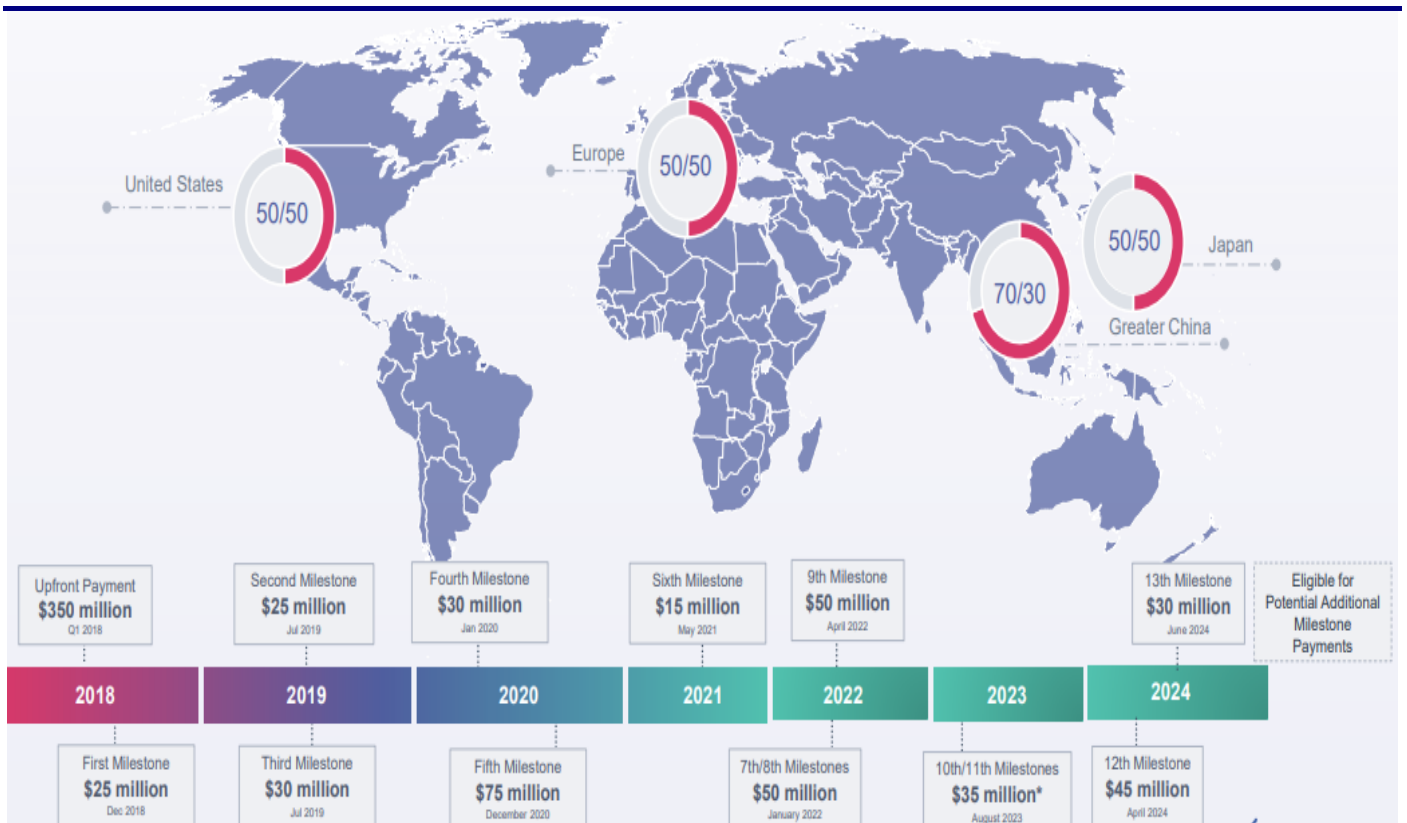
未來公司仍有資格獲得高達1.25億美元的里程碑付款，用於實現指定的製造里程碑，高達2.1億美元的淨貿易銷售里程碑，以及高達6.8億美元的額外里程碑付款，以實現指定的未來發展和監管里程碑。

## 2、諾華合作

諾華製藥是全球首個推出商業化CAR-T療法的公司，在CAR-T治療領域及生產領域擁有充足經驗。傳奇生物的獨特裝甲CAR設計及DLL3靶向管線資產受到諾華製藥的青睞，並獲得後者創新生產技術平臺的生產支援，也充分顯示了其研發能力得到了CAR-T領域先驅公司的認可。

2023年11月10日，傳奇生物技術通過其全資子公司傳奇生物技術愛爾蘭有限公司與諾華製藥股份公司簽訂了獨家全球授權合約。該公司授予諾華在全球範圍內開發、製造和商業化LB2102和其他選擇性靶向德爾塔樣配體3（DLL3）的潛在嵌合抗原受體T細胞（CAR-T）療法的權利。諾華公司於2024年1月3日支付1億美元的預付款。諾華還同意在實現特定的臨床、監管和商業里程碑後支付高達10.1億美元的里程碑付款，以及淨銷售額的分級分成。根據諾華授權合約，Legend Biotech將在美國進行LB2102的Legend 1期臨床試驗，諾華將進行許可產品後續的所有其他開發、製造和商業化。

圖表 2：傳奇生物與楊森合作情況



資料來源：公司資料

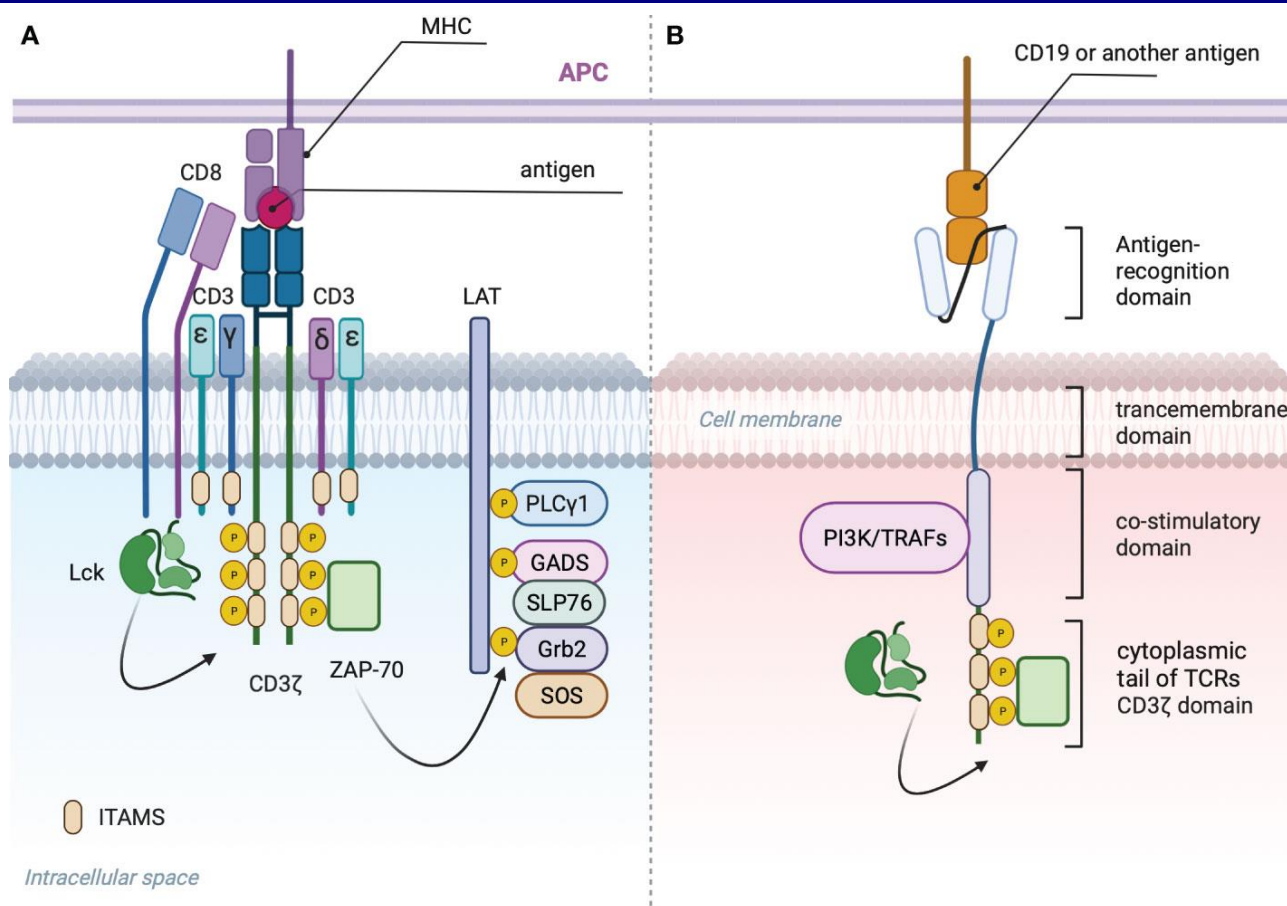
## 公司業務

### CAR-T 療法——強效持久的抗腫瘤細胞療法

靶向和免疫療法崛起大大改善腫瘤治療局面。CAR-T 療法的出現進一步豐富了免疫療法的形式和應用。

多年來，癌症治療的方法通常是手術、化療和放射治療。儘管這些方法有助於改善病情，但大多數腫瘤的預後仍然較差。靶向療法和免疫療法的進步為腫瘤治療帶來了飛躍性的進展。靶向藥物通過直接攻擊癌細胞的特定蛋白，從而阻斷或關閉促使癌細胞生長的信號，或向癌細胞發出信號使其自我毀滅的靶向藥物。而免疫療法則是通過刺激患者的自身免疫系統產生、增強抗腫瘤免疫反應，抑或通過實驗室製造免疫系統成分類似物以恢復及改善免疫系統，提升其尋找和攻擊癌細胞的能力，實現對癌細胞的控制或消除。相比靶向療法，免疫療法通常起效較慢，且可能發生假性進展，但療效維持時間可能更長。目前，包含免疫檢查點抑制劑、細胞因數、部分類型的單克隆抗體、細胞療法、癌症疫苗、溶瘤病毒等在內的種類繁多的免疫療法已獲批上市，或正在臨床開發中。

圖表 3：普通 T 細胞與 CAR-T 信號傳導模式對比



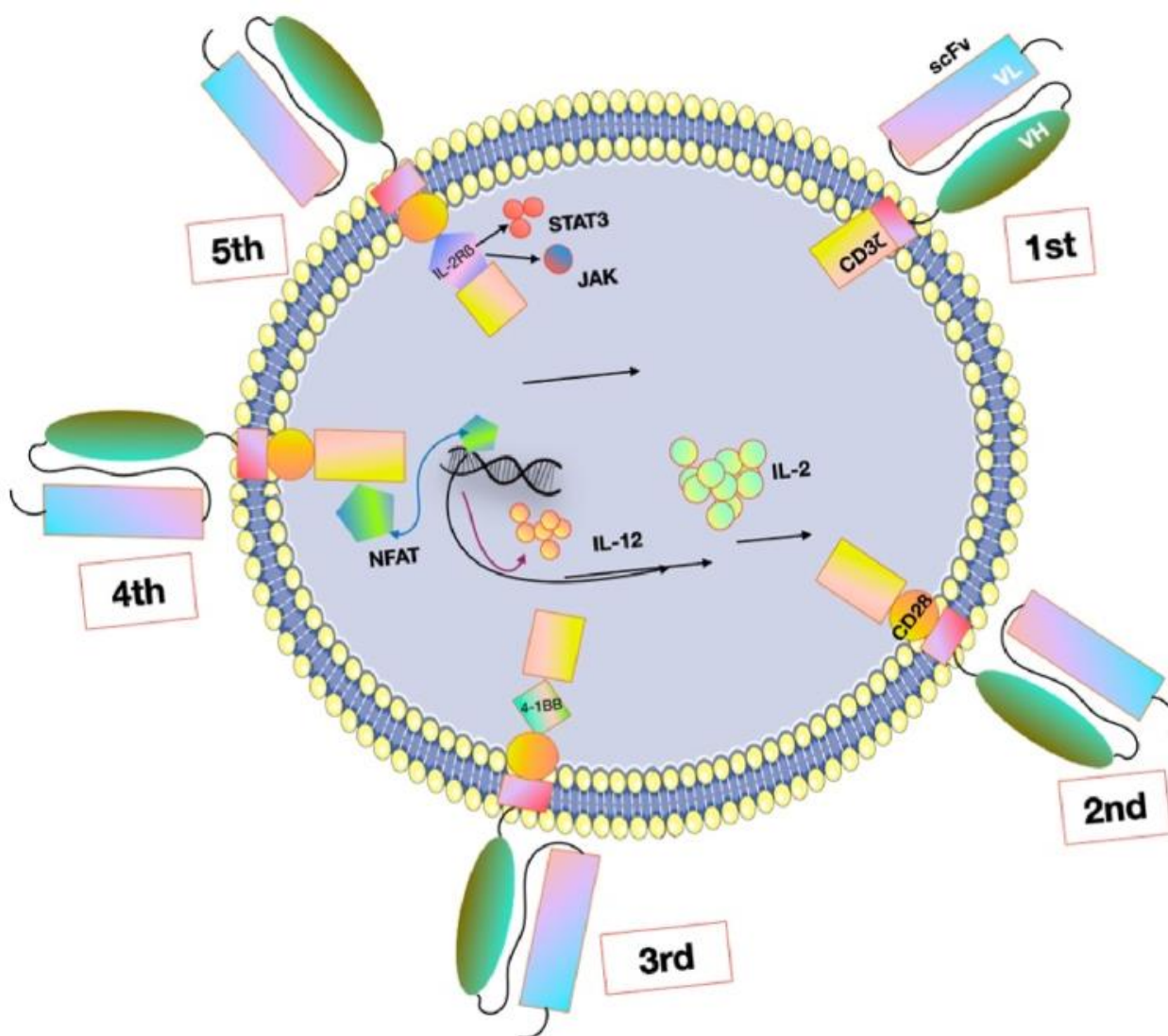
資料來源：Recent advances on CAR-T signaling pave the way for prolonged persistence and new modalities in clinic. *Front. Immunol.*, 15 (2024): 1335424. , 第一上海

嵌合抗原受體 T 細胞 (Chimeric Antigen Receptor T Cells) 療法，簡稱為 CAR-T 療法，屬於一種細胞療法。20 世紀 80 年代，科學家開始探索修改免疫細胞以靶向癌症的方法，也因此奠定了 CAR-T 療法的基礎。對這類療法的早期嘗試包括了修飾 T 細胞以表達腫瘤特異性受體。然而，這些努力在取得臨床成功方面面臨挑

戰。1989年，以色列免疫學家 Zelig Eshhar 和他在魏茨曼科學研究所的團隊概述了一種類似的策略，通過重新編譯 T 細胞，從而形成獨立于主要組織相容性複合物 (MHC) 的抗原識別模式。2000 年代初，研究人員通過開發嵌合抗原受體取得了突破。這些合成受體將細胞外抗原結合結構域（通常源自抗體）與細胞內 T 細胞啟動結構域相結合。這種設計使 T 細胞能夠識別特定的癌症抗原。

CAR-T 細胞是經過基因改造的 T 細胞，在細胞表面表達合成受體，通過識別特定腫瘤抗原來檢測和消滅癌細胞。CAR-T 細胞由胞外單鏈抗體片段、跨膜結構域和胞內 T 細胞信號結構域組成。普通的 T 細胞通過 T 細胞受體 (TCR) 進行抗原識別，其依賴於抗原呈遞細胞以 MHC 抗原肽複合物形式呈遞的抗原。TCR 與 MHC 抗原肽複合物結合誘導細胞內級聯反應：磷酸化的 TCR 招募細胞內第二信使提供第一信號，T 細胞表面的共刺激分子 (CD28、CD27、CD134、CD137 或 ICOS) 和 APC 上的各個受體 (CD80、CD86、CD137L 或 ICOSL) 結合起來提供第二個信號。與 T 細胞不同，CAR-T 細胞無需人類主要組織相容性複合體 (MHC) 分子即可識別癌細胞表面的抗原。因此，CAR-T 細胞比天然 T 細胞能夠區分更廣泛的靶標。

圖表 4: 各代 CAR 設計特徵



資料來源：CAR-T cell therapy for hematological malignancies: History, status and promise, Heliyon 9 (2023): e21776, 第一上海

CAR-T 療法已經歷五代發展，其中第二代設計已形成一批成熟產品，運用於血液瘤治療領域。CAR-T 從結構設計角度，已經發展了五代。第一代 CAR-T 細胞於 20 世紀 80 年代末和 90 年代初開發，代表了 CAR-T 細胞療法的最早形式。這些 CAR-T 細胞含有單鏈可變片段(scFv)，對癌細胞上表達的特定抗原具有特異性。scFv 通常源自識別靶抗原的抗體。當 scFv 與癌細胞上的靶抗原結合時，它會啟動 TCR 信號通路，從而導致 T 細胞啟動並破壞癌細胞。然而，第一代 CAR-T 細胞難以增殖，不具備在體內持續存在的能力，並且細胞因數釋放也不足。因此，第一代 CAR-T 細胞僅對某些類型的癌症具有有限的療效，並且對靶抗原表達水準低的患者無效。儘管有其局限性，第一代 CAR-T 細胞的開發為後續幾代 CAR-T 細胞治療鋪平了道路，並有助於確立 CAR-T 細胞作為癌症免疫治療強大工具的潛力。

第二代 CAR-T 細胞於 20 世紀 90 年代末和 2000 年代初開發，是對第一代 CAR-T 細胞的改進。第二代 CAR-T 細胞有兩個結構域：胞外抗原識別結構域和胞內信號結構域。胞外結構域由單鏈可變片段(scFv)組成，它對癌細胞表面表達的特定抗原具有特異性。胞內結構域由一個共刺激結構域和轉導啟動信號的 CD3 $\zeta$  結構域組成。共刺激域可實現協同刺激分子和細胞內信號的雙重活化，使 T 細胞持續增殖並釋放細胞因數，提高 T 細胞的抗腫瘤能力。共刺激結構域的選擇包括 CD28 或者腫瘤壞死因數受體超家族(TNFRSF)分子，如 4-1BB (CD137)、OX40 (CD134)、CD27、CD40、HVEM、GITR 等。CD28 和 4-1BB 是目前研究最為充分的共刺激域選擇。這兩種共刺激域能夠啟動相似的信號通路。不同的是 CD28/CD3 CAR-T 的刺激會更快和更大幅度地啟動 T 細胞內蛋白質磷酸化變化。相比之下，4-1BB/CD3 CAR-T 細胞優先表達 T 細胞記憶相關基因，並對體內已形成的腫瘤表現出更強和持續的抗腫瘤活性。由於共刺激結構域的存在，第二代 CAR-T 細胞在治療血液惡性腫瘤方面表現出較第一代 CAR-T 細胞更優異的臨床效果。目前已上市的 CAR-T 產品皆屬於第二代 CAR-T。

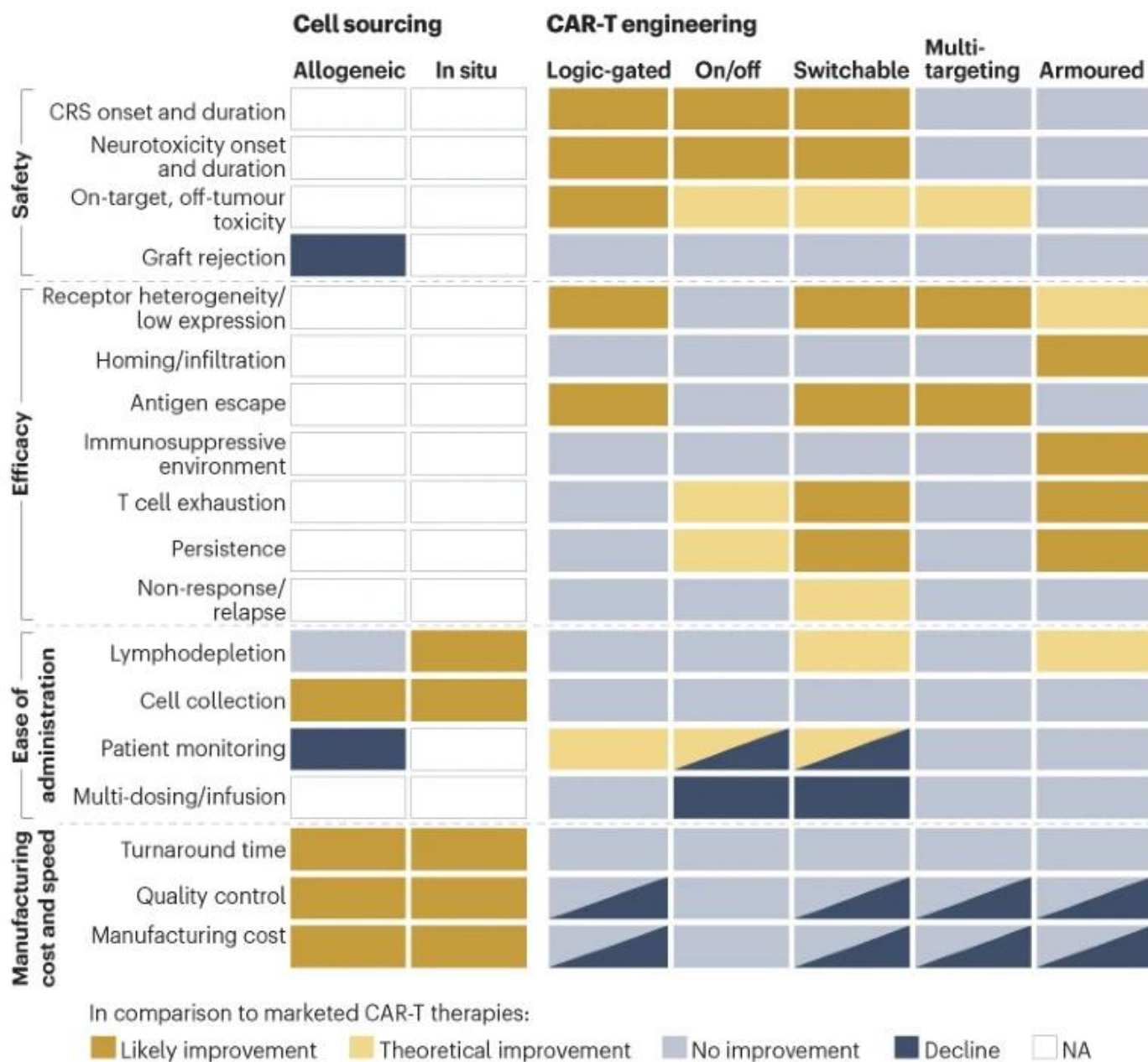
研究者仍然在嘗試對 CAR-T 技術進行進一步的改進，以解決 CAR-T 療法目前存在的問題。第三代 CAR-T 細胞通過設計兩個或多個共刺激結構域，進一步增強 CAR-T 細胞的啟動和增殖，從而提高抗腫瘤活性和持久性。除了第二代 CAR-T 中最常見的 CD28 和 4-1BB 兩個共刺激域外，OX40 或 CD27 也是第三代 CAR-T 共刺激域的常見選擇。這種設計已被證明可以增強細胞因數的產生並提高 CAR-T 細胞的存活和增殖。然而，在一些早期臨床中，與第二代 CAR-T 細胞相比，第三代 CAR-T 細胞的實際療效並沒有表現出明顯的差異。

第四代 CAR-T 增加了包含轉基因蛋白的活化 T 細胞核因數(NFAT)應答元件。這種誘導型基因表達系統可以被程式設計為在識別腫瘤抗原後分泌治療分子，例如細胞因數或抗體。第四代 CAR-T 細胞分泌的治療分子可以具有多種功能，例如增加 T 細胞增殖、增強 T 細胞持久性、克服免疫抑制或靶向腫瘤特異性抗原。例如，CAR-T 細胞可以被設計為分泌 IL-12 等細胞因數，它可以增強 T 細胞增殖並促進腫瘤部位形成更具促炎性的環境。臨床前模型顯示這種設計能夠大大提升療效，且能夠避免全身毒性。

第五代 CAR-T 則正在嘗試多種新技術，以解決前幾代 CAR-T 的瓶頸。比如，設計雙靶向 CAR，從而提升 CAR-T 的特異性和療效，及降低耐藥風險；或通過將額外的膜受體和 T 細胞接合劑(例如 JAK-STAT 信號域)整合到內域中，提供額外的信號傳導，從而改善 T 細胞活化、增殖和持久性；或添加邏輯門控系統，以提升 CAR-T 細胞的特異性、控制其活性，或克服與傳統 CAR 相關的局限性；而另一些嘗試則添加了包括自殺基因在內的開關，以便在出現嚴重不良反應或不再需要治療時清除 CAR-T。



圖表 5: 不同 CAR 技術對 CAR-T 療法現存問題的潛在影響



資料來源: The next-generation CAR-T therapy landscape, Nat Rev Drug Discov. 22 (2023): 776-777, 第一上海

第三代至第五代的 CAR 設計並非是完全的更新反覆運算關係，而是從不同的角度進行拓展，以解決 CAR-T 臨床中遇到的各類問題。除了已經進入商業化階段的第二代 CAR-T 外，第三、四代 CAR-T 也已進入了早期臨床研究階段。此外，細胞來源和製造策略方面的改進也正在摸索中，包括同種異體技術的開發，旨在生產現貨型 CAR-T 療法，大幅降低生產成本，縮短生產週期。體內編譯技術則能夠跳過整個提取、體外製造、化療、回輸的過程，且不易發生排異。

自 2017 年以來，美國食品藥品監督管理局已批准六種 CAR-T 細胞療法用於治療血液瘤。六種 CAR-T 細胞產品中，前四種是抗 CD19 CAR，後兩種 CAR-T 細胞產品針對

B-細胞成熟抗原（BCMA）。Kymriah（tisagenlecleucel）、Yescarta（axicabtagene ciloleucel）和Breyanzi（lisocabtagene maraleucel）被批准用於大B細胞淋巴瘤患者的3線或後續治療，但由於試驗結果，只有Yescarta和Breyanzi分別基於3期ZUMA-7（NCT03391466）和TRANSFORM（NCT03575351）研究被批准作為2線療法。多發性骨髓瘤方面，BMS的Abecma（idecabtagene vicleucel）和傳奇生物的Carvykti（ciltacabtagene autoleucel）分別獲批了3線和2線療法。雖然Abecma是BCMA CAR-T療法的開拓者，但其2023年第四季度，Abecma在美國的銷售額只有5600萬美元，距離巔峰時期已經腰斬，因為傳奇的Carvykti展示出更強的療效。

圖表 6：中美已獲批 CAR-T 設計及定價對比

商品名	通用名	公司	抗原識別域	跨膜結構域	共刺激域	獲批時間	適應症	定價
美國								
Kymriah	tisagenlecleucel	諾華	CD19 鼠FMC63	CD8α/CD8α	4-1BB	2017/8/30	多次復發兒童及青少年ALL 3L+ R/R DLBCL 3L+ R/R FL	\$427,048
Yescarta	axicabtagene ciloleucel	Kite/吉利德	CD19 鼠FMC63	CD8α/CD8α	CD28	2017/10/18	1L化療抵抗或復發LBCL 3L+ R/R DLBCL 3L+ R/R FL	\$424,000
Tecartus	brexucabtagene autoleucel	Kite/吉利德	CD19 鼠FMC63	CD28/CD28	CD28	2020/7/24	R/R MCL R/R B-ALL	\$424,000
Breyanzi	lisocabtagene maraleucel	BMS	CD19 鼠FMC63	IgG4/CD28	4-1BB	2021/2/5	1L化療抵抗或復發LBCL 3L+ R/R LBCL 3L+ CLL/SLL 3L+ FL 3L+ MCL	\$447,227
Abecma	idecabtagene vicleucel	Bluebird/BMS	BCMA 鼠11D5.3	CD8α/CD8α	4-1BB	2021/3/26	3L+ R/R MM	\$457,255
Carvykti	ciltacabtagene autoleucel (西達基奧仑賽)	傳奇生物/強生	BCMA 雙駱駝納米抗体	CD8α/CD8α	4-1BB	2022/2/28	2L+ R/R MM	\$465,000
中國								
奕凱達	axicabtagene ciloleucel (阿基仑賽)	復星凱特/Kite	CD19 鼠FMC63	CD8α/CD8α	CD28	2021/6/22	3L+ R/R LBCL	¥1,200,000
倍諾達	relmacabtagene autoleucel (瑞基奧仑賽)	藥明巨諾	CD19 鼠FMC63	IgG4/CD28	4-1BB	2021/9/1	3L+ R/R LBCL	¥1,290,000
福可蘇	equcabtagene autoleucel (伊基奧仑賽)	馴鹿生物	BCMA 全人源	CD8α/CD8α	4-1BB	2023/6/30	2L+ R/R MM	¥1,166,000
源瑞達	inaticabtagene autoleucel (納基奧仑賽)	合源生物	CD19 人HI19a	CD8α/CD8α	4-1BB	2023/11/7	R/R B-ALL	¥999,000
賽愷澤	zevorcabtagene autoleucel (澤沃基奧仑賽)	科濟藥業	BCMA 人25C2	CD8α/CD8α	4-1BB	2024/2/23	4L+ R/R MM	¥1,150,000

資料來源：公司資料，第一上海

致癌風波導致審查趨嚴，工程細胞療法獲批門檻提升，利好以商業化產品鞏固市場。

CAR-T 細胞相關不良反應中，最受關注的是細胞因數釋放綜合征（CRS）和免疫效應細胞相關神經毒性綜合征（ICANS）。此外治療中還可能出現其他神經毒性、免疫效應細胞相關噬血細胞性淋巴組織細胞增生症樣綜合征（IEC-HS）、免疫效應細胞相關血液毒性（ICAHT）等 CAR-T 細胞相關不良事件。FDA 在 2023 年 11 月 28 日宣佈調查所有 CAR-T 產品的 T 細胞癌症風險，主要的擔憂來自於逆轉錄病毒或慢病毒載體轉導基因的致癌風險。這一事件也導致多地監管機構加強了對 CAR-T 療法的審查。FDA 最終要求所有 CAR-T 產品更新安全標籤，添加“發生 T 細胞癌症風險”的黑框警告，並強調負責 CAR-T 治療的臨床醫師有必要報告所有新發癌症。不過，對 T 細胞癌症風險的擔憂也引發了一些爭議。事實上，MM 治療中，多種因素都有可能導致第二原發性腫瘤（SPM）。治療相關因素方面，美法侖等烷化劑、來那度胺等免疫調節劑都存在致癌風險。ASCT 也是 SPM 的風險因素之一。《新英格蘭醫學雜誌》2024 年 6 月 12 日發表的一篇文章指出，CAR-T 細胞治療導致 SPM 的風險很低，且作者在臨床中發現的唯一一例致死性 T 細胞淋巴瘤源於免疫抑制，而非 CAR-T 細胞。風波過後，對已上市的 CAR-T 療法而言，並不會造成太大的影響。而對尚處於臨床階段的工程細胞療法而言，更嚴格的審查可能會導致其獲批時間的延後。

圖表 7: CAR-T 療法治療流程



資料來源：白血病和淋巴瘤協會，第一上海

圖表 8：西達基奧侖賽治療週期時長拆分

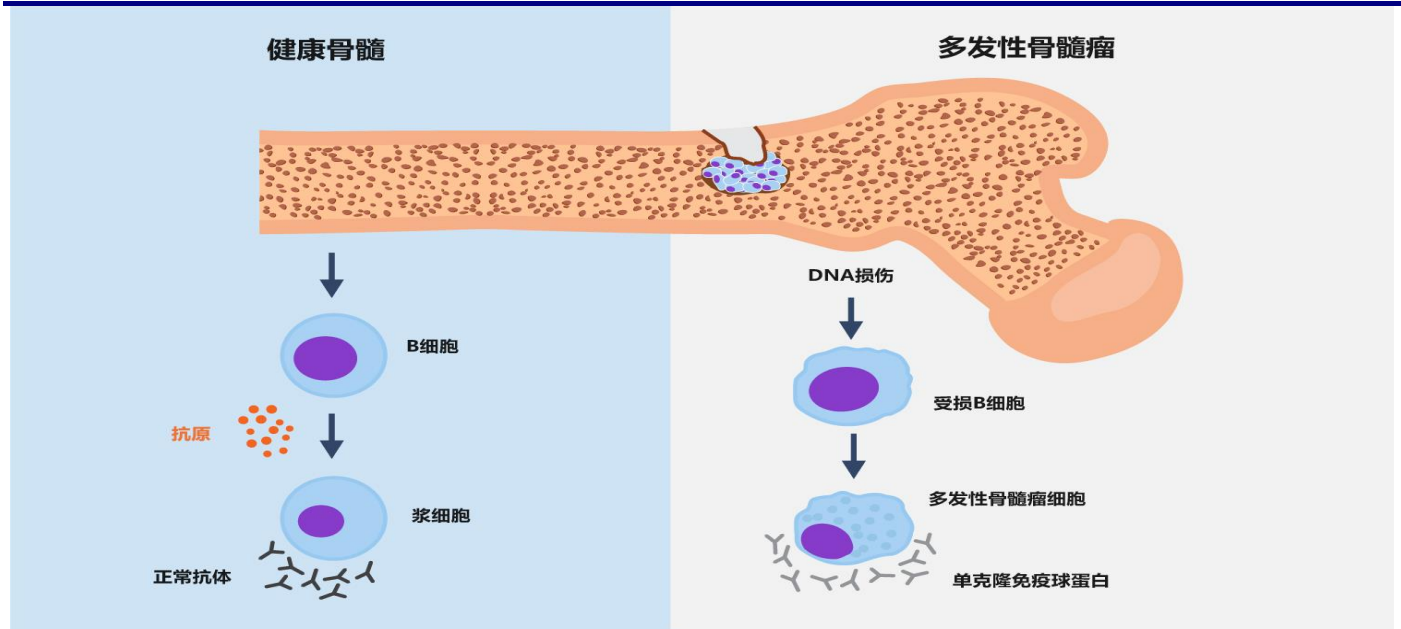
步驟 1	第 2 步	步驟 3	步驟 4	步驟 5
細胞收集	基因改造你的 T 細胞	輸液前處理	一次性 CARVYKTI <sup>®</sup> 輸注	監控
約 3 至 6 小時	~4 至 5 周*	3 天	~30 至 60 分鐘	4 周及以後

資料來源：公司資料，第一上海

CAR-T 細胞製造週期長，成本高，推廣存在難度。

目前已獲批的 CAR-T 療法皆為高度定制化的療法，流程複雜，製備週期長，成本高昂。具體治療流程如圖所示：首先需要採集患者的 T 細胞，進行體外基因工程改良為 CAR-T 並增殖。在回輸 CAR-T 前，患者需要接受化療，以減少正常 T 細胞的數量，為 CAR-T 騰出空間。最後，CAR-T 回輸患者，開始發揮長久的抗癌療效。目前美國商業化 CAR-T 療法的價格在 37 萬至 53 萬美元之間，且不包括醫院相關費用和治療副作用的藥費。儘管相比傳統療法，CAR-T 療效顯著，但高昂的費用和漫長的等待時間是限制 CAR-T 推廣的主要因素。針對生產成本，定制化生產難以產生規模化效應，而工藝的優化對成本控制的優化有限，開發通用型 CAR-T 仍然是最可行的解決途徑。生產週期方面，隨著 CAR 轉導和細胞擴增工藝的改進，有較大的壓縮空間。此外，隨著療法向前線推進，接觸到的患者身體狀況更好，患者能夠承受的等待時間也會相應延長。

圖表 9：多發性骨髄瘤圖示



資料來源：North Houston Cancer Clinics，第一上海。

多發性骨髄瘤發病率高，難以治癒，擁有巨大的市場空間。

多發性骨髄瘤 (MM) 是一種高度異質性的骨髓漿細胞癌症，是一種高度侵襲性疾病，約占全球所有血液系統惡性腫瘤的 14% 和血液系統惡性疾病死亡的 20%，是第三大常見血液腫瘤。根據 Frost & Sullivan 的預測，2022 年全球多發性骨髄瘤存量患者人數達到 48.7 萬，隨後逐年增長，到 2030 年將達 66.3 萬。22 年全球新發患者為 18.8 萬，占全球新發癌症的 1%。

在美國，發病率為每 100,000 人 7 人，大多數被診斷為 MM 的人年齡在 65 歲或 65 歲以上，其中不到 1% 的病例診斷為 35 歲以下的人，中位發病年齡為 69 歲。美國癌症協會估計，2023 年美國有 35,780 例新發 MM 病例，並有 12,540 人死亡。歐洲 22 年有 50092 例 MM 新發病例和 31969 例死亡病例，中國 22 年有 30300 例 MM 新發病例和 18622 例死亡病例。

僅管在當前的療法下，一小部分 MM 患者在 1 線治療後可能會被治癒或實現無限期的疾病靜止，但約 2/3 患者會進展為復發難治性，另 5-20% 的患者曾接受至少三線標準療法但失敗。多發性骨髓瘤市場巨大，且仍然有大量未被滿足的需求。明星藥物來那度胺 2021 年銷售收入高達 128.21 億美元，後因專利懸崖銷售明顯下降。

圖表 10：多發性骨髓瘤細胞遺傳學風險

亞型	受影响基因/染色体	患者占比 (%)	冒烟型多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤
<b>原发性细胞遗传学异常</b>				
三体性多发性骨髓瘤	除1、13、21号外的奇数染色体	42	中进展风险, mTTP 3年	预后良好, 标准风险, mOS 7-10年来那度胺响应好
<b>IgH易位多发性骨髓瘤</b>				
t(11;14)(q13;q32)	CCND1	15	标准进展风险, mTTP 5年	预后良好, 标准风险, mOS 7-10年
t(6;14)(p21;q32)	CCND3	5	标准进展风险, mTTP 5年	预后良好, 标准风险, mOS 7-10年
t(4;14)(p16;q32)	FGFR-3和MMSET	6	高进展风险, mTTP 2年	中等风险, mOS 5年, 硼替佐米治疗+ASCT
t(14;16)(q32;q23)	C-MAF	4	标准进展风险, mTTP 5年	高风险, mOS 3年
t(14;20)(q32;q11)	MAFB	<1	标准进展风险, mTTP 5年	高风险, mOS 3年
三体性伴IgH易位		15	标准进展风险, mTTP 5年	可能改善高风险IgH易位和del17p的预后
<b>其它细胞遗传学异常或正常</b>				
del(17p)		10	高进展风险, mTTP 2年	高风险, mOS 3年
单体14		4.5	标准进展风险, mTTP 5年	对预后影响尚不清楚
其它细胞遗传学异常		5.5	标准进展风险, mTTP 5年	可能改善高风险IgH易位和del17p的预后
正常		3	低进展风险, mTTP 7-10年	预后良好, 肿瘤负荷可能较低, mOS>7-10年
<b>继发性细胞遗传学异常</b>				
gain(1q21)		50	高进展风险, mTTP 2年	中等风险, mOS 5年
del(17p)		10	高进展风险, mTTP 2年	高风险, mOS 3年
del(1p)		30		高风险, mOS 3年
单体13或del(13q)		45	标准进展风险, mTTP 5年	对预后影响尚不清楚

資料來源：Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. Blood Cancer J., volume 5 (2015): e365. 第一上海。

近幾十年來，MM 患者的預後顯著改善，MM 的治療選擇因疾病的侵襲性和患者的整體健康狀況而異。美國國家癌症研究所監測、流行病學和最終結果計畫 (SEER) 統計資料顯示，在美國從 2013 年到 2019 年，MM 在美國的五年相對生存率約為 59.8%，而 1995 年至 1997 年診斷的患者的 5 年生存率僅為 32%。最近的一份報告表明，採用現代療法的中位總生存期為 10 年，並且接受最新療法的患者的生存期可能會進一步改善。然而，臨床和細胞遺傳學分期系統定義的預後子集之間的結果仍然存在相當大的異質性。Del(17p)、t(14;16)、t(14;20)、Del(1p) 是目前已知的 MM 高風險細胞遺傳學。

獲批療法種類繁多，深度緩解難以持續，耐藥性問題亟待解決

MM 細胞的存活依賴於干擾素調節因數 4 (IRF4) 及未折疊蛋白反應 (UPR)。目前，對於初診 MM 的 1 線首選標準療法為硼替佐米/來那度胺/地塞米松的誘導治療，若有條件則進行自體幹細胞移植 (ASCT)。蛋白酶體抑制劑 (硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米等) 能夠抑制內質網中未折疊蛋白降解，增加 MM 細胞內蛋白質負荷，引發內質網應激從而導致細胞凋亡。Cereblon 結合劑 (沙利度胺、來那度胺、泊馬度胺等) 則能夠在 Cereblon 和鋅指蛋白 3 (IKZF3) 之間形成分子橋，導致後者泛素

化及降解。而 IKZF3 的降解可以顯著降低 IRF4 的轉錄，從而誘導 MM 細胞凋亡。糖皮質激素地塞米松則能夠溶解淋巴細胞。

對於復發患者，若在完成初始主要治療後 6 個月以上出現復發，患者可以重新接受相同的主要治療方案（ASCT 需間隔更長時間）。對於出現對硼替佐米或來那度胺耐藥的 2-4 線患者，除各自種類的替代性藥物外，CD38 單抗（達雷妥尤單抗、伊莎妥昔單抗）、核輸出蛋白 XPO1 抑制劑（塞利尼索）、SLAMF7 單抗（埃羅妥珠單抗）、環磷醯胺也分別可以作為其中一種藥物的替代。對於 5 線患者，有 1 款 GPRC5D/CD3 雙抗和 2 款 BCMA/CD3 雙抗已獲 FDA 批准上市。

圖表 11：多發性骨髓瘤療法對比

療法	臨床試驗	備註	ORR	VGPR	CR	sCR	MRD陰性	mPFS	HR
1線									
硼替佐米/來那度胺/地塞米松	DETERMINATION (3期)	單獨	95.0	79.6	42.0	27.7		46.2	1.53
		+自体干细胞移植	97.5	82.7	46.8	32.9		67.5	
2-4線									
達雷妥尤單抗/卡非佐米/地塞米松	CANDOR (3期)	KdD	84.3	69.2	28.5		27.9	28.4	0.59
		Kd	74.7	48.7	10.4		9.1	15.2	
伊莎妥昔單抗/卡非佐米/地塞米松	IKEMA (3期)	Isa-Kd	86.6	72.6	44.1			35.7	0.58
		Kd	83.7	56.1	28.5			19.2	
卡非佐米/泊馬度胺/地塞米松	2期	單獨	92.0	75.0	37.0			26	1.64
		+自体干细胞移植						32	
達雷妥尤單抗/泊馬度胺/地塞米松	Apollo (3期)	D-Pd		51.0	24.5			12.4	0.63
		Pd		19.6	3.9			6.9	
伊莎妥昔單抗/泊馬度胺/地塞米松	ICARIA-MM (3期)	Isa-Pd	60.4	31.8	15.6			11.5	0.6
		Pd	35.3	8.5	3.3			6.5	
伊沙佐米/泊馬度胺/地塞米松	1/2期		51.7					4.4	
Idecabtagene vicleucel	KarMMa-3 (3期)	CAR-T	71.3	60.2	38.6	35.4	22.4 (僅CR)	13.8	0.49
		標準療法	41.7	15.2	5.3	4.5	0.8 (僅CR)	4.4	
西達基奧仑賽	CARTITUDE-4 (3期)	CAR-T	84.6	81.2	73.1	58.2	60.6	未達到	0.26
		標準療法	67.3	45.5	21.8	15.2	15.6	11.8	
末線									
Elranatamab	MagnetisMM-3 (2期)	中位6線	61.0		35.0			17.2	
Talquetamab	MonumenTAL-1 (2期)	中位6線	74.0	59.0				7.5	
Teclistamab	1/2期	中位7線	63.0		39.4			11.3	
Idecabtagene vicleucel	KarMMa (2期)	中位6線	73.4	52.3	32.8	32.0	76.2 (僅CR)	8.8	
西達基奧仑賽	CARTITUDE-1 (2期)	中位6線	97.9	94.9	82.5	82.5	91.8	34.9	
伊基奧仑賽	FUMANBA-1 (2期)	中位4線, 中國	96.1	91.3	77.7		94.2	未達到	
澤沃基奧仑賽	LUMMICAR-1 (2期)	中位4線, 中國	92.2	85.3	45.1		82.1	未達到	

資料來源：公司資料，第一上海

B 細胞成熟抗原，也稱為 TNFRSF17 或 CD269，是腫瘤壞死因數受體 (TNFR) 超家族的成員。BCMA 的配體包括 B 細胞活化因數 (BAFF) 和增殖誘導配體 (APRIL)，其中 APRIL 對 BCMA 的親和力更高。BCMA 優先由成熟 B 淋巴細胞表達，在造血幹細胞或非造血組織中的表達最少，並且對於長壽的骨髓漿細胞 (PC) 的存活至關重要，但對整體 B 細胞穩態並非如此。膜結合 BCMA 可以通過  $\gamma$ -分泌酶介導從細胞表面脫落，導致可溶性 BCMA 進入迴圈，並降低 APRIL 和 BAFF 對表面 BCMA 的活化作用。

BCMA 的過度表達和啟動與臨床前模型和人類中的 MM 進展相關。這種過表達導致典型和非典型核因數  $\kappa$  B 通路上調，以及對生存、生長、粘附、破骨細胞活化、血管生成、轉移和免疫抑制至關重要的基因表達增強。此外可溶性 BCMA 可以通過複合物形成抑制 BAFF 的活性，導致 MM 相關的免疫缺陷。BCMA 也在漿細胞樣樹突狀細胞中低表達，這類細胞能夠促進 MM PC 在骨髓環境中存活。因此，BCMA 是 MM 治療中的一個頗具吸引力的靶點。

除了兩款 BCMA/CD3 雙抗外，兩款已獲批的 MM CAR-T 療法也同樣靶向 BCMA。最初上市時，這兩款療法都是作為 5 線療法。百時美施貴寶的 Abecma 在 2024 年 4 月 4 日獲批了 3 線適應症，而傳奇生物的 Carvykti 則在一天後，獲批了 2 線適應症。兩款療法的目標患者數都有了巨大的提升，尤其是傳奇生物的 Carvykti，不僅線上數上更為領先，且在此前 FDA 腫瘤藥物諮詢委員會關於兩款療法獲益是否高於風險的投票中，獲得了全體 11 位專家的支持，而 Abecma 只獲得了 8 票。這凸顯了 FDA 專家對 Carvykti 療效的肯定。

隨著人們對 MM 瞭解的逐漸深入，以及檢測手段的發展，發現以往的完全緩解 (CR)、非常好的部分緩解 (VGPR) 等指標並不能準確反映 MM 患者的預後情況。新的療效監測指標也應運而生，如嚴格的完全緩解 (sCR) 等。微小殘留病 (MRD) 指在經過治療後，體內殘留少量血液瘤細胞的狀態。MRD 陰性在多種血液瘤中都與更好的預後相關，MRD 的狀態檢測在 MM 療法評估中的重要性不言而喻。然而，MRD 檢測目前也存在一些問題，尤其是不同檢測方法所得結果的差異性，使這一指標難以在多項臨床之間進行準確的對比。但總體而言，CAR-T 療法相比傳統小分子療法，在患者的深度緩解，包括 MRD 陰性率方面，都有非常明顯的優勢，而這也是 CAR-T 療法替代小分子療法進入前線治療的潛力所在。

## 西達基奧侖賽——深度緩解患者獲益明顯，前線治療潛力巨大

西達基奧侖賽，單域抗體獨特設計打下療效與安全性基礎。

西達基奧侖賽（也稱為 Ciltacabtagene autoleucel、cilta-cel、JNJ-68284528 或 LCAR-B38M），商品名 Carvykti，是傳奇生物目前唯一商業化的產品。Cilta-cel 是一種結構差異化的 CAR-T 細胞，其採用了兩種駱駝源的單域抗體 (VHH，重鏈抗體可變區)，分別靶向 BCMA 的不同表位。相比完整抗體或者單鏈可變域抗體 (scFv)，單域抗體在保留抗體親和力的同時，結構更穩定，分子量更小，溶解性更好，生產成本也更為低廉。而且由於其不需要多域配對，也能夠最大限度地降低聚集導致強直信號傳導的風險，因此 CAR-T 副作用也能夠顯著降低。傳奇生物圍繞西達基奧侖賽已開展了多項臨床研究。

CARTITUDE-1 驗證 MM 後線療效，為 Carvykti 上市打下基礎。

CARTITUDE-1 是一項關鍵的註冊臨床研究，旨在評估 cilta-cel 治療末線復發/難治性多發性骨髓瘤的安全性和有效性，該研究在美國及日本進行。共 97 名患者接受了 cilta-cel 的治療，中位既往治療線數為 6（既往治療範圍為 3-18 項），有 42% 患者存在五藥耐藥，88% 患者三藥耐藥，99% 患者對最後一線治療耐藥。2023 年 ASCO 會議上公佈了 CARTITUDE-1 的最終資料，在中位元隨訪 33.4 個月時（資料截至 2022 年 10 月 14 日），97 名 RRMM 患者的長期結果繼續顯示出 97.9% 的高 ORR，VGPR 為 95%，sCR 為 82.5%。中位反應持續時間 (DOR) 為 33.9 個月，mPFS 為 34.9 個月 (CR 或以上患者為 38.2 個月)，36 個月時無進展存活率為 47.5% ( $\geq$  CR 患者為 59.8%)。未達到 mOS，估計 36 個月時生存率為 62.9%。49 名 MRD 可評估患者中，26 名 MRD 陰性持續  $\geq$  12 個月，其中 20 名持續 MRD 陰性且  $\geq$  CR。這些亞組的 mPFS 尚未達到。安全性方面，92 名患者 (95%) 出現 CRS，CRS 發病中位時間為 7 天，中位持續時間為 4 天。大多數病例為 1/2 級 (95%)，除一例外，其餘病例的 CRS 均在發病後 14 天內消退。20.6% 的患者出現了 CAR T 細

胞相關神經毒性，九名（9.3%）發生 3/4 級事件，一名（1.0%）發生 5 級事件。23%患者發生了 ICANS，大多為 1/2 級，其中 1 名患者分別發生了 3 級和 4 級事件；16 名患者中有 15 名同時出現 CRS。ICANS 發病的中位時間為 8 天，中位持續時間為 4 天。一名曾出現 3 級 ICANS 的患者在輸注後第 914 天出現帕金森病症狀。研究共報告 26 例第二原發或繼發惡性腫瘤，其中 9 名患者患有血液學 SPM，包括 1 例低度 B 細胞淋巴瘤、6 例骨髓增生異常綜合征和 3 例致命性急性髓細胞白血病（1 名患者同時患有骨髓增生異常綜合征），均與 cilta-cel 無關。隨著時間的推移，包括高風險亞組在內的三級暴露復發/難治性 MM 患者對 cilta-cel 的反應深刻而持久，安全性可控。在為期 15 年的 CARTINUE 長期研究中，將繼續隨訪這些患者的安全性和生存率。綜上所述，cilta-cel 將受試者疾病進展風險顯著降低 60%，達到主要終點，關鍵次要終點 OS 資料隨著隨訪時間延長而持續改善。

CARTITUDE-4 展現 2 線治療顯著獲益，與標準療法相比優勢明顯。

CARTITUDE-4 是一項仍在進行的全球多中心 III 期隨機對照臨床試驗，旨在探索 cilta-cel 與標準治療（SOC；泊馬度胺、硼替佐米和地塞米松 [PvD] 或達雷妥尤單抗、泊馬度胺和地塞米松 [DPd]）在來那度胺耐藥的 MM 2-4 線治療患者的療效和安全性。Cilta-cel 和標準療法分別入組了 208 人和 211 人（PvD 28 人，DPd 183 人）。在 cilta-cel 治療組中，54.8% 的患者 ECOG 體能狀態為 0，44.7% 的患者 ECOG 體能狀態為 1，0.5% 的患者 ECOG 體能狀態為 2；在標準治療組中，這些比例分別為 57.3%、42.2% 和 0.5%。在 cilta-cel 治療組中，65.4% 的患者為 I 期疾病，28.8% 的患者為 II 期疾病，5.8% 的患者為 III 期疾病；在標準治療組中，這些比例分別為 62.6%、30.8% 和 6.6%。此外，cilta-cel 治療組中 59.4% 的患者具有高風險細胞遺傳學，標準治療組中 62.9% 的患者具有高風險細胞遺傳學。入組患者的中位既往治療線數為 2，所有患者均對來那度胺耐藥。在 cilta-cel 治療組中，患者對硼替佐米（26.4%）、卡非佐米（24.5%）、任何抗 CD38 抗體（24.0%）、達雷木單抗（23.1%）、伊沙佐米（7.2%）、泊馬度胺（3.8%）、三聯療法（14.4%）和五聯療法（1.0%）也耐藥；在標準治療組中，這些比例分別為 22.7%、21.3%、21.8%、21.3%、8.1%、4.3%、15.6% 和 0.5%。ASCO 2023 會議上公佈了中位隨訪時間 15.9 個月的資料，cilta-cel 組的 mPFS 仍未達到，而標準治療組 mPFS 是 11.8 個月。cilta-cel 組的 12 個月無進展生存率為 75.9%，標準治療組為 48.6%，Hazard ratio 為 0.26（95% CI, 0.18 - 0.38; P<0.0001）。與標準治療組相比，cilta-cel 組有更多患者客觀緩解（84.6% vs. 67.3%）、完全緩解或更佳（73.1% vs. 21.8%）和無微小殘留病（60.6% vs. 15.6%）。安全性方面，在接受 cilta-cel 治療的 176 名患者中，134 例（76.1%）發生了 CRS（2 例 3/4 級；無 5 級）。8 例患者發生 ICANS（均為 1/2 級），1 例出現運動和神經認知症狀（1 級），16 例（9.1%）患有腦神經麻痺（14 例 2 級；2 例 3 級），5 例（2.8%）發生 CAR-T 相關周圍神經病變（4 例 1/2 級，1 例 3 級）。基於這些資料，FDA 批准了 Carvykti 成為唯一用於來那度胺耐藥 MM 患者 2 線治療的 CAR-T 療法。

ASCO 2024 會議上，公佈了 CARTITUDE-4 功能性高風險患者亞組的資料分析，其疾病進展風險降低了 73%，CR、MRD 陰性率等資料也與全人群的資料基本吻合，證明 cilta-cel 在高風險患者中同樣具有優異的療效。

2024 年 7 月，傳奇生物與強生公佈了第二次中期分析結果，cilta-cel 相比標準療法取得了具有統計學意義的 OS 臨床獲益，進一步確證了 cilta-cel 在前線治療中的優勢。

多項臨床驗證 cilta-cel 在多種應用場合的潛力及持續緩解能力

此外，在 2 期臨床 CARTITUDE-2 研究中，D 隊評估了 cilta-cel 在接受 ASCT 後未獲得 CR 患者中的療效，17 名患者中有 16 例獲得了 ≥CR。ASCO 2023 會議也更新了中國 1 期 LEGEND-2 研究的五年隨訪資料。這是目前靶向 BCMA CAR-T 細胞療法研究中



最長的隨訪資料。研究結果顯示，OS 為 55.8 個月，24.0%的 MRD 陰性緩解者仍處於深度、持續緩解。

探索 1 線治療應用場景，劍指初診患者廣闊市場。

另有兩項針對初診 MM 患者的 3 期臨床正在進行。CARTITUDE-5 旨在研究 cilta-cel 替代來那度胺-地塞米松 (Rd)，在不打算接受 ASCT 的患者經過硼替佐米-來那度胺-地塞米松 (VRd) 誘導治療後作為維持治療的療效。目前已完成公司預定的 650 名患者入組，正按照 FDA 的比例要求額外入組美國患者。CARTITUDE-6 旨在研究 celta-cel 在經過達雷妥尤單抗-硼替佐米-來那度胺-地塞米松 (DVRd) 誘導治療後，替代 ASCT 的療效。該臨床的入組進度也超過公司預期。兩項研究的完整時間跨度較長，但有望在 2026 年取得初步結果。若能打通 1 線療法應用場景，將進一步擴大 cilta-cel 的市場空間。而 2 期臨床 CARTITUDE-2 研究中的 E 組入組治療新診斷未計畫移植的高風險疾病 MM 患者，佇列 F 入組患有標準風險疾病的新診斷 MM 患者，G 組入組新診斷的未計畫移植 MM 患者，H 組入組治療新診斷的符合移植條件 MM 患者，這些小樣本資料也將在今年給於 Cilta-cel 能否進入一線一定的指引。

中國市場 MM 治療需求龐大，但 CAR-T 競爭激烈，而患者負擔能力低，市場空間受限。

中國 CAR-T 市場競爭異常激烈。據 2020 年發表在《Nature》的文獻顯示，中國 CAR-T 臨床研究數量已經超越美國，成為全球範圍內 CAR-T 臨床試驗數量最多的國家。目前中國已有五款 CAR-T 產品獲批上市，其中包括兩款 BCMA CAR-T。傳奇生物的西達基奧倫賽也已於 2022 年 12 月遞交了上市申請。CARTIFAN-1 是一項註冊性 2 期臨床研究，研究物件為既往治療 ≥3 線的中國 MM 患者。在 18 個月的中位隨訪時間中，ORR 為 89.6%，77.1% 的患者達到 CR 或更佳。18 個月的 PFS 和 OS 率分別為 66.8% 和 78.7%。儘管中國同樣擁有龐大的 MM 患者數，且隨著老齡化發展而逐年升高，但 CAR-T 高昂的治療費用難以進入醫保，很大程度上限制了其在中國的推廣。

### 早期研發管線

圖表 12: 傳奇生物在研管線

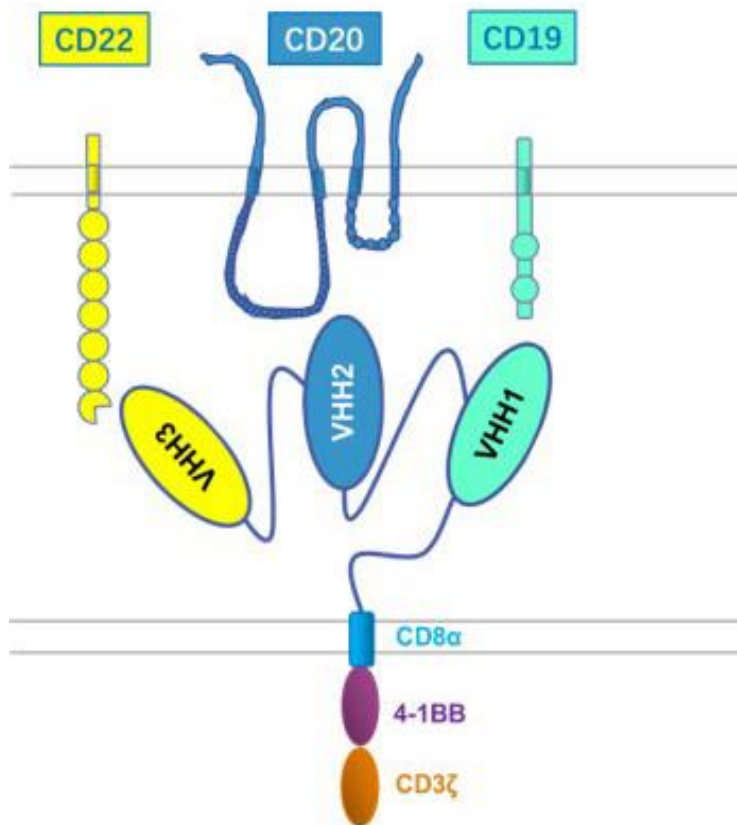


<sup>†</sup>与强生旗下制药公司杨森达成合作。 <sup>††</sup>1期III期临床研究在中国开展。 <sup>†††</sup>IND 申请已获美国 FDA 批准。 <sup>††††</sup>与诺华制药 (Novartis Pharma AG) 签订了独家许可协议。 尚未确定研究药物和/或研究用途的安全性和有效性。 我们不能保证研究药物在任何国家获得监管部门批准或能将其商业化。 此外，一些项目仍然是保密的，某些候选药物可能不包含在此列表中。

資料來源：公司資料，第一上海

除了已經獲批的西達基奧侖賽外，傳奇生物還佈局了多種細胞治療管線，目前尚處於 1 期臨床或臨床前階段。這些早期管線涉及了包括自體和同種異體來源的 CAR-T、CAR-NK 等多種細胞療法類型，適應症則涵蓋了多種血液瘤和實體瘤。

圖表 13: 傳奇生物 LCAR-AIO 結構示意圖



資料來源：公司資料，第一上海

LCAR-AIO 是一款三特异性 CAR-T 療法，其同時表達靶向 CD19、CD20 和 CD22 的三種單域抗體。在臨床前研究中，LCAR-AIO 在體外針對 CD19 敲除的腫瘤時，仍然保持其強大的溶解活性和 IFN- $\gamma$  產生。而在小鼠模型中，LCAR-AIO 也表現出更好的 T 細胞擴增、更長的持久性和更好的消除腫瘤的功效。目前 LCAR-AIO 已在中國開展兩項 IIT 研究，分別用於治療 B 細胞急性淋巴細胞白血病和 B 細胞淋巴瘤。

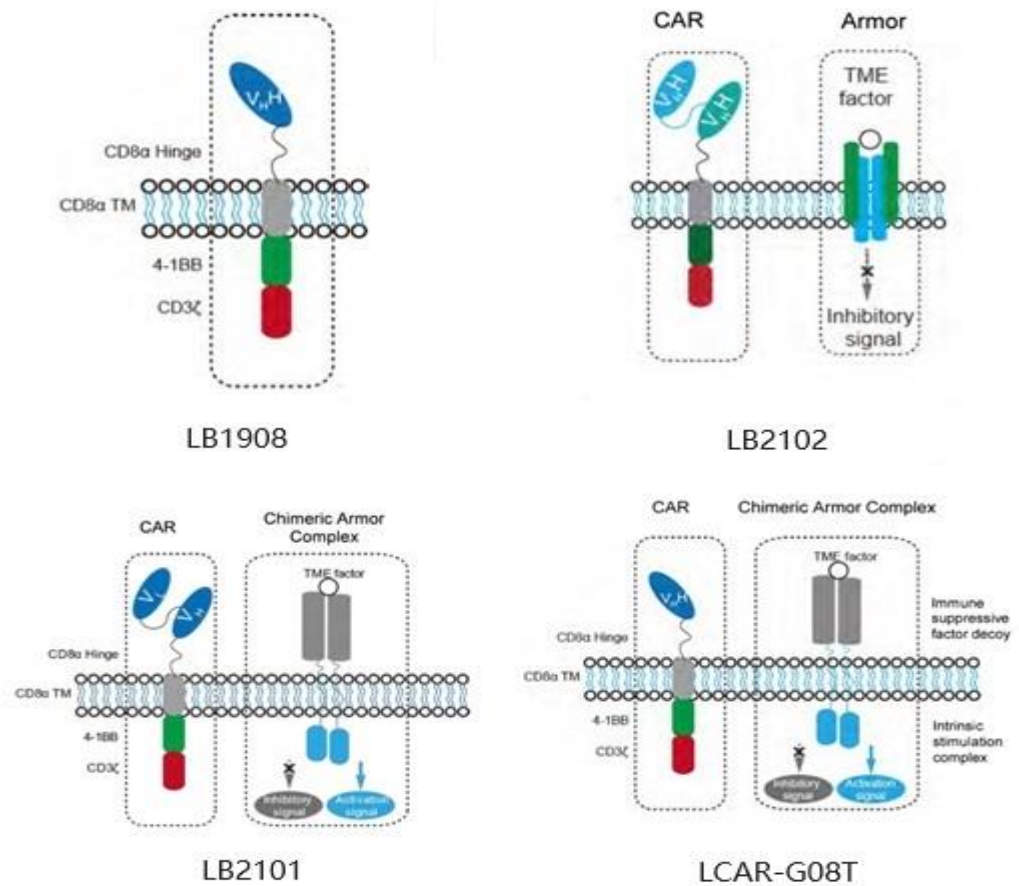
#### 4 款 CAR-T 進入臨床，挑戰實體瘤應用場景

CAR-T 在實體瘤的治療中，所要面對的一個巨大難題就是腫瘤微環境的存在。腫瘤微環境通常具有缺氧，腫瘤相關巨噬細胞等免疫抑制細胞比例過高，富含 CTLA-4、PD-1/L1 等免疫抑制分子等特點，這些都會抑制正常抗腫瘤免疫反應的發生。因此，實體瘤仍然是 CAR-T 療法亟待攻克的治療領域。傳奇生物的實體瘤管線目前包含 4 款 CAR-T。

LB1908 是基於二代 CAR-T 技術的療法，其靶向 CLDN18.2。CLDN18.2 蛋白主要在胃黏膜分化的上皮細胞表面表達，但在包括胃癌、胰腺癌等多種癌症中會異常高表達。LB1908 正在中國進行一項一期研究者發起臨床試驗（IIT）（NCT04467853）。初步結果顯示，4 名患者的劑量範圍從  $0.5 \times 10^6$  到  $3 \times 10^6$  CAR 陽性活性 T 細胞/kg。3 名患者完成了劑量限制性毒性（DLTs）觀察，到目前為止未觀察到劑量限制性毒性。首例患者已達到評估時點，並且 180 天未發生疾病進展，初步表明 LB1908 具有抗腫瘤活性。LB1908 於 22 年 6 月 1 日被 FDA 批

准 IND，目前已在美國開展針對胃癌、食管癌和胰腺癌的 1 期臨床。22 年 11 月獲得 FDA 的孤兒藥認定，目前美國臨床試驗正在三個地點積極招募人員，該臨床計畫入組 56 人。截止 2024 年 5 月，已入組 43 人並完成了概念驗證。

圖表 14：傳奇生物實體瘤 CAR-T 管線結構示意圖



資料來源：公司資料，第一上海

裝甲 CAR 技術，多手段調控 TME 免疫抑制環境。

裝甲 CAR-T 屬於第四代 CAR-T。裝甲 CAR 誘導或組成性分泌活性細胞因數或表達配體的能力，是創建腫瘤微環境（TME）免疫支持環境的一種有吸引力的選擇。傳奇生物儲備了多重裝甲策略，可通過不同設計思路，克服實體瘤治療中遇到的難題，包括增強 CAR-T 擴增和療效、阻斷免疫抑制信號甚至將其轉換為免疫啟動信號等。

LB2102 是一款靶向 DLL-3 的裝甲 CAR-T 療法。DLL-3 在約 80% 的小細胞肺癌（SCLC）及其它神經內分泌腫瘤中高表達，而在正常組織中幾乎不表達，是理想的 SCLC 靶點。SCLC 是肺癌中侵襲性最強的亞型，約占肺癌的 15%~20%，小細胞肺癌的治療選擇有限，需求未得到滿足。LB2102 的裝甲結構能夠結合 TME 中的免疫抑制因數，從而阻斷其信號傳導，維持 CAR-T 細胞在 TME 中的增殖能力、持續性和滲透性。22 年 11 月 LB2102 獲批在美國開展針對 SCLC 及大細胞神經內分泌癌的 1 期臨床，23 年 6 月 21 日獲得 FDA 的孤兒藥認定。2023 年 11 月 13 日，傳奇生物與諾華製藥就靶向 DLL3 的 CAR-T 療法簽訂了獨家全球授權合約，其中包括了 LB2102。該授權合約授予諾華開發、製造和商業化這些細胞療法的全球獨家權利，諾華可以將其 T-Charge 平臺應用於其生產。T-Charge 平臺旨在保持 T 細胞的幹性，促進 CAR-T 細胞主要在體內擴增。該生產平臺能夠將 CAR-T 的製造時間從 2-6 周縮短至不到 48 小時，大大縮短患者等待回輸的時間。諾華製藥目前正將 T-charge 生產技術平

臺應用于其兩項血液瘤臨床管線：靶向 BCMA 的 Durcabtagene Autoleucl 和靶向 CD-19 的 Rapcabtagene autoleucl。這兩條管線目前分別處於臨床 2 期和臨床 1 期。傳奇生物的 LB2102 將成為首個採用該生產技術平臺的實體瘤 CAR-T。此次交易傳奇生物獲得了 1 億美元的首付款，並有資格獲得高達 10.1 億美元的里程碑付款及分級特許權使用費。而諾華也將負責除目前正在進行的 1 期臨床外的所有其它開發。

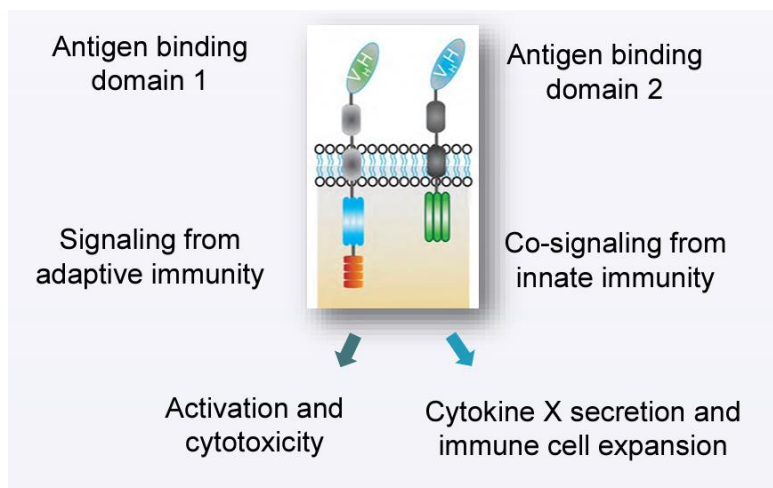
LB2101 是另一款針對實體瘤的裝甲 CAR-T 療法。該療法靶向磷脂醯肌醇蛋白聚糖 3 (GPC3)，GPC3 在肝癌組織中特异性高表達。LB2101 的裝甲設計可將 TME 中的免疫抑制信號轉換為免疫啟動信號，從而提升 CAR-T 療效。目前正在中國開展肝細胞癌的 IIT 臨床研究。非小細胞肺癌適應症尚處於臨床前階段。

LCAR-G08T 通過高親和力、高特异性的人源化單域抗體靶向鳥苷酸環化酶 C (GCC)，該蛋白在結直腸癌中高表達。LCAR-G08T 採用了與 LB2101 相似的裝甲設計。目前正在中國開展結直腸癌的 IIT 臨床研究。

CAR- $\gamma\delta$  T 療法，通過裝甲提升增殖能力，抵抗來自宿主免疫細胞的排斥。

$\gamma\delta$  T 細胞是一小部分不表達  $\alpha\beta$ -TCR 而表達  $\gamma\delta$ -TCR 的 T 細胞，僅占人體內 T 細胞的 2%。相比只具有後天免疫特徵的  $\alpha\beta$  T 細胞， $\gamma\delta$  T 細胞還具有先天免疫特徵，其並不受限於 MHC 分子的呈遞，而能夠直接識別並結合抗原分子，包括肽以外的分子，通過多種機制產生細胞毒性。這種獨立於 MHC 的機制也使同種異體  $\gamma\delta$  T 細胞移植不易發生移植植物抗宿主病 (GvHD)。此外， $\gamma\delta$  T 細胞還能夠向  $\alpha\beta$  T 細胞呈遞腫瘤抗原，產生額外的抗腫瘤療效。不過 CAR- $\gamma\delta$  T 也存在缺乏促進增殖的細胞因數分泌、可能受到來自宿主免疫細胞同種異體排斥的問題。

圖表 15：傳奇生物 CAR- $\gamma\delta$  T 結構示意圖



資料來源：公司資料，第一上海

LB2103 是一款靶向 BCMA 的同種異體 CAR- $\gamma\delta$  T 療法。該細胞設計了一種獨特的裝甲：它的表面表達了兩種靶向 BCMA 不同表位的 CAR，一種啟動適應性免疫反應，另一種啟動先天免疫反應其結合抗原後，能夠分泌細胞因數，促進 CAR- $\gamma\delta$  T 細胞增殖，增強其療效及持續性。臨床前研究中，LB2103 釋放的 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  均低於 CAR- $\alpha\beta$  T，且未檢測到 IL-6、IL-17、IL-8、IL-1 $\beta$ ，說明其導致細胞因

數風暴的風險更低。而且，LB2103 還表現出高於 CAR- $\alpha\beta$ T 的對腫瘤細胞毒性。此外，在同種異體外周血單個核細胞（PBMC）存在的情況下，LB2103 的療效持久性優於無裝甲的 CAR- $\gamma\delta$ T，表明其能夠抵抗來自宿主免疫細胞的排斥。目前 LB2103 正在中國開展針對 MM 的 IIT 研究。

CAR-NK 細胞療法，獨特裝甲技術實現低劑量抗腫瘤活性和長期存續時間。

NK 細胞屬於先天免疫細胞，同樣不依賴于 MHC 分子呈遞抗原。NK 細胞幾乎不會引發 GvHD，使其成為優秀的現貨型細胞療法載體。NK 細胞不涉及 IL-6 等 CRS 相關因數，因此其導致 CRS 的風險很低。但由於缺乏增殖潛力，CAR-NK 療法無法通過單次輸注維持長期療效。此外，NK 細胞也存在轉導效率低、冷凍保存易導致活性降低、HvG 排斥等問題。

傳奇生物研發的裝甲 CAR-NK 通過獨特的裝甲設計，在  $1/10^1 \sim 1/30$  的劑量下仍然使腫瘤完全消退。自然殺傷（NK）細胞是人體中存在的先天免疫細胞，它們和常見的 T 細胞一樣，都有攻擊腫瘤細胞的能力，NK 細胞可以通過多種不同的機制起到殺傷癌細胞的作用。公司在研 CAR-NK 產品在臨床前動物實驗中已經顯示出良好的效力和安全性，單劑注射 50 萬或 150 萬個細胞能夠在動物模型中引起完全和持久的腫瘤縮小。並且單次輸注在血液中存續時間超 60 天也遠高於普通 CAR-NK，實現了對腫瘤生長的持久控制。在接受首次 CAR-NK 療法 48 天之後，研究人員在實驗動物中再度植入腫瘤細胞。實驗結果顯示，4 只小鼠中有 3 只在僅接受單次治療的情況下，仍然能夠維持腫瘤消退，顯示了 CAR-NK 療法效力的持久性。此外，在設計上，通過敲除 B2M 以避免宿主 T 細胞識別，以及敲除 CD38 並採用 CD38 抗體消除宿主 NK 細胞，從而規避 HvG 排斥。CMC 工藝的優化也實現了高轉導率、高純度生產，產品代謝適應性強，耗竭表型少，且優化的冷凍保存過程也能夠保持細胞活性和功能性。目前靶向 BCMA 的 CAR-NK 療法正在中國開展針對 MM 的 IIT 研究。

此外，還有一項基於 CAR- $\alpha\beta$ T 的的同種異體細胞療法正處於 IIT 臨床階段。

## 收入分析與預測

公司 23 年的總收入同比增長 144% 至 2.85 億美元，淨虧損同比增長 16% 至 5.18 億美元，EPS 虧損同比增長 5% 至 1.47 美元。

傳奇生物的主要收入來源於西達基奧侖賽的銷售分成和許可收入。按傳奇生物與強生子公司楊森於 2017 年 12 月所簽訂的協議，雙方將在全球範圍內共同開發、生產、商業化該產品，並共用開發成本、生產成本和盈虧（在大中華區市場，傳奇和楊森分別分擔 70%/30%，在其他市場則分別分擔 50%）。

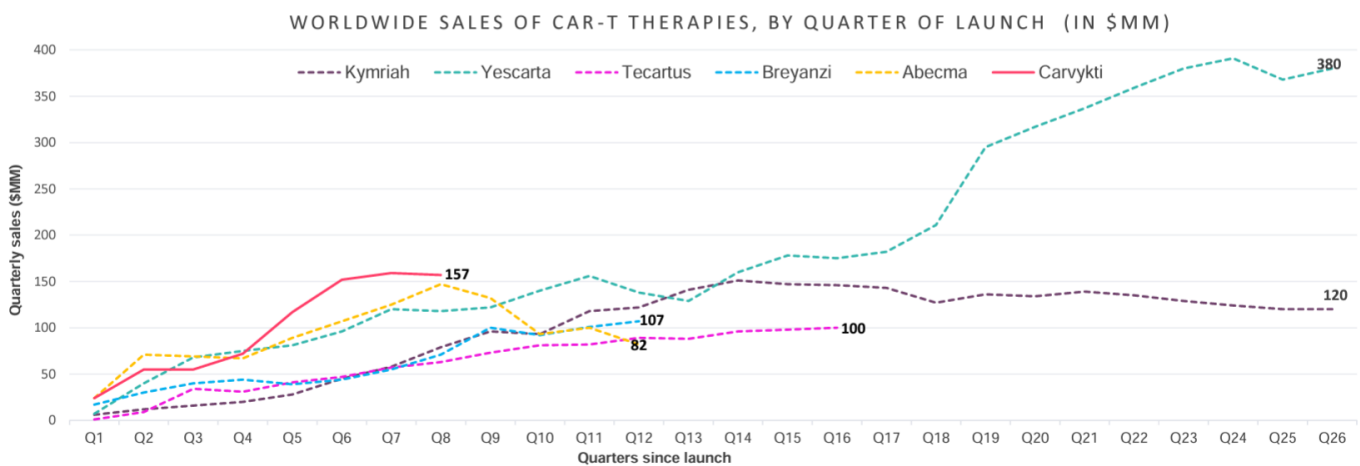
下圖列出了 6 款 FDA 批准的 CAR-T 產品自上市起各季度全球銷售額情況。可以看到，Carvykti 自上市起，總體保持了相當快速的銷售額增長。在全部 6 款 CAR-T 產品中，上市第 8 個季度的銷售額來看，Carvykti 也是最高的。尤其是自第 5 季度銷售明顯放量之後，而其主要競爭對手百時美施貴寶 Abecma 的銷售額出現了明顯的滑坡。Carvykti 22 年 Q2 上市，22 年 Q2-Q4 分別的收入為 24、55 和 55 百萬美元，23 年隨著產能的翻倍釋放，其 Q1-Q4 分別的收入為 72、117、152 和 159 百萬美金。24 年 Q1 和 Q2 Carvykti 的收入為 157 和 186 百萬美元，我們預計 Carvykti 的銷售額增長將主要出現在 24 年下半年，因為屆時將釋放更多的商業產能（JNJ NJ 工廠第二次擴大規模，Obelisc 將在第三季度末/4 季度初進行商業供應）。

2023 年的財報顯示公司獲得許可收入 3520 萬美元，來自楊森 cilta-cel 全球開發計畫所達成的里程碑付款，分別是 2023 年 8 月期間與接受向 EMA 提交的 II 類變更申請有關的 1500 萬美元里程碑付款和 23 年 9 月與接受向美國食品藥品監督管理局提交補充 BLA 有關的里程碑式付款 2000 萬美元。來自 Carvykti 的銷售收入同比增長 273% 至 5 億美元。按照和楊森的分成比例計算，公司的合作收入達 2.5 億美元，同比增長

275%，則公司23年的總收入同比增長144%至2.85億美元。合作收入成本方面包括銷售成本及支援產能擴張的支出，共計1.442億美元，同比增長120.5%。2023年公司毛利率為49.4%，同比上升5.3個百分點。隨著西達基奧倫賽研發持續投入，公司2023年研發費用3.822億美元，同比增長13.9%，按總收入計算研發費用率達134.1%。銷售費用9420萬美元，同比增長1%。銷售費用率大幅下降至38.0%（占藥品銷售收入比）。由於擴大行政職能，以促進業務持續增長，以及傳奇生物的全球資訊技術基礎設施建設方面的持續投入，2023年行政費用達1.068億美元，同比增長32%，行政費用率37.4%，同比下降31.5個百分點。

綜上所述，公司23年經營虧損略有收窄至4.42億美元。23年產生了8600萬美元的認股權證公允價值損失和5800萬美元的財務收入，最終公司淨虧損同比增長16%至5.18億美元，EPS虧損同比增長5%至1.47美元。

圖表 16: 6 款 CAR-T 療法獲批後按季度銷售額變化對比



資料來源：公司資料，第一上海

公司 Q1 產生淨虧損收窄 46%至 6 千萬美元，截止 2024 年 3 月 31 日，公司現金及現金等價物、定期存款和短期投資為 13 億美元。

2024年Q1，傳奇生物獲得來自與諾華製藥簽訂協定相關的1220萬美元許可收入。CARVYKTI的Q1銷售收入為1.57億美元，歸結至傳奇的合作收入為7850萬美元，同比增長115%，環比下降1.1%，主要是由於由於訂單時間、交付和開票時間以及即將到來的擴張所需的製造測試而導致的差異，目前公司產能處於滿負荷狀態。2024Q1合作成本4910萬美元，同比增加37.9%。公司毛利率為41.5%。公司研發開支1.010億美元，同比增長19.0%。由於銷售團隊擴大和準備推出2線適應症，2024Q1銷售及分銷開支同比增長34.4%達2420萬美元，管理費用同比增長44%至3193萬美元。綜上所述，公司24年Q1的經營虧損略收縮至1.18億美元。1季度產生較多外匯收益導致公司其他收益達到6409萬美元，最終導致公司Q1產生淨虧損收窄46%至6千萬美元，EPS虧損同比收窄53%至0.16美元。截止2024年3月31日，公司現金及現金等價物、定期存款和短期投資為13億美元。

24年Q2公司收入達1.86億美元，同比增長59%，環比增加19%，其中美國收入1.67億，國際收入2千萬美元。

產能瓶頸限制收入增長，多管齊下改善供應體系。

目前傳奇生物銷售放量最大的阻礙在於其產能瓶頸，患者對Carvykti的需求仍然龐大。而公司也從多個方面入手，以期改善產能不足的現狀。自建產能方面，傳奇生物正在運行的美國新澤西州拉裡坦（Raritan）生產基地2023年兩次獲FDA批准

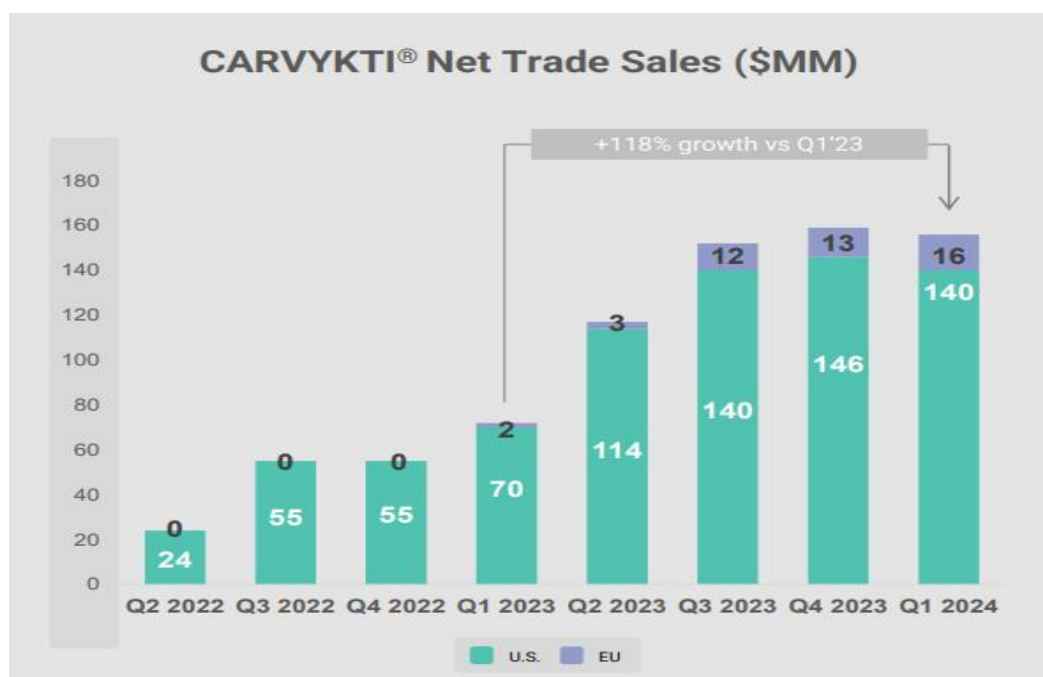
提高產能，2023年6月傳奇和楊森宣佈將追加2.5億美元投資用於擴張該廠房，該廠房的總投資額達到5億美元。預計擴建將於2024年底完工，2H25產能有望翻倍。比利時Tech Lane根特（Ghent）科技園也已佈局了兩座工廠。其中，占地3500平米的Obelisc工廠（一期專案）於2024年1月正式投用於CARTITUDE-6試驗用藥，並預計將在2024年第三季度末獲批進行商業化生產。而另一座更大規模的Tech Lane工廠（二期項目）占地達到22000平米，預計項目建設將於24年前完成，將在2025年初開始臨床生產，並在2025年下半年實現商業化生產。

除了自建產能外，2023年4月，傳奇和楊森與諾華簽訂為期三年的生產合同，根據協定，諾華將生產cilta-cel以供中國以外的臨床試驗用藥。傳奇生物與諾華製藥簽訂的CMO協議也自2024年3月27日起從臨床生產擴大至了商業化，有效期長達5年。公司預計諾華製藥將在2024Q3開始臨床生產，並於2025Q1開始商業化生產。諾華作為最早推出CAR-T產品的藥企，在2020年大幅擴展了其CAR-T產能。然而此後Kymriah的銷售額未能進一步增長，反而持續下降，諾華的大批產能也處於閒置狀態。在這些產能的支持下，公司計畫在2024年底，相比2023年底產能實現翻倍，進而在2025年末將產能提升至10000劑/年（包括不合格劑量、非創收劑量和臨床試驗劑量），預計可支撐超35億+美元的收入。

對於CAR-T細胞基因轉導的關鍵原料慢病毒載體，強生選擇內部生產以應對全球供應短缺。強生2023年已將慢病毒載體產能由20升提升至50升，並計畫提升至200升。強生正在荷蘭建設第三個工廠，以支持西達基奧倫賽的慢病毒部分，預計該工廠將於2025年投產。

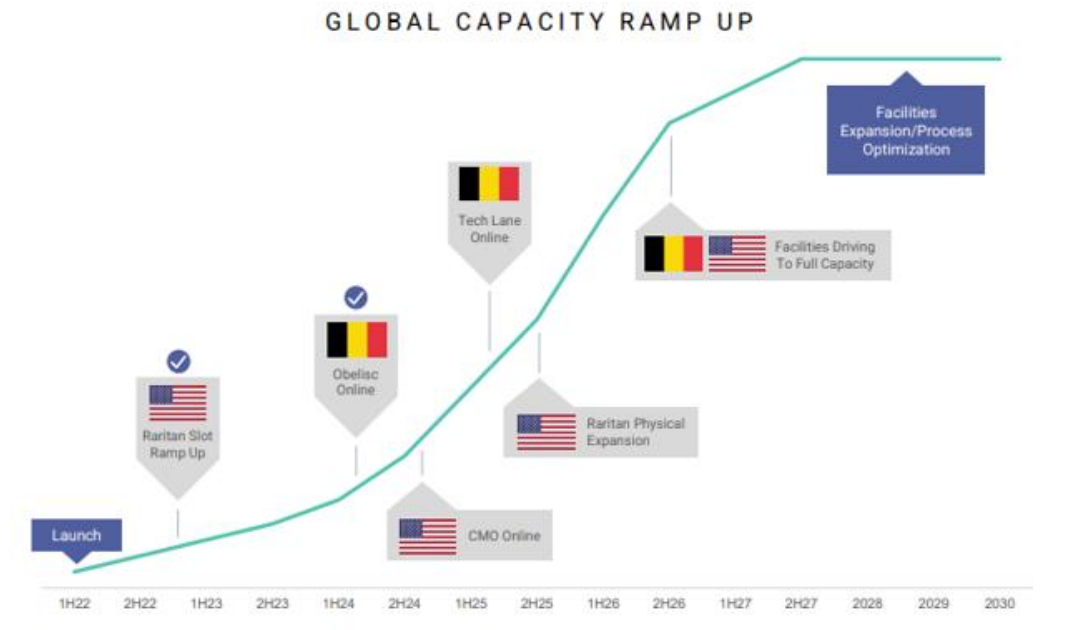
傳奇生物位於南京的工廠目前正支援中國區臨床的產能需求，此外商業化產能也正在建設中。

圖表 17: 傳奇生物 Carvykti 各季度分地區收入表現



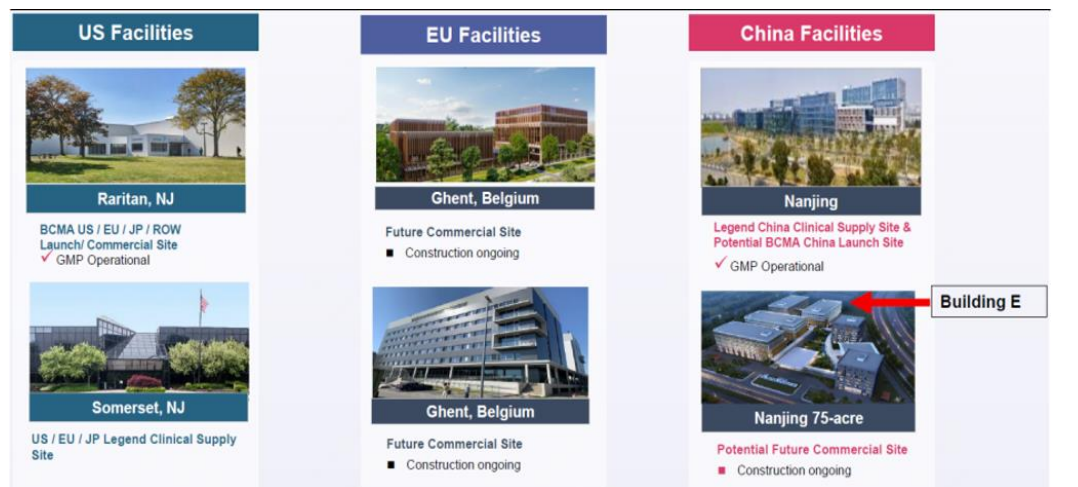
資料來源：公司資料，第一上海

圖表 18: 全球產能的增長預期



資料來源：公司資料，第一上海

圖表 19: 傳奇生物生產設施佈局



資料來源：公司資料，第一上海

目標價 75.00 美元，首次評級為買入

隨著 2 線適應症的獲批和商業化產能的擴張，西達基奧侖賽 2024 下半年的銷售額會有明顯增長。我們預計公司 2024 年、2025 年、2026 年的 CARVYKTI 的銷售收入達 9.2 億、17.7 億和 26.6 億美元，預計收入的 80%+都來自美國市場。美國市場 22 年上市價格為 46.5 萬美元/針，23 年價格上漲 3%，24 年價格+9%至 52.2 萬美元（24 年 4 月 1 日起執行）。我們預計歐洲和日本的價格大約是美國的 8 折和 7 折。算入傳奇的收入將分別達到 4.6 億、8.9 億和 13.4 億美元，再加上公司 24-26 年 1.2 億、0.5 億和 0.1 億美元的許可費收入，及部分其它收入，預計公司 24-26 年總收入為 6.0 億、9.4 億和 13.5 億美元。預計公司 24-26 年的毛利為 3.4 億、4.5 億和 6.7 億美元，預計 24-26 年公司經營利潤為-3.4 億、-2.4 億和 0.1 億美



元，公司預計其 26 年將實現經營利潤的盈虧平衡。最終預計公司 24-26 年的淨利潤為-3.0 億、-2.0 億和 0.5 億美元。

目前全球多發性骨髓瘤的存量患者高達 48.7 萬人，其中 Car-t 可觸達患者達：一線約 5.2 萬人，2-4 線約 8 萬人，5 線+約 2.2 萬人。長期來看我們認為公司銷售峰值可 73 億美元，覆蓋全球約 1.9 萬名多發性骨髓瘤患者。收入我們只考慮 CARVYKTI 的表現，不計入其他產品的預期。長期來看公司產品毛利率將穩定上升至 70%+，S&GA 費用將穩定增長，從而帶來利潤的持續提升。

我們採用 DCF 估值法，假設 WACC 為 10%，永續增長 3%對公司進行估值，測算得出合理估值為 136.5 億美元，對應目標價 75.00 美元，較現有價格有 28.8%上升空間，首次評級為買入。

圖表 20: DCF 估值分析

USD, mn	2023A	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E	2034E
Carvykti (BCMA)	500	923	1,772	2,663	3,910	5,075	6,100	6,486	6,788	6,948	7,115	7,301
<b>收入</b>	<b>285</b>	<b>599</b>	<b>935</b>	<b>1,351</b>	<b>1,976</b>	<b>2,564</b>	<b>3,082</b>	<b>3,281</b>	<b>3,433</b>	<b>3,514</b>	<b>3,599</b>	<b>3,693</b>
yoy%	144%	110%	56%	44%	46%	30%	20%	6%	5%	2%	2%	3%
<b>EBIT</b>	<b>(442)</b>	<b>(339)</b>	<b>(237)</b>	<b>13</b>	<b>403</b>	<b>857</b>	<b>1,334</b>	<b>1,573</b>	<b>1,790</b>	<b>1,650</b>	<b>1,680</b>	<b>1,716</b>
yoy%	-3%	-23%	-30%	-105%	3027%	113%	56%	18%	14%	-8%	2%	2%
加: SBC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
減: 稅收	2	-	-	(8)	(67)	(135)	(206)	(242)	(275)	(254)	(258)	(264)
<b>NOPAT</b>	<b>(440)</b>	<b>(339)</b>	<b>(237)</b>	<b>5</b>	<b>336</b>	<b>722</b>	<b>1,128</b>	<b>1,331</b>	<b>1,515</b>	<b>1,396</b>	<b>1,422</b>	<b>1,452</b>
<b>淨利率</b>				<b>0.3%</b>	<b>17.0%</b>	<b>28.2%</b>	<b>36.6%</b>	<b>40.6%</b>	<b>44.1%</b>	<b>39.7%</b>	<b>39.5%</b>	<b>39.3%</b>
折舊攤銷	13	15	42	67	66	66	66	66	67	67	69	70
資本支出	(122)	(280)	(265)	(45)	(45)	(45)	(45)	(45)	(45)	(45)	(45)	(45)
營運資金變動	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>自由現金流</b>	<b>(549)</b>	<b>(605)</b>	<b>(460)</b>	<b>26</b>	<b>357</b>	<b>743</b>	<b>1,148</b>	<b>1,352</b>	<b>1,537</b>	<b>1,418</b>	<b>1,446</b>	<b>1,477</b>

各年現金流折現和	永續價值	企業權益價值	淨現金	企業綜合價值
US\$, mn	US\$, mn	US\$, mn	US\$, mn	US\$, mn
4,052	8,582	12,634	1,016	13,650

資料來源：第一上海預測

## 風險因素

- 1、產能建設進程不及預期。
- 2、銷售放量不及預期。
- 3、臨床進展不及預期。
- 4、宏觀經濟影響如降息低於預期。
- 5、政治影響如美國生物安全法案。

## 主要財務報表

## 損益表

&lt;百万美元&gt;, 财务年度截止至12月31日

	2022年 实际	2023年 实际	2024年 预测	2025年 预测	2026年 预测
收入	117	285	599	935	1,351
毛利	52	141	336	448	672
销售及管理费用	-174	-201	-255	-286	-308
研发费用	-336	-382	-420	-399	-351
营业利润	-458	-442	-339	-237	13
其他收入及开支	12	-78	42	42	42
税前利润	-446	-520	-297	-195	55
所得税	-1	2	0	0	-8
净利润	-446	-518	-297	-195	47
股东应占利润	-446	-518	-297	-195	47
折旧及摊销	18	20	15	42	67
EBITDA	-417	-478	-261	-131	144
增长	/	/	/	/	/
收入增速	70%	144%	110%	56%	44%

## 财务分析

&lt;百万美元&gt;, 财务年度截止至12月31日

	2022年 实际	2023年 实际	2024年 预测	2025年 预测	2026年 预测
盈利能力					
毛利率	44%	49%	56%	48%	50%
SG&A费率	149%	70%	43%	31%	23%
研发费率	287%	134%	70%	43%	26%
净利润率	-381%	-182%	-50%	-21%	3%
营运表现					
应收账款周转天数	79	64	59	54	54
库存周转天数	34	38	38	38	38
应付账款周转天数	112	67	72	77	82
财务状况					
总负债/总资产	44%	32%	39%	46%	45%
收入/净资产	16%	23%	63%	119%	157%
经营性现金流/收入	-172%	-138%	-44%	-15%	9%

## 资产负债表

&lt;百万美元&gt;, 财务年度截止至12月31日

	2022年 实际	2023年 实际	2024年 预测	2025年 预测	2026年 预测
现金及现金等价物	786	1,278	733	331	402
定期存款	54	30	30	30	30
应收账款	0	100	97	139	200
流动资产	1,099	1,498	958	620	773
物业厂房设备	105	109	348	547	507
合作预付租赁	65	151	151	151	151
使用权资产	56	81	81	81	81
固定资产	232	351	616	839	817
总资产	1,331	1,849	1,573	1,459	1,590
贸易及其他应付账款	217	153	185	236	286
流动负债	298	216	258	310	359
合作计息预付资金	261	281	281	281	281
固定负债	289	381	356	356	356
股东权益	744	1,251	957	787	860

## 现金流量表

&lt;百万美元&gt;, 财务年度截止至12月31日

	2022年 实际	2023年 实际	2024年 预测	2025年 预测	2026年 预测
税前利润	(446)	(520)	(297)	(195)	55
财务收入	3	(33)	(17)	7	15
折旧摊销	14	20	15	42	67
运营资本变动	187	(71)	35	9	(12)
经营现金流变动	(201)	(393)	(265)	(137)	116
资本支出	(37)	(122)	(280)	(265)	(45)
其他	(40)	205	-	-	-
投资现金流变动	(77)	-	(280)	(265)	(45)
股权融资收益	378	584	-	-	-
认股权证收益	-	200	-	-	-
融资现金流变动	378	791	-	-	-
现金流变动	100	398	(545)	(402)	71
期初现金流	689	786	1,278	733	331
期末现金流	786	1,278	733	331	402

資料來源：公司資料，第一上海預測

## 第一上海證券有限公司

香港中環德輔道中 71 號

永安集團大廈 19 樓

電話：(852) 2522-2101

傳真：(852) 2810-6789

本報告由第一上海證券有限公司（“第一上海”）編制，僅供機構投資者一般審閱。未經第一上海事先明確書面許可，就本報告之任何材料、內容或印本，不得以任何方式複製、摘錄、引用、更改、轉移、傳輸或分發給任何其他人。本報告所載的資料、工具及材料只提供給閣下作參考之用，並非作為或被視為出售或購買或認購證券或其它金融票據，或就其作出要約或要約邀請，也不構成投資建議。閣下不可依賴本報告中的任何內容作出任何投資決策。本報告及任何資料、材料及內容並未有考慮到個別投資者的特定投資目標、財務情況、風險承受能力或任何特別需要。閣下應綜合考慮到本身的投資目標、風險評估、財務及稅務狀況等因素，自行作出本身獨立的投資決策。

本報告所載資料及意見來自第一上海認為可靠的來源取得或衍生，但對於本報告所載預測、意見和預期的公平性、準確性、完整性或正確性，並不作任何明示或暗示的陳述或保證。第一上海或其各自的董事、主管人員、職員、雇員或代理均不對因使用本報告或其內容或與此相關的任何損失而承擔任何責任。對於本報告所載資訊的準確性、公平性、完整性或正確性，不可作出依賴。

第一上海或其一家或多家關聯公司可能或已經，就本報告所載資訊、評論或投資策略，發佈不一致或得出不同結論的其他報告或觀點。資訊、意見和估計均按“現況”提供，不提供任何形式的保證，並可隨時更改，恕不另行通知。

第一上海並不是美國一九三四年修訂的證券法（「一九三四年證券法」）或其他有關的美國州政府法例下的註冊經紀-交易商。此外，第一上海亦不是美國一九四零年修訂的投資顧問法（下簡稱為「投資顧問法」，「投資顧問法」及「一九三四年證券法」一起簡稱為「有關法例」）或其他有關的美國州政府法例下的註冊投資顧問。在沒有獲得有關法例特別豁免的情況下，任何由第一上海提供的經紀及投資顧問服務，包括（但不限於）在此檔內陳述的內容，皆沒有意圖提供給美國人。此檔及其複印本均不可傳送或被帶往美國、在美國分發或提供給美國人。

在若干國家或司法管轄區，分發、發行或使用本報告可能會抵觸當地法律、規定或其他註冊/發牌的規例。本報告不是旨在向該等國家或司法管轄區的任何人或單位分發或由其使用。