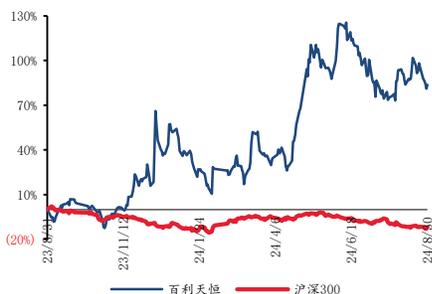


## 厚积薄发的 ADC 和多抗龙头，携手 BMS 掘金全球市场

### ■ 走势比较



### ■ 股票数据

总股本/流通(亿股)	4.01/0.90
总市值/流通(亿元)	678.85/153.12
12个月内最高/最低价(元)	215.71/76.32

### 证券分析师: 周豫

E-MAIL: zhouyua@tpyzq.com

分析师登记编号: S1190523060002

### 证券分析师: 霍亮

E-MAIL: huoliang@tpyzq.com

分析师登记编号: S1190523070002

### 研究助理: 戎晓婕

E-MAIL: rongxj@tpyzq.com

一般证券业务登记编号: S1190123070050

### 报告摘要

#### ■ 创新转型的典范，成功打造行业领先的 ADC 和多抗平台。

- 1) 百利天恒(688506)是国内第一批转型创新的制药企业。公司于2010年涉足生物药研发并于2014年在美国设立研发子公司SystImmune,搭建工程化抗体技术平台(双/多抗和ADC),先发优势明显;
- 2) ADC领域,靶点突破打造FIC,产品优化实现BIC。核心产品BL-B01D1是全球首创EGFR x HER3双靶点ADC药物,已在多种癌症类型中表现出显著疗效,7项3期临床共同推进,首发适应症有望2026年获批;BL-M07D1(HER2 ADC)和BL-M11D1(CD33 ADC)均为同靶点强有力的竞争者,前者已进入3期临床;
- 3) 多抗领域,在研管线高度差异化。双信号抑制SI-B001(EGFR x HER3双抗)NSCLC 3期临床已启动,多抗GNC平台成功孵化出4款FIC四特异性抗体,其中3款进入临床阶段。

#### ■ 携手 BMS 共同开发及共同商业化 BL-B01D1, 进一步验证 ADC 平台价值, 成为全球 ADC 领域的重要竞争者和创新引领者。

- 1) ADC领域前景广阔,2033年市场规模预计达到1519亿美金;ADC技术在历经三代变革后,依然存在着巨大的发展潜力;
- 2) 与BMS达成全球战略许可及合作协议,总交易额为84亿美金,公司ADC平台的创新价值进一步得到印证,也有望加速产品在全球范围内的研发进程和市场拓展;
- 3) BL-B01D1的EGFRxHER3靶点组合无需生物标志物高表达,具有治疗多种主流癌种的潜力。

#### ■ 财务状况稳健,为持续的研发投入和市场扩张提供坚实的保障。

- 1) 公司24Q1收到BMS的8亿美金首付款,在手现金59亿元,有望在未来两年内获得5亿美元付款;
- 2) 化药制剂和中成药制剂收入为公司提供稳定现金流。

#### ■ 2024年重要临床数据读出

- 1) BL-B01D1(EGFR x HER3 ADC): ①2024 ESMO, 3项适应症

(BTC、ESCC 和 UC) 数据读出；② 2024 SABCS, BC 1b 期数据读出；

#### ■ 投资建议

百利天恒是一家从仿制药成功转型创新药的生物医药企业，拥有 ADC+多抗两大药物研发平台。核心管线出海获 BMS 背书后，未来 2-3 年的数据更新将进一步巩固公司作为全球工程化抗体龙头的地位。ADC 领域，公司 FIC 产品 BL-B01D1 国内 7 项 3 期临床高效推进，海外携手 BMS 共拓全球市场，两款 BIC 产品 BL-M07D1 和 BL-M11D1 显示出同类最佳潜力；多抗领域，双抗产品 SI-B001 进入临床 3 期，GNC 平台成功孵化出 4 款 FIC 四特异性抗体。我们分别使用 DCF 法和 NPV 法进行估值并取二者的平均数，测算出目标市值为 1076 亿元人民币，对应股价为 268.33 元。首次覆盖给予“买入”评级。

#### ■ 风险提示

创新药研发不及预期：存在无法成功或及时完成药物临床开发、获得监管批准和商业化的风险；医药行业政策变化风险：如不能及时调整经营策略以适应医疗卫生体制改革带来的市场规则和监管政策的变化，将对公司的经营产生不利影响；宏观环境风险：公司在中美两地设有研发中心，未来国际政治、经济、市场环境的不确定性，可能对公司海外业务经营造成一定的不利影响。

#### ■ 盈利预测和财务指标

	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入 (亿元)	5.62	58.64	26.86	23.43
营业收入增长率(%)	-20.11%	943.67%	-54.20%	-12.76%
归母净利 (亿元)	-7.80	39.98	1.51	-13.88
净利润增长率(%)	—	612%	-96%	-1019%
摊薄每股收益 (元)	-1.95	9.97	0.38	-3.46
市盈率 (PE)	—	16.98	449.74	—

资料来源：携宁，太平洋证券，注：摊薄每股收益按最新总股本计算

## 目录

一、 创新转型成功的典范，ADC 和多抗平台全球领先	6
(一) 创新转型成果显著，全球首创双抗 ADC 成功出海	6
(二) 传统业务和创新药 BD 贡献现金流，新药研发投入持续增加	7
(三) ADC+多抗两大核心技术平台，多款 FIC 产品进入临床	9
(四) 2024 年重要临床数据读出	11
二、 BL-B01D1：全球首创双靶点 ADC，具有多癌种治疗潜力	12
(一) ADC 领域市场前景广阔，下一代技术平台可期	12
(二) BL-B01D1：开创性 EGFR x HER3 ADC，与 BMS 达成重磅交易	19
(三) BL-01D1 在多癌种中展现显著疗效，NSCLC 效果尤佳	25
(四) 国内 7 项 3 期高效推进，海外 3 期计划明年启动	31
三、 潜在的同类最佳的 HER2 和 CD33 ADC	33
(一) BL-M07D1：头对头 T-DM1 乳腺癌 3 期入组中	33
(二) BL-M11D1：治疗窗口更宽的 CD33 ADC	36
四、 高度差异化的双抗/多抗平台	39
(一) 免疫细胞衔接器是双抗主流路线，公司在研管线高度差异化	39
(二) SI-B001：EGFR x HER3 双抗，联合化疗用于 NSCLC 进入 3 期	42
(三) 多特异性抗体研发处于早期探索阶段	44
(四) 自建多抗平台，已有 3 款 FIC 分子进入临床阶段	46
五、 化药制剂和中成药收入贡献稳定现金流	47
(一) 化药制剂和中成药制剂为主要收入来源之一	47
(二) 中成药制剂具有高市占率	48
六、 盈利预测及估值	49
(一) 盈利预测	49
(二) 投资建议	50
七、 风险提示	51

## 图表目录

图表 1: 公司发展历史	6
图表 2: 公司核心高管介绍	7
图表 3: 公司股权结构	7
图表 4: 2018-2023 年公司营收主要来自化药制剂和中成药制剂 (亿元)	8
图表 5: 24H1 收到 BMS 首付款, 营收大幅增长至 55.5 亿元	8
图表 6: 公司 24H1 扣非归母净利润为 46.44 亿元	9
图表 7: 公司研发费用高速增长 (亿元)	9
图表 8: 公司研发人员数量和占比逐年提升	9
图表 9: 公司研发管线	11
图表 10: 2024 年重要临床数据读出	12
图表 11: ADC 药物结构	13
图表 12: ADC 药物的核心作用机制	14
图表 13: ADC 的有望提高药物的治疗窗口	14
图表 14: 全球有 15 款 ADC 产品获批上市	15
图表 15: 海外 ADC 领域的主要交易	15
图表 16: 2021 年以来国产 ADC 的海外 BD 交易	16
图表 17: ADC 药物开发的演变	17
图表 18: 在 3 期 ADC 产品中, 60% 为第二类资产	18
图表 19: 下一代 ADC 技术平台	19
图表 20: EGFR 的信号通路、下调机制和结构	20
图表 21: EGFR 在多种实体瘤中过表达	20
图表 22: EGFR-TKI 信号通路的耐药机制	21
图表 23: EGFR 单抗的耐药机制	21
图表 24: EGFR 靶向药在研情况	21
图表 25: HER3 信号通路	22
图表 26: HER3 在多种实体瘤中过表达	22
图表 27: HER3 靶向药在研情况	23
图表 28: BL-B01D1 的分子结构	24
图表 29: BL-B01D1 的 MOA	24
图表 30: BMS 的管线布局	25
图表 31: EGFRm NSCLC 患者 TKI 耐药后诊疗指南	26
图表 32: BL-B01D1 用于 2L+ EGFRm NSCLC 临床数据比较	27
图表 33: 基因驱动阴性 NSCLC 患者的后线诊疗指南	28
图表 34: BL-B01D1 用于 2L+ EGFRw NSCLC 临床数据比较	28
图表 35: BL-B01D1 用于 3L SCLC 临床数据比较	29
图表 36: BL-B01D1 用于 2L+ NPC 临床数据比较	30
图表 37: HR+/HER2-乳腺癌诊疗路径	30
图表 38: BL-B01D1 用于乳腺癌的早期研究数据积极	31
图表 39: BL-B01D1 中国 3 期和美国 1 期临床概览	32
图表 40: BL-B01D1 在美国进行的 1 期临床设计	32
图表 41: BL-01D1 收入预测 (单位: 亿元人民币)	33
图表 42: BL-M07D1 的分子结构	34
图表 43: 小鼠模型中, BL-M07D1 抗肿瘤效果优于自制的 DS-8201	34
图表 44: BL-M07D1、T-DM1 和 T-DXd 药物设计比较	34

图表 45:	BL-M07D1 用于 $\geq 2L$ HER2+ BC 的 2 期临床, ORR 为 88.9% .....	35
图表 46:	国内主要上市/临床后期阶段的 HER2 ADC 产品 .....	36
图表 47:	BL-M07D1 收入预测 .....	36
图表 48:	r/r AML 诊疗指南 .....	37
图表 49:	上市/在研的 CD33 靶向药 .....	38
图表 50:	BL-M11D1 和辉瑞 GO 的结构对比 .....	39
图表 51:	按照结构分类, 双抗可分为 IgG 类 (含 Fc 区) 和非 IgG 类 (不含 Fc 区) .....	40
图表 52:	双抗按照作用机制分类 .....	41
图表 53:	全球已获批双抗产品 .....	41
图表 54:	临床中用于癌症治疗的双抗产品 .....	42
图表 55:	SI-B001 的作用机制 .....	42
图表 56:	SI-B001 联合化疗 16+9mg/kg 队列的有效性数据 .....	43
图表 57:	SI-B001 收入预测 .....	44
图表 58:	赛诺菲三抗 SAR442257 (CD38 $\times$ CD3 $\times$ CD28) 的作用机制 .....	45
图表 59:	全球主要在研多抗产品 .....	46
图表 60:	GNC 多抗的作用机制 .....	47
图表 61:	GNC-038 的分子结构 .....	47
图表 62:	2019-2023 公司化药制剂和中成药制剂收入 (亿元) .....	48
图表 63:	黄芪颗粒 2022 年市场份额约为 30% .....	49
图表 64:	柴黄颗粒 2022 年市场份额约为 92.4% .....	49
图表 65:	百利天恒 DCF 法估值: 股权价值 1112 亿元 .....	50
图表 66:	百利天恒 NPV 法估值: 股权价值 1040 亿元 .....	50

## 一、创新转型成功的典范，ADC 和多抗平台全球领先

### (一) 创新转型成果显著，全球首创双抗 ADC 成功出海

公司是国内首批由仿制药向创新转型的企业之一，创新能力已获充分验证。公司从 1996 年成立至今，主要经历了三个阶段：**1) 仿制药企业阶段（1996-2010 年）**：取得了柴黄颗粒、黄芪颗粒、奥硝唑胶囊等 100 多种产品的生产批文，形成了麻醉、肠外营养、抗感染、儿科、免疫养等 5 个主要领域的系列产品，建立了覆盖全国的营销体系；**2) 创新转型探索阶段（2010-2013 年）**：进行小分子创新药物和生物药的研发和技术积累；**3) 创新生物制药企业发展阶段（2014-至今）**：**2014 年，公司在美国西雅图成立子公司 SystImmune**，自主创建围绕抗肿瘤抗体药物和 ADC 药物的研发平台和核心技术。2023 年 12 月，公司与 BMS 就自主研发的 FIC 产品 BL-B01D1（HER3 x EGFR ADC）达成独家许可与合作协议，潜在总交易额最高可达 84 亿美元。

图表1：公司发展历史

创新生物制药企业阶段	2024	-BL-B01D1（EGFR×HER3-ADC）启动7项3期临床
	2023	-12月，与BMS就BL-B01D1项目达成独家合作协议 -1月，科创板上市，募资总额为9.88亿元
	2022	-ADC药物 BL-M02D1获批临床；ADC药物 BL-M7D1获批临床
	2021	-双抗ADC药物BL-B01D1获批临床 -S1-F019获批临床，GNC-035联批临床
	2020	-S1-B003获批临床；GNC-038/GNC-039获批临床
	2019	-双特抗体 S1-B001获批临床
	2017	-多特生物建成，符合中/美/欧/GMP标准；建成四特异性抗体技术平台
	2015	-建成双抗技术平台
	2014	-Systimmune Inc在西雅图成立，聚焦抗肿瘤创新抗体药物
	创新转型探索阶段	2012
2011		-开始尝试生物创新药的研发
2010		-开始尝试小分子创新药物的研发
仿制药企业阶段	2006	-成立天恒药业，组建覆盖全国的营销体系
	2005	-成立国瑞药业，组建静脉麻醉类产品群
	2002	-生产基地获GMP认证
	1998	-首个品种利巴事林颗粒上市
	1996	-百利药业成立

资料来源：公司公告，太平洋证券整理

公司核心管理团队具备丰富的研发管理经验。公司董事长、总经理朱义博士为复旦大学生物系研究生以及四川大学管理学博士，目前兼任公司首席科学官。公司美国子公司 SystImmune 的首席执行官 Jie D'Elia 博士，在 BMS 任职十多年，策划了超过 400 亿美元的战略合作及并购活动。SystImmune 的首席医学官 Jonathan Cheng 博士，曾任 BMS 高级副总裁兼肿瘤发展主管、默沙东肿瘤临床研究副总裁。SystImmune 首席执行官特别助理朱海博士，德克萨斯大学休斯顿健康科学中心生物统计学博士，曾任 FDA 研究员。

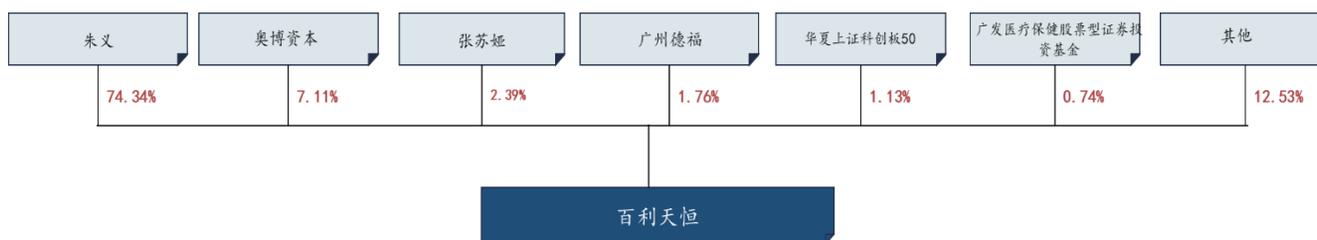
图表2：公司核心高管介绍

姓名	职位	背景
朱义博士	董事长、总经理、首席科学官	四川大学无线电系本科，复旦大学生物系研究生以及四川大学管理学博士。1996年8月至2011年9月，朱义先生成立百利药业并任董事长、总经理；2010年11月至2011年10月，任天恒有限董事长、总经理。
张苏娅女士	副总经理、财务总监	1997年7月至今，历任百利药业财务经理、副总经理、董事；2012年10月至今，兼任公司财务总监；2014年5月至2024年6月，兼任公司董事会秘书。
康健	副总经理	1991年9月至1996年3月，任四达生物工程产业开发公司生化制药厂副厂长；1996年3月至2000年10月，任优生制药主任、品牌部经理；2000年10月至今，历任百利药业生产副厂长兼生技部主任、厂长、质量总监、总经理。
陈英格	董事会秘书	证券及董事会相关事宜方面拥有超过7年的经验。2017年4月至2024年4月，先后担任上海君实生物证券事务代表、董事会秘书、公司秘书及授权代表。
Jie D' Elia 博士	SystImmune 首席执行官	德克萨斯大学奥斯汀药学院博士学位及哥伦比亚商学院 MBA 学位。D' Elia 博士在 BMS 任职十多年，搭建多个战略合作和规划收购运作，策划了超过 400 亿美元的战略合作及并购活动。2024 年 5 月加入 SystImmune。
Jonathan Cheng 博士	SystImmune 首席医学官	马凯特大学学士学位和明尼苏达大学医学博士学位。Cheng 博士曾任 BMS 高级副总裁兼肿瘤发展主管，开发并上市了纳武利尤单抗等药物。加入 BMS 之前，为默沙东肿瘤临床研究副总裁。2024 年 6 月加入 SystImmune。
朱海博士	SystImmune 首席执行官特别助理	德克萨斯大学休斯顿健康科学中心生物统计学博士学位。2019年6月至2019年8月，任FDA研究员；2019年10月任SystImmune临床开发部生物统计学家，现为生物测定部门副总裁兼首席执行官特别助理。

资料来源：公司公告，太平洋证券整理

**百利天恒核心高管持股 77%。**截止 2024 年 6 月 30 日，公司第一大股东为朱义博士，持股比例为 74.34%；第二大股东为奥博资本，持股比例为 7.11%；第三大股东为张苏娅女士，持股比例为 2.39%；第四大股东为广州德福投资，持股比例为 1.76%

图表3：公司股权结构



资料来源：iFinD，太平洋证券整理

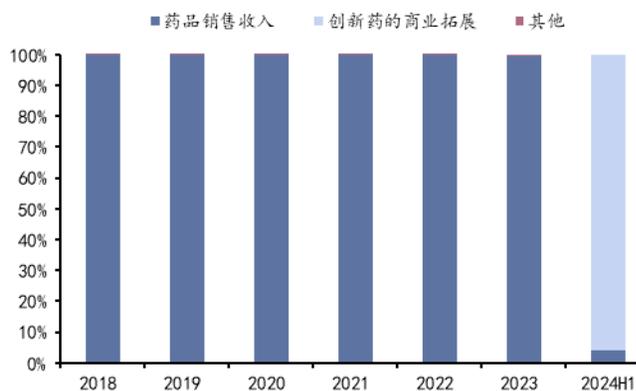
## (二)传统业务和创新药 BD 贡献现金流，新药研发投入持续增加

公司收入主要来源化药制剂和中成药制剂产品的销售、以及创新药的商业拓展。公司拥有两

大业务板块，分别为化药制剂与中成药制剂业务板块，以及创新生物药业务板块。2024 年之前，化药制剂和中成药制剂产品的销售为公司主要收入来源，但是受到市场需求变化、国家及地方集采影响，2019 年以来，产品销售规模下滑。2024 年上半年，创新药的商业拓展(Business development, BD) 为公司贡献营收。

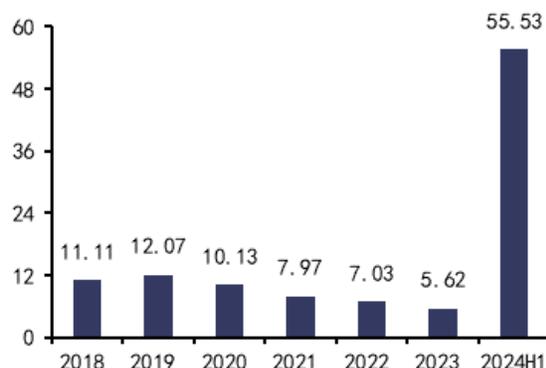
**2024H1 公司收到 BMS 的 8 亿美金首付款，营收达到 55.5 亿元，实现扭亏为盈。**2024 年上半年，公司实现营业收入 55.5 亿元，较上年同期增加 1,685%，其中药品销售收入 2.2 亿元，创新药的商业拓展收入 53.3 亿元。公司营业收入大幅增长主要是由于收到 BMS 基于 BL-B01D1 合作协议的 8 亿美元的首付款。公司扣非归母净利润为 46.4 亿元，同比增长 49.8 亿元，实现扭亏为盈。截至 2024 年 6 月 30 日，公司在手现金 59 亿元，包括货币资金为 43 亿元，交易性金融资产 16 亿元。

图表4: 2018-2023 年公司营收主要来自化药制剂和中成药制剂 (亿元)



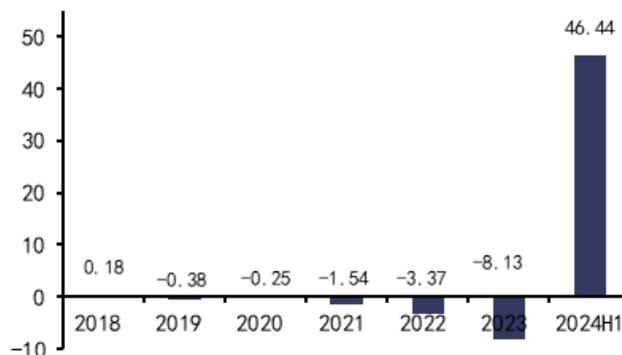
资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

图表5: 24H1 收到 BMS 首付款, 营收大幅增长至 55.5 亿元



资料来源: 公司公告, 太平洋证券整理

图表6：公司 24H1 扣非归母净利润为 46.44 亿元



资料来源：公司公告，太平洋证券整理

公司研发费用高速增长，研发人员数量显著提升。公司持续推进在研创新生物药和高端化学药研发进程，加大研发人才的引入。2018 年以来，研发费用保持高度增长，2019-2023 年研发费用的 CAGR 为 39%。2024H1 年研发费用为 5.45 亿元，同比增长 64%。截止到 2024 年 6 月 30 日，公司研发人员有 879 人，占公司总人数的 39%。

图表7：公司研发费用高速增长（亿元）



资料来源：公司公告，太平洋证券整理

图表8：公司研发人员数量和占比逐年提升



资料来源：公司公告，太平洋证券整理

### (三)ADC+多抗两大核心技术平台，多款 FIC 产品进入临床

经过多年持续高额的研发投入，公司构建了全球领先的 ADC 药物研发平台（HIRE-ADC）和多特异性抗体药物研发平台（GNC），形成了类型丰富、梯队化的产品和在研管线体系。

(1) HIRE-ADC 平台由公司自主研发，能够不断迭代 ADC 创新技术并开发创新药物组合。

- **抗体。**公司发展出了 SEBA(Specificity Enhancement Bispecific Antibody, 特异性增强双抗) 抗体发现及工程化改造平台，能够发现和开发专有的单/双抗，也用于 ADC 候选药物。
- **有效载荷。**公司已研发出 TOP-1 抑制剂有效载荷 Ed-04，以及新一代有效载荷。
- **连接子和偶联技术。**公司内部开发的可裂解连接子具有高稳定性，采取专有的位点特异性偶联，开发产品具有卓越的肿瘤杀伤功效、最聚焦的聚集性、高偶联效率，并且提升了分子和血浆的稳定性，能够稳定偶联 2、4、6、8、10 等不同数量药物分子。BL-M11D1 采用 DAR10 定点偶联，其余 ADC 采用的 DAR8 的定点偶联。

(2) **GNC (Guidance Navigation & Control, 制导、导航&控制)** 平台是公司自主研发的多特异性抗体开发平台，用于开发具有对称/不对称结构的、可同时靶向多种不同抗原的多抗。

(3) 截止目前，基于 ADC 药物平台，**公司成功研发 7 款临床阶段的核心 ADC 药物，并已在国内开展了多项临床研究。**此外，BL-B01D1、BL-M07D1 和 SI-B001 已获得 FDA 的 IND 批准，目前正在美国进行 1 期临床试验。基于 GNC 平台，成功研发包括 GNC-077 在内的已进入 IND 或临床阶段的 4 个 **GNC 创新多特异性抗体药物**管线。

图表9：公司研发管线

产品	靶点	类型	单药/联合	适应症	临床前	IND	Ph1a	Ph1b	Ph2	Ph3	预计完成年份	
BL-B01D1	EGFRxHER3	双抗ADC	单药	2L EGFRw NSCLC							2026	
			单药	2L EGFRm NSCLC								2026
			单药	2L ES-SCLC								2026
			联合Osi	1L EGFRm NSCLC								2025
			联合S1-B003	1L及2L+ NSCLC								2025
			联合PD-(L)1	1L及2L+ NSCLC								2026
			单药/联合B003	2L SCLC								2025
			联合PD-(L)1	1L及2L+ SCLC								2026
			单药	3L+ HR+HER2-BC								2026
			单药	2L+ TNBC								2026
			联合PD-(L)1	1L TNBC								2026
			联合S1-B003	2L HER2-BC								2025
			单药	BC及其他实体瘤								2024
			单药	2L ESCC								2026
			联合S1-B003/PD-(L)1	1L及2L+ ESCC, GC, CRC								2025
			单药	2L+ 胃肠道癌								2024
			单药	3L+ NPC								2025
			单药	多种实体瘤								2024-2026
联合S1-B003	多种实体瘤								2024-2026			
联合PD-(L)1	多种实体瘤								2024-2026			
BL-M07D1	HER2	单抗ADC	单药	NSCLC等多种实体瘤	美国临床						2024	
			单药	2L HER2+ BC							2026	
			联合帕妥珠单抗+化疗	HER2+BC							2026	
			联合PD-1单抗+化疗	实体瘤							2026	
			单药	Her2 low BC, NSCLC, UC, GC等							2024-2026	
单药	CC, EC, OC, BTC等								2027			
BL-M11D1	CD33	单抗ADC		r/r AML						2025		
BL-B16D1	未披露	双抗ADC		实体瘤						2026		
BL-M17D1	未披露	单抗ADC		实体瘤						2026		
BL-M05D1	Claudin18.2	单抗ADC		实体瘤						2026		
BL-M14D1	未披露	单抗ADC		实体瘤						2026		
GNC-077	未披露	多抗	单药							2027		
GNC-038	CD19×PD-L1×4-1BB×CD3	四抗	单药	NHL、急性淋巴细胞白血病等						2024-2025		
GNC-035	ROR1×PD-L1×4-1BB×CD3	四抗	单药	NHL、急性淋巴细胞白血病等						2024-2025		
GNC-039	EGFRvII×PD-L1×4-1BB×CD3	四抗	单药	乳腺癌、肺癌等实体瘤						2024		
SI-B001	EGFRxHER3	双抗	化疗	2L AGA阴性 NSCLC							2026	
			联合奥希替尼	2L+ EGFRm NSCLC							2024	
			单药	2L+ 头颈部鳞癌							2024	
			化疗	2L+ 头颈部鳞癌							2024	
			联合化疗	2L+ ESCC							2024	
联合S1-B003+化疗	NSCLC, 头颈部鳞癌								2025			
SI-B003	CTLA-4/PD-1	双抗	单药	晚期实体瘤						2024		

资料来源：公司公告，港股上市申请书，太平洋证券整理

### (四)2024年重要临床数据读出

公司2024年重要临床数据读出包括：

图表10：2024 年重要临床数据读出

催化剂事件	地区	预期时间	重要性
BL-B01D1 (EGFR x HER3 ADC)			
BTC 数据读出	中国	2024 ESMO	***
ESCC 数据读出	中国	2024 ESMO	***
UC 数据读出	中国	2024 ESMO	***
BC 数据读出	中国	2024 SABCS	***

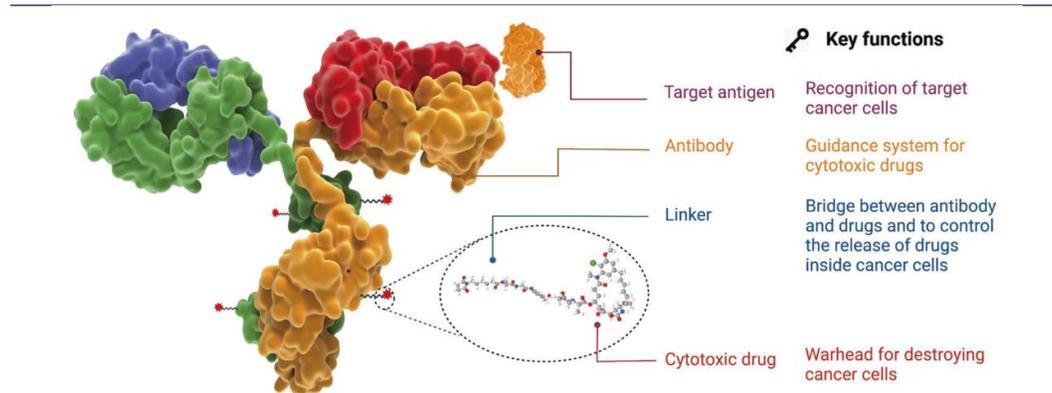
资料来源：公司公告，太平洋证券整理

## 二、 BL-B01D1：全球首创双靶点 ADC，具有多癌种治疗潜力

### (一)ADC 领域市场前景广阔，下一代技术平台可期

ADC 是癌症靶向治疗的“生物导弹”，关键要素包括抗体、有效载荷、连接子和偶联方式。抗体药物偶联物（Antibody Drug Conjugate, ADC）是一类通过连接子（Linker）将细胞毒性药物（Cytotoxic Payload）连接到单抗（Antibody）的靶向药物，可高效靶向转运至目标肿瘤细胞中，发挥抗肿瘤作用。ADC 药物通由四个关键要素组成：1) 单克隆抗体，它与肿瘤细胞表面高表达的抗原结合，从而确保对肿瘤细胞的特异性结合；2) 细胞毒性有效载荷：载荷的活性和理化性质直接影响 ADC 药物的抗肿瘤疗效，其作用机制是决定 ADC 性能的重要因素（诸如不良反应等）。3) 连接子：连接子将抗体和细胞毒性有效载荷链接上，并且确保有效载荷不会在血液中过早释放，而是在肿瘤细胞内释放；4) 将有效载荷与抗体连接在一起的偶联方法（Conjugation Methods）也是 ADC 药物的关键因素。此外，ADC 开发也重点关注药物抗体（DAR），即通过连接子偶联到抗体上的有效载荷数量。低 DAR 会降低 ADC 功效，而高 DAR 通常会导致 ADC 不稳定、全身效应增加和半衰期缩短，并且会改变分子的药代动力学特性。

图表11: ADC 药物结构

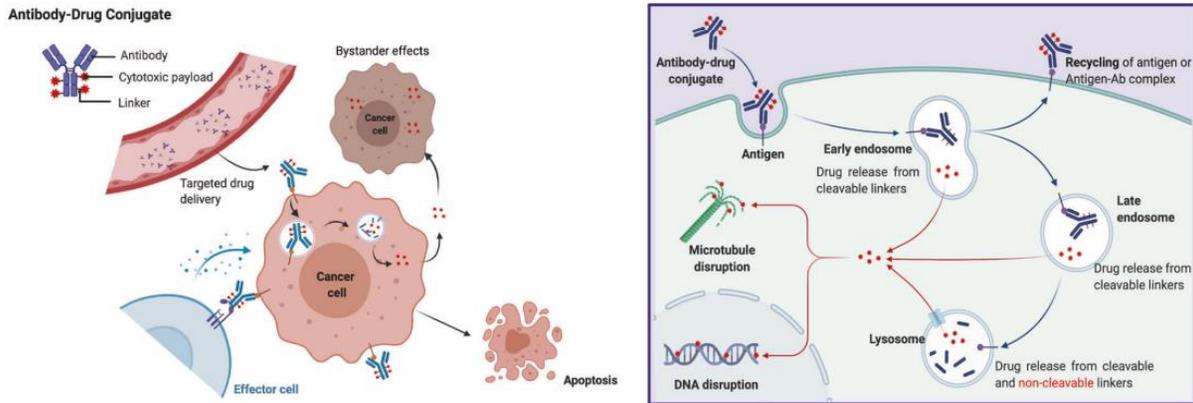


资料来源: Nature Reviews, 太平洋证券整理

ADC 具有特异性靶向作用和高效抗肿瘤效果。ADC 药物的核心作用机制来自有效载荷: 1) ADC 的抗体与癌细胞上特异性表达的抗原结合, 形成 ADC-抗原复合物, 复合物被内吞/被细胞内化, 之后会与溶酶体融合。细胞毒性有效载荷会在溶酶体中释放, 通过靶向 DNA 或微管导致细胞凋亡或死亡; 2) 当释放的有效载荷具有渗透性或跨膜性时, 引起旁观者效应, 从而增强 ADC 的功效。旁观者效应还可改变肿瘤微环境, 进一步增强 ADC 的杀伤作用。此外, ADC 抗体成分参与 ADCC、ADCP 和 CDC 效应, 并且能够特异性结合癌细胞的表位抗原, 抑制抗原受体的下游信号转导。

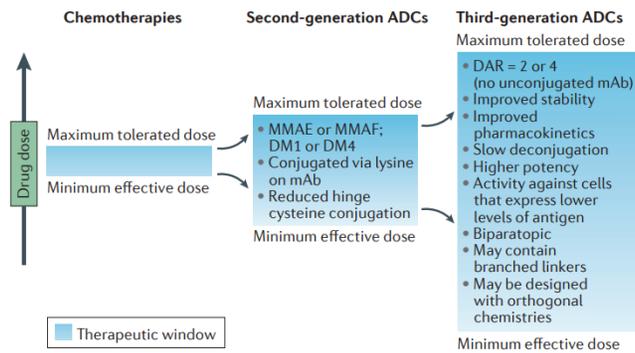
ADC 主要优势在于有望降低药物的 MED 并增加 MTD, 拓宽治疗窗口。化疗是癌症的主要治疗手段, 但存在对癌细胞选择性有限、全身毒性和耐药等问题, 导致治疗窗口狭窄, 治疗效果受限。提高癌症药物疗效的重要思路是, 增强细胞毒性药物的效力以降低最小有效剂量 (MED), 或增加肿瘤选择性以提高最大耐受剂量 (MTD)。肿瘤特异性抗体使 ADC 药物可以选择性递送细胞毒性药物, 能够精准将毒素递送至肿瘤细胞中, 同时不伤害正常组织, 增加药物的治疗窗口。

图表12: ADC 药物的核心作用机制



资料来源: Nature Reviews, 太平洋证券整理

图表13: ADC 的有望提高药物的治疗窗口



资料来源: Nature Reviews, 太平洋证券整理

全球已上市 15 款 ADC 药物 2023 年收入超过百亿美元，预计 2033 年 ADC 领域市场规模达到 1519 亿美元。自 2000 年首款 CD33 ADC (GO) 上市以来，截至 2024 年 6 月，全球范围内已批准 15 款 ADC 药物，其中 5 款用于血液瘤，10 款用于实体瘤。2023 年，15 款已上市 ADC 药物市场规模超过百亿美元。其中，销售收入最高的是第一三共/AZ 的 Enhertu (HER2 ADC)，2023 年实现全球销售额 25.7 亿美元，同比增长 104.8%。根据灼识咨询，2033 年全球 ADC 市场规模将达到 1519 亿美元。

图表14：全球有 15 款 ADC 产品获批上市

产品	公司	上市时间	靶点	抗体	连接子	偶联方式	有效载荷	平均DAR	适应症
Gemtuzumab ozogamicin	Pfizer	2000年5月	CD33	IgG4	cleavable	Lys	卡奇霉素类	2-3	急性髓性白血病(AML)
Brentuximab vedotin	Seagen/武田	2011年8月	CD30	IgG1	cleavable	Cys	MMAE	4.0	HL, ALCL, PTCL
Trastuzumab emtansine	Roche	2013年2月	HER2	IgG1	non-cleavable	Lys	DM1	3.5	HER2+乳腺癌
Inotuzumab ozogamicin	Pfizer	2017年8月	CD22	IgG4	cleavable	Lys	卡奇霉素类	2-3	急性淋巴细胞白血病(ALL)
Moxetumomab pasudotox-tdfk	阿斯利康	2018年9月	CD22	IgG1	cleavable	N/A	PE38	N/A	r/r毛细胞白血病
Polatuzumab vedotin	Roche	2019年6月	CD79b	IgG1	cleavable	Cys	MMAE	3-4	DLBCL
Enfortumab vedotin	Astellas/Seagen	2019年12月	Nectin-4	IgG1	cleavable	Cys	MMAE	4.0	UC
Trastuzumab deruxtecan	第一三共	2019年12月	HER2	IgG1	cleavable	Cys	Dxd	8.0	HER2+/low BC, NSCLC等
Sacituzumab govitecan	Gilead	2022年4月	TROP2	IgG1	cleavable	Cys	SN-38	7.6	TNBC, UC
Belantamab mafodotin	GSK	2020年8月	BCMA	IgG1	non-cleavable	Cys	MMAF	4.0	多发性骨髓瘤(MM)
Cetuximab sarotalocan	乐天医疗	2020年9月(日本)	EGFR	IgG1	光免疫疗法技术	N/A	IRDye700DX	1.3-3.8	r/r头颈癌
Loncastuximab tesirine	ADC Therapeutics	2021年4月	CD19	IgG1	cleavable	Cys	PBD SG3199	2.3	DLBCL
Disitamab vedotin	荣昌生物	2021年6月(中国)	HER2	IgG1	cleavable	Cys	MMAE	4.0	GC
Tisotumab vedotin	Seagen	2021年9月	TF	IgG1	cleavable	Cys	MMAE	4.0	宫颈癌
Mirvetuximab soravtansine	ImmunoGen	2022年11月	FR α	IgG1	cleavable	Lys	DM4	3.3-5	卵巢癌

资料来源：Nature Reviews，太平洋证券整理

MNC 采取收购和 BD 方式获得海外 ADC 龙头企业的核心资产。日本 ADC 领军企业第一三共拥有的 5 款核心产品，分别与阿斯利康、默沙东达成合作协议，单个产品的首付款均超过 10 亿美元，潜在的总交易金额为 350 亿美元。欧美 ADC 龙头 Biotech 企业（Immunomedics, Seagen, Immunogen）等皆被大型制药公司收购，交易规模均为百亿美元。

图表15：海外 ADC 领域的主要交易

时间	转让方/被并购标的	受让方/并购方	核心管线	首付款 (亿美元)	总金额 (亿美元)	收购价 (亿美元)
2019年5月	第一三共	AZ	DS-8201 (HER2)	13.5	70	
2020年6月	第一三共	AZ	DS-1062 (TROP2)	10	60	
2020年9月	Immunomedics	吉利德	TRODELVY (TROP-2)			210
2020年11月	VelosBio	默沙东	VLS-101 (ROR1)			28
2023年3月	Seagen	辉瑞	ADCETRIS (CD30)、PADCEV (Nectin-4) TIVDAK (TF)、TUKYSA (HER2)			430
2023年6月	Energence	礼来	ETx-22 (Nectin-4)			未披露
2023年10月	第一三共	默沙东	HER3-DXd (HER3)、I-DXd (B7-H4)、R-DXd (GDH6)	45亿美元首付款+ 10亿美元研发费用相关的可退还首付款	220	
2023年11月	Immunogen	艾伯维	ELAHERE (FR α)、Piveximab (CD123)、 IMGN151 (FR α)			101
2024年1月	Ambrx	强生	ARX517 (PSMA)			20
2024年4月	普方生物	Genmab	Rina-S (FR α)			18

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

2021 年以来，中国药企在 ADC 领域与 MNC 达成多项合作，交易规模日益扩大。2021 年，荣昌生物的 HER ADC 维迪西妥单抗以 2 亿美金首付款，总金额 26 亿美金与 Seagen 达成战略合作。2022 年，科伦博泰与默沙东先后达成三项交易，获得 2.57 亿美金首付款，总金额达到 118 亿

美金。2023 年，康诺亚/乐普生物、翰森药业、恒瑞医药、百利天恒等多家中国创新药企与海外 MNC 达成合作。其中，2023 年 12 月，百利天恒与 BMS 就 BL-B01D1 达成的全球战略许可及合作协议，总交易额高达 84 亿美元，是 ADC 领域历来交易总额最大的单一资产合作交易，也是首款成功出海的双抗 ADC 新药。

图表16：2021 年以来国产 ADC 的海外 BD 交易

时间	转让方	受让方	产品	靶点	首付款 (亿美元)	总金额(亿美元)
2024.07	昱言科技	Ipsen	FS001			10.30
2024.06	康宁杰瑞	ArriVent				6.16
2024.04	普方生物	Genmab		FR $\alpha$ ADC	/	18 (收购价格)
2024.01	宜联生物	罗氏	YL211	c-Met	0.50	11.00
2024.01	百奥赛图	Radiance	YH012	TROP2/HER2	N.A	N.A
2023.12	百利天恒	Bristol-Myers Squibb	BL-B01D1	EGFR/HER3	8.00	84.00
2023.12	翰森制药	GSK	HS-20093	B7-H3	1.85	17.10
2023.12	和铂制药	Pfizer	HBM9033	MSLN	0.53	11.00
2023.10	恒瑞医药	Merck KGaA	SHR-A1904及HRS-1167 (PARP1i)	CLDN18.2	1.6亿欧元	14亿欧元
2023.10	翰森制药	GSK	HS-20089	B7-H4	0.85	15.70
2023.10	宜联生物	BioNTech	HER3 ADC	HER3	0.70	10.00
2023.08	映恩生物	BioNTech	DB-1305	TROP2	N.A	N.A
2023.07	映恩生物	Adcendo	Two ADC drugs	undisclosed	N.A	N.A
2023.05	百力司康	Eisai	BB-1701	HER2		20.00
2023.05	礼新医药	AstraZeneca	LM-305	GPRC5D	0.55	6.00
2023.04	映恩生物	BioNTech	DB-1303、DB-1311	HER2、B7-H3	1.70	16.70
2023.04	启德医药	Pyramid	GQ1010	TROP2	0.20	10.00
2023.02	康诺亚/乐普生物	AstraZeneca	CMG901	CLDN18.2	0.63	11.63
2023.02	石药集团	Corbus	Nectin-4 ADC	Nectin-4	0.08	6.93
2023.01	信诺维	AmMax	AMB-05X	undisclosed		8.71
2022.70	石药集团	Elevation Oncology	SYSA1801	CLDN18.2	0.27	11.95
2022.12	科伦博泰	MSD	7 ADCs	Nectin-4等	1.75	94.75
2022.07	科伦博泰	MSD	SKB315	CLDN18.2	0.35	9.36
2022.06	普众发现	OnCusp Therapeutics	CDH6 ADC	CDH6	N.A	N.A
2022.05	科伦博泰	MSD	SKB264	TROP2	0.47	14.00
2022.05	礼新生物	Turning Point	LM-302	CLDN18.2	0.25	10.00
2021.08	荣昌生物	Seagen	维迪西妥单抗	HER2	2.00	26.00

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

ADC 药物自发展之初，经历了三代技术变革，通过抗体、有效载荷、连接子的改进，不断提高药物的治疗窗口。

- 1) 第一代 ADC 使用鼠源单抗或人源化单抗，有效载荷活性较差，连接稳定性不足。第一代 ADC 以辉瑞 CD33 ADC (GO) 为代表，采取 IgG4 同种型的人源化单抗，并通过酸不稳定连接子与有效载荷卡奇霉素偶联。GO 的连接子会在体循环中缓慢水解，导致有效载荷无法控制的释放和脱靶毒性。其次，卡奇霉素具有疏水性，容易引起抗体聚集，而且对癌细胞的细胞毒性不足、缺乏肿瘤选择性。此外，GO 的偶联是基于赖氨酸和半胱氨酸残基的随机偶联，产物 ADC 的 DAR 分布较为分散，难以控制。
- 2) 第二代 ADC 采用人源化单抗，改进有效载荷和连接子，提高了靶向性和连接稳定性。第

二代 ADC 以 Seagen 的 CD30 ADC (BV) 和罗氏的 HER2 ADC (T-DM1) 为代表，采取 IgG1 同种型单抗。IgG1 抗体的优势在于体循环中总体稳定，消除半衰期为 14-21 天，且可通过自然杀伤细胞和巨噬细胞等先天免疫细胞的强大参与，与 Fcγ 受体(FcγR) 的相互作用。使用人源化单抗还有助于降低 ADC 的整体免疫原性，从而最大限度地降低超敏反应和抗药物抗体 (ADA) 形成的风险。使用了微管蛋白抑制剂作为有效载荷，改进了连接子实现更好的血浆稳定性和均匀的 DAR 分布，依然存在由于脱靶毒性导致治疗窗不足。

**3) 第三代 ADC 为定点偶联，DAR 分布集中，增强疗效的同时降低不良反应。**第三代 ADC 以 PV、EV、T-Dxd 等为代表：1) 偶联方式，受益于位点特异性偶联技术的引入，能够产生具有一致 DAR 的 ADC 药物，具有更少的脱靶毒性和更好的药代动力学效率。2) 抗体，第三代采用全人源化抗体代替嵌合抗体，以及开发抗原结合片段 (Fab) 取代完整单抗。3) 有效载荷，第三代 ADC 选择可靶向整个细胞周期的 DNA 损伤剂作为细胞毒性有效载荷，包括拓扑异构酶 I 抑制剂和吡咯并苯二氮卓类 (PBD) 等。4) 连接子，为了避免免疫系统的干扰并提高血液循环中的保留时间，第三代 ADC 采用了更加亲水的连接子调节，例如聚乙二醇化。

图表17: ADC 药物开发的演变

项目	第一代 ADC	第二代 ADC	第三代 ADC
抗体	鼠源或嵌合人源化抗体	人源化抗体	完全人源化抗体或 Fabs
链接器	不稳定	提高稳定性：可裂解和不可裂解的接头；	循环稳定；精确控制药物释放到肿瘤部位
有效载荷	低效，包括卡奇霉素、多卡米星和阿霉素	强效药物，如奥瑞他汀和美登木素	高效药物，PBD、拓扑异构酶I抑制剂、微管溶素，以及新型有效负载，例如免疫调节剂
偶联方法	随机赖氨酸	随机赖氨酸和还原键间半胱氨酸	位点特异性结合
DAR	无法控制 (0 - 8)	4 - 8	2 - 4
代表药物	GO (CD33)、IO (CD20)	BV (CD30)、 T-DM1 (HER2)	PV (CD79b)、EV (Nectin4)、T-Dxd (HER2)
优点	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定目标</li> <li>一定程度上增加治疗窗口</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>提高靶向能力</li> <li>更强大的有效载荷</li> <li>免疫原性较低</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>对抗原表达低的癌细胞有更高的疗效；</li> <li>提高DAR以及稳定性和PK/PD；</li> <li>更强大的有效载荷；</li> <li>脱靶毒性更小</li> </ul>
缺点	<ul style="list-style-type: none"> <li>异质性；</li> <li>缺乏疗效；</li> <li>治疗指数窄；</li> <li>脱靶毒性高；</li> <li>高免疫原性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>异质性；</li> <li>快速清除高DAR；</li> <li>脱靶毒性高；</li> <li>耐药性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高效载荷可能产生毒性；</li> <li>不同物种的分解代谢可能不同</li> <li>耐药性</li> </ul>

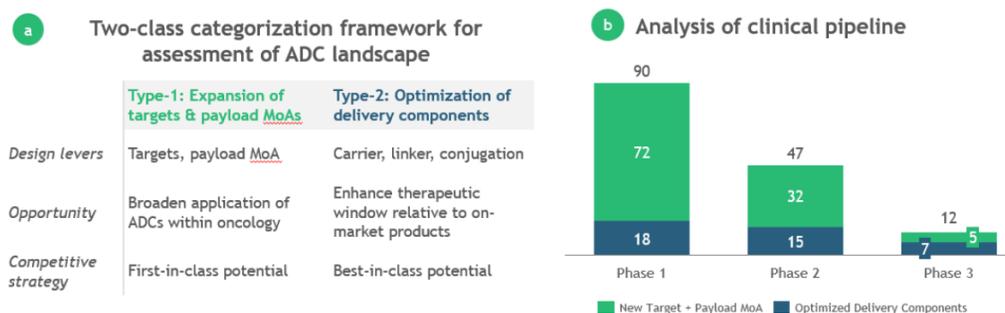
资料来源: Nature Reviews, 太平洋证券整理

尽管 ADC 药物取得了一定成功，但是仍然面临多种挑战。1) 少数经过验证的有效载荷以及靶点，限制了适应症范围。批准的 ADC 有效载荷涵盖三种细胞毒性机制 (微管抑制剂、DNA 交联剂/烷化剂和拓扑异构酶 1 抑制剂)，靶点通常选择肿瘤细胞上高表达的抗原，例如 HER2。2) 非特异性和不充分的有效载荷递送缩小了 ADC 的治疗窗口。批准的 ADC 通常包括可裂解的连接

子，经半胱氨酸还原随机缀合至单克隆抗体载体。有效载荷过早释放、肿瘤渗透性差、药物与抗体比率可变以及聚集是常见问题，并由此产生**血液毒性、ILD 等安全性问题**。已获批的在 ADC 药物中，最常见的严重副作用（3 级及以上）是血液毒性，这与细胞毒性有效载荷过早释放到血液循环中有关，而且 ADC 抗体部分诱导的免疫反应可能会造成继发性损伤，导致肾毒性。此外，ADC 治疗期间潜在的肺毒性作用（如 ILD）也引起关注，特别是 HER2 ADC。

新一代在研 ADC 药物可以分成两大类。1) 第一类：具有新靶点和/或有效载荷 MOA，具有 FIC 潜力；2) 第二类，基于已建立的靶点/有效载荷 MOA，通过新的连接子和偶联方式实现 BIC。目前处于临床 3 期阶段的 ADC 药物，60%为第二类。

图表18：在 3 期 ADC 产品中，60%为第二类资产



资料来源：Nature Reviews，太平洋证券整理

新一代 ADC 产品主要从五个方面，包括靶点、抗体、有效载荷、连接子和和偶联方式进行创新，拓展适应症以及扩大药物的治疗窗口。

- **靶点**：目前临床研究中最热门的三个靶点为 HER2、TROP2、Claudin 18.2，新靶点持续探索与验证当中，除肿瘤细胞表达的抗原外（HER3、EGFR 等），利用肿瘤微环境或肿瘤干细胞表达的抗原也已进入临床阶段（CD25、CD205、B7-H3、DLL3、PTK7 等）。
- **抗体**：第一代采取 IgG4 同种型的人源化单抗，第二代采取采取 IgG1 同种型单抗，第三代采用全人源化抗体代替嵌合抗体，**新一代考虑**：1) 放弃传统的抗体结构，选择将有效载荷偶联到分子量更小的多肽片段或单链可变区片段上，从而降低 ADC 的分子量，提高肿瘤组织的渗透效率和有效载荷递送；2) 增加抗原亲和力及克服肿瘤异质性而采用**双抗 ADC**。
- **有效载荷**：第一代 ADC 有效载荷为传统化疗药物，如甲氨蝶呤、长春花碱和卡奇霉素，第二代 ADC 使用微管蛋白抑制剂，第三代 ADC 选择可靶向整个细胞周期的 DNA 损伤剂，包括拓扑异构酶 I 抑制剂和 PBD。**新一代有效载荷包括拓扑异构酶 II 抑制剂，RNA 聚合酶抑制**

剂、Bcl-xL 抑制剂和免疫刺激剂（TLR 激动剂、STING 激动剂）、蛋白质降解剂等。

- 连接子：**连接子需要具有适当的化学稳定性，避免到达靶点前裂解而产生脱靶毒性；并能在作用位点快速裂解或酶解，释放载荷毒素，同时需要适当的亲水性/亲脂性。ADC 开发中使用两种类型的连接子，可裂解连接子和不可裂解连接子。不可裂解连接子优点在于血液循环中更稳定，缺点是细胞的渗透性和活性较低，药物也不具有旁观者效应。目前优先使用可裂解连接子。可裂解连接子风险在于有效载荷过早释放，从而导致系统毒性，以及较低的递送效率。因此，在稳定性和功效之间取得平衡的连接子设计至关重要。目前聚焦在开发更稳定的可裂解连接子，诸如 GGFG 四肽连接子、组织蛋白酶响应性三肽连接子、以及 β-葡萄糖醛酸酶键、硫酸酯酶、磷酸酶等。
- 偶联技术：**偶联方式可分为随机偶联和定点偶联。随机偶联主要采取赖氨酸偶联（Lys）和半胱氨酸偶联（Cys）。赖氨酸偶联会导致不同数量（0-8）的小分子毒素附着在抗体上，产生异质的 DAR 分布。半胱氨酸偶联可以生成具有更好均质性 DAR 的产物。但是，这两类偶联方式由于赖氨酸和半胱氨酸残基的随机耦合，稳定性不足，会导致有效载荷过早释放，产生脱靶毒性，也很难保证有效载荷连接到抗体上一致的位点以及产生同质 DAR。为了减少 ADC 的异质性，目前开发了位点特异性偶联策略，包括：1) 天然抗体进行特异性修饰，诸如化学法修饰氨基酸、二硫键桥连、糖基化修饰；2) 工程化位点的特异性修饰，包括化学法引入工程化氨基酸，酶法插入工程化氨基酸、引入非天然氨基酸等。

图表19：下一代 ADC 技术平台

药物特性与获批ADC产品相比

				优化	不佳	相似						
有效载荷MOA的拓展	有效载荷创新	降解剂	肿瘤细胞杀伤能力	获得性肿瘤耐药	免疫激活	毒性	联合SOC	临床阶段	扩展ADC适用范围的可能性			
		免疫激活剂						Ph 1	High			
		多个有效载荷						Ph 2	High			
		细胞凋亡诱导剂						PC	Mid			
		RNA聚合酶II抑制剂						Ph 1	Low			
		蛋白质抑制剂						Ph 2	Low			
							Ph1	Low				
递送元素的优化	抗体的创新	下一代递送系统元素	特异性靶向结合	细胞摄取	肿瘤渗透	循环稳定性	有效载荷效力	生产均一性	生产便利性	临床阶段	对当前ADC产品的威胁	
		双抗								Ph 2	Mid	
		条件激活抗体								Ph 2	Mid	
	连接子的创新	抗体片段/纳抗体									Ph 1	Low
		β-葡萄糖醛酸酶可裂解									Ph 3	Mid
		核黄素酶可裂解									Ph 1	Mid
		聚肌酸酐 疏水降解									PC	Mid
		弹性壳聚糖									Ph 1	Mid
		点击-可裂解									PC	Mid
	偶联的创新	非天然氨基酸									Ph 3	Mid
		糖基耦合									Ph 2	Mid
		糖苷酶介导的特异性作用									Ph 1	Low

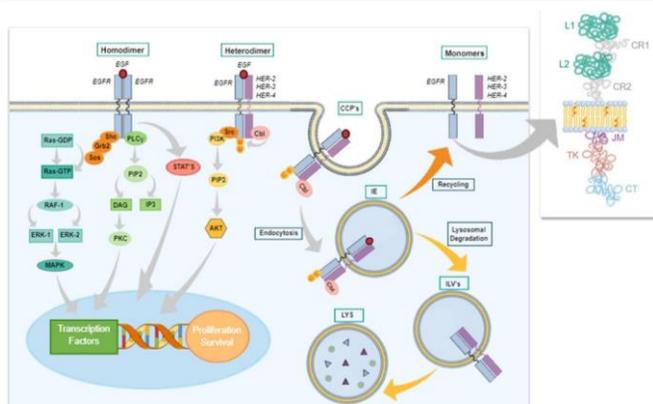
资料来源：Nature Reviews，太平洋证券整理

## (二)BL-B01D1：开创性 EGFR x HER3 ADC，与 BMS 达成重磅交易

EGFR 为 HER 家族成员，可通过形成同源二聚体或异源二聚体发挥重要的生理调节作用。受体酪氨酸激酶的表皮生长因子受体 (HER) 家族在调节细胞增殖、存活、分化和迁移中发挥重要作用。该受体家族由四个受体成员组成，包括 EGFR (HER1 或 ERBB1)、HER2 (ERBB2)、HER3 (ERBB3) 和 HER4 (ERBB4)，彼此结构相似性，包括胞外的配体结合区、由单链构成的跨膜区以及胞内的酪氨酸激酶区。在四个 HER 家族成员中，只有 EGFR 可以通过同源二聚化诱导肿瘤增殖，而 HER2、HER3 或 HER4 的同源二聚化不具有致癌特性。正常情况下，EGFR 与配体结合后，发生构象变化，与同源受体或 ErbB 家族的其他蛋白形成二聚体，然后对胞内结构域中存在的酪氨酸残基进行磷酸化，招募不同类型的效应蛋白，启动内部信号传导途径。

活化的 EGFR 介导体内主要级联反应，刺激肿瘤的生长和进展，已在多种实体瘤中观察到 EGFR 过表达。EGFR 是许多正常上皮组织（如皮肤和毛囊）的组成性表达成分，活化的 EGFR 主要通过以下级联反应刺激肿瘤的生长和进展，导致血管生成、侵袭和转移：1) MAPK/EPK 途径，启动 DNA 复制，引起细胞增殖与分化；2) PI3K/AKT 途径，抑制细胞凋亡；3) 活化下游 VEGF，促进微血管网生成；4) EGFR-STAT3 途径，使 STAT3 在许多肿瘤中活化。研究表明，EGFR 在许多实体瘤中过度表达，包括肺癌、头颈癌、乳腺癌等。EGFR 已成为肿瘤药物的重要研究靶点。

图表20: EGFR 的信号通路、下调机制和结构



资料来源: Science Direct, 太平洋证券整理

图表21: EGFR 在多种实体瘤中过表达

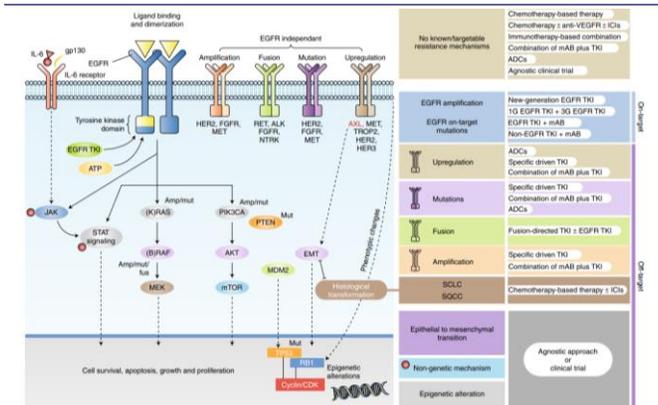
Tumor type	Tumors with expressed EGFR (%)
Head and Neck	90-95
Breast	82-90
Renal carcinoma	76-89
Cervix/uterus	90
Esophagael	43-89
Pancreatic	30-89
Non-small-cell lung	40-80
Prostate	40-80
Colon	25-77
Ovarian	35-70
Glioma	40-63
Bladder	31-48
Gastric	4-33

资料来源: Science Direct, 太平洋证券整理

多款 EGFR 靶向药获批上市，但是始终不可避免耐药，导致疾病进展。目前已上市 EGFR 靶向药主要分为两大类：作用于胞内域的小分子抑制剂，和作用于胞外域的抗体类药物。但是，EGFR 靶向药始终不可避免耐药，并导致患者疾病进展。小分子方面，EGFR-TKI 已经成为 EGFRm NSCLC 前线治疗的标准疗法，其耐药机制包括 on-target (EGFR-dependent, 诸如 EGFR T790M 突变、C797X 突变)、off-target (EGFR-independent, 诸如 HER2 扩增、MET 扩增、HER3 表达上调) 等。

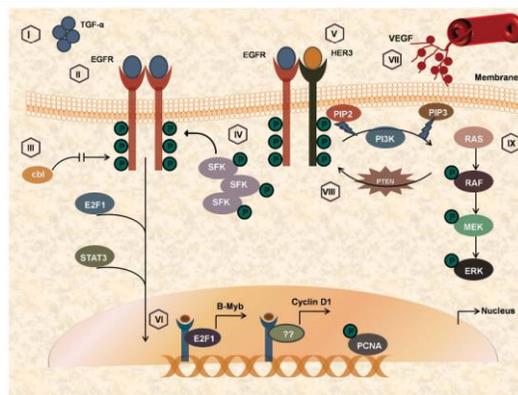
单抗方面，西妥昔单抗为头颈鳞癌的推荐疗法，其耐药机制包括 EGFR 配体 TGF $\alpha$  过表达、获得性耐药发展、SFK 活性增加、EGFR 或 HER2 与 HER3 的结合和激活等。

图表22: EGFR-TKI 信号通路的耐药机制



资料来源: Nature Reviews, 太平洋证券整理

图表23: EGFR 单抗的耐药机制



资料来源: Nature Oncogene, 太平洋证券整理

图表24: EGFR 靶向药在研情况

类型	名称	公司	靶点	最高阶段	适应症
EGFR 光敏 ADC	Akalux/cetuximab sarotalocan	Rakuten Medical	EGFR	上市	HNSCC
单抗 ADC	MRG-003	乐普生物	EGFR	Ph3	HNSCC
	BB-1705	百力司康	EGFR	Ph1/2	实体瘤
	EGFR-EDV-DoX	Engeneic Pty	EGFR	Ph1	实体瘤
	ABBV-414	AbbVie	EGFRvIII	Ph1 终止	胶质母细胞瘤
	ABBV-221	AbbVie	EGFRvIII	Ph1 终止	NSCLC, TNBC
	ABBV-321	AbbVie	EGFR/EGFRvIII	Ph2 终止	胶质母细胞瘤
	AVID-100	Forbius/BMS	EGFR	Ph2 终止	TNBC, HNSCC 等
双抗 ADC	BL-B01D1	百利天恒	EGFR/HER3	Ph3	乳腺癌、NSCLC 等
	M-1231	Sutro/默克	EGFR/MUC1	Ph1	实体瘤
	AZD-9592	AZ	EGFR/cMET	Ph1	NSCLC, HNSCC
	ABBV-637	AbbVie	EGFR/BCL-xL	Ph1 终止	NSCLC
单抗	西妥昔单抗	MERCK	EGFR	2004 年上市	CRC, HNSCC
	帕尼单抗	Amgen	EGFR	2006 年上市	CRC
	尼妥珠单抗	百泰生物	EGFR	2008 年上市	NPC, 胰腺癌
双抗	Amivantamab	强生	EGFR/cMET	上市	NSCLC
	SI-B001	百利天恒	EGFR/HER3	Ph3	NSCLC
	EMB-01	岸迈生物	EGFR/cMET	Ph1/2	晚期实体瘤
	AFM-24	Affimed	EGFR/CD16A	Ph1/2	晚期实体瘤
	REGN-7075	再生元	EGFR/CD28	Ph1/2	晚期实体瘤
	TAK-186/MVC-101	Maverick/武田	EGFR/CD3/白蛋白	Ph1/2	晚期实体瘤
	MCLA-129	Merus/贝达药业	EGFR/cMET	Ph1/2	晚期实体瘤
	AMG-596	Amgen	EGFRvIII/CD3	Ph1	胶质瘤
	BCA-101	Bicara Therapeutics	EGFR/TGF $\beta$	Ph1	HNSCC 等

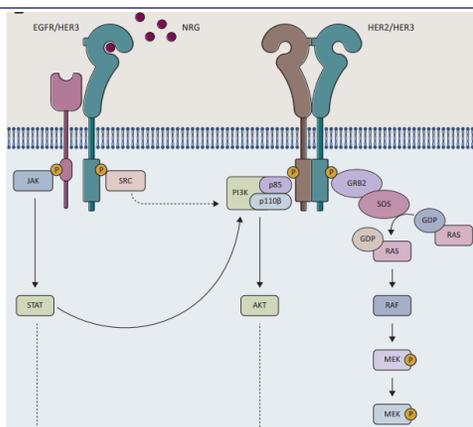
资料来源: Clinical Trails, 太平洋证券整理

HER3 属于 HER 家族，主要通过 与 HER2 和/或 EGFR 形成异源二聚体，激活致癌信号。人

表皮生长因子受体 3 (HER3) 是一种酪氨酸激酶受体，属于 HER 家族成员。HER3 胞内激酶活性比 EGFR 弱 1000 倍，自身无法形成同源二聚体，因此其激活依赖于与另一个受体酪氨酸激酶的异二聚化。当 HER3 与神经调节蛋白 (NRG) 配体结合后，会优先与 HER2 和/或 EGFR 形成异二聚体，从而介导下游信号通路，包括 PI3K-AKT、MAPK、JAK/STAT 和 SRC，调节细胞分裂、增殖、分化以及血管生成和肿瘤进展等。HER3 在多种实体瘤中过表达，包括乳腺癌 (18%-43%)、NSCLC (42%) 等。此外，研究分析表明，HER3 高表达与较差总体生存率相关。

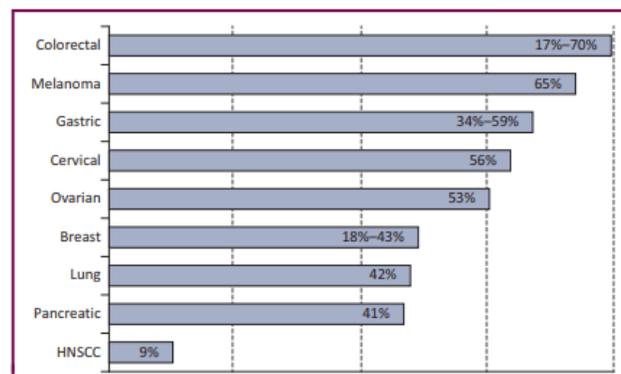
**HER3 表达上调介导 EGFR 耐药在内多种癌症靶向治疗的耐药机制。** 1) **HER2 过表达的乳腺癌中**，HER3 表达升高会导致对激素疗法 (他莫昔芬)、HER2 靶向疗法 (曲妥珠单抗) 和化疗 (紫杉醇) 产生耐药，HER3 和 EGFR 的过表达与 TNBC 更差的生产获益相关；2) **EGFR-TKI 耐药 NSCLC 中**，经常观察到 HER3 上调。一方面，HER3 表达增加，与其他受体相互作用，触发 off target 机制，激活“旁路信号通路”，导致 EGFR-TKI 耐药。另一方面，有研究表明，在 on target (诸如 EGFR T790M 突变) 耐药肿瘤中，由于 EGFR-TKI 抑制，导致 HER3 补偿性上调。3) **HER3 配体 HRG 表达升高是结直肠癌患者对西妥昔单抗产生耐药性的可能机制。**

图表25: HER3 信号通路



资料来源: ESMO 2023, 太平洋证券整理

图表26: HER3 在多种实体瘤中过表达



资料来源: ESMO 2023, 太平洋证券整理

**HER3 单抗研发受挫，第一三共 HER3 ADC 有望成为首款上市的 HER3 靶向药。** 由于缺乏激酶活性，HER3 靶向药最初主要通过抗体形式阻断，既往临床大多以失败告终，比如第一三共的 HER3 单抗 Patritumab 用于 EGFRw NSCLC 的 3 期研究未达到 PFS 主要终点，2016 年终止临床。之后研究表明，HER3 抗体阻断主要依赖于单一的 HER3/PI3K/AKT 通路，导致不完全的信号阻断，因此抗肿瘤活性不足，ADC 药物 HER3-DXd (Patritumab Deruxtecán) 有望解决这一限制。HER3-DXd 采取和 DS-8201 一致的毒素和连接子，2016 年进入临床 1 期，2023 年基于 2 期

HERTHENA-Lung01 研究数据 (ORR 29.5%, mPFS 5.5m, mOS 11.9m) 向 FDA 递交单药用于 3L+ EGFRw NSCLC 的 BLA。2024 年 6 月获得 FDA 的 CRL，显示因第三方生产设施延迟上市，并未发现 HER3-Dxd 有效性或安全性有关问题。

百利天恒同时布局 EGFR x HER3 靶点双抗和双抗 ADC 药物，均已进入临床 3 期。目前，HER3 靶向药主要采取 ADC 或双抗形式。从临床进度看，百利天恒的 HER3 靶向药处于全球领先地位，公司已有两款产品进入 3 期临床阶段，分别为 BL-B01D1 (EGFR x HER3 ADC) 和 SI-B001 (EGFR x HER3 双抗)。

图表27: HER3 靶向药在研情况

类型	名称	公司	靶点	最高阶段	适应症	
单抗 ADC	U3-1402	第一三共	HER3	Ph3	Breast, NSCLC, CRC	
	YL202	宜联生物	HER3	Ph2	晚期实体瘤	
	SHR-A2009	恒瑞医药	HER3	Ph1	晚期实体瘤	
	BD-1310	映恩生物	HER3	Ph1/2	晚期实体瘤	
	IBI133	信达生物	HER3	Ph1	晚期实体瘤	
双抗 ADC	BL-B01D1	百利天恒	EGFR/HER3	Ph3	NSCLC等	
	JSKN016	康宁杰瑞	TROP2/HER3	Ph1	晚期实体瘤	
单抗	AV-203	Awo Oncology	HER3	Ph1	晚期实体瘤	
	ISU104(Baectamab)	ISU Abxis	HER3	Ph1	晚期实体瘤	
	Patritumab (U3-1287)	第一三共	HER3	Ph3终止	NSCLC, breast, head & neck	
	CDX-3379 (KTN3379)	Celldex Therapeutics	HER3	Ph2终止	HSCNN等	
	Seribantumab (MM-121)	Merrimack/Elevation Oncology	HER3	Ph2终止	NSCLC, breast, ovarian, NRG1融合等	
	Lumretuzumab (RO5479599, RG7116)	罗氏	HER3	Ph1b/2终止	NSCLC, breast等	
	Elgemtumab (LJM716)	Morphosys/Novartis	HER3	Ph1b/2终止	Breast, gastric, head & neck等	
	REGN1400	再生元	HER3	Ph1终止	晚期实体瘤	
	GSK2849330	GSK	HER3	Ph1终止	晚期实体瘤	
	双抗	SI-B001	百利天恒	EGFR/HER3	Ph3	NSCLC
		Zenocutuzumab (MCLA-128)	Merus	HER2/HER3	Ph2	晚期实体瘤
		Istiratutumab (MM-141)	Merrimack	HER3/IGF1R	Ph2	晚期实体瘤
		Sym013	Symphogen	EGFR/HER2/HER3 mixture	Ph1/2	晚期恶性上皮肿瘤
Duligotuzumab (MEHD7954A)		Genentech/Roche	EGFR/HER3	Ph2终止	Head & neck等	
MM-111		Merrimack	HER2/HER3	Ph2终止	乳腺癌等	

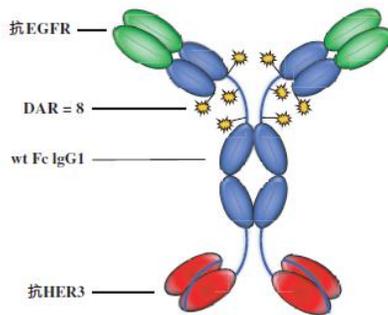
资料来源: Clinical Trails, 太平洋证券整理

**BL-B01D1 是全球首创 EGFR x HER3 ADC，具有泛癌种治疗潜力，正在中美进行超过 20 项临床试验。** BL-B01D1 是全球首创的 EGFR x HER3 双抗 ADC 药物，也是唯一进入临床阶段的 EGFR x HER3 双抗 ADC。BL-B01D1 正在中国和美国进行超过 20 项用于治疗多种肿瘤类型的临床试验，包括 7 项 3 期临床，10 项 2 期临床和 6 个 1b 期临床试验。是临床阶段研究最多的 ADC 药物之一，具有成为泛肿瘤治疗基石药物的潜力。

**BL-B01D1 的抗体靶向 EGFR 及 HER3，有效载荷为新型喜树碱毒素 Ed-04，DAR 为 8。** BL-B01D1 的抗体是基于公司 SEBA 平台研发的 EGFR x HER3 双抗，为对称的 2: 2 抗体结构，具有 EGFR 及 HER3 两个结合位点，能够同时靶向肿瘤细胞上的 EGFR × EGFR 同源二聚体及 EGFR × HER3 异源二聚体。通过按 DAR8 组织蛋白酶 B 可裂解连接子，双抗与 TOP-1 抑制剂 Ed-04 偶联。与靶向肿瘤细胞结合后，BL-B01D1 被内化并转运至溶酶体。内化后，连接子被裂解以释放有效载

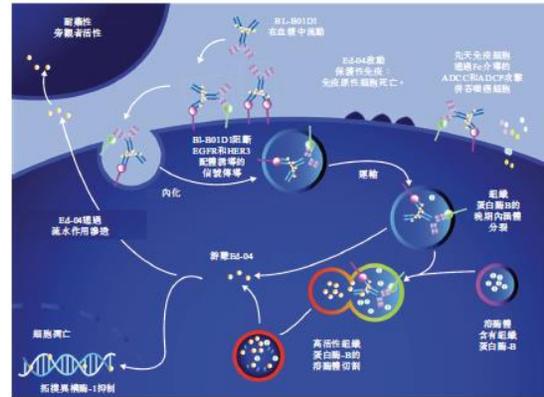
荷，促使细胞凋亡。癌细胞通常会对针对单一抗原的疗法产生抗药性，而 BL-B01D1 则透过针对两种不同的抗原来缓解这种问题。

图表28：BL-B01D1 的分子结构



资料来源：公司港股上市申请书，太平洋证券整理

图表29：BL-B01D1 的 MOA



资料来源：公司港股上市申请书，太平洋证券整理

公司与 BMS 达成全球战略许可及合作协议，共同开发及共同商业化 BL-B01D1。2023 年 12 月 11 日，公司与 BMS 达成了共同开发、共同商业化 BL-B01D1 的全球战略许可及合作协议。公司将分担在美国的若干研发费用、利润及亏损，并将保留在中国内地的独家开发及商业化权利，而 BMS 将拥有 BL-B01D1 在中国内地以外及美国的独家商业化及开发权利。这项交易总对价为 84 亿美元，包括 1) 8 亿美元的首付款；2) 5 亿美元的近期或有付款；3) 达成开发、注册和销售里程碑后，71 亿美元的额外付款。2024 年 3 月，公司已收到由 BMS 支付的 8 亿美元首付款。

与 BMS 合作，有助于加快 BL-B01D1 的全球开发及扩张。凭借 BMS 在中国境外已建立的临床开发能力，此项合作可加速推进 BL-B01D1 针对多种癌症的全球临床开发计划。此次合作公司能够获得 BMS 的大量商业资源支持，结合自身的协同能力，该战略合作将在全球范围内最大限度地发挥 BL-B01D1 的临床及市场潜力。

图表30: BMS 的管线布局

**Portfolio evolution: Potential to add 16+ NMEs over decade**

NMEs by potential year of first approval

2022 - 2023	2024 - 2025	2026 - 2027	2028 - 2030
 Opdivo <sup>®</sup>	Cendakimab	Iberdomide	LPA <sub>1</sub> antagonist
 CAMZYCS	 KarXT <sup>1</sup>	Mezigdomide	CD19 NEX T
 SOTYKTU <sup>®</sup>	 MIRATI	Alnuctamab	GPRC5D CAR T
 AUGTYRO <sup>®</sup> recently approved	 KRAZATI <sup>1,2</sup>	Milvexian	BET inhibitor (986158)
		Golcadomide	AR LDD
		 RayzeBio RYZ101 <sup>1</sup>	MYK-224
			 SYSTEMMUNE BL-B01D1 <sup>1</sup>
			 MIRATI PRMT5/MTA Inhibitor <sup>1</sup>

Potential for additional 40+ LCM opportunities across these NMEs &amp; approved products

□ New pipeline additions since Jan 2023  
 ■ Oncology  
 ■ Hematology  
 ■ Cardiovascular  
 ■ Immunology  
 ■ Neuroscience

1. Subject to satisfaction of customary closing conditions; anticipated closing of Mirati Therapeutics, Karuna Therapeutics, RayzeBio, & Systemmune in 1H 2024; 2. Approved in 2022 & expected addition to BMS portfolio in 2024  
 Unmarketed products are subject to positive registrational trials and regulatory approval

资料来源: BMS 官网, 太平洋证券整理

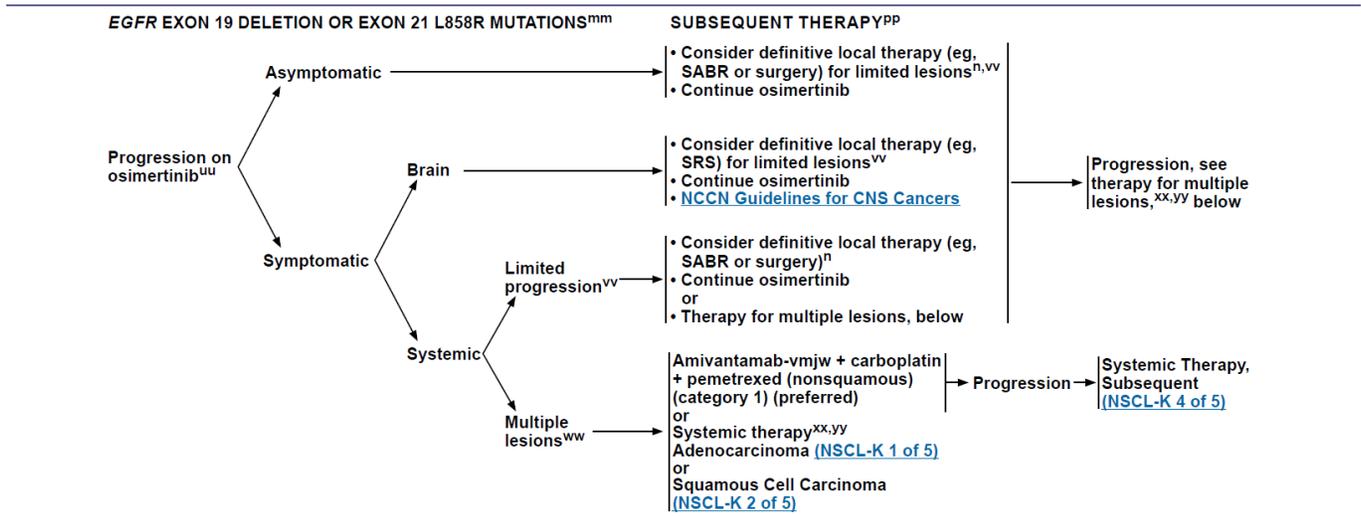
### (三)BL-01D1 在多癌种中展现显著疗效, NSCLC 效果尤佳

NSCLC 包括腺癌和鳞癌,前者发生 EGFR 基因突变的比例比较高,且存在明显的人种差异。

NSCLC 是最常见的肺癌类型, 约占所有肺癌分型中的 85%, 中国新发 NSCLC 患者约 90 万, 美国新发 NSCLC 患者约 20 万。NSCLC 可以分为腺癌和鳞癌, 占比分别约 60%和 40%。根据 2020 年日本的一项流行病学研究, 肺腺癌中, 白种人 EGFR 突变频率低于日本患者(14.6% vs. 51.1%), 而 KRAS 突变率高于日本患者 (32.9% vs. 9.3%)。肺鳞状癌中, EGFR 突变频率在日本人和白种人患者中比例都很低, 且看不出种族差异 (3.4% vs 1.6%)。

**EGFRm NSCLC 患者 TKI 耐药存在未满足需求。** NSCLC 存在 EGFR、ALK、ROS 等多种类型突变, 其中 EGFR 突变占比最高。针对 EGFRm NSCLC 患者, 一线首选方案为三代 EGFR-TKI 奥希替尼 (mPFS 18.9m, mOS 38.6 个月), 奥希替尼耐药后, NCCN 2024 推荐首选方案为埃万妥单抗联合化疗 (mPFS 6.3m, HR=0.48), CSCO 2024 推荐疗法包括含铂双化疗士贝伐珠单抗、信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗 (mPFS 7.2m, HR=0.51), AK112 (PD-1/VEGF 双抗)+化疗 (mPFS 7.2m, HR=0.46)。

图表31: EGFRm NSCLC 患者 TKI 耐药后诊疗指南



资料来源: NCCN 2024, 太平洋证券整理

BL-B01D1 用于 3LEGRm NSCLC 的早期临床具有高响应率 (ORR 67.5%)。BL-B01D1 进行了一项用于标准失败 NSCLC 患者的 1 期研究，入组患者接受剂量为 2.5、3.0 和 3.5mg/kg (D1 D8 Q3W) 或 4.5、5.0、6.0 mg/kg (D1 Q3W)。截止 2023 年 8 月，40 例可评估 EGFRm NSCLC 患者，中位治疗线数为 3，接受至少一剂 BL-B01D1 单药治疗后，ORR 为 67.5%，DCR 为 87.5%，DOR 为 8.5 个月，mPFS 为 5.6 个月。

图表32： BL-B01D1 用于 2L+ EGFRm NSCLC 临床数据比较

产品	BL-B01D1	HER3-Dxd	SKB264	AK112	Amivantamab			信迪利单抗			
靶点	HER3xEGFR ADC	HER3 ADC	TROP2 ADC	PD-1xVEGF 双抗	EGFR x c-MET 双抗			PD-1			
公司	百利天恒	第一三共/默沙东	科伦博泰/默沙东	康方生物	强生			信达生物			
研究	BL-B01D1-101	HERTHENA-Lung01		HARMONI-A	MARIPOSA-2			Orient-31			
临床阶段	Ph1	2024.06收到ORL	Ph2	上市	上市			上市			
NCT	NCT05194982	NCT04619004	NCT04152499	NCT05184712	NCT04988295			NCT03802240			
临床设计	单药	单药	单药	AK112+化疗	化疗	Ami+化疗	Ami+La+化疗	化疗	PD1+贝伐+化疗	PD-1+化疗	化疗
数据截至时间	2023/8/17	2022/11/21	45252	2023/3/10		2023/7/10			2022/3/31		
随访时间	6.90	18.90	17.2	7.89		8.70					
患者人数	40	209	22	161	161	131	263	263	158	158	160
脑转移患者 (%)	68%	15%	9%	22%	23%	44%	46%	46%	37%	37%	37%
Os1 经治比例	73%	100%	59%为3rd TKI 经治	60%	57%	100%			1st/2nd→3rd:28%vs.25%vs.25%		
ORR (%)	<b>67.50</b>	29.20	60.00	50.60	35.40	64	63	36	35.00	29.00	29.00
DCR (%)	87.50	72.70	100.00						82.00	76.00	
mDOR (m)	<b>8.50</b>	6.40	9.30	6.60	4.20	6.90	9.40	5.60			
mPFS (m)	<b>5.60</b>	5.50	11.10	7.10	4.80	6.30	8.30	4.20	7.20	5.50	4.30
HR				0.46		0.48	0.44	0.44	0.51	0.72	
HR (脑转移)				0.40		0.52	0.48		0.84		
mOS (m)		11.90		17.10	14.50				21.10	20.50	19.20
HR				HR=0.80 (52%数据成熟度)		0.77	0.96		0.79	0.78	
Grade ≥3 AE	71.00	95.60	69.80	54.00	42.90	67.00	87.00	35.00	56.00	41.00	49.00
SAE	36.00	15.10	0.00	28.60	16.10	23.00	41.00	9.00			
导致死亡 (%)	2.00	1.80		0.00	0.00	2.00	2.00	0.40			
导致停药 (%)	0.00	7.10	0.00	5.50	2.50						
ILD	1例2级ILD	19例, ≥3为9例	0.00								
参考	2024 Lancet	2023 ASCO	2023ASCO & 2024AACR	2024 JAMA	2023 ESMO			2023 Lancet			

资料来源：ASCO, ESMO, Lancet, JAMA, 太平洋证券整理  
 备注：BL-B01D1 安全性数据样本量为所有癌种患者 (195 例)

**基因驱动阴性 NSCLC 患者的后线治疗选择有限。**基因突变阴性 NSCLC 一线疗法以 PD-(L)1 单抗±化疗为主，1) PD-L1 ≥50%患者推荐帕博利珠单抗单药治疗 (mPFS 10.3m, mOS 30m)，2) PD-L1 ≥1%-49%患者推荐帕博利珠单抗联合化疗，其中鳞癌推荐帕博利珠单抗+培美曲塞+铂类化疗 (mPFS 9m, mOS 22m)，非鳞癌推荐帕博利珠单抗+紫杉醇+铂类化疗 (mPFS 6.4m, mOS 15.9m)。然而 PD-(L)1 治疗后疾病进展的患者缺乏有效治疗手段，目前主要使用多西他赛单药 (ORR 7.1%-24%，mOS 7m) 等，存在巨大的未满足需求。

图表33：基因驱动阴性 NSCLC 患者的后线诊疗指南

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE – SUBSEQUENT <sup>d,k</sup>	
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0–2)	SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 0–2)
Preferred (no previous IO): Systemic immune checkpoint inhibitors <sup>g</sup> • Nivolumab (category 1) • Pembrolizumab (category 1) <sup>y</sup> • Atezolizumab (category 1)	Preferred (no previous IO): Systemic immune checkpoint inhibitors <sup>g</sup> • Nivolumab (category 1) • Pembrolizumab (category 1) <sup>y</sup> • Atezolizumab (category 1)
Other Recommended (no previous IO or previous IO): <sup>w</sup> • Docetaxel • Pemetrexed • Gemcitabine • Ramucirumab/docetaxel • Albumin-bound paclitaxel	Other Recommended (no previous IO or previous IO): <sup>w</sup> • Docetaxel • Gemcitabine • Ramucirumab/docetaxel • Albumin-bound paclitaxel
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS, SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 3–4)	
Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	
SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE – PROGRESSION <sup>d,k</sup>	
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS <sup>g,w</sup>	SQUAMOUS CELL CARCINOMA <sup>g,w</sup>
• PS 0–2: nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab; docetaxel (category 2B); pemetrexed (category 2B); gemcitabine (category 2B); ramucirumab/docetaxel (category 2B); or albumin-bound paclitaxel (category 2B) • PS 3–4: Best supportive care • Options for further progression are best supportive care or clinical trial.	• PS 0–2: nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab; docetaxel (category 2B); gemcitabine (category 2B); ramucirumab/docetaxel (category 2B); or albumin-bound paclitaxel (category 2B) • PS 3–4: Best supportive care • Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

资料来源：NCCN 2024，太平洋证券整理

BL-B01D1 用于 3L EGFRw NSCLC 展示出积极的临床获益信号 (mPFS 5.4m)。公司进行了一项 BL-B01D1 用于标准失败 NSCLC 患者的 1 期研究，截止 2023 年 8 月，62 例可评估 EGFRw NSCLC 患者，中位治疗线数为 3，接受至少一剂 BL-B01D1 单药治疗后，ORR 为 40.3%，DCR 为 87.1%，mPFS 为 5.4 个月。

图表34：BL-B01D1 用于 2L+ EGFRw NSCLC 临床数据比较

产品	BL-B01D1	HER3-DXd	SKB264	Trodelvy	Dato-DXd	SI-B001
靶点	HER3/EGFR ADC	HER3 ADC	TROP2 ADC	TROP2 ADC	TROP2 ADC	HER3/EGFR 双抗
公司	百利天恒	第一三共/默沙东	科伦博泰	Gilead	第一三共	百利天恒
研究	BL-B01D1-101	U31402-A-U102	KL264-01	EVOKE-01	TROPION-Lung01	
临床阶段	Ph1	Ph1	Ph1	Ph3	PDUFA	Ph2
NCT	NCT05194982	NCT03260491	NCT04152499	NCT05089734	NCT04656652	NCT05020457
临床设计	单药	单药	单药	SG vs 多西他赛	Dato vs 多西他赛	SI-B001+化疗
数据截至时间	2023年8月17日	2022年1月28日	2023年11月22日	2023年11月29日	2023年3月29日	2023年4月17日
随访时间	6.90	19.70	17.20	12.70	13.10	
患者人数	62 (EGFRw)	26 (无AGA)	21 (EGFRw)	299 (93.6%为无AGA)	299 (83%为无AGA)	19 (无AGA)
治疗基线	median 2	median 3	median 3	median 2	median 2	median 2
ORR (%)	40.30	26.90	26.30	13.7 vs 18.1	26.4 vs 12.8	47.40
DCR (%)	87.10	73.10		67.6 vs 67.1		73.70
mDOR (m)	NR (5.4, NR)	9.6 (1.6-NE)	9.60	6.7 vs 5.8	7.1 vs 5.6	
mPFS (m)	5.40	4.20	5.30	4.1 vs 3.9 (HR=0.92)	4.4 vs 3.7 (HR=0.75)	7.20
mOS (m)			14.10	11.1 vs 9.8 (HR=0.84)	12.4 vs 11.0 (HR=0.90)	
Gr ≥ 3 (%)	71.00	51.10	69.80	52.7 vs 60.1	25 vs 41	
SAE (%)	36.00	12.80	0.00		10 vs 12	最常见的是中性粒细胞减少症 (15%)、骨髓抑制 (13%)，未观察到与药物相关的死亡案例。
导致死亡 (%)	2.00	0.00		1.4 vs 1.0	1 vs 1	
导致停药 (%)	0.00	11.00	0.00	6.8 vs 14.2	8 vs 12	
ILD	1例2级	5例，为1级和2级	0.00		3级及以上，10例 vs 5例	
参考	2024 Lancet	2022 ASCO	2024 AACR	2024 ASCO	2023 ESMO	2023 ASCO

资料来源：ASCO, ESMO, Lancet, AACR, 太平洋证券整理

BL-B01D1 用于 3L 广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 的早期研究中 ORR 为 23.1%，mPFS 为

5.5 个月。ES-SCLC 目前一线 SOC 为 PD-(L)1 联合化疗，耐药后主要采取化疗，目前创新疗法仅 Amgen 的 CD3/DLL3 双抗 Tarlatamab 基于 2 期单臂临床于今年 5 月获 FDA 加速批准 (ORR 23.4%, mPFS 3.7m, mOS 13.2m)。在一项 BL-B01D1 用药用 3L ES-SCLC 的 1 期临床中，13 例可评估患者，中位治疗线数为 2，接受至少一剂 BL-B01D1 单药治疗后，ORR 为 23.1%，DCR 为 84.6%，mPFS 为 5.5 个月。

图表35: BL-B01D1 用于 3L SCLC 临床数据比较

产品	BL-B01D1	Tarlatamab	DS-700
靶点	HER3/EGFR	DLL3/CD3	B7-H3
公司	百利天恒	Amgen	第一三共/默沙东
研究	BL-B01D1-101	DeLLphi-300	
临床阶段	Ph1	FDA批准上市	Ph1/2
NCT	NCT05194982	NCT03319940	NCT04145622
临床设计	单药	单药	单药
数据截至时间	2023/8/17	2022/7/19	2023年1月31日
随访时间	6.90	8.70	
患者人数	13.00	107.00	22.00
治疗线数	median 2	median 2	median 2
ORR (%)	23.10	23.40	52.40
DCR (%)	84.60	51.00	
mDOR (m)	4.40	12.30	5.90
mPFS (m)	<b>5.50</b>	3.70	5.60
mOS (m)		13.20	12.20
Grade ≥3 AE	71.00	30.80	36.40

资料来源: Lancet, WCLC, JCO, 太平洋证券整理

BL-B01D1 用于末线鼻咽癌 (NPC) 早期数据良好。中国每年新发 NPC 患者约 5-6 万，NPC 的早期治疗手段为 PD-1 联合化疗，后线采取 PD-1 单药或化疗治疗。在一项 1 期临床中，BL-B01D1 用于末线 NPC 显示出良好的治疗效果，ORR 为 59.5%，DCR 为 100%，PFS 为 6.8 个月。

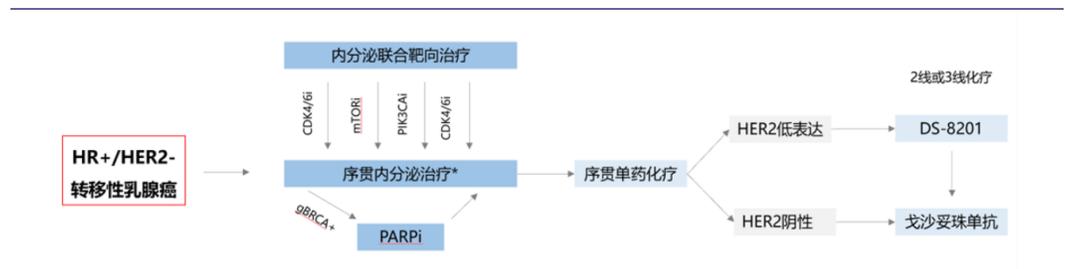
图表36: BL-B01D1 用于 2L+ NPC 临床数据比较

产品	BL-B01D1	MRG003	特瑞普利单抗
靶点	HER3/EGFR	EGFR	PD-1
公司	百利天恒	乐普生物	君实生物
研究	BL-B01D1-101		POLARIS-02
临床阶段	Ph1	Ph2a, 关键注册临床	上市
NCT	NCT05194982	NCT05126719	NCT02915432
临床设计	单药	单药 (2.0mg/kg vs 2.3mg/kg)	单药
数据截至时间	2023/8/17	2023/3/15	2020/2/19
随访时间	6.90		
患者人数	37.00	30 vs 31	92.00
治疗线数	median 3	median 2	
ORR (%)	59.50	39.3 vs 55.2	23.90
DCR (%)	100.00	71.4 vs 86.2	41.30
mDOR (m)	NR (4-NR)	6.8 vs 6.8	21.50
mPFS (m)	6.80	7.3 vs NR	2.00
mOS (m)			15.10
Grade $\geq$ 3 AE	71.00	39.30	14.20
参考	2024 Lancet	2023 ESMO	2021 JCO

资料来源: Lancet, ESMO, JCO, 太平洋证券整理

**HER2 阴性乳腺癌 (HER2- BC) 患者后线治疗选择有限。** 1) HR+/HER2-BC, 占乳腺癌的 60-70%, ET+CDK4/6i 是一线治疗首选方案, 然后是其他靶向药物 (SERD、AKTi 等) 联合 ET。当靶向联合 ET 无药可用时, 选择使用化疗和 ADC。如果疾病快速进展和/或伴有内脏危象, 可以考虑将化疗作为一线治疗, ET 联合靶向治疗作为维持治疗。2) TNBC, 占乳腺癌的 15%-20%, 5 年生存率不足 15%, 显著低于乳腺癌患者整体 5 年生存率 (31%)。TNBC 二线及后线治疗中, 吉利德的戈沙妥珠单抗为推荐疗法 (ORR 35%, mPFS 5.6m, mOS 12.1m), T-DXd 作为 HER2 低表达患者的可选方案。

图表37: HR+/HER2-乳腺癌诊疗路径



资料来源: 辉瑞官网, 太平洋证券整理

**BL-B01D1 用于 HER2- BC 后线治疗的早期研究数据积极。** 2023 年 SABCS 会议公司公布了 BL-B01D1 治疗乳腺癌的 Ph1/2 期研究 (NCT05470348) 积极结果。截至 2023 年 10 月 27 日, 1) 35 例 TNBC 患者, 中位治疗线数 3, ORR 为 31.4%, DCR 为 91.4%; 2) 38 例 HR+/HER2-乳腺癌

患者，中位治疗线数 4，ORR 为 44.7%，DCR 为 94.7%；3) 23 例 HER2+乳腺癌患者，中位治疗线数 4，ORR 为 39.1%，DCR 为 87.0%。安全性方面，最常见的 3 级及以上 TRAEs 为白细胞减少 (32%)、贫血 (29%)、中性粒细胞减少 (44%) 等，没有 ILD 的事件发生。

图表38: BL-B01D1 用于乳腺癌的早期研究数据积极

BOR, n	TNBC (n=35)	HR+ HER2- (n=38)	HER2+ (n=23)
Prior treatment line median (range)	3 (1-9)	4 (1-13)	4 (0-8)
CR	0	0	0
PR	11	17	9
cPR	8	7	6
PR confirmation pending	2	5	1
SD	21	19	11
SD on-going with shrinkage	12	12	7
PD	3	2	3
ORR, % (95% CI)	31.4% (16.9-49.3)	44.7% (28.6-61.7)	39.1% (19.7-61.5)
cORR, % (95% CI)	22.9% (10.4-40.1)	18.4% (7.7-34.3)	26.1% (10.2-48.4)
DCR, % (95% CI)	91.4% (76.9-98.2)	94.7% (82.3-99.4)	87.0% (66.4-97.2)

资料来源: SABCS 2023, 太平洋证券整理

#### (四)国内 7 项 3 期高效推进，海外 3 期计划明年启动

**BL-B01D1 正在国内同时推进 7 项三期临床。**目前，公司已经启动 BL-B01D1 在国内的 7 项 3 期临床，包括 2L EGFRw NSCLC、2L EGFRm NSCLC、3L SCLC，2L+ NPC、2L ESCC、2L HR+/HER2-BC、2L+ TNBC。

**BL-01D1 海外 1 期预计 2025 年首次读出数据，入组多癌种患者。**公司正在海外（美国为主）进行 BL-01D1 用于实体瘤患者的 1 期研究，入组以下瘤种患者：NSCLC、SCLC、乳腺癌、食管癌、鼻咽癌。这项研究有两个不同的给药方案（队列 A 和队列 B）和三个部分（剂量递增、剂量发现和剂量扩展）。A 组将在连续 21 天治疗周期的第 1 天和第 8 天给药，B 组将在连续 21 天治疗周期的第一天给药。该研究于 2023 年 8 月首例患者入组，计划招募 260 例患者。主要终点为耐受性和安全性等。根据 BMS 公告，该临床的初步数据有望于 2025 年读出。

图表39: BL-B01D1 中国 3 期和美国 1 期临床概览

试验区域	适应症	单药/联合	FPI	LPI	主要终点	临床设计	N	试验号
中国	2L EGFRm NSCLC	单药	2024/5	2026/5	PFS	BL-B01D1 vs 铂类化疗	428	NCT06382116
	2L EGFRw NSCLC	单药	2024/5	2026/5	PFS, OS	BL-B01D1 vs 多西他赛	558	NCT06382129
	2L ES-SCLC	单药	2024/7	2026/7	PFS	BL-B01D1 vs 拓扑替康	652	NCT06500026
	3L+ HR+HER2-BC	单药	2024/4	2026/5	PFS	BL-B01D1 vs 化疗	382	NCT06343948
	2L+ TNBC	单药	2024/5	2026/5	PFS	BL-B01D1 vs 化疗	436	NCT06382142
	2L ESCC	单药	2024/3	2026/5	PFS, OS	BL-B01D1 vs 化疗	488	NCT06304974
	3L+ NPC	单药	2023/12	2025/12	OS, ORR	BL-B01D1 vs 化疗	368	NCT06118333
美国	NSCLC等多种实体瘤	单药	2023/8	2024/7	DLT; AEs	BL-B01D1三周一次/三周两次	260	NCT05983432

资料来源: 公司官网, Clinical Trails, 太平洋证券整理

图表40: BL-B01D1 在美国进行的 1 期临床设计

Indication	1L NSCLC
Phase/Study	Phase I - LUNG-101 Non-BMS Sponsored*
# of Patients	N = 260
Design	<ul style="list-style-type: none"> <li>BMS-986507 cohort A: D1/D8 Q3W schedule</li> <li>BMS-986507 cohort B: D1 Q3W schedule</li> </ul> Tumor types for investigation include NSCLC, SCLC, Breast Cancer, Esophageal Cancer, & Nasopharyngeal Cancer
Endpoints	Primary: Safety & tolerability Secondary: PK, ORR
Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recruiting</li> <li>Projected data readout 2025</li> </ul>
CT Identifier	<a href="#">NCT05983432</a>

资料来源: BMS 官网, 太平洋证券整理

图表41: BL-01D1 收入预测 (单位: 亿元人民币)

	单位	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
<b>BL-01D1 经 POS 调整的中国销售收入</b>	<b>亿 RMB</b>				<b>5.38</b>	<b>20.44</b>	<b>47.98</b>	<b>74.02</b>	<b>100.80</b>	<b>120.98</b>	<b>127.79</b>
成功率	POS										
3L+ NPC	80%				1.65	1.69	3.44	5.00	5.95	6.59	6.56
2L EGFRw NSCLC	70%					3.74	7.63	11.09	15.08	18.27	18.01
2L EGFRm NSCLC	70%					4.66	9.51	13.82	18.80	22.77	22.45
2L ES-SCLC	60%					2.76	5.63	8.19	11.13	13.49	13.21
3L+ HR+/HER2-BC	70%					2.54	5.18	7.52	10.23	12.39	12.14
2L+ TNBC	70%					1.25	2.54	4.93	7.54	8.53	9.94
2L ESCC	80%				3.73	3.80	7.76	11.28	13.42	14.86	14.78
1L EGFRw NSCLC	35%						2.94	5.70	8.73	11.28	14.38
1L EGFRm NSCLC	35%						3.34	6.48	9.91	12.81	16.33
<b>BL-01D1 经 POS 调整的海外收入</b>	<b>亿 RMB</b>	<b>53.32</b>	<b>21.48</b>	<b>18.00</b>	<b>30.67</b>	<b>30.67</b>	<b>37.14</b>	<b>52.98</b>	<b>69.45</b>	<b>88.21</b>	<b>110.82</b>
BL-01D1 海外首付款及里程碑收入	亿 RMB	53.32	21.48	18.00	30.67	30.67	30.67	30.67	30.67	30.67	30.67
BL-01D1 经 POS 调整的美国销售分成	亿 RMB						6.46	22.31	38.78	57.54	80.15
美国销售收入											
成功率	POS										
2L EGFRw NSCLC	60%						3.80	10.33	17.12	24.18	31.51
2L EGFRm NSCLC	60%						3.40	9.26	15.34	21.67	28.24
3L+ HR+/HER2-BC	60%						6.03	16.41	27.20	38.42	52.51
2L+ TNBC	60%						2.93	7.96	13.19	18.63	25.46
1L EGFRw NSCLC	30%							4.48	9.15	15.55	23.79
1L EGFRm NSCLC	30%							7.32	14.94	25.39	38.85
<b>All</b>	<b>亿 RMB</b>	<b>53.32</b>	<b>21.48</b>	<b>18.00</b>	<b>36.06</b>	<b>51.11</b>	<b>85.11</b>	<b>126.99</b>	<b>170.25</b>	<b>209.19</b>	<b>238.61</b>
YOY	%				100%	42%	67%	49%	34%	23%	14%

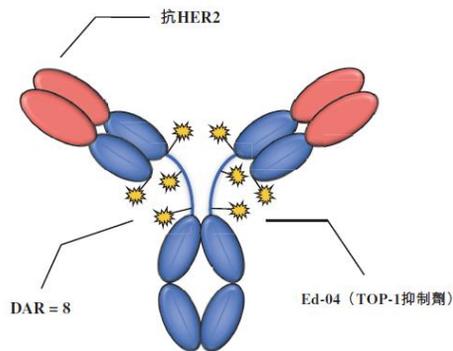
资料来源: 太平洋证券整理

### 三、 潜在的同类最佳的 HER2 和 CD33 ADC

#### (一) BL-M07D1: 头对头 T-DM1 乳腺癌 3 期入组中

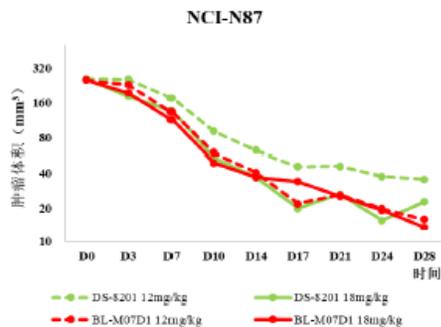
BL-M07D1 (HER2 ADC) 的临床前数据优于 T-Dxd, 具有 BIC 潜力。BL-M07D1 是公司自主研发的一款 HER2 ADC, 将 HER2 抗体曲妥珠单抗与 TOP-1 抑制剂 Ed-04 通过可裂解连接器连接而成, DAR 为 8。BL-M07D1 具有更佳的亲水性, 同时不易聚集, 在体内具有更高的安全性和抗肿瘤活性。临床前研究表明, 在不同肿瘤模型中, BL-M07D1 均优于第一三共的同靶点 HER2-ADC 药物 T-Dxd。

图表42: BL-M07D1 的分子结构



资料来源: 公司港股上市申请书, 太平洋证券整理

图表43: 小鼠模型中, BL-M07D1 抗肿瘤效果优于自制的 DS-8201



资料来源: 公司科创招股书, 太平洋证券整理

图表44: BL-M07D1、T-DM1 和 T-DXd 药物设计比较

	T-DM1	T-DXd	BL-M07D1
公司	罗氏	第一三共	百利天恒
靶点	HER2	HER2	HER2
抗体	曲妥珠单抗	曲妥珠单抗	曲妥珠单抗
连接子	不可裂解SMCC	可裂解GGFG	可裂解
有效载荷	DM1 (微管抑制剂)	DXd (拓扑异构酶I抑制剂)	Ed-04 (拓扑异构酶I抑制剂)
偶联方式	随机的赖氨酸偶联	位点特异性半胱氨酸偶联	位点特异性偶联
DAR	3.5	8	8
旁观者效应	×	√	√

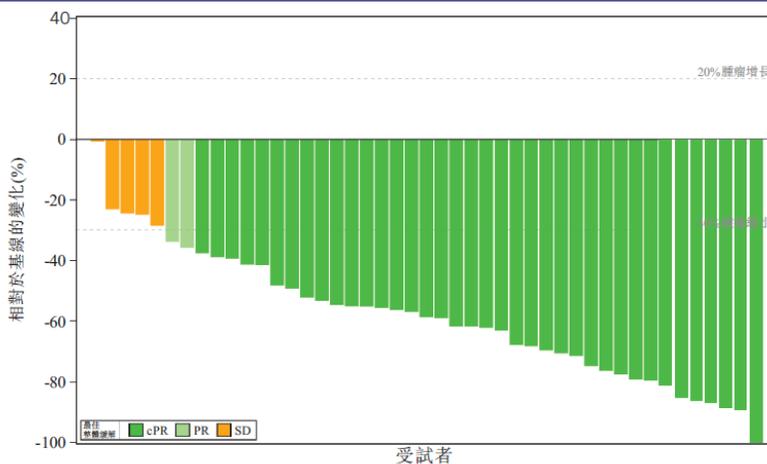
资料来源: 各公司官网, 太平洋证券整理

1 期临床显示, BL-M07D1 在 HER2+/low BC 患者中具有高响应率, 安全性良好。BL-M07D1 正在进行一项单药用于  $\geq 2L$  HER2+/low BC 及其他实体瘤 1 期临床 (NCT05461768), 2022 年 8 月在中国启动。根据港股上市申请书, 截止 2024 年 7 月, 入组的 210 名患者中, 有 98 名可评估 HER2 表达 BC 患者接受 4.4mg/kg D1 Q3W 的 BL-M07D1 治疗: 1) 45 名 HER2+ BC 患者, ORR 为 88.9%, DCR 为 100%; 其中 16 名 HER2 ADC 经治 HER2+ BC 患者, ORR 为 93.8%, DCR 为 100%; 2) 53 名 HER2 low BC 患者, ORR 为 62.3%, DCR 为 94.3%。安全性方面, 发生四例 ILD, 其中 1 例为 3 级 TRAE, 未观察到与药物相关的死亡。

BL-M07D1 首个 3 期为 2L HER2+ BC (头对头 T-DM1), 并计划推进 7 项新的 3 期临床。公司已启动一项 2L HER2+ BC 的 3 期临床 (NCT06316531), 旨在评估 BL-M07D1 对比 T-DM1 对于既往接受紫杉烷类药物和曲妥珠单抗治疗失败的 HER2+BC 的疗效和安全性, 主要终点为 PFS, 2024 年 5 月首例患者入组, 2026 年完成患者入组, 招募 268 例患者。此外, 公司计划推进 5 项

BL-M07D1 作为单药疗法的 3 期临床：以及 2 项联合用药的 3 期临床，涉及乳腺癌、胃癌、NSCLC 以及 HER2+泛肿瘤。

图表45：BL-M07D1 用于 $\geq 2L$  HER2+ BC 的 2 期临床，ORR 为 88.9%



资料来源：公司港股上市申请书，太平洋证券整理

T-Dxd 为 2L HER2+ BC 的 SOC (mPFS 29m, mOS 52.6m)。乳腺癌中国每年新发 36 万例，晚期占比约 20-25%，其中 HER2+ 占比约 20%。晚期 HER2+ BC 经一线标准治疗后，约 >75% 患者进展进入二线。以曲帕双靶为基础的治疗为 HER2+ BC 一线标准治疗 (mPFS 18.7m, mOS 56.5m)，T-Dxd 基于 Breast-Desinty03 研究获批用于二线治疗，并已成为标准疗法。BD-03 研究显示，T-Dxd 的 mPFS 为 28.8m (HR=0.33)，ORR 为 79%，2024 ASCO 更新的 mPFS 为 29 个月 (HR=0.30)，mOS 为 52.6 个月 (HR=0.73)。

国内有 3 款 HER2 ADC 进行 2L HER2+ BC (H2H T-DM1) 的 3 期临床。罗氏的 T-DM1 和第一三共的 T-Dxd 均已经在国内获批用于 HER2+ 乳腺癌，首款上市的国产 HEE2 ADC 为荣昌生物的维迪西妥单抗，获批适应症为胃癌和尿路上皮癌。科伦博泰的 A166 用于 3L HER2+ BC 的 NDA 与 2023 年 5 月获 NMPA 受理，预计今年获批上市。此外，多款产品处于后期阶段，其中，百利天恒、复星医药、科伦博泰启动了头对头 T-DM1 用于 2L HER2+ BC 3 期临床。

图表46：国内主要上市/临床后期阶段的 HER2 ADC 产品

产品	公司	适应症	最高状态
恩美曲妥珠单抗	罗氏	2L HER2+ BC	FDA批准 2013.02; NMPA批准 2021.06
		辅助 HER2+ BC	FDA批准 2019.05; NMPA批准 2020.01
德曲妥珠单抗	AZ/第一三共	2L HER2+ BC	FDA批准 2019.12; NMPA批准 2023.02
		2L HER2低表达 BC	FDA批准 2022.08; NMPA批准 2023.07
		2L HER2+ 实体瘤	FDA批准 2024.04; NMPA批准 2023.07
		3L HER2+ GC/GEJ	FDA批准 2021.01; NMPA受理 2023.12
		2L HER2+ NSCLC	FDA批准 2022.08; NMPA BTD 2024.01
维迪西妥单抗	荣昌生物	3L HER2+ GC/GEJ	NMPA批准 2022.06
		2L UC 肝转移HER2+ BC	NMPA批准 2022.12 2024.06 Ph3达到主要临床终点
A166	科伦博泰	3L HER2+ BC	NDA受理 2023.05
BL-M07D1	百利天恒	2L HER2+ BC	Ph3 (H2H T-DM1)
FS-1502	复星医药	2L HER2+ BC	Ph3 (H2H T-DM1)
DP303c	石药集团	3L HER2+ BC	Ph3
JSKN-003	康宁杰瑞	2L HER2低表达 BC	Ph3
MRG002	乐普生物	肝转移HER2+ BC	Ph3
		UC	Ph3
SHR-A1811	恒瑞医药	1L HER2+ NSCLC	Ph3
		3L 结直肠癌	Ph3
		2L HER2+ GC/GEJ	Ph3
		2L HER2低表达 BC	Ph3
		1L HER2+ BC	Ph3 (H2H 双妥+化疗)
ARX788	新码生物/Ambrx	辅助 HER2+ BC	Ph3 (H2H T-DM1)
		2L GC/GEJ HER2+ BC	Ph2/3 Ph2/3 (H2H拉帕替尼+化疗)

资料来源：Clinical Trials, 太平洋证券整理

图表47：BL-M07D1 收入预测

	单位	2022	2023A	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
BL-M07D1经POS调整的中国销售收入	亿 RMB			1.78	3.64	6.50	8.99	11.92	9.07
POS									
2L HER2+ BC	70%			1.78	3.64	6.50	8.99	11.92	9.07
2L HER2+ BC									
乳腺癌发病人数	万	36.12	36.8	40.7	41.5	42.3	43.2	44.0	44.9
YOY	%		2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
晚期HER2+患者	万	4.33	4.42	4.88	4.98	5.08	5.18	5.28	5.39
HER2+比例	%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%
晚期比例	%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
1L治疗患者	万	3.90	3.98	4.39	4.48	4.57	4.66	4.76	4.85
治疗率	%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
2L治疗患者	万	3.12	3.18	3.51	3.59	3.66	3.73	3.80	3.88
复发率	%		80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
BL-B01D1治疗患者	万			0.04	0.14	0.26	0.37	0.49	0.39
渗透率	%			1%	4%	7%	10%	13%	10%
年治疗费用	万			30.00	15.00	15.00	14.25	14.25	13.82
YOY	%				-50%		-5%		-3%
治疗周期	年			2.42	2.42	2.42	2.42	2.42	2.42
mPFS (m)	29								
2L HER2+ BC	亿			2.55	5.20	9.28	12.84	17.03	12.96
YOY	%				104%	79%	38%	33%	-24%

资料来源：太平洋证券整理

## (二)BL-M11D1：治疗窗口更宽的 CD33 ADC

r/rAML 患者预后极差，5年生存率约10%。急性髓系白血病 (AML) 是一组造血组织来源

的恶性克隆性疾病，异质性强，其特征为不受控制的异常原始细胞克隆增殖以及正常血细胞的生成及分化障碍。我国每年新诊断的 AML 患者超过 4 万人。美国每年新诊断 AML 患者约 2 万人。标准诱导化疗及中大剂量阿糖胞苷为主的巩固化疗或异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplant, allo-HSCT）是目前一线治疗 AML 的标准方案，然而 10%-40% 新诊断 AML 患者在前线治疗后无法达到 CR，即使初始治疗达到 CR 仍有约 50% 患者复发。因此估计中国和美国每年新发 r/r AML 患者分别约 2 万/1 万例。

r/r AML 现有治疗手段严重不足，CD33 阳性患者推荐使用 ADC。根据 NCCN 2024 指南，对于符合条件的复发难治性 AML 患者，治疗选择主要包括靶向治疗或化疗后序贯 allo-HSCT。其中，CD33 阳性患者推荐使用 CD33 ADC 药物吉妥珠单抗（gemtuzumab ozogamicin, GO）。这些治疗选择给患者的生存获益非常有限，5 年生存率低于 30%。

图表 48: r/r AML 诊疗指南

NCCN Guidelines Version 1.2024 Acute Myeloid Leukemia (Age ≥18 years)		NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
THERAPY FOR RELAPSED/REFRACTORY DISEASE <sup>a</sup>		
<p><b>Clinical trial<sup>a</sup></b></p> <p><b>Targeted therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapy for AML with <i>FLT3</i>-ITD mutation                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gilteritinib<sup>1</sup> (category 1)</li> <li>▶ HMAs (azacitidine or decitabine) + sorafenib<sup>2,3</sup></li> <li>▶ Quizartinib<sup>4</sup> (category 2B)</li> </ul> </li> <li>• Therapy for AML with <i>FLT3</i>-TKD mutation                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gilteritinib<sup>1</sup> (category 1)</li> </ul> </li> <li>• Therapy for AML with <i>IDH2</i> mutation                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Enasidenib<sup>5</sup></li> </ul> </li> <li>• Therapy for AML with <i>IDH1</i> mutation                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ivosidenib<sup>6</sup></li> <li>▶ Olutasidenib<sup>7</sup></li> </ul> </li> <li>• Therapy for CD33-positive AML                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gemtuzumab ozogamicin<sup>8</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Aggressive therapy for appropriate patients<sup>b,c</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cladribine + cytarabine + G-CSF<sup>d</sup> + mitoxantrone or idarubicin<sup>9,10,11</sup></li> <li>• <b>Cytarabine ± (idarubicin or daunorubicin or mitoxantrone)<sup>12</sup></b></li> <li>• Fludarabine + cytarabine + G-CSF<sup>b</sup> ± idarubicin<sup>13,14</sup></li> <li>• Etoposide + cytarabine ± mitoxantrone<sup>15</sup></li> <li>• Clofarabine ± cytarabine ± idarubicin<sup>16,17</sup></li> </ul> <p><b>Less aggressive therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HMAs (azacitidine or decitabine)</li> <li>• LDAC (category 2B)</li> <li>• (HMA or LDAC)<sup>18,19</sup> + venetoclax<sup>9</sup></li> </ul>	

资料来源：2024 NCCN，太平洋证券整理

CD33 特异性表达于髓系白血病细胞表面，是治疗 AML 的理想靶点。CD33 分子是一种跨膜糖蛋白，在正常和恶性髓系细胞上表达，在造血系统外以及多能造血干细胞（Hematopoietic stem cells, HSC）等不表达。CD33 在 AML 的白血病细胞、骨髓增生异常综合征（MDS）的白血病细胞以及骨髓源性抑制细胞（MDSCs）上表达丰富，85-90% 的成人和儿童 AML 患者呈 CD33 阳性。此外，CD33 具有内化特性，适合采取 ADC 药物形式。

辉瑞的 ADC 药物 GO 是全球唯一上市的 CD33 靶向药。针对 CD33 靶点，ADC、单抗、双抗等都有相关产品进行开发，目前前仅辉瑞的 CD33 ADC（GO）获批上市。GO 是人源化抗 CD33 单抗与 DNA 嵌入剂卡奇霉素形成的 ADC 药物。当接受 GO 治疗时，它能够识别髓系白血病细胞表面高表达的 CD33 抗原并与其结合，形成抗原-抗体复合物介导细胞的内吞作用，在细胞内卡奇

霉素从偶联物上水解游离，进入细胞核，导致双链 DNA 断裂、肿瘤细胞凋亡。

**辉瑞 GO 重新上市后依然保留黑框警告。**GO 最初于 2000 年 5 月以高剂量 (9 mg/m<sup>2</sup>) 获 FDA 加速获批用于 60 岁以上 CD33+r/r AML 患者的单药治疗 (ORR 30%; CR 16%)，并且临床中显示出骨髓抑制和输注相关反应等安全问题。上市后，GO 又被 FDA 增加了致死性肝毒性和静脉闭塞性疾病 (VOD) 作为黑框警告，并于 2010 年因安全性问题主动撤出美国市场。在调整剂量并开展大量临床试验后，该药的获益-风险比最终得到认可，2017 年 9 月再次获批上市：1) 3mg/m<sup>2</sup> GO 联合化疗用于 1L CD33+ AML 成人患者；2) 3mg/m<sup>2</sup> GO 单药治疗 r/r CD30+ AML 的成人和 >2 岁儿童患者 (ORR 16%，mRFS 11.6m)。但是，GO 的黑框警告始终存在。

图表49：上市/在研的 CD33 靶向药

产品	公司	适应症	MOA	最高状态	备注
Gemtuzumab ozogamicin	Pfizer	1L AML、r/r AML	CD33 ADC	上市	
Vadastuximab talirine	Seagen	1L AML	CD33 ADC	Ph3	2017年6月，因安全性问题Ph3终止
BL-M11D1	百利天恒	r/r AML	CD33 ADC	Ph1	
ORM-6151	BMS/Orum	r/r AML或MSD	CD33 ADC	Ph1	2023年11月，BMS从Orum授权引进
DXC007	多禧生物	r/r AML	CD33 ADC	Ph1	
IMGN779	ImmunoGen	r/r AML	CD33 ADC	Ph1	2019年Ph1临床LFI
AVE9633	ImmunoGen/Sanofi	AML	CD33 ADC	Ph1	2009年终止临床
BI836858	BI	AML	CD33 mAb	Ph2	
Lintuzumab	SeaGen/PDL	1L AML	CD33 mAb	Ph2b	2020年Ph2b未达主要终点
Lintuzumab satetraxetan	Acinium/PDL	AML	CD33 放射性元素	Ph2	2019年Ph1临床LFI
AMG330	Amgen/Ligand	r/r AML	CD3/CD33 双抗	Ph1	2020年Ph1终止
JNJ-67571244	Genmab/Janssen	r/r AML或MSD	CD3/CD33 双抗	Ph1	
Vixtivotamab (AMV564)	Affimed Amphivena	MSD	CD3/CD33 双抗	Ph1	
LB1901	传奇生物	CLL1/CD33 CAR-T?	CD4	Ph1	

资料来源：Clinical Trails，太平洋证券整理

**BL-M11D1 是具有更宽治疗窗口的 CD33 ADC。**BL-M11D1 的抗体成分是吉妥珠单抗，具有可介导 ADCC 的野生型 Fc，抗体成分通过一种组织蛋白酶 B 可裂解连接子连接至 TOP-1 抑制剂 Ed-04，DAR 为 10。与辉瑞的 GO 相比，BL-M11D1 具有更好的耐受性和更宽的治疗窗口，至今没有出现肝毒性，以及阻塞症候群的报告。

**BL-M11D1 于早期临床试验显示出可控的安全性及抗肿瘤活性。**公司目前正在中国对 r/r AML 患者进行 BL-M11D1 的 1 期临床，2023 年 8 月首例患者入组，预计 2025 年 8 月完成患者招募。根据公司的港股上市申请书，BL-M1101 已完成评估 8 个剂量当中的前 4 个剂量水平，现正按第五个剂量水平给药，前四个剂量未观察到 DLT 且从第三个剂量水平开始已观察到 CR。

图表50: BL-M11D1 和辉瑞 GO 的结构对比

	GO	BL-M11D1
公司	辉瑞	百利天恒
靶点	CD33	CD33
抗体	吉妥珠单抗	吉妥珠单抗
连接子	可裂解连接子	组织蛋白酶B可裂解连接子
有效载荷	卡奇霉素 (DNA裂解剂)	Ed-04 (拓扑异构酶I抑制剂)
偶联方式	随机的赖氨酸偶联	位点特异性偶联
DAR	3.5	10
旁观者效应	√	√

资料来源: 公司港股申请书, 太平洋证券整理

#### 四、 高度差异化的双抗/多抗平台

##### (一)免疫细胞衔接器是双抗主流路线，公司在研管线高度差异化

双特异性抗体 (bsAb) 可以同时结合两个不同的表位或抗原，从而实现具有协同效应的多种机制功能。双特异性抗体 (bispecific antibody, bsAb) 为可同时特异性结合 2 个抗原或抗原表位的抗体分子，通过效应位点和靶点位点发挥其功能特性。效应位点起到连接募集效应细胞、药物分子或病毒的作用；靶点位点可以靶向到分子或细胞等。bsAb 在体内可以通过不同作用机制，以组合或专性方式发挥作用，能够介导超越天然单抗的治疗效果，例如通过向癌细胞招募免疫效应细胞或用单个分子靶向不同的信号传导途径。

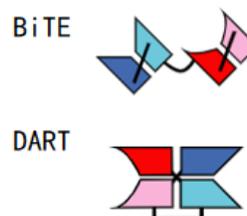
按照结构分类，双抗通常可分为 IgG 类 (含 Fc 区) 和非 IgG 类 (不含 Fc 区)。经典单克隆抗体的基本框架由一对通过链间二硫键和非共价键连接的相同重链和轻链组成。从功能上讲，该抗体包含一个尾部 (Fc 区) 和两个与相同表位结合的抗原结合位点 (Fab 区)。根据是否存在 Fc 区，双特异性抗体可分为两类：包含 Fc 区的 IgG 样亚型，以及缺乏 Fc 区的非 IgG 样或基于片段的亚型。IgG 类具有更高的分子量，半衰期较长，具有或者不具有 Fc 功能 (诸如 ADCC 和/或 ADCP 杀死靶细胞的能力)。缺乏 Fc 区的双抗，仅含有通过连接子相互连接的重链和轻链的可变区，它们分子量通常更小，组织渗透率高，免疫原性低，但半衰期较短，需要更频繁地给药。

图表51: 按照结构分类, 双抗可分为 IgG 类 (含 Fc 区) 和非 IgG 类 (不含 Fc 区)

a) 含Fc区的双抗 (全长抗体)



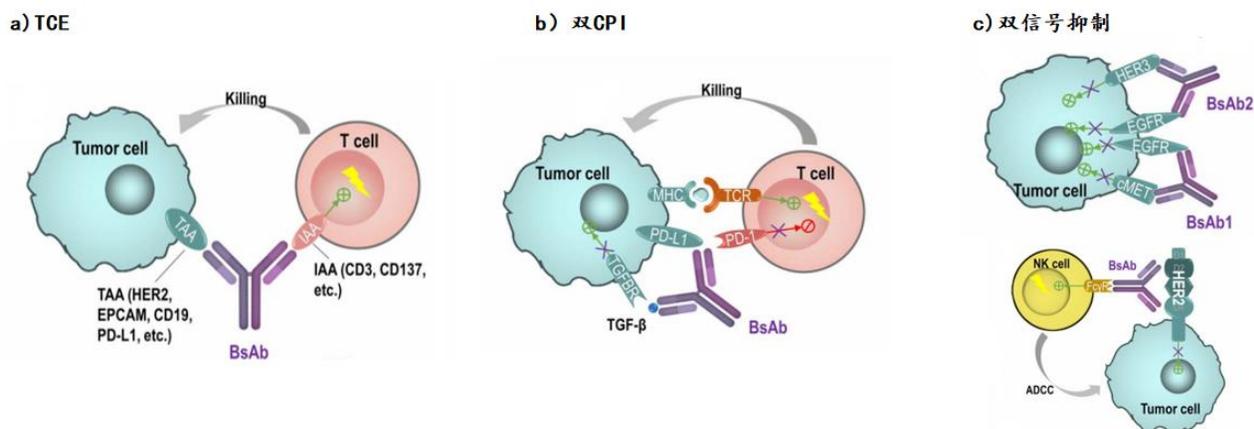
b) 无Fc区的双抗 (片段抗体)



资料来源: Science Direct, 太平洋证券整理

按照作用机制分类, 癌症治疗的双抗可以分成四大类: 1) **T 细胞接合器 (T cell engagers, TCE)** 通过将 T 细胞与肿瘤细胞桥联而发挥作用。具体来说, 双抗分子的一条臂与肿瘤细胞表面抗原 (TAA) 结合, 另一条臂连接 T 细胞受体复合物 (TCR) 中的 CD3 亚基。通过 TCE 将 TAA 与 TCR 相关信号通路连接, 可刺激 T 细胞释放穿孔素和颗粒酶, 进行肿瘤细胞的杀伤。突触的形成还导致 TCR 交联和 T 细胞活化, 导致促炎症细胞因子释放和 T 细胞增殖诱导。2) **双免疫检查点/免疫调节剂 (CPIs/immunomodulation)** 等, 同时靶向两个检查点, 有助于增强单抗的疗效并降低耐药的可能性, 或提供互补的免疫刺激信号; 3) **双信号抑制 (Signalling inhibitor)**, 可以干扰受体二聚化或络合, 或通过阻断受体的配体结合位点来抑制受体激活, 包括同时抑制 EGFR、HER2、HER3 等受体, 减少肿瘤旁通路激活导致的耐药; 也可同时结合同一受体的 2 个表位; 4) **其他**, 包括 NKCE (双特异性自然杀伤细胞接合剂)、ICE (先天免疫细胞接合剂)、双抗 ADC 等。

图表52：双抗按照作用机制分类



资料来源：Antibody Therapeutics，太平洋证券整理

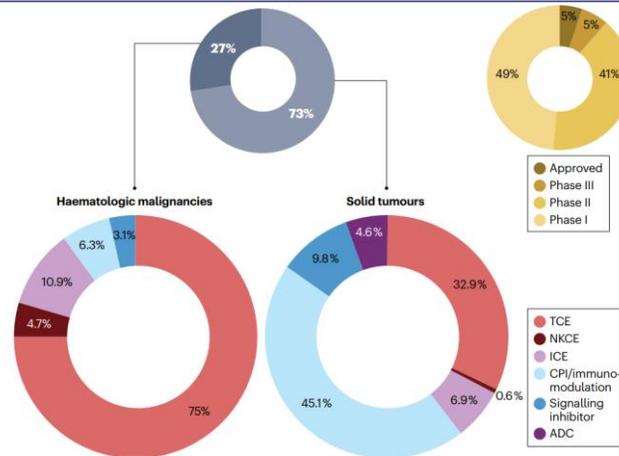
已获批双抗以 TCE 为主，在研管线中约 10% 为双信号抑制。截至目前，全球已有 17 款双特异性抗体获批上市，其中 14 款用于癌症治疗。这 14 款产品中，有 11 种可归类为 TCE。在研管线方面，根据 2024 年 3 月发表在 Nature 的一篇论文分析，目前 300 多项临床试验涉及的 200 多种不同双特异性分子中，75% 用于实体瘤，25% 用于血液瘤。根据作用机制分析，用于治疗实体瘤的双抗以双 CPI (45.1%) 为主，其次是 TCE (32.9%) 和双信号抑制 (10%)；用于治疗血液瘤的双抗以 TCE 为 (75%)，其次是 ICEs、双重 CPIs 和 NKCEs。

图表53：全球已获批双抗产品

产品	公司	靶点	机制	适应症	1st Approval	批准时间
Catumaxomab	Trion Pharma	EpCAM/CD3	TCE	卵巢腹水（腹膜内）	EU (2013撤销)	2009
Blinatumomab	安进	CD19/CD3	TCE	ALL	US	2014
Emicizumab	罗氏	factor IXa/factor X	Factor VIII mimetic	A型血友病	US	2017
Amivantamab	强生	EGFR/c-Met	Dual signaling inhibitor + ADCC	NSCLC	US	2021
Tebentafusp	Immunocore	gp100-HLA-A*02/CD3	TCE	葡萄膜黑色素瘤	US	2022
Faricimab	罗氏	Ang-2/VEGF	Dual ligand inhibitor	wAMD, DME, RVO	US	2022
Mosunetuzumab	罗氏	CD20/CD3	TCE	r/r 滤泡型淋巴瘤	EU	2022
Cadonilimab	康方生物	PD-1/CTLA-4	Dual checkpoint inhibitor	宫颈癌	中国	2022
Teclistamab	强生	BCMA/CD3	TCE	r/r MM	EU	2022
Ozoralizumab	Taisho/Ablynx	TNFA/HSA	Ligand inhibitor	类风湿性关节炎	Japan	2022
Glofitamab	罗氏	CD20/CD3	TCE	r/r DLBCL	Canada	2023
Epcoritamab	Genmab/AbbVie	CD20/CD3	TCE	r/r DLBCL	US	2023
Talquetamab	强生	GPRC5D/CD3	TCE	r/r 多发性骨髓瘤	US	2023
Elranatamab	辉瑞	BCMA/CD3	TCE	r/r 多发性骨髓瘤	US	2023
Tarlatamab	安进	DLL3/CD3	TCE	3L ES-SCLC	US	2024
Ivonescimab	康方生物	PD-1/VEGF	Dual checkpoint/ligand inhibitor	2L EGFRm NSCLC	中国	2024
Odronebamab	再生元	CD20/CD3	TCE	r/r DLBCL 或 r/r FL	EU	2024

资料来源：MAbs，太平洋证券整理

图表54：临床中用于癌症治疗的双抗产品

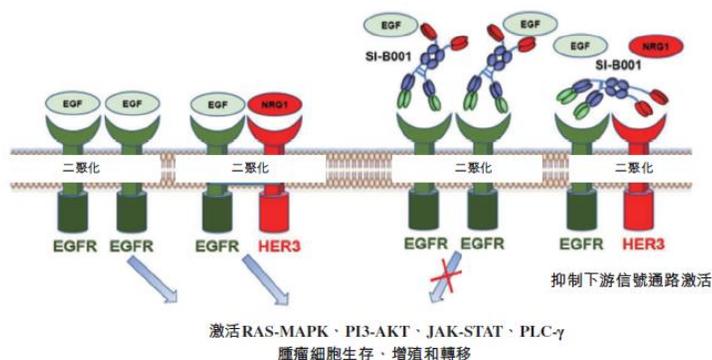


资料来源：Nature Reviews，太平洋证券整理

## (二)SI-B001：EGFR x HER3 双抗，联合化疗用于 NSCLC 进入 3 期

SI-B001 是靶向 EGFR 和 HER3 的双抗，具有 Fc 区。SI-B001 建立在一个四价平台上，该平台有两个不同的结合域，分别与 EGFR 及 HER3 结合。1) SI-B001 的空间构型通过优化两个结合位点之间的距离和角度，确保它只有在成功与 EGFR 结合后才能与 HER3 结合。2) SI-B001 通过微调抗体的结合亲和力，使其优先与 EGFR 及 HER3 同时过度表达的细胞（通常是癌细胞）结合，从而最大限度地减少与正常组织中 HER3 的相互作用。3) SI-B001 有一个 Fc 区，可以与免疫细胞和其他蛋白质相互作用。

图表55：SI-B001 的作用机制



资料来源：公司港股上市申请书，太平洋证券整理

SI-B001 联合化疗用于 EGFR/ALKw NSCLC 的 2 期临床，Non-AGA 亚组 ORR 为 47.4%，

mPFS 为 7.2 个月。公司进行了一项 SI-B001 联合化疗治疗 EGFR/ALKw NSCLC 的 2 期临床，截至 2023 年 4 月 17 日，52 名可评估患者，最常见的 3 级及以上 TRAE 是中性粒细胞减少症(15%)、骨髓抑制(13%)和白细胞减少症(9%)，未观察到与药物相关的死亡案例。亚组分析显示，在 SI-B001 联合多西他赛二线治疗经 PD-(L) 1 加铂类化疗失败后的队列中，23 名 16+9mg/kg QW 治疗患者，ORR 为 43.5%，DCR 为 69.6%；其中 19 名 Non-AGA NSCLC 患者，ORR 为 47.4%，DCR 为 73.7%，mPFS 为 7.2 个月。

图表56: SI-B001 联合化疗 16+9mg/kg 队列的有效性数据

	No AGA (N=19)	With AGA (N=4)	Total (N=23)
<b>BOR</b>			
CR	0	0	0
PR	9	1	10
SD	5	1	6
PD	2	2	4
NE	3	0	3
<b>ORR % (95%CI)</b>	47.4% (24.5~71.1)	25.0% (0.6~80.6)	43.5% (23.2~65.5)
<b>DCR % (95%CI)</b>	73.7% (48.8~90.9)	50.0% (6.8~93.2)	69.6% (47.1~86.8)
<b>DoR (m) (median, range)</b>	NR (0.2~13.1+)	3.8	NR (0.2~13.1+)
<b>PFS (m) (median, 95% CI)</b>	7.2 (4.3, NR)	3.0 (1.4, NR)	5.6 (4.1, NR)

资料来源: ASCO 2023, 太平洋证券整理

SI-B001 联合多西他赛用于 2L 无驱动基因突变 (Non-AGA) NSCLC 进入 3 期临床。目前，公司在中国进行 SI-B001 的九个临床试验，涉及 NSCLC、CRC、ESCC、HNSCC 等。其中，SI-B001 联合多西他赛对比多西他赛用于 PD-(L) 1 联合铂类化疗一线治疗失败的 No AGA NSCLC 适应症，进入 3 期阶段。该研究的主要终点为 OS 和 PFS，OS 的获益，2023 年 7 月首例患者入组，2026 年 7 月完成患者招募，计划招募 584 名患者。

图表57: SI-B001 收入预测

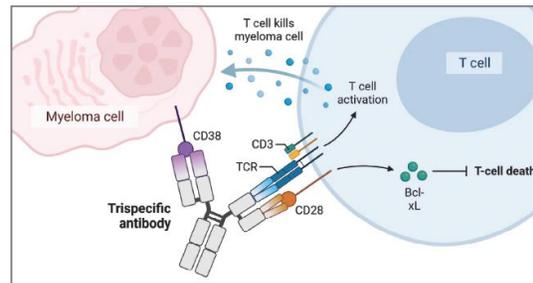
	单位	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
<b>SI-B001经POS调整的中国销售收入</b>	<b>亿 RMB</b>	<b>2.38</b>	<b>3.64</b>	<b>6.18</b>	<b>8.39</b>	<b>11.00</b>	<b>13.02</b>	<b>12.08</b>
	POS							
2L Non-AGA NSCLC	70%	2.38	3.64	6.18	8.39	11.00	13.02	12.08
晚期Non-AGA NSCLC	万	26.94	27.48	28.03	28.59	29.16	29.75	30.34
基因驱动阴性	%	42%	42%	42%	42%	42%	42%	42%
晚期比例	%	68%	68%	68%	68%	68%	68%	68%
1L治疗患者	万	24.25	24.73	25.23	25.73	26.25	26.77	27.31
治疗率	%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
2L治疗患者	万	19.40	19.79	20.18	20.59	21.00	21.42	21.85
复发率	%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
SI-B001治疗患者	万	0.19	0.59	1.01	1.44	1.89	2.36	2.18
渗透率	%	1%	3%	5%	7%	9%	11%	10%
年治疗费用	万	30.00	15.00	15.00	14.25	14.25	13.54	13.54
YOY	%		-50%		-5%		-5%	
治疗周期	年	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58
mPFS (m)	7.20							
2L Non-AGA NSCLC	亿 RMB	3.39	5.19	8.83	11.98	15.71	18.61	17.25
YOY	%		53%	70%	36%	31%	18%	-7%

资料来源: 太平洋证券整理

### (三)多特异性抗体研发处于早期探索阶段

三特异性抗体可靶向 CD3、TAA、共刺激分子，促进 T 细胞的有效激活。完全激活 T 细胞至少需要两个信号，第一个信号由 T 细胞受体 (TCR) 和抗原呈递细胞 (APC) 通过组织相容性复合物 (MHC) 呈递的肽连接，可利用链接 CD3 和 TAA 的 TCE 技术手段实现。第二个信号需要 T 细胞表面表达的共刺激分子 (如 CD28、41-BB 等) 与 APC 表达的配体结合，从而实现有效免疫反应所需的持续 T 细胞激活、增殖和分化。赛诺菲的 SAR442257 (CD38 × CD3 × CD28) 设计思路，即 CD3 和 CD28 的结合提供了有效的 T 细胞刺激，而抗 CD38 结构域将 T 细胞引导至骨髓瘤细胞以及某些淋巴瘤和白血病细胞。此外，4-1BB (CD137) 也是 T 细胞反应中关键共刺激分子，在 T 细胞上表达并支持增殖、存活和效应功能。4-1BB 信号还可以激活 NK 细胞和树突状细胞，从而间接促进细胞毒性 T 细胞功能。全身施用的 4-1BB 单抗进行 T 细胞共刺激通常伴随显著毒性，尤其是肝毒性。目前 4-1BB 激动药物被设计至少有一个额外的结合位点，以引导 T 细胞到达肿瘤或 TME。

图表58：赛诺菲三抗 SAR442257 (CD38 × CD3 × CD28) 的作用机制



资料来源：2023 ASH，太平洋证券整理

**四特异性抗体可同时靶向 CD3、TAA、共刺激分子、免疫抑制分子，进一步提高抗肿瘤效果。** TCR/CD3 触发需要共刺激信号才能实现最佳的 T 细胞活化和增殖，与此同时，活化的 T 细胞会表达免疫检查点受体，以调节免疫反应的持续时间和幅度。多特异性抗体在靶向共刺激信号同时，通过阻断 T 细胞负调节因子 (CTLA-4、PD-1 等)，解除 T 细胞抑制，间接激活 T 细胞，有望进一步提高抗肿瘤效果。但由于存在两个抗 CD3 结合结构域，具有一定的细胞因子风暴风险 (CRS)，以及非特异性激活。

**全球多特异性抗体研发均处于早期探索阶段。** 赛诺菲的 SAR442257 (CD38 × CD3 × CD28) 是全球处于第一梯度的三抗，其中，一项用于 r/r MM 和 r/r NHL 的 1 期临床已于 2024 年 3 月完成患者入组。但是根据赛诺菲的公告，SAR442257 和另一款三抗 SAR443216 (HER2/CD3/CD28) 也终止了开发。四特异性抗体方面，全球仅百利天恒的三款产品进入临床阶段。

图表59：全球主要在研多抗产品

产品	公司	靶点	适应症	阶段	NCT
SAR442257	Sanofi	CD38/CD3/CD28	MM, NHL	Ph1终止	NCT04401020
SAR443216	Sanofi	HER2/CD3/CD28	HER2+ solid tumors	Ph1终止	NCT05013554
SAR443579	Sanofi	CD123/CD16/NKp46	AML, MDS	Ph2	NCT05086315
CB307	Crescendo Biologics	PSMA/CD137/HSA	PSMA+ tumors	Ph1	NCT04839991
HPN217	Harpoon Therapeutics	BCMA/HSA/CD3	MM	Ph1/2	NCT04184050
HPN328	Harpoon Therapeutics	DLL3/HSA/CD3	SCLC	Ph1/2	NCT04471727
HPN424	Harpoon Therapeutics	PSMA/HSA/CD3	Prostate cancer	Ph1/2	NCT03577028
HPN536	Harpoon Therapeutics	MSLN/HSA/CD3	MSLN+ tumors	Ph1/2	NCT03872206
MP0317	Molecular Partners	CD40/FAP/HSA	晚期实体瘤	Ph1	NCT05098405
MP0310	Molecular Partners	CD137/FAP/HSA	晚期实体瘤	Ph1	NCT04049903
GTB-3550	GT Biopharma	CD16/IL-15/CD33	AML	Ph1/2终止	NCT03214666
DF1001	Dragonfly Therapeutic	HER2/CD16/NKG2D	HER2+ solid tumors	Ph1/2	NCT04143711
GB263T	Genor Biopharma	EGFR/cMET/cMET*	NSCLC	Ph1/2	NCT05332574
NM21-1480	Numab Therapeutics	PDL-1/CD137/HSA	NSCLC	Ph1/2	NCT04442126
TAK-186	Takeda	EGFR/CD3/HSA	CCR, NSCLC, SCCHN	Ph1/2	NCT04844073
IBI3003	信达生物	GPRC5D/BCMA/CD3	多发性骨髓瘤	Ph1	NCT06083207
GNC-035	百利天恒	CD3/CD137/PD-L1/ROR1	实体瘤和血液瘤	Ph1	NCT05160545
GNC-038	百利天恒	CD3/CD137/PD-L1/CD19	血液瘤	Ph1	NCT04606433
GNC-039	百利天恒	CD3/CD137/PD-L1/EGFRvIII	胶质母瘤等	Ph1	NCT04794972

资料来源：MAbs, 太平洋证券整理

#### (四)自建多抗平台，已有3款FIC分子进入临床阶段

基于多特异性抗体开发平台 GNC，公司已开发 3 款进入临床和 1 款 IND 的 FIC 分子。GNC (Guidance Navigation & Control, 制导、导航&控制) 平台是公司独立开发的、具有完全自主知识产权的多特异性抗体开发平台，用于开发具有对称/不对称结构的、可同时靶向多种不同抗原的多特异性抗体。基于 GNC 平台，公司已开发 4 款进入临床阶段的四特异性 T 细胞衔接器，其中 GNC-038 (CD3 × 4-1BB × PD-L1 × CD19) 及 GNC-035 (CD3 × 4-1BB × PD-L1 × ROR1) 进入 1b/2 期，而 GNC-039 (CD3 × 4-1BB × PD-L1 × EGFRvIII) 进入 1b 期，这是全球首批进入临床阶段的三种四抗。此外，公司已于 2024 年 6 月就新的一款多抗 GNC-077 向中国药监局提交 IND。

**GNC-038 (CD3 × 4-1BB × PD-L1 × CD19) 主要针对血液瘤。**GNC-038 的四特异性使其能够同时作用于四个不同的靶点，以调节对癌细胞的多种免疫反应：靶向 CD3 促进 T 细胞的活化，靶向 4-1BB 增强 T 细胞的增殖和存活，靶向 PD-L1 能解除免疫抑制的束缚，靶向 CD19 针对 B 细胞恶性肿瘤。截至目前，GNC-038 已开展了 1 个 Ia/Ib 期和 4 个 Ib/II 期临床研究，覆盖了急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤等血液系统肿瘤。

**GNC-035 (CD3 × 4-1BB × PD-L1 × ROR1) 主要用于血液瘤和实体瘤。**受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 (ROR1) 在肿瘤生长、转移、耐药性及抑制细胞凋亡方面发挥作用，在各种实体瘤和淋巴瘤中观察到高表达，GNC-035 靶向 ROR1 使其有望用于血液肿瘤及实体瘤领域。目前，GNC-

035 就各种 ROR1+实体瘤及血液恶性肿瘤患者作为单一药物正在接受临床试验评估。

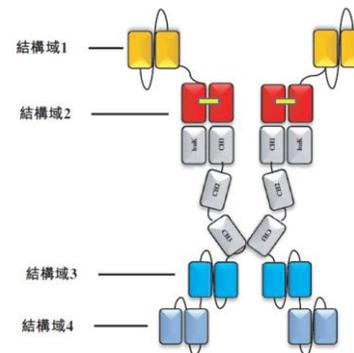
**GNC-039 (CD3×4-1BB×PD-L1×EGFRvIII) 在脑胶质瘤中有明确的有效性信号。** EGFRvIII 是癌症中最常见的 EGFR 突变体，在胶质母细胞瘤、卵巢癌、乳腺癌及 NSCLC 等实体瘤中高度表达，正常组织中不表达。GNC-039 靶向 EGFRvIII，不损伤正常细胞，减少脱靶效应，有望成为治疗各种表达 EGFRvIII 的癌症的重要药物。目前正在中国开展 GNC-039 治疗实体瘤的 I 期临床试验，2021 年 4 月启动，预计于 2024 年完成。已有脑胶质瘤的 Ia/Ib 期临床研究表明，GNC-039 在脑胶质瘤中有明确的有效性信号，且安全性良好。

图表60: GNC 多抗的作用机制



资料来源: 公司港股上市申请书, 太平洋证券整理

图表61: GNC-038 的分子结构



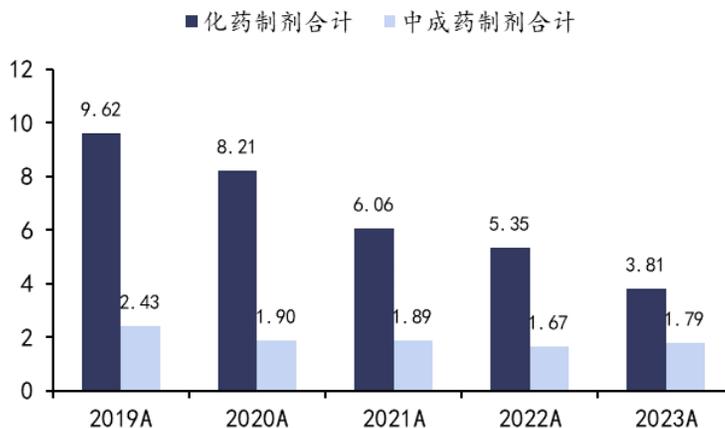
资料来源: 公司港股上市申请书, 太平洋证券整理

## 五、化药制剂和中成药收入贡献稳定现金流

### (一)化药制剂和中成药制剂为主要收入来源之一

化药制剂和中成药制剂为公司主要收入来源之一。公司目前从销售超过 100 种规格的 29 种获批药品中产生收入，其中包括化学药品（涵盖麻醉、肠外营养、抗感染及儿科领域等广泛治疗领域）以及中成药产品。2023 年公司收入 5.62 亿元（同比-20%），化学制剂和中成药合计贡献 5.60 亿元，其中化药制剂收入 3.81 亿元（同比-29%），中成药收入 1.79 亿元（同比+8%）。2024 年上半年，学制剂和中成药合计贡献 2.20 亿元，

图表62：2019-2023 公司化药制剂和中成药制剂收入（亿元）



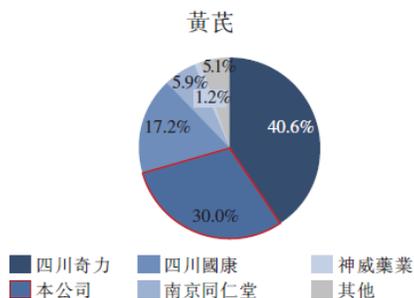
资料来源：公司公告，太平洋证券整理

## (二) 中成药制剂具有高市占率

公司化药制剂中主要收入来自麻醉类产品。公司化药制剂目前主要销售的产品有：1) 麻醉类包括静脉麻醉镇静药物“丙泊酚乳状注射液”、“丙泊酚中/长链脂肪乳注射液”，拟睡眠镇静药物“盐酸右美托咪定注射液，在中国市场排名分别为第四、第八、第三，市占率分别为 12%、20%、1.2%；2) 肠外营养类包括“中/长链脂肪乳注射液”等；3) 抗感染类以利巴韦林颗粒和奥硝唑胶囊为代表；4) 儿科类药品主要包括葡萄糖电解质泡腾片、消旋卡多曲颗粒。其中，麻醉类产品销售收入占比最高，2023 年收入为 2.43 亿元，占总体化药制剂收入的 64%。

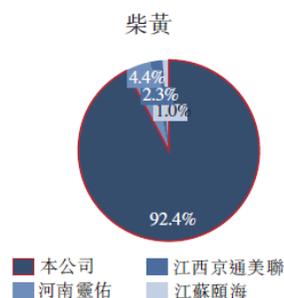
公司两款中成药具有高市占率。公司的中成药产品组合主要由两种产品组成，即黄芪颗粒及柴黄颗粒。黄芪颗粒是改善整体健康及抵抗慢性疾病的重要产品，其已被列入 2023 年国家医保药品目录。根据灼识咨询，中国有 17 种含黄芪的药物，有 56 种获批药品；以及 7 种含柴黄的药物，有 35 种获批药品。公司黄芪颗粒于 2022 年在中国黄芪市场排名第二，市场份额约为 30%。柴黄颗粒可单独使用或与西药联合使用，以治疗持续性高热、反复发热及长期低热，已被列入 2023 年国家医保药品目录。根据灼识咨询，柴黄颗粒于 2022 年在中国被评为最热销的柴黄颗粒产品，市场份额约为 92.4%。

图表63：黄芪颗粒 2022 年市场份额约为 30%



资料来源：公司港股上市申请书，太平洋证券整理

图表64：柴黄颗粒 2022 年市场份额约为 92.4%



资料来源：公司港股上市申请书，太平洋证券整理

## 六、盈利预测及估值

### (一) 盈利预测

我们预测公司 2024/25/26 年营业收入为 58.64/26.86/23.43 亿元，归母净利润为 39.98/1.51/-13.88 亿元。我们分别使用 DCF 法和 NPV 法进行估值并取二者的平均数，测算出目标市值为 1076 亿元人民币，对应股价为 268.33 元，具体如下：

#### 1) DCF 法估值：

- DCF 模型纳入 3 款核心管线 (BL-B01D1、BL-M07D1、SI-B001) 中国收入和海外收入；
- 营业收入 (经成功率调整)：BL-B01D1 中国、美国销售峰值分别为 129 亿元、200 亿元，BL-M07D1 销售峰值为 12 亿元，SI-B001 销售峰值为 13 亿元；
- 毛利率：创新药毛利率从 2027 年 70% 提升至 2033 年 85%；
- 期间费用率：2033 年销售费用率、研发费用率、管理费用率分别为 13%、14%、1%；
- 折现参数：WACC 和永续增长率分别为 9% 和 2%；

图表65：百利天恒 DCF 法估值：股权价值 1112 亿元

	2023A	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E
EBIT	-7.48	40.13	1.39	-14.07	-4.38	0.52	28.14	64.68	102.44	137.64	160.83
所得税税率	-1.49%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%	15.00%
息税前利润(NOPAT)	-7.59	40.13	1.39	-14.07	-4.38	0.52	23.92	54.98	87.07	116.99	136.71
加：非现金调整	0.74	0.54	0.59	0.64	0.59	0.59	0.59	0.59	0.59	0.59	0.60
减：营运资金的增加	-2.46	11.27	-6.54	-0.72	2.15	0.47	3.64	8.14	5.94	5.86	4.87
减：资本性投资	0.82	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
公司自由现金流量FCFF	-5.21	28.40	7.51	-13.72	-5.94	0.64	20.87	47.43	81.73	111.72	132.44
FCFF预测期现值	198.50										
FCFF过渡期现值	0.00										
FCFF永续价值现值	863.36										
企业价值	1,061.85										
加：非核心资产价值	61.91										
减：付息债务	11.62										
减：少数股东权益	0.00										
股权价值	1,112.15										
总股本	4.01										
每股价值	277.34										

敏感性分析	折现率变化值	0.5%						
	永续增长率变化值	0.5%						
	277.34	7.50%	8.00%	8.50%	9.00%	9.50%	10.00%	10.50%
	0.50%	309.11	281.51	257.60	236.74	218.41	202.20	187.78
	1.00%	328.98	298.07	271.55	248.58	228.54	210.92	195.34
	1.50%	352.15	317.18	287.49	262.01	239.94	220.68	203.75
	2.00%	379.54	339.48	305.87	277.34	252.86	231.65	213.14
	2.50%	412.41	365.83	327.33	295.04	267.62	244.09	223.71
	3.00%	452.58	397.45	352.68	315.69	284.66	258.31	235.68
	3.50%	507.40	440.69	387.71	344.68	309.12	279.28	253.94

资料来源：携宁，太平洋证券整理

## 2) NPV 法估值：

- NPV 模型纳入 3 款核心管线 (BL-B01D1、BL-M07D1、SI-B001) 中国收入和海外收入；
- 达峰时间：产品上市的第 5 年；
- PE 倍数：30 倍；
- 折现参数：WACC 为 9%；

图表66：百利天恒 NPV 法估值：股权价值 1040 亿元

管线	靶点	适应症	地区	阶段	商业化时间	峰值销售 未经POS调整	成功率	峰值销售 经POS调整	净利率/ 销售分成	经PoS调整 净利润	市值贡献		
BL-01D1	EGFRxHER3 ADC	3L+ NPC	中国	Ph3	2027	8.2	80%	6.6	25%	1.65	27.2		
				2L EGFRw NSCLC	Ph3	2028	26.1	70%	18.3	25%	4.57	69.2	
				2L EGFRm NSCLC	Ph3	2028	32.5	70%	22.8	25%	5.69	86.3	
				2L ES-SCLC	Ph3	2028	22.5	60%	13.5	25%	3.37	51.1	
				3L+ HR+/HER2-BC	Ph3	2028	17.7	70%	12.4	25%	3.10	47.0	
				2L+ TNBC	Ph3	2028	14.2	70%	9.9	25%	2.49	37.7	
				2L ESCC	Ph3	2027	18.6	80%	14.9	25%	3.72	61.4	
				1L EGFRw NSCLC	Ph1b/2	2029	41.1	35%	14.4	25%	3.59	50.0	
				1L EGFRm NSCLC	Ph1b/2	2029	46.7	35%	16.3	25%	4.08	56.8	
				合计					138		129		487
				2L EGFRw NSCLC	Ph1	2029	52.5	60%	31.5	16%	5.0	70.1	
				2L EGFRm NSCLC	Ph1	2029	47.1	60%	28.2	16%	4.5	62.9	
				3L+ HR+/HER2-BC	Ph1	2029	87.5	60%	52.5	16%	8.4	116.9	
				2L+ TNBC	Ph1	2029	42.4	60%	25.5	16%	4.1	56.7	
1L EGFRw NSCLC	Ph1	2030	79.3	30%	23.8	16%	3.8	48.6					
1L EGFRm NSCLC	Ph1	2030	129.5	30%	38.9	16%	6.2	79.3					
合计					438		200		434				
BL-M07D1	HER2 ADC	2L HER2+ BC	中国	Ph3	2028	17.0	70%	11.9	30%	3.6	54.2		
SI-B001	EGFRxHER3 双抗	2L Non-AGA NSCLC	中国	Ph3	2027	18.6	70%	13.0	30%	3.9	64.6		
合计						1278		354		72	1040		

资料来源：太平洋证券整理

## (二) 投资建议

百利天恒是一家从仿制药成功转型创新药的生物医药企业，拥有 ADC+多抗两大药物研发平台。核心管线出海获 BMS 背书后，未来 2-3 年的数据更新将进一步巩固公司作为全球工程化抗体龙头的地位。ADC 领域，公司 FIC 产品 BL-B01D1 国内 7 项 3 期临床高效推进，海外携手 BMS 共拓全球市场，两款 BIC 产品 BL-M07D1 和 BL-M11D1 显示出同类最佳潜力；多抗领域，双抗产

品 SI-B001 进入临床 3 期，GNC 平台成功孵化出 4 款 FIC 四特异性抗体。首次覆盖，给予“买入”评级。

## 七、 风险提示

创新药研发不及预期：存在无法成功或及时完成药物临床开发、获得监管批准和商业化的风险；  
医药行业政策变化风险：如不能及时调整经营策略以适应医疗卫生体制改革带来的市场规则和监管政策的变化，将对公司的经营产生不利影响；  
宏观环境风险：公司在中美两地设有研发中心，未来国际政治、经济、市场环境的不确定性，可能对公司海外业务经营造成一定的不利影响。

**资产负债表 (亿元)**

	2023A	2024E	2025E	2026E
货币资金	4.04	30.93	38.57	25.05
应收和预付款项	1.75	12.89	6.22	5.50
存货	1.41	1.38	1.40	1.41
其他流动资产	0.56	2.78	1.45	1.30
流动资产合计	7.76	48.00	47.63	33.27
长期股权投资	0.00	0.00	0.00	0.00
投资性房地产	0.02	0.02	0.02	0.02
固定资产	4.48	4.96	5.40	5.78
在建工程	0.81	0.79	0.77	0.74
无形资产开发支出	0.28	0.28	0.28	0.28
长期待摊费用	0.02	0.02	0.02	0.02
其他非流动资产	8.65	50.36	49.99	35.63
资产总计	14.25	56.42	56.47	42.47
短期借款	2.75	2.75	2.75	2.75
应付和预收款项	3.39	2.14	2.16	2.18
长期借款	1.84	1.84	1.84	1.84
其他负债	4.75	7.95	6.47	6.32
负债合计	12.73	14.68	13.22	13.09
股本	4.01	4.01	4.01	4.01
资本公积	8.59	8.61	8.61	8.61
留存收益	-11.09	29.03	30.54	16.67
归母公司股东权益	1.52	41.74	43.25	29.38
少数股东权益	0.00	0.00	0.00	0.00
股东权益合计	1.52	41.74	43.25	29.38
负债和股东权益	14.25	56.42	56.47	42.47

**现金流量表 (亿元)**

	2023A	2024E	2025E	2026E
经营性现金流	-6.15	27.13	8.82	-12.33
投资性现金流	-0.82	-1.00	-1.00	-1.00
融资性现金流	0.91	0.63	-0.19	-0.19
现金增加额	-6.09	26.89	7.63	-13.52

资料来源：携宁，太平洋证券

**利润表 (亿元)**

	2023A	2024E	2025E	2026E
营业收入	5.62	58.64	26.86	23.43
营业成本	2.29	2.26	2.29	2.31
营业税金及附加	0.10	1.09	0.50	0.44
销售费用	2.51	2.56	2.61	2.67
管理费用	1.17	1.40	1.54	1.69
财务费用	0.21	0.15	-0.12	-0.20
资产减值损失	-0.13	0.00	0.00	0.00
投资收益	0.00	0.00	0.00	0.00
公允价值变动	0.00	0.00	0.00	0.00
营业利润	-7.69	39.98	1.51	-13.88
其他非经营损益	0.00	0.00	0.00	0.00
利润总额	-7.69	39.98	1.51	-13.88
所得税	0.11	0.00	0.00	0.00
净利润	-7.80	39.98	1.51	-13.88
少数股东损益	0.00	0.00	0.00	0.00
归母股东净利润	-7.80	39.98	1.51	-13.88

**预测指标**

	2023A	2024E	2025E	2026E
毛利率	59.19%	96.14%	91.49%	90.14%
销售净利率	-138.91%	68.18%	5.62%	-59.22%
销售收入增长率	-20.11%	943.67%	-54.20%	-12.76%
EBIT 增长率	-181.72%	636.28%	-96.54%	-1114.07%
净利润增长率	-176.40%	612.23%	-96.22%	-1019.29%
ROE	-513.91%	95.77%	3.49%	-47.23%
ROA	-54.77%	70.86%	2.67%	-32.67%
ROIC	-91.23%	81.24%	2.73%	-38.01%
EPS(X)	-1.95	9.97	0.38	-3.46
PE(X)	—	16.98	449.74	—
PB(X)	369.39	16.26	15.69	23.11
PS(X)	99.84	11.58	25.28	28.97
EV/EBITDA(X)	-82.76	16.12	327.96	-49.22

## 投资评级说明

---

### 1、行业评级

看好：预计未来 6 个月内，行业整体回报高于沪深 300 指数 5%以上；

中性：预计未来 6 个月内，行业整体回报介于沪深 300 指数-5%与 5%之间；

看淡：预计未来 6 个月内，行业整体回报低于沪深 300 指数 5%以下。

### 2、公司评级

买入：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在 15%以上；

增持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 5%与 15%之间；

持有：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与 5%之间；

减持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅低于-15%以下。

## 公司地址

---

北京市西城区北展北街 9 号华远企业号 D 座二单元七层

上海市浦东南路 500 号国开行大厦 17 楼太平洋证券

深圳市福田区商报东路与莲花路新世界文博中心 19 层 1904

广州大道中圣丰广场 988 号 102 太平洋证券



## 研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

投诉电话： 95397

投诉邮箱： kefu@tpyzq.com

## 重要声明

太平洋证券股份有限公司具有证券投资咨询业务资格，公司统一社会信用代码为：91530000757165982D。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。