



Research and
Development Center

创新药企巡礼系列——维立志博：全球领先的基于条件性激活技术的 IO 2.0+ADC 2.0 Biotech

——维立志博(9887.HK)首次覆盖报告

2025 年 11 月 2 日

唐爱金 医药行业首席分析师
S1500523080002
tangaijin@cindasc.com

赵丹 医药行业分析师
S1500524120002
Zhaodan1@cindasc.com

证券研究报告
公司研究
首次覆盖报告
维立志博 (9887.HK)

 投资评级 **买入**

上次评级



资料来源: ifind, 信达证券研发中心

公司主要数据

收盘价 (港元)	53.70
52 周内股价波动区间 (港元)	51.60-83.60
最近一月涨跌幅 (%)	-23.23
总股本 (亿股)	1.99
流通H股比例 (%)	76.88
总市值 (亿港元)	106.80

资料来源: ifind, 信达证券研发中心

信达证券股份有限公司
 CINDA SECURITIES CO.,LTD
 北京市西城区宣武门西大街甲 127 号金隅大厦 B 座
 邮编: 100031

创新药企巡礼系列——维立志博：全球领先的基于条件性激活技术的 IO 2.0+ADC 2.0 Biotech

2025 年 11 月 2 日

本期内容提要:

- 核心逻辑:** 维立志博是国内稀缺的同时具备 IO2.0+ADC2.0 平台的 Biotech, 在 IO 联合 ADC 的大背景下, 公司构建的新一代【CD3 TCE 平台】+【4-1BB Engager 平台】+【ADC 技术平台】成为其核心竞争力, 基于三大技术平台全面布局 IO2.0、TCE、ADC 三大业界公认的肿瘤治疗前沿技术方向, 全方位、多手段攻克肿瘤治疗难题。
- 条件性激活的 LBL-024 (PD-L1/4-1BB) 作为全球首款进入单臂关键性临床阶段的 4-1BB 抗体, 有望成为二代 IO 的基石药物。** 2:2 的结构设计, 对 PD-L1 与 4-1BB 的亲合力比率精确设定为 300:1, 确保了 4-1BB 的激活严格依赖于与肿瘤相关抗原 PD-L1 的结合, 从而将共刺激作用限制在肿瘤微环境内, 避免外周正常组织尤其是肝脏的误激活, 显著降低了肝损伤等全身毒性风险, 3 级及以上肝毒性关键指标 (天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶) 发生率与 PD-1 单抗相当, 通过该种抗体设计方法解决了 4-1BB 领域近四十年的重大难题。LBL-024 联合化疗一线治疗肺外神经内分泌癌、一线治疗小细胞肺癌均表现出了“Best-in-Class”竞争力, 显著优于现有 SOC。LBL-024 单药治疗有望填补肺外神经内分泌癌末线治疗的空白。针对二线治疗失败的神经内分泌癌患者, CSCO 指南及 NCCN 指南目前均无任何系统治疗方案推荐。鉴于良好的竞争格局、LBL-024 卓越的治疗效果, LBL-024 获 CDE 突破性治疗药物认定, FDA 孤儿药资格认定。针对该适应症的注册临床试验已入组组结束, 这是全球首个单药免疫治疗肺外神经内分泌癌 (EP-NEC) 的注册临床研究, LBL-024 有望成为全球首个上市的 4-1BB 抗体药物。**LBL-024 具备成为二代 IO 基石药物的潜力。**已有的临床研究显示: 一方面 LBL-024 对 PD-1/L1 单抗有效的癌种 (如 SCLC) 展现出了更优的杀伤效果, 另一方面 LBL-024 对于 PD-1/L1 单抗无效的冷肿瘤 (如肺外神经内分泌癌) 展现出了良好地抗肿瘤活性而且安全性与 PD-1/L1 单抗相当, 而且, 无论肿瘤组织 PD-L1 表达情况如何均可从 LBL-024 获益。公司已于 2024 年 9 月获得 NMPA 的 IND 批准, 可进行 LBL-024 联合标准疗法治疗一线胆道癌、食管鳞状经胞癌、肝细胞癌、胃癌、一线/二线非小细胞肺癌及其他实体癌的 II 期试验。公司已于 2025 年 7 月启动一线/二线非小细胞肺癌 II 期试验患者入组, 2025 年 9 月 12 日公司宣布, LBL-024 单药或联合用药治疗一线晚期黑色素瘤的 Ib/II 期临床研究首例患者已完成入组。
- 全球领先的条件性激活 TCE 平台全面布局血液瘤、实体瘤、自身免疫疾病三大领域, 有望成为 TCE 领域的行业领导者。** **血液瘤领域:** 基于 LeadsBody™平台开发的 LBL-034 (CD3/GPRC5D) 具有空间位阻效应的 2:1 非对称结构设计实现了 TAA 依赖型的特异性激活 T 细胞, 降低了 CD3 脱靶链接, 大幅提高了 TCE 的安全性, 有望解决 TCE 领域如何从“干净靶点”跨越到“泛癌种靶点”的全球重大挑战。从临床数据端来看: LBL-034 首发适应症是 4 线及以后的多发性骨髓瘤 (MM), 临床数据已显著超越现有已获批上市的双抗产品, 并比肩 CAR-T 疗法 (非头对头)。从安全性角度来看, 大多数治疗期间的不良事件为 1 或 2 级, 几乎所有不良事件均生于第一周期。在后续治疗中, 不良事件的发生率显著降低。**实体瘤领域:** 同样基于 LeadsBody™平台开发的 LBL-033 (MUC16/CD3)、LBL-054 (CDHI7/CD3) 目前已经处于或即将处于临

床开发阶段，前者已显示出良好的安全性及初步疗效。除此之外，针对难治性实体瘤公司对其 TCE 平台进行了三大方向升级—多肿瘤相关抗原（TAA）靶向联合 TCE、共刺激三特异性 TCE、TCE-ADC。**自免免疫疾病领域:**2024 年 11 月 7 日维立志博就 LBL-051(CD19/BCMA/CD3) 的全球开发与商业化与 Aditum Bio 新成立的美国公司 NewCo 订立对外许可协议，公司有权获得最高达 3500 万美元的首付款及近期付款以及最高达 5.79 亿美元的未来里程碑付款外加根据许可产品的总年度销售净额支付中个位数百分比的特许权使用费以及 NewCo 股权，该产品预计在 2026 年一季度向 FDA 提交 IND 申请。

- **ADC 平台未来可期。**从靶点布局上: LBL-054 (CDH17 ADC)、LBL-061 (EGFR/PD-L1 ADC)、LBL-058 (DLL3/CD3 ADC)，横跨多个癌种，2026 年、2027 年陆续向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请；从设计理念上: 主打高效、低毒理念，临床前研究均显示出高效杀伤和低毒的特点。
- **盈利预测与投资建议:**我们预计公司 2025-2027 年营业收入分别为 260、284、467 百万元，2026-2027 年营收同比增速分别为 9%、64%；2025-2027 年公司归母净利润分别为-416、-518、-719 百万元，同比增速分别为-38%、-25%、-39%，首次覆盖，我们给予公司“买入”投资评级。
- **风险因素:**创新药研发失败风险；商业化不及预期风险；国内和海外市场竞争加剧风险；公司核心技术与管理层流失的风险；政策波动风险。

重要财务指标	2024A	2025E	2026E	2027E
营业总收入(百万元)	0	260	284	467
增长率 YoY %	-100%	—	9%	64%
归属母公司净利(百万元)	-301	-416	-518	-719
增长率 YoY%	17%	-38%	-25%	-39%
毛利率%	—	100.00%	100.00%	93.68%
净资产收益率ROE%	-113.43%	-42.12%	-110.49%	287.33%
EPS(摊薄)(元)	-2.01	-2.09	-2.60	-3.61
市盈率 P/E(倍)	—	-28.23	-22.66	-16.32

资料来源: ifind, 信达证券研发中心预测; 股价为 2025 年 10 月 31 日收盘价

目录

一、 具备新一代 TCE、4-1BB Engager、ADC 三大技术平台的先驱型 Biotech.....	7
1.1 十三载发展历程.....	7
1.2 远见卓识的管治团队.....	7
1.3 全球领先的技术平台孕育高竞争力的产品管线.....	9
1.4 健康的财务状况为公司长期发展提供充足粮草.....	12
二、 LBL-024: 近四十年来全球首款进入单臂关键性临床阶段的 4-1BB 抗体.....	15
2.1 4-1BB 抗体药物的过去、现在及未来.....	15
2.2 LBL-024: 条件性激活技术攻克 4-1BB 抗体肝毒性难题.....	29
2.3 LBL-024: 全面革新肺外神经内分泌癌治疗面貌.....	33
2.4 LBL-024: 小细胞肺癌治疗领域的有力竞争者.....	36
2.5 LBL-024: 具备成为二代 IO 基石药物的潜力.....	39
三、 LBL-034: 全球首款处于临床开发阶段基于空间位阻思路设计的高效低毒 TCE.....	40
3.1 TCE 掀起了实体瘤和自身免疫疾病革命.....	40
3.2 LBL-034: 安全强效针对血液瘤的新型 TCE.....	46
3.3 LBL-034: 重新定义多发性骨髓瘤治疗范式.....	51
四、 LBL-033:全球首款处于临床开发阶段基于空间位阻思路设计的实体瘤 TCE.....	56
4.1 维立志博全球领先的实体瘤 TCE 平台.....	56
4.2 LBL-033:临床前研究具有高抗肿瘤活性.....	56
4.2 LBL-033: 临床研究初步安全有效.....	60
五、 LBL-007: 广谱阻断 LAG3 配体并促内吞, 单药、协同俱佳.....	62
六、 盈利预测与估值.....	69
6.1 盈利预测.....	69
6.2 估值与投资评级.....	70
七、 风险因素.....	71

表目录

表 1: 维立志博核心管理团队.....	8
表 2: 维立志博研发管线梳理.....	11
表 3: 全球 PD-(L)1/4-1BB 双抗研发竞争格局.....	23
表 4: 全球研发进度领先的 4 款 PD-(L)1/4-1BB 双抗对比.....	25
表 5: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验患者基线.....	26
表 6: LBL-024 联合依托泊苷及铂类化疗一线治疗肺外神经内分泌癌具有“Best-in-Class”竞争力.....	35
表 7: LBL-024 一线治疗 ES-SCLC 具有“Best-in-Class”竞争力.....	38
表 8: 全球已获批上市 T 细胞衔接器 (截至 2025 年 7 月 18 日).....	41
表 9: AMG757 相比与标准疗法显著提高了后线 SCLC 的治疗效果.....	43
表 10: 国内历年 T 细胞衔接器交易汇总.....	46
表 11: 靶向 GPRC5D 的 TCE 抗体竞争格局.....	48
表 12: LBL-034 与塔奎妥单抗及 Forimtamig 的差异.....	49
表 13: 2025 CSCO 既往 3 种治疗方案失败后的复发/难治性 MM 的治疗选择.....	52
表 14: 2025 NCCN 既往 3 种治疗方案失败后的复发/难治性 MM 的治疗选择.....	52
表 15: LBL-034 针对 3 线及以后的 MM 表现出了“Best-in-Class”竞争力.....	53
表 16: LBL-034 亚组分析: 400-800ug/kg (N=28).....	54
表 17: 全球临床阶段 CD3/Muc16 靶点竞争格局 (截至 2025 年 8 月 7 日).....	58
表 18: 全球临床阶段 LAG3 抗体的资料 (截至 2025 年 7 月 22 日).....	63
表 19: 公司产品销售收入预测.....	69

图目录

图 1: 维立志博发展历程.....	7
图 2: 维立志博股权结构图.....	8
图 3: 维立志博三大技术平台.....	10
图 4: 维立志博重点押注肿瘤免疫 2.0、CD3 T 细胞衔接器及创新 ADC 三大领域.....	10
图 5: 2023-2025H1 营业总收入 (万元) 及同比增长 (%).....	13
图 6: 2022-2025H1 归母净利润 (万元) 及同比增长 (%).....	13
图 7: 2023-2025H1 管理费用率、销售费用率 (%).....	13
图 8: 2022-2025H1 研发支出、资本支出 (万元) 及增速 (%).....	13

图 9: 2022-2025H1 现金储备情况 (万元, %)	14
图 10: 2022-2025H1 现金流量情况 (万元)	14
图 11: 4-1BB 与其配体相互作用示意图	15
图 12: 4-1BB 信号通路	15
图 13: 基于 4-1BB 的肿瘤免疫大事记	16
图 14: CAR-T 细胞设计的演变	17
图 15: 4-1BB 激动剂与多种他模态药物均存在协同作用	18
图 16: Urelumab 以非 4-1BBL 竞争方式与 4-1BB 受体的 CRD1 结合	19
图 17: Urelumab 以 4-1BBL 竞争方式与 4-1BB 受体的 CRD2 和 CRD3 结合	20
图 18: 4-1BB 激动剂模态	20
图 19: 4-1BB 激动剂分子量	21
图 20: 第二代 4-1BB 激动剂	22
图 21: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验设计	26
图 22: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验有效性抗肿瘤活性结果	27
图 23: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验有效性 OS 结果	27
图 24: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验安全性结果	28
图 25: LBL-024 分子结构示意图	29
图 26: LBL-024 作用机制	29
图 27: LBL-024 条件性激活 4-1BB 报告基因	30
图 28: LBL-024 在细胞实验体系中比 PD-1/L1 单抗更强地活化 T 细胞诱导 IL-2 释放	30
图 29: LBL-024 比 GEN-1046 更有效激活 4-1BB 信号, 治疗窗口也更宽	31
图 30: LBL-024 在 PD-1/PD-L1 敏感性及抗药性模型中的强大抗肿瘤疗效	32
图 31: LBL-024 安全性优势卓越	33
图 32: 2019-2030E 全球肺外神经内分泌癌的过往 (千例) 及预测发病率 (%)	33
图 33: 肺外神经内分泌癌国内治疗指南	34
图 34: LBL-024 联合化疗一线肺外神经内分泌癌 Ib/II 试验展现出良好的安全性和初步疗效	35
图 35: 2019-2030E 全球小细胞肺癌过往 (千例) 及预测发病率 (%)	36
图 36: 小细胞肺癌国内治疗指南	37
图 37: 一线小细胞肺癌使用 LBL-024 治疗后肿瘤的百分比变化	38
图 38: LBL-024 发挥抗肿瘤活性不依赖于肿瘤组织 PD-L1 表达水平	39
图 39: T 细胞衔接器在癌症治疗中的作用机制	41
图 40: 2020-2034E 全球及中国 T 细胞衔接器双特异性抗体药物市场 (十亿美元)	42
图 41: 现有常见 SLE 治疗策略	44
图 42: 重度 SLE 患者接受 CD3/BCMA TCE 双抗 Teclistamab 治疗后病情大幅改善	45
图 43: LBL-034 的分子结构示意图	47
图 44: LBL-034 作用机制	47
图 45: LBL-034 相比塔奎妥单抗及 Forintamig 仅在 GPRC5D 阳性靶细胞存在的 情况下激活 T 细胞	49
图 46: LBL-034 作用机制	50
图 47: LBL-034 在 GPRC5D 不同表达水平的细胞中均表现出强大的靶向依赖性抗肿瘤活性	50
图 48: LBL-034 更能有效调节免疫检查点并维持 T 细胞的活力	51
图 49: 2019-2030E 全球多发性骨髓瘤的过往 (千例) 及预测发病率 (%)	51
图 50: LBL-034 于其 I/II 期试验中较塔奎妥单抗表现出更加令人鼓舞的安全性	54
图 51: 接受 LBL-034 的复发难治的 MM 患者对着治疗时间延长不良事件发生率显著降低	55
图 52: 维立志博实体瘤 TCE 平台	56
图 53: LBL-033 的分子结构示意图	57
图 54: LBL-033 作用机制	58
图 55: 临床前研究显示 LBL-033 显示强大抗肿瘤活性	59
图 56: LBL-033 的 CD3 靶向调节免疫应答的特异性	59
图 57: LBL-033 与 REGN4018 类似药物相比的细胞因子释放数据	60
图 58: LBL-007 及其与 PD-1 抗体联合使用的作用机制	62
图 59: LBL-007 在动物模型中的肿瘤生长抑制作用	65
图 60: LBL-007 对 LAG3 的高度结合亲和力并抑制 LAG3 配体的相互作用	66
图 61: LBL-007 的内吞率	67
图 62: LBL-007 联合替雷利珠单抗及 GP 用于鼻咽癌一线治疗临床 II 期试验结果	68

投资聚焦：

1、从行业层面来看：

- ① IO2.0、TCE、ADC 三大业界公认最具前景的攻克肿瘤的前沿技术方向；
- ② IO 与 ADC 的联合给药是肿瘤治疗的必由之路。

2、从公司层面来看：

维立志博是国内稀缺的同时具备 IO2.0+ADC2.0 平台的 Biotech，公司构建的新一代【4-1BB Engager 平台】+【CD3 TCE 平台】+【ADC 技术平台】成为其核心竞争力。

①LBL-024 (PD-L1/4-BB)：条件性激活的独特设计，解决了 4-1BB 抗体的安全性问题，近四十年来全球首款进入单臂关键性临床阶段的 4-1BB 抗体。现有临床结果显示：LBL-024 有望全面革新肺外神经内分泌癌和小细胞肺癌的治疗面貌，LBL-024 一方面对 PD-1/L1 单抗有效的癌种（如 SCLC）展现出了更优的杀伤效果，另一方面对于 PD-1/L1 单抗无效的冷肿瘤（如肺外神经内分泌癌）展现出了良好地抗肿瘤活性而且安全性与 PD-1/L1 单抗相当，而且，无论肿瘤组织 PD-L1 表达情况如何均可从 LBL-024 获益。LBL-024 具备成为二代 IO 基石药物的潜力。

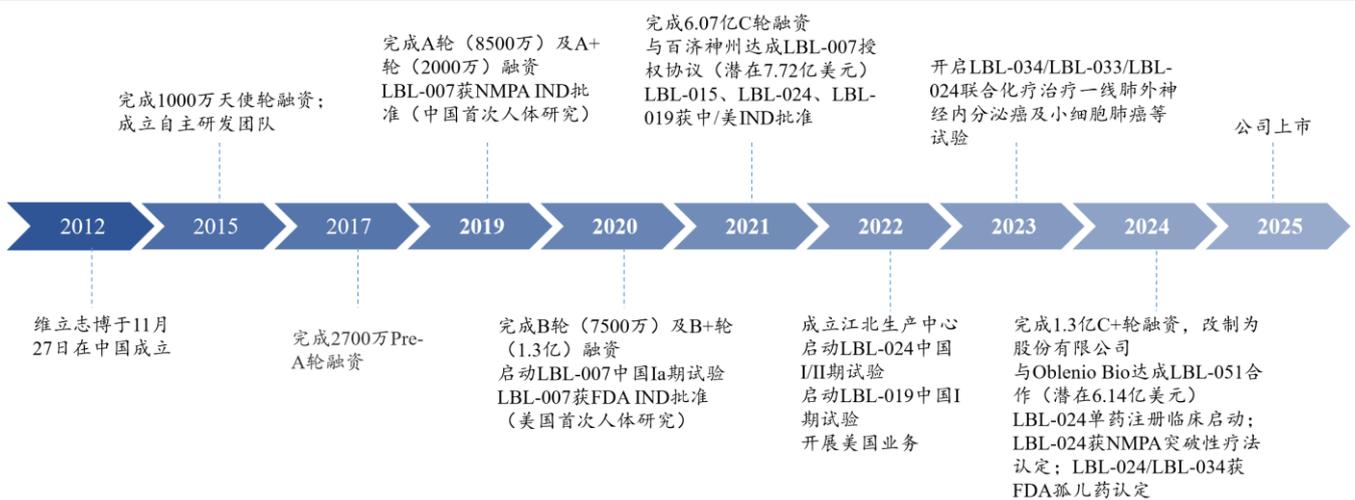
②TCE：LBL-034 (CD3/GPRC5D) 后线治疗多发性骨髓瘤具有“Best-in-Class”竞争力，具有强出海预期，更重要的是验证了维立志博的 TCE 平台有望解决该领域的泛癌种靶点难题，而且针对难治性实体瘤公司对其 TCE 平台进行了三大方向升级—多肿瘤相关抗原 (TAA) 靶向联合 TCE、共刺激三特异性 TCE、TCE-ADC，公司有望成为全球 TCE 领域的领导者。

一、具备新一代 TCE、4-1BB Engager、ADC 三大技术平台的先驱型 Biotech

1.1 十三载发展历程

维立志博是一家聚焦创新疗法发现、开发及商业化的临床阶段生物科技公司。公司于 2012 年成立，2017 年完成 Pre-A 轮融资，2019、2020、2021 年依次完成 A、B、C 轮融资，逐渐从初创企业发展为具备全球化布局的下一代肿瘤免疫疗法的领跑者。公司以解决 PD-1/PD-L1 抗体无效的疾病为核心战略，致力于满足全球肿瘤、自身免疫性疾病及其他重大疾病的未竟医疗需求。历经十余年发展，已构建涵盖 14 款创新候选药物的管线，其中 6 款进入临床阶段，4 款处于全球临床进度领先，覆盖双特异性抗体、融合蛋白及单抗等多类靶点机制。

图1: 维立志博发展历程



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

公司以“科学驱动的全链条创新引擎”为基石，自主开发三大专有技术平台：LeadsBody™（CD3 T 细胞衔接平台）、X-body™（4-1BB 衔接平台）及 ADC 平台，支撑 14 款候选药物的靶点与机制多元化创新。通过整合早期研发、临床开发、CMC 及业务拓展的自主能力，形成“自主创新+全球合作”双轨模式，加速管线全球化推进。公司坚持“关爱生命，专注创新，合作共赢”为价值观，驱动可持续创新。在核心产品开发层面，公司实现多项中美双报突破，LBL-007、LBL-015 等产品相继获得中国国家药监局和美国食品药品监督管理局的临床试验许可，凸显其重要临床价值。

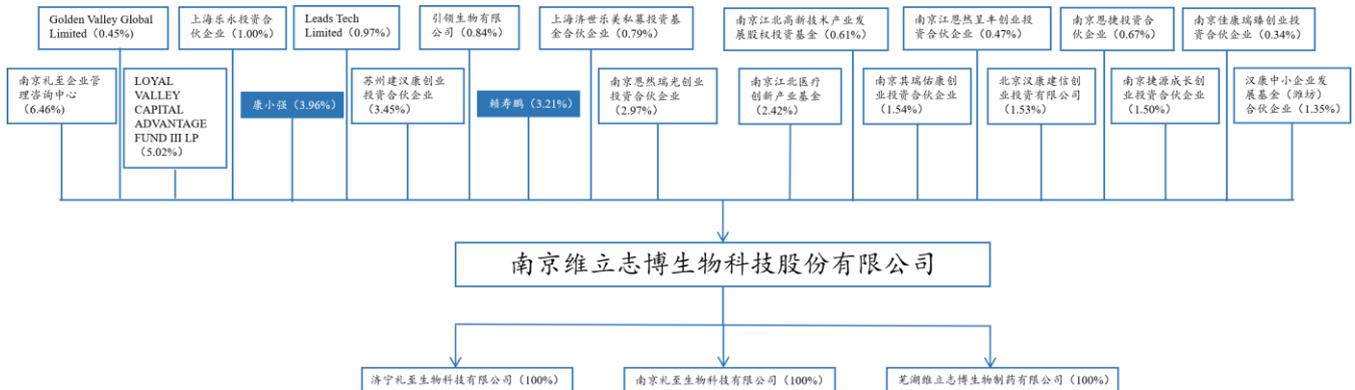
1.2 远见卓识的管治团队

维立志博的直接股东构成呈现高度分散化特征，其直接股东数量众多，且缺乏单一或联合的控股股东。截至 2025 年 9 月 26 日，其最大股东南京礼至企业管理咨询中心持股仅 6.46%，前二十大股东合计持股约 39.55%，所有权与控制权广泛分散。

高度分散化的股东构成汇集了多元化的资本类型，包括专业的生物医药产业基金、具有地方政府背景的产业引导基金（如南京江北系多家机构合计持股显著），以及市场化财务投资者，为公司在技术研发、市场拓展及区域政策协同等方面引入了潜在的差异化战略资源。此外，公司通过 100% 全资控股其核心运营主体济宁礼至生物科技有限公司、南京礼至生物科技有

限公司及芜湖维立志博生物制药有限公司，确保了核心研发资产、知识产权及生产运营体系的完整性与高度控制力，为业务稳定性和未来发展奠定了坚实基础。

图2: 维立志博股权结构图



资料来源: iFind, 信达证券研发中心

据公司官网介绍，维立志博核心管理团队由5位资深专家组成，覆盖研发、战略、临床、资本运营全链条，创始人康小强（CEO）与赖寿鹏（首席战略官）均曾在美国国家癌症研究所（NCI）人类免疫学先驱 Steven Rosenberg 实验室从事博士后研究，拥有超30年创新药研发经验，且专精肿瘤免疫疗法。康小强主导多个抗癌抗体新药研发，并参与全球重磅药物 Erbitux 的成功上市；赖寿鹏在工艺开发、GMP 生产及 CMC 管理领域积淀深厚，主导过多项 CMO/CRO 合作与商务洽谈。凌虹（首席科学官）具备25年靶点发现至临床转化的全周期经验，曾任哈佛医学院讲师；蔡胜利（首席医学官）在诺华、恒瑞等顶级药企领导过全球团队，完成多项 IND/BLA/NDA 申报及III期临床；左鸿刚（CFO）拥有美股/港股上市实操经验，曾在高盛等金融机构拥有8年资本运作经验。

该团队以“顶尖学术背景+全产业链经验+资本运作能力”为核心竞争力，尤其在肿瘤免疫疗法领域具备稀缺的产学研转化能力。创始人协同效应显著，叠加临床、生产、资本端资深成员的互补性，大幅降低研发与商业化风险，为公司的管线推进及国际合作提供强支撑。

表1: 维立志博核心管理团队

姓名	职务	简介
康小强	创始人、董事长、CEO	美国国家癌症研究所（NCI）博士后研究员，在外科主任 Steven Rosenberg 实验室从事肿瘤免疫疗法研究；具有超过30年创新药研发经验，其中17年以上抗体新药研发经验，领导多个抗癌抗体新药研发；曾任美国礼来制药首席科学家兼资深课题组长，参加 Erbitux 研发和成功上市；同济医学院血液学硕士，美国北德克萨斯大学生物医学博士
赖寿鹏	共同创始人、首席战略官	美国国家癌症研究所（NCI）博士后研究员，在外科主任 Steven Rosenberg 实验室从事肿瘤免疫疗法研究；超过30年创新药研发经验，其中19年以上工艺开发及项目管理经验，曾在 Baxter、GenVec、AnGes 等生物医药公司从事生物药生产工艺开发、GMP 生产设施、项目管理等，参与多个外包 CMO、CRO 的 CMC 和临床试验管理，以及项目合作和转让的商务洽谈；中科院植生所生物学硕士，美国马里兰大学生物化学博士
凌虹	资深副总裁兼首席科学官	25年以上早期靶点发现、转化研究至临床试验的学术及研发经验，曾任职多家知名药企；哈佛医学院麻省总医院医学讲师；德国维尔茨堡大学医学博士，美国科罗拉多大学医学院博士后
蔡胜利	首席医学官	30年临床实践、科学研究、药物开发方面的经验；曾任职诺华、第一三共、拜耳、恒瑞制药等多家顶级医药公司，成功建立研发架构/全球团队，并领导多项不同治疗领域的 IND/BLA/NDA 申报及 I-III 期临床研究；北京大学外科医学博士、美国安德森癌症中心博士后研究员和教员

左鸿刚 首席财务官

20 余年中美、香港等地多家优秀企业的管理体系搭建、运营提升、财务和资本市场的专业经验，有美股和港股上市并担任上市公司 CFO 经验；曾担任臻和科技、通用电气（General Electric）、普华永道（PwC）等多家国内或国际知名企业 CFO 兼首席战略官、执行董事、副总裁等职务，在高盛（Goldman Sachs）等金融机构拥有超过 8 年的股权投资和资本市场经验；麻省理工学院斯隆商学院 MBA

资料来源：维立志博官网，信达证券研发中心

1.3 全球领先的技术平台孕育高竞争力的产品管线

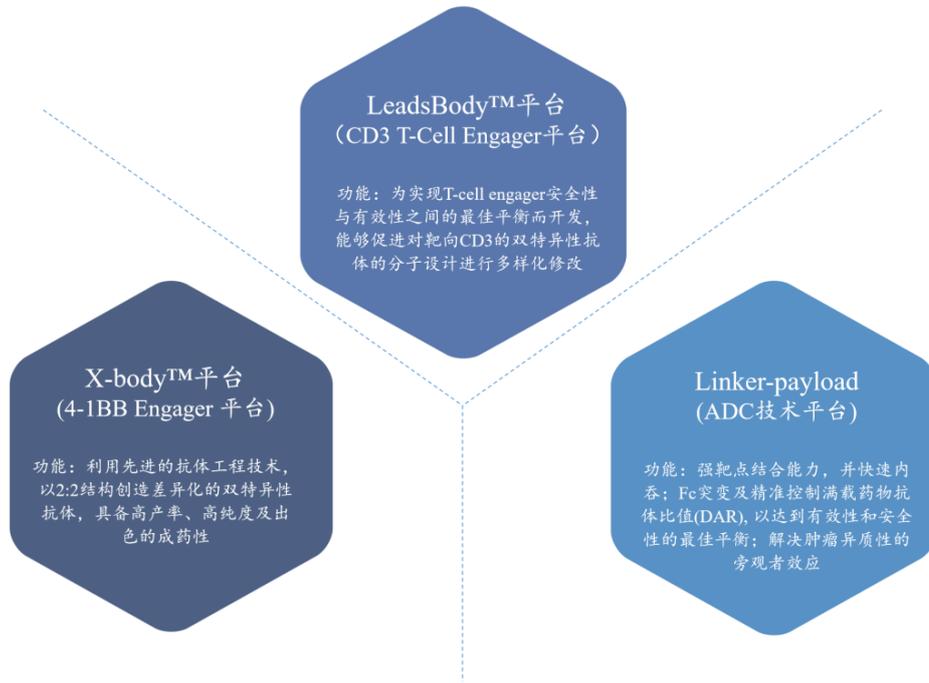
维立志博依托人工智能驱动的一体化抗体工程能力，成功构建了三大差异化技术平台，通过结构创新与机制优化，高效产出具有差异化特性的候选药物。

LeadsBody™平台（CD3 T-Cell Engage™平台）：该平台专注于优化 T 细胞衔接疗法的安全性与有效性平衡，通过多样化分子设计实现肿瘤靶向和 T 细胞激活的精准调控。其核心优势在于可灵活调整肿瘤相关抗原结合水平、CD3 亲和力及空间结构，显著提升肿瘤部位的靶向性并降低系统性毒性。临床前/临床研究证实，利用该平台开发的 CD3 双抗能在血液瘤、实体瘤及自身免疫疾病领域诱导强效抗肿瘤活性，同时有效减少细胞因子释放综合征风险。基于该平台研发的管线布局横跨血液瘤（GPRC5D/CD3 LBL-034、LILRB4/CD3 LBL-043）、实体瘤（MUC16/CD3 LBL-033、CDH17/CD3 LBL-054）、自身免疫疾病（CD19/BCMA/CD3 LBL-051）三大领域。

X-body™平台（4-1BB Engager 平台）：该平台采用独特的 2:2 双特异性抗体结构设计，聚焦于克服 4-1BB 激动剂的肝毒性难题。通过精确平衡肿瘤抗原与 4-1BB 的亲和力，确保药物仅在肿瘤微环境中激活免疫受体，避免外周非特异性激活。代表性产品 LBL-024 通过差异化分子结构，在维持高成药性（高产率、高纯度）的同时，实现协同抗肿瘤效果并显著降低全身毒性风险，为 4-1BB 靶点疗法提供新路径。

Linker-payload 平台（ADC 技术平台）：作为自主知识产权的抗体偶联药物开发平台，其核心优势包括：强效靶点结合能力、精准控制的药物抗体比（DAR）、以及高亲水性连接器设计。该平台通过 Fc 突变技术优化药代动力学性质，避免可逆 Michael 加成反应，并克服肿瘤异质性导致的脱靶毒性。基于此开发的下一代 ADC 产品（如靶向 CDH17 的 LBL-054、靶向 DLL3 的 LBL-058 及双抗 ADC LBL-061）在理化稳定性和安全性方面具有显著优势。

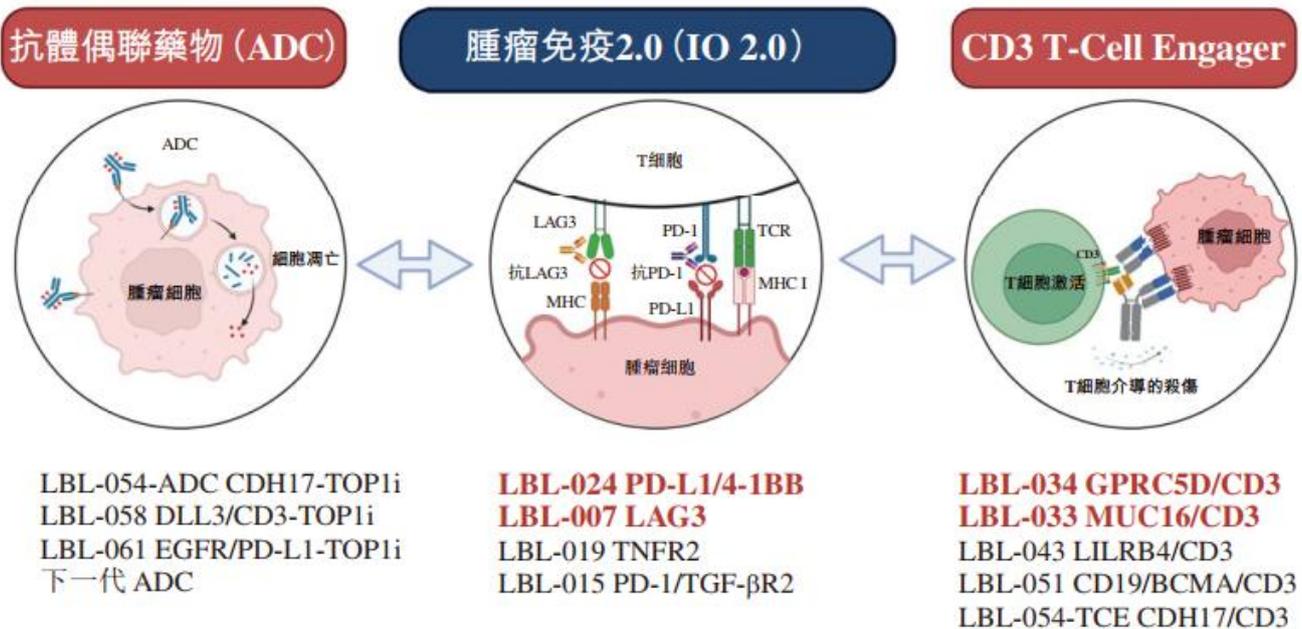
图3: 维立志博三大技术平台



资料来源: 维立志博官网, 信达证券研发中心

维立志博的研发管线展现出差异化布局与高效推进的核心优势: 其重点押注肿瘤免疫 2.0(如 PD-L1/4-1BB 双抗 LBL-024 已获突破性疗法认定, 并广泛探索联合疗法)、CD3 T 细胞衔接器(如针对多发性骨髓瘤的 GPRC5D/CD3 双抗 LBL-034 进展至 I/II 期且获孤儿药资格)及创新 ADC(如 EGFR/PD-L1 双靶点 ADC LBL-061)三大前沿领域。

图4: 维立志博重点押注肿瘤免疫 2.0、CD3 T 细胞衔接器及创新 ADC 三大领域



资料来源: 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

公司研发管线价值在于: 1) 聚焦高潜力靶点与模式, 尤其在双抗、TCE 和双靶点 ADC 等平台布局深厚, 技术壁垒较高; 2) 临床推进效率显著, 多个项目快速进入临床中后期(如

LBL-024、LBL-034) 或获得突破性/孤儿药认定, 降低了研发风险; 3) 适应症选择精准, 覆盖肺癌、胃肠癌、卵巢癌、血液瘤等高发肿瘤及恶病质等未满足需求领域, 并积极拓展联合治疗潜力; 4) 全球化权益为主, 最大化项目商业价值。整体体现了公司在肿瘤及免疫领域强大的创新能力和高效的临床转化实力。

表2: 维立志博研发管线梳理

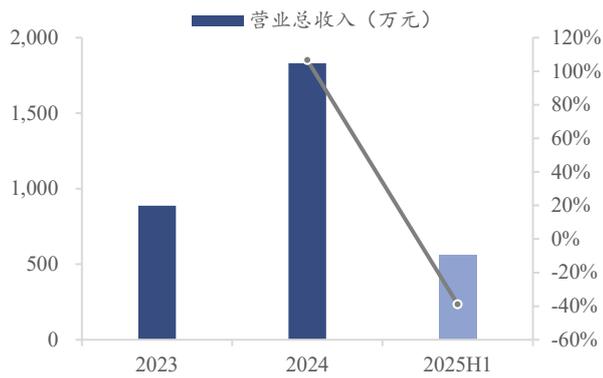
项目	靶点(模式)	适应症	治疗方案	临床阶段/认定	商业权利	当前状态/下个里程碑	合作伙伴
肿瘤免疫 2.0(IO 2.0)							
LBL-024	PD-L1/4-1BB (双抗)	肺外神经内分泌癌 (≥3L)	单药	突破性疗法认定	全球	于2024年10月获NMPA授予突破性疗法认定; 预计至2026年第三季度向NMPA提交生物制品许可申请(BLA)	
		非小细胞肺癌、胆道癌、实体瘤(≥1L)	单药	I/I 期临床	全球	于2023年12月完成I/II期试验招募; 预计至2025年第四季度结束II期试验	
		肺外神经内分泌癌、小细胞肺癌(1L)	+化疗	Ib/II 期	全球	· 肺外神经内分泌癌: 于2024年10月启动Ib/II期试验的II期; 于2024年12月完成II期患者入组; 预计至2025年第四季度结束II期试验 · 小细胞肺癌: 于2024年11月启动Ib/II期试验的II期; Ib 期试验于2024年5月完成; 预计至2025年第二季度完成II期试验患者入组	
		非鳞状非小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胆道癌、实体瘤(2L)	+化疗 ± VEGF	II 期临床许可	全球	于2024年9月于中国获批准IND; 预计于2025年下半年启动II期试验患者入组	
		肝细胞癌(1L)	+化疗 +VEGF F	II 期临床许可	全球	于2024年9月于中国获批准IND; 预计于2026年上半年启动II期试验患者入组	
		实体瘤(≥2L)	单药	孤儿药认定	全球	分别于2021年7月及2024年11月获FDA批准针对神经内分泌癌的IND及孤儿药认定	
LBL-007	LAG-3(单抗)	鼻咽癌(1L、2L)	±PD-I ±化疗	I 期临床	全球	· 一线: 于2023年9月完成II期患者入组; 预计至2025年第三季度结束II期试验 · 二线: 于2024年1月完成II期患者入组; 预计至2025年第二季度结束II期试验	百济神州 (于2025年5月终止)
		黑色素瘤(≥1L)	±PD-I ±化疗	完成I 期临床	全球	I 期试验于2024年8月完成	
LBL-019	TNFR2(单抗)	实体瘤(>2L)	单药	完成I 期临床	全球	I 期试验于2024年4月完成于2021年12月获FDA批准IND I 期, 试验于2024年7月完成	
		实体瘤(>2L)	单药	IND 许可	全球		
LBL-015	PD-I/TGFBR2 (融合蛋白)	实体瘤(>2L)	单药	完成I 期临床	全球	于2021年7月获FDA批准IND 预计于2026年上半年向FDA及NMPA提交IND申请	
		实体瘤(>2L)	单药	IND 许可	全球		
CD3 T-cell Engager (TCE)							

LBL-034	GPRC5D/CD3 (双抗)	多发性骨髓瘤 (≥4L)	单药	I/II 期临床	全球	I/II 期试验于 2023 年 11 月开始;预计于 2025 年第二季度完成 I 期试验患者入组	
		多发性骨髓瘤 (≥4L)	单药	孤儿药认定	全球	分别于 2023 年 7 月及 2024 年 10 月获 FDA 批准 IND 及孤儿药认定	
LBL-033	MUC16/CD3 (双抗)	卵巢癌、宫颈癌、实体瘤 (>2L)	单药	I/II 期临床	全球	I/II 期试验于 2023 年 4 月开始;预计于 2025 年第三季度结束 I 期试验	
		实体瘤 (>2L)	单药	IND 许可	全球	于 2023 年 6 月于美国获批准 IND	
LBL-043	LILRB4/CD3 (双抗)	急性髓系白血病、多发性骨髓瘤	/	IND 准备	全球	2026 年上半年向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请	
LBL-054-TCE	CDH17/CD3 (双抗)	胃肠癌	/	临床前候选分子确定	全球	预计于 2027 年上半年向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请	
LBL-051	CD19/BCMA/CD3	自身免疫性疾病	/	IND 准备	New Co	预计于 2025 年下半年向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请	AditumBio
抗体偶联药物 (ADC)							
LBL-054-ADC	CDH17(ADC)	胃肠癌	/	临床前候选分子确定	全球	预计于 2026 年下半年向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请	
LBL-061	EGFR/PD-L1(ADC)	头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌	/	临床前候选分子确定	全球	预计于 2026 年下半年向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请	
LBL-058	DLL3/CD3(ADC)	神经内分泌癌、小细胞肺癌	/	临床前候选分子确定	全球	预计于 2027 年上半年向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请	
其他							
LBL-049	GDF15(单抗)	恶病质	/	IND 准备	全球	预计于 2026 年上半年向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请	
LBL-047	BDCA2/TACI (融合蛋白)	自身免疫性疾病	/	IND 准备	全球	预计于 2025 年下半年向 FDA 及 NMPA 提交 IND 申请	

资料来源: 维立志博官网, 招股说明书, 信达证券研发中心

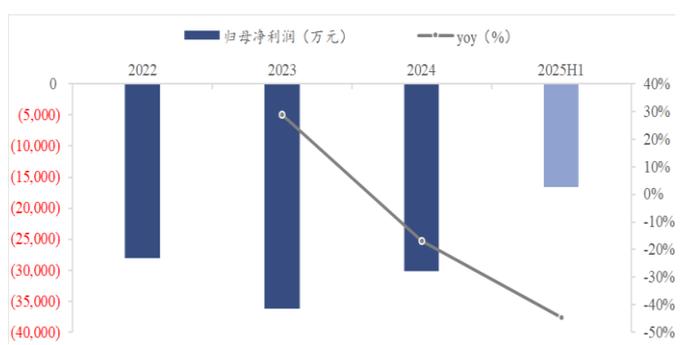
1.4 健康的财务状况为公司长期发展提供充足粮草

维立志博为保持长期竞争力加码研发投入, 潜在爆发力可期。2024 年营业总收入达 1,830.90 万元, 同比大幅增长 106.53%; 2025 年 H1 营业总收入 558.90 万元。医药行业 (尤其是创新药、生物科技领域) 具有显著的“费用前置、收入滞后”特点, 在药品获批上市并产生显著销售收入之前, 企业需要持续投入研发、管理和运营费用, 且新药研发周期一般较为漫长, 导致成本远高于收入, 必然产生亏损。归母净利润方面, 由于医药行业特性, 维立志博营收虽高增长但未能扭转亏损, 2024 年归母净利润-301.22 百万元, 同比降低 16.85%, 反映企业仍处高强度投入期, 持续深耕新药研发, 符合创新药企“以短期换长期”的战略逻辑。

图5: 2023-2025H1 营业总收入 (万元) 及同比增长 (%)


注: 2023 年营业总收入主要来自主营业务收入, 2024、2025 年营业总收入主要来自其他营业收入; 2025H1 增速取 2024 年营收中值计算

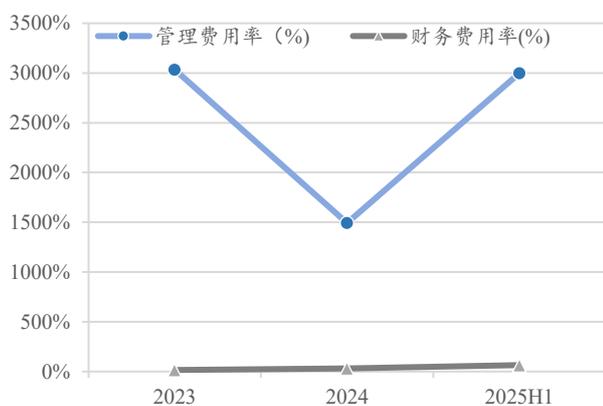
资料来源: Wind, 信达证券研发中心

图6: 2022-2025H1 归母净利润 (万元) 及同比增长 (%)


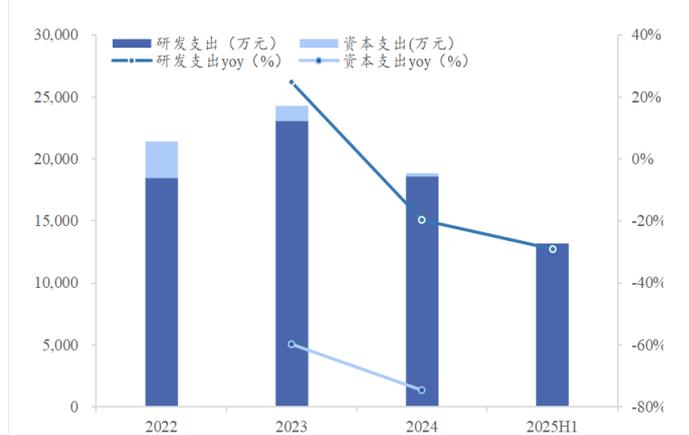
资料来源: Wind, 信达证券研发中心

费用管控高效稳健, 资源聚焦。维立志博 2023/2024/2025H1 管理费用率分别为 3033.33%/1493.12%/2999.41%, 反映出公司积极投入战略性资源用于研发体系构建、高端人才引进及国际化管理布局, 展现出强烈的长期价值创造意愿。财务费用率 15.79%/31.48%/64.98%则分别是增长主要源于上市后募集资金有效运用及研发投入加码, 企业正把握融资机遇加速创新管线推进与业务扩张, 凸显高成长潜力与战略执行力。

战略投入重仓研发, 轻装前行。2022-2024 年研发投入均超 1.85 亿元/年, 2025H1 达 131.81 百万元, 核心管线推进力度不减, 研发支出绝对额依然维持较高水平; 资本支出持续锐减, 2024 年仅为 297.50 百万元。维立志博跑通“轻资产研发驱动”的黄金模式, 凸显管理层卓越的资源配置能力, 资金效率与风险管控能力跃升。

图7: 2023-2025H1 管理费用率、销售费用率 (%)


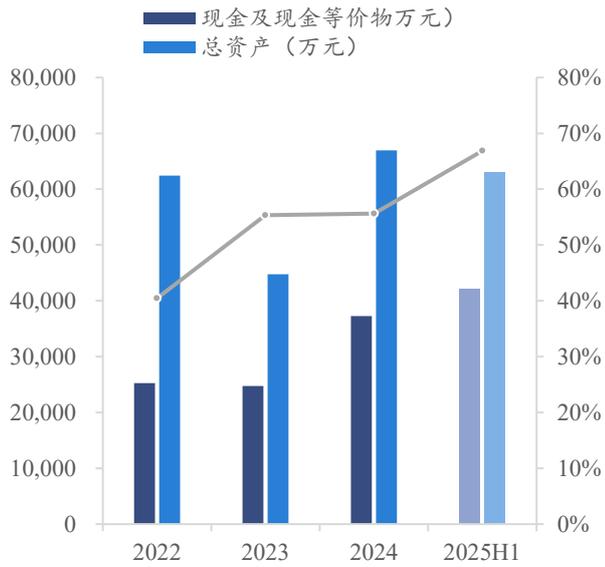
资料来源: Wind, 信达证券研发中心

图8: 2022-2025H1 研发支出、资本支出 (万元) 及增速 (%)


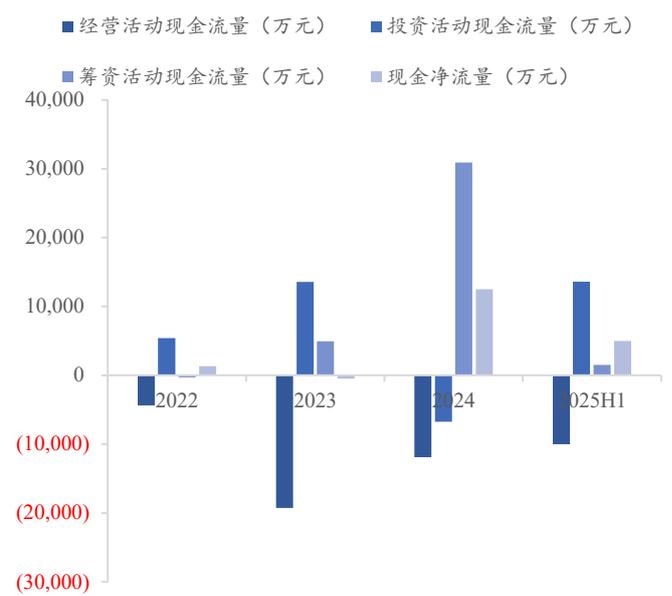
资料来源: Wind, 信达证券研发中心

现金储备充沛, 安全垫雄厚。维立志博现金及等价物从 2.53 亿元 (2022) 增长为 4.22 亿元 (2025H1), 3 年增长 70%+, 印证持续融资能力; 现金占总资产比例从 40.46% (2022) 跃升至 66.87% (2025H1), 超六成资产为随时可用的高流动性资金, 为研发攻坚备足资金。

现金流结构“融资输血+投资造血”双引擎驱动, 实现良性循环。公司筹资能力强劲, 2024 年筹资现金流净流入 3.09 亿元 (同比+524%), 2025H1 投资活动现金流净流入 135 百万元, 凸显资本市场对其模式的高度认可。经营活动现金流为负符合研发型 Biotech 规律, 经营亏损锁定研发价值。

图9: 2022-2025H1 现金储备情况 (万元, %)


资料来源: Wind, 信达证券研发中心

图10: 2022-2025H1 现金流量情况 (万元)


资料来源: Wind, 公司官网, 信达证券研发中心

二、LBL-024：近四十年来全球首款进入单臂关键性临床阶段的 4-1BB 抗体

2.1 4-1BB 抗体药物的过去、现在及未来

4-1BB（也称 CD137 或 TNFRSF9），是一种糖基化的 I 型跨膜蛋白，是 TNFR 超家族的成员，由四个细胞外富含半胱氨酸的假重复结构域（CRD）组成。细胞质区域包含 TNF 受体相关因子（TRAF）结合基序。在小鼠中，4-1BB 在 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞（NK）和树突状细胞（DC）中表达，4-1BB 的可诱导表达主要局限于活化的 T 细胞。在人类中，4-1BB 表达主要发现于活化的细胞毒性 CD8+T 细胞和辅助 CD4+细胞的表面，T 细胞激活后可在 NK 细胞、B 细胞、单核细胞和 DC 上诱导 4-1BB 表达。4-1BB 激动剂靶向可以通过使用天然配体、基于 IgG 的模式或替代支架（例如小环肽、抗运载蛋白和 DARPIn）来实现。作为独立于 CD28 信号之外的第二信号，4-1BB 与其配体的相互作用，诱导 T 细胞的增殖、分化及细胞因子的产生，参与自身免疫性疾病、肿瘤、病毒感染、移植排斥反应及炎症的免疫调节等多个过程。

图11: 4-1BB 与其配体相互作用示意图

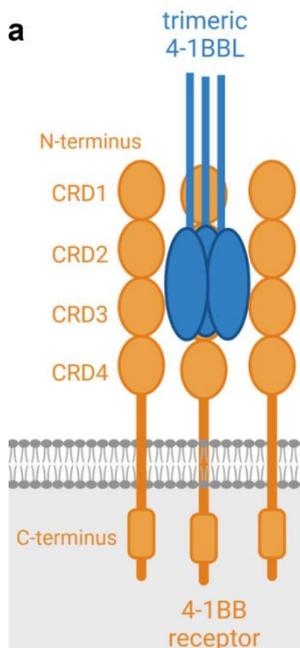
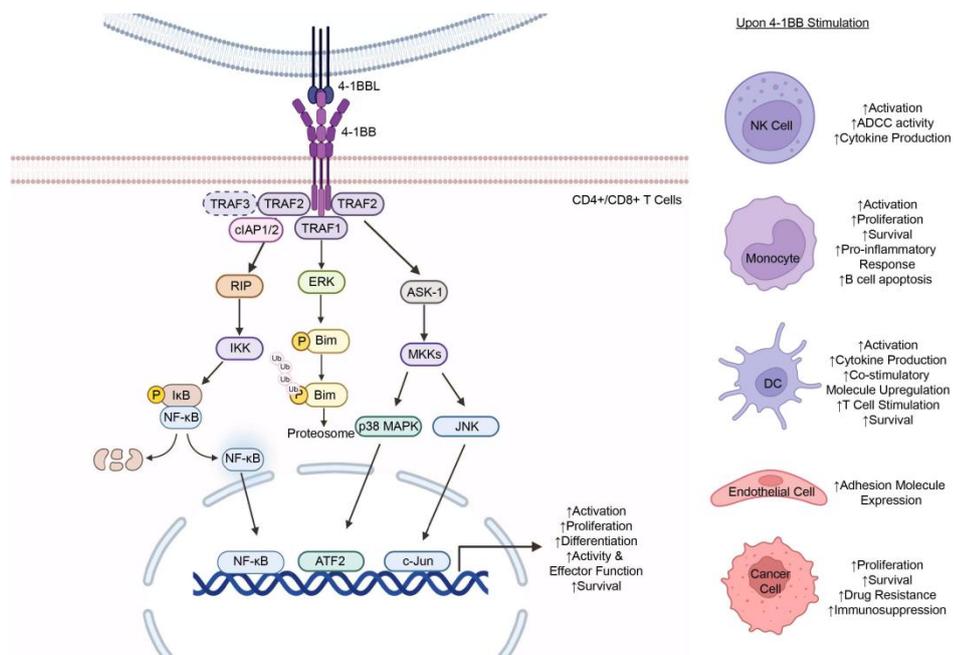


图12: 4-1BB 信号通路



资料来源: Claus C 等《The emerging landscape of novel 4-1BB (CD137) agonistic drugs for cancer immunotherapy》，信达证券研发中心

资料来源: Kim A M J 等，《4-1BB: A promising target for cancer immunotherapy》，信达证券研发中心

对于 T 细胞而言，T 细胞表面的 4-1BB 与抗原呈递细胞（APC）上的 4-1BBL 相互作用后，首先募集 TRAF1 和 TRAF2 到位于 4-1BB 胞质尾部的 TRAF 结合基序，并与 cIAP1 和 cIAP2 结合，形成 4-1BB 信号复合物，从而激活下游一系列信号通路：

- ERK1/2 信号通路激活**：促进凋亡蛋白 Bim 的磷酸化进而被降解，进而促进 T 细胞存活；
- NF-κB 信号通路激活**：促进抗凋亡蛋白（BCL-XL、BCL-2 和 c-FLIP）表达，并刺激 IL-2、IL-4 和 IFN-γ 的表达，从而促进 T 细胞的存活和细胞毒性；
- JNK 和 p38 MAPK 信号激活**：导致 T 细胞产生 IL-2、IL-4 和 IFN-γ

对于 NK 细胞而言，4-1BB 的信号转导可以增强 NK 细胞的增殖以及会导致 IFN-γ 等细胞因子产生增加，而这反过来又会刺激 T 细胞，特别是 CD8+T 细胞，促使细胞增殖、细

胞因子产生和活性增加；

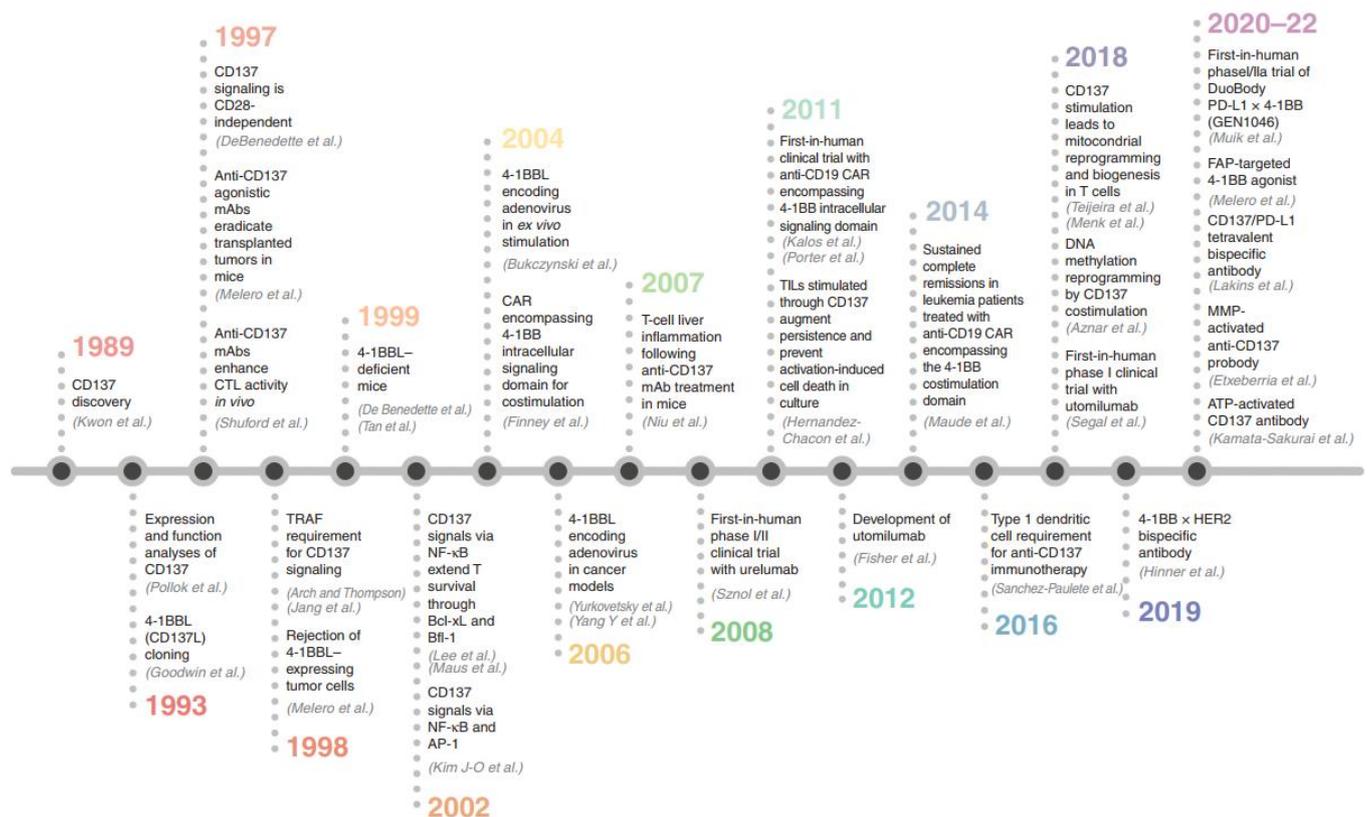
对于**单核细胞**而言，4-1BB 的信号转导会激活细胞并增强其增殖和存活。在受到其配体刺激并随后激活单核细胞后，4-1BB 信号会产生促炎反应，使 TNF- α 和 IL-8 增加，同时使 IL-10 分泌减少；

对于**树突细胞 (DC)** 而言，4-1BB 信号传导上调 B7-1 和 B7-2，并增加 DC 细胞 IL-6 和 IL-12 的分泌。通过施用激动剂 4-1BB 抗体激活树突状细胞上表达的 4-1BB 信号转导，也可能增强其在刺激 T 细胞应答中的作用。

上述信号的整合作用使 CD8+T 细胞、NK 细胞和部分 CD4+T 细胞的细胞毒性增强，同时有助于形成更持久的记忆性免疫应答。在肿瘤微环境中，4-1BB 激活还可促进树突状细胞功能和抗原递呈效率，从而增强整体抗肿瘤免疫反应。

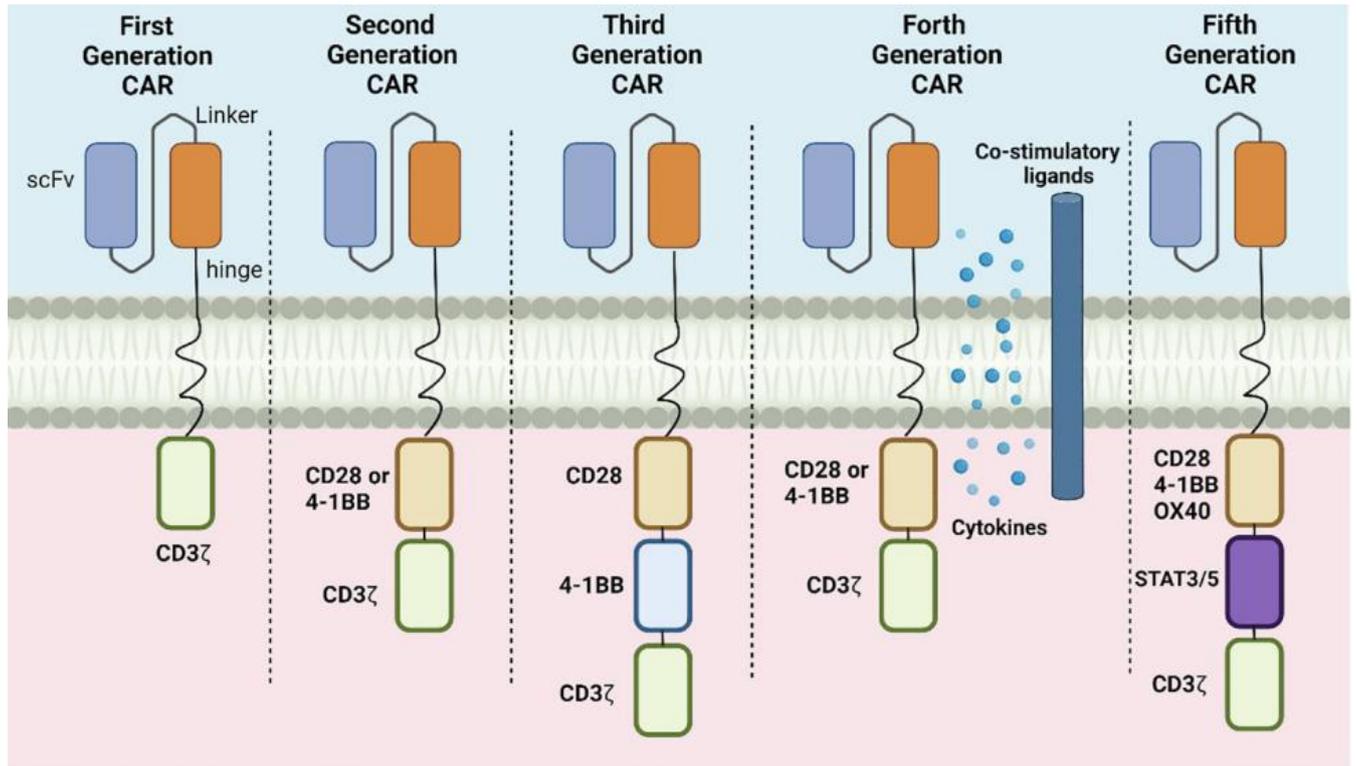
自 1989 年 4-1BB 分子被首次发现以来，三十多年以来围绕其抗肿瘤开发从未停止。作为一种共刺激分子，4-1BB 在第二代 CAR-T 技术的运用，显著增强了 CAR-T 细胞在体内存活时间和抗肿瘤效果，如果去掉 4-1BB，第二代 CAR-T 的疗效会大打折扣，尤其是持久性方面，可能无法维持长期的抗肿瘤作用，成功凸显了 4-1BB 激动剂在抗肿瘤 CD8+T 细胞生中治疗复发或难治性血液癌症的重要性（已经获批上市的诺华的 CD19 CAR-T Tisagenlecleucel、BMS 的 CD19 CAR-T Lisocabtagene maraleucel、BMS 的 BCMA CAR-T Idecabtagene vicleucel、传奇生物的 BCMA CAR-T Ciltacabtagene autoleucel 均是基于 4-1BB 的设计）。

图13: 基于 4-1BB 的肿瘤免疫大事记



资料来源: Melero I 等《CD137 (4-1BB)-based cancer immunotherapy on its 25th anniversary》，信达证券研发中心

图14: CAR-T 细胞设计的演变



资料来源: Luo J 等《Challenges and innovations in CAR-T cell therapy: a comprehensive analysis》, 信达证券研发中心

肿瘤的发生和逃逸免疫监视机制是复杂的和多因素的, 单独依靠 4-1BB 信号转导途径并不能彻底根除肿瘤细胞, 特别是在一些弱免疫原性和无免疫原性的肿瘤细胞。虽然 4-1BB 表达与实体瘤中抗肿瘤 CD8 + TIL 的功能呈正相关, 但 4-1BB 在 T 细胞上的表达似乎是多样化的, 并且可能是动态的。故 4-1BB 信号转导途径和其他免疫调节方式的联合应用一方面能够提高 4-1BB 表达水平并使其更加均质化, 从而发挥 4-1BB 激动剂的潜力并促进最佳剂量的探索, 另一方面可以从不同方面激活免疫系统杀伤肿瘤细胞。现有的研究表明: 4-1BB 激动剂与免疫检查点抑制剂 (联用探索最多)、细胞因子、化疗、放疗、肿瘤疫苗、TCE 抗体等多种其他模态的药物均存在协同作用。

图15: 4-1BB 激动剂与多种他模态药物均存在协同作用

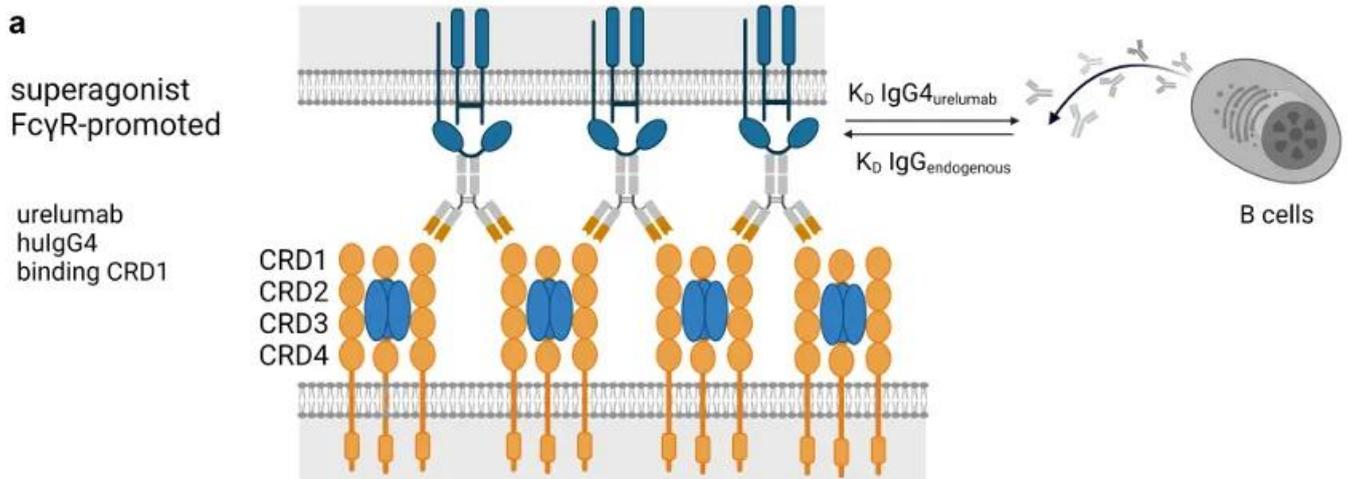


资料来源: Melero I 等《CD137 (4-1BB)-based cancer immunotherapy on its 25th anniversary》, 信达证券研发中心

全球 4-1BB 激动剂研发经历了两个阶段, 第一代的 4-1BB 激动剂有两个代表: 分别是 BMS 全人源的 IgG4 抗体 Urelumab (BMS-663513) 和辉瑞全人源的 IgG2 抗体 Utomilumab (PF-05082566)。

4-1BB 在 T 细胞膜上可以单体存在, 也可以二聚体存在, 当它被配体 4-1BBL 或者激动性抗体拉成三聚体后下游信号就被激活, 继而激活 T 细胞。Urelumab 与 4-1BB 受体的 CRD-1 区域的 N 末端结合, 该位点与位于 CRD-2 和 CRD-3 上的 4-1BBL 结合位点分开, 因而 Urelumab 不会干扰 4-1BBL 与 4-1BB 受体的结合, 反而 Urelumab 的额外结合会以超激动剂的方式导致 4-1BB 受体聚集增加, 这种激活将是全身性的, 可以通过 Fc γ RIIB 结合的超交联进一步增强。

图16: Urelumab 以非 4-1BBL 竞争方式与 4-1BB 受体的 CRD1 结合



资料来源: Claus C 等《The emerging landscape of novel 4-1BB (CD137) agonistic drugs for cancer immunotherapy》, 信达证券研发中心

Urelumab 的临床开发始于 2005 年, 最初在两项研究中评估其作为单药疗法的疗效。

*CA186-001 试验是 Urelumab 的首个人体试验, 作为临床 I/II 期剂量爬坡试验, 探索了 0.3、1、3、6、10 或 15 mg/kg, 每三周一次的剂量, 共入组 115 例接受标准治疗后病情进展, 或拒绝或无法接受标准治疗的转移性或局部晚期实体恶性肿瘤患者, 主要目的是为了评估 urelumab 的安全性和耐受性;

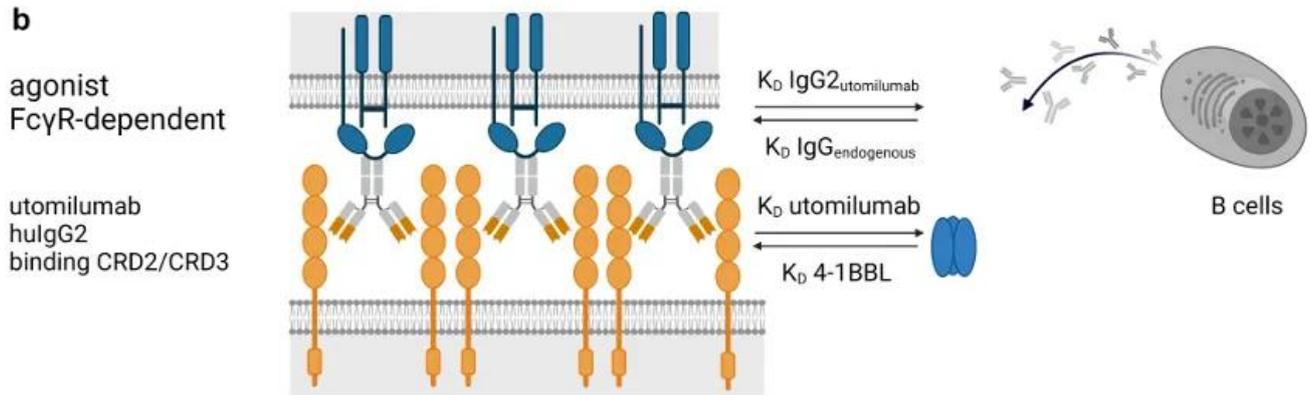
*CA186-006 试验是一项针对接受过一线全身治疗且复发、进展或不耐受该方案的 III/IV 期黑色素瘤的随机、多剂量、开放标签、平行四组临床 II 期研究, 共入组 159 例患者, 其中 158 例接受 0.1、1 或 5 mg 剂量的 urelumab Q3W 或 1 mg/kg Q6W, 主要目的是确定各组的 6 个月无进展生存率;

这两项研究于 2008 年 12 月在 1 mg/kg 和 5 mg/kg 剂量下报告了两例与肝毒性相关的死亡病例而被停止;

* CA186-011 试验是 2012 年 2 月重新启动的 Urelumab 临床 I 期开发项目, 以评估低于 1 mg/kg 的单药治疗剂量, 包括剂量递增和剂量扩展部分, 共入组了 73 例患者;

对这三项临床试验的数据分析显示: 相比与较低剂量 (0.1 或 0.3 mg/kg), Urelumab 在高剂量 (1 至 15 mg/kg 之间) 严重的 TRAE (3 级及以上) 更为频发, Urelumab 剂量越高, 因副作用而停止治疗的患者比例也越高, 在高剂量 (≥ 1 mg/kg) 下, 16% 的患者因不良反应停止治疗, 而 0.3 mg/kg 剂量下为 9%, 0.1 mg/kg 剂量下为 11% (7/61)。三项研究的评估结果显示, Urelumab 的最大耐受剂量仅为 0.1mg/kg, Q3W。

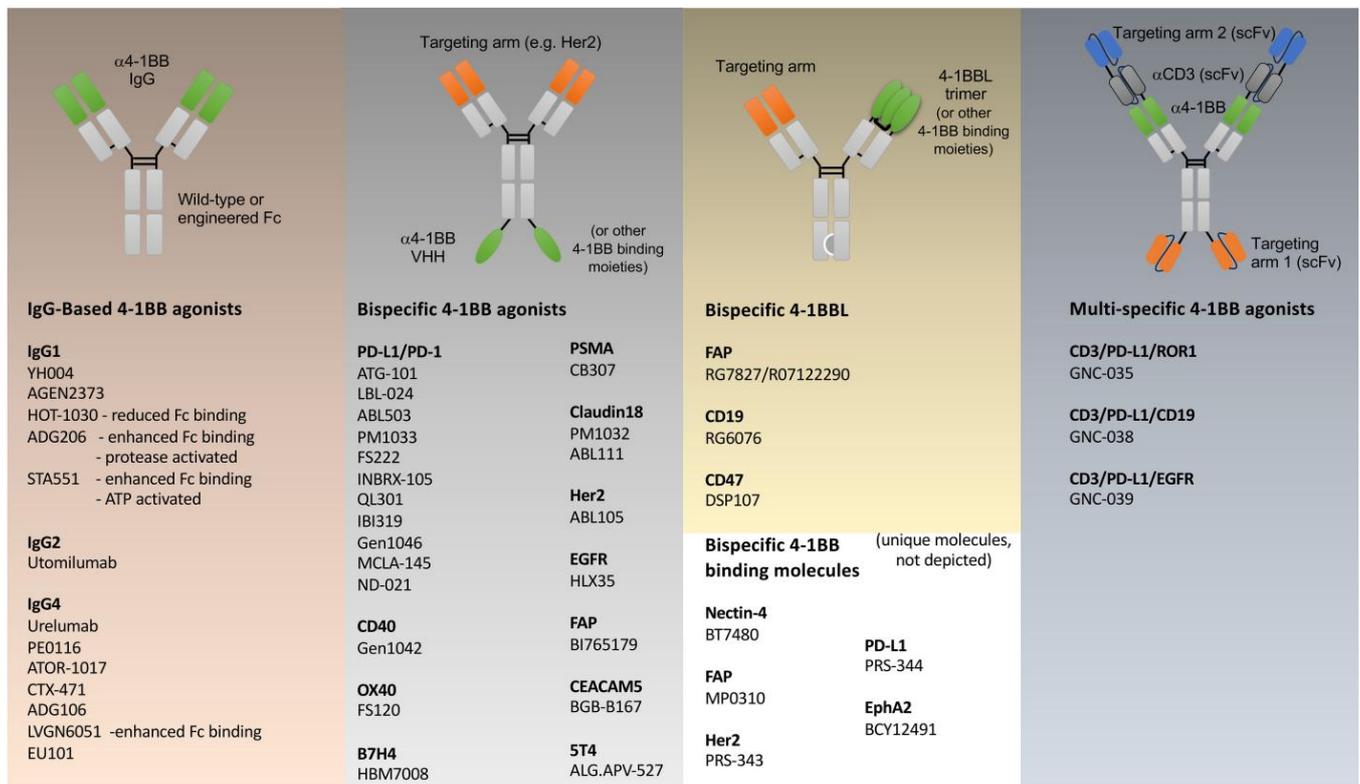
第二个 4-1BB 激动抗体是辉瑞开发的 Utomilumab (PF-05082566), 于 2011 年进入临床开发阶段 (NCT01307267)。一方面 Utomilumab 是一种人源化的 IgG2 抗体, 相比于 IgG4 结构的 Urelumab, 与 Fc γ R 的结合能力较弱; 另一方面 Utomilumab 与 4-1BB 的 CRD-2 和 CRD-3 结合, 与竞争 4-1BBL 的构成竞争结合, 降低了单个 4-1BBL/4-1BB 信号单元二次聚集的可能性, 基于上述原因导致 Utomilumab 不能有效地在肝脏等部位形成交联, 这使得其安全性大大提高, 但代价是激动活性较弱, 无论是作为单药治疗还是与利妥昔单抗联合治疗, 其疗效都非常有限, 因此最终临床开发被停止。

图17: Urelumab 以 4-1BBL 竞争方式与 4-1BB 受体的 CRD2 和 CRD3 结合


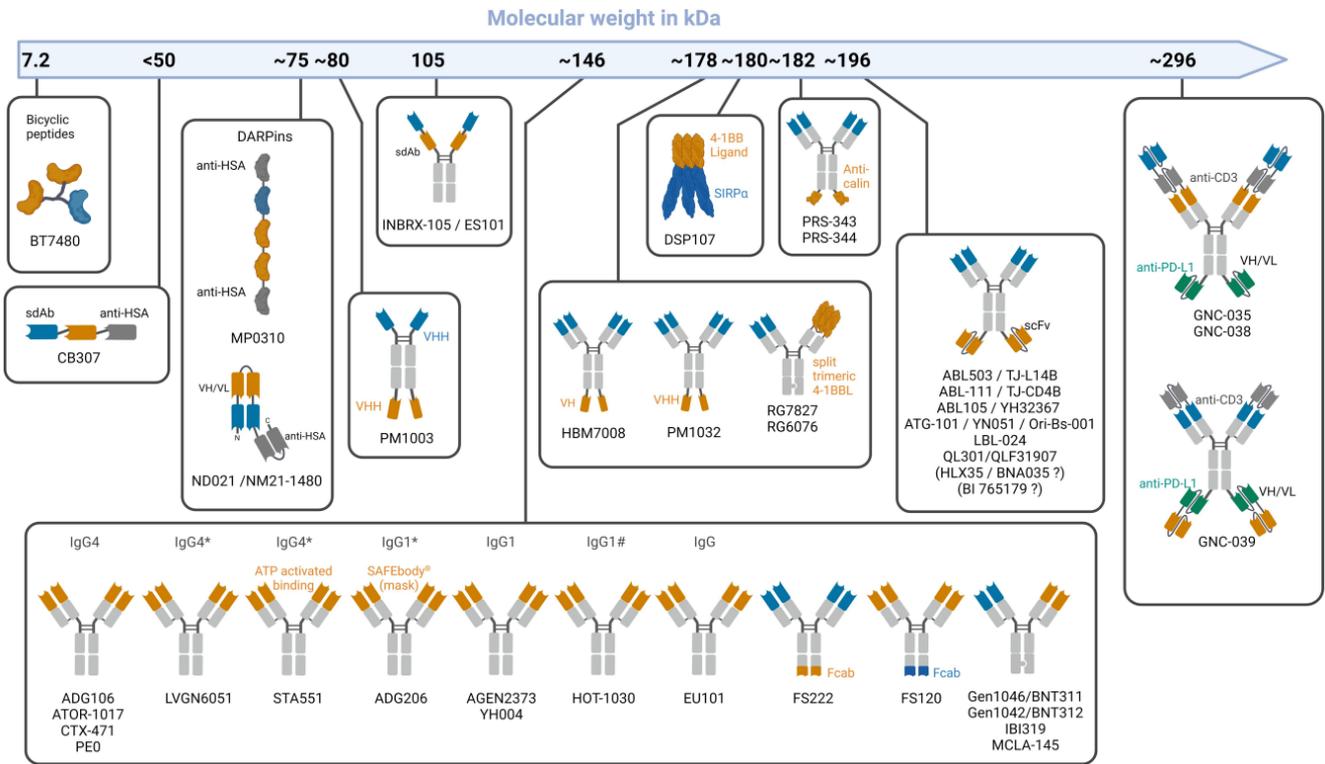
资料来源: Claus C 等《The emerging landscape of novel 4-1BB (CD137) agonistic drugs for cancer immunotherapy》, 信达证券研发中心

所有在 Urelumab 和 Utomilumab 之后进入临床开发的分子均被归类为第二代 4-1BB 激动剂, 过去几年第二代 4-1BB 激动剂的研究发展迅猛, 各种新的策略被提出来以克服第一代 4-1BB 激动剂的缺陷, 导致在研的分子种类繁多。虽然这些分子在大小(分子量)、半衰期、亲和力、交联靶点(以及由此产生的机制)以及靶点结合位点的价态方面有所不同, 但它们都旨在实现安全有效的 4-1BB 超聚集, 避免全身性、FcγR 介导的非特异性交联, 将 4-1BB 的激动活性精准限制在肿瘤部位。

第二代 4-1BB 激动剂可分为两大类即 IgG 类分子和双、三或四特异性分子(基于 4-BB 或 4-1BBL 的双抗、环肽、融合蛋白、TCE 分子等), 分子量大小不一, 有较小的环肽(7.2KDa)也有分子量较大的 TCE 四抗(约 296KDa)

图18: 4-1BB 激动剂模态


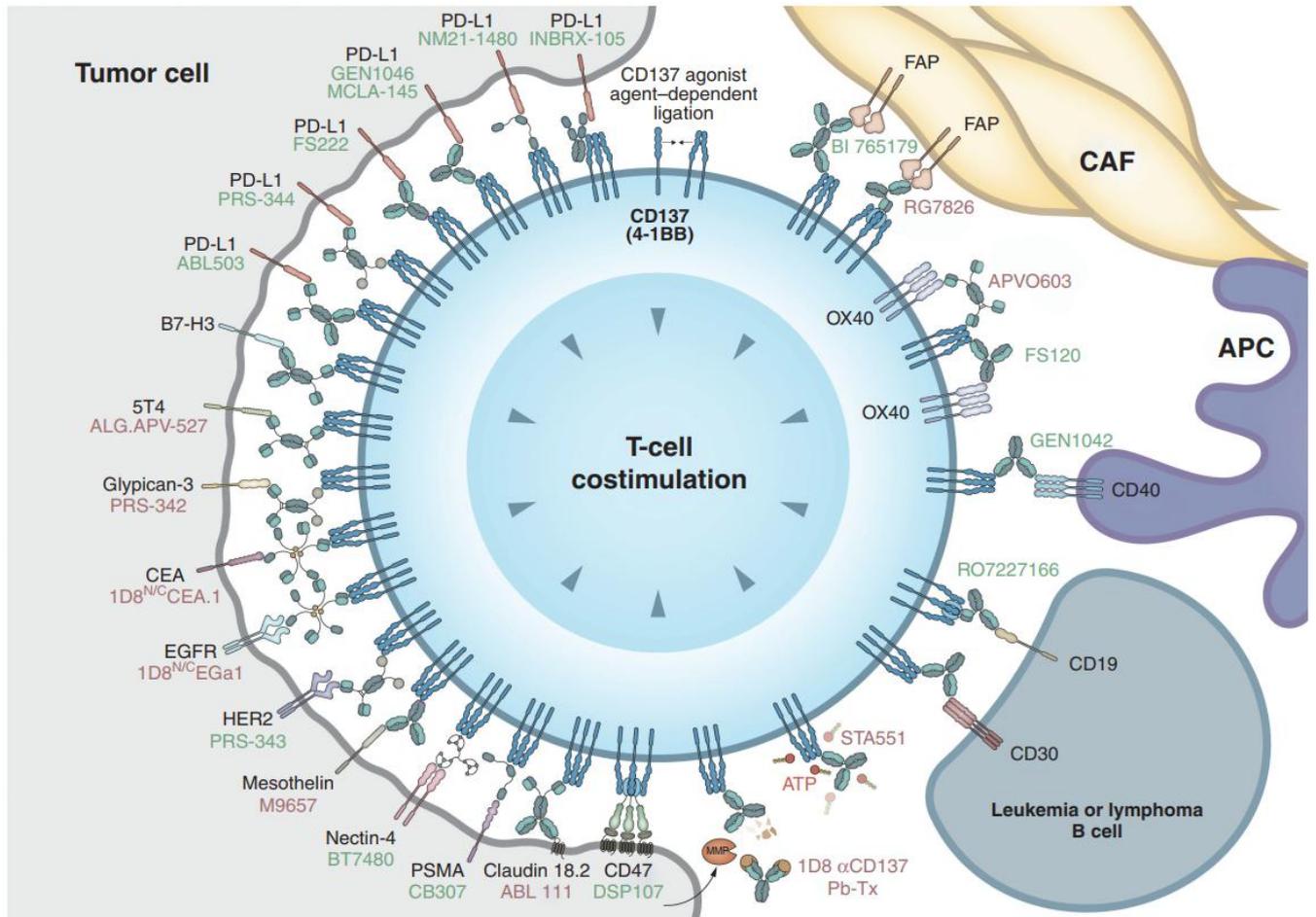
资料来源: Salek-Ardakani S 等《Agonism of 4-1BB for immune therapy: a perspective on possibilities and complications》, 信达证券研发中心

图19: 4-1BB 激动剂分子量


资料来源: Claus C 等《The emerging landscape of novel 4-1BB (CD137) agonistic drugs for cancer immunotherapy》, 信达证券研发中心

上一代全身性的 4-1BB 激动剂之所以会产生肝毒性, 在于肝脏中的髓系细胞 (如库普弗细胞) 通过其高表达的 Fc γ R 高效捕获并聚集 4-1BB 抗体, 然后将这些抗体呈递给记忆 T 细胞和 NK 细胞, 它们被强效激活, 增殖、产生大量细胞因子 (如 IFN γ 、TNF α), 形成细胞因子风暴, 而这些炎症因子会招募更多免疫细胞到肝脏, 放大炎症反应, 导致肝细胞死亡和肝功能受损, 临床表现为转氨酶 (ALT/AST) 水平急剧升高。因而, 新一代 4-1BB 激动剂主要采用双特异性/多特异性构建体, 旨在实现肿瘤选择性激活, 以提高安全性。主要策略略包括:

- 1) 靶向肿瘤抗原:** 构建同时结合 4-1BB 和肿瘤相关抗原 (TAA, 如 HER2, PSMA, EGFRvIII, Claudin18.2, ROR1, Nectin-4, CD47, CD19 等) 的双特异性抗体。例如, PRS-343 (HER2 x 4-1BB) 在临床试验中显示出良好的安全性和初步活性。
- 2) 靶向肿瘤基质和肿瘤浸润淋巴结表面分子:** 如靶向成纤维细胞活化蛋白 (FAP), 该蛋白在肿瘤相关成纤维细胞上选择性高表达。例如 Roche 的 RG7826 (FAP x 4-1BB L)。
- 3) 靶向其他免疫受体:** 肿瘤细胞和抗原呈递细胞表面分子 (如 PD-L1), 仅在免疫细胞上表达分子 (如 CD40, OX40, CD3)。如构建 PD-L1 x 4-1BB 的双特异性抗体 (如 GEN1046), 在靶向 TME 的同时阻断 PD-1/PD-L1 并激动 4-1BB, 其他组合还包括 CD40 x 4-1BB (GEN1042)。
- 4) 条件性 4-1BB 激动剂:** 利用 “Probody” 技术 (通过蛋白酶连接掩蔽的抗体, 在肿瘤微环境中被激活) 和 ATP 条件性抗体 (在 ATP 富集的肿瘤间质中被激活) 这些前药技术, 让 4-1BB 激动剂在肿瘤微环境 (TME) 和肿瘤引流淋巴结中发挥作用, 旨在提高肿瘤局部特异性, 减少全身毒性。

图20: 第二代 4-1BB 激动剂


资料来源: Melero I 等《CD137 (4-1BB)-based cancer immunotherapy on its 25th anniversary》, 信达证券研发中心

4-1BB 作为经典免疫共刺激分子,已由单一激动剂拓展至多特异性抗体、融合蛋白及细胞治疗等多元策略,不仅在安全性上逐步突破,还在多种难治性肿瘤中展现出临床潜力,潜在获益人群包括对免疫检查点抑制剂无反应的患者、PD-L1 高表达肿瘤及免疫抑制性微环境显著的肿瘤类型。

随着精准激活技术和个体化治疗的发展,4-1BB 靶向药物有望成为未来肿瘤免疫治疗的重要组成部分。抗 PD-1/L1 是抗 4-1BB 激动剂最常见的搭配。临床前研究显示,PD-1/PD-L1 抑制与 4-1BB 激动的结合显示出了协同作用,作为一种互补协同机制,4-1BB 共刺激促进 T 细胞分泌 IFN- γ ,而这种细胞因子被认为是肿瘤微环境中 PD-L1 表达的主要诱导因子。PD-L1 既可用于靶向 PD-1 检查点通路,也可用于在 TME 中激动性地交联 4-1BB,目前已经开发了多种 PD-1/L1 \times 4-1BB 双特异性抗体。

表3: 全球 PD-(L)1/4-1BB 双抗研发竞争格局

研发机构	药品名称	药物模态	全球适应症在研进度	中国内地适应症在研进度	美国适应症在研进度	审评审批类型
Genmab(原研);BioNtech(无权益)	acasnlima b	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	III 期临床: 非小细胞肺癌 II 期临床: 子宫内膜癌;黑色素瘤 I/II 期临床: 三阴性乳腺癌;宫颈癌;尿路上皮癌;头颈部鳞状细胞癌;卵巢癌;胰腺癌(差异化疾病);结肠直肠癌(差异化疾病) I 期临床: 实体瘤	临床前	III 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域	/
维立志博(原研)	LBL-024	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	II 期临床: 鳞状非小细胞肺癌(差异化疾病);非鳞状非小细胞肺癌(差异化疾病);非小细胞肺癌 I/II 期临床: 癌症;实体瘤;神经内分泌肿瘤(差异化疾病);卵巢癌;胆道癌(差异化疾病);小细胞肺癌(差异化疾病) 申报临床: 腹膜癌(差异化疾病);输卵管癌(差异化疾病);三阴性乳腺癌;黑色素瘤	II 期临床: 鳞状非小细胞肺癌(差异化疾病);非鳞状非小细胞肺癌(差异化疾病);非小细胞肺癌 I/II 期临床: 癌症;实体瘤;神经内分泌肿瘤(差异化疾病);胆道癌(差异化疾病);小细胞肺癌(差异化疾病) 申报临床: 卵巢癌;腹膜癌(差异化疾病);输卵管癌(差异化疾病);三阴性乳腺癌;黑色素瘤	临床前	突破性疗法(中国)
Inhibrx Biosciences; 科望医药;Inhibrx	enristomig	anti-4-1BB/PDL1 双特异性抗体	II 期临床: 非小细胞肺癌;胃癌;鼻咽癌;肾细胞癌;食管腺癌;黑色素瘤;头颈部鳞状细胞癌;口咽癌;尿路上皮癌 I/II 期临床: 小细胞肺癌 I 期临床: 实体瘤 申报临床: 胸膜间皮瘤;非霍奇金淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;头颈癌;血癌	I/II 期临床: 非小细胞肺癌;小细胞肺癌 I 期临床: 实体瘤 申报临床: 胸膜间皮瘤;非霍奇金淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;头颈癌;血癌	I 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域;血液领域	/
齐鲁制药(原研)	QLF31907	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	II 期临床: 黑色素瘤;尿路上皮癌 I/II 期临床: 癌症	II 期临床: 黑色素瘤;尿路上皮癌 I/II 期临床: 癌症	临床前	/
Pieris Pharmaceuticals(Palvella Therapeutics)(原研)	PRS-344	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I/II 期临床: 实体瘤	临床前	I/II 期临床: 肿瘤领域	/
圆祥生命科技	AP203	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I/II 期临床: 头颈部鳞状细胞癌;食管鳞状细胞癌(差异化疾病);非小细胞肺癌	临床前	临床前	/
普米斯	PM1003	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I/II 期临床: 宫颈癌;头颈部鳞状细胞癌;子宫内膜癌;尿路上皮癌;非小细胞肺癌;三阴性乳腺癌;乳腺癌;头颈癌;实体瘤	I/II 期临床: 宫颈癌;头颈部鳞状细胞癌;子宫内膜癌;尿路上皮癌;非小细胞肺癌;三阴性乳腺癌;乳腺癌;头颈癌;实体瘤	临床前	/
Pieris Pharmaceuticals(Palvella Therapeutics)(原研)	89Zr-S095012	anti-4-1BB/PDL1 抗体偶联核素;89Zr 标记的 PET 药物	I 期临床: 实体瘤;PET 显像	临床前	临床前	/

I-Mab	ragistomig	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I 期临床: 实体瘤	临床前	I 期临床: 肿瘤领域	/
瀚科迈博	HK010	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I 期临床: 癌症	I 期临床: 癌症	临床前	/
Merus(原研);Incyte(无权益)	MCLA-145	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I 期临床: B 细胞淋巴瘤;实体瘤	临床前	I 期临床: 肿瘤领域;血液领域	/
F-star Therapeutics (中国生物制药)(原研);IONTAS(无权益)	FS222	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I 期临床: 癌症	临床前	临床前	/
Hanmi Pharmaceuticals(原研)	BH3120	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I 期临床: 实体瘤	临床前	I 期临床: 肿瘤领域	/
原启生物(原研);德琪医药	xirestomig	anti-PDL1/4-1BB 双特异性抗体	I 期临床: B 细胞淋巴瘤;实体瘤	I 期临床: B 细胞淋巴瘤;实体瘤	I 期临床: 肿瘤领域;血液领域	/
百奥泰	BAT7111	anti-PD1/4-1BB 双特异性抗体	I/II 期临床: 实体瘤 申报临床: 癌症	I/II 期临床: 实体瘤	临床前	/
信达生物	IBI319	anti-PD1/4-1BB 双特异性抗体	I 期临床: 癌症	I 期临床: 癌症	临床前	/

资料来源: 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

Genmab 的 GEN-1046/Acasunlimab、维立志博的 LBL-024、齐鲁制药的 QLF31907、I-Mab 的 Ragistomig/ABL503 是目前开发进度较快的四款 PD-(L)1/4-1BB 双抗，它们的差异如下图所示，其中 Acasunlimab 和 LBL-024 是目前全球范围内研发进度最快的唯二 PD-(L)1/4-1BB 双抗。

表4: 全球研发进度领先的 4 款 PD-(L)1/4-1BB 双抗对比

药物名称	LBL-024	GEN-1046/Acasunlimab	QLF31907	Ragistomig/ABL503
开发企业	维立志博	Genmab	齐鲁制药	I-Mab
药物模态	anti-PD-L1/4-1BB双抗	anti-PD-L1/4-1BB双抗	anti-PD-1/4-1BB双抗	anti-PD-L1/4-1BB双抗
结构	2:2	1:1	2:2	2:2
Fc功能	IgG1 mut (惰性)	IgG1 mut (惰性)	IgG1 mut (惰性)	IgG1 mut (惰性)
与PD-L1结合亲和力 (KD)	0.26nM	0.16nM	/	3.07nM
与4-1BB结合亲和力 (KD)	79.5nM	0.15nM	/	13.8nM
4-1BB KD/PD-L1 KD	302	0.9	/	4.5
目前最快研发进度	临床II期 (注册性临床试验)	临床III期	临床II期	临床I期
现有临床数据				
适应症	晚期恶性肿瘤	PD-L1阳性且接受过一种以上PD-1/PD-L1 抗体治疗的转移性NSCLC	标准治疗失败或无法耐受的实体瘤或血液瘤	标准治疗失败的实体瘤
临床研究阶段	临床I/II期	临床II期	临床I期	临床I期
可评估患者人数/人	175	24	38	44
最大耐受剂量	25mg/kg (尚未达到)	1200mg (尚未达到)	/	7mg/kg
≥3级丙氨酸氨基转移酶	0.60%	12.20%	/	22.60%
≥3级天冬氨酸氨基转移酶	1.70%	12.20%	/	20.80%
≥3级TEAE	/	/	63.20%	/
≥3级TRAE	21.70%	/	31.60%	41.50%
剂量中断比例	23.40%	/	/	17%
剂量减量比例	/	/	/	/
停药比例	4%	57.10%	15.80%	/
死亡比例	/	/	/	/
最优剂量	15mg/kg	100mg	剂量扩展 10 mg/kg和 20 mg/kg	5mg/kg

资料来源: 各公司官网及官方微信公众号, Alexander Muik 等《Preclinical Characterization and Phase I Trial Results of a Bispecific Antibody Targeting PD-L1 and 4-1BB (GEN1046) in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors》, 2024ASCO, 2022AACR, Seongju Jeong 等《Novel anti-4-1BB×PD-L1 bispecific antibody augments anti-tumor immunity through tumor-directed T-cell activation and checkpoint blockade》信达证券研发中心

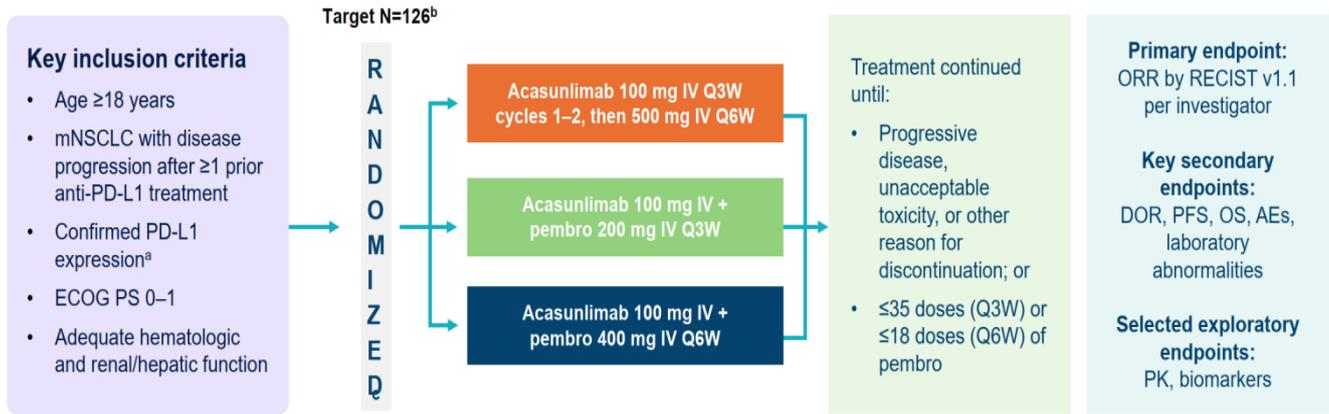
2024 ASCO Genmab 公布 Acasunlimab 针对 PD-L1 阳性且接受过一种以上 PD-1/PD-L1 抗体治疗的转移性 NSCLC 的临床 2 期试验 (GCT1046-04 Study) 数据, 该试验共有三个队列设计如下:

- 1) Acasunlimab 单药队列, 给药方案是前 1-2 疗程, 100mg IV Q3W, 后续疗程 500mg IV Q6W;
- 2) Acasunlimab 和 PD-1 单抗 Pembrolizumab 联合, 给药方案为 Acasunlimab 100mg + Pembrolizumab 200mg Q3W;
- 3) Acasunlimab 和 PD-1 单抗 Pembrolizumab 联合, 给药方案为 Acasunlimab 100mg + Pembrolizumab 400mg Q6W。

图21: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验设计

GCT1046-04 Study Design

A phase 2, multicenter, randomized, open-label trial evaluating acasunlimab as monotherapy and in combination with pembro in patients with relapsed/refractory metastatic NSCLC after treatment with standard of care therapy with a CPI



资料来源: Genmab 官网, 信达证券研发中心

入组的患者基线如下所示, PD-L1 阳性且所有患者在入组前都接受过相关免疫治疗包括单药治疗或者和化药联合治疗, 部分患者在入组前接受过 2 线及以上的系统治疗。

表5: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验患者基线

	Acasunlimab Monotherapy ^a (n=22)	Acasunlimab + Pembro Q3W ^a (n=42)	Acasunlimab + Pembro Q6W ^a (n=49)		Acasunlimab Monotherapy ^a (n=22)	Acasunlimab + Pembro Q3W ^a (n=42)	Acasunlimab + Pembro Q6W ^a (n=49)
Median age (range), y	67.5 (36-87)	66.5 (40-79)	62.0 (39-82)	Prior CPI (any combination), n (%)			
Age ≥65 y, n (%)	14 (63.6)	26 (61.9)	20 (40.8)	Pembro	20 (90.9)	35 (83.3)	42 (85.7)
Male, n (%)	13 (59.1)	24 (57.1)	29 (59.2)	Nivolumab	2 (9.1)	5 (11.9)	4 (8.2)
Histology, n (%)				Durvalumab	2 (9.1)	1 (2.4)	3 (6.1)
Squamous cell	4 (18.2)	10 (23.8)	14 (28.6)	Atezolizumab	0	2 (4.8)	2 (4.1)
Adenosquamous	3 (13.6)	0	0	Last prior CPI therapy, n (%)			
Adenocarcinoma	14 (63.6)	29 (69.0)	34 (69.3)	Monotherapy ^c	7 (31.8)	11 (26.2)	13 (26.5)
Other ^b	1 (4.5)	3 (7.1)	1 (2.0)	Combination with chemotherapy	15 (68.2)	30 (71.4)	35 (71.4)
PD-L1 status by central testing, n (%)				Duration of prior CPI, n (%)			
≥1%	16 (72.7)	25 (59.5)	35 (71.4)	<6 months	8 (36.4)	12 (28.6)	16 (32.7)
1-49%	11 (50.0)	18 (42.9)	26 (53.1)	≥6 months	14 (63.6)	29 (69.0)	32 (65.3)
≥50%	5 (22.7)	7 (16.7)	9 (18.4)	Missing	0	1 (2.4)	1 (2.0)
Negative	5 (22.7)	10 (23.8)	8 (16.3)	Number of prior systemic regimens			
Not available	1 (4.5)	7 (16.7)	6 (12.2)	1	15 (68.2)	25 (59.5)	32 (65.3)
				2	6 (27.3)	13 (31.0)	11 (22.4)
				3	0	3 (7.1)	4 (8.2)
				≥4	1 (4.5)	1 (2.4)	1 (2.0)

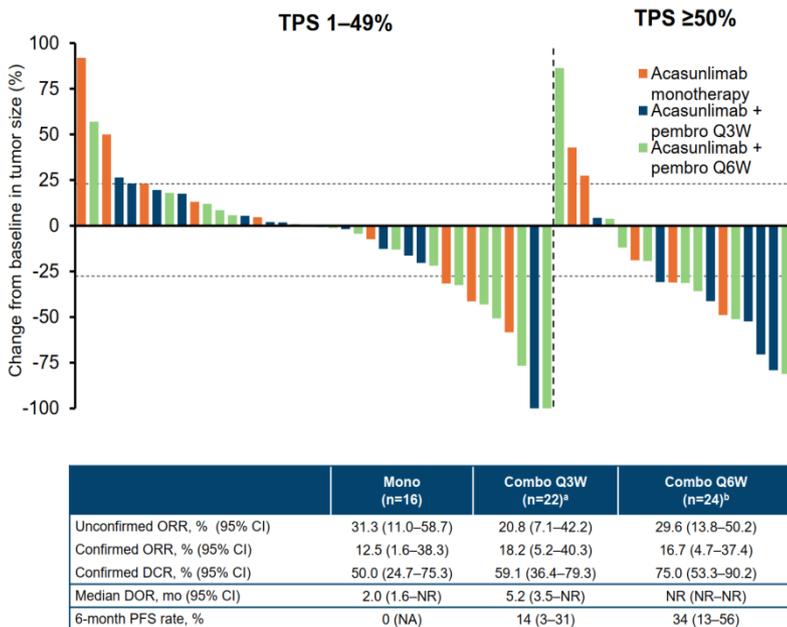
资料来源: Genmab 官网, 信达证券研发中心

截至 2024 年 3 月 22 日, 三个队列的总体未确认 ORR 分别为 31.3%, 20.8%和 29.6%, 确认的 ORR 分别为 12.5%, 18.2%和 16.7%; 在疾病控制率 (DCR) 方面, 三个队列分别为 50%, 59.1%和 75%; 6 个月的 PFS 率方面, 三个队列分别为 0, 14%和 34%; 总体看, Acasunlimab 和 PD-1 单抗 Pembrolizumab 联合, 给药方案为 Acasunlimab 100mg+PD-1 单抗 Pembrolizuma

请阅读最后一页免责声明及信息披露 <http://www.cindasc.com> 26

400mg Q6W 队列中具有更好的治疗效果。

图22: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验有效性抗肿瘤活性结果



- Acasunlimab + pembro demonstrated encouraging anti-tumor activity, with greater benefit seen in patients treated with the Q6W regimen:

- Responses were deep and durable (mDOR, NR)
- 30% ucORR and 75% disease control rate

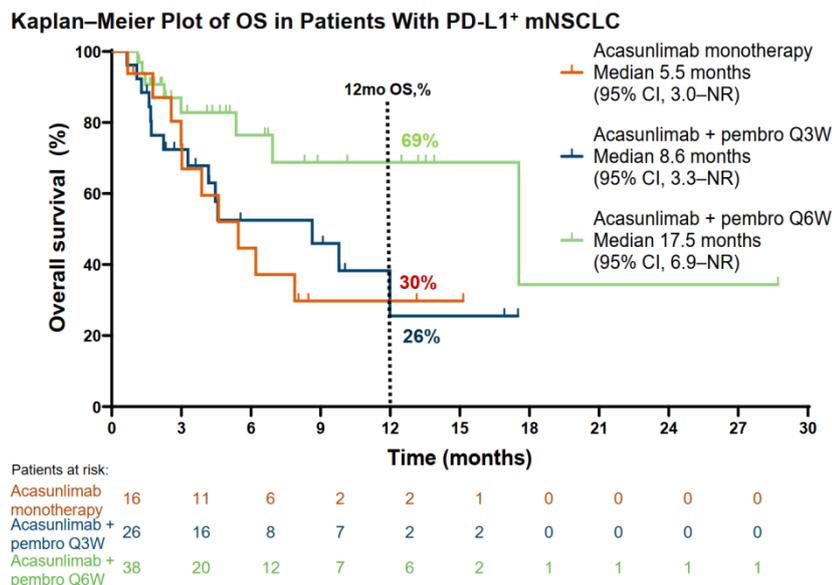
- Anti-tumor activity was observed in:

- Patients with TPS 1–49% and ≥50%
- Patients with <6 mo and ≥6 mo of previous CPI treatment
- Patients with squamous and non-squamous histology

资料来源: Genmab 官网, 信达证券研发中心

在 OS 方面, 三个队列 12 个月的 OS 率分别为分别为 30%, 26%和 69%, 在 mOS 方面, 三个队列分别为 5.5 个月、8.6 个月和 17.5 个月。总体看, Acasunlimab 和 PD-1 单抗 Pembrolizumab 联合, 给药方案为 Acasunlimab 100mg+PD-1 400mg Q6W 队列中具有更好的治疗效果。

图23: Acasunlimab 临床 2 期 GCT1046-04 试验有效性 OS 结果



- In patients with centrally confirmed PD-L1+ mNSCLC, acasunlimab + pembro administered Q6W showed a median OS of 17.5 months and a 12-month OS rate of 69%

- PD analyses corroborate the observed clinical benefit in the acasunlimab + pembro Q6W regimen through intermittent engagement and activation of 4-1BB that maintains long-term T-cell functionality and mitigates T-cell exhaustion vs the Q3W regimen*

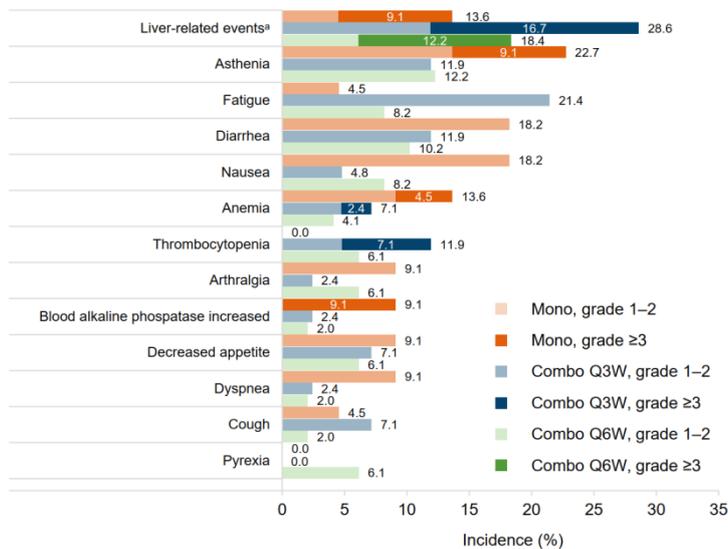
资料来源: Genmab 官网, 信达证券研发中心

安全性方面, 联合疗法治疗组中, 治疗相关的副作用大多数为 1-2 级, 并且相对于 Q3W 给药, Q6W 组发生 3 级及以上的 TRAE 的概率更低: 28.6% VS 18.4%, 但三个队列中都出现了肝脏相关毒性, 特别是队列 2 Acasunlimab 100mg+Pembrolizumab 200mg Q3W 中 3 级及以

上的肝脏毒性较高（16.7%），队列3 Acasunlimab 100mg+Pembrolizumab 400mg Q6W 组3级及以上的肝脏毒性低于队列2但高于队列1单药组（12.2% VS 16.7% VS 9.1%）

图24: Acasunlimab 临床2期 GCT1046-04 试验安全性结果

TRAEs Reported in ≥5% of Patients in Any Treatment Group



- TRAEs observed with combination therapy were primarily grade 1/2
- Acasunlimab + pembro combination Q6W was associated with a lower incidence of grade ≥3 TRAEs (Q6W, 18.4%; Q3W, 28.6%), a lower incidence of treatment-related liver-related events (all grades: Q6W, 18.4%; Q3W, 28.6%)
- Majority of transaminase elevations were asymptomatic and reversible with corticosteroids and/or dose delay per protocol, and resolved more rapidly in patients treated with combination therapy Q6W vs Q3W

资料来源: Genmab 官网, 信达证券研发中心

2024年8月5日, Genmab 宣布 BioNTech 出于其投资组合战略有关原因退出与 Genmab 合作开发的 PD-1/4-1BB 双抗 Acasunlimab, Genmab 全权负责后续的持续开发和潜在商业化。目前 Genmab 已启动 Acasunlimab 针对 PD-L1 阳性且接受过一种但不超过两种 PD-1/PD-L1 抗体和含铂化疗的转移性 NSCLC 患者的 III 期临床试验, 给药方案采用队列三: Acasunlimab 100mg+PD-1 400mg Q6W, 对照组为标准疗法多西他赛。

分析 Acasunlimab 的临床开发来看, 我们可以看到 Genmab 的 Acasunlimab 相比维立志博的 LBL-024 有三大劣势:

1) 作用剂量不够高。我们知道对于 PD-L1x4-1BB 双抗而言, 它的一臂结合 PD-L1 阳性的肿瘤细胞, 一臂结合 4-1BB 阳性的 T 细胞, 这样会形成肿瘤细胞-抗体-T 细胞的三聚体, 这个三聚体的形成, 是 4-1BB 激活的必要条件, 也是双抗药效的来源之一; 其第二个药效则来源于阻断 PD-L1 和 PD-1 的结合, 直观表现则是 PD-L1 受体的占有率。因而, 对于 PD-L1x4-1BB 双抗而言, 最大抗肿瘤活性的输出意味着肿瘤细胞-抗体-T 细胞三聚体达到最高形成率的同时, PD-L1 的受体占有率 (RO) 也是 100%。所以最优剂量 (OBD) 就是同时可以达到三聚体最大形成率和 PD-L1 受体最高占有率, 同时还不引起 4-1BB 的肝毒性的剂量。但 Genmab 的 Acasunlimab 虽然在剂量爬坡试验中即使在高达 1200 mg Q3W 的剂量水平, 仍未达到最大耐受剂量 (MTD), 但是剂量扩展试验乃至临床 III 期试验均选择 100 mg Q3W 剂量水平, 原因在于该方案在药代动力学/药效学模型中预测能够平衡肿瘤细胞-抗体-T 细胞三聚体的最佳水平与 PD-L1 受体的占有率, 并且在临床 I 期研究中该剂量具有可控的安全性和抗肿瘤活性, 在该剂量下虽然三聚体形成比例最高, 但是 PD-L1 的受体占有率 (RO) 并非最高, 而且随着剂量升高, PD-L1 的受体占有率升高, 但因为和两个靶点都是单价结合, 三聚体形成的数量反而下降了, 显示出 hook effect。相比而言, 维立志博的 LBL-024 是 2:2 的结构设计, 与 4-1BB 受体的交联比例更高, 越有利于最佳 4-1BB 信号传导, 从而导致 T 细胞活化。LBL-024 在 25mg/kg 剂量下未观察到剂量限制性毒性亦未达到最大耐受剂量, RP2D 选择的剂量则是 15mg/kg, 这一剂量远高于 Acasunlimab。

2) 给 K 药做嫁衣。我们可以看到在 Acasunlimab 的临床 2 期试验 (GCT1046-04 Study) 中队列 2 是 Acasunlimab 和 PD-1 单抗 Pembrolizumab 联合, 给药方案为 Acasunlimab 100mg+Pembrolizumab 200mg Q3W; 队列 3 是 Acasunlimab 和 PD-1 单抗 Pembrolizumab 联

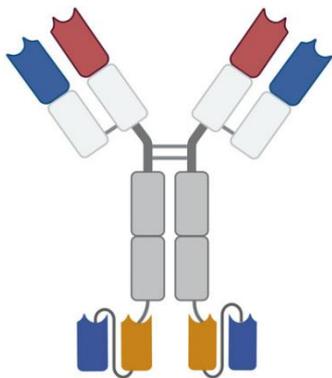
合，给药方案为 Acasunlimab 100mg+Pembrolizumab 400mg Q6W，最终临床 3 期试验（ABBILITY NSCLC-06）实验组选择的队列 3，但是我们可以明确看到上述队列 2 和队列 3 Acasunlimab 的剂量不变，队列 3 中 Pembrolizumab 的剂量是队列 2 的 2 倍，但临床 2 期的试验结果显示队列 3 更优一些，Acasunlimab 明显有做嫁衣的嫌疑。

3) **安全性并非最佳。**从 Acasunlimab 的临床 2 期试验（GCT1046-04 Study）试验结果来看，3 级及以上的肝脏毒性较高队列 1，队列 2，队列 3 分别是 9.1% VS 16.7% VS 12.2%（可评估患者人数依次为 22 人、42 人、49 人），而维立志博的 LBL-024 3 级及以上的丙氨酸氨基转移酶为 0.6%，3 级及以上的天冬氨酸氨基转移酶为 1.7%（可评估患者人数 175 人）。

2.2 LBL-024：条件性激活技术攻克 4-1BB 抗体肝毒性难题

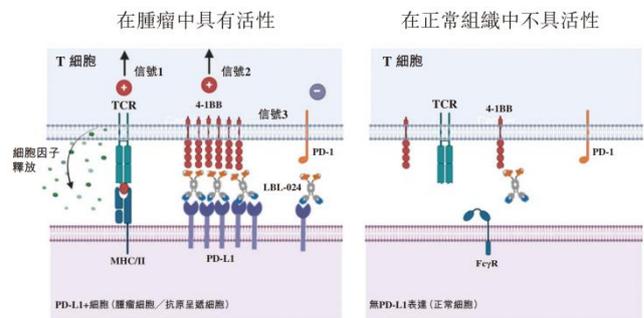
LBL-024 是维立志博研发的一种同时靶向 PD-L1 的 IgG1 部分和靶向 4-1BB 的两个单链可变片段（scFv），采用 2:2 设计的四价双特异性抗体。它通过阻断 PD-1/PD-L1 免疫抑制通路，并在肿瘤微环境中有条件地激活 4-1BB 共刺激通路，发挥双重功能以增强抗肿瘤免疫应答。它对 PD-L1 的亲合力显著高于 4-1BB（约 300:1），该抗体以高亲和力结合肿瘤细胞上的 PD-L1，有效阻断 PD-L1/PD-1 通路并初步激活 T 细胞。更重要的是，在结合肿瘤相关 PD-L1 后，LBL-024 能同时结合 T 细胞上的 4-1BB 受体，通过物理连接（PD-L1 与 4-1BB 的相互链接）在肿瘤微环境中有条件地激活 4-1BB 信号通路。这种 PD-L1 结合依赖性的 4-1BB 激活方式，以及对 4-1BB 相对较低的亲合力设计，大大减少了其与外周血等正常组织中 4-1BB 的相互作用，避免外周正常组织尤其是肝脏的误激活，从而显著降低了器官毒性的风险，同时仍能在肿瘤微环境中有效增强 T 细胞激活、增殖及抗肿瘤反应，通过该种分子结构设计有效解决了 4-1BB 激动剂开发的关键挑战即肝毒性和治疗窗口窄的问题。

图25: LBL-024 分子结构示意图



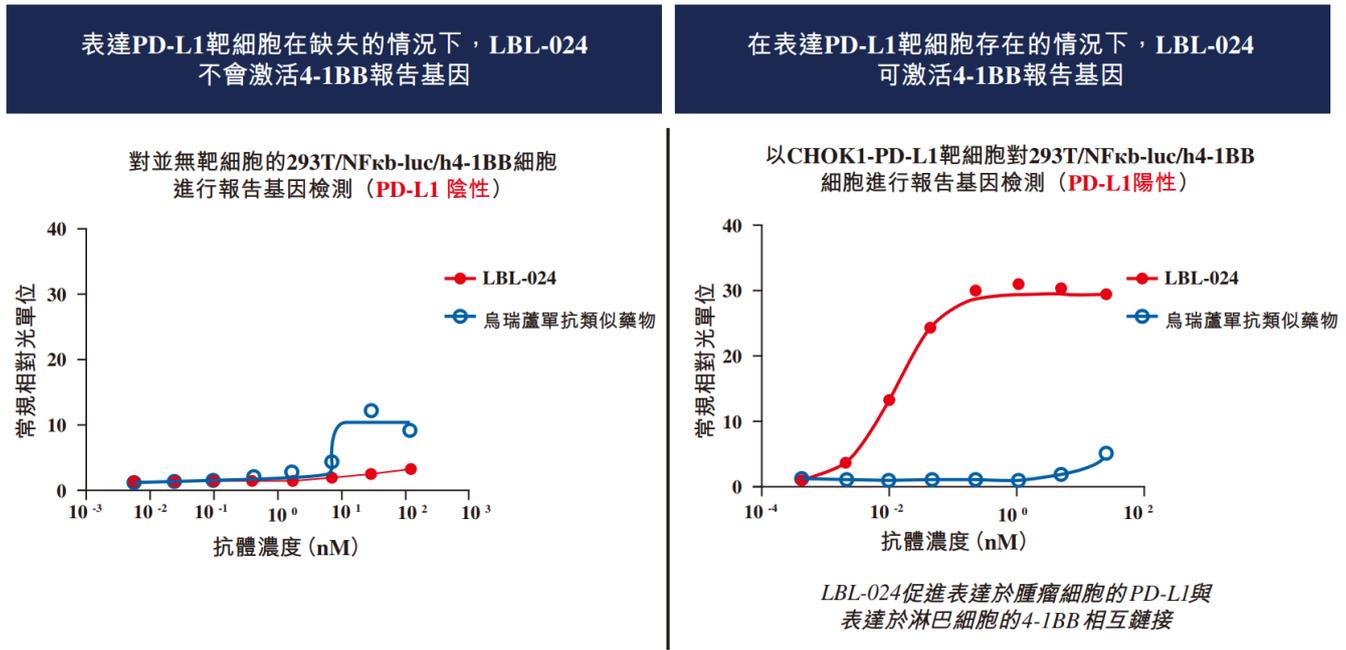
资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

图26: LBL-024 作用机制



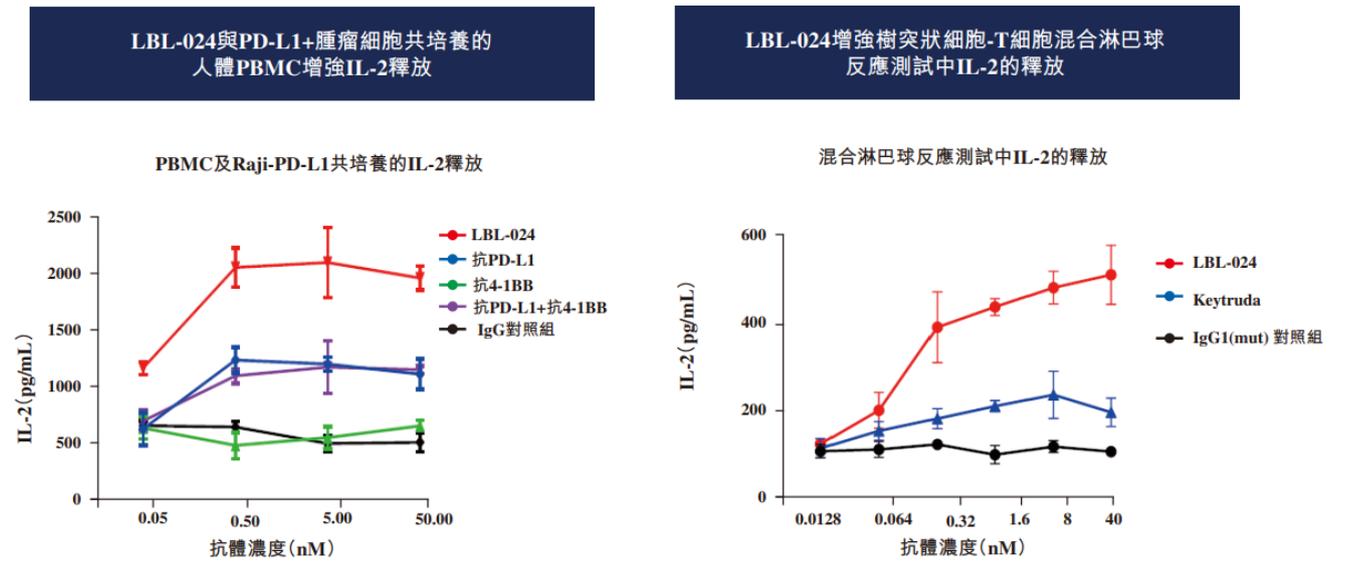
资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

如图 27 所示，临床前测试表明：LBL-024 在 PD-L1 表达缺失的细胞中不能激活 4-1BB 报告基因，在表达 PD-L1 的靶细胞中 LBL-024 可激活 4-1BB 报告基因，表明其可以条件性激活 4-1BB 报告基因。

图27: LBL-024 条件性激活 4-1BB 报告基因


资料来源: 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

在高效激活抗肿瘤免疫方面, LBL-024 的双靶向机制 (阻断 PD-L1/PD-1 并激活 4-1BB) 在临床前研究中展现出协同增效作用, 基于双靶向策略和 2:2 结构设计, 其精准分子排列优化了结合亲和力, LBL-024 在细胞实验体系中比 PD-1/L1 单抗更强地活化 T 细胞诱导 IL-2 释放。在 PBMC 和 PD-L1 肿瘤细胞混合体系中, LBL-024 比 PD-L1 单抗, 4-1BB 单抗更强地促进 IL-2 释放; 在树突细胞和 T 细胞的混合淋巴反应体系中, LBL-024 比 Keytruda 更强地促进 IL-2 释放, 提示对 LBL-024 对 T 细胞有更强的活化作用。

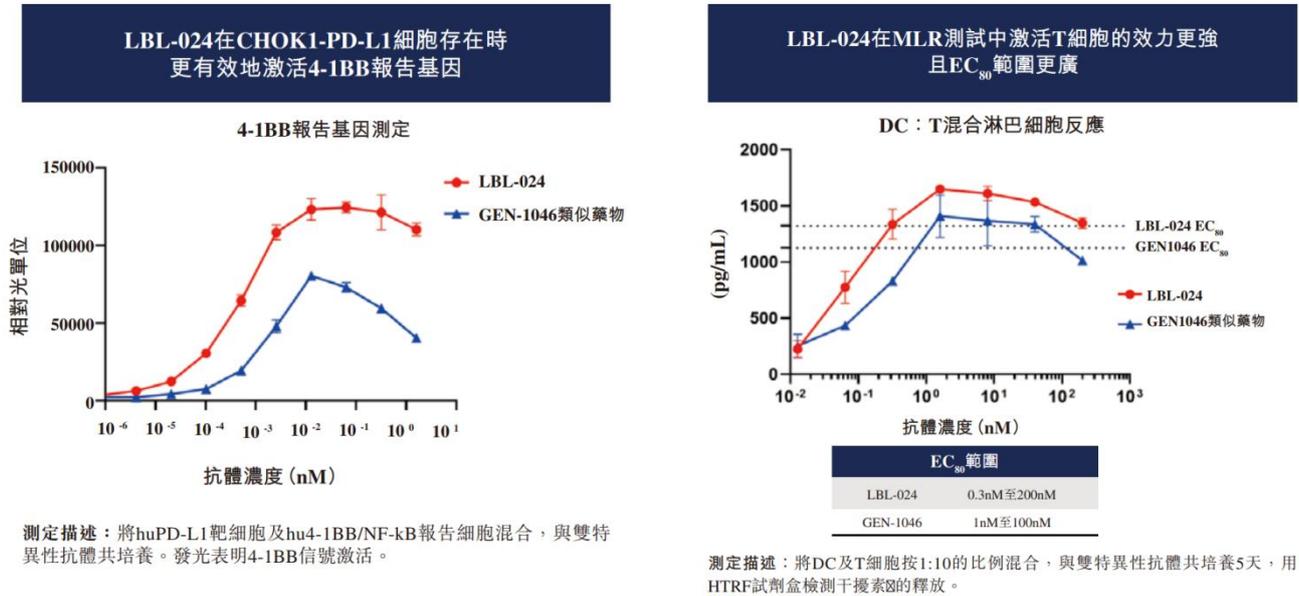
图28: LBL-024 在细胞实验体系中比 PD-1/L1 单抗更强地活化 T 细胞诱导 IL-2 释放


资料来源: 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

在报告基因测定及混合淋巴细胞反应测定中, 相较于 GEN-1046, LBL-024 能更有效地激活 4-1BB 信号。此外, LBL-024 即使在较高浓度下亦能表现出稳定的疗效, 而 GEN-1046 在高浓度下的测试结果可能会受到影响。由于 LBL-024 对 PD-L1 与 4-1BB 的结合亲和力比率高

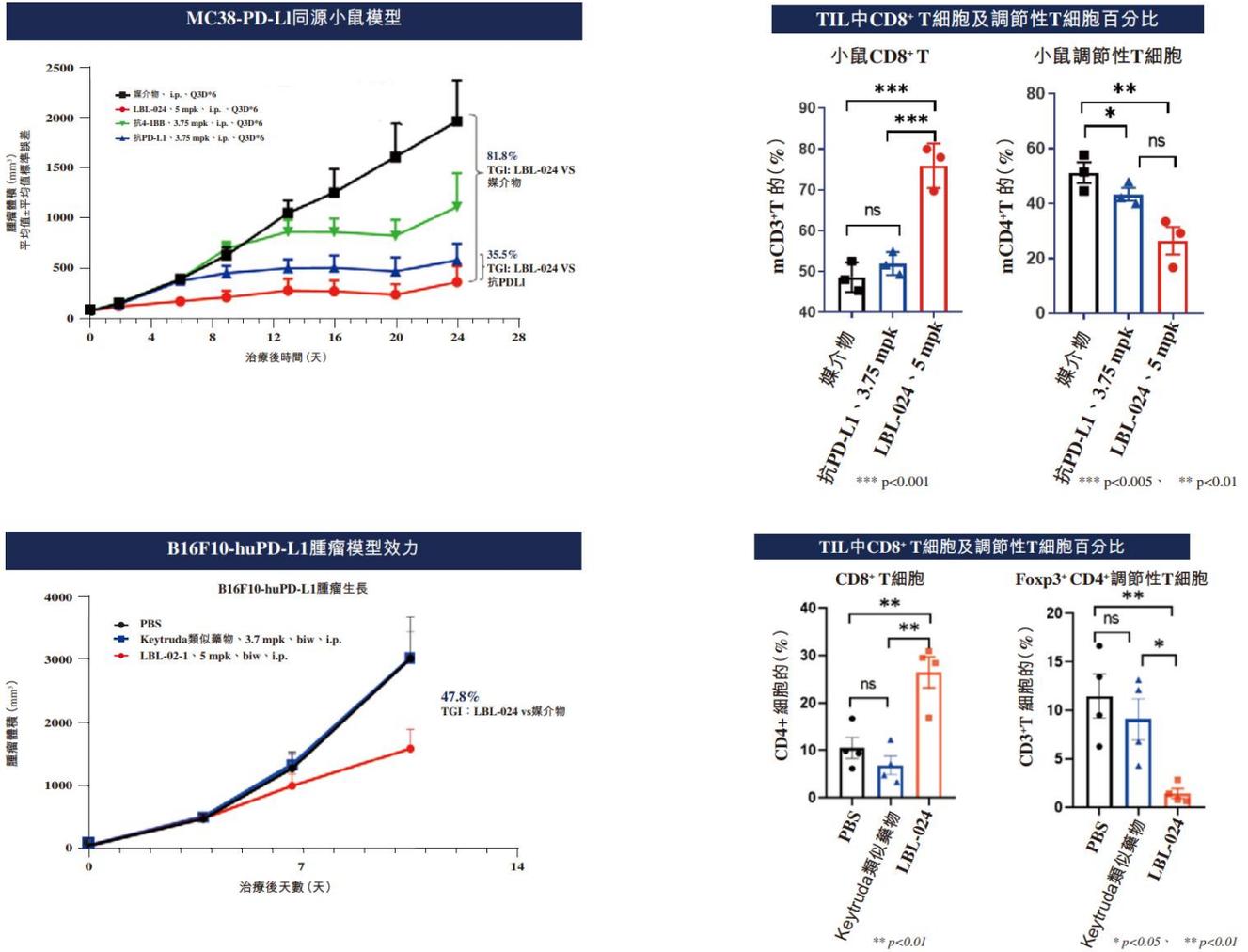
达 300:1, 而 GEN1046 (PD-L1/4-1BB) 的亲合力比率为 0.9:1, 此独特设计使 LBL-024 于临床前测试中表现出更广泛的有效浓度范围(EC80), 较 GEN1046 表现出更广阔的治疗窗口。

图29: LBL-024 比 GEN-1046 更有效激活 4-1BB 信号, 治疗窗口也更宽



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

在 PD-1/L1 敏感性及抗药性小鼠模型中, LBL-024 展示出强大的抗肿瘤疗效, 将 CD8+T 细胞大量渗透至肿瘤微环境中。LBL-024 在 MC38-PD-L1 肿瘤模型中, 展现出比 PD-L1 单抗更强的抗肿瘤活性。LBL-024 在 B16F10-PD-L1 肿瘤模型中, 展现出比 Keytruda 更强的抗肿瘤活性。上述结果强调 LBL-024 作为良好的候选药物, 在进一步调查及开发癌症免疫疗法有着巨大潜力。

图30: LBL-024 在 PD-1/PD-L1 敏感性及抗药性模型中的强大抗肿瘤疗效


资料来源: 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

LBL-024 良好的安全性优势在单药疗法 I/IIa 临床试验中得到了验证。截止 2025 年 6 月 3 日, 在涉及 175 名复发或转移性晚期恶性肿瘤患者的临床 I/IIa 研究中, 剂量范围 0.2 至 25 mg/kg (Q3W), 即使在最高 25 mg/kg 剂量下也未观察到剂量限制性毒性且未达到最大耐受剂量。在 175 名参与者中, 有 139 名 (79.4%) 出现了不同程度的治疗相关不良事件, 其中 38 名患者 (21.7%) 出现了 3 级或以上的治疗相关不良事件, 大多数治疗相关不良事件为 1 至 2 级。最常见的治疗相关不良事件包括贫血、天冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高及白细胞减少。**肝毒性关键指标 (天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶) 升高的 3 级或以上的不良事件发生率极低, 分别仅为 1.7% 和 0.6%, 已经与 PD-1 单抗相当, 证明了 LBL-024 单药卓越的安全性和广阔的治疗窗口。**除单药治疗外, LBL-024 联合依托泊苷及铂类化疗的安全性特征与依托泊苷及铂类化疗相似, 恢复时间不长于化疗。

图31: LBL-024 安全性优势卓越

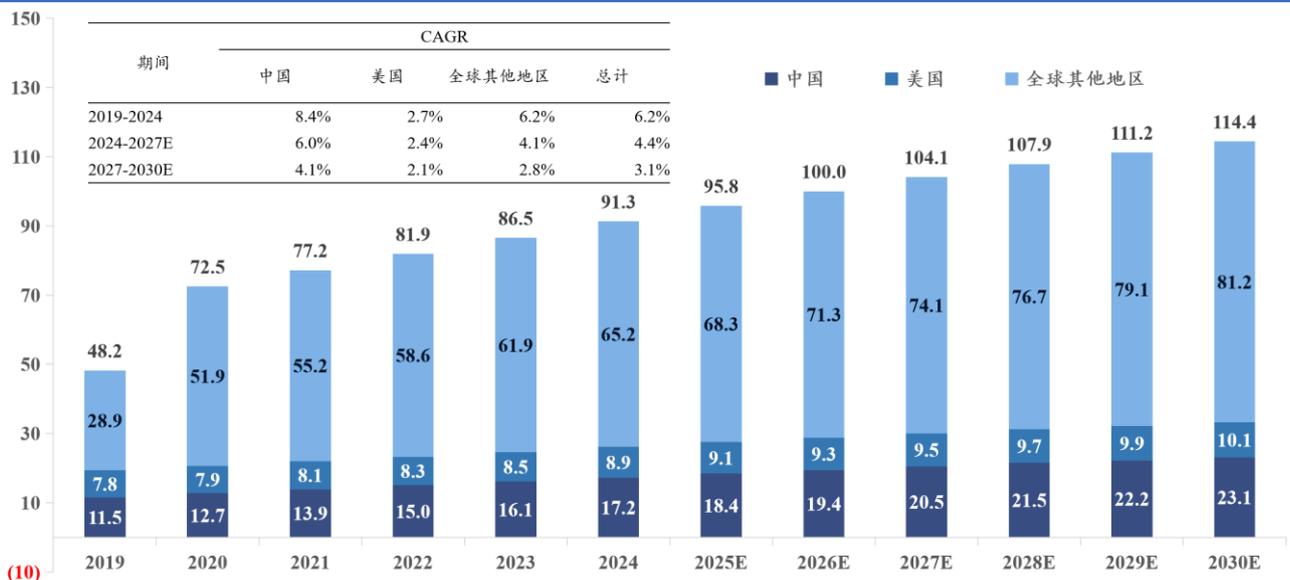
观察到的安全性数据											观察到的最常见治疗相关不良事件		
不良事件, n (%)	I期(n=64)								IIa期(n=111)	总计	首选术语	合计, n=175	
	0.2 mg/kg (n=1)	0.8 mg/kg (n=3)	3.2 mg/kg (n=13)	6 mg/kg (n=7)	10 mg/kg (n=12)	15 mg/kg (n=12)	25 mg/kg (n=16)	Phase I Total (n=64)	15 mg/kg (n=111)	n=175		任何级别	≥3级
治疗期间不良事件	1 (100.0)	3 (100.0)	12 (92.3)	7 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	16 (100.0)	63 (98.4)	100 (90.1)	163 (93.1)	贫血	61 (34.9%)	10 (5.7%)
治疗相关不良事件	1 (100.0)	3 (100.0)	10 (76.9)	5 (71.4)	11 (91.7)	11 (91.7)	16 (100.0)	57 (89.1)	82 (73.9)	139 (79.4)	天门冬氨酸氨基转移酶升高	57 (32.6%)	3 (1.7%)
严重不良事件	0 (0.0)	2 (66.7)	5 (38.5)	3 (42.9)	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (18.8)	21 (32.8)	37 (33.3)	58 (33.1)	丙氨酸氨基转移酶升高	49 (28.0%)	1 (0.6%)
治疗相关的严重不良事件	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (23.1)	1 (14.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (6.3)	12 (18.8)	18 (16.2)	30 (17.1)	白细胞计数降低	36 (20.6%)	7 (4.0%)
3级以上不良事件	0 (0.0)	2 (66.7)	6 (46.2)	5 (71.4)	7 (58.3)	4 (33.3)	4 (25.0)	28 (43.8)	45 (40.5)	73 (41.7)	低白蛋白血症	29 (16.6%)	-
3级以上治疗相关不良事件	0 (0.0)	2 (66.7)	4 (30.8)	1 (14.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (18.8)	18 (28.1)	20 (18.0)	38 (21.7)	低钠血症	28 (16.0%)	3 (1.7%)
导致治疗中断的治疗相关不良事件	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (23.1)	1 (14.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	1 (6.3)	14 (21.9)	27 (24.3)	41 (23.4)	血小板计数降低	26 (14.9%)	4 (2.3%)
导致停药的治疗相关不良事件	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (6.3)	4 (6.3)	3 (2.7)	7 (4.0)	高甘油三酯血症	25 (14.3%)	1 (0.6%)
											中性粒细胞计数降低	25 (14.3%)	5 (2.9%)
											血胆红素升高	24 (13.7%)	3 (1.7%)
											蛋白尿	24 (13.7%)	-
											低钾血症	23 (13.1%)	5 (2.9%)
											虚弱	23 (13.1%)	2 (1.1%)
											食欲减退	20 (11.4%)	2 (1.1%)
											发热	20 (11.4%)	1 (0.6%)
											γ-谷氨酰转氨酶升高	19 (10.9%)	2 (1.1%)
											脂肪酶升高	18 (10.3%)	5 (2.9%)

资料来源: 维立志博官网, 信达证券研发中心

2.3 LBL-024: 全面革新肺外神经内分泌癌治疗面貌

神经内分泌癌(NEC)是一种低分化的神经内分泌肿瘤,具有侵袭性强、早期转移和频繁复发的临床特点。其发病呈现增长趋势,全球范围内可分为两大类:肺外神经内分泌癌和小细胞肺癌(SCLC)。肺外神经内分泌癌的发病率从2019年的48.2千例上升至2024年的65.2千例,弗若斯特沙利文预计到2030年将达到81.2千例。小细胞肺癌作为神经内分泌癌的一种,占所有肺癌病例的15%,其发病率从2019年的341.9千例增至2024年的393.7千例,预计2030年将达到461.3千例。这两类共同构成了神经内分泌肿瘤的重要疾病负担。

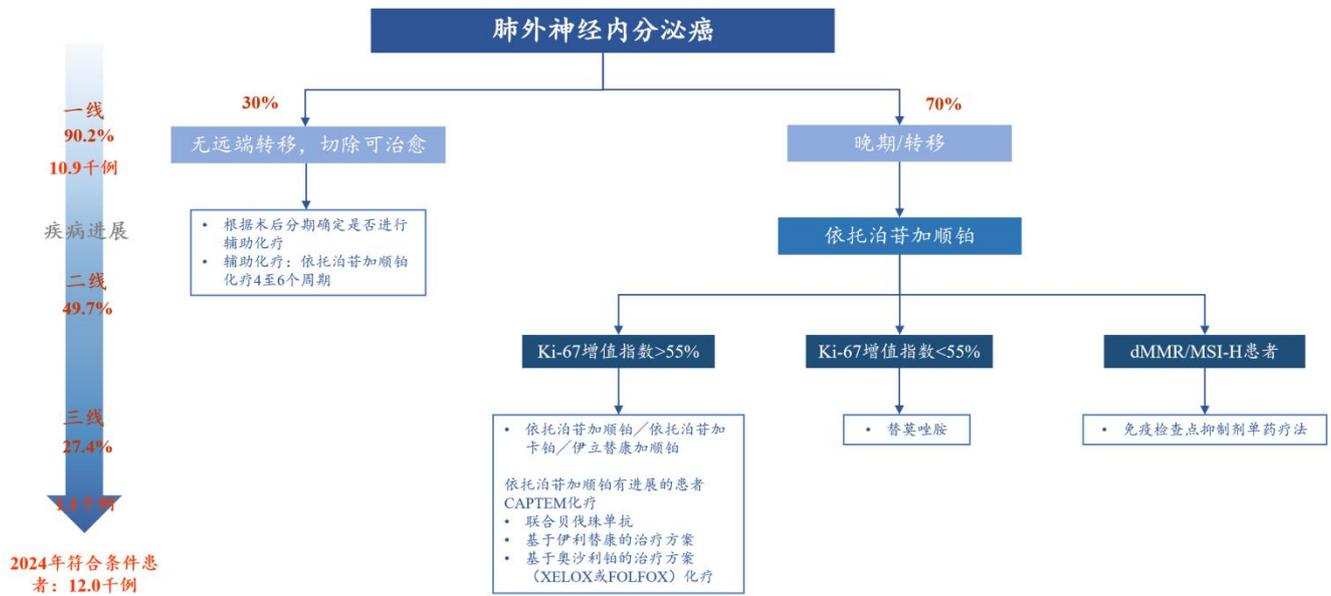
目前,针对神经内分泌癌,尤其是肺外神经内分泌癌,尚缺乏获批的有效治疗药物,存在巨大未满足的临床需求。小细胞肺癌虽已有PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗用于一线及后线治疗,但疗效有限且耐药问题突出,患者预后普遍较差:局限期、扩散期和复发性/难治性疾病的中位总生存期(mOS)分别仅为15-20个月、8-13个月和4-5个月。因此,神经内分泌肿瘤整体上呈现发病率持续上升、有效治疗手段匮乏、患者生存预后不佳的严峻形势。

图32: 2019-2030E 全球肺外神经内分泌癌的过往(千例)及预测发病率(%)


资料来源: 国际癌症研究机构, 弗若斯特沙利文分析, 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

铂类联合化疗是晚期神经内分泌癌一线标准疗法,但因肾毒性及耐药性问题限制了其临床应用,就肺外神经内分泌癌而言,一线多采用铂/依托泊苷联合治疗方案。二线治疗基于Ki-67分层:高表达(>55%)者选用CAPTEM或奥沙利铂方案(XELOX/FOLFOX),低表达(<55%)者约30%受益于替莫唑胺单药。dMMR/MSI-H亚群(5%-10%)适用免疫检查点抑制剂,形成中国临床治疗的核心范式。针对二线治疗失败的神经内分泌癌患者,CSCO指南及NCCN指南目前均无任何系统治疗方案推荐。

图33: 肺外神经内分泌癌国内治疗指南



注: 就二线治疗失败的患者而言,CSCO指南及NCCN指南均无任何系统治疗方案推荐

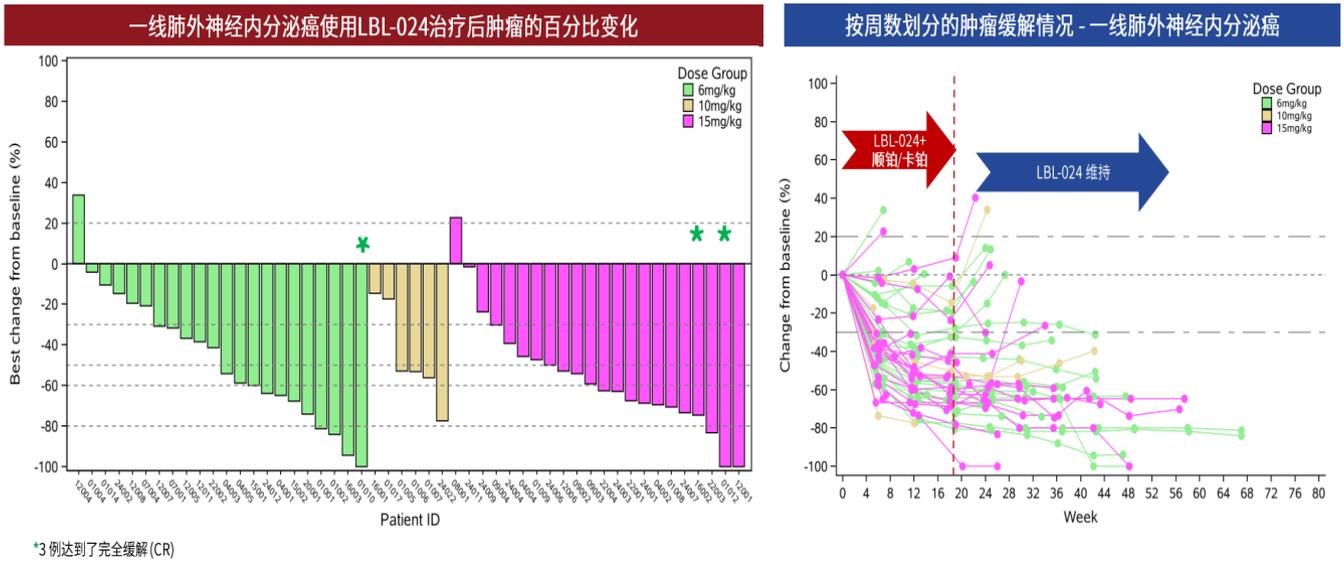
资料来源: CSCO, 弗若斯特沙利文分析, 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

一线标准疗法失败的晚期神经内分泌癌患者预后不良,治疗方案非常有限,FOLFIRI等二线化疗客观缓解率仅18.3%,二线晚期神经内分泌癌患者中仅有少数对PD-1/PD-L1抑制剂有积极响应且单药疗效有限,只能短暂控制病情。相较之下,联合治疗或双特异性抗体策略更具潜力,其中靶向4-1BB/PD-L1的双抗通过共刺激T细胞活化并阻断免疫抑制通路,可协同增强抗肿瘤免疫应答,尤其对低分化及低SSTR表达肿瘤展现出突破传统肽受体介导治疗局限的潜力,为这类难治性肿瘤提供了定制化治疗新方向。

LBL-024 联合化疗一线治疗肺外神经内分泌癌表现出了“Best-in-Class”竞争力。截止2025年6月5日,LBL-024联合依托泊苷及铂类化疗一线治疗肺外神经内分泌癌(EP-NEC)的临床Ib/II期临床试验,从有效性来看:52例可评估患者中3例CR,36例PR,9例SD,所有剂量组的ORR和疾病控制率DCR分别达到75.0%(39/52)和92.3%(48/52)。分剂量组来看,在6mg/kg、10mg/kg和15mg/kg剂量组的ORR分别达到72.7%(16/22)、66.7%(4/6)和79.2%(19/24),在II期剂量优化阶段15mg/kg剂量组的ORR更是达到令人振奋的83.3%。在所有疗效可评估的患者中,57.7%(30/52)出现肿瘤缩小超过50%患者在化疗后持续获益,其中3例患者的无进展生存期(PFS)超过12个月,1例超过15个月。目前PFS数据尚未成熟,但在三个剂量组中均观察到延长趋势。

从安全性来看:Ib期剂量递增阶段,未观察到剂量限制性毒性,也未达到最大耐受剂量。15mg/kg剂量治疗的26名患者,不良事件发生率与6mg/kg剂量组观察到的情况相当。患者治疗期间发生率≥10%的不良事件大多为轻度至中度(1至2级),尚未现意外安全信号。最常见的治疗不良事件为血液学毒性及恶心,这与依托泊苷加顺铂/依托泊苷加卡铂化疗相当。

图34: LBL-024 联合化疗一线肺外神经内分泌癌 Ib/II 试验展现出良好的安全性和初步疗效



资料来源: 维立志博招商网, 信达证券研发中心

从表 6 我们可以看到, K 药联合化疗并没有在晚期肺外神经内分泌癌一线治疗中相比化疗取得优势, 目前晚期肺外神经内分泌癌一线治疗的 ORR 不超过 50%, mPFS 不超过 9 个月, 这一疗效相比于 LBL-024 目前已取得的治疗效果明显相形见绌, 我们认为 LBL-024 有望革新晚期肺外神经内分泌癌一线治疗。这些令人鼓舞的疗效结果, 加之良好的安全性特征, 支持启动一项关键 III 期临床试验一比较 LBL-024 联合 EP/EC 方案与安慰剂联合 EP/EC 方案作为肺外神经内分泌癌一线治疗。

表6: LBL-024 联合依托泊苷及铂类化疗一线治疗肺外神经内分泌癌具有“Best-in-Class”竞争力

	治疗手段	研究类型	适应症	可评估患者人数	ORR (%)	DCR (%)	中位无进展生存期 (月)	中位总生存期 (月)	中位缓解持续时间 (月)
LBL-024	LBL-024联合依托泊苷+顺铂(EP) 或依托泊苷+卡铂(EC)	Ib/II期	一线肺外神经内分泌癌	52	75.0% (39/52)	92.3% (48/52)	NR	NR	—
	依托泊苷+顺铂(EP)	回顾性	分化不良的神经内分泌癌	41	41.5%	75.5%	8.9	15.0	9.2
		回顾性	肝胆道/胰腺分化不良的神经内分泌癌	21	14%	62%	1.8	5.8	—
	依托泊苷+卡铂(EC)	回顾性	肺外分化不良的神经内分泌癌	106	47.9%	74.5%	6.0	11.5	—
	伊立替康+顺铂(IP)	回顾性	食管分化不良的神经内分泌癌	12	50%	67%	4.0	12.6	—
		回顾性	消化系统晚期神经内分泌癌	160	50%	—	5.2	13.0	—
帕博利珠单抗	可瑞达+依托泊苷+卡铂/顺铂; 或 化疗可瑞达+多西他赛+卡铂	Ib期	去势抵抗性前列腺腺小细胞神经内分泌癌	7	43%	—	43% 12个月	71% 12个月	—
ZG005	ZG005联合依托泊苷及顺铂 (EP)	I/II期	一线晚期神经内分泌癌	7 (ZG005 10mg/kg组)	43%	86%	—	—	—
				20 (ZG005 20mg/kg组)	65%	100%	—	—	
				9 (化疗单药)	33%	100%	—	—	

资料来源: 维立志博, 泽璟制药, 信达证券研发中心

LBL-024 单药治疗有望填补肺外神经内分泌癌末线治疗的空白。针对二线治疗失败的神经内分泌癌患者, CSCO 指南及 NCCN 指南目前均无任何系统治疗方案推荐。鉴于良好的竞争格局、LBL-024 卓越的治疗效果, 2024 年 4 月 30 日 LBL-024 获中国国家药品监督管理局 (NMPA) 药品审评中心 (CDE) 批准开展针对末线肺外神经内分泌癌的单臂关键注册临床研究, 2024 年 10 月 9 日, LBL-024 获中国国家药品监督管理局 (NMPA) 药品审评中心 (CDE) 突破性治疗药物认定, 用于单药治疗既往接受过二线及以上化疗后进展的晚期肺外神经内分泌癌 (EP-NEC) 患者。无独有偶, 2024 年 11 月 22 日 LBL-024 获美国食品药品监督管理局

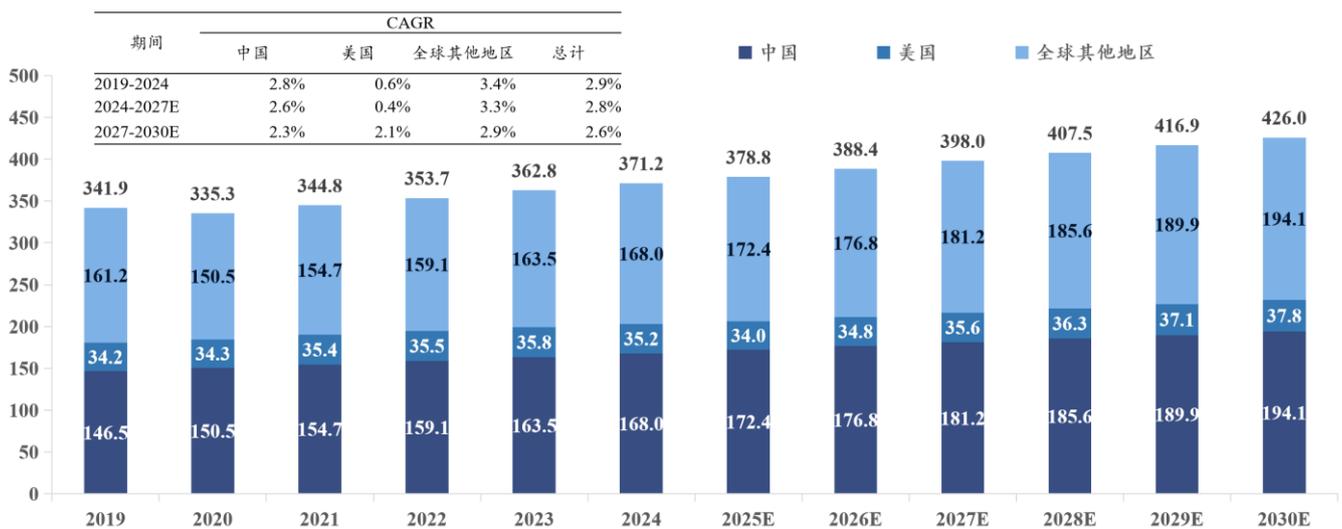
督管理局（FDA）授予的孤儿药资格认定（Orphan Drug Designation, ODD），用于治疗神经内分泌癌。截止 2025 年 6 月 3 日，17 名可评估的 3L+ 的肺外神经内分泌癌患者 CR=5.9%，PR=23.5%，ORR=29.4%，SD=17.6%，DCR=47.1%。

2025 年 8 月 14 日，维立志博宣布 LBL-024 单臂关键注册临床研究已完成全部受试者入组（CTR20213023），这是全球首个单药免疫治疗肺外神经内分泌癌（EP-NEC）的注册临床研究，LBL-024 亦是全球首个进入注册性临床研究的 4-1BB 分子，该试验由北京大学肿瘤医院沈琳教授牵头，全国多家医院共同参与。本次关键临床试验提前数月完成入组目标，不仅加速了临床开发进程，更体现了临床专家对研究策略和数据的高度认可，公司计划 2026 年三季度前提交三线以上肺外神经内分泌癌的 BLA 申请。

2.4 LBL-024：小细胞肺癌治疗领域的有力竞争者

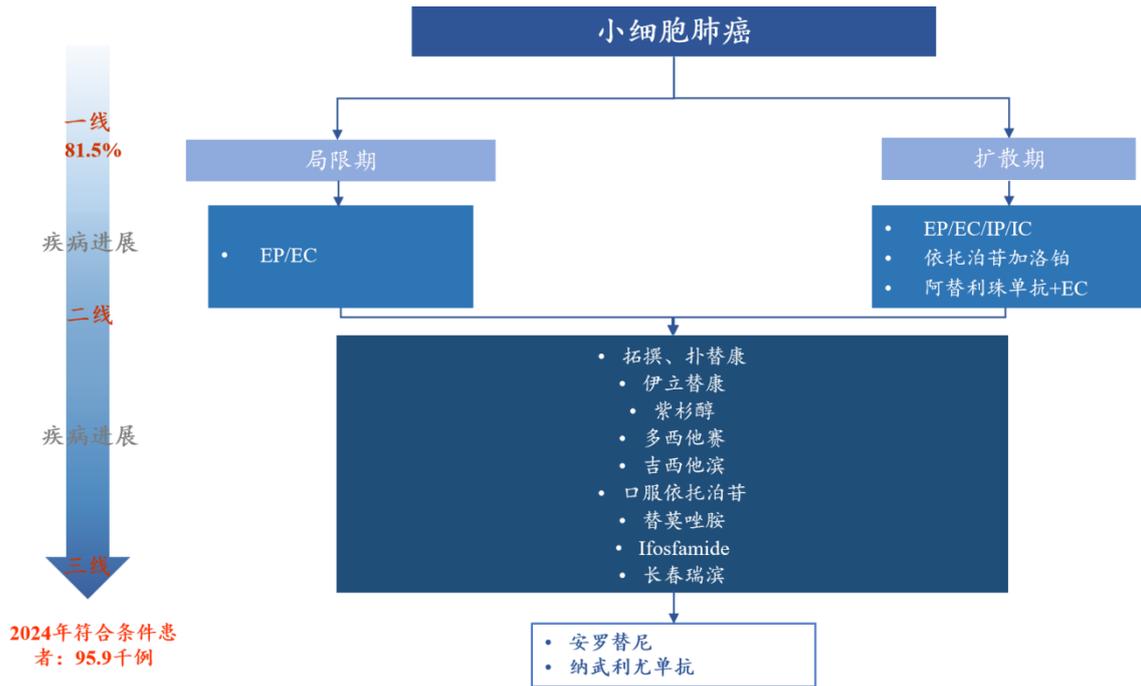
小细胞肺癌（SCLC）是一种侵袭性神经内分泌癌，占肺癌的 15%，常见于重度吸烟者。其特点是生长快、转移性强、死亡率高。全球发病率呈上升趋势，从 2019 年的 34.19 万例增至 2024 年的 39.37 万例，预计 2030 年将达 46.13 万例。超过 90% 的晚期患者会接受一线治疗。

图35: 2019-2030E 全球小细胞肺癌过往（千例）及预测发病率（%）



资料来源：国际癌症研究机构，弗若斯特沙利文分析，维立志博招股说明书，信达证券研发中心

小细胞肺癌通常无症状且发展迅速，多数患者确诊时已是晚期（扩散期）。其高度异质性和缺乏可操作的驱动基因使靶向治疗困难。“依托泊苷+铂类+阿替利珠单抗”等化疗方式仍是扩散期标准一线疗法，但多数患者最终因耐药复发。复发后可用二/三线药物，如拓扑替康、纳武利尤单抗等。约 70-80% 患者符合一线联合治疗条件，20-30% 符合后线单药或联合治疗条件。

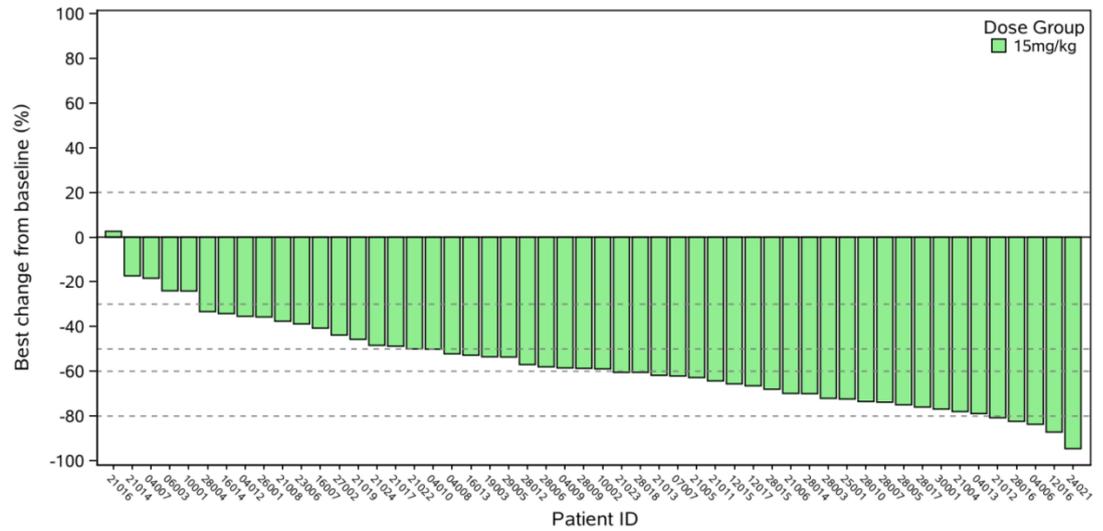
图36: 小细胞肺癌国内治疗指南


注: IC = 伊立替康加卡铂; IP = 伊立替康加顺铂; EC = 依托泊苷加卡铂; EP = 依托泊苷加顺铂

资料来源: CSCO, 弗若斯特沙利文分析, 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

尽管近年推荐 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗用于一线/后线治疗扩散期 SCLC, 但效果不佳, 患者易产生原发或获得性耐药, 且获批二线药物有限。患者预后普遍差, 局限期中位总生存期 15-20 个月, 扩散期仅 8-13 个月, 复发/难治性更差 (4-5 个月)。现有治疗局限性凸显了对更有效疗法 (如双特异性抗体) 的迫切需求。靶向 4-1BB 和 PD-L1 的组合策略前景良好, 旨在增强免疫应答、克服免疫逃逸、维持抗肿瘤反应、降低耐药性并提高疗效。

截至 2025 年 6 月 5 日, 在 LBL-024 联合依托泊苷及铂类化疗一线治疗小细胞肺癌 II 期试验中, 52 名可评估患者中, ORR 为 86.5% (45/52) 及 DCR 为 96.2% (50/52), 相比与标准疗法 PD-(L)1 抗体联合化疗以及目前其他在研疗法, LBL-024 表现出了 “Best-in-class” 竞争力。

图37: 一线小细胞肺癌使用 LBL-024 治疗后肿瘤的百分比变化


资料来源: 维立志博官网, 信达证券研发中心

表7: LBL-024 一线治疗 ES-SCLC 具有“Best-in-Class”竞争力

药物名称	LBL-024	Tifcemalimab+特瑞普利单抗	BNT327	斯普利单抗	ZKAB001	替雷利珠单抗	阿替利珠单抗	度伐利尤单抗	阿得贝利单抗	特瑞普利单抗	贝莫苏拜单抗			
作用机制	PD-L1/4-1BB双抗	BTLA单抗+PD-1单抗	PD-L1/VEGF-A双抗	PD-1单抗	PD-L1单抗	PD-1单抗	PD-L1单抗	PD-L1单抗	PD-L1单抗	PD-1单抗	PD-L1单抗			
研发企业	维立志博	君实生物	BioNTech	复宏汉霖	李氏大药厂	百济神州	罗氏	阿斯利康	恒瑞医药	君实生物	正大天晴			
治疗方案	LBL-024+依托泊苷+卡铂	Tifcemalimab+特瑞普利单抗+依托泊苷+卡铂或顺铂	BNT327+依托泊苷+卡铂	斯普利单抗+依托泊苷+卡铂	ZKAB001+依托泊苷+卡铂	替雷利珠单抗+依托泊苷+卡铂/顺铂	阿替利珠单抗+依托泊苷+卡铂	度伐利尤单抗+依托泊苷+卡铂/顺铂	阿得贝利单抗+依托泊苷+卡铂	特瑞普利单抗+依托泊苷+卡铂/顺铂	贝莫苏拜单抗+安罗替尼+依托泊苷+卡铂			
对照组	/	/	/	安慰剂+依托泊苷+卡铂	安慰剂+依托泊苷+卡铂	安慰剂+依托泊苷+卡铂/顺铂	安慰剂+依托泊苷+卡铂	依托泊苷+卡铂/顺铂	安慰剂+依托泊苷+卡铂	安慰剂+依托泊苷+卡铂/顺铂	依托泊苷+卡铂			
临床研究阶段	临床2期	临床Ib/II期	临床2期	临床3期(中国获批上市)	临床3期(中国获批)	临床3期(中国获批)	临床3期(美国/日本获批)	临床3期(美国/日本获批)	临床3期(中国获批)	临床3期(中国获批)	临床3期(中国获批)			
数据来源	2025年半年报	2025 WCLC	2025 WCLC	2025 Cancer Commun (Lond)	2025 Signal Transduct Target Ther	2023 WCLC	2018 NEJM	2022 上市技术审评报告	2022 lancet oncology	2025 JAMA Oncology	2024 nature medicine			
截止时间	2025年6月5日	2025年6月27日	2025年8月7日	2022/6/13	2023年10月13日	2023年4月19日	2018年4月24日	2020年1月27日	2021年10月8日	2023年4月20日	2022年5月14日			
可评估患者人数/人	China (53)	China (43)	Global (38)	Global (389) Asia (262) non-Asia (127)	China (248)	China (227)	Global (201)	Global (265) China (110)	China (230)	China (223)	China (246)			
ORR	86.50%	86.00%	总的ORR=76.3%: cORR=85% 20mg Q3W; eORR=66.7% 30mg Q3W	68.90%	/	75.50%	68%	60.20%	78.70%	67.90%	70.40%	78%	0.813	
CR	0	0	/	1.50%	/	/	0	0.44%	2.50%	2.60%	1.50%	3%	0.90%	1.20%
PR	86.50%	86.00%	/	67.40%	/	/	75.50%	68%	57.70%	67.40%	77.10%	80.10%	80.10%	
mDOR (月)	/	5.5	NR	6.5	/	/	4.44	4.3	4.2	5.1	5.1	5.6	5.3	5.8
mPFS (月)	/	5.7	总的mPFS=6.8月; mPFS=6.3月 20mg Q3W; mPFS=7月 30mg Q3W	5.8	6.1	5.7	5.55	4.7	5.2	5.1	4.9	5.8	5.8	6.9
mOS (月)	/	17.9	/	15.8	15.9	15.6	13.9	15.5	12.3	13	14.4	15.3	14.6	17.8
≥3级 TRAE	/	/	/	34.20%	/	/	80.30%	85%	58.10%	/	/	86%	/	93.10%
≥3级 TEAE	/	/	13.95%	83.30%	/	/	83.90%	89%	/	/	/	89.60%	/	94.30%
SAE	/	/	/	37.50%	/	/	42.20%	/	37.40%	30.90%	36.10%	/	50%	54.90%

资料来源: 维立志博官网, 君实医学微信公众号, BionTech, Ying Cheng 等, 《First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial》, Zhiwei Chen 等, 《A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of Socazolimab or placebo combined with carboplatin and etoposide in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer》, Ying Cheng 等, 《Tislelizumab Plus Platinum and Etoposide Versus Placebo Plus Platinum and Etoposide as First-Line Treatment for Extensive-Stage SCLC (RATIONALE-312): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 3 Clinical Trial》, Leora Horn 等, 《First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer》, 医药魔方, Ying Cheng 等《Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial》, 信达证券研发中心

2.5 LBL-024: 具备成为二代 IO 基石药物的潜力

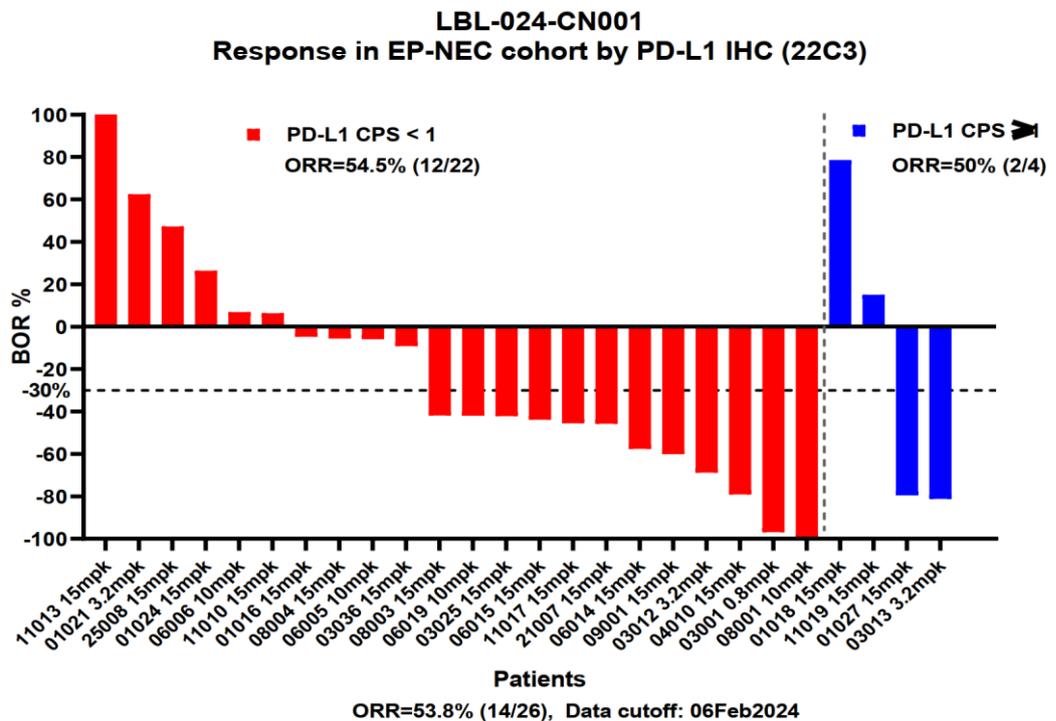
从生物学原理上来讲：PD-L1 本身是一种泛癌种靶点，4-1BB 可以诱导 T 细胞的增殖、分化及细胞因子的产生。LBL-024 通过阻断 PD-1/PD-L1 免疫抑制通路，并在肿瘤微环境中有条件地激活 4-1BB 共刺激通路从而发挥双重功能以增强抗肿瘤免疫应答，因而它有望将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”并克服免疫耐药，这决定了 LBL-024 本身就是一种泛癌种 IO 基石药物。

临床前研究显示：LBL-024 在细胞实验体系中展现出比 PD-1/L1 单抗更强地活化 T 细胞诱导 IL-2 释放，在 PD-1/L1 敏感性及抗药性小鼠模型中展现出比 PD-1/L1 单抗更强的抗肿瘤活性。

已有的临床研究显示：一方面 LBL-024 对 PD-1/L1 单抗有效的癌种（如小细胞肺癌 SCLC）展现出了更优的杀伤效果，另一方面 LBL-024 对于 PD-1/L1 单抗无效的冷肿瘤（如肺外神经内分泌癌 EP-NEC）展现出了良好地抗肿瘤活性而且安全性与 PD-1/L1 单抗相当。除了 SCLC、EP-NEC 之外，LBL-24 单药治疗胆道癌的临床 I/II 试验中，25 名可评估的患者中，1 例达到 CR（缓解持续时间为 100 周）。此外，临床研究发现：无论肿瘤组织 PD-L1 表达情况如何均可从 LBL-024 获益。

2024 年 ASCO 会议发布的 LBL-024-CN001 试验的结果显示：47 例肺外神经内分泌癌（EP-NEC）患者中，26 例经中心实验室检测发现肿瘤组织中 PD-L1 表达，并至少接受过一次肿瘤评估。在 PD-L1 阳性（CPS \geq 1）的 4 名患者中 ORR=50%，在 PD-L1 阴性（CPS<1）的 22 名患者中 ORR=54.5%，关于肿瘤组织中 4-1BB 和 CD8⁺T 细胞的转化研究正在进行。

图38: LBL-024 发挥抗肿瘤活性不依赖于肿瘤组织 PD-L1 表达水平



资料来源：维立志博生物科技微信公众号，2024 ASCO，信达证券研发中心

维立志博已于 2024 年 9 月获得 NMPA 的 IND 批准，可进行 LBL-024 联合标准疗法治疗一线胆道癌、食管鳞状细胞癌、肝细胞癌、胃癌、一线/二线非小细胞肺癌及其他实体癌的 II 期试验。公司已于 2025 年 7 月启动一线/二线非小细胞肺癌 II 期试验患者入组，2025 年 9 月 12 日公司宣布，LBL-024 单药或联合用药治疗一线晚期黑色素瘤的 Ib/II 期临床研究

(NCT07099430) 首例患者已完成入组。

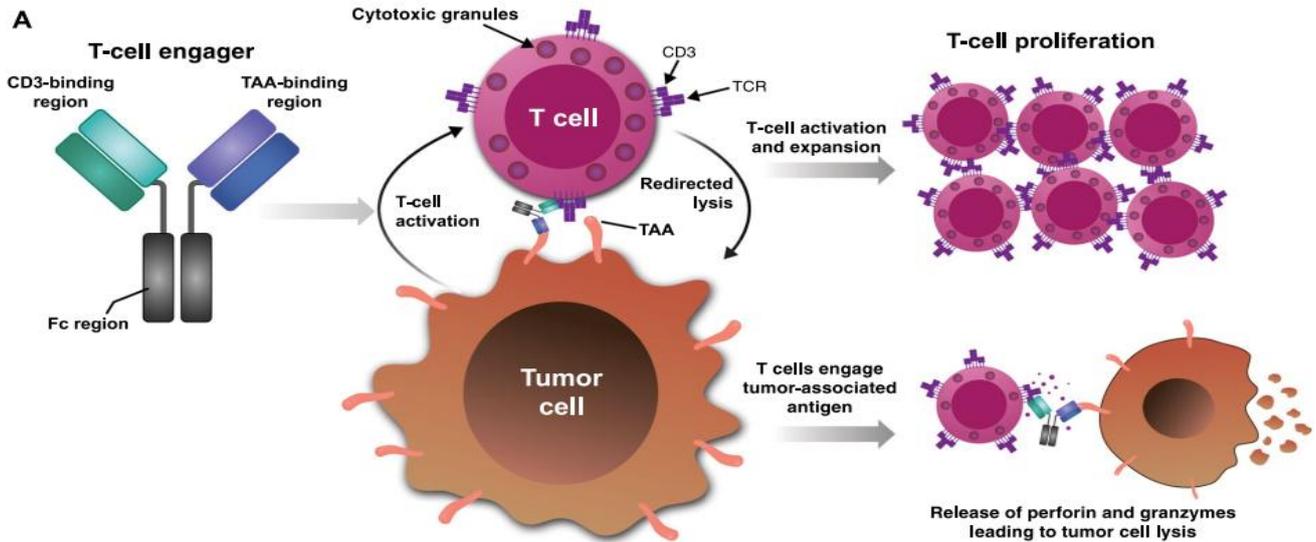
三、LBL-034：全球首款处于临床开发阶段基于空间位阻思路设计的高效低毒 TCE

3.1 TCE 掀起了实体瘤和自身免疫疾病革命

双特异性抗体通过同时结合两个不同靶点，显著提升了靶向免疫治疗的特异性和功效，其核心应用之一是设计 T 细胞衔接器，这类生物制剂能高精度地将免疫细胞定向至病变细胞：一个臂结合病变细胞表面的靶抗原，另一个臂结合 T 细胞上的 CD3 分子，从而直接连接并激活 T 细胞进行精准杀伤，同时减少脱靶毒性。相比放化疗等传统疗法缺乏特异性，T 细胞衔接器在免疫肿瘤学领域能选择性清除肿瘤并保护健康组织；在自身免疫疾病领域则通过选择性耗竭致病性 B 细胞/浆细胞来重置免疫系统，提供优于传统免疫抑制剂的靶向干预。该技术的持续发展正推动肿瘤学和自身免疫学等领域的治疗创新，其结构优化、安全性提升和临床拓展对下一代免疫疗法至关重要。

T 细胞衔接器 (T-cell engagers, TCE) 分子采用双特异性结构。这种结构通过同时桥接肿瘤细胞和 T 细胞，促进免疫突触形成，激活 T 细胞释放穿孔素、颗粒酶等效应分子诱导肿瘤细胞凋亡。该机制绕过了对主要组织相容性复合体 (MHC) 呈递的依赖，即使在低抗原密度或缺乏 MHC 的肿瘤中也能有效启动 T 细胞免疫反应，其激活阈值低于裸单抗或抗体-药物偶联物。CD3 作为 TCR-CD3 复合物的核心信号转导组件 (由 ϵ 、 γ 、 δ 、 ζ 链构成)，在 T 细胞激活中起关键作用，使 T 细胞衔接器能无视 T 细胞原始抗原特异性，将其重定向至癌细胞，凸显其在癌症免疫治疗中的精准性和应用潜力。

T 细胞衔接器在免疫系统框架充当分子桥梁。通过增强 T 细胞对疾病靶点的识别与激活、优化 T 细胞激活阈值并减轻过度炎症反应，微调适应性免疫反应同时利用先天性免疫监视，成为精准医疗的变革性模式。在肿瘤治疗中，其通过结合双靶点特异性与免疫激活，同时利用直接细胞毒机制和 Fc 介导的免疫调节，为肿瘤清除提供变革性方法，是下一代癌症治疗的基石，持续创新正拓宽其临床应用范围。

图39: T 细胞衔接器在癌症治疗中的作用机制


资料来源: Charles M. Rudin 等, 《Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer》, 信达证券研发中心

目前全球范围内已有超过十款 T 细胞衔接器药物获批上市。自 2022 年起该领域进入密集收获期, 多款药物接连在欧美日主要市场获批, 2025 年仍有新药 (Linvoseltamab) 持续进入市场, 但适应症主要集中在血液瘤领域。

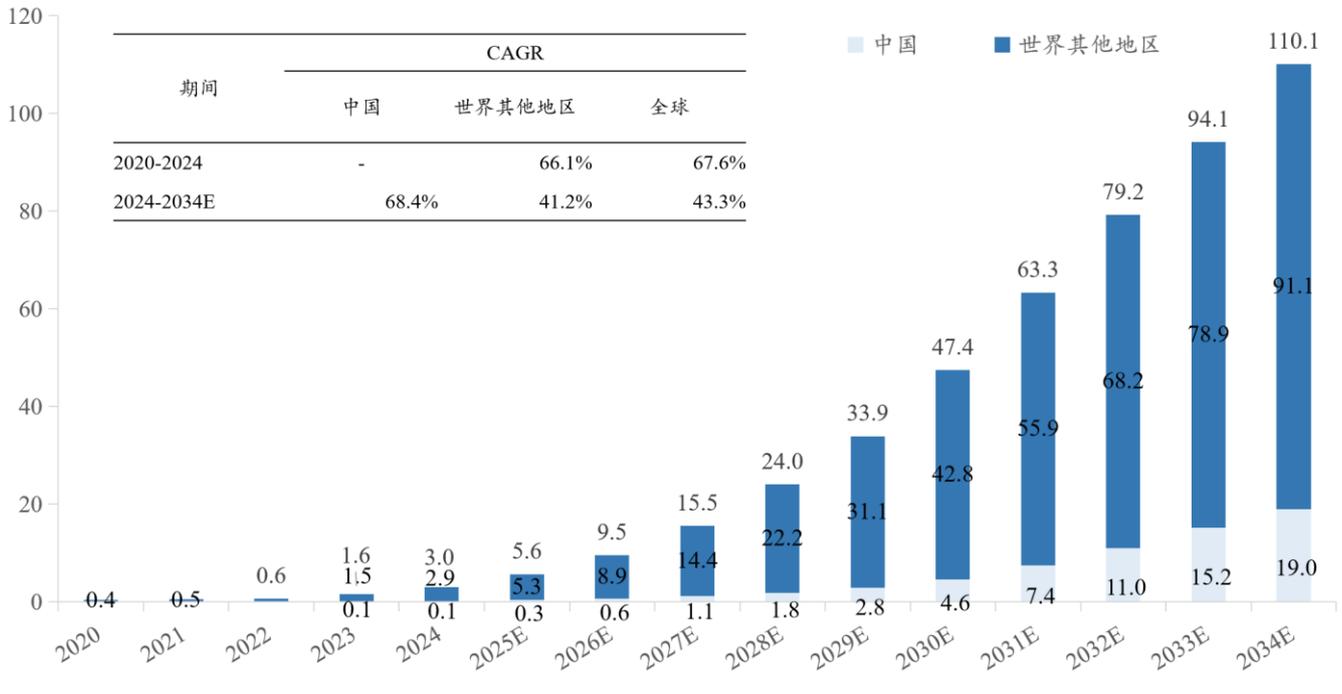
表8: 全球已获批上市 T 细胞衔接器 (截至 2025 年 7 月 18 日)

公司	药物	靶点	获批时间及地区	获批适应症
Trion Pharma/ Fresenius	Catumaxomab (卡索单抗)	EpCAM × CD3ε	2009 EU Withdrawn 2017	恶性腹水
Amgen	Blinatumomab (贝林妥单抗)	CD19 × CD3ε	2014 United States/EU, Japan	急性淋巴细胞白血病
Immunocore	Tebentafusp	gp100-HLA- A*02:01 × CD3ε	2022 United States/EU	葡萄膜黑色素瘤
Roche group	Mosunetuzumab (莫苏奈单抗)	CD20 × CD3ε	2022 United States/EU	复发/难治性滤泡性淋巴瘤
J&J	Teclistamab (特立妥单抗)	BCMA × CD3ε	2022 United States/EU	复发/难治性多发性骨髓瘤
Roche group	Glofitamab (格菲妥单抗)	CD20 × CD3ε	2023 United States/EU	复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤
Genmab, Abbvie	Epcoritamab (艾可瑞妥单抗)	CD20 × CD3ε	2023 United States/EU, Japan	治疗复发/难治性DLBCL
J&J	Talquetamab (塔奎托单抗)	GPRC5D × CD3ε	2023 United States/EU	复发/难治性多发性骨髓瘤
Pfizer	Elranatamab (埃纳妥单抗)	BCMA × CD3ε	2023 United States/EU	复发/难治性多发性骨髓瘤
Amgen	Tarlatamab (塔拉妥单抗)	DLL3 × CD3ε	2024 United States	广泛期小细胞肺癌
Regeneron Pharmaceuticals	Odronextamab (奥尼妥单抗)	CD20 × CD3ε	2024 EU	复发性/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤
Regeneron Pharmaceuticals	Linvoseltamab (利伏赛坦单抗)	BCMA × CD3ε	2025 United States/EU	多发性骨髓瘤

资料来源: 医药魔方, 信达证券研发中心

在全球范围内，T 细胞衔接器药物市场经历了快速扩张，从 2020 年的 4 亿美元增至 2024 年的 30 亿美元，弗若斯特沙利文预计 2034 年将达到 1,101 亿美元，2024 年至 2034 年的年复合增长率为 43.4%。

图40: 2020-2034E 全球及中国 T 细胞衔接器双特异性抗体药物市场（十亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文，岸迈生物招股说明书，信达证券研发中心

尽管过去十年间 T 细胞衔接器在血液瘤领域大放光彩，但由于抗药抗体（ADA）、On-target off-tumor（非肿瘤靶向毒性）、实体瘤抑制性的肿瘤微环境以及实体瘤微环境中（TME）中效应细胞的数量少等原因导致其攻克实体瘤面临巨大挑战。但过去两年多随着安进公司 DLL3 TCE 双抗 AMG757 在实体瘤-小细胞肺癌领域的成功以及强生公司 BCMA TCE 双抗特立妥单抗等多款 TCE 双抗在针对包括系统性红斑狼疮（SLE）在内的多种自身免疫疾病的 IIT 试验中取得初步惊艳临床结果，彻底打开了 TCE 的应用场景，使其拓展到市场空间更为庞大的实体瘤和自身免疫疾病领域成为可能。

TCE 掀起了实体瘤革命。长期以来，小细胞肺癌（SCLC）后线治疗无有效治疗手段，主要是化疗或小分子 TKI，直到安进的 CD3/DLL3 TCE 双抗 AMG757 出现以后彻底改变了这一局面。AMG757 是基于安进第二代的 TCE 技术平台—HLE BiTE 开发的靶向 SCLC 细胞上的 Notch 配体 DLL3 以及 T 细胞上 CD3 复合物的双特异性 T 细胞接合器（bispecific T-cell engager, BiTE）。它是一种半衰期延长的 BiTE 分子，旨在与 SCLC 细胞上的 DLL3 和 T 细胞上的 CD3 结合，加强两者的相互作用并引起 T 细胞活化和肿瘤细胞裂解。2023 年 ESMO 会议安进公布了 AMG757 单药后线治疗 SCLC 的临床 II 期 DeLLphi-301 试验的结果，在接受治疗并评估的患者中，10 mg 组的中位随访时间为 10.6 个月，100 mg 组为 10.3 个月。从有效性角度来看，10mg 剂量组，ORR 为 40%，其中 CR 为 1%，PR 为 39%，DCR 为 70%，mDoR 为 9.7 个月，mPFS 和 mOS 分别为 4.9 个月和 14.3 个月。100mg 剂量组，ORR 为 32%，其中 CR 为 8%，PR 为 24%，DCR 为 62.5%，mDoR 未达到，mPFS 和 mOS 分别为 3.9 个月和未达到。从安全性角度来看，与 1 期临床试验相比，未观察到新的安全性信号。最常见不良事件包括细胞因子释放综合征、疲劳、发热、味觉障碍、食欲下降、肌肉骨骼疼痛、便秘、贫血和恶心。10 mg 组剂量组 3 级及以上细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征发生率均显著低于 100 mg。

表9: AMG757 相比与标准疗法显著提高了后线 SCLC 的治疗效果

药物	拓扑替康		安罗替尼	AMG757	
	静脉	口服		试验组1 (10mg)	试验组2 (100mg)
企业			正大天晴		安进
药物模态			小分子	DLL3/CD3 双抗	
患者基线	一线治疗失败		二线治疗失败	中位治疗线数为2	
研究阶段	II期			II期	
数据发布时间				2023ESMO	
疗效分析集			119	100	88
ORR	18.30%	21.90%	4.90%	40.00%	32.00%
CR				1.00%	8.00%
PR				39.00%	24.00%
SD				30.00%	30.70%
PD				20.00%	14.80%
mPFS/月			4.1	4.9(95%CI,2.9-6.7)	3.9(95%CI,2.6-4.4)
mOS/月	33周	35周	7.3	14.3(95%CI,10.8-NE)	NE(95%CI,12.4-NE)
DCR			71.60%	70.0%(95%CI,60.0-79)	62.5%(95%CI,52-73)
mDoR				9.7(95%CI,2.7-20.7)	NE(95%CI,6.6-NE)
3级及以上CRS				0.00%	6.00%
3级及以上ICANS (免疫效应细胞相关神经毒性综合征)				0.00%	4.60%

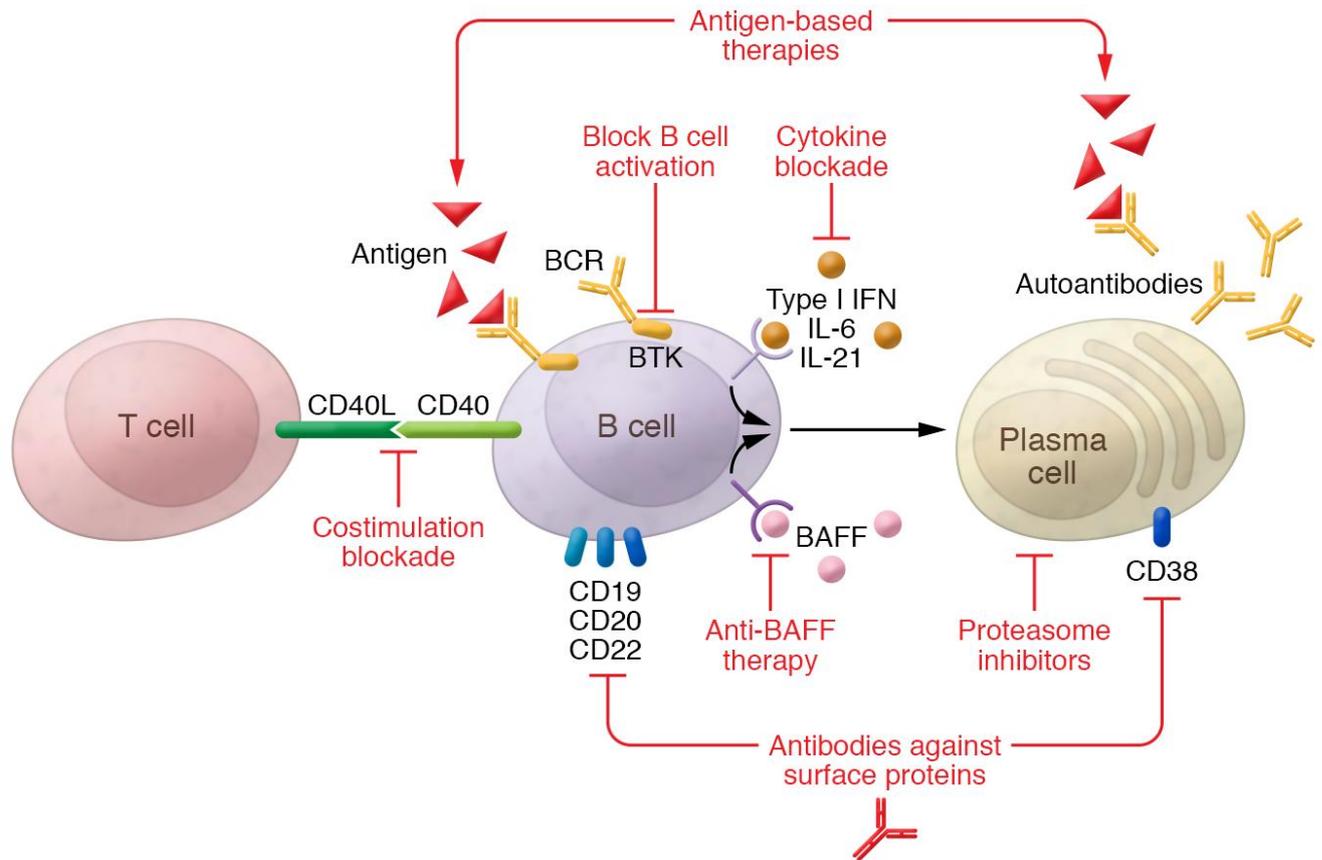
资料来源：长治市人民医院肿瘤中心微信公众号，2025 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南，Ying Cheng 等《Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 2 study》，M.-J. Ahn 等《Tarlatab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer》，信达证券研发中心

AMG757 针对末线 SCLC 的临床数据大幅好于原有标准疗法，尤其是评估肿瘤治疗效果的金标准 mOS 已翻倍，把 SCLC 的治疗带入了一个全新的时代，作为全球首个在实体瘤领域取得成功的 TCE 抗体，AMG757 充分展现了 TCE 对实体瘤的治疗潜力和治疗优势。2023 年 12 月 13 日，其 BLA 申请获 FDA 受理并获优先审评资格，用于治疗在铂类化疗期间或之后疾病进展的晚期小细胞肺癌成年患者的治疗，并在 2024 年 5 月 16 日获 FDA 加速批准上市，用于治疗广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）。

AMG757 的成功具有标志性意义，但其作用的靶点 DLL3 本身是相对“干净”的靶点，可开发的适应症如小细胞肺癌、神经内分泌瘤等都是相对较小的适应症，如何开发泛癌种靶点但又避免细胞因子风暴所带来的安全性挑战成为当下 TCE 实体瘤开发的重要挑战。为了解决这一重大难题，我们看到了以 Janux Therapeutics、Cytomx Therapeutics 等公司为代表提出了掩蔽肽 TCE 技术路线；以维立志博为代表提出了空间位阻 TCE 技术路线，这两种技术路线目前都处于早期研发阶段，维立志博基于该技术路线设计的 LBL-034（CD3/GPRC5D 双抗）初步结果亮眼，值得期待。

TCE 掀起了自免免疫疾病革命。以常见的自免免疫疾病系统性红斑狼疮（SLE）为例，常见的作用机制有靶向 B 淋巴细胞的如 CD20、CD22、BAFF、Blys 和 APRIL；靶向 T 淋巴细胞共刺激分子的如 CD80、CD40L；靶向浆母细胞的如 CD38；靶向细胞因子的如 IL6、IL-17A、IL-23；靶向细胞内信号通路的如 TNFR、TLR7/8、JAK1/2 等，上述机制已经有多款药物成功获批用于 SLE 的临床治疗。然而，这些治疗手段仍然存在较大的局限性，只是减少了疾病活动和预防了并发症，还有很多患者无法得到病情缓解，原因就在于这些手段难以完全清除机体组织中异常成熟和激活的 B 细胞。

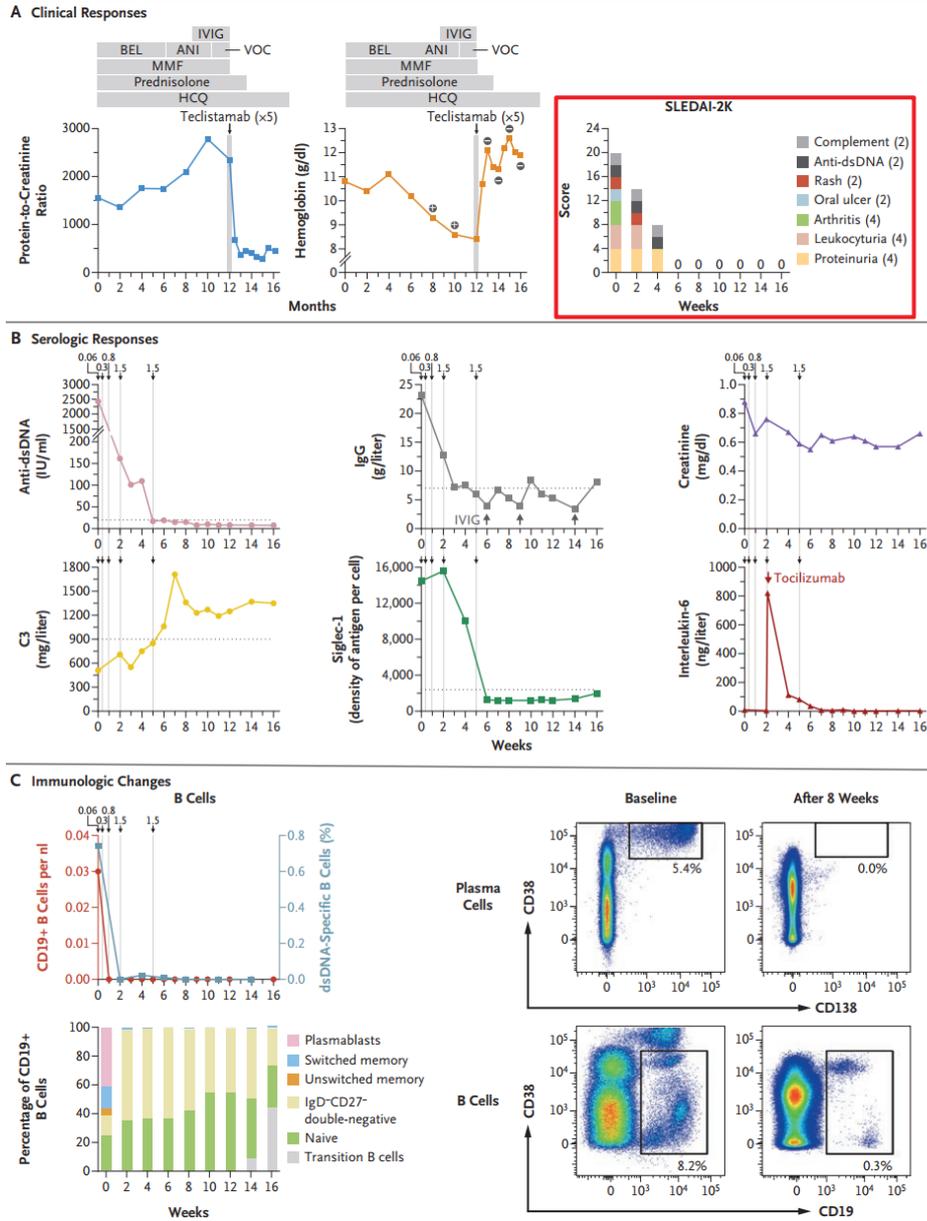
图41: 现有常见 SLE 治疗策略



资料来源: Atisha-Fregoso Y 等, 《Meant to B: B cells as a therapeutic target in systemic lupus erythematosus》, 信达证券研发中心

2024 年以来以 TCE 为代表的新型治疗手段在系统性红斑狼疮 (SLE)、狼疮肾炎、特发性肌炎、系统性硬化、重症肌无力、视神经脊髓炎 (NMOSD) 等多个自身免疫疾病的 IIT 试验中取得了惊艳进展。2024 年 9 月 5 日,《新英格兰医学杂志》发表了强生的 CD3/BCMA TCE 双抗 Teclistamab 治疗难治性 SLE 的个案报道。一例病史 6 年并伴有活动性狼疮性肾炎、自身免疫性溶血性贫血、多形性皮疹和多关节炎的 23 岁女性 SLE 患者, 先前使用羟氯喹、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、达普松、麦考酚酯、沃克托珠单抗、贝利木单抗和阿尼鲁单抗治疗未能充分控制症状。患者接受了 Teclistamab 的治疗, 治疗剂量逐步增加: 0.03 mg/kg 和 0.6 mg/kg, 第 7 天增加至 0.8 mg/kg, 然后在第 2 周和第 5 周给予 1.5 mg/kg 的全剂量。

从临床症状来看: 接受治疗的该患者的尿蛋白与肌酐比率从治疗前的 2352, 在第 6 周时下降至低于 500; 患者的血红蛋白水平以及抗球蛋白试验结果也都恢复正常, 且其粘膜皮肤和肌肉骨骼症状也在完成 Teclistamab 治疗后达成完全缓解, 她的生活质量也呈现逐步改善, 系统性红斑狼疮疾病活动指数 2K (SLEDAI-2K) 评分从基线的 20 分 (病情重度活动) 在第 6 周下降至 0 分 (临床缓解, 病情无活动), 并在 16 周随访结束时保持为 0 分; 从血清学反应反应来看: 抗双链 DNA 抗体水平下降迅速, 从治疗开始时的 2440 IU/ml, 在第 5 周降至正常值范围, 并持续维持至第 16 周; 患者的补体水平和 I 型干扰素活性皆恢复正常; 从免疫学变化来看: Teclistamab 治疗导致患者的外周 B 细胞在第 1 周迅速耗竭, 并在第 8 周时其体内的骨髓浆细胞和 B 细胞大规模消除。

图42: 重度 SLE 患者接受 CD3/BCMA TCE 双抗 Teclistamab 治疗后病情大幅改善


资料来源: Alexander T 等, 《Teclistamab-induced remission in refractory systemic lupus erythematosus》信达证券研发中心

相比于以往的治疗手段, TCE 产品通过深度清除机体组织中异常成熟和激活的 B 细胞和浆母细胞, 实现免疫重置, 使部分患者可以获得长期缓解并停用所有背景药物, 甚至治愈患者, 这些颠覆式创新的药物有望彻底改变自免疾病的治疗范式, 成为 SLE 等这些自身免疫疾病治疗的革命性产品, 自去年 8 月同润生物的 CN201 (CD3/CD19 TCE 双抗) 与默沙东达成重磅交易以来, 国内 TCE 自免产品出海热度明显上升, 成为国内创新药出海现象级产品。

表10: 国内历年 T 细胞衔接器交易汇总

项目	作用机制	转让方	受让方	总金额(百万)	首付款(百万)	里程碑(百万)	适应症	研发阶段(交易时)	交易时间
R7020	anti-CD3/BCMA双特异性抗体	和铂医药	Otsuka Pharmaceutical	670.00USD	47.00USD	623.00USD	多发性骨髓瘤; 自身免疫性疾病; 系统性红斑狼疮	申报临床	2025-06-23
伟利安米单抗	anti-BCMA/CD3双特异性抗体	智翔金泰	Cullinan Therapeutics	712.00USD	20.00USD	692.00USD	多发性骨髓瘤; 自身免疫性疾病; 系统性红斑狼疮	II期临床	2025-06-05
EM1031	anti-KLK2/CD3双特异性抗体	岸迈生物	Juri Biosciences	210.00USD	/	/	前列腺癌	临床前	2025-05-27
MDG3020	TCR:anti-CD3单抗	Medigene	岸迈生物	/	/	/	肿瘤	临床前	2025-02-27
CM355	anti-CD3/CD20双特异性抗体	康诺亚; 诺诚健华	Prolium Bioscience	520.00USD	17.50USD	502.5.USD	白血病; B细胞白血病; 系统性红斑狼疮 ; 非霍奇金淋巴瘤; B细胞淋巴瘤	I/II期临床	2025-01-20
一款临床前TCE三抗	/	药明生物	Candid Therapeutics Inc	925.00USD	/	/	自身免疫性疾病	临床前	2025-01-17
SCR-8572	anti-CD3/BCMA/GPRC5D三特异性抗体	先声药业	AbbVie	/	/	1055.00USD	多发性骨髓瘤	I期临床	2025-01-13
多个用于自身免疫疾病的TCE候选药物	/	岸迈生物	Candid Therapeutics Inc	1000.00USD	/	/	自身免疫性疾病	/	2024-12-16
共同开发新一代TCE	/	诺纳生物(和铂医药)	Candid Therapeutics Inc	320.00USD	/	/	自身免疫性疾病	/	2024-12-16
CM-336	anti-CD3/BCMA双特异性抗体	康诺亚	Platina Medicines Ltd	626.00USD	16.00USD	610.00USD	自身免疫溶血性贫血; POEMS综合征; 天疱疮; 淀粉样变性; 免疫性血小板减少症; 浆细胞瘤; 多发性骨髓瘤; 大疱性类天疱疮; 大疱性疾病; 自身免疫性血细胞减少症; AL淀粉样变性	I/II期临床	2024-11-17
LBL-051	anti-CD3/CD19/BCMA三特异性抗体	维立志博	Oblenio Bio	614.00USD	35.00USD	579.00USD	多发性硬化症; 自身免疫性疾病; 系统性红斑狼疮; 重症肌无力	临床前	2024-11-07
CMG1A46	anti-CD3/CD19/CD20三特异性抗体	恩沐生物	GSK	850.00USD	300.00USD	550.00USD	系统性红斑狼疮; 急性淋巴细胞白血病; 自身免疫性疾病; 狼疮性肾炎; B细胞淋巴瘤; B细胞急性淋巴细胞白血病; 非霍奇金淋巴瘤	I期临床	2024-10-29
M701	anti-CD3/EpCAM双特异性抗体	友芝友生物	正大天晴	140.68USD	/	/	恶性腹水; 实体瘤; 非小细胞肺癌; 恶性胸水	III期临床	2024-10-08
cizutamig	anti-CD3/BCMA双特异性抗体	岸迈生物	Vignette Bio	635.00USD	60.00USD	575.00USD	天疱疮; 重症肌无力; 类风湿性关节炎; 系统性硬化症; 系统性红斑狼疮; IgA肾病; 自身免疫性疾病; 多发性骨髓瘤	I/II期临床	2024-09-04
CN201	anti-CD3/CD19双特异性抗体	同润生物	Merck & Co.	1,300.00USD	700.00USD	600.00USD	小淋巴细胞性淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤; 大B细胞淋巴瘤; 华氏巨球蛋白血症; B细胞淋巴瘤; B细胞白血病; 滤泡性淋巴瘤; B细胞急性淋巴细胞白血病; 边缘区淋巴瘤; 弥漫性大B细胞淋巴瘤; 自身免疫性疾病	I/II期临床	2024-08-09
MDG3010	anti-KRAS G12V TCR:anti-CD3单抗	药明生物	Medigene AG	/	/	/	癌症	临床前	2024-08-08
GB261	anti-CD3/CD20双特异性抗体	亿腾嘉和	TRC 2004	0.00USD	0.00USD	443.00USD	B细胞淋巴瘤; 小淋巴细胞性淋巴瘤; 自身免疫性疾病; 非霍奇金淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病; 类风湿性关节炎	I/II期临床	2024-08-05
BI 764532	anti-DLL3/CD3双特异性抗体	Boehringer Ingelheim	中国生物制药	0.00USD	0.00USD	0.00USD	神经内分泌肿瘤; 肺神经内分泌肿瘤; 胶质瘤; 大细胞神经内分泌癌; 小细胞肺癌	II/III期临床	2024-04-08
MBS314	anti-CD3/GPRC5D/BCMA三特异性抗体	康源博创	天广实	/	/	/	多发性骨髓瘤	临床前	2023-03-24
CD3 bispecific antibody	anti-CD3/not available双特异性抗体	药明生物	GSK	1500.00USD	40.00USD	1460.00USD	肿瘤	临床前	2023-01-04
CMG6A19	anti-CD3/HER2三特异性抗体	恩沐生物	博锐生物	/	/	/	实体瘤	临床前	2022-11-09
AZD5863	anti-CLDN18.2/CD3双特异性抗体	和铂医药	AstraZeneca	350.00USD	25.00USD	325.00USD	胰腺导管癌; 胰腺癌; 实体瘤; 胃癌; 食管腺癌; 胃食管交界区癌	临床前	2022-04-06
WT1xCD3x4-1BB trispecific antibody (百奥赛图)	anti-WT1/CD3/4-1BB三特异性抗体	百奥赛图	乐普创一	/	/	/	肿瘤	临床前	2022-03-24
B-193	anti-CD3/CD19双特异性抗体	衍绎生物	步长制药	10.57USD	/	/	急性淋巴细胞白血病	临床前	2018-07-13

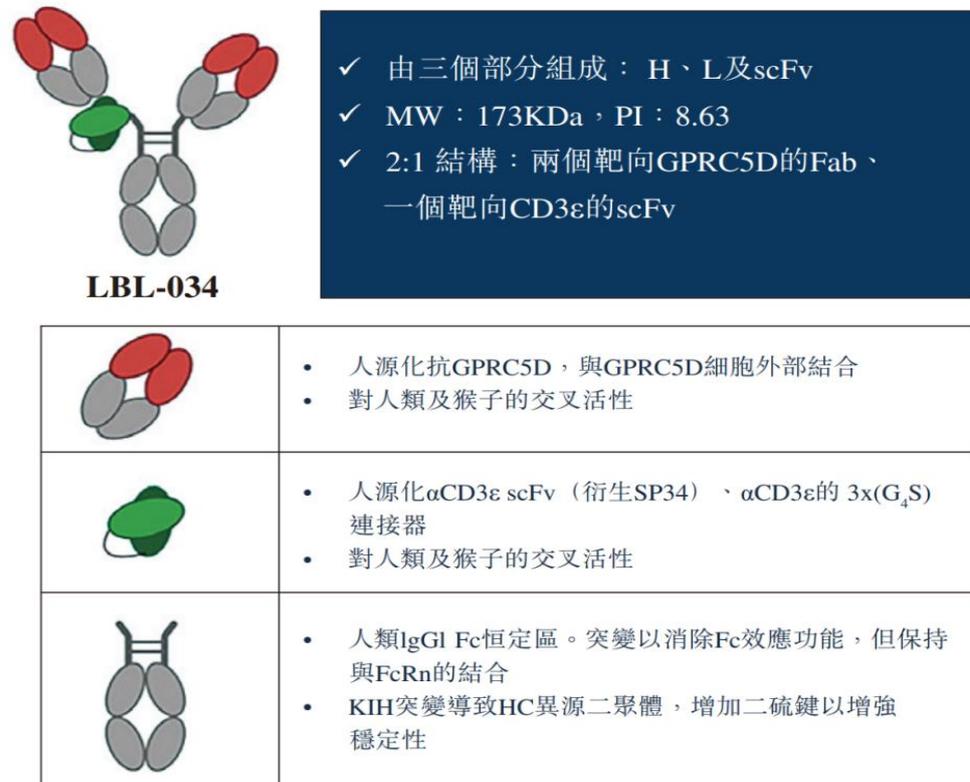
资料来源: 医药魔方, 各公司官网, 各公司官方微信公众号, 信达证券研发中心

3.2 LBL-034: 安全强效针对血液瘤的新型 TCE

LBL-034 是靶向 GPRC5D 及 CD3 的人源化双特异性 T-cell engager, 利用维立志博专有的 LeadsBody™平台开发。LBL-034 由三部分构成, 采用 2:1 结构设计, 拥有两个靶向 GPRC5D 的高亲和力 Fab、一个靶向 T 细胞上 CD3 的低亲和力 scFv 以及一个突变的 IgG1 可结晶片段 (Fc) 部分, 靶向 CD3 的 scFv 相对于靶向 GPRC5D 的 Fab 的空间位置经过精心设计, 利

用空间位阻效应阻断了 CD3 的 scFv 非特异性结合，仅在 LBL-034 同时结合肿瘤细胞 GPRC5D 和 T 细胞 CD3 时才会激活 T 细胞，通过这种巧妙设计显著降低了 TCE 的脱靶风险，提高 LBL-034 治疗多发性骨髓瘤的疗效。

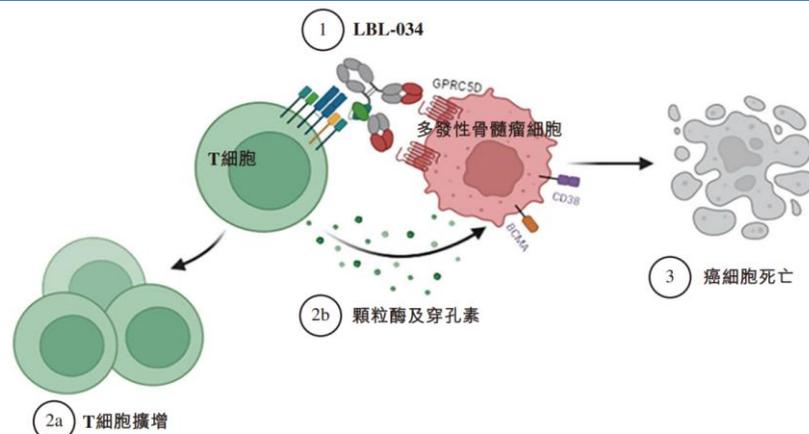
图43: LBL-034 的分子结构示意图



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

LBL-034 的作用机制是：通过同时结合 T 细胞上的 CD3 及癌细胞上的肿瘤相关性抗原 GPRC5D，使 T 细胞接近癌细胞，有效激活 T 细胞攻击并杀死靶向癌细胞。该机制不同与如 PD-1 抑制剂等其他 T 细胞免疫疗法，它不依赖于 T 细胞受体识别肿瘤抗原，而是利用人体自身的免疫系统特异性攻击肿瘤细胞，展现出优于 PD-1 抑制剂等免疫疗法的靶向性与安全性，为肿瘤治疗提供新型精准免疫解决方案。

图44: LBL-034 作用机制



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

多发性骨髓瘤以缓解症状、改善生活质量及延长生存期为目标，其发病率呈上升趋势。当前达雷妥单抗联合硼替佐米等一线疗法虽有效，但存在毒性大、易耐药及高复发风险，复发患者后线治疗选择有限。靶向 GPRC5D/CD3 双抗凭借低免疫相关不良反应和精准激活 T 细胞杀伤肿瘤的优势，联合免疫调节药物可显著提升安全性及疗效，为复发/难治性患者提供新方案，凸显重大临床价值与市场潜力。从竞争格局来看，截至目前，LBL-034 是全球临床进度仅次于强生的塔奎妥单抗 (JNJ-64407564, Talquetamab) 中国临床进度第一的靶向 GPRC5D 的 CD3 T-cell engager，有望成为首个靶向 GPRC5D 的国产 TCE 疗法。

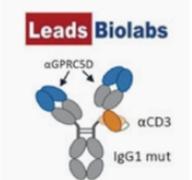
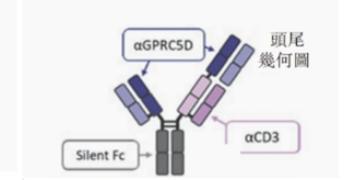
表11: 靶向 GPRC5D 的 TCE 抗体竞争格局

研发机构	药品名称	靶点	药物模态	临床阶段	适应症
强生	塔奎妥单抗	CD3;GPRC5D	anti-GPRC5D/CD3 双特异性抗体	上市	多发性骨髓瘤
齐鲁制药	QLS32015	CD3;GPRC5D	anti-GPRC5D/CD3 双特异性抗体	II期临床	多发性骨髓瘤
维立志博	LBL-034	CD3;GPRC5D	anti-GPRC5D/CD3 双特异性抗体	I/II期临床	多发性骨髓瘤
Roche	forimtamig	CD3;GPRC5D	anti-GPRC5D/CD3 双特异性抗体	I/II期临床	多发性骨髓瘤
康源博创	MBS314	CD3;GPRC5D;BCMA	anti-CD3/GPRC5D/BCMA 三特异性抗体	I/II期临床	多发性骨髓瘤
信达生物	IBI3003	CD3;GPRC5D;BCMA	anti-GPRC5D/BCMA/CD3 三特异性抗体	I/II期临床	多发性骨髓瘤
恒瑞医药	SHR-9539	CD3;GPRC5D	anti-CD3/GPRC5D 双特异性抗体	I期临床	多发性骨髓瘤
Janssen Biotech	JNJ-79635322	CD3;GPRC5D;BCMA	anti-BCMA/GPRC5D/CD3 三特异性抗体	I期临床	多发性骨髓瘤;AL淀粉样变性(差异化疾病)
正大天晴	TQB2029	CD3;GPRC5D	anti-GPRC5D/CD3 双特异性抗体	I期临床	多发性骨髓瘤
先声药业;AbbVie	SCR-8572	CD3;GPRC5D;BCMA	anti-CD3/BCMA/GPRC5D 三特异性抗体	I期临床	多发性骨髓瘤
齐鲁制药	QLS4131	CD3;GPRC5D;BCMA	anti-GPRC5D/BCMA/CD3 三特异性抗体	I期临床	多发性骨髓瘤;系统性红斑狼疮(差异化疾病)

资料来源: 医药魔方, 信达证券研发中心

相比于强生的塔奎妥单抗、罗氏的 Forimtamig, LBL-034 独特的 2:1 非对称结构、差异化亲和力、空间位阻及不与 FcγR 结合的突变 IgG1, 使其实现 GPRC5D 阳性细胞依赖性的 T 细胞条件性激活, 从而降低脱靶 CD3 连接, 并大大降低细胞因子释放综合征及免疫毒性。

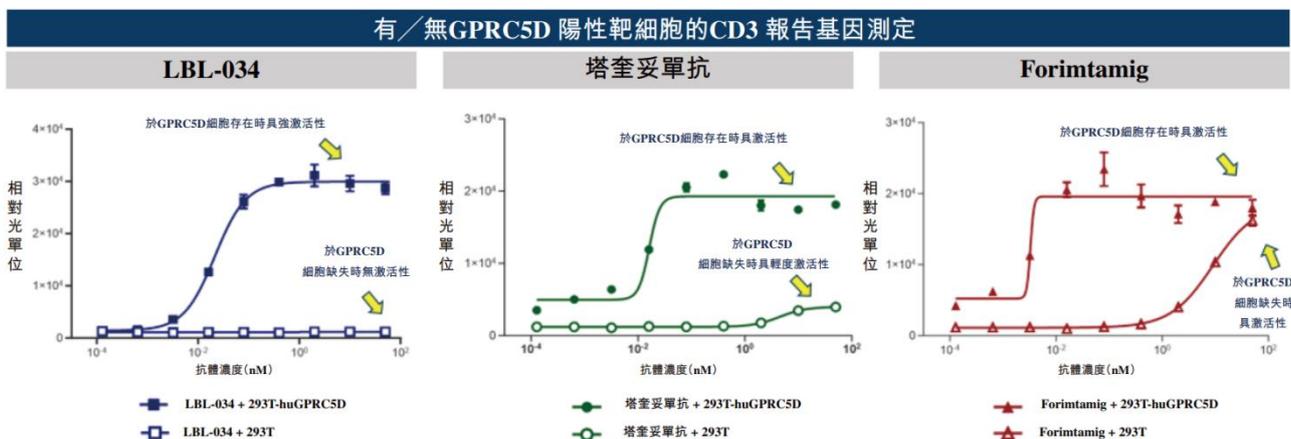
表12: LBL-034 与塔奎妥单抗及 Forimtamig 的差异

			
	LBL-034	塔奎妥单抗	Forimtamig (RG6234)
结构	2:1,αCD3 为 scFv	1:1,αCD3 为 Fab	2:1,αCD3 为 Fab
Fc 类型	IgG1 mut(无Fc功能)	IgG4 mut(无Fc功能)	IgG1 mut(Silent Fc)
与 293T GPRC5D 细胞结合 (EC50)	0.4588 nM	1.4580 nM	0.3241 nM
对 CD3 蛋白的亲合力 (KD)	1.03E-08 M	1.46E-08 M	4.78E-09 M
与 Jurkat 细胞结合 (EC50)	很弱	10.82 nM	17.23 nM
细胞间结合	+++	+++	+++
CD3 报告基因活性 (EC50)	0.021 nM	0.011nM	0.003 nM
T 细胞激活	有条件激活	在高浓度下非特异性	在高浓度下非特异性
T 细胞活力	++	++	+
T 细胞依赖性细胞毒性	++	+	+++
细胞因子释放综合征风险(体外)	+	++	+++
H929 PBMC 小鼠模型中的 TGI 百分比	0.3 mpk,63% 3 mpk,100%	0.3 mpk,37% 3 mpk,20%	0.3 mpk,101% 3 mpk,103%

注：上表中塔奎妥单抗及 forimtamig 的临床前数据并非源自 LBL-034 的头对头比较研究

资料来源：弗若斯特沙利文分析，维立志博招股说明书，信达证券研发中心

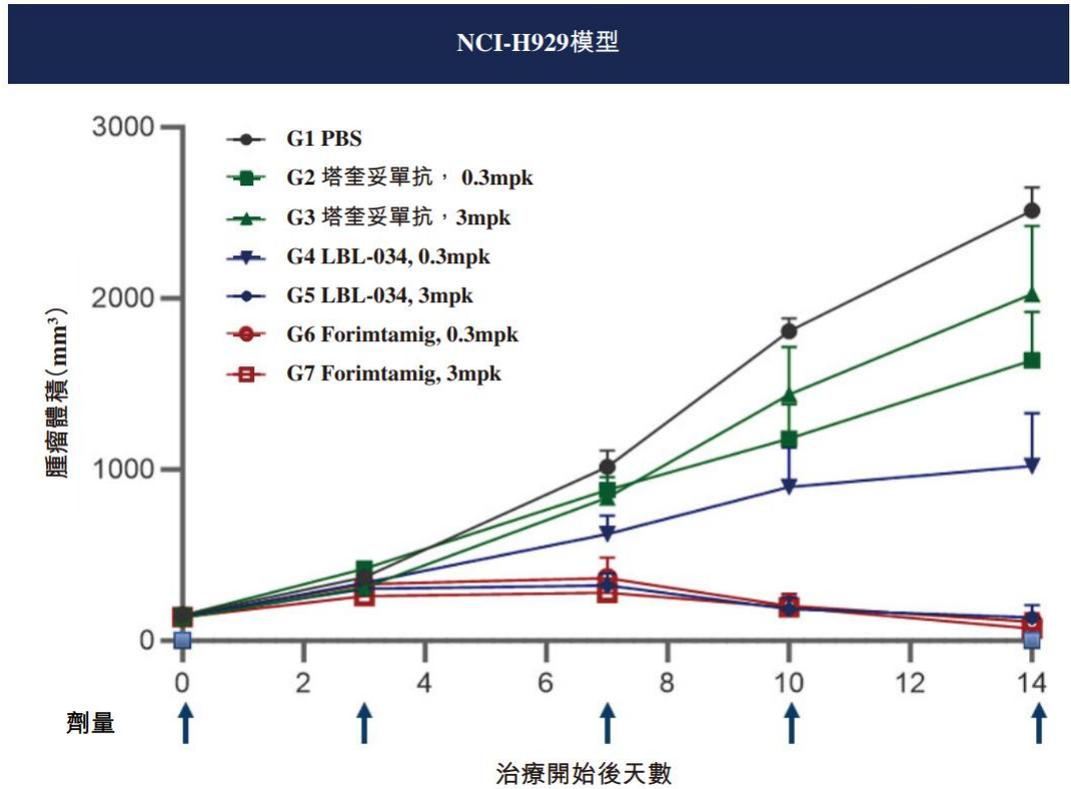
如图 45 所示，CD3 报告基因测定实验显示，与塔奎妥单抗、Forimtamig（均为 GPRC5D/CD3 T 细胞衔接双特异性抗体）相比，LBL-034 仅在 GPRC5D 阳性靶细胞存在的情况下表现出 T 细胞的有条件激活。

图45: LBL-034 相比塔奎妥单抗及 Forimtamig 仅在 GPRC5D 阳性靶细胞存在的情况下激活 T 细胞


资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

临床前研究显示：在低至中度 GPRC5D 表达的 NCI-H929 小鼠模型中，LBL-024 的抗肿瘤活性表现出剂量依赖性，在 0.3 和 3 mpk 剂量下抗肿瘤活性均显著优于塔奎妥单抗及 Formtamig，展现高效治疗潜力。

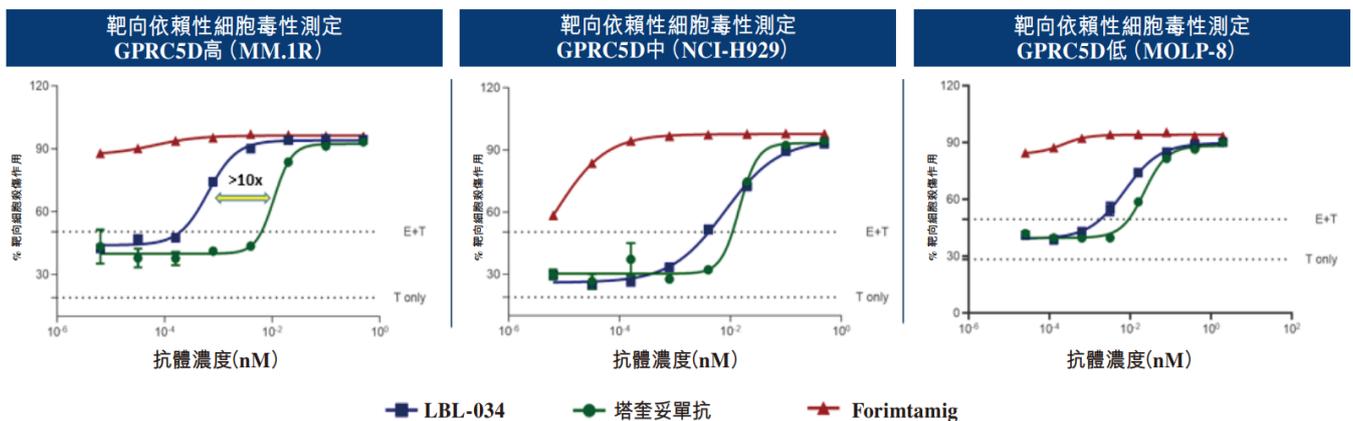
图46: LBL-034 作用机制



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

临床前测试显示：LBL-034 在高、中及低 GPRC5D 表达细胞（MM.1R、NCI-H929、MOLP-8）中均表现出强大的靶向依赖性抗肿瘤活性。与塔奎妥单抗及 Forimtamig 相比，LBL-034 始终表现出优异的靶向细胞杀伤作用，凸显其作为优质治用的潜力。

图47: LBL-034 在 GPRC5D 不同表达水平的细胞中均表现出强大的靶向依赖性抗肿瘤活性

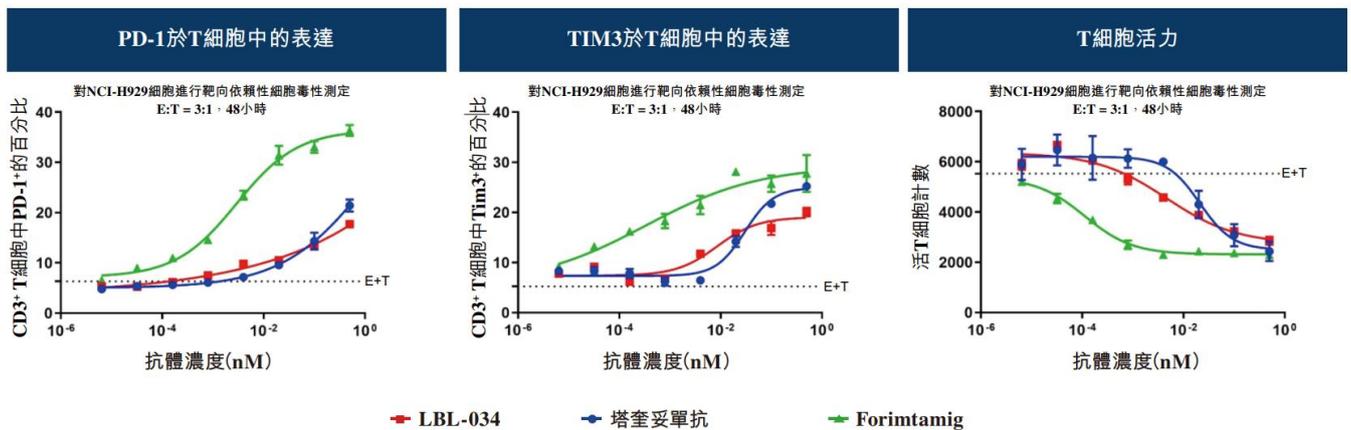


资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

NCI-H929 细胞系的靶向依赖性细胞毒性测定试验结果显示：LBL-034 相比于塔奎妥单抗及 Forimtamig 更能有效调节 T 细胞上的免疫检查点 PD-1 及 TIM3 表达以及维持 T 细胞的活

力，表明其有更优秀的治疗用药潜力。

图48: LBL-034 更能有效调节免疫检查点并维持 T 细胞的活力

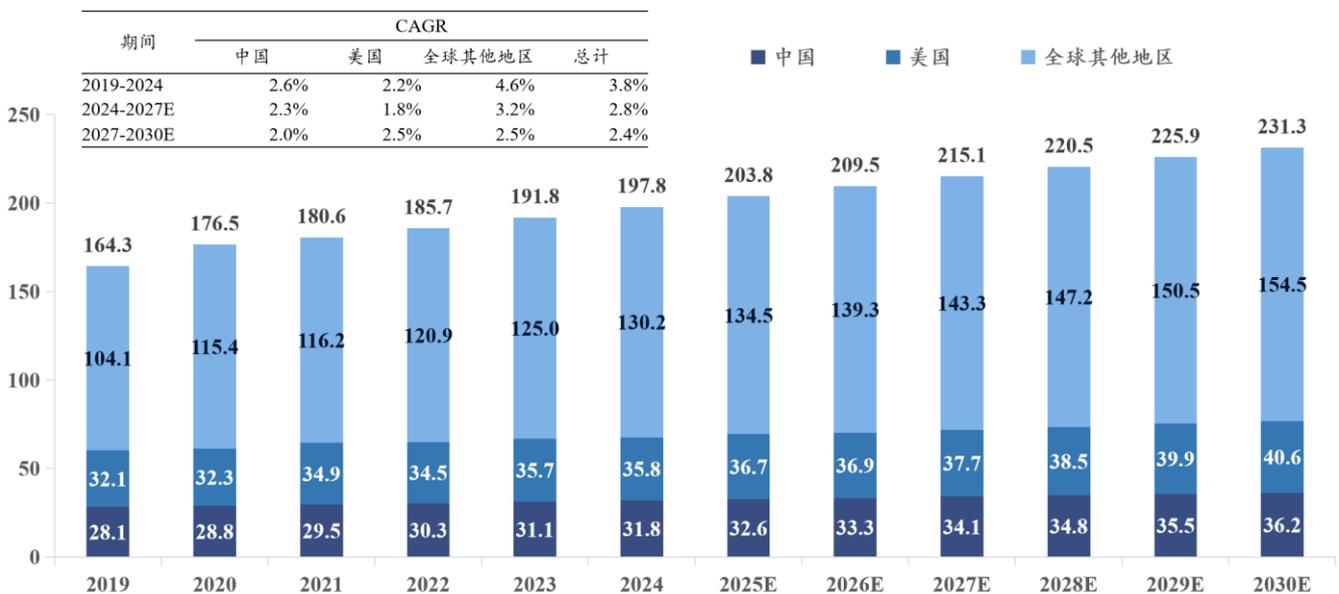


资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

3.3 LBL-034: 重新定义多发性骨髓瘤治疗范式

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种恶性浆细胞疾病，以骨髓中异常浆细胞增殖为特征，导致溶骨性病灶、骨质减少及病理性骨折风险。全球发病率从 2019 年 164.3 千例升至 2024 年 197.8 千例，预计 2030 年达 231.3 千例；中国发病率从 2019 年 28.1 千例升至 2024 年 31.8 千例，预计 2030 年达 36.2 千例，MM 很难治愈，近乎所有患者均会复发。

图49: 2019-2030E 全球多发性骨髓瘤的过往（千例）及预测发病率（%）



资料来源：国际癌症研究机构，弗若斯特沙利文分析，维立志博招股说明书，信达证券研发中心

LBL-034 针对既往至少接受过 3 线治疗失败的 MM 患者表现出了“Best-in-Class”竞争力，临床 I 期数据比肩 CAR-T 疗法。目前中美指南针对既往 3 种治疗方案失败后的复发/难治性 MM 的疗法主要是 BCMA CAR-T、CD3/BCMA TCE 双抗以及 CD3/GPRC5D TCE 双抗。LBL-

034 于 2023 年 7 月分别在中国和美国获准开展临床研究，并于 2023 年 11 月在中国启动了在复发/难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 患者中开放标签、多中心、剂量递增/扩展的 I/II 期研究，2024 年 10 月 LBL-034 获得 FDA 的孤儿药认定 (ODD)，用于治疗多发性骨髓瘤。

表13: 2025 CSCO 既往 3 种治疗方案失败后的复发/难治性 MM 的治疗选择

	I级推荐	II级推荐	III级推荐
临床试验	鼓励参加合适的临床试验		
	1) BCMA CAR-T 细胞治疗: 伊基奥仑赛、泽沃基奥仑赛和信达基奥仑赛; 2) BCMA/CD3 双特异性抗体治疗: 特立安单抗、埃纳安单抗; 3) BCMA-ADC 药物: 玛贝兰安单抗 4) GPRC5D/CD3 双特异性抗体治疗: 塔奎安单抗	<ul style="list-style-type: none"> • 苯达莫司汀 • 苯达莫司汀 / 硼替佐米 / 地塞米松 • 苯达莫司汀 / 卡非佐米 / 地塞米松 • 苯达莫司汀 / 来那度胺 / 地塞米松 • 大剂量或分次环磷酰胺 • 埃普奈明 + 硼替佐米 + 地塞米松 [2 类] • 埃普奈明 + 卡非佐米 + 地塞米松 [2 类] • 埃普奈明 + 沙利度胺 + 地塞米松 [2 类] • 埃普奈明 + 来那度胺 + 地塞米松 [2 类] • XPO1 为基础的化疗 • BCL2 抑制剂推荐 	

资料来源: 长治市人民医院肿瘤中心微信公众号, 2025 年 GSCO 浆细胞肿瘤诊疗指南, 信达证券研发中心

表14: 2025 NCCN 既往 3 种治疗方案失败后的复发/难治性 MM 的治疗选择

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a,d,1-6} Relapsed/Refractory Disease After 3 Prior Lines of Therapy
Preferred ⁹
CAR T-cell Therapy:
-Ciltacabtagene autoleuclel
-Idelcabtagene vicleuclel

资料来源: 2025 NCCN MM 诊疗指南, 信达证券研发中心

截至 2025 年 5 月 29 日, LBL-034 单药用于既往至少接受过 3 线治疗失败的复发/难治性多发性骨髓瘤患者的开放标签、多中心、剂量递增/扩展 I 期临床研究中, 50 余例入组患者在 80-1200 μ g/kg 剂量下均显示出良好的安全性和有效性, 尤其在高剂量中表现出类似于比肩 CAR-T 的疗效 (非头对头), 且未带来额外安全性风险。值得关注的是, 伴随外瘤患者同样表现出显著疗效和良好安全性, 微小残留病灶 (MRD) 阴性率也明显高于目前标准治疗。

具体而言, 于 400 ug/kg 组别 (n=18) 中, 客观缓解率 ORR 为 77.8%, 建到非常好的部分缓解或更深程度缓解 (\geq VGPR) 疗效的比率 61.1%, 及完全缓解或更深程度缓解 (\geq CR) 疗效的比率为 44.4%。800 ug/kg 组别 (n=10) 的客观缓解率 ORR 达 90.0%, 达到非常好的部分缓解或更深程度缓解 (\geq VGPR) 疗效及完全缓解或更深程度缓解 (\geq CR) 疗效的比率分别为 60.0% 及 50.0%, 这一疗效与 CAR-T 比肩; 1200 ug/kg 剂量组的 6 名患者已于 2025 年 4 月底完成入组, 至截止日期该组别的中位随访时间仅为 1.6 个月, 数据集尚未成熟; 前 6 名患者的疗效持续进展, 随着随访时间增加, 建到非常好的部分缓解 (VGPR) 甚至完全缓解 (CR) 的比例可能上升。

截至 2025 年 5 月 29 日已对所有缓解情况行评估。此外, 伴随外瘤患者亦展现出显著的临床获益及良好的安全性, 且微小残留病灶阴性率明显高于目前标准治疗所告者。另外, 亦观察到无进展生存期延长, 此趋势令人鼓舞。该研究的综合疗效、安全性、药代动力学/药效动力学、生物标志物及暴露-反应结果等最新数据将于 2025 年美国血液学会 (ASH) 年会上布。

表15: LBL-034 针对 3 线及以后的 MM 表现出了 “Best-in-Class” 竞争力

药物名称	LBL-034	埃纳安单抗	linvoseltamab	特立安单抗	塔奎安单抗	QLS32015	伊基奥仑塞	信达基奥仑塞	泽沃基奥仑塞	
企业	维立志博	晖瑞	再生元	强生	强生	齐鲁制药	别克生物/信达生物	传奇生物	泽沃基奥仑塞	
靶点/药物模式	GPRC5D/CD3 双抗	CD3/BCMA 双抗	CD3/BCMA 双抗	CD3/BCMA 双抗	GPRC5D/CD3 双抗	GPRC5D/CD3 双抗	BCMA CAR-T	BCMA CAR-T	BCMA CAR-T	
研究阶段	临床 I 期 (10-1200ug/kg 剂量爬坡试验)	临床 II 期 (美欧日中已上市)	临床 I/II 期 (美欧已上市)	临床 II 期 (美欧日中已上市)	临床 II 期 (美欧日中已上市)	临床 Ia 期	临床 Ib/II 期 (中国已上市)	临床 II 期 (中国已上市)	临床 I/II 期 (中国已上市)	
临床研究代码	/	MagnetisMM-3	LINKER-MM1	MAJESTEC-1	MONUMENTAL-1	CTR20232373	FUMANBA-1	CARTIFAN-1	LUMMICAR STUDY1	
剂量	10-1200ug/kg	皮下注射 76mg QW	静脉注射 200mg	皮下注射 1.5mg/kg QW	皮下注射 0.4mg/kg QW; 0.8mg/kg Q2W; 接受过 TCR 治疗任意一种给药方案	皮下注射 2-200 μg/kg	1.0*10 ⁶ CAR-T 细胞/kg	0.75*10 ⁶ CAR-T 细胞/kg	1.5*10 ⁸ CAR-T 细胞/kg	
可评估人数 (有效性)	8人 (<=80ug/kg组); 7人 (200ug/kg组); 18人 (400ug/kg组); 10人 (800ug/kg组); 6人 (1200ug/kg组)	Global (123人)	Global (200人)	Global (165)	China (26)	143人 (0.4mg/kg QW); 154人 (0.8mg/kg Q2W); 78人 (既往接受过 T 细胞定向疗法 (TCR) 治疗的患者接受任一推荐剂量)	China (13)	China (101)	China (58)	China (102)
截止时间	2025年5月29日	2024年9月10日	2024年1月6日	2023年8月22日	2024年9月27日	2024年9月	2024年8月31日	2022年9月9日	/	/
中位随访时间/月	/	33.9	14.3	30.4	27.2	25.6 (0.4mg/kg QW); 19.4 (0.8mg/kg Q2W); 16.8 (既往接受过 TCR 治疗)	/	13.8	37.29	20.3
ORR	25% (<=80ug/kg组, mFU 14.9月) 57.2% (200ug/kg组, mFU 9.7月) 77.8% (400ug/kg组, mFU 8.2月) 90% (800ug/kg组, mFU 8.5月) 83.3% (1200ug/kg组, mFU 1.6月)	61%	70.90%	63%	76.90%	74% (0.4mg/kg QW) 69% (0.8mg/kg Q2W); 67% (既往接受过 TCR 治疗)	76.9% (10/13)	总体 ORR=90%; 未接受过 CAR-T 治疗的患者 (N=89) ORR=98.9%; 接受过 CAR-T 治疗的患者 (N=12) ORR=80%;	87.90%	92.20%
≥CR	0 (<=80ug/kg 剂量组, mFU 14.9月) 14.3% (200ug/kg 剂量组, mFU 9.7月) 44.5% (400ug/kg 剂量组, mFU 8.2月) 50% (800ug/kg 剂量组, mFU 8.5月) 0 (1200ug/kg 剂量组, mFU 1.6月)	37.40%	49.50%	41.10%	57.70%	33% (0.4mg/kg QW) 40% (0.8mg/kg Q2W) 41% (既往接受过 TCR 治疗)	15.40%	总体 ≥CR=74.3%; 未接受过 CAR-T 治疗的患者 (N=89) ≥CR=78.6%; 接受过 CAR-T 治疗的患者 (N=12) ≥CR=41.7%	79.30%	71.50%
VGPR	12.5 (<=80ug/kg 剂量组, mFU 14.9月) 57.2% (200ug/kg 剂量组, mFU 9.7月) 61.3% (400ug/kg 剂量组, mFU 8.2月) 60% (800ug/kg 剂量组, mFU 8.5月) 33.3% (1200ug/kg 剂量组, mFU 1.6月)	56.10%	63.20%	54.40%	76.90%	60% (0.4mg/kg QW) 59% (0.8mg/kg Q2W) 55% (既往接受过 TCR 治疗)	38.50%	总体 ≥VGPR=91.1%; 未接受过 CAR-T 治疗的患者 (N=89) ≥VGPR=96.6%; 接受过 CAR-T 治疗的患者 (N=12) ≥VGPR=50%	86.20%	19.60%
mPFS (月)	/	17.2 (95% CI, 9.8-NE)	NR	11.4	25.1	7.5 (0.4mg/kg QW) 11.2 (0.8mg/kg Q2W) 7.7 (既往接受过 TCR 治疗)	/	NR (12个月 PFS 率=78.8%)	30.13	NR (18个月 PFS 率为 78.6%)
mOS (月)	/	24.6 (95% CI, 13.4-NE)	31.4	22.2	NR (30个月 OS 率为 75.1%)	NR (0.4mg/kg QW) 34 (0.8mg/kg Q2W) 28.3 (既往接受过 TCR 治疗)	/	/	NR	NR (30个月 OS 率为 87.7%)
≥3级 CRS	1.80%	0	0.90%	1%	1%	2% (0.4mg/kg QW) 1% (0.8mg/kg Q2W) 1% (既往接受过 TCR 治疗)	0	1%	35.40%	6.90%
≥3级感染	14.30%	/	35.90%	/	/	0 (0.4mg/kg QW) 2% (0.8mg/kg Q2W) / (既往接受过 TCR 治疗)	/	/	37.50%	/
≥3级 ICANS	/	0	2.60%	0%	0%	1% (0.4mg/kg QW) 3% (0.8mg/kg Q2W) 0% (既往接受过 TCR 治疗)	0	0	0	0

资料来源: 2025 ASCO, Leo Rasche 等《Efficacy and safety from the phase 1/2 MonumenTAL-1 study of talquetamab, a GPRC5D×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Analyses at an extended median follow-up.》, Prof Ajai Chari 等《Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumenTAL-1): a multicentre, open-label, phase 1–2 study》, 医药魔方, Htology 血液前沿微信公众号, 医学界血液频道微信公众号, Chunrui Li 等,《Equecabtagene Autoleucl in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma The FUMANBA-1 Nonrandomized Clinical Trial》, 传奇生物官方微信信号, Jian-Qing Mi 等《Phase II, Open-Label Study of Ciltacabtagene Autoleucl, an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor–T-Cell Therapy, in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (CARTIFAN-1)》, 维立志博官网, Naresh Bumma 等《Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma》, 齐鲁制药集团官方微信公众号, Ajay Nooka 等《Efficacy and safety of less frequent dosing with elranatamab (ELRA) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): A US subgroup analysis from MagnetisMM-3.》, Wenming Chen 等《Phase II study of zevorcabtagene autoleucl, a fully human BCMA-targeting CAR T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma》, 信达证券研发中心

LBL-034 对先前接受过 BCMA CAR-T、BCMA 靶向疗法或自体干细胞移植的患者，亦显示出良好的疗效。

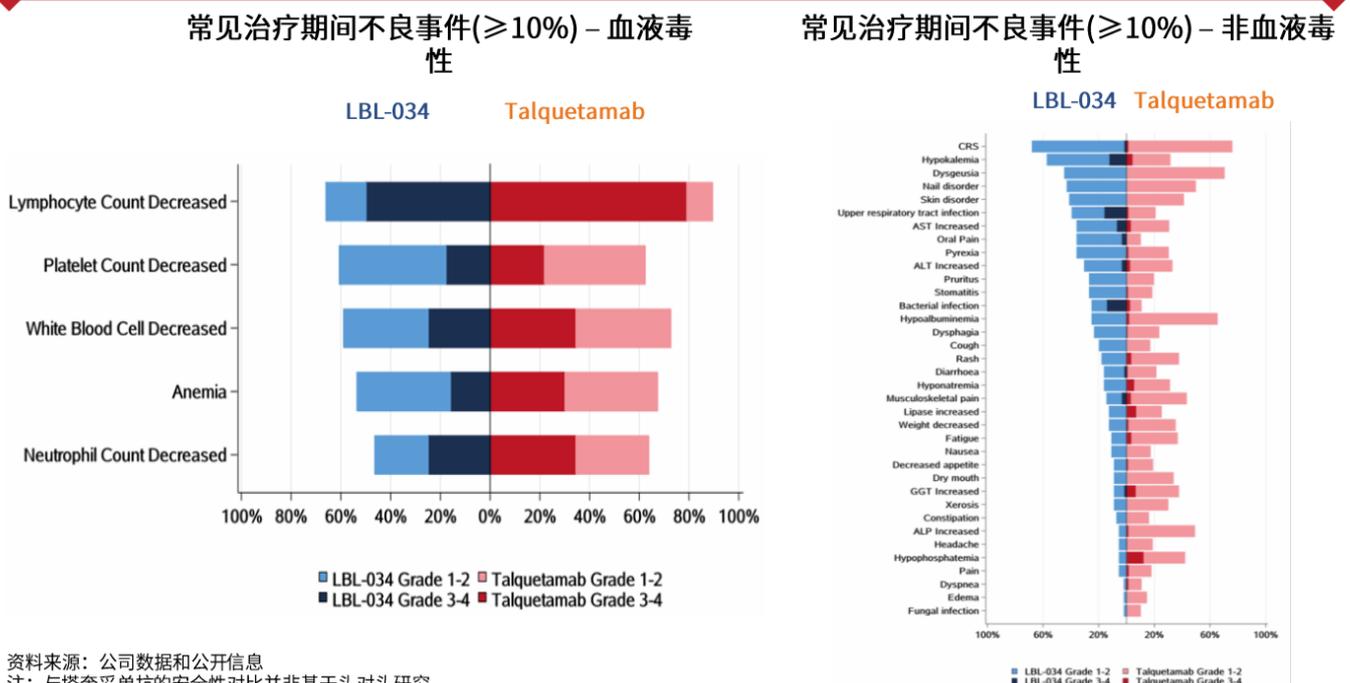
表16: LBL-034 亚组分析: 400-800ug/kg (N=28)

	先前接受自体干细胞移植 (N=3)	先前接受BCMA CAR-T (N=5)	先前接受BCMA靶向疗法 (N=6)
完全缓解或 更深度缓解 (≥CR)			
n (%)	3(50.0)	3(60.0)	4(66.6)
非常好的部分缓解 或更深程度缓解 (≥VGPR)			
n (%)	4(66.7)	3(60.0)	4(66.7)
客观缓解率			
n (%)	6(100.0)	4(80.0)	5(83.3)

资料来源: 维立志博 2025 年半年报, 信达证券研发中心

从安全性角度来看, LBL-034 在其 I/II 期试验中较塔奎妥单抗 (Talquetamab) 无论是血液性毒性亦或是非血液性毒性发生率都更低, 安全性表现更优。截至 2025 年 5 月 29 日, 在最高剂量为 1200ug/kg 时, 尚未观察到剂量限制性毒性, 也尚未达到最大耐受剂量。

图50: LBL-034 于其 I/II 期试验中较塔奎妥单抗表现出更加令人鼓舞的安全性



资料来源: 公司数据和公开信息

注: 与塔奎妥单抗的安全性对比并非基于头对头研究

注: 与塔奎妥单抗的安全性比较并非基于头对头研究

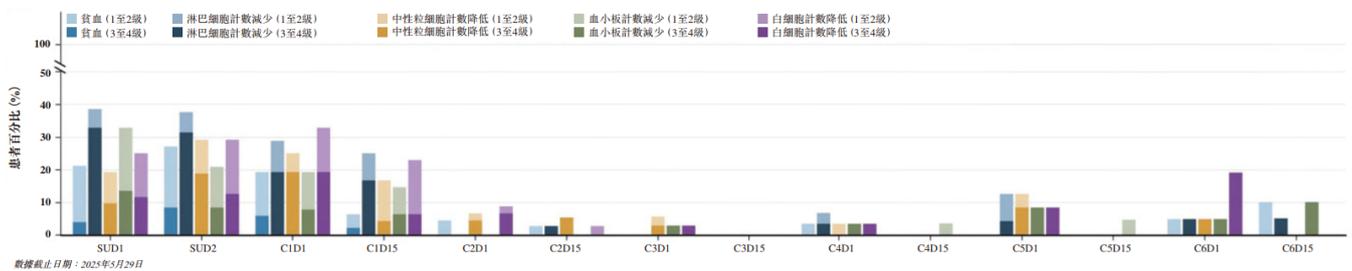
资料来源: 维立志博官网, 信达证券研发中心

从图 51 我们可以看到：接受 LBL-034 治疗的复发难治的 MM 患者，大多数治疗期间的不良事件为 1 或 2 级，几乎所有不良事件均生于第一周期。在后续治疗中，不良事件的发生率显著降低。

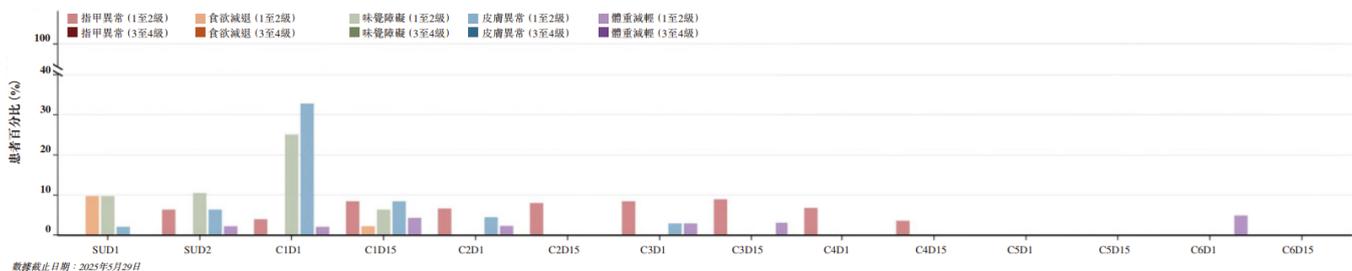
此外，我们特别需要关注到的是：虽然 GPRC5D 靶点的用于治疗 MM 的疗效已得到广泛认可，但我们需要了解的是该靶点也在产生角蛋白的细胞上表达，包括皮肤、指甲、毛囊和舌头丝状乳头的中央区域。接受 GPRC5D 靶向治疗的患者可能会出现口干、味觉障碍（尽管丝状乳头是非味觉结构）、食欲下降和体重减轻。皮肤毒性可能表现为皮肤干燥、斑丘疹或掌跖脱屑。患者还可能出现指甲变脆，长期治疗可能导致指甲与甲床分离。上述 on-taregt 毒性是 GPRC5D 靶向疗法所不可避免的，许多患者正是难以耐受每周或每两周塔奎妥单抗长期使用引起的口腔、皮肤和指甲毒性，这常常使塔奎妥单抗的临床应用局限于 BCMA 靶向治疗难治的患者，但是我们注意上述毒性在接受 LBL-034 治疗的患者中随着给药周期延长逐渐减弱甚至下降到 0，再次凸显出正是由于其独特的 2:1 空间位阻结构设计，大大提高了该药物的安全性，使其拥有更为广泛的应用场景。

图51: 接受 LBL-034 的复发难治的 MM 患者对着治疗时间延长不良事件发生率显著降低

於整個治療週期的血液 TEAE (治療期間不良事件)



於整個治療週期的非血液 TEAE (治療期間不良事件)



附註：C = 週期，D = 天數，SUD = 劑量遞增

资料来源：维立志博 2025 年半年报，信达证券研发中心

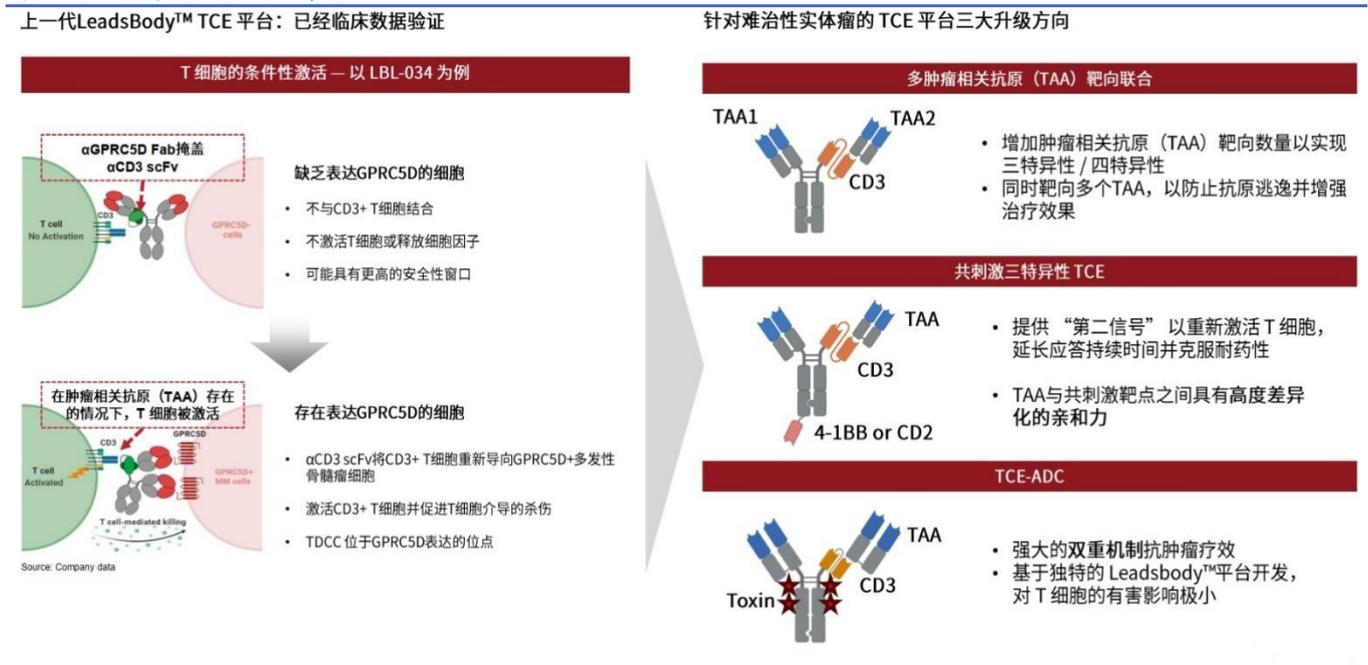
四、LBL-033:全球首款处于临床开发阶段基于空间位阻思路设计的实体瘤 TCE

4.1 维立志博全球领先的实体瘤 TCE 平台

安进的 CD3/DLL3 TCE 双抗 AMG757 的获批打开了 TCE 进入实体瘤的大门，为了进一步提高 TCE 的有效性和安全性，区别与 Janux Therapeutics、Cytomx Therapeutics 等公司的掩蔽肽 TCE 技术路线，维立志博的第一代基于空间位阻技术路线实现条件性激活的 LeadsBody™ TCE 平台其有效性和安全性已经通过 LBL-034、LBL-033 两款产品体现地淋漓尽致。除此之外，针对难治性实体瘤公司对其 TCE 平台进行了三大升级方向：

- (1) **多肿瘤相关抗原 (TAA) 靶向联合。**通过增加肿瘤相关抗原 (TAA) 靶向数量以实现三特异性/四特异性；同时靶向多个 TAA，以防止抗原逃逸并增强治疗效果。
- (2) **共刺激三特异性 TCE。**引入“第二信号”4-1BB 或 CD2 等以重新激活 T 细胞，延长应答持续时间并克服耐药性，TAA 与共刺激靶点之间具有高度差异化的亲和力。
- (3) **TCE-ADC。**利用 TCE 和 ADC 双重的杀伤机制提高抗肿瘤疗效，基于独特的 Leadsbody™平台开发，对 T 细胞的有害影响极小，如 DLL3/CD3 TCE ADC 产品 LBL-058。

图52: 维立志博实体瘤 TCE 平台



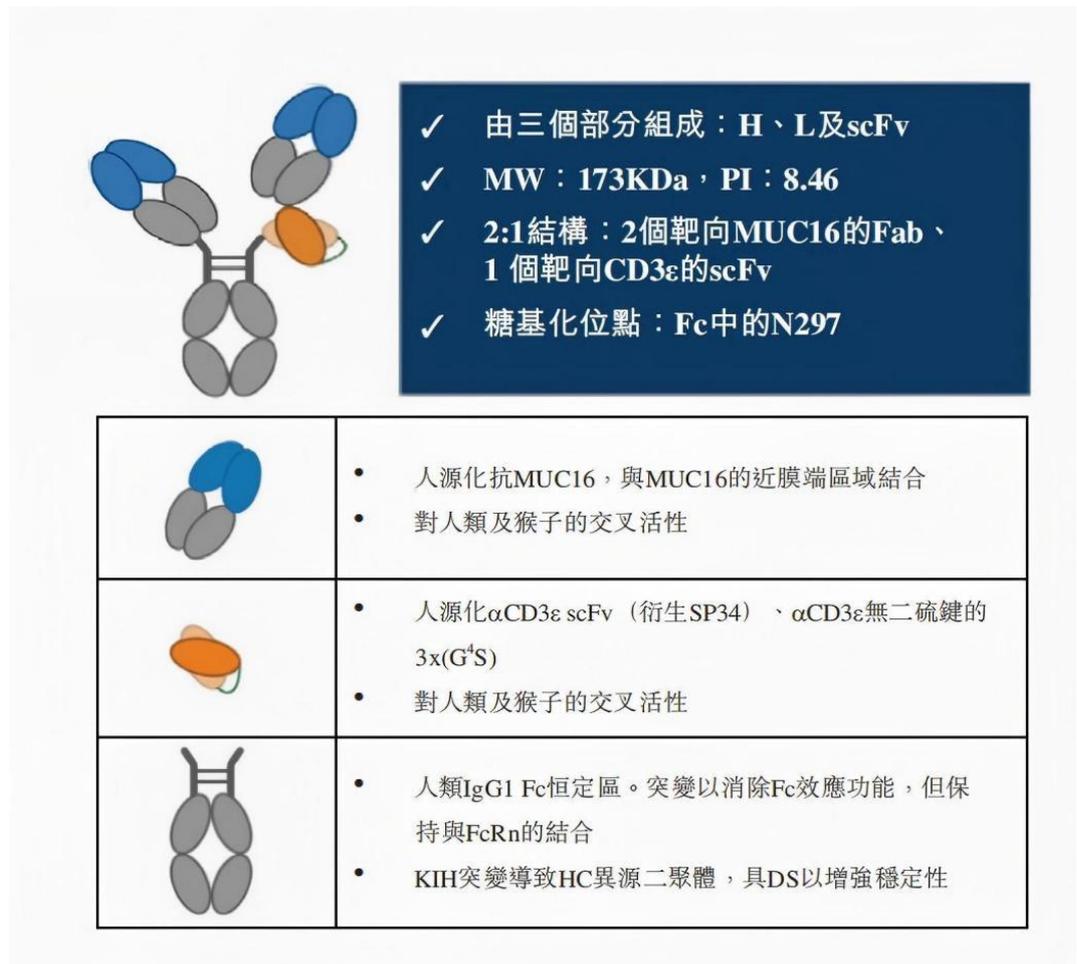
资料来源：维立志博官网，信达证券研发中心

4.2 LBL-033:临床前研究具有高抗肿瘤活性

LBL-033 是一种同时靶向 MUC16 及 CD3 的双特异性 T 细胞衔接抗体，用于治疗 MUC16 过度表达的癌症，尤其是卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌等妇科癌症。其全球临床进度在同类 MUC16/CD3 双抗中位居前二。该抗体旨在克服实体瘤治疗挑战，如耐药机制和靶向非肿瘤毒性风险。它基于专有的 LeadsBody™平台开发，采用 2:1 结构以确保对 MUC16 的高亲和

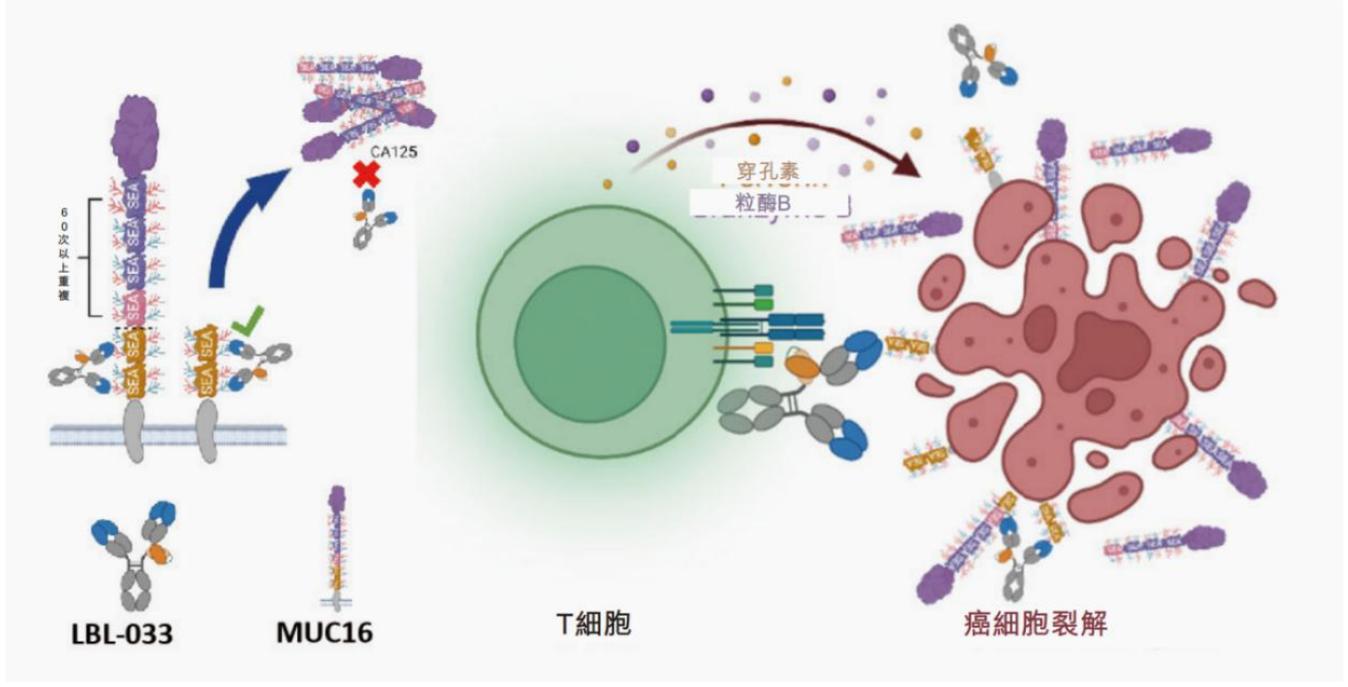
力，并靶向 MUC16 近膜端区域以避免血清 CA125（MUC16 的血清形式）干扰。此外，其优化的 scFv CD3 结合臂可显著降低细胞因子释放综合征及 T 细胞衰竭风险，提高安全性和疗效。

图53: LBL-033 的分子结构示意图



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

LBL-033 抗体设计特点包括：对 CD3 的亲合力较低；采用突变 IgG1 结构仅保留 FcRn 结合能力以最小化脱靶毒性及细胞因子分泌；MUC16 Fab 对抗 CD3 臂产生的空间位阻效应增强了特异性。这种机制使 LBL-033 能将活化 T 细胞特异性地重定向至表达 MUC16 的肿瘤细胞进行杀伤，通过有条件激活 T 细胞并避免外周 T 细胞非特异性激活来减少副作用。

图54: LBL-033 作用机制


资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

MUC16 是一种在卵巢癌、宫颈癌及子宫内膜癌等妇科癌症中高度表达的糖蛋白，尤其与卵巢癌密切相关。该蛋白也在非小细胞肺癌、胰腺癌、上皮样肉瘤及肾髓质癌等其他实体瘤中高度表达。MUC16/CD3 双特异性抗体通过同时靶向肿瘤细胞上的 MUC16 和 T 细胞上的 CD3，利用该表达模式选择性连接 T 细胞与表达 MUC16 的肿瘤细胞。这种特异性可确保细胞毒性主要作用于 MUC16 阳性肿瘤细胞，从而保护健康组织并减少潜在副作用。截止 2025 年 8 月，LBL-033 是全球仅有的两款已进入临床阶段的 MUC16/CD3 双特异性分子之一，目前并无上市产品。

表17: 全球临床阶段 CD3/Muc16 靶点竞争格局（截至 2025 年 8 月 7 日）

药品名称	作用机制	研发机构	全球最高研发阶段	中国最高研发阶段	美国最高研发阶段
ubamatamab/ REGN4018	anti-CD3/Muc16 双特异性抗体	Regeneron Pharmaceuticals	II 期临床：上皮样肉瘤(差异化疾病);肾癌(差异化疾病);腹膜癌(差异化疾病);卵巢癌;输卵管癌(差异化疾病)	/	II 期临床：上皮样肉瘤(差异化疾病);肾癌(差异化疾病);腹膜癌(差异化疾病);卵巢癌;输卵管癌(差异化疾病)
LBL-033	anti-Muc16/CD3 双特异性抗体	维立志博	I/II 期临床：癌症;宫颈癌(差异化疾病);卵巢癌;实体瘤	I/II 期临床：癌症;宫颈癌(差异化疾病);卵巢癌	/

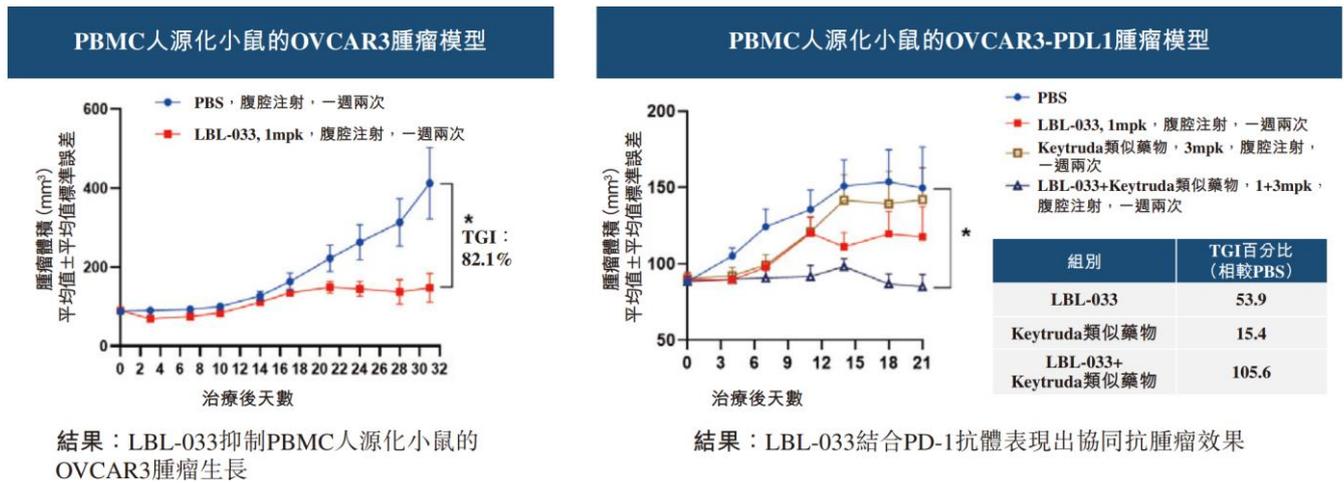
资料来源：维立志博招股说明书、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文分析，信达证券研发中心

卵巢癌通常在晚期确诊，复发率高且预后差。全球病例从 2019 年 30.17 万例增至 2024 年 34.14 万例，预计 2030 年达 38.35 万例。铂类化疗是当前一线疗法，但铂类耐药性成为治疗失败主因。MUC16 在卵巢癌中显著过表达，使其成为重要治疗靶点。MUC16/CD3 双抗通过同时靶向肿瘤细胞 MUC16 和 T 细胞 CD3，将免疫应答重定向至癌细胞，增强抗肿瘤免疫并降低化疗毒性，还可克服现有疗法的耐药机制，有望为晚期或复发性患者提供持续反应并提高生存率。

LBL-033 初步数据显示良好疗效及耐受性，具有填补卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌治疗缺口的潜力。全球宫颈癌为女性第四大常见癌症及癌症死因，病例从 2019 年 58.04 万例增至 2024 年 45.84 万例，预计 2030 年达 68.60 万例。标准疗法（放疗/化疗/手术/靶向）在晚期阶段疗效有限且副作用严重。子宫内膜癌全球病例从 2019 年 35.22 万例增至 2024 年 41.26 万例，预计 2030 年达 47.45 万例。晚期标准疗法（化疗/激素/免疫）中，德瓦鲁单抗虽获批但疗效不稳定需联合用药。MUC16/CD3 双抗等新疗法正在探索中以克服现有治疗局限。

在 PBMC 人源化小鼠模型中研究显示：LBL-033 作为单药疗法具有强大的抗肿瘤活性，而且与 PD-1 抗体联合给药表现出了协同抗肿瘤的效果。

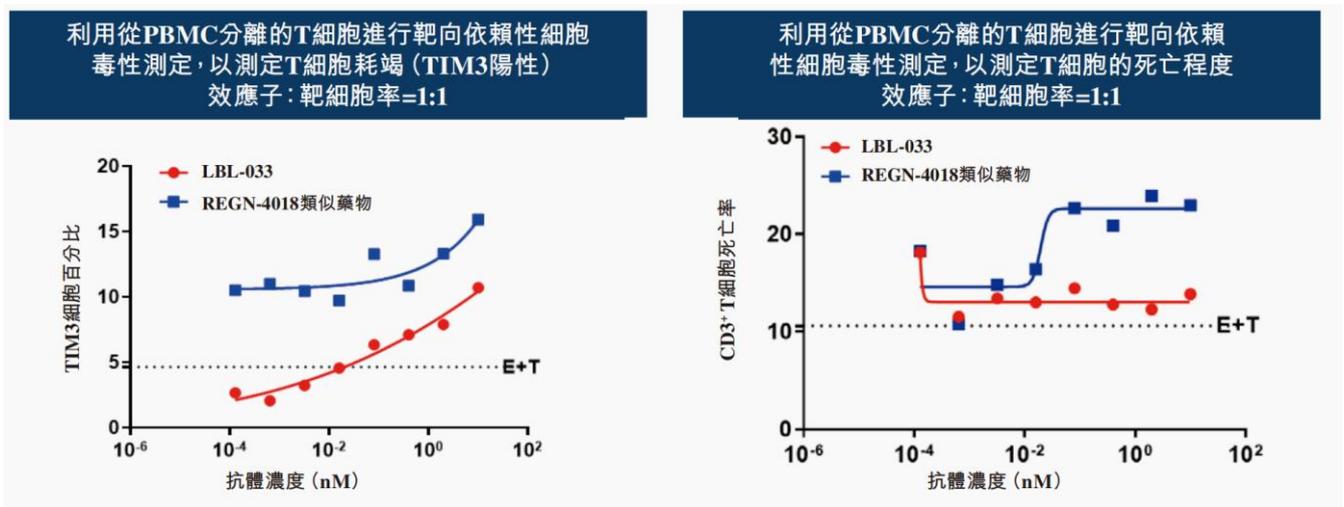
图55: 临床前研究显示 LBL-033 显示强大抗肿瘤活性



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

同样，体外实验研究显示：由于 LBL-33 靶向 CD3 的单臂经过精细调整，其诱发免疫应答具有特异性，因而相比于再生元同靶点的 CD3/MUC16 双抗 REGN4018，T 细胞更不容易耗竭和死亡。

图56: LBL-033 的 CD3 靶向臂调节免疫应答的特异性

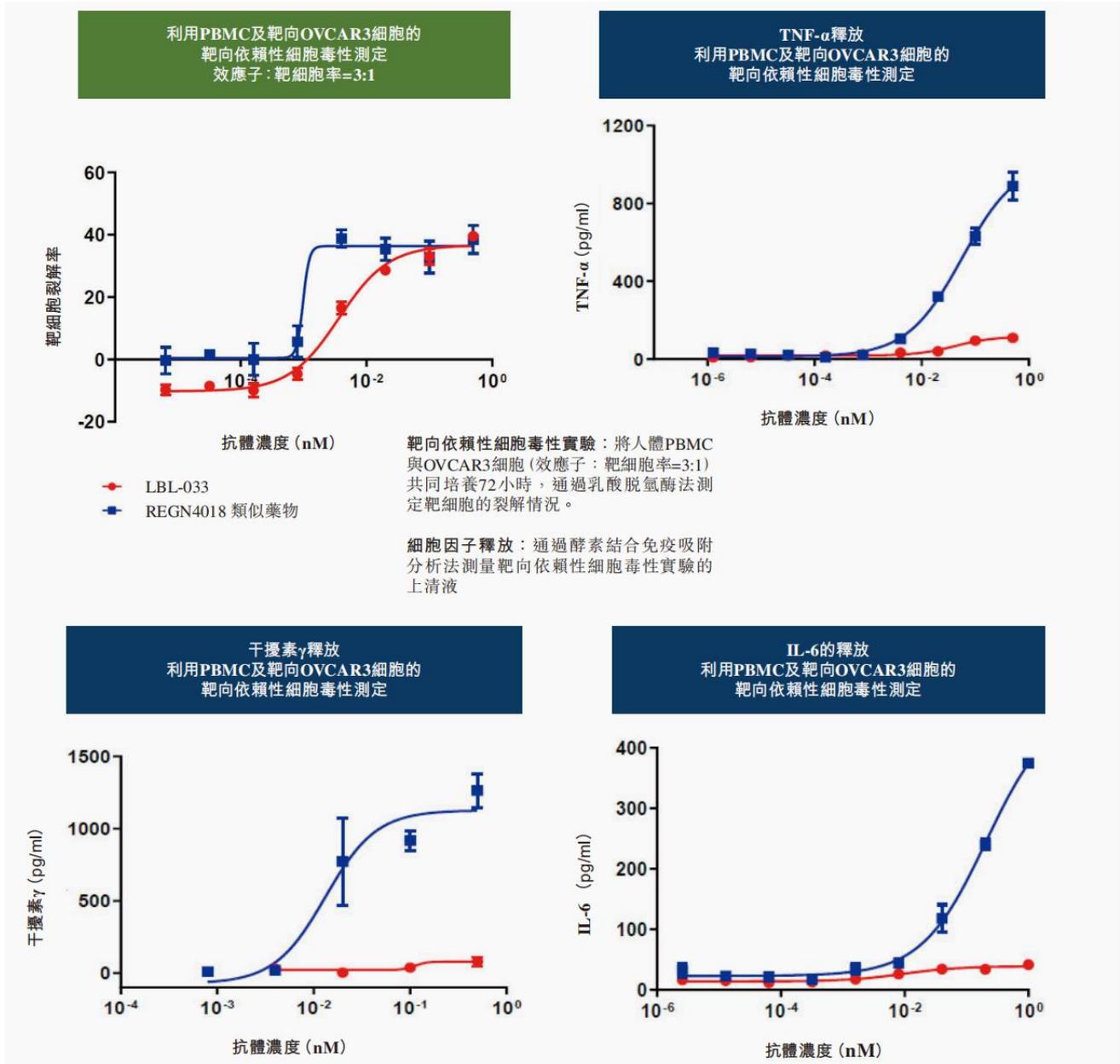


资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

相较于同靶点竞品 REGN4018 类似药物，LBL-033 在诱导相当 T 细胞杀伤作用的同时，释放的细胞因子更低。由于 LBL-033 采用突变型 IgG1 抗体，消除 FcγR 结合及抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) /补体依赖的细胞毒性 (CDC) 效应，但保留了 FcRn 结合能力，

显著减少外周 T 细胞相互作用及非特异性激活，MUC16 Fab 产生的空间位阻效应进一步降低免疫毒性并防止 T 细胞过度激活衰竭，毒理学研究显示其耐受性良好，未观察到毒性的最高剂量达 30 mg/kg 且无细胞因子释放综合征。

图57: LBL-033 与 REGN4018 类似药物相比的细胞因子释放数据



资料来源: 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

4.2 LBL-033: 临床研究初步安全有效

LBL-033 于 2023 年 2 月及 6 月分别获得的 NMPA 及 FDA 的 IND 批准, 单药疗法的 I/II 期临床试验于 2023 年 4 月在中国启动。

I 期试验为单臂开放标签剂量递增研究。患者被分为 6 个队列, 接受剂量范围从 0.065 mg/kg 至 15 mg/kg、每两周一次的 LBL-033 治疗。主要目的是评估晚期恶性肿瘤患者的安全性、

请阅读最后一页免责声明及信息披露 <http://www.cindasc.com> 60

耐受性、药代动力学特性、免疫原性及初步疗效。主要终点是监测不良事件、确定剂量限制性毒性（DLT）及设定最大耐受剂量（MTD）。

II 期试验同样是在中国进行的单臂开放标签剂量扩展研究。患者将被分为四个队列：卵巢癌、宫颈癌、非小细胞肺癌及其他恶性肿瘤，以评估 LBL-033 对晚期恶性肿瘤患者的疗效。II 期推荐剂量由安全监测委员会确定。主要终点是客观缓解率（ORR），次要终点包括不良事件、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）以及免疫原性与药代动力学特性的持续监测。

安全性方面：截至 2024 年 6 月 28 日，I 期试验已入组 20 名晚期实体瘤患者，剂量递增仍在进行中，当前剂量为 10 mg/kg。在 10 mg/kg 剂量下仅观察到一例剂量限制性毒性（DLT），且在该剂量水平未达到最大耐受剂量（MTD）。最常见的不良事件为 1 至 2 级。LBL-033 单药疗法耐受性良好，安全性可控。

有效性方面：截至 2024 年 6 月 28 日，20 名可评估患者中有 5 名达到疾病稳定（SD），其中 1 名患者的 SD 状态维持超过 9 个月。临床数据显示出良好的安全性及初步疗效，支持 LBL-033 单药疗法的持续开发。

LBL-033 单药疗法的 I/II 期临床试验预计于 2025Q3 前完成。公司目前没有计划启动 LBL-033 的海外临床试验。但可能基于在中国的试验数据，寻求与其他地区进行临床开发及商业化的战略合作机会。

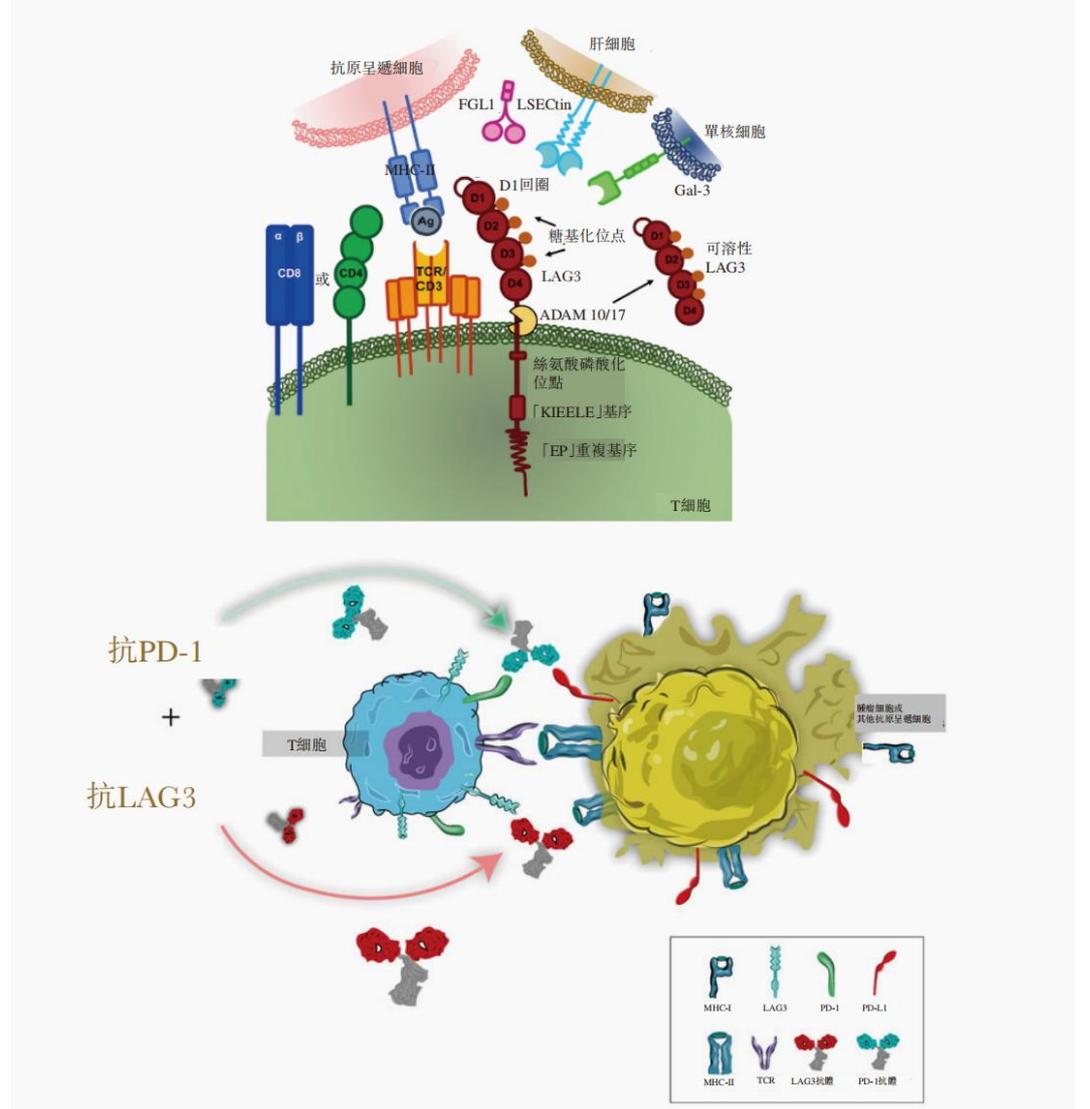
除单药疗法外，公司正在探索 LBL-033 在联合治疗中的应用。重点包括将其与一线治疗的标准疗法药物结合，以及与公司其他药物联用，旨在提高疗效并改善复杂临床场景的患者预后。开发计划还包括重点投入开发生物标志物测定，以筛选最有可能从 LBL-033 治疗中受益的患者群体。这将支持在潜在篮式试验中取得最佳效果，靶向具有共同分子特征的多种肿瘤类型。

五、LBL-007：广谱阻断 LAG3 配体并促内吞，单药、协同俱佳

LBL-007 是一种靶向淋巴细胞激活基因 3 (LAG3) 的全人源 IgG4 单克隆抗体，用于治疗鼻咽癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、食管鳞状细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、黑色素瘤及其他实体瘤。其全球临床进度在同靶点单抗中位居前列（已上市药物除外），且是首个对鼻咽癌证实有效的同类药物。

作用机制上，LBL-007 通过阻断 LAG3 与其 MHC-II、FGL1 等配体结合，逆转 LAG3 介导的 T 细胞功能耗竭，恢复肿瘤免疫监视。与 PD-1/PD-L1 抑制剂联用可产生强协同效应，增强 T 细胞抗肿瘤活性并可能克服 PD-1 耐药性。

图58: LBL-007 及其与 PD-1 抗体联合使用的作用机制



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

LAG3 是活化 T 细胞上的一种免疫检查点受体，通过包括 MHC-II, LSECtin, Gal-3 及 FGL1 等多种配体对该等细胞活动发挥负向调节作用。LAG3 抑制剂联合抗 PD-1/PD-L1 药物使用已显示出协同潜力，但 LAG3 靶向疗法发展面临双重挑战：1) 机制层面，LAG3 的细胞内信号传导路径不明确（缺乏经典抑制基序，关键结构域作用未定），导致药物设计困难；2) 临床层面，多个关键 III 期试验失败凸显研发障碍，如 Merck 的 avezelemab+帕博利珠单抗、BMS 的 reletilmab + 纳武利尤单抗在 MSS 结直肠癌中未显示生存获益；Opdualag™ 辅助治

疗黑色素瘤未达无复发生存终点。

LBL-007 的机遇在于联合疗法，与 PD-1 抑制剂联用可提升整体疗效并可能克服耐药性。竞争格局方面，Opdualag™ 是目前唯一上市的 LAG3 药物，但仅获批黑色素瘤；LBL-007 是全球临床进度前三的 LAG3 单抗，且是首个在鼻咽癌中展现显著疗效的 LAG3 抗体。

表18: 全球临床阶段 LAG3 抗体的资料 (截至 2025 年 7 月 22 日)

研发机构	药品名称	药物模态	全球适应症在研进度	中国内地适应症在研进度	美国适应症在研进度	审评审批类型
Regeneron Pharmaceuticals	fianlimab	anti-LAG3 单抗	III 期临床: 黑色素瘤 II/III 期临床: 非小细胞肺癌 II 期临床: HER2 阳性乳腺癌;HR 阳性乳腺癌;三阴性乳腺癌;肝细胞癌;头颈部鳞状细胞癌;结直肠癌;皮肤鳞状细胞癌;肌层浸润性膀胱癌;肾透明细胞癌;腹膜癌;输卵管癌;卵巢癌;癌症脑转移 I/II 期临床: 实体瘤;前列腺癌 I 期临床: 癌症;多发性骨髓瘤;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	临床前	III 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域;血液领域	
Immutep	eftilagimod alpha	LAG3- Fc 融合蛋白	III 期临床: 非小细胞肺癌 II/III 期临床: HER2 低表达乳腺癌;乳腺癌; II 期临床: HR 阳性乳腺癌;头颈部鳞状细胞癌;软组织肉瘤;新型冠状病毒感染 I/II 期临床: 黑色素瘤 I 期临床: 肾细胞癌;乙型肝炎;胰腺癌;腹膜癌;尿路上皮癌	II 期临床: HR 阳性乳腺癌;头颈部鳞状细胞癌 I 期临床: 乳腺癌	II/III 期临床: 肿瘤领域 I 期临床: 罕见疾病领域;肿瘤领域	特殊审批(中国)
Merck & Co.	favezelimab	anti-LAG3 单抗	III 期临床: 霍奇金淋巴瘤 II 期临床: 非小细胞肺癌 I/II 期临床: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;惰性非霍奇金淋巴瘤;黑色素瘤;肾透明细胞癌;食管癌;MSI-H 或 dMMR 实体瘤;实体瘤;血癌;肾细胞癌	I 期临床: 实体瘤	III 期临床: 肿瘤领域;血液领域;罕见疾病领域	
恒瑞医药	SHR1802	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 实体瘤 I 期临床: 癌症	II 期临床: 实体瘤 I 期临床: 癌症	临床前	
Boehringer Ingelheim	miptenalimab	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 实体瘤;胃癌;胃食管交界处癌 I 期临床: 非小细胞肺癌;食管癌;肝细胞癌;头颈癌;肺癌;软组织肉瘤;胆管癌;膀胱癌;头颈部鳞状细胞癌	临床前	II 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域	
Agenus	tuparstobarit	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 子宫内膜癌;尿路上皮癌;头颈部鳞状细胞癌;Merkel 细胞癌 I/II 期临床: 黑色素瘤 I 期临床: 间皮瘤;胃癌;肝癌;肾细胞癌;宫颈癌;卵巢癌;食管癌;胃食管交界处癌;三阴性乳腺癌;非小细胞肺癌;小细胞肺癌;结直肠癌;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;滤	临床前	II 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域;血液领域 I 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域;血液领域	

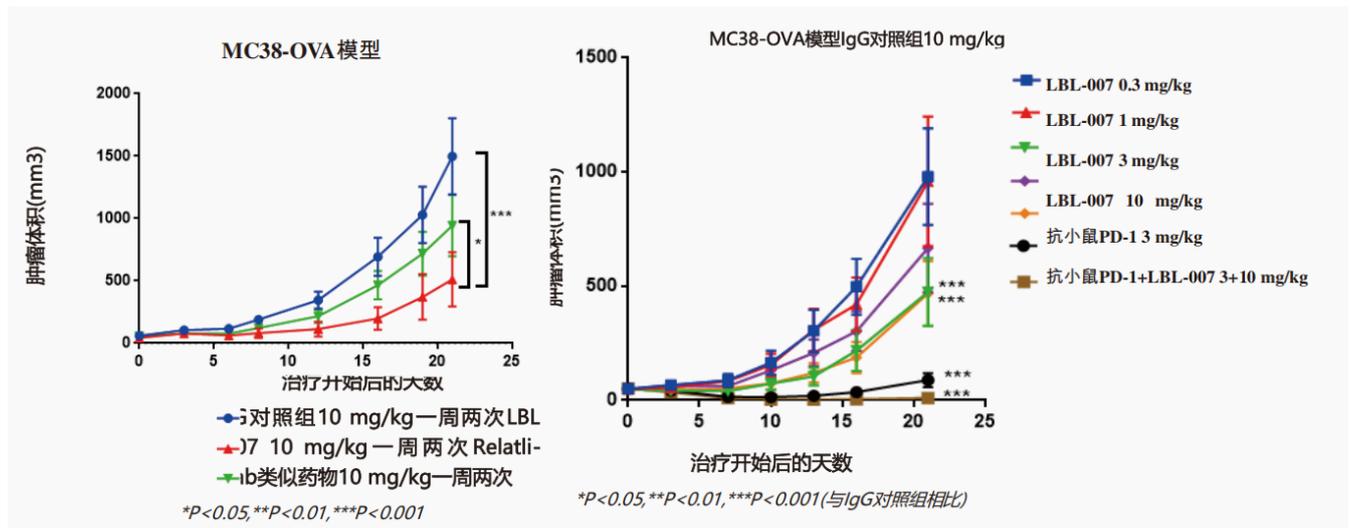
			泡性淋巴瘤;肝细胞癌;MSI-H 或 dMMR 实体瘤		
复宏汉霖	<u>HLX26</u>	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 结直肠癌;非小细胞肺癌 I 期临床: 淋巴瘤;实体瘤	II 期临床: 结直肠癌;非小细胞肺癌 I 期临床: 淋巴瘤;实体瘤	临床前
维立志博	<u>alcestobart</u>	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 非小细胞肺癌;头颈部鳞状细胞癌;食管鳞状细胞癌;鼻咽癌 I/II 期临床: 肾细胞癌;实体瘤;淋巴瘤;癌症;结直肠癌;MSI-H 或 dMMR 实体瘤 I 期临床: 黑色素瘤	II 期临床: 非小细胞肺癌;头颈部鳞状细胞癌;食管鳞状细胞癌;鼻咽癌 I/II 期临床: 实体瘤;淋巴瘤;癌症;结直肠癌;MSI-H 或 dMMR 实体瘤 I 期临床: 黑色素瘤	I/II 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域;血液领域
Immutep	<u>GSK2831781</u>	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 溃疡性结肠炎; I 期临床: 斑块状银屑病;银屑病	临床前	II 期临床: 免疫领域;消化领域
CoStim Pharmaceuticals; Immutep	<u>ieramilimab</u>	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 软组织肉瘤;去势抵抗前列腺癌;神经内分泌肿瘤;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;食管腺癌;胃癌;小细胞肺癌;卵巢癌;黑色素瘤;三阴性乳腺癌;肉瘤;前列腺癌;胃食管癌 I/II 期临床: 非小细胞肺癌;间皮瘤;实体瘤;肾细胞癌	临床前	II 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域
时迈药业	<u>DNV3</u>	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 黑色素瘤 I/II 期临床: 实体瘤;淋巴瘤;皮肤癌;肿瘤 I 期临床: 皮肤鳞状细胞癌	II 期临床: 黑色素瘤 I/II 期临床: 实体瘤;淋巴瘤;皮肤癌;肿瘤 I 期临床: 皮肤鳞状细胞癌	临床前
信达生物	<u>IBI110</u>	anti-LAG3 单抗	II 期临床: 食管鳞状细胞癌;头颈部鳞状细胞癌;小细胞肺癌 I/II 期临床: 黑色素瘤 I 期临床: 癌症;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;非小细胞肺癌;腺泡状软组织肉瘤;肝细胞癌;胃癌或胃食管交界处癌	II 期临床: 食管鳞状细胞癌 I/II 期临床: 头颈部鳞状细胞癌 I 期临床: 癌症;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;非小细胞肺癌;腺泡状软组织肉瘤	I/II 期临床: 肿瘤领域;罕见疾病领域
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	<u>89Zr-DFO-REGN3767</u>	anti-LAG3 抗体偶联核素;89Zr 标记的 PET 药物	I/II 期临床: 实体瘤 I 期临床: PET 显像	临床前	I 期临床: 诊断试剂领域
誉衡生物	<u>GLS-012</u>	anti-LAG3 抗体	I/II 期临床: 实体瘤;非小细胞肺癌	I/II 期临床: 实体瘤;非小细胞肺癌	临床前
天广实	<u>MIL98</u>	anti-LAG3 单抗	I 期临床: 实体瘤;乳腺癌;黑色素瘤	I 期临床: 实体瘤	临床前
正大天晴	<u>TQB2223</u>	anti-LAG3 单抗	I 期临床: 癌症;肝细胞癌	I 期临床: 癌症;肝细胞癌	临床前
科伦博泰	<u>Kelun-A289</u>	anti-LAG3 单抗	I 期临床: 实体瘤	I 期临床: 实体瘤	临床前

AnaptysBio	<u>encelimumab</u>	anti-LAG3 单抗	I 期临床: 实体瘤;结直肠癌	临床前	I 期临床: 肿瘤领域
Boehringer Ingelheim	<u>[89Zr]Zr-BI 754111</u>	anti-LAG3 抗体偶联核素;89Zr 标记的 PET 药物	I 期临床: 非小细胞肺癌;头颈部鳞状细胞癌;PET 显像	临床前	临床前
厦门大学附属第一医院	<u>68Ga-DOTA-hLAG-3</u>	68Ga 标记的 PET 药物	I 期临床: 实体瘤;PET 显像	I 期临床: 实体瘤;PET 显像	临床前
中国生物制药; Symphogen	<u>Sym022</u>	anti-LAG3 单抗	I 期临床: 淋巴瘤;实体瘤;食管鳞状细胞癌;胆道癌;癌症	临床前	I 期临床: 肿瘤领域;血液领域;罕见疾病领域

资料来源: 医药魔方, 信达证券研发中心

LBL-007 单药疗法在动物模型中展现出显著肿瘤生长抑制作用, 疗效显著优于 BMS 已获批上市的 Lag3 单抗 Relatlimab, 而且在 MC38-OVA 同种移植肿瘤模型中 LBL-007 显示出了与抗 PD-1 疗法联用呈现协同抗肿瘤的效果。

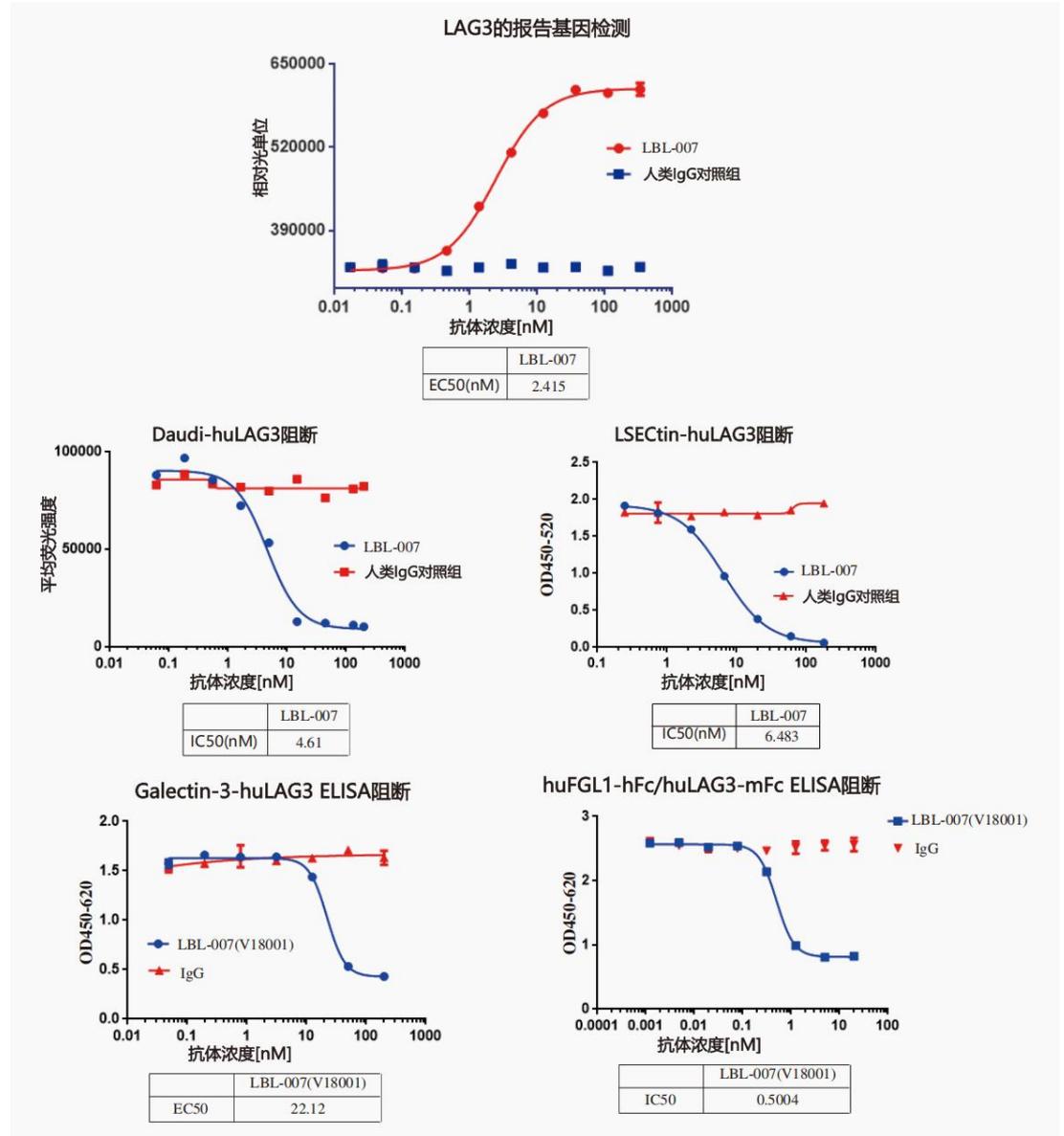
图59: LBL-007 在动物模型中的肿瘤生长抑制作用



资料来源: 维立志博招股说明书, 信达证券研发中心

通过阻断 LAG3 与其配体之间的相互作用，LBL-007 可恢复 T 细胞功能，增强对肿瘤的免疫应答。LBL-007 对 LAG3 显示出高度结合亲和力，并能有效阻断所有已识别的抑制配体，包括 MHC-II、LSEctin、Ga1-3 及 FGL1。该阻断证明了 LBL-007 抑制 LAG3 与其配体结合，从而提高治疗效果的强大潜力。

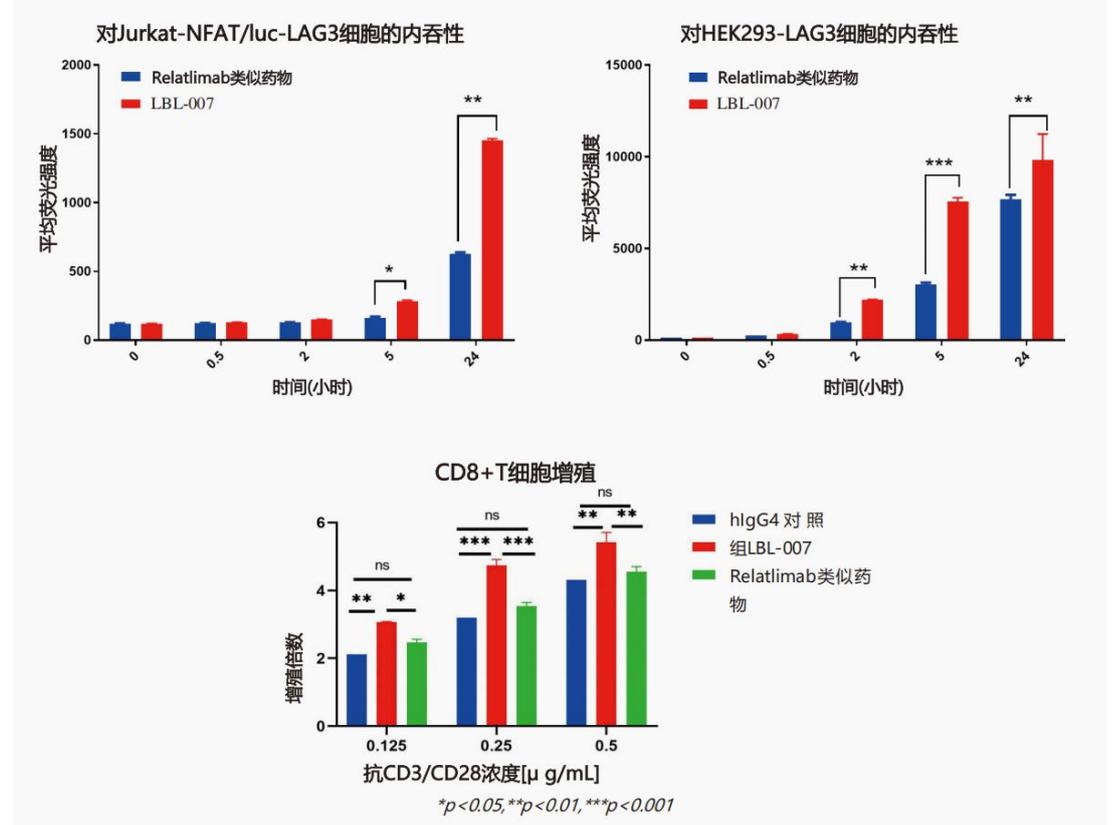
图60: LBL-007 对 LAG3 的高度结合亲和力并抑制 LAG3 配体的相互作用



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

LBL-007 通过强效阻断 LAG3 配体结合并诱导高内吞率，以独立于配体的方式激活 CD8+T 细胞增殖。相较于 relatlimab 类似药物，LBL-007 在 Jurkat-NFAT/luc-LAG3 及 HEK293-LAG3 细胞系中展现更高内吞性，且在不同浓度下均显著增强 CD8+T 细胞增殖，优于 relatlimab 类似药物及 hIgG4 对照组。上述综合机制使 LBL-007 有望成为调节免疫应答、增强抗肿瘤活性的高效治疗药物。

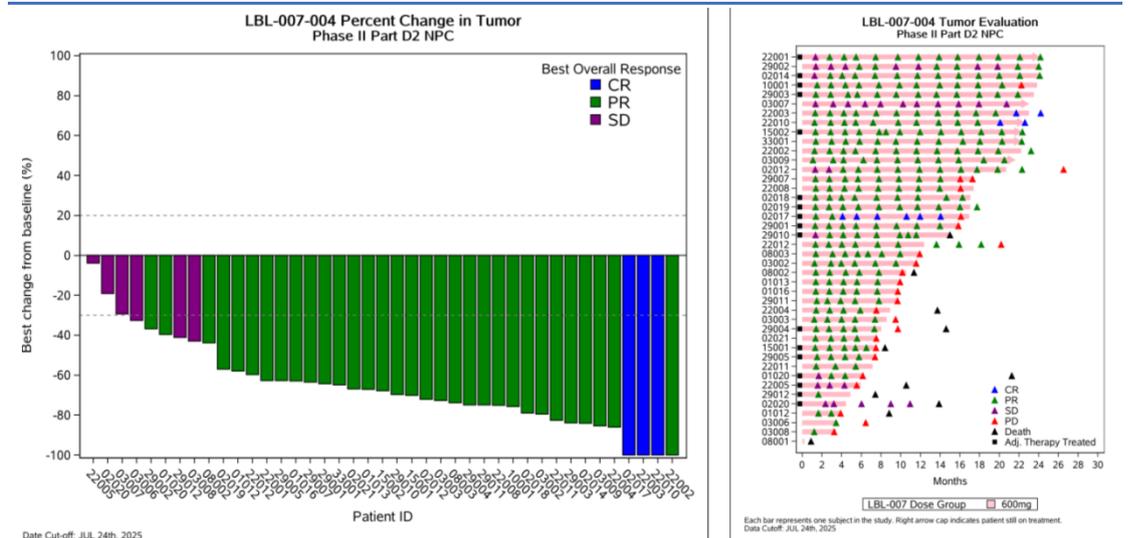
图61: LBL-007 的内吞率



资料来源：维立志博招股说明书，信达证券研发中心

从临床开发来看：LBL-007 联合替雷利珠单抗及 GP 用于鼻咽癌一线治疗的临床 II 期试验，42 名入组的复发或转移性鼻咽癌患者（大多数患者（92.9%，n=39）处于对比基线的 IV 期）中位随访时间为 22.7 个月。截至 2025 年 7 月 24 日，确认客观缓解率 ORR 为 83.3%，而疾病控制率 DCR 为 97.6%，其中，有 3 名患者建到了完全缓解 CR、32 名到了部分缓解 PR 及 6 名到了疾病稳定 SD。中位无进展生存期 mPFS 为 15.8 个月，而中位缓解持续时间 mDOR 为 14.7 个月；中位总生存期 mOS 数据尚未成熟。LBL-007 联合替雷利珠单抗及化疗的中位无进展生存期 mPFS 及中位缓解持续时间 mDOR 均显示出显著改善。

图62: LBL-007 联合替雷利珠单抗及 GP 用于鼻咽癌一线治疗临床 II 期试验结果



资料来源：维立志博官网，信达证券研发中心

全部 42 名患者（100.0%）均出现治疗相关不良事件，其中 37 名患者（88.1%）出现 ≥ 3 级治疗相关不良事件。最常见的 ≥ 3 级治疗相关不良事件为白细胞计数减少、中性粒细胞计数减少、贫血、血小板减少症及低钠血症。19 名患者（45.2%）发生与 LBL-007 治疗相的严重不良事件。尚未观察到新的安全信号。生物标志物分析表明，LAG-3 表达 $\geq 1\%$ 及 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的患者可能获得更大的临床获益

总而言之，LBL-007 联合替雷利珠单抗及 GP 作为复发/转移性鼻咽癌的一线治疗显示出令人鼓舞的效及良好的安全性，支持在关键性 III 期研究中行一步评估。此外，具有阳性生物标志物（LAG-3+及 PD-L1+）的患者似乎较生物标志物阴性患者有更好的临床获益，值得更大的群体中一步验证。

公司计划后续在中国开展 LBL-007 与 PD-1 抑制剂的联合疗法并探索与 LBL-024 的联合疗法。

六、盈利预测与估值

6.1 盈利预测

公司目前是处于临床开发阶段的 Biotech，尚未有产品进入商业化，我们基于对公司各条管线未来开发进展的研究，假设：

(1) LBL-024:这是公司现在研发进展最快的产品，三线及以后的肺外神经内分泌癌目前已完成注册性临床试验入组，预计 2027 年获批上市，有望成为公司第一个商业化产品，一线肺外神经内分泌癌、一线小细胞肺癌预计 2028 年获批上市。除此之外，鉴于 LBL-024 目前已经表现出较强的竞争力，我们认为该产品有出海预期，预计一线肺外神经内分泌癌、一线小细胞肺癌两个适应症 2028 年在美国上市。

(2) LBL-034: 针对四线及以后的多发性骨髓瘤适应症预计 2027 年在国内获批上市，而且针对该适应症 LBL-034 表现出了“Best-in-class”竞争力，我们认为该产品有出海预期，预计 2029 年在美国上市。

(3) LBL-007: 该产品目前公司研发进度较快的两个适应症分别是二线鼻咽癌、一线鼻咽癌，分别有望在 2028 年、2029 年获批上市。

表 19：公司产品销售收入预测

	2023A	2024A	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E	2034E
国内：LBL-024-一线肺外神经内分泌癌销售/亿元						0.61	1.26	2.08	3.24	4.27	4.44	3.74
国内：LBL-024-三线肺外神经内分泌癌销售/亿元					0.76	0.80	1.64	2.03	2.53	2.50	2.17	1.72
国内：LBL-024-一线广泛期小细胞肺癌销售/亿元						0.56	1.14	2.21	4.52	6.59	8.99	7.64
美国：LBL-024-一线肺外神经内分泌癌销售/亿元						0.47	0.95	1.94	2.47	3.03	3.08	2.62
美国：LBL-024-一线广泛期小细胞肺癌销售/亿元						0.66	1.35	2.30	3.52	4.79	4.88	4.25
国内：LBL-034-四线多发性骨髓瘤销售/亿元					0.72	0.73	1.49	1.81	2.21	2.14	1.82	1.41
美国：LBL-034-多发性骨髓瘤销售/亿元						0.00	0.39	0.59	1.73	3.67	5.84	8.26
国内：LBL-007-一线鼻咽癌销售/亿元						0.00	0.49	1.49	2.37	3.35	4.59	4.17
国内：LBL-007-二线鼻咽癌销售/亿元						0.74	1.13	1.89	2.54	3.66	3.51	3.19
各产品合计销售/亿元					1.47	4.56	9.84	16.33	25.14	34.01	39.33	36.99

资料来源：ifind，信达证券研发中心

6.2 估值与投资评级

考虑到公司核心产品的市场空间、竞争格局以及商业化的不断加快，我们预计 2025-2027 年公司收入分别为 2.60 亿元、2.84 亿元、4.67 亿元，2026-2027 年营收同比增长 9%、64%；2025-2027 年公司归母净利润分别为-4.16 亿元、-5.18 亿元、-7.19 亿元，同比增速分别为-38%、-25%、-39%，首次覆盖，我们给予公司“买入”投资评级。

FCFF 估值主要依托以下假设。以中国 10 年期国债收益率(1.8179%)作为无风险利率，iFind BETA 计算器计算维立志博贝塔值为 1.0033，维立志博为生物医药科技企业，所得税率为 15%；市场预期收益率参考恒生医疗保健指数上市至今平均年化收益率 6.5887%(来源:iFind) 加权平均资本成本 WACC=6.39%，假设永续增长率为 3%，基于上述产品收入假设及 FCFF 模型得到的目标价 94.59 元人民币，港币约 103.56 元，首次覆盖，给予“买入”评级。

七、风险因素

- 1、**创新药研发失败风险。**创新药研发各个阶段存在研发失败风险，存在药物疗效及安全性不及预期风险，研发进度不及预期风险，尤其在疫情影响下，存在临床试验入组进度不及预期的风险。
- 2、**商业化不及预期风险。**公司商业化团队处于扩张阶段，可能出现商业化团队建设和目标医院与目标医生覆盖不及预期。公司两款产品进入医保后，放量可能出现不及预期的风险。公司计划对超医保适应症扩展，效果可能不及预期。
- 3、**国内和海外市场竞争加剧风险。**目前创新药市场竞争较为激烈，对于同适应症产品、同靶点产品存在新药不断上市，市场竞争加剧的风险。
- 4、**公司核心技术与管理人才流失的风险。**作为研发驱动的创新药公司，核心技术和管理人员会对公司经营造成重大影响，不排除存在该种可能。
- 5、**政策波动风险。**医药板块受政策影响较大，集采、医保等相关政策对药械价格的影响很大，若政策波动较大，超预期，存在药械降价风险，会对公司业绩产生较大影响。

资产负债表		单位:百万元			
会计年度	2024A	2025E	2026E	2027E	
流动资产	596	1,609	1,364	970	
现金	373	1,445	1,194	743	
应收账款及票据	0	72	71	104	
存货	0	0	0	5	
其他	224	92	98	119	
非流动资产	73	77	73	72	
固定资产	36	27	20	15	
无形资产	11	19	21	26	
其他	26	31	31	31	
资产总计	669	1,686	1,436	1,042	
流动负债	398	587	755	980	
短期借款	255	355	455	555	
应付账款及票据	4	0	0	25	
其他	140	232	300	400	
非流动负债	6	112	212	312	
长期债务	0	100	200	300	
其他	6	12	12	12	
负债合计	404	699	967	1,292	
普通股股本	157	193	193	193	
储备	109	793	275	-444	
归属母公司股东权益	266	987	469	-250	
少数股东权益	0	0	0	0	
股东权益合计	266	987	469	-250	
负债和股东权益	669	1,686	1,436	1,042	

利润表		单位:百万元			
会计年度	2024A	2025E	2026E	2027E	
营业收入	0	260	284	467	
其他收入	18	0	0	0	
营业成本	0	0	0	29	
销售费用	0	0	24	63	
管理费用	88	335	341	416	
研发费用	186	330	428	658	
财务费用	6	11	9	21	
除税前溢利	-301	-416	-518	-719	
所得税	0	0	0	0	
净利润	-301	-416	-518	-719	
少数股东损益	0	0	0	0	
归属母公司净利润	-301	-416	-518	-719	
EBIT	-295	-405	-509	-698	
EBITDA	-269	-395	-501	-692	
EPS (元)	-2.01	-2.09	-2.60	-3.61	

现金流量表		单位:百万元			
会计年度	2024A	2025E	2026E	2027E	
经营活动现金流	-119	-380	-423	-614	
净利润	-301	-416	-518	-719	
少数股东权益	0	0	0	0	
折旧摊销	26	10	8	6	
营运资金变动及其他	156	26	87	99	

投资活动现金流	-67	129	-3	-5
资本支出	-3	-9	-4	-5
其他投资	-64	138	0	0

筹资活动现金流	309	1,322	176	167
借款增加	189	200	200	200
普通股增加	130	1,137	0	0
已付股利	0	0	0	0
其他	-10	-15	-24	-33
现金净增加额	125	1,072	-250	-452

研究团队简介

唐爱金，医药首席分析师。浙江大学硕士，曾就职于东阳光药先后任研发工程师及营销市场专员，具备优异的药物化学专业背景和医药市场经营运作经验，曾经就职于广证恒生和方正证券研究所负责医药团队卖方业务工作超9年。

贺鑫，医药联席首席分析师，北京大学汇丰商学院硕士，上海交通大学工学学士，5年医药行业研究经验，2024年加入信达证券，主要覆盖医疗服务、CXO、生命科学上游、中药等细分领域。

曹佳琳，医药分析师，中山大学岭南学院数量经济学硕士，2年医药生物行业研究经历，曾任职于方正证券，2023年加入信达证券，负责医疗器械设备、体外诊断、ICL等领域的研究工作。

章钟涛，医药分析师，暨南大学国际投融资硕士，1年医药生物行业研究经历，CPA（专业阶段），曾任职于方正证券，2023年加入信达证券，主要覆盖中药、医药商业&药店、疫苗。

赵丹，医药分析师，北京大学生物医学工程硕士，2年创新药行业研究经历，2024年加入信达证券。主要覆盖创新药。

分析师声明

负责本报告全部或部分内容的每一位分析师在此申明，本人具有证券投资咨询执业资格，并在中国证券业协会注册登记为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告；本报告所表述的所有观点准确反映了分析师本人的研究观点；本人薪酬的任何组成部分不曾与，不与，也将不会与本报告中的具体分析意见或观点直接或间接相关。

免责声明

信达证券股份有限公司（以下简称“信达证券”）具有中国证监会批复的证券投资咨询业务资格。本报告由信达证券制作并发布。

本报告是针对与信达证券签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。信达证券不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。客户应当认识到有关本报告的电话、短信、邮件提示仅为研究观点的简要沟通，对本报告的参考使用须以本报告的完整版本为准。

本报告是基于信达证券认为可靠的已公开信息编制，但信达证券不保证所载信息的准确性和完整性。本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告最初出具日的观点和判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会出现不同程度的波动，涉及证券或投资标的的历史表现不应作为日后表现的保证。在不同时期，或因使用不同假设和标准，采用不同观点和分析方法，致使信达证券发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告，对此信达证券可不发出特别通知。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，也没有考虑到客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测仅供参考，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人做出邀请。

在法律允许的情况下，信达证券或其关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能会为这些公司正在提供或争取提供投资银行业务服务。

本报告版权仅为信达证券所有。未经信达证券书面同意，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发布、转发或引用本报告的任何部分。若信达证券以外的机构向其客户发放本报告，则由该机构独自为此发送行为负责，信达证券对此等行为不承担任何责任。本报告同时不构成信达证券向发送本报告的机构之客户提供的投资建议。

如未经信达证券授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。信达证券将保留随时追究其法律责任的权利。

评级说明

投资建议的比较标准	股票投资评级	行业投资评级
本报告采用的基准指数：沪深 300 指数（以下简称基准）； 时间段：报告发布之日起 6 个月内。	买入 ：股价相对强于基准 15% 以上；	看好 ：行业指数超越基准；
	增持 ：股价相对强于基准 5%~15%；	中性 ：行业指数与基准基本持平；
	持有 ：股价相对基准波动在±5% 之间；	看淡 ：行业指数弱于基准。
	卖出 ：股价相对弱于基准 5% 以下。	

风险提示

证券市场是一个风险无时不在的市场。投资者在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。建议投资者应当充分深入地了解证券市场蕴含的各项风险并谨慎行事。

本报告中所述证券不一定能在所有的国家和地区向所有类型的投资者销售，投资者应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专业顾问的意见。在任何情况下，信达证券不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者需自行承担风险。