

## 行業概覽

本節及本文件其他章節所載資料及統計數據乃摘錄自不同政府官方刊物、可供查閱的公開市場調查資料來源及其他獨立供應商的資料來源。此外，我們委聘弗若斯特沙利文就[編纂]編製獨立行業報告，即弗若斯特沙利文報告。我們認為，本節及本文件其他章節所載資料的來源屬恰當的資料來源，且我們已合理謹慎摘錄及轉載有關資料。我們並無理由認為，該等資料屬虛假或有所誤導，或任何事實有所遺漏，致使該等資料屬虛假或有所誤導。來自官方及非官方來源的資料並未經我們、聯席保薦人、[編纂]、[編纂]、[編纂]、任何[編纂]、彼等各自的任何董事及顧問或參與[編纂]的任何其他人士或各方（弗若斯特沙利文除外）獨立核實，且並無就其準確性發表任何聲明。因此，本節所載來自官方及非官方來源的資料未必準確，不應過於依賴。董事確認，經作出合理查詢後，自弗若斯特沙利文報告日期以來，市場資料概無出現可能使本節資料存在保留意見、相抵觸或對本節資料造成重大影響的不利變動。

### 細胞免疫療法及CAR-T市場概覽

#### 細胞免疫療法

##### 概覽

細胞免疫療法是一種將免疫細胞（主要為T細胞）注入患者以治療癌症的免疫療法。細胞免疫療法的主要類型包括CAR-T、TCR轉導T細胞(TCR-T)、腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)和自然殺傷(NK)細胞療法。下表列出了這些主要細胞免疫療法的細胞來源、常見副作用和作用機制。

種類	細胞來源	副作用	機制
CAR-T	<ul style="list-style-type: none"> <li>外周血單核細胞 (PBMC)</li> <li>自體或同種異體細胞</li> </ul>	細胞因子釋放綜合症、神經毒性	靶向腫瘤相關抗原 (TAA) 的嵌合抗原受體(CAR) 經過基因工程改造，並引入至T細胞，使其可繞過MHC限制將特異性細胞毒性定向到腫瘤細胞的抗原上。CAR-T細胞經過擴增並注回患者體內以根除寄宿特定TAA的腫瘤細胞。
TCR-T	<ul style="list-style-type: none"> <li>外周血單核細胞 (PBMC)</li> <li>自體或同種異體細胞</li> </ul>	細胞因子釋放綜合症、神經毒性	從患者身上採集T細胞，然後通過TCR $\alpha$ -及 $\beta$ -糖蛋白抗原結合結構域的生物工程對T細胞受體進行基因改造。T細胞受體的改變使得T淋巴細胞更特異地針對人類白細胞抗原系統展現的腫瘤新抗原去發育及擴增。
NK	<ul style="list-style-type: none"> <li>自體或同種異體細胞 (用於過繼轉移)</li> <li>體內擴增</li> <li>NK細胞系</li> </ul>	通常為可控制的免疫副作用，如發燒	NK細胞為人類先天免疫系統的一部分，可通過體內擴增NK細胞的增殖及活性來攻擊癌細胞。激活、過繼轉移NK細胞或對NK細胞進行基因改造可以增強對腫瘤細胞的殺傷功效。
TIL	<ul style="list-style-type: none"> <li>新鮮切除的腫瘤標本或同種異體細胞</li> </ul>	血小板減少症、發冷、貧血、高熱性中性粒細胞減少	收集自然存在的腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)，然後將T細胞活化並離體擴增，再將T細胞注入淋巴結腫大的患者體內，T細胞於患者體內尋找並消滅腫瘤。

資料來源：弗若斯特沙利文分析

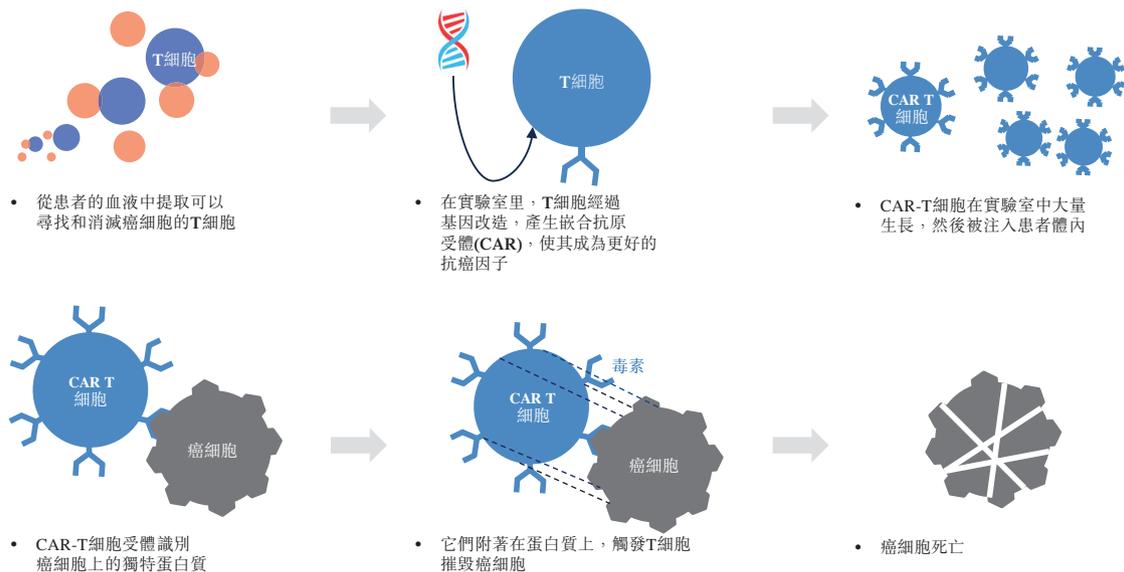
## 行業概覽

細胞免疫療法所利用的主要細胞來源是自體細胞及／或同種異體細胞。自體療法利用自體細胞，是通過採集患者的免疫細胞，在體外進行處理和培養，然後再輸回給同一患者進行製造，而同種異體療法利用同種異體細胞，是利用與患者無關係的健康捐贈者的細胞製造的，並可以大量製造，用於治療多個患者。因此，自體療法與患者免疫系統的相容性更高，而同種異體療法的製造規模更大，治療用途更廣。目前，大多數正在研發或商業化的細胞免疫療法都是自體療法，但同種異體療法被認為是未來細胞免疫療法的發展方向，儘管須作出改進以解決其目前的局限性，如持久性有限和較高的宿主免疫排斥風險等問題。

### CAR-T細胞療法

#### 機制和結構

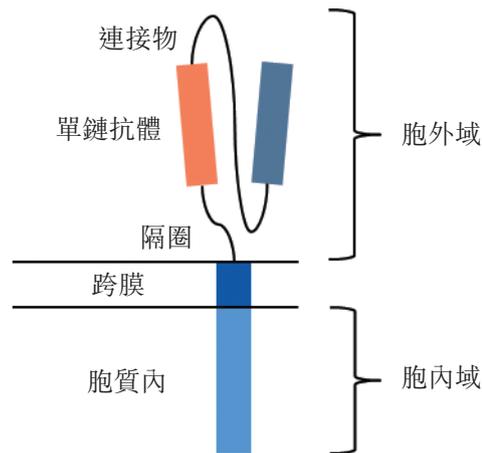
CAR-T細胞是經基因改造的T細胞，配備有嵌合抗原受體(CAR)，它能使T細胞識別並消滅表達相應抗原的細胞。自體CAR-T細胞是通過從患者血液中取出T細胞，並通過帶有對CAR結構編碼的質粒的病毒載體轉染等方式，使T細胞表達所需的CAR而產生的。下圖為CAR-T細胞治療過程的機制示意圖。



資料來源：弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

下圖說明CAR的結構。



資料來源：弗若斯特沙利文分析

CAR的細胞外結構域一般由來自單克隆抗體的單鏈可變片段(單鏈抗體)組成，可識別腫瘤相關抗原。各類樞紐及跨膜結構域用於連接單鏈抗體和激活T細胞的細胞內信號分子。

### **CAR-T細胞療法相對於普通癌症治療方法的優勢**

除了與細胞免疫療法相關的一般優勢外，CAR-T療法還具有以下具體優勢：

- **治療潛力。**由於部分患者可能因耐藥而未能對治療起反應或更容易復發，故腫瘤治療充滿挑戰性。臨床試驗表明CAR-T療法能夠透過其作用機理克服該等眾多挑戰並有望能夠完全根除待解決的表達腫瘤相關抗原的細胞，包括腫瘤細胞及腫瘤幹細胞，從而產生療效。因此，CAR-T細胞療法可能成為過往治療失敗的患者的有效治療方法。
- **活細胞。**CAR-T細胞於注入患者體內時是活細胞，其能夠在患者體內增殖。與攝入後經患者代謝並相對快速地從患者體內被清除的其他化學藥物或生物製劑相比，CAR-T細胞可在患者體內維持並持續有效長達數周或數月，因此減少了患者接受多劑量治療的需要，並可能減少較為不利的副作用從而使患者有更好的治療耐受性。

## 行業概覽

- **適應性。** CAR-T細胞療法已顯示出其比常見癌症治療方法更適合靶向特定疾病或按所需功能定制的潛力。例如，CAR-T細胞可通過與專門設計的CAR結構融合，適應多種腫瘤相關靶點，因此能夠更精確地靶向該等表達不同靶點的腫瘤細胞。此外，透過基因編輯、調控基因表達及合成生物學等方式，CAR-T細胞經過設計，可過度表達或表達不足若干甄選的基因或產生額外部分或期望的分子，從而使CAR-T細胞憑藉經改善可滲透腫瘤塊的能力、增加的T細胞擴增及在患者體內延長的持久性，更適應不利的腫瘤微環境。CAR-T細胞治療的該等特徵可產生更有效的抗腫瘤療效且因此不用進行其他昂貴的治療而潛在地降低治療費用。

### 目前上市的CAR-T細胞療法

目前，並無CAR-T細胞療法獲國家藥監局批准在中國上市。在美國，已有五種CAR-T產品獲美國FDA批准上市：Kymriah、Yescarta、Tecartus及Breyanzi，均以CD19為靶點及以BCMA為靶點的Abecma（亦稱為ide-cel或bb2121）。自2017年上市以來，Kymriah和Yescarta的銷量於2018年至2020年分別以84.1%和28.7%的複合年增長率快速增長。根據弗若斯特沙利文的資料，Kymriah、Yescarta及Tecartus於2020年的銷售總額約為11億美元，截至2019年末，Breyanzi已治療超過2,500名R/R LBCL患者。Tecartus、Breyanzi及Abecma已分別於2020年、2021年及2021年獲批。

下表列出了Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi及Abecma的基本信息。

序號	CAR T產品	公司	靶點	獲批適應症	批准地區	批准年份
1	Kymriah	諾華	CD19	兒童R/R ALL	美國	2017年
				成人R/R DLBCL	美國	2018年
				兒童R/R ALL	歐盟	2018年
				成人R/R DLBCL	歐盟	2018年
				兒童R/R ALL	日本	2019年
2	Yescarta	Gilead/Kite	CD19	成人R/R DLBCL	美國	2019年
				R/R LBCL	美國	2017年
				R/R FL	美國	2021年
				R/R LBCL	歐盟	2018年
3	Tecartus	Gilead/Kite	CD19	R/R MCL	美國	2020年
				R/R MCL	歐盟	2020年
4	Breyanzi	Bristol Myers Squibb	CD19	R/R LBCL	美國	2021年
5.	Abecma (亦稱為ide-cel 或bb2121)	Bristol Myers Squibb/ bluebird bio	BCMA	R/R MM	美國	2021年

附註：\*Tecartus在美國獲加速批准；R/R=複發或難治性；ALL=急性淋巴細胞白血病；FL=濾泡性淋巴瘤；MCL=套細胞淋巴瘤；R/R LBCL= R/R大B細胞淋巴瘤，包括DLBCL NOS、高級LBCL及FL引起的DLBCL。

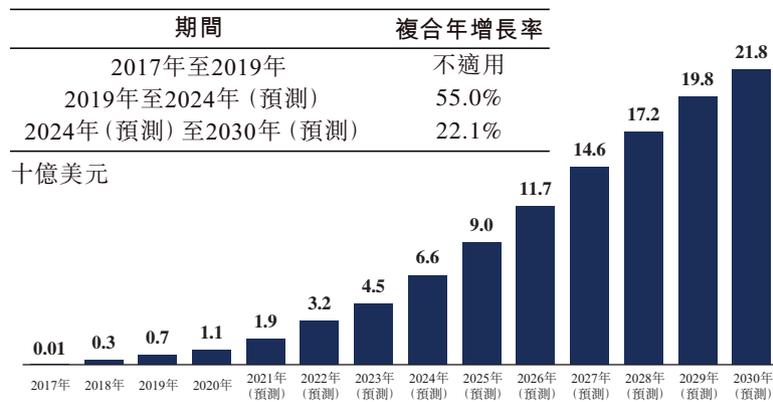
資料來源：FDA、公開資料、弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

### 全球CAR-T細胞療法市場

自2017年首批兩個CAR-T產品獲批以來，全球CAR-T市場一直在迅速擴大。由於CAR-T細胞療法在治療血液惡性腫瘤方面減少未被滿足醫療需求的潛力以及該等治療的可負擔性提高，按銷售價值計，全球CAR-T市場規模已從2017年的0.1億美元增長到2019年的7億美元，預計全球CAR-T細胞療法市場的銷售價值達至2024年的66億美元，2019年至2024年的複合年增長率為55.0%。截至2030年，按銷售價值計，全球CAR-T市場規模預計達至218億美元，2024年至2030年的複合年增長率為22.1%。

全球CAR-T細胞療法市場的歷史及預測銷售價值  
(2017年至2030年(預測))



資料來源：弗若斯特沙利文分析

全球CAR-T市場的主要增長動力如下：

- 全球癌症發病率上升。**預計癌症發病人數不斷增加將推動全球癌症療法市場，包括全球CAR-T市場。全球癌症發病率呈不斷上升趨勢。於2019年，全球癌症發病人數達約18.5百萬人，其中約17.3百萬人患實體瘤。預計該等數字將於2030年分別增長至約24.6百萬人及約23.0百萬人。儘管全球實體瘤發病人數龐大，但多種實體瘤(如胃癌及胰腺癌)的現有治療方案的療效有限且無法使大部分癌症患者受益。該等醫療需求缺口帶來巨大的市場機遇，預計一旦新治療解決方案(如CAR-T細胞療法)在治療實體瘤方面顯示出理想療效，將推動該等治療方案的增長。

## 行業概覽

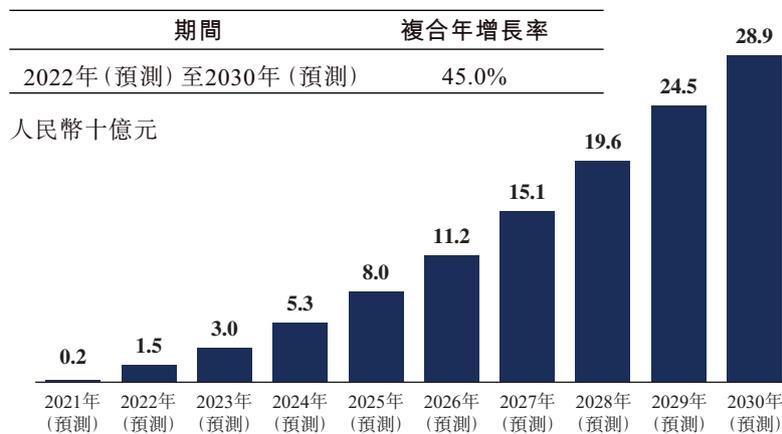
- **適應症向實體瘤擴展。**由於受實體瘤折磨的癌症患者的數量明顯多於血液惡性腫瘤患者，預計越來越多的公司將投入大量資源開發用於治療實體瘤的CAR-T細胞療法。鑑於其市場潛力，以及實體瘤發病率持續上升，預計將CAR-T療法發展為實體瘤的可行療法將是該行業的關鍵增長動力。
- **安全性改善。**隨著製造工藝及治療方案繼續改善，CAR-T治療預計將不斷證明其安全性改善，可能縮短接受CAR-T細胞療法患者的留院時間、降低管理不良事件的治療成本及有望使CAR-T細胞療法成為早線治療。由於預計CAR-T細胞療法的安全特性及對其的需求將上升，預計越來越多的患者將通過門診護理和管理接受CAR-T細胞治療，使更多的患者群體受益，進而驅動CAR-T細胞療法的市場規模的進一步擴大。
- **製造技術及效率改善。**目前CAR-T細胞療法的製造工藝複雜、成本高、效率相對較低。預計隨著CAR-T技術繼續變得成熟，將開發並採用製造質量更高、成本更低的自動化系統，以更好地確保細胞產品的一致性和生產效率。
- **產品認可。**FDA分別於2017年8月和2017年10月批准了Kymriah和Yescarta，於2020年批准了Tecartus及於2021年批准了Breyanzi及Abecma。這些CAR-T細胞的早期批准以及Kymriah及Yescarta銷售的快速增長已證實CAR-T療法在治療各種血液惡性腫瘤方面的療效和可行性，有望推動更多針對其他適應症的CAR-T療法的開發，開闢新的市場機會。
- **政策利好。**按照一般藥品審批流程，CAR-T細胞療法須經過臨床試驗申請等一系列監管程序才能獲批上市。不過，中國目前CAR-T療法的監管和審批規則比較靈活，總體上有利於快速推進CAR-T研發進程。比如，企業在正式開展臨床試驗前可以與醫院合作，醫院可以啟動未註冊的早期臨床試驗，有利於企業在早期判斷研發風險，避免啟動前景不佳或成本過高的臨床試驗。此外，CAR-T臨床試驗在分期設計上比較靈活，涉及的樣本量較少。再者，全球保險制度已逐漸對CAR-T細胞療法更為有利。在美國，醫保已經納入了兩個CAR-T門診報銷項目，將某些患者的自付比例降低了最高80%，這對推廣CAR-T細胞治療是一個重大利好。

## 行業概覽

### 中國CAR-T細胞療法市場

目前，中國國家藥監局並無批准任何CAR-T細胞療法上市。兩類靶向CD19的CAR-T細胞療法已進入NDA提交階段。特別是，復星凱特於2020年就用於治療R/R B細胞NHL的FKC876（為與Yescarta相同的CAR-T細胞療法）向國家藥監局提交NDA。同年，藥明巨諾就用於治療R/R B細胞淋巴瘤的relmacabtagene autoleucel（「relmacel」）向國家藥監局提交NDA。預計首批CAR-T細胞療法將於2021年獲得國家藥監局批准並在中國推出，估計該年中國CAR-T療法的市場規模為人民幣2億元。預計中國CAR-T細胞療法市場規模將增長至2024年的人民幣53億元，並進一步增長至2030年的人民幣289億元，2022年至2030年的複合年增長率為45.0%。

#### 中國CAR-T細胞療法市場的預測市場規模（2021年（預測）至2030年（預測））



資料來源：弗若斯特沙利文分析

中國CAR-T市場的主要增長動力如下：

- 不斷擴大的癌症患者群。不斷增加的癌症發病率，特別是既往未接受治療的早期患者，預計將推動中國細胞免疫療法（包括CAR-T細胞療法）的發展。受人口老齡化加劇、不斷改變的生活方式及環境問題等因素影響，癌症發病人數在過去幾年穩步上升，2019年共達約4.4百萬人，其中約4.2百萬人患實體瘤及974.6千人患胃癌、胰腺癌及肝癌。該等數字預計將於2030年增加至約5.8百萬人、5.5百萬人及1.3百萬人。2019年，在中國，每百萬人中癌症發病人數達到約3.1千人。儘管如此，可供選擇的有效癌症治療方法仍然有限。因此，該等未被滿足醫療需求提供一個巨大的市場機遇，一旦CAR-T細胞療法等新治療解決方案在治療實體瘤領域展現出卓越的療效，預計將推動有關療法的發展。

## 行業概覽

- **負擔能力提升。**受惠於經濟快速增長，中國居民可支配平均收入於過去五年顯著增長，預期於未來仍會進一步增加，令患者更有意願及有能力支付更昂貴的治療費用。此外，由於利好監管環境，商業醫療保險的需求亦從2017年起顯著上升並預期會導致醫療保健開支的增加以及對昂貴、創新療法獲得越來越多的接受。2019年，中國醫療保健總開支中的3.6%由商業醫療保險供款，該比例預期將於2030年及之前迅速增加至17.9%。近年來，為控制藥物價格及提高藥物可負擔性，國家醫保藥品目錄（NRDL）進行三次價格談判並納入逾30種抗癌藥物。
- **利好政策。**自2017年起，中國醫療系統經歷了重大變革，包括頒佈了多項鼓勵藥物創新、簡化臨床試驗及新藥申請審批流程以及擴大醫療報銷範圍的政策。例如，倘在提交IND申請起計60日內如未收到藥審中心的否定或質疑意見，IND默認許可制度允許申請人可按照提交的臨床試驗方案開展藥物臨床試驗。由於有該等有利政策和指引的頒佈，目前，逾十種細胞免疫治療產品已獲得默示許可並已開始臨床試驗，預計會推動中國CAR-T細胞療法市場的發展及增長。
- **具備CAR-T療法使用資格的醫院日益增多。**目前，中國大部分被選為CAR-T療法臨床試驗研究中心的醫院為三甲醫院。中國的醫院分類為一級、二級及三級，各級別分三個等級：甲等、乙等及丙等。級別及等級乃基於醫院的成就、部門資源的分配、醫療團隊及管理、技術水平、醫療設備及其他因素評估。最高等級為三級甲等。由於三甲醫院擁有優秀醫學研發能力、具備資質的人員及充足實驗室和設備，因此更有可能獲得對患者提供CAR-T療法的資格。中國已擁有逾1,400間三甲醫院，且預期更多醫院將取得提供CAR-T療法的資格，這種技術能力將有助於中國CAR-T市場的增長。
- **資本投資增加。**眾多投資者認為CAR-T細胞療法有望用於治療癌症，尤其是該治療有顯著提高總體生存率的潛力。這一潛力激發投資者對將大量資本投入該領域的興趣，從而顯著推動中國CAR-T細胞療法的發展進程。

## 行業概覽

### *CAR-T細胞療法面臨的挑戰和潛在的解決方案*

CAR-T細胞療法的成功開發和商業化面臨著各種挑戰，如建設規模化生產能力、建立上下游供應和物流網絡、降低CAR-T生產成本等。CAR-T細胞療法面臨的部分主要挑戰是毒性管理、治療實體瘤療效有限和成本控制。商業規模製造環境下的質量控制亦對確保CAR-T製造過程中產品的一致性提出了巨大挑戰。關於此類挑戰和潛在解決方案的更多細節如下。

- *毒性管理*。與CAR-T細胞療法相關的主要毒性是細胞因子釋放綜合徵（CRS）。其他毒性包括神經系統事件和感染併發症。CRS是由CAR-T細胞誘導的快速免疫激活引起的，是向患者輸註CAR-T細胞後最普遍的治療相關毒性之一。CRS最初表現為發熱、低血壓、炎症，並可發展為缺氧和低血壓的毛細血管滲漏，危及生命。CRS的臨床症狀與T細胞活化和高水平的細胞因子有關。輕度CRS通過支持性護理、退熱治療、及時評估以排除其他病因，並進行抗生素治療以避免感染。重度CRS採用皮質類固醇、托珠單抗及抗IL1治療（如阿那白滯素）。神經系統事件用抗癲癇藥物處理，而感染併發症用抗菌藥物治療，防止中性粒細胞減少。
- *對實體瘤療效有限*。儘管以CAR-T療法作為一種治療模式用於治療血液惡性腫瘤取得可喜進展，但成功實現以CAR-T療法治療實體瘤因多種因素仍面對巨大挑戰，如（其中包括）難以識別實體瘤相關抗原、靶抗原異質性以及CAR-T細胞在腫瘤塊中因免疫力受到抑制的腫瘤微環境而產生的滲透性及持久性有限。除我們的候選產品在試驗中所得可喜數據外，實體瘤患者對CAR-T細胞療法的客觀緩解仍未得到證實。
- *成本控制*。絕大多數正在研發或商業化的CAR-T細胞療法都是自體的，是高度個性化的CAR-T產品，要求為特定患者使用其自身的T細胞製造。在美國，就目前獲批的CAR-T細胞療法而言，治療的高度定制化性質導致總治療成本約為1.5百萬美元，而CAR-T細胞療法的直接成本為每位患者每次治療約0.4百萬美元。相對較長、複雜的製造過程也導致生產成本較高。CAR-T細胞療法高昂的製造成本導致了迄今為止接受CAR-T細胞療法的患者數量有限。降低製造成本的潛在解決方案包括部署全自動生產線和利用同種異體CAR-T技術，以弱化CAR-T細胞療法的高度個性化性質，使其可以較低的成本隨時可供使用。

## 行業概覽

### 治療實體瘤的CAR-T候選療法之競爭格局

下表載列按地域及臨床開發階段劃分的用於治療實體瘤的CAR-T候選產品（獲IND許可，處於的臨床開發中）的數目。

階段	候選產品數目
<b>海外</b>	
I/II期	3
I期	22
<b>中國</b>	
I期	1
I/II期	1

資料來源：ClinicalTrials、藥審中心、弗若斯特沙利文分析

### CAR-T細胞療法的監管框架

儘管中國、美國及歐盟的CAR-T細胞療法監管架構及商業化架構存在差異，在該等地區獲得CAR-T產品的IND或NDA/BLA程序並無明顯區別。具體而言，相關CAR-T候選產品的發起人必須獲得進行臨床試驗的IND許可、收集證明療法安全性及療效的足夠數據及獲得市場推廣的NDA/BLA批准。此外，中國、美國及歐盟的監管機關規定涉及利用CAR-T產品治療的患者須進行推廣後觀察研究。下表為中國、美國及歐盟的CAR-T療法監管架構對比。

地區	註冊分類	臨床數據評估方	上市授權方	審批依據	上市後研究
中國	生物製品	藥審中心	國家藥監局	目標適應症的療效、安全性及嚴重性	需要
美國	疫苗、血液及生物製品	CBER	FDA	目標適應症的療效、安全性及嚴重性	需要
歐盟	ATMP	EMA	EC	目標適應症的療效、安全性及嚴重性	需要

## 行業概覽

附註：ATMP=高級治療藥品；藥審中心=藥品審評中心；CBER=生物製品評估及研究中心；國家藥監局=國家藥品監督管理局；FDA=美國食品藥品監督管理局；EC=歐洲委員會

資料來源：Marks P. *The FDA's Regulatory Framework for Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapies*. *Clin Transl Sci*. 2019;12(5):428-430. doi:10.1111/cts.12666, <https://www.fda.gov/2020/12/regulations-of-car-t-celltherapies-the-past-present-and-future-is-it-safe/>、美國FDA、國家藥監局、EC官網、弗若斯特沙利文分析

### 孤兒藥認定

EMA負責審核孤兒藥認定申請人的申請。為符合孤兒藥認定資格，藥品須滿足若干標準：(1)必須擬定用於治療、預防或診斷危及生命或導致慢性衰弱的疾病；(2)在歐盟，該疾病患病率須不超過萬分之五或上市該藥品不可能產生充足回報使進行開發所需的投資合理化；(3)概無令人滿意的診斷、預防或治療所涉疾病的方法可獲授權，或（倘存在方法）該藥品須對受該疾病影響的人士具有重大裨益。申請孤兒藥認定由EMA的孤兒藥委員會(COMP)通過該委員會建立的專家網絡進行審查。評估過程從驗證開始計算最多耗時90天。管理局向歐洲委員會發送COMP意見，歐洲委員會負責授出孤兒藥認定。獲得孤兒藥認定的申請人享有的裨益包括(1)協議協助，一種專門針對指定孤兒藥的科學建議形式，使申請人獲得關於證明藥品質量、益處及風險所需研究類型的問題的答覆，以及關於藥品的重大裨益的資料；(2)有權使用集中授權程序，使公司能向EMA提出單一申請，歐洲委員會產生單一意見及單一決定、在所有歐盟成員國有效及可能獲得有條件批准（根據集中程序進行）；及(3)藥品一旦上市，將獲得10年的市場獨佔期，避免與靶向類似適應證的類似藥物市場競爭。倘藥品亦符合孤兒藥認定審查時獲授的經協定兒童試驗計劃，則保護期延長兩年。獲得孤兒藥認定後，申請人須向管理局提交年報，概述該藥品開發的狀態。

---

## 行業概覽

---

### 有關研究者發起的試驗 (IIT) 的監管辦法

研究者發起的試驗 (IIT)，是一項臨床試驗，在這種試驗中，研究者構思研究、制定方案，並擔任發起研究者。該等試驗的範圍通常是不公開的，並且與由行業發起的試驗相補充，例如對罕見疾病的研究、診斷或治療方法的比較，或者已上市藥物的新用途。因此，IIT有望提高藥物研究的深度和廣度，並為循證醫學提供更廣泛的研究渠道。下文列出中國、美國和歐盟有關IIT的監管方法概要。

- **中國**。IIT指醫院研究者發起的臨床試驗。一般而言，IIT並非為了申請上市授權，其在國家衛健委和特定臨床研究中心倫理委員會的監督下進行，須定期向國家衛健委提交相關研究數據。但是，倘按照符合CDE具體要求的方式進行IIT，則相關數據可能被用作部分證據支持後續IND及上市授權申請的。於2020年12月，國家衛健委發佈《醫療衛生機構開展研究者發起的臨床研究管理辦法（徵求意見稿）》，旨在為IIT制定規定，如有關組織管理及實施、項目立項、財務管理及監督的具體規定。截至最後實際可行日期，該意見稿尚未正式生效。
- **美國**。美國FDA可能接納在美國境外進行且符合GCP的IIT產生的數據。例如，CT053及CT041的IIT研究的臨時數據獲美國FDA接納以支持我們在美國的IND申請。此外，就CT041而言，美國FDA接納該研究者發起的試驗的臨時數據並允許我們直接在美國開展Ib期臨床試驗。
- **歐盟**。與美國FDA類似，EMA可能接納在歐盟境外進行且符合嚴格GCP條件的研究者發起的試驗產生的臨床數據。例如，EMA審核CT053的IIT試驗產生的數據並向CT053授予PRIME認定及孤兒藥產品認定。

## 行業概覽

### 中國、美國及歐盟之CAR-T的IIT競爭格局

下表載列根據公開可得資料，正在進行醫院發起的CAR-T試驗的中國、美國及歐盟之頂級醫院。儘管醫療機構在IND路徑以外啟動多項針對CAR-T的IIT，有關試驗生成的IIT數據不能直接用作準備及提交NDA。

#### 中國

醫院	登記IIT數目	CLDN18.2 CAR-T 相關試驗	BCMA CAR-T 相關試驗	GPC3 CAR-T 相關試驗	CD19 CAR-T 相關試驗
中國人民解放軍總醫院	18	0	2	0	12
河北燕達陸道培醫院	16	0	3	0	11
蘇州大學附屬第一醫院	14	0	5	0	9
浙江大學附屬第一醫院	10	0	2	1	6
中國西南醫院	10	0	1	0	2
中國醫學科學院血液學研究所血液病醫院	10	0	1	0	6
河南省腫瘤醫院	8	0	2	0	5
南京醫科大學第一附屬醫院	9	0	1	0	3
仁濟醫院	7	0	0	3	2
北京腫瘤醫院	6	1	0	0	5
珠江醫院	7	0	0	0	2
浙江大學醫學院附屬第二醫院	7	0	1	0	1
深圳市第二人民醫院	5	0	1	0	3

資料來源：ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

### 美國

醫院	CLDN18.2 CAR-T 相關試驗	BCMA CAR-T 相關試驗	CPC3 CAR-T 相關試驗	CD19 CAR-T 相關試驗
賓夕法尼亞大學 (University of Pennsylvania)	0	0	0	5
加州大學舊金山分校 (University of California, San Francisco)	0	0	0	1
加州大學聖地亞哥分校 (University of California, San Diego)	0	0	0	1
University Hospitals Cleveland Medical Center	0	0	0	1
St. Jude Children's Research Hospital	0	0	0	1
西雅圖兒童醫院 (Seattle Children's Hospital)	0	0	0	4
National Cancer Institute	0	2	0	4
紀念斯隆凱•特林癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)、丹納—法伯癌症研究所 (Dana-Farber Cancer Institute)	0	0	0	1
紀念斯隆凱•特林癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)	0	0	0	4
Medical College of Wisconsin	0	0	0	3
MD安德森癌症中心 (M.D. Anderson Cancer Center)	0	0	0	6
福瑞德•哈金森癌症研究中心 (Fred Hutchinson Cancer Research Center)	0	2	0	2
Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium	0	0	0	3
希望之城國家醫療中心 (City of Hope Medical Center)	0	0	0	2
費城兒童醫院 (Children's Hospital of Philadelphia)	0	0	0	1
科羅拉多兒童醫院 (Children's Hospital Colorado)	0	0	0	1
貝勒醫學院 (Baylor College of Medicine)	0	0	4	5
賓西尼亞大學艾布拉姆森癌症中心 (Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania)	0	1	0	5

資料來源：ClinicalTrials、弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

### 歐盟

醫院	CLDN18.2 CAR-T 相關試驗	BCMA CAR-T 相關試驗	CPC3 CAR-T 相關試驗	CD19 CAR-T 相關試驗
海德堡大學附屬醫院 (University Hospital Heidelberg)	0	0	0	1
University College London Hospital	0	0	0	3
UCL Institute of Child Health	0	0	0	1
淋巴瘤學術研究組織 (The Lymphoma Academic Research Organisation)	0	0	0	1
The Christie NHS Foundation Trust	0	0	0	1
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Instituto de Salud Carlos III	0	0	0	1
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer	0	1	0	0
Hospital Clínic de Barcelona	0	0	0	1
大奧蒙德街醫院 (Great Ormond Street Hospital)	0	0	0	1
Bambino Gesù Hospital and Research Institute	0	0	0	2

資料來源：ClinicalTrials、弗若斯特沙利文分析

### 靶向BCMA的CAR-T細胞療法概覽

#### 治療領域

#### 多發性骨髓瘤(MM)

##### 概覽

MM是僅次於DLBCL、全球第二大最常見的血液惡性腫瘤。MM是一種血液惡性腫瘤，其特徵是在骨髓中積累異常單克隆漿細胞，在血清或尿液中存在單克隆免疫球蛋白（亦稱為M蛋白）。該疾病可破壞骨骼、免疫系統、腎臟及紅細胞計數。MM通常會導致廣泛的骨骼破壞，並伴有溶骨性病變、骨質減少及／或病理性骨折。它在老年患者中更為常見。

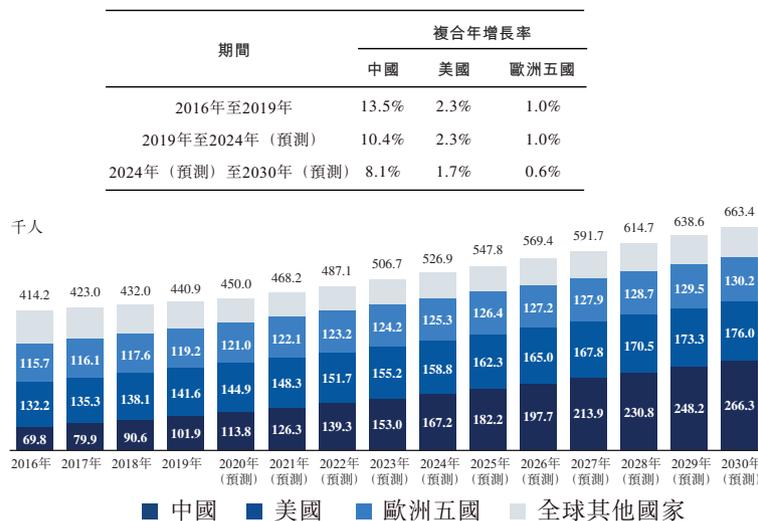
全球MM患病人數由2016年的414.2千人增至2019年的440.9千人，複合年增長率為2.1%。預計患病人數將分別增加至2024年及2030年的526.9千人及663.4千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為3.6%及3.9%。由於現有MM治療方案的局限性，幾乎所有MM患者接受現有療法治療後

## 行業概覽

會出現復發或難治。因此，R/R MM不僅是治療MM的研發重點，亦佔MM治療市場規模的大部分。預計全球MM治療市場將於2024年達395億美元並進一步增長至2030年的473億美元。預計中國MM治療市場的規模將於2024年及2030年分別達24億美元及39億美元。

中國MM患病人數呈快速增長的趨勢，部分由於中國老齡人口快速增加。MM患病人數由2016年的69.8千人增至2019年的101.9千人，複合年增長率為13.5%。隨著中國老齡化人口的增加，MM患病人數於2024年預計將增至167.2千人，自2019年起的複合年增長率為10.4%，並進一步增至2030年的266.3千人，自2024年起的複合年增長率為8.1%。中國MM的診斷率相對較低，乃由於複雜的診斷流程及缺少有效的診斷方法。美國MM患病人數由2016年的132.2千人增至2019年的141.6千人，複合年增長率為2.3%。預計患病人數將分別增加至2024年及2030年的158.8千人及176.0千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為2.3%及1.7%。歐洲五國的MM患病人數由2016年的115.7千人增至2019年的119.2千人，複合年增長率為1.0%。預計患病人數將分別增加至2024年及2030年的125.3千人及130.2千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為1.0%及0.6%。

### 多發性骨髓瘤患病人數 (2016年至2030年 (預測))



資料來源：GLOBOCAN、NCCR、弗若斯特沙利文分析

下圖載列2016年至2019年R/R MM的歷史患病人數及2020年至2030年R/R MM的預測患病人數。中國、美國及全球既往接受三線全身系統治療失敗的MM患者百分比

## 行業概覽

分別介乎10%至20%、10%至15%及5%至20%。百分比乃參考MM患病總人數按既往接受三線治療失敗的MM患者人數計算得出。

### R/R多發性骨髓瘤患病人數



資料來源：弗若斯特沙利文分析

### 治療方法、局限性及未被滿足醫療需求

目前MM的靶向治療方案可分為三類：免疫調節藥物 (IMiD)、蛋白酶體抑制劑及抗CD38mAb。聯合療法是MM治療的標準治療。對於較早復發或對初始一線治療無應答的患者，需要具有獨特且具互補作用機制的不同方案聯合。

符合移植條件的患者通常在移植前接受一線聯合療法，主要使用蛋白酶體抑制劑 (硼替佐米) 及／或IMiD (沙利度胺或來那度胺)，與化療及地塞米松聯用。不符合移植條件的患者的一線治療選擇與上述治療相似。單藥硼替佐米或來那度胺通常用於移植後的維持治療。聯合療法中使用的藥物將取決於患者的年齡、疾病風險因素及體徵狀態。

作用機制有別於一線治療所應用機制的方案通常被推薦用於R/R MM患者的二線治療。同樣的原理亦適用於末線治療。抗CD38mAb通常在末線治療中與其他治療藥物聯合使用，但療效依然有限。在四線或末線治療場景下，評估達雷妥尤單抗作為單藥用於治療R/R MM患者的臨床試驗報告的數據顯示，中位PFS為3.7個月。為評估達雷妥尤單抗、泊馬度胺及地塞米松的聯合療法作為三線或末線療法用於103名R/R MM患者的臨床試驗公佈的數據顯示，中位PFS為8.8個

## 行業概覽

月。一旦靶向BCMA的CAR-T細胞療法（如CT053）獲批，預計將成為治療就現有種類的靶向療法復發或難治的R/R MM患者的重要選擇。此外，鑑於其潛在的良好安全性及療效特性，我們計劃開發CT053用作早線的治療。

由於MM診治的以下特徵，對於需要替代方案的MM患者具有巨大的未被滿足醫療需求：

- **無法治癒。**MM患者的預後差異很大，並受多種因素的影響，例如遺傳學、體徵狀況及疾病階段，進而決定疾病的治療及管理。當前的治療方案可延長患者的生存期。然而，MM屬無法治癒，患者最終將復發並長期受該疾病折磨。因此，患者可能需要連續治療以將MM作為慢性疾病進行管理，且需要便利的給藥方案，以便進行門診治療。現有的具有不同作用機制的治療方案通常會在治療初期就用盡，因為患者在早期治療方案接受二聯及三聯聯合療法進行治療。因此，對於復發型或當前藥物種類難以治癒的患者，需要具有創新作用機制的新型療法。目前僅有極少數新型MM藥物，如BCMA ADC，其ORR可達到31%，作為三線或末線治療，73%對治療有反應的患者在第六個月仍有反應，以及SINE抑制劑（例如selinexor）。然而，此類新型MM藥物可能無法徹底治癒MM。預計於2020年中國及全球MM將分別導致約16.2千人及117.1千人死亡，對於接受可用MM療法後疾病復發或患有可用MM療法難治型疾病的患者仍然有巨大的療法需求缺口。
- **治療成本高昂。**MM治療花費巨大。例如，抗CD38靶向藥物達雷妥尤單抗的價格可能高達每5毫升劑量617美元，患者需要經常進行達雷妥尤單抗給藥以將MM作為慢性疾病進行管理。整體而言，每名MM患者每年服用達雷妥尤單抗單藥的費用約為134.5千美元。此外，由於抗CD38靶向藥物通常需要與其他治療藥物聯合使用，MM的整體治療費用可能會大幅增加。例如，達雷妥尤單抗、來那度胺及地塞米松聯合治療每年的額外費用為53.8千美元。除與治療相關的直接費用外，MM患者或醫療系統（視情況而定）亦須支付住院費，每次住院花費20.8千美元。一般而言，MM患者每個治療週期均須產生住

## 行業概覽

院費，頻率可高達每月一次。此外，MM的治療成本亦包括其他昂貴的輔助治療，如MM相關骨疾病的雙膦酸鹽及潛在腎衰竭的透析，每年可能令每名患者的總費用分別增加165.0千美元及88.6千美元。

### BCMA概覽

B細胞成熟抗原(BCMA)，亦稱為TNFRSF17或CD269，是腫瘤壞死因子受體超家族成員。BCMA優先由成熟的B淋巴細胞表達，而其過表達及激活通過APRIL或BAFF配體結合與MM存在關聯，從而促進骨髓瘤細胞的增殖、存活、耐藥性及抗凋亡。

### 競爭格局

由百時美施貴寶及bluebird bio開發的Abecma(亦稱為ide-cel或bb2121)於2021年3月26日取得美國FDA的上市許可，用於接受四線或以上療法後R/R MM的治療。截至最後實際可行日期，概無其他獲批准的靶向BCMA的CAR-T候選產品及全球有16款用於治療MM的靶向BCMA的CAR-T候選產品(包括CT053)正處於臨床開發階段。傳奇生物及楊森開發的LCAR-B38M/JNJ-68284528(「**JNJ-4528**」)已向美國FDA遞交BLA。正在I期或II期臨床試驗中研究的靶向BCMA的CAR-T候選產品的詳情載於下文：

### 中國的臨床試驗

序號	候選產品	公司	最高階段	適應症
1	LCAR-B38M (JNJ-68284528)	傳奇生物	II期	R/R多發性骨髓瘤
2	CT103A	馴鹿醫療	I/II期	R/R多發性骨髓瘤
3	CT053	科濟生物	I/II期	R/R多發性骨髓瘤
4	CART-BCMA	深圳普瑞金 生物藥業	I期	R/R多發性骨髓瘤
5	抗人BCMA T細胞注射液	上海恒潤達 生生物科技	I期	R/R多發性骨髓瘤

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

### 其他國家的臨床試驗

序號	候選產品	公司	最高階段	適應症	國家
1	Descartes-11	Cartesian Therapeutics	II期	R/R多發性骨髓瘤	美國
2	Descartes-08	Cartesian Therapeutics	I/II期	R/R多發性骨髓瘤	美國
3	P-BCMA-101	Poseida Therapeutics	I/II期	R/R多發性骨髓瘤	美國
4	JCARH125	朱諾醫療	I/II期	R/R多發性骨髓瘤	美國
5	PBCAR269A	Precision BioSciences	I/II期	R/R多發性骨髓瘤	美國
6	bb21217	Bluebird Bio	I期	R/R多發性骨髓瘤	美國
7	KITE-585	Kite	I期	R/R多發性骨髓瘤	美國
8	CT053	科濟生物	I期	R/R多發性骨髓瘤	美國
9	ALLO-715	Allogene Therapeutics	I期	R/R多發性骨髓瘤	美國
10	CART-ddBCMA	Arcellx	I期	R/R多發性骨髓瘤	美國
11	PHE885	諾華	I期	R/R多發性骨髓瘤	美國
12	抗BCMA CAR-T (CYAD-211)	Celyad Oncology	I期	R/R多發性骨髓瘤	美國
13	抗BCMA CAR T 細胞	呈諾醫學科技	I期	R/R多發性骨髓瘤	美國

資料來源：ClinicalTrials、弗若斯特沙利文分析

預計靶向BCMA的CAR-T細胞療法未來發展及競爭的焦點將為改善其安全性，並可能使CAR-T細胞療法成為早線治療或用於門診。一旦獲允許作為早線治療或用於門診，靶向BCMA的CAR-T細胞療法預計能夠大幅擴大市場規模，擴大符合條件的患者群體。此外，CAR-T細胞療法的潛在療效亦可能有助於大幅降低R/R MM總治療成本，繼而可能進一步增加靶向BCMA的CAR-T細胞療法的市場需求，原因為患者將無須再就各種最終無法阻止MM復發的不同治療方案進行持續付費。

目前全球行業內並無啟動或發起靶向BCMA的TCR-T候選產品的臨床試驗。

## 行業概覽

### 靶向CLAUDIN18.2的CAR-T細胞療法概覽

#### 治療領域

#### 胃癌

##### 概覽

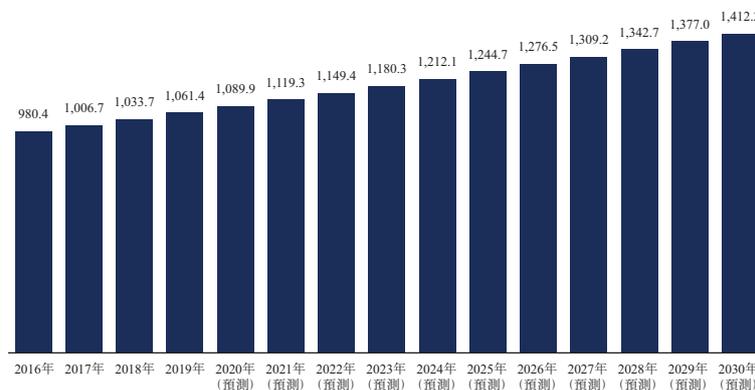
胃癌是一種形成胃壁的細胞變得異常並開始無法控制地分裂，形成癌性腫瘤塊的疾病。胃癌通常於多年間分階段發展。然而，疾病的症狀因癌症位置而異，而這對及時發現和診斷形成重大挑戰，因此相當一部分患者被診斷為晚期胃癌。胃癌是世界癌症死亡的主要原因之一。胃癌是世界癌症死亡的主要原因之一，每年有超過一百萬人被診斷患有該疾病。胃癌是一種侵襲性的癌症，易發生快速疾病進展及轉移。儘管早期胃癌可以通過手術治療，但胃癌的發病不易察覺（例如患者不會出現局部疼痛或不適），導致大多數胃癌病例診斷為晚期胃癌。晚期胃癌患者通常因胃功能障礙及腫瘤細胞通過轉移侵襲其他器官而在一年內預後不良，死亡率高。此外，如被視為有益，幾乎所有晚期胃癌患者將接受一系列系統治療，但目前的治療方案一般不能將胃癌患者的總生存期延長至一年以上。因此，每年超過70萬人將死於胃癌。90%以上的胃癌是由腺癌（腺體組織發生的惡性腫瘤）造成。

胃癌影響全球大量人群。全球胃癌發病人數由2016年的980.4千人增至2019年的1,061.4千人，複合年增長率為2.7%。預計全球發病人數將於2024年超過1.2百萬人，自2019年起的複合年增長率為2.7%，並進一步增至2030年的逾1.4百萬人，2024年至2030年的複合年增長率為2.6%。

#### 全球胃癌發病人數（2016年至2030年（預測））

期間	複合年增長率
2016年至2019年	2.7%
2019年至2024年（預測）	2.7%
2024年（預測）至2030年（預測）	2.6%

千人



資料來源：IARC、弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

胃癌是中國最常見的癌症之一。中國胃癌發病人數由2016年的415.9千人增至2019年的455.8千人，複合年增長率為3.1%。中國胃癌發病人數於2024年預計將達到525.8千人，自2019年起的複合年增長率為2.9%，並進一步增至2030年的613.8千人，2024年至2030年的複合年增長率為2.6%。

### 中國胃癌發病人數（2016年至2030年（預測））



資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文分析

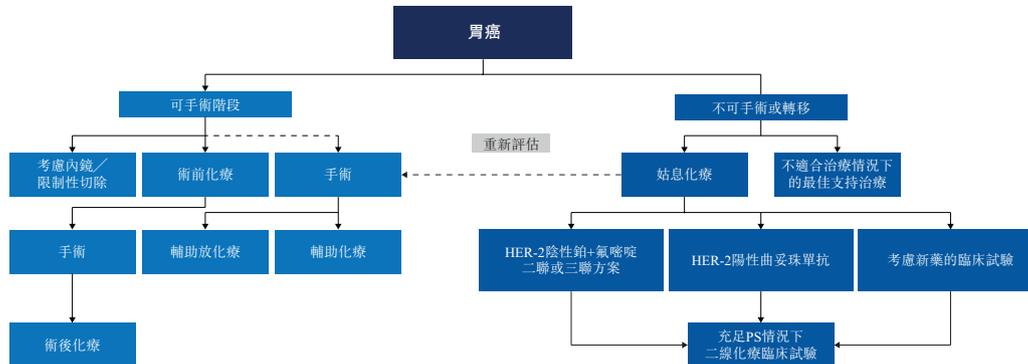
美國胃癌發病人數由2016年的26.4千人增至2019年的27.5千人，複合年增長率為1.4%。預計發病人數將分別於2024年及2030年增至30.7千人及34.8千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為2.8%及2.1%。法國、德國、意大利、西班牙及英國（「歐洲五國」）的胃癌發病人數保持相對穩定，由2016年的44.6千人增至2019年的45.0千人，複合年增長率為0.3%。預計發病人數將分別增加至2024年及2030年的45.5千人及45.6千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為0.2%及0.1%。

中國、美國及全球既往接受二線全身系統治療失敗的胃癌患者百分比分別介乎30%至40%、18%至23%及15%至40%。百分比乃參考經診斷胃癌患者總數按既往接受二線治療失敗的胃癌患者人數計算得出。

## 行業概覽

### 治療方法、局限性及未被滿足醫療需求

下圖列示胃癌的主要治療方法。



資料來源：NCCN、弗若斯特沙利文分析

中國及美國對胃癌的治療標準相似。手術為治療I期至III期可切除胃癌的主要方法，而化療和靶向治療則用於治療不可切除胃癌和晚期轉移性胃癌。儘管胃癌的化療方案在過去四十年中已有所改進，但一線化療對胃癌的療效仍然相當低，ORR約為25%、中位PFS約為2.2個月及中位OS約為5.6個月。迄今為止，曲妥珠單抗（一款靶向HER2的單抗）是第一個也是唯一一個獲中國和美國有關部門批准的用於胃癌治療的抗HER2 mAb。儘管曲妥珠單抗的療效已有報道，但由於HER2陽性胃癌所佔比例相對較小，僅佔所有胃癌病例的約7.3%至20.2%，故其使用範圍有限。對於HER2陰性胃癌患者，抗PD-1/PD-L1治療已成為一種新興的治療方案。然而，抗PD-1/PD-L1治療僅帶來有限的生存獲益。在三線或末線治療中，納武單抗（一種抗PD-1 mAb）的ORR為11.2%，PFS為1.6個月及OS為5.3個月，而帕博利珠單抗（另一種抗PD-1 mAb）療效相似，ORR為11.6%，PFS為2個月及OS為5.6個月。

## 行業概覽

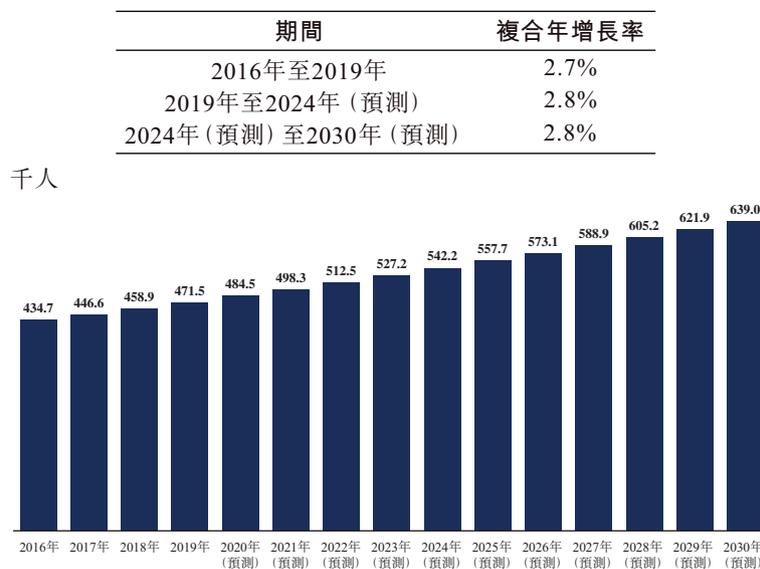
### 胰腺癌

#### 概覽

胰腺癌乃由胰腺（消化系統的大腺體）細胞異常且不受控制的生長引致。胰腺癌是全球最致命的癌症類型之一。導致胰腺癌高致死率的關鍵因素是獲得性免疫特權，使癌細胞避免被免疫系統根除，主要由於免疫抑制性腫瘤微環境及不良的T細胞浸潤進入腫瘤塊所致。

於2016年，全球胰腺癌發病人數為434.7千人。到2019年，全球胰腺癌發病人數達到約471.5千人，2016年至2019年的複合年增長率為2.7%。預計胰腺癌發病人數於2024年將增至542.2千人，自2019年起的複合年增長率為2.8%，並進一步增至2030年的639.0千人，2024年至2030年的複合年增長率為2.8%。

#### 全球胰腺癌發病人數（2016年至2030年（預測））

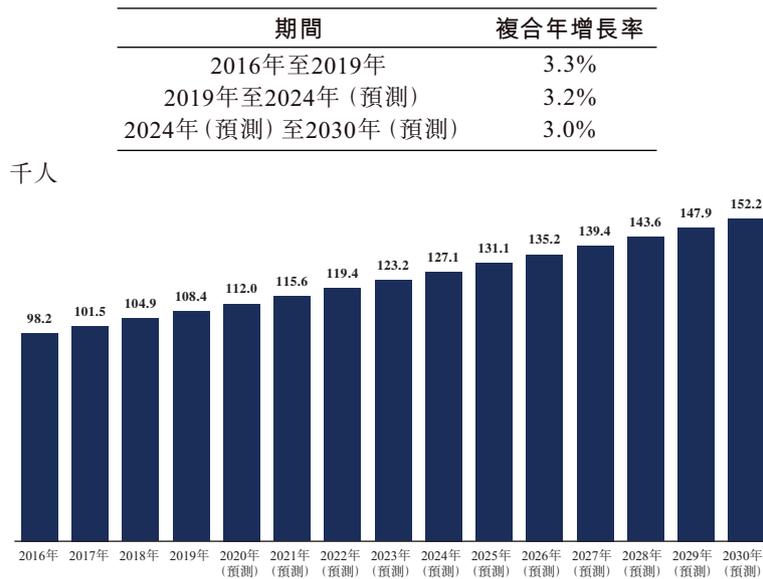


資料來源：IARC、弗若斯特沙利文分析

中國胰腺癌發病人數由2016年的98.2千人增至2019年的108.4千人，複合年增長率為3.3%。胰腺癌發病人數預計於2024年將增加至127.1千人，自2019年起的複合年增長率為3.2%，並進一步增加至2030年的152.2千人，2024年至2030年的複合年增長率為3.0%。

## 行業概覽

### 中國胰腺癌發病人數(2016年至2030年(預測))



資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文分析

美國胰腺癌發病人數由2016年的53.0千人增至2019年的56.8千人，複合年增長率為2.3%。預計發病人數將分別增加至2024年及2030年的63.6千人及71.9千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為2.3%及1.8%。歐洲五國的胰腺癌發病人數保持相對穩定，由2016年的24.7千人增至2019年的25.0千人，複合年增長率為0.3%。預計發病人數將分別增加至2024年及2030年的25.3千人及25.5千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為0.3%及0.1%。

中國、美國及全球既往接受一線全身系統治療失敗的胰腺癌患者百分比分別介乎50%至55%、48%至53%及40%至60%。百分比乃參考經診斷胰腺癌患者總數按既往接受治療失敗的胰腺癌患者人數計算得出。

#### 治療方法、局限性及未被滿足醫療需求

胰腺癌的治療主要包括手術治療、放療、化療及介入治療。然而，僅約10%至15%的患者符合條件進行腫瘤切除術，及約28%的患者接受化療作為其主要癌症治療的一部分。可供選擇的靶向治療有限，且大部分並無顯示出預期療效。除厄洛替尼外，若干靶向療法已與吉西他濱聯用進行評估，但均未顯示出明顯改善的療效。下圖載列胰腺癌的當前治療方法。一線胰腺癌治療的標準治療為全身化療，但療效有限，ORR為19%至33%及OS介乎6至11個月。二線胰腺癌治

## 行業概覽

療並無標準治療，且可供使用的二線治療方案的ORR通常較差，僅為個位數且生存益處微不足道，以上情況突出了一線治療失敗的患者對有效治療方案的需求。此外，僅約1-2%的胰腺癌患者符合條件接受抗PD-1/PD-L1治療，部分原因為胰腺癌組織中豐富的纖維結締組織起到屏障作用，致使抗PD-1/PD-L1抗體難以抵達腫瘤細胞內。截至最後實際可行日期，全球尚無任何獲批用於治療胰腺癌的抗PD-1/PD-L1療法。



資料來源：NCCN、弗若斯特沙利文分析

此外，耐藥性極大限制胰腺癌治療的療效。大部分接受若干一線藥物（如吉西他濱）治療的患者被發現產生耐藥性。於2019年12月，一款PARP抑制劑奧拉帕尼在美國獲批上市，作為生殖細胞系BRCA突變轉移性胰腺癌的一線維持治療。然而，僅約5%至8%的胰腺癌患者表現出BRCA突變並符合條件接受新療法，無進展生存期小幅增加。

缺乏有效的全身治療方法導致胰腺癌預後不佳。癌症患者中，被診斷患有胰腺癌的患者擁有最差的生存率預後。在過去的40年中，生存率的改善較小。中國胰腺癌患者的總體五年生存率約為7.2%，而全球約為6%（介於2%至9%之間）。

## 行業概覽

### **Claudin18.2 (CLDN18.2)概覽**

Claudins是蛋白質家族成員之一，構成緊密細胞連接的重要成份。它們建立了細胞旁屏障，可控制細胞之間的分子流動。緊密連接分子claudin-18的亞型2 (CLDN18.2)，是一種高度選擇性的細胞譜系標記物，其在正常組織中的表達嚴格限於胃黏膜分化的上皮細胞。CLDN18.2並不存在於胃干細胞區。CLDN18.2可在正常組織的惡性轉化中保留，從而使其在極大比例的原發性轉移性胃癌細胞中表達。除胃癌組織外，CLDN18.2在其他類型實體瘤（如胰腺癌、非小細胞肺癌及食道癌）中表達。總體而言，如免疫組織化學染色所確定，CLDN18.2在70至80%胃癌患者及約60%胰腺癌患者的癌組織中普遍表達。

### **競爭格局**

我們的管線產品CT041是全球唯一靶向CLDN18.2的CAR-T候選產品，目前處於IND許可的臨床試驗研究階段。我們正在開發CT041用於治療CLDN18.2陽性實體瘤（如胃癌及胰腺癌），且我們正在於中國及美國進行I期臨床試驗以評估其安全性及療效。

目前全球行業內並無啟動或發起靶向CLDN18.2的TCR-T候選產品臨床試驗。

### **靶向CLDN18.2的單克隆抗體概覽**

CLDN18.2參與腫瘤的發生及發展，位於細胞外膜中。它具有暴露的細胞外環，可用於單克隆抗體結合。該等生物學特性表明，它是靶向治療的理想分子，並促進靶向CLDN18.2的單克隆抗體的進一步發展。

### **競爭格局**

下表載列目前處於臨床開發的靶向CLDN18.2的單克隆抗體的管線產品。根據弗若斯特沙利文的資料，我們就靶向CLDN18.2的mAb取得全球第二項IND批准。截至最後實際可行日期，並無靶向CLDN18.2的單克隆抗體獲批上市。Astellas Pharma開發的Zolbetuximab是進展最快的候選產品，已進入III期臨床試驗。

## 行業概覽

產品名稱	適應症	試驗的最新階段	公司	首次公示日期*	國家
AB011	CLDN18.2陽性實體瘤	I期	科濟生物	2020年5月 (2019年12月)	中國
Zolbetuximab (IMAB362)	局部晚期／轉移性 不可切除的胃食管結合部腺癌、 局部晚期／轉移性 不可切除的胃腺癌	III期	Astellas Pharma	2018年4月  2019年4月 (2018年12月)	美國  中國
BNT141	CLDN18.2陽性實體瘤	I/IIa期	BioNTech	2020年12月	美國
ASKB589	晚期實體瘤	I/II期	奧賽康藥業	2020年10月 (2020年7月)	中國
TST001	實體瘤	I期	邁博斯生物	2020年5月  2020年8月 (2020年4月)	美國  中國
MIL93	局部晚期／轉移性實體瘤	I期	北京天廣實生物技術	2020年12月 (2020年10月)	中國

資料來源：ClinicalTrials.gov、藥審中心、弗若斯特沙利文分析

\* 首次公示日期指臨床試驗資料首次於ClinicalTrials.gov網站或中國臨床試驗註冊中心公示的時間。國家藥監局的IND批准日期如括號內所示。

## 靶向GPC3的CAR-T細胞療法概覽

### 治療領域

### 肝細胞癌

#### 概覽

在2019年，肝癌為中國第四大常見癌症和第二大致死的癌症。肝細胞癌(HCC)為肝癌的最常見類型，是最致命的癌症之一，是全球第四大致死癌症。HCC通常發生在慢性肝病患者中。乙型肝炎(HBV)或丙型肝炎(HCV)患者罹患HCC的風險較高。

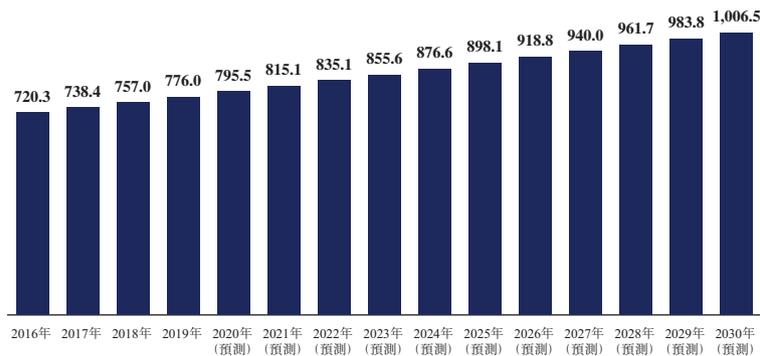
2019年全球HCC發病人數達到776.0千人。預計於2024年將增加到876.6千人，2019年至2024年的複合年增長率為2.5%。於2030年，HCC發病人數預計將進一步增加到1.0百萬人，2024年至2030年的複合年增長率為2.3%。

## 行業概覽

### 全球HCC發病人數(2016年至2030年(預測))

期間	複合年增長率
2016年至2019年	2.5%
2019年至2024年(預測)	2.5%
2024年(預測)至2030年(預測)	2.3%

千人



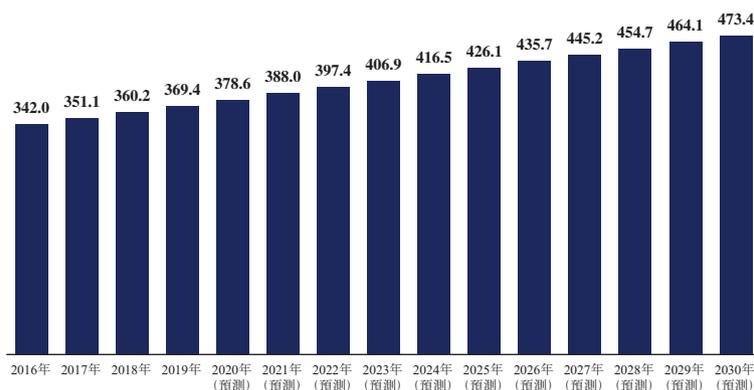
資料來源：IARC、弗若斯特沙利文分析

中國HCC發病人數約佔全球HCC發病人數的一半。在中國，2019年HCC發病人數達到369.4千人。預計於2024年將增加到416.5千人，複合年增長率為2.4%。預計於2030年，中國HCC發病人數將進一步增加到473.4千人，2024年至2030年的複合年增長率為2.2%。

### 中國HCC發病人數(2016年至2030年(預測))

期間	複合年增長率
2016年至2019年	2.6%
2019年至2024年(預測)	2.4%
2024年(預測)至2030年(預測)	2.2%

千人



資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

美國HCC發病人數由2016年的35.3千人增至2019年的37.8千人，複合年增長率為2.3%。預計發病人數將分別增加至2024年及2030年的41.0千人及44.2千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為1.6%及1.3%。歐洲五國的HCC發病人數由2016年的31.1千人增至2019年的33.6千人，複合年增長率為2.6%。預計發病人數將分別增加至2024年及2030年的37.8千人及43.0千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為2.4%及2.2%。

### HCC的治療方法、局限性及未被滿足醫療需求

隨著對肝癌發病機制了解的不斷深入，HCC的治療水平已大幅提高，從傳統的化療發展為多激酶抑制劑和檢查點抑制劑治療，近幾年又轉向TKI與抗PD1/PD-L1 mAb的聯合治療。但是，HCC患者的總體治療方案有限，尤其是當患者病情進展到晚期時。對於IIIa期或IIIb期HCC患者，只有很少的二線和後續治療選擇，而IV期患者只能接受支持治療。下表比較了中國和美國市場上HCC的不同治療方案。

中國HCC治療方案			美國HCC治療方案		
局部區域治療	手術	肝切除術 肝移植	局部區域治療	手術	肝切除術 肝移植
	消融術	RFA、MWA CRA、PEI		消融術	化學消融PEI或乙酸注射)
		HIFU (高強度聚焦超聲)、 LSA (激光)			熱消融 (RFA 或微波消融) 冷凍消融術
		TACE (利用率: 50%至60%) 肝動脈灌注治療 (HAIC)			肝動脈栓塞術 (TAE)
	放射治療	立體定向體部放射治療 (SBRT)		放射治療	TACE (利用率: 約12.5%) DEB-TACE 釷-90微球TARE
放射免疫療法 (RAIT)		放射治療	體外放射治療 (EBRT) 立體定向體部放射治療 (SBRT)		
全身性治療	全身化療	FOLFOX 4、XELOX	全身性治療	全身化療	FOLFOX4
	分子靶向藥物	一線: 索拉非尼、樂伐替尼 二線: 瑞戈非尼、卡博替尼*		分子靶向藥物	一線: 索拉非尼、樂伐替尼 二線: 瑞戈非尼、卡博替尼
	免疫療法	二線: 雷莫蘆單抗*、PD-1		免疫療法	二線: 納武單抗、雷莫蘆單抗*、 帕博利珠單抗、貝伐珠單抗、 美妥昔單抗*
	mAb	一線: 阿替利珠單抗			
	中藥				

1. 粗體表示中美市場存在差異
2. \*中國尚未批准的藥品

資料來源: CSCO 2020、NCCN、弗若斯特沙利文分析

當前，HCC治療存在巨大的未被滿足醫療需求，需要開發新治療方案。HCC患者的總體生存率相對較低，這主要歸因於HCC的迅速進展。超過半數的患者在症狀首次出現時被確診為患有晚期疾病。對於無法切除或晚期HCC的患者而言，僅約13%的患者在確診後可存活五年。對於已接受肝切除術的患者而言，切除後的五年複發率及轉移率為40%至70%。在早期接受手術的部分患者於

## 行業概覽

其疾病進展時仍需接受輔助性全身性治療。對於無法進行手術的晚期HCC患者而言，治療方案有限。雖然TKI療法在HCC患者中顯示出生存益處，但其受到若干限制。例如，並無其後可停止TKI療法的已知治療期。研究表明，一旦停用若干TKI藥物，病情將會再次惡化。持續使用TKI療法可能對患者及醫療體系造成重大財務負擔。一線治療中首款獲批PD-1/PD-L1抑制劑與TKI的聯合療法可實現ORR為28%及中位PFS為6.8個月。目前並無可供PD-1/PD-L1抑制劑與TKI治療失敗的轉移性或局部晚期HCC患者所用的治療方案。整體而言，儘管HCC治療有所進步，但中國HCC患者的整體五年生存率為12.1%，而美國為18.1%，及中國所有主要治療方案的中位PFS短於10個月，而美國約為7.3個月。HCC患者的中位OS僅約為一年。

### GPC3概覽

磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3)是附著在細胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的磷脂酰肌醇蛋白聚糖成員。GPC3在細胞生長、分化和遷移中起重要作用，其傾向於在HCC中表達，但在正常組織中很少表達。GPC3在中國及全球將近70%至80%的HCC患者的癌組織中有表達。

### 競爭格局

目前有2種靶向GPC3的CAR-T候選產品正在IND臨床開發中，分別為由我們開發的CT011和由Takeda開發的TAK-102。CT011已取得國家藥監局的IND審批許可，此乃中國首個針對實體瘤的CAR-T細胞療法的IND審批許可。目前，兩種靶向GPC3的CAR-T候選產品均處於用於治療GPC3陽性實體瘤（例如HCC）的I期臨床試驗中。

藥品名稱	適應症	試驗的最新階段	公司	首次公示日期*	國家
CT011	實體瘤	I期	科濟生物	2019年3月 (2019年1月)	中國
TAK-102	實體瘤	I期	Takeda	2020年5月	日本

資料來源：ClinicalTrials、藥審中心、弗若斯特沙利文分析

\* 首次公示日期指臨床試驗資料首次於ClinicalTrials.gov網站或中國臨床試驗註冊中心公示的時間。國家藥監局的IND批准日期如括號內所示。

目前全球行業內並無啟動或發起靶向GPC3的TCR-T候選產品臨床試驗。

## 行業概覽

### 靶向CD19的CAR-T細胞療法概覽

#### 治療領域

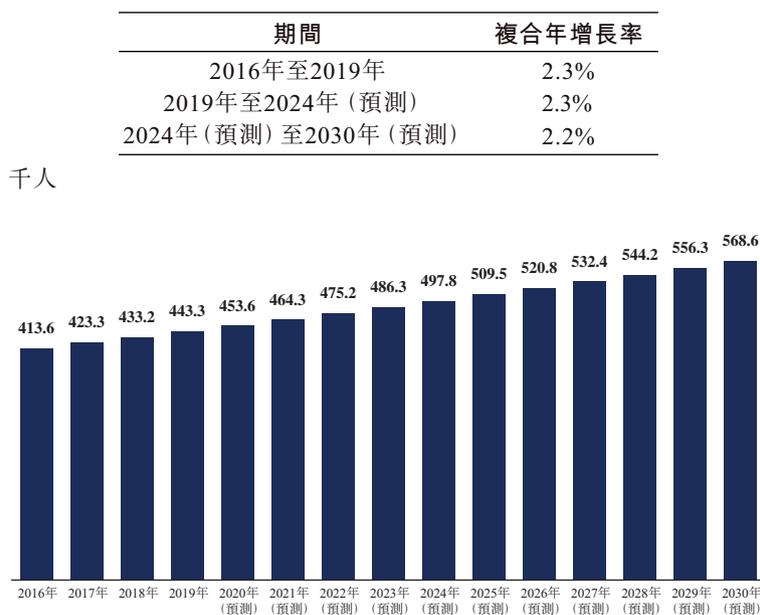
#### B細胞非霍奇金淋巴瘤

##### 概覽

淋巴瘤是涉及免疫系統淋巴囊腫的血液癌症，主要分為霍奇金淋巴瘤(HL)及非霍奇金淋巴瘤(NHL)兩種。NHL佔各種亞型淋巴瘤的約90%。NHL可根據淋巴瘤細胞的特徵進一步分類，其中B細胞NHL (B-NHL) 佔所有NHL發病人數的約85%。瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)是B-NHL的最常見亞型之一，最高可佔B-NHL發病人數的68%並且是B-NHL的一種快速增長的侵襲性形式。在DLBCL中，異常的B細胞比正常細胞大，它們停止對通常限制細胞生長和繁殖的信號產生應答。

2016年全球B-NHL的發病人數為413.6千人及於2019年達443.3千人，2016年至2019年的複合年增長率為2.3%。預計於2024年將增加到497.8千人，2019年至2024年的複合年增長率為2.3%。於2030年，B-NHL的發病人數預計將進一步增加到568.6千人，2024年至2030年的複合年增長率為2.2%。

#### 全球B細胞NHL發病人數(2016年至2030年(預測))

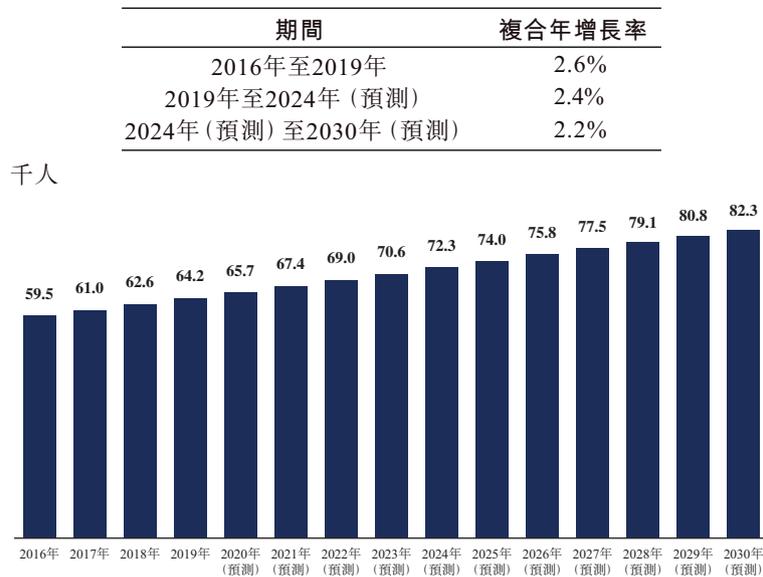


資料來源：IARC、弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

在中國，2016年B-NHL的發病人數為59.5千人及於2019年達64.2千人，2016年至2019年的複合年增長率為2.4%。預計DLBCL的發病人數於2024年將增加到72.3千人，2019年至2024年的複合年增長率為2.4%。於2030年，B-NHL的發病人數預計將進一步增加到82.3千人，2024年至2030年的複合年增長率為2.2%。下圖列示2016年至2030年中國的B-NHL歷史和預測發病人數。

中國B細胞NHL發病人數(2016年至2030年(預測))



資料來源：NCCR、弗若斯特沙利文分析

美國B-NHL發病人數由2016年的67.8千人增至2019年的69.3千人，複合年增長率為0.7%。預計發病人數將分別增加至2024年及2030年的76.4千人及85.1千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為2.0%及1.8%。歐洲五國的B-NHL發病人數保持相對穩定，由2016年的58.1千人增至2019年的58.7千人，複合年增長率為0.3%。預計發病人數將分別增加至2024年及2030年的59.4千人及59.8千人，自2019年至2024年及自2024年至2030年的複合年增長率分別為0.3%及0.1%。

### 治療、局限性及未被滿足醫療需求

根據中國臨床腫瘤學會(CSCO)指南，單克隆抗體(利妥昔單抗)結合化療，為初步以及複發／難治性疾病的標準DLBCL治療方案。下表載列中國DLBCL的治療方法。

## 行業概覽

治療方案	藥品類別	推薦的藥物和療法	特點
一線	單克隆抗體加化療	R-CHOP、R-miniCHOP、R-CHOEP、R-DAEPOCH	<ul style="list-style-type: none"> <li>利妥昔單抗結合傳統化療目前是DLBCL各線治療方案的主要選擇</li> <li>新興療法如BTK抑制劑伊布替尼亦有提及，其獲推薦的水平較低，建議用於治療R/R DLBCL患者的非GCB亞型。但是到目前為止，伊布替尼尚未在全球範圍內獲准用於DLBCL。</li> </ul>
二線	單克隆抗體加化療	R-DHAP、R-ICE、R-GDP、R-ESHAP R-GD、R-DAEPOCH、R-GemOx、R-MINE	
	小分子靶向治療	伊布替尼（BTK抑制劑）	
三線	單克隆抗體加化療	R-DHAP、R-ICE、R-GDP、R-ESHAP、R-DAEPOCH、R-GemOx、R-MINE	
	小分子靶向治療	伊布替尼（BTK抑制劑）	
	單克隆抗體加小分子靶向治療	R2	

### 簡稱

R-CHOP（利妥昔單抗、環磷酰胺、阿霉素、長春新碱、濱尼松）；  
 R-CHOEP（利妥昔單抗、環磷酰胺、阿霉素、長春新碱、依托泊苷、濱尼松）；  
 R-DAEPOCH（利妥昔單抗、依托泊苷、濱尼松、長春新碱、環磷酰胺、阿霉素）；  
 R-miniCHOP（利妥昔單抗、降低劑量的CHOP）；  
 R-DHAP（利妥昔單抗、地塞米松、順鉑、阿糖胞苷）；  
 R-ESHAP（利妥昔單抗、依托泊苷、甲基濱尼松龍、阿糖胞苷、順鉑）；

資料來源：CSCO、弗若斯特沙利文分析

根據美國國家綜合癌症網絡(NCCN)指南，利妥昔單抗結合化療，為初步以及複發／難治性疾病的標準DLBCL治療方案。與CSCO指南相比，DLBCL的二線治療有更多選擇，例如靶向CD19的CAR-T細胞療法，原因為美國FDA批准了更多治療方案。下表載列美國DLBCL的治療方法。

治療方案	藥品類別	推薦的藥物和療法	特點
一線	單克隆抗體加化療	R-CHOP、劑量調整的EPOCH +利妥昔單抗、劑量密集的RCHOP 14	<ul style="list-style-type: none"> <li>利妥昔單抗結合傳統化療目前是DLBCL治療的主要選擇。</li> </ul>
二線	單克隆抗體加化療	DHAP、DHAX、GDP、ICE +/-利妥昔單抗	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議在DLBCL的二線治療中使用CAR-T細胞療法。</li> </ul>
	抗體藥物偶聯物	維布妥昔單抗 +/- 苯達莫司汀 +/- 利妥昔單抗	<ul style="list-style-type: none"> <li>就二線治療中的某些情況而言，對R/R DLBCL患者也考慮了新興療法，例如BTK抑制劑伊布替尼和抗體藥物偶聯物維布妥昔單抗。</li> </ul>
	小分子靶向治療	伊布替尼（BTK抑制劑）	
三線	抗CD19 CAR-T細胞療法	Axicabtagene ciloleucel、Tisagenlecleucel	
三線	小分子靶向治療	Selinexor	

資料來源：NCCN、弗若斯特沙利文分析

上文列出的大多數治療方法的療效有限，但可能導致嚴重不良反應或給患者帶來沉重負擔。例如，目前廣泛使用的小分子靶向藥物和化療相關脫靶毒性可能會引發各種不良反應，例如嘔吐、惡心或脫髮，會損害患者的生活質量。另外，當初步治療不能達到令人滿意的療效並需要轉換治療時，治療時間將會延長。此外，在大多數情況下，包括B細胞NHL在內的血液惡性腫瘤是無法治癒的，患者最終會產生耐藥性，從而導致疾病複發。

## 行業概覽

### CD19概覽

CD19是在B譜系的淋巴細胞上表達的整合膜糖蛋白。它是參與B細胞活化和增殖的重要膜抗原之一，其在除漿細胞外的所有B細胞系上表達。CD19參與調節B細胞受體依賴性(BCR依賴性)和獨立信號傳導，因此對於機體發揮最佳免疫反應至關重要。對於大多數B細胞惡性腫瘤(例如NHL)，所有患者的癌細胞中CD19均為正常至高水平。

### 全球靶向CD19的CAR-T市場的競爭格局

當前，獲FDA批准的五種CAR-T細胞療法的四種(即Breyanzi、Tecartus、Yescarta及Kymriah)靶向CD-19。在中國，目前尚無獲國家藥監局批准的CAR-T細胞療法。兩種靶向CD19的CAR-T候選產品FKC876和JWCAR029已提交了NDA申請。下表載列處於I期或之後臨床試驗階段的靶向CD19的CAR-T候選產品之其他資料。

### 中國的臨床試驗

序號	候選產品	公司	最高階段	適應症
1	JWCAR029	藥明巨諾	NDA	R/R LBCL
2	FKC876	復星凱特	NDA	R/R LBCL
3	Kymriah	諾華	III期	前體B細胞ALL、R/R LBCL
4	CNCT19	合源生物科技	II期	複發／難治性急性淋巴細胞白血病
				複發／難治性NHL
5	IM19CAR-T	藝妙神州	I/II期	CD19陽性NHL
6	CT032	科濟	I期	複發／難治性B細胞淋巴瘤
7	HDCD19 CAR-T	華道生物	I期	複發／難治性急性淋巴細胞白血病
				複發／難治性B細胞NHL
8	pCAR-19B	精準生物	I期	CD19陽性複發／難治性急性淋巴細胞白血病
9	BZ019	上海細胞治療集團	I期	複發／難治性大B細胞淋巴瘤
10	MBC19	成都銀河生物醫藥	I期	複發／難治性B細胞淋巴瘤
11	HRAIN-001	上海恒潤達生生物科技	I期	CD19陽性複發／難治性急性淋巴細胞白血病
				CD19陽性複發／難治性大B細胞淋巴瘤

資料來源：藥審中心、弗若斯特沙利文分析

## 行業概覽

### 其他國家的臨床試驗

序號	候選產品	公司	最高階段	適應症	國家
1	ALLO-501A	Allogene Therapeutics	I/II期	R/R大B細胞淋巴瘤	美國
2	ALLO-501		I期	R/R LBCL、R/R FL	美國
3	AUTO1	Autolus	I/II期	R/R B細胞ALL	美國
4	MB-CART19.1	Miltenyi Biomedicine	I/II期	ALL複發、R/R B細胞淋巴瘤、R/R CLL	美國
5	PBCAR0191	Precision BioSciences	I/II期	NHL、B細胞ALL	美國
6	PBCAR19B		I期	表達惡性腫瘤、血液惡性腫瘤	美國
7	TBI-1501	Takara Bio/Otsuka Pharmaceutical	I/II期	R/R ALL	美國
8	ALLO-501	Allogene Therapeutics	I期	R/R LBCL、R/R FL	美國
9	CD19-CAR-T Cells	Sabz Biomedicals	I期	B細胞ALL	美國
10	CB-010	Caribou Biosciences	I期	R/R B細胞NHL	美國
11	Welgenaleucel (UWC19)	宇越生醫	I期	R/R B細胞NHL	美國
12	CC-97540	朱諾醫療	I期	R/R B細胞NHL	美國
13	YTB323	諾華	I期	CLL、小淋巴細胞淋巴瘤、DLBCL、ALL	美國
14	UCART19	Institut de Recherches Internationales Servier	I期	B細胞ALL	美國

資料來源：ClinicalTrials、弗若斯特沙利文分析

目前中國行業內並無啟動或發起靶向CD19的TCR-T候選產品臨床試驗。目前TCR2 Therapeutics開發的一款用於治療R/R NHL的TCR-T候選產品TC-110T正在美國進行I/II期臨床試驗評估。

### TIL

TIL為自然存在的腫瘤浸潤淋巴細胞及並不靶向特定的腫瘤相關靶點。目前中國行業內並無啟動或發起TIL臨床試驗。下表載列其他國家行業內啟動或發起的處於臨床開發階段的TIL候選產品資料。

序號	候選產品	公司	最高階段	適應証	國家
1	Lifileucel (LN-144)	Iovance Biotherapeutics	II期	轉移性黑色素瘤、HNSCC、NSCLC	美國、歐盟
2	LN-145	Iovance Biotherapeutics	II期	mNSCLC、HNSCC、宮頸癌	美國
3	腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)	Intima Bioscience	I/II期	胃腸癌、CRC、胰腺癌、食管癌	美國

資料來源：ClinicalTrials、弗若斯特沙利文分析

---

## 行業概覽

---

### 委託弗若斯特沙利文編製的報告

我們就[編纂]委聘弗若斯特沙利文進行詳盡分析，並編製有關全球及中國細胞免疫療法市場的行業報告。弗若斯特沙利文為一家於1961年成立且總部設於美國的獨立全球市場研究及諮詢公司。弗若斯特沙利文提供的服務包括市場評估、競爭基準以及各行業的戰略及市場規劃。

我們已將弗若斯特沙利文報告的若干資料納入本文件，原因是我們認為有關資料有助於潛在[編纂]了解細胞免疫療法市場。弗若斯特沙利文根據其內部數據庫、獨立第三方報告及從知名行業組織獲得的公開數據編製其報告。如有需要，弗若斯特沙利文會與業內公司聯絡，以收集及匯總有關市場及價格的資料以及其他相關資料。弗若斯特沙利文認為，於編製弗若斯特沙利文報告時所用的基本假設（包括用於進行未來預測的有關假設）均屬真實、準確及無誤導成份。弗若斯特沙利文已獨立分析有關資料，但其審閱結論是否準確主要取決於所收集資料的準確性。弗若斯特沙利文的研究或會因該等假設是否準確及所選擇的主要及次要來源而受到影響。

我們已同意就編製弗若斯特沙利文報告向弗若斯特沙利文支付99,728美元的費用。支付有關款項並非取決於我們成功[編纂]或弗若斯特沙利文報告的內容。除弗若斯特沙利文報告外，我們並未就[編纂]委託編製任何其他行業報告。我們經採取合理關注後確認，自弗若斯特沙利文所編製的報告日期起，市場信息未有出現任何不利變動，致使本節所載資料在任何重大方面存有保留意見、產生抵觸或受到影響。