



2021年07月09日

医药生物

【粤开医药深度】CAR-T 深度报告 (三): 国内 CAR-T 细胞疗法梳理及投资建议 (科济药业、亘喜生物)

投资要点

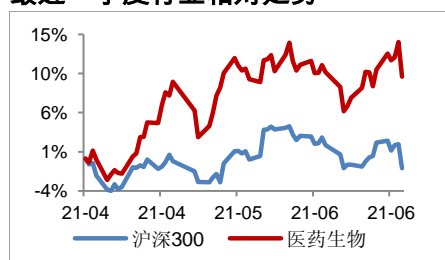
分析师：陈梦洁

执业编号：S0300520100001

电话：010-64814022

邮箱：chenmengjie@y kzq.com

最近一季度行业相对走势



资料来源：聚源

近期报告

《【粤开医药行业周报】国内新冠疫苗接种率快速提升，关注第二轮疫苗接种启动时间》2021-06-21

《【粤开医药行业周报】第五批带量采购招标结果出炉，关注转轨创新企业投资机会》2021-06-28

《【粤开医药深度】CAR-T 深度报告(二): 国内 CAR-T 细胞疗法梳理 (传奇生物、药明巨诺、驯鹿医疗)》2021-07-02

科济药业 (2171.HK)

科济药业拥有四款处于临床阶段的 CAR-T 产品，其中 CT053 为一款靶向 BCMA 的 CAR-T 产品，目前处于 II/III 期。CT011 是一款靶向 GPC3 的实体瘤 CAR-T 产品，正在探索四代 CAR-T 单药治疗和与 TKI 联用的方案。

CT053 融合了全人 BCMA 特异性单链抗体片段 CAR，免疫原性较鼠源片段降低，安全性提升。在临床试验中，CT053 整体 ORR 达 94.4%，sCR 达 27.8%。最常见的 3 级或以上不良事件为血液毒性，未观察到 3 级或以上的 CRS。

亘喜生物 (GRCL.O)

亘喜生物拥有四款处于临床阶段的 CAR-T 细胞产品，包括 GC012F (CD19×BCMA)、GC019F (CD19)、GC027 (异体 CD7)、GC007g (异体 CD19)。

GC012F 是基于 FasTCAR 平台开发的靶向 CD19 和 BCMA 的 CAR-T 细胞疗法，适应症为多发性骨髓瘤。在 2021 年 ASCO 上，亘喜生物公布了 GC012F I 期长期跟踪数据，19 例受试者 ORR 达 94.7%，sCR 达 84.2%。

CAR-T 细胞疗法投资建议

在 CAR-T 细胞产品的投资中，应遵循以下三条 Golden Rules，首先，布局临床进展居前、临床数据优异的企业；其次，遴选靶点创新、技术创新的 CAR-T 产品；最后，优选潜在商业化能力较强，产业化程度较高的企业。

(1) 布局临床进展居前、临床数据优异的企业。尽管国内处于临床阶段的 CAR-T 产品较多，但绝大多数均处于临床 I 期。重点关注临床进展居前的企业，包括传奇生物、药明巨诺、复星凯特、科济生物和驯鹿医疗等；

(2) 遴选疗效优异，安全性良好的 CAR-T 产品。从临床数据的角度，CAR-T 产品可以以非 MHC 限制性方式识别和杀伤肿瘤细胞，因此疗效数据普遍显著优于双抗及 ADC 产品，但 CAR-T 产品的 CRS 和 NT 风险不容小觑，因此，在评价 CAR-T 产品的临床疗效时，须综合考虑疗效及安全性风险；

(3) 关注靶点创新、技术创新的 CAR-T 产品。创新的抗原靶点选择有望解决传统耐药的问题，如 GPC3 作为肝细胞癌的靶点，Cluadin 18.2 作为胃癌靶点正为大家所关注；双靶点 CAR-T 产品的设计有望解决肿瘤的复发难题，如驯鹿医疗布局了 CD19×CD22 的 CAR-T 细胞产品；异体 CAR-T 细胞产品有望缩短产品制备周期并降低成本，但 GvHD 的风险需要进一步解决。

风险提示

临床不及预期风险、商业化不及预期风险、研发同质化风险

目 录

一、科济药业：四代 CAR-T 细胞疗法引领者	3
(一) CT053：有望成为安全性最高的 BCMA CAR-T 疗法.....	5
(二) CT011：全球首款获批临床的 GPC3 CAR-T 产品.....	7
(三) CT041：全球首款 Claudin 18.2 CAR-T 产品.....	9
二、亘喜生物：FasTCAR 和 TruUCAR 平台双管齐下	9
(一) GC012F——CD19×BCMA 双靶点 CAR-T.....	11
(二) GC027——潜在无 GvHD 风险的异体 CD7 CAR-T 产品	12
(三) GC007g——异体 CD19 CAR-T 产品 (Beacon Tag)	13
三、CAR-T 细胞疗法投资建议	14
四、风险提示.....	17

图表目录

图表 1：科济药业 Pipeline 一览	3
图表 2：CycloCAR 抗肿瘤活性显著提升	3
图表 3：Combo-CAR 联用方案提升抗肿瘤活性	4
图表 4：科济药业 CAR-T 产品制备流程——FNC 方案	4
图表 5：科济药业 CAR T 异体 CAR-T 细胞设计.....	5
图表 6：CT053 作用机制	6
图表 7：BCMA×CD3 双抗、BCMA CAR-T、BCMA ADC 对比	7
图表 8：CT011 作用机制	8
图表 9：Claudin 18.2 药物临床数据对比	9
图表 10：亘喜生物研发管线.....	10
图表 11：FasTCAR 技术.....	10
图表 12：TruUCAR 技术.....	10
图表 13：GC012F 结构.....	11
图表 14：GC012F 疗效数据	12
图表 15：GC027 疗效数据.....	12
图表 16：Beacon Tag.....	13
图表 17：GC007g 疗效和安全性数据	14
图表 18：2018-2020 年 Yescarta 全球销售额 (亿美元)	14
图表 19：国内临床进展居前的 CAR-T 细胞疗法产品	15
图表 20：国内 CAR-T 产品临床数据对比	16
图表 21：TruUCAR 技术.....	16

一、科济药业：四代 CAR-T 细胞疗法引领者

科济药业 (2171.HK) 是一家专注于研发治疗血液恶性肿瘤和实体瘤的创新 CAR-T 细胞疗法。自 2014 年以来,公司已开发多项新技术以及拥有全球权益的产品管线,以解决 CAR-T 细胞疗法面临的重大挑战,如安全性、疗效和成本等。公司目前拥有四款处于临床阶段的 CAR-T 产品,其中 CT053 为一款靶向 BCMA 的 CAR-T 产品,目前处于 II/III 期。CT011 是一款靶向 GPC3 的实体瘤 CAR-T 产品,正在探索四代 CAR-T 单药治疗和与 TKI 联用的方案。

图表1：科济药业 Pipeline 一览



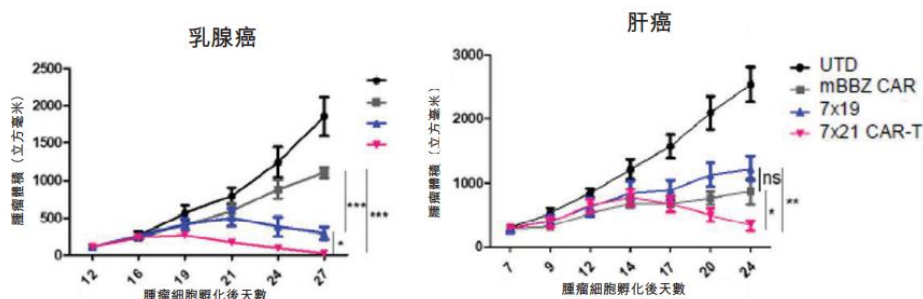
资料来源：科济药业、粤开证券研究院

在 CAR-T 产品的开发上,公司并不满足于血液肿瘤 CAR-T 产品的开发,在 Claudin-18.2、GPC3 等实体瘤靶点上亦展开深入研究。对于实体瘤靶点,公司主要从三个方面完善开发:

(1) **优选靶点**。考虑到 CAR-T 细胞的效力, CAR-T 细胞攻击同样表达靶向抗原的正常细胞,则会带来较高的靶外毒性。因此,选择具有**高特异性的肿瘤抗原是降低靶外毒性的关键**。Claudin-18.2 或是实体瘤的合理靶点,在晚期胃癌中呈高表达; GPC3 在晚期肝细胞癌中呈高表达。

(2) **新一代 CAR-T 技术**。公司拥有 CycloCAR 和 Combo-CAR 两项 CAR-T 新技术。CycloCAR (7×21 CAR-T, 为四代 CAR-T) 可对 T 细胞进行基因改造,除了表达 CAR 结构外,还可表达两种额外的蛋白质,包括 IL-7(细胞因子)和 CCL21(趋化因子)。临床前研究表明,IL-7 可增强 CAR-T 细胞的增殖和存活, CCL21 可促使 T 细胞和 DC 细胞浸润至肿瘤部位,提升对实体瘤的治疗作用。

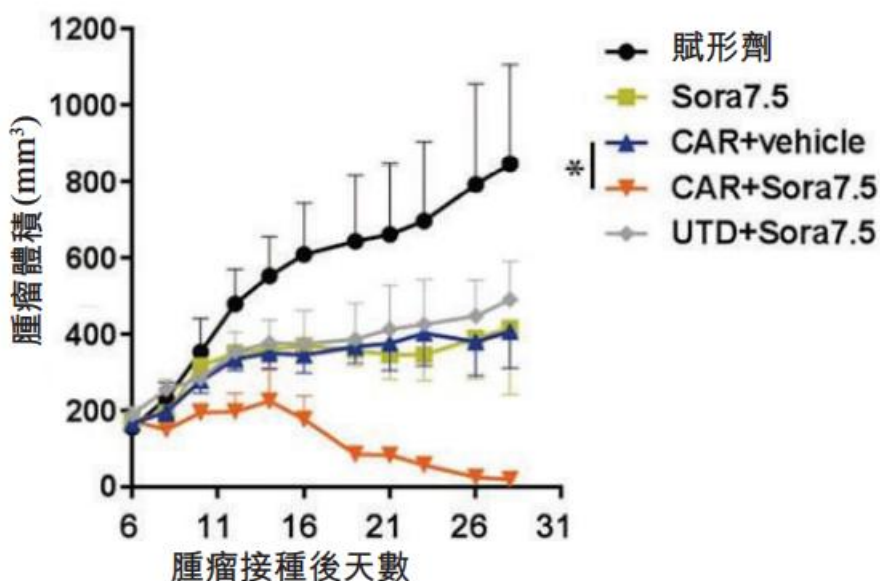
图表2：CycloCAR 抗肿瘤活性显著提升



资料来源：科济药业、粤开证券研究院

Combo-CAR 即探索 CAR-T 细胞与其他分子或疗法的组合，以提升 CAR-T 细胞治疗实体瘤的疗效。在公司最新的研究中，正探索 CT011 (GPC3 CAR-T) 联用索拉非尼用于肝细胞癌的疗效。临床前研究发现，尽管 CT011 可诱导小肿瘤的退变，但对成熟的大肿瘤作用较小，联用方案增强了 CAR-T 细胞的抗肿瘤作用，通过促进免疫细胞分泌细胞因子促进癌细胞的凋亡。

图表3：Combo-CAR 联用方案提升抗肿瘤活性



资料来源：科济药业、粤开证券研究院

(3) 在预处理方案上，公司创新性开发出“FNC 方案”，即在传统的环磷酰胺和氟达拉滨预处理方案的基础上增加白蛋白紫杉醇，有望改变肿瘤微环境，降低机体对 CAR-T 产品的排斥反应，提高药物在肿瘤组织中的渗透性和持久性。

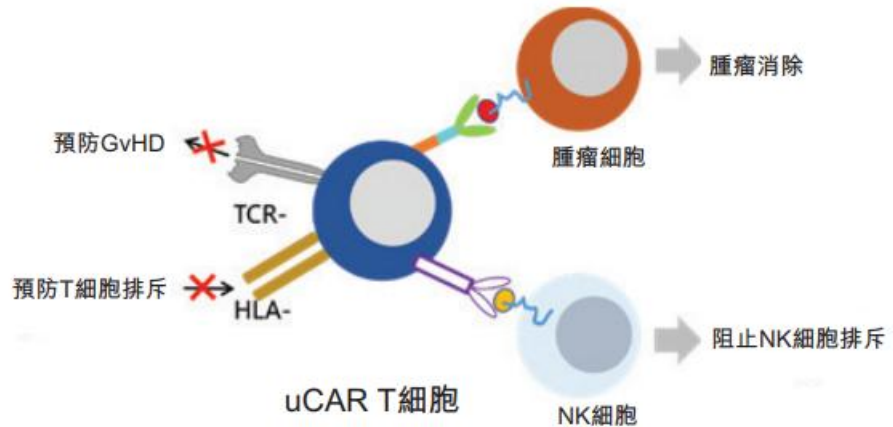
图表4：科济药业 CAR-T 产品制备流程——FNC 方案



资料来源：科济药业、粤开证券研究院

此外，公司还拥有**异体 CAR-T 技术**——THANK-uCAR，旨在生产高质量、通用及可以随时使用的异体 CAR-T 细胞療法。异体 CAR-T 细胞尽管使用方便，但是存在排斥反应和 GvHD 风险。针对这一问题，公司采取了破坏编码 T 细胞受体 (TCR) 和 $\beta 2$ 微球蛋白 (B2M) 的基因组位点，以消除 TCR 或 B2M 的表达。此外，针对 NK 细胞会攻击无 B2M 表达 T 细胞的问题，公司采用 NKG2A 的 CAR 包被 CAR-T 细胞，进而抵抗 NK 细胞的攻击。

图表5：科济药业 CAR T 异体 CAR-T 细胞设计



资料来源：科济药业、粤开证券研究院

(一) CT053：有望成为安全性最高的 BCMA CAR-T 療法

CT053 是一款靶向 BCMA 的 CAR-T 产品，用于治疗难治/复发性多发性骨髓瘤 (R/R MM)。CT053 融合了具有高结合亲和力的全人抗 BCMA 单链片段 CAR 和自体 T 细胞，可特异性识别 BCMA，有效靶向并清除细胞表面携带 BCMA 的 MM 肿瘤细胞。

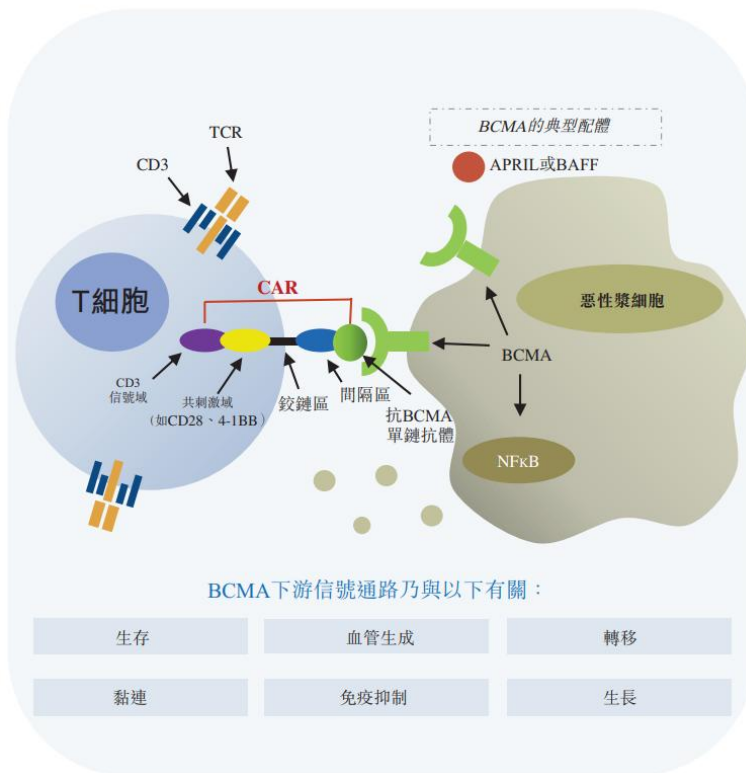
核心设计优势：全人源 BCMA 单链 CAR 片段：CT053 融合了全人 BCMA 特异性单链抗体片段 CAR，免疫原性较鼠源片段降低，安全性提升。在 I 期临床试验中，CT053 未诱发 3 级或以上的 CRS，并允许使用较少抗 IL-6 药物和其他免疫抑制剂。



试验进展：

CT053 于 2019 年 2 月获 CDE 批准 IND，在 R/R MM 患者中启动 I/II 期临床试验，2020 年 Q4 启动关键 II 期临床。此外，公司正与 FDA 沟通 CT053 的 II 期临床试验，预计将于 2021 年 Q3 启动。公司计划于 2022 年上半年向 NMPA 递交 CT053 上市申请，并于 2023 年上半年向 FDA 提交 BLA。

图表6：CT053 作用机制



资料来源：科济药业、粤开证券研究院

试验数据：

(1) 多发性骨髓瘤 (MM)

LUMMICAR STUDY 2 是一项在美国和加拿大进行的 Ib/II 期临床试验，截至 2020 年 11 月，共 20 名患者接受了 CT053 输注。

疗效数据：试验结果表明，18 名患者进行了至少两个月的疗效评估，整体 ORR 达 94.4% (17/18)，sCR 达 27.8% (5/18)，VGPR 达 27.8% (5/18)，PR 达 38.9% (7/18)。

安全性数据：最常见的 3 级或以上不良事件为血液毒性，所有患者均出现 3 级或以上的中性粒细胞减少症 (100%) 及白细胞减少症。未观察到 3 级或以上的 CRS。3 级以上神经毒性发生率达 5.6% (1/18)。


图表7：BCMA×CD3 双抗、BCMA CAR-T、BCMA ADC 对比

分类	双抗					CAR-T			ADC
	RENGN5 458	TNB-383B	JNJ-640079 57 Teclistamab	PF-06863135 (暂停) Elranatamab	AMG701 (暂停)	Abecma	JNJ-4528	CT053	Blenrep
公司	Regeneron	Abbive	杨森	Pfizer	Amgen	BMS/ Bluebird	传奇生物/ 杨森	科济药业	GSK
给药方式	静脉	静脉	静脉/皮下	皮下	静脉	静脉	静脉	静脉	静脉
临床阶段	I/II	I	I	II	I	已上市	申报上市	II/III	已上市
患者数量	45	58	84 名静脉 44 名皮下	18	85	127	97	18	196
历史治疗	5	6	6	8	6	4	4	4	4
疗效数据	ORR=35.6% VGPR=81.3% (2020ASH)	ORR=52% 每周一 次给药 (2020ASH)	ORR=63.9% ， VGPR=51% CR=7% (2020ASH)	ORR=33% ，在 两个高剂量组 (215ug/kg 和 360ug/kg) 中 ORR 达 75%。 (2020ASH)	ORR=36% ；9mg 剂量队列 ORR 为 83% (2020ASH)	ORR=72% ； CR=28% VGPR=25% PR=19%	ORR=98% sCR=80% (2021ASCO)	ORR=94.4% sCR=27.8% VGPR=27.8% PR=38.9%	ORR=31% ； DoR=11 个月 ； OS=14.9 个月
安全性数据	2 例 DLT (4 级肾损伤，3 级 ALT/AST 升高)；3 级以上血液毒性 54%；没有 3 级以上 CRS 和 NT。	2 例 DLT (3 级精神错乱，4 级血小板减少)；3 级以上 TEAE 为 57%，SAE 为 33%，无 3 级以上 CRS	3 级以上 AE 包括中性粒细胞减少 (38%)、贫血 (36%) 和血小板减少症 (24%)，无 3 级以上 CRS	I 期：3 级以上 AE 包括淋巴细胞减少 (53.3%)、中性粒细胞减少 (26.7%)、血小板减少 (16.7%)、贫血 (16.7%)，无 3 级以上 CRS II 期：3 例 PN 暂停 (3%, 3/100)	4 例受试者因 AE 死亡，3 级 CRS 为 9%，SAE 为 39%，包括感染 (n=13)、CRS (n=7) 和胰腺酶升高 (n=2)	≥ 3 级 CRS=9%； ≥ 3 级 NT=4%	≥ 3 级 CRS=5%； ≥ 3 级 NT=10%	无 3 级以上 CRS，≥ 3 级 NT=5.6%	眼毒性达 77% (角膜病变、视力下降、视力模糊、干眼症) ≥ 3 级 AE 包括角膜病变/微囊藻样上皮改变 (46%)、血小板减少 (22%)、贫血 (21%)、淋巴细胞计数下降 (13%) 和中性粒细胞减少 (11%)

资料来源：ASH、ASCO、粤开证券研究院

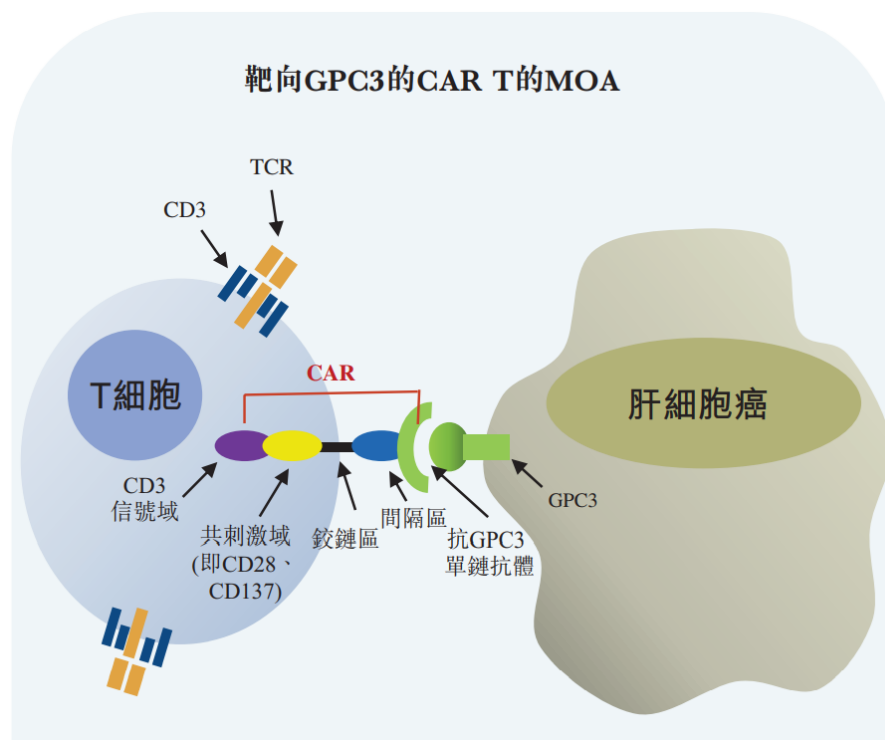
(二) CT011：全球首款获批临床的 GPC3 CAR-T 产品

Glypican (GPC3) 是硫酸乙酰肝素蛋白聚糖家族的成员，并通过糖基磷脂酰肌醇锚定物附着于细胞表面。有研究表明，GPC3 可能是肝细胞癌 (HCC, Hepatocellular Carcinoma) 的预后标志物，在肿瘤细胞中的高 GPC3 表达与不良预后相关，但其对癌细胞生长的作用机制尚未明确。目前全球尚无 GPC3 的靶向药物上市。



CT011 是一款针对 GPC3 的自体 CAR-T 候选药物 开发用于治疗肝细胞癌 (HCC, Hepatocellular Carcinoma)。CT011 由人源化抗 GPC3 单链可变片段基因修饰的自体 T 细胞组成, 旨在有效靶向并消除表面携带 GPC3 蛋白的 HCC 肿瘤细胞, 目前正处于 I 期临床。

图表8 : CT011 作用机制



资料来源 : 科济药业、粤开证券研究院

试验数据 :

(1) 肝细胞癌 (HCC) ——二代 CAR-T 方案

CT011 首次人体 I 期研究发表于《临床癌症研究》上, 研究招募了 13 名 GPC 阳性的 HCC 患者。所有患者进行白细胞分离术以获得外周血单核细胞以产生自体 CT011 细胞。

疗效数据 : 截至 2019 年 7 月 24 日, ORR 达 20%, 在 13 例可评估的受试者中, 3 年、1 年及 6 个月的总生存率分别为 10.5%、42% 和 50.3%, 中位总生存期 OS 为 278 天, 两例获得部分缓解 (PR=15.4%)。

安全性数据 : CT011 耐受性良好, 主要 3/4 级不良事件包括因化疗诱导的淋巴清除导致的淋巴细胞计数短暂下降, 出现一例 5 级 CRS (7.7%), 无 3/4 级 NT 毒性。

(2) 肝细胞癌 (HCC) ——4 代 CAR-T 及联用方案

在 2021 年 ASCO 上, 科济药业公布了其 4 代 CAR-T (4G-CAR-GPC3 T 细胞) 单用及联合疗法的 I 期临床数据。与二代 CAR-T 产品相比, 4G-CAR-GPC3 T 细胞可共表达一种转录因子, 有望更好地杀死 GPC3+ 的异种移植肝细胞癌。

疗效数据 : 截至 2021 年 1 月 30 日, 共 6 名 HCC 患者入组, 所有患者至少接受过二种前线治疗方法。除淋后, 所有患者接受 4G-CAR-GPC3 T 细胞治疗, 其中 1 例患者

接受半剂量索拉非尼, 3 例患者接受瑞格非尼。总 ORR 达 16.7% (1/6), DCR 达 50%, mPFS 为 4.2 月。

安全性数据: 最常见的 3 级及以上不良事件为血液毒性, 所有患者均出现 CRS, \geq 3 级 CRS 发生率达 50% (3/6), 未发生与治疗相关的神经毒性。

(三) CT041: 全球首款 Claudin 18.2 CAR-T 产品

CT041 是一款自体靶向 Claudin 18.2 的 CAR-T 产品, 主要用于胃癌/胃食管结合部癌及胰腺癌的治疗, 目前处于临床 I 期。在 I 期临床试验, CT041 表现出良好的安全性, 无三级及以上 CRS 和 NT, 这与公司运用的 FNC 预处理方案有关。

试验数据:

(1) 胃癌/胃食管结合部癌 (G/GEJ)

疗效数据: 截至 2020 年 12 月 18 日, CT041 在 22 名可评估的 G/GEJ 患者中显示出 50% 的 ORR, 其中 18 名患者既往至少接受二线全身系统治疗失败及 4 名患者既往接受一线治疗失败, 中位 PFS 为 4.2 个月, 中位 OS 为 9.5 个月。

安全性数据: 没有报告 3 级或以上 CRS 和 NT, 最常见的 3/4 级 AE 为血液毒性。

图表9: Claudin 18.2 药物临床数据对比

分类	药物	企业	适应症	方案	人数	ORR	CR	PFS	AE (≥ 3)	临床阶段
单抗	Zolbetuximab	安斯泰来	胃癌	一线 联用 mFOLFOX6	19	63.2%	-	13.7m	中性粒细胞减少 (33.3%)	III
				一线 联用 EOX	161	39%	-	7.5m	与化疗相当	
	AB011	恺兴生命科技							I	
	ASKB589	奥赛康							I	
	TST001	迈博斯							I	
CAR-T	CT041	科济药业	胃癌	二线/三线	22	50%	-	4.2m	血液毒性	I
	LB1904	传奇生物								I
双抗	AMG910	安进/百济								I
	Q-1802	启愈生物								I
ADC	CMG901	康诺亚/ 美雅柯								I
	SYSA1801	石药集团								I
	SHR-A1904	恒瑞医药								I

资料来源: ASH、ASCO、粤开证券研究院

二、亘喜生物: FasTCAR 和 TruUCAR 平台双管齐下

亘喜生物成立于 2017 年, 致力于发现和开发突破性的细胞疗法, 公司拥有 FasT CAR 和 TruU CAR 两大专利技术平台。2021 年 1 月, 亘喜生物登陆美国纳斯达克。公司拥有四款处于临床阶段的 CAR-T 细胞产品, 包括 GC012F (CD19 \times BCMA), GC019F (CD19), GC027 (异体 CD7), GC007g (异体 CD19)。



图表10：亘喜生物研发管线

	Program	Indication	Phase of Development				Milestones / Anticipated Milestones
			Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	
FasTCAR	GC012F BCMA/CD19	RR MM	China IIT Ongoing*				U.S. IND filing: 1H 2022** China IND filing: 1H 2022
	GC019F CD19	Adult B-ALL	China IIT Completed*				China IND approved
	Dual-target Product Candidates	B-NHL					
TruUCAR	GC027 CD7	Adult T-ALL Other	China IIT* Ongoing				U.S. IND filing: 2022** China IND filing: 2022
Donor-derived CAR	GC007g CD19	B-ALL	China IIT* Completed				China IND approved - seamless Phase 1/2 registrational study

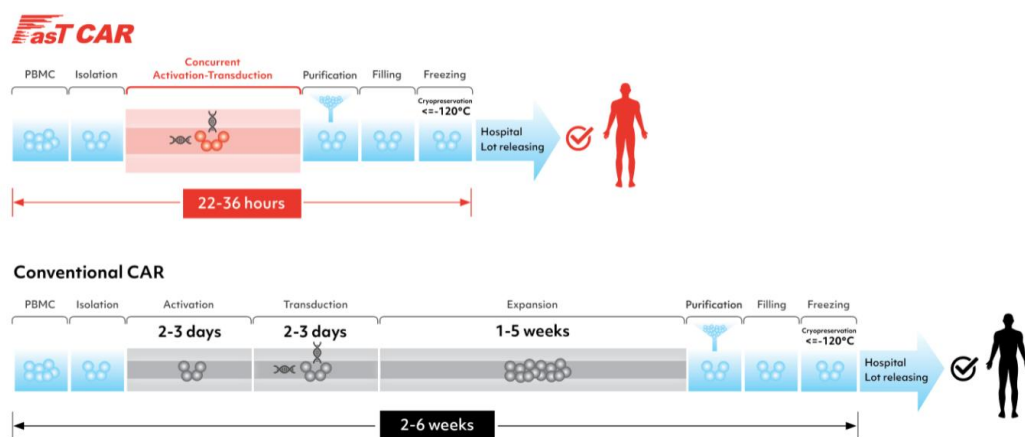
资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

技术平台

FasTCAR：大幅缩短 CAR-T 细胞产品制备周期。FasTCAR 平台设计以解决自体 CAR-T 细胞最具挑战性的难题，如较长的制备时间、不理想的产品质量和高昂的治疗费用。通过将三条主要的制备路径（激活、转导、扩增）合为一条可同时发生的激活-转导路径，FasTCAR 将 2-6 周自体 CAR-T 的制备周期缩短至隔天生产。

图表11：FasTCAR 技术

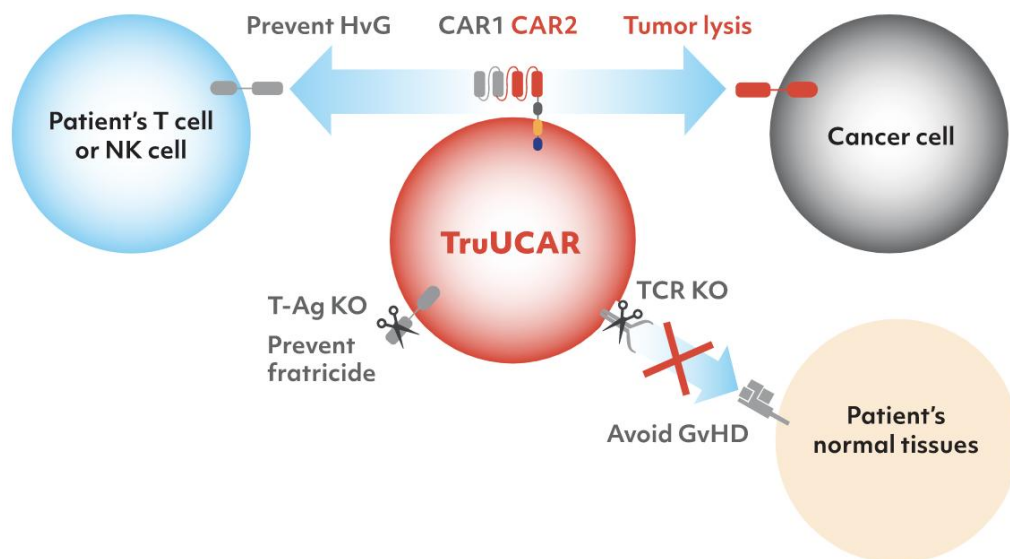
FasTCAR: Next-Day Manufacturing



资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

TruUCAR：异体 CAR-T 细胞产品平台。通过敲除 TCR，TruUCAR 可诱导患者体内产生长期免疫抑制促使异体通用型 CAR-T 细胞在体内扩增并杀伤肿瘤细胞，无需使用 CD52 单抗联合化疗清除人体淋巴细胞避免 GvHD，既可避免 GvHD，又无需使用 CD52 单抗和造血干细胞移植（HSCT），GC027 是基于 TruUCAR 平台的候选产品。

图表12：TruUCAR 技术

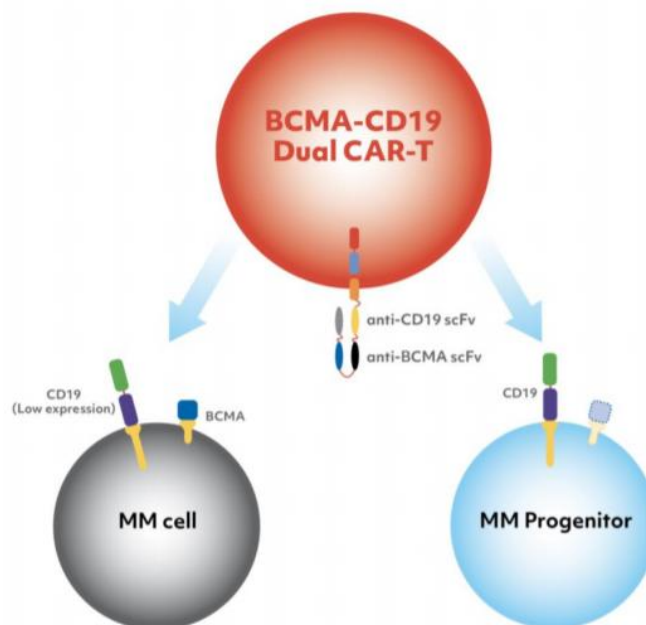


资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

(一) GC012F——CD19×BCMA 双靶点 CAR-T

GC012F 是基于亘喜生物 FasTCAR 平台开发的靶向 CD19 和 BCMA 的自体 CAR-T 细胞疗法，适应症为多发性骨髓瘤，目前处于临床I期。尽管 CD19 在多发性骨髓瘤细胞表面呈现低表达，但在多发性骨髓瘤祖细胞中，CD19 呈现高表达，因此，靶向 CD19 和 BCMA 有望增强对多发性骨髓瘤细胞的清除。

图表13：GC012F 结构



资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

试验数据：



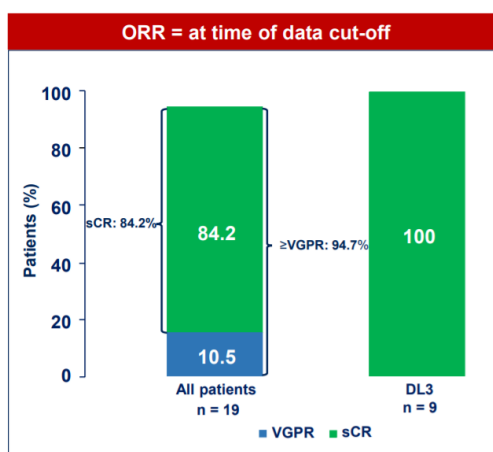
(1) 多发性骨髓瘤 (MM)

在 2021 年 ASCO 上，亘喜生物公布了 GC012F 期长期跟踪数据，试验纳入 19 名 rrMM 患者，平均前线治疗为 5 线。

疗效数据：截至 2021 年 1 月 12 日，19 例受试者 ORR 达 94.7%，sCR 达 84.2%，mDoR 未达到。

安全性数据 3 级及以上 TEAE 主要包括中性粒细胞减少(18.98%)和贫血(18.91%)。3 级 CRS 发生率为 10.5%，无 4/5 级 CRS，未观察到神经毒性。

图表14：GC012F 疗效数据



资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

(二) GC027——潜在无 GvHD 风险的异体 CD7 CAR-T 产品

GC027 是基于 TruUCAR 平台的一款靶向 CD7 的异体 CAR-T 候选产品，用于治疗 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-ALL)，目前处于临床 I 期。

核心技术：与应用 CAR-T 细胞治疗 B 细胞淋巴瘤仅杀伤 B 细胞不同，应用 CAR-T 细胞治疗 T 细胞淋巴瘤时还需避免 CAR-T 细胞间的自相残杀。亘喜生物通过纳米技术及内网技术，将 CD7 引入 CAR-T 细胞内，使之不表达 CD7，避免了 CAR-T 细胞间的相互干扰。GC027 通过运用 CRISPR/Cas9 技术干扰 TRAC 位点，清除细胞表面的 TCR 表达，以规避 GvHD 风险。

试验数据：

(1) 急性淋巴细胞白血病 (T-ALL)

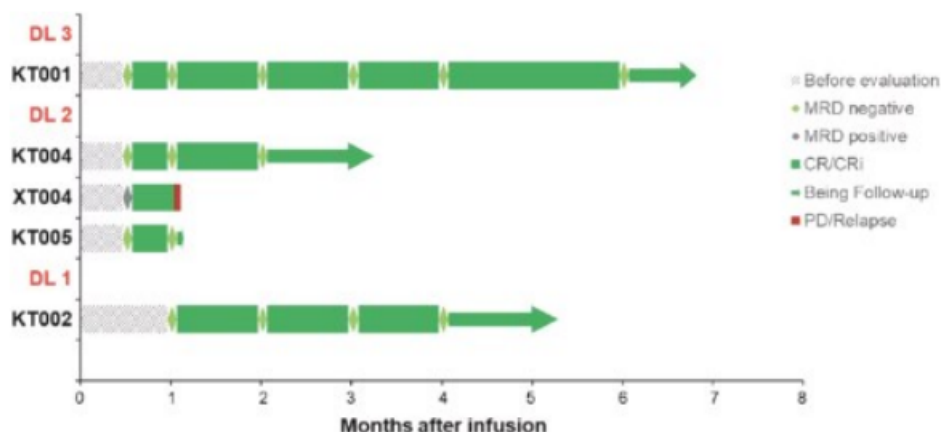
疗效数据 I 期临床试验表明，截至 2020 年 2 月，5 名受试者 ORR 达 100%，MRD-CR 达 60%。

安全性数据：≥3 级 CRS 发生率达 100%，其中，一名患者经历了 4 级 CRS，没有发生 NT 和 GvHD。

图表15：GC027 疗效数据



Response, Duration of Remission and Adverse Events, as of February 2020



资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

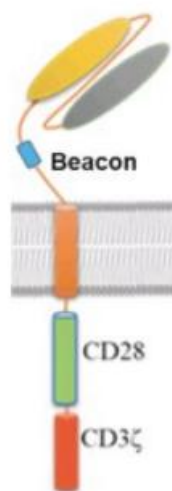
(三) GC007g——异体 CD19 CAR-T 产品 (Beacon Tag)

GC007g 是亘喜生物自主研发的一款异体 CD19 CAR-T 细胞产品，适应症为 B-ALL。对于 B-ALL 的患者而言，部分患者不适用自体 CAR-T 疗法，原因包括但不限于病毒的感染、肿瘤晚期进展、自体 T 细胞的糟糕质量和前线自体 CAR-T 疗法的失败。临床表明自体 CAR-T 疗法失败率达 5%-14%。

核心技术：GC007g 运用了携带 Beacon 标签的 CAR-T 细胞改造技术。Beacon 标签位于 VH 和 VL 之间，或位于 VL 和跨膜结构域之间，可精确计算体内 CAR-T 细胞的数量，并在不牺牲疗效的基础上控制 CAR-T 细胞毒性。

图表16：Beacon Tag

GC007g Structure



资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

试验数据：

(1) 急性淋巴细胞白血病 (T-ALL)

疗效数据：I期临床试验表明，截至 2019 年 6 月，试验入组 14 名患者，其中在 13 名可评估的受试者中，ORR 达 84.6%，MRD-CR 达 76.9%。

安全性数据 ≥3 级 CRS 发生率达 7.1% ,无 3 级及以上 NT ,GvHD 发生率达 14.3%。

图表17：GC007g 疗效和安全性数据

Efficacy Results by Dosage, as of June 2019				
Efficacy	DL1 (n=3)	DL2 (n=9)	DL3 (n=1)	Overall (n=13)
ORR (Day 28)	3 (100%)	7 (77.8%)	1 (100%)	11 (84.6%)
MRD- (Day 28)	3 (100%)	6 (66.7%)	1 (100%)	10 (76.9%)

Safety Results by Dosage, as of June 2019				
Safety	DL1 (n=3)	DL2 (n=9)	DL3 (n=2)	Overall (n=14)
CRS	1 (33.3%)	9 (100%)	2 (100%)	12 (85.7%)
Grade 3 or higher CRS	0	1 (11.1%)	0	1 (7.1%)
Neurotoxicity	0	0	0	0
Grade 3 or higher neurotoxicity	0	0	0	0
aGvHD	0	2 (22.2%)	0	2 (14.3%)

资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

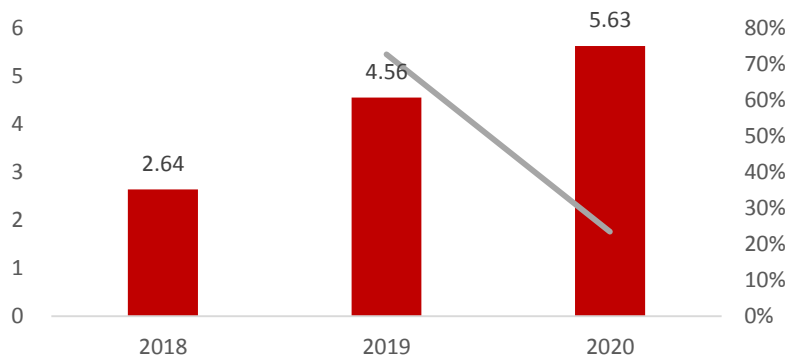
三、CAR-T 细胞疗法投资建议

近年来，CAR-T 疗法逐渐成为肿瘤细胞免疫治疗的新贵，并被视为“治愈”肿瘤的新希望。然而，尽管 CAR-T 细胞疗法前景广阔，但目前面临着靶点扎堆和商业进展滞缓等问题。

(1) 靶点扎堆：据毕马威统计，2020 年国内开展 CAR-T 细胞疗法的临床试验数量已达 335 个，5 年间翻了十倍。随着大量的制药企业涌入这一赛道，靶点扎堆的问题变得十分棘手。在靶点的选择上，据火石创造统计，以 CD19 为靶点的 CAR-T 临床试验占比超过 40%，这点可以理解，毕竟这一靶点已有数款 CAR-T 产品成功上市，技术路线相对成熟，研发风险较低。但研发的扎堆势必造成未来商业化阶段的激烈竞争，这在 PD-1 领域已经示范，替雷利珠单抗 2019 年 12 月上市，随即便跻身医保谈判，而恒瑞药业卡瑞利珠单抗更是在医保谈判前主动降价。对于竞争格局激烈的品种，或许上市便是战场。而除了 CD19 靶点外，BCMA 这一靶点也呈现出研发扎堆的趋势。

(2) 商业化进展滞缓。药品成功的商业化是企业长期利润的来源，但 CAR-T 细胞疗法目前呈现出叫好不叫座的尴尬局面。尽管全球首个接受 CAR-T 细胞疗法的儿童 Emily 的故事已经深入人心，但上市 CAR-T 细胞疗法惨淡的销售额与企业巨额的投资之间呈现出的巨大鸿沟令投资者对这一赛道充满怀疑。2017 年 8 月，吉利德以 119 亿美元收购 Kite Pharma，并获得 Yescarta 的权益。Yescarta 上市后，2018-2020 年销售额分别是 2.64 亿、4.56 亿和 5.63 亿美元，3 年时间 119 亿的投入仅换来 12.83 亿的收入，即使成本的回收仍显得遥遥无期。

图表18：2018-2020 年 Yescarta 全球销售额 (亿美元)



资料来源：吉利德财报、粤开证券研究院

商业化进展的滞缓源于 CAR-T 产品高昂的定价，Kymriah 白血病适应症费用为 47.5 万美元，淋巴瘤适应症费用为 37.3 万美元；Yescarta 定价为 37.3 万美元；靶向 BCMA 的 CAR-T 药物 Abecma 定价达 41.95 万美元。动辄 40 万美元的价格令许多患者望而却步，但 CAR-T 疗法在未来或许能通过门诊用药、医保准入等方式提升药物可及性。

当然，目前国内 CAR-T 细胞疗法仍处于临床阶段，尚未抵达比拼销售业绩的阶段。临床能力和商业化能力是企业的两种核心能力，不能混为一谈，临床进展居前的企业并不意味着商业化同样能够实现领跑，商业化阶段弯道超车的案例比比皆是，卡瑞利珠单抗后发先至的案例再次折射出恒瑞制药商业化的实力。而纵观 CAR-T 领域，绝大多数企业均是创新型企业，商业化团队较为薄弱，但部分企业，如与强生合作的传奇生物、药明系的药明巨诺或许能获得更多商业化优势。

因此，在 CAR-T 企业的投资中，应从三条路径出发，首先，布局临床进展居前、临床数据优异的企业；其次，遴选靶点创新、技术创新的 CAR-T 产品；最后，优选潜在商业化能力较强，产业化程度较高的企业。

(1) 布局临床进展居前、临床数据优异的企业。尽管国内处于临床阶段的 CAR-T 产品较多，但绝大多数均处于临床 I 期。在布局 CAR-T 产品的企业中，临床进展居前的企业包括传奇生物、药明巨诺、复星凯特、科济生物、西比曼生物和驯鹿医疗等，其中复星凯特的 Yescarta 已于 2021 年 6 月 23 日获 NMPA 批准上市、药明巨诺的 Relma-cel 于 2020 年 6 月递交上市申请、传奇生物的 JNJ-4528 已于 2020 年 12 月向 FDA 递交上市申请，3 款产品均有望于 2021 年获批上市。西比曼生物和诺华合作开发的 Kymriah 已处于临床 III 期，科济生物的 CT-53 处于临床 II/III 期，驯鹿医疗的 CT103A 处于临床 II 期。

图表 19：国内临床进展居前的 CAR-T 细胞疗法产品

企业名称	药物名称	靶点	临床阶段
传奇生物	西达基奥仑赛 (cilta-cel) JNJ-4528/LCAR-B38M	BCMA	2020 年 12 月递交 BLA (FDA)
药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液 JWCAR029/relma-cel	CD19	2020 年 6 月递交上市申请 (NMPA)
科济生物	CT053	BCMA	II/III
西比曼生物	Kymriah (FDA 已批准)	CD19	III
驯鹿医疗	CT103A (和信达生物联合开发)	BCMA	II

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院



(2) 遴选疗效优异，安全性良好的 CAR-T 产品。从临床数据的角度，CAR-T 产品可以以非 MHC 限制性的方式识别和杀伤肿瘤细胞，靶向性克服免疫逃逸，因此疗效数据普遍显著优于单抗、双抗及 ADC 产品，但 CAR-T 产品的三级及以上 CRS 和 NT 风险不容小觑，因此，在评价 CAR-T 产品的临床疗效时，须综合考虑疗效及安全性风险。根据目前已披露临床数据的国产 CAR-T 产品，传奇生物的 JNJ-4528 疗效十分优异，治疗多发性骨髓瘤总 ORR 达 98%，已于 2020 年 12 月申请上市。从安全性的角度，科济药业的 CT053 凭借全人源的 CAR 结构，三级及以上 CRS 和 NT 风险较小，有望脱颖而出。

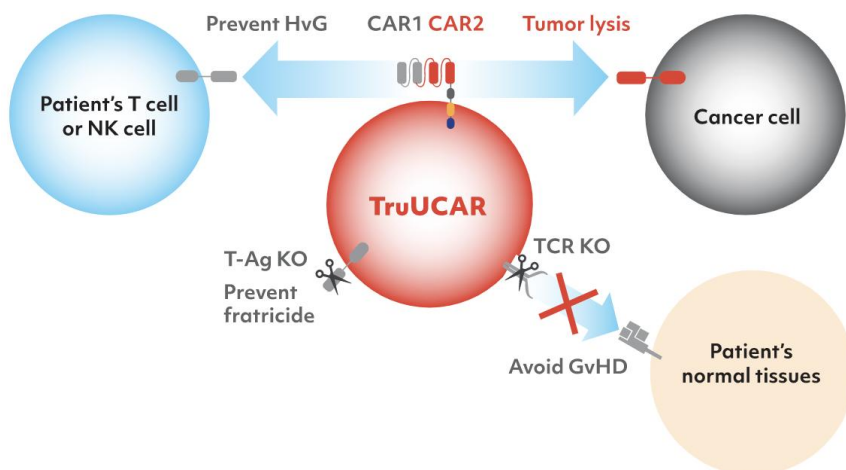
图表20：国内 CAR-T 产品临床数据对比

靶点	药物	企业	适应症	人数	ORR	CR	CRS	NT	临床阶段
CD19	Relma-cel	药明巨诺	大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	58	75.9%	51.7%	5.1%	5.1%	申请上市
	Yescarta	复星凯特	大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	101	72%	51%	13%	31%	已上市
	GC007g (异体)	亘喜生物	急性淋巴细胞白血病 (ALL)	14	84.6%	76.9%	7.1%	无 (GvHD 14.3%)	I
BCMA	JNJ-4528	传奇生物/强生	多发性骨髓瘤 (MM)	97	98%	80%	5%	10%	申请上市
	CT053	科济药业	多发性骨髓瘤 (MM)	18	94.4%	27.8%	0	5.6%	II/III
	CT103A	驯鹿医疗	多发性骨髓瘤 (MM)	35	97.1%	57.1%	14.28%	2.85%	II
CD19×BCMA	GC012F	亘喜生物	MM	19	94.7%	84.2%	10.5%	无	I

资料来源：ASH、ASCO、粤开证券研究院

(3) 关注靶点创新、技术创新的 CAR-T 产品。目前 CAR-T 细胞疗法主要集中于 CD19 和 BCMA 等靶点，但临床研究发现，针对这些靶点的 CAR-T 产品回输到患者体内后无法长期存在，在杀灭肿瘤的同时逐步耗竭和消失。一般而言，CAR-T 细胞在体内的存活时间为 3-6 个月，当 CAR-T 细胞耗竭后，可能出现肿瘤的复发。此外，肿瘤细胞可以通过下调特异性抗原的表达，避免被靶向特定抗原的 CAR-T 细胞识别与结合，也会导致肿瘤的复发。鉴于此，一方面，创新的抗原靶点选择有望解决传统耐药的问题，如 GPC3 作为肝细胞癌的靶点，Cluadin 18.2 作为胃癌靶点正为大家所关注，科济药业布局了以上靶点；另一方面，双靶点 CAR-T 产品的设计有望解决肿瘤的复发难题，如驯鹿医疗布局了 CD19×CD22 的 CAR-T 细胞产品，亘喜生物布局了 CD19×BCMA 的 CAR-T 细胞产品。此外，异体 CAR-T 细胞产品有望缩短产品制备周期并降低成本，但 GvHD 的风险需要进一步解决，目前，临床上常用 CD52 单抗联合化疗清除淋巴细胞避免 GvHD，亘喜生物的 TruUCAR 平台有望不使用 CD52 单抗和 HSCT 避免 GvHD，进一步降低治疗的风险。

图表21：TruUCAR 技术



资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

四、风险提示

临床不及预期风险、商业化不及预期风险、研发同质化风险。



分析师简介

陈梦洁，硕士研究生，2016 年加入粤开证券，现任首席策略分析师，证书编号：S0300520100001。

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

与公司有关的信息披露

粤开证券具备证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号：10485001。

本公司在知晓范围内履行披露义务。

股票投资评级说明

投资评级分为股票投资评级和行业投资评级。

股票投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内公司股价的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

买入：相对大盘涨幅大于 10%；

增持：相对大盘涨幅在 5%~10%之间；

持有：相对大盘涨幅在-5%~5%之间；

减持：相对大盘涨幅小于-5%。

行业投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内行业股票指数的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

增持：我们预计未来报告期内，行业整体回报高于基准指数 5%以上；

中性：我们预计未来报告期内，行业整体回报介于基准指数-5%与 5%之间；

减持：我们预计未来报告期内，行业整体回报低于基准指数 5%以下。



免责声明

本报告由粤开证券股份有限公司(以下简称“粤开证券”)提供,旨为派发给本公司客户使用。未经粤开证券事先书面同意,不得以任何方式复印、传送或出版作任何用途。合法取得本报告的途径为本公司网站及本公司授权的渠道,非通过以上渠道获得的报告均为非法,我公司不承担任何法律责任。

本报告基于粤开证券认为可靠的公开信息和资料,但我们对这些信息的准确性和完整性均不作任何保证,也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。粤开证券可随时更改报告中的内容、意见和预测,且并不承诺提供任何有关变更的通知。本公司力求报告内容的客观、公正,但文中的观点、结论和建议仅供参考,不构成所述证券的买卖出价或询价,投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。在本公司及作者所知情的范围内,本机构、本人以及财产上的利害关系人与所评价或推荐的证券没有利害关系。

本公司利用信息隔离墙控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此,投资者应注意,在法律许可的情况下,本公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权交易,也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下,本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

市场有风险,投资需谨慎。投资者不应将本报告作为作出投资决策的唯一参考因素,亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前,如有需要,投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有,未经书面许可,任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用。如征得本公司同意进行引用、刊发的,须在允许的范围内使用,并注明出处为“粤开证券研究”,且不得对本报告进行任何有悖意愿的引用、删节和修改。

投资者应根据个人投资目标、财务状况和需求来判断是否使用资料所载之内容和信息,独立做出投资决策并自行承担相应风险。我公司及其雇员做出的任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

联系我们

广州经济技术开发区科学大道 60 号开发区控股中心 21-23 层

北京市西城区广安门外大街 377 号

网址: www.ykzq.com