



粤开证券
YUEKAI SECURITIES

2021年07月15日

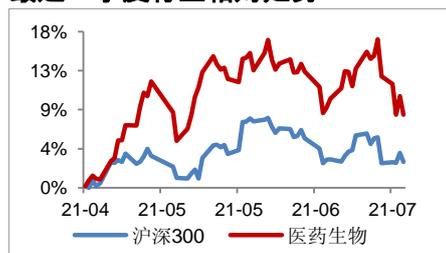
分析师：陈梦洁

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

《【粤开医药行业周报】《2021 年国家医保药品目录调整工作方案》出炉，重点关注创新药投资机会》2021-07-06

《【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)》2021-07-09

医药生物

【粤开医药深度】CAR-T 细胞疗法：行远自迩，踔厉奋发

投资要点

CAR-T 细胞概念

CAR-T 细胞是经基因改造的 T 细胞，配备有嵌合抗原受体 (CAR)，它能使 T 细胞识别并消灭表达相应抗原的细胞。

CAR-T 的显著优势包括能够以非 MHC 限制性的方式识别和杀伤肿瘤细胞，不需要抗原递呈，靶向性克服免疫逃逸；注入的活细胞能够在患者体内增殖，有望减少因剂量和给药频次导致的副作用；可通过与专门设计的 CAR 结构融合，适应多种肿瘤相关靶点，精准消灭拥有特定 TAAs 的癌细胞。

国内 CAR-T 细胞疗法布局

自 2017 年以来，全球已有五款 CAR-T 细胞疗法获批上市，国内也于 2021 年 6 月迎来了复星凯特首款 CAR-T 产品。据统计，2020 年国内已有 335 个正在进行的 CAR-T 临床试验，其中临床居前的包括传奇生物、药明巨诺、科济生物等。在适应症的选择上，以血液肿瘤适应症为主，靶点主要集中于 CD19 和 BCMA；实体瘤靶点主要包括 GPC3 和 Claudin 18.2。

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 限制性的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，Claudin 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、CAR-T 细胞疗法.....	5
(一) CAR-T 的概念.....	5
(二) CARs 的组成.....	6
(三) CAR-T 细胞的分类.....	7
(四) CAR-T 疗法的优劣势.....	8
二、全球上市 CAR-T 细胞疗法.....	11
(一) Kymriah：全球首款获批上市 CAR-T 疗法.....	12
(二) Yescarta：国内首个获批上市的 CAR-T 细胞疗法.....	14
(三) Tecartus：首款治疗 MCL 的 CAR-T 细胞疗法.....	15
(四) Breyanzi：安全性最高的上市 CD19 CAR-T 产品.....	16
(五) Abecma：全球首款获批上市 BCMA CAR-T 疗法.....	18
三、国内 CAR-T 细胞疗法企业布局.....	21
四、传奇生物：全球第二款 BCMA CAR-T 产品蓄势待发.....	24
(一) JNJ-4528：有望成为 BCMA CAR-T 疗法 Best-in-class 药物.....	25
(二) LB1901：CD4 CAR-T.....	28
五、药明巨诺：有望率先推出首款国产 CD19 CAR-T 产品.....	29
六、驯鹿医疗：携手信达生物研发 BCMA CAR-T 产品.....	31
(一) CT103A——既往非人源 CAR-T 治疗失败患者的用药选择.....	32
(二) CT120——CD19×CD22 双靶点 CAR-T.....	32
七、科济药业：四代 CAR-T 细胞疗法引领者.....	33
(一) CT053：有望成为安全性最高的 BCMA CAR-T 疗法.....	35
(二) CT011：全球首款获批临床的 GPC3 CAR-T 产品.....	37
(三) CT041：全球首款 Claudin 18.2 CAR-T 产品.....	39
八、亘喜生物：FasTCAR 和 TruUCAR 平台双管齐下.....	39
(一) GC012F——CD19×BCMA 双靶点 CAR-T.....	41
(二) GC027——潜在无 GvHD 风险的异体 CD7 CAR-T 产品.....	42
(三) GC007g——异体 CD19 CAR-T 产品 (Beacon Tag).....	43
九、CAR-T 细胞疗法投资建议.....	44
十、风险提示.....	47

图表目录

图表 1：CAR-T 细胞作用机制.....	5
图表 2：CAR-T 细胞疗法流程.....	5
图表 3：CAR 结构.....	6
图表 4：不同代数 CAR-T 疗法特点.....	8
图表 5：第一、二、三、四代 CAR-T 细胞示意图.....	8
图表 6：CAR-T 细胞疗法优劣势.....	8
图表 7：CAR-T 细胞疗法与生物制品的区别.....	9



图表 8 : CAR-T 制备流程	9
图表 9 : CAR-T 细胞常见血液肿瘤靶点	10
图表 10 : 2012-2018 年 CAR-T 靶点选择一览	10
图表 11 : DLBCL 住院部与门诊患者比例	11
图表 12 : 全球上市 CAR-T 药物一览及临床数据对比	11
图表 13 : 四款 CD19 CAR-T 设计对比	12
图表 14 : 2018-2020 年 Kymriah 全球销售额 (亿美元)	12
图表 15 : Kymriah、Yescarta、Blincyto 全球销售额对比 (百万美元)	13
图表 16 : Kymriah (CTL019) 临床进展	13
图表 17 : Kymriah 和 Blincyto 疗效和安全性对比	14
图表 18 : 2018-2020 年 Yescarta 全球销售额 (亿美元)	14
图表 19 : CD19 CAR-T 结构	16
图表 20 : BMS、Celgene、Juno“大鱼吃小鱼”	17
图表 21 : Breyanzi 临床数据	18
图表 22 : Abecma 作用机制及设计	18
图表 23 : BCMA×CD3 双抗、BCMA CAR-T、BCMA ADC 对比	19
图表 24 : Abecma 临床数据	20
图表 25 : 国内企业 CAR-T 细胞疗法布局	21
图表 26 : 传奇生物 Pipeline 一览	22
图表 27 : 科济药业 Pipeline 一览	23
图表 28 : 药明巨诺 Pipeline 一览	23
图表 29 : CAR-T 药物治疗 DLBCL 临床数据对比	24
图表 30 : 传奇生物 Pipeline 一览	24
图表 31 : JNJ-4527 结构图	25
图表 32 : JNJ-4528 结构设计	25
图表 33 : JNJ-4528 疗效和安全性数据 (2020ASCO)	26
图表 34 : JNJ-4528 疗效和安全性数据 (2021ASCO)	26
图表 35 : BCMA×CD3 双抗、BCMA CAR-T、BCMA ADC 对比	27
图表 36 : LB1901 结构示意图	28
图表 37 : LB1901 结构设计	28
图表 38 : LB1901 可有效杀灭转染了 CAR 结构的肿瘤细胞	29
图表 39 : 药明巨诺 Pipeline 一览	30
图表 40 : Relma-cel 结构设计	30
图表 41 : RELIANCE 试验设计	31
图表 42 : CD19 靶点药物疗效和安全性对比表	31
图表 43 : 驯鹿医疗研发管线	32
图表 44 : CT103A 结构设计	32
图表 45 : CT120 结构设计	33
图表 46 : 科济药业 Pipeline 一览	33

图表 47 : CycloCAR 抗肿瘤活性显著提升	34
图表 48 : Combo-CAR 联用方案提升抗肿瘤活性	34
图表 49 : 科济药业 CAR-T 产品制备流程——FNC 方案	35
图表 50 : 科济药业 CAR T 异体 CAR-T 细胞设计	35
图表 51 : CT053 作用机制	36
图表 52 : BCMA×CD3 双抗、BCMA CAR-T、BCMA ADC 对比	37
图表 53 : CT011 作用机制	38
图表 54 : Claudin 18.2 药物临床数据对比	39
图表 55 : 亘喜生物研发管线	40
图表 56 : FasTCAR 技术	40
图表 57 : TruUCAR 技术	41
图表 58 : GC012F 结构	41
图表 59 : GC012F 疗效数据	42
图表 60 : GC027 疗效数据	43
图表 61 : Beacon Tag	43
图表 62 : GC007g 疗效和安全性数据	44
图表 63 : 2018-2020 年 Yescarta 全球销售额 (亿美元)	45
图表 64 : 国内临床进展居前的 CAR-T 细胞疗法产品	46
图表 65 : 国内 CAR-T 产品临床数据对比	46
图表 66 : TruUCAR 技术	47



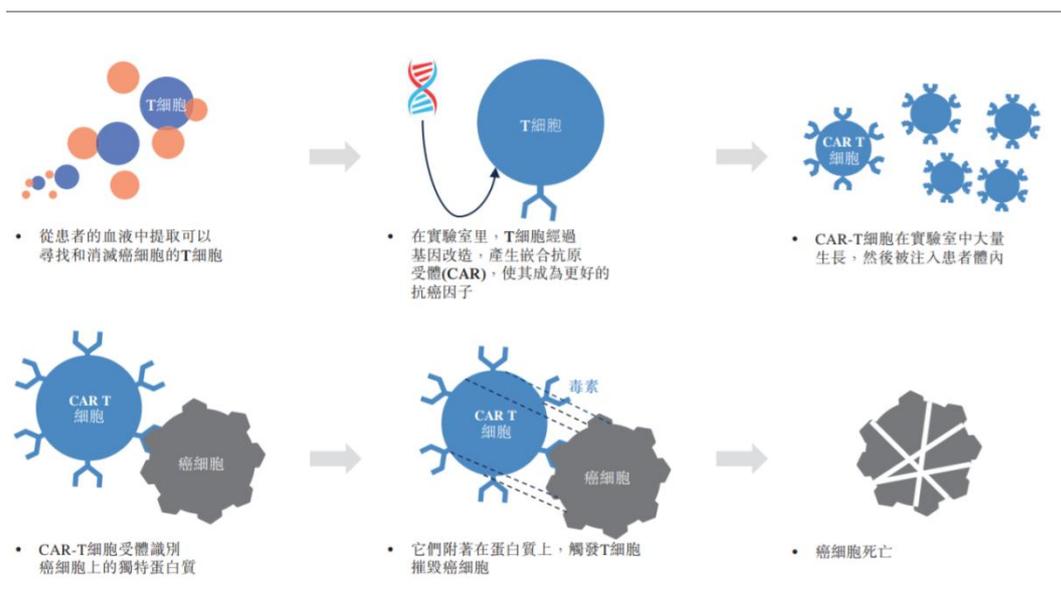
一、CAR-T 细胞疗法

(一) CAR-T 的概念

CAR-T 细胞是经过基因工程改造以表达靶向特定抗原的嵌合受体的 T 细胞。CAR-T 细胞是经基因改造的 T 细胞，配备有嵌合抗原受体 (CAR)，它能使 T 细胞识别并消灭表达相应抗原的细胞。

简而言之，CAR-T 即 CAR 与 T 细胞的组合。CAR 全称 Chimeric Antigen Receptor，即嵌合抗原受体，是与抗原识别结合域融合的 T 细胞受体 (TCR) 的嵌合分子。尽管 CAR-T 细胞具有天然的 TCR，但主要通过 CAR 受体识别其他细胞表面的特定抗原。因此，与 TCR 介导的识别不同，CAR 的抗原识别不依赖主要组织相容性复合物 (MHC)，因此可以减轻 T 细胞受体 (TCR) 诱导免疫的局限性。

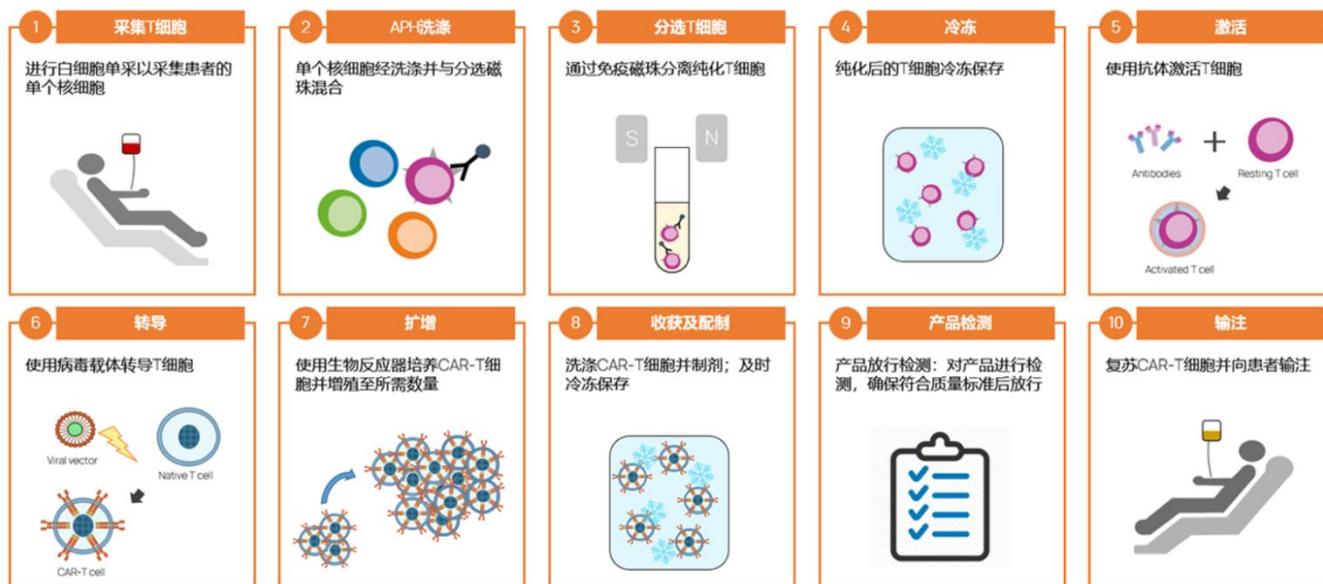
图表1：CAR-T 细胞作用机制



资料来源：弗若斯特沙利文、粤开证券研究院

自体 CART 细胞的制备首先须从患者外周血中取出 T 细胞，通过离心去除粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)，有研究表明粒细胞集落刺激因子可能干扰 T 细胞的增殖和表达。其次通过带有对 CAR 结构编码质粒的病毒载体转染等方式，最后体外扩增、纯化，检测 CAR-T 细胞的质量并灌输至患者体内。此外，在制备 CAR-T 细胞的同时，患者须接受预处理化疗 (即清淋)，通常使用环磷酰胺或氟达拉滨等化疗药物减少机体对改造后的 CAR-T 细胞的排斥反应，以提高 CAR-T 细胞注入后的疗效。

图表2：CAR-T 细胞疗法流程

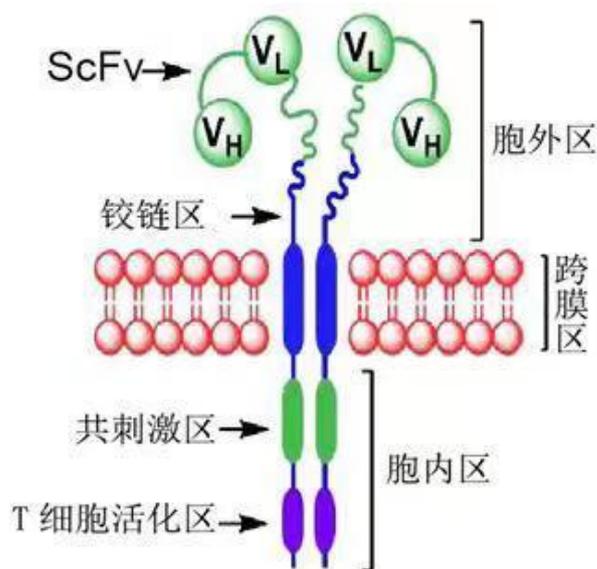


资料来源：药明巨诺、粤开证券研究院

(二) CARs 的组成

从结构上看，CARs 主要由三部分功能区域组成，包括胞内结构域、跨膜结构域和胞外结构域。

图表3：CAR 结构



资料来源：邦耀生物、粤开证券研究院

(1) 胞内结构域由共刺激结构域 (Costimulatory Domain) 和信号转导结构域



(Signaling Domain) 组成。共刺激结构域主要包括 CD28 受体家族 (CD28) 或肿瘤坏死因子受体家族 (4-1BB、OX40、CD27)。共刺激结构域的主要功能为协同刺激分子和活化细胞内信号,使 T 细胞持续增殖并释放细胞因子,提高 T 细胞的抗肿瘤能力。如 4-1BB 共刺激域可促进线粒体生成,增强 T 细胞的呼吸作用和脂肪酸氧化,抗原刺激后, CAR-T 会优先分化为中央记忆 T 细胞。信号传导结构域通常为 T 细胞受体 TCR/CD3 ζ , 可发挥 T 细胞信号转导功能。

(2) 跨膜结构域将 CAR 的细胞外结构域和细胞内结构域连接, 并将受体锚定于 T 细胞膜上, 常用的跨膜结构域来源于 CD4、CD8 α 、CD28 和 CD3 ζ 。

(3) 胞外结构域主要由抗原识别结构域和铰链区构成。抗原识别结构域可识别肿瘤相关抗原 (TAA), 主要采用 scFv。单链抗体 scFv (Single Chain Variable Fragment) 是由抗体重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL) 通过 10-25 个氨基酸组成的柔性短肽 (linker) 连接而成, 是较小的重组抗体形式 (约 27kDa), 不但保留了原始免疫球蛋白对抗原的特异性, 而且增强了肿瘤穿透力。但目前 CAR-T 细胞常用的 scFv 源于小鼠, 可能增加排斥反应或抑制物抗宿主病的风险。铰链区连接 scFv 和跨膜结构域, 研究表明, CAR-T 细胞活化与铰链区长度有关, 例如当抗原表位不可接近时, 使用更长的铰链区可以使 scFv 克服空间位阻, 有效结合抗原。

(三) CAR-T 细胞的分类

CARs 根据其胞内共刺激结构域可分为五代, 但上市的 CAR-T 细胞疗法普遍为二代 CAR-T :

第一代仅由胞外结构域、跨膜结构域和胞内信号转导结构域组成, 但由于缺少共刺激信号的刺激, 无杀伤功能或杀伤功能较弱, 体内存活时间短;

第二代 CAR-T 具有 1 个独特的 4-1BB 或 CD28 或 OX40 分子共刺激结构域, 增强了来自 TCR-CD3 复合物的“信号一”, T 细胞增殖能力和杀伤毒性提升。但研究发现 CD28 作为共刺激分子时, T 细胞杀伤作用强但持续时间短; 而 4-1BB 作为共刺激分子时, 持续时间长但杀伤能力有限。目前临床普遍使用第二代 CAR-T 细胞, 并已显示出较好的临床疗效。

目前, 以 4-1BB 作为共刺激分子的 CAR-T 产品渐渐成为主流。2016 年, Juno 公司的 JCAR015 II 期临床试验因 5 名白血病患者在接受该疗法后出现神经毒性症状死亡而被美国 FDA 叫停。JCAR015 的失败主要源于 CD28 共刺激域, CD28 尽管可以快速刺激 CAR-T 细胞在体内扩增, 但同时使 CAR-T 细胞快速耗竭, 而且大量的扩增迅速提升了药物的风险, 最终大大增加了药物的使用风险。

第三代 CAR-T 包含两个或更多个共刺激结构域的分子, 有望进一步提升基因工程 T 淋巴细胞的活性和效力。但一些研究发现, 第三代 CAR-T 细胞的临床表现并未优于第二代 CAR-T 细胞, 甚至劣于第二代 CAR-T 细胞;

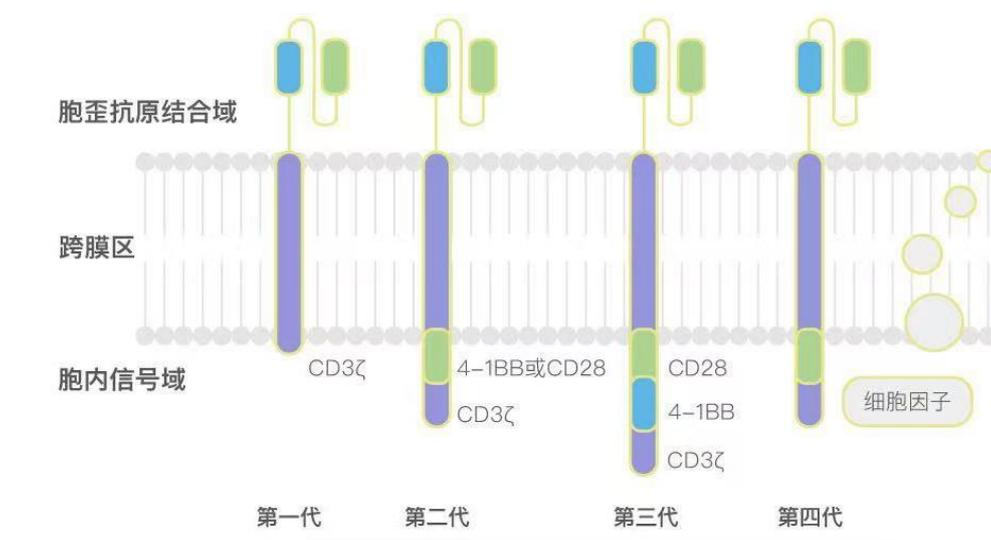
第四代 CAR-T 在第二代的基础上增加表达特定的细胞因子 (IL-12、IL-2 等), 也称为“TRUCK”细胞, 可在激活时分泌相应的细胞因子。IL-12 是在局部肿瘤病变中吸引先天免疫细胞 (巨噬细胞和 NK 细胞) 的重要策略, 第四代 CAR-T 细胞通过 CRISPR 技术分泌 IL-12 可吸引 NK 细胞和巨噬细胞浸润到肿瘤部位, 进一步增强 CAR-T 细胞的有效性。

第五代 CAR-T 细胞通过敲除内源性 T 细胞受体 (TCR) 和白细胞抗原 I 类分子 (HLA), 既降低异体移植时的免疫排斥反应, 也避免了异体 T 细胞对宿主器官的免疫攻击 (GvHD)。


图表4：不同代数 CAR-T 疗法特点

CAR-T 细胞代数	CAR-T 修饰因子	特点
第一代	CD3 ζ	体外 T 细胞激活，无常规 T 细胞杀伤毒性
第二代	CD3 ζ +CD28/4-1BB/OX40	加入一个共刺激分子，体内存活时间延长，增殖能力、杀伤毒性提升
第三代	CD3 ζ +CD28/4-1BB/OX40+ CD28/4-1BB/OX40	加入 2 个或多个共刺激分子，增殖能力、杀伤毒性进一步提升
第四代	IL-12 基因	激活时分泌相应的细胞因子
第五代		敲除 TCR 和 HLA，降低免疫排斥反应（异体 CAR-T 移植）

资料来源：生物制品圈、粤开证券研究院

图表5：第一、二、三、四代 CAR-T 细胞示意图


资料来源：MORE HEALTH、粤开证券研究院

(四) CAR-T 疗法的优劣势

癌症的常规治疗包括化疗 (Chemotherapy) 和靶向治疗 (Targeted Therapy)。尽管化疗在临床运用中十分广泛，但由于其治疗非特异性的特点，对于肿瘤细胞和正常细胞存在相同的杀伤力，易引起多种副作用，长期来看，反而削弱了人体对癌细胞的天然防御能力。靶向治疗通过抑制肿瘤生长所需的特定分子靶点，可精准攻击并杀灭癌细胞，但由于癌细胞基因突变位点的变化，靶向治疗不可避免地存在耐药性。

图表6：CAR-T 细胞疗法优劣势

	CAR-T 细胞疗法
优势	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
	活细胞能够在患者体内增殖，长期治疗
	通常仅须单次给药，减少用药频次
	特异性更高，更好地消灭拥有特定肿瘤相关抗原的癌细胞
劣势	较强的三级及以上 CRS、NT 等 TRAE
	目前仅限于血液肿瘤的治疗，实体瘤的运用尚需时日
	自体 CAR-T 细胞制备周期较长



异体 CAR-T 细胞存在排斥及 GvHD 风险

资料来源：公开资料整理、粤开证券研究院

近年来，CAR-T 疗法的发展方兴未艾，已成为多种血液肿瘤的替代治疗方法，CAR-T 最显著的优势在于：

(1) CAR-T 细胞能够以非 MHC 限制性的方式识别和杀伤肿瘤细胞，不需要抗原递呈，靶向性克服免疫逃逸，显著延长患者生存期；

(2) CAR-T 疗法注入的活细胞能够在患者体内增殖，与化学药物和生物制剂相比，CAR-T 细胞可以在患者体内维持长达数周或数月，减少了患者的用药频次，有望减少因剂量和给药频次导致的副作用，更好提升患者的治疗耐受性。

(3) CAR-T 疗法可通过与专门设计的 CAR 结构融合，适应多种肿瘤相关靶点，更加精准地消灭拥有特定 TAAs 的癌细胞，避免杀死其他健康细胞。

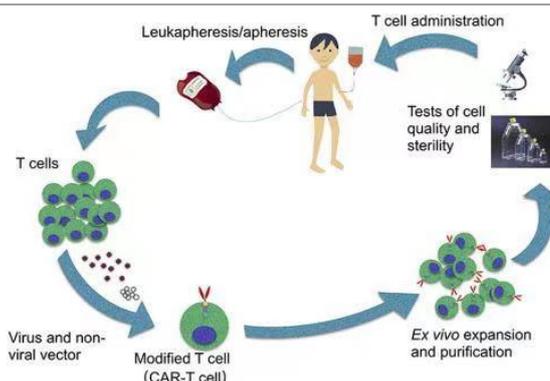
(4) CAR-T 疗法一般仅须单次给药，传统的化疗或单克隆抗体药物需要经过多个治疗周期（一般为六至八个周期）长达数月的治疗。

图表7：CAR-T 细胞疗法与生物制品的区别

	生物制品（药等患者）	自体 CAR-T 细胞疗法（患者等药）
治疗方式	体内代谢、需多次输注	“活药品”，可在体内扩增并长时间续存
起始原料	起始原料一致	起始原料异质性大
生产工艺	商业化生产以放大（Scale-up）实现	自体化产品，小批量，多批次（Scale-out）
除菌过滤	可进行除菌过滤	无法进行除菌过滤
产品性质	产品相对稳定、安全，副作用已知	保存条件苛刻，须在短时间内回输，风险认知有限
给药方式	给药方式简单，可门诊给药	治疗程序复杂，给药后需严密监测患者体征

资料来源：药明巨诺、粤开证券研究院

图表8：CAR-T 制备流程



资料来源：The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies、粤开证券研究院

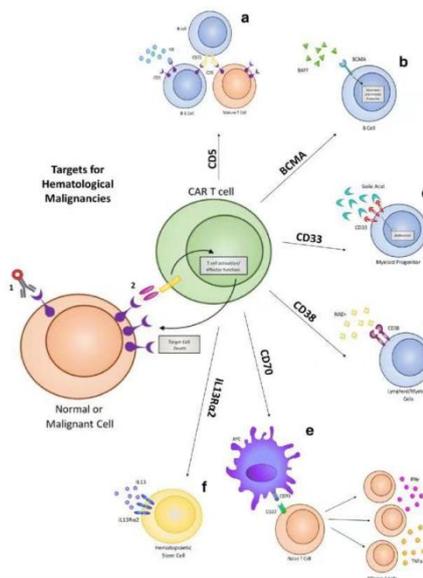
CAR-T 疗法也存在诸多不足，包括：

(1) 在 CAR-T 疗法中，由于 T 细胞在短期内大量被活化，细胞因子的释放短时间内呈爆发式增长，导致细胞因子释放综合征（CRS）、巨噬细胞活化综合征等严重不良反应。此外，神经毒性是 CAR-T 疗法的另一严重毒副作用，临床症状包括幻视、谵妄、言语障碍症等，临床上常使用托珠单抗（IL-6 受体抑制剂）或糖皮质激素予以治疗。



(2) 目前获批上市的 CAR-T 疗法局限于血液肿瘤的治疗，靶向 B 淋巴细胞上的特异性抗原（如 CD19 和 BCMA）。CAR-T 疗法尚未覆盖实体瘤的关键原因在于相关肿瘤靶点（TAAs）除了在肿瘤细胞表面表达外，在健康细胞表面同样表达，而靶向 B 淋巴细胞的 CAR-T 疗法一个常见的副作用是健康 B 细胞的清除，但由于 CD19 在大多数正常组织中不存在，仅在正常 B 细胞表面存在，即使被清除后患者也可以通过终生注射丙种球蛋白提升免疫力，因此安全性较高。

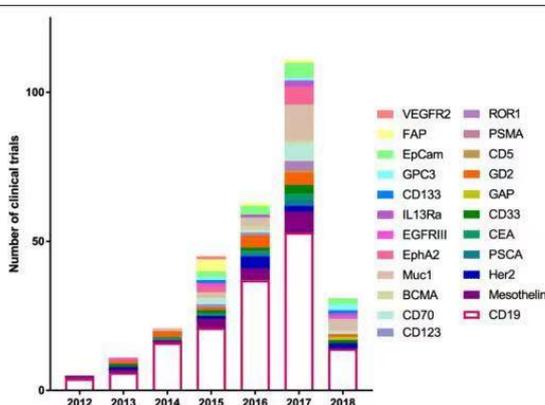
图表9：CAR-T 细胞常见血液肿瘤靶点



资料来源：The expansion of targetable biomarkers for CAR-T cell therapy、粤开证券研究院

但对于实体瘤的治疗，一方面缺失适宜的补充疗法，另一方面难以找到在肿瘤细胞表面高表达，在健康细胞表面不表达的特异性靶标。但随着科学的发展，实体瘤适应症未来有望被攻克，目前超过 14 种实体瘤靶点正处于临床阶段，包括 VEGF、PSMA、EpCAM 等。CAR-T 实体瘤靶点的设计思路一是寻找在肿瘤细胞高表达、在健康细胞低表达的靶标，如 NY-ESO-1（肿瘤睾丸抗原）凭借在健康组织中局限表达，在癌症中高表达的特性有望为 CAR-T 用于实体瘤提供一种特异性强、而毒副作用弱的靶标抗原；二是增强 CAR-T 细胞的特异性，更精准地定位肿瘤靶点。

图表10：2012-2018 年 CAR-T 靶点选择一览



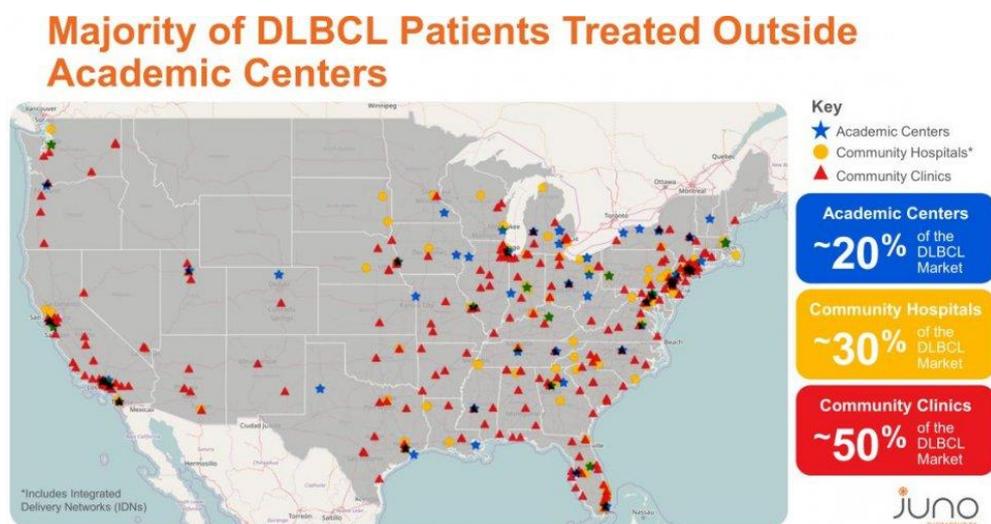
资料来源：The expansion of targetable biomarkers for CAR-T cell therapy、粤开证券研究院



(3) 自体 CAR-T 细胞的制备需要较长的生产时间，但自体 CAR-T 存在 GvHD 和排斥反应。自体 CAR-T 细胞的制备通常需要在良好 GMP 环境 2-4 周才能制备，且价格昂贵，治疗费用常高达几十万美元。此外，由于癌症患者体内淋巴细胞计数低，自体修饰 T 细胞的扩增和生产难度较大。尽管由健康供体制成的即用型异体 CAR-T 细胞未来发展前景广阔，但由于不相容性可能导致严重的移植物抗宿主病 (GvHD)。另一方面，排斥反应可能导致异体 CAR-T 细胞的清除。目前，可采用 HLA 敲除或淋巴切除化疗 (清淋) 等办法减少排斥反应发生的风险。

针对价格过于昂贵的问题，考虑到接近 50% DLBCL 患者多数在医院外接受治疗，Juno Therapeutics 公司认为，未来病人在门诊接受 CAR-T 治疗有望大大降低治疗的费用。当然，这一目标的实现基于产品安全性的提升和医生日益增长的专业知识。而 MD 安德森癌症中心也开发了一套简单的 CAR-T 毒性框架指南，有望尽早发现药物毒性，针对耐受性良好的患者有望推广门诊输注疗法。

图表11：DLBCL 住院部与门诊患者比例



资料来源：Juno Therapeutics、粤开证券研究院

二、全球上市 CAR-T 细胞疗法

截至 6 月 2 日，全球已有 5 款 CAR-T 细胞疗法获批上市，包括四款靶向 CD19 和一款靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞疗法。在 CAR-T 领域，诺华、Kite Pharma 和 Juno 可谓“三巨头”，在五款上市 CAR-T 产品中，四款与“三巨头”有密切关系。此外，全球超过 700 项 CAR-T 临床项目在 ClinicalTrials 注册，治疗领域以血液肿瘤为主，也包括实体瘤适应症，如肝癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌等。

图表12：全球上市 CAR-T 药物一览及临床数据对比

靶点	药物	企业	适应症	人数	ORR	CR	CRS	NT	上市时间
CD19	Kymriah	诺华	急性淋巴细胞白血病 (ALL)	75	81%	60%	47%	21%	2017.08
			大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	93	52%	40%	22%	18%	2018.05
	Yescarta	吉利德/Kite	大 B 细胞淋巴瘤	101	72%	51%	13%	31%	2017.10
			滤泡性淋巴瘤 (FL)	146	91%	60%	8%	21%	2021.03
	Tecartus	吉利德/Kite	套细胞淋巴瘤 (MCL)	74	87%	62%	18%	37%	2020.07



	Breyanzi	BMS/Juno	大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	192	73%	54%	2%	12%	2021.02
BCMA	Abecma	BMS/Bluebird	多发性骨髓瘤 (MM)	127	72%	28%	9%	4%	2021.03

资料来源：ClinicalTrials、粤开证券研究院

(一) Kymriah：全球首款获批上市 CAR-T 疗法

Kymriah(tisagenlecleucel ,CTL019)由诺华研发 ,2017 年 8 月获 FDA 批准上市 , 用于治疗 B 细胞前体急性淋巴性白血病 (ALL) , 且病情难治或出现两次及以上复发的 25 岁以下患者 ; 2018 年 , Kymriah 获批复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者适应症 , Kymriah 为全球首款获批上市 CAR-T 疗法。

Kymriah 属于第二代 CAR-T 细胞疗法 , 使用 4-1BB 作为共刺激结合域 , 4-1BB 可持续激活下游通路 , 作用的持久性对于复发的病情可能存在更好的控制力。

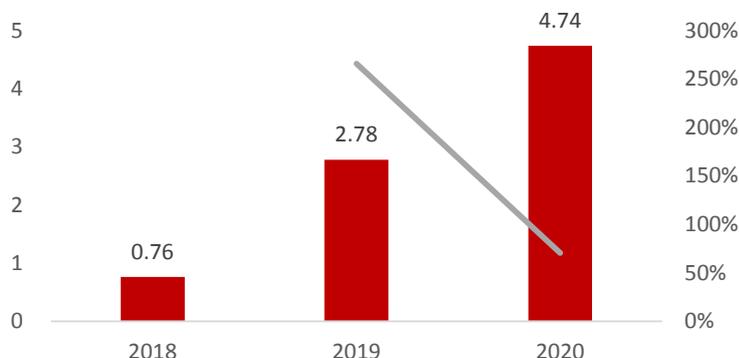
图表13：四款 CD19 CAR-T 设计对比

靶点	药物	企业	scFv	铰链区	跨膜区	共刺激域	信号转导域
CD19	Kymriah	诺华	鼠源 FMC63	CD8 α	CD8 α	4-1BB	CD3 ζ
	Yescarta	吉利德/Kite	鼠源 FMC36	CD28	CD28	CD28	CD3 ζ
	Tecartus	吉利德/Kite	鼠源 FMC36	CD28	CD28	4-1BB	CD3 ζ
	Breyanzi	BMS/Juno	鼠源 FMC36	CD28	CD28	4-1BB	CD3 ζ
BCMA	Abecma	BMS/Bluebird		CD8	CD8 α	4-1BB	CD3 ζ

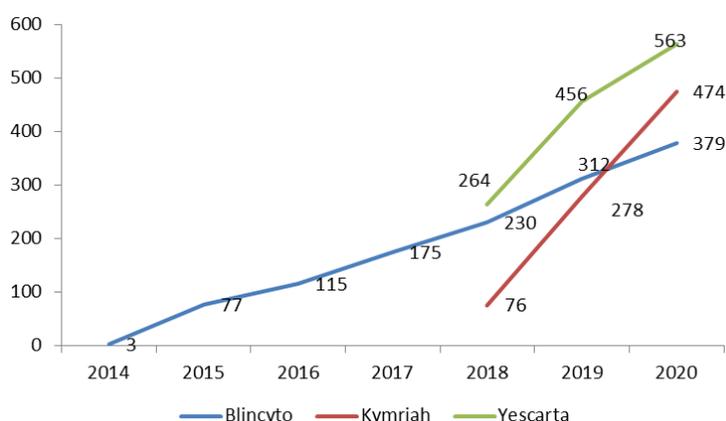
资料来源：邦耀生物、粤开证券研究院

Kymriah2020 年全球销售额达 4.74 亿美元，同比增长 68%。定价方面，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。尽管价格昂贵，但 2020 年即使在疫情的背景下，Kymriah 依然实现了 4.74 亿美元的销售，同比增长 68%。2020 年增速显著得益于近年来诺华大幅提升了 Kymriah 的制备效率，分别在美国、瑞士、德国、中国等地加速设厂，而凭借诺华卓越的药物推广能力，Kymriah 未来销售额有望超越 Yescarta。在诺华 2021 年的业绩展望中，已将 Kymriah 视为未来业绩增长的关键推动力。

图表14：2018-2020 年 Kymriah 全球销售额 (亿美元)



资料来源：诺华财报、粤开证券研究院


图表15 : Kymriah、Yescarta、Blincyto 全球销售额对比 (百万美元)


资料来源：诺华财报、粤开证券研究院

在国内，2018年，诺华和西比曼生物达成战略合作协议，西比曼生物负责在中国生产和供应Kymriah，诺华公司将成为营销许可的独家持有人。2019年10月30日，Kymriah在中国获批临床，适应症为复发性或难治性侵袭性B-细胞非霍奇金淋巴瘤，目前处于临床III期。

图表16 : Kymriah (CTL019) 临床进展

靶点	药物	企业	试验分期	适应症	试验状态	首次公示信息日期
CD19	Kymriah	诺华	III期	复发性或难治性侵袭性 B-细胞非霍奇金淋巴瘤	进行中 招募中	2020-06-15

资料来源：CDE、粤开证券研究院

试验数据：
(1) B 细胞前体急性淋巴性白血病 (ALL)

全球 25 个研究中心，对 75 名晚期 B 细胞淋巴性白血病患者接受 Kymriah 治疗后，进行了 3 个月或更长时间的随访。

疗效数据：结果显示，81% 的患者达到了客观缓解 (95%CI : 71%-89%)，80% 的应答者在 6 个月时仍处于缓解期。60% 的患者达到完全缓解(CR)，21% 的患者达到不完全血细胞计数恢复(CR_i)的 PR。在那些缓解的患者中，100% 没有在骨髓中检测到微小残留病(MRD)。总生存期(OS)在 6 个月时为 90%，在 12 个月时为 76%。在这个难以治疗的患者群体中，中位 OS 为 19.1 个月(95%CI : 15.2-NE)。

安全性数据：47% 的患者发生过 3-4 级的细胞因子风暴，两个死亡病例。13% 的患者经历了 3-4 级神经相关的副作用，没有脑水肿产生。

(2) 成人复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)

DLBCL 是我国人群中最常见的淋巴瘤类型，占有淋巴瘤的 33.27%。临床多发于成年人和老年人，儿童少见，临床表现为迅速增大的无痛性肿块，恶性程度较高，但对化疗反应较好。

疗效数据：在一项名为 JULIET 的研究中，共招募了 93 名 DLBCL 成人患者，数据显示，这 93 名患者的总体有效率 (ORR) 为 52% (95% [CI], 41%-62%)，其中 40% 为完全缓解 (CR)，12% 为部分缓解 (PR)，同时，在接受治疗后的第 3 个月实现完全缓解的所有患者中，能够将 CR 状态维持到第 12 个月的患者比例为 80%，而中位的应



答持续期数据尚未成熟。

生存期方面，在所有接受细胞输注的患者 (n = 111) (95%CI , 6.6-NE) 中，12 个月的 OS 率为 49% ，中位 OS 为 11.7 个月。从输注到数据截止的中位时间为 14 个月，最长输注时长为 23 个月。在数据截止时，Kymriah 治疗后没有一个患者接受干细胞移植。

安全性数据：在输注 Kymriah 之后 8 周内，发生 3/4 级细胞因子风暴 (CRS) 的患者比例为 22% (3 级 14% ，4 级 8%) ，15% 的患者 (包括发生 2 级 CRS 患者中的 3% 和发生 3 级 CRS 患者中的 50%) 接受了托珠单抗来对抗 CRS ，研究中未见报道发生脑水肿相关的死亡信息。

图表17：Kymriah 和 Blincyto 疗效和安全性对比

靶点	类型	药物	适应症	人数	ORR	CR	CRS	NT	上市时间
CD19	CAR-T	Kymriah	急性淋巴细胞白血病 (ALL)	75	81%	60%	47%	21%	2017.08
	CD19×CD3	Blincyto	B-ALL	123	-	45.6%	15%	13%	2014

资料来源：ClinicalTrials、粤开证券研究院

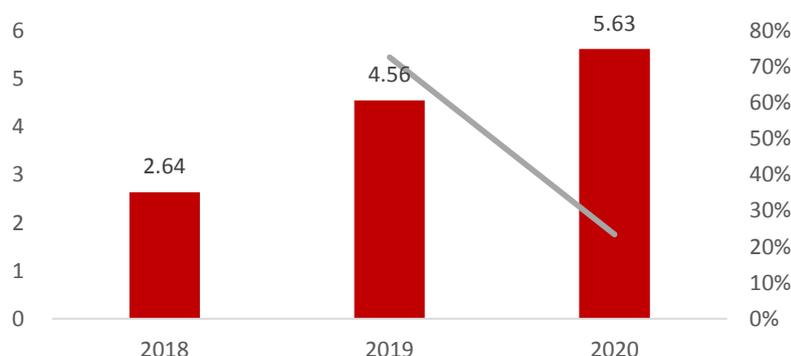
(二) Yescarta：国内首个获批上市的 CAR-T 细胞疗法

Yescarta (axicabtagene ciloleucel , KTE-C19 , FKC876) 是一款由吉利德/Kite Pharma 研发的靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法，2017 年获 FDA 批准用于既往接受二线或多线系统治疗的复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 成人患者的治疗；2021 年 3 月 5 日，Yescarta 获批用于治疗已接受过 2 种或更多种系统治疗方案的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 (FL) 成人患者。

2017 年 8 月，吉利德科学以 119 亿美元收购 Kite Pharma ，并获得了 Kite 旗下 Yescarta 的权益。

Yescarta2020 年全球销售额达 5.63 亿美元，同比增长 23%。定价方面，Yescarta 在美国市场的定价为 37.3 万美元，与 Kymriah 的 DLBCL 适应症定价相同。2020 年，受 Kymriah 冲击，Yescarta 销售额达 5.63 亿美元，增速放缓，同比增长 23%。值得一提的是，Kite 公司 CAR-T 细胞产品制备优势明显，在 ZUMA-2 试验中便展示了 96% 的制造成功率及平均 15 天的产品交付周期，对于晚期肿瘤患者十分关键，但这一优势随着诺华等公司 CAR-T 细胞制备技术的提升正逐步缩小。

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

国内复星凯特拥有 Yescarta 大中华区权益，于 2021 年 6 月 22 日获批上市。2017 年 1 月，复星医药发布公告，通过子公司复星凯特投资不超过 8000 万美元，与 Kite Pharma 共同设立复星凯特，以开拓 Yescarta 国内市场。2020 年 2 月，复星凯特向 NMPA 递交 Yescarta 的上市申请，用于治疗 DLBCL。2021 年 1 月 12 日，复星凯特的 CD19 CAR-T 疗法益基利仑赛注射液（Yescarta）在中国的上市申请处于“在审批”阶段，6 月 22 日，Yescarta 获 NMPA 批准，成为国内首款上市的 CAR-T 疗法。

试验数据：

(1) 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)

Yescarta DLBCL 适应症的获批基于关键性临床研究 ZUMA-1 的积极数据。

疗效数据：共 101 例患者接受了 Yescarta 单次输注，其中 72% 的患者表现出缓解（总缓解率），51% 的患者未检测到癌症残留（完全缓解率：95%CI:41-62）。在 ASH2020 上，吉利德披露在 ZUMA-1 试验中，患者的总生存期（OS）超过两年，而 DLBCL 患者接受化疗的生存期仅为 6 个月。

安全性数据：该研究中有 13% 的患者经历了 3 级或更高级别的细胞因子释放综合征（CRS），31% 的患者经历了神经系统毒性。常见的（≥10%）3 级或更高级别反应包括：发热性中性粒细胞减少、发烧、CRS、脑病、病原菌不明感染、低血压、低氧血症、肺部感染。严重不良反应发生于 52% 的患者，包括：CRS、神经毒性、延长的血细胞减少（包括中性粒细胞减少、血细胞减少、贫血）和严重感染。该研究中发生了 CRS 和神经毒性致死病例。

(2) 滤泡性淋巴瘤 (FL)

滤泡性淋巴瘤（FL）是一种惰性非霍奇金淋巴瘤（iNHL），是全球第二大常见的淋巴瘤类型，约占全世界诊断的所有淋巴瘤的 22%。FL 生长缓慢、但随着时间的推移侵袭性极强。目前，对于已接受过 2 种或 2 种以上系统治疗方案的复发性或难治性惰性 FL 患者，治疗选择有限。

疗效数据：FL 适应症的获批基于 ZUMA-5 临床研究的结果，试验共纳入 146 例复发或难治性惰性非霍奇金淋巴瘤（iNHL）患者。试验结果显示，91% 的 FL 患者对单次输注 Yescarta 表现出治疗反应，ORR 达 91%，其中 60% 的患者病情获得完全缓解（CR）。

安全性数据：在 146 例可评价安全性的患者中，有 8% 和 21% 的患者观察到 3 级或更高疾病的细胞因子释放综合征（CRS）和神经系统毒性。CRS 和神经系统毒性的中位发病时间分别为 4 天（1-20 天）和 6 天（1-79 天）。最常见的（≥10%）3 级或以上级别的不良反应包括发热性中性粒细胞减少、脑病和不明病原体感染。

(三) Tecartus：首款治疗 MCL 的 CAR-T 细胞疗法

Tecartus（brexucabtagene autoleucel，KTE-X19）是一款由吉利德/Kite Pharma 研发靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法，T 细胞内使用了 4-1BB 共刺激域。Tecartus 采用了 XLP 制造工艺，XLP 制造工艺是 Kite 公司特有的 T 细胞筛选和淋巴细胞富集方法。2020 年 7 月，FDA 批准 Tecartus 用于治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤（MCL）成人患者。定价方面，Tecartus 的 MCL 适应症定价为 37.3 万美元。

试验数据：

(1) 复发性/难治性套细胞淋巴瘤 (R/R MCL)

套细胞淋巴瘤 (MCL) 是非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的一个罕见亚型，由淋巴结套区的细胞癌变引起，常见于 60 岁以上的男性。MCL 在复发后具有高度侵袭性。在中国，MCL 新发患者数约占 NHL 的 3.5%，每年新发患者数约 3100 例。

Tecartus 的批准基于 II 期 ZUMA-2 试验数据，试验入组 74 例 R/R MCL 患者。这些患者的疾病对 5 种先前的治疗方案 (包括基于蒽环类药物或苯达莫司汀的化疗方案，抗 CD20 单克隆抗体药物，BTK 抑制剂 ibrutinib 或 acalabrutinib) 无效或复发。

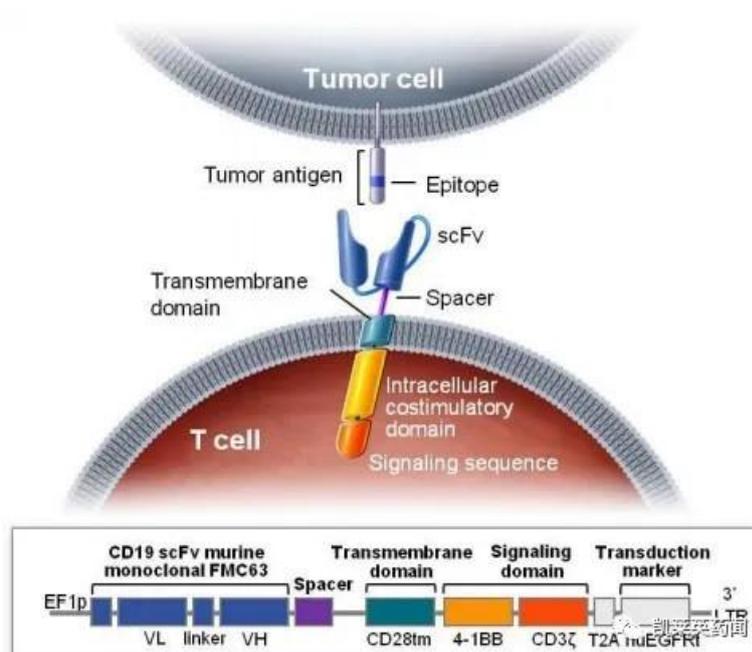
疗效数据：Tecartus 单次输注治疗的 ORR 为 87% (n=60 例可评估疗效分析)，CR 为 62%。

安全性数据：18% 的患者 (n=82 例安全性评估) 经历了 ≥3 级细胞因子释放综合征 (CRS)，37% 的患者经历了神经系统事件。最常见 (≥10%) ≥3 级不良反应为贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症、低血压、低磷血症、脑病、白细胞减少症、缺氧、发热、低钠血症、高血压、不明感染病原体、肺炎、低钙血症和淋巴细胞减少症。

(四) Breyanzi：安全性最高的上市 CD19 CAR-T 产品

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel，JCAR017) 是 BMS 旗下一款靶向 CD19 的 CAR-T 产品，2021 年 2 月，美国 FDA 批准 Breyanzi 用于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤成年患者的治疗 (DLBCL)。Breyanzi 通过一个 CAR 结构靶向 CD19 的表达，该结构包括一个用于 T 细胞增殖和保存的 4-1BB 共刺激结构域，一个 CD3-zt 细胞激活结构域，以及一个用于抗原特异性的抗 CD19 单链可变片段靶向结构域。Breyanzi 定价为 41.03 万美元。

图表19：CD19 CAR-T 结构

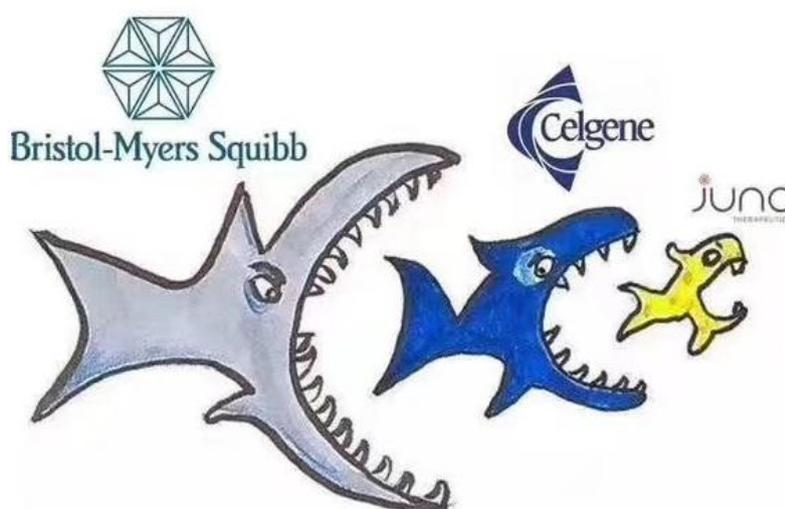




资料来源：凯莱英药闻、粤开证券研究院

2018年1月，新基（Celgene）斥资90亿美元收购Juno Therapeutics；2019年1月，BMS以740亿美元收购新基，上演了一场“大鱼吃小鱼”的好戏。最终BMS收获了CAR-T品种Breyanzi。

图表20：BMS、Celgene、Juno“大鱼吃小鱼”



资料来源：格隆汇、粤开证券研究院

试验数据：

（1）弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）

Breyanzi的获批上市基于TRANSCEND NHL001临床试验。

疗效数据：试验结果表明，在可评估疗效的192例患者中，73%（95%CI：67%-80%）实现缓解，其中完全缓解率为54%（CR；95%CI：47%-61%），部分缓解率为19%（PR；95%CI：14%-26%）。所有产生应答的患者中，中位缓解持续时间为16.7个月（95%CI：5.3-NR）；实现CR的患者中，中位缓解持续时间未达到（95%CI：16.7-NR）；对于最佳应答为PR的患者，中位缓解持续时间为1.4个月（95%CI：1.1-2.2）。接受Breyanzi治疗且最佳总体应答为CR的104位患者中，65%缓解持续至少六个月，62%缓解持续至少9个月。

安全性数据：对268例接受Breyanzi治疗的患者进行了安全性评估。使用Lee氏分级，46%（122/268）的患者发生CRS，其中3级及以上CRS出现在4%（11/268）的患者中。死亡时，一名患者发生致命的CRS，两名患者在经历CRS。CRS最常见的表现包括发烧（93%）、低血压（49%）、心动过速（39%）、畏寒（28%）和缺氧（21%）。CRS中位持续时间为5天，中位发作时间为5天。

接受Breyanzi治疗的患者中，35%（95/268）发生了神经毒性（NT），其中3级及以上NT出现在12%（31/268）的患者中。死亡时，一名患者发生致命的NT，七名患者在经历NT。最常见的NT包括脑病（24%）、震颤（14%）、失语症（9%）、谵妄（7%）、头痛（7%）、共济失调（6%）和头晕（6%）。95名患者中有81名（85%）的NT被解决，中位持续时间为12天，中位发作时间为8天。所有患者NT中位持续时间为15天，

包括死亡或数据截止时仍在经历的患者。

图表21 : Breyanzi 临床数据

Table 5: Response Rate in Main Efficacy Population

	BREYANZI-treated N=192
Overall Response Rate ^a , n [95% CI]	141 (73%) [67%, 80%]
Complete Response, n [95% CI]	104 (54%) [47%, 61%]
Partial Response, n [95% CI]	37 (19%) [14%, 26%]

CI=confidence interval.
^a Per the Lugano criteria, as assessed by an IRC.

	BREYANZI-treated ^a N=192
Number of Responders	141
DOR (Months)	
Median	16.7
[95% CI] ^b	[5.3, NR]
Range ^c	0.0+ to 23.5+
DOR if Best Response is CR (Months)	
Median	NR
[95% CI] ^b	[16.7, NR]
Range ^c	0.7+ to 23.5+
DOR if Best Response is PR (Months)	
Median	1.4
[95% CI] ^b	[1.1, 2.2]
Range ^c	0.0+ to 22.8+

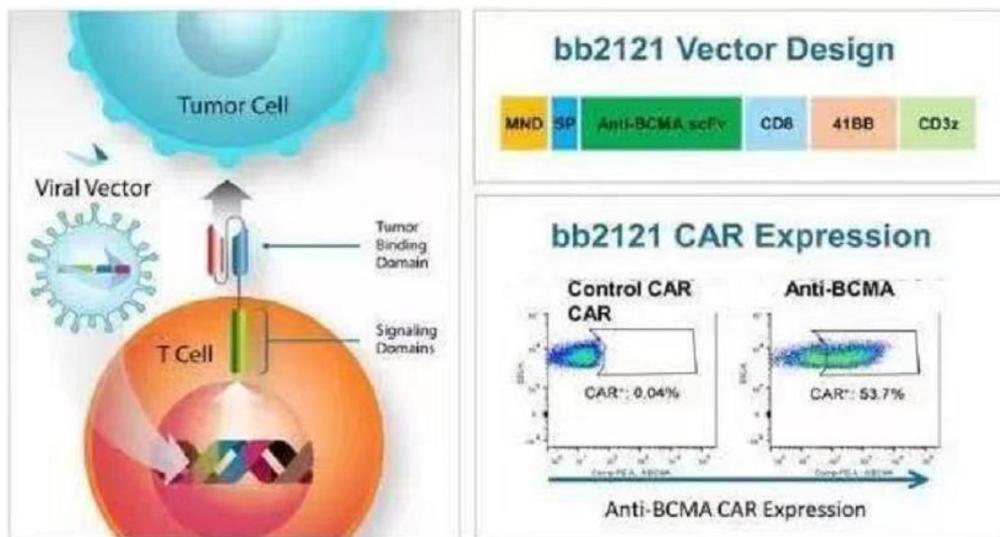
资料来源 : BMS、粤开证券研究院

(五) Abecma : 全球首款获批上市 BCMA CAR-T 疗法

BCMA (B-cell Maturation Antigen) 属于肿瘤坏死因子受体家族成员 , 被称为肿瘤坏死因子受体超家族成员 17 (TNFRSF17) , 又名 B 细胞成熟抗原。BCMA 主要表达于晚期 B 细胞、短寿命增殖浆母细胞和长寿命浆细胞表面 , 而在初始 B 细胞、CD34 阳性造血干细胞和其他正常组织细胞中不表达。凭借其在晚期 B 细胞表面的特异性表达 , BCMA 成为了多发性骨髓瘤良好的诊断标志物和治疗靶点。

Abecma(idecabtagene vicleucel , bb2121) 是 BMS 和 Bluebird 公司联合开发的、首个获批上市的靶向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的 CAR-T 疗法。2021 年 3 月 , Abecma 获 FDA 批准用于既往接受过四种或更多种疗法 (包括 3 类药物 : 免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、抗 CD38 抗体) 的复发性/难治性多发性骨髓瘤 (r/r MM) 的成人患者。

图表22 : Abecma 作用机制及设计



资料来源：Bluebird、粤开证券研究院

Abecma 定价为 41.95 万美元，行业内预计 Abecma 销售峰值为 6.29 亿美元。这一预估基于 Abecma 作为治疗 MM 的 5 线疗法，适应人群十分有限。这也为强生/传奇生物的 BCMA CAR-T 疗法留下较大的空间，即通过更前线的适应症抢占 BCMA CAR-T 市场。

图表23：BCMA×CD3 双抗、BCMA CAR-T、BCMA ADC 对比

分类	双抗						CAR-T	ADC
	RENGN5458	TNB-383B	JNJ-64007957 Teclistamab	PF-06863135 (暂停) Elranatamab	AMG701 (暂停)	AMG420 (暂停)	Abecma	Blenrep
公司	Regeneron	Abbvie	杨森	Pfizer	Amgen	Amgen	BMS/Bluebird	GSK
给药方式	静脉	静脉	静脉/皮下	皮下	静脉	静脉		静脉
临床阶段	I/II	I	I	II	I	I	已上市	已上市
患者数量	45	58	84 名静脉注射 44 名皮下注射	18	85	42	127	196
历史治疗	5	6	6	8	6	4	4	4
疗效数据	ORR=35.6% VGPR= 81.3% (2020ASH)	ORR=52% 每三周一次 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)	剂量为 400μ g/d 时, ORR=70% , 其中 CR 达 50% , VGPR 达 10% , PR 达 10%	ORR=72% ; CR=28% VGPR=25% PR=19%	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	2 例 DLT (3 级精神错 乱, 4 级血小 板减少); 3	3 级以上 AE 包 括中性粒细胞减 少 (38%)、贫 血 (36%) 和血	I 期: 3 级以上 AE 包括淋巴 球减少 (53.3%)、	4 例受试者 因 AE 死亡, 3 级 CRS 为 9% , SAE 为	2 例因 AE 死 亡, 共 21 例患 者发生 SAE (50%) , 最	≥ 3 级 CRS=9% ; ≥3 级 NT=4%	眼毒性达 77% (角膜病变、视 力下降、视力模 糊、干眼症)



以上血液毒性 54% ;没有 3 级以上 CRS 和 NT。	级 以 上 TEAE 为 57% , SAE 为 33% , 无 3 级 以 上 CRS	小 板 减 少 症 (24%) , 无 3 级 以 上 CRS	中 性 粒 细 胞 减 少 (26.7%) 、 血 小 板 减 少 (16.7%) 、 贫 血 (16.7%) , 无 三 级 以 上 CRS II 期 : 3 例 PN 暂 停 (3% , 3/100)	39% , 包 括 感 染 (n=13) 、 CRS (n=7) 和 胰 腺 酶 升 高 (n=2)	常 见 的 SAE 包 括 感 染 (n=12) 和 PN (n=2) , CRS (n=3)	≥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

试验数据 :

(1) 多发性骨髓瘤 (MM)

Abecma 的获批上市基于名为 KarMMa 的关键性 II 期临床试验。该试验对 127 例复发/难治性多发性骨髓瘤患者进行了治疗, 这些患者至少接受了三种前期疗法。

疗效数据 : 试验结果表明, 可评估疗效人群的总缓解率 (ORR) 为 72% , 其中 CR 达 28% , 数据十分亮眼。从疗效数据的角度, Abecma 作为一款靶向 BCMA 的 CAR-T 疗法, 疗效显著优于 CD3×BCMA 的双抗疗法。

安全性数据 : 所有接受 Abecma 治疗的患者中, 安全性状况良好, 主要发生低水平的细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经毒性 (NT) , 并且具有可预测的早期发作和缓解。使用 Lee 评分系统, CRS 的发生率为 85% (108/127) , ≥3 级 CRS 的发生率为 9% (12/127) , 其中一名患者发生 5 级 CRS。NT 的发生率为 28% (36/127) , ≥3 级 NT 的发生率为 4% (5/127) , 一名患者死亡的时候正在经历 NT。

图表24 : Abecma 临床数据

	ABECMA-Treated Population (300 to 460 x 10 ⁶ CAR-Positive T Cells) N=100
Overall Response Rate (sCR ^a +VGPR+PR), n (%)	72 (72)
95% CI ^b (%)	62, 81
sCR^a, n (%)	28 (28)
95% CI ^b (%)	19, 38
VGPR, n (%)	25 (25)
95% CI ^b (%)	17, 35
PR, n (%)	19 (19)
95% CI ^b (%)	12, 28

资料来源 : Bluebird、粤开证券研究院



三、国内 CAR-T 细胞疗法企业布局

自 2017 年以来，全球已有五款 CAR-T 细胞疗法获批上市，国内也于 2021 年 6 月迎来了复星凯特首款 CAR-T 产品。据统计 2020 年国内已有 335 个正在进行的 CAR-T 临床试验，其中临床居前的包括传奇生物、药明巨诺、科济生物等。在适应症的选择上，以血液肿瘤适应症为主，靶点主要集中于 CD19 和 BCMA；实体瘤靶点主要包括 GPC3 和 Claudin 18.2。

图表25：国内企业 CAR-T 细胞疗法布局

企业名称	CAR-T 数量 (临床阶段)	药物名称	靶点	临床阶段
传奇生物	7	西达基奥仑赛 (cilta-cel) JNJ-4528/LCAR-B38M	BCMA	2020 年 12 月递交 BLA (FDA)
		LB1901	CD4	I
		LB1904	Claudin 18.2	I
		LB1905	CD20	I
		LB1909	CD19×CD22	I
		LB1910	CD33×CLL-1	I
		LCAR-M23	MSLN	I
药明巨诺	1	瑞基奥仑赛注射液 JWCAR029/relma-cel	CD19	2020 年 6 月递交上市申请 (NMPA)
		JWCAR129	BCMA	临床前
		JWATM203	AFP	临床前
		JWATM204	GPC3	临床前
科济生物	4	CT053	BCMA	II/III
		CT032	CD19	I
		CT011	GPC3	I
		CT041	Claudin 18.2	I
艺妙神州	1	IM19(和先声药业合作开发)	CD19	I
		IM21	BCMA	IND
		IM83	GPC3	IND
		IM92	Claudin 18.2	临床前
西比曼生物	5	Kymriah (FDA 已批准)	CD19	III
		C-CAR008	BCMA	I
		C-CAR066	CD20	I
		C-CAR039	CD19×CD20	I
			CD19×BCMA	I
驯鹿医疗	2	CT103A (和信达生物联合开发)	BCMA	II
		CT120	CD19×CD22	I
恒润达生	3	抗人 CD19 T 细胞注射液	CD19	I
		抗人 BCMA T 细胞注射液	BCMA	I
		抗人 CD19-CD22 T 细胞注射液	CD19×CD22	I
亘喜生物	4	GC019F	CD19	I
		GC012F	CD19×BCMA	I

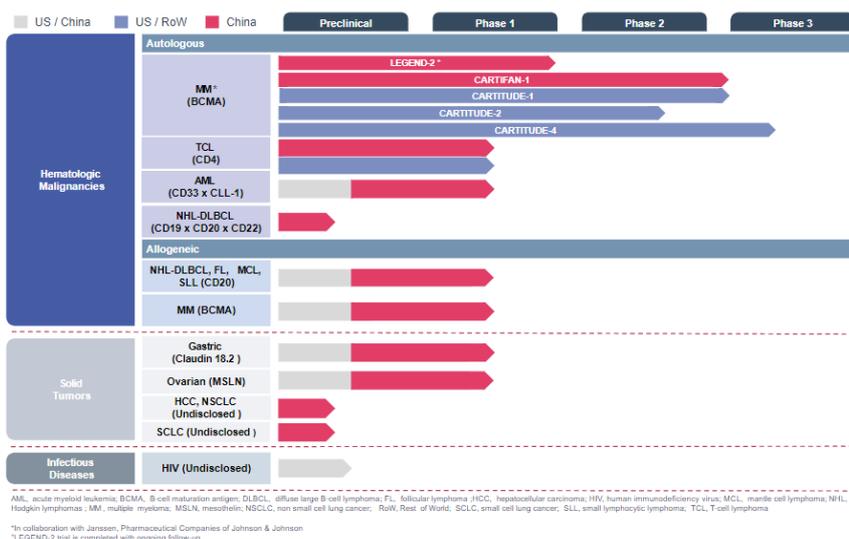


		GC007g (异体)	CD19	
		GC027	CD7	
因诺免疫	1	-	CD19	
复星凯特	1	Yescarta (FDA 已批准) 益基利仑赛注射液	CD19	2021 年 6 月 23 日上市
精准生物	1	pCAR-19B	CD19	
普瑞金	2	-	CD19	
		PRG1801	BCMA	
优卡迪	1	ssCART-19	CD19	
上海细胞	1	BZ019	CD19	
百暨基因	1	BG-19	CD19	
马力啉生物/ 银河生物	1	MBC19	CD19	
华道生物	1	HD CD19 CAR-T 细胞	CD19	
永泰生物	1	CAR-T-19 注射液	CD19	
合源生物	1	CNCT19 细胞注射液	CD19	
斯丹赛	1	ICT19G1	CD19	
波睿达生物	1	BRD-01	CD30	
博生吉安科	1	靶向 CD19 自体嵌合抗原 受体 T 细胞输注剂	CD19	

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

传奇生物 (LEGN.O): 传奇生物拥有 7 款处于临床阶段的 CAR-T 细胞疗法。其中, JNJ-4528 是传奇生物与强生联合开发的一款靶向 BCMA 的 CAR-T 产品, 已于 2020 年 12 月向 FDA 递交了 BLA 申请, 有望于 2021 年 Q3-Q4 上市。在 2021 年 6 月召开的 ASCO 大会上, 传奇生物公布了 JNJ-4528 的最新研究结果, JNJ-4528 四线治疗 MM 总 ORR 达 98%, sCR 达 80%, 18 个月 PFS 率达 66%, 总 OS 达 81%, 数据十分亮眼。

图表26：传奇生物 Pipeline 一览



资料来源：传奇生物、粤开证券研究院



复星凯特：复星凯特生物为复星医药集团 (600196) 与美国 Kite Pharma(吉利德旗下公司)的合营企业，2017 年 4 月于中国上海注册成立。公司立足于自主研发和技术转移相结合，致力于肿瘤免疫细胞治疗技术的产业化和规范化。2020 年 2 月，复星凯特向 NMPA 递交 Yescarta 的上市申请，用于治疗 DLBCL。2021 年 6 月 12 日，复星凯特的 CD19 CAR-T 疗法益基利仑赛注射液 (Yescarta) 在中国获批上市，成为国内首款上市的 CAR-T 疗法。

科济药业 (2171.HK)：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，有望成为安全性最高的 BCMA CAR-T 产品。

图表27：科济药业 Pipeline 一览



资料来源：科济药业、粤开证券研究院

药明巨诺 (2126.HK)：药明巨诺由药明康德与 Juno(BMS 下属子公司) 联合创建，专注于血液及实体瘤细胞疗法的研发。公司拥有多款 CAR-T 细胞疗法产品，绝大多数处于临床前阶段，其中，Relma-cel 是一款靶点 CD19 的 CAR-T 疗法。2020 年 6 月，药明巨诺向 NMPA 递交了 Relma-cel 作为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL) 的上市申请。

在 2020 年 ASH 年会上，药明巨诺公布了 Relma-cel 用于治疗 DLBCL 的关键性临床数据，试验结果表明，Relma-cel 总 ORR 为 75.9%，CR 为 51.7%，6 个月 DoR、PFS 和 OS 分别为 60%、54.2% 和 90.8%。从实验数据分析，Relma-cel 有望成 CD19 CAR-T 的 Best-in-class。

图表28：药明巨诺 Pipeline 一览



产品	靶点	适应症	商业化权利	临床前	临床试验申请	期	关键/期	关键/期	新药上市申请	国家药监局分类	
JWCAR029 / Reimacabtagene Autoleucel (relma-cel) *+3	CD19	3L DLBCL	中国内地、中国香港及中国澳门			2020年6月递交新药上市申请, 并于2020年6月获得优先审评资格					类
		3L FL	中国内地、中国香港及中国澳门			注册试验					
		3L MCL	中国内地、中国香港及中国澳门			注册试验					
		2L DLBCL	中国内地、中国香港及中国澳门								
		3L ALL	中国内地、中国香港及中国澳门								
JWCAR129*	BCMA	r/r MM	中国内地、中国香港及中国澳门		IND申报研究					类	
Nex-G	CD19	NHL	中国内地、中国香港及中国澳门							类	
JWATM203	AFP	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国						2	类	
JWATM213 ¹	AFP	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国							类	
JWATM204	GPC3	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国						2	类	
JWATM214 ¹	GPC3	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国							类	

资料来源：药明巨诺、粤开证券研究院

图表29：CAR-T 药物治疗 DLBCL 临床数据对比

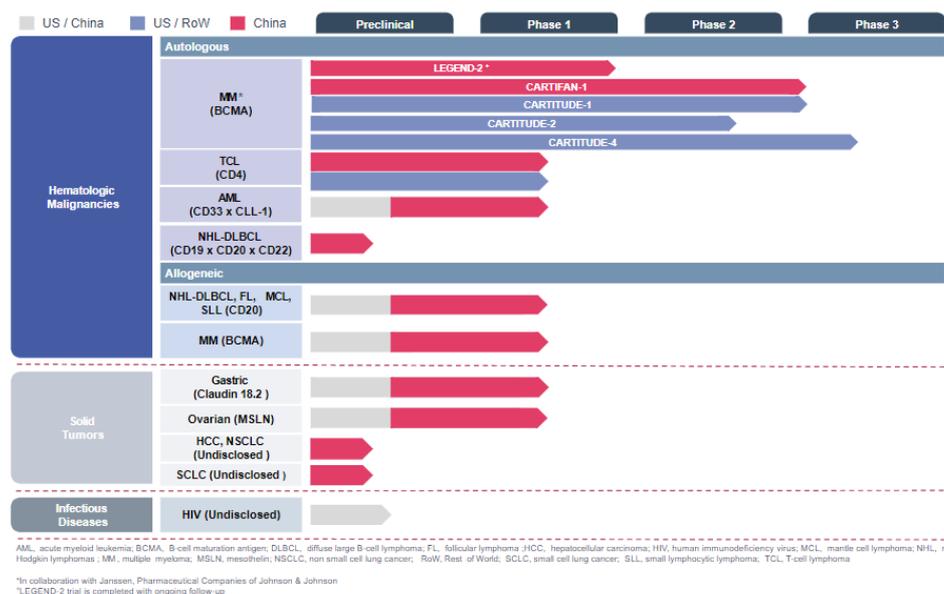
靶点	药物	企业	适应症	人数	ORR	CR	CRS	NT	上市时间
CD19	Kymriah	诺华	DLBCL	93	52%	40%	22%	18%	2018.05
	Yescarta	吉利德/Kite	DLBCL	101	72%	51%	13%	31%	2017.10
	Relma-cel	药明巨诺	DLBCL	58	75.9%	51.7%	5.1%	5.1%	-

资料来源：ASH、粤开证券研究院

四、传奇生物：全球第二款 BCMA CAR-T 产品蓄势待发

传奇生物成立于 2014 年，为金斯瑞旗下子公司，2020 年 6 月从金斯瑞分拆于纳斯达克上市，股票代码 LEGN。公司拥有 7 款处于临床阶段的 CAR-T 细胞疗法产品，包括 JNJ-4528 (BCMA)、LB1901 (CD4)、LB1904 (Claudin 18.2)、LB1905 (CD20)、LB1909(CD19×CD22)、LB1901(CD33×CLL-1)和 LCAR-M23(MSLN)，其中 LB1905 正探索异体 CAR-T 疗法。

图表30：传奇生物 Pipeline 一览



资料来源：传奇生物、粤开证券研究院



(一) JNJ-4528：有望成为 BCMA CAR-T 疗法 Best-in-class 药物

JNJ-4528 是一款靶向 BCMA CAR-T 细胞疗法药物 (用于治疗多发性骨髓瘤 (MM))。2017 年 12 月，杨森 (强生) 与传奇生物签订独家全球许可和合作协议，共同开发和商业化 JNJ-4528。2019 年 2 月，JNJ-4528 获 FDA 孤儿药认定；2019 年 12 月，JNJ-4528 获 FDA 突破性药物资格认定 (BTDR)；2020 年 12 月，传奇生物向 FDA 递交了 JNJ-4528 的 BLA 申请。

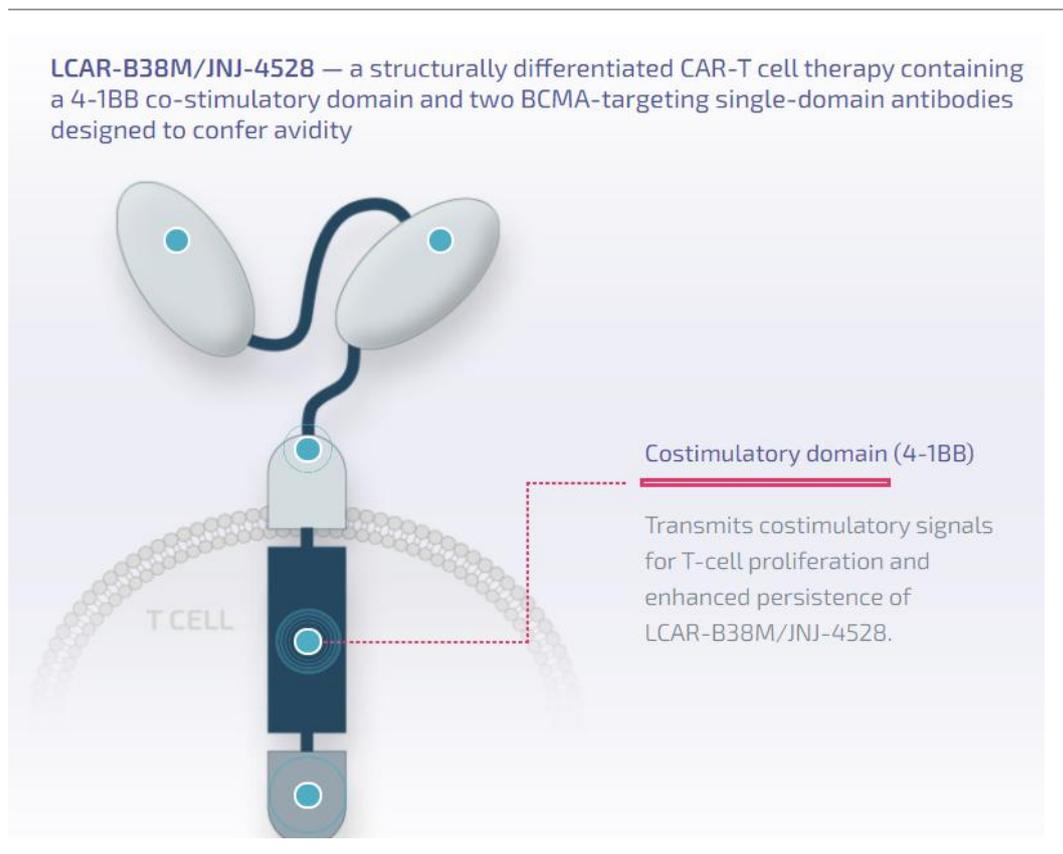
结构优势：JNJ-4528 的设计包括了一个 4-1BB 共刺激结构域和两个 BCMA 靶向单域抗体。

(1) **双位点结合设计：**与 Abecma 单位点结合相比，双位点结合的设计亲和力更强，潜在细胞杀伤能力提升。

(2) **4-1BB 共刺激结构域：**4-1BB 的共刺激结构域有望增强 T 细胞的增殖能力，提升 CAR-T 细胞治疗的持续时间。

(3) **单域抗体：**单域抗体分子量小，靶向能力提升，且免疫原性较低。

图表31：JNJ-4527 结构图



资料来源：传奇生物、粤开证券研究院

图表32：JNJ-4528 结构设计

靶点	药物	企业	铰链区	跨膜区	共刺激域	信号转导域
BCMA	JNJ-4528	传奇生物/Janssen	CD8	CD8α	4-1BB/CD137	CD3ζ

资料来源：传奇生物、粤开证券研究院


试验数据：
(1) 多发性骨髓瘤 (MM)

在 2020 年 ASCO 上，传奇生物公布了 CARTITUDE-1 研究 (NCT03548207)。该研为 Ib/II 期、开放标签、多中心研究，以评估 JNJ-4528 治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者的疗效和安全性，试验入组了 29 名患者。

疗效数据：试验结果表明，JNJ-4528 总缓解率达 100%，76% 的患者实现了严格的完全缓解 (sCR)，21%(6/29) 的患者实现 VGPR，3% (1/29) 的患者实现 PR。

安全性数据：最常见的不良事件包括中性粒细胞减少 (100%) 和细胞因子释放综合征 (93%)，在经历 ≥ 3 级 AE 的患者中，最常见的是中性粒细胞减少 (100%)、血小板减少 (69%) 和白细胞减少 (66%)，2 名患者出现 3 级或以上 CRS (7%)，一名患者出现 3 级或以上神经毒性 (3%)。

图表33：JNJ-4528 疗效和安全性数据 (2020ASCO)
Results:

As of 17 Jan 2020, median follow-up is 9 mo (3-17). Phase 1b enrollment is complete (N = 29 treated; median 5 (3-18) prior lines, 76% penta-exposed, 86% triple-refractory, 31% penta-refractory, 97% refractory to last line of therapy). Most frequent adverse events (AEs) were neutropenia (100%), CRS (93%), and thrombocytopenia (93%). Grade (Gr) ≥ 3 hematologic AEs were neutropenia (100%), thrombocytopenia (69%), and leukopenia (59%). 27 (93%) pts had CRS; 25 Gr 1-2, 1 Gr 3, and 1 Gr 5 (day 99 subsequent to dose-limiting toxicity of prolonged Gr 4 CRS). Median time to onset of CRS was 7 days (2-12). 4 pts had treatment-related neurotoxicity: 3 Gr 1-2 and 1 Gr 3. ORR was 100%, with 22 (76%) stringent complete responses (sCRs), 6 (21%) very good partial responses (VGPRs), and 1 (3%) PR. Median time to \geq CR was 2 mo (1-9). 26/29 pts are progression-free, with 6-mo progression-free survival rate of 93% and longest response ongoing at 15 mo. 1 death due to CRS and 1 to acute myeloid leukemia (not treatment-related) occurred during the study. All 16 pts (14 sCR, 2 VGPR) evaluable at 6 mo were minimal residual disease negative at 10^{-5} or 10^{-6} . JNJ-4528 CAR+ T cell expansion peaked between day 10-14. At 6-mo individual follow-up, 22/28 pts had JNJ-4528 CAR+ T cells below the level of quantification (2 cells/ μ L) in peripheral blood, suggesting CAR-T persistence in peripheral blood did not seem to correlate with deepening of response. At peak expansion, preferential expansion of CD8+ CAR-T cells with a central memory phenotype was observed in peripheral blood.

资料来源：2020 ASCO、粤开证券研究院

(2) 多发性骨髓瘤 (MM)

2021 年 6 月 1 日，传奇生物公布了 CARTITUDE-1 研究的最新进展，该数据在 2021ASCO 大会上以口头形式做了汇报，实验共入组 97 名患者。

疗效数据：试验结果表明，JNJ-4528 总缓解率达 98%，80% 的患者实现了严格的完全缓解 (sCR)，18 个月 PFS 率达 66%，总 OS 率达 81%。

安全性数据：安全性数据与此前公布的保持一致性，5% 的患者出现了 3 级或以上 CRS，10% 的患者出现了 3 级或以上 NT。

图表34：JNJ-4528 疗效和安全性数据 (2021ASCO)



At a median follow-up of 18 months, updated results from the Phase 1b/2 CARTITUDE-1 study including 97 heavily pretreated patients with RRMM demonstrated an overall response rate (ORR) of 98 percent, with 80 percent of patients achieving a stringent complete response (sCR), highlighting a deepening response over time (from 67 percent reported at ASH 2020).^{1,2} The 18-month progression-free survival (PFS) rate was 66 percent (95 percent confidence interval [CI], 54.9-75.0) and overall survival rate (OS) rate was 81 percent (95 percent CI, 71.4-87.6). Patients had received a median of six prior lines of therapy (range, 3-18); 88 percent were triple-refractory and 42 percent were penta-refractory. Response rates were comparable (range, 95-100 percent) across prespecified subgroups, including number of prior lines of treatment, extramedullary plasmacytomas and cytogenetic risk.¹

Cilta-cel data showed a safety profile consistent with what has been previously reported and no new safety signals were observed with longer-term follow-up. The most common hematologic adverse events (AEs) observed in the CARTITUDE-1 study were neutropenia (96 percent); anemia (81 percent); thrombocytopenia (79 percent); leukopenia (62 percent); and lymphopenia (53 percent). Cytokine release syndrome (CRS) of any grade was observed in 95 percent of patients, with a median duration of four days (range, 1-97), and median time to onset of seven days (range, 1-12). Of the 92 patients with CRS, 95 percent experienced Grade 1/2 events and CRS resolved in 91 patients (99 percent) within 14 days of onset. There was no new incidence of neurotoxicity; neurotoxicity of any grade was observed in 21 percent (n=20) of patients, with Grade 3 or higher neurotoxicity observed in 10 percent (n=10) of patients.

资料来源：2021 ASCO、粤开证券研究院

(3) 多发性骨髓瘤 (MM) ——探索门诊用药和前线疗法

CARTITUDE-2 研究是II期临床试验,以评估 JNJ-4528 临床II期的安全性和有效性。CARTITUDE-2 研究创新性地纳入了仅接受过 1-3 线治疗的患者,包括仅接受过来那度胺并耐药的患者。此外,CARTITUDE-2 研究纳入了一名门诊用药的患者,以探索门诊用药降低治疗费用的可能性。

疗效数据: 试验结果表明,在中位追踪 5.8 个月后,JNJ-4528 总缓解率达 95%,75% 的患者实现了严格的完全缓解 (sCR)。

安全性数据: 安全性数据与此前公布的保持一致性,5% 的患者出现了 3 级或以上 CRS,10% 的患者出现了 3 级或以上 NT。

图表35 : BCMA×CD3 双抗、BCMA CAR-T、BCMA ADC 对比

分类	双抗					CAR-T		ADC
药物	RENGN5458	TNB-383B	JNJ-64007957 Teclistamab	PF-06863135 (暂停) Elranatamab	AMG701 (暂停)	Abecma	JNJ-4528	Blenrep
公司	Regeneron	Abbvie	杨森	Pfizer	Amgen	BMS/Bluebird	传奇生物/杨森	GSK
给药方式	静脉	静脉	静脉/皮下	皮下	静脉	静脉	静脉	静脉
临床阶段	I/II	I	I	II	I	已上市	申请上市	已上市
患者数量	45	58	84 名静脉注射 44 名皮下注射	18	85	127	97	196
历史治疗	5	6	6	8	6	4	4	4
疗效数据	ORR=35.6% VGPR= 81.3% (2020ASH)	ORR=52% 每三周一次 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% (2020AS H)	ORR=72% ; CR=28% VGPR=25% PR=19%	ORR=98% sCR=80% (2021ASCO)	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%	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%)
-------	---	---	--	---	--	--------------------------	---------------------------	--

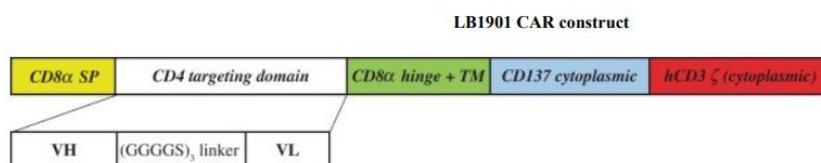
资料来源: ASH、ASCO、粤开证券研究院

(二) LB1901: CD4 CAR-T

CD4 在辅助 T 细胞表面高表达, 在其他免疫细胞, 如巨噬细胞、DC 细胞和单核细胞表面低表达。研究表明, 靶向 CD4 的治疗方法不会导致造血干细胞和祖细胞的大量损耗, 这表明尽管 CD4 T 细胞的损耗可能导致短暂的免疫抑制, 但功能性免疫系统的恢复能力不会受到影响。鉴于此, CD4 在临床上常作为外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 和皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 良好的诊断标志物和治疗靶点。

LB1901 是一款自体的、靶向 CD4 的 CAR-T 细胞疗法候选药物, 包含一个 CD8 铰链区, 靶向 CD4 的单链抗体结构域 (ScFv), 4-1BB 共刺激结构域和 CD3 信号转导域。

图表36: LB1901 结构示意图



资料来源: 传奇生物、粤开证券研究院

图表37: LB1901 结构设计

靶点	药物	企业	铰链区	跨膜区	共刺激域	信号转导域
CD4	LB1901	传奇生物	CD8	CD8α	4-1BB/CD137	CD3ζ

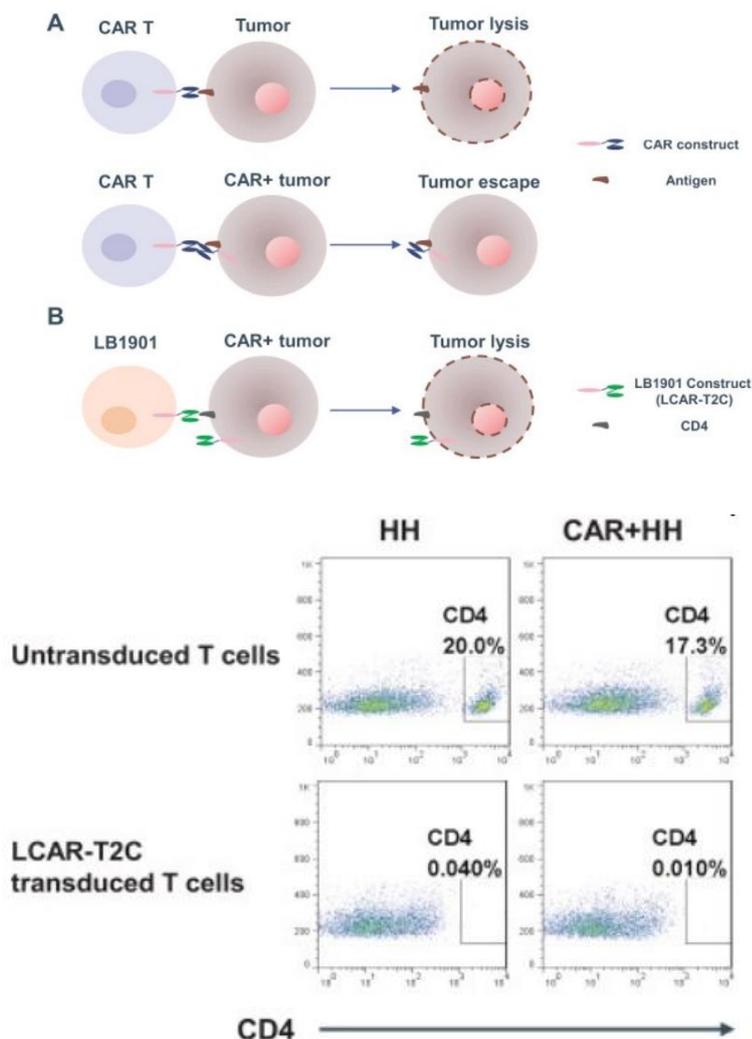
资料来源: 传奇生物、粤开证券研究院

优势: 有效杀灭转染了 CAR 结构的肿瘤细胞。 2018 年, Nature 刊登了 CAR-T 细胞疗法的一种独特耐药性案例。在 Kymriah 的治疗中, 有一例患者出现耐药, 该耐药源于在 CAR-T 细胞制备时, 由于混入了血液肿瘤细胞, 导致血液肿瘤细胞表面转染了 CAR 结构。回输入体内后, 该 CAR 肿瘤细胞能低表达 CD19 抗原, 避免被 Kymriah 消灭。



LB1901 在设计中考虑到了这一耐药性情况，凭借更高特异性地阻断 CD4 靶点的能力，即使肿瘤细胞表面转染的 CAR 结构，仍然能有效杀灭 CD4 表达的肿瘤细胞。在临床前实验中，传奇生物证实了 LB1901 有能力消灭 CD4+人皮肤 T 淋巴瘤细胞 (HH) 及转染了 CAR 结构的 HH 细胞。

图表38：LB1901 可有效杀灭转染了 CAR 结构的肿瘤细胞



资料来源：传奇生物、粤开证券研究院

临床进展：2020 年 12 月 14 日，LB1901 获 FDA 批准临床试验申请 (IND)，目前处于 I 期临床。

五、药明巨诺：有望率先推出首款国产 CD19 CAR-T 产品

药明巨诺是一家领先的细胞免疫治疗公司，由药明康德与 Juno (BMS 下属子公司) 联合创建。公司已建立一个专注为血液及实体瘤开发、制造和商业化的突破性细胞疗法的一体化平台。2020 年 11 月，药明巨诺在港交所敲锣上市，股票代码 2126。

公司拥有多款 CAR-T 细胞疗法产品，绝大多数处于临床前阶段，其中 JWCAR029



是公司的主打产品，2020年6月JWCAR029用于弥漫性大B细胞淋巴瘤的三线治疗的上市申请获NMPA受理，并纳入优先审评。

图表39：药明巨诺 Pipeline 一览

产品	靶点	适应症	商业化权利	临床前	临床试验申请	期	关键/期	关键/期	新药上市申请	国家药监局分类			
JWCAR029 / Relmacabtagene AutoleuCEL (relma-cel) **3	CD19	3L DLBCL	中国内地、中国香港及中国澳门	2020年6月递交新药上市申请，并于2020年9月获得优先审评资格						类			
		3L FL	中国内地、中国香港及中国澳门				注册试验						
		3L MCL	中国内地、中国香港及中国澳门				注册试验						
		2L DLBCL	中国内地、中国香港及中国澳门										
		3L ALL	中国内地、中国香港及中国澳门										
JWCAR129*	BCMA	r/r MM	中国内地、中国香港及中国澳门	IND申报研究						类			
Nex-G	CD19	NHL	中国内地、中国香港及中国澳门							类			
JWATM203	AFP	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国								类		
												类	
													类
													类
JWATM214 ¹	GPC3	HCC	中国内地、中国香港、中国澳门、中国台湾及东盟成员国							类			

资料来源：药明巨诺、粤开证券研究院

JWCAR029 (Relmacabtagene autoleuCEL , relma-cel) 是以 CD19 抗原为靶点的自体 CAR-T 疗法，适应症包括 DLBCL、FL、MCL 等。2020年6月，药明巨诺向NMPA递交了JWCAR029作为DLBCL三线疗法的新药申请，并于9月纳入优先审评，有望于2021年Q3-Q4获批上市，并成为中国首个获批上市的CAR-T疗法。除了DLBCL，Relma-cel正在开展针对FL（三线）、MCL（三线）、CLL（三线）、ALL（三线）的临床试验，并探索用于二线DLBCL的治疗。

结构设计：

(1) Relma-cel 的 CAR 结构源于小鼠序列，注射后会产生细胞介导免疫或抗体反应。公司在 Relma-cel 单次注射前使用淋巴切除化疗，以降低 CAR-T 排斥的风险。

(2) Relma-cel 采用 4-1BB 的共刺激结构域，由于 4-1BB 共刺激结构域的扩增相对温和，或不容易诱发 CRS 和 NT 等严重不良事件。

图表40：Relma-cel 结构设计

靶点	药物	企业	scFv	铰链区	跨膜区	共刺激域	信号转导域
CD19	Relma-cel	药明巨诺	鼠源	CD8	CD8α	4-1BB/CD137	CD3ζ

资料来源：药明巨诺、粤开证券研究院

试验数据：

(1) 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)

在 2020 ASH 年会上，药明巨诺公布了 Relma-cel 治疗 DLBCL 的关键性临床研究 (RELIANCE 试验) 数据。

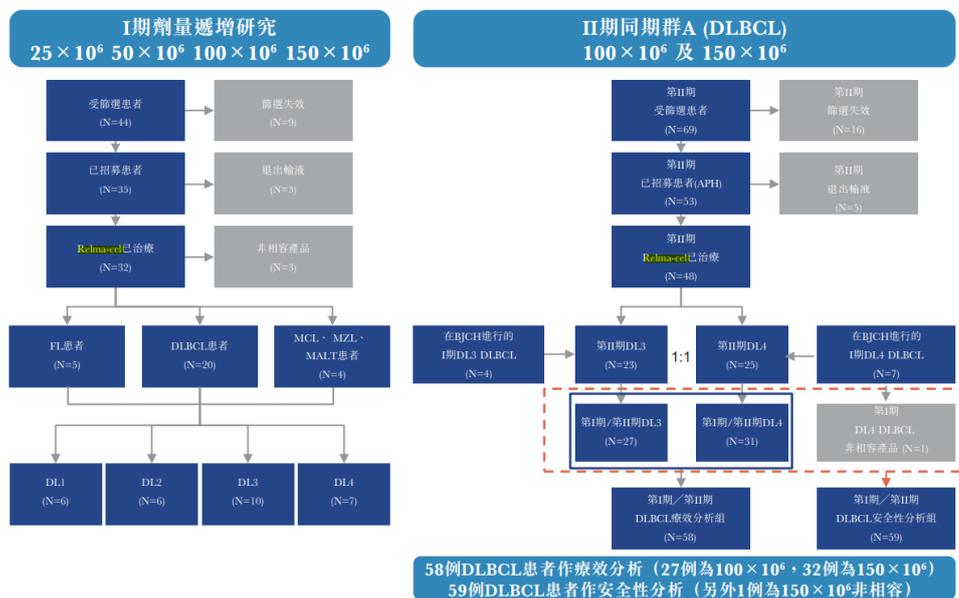
疗效数据：试验结果表明，在 58 例可评估有效性的患者中，最佳客观缓解率为 75.9% (95% CI , 62.8 ~ 86.1)，最佳完全缓解率为 51.7% (95% CI , 38.2 ~ 65.1)。中位随访时间 8.9 个月，未达到中位 OS，6 个月 DOR、PFS 和 OS 分别为 60.0%、54.2% 和 90.8%。

安全性数据：28 位患者 (47.5%) 出现了不同等级的细胞因子释放综合征 (CRS)。分别有 2 位患者 (3.4%) 与 1 位患者 (1.7%) 出现了 3 级与 4 级 CRS，12 位患者出现



了神经毒性，其中仅有 3 位患者 (5.1%) 出现严重 (均为 3 级) 。

图表41：RELIANCE 试验设计



图表42：CD19 靶点药物疗效和安全性对比表

靶点	药物	企业	适应症	线数	人数	ORR	CR	CRS	NT	GvHD	上市时间
CD19 CAR-T	Kymriah	诺华	DLBCL	2	93	52%	40%	22%	18%		2018.05
			ALL		75	81%	60%	47%	21%		2017.08
	Yescarta	吉利德/Kite	DLBCL	2	101	72%	51%	13%	31%		2017.10
	Relma-cel	药明巨诺	DLBCL		58	75.9%	51.7%	5.1%	5.1%		已递交 BLA (2020.6)
	GC007g(异体)	亘喜生物	T-ALL		14	84.6%	76.9%	7.1%	-	14.3%	I
双抗	Blincyto	安进/百济	ALL		123		45.6%	15%	13%		2014
ADC	Zynlonta	ADC therapeutic/ 领路药业	LBCL	3	145	48.3%	24.1%	-	-		2021.04

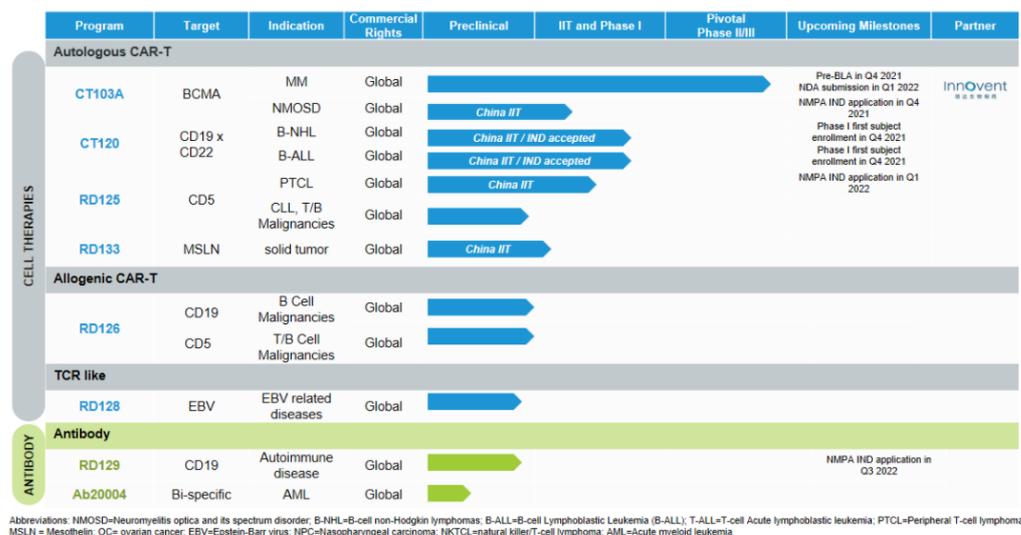
资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

六、驯鹿医疗：携手信达生物研发 BCMA CAR-T 产品

驯鹿医疗成立于 2017 年，是一家专注于细胞药物和抗体药物开发和产业化的创新生物制药公司。公司拥有十个处于不同研发阶段的在研品种，其中临床进展最迅速的产品为 CT103A，目前处于临床II期。



图表43：驯鹿医疗研发管线



资料来源：驯鹿医疗、粤开证券研究院

(一) CT103A：既往非人源 CAR-T 治疗失败患者的用药选择

CT103A 是由驯鹿医疗和信达生物联合开发的一款靶向 BCMA 的 CAR-T 产品，CT103A 采用全人源 scFV 的 CAR 结构、CD8a 铰链和跨膜、4-1BB 共刺激域和 CD3ζ 激活结构域。

图表44：CT103A 结构设计

靶点	药物	企业	铰链区	跨膜区	共刺激域	信号转导域
BCMA	CT103A	驯鹿医疗	CD8	CD8α	4-1BB/CD137	CD3ζ

资料来源：驯鹿医疗、粤开证券研究院

试验数据：

(1) 多发性骨髓瘤 (MM)

在 2021 年 EHA 上，驯鹿医疗报告了 CT103A 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤 (R/R MM) I 期临床研究的最新结果，试验入组了 35 名患者。

疗效数据：截至 2021 年 5 月 1 日，35 例受试者 ORR 达 97.1%，CR/sCR 达 57.1%。34 例可评估 MRD 的受试者均达到了 MRD 阴性，达到 MRD 阴性的中位时间为 1.3 个月。

值得一提的是，CT103 对于既往使用过非人源 CAR-T 治疗的患者也存在益处，在既往接受过非人源 CAR-T 治疗的 10 名受试者中，80% 达到 ≥VGPR，10% 达到 PR，10% 达到 SD。

安全性数据：3 级及以上 CRS 发生率达 14.28%，3 级及以上 NT 风险达 2.85%。

(二) CT120：CD19×CD22 双靶点 CAR-T

CT120 是一款 CD19×CD22 的双靶点 CAR-T 细胞产品。尽管 CD19 CAR-T 细胞产



品在临床研究中显示出良好的疗效，但仍有部分患者接受 CD19 CAR-T 治疗后出现疾病进展或复发，有观点认为肿瘤细胞表面 CD19 靶点的丢失或表达减少是耐药的主要原因。与 CD19 类似，CD22 特异性表达于多种 B 细胞肿瘤表面，是 B-NHL 潜在的良好治疗靶点。采用 CD19 和 CD22 复合靶向 CAR-T 疗法，理论上可降低治疗后单个靶点的丢失导致肿瘤治疗逃逸的风险，进一步降低疾病复发。

CT120 采用靶向 CD19 及 CD22 的全人源抗体单链可变区域，4-1BB 和 CD3ζ 作为共刺激信号分子和刺激信号分子，构建 CAR 结构，并通过第三代病毒包装体系制备慢病毒载体，转导自体 T 细胞，经体外扩增后获得 CT120 细胞，经制剂获得最终冻存的 CT120 注射液。CT120 注射液产品与靶细胞膜上的 CD19 和/或 CD22 抗原结合后，释放颗粒酶/穿孔素直接杀伤靶细胞，同时释放细胞因子刺激 CAR-T 细胞扩增，以持续发挥抗肿瘤作用。

图表45：CT120 结构设计

靶点	药物	企业	铰链区	跨膜区	共刺激域	信号转导域
CD19×CD22	CT120	驯鹿医疗	CD8	CD8α	4-1BB/CD137	CD3ζ

资料来源：驯鹿医疗、粤开证券研究院

临床进展：

2021 年 5 月 22 日，CT120 获批 CD19/CD22 阳性的复发/难治性急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 临床，5 月 23 日，CT120 获批第二个适应症的临床试验申请——复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL)。

七、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46：科济药业 Pipeline 一览



资料来源：科济药业、粤开证券研究院

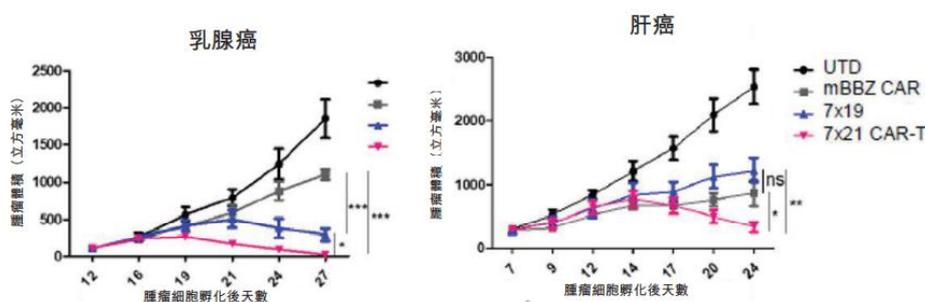


在 CAR-T 产品的开发上，公司并不满足于血液肿瘤 CAR-T 产品的开发，在 Claudin-18.2、GPC3 等实体瘤靶点上亦展开深入研究。对于实体瘤靶点，公司主要从三个方面完善开发：

(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。

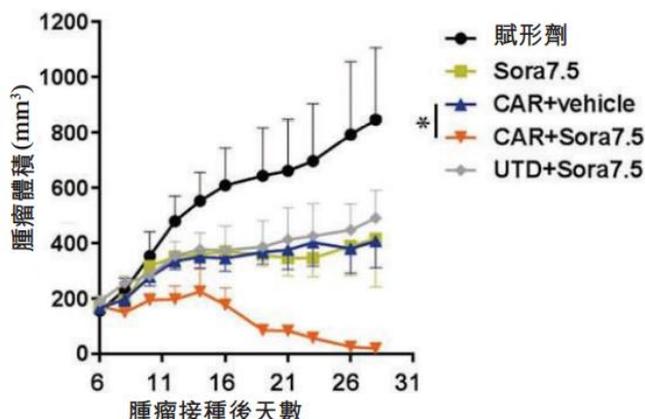
图表47：CycloCAR 抗肿瘤活性显著提升



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48：Combo-CAR 联用方案提升抗肿瘤活性

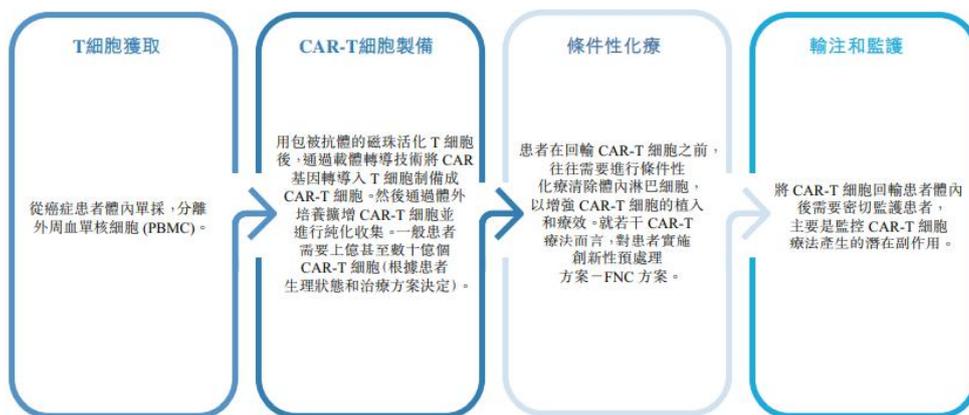


资料来源：科济药业、粤开证券研究院



(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。

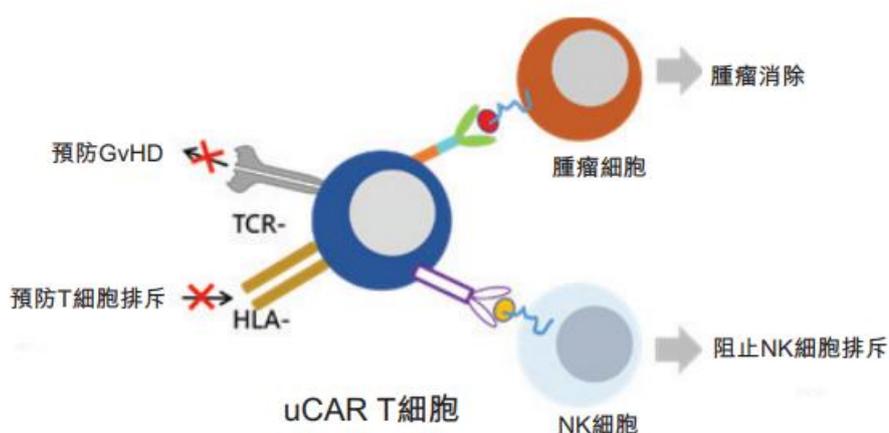
图表49：科济药业 CAR-T 产品制备流程——FNC 方案



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 细胞疗法。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β2 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50：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 疗法

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，



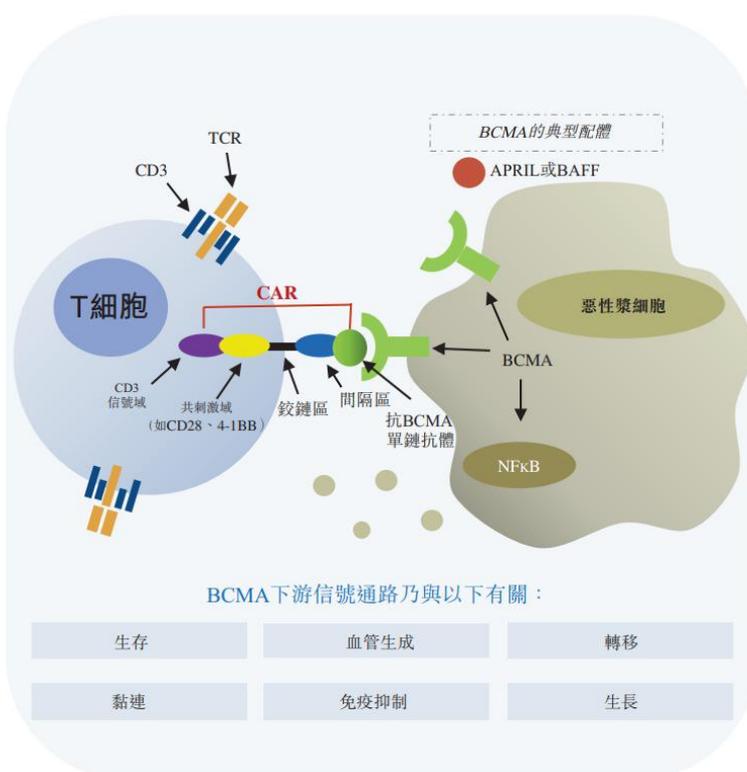
可特异性识别 BCMA，有效靶向并清除细胞表面携带 BCMA 的 MM 肿瘤细胞。

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51：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)。

BCMA×CD3 双抗、BCMA CAR-T、BCMA ADC 对比

分类	双抗					CAR-T			ADC
药物	RENGN5 458	TNB-383B	JNJ-640079 57 Teclistamab	PF-06863135 (暂停) Elranatamab	AMG701 (暂停)	Abecma	JNJ-4528	CT053	Blenrep
公司	Regeneron	Abbvie	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

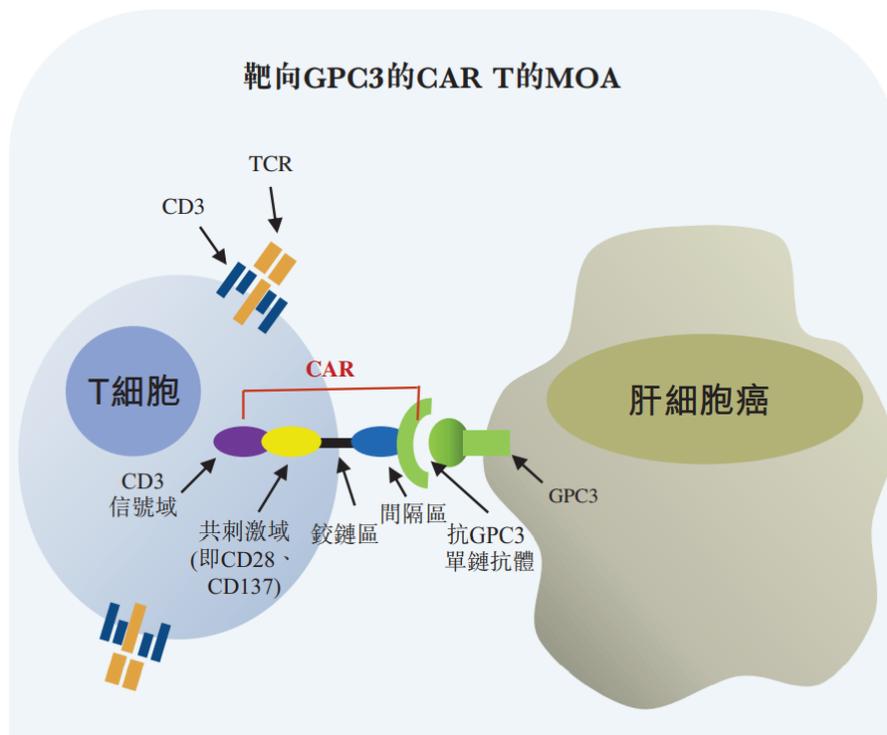
Glypican (GPC3) 是硫酸乙酰肝素蛋白聚糖家族的成员 , 并通过糖基磷脂酰肌醇锚定物附着于细胞表面。有研究表明 , GPC3 可能是肝细胞癌 (HCC , Hepatocellular



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52：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 GPC3 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，≥ 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53：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

八、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×BCMA)、GC019F (CD19)、GC027 (异体 CD7)、GC007g (异体 CD19)。

图表54：亘喜生物研发管线

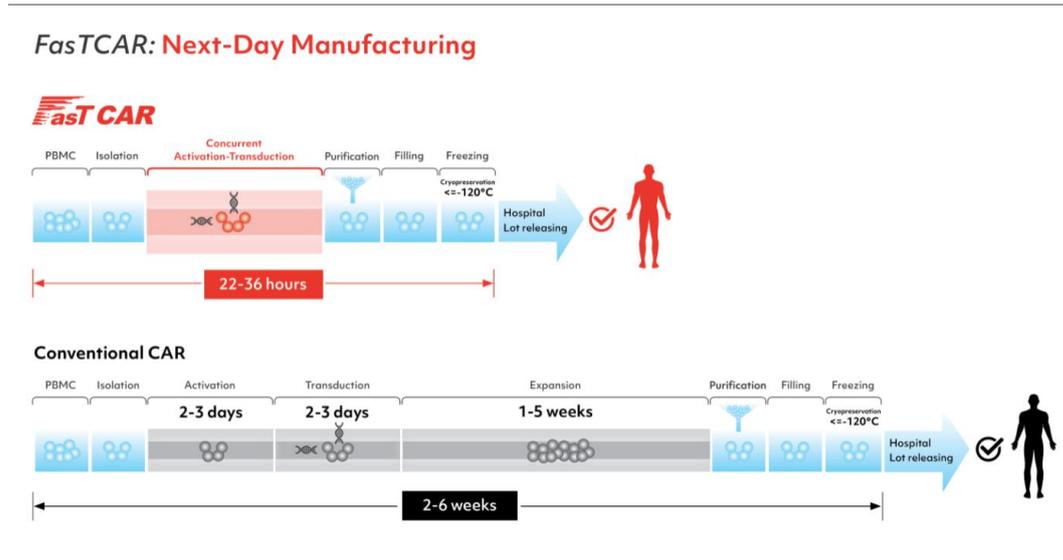
	Program	Indication	Phase of Development				Milestones / Anticipated Milestones
			Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	
FasTCAR	GC012F BCMA/CD19	RR MM	China IIT Ongoing*				U.S. IND filing: 1H 2022** China IND filing: 1H 2022
	GC019F CD19	Adult B-ALL	China IIT Completed*				China IND approved
	Dual-target 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55：FasTCAR 技术

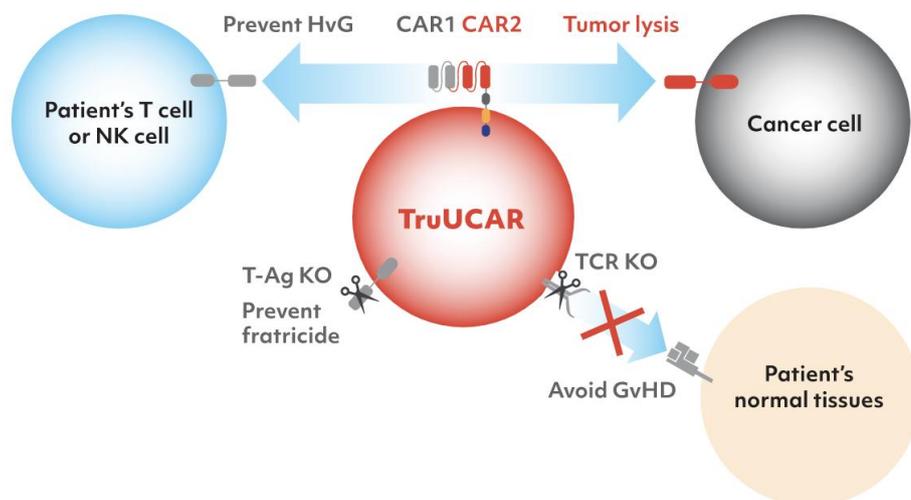


资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

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56 : TruUCAR 技术

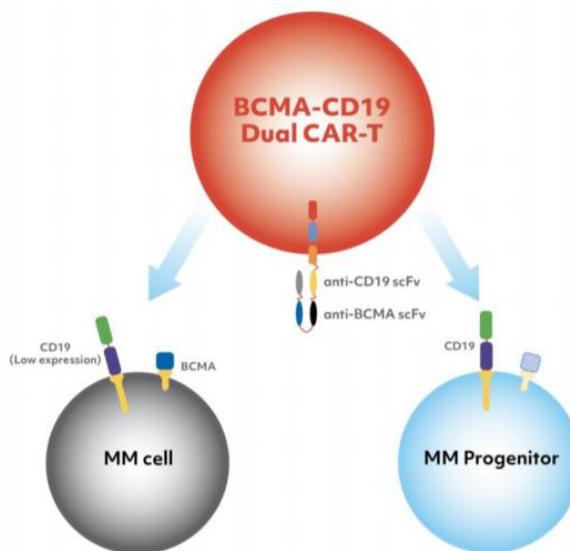


资料来源：亘喜生物、粤开证券研究院

(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57 : 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)

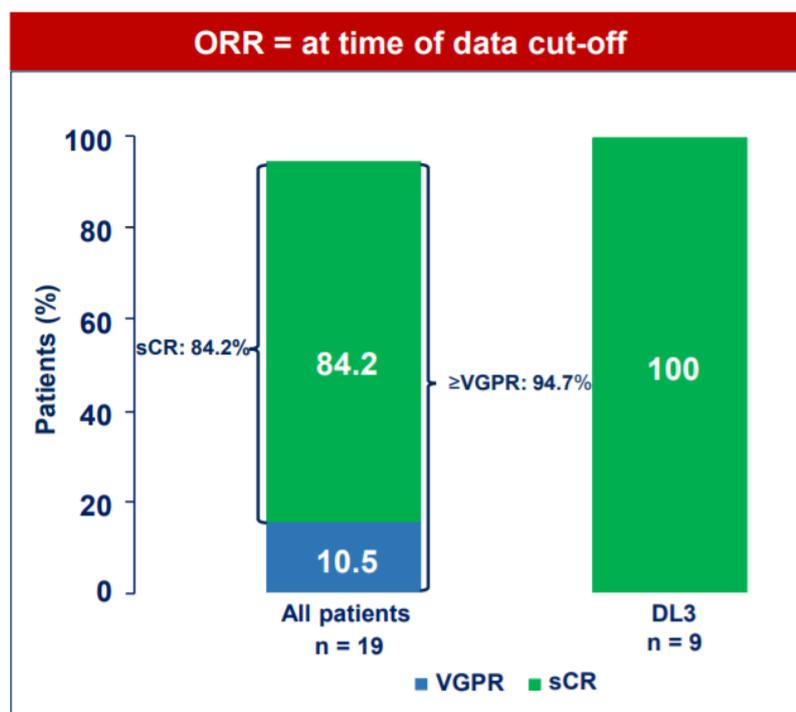


在 2021 年 ASCO 上，亘喜生物公布了 GC012F 长期跟踪数据，试验纳入 19 名 rrMM 患者，平均前线治疗为 5 线。

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58：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：

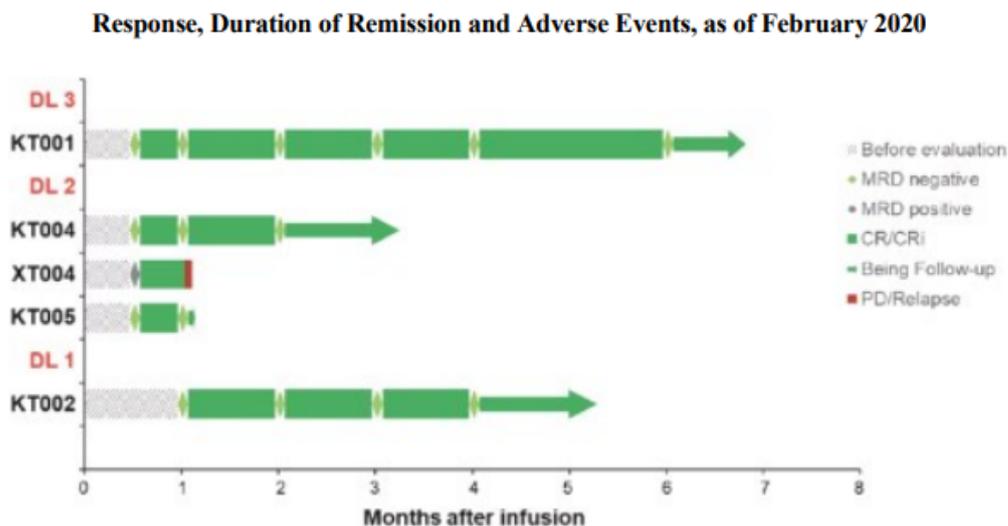
（1）急性淋巴细胞白血病（T-ALL）

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59：GC027 疗效数据



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)

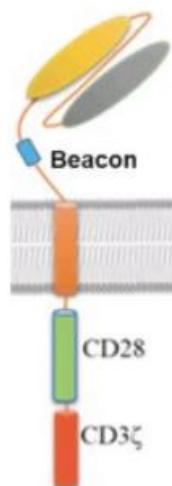
GC007g 是亘喜生物自主研发的一款异体 CD19 CAR-T 细胞产品，适应症为 B-ALL。对于 B-ALL 的患者而言，部分患者不适用自体 CAR-T 疗法，原因包括但不限于病毒的感染、肿瘤晚期进展、自体 T 细胞的糟糕质量和前线自体 CAR-T 疗法的失败。临床表明自体 CAR-T 疗法失败率达 5%-14%。

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60：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61：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

九、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化进展滞缓等问题。

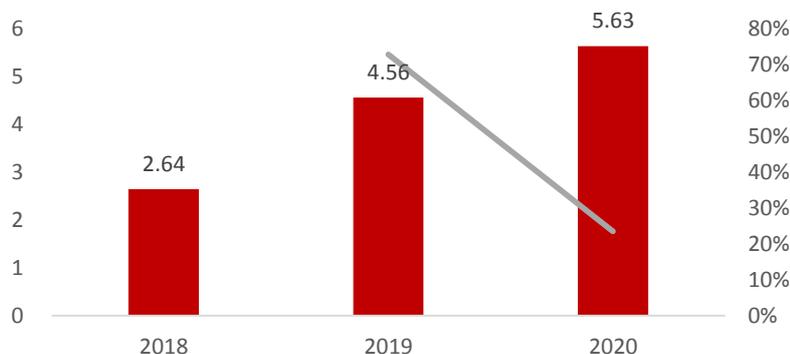
(1) 靶点扎堆：据毕马威统计，2020 年国内开展 CAR-T 细胞疗法的临床试验数量



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62：2018-2020 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63：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64：国内 CAR-T 产品临床数据对比

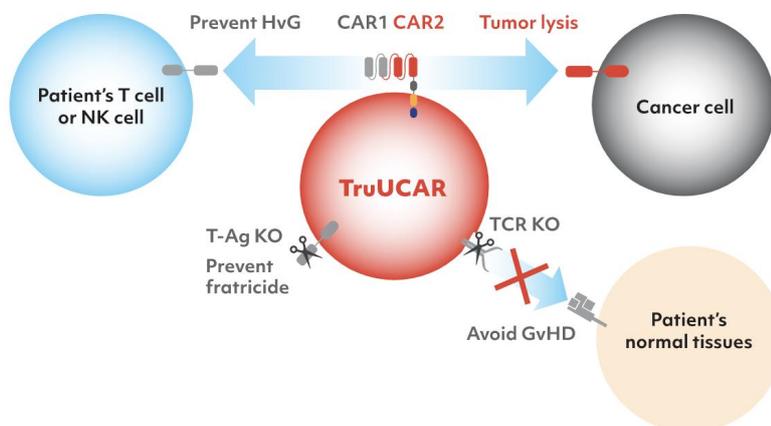
靶点	药物	企业	适应症	人数	ORR	CR	CRS	NT	临床阶段
CD19	Relma-cel	药明巨诺	大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	58	75.9%	51.7%	5.1%	5.1%	申请上市
	Yescarta	复星凯特	大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)	101	72%	51%	13%	31%	已上市
	GC007g (异体)	亘喜生物	急性淋巴细胞白血病 (ALL)	14	84.6%	76.9%	7.1%	无 (GvHD 14.3%)	I
BCMA	JNJ-4528	传奇生物/强生	多发性骨髓瘤 (MM)	97	98%	80%	5%	10%	申请上市
	CT053	科济药业	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	多发性骨髓瘤 (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，

巨喜生物的 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65：TruUCAR 技术



资料来源：巨喜生物、粤开证券研究院

十、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