



华安证券

HUAAN SECURITIES

CAR-T行业深度报告（技术篇）： 市场潜力巨大，CAR-T领域百家争鸣

分析师：谭国超 (S0010521120002)

2022年8月

核心观点：细胞治疗技术不断革新，CAR-T市场潜力无限

1. 免疫细胞疗法技术更迭，细胞治疗行业前景广阔

- **免疫细胞治疗：**从患者体内分离出患者自身的免疫细胞，经过一定的技术处理后扩增出大量抗肿瘤活性增强的免疫细胞，再回输到患者体内，从而达到特异性杀伤肿瘤并形成记忆型免疫的目的。可分为未经基因工程改造的免疫细胞疗法（Treg、TIL、CTL）以及经基因工程改造的免疫细胞疗法（TCR、CAR-T、CAR-Treg、CAR-NK）。
- **CAR-T细胞疗法：**在体外利用基因工程的方法修饰患者外周血T细胞，赋予T细胞靶向识别肿瘤细胞表面抗原的特性，经体外扩增培养后回输到患者体内进行治疗肿瘤的方法。
- **市场规模预测：**根据 Frost & Sullivan 预测，2021 年国内CAR-T 疗法的市场规模约为人民币 2 亿元，2030 年将增至人民币 289 亿元，2022年至 2030 年的复合年增长率为 45.0%。预计全球CAR-T细胞疗法市场的销售价值达至2024年的66亿美元，在2030年，全球CAR-T市场规模预计达至218亿美元，2024年至2030年的复合年增长率为22.1%。

2. CAR-T布局适应症广泛，生产工艺与成本不断优化

- **CAR-T常见靶点与适应症：**大部分应用的CAR-T靶点都是肿瘤抗原靶点。目前在研靶点主要布局在CD19上，其次为BCMA（均为血液瘤相关靶点）。实体瘤CAR-T中，较热门的靶点有CLDN18.2、GPC3、MSLN、EGFR和HER2。
- **CAR-T生产工艺：**主要包括五个步骤，(1)收集外周血单核细胞；(2)T细胞活化；(3)使用病毒或非病毒载体系统进行CAR基因转移；(4)体外CAR-T细胞扩增；(5)末端工艺和冷冻保存，整个制造周期一般需要2~4周。最后回输至患者体内。其中CAR转导和CAR-T细胞扩增是关键技术壁垒。
- **CAR-T生产成本：**当前CAR-T生产成本高昂，主要原因是整个CAR-T制备工艺复杂且漫长。对CAR-T生产成本影响最大的两个因素是产能利用率和病毒载体。可通过加快自动化生产及国产替代以降低成本。

核心观点：CAR-T技术平台与研发进展是核心要素

- **CAR-T技术平台与研发进展是各公司的核心竞争力：** CAR-T的研发存在技术壁垒，生产工艺也比较复杂。在CAR-T的研发与生产过程中，解决CAR转导和CAR-T细胞扩增等关键技术壁垒，降低CRS、神经毒性综合征等毒副作用，突破实体瘤CAR-T、通用型CAR-T疗效低、持久性不佳等问题，能从根本上提高CAR-T的疗效，降低CAR-T的生产成本。因此，各公司的CAR-T技术平台与研发进展是核心要素所在。
 - **重点关注CAR-T技术平台先进、研发管线靠前、拥有差异性竞争优势的CAR-T公司：** 先进的CAR-T技术平台决定了该公司CAR-T产品的疗效与成本，使其CAR-T产品具有绝对的竞争力；而研发管线靠前的公司为其先一步抢占市场、受大众认可提供了更多可能性；差异性的竞争优势（如实体瘤、通用型CAR-T疗法）能使该企业在当前火热的CAR-T赛道中脱颖而出。
 - 我们建议关注科济药业、药明巨诺、复星凯特、驯鹿生物、传奇生物、亘喜生物等企业。
1. **科济药业**的血液瘤BCMA CART（CT053）正在推进NDA申报工作，Claudin 18.2 CART（CT041）在实体瘤CAR-T的研究中处于全球领先地位，目前正在中国进行II期临床试验；
 2. **药明巨诺**的瑞基奥仑赛注射液与**复星凯特**的阿基仑赛注射液是目前在中国上市的两款CAR-T药物，疗效可观，具有一定的市场基础；
 3. **驯鹿生物**的伊基仑赛注射液在人体内显示出有优异的安全性和有效性，并拥有长效持久的体内CAR-T扩增和存续，有望成为复发难治性多发性骨髓瘤患者的突破性治疗手段。
 4. **传奇生物**的西达基奥仑赛注射液已在美国上市，是首款获得FDA批准的国产CAR-T细胞疗法；
 5. **亘喜生物**利用其开创性FasTCAR和TruUCAR技术平台，正在开发多项自体 and 同种异体的丰富临床阶段产品管线，有望与行业当前的CAR-T细胞疗法形成显著差异化；
 6. **北恒生物**致力于通用型细胞免疫治疗（UCAR-T）产品开发及商业化。CTD401已经获得美国FDA“孤儿药”资格认定（ODD）。



目录 CONTENTS

01 免疫细胞疗法：在体外对免疫细胞进行改造

- 包括非特异性疗法和特异性疗法
- CAR-T细胞疗法：新型精准靶向疗法
- 其它免疫细胞疗法——TCR-T、CIK、CAR-NK、CAR-M等

02 行业前景广阔，市场潜力巨大

- 中国CAR-T市场规模预测：2030年将增至人民币289亿元
- 全球CAR-T市场规模预测：2030年预计达至218亿美元

03 CD19为重点布局靶点，CD19为重点布局靶点，血液瘤/实体瘤/通用型CAR-T稳步发展

- 常见靶点与适应症：主要布局靶点为CD19，其次为BCMA
- 血液瘤CAR-T：研发相对成熟，全球范围商业化落地
- 实体瘤CAR-T：研发热度高涨，前景开阔
- 通用型CAR-T：治疗成本低、周期短、范围广

04

生产工艺复杂，治疗成本高昂

- CAR-T生产工艺：CAR转导和CAR-T细胞扩增是关键技术壁垒
- CAR-T生产成本：产能利用率和病毒载体是两大制约因素

05

国内重点CAR-T企业介绍

- 各企业靶点、适应症、产品、技术平台、产能对比
- 药明巨诺：专注细胞免疫治疗的创新性公司
- 复星凯特：专注于肿瘤免疫细胞治疗产品的研发
- 传奇生物：跨国肿瘤细胞免疫疗法开发公司
- 科济药业：潜在同类首创CAR-T药物的研发者
- 亘喜生物：专注突破性细胞疗法的生物制药公司
- 驯鹿生物：专注细胞治疗和抗体药物的创新生物制药公司
- 北恒生物：致力于通用型CAR-T开发的创新者

06

相关标的市值情况

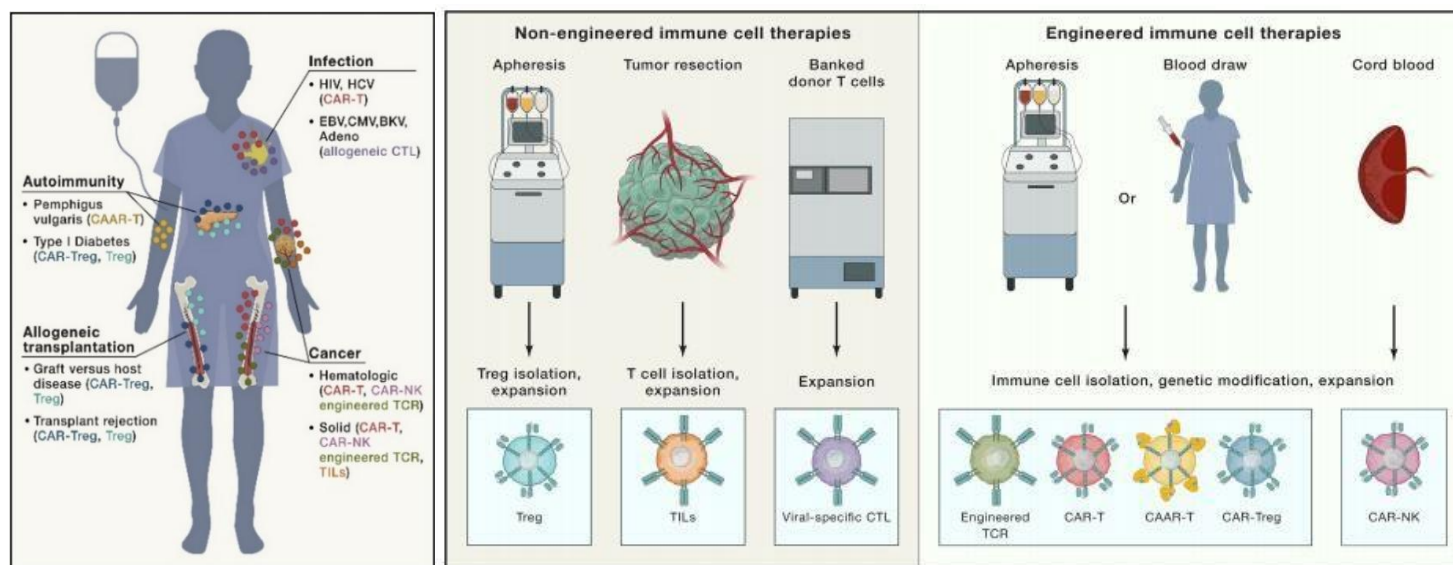
07

风险提示

1.免疫细胞疗法：在体外对免疫细胞进行改造的治疗技术

- 免疫细胞治疗是从患者体内分离出患者自身的免疫细胞，经过一定的技术处理后扩增出大量抗肿瘤活性增强的免疫细胞，再回输到患者体内，从而达到特异性杀伤肿瘤并形成记忆型免疫的目的。
- 主要优势在于免疫细胞体外培养，可有效避免体内的免疫阻碍、避免大量输入各类细胞因子带来的不良反应；介导免疫细胞活化的各类细胞因子及肿瘤抗原或多肽都可经克隆技术方便大量的扩增；

主要免疫细胞疗法



资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.1 免疫细胞疗法：包括非特异性疗法和特异性疗法

- 过继细胞免疫治疗(Adoptive Cell Therapy, ACT)是指通过对自体免疫细胞进行体外激活和扩增, 然后将其重新输回肿瘤患者体内, 并辅以合适的生长因子, 促使其发挥杀伤、杀死肿瘤细胞的功能。
- ACT主要包括非特异性疗法(LAK、CIK、DC、NK)和特异性疗法(TIL、TCR-T、CAR-T)。
- 按照是否经过基因工程改造可分为未经基因工程改造的免疫细胞疗法(Treg、TIL、CTL)以及经基因工程改造的免疫细胞疗法(TCR、CAR-T、CAR-Treg、CAR-NK)。

免疫细胞疗法分类

免疫细胞疗法	特异性	CAR-T(嵌合抗原受体T细胞)	未经基因工程改造	Treg(调节性T细胞)
		TCR-T(T细胞受体嵌合T细胞)		TIL(肿瘤浸润淋巴细胞)
		TIL(肿瘤浸润淋巴细胞)免疫细胞治疗		CTL(细胞毒性T淋巴细胞)
		CAR-NK(自然杀伤细胞)		TCR(T细胞受体T细胞)
		DC-CIK(树突状细胞与细胞因子诱导的杀伤细胞)		CAR-T(嵌合抗原受体T细胞)
	非特异性	LAK(淋巴因子激活的杀伤细胞)	基因工程改造	CAR-Treg(嵌合抗原受体Treg细胞)
		CIK(细胞因子诱导的杀伤细胞)		CAR-NK(嵌合抗原受体自然杀伤细胞)

资料来源: PubMed, 华安证券研究所

1.1 免疫细胞疗法：具有细胞因子释放综合征、神经毒性等副反应

- 免疫细胞疗法仍面临一定的副反应，包括细胞因子释放综合征（CRS）、神经毒性（NT）、对正常组织的在靶副作用等。
- 免疫细胞疗法已存在专利壁垒，以CAR-T产品为例，目前CAR-T主要的专利纠纷集中在二代CAR-T技术的共刺激域上，包括CD28（U.S. Patent No. 7,446,190）和4-1BB（WO 2005044996A2）的专利均属于Juno公司。Claudin 18.2相关CAR技术也有专利公司归属。
- LAK、CIK、DC-CIK细胞疗法存在操作复杂、毒副作用大、适应症有限、效果不佳等多种局限，目前免疫细胞治疗领域最主流的治疗方法CAR-T、TCR-T、TIL与CAR-NK是，其中CAR-T细胞疗法发展最为成熟。

主流免疫细胞疗法特点比较

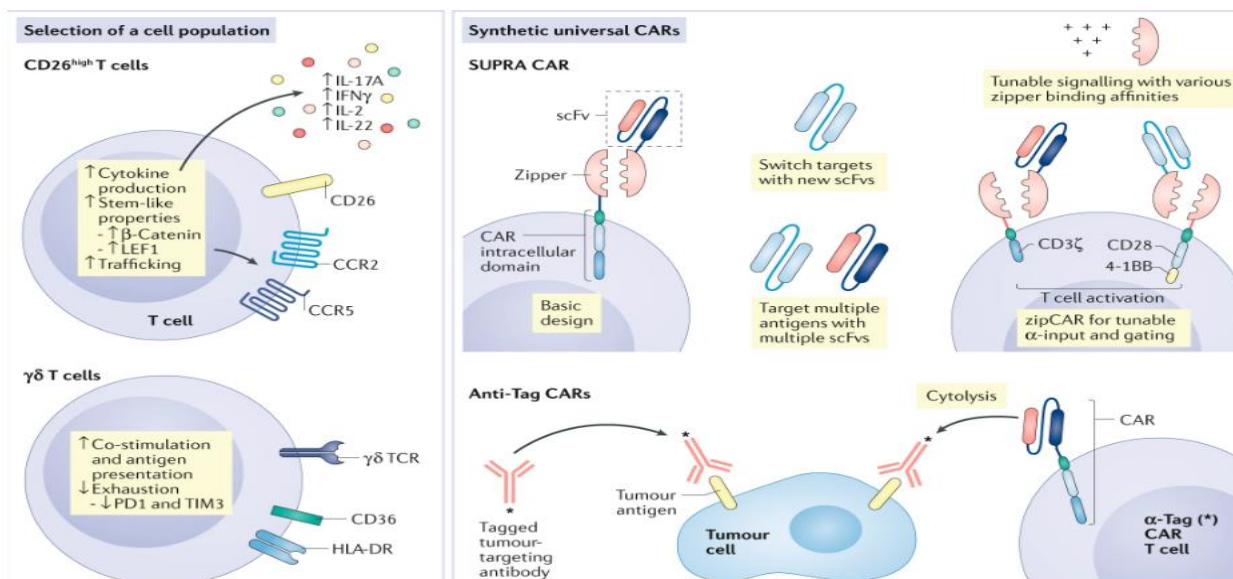
	特点	难点
CAR-T	血液瘤有效率高,副作用较严重	CAR基因转导/HLA基因敲除、细胞分选
TIL	副作用强度和发生率都最低	TIL细胞分选/扩增培养
TCR-T	有较强的非靶组织在靶副作用	TCR筛选/基因转导
CAR-NK	抗血液瘤功能强大；实体瘤疗效待研究	CAR基因转导、毒副作用

资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.2 CAR-T细胞疗法：新型精准靶向疗法

- **CAR-T**: 表达CAR的T细胞被成为CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-cell Immunotherapy), 即嵌合抗原受体T细胞。
- **CAR-T细胞疗法**: 在体外利用基因工程的方法修饰患者外周血T细胞, 赋予T细胞靶向识别肿瘤细胞表面抗原的特性, 经体外扩增培养后回输到患者体内进行治疗肿瘤的方法; CAR将针对肿瘤细胞相关抗原的抗体的scFv、T淋巴细胞受体的CD3或FcεR1y等胞内信号激活基序融合成嵌合抗原受体, 使T细胞识别肿瘤细胞表面的特定抗原, 进而供给肿瘤细胞。

具有增强功效的CAR-T细胞亚群和可互换靶点的通用CAR

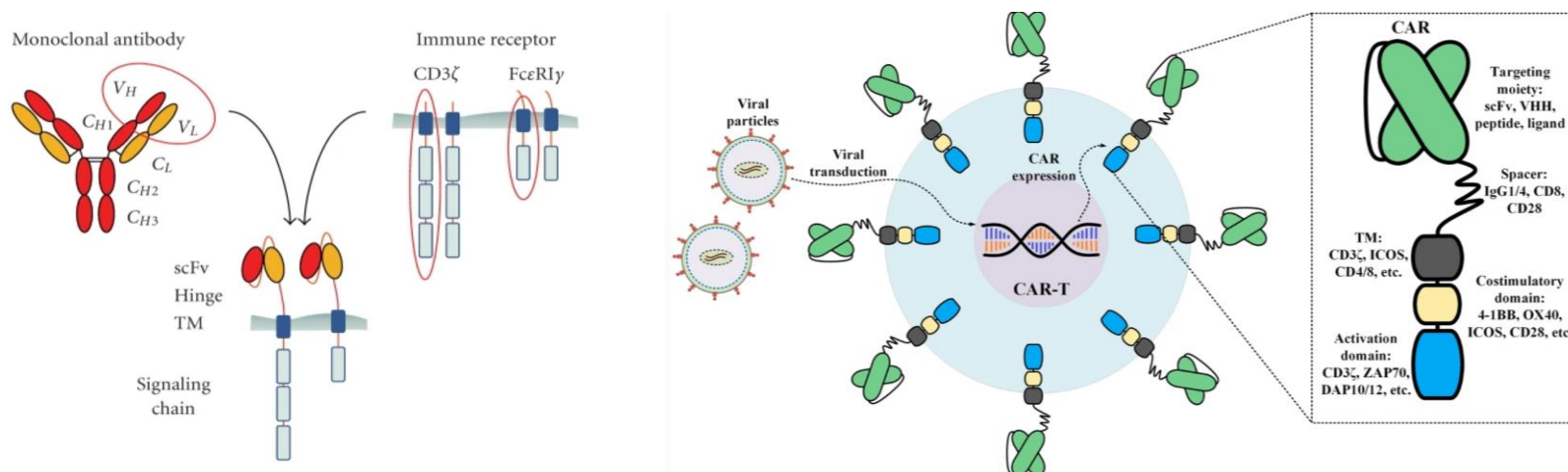


资料来源: PubMed, 华安证券研究所

1.2 CAR-T细胞疗法：新型精准靶向疗法

- **CAR**是一种蛋白质受体，包括胞外抗原结合区(来源于单克隆抗体的轻链(VL)和重链(VH)组成)，中间由带韧性的铰链区连接形成(scFv)、跨膜区域和胞内信号转导区。

CAR结构图

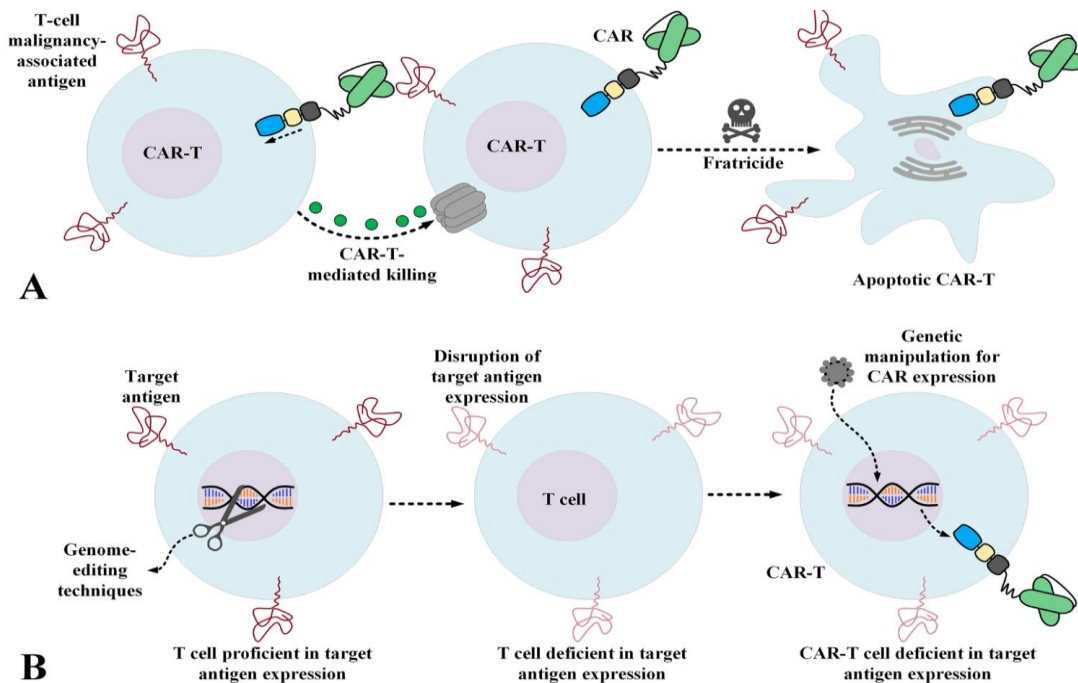


资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.2 CAR-T细胞疗法：通过基因工程技术将CAR装载入T细胞

- 通过基因工程技术将识别肿瘤相关抗原(Tumor associated antigen, TAA) 的抗体可变区基因序列与胞内信号区序列在体外进行重组，形成CAR;
- 通过病毒转染方式将编码CAR基因的重组质粒在体外转进已分离出的患者T淋巴细胞中，使T细胞表面表达能识别肿瘤抗原的受体蛋白，经体外大规模培养扩增后表达特异性嵌合抗原受体的T细胞，即**CAR-T细胞**；由于治疗使用的T细胞来源于患者的外周血细胞，整个治疗过程没有免疫排斥反应；
- 当大量CAR-T细胞回输到患者体内后，CAR能特异性地识别靶向肿瘤细胞的抗原，活化后的T细胞杀伤肿瘤细胞，从而达到治疗肿瘤的目的。

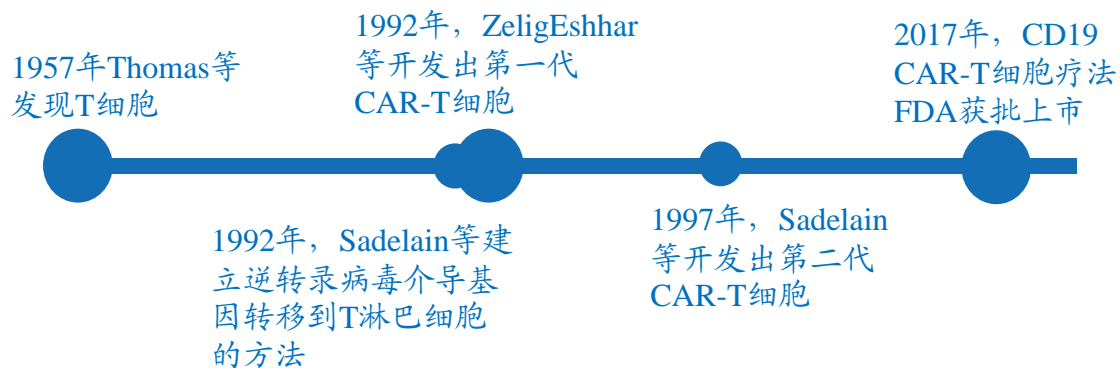
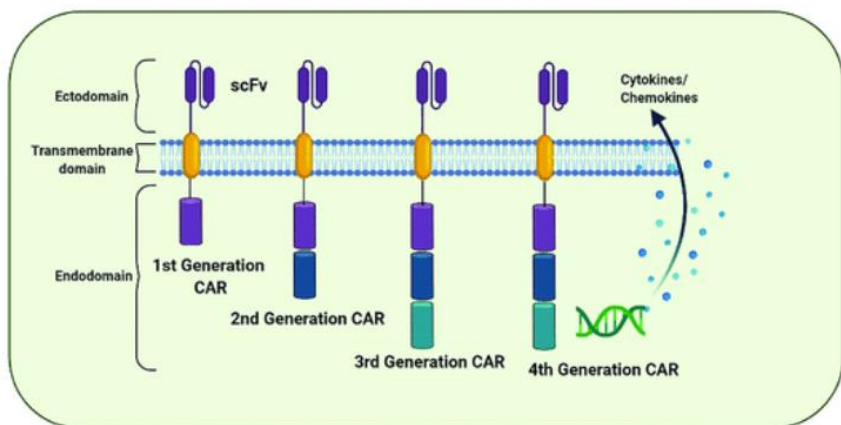
CAR-T疗法原理及步骤图



资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.2 CAR-T细胞疗法：历经四代发展历程

代次	结构	特点
第一代	以TCR结构和抗体结构为基础进行模拟改造，仅包含胞外抗原识别区、跨膜区和CD3 ζ 信号传递区。	细胞扩增能力及体内持续时间有限，无法完全清除肿瘤细胞
第二代	在CAR分子胞内区增加了共刺激分子的胞内结构域，如4-1BB（又称CD137）或CD28，提高了T细胞的活化。	临床应用最为成熟，患者肿瘤负荷得到长期有效控制
第三代	在CAR分子胞内区引入两个及以上的共刺激分子的胞内结构域，增强了T细胞抗肿瘤效应并延长了CAR-T在体内的活性时间。	细胞毒性进一步提升；细胞增殖、细胞因子释放水平更优，体内持续时间更长效
第四代	又称通用细胞因子介导杀伤的T细胞（TRUCK T），在第二/三代基础上共表达其他分子，如促进T细胞增殖的IL-7、IL-15；提升T细胞效应能力的IL-12、IL-18等；趋化其他免疫细胞或CAR-T细胞至肿瘤细胞周围的C-C基序趋化因子CCL19、CCL21等。	增加了细胞因子的分泌表达功能，招募和活化更多的免疫细胞，增强抗肿瘤效应



资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.2 CAR-T细胞疗法：优势与挑战并存

CAR-T疗法优势与挑战

优势	体外优势	相比内源性T细胞疗法，避免了肿瘤细胞表面MHC表达下降，降低肽段免疫原性。
	治疗潜力大	CAR-T细胞可通过与专门设计的CAR结构融合， 适应多种肿瘤相关靶点 ，精确地靶向表达不同靶点的肿瘤细胞。
	适应性强	通过基因编辑、调控基因表达及合成生物学等方式可改善CAR-T细胞渗透肿瘤块的能力、增加的T细胞扩增及在患者体内延长的持久性， 对肿瘤微环境适应性好 。
	疗效久	CAR-T细胞可在患者体内维持并持续有效长达数周或数月，减少了患者接受多剂量治疗的需要，并可能减少较为不利的副作用，从而使患者有更好的 治疗耐受性 。
挑战	生产困难	CAR-T细胞 体外生产工艺复杂 ，耗时较长，质量控制困难，生产批次差异大
	载体安全性	病毒载体存在潜在致癌性；病毒载体携带基因片段有一定局限性，无法容纳较大基因，同时病毒载体在整合时可能会导致插入突变；
	毒副作用	有些抗原靶点在正常组织表面也大量表达，如CD19等，CAR-T细胞将正常细胞视为杀伤对象，从而导致脱靶毒性；临床上常见的CAR-T细胞回输后出现 细胞因子释放综合征（CRS）、神经毒性综合征、宿主抗移植物反应（GVHD） 等不良反应
	细胞耗竭	肿瘤抗原持续刺激下，处于 耗竭状态 的CAR-T细胞 增殖、自我更新能力下降 ，无法有效维持一定数量效应细胞、效应功能渐进性降低，T细胞活化状态受到影响，进而影响体内抗肿瘤反应。
	其它	实体瘤适用性不佳，缺乏肿瘤特异性抗原、 肿瘤微环境（TME）限制 （物理屏障、免疫细胞抑制因子等）。

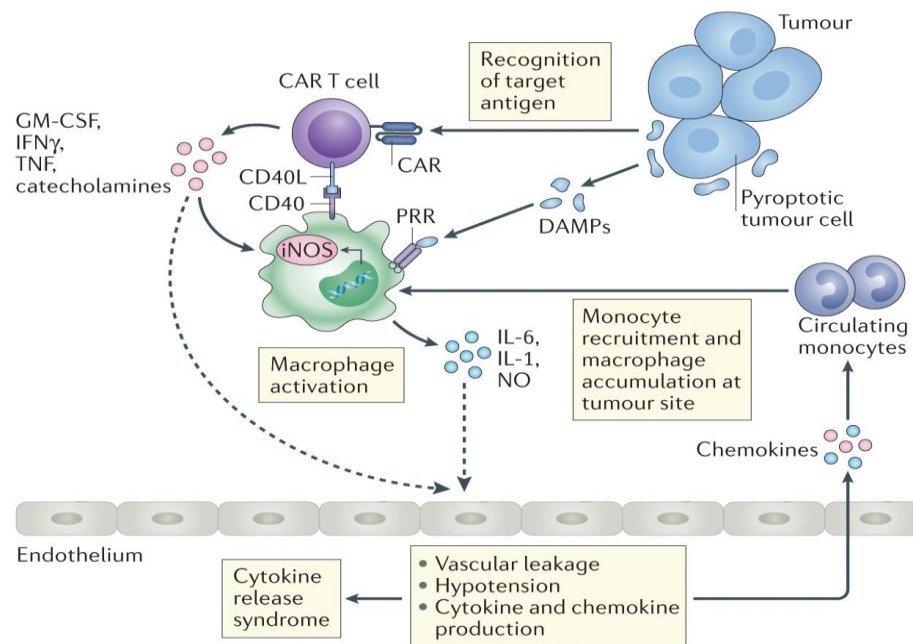
资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.2 CAR-T毒副作用： 细胞因子释放综合征

• 细胞因子释放综合征（CRS）：

CAR-T细胞及机体的其他免疫细胞一同释放IL-1、IL-6、IL10等细胞因子导致CRS。轻度患者表现为全身发热、恶心、头痛等；中度患者表现为呼吸困难、低血压；重度患者出现转氨酶升高、乏力；极重度需机械通气，已严重危及生命。

CRS作用机制图

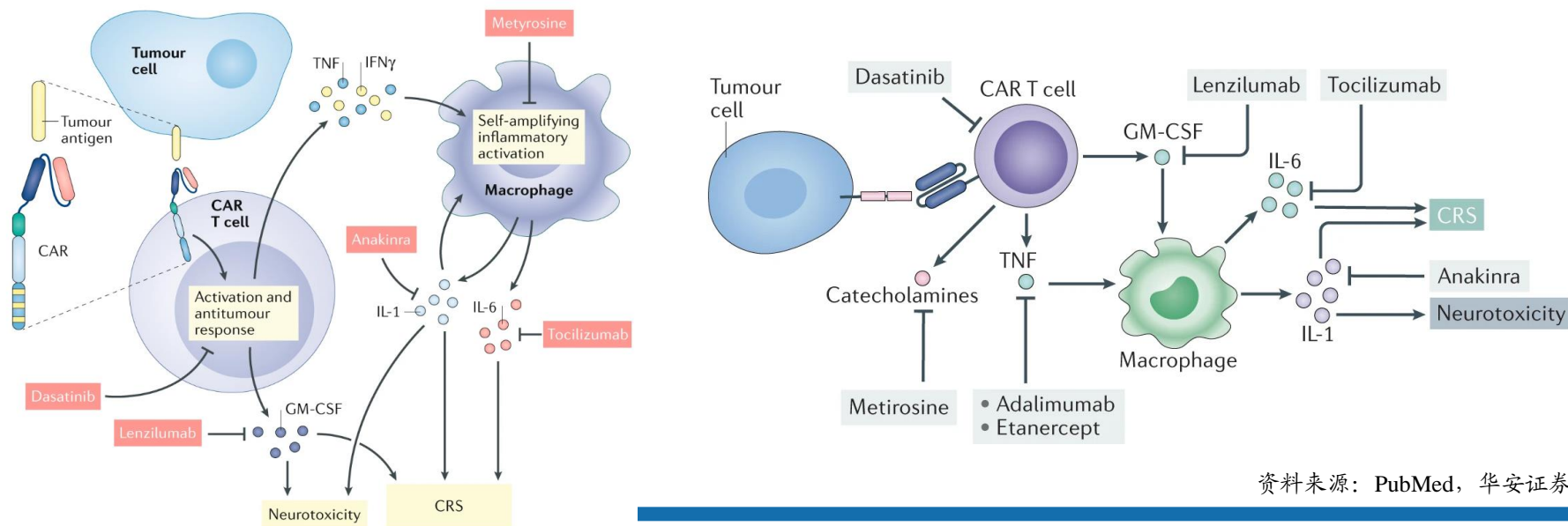


资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.2 CAR-T毒副作用：神经毒性综合征

- 神经毒性综合征：**主要由IFN- γ 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、粒细胞巨噬细胞刺激因子（GM-CSF）、单核细胞趋化蛋白1（MCP-1）等细胞炎症因子导致；以嗜睡、疲劳、震颤、视听幻觉、语言表达困难、书写障碍、轻度嗜睡、注意力不集中等为主要表现；严重时可进展为全面失语、大小便失禁、严重意识及运动障碍、癫痫发作和昏迷性脑水肿。

CRS及神经毒性作用图

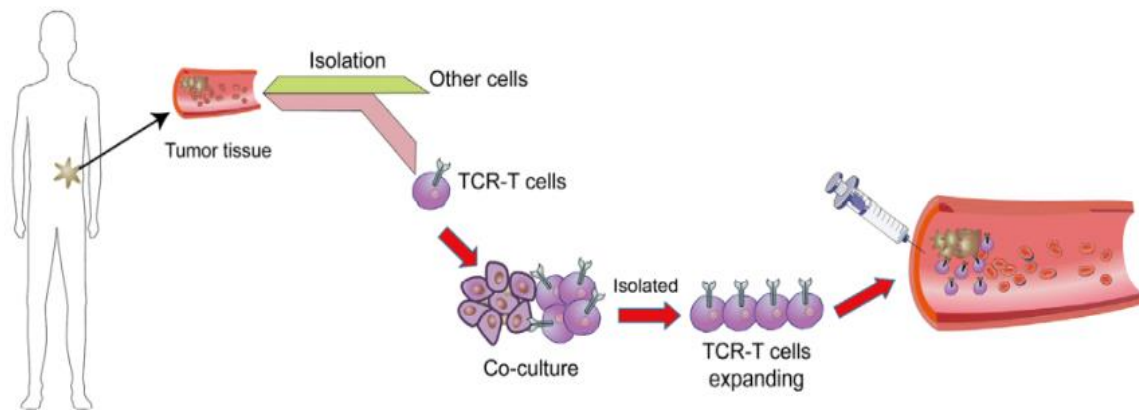


资料来源：PubMed，华安证券研究所

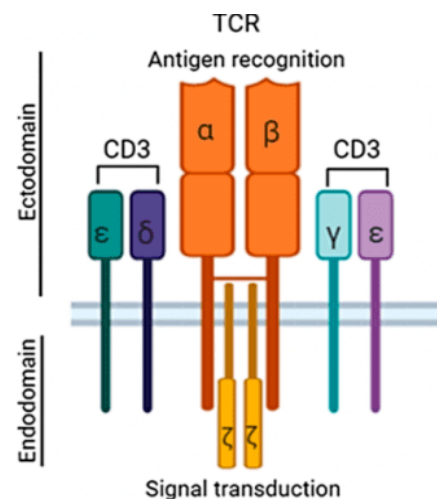
1.3 其它免疫细胞疗法——TCR-T

- **TCR**（T cell receptor）是T细胞表面的特异性受体，与CD3结合形成TCR-CD3复合物，通过识别并结合MHC呈递的抗原从而激活T细胞，促进T细胞的分裂与分化。
- **TCR-T疗法**技术是将能够特异性与抗原结合的TCR基因转入T淋巴细胞，使其获得与表达该抗原肿瘤细胞结合并诱发T细胞杀伤肿瘤细胞的免疫细胞治疗方法。

TCR-T疗法原理图



TCR结构图

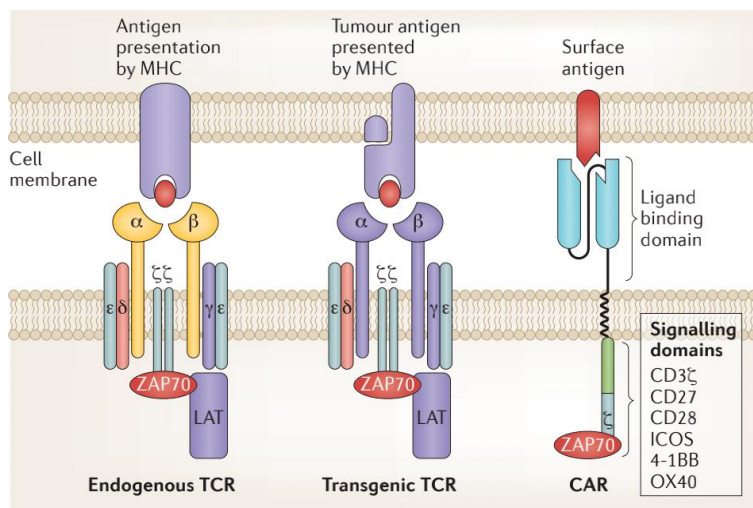


资料来源：PubMed，华安证券研究所

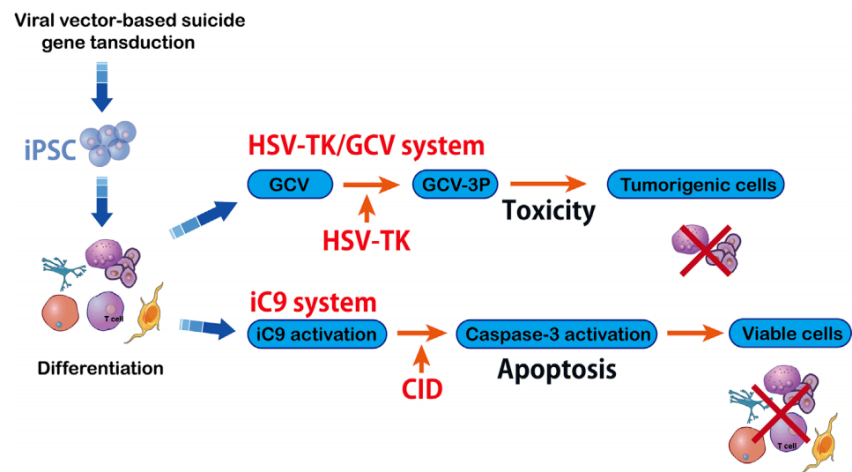
1.3 其它免疫细胞疗法——TCR-T

- TCR-T疗法的优点是可以获得各类肿瘤抗原特异性受体，靶向性好，渗透性好，肿瘤杀伤力强，稳定性较好；缺点包括抗原异质性、有限的扩增和持续性、脱靶效应，与MHC特异性结合难度较大等。
- 针对TCR-T细胞安全性问题，受体亲和力能够决定T细胞治疗的安全性和有效性，基本策略是基于工程化T细胞的安全开关机制以优化工程化T细胞中的 TCR亲和力。

工程化T细胞结构图



工程化T细胞安全开关机制



资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——TCR-T

TCR-T在研药物

药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
ADP-A2M4CD8	Adaptimmune Therapeutics	II期临床	MAGEA4,CD8	胃食管癌,头颈癌,尿路上皮癌,卵巢癌,非小细胞肺癌
HPV-16 E7 TCR	National Cancer Institute,Kite Pharma	II期临床	HPV E7	HPV相关癌症
NY-ESO-1 TCR	Kite Pharma,National Institutes of Health	II期临床	NY-ESO-1	实体瘤
TAEST16001	Axis Therapeutics,药华医药,香雪制药	II期临床	NY-ESO-1	软组织肉瘤
YT-E001	华夏英泰,福建肿瘤医院	II期临床	EBV	EBV相关淋巴组织增生性疾病,鼻咽癌
afamitresgene autoleucel	Adaptimmune Therapeutics	II期临床	MAGEA4	滑膜肉瘤,胃食管交界处癌,黑素瘤,食管癌,黏液样/圆细胞型脂肪肉瘤,头颈癌,胃癌,卵巢癌,非小细胞肺癌,膀胱癌
autologous anti-MART-1 F5 T-cell receptor gene-engineered peripheral blood lymphocytes	National Cancer Institute (NCI)	II期临床	melan-A	黑素瘤
乐基仑赛	Lyell Immunopharma, Adaptimmune Therapeutics,GSK	II期临床	NY-ESO-1	滑膜肉瘤,多发性骨髓瘤,黑素瘤,食管癌,黏液样/圆细胞型脂肪肉瘤,卵巢癌,非小细胞肺癌
CMD-602	Kuur Therapeutics(Athenex),CGT Catapult,University College London,Imperial College London	I/II期临床	WT1	骨髓增生异常综合征,慢性髓系白血病,急性髓系白血病
EBV-specific TCR-T cell with anti-PD1 auto-secreted element	天科雅	I/II期临床	EBV,PD1	头颈部鳞状细胞癌
FH-MCVA2 TCR T-cells	Fred Hutchinson	I/II期临床	MCV	Merkel细胞瘤

资料来源：医药魔方、华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——TCR-T

TCR-T在研药物

药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
HBI 0201-ESO	Hadassah Medical Center	I/II期临床	NY-ESO-1	滑膜肉瘤,三阴性乳腺癌,黑素瘤,尿路上皮癌,卵巢癌,非小细胞肺癌,神经母细胞瘤
HPV-16 E6 TCR	National Cancer Institute ,Kite Pharma	I/II期临床	HPV E6	HPV相关癌症
JTCR016	Juno Therapeutics(Bristol-Myers Squibb),Fred Hutchinson	I/II期临床	WT1	间皮瘤,非小细胞肺癌,急性髓系白血病
LMBP2-specific TCR-T cell with IL12 auto-secreting element	天科雅	I/II期临床	EBV,IL-12	鼻咽癌
LioCyx	Lion TCR	I/II期临床	HBV	肝细胞癌
MAGE A3 TCR	National Cancer Institute,Kite Pharma	I/II期临床	MAGEA3	实体瘤
MDG1011	Medigene	I/II期临床	PRAME	癌症
NTLA-5001	Intellia Therapeutics	无申报	I/II期临床	WT1
SCG101	SCG Cell Therapy	申报临床	I/II期临床	HBsAg
TC-110	TCR2 Therapeutics	无申报	I/II期临床	CD19
TC-510	TCR2 Therapeutics	无申报	I/II期临床	MSLN
TC-E202	天科雅	I期临床	I/II期临床	HPV E6
TEG002	Gadeta	无申报	I/II期临床	not available
TK-8001	T-knife	无申报	I/II期临床	MAGEA1

资料来源：医药魔方、华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——TCR-T

TCR-T在研药物

药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
GSK3845097	GSK	I期临床	NY-ESO-1,TGFBR2	癌症
GSK3901961	GSK	I期临床	NY-ESO-1,CD8	癌症
HLA-C*08:02-restricted KRAS G12D-reactive TCRs	National Cancer Institute (NCI)	I期临床	KRAS G12D	胰腺癌,结直肠癌
HPV-E6-Specific Anti-PD1 TCR-T Cells	天科雅	I期临床	HPV E6,PD1	宫颈癌,头颈部鳞状细胞癌
IMA201	Immatics	I期临床	MAGEA4,MAGEA8	头颈部鳞状细胞癌,非小细胞肺癌
IMA202	Immatics	I期临床	MAGEA1	肝细胞癌,非小细胞肺癌
IMA203	Immatics	I期临床	PRAME	实体瘤
KITE-718	Kite Pharma(Gilead Sciences)	I期临床	MAGEA3,MAGEA6	实体瘤
LYL132	Lyell Immunopharma,GSK	I期临床	NY-ESO-1	食管鳞状细胞癌
NYCE T cells	University of Pennsylvania,Tmunity Therapeutics	I期临床	NY-ESO-1,PD1	滑膜肉瘤,多发性骨髓瘤,脂肪肉瘤
NeoTCR-P1	PACT Pharma	I期临床	not available	实体瘤
SIM-325	先声药业,天科雅,先博生物	I期临床	PD1,HPV E6	宫颈癌,头颈癌
TBI-1201	Takara Bio	I期临床	MAGEA4	实体瘤
TCR-T therapy	中山大学孙逸仙纪念医院	I期临床	KRAS G12V,KRAS G12D	胰腺癌
TCR-transduced T cells	Providence Health & Services	I期临床	not available	癌症

资料来源: 医药魔方、华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——TCR-T

TCR-T在研药物

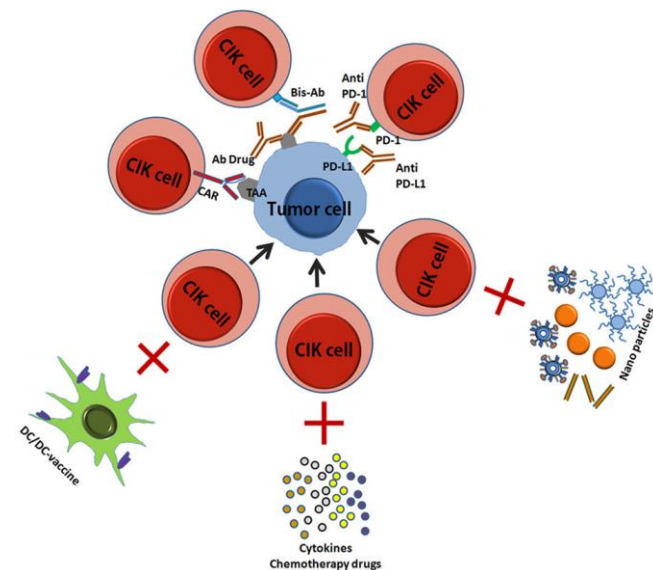
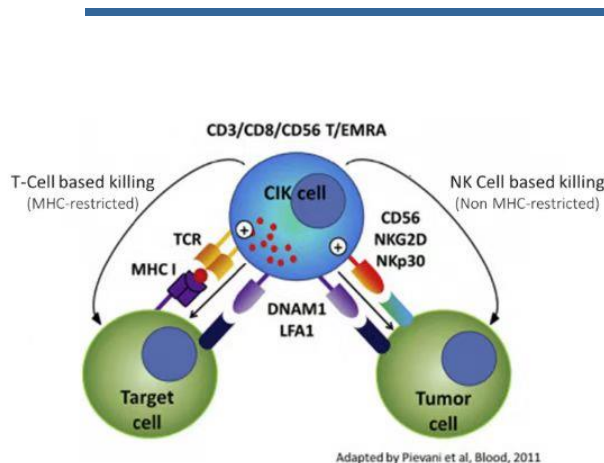
药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
anti-KRAS G12D mTCR PBL	National Cancer Institute (NCI),Kite Pharma	I/II期临床	KRAS G12D	结肠癌,胰腺癌,胃癌,直肠癌
gavocabtagene autoleucel	TCR2 Therapeutics	I/II期临床	MSLN	胆管癌,卵巢癌,腹膜间皮瘤,非小细胞肺癌
neoantigen specific TCR-T cell	Alaunos Therapeutics	I/II期临床	not available	胆管癌,子宫内膜癌,胰腺癌,结直肠癌,卵巢癌,非小细胞肺癌
迈基仑赛	Otsuka,Takara Bio	I/II期临床	NY-ESO-1	滑膜肉瘤
800TCR	T-Cure BioScience,永泰生物,National Institutes of Health	I期临床	HERV-E	肾细胞癌
820TCR	T-Cure BioScience,National Institutes of Health	I期临床	KKLC1	乳腺癌,宫颈癌,胃癌,非小细胞肺癌
ADP-A2AFP	Adaptimmune Therapeutics	I期临床	AFP	肝细胞癌
ADP-A2M10	Adaptimmune Therapeutics	I期临床	MAGEA10	头颈部鳞状细胞癌,黑素瘤,尿路上皮癌,非小细胞肺癌
C-TCR055	西比曼	I期临床	AFP	肝细胞癌
CMV targeted TCR-T cells	华夏英泰	I期临床	CMV	CMV感染
CMV-TCR-T cells	解放军总医院	I期临床	CMV	CMV感染
CMV-TCR-T cells	北京大学人民医院	I期临床	CMV	CMV感染,造血干细胞移植
CRTE7A2-01	可瑞生物	I期临床	HPV E6	宫颈癌,头颈癌,肛门癌
EBV specific TCR-T cells	中山大学	I期临床	EBV	鼻咽癌
FH-TCR-T _{MSLN}	Fred Hutchinson	I期临床	MSLN	胰腺癌
FIT-001	泛恩生物	I期临床	-	肺癌,黑素瘤

资料来源:医药魔方、华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——CIK细胞

- CIK 细胞(Cytokine Induced Killer, 细胞因子诱导的杀伤细胞)**是单个核细胞在CD3单抗和多种细胞因子(包括IFN- γ 、IL-2等)的作用下培养获得的一群以CD3⁺、CD56⁺细胞为主要效应细胞的异质细胞群,既具有T细胞强大的抗肿瘤活性,又具有NK细胞的非MHC(主要组织相容性抗原)限制性肿瘤杀伤能力,又称为NKT。

CIK结构及作用机制图



CIK细胞疗法在研药物

	药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	适应症
CIK细胞疗法	Immuncell-LC	Green Cross Cell	III期临床	肝细胞癌,胰腺导管癌,胶质母细胞瘤
	CIK cells	天津市肿瘤医院	II/III期临床	肾透明细胞癌,非小细胞肺癌
	CIML NK cell	Washington University School of Medicine	II期临床	急性髓系白血病

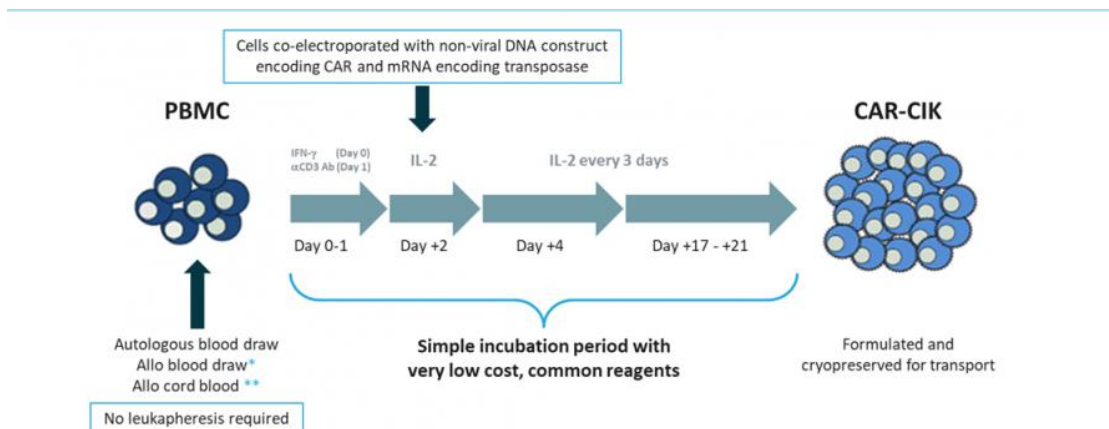
资料来源: 医药魔方、PubMed, CoImmune官网, 华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——CIK细胞

- 由于单一CIK细胞治疗治愈率和长期生存率不佳，CIK细胞联合技术不断发展，例如**DC-CIK**自体细胞免疫疗法、**CAR-CIK**疗法、**抗体联合CIK**疗法等，增强抗肿瘤效果，同时降低了毒性。

CAR-CIK细胞疗法在研药物

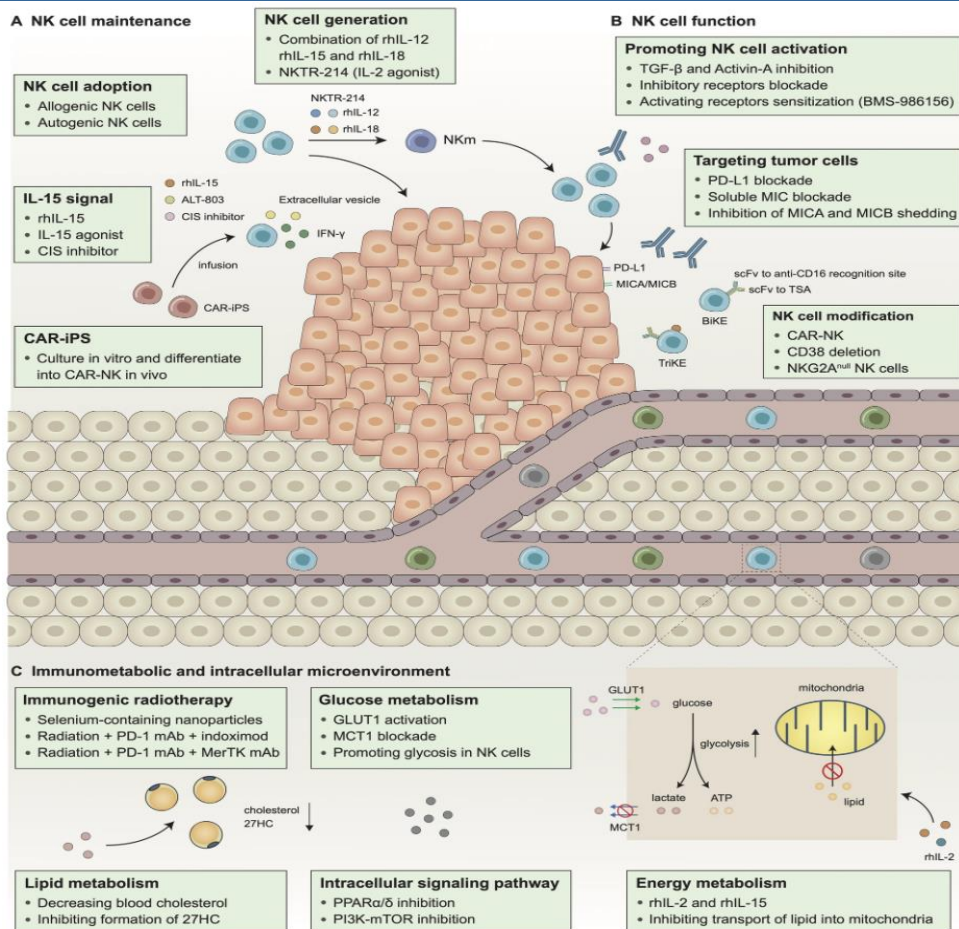
作用机制	药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
CAR-CIK	CIK-CAR.CD19	Formula Pharmaceuticals(CoImmune)	II期临床	CD19	急性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤
	CIK-CAR.CD33	Formula Pharmaceuticals(CoImmune)	临床前	CD33	急性髓系白血病
	CIK-CAR.PSMA	Formula Pharmaceuticals(CoImmune)	临床前	PSMA	实体瘤



资料来源：PubMed，CoImmune官网，华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——NK细胞

NK细胞抗肿瘤机制图



- **NK细胞即自然杀伤性细胞**，是人体免疫系统的第一道防线，与机体的抗肿瘤和免疫调节功能密切相关，能广泛识别、迅速溶解、损伤、摧毁癌细胞。
- NK细胞对肿瘤的天然杀伤活性既不需要预先由抗原改识，也不需要抗体参与，且无MHC限制。
- NK细胞通过产生大量的细胞因子，调节巨噬细胞、DC细胞、T细胞、B细胞及内皮细胞等细胞的免疫活性，释放穿孔素、颗粒酶，穿孔素在肿瘤细胞表面穿孔，然后使颗粒酶进入肿瘤细胞内诱导其凋亡等机制杀伤肿瘤细胞。

资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——NK细胞

NK细胞疗法在研药物

药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	适应症
SMT-NK	SMT bio	II/III期临床	胆道癌
CSTD002-NK	CytoSen Therapeutics(Sanofi)	II期临床	急性髓系白血病,造血干细胞移植
MG4101	GC Pharma	II期临床	肝细胞癌
Neukoplast	NantKwest(ImmunityBio)	II期临床	Merkel细胞瘤,急性髓系白血病
Vax-NK/HCC	Vaxcell Bio	II期临床	肝细胞癌
WU-NK-101	Wugen,HCW Biologics,晨泰医药	II期临床	骨髓增生异常综合征,急性髓系白血病,实体瘤
enkastim	Multimmune	II期临床	实体瘤
haNK	NantKwest(ImmunityBio)	II期临床	Merkel细胞瘤,实体瘤
AB-101	Artiva Biotherapeutics	I/II期临床	B细胞淋巴瘤
CNDO-109	Fortress Biotech	I/II期临床	急性髓系白血病
CYNK-101	Celularity	I/II期临床	胃食管交界处癌,胃癌
GAIA-102	GAIA BioMedicine,Kyushu University	I/II期临床	胰腺癌,胃癌,非小细胞肺癌
K-NK-ID101	Kiadis Pharma(Sanofi)	I/II期临床	新型冠状病毒感染
K-NK003	Kiadis Pharma(Sanofi)	I/II期临床	急性髓系白血病
KDS-1001	Kiadis Pharma(Sanofi)	I/II期临床	骨髓增生异常综合征,慢性髓系白血病,急性髓系白血病
NAM-NK	Gamida Cell,University of Minnesota	I/II期临床	多发性骨髓瘤,套细胞淋巴瘤,原发纵隔B细胞淋巴瘤,边缘区淋巴瘤,华氏巨球蛋白血症,滤泡性淋巴瘤,弥漫性大B细胞淋巴瘤

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——NK细胞

NK细胞疗法在研药物

药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	适应症
NK cell	Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology	I/II期临床	急性髓系白血病
NK cells	German Cancer Research Center	I/II期临床	急性髓系白血病
PNK-007	Sorrento Therapeutics, Celgene(Bristol-Myers Squibb), Celularity	I/II期临床	多发性骨髓瘤, 胶质母细胞瘤, 新型冠状病毒感染, 急性髓系白血病
SNK01	NKGen Biotech	I/II期临床	头颈部鳞状细胞癌, 结直肠癌, 阿尔茨海默病, 非小细胞肺癌
alloreactive NK cells	IdiPAZ	I/II期临床	白血病
haploidentical NK cells	Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology	I/II期临床	急性髓系白血病
oNKord	Glycostem	I/II期临床	多发性骨髓瘤, 急性髓系白血病
ACE1702	Acepodia, 药明巨诺	I期临床	HER2阳性乳腺癌, 胃癌
AGENT-797	MiNK Therapeutics	I期临床	多发性骨髓瘤, 新型冠状病毒感染, 实体瘤
CB-NK-TGF-betaR2-/NR3C1-	MD Anderson	I期临床	结直肠癌, 胶质母细胞瘤
COH06	City of Hope	I期临床	非小细胞肺癌
CT101a	Zeke Biotech	I期临床	急性髓系白血病
DEA-NK cells	University of Nebraska Medical Center	I期临床	髓系白血病
DVX201	Deverra Therapeutics	I期临床	骨髓增生异常综合征, 新型冠状病毒感染, 急性髓系白血病

资料来源：医药魔方、华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——NK细胞

NK细胞疗法在研药物

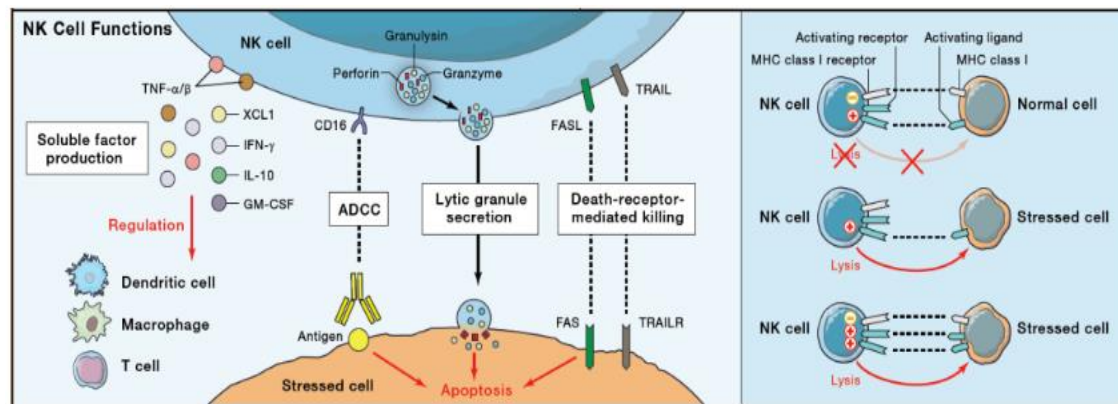
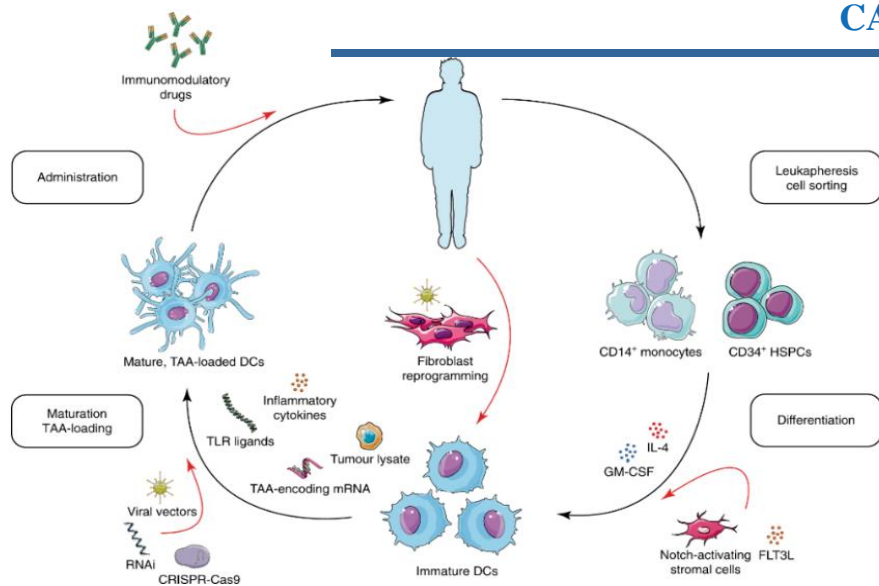
药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	适应症
FATE-NK100	Fate Therapeutics	I期临床	急性髓系白血病,实体瘤
FT500	Fate Therapeutics	I期临床	Merkel细胞瘤,小细胞肺癌,宫颈癌,肾细胞癌,MSI-H或dMMR实体瘤,HER2阳性乳腺癌,肝细胞癌,胰腺癌,黑色素瘤,结直肠癌,胃癌,头颈癌,尿路上皮癌,淋巴瘤,非小细胞肺癌
FT516	Fate Therapeutics	I期临床	输卵管癌,B细胞淋巴瘤,卵巢癌,新型冠状病毒感染,急性髓系白血病,腹膜癌
FT538	Fate Therapeutics	I期临床	多发性骨髓瘤,急性髓系白血病,实体瘤
IBR900	北京博仁医院	I期临床	淋巴瘤,肝癌
M-ceNK	ImmunityBio	I期临床	癌症
Magicell-NK	基亚生物	I期临床	结肠癌
NCR300	中盛溯源	I期临床	骨髓增生异常综合征
NK Cells	Case Comprehensive Cancer Center	I期临床	急性淋巴细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤,骨髓增生异常综合征,结直肠癌,慢性髓系白血病,霍奇金淋巴瘤,急性髓系白血病
NK cell therapy	Royan Institute	I期临床	胶质母细胞瘤
NK cells	Vall d'Hebron Institute of Oncology	I期临床	乳腺癌
NK cells	北京大学人民医院	I期临床	急性髓系白血病
natural killer cells	西安交通大学第一附属医院	I期临床	急性髓系白血病

资料来源:医药魔方、华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——CAR-NK

- **CAR-NK细胞**包括胞外、跨膜和胞内信号传导域，NK细胞通过另外两个共刺激分子，即NKG2D和CD244（2B4）增加其细胞毒性能力和细胞因子的产生。
- 相比CAR-T细胞具有更强的肿瘤特异性靶向性和细胞毒性,且NK细胞还可以通过多种受体识别各种配体来抑制癌细胞，且NK细胞在临床样本中非常丰富，适用性更强；异基因NK细胞通常不发生宿主抗移植反应（GVHD），NK细胞仅分泌少量IFN- γ 和GM-CSF，不产生启动CRS毒副作用的IL-1和IL-6，安全性较高。

CAR-NK细胞疗法作用机制图



资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——CAR-NK

NK细胞疗法在研药物

药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
PDL1.t-haNK	NantKwest(ImmunityBio)	II期临床	PDL1	三阴性乳腺癌,胃食管交界处癌,胰腺癌,头颈部鳞状细胞癌
TAK-007	Takeda Pharmaceuticals,MD Anderson	II期临床	CD19,IL-15	慢性淋巴细胞白血病,弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤
anti-EGFRvIII CAR NK Cell	National Cancer Institute (NCI)	II期临床	EGFRvIII	胶质母细胞瘤
BCMA CAR-NK 92	阿思科力	I/II期临床	BCMA	多发性骨髓瘤
CAR.5/IL15-transduced CB-NK cells	MD Anderson	I/II期临床	CD5,IL-15	T细胞急性淋巴细胞白血病,套细胞淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,外周T细胞淋巴瘤,小淋巴细胞性淋巴瘤
CAR.70/IL15-transduced CB-NK cells	MD Anderson	I/II期临床	CD70,IL-15	B细胞淋巴瘤,骨髓增生异常综合征,急性髓系白血病
Claudin6 targeting CAR-NK cells	广州医科大学附属第二医院	I/II期临床	CLDN6	子宫内膜癌,睾丸癌,卵巢癌
PCAR-119	博生吉	I/II期临床	CD19	血癌
ROBO1 CAR-NK	阿思科力	I/II期临床	ROBO1	实体瘤
anti-CD33 CAR-NK	博生吉	I/II期临床	CD33	急性髓系白血病
anti-CD7 CAR-pNK	博生吉	I/II期临床	CD7	血癌
anti-MUC1 CAR-pNK	博生吉	I/II期临床	Muc1	实体瘤
CAR-NK-CD19 Cells	北京博仁医院	I期临床	CD19	急性淋巴细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤
CAR-NK019	浙江大学医学院附属第二医院	I期临床	CD19	非霍奇金淋巴瘤

资料来源: PubMed, 华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——CAR-NK

CAR-NK在研药物概览

药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
CD19 targeted CAR-NK cells	精准生物	I期临床	CD19	非霍奇金淋巴瘤
CD19-TriCAR-SILK	天锐生物	I期临床	CD19	非霍奇金淋巴瘤
CD19.CAR-aNKT cells	Baylor College of Medicine	I期临床	CD19,IL-15	急性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,小淋巴细胞性淋巴瘤
CD19.t-haNK	NantKwest(ImmunityBio)	I期临床	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤
CMD-501	Kuur Therapeutics(Athenex),Baylor College of Medicine	I期临床	GD2,IL-15	小细胞肺癌,神经母细胞瘤
CMD-502	Kuur Therapeutics(Athenex)	I期临床	CD19,IL-15	B细胞血症
CNTY-101	Century Therapeutics	I期临床	CD19	非霍奇金淋巴瘤
FT536	Fate Therapeutics	I期临床	CD16,MICA/B,IL-15	胃食管癌,乳腺癌,胰腺癌,头颈部鳞状细胞癌,结肠癌,卵巢癌,非小细胞肺癌
FT576	Fate Therapeutics	I期临床	IL-15,CD16,BCMA	多发性骨髓瘤
FT596	Fate Therapeutics	I期临床	CD19,CD16,IL-15R	B细胞血症
HER2.taNK	NantKwest(ImmunityBio)	I期临床	HER2	胶质母细胞瘤
NKG2D Ligand Targeted CAR-NK Cells	康万达医药	I期临床	NKG2D ligand	实体瘤
NKG2D-Ligand Targeted CAR-NK Cells	浙江大学	I期临床	NKG2D ligand	结肠癌
NKG2D-Ligand Targeted CAR-NK Cells	广州医科大学附属第三医院,优凯瑞	I期临床	NKG2D ligand	实体瘤,急性髓系白血病

资料来源: PubMed, 华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——CAR-NK

CAR-NK在研药物

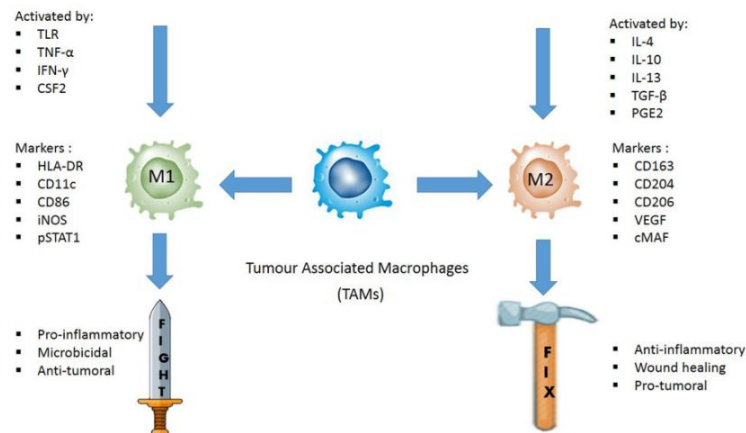
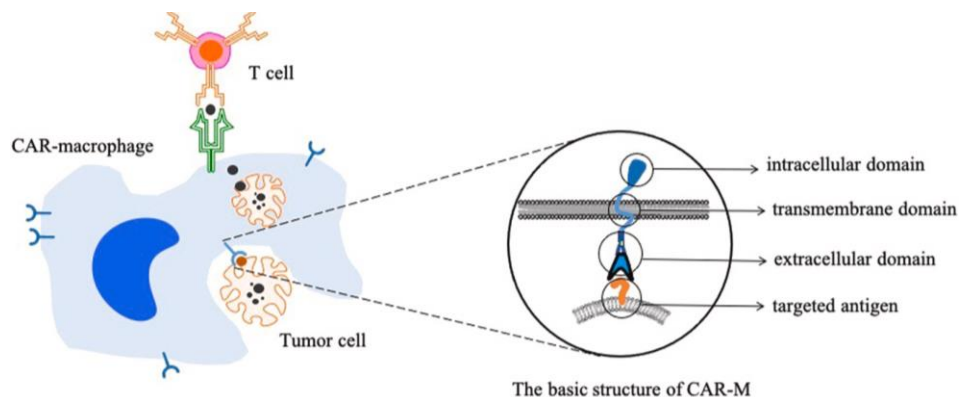
药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
CC-92328	Celgene(Bristol-Myers Squibb), Dragonfly Therapeutics	I期临床	BCMA	多发性骨髓瘤
CC-96191	Celgene(Bristol-Myers Squibb), Dragonfly Therapeutics	I期临床	not available	急性髓系白血病
NKX019	Nkarta	I期临床	CD19,IL-15	B细胞血症
NKX101	Nkarta	I期临床	NKG2D,IL-15	骨髓增生异常综合征,急性髓系白血病,肝内胆管癌
QN-019a	启函生物	I期临床	CD19	B细胞急性淋巴细胞白血病
anti-5T4 CAR-NK Cells	英百瑞	I期临床	5T4	实体瘤
anti-5T4 CAR-raNK Cells	上海市东方医院	I期临床	5T4	实体瘤
anti-BCMA CAR-NK Cells	科伦博泰,第三军医大学新桥医院	I期临床	BCMA	多发性骨髓瘤
anti-CD19 CAR NK cells	呈诺医学	I期临床	CD19	B细胞淋巴瘤
anti-CD19/CD22 CAR NK Cells	呈诺医学	I期临床	CD19,CD22	B细胞淋巴瘤
anti-CD22 CAR NK cells	呈诺医学	I期临床	CD22	B细胞淋巴瘤
anti-CD33 CAR NK cells	科伦博泰,第三军医大学新桥医院	I期临床	CD33	急性髓系白血病
anti-CD33/CLL1 CAR-NK Cells	英百瑞	I期临床	CD33,CLL-1	急性髓系白血病
anti-PSMA CAR NK cells	呈诺医学	I期临床	PSMA	去势抵抗前列腺癌
anti-mesothelin CAR NK cells	呈诺医学	I期临床	MSLN	卵巢癌

资料来源: PubMed, 华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——CAR-M

- **CAR-M细胞**由识别特定肿瘤抗原的细胞外信号传导域、跨膜区域和细胞内激活信号区域组成，通过特异性CARs修饰人巨噬细胞，以提高巨噬细胞对肿瘤的吞噬活性和抗原呈递，兼具吞噬肿瘤细胞和促进抗原提呈能力和增强T细胞杀伤的作用。
- 与CAR-T相比，CAR-M的循环时间有限，非肿瘤靶向毒性较小。
- TAM在肿瘤侵袭、转移、免疫抑制和血管生成中起着重要作用，CAR-M能降低TAM的比例，影响TAM的细胞表型。

CAR-M结构及TAM作用



资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法——CAR-M

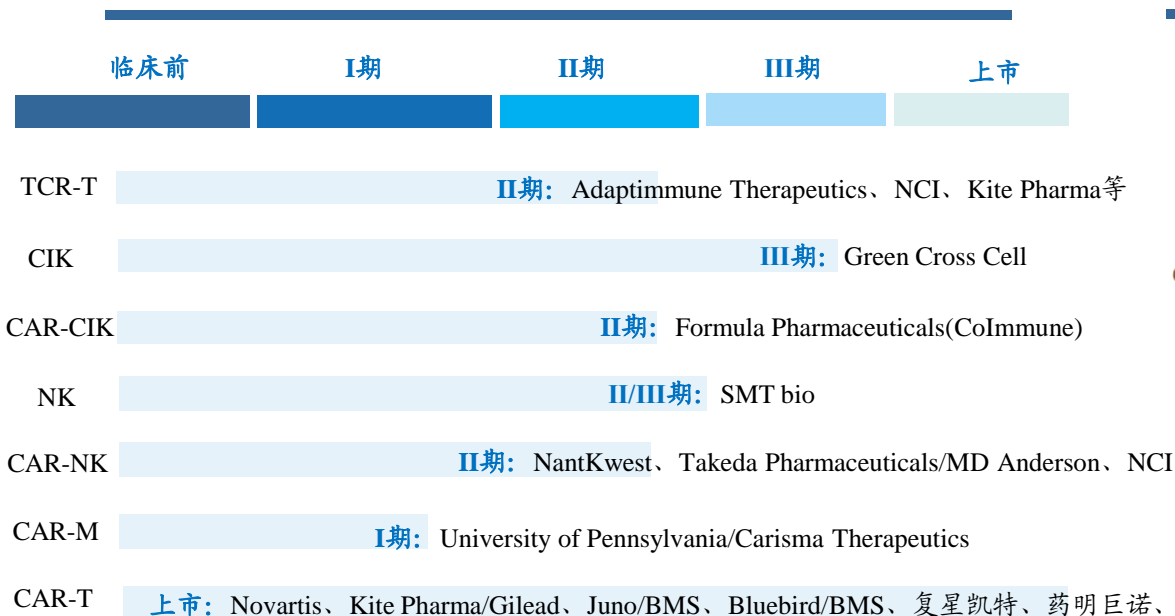
CAR-M在研药物概览

药品名称	研发机构	最高研发阶段(全球)	靶点	适应症
CT-0508	University of Pennsylvania, Carisma Therapeutics	I期临床	HER2	实体瘤
CT-0729	Carisma Therapeutics	临床前	PSMA	癌症
CT-1119	Carisma Therapeutics	临床前	MSLN	癌症
SynCAR-M	合生基因	临床前	-	肝癌

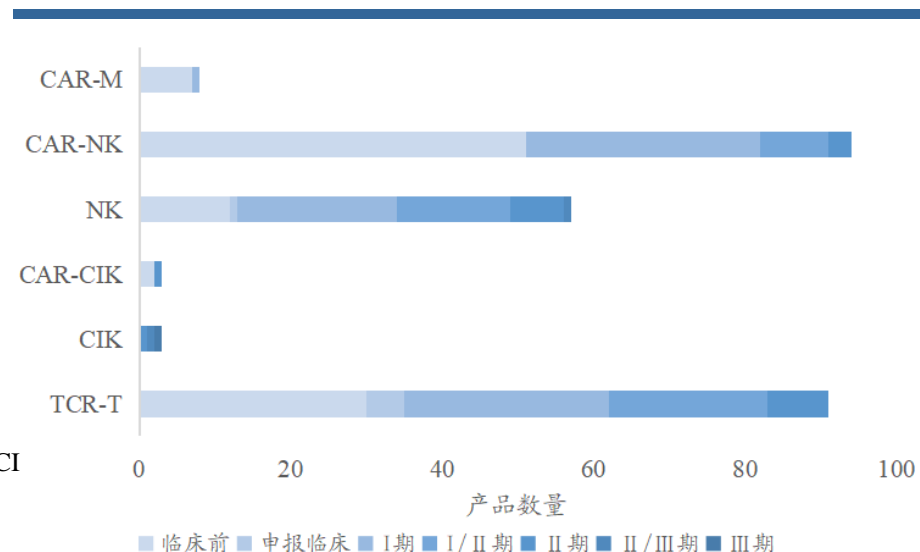
资料来源：PubMed，华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法

免疫细胞疗法研发进度



免疫细胞疗法在研产品数量



资料来源：医药魔方、PubMed、华安证券研究所

1.3 其它免疫细胞疗法比较

免疫细胞疗法优缺点

	优点	缺点
TCR-T	可以获得各类肿瘤抗原特异性受体，靶向性强；相比CAR-T，TCR-T更容易向实体瘤内部渗透；TCR-T采用完全人源化的结构不易引起机体的免疫排斥，相比于CAR-T稳定性好	CAR/TCR-T等工程化T细胞存在肿瘤微环境（TME）限制、抗原异质性、脱靶效应、扩增有限性等问题；受MHC限制；
CIK	既具有T细胞强大的抗肿瘤活性，又具有NK细胞的非MHC限制性肿瘤杀伤能力；NKT细胞易于大量生产；	CIK靶向不明，需要大量细胞杀伤癌细胞，单独使用治愈率、长期生存率不佳
NK	NK细胞回输副作用很小；无MHC限制；细胞纯度可达到90%以上；	NK细胞前期生长速率较慢，后期增殖能力提高，但细胞扩增倍数有限；对于血液瘤比较有效，但实体瘤疗效不明显；
CAR-NK	相比CAR-T细胞具有更强的肿瘤特异性靶向性和细胞毒性；安全性好，通常不发生GVHD、不产生启动CRS的IL-1和IL-6；可通过多种受体识别各种配体来抑制癌细胞；	缺乏体内持久性；其安全性也会限制NK细胞免疫治疗的效果；NK细胞归巢问题；TME抑制；NK细胞对慢病毒具有抗性，基于慢病毒的转导应用受限；
CAR-M	相比于CAR-T受TME影响较小；CAR-M具有吞噬肿瘤细胞的作用和促进抗原提呈能力和增强T细胞杀伤的作用；通过影响TAM的比例及表型以促进肿瘤治疗；CAR-M的循环时间有限，非肿瘤靶向毒性较小；	细胞数量限制，体外及体内巨噬细胞不会增殖；巨噬细胞在体内的迁移受限，通过肺部后大部分留在肝脏，不利于癌症的治疗；肿瘤微环境限制；抗原异质性限制；

资料来源：PubMed，华安证券研究所



目录 CONTENTS

01 免疫细胞疗法：在体外对免疫细胞进行改造

- 包括非特异性疗法和特异性疗法
- CAR-T细胞疗法：新型精准靶向疗法
- 其它免疫细胞疗法——TCR-T、CIK、CAR-NK、CAR-M等

02 行业前景广阔，市场潜力巨大

- 中国CAR-T市场规模预测：2030年将增至人民币289亿元
- 全球CAR-T市场规模预测：2030年预计达至218亿美元

03 CD19为重点布局靶点，血液瘤/实体瘤/通用型CAR-T稳步发展

- 常见靶点与适应症：主要布局靶点为CD19，其次为BCMA
- 血液瘤CAR-T：研发相对成熟，全球范围商业化落地
- 实体瘤CAR-T：研发热度高涨，前景开阔
- 通用型CAR-T：治疗成本低、周期短、范围广

04 生产工艺复杂，治疗成本高昂

- CAR-T生产工艺：CAR转导和CAR-T细胞扩增是关键技术壁垒
- CAR-T生产成本：产能利用率和病毒载体是两大制约因素

05 国内重点CAR-T企业介绍

- 各企业靶点、适应症、产品、技术平台、产能对比
- 药明巨诺：专注细胞免疫治疗的创新性公司
- 复星凯特：专注于肿瘤免疫细胞治疗产品的研发
- 传奇生物：跨国肿瘤细胞免疫疗法开发公司
- 科济药业：潜在同类首创CAR-T药物的研发者
- 亘喜生物：专注突破性细胞疗法的生物制药公司
- 驯鹿生物：专注细胞治疗和抗体药物的创新生物制药公司
- 北恒生物：致力于通用型CAR-T开发的创新者

06 相关标的市值情况

07 风险提示

2.1 中国CAR-T产品现状：已有两个CAR-T产品获批

- 2021年6月，复星凯特的FKC876（阿基仑赛注射液）正式获得NMPA批准，用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤，中国迎来首个上市的CAR-T治疗产品。2021年9月，药明巨诺的JWCAR029（瑞基奥仑赛注射液）获NMPA批准，成为第二款商业化CAR-T产品，同时南京传奇生物和美国强生公司合作的针对复发或难治多发性骨髓瘤的Cilta-cel已于5月向FDA提交了上市申请。诺华针对复发或难治B细胞非霍奇金淋巴瘤的产品也于2020年6月在中国进入了3期临床，加之国内其他众多细胞治疗企业已开展的临床试验，未来几年内将是中国CAR-T疗法加速发展的关键时期。

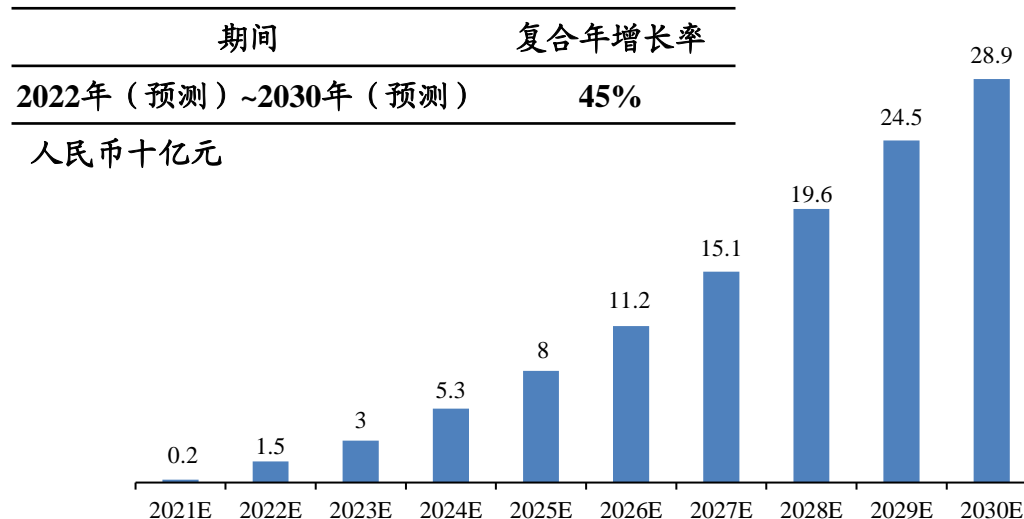
公司	产品	靶点	适应症	阶段
复星凯特	FKC876	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	获批上市
药明巨诺	JWCAR029	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	获批上市
诺华	CTL019	CD19	复发或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	临床III期
传奇&强生	Ciltacel/LCAR-B38M	BCMA	复发或难治性多发性骨髓瘤	II期临床
驯鹿医疗	CT103A	BCMA	复发或难治性多发性骨髓瘤	申请上市
合源生物	CNCT19	CD19	复发或难治性急性淋巴细胞白血病（ALL）； 复发或难治非霍奇金淋巴瘤	临床II期
恒润达生	HRAIN01	CD19	复发或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	临床II期
科济生物	CT053	BCMA	复发或难治性多发性骨髓瘤	临床II/III期
科济生物	CT041	CLDN18.2	晚期胃/食管胃结合部腺癌和胰腺癌	临床I/II期
复星凯特	FKC889	CD19	急性淋巴细胞白血病	临床II期
驯鹿医疗	CT120	CD19 x CD22	复发或难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤	临床I/II期
艺妙神州	IM19	CD19	复发或难治侵袭性非霍奇金淋巴瘤	临床I/II期

资料来源：FDA、NMPA、CDE、华安证券研究所

2.2 中国CAR-T市场规模预测：2030年将增至人民币289亿元

- 2021年6月复星凯特的阿基仑赛注射液获批上市，中国迎来首款CAR-T产品。目前我国已批准了两款CAR-T细胞疗法上市（阿基仑赛注射液（复星凯特）、瑞基奥仑赛注射液（药明巨诺））。根据Frost & Sullivan预测，2021年国内CAR-T疗法的市场规模约为人民币2亿元，未来在癌症患者增加、政策优惠、患者负担能力提高的推动下，2030年将增至人民币289亿元，2022年至2030年的复合年增长率为45.0%。

中国CAR-T细胞疗法市场的预测市场规模
(2021年(预测)至2030年(预测))



资料来源：弗若斯特沙利文、科济生物招股说明书、华安证券研究所

主要增长动力：

- 不断扩大的癌症患者群；
- 负担能力提升；
- 利好政策：IND默认许可制度；
- 具备CAR-T疗法使用资格的医院日益增多；
- 资本投资增加。

2.3全球CAR-T产品现状：已有7款上市的CAR-T疗法

- 目前全球已有7款上市的CAR-T疗法，适应症包括多发性骨髓瘤、大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、前体B淋巴细胞白血病，靶点为CD19或BCMA。产品 Kymriah 及 Yescarta 销售的快速增长（Kymriah: 由 0.06 亿美元（17 年）增长至 5.87 亿美元（21 年）；Yescarta: 由 0.07 亿美元（17 年）增长至 6.95 亿美元（21 年））。鉴于已证实 CAR-T 疗法在治疗各种血液恶性肿瘤方面的疗效，有望推动更多针对其他适应症的 CAR-T 疗法的开发，开辟新的市场机会，全球CAR-T市场规模将不断扩大。 **全球已上市/临床CAR-T疗法**

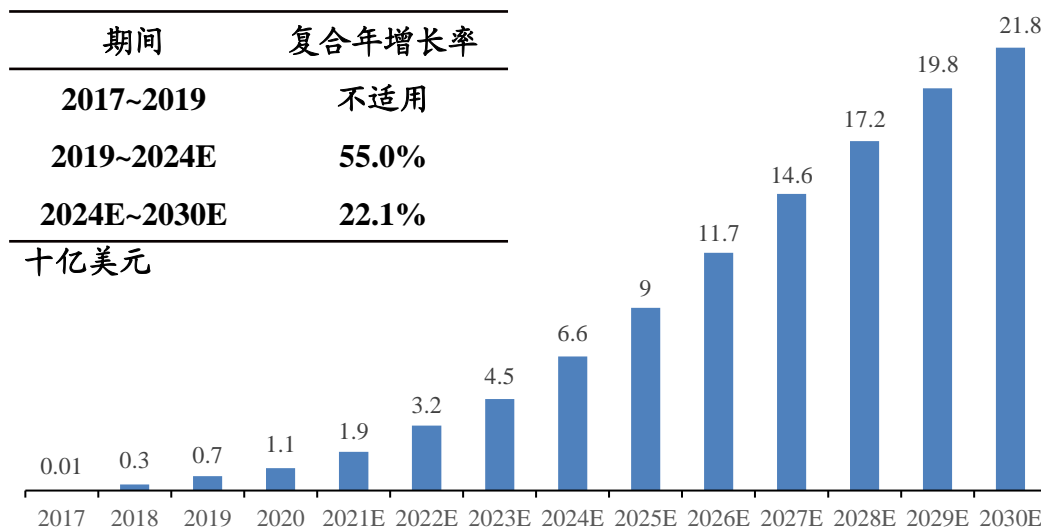
产品名称	公司	靶点	获批适应症	价格	2021年销售额 (百万美元)	上市国家/地区	首次上市时间
Kymriah	诺华	CD19	急性淋巴细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤	47.5万美元/针	587	美国、欧盟、日本	2017/08/30
Yescarta	吉利德/凯特	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤	37.3万美元/针	695	美国、日本	2017/10/18
Tecartus	吉利德/凯特	CD19	急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤	37.3万美元/针	176	美国、欧盟	2020/07/24
Breyanzi	BMS	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤	41.03万美元/针	87	美国	2021/02/05
Abecma	BMS/bluebird bio	BCMA	多发性骨髓瘤	43.79万美元/针	164	美国、欧盟	2021/03/26
阿基仑赛注射液 (Yescarta技术引进)	复星凯特	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	120万人民币/针	-	中国	2021/06/23
瑞基奥仑赛注射液	药明巨诺	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	129万元人民币/针	-	中国	2021/09/01
西达基奥仑赛注射液	传奇生物	BCMA	多发性骨髓瘤	46.5万美元/针	-	美国	2022/02/28

资料来源：FDA、NMPA、CDE、华安证券研究所

2.4 全球CAR-T市场规模预测：2030年预计达至218亿美元

- 自2017年首批两个CAR-T产品获批，全球CAR-T市场一直在迅速扩大。按销售价值计，全球CAR-T市场规模已从2017年的0.1亿美元增长到2019年的7亿美元，预计全球CAR-T细胞疗法市场的销售价值达至2024年的66亿美元，2019年至2024年的复合年增长率为55.0%。在2030年，全球CAR-T市场规模预计达至218亿美元，2024年至2030年的复合年增长率为22.1%。

全球CAR-T细胞疗法市场的预测市场规模
(2017年至2030年(预测))



主要增长动力:

- 全球癌症发病率上升;
- 适应症向实体瘤扩展;
- 安全性改善;
- 制造技术及效率改善;
- 产品认可;
- 政策利好: 全球保险制度。

资料来源: 弗若斯特沙利文分析、科济生物招股说明书、华安证券研究所



目录 CONTENTS

01 免疫细胞疗法：在体外对免疫细胞进行改造

- 包括非特异性疗法和特异性疗法
- CAR-T细胞疗法：新型精准靶向疗法
- 其它免疫细胞疗法——TCR-T、CIK、CAR-NK、CAR-M等

02 行业前景广阔，市场潜力巨大

- 中国CAR-T市场规模预测：2030年将增至人民币289亿元
- 全球CAR-T市场规模预测：2030年预计达至218亿美元

03 CD19为重点布局靶点，血液瘤/实体瘤/通用型CAR-T稳步发展

- 常见靶点与适应症：主要布局靶点为CD19，其次为BCMA
- 血液瘤CAR-T：研发相对成熟，全球范围商业化落地
- 实体瘤CAR-T：研发热度高涨，前景开阔
- 通用型CAR-T：治疗成本低、周期短、范围广

04

生产工艺复杂，治疗成本高昂

- CAR-T生产工艺：CAR转导和CAR-T细胞扩增是关键技术壁垒
- CAR-T生产成本：产能利用率和病毒载体是两大制约因素

05

国内重点CAR-T企业介绍

- 各企业靶点、适应症、产品、技术平台、产能对比
- 药明巨诺：专注细胞免疫治疗的创新性公司
- 复星凯特：专注于肿瘤免疫细胞治疗产品的研发
- 传奇生物：跨国肿瘤细胞免疫疗法开发公司
- 科济药业：潜在同类首创CAR-T药物的研发者
- 亘喜生物：专注突破性细胞疗法的生物制药公司
- 驯鹿生物：专注细胞治疗和抗体药物的创新生物制药公司
- 北恒生物：致力于通用型CAR-T开发的创新者

06

相关标的市值情况

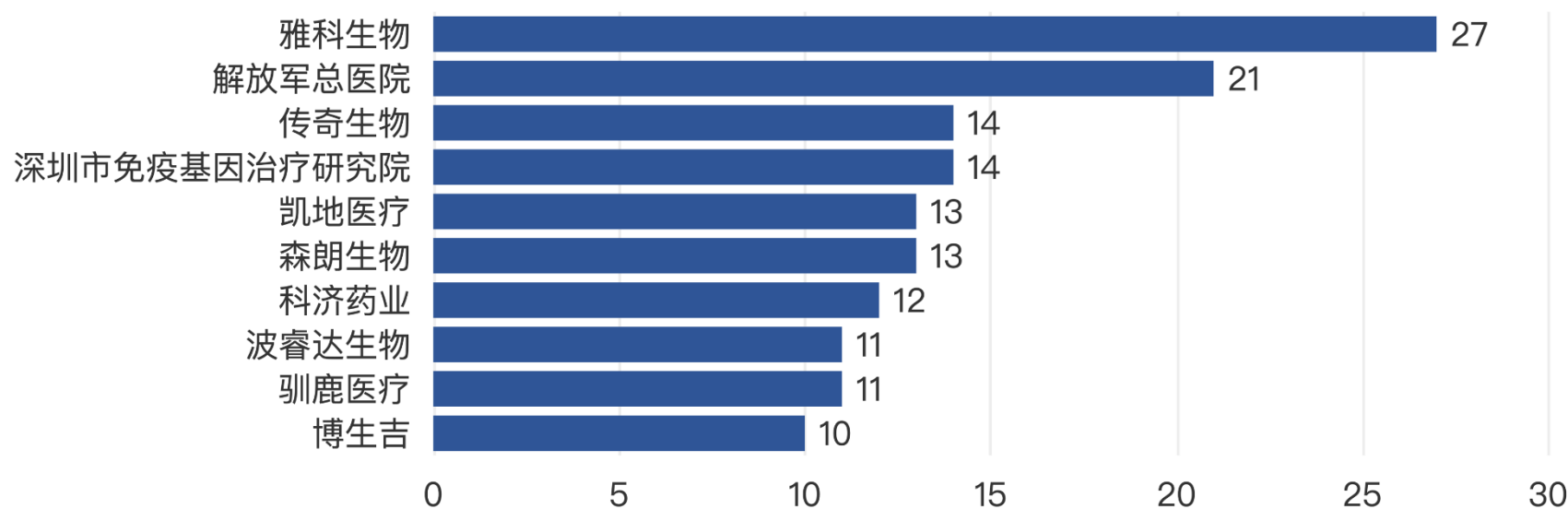
07

风险提示

3.1 常见靶点与适应症：众多公司涌入CAR-T赛道

迅速扩大的CAR-T市场吸引了众多公司纷纷加入CAR-T赛道。除了国内已经上市的阿基仑赛和瑞基奥仑赛，还有多款CAR-T疗法正在研发当中。其中，诺华的Kymriah在国内已经进入三期临床，合源生物、传奇生物、科济生物等企业也进入了临床中期。

中国不同公司在研CAR-T数量（20220723更新）

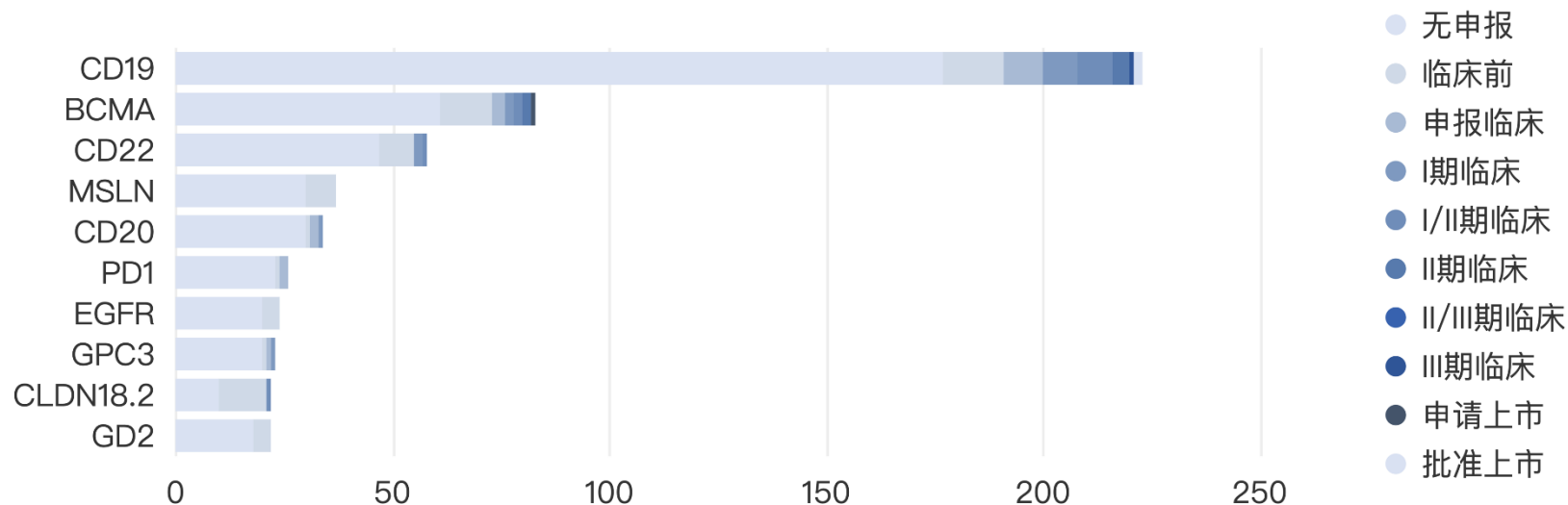


资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.1 常见靶点与适应症：主要布局靶点为CD19，其次为BCMA

大部分应用的CAR-T靶点都是肿瘤抗原靶点。肿瘤相关抗原可分为几种不同类型：免疫细胞的抗原通常与其抗原分化簇（CD）分型有关，包括CD19、CD20、CD22、CD269（BCMA）等；参与生长和分化信号的抗原，包括癌胚抗原（CEA）、表皮生长因子受体（EGFR、HER2）、酪氨酸激酶受体（EPHA2）等；参与肿瘤血管生成的抗原，包括血管内皮生长因子（VEGF）、VEGF受体（VEGFR）等；肿瘤支撑结构的肿瘤间质和细胞外基质抗原，包括纤维细胞激活蛋白（FAP）、tenascin蛋白等。目前在研靶点主要布局在CD19上，其次为BCMA。此外，新潮之下的双靶点CAR-T疗法也成企业竞相追捧的“黄金赛道”。

中国在研CAR-T研究靶点（20220723更新）



资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.2 血液瘤CAR-T: 研发相对成熟, 全球范围商业化落地

CAR-T产品在血液肿瘤中应用广泛, 目前全球共上市8款CAR-T产品, 针对的适应症均为血液肿瘤。在这8款CAR-T产品中, 除了Abecma和西达基奥伦赛注射液以BCMA为靶点, 其他6款CAR-T产品均以CD19作为靶点。

全球已上市CAR-T产品基本信息

产品名称	公司	靶点	获批适应症	ORR	CR	价格	2021年销售额 (百万美元)	上市国家/ 地区	首次上市 时间
Kymriah	诺华	CD19	急性淋巴细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤	50%、83%	32%、63%	47.5万美元/针	587	美国、欧盟、日本	2017/08/30
Yescarta	吉利德/凯特	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤	72%、91%	51%、60%	37.3万美元/针	695	美国、日本	2017/10/18
Tecartus	吉利德/凯特	CD19	急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤	65%、87%	52%、62%	37.3万美元/针	176	美国、欧盟	2020/07/24
Breyanzi	BMS	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤	73%	54%	41.03万美元/针	87	美国	2021/02/05
Abecma	BMS/bluebird bio	BCMA	多发性骨髓瘤	72%	29%	43.79万美元/针	164	美国、欧盟	2021/03/26
阿基仑赛注射液 (Yescarta 技术引进)	复星凯特	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	72%	51%	120万人民币/针	-	中国	2021/06/23
瑞基奥仑赛注射液	药明巨诺	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	78%	52%	129万元人民币/针	-	中国	2021/09/01
西达基奥仑赛注射液	传奇生物	BCMA	多发性骨髓瘤	97.9%	78.4%	46.5万美元/针	-	美国	2022/02/28

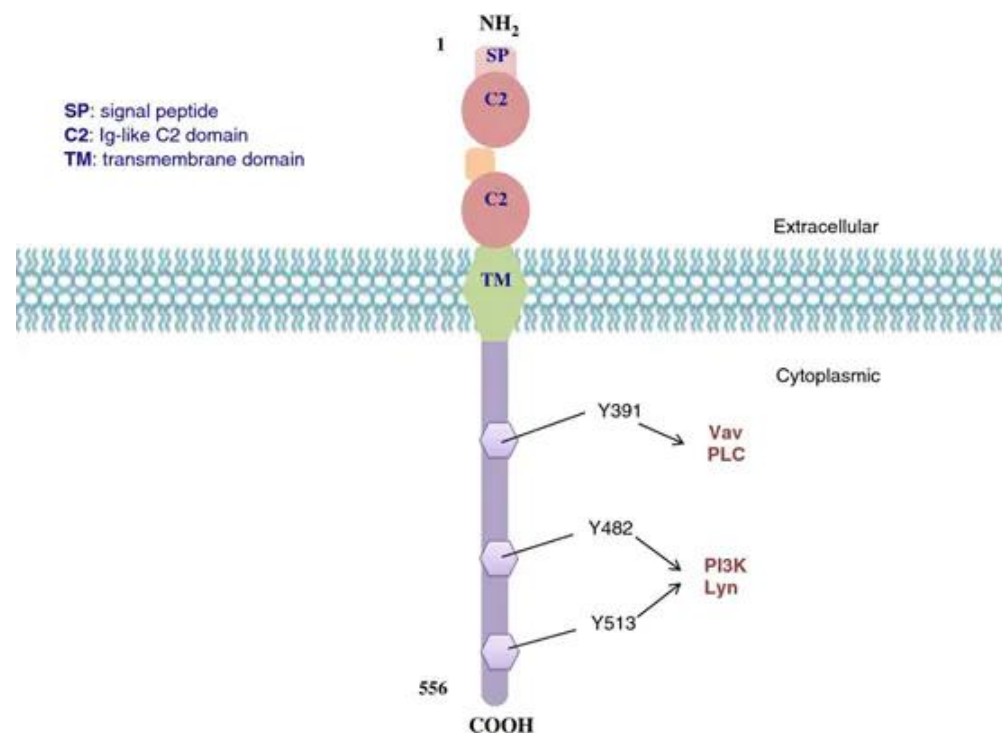
注: 截至2022年6月30日, 传奇生物CART生产贸易净销售额约2400万美元

资料来源: 医药魔方, 华安证券研究所

3.2 血液瘤CAR-T靶点——抗原分化簇（CD）分型

CD19是CAR-T疗法中最热门也是最成功的靶点。该靶点广泛表达在多种B细胞恶性肿瘤细胞表面，在正常B细胞、滤泡性树突状细胞表面也有表达，而在其他组织和血液细胞没有表达，血液中也未曾检测到CD19可溶性蛋白的存在。因此它被认为是CAR-T治疗B细胞肿瘤的理想靶点。

CD19分子结构



资料来源：Pubmed, 华安证券研究所

3.2 血液瘤CAR-T靶点——抗原分化簇（CD）分型

除了已经上市的复星凯特和药明巨诺，目前国内其他处于临床研究阶段的CAR-T产品也大多围绕CD19靶点展开。国内已经有数十家企业拿到了CD19 CAR-T的临床批件，其中复星凯特和药明巨诺处于第一梯队，已在上市审批流程中，第二梯队包括合源生物、艺妙神州、科济生物、银河生物、恒润达生、博生吉安科等也相继进入I/II期临床。

处于临床研究的CD19 CAR-T（中国）

药品名称	（联合）研发机构	适应症	最高研发阶段（中国）	最高研发阶段（全球）
抗人CD19 T细胞	恒润达生	急性淋巴细胞白血病,原发纵隔B细胞淋巴瘤,弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤; B细胞急性淋巴细胞白血病,B细胞淋巴瘤	II期临床	II期临床
MC-1-50	精准生物	B细胞急性淋巴细胞白血病,套细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,弥漫性大B细胞淋巴瘤	II期临床	II期临床
赫基仑赛	合源生物	急性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤	II期临床	II期临床
KTE-X19	复星凯特	套细胞淋巴瘤,急性淋巴细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病	II期临床	批准上市
GC019F	亘喜生物	B细胞急性淋巴细胞白血病	I/II期临床	I/II期临床
IM19	艺妙神州,先声药业,先博生物	急性淋巴细胞白血病,套细胞淋巴瘤,原发纵隔B细胞淋巴瘤,弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤; B细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤	I/II期临床	I/II期临床
BZ019	上海细胞治疗集团	弥漫性大B细胞淋巴瘤; B细胞淋巴瘤	I/II期临床	I/II期临床
ICT19G1	斯丹赛	侵袭性非霍奇金淋巴瘤,胰腺癌,白血病	I/II期临床	I/II期临床
CT032	科济药业,仁济医院	弥漫性大B细胞淋巴瘤	I/II期临床	I/II期临床
因诺卡替-19细胞	因诺免疫	B细胞血癌	I/II期临床	I/II期临床
GC007G	亘喜生物	B细胞急性淋巴细胞白血病	I/II期临床	I/II期临床
SENL-B19	森朗生物	急性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤; B细胞急性淋巴细胞白血病	I期临床	I/II期临床
CAR-T-19	永泰生物	B细胞急性淋巴细胞白血病,B细胞淋巴瘤	I期临床	I期临床
MBC19	马力诺生物,银河生物	B细胞淋巴瘤	I期临床	I期临床
GB5005	吉凯基因	急性淋巴细胞白血病,慢性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤,系统性红斑狼疮; B细胞急性淋巴细胞白血病,B细胞淋巴瘤	I期临床	I/II期临床
HD CD19 CAR-T细胞	华道生物	B细胞急性淋巴细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤	I期临床	I期临床

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.2 血液瘤CAR-T靶点——抗原分化簇（CD）分型

除CD19外，CD类中也不乏其他治疗B细胞恶性肿瘤的热门靶点。CD22是唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素（Siglecs）家族成员之一，也是B细胞表面抑制性辅助受体之一。其主要表达于成熟B细胞和大多数B细胞源性肿瘤。CD20是一种B淋巴细胞限制性分化抗原，为疏水性跨膜蛋白，与调节B细胞活化增殖有关。它存在于90%的B细胞淋巴瘤中，是B细胞非霍奇金淋巴瘤（B-NHL）治疗的理想靶点，有研究证明抗CD20抗体药物对B-NHL有显著的临床疗效。

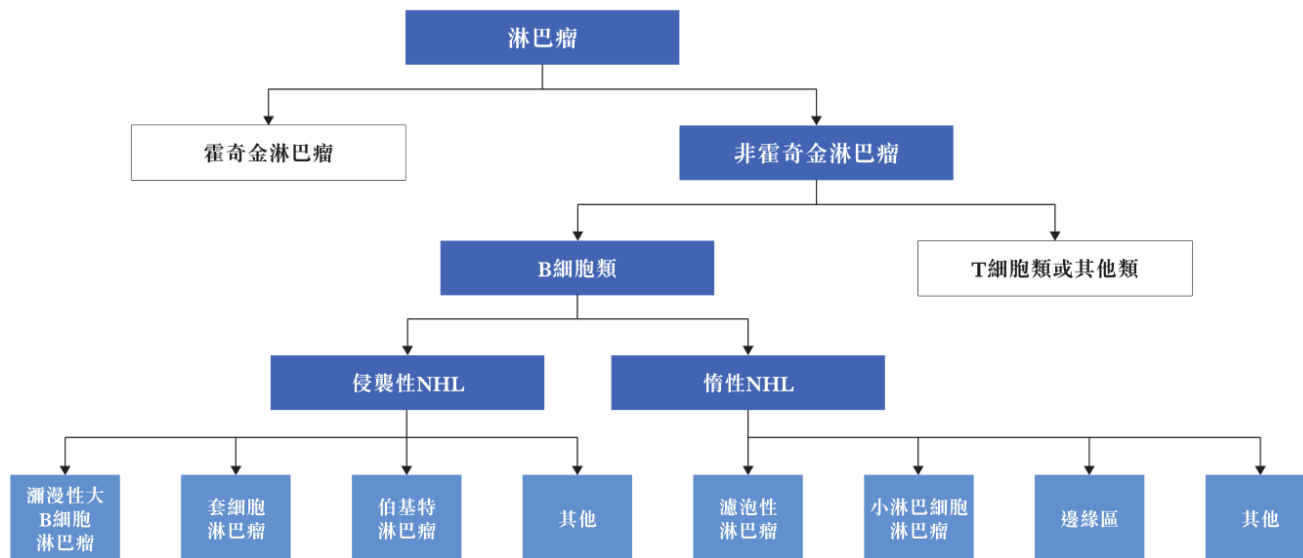
处于临床研究的CD类其他 CAR-T（中国）

药品名称	（联合）研发机构	靶点	适应症	最高研发阶段（中国）	最高研发阶段（全球）
CT120	驯鹿医疗	CD19, CD22	B细胞白血病,非霍奇金淋巴瘤	I/II期临床	I/II期临床
CTA101	北恒生物	CD19, CD22	B细胞急性淋巴细胞白血病,弥漫性大B细胞淋巴瘤	I期临床	I期临床
抗人CD19/CD22 T细胞	恒润达生	CD19, CD22	急性淋巴细胞白血病; B细胞急性淋巴细胞白血病	I期临床	I期临床
白介素6表达功能沉默的靶向CD19自体基因编辑T细胞	优卡迪	CD19, IL-6	B细胞急性淋巴细胞白血病	I期临床	I期临床
LY007	隆耀生物	CD20	弥漫性大B细胞淋巴瘤	I期临床	I期临床
免疫检测点敲减的Anti-CD30 CAR-T	波睿达生物	CD30	淋巴瘤; 血癌	I期临床	II期临床
PA3-17	博生吉	CD7	急性淋巴细胞白血病; 血癌	I期临床	I期临床
BG1805	百暨基因	CLL-1	急性髓系白血病	I期临床	I期临床

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.2 血液瘤CAR-T适应症——淋巴瘤

淋巴瘤分类



淋巴瘤是涉及免疫系统淋巴细胞的血液学癌症，大致可被分为非霍奇金淋巴瘤(NHL)及霍奇金淋巴瘤(HL)。NHL由淋巴组织引起的异质性恶性肿瘤组成,约占淋巴瘤病例的90%。

根据癌细胞的来源,NHL可以分为B细胞、T细胞或其他类型的淋巴瘤。B细胞淋巴瘤病例约占NHL亚型的85%，由B细胞于成熟或分化不同阶段出现的各类不同疾病面形成。B细胞淋巴瘤亦分为侵袭性NHL(如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、伯基特淋巴瘤(BL))、惰性NHL(如小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)及边缘区淋巴瘤(MZL)。

资料来源：药明巨诺招股书，华安证券研究所

3.2 血液瘤CAR-T适应症——淋巴瘤

根据弗若斯特沙利文的资料，2019年中国NHL的患病人数达到48.55万，2015年至2019年的复合年增长率为5.4%。预计2024年中国NHL的患病人数将增至约61.09万，2019年至2024年的复合年增长率将为4.7%，至2030年会进一步增至约73.00万名患者，2024年至2030年的复合年增长率将为3.0%。

中国NHL亚型患病人数（2015-2030E）



资料来源：药明巨诺招股书，华安证券研究所

3.2 血液瘤CD19 CAR-T: 复星凯特的阿基仑赛注射液

阿基仑赛注射液是复星凯特通过从美国Kite引进Yescarta 进行技术转移，并获授权在中国进行本地化生产。2021年6月22日阿基仑赛注射液（商品名：奕凯达®）正式获得国家药监局批准上市，成为中国首个获批上市的细胞治疗类产品，用于治疗既往接受二线或以上系统治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者。

填补国内空白：CDE和NMPA从0到1建立了CAR-T细胞免疫治疗药物的审批标准。严格但快速的审批使阿基仑赛注射液尽快惠及患者，填补了我国细胞治疗药物的空白；**疗效准确，安全可控：**ZUMA-1研究表明，患者有望获得深度持久缓解和长期生存效益，总缓解率为83%，完全缓解率为58%，4年总生存率为44.2%；**国际质量可靠：**阿基仑赛注射液来自符合国际标准化的CAR-T治疗模式，无论是生产质量控制、临床标准还是过程管理，整个系统已成为行业基准，一方面保证了患者治疗的可靠性，另一方面也促进了我国CAR-T细胞治疗领域的快速发展。

阿基仑赛疗效数据

	ZUMA-1 (治疗复发/难治性LBCL患者)	ZUMA-7 (二线治疗复发/难治性LBCL)	ZUMA-5 (三线及以上治疗复发/难治性惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)患者)	ZUMA-12 (一线治疗高危LBCL患者)
样本量 (N)	111	359	146	39
中位随访时间	51.1m	24.9m	17.5m	15.9m
ORR	82%	83%	92%	89%
CR	58%	65%	76%	78%
mOS/OS率	25.8m	未到达	93%	未到达
mPFS/PFS率	/	/	74%	未到达
mDOR/DOR率	/	/	72%	未到达
≥3级CRS	/	6%	7%	8%
≥3级神经毒性	/	21%	19%	23%

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.2 血液瘤CD19 CAR-T: 药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液

瑞基奥仑赛注射液是药明巨诺在巨诺医疗（一家百时美施贵宝的公司）的CAR-T细胞工艺平台的基础上，自主开发的一款靶向CD19的自体CAR-T细胞免疫治疗产品。已于2021年9月被中国国家药品监督管理局批准用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大B细胞淋巴瘤（r/r LBCL），成为中国首个获批为1类生物制品的CAR-T产品。

“量身定制”，打造“属于”国人的CAR-T产品：瑞基奥仑赛注射液虽以美国JUNO公司JCAR017工艺平台为基础，但进行了结构优化；上市研究RELIANCE也为目前中国最大规模的CAR-T产品研究；“攻坚克难”，为R/R LBCL患者带来新治疗选择：R/R LBCL终迎三线及以上标准疗法，瑞基奥仑赛注射液或能成为守住R/R LBCL继续进展的最后关口；“稳控长效”，快速缓解持续获益：瑞基奥仑赛注射液使得R/R LBCL首次达到CR的中位时间不到一个月，并且1年总生存（OS）率超过70%，打破了R/R LBCL生存时间短的“禁锢”；“轻松治疗”，安全性佳：瑞基奥仑赛注射液3级及以上CRS和NT发生率分别为5.1%和3.4%，未发生药物相关性死亡事件。

瑞基奥仑赛疗效数据

既往接受多线（≥2线）治疗的中国成人R/R LBCL患者中的临床疗效和安全性	
ORR	76%
CR	52%
中位缓解持续时间	8m
OS	超70%
安全性	
3级及以上细胞因子风暴（CRS）和神经毒性（NT）发生率仅为5.1%和3.4%	

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.2 血液瘤CD19 CAR-T: 面临的困难及策略

从临床数据的角度, 已上市的CD19 CAR-T细胞疗法疗效均十分优异, 普遍超过70%的ORR数据给予血液肿瘤晚期患者新的治疗。但同时CD19 CAR-T也存在劣势, CAR-T产品价格高昂, 成本回收遥遥无期。CAR-T产品是目前价格最昂贵的药物之一, 高昂的价格大大削弱了药物的可及性。这也导致CAR-T产品商业化之路并不顺利。几款上市的CD19 CAR-T细胞产品均为自体CAR-T产品, 制备周期较长, 过长的制备周期令部分患者在等待中遗憾离世。

在全球CD19 CAR-T产品相继上市的背景下, 国内也掀起了针对CD19 CAR-T的研发浪潮, 药明巨诺、亘喜生物等制药企业纷纷布局这一靶点。但是, 过多玩家的涌入导致这一赛道十分拥挤。国内以CD19为靶点的CAR-T研发同质化现象日益明显。未来, 这一赛道是否会通过医保、价格战以争夺市场, 值得持续关注。

CD19CAR-T价格对比

药物名称	金额
阿基仑赛注射液	120万元
瑞基奥伦赛注射液	129万元
Kymriah	47.5万美元
Yescarta	37.3万美元
Tecartus	37.3万美元
Breyanzi	41.303万美元
Abecma	41.95万美元

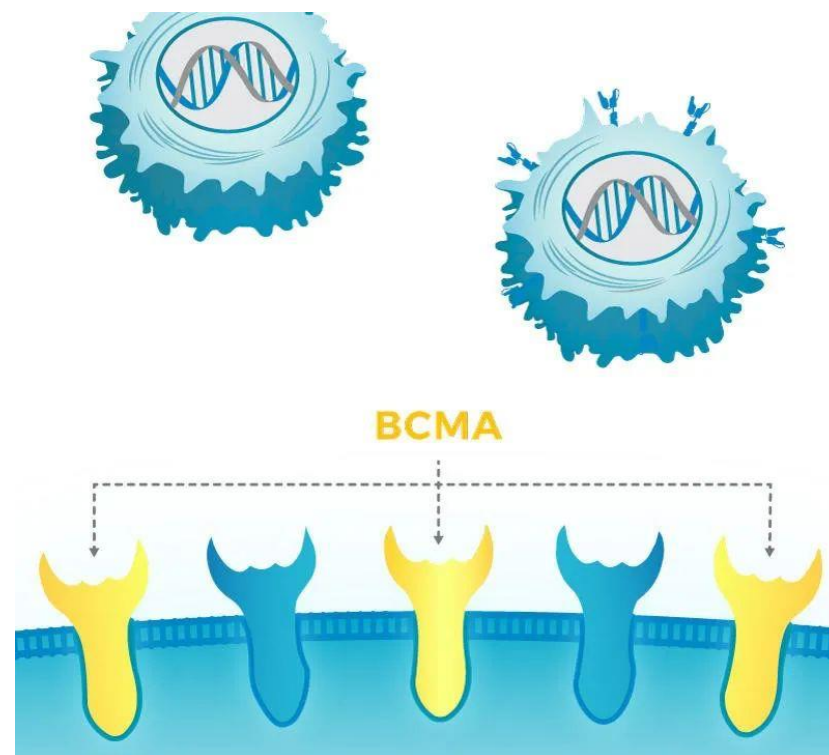
资料来源: Pubmed, 华安证券研究所

3.2 血液瘤CAR-T靶点——BCMA

BCMA的全称是B细胞成熟抗原，属于肿瘤坏死因子受体家族，主要在终末分化的B细胞表面表达，这样的特质使它成为了部分血液系统肿瘤的治疗中非常有潜力的新靶点。尤其在部分多发性骨髓瘤患者的癌细胞上，BCMA存在高表达。

资料来源：Pubmed, 华安证券研究所

BCMA作用机制



3.2 血液瘤CAR-T靶点——BCMA

目前全球2款BCMA CAR-T获批上市（BMS/bluebird bio的Abecma和传奇生物的西达基奥伦赛注射液）。目前国内尚没有BCMA靶向CAR-T疗法获批上市，伊基仑赛注射液率先报产，预计有望成为国内获批的首款BCMA靶向CAR-T疗法。此外，国内还有多款在研BCMA靶向CAR-T疗法，如科济生物的CT053、亘喜生物的GC012、西比曼生物的C-CAR008。其中CT053进展较快，被开发用于治疗R/R MM，已完成在中国进行的关键II期试验患者入组，于今年上半年在国内递交NDA。针对R/R MM，该药被FDA授予治疗R/R MM的再生医学先进疗法（RMAT）资格，被CDE纳入突破性治疗药物品种。

处于临床研究的BCMA CAR-T（中国）

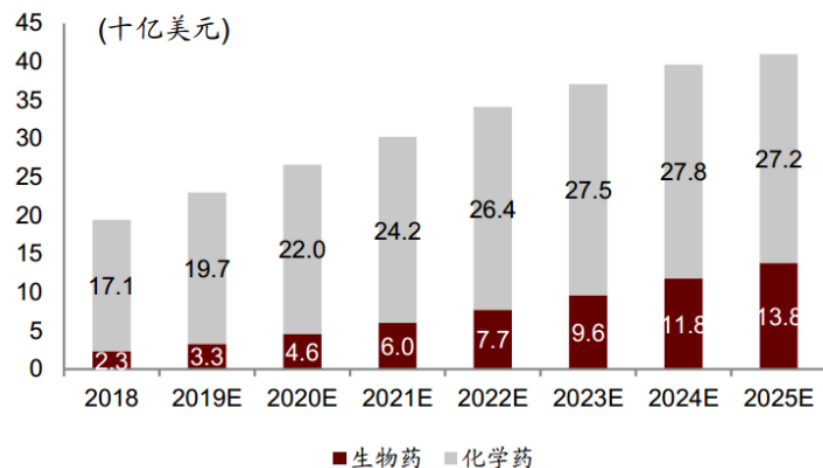
药品名称	（联合）研发机构	适应症	最高研发阶段（中国）	最高研发阶段（全球）
伊基仑赛	驯鹿医疗, Sana Biotechnology, 信达生物	多发性骨髓瘤, 视神经脊髓炎	申请上市	申请上市
HDS269B	恒润达生	多发性骨髓瘤	II期临床	II期临床
C-CAR088	西比曼, 陆道培医疗	多发性骨髓瘤	I/II期临床	I/II期临床
CT053	科济药业, inno.N	多发性骨髓瘤	I/II期临床	II期临床
BCMA CAR-T	先声药业, 先博生物, 河南省肿瘤医院, 普瑞金	多发性骨髓瘤	I期临床	I/II期临床

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.2 血液瘤CAR-T适应症——多发性骨髓瘤

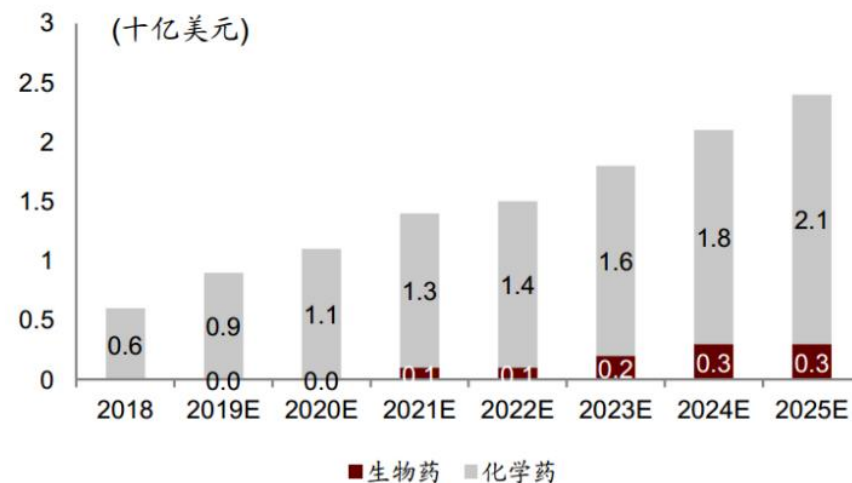
多发性骨髓瘤（MM, Multiple Myeloma）是血液学第二大恶性肿瘤，起源于骨髓造血组织的浆细胞恶性增殖，最终导致器官或组织损伤，主要临床表现包括骨骼系统损害、肾脏损害及血液系统损害。该疾病通常发生在老年人中，随着中国人口老龄日渐严重，多发性骨髓瘤患者人数于2024年预计将增至16.72万人，并于2030年将进一步增长至26.63万人。从市场规模上看，2018年，中国多发性骨髓瘤相关治疗药物的市场规模达到了6亿美元，同年全球多发性骨髓瘤相关治疗药物的市场规模合计约171亿美元。弗若斯特沙利文预计，中国多发性骨髓瘤相关治疗药物的市场规模到2025年有望进一步增长至24亿元。

全球多发性骨髓瘤疗法的历史和预测市场规模



资料来源：ACRO Biosystems，华安证券研究所

中国多发性骨髓瘤疗法的历史和预测市场规模



资料来源：ACRO Biosystems，华安证券研究所

3.2 血液瘤BCMA CAR-T: 驯鹿医疗的伊基仑赛注射液

伊基仑赛注射液是由驯鹿生物和信达生物制药联合开发的一种针对B细胞成熟抗原（BCMA）的CAR-T细胞疗法，用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。2022年6月，伊基仑赛注射液治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的新药上市申请获国家药品监督管理局正式受理。除多发性骨髓瘤外，NMPA已正式受理伊基仑赛注射液新增扩展适应症抗体介导的视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）的临床试验申请（IND）。

伊基仑赛注射液拥有优异且可控的安全性：79例受试者中，94.9%（75/79）受试者发生细胞因子释放综合征（CRS），均为1~2级CRS，无3级及以上CRS；

伊基仑赛注射液拥有卓越且持久的有效性：79例受试者中，客观缓解率（ORR）为94.9%（75/79）。伊基仑赛注射液对合并髓外多发性骨髓瘤受试者亦展现了良好的疗效，10例合并髓外多发性骨髓瘤受试者的ORR为100%（10/10），CR/sCR为90.0%（9/10）。92.4%（73/79）的受试者达到MRD阴性，其中所有CR/sCR受试者均达到MRD阴性，MRD阴性的中位持续时间尚未达到；

此外，伊基仑赛注射液对于既往接受CAR-T治疗后复发的受试者仍然有良好的疗效；伊基仑赛注射液在体内良好扩增且持久存续，具有较低的免疫原性。

伊基仑赛疗效数据

伊基仑赛注射液治疗复发/难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）的1/2期注册临床研究在14个临床研究中心的更新临床数据

ORR	94.9%
CR	68.4%
中位随访时间	9m
安全性	
无3级及以上CRS，仅2.5%受试者出现ICANS，其中1级和2级各1例；所有受试者的CRS和ICANS均得到缓解	

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.2 血液瘤BCMA CAR-T: 科济药业的CT053

CT053是科济药业开发的用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤的全人抗自体BCMA CAR-T细胞候选产品，已完成在中国进行的关键II期试验的患者入组，并已开始北美进行关键2期临床试验。公司计划于2022年向中国国家药监局及于2023年向美国FDA提交上市批准的监管申请。

已有临床试验数据均展现出CT053良好的安全性与有效性（总体ORR达92.1%，无3级或3级以上CRS和治疗相关死亡）。经与美国FDA沟通，公司将CT053的门诊给药加入美国临床研究中。公司于2022年上半年向国家药监局提交NDA，并计划于2023年向美国FDA提交BLA。此外，公司还计划开展其他临床试验用于开发CT053作为多发性骨髓瘤的早期治疗方法。

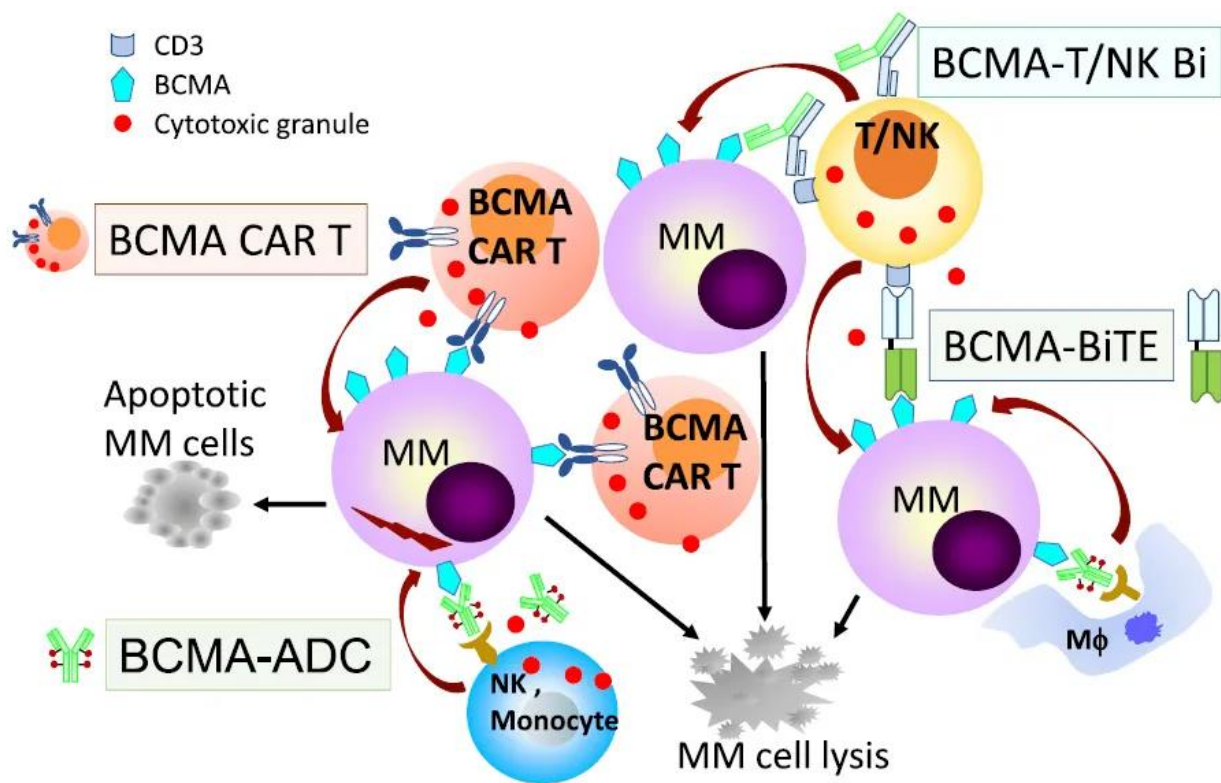
CT053临床试验数据汇总

	中国IIT研究	中国I/II期 (LUMMICAR-1研究)	北美Ib/2期 (LUMMICAR-2研究)
样本量 (N)	24	14	27
患者人群	41.7%EMD+57.1%高危	14.2%EMD+50%高危	/
中位随访时间, 月	15.0	13.6	/
ORR, n(%)	21 (87.5%)	14(100%)	26(96.3%)
sCR/CR, n(%)	19(79.2%)	11(78.6%)	/
mPFS, 月	18.8	未到达	未到达
mDOR, 月	21.8	未到达	未到达
≥3级CRS	0	0	0
≥3级神经毒性	1/24(4.2%)	0	1/27(3.7%)
治疗相关死亡	0	0	0

资料来源: 医药魔方, 华安证券研究所

3.2 血液瘤BCMA CAR-T: 面临的困难及策略

基于BCMA的多发性骨髓瘤治疗策略



随着CAR-T免疫疗法的发展，抗BCMA CAR-T细胞疗法近年来在治疗MM和RRMM方面取得了很大进展。但抗BCMA CAR-T疗法面临诸多挑战。首先，如果患者肾功能受损不全，则CAR-T治疗的应用会严重受限。其次，副作用会降低患者的寿命和质量。第三，抗BCMA CAR-T细胞的成本和耗时的生产将限制其广泛使用。

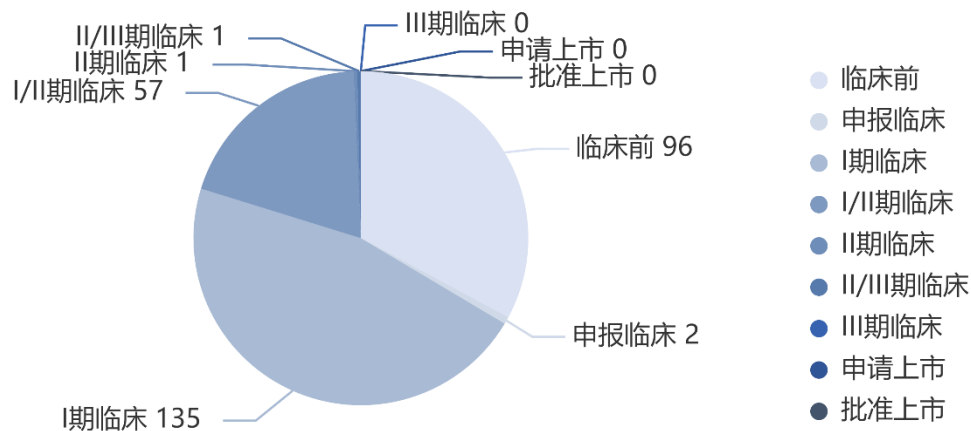
因此，需要优化抗BCMA CAR-T疗法来解决上述问题，例如双特异性CAR疗法、复合CAR疗法、CAR联合疗法以及其他抗BCMA CAR-T产品。然而，这些疗法在增加有效性的同时也可能会增加靶向肿瘤外的毒性，综合来看使用这些疗法的最重要标准是患者自身的状况。

资料来源: Frontiers in immunology, 华安证券研究所

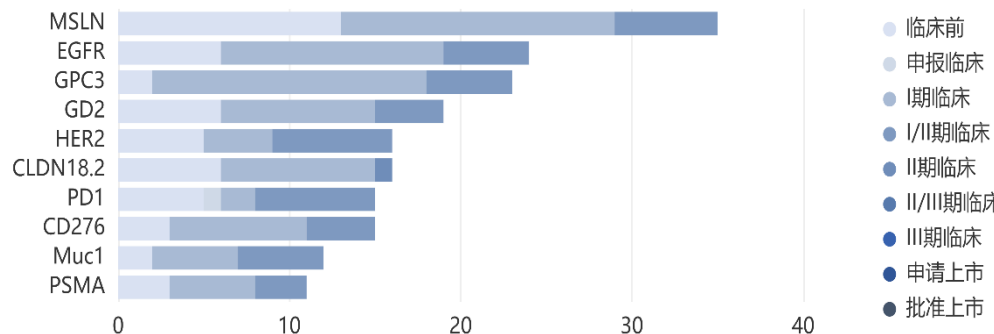
3.3 实体瘤CAR-T: 研发热度高涨, 前景开阔

CAR-T细胞疗法在血液瘤患者中产生了极好的早期至中期结果, 因此, 研究者们将目光投向了目标人群更大的实体瘤患者。目前全球进行的临床试验中, 有**40**多项针对实体瘤的临床研究。其中较热门的靶点有间皮素 (MSLN)、表皮生长因子受体 (EGFR)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3)、人表皮生长因子受体 (HER2)、和CLDN18.2等。

实体瘤CAR-T临床试验



实体瘤CAR-T在研靶点

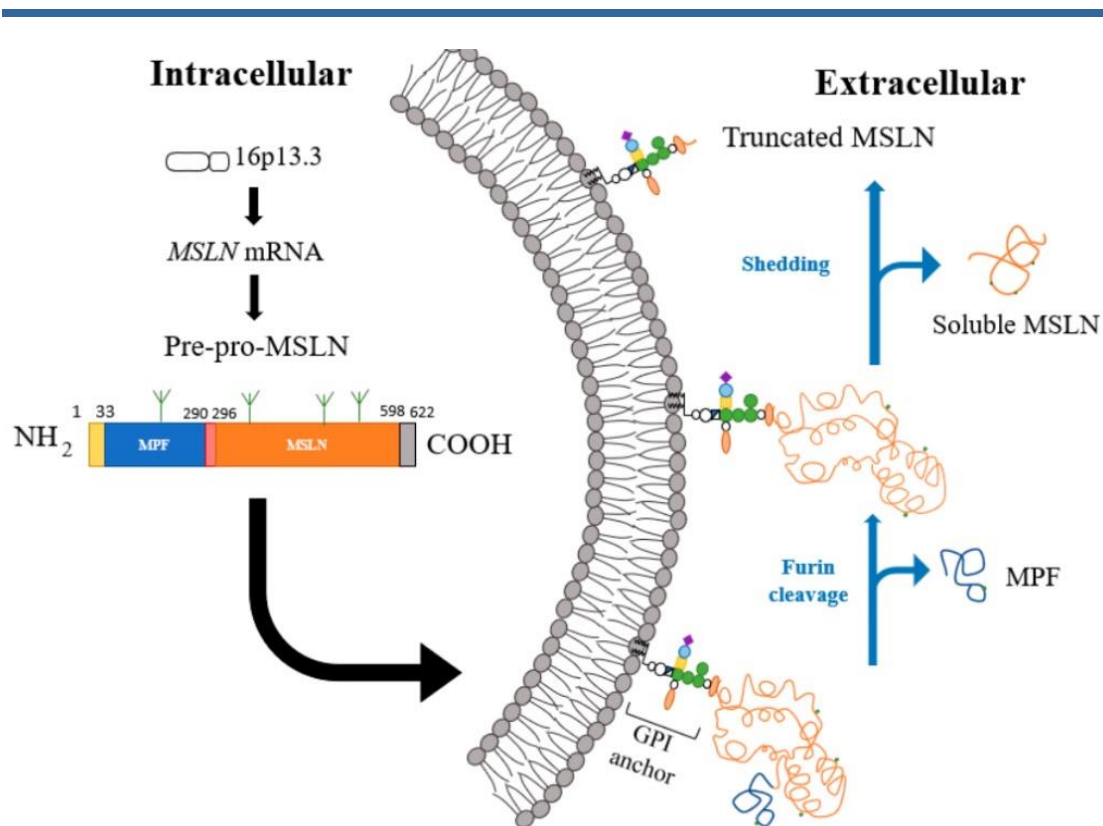


资料来源: 医药魔方, 华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T靶点——MSLN

间皮素又称MSLN，这是一个近期在CAR-T以及CAR-NK疗法当中比较热门的靶点。正常情况下，MSLN在间皮细胞当中表达，其功能与细胞粘附有一定的关联。MSLN在多类人类肿瘤当中过表达，常见的包括间皮瘤(85%~90%)、胰腺癌(80%~85%)、卵巢癌(60%~65%)、肺癌(60%~65%)、胆管癌(60%~65%)、胃癌(50%~55%)、结肠癌(40%~45%)、胸腺癌(40%~45%)、食管癌(35%~40%)、乳腺癌(25%~30%)以及子宫内膜癌(20%~25%)等。这样的特点，让MSLN自发现以来就成为了细胞免疫治疗研究的焦点。它就像是一个颇具潜力的“靶子”，能够指导经过修饰的免疫细胞从众多的细胞当中发现并“瞄准”癌细胞，并且避开正常的细胞。

间皮素结构



资料来源：European journal of cancer，华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T靶点——MSLN

目前全球尚无MSLN的靶向药物上市。中国共有37款在研MSLN CAR-T产品，6款处于I/II期临床，17款处于I期临床，14款处于临床前研究阶段。

处于临床研究的MSLN CAR-T（部分）（中国）

药品名称	(联合) 研发机构	靶点	适应症	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
αPD1-MSLN-CAR T cells	上海细胞治疗集团	MSLN,PD1	实体瘤	无申报	I/II期临床
PD-1 antibody expressing mesothelin specific CAR-T cells	宁波肿瘤医院	MSLN,PD1	实体瘤	无申报	I/II期临床
anti-MESO CAR-T cells	浙江大学医学院附属第二医院	MSLN	卵巢癌	无申报	I/II期临床
GC008t	亘喜生物,解放军总医院	MSLN,PD1	实体瘤	无申报	I期临床
GC503	亘喜生物	MSLN	实体瘤	无申报	I期临床
LB1902	传奇生物	MSLN	卵巢癌	无申报	I期临床
Mesothelin UCAR-T	茂行生物	MSLN	实体瘤	无申报	I期临床
RD133	驯鹿医疗	MSLN	实体瘤	无申报	I期临床
anti-MESO CART	恒润达生	MSLN	卵巢癌	无申报	I期临床
anti-MSLN-7 × 19 CAR-T	广州医科大学附属第二医院,昭泰医疗	MSLN,IL-7,CCL19	胰腺癌	无申报	临床前
meso-CART	吉凯基因	MSLN	胸膜间皮瘤,胰腺癌	无申报	临床前

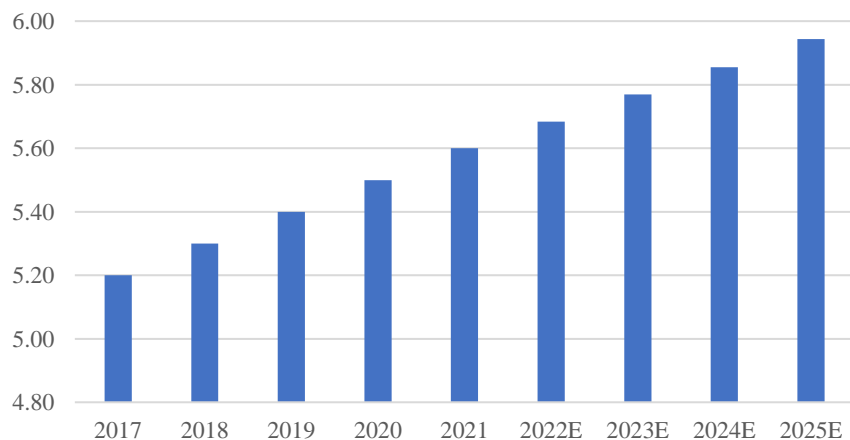
资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.3 MSLN相关适应症——卵巢癌

卵巢癌是卵巢肿瘤的一种恶性肿瘤。卵巢癌的发病率居妇科恶性肿瘤的第三位，但死亡率却高居妇科癌症首位。2017年中国卵巢癌新发患者数量为5.2万人，2021年达到5.6万人，复合年增长率为1.9%。预计到2022年中国卵巢癌新发患者数量将达到5.7万人，2021-2025年复合年增长率分别为1.5%。

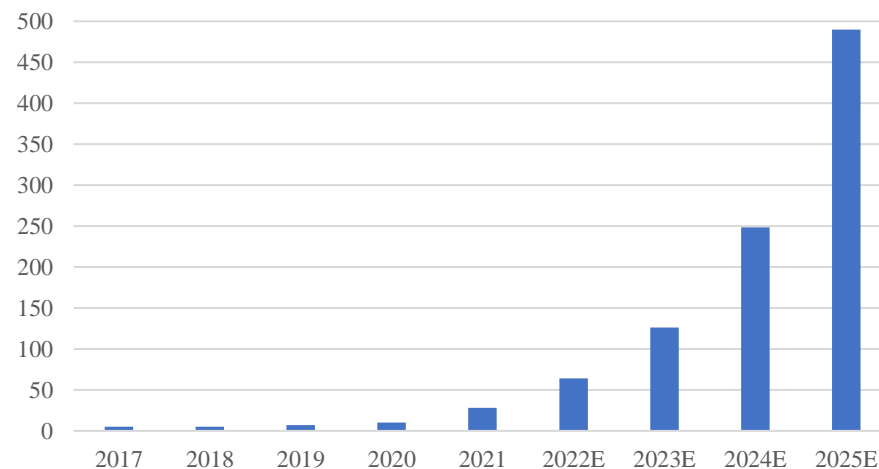
2017年至2021年，中国卵巢癌药物市场总额从约5亿元增长至超过28亿元，复合年增长率为57.2%，并将在未来继续保持快速增长。预计到2022年中国卵巢癌药物市场将达到64亿元，2021年-2025年的复合年增长率为97.1%。

2017-2025E中国卵巢癌新发患者数（万人）



资料来源：弗若斯特沙利文，华安证券研究所

2017-2025E中国卵巢癌药物市场规模（亿元）



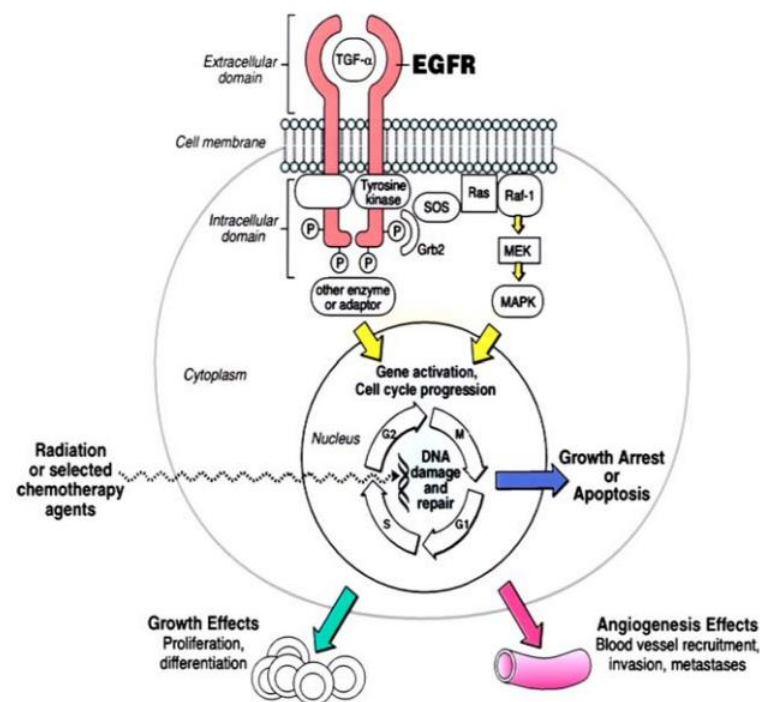
资料来源：弗若斯特沙利文，华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T靶点——EGFR

EGFR是表皮生长因子受体（HER）家族成员之一，广泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞、角质细胞等细胞表面，EGFR信号通路对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用。然而当EGFR发生突变时，导致EGFR信号通路的持续激活，从而导致细胞异常增殖。

EGFR的突变或异常表达在肿瘤的生长、发展中扮演着重要作用，尤其在肺癌中，30%的患者由EGFR突变造成。而肺癌是我国发病率和死亡率均排第一的癌症种类，其中非小细胞肺癌（NSCLC）占比高达85%，因此NSCLC患者是肺癌用药的主体人群。又由于EGFR突变比例会因人种而不同，且在亚洲NSCLC患者的突变比例最高，约为50%，所以EGFR靶向药是我国NSCLC患者接受治疗时的主要药物选择之一。

EGFR结构与功能



资料来源：Mini-Reviews in Medicinal Chemistry，华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T靶点——EGFR

目前全球有20款靶向EGFR的药物上市，多为单抗、双抗和小分子抑制剂，暂无靶向EGFR的CAR-T产品上市。当前在研的EGFR CAR-T产品共有24个，且多处于早期临床阶段。

处于临床研究的EGFR CAR-T（部分）

药品名称	研发机构	适应症	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
Car-t egfr	西比曼,解放军总医院	实体瘤	无申报	I/II期临床
Egfr cart	深圳市第二人民医院,普瑞金	结直肠癌	无申报	I/II期临床
Egfr il12 cart	深圳市第二人民医院,普瑞金	结直肠癌	无申报	I/II期临床
Anti-ctla-4/PD-1 expressing EGFR-CAR-T	上海细胞治疗集团	实体瘤	无申报	I/II期临床
Herincar-pd1	宁波肿瘤医院	实体瘤	无申报	I/II期临床
Cart-egfr-il13ra2	University of pennsylvania,tmunity therapeutics	胶质母细胞瘤	无申报	I期临床
CXCR5 modified EGFR CAR-T	百暨基因	非小细胞肺癌	无申报	I期临床
EGFR targeted CAR-T cells	广州医科大学附属第二医院	非小细胞肺癌	无申报	I期临床
Egfr/b7h3 car-t	广州医科大学附属第二医院	肺癌,三阴性乳腺癌	无申报	I期临床
EGFR806-CAR T cells	Seattle children's research institute	实体瘤	无申报	I期临床
Egfrviii-targeted CAR-T	吉凯基因	胶质瘤	无申报	I期临床
Egfrviii CAR	National cancer institute (nci),kite pharma(gilead sciences)	胶质母细胞瘤	无申报	I期临床
Egfrviii CAR-T	茂行生物	胶质瘤	无申报	I期临床
Egfrviii-car T cells (university of oulu)	University of oulu	胶质母细胞瘤	无申报	I期临床
Leu-001	Leucid bio,king's college london	头颈部鳞状细胞癌	无申报	I期临床
Lxf821	University of pennsylvania,novartis	胶质母细胞瘤	无申报	I期临床
Tgfr-ko CAR-EGFR T cells	解放军总医院	胆道癌	无申报	I期临床
Anti-egfrviii CAR T	三博脑科医院,马力诺生物	胶质母细胞瘤	无申报	I期临床

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.3 EGFR相关适应症——非小细胞肺癌（NSCLC）

非小细胞型肺癌包括鳞状细胞癌（鳞癌）、腺癌、大细胞癌，与小细胞癌相比其癌细胞生长分裂较慢，扩散转移相对较晚。非小细胞肺癌约占所有肺癌的80%，约75%的患者发现时已处于中晚期，5年生存率很低。

据弗若斯特沙利文，2019年，中国非小细胞肺癌靶向药物市场规模达到207.8亿元。中国非小细胞肺癌靶向药物市场具有较大的市场需求和发展潜力，预计到2030年中国非小细胞肺癌靶向药市场将达到1828.7亿元。其中，2019年至2024年的复合年增长率将达33.1%。

2015-2030E中国非小细胞肺癌靶向药物市场

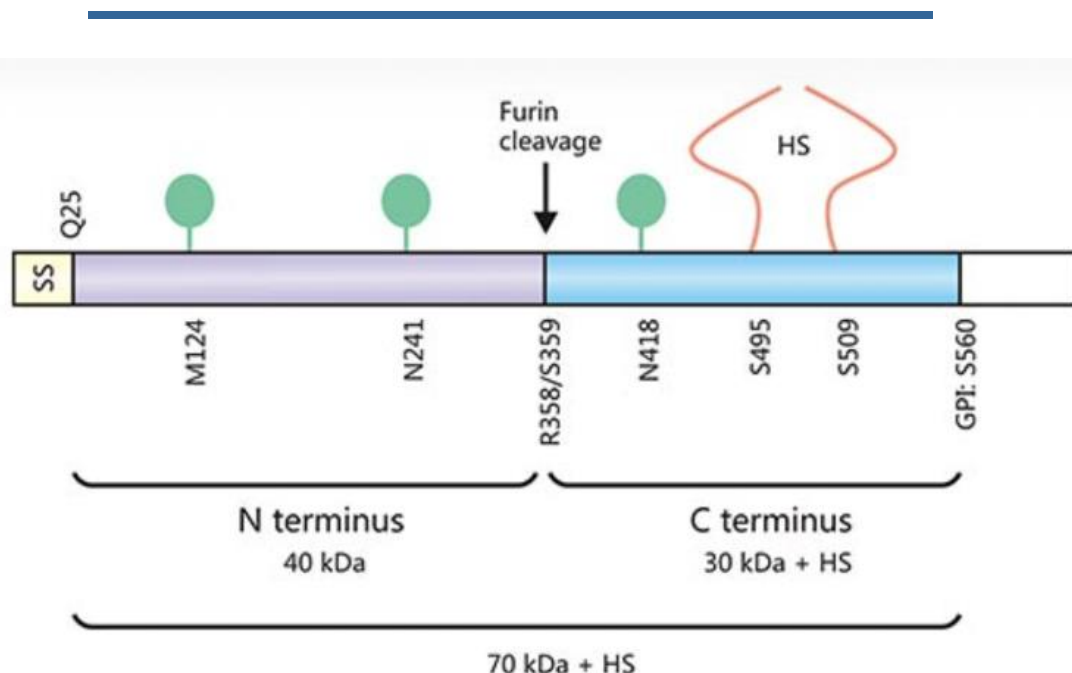
中国非小细胞肺癌靶向药物市场（2015-2030E）



资料来源：弗若斯特沙利文，华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T靶点——GPC3

GPC3结构



GPC3是附着在细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员，在细胞生长、分化和迁移中起重要作用，其倾向于在HCC中表达，但在正常组织中很少表达。GPC3在中国及全球将近70%至80%的HCC患者的癌组织中有表达，是疾病预后的潜在标记物。GPC3特异性CAR-T细胞由经人源化抗GPC3单链可变片段基因修饰的自体T细胞组成，旨在有效靶向作用于及消除在其表面上携带GPC3蛋白的HCC肿瘤细胞。

资料来源：European journal of cancer，华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T靶点——GPC3

目前全球尚无GPC3的靶向药物上市。中国共有15款在研GPC3 CAR-T产品，4款处于I/II期临床，9款处于I期临床，3款处于临床前研究阶段。

处于临床研究的GPC3 CAR-T（部分）

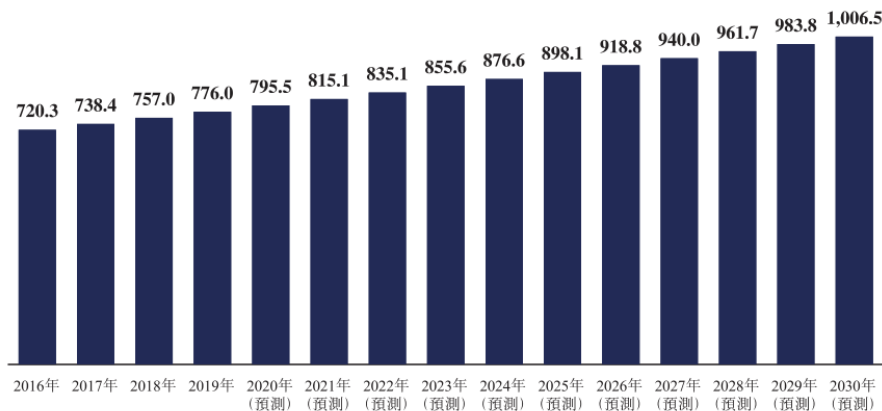
药品名称	(联合)研发机构	适应症	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
BOXR1030	Sotio,Cogent Biosciences	Merkel细胞瘤,小细胞肺癌,脂肪肉瘤,肝细胞癌	无申报	I/II期临床
ECT204	Eureka Therapeutics,药明巨诺	肝细胞癌	无申报	I/II期临床
GB5011	吉凯基因	肝细胞癌	无申报	I/II期临床
anti-GPC3 CAR-T	恒润达生,第三军医大学新桥医院	肝细胞癌	无申报	I/II期临床
B010-A	上海医药	肝细胞癌	无申报	I期临床
CT011	科济药业	肝细胞癌	无申报	I期临床
CT017	科济药业,仁济医院	肺癌,肝细胞癌	I期临床	I期临床
GPC3-CAR-Ori2	原启生物	肝细胞癌	无申报	I期临床
IM83	艺妙神州	胆管癌,肝细胞癌	无申报	I期临床
TAK-102	Noile-Immune Biotech,Takeda Pharmaceuticals	实体瘤	无申报	I期临床
YT-GPC3	华夏英泰	肝细胞癌	无申报	I期临床
anti-GPC3-7×19 CAR-T	广州医科大学附属第二医院,昭泰医疗	肝细胞癌	无申报	I期临床
ADI-002	Adicet Bio	实体瘤	无申报	临床前
LB2101	传奇生物	肺癌,肝癌	无申报	临床前
LQ102	洛启生物	肝细胞癌	无申报	临床前

资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.3 GPC3相关适应症——肝癌（HCC）

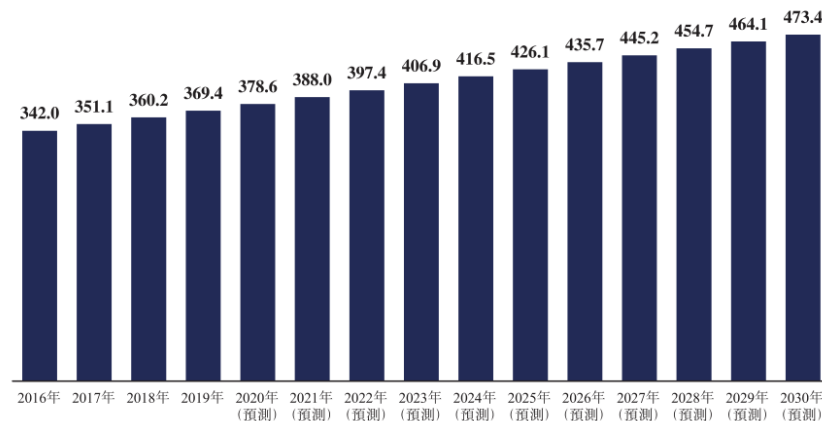
肝细胞癌(HCC)为肝癌的最常见类型，是最致命的癌症之一，是全球第四大致死癌症。2019年肝癌为中国第四大常见癌症和第二大致死的癌症。HCC通常发生在慢性肝病患者中。乙型肝炎(HBV)或丙型肝炎(HCV)患者罹患HCC的风险较高。中国HCC发病人数约占全球HCC发病人数的一半。在中国，2019年HCC发病人数达到369.4千人。预计于2024年将增加到416.5千人，复合年增长率为2.4%。预计于2030年，中国HCC发病人数将进一步增加到473.4千人，2024年至2030年的复合年增长率为2.2%。

全球肝细胞癌发病人数（千人）



资料来源：科济药业招股书，华安证券研究所

中国肝细胞癌发病人数（千人）



资料来源：科济药业招股书，华安证券研究所

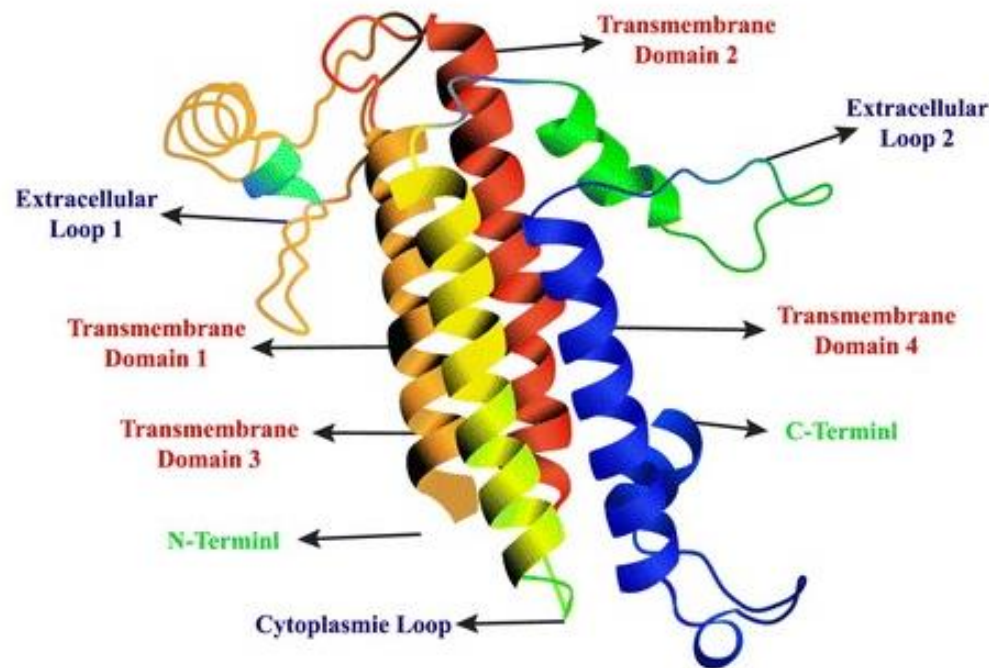
3.3 实体瘤CAR-T靶点——CLDN18.2

CLDN18.2亚型是一种胃特异性亚型。CLDN18.2是一种高度选择性的分子，并且只在癌细胞中广泛表达，是一种理想的靶点。

CLDN18.2通常埋藏在胃粘膜中，正常组织中的单克隆抗体基本上接触不到，恶性肿瘤的发生会导致紧密连接的破坏，使肿瘤细胞表面的CLDN18.2表位暴露出来，成为特定的靶点。CLDN18.2在胰腺癌、食管癌和肺癌中的表达也显示了诊断和治疗其他肿瘤潜力。

资料来源：European journal of cancer，华安证券研究所

CLDN18.2蛋白结构



3.3 实体瘤CAR-T靶点——CLDN18.2

目前并无靶向CLDN18.2的CAR-T产品获批上市。中国共有20个CLDN18.2 CAR-T产品在研发当中，其中科济药业的CT041处于I/II期临床阶段，其他还有7个CLDN18.2 CAR-T产品处于I期临床研究阶段，12个处于临床前阶段。

处于临床研究的CLDN18.2 CAR-T（中国）

药品名称	（联合）研发机构	最高研发阶段（中国）	最高研发阶段（全球）	适应症
CT041	科济药业,仁济医院	I/II期临床	I/II期临床	胃食管交界处癌,胰腺癌,胃癌
CLDN18.2 UCAR-T	茂行生物	无申报	I期临床	胃癌
CTD101	北恒生物	无申报	I期临床	实体瘤
IBI345	信达生物	无申报	I期临床	实体瘤
IM92	艺妙神州	无申报	I期临床	胃食管交界处癌,胰腺癌,胃癌
LB1904	传奇生物	无申报	I期临床	胰腺癌,胃癌
LB1908	传奇生物	无申报	I期临床	胰腺癌,胃癌
LY011	隆耀生物	无申报	I期临床	胰腺癌

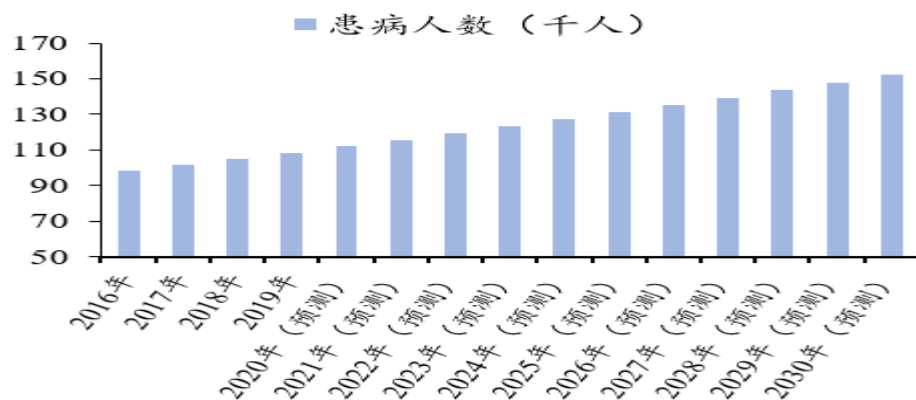
资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.3 CLDN18.2相关适应症——胃癌、胰腺癌

胃癌是中国最常见的癌症之一。中国胃癌患病人数由2016年的415.9千人增至2019年的455.8千人，复合年增长率为3.1%。中国胃癌患病人数于2024年预计将达到525.8千人，自2019年起的复合年增长率为2.9%，并进一步增至2030年的613.8千人2024年至2030年的合年增长率为2.6%。

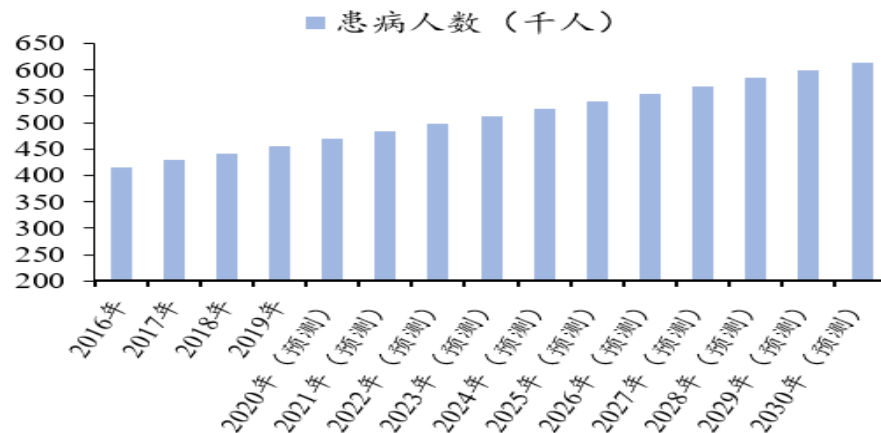
中国胰腺癌患病人数由2016年的98.2千人增至2019年的108.4千人，复合年增长率为3.3%。胰腺癌患病人数预计于2024年将增加至127.1千人，自2019年起的复合年增长率为3.2%，并进一步增加至2030年的152.2千人，2024年至2030年的复合年增长率为3.0%。

中国胃癌患病人数(2016年至2030年(预测)) 患病人数 (千人)



资料来源：科济药业招股书，华安证券研究所

中国胰腺癌患病人数(2016年至2030年(预测)) 患病人数 (千人)



资料来源：科济药业招股书，华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T靶点——HER2

HER2机制



HER2/ERBB2是一种位于染色体长臂的癌基因，编码一种185 kDa 的单体蛋白，也称为磷蛋白185 (p185 HER2/ERBB2)。HER2/ERBB2 蛋白是一种受体酪氨酸激酶，根据与 EGFR 的显著同源性被归类为表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶家族成员。

HER 蛋白家族由EGFR (ERBB1/HER1)、HER2(ERBB2)、HER3 (ERBB3) 和 HER4 (ERBB4)四个高度同源的蛋白成员组成，控制细胞生长、存活分化和迁移。HER2 胞外域没有已知的配体，通过形成同源或异源二聚体而被激活。二聚体导致细胞质结构域中的酪氨酸激酶残基磷酸化，从而激活磷脂酰肌醇三磷酸激酶 (PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路，导致细胞周期进展、细胞分化和增殖等。

资料来源：Cancers，华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T靶点——HER2

目前全球尚无HER2的靶向药物上市。中国共有16款在研HER2 CAR-T产品，7款处于I/II期临床，4款处于I期临床，5款处于临床前研究阶段。

处于临床研究的HER2 CAR-T（中国）

药品名称	(联合)研发机构	靶点	适应症	最高研发阶段(中国)	最高研发阶段(全球)
AU101	Baylor College of Medicine, Aurora Biopharma	HER2	骨肉瘤,胶质母细胞瘤	无申报	I/II期临床
AU105	Baylor College of Medicine, Aurora Biopharma	HER2	胶质母细胞瘤	无申报	I/II期临床
BPX-603	Bellicum Pharmaceuticals	HER2	HER2阳性乳腺癌,子宫内膜癌,结直肠癌,胃癌,卵巢癌	无申报	I/II期临床
CART-HER-2	解放军总医院	HER2	实体瘤	无申报	I/II期临床
HER2-CAR-T	复大肿瘤医院	HER2	乳腺癌	无申报	I/II期临床
TAC01-HER2	Triumvira Immunologics	HER2	实体瘤	无申报	I/II期临床
anti-HER2 CAR-T	第三军医大学西南医院	HER2	实体瘤	无申报	I/II期临床
Dual-targeting HER2 and PD-L1 CAR-T cells	四川大学	HER2, PDL1	腹膜癌	无申报	I期临床
LEU-001	Leucid Bio, King's College London	EGFR, HER2, HER3	头颈部鳞状细胞癌	无申报	I期临床
MB-103	Mustang Bio, City of Hope	HER2	HER2阳性乳腺癌,胶质母细胞瘤	无申报	I期临床
TT16	Tessa Therapeutics	HER2	肺癌,乳腺癌,头颈部鳞状细胞癌,胰腺癌,食管癌,结直肠癌,胃癌,涎腺癌,膀胱癌	无申报	I期临床

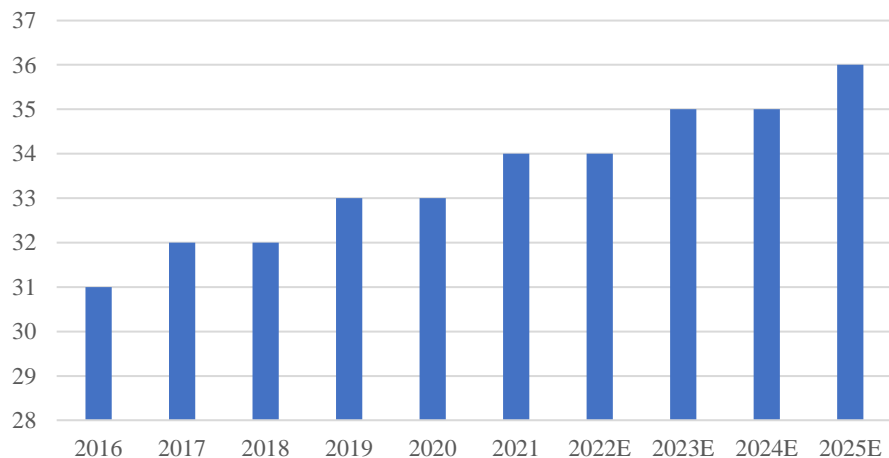
资料来源：医药魔方，华安证券研究所

3.3 HER2相关适应症——乳腺癌

在全球和中国,乳腺癌都是在女性中发病率最高的癌症。根据国家癌症中心发布的数据,中国乳腺癌新发患者从2016年的31万人增长到2020年的33万人。随着乳腺癌早诊早筛的推行,预期未来乳腺癌新发患者人数会持续增加,预计在2025年达到36万人。

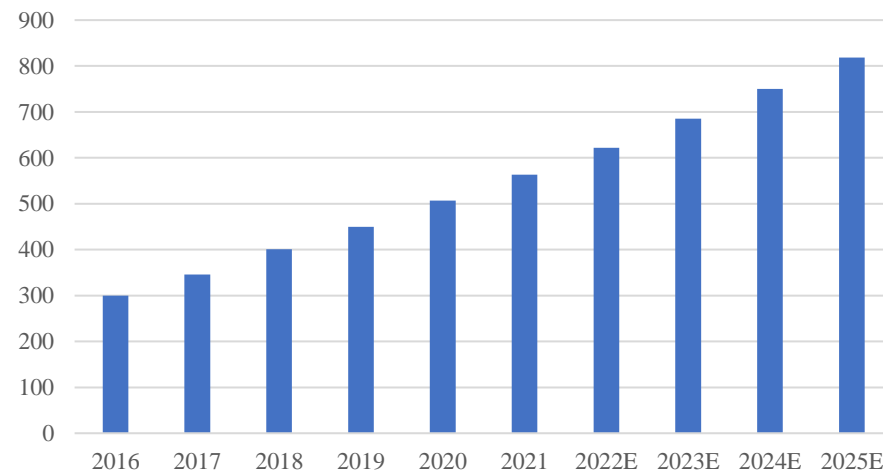
随着靶向治疗药物在中国陆续获批并进入国家医保目录,中国乳腺癌药物市场规模呈快速增长趋势,从2016年的300亿元增长到2020年的507亿元,复合年增长率为14.0%。预计中国乳腺癌市场将会以比全球更高的增速在2025年增长至818亿元。

2016-2025E中国乳腺癌新发患者数(万人)



资料来源:弗若斯特沙利文,华安证券研究所

2016-2025E中国乳腺癌药物市场规模(亿元)



资料来源:弗若斯特沙利文,华安证券研究所

3.3 实体瘤CAR-T: 科济药业处于全球领先地位

目前暂无针对实体瘤的CAR-T产品获批上市。科济药业的CT041在实体瘤CAR-T的研究中处于全球领先地位。CT041是一种潜在全球同类首创的、靶向CLDN18.2蛋白的自体CAR-T细胞候选产品。CT041用于治疗CLDN18.2阳性实体瘤，主要治疗胃癌/食管胃结合部腺癌(GC/GEJ)及胰腺癌(PC)。

CT041目前已在中国开展了研究者发起的试验、一项针对晚期胃癌/食管胃结合部腺癌和胰腺癌的Ib期临床试验、一项针对晚期胃癌/食管胃结合部腺癌的确证性II期临床试验，并于2022年3月完成了中国确证性II期临床试验的首例患者入组。在北美，科济药业已启动CT041-ST-02的1b期试验，并于2021年7月完成了首例患者给药，亦拟于2022年在北美启动关键2期临床试验。公司计划于2024年上半年向中国国家药监局提交NDA，并计划于2022年下半年在北美启动2期临床试验，于2024年向美国FDA提交BLA。

CT041 IIT临床研究数据（待更新）

既往至少2线治疗失败GC/GEJ患者接受2.5x10 ⁸ CAR-T细胞治疗(N=18)	
ORR	61.1%
mPFS*	5.6m
mOS*	9.5m
mDOR	6.4m
中位随访持续时间*	7.6 m
(注: *PFS OS和随访时间自CAR-T输注时间计算安全性)	
安全性	
无3级或以上CRS;无CRES;无ICANS;无治疗相关死亡	

资料来源：2021年业绩报告，华安证券研究所

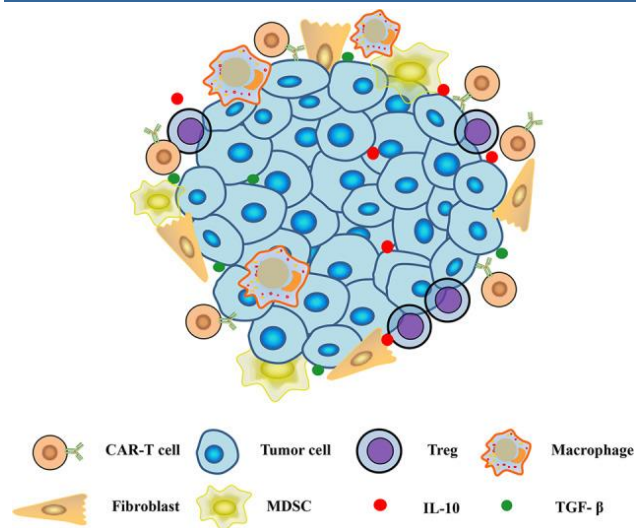


3.3 实体瘤CAR-T: 面临的困难及策略

尽管CAR-T细胞在治疗实体瘤中取得了初步的疗效，但其治疗效果与血液瘤相比还存在着差距。肿瘤局部浸润困难、持久性差、肿瘤微环境的生存低、缺乏独特的肿瘤相关抗原等因素制约了CAR-T在实体瘤临床的发展。

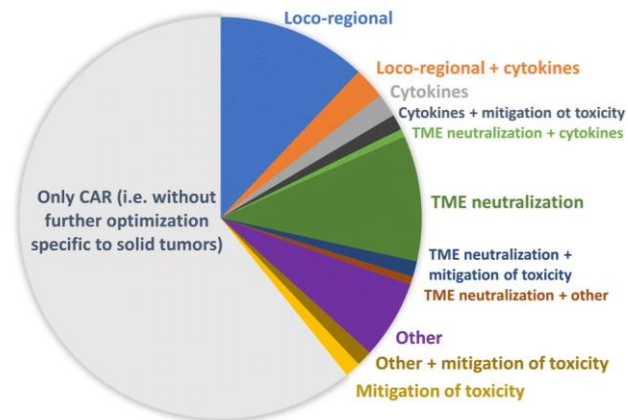
近几年，研究者们提出了多种策略以改善CAR-T在实体瘤中的安全性及疗效，如增加肿瘤部位CAR-Ts的归巢、将细胞因子基因工程入CAR-T以增加持久性、生存能力、功能；通过基因编辑去除免疫检查点；以及采用肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）等，取得了一些进展，但依然需要在临床试验中进行检验。

实体瘤中的免疫抑制微环境



治疗实体瘤的策略

SOLID CAR T CLINICAL TRIALS - PER APPROACH



资料来源: Signal Transduction and Targeted Therapy, BioDrugs, 华安证券研究所

3.4 通用型CAR-T: 治疗成本低、周期短、范围广

目前获批的CAR-T细胞疗法都是自体产品，需采集患者自身的外周血进行制备，不仅治疗费用高，所需时间也较长，而且很多比较虚弱的患者可能并没有足够的血细胞用来制备CAR-T细胞，因此很大程度上限制了CAR-T疗法的广泛应用。

相比于自体CAR-T，通用型CAR-T（UCAR-T）是同种异体细胞疗法，无需从患者自身体内分离T细胞，而是直接使用健康人T细胞，通过基因编辑技术改造后进行大规模培养，最终回输到患者体内。因此通用型CAR-T可提前制备好后储存，当有患者需要时可及时回输进患者体内，显著缩短了治疗周期。由于一个健康人的血液可制备大量通用型CAR-T产品，治疗成本也显著降低。

自体CAR-T与通用型CAR-T对比



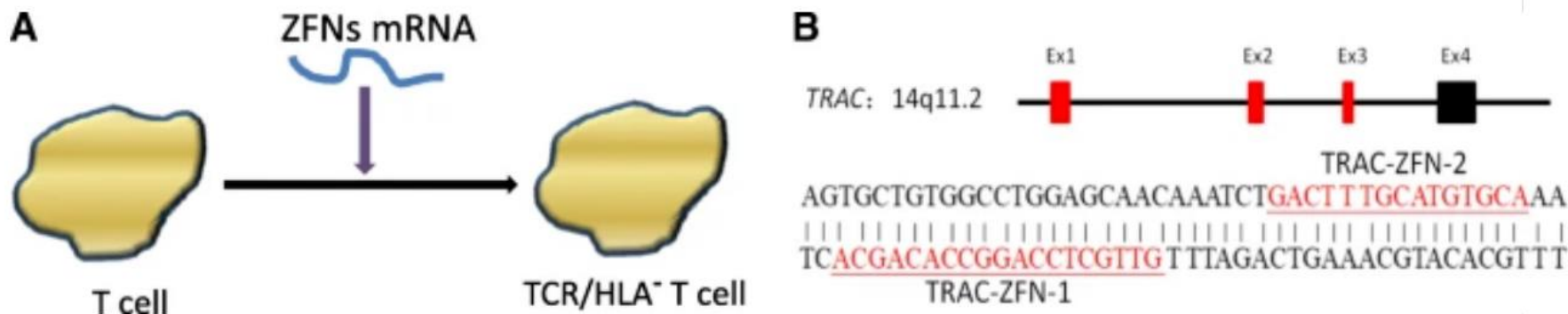
资料来源：药智网，北恒生物官网，华安证券研究所

3.4 通用型CAR-T: 解决移植物抗宿主病 (GvHD) 是关键

移植物抗宿主病 (GvHD) 是同种异体CAR-T细胞治疗中需要克服的主要障碍, 尤其是当患者的CAR-T细胞是由人类白细胞抗原 (HLA) 不匹配的健康供体产生时, UCAR-T的移植会引起严重的血液学毒性。因此生成UCAR-T细胞的主要设计原则是从同种异体健康供体中生成肿瘤抗原特异性T细胞, 然后通过基因编辑的方法破坏同种异体T细胞的TCR基因和/或HLA I类基因来有效消除移植物抗宿主病。

通过靶向TCR内源性 α 或 β 亚基恒定区的基因组序列或破坏MHC基因复合物的HLA-A基因座, 使得TCR或HLA I类抗原的表达被消除, 由此产生的T细胞不能识别同种异体抗原, 从而消除GvHD。构建TCR缺陷型和HLA I类缺陷型最常用的基因编辑方法有锌指核酸酶 (ZFN)、转录激活因子样效应核酸酶 (TALEN) 和CRISPR/Cas9等。

使用ZFN构建通用TCR-/HLA-T细胞



资料来源: 赛业生物、华安证券研究所

3.4 通用型CAR-T: 国内外积极布局

目前国内外有多家公司积极布局通用型CAR-T, 且大多集中在CD19靶点, 全球临床进展最快的公司是法国 **Cellectis**, 包括四个靶点的研发管线; 美国进展最快的是**CRISPR**公司研发的**CTX110**, 已进入关键性临床; 中国进度最快的异体CAR-T产品是北恒生物研发的**CT103A**, 已于今年3月获批IND。

通用型CAR-T临床进展较快的企业

公司	产品	靶点	布局适应症	最高研发阶段
Cellectis	UCAR-T123、UCAR-T22等	CD123、CD22等	急性髓系白血病 (AML)、复发和难治性B细胞急性淋巴细胞白血病 (R/R B-ALL)	一期
CRISPR Therapeutics	CTX110、CTX120、CTX130等	CD19、BCMA、CD70等	NHL、MM及实体瘤	一期
Allogene	ALLO-501、ALLO-715	CD19、BCMA	NHL、MM	一期
Celyad	CYAD-211、CYAD-101	BCMA、NKG2DL	r/r MM、mCRC	一期
Precision BioSciences	PBCAR0191、PBCAR269A等	CD19、BCMA	NHL、B-ALL、MM	1/2 a期
北恒生物	CT103A	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	IND申报
传奇生物	LUCAR-20S	CD20	NHL	IIT
科济药业	CT0590	BCMA	MM	IIT
亘喜生物	GC027、GC502	CD7、CD19/CD7	T-ALL、B-ALL	IIT

资料来源: ACRO, 各公司官网, 华安证券研究所

3.4 通用型CAR-T企业：CELLECTIS

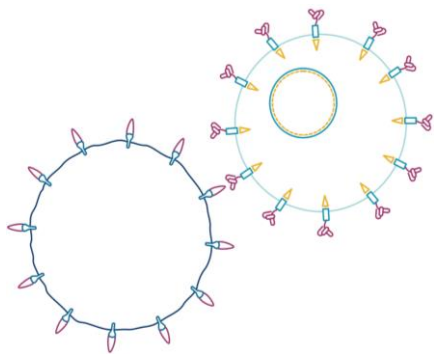
法国企业Collectis是研发通用型CAR-T细胞疗法的标杆，目前拥有多条UCAR-T研究管线。

UCART123靶向CD123，CD123是急性髓系白血病（AML）中白血病细胞表面表达的抗原。Collectis于2019年7月从FDA获得了新的IND编号，用于具有优化生产工艺的新型UCART123结构。UCART123临床试验AMELI-01是一项1期剂量递增研究，旨在评估新的UCART123结构的安全性，扩展性，持久性和临床活性以及复发/难治性AML患者的优化生产过程。

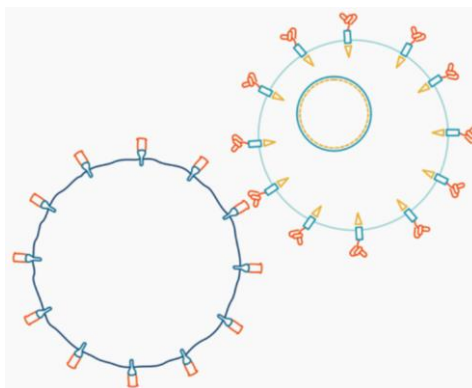
UCART22是Collectis靶向CD22，旨在治疗复发和难治性B细胞急性淋巴细胞白血病（R/R B-ALL）。与CD19一样，CD22是一种细胞表面抗原，从发育的B细胞前阶段通过成熟的B细胞表达。CD22表达见于90%以上的B-ALL患者。UCART22正在进行一期临床试验——BALLI-01，这是一项1期剂量递增研究，旨在评估UCART22的安全性，扩增，持久性和临床活性。

UCART19则是Collectis授权给Servier，目前由Servier和Allogene联合开发的项目。该项目使用TALEN技术改造T细胞，其研究成果发表在Science Translational Medicine上[5]，UCAR-T19被用于治疗两名患有复发性难治性急性淋巴细胞白血病的婴儿，并展示了这种使用基因编辑技术进行工程化改造细胞的治疗潜力。

UCAR-T123



UCAR-T22



资料来源：Collectis官网，赛业生物，华安证券研究所

3.4 通用型CAR-T企业：北恒生物

2022年3月17日，南京北恒生物自主研发的CTA101 UCAR-T细胞注射液产品正式获得国家药品监督管理局（NMPA）的临床试验默示许可，用于治疗成人复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病（r/r B-ALL）。

CTA101是国内首个基于CRISPR基因编辑技术的免疫细胞治疗产品，是一款双靶点UCAR-T细胞注射液，针对CD19和/或CD22阳性成人复发/难治急性淋巴白血病。CTA101采用北恒生物通用CAR-T技术平台开发的“现货供应型”CAR-T细胞疗法，使用CRISPR基因编辑技术，敲除TRAC基因以避免移植物抗宿主病（GvHD），同时敲除CD52基因并联合使用抗CD52单抗避免患者对CAR-T细胞的排异反应（HvGR），延长UCAR-T细胞的体内存续时间。

北恒生物研发管线

平台	肿瘤类型	项目	靶点	适应症	研发	临床前	IIT临床	IND申报	注册临床研究
一代 UCAR-T	血液肿瘤	CTA101	CD19-CD22	急性淋巴细胞白血病 非霍奇金淋巴瘤				IND申报	
		CTD401	CD7	T细胞恶性肿瘤				IND申报	
二代 UCAR-T	血液肿瘤	CTA301/302	CD19-CD22	急性淋巴细胞白血病 非霍奇金淋巴瘤					
		RD09	BCMA	多发性骨髓瘤					
		CTB001	Claudin18.2	胃癌/胰腺癌				IND申报	
	实体瘤	RD14	ROR1	乳腺癌/卵巢癌					
		RD11	Mesothelin	间皮瘤					
		iPSC							

CTA101探索性临床研究（IIT）结果

既往经过重度治疗的患者接受了CTA101输注（N=6）	
CR	83.3%
长期缓解	33.3%
安全性	
3级CRS	16.7%
没有发生剂量限制性毒性(DLTs)、移植物抗宿主病(GvHD)、神经毒性及基因组编辑相关的不良事件。	

资料来源：北恒生物官网，华安证券研究所



目录 CONTENTS

01 免疫细胞疗法：在体外对免疫细胞进行改造

- 包括非特异性疗法和特异性疗法
- CAR-T细胞疗法：新型精准靶向疗法
- 其它免疫细胞疗法——TCR-T、CIK、CAR-NK、CAR-M等

02 行业前景广阔，市场潜力巨大

- 中国CAR-T市场规模预测：2030年将增至人民币289亿元
- 全球CAR-T市场规模预测：2030年预计达至218亿美元

03 CD19为重点布局靶点，血液瘤/实体瘤/通用型CAR-T稳步发展

- 常见靶点与适应症：主要布局靶点为CD19，其次为BCMA
- 血液瘤CAR-T：研发相对成熟，全球范围商业化落地
- 实体瘤CAR-T：研发热度高涨，前景开阔
- 通用型CAR-T：治疗成本低、周期短、范围广

04

生产工艺复杂，治疗成本高昂

- CAR-T生产工艺：CAR转导和CAR-T细胞扩增是关键技术壁垒
- CAR-T生产成本：产能利用率和病毒载体是两大制约因素

05

国内重点CAR-T企业介绍

- 各企业靶点、适应症、产品、技术平台、产能对比
- 药明巨诺：专注细胞免疫治疗的创新性公司
- 复星凯特：专注于肿瘤免疫细胞治疗产品的研发
- 传奇生物：跨国肿瘤细胞免疫疗法开发公司
- 科济药业：潜在同类首创CAR-T药物的研发者
- 亘喜生物：专注突破性细胞疗法的生物制药公司
- 驯鹿生物：专注细胞治疗和抗体药物的创新生物制药公司
- 北恒生物：致力于通用型CAR-T开发的领跑者

06

相关标的市值情况

07

风险提示

4.1 CAR-T生产工艺：包含五个步骤

CAR-T细胞疗法主要包括以下五个步骤：

(1)收集外周血单核细胞，分离和富集T细胞；在此过程中应采用封闭式、自动化的系统，既能提高效率，又能最大程度避免污染。

(2)T细胞活化；该过程通过T细胞受体（Signal 1）和CD28、4-1BB或OX40等共刺激信号（Signal 2）产生主要的特异性信号来实现。

(3)使用病毒或非病毒载体系统进行CAR基因转移；这一步需要利用到载体将CAR基因导入T细胞。理想的载体应该具有较高的基因转染效率、稳定性好，不引起机体免疫反应等特点。目前有多种方法用于T细胞修饰，包括病毒载体转导（如 γ -逆转录病毒、慢病毒载体等）及非病毒载体转染（转座子转染、电穿孔等技术等）。

(4)体外CAR-T细胞扩增；通过基因修饰获得稳定的CAR-T细胞后，还需要进行大规模的体外扩增，才能获得达到治疗所需剂量，一般为十亿至百亿级别（根据患者体重和治疗周期决定）。

(5)末端工艺和冷冻保存，整个制造周期一般需要2~4周。最后回输至患者体内。

资料来源：Cytotherapy，健康界，华安证券研究所

CAR-T细胞的生产流程

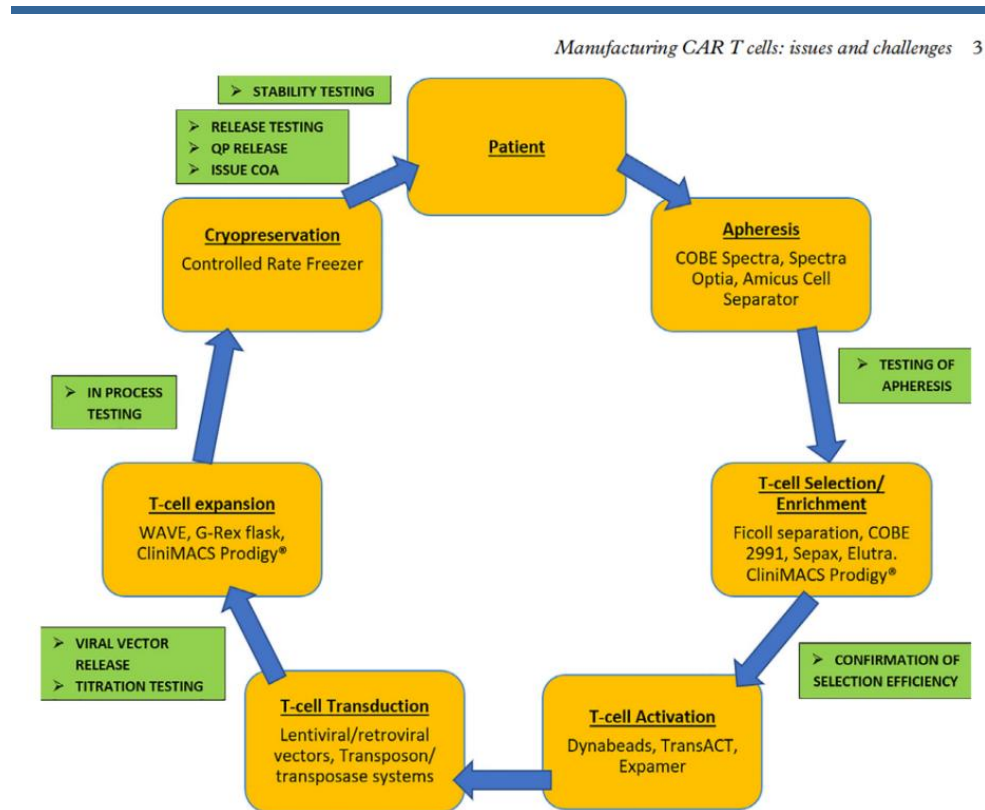


Figure 1. Flow chart of standard elements of CAR T-cell manufacture.

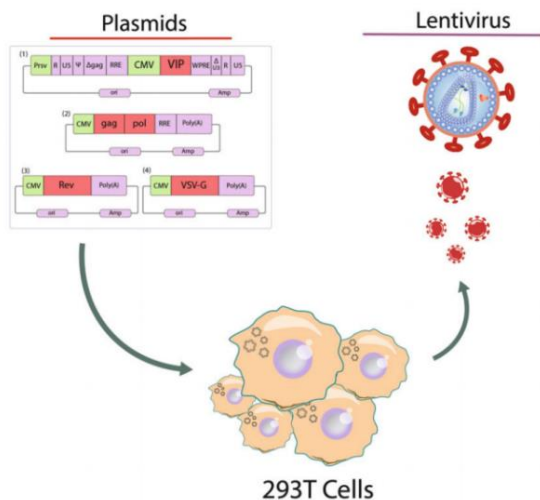
4.1 CAR-T生产工艺：CAR转导和CAR-T细胞扩增是关键技术壁垒

CAR-T细胞的生产失败率范围在2-14%，失败的原因主要来自细胞的个体差异、细胞数量以及细胞质量。CAR-T细胞的生产工艺主要存在以下几个技术难点：

(1) 用于将CAR转导进T细胞的慢病毒（LV）载体是CAR-T细胞生产过程中的关键原材料。目前主要存在的挑战包括LV成本高、收率低、活性容易丧失等。LV生产成本高也是CAR-T定价持高不下的一个主要原因，因此，低成本效益的LV生产对于满足商业需求并平稳过渡到临床生产规模至关重要。

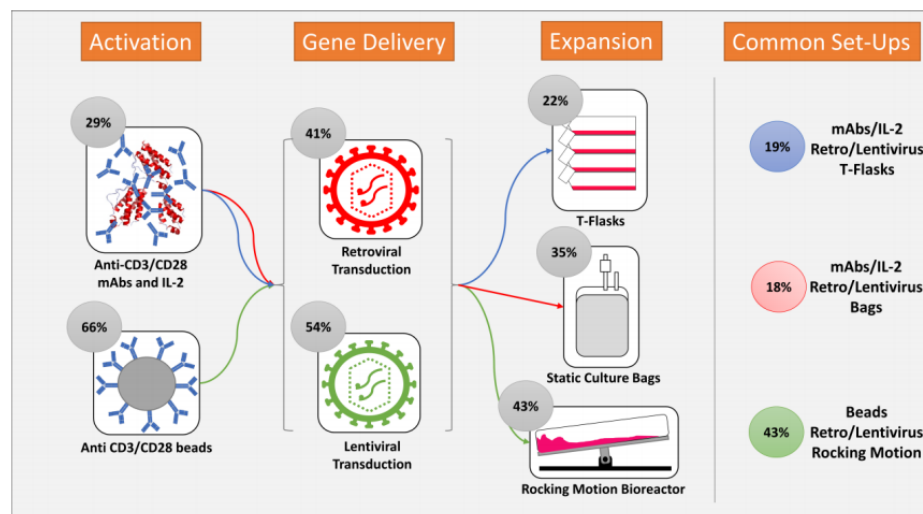
(2) 扩增T细胞仍是CAR-T疗法的关键挑战之一，有许多患者最终无法接受该疗法，原因就在于这些患者的T细胞无法在体外充分扩增，未达到目标剂量。细胞可以通过不同的容器进行扩大，包括T瓶、平板或培养袋以及生物反应器。利用摇摆式生物反应器（例如WAVE）进行扩增，是目前主要的培养方式；除此之外，自动化的细胞生产设备也能够生产出大量的CAR-T，这种自动化的设备比起摇摆式生物反应器能大大减少人为操作。

慢病毒（LV）载体的制备



资料来源：Methods in Molecular Biology, Pubmed, 华安证券研究所

CAR-T细胞的生产及扩增工艺



4.2 CAR-T生产成本：产能利用率和病毒载体是两大制约因素

当前CAR-T生产成本高昂，其主要原因是目前上市的都是自体CAR-T，属于“个性化定制”产品，导致整个CAR-T制备工艺复杂且漫长。对CAR-T生产成本影响最大的两个因素是产能利用率和病毒载体。

如用于离体分离、活化和/或扩增T细胞的CD3/CD28抗体磁珠，价格高达数万元，制备一份CAR-T细胞需使用1/4-1/3管，若CMC要求高，则剩余的磁珠都不能再次使用，因此造成了成本升高。病毒载体的整个生产过程需要满足GMP级别要求，并需要进行额外的放行检测，加上昂贵的转染试剂和质粒以及相对较低的转染效率，使得病毒载体的生产成本高达2.5万美元/剂，占CAR-T总体生产成本的近30%。不过当规模扩大时，成本降低效应非常显著。

在这个过程中各种培养及转导CAR-T所用的培养液、质粒、核酶、病毒载体等耗材，占用了总成本的约49-51%。且大多数CAR-T生产过程是人工操作，其中的人力成本占比也较大。

CD3/CD28抗体磁珠



资料来源：Pubmed，健康界，华安证券研究所

慢病毒生产系统





4.2 CAR-T生产成本：加快自动化生产及国产替代以降低成本

在第三届全球CAR-TCR峰会上，专家们认为**加快自动化生产是降低CAR-T疗法成本的关键所在**。自动化、GMP级别的CAR-T细胞生产是未来主要趋势。目前有两种自动化方法：全自动封闭系统或部分自动化系统。

降低CAR-T生产成本的另一个主要方向是实现**国产替代**。当前CAR-T细胞生产过程中所需的多种耗材和设备长期被国外企业垄断，导致供货时间长、价格昂贵、服务能力不足等问题，如果能逐步替代CAR-T生产过程中的所有进口耗材，将极大地降低CAR-T的生产成本。但国产替代过程中还面临着国产试剂耗材是否符合GMP认证、部分国产耗材价格与进口耗材一样昂贵等问题，亟待国家监管部门的规范与支持。

除此之外，**开发通用型CAR-T，实现CAR-T细胞的“现货储存”**，也可以解决自体CAR-T“个性化定制”所导致的CAR-T制备工艺复杂等问题，从而降低CAR-T的生产成本。

资料来源：药智网，华安证券研究所

CAR-T自动化生产





目录 CONTENTS

01 免疫细胞疗法：在体外对免疫细胞进行改造

- 包括非特异性疗法和特异性疗法
- CAR-T细胞疗法：新型精准靶向疗法
- 其它免疫细胞疗法——TCR-T、CIK、CAR-NK、CAR-M等

02 行业前景广阔，市场潜力巨大

- 中国CAR-T市场规模预测：2030年将增至人民币289亿元
- 全球CAR-T市场规模预测：2030年预计达至218亿美元

03 CD19为重点布局靶点，血液瘤/实体瘤/通用型CAR-T稳步发展

- 常见靶点与适应症：主要布局靶点为CD19，其次为BCMA
- 血液瘤CAR-T：研发相对成熟，全球范围商业化落地
- 实体瘤CAR-T：研发热度高涨，前景开阔
- 通用型CAR-T：治疗成本低、周期短、范围广

04 生产工艺复杂，治疗成本高昂

- CAR-T生产工艺：CAR转导和CAR-T细胞扩增是关键技术壁垒
- CAR-T生产成本：产能利用率和病毒载体是两大制约因素

05 国内重点CAR-T企业介绍

- 各企业靶点、适应症、产品、技术平台、产能对比
- 药明巨诺：专注细胞免疫治疗的创新性公司
- 复星凯特：专注于肿瘤免疫细胞治疗产品的研发
- 传奇生物：跨国肿瘤细胞免疫疗法开发公司
- 科济药业：潜在同类首创CAR-T药物的研发者
- 亘喜生物：专注突破性细胞疗法的生物制药公司
- 驯鹿生物：专注细胞治疗和抗体药物的创新生物制药公司
- 北恒生物：致力于通用型CAR-T开发的创新者

06 相关标的市值情况

07 风险提示

6 相关公司市值等

编号	证券代码	证券简称	市值 (亿元)	归母净利润 (亿元)			PE			PEG		
				2022E	2023E	2024E	2022E	2023E	2024E	2022E	2023E	2024E
1	2171.HK	科济药业-B	90.1	-6.9	-8.5	-13.8	-11.2	-9.1	-5.6	(0.13)	0.41	0.09
2	2126.HK	药明巨诺-B	28.6	-8.2	-7.4	-4.5	-3.0	-3.3	-5.4	0.17	(0.32)	(0.14)
3	600196.SH	复星医药 (复星凯特)	1,050.5	54.5	64.4	74.3	21.2	18.0	15.6	1.41	0.99	1.01
4	1548.HK	金斯瑞生物科技 (传奇生物)	647.9	-2.7	-1.9	0.5	-31.1	-44.3	176.7	(1.31)	(1.49)	1.41
5	1801.HK	信达生物 (驯鹿生物)	526.5	-17.3	-9.3	1.3	-26.2	-48.4	358.7	(0.58)	(1.06)	3.16

资料来源：Wind一致（2022.08.06），华安证券研究所



目录 CONTENTS

01 免疫细胞疗法：在体外对免疫细胞进行改造

- 包括非特异性疗法和特异性疗法
- CAR-T细胞疗法：新型精准靶向疗法
- 其它免疫细胞疗法——TCR-T、CIK、CAR-NK、CAR-M等

02 行业前景广阔，市场潜力巨大

- 中国CAR-T市场规模预测：2030年将增至人民币289亿元
- 全球CAR-T市场规模预测：2030年预计达至218亿美元

03 CD19为重点布局靶点，血液瘤/实体瘤/通用型CAR-T稳步发展

- 常见靶点与适应症：主要布局靶点为CD19，其次为BCMA
- 血液瘤CAR-T：研发相对成熟，全球范围商业化落地
- 实体瘤CAR-T：研发热度高涨，前景开阔
- 通用型CAR-T：治疗成本低、周期短、范围广

04 生产工艺复杂，治疗成本高昂

- CAR-T生产工艺：CAR转导和CAR-T细胞扩增是关键技术壁垒
- CAR-T生产成本：产能利用率和病毒载体是两大制约因素

05 国内重点CAR-T企业介绍

- 各企业靶点、适应症、产品、技术平台、产能对比
- 药明巨诺：专注细胞免疫治疗的创新性公司
- 复星凯特：专注于肿瘤免疫细胞治疗产品的研发
- 传奇生物：跨国肿瘤细胞免疫疗法开发公司
- 科济药业：潜在同类首创CAR-T药物的研发者
- 亘喜生物：专注突破性细胞疗法的生物制药公司
- 驯鹿生物：专注细胞治疗和抗体药物的创新生物制药公司
- 北恒生物：致力于通用型CAR-T开发的创新者

06 相关标的市值情况

07 风险提示

7 风险提示

- 研发进度不及预期，患者的招募、入组需要一定的时间，存在入组不顺利，结果分析不明确等影响因素。
- 药品销售不及预期，CAR-T治疗成本高导致价格高昂，且新的治疗手段受市场认可需要一定的时间。市场对于CAR-T产品的接受度存在不确定性。
- 新冠疫情对临床试验进度、药品注册申报、患者接受度产生影响。
- 政策变化情况，医药市场受政策影响较大。



重要声明

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证，据此投资，责任自负。本报告不构成个人投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。华安证券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并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经华安证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起6个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

- 增持：未来6个月的投资收益率领先沪深300指数5%以上；
- 中性：未来6个月的投资收益率与沪深300指数的变动幅度相差-5%至5%；
- 减持：未来6个月的投资收益率落后沪深300指数5%以上；

公司评级体系

- 买入：未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数15%以上；
- 增持：未来6-12个月的投资收益率领先市场基准指数5%至15%；
- 中性：未来6-12个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至5%；
- 减持：未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数5%至15%；
- 卖出：未来6-12个月的投资收益率落后市场基准指数15%以上
- 无评级：因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。市场基准指数为沪深300指数。



谢谢!