

实体瘤和异体CAR-T破局在即， 看好本土突围

——细胞治疗行业深度报告

行业评级：看好

2022年12月12日

分析师

孙建

邮箱

sunjian@stocke.com.cn

电话

13641894103

证书编号

S1230520080006

分析师

郭双喜

邮箱

guoshuangxi@stocke.com.cn

电话

19801116960

证书编号

S1230521110002

本土：实体瘤和异体CAR-T已破局

- 全球看：同种异体和实体瘤CAR-T安全性和有效性均得到初步验证。2021年以来已经陆续有多款实体瘤CAR-T和异体CAR-T披露部分IIT或者临床I期数据，已经验证同种异体CAR-T在多个靶点如：CD19、CD20、BCMA等，实体瘤CAR-T在CLDN18.2和CD70上展现出良好可控的安全性以及显著的有效性。
- 国内看：实体瘤CAR-T率先突破，同种异体CAR-T持续推进。科济药业在CLDN18.2 CAR-T进度全球领先，数据优秀；亘喜生物CD19/CD7 双靶向同种异体CAR-T也初步展现出较好的疗效。

表1：部分同种异体和实体瘤CAR-T产品临床数据

安全性									
同种异体 CAR-T	Mustang Bio	CD20	MB-106	B-NHL /CLL	I/II期	25	96%	72%	所有患者都观察到了良好的安全性。没有患者出现3级或4级CRS或ICANS
	Adicet Bio	CD20	ADI-001	B-NHL	I期	9	78%	78%	未发生3级及以上CRS或ICANS。2例患者发生CRS：1例为1级，1例为2级。没有报告移植物抗宿主病或协议定义的剂量限制毒性事件
	Allogene Therapeutics	BCMA	ALLO-605	MM	I期	23	65%	22%	可控的安全性，具有轻度和可逆的神经毒性，未发生GvHD
	Allogene Therapeutics	CD19	ALLO-501A	LBCL	I期 (已进入II期)	12	67%	58%	未观察到剂量限制毒性(DLTs)、ICANS或GvHD
	CRISPR Therapeutics	CD19	CTX110	LBCL	I期	26	58%	38%	未发现移植物抗宿主病，同时所有CRS均为1级或2级，仅一例同时患有HHV-6脑炎的患者出现3级以上的ICANS
	Precision BioSciences	CD19	PBCAR0191	B-NHL	I/IIa期	11	100%	73%	在任一给药队列中均未观察到3级及以上CRS。在每个队列中记录了一个3级ICANS，在24至48小时内迅速消退为1级
	亘喜生物	CD19/CD7 双靶向	GC502	B-ALL	IIT	4	100%	75% (MRD-CR/Cri)	患者在治疗中出现了2级/3级的CRS，未出现4级/5级的CRS，同时，未观察到ICANS或aGvHD
实体瘤	北恒生物	CD7	RD13-01	T细胞血液 肿瘤	I期	11	82%	75% (MRD-CR/Cri)	安全性及耐受性良好，无剂量限制性毒性(DLT)、移植物抗宿主病(GvHD)及≥3级的CRS事件发生
	Allogene Therapeutics	CD70	ALLO-316	RCC	I期	9 (CD70+)	33%	安全性总体可控，未出现GvHD。在第二个剂量水平出现了肝酶升高的剂量限制性毒性，1例患者出现3级CRS，3名患者观察到3级以上的长期血细胞减少，3名患者出现低度可逆的神经毒性	
	科济药业	CLDN18.2	CT041	GC/GEJ	IIT	37	61.10%	无3级及以上CRS，无ICANS	
						14	57.10%	13例2级CRS，1例4级CRS (患者自身疾病负担相关)，无ICANS	

1、市场认知：细胞治疗药物费用高昂，可及性较差，销售峰值可能十分受限，海外已上市CAR-T药物销售放量趋势较为缓慢，更让市场认为CAR-T较难成为重磅炸弹级别药物，市场空间有限。

- 我们认为**2023年开始，有望陆续看到CAR-T产品销售额持续突破**：尤其是国内市场也有望在复星凯特CD19 CAR-T的二线治疗r/r LBCL获批上市（2022年10月26日NDA获受理），药明巨诺CD19 CAR-T治疗复发或难治性滤泡淋巴瘤（r/r FL）适应症获批后，市场有望快速扩容。销售上持续超预期有望打消市场对于CAR-T药物可及性差，销售峰值低的认知。
- 我们认为**2023年开始，实体瘤CAR-T和同种异体CAR-T临床数据有望陆续披露（基于正文CAR-T所处临床阶段）**：不断打消市场对于CAR-T药物价格高昂、可及性差、患者基数小、销售峰值小的认知，从而带来免疫细胞治疗行业/公司估值提升。

2、突破&跟踪变量：核心产品临床数据&销售额

- 全球看：同种异体和实体瘤CAR-T安全性和有效性均得到初步验证。**2021年以来已经陆续有多款实体瘤CAR-T和异体CAR-T披露部分IIT或者临床I期数据，已经验证同种异体CAR-T在多个靶点如：CD19、CD20、BCMA等，实体瘤CAR-T在CLDN18.2和CD70上展现出良好可控的安全性以及显著的有效性。
- 国内看：实体瘤CAR-T率先突破，同种异体CAR-T持续推进。**科济药业在CLDN18.2 CAR-T进度全球领先，数据优秀；亘喜生物CD19/CD7 双靶向同种异体CAR-T也初步展现出较好的疗效。
- 跟踪变量：我们认为仍然需要重点关注相关细胞治疗药物销售额&临床数据披露情况**，尤其是在实体瘤CAR-T（如科济药业CT041）、同种异体CAR-T（如亘喜生物GC502）等临床数据披露情况。此外海外细胞治疗药物数据披露也尤其关键，一旦有较好的突破，有望打开细胞治疗行业中长期成长空间。

3、投资建议

- 商业化角度：看好已商业化产品收入快速兑现。重点推荐：复星医药/复星凯特，科济药业，建议关注：传奇生物/金斯瑞生物科济、药明巨诺、信达生物/驯鹿生物、恒润达生等。**
- 技术角度：看好实体瘤和异体CAR-T领域进展领先龙头企业。重点推荐：科济药业（全球首个进入确认性II期临床CLDN18.2 CAR-T），建议关注：亘喜生物、传奇生物、药明巨诺等。**

风险提示

- 1、临床开发失败风险；
- 2、商业化不及预期风险；
- 3、竞争风险；
- 4、监管风险；
- 5、政策风险。

目录

CONTENTS

01

细胞治疗：CAR-T最成熟

CAR-T技术最成熟；CAR-NK易于规模化，更安全；
TIL特异性更强；TCR-T更适合实体瘤治疗

02

管线快速增长，市场爆发在即

管线：仍快速增长，异体占比提升；靶点：实体瘤开始逐步突破；上市：CD19和BCMA 已商业化；销售额：快速增长，持续突破；中国：爆发在即，值得期待

03

CAR-T局限与策略

CAR-T挑战：抗原逃逸控制、毒副作用控制&商业化前景分歧、可及性较差；
实体瘤CAR-T挑战：缺乏有效靶点、肿瘤微环境免疫抑制&异质性；
同种异体CAR-T挑战：GVHD&宿主免疫排斥

04

头部企业初步完成管线&技术储备

05

投资建议&风险提示

看好本土CAR-T和CDMO龙头成长空间

01

细胞治疗

CAR-T：技术最成熟

CAR-NK：易于规模化，更安全

TIL：特异性更强

TCR-T：更适合实体瘤治疗

- 治疗技术在向更贴近人类体内免疫系统/基因修正水平对抗疾病的方向进化
- ✓ 从小到大：治疗药物从小分子向大分子，再到免疫细胞进化；
- ✓ 从抑制到免疫：从抑制剂到免疫调节（免疫抑制剂），再到免疫治疗（细胞治疗），最后向基因治疗进化；
- ✓ 从外源到内生：从外源分子到人体免疫细胞/系统（T细胞、蛋白降解机制）进化。

图1：疾病治疗药物进化趋势

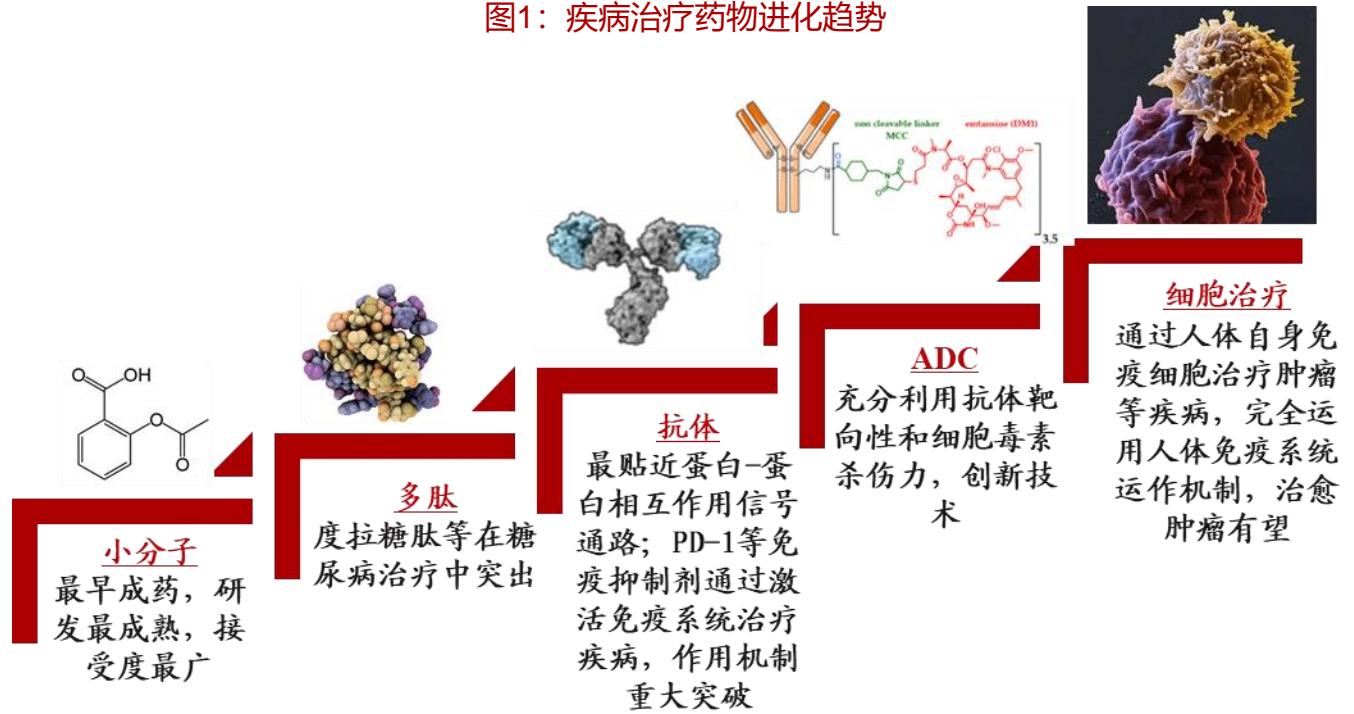
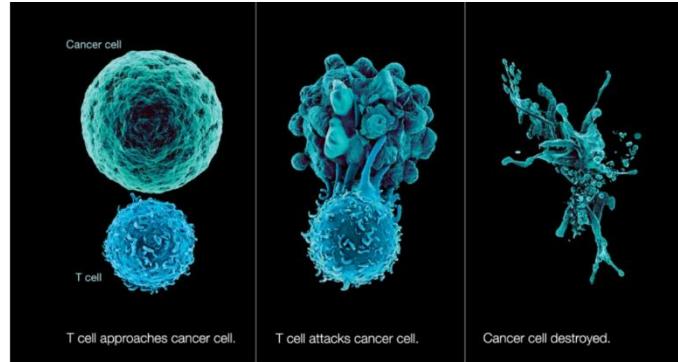


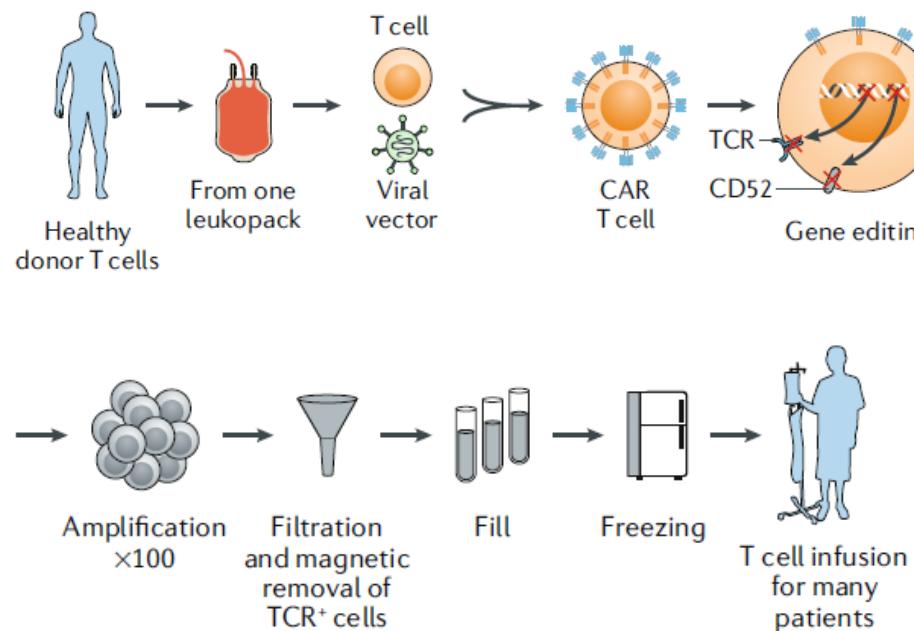
图2：T细胞杀伤肿瘤过程



- **肿瘤免疫治疗**是继手术治疗、放化疗、靶向治疗之后的肿瘤治疗领域的的新突破，其通过施以过继免疫细胞和/或激活患者自身免疫系统，产生和增强机体特异性抗肿瘤免疫应答，进而控制或消除癌细胞。肿瘤免疫治疗包括单克隆抗体类免疫检查点抑制剂、治疗性抗体、癌症疫苗、**细胞治疗**和小分子抑制剂等。
- **细胞治疗的核心机制**：是对肿瘤患者或健康供者来源的免疫细胞于体外进行基因改造，赋予其肿瘤靶向性识别和杀伤能力，经体外扩增后将其回输患者体内，对肿瘤发起精准、高效的攻击，并可激活自身免疫系统对肿瘤的免疫应答。因其在体内继续扩增，免疫细胞治疗产品被称为“活”的药物。
- 根据细胞类别分类，目前肿瘤免疫细胞治疗主要包括**CAR-T**、**TCR-T**、**TIL**和**CAR-NK**治疗等。

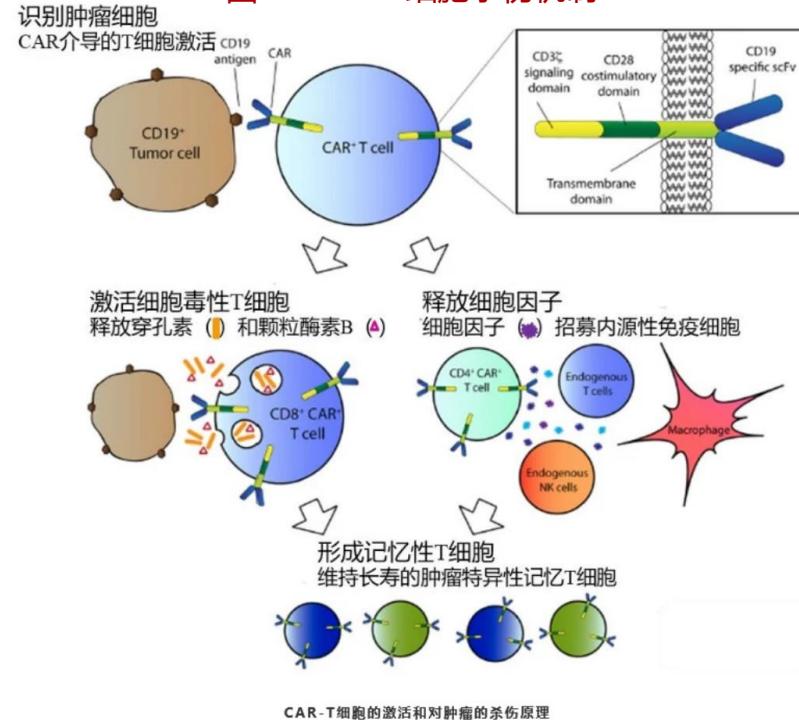
➤ **CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy)**，即嵌合抗原受体T细胞疗法，是一种细胞疗法。其治疗原理为：提取病人自身的T细胞，通过基因编辑技术，导入嵌合抗原受体 (CAR) 基因，并在体外进行扩增，再将经过修饰的T细胞回输到患者体内。

图3：CAR-T制备和治疗流程



➤ **CAR-T细胞杀伤机制**：直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原相结合而被激活，通过释放穿孔素、颗粒酶素B等直接杀伤肿瘤细胞，同时还通过释放细胞因子募集人体内源性免疫细胞杀伤肿瘤细胞，从而达到治疗肿瘤的目的，而且还可形成免疫记忆T细胞，获得特异性的抗肿瘤长效机制。

图4：CAR-T细胞杀伤机制



➤ **结构：**CAR主要由**胞外结构域**、**跨膜结构域**和**胞内结构域**这三个功能域构成。

✓ **胞外结构域：**主要包括抗原识别结构域 (scFv) 和铰链区(Hinge)，其中scFv是CAR特异性结合肿瘤抗原的基础，由单克隆抗体的轻链 (VL) 和重链 (VH) 通过多肽连接而成。目前临幊上主要针对靶向肿瘤相关抗原 (TAA, 如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、BCMA等靶点) 来幊发抗体。铰链区连接scFv和跨膜结构域，铰链区的长度取决于靶细胞抗原表位的位置及暴露程度。

✓ **跨膜结构域：**将CAR的胞外结构域与胞内信号转导结构域连接，常用的跨膜结构域来源于CD4，CD8 α ，CD28和CD3 ζ 。

✓ **胞内结构域：**由共刺激域和信号转导结构域构成，共刺激域通常来自CD28受体家族 (CD28、ICOS) 或肿瘤坏死因子受体家族(4-1BB、OX40、CD27)，可协同共刺激分子和细胞内信号的双重活化，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。信号转导结构域通常为T细胞受体TCR/CD3 ζ 链或免疫球蛋白Fc受体Fc ϵ R I γ 链，含有免疫受体酪氨酸活化基序(ITAMs)，发挥T细胞信号转导功能。

图5：典型CAR结构

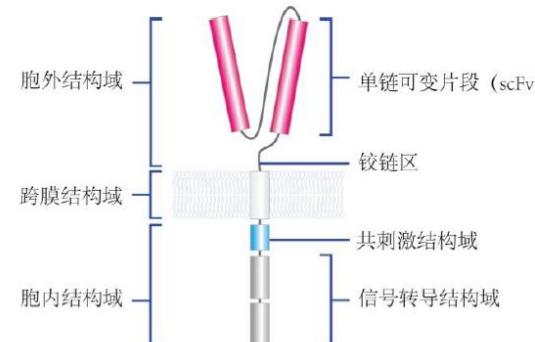
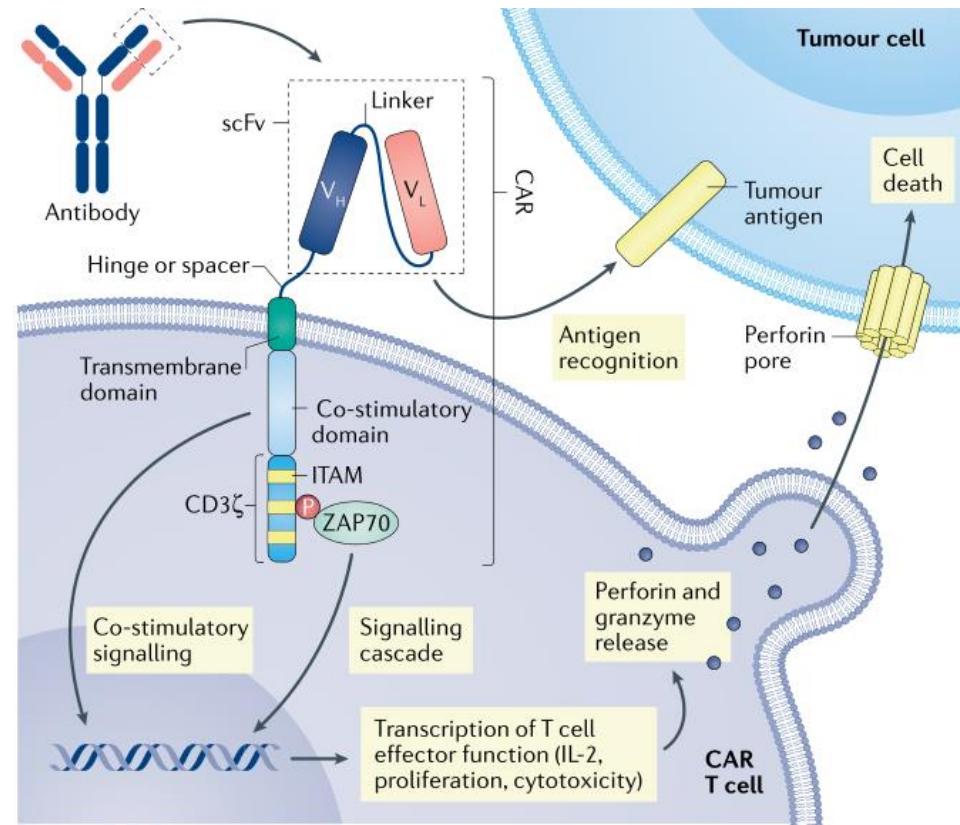


图6：CAR-T细胞作用机制



资料来源：恒润达生招股书，Nature Reviews Cancer，浙商证券研究所

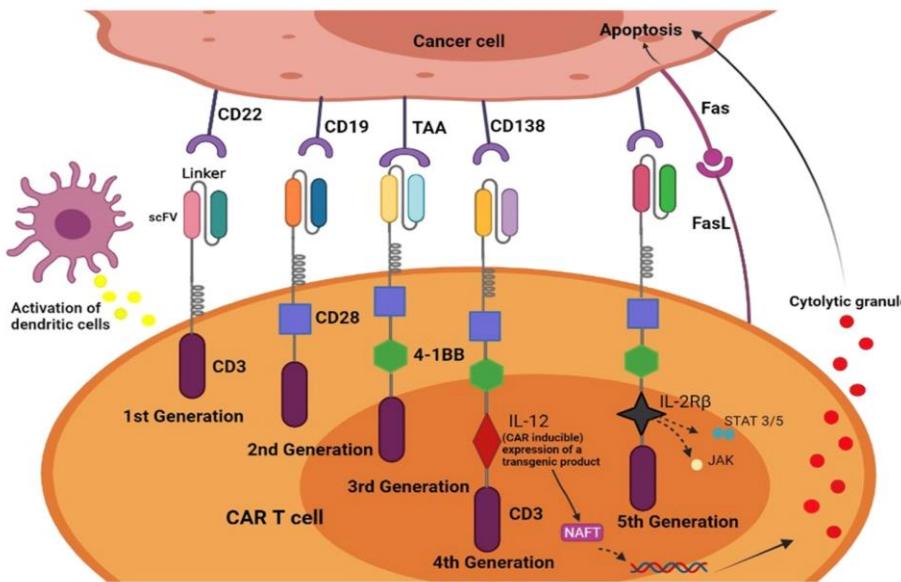
1.1 CAR-T: 不断进阶，追求更高效、更廉价

- 第一代CAR包含细胞内信号域，但没有共刺激分子。这类CAR-T细胞在体内的持续扩增有限，不具备大规模杀灭肿瘤细胞的能力，在临床试验中的效果并不理想。
- 第二代CAR在胞内添加了一个共刺激域（CD28、4-1BB、OX40等），胞外识别肿瘤细胞的单链抗体与肿瘤靶抗原结合后，可使T细胞同时获得抗体刺激信号及共刺激信号。这使得第二代CAR-T细胞的活化能力远远强于第一代，并能够在体内存活时间更长，增加增殖能力，同时提升其消灭肿瘤细胞的能力。目前所有FDA批准的CAR-T细胞产品都是基于第二代设计，具有CD28或4-1BB共刺激域。

图7: 1-4代CAR-T特点

迭代数	修饰因子	特点
1	CD3ζ	<ul style="list-style-type: none">仅包含信号转导结构域细胞活性差体内存活时间短
2	CD28/4-1BB/OX40 + CD3ζ	<ul style="list-style-type: none">加入1个共刺激因子体内存活时间延长增殖能力、杀伤毒性提升
3	CD28/4-1BB/OX40 + CD28/4-1BB/OX40 + CD3ζ	<ul style="list-style-type: none">加入2个或更多共刺激因子增殖能力、杀伤毒性进一步提升
4	CD28/4-1BB/OX40 + IL-12诱导因子 + CD3ζ	<ul style="list-style-type: none">激活时分泌相应的细胞因子

图8: CAR-T类型



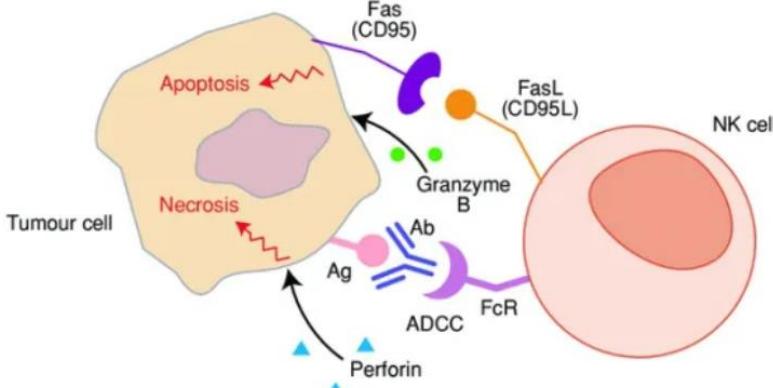
- 第三代CAR则是同时加入2个共刺激分子，意在增强对肿瘤的裂解能力，分泌更多的细胞因子，从而增强对肿瘤的杀伤力，CD28+4-1BB或者CD28+OX40时比较常见的双共刺激分子组合。第三代CAR是否优于第二代，还有待临床试验证明。
- 第四代CAR的设计，则是结构中CAR添加了可控性自杀基因和促炎症细胞因子（IL-12, IL-15, IL-18等），从而实现对CAR-T细胞在体内存活时限的可控，并增强杀伤实体瘤的效果。
- 第五代CAR：“现货”通用型CAR-T，设计原则为通过CRISPR/Cas9基因编辑的方法破坏T细胞的TCR基因和HLA I类基因产生同种异体的通用CAR-T细胞，消除移植植物抗宿主病（GVHD）。

资料来源: 《Biomedicine & Pharmacotherapy》，医药魔方，浙商证券研究所

1.2 CAR-NK VS CAR-T: 易于规模化生产, 更安全

- **CAR-NK 细胞治疗**, 全称嵌合抗原受体NK 细胞治疗。与CAR-T 细胞治疗相似, CAR-NK 细胞治疗亦需要将CAR 导入NK 细胞, 从而赋予其特异性地识别、杀伤肿瘤细胞的能力。
- **NK细胞发挥细胞杀伤作用的机制主要包括** : 1) 分泌胞质粒, 其中包有穿孔素 (Perforin) 和颗粒酶 (Granzyme) 等细胞毒性颗粒; 2) 表达肿瘤坏死因子, 如凋亡相关因子配体(FasL)和肿瘤坏死因子相关诱导配体(TRAIL)等, 诱导细胞凋亡; 3) 通过表达 Fc γ RIII (CD16) 与肿瘤抗原特异性抗体Fc段结合, 介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (ADCC)。

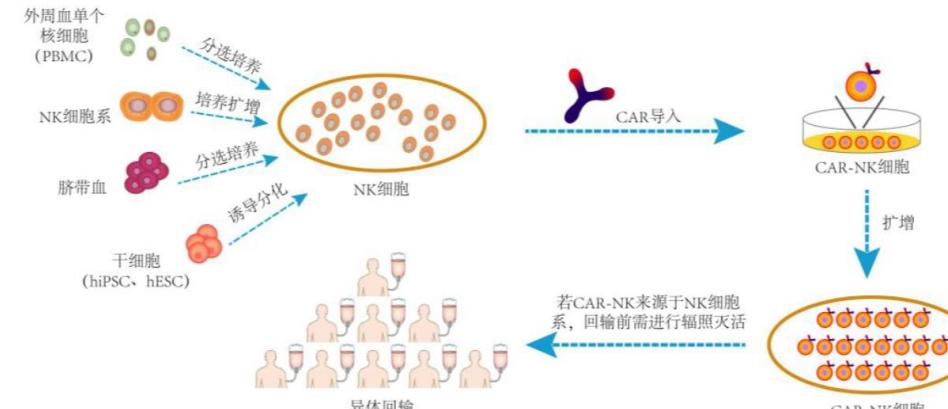
图9: NK细胞杀伤肿瘤细胞机制



优点:

- ✓ 1) **NK细胞的来源广泛**: 包括NK92细胞系、外周血单核细胞 (PBMC)、CD34+造血祖细胞 (HPC)、脐带血 (UCB) 细胞和诱导多能干细胞 (iPSC)。临床试验多使用NK92细胞系, 具有无限体外增殖能力, 不需从病人血液提取, 更易于体外培养和基因改造。
- ✓ 2) **CAR-NK更安全**: a) 存活时间短, 降低对非肿瘤细胞损害: 存活时间一般为几天到两周。b) CRS风险小: CAR-NK细胞产生的细胞因子主要是IFN γ 和GM-CSF, 不同于CAR-T产生的其他细胞因子, 如TNF α , IL-1, and IL-6, 可以降低CRS发生风险。
- ✓ 3) **更易于现货生产**: 异体来源NK细胞不表达个体特异性TCR, 出现移植物抗宿主病的风险远低于异体T 细胞治疗, 更适于被开发为“现货型”免疫细胞治疗产品, 易于大规模产业化应用。

图10: CAR-NK制备流程



资料来源: Expert Reviews in Molecular Medicine, 恒润达生招股书, 浙商证券研究所

- **肿瘤浸润性淋巴细胞 (TILs)**: 人体有一部分淋巴细胞能侵入到肿瘤组织中，并对肿瘤起识别、抵抗和攻击作用，被称为肿瘤浸润淋巴细胞。它包括T细胞及NK细胞，大多数情况下以CD3+、CD8+和T细胞为主。
- **TIL疗法**: 是从肿瘤附近组织中分离出TIL细胞，加入生长因子IL-2进行体外大量扩增，再回输到患者体内，从而扩大免疫应答，治疗原发或继发肿瘤的方法。
- TIL疗法不是简单的扩增回输，而是要确定患者病例中特定的突变。之后利用突变信息找到能够最有效瞄准这些突变的T细胞，最后提取出专门针对患者肿瘤中细胞突变的T细胞，这些细胞具有精准识别癌细胞的能力。
- **作用机制**: TIL产生的抗肿瘤效应主要是细胞免疫反应，作用机制是通过释放细胞毒素直接杀伤肿瘤细胞。

表2: 细胞疗法对比

细胞疗法	免疫细胞来源	肿瘤识别率	提升治疗手段
TIL疗法	肿瘤组织中T细胞	60%+	识别对肿瘤细胞具有特异性T细胞，分离扩增，扩大免疫应答
CAR-T	血液中T细胞	不及0.5%	基因编辑改造CAR，导入T细胞增强抗原识别
TCR-T			基因编辑改造TCR，导入T细胞增强抗原识别

图11: TIL制备流程



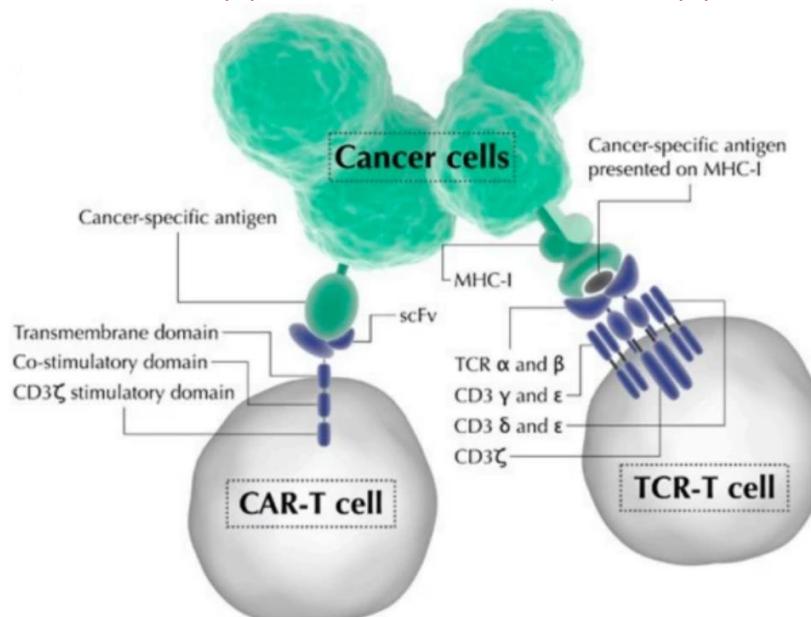
- **与CAR-T等细胞治疗相比较:**

1) **免疫细胞来源不同**: TIL的免疫细胞来自于肿瘤组织，而其他细胞免疫疗法大部分来取自血液，这直接决定了免疫细胞识别肿瘤的能力。据药渡网数据，肿瘤里分离出的免疫细胞，有60%以上能识别肿瘤，而血液里面分离的免疫细胞，不到0.5%；

2) **特异性更强**: 具有合适的趋化因子受体系统，可以更好地浸润肿瘤组织，同时是非选择的肿瘤特异性杀伤T细胞，肿瘤特异性强，可识别并特异性靶向多种肿瘤抗原，可以克服肿瘤异质性问题并且不识别正常组织。

- **TCR-T**: 全称“T细胞受体工程化T细胞疗法”，主要通过基因编辑技术，将能特异性识别肿瘤抗原的T细胞受体（TCR）基因导入患者自身的T细胞内，使其表达外源性TCR，从而具有特异性杀伤肿瘤细胞的活性。
- **结构**: TCR是一种异二聚体，由两条不同的跨膜多肽链组成：一条 α 链和一条 β 链，每一条都包含一个固定区域（固定T细胞表面膜内的链）及一个可变区域（识别并结合MHC呈递抗原）。
- TCR以非共价键与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。

图12: CAR-T与TCR-T元件示意图



- **CAR-T**: 依靠的是人工设计的单链抗体片段（CAR），**只能识别肿瘤表面的抗原**，通过胞内共刺激分子传递信号，进而激活T细胞。
- **TCR-T**: **可识别肿瘤表面和内部抗原，更适合实体瘤治疗**。TCR-T更类似于人体中天然的T细胞，主要依靠亲和力优化的或者是纯天然的TCR识别肿瘤MHC分子呈递的抗原，通过TCR-CD3复合物向胞内传递刺激信号。因此，TCR-T不光能够识别肿瘤表面的抗原，更能够识别肿瘤内部成百上千个抗原。正是这点，使TCR-T更适合应用于实体瘤治疗。

表3: CAR-T与TCR-T对比

	TCR-T	CAR-T
识别抗原类型	可识别更大范围的潜在肿瘤特异性抗原	仅可识别肿瘤细胞表面抗原，可识别细胞表面蛋白质、多糖及脂类蛋白
识别抗原位置	胞内+表面抗原均可识别	主要识别表面蛋白，90%细胞内蛋白不可识别
实体瘤应用范围	被认为具有更优治疗效果	被认为实体瘤应用具有局限性，但是也在不断突破
MHC限制性	需要MHC分子，因此无法像CAR-T开发出通用型版本，限制使用范围	无MHC限制，越过MHC呈递机制直接识别肿瘤细胞，可获得共刺激信号

02

管线与市场

管线：仍快速增长，异体占比提升

靶点：实体瘤开始逐步突破

上市：CD19和BCMA 已商业化

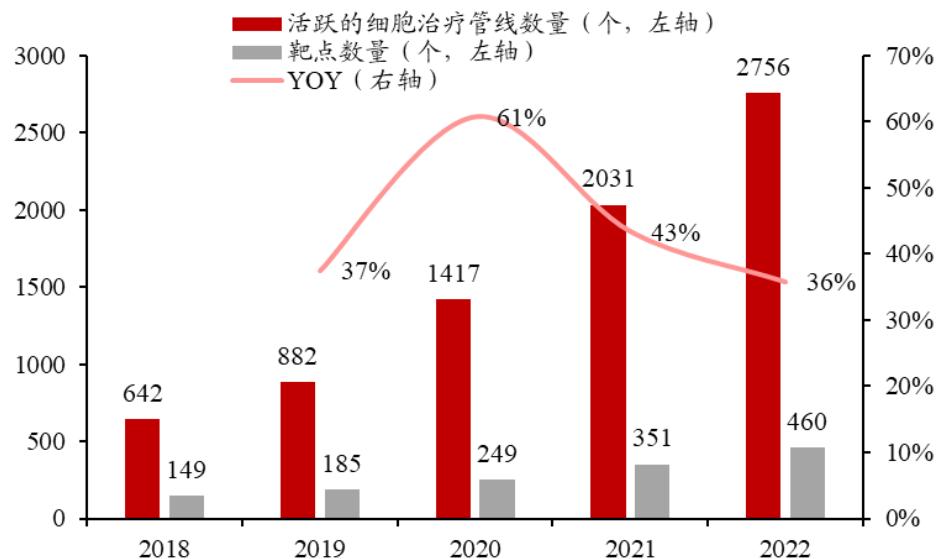
销售额：快速增长，持续突破

中国：爆发在即，值得期待

➤ 按照管线数量看：均呈现快速增长

截止2022年4月15日，全球肿瘤免疫治疗的管线中有2756种活跃的细胞治疗药物管线，2022年相较2021年底增长36%。2021年YOY43%，2020年YOY61%，细胞治疗管线仍以较快的速度不断增长。

图13：细胞治疗管线数量和靶点数



➤ 按照细胞疗法类型看：CAR-T最多

CAR-T管线持续领先，比2021年底增长24%。

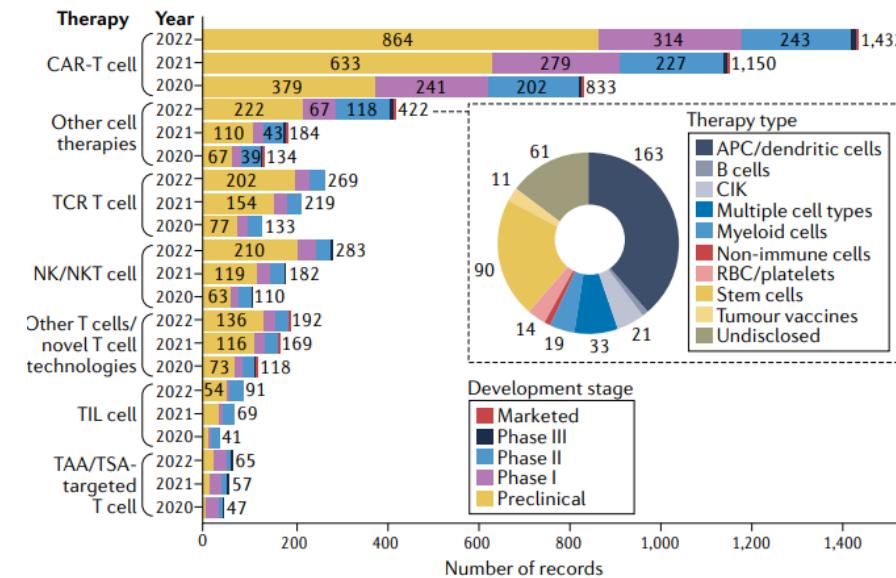
NK细胞疗法相较2021年底增长了55%。

TCR-T相较2021年底增长了23%；

TIL相较2021年底增长了32%；

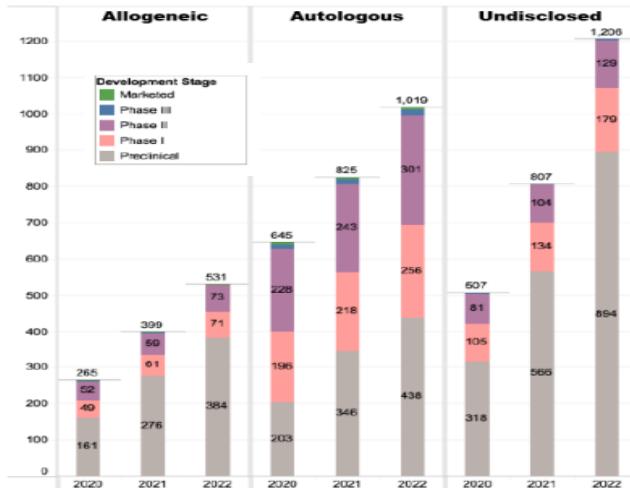
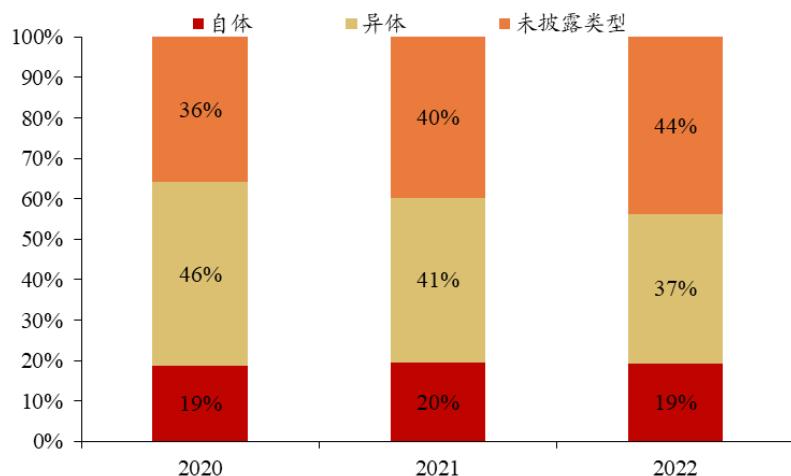
其他不同于T细胞的疗法(例如DC细胞、干细胞或髓细胞)探索性在加强。

图14：细胞治疗管线数量变化



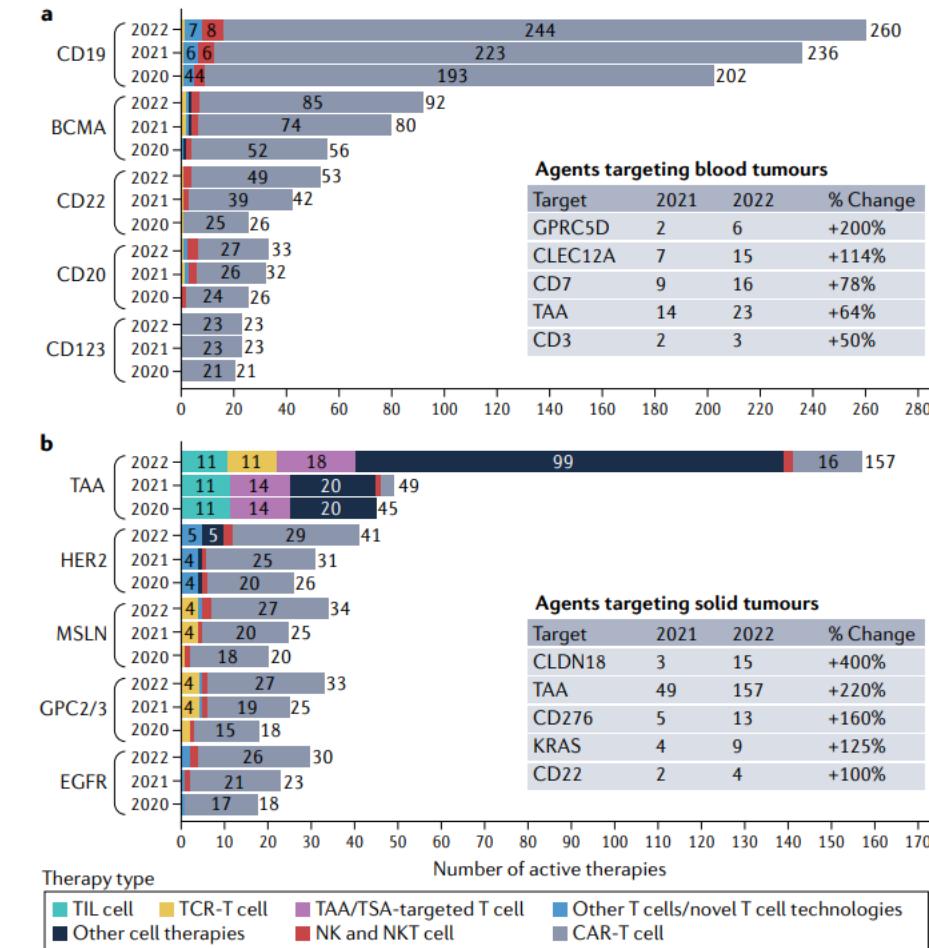
- **自体vs异体：异体占比提升中。**异体占比持续提升至2022年的44%；同种异体相较2021年底增长33%；自体相较2021年底增长了24%。

图15：细胞治疗管线中自体和异体数量及占比



- **从靶点看：血液瘤靶点CD19、BCMA和CD22靶点仍占据主导，实体瘤靶点管线快速增长。**
- ✓ 新靶点管线也在增加，如GPRC5D(+200%)，CLEC12A(+114%)和CD7(+78%)。
- ✓ 在实体瘤中TAAs、HER2和MSLN仍然是最常见的靶点。与2021年底相比增幅最大的为CLDN18(+400%)、CD276(+160%)和KRAS(+125%)。TAAs增加了220%，使得其成为快速增长靶点，也是最热门的靶点，但是主要是一些新类型的细胞疗法管线。

图16：细胞治疗管线中血液瘤和实体瘤热门靶点



资料来源：Nature Reviews Drug Discovery, 浙商证券研究所

- 截止2022年11月，FDA共批准6款CAR-T药物上市，包括CD19和BCMA靶点。定价范围37.3-47.5万美元。
- 国内NMPA批准2款CD19 CAR-T上市，2款BCMA CAR-T处于NDA阶段，有望在2023年获批上市。
- 适应症主要是血液瘤，实体瘤CAR-T和同种异体CAR-T亟待突破。

表4：FDA批准CAR-T适应症和靶点情况

公司	CAR-T产品	商品名	靶点	FDA获批适应症	获批时间	定价
诺华	tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	治疗r/r ALL儿童和年轻成人患者（年龄至25岁）	2017/8/30	47.5万美元
				治疗r/r DLBCL成人患者	2018/5/3	
				治疗先前接受过二线或多线系统治疗的r/r FL成人患者	2022/5/28	
吉利德	axicabtagene ciloleucel	Yescarta	CD19	用于既往接受二线或多线系统治疗的复发性或难治性大B细胞淋巴瘤（LBCL）成人患者的治疗	2017/10/18	37.3万美元
				治疗既往接受过至少2种系统方案治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤（FL）成人患者	2021/3/5	
				用于一线化疗免疫疗法后12个月内复发或难治的LBCL成年患者	2022/4/1	
	brexucabtagene autoleucel	Tecartus	CD19	治疗先前接受过2种或多种系统疗法（包括一种BTK抑制剂）的R/R MCL成人患者	2020/7/24	37.3万美元
百时美施贵宝	lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	CD19	治疗复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病（B-ALL）成年患者	2021/10/1	
				治疗先前已接受过2种或2种以上系统疗法的复发或难治性大B细胞淋巴瘤（R/R LBCL）成人患者	2021/2/5	41万美元
	idecabtagene vicleucel	Abecma	BCMA	治疗成人大B细胞淋巴瘤（LBCL）	2022/6/24	
传奇生物	西达基奥仑赛	Carvykti	BCMA	用于治疗既往接受过四线或更多治疗R/R MM成人患者	2021/3/26	42万美元
				治疗既往接受过四线或以上的治疗R/R MM患者	2022/2/28	46.5万美元

表5：NMPA批准CAR-T适应症和靶点情况

公司	CAR-T产品	商品名	NMPA获批适应症		获批时间	定价
复星凯特	阿基仑赛注射液	奕凯达	CD19	治疗既往接受二线或以上系统性治疗后r/r LBCL成人患者	2021/6/23	120万人民币
				治疗一线免疫化疗无效或在一线免疫化疗后12个月内r/r LBCL	NDA	
药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	倍诺达	CD19	治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者r/r LBCL		2021/9/6
				治疗复发或难治性滤泡淋巴瘤 (r/r FL)		2022/10/9
驯鹿生物/信达生物	伊基仑赛注射液	-	BCMA	既往至少三线治疗的多发性骨髓瘤	2022/6/2 NDA	
科济药业	泽沃基奥仑赛注射液	-	BCMA	既往至少三线治疗的多发性骨髓瘤	2022/10/18 NDA	

➤ **从销售额看：重磅炸弹将出现，高增长延续。** 2022年Yescarta有望成为首个年度销售额超10亿美元重磅炸弹品种，全球CAR-T药物市场规模持续快速扩大，伴随着更多重磅适应症（血液瘤前线治疗、实体瘤、同种异体CAR-T）商业化放量，更多产品开启商业化（2021年BCMA CAR-T才开始商业化），CAR-T市场仍有望保持高速增长。

图17：已上市CAR-T药物销售额数据（亿美元）

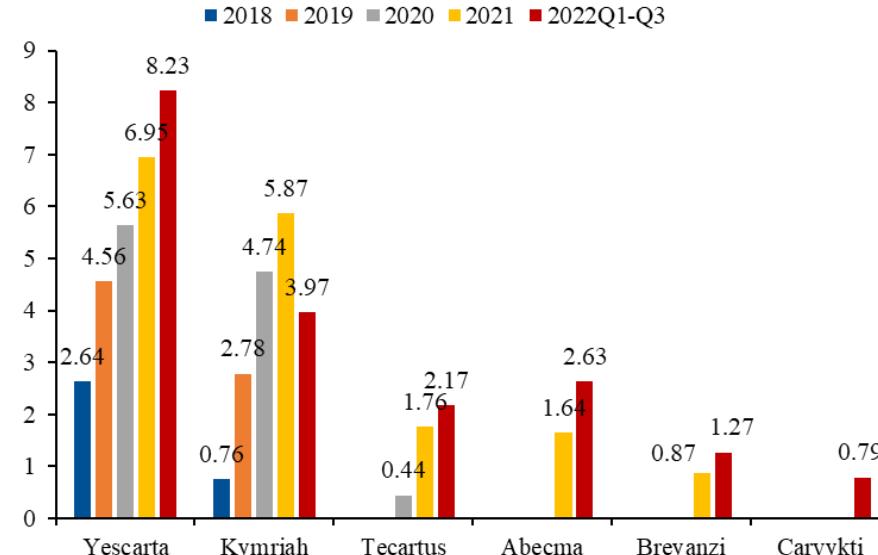
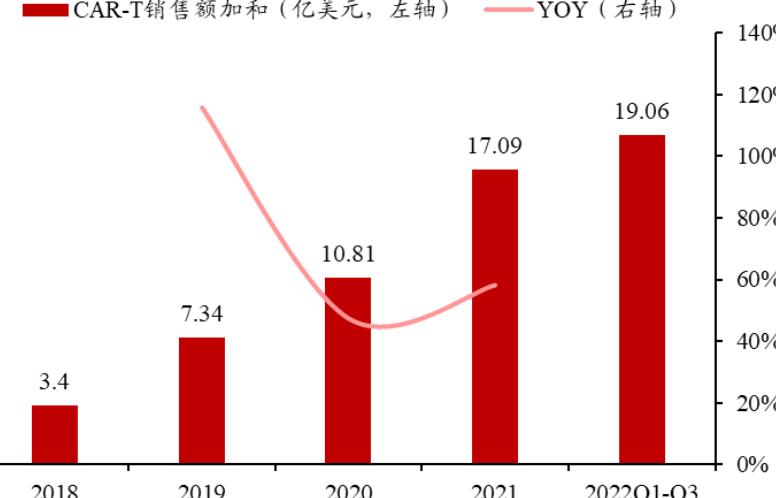


图18：已上市CAR-T药物销售额加和及增速



资料来源：各公司公告，浙商证券研究所

➤ 2023-2030年，随着针对实体瘤的细胞治疗产品实现技术突破，支付能力提升、治疗线数前移以及药物适应症拓展，全球和中国市场规模将实现持续快速增长。根据恒润达生招股说明书，灼识咨询预计2030年中国CAR-T药物市场规模达到325亿元，2025-2030年复合年增长率预计为45.4%。

图19：全球肿瘤免疫细胞治疗产品市场规模

■ 全球肿瘤免疫细胞治疗产品市场规模 (亿美元)

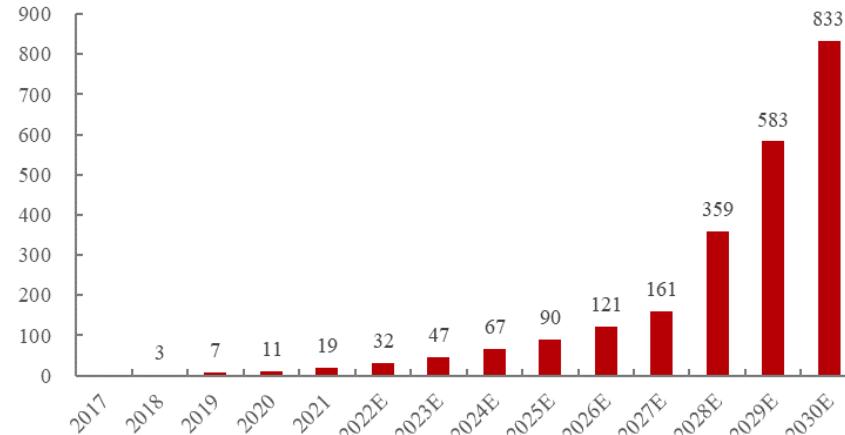


图21：全球CAR-T细胞治疗产品市场规模

■ 全球CAR-T细胞治疗产品市场规模 (亿美元)

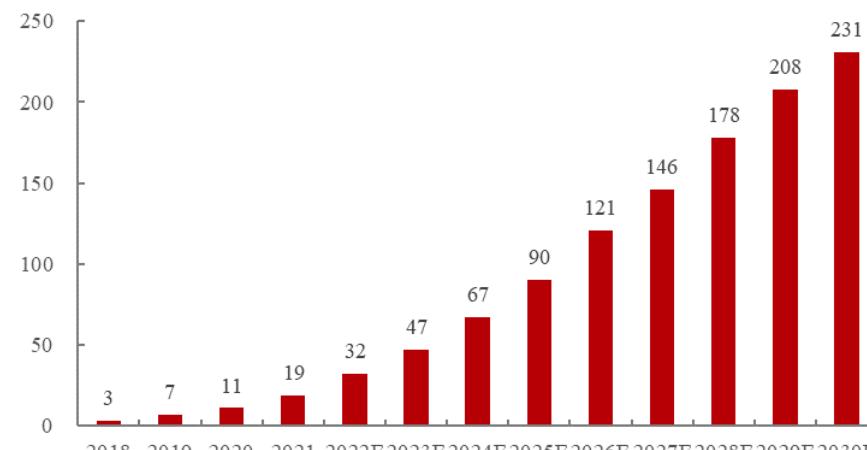


图20：中国肿瘤免疫细胞治疗产品市场规模

■ 中国肿瘤免疫细胞治疗产品市场规模 (亿元)

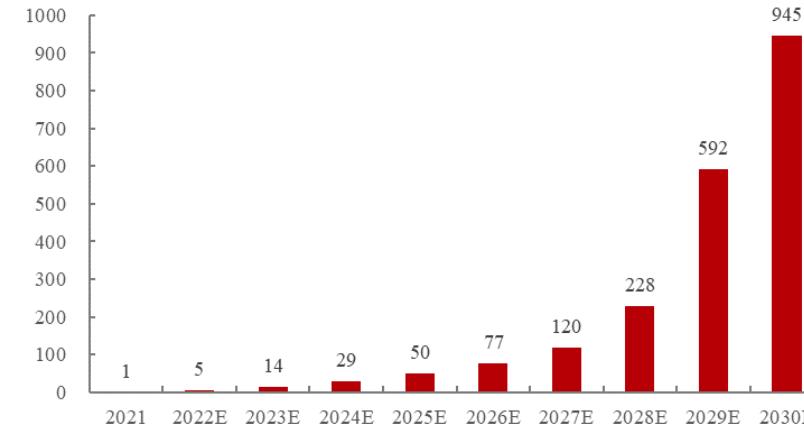
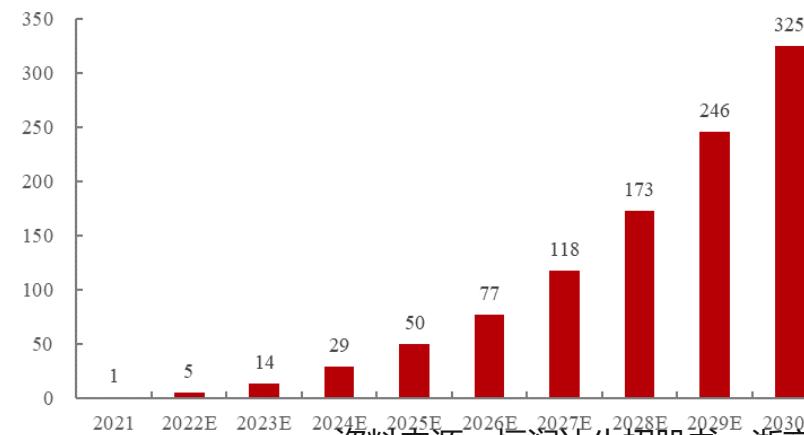


图22：中国CAR-T细胞治疗产品市场规模

■ 中国CAR-T细胞治疗产品市场规模 (亿元)



资料来源：恒润达生招股书，浙商证券研究所

03

CAR-T 局限与策略

CAR-T挑战

实体瘤开发挑战

异体CAR-T开发挑战

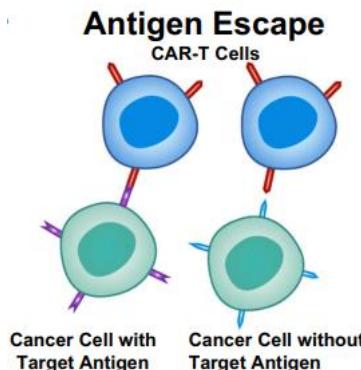
➤ 抗原逃逸：

肿瘤对单抗原靶向CAR产生耐药性；

相当一部分CAR-T治疗患者恶性细胞表现出部分或完全丧失靶抗原表达；

30%-70% R/R ALL患者在CD19 CAR-T治疗后出现CD19抗原下调/丧失；

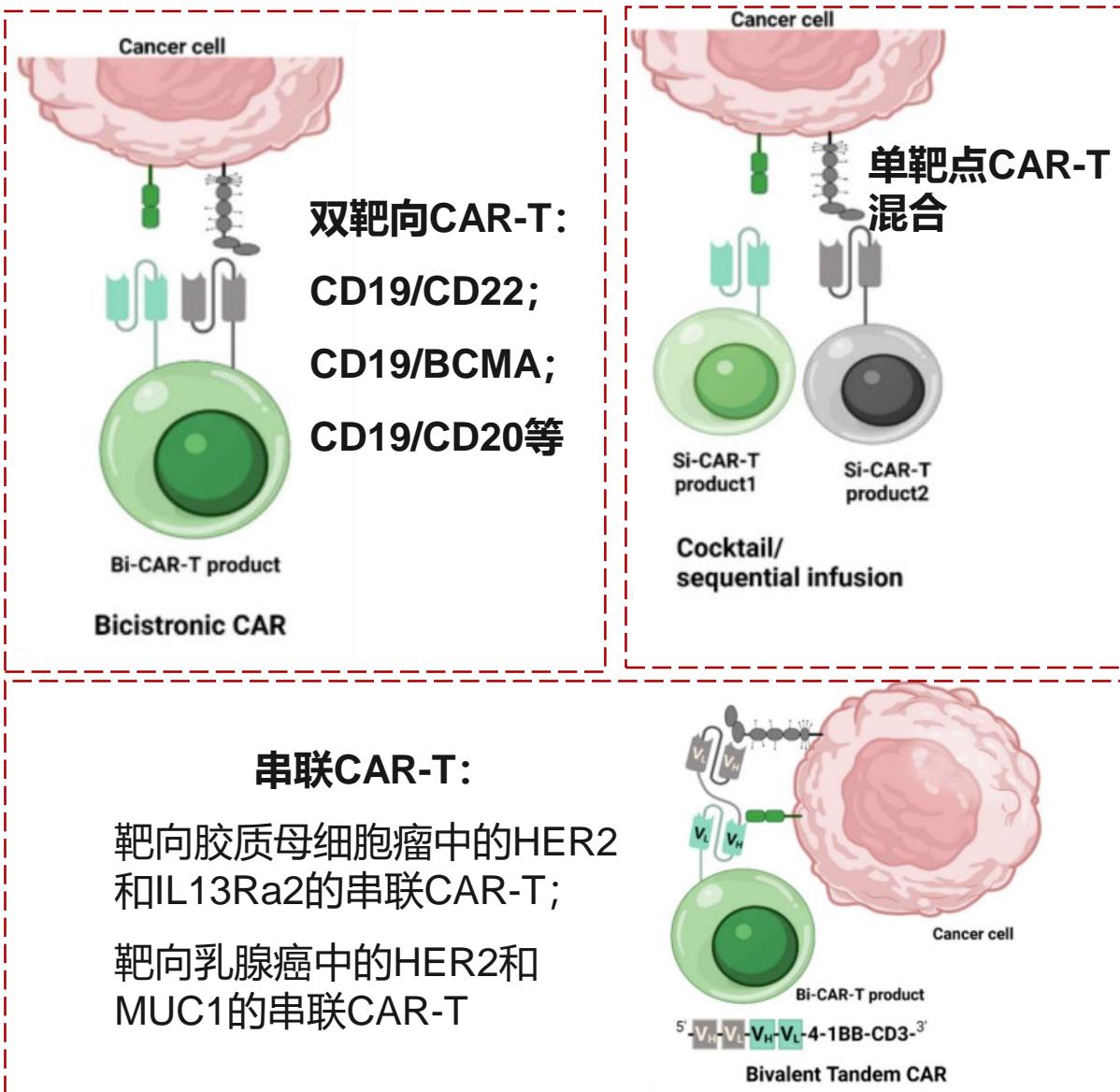
图23：抗原逃逸机制



策略：

- 1) 双靶向CAR-T；
- 2) 串联CAR-T：含有两个scFv的单个CAR构建体；
- 3) 单靶点CAR-T混合。

图24：抗原逃逸应对策略



➤ CAR-T细胞相关毒副作用：

CAR-T回输患者体内后，体内T细胞被激活并快速增殖，引起细胞因子大量释放，造成严重的非特异性炎症反应：细胞因子释放综合征 (CRS) 、免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) 等；

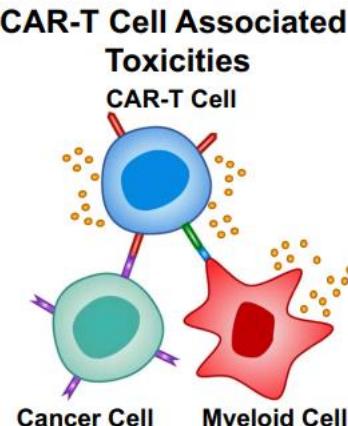
策略：

1) 改变CAR结构以改善毒性：人源化/全人源抗体片段取代鼠源；

2) IL-6、IL-1与严重的CRS有关：Tocilizumab是一种IL-6受体拮抗剂，已被FDA批准在CAR-T细胞患者中治疗CRS；

3) 抑制由GM-CSF (粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子) 启动的炎症级联反应。

图25：CAR-T毒副作用



➤ 商业化前景分歧大：导致药企布局策略差别较大

✓ 目前获批适应症不够大：获批产品适应症主要集中在血液瘤和骨髓瘤等，患者基数较小；

✓ 销售额预期空间不大：2017年FDA已经批准上市CD19 CAR-T药物Kymriah和Yescarta放量缓慢，销售额迟迟未突破10亿美金；

✓ 费用高昂，普适性低：已经获批CAR-T治疗费用在37.3-47.5万美元，费用高昂，可能会导致渗透率有限，可及性差。

策略：

1) 开发实体瘤和异体CAR-T：患者基数更大，成本更低，利于患者可及性和快速放量，销售额也有望继续上扬；

2) 针对自免类疾病等更大适应症布局：较多CAR-T药物开始获批用于自身免疫疾病治疗，若临床成功，并顺利商业化，有望实现比肿瘤适应症更高的销售峰值；

3) 积极拓展适应症和前线推进：已获批CD19 CAR-T以及BCMA CAR-T积极探索前线，甚至向一线治疗突破，空间更大。

➤ 可及性仍较差：

- **价格高**：已经上市的针对CD19和BCMA靶点CAR-T药物定价普遍在35-50万美元费用，相对于小分子和抗体类药物年治疗费用10-15万美元仍偏高。导致很多患者无法负担高治疗费用而放弃用药；
- **患者体质限制**：总的来说，费用是患者接受细胞治疗的主要障碍(65%)，其次是患者体质等是否适合接受治疗(63%)，及疾病进展不再适用(54%)。此外，患者的等待时间也是实施放缓的重要原因。
- **医院地域分布**（一般在大城市大医院）也决定了患者接受治疗的便捷性和需求。在社区专家中，不将患者转诊到细胞治疗中心的前三大原因包括患者的健康状况(44%)、患者的费用(37%)和就诊地的距离(32%)。

➤ 策略：

- 1) **开发同种异体CAR-T降低成本，克服患者体质限制；**
- 2) **不断降低耗材成本。**

图26：患者去治疗中心就诊障碍

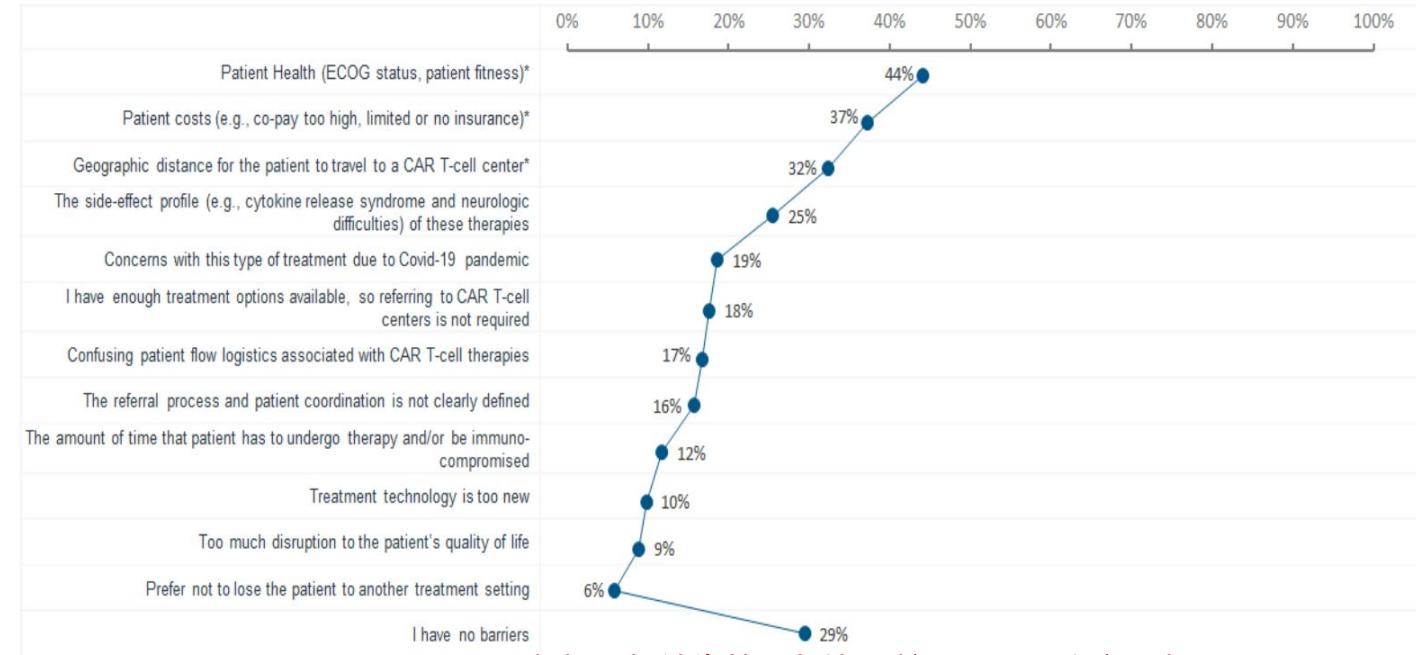
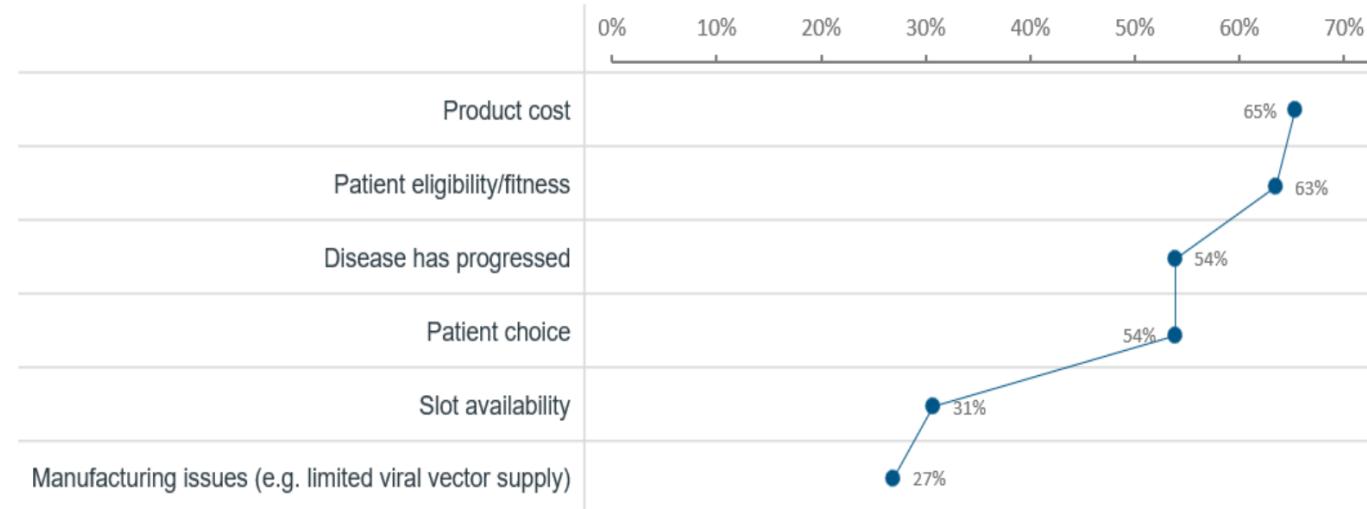


图27：患者(最初认为符合条件)不接受CAR-T治疗理由



实体瘤CAR-T挑战1：缺乏有效靶点

➤ **缺乏有效靶点：**与血液肿瘤的靶点大多单一且具有特异性不同，实体瘤中肿瘤特异性抗原（TSA）很少，常见的肿瘤相关抗原（TAA）靶点包括CEA、HER2、GPC3、EpCAM等，严重限制了CAR-T在实体瘤中的应用。高表达并适合CAR-T开发的靶点不断发现带来了临床管线的快速增长，比如肝癌高表达的GPC3，胃癌、胰腺癌高表达的CLDN18.2，胶质母细胞瘤的EGFRvIII等。

表6：适合CAR-T开发的实体瘤相关靶点

癌症类别	CAR-T靶点
结直肠癌	HER2, GUCY2C, TAG-72, CEA
肝癌	CEA, GPC3, AFP
胃癌	CLDN18.2, HER2, CEA, NKG2D
胰腺癌	CLDN18.2, MUC1, CEA, PSCA, MSLN, NKG2D
黑色素瘤	GD2
乳腺癌	HER2, MSLN, NKG2D
胶质母细胞瘤	EGFRvIII, HER2, B7-H3, NKG2D, IL13Ra2
卵巢癌	MUC16, MSLN, HER2, NKG2D
前列腺癌	PSCA, PSMA
肺癌	HER2, CEA, MSLN, ROR1, EGFRvIII

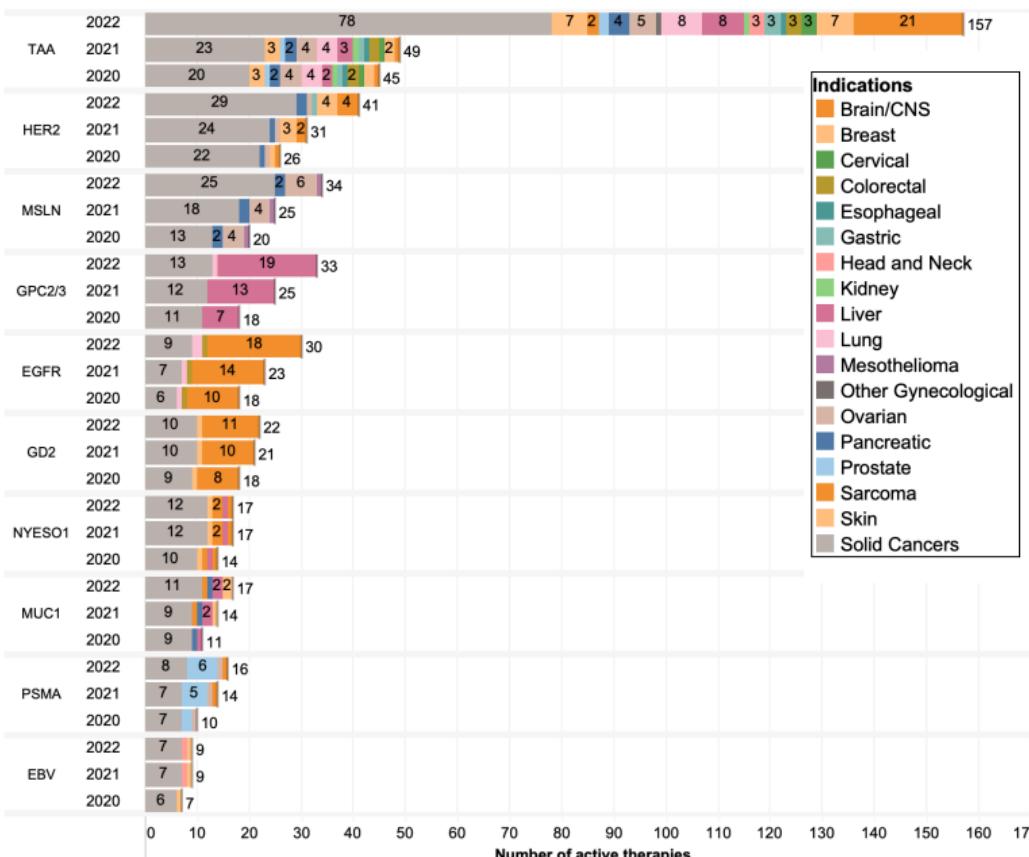
➤ **实体瘤CAR-T管线数量逐年快速增长**，2022年4月已达777条，相较于2021年底的539条增长44%，这也得益于较多实体瘤CAR-T靶点被证实有效。比如CLDN18.2、GPC3等热门靶点临床数据持续披露。

图28：血液瘤和实体瘤管线数量



➤ **TOP10实体瘤细胞治疗靶点：**包括TAA（肿瘤相关抗原，如甲胎蛋白CEA、癌胚抗原AFP等）、HER2、MSLN（间皮素）、GPC2/3、EGFR、GD2（神经节苷脂）、NYESO1（主要是TCR-T）、MUC1（粘蛋白）、PSMA（前列腺特异性膜抗原）和EBV。

图29：TOP 10实体瘤靶点



资料来源：Stem Cell Research & Therapy, Nature Reviews Drug Discovery, 浙商证券研究所

➤ 肿瘤微环境免疫抑制作用：

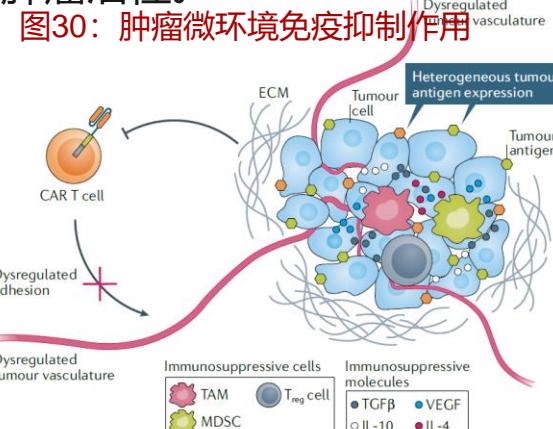
TME是一种癌细胞重新设计以促进其生长的微环境，不利于CAR-T细胞存活。此外，TME中还包含多种免疫抑制细胞和免疫检查点，通过多种途径抑制CAR-T细胞活性；

TME中存在免疫抑制细胞，如调节性T细胞（Treg）、骨髓源异质性细胞（MDSC）和M2型巨噬细胞。这些免疫抑制细胞在实体瘤内会释放转化生长因子β（TGFβ）和白细胞介素-10（IL-10）等细胞因子，降低回输后CAR-T的抗肿瘤效果。

策略：

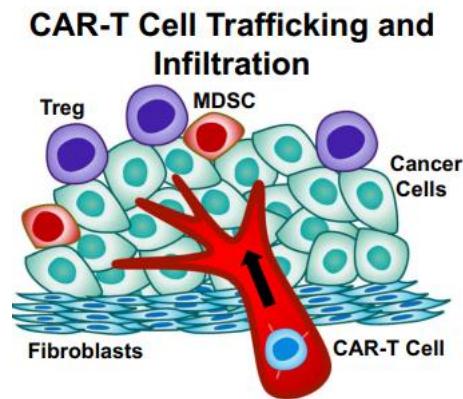
1) CAR-T+免疫检查点抑制剂联合免疫治疗；

2) 对CAR-T细胞进行基因改造，以细胞因子的形式提供免疫刺激信号，或者使CAR-T能够抵抗免疫抑制因子，增加T细胞的生存、增殖、抗肿瘤活性。



资料来源：Nature Reviews Drug Discovery, Blood Cancer Journal, 浙商证券研究所

图31：CAR-T细胞的迁移和肿瘤浸润



➤ CAR-T细胞的迁移和肿瘤浸润：

免疫抑制性的肿瘤微环境和物理性的肿瘤屏障，如肿瘤基质，限制了CAR-T细胞的渗透和迁移；一些实体瘤会抑制某些趋化因子的分泌。趋化因子与其受体的相互作用会促进T细胞向肿瘤微环境的迁移。同时，CAR-T细胞表面也缺乏与实体瘤分泌的趋化因子相匹配的相关受体，造成CAR-T对肿瘤部位的归巢能力差。

策略：

1) 利用除全身给送以外的给送途径：胸膜内注射CAR-T细胞治疗恶性胸膜间皮瘤具有优越性；

2) 基因改造增强穿透性：经过基因改造后表达降解HSPG的乙酰肝素酶的CAR-T细胞显示出增强的肿瘤浸润和抗肿瘤活性。

➤ 同种异体 CAR-T 细胞疗法面临挑战包括：

- 1) 移植到患者体内的T细胞攻击宿主的组织，导致危及患者生命的移植植物抗宿主病 (GVHD) ；
- 2) 宿主对外来细胞的免疫排斥反应，限制抗肿瘤活性和持久性。

➤ 大多数同种异体 CAR-T 疗法利用基因编辑来敲除T细胞中的内源性T细胞受体(TCR)以及其他可能引发宿主免疫排斥的蛋白如HLA等。目前主流使用的是TALENs、ZFNs或CRISPR/Cas9敲除TRAC基因来实现。虽然用基因编辑工具可永久性敲除引发免疫排斥反应的蛋白，但是它也存在着潜在的安全隐患，包括基因编辑工具的脱靶效应，以及潜在的染色体异常风险。CD52基因敲除也被用于为同种异体T细胞提供抗淋巴细胞耗竭的能力。为了防止宿主免疫系统破坏同种异体细胞，可以破坏B2M位点。这可以防止在T细胞表面形成HLA-1分子，并防止它们被识别为异物。

图32：自体CAR-T和同种异体CAR-T制备区分

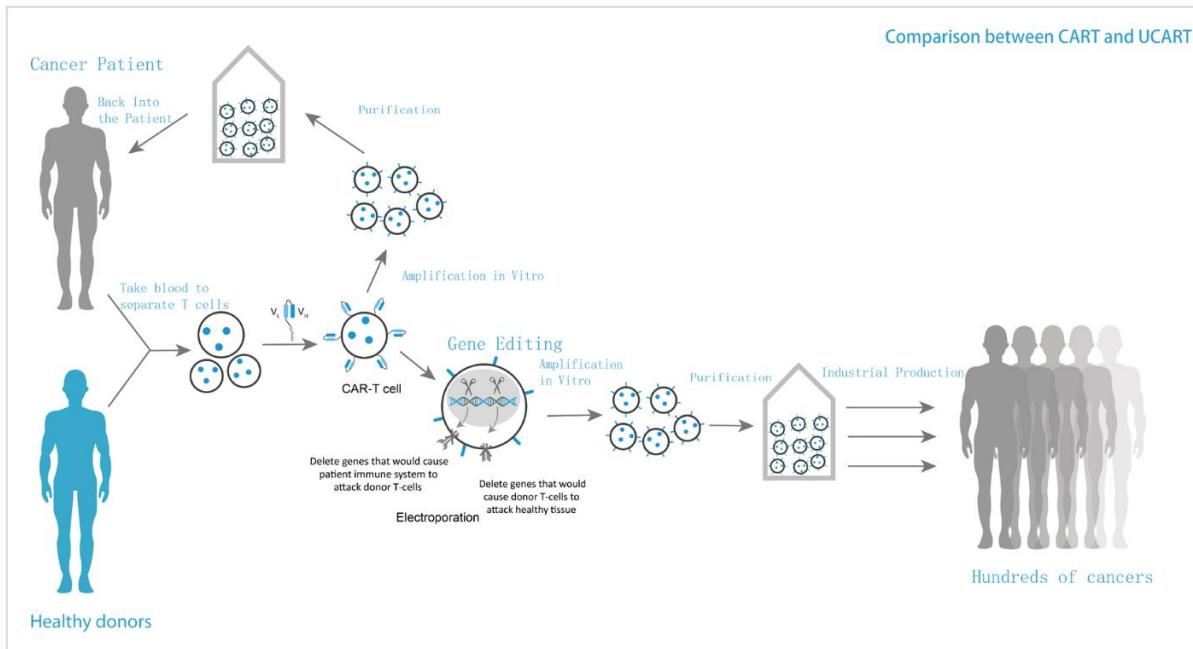


表7：自体CAR-T和同种异体CAR-T对比

	自体CAR-T	异体CAR-T
供体	患者自身	健康人群
生产工艺	复杂，流程久（一般2-3周），患者等待用药过程中有可能进一步恶化导致无法进行治疗。受患者体质影响较大。	可大规模放大生产，患者确定治疗意愿后立即用药
适应症	血液系统恶性肿瘤（临床已验证，多产品上市），实体瘤（临床Ⅱ期验证中）	血液系统恶性肿瘤（临床Ⅱ期验证中，未有产品上市），实体瘤（临床Ⅰ期验证中）
面临风险	CRS, CAR相关的基因修饰，其他毒副作用	CRS, CAR或者基因编辑带来相关基因修饰，GvHD, 异体细胞排斥等
持久性	数月到数年	数周到数月
重复用药	受T细胞状态和数量限制	不受T细胞状态和数量限制，存在多次用药后免疫风险
成本	现在成本较高，未来有可能下降	预期中等成本，需要根据适应症等决策

资料来源：Nature Reviews Drug Discovery, 邦耀生物官网, 浙商证券研究所

04

头部企业管 线&技术解析

全球细胞治疗龙头企业

国内实体瘤&异体CAR-T龙头



PREGENE

海外CAR-T龙头



TIL龙头



异体CAR-T龙头



TCR-T龙头



4.1 科济药业：实体瘤CAR-T第一梯队，潜力可期

➤ 管线：全球领先，CAR-T实体瘤龙头可期：

治疗MM的靶向BCMA CAR-T药物 CT053国内已经NDA，海外也已处于II/III期临床阶段。治疗胃癌实体瘤 CLDN18.2 CAR-T CT041也已经进入II期临床，为全球首家II期。治疗肝癌的实体瘤GPC3 CAR-T药物 CT011已经进入临床I期阶段，还有多款药物处于临床前开发阶段。

图33：科济药业管线布局情况

		候选产品	靶点	适应症	全球权益	临床前	I期	II期/III期	临床区域	预计BLA/NDA
细胞疗法	常规型	CT053	BCMA	多发性骨髓瘤	✓	██████████	██████████	██████████	中国	2022H1
						██████████	██████████	██████████	美国/其他地区临床	2023年
		CT041	CLDN18.2	胃癌/胰腺癌	✓	██████████	██████████	██████████	中国	2024年
						██████████	██████████	██████████	美国/其他地区临床	2024年
		CT011	GPC3	肝细胞癌	✓	██████████	██████████	██████████	中国 IIT	
	新一代	CT032	CD19	B细胞非霍奇金淋巴瘤	✓	██████████	██████████	██████████	中国	
		CT017	GPC3	肝细胞癌	✓	██████████	██████████	██████████	中国 IIT	
		KJ-C1807	CLDN18.2	胃癌/胰腺癌	✓	██████████	██████████	██████████		
		KJ-C2112	EGFR/EGFRvIII	胶质母细胞瘤	✓	██████████	██████████	██████████		
		KJ-C2113	间皮素	实体瘤	✓	██████████	██████████	██████████		
	同种异体	KJ-C2114	未披露	实体瘤	✓	██████████	██████████	██████████		
		KJ-C2111	BCMA	多发性骨髓瘤	✓	██████████	██████████	██████████		
mAb		αCLDN 18.2 mAb	CLDN 18.2	胃癌/胰腺癌	✓	██████████	██████████	██████████	中国	

- CycloCAR-T: 有效增强实体瘤疗效。
- 公司通过设计表达细胞因子IL-7（作为一种细胞因子，可以增强CAR-T细胞的增殖和存活）和趋化因子CCL21（作为一种趋化因子，可以驱动淋巴细胞和树突状细胞募集到肿瘤部位），有望显著增强针对实体瘤CAR-T细胞的疗效。体内数据显示其疗效优于传统CAR-T细胞或7x19 CAR-T细胞（共表达IL-7和CCL19）。

图34: CycloCAR-T技术平台

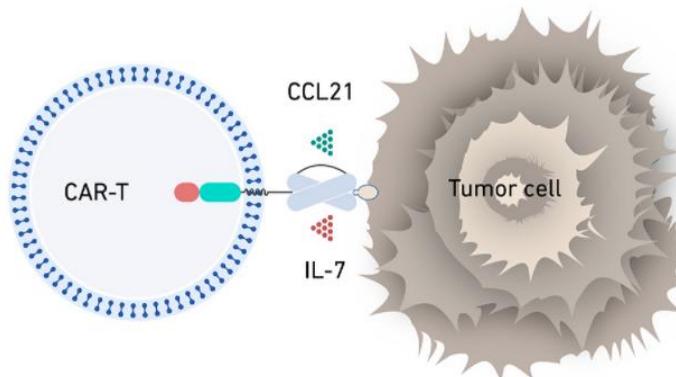
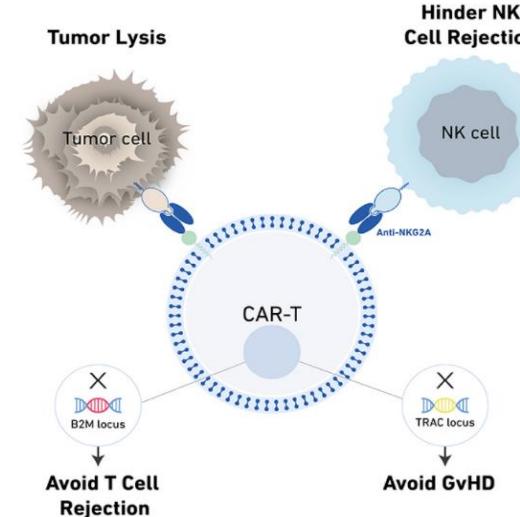
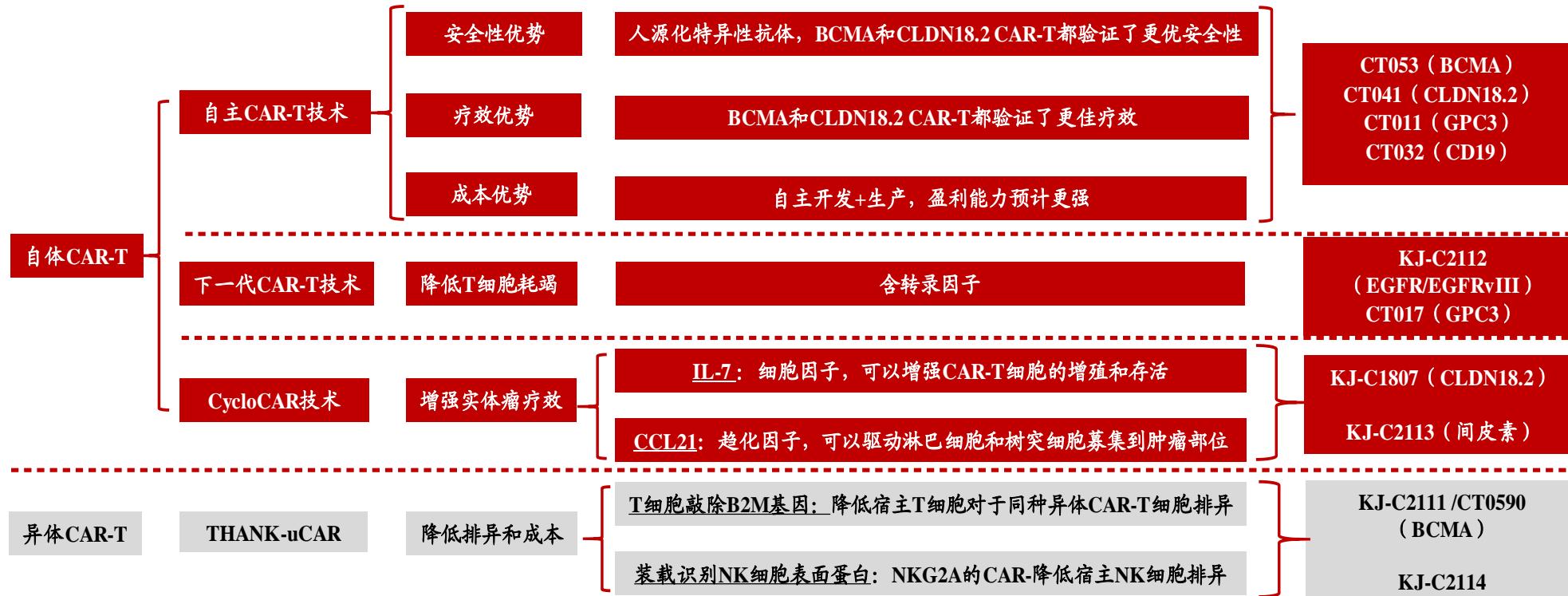


图35: THANK-uCAR (同种异体CAR-T) 技术平台



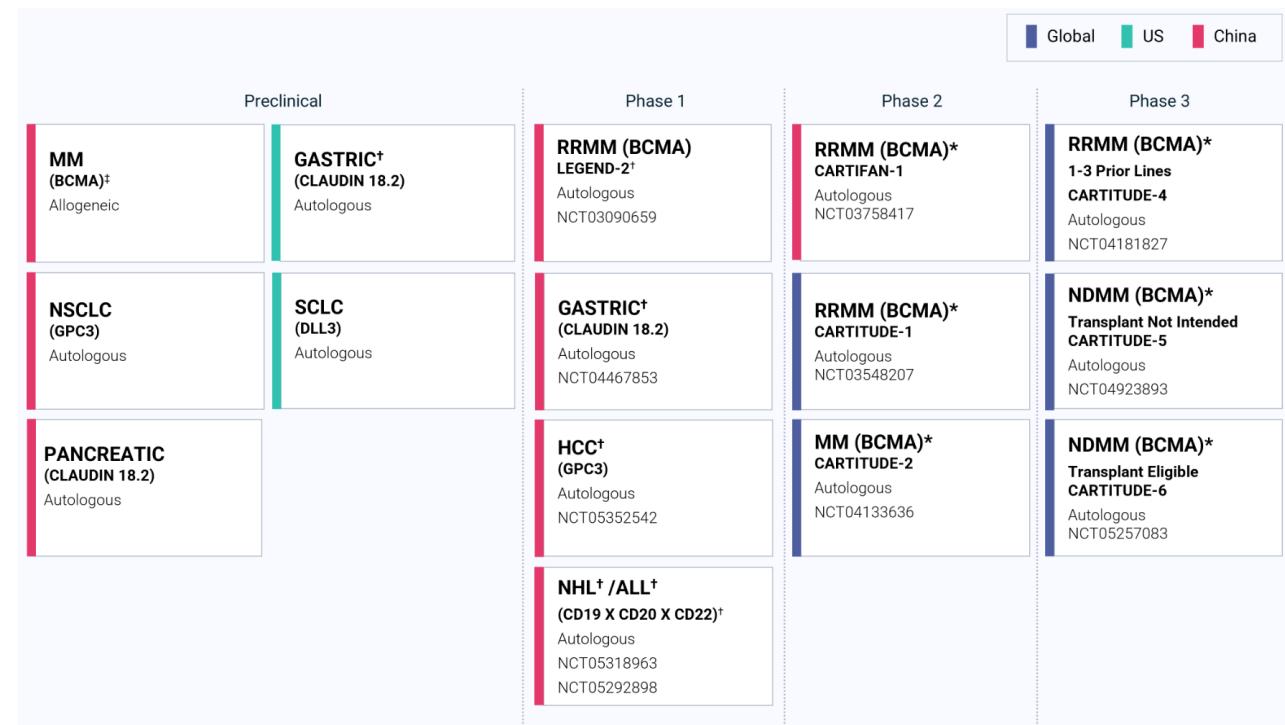
- THANK-uCAR: 有效降低异体排异和成本。
- 缺乏B2M基因的同种异体CAR-T细胞会被宿主NK细胞排异，导致同种异体CAR-T细胞增殖和持久性降低。通过识别NK细胞表面蛋白-NKG2A的CAR被装载到同种异体CAR-T细胞中，可以阻止宿主NK细胞攻击，从而实现同种异体CAR-T在患者体内更好的增殖和存活，增强疗效。

图36：科济药业核心技术及相关产品



- 公司是一家集肿瘤细胞免疫疗法研发、临床、生产及商业化开发于一体的跨国生物制药公司，位列全球免疫细胞疗法领域第一方阵。其核心产品BCMA CAR-T西达基奥仑赛（Cilta-cel）是全球BIC且是国内第一个实现国际化销售的CAR-T产品。多个管线处在全球III期临床，有望不断打开销售空间，实现本土创新药海外销售额突破。
- **TCR-T实体瘤管线：**蛋白质序列改变导致的突变经常发生在各种癌症中，突变的蛋白质在细胞内被切割，并以多肽（表位）的形式由主要组织相容性复合体（MHC）呈现在细胞表面。新表位由突变基因/蛋白质衍生而来的多肽仅存在于肿瘤但不存在于正常细胞上，这些新表位具有高度的免疫原性并能有效诱导抗肿瘤T细胞免疫应答。从新表位特异性T细胞中分离出的T细胞受体（TCR）经基因工程改造后可供临床应用。
- 公司在该领域前期研究基础之上，通过研究新型T细胞受体（TCRs）来开发构建TCR-T疗法，从而应对实体瘤治疗的挑战，与此同时通过克服肿瘤微环境的免疫抑制作用，进一步提高TCR-T的治疗效果。
- **同种异体细胞疗法：**临床前研究中。

图37：南京传奇生物CAR-T管线



- 用自主技术引领下一代CAR-T细胞疗法。公司正在打造一条包含多种自体和同种异体候选产品的丰富临床阶段产品管线，并期待与行业当前的CAR-T细胞疗法形成显著差异化。公司利用自主研发的、开创性 FasTCAR和TruUCAR两大技术平台以及SMART CARTTM技术模块，力求引领下一代CAR-T细胞疗法。
- 2020年4月2日，亘喜生物的GC007g注射液获批临床，适应症为异基因移植后复发难治性CD19阳性急性B淋巴细胞白血病（B-ALL），这是国内首个获批临床的异体CAR-T疗法。
- 2022年10月17日，GC007g治疗B-ALL的1/2期注册性临床试验顺利进入2期研究阶段，并已完成首例患者给药。

图38：亘喜生物CAR-T管线

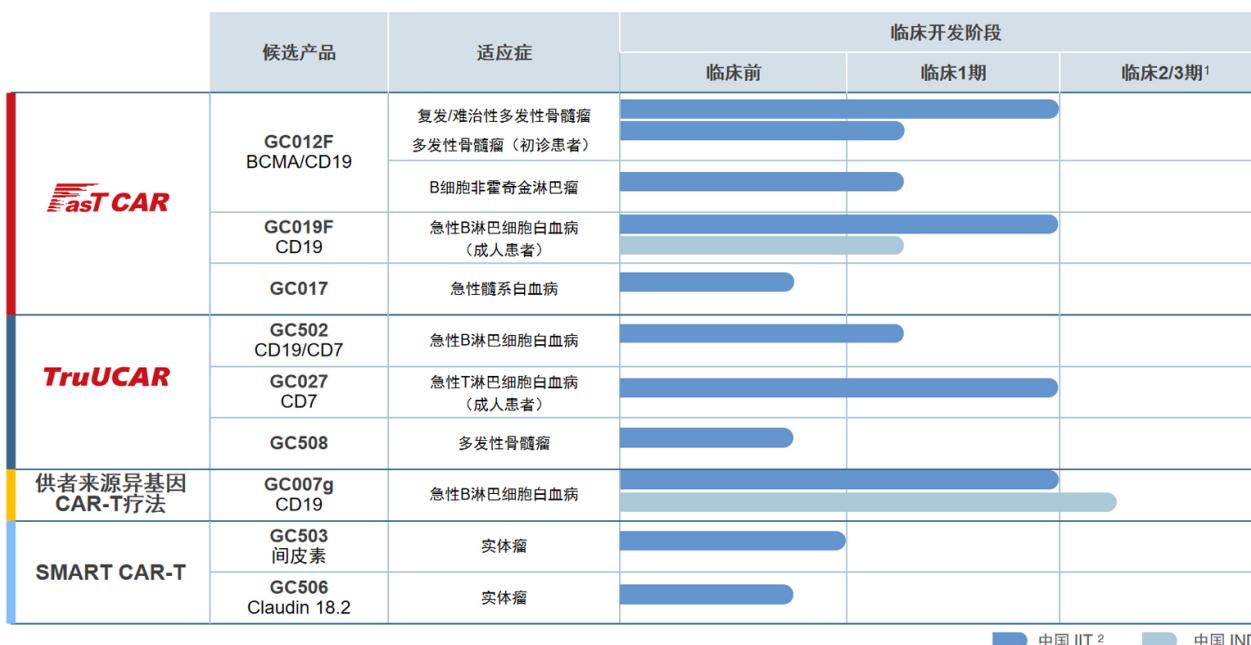
¹ 若二期临床研究为注册性试验，则未必需要开展3期临床试验² * IIT（研究者发起的临床试验）为可选而非强制，可作为独立项目安全性和潜在有效性的早期证据。亘喜生物计划将中国IIT研究中的数据用于向FDA和NMPA提交IND申报；此举并不保证FDA和/或NMPA会接受这些数据。

图39：亘喜生物CAR-T技术



FasTCART™



TruUCART™



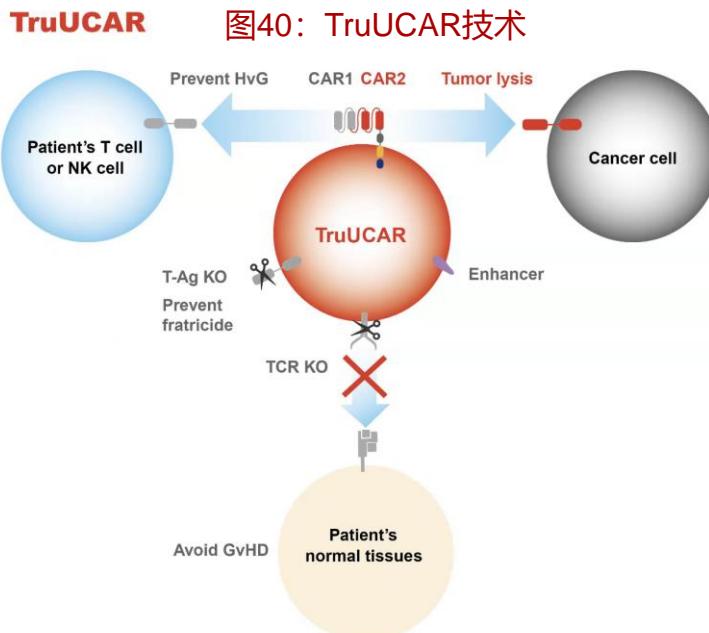
SMART CART™

亘喜生物的自体CAR-T细胞技术平台，可实现次日完成生产，并提供细胞表型更年轻、扩增及肿瘤细胞清除活性更强的CAR-T细胞

亘喜生物的通用型同种异体CAR-T细胞技术平台，能够以更低成本为广大患者提供即需即用的细胞疗法

亘喜生物第二代增强型CAR-T技术模块，针对性攻克实体瘤治疗的重重挑战

- **TruUCAR通用CAR-T平台：利用基因编辑，降低患者排斥风险**
- 为降低同种异体T细胞引发的移植植物抗宿主病（GvHD）风险，公司利用CRISPR/Cas9去破坏T细胞受体α恒定（TRAC）位点，以消除TruUCAR候选产品TCR复合物的表面表达。此外，为消除潜在的“内耗”现象（CAR-T细胞间互相杀伤），公司利用CRISPR/Cas9破坏了CD7——一种CAR-T细胞上表达pan T 和 NK的标记。



- **模块化技术平台：**TruUCAR的模块化平台提供了设计上的灵活性，以便于针对不同抗原，调整、替换CAR的构型。例如，抗HvG和抗GvHD功能可以通过双特异CAR设计或单CAR设计来实现双特异性功能。
- 在采用双特异CAR设计的情况下，一种CAR用于“防御”，靶向患者自身会进行同种异体反应性杀伤的T细胞和NK细胞，保护CAR-T细胞不被排斥；而第二种CAR则用于“攻击”，靶向肿瘤抗原以清除肿瘤细胞。在采用单一CAR设计的情况下，CAR执行双重功能，既靶向会进行同种异体反应杀伤的T细胞和NK细胞，也靶向T肿瘤细胞。

图41：TruUCAR技术优势

TruUCAR 的优势

单用疗法

- 有望无需通过结合额外的免疫抑制疗法以消除宿主抗移植植物排斥反应 (HvG)
- 作为单用疗法，单次输注即有望消除肿瘤细胞

降低成本并扩大可及性

- 通用型模式既节省开支又便于使用
- 缩短治疗时间，进一步扩大患者可及性

4.3 亘喜生物：异体CAR-T全球领先，技术引领下一代CAR-T

- **SMART CART：针对实体瘤。** SMART CART是公司第二代增强型CAR-T技术模块，针对性攻克实体瘤治疗的重重挑战，包括免疫抑制性肿瘤微环境负面影响T细胞激活及存货、实体肿瘤异质性，以及难以渗透到肿瘤内部等。
- 该设计不但能阻断内源性TME分子信号传导，还能将肿瘤微环境抑制信号转化为T细胞激活信号，进而促进CAR-T细胞在肿瘤组织中的扩增与持久性。在临床前研究中，SMART CART已经初步呈现出多项独特优势，包括更卓越的扩增能力、持久性以及肿瘤杀伤效果。

图42：SMART CART技术优势

SMART CARTTM的优势

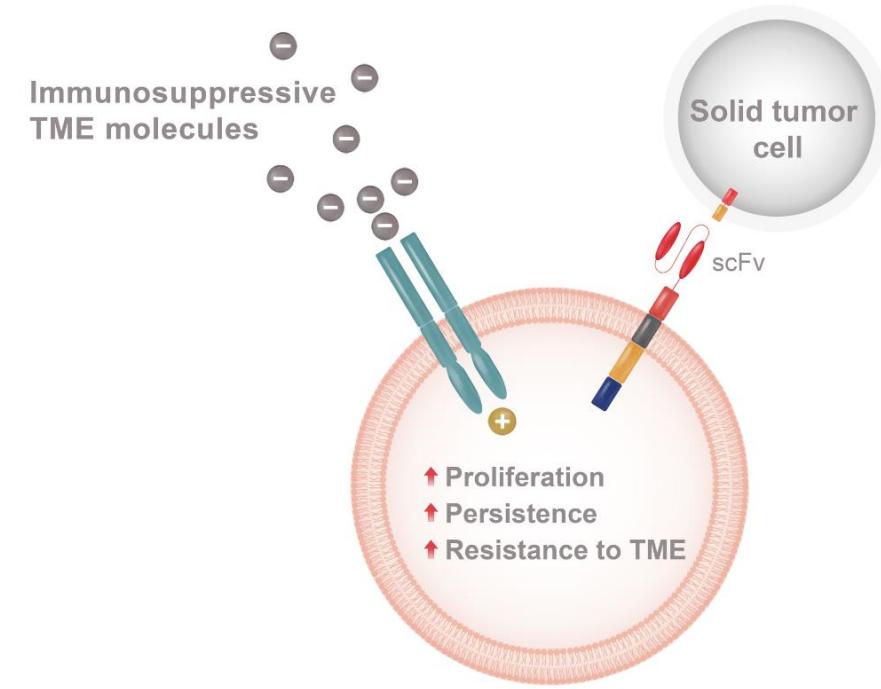
强化扩增能力及持久性

- T细胞扩增能力显著加强
- 延长T细胞适应性及持久性

进一步提升疗效

- 对抗肿瘤微环境的能力全面提升
- 高效杀伤大负荷肿瘤能力
- 免疫记忆得以提升

图43：SMART CART技术



SMART CARTTM

药明巨诺：引进ARTEMIS和Lyell技术，实现实体瘤差异化

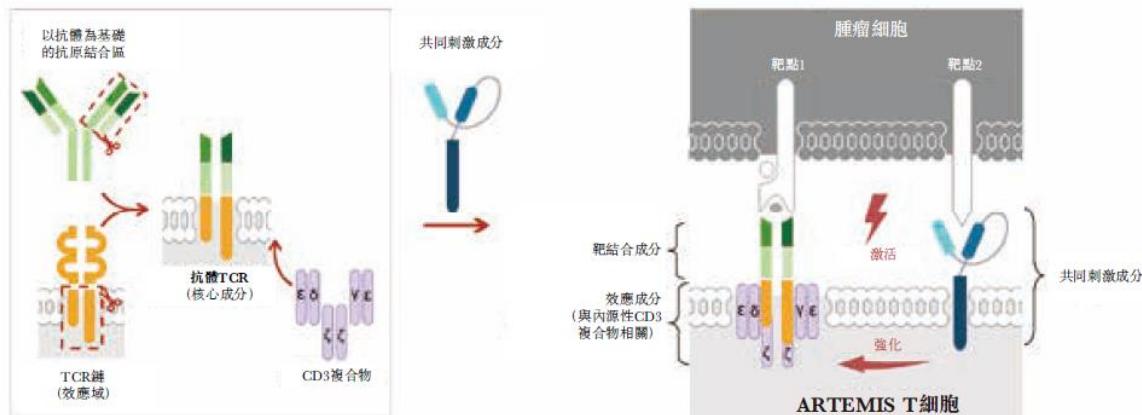
- 药明巨诺已经战略性地搭建了涵盖血液及实体瘤，由七款候选药物或上市产品组成的细胞免疫治疗产品管线。
- 核心产品CD19 CAR-T倍诺达于2021年9月被NMPA批准用于3L+治疗成人患者的复发或难治性大B细胞淋巴瘤 (r/r LBCL)，成为中国首个获批为1类生物制品的CAR-T产品。
- 2022年10月10日，倍诺达被NMPA获批用于3L+治疗成人难治性或24个月内复发的滤泡性淋巴瘤 (r/r FL)。
- 实体瘤细胞疗法方面：JWATM204 (TCR-T) 和JWATM203 (TCR-T) 是药明巨诺基于优瑞科的ARTEMIS®技术平台开发分别以GPC3和AFP为靶点的创新型TCR-T细胞免疫治疗药物。
- JWATM204 正于中国进行研究者发起的I期试验。与JWATM203 及JWATM204相同的CAR结构的优瑞科的产品，目前由优瑞科在美国根据IND申请进行I/II期试验。

图44：药明巨诺产品管线



➤ **ARTEMIS技术 (优瑞科)：更安全&更高效。** T细胞具有与抗体抗原结合域融合的 $\gamma\delta$ TCR受体结构域，可使工程化T细胞识别MHC所呈现的癌细胞的表面蛋白质或内部蛋白质的肽片段。ARTEMIS平台利用内部T细胞反应及调节机制，该机制可限制T细胞过度扩增及CRS等典型CAR-T疗法相关毒性。与利用 $\alpha\beta$ TCR链的其他TCR-T手段不同的是，ARTEMIS受体结构域利用 $\gamma\delta$ TCR链，此方式可避免错配导致的不必要交叉反应及相关毒性。

图45：ARTEMIS技术

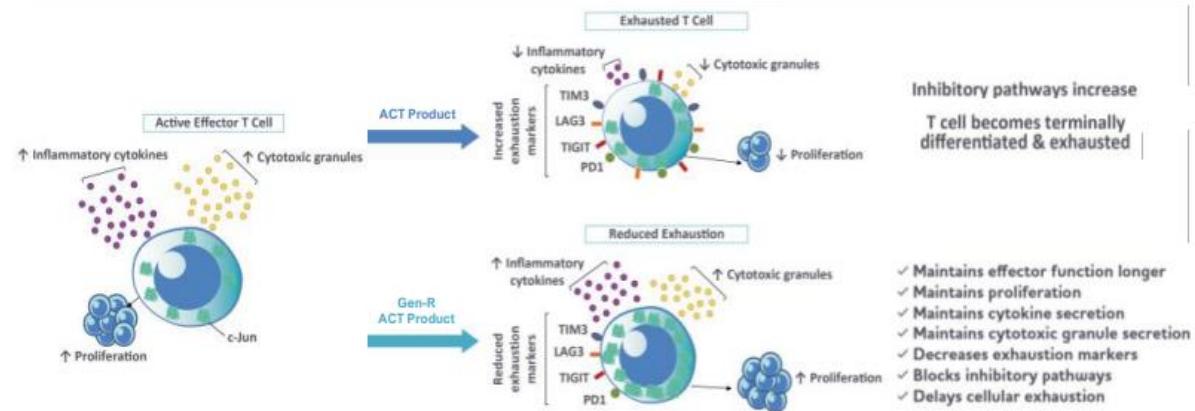


➤ JWATM214和JWATM213通过结合ARTEMIS 3.0技术以及Lyell的cJun技术 (Gen-R) ，可能获得更好的持久性以及抗肿瘤活性。

➤ 与血液肿瘤相比，实体肿瘤会驱使T细胞走向衰竭。Gen-R是一种体外基因重编程技术，通过修饰T细胞，使其过表达c-JUN蛋白，从而延缓细胞衰竭，维持抗肿瘤功能。

➤ **Lyell技术：增加T细胞功能并减少肿瘤微环境中的T细胞衰竭，从而可能改善抗肿瘤治疗效果。** 结合AFP及GPC3 ARTEMIS T细胞产品，Lyell技术旨在为HCC创造潜在差异化治疗，通过增强T细胞向肿瘤区的渗透、增加T细胞功能并减少肿瘤微环境中的T细胞衰竭，改善抗肿瘤治疗效果。

图46：Lyell的c-Jun技术



资料来源：Lyell和优瑞科官网，药明巨诺招股书，浙商证券研究所

恒润达生：Thunderball CAR实体瘤CAR-T技术

- 恒润达生是一家专注于突破性免疫细胞治疗药物研发与生产的创新生物医药公司，主要聚焦恶性血液病和实体肿瘤等治疗领域。
- 公司以CAR-T产品自主研发为先导，同步布局CAR-NK等国际前沿技术，形成了从早期研发到成熟临床试验阶段的产品管线布局，兼具梯次丰富性和技术前瞻性，是拥有4个1类创新型生物制品（CAR-T细胞治疗产品）注册临床批件且同时推进的创新医药企业。

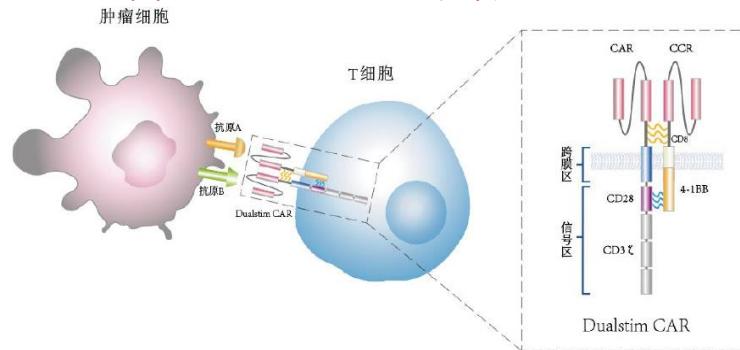
图47：恒润达生产品管线

药物技术类型	靶点	技术来源	在研产品	目标适应症	研发阶段					重要里程碑
					临床前研发	IND	I期注册临床	II期注册临床	NDA	
CAR-T	CD19	自主研发	HR001	复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤（r/r B-NHL）						预计2023年提交NDA
				复发/难治性CD19阳性B细胞急性淋巴细胞白血病（r/r CD19阳性B-ALL）						预计2023年进入II期临床试验阶段
	BCMA	自主研发	HR003	复发/难治性多发性骨髓瘤（r/r MM）						预计2024年提交NDA
	CD19-CD22	自主研发	HR004	复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病（r/r B-ALL）						预计2024年进入II期临床试验阶段
	CD70	自主研发	HR010	晚期肾癌						预计2023年提交IND
	CD276	自主研发	HR011	晚期实体肿瘤						预计2024年提交IND
	FLT3	合作引进	HR014	恶性血液病						预计2025年提交IND
DASH-CAR-T	CD19	自主研发	HR016	恶性血液病						预计2023年提交IND
	BCMA	自主研发	HR017	恶性血液病						预计2024年提交IND
CAR-NK	BCMA	自主研发	HR012	复发/难治性多发性骨髓瘤（r/r MM）						预计2024年提交IND
	CD276	自主研发	HR018	晚期实体肿瘤						预计2025年提交IND

资料来源：恒润达生招股书，浙商证券研究所

- Dualstim CAR技术使T细胞受体相关的信号分子在体内持续激活，增强并延长了CAR-T细胞在体内抗肿瘤效果。

图48：Dualstim CAR技术原理



CAR与CCR通过CD8组成异二聚体共享胞内信号区；两种肿瘤抗原同时或单独作用于Dualstim CAR均可有效激活CAR-T细胞，产生肿瘤杀伤作用。

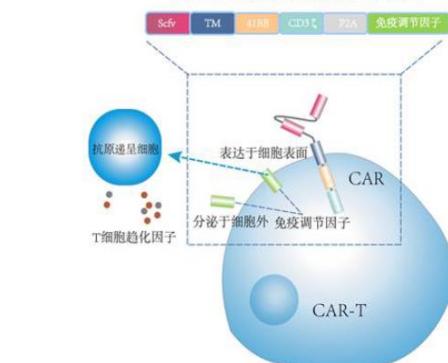
- 实体瘤CAR-T技术：Thunderball CAR技术改善肿瘤微环境，增强CAR-T细胞治疗产品对实体肿瘤的疗效。

图49：Thunderball CAR技术原理

A、免疫调节因子整合入CAR结构中



B、免疫调节因子独立于CAR，表达于细胞表面或分泌于胞外

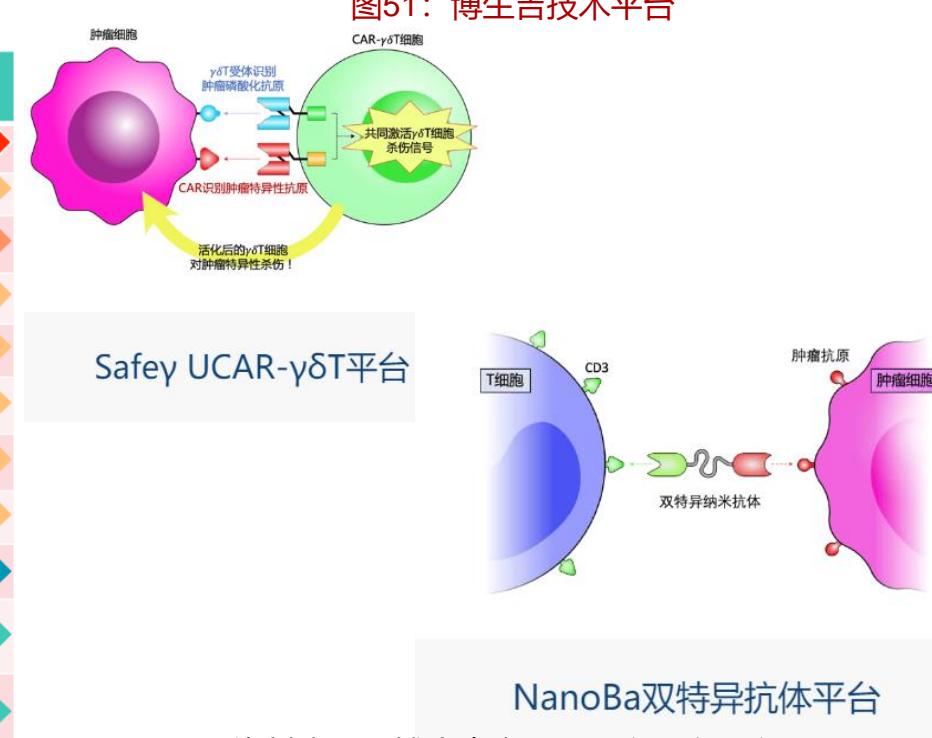


- 公司专注于开发具有国际领先水平的突破性First-in-class和Best-in-class CAR-T细胞药物，已有多款细胞产品进入POC临床验证阶段，涵盖大部分血液肿瘤和部分实体肿瘤。
- 博生吉依托自有技术平台开发出一系列全新的具有自主知识产权的CAR-T细胞候选新药，其中PA3-17注射液 (CD7-CAR-T) 于2021年8月获得IND批件，成为全球首个CD7-CAR-T，还于2021年11月获得了美国FDA孤儿药认定。2022年4月完成首例受试者回输。
- 2022年7月，公司1类新药TAA06注射液获批临床，适应症为复发/难治神经母细胞瘤，该产品在临床前研究中展现出优异的实体肿瘤清除能力。TAA06是博生吉自主开发的一款B7-H3靶向CAR-T疗法，今年3月被FDA授予治疗神经母细胞瘤的孤儿药资格。

图50：博生吉产品管线

ID#	靶点	适应症	特点/优势	2021	2022	2023	2024
PA3-17	CD7	NMPA: R/R T-ALL/LBL	First and best-in-class potential	IND	Ph I	Ph II	NDA
		FDA: R/R T-ALL/LBL		ODD	Pre-IND	IND	Ph I
TAA06	B7-H3	NMPA: 神经母细胞瘤	First and best-in-class potential	Pre-IND	IND	Ph I	Ph II
		NMPA: 胰腺癌		Pre-IND	IND	Ph I	
		FDA: 实体瘤		RPD&ODD	Pre-IND	IND	Ph I
TAA05	undisclosed	AML	First-in-class potential	R&D	Pre-IND	IND	Ph I
UCAR- $\gamma\delta$ T	undisclosed	实体瘤、AML	First-in-class potential	R&D	Pre-IND	IND	Ph I
TAA13	undisclosed	外周T细胞淋巴瘤 (PTCL)、NK/T淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤		R&D	Pre-IND	IND	Ph I
TAA04	undisclosed	实体瘤	First-in-class potential	R&D	Pre-IND	IND	
TAA01/02	undisclosed	PTCL、T-ALL/LBL、其它T细胞来源恶性肿瘤、CD7-CAR-T治疗后阴性复发的肿瘤	First-in-class potential	R&D		Pre-IND	
TAA08	undisclosed	衰老相关疾病：非酒精性肝炎、肝和肺纤维化、动脉粥样硬化、糖尿病、骨关节炎等	First-in-class potential (in vivo mRNA)	R&D		Pre-IND	

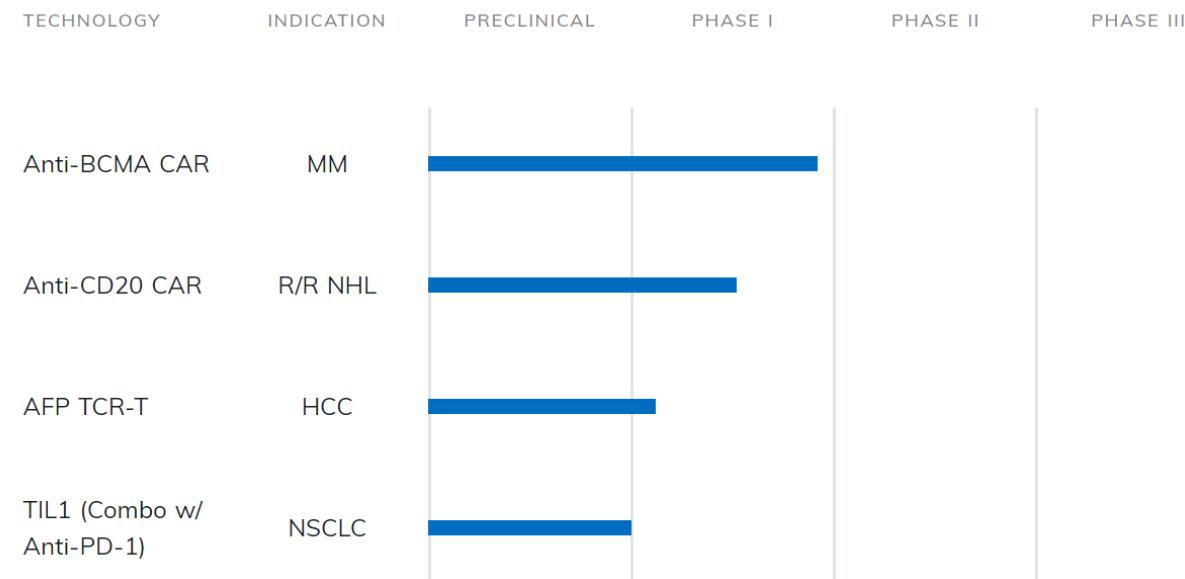
图51：博生吉技术平台



资料来源：博生吉官网，浙商证券研究所

- 公司拥有嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 、基因工程改造T细胞受体T细胞 (TCR-T) 及肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 的泛肿瘤免疫细胞治疗平台。免疫肿瘤治疗管线适应症涵盖多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、非小细胞肺癌等。
- **TIL技术**：从美国国家癌症研究中心 (NCI) 引进，产品将在美、中两国分别开展临床试验，用于治疗 NSCLC。未来有望扩大TIL 细胞疗法的适应症至胃癌、宫颈癌、头颈癌等其它实体瘤。
- **TCR-T技术**：从美国 Augusta University 引进，目前在复旦大学附属中山医院开展临床试验，用于治疗肝癌。

图52：西比曼生物产品管线



4.8 驯鹿生物：BCMA CAR-T国内最快，自免探索领先

- 公司是一家专注于细胞治疗和抗体药物开发和产业化的创新生物制药公司。公司以开发血液肿瘤细胞类药物和抗体药物作为创新基石，向实体瘤和自身免疫疾病拓展。
- 由驯鹿生物和信达生物联合开发的全人源自体BCMA CAR-T注射液伊基仑赛是国内第一个申报上市的BCMA CAR-T，已于2022年6月获CDE受理，预计2023年有望实现上市。

图53：驯鹿生物产品管线



图54：驯鹿生物通用CAR-T技术

通用CAR技术平台

- 原创的具有自主知识产权的异体CAR-T细胞技术
- 可与现有通用CAR-T策略组合应用
- 适用于T、NK、NKT、iPSC来源的多种免疫细胞
- 无需昂贵的预处理，应用场景简单

- CAR-T用于自免适应症国内领先。**2022年8月，伊基仑赛抗体介导的视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）适应症获CDE批准开展IND。这是首个在国内递交的CAR-T治疗自身免疫性疾病的临床试验申请，也是全球第一个针对视神经脊髓炎谱系疾病的CAR-T细胞疗法临床试验申请。
- 研究数据初步显示了 0.5×10^6 CAR-T细胞/kg与 1.0×10^6 CAR-T细胞/kg剂量组伊基仑赛注射液在治疗传统疗法控制不佳的NMOSD受试者时展示了较为可靠的安全性，所有的CRS均为1-2级，未观察到任何ICANS。有效性方面，50%受试者视力改善，67%受试者行走能力改善，75%受试者直肠膀胱功能改善。

资料来源：驯鹿生物官网，浙商证券研究所

- 斯丹赛致力于通过开发创新型的CAR-T疗法根治实体瘤。针对实体瘤治疗的种种困难和挑战，公司自主开发了治疗实体瘤的CoupledCAR平台技术，并已在临床研究中取得了良好的疗效。

图55：斯丹赛产品管线

Target	Indication	Preclinical	China IRB Trial	US IND	Phase 1
GCC	Colorectal Cancer				→
PAP	Prostate Cancer	→			
TSHR	Thyroid Cancer	→			
Claudin 6	Ovary Cancer	→			
ALPP	Testis/Ovary Cancer	→			
Undisclosed	Breast Cancer	→			
Undisclosed	Bladder Cancer	→			
Undisclosed	Kidney Cancer	→			
MSLN	Pancreatic Cancer	→			
	Bile Duct Cancer	→			
	Lung Cancer	→			
GPC3	Liver Cancer	→			
Claudin18.2	Stomach Cancer	→			

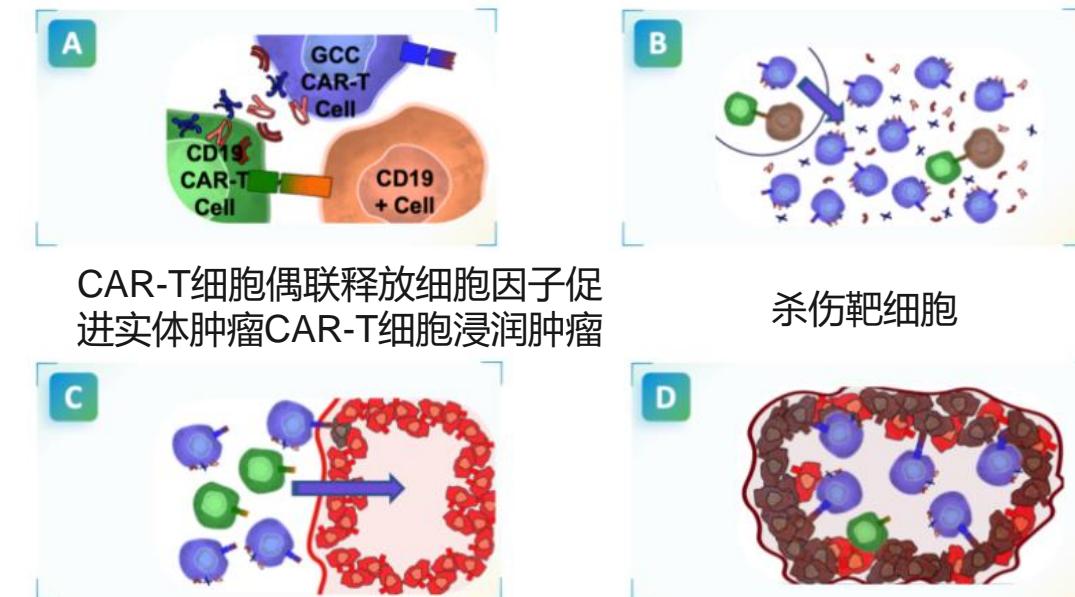
¹ Hospital institutional review board approved human proof-of-concept trials, which is one of the regulatory pathways for CAR-T in China.

- CoupledCAR平台使用双重CAR方法来刺激免疫系统，促进CAR-T细胞扩增；**增强了与肿瘤细胞迁移相关的基因表达，改善了CAR-T细胞向肿瘤迁移和浸润受到抑制的困境；CoupledCAR还增强了CAR-T细胞在肿瘤微环境中的杀伤能力；进入实体瘤后，CoupledCAR可刺激机体产生、募集更多的免疫细胞产生更有效和持久的反应。
- CoupledCAR的起源是观察到CD19 CAR-T细胞活性触发免疫系统并导致所有T细胞增殖，包括任何非转导的T细胞，**这表明CD19 CAR-T细胞活性可以诱导实体肿瘤CAR-T细胞增殖，而不需要实体肿瘤CAR-T细胞结合靶抗原。⁴²

图56：斯丹赛CoupledCAR平台

当CD19 CAR-T细胞杀死B细胞时，信号分子产生

这导致实体肿瘤靶向CAR-T细胞的激活和增殖，而不涉及实体肿瘤抗原



CAR-T细胞偶联释放细胞因子促进实体肿瘤CAR-T细胞浸润肿瘤

杀伤靶细胞

- 原启生物聚焦全球肝癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌、非小细胞肺癌等未被满足的临床治疗需求，开发近十个自主创新主要靶向实体瘤的细胞药物管线。其中，6项肿瘤免疫细胞治疗产品已经获得了医院伦理审批，进入探索性临床开发阶段。启动4个产品的临床注册申报工作，首个产品Ori-C101注射液一类新药IND在2022年9月获得NMPA批准，其他的3个产品的IND申报工作正在有序开展中。
- 公司拥有可有效提高 CAR-T 细胞的扩增倍数和持久性实体瘤CAR-T技术平台Ori®CAR，细胞高效扩增培养技术平台Ori®TIL。

图57：原启生物产品管线

Cell Therapy Programs	Indication	POC	IND	Phase I	Phase II/III	IP	
Ori®-C101	HCC					Global	
Ori®C604	MM					Global	
Ori®CAR-017	R/RMM					Global	
Ori®C321	R/RMM					Global	
Ori®C613	Solid Tumor					Global	
Ori®C615	Solid Tumor					Global	
Ori®C623	Solid Tumor					Global	
Ori®C624	Solid Tumor					Global	
Ori®C632	NSCLC					Global	

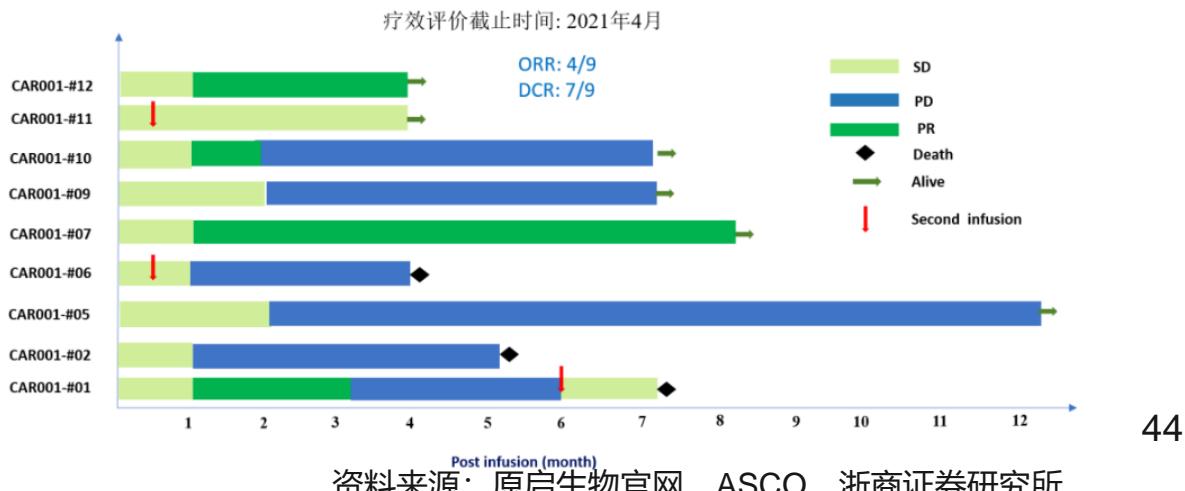
- Ori®CAR：新颖专有的CAR结构，有效抵御TME的免疫抑制。
- 公司构建了新颖且专有的独特信号激活域元件Ori，插入Next Generation CAR结构后，能成倍提升记忆性免疫细胞的扩增效率，有效突破TME中的细胞外基质的物理屏障，抵御肿瘤微环境的免疫抑制，显著增强CAR-T在体内的抗肿瘤活性和持久性，具有更好的防止复发潜力。此外，具有高比例记忆性T细胞的CAR-T疗法支持低剂量给药，进一步降低药物本身造成的安全性风险。

图58：原启生物Ori®CAR技术优势



➤ 平台产品：Ori®CAR-001 治疗肝癌IIT数据优。2021年6月4日，原启生物在2021年ASCO上首次公布其评估靶向GPC3的CAR-T药物（Ori®CAR-001）治疗复发/难治性肝细胞癌的最新临床研究数据。该研究的初步数据显示，Ori®CAR-001在GPC3阳性复发/难治性患者中表现出良好安全性和有效性。截至2021年3月10日，本研究共纳入11例接受细胞输注的复发受试者，均为化疗、TACE以及靶向药物治疗无效的晚期肝癌患者。除2例受试者未接受评估退组外，在9例可评价的患者中，4例获得部分缓解（PR），3例获得疾病稳定（SD），2例获得疾病进展（PD）。治疗的客观缓解率达44.44%，疾病控制率达77.78%。

图59：原启生物Ori®CAR-001 治疗肝癌IIT数据



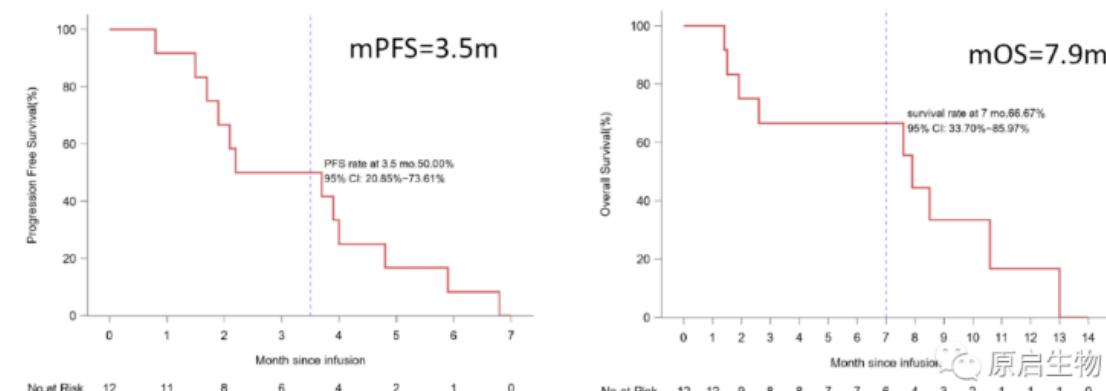
4.10 原启生物：实体瘤CAR-T领先，管线丰富

- **Ori®TIL：高倍率增强TILs的肿瘤杀伤活性和纯度，成分明确，质量可控。**
- Ori®TIL细胞高效扩增培养技术平台拥有三大技术手段有效解决：
 - 1) TILs细胞体外扩增难度大；
 - 2) 无特异性肿瘤残留检测方法；
 - 3) 制备成本高昂等瓶颈问题。
- 提升年轻态TIL细胞增强肿瘤杀伤活性和纯度，增强组织驻留记忆性T细胞 (TRM) 同时缩短细胞培养周期，保障了临床应用的有效性。

➤ 平台产品：自体TILs细胞疗法(OriTIL-001)。

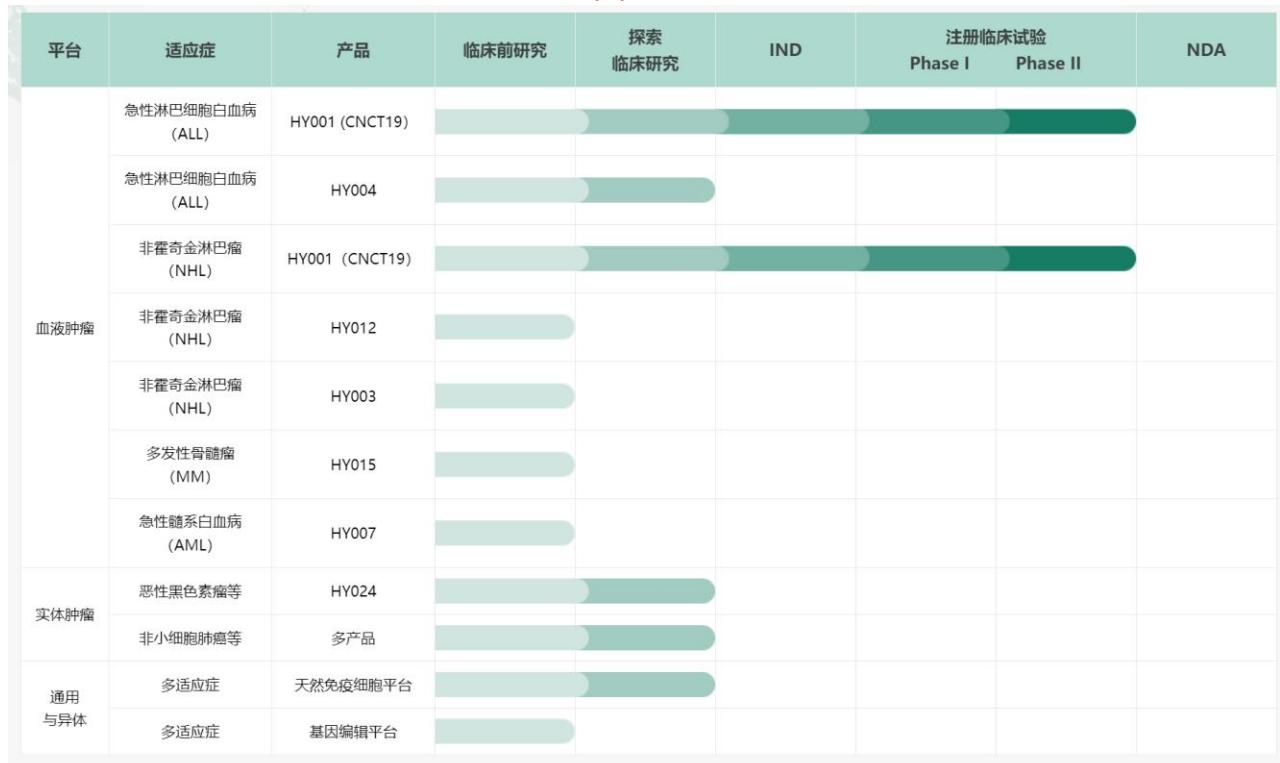
2021年CSCO上首次公开Ori®TIL-001治疗肺转移骨肉瘤的临床研究进展，安全性数据良好。在已回输的12名受试者中，11例受试者获得疾病稳定(SD)评估(参照RECIST 1.1疗效评估标准)，其中6人达4个月以上SD，中位无疾病生存期(mPFS)为3.5个月，中位总生存期(mOS)为7.9个月(见图3)

图60：OriTIL-001数据



- 公司首个核心产品赫基仑赛注射液（拟定）（CNCT19细胞注射液，Inaticabtagene Autoleucel Injection）是具有自主知识产权的CD19 CAR-T，于2019年11月29日获得国家药品监督管理局两项新药临床试验许可，分别为治疗r/r B-ALL 和治疗r/r B-NHL。
- 两项临床试验均率先进入注册临床II期阶段，并获得NMPA “突破性治疗药物” 认定和美国FDA孤儿药资格认定，有望成为首个上市的自主知识产权靶向CD19 CAR-T产品。
- 2022年10月11日公司宣布CNCT19细胞注射液在用于治疗r/r B-ALL的关键临床研究中达到主要研究终点。有望开启商业化新阶段。

图61：合源生物管线

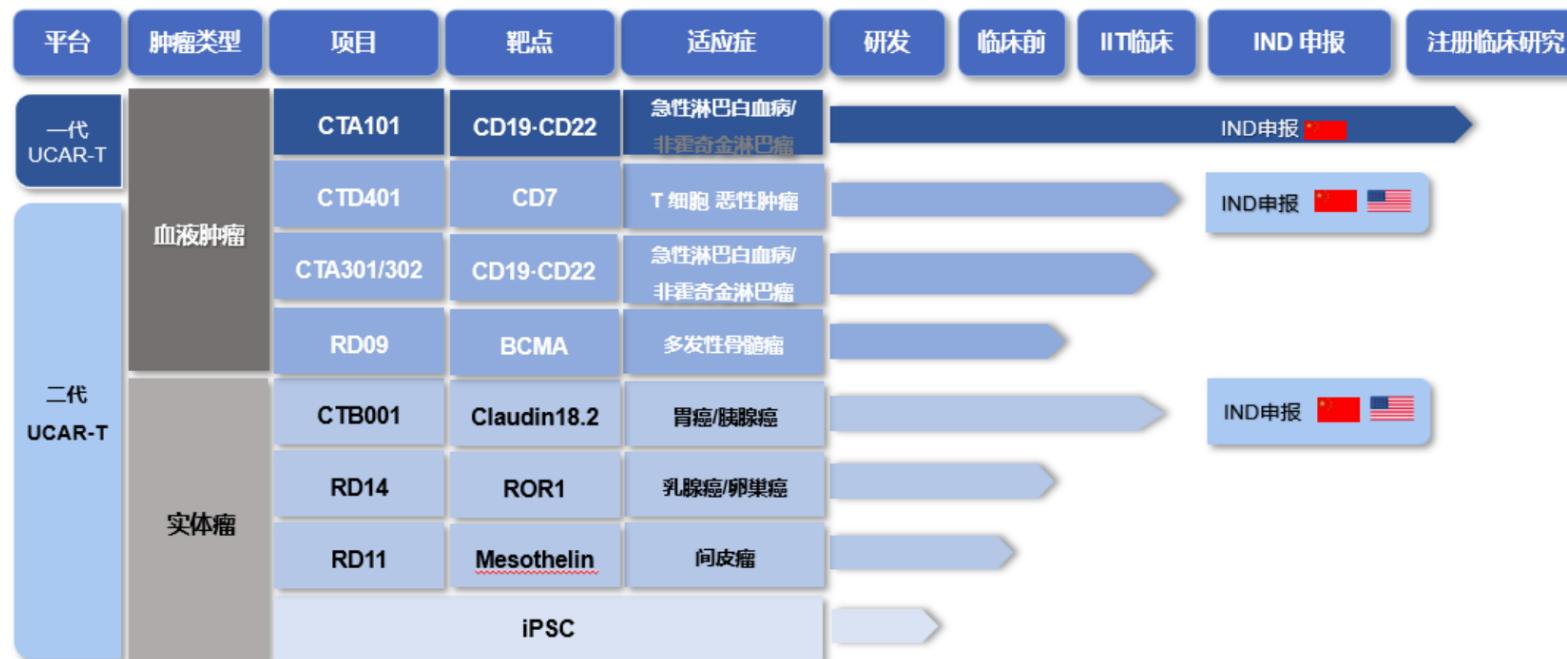


天津：7000m² + 细胞治疗商业化生产基地

- 符合NMPA的GMP标准，同时参考FDA和EMA GMP要求设计。
- 是集规模化、科学化和系统化的CAR-T细胞制剂生产中心。
- 2020年第3季度建设完成，2021年1季度投入使用，配备了国际顶尖的工艺设备、分析仪器、制药用水、洁净空调、公用系统、存储系统、在线监控系统及全流程追溯系统等设备设施。
- 2021年6月，天津市药品监督管理局向合源生物颁发了天津首张，也是中国北方地区的第一张，细胞药物生产基地《药品生产许可证》。

- 北恒生物开发的第五代“现货”通用型CAR-T细胞治疗产品，具有国际领先研发水平，有望从根本上解决当前CAR-T治疗“成本高、时间久、生产难、个性化”的困境，实现免疫细胞治疗的可负担性和可及性。
- 2022年3月17日，公司自主研发的CTA101 UCAR-T细胞注射液产品正式获得NMPA的临床试验默示许可，用于治疗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。2021年4月发表的IIT数据显示：6例既往经过重度治疗的患者接受了CTA101输注，5例受试者获得了MRD阴性的完全缓解(CR)，CR率为83.3%，2例受试者获得了长期缓解。

图62：北恒生物管线



- 普瑞金是一家全球领先的细胞与基因治疗创新药物研发企业，产品管线包括TCR-T、CAR-T、干细胞等多个领先产品。
- 普瑞金目前进展到临床I期的PRG1801是靶向BCMA用于治疗复发难治性多发性骨髓瘤的CAR-T产品，在对34名接受PRG1801的患者进行的随访中发现，患者ORR高达88%，18个月的OS为76.5%，更重要的是，虽然CAR-T具有相对较高的神经毒性及AE死亡率，但PRG1801在随访中未发现明显的安全性问题。
- 2022年9月24日，普瑞金提交的《靶向HLA-A*02: 01/NY-ESO-1的TCR-T细胞注射液》也获得中国国家药品监督管理局审评中心（CDE）的受理。

图63：普瑞金管线

产品		适应症	商业化权利	拟申报国家	临床前	IND	I期	关键/II期
实体瘤	TCR-T PRG1901	软组织肉瘤、卵巢癌、食管癌、前列腺癌	全球	中国/美国				
	TCR-T PRG2001	子宫颈癌、头颈癌	全球	中国/美国				
血液瘤	*CAR-T PRG1801	多发性骨髓瘤	全球	中国/印度/美国				
		急性浆细胞白血病	全球	中国/美国				
	CAR-T	急性淋巴细胞白血病	全球	中国				
	CAR-T	T细胞白血病	全球	中国				
	*CAR-NK	血液肿瘤	全球	中国/美国				
其他	*ALLOB	延迟愈合、骨不连	中国	中国				
	纳米抗体药	自身免疫疾病	全球	中国				

优卡迪：致力于解决CAR-T痛点

- 优卡迪专注以解决临床CAR-T痛点为策略，采用自主创新技术打造新一代独特免疫细胞和基因治疗精品。公司自2015年成立以来，基于其独创性的技术平台，包括SMART赋能技术平台、MADDS创新技术平台、6H生产质量控制平台，成功研制了独特的CAR-T产品，产品管线布局广泛。
- 2020年9月，优卡迪成功获得了全球首款安全型CAR-T产品ssCART-19注射液的临床试验许可，该款产品突破性地用于CAR-T禁忌症中枢神经系统白血病（俗称“脑白”）的治疗，意义重大。

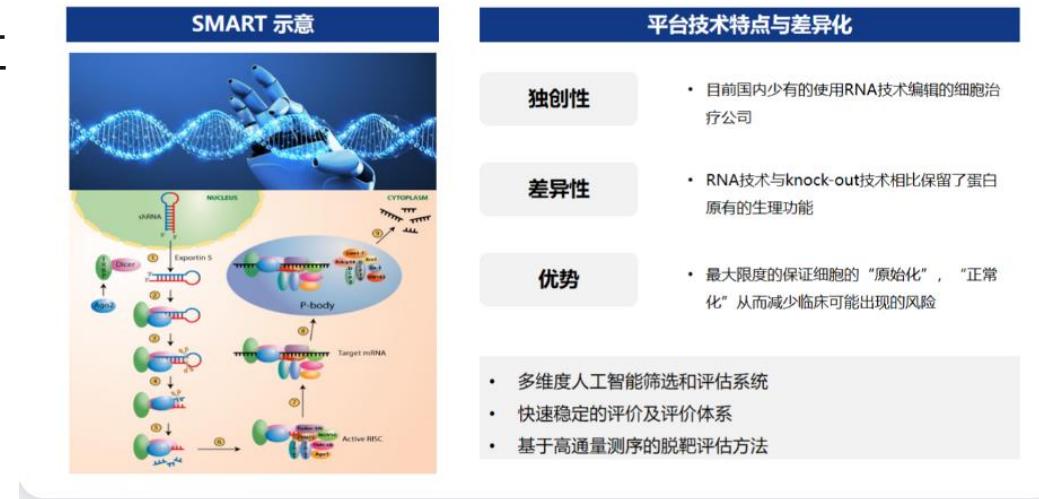
图64：优卡迪管线

平台技术	候选产品	靶点	适应症		专利	临床前	IIT	IND	I期	II期/NDA	
SMART	U01	CD19	血液瘤	B淋巴细胞白血病 中枢神经系统白血病	√		█				
	U51	BCMA		多发性骨髓瘤	√		█				
	U16	未披露		非霍奇金淋巴瘤	√		█				
	U30	未披露		急性髓细胞白血病	√		█				
SMART MADDS	U87	未披露	实体瘤	自体型	胰腺癌、肺癌、三阴 乳腺癌	√		█			
	U90	未披露		通用型	肝癌、肺癌	√		█			

管线进度更新于2021.12.31。

资料来源：优卡迪官网，浙商证券研究所

- SMART 核心技术能让我们快速找到drugable 基因沉默赋能元件，有效的降低靶蛋白的表达



- MADDS 核心技术通过整体方案设计和优化系统，快速筛选和优化CAR-T的靶向分子（scFv）和预测CAR-T的成药性，极大的降低了开发时间成本和研发成本



05

投资建议

看好本土CAR-T龙头成长空间

看好本土CAR-T和CDMO龙头成长空间

- **商业化角度：看好已商业化产品收入快速兑现。**复星凯特、药明巨诺、南京传奇生物/金斯瑞生物科济已经有商业化CAR-T药物，驯鹿生物/信达生物和科济药业BCMA CAR-T也已经在2022年先后NDA，预计将于2023年获批上市，看好CD19和BCMA CAR-T解决临床急需药物难题的业绩可兑现性。**重点推荐：复星医药/复星凯特，科济药业，建议关注：传奇生物/金斯瑞生物科济、药明巨诺、信达生物/驯鹿生物、恒润达生等。**
- **技术角度：看好实体瘤和异体CAR-T领域进展领先龙头企业。**重点推荐：科济药业（全球首个进入确认性II期临床CLDN18.2 CAR-T），建议关注：亘喜生物、传奇生物、药明巨诺等。
- **CDMO角度：我们看好CGT CDMO行业十年十倍成长空间，看好细胞治疗市场持续成长背景下本土CGT CDMO龙头企业订单成长性。**重点推荐：药明康德、和元生物、博腾股份、康龙化成等，建议关注：金斯瑞生物科技。

CGT CDMO行业推荐逻辑、行业现状和竞争格局请参考我们以往深度报告《细胞和基因疗法CDMO：下一个十年十倍行业 20210616》

06

风险提示

风险提示

- 1、临床开发失败风险：细胞治疗药物技术相对新颖，存在因临床开发经验不足等失败风险。
- 2、商业化不及预期风险：即使临床试验取得成功，达到临床设计的终点，仍有可能在商业化销售过程中因患者需求不及预期、价格高昂、竞争格局恶化等导致商业化销售额不及预期。
- 3、竞争风险：同一靶点/适应症可能会面临激烈竞争而导致面临一定的商业化销售额低预期或者管线被终止的风险。
- 4、监管风险：由于细胞治疗药物监管较严格，尤其是国内上市药物较少，监管体系可能不够完善，后续可能存在监管继续趋严，监管标准不断提升风险。
- 5、政策风险：考虑到CAR-T药物定价较高，未来可能会因为医保谈判等政策原因导致价格下降。

行业的投资评级

以报告日后的6个月内，行业指数相对于沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

- 1、看好：行业指数相对于沪深300指数表现 + 10%以上；
- 2、中性：行业指数相对于沪深300指数表现 - 10% ~ + 10%以上；
- 3、看淡：行业指数相对于沪深300指数表现 - 10%以下。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重。

建议：投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者不应仅仅依靠投资评级来推断结论

法律声明及风险提示

本报告由浙商证券股份有限公司（已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，经营许可证编号为：Z39833000）制作。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但浙商证券股份有限公司及其关联机构（以下统称“本公司”）对这些信息的真实性、准确性及完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不发生任何变更。本公司没有将变更的信息和建议向报告所有接收者进行更新的义务。

本报告仅供本公司的客户作参考之用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告仅反映报告作者的出具日的观点和判断，在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，投资者应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本公司的交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理公司、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

本报告版权均归本公司所有，未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、发布、传播本报告的全部或部分内容。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明本报告发布人和发布日期，并提示使用本报告的风险。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

联系方式

浙商证券研究所

上海总部地址：杨高南路729号陆家嘴世纪金融广场1号楼25层

北京地址：北京市东城区朝阳门北大街8号富华大厦E座4层

深圳地址：广东省深圳市福田区广电金融中心33层

邮政编码：200127

电话：(8621)80108518

传真：(8621)80106010

浙商证券研究所：<http://research.stocke.com.cn>