

## 医药生物周专题

### 细胞疗法为自免疾病带来长期缓解

#### ➤ 先进疗法有望在自免大赛道提升渗透率

根据弗若斯特沙利文的预计，2030年全球自免药物市场将达到1767亿美元，2023-2030年复合增速3.68%，中国2030年自免药物市场将达到199亿美元，2023-2030年复合增速27.22%。根据赛诺菲的统计，2022年美国 and 欧洲五国特应性皮炎/哮喘/慢阻肺/银屑病/类风湿性关节炎适应症分别有280万/170万/150万/240万/240万患者，但诸如特应性皮炎、慢阻肺疾病中，先进疗法的渗透率仅9%、0%，有较大提升空间。

#### ➤ 传统治疗手段有便利性方面的问题

自身免疫病的传统治疗药物包括免疫抑制剂、钙调磷酸酶抑制剂等。但传统药物需要持续给药，停药有复发风险；免疫抑制剂的使用需要配合糖皮质激素增加治疗的副作用。疗效更持久的治疗手段成为药物开发方向之一。

#### ➤ CAR-T 疗法有望拓展多个自免领域的应用

CAR-T 疗法优势体现在难治患者的症状缓解、不需要持续给药就能实现长时间症状缓解，并且从总治疗费用的角度或优于现有疗法的优势。2021年新英格兰杂志、2023年The Lancet Neurology先后报道了CAR-T在系统性红斑狼疮、重症肌无力的早期数据，展现在这些疾病中的潜力。已进入临床阶段的CAR-T覆盖的自免适应症还包括狼疮性肾病、干燥综合征等，CAR-T疗法有望为多个自身免疫病提供新的治疗手段。

#### ➤ CAR-T 疗法有望提供便捷性和安全性的升级

现有CAR-T疗法的缺点包括细胞因子风暴、无法准确开关、治疗需要等待数周制备。基于使用CAR mRNA、FastCAR技术等不同企业的技术，CAR-T使用的安全性增加，制备等待时间缩短，技术成熟后有望进一步提升CAR-T的使用体验。

#### ➤ 投资建议

自身免疫病中新靶点、新结构类型药物的更新迭代可带来新的投资机会。由于尚无用于自身免疫病的CAR-T上市，该技术相对前沿，国内布局企业少，建议关注信达生物（与驯鹿医疗合作开发CT103A，后者多发性骨髓瘤适应症已上市，视神经脊髓炎谱系疾病适应症已进入到临床阶段，重症肌无力适应症临床试验申请通过CDE审核），以及在CAR-T或自身免疫病有布局的企业，如恒瑞医药、三生国健。

**风险提示：**CAR-T技术研发风险；CAR-T定价过高难以放量的风险。

投资建议：强于大市（维持）

上次建议：强于大市

#### 相对大盘走势



#### 作者

分析师：夏禹

执业证书编号：S0590518070004

邮箱：yuxia@glsc.com.cn

分析师：郑薇

执业证书编号：S0590521070002

邮箱：zhengwei@glsc.com.cn

#### 相关报告

1、《医药生物：从季度趋势再议呼吸道病原体检测投资》2024.03.03

2、《医药生物：Claudin18.2 药物：开启胃癌靶向治疗新篇章》2024.02.25

## 正文目录

1. 细胞疗法有望在自免疾病中拓展.....	3
1.1 自免疾病人群基数大 .....	3
1.2 细胞疗法体现长效的优势 .....	4
1.3 细胞疗法拓展多个自免适应症 .....	5
1.4 CAR-T 疗法便捷性和可控性有望提升 .....	8
2. 投资建议：关注 CAR-T 或自免药物有布局的企业 .....	9
3. 风险提示 .....	9

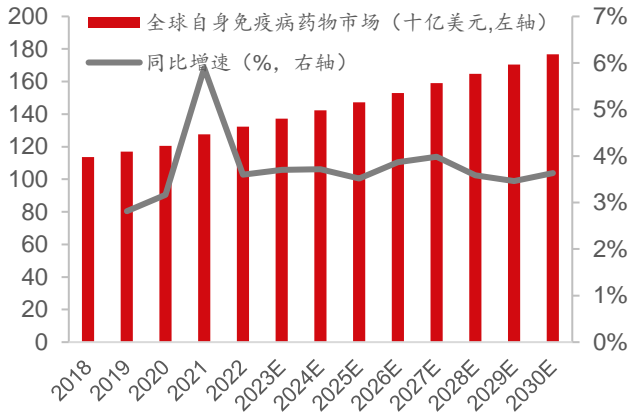
## 图表目录

图表 1： 全球自身免疫病市场规模 .....	3
图表 2： 中国自身免疫病市场规模 .....	3
图表 3： 自免疾病中先进疗法的渗透率低 .....	3
图表 4： 自身免疫疾病使用的传统药物 .....	4
图表 5： 靶向 CD20 的利妥昔单抗在自身免疫病治疗中存在的问题 .....	4
图表 6： 自身免疫疾病中依靠嵌合抗原受体疗法的临床前数据 .....	5
图表 7： 进入到临床阶段的细胞疗法 .....	5
图表 8： YTB323 降低了系统性红斑狼疮的严重程度 .....	7
图表 9： Descartes-08 显示出症状缓解 .....	7
图表 10： Descartes-08 显示持续的自身抗体清除 .....	7
图表 11： 阿斯利康通过收购和合作布局自免 CAR-T .....	8
图表 12： CAR mRNA 辅助实现 CAR-T 的开关 .....	8
图表 13： 亘喜生物技术缩短患者 CAR-T 等待时间 .....	9

## 1. 细胞疗法有望在自免疾病中拓展

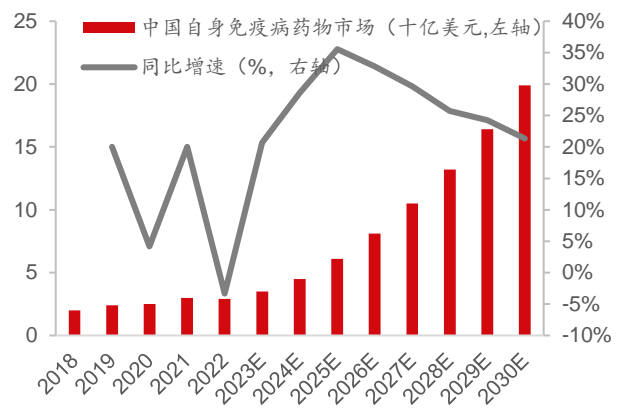
全球和中国的自身免疫病市场大。根据弗若斯特沙利文的预计，到 2030 年全球自免药物市场 1767 亿美元，2023-2030 年复合增速 3.68%，中国 2030 年自免药物市场预计达到 199 亿美元，2023-2030 年复合增速 27.22%。

图表1：全球自身免疫病市场规模



资料来源：荃信生物招股书，弗若斯特沙利文数据，国联证券研究所

图表2：中国自身免疫病市场规模



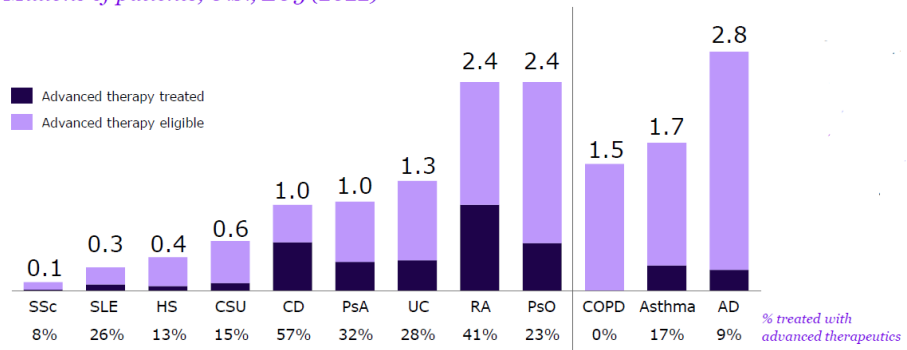
资料来源：荃信生物招股书，弗若斯特沙利文数据，国联证券研究所

### 1.1 自免疾病人群基数大

自身免疫病赛道空间大，先进疗法的渗透率低。根据赛诺菲的统计，2022 年美国 and 欧洲五国特应性皮炎/哮喘/慢阻肺/银屑病/类风湿性关节炎适应症分别有 280 万/170 万/150 万/240 万/240 万患者，但诸如特应性皮炎、慢阻肺疾病中，先进疗法的渗透率仅 9%、0%，有较大提升空间。

图表3：自免疾病中先进疗法的渗透率低

Millions of patients, U.S., EU5 (2022)



资料来源：赛诺菲 JPM 大会展示材料，国联证券研究所 (COPD 慢阻肺, Asthma 哮喘, AD 特应性皮炎, PsO 银屑病, RA 类风湿性关节炎)

## 1.2 细胞疗法体现长效的优势

自身免疫疾病中，自身免疫的 T 细胞和 B 细胞群会导致疾病，控制改变的 T 细胞或者 B 细胞的功能在治疗自身免疫病中重要。传统的疗法包括免疫抑制剂、钙调磷酸酶抑制剂、防止 T 细胞迁移至炎症处的靶向药。现有疗法可以很好缓解炎症症状，但需要数年持续给药或者终身给药；疾病缓解后停药有复发的风险，同时在使用免疫抑制剂的时候需要使用糖皮质激素来削弱炎症反应，后者有较大的副作用。

**图表4：自身免疫疾病使用的传统药物**

类别	产品
免疫抑制剂	硫唑嘌呤（抑制嘌呤合成）
	麦考酚酯（抑制 5'单磷酸脱氢酶活性，消除鸟嘌呤）
钙调磷酸酶抑制剂	环孢素 A、他克莫司、Voclosporin（下调 T 细胞产生的细胞因子）
防止 T 细胞迁移炎症处的靶向药	维得利珠单抗、那他珠单抗

资料来源：Georg Schett《CAR T-cell therapy in autoimmune diseases》lancet，国联证券研究所

处理相关细胞（如 B 细胞）和自身抗体是有潜力的思路。CD20 为 B 细胞表面的标志物，使用利妥昔单抗来去除 B 细胞有以下问题：1) 随机对照试验中显示利妥昔单抗在系统性红斑狼疮中没有临床或统计学显著的效果，说明有潜在的规避机制，组织中的记忆 B 细胞未被完全清除。2) 治疗导致低的血清球蛋白 G 水平，带来高的感染风险。3) 合适抗原的选取。

**图表5：靶向 CD20 的利妥昔单抗在自身免疫病治疗中存在的问题**

存在问题	备注
1、疗效有限，在类风湿性关节炎的治疗中很大一部分比例患者没有足够的改善；系统性红斑狼疮中没有明显改善	说明有规避机制，不是所有的 B 细胞被清除
2、消除 B 细胞的抗体导致低的血清免疫球蛋白 G 水平	增加感染风险
3、CD20 单抗并不能靶向所有相关的细胞，比如 plasmablasts and plasma cell	需要寻找更优的抗原，利妥昔治疗后的系统性红斑狼疮患者使用靶向 CD38 的药物达雷木单抗效果好

资料来源：Georg Schett《CAR T-cell therapy in autoimmune diseases》lancet，国联证券研究所

CAR-T 疗法在自身免疫病比如系统性红斑狼疮中的前潜在优势包括：1) 深度清除 B 细胞的清除带来的免疫记忆重塑的机会。T 细胞可以进入组织，清除组织中的记忆 B 细胞。2) 一次治疗带来的长时间的缓解，避免持续给药。经济性方面，由于 CAR-T 是一次性给药，无需后续持续给药，长期来看 CAR-T 有经济性，例如在系统性红斑狼疮的治疗中，持续使用免疫抑制剂的年费用高达 10 万美元/年。尽管一次性的 CAR-

T 疗法费用是几十万美元的量级，考虑到治疗时长和便利性，CAR-T 相比传统疗法有优势。

### 1.3 细胞疗法拓展多个自免适应症

CAR-T 的临床前结果积极。临床前数据显示，包括在系统性红斑狼疮、寻常型天疱疮、干燥综合症、1 型糖尿病、白癜风、类风湿性关节炎等疾病中，都有相关细胞的清除以及疾病的缓解。

图表6：自身免疫疾病中依靠嵌合抗原受体疗法的临床前数据

疾病	识别区域	载体细胞	靶细胞	临床前研究	结果	年份
系统性红斑狼疮	CD19 ScFv	CAR-T	CD19 <sup>+</sup> B 细胞	小鼠模型	CD19 <sup>+</sup> B 细胞清除，延长寿命和减少疾病	2019
	PD-L1 胞外结构域	CAR-NK	PD-1 高表达的滤泡性 T 细胞	小鼠模型	选择性清除 PD-1 高表达的 Tfh 细胞，抑制 T 细胞诱导的 B 细胞反应	2020
寻常型天疱疮	DSG3 细胞外钙粘蛋白区域	CAAR-T	anti-DSG3 B 细胞	小鼠模型	DSG3 CAR-T 展现针对 DSG3 B 细胞的特异性的毒性	2016
干燥综合征	La/SBB 多肽	CAR-NK	anti-La/SBB B 细胞	体外试验	清除 La/SBB 相关的 T/B 细胞源的淋巴细胞，以及对于 La/SBB 自身免疫的 B 细胞	2018
1 型糖尿病	mAb287 scFab	CAR-T	有 IA2/IAA 的 IAg7-B:9-23(R3)复合物的抗原呈递细胞	小鼠模型	287CAR-T 细胞清除相关抗原呈递细胞，并延缓疾病的发作	2019
结肠炎	TNP ScFv	CAR-Treg	-	小鼠模型	相关效应 T 细胞抑制	2009
多发性硬化症	MBP/MOG ScFv	CAR-Treg	-	小鼠模型	疾病缓解	2020
白癜风	GD3 ScFv	CAR-Treg	-	小鼠模型	减弱自身免疫反应	2020
类风湿性关节炎	FITC-标记的瓜氨酸化的多肽	CAR-T	抗瓜氨酸化多肽的 B 细胞	小鼠模型	FITC CAR-T 细胞特异性杀伤相关细胞	2021
重症肌无力	MuSK 抗原	CAR-T	抗-MuSK 的 B 细胞	小鼠模型	CAR-T 细胞体外杀伤 MuSK 细胞，小鼠模型中抑制抗 MuSK BCR 的 Nalm6 B 细胞	2020

资料来源：Manqiqige Su 《Therapeutic potential of chimeric antigen receptor based therapies in autoimmune diseases》Autoimmunity Reviews, 国联证券研究所

而在临床阶段的 CAR-T 也有积极结果。进入临床的适应症以系统性红斑狼疮、重症肌无力居多。使用的 T 细胞还有调节性 T 细胞，使用的抗原还有自身抗原。

图表7：进入到临床阶段的细胞疗法

靶抗原	适应症	T 细胞类别	NCT 号	阶段	企业
CD19	严重的难治性的系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT05869955	1 期	百时美施贵宝
DSG3	寻常型天疱疮	CAAR-T	NCT04422912	1 期	Cabaletta Bio
MuSK	重症肌无力	CAAR-T	NCT05451212	1 期	Cabaletta Bio

BCMA	重症肌无力	mRNA CAR-T	NCT04146051	2期	Cartesian Therapeutics
CD19/BCMA	复发/难治性系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT05474885	1期	iCell Gene Therapeutics
CD19	狼疮性肾病	CAR-T	NCT05938725	1期	Kyverna Therapeutics
CD19	系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT05798117	1/2期	诺华
CD19	狼疮性肾病				
CD19	难治性的系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT05930314	1期	Peking Union Medical College Hospital
HLA-A2 antigens	肾移植	CAR-Treg	NCT05234190	1/2期	Quell Therapeutics Limited
CD19/BCMA	难治的系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT05858684	1期	仁济医院
HLA-A2 antigens	肾移植	CAR-Treg	NCT04817774	1/2期	Sangamo Therapeutics
CD19	系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT03030976	1期	上海吉凯基因
CD19	中重度系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT05765006	1期	Shanghai Ming Ju Biotechnology Co., Ltd.
CD19/BCMA/CD138/BAFF-R	B细胞相关的自身免疫病	CAR-T	NCT05459870	1/2期	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute
	视神经脊髓炎谱系障碍	CAR-T	NCT04561557	1期	同济医院
	重症肌无力				
BCMA	慢性炎症性脱髓鞘性多神经根病变				
	免疫介导的坏死性肌病				
CD19	难治的重症肌无力	CAR-T	NCT05828225	1期	浙江大学
CD19/BCMA	难治的系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT05030779	1期	浙江大学
CD19/BCMA	难治性的狼疮性肾病	CAR-T	NCT05085418	1期	浙江大学
CD19/BCMA	难治的系统性红斑狼疮	CAR-T	NCT05846347	1期	浙江大学
CD19/BCMA	难治性硬皮病	CAR-T	NCT05085444	1期	浙江大学
CD19/BCMA	难治的干燥综合征	CAR-T	NCT05085431	1期	浙江大学
CD19/BCMA	难治的狼疮性肾病	CAR-T	NCT05085418	1期	浙江大学
CD19/BCMA	POEMS 综合征	CAR-T	NCT05263817	1期	浙江大学
CD19/BCMA	Amyloidosis				
	自身免疫的溶血性贫血				
	血管炎				
	克罗恩病	CAR-T	NCT05239702	1期	浙江大学
CD7	溃疡性结肠炎				
	皮炎				

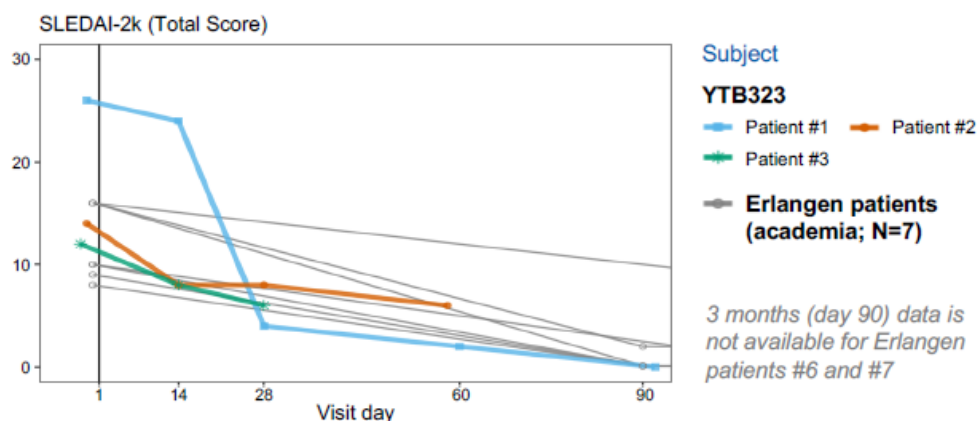
资料来源: Ulrich Blache 《CAR T cells for treating autoimmune diseases》RMD Open, 国联证券研究所

### ➤ SLE 治疗中有开发潜力

以诺华的 YTB323 为例, 其为正在进行的开放标签、单臂、1/2 期临床数据显示, 经过治疗的患者, 系统性红斑狼疮疾病活动度评分 90 天内持续下降, 显示症状缓解。



图表8: YTB323 降低了系统性红斑狼疮的严重程度

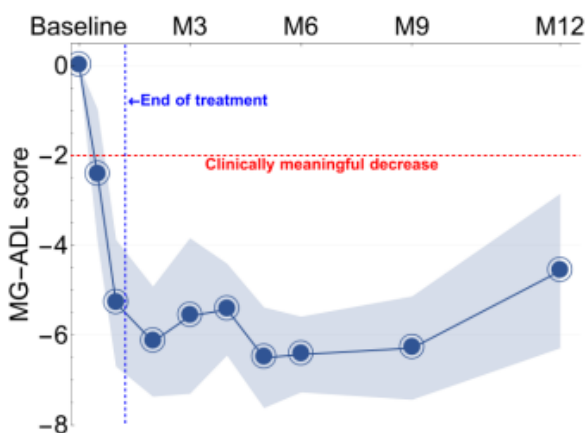


资料来源: 诺华投资者交流材料, 国联证券研究所 (SLEDAI: SLE Disease activity index, 系统性红斑狼疮疾病活动度评分)

➤ 重症肌无力中有开发潜力

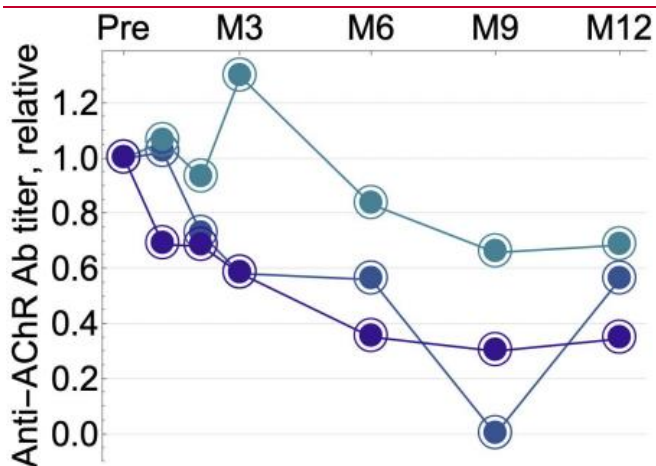
Cartesian Therapeutics 的产品 Descartes-08 是一款靶向 BCMA 的 mRNA CAR-T 药物。在其 1/2a 期的临床试验中, Descartes-08 展现出持续的、深度的重症肌无力相关的临床缓解, 以及持续的自身抗体的清除。

图表9: Descartes-08 显示出症状缓解



资料来源: Cartesian Therapeutic 网站, 国联证券研究所

图表10: Descartes-08 显示持续的自身抗体清除



资料来源: Cartesian Therapeutic 网站, 国联证券研究所

外企布局应用于自免的 CAR-T。基于 CAR-T 在自身免疫病中的潜力, 诺华、阿斯利康、百时美施贵宝在应用于自身免疫病中的 CAR-T 均有布局, 其中诺华和百时美施贵宝本身有 CAR-T 技术和产品, 拓展 CAR-T 应用领域, 阿斯利康则通过收购亘喜生物和与 QueII 合作的方式布局该领域。

图表11：阿斯利康通过收购和合作布局自免 CAR-T

企业	合作方	时间	金额/首付款	事件
阿斯利康	Quell	2023年6月	8500万美元	合作开发 I 型糖尿病和炎症性肠炎
阿斯利康	亘喜生物	2023年12月	首付现金部分 10 亿美元	阿斯利康收购亘喜生物，获取针对多种恶性血液肿瘤和自身免疫性疾病的 BCMA/CD19 自体 CAR-T 细胞疗法，以及专有的细胞疗法 FasTCAR 生产技术平台

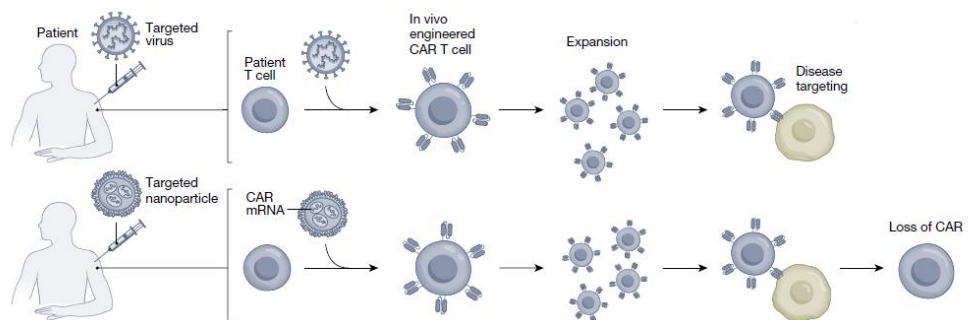
资料来源：阿斯利康网站、亘喜生物网站，国联证券研究所

### 1.4 CAR-T 疗法便捷性和可控性有望提升

CAR-T 疗法的缺点包括：1) 无法开关，难以控制注入人体的 CAR-T 细胞的凋亡，2) 传统技术提取患者的 T 细胞进行改造需要数周时间。

在“开关”的问题上，使用纳米颗粒包裹的 CAR mRNA，替代现有的体外改造好的 T 细胞，可以使得 T 细胞上的抗原受体瞬时表达，后续增加的抗原受体丢失成为普通的 T 细胞，实现 CAR-T 关闭的功能，从而增加 CAR-T 技术的可控性。由于该治疗方式中 mRNA 并不复制，所以没有和 DNA CAR-T 相关的严重毒性，该技术也不依赖于细胞的增殖，所以无需传统的化疗的预处理，安全性提升。

图表12：CAR mRNA 辅助实现 CAR-T 的开关

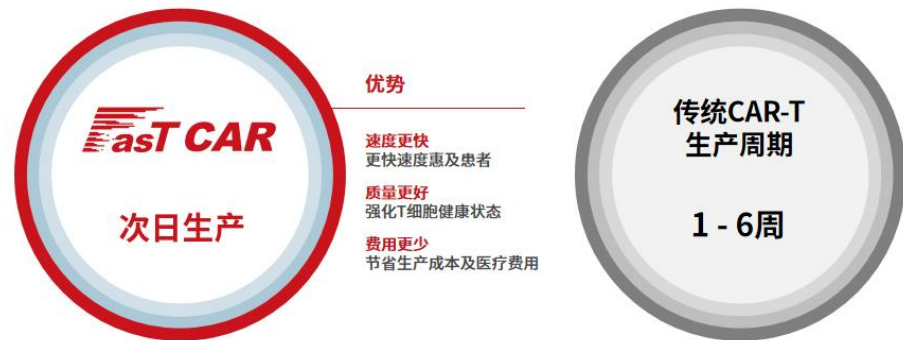


资料来源：Daniel J. Baker 《CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug》Nature，国联证券研究所

部分平台减少了患者等待 CAR-T 治疗的时间。以亘喜生物的 FasTCAR 为例，根据其网页的报道，可以将传统的自体 CAR-T 细胞生产时间从行业的 1-6 周缩短至次日生产完毕，提升患者使用的便捷性。



图表13: 亘喜生物技术缩短患者 CAR-T 等待时间



资料来源: 亘喜生物网站, 国联证券研究所

## 2. 投资建议: 关注 CAR-T 或自免药物有布局的企业

短期来看, 由于尚无用于自身免疫病的 CAR-T 上市, 该技术相对前沿, 布局的企业相对少, 且用于血液瘤的 CAR-T 由于定价较高, 参考国内 CAR-T 的销量, 海外开发意愿会高于国内。长期来看, 我们看好自身免疫病中新靶点、新结构类型药物的更新迭代。

该技术以 CAR-T 为基础, 并依赖对自免机理的理解, 资金充足的 CAR-T 企业开发, 或者自身免疫病企业收购 CAR-T 平台会是相对合理。建议关注信达生物 (与驯鹿医疗合作开发 CT103A, 后者多发性骨髓瘤适应症已上市, 视神经脊髓炎谱系疾病适应症已进入到临床阶段, 重症肌无力适应症临床试验申请通过 CDE 审核), 以及其他 CAR-T 或者自身免疫病企业, 如恒瑞医药、三生国健。

## 3. 风险提示

CAR-T 技术研发风险; CAR-T 定价过高难以放量的风险。

## 分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的所有观点均准确地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法。我们所得报酬的任何部分不曾与，不与，也将不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

## 评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6到12个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的6到12个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准；韩国市场以柯斯达克指数或韩国综合股价指数为基准。	股票评级	买入	相对同期相关证券市场代表指数涨幅20%以上
		增持	相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于5%~20%之间
		持有	相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于-10%~5%之间
	行业评级	卖出	相对同期相关证券市场代表指数跌幅10%以上
		强于大市	相对同期相关证券市场代表指数涨幅10%以上
		中性	相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于-10%~10%之间
		弱于大市	相对同期相关证券市场代表指数跌幅10%以上

## 一般声明

除非另有规定，本报告中的所有材料版权均属国联证券股份有限公司（已获中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）及其附属机构（以下统称“国联证券”）。未经国联证券事先书面授权，不得以任何方式修改、发送或者复制本报告及其所包含的材料、内容。所有本报告中使用的商标、服务标识及标记均为国联证券的商标、服务标识及标记。

本报告是机密的，仅供我们的客户使用，国联证券不因收件人收到本报告而视其为国联证券的客户。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但国联证券对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，不构成所述证券买卖的出价或征价邀请或要约。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户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，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，国联证券及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告出具日的观点和判断。该等意见、评估及预测无需通知即可随时更改。过往的表现亦不应作为日后表现的预示和担保。在不同时期，国联证券可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。

国联证券的销售人员、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。国联证券没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。国联证券的资产管理部门、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。

## 特别声明

在法律许可的情况下，国联证券可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。因此，投资者应当考虑到国联证券及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突，投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

## 版权声明

未经国联证券事先书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复制、转载、刊登和引用。否则由此造成的一切不良后果及法律责任有私自翻版、复制、转载、刊登和引用者承担。

## 联系我们

**北京：**北京市东城区安定门外大街208号中粮置地广场A塔4楼

**无锡：**江苏省无锡市金融一街8号国联金融大厦12楼

电话：0510-85187583

**上海：**上海浦东新区世纪大道1198号世纪汇一座37楼

**深圳：**广东省深圳市福田区益田路4068号卓越时代广场1期13楼