

细胞基因疗法系列直播:

细胞基因疗法研发全景解读

新药数据产品部

2023.03

CONTENT

1 细胞基因疗法行业背景

2 细胞基因疗法研发格局

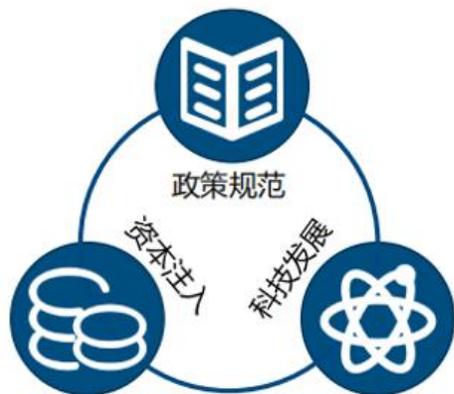
3 总结

01

细胞基因疗法行业背景

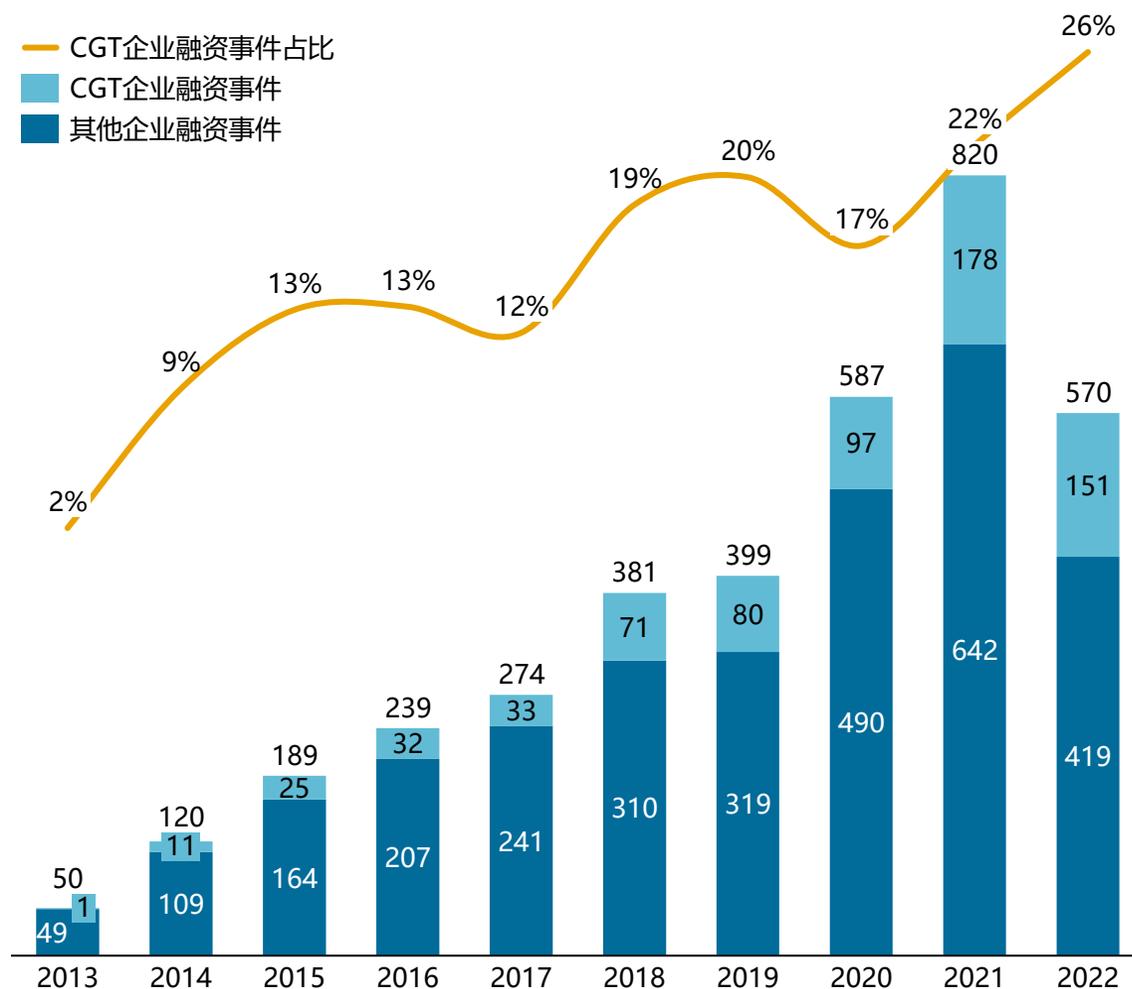
在政策、资本、科技三个方面的推动下，CGT疗法的发展条件逐步成熟

CGT行业发展影响因素



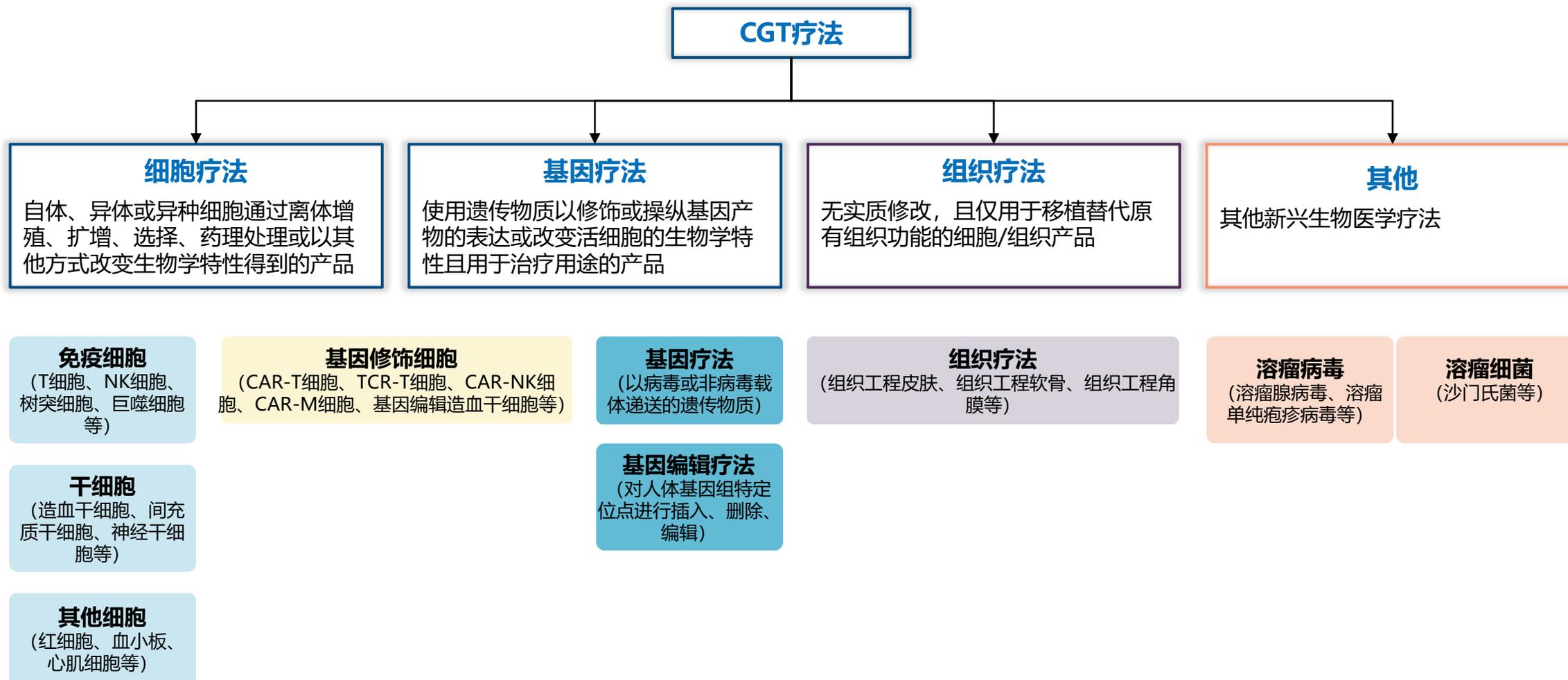
- 政策规范** 全球各主要地区药品监管机构针对CGT的认识更加全面，注册路径更加清晰，从审慎对待转向鼓励开发，相关法规、指导原则更加完善
- 资本注入** CGT研发企业越来越受到资本市场的青睐，在医药行业整体遇冷的大环境下，中国CGT研发企业融资逆势增长，融资事件占比接近30%
- 科技发展** 随着更加多样的载体递送系统和基因编辑工具的出现，CGT领域的技术取得了突飞猛进的发展，越来越多的创新疗法成为可能

中国医药企业历年融资事件数及CGT融资事件占比



数据来源：PharmalInvest@数据库

细胞基因疗法的类型及定义



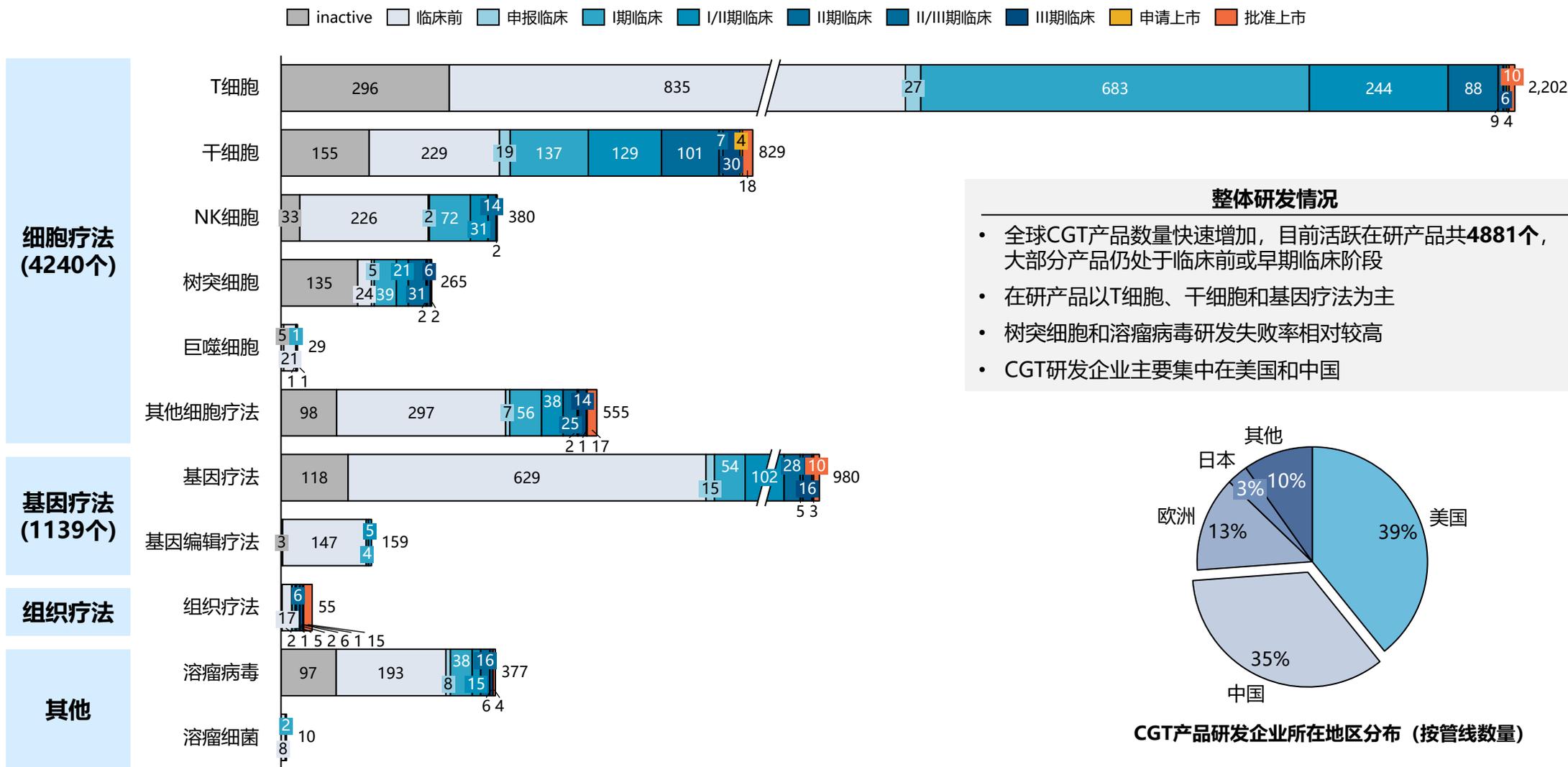
数据来源：NextPharma®数据库；基因修饰细胞在本报告中仅作为细胞疗法

02

细胞基因疗法研发格局

--CAR-T | TCR-T | NK | 干细胞 | 基因疗法

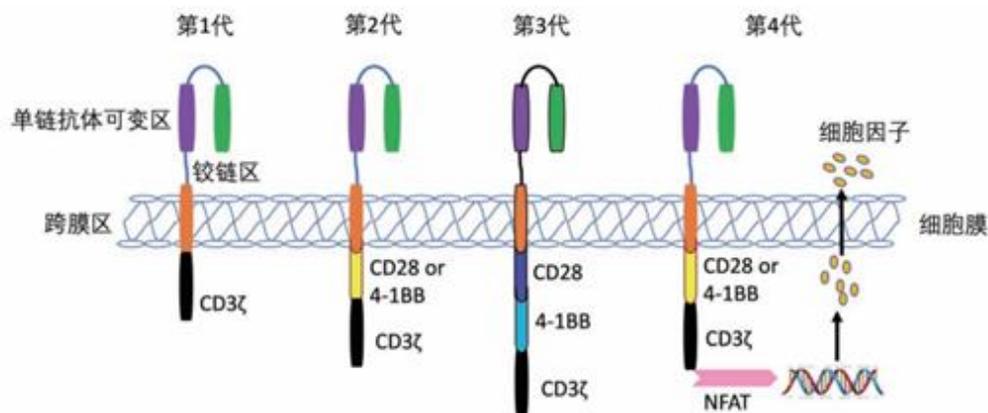
CGT疗法数量快速增加，整体研发处于早期阶段



数据来源: NextPharma®数据库; 统计时间截至2023.03; 基因修饰细胞疗法在统计时仅作为细胞疗法; 多个地区合作开发的产品重复统计; 3年以上无研发进展的产品算作inactive

CAR-T细胞疗法是CGT领域的研发热点，中外研发进度相当

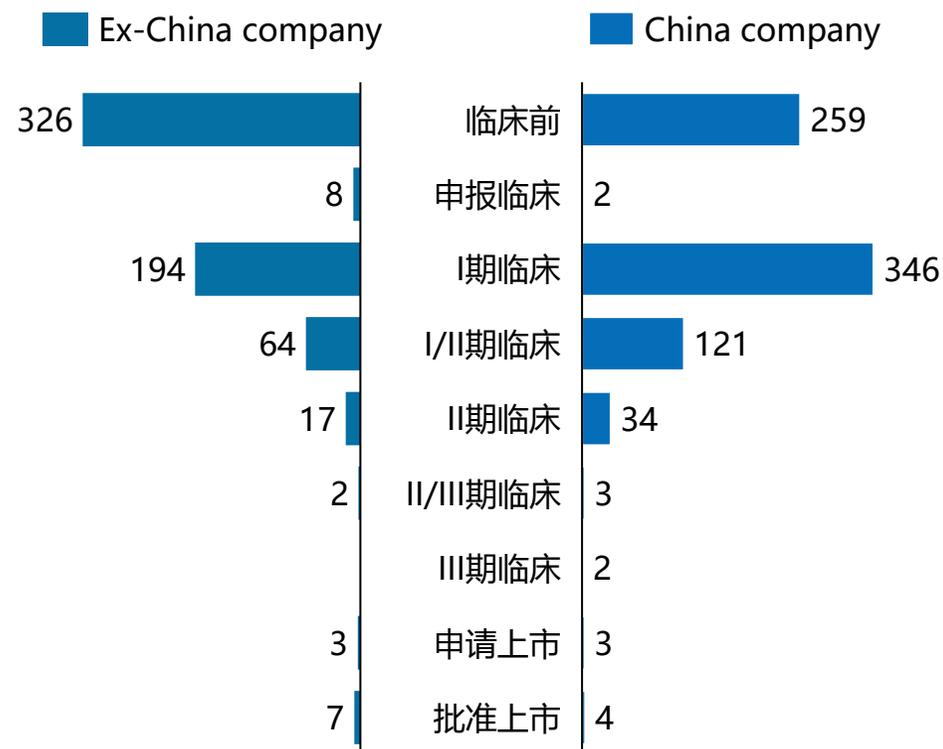
1个CAR分子通常由1个包含轻重链可变区域的单链可变区片段（single-chain variable fragment, scFv）抗体的胞外抗原识别结构域、跨膜区和胞内区组成



- 当前全球活跃CAR-T细胞疗法有**1369个**，已上市产品**8款**
- 中国企业在研产品774个，超出国外在研数量，整体进度集中在临床早期，中外进度相当
- 在研CAR-T细胞疗法以自体来源细胞为主，异体（通用型）细胞疗法较少

中外CAR-T管线研发阶段分布

XX 管线数量 XX 异体CAR-T数量



621

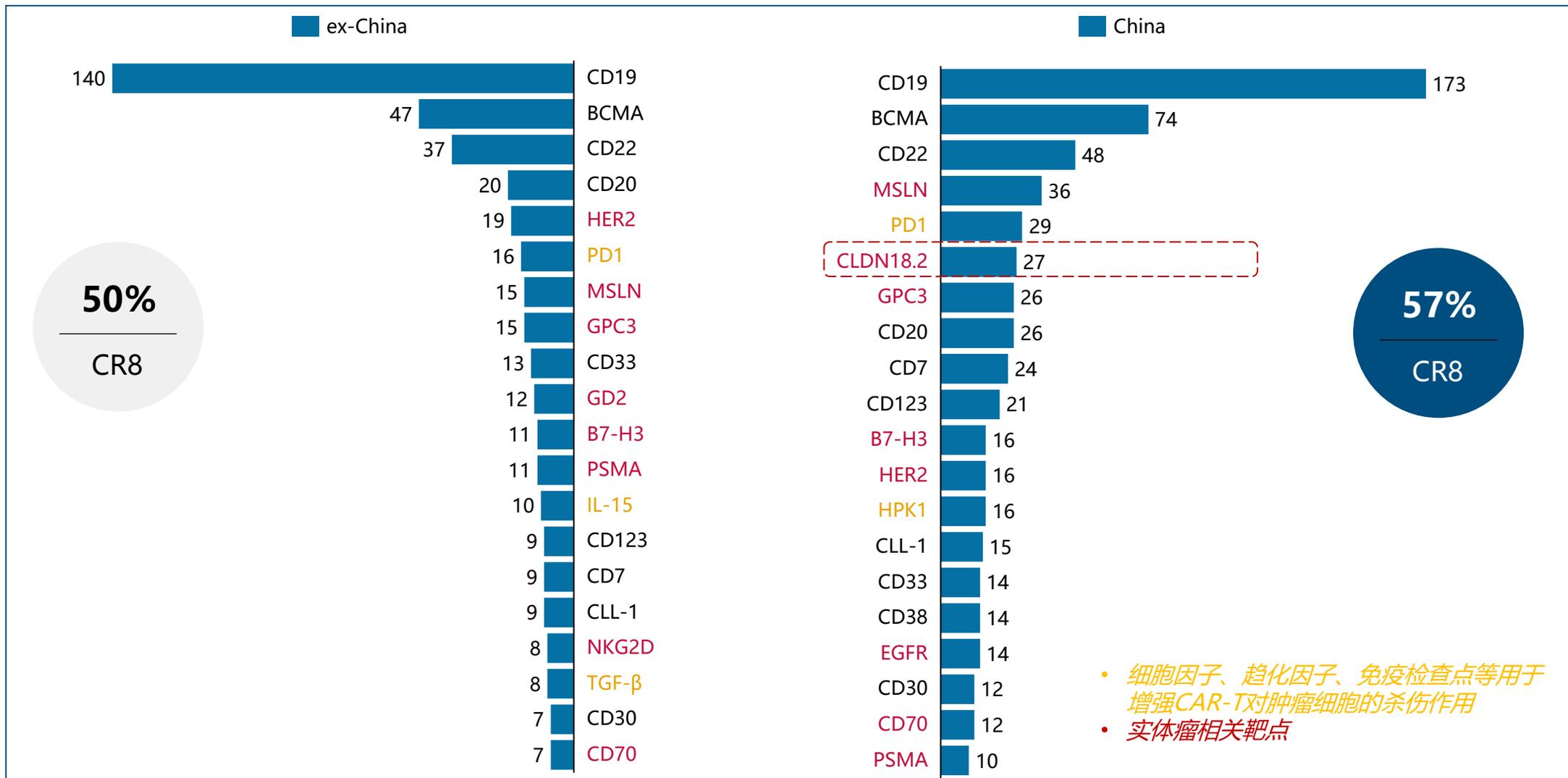
774

122

67

数据来源：NextPharma®数据库；仅统计active状态的产品，中外合作开发的产品重复统计

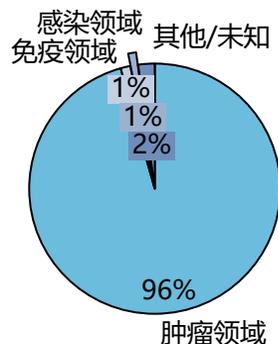
CAR-T疗法靶点集中度高，中外研发靶点基本重合



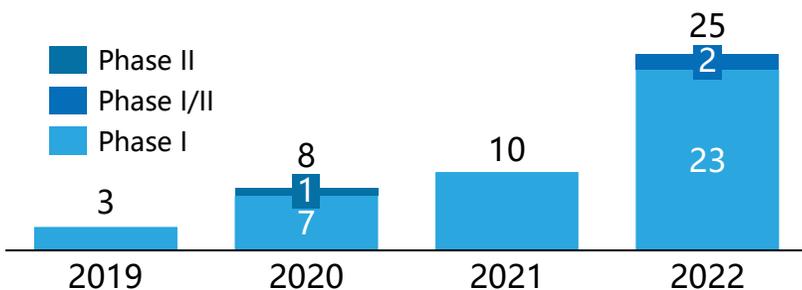
数据来源：NextPharma®数据库；仅统计active状态的产品，中外合作开发的产品重复统计

CAR-T疗法几乎全部用于肿瘤，在实体瘤领域已逐步显示出积极疗效

96%的CAR-T产品用于肿瘤领域疾病，此外，还有少量针对病毒感染或者免疫领域的产品（CAR-Treg）



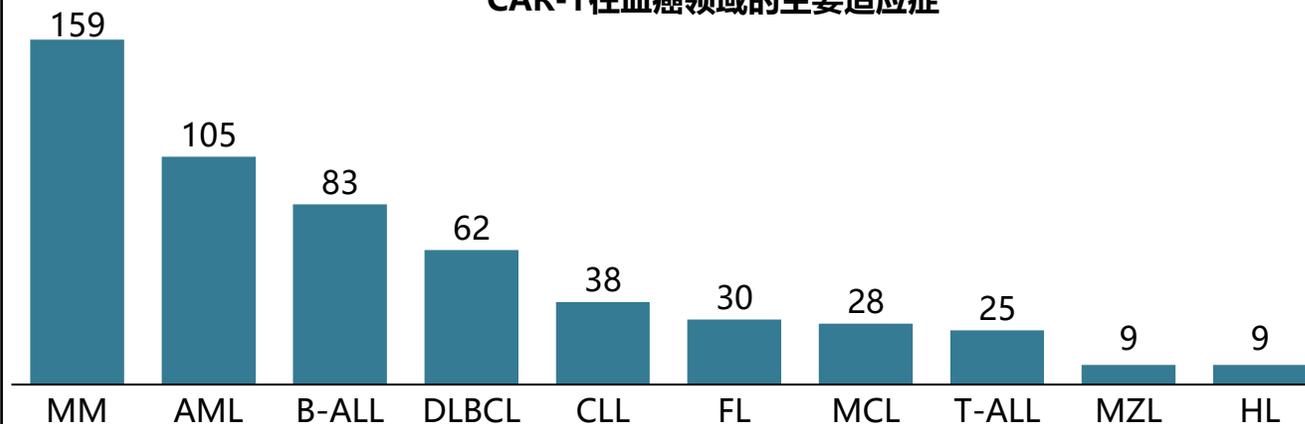
CAR-T在实体瘤领域的临床结果披露统计



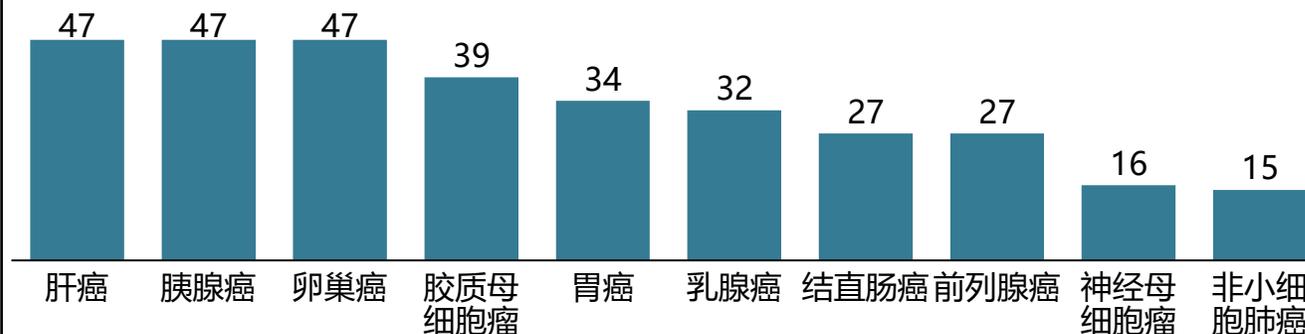
- 2019年开始，CAR-T针对实体瘤取得积极初步临床数据，2022年，国内外多款CAR-T产品在早期临床中显示积极疗效

数据来源：NextPharma®数据库

CAR-T在血癌领域的主要适应症



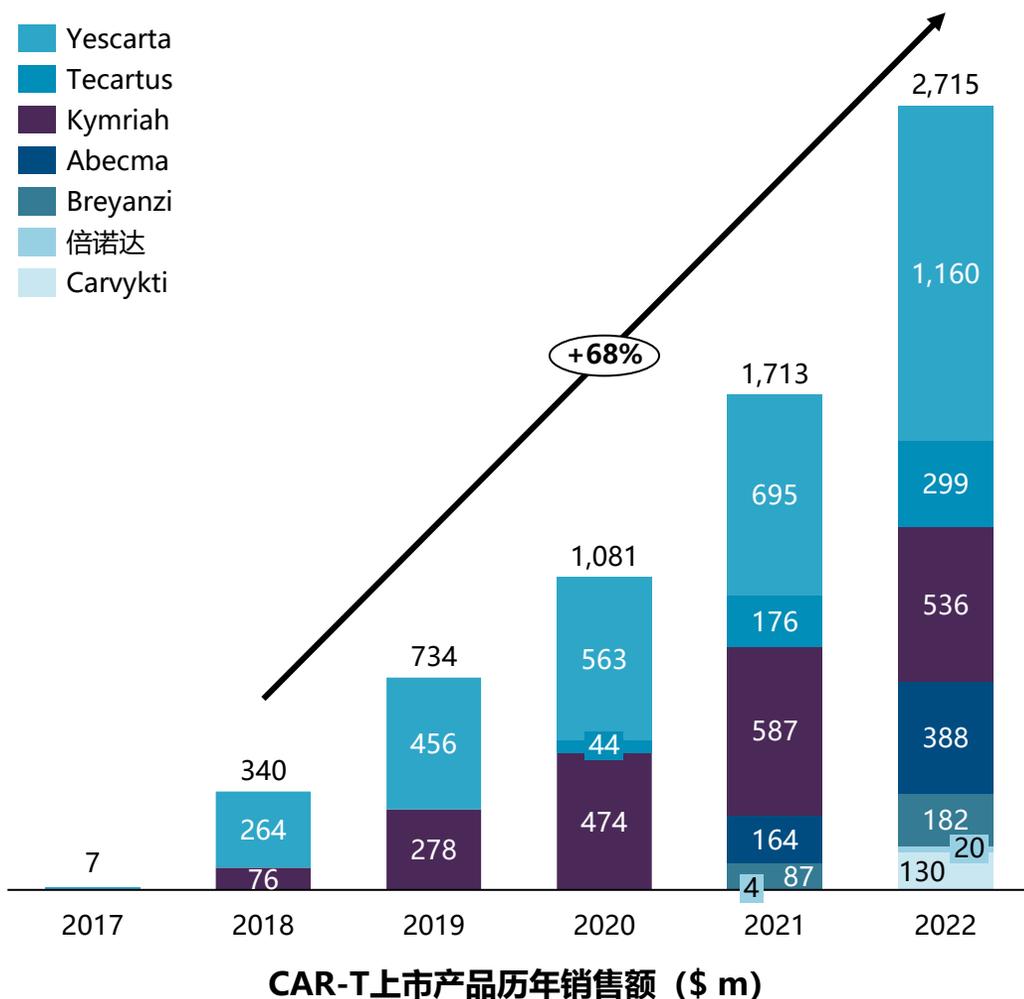
CAR-T在实体瘤领域的主要适应症



全球CAR-T细胞疗法主要研究机构

国外研究机构		中国研究机构	
高校院所	企业	高校院所	企业
University of Pennsylvania	Novartis	深圳市免疫基因治疗研究院	传奇生物
National Cancer Institute	Gilead Sciences	中国人民解放军总医院	科济生物
City of Hope National Medical Center	Bristol-Myers Squibb	徐州医科大学附属医院	复星凯特
Fred Hutchinson Cancer Research Center	Johnson & Johnson	北京博仁医院	药明巨诺
Seattle Children's Hospital	Collectis	苏州大学附属第一医院	精准生物
Baylor College of Medicine	Autolus	天津市第一中心医院	恒润达生
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	2seventy	浙江大学附属第一医院	亘喜生物
UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center	bluebird	福建医科大学	驯鹿医疗
Hospital Clínic de Barcelona	Miltenyi	四川大学	茂行生物
University College London	Tmunity	浙江大学医学院附属第二医院	斯丹赛

Yescarta销售额超10亿美元，CGT的开发达到重要里程碑



上市产品

简介

Yescarta (Gilead Sciences; 复星凯特)	Gilead 的Yescarta (阿基仑赛) 由于2022年4月获批2线大B细胞淋巴瘤, 销售额大幅增长, 达11.6亿美元, 同比增长66.9%, 是首个销售额超10亿美元的CAR-T产品。
Tecartus (Gilead Sciences)	Tecartus是首个获批MCL的CAR-T产品, 2022年销售额达2.99亿美元。
Kymriah (Novartis)	Kymriah由于价格较高, 同时受到同类产品竞争, 2022年的销售额略有下降。
Abecma (Bristol-Myers Squibb)	Abecma是首款获批的BCMA CAR-T产品。
Breyanzi (Bristol-Myers Squibb)	Breyanzi是FDA批准的第四款CD19 CAR-T产品, 竞争较为激烈。
倍诺达 (药明巨诺)	药明巨诺开发的倍诺达2022年销售额尚未披露, 暂以0.2亿美元统计。
Carvykti (传奇生物; Johnson & Johnson)	Carvykti在2022年2月获批, 是FDA批准的第二款靶向BCMA的CAR-T疗法, 销售额尚未披露, 暂以1.3亿美元统计。
varnimcabtagene autoleucel (Hospital Clínic de Barcelona)	2021年2月在西班牙获批, 尚未在其他地区获批。

数据来源: NextPharma®数据库; 倍诺达和Carvykti 2022年销售额尚未披露, 统计时采用估计值。

CAR-T细胞疗法发展方向

多靶点CAR-T

多靶点设计，避免肿瘤单一靶点水平降低导致的耐药

C-CAR039：一种新型第二代4-1BB双靶点CAR-T，具有自有研发经优化的双特异性抗原结合结构域，可同时作用于CD19和CD20双靶点，可以在体内和体外有效清除CD19/CD20单阳性或双阳性肿瘤细胞



通用CAR-T

细胞来源于健康人或干细胞，可以大规模生产，并立即用于患者，成本低

CTA101：国内第一个UCAR-T创新药，针对CD19和/或CD22阳性成人复发/难治急性淋巴白血病



Switchable CAR-T

抗体/logicgate/rimiducid-inducible/SynNotch等设计方式，人为调控CAR-T的激活和关闭，提高安全性



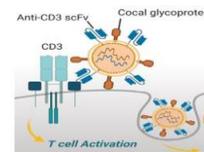
BPX-601 are genetically engineered to express a CAR to target the PSCA antigen and a rimiducid-inducible signaling domain, inducible MyD88/CD40 coactivation domain.



Bellicum

In vivo CAR-T

在体内表达CAR，克服实体瘤肿瘤微环境的限制，不需要清淋

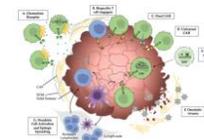


UB-VV100 comprises VivoVec particles for in vivo delivery of a payload comprising the RACR synthetic cytokine receptor system and a CD19 CAR.



靶向实体瘤

对CAR结构的改造、表达细胞因子、趋化因子、免疫检查点抑制剂或联合溶瘤病毒等方式，增强对实体瘤的杀伤作用



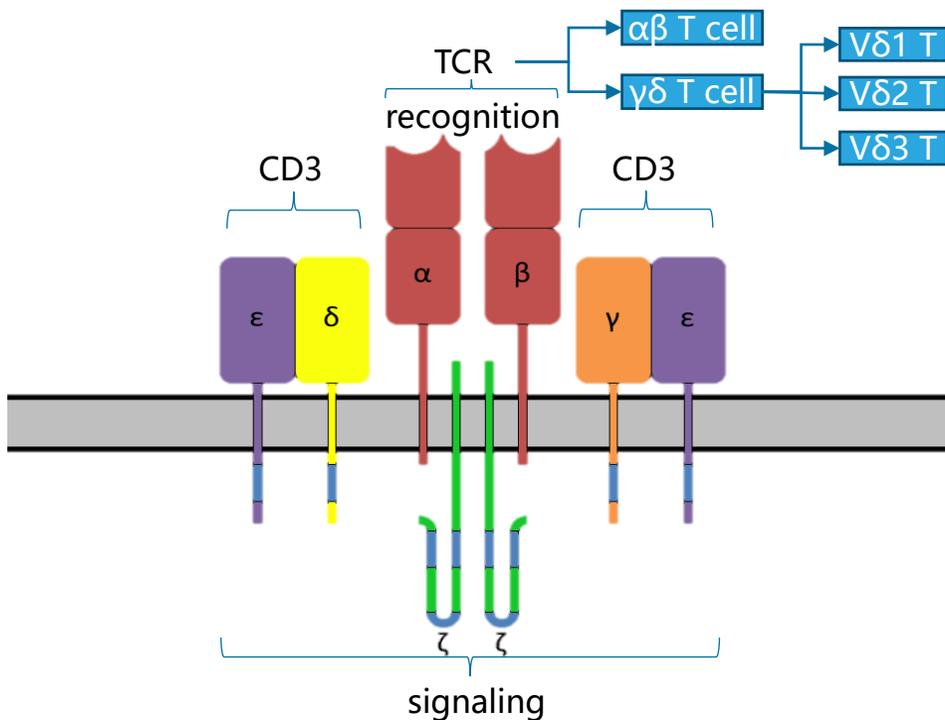
CT041：全球第一个启动II期验证性临床试验的实体瘤CAR-T细胞疗法。在胃癌或胃食管交界处癌患者中，ORR达到57.1%



TCR-T细胞疗法不受细胞表面抗原的限制，是实体瘤的潜在疗法

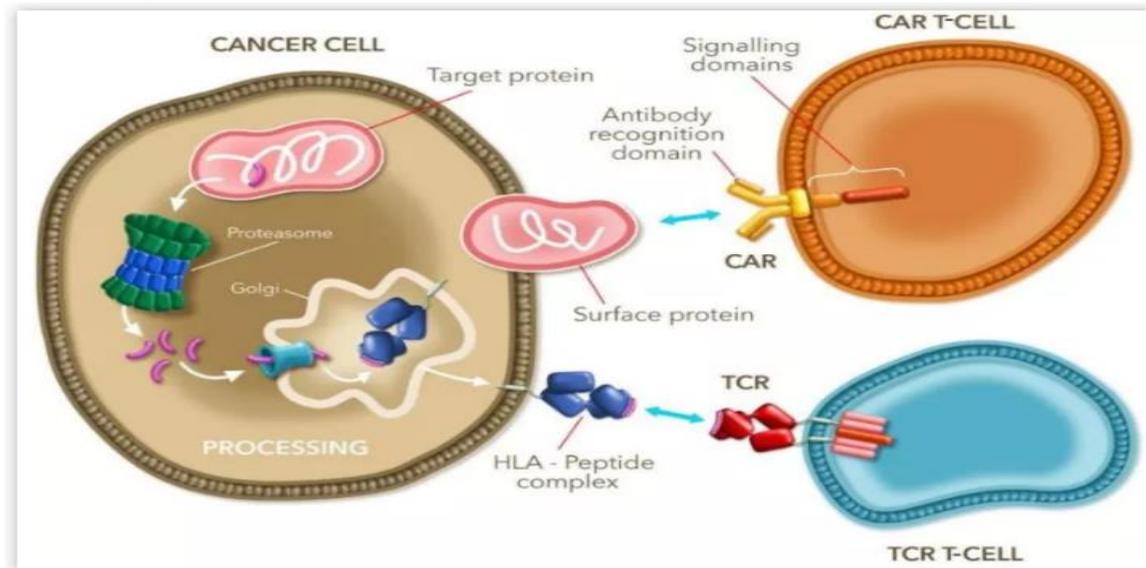
Introduction of TCR structure

TCR, T cell receptor is a specific receptor on the surface of T cells that binds to CD3 to form the TCR-CD3 complex, which activates T cells and promotes T cell division and differentiation by recognizing and binding to antigens presented by the MHC



数据来源: NextPharma®数据库

The comparison of CAR-T vs TCR-T

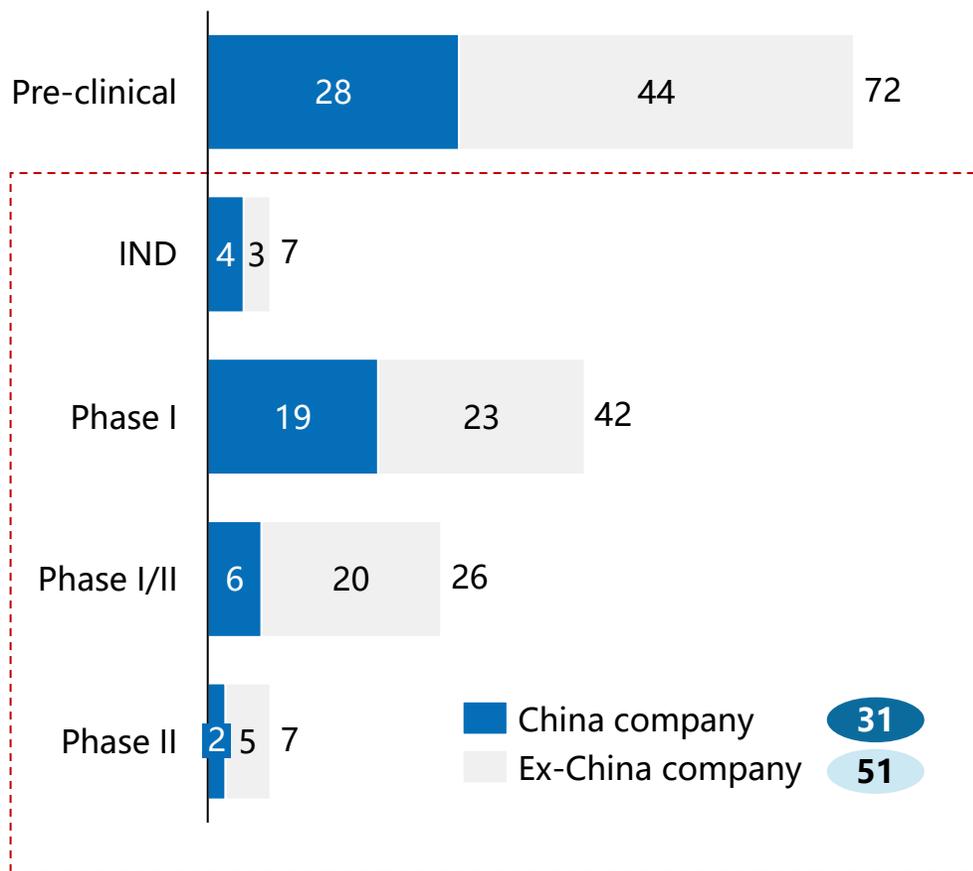


	优势	劣势
CAR-T	<ul style="list-style-type: none"> 针对血癌疗效显著 无MHC依赖性 	<ul style="list-style-type: none"> 仅识别细胞表面靶点 肿瘤浸润性较弱 CRS、神经毒性
TCR-T	<ul style="list-style-type: none"> 识别细胞表面及胞内的靶点 肿瘤浸润性强 亲和力强 	<ul style="list-style-type: none"> MHC依赖性 技术较为复杂

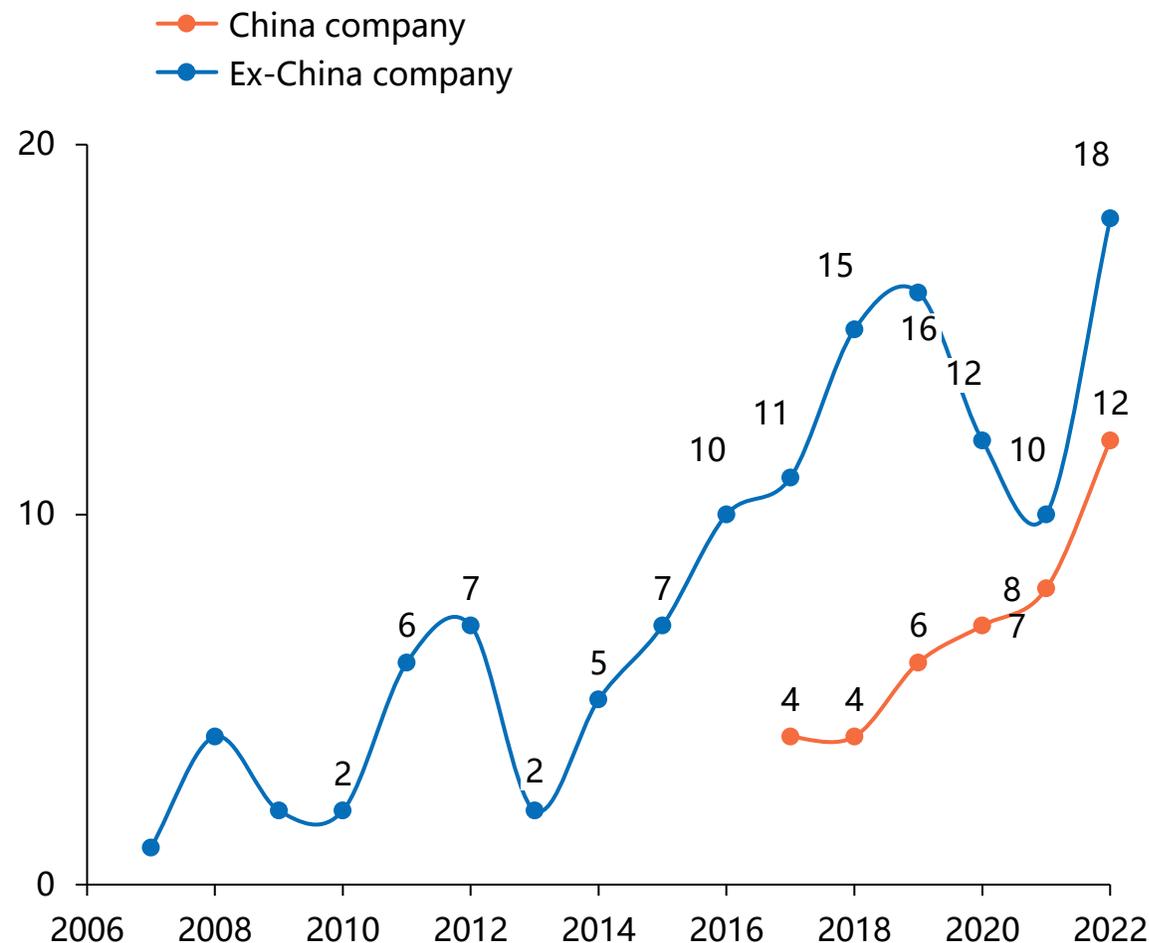
TCR-T细胞疗法在研产品相对较少，2017年，中国管线开始进入临床

全球TCR-T研发阶段分布 (154款)

XX 已申请临床/开展临床的TCR-T数量



全球TCR-T细胞疗法历年临床登记数量



数据来源: NextPharma®数据库; 统计时间截至2023.02, 仅统计活跃状态产品

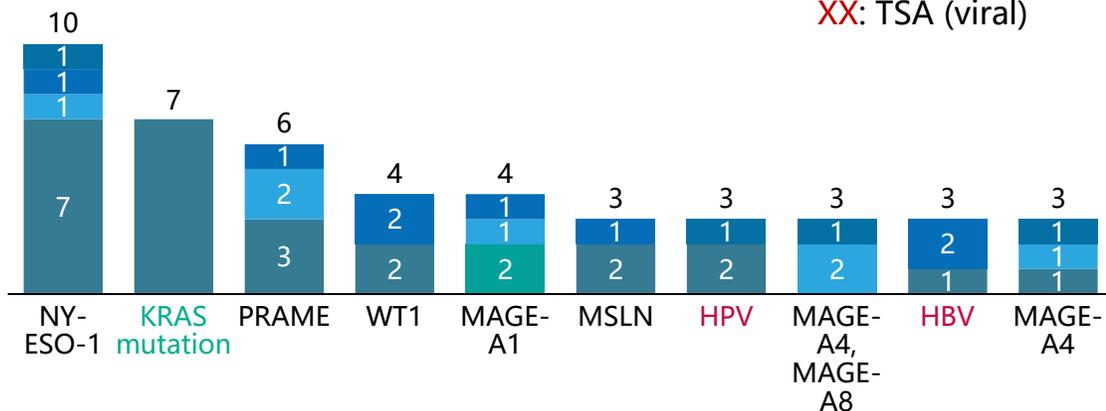
TCR-T靶点主要针对肿瘤相关抗原和病毒相关抗原

TCR-T靶点分布

Phase II Phase I/II Phase I IND Pre-clinical

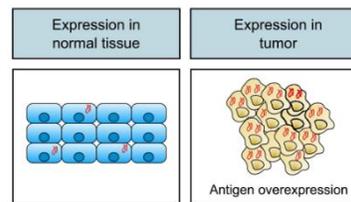
XX: TAA
 XX: TSA (neoantigen)
 XX: TSA (viral)

Ex-China Company



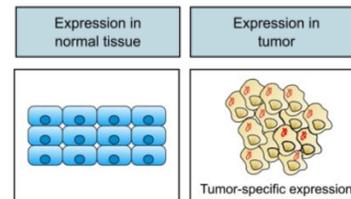
Introduction of TCR targets

Tumor-associated antigen (TAA)



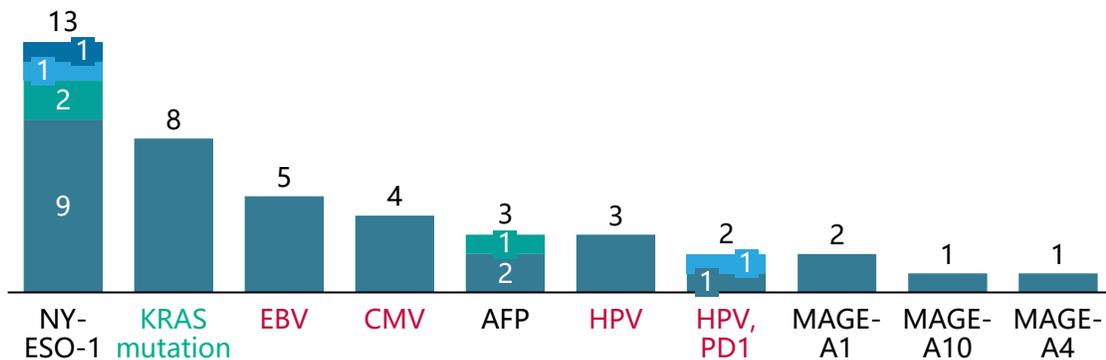
- TAAs are attractive therapeutic targets because they are often shared between patients
- due to their expression in normal tissues, it may be associated with certain on-target off-tumor toxicities
- High-affinity T cells against these antigens may be eliminated during negative thymic selection

Tumor-specific antigen (TSA)



- The risk of off-target toxicities is low
- high-affinity T cells targeting these neoantigens are not eliminated during negative thymic selection and can be isolated from the patient's tumor or from healthy donor peripheral blood

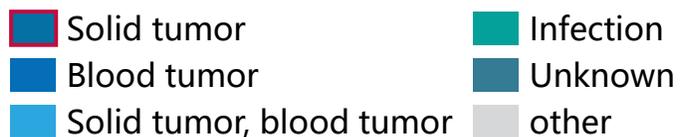
China Company



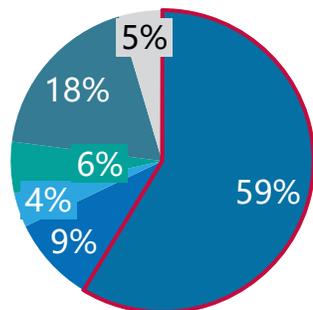
TCR-T细胞疗法适应症

Indication distribution of TCR-T

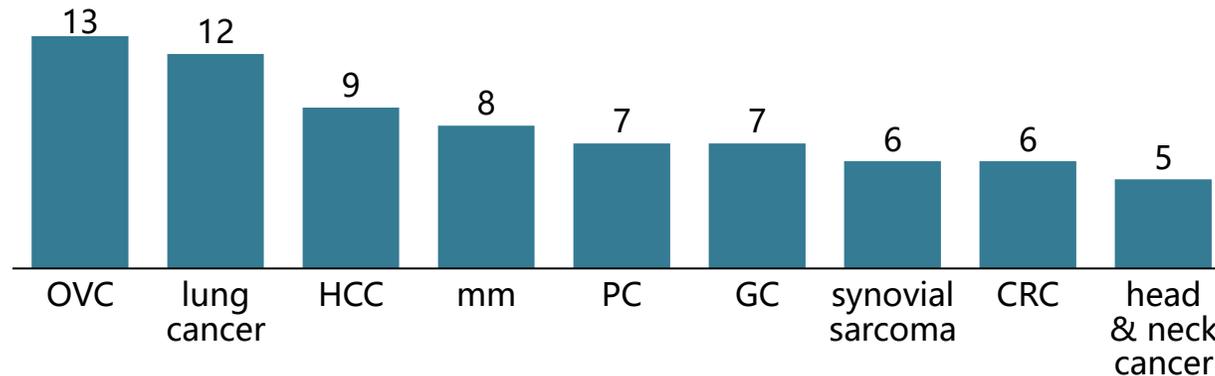
疾病领域



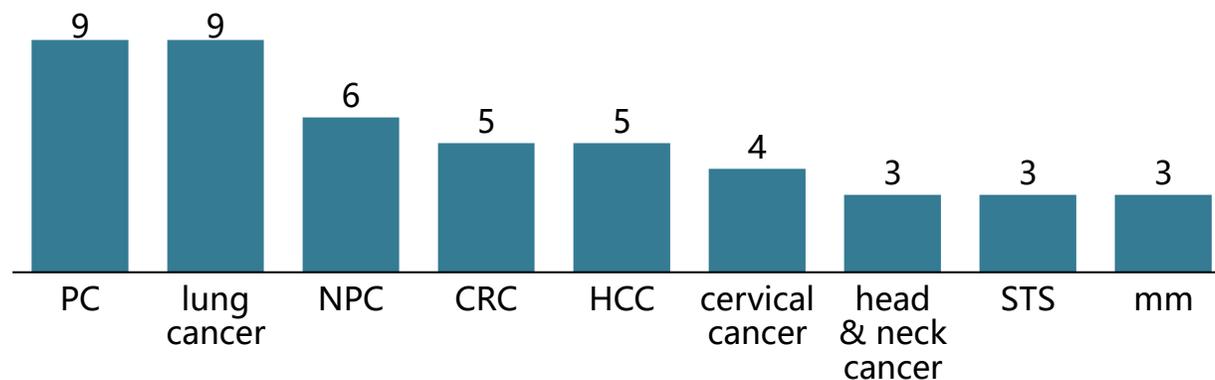
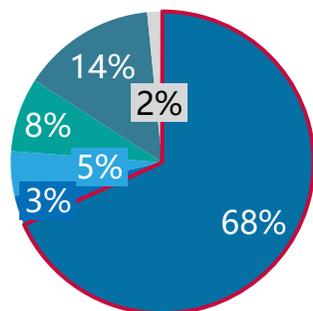
Ex-China Company



主要适应症



China Company

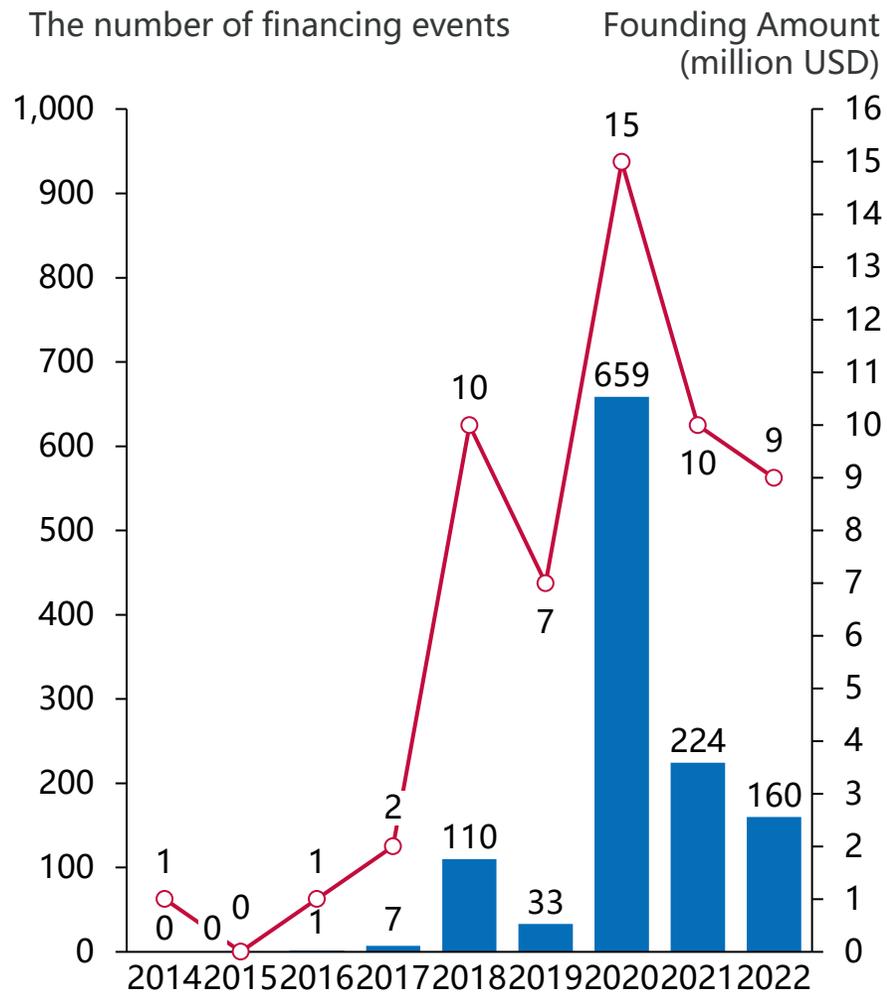


数据来源: NextPharma®数据库

TCR-T细胞疗法相关融资和项目交易

中国TCR-T研发企业融资事件统计

The number of financing events



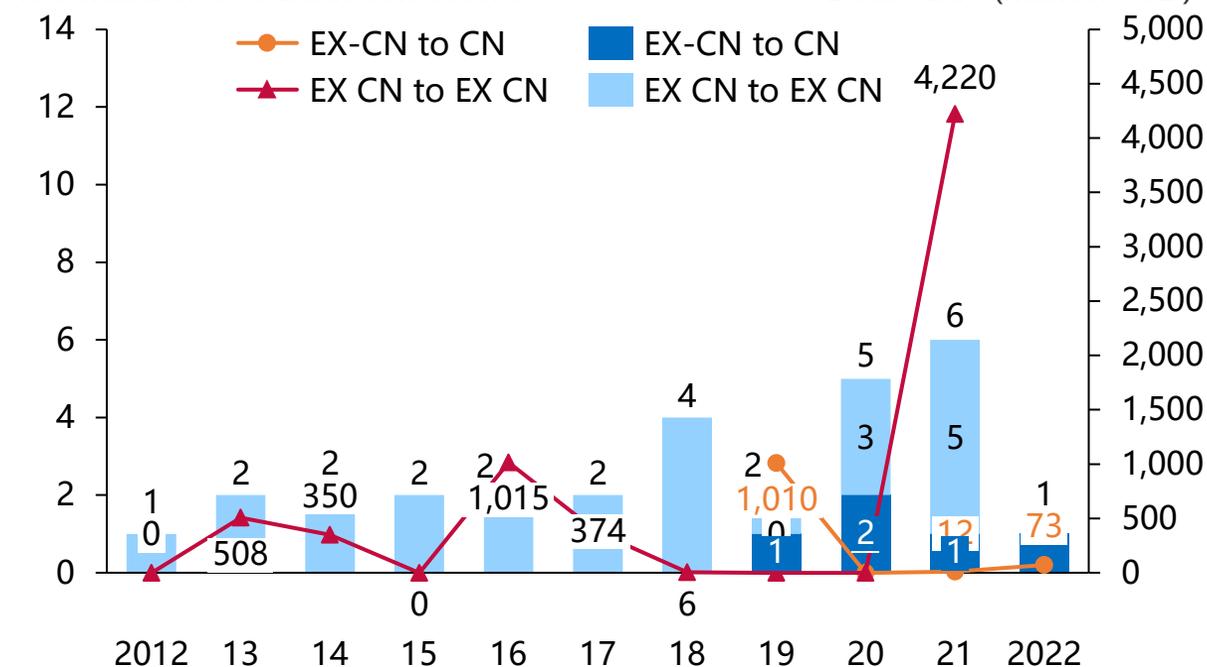
数据来源: NextPharma®数据库

TCR-T研发领域相关交易 (million USD)

Year	Transferor	Transferee	Products	Upfront payment	Total deal value	Deal Type
2020	Axis	PharmaEssentia (药华医药)	TCRT-ESO-A2	/	/	CN to CN
2018	Xiang Xue (香雪制药)	Axis	TAEST16001	5	115	CN to CN

CN
EX-CN

The number of transaction events



NK细胞以MHC非依赖形式发挥免疫作用，具有很大的开发潜力

NK细胞

- **Origin:** originate from CD34⁺ progenitor cells in the bone marrow
- **Distribution:** mainly distribute in peripheral blood, liver and spleen
- **Two most well-characterized subsets:** CD56^{bright}CD16^{low/-} (immunomodulatory, cytokine-producing) and CD56^{dim}CD16⁺ (cytotoxic)

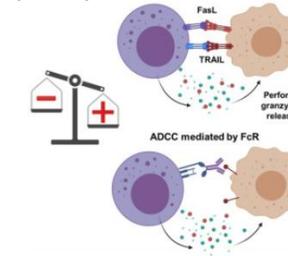
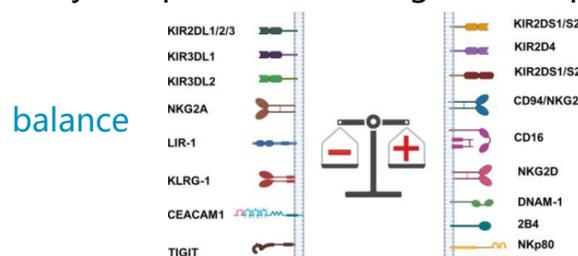
Function

- **Immune defense:** against bacteria and viruses
- **Immune homeostasis:** remove the damaged or aging cells
- **Immune surveillance:** recognize and remove the malignant cancer cells and virus-infected to reduce the damage
- **Immune regulation:** release IFN- γ , TNF- β , GM-CSF and other cytokines, which can interact with various other immune cells

NK细胞生物学特性

➢ Balance of activating and inhibitory signals²

- Activating receptors: CD16, NKG2D, NKp46 and 2B4
- Inhibitory receptors: killer cell Ig-like receptors (KIRs) and NKG2A



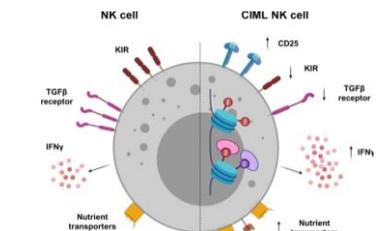
Once the net balance is shifted toward the activating signals, NK cells kill their targets

➢ Kill the cells directly—MHC-independent and without being sensitized

- NK cells recognize target cells through mechanisms independent of major histocompatibility complex (MHC) and can kill the cells directly without being sensitized.

➢ Memory-like feature—CIML NK cells²

- In addition to the direct involvement of cytokines in the differentiation and function of NK cells, inflammatory cytokines can also endow memory-like features in murine and human NK cells in the absence of an antigen, termed as **cytokine-induced memory-like (CIML) NK cells**.



NK细胞 疗法



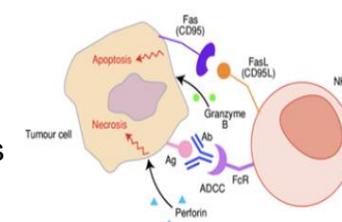
Safety

- No cytokine release syndrome (CRS) or graft-versus-host disease (GVHD) induced by NK cell therapy has been observed



Genetic modification

- Similar to T cells, NK cells are quite amenable to genetic modification, numerous clinical candidates have been engineered to target tumors with greater precision or with increased persistence



数据来源: 1Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2022; 22(10): 557-575; 2Cytokine-induced memory-like natural killer cells for cancer immunotherapy. Stem Cell Res Ther. 2021; 12: 592; Pharmcube analysis

NK细胞疗法有多种开发策略

I. 细胞来源

Advantages	Sources	Limitations
<ul style="list-style-type: none"> Readily available 	Cord blood	<ul style="list-style-type: none"> Inter-donor variability
<ul style="list-style-type: none"> Homogeneous 	iPSC	<ul style="list-style-type: none"> Requires genetic manipulation Extended in vitro culture condition
<ul style="list-style-type: none"> Homogeneous Reduced sensitivity to cryopreservation 	NK-92 cell line	<ul style="list-style-type: none"> Need prior irradiation Limited in vivo persistence following irradiation Low ADCC
<ul style="list-style-type: none"> Mature phenotype Highly functional 	Peripheral blood	<ul style="list-style-type: none"> Inter-donor variability Not readily available
<ul style="list-style-type: none"> Readily available Possess NK cell precursors 	Cord blood HSPC	<ul style="list-style-type: none"> Require extended ex vivo expansion Inter-donor variability Low ADCC

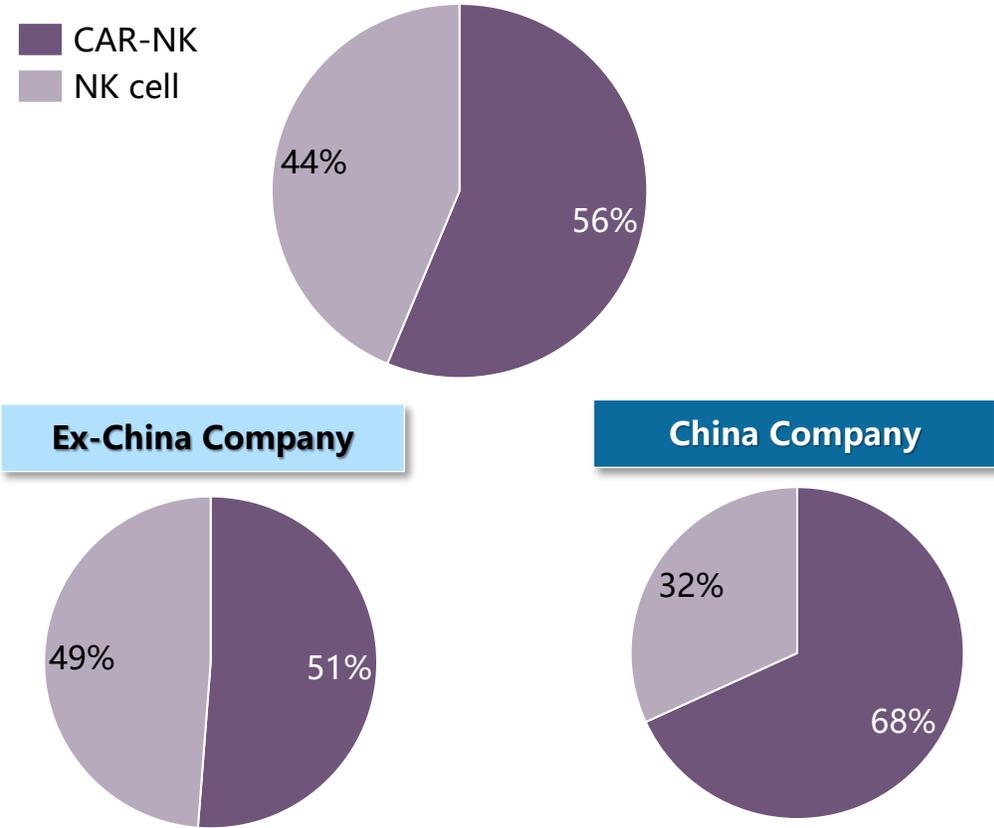
II. 增强NK细胞功能

	Mechanism	Problems Need To Be Solved	Possible Solution
CAR-NK	<ul style="list-style-type: none"> CARs conventionally designed for T cells have been used for generation of CAR-NK cells 	<ul style="list-style-type: none"> Common issue: antigen escape 	<ul style="list-style-type: none"> Targeting multiple antigens...
NK cell engagers	<ul style="list-style-type: none"> NK cells can also be directed to tumor sites via engagers 	<ul style="list-style-type: none"> Need to evaluate the durability of the anti-tumor effect of engager-loaded NK cells 	
Cytokine armoring	<ul style="list-style-type: none"> Cytokines (IL-12/15...) can enhance cytotoxic function of NK and support high proliferation 	<ul style="list-style-type: none"> Continuous ex vivo stimulation renders NK cells "cytokine-addicted" 	<ul style="list-style-type: none"> Genetic engineering: NK cells are modified to produce cytokines
Overcoming immunosuppression	<ul style="list-style-type: none"> Altering the metabolic constitution of tumors or modifying gene expression in immune cells 	<ul style="list-style-type: none"> Physiologic balance is important, as some normal metabolites are essential metabolism 	
Checkpoint disruption	<ul style="list-style-type: none"> Disrupt the negative effect of inhibitory receptors which are expressed by NK cells 	<ul style="list-style-type: none"> These approaches rely on monoclonal antibodies which require multiple infusions 	<ul style="list-style-type: none"> Directly disrupt the gene of inhibitory receptor (e.g. NKG2A)
Enhancing NK cell trafficking to tumors	<ul style="list-style-type: none"> Chemokine receptor modulation to enhance NK cell trafficking into tumors 	<ul style="list-style-type: none"> Chemokine-receptor interactions may be context-specific 	

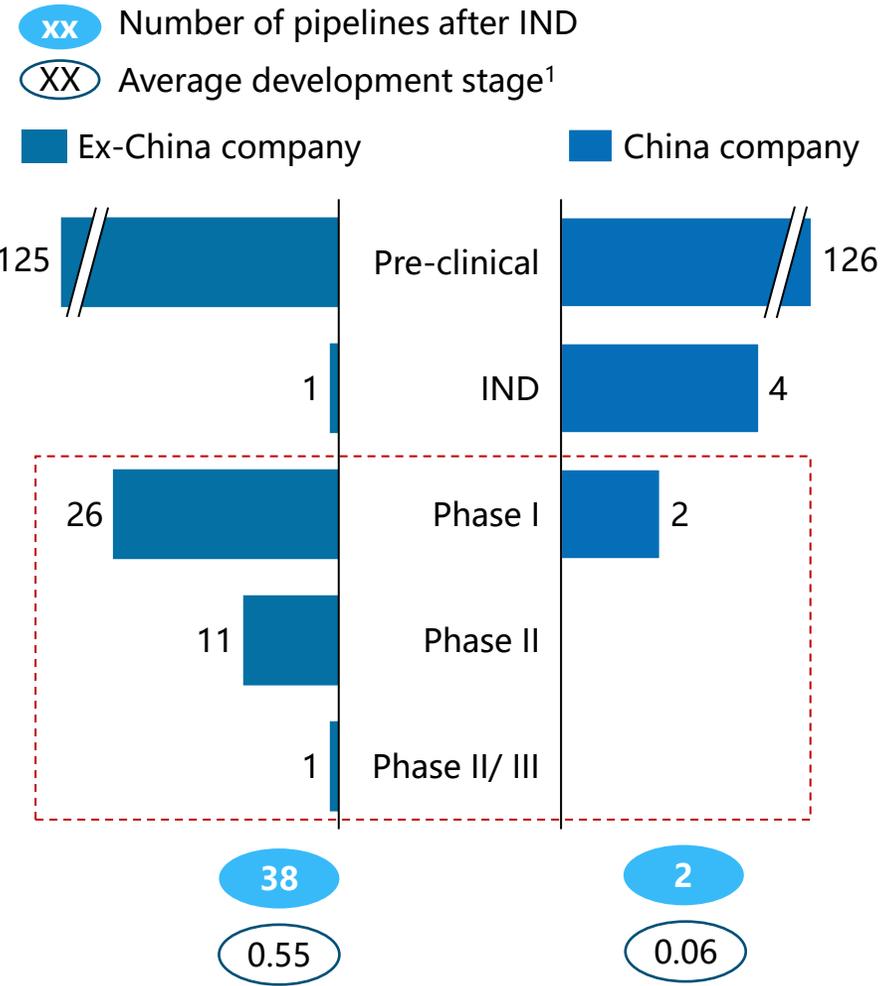
数据来源: 1Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2022; 22(10): 557-575; Pharmcube analysis

NK细胞疗法目前仍处于非常早期，中外在研产品数量相当

NK细胞疗法类型分布

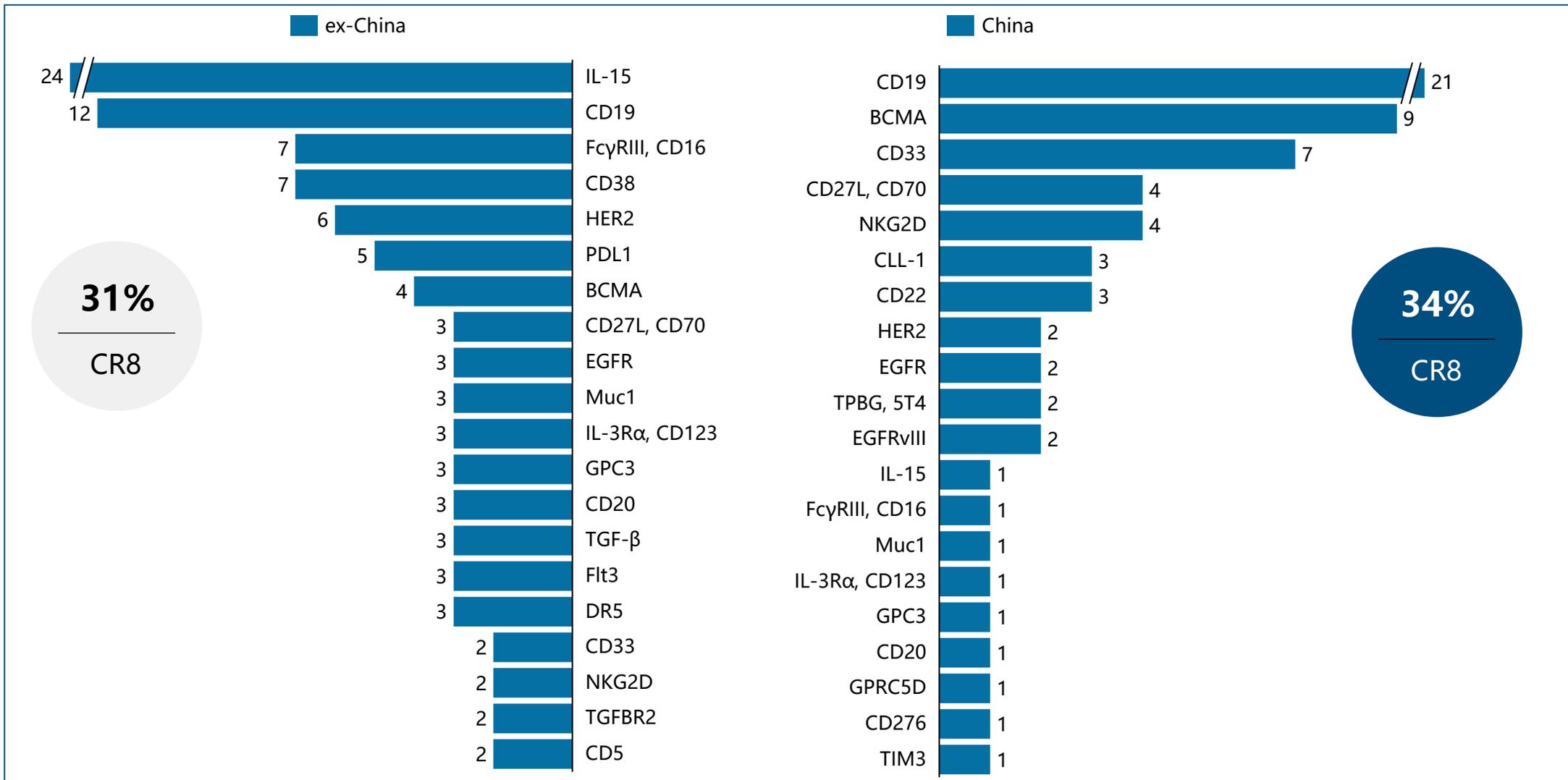


全球NK细胞疗法研发阶段统计



数据来源: NextPharma®数据库

在NK细胞疗法的靶点选择和开发策略上，中外基本一致



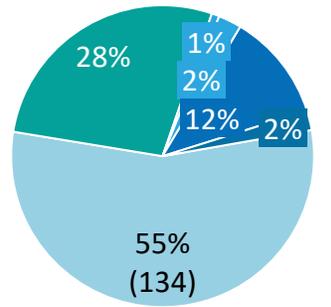
数据来源: J Natl Cancer Inst, 2019, 111(6): 538-549; Pharmcube analysis

NK细胞疗法主要针对肿瘤领域疾病

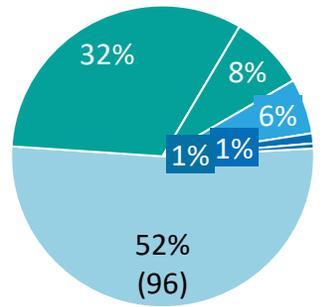
Indication distribution of NK

- tumor
- hematologic
- CNS
- other
- rare disease
- infection

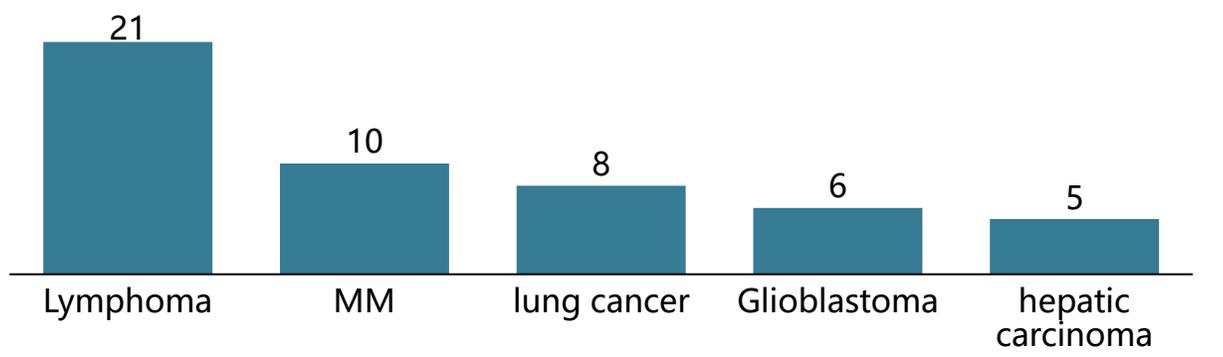
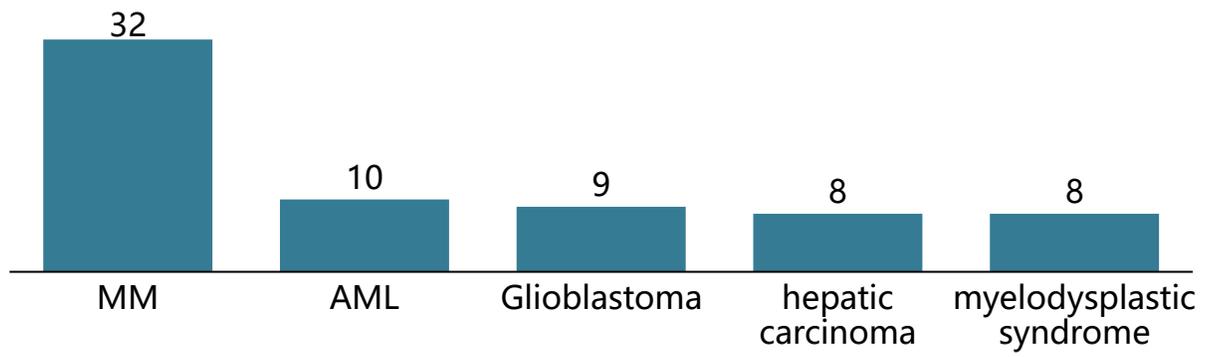
Ex-China Company



China Company



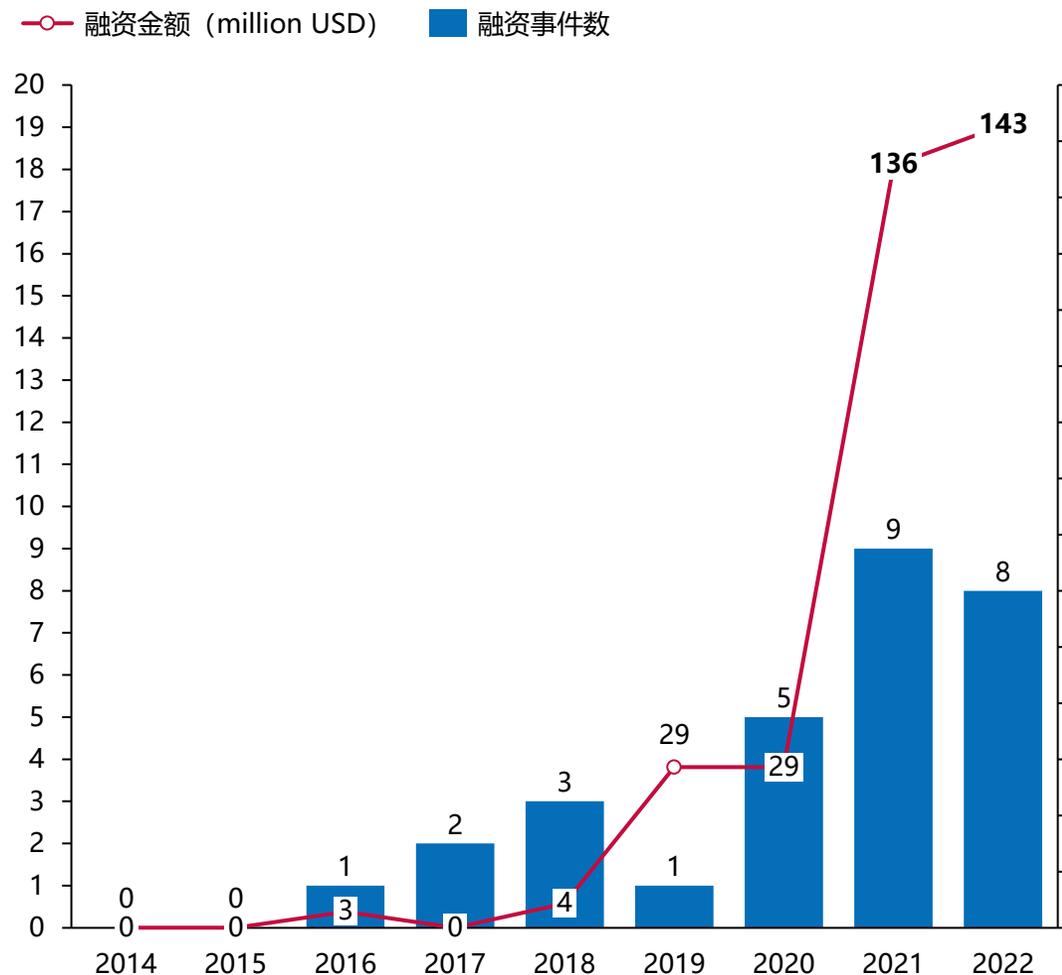
TOP5 indication of NK therapy



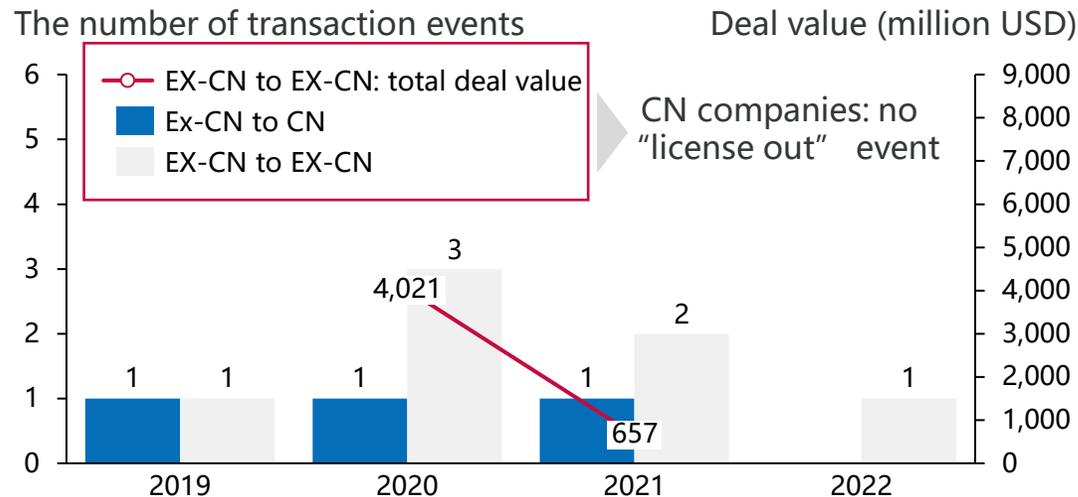
数据来源: NextPharma® database; Pharmcube analysis

NK细胞疗法研发企业越来越受到关注，相关技术合作逐渐兴起

中国NK细胞疗法研发企业融资事件统计



NK细胞疗法相关项目交易



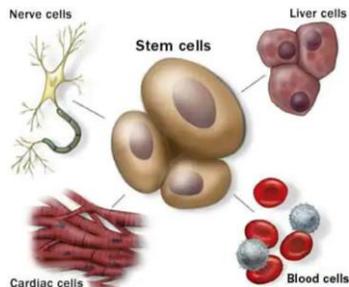
Summary of transaction events of NK/CAR-NK in China

Year	Transferor	Transferee	Products	Type
2021	Wugen	Alpha Biopharma (晨泰医药)	WU-CART-007,WU-NK-201,WU-NK-101	Cooperation, license
2020	Acepodia	JW Therapeutics (药明巨诺)	ACE1655,ACE1702	Option, license
2019	Cytolimmune	Hrain Biotechnology (恒润达生)	CYTO-202	Cooperation, license

数据来源: Pharmalinvest® database; NextPharma® database; Pharmcube analysis

干细胞疗法是再生医学的核心发展方向，应用领域广泛

干细胞概述



- 干细胞是指一类具有自我更新和分化潜能的细胞，可以分化产生多种“专职”细胞
- 根据细胞来源可分为胚胎干细胞及成体干细胞

干细胞疗法概述

定义

- 干细胞疗法指使用活体人体干细胞以治疗疾病的治疗方法

涉及细胞类型

- 胚胎干细胞 (ESCs)，诱导多能干细胞 (iPSCs)，成体干细胞

优势

- 由于干细胞具有针对不同患病器官及组织的区别能力，干细胞疗法可为有器官或有组织移植需求的患者提供解决方案

挑战

- **治疗前：**干细胞治疗需要研究者根据患者需求谨慎选择干细胞种类
- **治疗过程中：**对于没有完全分化的细胞的移除及甄别，对于新生成细胞的表现遗传及基因遗传变异的监察
- **治疗后：**异体移植干细胞所带来的致癌风险及其他异体移植相关副作用

干细胞临床应用举例

1. 脊髓损伤

神经细胞

&

少突细胞

移植

轴突生长及神经链接代表损伤组织的修复可能

2. 帕金森病

iPSCs

/

ESCs

供体匹配异体细胞
移植入大脑

配合使用免疫抑制药物以避免副作用

3. 湿性年龄相关性黄斑变性

由患者自体皮肤纤维母细胞中得到iPSCs细胞

分化

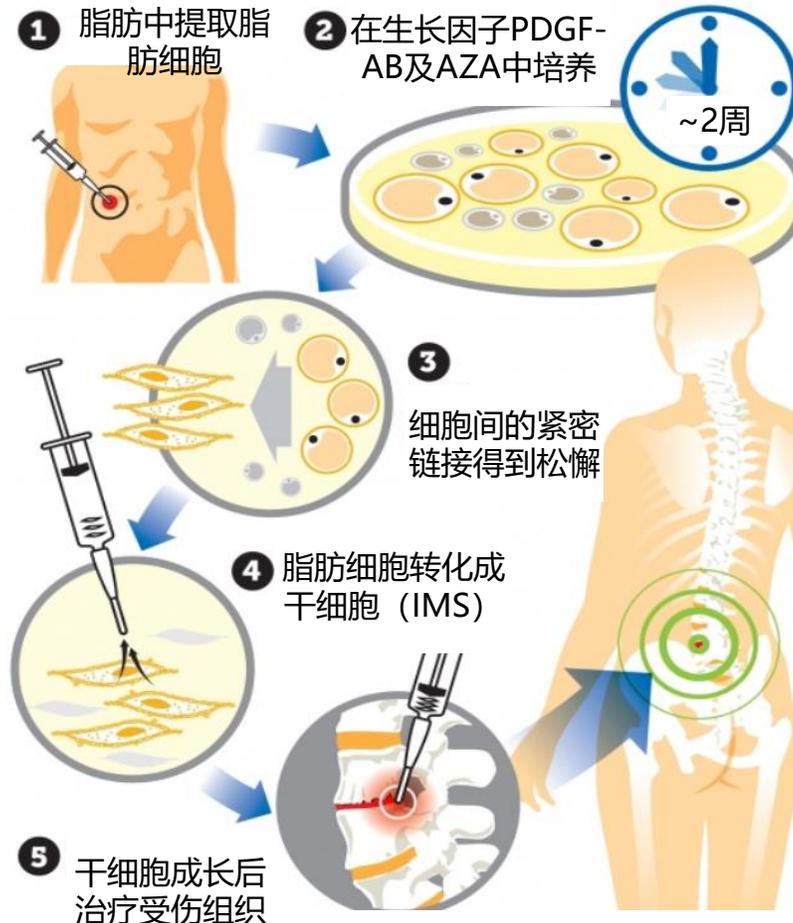
RPE细胞

配合手术

通过手术方式移除黄斑新生血管部分，在病灶
除移植入由自体iPSCs细胞分化而成的RPE细胞

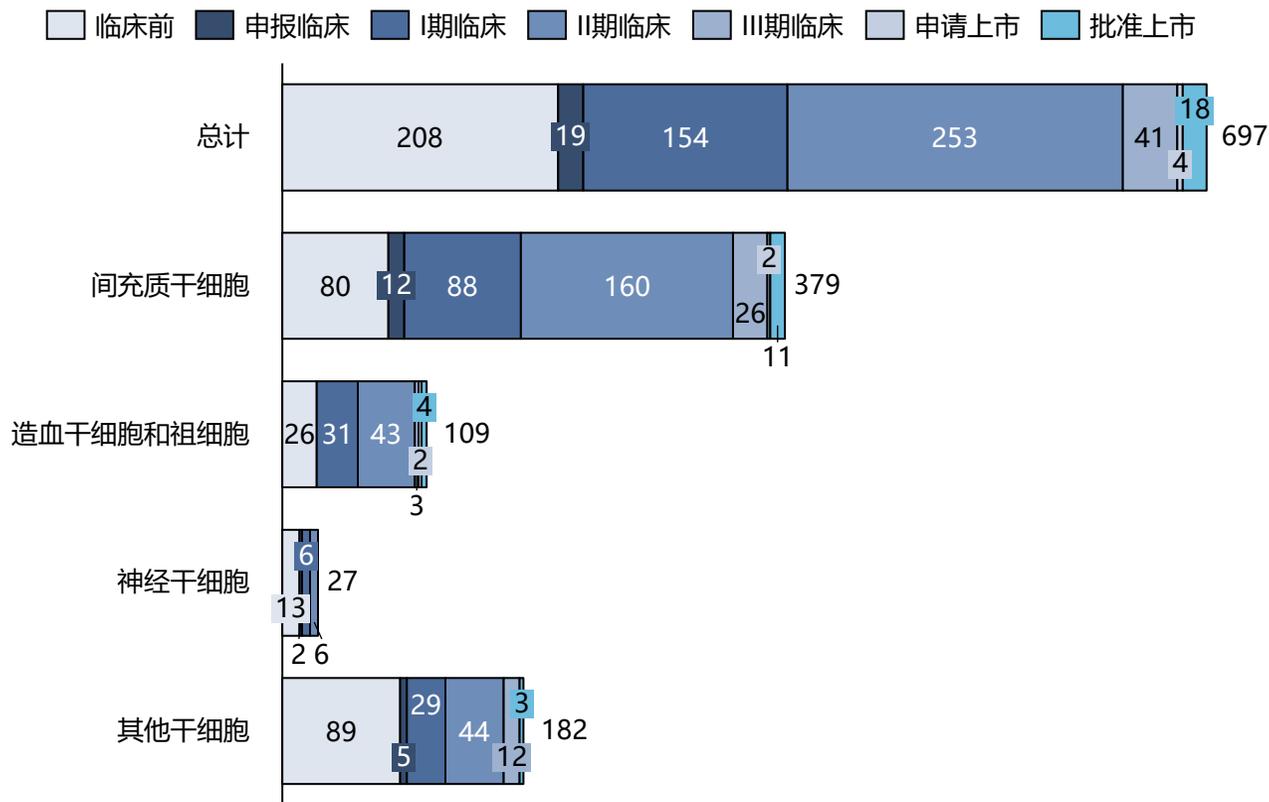
干细胞治疗过程举例

- 相较骨髓而言，脂肪组织中含有更多的成体干细胞以及对于组织新生（如软骨组织）至关重要的再生细胞



干细胞产品数量快速增长，以间充质干细胞为主，整体研发阶段处于早期

全球干细胞疗法管线数量为697个，间充质干细胞最多，占比54%，其次是造血干（祖）细胞，干细胞疗法整体开发阶段集中于2期临床及以前，上市产品仅18款
 中国干细胞疗法管线数量为183个，全球管线占比达26%，间充质干细胞占比高达63%，整体研发阶段略落后于国外，目前尚无产品上市

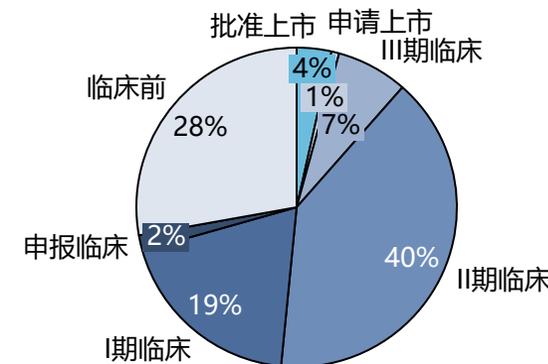


全球干细胞疗法统计

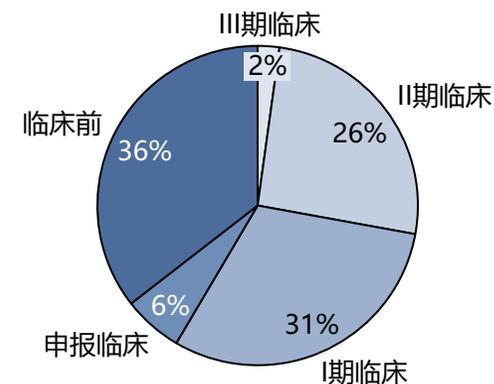
中国公司管线占比



国外管线



中国管线



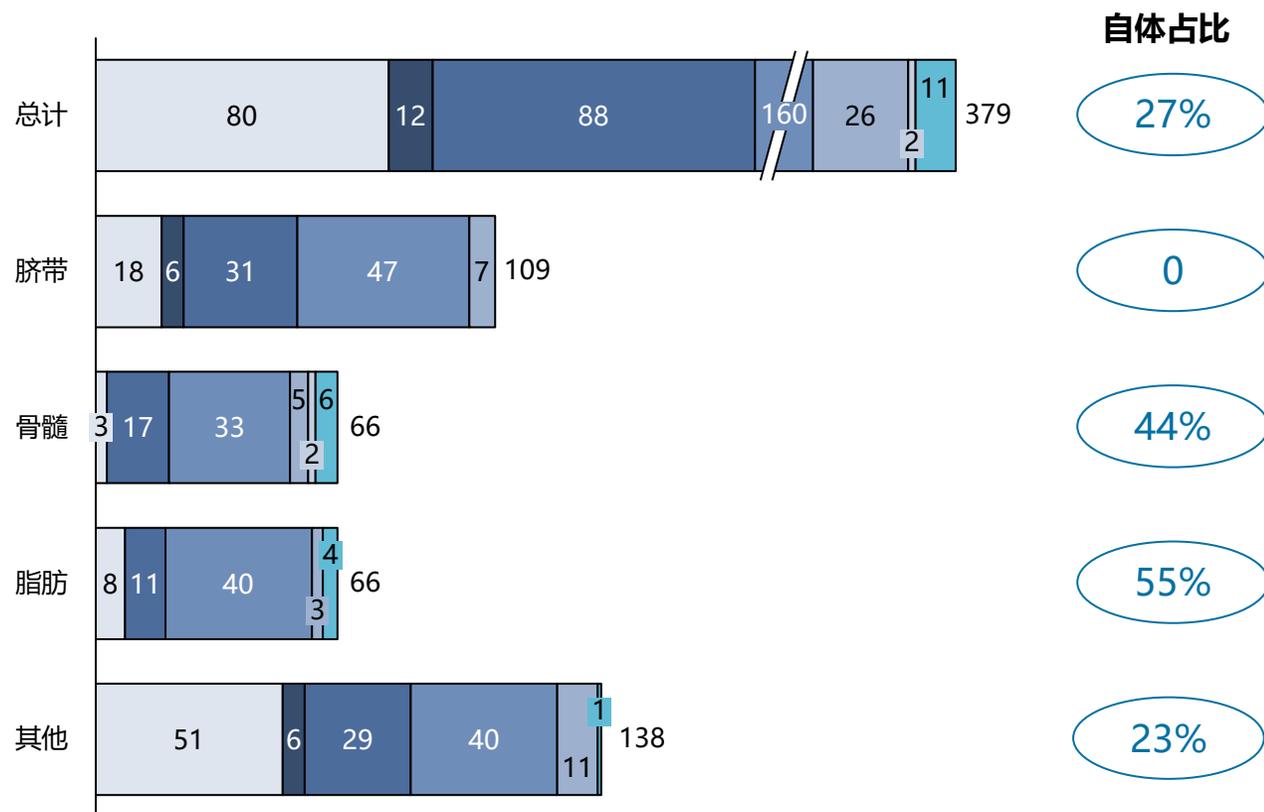
平均阶段：1.33 (国外) vs 0.88 (中国)

数据来源：NextPharma®数据库；统计时间截至2023.02；仅统计研发状态为active的产品，I/II期临床归为II期，II/III期临床归为III期；平均阶段为所有产品按研发阶段赋值加权计算获得

间充质干细胞主要来源于脐带、骨髓和脂肪，日韩有多款产品上市

全球间充质干细胞管线数量为379个，组织来源广泛，主要为脐带、骨髓和脂肪

□ 临床前 ■ 申报临床 ■ I期临床 ■ II期临床 ■ III期临床 □ 申请上市 ■ 批准上市



间充质干细胞来源统计

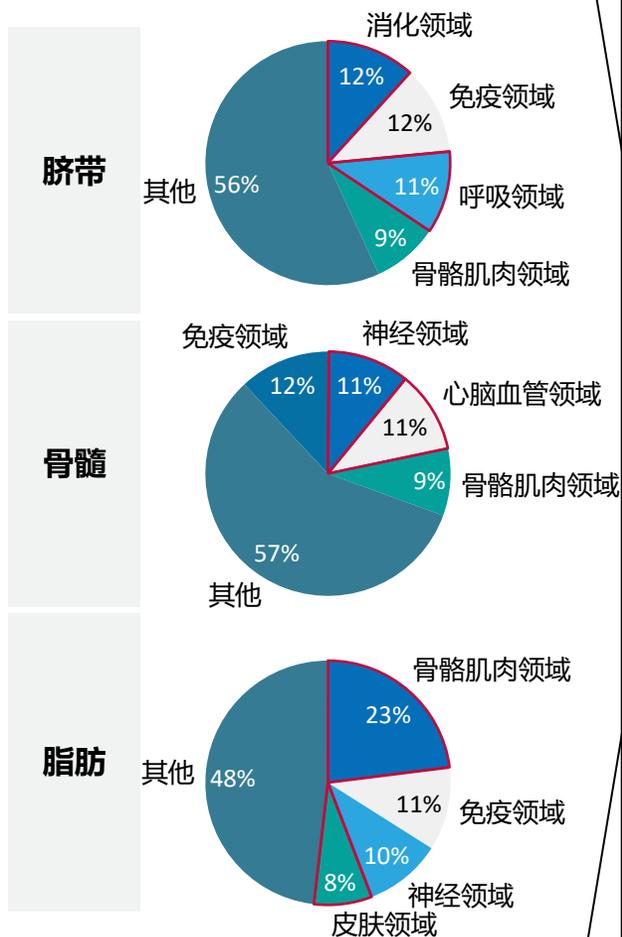
数据来源：NextPharma®数据库；统计时间截至2023.02；仅统计研发状态为active的产品，I/II期临床归为II期，II/III期临床归为III期

全球已上市的间充质干细胞疗法（11款）

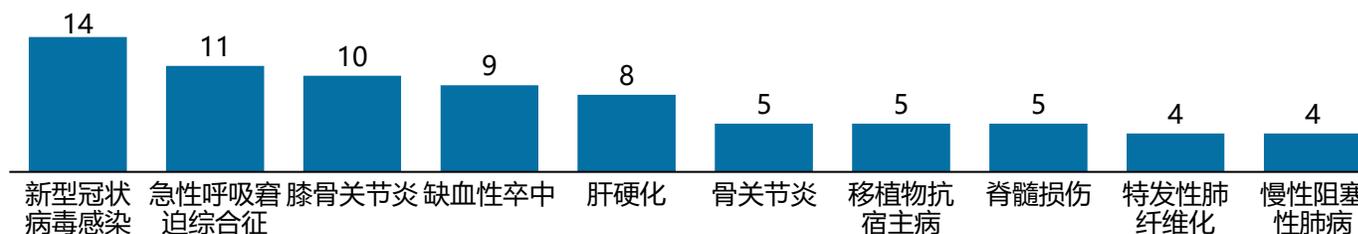
药品名称	适应症	企业	批准时间
Cartil-S	骨关节炎	Orgenesis	
Chondro seal	软骨损伤	Orgenesis	2009/01(比利时)
Hearticellgram-AMI	心肌梗塞	Pharmicell	2011/07(韩国)
Cupistem	克罗恩病合并瘘管	Anterogen	2012/01/18(韩国)
Cartistem	软骨缺损	Medipost	2012/01/18(韩国)
伦迈托赛	肌萎缩侧索硬化症	Corestem	2014/07(韩国)
remestemcel-L	移植物抗宿主病	JCR; Mesoblast; Osiris; Novartis	2015/9/18(日本)
darvadstrocel	克罗恩病合并肛周瘘管	TiGenix; Mesoblast	2018/3/22(欧洲), 2021/9/27(日本)
Stemirac	脊髓损伤	Nipro	2018/12/28(日本)
Stempeucel	严重肢体缺血	Stempeutics	2020/08/21(印度)
itMSC	心肌梗塞	Stemedica	2020(哈萨克斯坦)

不同组织来源的间充质干细胞性质不同，可能在特定适应症具有优势

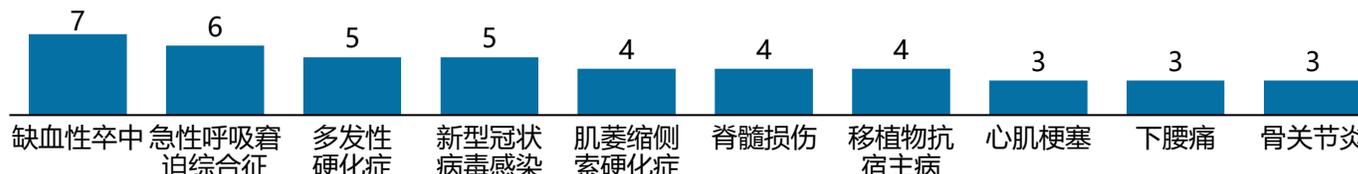
不同来源间充质干细胞针对的疾病领域



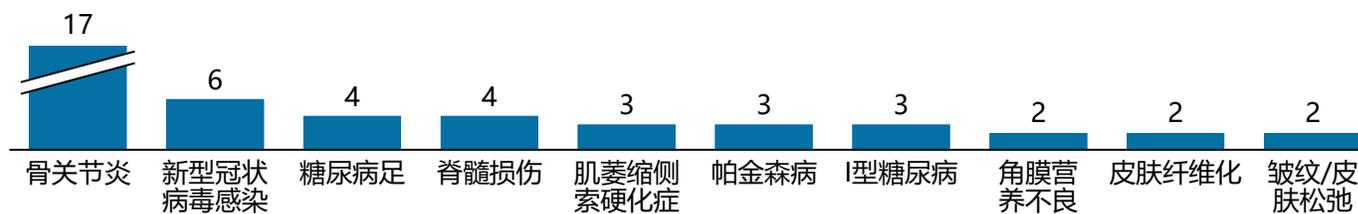
脐带间充质干细胞：容易获得、MHC I表达较低，可以防止免疫排斥；没有医学伦理的困扰；在**呼吸系统**和**消化系统**疾病领域产品较多



骨髓间充质干细胞：可产生和释放SDF-1，与神经元上CXCR4/7相互作用促进受损神经保护功能，能突破血脑屏障、参与轴突和功能性髓鞘再生、调节神经炎症；在**心脑血管领域**和**神经系统**产品较多



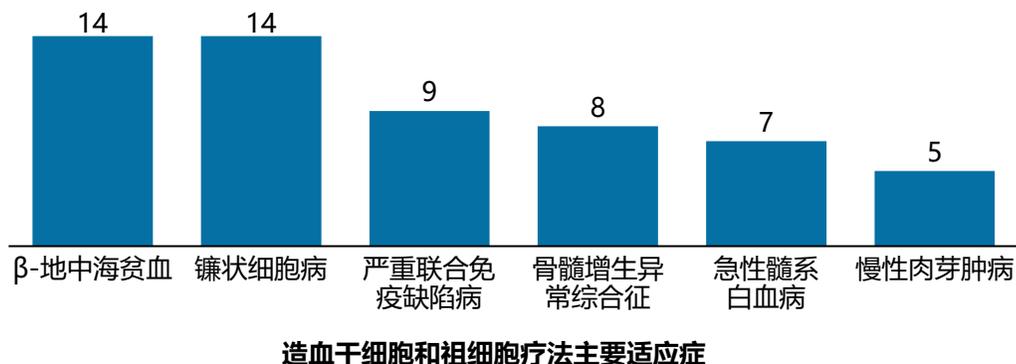
脂肪间充质干细胞：具有较强的分化成脂肪细胞、内皮细胞、上皮细胞和肌肉细胞的能力；具有抗炎功能；在**骨骼肌肉系统**和**皮肤领域**产品较多



造血干细胞和神经干细胞具有很大开发潜力，中国进度与国外基本同步

造血干细胞和祖细胞

经过体外基因修饰的造血干细胞在血液领域罕见病、神经领域疾病、免疫疾病具有极大潜力，已有4款产品批准上市

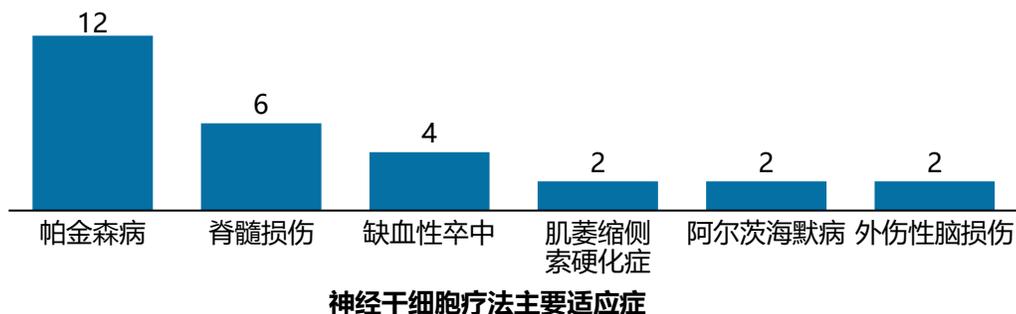


全球造血干细胞和祖细胞上市产品

药品名称	靶点	适应症	企业	批准时间
Strimvelis	ADA	严重联合免疫缺陷病	GSK Orchard	2016/5/25(欧洲)
betibeglogene darolentivec	β-globin	β-地中海贫血	Bluebird 麻省理工学院	2019/5/29(欧洲), 2022/8/17(美国)
atidarsagene autotemcel	ASA	异染性脑白质营养不良	GSK Orchard	2020/12/17(欧洲)
elivaldogene tavalentivec	ABCD1	肾上腺脑白质失养症	Bluebird	2021/7/21(欧洲), 2022/9/16(美国)

神经干细胞

神经干细胞疗法的开发仍处于早期阶段，目标适应症较为集中，主要用于神经系统疾病，中国研发进度与国外基本同步



中国神经干细胞部分开发企业和产品

企业	药品名称	适应症
 安集协康生物技术	ANGE-S004; Human neural stem cells	阿尔茨海默病; 脊髓损伤; 缺血性卒中
 慧心医谷	iNSC-DAP	帕金森病
 霍德生物 HOPSTEM BIOTECH	hNPC-01; hNPC-02; hNPC-03	卒中; 外伤性脑损伤; 脑性瘫痪; 肌萎缩侧索硬化症; 脊髓损伤; 帕金森病

数据来源: NextPharma®数据库

近几年，中国细胞疗法蓬勃发展，有望引领创新，实现弯道超车

- 截至2022年，中国共有177款细胞疗法申报临床，其中免疫细胞121款，干细胞疗法48款
- 2017年以来，中国细胞疗法注册路径逐渐清晰，细胞疗法临床申报数量快速增加，预计未来几年仍将保持高速增长趋势

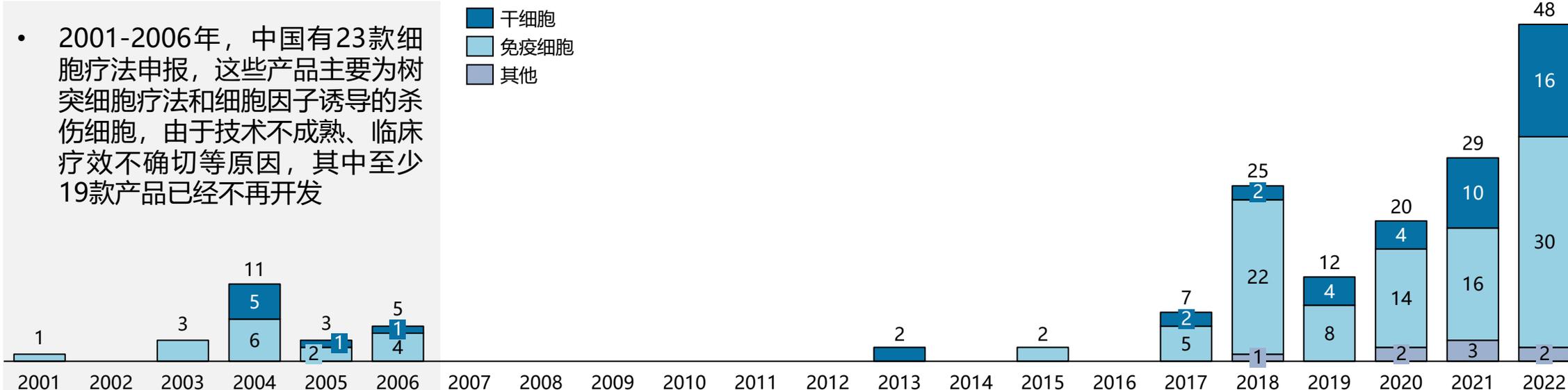
免疫细胞代表企业



干细胞代表企业



- 2001-2006年，中国有23款细胞疗法申报，这些产品主要为树突细胞疗法和细胞因子诱导的杀伤细胞，由于技术不成熟、临床疗效不确切等原因，其中至少19款产品已经不再开发



中国历年首次申请临床的细胞疗法数量

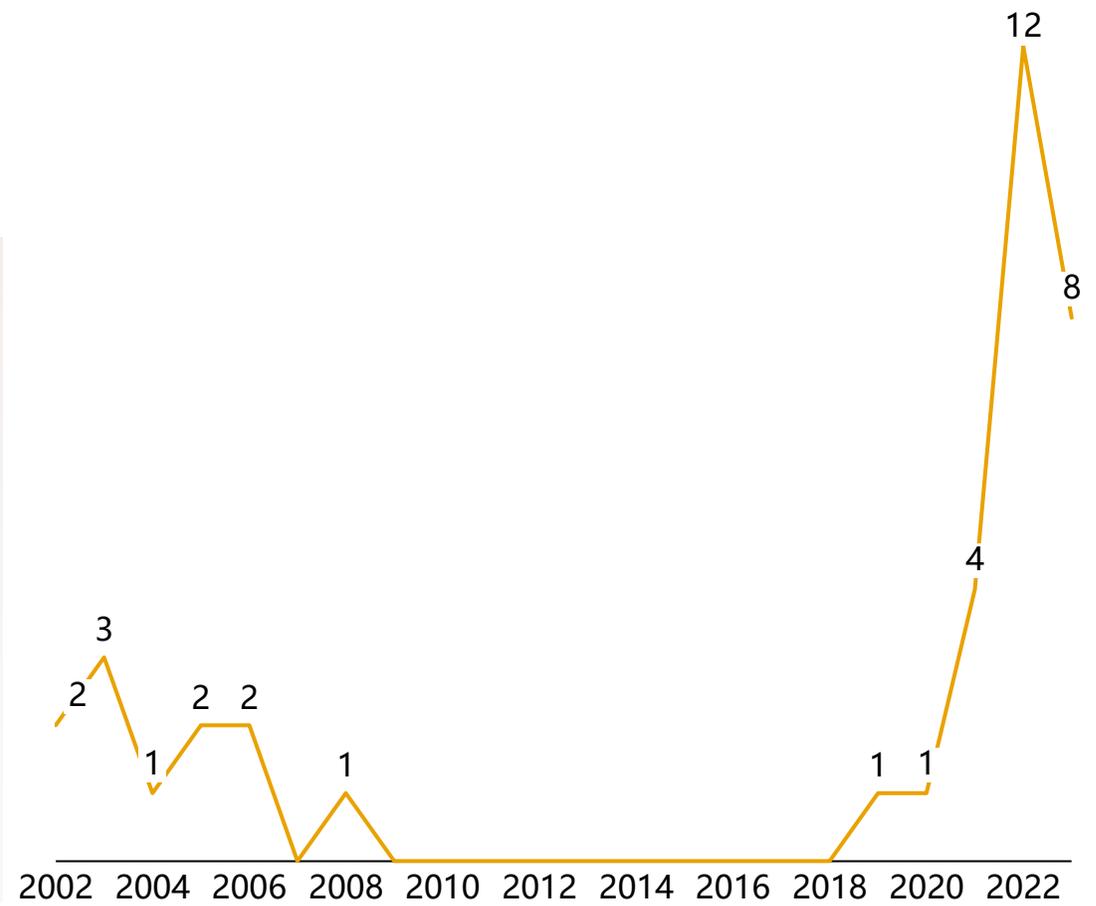
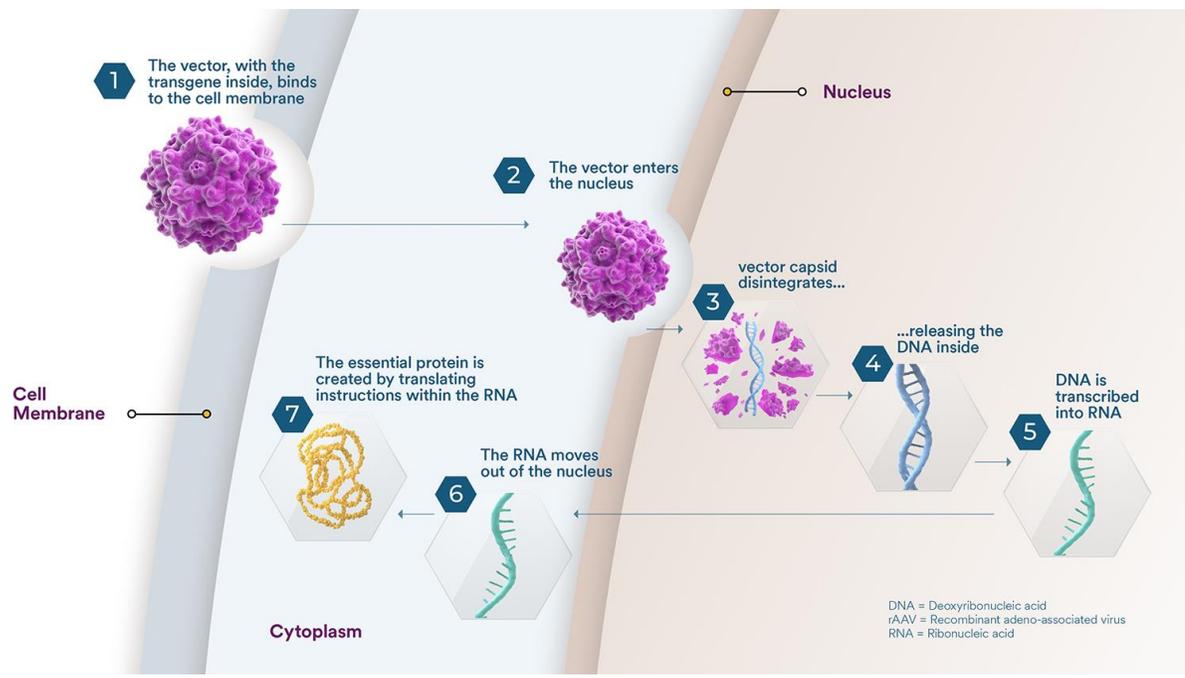
数据来源：NextPharma®数据库

基因疗法通过多种形式发挥作用，中国基因疗法进入高速发展阶段

基因疗法作用机制



中国历年首次申请临床的基因疗法数量统计

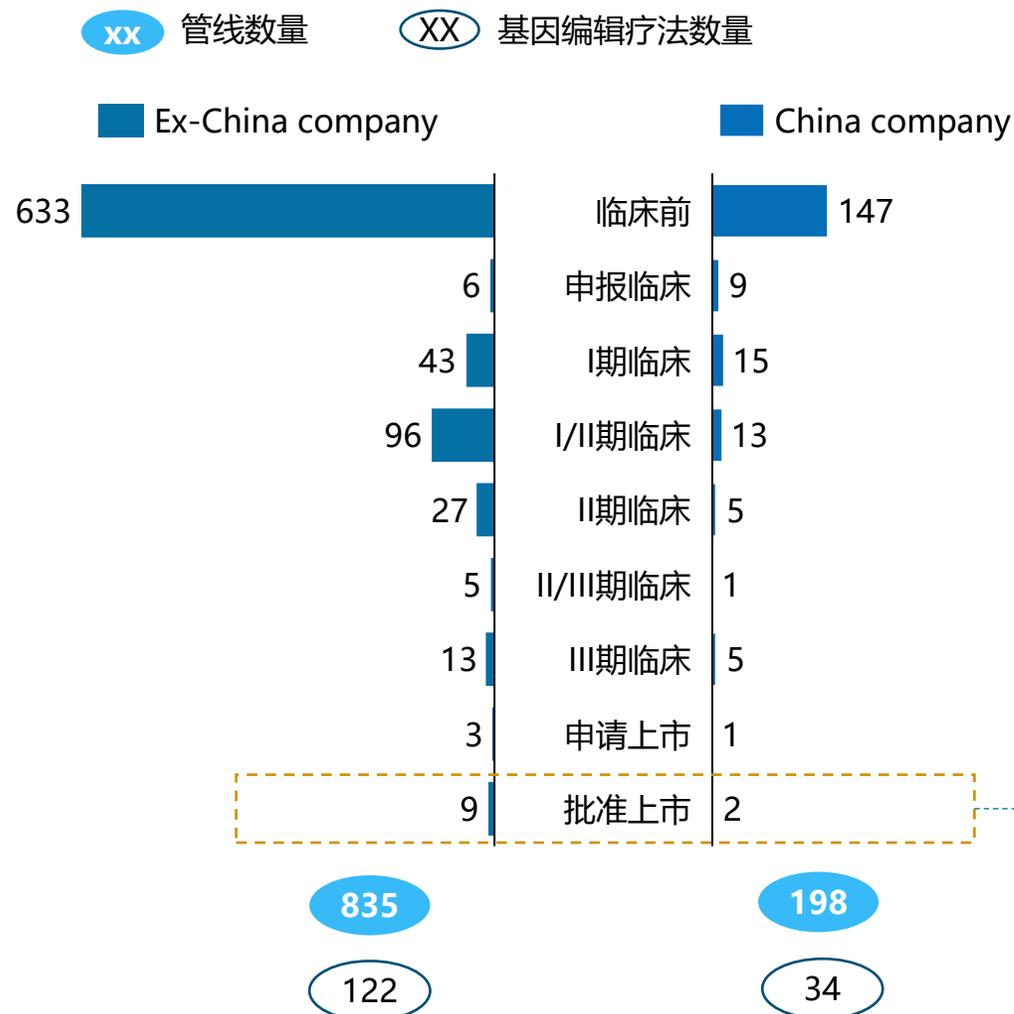


PHARM CUBE

数据来源: NextPharma®数据库; Sarepta Therapeutics; 统计时间截至2023.02

基因疗法整体处于早期阶段，中国在研产品数量与国外差距较大

中外基因疗法管线研发阶段分布 (1018个)



全球已上市的基因疗法 (10款)

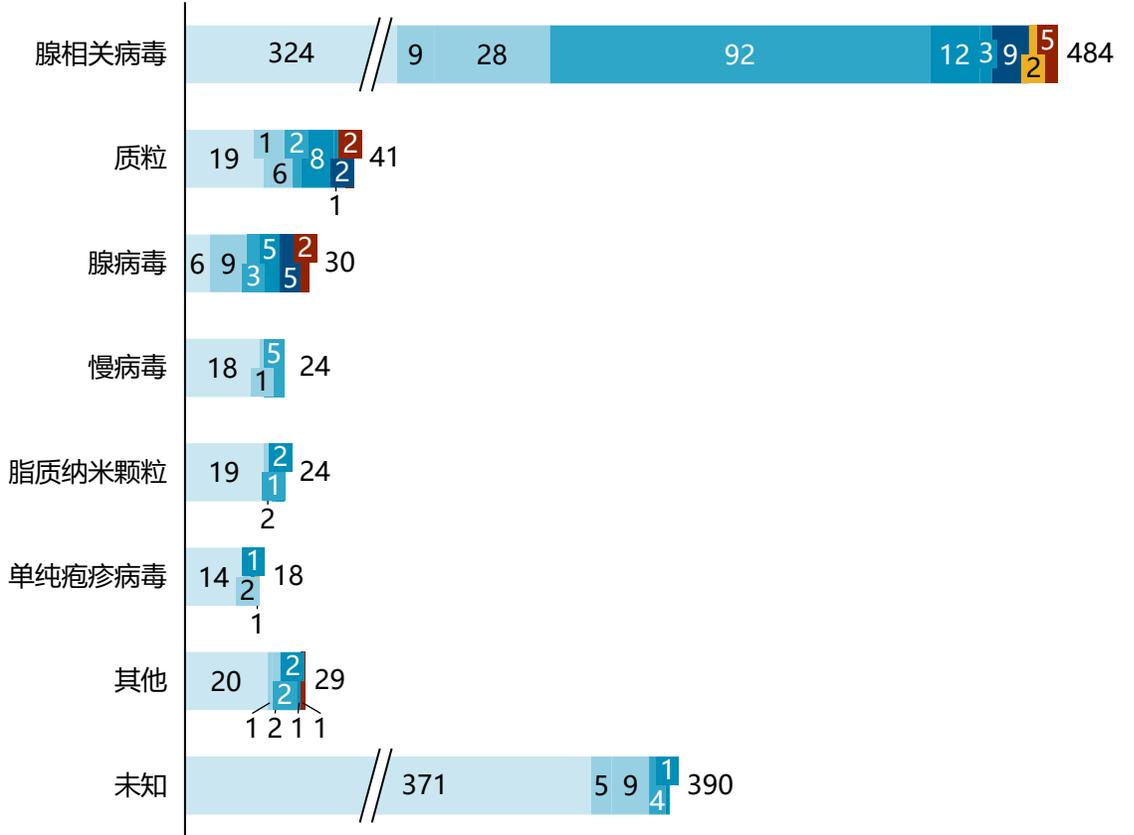
药品名称	靶点	载体类型	适应症	企业	批准时间
重组人p53腺病毒(今又生)	p53	腺病毒	鼻咽癌	赛百诺	2004/1/20(中国)
Rexin-G	cyclin G1	逆转录病毒	实体瘤	Epeius; University of Southern California	2007/12/18(菲律宾)
cambiogenplasmid	VEGF	质粒	外周动脉疾病	PJSC Human Stem Cells Institute	2011/12/21(俄罗斯)
voretigene neparvovec	RPE65	腺相关病毒(AAV2)	遗传性视网膜营养不良	Novartis; Spark Therapeutics	2017/12/19(美国); 2018/11/22(欧洲)
bepermingene perplasmid	HGF	质粒	严重肢体缺血	AnGes; Mitsubishi Tanabe	2019/3/26(日本)
onasemnogene ABEARVVEC	SMN1	腺相关病毒(AAV9)	脊髓性肌萎缩症	Genethon; Ohio State University; Novartis	2019/5/24(美国); 2020/5/19(欧洲)
etranacogene dezaparvovec	factor IX	腺相关病毒(AAV5)	B型血友病	CSL Limited; uniQure	2022/11/22(美国); 2023/2/20(欧洲)
nadofarigene firadenovec	IFNα2	腺病毒	非肌层浸润性膀胱癌	Canji; Ferring; FKD Therapies	2022/12/16(美国)
eladocagene exuparvovec	DDC	腺相关病毒(AAV2)	芳香族氨基酸脱羧酶缺乏症	台湾大学医学院附设医院; Agilis Biotherapeutics	2022/7/20(欧洲)
valoctocogene roxaparvovec	factor VIII	腺相关病毒(AAV5)	A型血友病	Biomarin Pharmaceutical	2022/8/24(欧洲)

数据来源: NextPharma®数据库; 仅统计active状态的产品, 中外合作开发的产品重复统计

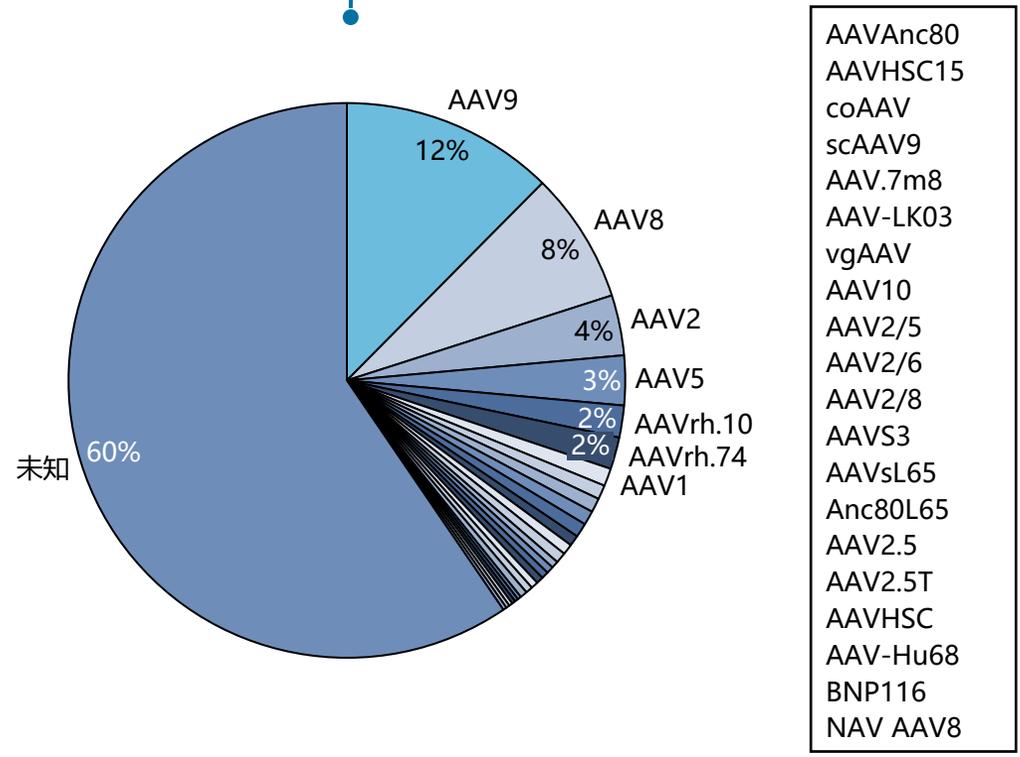
基因疗法的载体至关重要，AAV载体占绝对主导地位

腺相关病毒（AAV）载体在已知载体中占比达77%，国内外多个企业搭建了独特的AAV筛选和优化平台，此外，纳米颗粒、聚合物、转座子等也有应用

■ 临床前 ■ I期临床 ■ II期临床 ■ III期临床 ■ 批准上市
■ 申报临床 ■ I/II期临床 ■ II/III期临床 ■ 申请上市



基因疗法载体类型分布



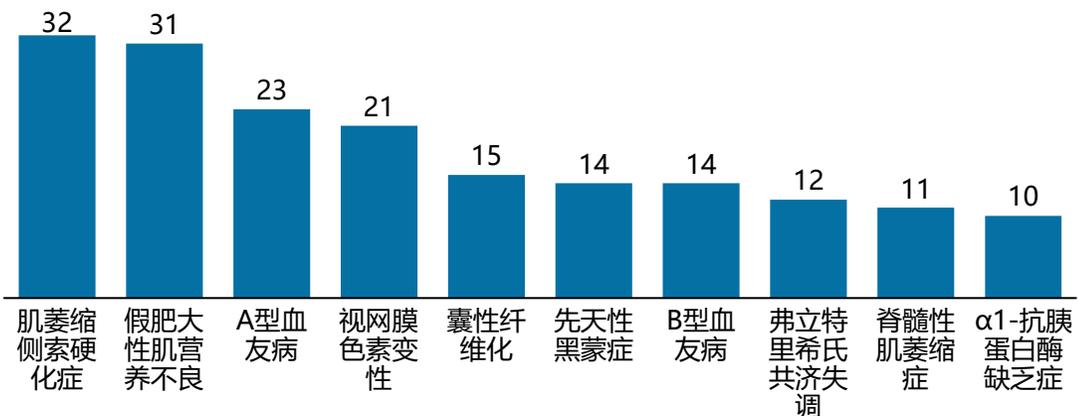
AAV载体亚型分布

- AAVAnc80
- AAVHSC15
- coAAV
- scAAV9
- AAV.7m8
- AAV-LK03
- vgAAV
- AAV10
- AAV2/5
- AAV2/6
- AAV2/8
- AAVS3
- AAVrh.10
- AAVrh.74
- AAV1
- AAVrh.1
- AAVrh.2
- AAVrh.3
- AAVrh.4
- AAVrh.5
- AAVrh.6
- AAVrh.7
- AAVrh.8
- AAVrh.9
- AAVrh.11
- AAVrh.12
- AAVrh.13
- AAVrh.14
- AAVrh.15
- AAVrh.16
- AAVrh.17
- AAVrh.18
- AAVrh.19
- AAVrh.20
- AAVrh.21
- AAVrh.22
- AAVrh.23
- AAVrh.24
- AAVrh.25
- AAVrh.26
- AAVrh.27
- AAVrh.28
- AAVrh.29
- AAVrh.30
- AAVrh.31
- AAVrh.32
- AAVrh.33
- AAVrh.34
- AAVrh.35
- AAVrh.36
- AAVrh.37
- AAVrh.38
- AAVrh.39
- AAVrh.40
- AAVrh.41
- AAVrh.42
- AAVrh.43
- AAVrh.44
- AAVrh.45
- AAVrh.46
- AAVrh.47
- AAVrh.48
- AAVrh.49
- AAVrh.50

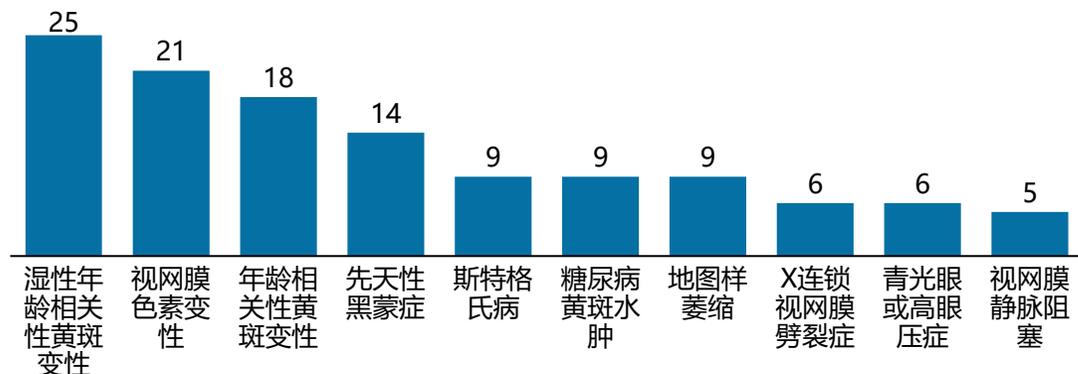
数据来源：NextPharma®数据库

基因疗法主要针对罕见病、眼科、神经等领域疾病

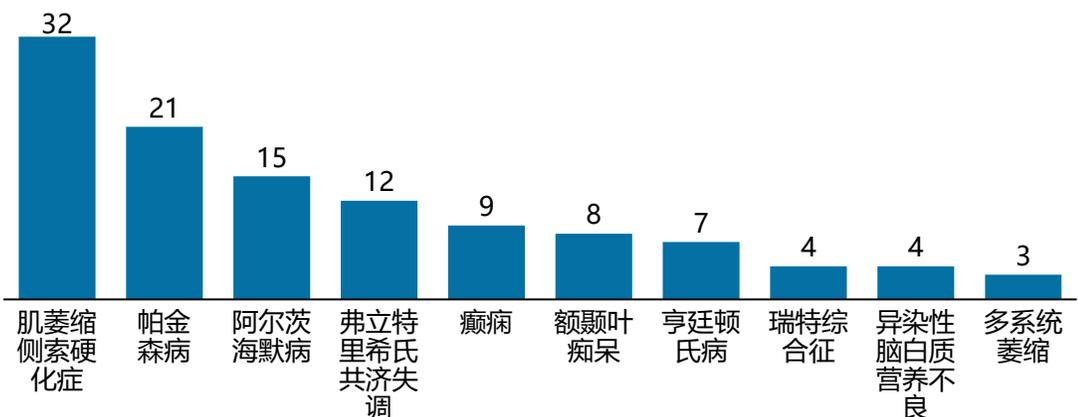
1 罕见疾病 (544个管线)



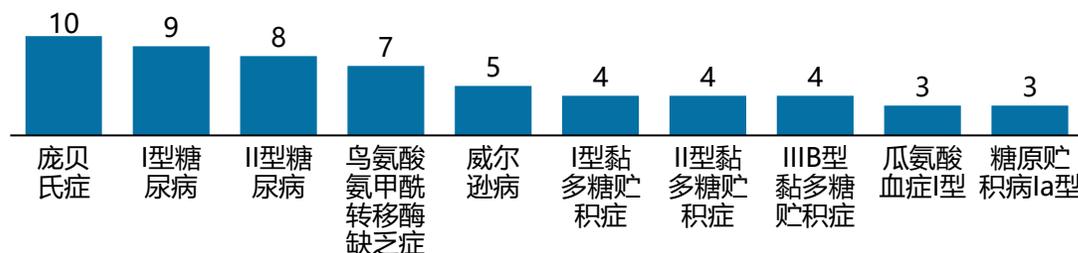
2 眼科疾病 (176个管线)



3 神经疾病 (173个管线)



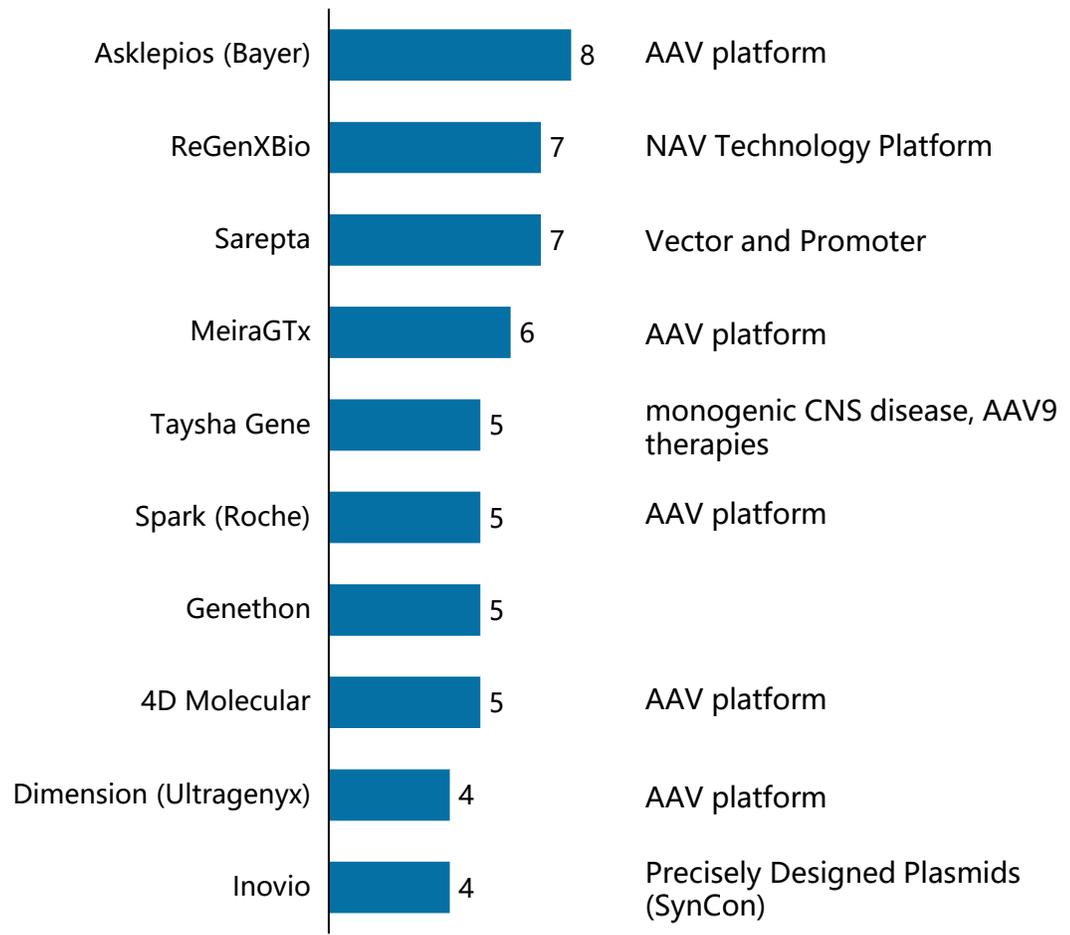
4 代谢疾病 (96个管线)



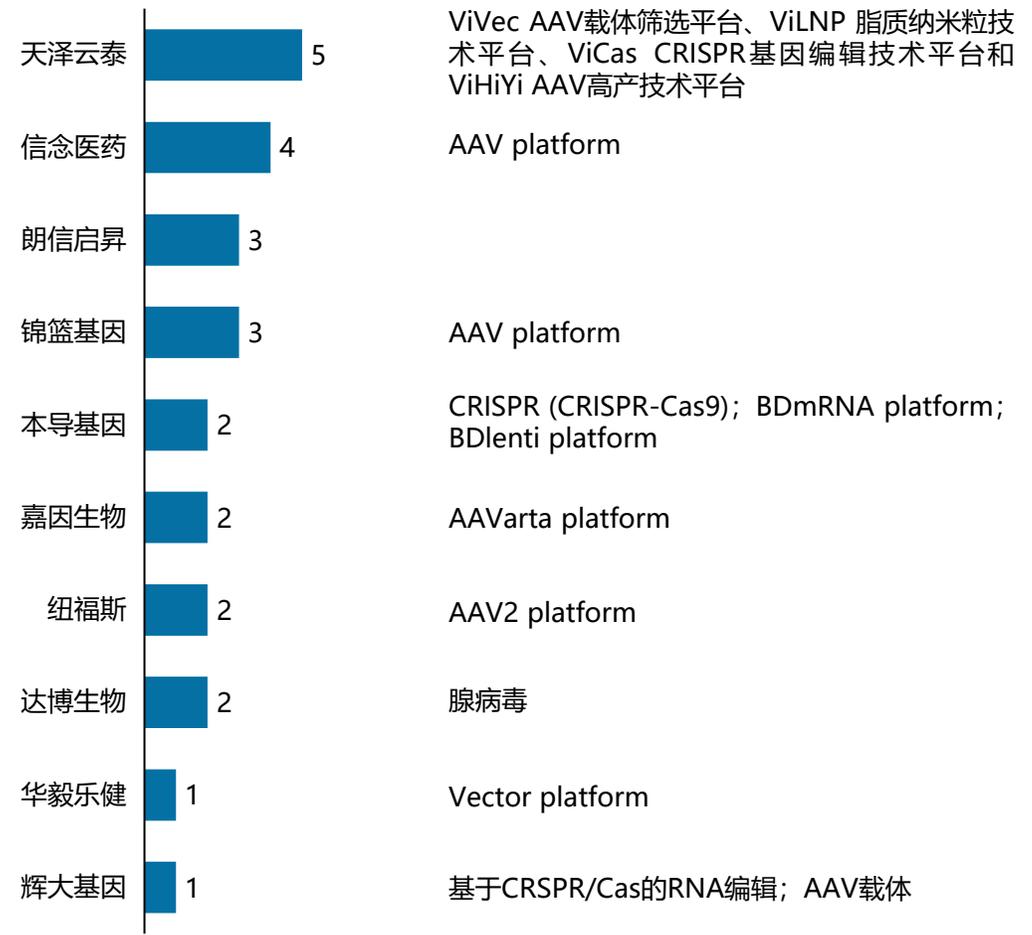
数据来源: NextPharma®数据库

中国基因疗法研发企业相对较少，以Biotech为主，产品处于临床早期

国外基因疗法研发企业 (~300家) 技术平台



中国基因疗法研发企业 (~60家) 技术平台



数据来源: NextPharma®数据库; 仅统计进入临床阶段的管线数量

03 总结

CGT已经入高速发展阶段，但仍需克服关键挑战

研发成熟度

低--->高



面临的挑战

疗效	CAR-T针对实体瘤的疗效以及异体细胞疗法的临床疗效尚需验证
安全性	CRS、神经毒性、GVHD、致瘤性、脱靶等问题需要克服
生产和质控	细胞来源的选择、生产工艺优化以降低成本
支付模式	CGT产品一般个性化较强，价格高昂，市场空间难以拓展，需要发展创新支付模式，提高CGT疗法的渗透率

新开发机会

CLDN18.2 CAR-T	科济药业在Nat Med上披露了CAR-T疗法CT041治疗胃癌的I期临床结果，28例患者ORR为57.1%，mPFS为4.2个月。(2022-05-09)
GPRC5D CAR-T	Janssen在N Engl J Med上报道了talquetamab治疗多发性骨髓瘤的I期MonumentAL-1试验结果，288例患者中位接受过6种疗法，ORR为64-72%。(2022-12-10)
KRAS G12D TCR-T	N Engl J Med报道，1例HLA-C*08:02阳性、KRAS G12D突变的胰腺癌患者，接受自体TCR-T细胞治疗后，肿瘤缩小72%，维持超过6个月，治疗6个月后外周血T细胞依然有2%是TCR-T。(2022-06-02)
VEGF 基因疗法	4D Molecular披露了4D-150治疗湿性AMD的I/II期临床cohort 1的5例患者数据，患者接受4D-150治疗后年化anti-VEGF注射次数减少96.7%，80%的患者不再注射anti-VEGF药物。(2022-11-14)
PCSK9 基因编辑疗法	Verve Therapeutics完成VERVE-101治疗HeFH的第1例患者给药，这是PCSK9基因编辑疗法的第1个临床试验，计划入组40例患者，2023年读取中期临床数据。(2022-07-12)

消极进展

2023-02-01	GSK终止了与Lyell Immunopharm、Adaptimmune、Immatics的细胞疗法合作项目，并终止在细胞与基因疗法方向的研发投入。
2023-01-05	Fate Therapeutics宣布终止与杨森的合作协议并调整管线优先级。
2023-02-23	Novartis退回Intellia Therapeutics OTQ923 (BCL11A基因编辑造血干细胞和祖细胞，用于镰状细胞病)的开发权益。

医药魔方

免责声明 Disclaimer of liability

本报告由医药魔方制作,未经医药魔方许可,严禁将本报告大规模传阅。

医药魔方不对本报告内的数据做超出客户服务协议之外的承诺。本报告不构成任何立项、投资、交易建议。阅读者应审慎使用本报告信息,如因阅读者使用不当造成损失,医药魔方概不负责。医药魔方不会因为接收人收到本报告而视其为客户。

对本报告有任何疑问和建议或者是数据上的需求,欢迎扫码添加魔方君企业微信联系。

<http://www.pharmcube.com>

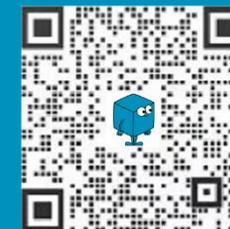


联系我们

Email: hi@pharmcube.com

Tel: 010-64736966

021-66292268



北京市朝阳区宝能中心A座1308室
上海市张江高科技园区亮秀路112号Y1座611室
苏州工业园区星湖街218号A1楼南座301室
南京市鼓楼区中山北路2号紫峰大厦主楼1910室

THANK YOU

Empowering Biopharma Innovation with Data and Insights