

创新药专题：

# CAR-T细胞疗法——肿瘤治疗领域耀眼新星

西南证券研究发展中心  
2023年6月

分析师：杜向阳  
执业证号：S1250520030002  
电话：021-68416017  
邮箱：duxu@swsc.com.cn

# CAR-T细胞疗法——肿瘤治疗领域耀眼新星

- 细胞治疗(Cell Therapy)是利用来自患者或供体的活细胞替代受损或患病的细胞或刺激身体免疫反应或再生的治疗方法。自FDA批准CD19 CAR-T产品诺华 ( Kymriah ) 上市后，免疫细胞疗法正式进入高速发展阶段。
- **CAR-T ( Chimeric Antigen Receptor T-cell ) 是嵌合抗原受体 ( CAR ) 修饰的T细胞，可以HLA非依赖方式清除靶细胞，其制备过程主要包括分离、激活、转导、扩增。** CAR-T疗法中CAR结构的设计是关键，自开创以来历经五代技术更迭。目前全球获批上市的所有CAR-T产品均为第二代CAR-T，如Novartis公司的Kymriah、Gilead公司的Yescarta、Tecartus等，第三、四、五代 CAR-T以及多特异性CAR-T仍在研发中。
- **尽管CAR-T优势显著，但其商业化也仍面临巨大挑战，主要体现在安全性问题、“天价”治疗费用、产能扩增受限等方面。**
- **从行业到产品：CAR-T产业链划分为上、中、下游产业3个环节，以及贯穿整个流程的生产规范及冷链物流配送体系。** 上游为流式细胞仪等设备企业，用于T细胞分离、活化、培养等步骤的试剂及耗材以及细胞因子等原、辅料生产商；中游为CAR-T疗法的研发；下游则为细胞治疗的临床试验开展阶段，最终将CAR-T产品销售给血液瘤、实体瘤等癌症患者。
- **行业发展：自2017年首批两款CAR-T产品获批以来，全球CAR-T市场迅速扩张。** 据Frost & Sullivan预测，按销售价值计，全球CAR-T市场规模已从2017年的0.1亿美元增至2020年的11亿美元，预计全球CAR-T细胞疗法市场销售价值达2030年的218亿美元，2021-2030年的年复合增长率为34.8%。2021年6月22日，NMPA批准复星凯特产品阿基仑赛注射液（商品名：奕凯达®）上市，成为中国市场获批的首款CAR-T产品，据Frost & Sullivan预测，2021年中国CAR-T疗法市场规模为2亿元，预计2030年上述市场规模将增至289亿元，2021-2030年复合增长率为64.4%。
- **产品获批：截至2023年3月共有8款CAR-T产品上市。其中6款为CD19 CAR-T产品，2款为BCMA CAR-T产品，适应症主要集中于血液瘤领域，实体瘤CAR-T尚待突破。** FDA共批准6款CAR-T药物上市，包括诺华的Kymriah，吉利德/凯特的Yescarta、Tecartus，BMS的Breyanzi，BMS/蓝鸟生物的Abecma以及杨森/传奇生物的Carvykti。从最早上市的两款产品来看，Kymriah和Yescarta在2018-2020年分别以84.1%和28.7%的复合增速快速放量，2021年销售额分别增长24%、23%。

# CAR-T细胞疗法——肿瘤治疗领域耀眼新星

- **CAR-T细胞疗法全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域。**据Cancer Research Institute数据，截至2022年6月1日，全球已有2756条在研细胞治疗管线，较2021年的2031条管线增长39.8%。不同类型细胞治疗中CAR-T占据主导地位，2022年较2021年新增282条新管线，同比增长24.5%。细胞疗法主要集中于血液瘤治疗，实体瘤进展缓慢。CD19、BCMA、CD22等都为血液瘤治疗热门靶点，以CD19靶点为例，2022年CD19靶点共282条在研管线中，CAR-T疗法占比高达93.3%。
- **研发趋势：从血液瘤向实体瘤突破。血液瘤领域CAR-T项目靶点较为集中，CD19是CAR-T疗法中最成功的靶点，其次为BCMA。**目前已批准上市的CAR-T项目中，有6个针对CD19靶点，2个针对BCMA靶点。而其他血液瘤靶点尚无申请上市或已批准上市项目；**实体瘤领域CAR-T项目靶点较为分散，实体瘤类型繁多、致病机制多样，靶标选择难度大，缺乏独特的肿瘤相关抗原作为靶点，这也是目前实体瘤CAR-T疗法难以突破的原因之一。**目前实体瘤靶点研究项目多处在I期临床。
  - **血液瘤靶点：**CAR-T血液瘤部分靶点较集中，以CD19、BCMA为主，靶向CD19 CAR-T主要集中在白血病和淋巴瘤领域，靶向BCMA CAR-T则主要集中在多发性骨髓瘤，其他新兴靶点也正在持续升温。目前已批准上市的产品靶点主要为CD19。
  - **实体瘤靶点：**总体较为分散，临床前项目主要靶点为MSLN、HER2和EGFR，临床项目靶点主要是MSLN、GPC3和EGFR，目前尚无申请上市及已批准上市产品，相关研究较血液瘤相对滞后。
  - **未来发展：**改进单靶点CAR-T，迈向以联合CAR-T、双靶点CAR-T、三靶点CAR-T为主的多靶点时代。
- **商业化趋势：美国医保支付体系推动CAR-T疗法商业化进程，国内CAR-T药物降价仍具想象空间。**美国当前CAR-T疗法报销政策下，CAR-T细胞治疗产品纳入DRG打包支付，创建新的MS-DRG，利用DRG付费“结余留用，超额自负”的作用机制，有效控制CAR-T产品治疗费用，减轻患者负担，同时降低Medicare支付压力。在国内，目前CAR-T药物纳入医保仍存在困难，CAR-T降价仍然具有想象空间。

**相关标的：**复星凯特、药明巨诺、传奇生物、科济药业、驯鹿医疗、巨喜生物、北恒生物、恒润达生、优卡迪等。

**投资建议：**建议关注金斯瑞生物科技（1548.HK）、科济药业（2171.HK）等。

**风险提示：**创新药研发不确定性、研发进展不及预期、商业化进展不及预期、药品降价风险、医药行业政策风险等。

# 目录

---

1

## **CAR-T细胞免疫优势显著，肿瘤适应症前景广阔**

- 1.1 CAR-T：免疫细胞疗法的更优选择
- 1.2 CAR-T技术前景广阔，日趋成熟
- 1.3 不同细胞疗法技术比较
- 1.4 CAR-T疗法商业化仍面临挑战

2

## **从行业到产品：CAR-T市场及产品发展概况**

3

## **研发趋势：从血液瘤到实体瘤，从单靶点到多靶点**

4

## **商业化趋势：支付体系建设助力CAR-T产品商业化**

5

## **相关标的**

# 1.1 CAR-T疗法：免疫细胞疗法的更优选择

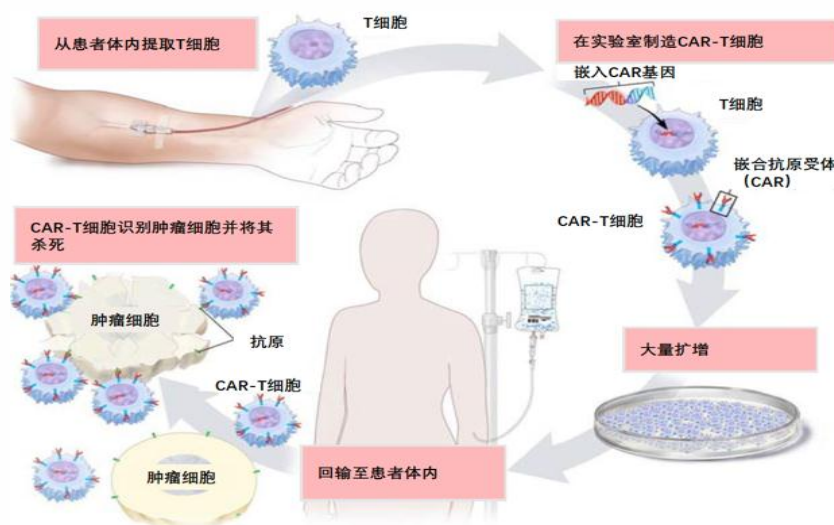
□ **细胞治疗(Cell Therapy)**是利用来自患者或供体的活细胞替代受损或患病的细胞或刺激身体免疫反应或再生的治疗方法。用于癌症的细胞治疗通常使用干细胞和免疫细胞。免疫细胞疗法是一种将免疫细胞（主要为T细胞）注入患者以治疗癌症的免疫疗法，主要类型包括嵌合抗原受体T细胞疗法（CAR-T）、工程T细胞受体疗法（TCR-T）、肿瘤浸润淋巴细胞疗法（TIL）和嵌合抗原受体NK细胞疗法（CAR-NK）。

□ **CAR-T细胞治疗可能是治愈肿瘤的更佳手段。**经历TIL、CIK等疗法后，免疫细胞疗法迎来新一代CAR及TCR技术。临床数据显示二者在抗肿瘤领域具有卓越的治疗效果。自从FDA批准CD19 CAR-T产品诺华（Kymriah）上市后，免疫细胞疗法正式进入高速发展阶段。CAR-T为代表的肿瘤免疫治疗被《Nature》杂志认定为科学突破之首，CAR-T也成为免疫细胞疗法中最成熟的技术。

## 免疫细胞疗法发展历程

1976	Morgan等人发现白介素(IL-2)能诱导LAK(lymphokine activated killer cells)细胞,产生对T细胞的扩散效应
1985	发现体内注射IL-2和LAK细胞可以使某些转移性黑色素瘤长久消退
1988	Rosenberg等人从肿瘤附近组织分离出TIL(tumor-infiltrating lymphocytes)细胞
1991	斯坦福大学医学院骨髓移植中心报道了具有高增殖力和高细胞毒性的CIK(Cytokine Induced Killer)细胞,首次摆脱了细胞培养及回输过程中大剂量IL-2的依赖,明显减少了患者的临床副作用
1999	Clay等发现TCR(T Cell Receptor)基因转导至患者外周血淋巴细胞可在体外产生具有抗肿瘤反应性的细胞毒性T淋巴细胞
2000	科学家研究证实小鼠癌症的发生和NK细胞自身的缺陷有关
2001	Kessels等观察到TCR基因重定向的T细胞在小鼠体内扩增,并有效地归巢于效应位点,可快速诱导肿瘤特异性免疫
2002	首次在实验室条件下研发出CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-Cell)细胞,可以有效存活、复制并清楚前列腺癌细胞,证实了CAR-T治疗的可行性
2006	TCR-T疗法开始临床试用于人体肿瘤患者,其中2名患者黑色素瘤病变消退
2012	CAR-T首次成功治疗白血病患者
2013	研究证明NK细胞的活性越高,癌症治疗效果越好,同时也会降低癌症复发风险
2017	FDA批准抗CD19 CAR-T产品诺华(Kymriah)、吉利德(Yescarta)上市
2021	中国NMPA批准抗CD19 CAR-T产品奕凯达(阿基仑赛注射液)、倍诺达(瑞基奥仑赛注射液)上市

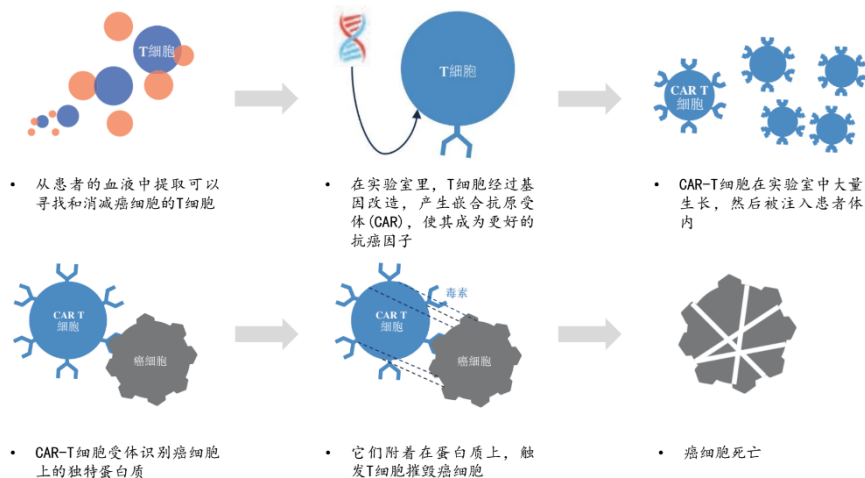
## CAR-T细胞疗法原理



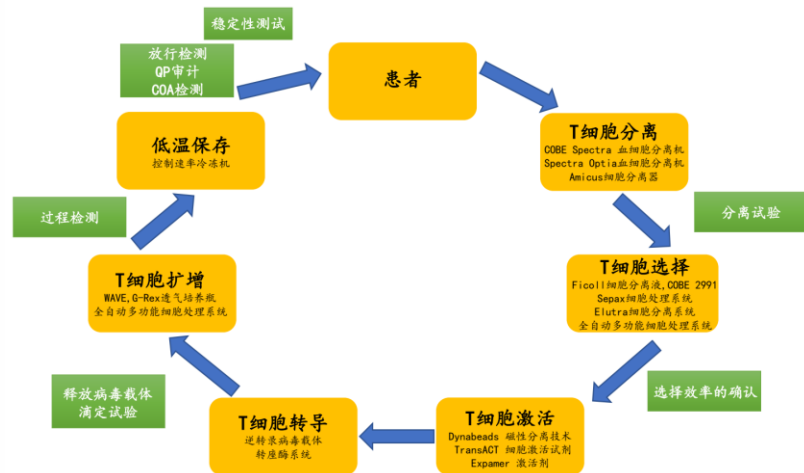
## 1.2 CAR-T技术前景广阔，日趋成熟

- CAR-T ( Chimeric Antigen Receptor T-cell ) 是嵌合抗原受体 ( CAR ) 修饰的T细胞，可以以HLA非依赖方式清除靶细胞。经典的嵌合抗原受体CAR ( chimeric antigen receptor ) 往往由单链抗体、铰链区、跨膜区、胞内信号结构域顺序连接组成。CAR-T细胞治疗通过基因修饰技术，将带有特异性抗原识别结构域及T细胞激活信号的遗传物质转入T细胞，使T细胞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，从而获得特异性的抗肿瘤长效机制。
- CAR-T细胞制备过程主要包括分离、激活、转导、扩增。CAR-T细胞制备主要步骤包括：最初分离和富集T细胞、T细胞活化、使用病毒或非病毒载体系统进行CAR基因转移、体外CAR-T细胞扩增，以及最后的末端工艺和冷冻保存，制造周期一般需要2~4周；制备失败率范围在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。

### 作用机制



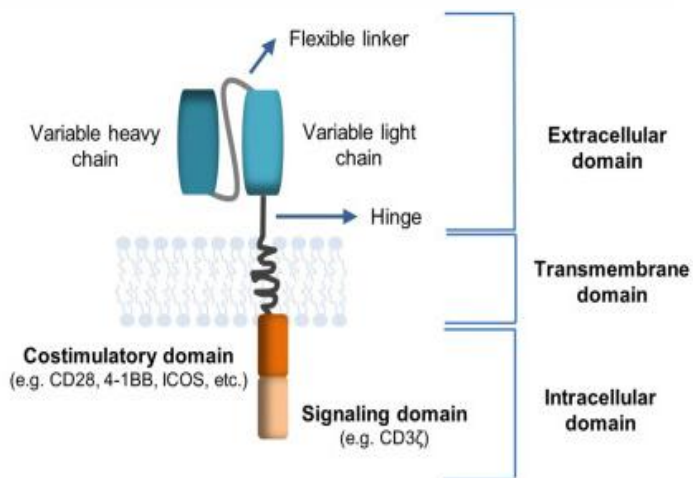
### CAR-T 细胞制备流程图



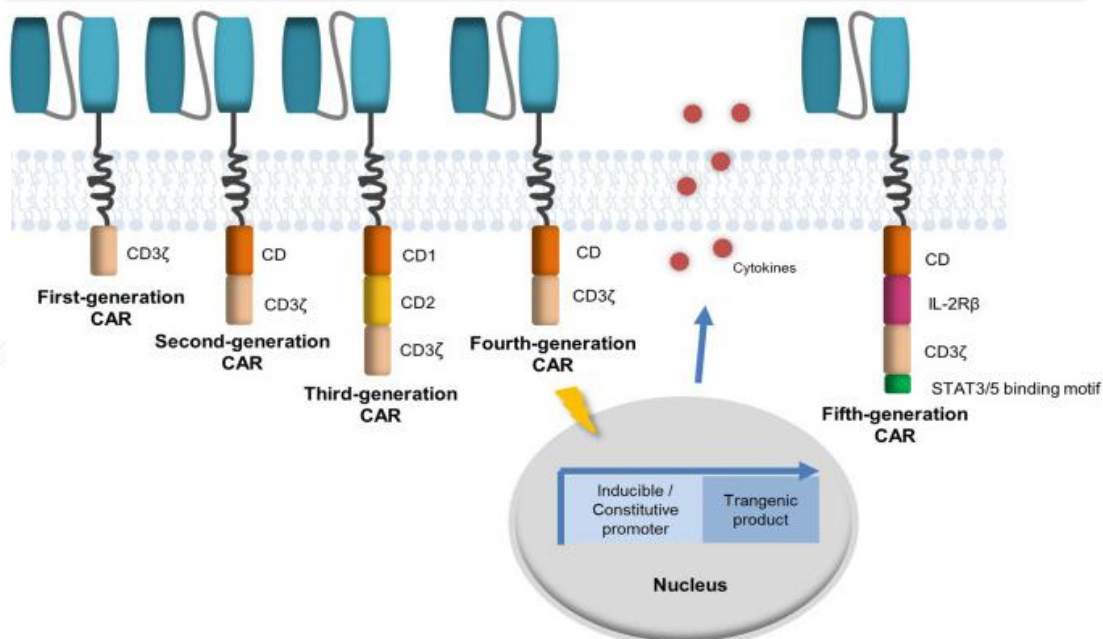
## 1.2 CAR-T技术前景广阔，日趋成熟

- CAR-T疗法自开创以来历经五代技术更迭，CAR结构的设计是关键：
- 第一代CAR结构的胞内信号域能够为细胞提供活化的第一信号，通常为CD3 $\zeta$ 信号传导域，可以激活T细胞产生最初的细胞毒性反应，引起效应T细胞分泌IL-2。但临床试验证明第一代CAR-T细胞在体内扩增能力有限。
- 第二代CAR结构是在CD3 $\zeta$ 信号传导域的基础上添加了能够提供T细胞活化的第二信号的共刺激信号域，如来源于CD28、CA137（也称4-1BB）和ICOS的共刺激信号域。第二代CAR-T细胞相较于第一代CAR-T细胞具有更强的扩增、维持以及肿瘤组织趋化能力。共刺激信号域可以增加CAR-T细胞产生细胞因子并促进T细胞复制，减少潜在的CAR-T细胞衰竭，增加T细胞抗肿瘤活性，提高患者CAR-T细胞的存活率。

### CAR结构（第二代）



### CAR五代技术更迭



## 1.2 CAR-T技术前景广阔，日趋成熟

- **第三代CAR则在第二代的结构基础上进一步增加共刺激信号域**，如同时串联CD28和CD137的共刺激信号域，一定程度上可以同时增强CAR-T的效应性和持续性。第三代CAR-T的增殖和杀毒能力进一步提升。
- **第四代CAR-T将额外的分子原件插入到AHI 中来表达功能性转基因蛋白**。例如，TRUCK CAR-T细胞在CAR结构中插入白细胞介素表达基因(如IL-7、IL-15、IL-18、IL-23等)，可以直接分泌细胞因子，提高CAR-T细胞的杀伤能力；或插入调控开关、自杀基因，提高CAR-T疗法的安全性和可控性。
- **第五代CAR-T为“现货”通用型CAR-T**，通过基因编辑技术删除T细胞的内源性TCR(T cell receptor)、HLA(human leukocyte antigen)等，使CAR-T可以实现异体移植，从而提高CAR-T通用性，实现产业化。
- **目前全球获批上市的所有CAR-T产品均为第二代CAR-T**，如Novartis公司的Kymriah、Gilead公司的Yescatra、Tecartus等。第三、四、五代 CAR-T以及多特异性CAR-T仍在研发中。

五代CAR特征对比总结

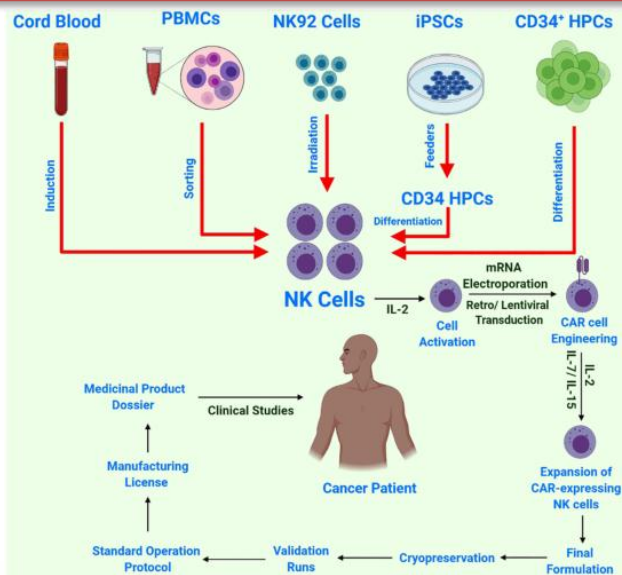
发展	CAR-T修饰因子	特点
第一代	CD3 $\zeta$	<ul style="list-style-type: none"><li>• 体外T细胞激活，具有常规T细胞杀伤毒性</li><li>• 体内扩增能力有限，不具备大规模杀灭肿瘤细胞的能力</li></ul>
第二代	CD3 $\zeta$ +CD28/CD137	<ul style="list-style-type: none"><li>• 加入一个共刺激分子</li><li>• 体内存活时间延长</li><li>• 增殖能力、杀毒能力提升</li></ul>
第三代	CD3 $\zeta$ +CD28/CD134/CD137 +CD28/CD134/CD137	<ul style="list-style-type: none"><li>• 加入两个不同的共刺激分子</li><li>• 增殖能力、杀毒能力进一步提升</li></ul>
第四代	自杀基因/CAR-T(IL-12)/PD-1	<ul style="list-style-type: none"><li>• 加入自杀基因、促炎症细胞因子等整合性、精细化调控手段</li></ul>
第五代	通用CAR-T，基因编辑	<ul style="list-style-type: none"><li>• 无个体限制，可异体移植</li><li>• 规模化生产与治疗</li></ul>



# 1.3 CAR-NK vs CAR-T：更安全，有望成为“现货型”细胞产品

- ❑ **NK细胞 ( natural killer cell ) 即自然杀伤细胞**，是机体重要的免疫细胞，是固有免疫的重要组成部分，其能对机体内存在的肿瘤细胞做出快速反应，并参与抗肿瘤免疫。
- ❑ **CAR-NK细胞治疗技术的基本原理**：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。
- ❑ **与CAR-T细胞疗法比较**：**1) CAR-NK细胞治疗CRS反应轻**：不同于CAR-T细胞在体内持续扩增并产生促炎性细胞因子如IL6、IL1等，NK细胞主要分泌细胞因子干扰素- $\gamma$ 和粒细胞-巨噬细胞刺激因子，且在体内数周内不会扩增，从而降低了CRS发生的风险。**2) CAR-NK细胞不需要进行严格的人类白细胞抗原 ( HLA ) 基因匹配**：异体来源NK细胞不表达个体特异性TCR，引起移植物抗宿主病 ( GVHD ) 的潜在风险远低于CAR-T细胞治疗。**3) CAR-NK细胞制备途径广泛、成本低，更利于规模化生产**：可以从外周血 ( PB )、脐带血 ( UCB )、诱导多能干细胞 ( iPSC ) 及NK-92细胞系等多渠道获取，更有利于成为“现货型”免疫细胞治疗产品，实现大规模产业化应用。

**NK细胞来源和CAR-NK细胞/免疫治疗工作流程**



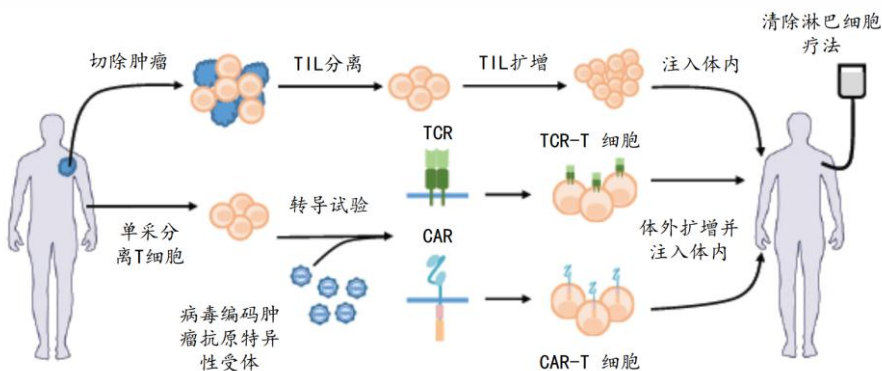
**CAR-T与CAR-NK特征对比**

	CAR-T	CAR-NK
主要细胞来源	外周血单核细胞 ( PBMC ); 自体或同种异体细胞	外周血NK细胞; 脐带血源性的NK细胞; NK-92细胞系; 多能干细胞源性NK细胞
转导效率	高	低
体内持久性	在体内长期存在	在介导抗肿瘤作用后迅速消失
引入自杀基因	必要	大多数情况下不需要
识别肿瘤方式	CAR依赖性	CAR依赖性和非CAR依赖性
副作用	同种异体T细胞可能导致GVHD; 细胞因子释放综合征(CRS); 神经毒性	通常表现为可控免疫副作用, 如发烧
便捷性	较差: HLA配型具有必要性	较好: 无需HLA配型, 细胞来源更加广泛
能否批量生产	不可	可以

## 1.3 TIL vs CAR-T：靶向能力强，但多数情况下难以应用

- **肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs)**：是存在肿瘤微环境 (Tumor microenvironment, TME) 中具有异质性的淋巴细胞，参与抗肿瘤免疫反应，主要包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞、巨噬细胞和髓源性抑制细胞等。
- **TIL作用原理**：通过收集自然存在的TILs，将其活化并离体扩增，筛选对肿瘤细胞有免疫反应的克隆型T细胞，并将其重新注入到淋巴耗竭的患者体内，使其识别并清除体内肿瘤细胞。TIL疗法主要依赖于肿瘤内部或附近的淋巴细胞已经具有识别和杀伤肿瘤细胞的能力。
- **与CAR-T细胞疗法比较**：
  - 1) **肿瘤靶向能力更强**：TIL通常由效应T细胞组成，在表面表达趋化因子受体如CCR5和CXCR3，因此TIL可以很容易地归巢到抗原性不同的肿瘤组织；
  - 2) **低脱靶毒性**：由于TIL是人体本身存在的T细胞，没有免疫原性，靶向毒性小。而CAR-T中的工程化肿瘤靶向单链可变片段可能与正常组织中的抗原发生交叉反应，导致毒性；
  - 3) **获取难度较大**：有些患者缺乏肿瘤标本或肿瘤和转移灶中TIL很少，获得新鲜的肿瘤组织并分离和扩增TIL技术难度较大；
  - 4) **应用范围窄**：仅对恶性黑色素瘤和肾细胞癌等少数实体瘤有一定疗效，对大多数肿瘤疗效欠佳。

TIL、TCR-T与CAR-T作用流程



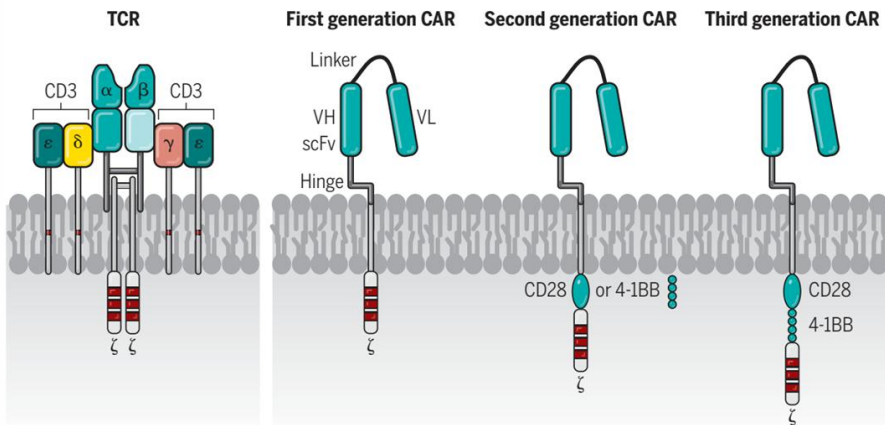
CAR-T与TIL特征对比

	CAR-T	TIL
主要细胞来源	外周血单核细胞 (PBMC); 自体或同种异体细胞	新鲜切除的肿瘤标本或同种异体细胞
识别抗原	肿瘤表面膜蛋白	肿瘤表面和内部抗原
靶点	单靶点/双靶点	多靶点
肿瘤识别率	≤0.5%	>60%
T细胞扩增能力	强	弱
所需剂量	约 $1 \times 10^6$ /kg	1000~10000倍高于CAR-T
副作用	同种异体T细胞可能导致GVHD; 细胞因子释放综合征(CRS); 神经毒性	血小板减少症、发冷、贫血、高热性中性粒细胞减少
癌症适用阶段	各期	IV期
应用范围	血液瘤、实体瘤	实体瘤

# 1.3 TCR-T vs CAR-T：实体瘤治疗新思路，存在MHC限制性

- ❑ **TCR ( T-Cell Receptor )**：即T细胞抗原受体，是所有T细胞表面的特征性标志，其主要作用是识别抗原。
- ❑ **TCR-T作用机制**：通过向普通T细胞中转导嵌合抗原受体或者TCR $\alpha$ /B异二聚体，来提高特异性识别肿瘤相关抗原，使T淋巴细胞能够识别肿瘤细胞的MHC ( major histocompatibility complex )，在体内发挥较强的抗肿瘤免疫效应；主要用于黑色素瘤、肝癌、卵巢癌等实体肿瘤的治疗。
- ❑ **与CAR-T细胞疗法比较**：**1) 潜在靶点范围更大**：所有的肿瘤抗原都经过抗原加工机制加工成短链抗原肽，并由细胞表面的MHC呈递，因此均有可能被TCR识别。识别范围不限于表面抗原，更适合于实体瘤治疗。**2) 抗原敏感性更高**：TCR与抗原肽-MHC复合物的结合和分离动力学的速度非常快，即使抗原数量有限，抗原也能迅速流转于各个TCR-T，引起大量的TCR-T激活。**3) 存在MHC限制性**：TCR需与细胞上的MHC分子递呈的抗原相结合才能发挥识别作用，可能出现肿瘤细胞下调MHC表达导致免疫逃逸，且无法研发出通用型TCR-T，限制了其应用。

## TCR与CAR设计



## CAR-T与TCR-T特征对比

	CAR-T	TCR-T
识别抗原	表面膜蛋白	MHC提呈，胞内胞外
靶点	单靶点/双靶点	单靶点
T细胞突触	非典型突出结构	稳定的突触结构
抗原敏感性	对1000+抗原敏感	对1~50个抗原即敏感
近端信号传导	不依赖LAT (T细胞活化连接蛋白)	依赖LAT
MHC限制性	无MHC限制性，越过MHC提呈机制直接识别肿瘤细胞，并获得共刺激信号	需要MHC分子，无法研发出通用型TCR-T
应用范围	血液瘤、实体瘤	实体瘤
癌症适应阶段	各期	IV期，且进展较慢
所需剂量	约 $1 \times 10^6$ /kg	100~1000倍高于CAR-T
副作用	细胞因子释放综合征(CRS)；神经毒性	在靶效应毒副作用很少

# 1.4 CAR-T 疗法商业化仍面临挑战

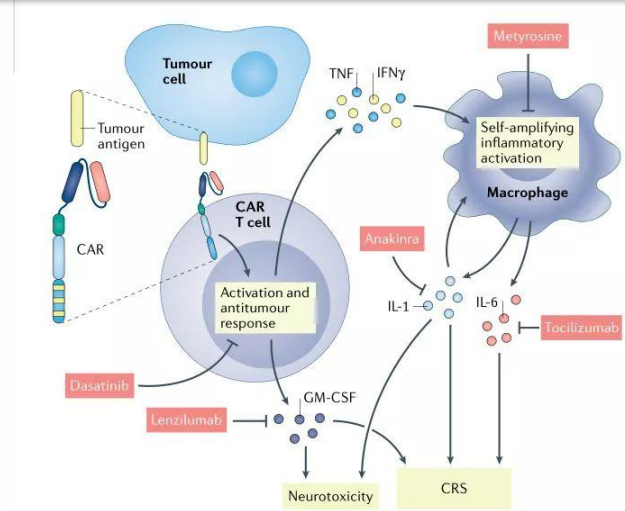
□ 尽管CAR-T优势显著，但其商业化也面临了巨大挑战，主要体现在以下三个方面：

✓ 1) 安全性问题：目前，比较公认的影响CAR-T安全性问题的因素主要有细胞因子释放综合症（CRS）、脱靶效应及神经系统毒性（NT）。其中≥3级CRS表现为低血压、缺氧、高胆红素血症、低纤维蛋白原血症、急性呼吸窘迫综合征、心房颤动、肝细胞损伤、代谢性酸中毒、肺水肿、多器官功能障碍综合征和 HLH/MAS；神经毒性表现为暂时性的记忆丧失、神志不清、癫痫发作，很少出现急性脑水肿。CRS和神经毒性均归因于分泌细胞因子的T细胞的快速活化和扩增。为此，CAR-T产品目前仅适用于特定的复发或难治性肿瘤患者。

## 已上市CAR-T药物毒性临床结果

靶点	药物	适应症	人数	CRS	NT
CD19	Kymriah	急性淋巴细胞白血病	75	47%	21%
		弥漫性大B细胞淋巴瘤	93	22%	18%
		滤泡性淋巴瘤	90	53%	43%
	Yescarta	大B细胞淋巴瘤	101	13%	31%
		滤泡性淋巴瘤	146	8%	21%
	Tecartus	套细胞淋巴瘤	74	18%	37%
		急性淋巴细胞白血病	71	24%	25%
	Breyanzi	大B细胞淋巴瘤	192	2%	12%
阿基仑赛注射液	大B细胞淋巴瘤	101	13%	28%	
瑞基仑赛注射液	滤泡淋巴瘤	27	42.9%	17.9%	
BCMA	Abecma	多发性骨髓瘤	127	85%	28%
	Carvykti	多发性骨髓瘤	97	95%	26%

## CAR T细胞诱导的CRS及其神经毒性的分子机制



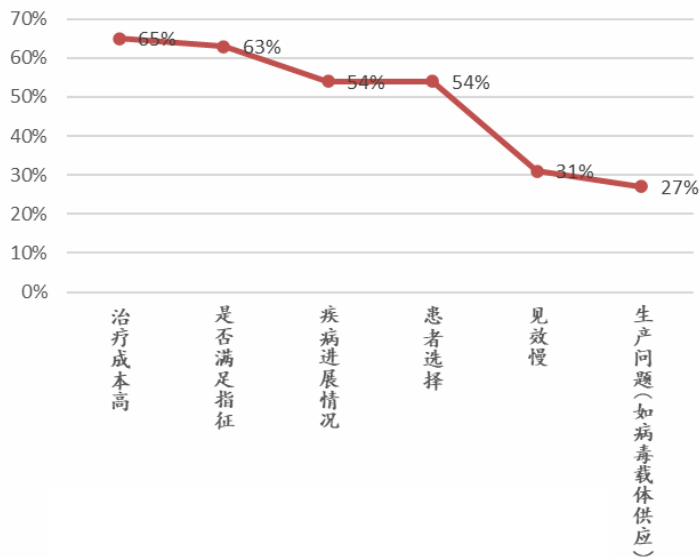
## CRS最常见的症状 (N=127)

症状	发热	低血压	心跳过速	发冷	缺氧	疲劳	头痛
发生比例	98%	41%	35%	31%	20%	12%	10%

## 1.4 CAR-T 疗法商业化仍面临挑战

- ✓ **2) 治疗费用高昂**：目前上市产品中价格最高的为Kymriah，高达47.5万美元/针。此外，CAR-T产品价格也在逐渐上涨，Abecma单价由41.95万美元/针上涨至43.8万美元/针。根据Nature Reviews Drug Discovery的调查显示，有65%的患者表示CAR-T产品昂贵的价格是其无法接受细胞疗法最大的障碍，超过是否满足指征和疾病进展情况。
- ✓ **3) 产能扩增受限**：全球病毒载体供应短缺限制了CAR-T的产能扩增。生产病毒载体的制造过程复杂、成本高昂。根据J.P. Morgan统计，截至2021年基因治疗外包渗透率超65%，远大于传统生物制剂的35%。而企业委托相关CDMO企业生产平均需要等待16个月，部分情况下可能需要等待两年。

### 肿瘤患者无法接受细胞疗法的障碍



### 病毒载体生产流程



# 目 录

1

**CAR-T细胞免疫优势显著，肿瘤适应症前景广阔**

2

**从行业到产品：CAR-T市场及产品发展概况**

2.1 CAR-T细胞疗法产业链

2.2 市场空间：尚处于起步阶段，未来空间广阔

2.3 交易事件：CAR-T药物交易持续升温，行业热度大幅攀升

2.4 政策扶持：多项产业政策加持，CAR-T行业发展未来可期

2.5 国内外CAR-T上市药物概况

2.6 CAR-T产品生产环节成本高昂

3

**研发趋势：从血液瘤到实体瘤，从单靶点到多靶点**

4

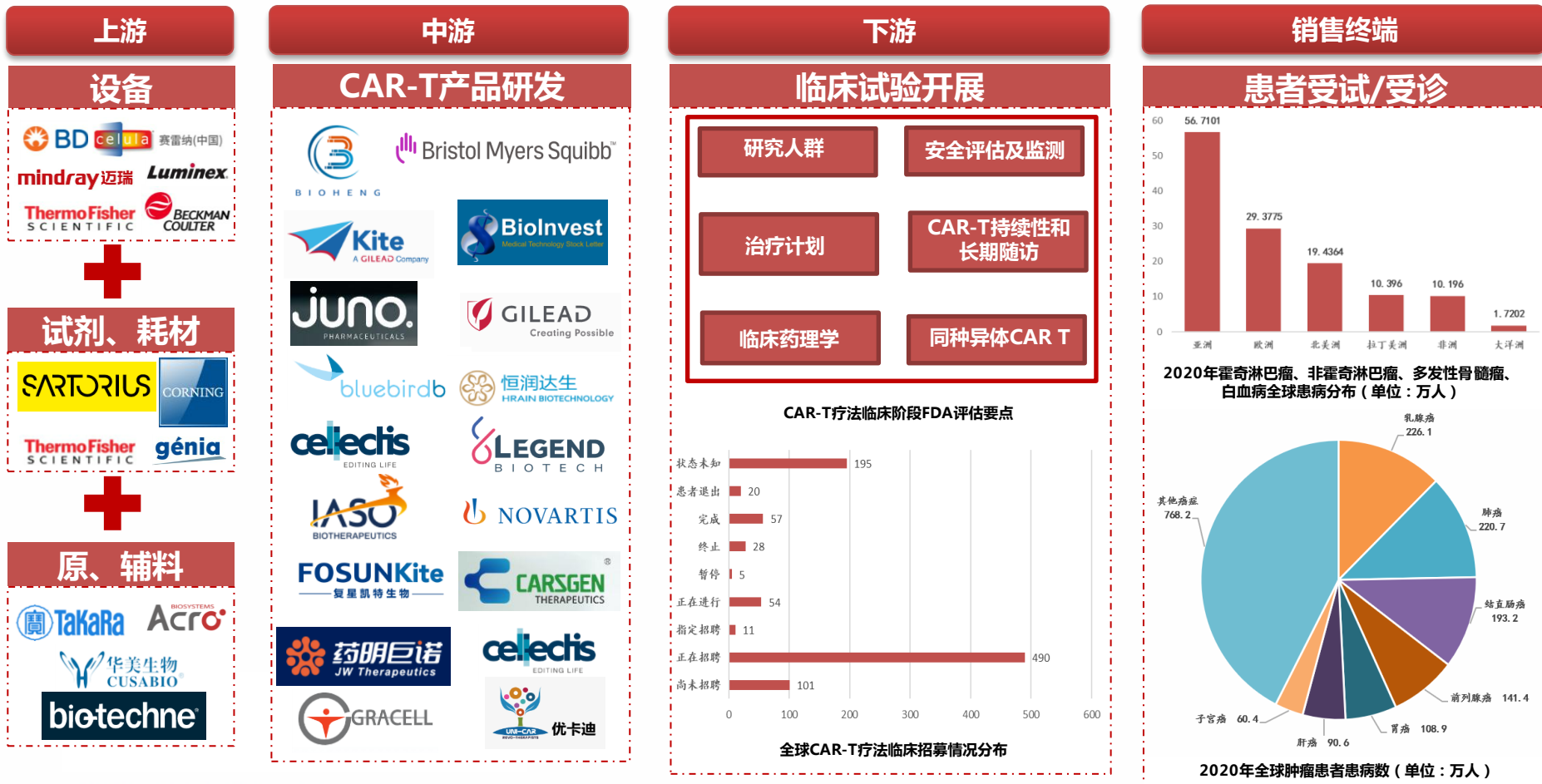
**商业化趋势：支付体系建设助力CAR-T产品商业化**

5

**相关标的**

## 2.1 CAR-T细胞疗法产业链

□ CAR-T细胞疗法产业链：CAR-T产业链可划分为上、中、下游产业3个环节，以及贯穿整个流程的生产规范及冷链物流配送体系。上游为流式细胞仪等设备，用于T细胞分离、活化、培养等步骤的试剂及耗材以及细胞因子等原、辅料生产商。中游为CAR-T产品的研发；下游为细胞治疗的临床试验开展阶段。最终将CAR-T产品销售给血液瘤、实体瘤等癌症患者。

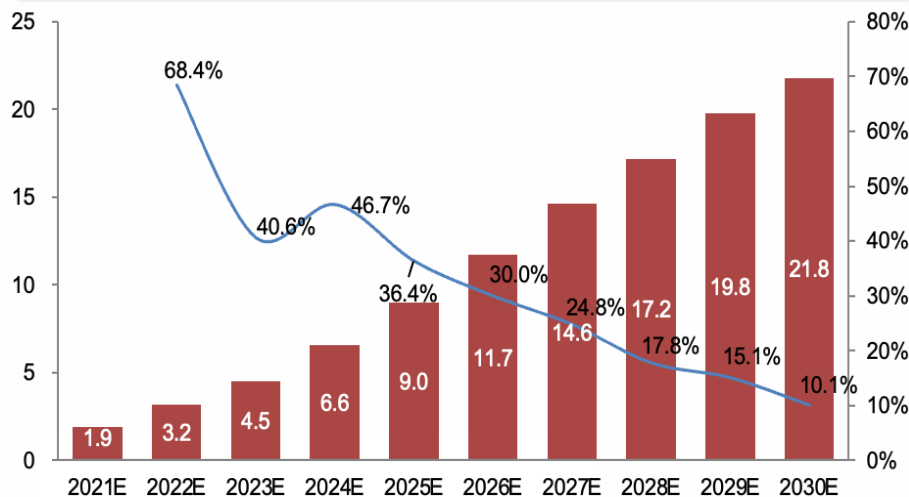


## 2.2 市场空间：尚处于起步阶段，未来空间广阔

□ 自2017年首批两款CAR-T产品获批以来，全球CAR-T市场迅速扩张。由于CAR-T细胞疗法在治疗血液瘤方面未被满足医疗需求的巨大潜力以及该疗法的可负担性提高等因素，据Frost & Sullivan预测，按销售价值计，全球CAR-T市场规模已从2017年的0.1亿美元增至2020年的11亿美元，预计全球CAR-T细胞疗法市场销售价值达2030年的218亿美元，2021-2030年的年复合增长率为34.8%。

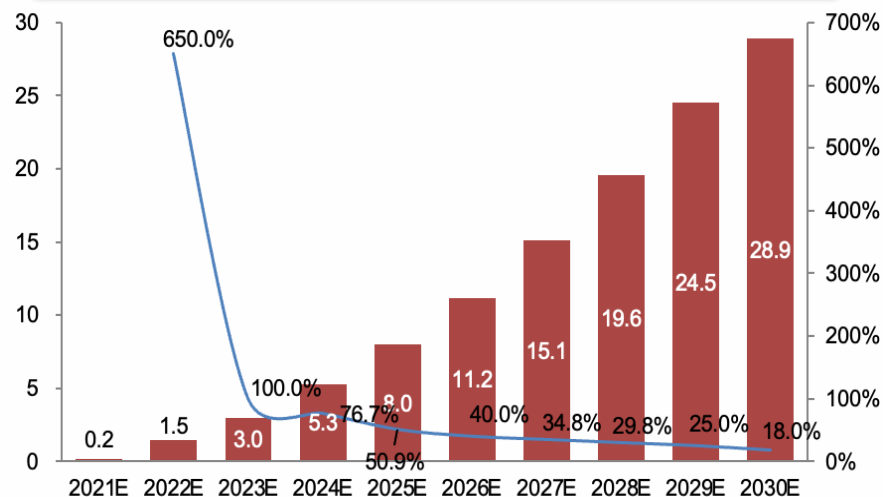
□ 中国CAR-T细胞药物上市尚处于起步阶段，未来空间广阔。2021年6月22日，NMPA批准复星凯特产品阿基仑赛注射液（商品名：奕凯达®）上市，是中国市场获批的首款CAR-T产品。据Frost & Sullivan预测，2021年中国CAR-T疗法市场规模为2亿元，预计2030年上述市场规模将增至289亿元，2021-2030年复合增长率为64.4%。

2021-2030E全球CAR-T市场规模（十亿美元）及增速



■ 2021E-2030E全球CAR-T细胞疗法市场销售价值（十亿美元）及增速 — yoy

2021-2030E中国CAR-T市场规模（十亿元）及增速



■ 2021E-2030E中国CAR-T细胞疗法市场规模（十亿元）及增速 — yoy



## 2.3 交易事件：CAR-T药物交易持续升温，行业热度大幅攀升

□ 近年来CAR-T药物交易持续升温，各大药企通过合作、授权、投资等方式加速进军CAR-T疗法。自从2017年首款CAR-T药物上市以来，国内外企业加速布局CAR-T疗法，企业间交易频次逐渐上升，多家龙头药企陆续引入处于临床早期项目，并与拥有高技术平台的药企合作开发CAR-T项目。据医药魔方数据统计，2012年至2023年1月，CAR-T相关交易累计173起，累计首付款19.2亿美元，累计总交易金额300.7亿美元。

近年全球部分CAR-T药物交易概况

时间	交易简介	交易金额
2023.1	科济药业授予华东医药泽沃基奥仑赛注射液在中国大陆地区的独家商业化权益	首付款2899万美元，里程碑付款1.49亿美元
2022.12	Kite 与 Arcellx 共同开发和商业化 Arcellx 的主要晚期候选产品 CAR-T-ddBCMA	首付款2.25亿美元，股权投资1亿美元，里程碑付款39亿美元
2022.10	驯鹿生物授予 Cabaletta 其经临床验证的全人源CD19序列的全球独家开发、生产及商业化权利，应用于 Cabaletta 在自身免疫性疾病领域开发修饰T细胞的产品中	首付款及潜在开发和商业化里程碑付款和销售分成累计1.62亿美元
2022.8	Poseida 授予罗氏开发和商业化 Poseida 产品组合中针对血液恶性肿瘤的同种异体CAR-T项目（包括P-BCMA-ALLO1、P-CD19CD20-ALLO1）的独家权利和选择权；同时双方将合作创建和开发下一代同种异体CAR-T疗法	首付款1.1亿美元，里程碑付款61.1亿美元
2021.5	普瑞金授予印度瑞迪博士公司 PRG1801 印度地区的独家权益，同时瑞迪博士公司将负责该产品在印度地区的临床开发和商业化	首付款500万美元，里程碑付款1.58亿美元
2021.2	驯鹿生物授予 AbbVie 采用 Cas12a chRDNA 基因编辑和细胞治疗技术研究和开发两种针对 AbbVie 指定靶点的新型 CAR-T 细胞疗法的独家权利	首付款4000万美元，里程碑付款3亿美元
2020.12	Atara 授予拜耳 ATA3271、ATA2271 全球独家许可，同时双方达成间皮素靶向 CAR-T 疗法的研究、开发与制造合作	首付款6000万美元，里程碑付款6.1亿美元
2020.2	Cellectis 授予 Servier 开发和商业化 ALLO-501A 的全球独家许可	首付款1.5亿美元，里程碑付款30.1亿美元

## 2.4 政策扶持：多项产业政策加持，CAR-T行业发展未来可期

### 我国 CAR-T细胞治疗政策支持文件

制订机构	时间	政策名称	相关内容
国家药监局	2022.10	《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》	为进一步推进细胞治疗产品领域的健康发展，基于当前的科学认知以及针对细胞治疗产品相关技术的发展现状，提出本指南，主要为细化和完善细胞治疗产品产业化阶段生产质量管理方面的技术要求，旨在为细胞治疗产品生产企业提供指导意见，同时，也可作为监管机构开展各类现场检查的重要参考。
国家发改委	2022.5	《“十四五”生物经济发展规划》	围绕加快创新药上市审批、强化上市后监管，建设药品监管科学研究基地，建设抗体药物、融合蛋白药物、生物仿制药、干细胞和细胞免疫治疗产品、基因治疗产品、外泌体治疗产品中药等质量及安全性评价技术平台。提高临床医疗水平。发展微流控芯片、细胞制备自动化等先进技术，推动抗体药物、重组蛋白、多肽、细胞和基因治疗产品等生物药发展，鼓励推进慢性病、肿瘤、神经退行性疾病等重大疾病和罕见病的原创药物研发。
CSCO指南会	2022.4	《CAR-T细胞治疗恶性血液肿瘤及免疫靶向治疗相关感染管理指南》	对“靶向CD19 CAR-T治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤、靶向BCMA CAR-T治疗多发性骨髓瘤、靶向CD19 CAR-T治疗急性B淋巴细胞白血病”的治疗前评估、外周血单个核细胞采集、桥接治疗、淋巴细胞清除化疗、细胞回输、回输后监测、毒副反应处理、长期随访等9方面内容进行了详述。
国家药监局	2021.8	《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	基于现有认识，对按药品进行开发的干细胞产品从研发到上市阶段药学研究技术问题提供相关建议。
国家药监局	2021.2	《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》	对包括TILs、CAR-T、TCR-T、NK和DC等在内的免疫细胞疗法开展临床试验的总体规划、试验方案设计、试验实施和数据分析等方面提供必要的技术指导，以最大程度地保障受试者参加临床试验的安全和合法权益，并规范对免疫细胞治疗产品的安全性和有效性的评价方法。
科技部	2021.1	《“十四五”国家重点研发计划“干细胞研究与器官修复”重点专项2021年度项目申报指南（征求意见稿）》	“十四五”首批启动国家研发计划的6个重点专项，其中包括“干细胞研究与器官修复”的几个重点方向包括：干细胞命运调控、基于干细胞的发育和衰老研究、人和哺乳类器官组织原位再生、复杂器官制造与功能重塑、疾病的干细胞、类器官与人源化动物模型。
国务院	2020.9	《关于印发北京、湖南、安徽自由贸易试验区总体方案及浙江自由贸易试验区扩展区域方案的通知》	明确自贸区内可开展跨境远程医疗等临床医学研究，区内医疗机构可根据自身技术能力，按照有关规定开展干细胞临床前沿医疗技术研究项目。支持开展免疫细胞、干细胞等临床前沿医疗技术研究项目。
科技部、发改委	2020.1	《加强“从0到1”基础研究工作方案》	提出在重大专项和重点研发计划中突出支持基础研究重点领域原创方向，持续支持量子科学、脑科学、纳米科学、干细胞、合成生物学、发育编程、全球变化及应对、蛋白质机器、大科学装置前沿研究等重点领域。

## 2.5 国内外CAR-T上市药物概况

- 截至2023年3月共有8款CAR-T产品上市。其中，6款为CD19 CAR-T产品，2款为BCMA CAR-T产品，适应症主要集中于血液瘤领域，实体瘤CAR-T尚待突破。
- FDA共批准6款CAR-T药物上市。其中包括诺华的Kymriah，吉利德/凯特的Yescarta、Tecartus，BMS的Breyanzi，BMS/蓝鸟生物的Abecma以及杨森/传奇生物的Carvykti。从最早上市的两款产品来看，Kymriah和Yescarta销量在2018-2020年分别以84.1%和28.7%的复合增速快速增长，2021年销售额分别增长24%和23%。

国外批准上市CAR-T产品（截至2023年5月）

靶点	企业	药品名称	价格/针	获批适应症	获批时间	获批国家	21年销售额 (百万美元)	22年销售额 (百万美元)
CD19	诺华	Kymriah	47.5万美元	急性淋巴细胞白血病	2017年8月30日	美国	587	536
					2018年8月22日	欧盟		
					2019年3月26日	日本		
				弥漫性大B细胞淋巴瘤	2018年5月1日	美国		
					2018年8月22日	欧盟		
					2019年3月26日	日本		
					2022年5月4日	欧盟		
	吉利德/凯特	Yescarta	37.3万美元	弥漫性大B细胞淋巴瘤	2017年10月18日	美国	695	1160
					2018年8月23日	欧盟		
				原发纵隔B细胞淋巴瘤	2017年10月18日	美国		
					2018年8月23日	欧盟		
				大B细胞淋巴瘤	2021年1月22日	日本		
					2022年4月1日	美国		
					2022年10月17日	欧盟		
滤泡性淋巴瘤	2021年3月5日	美国						
	2022年6月28日	欧盟						

## 2.5 国内外CAR-T上市药物概况

国外批准上市CAR-T产品（截至2023年5月）（续表）

靶点	企业	药品名称	价格/针	获批适应症	获批时间	获批国家	21年销售额 (百万美元)	22年销售额 (百万美元)
CD19	吉利德/凯特	Tecartus	37.3万美元	套细胞淋巴瘤	2020年7月24日	美国	176	299
					2020年12月14日	欧盟		
				急性淋巴细胞白血病	2021年10月1日	美国		
					2022年9月6日	欧盟		
	百时美施贵宝	Breyanzi	41.03万美元	滤泡性淋巴瘤	2021年2月5日	美国	87	178
					2021年3月22日	日本		
					2022年4月5日	欧盟		
				弥漫性大B细胞淋巴瘤	2021年2月5日	美国		
					2022年4月5日	欧盟		
				原发纵隔B细胞淋巴瘤	2021年2月5日	美国		
					2022年4月5日	欧盟		
					大B细胞淋巴瘤	2021年3月22日		
2022年6月24日	美国							
BCMA	百时美施贵宝 /蓝鸟生物	Abecma	43.8万美元	多发性骨髓瘤	2021年3月26日	美国	164	388
					2021年8月19日	欧盟		
					2022年1月20日	日本		
	杨森/传奇生物	Carvykti	46.5万美元	多发性骨髓瘤	2022年2月28日	美国	—	134
					2022年5月26日	欧盟		
					2022年9月26日	日本		

## 2.5 国内外CAR-T上市药物概况

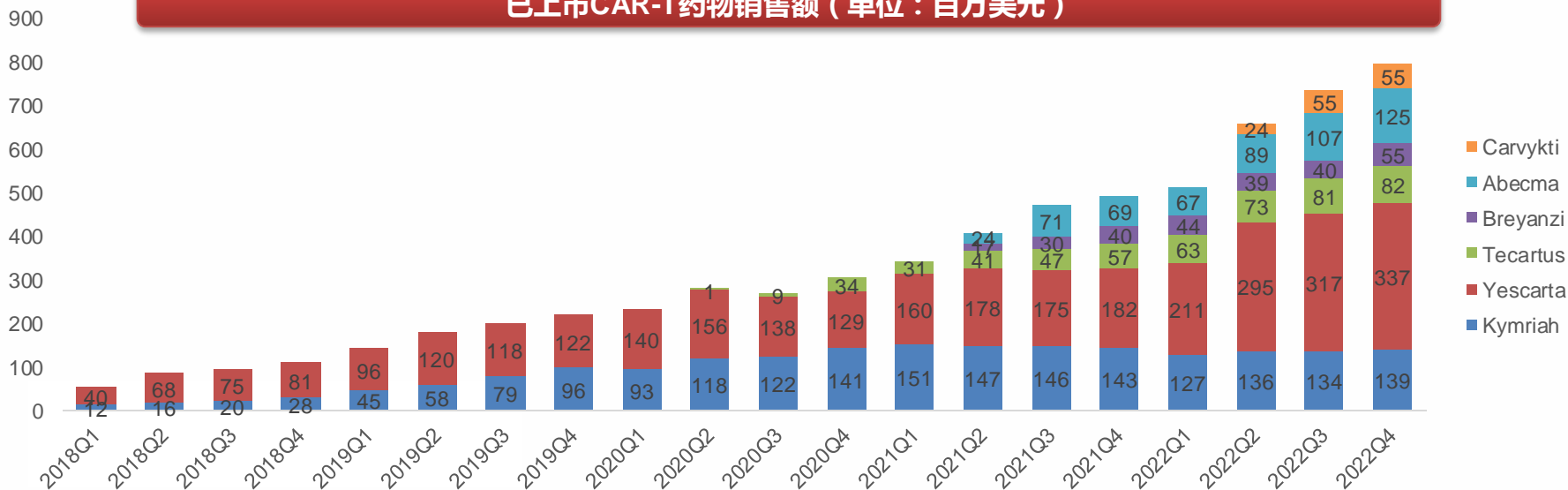
国内目前共批准2款CAR-T药物上市，分别为复星凯特的阿基仑赛注射液和药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液。

国内批准上市CAR-T产品（截至2023年5月）

靶点	企业	药品名称	价格/针	获批时间	获批适应症	2021年销售额
CD19	复星凯特	阿基仑赛注射液	120万元	2021年6月23日	原发纵隔B细胞淋巴瘤	—
				2021年6月23日	弥漫性大B细胞淋巴瘤	
	药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	129万元	2021年9月6日	原发纵隔B细胞淋巴瘤	3079.7万元
				2021年9月6日	弥漫性大B细胞淋巴瘤	
				2022年10月9日	滤泡性淋巴瘤	

自2018年起销售额持续增长，最早上市的Yescarta和Kymriah两款产品销售额屡创新高，Yescarta 2022H1销售收入同比增长49.7%，Kymriah同比下降11.7%。半数以上CAR-T产品自2021年开始商业化，未来销售额有望持续高速增长。

已上市CAR-T药物销售额（单位：百万美元）



## 2.6 CAR-T产品生产环节成本高昂

□ 年最大生产能力下，单人份CAR-T生产成本可达78849美元，生产成本高昂。根据生产过程中的工作步骤和主要活动，可将CAR-T生产成本划分为固定成本和可变成本。主要费用部分包括负责人和技术人员工资、设备、无尘室和生产材料的支出。其中，生产材料包括慢病毒、介质、细胞因子、缓冲液和塑料制品等。对于一个只有一台机器用于封闭和自动化生产的无尘室，每年固定成本总计约为584131美元；每个产品的可变成本约为46397美元。由于产品的个性化特质，一个封闭性的制造系统一次只能处理一种产品，其最大生产能力为每年18种产品，每种产品的总成本约为78489美元。

### 年度固定成本

种类	成本（美元）	占比
无尘室（B级）	93333	16.0%
设备	39309	6.7%
消耗品（每年固定）	667	0.1%
负责人工资	261853	44.8%
有经验的技术人员工资	172533	29.5%
培训费（年度）	5333	0.9%
维修与监测	11101	1.9%
合计	584131	100.0%

### 单个产品可变成本

种类	成本（美元）	占比
生产材料（可变）	43067	92.8%
外部监测和无菌控制	471	1.0%
白细胞提取术	2860	6.2%
合计	46397	100.0%

### 最大生产能力下单人份CAR-T的生产总成本

单人份产品总成本（美元）	单人份产品固定成本（美元）	固定成本占比	单人份产品可变成本（美元）	可变成本占比
78849	32452	41.2%	46397	58.8%

# 目 录

---

1

**CAR-T细胞免疫优势显著，肿瘤适应症前景广阔**

2

**从行业到产品：CAR-T市场及产品发展概况**

3

**研发趋势：从血液瘤到实体瘤，从单靶点到多靶点**

3.1 CAR-T全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域

3.2 血液瘤靶点：靶点相对集中，产品步入商业化

3.3 实体瘤靶点：总体较为分散，研究相对滞后

3.4 研发趋势：从单靶点CAR-T迈向多靶点时代

4

**商业化趋势：支付体系建设助力CAR-T产品商业化**

5

**相关标的**

## 3.1 CAR-T全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域

□ **CAR-T疗法适应症类型丰富，集中在肿瘤领域**：截至2023Q1，全球CAR-T疗法1332个在研项目中1290个为肿瘤领域。其他适应症类型丰富，包括自身免疫性疾病、重症肌无力、免疫性血小板减少症、HIV-1感染、淀粉样变性、血管炎、衰老、CMV感染、膜性肾病、造血干细胞移植和A型血友病，但尚无获批上市项目，且多处于临床前阶段。

CAR-T在研项目适应症临床阶段分布

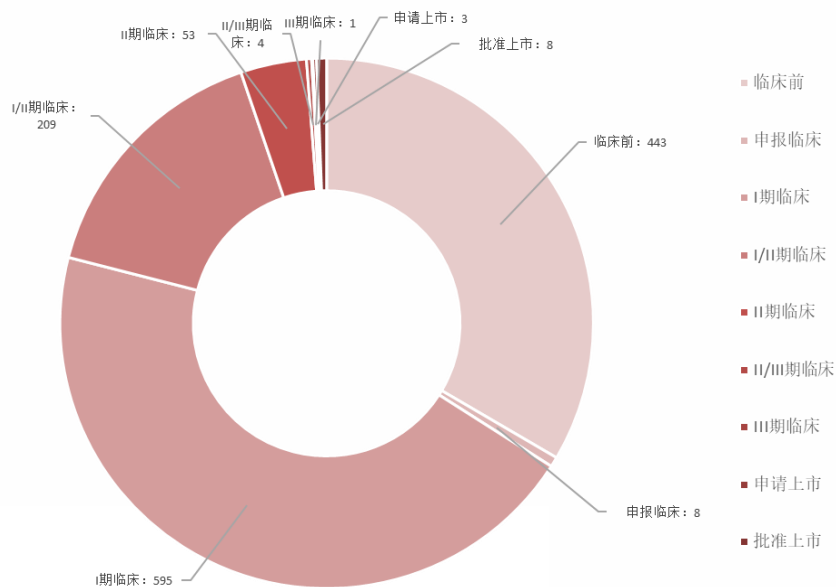
适应症	临床前	申报临床	I期临床	I/II期临床	II期临床	II/III期临床	III期临床	申请上市	批准上市
肿瘤	418	7	589	208	52	4	1	3	8
自身免疫性疾病	8	1	5	3	1	0	0	1	0
重症肌无力	0	0	1	0	1	0	0	0	0
免疫性血小板减少症	0	0	0	0	1	0	0	0	0
HIV-1感染	4	0	7	1	0	0	0	0	0
淀粉样变性	0	0	1	1	0	0	0	0	0
血管炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0
衰老	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CMV感染	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膜性肾病	1	0	0	0	0	0	0	0	0
造血干细胞移植	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A型血友病	1	0	0	0	0	0	0	0	0



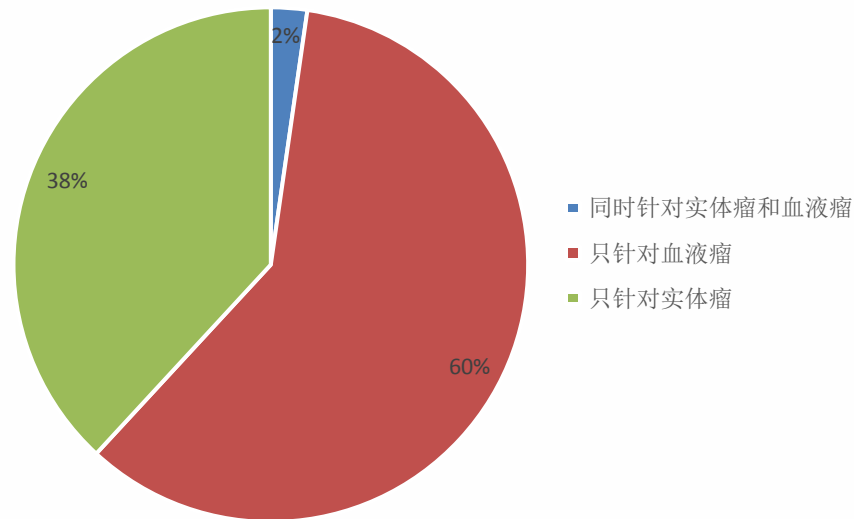
### 3.1 CAR-T全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域

- 截至2023Q1，CAR-T在研项目累计1332个。有435例处于临床前阶段，8例正在申报临床。877例正处于临床阶段，其中，604例处于I期临床，213例处于I/II期临床，55例处于II期临床，4例处于II/III期临床，1例处于III期临床。另有4例正在申请上市，8例已经成功上市，上市项目均针对血液瘤。
- 全球处于临床阶段的CAR-T细胞治疗项目集中在抗肿瘤领域，项目数量共854个，占比97%，其他非肿瘤治疗领域项目23个，主要为自身免疫性疾病治疗。在抗肿瘤项目中，血液瘤仍然是CAR-T项目最集中的治疗领域，只针对血液瘤开发的CAR-T项目549个，占比64%；只针对实体瘤开发的CAR-T项目295个，占比33%；同时针对血液瘤和实体瘤的项目有15个，占比仅为2%。

CAR-T在研项目所处阶段



CAR-T临床阶段实体瘤和血液瘤研究分布

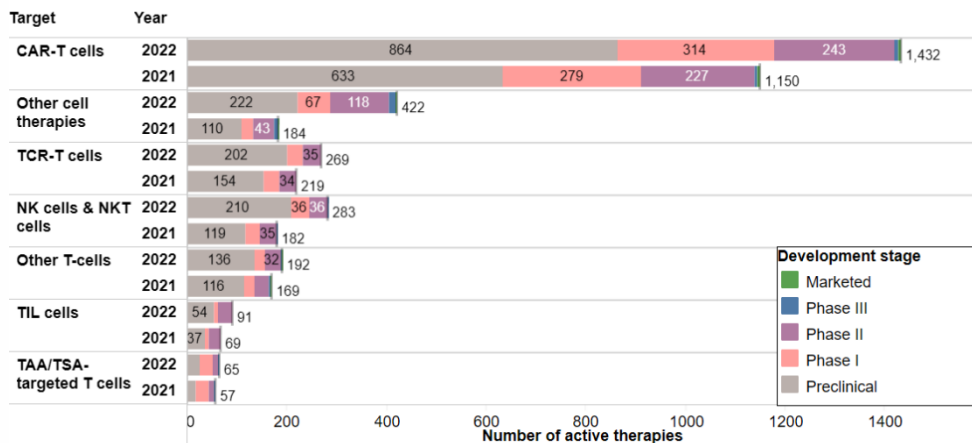


## 3.1 CAR-T全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域

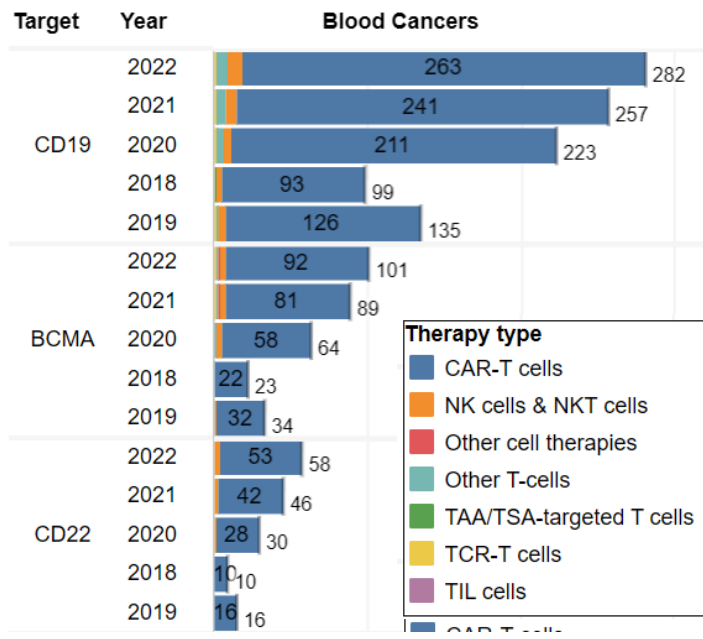
- CAR-T细胞疗法全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域。**据Cancer Research Institute数据，截至2022年6月，全球已有2756条在研细胞治疗管线，较2021年的2031条管线增长39.8%。不同类型细胞治疗中CAR-T占据主导地位，2022年较2021年新增282条新管线，同比增长24.5%。细胞疗法主要集中于血液瘤治疗，实体瘤进展缓慢，主要源于血液瘤处于均质环境，而实体瘤外部有癌症相关成纤维细胞产生的致密细胞外基质，能够捕获并组织CAR-T细胞穿透肿瘤，阻碍CAR-T细胞浸润，减弱杀伤活力。CD19、BCMA、CD22等都为血液瘤治疗热门靶点，其中CAR-T细胞疗法占比甚高，以CD19靶点为例，2022年CD19靶点共282条在研管线中，CAR-T疗法共263条管线，占比高达93.3%。

### 2021-2022年肿瘤细胞疗法研发管线变化

2,756 Active Cell Therapies in Development in 2022 Compared to 2,031 in 2021



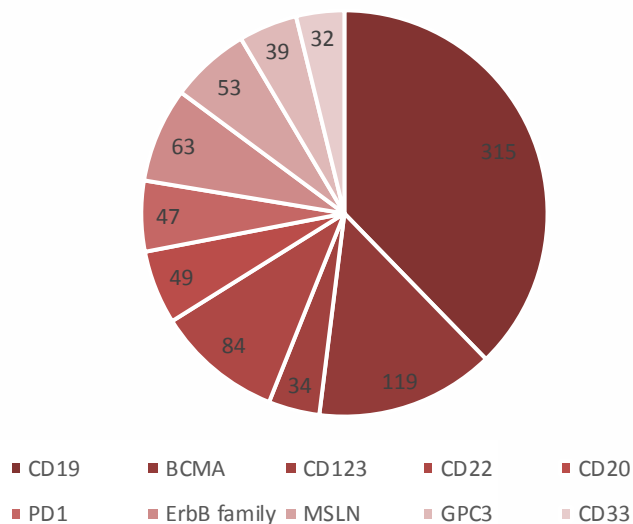
### 2019-2022年血液瘤细胞疗法研发靶点变化



### 3.1 CAR-T全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域

- 靶点是肿瘤细胞能否被CAR-T细胞成功识别的关键，即“肿瘤抗原”。CAR-T疗法是靶点依赖型的治疗手段，需要去选择一个高效、特异性极强的肿瘤标志物作为靶点。理想的靶点既要保证CAR-T细胞特异性杀伤肿瘤细胞，又要保证其不伤害或极少伤害到正常细胞。所有靶点可以分为两大类：血液瘤靶点和实体瘤靶点。
- 血液瘤领域CAR-T项目靶点较为集中，CD19是CAR-T疗法中最成功的靶点，其次为BCMA。目前已批准上市的CAR-T项目中，有6个针对CD19靶点，2个针对BCMA靶点。而其他血液瘤靶点尚无申请上市或已批准上市项目。
- 实体瘤领域CAR-T项目靶点较为分散，实体瘤类型繁多、致病机制多样，靶标选择难度大，缺乏独特的肿瘤相关抗原作为靶点，这也是目前实体瘤CAR-T疗法难以突破的原因之一。目前实体瘤靶点研究项目多处在I期临床，其中ErbB family、MSLN、GPC3、CLDN18.2等是热门靶点。

CAR-T在研项目部分热门靶点



CAR-T热门靶点及其对应适应症

靶点	靶向疾病名称
CD19	急性B淋巴细胞白血病、慢性B淋巴细胞白血病、B细胞非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤
BCMA	多发性骨髓瘤
CD123	急性髓细胞性白血病
CD22	急性B淋巴细胞白血病、B细胞非霍奇金淋巴瘤
CD20	慢性B淋巴细胞白血病、B细胞非霍奇金淋巴瘤
CLDN18.2	胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌等多种肿瘤
EGFR	胶质母细胞瘤、肺癌、肝癌、胃癌等
HER2	乳腺癌、膀胱癌、卵巢癌等
MSLN	MSLN阳性的实体瘤
GPC3	晚期肝细胞癌
CD33	髓细胞性白血病

## 3.2 血液瘤靶点：靶点相对集中，产品步入商业化

□ **CAR-T血液瘤部分靶点较集中**，主要以CD19、BCMA为主，靶向CD19的CAR-T项目主要集中在白血病和淋巴瘤领域，靶向BCMA的CAR-T项目则主要集中在多发性骨髓瘤。其他新兴靶点也正在持续升温。

目前已批准上市的产品靶点集中在CD19。

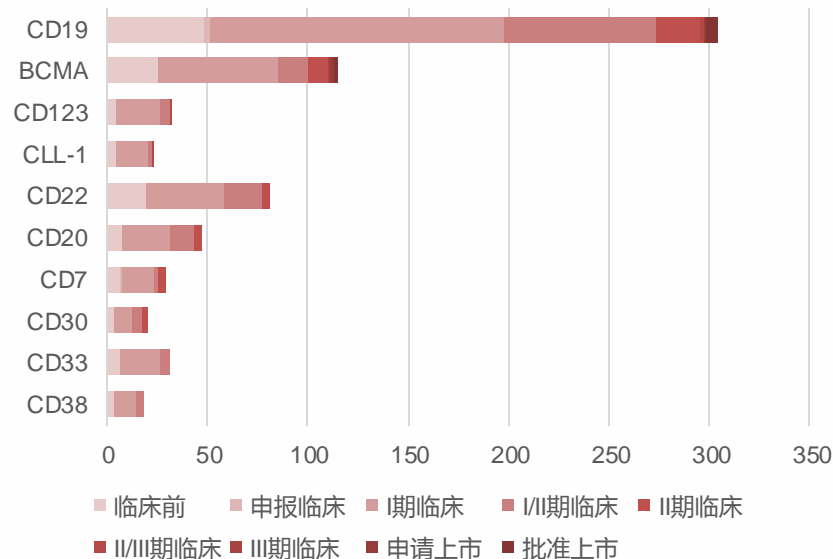
□ **血液瘤主要有以下热门靶点：**

- **CD19**：48个临床前项目，3个申报临床，147个处于临床I期，75个处于I/II期临床，22个处于II期临床，2个处于II/III期临床，1个申请上市，6个已批准上市。
- **BCMA**：26个临床前项目，59个处于临床I期，15个处于I/II期临床，10个处于II期临床，10个处于III期临床，2申请上市，2个已批准上市。
- **CD22**：20个临床前项目，38个处于临床I期，19个处于I/II期临床，4个处于II期临床。
- **CD20**：8个临床前项目，24个处于临床I期，11个处于I/II期临床，4个处于II期临床。

CAR-T 血液瘤对应靶点

适应症	靶点
B细胞白血病	CD19, CD20, CD22, CD38, CD123, TSLPR, NEP
B细胞淋巴瘤	CD19, CD20, CD22, PD1, CD7
多发性骨髓瘤	CD19, BCMA, CD138, GPRC5D, CD56, CS1, CXCR4, NKG2D
非霍奇金淋巴瘤	CD19, CD20, CD22, CD30, CCR4, CD79b
霍奇金淋巴瘤	CD30, CCR4
T细胞淋巴瘤	CD30, CD7, CD5,
T细胞急性淋巴细胞白血病	CD7, CD5
套细胞淋巴瘤	CD19, CD20, EBV, ROR1
弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD19, CD20, CD22, CD79a, PD1
急性淋巴细胞白血病	CD19, CD22, BCMA, CD38, CD7
慢性淋巴细胞白血病	CD19, CD20, CD22

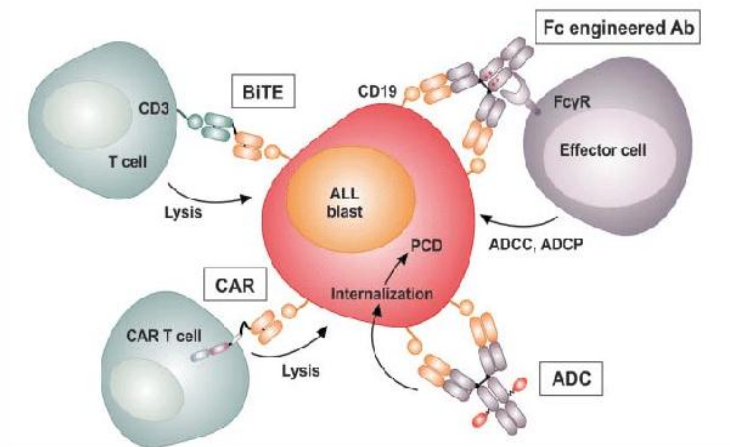
CAR-T 血液瘤热门靶点研发阶段分布



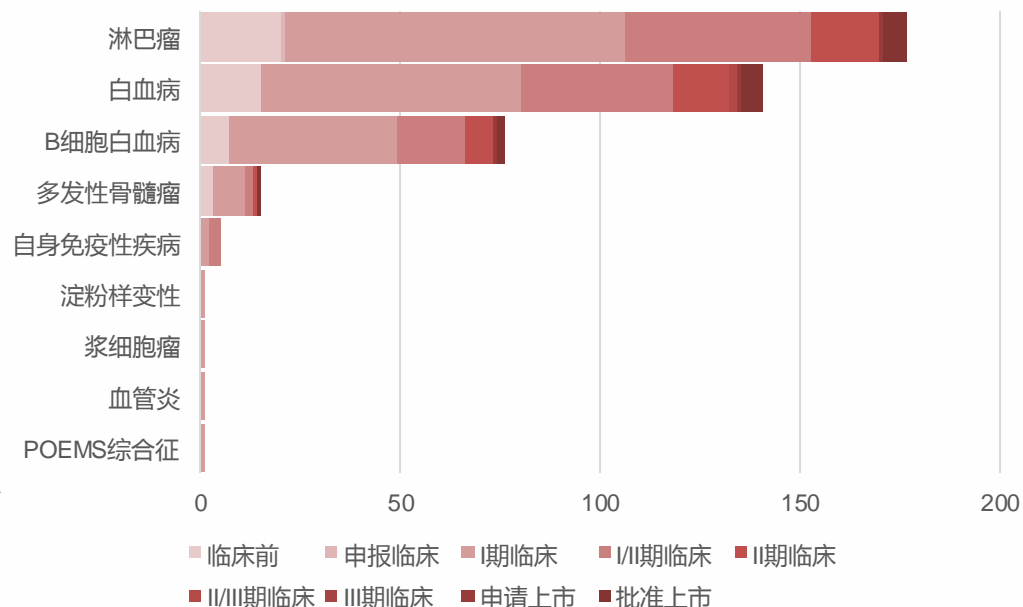
## 3.2 血液瘤靶点：CD19

- ❑ **靶点介绍**：CD19是B细胞最可靠的表面生物标志物之一，在大多数B细胞肿瘤中高度保守，可在大多数急性淋巴细胞白血病，慢性淋巴细胞白血病和B细胞淋巴瘤中表达。成熟B细胞中的CD19表达比未成熟B细胞高3倍，而在造血干细胞、浆细胞、T细胞及其他组织中则没有表达。
- ❑ **作用机制**：由于抗体免疫杀伤作用的发挥需要依赖于其他免疫细胞，抗体结合肿瘤表面高表达分子从而激活其他免疫细胞发挥杀伤作用的机制使CD19分子成为免疫治疗的一个重要靶点。CD19抗体对于肿瘤细胞的杀伤作用主要是通过抗体特异性识别CD19分子，抗原递呈将T细胞等能杀伤肿瘤细胞的免疫细胞带到B细胞上从而对正常的和癌变的B淋巴细胞进行无差别杀伤。
- ❑ **适应症**：非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤等。

### CD19 CAR-T靶向策略



### CD19 适应症临床项目阶段分布



## 3.2 血液瘤靶点：CD19

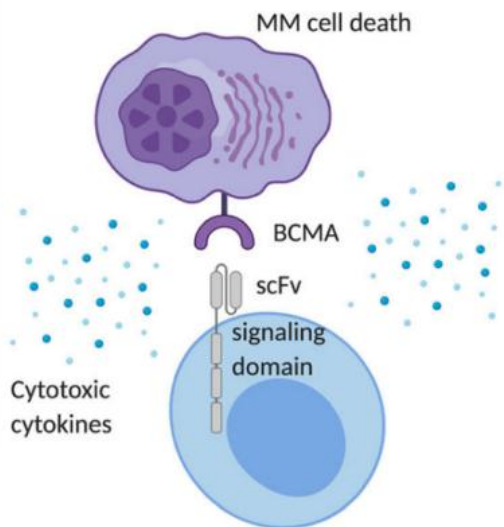
### CD19 CAR-T项目临床进展

研发单位	试验药品	适应症	试验方案	疗法类型	试验阶段	入组人数	ORR	CR/CRi	mPFS
诺华	Kymriah	急性淋巴细胞白血病	B2001X	接受过ASCT后2次以上复发	III期	73		85%	
		滤泡性淋巴瘤	ELARA	接受过1L+治疗, 中位数2L	II期	97	86%	66%	无进展生存率76% ( 6m )
		弥漫性大B细胞淋巴瘤	JULIET		II期	93	52%	40%	NR
	Kymriah ; 伊布替尼	套细胞淋巴瘤	TARMAC	中位数2L	II期	21	90%	85%	无进展生存率75% ( 12m )
Juno ; BMS	Breyanzi	大B细胞淋巴瘤	TRANSFORM		III期	184			
			PILOT	接受过1L治疗	II期	61	80%		
			OUTREACH	接受过2L+治疗, 且患者 ECOG PS ≤ 1	II期	79	80%	54%	mPFS=9m
复星凯特 ; 凯特	阿基仑赛	大B细胞淋巴瘤	ZUMA-7	接受过1L+治疗	III期	359			
			ZUMA-12	接受过2L+治疗, 中位数3L	II期	40	89%	78%	无进展生存率74.6% ( 12m )
			ZUMA-14	接受过2L+治疗	II期	27	88%	65%	无进展生存率56% ( 12m )
	Tecartus	滤泡性淋巴瘤	ZUMA-5	接受过2L+治疗, 中位数3L	II期	124	94%		无进展生存率74% ( 12m )
		套细胞淋巴瘤	ZUMA-2		II期	189	89%	80%	无进展生存率63% ( 6m )
		B细胞急性淋巴细胞白血病	ZUMA-3		II期	71		71%	
合源生物	赫基仑赛	B细胞急性淋巴细胞白血病	HY001201	接受过1L+治疗	II期	53		65.6%	
爱康德	anti-CD19 CAR T cells	多发性骨髓瘤	anti-CD19 CAR T cells (爱康德); anti-BCMA CAR T cells (爱康德)		II期	22	95%	14%	
Miltenyi Biotec	MB-CART19.1	B细胞急性淋巴细胞白血病	MB-CART19.1; anti-CD22-CAR-T cells		II期	225		99%	无进展生存率73.5% ( 12m )
隆耀生物	mixed CD19/CD20 CAR-T transfer	弥漫性大B细胞淋巴瘤	LYCT-1701		II期	21	81%	52.4%	mPFS=5m
药明巨诺	瑞基奥仑赛	套细胞淋巴瘤	JWCAR029-005	接受过2L+治疗	II期	35	72.7%	54.5%	
	瑞基奥仑赛	大B细胞淋巴瘤	RELIANCE	接受过2L+治疗	II期	59	77.6%	53.5%	无进展生存率38.3% ( 24m ) ; mPFS=7m

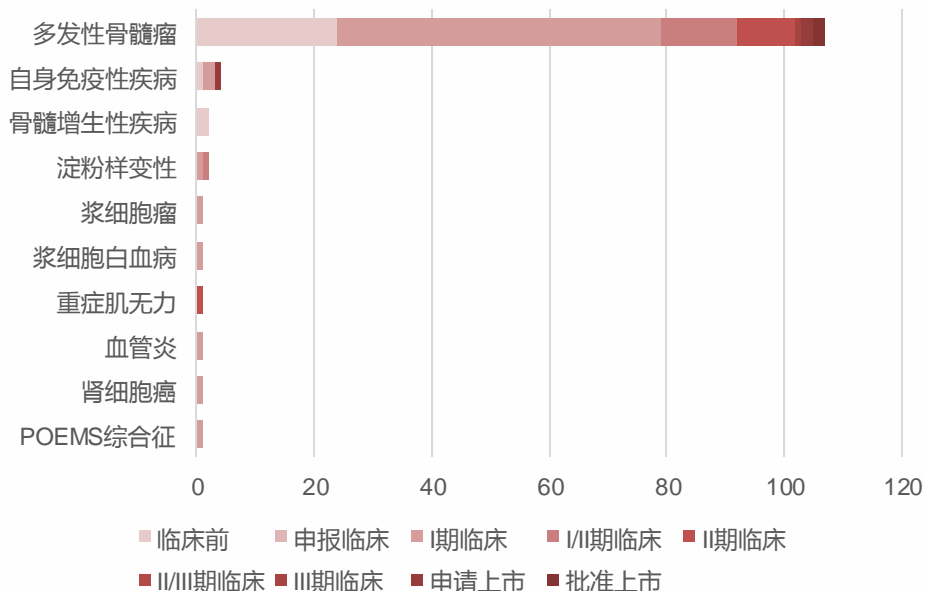
## 3.2 血液瘤靶点：BCMA

- ❑ **靶点介绍**：BCMA是TNF受体超家族17的成员，最初发现于正常B淋巴细胞和恶性浆细胞的表面。迄今为止已鉴定出两种BCMA配体增殖诱导配体 (APRIL) 和B细胞激活因子 (BAFF)，它们调节浆细胞中B细胞的成熟和分化。
- ❑ **作用机制**：BCMA在MM细胞中过度表达并与骨髓微环境中的破骨细胞相互作用，导致它们产生PD-L1，作为回报，破骨细胞能够产生APRIL。BCMA不仅是诊断MM的生物标志物，而且还可用于监测疾病进展和治疗反应，即使在非分泌性MM患者中，也可监测治疗效果。先前对非分泌型MM患者的分析表明，目前监测这些患者的唯一可靠方法是骨髓浆细胞浸润和PET-CT扫描，这两者均与sBCMA水平的改变有关。因此，与传统的血清M蛋白相比，sBCMA可以更快速地评估疾病状态或不同治疗方案的疗效，可能实现更快地改变未掩盖的耐药性的治疗决策。
- ❑ **适应症**：多发性骨髓瘤，自免性疾病，重症肌无力等。

### BCMA CAR-T的作用机制



### BCMA 适应症临床项目阶段分布



## 3.2 血液瘤靶点：BCMA

### BCMA CAR-T项目临床进展

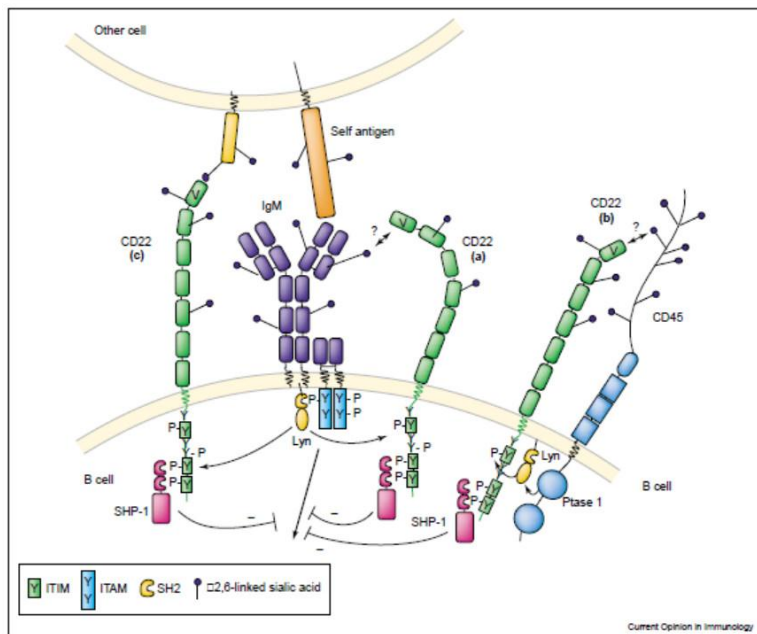
研发单位	试验药品	适应症	试验方案	疗法类型	试验阶段	入组人数	ORR	CR/sCR	mPFS
2seventy bio, Celgene, bluebird bio	Abecma	多发性骨髓瘤	KarMMa-3	接受过2-4L治疗	III期	381			
			KarMMa-2	Cohort 2a：接受过1L+治疗	II期	39	83.8%	45.9%	无进展生存率47.9% ( 12m )
			KarMMa-2	Cohort 2c：接受过3L+治疗	II期	32	87.1%	74.2%	无进展生存率83.1% ( 24m )
			KarMMa		II期	128	73.4%	33%	mPFS=8.6m
科济药业, inno.N,	泽沃基奥仑赛	多发性骨髓瘤	LUMMICAR-1	接受过3L+治疗, 中位数4L	II期	102	92.8%	42.2%	无进展生存率90.2% ( 6m )
			LUMMICAR-2		II期	27	96.3%		
爱康德	anti-BCMA CAR T cells	多发性骨髓瘤	anti-CD19 CAR T cells (爱康德); anti-BCMA CAR T cells (爱康德)		II期	22	95%	14%	
传奇生物,J&J	西达基奥仑赛	多发性骨髓瘤	CARTIFAN-1	接受过3L+治疗, 中位数4L	II期	48	85.4%	sCR=79.2%	24m PFS=54.6% ( mPFS : NR )
			CARTITUDE-1	接受过3L+治疗, 中位数6L ( 中位随访时间33.4m )	Ib/II期	97	97.0%	sCR=67%	36m PFS=47.5% ( mPFS: 34.9m )
			CARTITUDE-2	Cohort A：接受过1-3L治疗, 中位数2L	II期	20	95.0%	90.0%	无进展生存率70% ( 15m )
				Cohort B：接受过1L治疗, 接受/未接受自体干细胞移植(ASCT)		19	100.0%	90.0%	无进展生存率90% ( 12m )
			CARTITUDE-4	接受过1-3L治疗, 中位数2L ( 中位随访时间16m )	III期	176	99% ( 175/176 )	86% ( 152/176 )	尚未成熟(但>23m, 疾病进展或死亡风险降低74% ( HR=0.26 )
			CARTITUDE-5		III期	650			
			CARTITUDE-6		III期	750			
Projecte ARI	ARI0002h	多发性骨髓瘤	CARTBCMA-HCB-01		I/II期	35	96%		
普瑞金	BCMA CAR-T	多发性骨髓瘤	BCMA CAR-T (普瑞金)		I/II期	34	88.2%	56%	mPFS=13.9m
Cartesian Therapeutics	Descartes-08	重症肌无力	MG-001		II期	30			
亘喜生物	GC012F	多发性骨髓瘤	GC012F	中位数5L	I期	19	94.7%	89%	
朱诺医疗, 优瑞科生物	orvacabtagene autoleucl	多发性骨髓瘤	EVOLVE	中位数6L	I/II期	51	91%	39%	
信达生物, 驯鹿医疗	伊基仑赛	多发性骨髓瘤	FUMANBA-1	接受过3L+治疗, 且疗法中至少含有蛋白酶抑制剂和免疫调节剂, 中位数4L	I/II期	103	95%	74%	NR



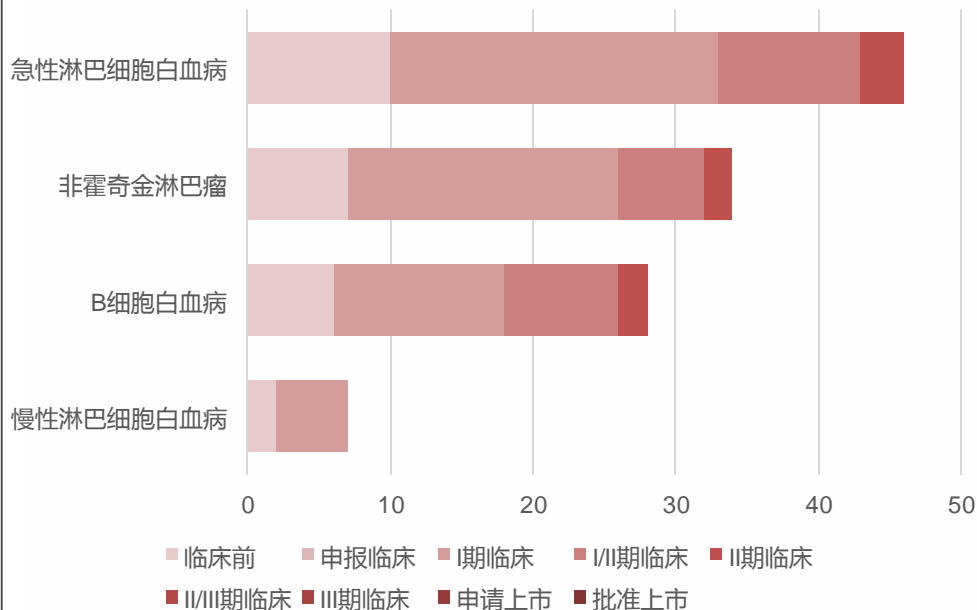
## 3.2 血液瘤靶点：CD22

- 靶点介绍：**CD22是唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素（Siglecs）家族的一个成员，同时也是B细胞表面抑制性辅助受体之一，它与B细胞的发展、分化和功能密切相关。CD22限制性地表达于成熟B细胞和大多数恶性B淋巴瘤细胞表面，使其成为了自身免疫疾病和B细胞恶性肿瘤治疗的热门靶点之一。
- 作用机制：**CD22对BCR复合物识别抗原产生的信号起抑制作用，作用机制为当BCR识别并特异性地结合抗原后，导致BCR上的表面膜IgM发生交联，激活胞质内与BCR相关的酪氨酸激酶Lyn，活化的Lyn使CD22胞内区ITIM中的酪氨酸磷酸化，磷酸化的酪氨酸能募集含SH2域的酪氨酸磷酸酶1（SHP-1）和含SH2域的肌醇5-磷酸酶（SHIP）。这些磷酸酶使经BCR诱导的各种磷酸化的信号转导分子去磷酸化，从而阻断细胞内活化信号的转导，抑制B细胞的激活，进而抑制自身免疫性疾病的发生。
- 适应症：**非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤等。

CD22 CAR-T的作用机制



CD22 适应症临床项目阶段分布



## 3.2 血液瘤靶点：CD22

- CD22靶点临床在研项目多处于I期或I/II期临床阶段。目前在研的以CD22为靶点的CAR-T疗法包括Miltenyi Biotec公司的anti-CD22-CAR-T cells、Autolus Therapeutics公司的AUTO3以及Juno Therapeutics公司的JCAR018等。最高试验阶段为II期临床，临床研究进展较靶点CD19及BCMA相对落后，且临床结果数据不够完善；在研项目适应症则主要集中于B细胞急性淋巴细胞白血病。

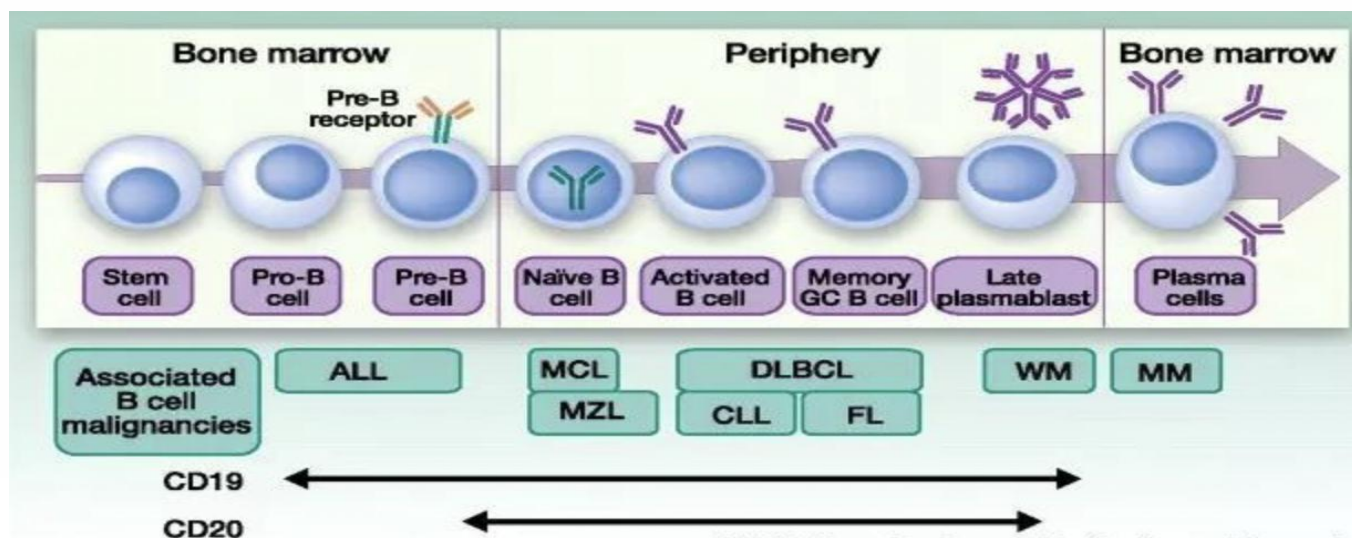
CD22 CAR-T在研项目临床进展

研发单位	试验药品	适应症	试验方案	疗法类型	试验阶段	入组人数	ORR	CR/CRi	mPFS
Miltenyi Biotec	anti-CD22-CAR-T cells	B细胞急性淋巴细胞白血病	*MB-CART19.1; anti-CD22-CAR-T cells		II期	225	100%	99%	无进展生存率73.5% (12m)
Autolus Therapeutics	AUTO3	急性淋巴细胞白血病	AMELIA		I/II期	15		86%	无进展生存率32% (12m)
		弥漫性大B细胞淋巴瘤	ALEXANDER	接受过2L+治疗，中位数3L	I/II期	30	68%	54%	
苏州大学附属第一医院	CD22/CD19 CAR T	B细胞急性淋巴细胞白血病	SZCART02	接受过1L治疗	I/II期	12		100%	
Juno Therapeutics	JCAR018	急性淋巴细胞白血病	JCAR018		I期	21		73%	
波睿达	CD22 CAR-T	B细胞淋巴瘤	CD19 CAR-T (波睿达); CD22 CAR-T (波睿达)		I期	36	72%		
Seattle Children's Hospital	SCRI-CAR19x22	急性淋巴细胞白血病	PLAT-05		I期	28		84.6%	
亘喜生物	GC022F	B细胞急性淋巴细胞白血病	*GC022F	接受过1L+治疗	I期	10		90%	mPFS=24m
Cellectis	UCART22	急性淋巴细胞白血病	BALLI-01	接受过2-4L治疗，中位数3L	I期	6		40%	

## 3.2 血液瘤靶点：CD20

- ❑ **靶点介绍**：CD20是一种B淋巴细胞限制性分化抗原，是一种疏水性4次跨膜蛋白，分子量大约为35kD。该蛋白功能为调节B细胞活化和增殖、作为钙离子通道发挥作用。在人体B细胞的发育分化周期中，从前B细胞到成熟B细胞阶段CD20的抗原表面丰度逐渐增加。
- ❑ **作用机制**：CD20主要表达于前B细胞、成熟B细胞及多数恶性B淋巴细胞表面，如B细胞淋巴瘤、毛细胞白血病、B细胞慢性白血病和黑色素瘤肿瘤干细胞，而在造血干细胞、浆细胞和其他正常组织表面不表达。抗CD20抗体与CD20分子结合以后，无显著的内吞及脱落现象，可长时间存在于细胞膜表面。CD20在正常生理组织和肿瘤组织的表达特征使CD20可以作为一个很好的B细胞疾病相关的靶点。
- ❑ **适应症**：非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、视神经脊髓炎、黑色素瘤等。
- ❑ CD20阳性在**B淋巴瘤**中的表达比例达到90%，在**NHL**中阳性比例达到95%。

CD20在B淋巴细胞发育过程中的表达



## 3.2 血液瘤靶点：CD20

- **CD20靶点在研项目较少，且多处于I期或I/II期临床阶段。**与CD22靶点相同，其最高临床试验阶段为II期，在研项目少，临床研究进展相对落后，但临床效果数据相对CD22靶点却更加完善。CD20靶点在研项目适应症囊括范围较广，主要包括非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤及慢性淋巴细胞白血病。此外，CD20靶点与CD19靶点联用临床项目数量较多，最高已进入II期临床。

CD20 CAR-T在研项目临床进展

研发单位	试验药品	适应症	试验方案	疗法类型	试验阶段	入组人数	ORR	CR	mPFS
隆耀生物	mixed CD19/CD20 CAR-T transfer	弥漫性大B细胞淋巴瘤	LYCT-1701		II期	21	81%	52.4%	
		继发性中枢神经系统淋巴瘤	mixed CD19/CD20 CAR-T transfer		I/II期	15	73.3%	60%	mPFS=4m
解放军总医院	tanCART19/20	非霍奇金淋巴瘤	*tanCART19/20		I/II期	99	78%	70%	mPFS=27.6m
野马生物	MB-106	弥漫性大B细胞淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病; 滤泡性淋巴瘤	MB106-CD20-001		I/II期	26	96%	75%	
		华氏巨球蛋白血症; 弥漫性大B细胞淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病; 滤泡性淋巴瘤	*MB-106		I/II期	25	96%	72%	
Medical College of Wisconsin	CAR-20/19-T	套细胞淋巴瘤	*CAR-20/19-T	接受过3-8L治疗, 中位数4L	I/II期	10	100%	60%	无进展生存率90% (12m)
西比曼生物科技	C-CAR039	非霍奇金淋巴瘤	*C-CAR039		I期	16	92.6%	85.2%	
	C-CAR066	复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者	*C-CAR066	中位数5L, 接受过CD19 CAR-T治疗且治疗失败	I期	7	100%	71.4%	

### 3.3 实体瘤靶点：总体较为分散，研究相对滞后

□ 总体实体瘤靶点较为分散，临床前项目主要靶点为MSLN、HER2和EGFR，临床项目靶点主要是MSLN、GPC3和EGFR，目前尚无申请上市及已批准上市产品，相关研究较血液瘤相对滞后。

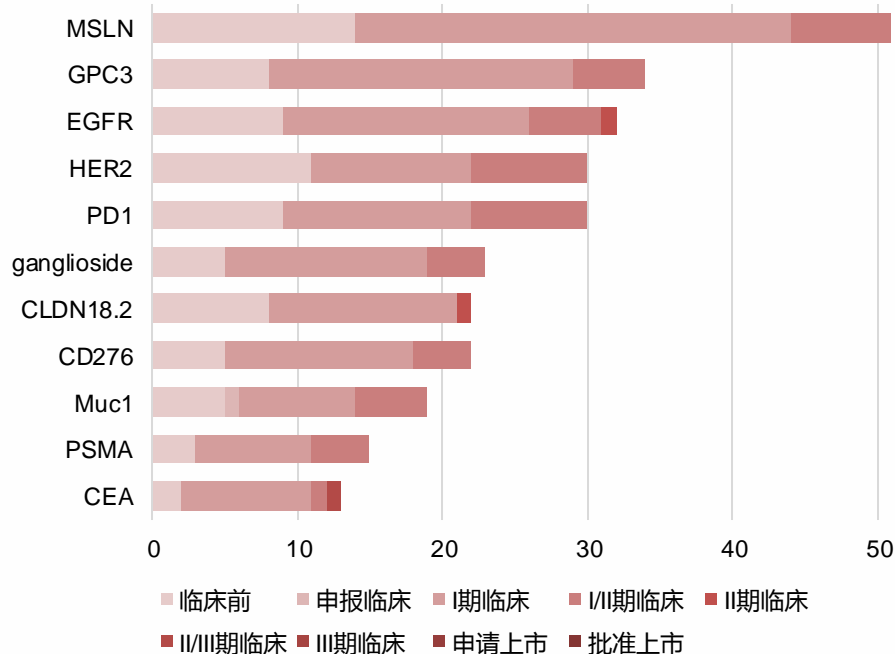
□ 实体瘤主要有以下热门靶点：

- **MSLN**：14个临床前项目，30个处于I期临床，7个处于I/II期临床。
- **GPC3**：8个临床前项目，21个处于I期临床，5个处于I/II期临床。
- **EGFR**：9个临床前项目，17个处于I期临床，5个处于I/II期临床，1个处于II期临床。
- **HER2**：11个临床前项目，11个处于I期临床，8个处于I/II期临床。

CAR-T 实体瘤对应靶点

适应症	靶点
食道癌	CLDN18.2, CEA, Tn-Muc1, HER2
胰腺癌	CLDN18.2, MSLN, CEA, HER2, PSCA, CD276
胃癌	HER2, CLDN18.2, CEA, EpCAM
乳腺癌	HER2, MSLN, CEA, EGFR, PD1
肺癌	EGFR, MSLN, GPC3, CEA, ROR1, CD276, PD1, MUC1
胶质母细胞瘤	HER2, EphA2, CD267, PDL1, EGFRvIII, PSMA
卵巢癌	CLDN18.2, MSLN, CD276, PLAP, CD70, ROR1
黑素瘤	GPC3, CD20, ALPP, gp100
宫颈癌	MSLN, CD70
肝细胞癌	GPC3, CD276
前列腺癌	PSMA, KLK2
结肠癌	CEA, NKG2D
间皮组织肿瘤	MSLN

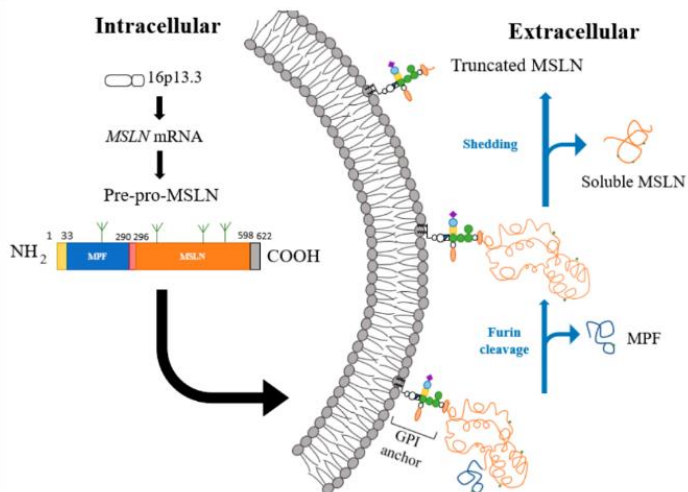
CAR-T 实体瘤热门靶点研发阶段分布



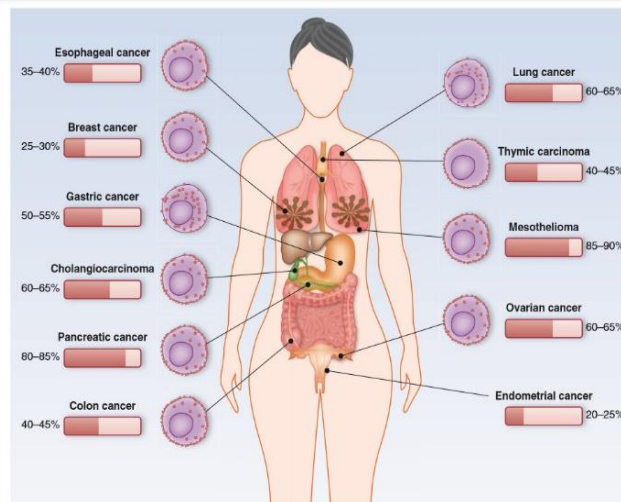
### 3.3 实体瘤靶点：MSLN

- ❑ **靶点介绍**：MSLN是一种糖基磷脂酰肌醇（GPI）连接的细胞表面糖蛋白，其最常见的蛋白亚型是一个由622个氨基酸组成的相对分子质量约71kDa的前体蛋白。
- ❑ **适应症**：MSLN在多种恶性实体瘤中呈现高表达。在大多数癌症中，MSLN通常过表达在癌细胞表面，少量表达在细胞质中。在胃癌和肺癌中，MSLN通常在细胞质和细胞表面均呈现过表达。

#### MSLN结构与功能



#### MSLN在实体瘤中的分布



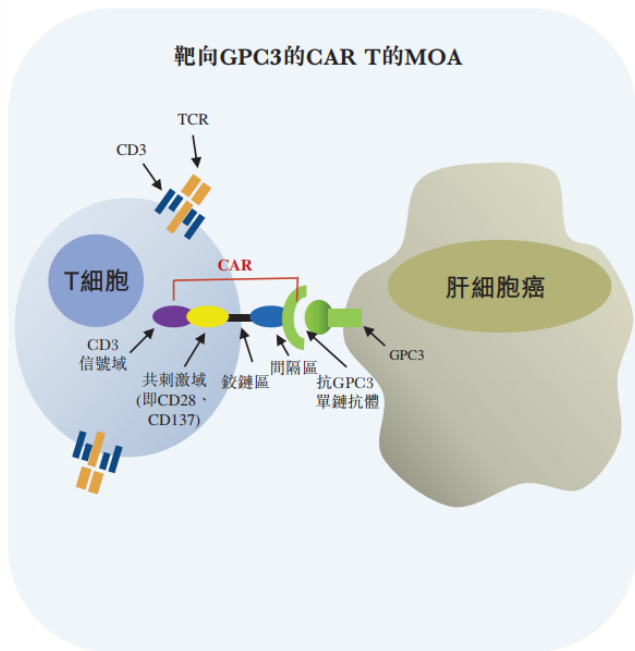
#### MSLN CAR-T在研项目临床进展

研发单位	试验药品	适应症	试验方案	试验阶段	入组人数	最优剂量有效性
宁波肿瘤医院	PD-1 antibody expressing mesoCAR-T cells	胸膜间皮瘤	*PD-1 antibody expressing mesoCAR-T cells	I期	6	ORR: 33.3%
Bellicum Pharmaceuticals, MSKCC	iCasp9M28z T cell; 帕博利珠单抗	胸膜间皮瘤	*iCasp9M28z T cell; 帕博利珠单抗	I期	27	ORR: 8.7%
巨喜生物	GC008t	实体瘤	*GC008t	I期	9	PR: 28.6%

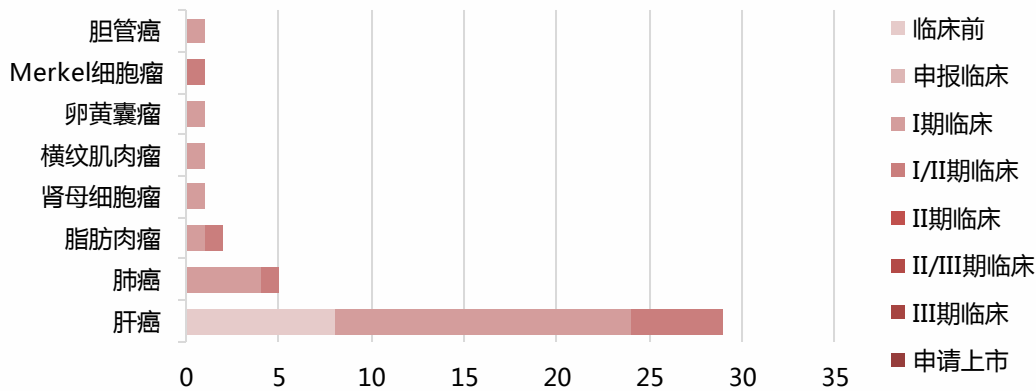
### 3.3 实体瘤靶点：GPC3

- 靶点介绍：Glypican 3 ( GPC3 ) 是一种带有2条硫酸乙酰肝素 ( HS ) 链修饰的细胞膜蛋白，在超过70%的肝细胞癌 ( HCC ) 和其他实体瘤如肺鳞状细胞癌中高表达，但在正常组织包括肝脏中没有明显的表达。
- 作用机制：GPC3在肝细胞癌 ( HCC ) 免疫治疗中潜力巨大。GPC3蛋白与Wnt蛋白结合，促进Wnt与卷曲蛋白受体 ( Frizzled ) 的结合形成复合物，稳定了下游β-连环蛋白 ( β-catenin ) 在胞质内聚集，增强信号强度，进一步上调细胞核内相关转录因子，促进C-myc或其他癌基因表达，使其与GPC3启动子结合；也有研究发现当GPC3表达提高后，促进C-myc的表达，两者形成正反馈信号回路，最终导致HCC的发生与发展。
- 适应症：肝癌。

#### GPC3作用机制



#### GPC3靶点不同适应症临床阶段分布



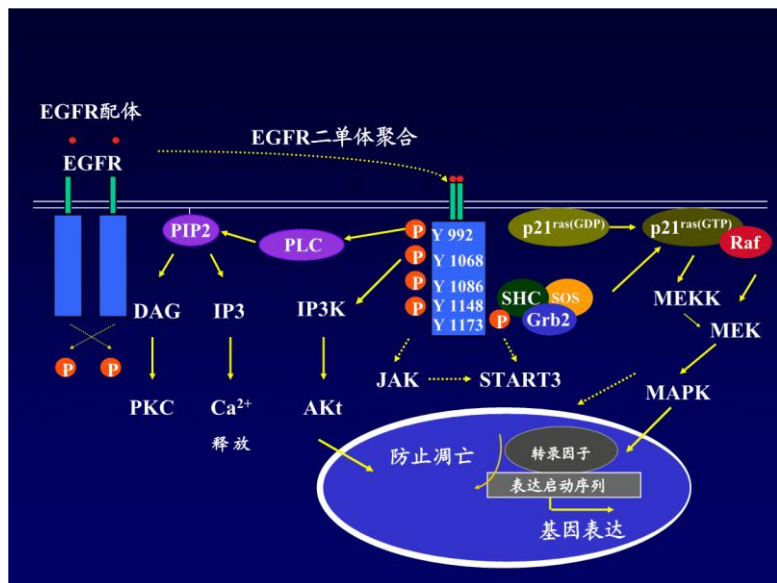
#### GPC3 CAR-T在研项目

研发单位	试验药品	适应症	试验阶段	入组人数	最优剂量有效性
Noile-Immune Biotech, Takeda Pharmaceuticals	TAK-102	实体瘤	I期	4	SD: 50%
科济药业	CT017	肝细胞癌	I期	6	ORR: 16.7%
	CT011	肝细胞癌	I期	13	ORR: 8%
原启生物	靶向GPC3嵌合抗原受体自体T细胞	肝细胞癌	I期	10	PR: 43%

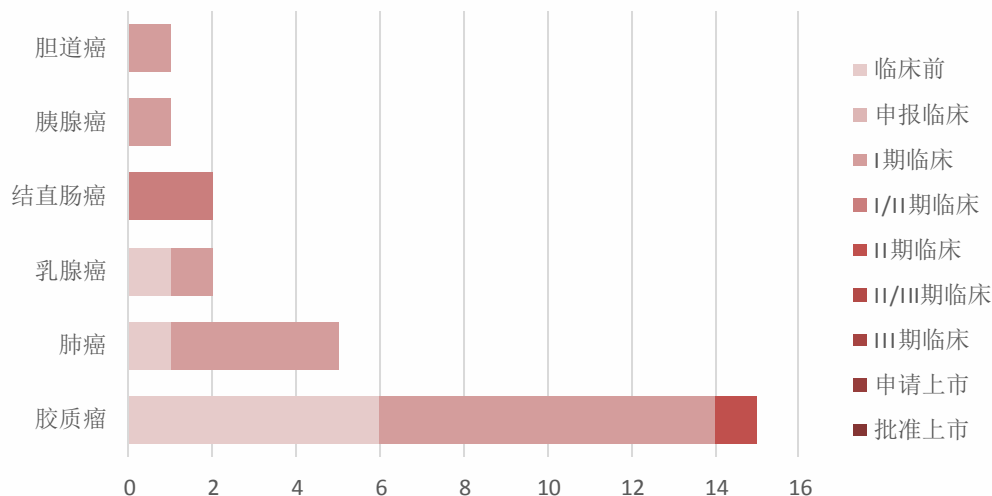
### 3.3 实体瘤靶点：EGFR

- ❑ **靶点介绍**：EGFR是表皮生长因子受体（HER）家族成员之一，其他3个成员分别为HER2/ErbB2、HER3/ErbB3及HER4/ErbB4；HER家族在细胞生理过程中发挥重要的调节作用。EGFR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。
- ❑ **作用机制**：首先，EGF等配体和EGFR受体结合后形成EGFR二聚体。EGFR二聚体激活细胞内酪氨酸激酶，使其磷酸化。酪氨酸激酶的磷酸化引起下游级联反应的发生和丝裂原激活蛋白（MAP）激酶的激活。或者转录信号传导和激活、磷脂酰肌醇激酶-3（PI3K）-Akt和应激活化蛋白激酶（SAPK）信号传导通路将被激活。这些信号通路依次触发基因转录，同时控制细胞增生、分化和生存的通路被激活。
- ❑ **适应症**：非小细胞肺癌，胶质母细胞瘤，结直肠癌，乳腺癌和卵巢肿瘤。

EGFR 作用机制



EGFR 靶点不同适应症临床阶段分布

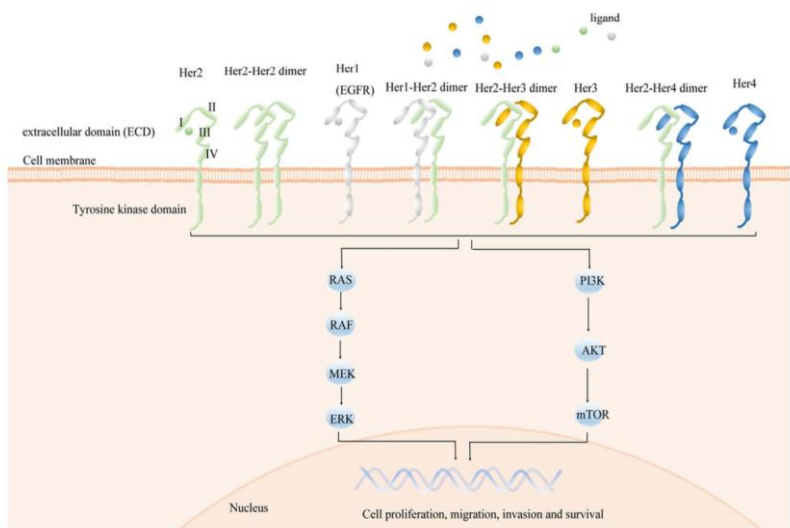




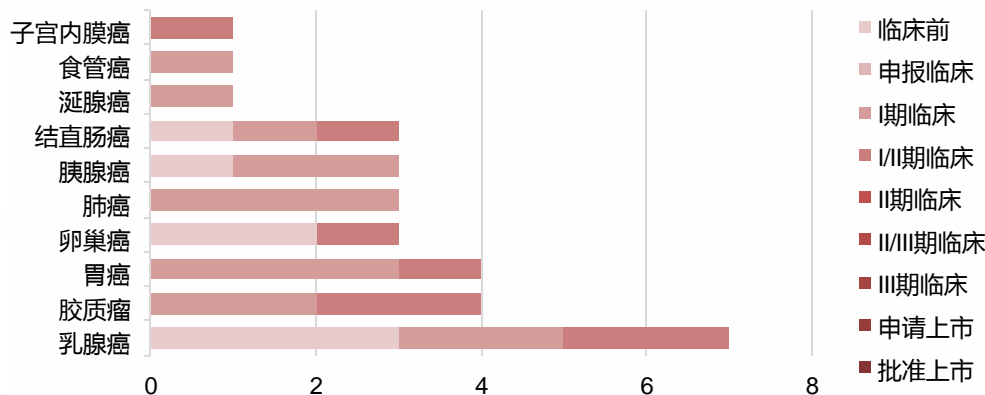
### 3.3 实体瘤靶点：HER2

- 靶点介绍：HER2/ErbB2靶点与EGFR靶点同为HER家族成员。与其他三个成员不同的是，HER2是唯一一个可以与任何其他成员形成二聚体，从而触发调节细胞增殖和存活信号通路的受体。HER2突变被认为是肿瘤发生的潜在驱动因素。
- 作用机制：HER2兼具靶向配体或细胞因子的抗体及靶向表面受体或蛋白的抗体的特点，同时由于其不存在特异配体，因此其抗体主要通过阻断受体二聚活化和介导免疫系统杀伤效应来抑制肿瘤细胞。HER2靶点具有较高的肿瘤特异性且不易发生内吞/脱落，目前上市的药物主要通过结合其胞外的II & IV区起到抑制作用。
- 适应症：乳腺癌，胃癌，食管癌，食管癌，胆管癌，肺癌等。

HER2 作用机制



HER2 靶点不同适应症临床阶段分布

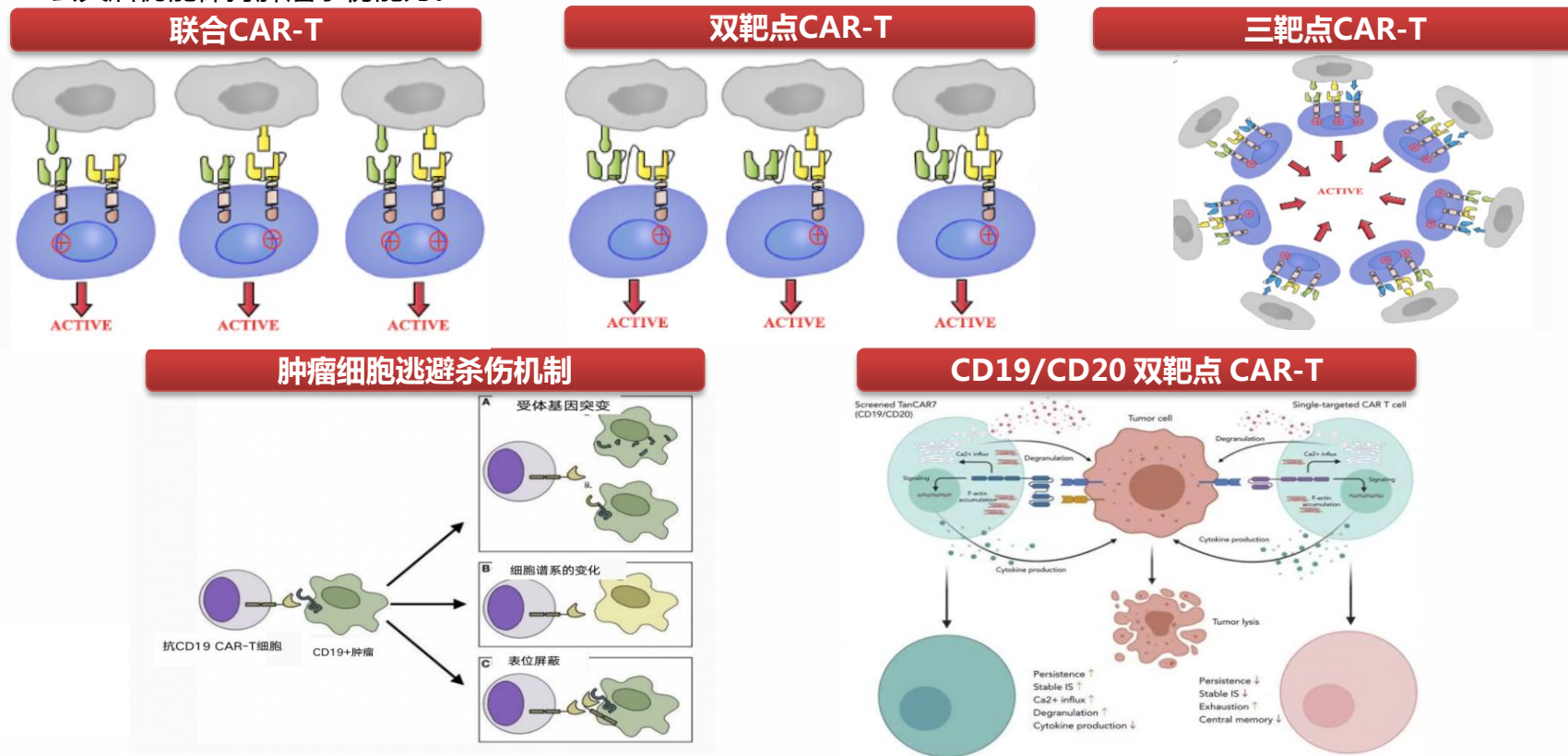


HER2 CAR-T在研项目

研发单位	试验药品	适应症	试验阶段	入组人数	最优剂量有效性
Triumvira Immunologics	autologous TAC01-HER2	实体瘤	I期	9	ORR: 11.1%
Aurora Biopharma	AU105	胶质母细胞瘤	I期	17	PR: 6%
	AU101	肉瘤	I期	19	SD: 24%

## 3.4 研发趋势：从单靶点CAR-T迈向多靶点时代

- 单靶点CAR-T缺点：**抗原逃逸是逃避免疫治疗的主要潜在机制，单靶点的CAR-T治疗后不可避免面临复发快、复发率高等问题，强大杀伤力也带来CRS、脱靶效应等不良反应，同时抗原丢失可能使CAR-T逐渐失效。CAR-T细胞治疗复发/难治急性B细胞淋巴瘤1年累积复发率约50%~60%；实体瘤由于异质性高、靶点特异性不强，脱靶效应更加显著，CAR-T攻击肿瘤细胞时也攻击正常细胞，造成不必要的器官损害，加之复杂的抑制性肿瘤微环境，CAR-T治疗实体肿瘤效能低下，整体有效率只有9%左右。
- 多靶点CAR-T细胞或是解决这一问题的有效方法。**多靶点CAR-T疗法，即T细胞同时表达2个或以上受体，两者各自发挥功能或协同发挥功能，可一定程度上提高抗原覆盖率、克服抗原逃逸，提高靶抗原特异性和持久性，一种抗原丢失后仍能保持肿瘤杀伤能力。



## 3.4 研发趋势：从单靶点CAR-T迈向多靶点时代

- 目前常见多靶点CAR-T：**
  - 1) 联合CAR-T：**一种混合式/鸡尾酒式疗法，即两个不同靶点CAR-T细胞系混合或序贯治疗，每种细胞表达不同的抗原特异性CAR；
  - 2) Dual CAR：**通过共转染等方式使单个T细胞共同表达两个独立CAR结构，传递两种独立信号。由于没有单一特异性肿瘤抗原，Dual CAR靶向策略可能抵消潜在的抗原逃逸机制。与单靶点CAR-T/联合两个单靶点CAR-T细胞群相比，Dual CAR能更有效防止抗原逃逸，增强抗肿瘤效果，且Dual CAR-T细胞在两种抗原共存时可表现出最大的下游信号转导；
  - 3) 双靶点串联CAR-T：**两个不同抗原结合结构域串联表达在同一工程化T细胞上引起不同应答，不论识别哪种抗原都可以保留细胞溶解能力。与单靶CAR-T细胞相比显示出较低的抑制性受体表达和较低的分化特性，可在PD-L1高表达肿瘤异种移植模型中产生强大抗肿瘤作用并延长生存期；
  - 4) 三靶点CAR-T：**单个T细胞表面同时表达三个CAR并具有各自独立的信号传导途经的CAR-T细胞，其功能增强可能是由增强的T细胞激活信号、广泛肿瘤抗原覆盖范围和强大免疫突触形成所致。
- 多靶点CAR-T未来发展方向：**
  - 1) 提高安全性能：**寻找更高特异性靶点；引入自杀基因，即在CAR-T产生不良毒性作用的时候终止CAR-T等；
  - 2) 提高CAR-T归巢：**将CAR-T细胞局部作用于肿瘤部位；增强CAR-T趋化性，增强了迁移和浸润到肿瘤组织等；
  - 3) 联合其他抗肿瘤方案：**放化疗是最常见临床肿瘤治疗方案，放疗可促进肿瘤相关抗原和压力信号释放，引发非放疗部位肿瘤消退，即“远隔效应”；低剂量化疗可清除负性调节免疫细胞，重塑免疫微环境，提高CAR-T细胞的增殖和免疫活性；新兴光热疗法；联合PD-1/PD-L1抗体或阻断剂以避免免疫抑制。

### 双靶点CAR-T疗法临床进展

研发单位	试验药品	适应症	靶点	试验阶段	入组人数	最优剂量有效性
Miltenyi Biotec	MB-CART19.1; anti-CD22-CAR-T cells	B细胞急性淋巴细胞白血病	CD19/CD22	II期	225	CR: 99.0%
优卡迪	bispecific CD19/22 CAR T cells	B细胞急性淋巴细胞白血病	CD19/CD22	I/II期	26	CR: 100% vs 91.7%
Autolus Therapeutics	AUTO3	弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD19/CD22	I/II期	30	CR: 54%; ORR: 68%
波睿达	CD19 CAR-T;CD22 CAR-T	B细胞淋巴瘤	CD19/CD22	I期	36	ORR: 72%
Poseida Therapeutics	P-BCMA-101	多发性骨髓瘤	CD20/BCMA	I期	22	ORR: 73% vs 71%
复星凯特	阿基仑赛	大B细胞淋巴瘤	CD19/CD20	II期	27	ORR: 88%
爱康德	anti-BCMA CAR T cells ; anti-CD19 CAR T cells	多发性骨髓瘤	CD19/BCMA	II期	22	CR: 14%; ORR: 95%

# 目 录

---

1

**CAR-T细胞免疫优势显著，肿瘤适应症前景广阔**

2

**从行业到产品：CAR-T市场及产品发展概况**

3

**研发趋势：从血液瘤到实体瘤，从单靶点到多靶点**

4

**商业化趋势：支付体系建设助力CAR-T产品商业化**

4.1 他山之石：美国医疗保险CAR-T疗法支付政策

4.2 国内现状：CAR-T疗法推进医保具备想象空间

5

**相关标的**

## 4.1 他山之石：美国医疗保险CAR-T疗法支付政策

- **美国原CAR-T疗法报销政策**：2019年8月，美国将CAR-T纳入Medicare公共医保支付。在2019-2020财年，CAR-T的公共医保支付以原MS-DRG 016与新技术附加付款(NTAP)混合支付方式为主，由CMS设立的NTAP报销50%（到2020年开始提高到65%），医保医院住院前瞻性支付系统（IPPS）承担剩余花费的80%。
- **美国专家针对原报销政策提出了两个解决办法**：方案一：CMS根据现行的住院或门诊病人的花费制定一个专门的补充支付，最开始的支付标准可以采用CAR-T产品的平均价格，同时随着医院CAR-T技术的成熟可以将住院转为门诊，降低治疗费用。方案二：CMS创建一个捆绑CAR-T细胞花费的新DRG，新的DRG的值相当于平均的CAR-T销售价格，变相鼓励CAR-T产品的竞价。

### 美国2019年和拟议CAR-T治疗支付政策

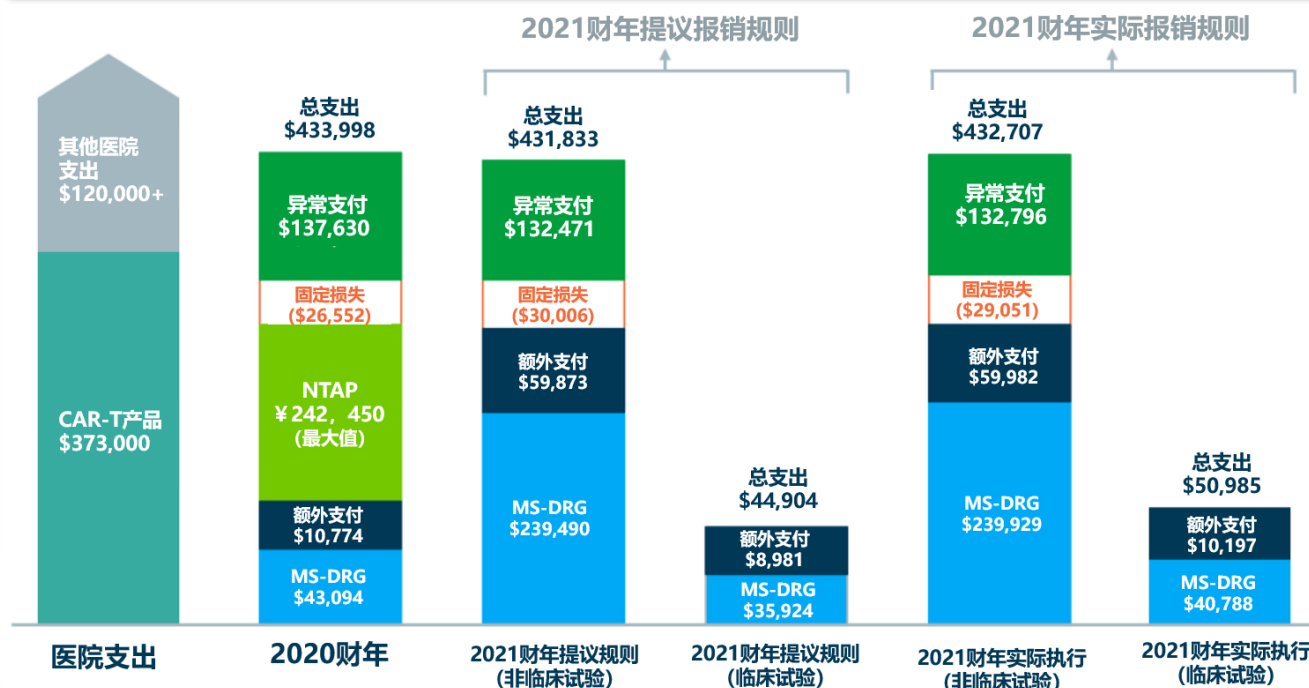
报销政策	移植报销	CAR-T报销
<b>住院病人</b>		
当前政策（2019）	DRG一次性支付住院患者细胞输注治疗费用	通过新技术附加支付(最高：药品成本的50%；2020财年最高可达65%)和异常支付(最高：剩余成本的80%)进行可变报销
解决方案1：专门针对CAR-T的补充支付	DRG一次性支付住院患者细胞输注治疗费用	为CAR-T药物的全额费用提供补充付款
解决方案2：CAR-T捆绑支付	创建一个捆绑CAR-T花费的新DRG，一次性支付住院患者的细胞输注治疗和CAR-T费用，支付标准采用CAR-T产品的平均销售价格	包含在新DRG中
<b>门诊病人</b>		
当前政策（2019）	APC一次性支付门诊患者细胞输注治疗费用	平均销售价格加价4.3%
解决方案1：降低CAR-T补充支付的加价	APC一次性支付门诊患者细胞输注治疗费用	平均销售价格加上降低后的加价（未在移植付款中报销的手续费和护理费）
解决方案2：捆绑支付（适用于商业付款人）	一次性支付门诊患者细胞输注治疗费用（与APC一致）	付款人、药房和制造商之间的协商价格，以平均销售价格加上降低后的加价（手续费和管理费）为基础

APC：门诊支付分类；DRG：疾病诊断相关分组

## 4.1 他山之石：美国医疗保险CAR-T疗法支付政策

- **美国当前CAR-T疗法报销政策**：在2021财年IPPS最终规则中，CMS最终确定了一项提案，即将CAR-T细胞治疗产品纳入DRG打包支付，创建新的MS-DRG，利用DRG付费“结余留用，超额自负”的作用机制，有效控制CAR-T产品治疗费用，减轻患者负担，同时降低Medicare支付压力。住院医保和门诊医保支付政策如下：
- **美国CAR-T住院医保支付政策（Medicare Part A）**：2021财年至今，美国CAR-T疗法的公共医保支付以新建“CAR-T 免疫疗法”（MS-DRG 018）支付为主。此外，还包含Medicare的额外支付和异常支付用以额外补偿。
- **美国CAR-T门诊医保支付政策（Medicare Part B）**：CMS中门诊医保支付CAR-T疗法主要涉及Medicare Part B部分。Part B中多数医保项目支付方式采用一种类似住院DRG支付系统的付费系统，即门诊支付分类（APC）。在APC系统下，患者对门诊治疗费用的起付线为203美元，共付比例为APC支付标准的20%~40%。对于大多数门诊治疗，患者的共付比例以20%为主，且患者每项门诊治疗的共付金额不得超过2021财年住院起付线（1484美元）。

2020财年、2021财年提议和2021财年IPPS下 CAR-T病例的医院报销示例



## 4.2 国内现状：CAR-T疗法推进医保具备想象空间

- **国内天价CAR-T药物纳入医保仍存在困难**：2021年7月，国内上市的第1款“阿基仑赛注射液（奕凯达）”出现在国家医保初入门名单中；但随后并未进入医保谈判环节。国内上市的第2款CAR-T疗法“瑞基奥仑赛注射液（倍诺达）”首次出现在2022年国谈“初审名单”中，但最终也未能进入医保目录，CAR-T疗法真正落实到患者仍任重道远。
- **多地将CAR-T疗法纳入惠民保**：不同地区政府将CAR-T疗法纳入了“惠民保”这类城市定制医疗保险中。如苏州“苏惠保”对于CAR-T疗法最高保险金额可达100万元；长沙“惠民保”也将CAR-T疗法纳入报销范围，最高可报销50万元。
- **扶持创新药物已成大趋势，CAR-T降价仍然具有想象空间**：我国已进行六轮针对创新药的医保药品谈判，首次入选的创新药品，平均降幅基本都在40-62%之间；部分抗肿瘤药物经医保谈判后价格降幅高达70%。以2022年谈判为例，新版国家医保药品目录新增111个药品，谈判和竞价新准入的药品价格平均降幅达60.1%。既往抗肿瘤药物的降价幅度也给CAR-T细胞疗法进医保带来了更大的想象空间。我国国内有超过20家机构正在进行CAR-T产品的临床申报，获批上市、进入医保目录进度限制了国内的CAR-T疗法商业化进程。

部分地区“惠民保”CAR-T疗法赔付情况

产品名称	保费（元/人/年）	保障药品	最高保障额（万元）	免赔额（元）	赔付比例(非既往症人员)	赔付比例(既往症人员)
上海沪惠保	129	奕凯达、倍诺达	50	0	100%	100%
长沙惠民保	139	奕凯达、倍诺达	50	20000	60%	24%
苏州苏惠保	79	奕凯达、倍诺达	100	0	70%	30%
河北冀惠保（基础版）	79	奕凯达、倍诺达	100	0	80%	20%
河北冀惠保（尊享版）	99	奕凯达、倍诺达	100	0	90%	30%
重庆渝快保（升级款）	169	奕凯达、倍诺达	50	0	80%	30%
山西晋惠保（尊享版）	99	奕凯达、倍诺达	100	15000（与其他疾病保障共享）	80%	20%
深圳鹏城保	99	奕凯达、倍诺达	150	0	经医保报销后的个人自付部分报销100%；未经医保报销的部分给付比例90%	不予报销

# 目 录

1

**CAR-T细胞免疫优势显著，肿瘤适应症前景广阔**

2

**从行业到产品：CAR-T市场及产品发展概况**

3

**研发趋势：从血液瘤到实体瘤，从单靶点到多靶点**

4

**商业化趋势：支付体系建设助力CAR-T产品商业化**

5

**相关标的**

- 5.1 传奇生物：有望成为多发性骨髓瘤前线BIC治疗方案
- 5.2 科济药业：研发管线丰富，实体瘤CAR-T领跑者
- 5.3 复星凯特：中国首个上市CAR-T，专注细胞治疗产品研发与商业化
- 5.4 药明巨诺：国内细胞免疫疗法先行者，积极拓展自免适应症
- 5.5 驯鹿医疗：全流程自主研发，细胞治疗领军企业
- 5.6 亘喜生物：创新CAR-T技术平台，革新传统细胞疗法
- 5.7 北恒生物：通用型CAR-T疗法，免疫治疗的未来
- 5.8 恒润达生：坚持自主创新，差异化策略解决行业痛点
- 5.9 优卡迪：优势技术平台，CAR-T治疗禁忌症新应用



## 5.1 传奇生物：有望成为多发性骨髓瘤前线BIC治疗方案

- 传奇生物是一家集肿瘤免疫细胞疗法研发、临床、生产及商业化开发于一体的跨国生物制药公司，专注于针对BCMA蛋白的CAR-T研究，是世界上首批为BCMA蛋白设计CAR-T细胞的公司之一。传奇生物持续建立和扩展细胞治疗创新性和突破性技术平台及管线，包括CAR-T、CAR-NK、CAR- $\gamma\delta$ T和非基因编辑CAR技术平台；具有“内部抗体筛选和工程能力；多种异体平台，包括可能在安全性和化学反应，操作和控制生产方面具备优势的CAR- $\gamma\delta$ T和CAR-NK；利用多重装甲策略克服实体瘤治疗中遇到的挑战，共同构建一个全面整合的细胞治疗平台”三大核心技术优势。
- 与杨森合作的首款产品CARVYKTI于2022年获得美国食品药品监督管理局（FDA）、日本厚生劳动省（MHLW）批准上市，并获得欧盟委员会（EC）附条件上市批准，有望解决多发性骨髓瘤(MM)治疗的世界级难题。在CARTITUDE-1研究中，最佳客观缓解率（ORR）为98%；其中，严格意义的完全缓解（sCR）为78%，非常好的部分缓解（VGPR）为17%，部分缓解（PR）为3%。在临床实验中，首次缓解的中位时间为1个月，中位缓解持续时间（mDOR）为21.8个月；中位随访18个月，严格意义的完全缓解（sCR）患者的中位缓解持续时间（mDOR）未达到，意味着超过一半的sCR患者在接受CARVYKTI治疗18个月后仍有效果，试验数据十分优异。

### 传奇生物临床管线（截至2023年3月）

		<span style="color: blue;">■</span> 全球 <span style="color: green;">■</span> 美国 <span style="color: red;">■</span> 中国		
临床前	I期	II期	III期	
小细胞肺癌 <sup>+</sup> (DLL3) 自体	胃癌、食管癌&胰腺癌 <sup>+</sup> (CLAUDIN 18.2) 自体 NCT04467853	复发或难治性多发性骨髓瘤 (BCMA) LEGEND-2 <sup>+</sup> 自体 NCT03090659	复发或难治性多发性骨髓瘤 (BCMA) <sup>+</sup> CARTIFAN-1 自体 NCT03758417	复发或难治性多发性骨髓瘤 (BCMA) <sup>+</sup> 1-3 前线治疗 CARTITUDE-4 自体 NCT04181827
非小细胞肺癌 (GPC3) 自体	胃癌、食管癌&胰腺癌 <sup>+</sup> (CLAUDIN 18.2) 自体 NCT05539430	非霍奇金淋巴瘤 <sup>+</sup> / 急性淋巴细胞 白血病 <sup>+</sup> (CD19 X CD20 X CD22) <sup>+</sup> 自体 NCT05318963 NCT05292898	复发或难治性多发性骨髓瘤 (BCMA) <sup>+</sup> CARTITUDE-1 自体 NCT03548207	新诊断多发性骨髓瘤 (BCMA) <sup>+</sup> 没有移植倾向 CARTITUDE-5 自体 NCT04923893
结直肠癌 (GCC) 自体	多发性骨髓瘤 <sup>+</sup> (BCMA) 同种异体—CAR-NK NCT05498545	肝癌细胞 <sup>+</sup> (GPC3) 自体 NCT05352542	多发性骨髓瘤 (BCMA) <sup>+</sup> CARTITUDE-2 自体 NCT04133636	新诊断多发性骨髓瘤 (BCMA) <sup>+</sup> 符合移植条件 CARTITUDE-6 自体 NCT05257083
	多发性骨髓瘤 <sup>+</sup> (BCMA) 同种异体—CAR $\gamma\delta$ T NCT05376345	急性髓系白血病 (CLL1/CD33) 同种异体—CAR $\gamma\delta$ T NCT05654779		

## 5.1 传奇生物：有望成为多发性骨髓瘤前线BIC治疗方案

- 传奇生物将在2023 ASCO和EHA大会公布8项报告，展示CAR-T疗法不同临床环境下多发性骨髓瘤领域持续领先地位
- **CARTITUDE-4**：首次分析数据ASCO作为最新突破摘要接受，并将在ASCO和EHA全员大会上作口头报告。CARTITUDE-4 (NCT04181827) 是第一项国际、随机、开放标签III期研究，用于评估1-3L经治复发且来那度胺耐药多发性骨髓瘤成人患者接受cilta-cel治疗与标准治疗方案（包括泊马度胺、硼替佐米和地塞米松（PVd）或达雷木单抗、泊马度胺和地塞米松（DPd）的疗效比较。
- **CARTITUDE-1**：方案指定分析的更长期结果将在ASCO和EHA上分别以壁报和口头报告形式分享。CARTITUDE-1是一项Ib/II期研究，旨在评估cilta-cel对经过多重治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤患者的疗效，其18m随访数据支持了2022年2月FDA批准Carvykti上市。
- **LEGEND-2**：5年随访分析数据将在ASCO和EHA上以壁报形式公布。这项首次在人体中进行的I期研究评估了LCAR-B38M CAR-T细胞对于复发或难治性多发性骨髓瘤患者的疗效，是目前有关会议上公布BCMA CAR-T疗法研究的最长随访数据。

### 传奇生物2023 ASCO大会会议摘要

公司	产品	靶点	适应症	数据类型	壁报名称
传奇生物	Carvykti	BCMA	多发性骨髓瘤	III期	首个3期研究CARTITUDE-4的分析结果：cilta-cel与标准治疗（PVd或DPd）对来那度胺耐药的多发性骨髓瘤的疗效比较
				Ib/II期	CARTITUDE-1最新数据：cilta-cel在多重治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的1b/2期研究
				I期	LCAR-B38M CAR-T治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者的长期缓解和生存-LEGEND-2至少5年的随访结果

### 传奇生物EHA大会会议摘要

公司	产品	靶点	适应症	数据类型	壁报名称
传奇生物	Carvykti	BCMA	多发性骨髓瘤	Ib/II期	LocoMMotion：一项针对复发或难治性多发性骨髓瘤患者的现实中标准治疗的前瞻性、观察性的多国研究—2年随访的最新分析
				III期	首个3期研究CARTITUDE-4的分析结果：cilta-cel与标准治疗（PVd或DPd）对来那度胺耐药的多发性骨髓瘤的疗效比较
				Ib/II期	CARTITUDE-1最新结果：cilta-cel在多重治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的1b/2期研究
				I期	LCAR-B38M CAR-T治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者的长期缓解和生存-LEGEND-2至少5年随访结果
				Ib/II期	调整后的cilta-cel与真实世界临床实践的疗效对比：CARTITUDE-1和前瞻性LocoMMotion研究的两年随访分析

## 5.1 传奇生物：有望成为多发性骨髓瘤前线BIC治疗方案

- 此前，CARTITUDE-4中期随访数据提前泄露，表现出Best-in-class治疗数据。与此前1-3L经治MM标准治疗相比，接受Carvykti治疗的患者疾病进展或死亡风险下降高达74%，展现了成为MM首次复发后关键治疗方法的潜力。当晚，传奇生物母公司金斯瑞生物公告，传奇生物以26.12美元/股美国存托股份完成募集约2亿美元资金。预计下半年/年底发布CARTITUDE-2部分亚组1L数据，2L疗法有望于23年底在FDA获批、24年在欧盟/日本获批。
- 5月18日，传奇生物公布2023Q1业绩及近期亮点，公司2023Q1实现总收入3630万美元，净亏损1.1亿美元，或0.34美元/股。Carvykti 2023Q1销售额达7200万美元（环比+31%）。为解决产能问题，4月14日，传奇生物宣布与杨森制药和诺华就Carvykti进行技术转让、生产及临床供应服务签订协议。该协议自2023年4月12日起生效，有效期三年。此举或将迅速提升产能，扩大生产规模。传奇/杨森将在23年追加新泽西基地2.2亿美元投资，预期2023年底完成大部分基建，比利时生产基地I期工程预计23年底完工，预计于25年底实现1万人的商业化产能。

传奇生物BCMA CAR-T用于多发性骨髓瘤的临床数据

研发单位	试验药品	试验方案	地区	试验阶段	疗法类型	入组人数	ORR	CR/sCR	mPFS
传奇生物、J&J	西达基奥仑赛	CARTITUDE-1	US; EU; JP	Ib/II期	接受过3L+治疗，中位数6L (中位随访时间33.4m)	97	97.0%	sCR=67%	36m PFS=47.5% (mPFS: 34.9m)
		CARTITUDE-2	US; EU	II期	CohortA: 接受过1-3L治疗，中位数2L	20	95.0%	90.0%	无进展生存率70% (15m)
					CohortB: 接受过1L治疗，接受/未接受自体干细胞移植(ASCT)	19	100.0%	90.0%	无进展生存率90% (12m)
		CARTITUDE-4	全球	III期	接受过1-3L治疗，中位数2L (中位随访时间16m)	176	99% (175/176)	86% (152/176)	尚未成熟但>23m，疾病进展或死亡风险降低74% (HR=0.26)
		CARTITUDE-5	全球	III期		650			
		CARTITUDE-6	全球	III期		750			
		CARTIFAN-1	中国	II期	接受过3L+治疗，中位数4L	48	85.4%	sCR=79.2%	24m PFS=54.6% (mPFS: NR)
		LEGEND-2	中国	I期	接受过3L+治疗，中位数6L (中位随访时间65.4m)	74	87.8%	73%	mPFS=18m

## 5.2 科济药业：研发管线丰富，实体瘤CAR-T领跑者

□ **创新管线厚积薄发，技术平台全球引领。**科济药业是一家中、美开展业务的biotech企业，主要专注于治疗血液瘤和实体瘤的创新CAR-T细胞疗法。公司的产品包括升级版的全人源靶向BCMA CAR-T、全球唯一获得IND临床试验许可的全球潜在同类首创Claudin18.2 CAR-T以及全球潜在同类首创的GPC3 CAR-T。目前已经构建CycloCAR、THANK-uCAR、LADAR等多个技术平台。对于CAR-T细胞疗法，公司已经在中国、美国、加拿大获得一共8个IND批件，是目前中国CAR-T相关上市公司中最多的。主要候选产品包括CT053、CT041。

科济药业临床管线（截至2023年3月）

候选产品 <sup>1</sup>	技术	靶点	适应症	临床前	I期	II期/III期 <sup>2</sup>	BLA/NDA
泽沃基奥仑赛注射液 <u>Zevor-cel(CT053)</u> <sup>3</sup>	常规技术	BCMA	多发性骨髓瘤	LUMMICAR 1 (中国)			
			多发性骨髓瘤	LUMMICAR 2 (美国, 加拿大)			
			多发性骨髓瘤	IIT (中国)			
<u>CT041</u>	常规技术	Claudin18.2	胃癌	ST-01 (中国)			
			胃癌、胰腺癌	ST-02 (美国, 加拿大)			
			胰腺癌（辅助）	(中国)			
			胃癌、胰腺癌等	IIT (中国)			
<u>CT011</u>	常规技术	GPC3	肝细胞癌	(中国)			
CT0180	sFv-e	GPC3	肝细胞癌	IIT (中国)			
CT0181	sFv-e	GPC3	肝细胞癌	IIT (中国)			
CT0590	THANK-uCAR <sup>®</sup>	BCMA	多发性骨髓瘤	IIT (中国)			
CT048	CycloCAR <sup>®</sup>	Claudin18.2	胃癌、胰腺癌	IIT (中国)			
CT071	未披露	GPRC5D	多发性骨髓瘤	IIT (中国)			
KJ-C2113	CycloCAR <sup>®</sup>	间皮素	实体瘤				
KJ-C2114	THANK-uCAR <sup>®</sup>	未披露	实体瘤				
KJ-C2320	未披露	未披露	急性髓系白血病				

## 5.2 科济药业：研发管线丰富，实体瘤CAR-T领跑者

- **CT053 (泽沃基奥仑赛注射液)**：用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤的全人抗BCMA CAR-T。LUMMICAR STUDY 1的II期102例患者的结果表明，在有效性方面，泽沃基奥仑赛注射液耐受性良好，而且缓解深入持久，总缓解率 (ORR) 占比92.2%，完全缓解/严格意义完全缓解率 (CR/sCR) 占比45.1%；在安全性方面，92例患者 (90.2%) 发生了CRS，其中7例 (6.9%) 发生了3/4级CRS，所有CRS均完全恢复，没有发生3级及以上神经毒性。
- **CT041：全球潜在同类首创治疗CLDN18.2阳性实体瘤 CAR-T**。CT041优化scFV，提高了CAR-T细胞的稳定性和结合亲和力，有助于提高CAR-T细胞的疗效和安全性；同时提出创新的FNC (FC+Nab-Paclitaxel) 预处理方案，大大增强了CAR-T细胞的渗透和抗肿瘤效果。公司预计于该产品2024年上半年递交NDA，于2024年向FDA提交BLA。

CT053 临床结果汇总

	中国IITs	中国 I/II期 (LUMMICAR-1)	北美1b/2期 (LUMMICAR-2)
样本量	24	14	27
患者人群	41.7% EMD 50% 高危	14.3% EMD 50% 高危	/
既往治疗	5 (2-11)	6 (3-7)	/
ORR	87.5%	100%	96.3%
CR/sCR	79.2%	78.6%	/
中位随访时间	17.4个月	13.6个月	/
mDOR/mPFS	21.8/18.8个月	未达到	未达到
≥3级 CRS	0	0	0
≥3级 ICANS	1/24 (4.2%)	0	1/27(3.7%)
治疗相关死亡	0	0	0

CT041 临床结果汇总

	中国研究者发起的临床试验	中国 I b/II期临床试验	北美1b期临床试验
样本量	28例胃癌/食管胃结合部腺癌 5例胰腺癌 4例其他	14例胃癌/食管胃结合部腺癌	5例胃癌/食管胃结合部腺癌 9例胰腺癌
胃癌/食管胃结合部腺癌中的ORR	61.1%	57.1%	60%
中位随访时间	7.6个月	8.8个月	/
mPFS	5.6个月	5.6个月	未达到
mDOR	6.4个月	/	未达到
mOS	9.5个月	10.8个月	/
≥3级 CRS	0	1例	0
≥3级 ICANS	0	0	0
治疗相关死亡	0	0	0

## 5.2 科济药业：研发管线丰富，实体瘤CAR-T领跑者

- 科济药业将在2023 ASCO首次披露CT0181相关数据。
- CT0181是一种被设计为采用靶向GPC3抗体融合T细胞受体共表达IL-7细胞因子的自体T细胞产品。临床前研究表明，与GPC3 CAR-T细胞相比，CT0181在具有低细胞因子释放的实体瘤异种移植物中显示出卓越的抗肿瘤功效、T细胞持久性及免疫记忆。

候选产品 <sup>1</sup>	技术	靶点	适应症	临床前	I期	II/III期 <sup>2</sup>	BLA/ NDA
CT011	sFv-ε	GPC3	肝细胞癌	(中国)			
CT0180		GPC3	肝细胞癌	IIT (中国)			
CT0181		GPC3	肝细胞癌	IIT (中国)			

- CT011是一款靶向GPC3的自体人源化CAR-T产品，基于科济药业的CycloCAR平台构建，是国内首个获批IND的实体瘤CAR-T细胞候选产品，也是全球首个获得IND许可的靶向GPC3的CAR-T候选产品。截至2019年7月，共13名两年内至少复发两次的HCC患者接受了CT011治疗，ORR达20%，治疗3年、1年和6个月患者的总生存率分别为10.5%、42%和50.3%，中位总生存期（OS）为278天。不良事件方面，出现一例5级CRS（7.7%，1/13），无3级及以上神经毒性（NT）。

	CT011	CT011+索拉非尼
企业	科济药业	科济药业
适应症	三线肝癌	三线肝癌
试验阶段	I	I
对照组	-	-
入组人数	13	6
ORR	20%	16.7%
mPFS	-	4.2m
mOS	278天 (9.3m)	-

## 5.3 复星凯特：中国首个上市CAR-T，专注细胞治疗产品研发与商业化

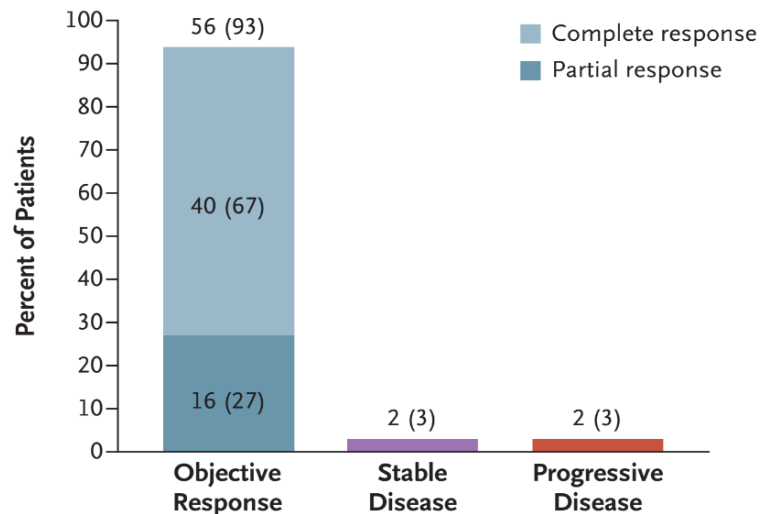
- 复星凯特为复星医药和美国Kite（吉利德科学旗下公司）的合营企业，通过自主创新和国际合作，专注CAR-T早期研发和临床循证阶段的项目。目前旗下CAR-T产品阿基仑赛注射液（从美国Kite引进Yescarta进行产业化与商业化）于2021年6月获批上市，用于治疗既往接受二线或以上系统治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者；FKC889（从美国Kite引进Tecartus进行产业化与商业化）于2022年3月获批临床并被纳入突破性治疗药物程序，用于治疗接受过二线或以上系统治疗后复发或难治性惰性非霍奇金淋巴瘤。
- 阿基仑赛注射液成为中国首款获批上市的CAR-T细胞疗法。复星凯特2017年初从美国Kite Pharma引进Yescarta，获得全部技术授权，并拥有其在中国包括香港、澳门的商业化权利。阿基仑赛注射液是基于Yescarta进行技术转移并获授权在中国进行本土化生产的国内第一款CAR-T药物，靶向CD19。Yescarta的 ZUMA-1 II期随访数据显示，难治性大B细胞淋巴瘤患者接受Yescarta治疗最佳总缓解率为83%，完全缓解率达到了58%；中位随访15.4个月，有42%的受试者维持缓解，其中40%维持完全缓解，中位缓解持续时间达到11.1个月；中位随访27.1个月，仍有39%的受试者维持缓解，其中37%维持完全缓解。

### Yescarta获批适应症

国家	获批时间	获批适应症	关键注册研究
美国	2017年10月	用于既往接受二线或以上系统治疗后R/R LBCL成人患者的治疗，包括DLBCL非特指型、PMBCL、HGBL和FL转化的DLBCL	ZUMA-1
欧盟	2018年8月	用于既往接受二线或以上系统治疗后R/R LBCL成人患者的治疗，包括DLBCL和PMBCL	ZUMA-1
加拿大	2019年2月	用于既往接受二线或以上系统治疗后R/R LBCL成人患者的治疗，包括DLBCL非特指型、PMBCL、HGBL和FL转化的DLBCL	ZUMA-1
日本	2021年1月	用于既往接受二线或以上系统治疗后R/R LBCL成人患者的治疗，包括DLBCL，PMBCL、HGBL和转化型FL	ZUMA-1 日本桥接试验
美国	2021年3月	用于既往接受二线或以上系统治疗后R/R FL成人患者的治疗	ZUMA-5
中国	2021年6月	用于治疗既往接受二线或以上系统治疗后R/R LBCL成人患者，包括DLBCL非特指型（NOS）、PMBCL、HGBL和FL转化的DLBCL	ZUMA-1 中国桥接试验
美国	2022年4月	用于一线免疫化疗无效或在一线免疫化疗后12个月内复发的LBCL成人患者的治疗	ZUMA-7
欧盟	2022年6月	用于既往接受三线或以上系统治疗后复发/难治性FL成人患者的治疗	ZUMA-5
欧盟	2022年9月	用于一线化学免疫疗法无效，或一线化学免疫疗法后12个月内复发的DLBCL、HGBL成人患者的治疗	ZUMA-7

### Tecartus ZUMA-2 试验结果

#### Best Response



## 5.4 药明巨诺：国内细胞免疫疗法先行者，积极拓展自免适应症

- 药明巨诺作为国内细胞免疫疗法领域先行者，已成功打造了国际领先的细胞免疫治疗的综合性产品开发平台，以及涵盖血液肿瘤、实体肿瘤和自身免疫性疾病的细胞免疫治疗产品管线。截至2023年3月，公司在研管线共9款产品，其中三款为CAR-T疗法，分别为倍诺达（于2021年9月获批上市）、JWCAR129（临床I期）及Nex-G（临床前），并建立了约100名员工的商业团队，包括CAR-T顾问团队及销售团队等，具备清晰的商业模式。同时，针对自体CAR-T药品的全流程管理要求，药明巨诺设计了全球首创的、涵盖多达18个控制节点的全程同一性追溯系统（COI/COC系统），并与MES系统（生产执行系统）对接，打造了一套符合药品生产质量管理规范的可追溯系统，真正实现数字化、系统化的实时监控、追溯与管理。

药明巨诺临床管线（截至2023年3月）

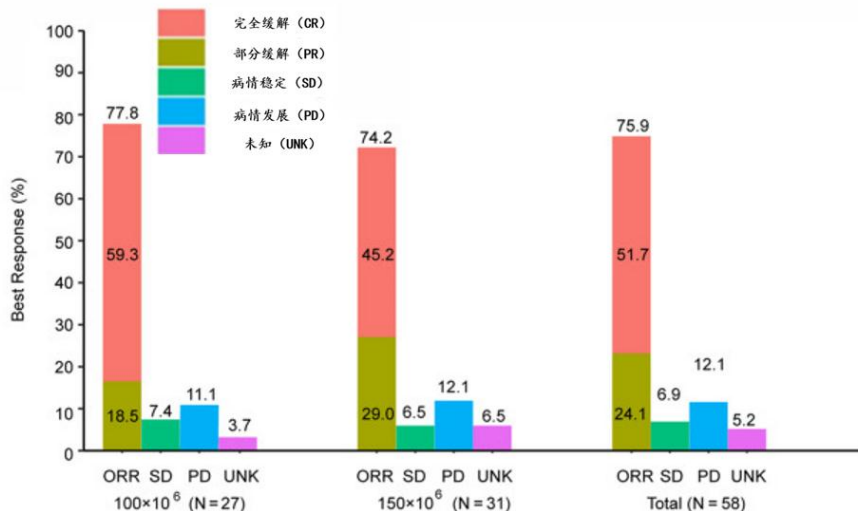
产品	靶点	适应症	商业化权利	临床前	I期	关键/II/III期	新药申请	新药上市	合作伙伴		
血液肿瘤	JWCAR029 / 瑞基奥仑赛注射液 (relma-cel) <sup>1</sup>	3L LBCL	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: 100%]						JUNO Bristol Myers Squibb Company	
		3L FL	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: 100%]							
		3L MCL	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: ~80%]							
		前线LBCL	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: ~50%]							
		2L LBCL	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: ~30%] 新增II期							
		3L ALL	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: ~40%]							
		3L CLL	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: ~30%]							
JWCAR129 <sup>2</sup>	BCMA	r/r MM	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: ~40%]							
其他	JWCAR029 / 自身免疫 <sup>3</sup>	CD19	SLE	中国内地、香港、澳门*	[Progress bar: ~20%] 新增I期						JUNO Bristol Myers Squibb Company



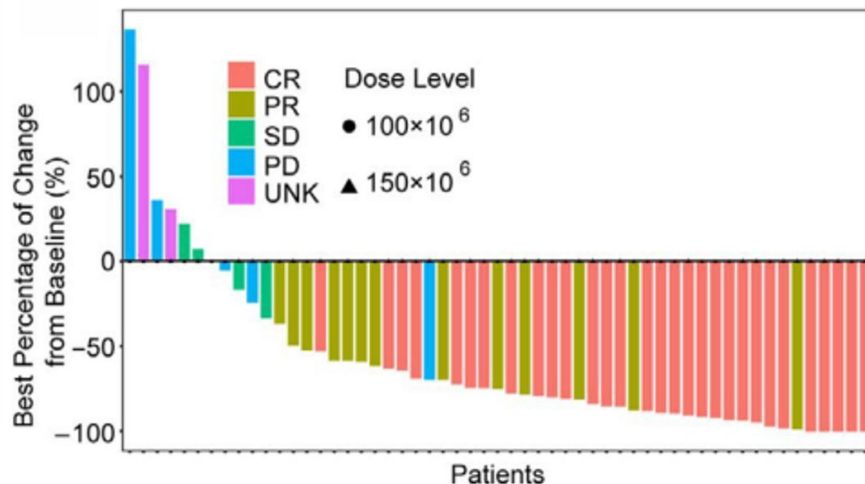
## 5.4 药明巨诺：国内细胞免疫疗法先行者，积极拓展自免适应症

- 瑞基奥仑赛注射液（倍诺达）成为首个中国自主开发的细胞免疫治疗产品及中国首个获批为1类生物制品的CAR-T产品。**瑞基奥仑赛注射液是药明巨诺自主开发的一款靶向CD19的自体CAR-T细胞免疫治疗产品，于2021年9月获批上市。瑞基奥仑赛治疗中国难治/复发性弥漫大B淋巴瘤患者的多中心II期RELIANCE临床研究的2年随访结果显示，在58例可评估有效性患者中，最佳客观缓解率（ORR）为77.6%，最佳完全缓解率（CRR）为53.5%，2年总生存（OS）率为69.0%。瑞基奥仑赛显示出可控的安全性，包括较低的细胞因子释放综合征（CRS）和神经毒性（NT），所有级别及重度（≥3级）CRS的发生率分别为47.5%、5.1%，所有级别及重度（≥3级）NT的发生率分别为20.3%、3.4%。
- 积极拓展自免适应症。**除血液和实体肿瘤外，药明巨诺还将倍诺达推向了另一个更大的市场——自身免疫性疾病。此前已有研究表明，B细胞耗竭是治疗SLE的有效手段之一，而CAR-T疗法可以实现精确靶向并杀死B细胞。目前倍诺达针对系统性红斑狼疮（SLE）的早期临床研究正在进行中，预计在2023年完成IND申请。

接受瑞基奥仑赛注射液治疗的效果



可评估病例使用瑞基奥仑赛注射液后肿瘤体积变化



## 5.5 驯鹿医疗：全流程自主研发，细胞治疗领军企业

- 拥有完善的全流程研发平台和自建生产基地。驯鹿医疗拥有完整的从早期发现、注册申报、临床开发到商业化生产的全流程平台能力及包括了全人源抗体发现平台、高通量CAR-T药物优选平台、通用CAR技术平台、生产技术平台、临床转化研究平台在内的多个技术平台，可长期持续进行创新药物研发，高效推动临床开发。
- 专注自主开发细胞治疗及抗体药物。驯鹿医疗以开发血液肿瘤细胞类药物和抗体药物为创新基石，不断向实体瘤和自身免疫疾病拓展。公司拥有原创的具有自主知识产权的异体CAR-T细胞技术，同时可实现CAR-T先导药物的高通量功能性筛选，CAR-T细胞产能超3000人份/年。现有10个在研品种处于不同的研发阶段。

### 驯鹿医疗临床管线（截至2023年3月）

Program	Target	Indication	Commercial Rights	Preclinical	IIT and Phase I	Pivotal Phase II/III	BLA/NDA	Regulatory recognition	Partner
<strong>Autologous CAR-T</strong>									
CT103A	BCMA	rrMM (CN)	Global	[Progress bar]			NMPA BTD	FDA ODD	Innovent 信达生物制药
		rrMM (US)		[Progress bar]					
		High risk newly diagnosed MM		[Progress bar]					
CT120	CD19/22	NMOSD	Global	[Progress bar]			FDA ODD		
		B-NHL		[Progress bar]					
RD125	CD5	PTCL MCL/CLL		[Progress bar]					
RD138		rrMM		[Progress bar]					
RD133		Solid tumor		[Progress bar]					
<strong>Allogenic CAR-T / CAR-NK</strong>									
RD126		T/B Cell malignancies		[Progress bar]					
RD127		AML	Global	[Progress bar]					
RD137		AML Solid tumor		[Progress bar]					
<strong>Antibody</strong>									
RD129			Global	[Progress bar]					
RD139				[Progress bar]					

## 5.5 驯鹿医疗：全流程自主研发，细胞治疗领军企业

- **创新抗BCMA CAR-T细胞疗法伊基仑赛注射液（CT103A）上市申请（NDA）获NMPA正式受理并纳入优先审评资格，用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。**CT103A是一种针对B细胞成熟抗原（BCMA）的CAR-T细胞疗法，以慢病毒为基因载体转染自体T细胞，CAR包含全人源scFv、CD8a 铰链和跨膜、4-1BB共刺激和CD3ζ激活结构域。基于严格的筛选，通过全面的体内外功能评价，CT103A具有强有力和快速的疗效，并有突出的体内持久存续性。除多发性骨髓瘤外，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IND已获NMPA批准。

CT103A 治疗r/r MM临床I/II期试验结果

指标名称	结果
样本量	79
剂量	1.0×10 <sup>6</sup> CAR-T cells/Kg
中位随访时间 (m)	9 (1.2-19.6)
既往治疗	5 (3-23)
ORR	94.9%
VGPR	89.9%
CR	68.4%
中位达缓时间 (mTTR)	16天
MRD阴性	92.4%
1~2级 CRS	94.9%
≥3级 CRS	0
1~2级 ICANS	2.5%
≥3级 ICANS	0

CT103A 治疗AQP4-Ig G阳性 NMOSD 临床试验中期结果

基础信息	样本量	12	均接受了口服皮质类固醇和免疫抑制药物以预防发作
	患者年龄中位数	49.5 (30-67)	
	既往发作中位数 (次)	2 (1-5)	
	中位随访时间 (m)	5.5 (1-14)	
有效性	无药物缓解率	92%	
	EDSS评分较基线降低	100%	EDSS 评分主要评价患者神经功能障碍和疾病的严重程度
	行走能力改善	67%	其中4例患者从被限制在轮椅或床上到有或没有帮助的情况下行走
	至少一眼视力矫正较好	50%	
安全性	肠道及膀胱能力改善	75%	其中5例患者从需要手动排便或导尿到自发排便和排尿
	≥3级 Aes	100%	症状包括白细胞减少(100%)、中性粒细胞减少(100%)、贫血(50%)和血小板减少(25%); 大部分在4周内消失
	SAEs	—	包括巨细胞病毒感染(25%)、凝血障碍(8%)和肺炎(8%)
	1~2级 CRS	100%	
	≥3级 CRS	0	
	神经毒性	0	
发生感染	58%	无四级以上感染	

## 5.6 亘喜生物：创新CAR-T技术平台，革新传统细胞疗法

- 技术平台高度创新，致力于发现和开发突破性细胞疗法：拥有三个专有创新型CAR-T技术平台，其中包括：1) 自体CAR-T技术平台—**FasTCAR**，能将自体CAR-T的三个主要生产步骤“激活、转导和扩增”缩短为“同步激活-转导”一步完成，将生产时间从行业标准的1到6周，显著缩短到次日生产完毕；2) 同种异体CAR-T专有平台—**TruUCAR**，基于该平台，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排斥反应（HvG），同时可以降低成本并扩大可及性；3) 第二代增强型CAR-T技术模块—**SMART CART™**，该平台针对性攻克实体瘤治疗，可显著强化T细胞扩增能力及其持久性，并进一步提升疗效。

亘喜生物临床管线（截至2023年3月）

	候选产品	适应症	临床开发阶段			
			临床前	IIT研究 <sup>1</sup>	IND临床1期	临床2/3期 <sup>2</sup>
<b>FasTCAR</b>	GC012F BCMA/CD19	复发/难治性多发性骨髓瘤	美国1b/2期临床试验IND获批			
		多发性骨髓瘤新确诊患者	中国1/2期临床试验IND获批			
		B细胞非霍奇金淋巴瘤				
		难治性系统性红斑狼疮				
	GC019F CD19	急性B淋巴细胞白血病				
GC509 双靶点	急性髓系白血病					
<b>TruUCAR</b>	GC502 CD19/CD7	急性B淋巴细胞白血病				
	GC027 CD7	急性T淋巴细胞白血病 (成人患者)				
	GC508	多发性骨髓瘤				
供体来源异基因 CAR-T疗法	GC007g CD19	急性B淋巴细胞白血病	中国2期注册性临床试验进行中			
<b>SMART CAR-T</b>	GC503 间皮素	实体瘤				
	GC506 Claudin 18.2	实体瘤				

1. IIT（由研究者发起的临床试验）为可选而非强制，可作为验证独立项目的安全性和潜在有效性的早期证据。IND研究的设计将建立在IIT研究的相关结果上。公司计划将中国IIT研究取得的数据用于支持向FDA和NMPA申报IND；不过，此举并不保证FDA和/或NMPA会接受这些数据。

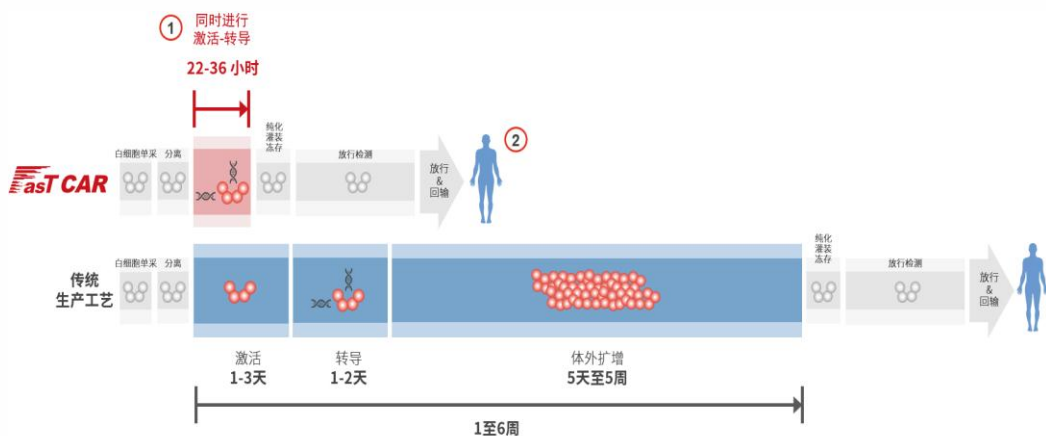
2. 若2期临床研究为注册性试验，则未必需要开展3期临床试验。

美国 IND 中国 IND 中国 IIT

## 5.6 亘喜生物：创新CAR-T技术平台，革新传统细胞疗法

- **BCMA/CD19双靶点FasTCAR-T GC012F**：作为一款双靶点自体CAR-T候选产品，能同时靶向B细胞成熟抗原（BCMA）和CD19两个治疗靶点。该产品依托于公司专有的FasTCAR平台，具备“次日完成生产”的优势；并于2021年11月获美国FDA授予“孤儿药”资格认定，用于治疗多发性骨髓瘤。依据治疗高危多发性骨髓瘤新确诊患者的最新临床数据，GC012F展现出100% ORR和100% MRD阴性的疗效。
- **靶向CD19的供者来源异基因CAR-T细胞疗法GC007g**：该疗法用于治疗接受过同种异体干细胞移植后复发的B-ALL患者群体。该异基因细胞疗法使用人类白细胞抗原（HLA）匹配的健康供者的T细胞进行制备，为因自体T细胞健康状况不佳、受到感染或其他原因而不符合自体CAR-T疗法条件的患者提供可供选择的治疗方案。在1期临床试验阶段，GC007g在有效性及安全性方面都取得了令人鼓舞的数据。目前，亘喜生物正继续在中国进行注册性2期临床试验（IND），以进一步评估GC007g在2期推荐剂量下对r/r B-ALL患者的疗效及安全性。

### FasTCAR 与传统CAR-T生产过程对比



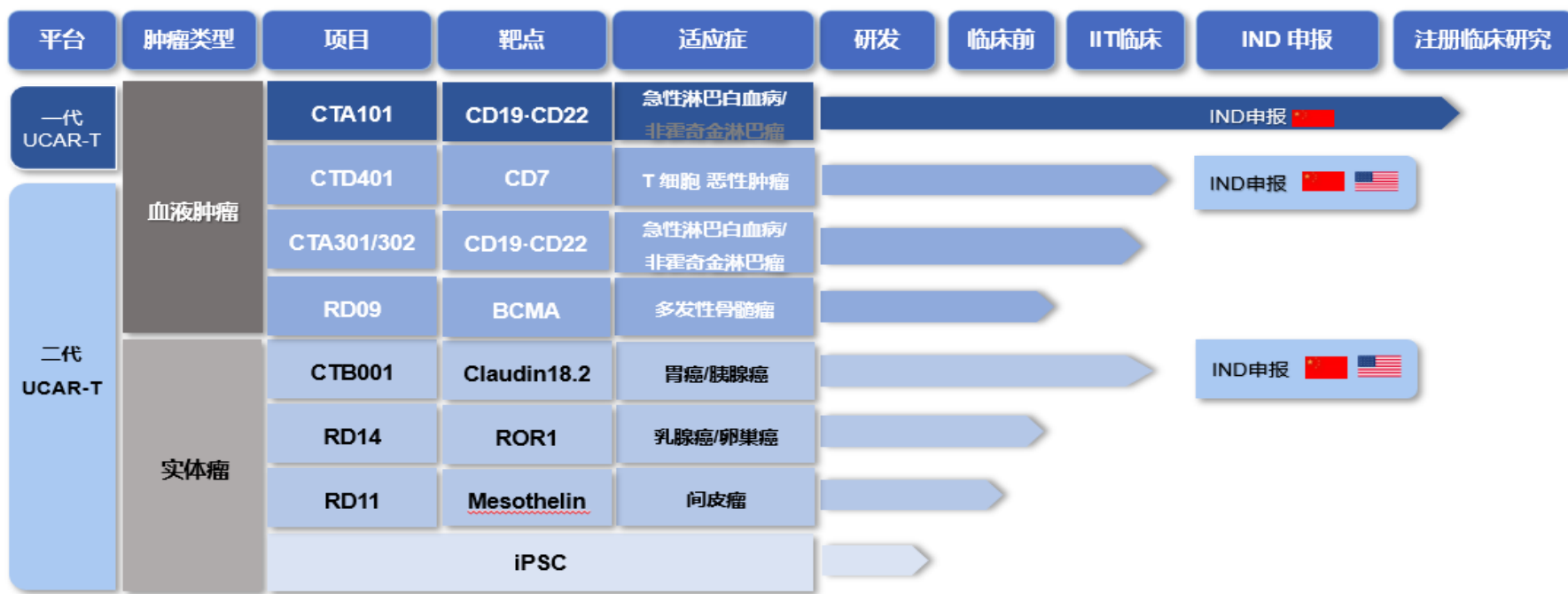
### GC012F I期临床试验最新结果

指标名称	结果
样本量	16
中位随访时间 (m)	8 (1.3-15.4)
ORR	100%
sCR	87.5%
患者体内CAR-T细胞强劲扩增	100%
MRD阴性	100%
1~2级 CRS	25%
≥3级 CRS	0
ICANS	0

## 5.7 北恒生物：通用型CAR-T疗法，免疫治疗的未来

- 专注通用型细胞免疫治疗（UCAR-T）产品开发及商业化的创新型Biotech**：UCAR-T是由健康人T细胞制备完成，相比自体CAR-T，UCAR-T具有抗肿瘤活性高、成本低、可及性高等优势。通用型免疫细胞治疗无需配型、现货存储、即时使用，显著降低病人治疗周期，一位健康捐献者可制备成百上千人份“现货”，可显著降低细胞治疗成本。与此同时，UCAR-T是多学科综合运用的产物，极高的技术壁垒让其临床运用挑战性颇高。北恒生物拥有多项肿瘤细胞免疫疗法相关发明专利，建立、优化了通用型CART的工艺流程，二代UCAR-T技术涵盖血液瘤及实体瘤领域，具有绝对的技术优势。

北恒生物临床管线（截至2023年3月）



## 5.7 北恒生物：通用型CAR-T疗法，免疫治疗的未来

- CTA101：“现货供应型”UCAR-T细胞疗法。** CTA101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。该产品使用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，现已成为国内首个IND获批通用型CAR-T治疗产品。

CTA101 治疗r/r B-ALL探索性临床研究结果

指标名称	样本量	既往治疗	中位随访时间 (m)	MRD阴性的完全缓解 (CR)	长期缓解	1~2级CRS	≥3级CRS	≥3级感染
结果	6	5 (2-8)	4.3 (2-8)	83.3%	33.3%	83.3%	16.7%	50%

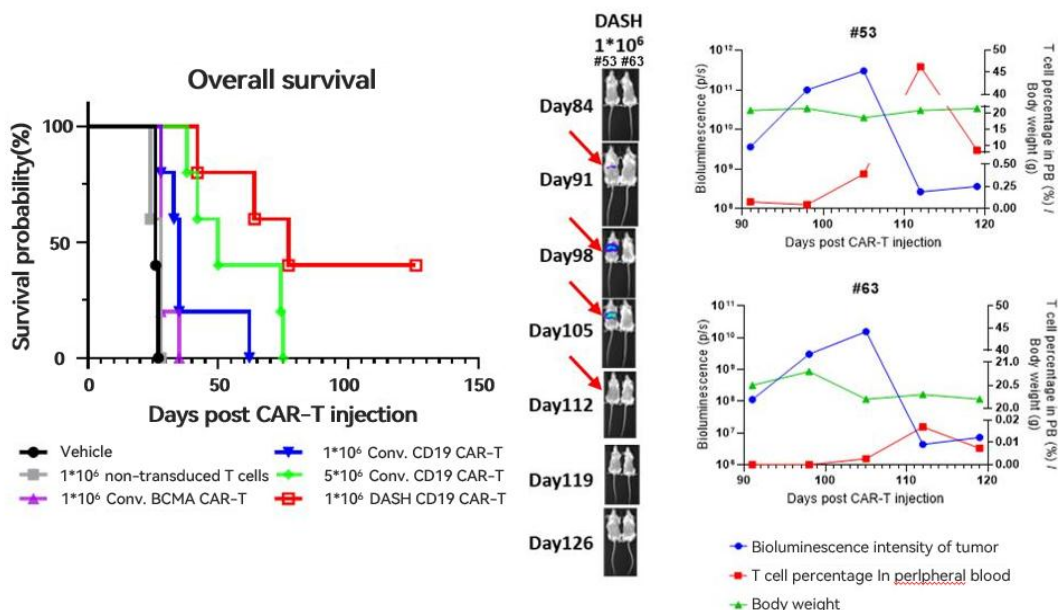
UCAR-T治疗与自体CAR-T治疗对比



## 5.8 恒润达生：坚持自主创新，差异化策略解决行业痛点

- 恒润达生专注突破性免疫细胞治疗药物研发与生产，已获批4个1.1类新药的注册临床批件，均已开展临床试验，其中2个管线进入确证性注册临床试验阶段。
- DASH CAR-T 48小时制备技术**：DASH CAR-T是恒润达生开发的全新CAR-T细胞快速制备平台，48小时即完成CAR-T细胞制备，不仅在CAR基因转导完成后可直接进行成品冻存，且无需体外扩大培养，有望降低CAR-T细胞生产成本。由此制成的CAR-T细胞保留干细胞样特性，具有高度细胞扩增能力及肿瘤杀伤能力，且所需剂量比一般制程CAR-T细胞更小。
- 抗人BCMA T细胞注射液**：作为恒润达生自主研发的可基因工程修饰的自体嵌合抗原受体T细胞制品，可用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。该产品在临床试验中显示了良好的有效性和安全性，已被纳入CDE“突破性治疗药物程序”，有望进一步加快药品上市进程。

### CD19 DASH CAR-T在荷瘤小鼠中治疗效果更好并可形成免疫记忆



### 抗人BCMA T细胞注射液临床试验结果

指标名称	结果
样本量	10
既往治疗	至少接受过3L治疗
ORR	86%
sCR	20%
VGPR	20%
CRS	0



## 5.9 优卡迪：优势技术平台，CAR-T治疗禁忌症新应用

- 优势技术平台，全产业链生产质控流程**：独创性SMART、MADDS两大技术平台为CAR-T产品深度赋能。其中，1) **SMART核心技术**：利于快速找到drugable基因沉默赋能元件，有效降低靶蛋白的表达；2) **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，极大降低了开发时间成本和研发成本。同时，公司拥有集“临床级质粒生产平台、临床级慢病毒载体生产平台、临床级免疫细胞生产平台和质量检测平台”于一体的全产业链生产质控流程，质量保障体系完善。2023年3月20日，优卡迪生物与赛桥生物就CAR-T细胞治疗领域开展全套自动化封闭式工艺装备开发验证、工艺制备、临床申报等方面达成战略合作，共同推进CAR-T细胞治疗管线的商业化。
- 安全型CAR-T产品—ssCART-19细胞注射液**：该产品在传统CAR-T技术基础上赋能了小干扰RNA沉默技术，该技术赋能后的T细胞，不仅可以表达靶向CD19的单链抗体，还可以同时表达IL-6沉默元件（shRNA）。与常规CD19靶点CAR-T细胞相比，ssCART-19疗法可以显著降低回输后外周血IL-6因子的释放水平，进一步降低细胞因子的级联效应，从预防层面减少CAR-T治疗过程中严重CRS和严重ICANS的发生率。除难治复发性急性B淋巴细胞白血病外，还可突破性用于CAR-T治疗禁忌症-中枢神经系统浸润白血病，目前已获得美国FDA孤儿药认定。

优卡迪临床管线（截至2023年3月）

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	√					
MADDS	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	√					

## 金斯瑞生物科技 ( 1548.HK ) : 非细胞疗法稳定增长, Carvykti有望加速放量

- **事件**：2023年6月6日，金斯瑞子公司传奇生物向FDA递交一项补充生物制品许可申请sBLA，旨在扩大CARVYKTI® ( ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel, 西达基奥仑赛) 适应症范围，以纳入既往至少接受过一种治疗（包括一种蛋白酶体抑制剂和一种免疫调节剂）的复发且来那度胺耐药多发性骨髓瘤成人患者。
- **非细胞疗法业务符合预期，研发开支持续加码**。2022年公司非细胞疗法业务实现外部收益5.09亿美元（+19.8%），经调整毛利为2.68亿美元（+17.4%），经调整净利润为6243.1万美元（+31.4%）；2022年公司细胞治疗业务实现收益1.17亿美元（+70%），经调整毛利为5300万美元（2021年同期6880万美元），经调整净亏损为4.22亿美元（2021年同期3.72亿美元），业绩表现符合预期。公司研发开支持续加码，2022年研发投入为3.72亿美元（+6.8%），其中细胞治疗为研发投入重点，有效支持Cilta-cel全球临床试验及其他在研管线临床快速推进，非细胞治疗研发投入约占10.6%收入，共同助力公司长期发展。
- **生命科学传统业务稳定增长，CDMO业务进入发展快车道**。1）生命科学业务：公司生命科学服务及产品2022年实现收益3.61亿美元（+14.2%），经调整毛利2.01亿美元（+8%），经调整毛利率为55.8%（-3.2pp），经调整营业利润6610万美元，毛利率略有下滑，利润端增速略低于收入端。公司生命科学业务发展逻辑清晰，从传统基因合成向多肽、蛋白、抗体等下游增量业务延伸，拓展产品类型同时推进产能与自动化建设，衍生高附加值仪器设备业务有望成为新增长点。2）CDMO业务：蓬勃生物客户基础良好、在手订单饱满、产能高速扩张，2022年实现收益1.25亿美元（+53.6%），2022年实现经调整毛利4280万美元（+54.5%），近两年经调整毛利率保持稳定，收入及经调整毛利增长主要由蛋白质及抗体药物开发以及质粒项目数量显著增加，工艺开发和生产能力提升，产能利用率提高以及交付时间持续缩短所致；经调整经营亏损110万美元。2022年新获36个抗体蛋白CMC项目和55个GCT CMC项目，全球新获22个IND批件，公司持续提升创新平台，满足市场需求，CDMO业务进入高速发展快车道。3）合成生物学业务：工业合成生物产品2022年实现收益3870万美元（+0.3%），经调整毛利1660万美元（+46.9%），经调整毛利率为42.9%（+13.6pp），经营利润290万美元（2021年同期刚实现经营盈亏平衡），经调整毛利和经调整经营利润受调整产品组合、加强推广高利润产品并削减低利润或负利润产品占比等影响有所增加。
- **细胞疗法收益高速增长，Carvykti 2022年多地获批，有望快速放量**。细胞疗法业务2022年实现收益1.17亿美元（+70%），其中包括5000万美元的里程碑付款和6670万美元的Carvykti销售额，收入增加主要为Carvykti美国商业化的合作收入；经营亏损为4.58亿美元（2021年经营亏损3.94亿美元），其中研发持续投资亏损约为3.36亿美元（2021年同期3.13亿美元）。2022年Carvykti获FDA批准用于既往接受过至少四线治疗的r/r MM患者，获欧盟委员会附条件上市许可，获MHLW批准用于治疗同时满足若干条件的r/r MM成人患者。Carvykti将为r/r MM适应症提供更前线治疗方案，为CAR-T产品打开广阔空间。公司管线覆盖广泛，临床及商业化快速推进，中长期增长曲线已然形成。
- **风险提示**：新业务拓展或不及预期；在手订单转化不及预期；公司产能扩张进度不及预期；传奇生物CAR-T产品商业化推广或不及预期；政策波动风险等。

## 科济药业-B ( 2171.HK ) : CT053上市在即 , 期待实体瘤CAR-T破局

- **事件**：科济药业发布2022年全年业绩，2022年度经调整净亏损为8.5亿元，较2021年5.5亿元增加3亿元。截至2022年底，现金及现金等价物为22.7亿元。
- **核心品种CT053 ( BCMA CAR-T ) 落地在即，美国市场预计于2024年BLA**。Zevor-cel ( CT053 ) 是公司旗下一款用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤的全人抗自体BCMACAR-T细胞候选产品，可特异性识别BCMA，令CAR-T细胞能够有效靶向及去除在细胞表面携带BCMA的多发性骨髓瘤细胞。CT053的NDA申请已于2022年10月18日获国家药监局受理，预计2023年下半年获批上市；在北美正开展 I b/II期临床试验 ( LUMMICARSTUDY2 ) ，预计2024年递交BLA。
- **CT041数据良好，有望率先突破实体瘤CAR-T**。CT041是公司旗下一款潜在全球同类首创的、靶向CLDN18.2的自体CAR-T候选产品，正在开发以用于CLDN18.2阳性实体瘤如胃癌/胃食管结合部癌以及胰腺癌的临床治疗。CT041的胃癌适应症正在中国进行确认性II期临床试验，计划于2024年上半年H1提交NDA；CT041胃癌适应症在北美正在进行 I b期临床试验，计划于2023年启动II期试验。
- **携手华东医药加速CT053商业化放量**。2023年1月，公司与华东医药就CT053在中国的商业化签订合作协议，华东医药被授予CT053在中国大陆地区的独家商业化权益，科济药业将继续负责CT053在中国大陆地区的开发、注册和生产。根据协议条款，科济药业将获得2亿元人民币首付款，以及潜在10.2亿元的注册及销售里程碑付款。我们认为，此次合作将加速CT053在中国大陆地区的成功商业化。
- **盈利预测**：公司核心品种CT053上市在即，在研品种逐步进入收获期，我们预计公司2023-2025年收入分别为2.2、1.6和7亿元。
- **风险提示**：研发进展或不及预期、核心品种商业化进展或不及预期、政策风险。

## 6 风险提示

---

- 创新药研发不确定性；
- 研发进展不及预期；
- 商业化进展不及预期；
- 药品降价风险；
- 医药行业政策风险等。

## 西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（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；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

### 公司 评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上  
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间  
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间  
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间  
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

### 行业 评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上  
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间  
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

## 分析师承诺

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并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，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获取任何形式的补偿。

## 重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或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或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



# 西南证券研究发展中心

## 西南证券研究发展中心

### 上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

### 北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

### 深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

### 重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼

邮编：400025

## 西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理、销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	18502146429	xsy@swsc.com.cn
	汪艺	销售经理	13127920536	13127920536	wyyf@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	18616243268	cyryf@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	18957157330	zmyf@swsc.com.cn
	陈阳阳	销售经理	17863111858	17863111858	cyyyf@swsc.com.cn
	李煜	销售经理	18801732511	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
	谭世泽	销售经理	13122900886	13122900886	tsz@swsc.com.cn
	卞黎旸	销售经理	13262983309	13262983309	bly@swsc.com.cn
北京	李杨	销售总监	18601139362	18601139362	yfly@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	杜小双	高级销售经理	18810922935	18810922935	dxsyf@swsc.com.cn
	杨薇	高级销售经理	15652285702	15652285702	yangwei@swsc.com.cn
	胡青璇	销售经理	18800123955	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	18040060359	wyf@swsc.com.cn
	王宇飞	销售经理	18500981866	18500981866	wangyuf@swsc.com
	巢语欢	销售经理	13667084989	13667084989	cyh@swsc.com.cn
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	17628609919	yxy@swsc.com.cn
	张文锋	销售经理	13642639789	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	陈韵然	销售经理	18208801355	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	15808001926	gongzh@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn