

2021年度中国创新药领域投资策略系列研究

千呼万唤始出来，犹抱琵琶半遮面

——中国细胞治疗产业研究(一)

证券分析师：朱国广
执业证书编号：S0600520070004
联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

证券分析师：柴博
执业证书编号：S0600520070002
联系邮箱：chaib@dwzq.com.cn

证券分析师：周新明
执业证书编号：S0600520090004
联系邮箱：zhouxm@dwzq.com.cn

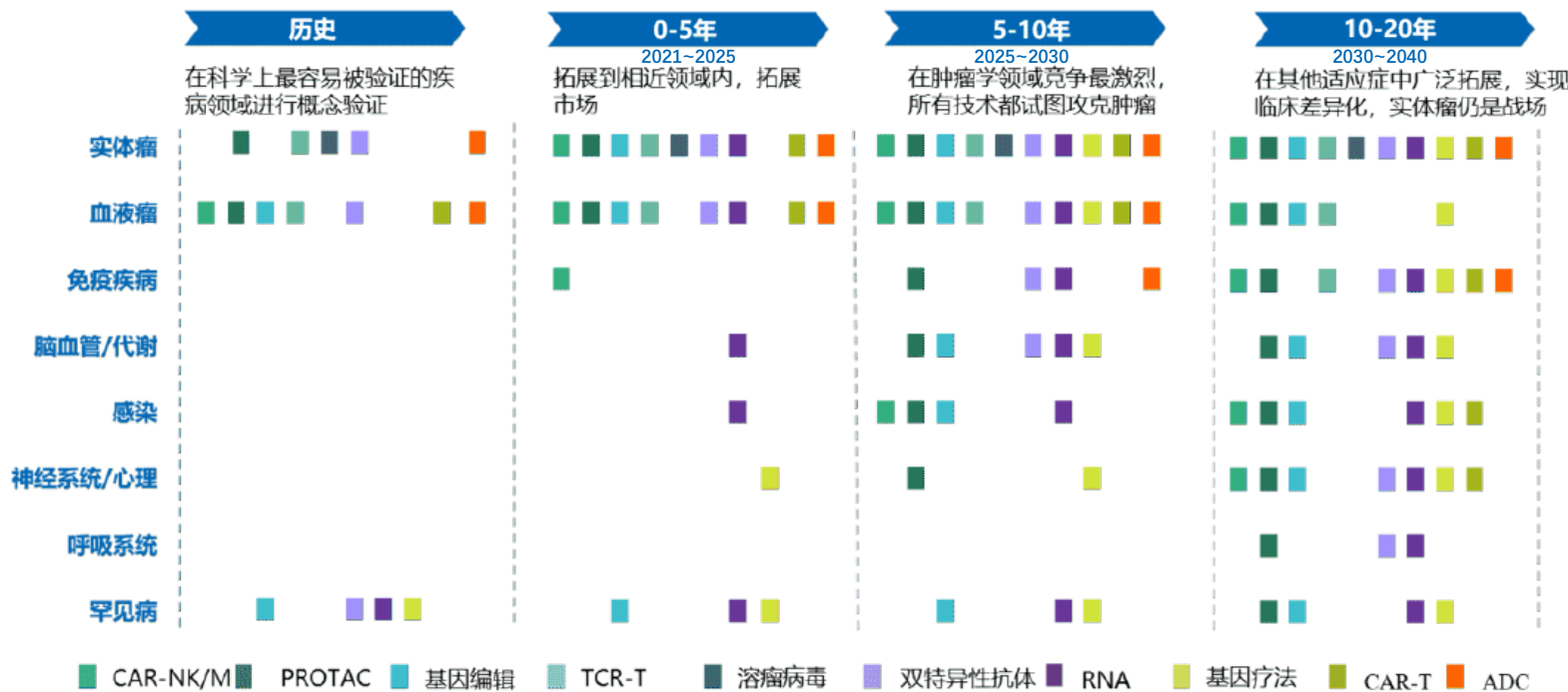
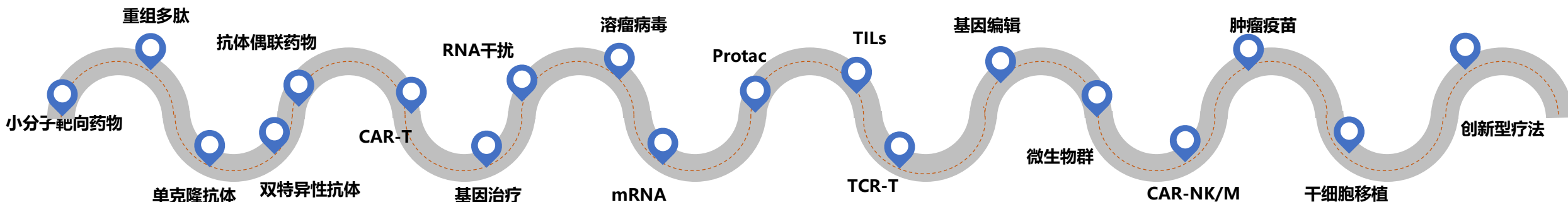
2021.07.15

细胞疗法作为创新生物技术在医疗健康发展中扮演着重要角色。一方面，当下小分子、单抗、双抗等技术在部分癌种上已经出现有效性瓶颈，颠覆性改变患者治疗现状亟待新的创新技术的出现，另一方面，创新技术的产业环境亟待新的底层逻辑挖掘，区别于过去传统的治疗方案的市场评估体系，细胞治疗作为技术和消费属性并存的创新治疗方案，其技术高壁垒性决定我们应当以新的逻辑思维去审视整个行业的发展逻辑。

- **具有先发优势和专利战略性布局的企业将持续保有竞争活力。**目前CAR-T疗法的临床试验数量大，赛道拥挤，但该领域技术迭代创新快，专利技术布局层出不穷，这些新技术可能会极大提升CAR-T的疗效，以及适用范围。伴随新技术而生的BioTech公司受到国际Big Pharma的重视，收购和合作频发。目前国内的细胞治疗企业均处于发展早期，专利技术壁垒将是细胞治疗企业最深的护城河。在实体瘤攻克，通用CAR-T技术方面有技术布局的企业将逐渐脱颖而出。
- **细胞治疗技术手段不断成熟，安全性有效性大幅提升，治疗潜力巨大。**随着细胞工程手段和基因编辑技术的不断成熟，CAR-T技术的有效性和安全性已大幅提升。目前美国已上市五款CAR-T产品，国内上市一款；临床试验结果显示CAR-T产品对难治复发性血液瘤具有显著的治疗效果，客观缓解率普遍达到70%-80%以上，随着随访时间的延长，患者的总生存期大概率继续延长至20个月以上，部分患者有望实现临床治愈；尽管CAR-T对实体瘤的治疗存在缺陷，但新靶点以及CAR-T技术的创新有望大幅提升晚期实体瘤患者的治疗效果。
- **CAR-T疗法市场前景广阔，但商业化前景不明确。**细胞是比各种分子复合物更强大的生物武器，全球晚期癌症患者存在极大未满足临床需求，对能够显著延长生存时间的新型疗法需求迫切。但CAR-T作为全新的治疗手段，和传统药物的治疗模式差距极大，医生和患者对这种新疗法的接受需要时间，需注重学术推广和医患教育。此外CAR-T疗法一人一药，生产耗时长，成本高，产品定价高，患者可及性低，这是CAR-T市场放量的核心障碍。如何提高患者的可及性是CAR-T疗法亟待解决的问题。合理化定价策略的制定、商业保险的介入、通用型（现货型）CAR-T技术的成熟、CDMO加持下生产工艺的优化以及生产成本的控制或有助于解决这一问题。
- **当下CAR-T疗法的市场空间估值建议以死亡率或（患病率-发病率）估值。**考虑到CAR-T产品当前的个性化治疗和未有大规模的真实世界研究，当前CAR-T疗法的定价相对现有疗法方案患者可接受度相对较低，商业化前景尚不明晰。另外，当前大部分细胞疗法用于末线患者的替代性治疗，我们认为，短期在患者的可及性未明显提高的前提下，可将细胞疗法作为肿瘤患者末线疗法（没有可替代疗法）下的刚需，因此，我们认为，可以以死亡率或者（患病率-发病率）作为市场空间估值的标尺。
- **【投资策略】：**建议关注国内细胞治疗企业：复星凯特、药明巨诺、南京传奇、科济药业、亘喜生物等。
- **【风险提示】：**研发进展不及预期，政策环境变化不及预期，成本控制不及预期，商业化进展不及预期。

细胞治疗产业技术不断优化迭代，中国创新药与创新技术都迎来高速成长的关键时期

成熟度低，迭代加速



创新技术迭代下的中国创新药/技术行业迎来曙光

- **中国医药行业将拥抱创新技术的到来。** 化疗开启了肿瘤用药治疗的征程，科学的不断进步加速了靶点的发现及临床验证，分子分型的临床应用使得医药行业进入靶向治疗时代，随着靶向治疗的不断发展，**临床痛点、未满足临床需求和疾病的复发驱动了同靶点药物的不断迭代。** 创新技术的出现，使得疾病治疗方案更加呈现多样性，随着抗体偶联技术、PROTAC技术、细胞治疗技术、RNA技术的不断涌现，中国医药行业正拥抱创新技术时代的到来。
- **创新技术的迭代背后更加体现的是企业的顶层设计。** 我们认为随着临床需求的不断挖掘以及创新技术的不断发展，一方面创新技术之间的迭代会逐渐加速，另一方面，创新技术所能覆盖的疾病领域将更加广阔，**我们认为战略性前瞻布局创新技术的企业将诞生一批极具投资价值的标的，先发优势明显且同时建立起技术和商业化壁垒的企业将实现未来核心竞争力的可持续性。**

创新技术迎来新的发展机遇，技术迭代将成为创新技术评价的永恒话题。



■ 细胞治疗综述

■ 行业痛点和机会

■ 风险提示

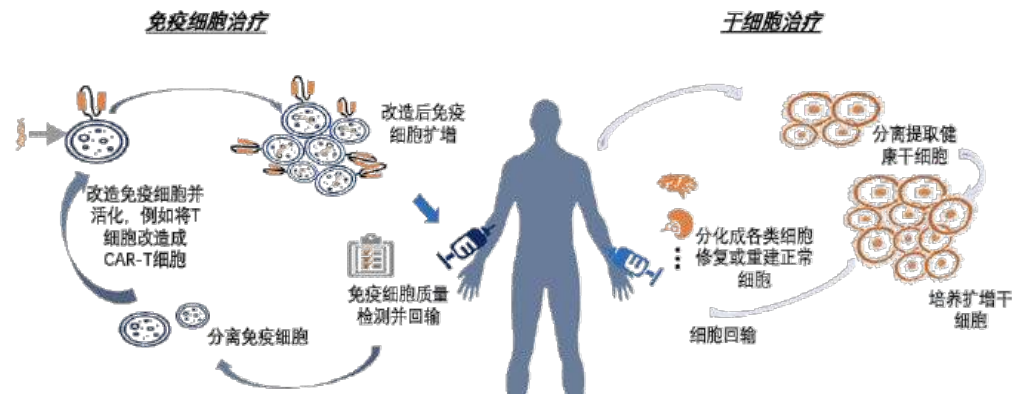
第一章 细胞治疗综述

细胞治疗概况



细胞治疗一般是指将正常的或某些具有特定功能的细胞采用生物工程方法获取和（或）通过体外扩增、特殊培养等处理后，使这些细胞**具有增强免疫、杀死病原体 and 肿瘤细胞、促进组织器官再生和机体康复**等治疗功效，然后将这些细胞移植或输入到患者体内，新输入的细胞可以**替代受损细胞或者具有更强的免疫杀伤功能**，从而达到治疗或缓解疾病的目的。

干细胞治疗		
免疫细胞治疗	特异性	CAR-T (嵌合抗原受体T细胞)
		TCR-T (T细胞受体嵌合T细胞)
		TIL (肿瘤浸润淋巴细胞)
		CAR-NK (自然杀伤细胞)
		DC-CIK (树突状细胞与细胞因子诱导的杀伤细胞)
	非特异性	LAK (淋巴因子激活的杀伤细胞)
		CIK (细胞因子诱导的杀伤细胞)



传统药物研发，致力于研制可以规模化生产的产品以供所有适用的病人使用。而细胞治疗是从一个或多个个体组织中提取有特定性能的细胞并加以适当数目扩增或功能改进，重新输入患者体内，用以针对某一个特定的病人进行**个性化治疗**的方案。

细胞治疗的优势

长期有效性!



选择性高: 细胞药物能感知复杂的人体内环境，只在**特定的环境中激活**，以发挥相应功能，这意味着可以更大程度上限制药物的副作用。



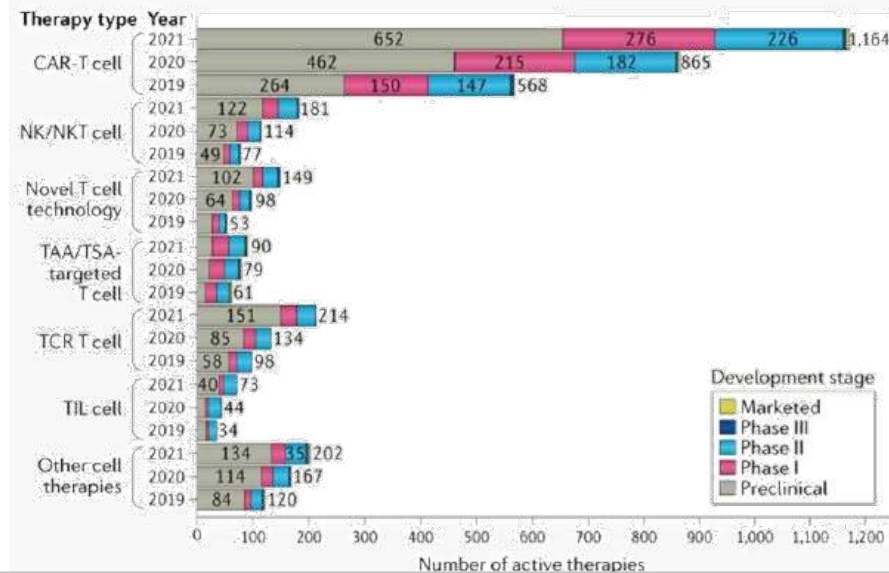
局部浓度高: 人体代谢、药物效应动力学和药物代谢动力学决定了小分子药物靶向性较低，它不只在病变组织或细胞内分布，还分布于整个机体组织，这通常会造成严重的脱靶效应。而细胞药物的优势在于可**主动迁移到靶组织或靶细胞内发挥作用**。



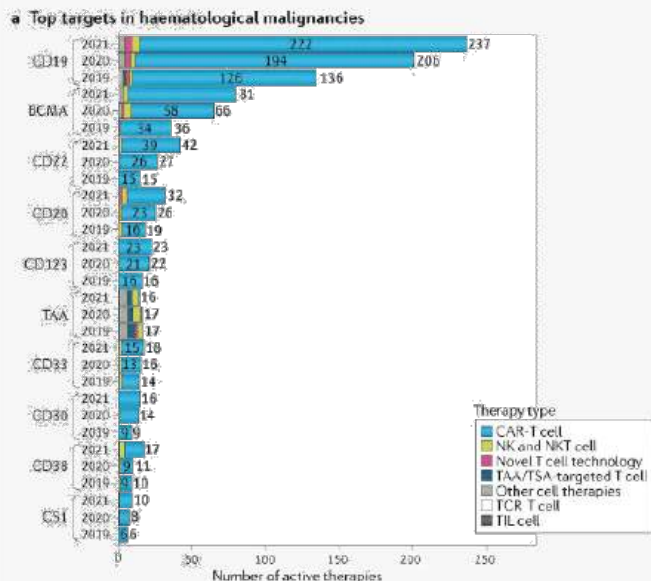
可个性化定制: 由于个体差异，很难控制每个患者传统药物的最佳使用剂量，但在细胞治疗中，可应用合成生物学设计基因开关控制药物的合成或释放，也可以根据临床需要设计不同细胞药物以治疗更多疾病。

不同细胞治疗技术在全球临床试验中的布局

- 截至2021年4月，全球**共有2073种**细胞治疗方案用于临床（研究），较2020年**增长38%**。
- 目前，CAR-T细胞疗法主导细胞治疗的应用。
- 接近80%的CAR-T疗法处于临床I期，新细胞治法的不断涌现将会加剧细胞治疗领域的竞争。



全球血液瘤细胞治疗相关靶点的临床布局

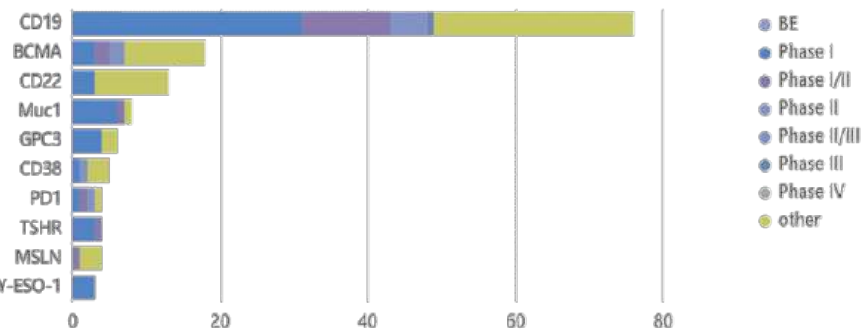


血液瘤细胞疗法靶点和通路分析显示：

- CD19、BCMA、CD22和CD20仍然是血液瘤的主要靶点。
- 可能由于市场饱和以及新冠疫情的影响，针对这些靶点的药物数量增速放缓。增速从前年的51%、83%和80%，下降到去年的15%、23%和56%。

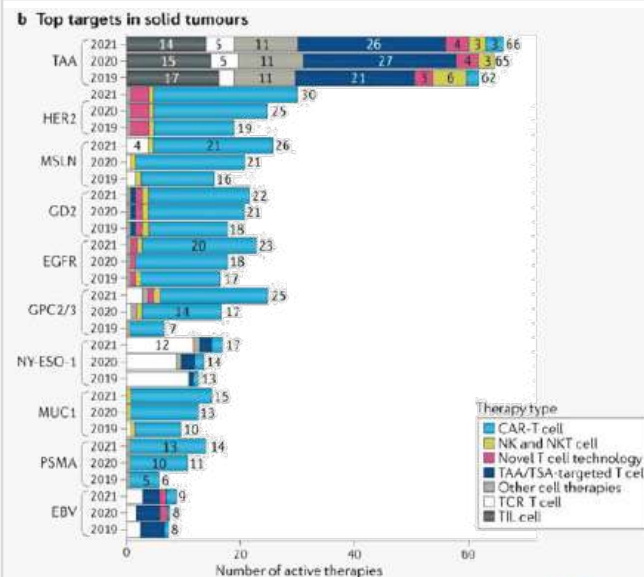
中国细胞治疗相关靶点的临床布局

靶点



数据来源：医药魔方PharmaGO®

全球实体瘤细胞治疗相关靶点的临床布局

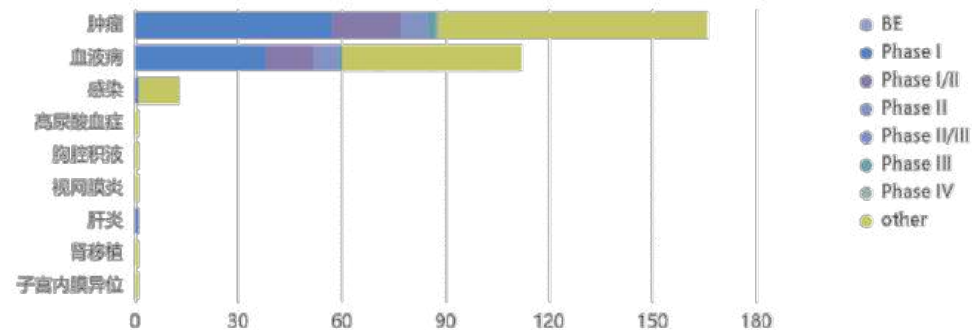


实体瘤细胞疗法靶点和通路分析显示：

- Top实体瘤靶点为肿瘤相关抗原 (TAA)，居于首位。
- 大多数实体瘤细胞疗法都使用增强型CAR-T细胞，以克服实体瘤中抑制性免疫微环境，并帮助CAR-T细胞向实体瘤迁移和生存。
- 靶向Glypicans 2和3 (GPC2和GPC3) 的细胞治疗药物增速极快。2019年以来每年几乎翻一番。（主要针对肝癌）

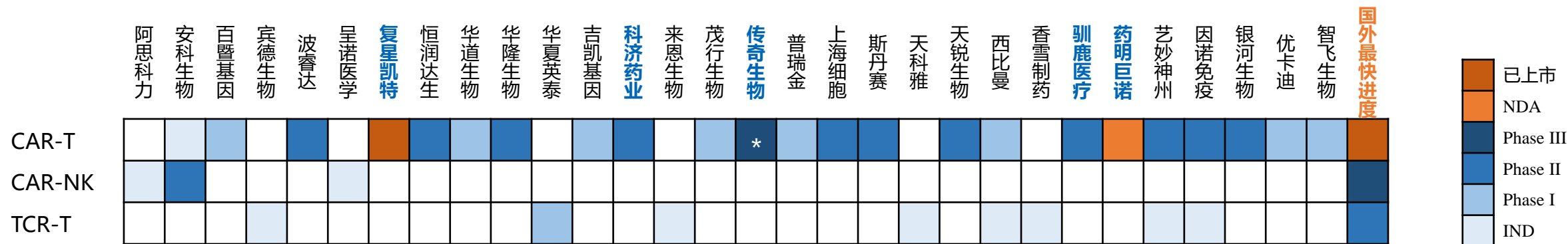
中国细胞治疗相关疾病领域的临床布局

适应症



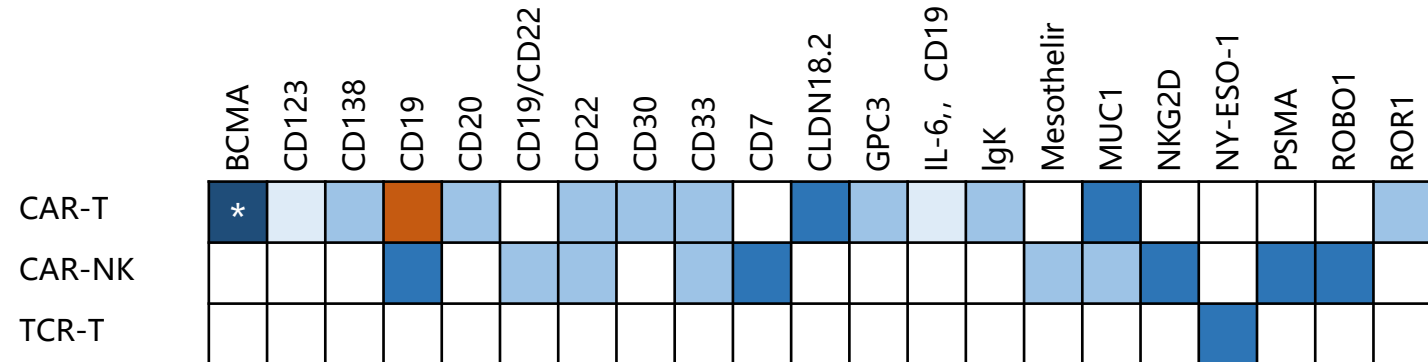
数据来源：医药魔方PharmaGO®

中国细胞治疗产业公司布局



* 目前在研的CAR-T中，国内临床研究以Phase II作为关键性试验，Phase III为产品在美进度

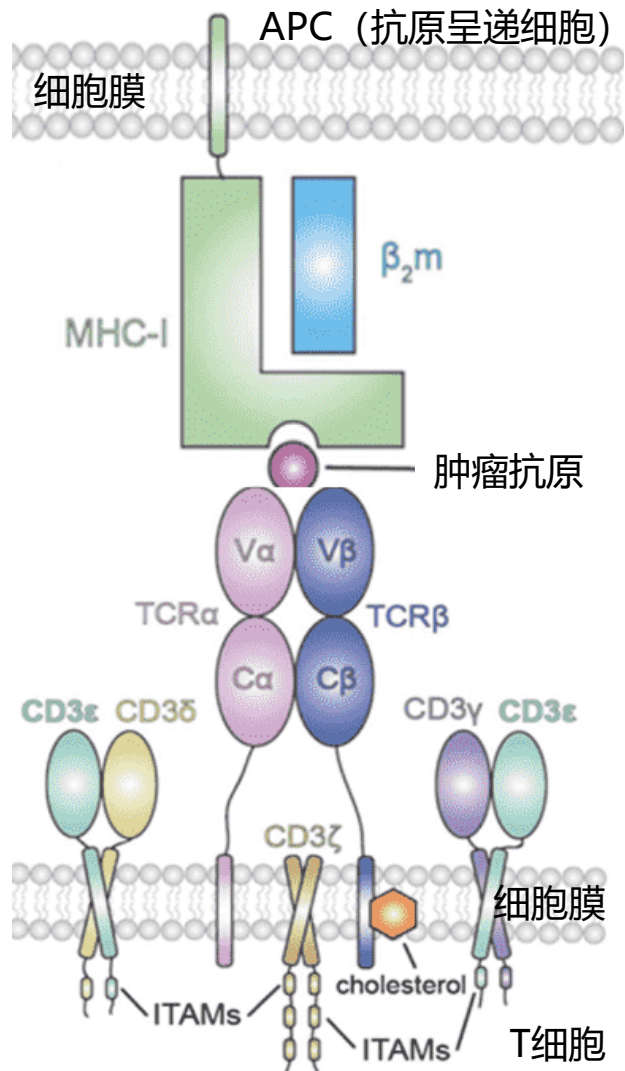
中国细胞治疗产业靶点布局



CAR-T是目前最成熟的细胞疗法

作为国际上研究最为火热的肿瘤免疫治疗方法，CAR-T在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的治疗中展现出惊艳的治疗效果。目前，以CD19为靶点CAR-T产品研究相对较深入，美国已批准CAR-T产品Kymriah (诺华) 和Yescarta, Tecartus (吉利德/凯特), Breyanzi(BMS) 均是以CD19为靶点治疗血液肿瘤。全球来看，CAR-T的研发管线迅速扩张，既包括新靶点的探索，如BCMA、CD123、CD33等；也包括新适应症的拓展，如由血液肿瘤向实体瘤进阶。全球已有多家公司的项目推进到了临床晚期阶段，我们预计未来将陆续有针对不同瘤种的CAR-T产品问世。

T细胞活化杀伤肿瘤细胞的机制



T细胞活化过程

信号一： 肿瘤细胞抗原被MHC-I类分子呈递在APC细胞表面

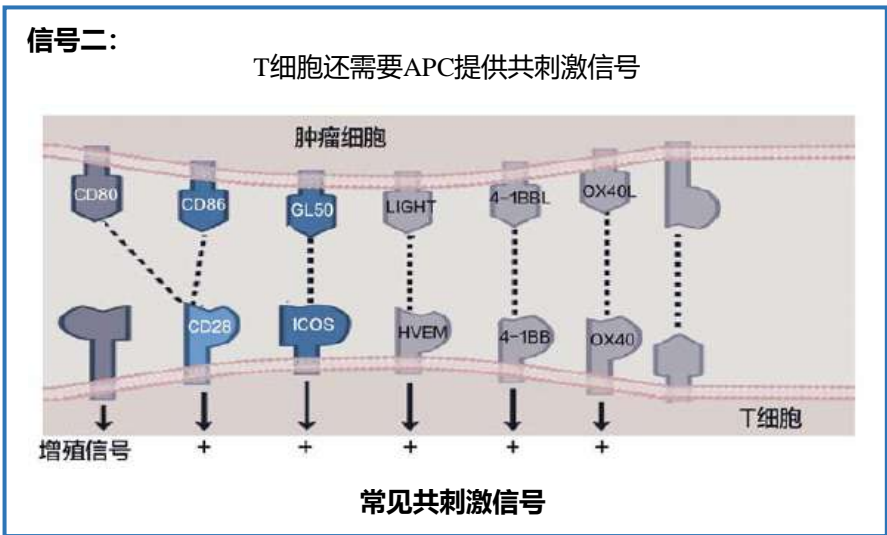
↓

T细胞表面的TCR分子识别APC表面MHC-I类分子呈递的抗原

↓

与TCR桥连的CD3ζ链将活化信号向细胞内传导，促进T细胞活化

然而只有抗原信号T细胞依然无法完成活化增殖



基于T细胞的细胞免疫疗法

基于T细胞治疗的基本原理是：
如何让患者体内的肿瘤靶向T细胞更多更容易被激活？

基本思路：

1. 将能够靶向杀伤肿瘤的T细胞筛选纯化出来，单独让其扩增，然后输入到患者体内。

基于这样的想法诞生了 TIL（肿瘤浸润淋巴细胞疗法），从患者身上切下来的肿瘤组织块中，纯化T细胞，采用克隆培养方法，体外大量扩增肿瘤杀伤性T细胞，再将这支数量大大增加的T细胞军队输入患者体内，达到杀伤肿瘤细胞的目的。

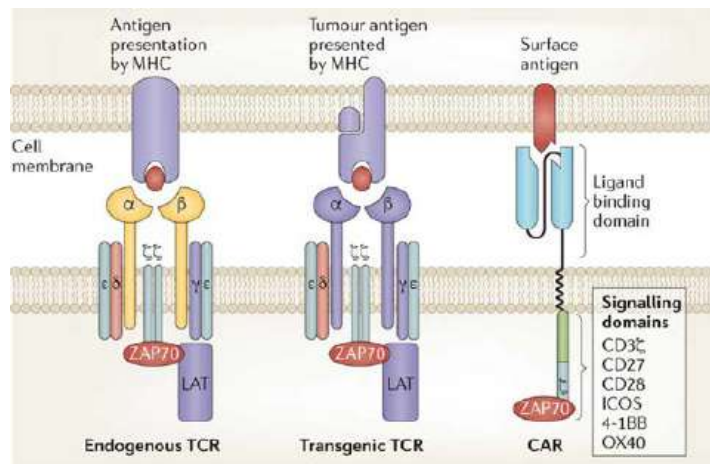
2. 通过改造TCR的抗原识别区域，产生对肿瘤特异性抗原具有极高亲和力的TCR，带有这种TCR的T细胞，具有更强的肿瘤靶向性。

基于这样的想法诞生了TCR-T技术，采用基因工程手段，将改造后的，对特定肿瘤抗原具有极强亲和力的TCR序列导入患者T细胞中，使这些T细胞表达大量能够识别肿瘤抗原的TCR，将这些T细胞体外扩增后输入到患者体内，极大增强了患者T细胞对肿瘤组织的靶向杀伤能力。

3. 人工改造一个受体分子，这个受体分子的胞外结构可以识别表达在肿瘤细胞表面的分子，胞内结构可以激活T细胞的活化和增殖信号，表达这个受体分子的T细胞可以通过直接和肿瘤细胞表面的分子结合而被激活，不再需要识别MHC分子，不再需要共刺激分子。更容易被激活。

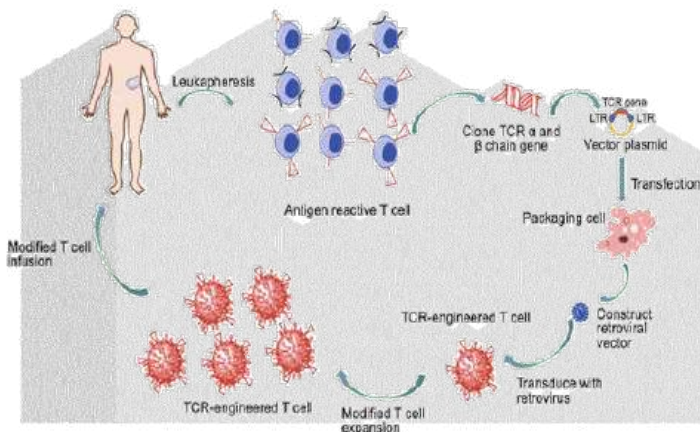
基于这样的想法诞生了CAR-T技术，这样的受体分子就是CAR（嵌合抗原受体）分子，将CAR分子转入T细胞中，表达CAR分子的CAR-T细胞具有更强的靶向杀伤能力，不受MHC限制性以及共刺激信号的影响，更容易被激活。将其扩增后输入患者体内，帮助机体更高效杀伤肿瘤细胞。

TCR-T 疗法介绍



TCR-T 细胞疗法: 通过筛选和鉴定能够特异性结合靶点抗原的 TCR 序列, 采用基因工程手段将其转入到患者外周血来源的 T 细胞中(或异源 T 细胞), 再将改造后的 T 细胞回输至患者体内, 使其特异性识别和杀伤表达抗原的肿瘤细胞, 从而达到治疗肿瘤的目的。TCR-T 也是一种过继细胞疗法 (Adoptive Cell Transfer Therapy, ACT),

TCR-T 细胞疗法技术流程



第一步: 筛选合适的肿瘤特异性抗原, 以及对该抗原具有高度特异性的 TCR $\alpha\beta$ 链序列。
第二步: 从患者体内分离出 T 细胞
第三步: 将上述能够识别肿瘤特异性抗原的 TCR $\alpha\beta$ 链序列包入病毒基因组, 构建病毒载体。
第四步: 病毒转染 T 细胞, 将目标 TCR 序列引入 T 细胞中, 获得能够特异性识别肿瘤抗原的 TCR-T 细胞
第五步: TCR-T 细胞体外培养, 大量扩增
第六步: 将数量合格的 TCR-T 细胞输入患者体内, 进行治疗

TCR-T 疗法潜在优势和劣势

S

靶向性强

TCR-T 所使用的抗原可以为精挑细选的肿瘤特异性抗原, 不受是否表达在细胞表面的限制, 可以为细胞内抗原, 对肿瘤细胞的精准靶向性更强。

渗透性好

相比 CAR-T, TCR-T 更容易向实体瘤内部渗透, 而 CAR-T 通常在肿瘤外部附着, 不易向内部渗透。

稳定性优

TCR-T 引入的是完全人源化的结构不易引起机体的免疫排斥, 抗抗体产生的概率低。而 CAR-T 引入的是人为改造的基因, 机体对 CAR 的排斥会更强, 可能会缩短 CAR-T 的存活时间。

技术壁垒高

TCR 靶点的选择、亲和力的优化都是比较困难的, 另外 TCR-T 对回输数量的要求也更大。

肿瘤易逃逸

TCR-T 的活化依赖 MHC-I 类分子将肿瘤抗原呈递给 TCR-T, 需要共刺激信号等, 细胞活化过程比 CAR-T 困难, 肿瘤细胞易逃逸其杀伤。

适用人群的局限性

由于人群中 MHC 的多样性, 而 TCR-T 对肿瘤细胞的靶向杀伤需要 MHC 分子, 因此 TCR-T 疗法无法像 CAR-T 疗法一样研发出通用型 TCR-T, 这点限制了 TCR-T 的使用。

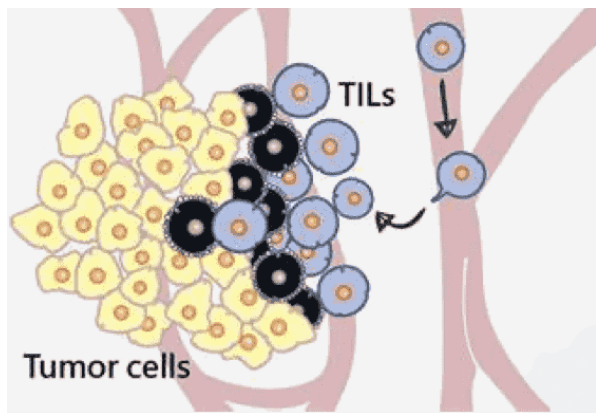
TCR-T 技术的加速器

噬菌体展示技术: 庞大且丰富的抗体库有助于筛选出靶向抗原的高亲和力抗体, 这是 TCR-T 领域的主要难题。

单细胞测序技术: 能够从单细胞层面识别肿瘤特异性 T 细胞克隆, 帮助获得肿瘤高亲和力 TCR 序列。

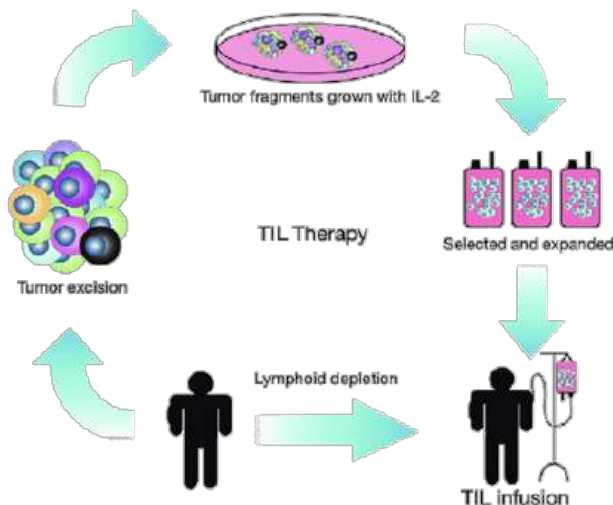
W

TIL 疗法介绍



TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes, 肿瘤浸润淋巴细胞) 细胞疗法: 在肿瘤组织内浸润了大量T细胞，这些细胞中存在部分针对肿瘤特异性抗原的T细胞，是能够深入肿瘤组织内部杀伤肿瘤的免疫细胞，TIL疗法将肿瘤组织中的T细胞分离出，在体外进行刺激扩增后，回输到患者体内，从而扩大免疫应答，治疗原发或继发肿瘤的方法。

TCR-T 细胞疗法技术流程



第一步: 手术切除患者的肿瘤组织块，并筛选出其中的TIL细胞。

第二步: 将TIL细胞在细胞板上克隆化，并采用高剂量的白细胞介素2 (IL2) 刺激其克隆增殖。

第三步: 对增殖后的T细胞进行筛选，留下对肿瘤细胞有免疫反应的克隆型，其余的丢弃。

第四步: 对患者进行清髓预处理以准备接受TIL，将上述对肿瘤有反应的TIL输入到患者体内，并在输注对患者进行IL2治疗以支持患者体内TIL的生长和激活。

TIL疗法潜在优势和劣势

S

可杀伤实体瘤

TIL本身就是精挑细选的能够浸润到实体瘤组织，并对肿瘤细胞有免疫反应的细胞，它的趋化性好，对实体瘤的渗透性好，能够杀伤实体瘤。

肿瘤靶向性强

TIL不是单个T细胞克隆，包含针对多种肿瘤特异性抗原的T细胞，多靶点靶向肿瘤组织，肿瘤特异性更强。

副作用小

TIL是人体本身存在的T细胞，没有免疫原性，且对肿瘤的特异性强，靶向毒性小，副作用小。

扩增数量大

TILs细胞经过分离筛选后，会加入IL2进行培养，增加免疫细胞存活几率，最大限度的扩增免疫细胞，达到数百亿~数千亿级别，患者体内的抗癌“兵力”大大增强。

W

样本要求高

能提取淋巴细胞的新鲜肿瘤样本难获得（一般只能通过手术获取，需要医院/手术医生的全力配合），此外具有抗肿瘤活性、增殖能力强的TIL细胞难获得（除了后期的体外筛选和扩增，也取决于肿瘤周围是否有比较多的T细胞浸润）。

操作难

TIL是高度定制化的疗法，TIL细胞的体外扩增缺乏标准流程，现有操作程序成本高、耗时长。

疗效有限

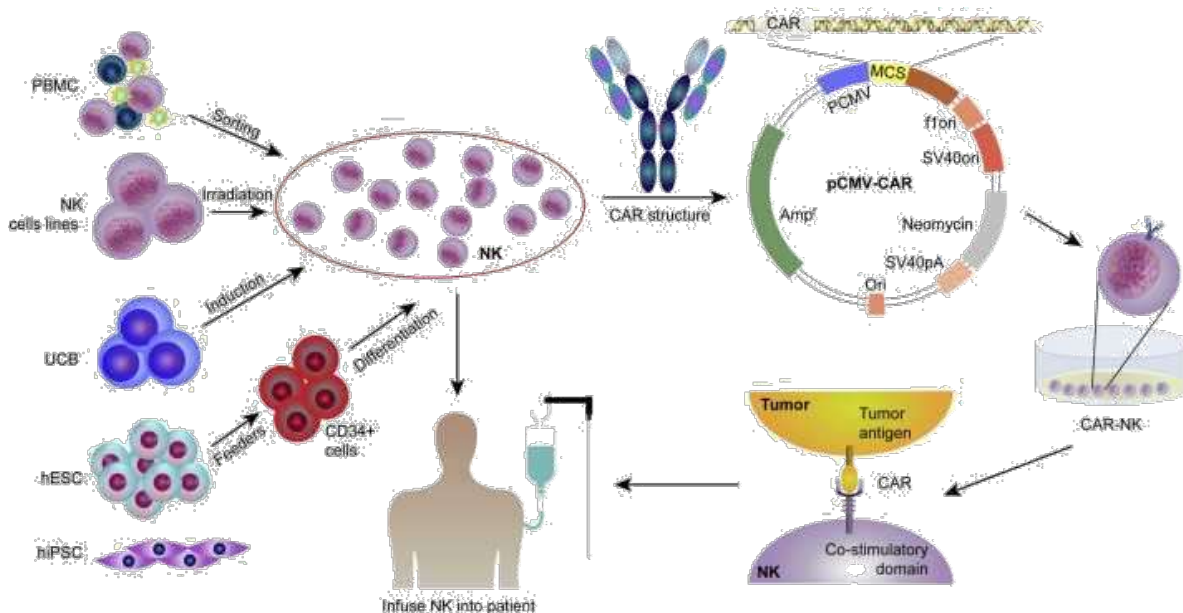
TIL容易被肿瘤微环境抑制，发生功能耗竭。

CAR-NK疗法介绍

NK细胞即自然杀伤细胞，具有强力杀伤肿瘤细胞的能力，且不具MHC限制性。**CAR-NK**过继细胞疗法（ACT）是指将NK细胞经过**嵌合抗原受体（CAR）基因修饰**，赋予NK细胞靶向识别肿瘤细胞的能力，经过体外扩展后注入人体从而达到肿瘤治疗的效果。

目前临床上使用的NK细胞主要有五种来源：人外周血（PB）、脐带血（UCB）、人胚胎干细胞（hESCs）、诱导多能干细胞（iPSCs）以及NK-92细胞系。

相较于CAR-T细胞疗法，CAR-NK来源广泛，**更加适于进行体外培养和基因改造**，有潜力应用于同种异体；实体肿瘤对抗原依赖型的NK细胞敏感，CAR-NK**对抗实体肿瘤有优势**；此外CAR-NK制作过程更加简单，有望大大**缩短治疗周期和价格**。但是CAR-NK非常限于临床前和早期临床研究，未来还有很长的路要走。



CAR-NK疗法潜在优势和劣势

S

可杀伤实体瘤

- NK细胞对实体瘤治疗具有明显优势，因为实体瘤对非修饰的NK细胞会表现出不同程度的耐受性，但却对抗原依赖型的NK细胞敏感。
- NK细胞本身具有杀伤肿瘤细胞的功能，即使肿瘤细胞下调CAR的靶向抗原，NK细胞依然能够杀伤肿瘤细胞

安全性好

- 目前的临床研究表明CAR-NK不会发生移植物抗宿主病，此外NK细胞不分泌IL-1, IL6等炎症因子，CRS发生风险低。
- NK细胞寿命短，发挥作用后即消失，避免了活化细胞在体内存在时间太长而杀伤正常组织

易制备

NK细胞在体外的分离和扩增相对简单。

W

作用时间短

在缺乏IL-2和IL-15时，CAR-NK细胞在体内存活时间不长，过早死亡的NK细胞治疗效果有限

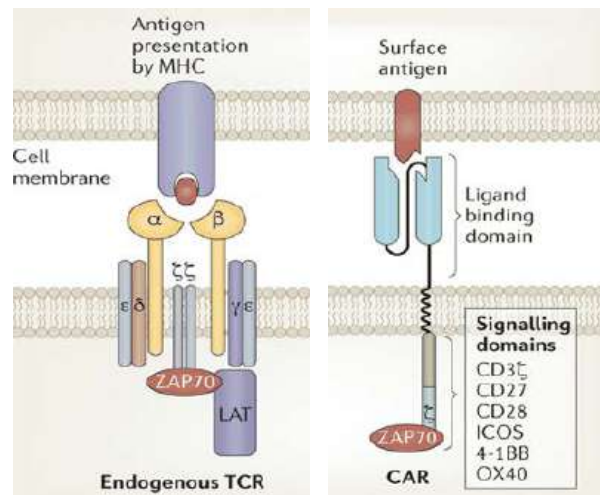
NK亚群复杂

NK细胞亚群组成复杂，学术界没有研究透彻，用何种NK细胞亚群以达到最好的治疗效果目前是未知的

研究不成熟

目前对于CAR-NK的研究局限于临床前和早期临床，对于CAR-NK在人体内使用的安全风险有待进一步研究

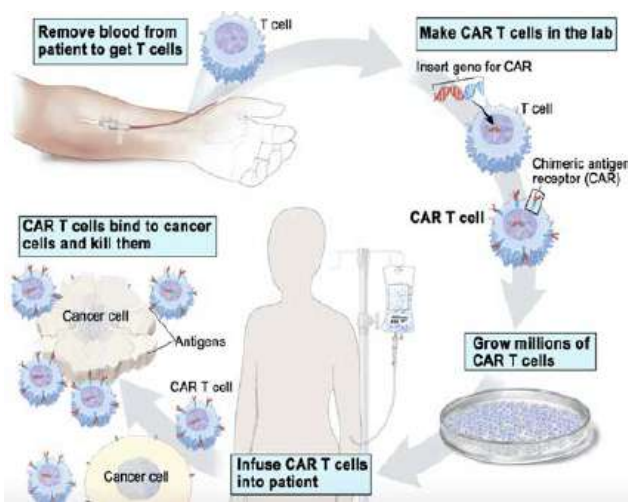
CAR-T 疗法介绍



CAR-T 细胞疗法 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell immunotherapy)：全称嵌合抗原受体T细胞免疫疗法，通过向T细胞中导入一种人工设计的CAR分子，赋予T细胞全新的靶向活化功能，再将这种改造后的CAR-T细胞回输到患者体内，这些CAR-T不再具有MHC限制性，只通过结合靶向抗原即可被活化，从而高效杀伤肿瘤细胞。

CAR-T的关键是CAR分子的设计，CAR是一种的人工改造的受体分子，它可以赋予免疫细胞被某个特定靶点激活的特异性，从而增强细胞识别抗原信号与活化的功能。

CAR-T 细胞疗法技术流程



- 第一步：** 构建靶向肿瘤细胞相关表面抗原的CAR分子
- 第二步：** 从患者外周血单个核细胞(PBMC)中分选纯化出T细胞
- 第三步：** 采用电穿孔、包病毒等方式将提前设计好的CAR分子导入T细胞中
- 第四步：** 筛选成功导入CAR分子的CAR-T细胞，并在体外刺激其扩增
- 第五步：** 将扩增好的CAR-T细胞回输到患者体内
- 第六步：** 严密监护病人，尤其是控制前几天身体的剧烈反应

CAR-T疗法潜在优势和劣势

S

杀瘤效果好

CAR分子是人工设计的受体，能够根据目标靶点优化受体结构，CAR-T细胞只需要和靶点分子结合即可被激活，从而杀伤靶细胞。不受MHC分子，共刺激分子的影响。

治疗效果持久

CAR-T细胞进入体内后能够在患者体内增殖活化，可长期在体内存活，治疗效果持久，患者输入一次CAR-T细胞，治疗效果可维持数年。患者无需反复注射抗体类药物或化疗。

高龄人群适用

由于老年患者耐受性较低，传统疗法只能使用次优剂量，疗效受影响，而所有年龄人群对CAR-T疗法有良好的耐受。

适宜联合用药

CAR-T可以和抗体类药物以及化疗药物搭配使用达到1+1>2的治疗效果，而不会额外增加毒副作用

W

实体瘤效果差

CAR-T细胞输入患者体内，容易被阻滞在实体瘤外，不易进入到肿瘤内部，对实体瘤的杀伤效果有限。

脱靶效应

CAR-T靶向肿瘤相关抗原，并非肿瘤细胞特异性的，正常细胞也可能受到攻击

可及性差

CAR-T制备流程需2-3周晚期患者“等不起”，部分患者体质不允许获得足够多健康的T细胞，不同患者最终获得的CAR-T细胞的质量不同

稳定性差

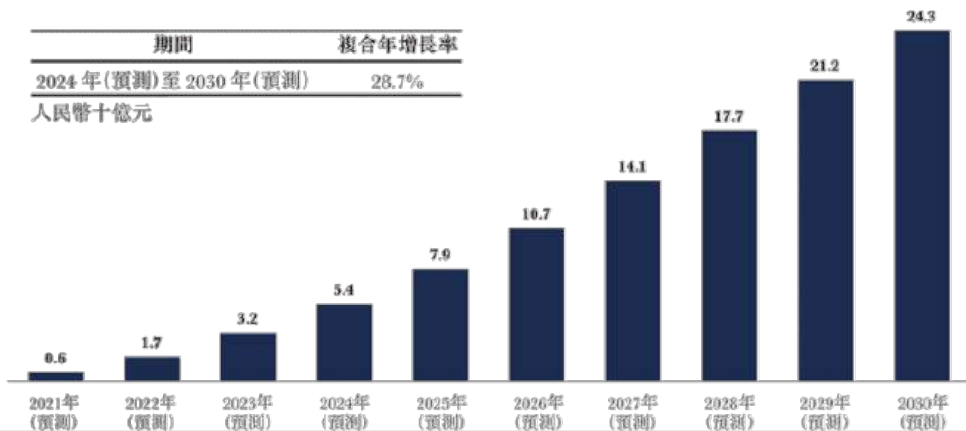
引入的CAR受体为外源性分子，具有一定的免疫原性，机体会产生针对CAR的抗体，会影响CAR-T细胞的存活。此外CAR分子使用的scFV不稳定，容易发生自身聚集，引发CRS。

CAR-T疗法市场规模分析

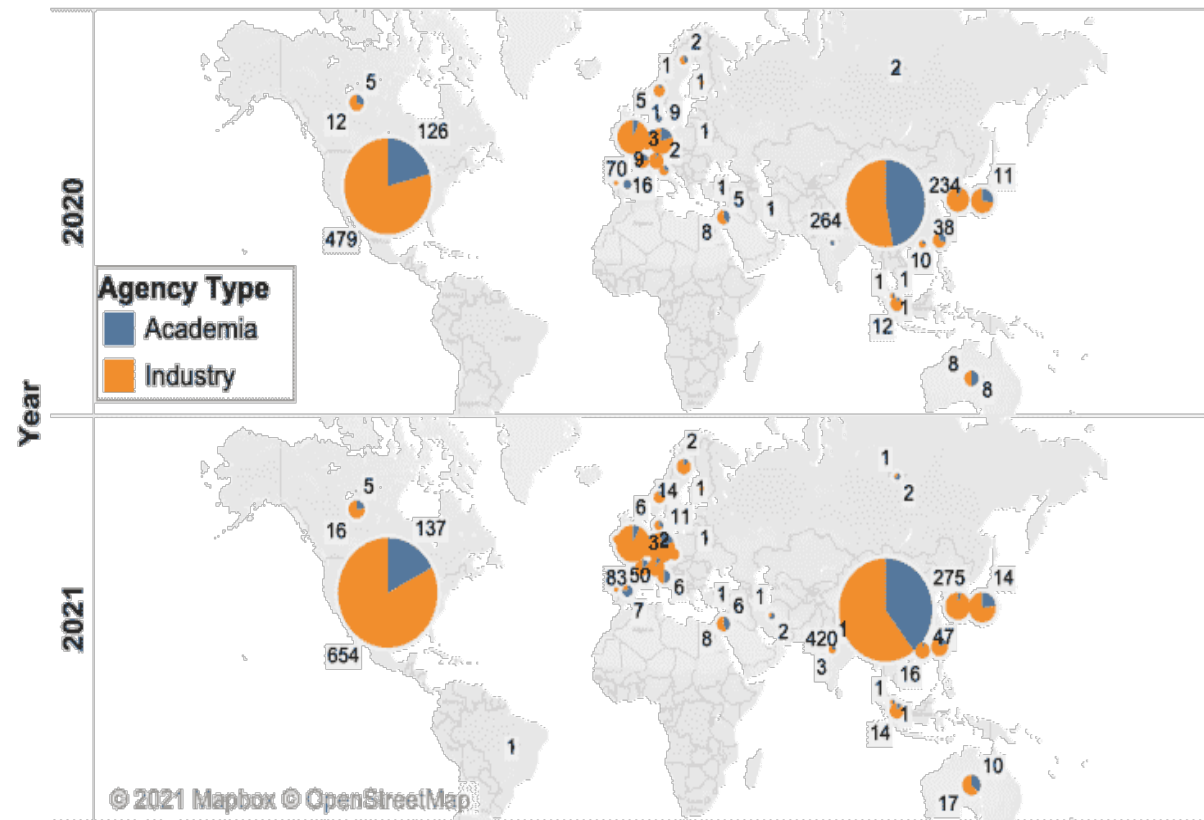
推动中国CAR-T市场增长主要因素：

- **确诊癌症患者人数增加。** 鉴于老龄人口增加、饮食习惯的改变和早期筛查的推行，新增的癌症患者病例数量于过去数年稳定增加，并于2019年达到约440万名。不断增加的癌症发病率，正在推动中国细胞免疫治疗的发展。
- **患者负担能力提升。** 受惠于经济快速增长，中国居民可支配平均收入于过去五年显著增长，预期于未来仍会进一步增加，令患者更有意愿及有能力支付更昂贵的治疗费用。同时，为控制药物价格及令更多患者能负担药物，国家医保药品目录已对数十种抗癌药物进行若干次价格谈判，大幅提升细胞免疫治疗于未来纳入国家医保目录的可能性。
- **政策利好。** 按照一般药品审批流程，CAR-T细胞疗法须经过临床试验申请等一系列监管程序才能获批上市。不过，中国目前CAR-T疗法的监管和审批规则比较灵活，总体上有利于快速推进CAR-T研发进程。
- **适应症向实体瘤扩展。** 由于受实体瘤折磨的癌症患者的数量明显多于血液恶性肿瘤患者，我们预计越来越多的公司将投入大量资源开发用于治疗实体瘤的CAR-T细胞疗法。鉴于其市场潜力，以及实体瘤发病率持续上升，我们预计将CAR-T疗法发展为实体瘤的可行疗法将是该行业的关键增长动力。
- **安全性改善。** 随着制造工艺及治疗方案继续改善，CAR-T治疗我们预计将不断证明其安全性改善，可能缩短接受CAR-T细胞疗法患者的留院时间、降低管理不良事件的治疗成本及有望使CAR-T细胞疗法成为早线治疗。

图：CAR-T 治療市場的預測市場規模(2021 年至 2030 年(預測))



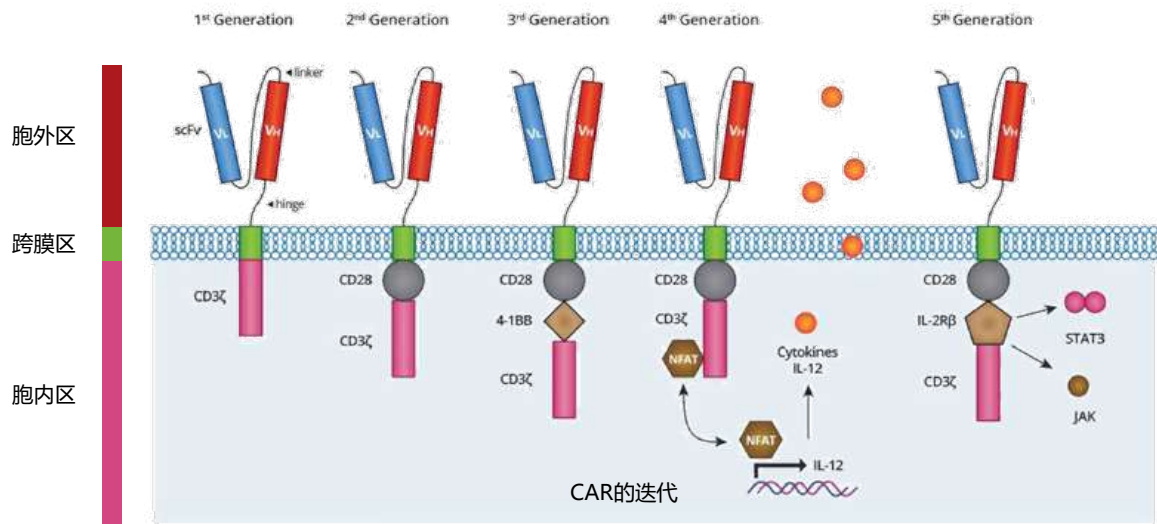
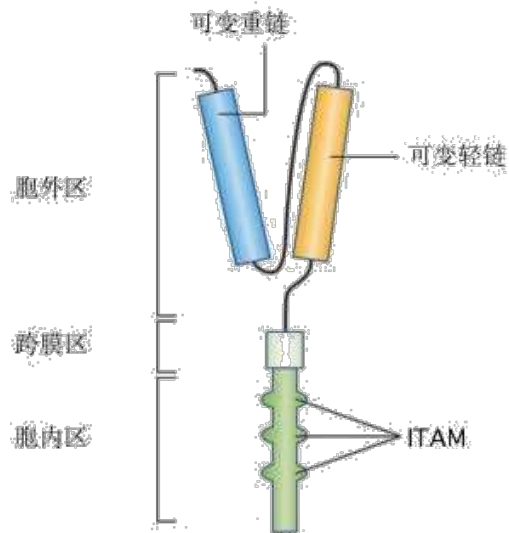
细胞治疗的地区阶段分布情况



CAR-T疗法的临床试验正在全球范围内如火如荼开展，CAR-T正逐渐从学术研究走向临床研究，中美研发管线处于主导地位

CAR细胞的结构

- **CAR分子的组成:** 负责抗原识别的胞外区域、跨膜区域、胞内信号传递区域。
- **胞外区域:** 表达于细胞表面的抗原识别区域。该抗原识别域是一个单链片段变体(scFV)，主要由抗原特异性免疫球蛋白的可变轻链和重链区域组成，通过间隔区连接到跨膜结构域，负责识别抗原接收信号。
- **跨膜结构域:** 通常是横跨细胞膜的疏水 α 螺旋，是受体表面表达和稳定的基础。
- **胞内区域:** 是受体的功能段，最基本的组成部分是 CD3 ζ ，有些CAR分子的细胞内区域还包含多个共刺激分子，它们合力负责将细胞活化和增殖信号传导到细胞内。



CAR-T 技术发展史

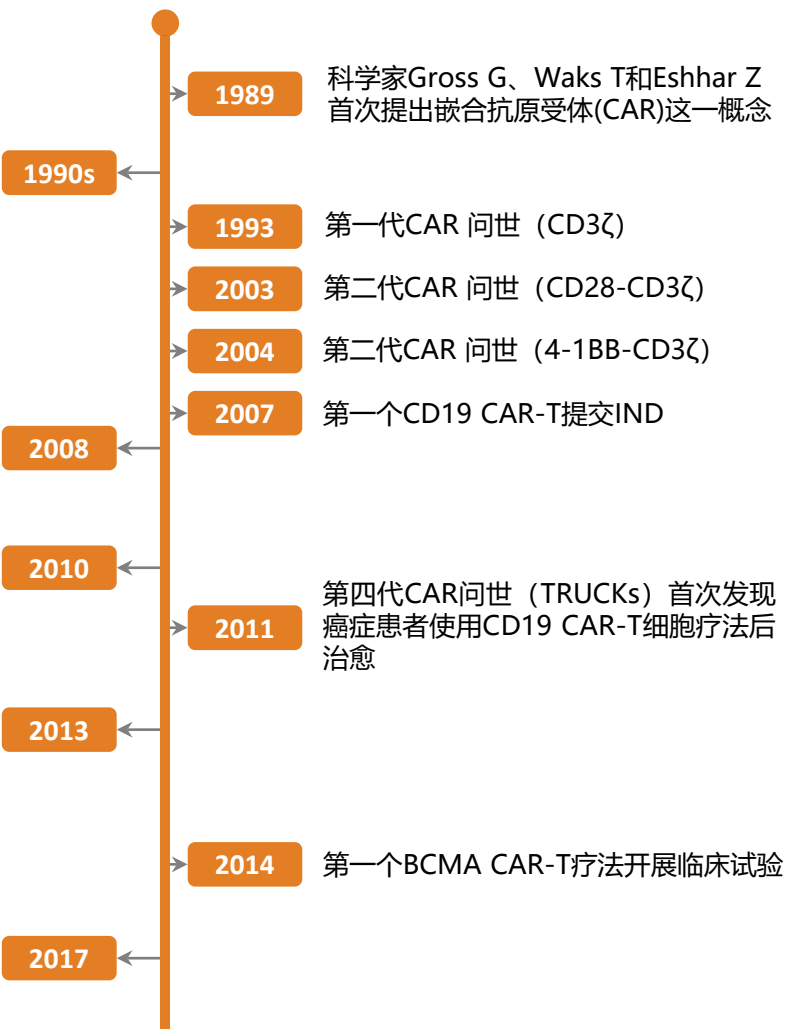
转基因技术的发展 使人类实现基因编辑和转染，人工构建CAR基因成为现实

首次证实以表达CD20的B细胞作为靶点的CAR-T细胞治疗是相对安全的

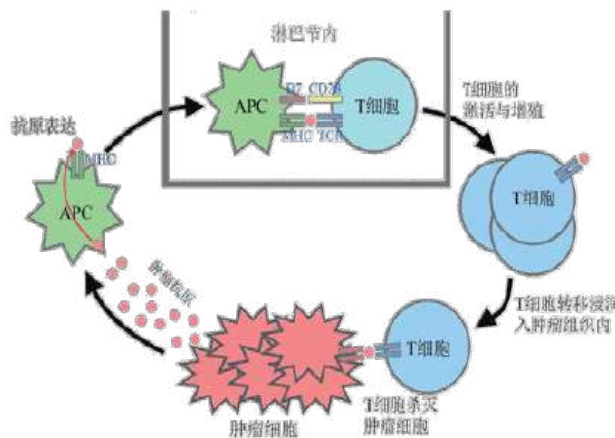
NCI杂志报道一例B细胞淋巴瘤治疗成功的案例，加速CAR-T疗法的发展

BCMA靶点作为临床前研究被用于CAR-T细胞治疗

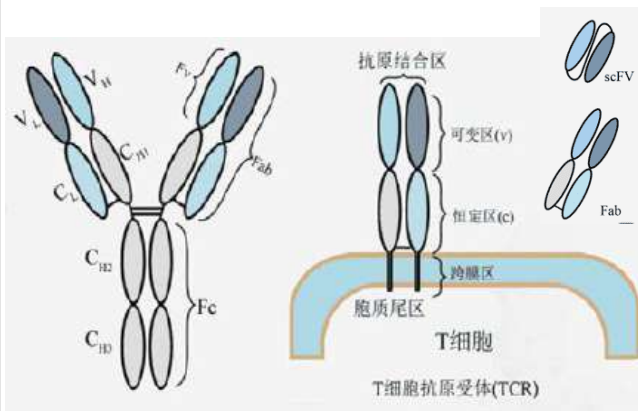
两款CAR-T细胞疗法正式获批



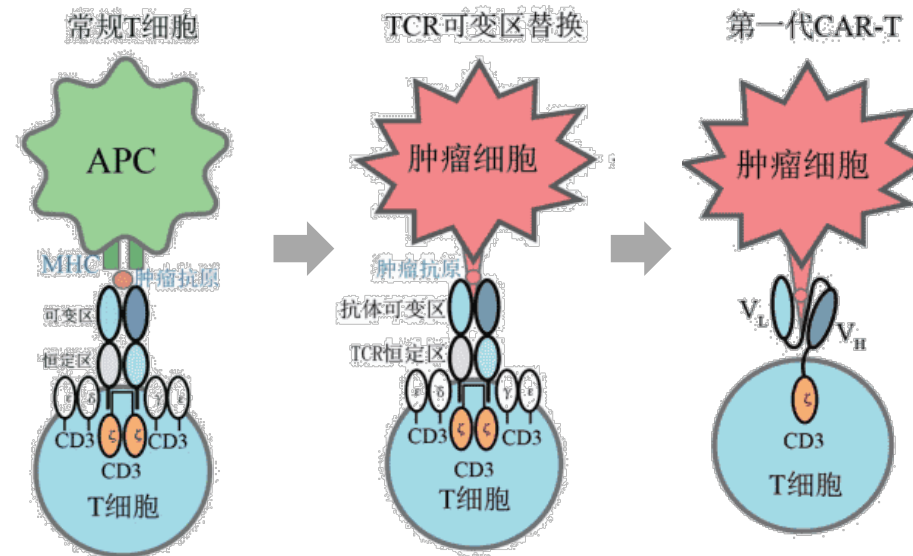
T 细胞的作用机制



TCR 与抗体结构对比

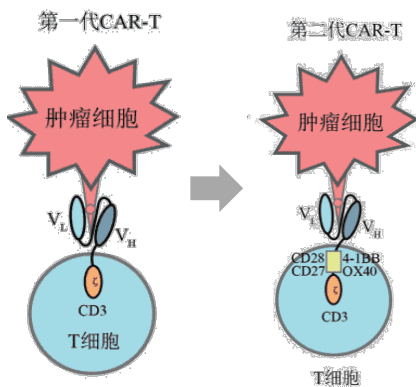


第一代 CAR-T 细胞的诞生



- 1987年和1989年，日本科学家Yoshikazu Kurosawa团队和以色列科学家Zelig Eshhar团队分别构建出了**抗体可变区与TCR恒定区的嵌合受体**，并证明该嵌合受体能直接接收抗原的刺激信号。
- 由于抗体重链和轻链的可变区人为偶联后形成的单链抗体scFv和抗体的Fab区一样具有识别抗原的功能，1993年Zelig Eshhar团队直接将TCR的胞外区替代为抗体scFv，由于TCR激活后与CD3形成非共价复合体并通过CD3ζ亚基将细胞外信号传导到细胞内，Zelig Eshhar团队大胆地将**抗体scFv与CD3ζ直接融合成一个蛋白质**，且证明表达这样融合蛋白的T细胞能**传导信号、分泌白细胞介素并在体外杀死表达特定抗原的淋巴瘤细胞**。至此第一代CAR-T产生。
- 第一代CAR-T的**信号传导效率低下**，并且**回输体内活化的时间和存在的寿命较短**，被当作“效果不显著但是很有发展前景的治疗手段”。

第二代CAR-T细胞的诞生

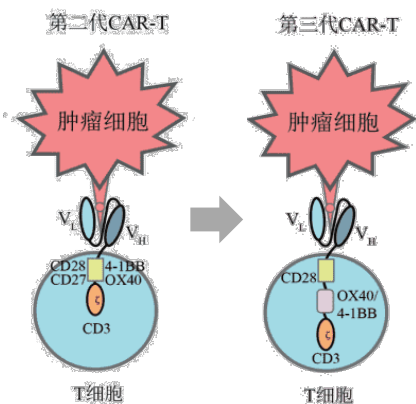


T细胞被APC细胞或者肿瘤细胞完全激活除了TCR与MHC-抗原复合物结合外，还需要共刺激受体/配体的共同作用，因而**第一代CAR-T细胞短寿的根本原因是细胞识别肿瘤细胞后没有办法完全活化。**

基于此科学家在第一代CAR-T的基础上增加了**共刺激信号分子CD28的胞内区**（或者其它共刺激信号分子如4-1BB、OX40、CD27），使改造后的T细胞也能够像正常的T细胞一样在双信号转导的帮助下更好地靶向杀伤癌细胞。至此第二代CAR-T产生。

第二代CAR-T确定了CAR-T的基本结构，同时满足了通过**抗原抗体的高特异性识别肿瘤**以及**识别后高效活化T细胞**两个特性。

第三代CAR-T细胞的诞生

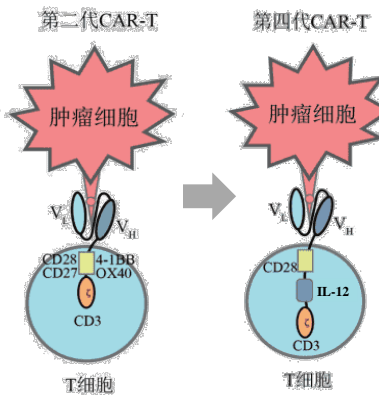


考虑到第二代CAR-T就是在第一代CAR-T中加入了能够活化T细胞的共刺激分子从而达到了更好的效果，第三代CAR-T在**第二代CAR-T的基础上又串联了一个共刺激分子**以期达到更好的信号传导的效果。

但是**共刺激信号不是简单的相加**，增加多个共刺激因子也**可能因为改变CAR-T细胞胞内段结构域长度导致原有的信号减弱或不能传递**。研究表明，只有第二代CAR-T能够刺激类似于天然受体CD3 ζ 的表达，同时CD3 ζ 受体的活性取决于T细胞内结构域的大小，而不是依赖于共刺激分子的选择或细胞外结构域的设计，第二代CAR和第三代CAR相比，可以**激活其他CD3信号传导源**，这可能有助于提供更强烈的信号传导和更高的抗肿瘤效果。

第二代和第三代CAR-T的比较，需要**根据其疗效决定取舍**：通过CD28和4-1BB构建靶向前列腺干细胞抗原的CAR-T，第二代比第三代更有效；通过CD28和4-1BB构建靶向CD19的CAR-T细胞对非霍奇金淋巴瘤进行临床试验，第三代比第二代更有效。

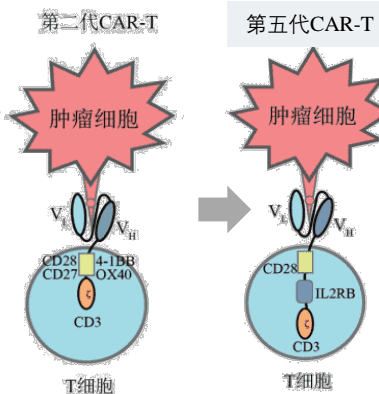
第四代 CAR-T细胞的诞生



CAR-T在血液瘤领域的治疗能力有目共睹，但是在实体瘤领域的表现却相去甚远：相较于血液瘤能表达较特异的靶抗原（如CD19），**实体瘤表达的肿瘤相关的抗原在正常细胞中同样会低水平表达**，使用这些抗原作为CAR-T的靶标会杀死正常组织中表达抗原的细胞；同时许多**实体瘤内部存在异质性**，即会有不同类型的肿瘤细胞，这些细胞相互之间携带的抗原和表达水平都有所不同，如果CAR-T仅对部分肿瘤细胞有效，治疗就很难成功。肿瘤细胞适应了瘤内**弱酸性、低氧、缺乏营养的特殊微环境**，同时还有不利于CAR-T细胞生存的**抑制因子和抑制细胞**。

为了解决**肿瘤靶向性问题**，第四代CAR-T细胞在第二代CAR-T的基础上引入了**促炎症细胞因子IL-12**，使CAR在肿瘤抗原刺激下释放细胞因子，募集并活化更多的先天性免疫细胞如巨噬细胞，识别并杀伤缺乏T细胞靶向抗原的肿瘤细胞，进而引起更为广泛的抗肿瘤效应。同时，释放的细胞因子有利于**克服肿瘤微环境的抑制作用**。

第五代 CAR-T细胞的诞生



CAR-T疗法疗效的一个主要预测因素是T细胞在患者体内的**持久性**，为了使T细胞达到足够的数量从而有效地消除靶肿瘤细胞，T细胞需要扩增和持续存在。研究表明，T细胞的增殖除了需要TCR参与以及共刺激信号外，还需要**细胞因子信号**。

第五代CAR-T在第二代CAR-T的基础上增加了一个细胞质**IL-2R β 链结构域**，带有**STAT3/5的结合位点**，该受体的抗原特异性激活同时触发TCR（通过CD3 ζ 域）、共刺激因子（CD28域）和**细胞因子（JAK-STAT3/5信号）**，有效地提供了三种协同信号，从生理上驱动了T细胞的激活和增殖。

	CAR-T	TCR-T	CAR-NK	TIL
细胞来源	<ul style="list-style-type: none"> 外周血单核细胞 (PBMC) 自体或同种异体细胞 	<ul style="list-style-type: none"> 外周血单核细胞 (PBMC) 自体或同种异体细胞 	<ul style="list-style-type: none"> 自体或同种异体细胞 体内扩增 NK细胞系 	<ul style="list-style-type: none"> 新鲜切除的肿瘤标本或同种异体细胞
识别抗原	表面膜蛋白	MHC提呈, 胞内胞外	表面膜蛋白	无限制, 表面和内部抗原
靶点	单靶点/双靶点	单靶点	单靶点/双靶点	多靶点
适用癌症阶段	各期	IV期且进展慢	各期	IV期
副作用	CRS, 神经毒性	CRS, 神经毒性	通常为可控的免疫副作用, 如发烧	血小板减少症、发冷、贫血、高热性中性粒细胞减少
T细胞体内扩增	最强	弱	弱	弱
制备周期	15-20天	15-20天	无需等待制备时间	15-30天
机制	靶向肿瘤相关抗原 (TAA) 的嵌合抗原受体 (CAR) 经过基因工程改造, 并引入至 T 细胞, 使其可绕过 MHC 限制将特异性细胞毒性定向到肿瘤细胞的抗原上。CAR-T 细胞经过扩增并注回患者体内以根除寄宿特定 TAA 的肿瘤细胞。	从患者身上采集 T 细胞, 然后通过 TCR α - 及 β - 糖蛋白抗原结合结构域的生物工程对 T 细胞受体进行基因改造。T 细胞受体的改变使得 T 淋巴细胞更特异地针对人类白细胞抗原系统展现的肿瘤新抗原去发育及扩增。	NK 细胞为人类先天免疫系统的一部分, 可通过体内扩增 NK 细胞的增殖及活性来攻击癌细胞。激活、过继转移 NK 细胞或对 NK 细胞进行基因改造可以增强对肿瘤细胞的杀伤功效。	收集自然存在的肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL), 然后将 T 细胞活化并离体扩增, 再将 T 细胞注入淋巴结肿大的患者体内, T 细胞于患者体内寻找并消灭肿瘤。
其他特点	易于改造, 可以制备成靶向多靶点的 CAR-T、能使 CAR-T 表达改善肿瘤微环境的细胞因子或者解除免疫抑制。	许多肿瘤中发生抗原表达丢失, 阻碍 TCR-T 细胞识别肿瘤抗原并导致响应率降低和复发率更高; 寻找有效的靶抗原和高亲和性的 TCR 是关键。	NK 细胞没有 MHC 限制性, 可以通过各种 NK 受体杀伤肿瘤细胞, 异体来源 NK 细胞移植不会诱发移植物抗宿主病 (GVHD), 不会导致 CRS, 可以作为“现货型”产品使用。	TIL 大多数是耗竭性 T 细胞, 杀伤功能相对较弱; 容易受到肿瘤组织内抑制性的免疫微环境影响; 提取淋巴细胞的肿瘤组织样本难以获得, 具有抗肿瘤活性、增殖能力强的 TIL 细胞难获得; 需要进行侵袭性手术, 对部分晚期患者不友好。

	CAR-T	TCR-T	CAR-NK	TIL
临床效果	<ul style="list-style-type: none"> ➢ CAR-T不需要识别MHC分子。由于CAR-T克服了MHC的限制性，可更有效的杀伤抗原特异性的肿瘤细胞，减少了由于降低MHC分子表达而造成的免疫逃逸，同时具备抗原抗体结合特异性好、亲和力高的优势。 ➢ CRA-T细胞结合抗原即可被强烈活化，CAR-T细胞在患者体内大量扩增，易引发细胞因子释放综合征 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ TCR的低亲和力与高灵敏度使得其在实体瘤中展现出超越CAR的优势。与TCR相比，CAR在还没有进入实体瘤内部时，由于其亲和力太高，就已经被吸收，因此实体瘤杀伤效果不佳。 ➢ TCR-T释放的细胞因子较CAR-T少，因此CRS的风险较CAR低。 ➢ $\gamma\delta$TCR识别抗原为MHC非限制性，无需对患者进行MHC匹配，患者数量更多。 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ NK细胞接触毒性，起效时间快，异体细胞来自于健康受试者，状态良好结合抗原-抗体识别的高亲和力与CD8+T细胞对肿瘤的杀伤能力，从而识别肿瘤细胞表面表达的抗原 ➢ CAR连接的抗体与肿瘤细胞表面抗原相结合，不受MHC限制，因此CAR无需进行患者HLA匹配 ➢ NK细胞杀伤为自平衡机制，无需提前由抗原致敏，杀伤速度快。NK细胞的kiss-to-kill机制也会造成NK细胞的衰亡速度较快，这使得NK细胞在体内的半衰时间大大低于T细胞。 ➢ NK细胞在体内无法长时间存活且无法穿过血脑屏障，安全性好，具有低CRS或神经毒性风险。故而NK细胞相对T细胞，异体回输抗宿主风险大大降低。 ➢ NK细胞不受T-reg细胞抑制，不会在实体瘤微环境中受到负调节，在实体瘤应用中具有优势。相较于T细胞，NK细胞的杀伤机制不受时间影响，因此不会造成由T细胞耗竭造成杀伤力丧失。 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ TIL 中的 T 细胞在 TCR 和 CD28 提供的双刺激信号下转变为效应 T 细胞，直接杀伤肿瘤细胞或分泌干扰素等因子杀伤肿瘤细胞。 ➢ T 细胞通过其表面的Fas与肿瘤细胞表面的FasL结合，通过细胞内信号转导诱导靶细胞凋亡。 ➢ 在 Ca²⁺ 存在下，靶细胞表面可形成多聚穿孔素“孔道”，通过渗透压改变或与颗粒酶协同作用，引发靶细胞溶解或凋亡。
生产工艺	<p>基于T细胞的疗法目前必须使用患者自体细胞，且国内通常回输周期为两周至三周，因此无法实现异体细胞的大规模生产。</p>	<p>基于T细胞的疗法目前必须使用患者自体细胞，且国内通常回输周期为两周至三周，因此无法实现异体细胞的大规模生产。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 有滋养层培养: 辐照安全性未得到业界认可，临床使用风险大；无滋养层培养安全性好，但成本较有滋养层高。 ➢ 由于NK细胞天然抗病毒能力，目前业界的转染效率低下且回输剂量高，需要大规模生产体系支持，其更具工业化生产潜力，在相对T细胞治疗更易于形成规模优势以提升市场效率。 	<p>基于T细胞的疗法目前必须使用患者自体细胞，且国内通常回输周期为两周至三周，因此无法实现异体细胞的大规模生产。</p>
应用场景	<p>主要用于血液瘤治疗，正在开发实体瘤上的使用可能</p>	<p>CAR-T治疗领域不同，目前我国TCR-T的临床试验和研究主要集中在实体瘤；其中NY-ESO-1为最常用的靶点。</p>	<p>其适应症在实体瘤与血液瘤中均有涉及。对比CAR-T和TCR-T疗法，CAR-NK具有更广阔的应用场景，也具有更好的工业化生产潜力，但对产能和治疗次数的要求可能会降低其成本优势和使用依从性。</p>	<p>用于实体瘤治疗。</p>

美国CAR-T疗法已上市产品一览 (FDA批准5款)

企业名称	药物	靶点	适应症	首次获批日期
诺华	Kymriah (Tisagenlecleucel)	CD19	B细胞前体急性淋巴细胞性白血病; 复发或难治弥漫大B细胞淋巴瘤	2017年8月30日
Kite Pharma	Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel)	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤; 复发或难治性滤泡性淋巴瘤	2017年10月18日
Kite Pharma	Tecartus (Brexucabtagene Autoleucel)	CD19	复发或难治性套细胞淋巴瘤	2020年7月24日
Juno Therapeutics	Breyanzi (Lisocabtagene Maraleucel)	CD19	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	2021年2月5日
百时美施贵宝和 Bluebird Bio	Abecma (Idecabtagene Vicleucel)	BCMA	复发或难治性多发性骨髓瘤	2021年3月26日

国内研发进度领先的CAR-T产品



企业名称	药物	靶点	适应症	临床进度
药明巨诺	瑞基伦塞注射液(暂定)	CD19	治疗经过二线或以上全身性治疗后成人患者的复发或难治性大B细胞淋巴瘤 滤泡性淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤	申请上市 II期
复星凯特	益基利仑赛注射液(拟定)	CD19	治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者	已上市
诺华制药	Tisagenlecleucel(CTL-019)	CD19	侵袭性B-细胞非霍奇金淋巴瘤	III期*
传奇生物	Cilta-cel	BCMA	多发性骨髓瘤	III期*
合源生物	CNCT19	CD19	急性淋巴细胞白血病; 非霍奇金淋巴瘤	II期
科济药业	CAR-BCMA T细胞	BCMA	多发性骨髓瘤	II期
驯鹿医疗	全人源BCMA 自体CAR-T细胞注射液	BCMA	多发性骨髓瘤	II期
艺妙医疗	IM19嵌合抗原受体T细胞注射液	CD19	CD19阳性侵袭性非霍奇金淋巴瘤	II期
恒润达生	CD19-CAR-T	CD19	滤泡性淋巴瘤; B细胞白血病; 套细胞淋巴瘤	II期
斯丹赛	Muc1-CAR-T	Muc1	胰腺癌	II期
	TSHR-CAR-T	TSHR	甲状腺癌	
华隆生物	CD19-CAR-T	CD19	B细胞白血病	II期

* 目前在研的CAR-T中, 国内临床研究以Phase II作为关键性试验, Phase III为产品在美进度

目前，全球共有五款细胞治疗药物上市，其中四款为CD19药物，一款为BCMA药物。

- 从竞争格局来看，来自Kite Pharma的Yescarta和来自Novartis的Kymriah是全球较早上市的两款药物，于2017年获批美国FDA，且价格也在五款药物中处于相对较低水平。我们认为在未来一段时间，基于其领先的市场规模，在细胞治疗赛道中仍会具有比较明显的竞争优势。
- 从获批适应症来看，获批的五款药物全部针对于血液瘤领域，其中三款药物针对于DLBCL领域，而最新获批的来自BMS的Abecma则用于治疗复发难治多发性骨髓瘤，在该领域为First-In-Class，我们预计未来会成为MM患者的可能选择。
- 从临床数据来看，新上市产品的有效性均大幅提升，由于CAR-T疗法的安全性在不断提高，目前对于CRS有成熟的控制手段，安全性将不再成为限制CAR-T使用的主要因素。

我们认为，对于如此昂贵的CAR-T产品，患者的核心需求是有效性，是能否显著提升生存期，尽管Yescarta和Kymriah具有先发优势，但在没有很大价格优势的前提下，凯特/吉利德的Tecartus和巨诺的Breyanzi极有可能凭借更好的治疗效果后来者居上。

	Gilead/Kite Pharma	Gilead/Kite Pharma	Novartis	BMS/Juno	BMS/Bluebird
药品名称	Yescarta	Tecartus	Kymriah	Breyanzi	Abecma
靶点	CD19	CD19	CD19	CD19	BCMA
上市时间	2017	2020	2017	2021	2021
药品出厂价	\$ 373,000	\$ 373,000	\$ 475,000	\$410,300	\$419,500
销售额 (亿美元)	2017: 0.07 2018: 2.64 2019: 4.56 2020: 5.63  332%	--	2017: 0.06 2018: 0.76 2019: 2.78 2020: 4.74  329%	--	--
适应症	r/r LBCL (三线及以上)	r/r MCL (三线及以上)	r/r DLBCL(三线及以上)	r/r LBCL(三线及以上)	r/r MM (四线以后治疗)
有效性	N= 101	60	68	192	128
	ORR 83%	87%	50%	73%	73%
	sCR/CR 56%	62%	32%	54%	33%
安全性	CRS 13% Severe (Gr≥3)	18% Severe (Gr≥3)	23% Severe (Gr≥3)	4% Severe (Gr≥3)	4% Severe (Gr≥3)
	Neurotoxicity 31% Severe (Gr≥3)	37% Severe (Gr≥3)	18% Severe (Gr≥3)	12% Severe (Gr≥3)	4% Severe (Gr≥3)

当前时点，我们为什么认为国内细胞治疗发展至商业化兑现期？

中国CAR-T疗法竞争格局：血液瘤竞争最为激烈，实体瘤领域将逐渐打响天王山之战

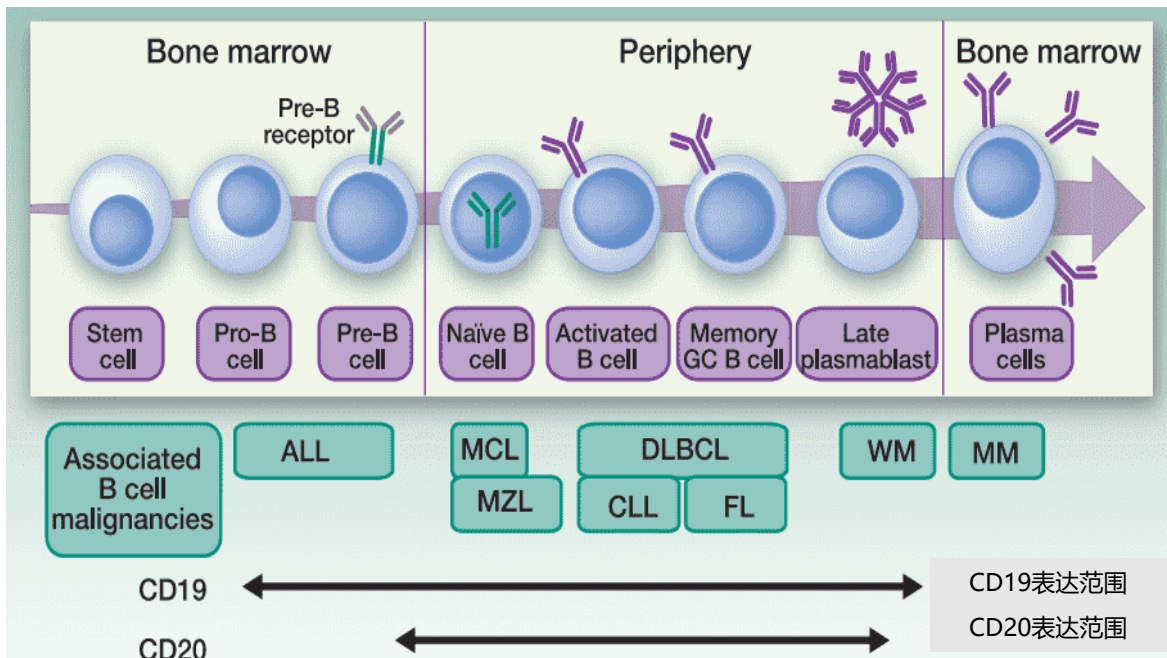
公司名称	恒润达生	药明巨诺	复星凯特	合源生物	斯丹赛					科济药业				传奇生物					博生吉	西比曼生物				华隆生物	吉凯基因					巨喜生物		驯鹿医疗		
	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	Muc1-CAR-T	TSHR-CAR-T	CAR-T	BCMA-CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-GPC3	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T	VIT-GPC3-CART	VIT-CEA-CART	CAR-T	CAR-T	CAR-T	CAR-T		
作用靶点	CD19	CD19	CD19	CD19	Muc1	TSHR	CD19/PD-1	BCMA	CD19	BCMA	CLDN 18.2	CD19	GPC3	CD20	CD33/CLL-1	BCMA	CLDN 18.2	MSLN	CD19	BCMA	CD20	CD19/CD20	CD19	CD19	CD19	Mesothelin	GPC3	CEACAM	CD19/BCMA	CD19	BCMA	CD19/CD22		
实体瘤	结直肠癌																																	
	乳腺癌																																	
	胰腺癌																																	
	甲状腺癌																																	
	胃癌																																	
	肝癌																																	
	卵巢癌																																	
	肝细胞癌																																	
	胶质瘤																																	
	浆细胞肿瘤																																	
血液瘤	ALL																																	
	AML																																	
	FL																																	
	BCL		*	**																														
	MM																																	
	NHL																																	
	CLL																																	
MCL																																		

标*为NDA **为已上市
 ALL:急性淋巴细胞白血病; AML: 急性髓系白血病; FL:滤泡性淋巴瘤; BCL:B细胞白血病; MM:多发性骨髓瘤; NHL:非霍奇金淋巴瘤; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; MCL: 套细胞淋巴瘤

- 从国内的竞争格局来看，药企基本集中于CD19和BCMA相关药物的研发，且大部分药物的临床试验还处于初步阶段，I期、I/II期的药物占绝大多数。我们认为，在未来一段时间，力求First-In-Class，**注重研发效率并尽快完成上市申请将是各个药企的首要策略**；
- 其次，从布局适应症来看，国内研发同时看重血液瘤和实体瘤的研究，但出于国外药物的借鉴以及新靶点诸如CLDN18.2，CLL1的研究亟待探索，国内在实体瘤领域布局速度相对较慢，所以我们认为，**把握血液瘤的研发竞争的同时，加快实体瘤的布局也是各大药企在未来一段时间的重要策略**。

公司	复星凯特	药明巨诺	传奇生物	诺华	恒润达生	科济药业	普瑞金生物	西比曼	驯鹿医疗
药品名称	益基利仑赛	瑞基仑赛	西达基奥仑赛	CTL-019	Anti-BCMA CAR-T	CT053	靶向BCMA的嵌合抗原受体T细胞注射液注射液	C-CAR039	CT103A
靶点	CD19	CD19	BCMA	CD19	BCMA	BCMA	BCMA	CD19/CD20	BCMA
临床阶段	已上市	申请上市	Ph III (US BLA)	Ph II	Ph I	Ph I/II	Ph I	Ph I	Ph II
适应症	LBCL	r/r B-cell NHL	r/r MM	r/r FL	r/r MM	r/r MM	r/r MM	r/r B-NHL	r/r MM
试验	ZUMA-1 II	RELIANCE Trial	NCT03548207	NCT03568461	NCT03093168	NCT03380039	NCT03661554	-	CTR1900027684
N=	101	59	97	98	9	24	19	34	18
ORR	83%	75.9%	97.9%	86%	86%	87.5%	100%	92.6%	100%
sCR/CR	58%	51.7%	80.4%	66%	28.6%	79.2%	33.3%	85.2%	72.2%
OS	44% (48m)	90.8% (6m)	80.9% (18m)	-	-	-	-	-	75% (12m)
(m)DOR	25.8m	60% (6m)	21.8m	94% (6m)	-	21.8m	-	-	-
(m)PFS	-	54.2% (6m)	22.8m	76% (6m)	-	18.8m	-	83.2% (6m)	58.3% (12m)
CRS≥3	13.0%	5.1%	4%	65.0%	0	0	22.2%	3.6%	28%

CD19 靶点介绍

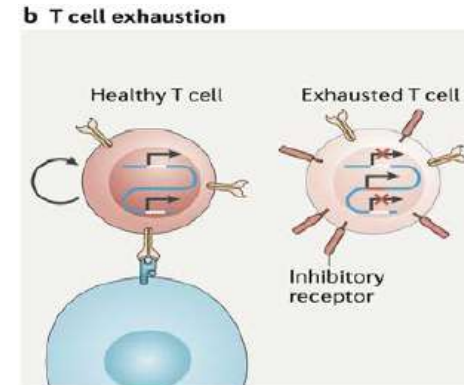
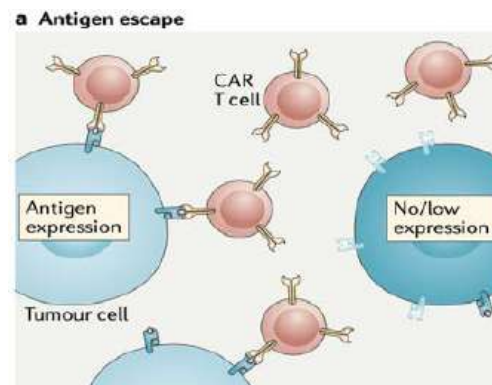


- 作为肿瘤相关抗原之一，CD19在正常B细胞和肿瘤B细胞上表达，在其他组织和血液细胞中没有表达，因而被认为是CAR-T治疗B细胞肿瘤的理想靶点。
- CD19在B细胞活化以及信号传到中起协同受体作用，调节B细胞活化及增殖，参与B细胞的信号传导功能，并介导T细胞对靶细胞杀伤。
- CD19 是 CAR-T 细胞疗法中应用最广泛的血液瘤靶点，CD19 CAR-T，在B-ALL, CLL, FL, DLBCL等血液恶性肿瘤的临床试验中取得了良好的治疗效果。

CD19 CAR-T的临床痛点——复发和耐药

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患者对靶向CD19的CAR-T疗法原发性耐药率为10-20%，但其机制尚不清楚。

- **T细胞功能耗竭**：目前大多数研究都是围绕着T细胞的功能耗竭展开的。研究发现耐药性的关键可能在于癌细胞的一个死亡信号通路，它导致癌细胞抗原持续存在，持续的抗原刺激导致T细胞功能耗竭，失去杀伤肿瘤细胞的能力，从而导致对CART19的耐药性。
- **CAR分子的免疫原性**：部分研究者认为耐药机制在于CAR分子的免疫原性会影响CAR-T细胞的存活和免疫活性。
- **CD19结构改变**：部分CD19 CAR-T治疗而耐药的患者中，依然可以看到CD19的表达，说明患者并没有丢失CD19，但患者的CD19蛋白结构发生了变化，使得CD19 CAR-T无法靶向杀伤。
- **CD19表达丢失**：大对数复发患者体内CD19标记为阴性，而在治疗前这些患者都是CD19高表达的，说明在治疗过程中肿瘤细胞选择丢失CD19的表达而实现免疫逃逸



已上市四款CD19靶点CAR-T产品比较：关注共刺激域、给药剂量和生产周期的差异

细胞治疗行业概览

细胞治疗技术扫描

市场竞争格局分析

细胞治疗政策解读

公司	Kite Pharma	Kite Pharma	Novartis	BMS
药品名称	Yescarta	Tecartus	Kymriah	Breyanzi
靶点	CD19	CD19	CD19	CD19
共刺激域	CD28	CD28	4-1BB	4-1BB
抗体	FMC63	FMC63	FMC63	FMC63
表达载体	逆转录病毒	逆转录病毒	慢病毒	慢病毒
结构	第二代	第二代	第二代	第二代
给药剂量	2×10 ⁶ CAR+ 细胞/kg,最多2×10 ⁸	2×10 ⁶ CAR+ 细胞/kg,最多2×10 ⁸	0.2-5.0×10 ⁶ CAR+细胞/kg(≤50kg) 0.1-2.5×10 ⁸ CAR+细胞/kg(> 50kg)	单剂量5-11×10 ⁷ 个CAR 阳性T细胞
生产周期	16-26天	15天	22天	21-28天
美国上市时间	2017.10.18(Adult 3L+ DLBCL, PMBCL)	2020.7.24 (R/R MCL)	2017.8.30 (2线及以上治疗小于25岁的R/R B-ALL) 2018.5.1(Adult 3L+ DLBCL)	2021.2.5 (DLBCL)
中国情况	2017年1月,复星凯特引进FKC876(益基利仑赛注射液); 2018年8月获NMPA IND批件 2019年9月完成了中国的注册临床试验。 2020年2月NDA被受理, 3月CDE将其纳入优先审评; 2021年6月18日, 其再次进入行政审批状态; 6月22日, 产品正式获批上市。	-	2018年9月, 西比曼负责在中国生产和供应Kymriah; 2019年10月30日,诺华的CAR-T疗法CTL019药物临床试验 申请获得默示许可, 适应症为复发性或难治性侵袭性B细胞 非霍奇金淋巴瘤。	-

国内外临床阶段CD19 CAR-T产品汇总

细胞治疗行业概览

细胞治疗技术扫描

市场竞争格局分析

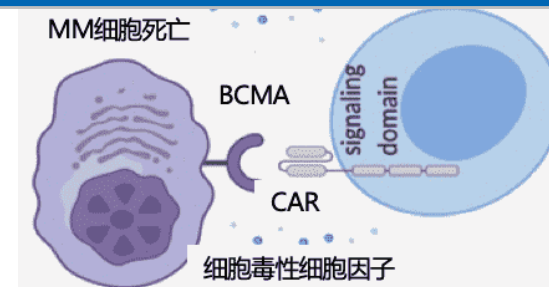
细胞治疗政策解读

产品名称/研发代号	药企	适应症	中国进展	美国进展	临床试验编号	实验开始时间	N	ORR%	CR%	mPFS	mOS	CRS≥3 (%)	≥3神经系统毒性
Breyanzi	BMS/Juno	r/r LBCL	-	已上市	NCT02631044	2015.12.15	192	73	54	6.8	21.1	4%	12%
Tecartus	Gilead/ Kite Pharma	r/r MCL	-	已上市	NCT02601313	2015.11.10	60	87	62	-	-	18%	37%
Yescarta	Gilead/Kite Pharma/复星凯特	r/r LBCL	已上市 (复星凯特, FKC876)	已上市	NCT02348216	2015.1	101	83	56	-	25.8	13%	31%
		r/r FL	-		NCT03105336	2017.4.7	146	91	60	-	-	8%	21%
Kymriah	Novartis	r/r B-cell ALL	-	已上市	NCT02228096	2014.8.28	63	-	83	-	-	49%	21%
		r/r DLBCL	-		NCT02445248	2015.5.15	68	50	32	-	-	23%	18%
JWCAR029	药明巨诺	DLBCL	NDA	-	NCT04089215	2019.6.11	58	75.9	51.7	7m	-	5.10%	5.10%
		r/r B-NHL	Phase I	-	NCT03355859	2018.1.5	9	100	66.7	-	-	0	11%
CT032	科济药业	r/r MCL	Phase II	-	CTR20202358	2020.7.9	-	-	-	-	-	-	-
		B-NHL	Phase I	-	NCT03994913	2019.8.14	-	-	-	-	-	-	-
CT120	驯鹿医疗	r/r B-ALL	Phase I	-	CXSL2101070/089/088	2020.3.10	-	-	-	-	-	-	-
CD19 CAR-T	博生吉	B-ALL	Phase I	-	-	-	19	100	90	-	-	-	-
GC007	亘喜生物	B-ALL	Phase I	-	NCT04595162	2021.3.15	12	-	-	-	-	-	-
C-CAR039	西比曼生物	r/r B-NHL	Phase I	-	NCT04655677	2019.10.14	34	92.6	85.2	-	-	4.20%	-
					NCT04317885								
IM19	艺妙医疗	r/r NHL	Phase I/II	-	NCT04317885	2020.6.4	-	-	-	-	-	-	-
CNCT19	合源生物	r/r ALL	Phase II	-	NCT04684147	2020.12.24	-	-	-	-	-	-	-
		r/r NHL	Phase II	-	NCT04586478	2020.10.26	-	-	-	-	-	-	-
因诺卡替-19细胞	因诺免疫	B-cell malignancies	Phase I/II	-	-	2019.5.21	-	-	-	-	-	-	-
TI-1007	天锐生物	NHL	Phase I/II	-	-	2019.5.21	-	-	-	-	-	-	-
CAR-T19	华隆生物	BCM	Phase II	-	-	2019.5.1	-	-	-	-	-	-	-
抗人CD19 T细胞	恒润达生	r/r MM	Ph I	-	NCT03706547	2018.10.30	-	-	-	-	-	-	-
		BCL	Ph I	-	NCT03110640	2016.10.1	-	-	-	-	-	-	-
BZ019	上海细胞治疗	LBCL	Ph I	-	NCT04250324	2019.11	-	-	-	-	-	-	-
ICT19G1	斯丹塞	NHL	Phase I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BCMA 靶点介绍

BCMA (B cell maturation antigen)：又被称作TNFRSF17或CD269，主要在浆细胞和成熟B淋巴细胞中表达，在其它的正常人体细胞中基本检测不到。此外，BCMA是MM细胞系上最具选择性表达的受体，其表达量随着B细胞的分化而逐渐增加，在多发性骨髓瘤的疾病进程中也逐步递增。因此，BCMA是治疗MM的理想靶点。

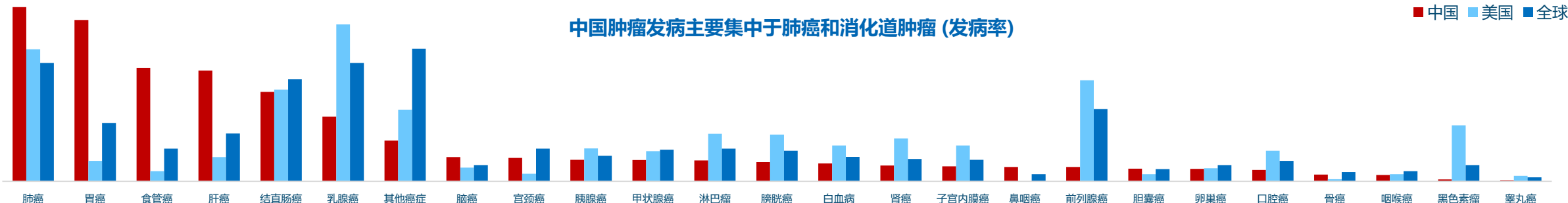
小鼠实验发现，BCMA过表达可诱导蛋白激酶B、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和核转录因子kB（nuclear factors kB, NF-kB）信号级联增强促进MM细胞的生长和存活，从而使MM进展加快；而BCMA表达下调可以显著减少MM集落的形成和降低MM细胞成活率。



国内外临床试验阶段BCMA CAR-T产品一览

产品名称	药企	类型	适应症	中国进展	美国进展	临床试验编号	N	ORR%	CR%	mPFS	mOS	CRS≥3	≥3神经毒性
CT053	科济药业	CAR-T	r/r MM	Ph1/2	-	LUMMICAR-1	14	100%	43%	-	-	0	0
					Ph1/2	LUMMICAR-2	20	94.4%	20%	-	-	0	NE(3)=1
				Ph2	-	中国IIT	24	87.5%	79.2%	18.8m	-	0	NE(3)=1
Cilta-cel	传奇生物	CAR-T	r/r MM	-	Ph3	NCT03548207	97	97.9%	80.4%	22.8m	80.9%(18m)	4%	9.3%
			MM	-	Ph2	NCT04133636	Cohort A =20	95%	75%	-	-	10%	0%
			r/r MM	Ph2	-	CTR20181007	-	-	-	-	-	-	-
CT103A	驯鹿医疗	CAR-T	r/r MM	Ph1	-	ChiCTR1800018137	18	100%	72.2%	58.3%(12m)	75%(12m)	28%	-
BCMA CAR-T	斯丹赛生物	CAR-T	r/r MM	Ph1	-	-	-	-	-	-	-	-	
BCMA CAR-T	科伦药业	CAR-T	r/r MM	other	-	ChiCTR1900025468	-	-	-	-	-	-	-
Ori-CAR-002	原能细胞	CAR-T	r/r MM	Ph1	-	ChiCTR2100046438	-	-	-	-	-	-	-
普瑞金	普瑞金生物	CAR-T	r/r MM	Ph1	-	CTR20201885	-	-	-	-	-	-	-
Abecma	BMS/蓝鸟	CAR-T	r/r MM	-	已上市	CRB-401	62	76%	39%	8.8m	10.3m	7%	3%
						KarMMa	128	73%	33%	8.6m	24.8m	4%	4%

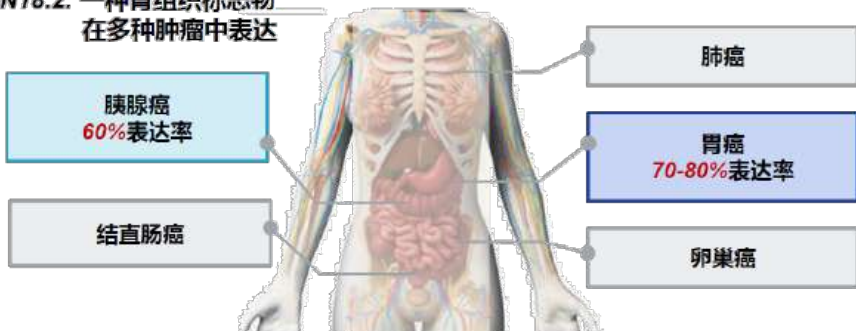
中国肿瘤发病主要集中于肺癌和消化道肿瘤 (发病率)



胃癌

巨大的未被满足医疗需求

CLDN18.2: 一种胃组织标志物在多种肿瘤中表达



现有标准疗法

三线或以上治疗

疗法: PD-1/PD-L1抗体
ORR: ~12%
mPFS: ~1.5个月
mOS: ~5.3个月

二线治疗

无标准疗法



胃癌

全球2019年新发病例数达
106万
中、美两国
2019年新发病例数各达
45.6万、2.8万

晚期胃癌
5年生存率仅
5-20%



胰腺癌

全球2019年新发病例数达
47.2万
中、美两国
2019年新发病例数各达
10.8万、5.7万

5年生存率仅
6%

肝癌

HCC新发病例数 (2019年, 千人)



HCC市场广阔的市场潜力



约**70-80%**HCC患者存在GPC3表达



中国HCC患者的5年生存率仅**~12%**, 美国HCC患者5年生存率仅**~18%**



治疗方案**选择有限:**

- 标准治疗: TKI+化疗, <10% ORR; 10至12个月 OS
- 一线联合治疗: PD-1/PD-L1抑制剂+TKI, 28% ORR; 6.8个月 mPFS
- 对于接受过PD-1/PD-L1抑制剂+TKI联合疗法后依然进展的患者, 目前并无有效的标准治疗手段

Claudin 18.2介绍

Claudin18.2: 是位于细胞膜上的一个跨膜蛋白, 表达于正常胃粘膜组织中, 以及高度选择性、稳定地表达于特定肿瘤组织, 参与肿瘤细胞的增殖分化和迁移, 例如胃癌、食管癌、胰腺癌等癌症组织。这使其成为潜在的抗肿瘤药物有效分子靶点。近年来靶向Claudin18.2的创新疗法竞争逐渐激烈。

Claudin18.2在不同实体瘤中的表达水平

癌种	样本量	阳性率	参考文献	备注
胃癌	325	17.8%	PMID: 32488802	Caucasian cohort
	481	42.2%	PMID: 31332522	Caucasian cohort
	262	87.0%	PMID: 31087075	Japanese cohort
食管胃结合部腺癌	56	12.5%	PMID: 32488802	Caucasian cohort
食管腺癌	485	18.4%	PMID: 32391091	N.A
胰腺导管腺癌	174	59.2%	PMID: 23900716	N.A
胰腺神经内分泌癌	25	20.0%	PMID: 23900716	N.A
胰腺腺泡细胞癌	3	33.3%	PMID: 23900716	N.A
非小细胞肺癌	355	3.7%	PMID: 24710653	N.A
卵巢黏液性肿瘤	17	24%	PMID: 19047087	N.A

Claudin 18.2靶点临床痛点——脱靶毒性

➢ Claudin18.2属于Claudin家族蛋白, 是一种紧密连接蛋白。它除了在肿瘤组织中广泛表达, 也是正常胃粘膜的重要组成部分, Claudin18.2的靶向疗法不可避免得会损伤胃粘膜。

相关专家点评: 胃粘膜具有很强的修复能力, 粘膜损伤是可控的不良反应, 不会危及患者生命, 且可以提前对患者进行止吐预处理, 不良反应是可以承受的。

➢ Claudin18.2有一个结构类似的同族蛋白Claudin18.1, Claudin18.1广泛表达于肺部, 当抗体无法区别Claudin18.2和Claudin18.1时, 患者的肺部会受到药物的靶向攻击, 发生严重的肺部损伤, 可能发生致命的不良反应。

相关专家点评: 目前大多数靶向Claudin18.2的产品完全能够精确区分Claudin18.1和Claudin18.2。

➢ Claudin18.2缺乏一个业内标准的检测手段, 如何判断患者的肿瘤组织是否是Claudin18.2阳性的, 目前不同公司在临床实验中采用了不同的判定方法。

相关专家点评: 随着入组患者的逐渐增多以及临床数据的不断成熟, 哪些患者适用于Claudin18.2的治疗将逐渐明朗。

从临床专家那里我们了解到, 尽管Claudin18.2不是一个完美的肿瘤特异性靶点, 有同族相似结构的蛋白, 并且广泛表达于正常组织中, 治疗过程中会有一些的脱靶毒性。但目前的研发水平能够尽量精准靶向Claudin18.2, 而不识别同族蛋白, 此外Claudin18.2靶向治疗所带来的临床副作用多为恶心、呕吐等消化道症状, 是可控可接受的。综合来看Claudin18.2是个前景广阔值得尝试的靶点。

靶向Claudin18.2 CAR-T疗法的主要竞争对象为双抗和ADC药物，以下表格展示了目前国内外处于临床阶段的Claudin18.2靶向创新疗法

产品名称/研发代号	药企	类型	靶点	适应症	中国进展	临床试验编号	试验开始时间
CT041	科济药业	CAR-T	Claudin18.2	至少二线治疗失败的晚期胃/食管胃结合部腺癌和至少一线治疗失败的晚期胰腺癌	Phase Ib/II	CTR20201940	2020.11.3
Q-1802	启愈生物	双抗	Claudin18.2 and PDL1	晚期实体瘤患者	Phase I	CTR20210800	-
AMG910	Amgen/百济神州	双抗	Claudin18.2 and CD3	晚期胃/食管胃结合部腺癌	Phase I	NCT04260191	2020.06.29
TJ033721	天境生物	双抗	Claudin18.2 ,4-1BB	实体瘤	Phase I	NCT04900818	2021.6.30
CMG901	康诺亚生物	ADC	Claudin18.2	无标准治疗的晚期实体瘤	Phase I	CTR20202456	-
RC118	荣昌生物	ADC	Claudin18.2	晚期实体瘤	Phase I	NCT04914117	我们预计 2021.8.31
AB011	科济药业	单抗	Claudin18.2	CLDN阳性晚期实体瘤	Phase I	NCT04400383	2020.06.04
MIL93	天广实生物	单抗	Claudin18.2	局部晚期或转移性实体瘤	Phase I	CTR20202436	-
Zolbetuximab	安斯泰来制药	单抗	Claudin18.2	用于局部晚期不可切除或转移性、CLDN18.2阳性和HER2阴性的成人胃和胃食管交界（GEJ）腺癌患者的一线治疗	Phase I/III	CTR20190250 phase I CTR20190258 phase III	2019.11.15 2019.12.26
M108	明济生物制药	单抗	Claudin18.2	晚期实体瘤	Phase I	CTR20190261 phase III	2019.12.31
TST001	迈博斯生物医药	单抗	Claudin18.2	实体瘤	Phase I	CTR20210508	2019.8.14
ASKB589	奥赛康药业	单抗	Claudin18.2	晚期实体瘤	Phase I	CTR20201281	2020.8.28
LM-102	礼新医药	单抗	Claudin18.2	晚期实体瘤	Phase I/II	CTR20202121	2021.1.28
					Phase I	NCT04735796	2021.6.16

纵观我国关于细胞治疗的政策发展历程，我国在细胞治疗领域制定了一系列重要的政策和法规，在不同时期的政策基调虽然整体来看是稳步推进，大力支持的，但是在各个阶段的侧重点也有所不同，主要可分为三个阶段：

1. **上世纪90年代至2008年**，政策开始大力支持细胞治疗研究，监管较为宽松。
2. **2009年~2012年**，细胞治疗政策上强调安全，政策导向以稳妥为主。
3. **2015~2019年**，包括干细胞和免疫细胞在内的细胞治疗发展总体上进入快车道，政策上大力促进。

时间	部门	政策名称	主要内容
2003-3	国家食品药品监督管理局	《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》	每个方案的整个操作过程和最终制品必须制定并严格执行标准操作程序,以确保体细胞治疗的安全、有效。
2009-3	卫生部	《医疗技术临床应用管理办法》 《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》	免疫细胞治疗技术纳入可以进入临床研究和临床应用的第三类医疗技术；首次应用于临床前必须经过卫生部组织的安全性、有效性临床试验研究、论证及伦理审查；实行第三方技术审核制度，取得卫生行政部门批文的医疗机构在办理了医疗技术等级后方可开展第三类医疗技术临床应用。
2009-6	卫生部	《自体免疫细胞（T细胞、NK细胞）治疗技术管理规范（征求意见稿）》	在医疗机构、医护人员、细胞制备技术、细胞制剂质量控制等方面规定了一系列具体的要求。
2015-7	卫计委	《国家卫生计生委关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》	取消第三类医疗技术临床准入审批，免疫细胞治疗技术列为“临床研究”范畴。
2016-12	CFDA	《细胞制品研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	免疫细胞治疗作为药品进行管理，按照药品的管理规范，包括药学研究、药理毒理研究、临床研究等阶段。
2017-1	CFDA	《生物制品注册分类及申报资料要求（试行）》《药品注册管理办法（修订稿）》	细胞治疗类产品规定按治疗用生物制品对应类别进行申报。
2017-1	发改委	《“十三五”生物产业发展规划》	培育符合国际规范的基因治疗、细胞治疗和免疫治疗等专业化服务平台，加快发展细胞治疗和免疫治疗等多个热门领域，从而推动新型个体化细胞治疗的标准化和规范化。

时间	部门	政策名称	主要内容
2017-5	科技部、发改委、卫计委等	《“十三五”健康产业科技创新专项规划》	转化中明确将干细胞与再生医学、肿瘤免疫细胞治疗、CAR-T细胞治疗等新型诊疗服务列为发展的重点任务，还明确要求加快干细胞与再生医学的临床应用。
2018-1	国家知识产权局	《知识产权重点支持产业目录（2018年本）》	将干细胞与再生医学、免疫治疗、细胞治疗等明确列为国家重点发展和亟需知识产权支持的重点产业之一。
2018-6	中国食品药品检定研究院	《CAR-T细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床中国食品药品检定研究考虑要点》	以CAR-T细胞产品的生产工艺及产品特性为主线，对CAR-T细胞治疗产品的适用范围、原材料和辅料的选择及质量控制等多方面进行了规定。
2018-9	中国医药生物技术协会	《嵌合抗原受体修饰T细胞（CAR-T细胞）制剂制备质量管理规范》	适用于CAR-T细胞制剂制备的所有阶段。
2019-2	卫健委	《生物医药新技术临床应用管理条例（征求意见稿）》	生物医学新技术临床研究实行分级管理。
2020-1	科技部	《加强“从0到1”基础研究工作方案》	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。
2020-7	国家药品监督管理局	《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》	按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的细胞免疫治疗产品，旨在为该产品开展临床试验的总体规划、设计、实施和试验数据分析等方面提供必要的技术指导，以减少受试者参加临床试验的风险，并规范对细胞免疫治疗产品的安全性和有效性的评价方法。
2020-9	国家药品监督管理局	《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	适用于按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞治疗产品。
2020-9	科技部	《关于推动我国细胞产业高质量发展的提案》	落实临床研究项目备案绿色通道制度，强化对干细胞临床研究机构开展干细胞临床研究项目的辅导和指导，共同推进细胞产业发展。
2021-1	中国医药生物技术协会	《医疗机构管理嵌合抗原受体T细胞治疗产品临床应用的规范》	适用于医疗机构对嵌合抗原受体T细胞（CAR-T细胞）治疗上市产品临床应用的管理。

在药物的临床研发领域，临床试验可根据研究者的身份分为IIT（由研究者发起的临床试验）和IST（由制药企业发起的以药品注册为目的的新药临床试验）。

目前，我国IIT管理缺乏明确的法规和指南，主要参考企业发起的药物临床试验指导原则和美国的IIT管理模式。

- 对于已上市药物已获批适应证或者有切实可靠的证据证明其安全性的，允许不向国家药品监督管理局（NMPA）递交申请。
- 对于可能增加受试者风险的IIT，均应向NMPA递交新药临床试验申请获批后按要求执行。

另外，我国目前IIT结果也可作为新药注册上市提供支持性证据。我们认为细胞疗法实施机构由于受国家卫健委指定开展，因此，和传统肿瘤药物相比，研究者发起的临床试验在细胞治疗领域获得的临床数据更具有参考意义。

业界最关心问题：技术管理。 医疗机构选择CAR-T制备机构的标准如何确定，开展CAR-T治疗的医疗机构应该具备哪些条件。2017年-2019年中国相继出台《细胞治疗产品研究与技术指导原则》，《医疗机构CAR-T临床应用标准》。

时间	部门	政策名称	主要内容
2012	CFDA	《肿瘤药物增加新适应症技术指导原则》	满足一定要求的高质量的IIT结果也可以作为支持批准增加新适应症的重要参考。
2014	卫计委	《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》	规定了违反伦理、研究风险不可控、存在商业贿赂或不当利益、侵犯知识产权等九个情况不予立项。
2016	卫计委	《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》	弥补了我国对于除了注册类药物、器械的临床研究之外，那些其他类型的涉及人的生物医学研究伦理审查的空白。
2020	卫健委	《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（征求意见稿）》	规范研究者发起的临床研究在中国的实施和管理，从组织管理、立项管理、财务管理、实施管理和监督管理都有了具体要求。
2021	卫健委	《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法（征求意见稿）》	区分生命科学研究与医学研究的审查要求，包括生命科学和医学的研究活动、伦理审查委员会的审查活动和监督管理活动，根据不同活动性质区分原则。

第二章 行业痛点和机会

CAR-T细胞疗法的痛点



商业化前景不明确

中国即将迎来首个细胞治疗产品，相关产品的定价将成为产品商业化的第一道障碍，**医保、商保将以什么样的参与形式降低患者的支付负担**将成为未来细胞治疗产品在市场放量的重要驱动因素。



CAR-T 可及性

不同于创新药品拥有多样的销售渠道，**细胞疗法作为一种特殊的治疗技术未来将很大程度受限于治疗场所的设定**。由于大部分肿瘤患者晚期身体灵活度受限，治疗的地域将一定程度影响产品放量。



攻克实体瘤壁垒

目前细胞治疗产品在血液瘤的治疗上已经显示出非常好的治疗效果，但是**如何在实体瘤领域通过技术突破实现肿瘤的功能性治愈依然是细胞治疗公司创新技术迭代永恒的驱动力**。



细胞疗法耐药

治疗耐药是肿瘤治疗方案不断迭代的要素之一，短期或数年内出现耐药同样也会成为细胞治疗技术新的挑战。**CD19在血液瘤治疗上的耐药出现，提示细胞疗法依然不是一劳永逸的终极方案**。



相关副作用的控制

细胞治疗特殊的副作用的控制从另一个角度增加了细胞治疗技术本身之外的治疗成本。**在关注治疗技术的成本之外，副反应带来的额外成本也将会成为细胞治疗企业未来实现技术突破的重要考量**。



提高治疗的有效性

创新技术之间的竞争最后落脚在疗效的竞争上，**疗效是评价细胞治疗未来肿瘤或非肿瘤市场的核心竞争力**。目前部分细胞疗法特别在实体瘤领域已经出现末线治疗的ORR接近其他疗法一线治疗的ORR。



知识产权的保护

IP保护是企业的护城河，同样是企业在海外真正实现国际化至关重要的因素。**如何通过专利布局构建中国产品在美国市场上的核心壁垒体现了中国细胞治疗企业走向国际的顶层设计能力**。



生产成本的控制

中国细胞治疗企业相关技术和进展在全球格局中均具有重要的影响力。在复杂的竞争环境中**和医保政策的压力下，如何实现收益-成本的价值最大化，创新技术企业将在生产这个领域吹响的天王山之战**。



转化医学下的机会

研发分为两类，基于基础科学或临床研究的研发。在认识到相关靶点的同时，**如何应对靶点正常组织表达的难题，如何将临床研究的痛点及发现进一步转化为研发动力，将成为企业的核心竞争力之一**。

CAR-T 扩容面临的困难

CAR-T细胞疗法的广泛应用面临较大困难：

- **“后勤”问题**。由CAR-T治疗流程图可看出，CAR-T细胞疗法需要在实验室中添加特异性嵌合抗原受体（CAR）对T细胞进行遗传改造，制备出治疗所需的大量T细胞通常需要几周。以诺华Kymriah为例，该个性化处理过程约21天，对病情严重、急需治疗的患者来说时间紧迫。由于**规格或制造问题**，诺华对约10%的患者无法正常供药。此外，FDA**额外要求**Kymriah至少包含80%的活T细胞，高于临床阈值（70%）和其他国家的要求。
- **高昂的事前成本，CAR-T治疗费用以及对不良反应的处理费用**。由于CAR-T细胞疗法个性化和复杂的生物工程研究过程，需要大量资金和多专业的人才参与，开发成本高，制备成本高，我们预计定价昂贵，是否具有成本效益价值存在争议。
- **实体瘤待攻克**。CAR-T细胞已成功实现血液癌症的治疗，但在治疗实体瘤方面未取得实质性进展。CAR-T细胞难以进入实体瘤，且不同类型的器官都有不同的免疫微环境，使得在不同类型的癌症患者中测试CAR-T颇具挑战。
- **市场表现力不足**。制药公司的产品上市后的市场推广同样面临挑战。以诺华的Kymriah为例，2020年（批准上市3年后）销售额为5.63亿美元，与肿瘤领域其他疗法相比，表现平平。
- **临床证据有限且长期结果仍然存在不确定性**。无法开展临床随机对照试验，结果的外推性有限。临床结果只能用替代指标，导致报告的结果比较短期，临床数据有待完善。
- **患者人数低或存在不确定**。目前我们认为CAR-T疗法对于末线治疗失败后的患者是刚需，从市场的演变来看，我们认为对于CAR-T细胞的短期商业化市场以死亡率为估值起点更加合适。

优化定价方案

专利知识产权

有效性提升

安全性提升

实体瘤攻克

2018年

欧盟批准两款CAR-T产品上市

- 诺华Kymriah：用于儿童和25岁以下难治、复发B细胞急性淋巴细胞白血病（B-ALL）；成人复发、难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）
- 吉利德Yescarta：用于复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤或难治性纵隔大B细胞淋巴瘤成年患者

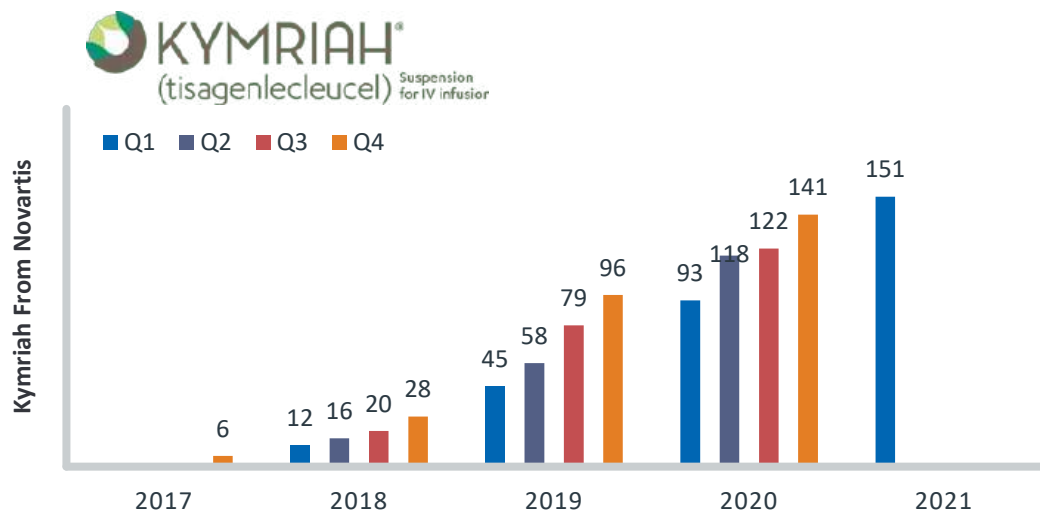
2019年

里程碑：Kymriah和Yescarta成功在多个关键国家获得报销。

已上市产品放量缓慢，可能与昂贵的一次性治疗价格相关

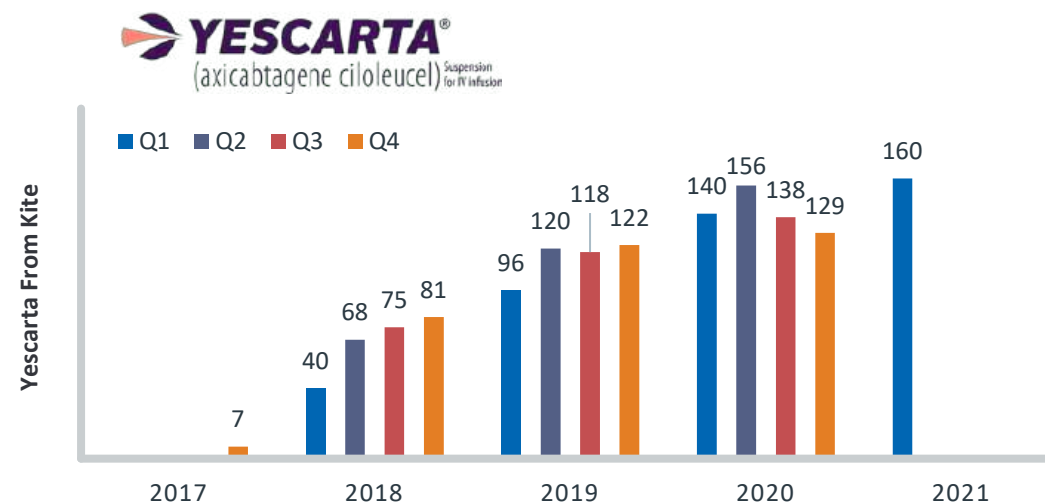
可以看到目前Kymriah和Yescarta 2020年的年销售额差别不大均在4-5亿美元左右，Kymriah的增速比Yescarta更快，Yescarta销售额过5亿之后的放量速度明显降低，2020年四季度同比增长仅5%，2021年一季度同比增长14%，Kymriah增速比Yescarta快，但销售额过5亿之后是否依然维持50%以上的增速还有待时间验证。**可能是价格的因素限制了这两款产品的放量。**

从两款产品看CAR-T细胞的商业化销售额（单位：百万美元）



Kymriah：是诺华开发的一款靶向CD19的CAR-T产品，2017年批准上市，用于治疗DLBCL和25岁以下复发或难治性前体B细胞急性淋巴细胞白血病（ALL）。

美国市场定价为**47.5万美元**。



Yescarta：是吉利德旗下Kite Pharma公司开发的一款靶向CD19的CAR-T产品，2017年批准上市，用于治疗复发难治性DLBCL和FL。

美国市场的定价为**37.3万美元**。

优化定价方案

专利知识产权

有效性提升

安全性提升

实体瘤攻克

国家	报销计划	实施方法	关键考量结果	售价 (万欧元)
法国	根据疗效变化调整报销	根据关键试验长期持续的数据和上市后法国患者使用数据每年重新评估	生存时间、缓解状态、疾病进程、不良事件	Kymriah: 32 Yescarta: 32.7
德国	疗效决定返利	返利与患者个体结果有关	生存时间	Kymriah: 32 Yescarta: 32.7
意大利	疗效决定分期付款	三期付款与患者个体结果有关	未公开	Kymriah: 32 Yescarta: 32.7
西班牙	疗效决定分期付款	两期付款与患者个体结果有关	完全应答、生存时间	Kymriah: 32 Yescarta: 32.7
英国	根据疗效变化调整报销	根据关键试验长期持续的数据和上市后英国患者使用数据重新定价	生存时间、干细胞移植后后续治疗的需求情况和/或免疫球蛋白的使用	Kymriah: 31.9 Yescarta: 31.7

注：售价不包括返利、折扣后的实际支付金额，也不是按照疗效决定价格的方法进行计算后的价格

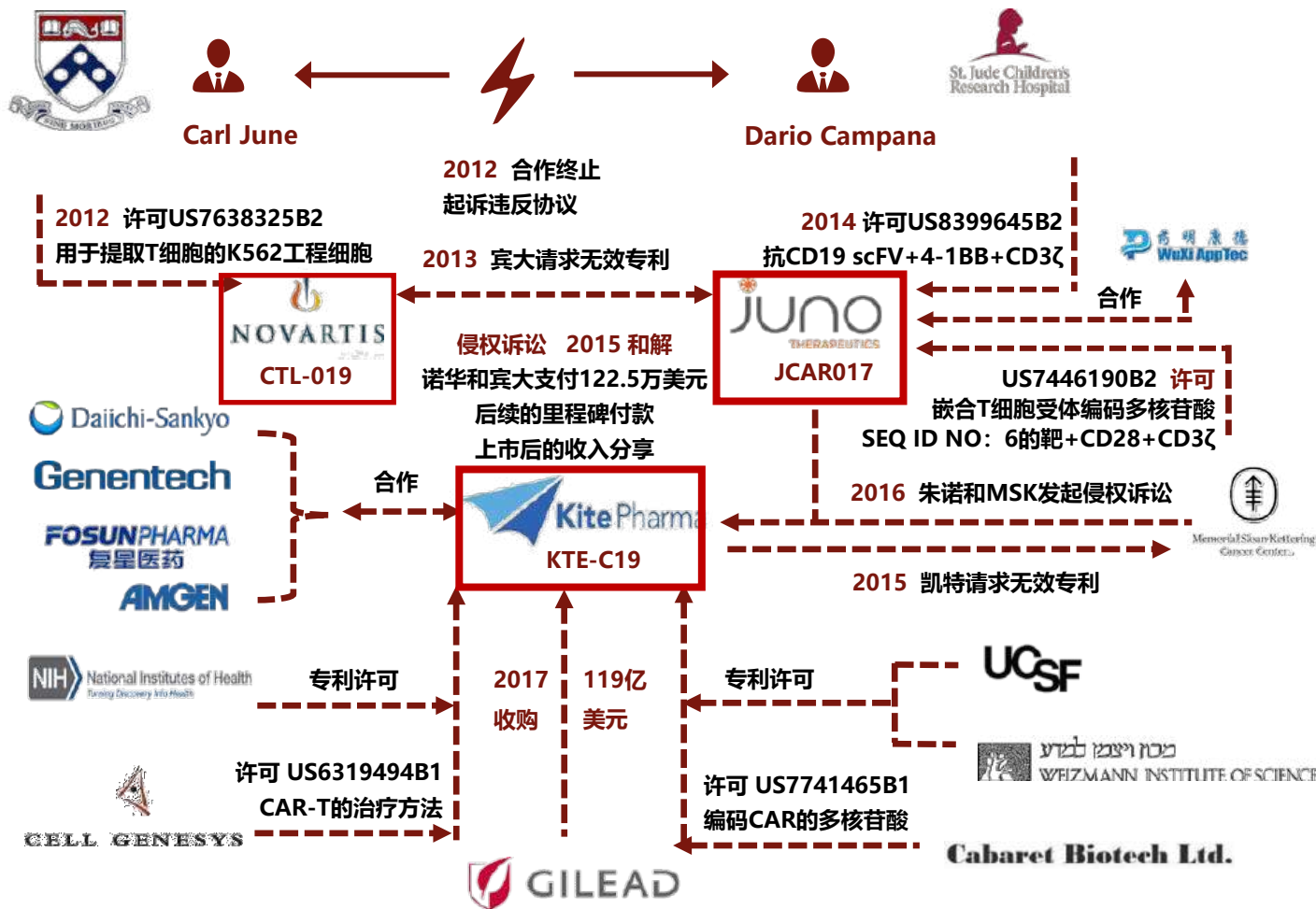
可以采用何种定价策略提高患者使用意愿？

细胞和基因治疗的医保补偿矛盾：需要多渠道筹措CAR-T研究经费。

- 1) 可采用**超孤儿药的多渠道筹资模式**，建立特殊的基金或预算。
- 2) 可采用国际上常用的，如果没有达到预先设定的治疗目的时可以**返回治疗费用**的风险分担机制。
- 3) 可通过价格谈判或市场竞争机制来降低CAR-T产品价格。
- 4) 可建立医院联盟，通过第三方论证机构对医院或制备机构进行资格论证，确保治疗安全。

法国：持续收集临床数据	德国：前12月可自主定价	意大利：根据患者生存时间分期付款	西班牙：根据真实世界数据分期付款	英国：通过肿瘤药品基金报销
<ul style="list-style-type: none"> ● ATU规定：有特别疗效的新药获批前就可使用。批准上市后，新药则以“ATU后”的方式报销，直到最终决定是否纳入报销范围并确定最终价格。 ● 决定报销程度的依据为：通过ATU计划收集到的新药安全性和有效性临床数据。 ● 2019年7月，Yescarta的报销类别从“ATU”转变为高价药品增补清单，意味着医院可获得额外补助。Kymriah还未进入清单，但指日可待。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 新药上市后的头12个月企业可自主定价。在此期间，Kymriah和Yescarta都设置了以疗效为基准的返利方法。 ● 若医院引进，目前DRG收费无法覆盖，德国医保系统会给予额外的资助。保险公司只为医院支付药品费用，不覆盖其他相关花销。 ● 2019年9月15日，Kymriah在德国的全国价格谈判成功完成；2019年10月3日，Yescarta谈判完成，但未披露确切金额。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 对于Kymriah，诺华分三个阶段收到药费：输液时，6个月后，12个月后；对于Yescarta，吉利德也分三次收费：输注后的第180天，270天和365天。 ● 两个产品的合同有效期都是18个月，都被AIFA认为是创新性产品，被自动地包括在区域医保处方集里，受意大利国家创新基金资助。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用Valtermed数据收集和管理系统，收集真实世界的临床数据，降低新疗法的相关不确定性。 ● 根据Valtermed系统收集的数据分期付款。Kymriah：治疗开始时(32万欧元的52%)；18个月(剩余的48%)。Yescarta：第一次11.8万欧元，第二次20.9欧元。 	<ul style="list-style-type: none"> ● Kymriah和Yescarta可以通过肿瘤药品基金会(CDF)报销。 ● 2019年1月和11月，Kymriah被SMC(苏格兰医学联合会)作为超孤儿药和临终药进行报销。2019年11月，Yescarta成功推荐报销，但未公布价格折扣。

三巨头对于CAR-T技术的专利之争



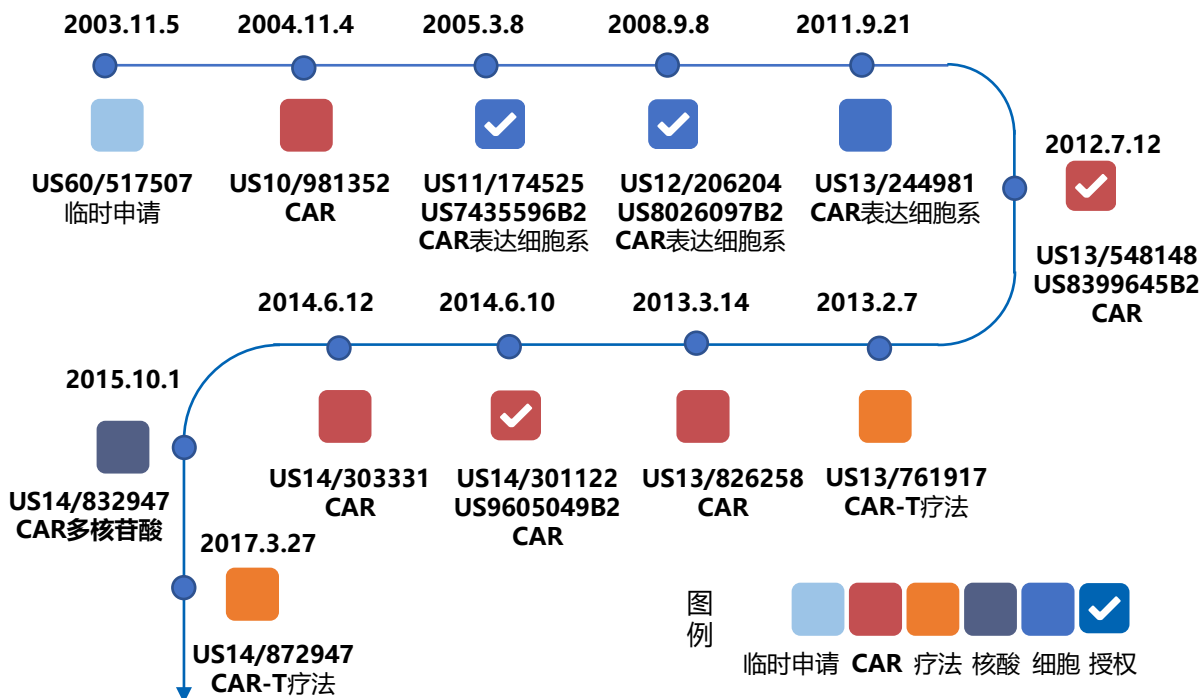
圣裘德儿童研究医院 & 朱诺 VS 宾夕法尼亚大学 & 诺华

- 来自圣裘德儿童研究医院的Dario.Campana博士开发了抗CD19嵌合抗原受体（构建体1），用于治疗CD19阳性的B细胞癌，圣裘德于2003年申请了相关专利US60/517507。
- Carl June代表宾夕法尼亚大学与圣裘德签订“材料交换协议。在构建体1的基础上，宾大开发了构建体2，并布局了自己的知识产权。对于构建体2的知识产权归属，宾大和圣裘德产生了争议，并与2012年终止了CAR-T合作开发协议。
- 2012年8月，宾大将专利US7638325B2以全球独占授权方式许可给诺华公司，用于提取T细胞的K562工程细胞。
- 2013年，圣裘德获得了03年原始申请的专利权（3天后，宾大向法院请求无效该专利），并于2014年将专利US83899645B2以独占方式许可给朱诺公司。
- 无尽的专利诉讼和各方对峙严重制约CAR-T技术的开发。最终于2015年，诺华公司和朱诺公司就CAR-T疗法的专利节分达成和解，诺华与其合作伙伴宾夕法尼亚大学向朱诺公司和圣裘德儿童医院支付122.5万美元后后续额外支付一定的里程碑基金，并承诺其CAR-T疗法上市后的利润分成。

朱诺 VS 凯特

- 朱诺公司获得了Memorial Sloan Kettering (MSK) 研究中心的US7446190B2专利许可，凯特公司拥有的CAR-T疗法KTE-C19的嵌合抗原受体的核苷酸落入此专利的保护范围内。
- 2015年8月，凯特公司向PTAB申请无效US7446190B2专利，2016年12月PTAB认为该专利有效。
- 2016年12月19日，朱诺公司与MSK研究中心向美国地区法院提出诉讼，控告凯特公司侵权。
- 凯特公司反对PTAB的决议，继续向上诉至美国联邦巡回法院。
- 双方围绕是否侵犯该专利陷入激烈的专利之争。

圣裘德儿童研究医院核心专利继续申请布局



美国专利法中的继续申请类型：

- **完全继续申请**的说明书相对于母案申请不能包含任何新主题，同时其权利要求应当不同于母案申请。
- **部分继续申请**给予了申请人新增主题的机会，其中与母案申请相同的部分享有母案申请的申请日，而新增主题的内容只能享有新的申请日。
- **分案申请**是从正在审查中的母案申请中分离出来的、以母案申请为基础的继续申请，分案申请相对于母案申请是独立的、不同的发明。

圣裘德儿童研究医院专利申请策略

专利继续申请布局时间轴：

- 2003年，圣裘德儿童研究医院向USPTO提出临时申请US60/517507。
- 2014年提出正式申请US10/981353请求保护嵌合受体。
- 自2005年至2017年陆续提出10件继续申请（包括完全继续申请和部分继续申请等）。

圣裘德儿童研究医院利用主动分案策略，将CAR-T的技术主题从嵌合受体扩展至制备嵌合受体的细胞系，再到应用嵌合受体的疗法以及编码嵌合受体的核酸。其中涉及细胞系的申请有3件，而涉及嵌合受体（CAR）的主动分案申请则有5件（US10/981352、US13/548148、US13/826258、US14/301122、US14/303331）

在CAR-T疗法专利布局运用分案申请策略的考量：

- 生物医药领域研发周期长，专利依赖度高，专利诉讼频发，适合运用分案策略。一项新兴的医疗技术从研发到商业化，往往需要经历十年、二十年的时间。1993年至2017年，从CAR-T专利被提出到CAR-T技术商业化先后经历25年之久。在这期间，研发的方向和重点均可能随着研究的进展而有所改变，因此，专利的保护重点也极可能随着研究的进展而变化。申请人在必要的时机以主动分案申请的方式提出有效的保护内容，以期获得覆盖后续研发重点的保护范围。
- 申请人在构建专利之初，囿于撰写能力和认知水平，很难写出无瑕疵的专利申请文件；在与审查部门的博弈过程中，单件专利的保护范围也难如人意。**分案策略可不断完善专利质量，发挥排他作用，制衡竞争对手，服务于专利持有者的技术市场保护**，专利人通过主动分案申请策略编制有序的专利布局网络。

合作许可

- 共同申请的模式也是CAR-T这一新兴技术专利申请开启的模式，CAR-T核心平台技术专利掌握在早期进行基础研究的科研机构手中。商业公司需要研发机构的技术支持，并且也有商业化专利技术的需求。
- 2013年前，专利申请集中于圣裘德儿童研究医院、宾大、Cabaret、MSK研究中心、NIH等机构。
- 2013年以后，CAR-T专利申请诉讼之战集中于三巨头诺华公司、朱诺公司和凯特公司。
- 通过专利许可方式，商业公司快速布局CAR-T商业化产业，降低自身侵权风险，抗衡竞争对手专利诉讼。

CAR-T各环节在中国的专利保护布局案例分析

◆ Juno Therapeutics

T细胞富集环节 专利CN106459917A

- 该方法涉及如何从人T细胞的样品中，分别针对CD4+和CD8+细胞进行筛选和富集。
“一种富集CD4+或CD8+T细胞的方法，所述方法包括：(a)在封闭系统中进行第一选择，所述第一选择包括：从包含原代人T细胞的样品中针对(i)CD4+细胞和(ii)CD8+细胞之一进行富集，所述富集由此产生第一选择群和未选择的群；和(b)在所述封闭系统中进行第二选择，所述第二选择包括：从所述未选择的群中针对(i)CD4+细胞和(ii)CD8+细胞中另一者进行富集，所述富集由此产生第二选择群。”

病毒转导环节 专利CN107109438A

- 该权利描述的是一种在特定装置中，用病毒转导细胞的方法，最后获得经转导的细胞。
“一种转导方法，其包括：在离心室的内部空腔中孵育输入组合物，该输入组合物包含细胞及含有重组病毒载体的病毒颗粒...及该方法产生输出组合物，该输出组合物包含用该病毒载体转导的多个细胞。”

细胞扩增环节 专利CN106414724A

- 该权利要求描述的是利用多聚化剂来激活细胞，从而使细胞群扩增的方法。
“一种扩增细胞群的体外方法，其包括使包含细胞群的样品与多聚化剂接触，其中，所述多聚化剂具有可逆固定(结合)于其上的、向细胞提供初级激活信号的第一试剂...以及其中，所述第一试剂与细胞表面的受体分子结合，由此向细胞提供初级激活信号从而激活细胞。”

治疗方法、用途及药物组合物 专利CN107106610A

- 治疗方法在中国是非授权主题。“一种包含用于治疗对象中疾病或病症的表达嵌合抗原受体(CAR)的细胞的组合物，其中所述细胞经配制和/或包装用于以第一和连续剂量给予对象和/或所述治疗包括以第一和连续剂量向对象给予细胞...”

◆ Kite Pharma

组合拳专利 CN106459915A

- 该权利要求涉及了从细胞富集到细胞扩增的整个制备过程。
“一种制造表达细胞表面受体的T细胞的方法，所述细胞表面受体识别靶细胞表面特定抗原部分...其中所述扩增是使用无血清培养介质在封闭系统中进行的。”

◆ Novartis

CAR或CAR-T 专利CN105392888A

- 该权利要求限定了CAR包含的结合CD19抗原的人源化结合结构域的抗体或抗体片段，并进一步限定了轻链和重链的序列。
“编码嵌合抗原受体(CAR)的分离核酸分子，其中该CAR包含包括人源化抗CD19结合结构域的抗体或抗体片段、跨膜结构域、和包含刺激结构域的胞内信号传导结构域...”

◆ Cellctis

CAR或CAR-T 专利CN104718284A

- 一种制备用于免疫疗法的T细胞的方法，包括：(a)通过灭活至少以下各项改变T细胞：表达免疫抑制剂的靶标的第一基因，和编码T细胞受体(TCR)的组件的第二基因，(b)可选地在所述免疫抑制剂的存在下，扩增所述细胞。“灭活表达免疫抑制剂靶标的基因是为了提高工程化T细胞对免疫抑制药物的耐受性，而灭活编码TCR的组件的基因是为了降低移植物抗宿主反应，这些都为通用型CAR-T细胞的应用奠定了基础。”

◆ 宾夕法尼亚大学

CAR或CAR-T 专利CN106220739A

- 权利要求中对抗原结合结构域和共刺激信号传导区的限定都相当宽泛，后续审查过程中可能将通过修改进一步限定。
“分离的嵌合抗原受体(CAR)，其包括抗原结合结构域、共刺激信号传导区和CD3ζ信号传导结构域；其中所述抗原结合结构域结合肿瘤抗原...”

CAR或CAR-T 专利CN107206024A

- 专利申请涉及通用型CAR-T细胞。
通过下调某些内源基因的表达而降低免疫原性，以期提供“off-the-shelf”的CAR-T产品。

质控环节 专利CN104619723A

- 该方案涉及分析基因修饰的T细胞中污染物的方法，对所获细胞产品进行质量控制。
分析基因修饰的T细胞以检测污染物的方法，其中所述基因修饰的T细胞包括编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸，其中所述CAR包括抗原结合结构域、跨膜结构域、共刺激信号传导区和信号传导结构域。

自体CAR-T和UCAR-T

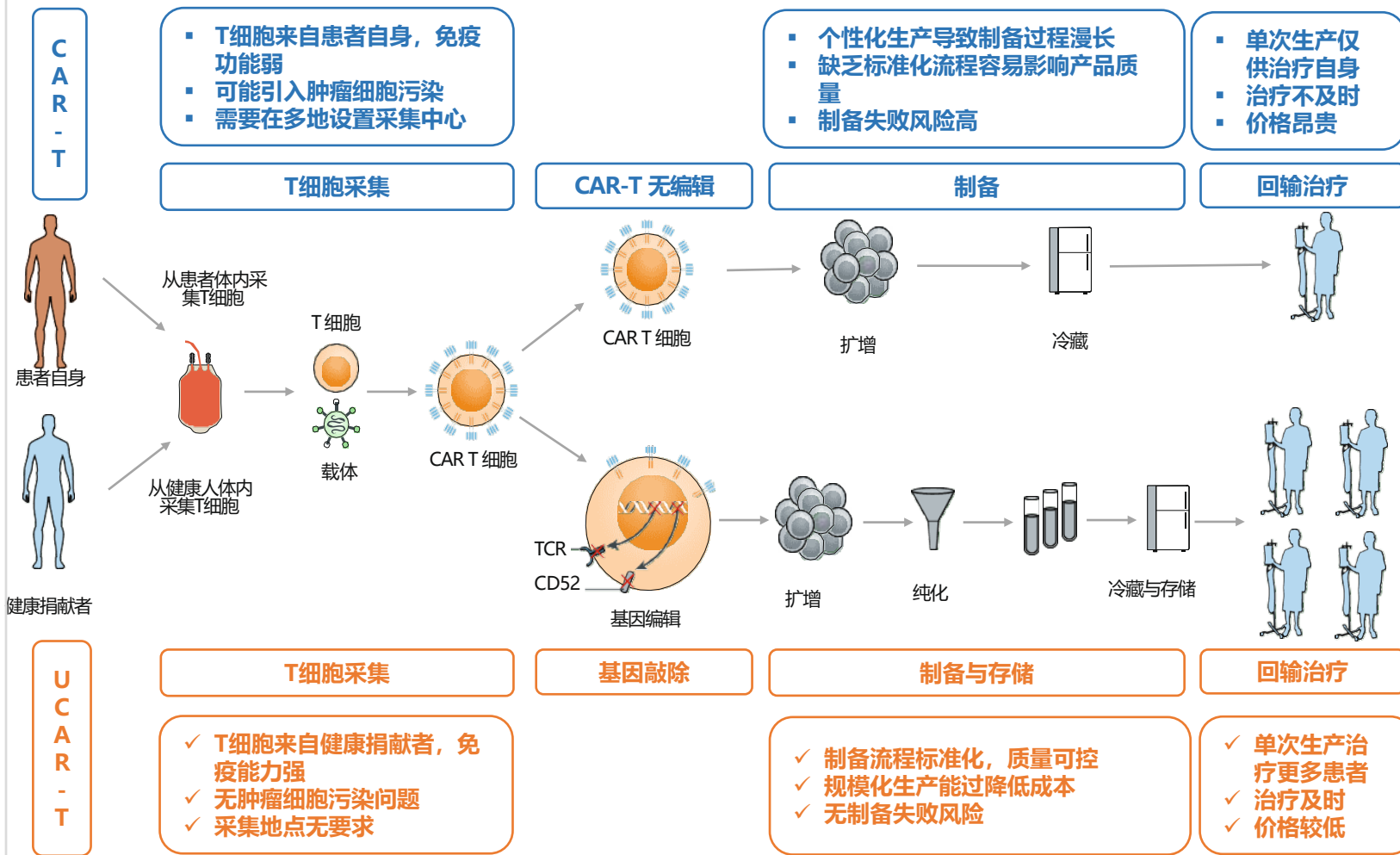
目前FDA批准的CAR-T疗法的为自体制备法，制造过程复杂，需要从患者体内收集足够数量的T细胞，并且及时完成基因工程对T细胞的改造和T细胞的扩增和纯化，这种制备法在目前的生产中存在局限性：

- 大量患者无法提供足够多的淋巴细胞：**许多癌症病人进行了化疗或相关治疗，导致淋巴细胞减少，因此从患者中获取足够数量的T细胞有可能比较困难。
- 生产周期长，晚期患者“等不起”：**CAR-T细胞制备个性化高、生产制备周期长，因此对于癌症晚期患者在制造过程中病情有可能进一步恶化错过最佳治疗时间。
- 患者需要承担生产失败的风险：**CAR-T细胞单采的特点可能导致制造失败。例如，存在T细胞相关功能障碍的肿瘤患者极有可能导致CAR-T细胞生产失败或得到低效产品。

通用型CAR-T (UCAR-T)，是使用同种异体来源的T细胞制备而成的CAR-T细胞，其制备策略有：

- 健康的捐赠者体内收集T细胞，**通过基因组编辑技术来消除同种异体供体T细胞中 $\alpha\beta$ TCR和/或MHC I类分子的表达，避免供体T细胞与患者发生免疫排斥。
- 同种异体造血祖细胞培养成成熟的CAR-T宿主细胞。**

传统CAR-T疗法和UCAR-T制备工艺对比



优化定价方案

专利知识产权

有效性提升

安全性提升

实体瘤攻克

自体CAR-T和通用型CAR-T疗法对比

	自体CAR-T细胞	通用型CAR-T细胞
供体	患者	健康人群或干细胞来源
生产工艺和制备过程	流程复杂；存在给要延迟（约3周）；T细胞特性不定	大规模工业化生产；立即用于患者；可标准化T细胞特性
问题/风险	细胞因子释放综合症（CRS）；CAR相关基因修饰；潜在副作用	CRS；CAR相关基因修饰；GVHD；异体细胞排斥；严重淋巴衰竭毒性
持久性	数月甚至数年	数周至数月
重复给药	受细胞数量限制	不受细胞数量限制，但存在免疫风险
成本	现有成本极高	预期中等成本

通用型CAR-T能够大大增加CAR-T疗法的应用前景，降低患者的治疗成本和风险。但通用型CAR-T技术面临的技术挑战也大于自体CAR-T技术。

通用型 CAR-T 疗法的挑战

通用型CAR-T面临的挑战比实体瘤大一些，当前面临的挑战：

- 1. 增殖和持久性。** 这涉及到基础的免疫学问题，TCR编辑之后，TCR可能会有提供一些本体信号，本体信号可能对T细胞增殖和长期持久性比较有用。
- 2. 免疫原性。** 虽然用基因编辑的方式去掉了HLA复合物在膜表面的表达，但实际上还有很多小分子，如HLA-II，非经典HLA等，就算它不表达，可能也可以通过抗原交叉呈递的方式活化免疫细胞和抗体免疫反应，都会引起患者的免疫排斥，这些很难通过基因编辑方式很难彻底解决。
- 3. 筛选细胞供体的标准。** 如从iPSC来源的细胞能成功的话，是一个非常大的进步。

通用型 CAR-T 疗法的技术关键

避免异体通用CAR-T对患者非肿瘤细胞的杀伤

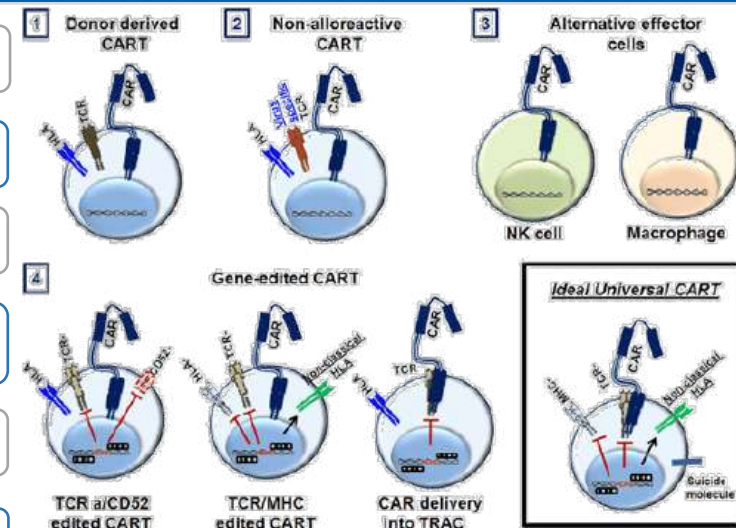
去除TCR识别信号，使用NK, NKT, $\gamma\delta$ 病毒特异性T细胞

避免患者系统对异体通用CAR-T的免疫排斥

避免CD8T细胞排斥：去除HLA复合物
避免NK细胞排斥：引入NK inhibitor

应对未知的异体细胞运用的潜在风险

自杀开关



图：当前用于生成通用现成或同种异体 CAR-T 细胞的策略

优化定价方案

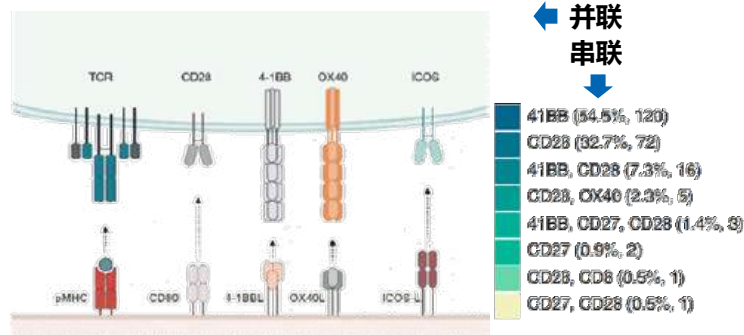
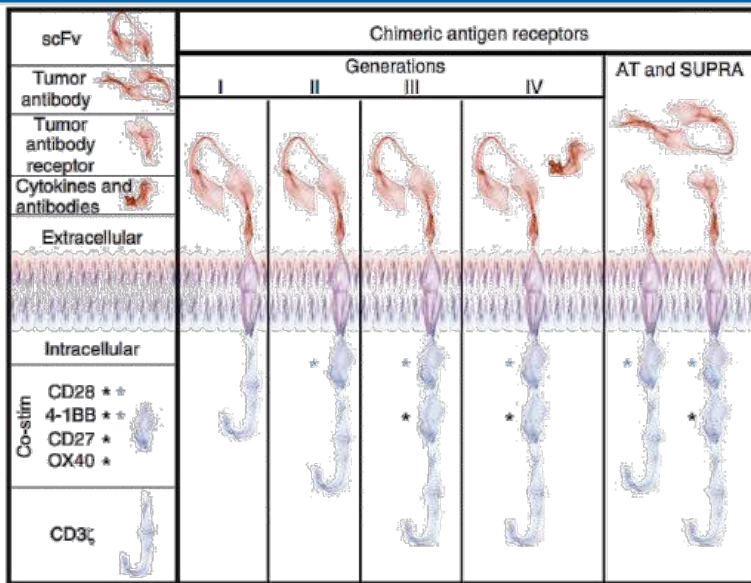
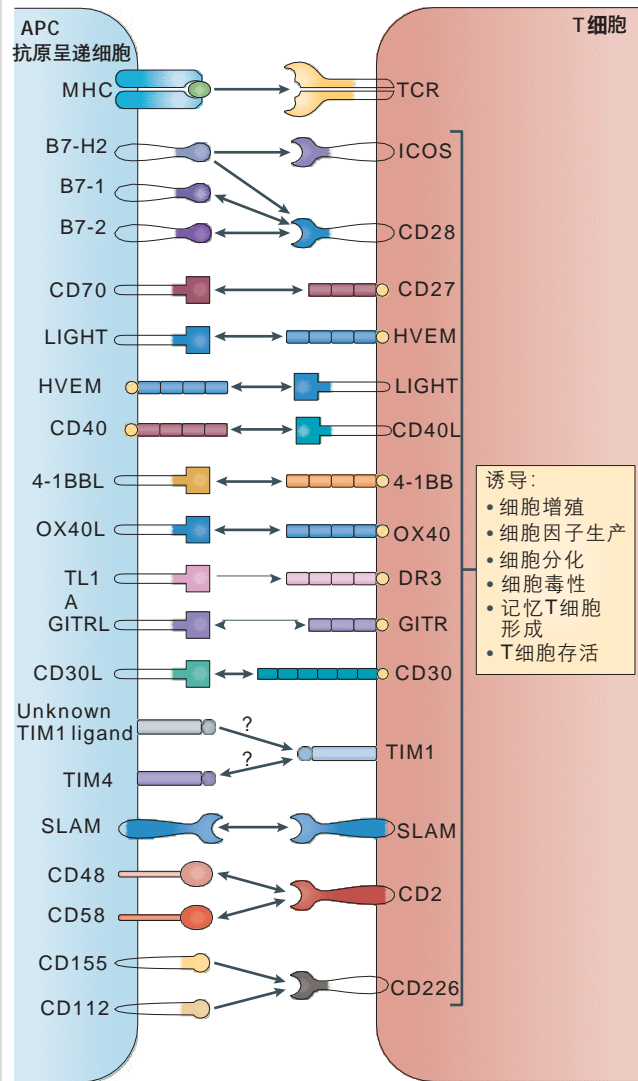
专利知识产权

有效性提升

安全性提升

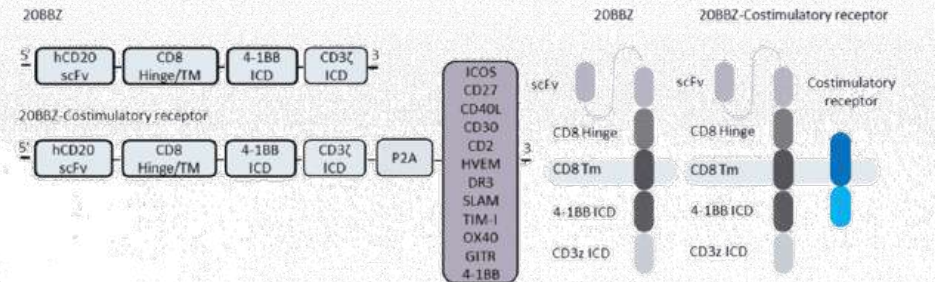
实体瘤攻克

共刺激信号是 T 细胞活化的关键



天然配体驱动的共刺激信号调控：共刺激信号**并联**于TCR信号
 肿瘤抗原驱动的共刺激信号调控：共刺激信号**串联**于CD3ζ信号

“串联+并联”有望增加 CAR-T 抗肿瘤活性

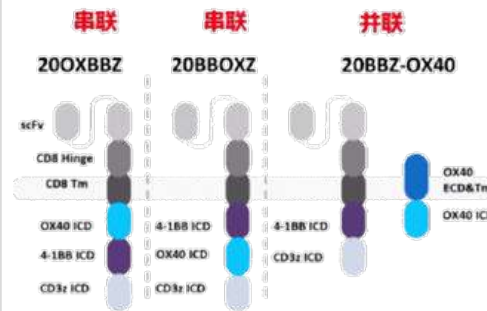


我们可以从以下案例中关注共刺激域对于CAR-T活性的影响：

案例分析：经典二代BBZ CAR结构+并联共刺激受体OX40

- 持续性OX40信号增强CAR-T细胞增殖能力
- OX40不影响CAR结构的膜表达和信号转导
- OX40增强CAR-T细胞相关信号通路的活化（CAR-T细胞增殖活化的关键）
- OX40增强CAR-T细胞的抗凋亡抗耗竭能力
- 无严重的细胞因子风暴

同样的案例是否可以重复出现，我们需要从以下几个维度考量：



- 靶点的可拓展性
- 结构的可拓展性
- 第二代并联结构是否优于第三代串联结构
- 是否可以用于实体瘤的治疗

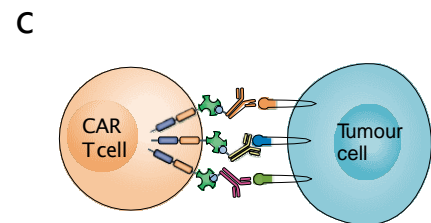
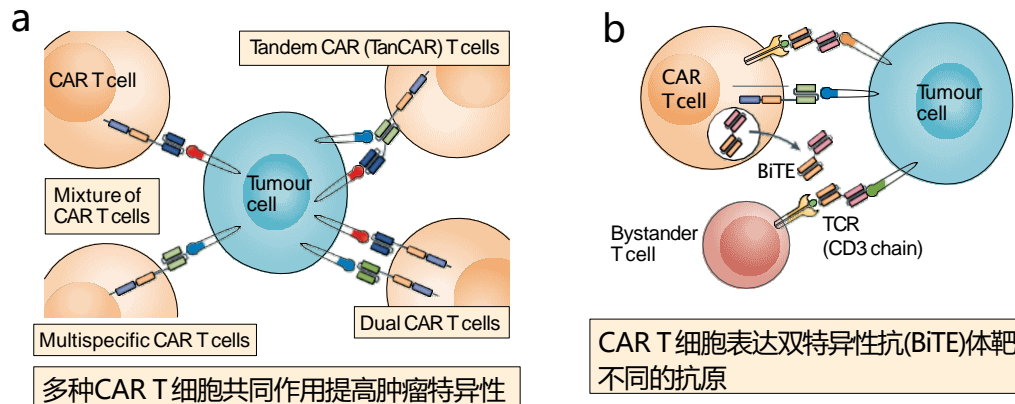
优化定价方案
专利知识产权

有效性提升

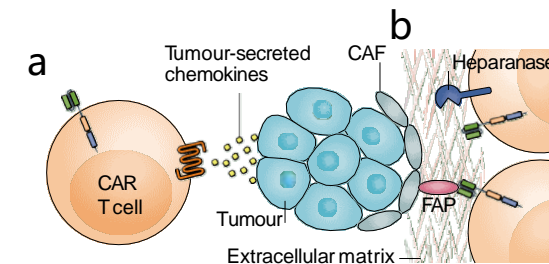
安全性提升

实体瘤攻克

通过靶向多种抗原克服抗原逃逸或异质性

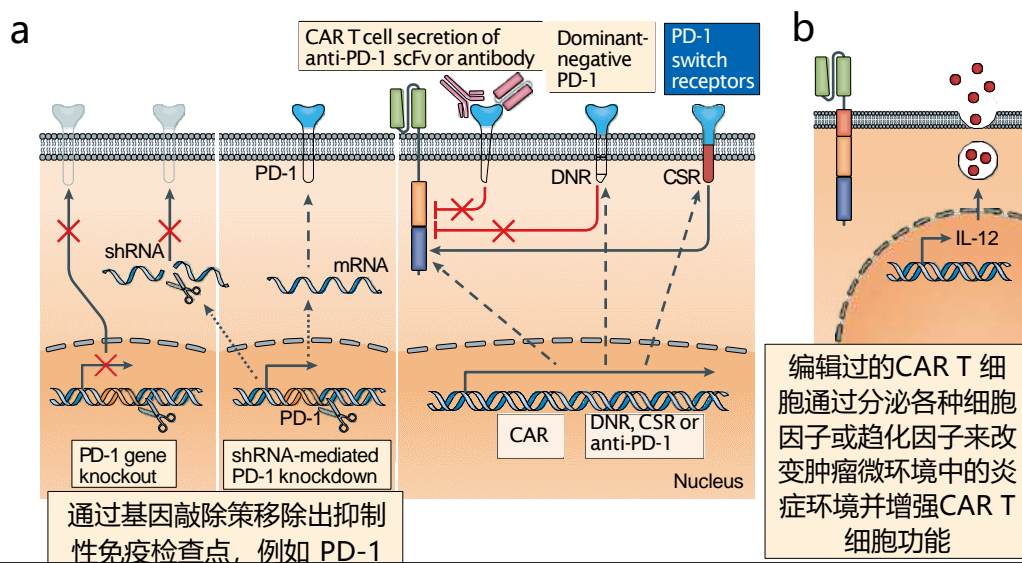


增加肿瘤归巢和渗透

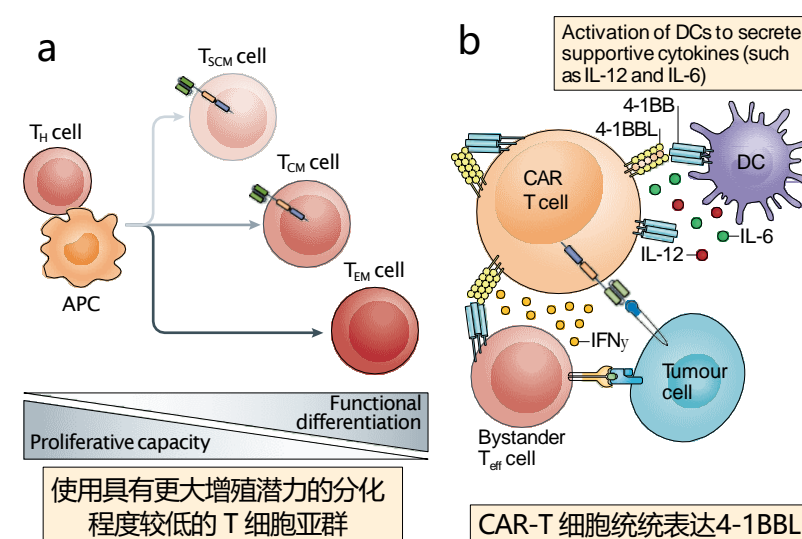


使CAR T 细胞中表达趋化因子受体，例如CSF-1R、CCR4、CCR2b或靶向FAB或者分泌乙酰肝素酶的CAR T 细胞靶向基质屏障有利于CAR T 细胞转移渗透到实体瘤

克服肿瘤微环境中的免疫抑制



增强CAR-T细胞体内持久性



全身性细胞因子毒性

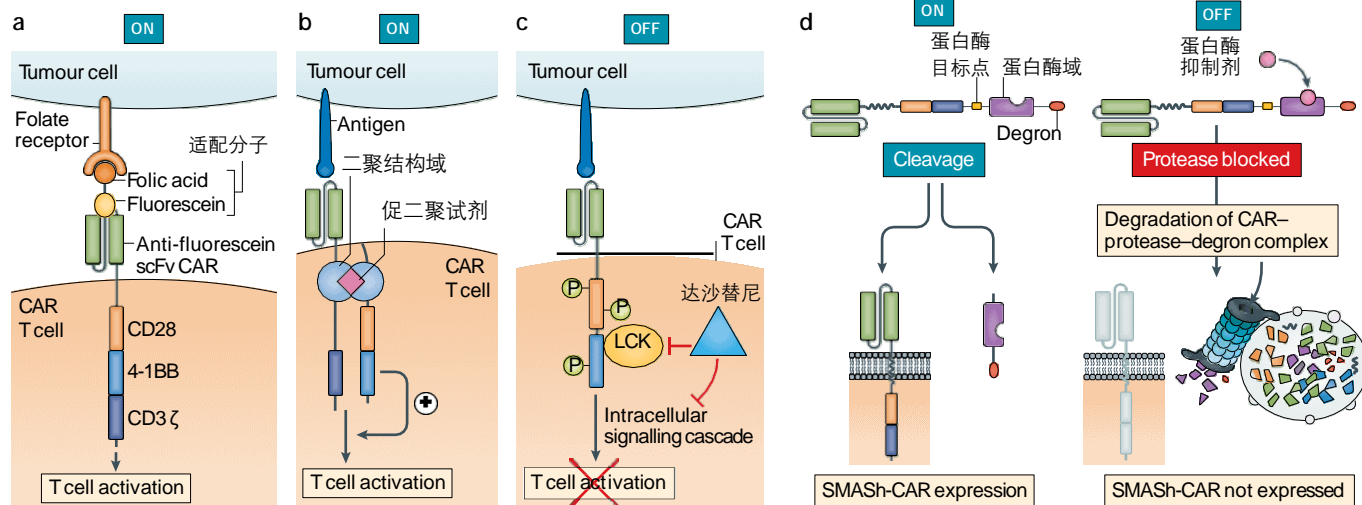
CAR-T 细胞免疫治疗引发的一定程度的细胞因子释放被认为是治疗起效的标志，但是在一些病人中免疫细胞的恶性循环交叉激活导致细胞因子过量释放可能造成全身性且有可能危及生命的副反应，例如**细胞因子释放综合征 (CRS)**、噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症 (HLH) 和/或巨噬细胞活化综合征 (MAS) 和明显的**神经毒性现在称为免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS)**；以细胞因子释放综合征 (CRS) 副反应为例，临床表现为发热、肌痛、低血压、呼吸困难、凝血障碍、终末器官功能障碍等；对应的治疗策略通常是使用IL-6受体拮抗剂来进行辅助治疗。

应对策略：

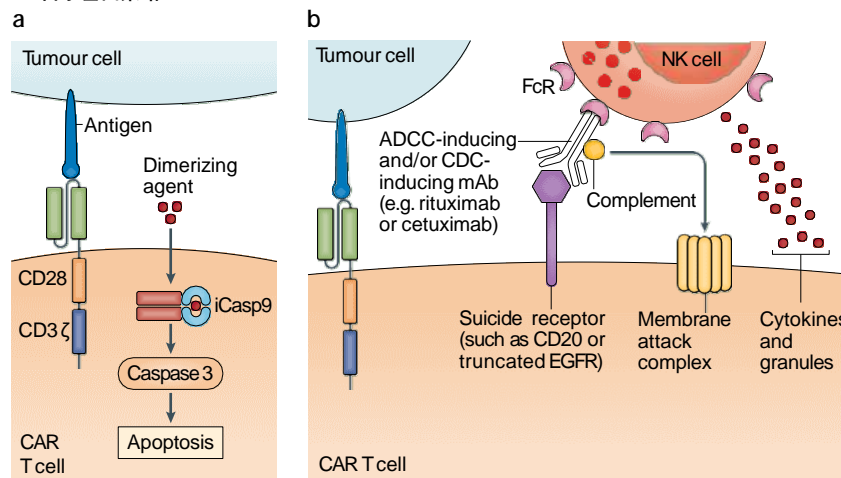
- **通过优化CAR-T的结构** (例如共刺激区, 铰链区) 可以提高CAR-T的效率并降低其毒性;
- **利用人源的抗体片段** 而不是鼠源抗体可以降低CAR的免疫原性;
- **通过基因工程手段改造CAR-T细胞** 从而避免或减轻毒性:
 - ① 改造后利用小分子调节CAR-T细胞活性。例如改造CARs使其识别可与癌细胞上受体结合的双特异适配分子来激活T细胞 (图Aa); 含有二聚剂亚基的CAR调控激活T细胞 (图Ab); 利用酪氨酸激酶抑制剂 (达沙替尼) 抑制CAR信号传导 (图Ac); 基于蛋白酶的小分子辅助抑制CARs (small molecule assisted shutoff CARs, SMASH-CARs)(图Ad);
 - ② 安装自杀基因到CAR-T细胞 (图Ba,Bb)
 - ③ 基因编辑直接拮抗系统性细胞因子表达 (图C)

系统性细胞因子毒性应对策略

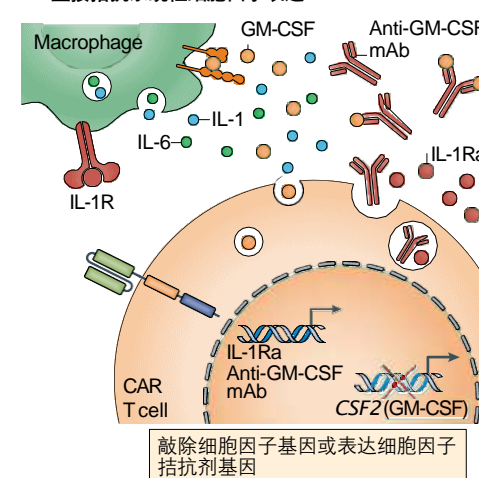
A 小分子给药作为“on/off开关”调节CAR-T细胞的表达和激活



B 自杀基因策略



C 直接拮抗系统性细胞因子表达



脱靶毒性

理想的肿瘤抗原应该是只在肿瘤细胞中表达，而在正常细胞中不表达。遗憾的是，目前尚不存在肿瘤特异性抗原 (tumour-associated antigens, TAAs)，多数靶抗原会在正常组织细胞中低水平表达，导致CAR-T 细胞在杀伤肿瘤细胞的同时，也会对正常组织细胞造成损伤，即产生**脱靶效应 (on-target/off-tumor)**。

应对策略：

➢ 应对脱靶效应的策略之一是根据抗原在肿瘤和非肿瘤组织表达程度的不同来设计CAR-T细胞。

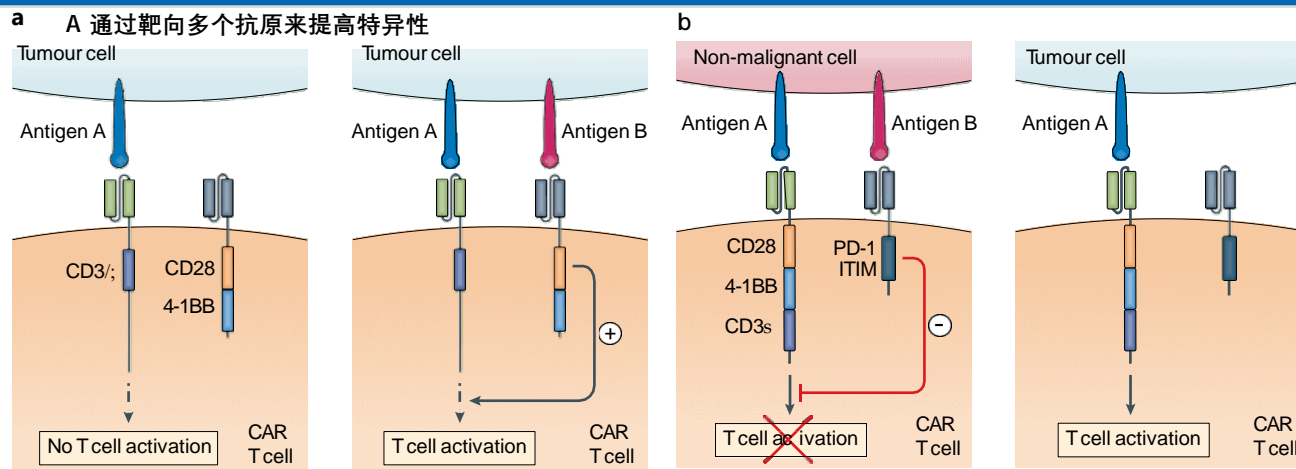
➢ 通过多重识别来提高CAR-T细胞对肿瘤的特异性(图Aa-d)

➢ “逻辑门控”条件表达系统：合成生物学模式被用来增加CAR-T细胞对肿瘤细胞的特异性，这些肿瘤细胞是经过多种抗原检测的，以克服缺乏独特的肿瘤特异性抗原的问题。synNotch系统包括使用一个合成的Notch受体 (synNotch受体) 来识别一个TAA，其激活可诱导一个编码特异性靶向第二TAA的CAR表达，并包含T细胞激活域，从而创造一个“and”逻辑门控 (logic gate)，需要同时存在两个细胞表面抗原才能激活CAR-T细胞。(图Ba)

➢ 条件活化型CAR-T细胞，利用低氧诱导因子1 α (HIF1 α) 降解途径来限制，只有CAR-T细胞位于肿瘤低氧微环境是才表达CAR，从而减少对非恶性组织的负面影响(非恶性组织主要是非低氧状态)。(图Bb)

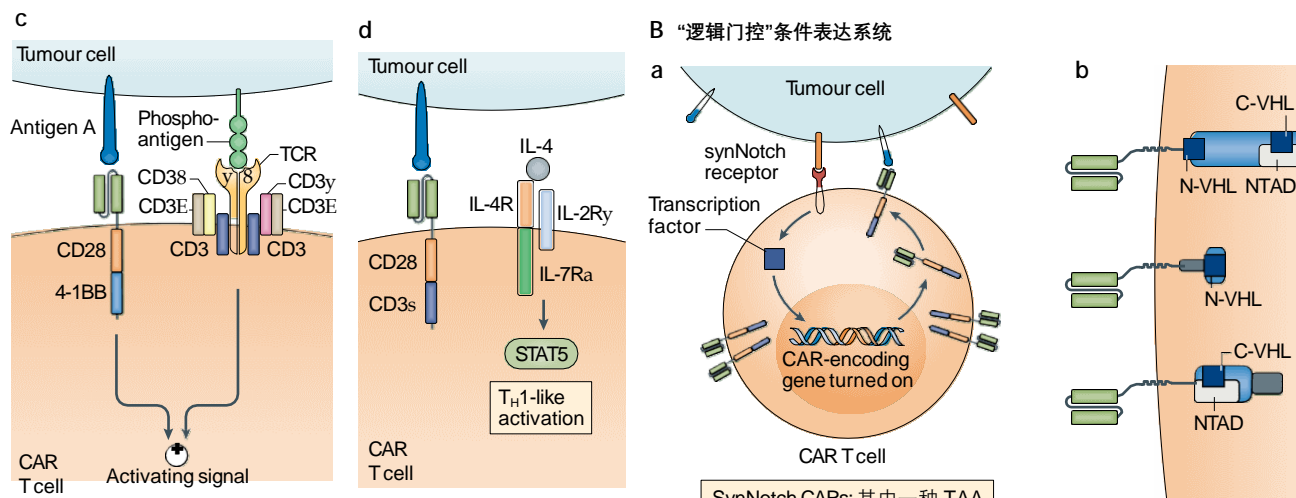
➢ 去除非肿瘤组织中的目标抗原

脱靶效应应对策略



Split CARs: CARs 中一个受体连接CD3 ζ 激活域，另一个受体连接共刺激域。需要通过两个受体同时与肿瘤上特异性抗原相结合来激活T细胞

i CARs: CAR中包含非肿瘤细胞特定抗原拮抗域，同时肿瘤细胞中不存在该抗原，从而激活T细胞



癌细胞抗磷酸抗原与CAR中 $\gamma\delta$ T 细胞受体结合，抗原A与嵌和共刺激受体结合，共同激活T细胞

使用靶向肿瘤分泌细胞因子的嵌合细胞因子受体来增强CAR T 细胞靶向肿瘤细胞活性

SynNotch CARs: 其中一种 TAA 的受体驱动另一种 TAA 受体的表达，需要与多种 TAA 结合才能激活 CAR T 细胞

HIF-CARs 设计用于在缺氧 TME 中选择性表达

从血液瘤到实体瘤

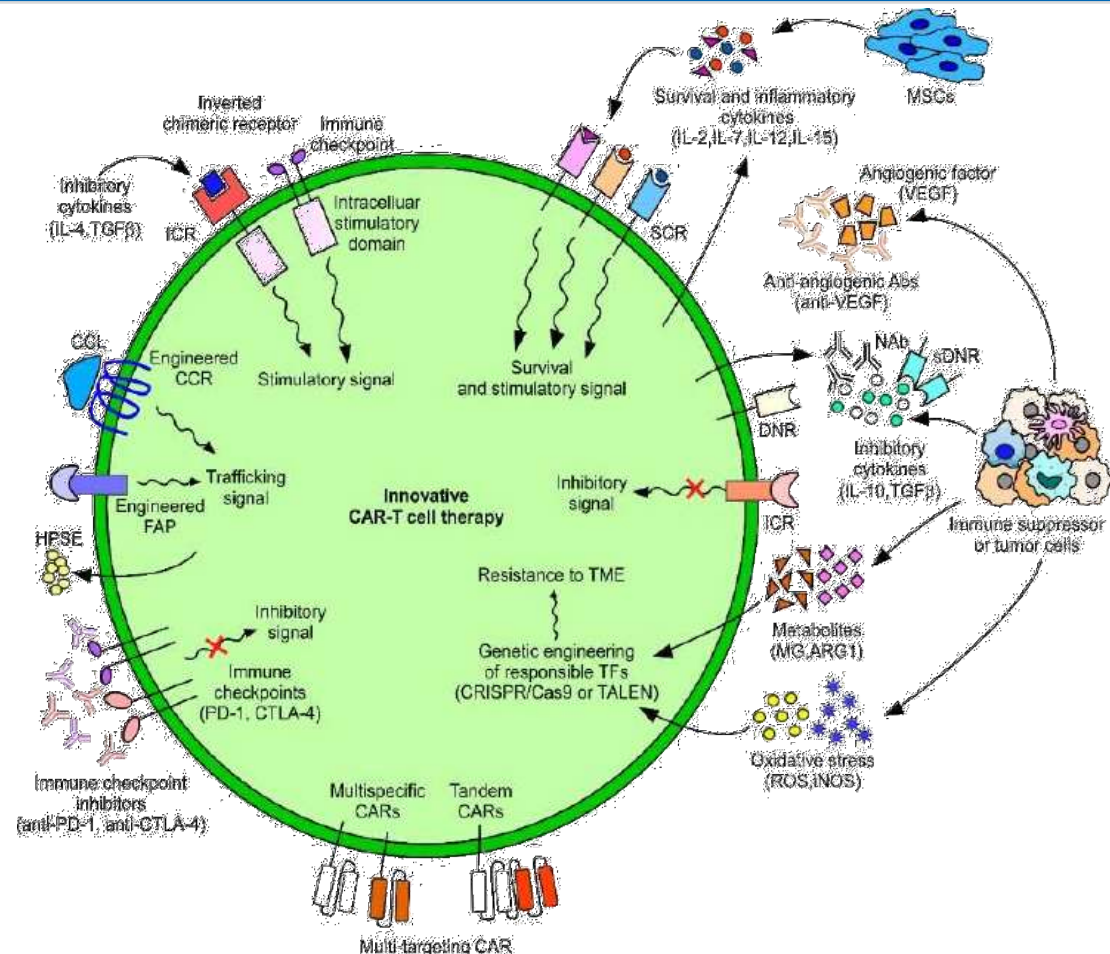
实体瘤治疗的主要难点集中在：

- ▶ **缺乏类似CD19** 这种在血液肿瘤中特异性存在的肿瘤相关抗原 (tumor associated antigen, TAA)，导致CAR-T细胞的分子靶点会同时出现在癌细胞和正常细胞的表面，从而导致杀伤非肿瘤细胞的严重副作用。目前有EGFR、HER2 和间皮素 (mesothelinMSLN) 等22 个不同的靶标正在被尝试用于实体肿瘤的CAR-T细胞治疗，但是效果差强人意。
- ▶ **实体肿瘤往往表现出很大程度的抗原异质性**。许多肿瘤只有一部分细胞表达靶抗原。即使在一致表达的TAA的背景下，也存在着抗原丢失或抗原逃逸的可能性。
- ▶ **体外扩增的CAR-T 细胞在机体内不能持续存活和增殖**。CAR-T 细胞进入肿瘤部位的低效也是实体瘤治疗效果不佳的重要原因
- ▶ **肿瘤周围常有物理基质及较高的组织压力**。这常常是CAR-T 细胞难于进入肿瘤发挥作用的第一道屏障。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 大多为低氧及营养饥饿状态，抑制了T 细胞增殖及产生细胞因子。肿瘤的可溶因子及细胞因子同样可能降低CAR-T 细胞的效能，如前列腺素E2 (PGE2)、腺苷等。
- ▶ **免疫抑制环境**。TME中存在各种免疫抑制细胞如Treg、骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 和抑制性免疫分子如PD-L1 和PD-1 等，使得进入肿瘤中的 CAR-T 细胞功能被抑制。

应对策略：

- ▶ **改变CAR的结构**。如抑制性CAR 分子，双靶位激活CAR分子以及提升scFv亲和力来改变CAR-T 细胞的特异性，从而优化T细胞的抗肿瘤活性和安全。
- ▶ **基因敲除降低CAR-T细胞对微环境敏感性**。
- ▶ **联合治疗**。与免疫检查点抑制剂联合用药。

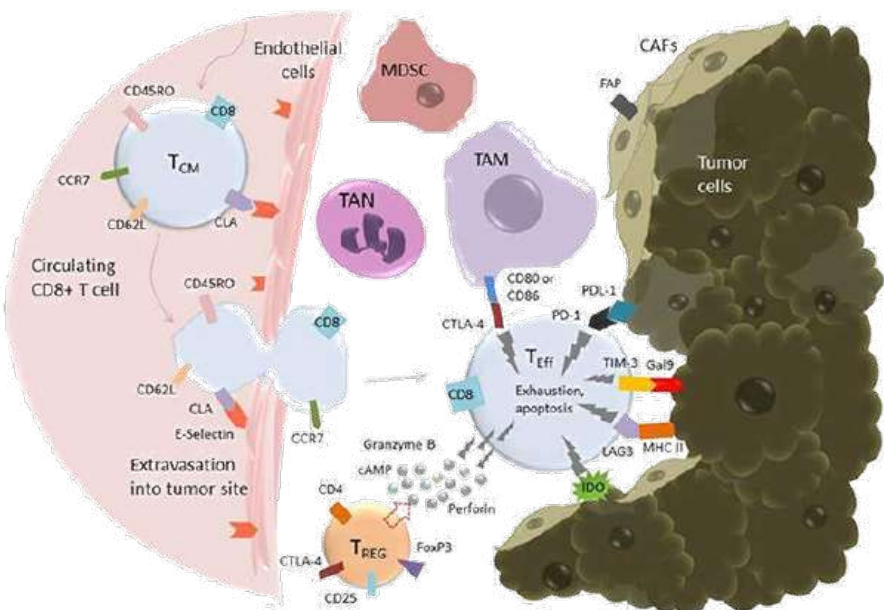
CAR-T 细胞治疗实体瘤创新策略



CR: 细胞因子受体; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; sDNR: 可溶性显性阴性受体; NAb: 中和抗体; ICR: 抑制性细胞因子受体; SCR: 刺激性细胞因子受体; MSC: 间充质干细胞; HPSE: 乙酰肝素酶; FAB: 成纤维细胞活化蛋白;

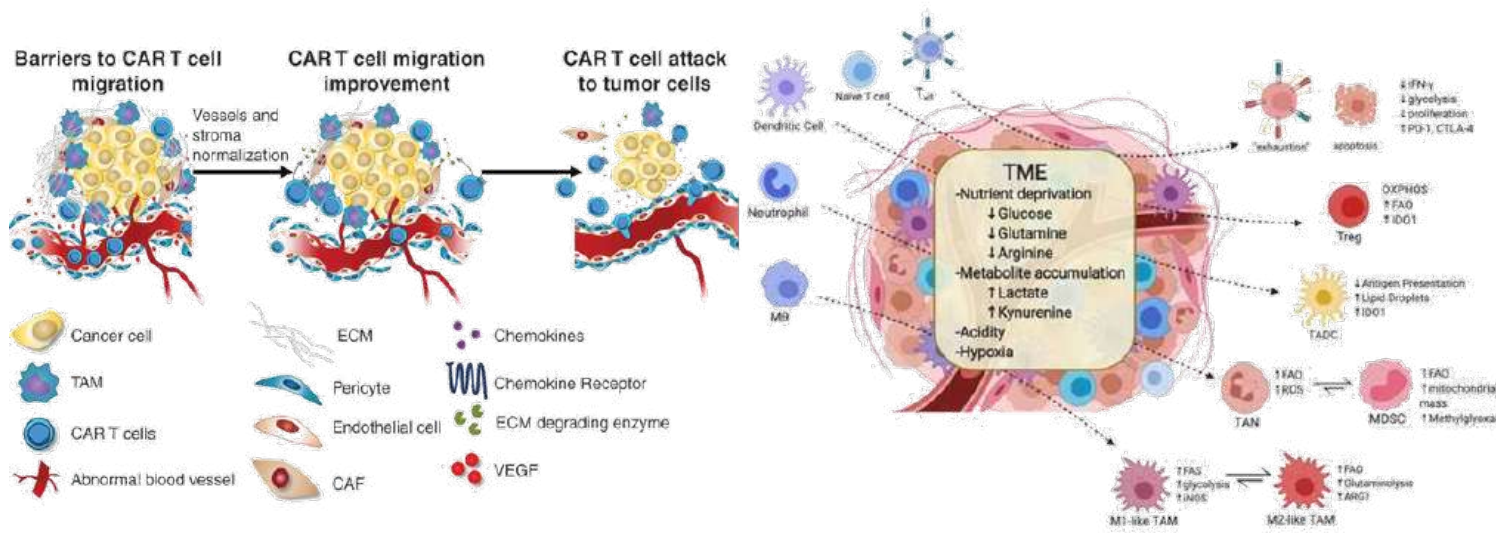
抗肿瘤攻击

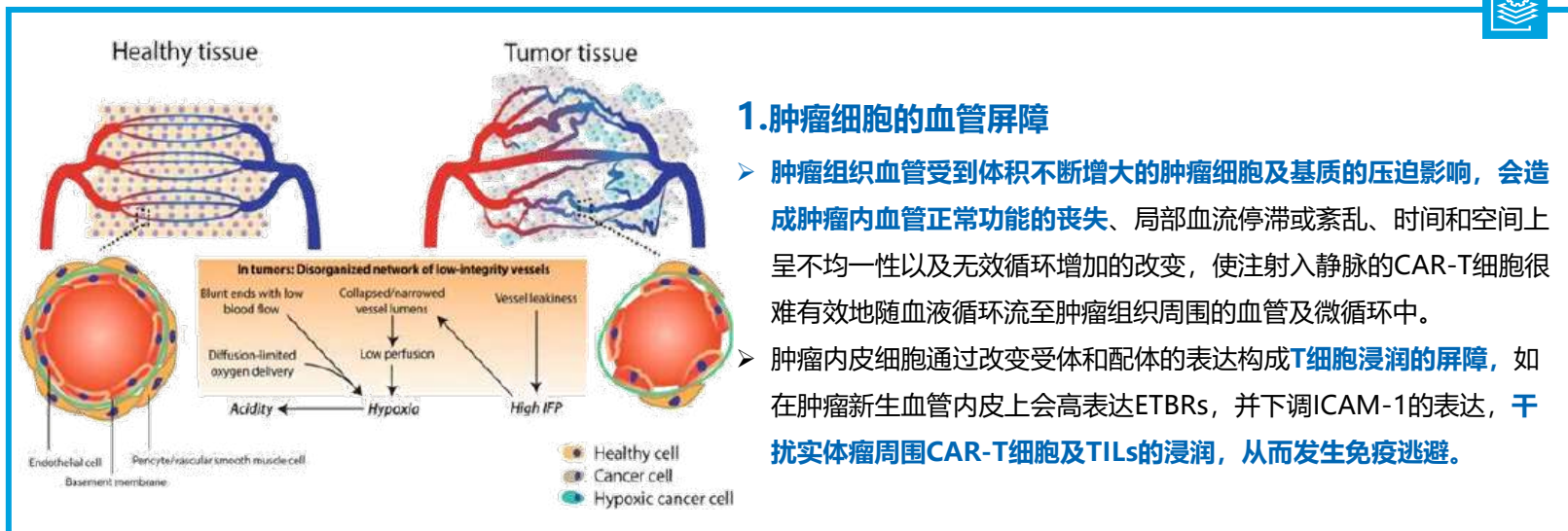
抗肿瘤攻击是由细胞毒性淋巴细胞(主要CD8+Teffcells)发挥作用,并由NK细胞和产生IFN- γ 的CD4+ Th1 细胞支持。因此,与常规的恶性肿瘤淋巴结转移分期方法相比,将肿瘤组织中CD8+T、调节性T细胞(Treg)和CD4+T 细胞的数量及比值作为分期标准能够更加准确地评估恶性肿瘤患者预后情况,肿瘤组织中CD4+、CD8+T细胞含量较多且Treg细胞含量较少的实体瘤患者通常预后更佳。



CAR-T细胞有效归巢

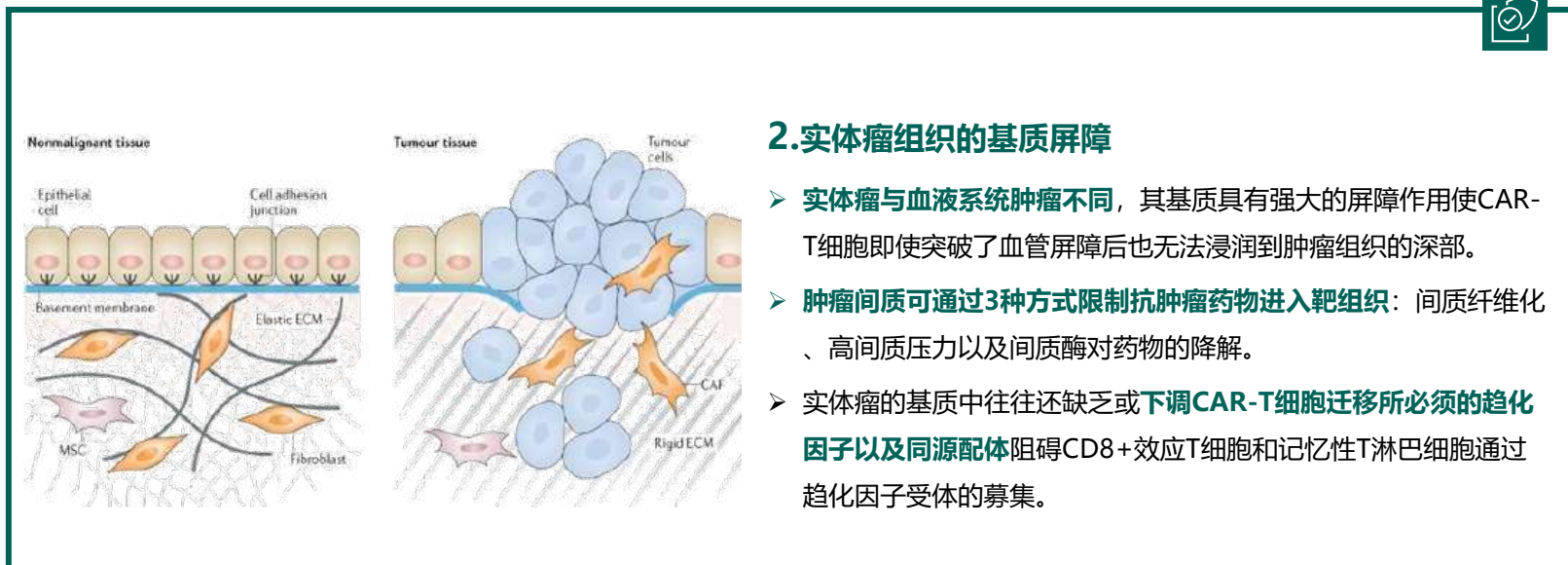
- 具有免疫效应的 CAR-T 细胞有效归巢为CAR-T细胞治疗实体瘤的重要环节。在CAR-T 细胞治疗实体瘤的过程中,其迁移到肿瘤部位为发挥杀伤作用的基本前提,仅从外周血迁移至肿瘤部位的CAR-T细胞才有机会杀伤肿瘤细胞,尤其是迁移到原发肿瘤组织和其他各处转移病灶的内部。因此,效应免疫细胞(尤其是T细胞)有效归巢是根除或抑制癌症进展临床成功的关键。
- 虽然有多项针对实体瘤的CAR-T细胞治疗已进入临床试验阶段,但少有实质性进展,原因为实体瘤组织的异质性和复杂的肿瘤微环境以及CAR-T细胞难以归巢到肿瘤组织等因素限制了其在实体瘤中的应用





1. 肿瘤细胞的血管屏障

- ▶ 肿瘤组织血管受到体积不断增大的肿瘤细胞及基质的压迫影响，会造成肿瘤内血管正常功能的丧失、局部血流停滞或紊乱、时间和空间上呈不均一性以及无效循环增加的改变，使注射入静脉的CAR-T细胞很难有效地随血液循环流至肿瘤组织周围的血管及微循环中。
- ▶ 肿瘤内皮细胞通过改变受体和配体的表达构成T细胞浸润的屏障，如在肿瘤新生血管内皮上会高表达ETBRs，并下调ICAM-1的表达，干扰实体瘤周围CAR-T细胞及TILs的浸润，从而发生免疫逃避。



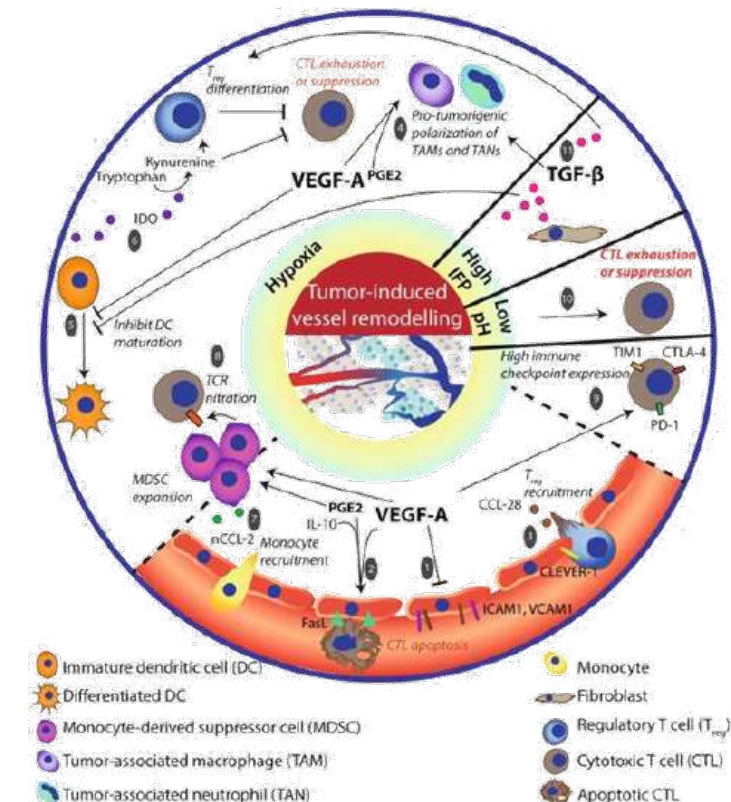
2. 实体瘤组织的基质屏障

- ▶ 实体瘤与血液系统肿瘤不同，其基质具有强大的屏障作用使CAR-T细胞即使突破了血管屏障后也无法浸润到肿瘤组织的深部。
- ▶ 肿瘤间质可通过3种方式限制抗肿瘤药物进入靶组织：间质纤维化、高间质压力以及间质酶对药物的降解。
- ▶ 实体瘤的基质中往往还缺乏或下调CAR-T细胞转移所必须的趋化因子以及同源配体阻碍CD8+效应T细胞和记忆性T淋巴细胞通过趋化因子受体的募集。



3. 肿瘤微环境的抑制作用

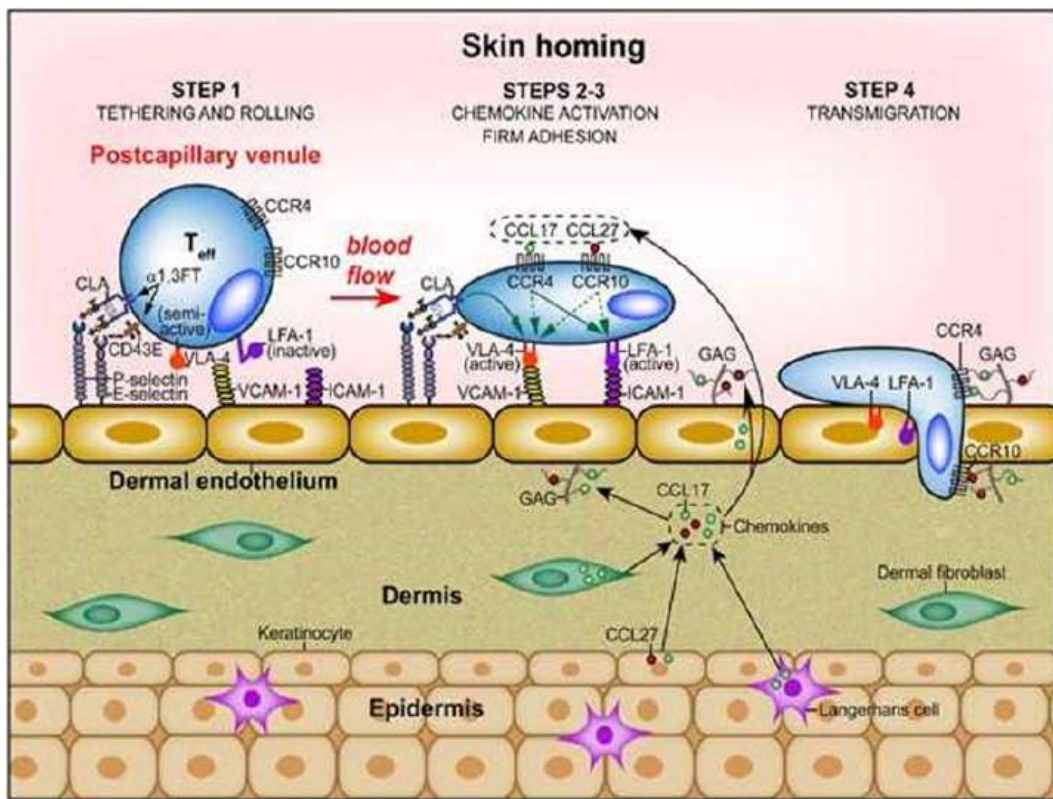
- ▶ 实体瘤的肿瘤微环境相对于血液系统肿瘤微环境复杂，肿瘤微环境由于缺氧、营养物质含量不足以及代谢酸浓度过高，使CAR-T细胞无法增殖并产生细胞因子，从而更难以浸润到实体瘤的内部。



免疫治疗耐药性的产生

- 多步骤T细胞归巢级联的固有缺陷已经成为免疫治疗耐药性的明显因素。
- 肿瘤已经进化出多种多样的免疫规避技巧来阻挠免疫细胞病变外显率，其中包括下调或掩盖TAs以及肿瘤诱导的粘附、趋化因子、以及免疫细胞自身或归巢级联中的辅助伙伴(如肿瘤微血管、肿瘤细胞或基质)固有的其他促迁移分子。

级联反应



➢ 淋巴细胞迁移到肿瘤组织中需经过包含多个步骤的级联反应，在该过程中淋巴细胞首先要通过外周血液循环到达肿瘤组织的血管中，然后穿透肿瘤血管到达肿瘤组织。

➢ 当发生肿瘤时，机体通过协调及控制淋巴细胞（尤其是T淋巴细胞）与血管内皮层细胞间的旋转、爬行、黏连等多步骤的级联反应，使淋巴细胞能够克服血液动力学的影响从而渗出血管并渗入病变组织中。

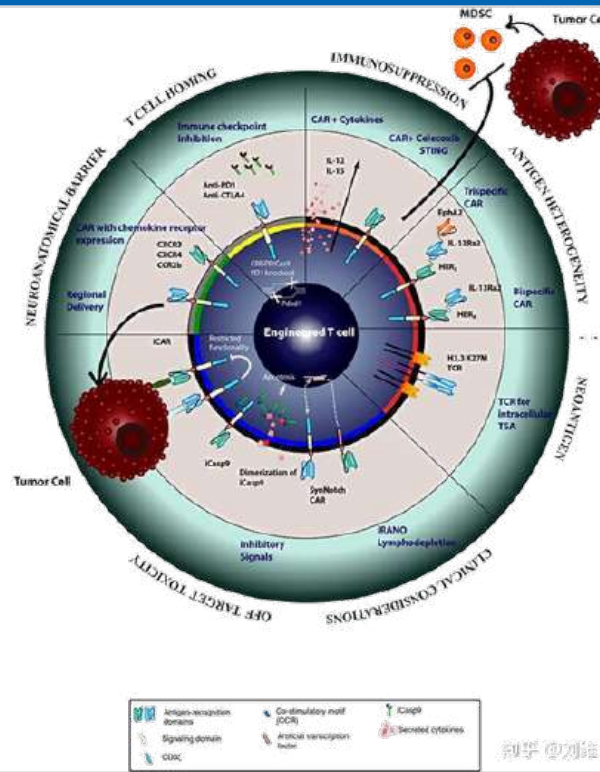
级联反应主要包括：

- 1) 淋巴细胞附着于血管内皮表面的细胞，以抵抗血液流动对T细胞产生力的作用；
- 2) 整合环境中趋化因子介导的信号分子，激活整联蛋白（通过在循环细胞上表达趋化因子受体）；
- 3) 整联蛋白介导的细胞牢固地黏附在内皮细胞表面上；
- 4) 内皮细胞移位

级联反应的启动以及淋巴细胞归巢到肿瘤部位的关键为获得高度特异性的淋巴细胞归巢受体。当淋巴细胞获得归巢受体后，可靶向到达发病部位。

区域性过继克服归巢障碍

- **区域性过继CAR-T细胞**：根据实体瘤产生的位置，选择适当的部位或血管局部注射CAR-T细胞。
- **区域性过继CAR-T细胞疗效更好**。与静脉注射CAR-T细胞相比，区域性过继CAR-T细胞可以改善T细胞的活化、持久性以及肿瘤反应。由于区域性过继给药能使CAR-T细胞大多数聚集在病灶周围，因此与静脉注射组患者比较疗效更加显著。
- **使用CAR-T细胞的区域递送以补偿差T细胞归巢，减少全身毒性**。CAR-T细胞治疗实体瘤的过程中产生的不良反应多为CAR-T细胞无法准确到达实体瘤所在部位所致。因此，这种区域过继性的给药途径除了能够使CAR-T细胞更有效地到达实体瘤部位、强化治疗效果外，还可降低治疗过程中的不良反应。



其他方法

➢ 非基因编辑的通用型技术平台-CYAD-01

这种新型的技术平台可直接识别肿瘤细胞，还可以靶向肿瘤基质、血管以及免疫抑制性肿瘤微环境中表达NKG2D配体的非肿瘤细胞，从而破坏肿瘤细胞生存和生长所需的必要支持。

改良的CAR-T细胞

➢ 经过趋化因子受体修饰过或具备改良肿瘤基质的CAR-T细胞在体内具有更强的肿瘤定位和抗肿瘤效果。协同给药可促进CD8+T细胞在不同的人异种移植瘤模型中的增殖能力，并可减少Tregs的浸润，增强肿瘤微环境中CAR-T细胞的杀瘤效果。

➢ 两种改良方法：

1) 针对趋化因子和细胞因子改良CAR-T细胞。

eg: 在用细胞毒性T细胞 (CTLs) 治疗黑色素瘤时采用膜锚定的方法将 IL-4 受体结合多肽固定于CTLs表面，使 IL-4R 靶向 CTLs 对黑色素瘤细胞具有更高的结合能力。

2) 针对肿瘤基质改良CAR-T细胞

在实体瘤周围及肿瘤细胞间的细胞外基质和内皮下基膜中含有大量 CAR-T 细胞无法分解的 HSP-Gs，极大地影响CAR-T细胞的穿透能力。

eg: 在CAR-T细胞中加入一段能够生成肝素酶基因，在CAR-T细胞内合成能够分解肿瘤细胞间 HSPGs 的肝素酶，进而增加CAR-T细胞的穿透能力。

- 研发进展不及预期
公司在产品研发中由于公司战略改变导致项目改变，临床实验过程中由于患者入组缓慢等因素导致研发进展不及预期。
- 政策环境变化不及预期
国家卫健委、药监局在细胞疗法政策制定过程中不及预期导致的细胞治疗行业景气度变化。
- 成本控制不及预期
目前细胞治疗成本相对较高，价格较高可能影响相关产品市场放量，未来企业在成本控制方面进度不及预期。
- 商业化进展不及预期。
产品上市之后商业化进展如进院、临床使用、销售不及预期。

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司不对任何人因使用本报告中的内容所导致的损失负任何责任。在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，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。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发、转载，需征得东吴证券研究所同意，并注明出处为东吴证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

东吴证券投资评级标准：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于5%与15%之间；

中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对大盘在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月行业指数涨跌幅相对大盘在5%以上；

中性：预期未来6个月行业指数涨跌幅相对大盘介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月行业指数涨跌幅相对大盘在-5%以下。

东吴证券研究所

苏州工业园区星阳街5号

邮政编码：215021

传真：(0512) 62938527

公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券 财富家园