



2021年CAR-T行业研究报告

锐谷研究院

2021.01.21

目录

CONTENTS

- 01 CAR-T疗法及发展历程
- 02 CAR-T的技术优势
- 03 CAR-T带来的市场机遇
- 04 CAR-T疗法中存在的问题及挑战
- 05 CAR-T相关研究进展
- 06 国内CAR-T相关企业

PART 01

CAT-T疗法及发展历程



肿瘤免疫治疗是指应用免疫学原理和方法，通过激发和增强机体抗肿瘤免疫应答，并应用免疫细胞和效应分子输注宿主体内，协同机体免疫系统杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长，打破免疫耐受的治疗方法。由于其副作用小、治疗效果明显，正逐渐成为未来肿瘤治疗的发展方向，被称为继手术、放疗和化疗之后的第四大肿瘤治疗技术。

T淋巴细胞是肿瘤细胞的天敌，在肿瘤免疫应答中起主要作用，对肿瘤细胞有极强的杀伤作用。但是，使用内源性T 细胞进行肿瘤免疫治疗时，靶抗原需经过加工处理后才能和靶细胞表面的主要组织相容性复合物(main histocompatibility complex, MHC)作用，也即“MHC 限制性”。然而，肿瘤免疫编辑的过程会使 MHC 在肿瘤细胞表面表达下降，破坏抗原加工过程，降低肽段免疫原性。这样长期形成的免疫逃逸机制，能使肿瘤细胞成功躲避T细胞攻击，肿瘤快速增殖。此外，人体内肿瘤特异性T细胞数量较少，并且由于大多数肿瘤细胞不断表达自体抗原，使得靶向这些抗原的T细胞通过免疫耐受机制被中和或移除，数量进一步减少。因此，包括细胞因子诱导的杀伤细胞在内的T细胞过继性免疫治疗虽然在部分肿瘤的治疗中取得了一定的效果，但在大多数肿瘤中疗效尚不能令人满意。



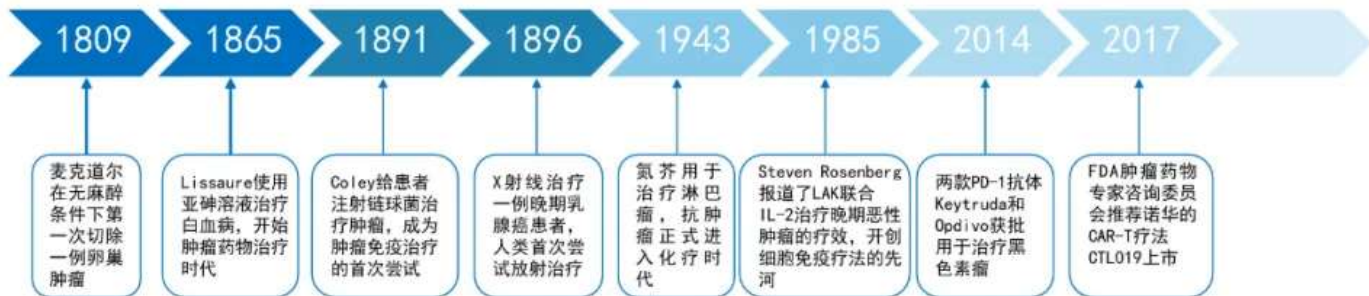


肿瘤免疫疗法

➤ 肿瘤发病率/死亡率升高，推动中国抗肿瘤药物市场高速发展

- 2012年-2016年中国抗肿瘤市场由603亿元增长至1109亿元，年均复合增长率约为16.5%，预计2018年市场规模可达1447亿元，未来十年的市场空间依然很大。

图1. 中国抗肿瘤药物治疗市场发展趋势



肿瘤免疫疗法

➤ 免疫治疗将成为继手术、放疗、化疗之后第四大肿瘤治疗技术

图2. 四大肿瘤治疗方法

治疗方法	优势	劣势
手术切除	局部快速切除肿瘤组织，减瘤见效快，治疗过程简单，经济负担较轻	对微小或转移病灶无效，肿瘤病人生存率较低
放疗/化疗	局部减轻肿瘤负荷，减瘤见效快，治疗过程简单，经济负担较轻	损伤正常组织，患者耐受性差
靶向药物	治疗具有选择性，对适应症疗效显著，毒副作用小。	多次给药，成本高，治疗范围狭窄，易产生耐药性
免疫疗法	对适应症疗效非常显著，毒副作用小，阻止肿瘤复发转移，对晚期癌症病人效果明显	治疗过程复杂，多为个体化治疗，价格贵

图3. 免疫疗法四大技术

治疗方法	代表药物	特点
非特异性免疫刺激	白细胞介素-2 (IL-2)、干扰素α (IFNα)	治疗时间长、毒性和治疗肿瘤范围限制导致应用受限
治疗性肿瘤疫苗	BiovaxID、Provenge等	目前都没有太强的治疗效果
免疫检查点单抗	治疗CTLA4单抗Ipilimumab、PD-1/PD-L1单抗Opdivo等	多仅能解除已经位于肿瘤边缘的T细胞的束缚或加强呈递，不能促使T细胞攻击肿瘤，一些病人并不免疫反应
过继细胞免疫治疗	CTL-019 (CAR-T疗法)	能够不断扩增增强效果，抗肿瘤效果显著

数据来源：公开资料整理

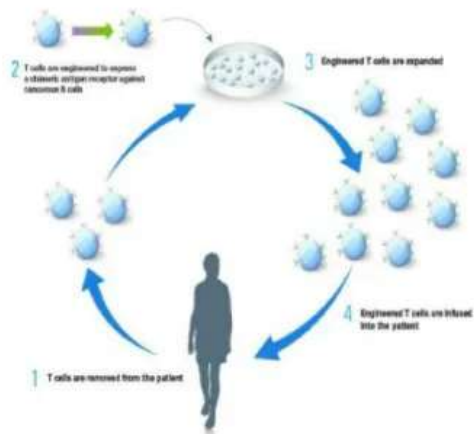


图4. 中国免疫治疗产业图谱

CAR-T疗法介绍

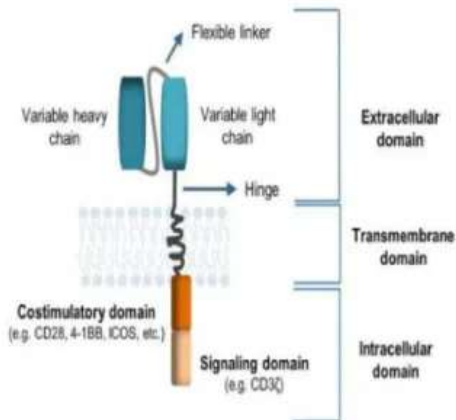
- CAR-T, 全称Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, 即嵌合抗原受体T细胞免疫疗法。通过将识别肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA, 是指一些肿瘤细胞表面糖蛋白或糖脂成分, 它们在正常细胞上有微量表达, 但在肿瘤细胞表达明显增高。)的 scFv和胞内信号域“免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAM, 通常为CD3 ζ 或Fc ϵ RI γ)”在体外进行基因重组, 生成重组质粒, 再在体外通过转染技术转染到患者的 T 细胞, 使患者T细胞表达肿瘤抗原受体。转染后经过纯化和大规模扩增后的T细胞, 也即CAR-T细胞, 可以特异性地识别肿瘤相关抗原, 使效应T细胞的靶向性、杀伤活性和持久性较常规应用的免疫细胞大幅提高, 并可克服肿瘤局部免疫抑制微环境, 从而打破宿主免疫耐受状态, 杀灭肿瘤细胞。完整的CAR-T结构包括抗原结合区、跨膜链接区和胞内信号区三个部分。

图5. CAR-T治疗流程



注: 数据来源Takara Bio, Teresa R. Abreu et al

图6. CAR-T结构



CAR-T疗法发展历程

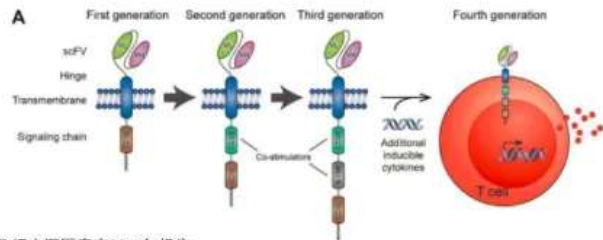
2012 年, 在 Carl June 的一项针对儿童B 细胞急性淋巴细胞白血病的 CAR-T 临床试验中, 一个名叫 Emily 的急性白血病患者在二次复发无药可治的情况下, 通过靶向 CD19 的 CAR-T 治疗, 三周后肿瘤完全消失, 至今 Emily 依然健康的活着, 可以说CAR-T 创造了人类历史上的医学奇迹, 给无数癌症患者带来的新的希望。

2017 年美国 FDA 批准了两项靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法上市, 即诺华的 Kymriah (tisagenlecleucel) 和 Kite 的 Yescarta (axicabtagene ciloleucel), 分别用于治疗儿童和青少年的急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和特定类型的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL)。

CAR-T 至今已发展了5代:

◆第一代

- 第一代 CAR 仅依赖于 CD3 ζ 介导 T 细胞激活, 由于缺乏胞内共刺激信号, 并不能提供长时间的 T 细胞扩增信号和持续的抗肿瘤效应, 临床疗效有限; 为了提高 T 细胞的增殖活性延长其存活时间, 通过在胞内信号转导区增加一个或两个共刺激分子 (CD28、4-1BB、ICOS 或 OX40等)。



◆第二代

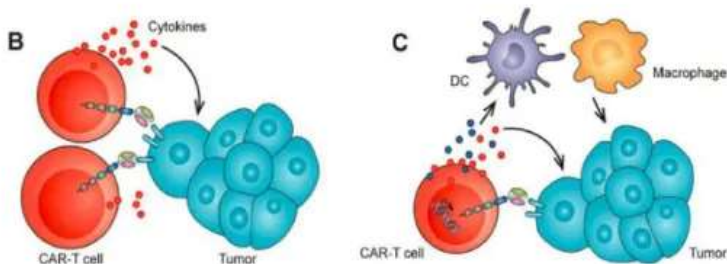
- 第二代的CARs结合了激活和共刺激信号, 如CD28;

◆第三代

- 第三代CARs结合了两个共刺激和激活信号, 如4-1BB等。
- 第二代和第三代 CAR, 在现有的共刺激结构域中, CD28 和 4-1BB 是应用频率最高的共刺激分子, 相比之下 4-1BB 作为共刺激信号的CAR-T 细胞在体内扩增更温和持久, 发生细胞因子风暴风险较低, 复发率也更低;

◆第四代

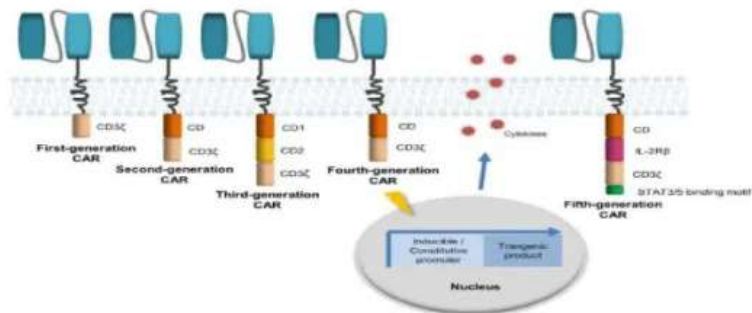
- 第四代 CAR 则是引入了促炎症细胞因子 (IL-12、IL-15、IL-18 等) 和共刺激配体, 主要目的是克服肿瘤免疫微环境的抑制, 例如, CAR-T 细胞中一种经常过度表达的细胞因子是 IL-12, 这是一种增强 T 细胞分泌 IFN γ 、颗粒酶 B 和穿孔素的有效分子, 允许招募 NK 细胞消除 CAR 未能识别的肿瘤细胞;



- 第四代CAR-T：也称为“TRUCK”细胞，被另外的可诱导细胞因子工程化，其可以在激活时分泌细胞因子的CAR；
- 图B所示，携带的 CAR信号能够激活T细胞和T细胞另其分泌细胞因子，抵抗肿瘤细胞并诱导它们攻击其他肿瘤细胞（授之以鱼不如授之以渔就是这个道理）；
- 图C所示，第四代CAR-T细胞在此基础上，还能够号召其他先天免疫细胞（巨噬细胞或DC）攻击肿瘤细胞并调节肿瘤微环境，全面封杀tumor。

◆第五代

- 第五代 CAR 则是在第二代的基础上，添加了激活其它信号通路的共刺激结构域，比如 IL2-2R β 胞内结合 SAAT3/5 的结构域等。目前大多数公司产品以二代 CAR-T 技术为基础，在此之上进行探索开发。



PART 02

CAR-T的技术优势

疗效更优

技术属性强

相对轻资产

临床审批快

CAR-T 疗法具有多种传统药物不具备的优点。相较于化疗药物和靶向药物，CAR-T 的靶向性更强，并且可以通过技术修饰达到多靶向的目的。对于相同的靶点，CAR-T细胞均可进行特异性结合。由于 CAR-T 细胞中加入促进 T 细胞增殖与活化的基因序列，能保证 T 细胞进入体内后还可以增殖，可以长期在体内存活，使患者具有长期的免疫功能。

从上文所述的五代CAR-T 技术演进可以看出，通过探索完美的 CAR 信号组合、调节适宜的 CAR 亲和性、增加人工基因调控开关、产生合理的细胞因子分泌、诱导 T 细胞特异性归巢等技术手段，能够不断改进 CAR-T 疗效，提高其特异性，同时抑制副反应。技术属性强的另一个表现是可复制性强。现在 CAR-T 疗法的原理已经基本探明，研发中常用的基因工程和细胞扩增-回输等手段也已经是常规技术，因此，CAR-T 技术的可复制性较强。对于新药研发刚刚起步的中国，存在弯道超车的可能性。

与资金需求密集、研发底蕴深厚的传统新药研发不同，CAR-T疗法研发对二者的需求相对较小。从纳斯达克上市的CAR-T相关企业可知，一家小型生物医药企业，只需要有一种特定的 CAR-T技术即可迅速进行融资和临床试验。

由于CAR-T是一类全新的治疗手段，而且目前都是针对晚期恶性肿瘤患者，因此相应的临床试验中也不存在对照组的说法，因为没有参照物。这也使得 CAR-T 的临床审批天然具有相比于传统的小分子和大分子药物更快速的特点。



CAR-T的技术优势

- 对于传统治疗方法束手无策的癌症患者，CAR-T 提供了一种新的治疗手段，并且展现出突破性疗效，自体抗 CD19-CAR-T 细胞的临床试验在成人和儿童 r/r ALL 患者中获得了高达 93%的缓解率，在 r/r CLL 患者中使用 CAR-T 细胞进行的临床试验表明，总有效率（ORR）高达 75%，完全缓解（CR）高达 66%，同样 CAR-T 在一些淋巴瘤患者中也展现出前所未有的缓解率。

图7. CAR-T疗法代表性临床试验总结

Target	Costimulation domain	CR	Number of patients	Reference
Acute lymphoblastic leukemia				
CD19	4-1BB	90%	30	Maude SL (2014)
CD19	CD28	67%	21	Lee DW (2015)
CD19	CD28/4-1BB	93%	30	Turtle CJ (2016)
CD19	4-1BB	93%	45	Gardner RA (2017)
CD19	4-1BB	81%	75	Maude SL (2018)
CD19	CD28	90%	20	Jacoby E (2018)
CD19	CD28	83%	53	Park JH (2018)
CD19	CD28/4-1BB	85%	53	Hay KA (2019)
Chronic lymphocytic leukemia				
CD19	4-1BB	66%	3	Kalos M (2011)
CD19	CD28	25%	4	Kochenderfer JN (2012)
CD19	CD28	60%	5	Kochenderfer JN (2015)
CD19	4-1BB	28%	14	Porter DL (2015)
CD19	CD28	20%	5	Brudno JN (2016)



CAR-T的技术优势

(接上表)

CD19	4-1BB	21%	24	Turtle CJ (2017)
CD19	CD28	25%	8	Geyer MB (2018)
CD19	4-1BB	44%	16	Siddiqi T (2018)
Diffuse large B-cell Lymphoma				
CD19	CD28	40%	5	Kochenderfer JN(2015)
CD19	CD28	40%	111	Neelapu SS(2017)
CD19	CD28	50%	18	Kochenderfer JN(2017)
CD19	4-1BB	40%	93	Schuster SJ(2018)
CD19	CD28	83%	108	Locke(2019)
CD19	4-1BB	52%	93	Schuster(2019)
Transformed follicular lymphoma/Primary mediastinal B-cell lymphoma				
CD19	CD28	52%	33	Neelapu SS(2017)
CD19	CD28	66%	3	Kochenderfer JN(2017)
Multiple myeloma				
BCMA	4-1BB	45%	33	Raje N (2019)
BCMA	4-1BB	86%	29	Berdeja JG (2020)

- 与传统的癌症治疗药物不同，CAR-T 细胞疗法主要是利用 T 细胞启动人体自然宿主防御机制。CAR-T可以在识别肿瘤抗原时无需主要组织相容性复合体（MHC）的限制，能够识别 MHC 非依赖型靶标，同时通过共刺激性分子信号增强 T 细胞免疫的杀伤性，从而克服由于肿瘤细胞下调 MHC 表达或抑制共刺激分子分泌而造成的免疫逃逸。CD19 作为靶点接近一半，CD19 已成为当前 CAR-T 免疫治疗最重要的分子生物标志物。

注：数据来源于资料来源：Arimelek Corte 's-Herna 'ndez et al, Luis Gerardo Rodríguez-Lobato

PART 03

CAR-T带来的市场机遇

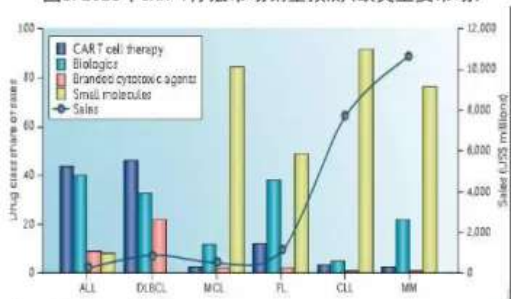
CAR-T的市场机遇-两大先驱

2017年被业内称为CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell) 疗法的元年, FDA共批准了两款CAR-T产品, 分别是Novartis的Kymriah和Kite/Gilead的Yescarta。新疗法如CAR-T疗法的高速发展, 表明我们正站在战胜癌症的关键阶段。

◆ **Kymriah:** 根据一项单臂二期临床试验(ELIANA), FDA授予了Kymriah优先评审和突破性疗法资格, 并在6个月内批准其用于治疗难治性、或者复发的B细胞前体急性淋巴细胞白血病(ALL)的儿童和青少年患者, 适用年龄达到25岁。该二期试验中患者在接受三个月的注射治疗后, 完全缓解率(CR)与不完全血细胞计数恢复率(ORi)之和达到83%。FDA对其的规范审查还包括治疗成人难治性、或者复发的弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和恶性非霍奇金淋巴瘤(NHL)。欧洲也有相似的疾病临床研究。除此之外, Kymriah还接受了用于滤泡性淋巴瘤(FL)治疗、DLBCL二线疗法、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和多发性骨髓瘤(MM)治疗的评价。

◆ **Yescarta:** Yescarta被FDA批准用于治疗已接受过化疗的难治性、或者复发的B细胞淋巴瘤成人患者, 包括DLBCL和其他恶性NHL。Yescarta在一项单臂二期临床试验(ZUMA-1)中, 患者的总缓解率(ORR)达到82%, 其中CR占比58%。其早期数据显示治疗成人难治性、或者复发的B细胞ALL效果良好, 多项关键临床正在评估其对套细胞淋巴瘤(MCL), 包括FL在内的NHL亚型的治疗能力。

图8. 2026年CAR-T疗法市场销量预测(欧美主要市场)



注: 数据来源于药渡

相关数据显示, 2018年Kymriah的治疗费用约47.5万美元, Yescarta则是37.3万美元, 从价格上重新定义了肿瘤治疗。到2026年, NHL(DLBCL, FL, MCL和CLL)和MM的治疗费用总和将超过200亿美元, 其中CAR-T的销售额(欧美主要市场)约为11亿美元。

(ALL, 急性淋巴细胞白血病; DLBCL, 弥漫大B细胞淋巴瘤; MCL, 套细胞淋巴瘤; FL, 滤泡性淋巴瘤; CLL, 慢性淋巴细胞白血病; MM, 多发性骨髓瘤。)

◆ 血液瘤市场巨大

- 国内血液肿瘤市场预计每年将超过200亿人民币，而血液肿瘤与实体瘤相比，只是冰山一角。
- 公司在申报血液肿瘤临床批件的同时进行实体瘤项目的开发，目前应用独特技术已经成功治疗一名神经胶质瘤患者，临床反应良好。

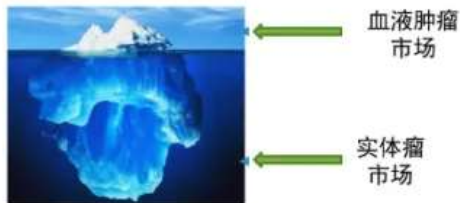


图9. 中国、美国肿瘤免疫市场情况

疾病类型	指标	中国	美国
白血病	每年新增白血病患者（万）	7.53	6
	急性B淋巴细胞白血病比例	20%	10%
	预估治疗渗透率	80%	80%
骨髓瘤	每年新增骨髓瘤患者（万）	2.8	3.3
	骨髓瘤比例	100%	100%
	预估治疗渗透率	70%	70%
淋巴瘤	每年新增淋巴瘤患者（万）	8.82	8.1
	非霍奇金淋巴瘤比例	90%	90%
	预估治疗渗透率	40%	40%
白血病+骨髓瘤+淋巴瘤市场空间	预估费用	20万人民币/人	50万美元/人
	市场空间	260亿人民币	550亿美元

➤急性淋巴细胞白血病

- 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 是一种常见的恶性血液病, 以骨髓和淋巴组织中不成熟淋巴细胞的异常增殖和聚集为特点, 生物学特征多样同时具有较高的临床异质性。儿童和成人均可见急性淋巴细胞白血病, 但其发病高峰在 2-5 岁之间, 之后岁年龄增长逐渐下降, 直到 50 岁后发病率由略有上升。在所有白血病中, ALL 占到 15%, 约占急性白血病的 30%-40%。ALL 是儿童最常见的恶性肿瘤。

图10. 目前全球已上市的针对 r/r ALL 的代表性药物

药物	药物类型/靶点	厂家	CR	美国上市时间	国内上市时间
Inotuzumab	单抗/CD22	惠氏制药	80.7%	2017	上市申请中
Blinatumomab	双抗/CD19/CD3	安进	43%	2014	上市申请中
Tisagenlecleucel	CAR-T/CD19	诺华制药	81%	2017	III 期临床

注: 数据来源于Insight

- 假设国内CAR-T 治疗 ALL 患者的年费用为 30 万元, CAR-T 在国内的渗透率为 30%和 40%情况下, 针对 ALL 的市场空间分别为 2.16 亿元和 2.88 亿元。国内CAR-T 企业在 ALL 适应症的布局, 目前均处于临床阶段, 包括恒润达生。重庆精准、华道生物及合源生物目前均处于临床 I 期, 预计明年将有部分企业进入临床 II 期。

图11. CAR-T 针对国内ALL 的市场空间测算

国内每年新增 ALL 患者数量 (人)	12000			
国内复发难治 ALL 患者数量 (人)	2400			
CAR-T 渗透率	20%	30%	40%	50%
年费用 (万元)	30			
CAR-T 针对 ALL 的市场测算 (亿元)	1.44	2.16	2.88	3.6

注: 数据来源于药渡

➤ 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

- 淋巴瘤，根据瘤细胞分为霍奇金淋巴瘤（HL）和非霍奇金淋巴瘤（NHL），其中 NHL 占 80%—90%，根据细胞来源可分为 B 细胞类型、T 细胞类型和NK/T 细胞类型。其中，70%—80%都是 B 细胞系，少数为T 细胞系，NK 细胞更少见。B 细胞淋巴瘤中，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤占到 30%—40%。弥漫性大B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是NHL 中最常见的类型。

图12. 目前全球已上市的针对 r/r DLBCL 的代表性药物

药物	药物类型/靶点	厂家	CR	美国上市时间	国内上市时间
Axicabtagene ciloleucel	CAR-T/CD19	凯特药业	84%	2017	上市申请中
Tisagenlecleucel	CAR-T/CD19	诺华制药	58%	2017	III 期临床
Polatuzumab vedotin	ADC/CD79b	基因泰克	40%	2019	III 期临床
Selinexor	Exportin-1 (EXP1)	KARYOPHARM	13%	2020	II 期临床

注：数据来源于Insight

- 假设国内CAR-T 治疗DLBCL患者的年费用为 30 万元，CAR-T 在国内的渗透率为 30%和 40%情况下，针对 DLBCL的市场空间分别为 7.04 亿元和 9.39 亿元。国内针对 B-NHL 适应症的 CAR-T 企业布局较多，其中复星凯特与药明巨诺已递交其 CAR-T 产品的上市申请，考虑到诺华国外已有产品上市，仅需在国内做桥接试验，预计将是国内第三款递交上市申请的 CAR-T 企业。第二梯队则是以恒润达生、科济生物为代表的国内企业，目前均处于临床 I 期。

图13. CAR-T 针对国内DLBCL 的市场空间测算

国内每年新增淋巴瘤患者数量（人）	96600			
国内每年新增 NHL 患者数量（人）	86940			
国内 DLBCL 患者数量（人）	26082			
复发难治 DLBCL 患者数量（人）	7824			
CAR-T 渗透率	20%	30%	40%	50%
年费用（万元）	30			
CAR-T 针对 DLBCL 的市场测算（亿元）	4.69	7.04	9.39	11.74

注：数据来源于药渡



➤多发性骨髓瘤

- 多发性骨髓瘤（MM）是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病，是仅次于非霍奇金淋巴瘤的第二常见的血液系统恶性肿瘤。关于多发性骨髓瘤的药物市场，已形成了来那度胺、泊马度胺、达雷单抗、硼替佐米、卡非佐米和埃罗妥珠单抗等六大品种竞争的市场格局。以 BCMA CAR-T 为代表的免疫疗法的出现，以及 Belantamabfodotin、XPO1 抑制剂、PD-1 等新的疗法出现，都将改变未来多发性骨髓瘤的药物格局。

图14. 目前全球已上市的针对 MM 的药物

药物类型	药品名	厂家	美国上市时间	国内上市时间	治疗阶段
蛋白酶抑制剂	硼替佐米	强Th/武田	2003	2005	1L
	卡非佐米	新基	2012	未上市	2L (post RVd)
	艾沙佐米	武田	2015	2018	2L
免疫调节剂	来那度胺	新基	2005	2013	1L, 维持治疗
	泊马度胺	新基	2013	未上市	2L
HDAC 抑制剂	帕比司他	诺华	2015	未上市	3L
激素	地塞米松	默克	1957	2000	1L
单抗	达雷单抗	强Th	2015	2019	1L, 2L, 3L
	elotuzumab	艾伯维/BMS	2015	未上市	2L, 3L, 4L
	isatuximab	赛诺菲	2020	III 期临床	3L

图15. CAR-T 针对国内 r/r MM 的市场空间测算

国内每年新增多发性骨髓瘤患者数量（人）	36400			
复发难治 MM 患者数量（人）	21840			
CAR-T 渗透率	20%	30%	40%	50%
年费用（万元）	30			
CAR-T 针对 r/r MM 的市场测算（亿元）	13.10	19.66	26.21	32.76

注：数据来源于Insight

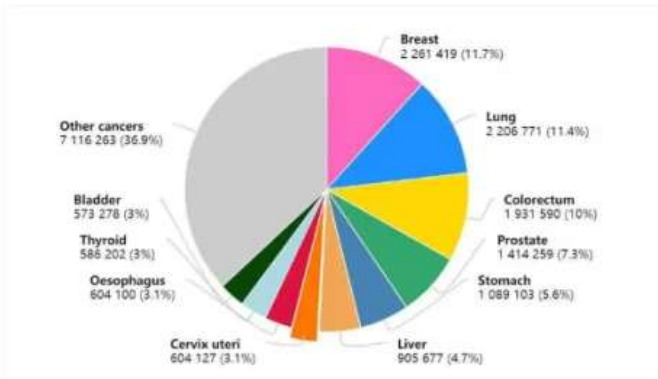
- 结合多发性骨髓瘤的流行病学及其药物格局，我们对复发难治性多发性骨髓瘤的市场空间进行测算，假设国内CAR-T 治疗 MM 患者的年费用为 30 万元，复发难治 MM 的比例为 60%，CAR-T 在国内的渗透率为 20%和 30%情况下，针对 r/r MM 的市场空间分别为 19.66 亿元和 26.21 亿元。
- BCMA 是一种极其重要的 B 细胞生物标志物，广泛存在于 MM 细胞表面，近年来已成为 MM 和其他血液系统恶性肿瘤的一个非常热门的免疫治疗靶点。针对 BCMA 靶点的 CAR-T 疗法展现出出色的临床疗效，有望成为未来 r/r MM 的重要治疗手段。



➤ 实体瘤市场空间巨大

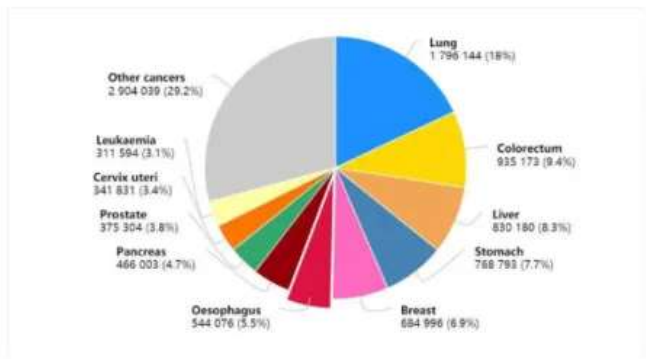
- 根据世界卫生组织癌症研究机构发布的数据显示，2015年新发癌症病例430万，死亡281万；2020年新发癌症病例457万，死亡300万，随着CAR-T技术的成熟和癌症免疫治疗方面的进展，CAR-T在实体瘤方面的突破指日可待。按照预定价30万元/人的价格，市场渗透率在20%左右计算，中国实体瘤CAR-T治疗的总体市场在10-15年后可达到3000亿人民币。

图16. 2020年全球癌症发病率TOP10



- 之前，肺癌一直是全球发病率最高的癌症，而2020年最新数据显示，乳腺癌新增人数达226万，肺癌为220万，乳腺癌正式取代肺癌，成为全球第一大癌症。
- 全球发病率前十的癌症分别是：乳腺癌226万，肺癌220万，结直肠癌193万，前列腺癌141万，胃癌109万，肝癌91万，宫颈癌60万，食管癌60万，甲状腺癌59万，膀胱癌57万，这十种癌症占据新发癌症总数的63%。

图17. 2020年全球癌症死亡率TOP10



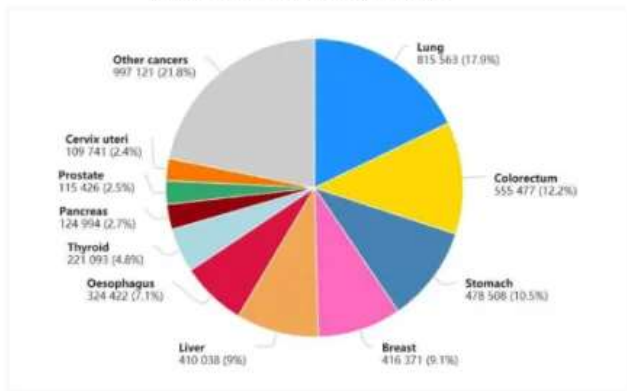
- 2020年全球癌症死亡病例996万例，其中肺癌死亡180万例，远超其他癌症类型，位居癌症死亡人数第一。
- 癌症死亡人数前十的癌症分别是：肺癌180万，结直肠癌94万，肝癌83万，胃癌77万，乳腺癌68万，食管癌54万，胰腺癌47万，前列腺癌38万，宫颈癌34万，白血病31万，这十种癌症占据癌症死亡总数的71%。



CAR-T的市场机遇

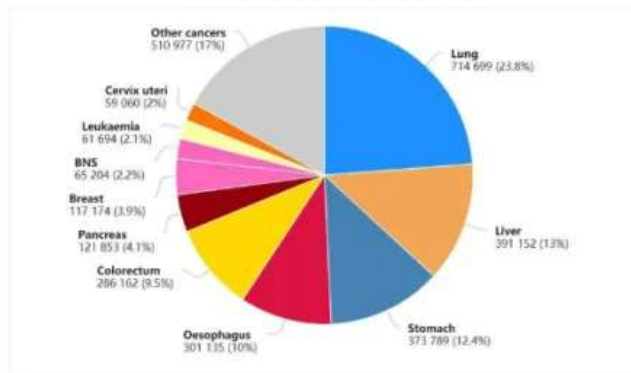
- 2020年中国新发癌症病例457万例，其中男性248万例，其中肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌发病数最多；女性209万例，乳腺癌、肺癌、结直肠癌发病人数最多。乳腺癌在全球发病数高居第一，但在中国则在肺癌、结直肠癌、胃癌之后，位居第四。
- 2020年中国癌症死亡病例300万例，其中男性182万例，肺癌、肝癌、胃癌、食管癌死亡数最多；女性118万例，肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌死亡数最多。肺癌死亡人数遥遥领先，高达71万，占癌症死亡总数的23.8%。

图18. 2020年中国癌症发病率TOP10



- 2020年中国癌症新发病例数前十的癌症分别是：肺癌82万，结直肠癌56万，胃癌48万，乳腺癌42万，肝癌41万，食管癌32万，甲状腺癌22万，胰腺癌12万，前列腺癌12万，宫颈癌11万。这十种癌症占新发癌症数的78%。

图19. 2020年中国癌症死亡率TOP10



- 2020年中国癌症死亡人数前十的癌症分别是：肺癌71万，肝癌39万，胃癌37万，食管癌30万，结直肠癌29万，胰腺癌12万，乳腺癌12万，神经系统癌症7万，白血病6万，宫颈癌6万。这十种癌症占癌症死亡总数的83%。



➤ 乳腺癌

图20. 目前全球已上市的针对乳腺癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Cetuximab	Erbitux	EGFR	FDA/NMPA	美国2004/中国2013	Merck	是
Panitumumab	Vectibix	EGFR	FDA	美国2006	AMGEN	否
Vemurafenib	Zelboraf	BRAF	未获批本癌种, NCCN推荐	美国2011/中国2017	Hoffmann	否
Dabrafenib	Tafinlar	BRAF	FDA	美国2013	Novartis	否
Trametinib	Mekinist	Mek1/2; BRAF V600	FDA	美国2013	Novartis	否
Binimetinib	Mektovi	Mek1/2	未获批本癌种, NCCN推荐	美国2018	Array Biopharma	否
Encorafenib	Braftovi	BRAF v600	FDA	美国2018	Array Biopharma	否
Trastuzumab	Herceptin	Her2	未获批本癌种, NCCN推荐	美国1998/中国2001	Roche	否
Pertuzumab	Perjeta	Her2	未获批本癌种, NCCN推荐	美国2012	Genentech	否
Lapatinib	Tykerb	Her2	未获批本癌种, NCCN推荐	美国2007/中国2013	Novartis	否
Bevacizumab	Avastin	VEGFR-1, 2, 3	FDA/NMPA	美国2004/中国2017	Genentech	是
Regorafenib	Stivarga	RET/KIT/VEGFR-1, 2, 3	FDA/NMPA	美国2012/中国2017	Bayer	是
Ziv-aflibercept	Zaltrap	VEGF-A/B	FDA	美国2012	Sanofi	否
Ramucirumab	Cyramza	VEGFR-2	FDA	美国2014中国药审中	Lilly	否
Fruquintinib	Elunate	VEGFR-1, 2, 3	NMPA	中国2018	和记黄埔	否
Nivolumab	Opdivo	PD-1	FDA/NMPA	美国2014/中国2018	百时美施贵宝	否
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	FDA/NMPA	美国2014/中国2018	默沙东	否
Ipilimumab	Yervoy	CTLA-4	FDA	美国2011	百时美施贵宝	否



➤ 结直肠癌

图21. 目前全球已上市的针对结直肠癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Gefitinib	Iressa	EGFR	FDA/NMPA	美国2003、中国2007	AstraZeneca	是
Gefitinib	伊瑞可	EGFR	NMPA	中国2016	齐鲁制药	是
Icotinib	凯美纳	EGFR	NMPA	中国2011	贝达药业	是
Erlotinib	Tarceva	EGFR	FDA/NMPA	美国2004、中国2012	Roche	是
Afatinib	Gilotrif	EGFR	FDA/NMPA	美国2013、中国2017	勃林格殷格翰	是
Osimertinib	Vizimpro	EGFR	FDA/NMPA	美国2018、中国2019	Pfizer	否
Dacomitinib	Vizimpro	EGFR	FDA/NMPA	美国2018、中国2019	Pfizer	是
Crizotinib	Xalkoi	ALK、MET、ROS1	FDA/NMPA	美国2011、中国2017	Pfizer	是
Alectinib	Alevesa	ALK	FDA/NMPA	美国2018、中国2015	Roche	否
Ceritinib	Zykadia	ALK	FDA/NMPA	美国2018、中国2014	Novartis	是
Brigatinib	Alunbrig	ALK	FDA	美国2017	ARIAD	否
Lorlatinib	Iorbrena	ALK、ROS1	FDA	美国2018	Pfizer	否
Dabrafenib	Tafinlar	BRAF	FDA	美国2013	Novartis	否
Trametinib	Mekinist	Mek1/2:BRAF V600	FDA	美国2013	Novartis	否
Vemurafenib	Zelboraf	BRAF	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2011、中国2017	Hoffmann	否
Vandertanib	Caprelsa	RET、EGFR、VEGFR	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2011	AstraZeneca	否
Cabozantinib	Cabometyx	RET、MET、VEGFR-123、KIT	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2012	Exelixis	否
Trastuzumab	Herceptin	Her2	未获批本癌种，NCCN推荐	美国1998/中国2001	Roche	否

CAR-T的市场机遇

(续上表)

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Bevacizumab	Avastin	VEGFR-1, 2, 3	FDA/NMPA	美国2004、中国2017	Genentech	是
Nintedanib	Ofev	VEGFR-1, 2, 3、PDGFR-a/b	未获批准本癌种, NCCN推荐	美国2014、中国2017	Gatalent	否
Ramucirumab	Cyramza	VEGFR-2	FDA	美国2014中国药审中	Lilly	否
Atezolizumab	Tecentrip	PD-L1	FDA/NMPA	美国2016	Roche	否
Nivolumab	Opdivo	PD-1	FDA/NMPA	美国2014、中国2018	百时美施贵宝	否
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	FDA/NMPA	美国2014、中国2018	默沙东	否
Durvalumab	Imfinzy	PD-L1	FDA	美国2017、中国2019	AstraZeneca	否
Anlotinib	福可维	VEGFR-1, 2, 3、PDGFR-b	NMPA	中国2018	正大天晴	是
Necitumumab	Portraza	EGFR	FDA	美国2015	Lilly	否
Entraactinib	Rozlytrek	NTRK1/2/3, ROS1, ALK	FDA	美国2019	Roche	否
Capmatinib	Tabrecta	MET	FDA	美国2020	Novartis	否
Selpercatinib	Retevmo	RET	FDA	美国2020	Lilly	否
Larotrectinib	Vitrakvi	NTRK1/2/3	未获批准本癌种, NCCN推荐	2018	Loxo Oncology	否

► 胃肠间质癌

图22. 目前全球已上市的针对胃肠间质癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Regorafenib	Stivarga	RET/KIT/VEGFR-1, 2, 3	FDA/NMPA	美国2012、中国2017	Bayer	是
Imatinib	Gleevec	BCR-ABL, PDGFR, c-KIT	FDA/NMPA	美国2001、中国2002	Novartis	是
Dasatinib	Sprycel	BCR-ABL, c-KIT	未获批准本癌种, NCCN推荐	美国2006、中国2011	百时美施贵宝	否

注：数据来源于2020CSGO，公开资料整理

(续上表)

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Sorafenib	Nexavar	VEGFR-1, 2, 3、RET/PTC、BRAF等	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2005、中国2006	Bayer	否
Sunitinib	SUTENT	VEGFR-1, 2, 3	FDA/NMPA	美国2006、中国2007	Pfizer	否
Nilotinib	Tasigna	BCR-ABL、c-KIT	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2007、中国2009	Novartis	否
Pazopanib	Votrient	VEGFR-1, 2, 3、PDGFR-a/b、Kit等	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2009、中国2017	Novartis	否
Ripretinib	DCC-2618	KIT、PDGFR、ABL	NMPA	中国2020	再鼎医药	否
Avapritinib	Ayvakit	PDGFR-a	FDA	美国2020	基石药业	否
Everolimus	Afinitor	mTOR	FDA	美国2009、中国2013	北京诺华制药有限公司	是

➤ 小细胞肺癌

图23. 目前全球已上市的针对小细胞肺癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Atezolizumab	Tecentrip	PD-L1	FDA/NMPA	美国2016	Roche	否
Nivolumab	Opdivo	PD-1	FDA/NMPA	美国2014、中国2018	百时美施贵宝	否
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	FDA/NMPA	美国2014、中国2018	默沙东	否



➤ 宫颈癌

图24. 目前全球已上市的针对宫颈癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Bevacizumab	Avastin	VEGFR-1, 2, 3	FDA/NMPA	美国2004/中国2017	Genentech	是
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	FDA/NMPA	美国2014/中国2018	默沙东	否

➤ 前列腺癌

图25. 目前全球已上市的针对前列腺癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
sipuleucel-T	Provenge	疫苗	FDA	美国2020	Dendreon	否
Olaparib	Lynparza	PARP-1, 2, 3	FDA/NMPA	美国2014、中国2018	AstraZeneca	否
Rucaparib	Rubraca	BRCA	FDA	美国2020	Pfizer	否

➤ 膀胱癌

图26. 目前全球已上市的针对膀胱癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Erdafitinib	Balversa	FGFR-1, 2, 3, 4、PDGFR-a、b等	FDA	美国2019	Janssen	否
Atezolizumab	Tecentrip	PD-L1	FDA	美国2016	Roche	否
Nivolumab	Opdivo	PD-1	FDA	美国2014、中国2018	百时美施贵宝	否
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	FDA	美国2014、中国2018	默沙东	否
Avelumab	Bavencio	PD-L1	FDA	美国2017	EMD Serono	否

(续上表)

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Durvalumab	Imfinzy	PD-L1	FDA	美国2020	阿斯利康	否
Enfortumab Vedotinejfv	Padcev	Nectin-4	FDA	美国2019	安肆泰来	否

➤ 甲状腺癌

图27. 目前全球已上市的针对甲状腺癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Vandertanib	Caprelsa	RET、EGFR、VEGFR	FDA	美国2011	阿斯利康	否
Cabozanitinib	Cabometyx	RET、MET、VEGFR-123、KIT	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2012	Exelixis	否
Sorafenib	Nexavar	VEGFR-1, 2, 3、RET/PTC、BRAF等	FDA/NMPA	美国2005、中国2006	Bayer	是
Lenvatinib	Lenvima	VEGFR-1, 2, 3、RET、RET等	FDA/NMPA	美国2015、中国2018	Eisai	否
Sunitinib	SUTENT	VEGFR-1, 2, 3	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2006、中国2007	Pfizer	否
Pazopanib	Votrient	VEGFR-1, 2, 3、PDGFR-a/b、Kit等	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2009、中国2017	Novartis	否
Vemurafenib	Zelboraf	BRAF	未获批本癌种，NCCN推荐	美国2011、中国2017	Hoffmann	否
Dabrafenib	Tafinlar	BRAF	FDA	美国2013	Novartis	否
Trametinib	Mekinist	Mek1/2:BRAF V600	FDA	美国2013	Novartis	否
Axitinib	Inlyta	VEGFR-1, 2, 3	临床试验中	美国2012	PF PRISM	否
Larotrectinib	Vitrakvi	NTRK1/2/3	未获批本癌种，NCCN推荐	2018	Loxo Oncology	否

➤ 食管癌

图28. 目前全球已上市的针对食管癌靶向及免疫药

药品名称	商品名	作用靶点	审批状态	上市时间	原研/生产	医保纳入
Ramucirumab	Cyramza	VEGRF-2	FDA	美国2014中国药审中	Lilly	否
Apatinib	艾坦	VEGRF-2	NMPA	中国2014	恒瑞医药	是
Trastuzumab	Herceptin	Her2	FDA/NMPA	美国1998、中国2001	Roche	是
Trastuzumab-dkst	Ogivri	Her2	FDA	美国2017	Mylan	否
Trastuzumab-anns	Kanjinti	Her2	FDA	美国2019	AMGEN	否
Trastuzumab-dttb	Ontruzant	Her2	FDA	美国2019	Sansung bioepis	否
Trastuzumab-qyyp	Trazimrea	Her2	FDA	美国2019	Pfizer	否
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	FDA	美国2014、中国2018	默沙东	否
Nivolumab	Opdivo	PD-1	FDA	美国2014、中国2018	百时美施贵宝	否

PART 04

CAR-T存在的问题与挑战

CAR-T中存在的问题与挑战

➤ 目前CAR-T 细胞治疗行业存在的问题与挑战



国内血液瘤红海竞争

企业多
靶点单一，多为CD19/BCMA

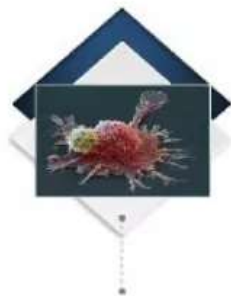


部分血液瘤患者复发

企CD19靶点丢失
靶双靶点结构较难实现



CAR-T结构的专利
侵权问题



实体瘤效果不好



痛点

大多数肿瘤患者晚期难以承受外出就医的折磨，同各地市医院建立合作很有必要



痛点

细胞治疗企业创始人多为科研人员，缺乏市场推广能力



痛点

- 细胞治疗短期乃至数年内都无法产生收益，单纯做细胞治疗的企业常年处于严重亏损状态

➤ CAR-T 治疗实体瘤存在的难题

CAR-T细胞向肿瘤部位转运

与血液瘤不同，在实体瘤的情况下，T细胞向肿瘤部位的转移和浸润往往受到免疫抑制微环境的极大限制，此外，与容易被CAR-T细胞靶向和到达的血液瘤不同，实体瘤分泌的一些趋化因子阻止T细胞向肿瘤病变转移和浸润。



免疫抑制微环境具有特殊的组织病理学特征，表现为血管密度高、血管渗透广泛、组织结构完整性差等。这些变化导致缺氧、低PH值、免疫抑制细胞抑制性检查点的增加以及更多的肿瘤衍生细胞因子。一下是影响T细胞抗肿瘤作用的TME中的三个主要因素：免疫抑制细胞、肿瘤来源的细胞因子、检查点抑制配体。

实体肿瘤微环境的免疫抑制状态

CAR-T细胞浸润肿瘤

浸润到肿瘤微环境是一个非常动态和受调控的复杂步骤：它涉及滚动、粘附、外渗和趋化作用。实体瘤具有独特的细胞病理学特征，如大量的血管以及肿瘤相关的成纤维细胞和髓样自爆形成外基质。虽然这些特征有利于实体瘤的生长，但也给肿瘤部位的T细胞浸润带来了困难，从而阻止了T细胞与肿瘤细胞之间的持续接触。



一方面是实体瘤细胞表面的大多数抗原，在正常组织中也存在；另一方面，一个实体瘤内都会有多种类型的肿瘤细胞（异质性）。

抗原特异性

CAR-T中存在的问题与挑战

➤ 毒副反应

- 细胞因子释放综合征 (Cytokine Release Syndrome, CRS) 是细胞免疫治疗中最常见的副作用之一。CAR-T细胞在回输患者体内后, 会使患者体内T 细胞被激活并快速增值, 引发细胞因子大量释放 (如TNF α 、IL-2、IL-6、IL-8 等), 从而引起患者高热、疲劳、肌痛、呼吸困难、心律失常等炎症反应, 严重的导致多器官衰竭。在CAR-T 细胞输注后3 周内, 若出现下列症状之一则应考虑可能发生CRS: ①体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; ②低血压 (收缩压 $< 90\text{ mmHg}$); ③低氧血症 (动脉氧饱和度 $< 90\%$); ④脏器毒性反应。一般 CRS 的严重程度与肿瘤负荷密切相关。CRS 在CAR-T 细胞治疗后的一周内发生, 30-94%的患者会出现不同程度的CRS。
- CRS根据不同的症状分为不同的等级, 美国血液和骨髓移植学会 (ASBMT) 制定了免疫细胞疗法相关的CRS和神经毒性的新定义和分级。

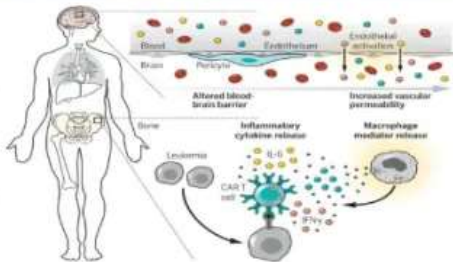
图29. 细胞因子释放综合征的分级及处理

分级	定义分级症状	处理措施
一级	发热 (体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$), 但无低血压或缺氧	退热/静脉输液; 若中性粒细胞减少, 考虑补充生长因子及抗生素
二级	发热伴低血压 (无需使用血管升压药物) 和 / 或缺氧 (仅需要低流量鼻导管吸氧 ($\leq 6\text{ 升/分钟}$))	同以上一级护理; 静脉输液/补充氧气; 考虑 IL-6R 单抗+地塞米松或强的松激素
三级	发热伴低血压 (需要使用一种含有或不含有加压素的血管升压药物) 和 / 或缺氧 (需要高流量鼻导管吸氧 ($\geq 6\text{ 升/分钟}$))	同以上一级护理; 重症监护室; 血管加压素及补充氧气; IL-6R 单抗+地塞米松/甲基强的松龙 10-20 毫克静脉滴注 6 小时
四级	发热伴低血压 (需要加压素以外的多种血管升压药物) 和/或需要正压通气缺氧 (例如: CPAP, BiPAP, 插管和机械通气)	同以上一级护理; 重症监护室; 血管加压素及补充氧气; IL-6R 单抗+甲基强的松龙1000mg/天

注: 数据来源于ASBMT

- 神经毒性, 也称为 CAR-T 细胞相关脑病综合征 (CRES), 是与 CAR-T 细胞治疗相关的第二常见的威胁生命的事件, 在 CAR-T 治疗后的患者脑脊液中经常观察到 CAR-T 细胞, 可能与大量细胞因子释放增加了血管及血脑屏障等的通透性有关。少数患者接受CAR-T 细胞治疗后会严重的神经毒性, 主要临床表现有精神错乱、失语、嗜睡、震颤、语言障碍, 严重者可能出现癫痫发作和脑水肿。
- 除了上述毒副反应外, CAR-T 治疗过程中还会有脱靶效应、过敏反应、病毒转染过程中潜在的致癌风险及肿瘤复发, 这些都是限制CAR-T 细胞应用的临床的因素。

图16. CAR-T 细胞治疗中容易发热的CRS 神经毒性



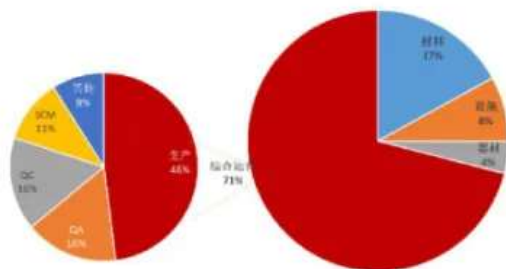
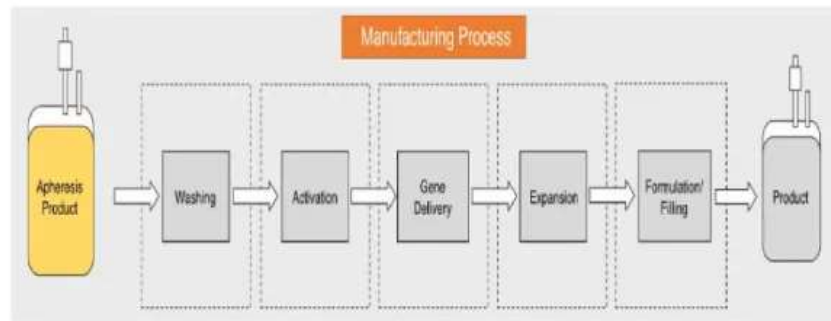
CAR-T中存在的问题与挑战

➤CAR-T 面临产业化难题，生产成本居高不下

◆关于 CAR-T 生产流程，主要分为以下几步：

1. 单采白细胞及细胞清洗。利用密度梯度离心法从患者外周血中分离白细胞，之后洗涤去除白细胞分离过程中添加的抗凝剂；
2. 富集T 细胞并激活。T 细胞通过 CD4 /CD8 特异性抗体或者表面标记偶联磁珠进行分离，然后可加入 CD3/CD28 单克隆抗体磁珠或人工抗原提呈细胞等对细胞培养基中的 T 细胞进行激活；
3. 基因传递/转染。使用慢病毒/逆转录病毒载体或非病毒方法（电转 DNA、转座子/转座子系统）将CAR 转染到 T 细胞中；
4. 细胞培养。通过生物反应器等细胞培养设备对 T 细胞进行扩增培养；
5. 冷冻及运输，最终回输患者。根据配方调整细胞数和培养基成分，然后将产品转移到合适的容器中进行冷冻及运输，最终回输到患者。

图30. CAR-T生产流程与制备成本



- CAR-T 是一种高度个性化的细胞免疫治疗技术，生产周期长，制备流程复杂，质控环节众多，整个生产流程涉及质粒的制备、病毒的制备、样本的采集、接收、处理、细胞刺激、转导/转染、扩增、收获、质量检测、冻存和运输等过程，在各个环节厂家都需保证严格的质量控制。作为 CAR-T 中最重要的原材料，病毒和质粒的质量控制非常关键，厂家需保证转染病毒的质量及安全性，同时在整个生产过程中生产工艺的稳定性、工艺参数和质量控制都同等重要，这些都对 CAR-T 企业的产业化能力提出了较高的要求。

◆CRA-T 生产还需要有强大的上下游整合能力

- CAR-T 疗法产业链中，上游为流式细胞仪等设备生产商，用于 T 细胞分选、转染等步骤的试剂，及细胞因子等原、辅料。首先就是慢病毒的生产，如何实现高效的生产慢病毒，并实现慢病毒生产工艺的稳定放大，是行业普遍面临的难点也是生产企业受制的一大因素。目前全球仅有 Oxford、BioMedica 等几家企业，具有病毒载体制备的核心技术，和稳定的规模化生产工艺，并且得到监管机构的认证。以诺华为例，其病毒供应就依赖于供应商 Oxford。
- 在中下游产业链中，除了产品的研发生产以及稳定的冷链运输网络构建，Car-T 公司需要承担在学术界、生物技术和医学界的推广责任。这些逻辑都可以从国际知名巨头在基因治疗产业的布局中得到印证。例如，辉瑞收购 Bamboo 和 Vivet 并与 Spark Therapeutics 和 Sangamo 合作，建立了一个腺相关病毒（AAV）平台，同时进行大量内部投资（超过 5 亿美元用于生产部分）。Sarepta 通过许可来自学术机构和较小的生物技术公司（包括 Nationwide 儿童医院，Myonexus，Lysogene 和 Lacerta）的一系列资产来建立其渠道，同时与Brammer, Paragon 和 Aldevron 等公司一起开发制造外部网络。
- 由于CAR-T 具有平台技术的特点，能够形成“赢者通吃”的动力。快速的形成申报与规模化生产能力，并且在快速抢占市场的过程中与医生、运输渠道形成稳定关系是现阶段CAR-T 企业抢占市场的首要选择。而后续生产成本的降低，则可以通过例如引入更多 CDMO/CMO 企业、全自动化生产、 γ δ T 细胞的研究深入、UniCar、CarNK、基于 mRNA、DNA 和转座子/转座酶的电转系统等实现。

◆CRA-T产品销售与商业前景的矛盾

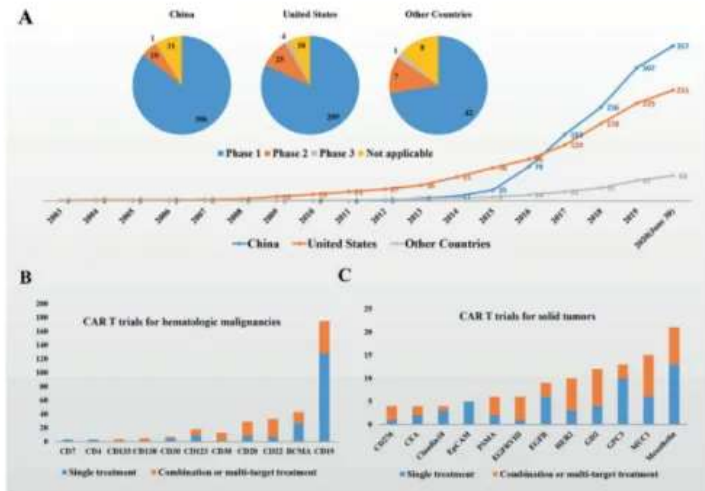
- 市场普遍没有意识到有资格实施CAR-T 的治疗医院资源对于CAR-T 销售的重要性。以美国为例，FDA 强制要求 CAR-T 细胞只能在经认证的中心进行使用并由经过培训的医生（HCP）提供，而占美国医疗机构较大比例的肿瘤门诊尚不能提供，在CAR-T 推广中，医院作为弥足珍贵的资源对于CAR-T 产品的放量尤为重要。
- 医保政策影响医生选择 CAR-T 的积极性。
- 临床试验对商业化 CAR-T 产品产生一定替代效应。临床上医生对于病人治疗方案的确立除了考虑病人的身体状态还需考量病人的经济能力，临床上往往存在一些除了CAR-T 无药可用但自身经济能力不足的患者，由于 CAR-T 行业正处于高速申报期，大量企业正处于将研发品转为产品的阶段，导致了临床试验丰度较高，从而增加了医生的可选择性，因而影响了医生对商业化 CAR-T 产品选择。
- CAR-T 生产销售过程中有一定损耗。由于CAR-T 产品本身复杂性以及患者本身体质导致CAR-T 生产过程中损耗较大，压缩后续进一步将成本转化为销售的空间。

PART 05

CAR-T相关进展

- 据 Clinicaltrials.gov 网站显示，2003年美国发起了世界上第一项 CAR-T 的临床试验。2012年中国第一项CAR-T试验最早发布；除中美外的其他国家，最早一项是 2010 由英国和德国联合发起的临床实验。
- 根据Cellular & Molecular Immunology发表的《Clinical development of CAR T cell therapy in China: 2020 update》显示，截至 2020 年 6 月 30 日，国内注册 CAR-T 临床实验达到 357 项。在国内所有的 CAR-T 临床实验中，CD19 是最常见的研究靶点，一共 175 个项目，包括台湾省的两个项目。其中，128 项是 CAR-T-19 单独治疗，其他的则是 CAR-T-19 联合其他治疗，包括 CAR-T-22（18 项）和 CAR-T-20（13 项）。接下来第二多的研究靶点是 BCMA，共 43 项临床实验。其中 27 项是 CAR-T-BCMA 单独治疗，8 项是联合 CAR-T-19 治疗。其他靶点，包括 CD22，CD20 和 CD123 也都是常用的血液瘤 CAR-T 治疗研究的常见靶点。
- 在实体瘤方面，mesothelin 是研究最多的靶点，共有 21 个项目在进行中，其中 8 个临床实验是与其他靶点联合进行。紧随其后的靶点是 MUC1，共有 14 项临床研究，其中 6 项是仅依靠 CAR-T-MUC1 进行治疗。GD2，GPC3，HER2，EGFR，PSCA，CEA，EGFRvIII，GUCY2C，EpCAM 和 TM4SF1 也都是热门的研究靶点。

图31. CAR-T 临床实验的发展趋势，以及国内目前 CAR-T 细胞治疗在血液瘤、实体瘤中注册的临床实验项目数量



- 国内全部的 357 项临床研究中，306 项处于临床一期，19 项处于临床二期。进入三期临床研究的仅有一项，注册于 2020 年。其余的临床研究进展情况未知。而美国全部 256 项临床实验中，已知进入一期、二期和三期的项目分别为 209 项，25 项和 4 项；其他国家的 58 项研究中，这一数字分别为 42、7、1。

图32. 全球CAR-T 各靶点相关研究进展统计

靶点	批准上市	申请上市	临床III期	临床II期	临床I期	临床申请
BCMA	1	2	1	12	21	1
CD19	4	3	3	54	63	3
IL3RA	1		2	6	12	
CLEC12A	0		1	0	3	
GD2	3			7	5	
DR5			3	3	4	
CD20	24	4	11	20	27	4
EGFR	16		10	19	27	2
CD30	1			4	9	
CD22	2	0	2	11	17	0
CD38	3	0	1	4	7	2
EpCAM	1		1	1	2	
NKG2D ligands				1	3	
IL3R	0		0	2	3	
CTLA4	1	0	3	8	19	0
Mesothelin	0	0	0	5	5	0
CEA				3	1	
TSHR	1			2		
CD276			1	5	1	
GCP11	1			4	7	
CD33	1			3	13	
IL13RA2					1	
MAP4K1					1	
GPC3				2	7	
FLT3				3	2	
c-Met/HGFR	0		2	4	5	0
APRIL	1		1	3	1	
CD70				1		
ROR1				2	1	
T-cell receptor				1	1	

图33. 全球CAR-T新药研发进展统计

公司/科研机构	靶点	名称	进展	适应症
Bellicum Pharmaceuticals	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	II期	白血病; 急性淋巴细胞白血病; 淋巴瘤
	Not available	BPX-603	I期	实体瘤; 胃癌; 乳腺癌
Juno Therapeutics	BCMA	抗BCMA CAR-T细胞疗法	II期	非霍奇金淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病; 多发性骨髓瘤
	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	I期	血液肿瘤
Sorrento Therapeutics	CEA	抗CEA CAR-T细胞疗法	II期	肝癌
	GPII	抗PSMA CAR-T细胞疗法	I期	肿瘤
爱康得生物医学技术(苏州)有限公司	CD22	抗CD22 CAR-T细胞疗法	II期	B-细胞淋巴瘤
	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	I期	白血病; 淋巴瘤
北大未名细胞治疗中心	GD2	抗GD2 CAR-T治疗	II期	神经母细胞瘤
	EPCAM	抗EPCAM CAR-T细胞疗法	II期	肝癌; 胃癌
北京艺妙医疗	CD19	IM19嵌合抗原受体T细胞注射液	I期	复发或难治CD19阳性的急性B淋巴细胞白血病, 复发或难治CD19阳性的非霍奇金淋巴瘤
	CD19	IM19嵌合抗原受体T细胞注射液	I期	
福建医科大学	IL3RA; CLEC12A	CD123 / CLL1 CAR-T细胞治疗	III期	急性髓细胞样白血病
	CD19; CD20	人源化抗CD19和CD20双特异性CAR-T细胞疗法	I期	弥漫性大B-细胞淋巴瘤
广州百暨基因	CD19	靶向CD19的嵌合抗原受体修饰的T细胞注射液	临床受理	B细胞急性淋巴细胞白血病, 非霍奇金淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病
	CD19	靶向CD19的嵌合抗原受体修饰的T细胞注射液	临床受理	
合源生物	CD19	抗CD19嵌合抗原受体T细胞注射液	I期	复发或难治性急性淋巴细胞白血病
	CD19	抗CD19嵌合抗原受体T细胞注射液	I期	复发或难治性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤
南昌大学第一附属医院	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	II期	急性淋巴细胞白血病; 淋巴瘤
	CD19; BCMA	BCMA / CD19 CAR-T细胞疗法	I期	多发性骨髓瘤

CAR-T相关进展

(续上表)

公司/科研机构	靶点	名称	进展	适应症
南京传奇生物	BCMA	LCAR-B38M CAR-T细胞自体回输制剂	II期	多发性骨髓瘤
上海邦耀生物科技有限公司	CD19	U-CART	II期	急性淋巴细胞白血病; 血液肿瘤
	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	II期	白血病
上海恒润达生	CD19	抗人CD19 T细胞注射液	I期	复发难治性淋巴瘤
	CD19	抗人CD19 T细胞注射液	I期	复发难治性急性淋巴细胞白血病
	BCMA	抗人BCMA T细胞注射液	I期	BCMA阳性复发难治性多发性骨髓瘤
	CD19, CD22	抗人CD19-CD22 T细胞注射液	临床受理	
上海科济生物	GPC3	靶向磷脂酰基乙醇白多糖-3嵌合抗原受体修饰的自体T细胞	I期	GPC3阳性实体瘤
	CD19	CT032人源化抗CD19自体CAR-T细胞注射液	I期	复发难治性侵袭性非霍奇金B细胞淋巴瘤
	BCMA	CT032人源化抗BCMA自体CAR-T细胞注射液	II期	复发难治性多发性骨髓瘤
	Claudin18.2	CT041自体CAR-T细胞注射液	I期 (FDA)	晚期实体瘤 (胃癌、食管胃结合部癌、胰腺癌)
上海隆耀生物科技有限公司	CD20	CD20 CAR-T细胞疗法	I期	非霍奇金淋巴瘤
	CD19	CD19 UCAR-T细胞疗法	I期	急性淋巴细胞白血病
上海西比曼生物	CD19	CBM.CD19嵌合抗原受体T细胞注射液	临床受理	成人B细胞非霍奇金淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病
	CD19	CBM.CD19嵌合抗原受体T细胞注射液	临床受理	
	BCMA	CBM.BCMA嵌合抗原受体T细胞注射液	临床受理	复发难治性多发性骨髓瘤
上海细胞治疗研究院	Mesothelin; PD-1; CTLA4	抗CTLA-4和PD-1 CAR-T细胞疗法	II期	肿瘤
	CD19	非病毒载体CD19 CAR-T细胞	I期	滤泡中心淋巴瘤; 弥漫性大B-细胞淋巴瘤; B-细胞淋巴瘤; 原发性纵隔B细胞淋巴瘤

CAR-T相关进展

(续上表)

公司/科研机构	靶点	名称	进展	适应症
上海优卡迪	CD19	白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞注射液	临床受理	CD19阳性中枢神经系统白血病, CD19阳性急性B淋巴细胞白血病
	CD19	白介素6分泌功能敲减的靶向CD19自体基因编辑T细胞注射液	临床受理	
	CD269	程序死亡受体1敲减的靶向CD269嵌合抗原受体工程化T细胞注射液	临床受理	CD269阳性多发性骨髓瘤
	CD19	程序死亡受体1敲减的靶向CD19嵌合抗原受体工程化T细胞注射液	临床受理	急性淋巴细胞白血病, 非霍奇金淋巴瘤
	CD19	具有沉默白介素6表达功能的靶向CD19基因工程化自体T细胞注射液	临床受理	CD19阳性中枢神经系统白血病和CD19阳性急性B淋巴细胞白血病
深圳市德和生物科技有限公司	DR5	抗DR5 CAR-T细胞疗法	II期	胶质瘤; 食道癌; 肝癌; 肝细胞癌; 胃癌
	Not available	抗EGFRvIII导向的CAR-T细胞疗法	II期	胶质瘤; 肝癌; 食道癌; 肝细胞癌; 胶质母细胞瘤; 胃癌
		抗CD19 / CD22 CAR-T细胞疗法	I期	复发; 急性淋巴细胞白血病; 淋巴瘤
深圳市免疫基因治疗研究院		多种肉瘤特异性CAR-T细胞疗法	II期	肉瘤
	CD22; CD38; CD20	4SCAR-T细胞疗法	II期	肿瘤
	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	II期	B-细胞淋巴瘤
	CD19	TI-1007	II期	非霍奇金淋巴瘤
天津天锐生物科技有限公司		CAR-T细胞疗法	I期	前体B-细胞成淋巴细胞白血病-淋巴瘤; 非霍奇金淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病等
普瑞金生物	CD19	靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞注射液	临床受理	B细胞淋巴瘤, B细胞急性淋巴细胞白血病
	BCMA	靶向BCMA的嵌合抗原受体T细胞注射液	I期	复发、难治性多发性骨髓瘤
新桥医院	Not available	CD19和CD22靶向CAR-T细胞疗法	I期	B-细胞淋巴瘤
	CD19	抗CD19通用CAR-T细胞疗法	I期	前体B-细胞成淋巴细胞白血病-淋巴瘤; B-细胞淋巴瘤
药明巨诺; 明聚生物	CD19	JWCAR029 (CD19靶向嵌合抗原受体T细胞)	上市申请已受理	复发难治性淋巴瘤和白血病
		瑞基仑赛注射液 (暂定)		
浙江大学	Not available	抗MESO CAR-T细胞	II期	卵巢癌
		CD79b CAR-T细胞疗法	I期	双表型急性白血病; 非霍奇金淋巴瘤

CAR-T相关进展

(续上表)

公司/科研机构	靶点	名称	进展	适应症
重庆精准生物	CD19	pCAR-19B细胞自体回输制剂	I期	3-21岁患有CD19阳性复发难治性急性淋巴细胞白血病
	CD19	pCAR-19B细胞自体回输制剂	I期	75岁及以下复发/难治性CD19阳性弥漫大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤
	CD19	pCAR-19B细胞自体回输制剂	I期	22-70岁患有CD19阳性复发难治性B细胞急性淋巴细胞白血病
成都银河生物；北京马力诺；四川大学	CD19	抗CD19分子嵌合抗原受体修饰的自体T淋巴细胞注射液	I期	复发性或难治性B细胞淋巴瘤
博生吉安科	CD19	靶向CD19自体嵌合抗原受体T细胞输注剂	I期	18-70岁复发难治性B细胞急性淋巴细胞白血病
上海斯丹赛	CD19	ICT19G1	I期	成人复发难治性CD19阳性B细胞急性淋巴细胞白血病
复星凯特	CD19	益基利仑赛（拟定）；益基利仑赛注射液（拟定1）	上市自请已受理	弥漫性大B细胞淋巴瘤非特指型，原发性纵隔B细胞淋巴瘤，高级别B细胞淋巴瘤，滤泡淋巴瘤转化打的DLBCL
华道生物	CD19	HD CD19 CAR-T细胞	I期	难治复发性B细胞急性淋巴细胞白血病，难治复发性B细胞非霍奇金淋巴瘤
深圳因诺免疫	CD19	因诺卡音-19细胞注射液	临床受理	成人复发难治性急性B淋巴细胞白血病和B淋巴瘤
深圳宾德生物	CD19	基因工程CD19抗原受体修饰的自体T细胞（静脉注射）	临床受理	恶性白血病
河北森郎生物	CD19	Sen1_B19自体T细胞注射液	临床受理	急性淋巴细胞白血病，侵袭淋巴细胞白血病，非霍奇金淋巴瘤
上海细胞治疗工程技术研究中心集团有限公司	CD19	非病毒载体CD19 CAR-T细胞注射液（BZ019）	I期	CD19阳性的成人复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤，包括原发纵隔大B细胞淋巴瘤及发生转化的滤泡性淋巴瘤
南京驯鹿医疗	BCMA	全人源BCMA嵌合抗原受体自体T细胞注射液	II期	复发难治性多发性骨髓瘤
北京永泰瑞科生物	CD19	抗CD19单链抗体嵌合抗原受体T细胞注射液	临床受理	B淋巴细胞白血病，淋巴瘤
亘喜生物	CD19	GC007g注射液（通用CAR）	I期	异基因移植后复发难治性CD19阳性急性B淋巴细胞白血病

CAR-T相关进展

(续上表)

公司/科研机构	靶点	名称	进展	适应症
武汉波睿达生物	CD19	靶向CD30嵌合抗原受体基因修饰的自体T细胞注射液	I期	18-70岁的0030+复发/难治性血液肿瘤
上海吉倍生物	CD19	GB5005嵌合抗原受体T细胞注射液	临床受理	儿童复发难治急性淋巴细胞白血病
马来西亚国立大学	CD19	靶向CD19的嵌合抗原受体T细胞注射液	III期	急性淋巴细胞白血病
Carsgen Therapeutics Ltd	Claudin18.2	CLDN18.2 CAR-T	II期	腺癌; 食道癌; 胰腺癌; 胃癌
Uppsala University	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	II期	急性淋巴细胞白血病; B-细胞淋巴瘤
The Medical College Of Wisconsin Nonprofit	CD19; CD20	抗CD19和抗CD20 CAR-T细胞疗法	II期	肿瘤
南方医科大学南方医院		CD19-CAR-T2细胞疗法	II期	双表型急性白血病
Tessa Therapeutics	CD30	CD30 CAR-T细胞疗法	II期	霍奇金病
Collectis	CD19	ALLO-501	II期	复发
达特茅斯学院	NKG2D ligands	CYAD 01	II期	急性髓细胞样白血病; 骨髓增生异常综合征; 骨髓增生性疾病; 多发性骨髓瘤
武汉思安医疗技术有限公司	CD19	抗CD19 CAR-T治疗	II期	急性淋巴细胞白血病; B-细胞淋巴瘤
解放军总医院第五医学中心 (原307医院)	CD22	抗CD22 CAR-T细胞疗法	II期	急性淋巴细胞白血病
重庆西南医院	IL3R; IL3RA	抗CD123 CAR T细胞疗法	II期	髓样白血病
Precision Biosciences	CD20	异基因抗CD20 CAR-T细胞疗法	II期	慢性淋巴细胞白血病; 非霍奇金淋巴瘤
西比曼生物科技(上海)有限公司	EGFR	抗EGFR CAR-T细胞疗法	II期	肿瘤
University Of Alberta	CD19	自体CD19指导的嵌合抗原受体CAR-T细胞疗法	II期	非霍奇金淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病
苏州大学	CD19	CD19 CAR-T细胞疗法	II期	急性淋巴细胞白血病
Cartesian Therapeutics	BCMA	抗BCMA嵌合抗原受体T细胞疗法	II期	重症肌无力; 多发性骨髓瘤
首都医科大学宣武医院	CD19	靶向CD19的人源化选择性CAR-T细胞疗法	II期	急性淋巴细胞白血病
中国人民解放军总医院	CD22; CD19; CD20	双重特异性CD19和CD20或CD22 CAR-T细胞	II期	白血病; B-细胞淋巴瘤

CAR-T相关进展

(续上表)

公司/科研机构	靶点	名称	进展	适应症
浙江大学新加坡校友会	CD276	B7-H3 CAR-T细胞疗法	II期	胶质母细胞瘤
复大肿瘤医院	GD2	GD2 CAR-T细胞疗法	II期	胶质瘤
江苏省人民医院; 深圳宾德生物技术有限公司	Not available	间皮素CAR-T细胞疗法	II期	胰腺癌; 胃癌
Autolus	BCMA	AUTO-2	II期	多发性骨髓瘤
未名生物医药有限公司	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	II期	弥漫性大B-细胞淋巴瘤; 淋巴瘤
宾夕法尼亚大学; 诺华制药	CD19	CTL-119	II期	急性淋巴细胞白血病
中国人民解放军总医院军人服务社	Not available	间皮素定向CAR-T细胞	I期	肿瘤
希望之城国家医疗中心		具有氯霉素肿瘤靶向结构域的CAR-T细胞	I期	胶质母细胞瘤
上海恒润达生物科技有限公司	CD19	抗人CD19-CD22 T细胞疗法	I期	前体B-细胞成淋巴细胞白血病-淋巴瘤
Fundamenta Therapeutics Ltd		异基因抗CD22 CAR-T细胞疗法	I期	B-细胞淋巴瘤
中国医学科学院血液学研究所血液病医院	CD19	CD19 CAR-T细胞疗法(中源协和细胞基因工程)	I期	急性淋巴细胞白血病; B-细胞淋巴瘤
美国国立癌症研究所	CD30	抗CD30 CAR-T细胞疗法	I期	淋巴瘤
华夏英泰(北京)生物技术有限公司; 河北燕达陆道培医院	CD19	CD19-CAR-T细胞疗法	I期	B-细胞淋巴瘤
希望之城国家医疗中心; Mustang Bio	Not available	MB-104	I期	前列腺癌; 胰腺癌
Persongen Biotherapeutics	CD22	靶向CD22的CAR-T细胞疗法	I期	滤泡中心淋巴瘤; 弥漫性大B-细胞淋巴瘤; 浆细胞肿瘤; B-细胞淋巴瘤等
Hrain Biotechnology	CD22; CD19	抗CD19抗CD22双特异性嵌合抗原受体T细胞疗法	I期	淋巴细胞性白血病
武汉协和医院	IL3RA	抗CD123嵌合抗原受体T细胞疗法	I期	急性髓细胞样白血病
Gemoab Monoclonals GmbH	IL3RA	UniCAR-T-CD-123	I期	急性髓细胞样白血病; 急性淋巴细胞白血病; 急性浆细胞样树突状细胞瘤
温州医科大学	NECTIN4; FAP α	Nectin4 / FAP靶向CAR-T细胞疗法	I期	肿瘤
南京北恒生物科技有限公司		CT-RD06	I期	非霍奇金淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病

CAR-T相关进展

(续上表)

公司/科研机构	靶点	名称	进展	适应症
Ziopharm Oncology; Intrexon Co	CD33	抗CD33嵌合抗原受体T细胞疗法	I期	急性髓细胞样白血病
武汉协和医院; Shengyan Pharmaceutical Technology	BCMA; CD38	抗BCMA抗CD38双特异性嵌合抗原受体T细胞疗法	I期	多发性骨髓瘤
Uclas Jonsson Comprehensive Cancer Center	IL13RA2	IL13Ralpha2 CAR-T细胞疗法	I期	黑色素瘤
天津天锐生物科技有限公司; 海南医学院第二附属医院	Not available	GPA TriMAR T细胞疗法	I期	黑色素瘤
河北燕达医院	CD19; CD20	CD19 / CD20 Dual-CAR-T细胞疗法	I期	B-细胞淋巴瘤
北京大学	CD19	MC-19PD1 CAR-T细胞疗法	I期	B-细胞淋巴瘤
南京医科大学	CD20	抗CD20同种异体CAR-T细胞疗法	I期	滤泡中心淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病; B-细胞淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤
The University Of British Columbia; Sangamo Therapeutics		TX-200	I期	肾脏移植排斥
南京凯地生物科技有限公司		KD-019	I期	急性淋巴细胞白血病; B-细胞淋巴瘤
西京医院	MAP4K1; CD19	XYF19 CAR-T细胞疗法	I期	急性淋巴细胞白血病; B-细胞淋巴瘤
名古屋大学; 信州大学	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	I期	急性淋巴细胞白血病
湖南昭泰医疗集团有限公司	GPC3	抗GPC3嵌合抗原受体T细胞疗法	I期	肺癌; 肝癌
安进	FLT3	AMG-553	I期	急性髓细胞样白血病; 复发
诺华制药; 宾夕法尼亚大学	EGFRvIII	EGFRvIII导向的CAR-T细胞疗法	I期	胶质母细胞瘤
天津麦科医疗技术有限公司	CD19; PD-L1	抗CD19 CAR-T细胞疗法	I期	前体B-细胞成淋巴细胞白血病-淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病
Precigen	Not available	PRGN-3006	I期	急性髓细胞样白血病; 骨髓增生异常综合征
南京医科大学第二附属医院	PD-L1; c-Met/HGFR	c-Met / PD-L1 CAR-T细胞	I期	肝细胞癌
广州医科大学附属第二医院	GPC3	GPC3-T2 CAR-T细胞疗法	I期	鳞状细胞癌; 肝细胞癌
The Malaghan Institute Of Medical Research	CD19	自体抗CD19嵌合抗原受体T细胞疗法	I期	滤泡中心淋巴瘤; 弥漫性大B-细胞淋巴瘤; 非霍奇金淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤; 等
上海交通大学	CD19; CD22	抗CD19 / CD22 CAR-T细胞疗法	I期	急性淋巴细胞白血病



CAR-T相关进展

(续上表)

公司/科研机构	靶点	名称	进展	适应症
斯坦福大学	GD2	GD2 CAR-T细胞疗法	I期	胶质瘤
Immune Cell	CD30	抗CD30嵌合抗原受体T细胞疗法	I期	霍奇金病; 间变大细胞淋巴瘤
河南省肿瘤医院	CD20; CD19	抗CD19/CD20嵌合抗原受体T细胞疗法	I期	B-细胞淋巴瘤
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	CD19	异基因EBV特异性抗CD19 CAR-T细胞疗法	I期	急性淋巴细胞白血病
贝赛尔特(北京)生物技术有限公司	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	临床阶段不明	急性淋巴细胞白血病
深圳品泽生命科技有限公司	CD19	抗CD19 CAR-T细胞疗法	临床阶段不明	急性淋巴细胞白血病; B-细胞淋巴瘤
南京卡提医学科技有限公司	CD19	抗CD19 CAR T细胞疗法	临床阶段不明	肿瘤
华中科技大学	APRIL	抗BCMA CAR T细胞疗法	临床阶段不明	多发性骨髓瘤
武汉波睿达生物科技有限公司	CD20	靶向CD22嵌合抗原受体T细胞疗法	临床阶段不明	肿瘤
南方医科大学珠江医院		CAR-T细胞疗法	临床阶段不明	急性髓细胞样白血病
Panacea Pharmaceuticals	Not available	SNS-723	临床前	血液肿瘤
Allogene Therapeutics	CD70	抗CD70 CAR T细胞疗法	临床前	肾细胞癌; 非霍奇金淋巴瘤
Oncternal Therapeutics	ROR1	ROR1 CAR-T	临床前	血液肿瘤
贝勒医学院	GD2	GD2 CAR-triVSTs	终止	神经母细胞瘤
北京康爱瑞清生物科技股份有限公司	Not available	抗CD20 CAR-T细胞疗法	无进展	B-细胞淋巴瘤; 胃癌
同济医院	CD20	CD20导向的CAR-T细胞疗法		

注: 数据来源于医药地理、医谷、insight、药渡数据

PART 06

CAR-T相关企业



图34. 国内CAR-T企业融资情况

项目名	一句话介绍	地区	最新轮次	融资金额	融资时间	投资方
科济生物	细胞免疫治疗服务商	上海市	C轮	1.86亿美元	2020-11-02	拾玉资本, 中南弘远 (中南创投基金), 正心谷创新资本, 礼来亚洲基金, 夏焱资本
中源协和	干细胞产业企业	天津市	定向增发	44699.99万人民币	2019-07-25	—
药明巨诺	细胞免疫疗法技术及产品研发商	上海市	IPO	21.967亿元	2020-11-03	—
吉凯基因	基因研究服务综合供应商	上海市	C轮	4亿人民币	2020-04-02	潜龙投资, 谱润投资, 人福药业, 创源投资, 张江科技, 联创永宣, 自贸区基金
博生吉安科	细胞免疫治疗服务商	合肥市	天使轮	未披露	2016-12-06	安科生物
波睿达生物	细胞免疫治疗服务提供商	武汉市	战略融资	2000万人民币	2016-12-31	惠诚基金
安诺柏德	CART技术研发服务商	宁波市	A轮	未披露	2018-04-19	协立投资
远泰生物	生物技术及生物制品研发生产商	长沙市	B轮	未披露	2018-08-08	洲际通商, 湖南高新创投
艺妙神州	免疫细胞疗法研发机构	北京市	未披露	未披露	2020-12-22	国投创业
艾信兰生物	肿瘤生物细胞治疗技术服务提供商	常州市	A轮	未披露	2015-09-23	—
森朗生物	细胞治疗技术开发和临床转化服务商	石家庄市	B轮	未披露	2018-12-07	国创投资, 先创投资
普瑞金	CAR-T细胞免疫治疗和纳米抗体生物药研发商	深圳市	B轮	1.4亿人民币	2020-11-16	国科嘉和, 华邦健康, 海尔医疗, 湖南健康养老产业投资基金, 湖南高新投
传奇生物	肿瘤细胞免疫疗法研发商	南京市	IPO	未披露	2020-06-05	—
西比曼	细胞治疗生物科技公司	上海市	A轮	未披露	2016-11-10	泛城资本



(续上表)

项目名	一句话介绍	地区	最新轮次	融资金额	融资时间	投资方
精准生物	细胞治疗及基因诊断技术研发商	重庆市	--	--	--	--
斯丹赛	细胞治疗技术研发商	上海市	C轮	未披露	2019-12-18	--
中盛溯源	生物医药产业服务商	合肥市	--	--	--	--
恒润达生	肿瘤免疫治疗技术研发商	上海市	B+轮	2亿元	2020-09-07	东台崇业, 君富达资本, 中新基金, 信益资本, 恒振合伙, 浦东科创集团, 万汇资本, 新丝路财富
泰诺麦博	免疫治疗及抗体研发服务商	珠海市	Pre-A轮	3亿元人民币	2018-09-25	--
百暨基因	恶性肿瘤医疗提供商	广州市	--	--	--	--
思安医疗	生物医学技术研发商	武汉市	--	--	--	--
中盛溯源	生物医药产业服务商	合肥市	--	--	--	--
爱康得生物	抗癌医疗技术研发商	苏州市	--	--	--	--

注: 数据来源于IT桔子、天眼查

南京传奇

- 南京传奇生物科技有限公司是一家专注细胞治疗疗法的生物科技企业，成立于 2014 年 11 月 17 日，是金斯瑞生物科技的控股子公司。
- 2020 年 6 月，传奇生物登陆纳斯达克，成为中国第一家 CAR-T 行业的上市公司。
- LCAR-B38M 是南京传奇的核心产品，主要针对 BCMA 靶点的 CAR-T 细胞治疗，2017 年杨森与南京传奇开始全球合作，共同开发和推广 LCAR-B38M 治疗 BCMA 靶点的多发性骨髓瘤患者。
- 2018 年 3 月，LCAR-B38M 成为国内首个获批开展临床试验的 CAR-T 疗法，之后 JNJ-68284582 同时获得 FDA 批准进入临床，这也是首个获得 FDA 批准的中国自主研发的 CAR-T 临床试验。由于出色的临床疗效，FDA 授予该产品突破性疗法认定。
- 预计 2020 年年底提交上市申请。除 LCAR-B38M 为代表的 CAR-T 疗法外，南京传奇还布局 TCR-T 及同种异体细胞疗法，适应症还包括实体瘤及传染病等领域。

图35. 南京传奇研发管线



普瑞金

普瑞金是一家从事CAR-T免疫疗法研发商。是国内较早致力于按照药物标准研发CAR-T疗法的国家级高新技术企业，拥有一大批来自加拿大国家研究院（NRC）、解放军军事医学科学院、协和医学院等一流科研机构的专家学者。公司建有3000平方米符合GMP标准、功能完善的细胞工厂，通过ISO9000体系认证。在国内率先独立构建了从研发、制备到标准化生产、治疗的完整产业解决方案，具备核心知识产权。

业务描述：

普瑞金是一家生物科研服务机构。专注于CAR-T疗法的研发，拥有融合细胞药物与纳米抗体药物的生物医药研发平台，运用的实验技术手段包括western-blot、免疫组织化学、ELISA、免疫共沉淀等。同时，实验技术平台完全对其他用户开放，用户可以运用平台的实验技术，开展基因功能的深度研究和应用研究。

产品介绍：

- CAR-T精准治疗：技术稳定、先进，研发靶点国内外最多，自有知识产权，发展路径清晰；
- 革命性的抗体药物：容易表达、成本低，热稳定性好，容易人源化，容易改造多功能抗体；
- 融合两大免疫治疗平台：CAR-T新靶点研发，CAR-T表达纳米抗体。

产品特点：

- 唯一性：全球唯一融合纳米抗体技术的GART研制平台；
- 领先性：率先建成GMP细胞药物制备车间；第四代CAR-T技术直面攻克实体瘤；纳米抗体较传统抗体药物具有成本极低、易人源化、易研发双/多功能抗体等革命性优势；
- 成长性：布局产品管线超过10个，资产增加10倍；
- 性价比：CART与纳米抗体同为世界最前沿医疗技术，直面千亿市场；
- 技术优势：1. 专有筛选系统；2. 稳定、可靠；3. 纳米抗体成药性好。

图36. 普瑞金生物研发管线

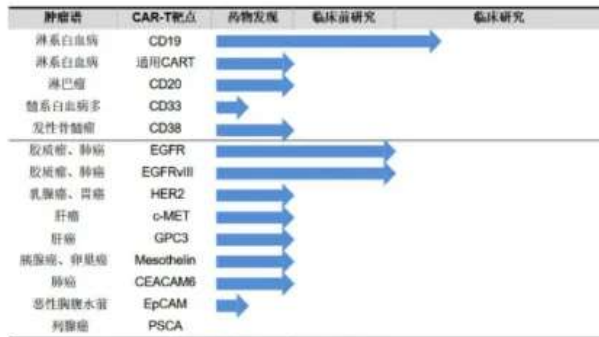
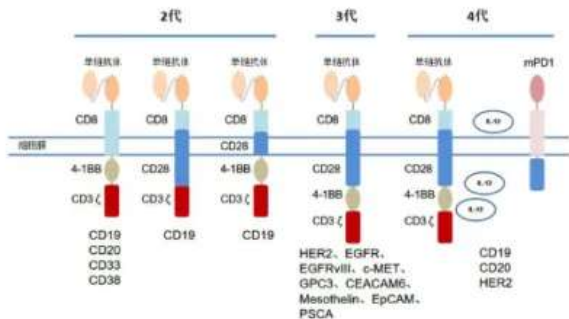


图20. 普瑞金已有CAR结构



- 科济生物是聚焦于 CAR-T 细胞、抗体等肿瘤免疫治疗药物的创新型生物医药企业。公司成立于 2014 年，总部位于上海。目前公司已建立了广泛的 CAR-T 候选产品研发管线，开发了能够覆盖大部分实体瘤及血液肿瘤的高效特异性 CAR-T 及抗体药物候选产品。公司具有针对多种肿瘤靶点如 GPC3、CD19、BCMA、CLAUDIN18.2、EGFR/EGFRvIII 等 11 款 CAR-T 细胞治疗产品。
- 公司已率先启动了多项治疗复发/难治性实体瘤的 CAR-T 临床研究项目，包括针对肝细胞癌（HCC）和肺鳞癌的 CAR-GPC3-T 项目，CAR-EGFR / EGFRvIII-T 试验用于胶质母细胞瘤，CAR-Claudin18.2-T 用于胃癌和胰腺癌等的临床研究。目前科济生物已经获得多项国内外的 CAR-T 细胞新药临床试验许可，其中 BCMA CAR-T 细胞药物还分别获得美国 and 欧盟药监局的“再生医学先进疗法（RMAT）”和“优先药物（PRIME）”资格。

图37. 科济生物研发管线



注：数据来源于科济生物相关报告



► 药明巨诺

- 药明巨诺是由全球细胞免疫疗法的领军企业Juno Therapeutics 与药明康德共同在中国建立的CAR-T 细胞免疫疗法技术研发商，公司成立于 2016 年 2 月。
- 10 月 18 日通过了港交所聆讯，有望成为继南京传奇后第二家登陆资本市场的CAR-T 企业。公司的主打候选产品 Relmacabtagene autoleuce l (relma-cel) 是针对复发或难治 B 细胞淋巴瘤的抗 CD19 CAR-T 疗法，且国家药品监督管理局已于 2020 年 6 月受理审查公司将 relma-cel 用于 DLBCL 三线疗法的新药申请。
- 2020 年 7 月，药明巨诺宣布收购 Syracuse Biopharma，获得 Eureka Therapeutics (优瑞科) 专有的针对实体肿瘤的 ARTEMIS antibody TCR 技术在中国及东南亚国家的授权许可。

图38. 药明巨诺研发管线

产品	靶点	适应症	商业化潜力	临床前	IND	I期	II期/III期	III期/IV期	新药申请	国家药监局 分类	合作夥伴
JWCAR029/ Relmacabtagene Autoleuce l (relma-cel) ¹⁾	CD19	3L DLBCL	中国、美国及澳门								NCE Priority Review Indication
		3L FL	中国、美国及澳门								
		3L MCL	中国、美国及澳门								
		2L DLBCL	中国、美国及澳门								
		3L ALL	中国、美国及澳门								
		3L CLL	中国、美国及澳门								
JWCAR129 ¹	BCMA	1 st MM	中国、美国及澳门								NCE Priority Review Indication
Nex-G	CD19	NHL	中国、美国及澳门								NCE Priority Review Indication
JWATM203	AFP	HCC	中国、美国、澳门、台湾及泰国及欧洲								Co-Develop Eureka
JWATM213 ¹	AFP	HCC	中国、美国、澳门、台湾及泰国及欧洲								Co-Develop Eureka
JWATM204	GPC3	HCC	中国、美国、澳门、台湾及泰国及欧洲								Co-Develop Eureka
JWATM214 ¹	GPC3	HCC	中国、美国、澳门、台湾及泰国及欧洲								Co-Develop Eureka

注：数据来源于药明巨诺相关报告

1. Wei J, Guo Y, Wang Y, Wu Z, Bo J, Zhang B, Zhu J, Han W. Clinical development of CAR-T cell therapy in China: 2020 update. Cell Mol Immunol. 2020 Sep 30. doi: 10.1038/s41423-020-00555-x. Epub ahead of print. PMID: 32999455.
2. Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 global cancer statistics[J]. ? Lond., 2019, 39(1): 22.
3. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 64-73. DOI:10.1056/NEJMr1706169.
4. Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies[J]. J Clin Invest, 2016, 126(10): 3814-3826. DOI:10.1172/JCI87366
5. Fousek K, Watanabe J, Joseph SK, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression[J]. Leukemia, 2020, 10: 1038.
6. De Munter S, Ingels J, Goetgeluk G, et al. Nanobody based dual specific CARs[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 403. DOI:10.3390/ijms19020403
7. Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma
8. <https://www.iarc.fr/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/>
9. 第二家赴美上市的中国CAR-T公司，要改变行业的“游戏规则”？ <https://mp.weixin.qq.com/s/pYn0mBbkUjFpq0T5WkymIg>
10. 国内首个CAR-T疗法！复星凯特Yescarta即将获批上市. <https://mp.weixin.qq.com/s/SfmLjldgMynlgtUbe0Lsbw>
11. 连续斩获两个突破性疗法认证，CAR-T 疗法国内外进展如何？ https://mp.weixin.qq.com/s/0sFhISjmkS45_MrVusy1rw
12. 黄河教授：CAR-T细胞治疗未来发展新方向 <https://mp.weixin.qq.com/s/9w952aYwPT4lFo0cD4dSZA>
13. 盘点：2020年全球CAR-T细胞领域研究进展TOP 10 <https://mp.weixin.qq.com/s/YGF1zMGWum97lveeEa5vCg>
14. 生物谷2020年终巨献 | CAR-T细胞重磅研究解读 <https://mp.weixin.qq.com/s/0CH-34ltQnSo5QlZ7wjP0g>



THANK YOU FOR YOU TIME

杭州锐谷医疗技术有限公司 2021.01.21

