医药生物 创新药系列报告 维持评级

报告原因：专题研究 CAR-T 疗法大显神威，细胞免疫产业迎市场机遇 看好

2020 年 10 月 30 日 行业研究/深度报告

医药生物板块近一年市场表现



分析师：

王腾蛟

执业登记编码：S0760518090002

电话：0351-8686978

邮箱：wangtengjiao@sxzq.com

地址：

太原市府西街 69 号国贸中心 A 座 28 层

北京市西城区平安里西大街 28 号中海国际中心 7 层

山西证券股份有限公司

http://www.i618.com.cn

核心要点：

➢ **以 CAR-T 为代表的细胞免疫疗法引领抗癌治疗进入新时代。**CAR-T 疗法由于在血液肿瘤领域出色的疗效进入公众视野，同时引领着抗癌治疗进入新时代。免疫治疗让我们第一次在与癌症的战争中看到胜利的曙光。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。

➢ **CAR-T 在临床展现较高缓解率，特别是针对特定靶点的血液肿瘤。**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。根据目前全球已完成及正在进行的 CAR-T 临床试验，以 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。

➢ **细胞免疫行业迎市场机遇，解决临床未满足重大需求。**以 CAR-T 疗法为代表的免疫疗法取得突破性进展，为癌症患者带来新的希望，特别是集采及医保目录谈判等新机制的出台，显著提升患者的支付意愿及能力，细胞免疫将逐步解决目前临床上未满足的重大需求，与此同时国内细胞免疫行业也迎来重大市场机遇。根据 Frost & Sullivan 报告，中国细胞免疫治疗产品市场规模预计于 2021 年至 2023 年由人民币 13 亿元升至 102 亿元，年复合增长率为 181.5%。预计市场于 2030 年达到人民币 584 亿元。目前 CAR-T 疗法主要针对血液肿瘤，因此本文主要对急性淋巴细胞白血病、弥漫大 B 细胞淋巴瘤及多发性骨髓瘤这三个适应症进行市场分析，包括其市场规模测算及竞争格局分析。

➢ **细胞免疫疗法存在的问题与挑战。**尽管 CAR-T 在血液肿瘤取得突破性进展，但在患者治疗过程中仍会产生不容忽视的毒副反应，而这些毒副反应可能是严重的，甚至致命的，特别是细胞因子释放综合征及神经毒性等等；由于肿瘤微环境的抑制及缺乏特异性肿瘤相关抗原等因素，CAR-T 到

本公司或其关联机构在法律许可情况下可能持有或交易本报告提到的上市公司所发行的证券或投资标的，还可能为或争取为这些公司提供投资银行或财务顾问服务。本公司在知晓范围内履行披露义务。客户可索取有关披露资料 sxzqyjfzb@i618.com.cn。客户应全面理解本报告结尾处的"免责声明"。

目前为止 CAR-T 在实体瘤方面的治疗效果不甚理想；由于其制造流程的复杂性、较长的生产周期及缺乏标准化的监管，CAR-T 目前仍然是一种高度个性化的疗法，最关键是大多数细胞免疫治疗是以患者自体细胞改造，属于非通用型细胞免疫治疗，面临高昂的制造成本，根据当前的制造工艺生产 CAR-T 产品的总成本在 15 万-30 万美元。降低细胞产品制备成本是 CAR-T 产业化过程中必须解决的问题。

投资建议：

- 以 CAR-T 为代表的细胞免疫疗法在血液肿瘤领域展现出色疗效，随着相关产品在国内逐步上市，未来 CAR-T 疗法势必占有一席之地。同时 CAR-T 作为一种新的技术路径，可以说开辟了对抗癌症新的治疗途径，未来将可能彻底改变癌症传统的治疗方式，目前以双靶点 CAR、CAR-T 联合 PD-1、CAR-NK、UCAR-T 及 TCR-T 等方向都被产业界寄予厚望，我们有理由相信未来在这个领域将不断有新的技术突破。建议关注国内 CAR-T 领域产品进度较快同时有较强产业化能力的相关企业：例如南京传奇、药明巨诺、复星凯特、科济生物等等。

风险提示：

- 研发进度不及预期的风险；商业化风险；政策风险；新技术替代风险。

目录

1. CAR-T 疗法介绍及发展历程 6

2. CAR-T 凸显治疗优势，部分癌症展现显著疗效 8

3. CAR-T 疗法大展神威，细胞免疫行业迎来市场机遇 9

3.1 急性淋巴细胞白血病 11

3.2 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 13

3.3 多发性骨髓瘤 17

4. 细胞免疫治疗中存在的问题与挑战 21

4.1 毒副反应 21

4.2 实体瘤疗效不佳 23

4.3 CAR-T 面临产业化难题，生产成本居高不下 24

5.国内 CAR-T 相关公司 26

6.风险提示 29

图表目录

图 1：CAR-T 治疗流程.....6
图 2：CAR-T 结构.....6
图 3：历代 CAR-T 结构演变.....7
图 4：CAR-T 疗法应用癌症领域.....9
图 5：CAR-T 疗法涉及靶点.....9
图 6：中国细胞免疫治疗产品市场规模预测（亿元）.....10
图 7：白血病分型.....12
图 8：淋巴瘤分类.....14
图 9：不同类型淋巴瘤治疗支出及自费比例.....15
图 10：淋巴瘤患者最期待上市的免疫/靶向药物.....15
图 11：多发性骨髓瘤主要治疗措施.....17
图 12：MM 药物在美国患者不同治疗阶段所占份额.....18
图 13：MM 药物在主要市场的销售预测.....18
图 14：多发性骨髓瘤 CAR-T 临床数据.....20
图 15：CAR-T 细胞治疗中容易发生的 CRS 神经毒性.....22
图 16：肿瘤微环境的组成.....24
图 17：CAR-T 生产流程.....25
图 18：传奇生物管线.....26
图 19：药明巨诺管线.....27
图 20：科济生物管线.....28

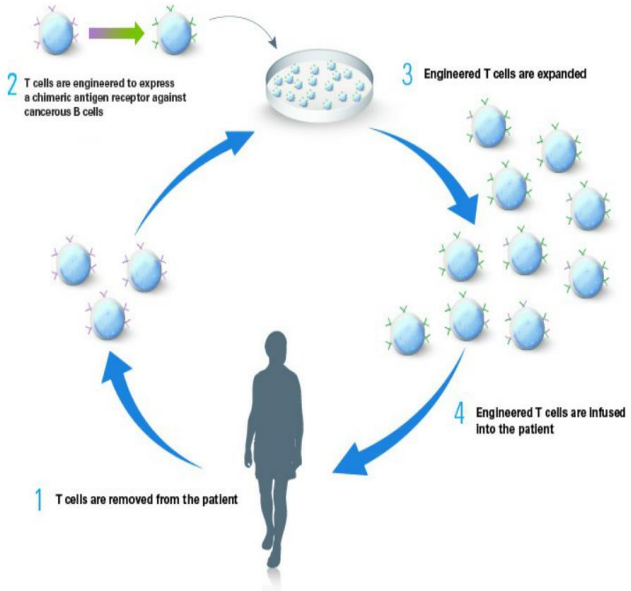
表 1：CAR-T 代表性临床试验总结 8
表 2：全球血液肿瘤新发及死亡病例数（2016） 11
表 3：中国、日本及美国血液肿瘤发病率（2008-2015） 11
表 4：目前全球已上市的针对 R/R ALL 的代表性药物 12
表 5：CAR-T 针对国内 ALL 的市场空间测算 13
表 6：国内针对复发难治 ALL 适应症的 CAR-T 企业研发进展 13
表 7：目前全球已上市的针对 R/R DLBCL 的代表性药物 14
表 8：CAR-T 针对国内 DLBCL 的市场空间测算 16
表 9：国内针对复发难治 B-NHL 适应症的 CAR-T 企业研发进展 16
表 10：目前全球已上市的针对 MM 的药物 18
表 11：CAR-T 针对国内 R/R MM 的市场空间测算 19
表 12：全球针对复发难治 MM 适应症的 CAR-T 企业研发进展 20
表 13：细胞因子释放综合征的分级及处理 21

1. CAR-T 疗法介绍及发展历程

过继细胞免疫免疫疗法包括非特异性免疫疗法 LAK、CIK、DC-CIK、NK 以及特异性的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）、CAR-T 及 TCR-T。CAR-T 疗法由于在血液肿瘤领域出色的疗效进入公众视野，同时引领着抗癌治疗进入新的时代。免疫治疗让我们第一次在与癌症的战争中看到胜利的曙光。

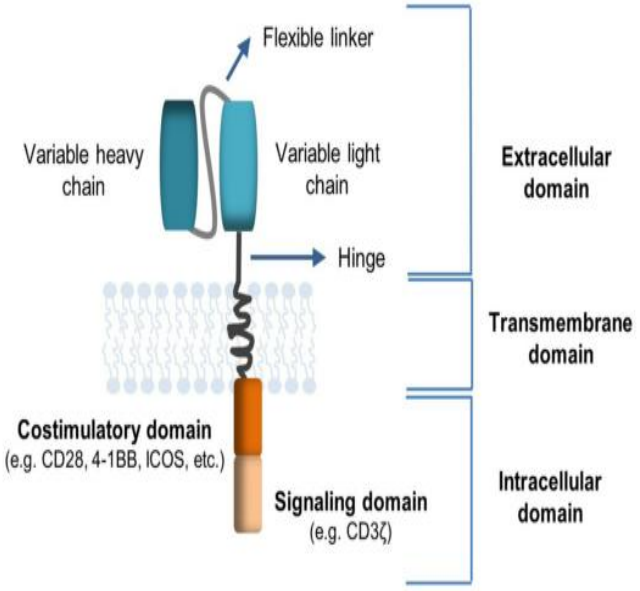
嵌合抗原受体修饰的 T 细胞免疫疗法（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy，CAR-T），是指将编码来源于抗体的用于识别肿瘤细胞抗原的免疫球蛋白的单链可变区抗体（scfv）的重链可变区（VH）和轻链可变区（VL）的重组蛋白基因和 T 细胞杀伤激活信号 CD3ζ 的 DNA 链，通过基因重组技术连接在基因工程表达载体上，并将其表达于杀伤性 T 细胞膜上形成嵌合抗原受体，从而使得 T 细胞不依赖 MHC-I 而识别肿瘤细胞，再经纯化、体外扩增及活化，将 CAR-T 细胞回输至患者体内，使其特异性行使杀灭肿瘤细胞的功能。CAR 载体主要由 3 部分构成：抗原结合域、跨膜区及胞内信号转导区。

图 1：CAR-T 治疗流程



数据来源：Takara Bio、山西证券研究所

图 2：CAR-T 结构



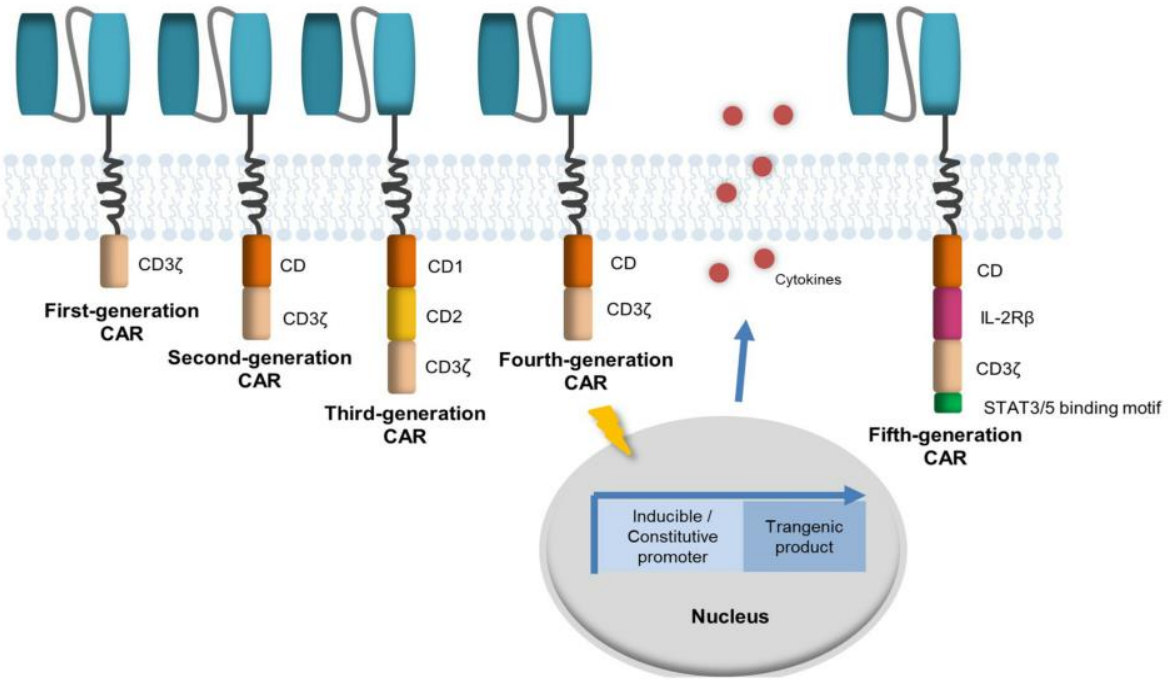
数据来源：Teresa R. Abreu et al、山西证券研究所

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 的急性白血病患儿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 Kmriah（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 疗法至今一发展到第五代：第一代 CAR 仅依赖于 CD3ζ 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），由此产生了第二代和第三代 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 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 IFNγ、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 IL2-2Rβ 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。

图 3：历代 CAR-T 结构演变



资料来源：Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies、山西证券研究所

2. CAR-T 凸显治疗优势，部分癌症展现显著疗效

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。

表 1：CAR-T 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）
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）

资料来源：Arimelek Corte ́s-Herna ́ndez et al、Luis Gerardo Rodr ́guez-Lobato、山西证券研究所

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。

CAR-T 疗法在血液肿瘤方面取得显著进展，尤其是在 CD19-CAR-T 方面，CD19 表达于大多数 B 系淋巴瘤细胞，而不存在于造血干细胞和正常组织中，根据目前全球已完成及正在进行的 CAR-T 临床试验，以 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。

图 4：CAR-T 疗法应用癌症领域

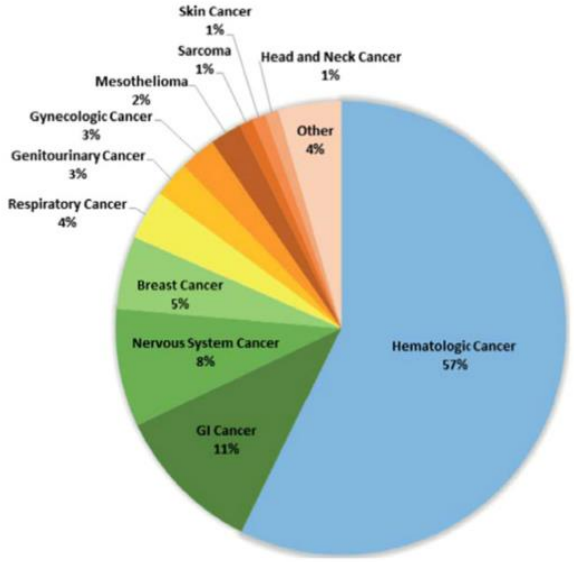
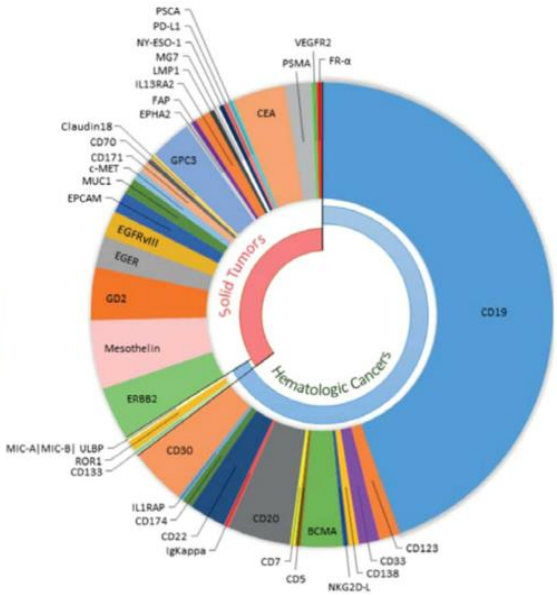


图 5：CAR-T 疗法涉及靶点



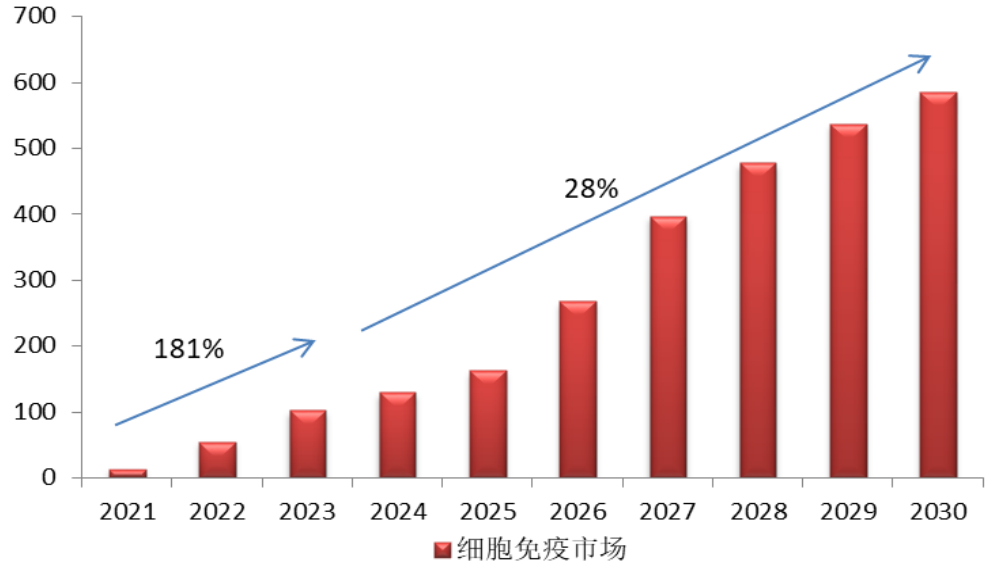
数据来源：F. Arabi et al、山西证券研究所

3. CAR-T 疗法大展神威，细胞免疫行业迎来市场机遇

以 CAR-T 疗法为代表的免疫疗法取得突破性进展，为癌症患者带来新的希望，特别是集采及医保目录谈判等新机制的出台，显著提升患者的支付意愿及能力，细胞免疫将逐步解决目前临床上未满足的重大需

求，与此同时国内细胞免疫行业也迎来重大的市场机遇。根据 Frost & Sullivan 报告，中国细胞免疫治疗产品市场规模预计于 2021 年至 2023 年由人民币 13 亿元升至 102 亿元，年复合增长率为 181.5%。预计市场于 2030 年达到人民币 584 亿元。

图 6：中国细胞免疫治疗产品市场规模预测（亿元）



资料来源：Frost & Sullivan、山西证券研究所

2017 年 NMPA 将细胞治疗纳入治疗性生物制品进行申报管理，同年出台《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》，2018 年 6 月 5 日，中国食品药品检定研究院发布《CAR-T 细胞治疗产品货量控制梱测研究及非临床研究考虑要点》，2018 年 9 月 7 日，中国医药生物技术协会发布《嵌合抗原受体修饰 T 细胞（CAR-T 细胞）制剂制备货量管理规范》，2020 年 7 月 7 日，CDE 发布《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》，随着行业监管日趋完善，国内细胞免疫治疗行业的产业化进程将逐步开启。

目前细胞免疫治疗领域以 CAR-T 疗法疗效最为显著，而针对适应症集中在血液肿瘤，目前临床取得重大突破的主要是复发/难治急性 B 淋巴细胞白血病（ALL）、复发/难治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）及复发/难治多发性骨髓瘤（MM）等等。

血液系统肿瘤是一种包括淋巴瘤、白血病及多发性骨髓瘤等在内的造血系统疾病，具有恶性程度高、治疗复杂及预后较差等特征。与实体肿瘤不同，血液肿瘤主要采用放化疗联合骨髓移植进行治疗，随着靶向治疗及免疫治疗给临床带来新的选择，患者的生存期也得到显著提高。根据 2016 年一项对全球疾病负担研究的报告，全球每年血液肿瘤新发病例数与死亡病例数分别为 114 万和 46 万，分别占到所有肿瘤的 7%和 5%。

表 2：全球血液肿瘤新发及死亡病例数（2016）

	新发病例（万人）	死亡病例（万人）
霍奇金淋巴瘤	7.3	2.9
非霍奇金淋巴瘤	46.1	2.4
多发性骨髓瘤	13.9	9.8
白血病	46.7	31
所有肿瘤	1722	892

资料来源：JAMA Oncology、山西证券研究所

表 3：中国、日本及美国血液肿瘤发病率（2008-2015）

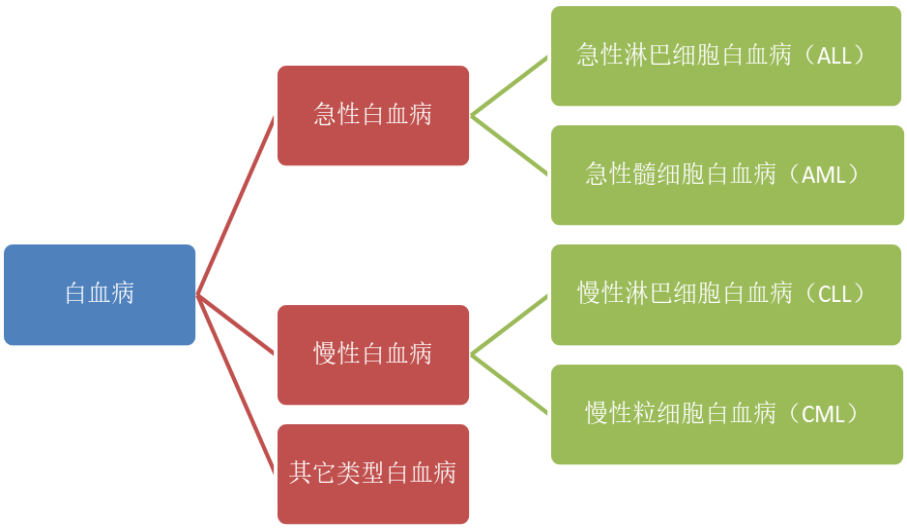
	发病率/10 万		
	中国	日本	美国
恶性血液肿瘤	19.0	31..9	40.5
白血病	6.1	7.8	10.6
淋巴瘤	6.9	15.7	18.9
多发性骨髓瘤	2.6	4.3	6.8
骨髓增生异常综合征	3.4	3.5	4.2

资料来源：哈尔滨血液病肿瘤研究所、Hematology Frontier 7,2014、中国癌症中心 2015、山西证券研究所

3.1 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 7：白血病分型



资料来源：山西证券研究所

关于 ALL 的治疗手段，第一阶段主要以化疗为主，在白血病细胞还未产生耐药性之前用化疗药物最大限度杀伤白血病细胞，恢复骨髓正常造血功能，这个阶段化疗药物主要采用 VDLP（D），即长春新碱、柔红霉素、门冬酰胺酶、泼尼松或地塞米松。随着化疗方案不断完善，ALL 患者总体生存率已达到 90%，长期无病生存率已达 80%，对于有明确分子生物学异常的患者，可给予靶向治疗药物来提高患者预后，如果符合条件可对患者进行造血干细胞移植（HSCT），从而最终达到临床治愈。

尽管近年 ALL 患者的生存率有着显著提升，但仍然有 20%-30%的复发难治患者，他们的长期生存率普遍较低（不到 40%），对于这些患者仍然需要新的药物或疗法。特别是对于无分子靶向药物治疗的复发难治 ALL，以 CAR-T 为代表的免疫治疗方案可能是目前最好的选择。

表 4：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

资料来源：Insight、山西证券研究所

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 2.34 亿元和 3.12 亿元。

表 5：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）	13000			
国内复发难治 ALL 患者数量（人）	2600			
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）	1.56	2.34	3.12	3.90

资料来源：山西证券研究所

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。

表 6：国内针对复发难治 ALL 适应症的 CAR-T 企业研发进展

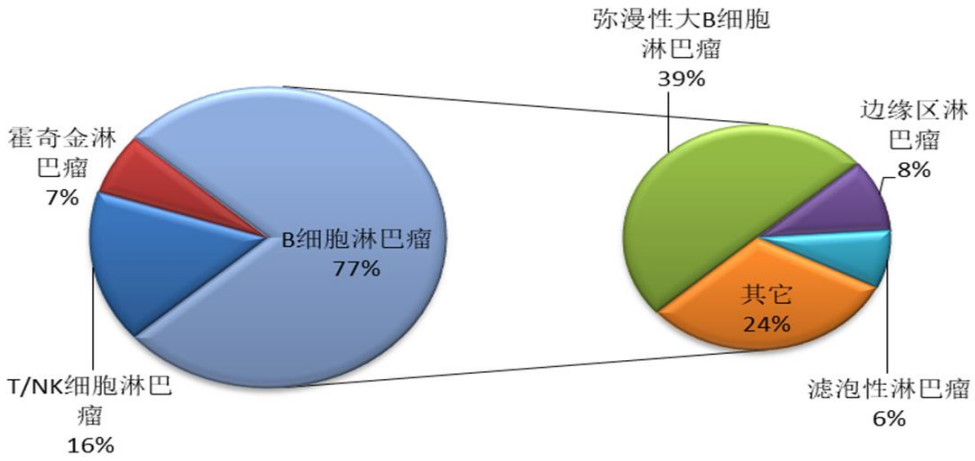
药品名	企业	靶点	适应症	进展	CDE 承办时间	登记号
抗人 CD19T 细胞注射液	恒润达生	CD19	r/r B-ALL	I 期	2019-01-04	CTR20181970
pCAR-19B 细胞自体回输制剂	重庆精准	CD19	r/r B-ALL	I 期	2019-11-25	CTR20191243
HD CD19 CAR-T 细胞	华道（上海）生物	CD19	r/r B-ALL	I 期	2019-12-02	CTR20192479
CNCT19 细胞注射液	合源生物	CD19	r/r B-ALL	I 期	2020-01-16	CTR20192701

资料来源：Insight、山西证券研究所

3.2 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 8：淋巴瘤分类



资料来源：山西证券研究所

关于 DLBCL 患者的治疗方案，标准一线疗法是利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松（R-CHOP）。使用这种方案大约 60-70%的 DLBCL 患者可以有效缓解。然而，大约 30-40%的患者会复发，或者在一小部分患者中，对 R-CHOP 治疗是难治的。如果达到条件的患者推荐进行造血干细胞移植，但有相当一部分患者不能通过这种方法治愈。

总的来说，仍然有很多复发/难治性 DLBCL 患者由于移植不合格或化疗难治而不能满足其医疗需求。对于这些患者有必要采取新的方案。CAR-T 作为一种利用自体基因修饰的 T 细胞的细胞疗法已经显示出了巨大的前景，并且已经被 FDA 批准用于 r/r DLBCL 的后线治疗。

表 7：目前全球已上市的针对 r/r DLBCL 的代表性药物

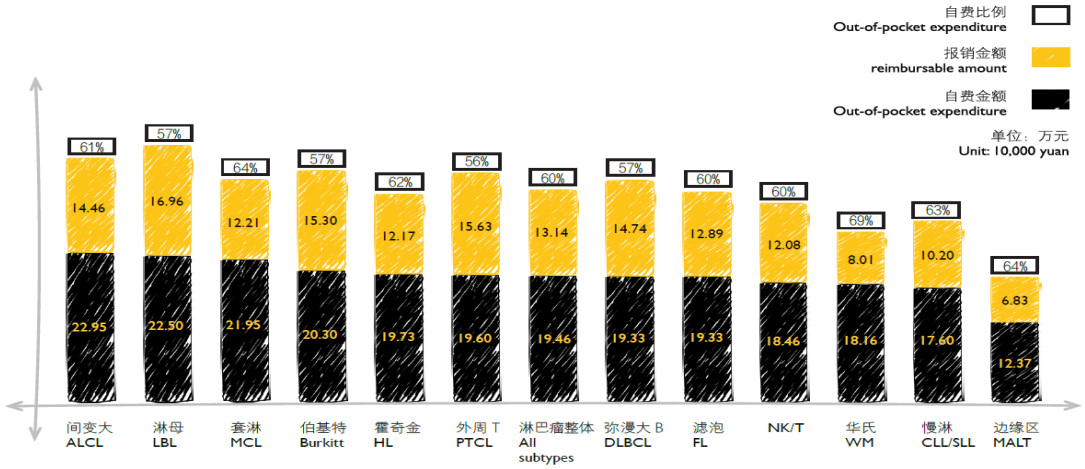
药物	药物类型/靶点	厂家	CR	美国上市时间	国内上市时间
Axicabtagene ciloleucel	CAR-T/CD19	凯特药业	84%	2017	上市申请中
Tisagenlecleucel	CAR-T/CD19	诺华制药	58%	2017	III 期临床
Polatuzumab vedotin	ADC/CD79b	基因泰克	40%	2019	III 期临床
Selinexor	Exportin-1(EXP1)	KARYOPHARM	13%	2020	II 期临床

资料来源：Insight、山西证券研究所

根据《2019 年淋巴瘤患者生存报告白皮书》，淋巴瘤患者对于新的药物和治疗方法有较强的需求，其中 CAR-T 疗法受到患者最多期待，但是新的药物及疗法在给患者带来治疗获益的同时也给患者带来相当大的

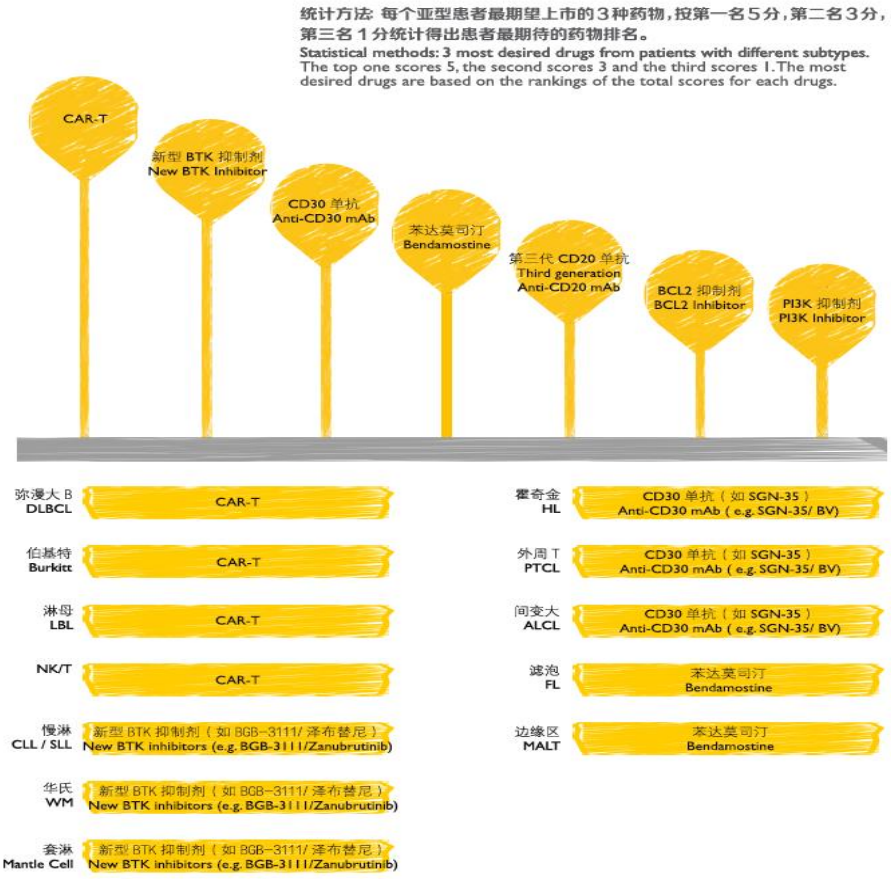
经济负担，根据报告统计淋巴瘤患者总花费平均支出约 32.6 万元，自费比例在 60%左右。

图 9：不同类型淋巴瘤治疗支出及自费比例



资料来源：19 年淋巴瘤患者生存报告、山西证券研究所

图 10：淋巴瘤患者最期待上市的免疫/靶向药物



资料来源：19 年淋巴瘤患者生存报告、山西证券研究所

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 7.04 亿元和 9.39 亿元。

表 8：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

资料来源：山西证券研究所

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。

表 9：国内针对复发难治 B-NHL 适应症的 CAR-T 企业研发进展

药品名	企业	靶点	适应症	进展	CDE 承办时间	登记号
益基利仑赛注射液	复星凯特	CD19	r/r DLBCL、r/r PMBCL、r/r HGBCL）、r/r TFL	上市申请	2020-02-26	CXSS2000006
瑞基仑赛注射液	药明巨诺	CD19	r/r B-NHL	上市申请	2020-06-30	CXSS2000036
CTL019	诺华制药	CD19	r/r B-NHL	III 期	2020-06-15	CTR20200561
抗人 CD19 T 细胞注射液	恒润达生	CD19	r/r DLBCL ,r/r FL	I 期	2018-08-19	CTR20181354
抗 CD19 分子嵌合抗原受体修饰的自体 T 淋巴细胞注射液	马力喏生物	CD19	r/r B-NHL	I 期	2019-03-14	CTR20190470
CT032 人源化抗 CD19 自体 CAR T	科济生物	CD19	r/r B-NHL	其它	2019-06-13	CTR20191134

细胞注射液						
非病毒载体靶向 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	上海细胞治疗	CD19	r/r B-NHL	I 期	2019-08-23	CTR20191703
HD CD19 CAR-T 细胞	华道（上海）生物	CD19	r/r B-NHL	I 期	2019-12-02	CTR20192478
CNCT19 细胞注射液	合源生物	CD19	r/r B-NHL	I 期	2020-01-13	CTR20192705
JWCAR029	明聚生物	CD19	DLBCL	I 期	2020-05-14	CTR20200376
IM19CAR-T 细胞注射液	北京艺妙	CD19	r/r B-NHL	其它	2020-06-30	CTR20200754

资料来源：Insight、山西证券研究所

3.3 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。

对于初治患者中，以含有蛋白酶抑制剂、免疫调节剂、类固醇激素及单抗等的联合方案序贯自体造血干细胞移植及维持治疗，是目前的标准治疗。由于目前尚无法彻底消除微小残留病灶（MRD），而无法避免最终复发，大多数患者最终将面临复发或疾病进展的问题，对于复发或难治的患者（r/rMM），则是选择与既往治疗作用机制不同的药物。

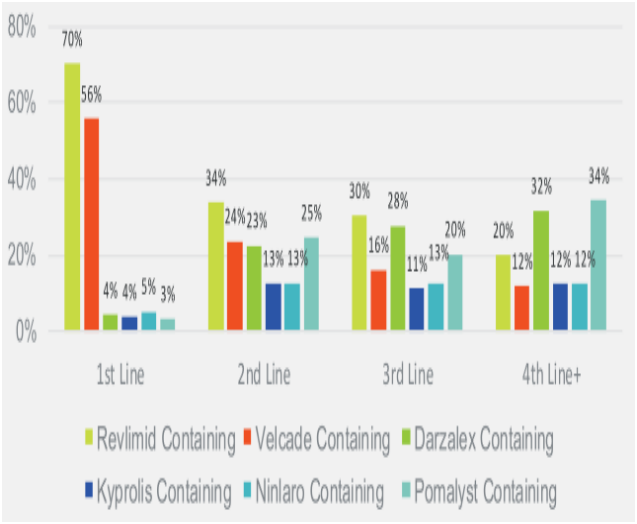
图 11：多发性骨髓瘤主要治疗措施

Regimen	Comments
RVd: lenalidomide, bortezomib, dexamethasone	Most widely used in the United States
KRd: carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone	Healthiest patients with acceptable cardiac risk profile
Rd: lenalidomide, dexamethasone	Unfit, elderly or frail patients with preserved renal function; arguably superseded by DRd
RVd-Lite: dose-reduced lenalidomide, bortezomib, dexamethasone	Alternative to Rd for transplant-ineligible patients
dara-MVP: daratumumab, melphalan, bortezomib, prednisone	Transplant-ineligible but with preserved renal function
DRd: daratumumab, lenalidomide, dexamethasone	Transplant-ineligible but with preserved renal function
CYKLONE: cyclophosphamide, carfilzomib, thalidomide, dexamethasone	Fit pts with acceptable cardiac risk, but with renal injury
VCD/CyBorD: bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone	Unfit and elderly, or patients with renal injury;
VTD: bortezomib, thalidomide, dexamethasone	Superceded by daratumumab + VTD
Dara-VTD: daratumumab + bortezomib, thalidomide, dexamethasone	Fit patients with heart disease, with presence of renal injury

资料来源：Sydney X. Lu et al、山西证券研究所

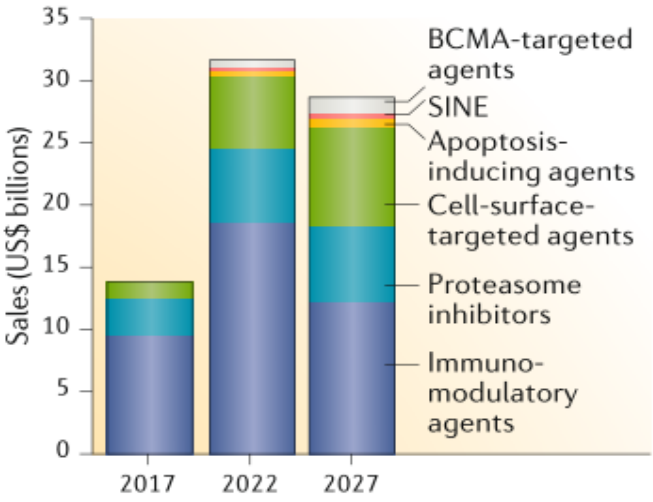
关于多发性骨髓瘤的药物市场，已形成了来那度胺、泊马度胺、达雷木单抗、硼替佐米、卡非佐米和埃罗妥珠单抗等六大品种竞争的市场格局。以 BCMA CAR-T 为代表的免疫疗法的出现，以及 Belantamab mafodotin、XPO1 抑制剂、PD-1 等新的疗法出现，都将改变未来多发性骨髓瘤的药物格局。

图 12：MM 药物在美国患者不同治疗阶段所占份额



数据来源：Karyopharm、山西证券研究所

图 13：MM 药物在主要市场的销售预测



数据来源：Paul Wilcock et al、山西证券研究所

表 10：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	强生/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	达雷目单抗	强生	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
XPO1 抑制剂	selinexor	Karyopharm/德琪	2019	II 期临床	5L
ADC	Belantamab mafodotin	GSK	2020	I 期临床	5L

资料来源：Insight、山西证券研究所

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。

表 11：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

资料来源：山西证券研究所

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。

图 14：多发性骨髓瘤 CAR-T 临床数据

Institution/ developer	Vector/co-stimulatory domain	BCMA positivity requirement	No of patients	Median prior lines (range)	Efficacy ORR*/PFS (months)	Safety CRS/ICANS
NCI	γ-retrovirus/CD28	>50%	24	9 (3–13)	81%/7.2	94% (38% grade ≥ 3)/NE
UPenn	Lentivirus/4–1BB	Not required	25	7 (3–13)	Cohort 1 44%/2.2 Cohort 2 20%/1.9 Cohort 3 64%/4.2	88% (32% grade ≥ 3)/32% (12% grade ≥ 3)
Bb2121	Lentivirus/4-1BB	≥50% in dose escalation, NR in dose expansion	33	7 (3–14) 8 (3–23)	85%/11.8	70% (6% grade ≥ 3)/42% (3.3% grade ≥ 3)
Bb21217	Lentivirus/4-1BB; PI3K inh during in vivo expansion	>50%	22	7 (4–17)	83%/NR	59% (4.5% grade ≥ 3)/22% (9% grade≥3)
LCAR-B38 M	Lentivirus/41-BB	Required	57	3 (1–9)	88%/15	90% (grade 3 ≥ 7%)/2%
LCAR-B38M	Lentivirus/4-1BB	Required	17	4 (3–11)	88%/NR	100% (grade ≥ 3 35%)/NR
Poseida (P-BCMA 101)	PiggyBAC/4-1BB	Not required	23	6 (3–11)	63%/NR	9.5%/4.8% (grade ≥ 3 4.8%)
JCARH125	Lentivirus/4-1BB	Not required	44	7 (3–23)	82%/NR	80% (9% grade ≥ 3)/25% (grade ≥ 3 7%)
MCARH171	Retrovirus/4-1BB/tEGFR	Required	11	6 (4–14)	64%/NR	60% (20% grade ≥ 3)/NR
Han et al	Lentivirus/4-1BB/Alpaca VHH	Not required	16	10 (NR)	100%/NR	NR (12.5% grade ≥ 3)/NR
FCARH143	Lentivirus/4-1BB/tEGFR	≥5%	7	8 (6–11)	100%/NR	86%/0%
CARTITUDE-1	Lentivirus/4-1BB	Not required	25	5 (3–16)	91%/NR	80% (8% grade ≥ 3)/12% (4% grade ≥ 3)
CT053	Lentivirus/4-1BB	≥50%	16	NR	100%/NR	18% (6% grade ≥ 3)/NR
CT103	Lentivirus/4-1BB	NR	16	4 (3–5)	100%/NR	100% (37.5% grade ≥ 3)/0%
Cowan et al	Lentivirus/4-1BB GSI (JSMD194)/tEGFR	Required	8	10 (4–23)	100%/NR	100%/70%
C-CAR088	Lentivirus/4-1BB	NR	3	7 (NR)	100%/NR	NR
HRAIN biotechnology	γ-retrovirus-4-1BB/tEGFR	>5%	17	NR	79%/NR	NR

资料来源：Binod Dhakal et al、山西证券研究所

目前全球关于 MM 适应症尚无 CAR-T 产品上市，bluebird 的 bb2121 有望成为全球首款上市的针对 MM 的 BCMA-CAR-T 产品。国内 CAR-T 企业南京传奇紧随其后，根据目前临床数据，其疗效不逊于 bb2121，且被 FDA 及 CDE 授予突破性疗法认定，可以说国内企业南京传奇在 BCMA 靶点已处于全球第一梯队，国内其余企业科济生物、恒润达生、南京驯鹿等处于第二梯队。

表 12：全球针对复发难治 MM 适应症的 CAR-T 企业研发进展

药品名	企业	适应症	进展	承办时间	登记号
bb2121	Celgene./Bluebird	r/r MM	上市申请	2020-07-29	NCT03651128
LCAR-B38M/ JNJ-68284528	南京传奇/ Janssen	r/r MM	II 期	2018-08-13/ 2019-10-18	CTR20181007/ NCT04133636
JCARH125	Juno	r/r MM	I/II 期	2018-02-06	NCT03430011
P-BCMA-101	Poseida	r/r MM	I/II 期	2017-09-13	NCT03288493
Descartes-08	Cartesian	r/r MM	I/II 期	2018-01-24	NCT03448978

CAR-BCMA T 细胞	科济生物	r/r MM	I 期	2019-06-06	CTR20190955
抗人 BCMA T 细胞注射液	恒润达生	r/r MM	I 期	2019-06-13	CTR20191141
全人源 BCMA 嵌合抗原受体自体 T 细胞注射液	南京驯鹿	r/r MM	其它	2020-01-14	CTR20192510

资料来源：Insight、山西证券研究所

4. 细胞免疫治疗中存在的问题与挑战

4.1 毒副反应

尽管 CAR-T 在血液肿瘤取得突破性进展，但在患者治疗过程中仍会产生不容忽视的毒副反应，而这些毒副反应可能是严重的，甚至致命的。

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≥38 ℃；②低血压（收缩压＜90 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。

表 13：细胞因子释放综合征的分级及处理

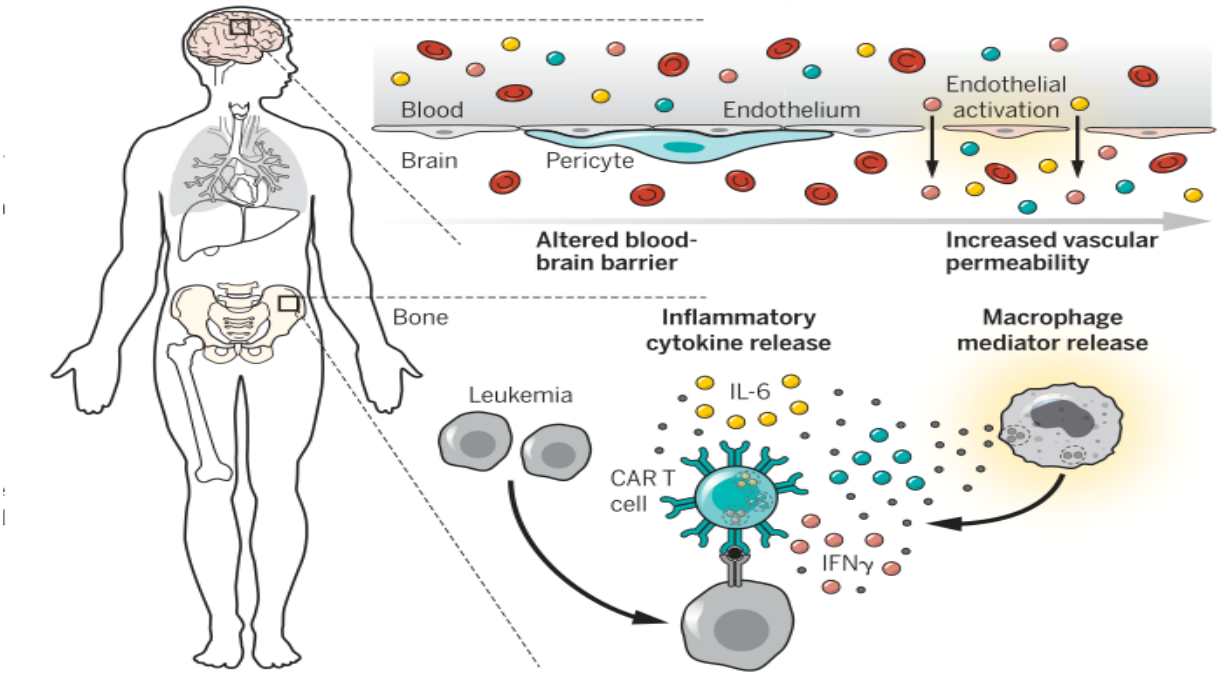
分级	定义分级症状	处理措施
一级	发热（体温≥38℃），但无低血压或缺氧	退热/静脉输液；若中性粒细胞减少，考虑补充生长因子及抗生素
二级	发热伴低血压（无需使用血管升压药物）和 / 或缺氧（仅需要低流量鼻导管吸氧（≤6 升/分钟））	同以上一级护理；静脉输液/补充氧气；考虑 IL-6R 单抗+地塞米松或强的松激素

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（≥ 6 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

资料来源：ASBMT、山西证券研究所

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 细胞治疗后会出现严重的神经毒性，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。

图 15：CAR-T 细胞治疗中容易发生的 CRS 神经毒性



资料来源：June et al、山西证券研究所

临床表明，轻度 CRS 和 CRES 大多可自行缓解，但对于大于等于 2 级的 CRS 和 CRES 需要干预治疗，如医学检测、辅助吸氧、抗 IL-6 单抗及类固醇激素的使用等。

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瘤风险及肿瘤复发，这些都是限制 CAR-T 细胞应用的临床的因素。

4.2 实体瘤疗效不佳

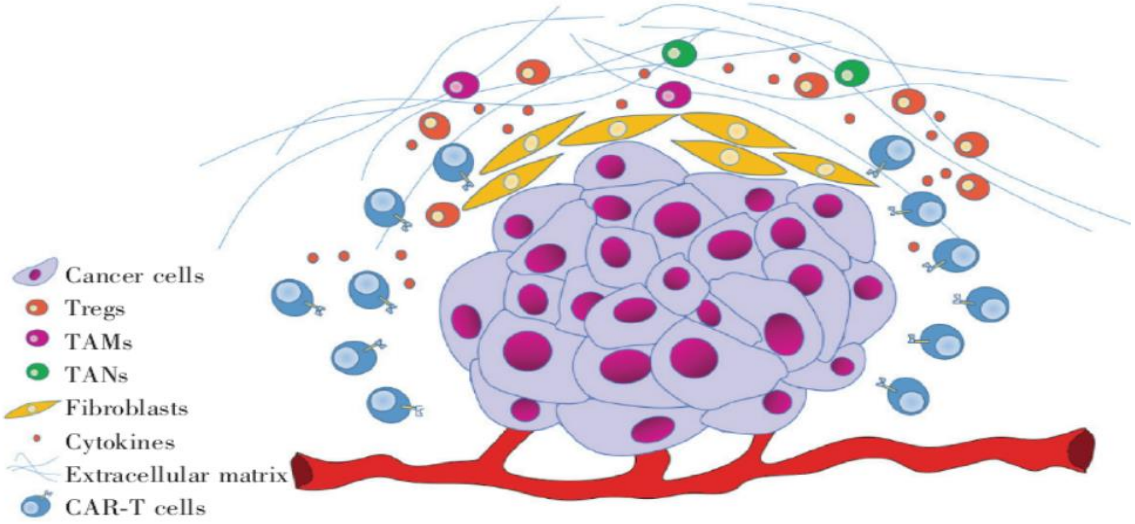
CAR-T 的疗效已在 ALL、DLBCL 及 MM 等血液肿瘤得到充分验证，但到目前为止 CAR-T 在实体瘤方面的治疗效果不甚理想，治疗实体瘤的抗肿瘤效果不佳的原因可能是多方面的，例如肿瘤微环境的抑制及缺乏特异性肿瘤相关抗原等。

实体瘤靶点选择问题。由于实体瘤固有的异质性，在同一个肿瘤病灶上，很难找到一种靶抗原可以覆盖全部的肿瘤细胞，肿瘤特异性抗原（TSA）的缺乏严重限制了 CAR-T 的应用。而靶向肿瘤相关抗原（TAA）是克服 TSA 不足的一种替代方法，但肿瘤相关抗原一般在肿瘤和正常组织同时表达，因此当 CAR-T 治疗时患者可能面临靶向非肿瘤毒性的潜在风险；另外，传统 CAR-T 治疗需要识别细胞表面的抗原，但是只有约 1%的可以靶向的蛋白表达于细胞表面，这意味着大量潜在的肿瘤靶抗原并不适用于 CAR-T 疗法，TCR-T 及纳米抗体的 CAR-细胞治疗是潜在的解决方案。

CAR-T 细胞难以有效浸润入肿瘤组织。与血液肿瘤不同，在将 CAR-T 回输患者体内后，CAR-T 细胞想达到实体瘤部位需穿过细胞外基质并克服免疫抑制微环境等不利因素，而肿瘤的发生会使得细胞表面及肿瘤微环境分泌的趋化因子不足，以及实体瘤本身的特征，如集中的血管、肿瘤相关的成纤维细胞及骨髓细胞形成的细胞外基质等都增加了 T 细胞在肿瘤部位浸润的难度，这些都会导致 CAR-T 细胞不能有效浸润肿瘤组织并杀伤肿瘤细胞。

实体瘤肿瘤微环境的抑制。即使 CAR-T 进入实体瘤内部，也会面临内部肿瘤微环境（TME）的抑制。TME 是由各种细胞、信号分子、可溶性因子、纤维化细胞外基质及免疫调节细胞组成的复杂系统。TME 具有氧化应激、营养耗竭、酸性 pH 环境和缺氧等特性，会降低 CAR-T 细胞活性。TME 中的免疫调节细胞包括调节性 T 细胞（Tregs）、肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）和肿瘤相关中性粒细胞（TANs）。TAMs 和 TANs 可与 Tregs 联合产生免疫抑制性细胞因子及相关配体，如 TGF-β、PD-L1 等，这些都会降低 CAR-T 细胞活性；免疫调节细胞产生的吲哚胺 2,3-双加氧酶（IDO），可将色氨酸分解为犬尿氨酸，引起 GCN2 活化和 mTOR 抑制，导致 CAR-T 细胞和 Treg 反应性降低使得 CAR-T 细胞不能有效治疗表达 IDO 的肿瘤。

图 26：肿瘤微环境的组成



资料来源：王泽凡-CAR-T 在实体瘤中的研究进展、山西证券研究所

4.3 CAR-T 面临产业化难题，生产成本居高不下

尽管 CAR-T 在临床上的安全性及有效性已得到验证，但由于其制造流程的复杂性、较长的生产周期及缺乏标准化的监管，CAR-T 目前仍然是一种高度个性化的疗法。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；

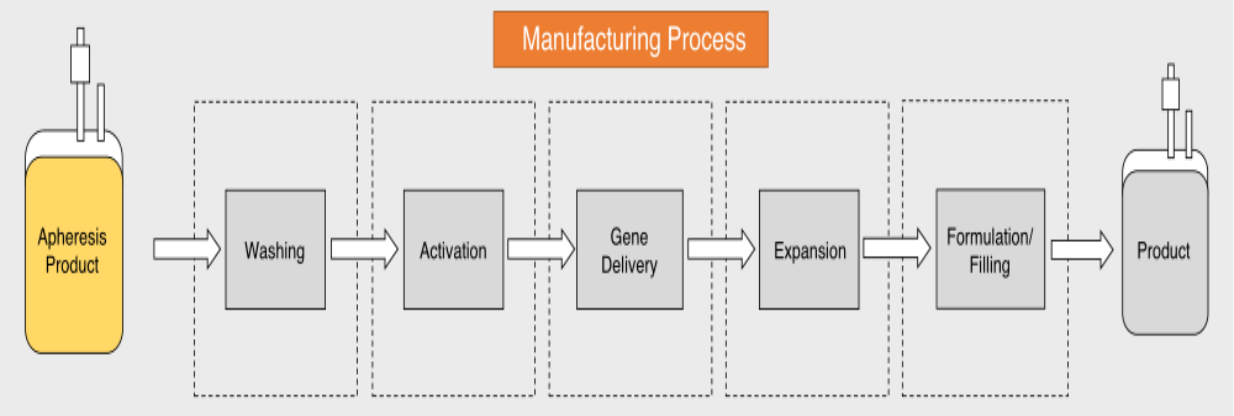
2. 富集 T 细胞并激活。T 细胞通过 CD4 /CD8 特异性抗体或者表面标记偶联磁珠进行分离，然后可加入 CD3/CD28 单克隆抗体磁珠或人工抗原提呈细胞等对细胞培养基中的 T 细胞进行激活；

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 37：CAR-T 生产流程



资料来源：Vormittag et al、山西证券研究所

与传统药物不同，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。

最关键是大多数细胞免疫治疗是以患者自体细胞改造，属于非通用型细胞免疫治疗，面临高昂的制造成本，根据当前的制造工艺生产 CAR-T 产品的总成本在 15 万-30 万美元。降低细胞产品制备成本也是 CAR-T 产业化过程中必须解决的问题。

法国 Cellectis 公司于 2017 年宣布其 UCAR-T123 获得美国 FDA 的 IND 批件，这是全球第一款通用性 CAR-T 产品，可以选择异体健康人群的 T 细胞并利用基因编辑技术对其进行改造，然后直接应用于患者，该产品具备规模化生产的可能，有可能实现规模化并大幅降低 CAR-T 生产成本。目前全球布局 UCAR-T 的企业还有 Allogene、CRISPR Therapeutics、Celyad、Precision BioSciences 等等。目前关于通用 CAR 均处于临床阶段，而且异体 CAR-T 还面临一些问题，例如可能导致移植物抗宿主病（GVHD）以及异体 CAR-T 细胞可能被宿主免疫系统清楚，限制其抗肿瘤活性等。Cellectis 的 UCAR-T123 的临床试验曾因造成受试者死亡而被 FDA 叫停，之后在修改临床方案后又获重启，而近期其针对多发性骨髓瘤的 UCAR-T CS1A 的临

床试验造成一位患者出现 CRS，并在治疗 25 天后死于心脏骤停，之后被 FDA 紧急叫停，可见对于通用 CAR-T 仍然有很多问题需要解决，未来的道路不会一帆风顺。

5.国内 CAR-T 相关公司

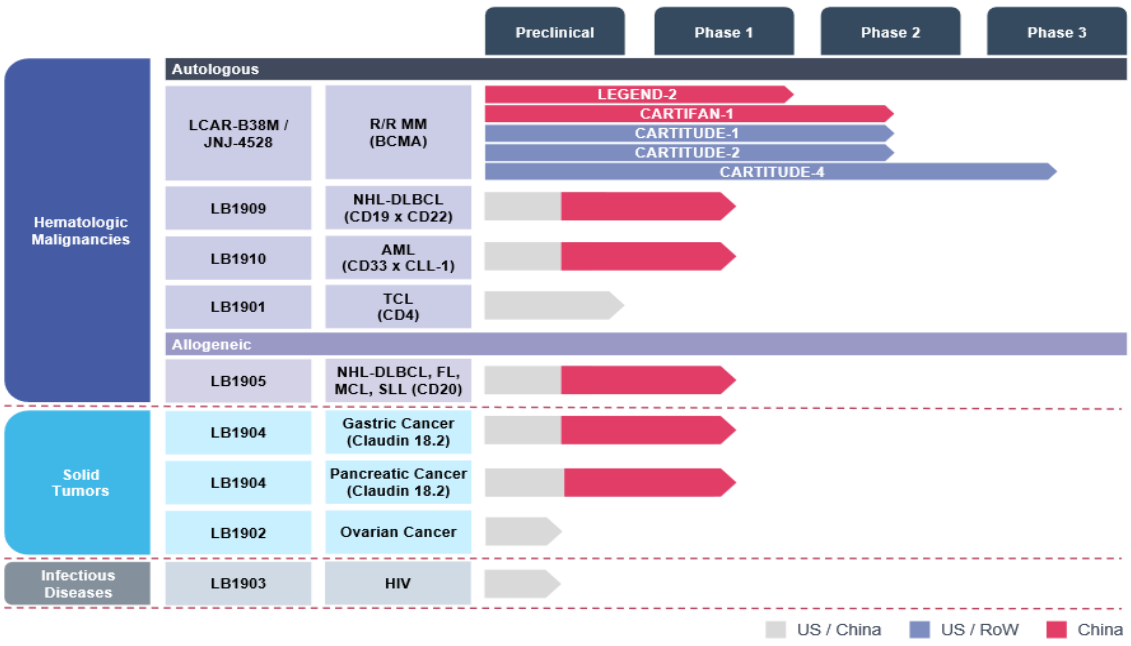
5.1 传奇生物

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 48：传奇生物管线



资料来源：Legend Biotech、山西证券研究所

5.2 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 59：药明巨诺管线



资料来源：JW Therapeutics、山西证券研究所

5.3 复星凯特

复星凯特为复星医药与美国 Kite Pharma(吉利德旗下公司)的合营企业，2017 年 4 月于中国上海注册成立，致力于肿瘤免疫细胞治疗技术的产业化。

Yescarta 是美国 Kite Pharma 开发的 CAR-T 细胞免疫治疗产品，2017 年 10 月 18 日获得 FDA 批准上市，用于复发难治性大 B 细胞淋巴瘤患者的治疗，是美国 FDA 批准的首款针对特定非霍奇金淋巴瘤的 CAR-T 细胞药物，复星凯特 2017 年初从美国 Kite Pharma 引进 Yescarta，项目名称 FKC876，获得全部技术授权，

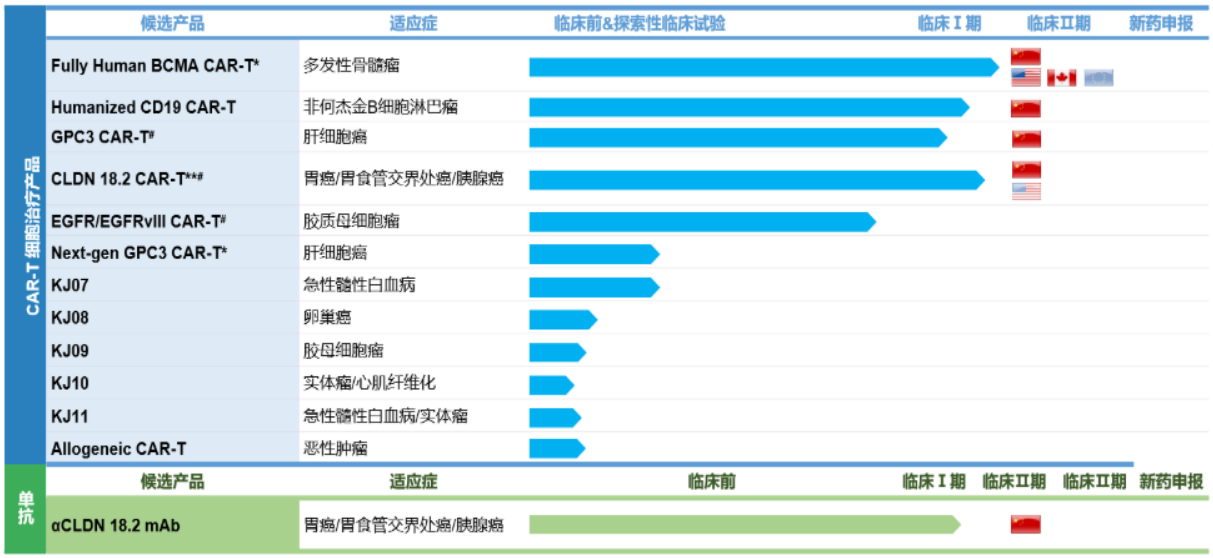
并拥有其在中国包括香港、澳门的商业化权利，该产品将被开发用于治疗两线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤，包括：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）非特指型、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的 DLBCL。

2020 年 2 月，NMPA 正式受理复星凯特 CAR-T 细胞治疗产品 FKC876 的 NDA，用于治疗二线或以上治疗后复发难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，并与 3 月份将其纳入优先审评。除 Yescarta 以外，复星凯特同时在上述地区享有 Kite Pharma 后续产品授权许可的优先选择权。

5.4 科济生物

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。

图 20：科济生物管线



资料来源：Carsgen Therapeutics、山西证券研究所

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和欧盟药监局的"再生医学先进疗法（RMAT）"和"优先药物（PRIME）"资格。

6.风险提示

研发进度不及预期的风险；商业化风险；政策风险；新技术替代风险。

投资评级的说明：

——报告发布后的 6 个月内上市公司股票涨跌幅相对同期上证指数/深证成指的涨跌幅为基准

——股票投资评级标准：

买入： 相对强于市场表现 20%以上
增持： 相对强于市场表现 5～20%
中性： 相对市场表现在-5%～+5%之间波动
减持： 相对弱于市场表现 5%以下

——行业投资评级标准：

看好： 行业超越市场整体表现
中性： 行业与整体市场表现基本持平
看淡： 行业弱于整体市场表现

免责声明：

山西证券股份有限公司(以下简称“本公司”)具备证券投资咨询业务资格。本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。入市有风险，投资需谨慎。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。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本所于发布本报告当日的判断。在不同时期，本所可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司或其关联机构在法律许可的情况下可能持有或交易本报告中提到的上市公司所发行的证券或投资标的，还可能为或争取为这些公司提供投资银行或财务顾问服务。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突。本公司在知晓范围内履行披露义务。本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。否则，本公司将保留随时追究其法律责任的权利。

依据《发布证券研究报告执业规范》规定特此声明，禁止我司员工将我司证券研究报告私自提供给未经我司授权的任何公众媒体或者其他机构；禁止任何公众媒体或者其他机构未经授权私自刊载或者转发我司的证券研究报告。刊载或者转发我司证券研究报告的授权必须通过签署协议约定，且明确由被授权机构承担相关刊载或者转发责任。

依据《发布证券研究报告执业规范》规定特此提示我司证券研究业务客户不要将我司证券研究报告转发给他人，提示我司证券研究业务客户及公众投资者慎重使用公众媒体刊载的证券研究报告。

依据《证券期货经营机构及其工作人员廉洁从业规定》和《证券经营机构及其工作人员廉洁从业实施细则》规定特此告知我司证券研究业务客户遵守廉洁从业规定。