全球第三款——CAR-T 产品 KTE-X19 上市

——CAR-T 行业动态追踪报告

强于大市（维持）

日期：2020 年 07 月 30 日

事件：

近日，吉利德子公司 Kite 宣布 FDA 加速批准 Tecartus（brexucabtagene autoleucel，KTE-X19）上市，用于治疗成人复发或难治性套细胞淋巴瘤（MCL）。

投资要点：

- **CAR-T 市场规模随 KTE-X19 上市会相应扩大**

CAR-T 作为目前炙手可热的抗肿瘤治疗的新产品，市场关注度逐步提升。此次 FDA 加速批准 Tecartus 上市，使 KTE-X19 成为治疗套细胞淋巴瘤（MCL）的第一种 CAR-T 细胞疗法，同时该产品也成为继 Kymriah 和 Yescarta 后的第三款上市 CAR-T 疗法。目前，除套细胞淋巴瘤外，Tecartus 治疗急性淋巴细胞白血病（ALL）和慢性淋巴细胞白血病（CLL）的Ⅰ/Ⅱ期临床研究也正在进行之中。随着 CAR-T 疗法在血液肿瘤应用的不断进展预计将显著带动 CAR-T 治疗的市场规模的相应扩大。

- **后续研究结果值得关注，其他血液肿瘤应用预期乐观**

所有产生应答的患者随访时间均超过 6 个月，中位应答持续期数据尚未成熟，还需关注后续研究结果。从此次研究公布的结果看，在 68 名安全性可评价的患者中，细胞因子综合释放征（CRS）和神经系统事件分别占到 91%和 63%，3 级或以上的 CRS 和神经系统事件分别出现在 15%和 31%的患者中，无 5 级 CRS 或神经系统事件发生。ZUMA-2 研究中，Tecartus 的生产制备成功率达到了 96%，这一成功预计也有望复制于其他的血液肿瘤试验中。整体而言，我们保持乐观地看好 CAR-T 技术在血液肿瘤领域的发展和应用。

- **投资建议：**

随着 KTE-X19 的上市，CAR-T 细胞疗法的市场热度和规模将进一步提升，建议持续关注 CAR-T 产品和进展较快的行业个股。同时，CAR-T 产品适应症的进一步扩大，在部分临床试验案例中，CAR-T 在实体瘤方面也取得了一定的进展。这些经验和成功案例，预计也将为国内 CAR-T 产品的临床研发和后续的商业化推广提供了良好的借鉴意义。

- **风险因素：**

后续研究进展不及预期的风险、价格因素等导致的市场推广缓慢的风险。

医药生物行业相对沪深 300 指数表



数据来源：WIND，万联证券研究所

数据截止日期： 2020 年 07 月 29 日

相关研究

万联证券研究所 20200727_行业动态跟踪_AAA_医药生物行业 2020H2 工作任务点评报告

万联证券研究所 20200727_行业周观点_AAA_医药生物行业周观点(07/20-07/24)

万联证券研究所 20200717_公司事项点评_AAA_康龙化成（300759）半年度业绩预告点评

分析师： 姚文
执业证书编号：S0270518090002
电话：02160883489
邮箱：yaowen@wlzq.com.cn

研究助理： 王政晔
电话：02160883489
邮箱：wangzm@wlzq.com.cn

万联证券版权所有,发送给银华基金(公共邮箱:news@yhfund.com.cn)

目录

1、套细胞淋巴瘤流行病学和治疗现状 3
1.1 全球和国内流行病学情况 3
1.2 治疗现状 3
2、CD19 靶点简介和 ZUMA-2 实验结果 4
2.1 CD19 靶点简介 4
2.2 ZUMA-2 实验结果 4
3、投资建议 6
4、风险提示 6

图表 1：2018 全球老龄人群（≥60 岁）非霍奇金淋巴瘤流行病学情况 3
图表 2：2013 年国内分性别肿瘤发生情况 3
图表 3：CSCO 复发/难治性套细胞淋巴瘤治疗方案 4
图表 4：ZUMA-2 主要试验结果 5
图表 5：CRS 发生情况 5

万联证券

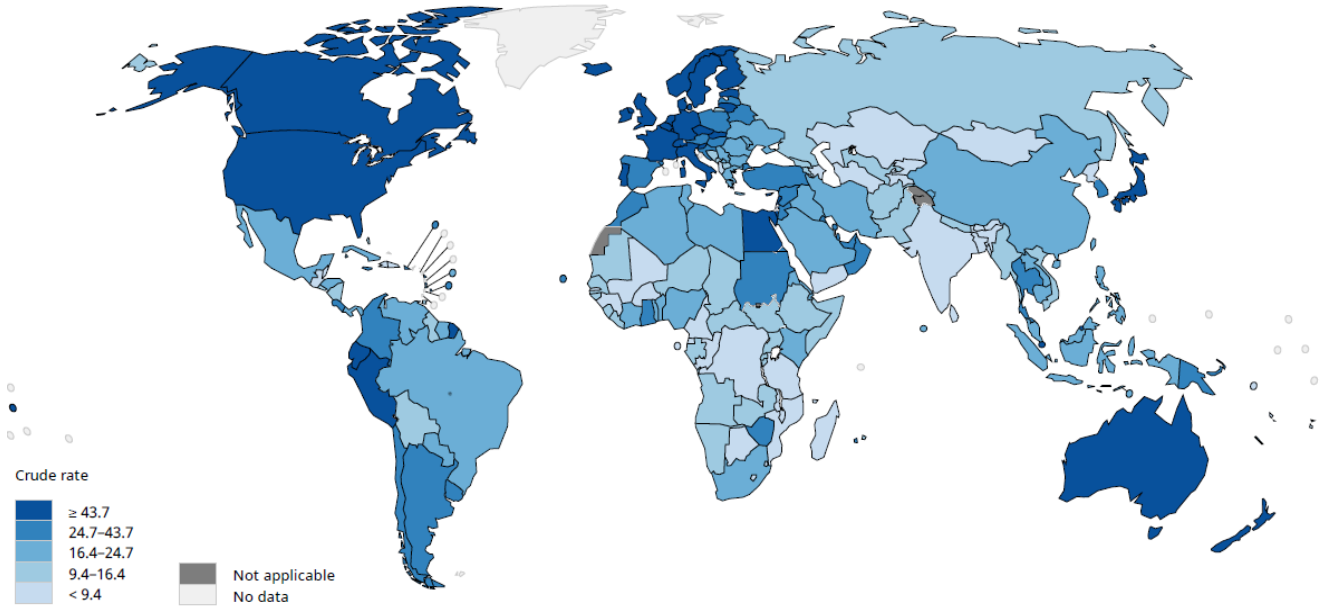
万联证券版权所有,发送给银华基金(公共邮箱:news@yhfund.com.cn)

1、套细胞淋巴瘤流行病学和治疗现状

1.1 全球和国内流行病学情况

淋巴瘤是一种严重威胁生命的肿瘤性疾病，其中又以非霍奇金淋巴瘤（NHL）居多。根据CA杂志权威数据，全球2018年NHL新发病例超50万例。套细胞淋巴瘤(MCL)作为70余种非霍奇金淋巴瘤亚型中的一种，发病比例占NHL的6%-7%，是发病人数相对较多的一种淋巴瘤亚型。由于套细胞淋巴瘤中位发病年龄在60岁以上，且多数患者在诊断时已处于病程的Ⅲ期或Ⅳ期，使得多数患者不适宜、不愿甚至放弃全身放疗、干细胞移植等疗法。MCL患者接受初始治疗后如果复发，疾病的侵袭性极强，容易快速进展。

图表1：2018全球老龄人群（≥60岁）非霍奇金淋巴瘤流行病学情况



资料来源：GLOBOCAN 2018，万联证券研究所

在国内，根据国家癌症中心公布的数据，2013年我国淋巴瘤的确诊发病率为5.9/10万。其中，2013年淋巴瘤在男性中的发病率为6.76/10万，占男性恶性肿瘤发病人数的2.3%，远多于女性。近年来，恶性淋巴瘤发病率有明显的上升趋势。随着年龄的增长，尤其是在60岁之后的人群，非霍奇金淋巴瘤的发病率逐渐升高，并导致MCL发病的增高。

图表2：2013年国内分性别肿瘤发生情况

Rank	Male					Female				
	Sites	Cases x1000	Incidence $1/10^5$	Proportion %	ASR $1/10^5$	Sites	Cases x1000	Incidence $1/10^5$	Proportion %	ASR $1/10^5$
	All	2048.6	293.79	100.00	210.74	All	1633.4	246.21	100.00	163.93
1	Lung	488.8	70.10	23.86	49.62	Breast	278.8	42.02	17.07	28.42
2	Stomach	298.8	42.85	14.59	30.58	Lung	244.0	36.78	14.94	23.18
3	Liver	267.6	38.37	13.06	27.15	Colorectum	148.2	22.34	9.08	14.31
4	Colorectum	199.7	28.64	9.75	20.22	Stomach	128.3	19.33	7.85	12.35
5	Esophagus	196.3	28.15	9.58	20.14	Thyroid	108.2	16.32	6.63	11.70
6	Prostate	59.8	8.58	2.92	5.87	Cervix	100.7	15.17	6.16	10.30
7	Bladder	58.6	8.40	2.86	5.85	Liver	94.8	14.29	5.81	9.15
8	Pancreas	50.4	7.23	2.46	5.09	Esophagus	80.6	12.15	4.93	7.65
9	Lymphoma	47.2	6.76	2.30	5.03	Uterus	61.9	9.33	3.79	6.33
10	Brain,CNS	46.5	6.66	2.27	5.20	Ovary	50.0	7.53	3.06	5.32

资料来源：CNKI，万联证券研究所

1.2 治疗现状

过去的传统挽救化疗效果极为有限，故选择硼替佐米、来那度胺进行治疗的比例有所

万联证券版权所有,发送给银华基金(公共邮箱:news@yhfund.com.cn)

提升。但是单药有效率提升尚不尽如人意。随着药物研发进展，新一代BTK抑制剂能够大幅提升复发或难治性套细胞淋巴瘤的治疗效果,但是在应用BTK抑制剂的患者中，当出现疾病进展时，其预后较差，应用挽救疗法的总生存期一般仅为6-10个月，并且应答率相对较低（25%-42%）。

图表3：CSCO复发/难治性套细胞淋巴瘤治疗方案

治疗	Ⅰ级专家推荐	Ⅱ级专家推荐	Ⅲ级专家推荐
挽救治疗	伊布替尼 ± 利妥昔单抗、来那度胺 ± 利妥昔单抗、硼替佐米 ± 利妥昔单抗或者之前未使用过的化疗方案如苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗等	伊布替尼＋来那度胺＋利妥昔单抗（2B类证据）	苯达莫司汀＋硼替佐米＋利妥昔单抗（2B类证据）
巩固治疗	减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植（1B类证据）		

资料来源：CSCO淋巴瘤诊疗指南（2019），万联证券研究所

在这样的情况下，由于抗CD19嵌合抗原受体的CAR-T细胞疗法对复发或难治B细胞淋巴瘤患者已显示出可观的疗效，因而市场对CAR-T在套细胞淋巴瘤的治疗进展保持了极大的关注。此次KTE-X19的成功上市，将为套细胞淋巴瘤的患者提供更为优效的治疗选择。

2、CD19 靶点简介和 ZUMA-2 实验结果

2.1 CD19靶点简介

CD19 是簇分化抗原的一种，是 B 细胞增殖、分化、活化及抗体产生有关的重要膜抗原。CD19 分布于全体 B 细胞、毛细胞白血病细胞等恶性 B 细胞、滤泡树状细胞上。CD19 是参与 B 细胞活化与增殖的重要膜抗原之一，是所有 B 细胞共有的表面标志，B 细胞活化后不消失，是最重要的 B 细胞标记因子，同时 CD19 也是 B 细胞表面的传达信号复合体的构成部分，CD19 的细胞外部分同其他膜抗原结合进行信号传导。CD19 阳性细胞升高见于 B 淋巴细胞系统的恶性肿瘤，由于 CD19 广泛存在于 B 淋巴细胞系统恶性肿瘤细胞表面，故可在白血病及淋巴瘤的免疫疗法中作为细胞表面的靶点。

2.2 ZUMA-2实验结果

ZUMA-2 是一项多中心、临床 2 期试验，研究组评估了 KTE-X19 治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤患者的效果。研究组招募了此前接受至多 5 种治疗的复发或难治性患者，这些患者之前均接受过必须包括蒽环类或苯达莫司汀的化学药物、一种抗 CD20 单克隆抗体和 BTK 抑制剂的治疗。此次实验共有 74 位患者入组，有 68 例最终成功接受了 KTE-X19 治疗。

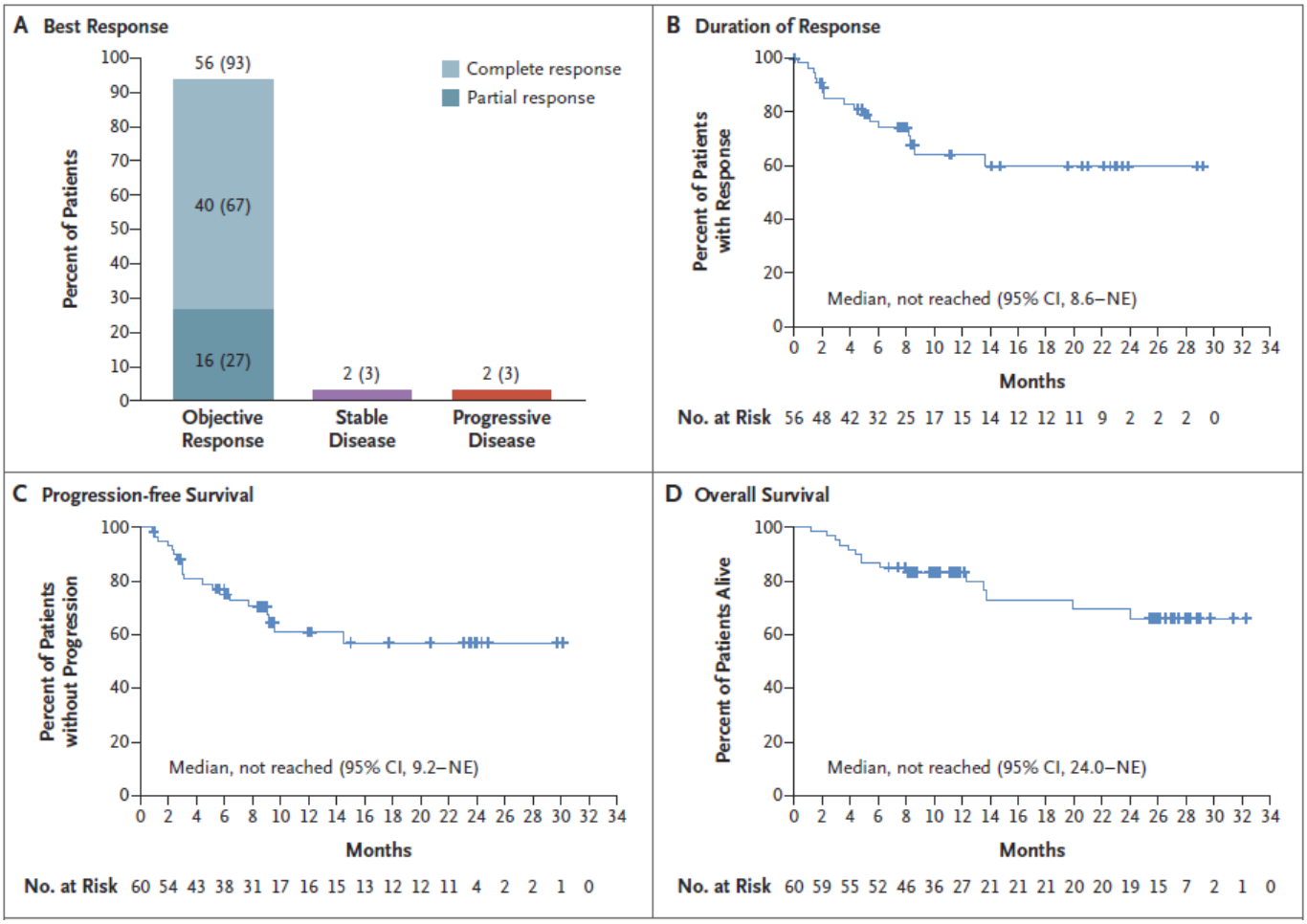
疗效结果方面：KTE-X19 在大多数复发或难治性套细胞淋巴瘤患者中诱导了持久的缓解。在最先接受治疗的 60 例患者中，有 93%(56/60)出现了客观应答，其中 67%(40/60)为完全应答。中位随访 12.3 个月后，最先接受治疗的 60 例患者中仍有 57%处于缓解状态。同时在 12 个月时，最先接受治疗的 60 例患者中的无进展生存率和总生存率分别为 61%和 83%。在涉及所有 74 名患者的意向治疗分析中，85%的患者有客观应答，59%的患者有完全应答。

安全性结果方面：试验表明，KTE-X19 疗法一般不会导致严重和危及生命的毒性作用。在较为重要的 CRS 表现方面，KTE-X19 的安全性结果与对侵袭性的 B 细胞淋巴瘤采用 CD19 CAR-T 细胞疗法基本一致（Yescarta）：在接受了 KTE-X19 治疗的 68 例患者中，15%和 31%的患者发生 3 级及以上细胞因子释放综合征和神经系统事件，3%和 9%的患

万联证券版权所有,发送给银华基金(公共邮箱:news@yhfund.com.cn)

者发生 4 级及以上细胞因子释放综合征和神经系统事件，但没有一例是致命性的。另外，ZUMA-2 试验中共发生了两例 5 级感染不良事件，其中 1 例与 CAR-T 和化疗应用导致的菌血症有关。整体临床试验结果表现出了良好的安全性。

图表4：ZUMA-2主要试验结果



资料来源：NEJM，万联证券研究所

图表5：CRS发生情况

Table 3. Cytokine Release Syndrome and Neurologic Events among All 68 Treated Patients.*

Event	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
			number of patients (percent)			
Symptom of cytokine release syndrome						
Any	62 (91)	20 (29)	32 (47)	8 (12)	2 (3)	0
Pyrexia	62 (91)	15 (22)	40 (59)	7 (10)	0	0
Hypotension	35 (51)	4 (6)	16 (24)	14 (21)	1 (1)	0
Hypoxemia	23 (34)	1 (1)	10 (15)	8 (12)	4 (6)	0
Chills	21 (31)	12 (18)	9 (13)	0	0	0
Tachycardia	16 (24)	11 (16)	5 (7)	0	0	0
Headache	15 (22)	7 (10)	8 (12)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	10 (15)	5 (7)	1 (1)	3 (4)	1 (1)	0
Aspartate aminotransferase increased	9 (13)	4 (6)	0	5 (7)	0	0
Fatigue	9 (13)	6 (9)	2 (3)	1 (1)	0	0
Nausea	9 (13)	5 (7)	4 (6)	0	0	0
Neurologic event	43 (63)	13 (19)	9 (13)	15 (22)	6 (9)	0
Tremor	24 (35)	19 (28)	5 (7)	0	0	0
Encephalopathy	21 (31)	5 (7)	3 (4)	7 (10)	6 (9)	0
Confusional state	14 (21)	3 (4)	3 (4)	8 (12)	0	0
Aphasia	10 (15)	3 (4)	4 (6)	3 (4)	0	0

资料来源：NEJM，万联证券研究所

万联证券版权所有,发送给银华基金(公共邮箱:news@yhfund.com.cn)

3、投资建议

随着 KTE-X19 的上市，CAR-T 细胞疗法的市场热度和规模将进一步提升，建议持续关注 CAR-T 产品和进展较快的行业个股。同时，CAR-T 产品适应症的进一步扩大，在部分临床试验案例中，CAR-T 在实体瘤方面也取得了一定的进展。这些经验和成功案例，预计也将为国内 CAR-T 产品的临床研发和后续的商业化推广提供了良好的借鉴意义。

4、风险提示

后续研究进展不及预期的风险、价格因素等导致的市场推广缓慢的风险。

万联证券

万联证券版权所有,发送给银华基金(公共邮箱:news@yhfund.com.cn)

行业投资评级

强于大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%以上；
同步大市：未来6个月内行业指数相对大盘涨幅10%至-10%之间；
弱于大市：未来6个月内行业指数相对大盘跌幅10%以上。

公司投资评级

买入：未来6个月内公司相对大盘涨幅15%以上；
增持：未来6个月内公司相对大盘涨幅5%至15%；
观望：未来6个月内公司相对大盘涨幅—5%至5%；
卖出：未来6个月内公司相对大盘跌幅5%以上。
基准指数 ：沪深300指数

风险提示

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

证券分析师承诺

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

免责条款

本报告仅供万联证券股份有限公司（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。

本公司是一家覆盖证券经纪、投资银行、投资管理和证券咨询等多项业务的全国性综合类证券公司。本公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。在法律许可情况下，本公司或其关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或类似的金融服务。

本报告为研究员个人依据公开资料和调研信息撰写，本公司不对本报告所涉及的任何法律问题做任何保证。本报告中的信息均来源于已公开的资料，本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或征价。研究员任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告的版权仅为本公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、发表和引用。

未经我方许可而引用、刊发或转载的，引起法律后果和造成我公司经济损失的，概由对方承担，我公司保留追究的权利。

万联证券股份有限公司 研究所

上海 浦东新区世纪大道1528号陆家嘴基金大厦
北京 西城区平安里西大街 28 号中海国际中心
深圳 福田区深南大道 2007 号金地中心
广州 天河区珠江东路 11 号高德置地广场

万联证券版权所有,发送给银华基金(公共邮箱:news@yhfund.com.cn)