2022 年 4 月 22 日

光大证券 EVERBRIGHT SECURITIES

行业研究

因病制宜，抗癌战场的尖兵锐器

——CAR-T 细胞疗法行业深度报告

要点

免疫细胞疗法：抗癌战场的尖兵锐器。免疫细胞疗法是指采集人体自身免疫细胞，经过体外改造、培养，使其数量扩增或增加其靶向杀伤能力，然后再回输到患者体内，达到杀灭血液及组织中病原体、肿瘤细胞的目的。对比其他肿瘤免疫治疗手段，免疫细胞疗法具有如下优势及特点：①**卓越的治疗潜力**（克服患者**易抗药**及**易复发**问题）；②**独特的治疗手段**（注入体内的是**活细胞**，能够自行增殖，**一针见效**）；③**优异的治疗效果**（Kymriah 治疗急性淋巴细胞白血病的**总缓解率为 83%**）。

CAR-T 细胞疗法：血液瘤领域治疗优势凸显。在众多免疫细胞疗法中，进展最快、发展最为成熟的是 CAR-T 疗法，目前已有 **6** 款产品获 FDA 批准上市，**2** 款产品于国内上市。药明巨诺产品倍诺达®凭借 **75.9%**的最佳客观缓解率以及 **51.7%**的最佳完全缓解率，在血液瘤领域治疗优势凸显；科济药业产品 CT041 客观缓解率为 **61.1%**，远优于化疗药物（vs 4%~8%），攻坚实体瘤同样未来可期。

CAR-T 市场规模：抗癌“穿云箭”直击百亿市场。自 2017 年 CAR-T 产品首次获批上市以来，重磅产品 Kymriah 和 Yescarta 的销售收入仍持续快速增长（**Kymriah**：2021 年销售收入 **5.87 亿美元**（YOY+24%）；**Yescarta**：2021 年销售收入 **6.95 亿美元**（YOY+23%）），全球 CAR-T 细胞治疗市场持续迅速扩大。2021 年是我国 CAR-T 产品商业化元年，因产能无法完全释放以及 CAR-T 药物本身价格过于高昂，导致患者接受度以及市场规模十分有限。我们认为凭借 CAR-T 疗法展现的优异疗效，随“①**适应症不断扩大，不局限于血液瘤**；②**开发通用疗法，进一步降低成本**；③**支付手段多样化，提高患者可负担性**”这三项策略的逐步落实，CAR-T 疗法的市场空间将逐一打开。根据 Frost & Sullivan 预测，**国内 CAR-T 市场空间将在 2030 年增至 289 亿元**（CAGR（2022~2030）= 45%）。

投资建议：CAR-T 细胞疗法行业将迈入快速成长期，国内百亿级药物市场即开启，看好掌握核心技术并具备自主生产能力的企业。随着病患需求日益增长、监管制度不断推进、国内外合作日益密切以及大量资金不断投入研发，目前国内 CAR-T 细胞疗法产业发展迅速，中国细胞治疗的时代帷幕已徐徐拉开。虽起步较晚，但已有近百家不同规模的公司投入到 CAR-T 疗法的研发中，且已涌现了一批各有特色、独具投资价值的 CAR-T 企业。我们看好真正掌握核心技术并具备自主生产能力的企业，重点推荐**药明巨诺-B（H）**、**科济药业-B（H）**，建议关注亘喜生物（O）、传奇生物（O）、复星凯特、安科生物、香雪制药等。

风险分析：新药研发相关风险、研发费用持续增大面临流动性风险、细胞治疗产品在国内市场接受度不及预期的风险。

重点公司盈利预测与估值表

证券代码	公司名称	股价（港币）	EPS（元）			PE（X）			投资评级
			21A	22E	23E	21A	22E	23E	
2126.HK	药明巨诺-B	7.84	-1.76	-2.19	-2.11	NA	NA	NA	买入
2171.HK	科济药业-B	11.94	-12.26	-1.34	-1.96	NA	NA	NA	买入

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2022-04-22；汇率按 1HKD=0.8234CNY 换算

医药生物

增持（维持）

作者

分析师：林小伟
执业证书编号：S0930517110003
021-52523871
linxiaowei@ebscn.com
分析师：王明瑞
执业证书编号：S0930520080004
010-57378027
wangmingrui@ebscn.com

联系人：张瀚予
021-52523676
zhanghanyu@ebscn.com

行业与沪深 300 指数对比图



资料来源：Wind

相关研报

厚积薄发，搭乘新世代药物发展浪潮——细胞基因治疗 CDMO 行业深度报告（2022-03-03）

投资聚焦

作为革命性、颠覆性技术，CAR-T 细胞疗法具备卓越的治疗潜力以及优异的治疗效果，在血液瘤治疗领域优势凸显，未来还有望拓展至实体瘤的治疗中。核心靶点、通路及作用机制的发现将推动更多针对其他适应症的 CAR-T 疗法开发，有望在国内打开百亿级市场空间。作为制药行业的下一个突破口，CAR-T 药物具有极高的投资价值。

国内 CAR-T 技术发展历程跌宕起伏，历经多年积淀，随相关技术不断得到突破，逐渐走出低迷并迎来收获期。2022 年开春伊始，国内相继迎来众多重磅喜讯：传奇生物开发的 Carvykti 成为中国首个获 FDA 批准的 CAR-T 产品；科济药业自主研发的 CT041 成为全球首个且唯一进入到确证性 II 期临床试验的针对实体瘤的 CAR-T 产品。目前，中国免疫细胞治疗的时代帷幕已徐徐拉开，虽起步较晚，但已涌现了一批各有特色、独具投资价值的 CAR-T 企业。

我们认为高速增长的免疫细胞疗法产业将会带来较多的投资机会，因此：1）我们站在行业中观的角度对各类型的免疫细胞治疗技术进行了全景透析，点明其优势、面临的挑战及潜在的解决方案；2）我们从微观角度总结了免疫细胞治疗研发企业胜出的核心要素，便于投资者筛选有价值的企业。

我们区别于市场的观点

1）目前，市场有观点认为 CAR-T 细胞治疗药物领域研发生产风险高、获批上市药品少、商业化推进难度大，整体仍处于未成熟的起步阶段。但我们认为凭借免疫细胞疗法卓越的治疗潜力及优异的治疗效果，未来将有更多的科研机构及企业投入研发中，其临床适应症将不断扩充，医疗成本也将大幅下降。在病患需求的增长下，新产品获批进程将会得到提速，预计免疫细胞疗法行业即将迈入产品收获期；

2）此外，市场有观点认为专注于 CAR-T 细胞治疗药物研发的企业纷繁芜杂且大多未有获批上市的药品，市场关注价值较低。但我们认为随核心靶点通路及适应症的研究愈发深入，相关产品及企业即将迎来收获期。目前，药明巨诺、复星凯特已有产品在国内于去年获批上市，传奇生物的 Carvykti 也于今年获 FDA 批准上市，未来能够将药品推进至上市进度的企业数量有望持续提升。

投资观点

随着病患需求日益增长、监管制度不断推进、国内外合作日益密切以及大量资金不断投入研发，目前国内 CAR-T 细胞疗法产业发展迅速，中国细胞治疗的时代帷幕已徐徐拉开。虽起步较晚，但已有近百家不同规模的公司投入到 CAR-T 疗法的研发中，且已涌现了一批各有特色、独具投资价值的 CAR-T 企业。我们看好真正掌握核心技术并具备自主生产能力的企业，重点推荐**药明巨诺-B（H）**、**科济药业-B（H）**，建议关注亘喜生物（O）、传奇生物（O）、复星凯特、安科生物、香雪制药等。

目录

引言：喜讯连连，中国免疫细胞治疗的时代帷幕已正式拉开 6
1、 免疫细胞疗法：抗癌战场的尖兵锐器 6
1.1、 CAR-T 细胞疗法：血液瘤领域治疗优势凸显 8
1.1.1、 结构及机理 8
1.1.2、 结构优化历程 10
1.1.3、 产品获批上市及临床进展 11
1.1.4、 治疗优势 12
1.1.5、 常见靶点及适应症 12
1.1.6、 面临的挑战和潜在的解决方案 16
1.1.7、 产品生产过程及工艺难点 17
1.2、 CAR-NK 细胞疗法：更具安全性的治疗新技术 19
1.3、 TCR 细胞疗法：攻坚实体瘤的治疗新思路 22
2、 CAR-T 市场规模：抗癌“穿云箭”直击百亿市场 25
2.1、 全球市场 25
2.2、 国内市场 26
3、 国内企业：差异化布局产品蓄势待发 28
3.1、 药明巨诺：三管齐下（特许手段+选择性收购+内部研发），打造细胞治疗多领域管线梯队 29
3.2、 科济药业：独特靶点（CLDN18.2+GPC3），决胜实体瘤 CAR-T 领域的先锋队 37
3.3、 亘喜生物：三大平台（FasT+TruU+SMART CART），致力变革传统疗法的先行者 46
3.4、 传奇生物：并行布局（血液瘤+实体瘤），首获 FDA 批准上市的 CAR-T 领军企业 51
3.5、 复星凯特：联合开发（复星+Kite），最大限度发挥平台潜力的细胞治疗 Biotech 53
4、 风险分析 54

图目录

图 1：免疫细胞疗法发展历程 7
图 2：CAR-T 细胞的结构 9
图 3：CAR-T 细胞的作用机制 10
图 4：CAR-T 细胞结构优化历程 11
图 5：淋巴瘤分类 14
图 6：CAR-T 疗法的治疗过程 18
图 7：CAR-NK 细胞结构优化历程 21
图 8：CAR-NK 疗法的治疗过程 22
图 9：TCR、CAR 结构对比 23
图 10：全球已上市 CAR-T 产品历年销售总额 25
图 11：全球 CAR-T 细胞疗法市场的历史及预测市场规模（2017 年至 2030 年（预测）） 25
图 12：国内 CAR-T 细胞疗法市场的历史及预测市场规模（2021 年（预测）至 2030 年（预测）） 26
图 13：国内部门免疫细胞治疗企业对比 28
图 14：药明巨诺发展历程 29
图 15：药明巨诺股权结构 30
图 16：药明巨诺 RELIANCE 研究 32
图 17：药明巨诺产品倍诺达®销售收入预测 37
图 18：科济药业产品 CT041 临床试验数据 39
图 19：科济药业 LUMMICAR-1 研究 40
图 20：科济药业 CycloCAR 技术 41
图 21：科济药业 THANK-uCAR 技术 41
图 22：科济药业产品 CT053 销售收入预测 45
图 23：科济药业产品 CT041 销售收入预测 45
图 24：亘喜生物发展历程 46
图 25：亘喜生物股权结构 47
图 26：亘喜生物产品 GC012F 临床研究 48
图 27：亘喜生物产品 GC027 临床研究 49
图 28：亘喜生物 FasTCAR 技术平台 50
图 29：亘喜生物 TruUCAR 技术平台 50
图 30：复星凯特产品 FKC876 的产业化进程 53

表目录

表 1：不同种类的肿瘤免疫治疗技术对比 7
表 2：不同技术路线免疫细胞疗法对比 8
表 3：已上市的 CAR-T 细胞产品 11
表 4：全球在临床 II 期以上的 CAR-T 项目（部分） 11
表 5：CAR-T 疗法的靶点及适应症 12
表 6：国内靶向 CD19 的 CAR-T 产品管线 13
表 7：国内靶向 BCMA 的 CAR-T 产品管线 13
表 8：国内非霍奇金淋巴瘤治疗方案 15
表 9：国内多发性骨髓瘤治疗方案 16
表 10：已上市 CAR-T 细胞产品的价格 17
表 11：CAR-T 细胞产品的制备流程及难点 18
表 12：海外临床 CAR-NK 细胞疗法项目（部分） 19
表 13：国内临床 CAR-NK 细胞疗法项目（部分） 20
表 14：NK 细胞的来源 21
表 15：TCR-T 疗法与 CAR-T 疗法对比 23
表 16：TCR、CAR 结构细节对比 24
表 17：TCR-T 疗法的靶点及适应症 24
表 18：中国细胞治疗相关政策及指引（部分） 27
表 19：国内布局免疫细胞疗法的上市公司（部分） 29
表 20：药明巨诺核心管理层介绍 30
表 21：药明巨诺研发管线 31
表 22：药明巨诺盈利预测 35
表 23：药明巨诺绝对估值表 37
表 24：药明巨诺盈利预测简表 37
表 25：科济药业核心管理层介绍 38
表 26：科济药业研发管线 38
表 27：科济药业盈利预测 44
表 28：科济药业绝对估值表 45
表 29：科济药业盈利预测简表 45
表 30：亘喜生物核心团队介绍 46
表 31：亘喜生物研发管线 47
表 32：传奇生物核心团队介绍 52
表 33：传奇生物研发管线 52
表 34：复星凯特合作历程 54

引言：喜讯连连，中国免疫细胞治疗的时代帷幕已正式拉开

2017 年是全球免疫细胞疗法的元年，来自诺华（Kymriah）、吉利德（Yescarta）的 2 款 CAR-T 产品相继问世。2022 年开春伊始，国内也相继迎来了众多重磅喜讯：**传奇生物**开发的西达基奥仑赛成功在美国获批，成为中国首个获 FDA 批准及全球第二款靶向 BCMA 的 CAR-T 产品；**药明巨诺**的瑞基奥仑赛注射液用于治疗复发或难治性滤泡淋巴瘤患者的新适应症上市许可申请获 NMPA 受理；**科济药业**自主研发的产品 CT041 获国家药监局批准，进入确证性 II 期临床试验，这是全球首个且唯一进入到确证性 II 期临床试验、针对实体瘤的 CAR-T 在研产品。

凭借免疫细胞疗法卓越的治疗潜力以及优异的治疗效果，预计未来将有更多的科研机构及企业投入研发中，其临床适应症将不断扩充，医疗成本也将大幅下降。目前，中国免疫细胞治疗的时代帷幕已徐徐拉开，虽起步较晚，但已涌现了一批各有特色、独具投资价值的 CAR-T 企业，在其不懈努力下有望后者居上。

1、 免疫细胞疗法：抗癌战场的尖兵锐器

细胞治疗是指通过生物工程技术，利用患者自体或异体某些具有特定功能的细胞特性，经体外扩增、特殊培养处理后，使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体和肿瘤细胞的功能，从而达到治疗疾病的目的。

根据使用细胞标的的不同，细胞治疗分为：免疫细胞治疗和干细胞治疗。

- **免疫细胞疗法**：采集人体自身免疫细胞如 T 细胞、NK 细胞、B 细胞和 DC 细胞等，经过体外改造、培养，使其数量扩增成千倍或增加其靶向杀伤能力，然后再回输到患者体内，打破免疫耐受的同时，激活增强机体免疫力，达到杀灭血液及组织中病原体、肿瘤细胞的目的。
- **干细胞疗法**：将健康的干细胞移植到患者体内，修复、替换受损细胞及组织从而治愈疾病。临床上常使用的干细胞种类有：间充质干细胞、造血干细胞、神经干细胞以及皮肤干细胞等。

2012 年 1 月原卫生部叫停了中国大陆境内所有的干细胞治疗研究，2004~2012 年间药监局受理的 10 项干细胞新药注册申请被全部清零，使干细胞药物开发回到原点。直至 2018 年 6 月，国家药监局才开始重新受理有关干细胞疗法的临床注册申请，重启干细胞治疗在临床上的应用。因此截至 2022 年 3 月，我国还未有一款干细胞治疗药品获批上市，市场较不成熟，投资价值有限，故本报告重点对细胞治疗中免疫细胞疗法进行探讨。

广义的**肿瘤免疫治疗**可被分为非特异性和肿瘤抗原特异性两大类。其中，非特异性肿瘤治疗主要是非特异性免疫刺激和免疫检验点阻断；而特异性肿瘤治疗则包括肿瘤疫苗和免疫细胞疗法。这四类疗法的机理及特点如下：

表 1：不同种类的肿瘤免疫治疗技术对比

对比项目	非特异性免疫刺激	免疫检查点阻断	肿瘤疫苗	免疫细胞疗法
机理	刺激 T 淋巴细胞或抗原呈递细胞来加强抗原呈递过程	解除肿瘤导致的免疫抑制，提高对肿瘤的杀伤作用	带有肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原，激发特异性免疫功能来攻击肿瘤细胞	通过向肿瘤患者输注在体外培养扩增或激活后，具有抗肿瘤活性的免疫细胞，直接杀伤或激发机体免疫反应
特点	治疗时间长、毒性和治疗肿瘤范围有限；常作为佐剂和其他疗法（如肿瘤疫苗、过继性 T 淋巴细胞疗法）合用	低毒、长效，但仅能解除已经位于肿瘤边缘的 T 淋巴细胞的束缚或加强呈递；与传统肿瘤靶向疗法和其他免疫疗法有非常好的联合用药前景	开发难度较大，暂未成熟，与免疫调节抗体有非常好的联合用药前景	能够克服患者因抗药性而未能对治疗起反应或更容易复发的问题，有望完全根除待解决的表达肿瘤相关抗原的细胞，包括肿瘤细胞及肿瘤干细胞。此外，能够特异性靶向多个肿瘤相关靶点，进而更精确地靶向不同肿瘤细胞。
代表药物	IL-2、G-CSF	Yervoy（CTLA4 抑制剂） Opdivo（PD-1 抑制剂）	Sipuleucel-T	TIL、CAR-T、TCR-T

资料来源：《CAR-T 细胞治疗面临的挑战及解决思路》（朱婧涵等），光大证券研究所

免疫细胞疗法最早可追溯至 1976 年科学家 Morgan 利用白介素-2（IL-2）诱导 LAK（Lymphokine Activated Killer）细胞治疗黑色素瘤、肺癌等多种恶性肿瘤。之后，历经 TIL、CIK 等疗法，最终迎来了新一代 CAR 以及 TCR 技术，临床显示二者在抗肿瘤领域具有卓越的治疗效果。随 2017 年 8 月 FDA 批准诺华用于治疗急性淋巴细胞白血病的 Kymriah 上市，免疫细胞疗法正式进入高速发展阶段。

图 1：免疫细胞疗法发展历程



资料来源：医药魔方，光大证券研究所

目前，国内外研究热度高且已取得重大进展的免疫细胞疗法主要分为 4 类：**TIL**（肿瘤浸润淋巴细胞，Tumorinfiltratinglymphocytes）疗法、**CAR-T**（嵌合抗原受体，Chimeric Antigen Receptor）疗法、**CAR-NK** 疗法以及 **TCR**（工程 T 细胞受体，T-cell receptor）疗法。

表 2：不同技术路线免疫细胞疗法对比

对比项目	TIL	CAR-T	CAR-NK	TCR-T
全称	Tumor Infiltrating Lymphocytes 肿瘤浸润淋巴细胞	Chimeric Antigen Receptor T-cell 嵌合抗原受体 T 细胞	Chimeric Antigen Receptor NKcell 嵌合抗原受体 NK 细胞	T-cell Receptor T-cell 工程 T 细胞受体 T 细胞
细胞来源	① 新鲜切除的肿瘤标本 ② 转移淋巴结中分离的淋巴细胞	① 自体或异体 T 细胞 ② 多动能诱导干细胞（iPSC） ③ 祖细胞（造血内皮祖细胞和造血祖细胞）	① 自体或异体 NK 细胞 ② NK 细胞系 ③ 诱导多能干细胞 ④ 间充质干细胞	① 外周血单核细胞(PBMC) ② 自体或异体 T 细胞
作用机制	① 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)被收集起来后，在体外进行扩增和激活，并重新注入到淋巴耗竭的患者体内，杀灭肿瘤	① CAR 指的是能够靶向嵌合肿瘤相关抗原的受体。通过对 T 细胞进行改造，使其带有 CAR 结构，可以特异性识别肿瘤表面抗原。 ② CAR-T 细胞与肿瘤结合后被激活，可以释放出细胞毒素直接杀死肿瘤细胞，或招募其他免疫细胞杀伤肿瘤细胞。 ③ 通过不断改造 CAR 的结构，CAR-T 细胞可以识别不同的肿瘤细胞。	① 通过对 NK 细胞进行改造，使其带有 CAR 结构，可以特异性识别肿瘤表面抗原，从而有效地捕捉并杀死肿瘤细胞以达到治疗效果。	① TCR 指 T 细胞特异性识别并结合 MHC 分子（抗原呈递分子）的结构。 ② 通过转导 TCR 结构至多个 T 细胞，使 T 细胞可以识别肿瘤细胞的 MHC，提高其对肿瘤抗原的亲和力及杀伤性。 ③ 由于 MHC 可以呈递肿瘤内部分子，因此除去肿瘤表面抗原外，TCR-T 还可识别肿瘤内部抗原，比 CAR-T 的适用范围更广。
识别抗原	无 MHC 限制，肿瘤表面和内部抗原	肿瘤表面膜蛋白	肿瘤表面膜蛋白	由 MHC 提呈，肿瘤表面和内部抗原
靶点	多靶点	单靶点/双靶点	单靶点/双靶点	单靶点
适用癌症阶段	IV 期	各期	各期	IV 期，且进展缓慢
副作用	血小板减少症、发冷、贫血、高热性中性粒细胞减少	细胞因子释放综合征(CRS)，神经毒性	通常为可控的免疫副作用，如发烧	细胞因子释放综合征(CRS)，神经毒性
T 细胞体内扩增	弱	最强	弱	弱
制备周期	15~30 天	15~20 天	无需等待	15~20 天

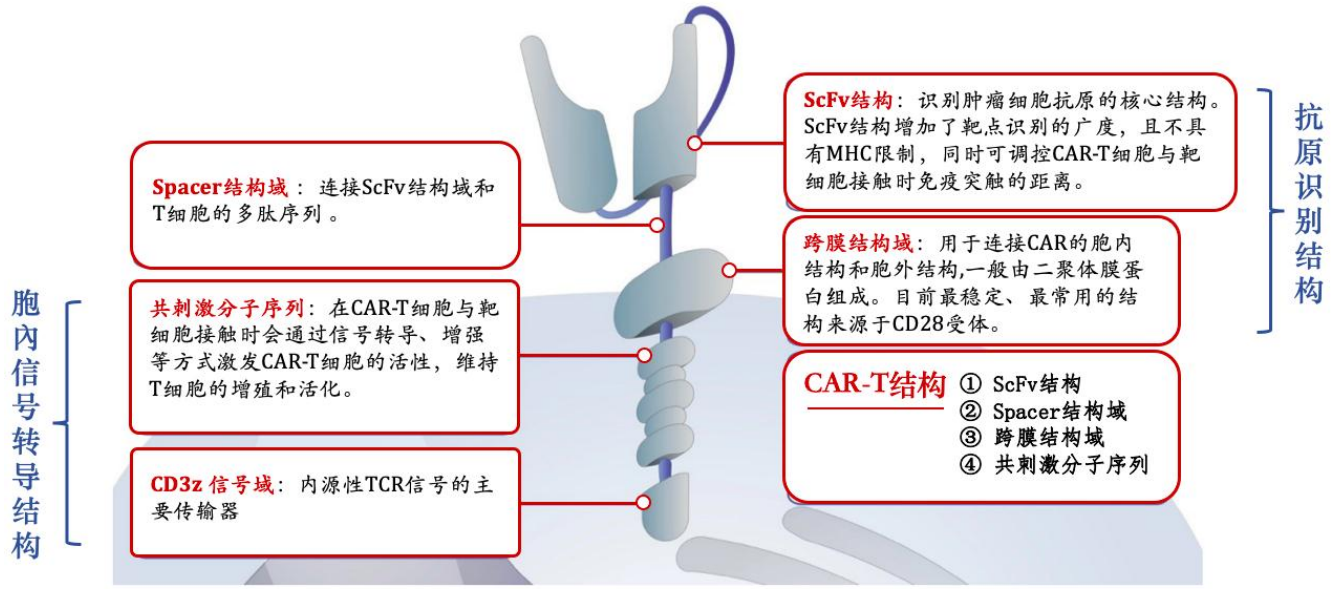
资料来源：《CAR-T 细胞治疗面临的挑战及解决思路》（朱婧涵等），光大证券研究所

1.1、 CAR-T 细胞疗法：血液瘤领域治疗优势凸显

1.1.1、结构及机理

CAR-T 细胞的结构主要包括：①抗原受体结构（single-chainvariable fragment，ScFv）；②Spacer 结构域（或 Hinge 结构域）；③跨膜结构域（Transmembrane Domain）；④共刺激分子序列（细胞内信号序列，ITAMs）。

图 2：CAR-T 细胞的结构



资料来源：《Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells》（Mohamed-Reda Benmebarek 等），光大证券研究所

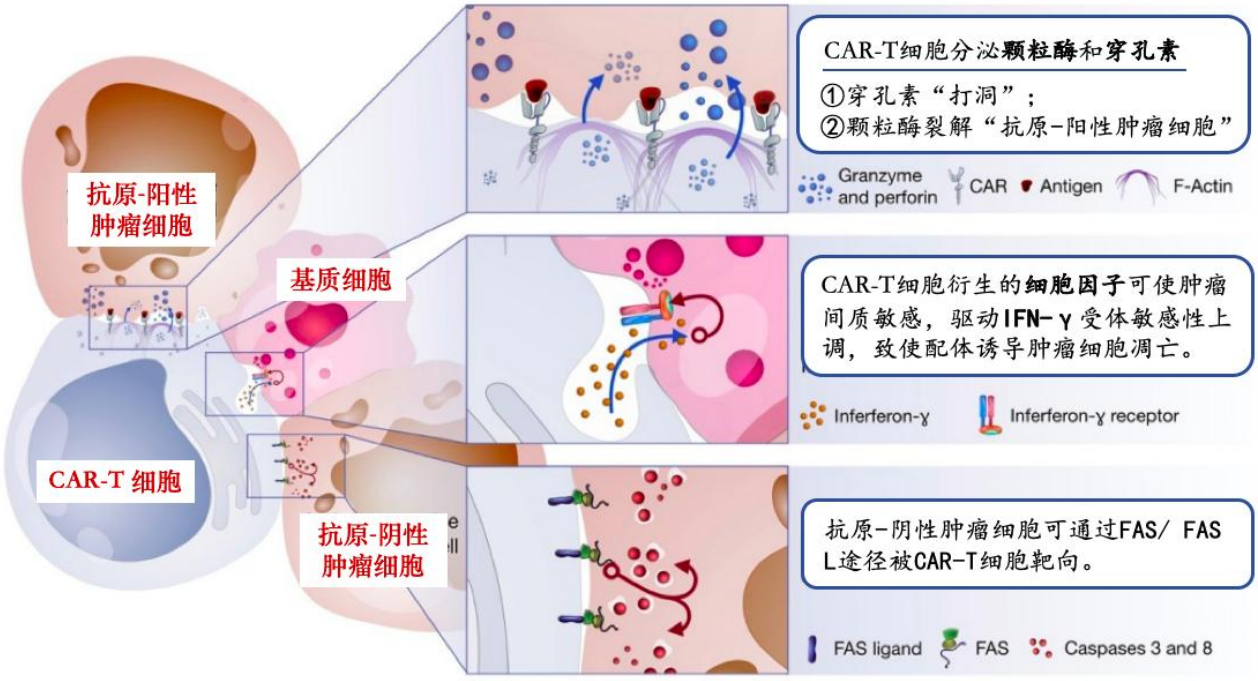
正常 T 细胞在行使杀伤作用前会与靶细胞结合，并在结合区形成免疫突触。同样地，CAR-T 细胞也会靶向肿瘤细胞，并与靶细胞形成类似的免疫突触并启动免疫反应。其主要通过以下三种机制杀伤肿瘤细胞：

① CAR-T 细胞分泌穿孔素和颗粒酶，穿孔素可以在肿瘤细胞表面“打洞”，随后颗粒酶被输送至肿瘤细胞内部，通过物理作用直接杀伤肿瘤细胞或诱导肿瘤细胞发生凋亡；

② CAR-T 细胞表面会高表达 TNF（肿瘤坏死因子）配体，这些配体可以诱导肿瘤细胞凋亡；

③ CAR-T 细胞会分泌特定的细胞因子，这些细胞因子可以加强 CAR-T 细胞的活性，进而改变肿瘤微环境，增强抗肿瘤活性。

图 3：CAR-T 细胞的作用机制



资料来源：《Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells》（Mohamed-Reda Benmebarek 等），光大证券研究所

1.1.2、结构优化历程

从 2002 年起，许多科学家致力于修饰、改造 CAR-T 结构的胞内信号转导区，以进一步提高治疗效果。根据“共刺激分子序列”结构的不同，CAR-T 细胞可分以下五代：

① 第一代：只有一个胞内信号组分（CD3ζ或 FcR·γ），T 细胞可被活化但无法增殖，疗效甚微。

② 第二代：添加了共刺激结构域 CD28（代表产品：Yescarta）或 4-1BB（代表产品：Kymriah）。

含有 CD28-CD3ζ 结构域的 CAR-T 细胞：展现出更快更强的信号转导，可迅速分化为效应 T 细胞；

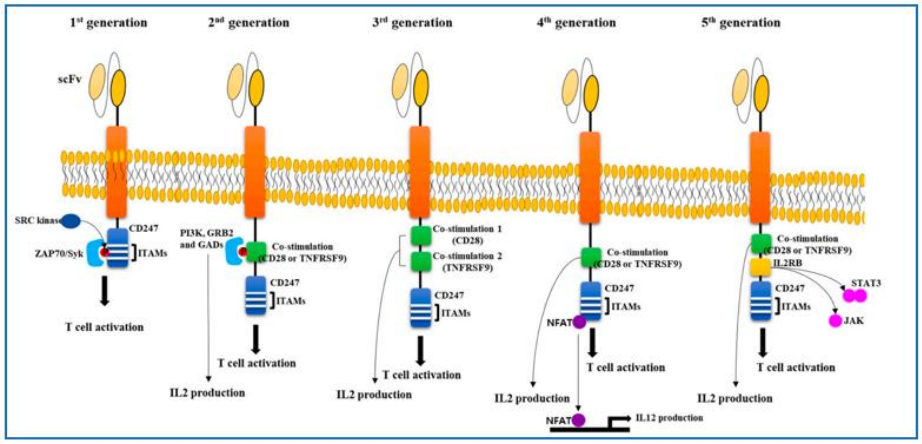
含有 4-1BB-CD3ζ 结构域的 CAR-T 细胞：可分化出在体内持续时间更长的记忆 T 细胞。

③ 第三代：含有两个共刺激结构域、三个胞内信号组分（CD3ζ、CD28、4-1BB 或 OX40）。三代 CAR 结构使细胞具有更强的肿瘤抑制、裂解能力。

④ 第四代：添加了自杀基因，可在具有免疫抑制性的肿瘤微环境中释放促炎性因子，从而招募并活化更多的免疫细胞、增强免疫反应。

⑤ 第五代：通用型 CAR-T 细胞，突破个体限制，实现规模化生产和治疗。包括：通用 CAR 设计和通用 T 细胞设计。

图 4：CAR-T 细胞结构优化历程



资料来源：《Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells》（Juanjuan Zhao 等），光大证券研究所

1.1.3、产品获批上市及临床进展

截至 2022 年 3 月末，CAR-T 产品中已有 6 款获 FDA 批准上市，2 款由中国国家食药监总局（NMPA）批准上市，多个临床项目正稳定推进中。

表 3：已上市的 CAR-T 细胞产品

企业	产品名	靶点	适应症	FDA/CDE 上市时间
境外上市的 CAR-T 细胞产品：				
吉利德/Kite	Yescarta	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	2017.01
诺华	Kymriah	CD19	急性淋巴细胞白血病	2017.08
诺华	Kymriah	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	2018.05
吉利德/Kite	Tecartus	CD19	套细胞淋巴瘤	2020.07
BMS/Juno	Breyanzi	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	2021.02
吉利德/Kite	Yescarta	CD19	滤泡性淋巴瘤	2021.03
BMS/Blue bird	Abecma	BCMA	多发性骨髓瘤	2021.03
传奇生物/强生	Carvykti	BCMA	多发性骨髓瘤	2022.03
境内上市的 CAR-T 细胞产品：				
复星凯特	阿基仑赛注射液	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	2021.06
药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	2021.09

资料来源：医药魔方，光大证券研究所

表 4：全球在临床 II 期以上的 CAR-T 项目（部分）

企业/ 研发机构	项目名	靶点	适应症	美国进度	中国进度
科济药业	CT053	BCMA	多发性骨髓瘤	临床 I 期	临床 II /III期
三生制药 Sorrento Therapeutics	anti-CEA CAR-T cells	CEA	癌症肝转移	临床 II /III期	-
Cartesian Therapeutics	Descartes-011	-	多发性骨髓瘤	临床 II 期	-
华隆生物	CART-19	CD19	B 细胞血癌	临床 II 期	-
合源生物 CASI Pharmaceuticals	CNCT19	CD19	急性淋巴细胞白血病 非霍奇金淋巴瘤	临床 II 期	-
诺华	CTL119	CD19	急性淋巴细胞白血病 小淋巴细胞性淋巴瘤 慢性淋巴细胞白血病	临床 II 期	-
Cartesian Therapeutics	Descartes-08	BCMA	多发性骨髓瘤，重症肌无力	临床 II 期	-
信达生物；驯鹿医疗	IBI-326	BCMA	多发性骨髓瘤，视神经脊髓炎	临床 II 期	临床 II /III期

Fred Hutchinson Juno Therapeutics	JCAR014	CD19	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	临床 II 期	-
Miltenyi Biotech	MB-CART19.1	CD19	急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	-
Tessa Therapeutics	TT11	CD30	霍奇金淋巴瘤 外周 T 细胞淋巴瘤	临床 II 期	-
爱康得生物	anti-BCMA CAR-T cells	BCMA	多发性骨髓瘤	临床 II 期	-
爱康得生物	anti-CD19 CAR-T cells	CD19	淋巴瘤，白血病，多发性骨髓瘤	临床 II 期	-
优卡迪	dual specificity CD19 and CD22 CAR-T cells	CD19; CD22	B 细胞急性淋巴细胞白血病 非霍奇金淋巴瘤	临床 II 期	-
Juno Therapeutics，BMS	VadacabtageneLeraleucel	CD19	急性淋巴细胞白血病，非霍奇金淋巴瘤	临床 II 期	-
Miltenyi Biotech	ZamtocabtageneAutoleucel	CD20; CD19	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	-

资料来源：医药魔方，光大证券研究所截至 2021 年 6 月 30 日

1.1.4、治疗优势

①**卓越的治疗潜力**。由于部分患者因抗药性而未能对治疗起反应或更容易复发，导致传统治疗方案无法根治肿瘤疾病。临床研究表明 CAR-T 疗法通过其作用机理能够克服以上困难，并有望完全根除待解决的表达肿瘤相关抗原的细胞，包括肿瘤细胞及肿瘤干细胞，从而产生疗效。因此，CAR-T 细胞疗法可以成为过往治疗失败的患者的有效治疗方案；

② **独特的治疗方式。**CAR-T 细胞于注入患者体内时是活细胞，其能够在患者体内增殖。与摄入后经患者代谢并相对快速地从体内清除的其他化学药物或生物制剂相比，CAR-T 细胞可在患者体内维持数周或数月，减少了患者接受多剂量治疗的需要，降低了不良反应发生的风险，并使患者产生更好的耐受性。

③ **优异的治疗效果。** CAR-T 细胞疗法已显示出比其他治疗方案更适合靶向特定疾病或按所需功能定制的潜力。CAR-T 细胞通过其 CAR 结构，能够特异性靶向多个肿瘤相关靶点，进而更精确地靶向不同肿瘤细胞。临床研究表明，细胞治疗产品 Yescarta（Kite/ 吉利德）治疗大 B 细胞淋巴瘤的 ORR（overallresponserate，总缓解率）为 82%；Kymriah（诺华）治疗急性淋巴细胞白血病的 ORR 为 83%，相比传统治疗方法，其疗效十分显著。

1.1.5、常见靶点及适应症

由于血液瘤表面具有特异性抗原，因此 CAR-T 疗法主要用于治疗该类疾病，缓解这类患者病情的进展；而实体瘤因为特异性抗原较少且复杂，因此 CAR-T 疗法的效果仍不够理想，有待提高。目前，最常使用且最为成熟的靶点为 CD19 和 BCMA。

表 5：CAR-T 疗法的靶点及适应症

靶点	适应症
CD19	急性慢性 B 淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤
BCMA	多发性骨髓瘤
CD22	急性 B 淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤
CD20	慢性 B 淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤
CD30	霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤
CD33	髓细胞性白血病
CD123	急性髓细胞性白血病
CD138	多发性骨髓瘤
ROR1	慢性淋巴细胞白血病（CLL）

资料来源：《Driving CAR T-cells forward》（Hollie J. Jackson 等），光大证券研究所

靶点：

- **CD19**

CD19 是参与 B 细胞活化和增殖的重要膜抗原之一，同时 B 细胞在除浆细胞阶段外的其他所有阶段均会表达 CD19，因此 CD19 对身体产生最佳免疫反应至关重要。大部分 B 细胞恶性肿瘤（例如：NHL、ALL 及 CLL）在患者癌细胞中均表达正常或高水平的 CD19。

靶向 CD19 的 CAR-T 通过阻止 BCR 或其他相关配体与 CD19 结合而发挥作用，同时 CAR-T 细胞可引发 T 细胞的免疫活性。$CD19^+$细胞与 CAR-T 的结合会激活 T 细胞受体的信号传导级联反应，从而导致体液免疫反应整体受损，并最终使目标肿瘤细胞裂解。

截至 2022 年 3 月，国内靶向 CD19 的 CAR-T 产品管线如下：

表 6：国内靶向 CD19 的 CAR-T 产品管线

公司	合作伙伴	产品	适应症	主要研究人员及单位	状态	日期	实验编号
复星凯特	Kite	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	赵维莅（上海交通大学医学院附属瑞金医院）	已上市	-	-
药明巨诺	百时美施贵宝（Juno）	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	朱军（北京肿瘤医院）	已上市	-	-
诺华	无	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	朱军（北京肿瘤医院）	III 期	2020.06.15	CTR20200561
科济药业	无	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	金洁（浙江大学医学院第一附属医院）	II 期	2019.06.13	CTR20191134
艺妙神州	先声药业	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	宋玉琴（北京肿瘤医院）	I/II 期	2020.06.30	CTR20200754
恒润达生生物	无	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	刘澎（复旦大学附属中山医院）	I 期	2018.08.19	CTR20181354
			R/R ALL	宋献民（上海市第一人民医院）	I 期	2019.01.04	CTR20181970
银河生物	无	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	刘霆（四川大学华西医院）	I 期	2019.03.14	CTR20190470
上海细胞治疗	无	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	邱录贵（中国医学科学院血液学研究所血液病医院）	I 期	2019.08.23	CTR20191703
精准生物	无	CAR-T	R/R B 细胞 ALL	周剑峰（华中科技大学同济医学院附属同济医院）	I 期	2019.11.25	CTR20191243
华道生物	无	CAR-T	R/R ALL	杨建民（长海医院）	I 期	2019.12.02	CTR20192479
			R/R B 细胞 NHL				CTR20192478
合源生物	CASI Pharma	CAR-T	R/R B 细胞 NHL	邹德慧（中国医学科学院血液学研究所血液病医院）	I 期	2020.01.13	CTR20192705
			R/R ALL	王建祥（中国医学科学院血液学研究所血液病医院）	I 期	2020.01.16	CTR20192701

资料来源：药明巨诺招股说明书，光大证券研究所截至 2022 年 3 月 30 日
注：R/R B 细胞 NHL = 复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤；R/R ALL = 复发/难治性急性白血病。

- **BCMA**

BCMA 是通常在 B 细胞上表达的蛋白质，BCMA 过度表达及活跃与多发性骨髓瘤（MM）有关。增殖诱导配体（APRIL）或 B 细胞活化因子（BAFF）配体与受体结合导致骨髓瘤细胞增殖、存活、耐药以及抗凋亡。经由基因改造后的 CAR 与 BCMA 相互作用，靶向细胞会开始裂解，并导致癌细胞死亡。

截至 2022 年 3 月，国内靶向 BCMA 的 CAR-T 产品管线如下：

表 7：国内靶向 BCMA 的 CAR-T 产品管线

公司	合作伙伴	产品	适应症	主要研究人员及单位	状态	日期	实验编号
传奇生物	强生	CAR-T	R/R MM	陈赛娟（上海交通大学医学院附属瑞金医院）	已上市	-	-
科济药业	无	CAR-T	R/R MM	陈文明（首都医科大学附属北京朝阳医	I 期	2019.06.06	CTR20190955

				院）；傅琤琤（苏州大学附属第一医院）			
恒润达生生物	无	CAR-T	R/R MM	傅卫军（上海长征医院）	I 期	2020.06.13	CTR20191141
驯鹿医疗／信达生物	无	CAR-T	R/R MM	李春蕊（华中科技大学同济医学院附属同济医院）	I 期	2020.01.14	CTR20192510

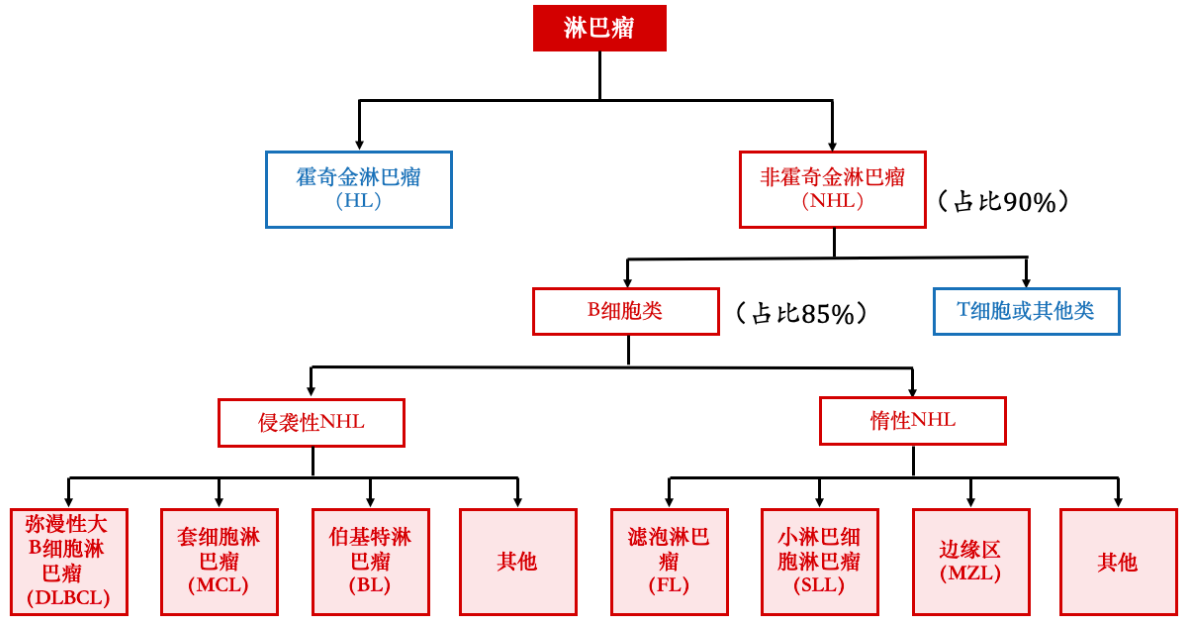
资料来源：药明巨诺招股说明书，光大证券研究所（注：R/R MM = 复发/难治性多发性骨髓瘤）截至 2022 年 3 月 30 日

适应症：

- **淋巴瘤**

淋巴瘤是涉及免疫系统淋巴囊肿的血液学癌症，大致可被分为非霍奇金淋巴瘤（NHL）及霍奇金淋巴瘤（HL）。NHL 由淋巴组织引起的异质性恶性肿瘤组成，约占淋巴瘤病例的 90%。根据癌细胞的来源，NHL 可以分类为 B 细胞、T 细胞或其他类型的淋巴瘤，其中 B 细胞淋巴瘤病例约占 NHL 亚型的 85%。

图 5：淋巴瘤分类



资料来源：药明巨诺招股说明书，光大证券研究所（注：蓝色代表在不同类型的淋巴瘤中患者人数较少的亚型，红色则代表患者人数较多的亚型）

目前国内 NHL 主要治疗方案按个别患者状况及不同 NHL 亚型而定，但一般由单克隆抗体（利妥昔单抗）配合化疗。

表 8：国内非霍奇金淋巴瘤治疗方案

适应症	治疗方案	药物类型	建议药物及疗法		特征
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）	一线	单克隆抗体+化疗	R-CHOP、R-miniCHOP、R- CHOEP、R-DAEPOCH		① 利妥昔单抗结合传统化疗，是目前覆盖全线 DLBCL 治疗的主流疗法。 ② 虽有提及如 BTK 抑制剂等新兴疗法，但较少证据建议将其用于治疗 R/R DLBCL 的非 GCB 亚型患者。
	二线	单克隆抗体+化疗	R-DHAP、R-ICE、R-GDP、R-ESHAP、R-GD、R-DAEPOCH、R-GemOx、R-MINE		
		小分子靶标治疗	Ibrutinib（BTK 抑制剂）		
	三线	单克隆抗体+化疗	R-DHAP、R-ICE、R-GDP、R-ESHAP、R-DAEPOCH、R-GemOx、R-MINE		
		小分子靶标治疗	Ibrutinib（BTK 抑制剂）		
		单克隆抗体+小分子靶标治疗	R2		
套细胞淋巴瘤（MCL）	一线	单克隆抗体	利妥昔单抗		利妥昔单抗结合传统化疗，是目前覆盖全线 MCL 治疗的主流疗法。 BTK 抑制剂已获准用于晚期 MCL 治疗，指引中亦强烈建议使用。 由于 MCL 目前为不治之症，所有治疗方案最终均会因为耐药性引起复发而失败。
		单克隆抗体+化疗	R-CHOP、R-DHAP、R-HyperCAVD、R-Bendamustine、VR-CAP、RBAC	①	
		单克隆抗体+小分子靶标治疗	R-Lenalidomide	②	
	二线	小分子靶标治疗	Lenalidomide、Bortezomib、Ibrutinib（BTK 抑制剂）		
		单克隆抗体+小分子靶标治疗	R-Lenalidomide、R-Bortezomib、 R-Ibrutinib、R-Ibrutinib-Lenalidomide	③	
		单克隆抗体+化疗	R-Bendamustine		
		单克隆抗体+化疗+小分子靶标治疗	R-Bendamustine-Bortezomib		
滤泡淋巴瘤（FL）	一线	单克隆抗体	利妥昔单抗、Obinutuzumab		利妥昔单抗结合传统化疗，是目前覆盖所有 FL 治疗的主流疗法。由于 FL 复发时很可能转化为 DLBCL，因此二线 FL 治疗方案可以参考相应的 DLBCL 方案。 R/R FL 治疗指南也有提及新兴疗法，例如部分 PI3K 抑制剂，但由于该等抑制剂未在中国上市，因此均难以获得。 FL 目前为不治之症，所有治疗方案最终均会因为耐药性引起复发而失败。
		化疗	苯丁酸氮芥、环磷酰胺	①	
		单克隆抗体+化疗	R-CHOP、R-CVP、RBendamustine、R-Alkylating agent		
		单克隆抗体+小分子靶标治疗	R-Lenalidomide		
	二线	单克隆抗体	利妥昔单抗		
		化疗	苯丁酸氮芥、环磷酰胺	②	
		单克隆抗体+化疗	R-CHOP、R-CVP、RBendamustine、Alkylating agent - Rituximab	③	
		单克隆抗体+小分子靶标治疗	R-Lenalidomide		
		小分子靶标治疗	Idelalisib、Copanlisib（PI3K 抑制剂）		

资料来源：药明巨诺招股说明书，光大证券研究所

缩写：R-CHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松）；R-CHOEP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、泼尼松）；R-DAEPOCH（利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素））；R-miniCHOP（利妥昔单抗、较低剂量的 CHOP）；R-DHAP（利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）；R-ESHAP（利妥昔单抗、依托泊苷、甲基泼尼松龙、阿糖胞苷、顺铂）；R-GemOx（利妥昔单抗、吉西他滨、奥沙利铂）；RICE（艾妥昔单抗、磷酰胺、卡铂、依托泊苷）；RMINE（利妥昔单抗、梅斯纳、异环磷酰胺、米托蒽醌，依托泊苷）；R2（利妥昔单抗、lenalidomide）；R-GD（利妥昔单抗、吉西他滨、地塞米松）；R2（利妥昔单抗、来那度胺）；R-GDP（利妥昔单抗、吉西他滨、地塞米松、顺铂）。

就 DLBCL、FL 及 MCL 而言，目前的治疗方法功效有限，而且难以达到治愈目的，其问题如下：

① 虽然新兴靶标药物（如 BTK 抑制剂）可能为患者提供更多治疗手段，但通常会导致抗药性，这也是靶标疗法的常见缺点。约 50%的 NHL 患者最终会因抗药性而出现病情恶化，表明需要新的治疗方案；

② NHL 患者需承受长治疗周期（通常为六至八个周期）并需长期留院，以便医生观察病情。倘若初步治疗组合无效并须转用不同治疗方法，治疗期可能更长；

③ 脱靶毒性将引起严重的全身不良反应，有可能导致呕吐、恶心及脱发等副作用。

上述因素可能会让患者承受沉重的经济及生理负担，因此对更安全、有效的新疗法需求迫切，CAR-T 细胞疗法则向患者提供了治愈率更高的治疗选择。

- **急性淋巴细胞白血病**

白血病为一组在骨髓内发展的癌症总称，大多数病例起源于发展中的白细胞。按癌症的疾病程度（慢性或急性）及位置（淋巴细胞或髓样），白血病可分为四个主要类别。其中，急性淋巴细胞白血病（ALL）的特征为未成熟的血细胞数量迅速增加，其中血细胞的 DNA 被破坏，无法成长为正常细胞。

目前，化疗是 ALL 在不同治疗阶段中最广泛使用的治疗方法，但患者最终仍会出现耐药现象，且对于复发的 ALL 患者来说，可用的治疗方案有限。CAR-T 细胞疗法应运而生，将满足该类临床需求。

- **多发性骨髓瘤**

多发性骨髓瘤（MM）是一种骨髓内浆细胞癌症。浆细胞为产生抗体的白细胞，对免疫系统至关重要。当健康的浆细胞癌变并失去控制时就会形成骨髓瘤。MM 通常会导致大范围的骨骼破坏，并伴有溶骨性病变、骨质疏松症及／或病理性骨折，症状为骨痛、血球数量低、血钙水平高及与神经系统有关的症状。

目前，国内主要推荐小分子靶标药物配合化疗用作一线 MM 治疗。

表 9：国内多发性骨髓瘤治疗方案

适应症	治疗方案	药物类型	建议药物及疗法	特征
多发性骨髓瘤（MM）	一线	小分子靶标治疗	BD、Rd	① Bortezomib 及 Lenalidomide 等小分子靶向药物已被用于治疗初发及复发 MM 患者。 ② CD38 靶向单克隆抗体 Daratum-umab 已获建议用于治疗 r/r MM 患者，但尚未获准用于一线治疗。 ③ CAR-T 试验被列为合适的复发/不适应患者的优先选项。
		小分子靶标治疗+化疗	RVd、PAD、BCD、BTD、TAD、TCD、RCD、VMP、MPT、MPR	
	二线	单克隆抗体+小分子靶标治疗	DRD、DVD、DID	
		小分子靶标治疗	IRd	
		小分子靶标治疗+化疗	DCEP±B、DT-PACE±V	
		小分子靶标治疗	CAR-T 临床试验	

资料来源：药明巨诺招股说明书，光大证券研究所

缩写：BD（硼替佐米、地塞米松）；Rd（lenalidomide、地塞米松）；RVd（lenalidomide、硼替佐米、地塞米松）；PAD（硼替佐米、阿霉素、地塞米松）；BCD（硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松）；BTD（硼替佐米、沙利度胺、地塞米松）；TAD（沙利度胺、地塞米松、阿霉素）；IRd（Ixazomib、lenalidomide、地塞米松）；DRD（daratumumab、lenalidomide、地塞米松）；DVD（daratumumab、硼替佐米、地塞米松）；DID（daratumumab、Ixazomib、地塞米松）；DCEP±B（地塞米松、沙利度胺、依托泊苷±、顺铂±硼替佐米）；DT-PACE±V（地塞米松、沙利度胺、顺铂、阿霉素、环磷酰胺、依托泊苷±万珂）；TCD（沙利度胺、环磷酰胺、阿霉素）；RCD（lenalidomide、环磷酰胺、阿霉素）；VMP（醋酸泼尼松龙、美法仑、硼替佐米）；MPT（醋酸泼尼松龙、美法仑、沙利度胺）；MPR（醋酸泼尼松龙、美法仑、lenalidomide）。

中国目前治疗 MM 的方法仍存在诸多挑战及限制：

① MM 仍然无法治愈，且随着病情发展伴有各类严重并发症，使病情难以控制；

② 目前疗法通常会导致严重的副作用且较长的治疗周期。

综上，对于患有复发性及难治性疾病的患者而言，传统疗法的效果并不理想，需要依靠 CAR-T 细胞疗法满足未被满足的医疗需求。

1.1.6、面临的挑战和潜在的解决方案

① **安全性问题**。与 CAR-T 细胞疗法相关的主要毒性是细胞因子释放综合征（CRS）。CRS 是向患者输注 CAR-T 细胞后最普遍的毒性问题，由 CAR-T 细胞诱导的快速免疫激活引起，其最初表现为发热、低血压和炎症，可发展为缺氧和低血压的毛细血管渗漏，严重危及生命。

CRS 的临床症状与 T 细胞活化和高水平的细胞因子有关。其主要解决方案为：轻度 CRS 通过退热治疗及时评估以排除其他病因，并进行抗生素治疗以避免感

染；重度 CRS 采用皮质类固醇、托珠单抗及抗 IL-1 治疗（如阿那白滞素）；神经系统事件用抗癫痫药物处理；感染并发症用抗菌药物治疗，防止中性粒细胞减少。

② **适应症有限问题。**尽管 CAR-T 疗法在治疗血液恶性肿瘤上取得了可喜进展，但其在治疗实体瘤过程中仍面临诸多巨大挑战，例如难以识别实体瘤相关抗原、靶抗原异质性以及 CAR-T 细胞因肿瘤微环境而产生的渗透性及持久性有限。

③ 经济性问题。目前，绝大多数的 CAR-T 细胞都是源于自体的，即高度个性化的细胞治疗产品要求必须使用患者自身特定的 T 细胞进行制造，因此治疗成本总是居高不下，并导致接受 CAR-T 细胞疗法的患者数量有限。

降低制造成本的解决方案包括部署全自动生产线和利用同种异体 CAR-T 技术，以弱化 CAR-T 细胞疗法的高度个性化性质从而控制成本。

表 10：已上市 CAR-T 细胞产品的价格

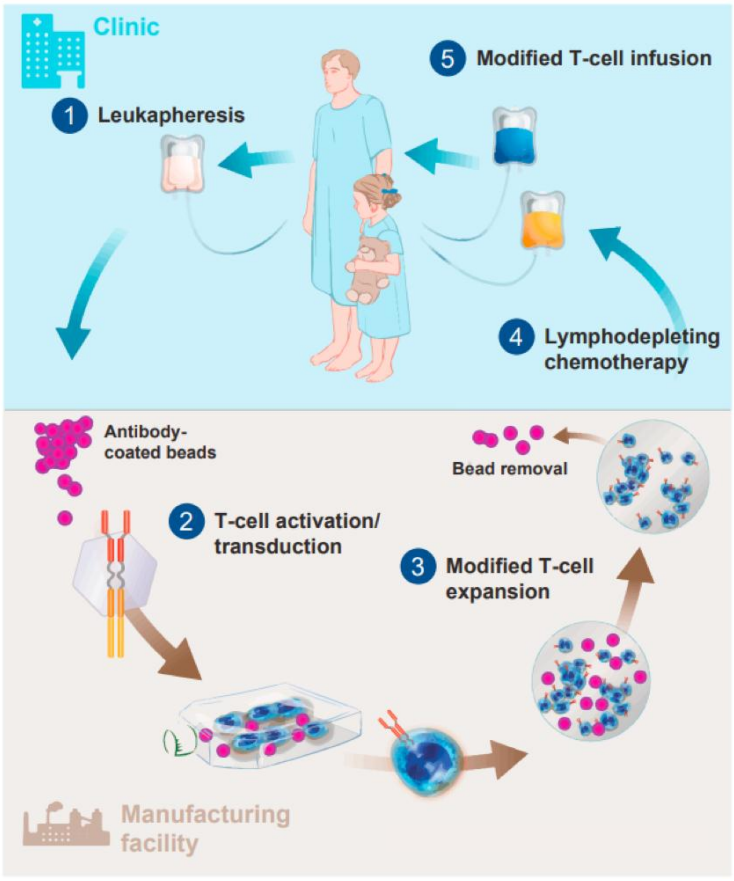
企业	产品	批准地区及年份	价格
诺华	Kymriah	美国（2017 年） 欧洲（2019 年） 日本（2019 年）	47.50 万美元/针 （急性淋巴细胞白血病） 37.30 万美元/针 （大 B 细胞淋巴瘤）
吉利德/Kite	Yescarta	美国（2017 年） 欧洲（2018 年） 日本（2021 年）	37.30 万美元/针 （大 B 细胞淋巴瘤）
吉利德/Kite	Tecartus	美国（2020 年） 欧洲（2020 年）	37.30 万美元/针 （套细胞淋巴瘤）
BMS/Juno	Breyanzi	美国（2022 年）	41.03 万美元/针 （大 B 细胞淋巴瘤）
BMS/Blue bird	Abecma	美国（2021 年）	43.80 万美元/针 （多发性骨髓瘤）
复星凯特	阿基仑赛注射液	中国（2021 年）	120 万人民币/针 （大 B 细胞淋巴瘤）
药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	中国（2021 年）	129 万人民币/针 （大 B 细胞淋巴瘤）

资料来源：科济生物招股说明书，药融云数据库，光大证券研究所　　截至 2021 年 6 月

1.1.7、产品生产过程及工艺难点

目前，不同公司的自体 CAR-T 细胞产品在生产制备中使用的方法各异，但基本的生产流程大体类似，主要包括 **T 细胞筛选与富集、T 细胞活化、T 细胞基因转导、T 细胞扩增**以及 **T 细胞冷冻保存**等 5 大步骤。

图 6：CAR-T 疗法的治疗过程



资料来源：诺华官网，光大证券研究所

CAR-T 细胞的生产流程环环相扣，任何一环的疏忽都会对最终产品的安全性、纯度以及效力产生深远影响。目前，CAR-T 产品的每个生产环节都具有许多技术方法可供选择，难以建立标准化的工艺参数及条件，因此如何制定具有自动化、规模化且一致化的生产方案任重道远。

表 11：CAR-T 细胞产品的制备流程及难点

生产步骤	难点	解决方案/技术
一、采血&T 细胞筛选与富集	① 收集 CD3+细胞最佳采血工艺参数尚未确定	-
	② 收集的患者血样中绝对淋巴细胞/CD3+细胞计数偏低	a)选择合适的患者 b）确定临床路径中收集血样的最佳时间点（例如，前期）
	③ 白细胞分离术中产生的红细胞、粒细胞和血小板污染	a）洗涤（封闭/自动）： Lovo Cell Processing System COBE 2991 Cell Processor (TerumoBCT Inc) Cell Saver 5+ (Haemonetics Corp) Sepax II (Biosafe) b）淘析（封闭/自动）： Elutra Cell Separation System (TerumoBCT Inc) c）分离（封闭/自动）： Ficoll separation (Sepax II, Biosafe) Ficoll-free (X-Lab, Thermogenesis/Cesca)
	④ 白细胞分离术中产生的单核细胞污染	a）淘析（封闭/自动）： Elutra Cell Separation System (TerumoBCT Inc) b）免疫磁性选择（封闭/自动）： CD4+/CD8+ selection beads, CD62L selection beads (MiltenyiBiotec)
二、T 细胞活化	① 最佳激活方法未知	a）Dynabeads b）TransACT

		c）Expamer
三、T 细胞基因转导	① 病毒载体方法（慢病毒/逆转录病毒）成本高昂、基础设施要求高、安全风险大	a）Lentiviral/retroviral vectors
	② 非病毒载体方法（转座子/转座酶系统/电穿孔）安全风险大、需长期培养	a）Transposon/transposase systems
	③ 转导效率不一致	a）构建单一载体来源 b）制定标准化制造流程
四、T 细胞扩增	① 培养瓶/WAVE/G-Rex 瓶使用步骤繁琐，容易造成污染、且需要熟练的技术人员操作、细胞扩增数量多变	a）建立封闭、自动化、标准化、可变的操作流程：Clini MACS Prodigy
五、T 细胞冷冻保存	① 解冻后细胞恢复程度不一致	a）冷冻保存过程标准化：Controlled Rate Freezer
	② 细胞的时间稳定性	a）冷冻保留样品的稳定性测试

资料来源：《Manufacturing chimeric antigen receptor T cells: issues and challenges》（Claire Roddie 等），光大证券研究所

1.2、 CAR-NK 细胞疗法：更具安全性的治疗新技术

目前，NK 细胞（自然杀伤细胞，naturalkillercell）相关的临床研究正在全球广泛开展中，其主要被用于治疗造血系统恶性肿瘤（如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等）和实体瘤（如黑色素瘤、卵巢癌和肺癌等）。由于 NK 细胞在一线免疫应答中承担关键作用，因此越来越多的研究集中在以 NK 细胞为基础的细胞免疫治疗上。

其中，CAR-NK 细胞疗法既运用了 CAR-T 细胞疗法的研发思路，又发挥了 NK 细胞的生物学特性。通过基因编辑在 NK 细胞内加入 CAR（嵌合抗原受体），从而形成 CAR-NK 细胞，之后向肿瘤患者回输体外诱导培养的 CAR-NK，在机体内直接或间接杀伤肿瘤，达到治疗目的。

表 12：海外临床 CAR-NK 细胞疗法项目（部分）

企业/ 研发机构	项目名	靶点	适应症	临床进度
Nkarta	NKX101	NKG2D	血液恶性肿瘤、实体瘤	临床 I 期
Kiadis Pharma	K-NK002	PM21-NK 细胞疗法	预防急性髓系白血病和骨髓增生异常综合症患者的 HSCT 移植后复发	临床 II 期
	K-NK003	FC21-NK 细胞疗法	r/r 急性髓系白血病	临床 I 期
	KNK-ID-101	PM21-NK 细胞疗法	COVID-19 新冠病毒	临床 I / II a 期
Fate Therapeutics	FT500	PD1/PD-L1	实体瘤，CPI	临床 I 期
	FT516	CD20，PD-L1	急性髓系白血病，BCL，实体瘤	临床 I 期
	FT596	CD19，CD20	BCL	临床 I 期
	FT538	CD38	急性髓系白血病，多发性骨髓瘤	临床 I 期
Takeda	-	CD19	B 细胞恶性肿瘤，其他癌症	临床 I / II a 期
Celularity	CYNK-001	-	急性髓系白血病，多形性胶质母细胞瘤	临床 I / II a 期
	CYNK-101	-	HER2+胃癌	临床 I / II a 期
Affimed Therapeutics	AFM13	CD30	CD30+实体瘤	临床 I 期
NKMax America	SNK01	-	多种实体瘤	临床 I / II a 期
Artiva Biotherapeutics	AB101	-	B 细胞恶性肿瘤	临床 I 期
	AB201	HER2	HER2+肿瘤	IND
	AB202	CD19	B 细胞恶性肿瘤	IND
GT Biopharma	GTB-3550	CD16，CD383，IL-15	急性髓系白血病，CD33+骨髓增生异常综合征	临床 I 期
Glycostem Therapeutics	GTA002	-	急性髓系白血病，多发性骨髓瘤，实体瘤	临床 II 期
Fortress Biotech	CND0-109	活化免疫系统	急性髓系白血病	临床 I / II 期
Gamida Cell	GDA-201	增强 ADCC	非霍奇金淋巴瘤	临床 I 期

资料来源：医药魔方，光大证券研究所截至 2022 年 2 月 20 日

表 13：国内临床 CAR-NK 细胞疗法项目（部分）

企业/ 研发机构	NCT 号	靶点	适应症	临床进度
英百瑞	NCT05215015	CD33/CLL1	急性髓系白血病	Pre-Ⅰ期
	NCT05194709	-	晚期实体瘤	Pre-Ⅰ期
精准生物	NCT04639739	CD19	NHL	Pre-Ⅰ期
科伦生物	NCT05008575	CD33	急性骨髓性白血病	Ⅰ期
	NCT05008536	BCMA	难治性多发性骨髓瘤	Pre-Ⅰ期
启进生物	NCT04324996	NKG2D，ACE2	COVID-19	Ⅰ/Ⅱ期
阿思科力生物	NCT03940820	ROBO1	实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期
	NCT03940833	BCMA	多发性骨髓瘤	Ⅰ/Ⅱ期
	NCT03941457	ROBO1	胰腺癌	Ⅰ/Ⅱ期
	NCT03931720	ROBO1	恶性肿瘤	Ⅰ/Ⅱ期
博生吉医药	NCT02944162	CD33	急性髓系白血病	Ⅰ/Ⅱ期
	NCT02892695	CD19	急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤	Ⅰ/Ⅱ期
	NCT04004637	CD7	T 淋巴母细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病	Ⅰ期
	NCT02742727	CD7	急性髓系白血病	Ⅰ/Ⅱ期
	NCT02839954	MUC1	肝细胞癌、胃癌、胰腺癌	Ⅰ/Ⅱ期
先博生物	NCT04796675	CD19	急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤	Ⅰ期
优赛诺	NCT04796688	CD19	急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤	Ⅰ期
亘喜生物	NCT04264078	CD7	T 细胞白血病、T 细胞淋巴瘤	Pre-Ⅰ期
波睿达生物	NCT04008394	CD30	成人 T 细胞淋巴瘤	Ⅰ期

资料来源：医药魔方，光大证券研究所截至 2022 年 2 月 20 日

1）CAR-NK 细胞结构及优化历程

与 CAR-T 细胞疗法类似，CAR-NK 细胞通常也由三部分组成：胞外抗原结合区（ScFv）、跨膜结构域以及胞内激活结构域。目前 CAR-NK 的 CAR 结构前后经历了 6 次迭代，并向更加多元化的方向发展。

① 第一代：只有一个胞内信号组分（CD3ζ）；

② 第二代：在之前基础上，增加了一个胞内共刺激结构域（DAP10，DAP12，4-1BB），用以增强信号转导；

③ 第三代：增加了多个胞内共刺激结构域（DAP10，DAP12，4-1BB），进一步增强了胞内信号转导；

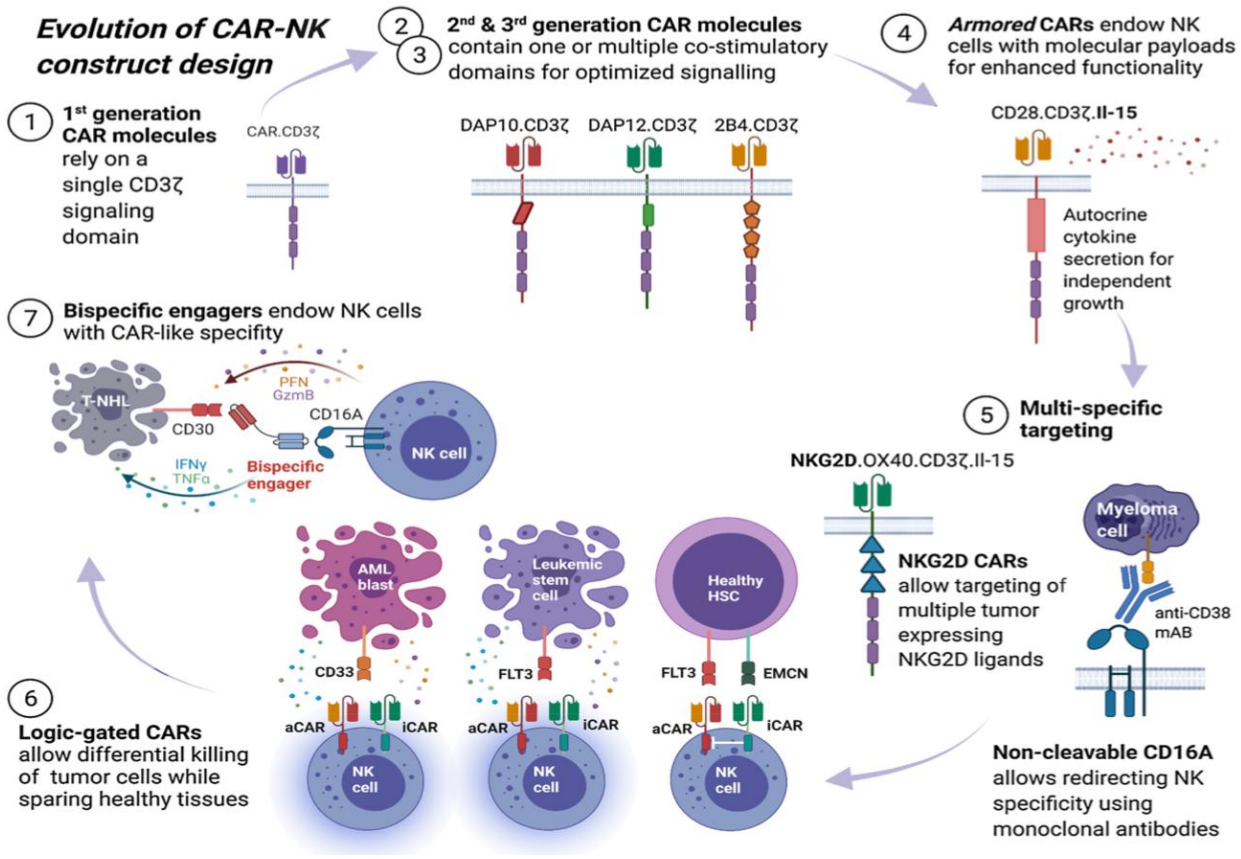
④ 第四代：又称装甲 CAR（Armored CARs），包含分子有效载荷，赋予额外的特性和功能；

⑤ 第五代：又称多重特异性靶向 CAR，通过基因修饰技术赋予 CAR-NK 细胞同时靶向多个肿瘤抗原的能力；

⑥ 第六代：又称逻辑门控 CAR，同时含有激活 CAR（aCAR）和抑制 CAR（iCAR）。前者识别肿瘤特异性表位，启动免疫细胞激活；后者检测仅存在于健康组织上的表位，抑制免疫细胞活化。通过整合这两种信号，逻辑门控 CAR 修饰的 NK 细胞可以有区别地杀死肿瘤细胞，避免伤害健康组织。

⑦ 第七代：又称双特异性 CAR，同时具有 FcRγIII（CD16A）和肿瘤特异性表位结合位点。

图 7：CAR-NK 细胞结构优化历程



资料来源：《Engineering the next generation of CAR‐NK immunotherapies》(Alexander Biedersta¨dt 等)，光大证券研究所

2）CAR-NK 细胞疗法治疗优势

① **非特异性强。**NK 细胞是介导 ADCC（免疫细胞消灭已结合特异性抗体的病原靶细胞）功能最强的细胞，在联合靶向药进行综合治疗方面具有巨大的潜力；

② **可杀伤肿瘤干细胞。**除去可直接杀死普通癌细胞外，NK 细胞还具有杀伤肿瘤干细胞的特性，从而抑制肿瘤的生长及扩散，有效防止其复发转移；

③ **抑制肿瘤附近新血管的增生。**NK 细胞通过抑制肿瘤附近新血管的增生，从而限制肿瘤获取养分，阻碍其生长；

④**对病毒感染的细胞具有特别的杀伤能力**；

⑤**分泌β-endorphin （脑内啡）**。减少癌症患者疼痛，提升生活品质。

3）CAR-NK 细胞疗法面临的挑战

① **可用的供体细胞数量少。**单个供体的 NK 细胞数量不足以进行治疗，需要对 NK 细胞进行扩增和激活。此外必须完全清除里面混杂的 T 细胞，以防止 GVHD（移植物抗宿主病）。

表 14：NK 细胞的来源

来源	优点	缺点
外周血	安全性强，杀伤活性强	细胞纯度低，难以规模化生产
NK 细胞系(NK-92)		临床安全要求考虑，在回输病人体内前需进行辐射，故降低了疗效
诱导多能干细胞	可规模化生产	安全性差，有致突变的风险
间充质干细胞（如脐带血）	安全性强，可规模化生产	脐带血 NK 细胞并未完全分化，杀伤力有限，有致瘤性风险

资料来源：药渡，光大证券研究所

② **构建合适的 CAR。**目前的 CARs 是为构建 CAR-T 细胞而设计的并不完全适用于 NK 细胞。

③ **选择合适的方法将 CAR 转化至 NK 细胞。** 目前，常用的转染载体有逆转录病毒载体和慢病毒载体。其中逆转录病毒载体的转染效率高，但会引起插入突变风险，而慢病毒载体虽然安全性更好，但对外周血 NK 细胞的转染效率低，仅有 20%。因此，亟需发展一种针对 CAR-NK 细胞的、安全实用的转染方法。

图 8：CAR-NK 疗法的治疗过程



资料来源：药渡，光大证券研究所

④ **NK 细胞对冻融过程敏感。**解冻后 NK 细胞的存活率显著降低。加入 IL-2 可以恢复部分 NK 细胞的活性。为了使细胞冷冻保存成为可行的最佳策略，必须对冷冻 NK 细胞进行探索。

4）与 CAR-T 细胞疗法对比

① 与 CAR-T 细胞不同，CAR-NK 细胞保留了通过其天然受体识别和靶向肿瘤细胞的内在能力。因此使用 CAR-NK 靶向治疗时，肿瘤细胞能够逃脱杀伤的可能性较低；

② NK 细胞不需要严格的 HLA（人白细胞抗原）匹配，因此 CAR-NK 细胞在数天至数周内不会发生免疫排斥反应。相较于 CAR-T 疗法，其安全性更好，不会引起细胞因子释放综合征。

③ 实体肿瘤对抗原依赖型 NK 细胞更加敏感，因此 CAR-NK 在实体瘤的治疗中更具优势。

1.3、 TCR 细胞疗法：攻坚实体瘤的治疗新思路

通过筛选和鉴定能够特异性结合靶点抗原的 TCR 序列，将其导入患者的 T 细胞中进行改造。然后医生再将改造后的 T 细胞回输至患者体内，使其特异性地识别和杀伤表达抗原的肿瘤细胞，达到治疗目的。我们将以上疗法称为 TCR（T cell receptor ,TCR）细胞疗法。

1）与 CAR-T 细胞疗法对比

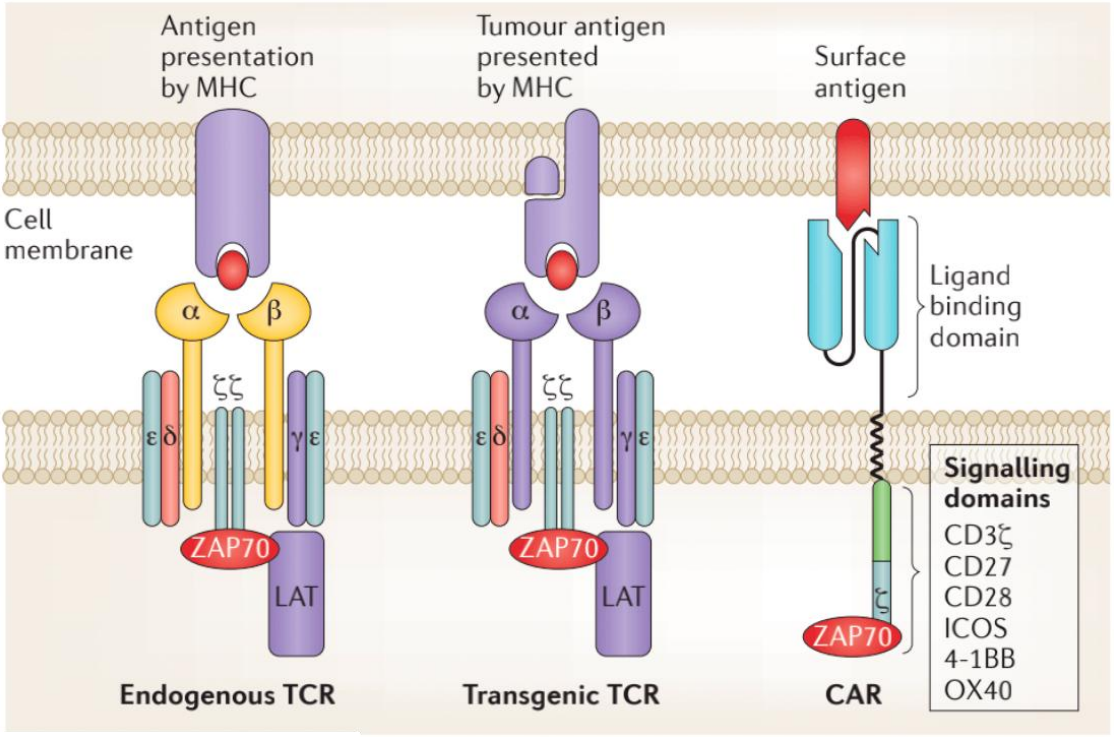
TCR 分子结构不同于 CAR，其由结合到抗原肽-MHC 配体的 α 链和 β 链、 CD3 复合体的信号亚单位以及 CD3ζ 同源二聚体组成。除 CD3ζ 外，所有亚单位均具有细胞外免疫球蛋白结构域。因此相较于 CAR-T 细胞疗法，TCR 疗法具有适用范围广、渗透性好、杀伤性强以及安全性优等优势。

表 15：TCR-T 疗法与 CAR-T 疗法对比

	TCR-T	CAR-T
结构	单链	异二聚体
识别对象	不同表面抗原	MHC 复合体
识别抗原来源	细胞表面	细胞内外
亲和度	高	低
广谱性	低	高
体内留存时间	较长	很长
副作用	高	低
优势病种	血液癌	实体瘤

资料来源：《T-cell receptor-engineered T cells for cancer treatment: current status and future directions》（Yu Ping 等），光大证券研究所

图 9：TCR、CAR 结构对比



资料来源：《Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy》（Andrew D. Fesnak 等），光大证券研究所

- **适用范围广**：由于 MHC 可以呈递肿瘤内部分子，因此 TCR-T 可以识别细胞内部抗原，比 CAR-T 的适用范围更广；
- **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；
- **杀伤性强**：TCR 结构中含有更多的共刺激分子序列（ITAMs）以及对抗原的依赖性更小，因此具有低 MHC 亲和力的 TCR 就可以有效激活 T 细胞，产生杀伤作用；
- **安全性优**：TCR 是完全人源化的结构，因此不易引起机体发生免疫排斥。而 CAR 引入的是经基因工程设计、改造的结构，因此容易发生细胞因子释放综合征，缩短 CAR-T 细胞在体内的存活时间。

表 16：TCR、CAR 结构细节对比

	TCR	CAR
亚单位数量	10	1
共刺激分子序列（ITAMs）数量	10	3
靶细胞所需抗原数	1	100
抗原亲和力范围	10^4~10^6/ M^{-1}	10^6~10^9/ M^{-1}

资料来源：《Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy》（Andrew D. Fesnak 等），光大证券研究所

2）TCR 细胞疗法面临的挑战

- **技术壁垒高**：TCR 细胞疗法的靶点选择、亲和力优化以及后续的工艺开发都非常困难；
- **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，因此细胞活化过程比 CAR-T 困难，此外 TCR-T 细胞发出信号的速度慢。以上两点使肿瘤细胞容易发生逃逸。
- **适用人群有限**：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。

3）TCR-T 疗法的靶点及适应症

目前 TCR-T 疗法主要用于治疗黑色素瘤。

表 17：TCR-T 疗法的靶点及适应症

靶点	适应症
MART-1	黑色素瘤，转移性黑色素瘤
gp100	黑色素瘤
NY-ESO-1	黑色素瘤，滑膜肉瘤
CEA	转移性结直肠癌
MAGE-A3	转移性黑色素瘤，滑膜肉瘤，食道癌，溃烂黑色素瘤，黑色素瘤
MAGE-A4	食道癌

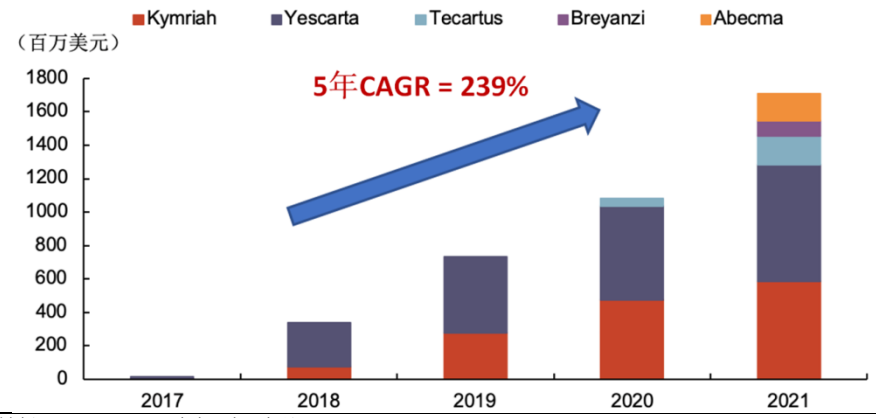
资料来源：《Driving CAR T-cells forward》（Hollie J. Jackson 等），光大证券研究所

2、 CAR-T 市场规模：抗癌“穿云箭”直击百亿市场

2.1、 全球市场

自 2017 年 CAR-T 产品首次获批上市以来，全球 CAR-T 细胞治疗市场一直在迅速扩大。重磅产品 Kymriah 及 Yescarta 销售的快速增长（Kymriah：由 0.06 亿美元（17 年）增长至 5.87 亿美元（21 年）；Yescarta：由 0.07 亿美元（17 年）增长至 6.95 亿美元（21 年））已证实 CAR-T 疗法在治疗各种血液恶性肿瘤方面的疗效和可行性，有望推动更多针对其他适应症的 CAR-T 疗法的开发，开辟新的市场机会。

图 10：全球已上市 CAR-T 产品历年销售总额

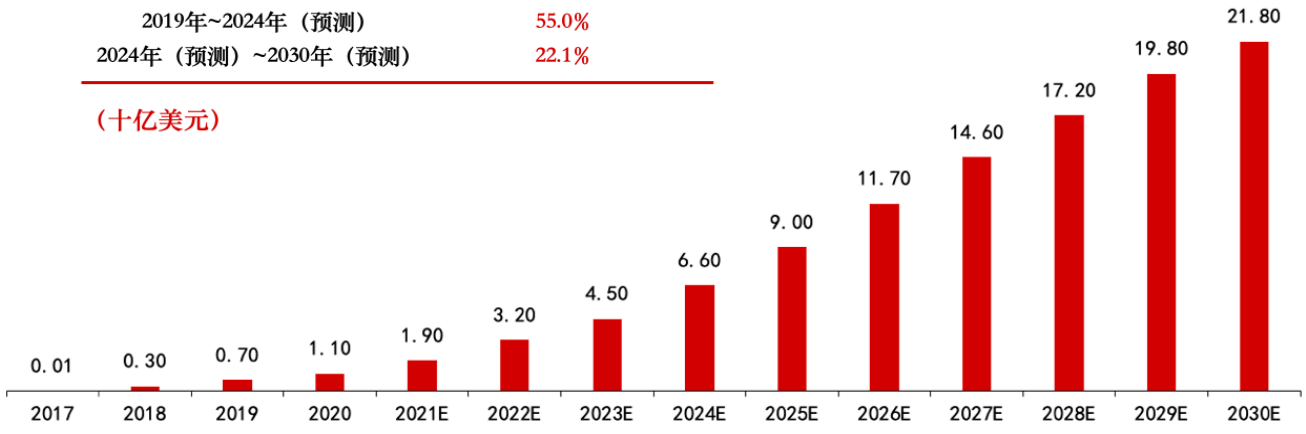


资料来源：Bloomberg，光大证券研究所

归功于 CAR-T 细胞疗法在血液恶性肿瘤领域展现出优异的疗效以及支付手段的多样化提高患者的可负担性，全球 CAR-T 市场已从 2017 年的 0.1 亿美元增长到 2019 年的 7 亿美元。根据 Frost & Sullivan 预测，2024 年全球 CAR-T 市场将达到约 66 亿美元（2019 年~2024 年的复合年增长率为 55.0%）；2030 年将达至 218 亿美元（2024 年~2030 年的复合年增长率为 22.1%）。

图 11：全球 CAR-T 细胞疗法市场的历史及预测市场规模（2017 年至 2030 年（预测））

期间	复合年增长率
2017年~2019年	不适用
2019年~2024年（预测）	55.0%
2024年（预测）~2030年（预测）	22.1%



资料来源：科济生物招股说明书，Frost & Sullivan 预测，光大证券研究所

全球 CAR-T 市场的主要增长动力如下：

①**全球癌症患病率上升。** 全球癌症患病率呈不断上升趋势，癌症患者人数的增加将推动全球癌症治疗市场的扩大，其中包括全球 CAR-T 治疗市场。根据科济生物招股说明书披露，2019 年全球癌症患病人数达约 18.5 百万人，其中约 17.3 百万人患实体瘤，预计 2030 年将分别增长至约 24.6 百万人、23.0 百万人。

尽管全球实体瘤患病人数庞大，现有治疗方案的疗效却十分有限且无法使大部分癌症患者受益，其产生的医疗需求缺口将带来巨大的市场机遇，一旦新型的治疗方案（如 CAR-T 细胞疗法）在治疗实体瘤方面显示出理想的疗效，将推动该治疗市场快速增长。

②**适应症向实体瘤不断扩展。** 由于实体瘤患者人数显著多于血液恶性肿瘤患者人数，因此国内外越来越多的公司将研发重点及资源投入实体瘤的 CAR-T 细胞疗法中。鉴于实体瘤发病率近年持续上升，布局实体瘤的 CAR-T 疗法将会是该行业的关键增长动力。

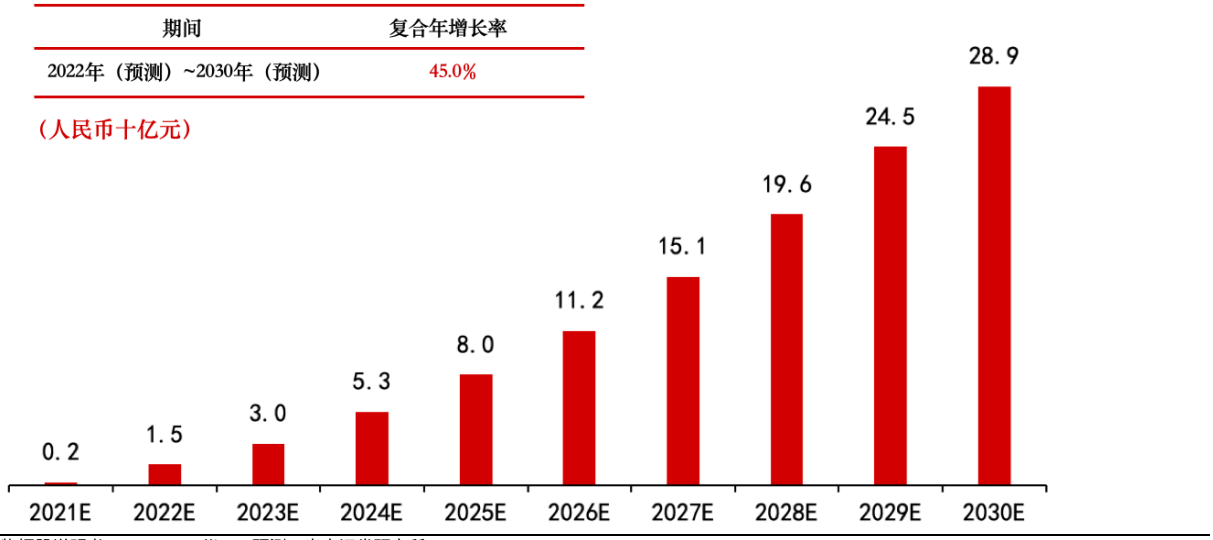
③**安全性改善。**随治疗方案及制造工艺的不断优化，CAR-T 细胞疗法带来的毒性问题将得以解决，安全性将得以改善。改善后将可能会缩短患者的留院时间、降低管理不良事件的治疗成本以及推动 CAR-T 细胞疗法成为二线、一线治疗方案。综上，通过改善安全性将有望使越来越多的患者接受 CAR-T 细胞治疗，驱动其市场规模进一步扩大。

④**制造工艺及生产效率改善。** 目前 CAR-T 细胞疗法的制造工艺复杂、成本高且效率较低。随着制造技术及工艺愈发成熟，将提高生产效率并采用成本更低的自动化系统，以更好地确保细胞产品的批间一致性。

2.2、 国内市场

目前，我国已批准了两款 CAR-T 细胞疗法上市（阿基仑赛注射液（复星凯特）、瑞基奥仑赛注射液（药明巨诺））。根据 Frost & Sullivan 预测，2021 年国内 CAR-T 疗法的市场规模约为人民币 2 亿元，2030 年将增至人民币 289 亿元，2022 年至 2030 年的复合年增长率为 45.0%。

图 12：国内 CAR-T 细胞疗法市场的历史及预测市场规模（2021 年（预测）至 2030 年（预测））



资料来源：科济生物招股说明书，Frost & Sullivan 预测，光大证券研究所

国内 CAR-T 市场的主要增长动力如下：

①**不断扩大的癌症患者人群。**受人口老龄化加剧、生活方式改变及环境问题等因素影响，我国癌症患者人数在过去几年稳步上升。根据科济生物招股说明书披露，2019 年我国约 4.4 百万人患有癌症，其中约 4.2 百万人患实体瘤，该数字预计将于 2030 年增加至约 5.8 百万人、5.5 百万人。尽管如此，可供选择的有效癌症治疗方案仍然有限，因此庞大的患者需求为国内 CAR-T 细胞疗法提供了一个巨大的市场机遇。

②**创新性保险覆盖模式增加药物可及性。**CAR-T 细胞疗法大多费用高昂，对患者造成了沉重的经济负担。为提高药物的可及性，欧美国家逐步形成了“商业保险+医疗保险”的多元支付体系，这对我国具有一定的借鉴意义。根据科济生物招股说明书披露，我国商业医疗保险的需求从 2017 年起显著上升，预计会使医疗保健开支增加以及对昂贵、创新疗法的接受度变大。2019 年中国医疗保健总开支中的 3.6%由商业医疗保险供款，该比例预期将于 2030 年及之前迅速增加至 17.9%。目前，国内已有多款商业保险可报销 CAR-T 细胞治疗费用，如平安健康险、复星联合超越保等。

③**监管审批政策推动我国细胞治疗行业持续发展。**自 2009 年起，中国医疗系统历经重大变革，颁布了多项鼓励药物创新、简化申请审批流程以及扩大医疗报销范围的政策。目前细胞治疗大多针对复发难治性肿瘤或罕见病，因此相较于传统药物，其更容易被纳入突破性治疗药物审评名单中。在这些有利政策和指引的指导下，细胞治疗药物可以简化研发和上市注册程序，进一步推动国内 CAR-T 细胞疗法市场快速增长及发展。

表 18：中国细胞治疗相关政策及指引（部分）

文件名	时间	颁布部门	主要内容
《允许临床应用的第三类医疗技术目录》	2009 年	卫生部医政司	将自体免疫细胞（T 细胞、NK 细胞）治疗技术归入第三类医疗技术目录
《干细胞临床研究管理办法(试行)》	2015 年	国家卫生计生委 国家食品药品监管总局	提出对干细胞治疗临床研究的申报要求和规范，干细胞治疗相关技术不再按照第三类医疗技术管理
《国务院关于取消非行政许可审批事项的决定》	2015 年	国家卫生计生委	国务院取消第三类医疗技术临床应用准入的非行政许可审批，简政放权。医疗技术的行政管理从“审批制”转为“备案制”，减少了因各种繁复审批手续造成的时间与精力成本
《关于取消非行政许可审批事项的决定》	2016 年	国家卫生计生委	因 4 月“魏则西事件”，立即暂停所有未经批准的第三类医疗技术的临床应用，明确要求所有免疫治疗技术仅可用于临床研究
《“十三五”国家科技创新规划》	2016 年	国务院	提出发展先进高效生物技术、开展重大疫苗、抗体研制、免疫治疗、基因治疗、细胞治疗、干细胞与再生医学、人体微生物组解析及调控等关键技术研究
《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》	2017 年	国家药监局	提出细胞基因治疗产品药学研究、非临床研究、临床研究阶段的安全、有效、质量可控的一般技术要求
《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2020 年	国家药品审评中心	就基因治疗产品和免疫细胞治疗产品的药学研究与评价技术指导原则征求意见，对基因治疗和免疫细胞治疗产品的药学研究生产过程作出指导。
《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》	2021 年	国家药品审评中心	对细胞免疫治疗产品探索性临床试验和确证性临床试验的若干技术问题提出了建议和推荐，并规范了对免疫细胞治疗产品的安全性和有效性的评价方法。

资料来源：相关政府部门网站，光大证券研究所

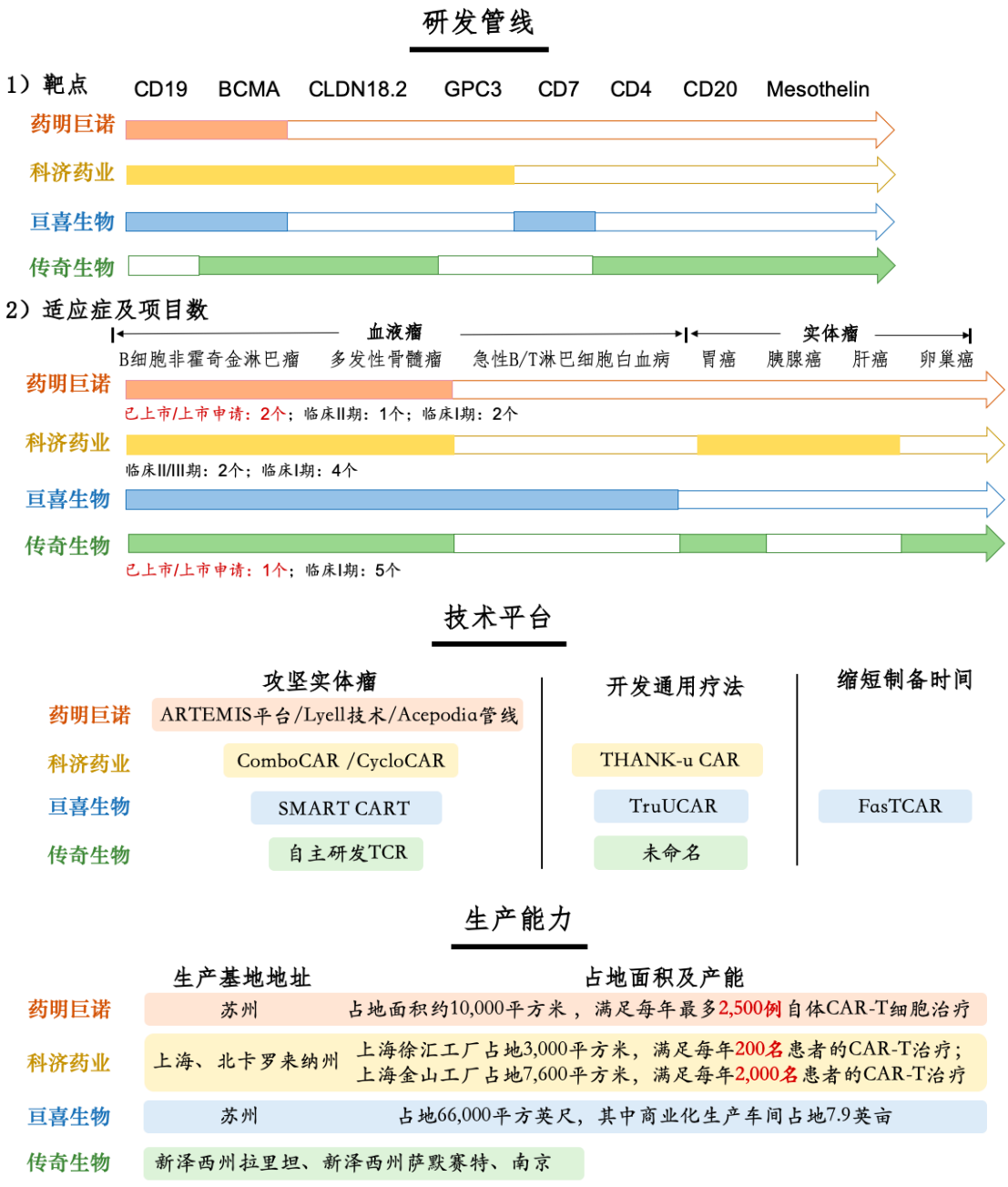
④**具备 CAR-T 疗法使用资格的医院日益增多。**国内大部分被选为 CAR-T 疗法临床试验研究中心的医院为三甲医院。目前，中国已拥有逾 1,400 家三甲医院，且预期更多医院将取得提供 CAR-T 疗法的资格，这种技术能力将有助于中国 CAR-T 市场的增长。

3、 国内企业：差异化布局产品蓄势待发

随着病患需求日益增长、监管制度不断推进、国内外合作日益密切以及大量资金不断投入研发，目前国内 CAR-T 细胞疗法产业发展迅速，中国细胞治疗的时代帷幕已徐徐拉开。虽起步较晚，但已有近百家不同规模的公司投入到 CAR-T 疗法的研发中，且已涌现了一批各有特色、独具投资价值的 CAR-T 企业。

我们分别从研发管线、技术平台以及生产能力三个方面对药明巨诺、科济药业、亘喜生物以及传奇生物这类专注 CAR-T 疗法的明星企业进行比较。

图 13：国内部门免疫细胞治疗企业对比



资料来源：原始信息来自于各公司官网，光大证券研究所整理（注：只统计进入临床阶段的项目数，截至 2022 年 3 月 20 日）

除去以上提及的免疫细胞治疗 Bioech 企业，目前风险偏好较低的传统药企也陆续通过授权引进、共同开发以及共享商业化权益等多种合作方式与前期耕耘的生物科技公司进行合作，以期快速进入免疫细胞治疗药物领域，把握机遇。同时传统药企的加入也将共同推动整个免疫细胞治疗市场蓬勃发展。

表 19：国内布局免疫细胞疗法的上市公司（部分）

公司	内容
安科生物	2015 年年底，安科生物发布公告称，公司拟投资人民币 2000 万元增资博生吉医药，增资完成后，安科生物将成为博生吉医药的股东，并持有博生吉 15%的股份。 目前，博生吉医药已成功构建了 CD19、CD138、CEA、HER-2 等多个靶点的 CAR。前期实验数据显示，在研产品对多种恶性肿瘤细胞均有良好的杀伤作用。在前期研发成果的基础上博生吉研发团队正在积极构建更多针对临床常见恶性肿瘤的 CAR，并成功将研管线上多个产品推至临床 I/II 期。
智飞生物	2016 年，智飞生物经子公司智睿投资，间接持股精准生物 5%的股份。 精准生物研发的 CAR-T 产品，已成功用于淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及胃癌等多种肿瘤的治疗中，其中 10 个 CAR-T 细胞候选药物已通过伦理审批并在国际临床研究机构进行了注册，被《Nature Reviews Drug Discovery》列为全球免疫疗法研发管线最丰富的 15 家公司机构。在国内申报的一类生物类新药“pCAR-19B 细胞自体回输制剂”、“C-4-29 细胞自体回输制剂”获得国家药监局四项临床默示许可。
香雪制药	子公司香雪精准已于 2019 年 3 月获得国家药监局批准，拿到了国内首个 TCR-T 临床试验许可批文。根据公司公告，TAEST16001 注射液是香雪精准研发管线的第一个产品，针对的靶点是 HLA-A*02:01 及 NY-ESO-1 抗原肽组成的复合物。现有临床研究数据表明，采用 TAEST16001 治疗肿瘤的病人其回输的 T 细胞在体内能够长时间维持，并体现较好的治疗效果，并已在开展 I 期临床试验。

资料来源：Wind，光大证券研究所　　截至 2022 年 3 月 15 日

3.1、 药明巨诺：三管齐下（特许手段+选择性收购+内部研发），打造细胞治疗多领域管线梯队

自 JUNO Therapeutics 与药明康德于 2016 年成立公司以来，药明巨诺一直是一家专注于开发、生产及商业化细胞免疫治疗产品的创新型生物科技公司。目前，公司已掌握了国际顶尖的细胞免疫疗法技术，并打造了与之相关的产品开发平台，涵盖血液及实体瘤等疾病领域。其核心产品瑞基奥仑赛注射液作为国内第二款成功上市的细胞治疗产品，将为中国乃至全球患者带来治愈希望，并引领中国细胞免疫治疗产业蓬勃发展。

图 14：药明巨诺发展历程



资料来源：药明巨诺公司官网，光大证券研究所

新增人才专业度高，助推企业高质量发展

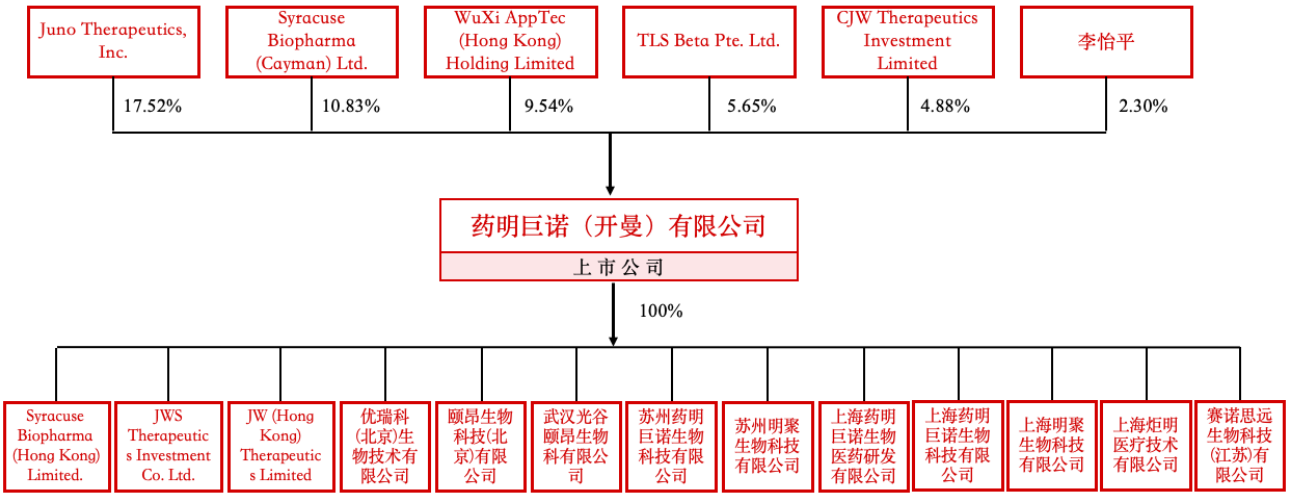
2022 年 1 月，公司宣布任命 Shaun Paul Cordoba 博士为首席科学官，任命 Raymond J. Hage, Jr. 先生为企业发展高级副总裁。在新设立的首席科学官职位上，Cordoba 博士将负责药明巨诺的早期研发工作，为发展强大的细胞免疫治疗产品管线提供科学指引和战略指导。作为企业发展高级副总裁，Hage 先生将负责制定企业战略、管理业务伙伴关系，从而为公司构建并夯实近期与长期的产品管线。Cordoba 博士和 Hage 先生深厚的知识、经验和技术专长对公司下一阶段的业务发展至关重要。二位加入后，将持续优化技术平台并扩充产品管线。

表 20：药明巨诺核心管理层介绍

姓名	职务	介绍
李怡平	联合创始人、董事长兼首席执行官	复旦大学医学博士，University of Montana 微生物学硕士； 李医生于 2016 年加入公司并担任行政总裁，于 2017 年获委任为董事，并于 2020 年调任执行董事，主要负责本集团企业管理、战略规划、业务开发、日常管理及产品研发。 曾任安进的创办总经理、Kleiner Perkins Caufield&Byers 生命科技业务的合伙人以及在 Merck 担任多个领导职位，兼顾美国及亚洲的临床研究及专营权管理，让 Merck 的医药业务在中国立足以及扩充 Merck 在亚洲的专营权公司。
林立源	执行副总裁、首席技术官、高级顾问	Rensselaer Polytechnic Institute 化学工程博士、University of Birmingham 化学工程学士； 林博士于 2017 年开始为本集团提供有关细胞疗法过程开发、CMC 和制造方面的咨询工作。2018 年正式加入公司，主要负责技术营运。 曾任 Affinita Biotech Inc.CMC 发展的首席科技官及副总裁、SanofiUS Services Inc 恒生物制剂部副总裁、Progenitor Cell Therapy LLC 生产部副总裁、在 Genentech 任职 17 年，拥有在新加坡等地的多个部门的经历，最终晋升为 Genentech 商业药物制剂合约生产营运主管。
Shaun Paul Cordoba	高级副总裁、首席科学官	悉尼大学免疫学博士，并曾分别在牛津大学、伦敦帝国理工学院和伦敦大学学院担任博士后研究工作； 主要负责公司临床前实验、临床开发计划以及 CMC 后期开发和未来商业化的活动。Cordoba 博士所持有的与嵌合抗原受体（CAR）技术相关的专利数量在全球排名第三，有超过 270 项与增强 CAR 活性、保护 CAR-T 细胞免受免疫抑制作用和提高 CAR 安全性相关的专利申请。 曾任诺华技术运营（制造和供应链）全球主管、Autolus Therapeutics plc 合成生物学和细胞信号传导部门的执行总监。
傅欣	高级副总裁、首席财务官	复旦大学会计学学士，自 2015 年起成为注册管理会计师。 主要负责公司的财务管理、融资活动及投资者关系管理工作。傅先生拥有约 20 年财务管理经验，包括 12 年医疗行业工作经验。 曾在辉瑞中国担任多个领导职位（首席财务官、首席合规官、业务财务及税务主管），负责财务和合规事宜。
Raymond J. Hage, Jr.	高级副总裁、企业发展	俄亥俄州立大学费舍尔商学院的工商管理硕士（MBA）； 主要负责制定企业战略、管理业务伙伴关系，从而为公司构建并夯实近期与长期的产品管线。 曾在多家生物科技和疫苗生产公司以及风险投资基金担任顾问，曾任 Novavax,Inc.的商业运营高级副总裁和首席运营官。

资料来源：药明巨诺公司官网，Wind，光大证券研究所截至 2022 年 3 月 15 日

图 15：药明巨诺股权结构



资料来源：Wind，光大证券研究所截至 2021 年 6 月 30 日

以血液瘤为主线，打造细胞治疗多领域管线梯队

目前，公司研发管线主要聚焦血液瘤领域，涵盖大 B 细胞淋巴瘤（LBCL）、滤泡性淋巴瘤（FL）以及套细胞淋巴瘤（MCL）等多种疾病，主要靶点为 CD19 和 BCMA。在血液瘤领域展现出明显优势后，公司将治疗范围扩展至新兴的实体瘤细胞治疗领域。

表 21：药明巨诺研发管线

类别	产品名	靶点	适应症	商业化权利	临床前研究	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	新药上市申请	已上市	合作伙伴
血液瘤	JWCAR029/（Relma-cel）	CD19	3L LBCL	中国内地 中国香港 中国澳门							BMS（Juno）
			3L FL								
			3L MCL								
			2L LBCL								
			3L ALL								
			3L CLL								
	JWCAR129	BCMA	r/r MM								
	Nex-G	CD19	NHL								
实体瘤	JWATM203	AFP	HCC	中国内地							Eureka
	JWATM213	AFP	HCC	中国香港							Eureka/ Lyell
	JWATM204	GPC3	HCC	中国澳门							Eureka
	JWATM214	GPC3	HCC	中国台湾及东盟成员国							Eureka/ Lyell

资料来源：药明巨诺公司官网，Wind，光大证券研究所截至 2022 年 3 月 15 日

缩写：LBCL = 大 B 细胞淋巴瘤；FL = 滤泡性淋巴瘤；MCL = 套细胞淋巴瘤；ALL = 急性淋巴细胞白血病；CLL = 慢性淋巴细胞白血病；MM = 多发性骨髓瘤； NHL = 非霍奇金淋巴瘤；HCC = 肝细胞癌；NSCLC = 非小细胞肺癌；AFP = 甲胎蛋白；GPC3 = 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3；r/r = 复发或难治；3L= 三线；2L = 二线。

1）Relma-cel 以与 Juno Therapeutics 产品 lisocabtagenemaraleucel （Breyanzi）相同的 CAR 结构体为基础，FDA 已于 2021 年 2 月批准了 Breyanzi 上市；

2）JWCAR129 以与 Juno Therapeutics 产品 orvacabtageneautoleucel （orva-cel）相同的 CAR 构建体为基础；

3）JWATM203、JWATM204 目前由 Eureka 在美国根据临床研究用新药上市申请进行 I/II 期试验。

- **JWCAR029（倍诺达®/ 瑞基奥仑赛注射液）**

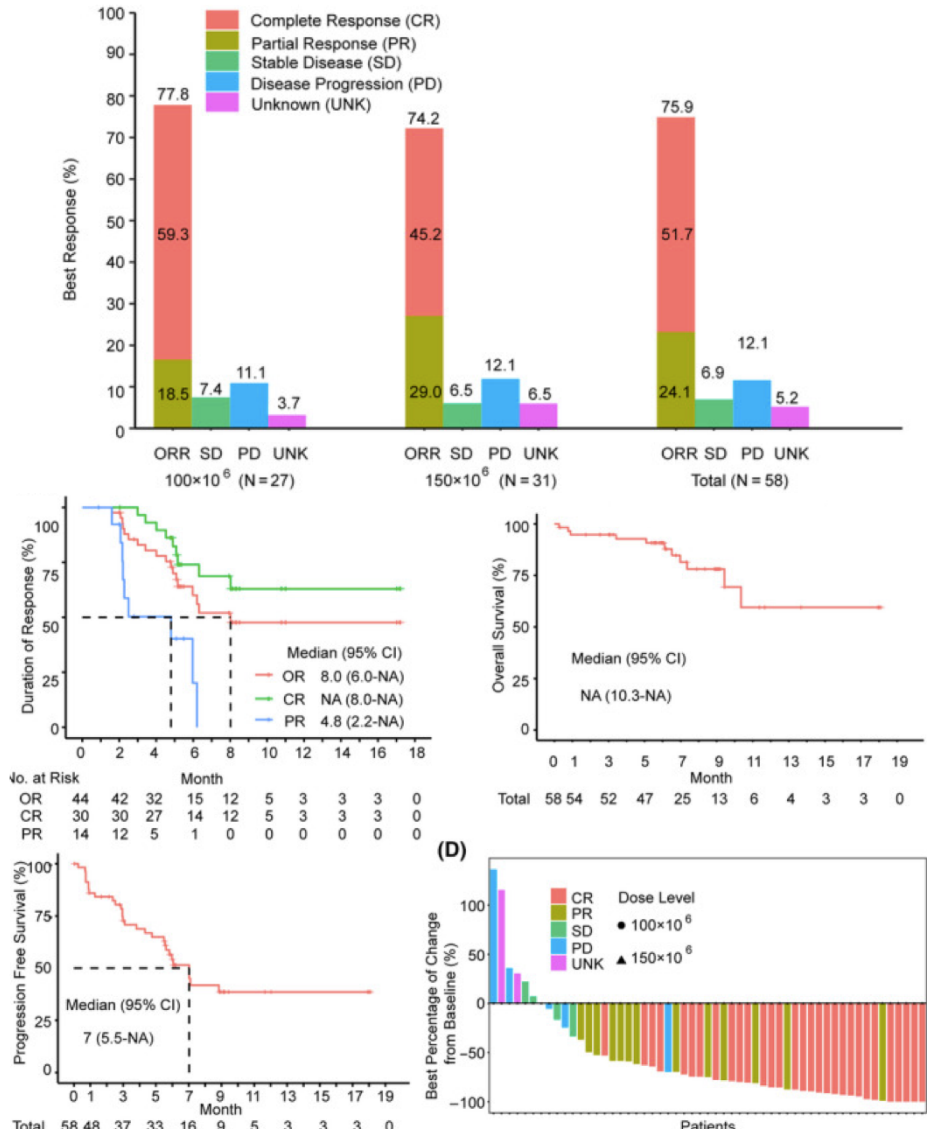
倍诺达®是公司在 JUNO Therapeutics 的 CAR-T 细胞工艺平台的基础上，自主开发的一款靶向 CD19 的自体 CAR-T 细胞免疫治疗产品。作为公司的首款产品，倍诺达®已于 2021 年 9 月被国家药监局批准用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤（r/r LBCL），成为中国首个获批为 1 类生物制品的 CAR-T 产品，且也是国内目前唯一一款同时获得“重大新药创制”专项、新药上市申请优先审评资格及突破性治疗药物认定等三项殊荣的 CAR-T 产品。

其临床试验 RELIANCE 研究（NCT04089215）是一项单臂、多中心、关键性研究，旨在评估倍诺达®在中国复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者中的有效性及安全性。

① **有效性**：在 58 例可评估有效性的患者中，最佳客观缓解率（ORR）为 75.9%；最佳完全缓解率为 51.7%（CR）；中位随访时间 17.9 个月（范围 0.3-25.6）时，中位无进展生存期（PFS）为 7.0 个月，中位总生存期（OS）未达到，12 个月 OS 率为 76.8%。

② **安全性**：在 59 例接受治疗的患者中，≥3 级细胞因子释放综合征（CRS）及神经毒性（NT）的发生率分别为 5.1%及 3.4%。任何级别的细胞因子释放综合征（CRS）及神经毒性（NT）的发生率分别为 47.5%及 20.3%。

图 16：药明巨诺 RELIANCE 研究



资料来源：《Relmacabtageneautoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China》（Zhitao Ying 等），光大证券研究所

2022 年 2 月，倍诺达®用于治疗复发或难治性滤泡淋巴瘤（r/r FL）患者的新适应症提交上市许可申请，有望成为首个在国内批准用于治疗 r/r FL 患者的细胞治疗产品。RELIANCE 研究 B 队列结果显示，倍诺达®展现了治疗 r/r FL 极高且持续的疾病缓解率（3 个月最佳完全缓解率和客观缓解率分别为 92.6%及 100%）、以及可控的 CAR-T 治疗相关毒性（任何级别的细胞因子释放综合征（CRS）及神经毒性（NT）的发生率分别为 42.9%及 17.9%，≥3 级 CRS 和 NT 的发生率分别为 0%及 3.6%）。

此外，公司正在推进倍诺达®作为 LBCL 的二线治疗，目前已在国内进行单臂 I 期试验，以探索其更多的临床治疗潜力。

- **JWATM203**

  该产品是以甲胎蛋白（AFP）为靶点治疗肝细胞癌（HCC）的 TCR 细胞疗法。目前，合作伙伴优瑞科已于美国推动其 AFP TCRm T 细胞疗法候选产

品进行 I/II 期临床试验。通过与 Lyell 合作，公司正在开发另一种以 AFP 为靶点治疗 HCC 的自体 TCRm T 细胞疗法 JWATM213，将进一步加强 T 细胞功能并提高疗效。

三管齐下（特许手段+选择性收购+内部研发），构筑未来业务增长

- **优瑞科的 ARTEMIS 平台**

ARTEMIS 平台旨在研发比现有疗法更安全有效的 TCR 疗法。根据于 2020 年 6 月与优瑞科订立的协议，公司获得 JWATM203 及 JWATM204 在中国（含港澳台）及东盟成员国开发、制造及商业化的授权以及使用 ARTEMIS 平台的权力以改良该等产品，亦获独家授权可于该等司法权区使用 ARTEMIS 平台将优瑞科开发的所有产品商业化。

- **Lyell 技术**

Lyell 技术旨在增加 T 细胞功能并减少肿瘤微环境中的 T 细胞衰竭，从而提高细胞治疗用于抗肿瘤领域的效果。公司获授权使用 Lyell 技术在 JWATM203 及 JWATM204 的基础上开发新的候选产品。

- **Juno 管线**

公司拥有在中国（含港澳台）开发及商业化 Juno 五种 T 细胞工程产品的优先购买权，包括针对 CD22、WT1、CD171、MUC16 及 ROR1 等有效靶点在内的多个高度创新的候选产品。

- **Acepodia 管线**

公司拥有向 Acepodia 获取在中国（含港澳台）开发及商业化靶向 HER2 的 NK 细胞治疗产品的权利。该产品用于治疗各类乳腺癌和其他恶性肿瘤（包括胃癌）。

产能充裕、制造成功率高，已搭建清晰完备的商业团队

- **生产**

① **产能充裕**：公司位于苏州的商业化生产基地已获得药品生产许可，该基地占地面积约 10,000 平方米，按 cGMP 及 QMS 标准进行商业及临床生产。目前，两个模块已建成投产，通过资质认定并全面按照 GMP 标准运营，可满足每年最多 2,500 例自体 CAR-T 细胞治疗的产能需求；

② **制造成功率高**：制造成功率指交付予患者的符合规格的合格 CAR-T 产品占所有制造产品的百分比。该成功率反映企业的 CMC 水平，显示确保生产安全及高质量产品的能力。公司自开始进行 LBCL 注册临床试验以来，生产 relma-cel 的成功率为 99%；

③ **Nex-G 策略缔造低成本高质量产品：**公司通过开发新技术，建立了一项降低生产成本的发展战略。通过提高原材料使用效率，国产替代以及实施新工艺，简化及／或替代／合并单元操作，以实现大规模降低成本，并尽可能缩短生产周期，改进产品特性及临床结果。

- **商业化**

公司已搭建一支 110 人的商业团队，构建清晰的商业模式。为支持准备使用细胞产品的医院，公司进行了系统的培训及试运行，帮助医生及护士了解更多关于 relma-cel 的使用方法、端到端的全流程管理等。同时，上药康德乐已被选为全国经销商，将为每位患者提供专业配送服务。

① 于 2021 年最后四个月商业化倍诺达®并为 r/r LBCL 患者开具 54 张处方，完成了 30 位患者的回输；

② 已覆盖国内 61 家顶级医院并完成培训及试运行，认证该等医院符合资格使用倍诺达®；

③ 已涵盖 44 个商业保险产品及 16 个市级补充医疗保险计划。

盈利预测、估值与评级

关键假设及盈利预测

我们主要根据公司产品倍诺达®进展较快的几项适应症来对其进行销售预测，主要假设为：

- **适应症 1：治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤 DLBCL（已于 2021.09 上市）**

1) 患者人数：根据药明巨诺招股说明书预测，2022~2024 年中国 DLBCL 患者人数分别为 **232.0/ 241.5/ 250.5 千人**。参考健康界的分析，虽然大多数 DLBCL 患者可以通过免疫化疗治愈，但近 40%的患者在初始治疗后难治或复发，且约 10%~15%的患者表现出原发性难治。因此，我们保守估计三线治疗人数占比约为 **10%**；

2) 产品渗透率：鉴于 ①产品倍诺达®于去年 9 月上市，其 21 年只销售了 3 个月，渗透率约为 0.14%，因此我们保守估计今年全年渗透率将达到 0.6%；②目前产品渗透率有限的主要原因是产能不足，随产能逐步释放，再结合产品本身优异的临床治疗效果以及完备的商业化团队，我们认为其 2023 年渗透率将达到 1.5%；③惠民保及商业保险等多种支付方式逐步落实将极大提高患者的可支付性，打破药品价格太过高昂，患者无力支付的局面，因此我们预计 2024 年产品渗透率将升至 3.0%。综上，我们预计 2022~2024 年产品在三线 DLBCL 适应症的渗透率分别为 **0.6%/ 1.5%/ 3.0%**；

3) 产品定价：产品倍诺达®上市后定价为 **100 万元/人**，随相关竞品的增加，我们认为其售价将在 2024 年降至 **90 万元/人**。

- **适应症 2：治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性滤泡型淋巴瘤 FL（预计 2023.01 上市）**

1) 患者人数：根据公司招股说明书预测，2022~2024 年中国 FL 患者人数分别为 **34.5/ 35.9/ 37.3 千人**，并保守估计三线治疗人数占比同样约为 **10%**；

2) 产品渗透率：鉴于“①倍诺达®是目前唯一一款将被批准用于三线治疗 FL 患者的细胞治疗产品；②已假设 2023 年倍诺达®在三线 DLBCL 适应症的渗透率为 1.5%”，我们预计 2023~2024 年产品在三线 FL 适应症的渗透率分别为 **1.0%/ 2.0%**。

- **适应症 3：治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性套细胞淋巴瘤 MCL（预计 2023.06 上市）**

1) 患者人数：根据公司招股说明书预测， 2022~2024 年中国 MCL 患者人数分别为 **19.2/ 20.0/ 20.8 千人**，并保守估计三线治疗人数占比同样约为 **10%**；

2) 产品渗透率：鉴于“①倍诺达®是目前唯一一款将被批准用于三线治疗 MCL 患者的细胞治疗产品；②已假设 2023 年倍诺达®在三线 DLBCL 适应症的渗透率为 1.5%；③MCL 现有治疗方案比 FL 更加有限”，我们预计 2023~2024 年产品在三线 MCL 适应症的的渗透率分别为 **1.0%/ 3.0%**。

- **适应症 4：治疗经过一线以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤 DLBCL（2024.06 上市）**

1) 患者人数：根据公司招股说明书预测，2022~2024 年中国 DLBCL 患者人数分别为 **232.0/ 241.5/ 250.5 千人**。参考健康界的分析，虽然大多数 DLBCL 患者可以通过免疫化疗治愈，但近 40%的患者在初始治疗后难治或复发，且约 10%~15%的患者表现出原发性难治。因此，我们保守估计二线治疗人数占比约为 **30%**；

2) 产品渗透率：鉴于“①倍诺达®是目前唯一一款将被批准用于二线治疗 DLBCL 患者的细胞治疗产品；②已假设 2024 年倍诺达®在三线 DLBCL 适应症的渗透率为 3.0%”，我们预计 2024 年产品在二线 DLBCL 适应症的渗透率为 **0.5%**。

- **毛利率**：公司 2021 年毛利率为 29%，受产能限制，订单数量较少仅 30 单。因此我们认为随产能逐步释放，订单数目增加，将具备一定的规模效应，降低成本并提高毛利率。同时，配合公司在降低成本方面的如下举措：①近期（1-2 年）—实施减少原材料废品及废料的技术与程序，大幅降低成本；②中期（2-3 年）—以国内供应品替代进口材料，进一步降低成本；③长期（3-5 年）— 实施新技术，简化及／或替代／合并单元操作，从而降低原材料及劳动。我们预计 2022~2024 年毛利率将分别为 **35%/ 48%/ 51%**。
- **研发开支**：公司 2021 年研发开支为 4.14 亿元，同比增长 84%。目前研管线上倍诺达®用于 2 线治疗 LBCL 正处于临床 II 期、用于 3 线治疗急性/慢性淋巴细胞白血病正处于临床 I 期；此外，还有治疗多发性骨髓瘤的 JWCAR129 处于临床 I 期、治疗实体瘤的 JWATM203/ JWATM213/ JWATM204/ JWATM214 处于临床前。因此，我们预计 2022~2024 年研发开支还将进一步扩大，分别为 **5.70/ 6.63/ 7.41 亿元**。
- **行政开支**：公司 2021 年行政开支为 2.02 亿元，同比下降 13%。目前，公司重点将费用投入研发开支中，控制行政开支，因此行政开支将不会出现显著增长，据此我们预计 2022~2024 年行政开支分别为 **2.11/ 2.28/ 2.45 亿元**，同比增长 5%/ 8%/ 8%。
- **销售开支**：公司 2021 年销售开支为 1.71 亿元，同比增长 1187%。2021 年是公司商业化元年，因此销售开支大幅度增长，目前已建立了充足完备、约 150 人的商业化团队，预计短期内不会再出现大幅度增加。我们预计 2022~2024 年销售开支分别为 **1.79/ 1.89/ 2.06 亿元**，同比增长 5%/ 6%/ 9%。

表 22：药明巨诺盈利预测

主营业务情况		2020	2021	2022E	2023E	2024E
倍诺达	**营业收入/万元**	**-**	**3,080**	**13,920**	**41,815**	**113,783**
	YOY			*352%*	*200%*	*172%*
	销售成本/万元	**-**	**2,175**	**9,084**	**21,829**	**56,100**
	YOY			*318%*	*140%*	*157%*
	毛利/万元	-	905	4,836	19,986	57,683
	毛利率		***29%***	***35%***	***48%***	***51%***
三线 DLBCL 已于 2021.09 上市	DLBCL 患者人数/千人	210.8	221.8	232.0	241.5	250.5
	三线治疗患者占比	10%				
	三线治疗患者人数/千人	21.08	22.18	23.2	24.15	25.05
	倍诺达渗透率	-	0.14%	0.6%	1.5%	3.0%

	倍诺达治疗患者人数/千人	-	0.030	0.139	0.362	0.752
	倍诺达定价/万元	-	100	100	100	90
	销售收入/万元	-	**3,080**	**13,920**	**36,225**	**67,635**
三线 FL 预计 2023.01 上市	FL 患者人数/千人	31.4	33.0	34.5	35.9	37.3
	三线治疗患者占比	10%				
	三线治疗患者人数/千人	3.14	3.30	3.45	3.59	3.73
	倍诺达渗透率	-	-	-	1.0%	2.0%
	倍诺达治疗患者人数/千人	-	-	-	0.036	0.075
	倍诺达定价/万元	-	-	-	100	90
	销售收入/万元	-	-	-	**3,590**	**6,714**
三线 MCL 预计 2023.06 上市	MCL 患者人数/千人	17.5	18.4	19.2	20.0	20.8
	三线治疗患者占比	10%				
	三线治疗患者人数/千人	1.75	1.84	1.92	2.00	2.08
	倍诺达渗透率	-	-	-	1.0%	3.0%
	倍诺达治疗患者人数/千人	-	-	-	0.020	0.062
	倍诺达定价/万元	-	-	-	100	90
	销售收入/万元	-	-	-	**2,000**	**5,616**
二线 DLBCL 预计 2024.06 上市	DLBCL 患者人数/千人	210.8	221.8	232.0	241.5	250.5
	二线治疗患者占比	30%				
	二线治疗患者人数/千人	63.24	66.54	69.6	72.45	75.15
	倍诺达渗透率	-	-	-	-	0.5%
	倍诺达治疗患者人数/千人	-	-	-	-	0.376
	倍诺达定价/万元	-	-	-	-	90
	销售收入/万元	-	-	-	-	**33,818**

资料来源：患者人数及治疗占比来自药明巨诺招股说明书，其余为光大证券研究所预测

综合以上假设，我们预计公司 2022~2024 年营业收入分别为 **1.39、4.18、11.38 亿元**，毛利分别为 **0.48、2.00、5.77 亿元**，归母年内全面亏损总额分别为**-8.99、-8.66、-6.04 亿元**。

估值与评级

药明巨诺是国内免疫细胞治疗明星企业，无论是研发进度还是商业化能力均位于行业前列，随着重磅产品倍诺达®的成功上市，公司将成长为具备完整研发、生产、销售能力的 CAR-T 龙头公司。我们对公司核心产品倍诺达®采取 NPV 估值，并伴随适应症的拓展逐年递增，关键假设为：

1) 目前国内对免疫细胞疗法接受度有限，因此倍诺达®作为 CAR-T 产品，其放量速度相对较慢、生命周期较长，假设上市后 8 年达到销售峰值；

2) 患者人数参考公司招股说明书中的数据；

3) 在各个适应症的渗透率根据竞争格局的激烈程度来确定；

4) 定价水平参考分别参考中美两国同类药物的定价水平；

5) 峰值销售收入=患者人数×渗透率×定价；

6) 假设折现率 r=8%；

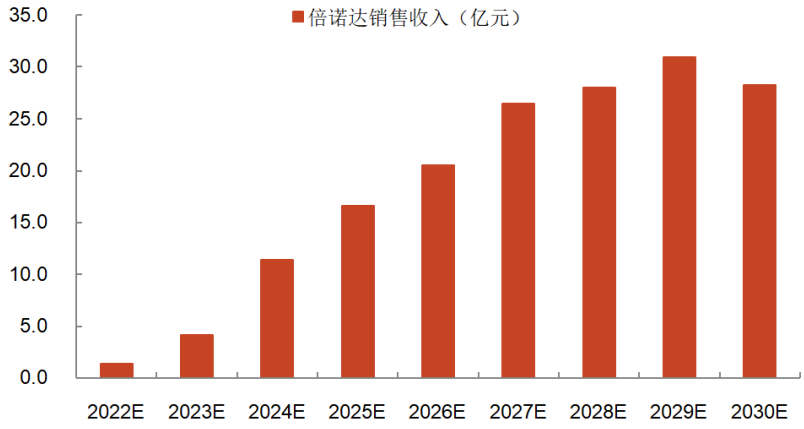
7) 考虑到肿瘤药的更新换代速度相对较快，假设倍诺达®的永续增长率为-2%；

8) 其他早期研发管线尚未披露数据，假设估值为 5 亿元。

综合以上假设，我们给予公司 **80 亿元**的估值，按照 2022.04.22 港元兑人民币汇率= 0.8234 换算为 **97 亿港元**，对应股价为 24 港元（最新股本为 4.11 亿股）。

考虑到公司在研发推进以及商业化进程两大环节速度领先，后端生产规模以及销售能力优秀，占据了产能布局、学术推广、商业化销售等方面的先发优势，首次覆盖，给予“买入”评级。

图 17：药明巨诺产品倍诺达®销售收入预测



资料来源：药明巨诺公告，光大证券研究所预测

表 23：药明巨诺绝对估值表

	销售峰值（亿元）	估值（亿元）
倍诺达	31	57
其他早期研发管线（JWCAR129/JWATM203 等）		5
现金及现金等价物		18
合计		80

资料来源：药明巨诺公告，光大证券研究所预测

风险提示

新药研发相关风险；研发费用持续增大面临流动性风险；细胞治疗产品在国内市场接受度不及预期的风险。

表 24：药明巨诺盈利预测简表

	2020	2021	2022E	2023E	2024E
营业收入（百万元）	0	31	139	418	1138
营业收入增长率	NA	NA	352%	200%	172%
净利润（百万元）	-1664	-702	-899	-866	-604
EPS（元）	-12.61	-1.76	-2.19	-2.11	-1.47

资料来源：Wind，光大证券研究所预测（注：2020~2021 年公司总股本分别为 1.32、3.99 亿股，2022 年及以后公司总股本为 4.11 亿股）

3.2、 科济药业：独特靶点（CLDN18.2+GPC3），决胜实体瘤 CAR-T 领域的先锋队

成立于 2014 年，科济药业是一家在中国及美国开展业务的生物制药公司，主要专注于治疗血液瘤和实体瘤的创新 CAR-T 细胞疗法。目前，公司已开发多项新技术以及拥有全球权益的产品管线，以解决 CAR-T 细胞疗法面临的重大挑战，比如提高安全性、提高实体瘤的疗效，和降低治疗成本。

创始人及团队研发实力雄厚、经验丰富

在由经验丰富的学术专家和行业资深人士组成的管理团队的领导下，公司建立了一个整合的细胞治疗平台，内部能力涵盖靶点发现、先导抗体开发、临床研究和商业化规模生产。

表 25：科济药业核心管理层介绍

姓名	职务	介绍
李宗海	联合创始人、董事会主席、首席执行官、首席科学官	中南大学预防医学学士、中南大学病原和病原生物学硕士、复旦大学病原生物学博士、上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所教授、上海交通大学医学院附属仁济医院博士生导师； 李博士致力于为癌症患者开发创新疗法，已发明多种新技术，如 Hpd3cell，一种新的噬菌体显示技术、FR806，一种新的 T 细胞治疗安全开关、CycloCAR 技术，以增加嵌合抗原受体(CAR)T 细胞的抗肿瘤活性；还发表了全球第一篇针对 GPC3、Claudin18.2 和 EGFR/EGFRvIII 的 CAR-T 细胞疗法论文，在实体肿瘤 CAR-T 细胞疗法研究方面拥有领先地位。 曾任职于华诺威基因药业担任项目经理。
王华茂	联合创始人、首席运营官	四川大学生物化学学士、复旦大学病原生物学硕士及博士； 曾任职于浙江省医学科学院；于锐劲生物技术担任副总经理；于益杰生物技术担任总经理。
Richard John Daly	CARsgen Therapeutics Corporation 总裁	圣母大学理学学士、西北大学凯洛格管理学院 MBA； Richard John Daly 于 2022 年 1 月加入本集团，担任 CARsgen Therapeutics Corporation 总裁。 Daly 先生在制药领域拥有约 30 年的经验，包括在跨国公司和生物技术公司的领导职位。曾任 Beyond Spring, Inc.（纳斯达克股票代码：BYSI）的首席运营官；Neuralstem, Inc.（纳斯达克股票代码：PALI）的首席执行官、总裁和董事长；阿斯利康美国子公司糖尿病事业部的总裁；武田制药北美公司的执行副总裁；TAP 制药公司的营销高级副总裁。
马洪	临床开发高级副总裁	中南大学临床医学学士、中南大学癌症病理生理学硕士、乔治亚大学工商管理硕士。 曾任 Endocyte, Inc.（纳斯达克代号：ECYT）的临床运营总监；Bellicum Pharmaceuticals, Inc.（纳斯达克代号：BLCM）的临床开发总监；Immatics US, Inc.的高级医疗总监。
贾捷	战略合作及运营副总裁	四川大学生物化学学士、中国科学院上海生命科学研究院的生物化学和分子生物学博士； 贾博士自加入本集团以来曾在本集团于美国注册成立的全资附属公司 CARsgen Therapeutics Corporation 任职，目前担任战略联盟和运营副总裁，负责监督在美国的公司运营，领导战略联盟及管理 CMC 运营。

资料来源：科济药业公司官网，光大证券研究所截至 2022 年 3 月 15 日

不局限于常规靶点，围绕细胞治疗已延伸至多种疾病

公司产品管线包括升级版的全人源靶向 BCMA CAR-T、全球唯一获得 IND 临床试验许可的 Claudin18.2 CAR-T 以及全球潜在同类首创的 GPC3 CAR-T。对于 CAR-T 细胞疗法，公司已在中国、美国、加拿大获得一共 8 个 IND 批件，是目前中国 CAR-T 公司中数量最多的。

表 26：科济药业研发管线

药物类别	候选产品	靶点	适应症	临床前研究	I 期	II 期/III 期	地区	权益
细胞治疗	CT053	BCMA	多发性骨髓瘤				中国 海外	全球
	CT041	CLDN18.2	胃癌/食管胃结合部腺癌/胰腺癌				中国 海外	全球
	CT011	GPC3	肝细胞癌				中国	全球
	CT032	CD19	B 细胞非霍奇金淋巴瘤				中国	全球
	CT017	GPC3	肝细胞癌				中国	全球
	KJ-C1807	CLDN18.2	胃癌/胰腺癌					全球
	KJ-C2112	EGFR/EGFRvIII	胶质母细胞瘤					全球
	KJ-C2113	间皮素	实体瘤					全球
	KJ-C2114	未披露	实体瘤					全球
	KJ-C2111	BCMA	多发性骨髓瘤					全球
mAb	AB011	CLDN18.2	胃癌/胰腺癌				中国	全球

资料来源：科济药业公司官网，光大证券研究所　　截至 2022 年 3 月 15 日

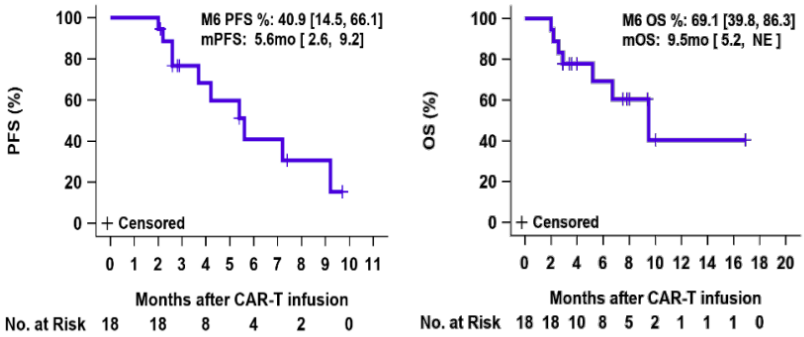
- **靶点 Claudin18.2（CT041、AB011）**

Claudins 是蛋白质家族成员之一，构成紧密细胞连接的重要成份，它们建立了细胞旁屏障，可控制细胞之间的分子流动。紧密连接分子 claudin-18 的亚型 2（CLDN18.2），是一种高度选择性的细胞谱系标记物，其在正常组织中的表达严格限于胃黏膜分化的上皮细胞，并不存在于胃干细胞区。而正常组织恶性转化后，CLDN18.2 会在胃癌组织以及其他类型实体瘤（如胰腺癌、非小细胞肺癌及食道癌）中表达，即 CLDN18.2 在 70-80%胃癌患者及约 60%胰腺癌患者的癌组织中普遍表达。

产品 CT041 是全球唯一靶向 CLDN18.2 的 CAR-T 细胞疗法，用于治疗 CLDN18.2 阳性的实体瘤（如胃癌及胰腺癌），目前在国内进入确证性 II 期临床试验。2021 年 9 月 ESMO 大会公布 CT041 最新数据，在既往接受至少 2 线治疗失败、接受 II 期推荐剂量 CT041 细胞治疗的 18 例胃癌/食管胃结合部腺癌患者中，客观缓解率达到 61.1%，远优于化疗药物（vs4%~8%）以及抗血管生成多激酶抑制剂（vs11%）。

图 18：科济药业产品 CT041 临床试验数据

≥2 lines GC patients at 2.5 ×10⁸ cells (N=18)	
Best Overall Response	
CR	0
PR	11 (61.1%)
SD	4 (22.2%)
PD	3 (16.7%)
ORR [95% CI]	11 (61.1%) [35.75, 82.70]
DCR [95% CI]	15 (83.3%) [58.58, 96.42]
mPFS*	5.6m [2.6, 9.2]
mOS*	9.5m [5.2, NE]
mDOR	6.4m [2.7, NE]



资料来源：科济药业公司官网，光大证券研究所

此外，由于 CLDN18.2 参与肿瘤的发生及发展，位于细胞外膜中，且具有暴露的细胞外环，因此可用于单克隆抗体结合。基于此，公司开发靶向 CLDN18.2 的单克隆抗体产品 AB011，目前正在国内多家中心开展 I 期临床试验（编号：AB011-ST-01）。该试验分为单药治疗和联合治疗两个阶段，现已完成了单药剂量递增及剂量扩展阶段治疗，与化疗联合的一线治疗正在进行中。在单药治疗阶段，既往接受过二线化疗失败的晚期胃癌患者达到了完全缓解；在联合治疗阶段，首例晚期胃癌患者首次用药后 6 周肿瘤评估为部分缓解，同时各项肿瘤指标也有显著下降，均恢复到正常值以下。

- **靶点 BCMA（CT053）**

B 细胞成熟抗原（BCMA），亦称为 TNFRSF17 或 CD269，是肿瘤坏死因子受体超家族成员。BCMA 通常在 B 细胞上表达，而其过表达及激活通过 APRIL 或 BAFF 配体结合与多发性骨髓瘤有关，导致骨髓瘤细胞增殖、存活、耐药以及抗凋亡。

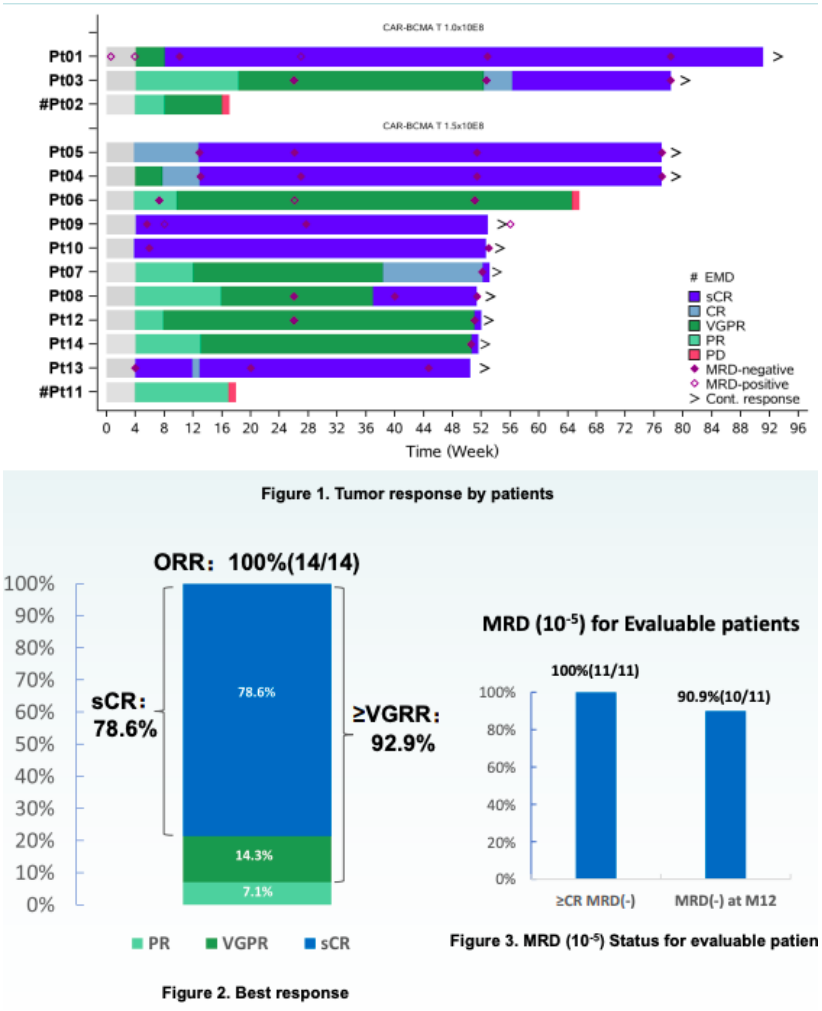
产品 CT053 是一种自体的 CAR-T 细胞疗法，包含了全人源 BCMA 特异性单链可变片段，具有高结合亲和力和高单体比例。在 2021 年第 63 届美国血液学会（ASH）年会上，其研究成果以两篇海报形式进行了展示，其包含了：在国内开展的 I / II 期研究（LUMMICAR-1）的持续有效性和安全性结果；在复发/难治多发性骨髓瘤（R/R MM）受试者中的高危因素汇总分析。

LUMMICAR-1 是一项在中国开展的多中心、开放标签 I / II 期临床试验，旨在评估 CT053 的安全性和耐受性并确定 II 期推荐剂量。截至 2021 年 7 月 8 日，14 位既往经多种治疗的 R/R MM 患者接受了 CT053 输注。

① **有效性**：总缓解率（ORR）为 100%。其中 78.6%的患者达到完全缓解（sCR）且全部为微小残留病变（MRD）10-5 阴性，92.9%的患者达到部分缓解（VGPR），12 个月的无进展生存率为 85.7%。

② **安全性**：总体耐受性良好，无≥3 级细胞因子释放综合征和神经毒性发生，无剂量限制性毒性和治疗相关死亡事件发生。未检测到药物免疫原性。

图 19：科济药业 LUMMICAR-1 研究



资料来源：《Sustainable Efficacy and Safety Results from LUMMICAR STUDY 1: A Phase 1/2 Study of Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT053) in Chinese Subjects withRelapsed and/or Refractory Multiple Myeloma》（Wenming Chen 等），光大证券研究所

自研专有技术平台，应对 CAR-T 疗法的重大挑战

公司综合研发平台涵盖从靶点发现、先导抗体优化到 CAR-T 候选产品临床开发。

- **全人噬菌体展示库、杂交瘤技术**

发现并优化对肿瘤靶点具有更高特异性和更高稳定性的抗体片段，从而减少 CAR-T 细胞在没有肿瘤靶点的情况下的自动激活，控制细胞因子的释放水平，提高细胞疗法的安全性。

- **ComboCAR**

该技术探索 CAR-T 疗法与其他疗法（如酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼）的最佳组合，通过克服敌对的肿瘤微环境来提高 CAR-T 细胞疗法的疗效；

- **CycloCAR**

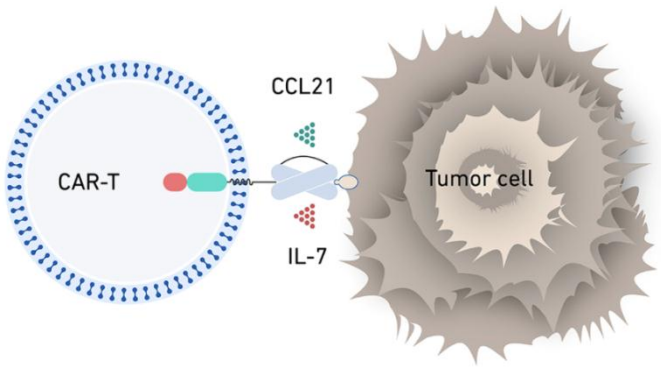
通过设计表达细胞因子 IL-7（白介素-7）和趋化因子 CCL21，有望显著增强针对实体瘤 CAR-T 细胞的疗效。IL-7 作为一种细胞因子，可以增强 CAR-T 细胞的增殖和存活；CCL21 作为一种趋化因子，可以驱动淋巴细胞和树突状细胞募集到肿瘤部位。此外，还可抑制具有异质抗原表达的肿瘤组织的生长，甚至可以诱导肿瘤完全缓解。从机制上讲，IL-7 和 CCL21 显着改善了肿瘤中 CAR-T 细胞和树突状细胞的存活和浸润。

- **THANK-uCAR（同种异体 CAR-T 平台）**

公司正在开发专有的异体 CAR-T 技术 THANK-uCAR，旨在以较低的成本生成高质量、通用的异体 CAR-T 细胞产品。为了避免宿主对异体 CAR-T 细胞排异，通常会敲除 B2M 基因。但缺乏 B2M 基因的异体 CAR-T 细胞会被宿主的 NK 细胞排异，导致其增殖和持久性降低。

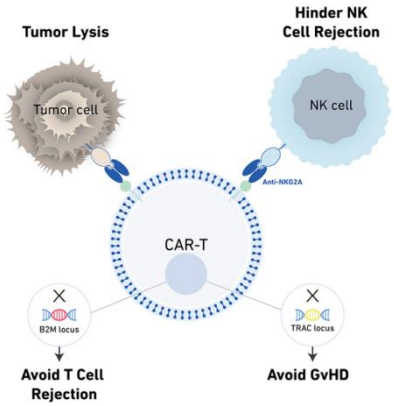
为了解决这个问题，一种识别 NK 细胞表面蛋白-NKG2A 的 CAR 被装载到异体 CAR-T 细胞中，以阻止宿主 NK 细胞攻击，称为 THANK（Target to Hinder the Attack of NK 细胞）-uCAR 技术。

图 20：科济药业 CycloCAR 技术



资料来源：科济药业公司官网，光大证券研究所

图 21：科济药业 THANK-uCAR 技术



资料来源：科济药业公司官网，光大证券研究所

覆盖 CAR-T 制造全阶段，已建立内部端到端的临床、商业制备能力

公司已建立符合 GMP 的覆盖 CAR-T 生产（包括质粒的生产、慢病毒载体的生产和 CAR-T 细胞产品的制造）端对端的内部制造能力。

① **上海徐汇工厂**的总建筑面积约 3,000 平方米，每年的制造产能可支持 200 名患者的 CAR-T 治疗，制造成功率高达 95%以上；

② **上海金山工厂**的总建筑面积约 7,600 平方米，预计每年可支持多达 2,000 名患者的 CAR-T 治疗，目前已获得了 CAR-T 细胞疗法的药品生产许可证。

公司两个生产基地涵盖了 CAR-T 生产所需的三个阶段，包括质粒的生产、慢病毒载体的制备和 CAR-T 细胞产品的生产。通过将整个制造过程内部化，公司能够缩短工艺时间，提高产量，降低第三方产生的额外费用，从而控制 CAR-T 制造的整体成本。

③ 公司首个**海外工厂**美国北卡罗来纳州三角研究园的 cGMP 生产工厂已启动临床生产运营。

盈利预测、估值与评级

关键假设及盈利预测

- **产品 CT053（中国市场，预计 2023 年上市）**

1) 患者人数：根据科济药业招股说明书预测， 2022~2024 年中国多发性骨髓瘤（MM）患者人数分别为 **139.3/ 153.0/ 167.2** 千人。鉴于科济药业招股说明书提到国内既往接受三线全身治疗失败 MM 患者比例为 10%-20%，我们保守估计三线治疗人数占比约为 **10%**；

2) 产品渗透率：参考药明巨诺 CAR-T 产品倍诺达®上市首年渗透率为 0.14%，结合“①CAR-T 产品在国内接受度逐渐增大；②产品 CT053 优异的疗效及出色的安全性；③惠民保及商业保险等支付方式的多样化极大提高患者的可支付性。”我们预计 2023~2024 年产品在国内的渗透率将为 **0.5%/ 1.0%**；

3) 产品定价：参考国内已上市的 CAR-T 产品定价，药明巨诺靶向 CD19 的 CAR-T 产品定价为 100 万元，考虑到多发性骨髓瘤的发病人数要少于非霍奇金淋巴瘤（2020 年中国新发患者人数 NHL 9.28 万 vs MM 2.11 万），因此我们认为 CT053 的定价会高于患者基数更大的 CD19 CAR-T 产品，并假设其 2023~2024 年定价为 **120 万元**。

- **产品 CT053（美国市场，预计 2024 年上市）**

1) 患者人数：根据科济药业招股说明书预测， 2022~2024 年美国多发性骨髓瘤（MM）患者人数分别为 **151.7/ 155.2/ 158.8** 千人。鉴于科济药业招股说明书提到欧美既往接受三线全身治疗失败 MM 患者比例为 10%-15%，我们保守估计三线治疗人数占比约为 **10%**；

2) 产品渗透率：鉴于“①美国市场已上市两款同类竞品；②美国市场对于 CAR-T 产品的接受度比国内更高；③美国患者支付方式更多且支付能力更强。”我们预计 2024 年产品在美国市场的渗透率将为 **0.5%**；

3) 产品定价：参考海外同类药品 Abecma 定价为 41.95 万美元；南京传奇/强生 Carvykti 定价为 46.5 万美元，我们合理假设 CT053 在美国定价为 **45 万美元**。

- **产品 CT053（欧洲五国市场，预计 2024 年上市）**

1) 患者人数：根据科济药业招股说明书预测，2022~2024 年欧洲五国（法国、德国、意大利、西班牙及英国）多发性骨髓瘤（MM）患者人数分别为 **123.2/ 124.2/ 125.3** 千人。鉴于科济药业招股说明书提到欧美既往接受三线全身治疗失败 MM 患者比例为 10%-15%，我们保守估计三线治疗人数占比约为 **10%**；

2) 产品渗透率：鉴于公司在欧洲市场的商业化能力有限，我们预计 2024 年产品在欧洲市场的渗透率将为 **0.2%**；

3) 产品定价：参考海外同类药品 Abecma 定价为 41.95 万美元；南京传奇/强生 Carvykti 定价为 46.5 万美元，我们合理假设 CT053 在欧美定价为 **45 万美元**。

- **产品 CT041（中国市场，预计 2025 年上市）**

1) 患者人数：根据科济药业招股说明书预测，2025~2030 年中国胃癌患者人数将从 540.3 千人增长至 613.8 千人，且招股说明书提及 CLDN18.2 阳性

人群占比约 75%；中国既往接受二线全身治疗失败胃癌患者比例为 30%~40%，我们取中值 35%进行预测；

2) 产品渗透率：鉴于产品 CT041 将会是全球第一款治疗胃癌的 CAR-T 产品，极大缓解目前病患耐药以及部分病人无药可治的现状，因此我们预计其上市首年渗透率将达到 1%。
目前，针对不可切除胃癌和晚期转移性胃癌的标准治疗方案为化疗和靶向治疗。化疗方案的客观缓解率仅为 25%左右；靶向治疗中，曲妥珠单抗只能治疗 HER2 阳性的胃癌患者，患者比例较小仅为 14%左右，对于 HER2 阴性的胃癌患者，纳武单抗的客观缓解率为 11.2%，帕博利珠单抗的客观缓解率为 11.6%。以上药品的治疗效果均明显弱于 CT041（客观缓解率 61.1%），基于产品出色的治疗效果，我们认为其渗透率将在 2030 年升至 3.2%；

3) 产品定价：参考中国上市的靶向 CD19 的 CAR-T 产品定价（倍诺达®售价：100 万元），结合中国胃癌患者数量较为庞大，我们假设 CT041 定价比倍诺达®更低，为 80 万元，并在 2030 年降至 60 万元。

- **产品 CT041（欧美市场，预计 2026 年上市）**

1) 患者人数：根据科济药业招股说明书预测，2024~2030 年欧美（美国、法国、德国、意大利、西班牙及英国）胃癌患者人数将从 76.2 千人增长至 80.4 千人，且招股说明书提及 CLDN18.2 阳性人群占比约 75%；美国既往接受二线全身治疗失败胃癌患者比例为 18%~23%，我们取中值 20%进行预测；

2) 产品渗透率：基于产品 CT041 将会是全球第一款治疗胃癌的 CAR-T 产品，并且目前中国和美国对胃癌的标准治疗方案是相似的，因此参考产品在国内渗透率的假设，结合公司在海外的商业化能力有限，我们预计其上市首年渗透率将达到 0.8%，并在 2030 年升至 2.3%；

3) 产品定价：参考欧美上市的靶向 CD19 的 CAR-T 产品定价（Kymriah®售价：47.5 万美元），结合胃癌在欧美患者的基数较小，低于淋巴瘤的发病率，因此我们假设 CT041 在欧美的定价为 35 万美元，并在 2030 年降至 30 万美元。

- **毛利率**：参考同类可比公司药明巨诺在商业化首年的毛利率为 29%，我们预计公司 2023 年（即商业化首年）的毛利率为 **30%**。随着产能逐步释放，订单数目增加，将具备一定的规模效应，降低成本并提高毛利率，预计公司 2024 年毛利率为 **35%**。
- **研发开支**：公司 2021 年研发开支为 5.02 亿元，同比增长 78%。目前研管线上多个项目处于临床阶段，因此我们预计 2022~2024 年研发开支还将进一步扩大，分别为 **6.80/ 8.52/ 9.37 亿元**。
- **行政开支**：公司 2021 年行政开支为 1.26 亿元，同比增长 64%，增长主要来自上市开支 2600 万元以及员工数目增加。我们认为未来将不再产生上市开支，且员工数量趋于稳定，预计 2022~2024 年行政开支分别为 **1.07/ 1.15/ 1.25 亿元**。
- **销售开支**：在我们预计 2023 年是公司商业化元年的条件下，参考同类可比公司药明巨诺在商业化首年的销售开支 1.71 亿元，结合公司产品将在中国、美国、欧洲多国进行销售，我们预计 2023~2024 年销售开支分别为 **2.0/ 2.5 亿元**。

表 27：科济药业盈利预测

主营业务情况		2020	2021	2022E	2023E	2024E
CT053	**营业收入/万元**	-	-	-	**9,180**	**49,960**
	YOY	-	-	-	**-**	*444%*
	毛利/万元	-	-	-	2,754	17,486
	毛利率	-	-	-	***30%***	***35%***
中国市场预计 2023 年上市	中国 MM 患者人数/千人	113.8	126.3	139.3	153.0	167.2
	三线治疗患者占比	10%	-	-	-	-
	三线治疗患者人数/千人	11.38	12.63	13.93	15.30	16.72
	CT053 渗透率	-	-	-	0.5%	1.0%
	CT053 治疗患者人数/千人	-	-	-	0.077	0.167
	CT053 定价/万元	-	-	-	120	120
	中国市场销售收入/万元	-	-	-	**9,180**	**20,064**
美国市场预计 2024 年上市	美国 MM 患者人数/千人	144.9	148.3	151.7	155.2	158.8
	三线治疗患者占比	10%				
	三线治疗患者人数/千人	14.49	14.83	15.17	15.52	15.88
	CT053 渗透率	-	-	-	-	0.5%
	CT053 治疗患者人数/千人	-	-	-	-	0.079
	CT053 定价/万美元	-	-	-	-	45
	美国市场销售收入/万美元	-	-	-	-	**3,573**
	美国市场销售收入/万元	-	-	-	-	**22,724**
欧洲五国市场预计 2024 年上市	欧洲 MM 患者人数/千人	121.0	122.1	123.2	124.2	125.3
	三线治疗患者占比	10%	-	-	-	-
	三线治疗患者人数/千人	12.10	12.21	12.32	12.42	12.53
	CT053 渗透率	-	-	-	-	0.2%
	CT053 治疗患者人数/千人	-	-	-	-	0.025
	CT053 定价/万美元	-	-	-	-	45
	欧洲市场销售收入/万美元	-	-	-	-	**1,128**
	欧洲市场销售收入/万元	-	-	-	-	**7,172**

资料来源：患者人数及治疗占比来自科济药业招股说明书，其余为光大证券研究所预测（注：美元兑人民币汇率≈6.36）

综合以上假设，我们预计公司 2023~2024 年营业收入分别为 **0.92、5.00 亿元**，毛利分别为为 **0.28、1.75 亿元**，预计 2022~2024 年归母年内全面亏损总额分别为**-7.62、-11.16、-11.12 亿元**。

估值与评级

科济药业是国内开创实体瘤疗法的 CAR-T 先锋企业，相较于传统免疫细胞疗法生物科技公司，其具备广泛且独特的作用靶点，如 Claudin18.2、GPC3 以及 BCMA。随着重磅产品 CT053、CT041 的商业化逐步落地，公司将成长为同时覆盖血液瘤及实体瘤领域的 CAR-T 龙头公司。我们对公司核心产品 CT053 以及 CT041 采取 NPV 估值，关键假设为：

1) CT053 作为用于治疗多发性骨髓瘤的 CAR-T 产品，其患者接受度有限，因此放量速度相对较慢、生命周期较长，假设上市后 7 年达到销售峰值；CT041 作为用于治疗胃癌的抗肿瘤药物，其放量速度较快、同时肿瘤药领域竞争激烈导致生命周期偏短，假设上市后 5 年达到销售峰值；

2) 患者人数参考公司招股说明书中的数据；

3) 在各个适应症的渗透率根据竞争格局的激烈程度来确定；

4) 定价水平参考分别参考中美两国同类药物的定价水平；

5) 峰值销售收入=患者人数×渗透率×定价；

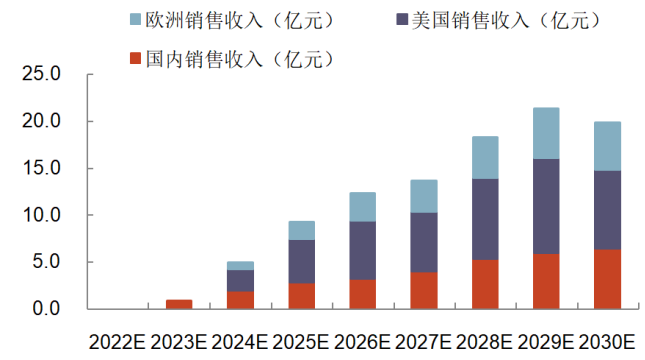
6) 假设折现率 r=8%；

7) 考虑到肿瘤药的更新换代速度相对较快，假设的 CT053 和 CT041 的永续增长率均为-2%；

8) 其他早期研发管线尚未披露数据，假设估值为 50 亿元。

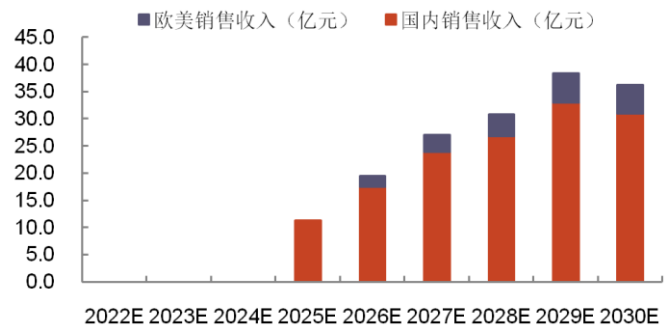
综合以上假设，我们给予公司 **185 亿元**的估值，按照 2022.04.22 港元兑人民币汇率= 0.8234 换算为 **225 亿港元**，对应股价为 39 港元（最新股本为 5.70 亿股）。考虑到公司在实体瘤治疗方面进展突出，药物发现和临床开发能力优秀，首次覆盖，给予“买入”评级。

图 22：科济药业产品 CT053 销售收入预测



资料来源：光大证券研究所预测

图 23：科济药业产品 CT041 销售收入预测



资料来源：光大证券研究所预测

表 28：科济药业绝对估值表

	中国销售峰值/亿元	美国销售峰值/亿元	欧洲销售峰值/亿元	估值（亿元）
产品 CT053（预计成功率 90%）	6	10	5	45
产品 CT041（预计成功率 80%）	33	5		60
其他早期研发管线				50
现金及现金等价物				30
合计				185

资料来源：光大证券研究所预测

风险提示

新药研发相关风险；研发费用持续增大面临流动性风险；细胞治疗产品在国内市场接受度不及预期的风险。

表 29：科济药业盈利预测简表

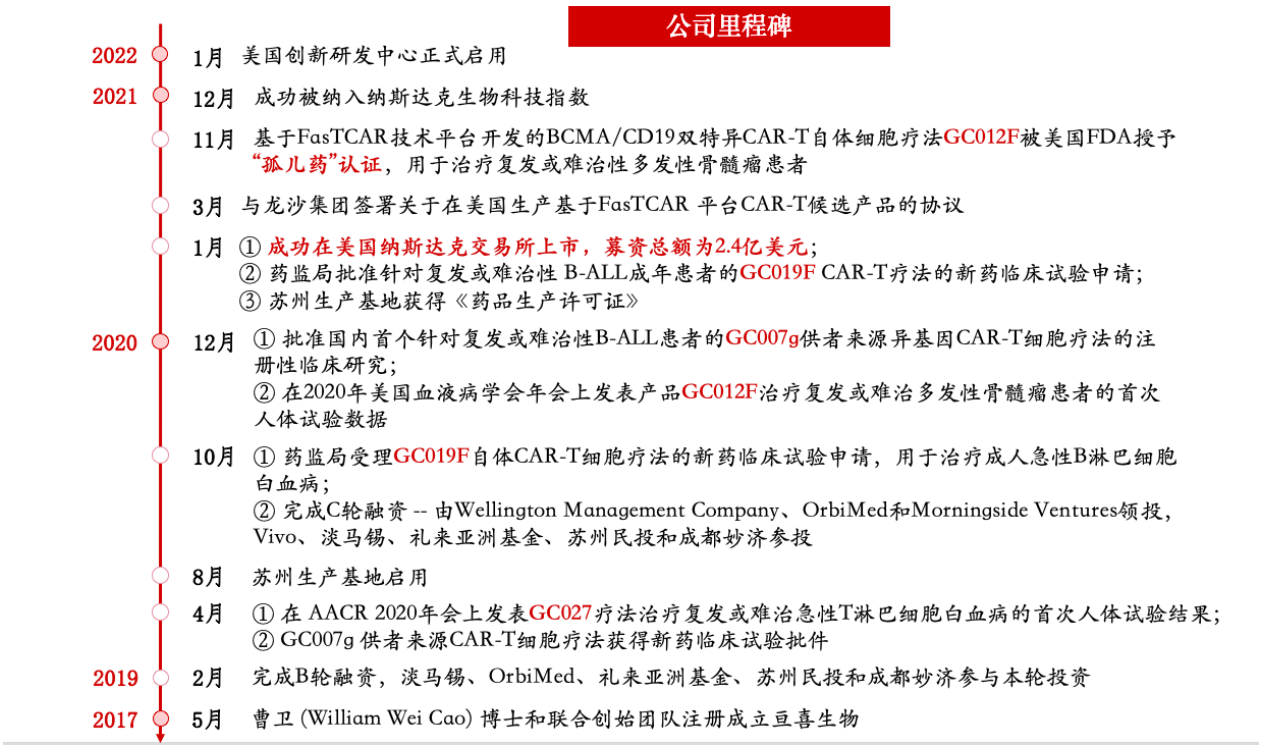
	2020	2021	2022E	2023E	2024E
营业收入（百万元）	0	0	0	92	500
营业收入增长率	NA	NA	NA	NA	444%
净利润（百万元）	-1064	-4744	-762	-1116	-1112
EPS（元）	-5.37	-12.26	-1.34	-1.96	-1.95

资料来源：Wind，光大证券研究所预测（注：2020~2021 年公司总股本分别为 1.98、3.87 亿股，2022 年及以后公司总股本为 5.70 亿股）

3.3、 亘喜生物：三大平台（FasT+TruU+SMART CART），致力变革传统疗法的先行者

亘喜生物是一家致力于发现和开发突破性细胞疗法的全球临床阶段生物制药公司。利用其开创性 FasTCAR 和 TruUCAR 技术平台，公司正在开发多项自体和同种异体的丰富临床阶段癌症治疗产品管线。这些产品有望攻克传统 CAR-T 疗法持续存在的重大行业挑战，包括生产时间长、产品细胞质量欠佳、治疗成本高和对实体瘤缺乏有效治疗等。

图 24：亘喜生物发展历程



资料来源：亘喜生物公司官网，光大证券研究所

核心管理层学术背景深厚，深耕生物技术研发领域逾 30 年

公司创始人、董事长曹卫博士在生物技术研发领域深耕超过 30 年，拥有 80 多项用于国内外先进细胞疗法的授权专利以及专利申请，其成功（联合）创立了两家在纳斯达克上市的细胞与基因疗法公司。在创立公司前，曹博士曾是前纳斯达克上市公司西比曼生物的联合创始人，该公司致力于开发用于治疗癌症和退行性疾病的专利细胞疗法。首席医学官 Martina A. Sersch 博士拥有 25 年以上的学术和行业经验，并在多家跨国公司和生物技术公司（如安进、罗氏/基因泰克）从事细胞与基因治疗、肿瘤免疫学和单克隆抗体相关工作。

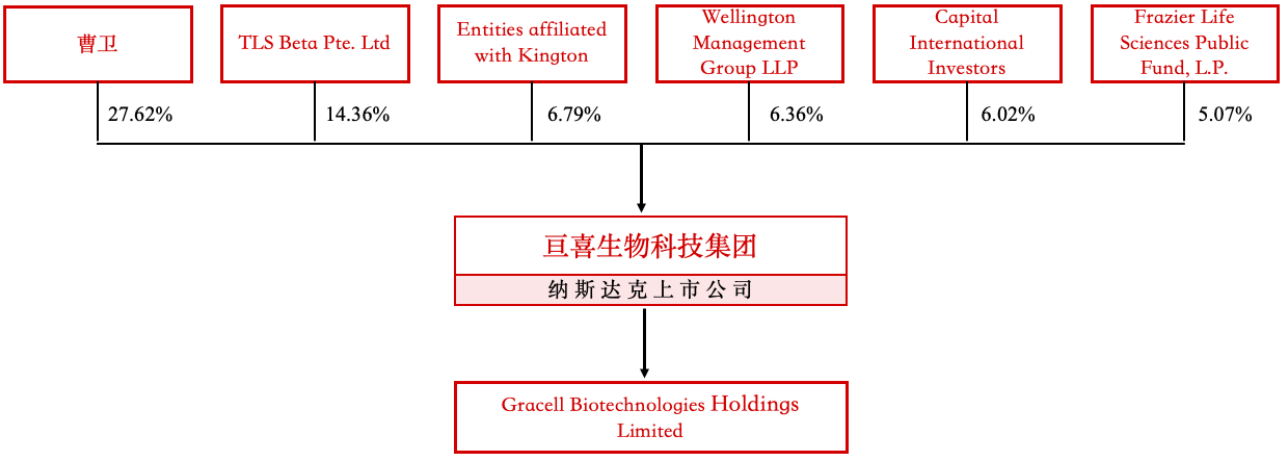
表 30：亘喜生物核心团队介绍

姓名	职务	介绍
曹卫	首席创始人、董事长兼首席执行官	复旦大学上海医学院医学学士、美国弗吉尼亚医学院药理学博士，曾在哈佛医学院和斯坦福大学医学中心从事免疫药理学领域相关研究，并持有学位和学位，拥有 80 多项用于国内外先进细胞疗法的授权专利以及专利申请。曹博士在生物技术研发领域深耕超过 30 年，包括成功（联合）创立了两家在纳斯达克上市的细胞与基因疗法公司。在创立公司前，曹博士是前纳斯达克上市公司西比曼生物（前纳斯达克股票代码：CBMG）的联合创始人。该公司致力于开发用于治疗癌症和退行性疾病的专利细胞疗法。此外，曹博士还曾在 Chiron 公司（诺华和拜耳）、Affymetrix 公司（赛默飞世尔）担任科研领域的高管职位。

Martina A. Sersch	首席医学官	德国海德堡大学学士及医学博士； Sersch 博士拥有 25 年以上的学术和行业经验，并在多家跨国公司和生物技术公司从事细胞与基因治疗、肿瘤免疫学和单克隆抗体相关工作。曾在纳斯达克上市的 CAR-T 细胞与基因治疗公司担任首席医学官，负责领导针对罕见病、恶性血液肿瘤以及实体瘤相关适应症的细胞和基因疗法的临床开发工作；曾任安进的医学执行总监，负责领导恶性血液肿瘤项目的早期和后期临床开发工作；罗氏/基因泰克的资深医学总监，负责包括美国、欧洲和亚洲在内的全球性或区域性临床开发工作，并曾担任亚太地区生物制剂战略负责人。
谢懿立	首席财务官	纽约城市大学化学博士、宾夕法尼亚大学沃顿商学院金融 MBA； 谢博士拥有 20 年以上在领先医疗投资机构及制药公司的丰富工作经历，全面覆盖研发、财务和投资等领域。在加入公司前，谢博士曾任上海复星健康产业控股有限公司总裁兼复星纽约首席代表；Locust Walk Capital 的联合创始人兼投资组合经理；Scopia Capital 医疗保健部门的负责人；Great Point Partners 的董事总经理。
倪亚瑾	首席技术官	京都大学分子病毒学博士、昆明医科大学内科医学学士； 倪博士拥有 25 年以上的行业经历，曾供职于多家跨国制药公司及生物技术公司，在基因细胞治疗、疫苗和外包生产服务领域积累了丰富经验。在加入公司前，倪博士曾任 Pfizer 和 Allogene Therapeutics 的工艺开发负责人，领导技术开发及运营部，主导了同种异体 CAR-T 产品的工艺开发工作；VIRxSYS 的技术运营部总监，负责工艺和分析开发、技术转让以及 GMP 生产和 QC 检测的技术支持等关键职能。

资料来源：亘喜生物公司官网，光大证券研究所

图 25：亘喜生物股权结构



资料来源：Wind，光大证券研究所截至 2022 年 3 月 10 日

双靶点 CAR-T 产品，研管线聚焦血液瘤相关治疗领域

区别于其他公司，亘喜生物的 CAR-T 产品含有双特异 CAR，如 BCMA/CD19 以及 CD19/ CD7。围绕这些双靶点，公司主要聚焦于血液瘤的治疗中，并开展了多发性骨髓瘤、急性 B 淋巴细胞白血病以及急性 T 淋巴细胞白血病等多个适应症。

表 31：亘喜生物研发管线

技术平台	候选产品	靶点	适应症	临床开发阶段	计划
FastCAR	GC012F	BCMA/ CD19	复发/难治性多发性骨髓瘤	临床前	美国 IND 申报：1H 2022 年
			多发性骨髓瘤（新发患者）	I 期	中国 IND 申报：2022 年
			B 细胞非霍奇金淋巴瘤	II 期/III 期	中国 IIT 研究患者招募中
	GC019F	CD19	急性 B 淋巴细胞白血病（成人患者）		中国 IND 正在进行
TruUCAR	GC027	CD7	急性 T 淋巴细胞白血病（成人患者）		美国 IND 申报：2022 年 中国 IND 申报：2022 年
	GC502	CD19/ CD7	急性 B 淋巴细胞白血病		-
供者来源 CAR	GC007g	CD19	急性 B 淋巴细胞白血病		中国 IND 已获批，进入 I/II 期注册性研究（无缝衔接）

资料来源：亘喜生物公司官网，光大证券研究所；截至 2022 年 3 月 15 日
以上实验均为 IIT（研究者发起的临床试验），其为可选而非强制，可作为独立项目安全性和潜在有效性的早期证据。公司将基于 IIT 的结果开展新药临床研究（IND）。

- **GC012F（靶点 BCMA/ CD19）**

GC012F 是一款基于公司 FasTCAR 专利技术平台开发的 BCMA/CD19 双靶向自体 CAR-T 细胞疗法，具备“次日即可完成生产”的优势。目前，该产品已被 FDA 授予用于治疗多发性骨髓瘤的孤儿药资格认定，公司计划于 2022 年上半年向美国 FDA 提交新药临床试验申请。

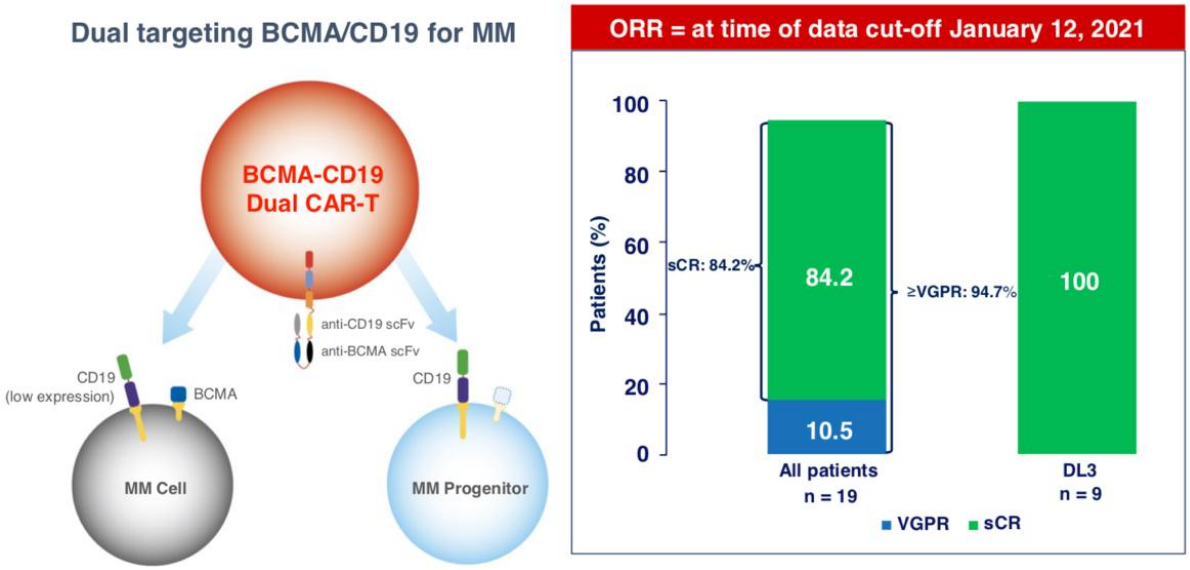
截至 2021 年 1 月，该研究共入组 19 例多发性骨髓瘤患者，其中最高剂量为 3×10^5 细胞/公斤体重，以上患者均符合经过多轮治疗后复发/难治性的标准。值得注意的是，入组的 19 例患者中有 18 例属于 mSMART 3.0 指南中定义的高危患者，中位既往治疗线数为 5 次。

① **有效性**：早期客观缓解率（ORR）高达 94.7%，所有应答均显示获得了极佳的部分缓解（VGPR），乃至严格意义上的完全缓解。

② **安全性**：低级别的细胞因子释放综合征（CRS）（84%的患者为 1/2 级；11%的患者为 3 级），并未出现 4 级或 5 级 CRS；在所有患者中均未观察到与免疫效应细胞相关的神经毒性（ICANS）。

综上，公司产品 GC012F 针对多发性骨髓瘤疾病，呈现出快速、深入、持久且安全的治疗效果。

图 26：亘喜生物产品 GC012F 临床研究



资料来源：亘喜生物公司官网，光大证券研究所

- **GC027（靶点 CD7）**

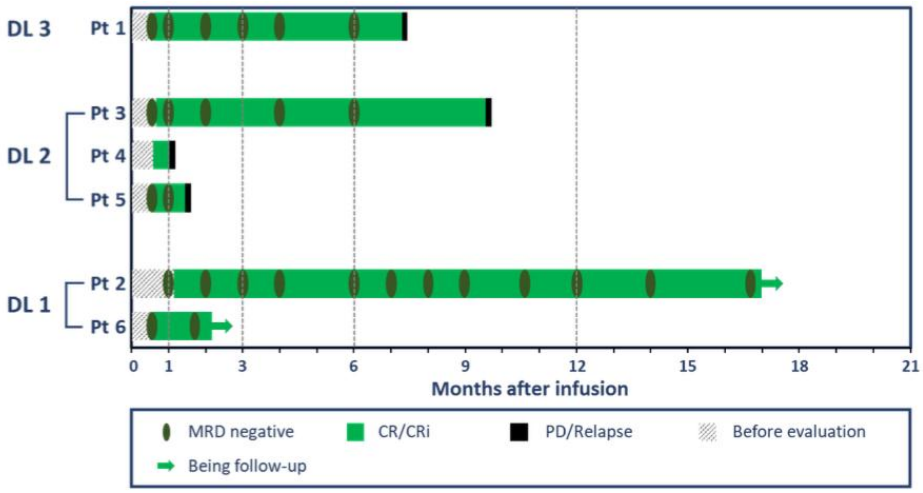
基于 TruUCAR 平台开发的 GC027 是一款靶向 CD7 的通用型同种异体 CAR-T 单药疗法。目前，公司正在国内开展一项多中心的、由研究者发起的 I 期临床试验，旨在评估 GC027 治疗复发或难治性急性 T 淋巴细胞白血病（T-ALL）成人患者的安全性及有效性。截至 2021 年 2 月，该研究共入组 6 例患者，其中最高剂量为 1.5×10^7 细胞/千克体重，以上患者中位既往治疗线数为 6 次。

① **有效性**：6 名（100%）受试者均达到完全缓解，其中，83%患者更是达到了最小残留病灶阴性的完全缓解（MRD-CR）。此外，另 1 名患者最初表现为高肿瘤负荷以及广泛性髓外病变，在接受了 TruUCAR GC027 疗法后，经 PET-CT 扫描确认，所有髓外病灶均已清除，且患者在第 28 天达到 MRD-CR 状态。

② **安全性**：未观察到神经毒性事件（ICANS）或急性移植物抗宿主病（aGvHD）的发生。

T-ALL 是一种侵袭性极强的恶性血液肿瘤，患者复发率和死亡率都很高。复发患者预后差，治疗选择非常有限，5 年以上生存率小于 10%。公司独有的通用型 CAR-T 细胞疗法 GC027，由无需人类白细胞抗原（HLA）匹配的健康供者 T 细胞制备，有望为难治复发 CD7 阳性的 T-ALL 患者提供新的治疗选择。

图 27：亘喜生物产品 GC027 临床研究



资料来源：亘喜生物公司官网，光大证券研究所

三大技术平台助力变革传统自体、异体 CAR-T 疗法

- **基因工程改造技术**

包括双特异 CAR 和增强型 CAR，与 FasTCAR、TruUCAR 技术平台结合，进一步增强 CAR-T 候选产品的治疗效果。

① **双特异 CAR**：通过减少抗原逃逸的可能性，从而降低患者的复发率；此外，还能减少同种异体 CAR-T 细胞对患者造成的排斥反应。在两种 CAR 的刺激下，双特异抗原靶向的 CAR-T 细胞在体内的存活时间有望比普通单抗原靶向的 CAR-T 细胞更长。

② **增强型 CAR**：可通过克服免疫抑制性肿瘤微环境（TME）和/或增加细胞因子信号传导等方式，进一步增强 CAR-T 细胞的功能性。

- **FasTCAR 技术平台**

自体 CAR-T 技术平台，用以解决与自体疗法相关的问题，包括生产时间长、制备质量欠佳、治疗成本高以及 T 细胞健康度差等。其优势有：

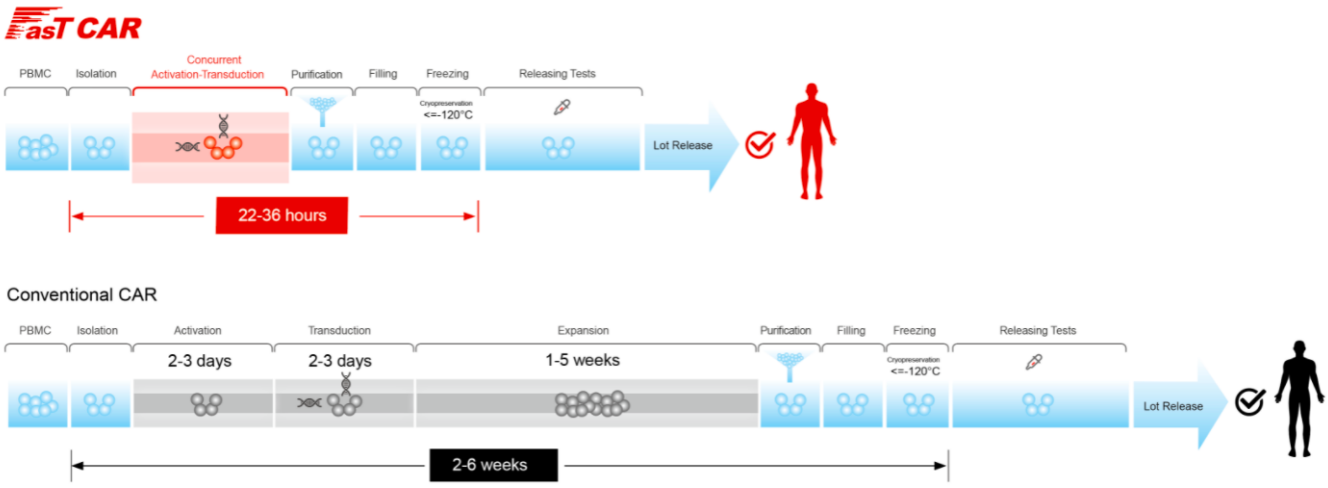
① 生产时间短：次日生产完成、缩短患者等待时间（传统生产过程通常需要 2 到 6 周）；

② 提高生产质量：全封闭式生产系统设计、降低交叉污染风险、提高操作一致性；

③ 降低成本并提升可及性：显著降低生产成本、可扩展性高，单一空间中可处理多个样本、有望节省医疗卫生系统开支；

④ T 细胞健康度增强：T 细胞适应性更好、更年轻且更具活力的 CAR-T 细胞，扩增性、组织迁移能力及肿瘤清除活性提升。

图 28：亘喜生物 FasTCAR 技术平台



资料来源：亘喜生物公司官网，光大证券研究所

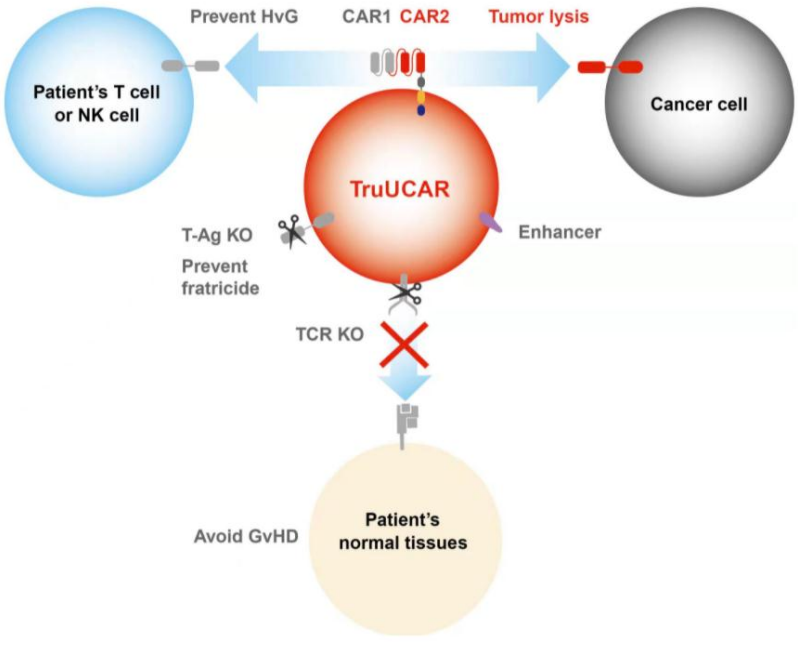
- **TruUCAR 技术平台**

生成高质量同种异体 CAR-T 产品的专有平台，能以较低成本打造出“通用型”产品，可随时用于癌症患者的治疗。其优势在于单用疗法，无需结合额外的免疫抑制剂消除宿主抗移植物排斥反应。

① **“防御”CAR**：靶向患者自身会进行同种异体反应性杀伤的 T 细胞和 NK 细胞，保护 CAR-T 细胞不被排斥；

② **“攻击”CAR**：靶向肿瘤抗原以清除肿瘤细胞。在采用单一 CAR 设计的情况下，CAR 执行双重功能，既靶向会进行同种异体反应杀伤的 T 细胞和 NK 细胞，也靶向 T 肿瘤细胞。

图 29：亘喜生物 TruUCAR 技术平台



资料来源：亘喜生物公司官网，光大证券研究所

- **SMART CART 技术平台**

公司第二代增强型 CAR-T 技术平台，针对性攻克实体瘤治疗的重重挑战，包括免疫抑制性肿瘤微环境负面影响 T 细胞激活及存活、实体肿瘤异质性，以及难以渗透到肿瘤内部。其优势为：

① 强化扩增能力及持久性：T 细胞扩增能力显著加强、延长 T 细胞适应性及持久性；

② 进一步提升疗效：对抗肿瘤微环境的能力全面提升、高效杀伤大负荷肿瘤能力、免疫记忆得以提升。

从单采到输注的全程全封闭系统，进一步优化成本效益

公司位于苏州的生产基地已符合包括美国、欧盟和中国在内的多国/地区 GMP 标准，实现自主控制生产，其产能对中国区域的临床开发和早期商业化的 CAR-T 细胞可达到自给自足。该基地采用全封闭式生产系统，在降低交叉污染风险的同时，进一步优化成本效益（降低试剂耗材成本、人工成本；减少车间设备的运营维护和折旧）。

- **描述**：总体占地面积 66,000 平方英尺，其中 GMP 洁净区（5 大功能区）占地 21,500 平方英尺，商业化生产车间占地 7.9 英亩。
- **优势**：定制化封闭式系统、最小化人工干预、快速基因改造、最大程度降低污染风险。

风险提示

新药研发相关风险；研发费用持续增大面临流动性风险；细胞治疗产品在国内市场接受度不及预期的风险。

3.4、 传奇生物：并行布局（血液瘤+实体瘤），首获 FDA 批准上市的 CAR-T 领军企业

传奇生物（NASDAQ：LEGN）成立于 2014 年，是一家集肿瘤细胞免疫疗法研发、临床、生产及商业化开发于一体的跨国生物制药公司，位列全球免疫细胞疗法领域第一方阵。

管理层学术背景深厚

2022 年 4 月，公司正式宣布任命方国伟博士为高级副总裁，作为研究与早期开发的全球负责人。方博士是一位杰出的科学家和药物研发领导者，在肿瘤学和免疫学领域拥有丰富的经验，未来将负责指导公司在中国、美国、爱尔兰的研发工作，推进针对血液肿瘤和实体肿瘤的多条管线产品。加入公司前，方博士曾在艾伯维（AbbVie）旗下公司 Pharmacyclics 担任过研发负责人，并支持重磅药物 IMBRUVICA®的临床开发，行业经验丰富。

表 32：传奇生物核心团队介绍

姓名	职务	介绍
黄颖	首席执行官 首席财务官	中国科学技术大学少年班，哥伦比亚商学院学士，哥伦比亚大学生物有机化学博士； 黄颖博士曾在美银证券担任董事总经理兼生物技术类股票研究负责人，领导的分析师团队覆盖 30 多家生物技术公司，包括安进、吉利德、新基、渤健等，涵盖广泛的治疗领域；曾在富国银行（前美联银行）、瑞士信贷、Gleacher 和巴克莱银行工作。在华尔街职业生涯之前，曾是先灵葆雅（现为默克公司）化学研究部的首席科学家，专注于心血管和中枢神经系统等治疗领域的小分子药物研发。
方国伟	高级副总裁 研究与早期开发全球负责人	南京大学生物化学学士；科罗拉多大学博士，师从 Tom Cech 教授（美国科学院院士，1989 年诺贝尔化学奖得主），并在哈佛大学医学院完成博士后培训，师从 Marc Kirschner 教授（美国科学院院士）； 方博士已在癌症研究和药物研发方面发表了 60 多篇文章，主要发表在《科学》、《自然》和《细胞》杂志上。方博士曾任 Zymeworks 公司研发高级副总裁，负责新型技术平台开发以及多功能生物制剂和抗体药物偶联物组合的开发。此前，方博士曾在艾伯维旗下公司 Pharmacyclics 担任研发负责人，领导发现和早期开发工作。
Meeta Chatterjee	高级副总裁 全球商业拓展	圣泽维尔大学和罗格斯大学学士，罗格斯大学生理学博士，弗吉尼亚大学医学院生理学系博士后； Meeta Chatterjee 博士负责监督全球范围内的研发和后期交易，以及主要地区的早期交易。Meeta Chatterjee 博士在药物研发、并购评估、许可和外部化活动方面拥有 30 多年的战略和运营经验，曾负责/投入到超过 150 项交易/合作，累计财务价值约为 10 亿美元。
罗永鑫	副总裁，临床开发	复旦大学药理学硕士，青岛医学院医学博士； 罗永鑫博士曾在阿斯利康、安进和赛诺菲等多个跨国公司负责全球范围内多个肿瘤学和血液学产品的临床开发，促成了许多成功的监管备案和商业开发工作，包括 IRESSA、FASLODEX、BLINCYTO、KYPROLIS 和 ELOXATIN。

资料来源：传奇生物公司官网，光大证券研究所

掌握多个靶点机制，并行布局血液瘤与实体瘤

充分利用团队丰富的研发经验，公司不断挖掘细胞治疗的潜力，以治疗在大众普遍的认知中无法治愈的疾病，如血液恶性肿瘤、实体瘤、传染病和自身免疫性疾病。

表 33：传奇生物研发管线

领域	自体/异体	适应症/靶点	合作伙伴	地区	药物发现	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
血液瘤	自体	多发性骨髓瘤（BCMA）	强生	美国/其他					
				中国					
		T 细胞淋巴瘤（CD4）	-	美国/其他					
				中国					
		非霍奇金淋巴瘤-DLBCL（CD19×CD20×CD22）	-	中国					
	异体	非霍奇金淋巴瘤（CD20）	-	中国/美国					
		多发性骨髓瘤（BCMA）	-	中国/美国					
实体瘤		胃癌（Claudin18.2）	-	中国/美国					
		胰腺癌（Claudin18.2）	-	中国					
		卵巢癌（Mesothelin）	-	中国/美国					
		肝细胞癌、非小细胞肺癌（GPC3）	-	中国					
		小细胞肺癌（DLL3）	-	中国					
传染性疾病		艾滋病（未公开）	-	中国/美国					

资料来源：传奇生物公司官网，光大证券研究所　　截至 2022 年 3 月 30 日

- **CARVYKTI®（西达基奥仑赛）**

2022 年 2 月，公司正式宣布其自主研发的细胞治疗产品西达基奥仑赛（英文商品名：CARVYKTI®，简称 Cilta-cel）获得美国 FDA 批准上市，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者（患者既往接受过四种或四种以上的治疗，包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体）。

CARVYKTI®是一款靶向 BCMA 的 CAR-T 疗法，以一次性输液的方式给药，推荐剂量为 0.5~1.0×10^6 个 CAR-T 细胞每公斤体重。在关键的 CARTITUDE-1 临床研究中，97 名 R/R MM 患者出现了深度持久的缓解，总缓解率（ORR）高达 98%，78%的患者获得了严格的完全反应（sCR）。在 18 个月的中位随访时间中，中位缓解持续时间（DOR）为 21.8 个月。

全球化生产体系，满足全球细胞治疗布局

公司目前已建成三处满足临床和商业化的生产基地（新泽西州拉里坦、新泽西州萨默赛特、中国南京），能够满足全球细胞治疗布局。同时，公司正在与业界领先的技术服务商合作，以创新 CAR-T 细胞治疗的制造工艺，优化端到端的供应链，并简化产品交付模式。

风险提示

新药研发相关风险；研发费用持续增大面临流动性风险；细胞治疗产品在国内市场接受度不及预期的风险。

3.5、 复星凯特：联合开发（复星+Kite），最大限度发挥平台潜力的细胞治疗 Biotech

复星凯特为上海复星医药集团与美国 Kite（吉利德科学旗下公司）的合营企业，专注于肿瘤细胞治疗产品的研发、产业化和商业化发展，造福中国患者。

重磅产品，引进后迅速获批造福国内患者

自 2017 年初在上海张江高科技园区成立以来，公司从 Kite Pharma 引进治疗复发难治非霍奇金淋巴瘤的 CAR-T 细胞药物 Yescarta（AxicabtageneCiloleucel），并获授权在中国进行本地化生产。2021 年 6 月，该重磅产品阿基仑赛注射液（商品名：奕凯达®）正式获得国家药监局批准上市，成为中国首个获批上市的 CAR-T 产品，用于治疗既往接受二线或以上系统治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者。目前，其第二个适应症（用于治疗接受过二线或以上系统治疗后复发或难治性惰性非霍奇金淋巴瘤），已获批临床并被纳入突破性治疗药物程序，进展喜人。截止 2021 年 12 月 31 日，国内已有约百名患者接受了奕凯达®的治疗。

除 Yescarta 以外，公司同时在中国（含港澳台）享有 Kite Pharma 后续产品授权许可的优先选择权。公司 2000 平米的细胞治疗研发中心于 2019 年初落成，研发管线还包括多个 CAR-T/TCR-T 临床阶段品种和早期创新研发项目。

图 30：复星凯特产品 FKC876 的产业化进程



资料来源：复星凯特公司官网，光大证券研究所

联合开发，最大限度发挥公司平台潜力

公司近 10000 平方米的 CAR-T 产业化生产基地已于 2019 年 12 月在张江创新药产业基地建成并正式启用。此外，通过与国内外肿瘤免疫治疗领域优秀研发机构合作，将打造可持续的创新研发管线。

表 34：复星凯特合作历程

时间	合作伙伴	合作内容
2020.09	Cytiva	在公司位于上海张江的研发中心建立“细胞与基因治疗工艺开发联合实验室”。 公司将利用 Cytiva 的病毒载体平台和细胞工艺平台设备，进行基因载体以及细胞制备的标准化工艺开发，加速研发管线中的自主研发 CAR-T 项目推向临床，以及 TIL/TCR-T 等创新细胞疗法的工艺开发；Cytiva 将以联合实验室为培训与展示基地，为全国的生物医药产业客户提供相关的标准培训课程，助力细胞与基因治疗行业的产业化人才培养。
2020.04	复宏汉霖	公司与复宏汉霖就 CAR-T 和 biCAR-T 细胞治疗产品在实体瘤方面的研发和应用达成了重要战略合作。 根据协议，复宏汉霖将向公司提供针对实体瘤不同靶点的多个具有知识产权的抗体序列，由公司用于构建创新 CAR-T 和 biCAR-T 进行临床前早期研发验证，以评估其应用于实体瘤治疗的潜力。针对优选的抗体序列，双方有望进行进一步合作，授权引进用于推进实体瘤细胞治疗产品的开发及商业化。
2019.11	凡恩世生物	公司与凡恩世生物医药公司（Phanes Therapeutics, and Phanes Biopharmaceuticals, Ltd.）达成重要战略合作协议。 根据协议，凡恩世将在中国区域内（包括香港特别行政区、澳门特别行政区及台湾地区）为公司独家提供针对两个独特肿瘤靶点的多个高亲和力人源化抗体，用于推进创新实体瘤治疗 CAR-T 产品的开发及商业化。根据协议条款，凡恩世将有权获得首付款、后续里程碑付款，以及其它特许权使用费；同时，公司将在上述地区以外的全球市场获得上述抗体商业应用权益的优先权。

资料来源：复星凯特公司官网，光大证券研究所

风险提示

新药研发相关风险；研发费用持续增大面临流动性风险；细胞治疗产品在国内市场接受度不及预期的风险。

4、 风险分析

新药研发相关风险

免疫细胞治疗药物候选靶点丰富，无法保证每一个项目都能筛选出安全有效的候选化合物。此外，在研产品的临床前研究及早期临床试验结果良好，未必能保证后期临床试验的成功。如果在研产品最终的临床试验结果不如预期，将造成不利影响。

细胞治疗产品在国内市场接受度不及预期的风险

免疫细胞疗法行业发展历史较短，对应产品售价较高。目前，只有 2 款 CAR-T 产品在国内获批上市，因此细胞治疗产品在国内市场存在接受度不及预期的风险。

竞争加剧风险

未来可能会有更多企业的细胞治疗产品上市，导致竞争局面恶化。

行业及公司评级体系

	评级	说明
行业及公司评级	买入	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上
	增持	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；
	中性	未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
	减持	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；
	卖出	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；
	无评级	因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。
基准指数说明：		A 股主板基准为沪深 300 指数；中小盘基准为中小板指；创业板基准为创业板指；新三板基准为新三板指数；港股基准指数为恒生指数。

分析、估值方法的局限性说明

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。负责准备以及撰写本报告的所有研究人员在此保证，本研究报告中任何关于发行商或证券所发表的观点均如实反映研究人员的个人观点。研究人员获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户反馈、竞争性因素以及光大证券股份有限公司的整体收益。所有研究人员保证他们报酬的任何一部分不曾与，不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

法律主体声明

本报告由光大证券股份有限公司制作，光大证券股份有限公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格，负责本报告在中华人民共和国境内（仅为本报告目的，不包括港澳台）的分销。本报告署名分析师所持中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格编号已披露在报告首页。

中国光大证券国际有限公司和 Everbright Securities(UK) Company Limited 是光大证券股份有限公司的关联机构。

特别声明

光大证券股份有限公司（以下简称“本公司”）创建于 1996 年，系由中国光大（集团）总公司投资控股的全国性综合类股份制证券公司，是中国证监会批准的首批三家创新试点公司之一。根据中国证监会核发的经营证券期货业务许可，本公司的经营范围包括证券投资咨询业务。

本公司经营范围：证券经纪；证券投资咨询；与证券交易、证券投资活动有关的财务顾问；证券承销与保荐；证券自营；为期货公司提供中间介绍业务；证券投资基金代销；融资融券业务；中国证监会批准的其他业务。此外，本公司还通过全资或控股子公司开展资产管理、直接投资、期货、基金管理以及香港证券业务。

本报告由光大证券股份有限公司研究所（以下简称“光大证券研究所”）编写，以合法获得的我们相信为可靠、准确、完整的信息为基础，但不保证我们所获得的原始信息以及报告所载信息之准确性和完整性。光大证券研究所可能将不时补充、修订或更新有关信息，但不保证及时发布该等更新。

本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次发布时光大证券研究所的判断，可能需随时进行调整且不予通知。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。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本报告中的信息或所表述的意见并未考虑到个别投资者的具体投资目的、财务状况以及特定需求。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及作者均不承担任何法律责任。

不同时期，本公司可能会撰写并发布与本报告所载信息、建议及预测不一致的报告。本公司的销售人员、交易人员和其他专业人员可能会向客户提供与本报告中观点不同的口头或书面评论或交易策略。本公司的资产管理子公司、自营部门以及其他投资业务板块可能会独立做出与本报告的意见或建议不相一致的投资决策。本公司提醒投资者注意并理解投资证券及投资产品存在的风险，在做出投资决策前，建议投资者务必向专业人士咨询并谨慎抉择。

在法律允许的情况下，本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。投资者应当充分考虑本公司及本公司附属机构就报告内容可能存在的利益冲突，勿将本报告作为投资决策的唯一信赖依据。

本报告根据中华人民共和国法律在中华人民共和国境内分发，仅向特定客户传送。本报告的版权仅归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、复制、转载、刊登、发表、篡改或引用。如因侵权行为给本公司造成任何直接或间接的损失，本公司保留追究一切法律责任的权利。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

光大证券股份有限公司版权所有。保留一切权利。

光大证券研究所

上海
静安区南京西路 1266 号
恒隆广场 1 期办公楼 48 层

北京
西城区武定侯街 2 号
泰康国际大厦 7 层

深圳
福田区深南大道 6011 号
NEO 绿景纪元大厦 A 座 17 楼

光大证券股份有限公司关联机构

香港
中国光大证券国际有限公司
香港铜锣湾希慎道 33 号利园一期 28 楼

英国
Everbright Securities(UK) Company Limited
64 Cannon Street，London，United Kingdom EC4N 6AE