

CAR-T 疗法全球格局：中国或将进入第一梯队

来源：MedTrend 医趋势 2017-09-07 A-A+

多年来，手术、化疗、放射治疗和靶向治疗成为癌症治疗的四大基础。随着科技的发展，免疫疗法成为了癌症治疗的“第五支柱”。免疫疗法中最炙手可热的莫过于 CAR-T 疗法了。8 月 30 日，诺华 CTL019 被 FDA 批准上市，正式开启 CAR-T 细胞疗法新时代。

目前 CAR-T 细胞治疗多数被用于晚期肿瘤患者，但将来可能会像化疗一样，成为癌症治疗的一线方法。据 Coherent Market Insights 分析，CAR-T 细胞治疗预计在 2028 年全球市场规模将达到 85 亿美元，未来的市场空间预计在 350 亿美元-1000 亿美元之间。

CAR-T ， 照进绝症者生命里的光

CAR-T（Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy，嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法）作为细胞疗法的代表，能从患者体内分离出 T 细胞，并引入靶向肿瘤抗原的嵌合抗原受体（CAR）。这些受体能引导 T 细胞进攻癌细胞，从而对后者造成杀伤。过去几年进行的大量临床试验表明，这类“私人定制类”疗法有望为癌症患者带来“治愈”的希望。

CAR-T 这种新型疗法是一种‘定向巡航生物导弹’，让原本看似无药可治的患者迎来新的曙光。

▲CAR-T 流程

实际上，CAR-T 这一概念早在 1993 年就被以色列科学家 Zelig Eshhar 提出，遗憾的是，由于当时使用的是一代 CAR，缺乏共刺激分子和激活机制，且选择的病例是实体瘤，因此临床效果并不突出。

2011 年，美国宾夕法尼亚大学 Carl H. June 教授团队的 CAR-T 疗法在 1 例慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者治疗中获得突破。更振奋人心的是，2012 年，June 团队使用 CAR-T 治疗急性淋巴细胞性白血病（ALL）患者“明星小女孩”Emily，经历了噩梦般的连续高烧后，Emily 迎来新生，达到完全缓解。随后，CAR-T 这一疗法再次受到全球瞩目，回到世界舞台。



▲Emily 今年 12 岁 已健康生活 5 年

国际三巨头（诺华、吉利德、Juno）

在 CAR-T 疗法的开发上，美国作为先驱，领先全世界。具有包括 Novartis、Gilead、Juno 在内全球 CAR-T 第一梯队公司，BlueBird、Cellectis、Celgene 等公司也在积极布局自家的 CAR-T 市场，且各具特色。

公司	合作单位	CAR-T技术	适应症	临床阶段
Novartis	• 美国宾夕法尼亚大学 • 费城儿童医院	CTL019	2-25岁ALL	已获FDA批准上市
Gilead (Kite)	• NCI • Genentech	KTE-C19	NHL, MCL, ALL	临床 I/II/III期
Juno	• 纪念斯隆凯特琳研究中心 • 弗雷德哈金森癌症研究中心 • 西雅图儿童医院 • Celgene	JCAR015	成人ALL	已撤回
		JACR014	ALL, NHL, CLL	临床 I 期
		JACR017	儿童ALL, NHL	临床 I 期

*ALL-急性淋巴细胞白血病；NHL-非霍奇金淋巴瘤；CLL-慢性淋巴细胞白血病；MCL-套细胞淋巴瘤

Novartis

诺华（Novartis）作为进入 CAR-T 领域的较早的一波制药公司，成功入驻第一梯队。8 月 30 日，诺华主打的 CAR-T 药物 CTL019（tisagenlecleucel-T）获得 FDA 的上市批准，无疑为诺华奠定了领先者的地位，开创了细胞疗法新时代。

诺华 CTL019 上市之路：

诺华 2017 年初完成 CTL019 上市申请的提交工作

2017 年 3 月 3 日，诺华的 CTL019 生物制剂获得了美国 FDA 优先审评资格。

2017 年 4 月中旬，该疗法又获得了美国 FDA 颁发的突破性疗法认定，治疗复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

2017 年 7 月，诺华的 CAR-T 疗法 CTL019 获 FDA 肿瘤药物咨询委员会专家一致推荐批准，本预计于 10 月取得最终审评结果。

2017 年 8 月 30 日，诺华 CAR-T 疗法获批上市。

CAR-T 研发第一梯队中，诺华一开始的卡位并不领先。但 JUNO 的 JACR015 在 2016 年临床研究中先后出现 5 例脑水肿引起患者死亡，Kite 的 KTE-C19 也在 2017 年 4 月底出现 1 例患者死亡，这才让诺华后来居上。

诺华的 CTL019 几乎是一路开挂到上市的。从申请到审批落地仅仅用了七个月，享受的快速优先审批仍给了市场“惊喜”，比原本的预期早了一个月。甚至为了批准 CTL019 上市，FDA 同时批准了罗氏的 tocilizumab 来对抗 CTL019 有可能诱发的致命性副反应——细胞因子风暴（CRS）。（巨头罗氏在诺华、Kite、Juno 三家的 CAR-T “第一”上市之争中，坐收渔翁之利！）

可以说，FDA 对于 CAR-T 疗法的未来充满期待，不遗余力地推动其优先上市。

CTL019 助力诺华新 CEO 上任

诺华 9 月 4 日宣布：公司全球 CEO 江慕忠（Joseph Jimenez）将于 2018 年退休，把“接力棒”交给了年仅 41 岁的诺华全球药品开发负责人兼首席医学官 Vas Narasimhan，并于 2018 年 2 月 1 日起生效。在接任之前的 5 个月里，两人继续维持原职，江慕忠将继续担任诺华首席执行官。

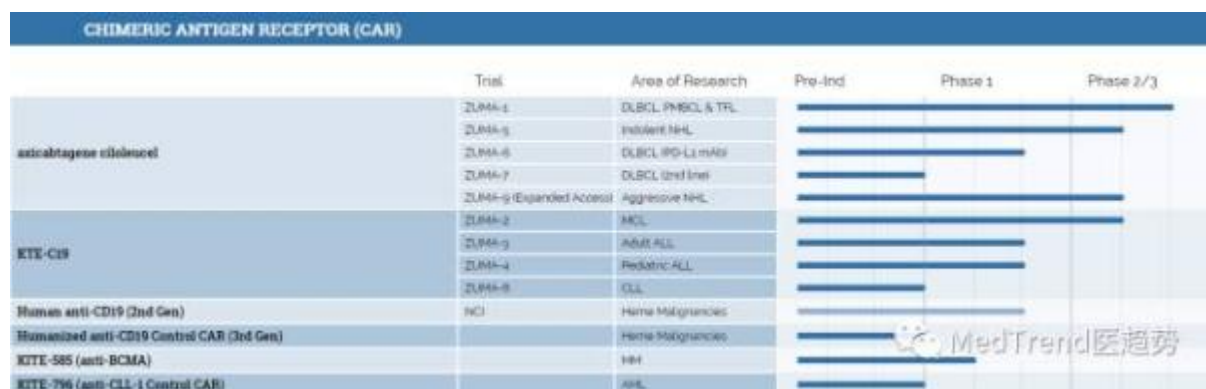
诺华 CAR-T 疗法成功抢先上市，身为药品开发负责人的 Vas Narasimhan 功不可没，其成功“晋级”无可非议。这位精力旺盛、曾经担任诺华全球研发部门负责人或将会公司带来新一波的“重磅炸弹药物”潮流。

Gilead

8 月 28 日，吉利德（Gilead）通过 119 亿美元重金收购 Kite Pharma，其在肿瘤治疗市场上的野心也暴露无遗，一举跃至 CAR-T 领域第一梯队，成为诺华目前最大的竞争者。

2012 年，市值不到 300 亿的吉利德在当时市场并不看好的情况下，斥 112 亿美元重金收购 Pharmasset。2013 年 12 月，Pharmasset 公司的 Sovaldi 产品上市，当年即有 1.39 亿美元的收入。2014 年进一步创下 102.83 亿美元的年销售额，名列当年全球销售第二的药品，吉利德市值更增 1300 亿。

2014 年 10 月，Pharmasset 公司的丙肝“神药”Harvoni 上市，当年就实现了 21.27 亿美元的销售额，2015 年以 139 亿美元的销售额杀入名列第二，仅次于当时连续 4 年称雄的修美乐 Humira。



▲ Kite Pharma 产品管线

新一轮豪赌

Kite Pharma 成立于 2009 年，是 CAR-T 领跑企业之一。专注于嵌合抗原受体 (CAR) 和 T 细胞受体 (TCR) 改造的 T 细胞疗法研究，旨在增强患者免疫系统识别与杀伤肿瘤细胞的能力。

相对于 119 亿美元的收购估值，Kite Pharma 的营收几乎可以忽略不计。Morningstar 的数据显示，该公司 2015 和 2016 两年的营收分别仅为 1700 万美元和 2200 万美元，净亏损则分别高达 1.02 亿美元和 2.67 亿美元。

而 Kite Pharma 公司的 CAR-T 疗法 KTE-C19 目前尚处于 FDA 审评阶段，预定审批期限是 2017 年 11 月 29 日。“产品尚未上市，年年巨额亏损”，形容 Kite 目前的情况在合适不过了。所以，收购 Kite 对于吉利德来说，又是一场豪赌。除了向 FDA 提出申请外，2017 年 7 月 31 日，Kite 向欧洲药品管理局提交了 CAR-T 疗法 (KTE-C19) 的上市申请，并且获得了加速审批资质，成为了第一家向欧盟提交 CAR-T 疗法上市申请的制药公司，如果最终获得审批，那么这一革命性疗法有望在欧洲市场领先诺华。

根据吉利德 2017 年上半年财报，吉利德完成 Kite 的收购后还有 240 亿美元左右的现金，很可能会继续收购，特别是 CAR-T 领域的其他资产，包括 Juno (市值 45.38 亿美元)、Bellicum (市值 3.49 亿美元)、和 Ziopharm (9.07 亿美元) 可能都是潜在的收购目标。

国际合作布局全球市场

Kite Pharma 全球开发进程也不断突破，与日本第一三共合作，转让了 KTE-C19 的日本市场权利。

2017 年 1 月 10 日，Kite 与国内复星医药联合成立复星医药凯特生物科技(中国)有限公司，双方各持合资公司 50% 的股权。合资公司将获得 KTE-C19 的中国商业化权利及后续两个产品 (KITE-439、KITE-718) 授权许可的优先选择权。

Juno Therapeutics

Juno Therapeutics 于 2013 年创建于美国西雅图。作为生物医药产业的后起之秀，Juno 公司凭借着肿瘤免疫疗法的热潮成功迈入世界顶级医药豪门之列，从成立伊始就是媒体和资本市场的宠儿，最初被认为是肿瘤免疫疗法的领跑者和代名词，有望最先实现 CAR-T 产品上市。

▲JUNO 产品线

然而，现实对于 Juno 来说比较残酷。

2014 年 11 月，Juno 的 JCAR015 获得 FDA 突破性疗法认证。

2016 年 7 月，Juno 的二期临床试验因 3 名患者因脑水肿死亡而被 FDA 叫停。

Juno 提交资料声明不再使用化疗药物氟达拉滨(Juno 分析是导致脑水肿的原因)，一周后，FDA 批准重新启动临床试验。

然而，在 11 月的时候，Juno 再次因为 2 名患者脑水肿死亡而暂停临床试验。2017 年 3 月，Juno 宣布放弃 JCAR015。公司 4650 万美元研发成本打了水漂。JCAR015 产品的折戟沉沙，使得 Juno 跌落到 CAR-T 第一梯队的边缘。虽然在 CAR-T 领域中遭受了一些挫折，但 Juno 公司的底蕴仍在，后续的 CAR-T 产品开发依旧进行中，其 JCAR017 疗法在复发性和难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者取得良好的临床效果，相信未来几年能够见到 Juno 公司的 CAR-T 产品上市。

国内合作

2016 年 4 月，JUNO 与药明康德联合成立上海药明巨诺生物科技有限公司(JW Biotechnology Co. Ltd)，各持股 50%。

Juno 的在研产品达到开发里程碑后，药明巨诺有权选择产品在中国进行开发和销售，Juno 因此获取相应的预付款或股权、里程金和产品上市后的销售提成。药明巨诺的董事长为药明康德的董事长李革博士，CEO 为此前曾担任凯鹏华盈合伙人和安进中国总经理的李怡平。

顶级药企目前格局

对这个号称目前最有可能攻克癌症的疗法，药企巨头们都虎视眈眈。药企第二诺华如此成就，老大辉瑞当然也不甘示弱，联合了 CAR-T 三巨头之外最出名的 Collectis。

老三罗氏在 2015 年 12 月爆出消息称与总部位于波士顿的 SQZ 生物技术公司签订了一项总额超过 5 亿美元合作协议，分析称是要利用 SQZ 公司的 CellSqueeze 的技术进行 CAR-T 疗法开发。之后一直很低调，在诺华这次 CTL019 上市过程中“渔翁得利”。

Pfizer & Servier & Collectis

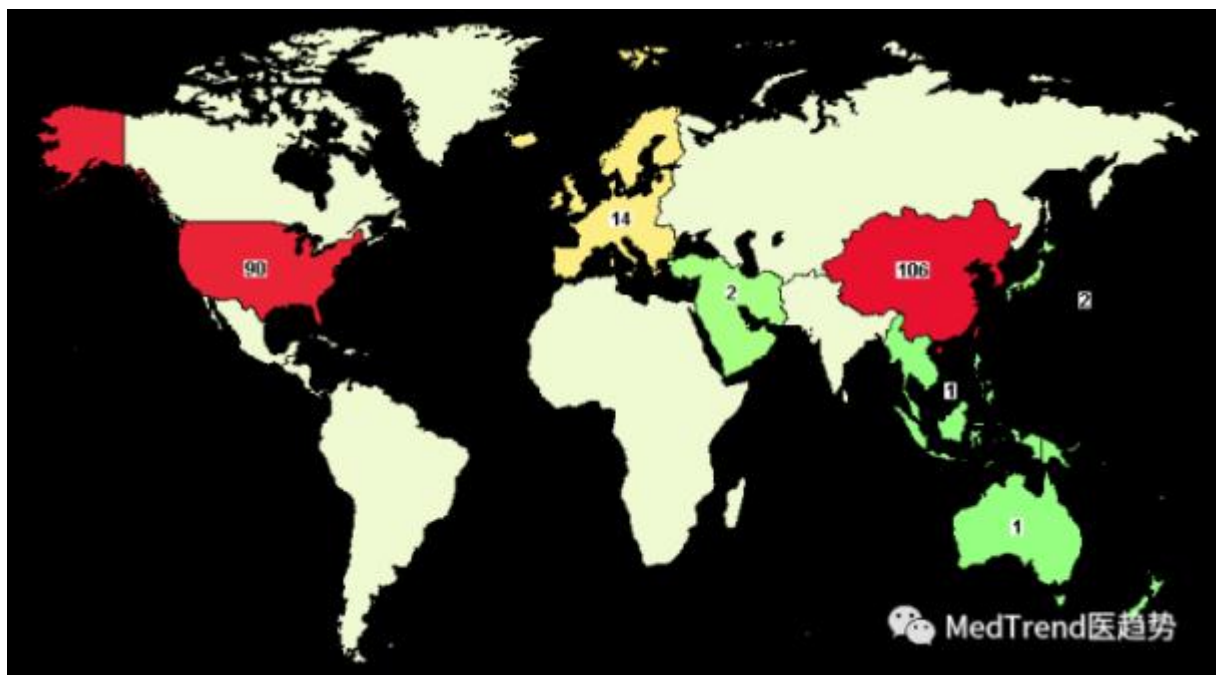
法国 Cellectis 公司在通用型 CAR-T 的开发上走在前列，Cellectis 专有的同种异体开发方法与诺华、Kite、Juno 三家采用的自体移植方法不同，具有普遍适用性，Cellectis 率先实现 CAR-T 疗法的工业化生产，获得标准化的现成型产品。排在第一梯队之后、具有特色，且目前市值仅 9.2 亿美元的 Cellectis 显然会成为其焦点。

▲Cellectis CAR-T 产品管线

法国药企施维雅 (Servier) 于 2015 年从 Cellectis 获得了 CAR-T 细胞疗法 UCART19 的全球独家权利，UCART19 目前由药企老大辉瑞 (Pfizer) 和施维雅联合开发。2017 年 3 月，辉瑞、施维雅、Cellectis 联合宣布，UCART19 已获得 FDA 的批准进入临床试验，用于复发性/难治性急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的治疗。业界认为，Cellectis 通用型 CAR-T 无可比拟的优势，将使辉瑞和施维雅在 CAR-T 领域后来居上。

中国加速度赶超

据美国 Clinical Trials.gov 网站对 “Chimeric receptor” 的搜索结果，截至 2017 年 9 月，中国登记开展 CAR-T 临床研究项目 106 项，就研究项目数量来说，已经超越美国的 90 项，成为世界上开展 CAR-T 研究项目最多的国家。



▲Clinical Trials.gov 网站搜索结果

这得益于多方面的原因：

监管相对较松。与药物临床试验需要花好几个月甚至好几年等待 CFDA 的批准才能开展不同，CAR-T 疗法作为一种新型治疗技术，其临床试验的管理方是卫计委。一般来说，已经取得临床试验机构资质的三级甲等医院就能开展。所以，相对与

药物研究，CAR-T 的临床试验反而相对廉价，且进入门槛低。

临床成本相对较低。我国开展 CAR-T 的临床成本约为 3-5 万元，较美国（5 万美元）具有显著成本优势；

科学家归国创业。近年来多个国际药企、学术机构科学家归国，大幅增强国内 CAR-T 领域的技术积累；

加之 CAR-T 技术在海内外多处于探索期，国外领先优势不明显。所有这些，给了中国企业在 CAR-T 疗法上加速度赶超的机会。国内涌现了西比曼、博生吉、科济生物、斯丹赛、安科生物、恒瑞医药、中源协和等等一大批投身 CAR-T 疗法的企业。

西比曼生物

西比曼生物科技成立于 2009 年，于 2014 年在美国纳斯达克挂牌上市，是第一个在美国纳斯达克上市的中国细胞生物医药科技公司。

西比曼的 CAR-T 临床研究主要与解放军总医院(301 医院)韩为东教授合作。西比曼 2015 年 2 月以 1200 万收购了韩为东教授组的 4 项 CAR-T 产品，并保留后续产品的优先收购权。

西比曼在 CAR-T 疗法的临床试验主要集中在 I/II 期，涉及产品有：

CBM-C19.1：急性 B 淋巴细胞性白血病

CBM-C20.1：非霍奇金淋巴瘤

CBM-C30.1：霍奇金淋巴瘤

CBM-EGFR.1：实体肿瘤

从目前公司公布的临床试验结果来看，初步显示这些产品是相对安全、可行和有效的。值得一提的是其针对实体瘤 EGFR 靶点的 CAR-T 疗法“CBM-EGFR.1”的一期临床数据，在多种类型实体瘤上取得了应答，研发进度处于国际领先。

斯丹赛生物

2009 年，斯丹赛生物技术有限公司成立于上海浦东新区张江高科技园区，由“国家杰出青年基金”获得者肖磊博士创建，清晰定位 CAR-T 细胞治疗领域，在细胞治疗、干细胞和基因编辑等领域申报了 30 余项美国、中国、以及 PCT 发明专利。

血液肿瘤治疗产品

项目编号	技术	靶点	适应症	发病率	临床前实验	临床实验	上市
ICTCAR003	CAR-T技术	CD19	B细胞白血病 B细胞淋巴瘤	8.8/100% 11.8/100%			
ICTCAR011	CAR-T技术	CD19	B细胞白血病 B细胞淋巴瘤	8.8/100% 11.8/100%			
ICTCAR017	CAR-T技术	CD22	B细胞白血病 B细胞淋巴瘤	8.8/100% 11.8/100%			
ICTCAR032	CAR-T技术	BCMA	骨髓瘤	2.5/100%			
ICTCAR038	CAR-T技术	CD20	B细胞白血病 B细胞淋巴瘤	8.8/100% 11.8/100%			

实体瘤治疗产品

项目编号	技术	靶点	适应症	发病率	临床前实验	临床实验	上市
ICTCAR018	CAR-T技术	—	乳腺癌	76.5/100%			
ICTCAR028	CAR-T技术	—	直肠癌	67/100%			
ICTCAR029	CAR-T技术	—	胃癌	65.2/100%			
ICTCAR039	CAR-T技术	—	食管癌	38.9/100%			

▲斯丹赛生物研发管线

截止 2017 年 3 月 31 日，斯丹赛已经与全国 10 家三甲医院完成 41 例 CAR-T 治疗急淋白血病临床试验，其中 34 位病人达到完全缓解，33 位达到疾病微小残留阴性（MRD-），完全缓解率和微小残留阴性率分别为 82.9%和 80.4%。

科济生物

科济生物于 2014 年 10 月 30 日在上海成立，创新技术、多管齐下的研发管线以及经验丰富的创始团队，使得科济生物医药深受资本市场的青睐。2014 年 11 月科济生物医药完成 A 轮融资。2016 年 1 月 25 日再次获得 3000 万美元的 B 轮融资。

早在 2015 年 3 月，科济就与上海仁济医院开展了 CAR-T 临床合作。2015 年 9 月，科济生物与上海市肿瘤研究所就 CAR-T 等肿瘤免疫治疗签署了为期 5 年的战略合作协议。

科济生物已开发出针对多种恶性实体肿瘤的 CAR-T 疗法，目前已将全世界第一个针对肝细胞肝癌（HCC）以及针对多形性脑胶质瘤（GBM）推上临床研究阶段。

进度	疾病类型	项目名称
临床一期	肝细胞癌	人源化 CAR-GPC3 T
临床一期	肝细胞癌	人源化 CAR-GPC3 T
临床一期	肺癌	人源化 CAR-GPC3 T
临床一期	肺癌	人源化 CAR-CLD18 T
临床一期	脑胶质瘤	人源化 CAR-EGFR/EGFRvIII T
临床一期	B细胞白血病/淋巴瘤	人源化 CAR-CD19 T
临床一期	胃癌	人源化 CAR-CD18 T

▲科济生物研发管线

科济生物总裁兼 CEO 李宗海表示，今年内将向国家食药监总局、美国食品药品监督管理局提出新药临床研究批件申请，力争在 2020 年实现国内首个“CAR-T”产品上市。

CAR-T 被普遍认为是人类最有希望最终攻克癌症的创新疗法之一，寄予了众多人的期望。目前看来，CAR-T 在治疗血液肿瘤方面表现突出，但在患者数量明显更为庞大的实体瘤市场，CAR-T 疗法的神奇无论在国内还是国外似乎都还没有显现出来。

中国作为癌症高发大国，每年大约有 400 万左右的新增病例，临床治疗对 CAR-T 技术的需求十分迫切，从而产生了庞大的市场需求。在技术上美国领先，中国紧追其后。随着企业布局的多样化，中国市场将越来越广阔，未来十分令人期待，或将进入第一梯队！

*声明：本文由入驻新浪医药新闻作者撰写，观点仅代表作者本人，不代表新浪医药新闻立场。

★注明：本文为微信公众号 MedTrend 医趋势原创稿件，转载需授权，扫码关注。