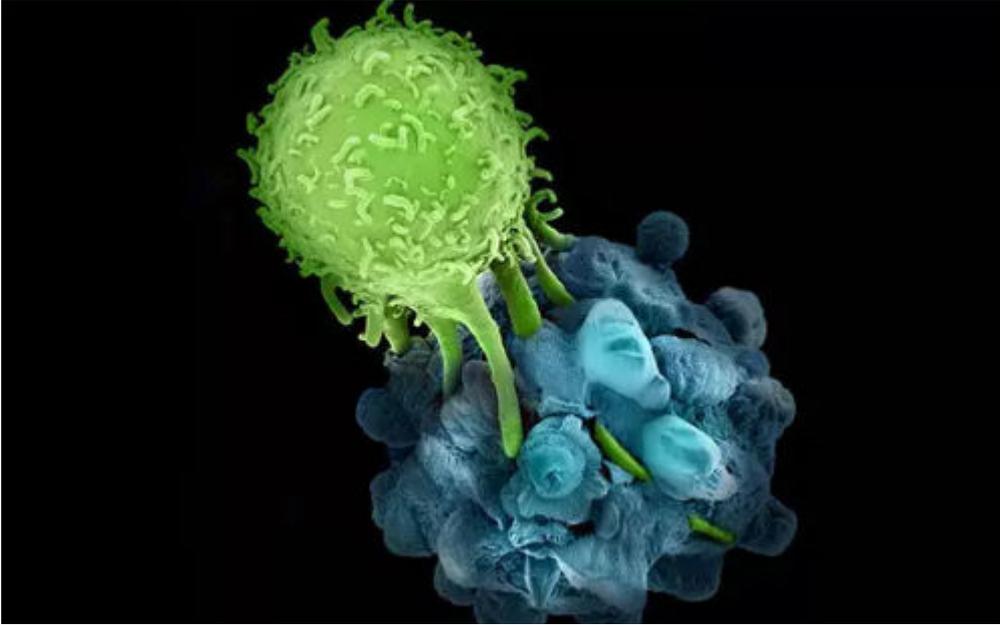


CAR-T 疗法

基于血液瘤临床试验已经取得的突破性进展，我们认为 CAR-T 疗法成为癌症治疗第五大治疗手段是大概率事件。预计美国血液瘤每年潜在市场空间达到 480 亿美金（按 30 万美金/人计），国内血液瘤潜在市场规模达到 250 亿人民币（按 10 万元/人计）。



基于血液瘤临床试验已经取得的突破性进展，我们认为 CAR-T 疗法成为癌症治疗第五大治疗手段是大概率事件。预计美国血液瘤每年潜在市场空间达到 480 亿美金（按 30 万美金/人计），国内血液瘤潜在市场规模达到 250 亿人民币（按 10 万元/人计）。

CAR-T 是一种非常个性化的疗法，产品的供应方式和传统药物有着根本性的区别。因此，实现 CAR-T 产品的标准化是首要任务，标准化意味着药效可控、风险可控。未来市场必定属于能够将 CAR-T 细胞特异化，治疗流程精细化、标准化的企业。当下进行粗放式开发的医院或者企业，在未来必定会被淘汰。

CAR-T 疗法具有极强的技术属性，可复制性强，与传统新药研发有着明显不同，对于新药研发刚刚起步的中国，存在弯道超车的可能。目前国内开展的 CAR-T 临床试验数量已经多达 19 项，仅次于美国，这也是中国首次在新药研发领域走到国际前列。

目前被用于癌症治疗的普通免疫细胞（NK、DC、CIK 等），我们认为，未来会逐渐退出临床治疗。但由于这类免疫细胞客观上能够提升人体免疫力，而且均为自体细胞扩增，回输风险较小，有望在养生保健以及辅助治疗领域取得较大市场。

风险提示：对于 CAR-T 疗法研发企业，风险来源于临床进展不利；对于普通免疫细胞企业，风险来源于监管从严以及医保控费。

肿瘤免疫治疗的核心是克服免疫逃逸

1.1 免疫编辑理论

肿瘤是机体正常细胞恶变的产物，其特点是不断增殖并在体内转移。因此肿瘤细胞在免疫学上的突出特点是会出现一些在同类正常细胞中看不到的新的抗原标志。现已陆续发现的肿瘤抗原包括肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原。前者为肿瘤细胞所独有；后者大多指胚胎性抗原，

为胚胎组织与肿瘤组织所共有。由于肿瘤抗原的存在，势必被机体免疫系统所识别，并由此激发特异性免疫反应，包括细胞免疫和体液免疫两类。肿瘤的体液免疫主要是抗肿瘤抗体对肿瘤细胞的破坏效应；细胞免疫主要指 T 淋巴细胞、CIK 细胞、NK 细胞和巨噬细胞等免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

肿瘤细胞表现为基因突变和致癌基因的过表达，这些突变或异常基因表达的蛋白是免疫细胞赖以识别癌细胞的基础。理论上，免疫细胞可以随时清除不正常的细胞，从而把肿瘤消灭于萌芽状态，也即所谓的“免疫监视”。但免疫监视作用并不能完全避免恶性肿瘤的发生，而且肿瘤一旦产生后，会随病情的发展，恶性程度逐渐增加，最终发生广泛转移。

2002 年，美国肿瘤生物学家 R.D. Schreiber 提出了“肿瘤免疫编辑”理论。根据该理论，免疫系统不但具有排除肿瘤细胞的能力，同时还具有促进肿瘤生长的作用。癌细胞在机体内发生、发展是一个免疫系统与癌细胞一系列动态复杂的相互作用过程。在这个过程中，免疫系统清除一些肿瘤细胞的同时，也对另一些肿瘤细胞的生物学特性（如肿瘤的抗原性）进行重塑，也即所谓的“免疫编辑”。被免疫编辑过的肿瘤细胞恶性程度越来越高，对免疫攻击的抵抗力越来越强，直至最终摧毁机体的免疫系统，造成肿瘤细胞的恶性生长并扩散。

肿瘤免疫编辑	特征	结果
清除	新生的肿瘤具有较强的抗原性，较易被免疫系统识别并将其清除，非特异的天然免疫机制和特异的获得性免疫机制都会参与肿瘤细胞的清除过程。	如果清除彻底，肿瘤细胞被完全排除，免疫编辑过程就此结束。如果肿瘤细胞逃脱免疫系统的“清除”，即进入“平衡”状态。
平衡	肿瘤细胞的抗原性减弱，不会轻易被免疫系统识别和清除，但又处在免疫系统的监视下，不能过度生长，表现为检查不到可见的肿瘤。	带瘤生存状态，为动态平衡。肿瘤细胞在免疫系统的压力下，产生基因突变的“积累效应”达到一定程度时，就会打破平衡。
逃逸	这个阶段的肿瘤细胞可以产生一系列恶性表型。同时，肿瘤会产生抑制免疫细胞的微环境，导致免疫系统产生对肿瘤的免疫耐受。	此时免疫系统的抗肿瘤机制已经失效，肿瘤生长完全失控并广泛转移。免疫编辑的终点也就是机体的死亡。

肿瘤免疫编辑理论

1.2 传统过继性免疫细胞

癌症免疫疗法（Cancer Immunotherapy）是继手术、化疗、放疗和靶向疗法之后出现的一种新型治疗方法，被称为治疗癌症的“第五大疗法”。它是利用患者自身免疫系统的力量来抵抗癌症。免疫治疗经历了多年的不断发展，近几年，取得了越来越多令人鼓舞的研究成果。2013 年，癌症免疫疗法被国际顶级学术期刊《Science》杂志评为年度十大科学突破之首。

肿瘤免疫治疗可以广义地分为非特异性和肿瘤抗原特异性两大类。非特异性的手段包括免疫检验点阻断和非特异地激活免疫细胞；而肿瘤抗原特异性的方法主要是各种各样的肿瘤疫苗和过继免疫细胞疗法。

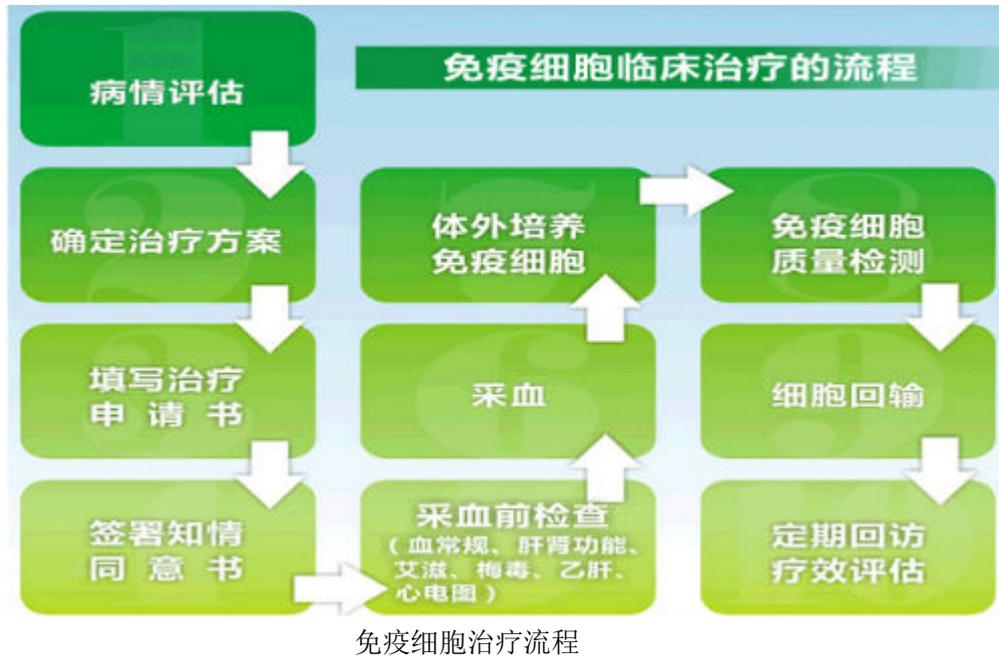
肿瘤过继免疫疗法是将自身或异体的抗肿瘤效应细胞的前体细胞，在体外采用 IL-2、抗 CD3 单抗、特异性多肽等激活剂进行诱导、激活和扩增，然后回输给肿瘤患者，提高患者抗肿瘤免疫力，以达到治疗和预防复发的目的。常见的有如下几种。LAK 细胞，用高浓度 IL-2 激活病人自体或正常供者的外周血单个核细胞。TIL 细胞，从切除的瘤组织或癌性胸腹水中分离淋巴细胞，体外经 IL-2 诱导激活和扩增。DC-CIK 细胞，将 DC 细胞与 CIK 细胞混合培养，两者能相互调节而增加细胞因子释放和增强细胞毒性，从而显著提高 CIK 细胞的增殖能力和杀伤活性，临床治疗效果优于 CIK 等其它效应细胞。CTL 细胞，用特异性多肽抗原体外诱导 CTL 克隆。

LAK (Lymphokine Activated killer Cells)	淋巴因子激活的杀伤细胞，是NK细胞或T细胞体外培养时，在高剂量IL-2等细胞因子诱导下成为能够杀伤NK细胞不敏感肿瘤细胞的杀伤细胞，具有广谱抗癌作用。
DC (Dendritic Cell)	树突细胞，一种既具分支或树突状形态及吞噬功能，又能提呈抗原的细胞。成熟的DC细胞呈树突样或伪足样突起，因此被称为树突细胞。
CIK(Cytokine-Induced Killer Cell)	细胞因子诱导的杀伤细胞是一种新型的免疫活性细胞，增殖能力强，细胞毒作用强，具有一定的免疫特性。由于该细胞同时表达CD3和CD56两种膜蛋白分子，故又称NK细胞样T淋巴细胞，兼具有T淋巴细胞强大的抗癌活性，和NK细胞的非MHC限制性杀瘤优点。
DC-CIK	DC细胞能识别白血病细胞，并能把信号传给CIK细胞，使CIK细胞更有效杀伤白血病细胞。DC与CIK混合培养时，两者能相互调节而增加细胞因子释放和增强细胞毒性，显著提高CIK细胞的增殖能力和杀伤活性，临床治疗效果优于CIK等其它效应细胞。
TIL (Tumor Infiltrating Lymphocyte)	肿瘤浸润淋巴细胞，它是一种新型的抗肿瘤效应细胞，具有高效、特异、副作用小等优点。经测试TIL细胞的抗肿瘤效果是LAK的50-100倍，如把TIL细胞回输到体内血液及肿瘤中可以存留达2个月之久。
NK(Natural Killer Cell)	自然杀伤细胞是机体重要的免疫细胞，不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关，而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生。NK细胞的杀伤活性无MHC限制，不依赖抗体，因此称为自然杀伤活性。
CTL (Cytotoxic Lymphocyte)	细胞毒性T淋巴细胞是白细胞的亚部，为一种特异T细胞，专门分泌各种细胞因子参与免疫作用，对某些病毒、肿瘤细胞等抗原物质具有杀伤作用。

传统过继性免疫细胞

目前，国内有近 200 家公司在使用传统过继性免疫技术用于癌症临床治疗。一般采取为医疗机构提供免疫细胞治疗技术服务，并收取技术服务费的商业模式。公司选派专业技术人员在医院指定的细胞实验室内，按照医院为肿瘤患者制定的免疫细胞治疗方案，运用自身

研发的免疫细胞治疗专利技术，对医院采集的患者血液样本进行细胞分离培养、体外扩增等处理后交还医院；医院将该细胞制剂回输至患者体内。医院支付公司技术服务费，而公司不参与患者的诊断及治疗方案的确定，也不向患者直接收取费用，仅作为细胞体外培养环节的技术供应商。



尽管各类传统过继性免疫细胞都对癌症有一定的效果，但是这些细胞的靶向性较差，往往很难表现出较为明显的治疗效果，大多用于辅助治疗或者术后提高机体免疫力，逐渐被欧美主流技术所淘汰。但由于这类免疫细胞客观上能够提升人体免疫力，而且均为自体细胞扩增，回输风险较小，未来有望在养生保健以及辅助治疗领域取得较大市场。

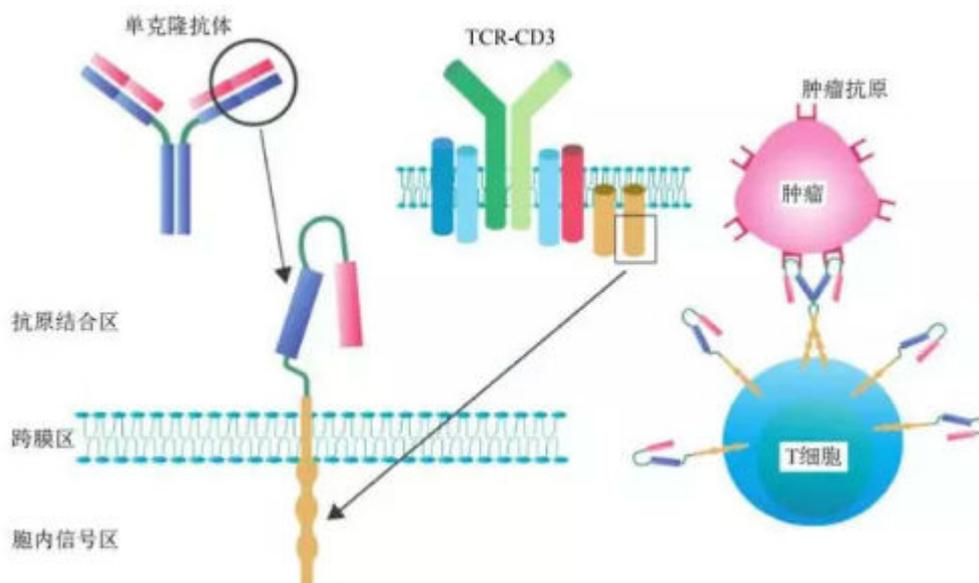
目前，世界各国都在积极开展 CAR-T 治疗技术开发和临床试验，包括美国、中国、英国、瑞典、日本等。国际制药巨头诺华公司率先和宾夕法尼亚大学合作开发 CAR-T 细胞免疫疗法的研究。随后礼来、葛兰素史克和辉瑞等医药巨头以及 Juno、Kite 等小型生物医药公司也竞相加入 CAR-T 细胞免疫技术研发的行列。这必将推动这一极具发展前景的肿瘤免疫治疗技术尽早进入临床应用阶段，从而为晚期难治性恶性肿瘤患者带来希望。

1.3 CAR-T: 接过癌症免疫治疗大旗

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

CAR-T，全称 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy，即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法。通过将识别肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA，是指一些肿瘤细胞表面

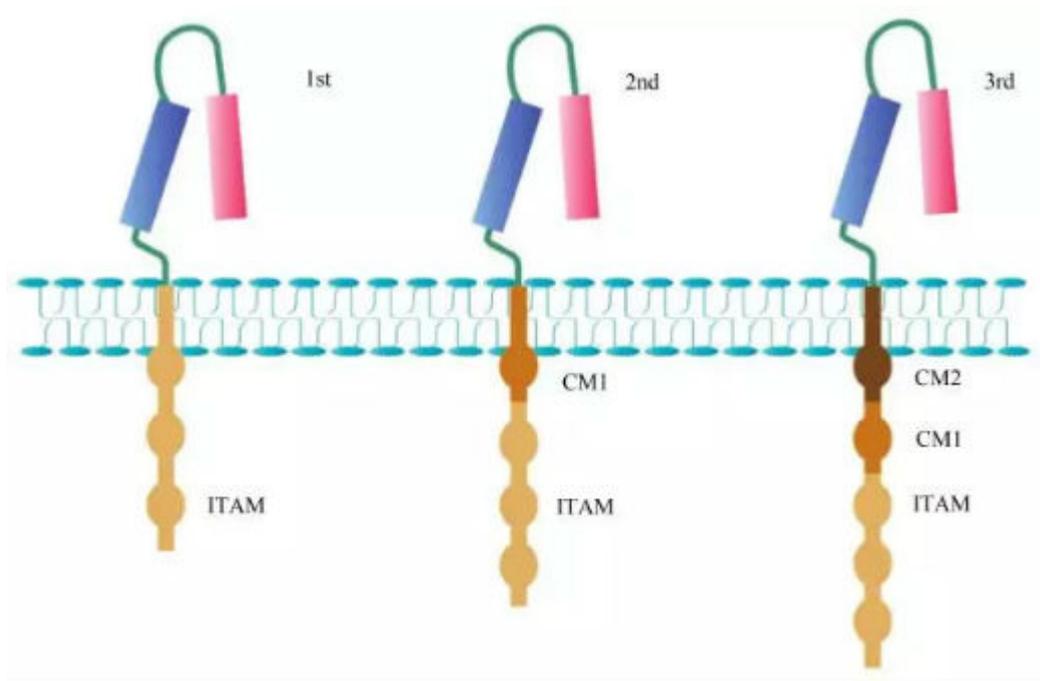
糖蛋白或糖脂成分，它们在正常细胞上有微量表达，但在肿瘤细胞表达明显增高。)的 scFv 和胞内信号域“免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAM,通常为 CD3 ζ 或 Fc ϵ RI γ)”在体外进行基因重组，生成重组质粒，再在体外通过转染技术转染到患者的 T 细胞，使患者 T 细胞表达肿瘤抗原受体。转染后经过纯化和大规模扩增后的 T 细胞，也即 CAR-T 细胞，可以特异性地识别肿瘤相关抗原，使效应 T 细胞的靶向性、杀伤活性和持久性较常规应用的免疫细胞大幅提高，并可克服肿瘤局部免疫抑制微环境，从而打破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



完整的 CAR-T 结构包括抗原结合区、跨膜链接区和胞内信号区三个部分。

1.3.1 四代 CAR-T 技术演进

研究表明，T 细胞的完全活化有赖于双信号和细胞因子的作用。其中第一信号为特异性信号，由 TCR 识别抗原递呈细胞表面的抗原肽-MHC 复合物所启动；第二信号为协同刺激信号，通过 CD28/B7 等重要的共刺激分子，促进 IL-2 合成，并使 T 细胞充分活化及免于凋亡。对于初始型 T 细胞(未与抗原接触的 T 细胞)，如只在信号 1 而没有信号 2 条件下无法使 T 细胞发挥正常作用；即使 T 细胞与抗原接触，如果没有协同刺激信号，细胞也不能发挥正常功能。相应的，仅含有 CD3 ζ 序列的嵌合抗原受体，如没有协同刺激信号 2，也是无法激活 CAR-T 细胞。因此，依照 T 细胞活化的双信号学说，第二和第三代 CARs 在嵌合受体上加上如 CD28、CD134(OX40)和 CD137(4-1BB)等共刺激分子(costimulatory molecule, CM)，增加共同刺激因子的目的是提高 T 细胞的细胞毒性、增殖活性，维持 T 细胞应答，延长 T 细胞存活时间等，从而增强 CAR-T 的效果。



三代 CAR-T 胞内信号区变化

目前正在开发的第四代 CAR-T 技术，包括整合表达免疫因子、整合共刺激因子配体等。可以想象，未来还会有更多的共刺激因子以及其他精确调控方式的加入，这也凸显了 CAR-T 的技术属性。

四代 CAR-T 技术

第一代	CD3 ζ	特异性T细胞激活，具有T细胞杀伤毒性，但在体内无法增殖存活
第二代	CD3 ζ +CD28/4-1BB/OX40	加入共刺激因子，提高细胞毒性，增殖能力有限
第三代	CD3 ζ +CD28/4-1BB/OX40+CD134/C D137	加入两个共刺激因子，提高增殖能力与杀伤毒性
第四代	自杀基因/Amored CAR-T(12IL)/Go CAR-T	整合自杀基因、表达免疫因子等各种精准调控手段

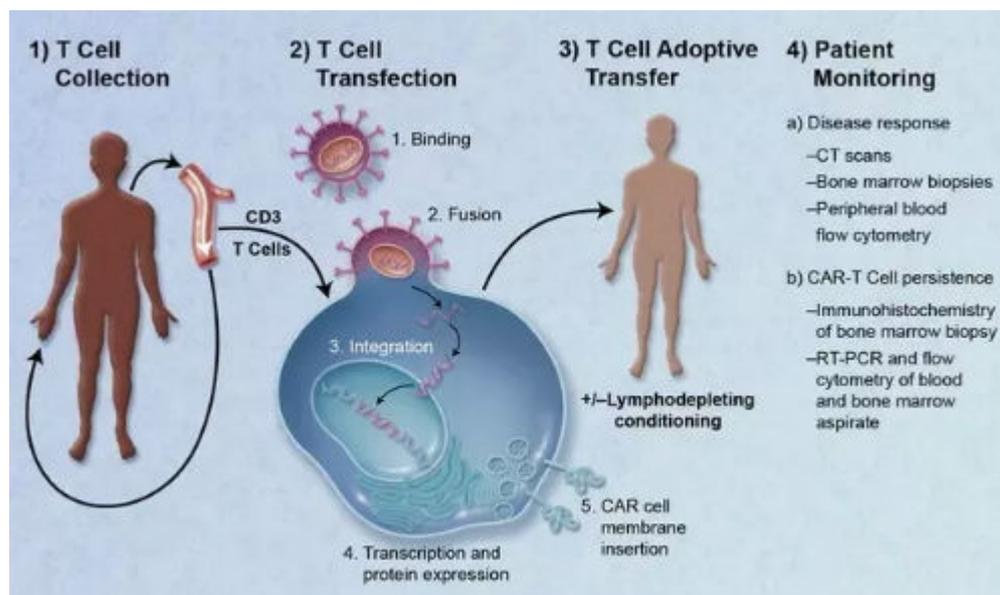
1.3.2 CAR-T 治疗流程

一个典型的 CAR-T 治疗流程，主要分为以下五个步骤。

- ①分离：从癌症病人身上分离免疫 T 细胞。
- ②修饰：用基因工程技术给 T 细胞加入一个能识别肿瘤细胞并且同时激活 T 细胞的嵌合抗体，也即制备 CAR-T 细胞。
- ③扩增：体外培养，大量扩增 CAR-T 细胞。一般一个病人需要几十亿，乃至上百亿个 CAR-T 细胞（体型越大，需要细胞越多）。
- ④回输：把扩增好的 CAR-T 细胞回输到病人体内。

⑤监控：严密监护病人，尤其是控制前几天身体的剧烈反应。

整个疗程持续 3 个星期左右，其中细胞“提取-修饰-扩增”需要约 2 个星期，花费时间较长。



CAR-T 治疗流程

1.3.3 CAR-T 临床进展

CAR-T 疗法是由美国宾夕法尼亚大学终身教授、美国科学院院士 Carl June 教授和他的团队首创。后来越来越多的科学家、医院和药企参与到 CAR-T 技术开发当中。随着不断取得的突破性进展，越来越多的投资机构也看到了这一疗法的前景，资金不断涌入，加速推动了技术进步。

说到 CAR-T 的临床进展，首先必须要提 Emily Whitehead 的故事。5 岁时，艾米丽被诊断出急性淋巴细胞白血病，在进行首轮化疗时受到感染，差点失去双腿。后来病情复发，她又接受了治疗，并排期做骨髓移植手术。等待期间，病情再次复发，这时医生们已经无计可施。随后接受 Carl June 的 CART19 细胞回输，Emily 的体内发生了超强的免疫反应，连续几天发高烧，不得不入院治疗。高烧下的她产生了幻觉，问爸爸：“我房间里怎么有池塘？”经历了噩梦般的连续高烧后，Emily 最终挣脱了死神的束缚重新醒了过来。现在 Emily 已经 9 岁，还在健康成长，体内仍然能检测到存活的 CAR-T 细胞。



CAR-T 疗法发明人 Carl June 和治愈的 Emily Whitehead

发表在 Science 上的文章“The Dizzying Journey to a New Cancer Arsenal”详细的记录了 Carl June

和他的团队关于 CAR-T 临床试验的研发过程。其中关于 Emily 的部分摘录如下…… Emily Whitehead, a 6-year-old with end stage leukemia whose parents turned to June's cell therapy as a last-ditch hope. The experimental treatment sent her body into a deadly immune overdrive. She spent 2 weeks on a ventilator in the CHOP intensive care unit while doctors tried everything they could think of to save her. "We thought it was over," June says. He drafted an e-mail message to Penn's provost: "It is with regret that I inform you that our first pediatric patient on the CART19 trial will likely die," he wrote. "There is nothing to do at this point other than hope for a miracle." …… (Science.2013. 340. 1514-1518)

去年以来，几乎每月、甚至每星期都能听到 CAR-T 临床的新进展以及新技术的开发。现摘取其中一小部分如下。

2014 年 12 月 10 日，在第 56 届美国血液学会年会（ASH）上，诺华（Novartis）公布了其 CAR-T 免疫疗法 CTL019 的最新临床数据。在这些研究中，CTL019 在某些类型淋巴细胞白血病表现出了巨大的治疗潜力。在一项长期儿科研究中，39 例复发/难治（r/r）急性淋巴细胞白血病（ALL）儿科患者接受了 CTL019 的治疗，数据显示，有 36 例患者经历了完全缓解（CR），比例高达 92%（n=36/39）。

2015 年 5 月 21 日，在英国伦敦举行的第十届世界干细胞与再生医学大会，西比曼（Cellular Biomedicine Group）的首席执行官曹卫公布了其 CAR-TC30 霍奇金淋巴瘤免疫-肿瘤研发项目的 I 期临床数据。7 名患者中有 5 人对 CAR-CD30 T 细胞疗法有应答。该试验由中国解放军总医院设计并执行，项目主要负责人是该院癌症免疫治疗部门的主任韩卫东教授。2015 年 6 月 2 日，在美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上，纪念斯隆凯特林癌症中心（MSKCC）公布了其 CAR-T 细胞治疗复发及难治性 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤的临床一期实验结果。8 名患者在大剂量化疗和自体造血干细胞移植后接受治疗，其中 5 名患者完全缓解（62.5%）。部分病人期间经历细胞因子风暴，通过使用 tocilizumab 联合皮质类固醇治疗得到了有效控制。Carl June 教授在今年接受采访时表示：“CAR-T 技术 2010 年开始做第一次临床实验，估计 2017 年美国 FDA 通过，只用 7 年的时间，这样是很快的。”

CAR-T 疗法技术分析：优势明显，前景可期

2.1 技术优势明显

2.1.1 疗效更优

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

靶向性强	由于CAR-T细胞是应用基因修饰病人自体的T细胞，利用抗原抗体结合的机制，能克服肿瘤细胞通过下调MHC分子表达以及降低抗原递呈等免疫逃逸，让肿瘤细胞无所遁逃
多靶向	CAR-T既可以利用肿瘤蛋白质抗原，又可利用糖脂类非蛋白质抗原，扩大了肿瘤抗原靶点范围，并且CAR-T细胞作用过程不受MHC的限制
杀瘤范围广	鉴于很多肿瘤细胞表达相同的肿瘤抗原，针对某一种肿瘤抗原的CAR基因构建一旦完成，便可以广泛利用
效果持久	新一代CAR-T结构中加入了促进T细胞增殖与活化的基因序列，能保证T细胞进入体内后还可以增殖，CAR-T细胞具有免疫记忆功能，可以长期在体内存活

CAR-T 技术疗效优势

2.1.2 其他优势

技术属性强。从上文所述的四代 CAR-T 技术演进可以看出，通过探索完美的 CAR 信号组合、调节适宜的 CAR 亲和性、增加人工基因调控开关、产生合理的细胞因子分泌、诱导 T 细胞特异性归巢等技术手段，能够不断改进 CAR-T 疗效，提高其特异性，同时抑制副反应。技术属性强的另一个表现是可复制性强。现在 CAR-T 疗法的原理已经基本探明，研发中常用的基因工程和细胞扩增-回输等手段也已经是常规技术，因此，CAR-T 技术的可复制性较强。对于新药研发刚刚起步的中国，存在弯道超车的可能性。

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

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

2.2 CAR-T 目前面临的挑战以及应对

2.2.1 毒性和副反应

细胞因子释放综合征（CRS，也即细胞因子风暴）。这是 CAR-T 技术在临床应用中一个最主要的不良反应，由于 T 细胞的大量增殖引起的细胞因子释放，引起机体出现发热或发烧，肌痛，低血压，呼吸衰竭等症状，严重时会有生命危险。而针对 CAR-T 细胞回输引起的细胞因子风暴，临床上利用 IL-6 受体拮抗药物 tocilizumab 能够缓解。同时有研究小组也观察到细胞因子风暴也与疾病进展程度或者肿瘤负荷有相关性，在高疾病负荷的患者体内，有较高的细胞因子释放。这意味着将 CAR-T 应用于疾病早期患者身上，在疾病恶化之前使用 CAR-T 来杀灭肿瘤，发生严重 CRS 风险将大大降低。

靶向/脱靶毒性（on-target/off-tumor）。由于 CAR-T 抗原的靶向性非常强，当肿瘤细胞和正常细胞含有相同抗原时，CAR-T 细胞无法区分，从而对表达相应抗原的肿瘤细胞和正常细胞都具有攻击性。如针对 CD19 的 CAR-T 细胞治疗，会导致 B 细胞发育不良，靶向 Her-2 的 CAR-T 细胞治疗以及靶向 MAGE-A3 的 TCR-T，都能导致肿瘤部位以外的其他组织或器官遭受攻击，例如产生心肺系统毒性。因此必须选择合适的肿瘤特异性抗原合成 CAR-T，从而在攻击肿瘤细胞的同时能够区分正常细胞免受攻击。也就是说，CAR-T 细胞特异性必须要满足

技能杀伤癌细胞，又要避免对正常细胞的攻击。这意味着 CAR-T 疗法的研发必须是精准的、特异的，粗放的研发方式只会带来风险。

神经毒性。CAR-T 治疗白血病会引起神经系统症状，这是一个预期之外且目前尚不清楚的现象。有几个研究小组报道，这些症状具有多样性但可自行消退，如谵妄、语言障碍、运动障碍、缄默症和癫痫发作。虽然与全身 CRS 的发生有些时间上的关联，当然也与 CAR-T 存在于脑脊液中相关，但是使用 tocilizumab 这些症状不会有改变。这些症状的机制与靶组织仍有待确认。

2.2.2 技术难题

实体瘤效果较差。最成功的 CD19-CAR-T，其治疗慢性淋巴性白血病的效果低于急性淋巴性，实体肿瘤的效果则差的更多。这是由于在实体肿瘤在慢性发展过程中，能够在体内构成一个微环境(TME, Tumor Microenvironment)。里面有浸润性的调节性 T 细胞(Treg 细胞)、肿瘤相关巨噬细胞、PD-1 高表达以及抑制性细胞因子(比如白介素 10、TGFb)，从而将肿瘤保护得非常严密。静脉回输 CAR-T 细胞后，T 细胞很难归巢到肿瘤位置，因此治疗效果较差。第四代 CAR-T 技术中，会整合表达一个白介素 12 因子(L12)的基因。白介素 12 是很重要的因子，但不能直接给药，会产生严重反应。但在 CAR-T 上，让白介素 12 在靶向位置局部表达，可以改善免疫治疗的微环境。把附近的 NK 细胞召唤过来激活，并把浸润的 T 细胞功能唤醒，协助 CAR-T 细胞杀灭肿瘤细胞。另外，实体肿瘤里面有靶点阴性的细胞，因此把靶点阳性的细胞杀完，阴性的也会长起来。而把浸润的 T 细胞唤醒，可以杀灭靶点阴性的肿瘤细胞。

近期西比曼生物科技公司(纳斯达克股票代码: CBMG)公布了其实体瘤 CAR-T 数据。他们在多种类型肿瘤上均取得了应答，属于全球首次。

非小细胞肺癌	2/17 部分应答
胆管癌	2/5 例完全应答, 1/5 例部分应答
胰腺癌	1/1 例部分应答
肾细胞癌	1/1 例病情稳定

西比曼实体瘤数据

个性化的标准化。CAR-T 作为一种个性化治疗，需要对每个病人进行特定的治疗，因此也造成治疗价格过高和疗效不确定性。尤其是疗效的不确定性，可能在某些患者身上能够发生奇迹，而在另一些患者身上却毫无反应。Carl June 的团队就碰到了这样的问题。在治愈了三位患者后，2012 年 1 月，他们使用了一种新载体制备 CAR-T 治疗另外 3 位患者，没有缓解。June 的团队不知道发生了什么，甚至不知道是否载体材料出了错，或者这样的结果出于该疗法成功率的随机波动。“I was just stumped out to the max,” June says. He had no idea what had happened and still can't say whether something went awry with the vector material or whether the outcome was due to random fluctuations in the therapy's success. “All we knew was, it worked three times, and then it didn't work three times.”)因此，如何将 CAR-T 治疗流程标准化是未来这种疗法是否能够进入临床造福患者的首要任务。

由于来自不同的病人，每批 T 细胞的质量可能参差不齐，其他科学和生产变量(嵌入外来 DNA 所用的载体、生长细胞的技术、以及它们如何运输等等)均会使结果难以预料。

例如在回输 T 细胞前，需要对病人进行预处理。如果不预处理的话，免疫系统里面充满免疫细胞，T 细胞无法进入免疫系统。预处理的目的是使得免疫系统留出一些空间，然后让 T 细胞能在里面扩增。目前通常的做法是在 CAR-T 回输之前做小剂量的化疗预处理，然后再进行回输，CAR-T 就会扩增的较好。类似的技术性的问题还有很多，因此如何将整个治疗流程标准化，仍然需要大量的临床研究探索。

传统药物是由药企成批制造，由医院或者药店供应给患者，整个过程中的生产和使用都是标准化的，虽然在临床使用阶段药品的用量和用法由医生针对患者的病情灵活使用，但基本差异不大。而 CAR-T 的供应链则完全不同。第一步细胞提取，医生就需要确定什么时候提取的细胞活性更好，但同时又必须考虑到病情已经到达晚期，每拖延一天就会耽误治疗时间。后续的基因工程修饰、扩增、回输、回输阶段的预处理、搭配使用的药物、药物使用时机以及实时监控等等步骤，都需要考虑到每位患者实际情况。当然这也带来了另一个问题：治疗价格昂贵。



传统药物和 CAR-T 供应链比较

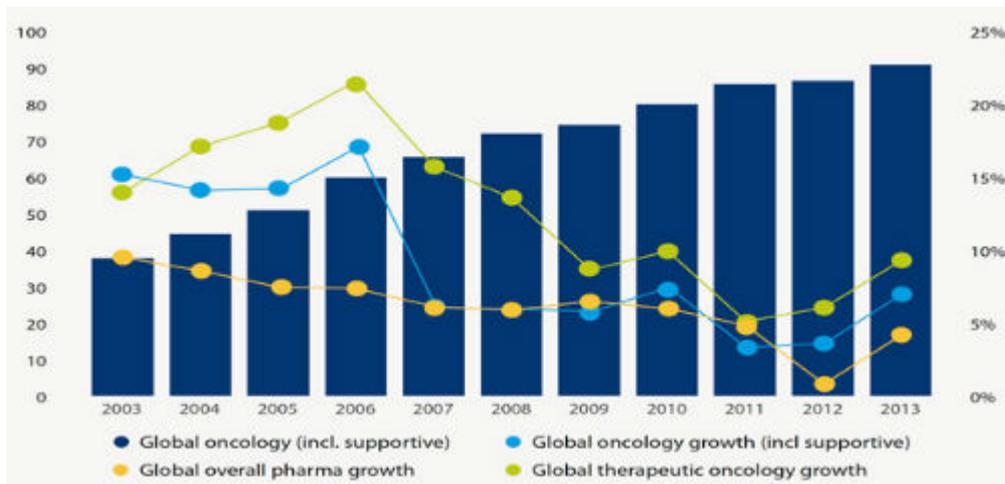
治疗价格昂贵。CAR-T 疗法价格昂贵的首要原因在于前期巨额的研发成本——这也是所有创新药价格昂贵的共因；另一个重要原因则是 CAR-T 的个性化因素。CAR-T 细胞制备时间较长，过程个性化、定制化，无法实现规模化供应。普遍预计，CAR-T 疗法在美国的价格可能达到 20-30 万美金/人，这还是针对诺华这样的巨头公司，可以通过规模化降低一部分成本。对于小型生物医药公司，单价甚至能够达到 45 万美金。

一个可能的解决方式是使用异体 CAR-T 细胞治疗，从而将自体 CAR-T 细胞“提取-修饰-回输”的供应链转变为传统药物的现货 (Off-the-shelf) 供应链。2015 年 11 月 6 日，Cellectis 的现货异体 CAR-T 向前迈出重要一步。一位只有 11 个月大的女婴因为难治性白血病 (fatal, refractory leukemia) 在使用该公司 UCART19 两个月后获得完全缓解。当天 Cellectis 股价上涨超过 20%。尽管是个案并且观察时间较短，未来还需要进一步观察，但不管怎样，异体 CAR-T 是一条非常值得探索的途径。如果异体 CAR-T 最终可行，单例治疗价格可能下降到 5-10 万美金。

技术进化是否存在天花板。尽管多代 CAR-T 技术在不停的升级，但是值得我们警醒的是，这种技术同样可能存在治疗效果的天花板，产生耐药性。

CAR-T 市场潜力巨大

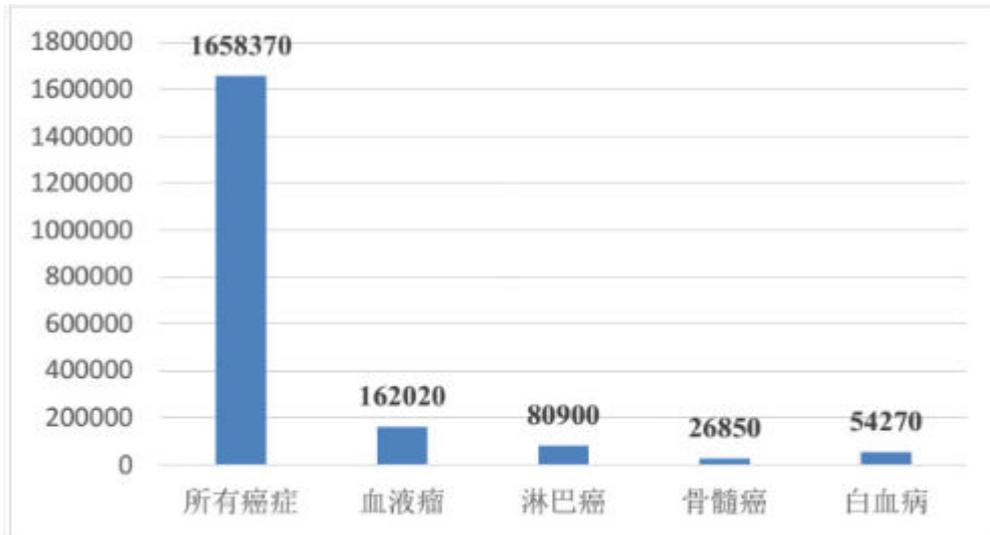
2013 全球肿瘤药物市场规模达 650 亿美金（包含辅助治疗药物的市场规模达 910 亿美金），10 年复合增长率 14%，尽管近年来增长逐渐趋缓，但是仍高于整体医药市场的增长。预计到 2018 年，肿瘤类药物全球支出将达到 1000 亿美金，未来几年的绝对增长预计为 250-450 亿美元。其原因在于近年来肿瘤创新药物的激增以及研发进程的强劲表现持续推动肿瘤药物在全球的支出，并且到 2020 年癌症发病率也将持续地增长。



2003-2013 年全球肿瘤药物市场数据 (含辅助用药)

纯以市场的角度来看 CAR-T，由于其单价（约 30 万美元/人，治疗过程 14-21 天）远高于常规疗法，未来可能覆盖的适应症较多，将有希望成为最有效和最常规的肿瘤治疗方式，因此 CAR-T 疗法市场潜力巨大。因此，各大分析机构预计，基于 CAR-T 细胞的肿瘤治疗市场空间可能达到 350 亿到 1000 亿美金。

我们根据美国《CA: 肿瘤临床杂志》(CACancer J Clin)公布的 2015 年美国癌症发病率统计数据，预计 2015 年美国新增癌症患者 165.84 万人，死亡人数 58.94 万人，其中新增各类血液瘤患者人数达到 16.20 万人。按目前主流预计的 CAR-T 治疗费用（30 万美金/人），美国每年新增血液瘤潜在市场规模将达到 480 亿美金。

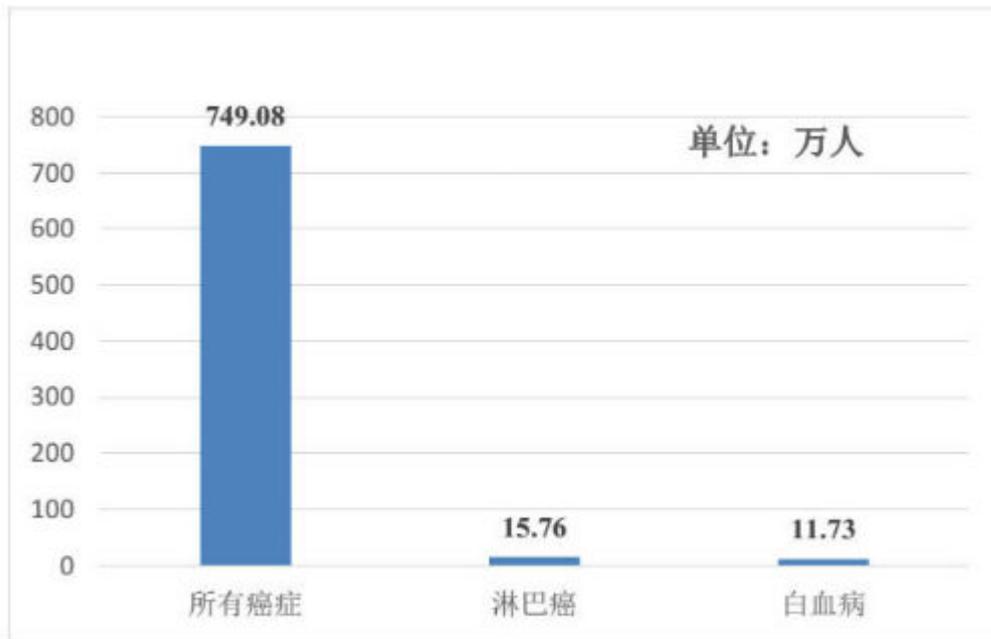


2015 年美国预计新增血液瘤患者人数

2015 年 10 月 9 日，国家癌症中心主任陈万青带领团队在国际著名癌症专业期刊《癌症通讯》(Cancer Letters) 上首次发布了我国居民癌症统计数据。结果显示，我国 5 年内诊断为癌症且仍存活的病例数约为 749 万（其中男性患者 368 万人，女性患者 381 万人），总体 5 年癌症患病率为 556/10 万。

根据陈万青的统计，我国 5 年内诊断为癌症且仍存活的白血病患者人数为 11.73 万人、淋巴癌患者人数为 15.76 万人。考虑到 CAR-T 对血液瘤的突出疗效，按国内每人 10 万人民

币的治疗费用，CAR-T 疗法在这两大血液瘤的潜在市场规模就超过了 250 亿元。



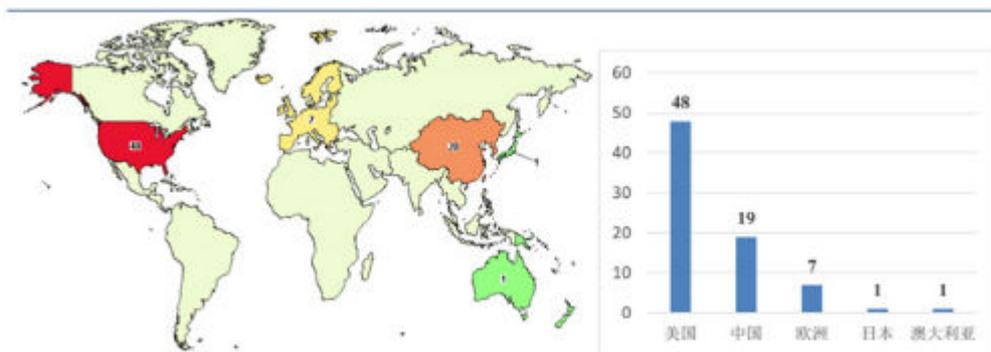
中国五年确诊存活患癌人数

2013 年，中国肿瘤药物市场规模达 320 亿人民币，10 年复合增长达 24%，远高于全球增长，由十年前占全球肿瘤市场市场份额的 1% 猛增至 2013 年的 5%，可以看出，中国在全球肿瘤市场的重要性正在不断的提升。其中的主要增长动因来自于：不断扩大的患者群体、患者支付能力提高、医保覆盖扩大、新产品上市以及日益增多的商业保险及病人支持项目。值得注意的是，由于目前癌症治疗的趋势是采用多种方式进行系统性治疗，CAR-T 疗法并不会过分侵蚀其他疗法的市场份额，当然这也需要医保、商业保险等多方面的配合。

CAR-T 研发格局

4.1 美国遥遥领先，中国紧随其后，欧洲和日本大幅落后

截止目前，正在开展的 CAR-T 临床实验共 76 项，其中美国 48 项，中国 19 项，欧洲 7 项，日本 1 项，澳大利亚 1 项。



正在开展的 CAR-T 临床试验

美国是 CAR-T 技术的起源地，也是全球医药科技的龙头，各大医药巨头都对这一新兴领域垂涎三尺不足为奇。而中国作为最强大的跟随者，把握住了这一时代潮流，以惊人的 19 项临床试验位居全球第二，将传统医药强国日本和欧洲甩在身后。尽管国内部分 CAR-T 技术

还相对落后，研发也较为粗放，但研发广度和深度均为世界前列。这也是为什么我们看好国内 CAR-T 研究的原因。

今年 10 月 17 日，由上海昆朗生物科技公司提供支持，在中国医学科学院血液病医院、江苏省人民医院、武汉同济医院等 18 家医院设立 CAR-T 临床研究中心。目的是为了评价 CAR-T 治疗复发/难治性血液肿瘤的安全性和临床有效性，为更广泛的应用于临床治疗提供依据。该临床研究项目的持续时间是 2 年，包括启动阶段、入组病人 CAR-T 治疗阶段、短期随访阶段、长期随访阶段及临床数据总结阶段。这也是国内同类项目中包含的研究中心最多，入组病例数最多的一项研究项目。这一项目在降低病人负担的同时，也使得病人能够受益于 CAR-T 技术。值得注意的是，该项目参加的医院和病人数远远超过其他国内外知名药企，并且试验中所得到的数据更能体现中国人对该技术的反应，这无疑将是中国 CAR-T 研究和血液肿瘤患者的福音。

	城市	医院	主任
1	南京	江苏省人民医院	李建勇
2	徐州	徐州医学院附属医院	徐开林
3	苏州	苏州大学附属第一医院	唐晓文
4	武汉	武汉同济医院	周剑锋
5	郑州	南省肿瘤医院	宋永平
6	济南	山东省立医院	王欣
7	济南	山东省齐鲁医院	侯明
8	天津	中国医学科学院血液病医院	邱录贵
9	天津	天津肿瘤医院	张翼鸢、张会来
10	北京	北京协和医院	周道斌
11	重庆	重庆新桥医院	张曦
12	重庆	第三军医大学西南医院	陈洁平
13	广州	广东省人民医院	杜欣
14	广州	南方医科大学第一附属医院	刘启发
15	上海	上海长征医院	侯建
16	上海	上海瑞金医院	赵维莅
17	贵阳	贵阳医学院附属医院	王季石
18	成都	四川大学华西医院	刘霆

CAR-T 临床研究中心

4.2 监管落后于技术

美国明确地把医学干预手段药物分为三大类：小分子药物、大分子药物和细胞药物（也即以细胞做基础的治疗性分子，细胞治疗）。也就是说美国产学研界把细胞治疗当成和小分子药物、大分子药物三足鼎立的治疗手段。但是由于细胞药物是一种“活的”成分，所以它的监管模式、推广和传统药物不同。

细胞药物的这种特性使其监管较为困难，形成了一种技术领先、监管落后的局面。无论欧美还是中国，一方面希望能够进行免疫细胞的研究，一方面又对细胞疗法的临床以及上市持有

相对谨慎的态度。这种“既鼓励又严管”态度从干细胞药物政策上也可见一斑。

客观上，这种“监管落后于技术”的现状给了中小公司高速发展的机会。小型生物医药企业研发项目少、效率高、政策成本低，能够更快速的推动细胞治疗技术，也是美国的 VC/PE 纷纷介入到中小生物医药公司的商业背景。

反观国内。2009 年，卫生部颁布了《医疗技术临床应用管理办法》以及《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》将免疫细胞治疗技术纳入可以进入临床研究和临床应用的第三类医疗技术。然而后续的《自体免疫细胞治疗技术管理规范》仅出台了征求意见稿，正式稿迟迟没有出台，因此，国内细胞治疗领域处于监管空白期。

在医院和企业端，则都是相对更加积极的态度。因此，在监管缺位的情况下，一些小型生物科技公司和医院进行收费合作，将 CAR-T 作为临床应用，通过医院内部审批、签订免责协议等方式应用于癌症晚期患者。这样的灰色地带使得公司和医院获得了收益，客观上，也一定程度上造福了部分患者，当然其中存在着巨大的医疗风险和道德风险。

对于晚期癌症患者而言，更多是抱着死马当作活马医的态度，因为现有药物已经起不到任何延长生存期的效果，不如尝试新技术，还存在一线治愈的希望。

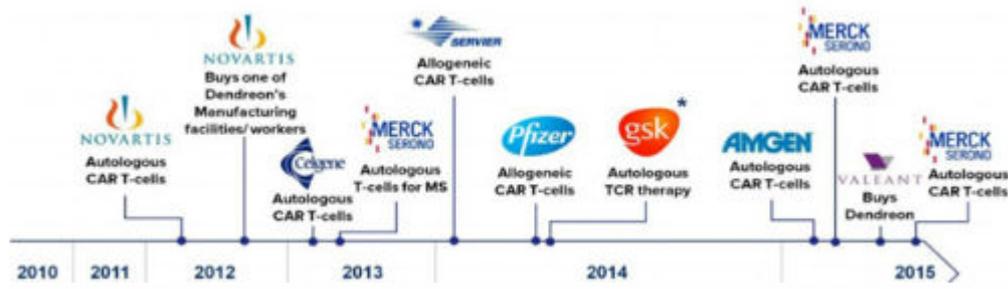
以类似的干细胞治疗为例，尽管美国和欧洲尚未正式批准干细胞药物上市，但是在加拿大、韩国、日本以及新西兰等国家都已批准多款干细胞药物。而中国在干细胞治疗上面的研究一直走在世界前列，但是目前在国内也仅能用于临床试验和临床应用，处于一个相对灰色的地带。联系欧美日韩的情况，未来干细胞药物必然存在大概率商业化的前景。同样，目前国内涉及 CAR-T 的小型生物科技公司相当之多，尽管存在一定的灰色地带，但是客观来说，也为国内 CAR-T 研究提供了一定的基础。尽管目前 CAR-T 疗法还处于临床试验阶段，但是根据血液瘤上已经成功的案例，我们认为，尽管道路曲折，但是未来免疫治疗领域必然有 CAR-T 的一席之地。

药品	国家	适应症	时间
Prochymal	加拿大	aGVHD	2012
Hearticellgram	韩国	急性心梗	2011
Cartistem	韩国	退行性关节炎/膝关节软骨损伤	2012
Cupistem	韩国	复杂性克隆氏病并发肛瘻	2012

已批准的干细胞药物

相关上市标的

在美国，诺华、Juno 和 Kite 的研究处于领先地位，相应的 CAR-T 技术也各具特色，并且在多项临床试验中率先获得了大量的数据，引领着 CAR-T 的潮流。还有多家小型生物医药公司，在各自的领域也都取得了一定的突破，例如上文提到的 Cellectis 公司。值得一提的是西比曼生物科技公司(CBMG)，由国人创办，与解放军 301 医院韩为东教授合作，目前已经取得了国际领先的结果。各大传统医药巨头也通过并购或者合作的方式开展了 CAR-T 研究。



医药巨头 CAR-T 立项时间轴

而在 A 股，国内药企尚未直接开展 CAR-T 研究，但是通过并购整合也逐渐开始涉足。例如国内创新药企龙头恒瑞医药在今年与深圳源正细胞合作成立恒瑞源正生物科技有限公司，开始发力免疫疗法。安科生物也通过与博生吉合作进入了此领域。在新三板，深圳合一康在立足传统免疫细胞治疗的基础上也开展了 CAR-T 治疗的基础研究并取得了一定的进展。

纳斯达克	Novartis	U Penn	CAR-meso 和 CAR-19 联用
	JUNO	Fred Hutchinson/MSKCI	双 CARs 改造 T 细胞
	KITE	NCI	
	Bellicum	CaspaCIDE Safety Switch Tech	
	Collectis	Pfizer	Multi-ligand Cars
	BlueBird	Celgene	
	Adaptimmune	GSK	
	CBMG	与 301 医院合作	全球首例实体瘤缓解
A 股	安科生物	与博生吉合作进行 CAR-T 研究	
	恒瑞医药	成立恒瑞源正生物科技有限公司	
	北陆药业	控股中美康士, CIK 细胞治疗	
新三板	合一康	各类(包括 CAR-T)免疫细胞癌症治疗技术服务	
	赛莱拉	启动干细胞全产业链布局和 CAR-T 临床前研究	
	康爱瑞浩	DC, CIK 等免疫细胞培养耗材供应商	

部分免疫细胞上市标的