

医药

行业深度分析

基因治疗：医学革命正在到来（下篇·应用）

投资要点

◆ **CAR-T-血液肿瘤小试牛刀，实体瘤千亿市场才是星辰大海：** CAR-T 疗法是目前“离体”基因治疗在临床上最成功的应用，在血液肿瘤上已取得突破。受到靶点特异性、肿瘤异质性、肿瘤微环境等因素的影响，CAR-T 在实体瘤的治疗上尚未迈出最关键的一步。我们认为白血病和大 B 细胞淋巴瘤只是 CAR-T 临床应用的起点，随着技术的成熟，CAR-T 有望在其他血液肿瘤乃至实体瘤的治疗上取得进展，而这些肿瘤目前大多没有较好的治疗方案，这将彻底改变肿瘤治疗的格局，CAR-T 疗法的市场空间也将发生质变，至少是千亿级别。CAR-T 疗法是国内药企跟随国际发展前沿最紧密的基因治疗项目，多个项目临床表现优异，如南京传奇的 CAR-T 产品在多发性骨髓瘤的临床试验中实现 94% 的临床缓解率，达到国际领先水平。CAR-T 有望成为基因治疗领域国内追赶国际的首个突破口。

◆ **血液遗传病-基因治疗有望颠覆现有治疗方案：** 地中海贫血、镰刀型细胞贫血和血友病是较常见的血液遗传病，虽然直接病因各不相同，但根本上均是血液相关基因发生了突变所致，致病机制明确，因此这类遗传病是基因治疗最理想的疾病模型。这类疾病目前临床上主要的治疗方案还是替代治疗，即输血或凝血因子，病人需要终生治疗。而基因治疗则有望通过对缺陷基因的改造达到根治疾病的目的，将对现有治疗市场产生颠覆性的影响。全球众多公司已在这个领域深度布局，BB305（Bluebird）、Valoctocogene Roxaparvovec（BioMarin）、AMT-601（UniQure）等产品亦在各自的适应症上取得了良好的治疗效果，有望近年上市。

◆ **艾滋病-“谈艾色变”或将终结：** 2016 年全球 HIV 感染人数约 3670 万，100 万人死于艾滋病，市场需求强烈。目前艾滋病的治疗药物主要是抗病毒药物，但只能控制疾病的进展，无法根治，而基因编辑有望实现疾病的治愈，终结“谈艾色变”的局面。目前艾滋病治疗药物市场规模在 230 亿美元左右，逐年稳定增长，因此基因治疗相关产品上市后存在极大的替代空间。由于 ZFN 基因编辑专利垄断和艾滋病临床试验周期长等因素的影响，相关产品的进展一直较为缓慢。随着新一代基因编辑技术的出现，我们认为该领域的发展有望得到提速。

◆ **溶瘤病毒-新一代“抗癌利器”已在路上：** 溶瘤病毒是一类能够消灭肿瘤细胞的病毒，是新型的肿瘤治疗方案。目前的溶瘤病毒主要适用于局部肿瘤的治疗，系统给药进行全身治疗的难度还比较大。此外，和其他抗肿瘤药物（如小分子靶向药等）联用也是溶瘤病毒非常重要的一个突破口。目前全球上市的溶瘤病毒产品仅 Imlygic（安进）一个。虽然 CFDA 早在 2004 年和 2006 年就批准了两款溶瘤病毒产品上市，但由于当时国内临床试验标准不完善、审批政策较为宽松以及产品专利之争等多方面因素的叠加，这两款产品上市不久后就陷入沉寂。目前国外已有多个溶瘤病毒产品处于临床试验后期，国内亦在积极推进该领域的发展。

◆ **风险提示：** 研发风险、政策风险、市场竞争加剧。

投资评级

同步大市-B 维持

一年行业表现



资料来源：贝格数据

升幅%	1M	3M	12M
相对收益	-8.27	-5.29	6.61
绝对收益	-12.45	-19.68	-4.55

分析师

郑巧

SAC 执业证书编号：S0910518070003

zhengqiao@huajinsec.cn

021-20377052

报告联系人

李伟

liwei@huajinsec.cn

021-20377053

相关报告

医药：国务院发文加强行业监管，龙头企业仍是发展方向 2018-08-06

医药：退市制度进一步完善，质量是药企发展根本 2018-07-30

医药：中报业绩陆续发布，建议重点关注中报业绩优异的龙头股 2018-07-30

医药：疫苗之殇，医药之痛 2018-07-26

医药：“首款 NGS 伴随诊断试剂盒获批，基因测序临床应用再下一城”报告更正 2018-07-25

内容目录

一、肿瘤和遗传疾病是基因治疗的主战场	4
二、CAR-T：“离体”基因治疗目前最成功的应用	4
（一）十年磨一剑，CAR-T 巨轮终扬帆起航	5
（二）血液肿瘤小试牛刀，实体瘤千亿市场才是星辰大海	8
三、地中海贫血：基因治疗有望颠覆现有治疗方案	14
（一）现行方案均有瑕疵，基因治疗一劳永逸	14
（二）多方竞相入场，Bluebird 进度领先	15
四、镰刀型细胞贫血：基因编辑或将抹除自然选择的“印迹”	17
（一）源于基因突变，终于基因编辑	17
（二）基因治疗替代空间大	18
五、艾滋病：从偶然医疗事件到基因治疗	20
（一）基因治疗有望治愈艾滋病	20
（二）市场空间巨大，行业发展尚处早期	22
六、血友病：基因治疗让“外伤出血”不再可怕	25
（一）基因治疗或将终结“凝血因子时代”	25
（二）多款产品临床表现优异，有望近年上市	26
七、溶瘤病毒：从“恶魔”到“天使”的华丽变身	29
（一）多重机制协同作用，溶瘤病毒或成新一代“抗癌利器”	29
（二）国内外积极布局，多个产品已处临床后期	33
八、相关标的	35
（一）南京传奇（金斯瑞生物科技）：国内 CAR-T 行业的领跑者	35
（二）复星凯特（复星医药）：技术与资本的强强联合	36
（三）药明巨诺（药明康德）：专注细胞免疫治疗	36
（四）诺思兰德：另辟蹊径，下肢动脉缺血治疗效果好	37
九、风险提示	37

图表目录

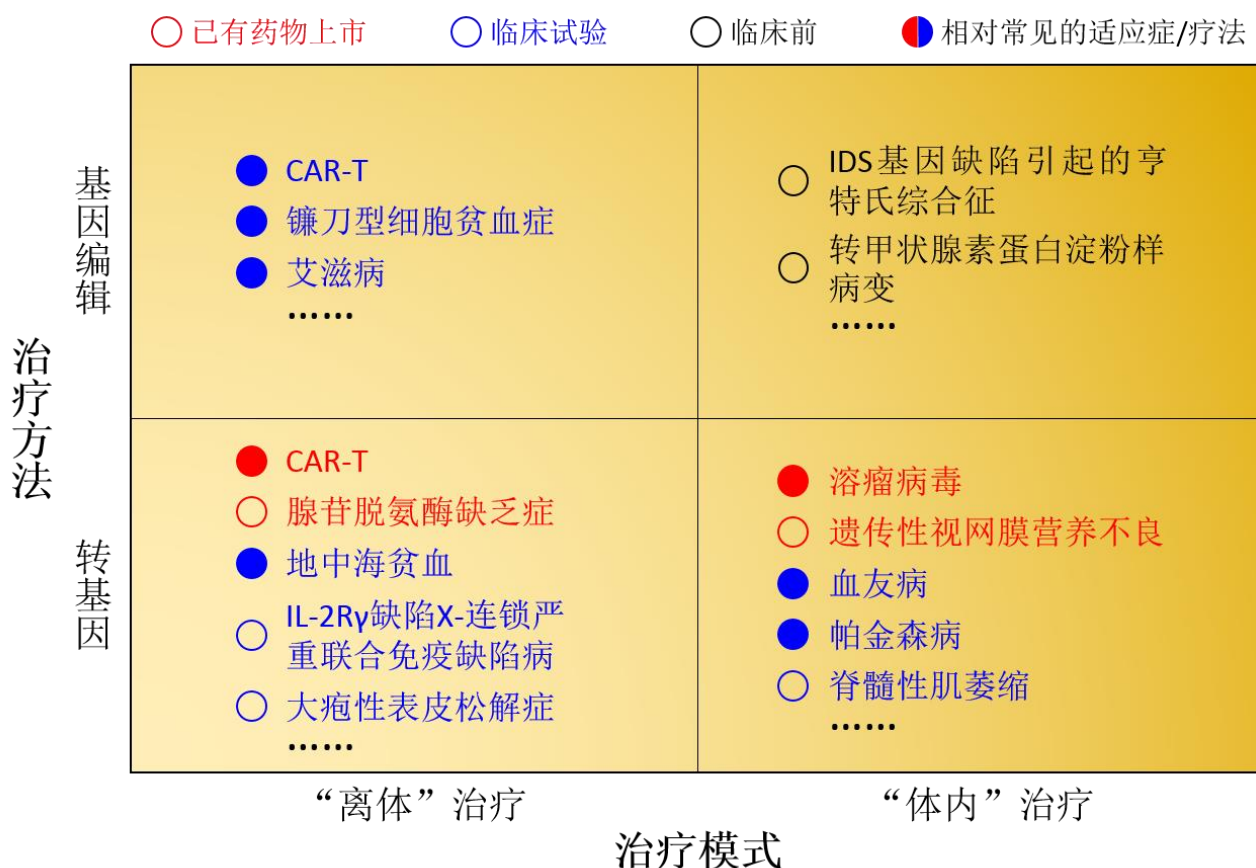
图 1：基因治疗临床应用总览	4
图 2：CAR-T 的基本原理	5
图 3：CAR-T 治疗操作流程	6
图 4：CAR-T 的发展历程	6
图 5：2026 年六国（美法德意西英）血液肿瘤药物预计市场格局	9
图 6：2012-2035 年国内血液肿瘤新增患病人数	9
图 7：2025-2035 年国内血液肿瘤 CAR-T 治疗预计市场规模	9
图 8：2012-2035 年全球/中国癌症新增和死亡人数	10
图 9：2013-2022 年全球肿瘤药物支出	10
图 10：全球 CAR-T 疗法临床试验地区分布	11
图 11：全球 CAR-T 临床试验在疾病领域的分布	11
图 12：地中海贫血致病机制	14
图 13：地中海贫血主要治疗方案	15
图 14：我国 α -地中海贫血发病率区域分布	16
图 15：我国 β -地中海贫血发病率区域分布	16

图 16: 2012-2022 年全球 α -和 β -地中海贫血症治疗预计市场空间	16
图 17: 镰刀型细胞贫血症致病机制	18
图 18: 2015 年全球镰刀型细胞贫血症新生儿患者分布	19
图 19: 2012-2022 年全球镰刀型细胞贫血症治疗预计市场空间	19
图 20: HIV 致病机制	20
图 21: 世界首例艾滋病治愈者——蒂莫西·雷·布朗	21
图 22: 艾滋病基因治疗 (TALEN) 原理	21
图 23: 2014-2022 年全球抗病毒类艾滋病治疗药物预计市场格局	22
图 24: 2016 年全球 HIV 携带者地域分布	23
图 25: 2007-2016 年我国艾滋病发病率和死亡率	23
图 26: 2014-2022 年全球抗病毒类艾滋病治疗药物预计市场空间	24
图 27: 血友病致病机制	26
图 28: 2016 年全球血友病患者地域分布	27
图 29: 2016 年各国血友病发病率	28
图 30: 2013-2024 年全球血友病治疗预计市场空间	28
图 31: 2012-2018Q1 样本医院凝血因子销售额	28
图 32: 溶瘤病毒作用机制	30
图 33: 溶瘤病毒静脉给药需要克服的障碍	31
图 34: 不同溶瘤病毒临床使用情况	33
图 35: 2016-2023 年全球溶瘤病毒疗法预计市场空间	34
表 1: 已上市的白血病靶向药物	7
表 2: 2035 年国内血液肿瘤 CAR-T 治疗预计市场规模	10
表 3: 已上市的 CAR-T 产品参数对比	10
表 4: 全球进展较快的 CAR-T 项目	12
表 5: 国内进展较快的 CAR-T 项目 (截至 2018.6.28)	12
表 6: 全球地中海贫血症基因治疗临床进展 (截至 2018.6.22)	17
表 7: 全球镰刀型细胞贫血症基因治疗临床进展	20
表 8: 全球艾滋病基因治疗临床进展	24
表 9: 全球血友病基因治疗临床进展	29
表 10: 常用溶瘤病毒参数对比	31
表 11: 全球溶瘤病毒疗法临床进展 (进入临床 II 期以后的项目)	34
表 12: 国内溶瘤病毒治疗临床进展	35

一、肿瘤和遗传疾病是基因治疗的主战场

自 20 世纪 70 年代世界上首例基因治疗人体试验开展以来,基因治疗经历了几十年的发展。伴随着技术的不断进步,药物的有效性和安全性都有了显著地提高,近年也陆续有相应的产品获批上市。**遗传性疾病和新型肿瘤治疗方案目前仍是基因治疗的主战场。**根据治疗方法和治疗模式的不同,再结合适应症/治疗方案本身的特征,我们把基因治疗的项目大致分成 4 大类:(1) **转基因+“离体”治疗**:技术上最容易实现,也是目前发展最成熟的一类项目,包括针对肿瘤的 CAR-T 技术、地中海贫血的基因治疗等;(2) **转基因+“体内”治疗**:主要涉及溶瘤病毒技术、血友病的治疗等;(3) **基因编辑+“离体”治疗**:应用领域主要包括升级版的 CAR-T 技术、镰刀型细胞贫血症、艾滋病等;(4) **基因编辑+“体内”治疗**:基因编辑技术的不确定性叠加“体内”治疗的操作难度,导致这类项目虽然应用前景广阔,但也最难以实施,故而目前尚没有正式开展临床试验的项目,整体上还处于探索阶段。

图 1: 基因治疗临床应用总览



资料来源: 华金证券研究所整理

从行业发展的角度看,基因治疗行业近年重新进入快速发展的阶段以后, **CAR-T** 产品上市是行业发展的第一波高潮,我们认为除 **CAR-T** 外其他基于转基因技术的基因治疗领域(包括“离体”和“体内”治疗)将带来第二波行业热点,第三波行业机遇有望诞生于“离体”基因编辑,第四波行业大发展终将落在“体内”基因编辑上。

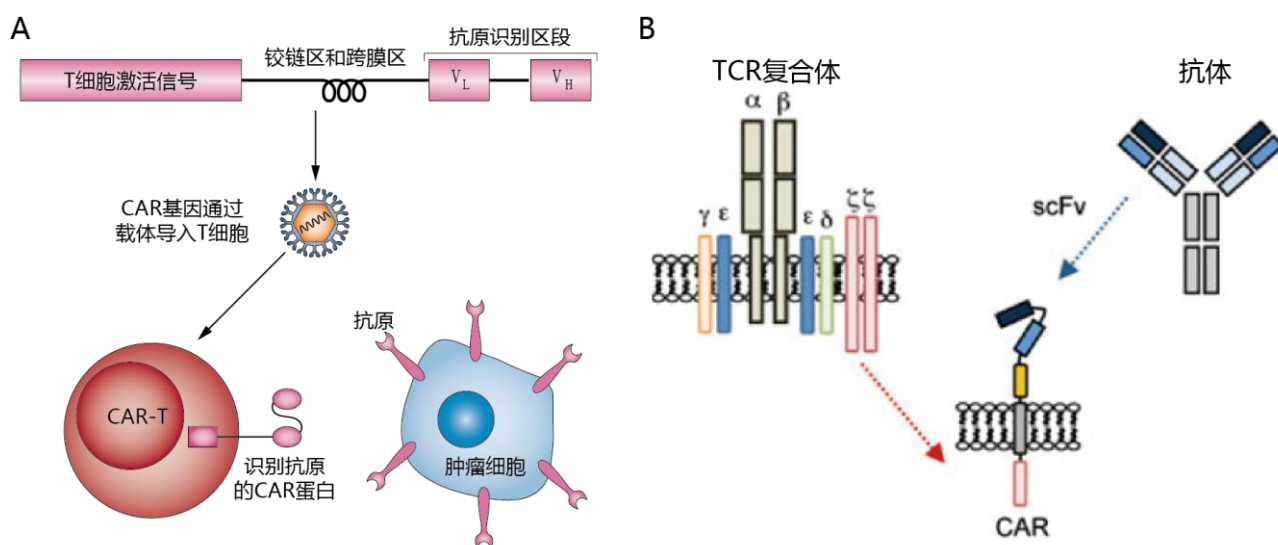
二、CAR-T: “离体”基因治疗目前最成功的应用

（一）十年磨一剑，CAR-T 巨轮终扬帆起航

CAR-T 疗法（嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗）是目前“离体”基因治疗在临床上最成功的应用，是较为有效的恶性肿瘤的治疗方式之一。根据是否具有实体形态，肿瘤可分为血液肿瘤和实体瘤两大类。整体来看，血液肿瘤的治疗较实体瘤简单，因此 CAR-T 技术也首先在血液肿瘤上取得突破，如诺华的 Kymriah 和 Kite 的 Yescarta，而实体瘤的治疗难度更大，CAR-T 的进展也相对慢一些。

CAR-T 本质上是一种 T 淋巴细胞，与人体普通的 T 细胞相似，区别在于科学家通过基因工程的方法向 T 细胞导入了一段人工改造的 DNA，使 T 细胞能利用这段 DNA 表达“CAR”这个融合蛋白，从而产生了识别特定肿瘤细胞的能力，再结合 T 细胞自身携带的杀伤肿瘤细胞的功能，达到 CAR-T 在人体组织中找出肿瘤细胞并将其消灭、治疗肿瘤的目的。因此，**CAR 的构建是 CAR-T 疗法的核心步骤**。具体来看，CAR 通常由 3 个关键部件组成：抗原识别区段、T 细胞激活信号区段和连接这两个部件的铰链区。抗原识别区段通常由抗体的可变区（识别肿瘤特异抗原的部分）衍变而来，主要作用是通过“抗原-抗体”反应，帮助 T 细胞识别特异表达相应抗原的肿瘤细胞；T 细胞激活信号区段的核心是 TCR（T 细胞受体复合物）的组分 CD3 ζ ，同时可能伴有共激活信号 CD28、4-1BB 等，主要作用是激活 T 细胞增殖、分泌细胞因子等，进而帮助 T 细胞杀伤肿瘤细胞。

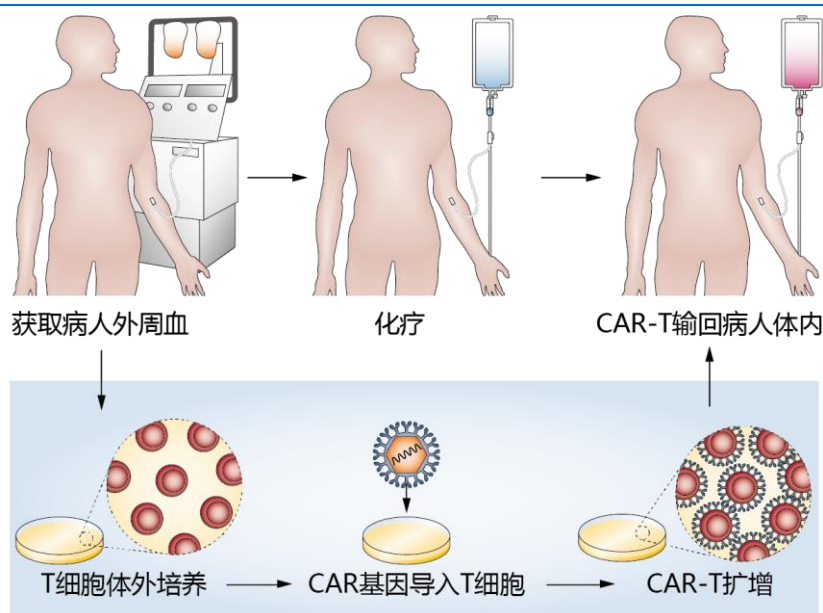
图 2：CAR-T 的基本原理



资料来源：Nature Reviews Clinical Oncology, Immunological Reviews, 华金证券研究所

CAR-T 治疗的过程可分为“捕获”、“改造”、“回输”三个步骤。（1）**T 细胞的捕获**：收集患者的外周血，再经过纯化分离，最终获得患者自体来源的 T 细胞。（2）**T 细胞基因改造**：这个过程耗时约 10 天，利用病毒载体等方式将 CAR 基因导入 T 细胞，使其获得识别肿瘤和增殖的能力，再对 CAR-T 进行扩增，达到治疗所需要的细胞数量。（3）**化疗**：在对 T 细胞进行基因改造的同时，部分临床方案会对病人进行化疗等辅助治疗，让病人本身的淋巴细胞耗竭，以加强 CAR-T 的治疗效果。虽然部分临床试验结果发现耗竭淋巴细胞有利于 CAR-T 治疗，但尚未最终定论。（4）**T 细胞回输**：将扩增好的 CAR-T 回输到病人体内，同时对病人的生理反应进行监测。

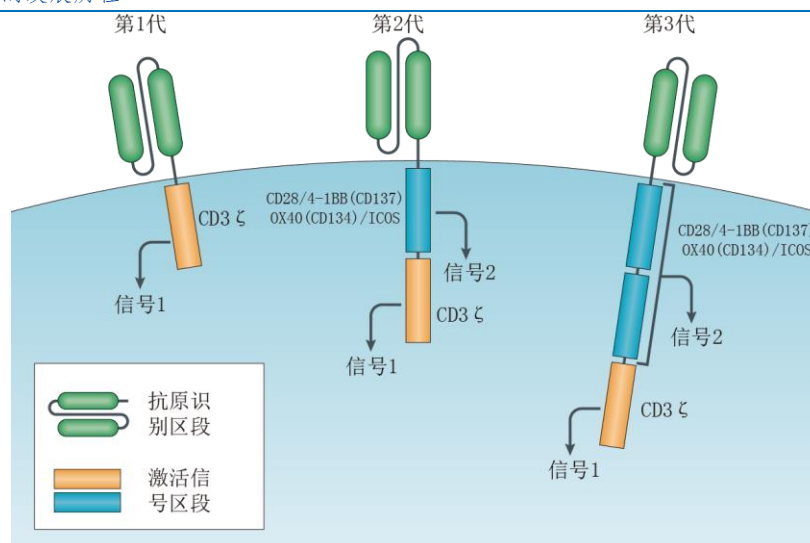
图 3: CAR-T 治疗操作流程



资料来源: Nature Reviews Clinical Oncology, 华金证券研究所

截至目前, CAR-T 已经经历了三代的发展, 主要体现在 CAR 结构的改造上。(1) **第一代 CAR-T** 的 CAR 结构相对简单, 激活信号区段仅含 CD3 ζ , 其临床表现并不理想, 推测由于激活信号不够强引起 CAR-T 在病人体内缺乏长期增殖能力以及激活引起的细胞自身凋亡所致。(2) **第二代 CAR-T** 依然沿用了上一代 CAR-T 的基本骨架, 只是在 CD3 ζ 前端另外加了一个共刺激信号, 基本解决了 CAR-T 增殖受限的问题。目前用得最多的共刺激信号是 CD28 或 4-1BB, 二者在临床上没有表现出显著的区别。(3) **第三代 CAR-T** 在第一代的基础上加了两个共刺激信号, 用的比较多的是 CD28/4-1BB 和 CD28/OX40(CD134)组合。第三代 CAR-T 是否比第二代 CAR-T 有明确优势目前尚未定论。(4) “准四代” CAR-T 于近年开始出现, 在第二代 CAR-T 的基础上进行改造, 使 CAR-T 具有额外的功能, 如共表达 PD1 单抗等, 加强 CAR-T 的肿瘤杀伤效果。但目前“准四代” CAR-T 存在多个版本, 且其功效还未得到严格地论证, 因此也不存在和前三代 CAR-T 一样公认的第四代 CAR-T 技术。

图 4: CAR-T 的发展历程



资料来源: Nature Reviews Clinical Oncology, 华金证券研究所

CAR-T 疗法是对传统肿瘤治疗方案的补充，在多个方面具有明显优势。以白血病为例，目前主要的治疗方案是放/化疗以及靶向药物。传统的放疗和化疗在临床上已经使用了几十年，虽然副作用较大，但仍在医生可控的范围内，而且放疗和化疗对大部分的白血病有效，疗效和副作用都相对明确，故而现阶段甚至未来较长一段时间里都还会是临床上首选的治疗方案。对于那些对放/化疗不敏感的白血病患者，医生通常继而选择靶向药物进行治疗。与放/化疗“杀敌一千，自损八百”的副作用相比，靶向药物主要杀伤肿瘤细胞，因此副作用要小得多，但治疗费用也相对较高。至于那些对靶向药物亦不敏感的白血病患者，CAR-T 疗法是最后的选择。基于 CAR-T 细胞治疗原理上的特点，其优势主要在于（1）利用“抗原-抗体”反应识别肿瘤细胞，具有肿瘤靶向性，对正常组织细胞的误伤较小，也一并解决了肿瘤细胞“免疫逃逸”的问题；（2）由于 T 细胞取自患者本身，极大程度地避免了免疫排斥的问题。根据诺华之前公布的临床试验数据，其 CAR-T 疗法对于急性淋巴细胞白血病的缓解率高达 80% 以上，极大程度地提高了治疗的有效性。我们认为 CAR-T 疗法的意义在于为那些传统疗法无效的患者提供新的治疗方案，是传统治疗方案的延伸和补充，在白血病上，CAR-T 的使用人群主要是罹患难治性、复发性白血病的病人。此外，白血病只是 CAR-T 临床应用的起点，未来随着技术的不断改进和成熟，CAR-T 技术有望在除白血病之外的其他血液肿瘤乃至实体肿瘤的治疗上取得突破，而这些肿瘤目前大多没有较好的治疗方案，这将彻底改变目前肿瘤治疗的格局，拥有很大的成长空间。

表 1：已上市的白血病靶向药物

靶点	靶向药	中国是否上市
KIT		
PDGFR	Imatinib（伊马替尼）	√
ABL	Nilotinib（尼洛替尼）	√
	Dasatinib（达沙替尼）	√
	Bosutinib（博舒替尼）	×
FGFR1-3	Ponatinib（普纳替尼）	×
VEGFR2		
FLT3	Midostaurin	×
BTK	Ibrutinib（依鲁替尼）	×
CD20	Obinutuzumab（奥滨尤妥珠单抗）	×
	Ofatumumab（奥法木单抗）	×
	Rituximab（利妥昔单抗）	√
CD52	Alemtuzumab（阿仑单抗）	×
PI3Kδ	Idelalisib	×
CD19	Blinatumomab	×
CD3		
BCL2	Venetoclax	×

资料来源：美国国家癌症中心，华金证券研究所

CAR-T 疗法目前存在的问题主要集中表现在安全性、有效性和产业化三个方面。

安全性：(1) 脱靶效应：和所有靶向药物都会面临的问题一样，CAR-T 细胞的抗原识别区段不可能 100%准确结合到肿瘤表面的抗原上，因此或多或少会对正常细胞造成一些误伤，从而导致副作用的发生。一方面是靶点的特异性不够，CAR-T 细胞无法完全区分病变细胞和正常细胞，另一方面是抗原识别区段的特异性不够好，导致 CAR-T 细胞非特异地结合其它抗原，故而靶点的选择和抗原识别区段的设计在减少脱靶效应这个问题上至关重要。**(2) 炎症因子风暴及神经毒性：**除少数病例外，绝大多数接受 CAR-T 治疗的患者都会伴有炎症因子风暴的发生，临床上通常的做法是用抗炎药物进行辅助治疗，但炎症因子风暴过强则会产生严重的副作用，因此如何有效控制炎症因子风暴是 CAR-T 治疗一直面临的问题。此外，Juno 的 CAR-T (JCAR015) 曾在 II 期临床试验中出现了 4 例病人脑水肿死亡的事件，导致其临床实验被 FDA 紧急叫停。**(3) 如何及时清除 CAR-T：**由于 CAR-T 不同于一般的药物，是一类细胞，在疾病治愈后有可能还在病人体内存留和增殖，是潜在的风险，故而在疗程结束后以及在治疗过程中发生严重副作用时如何及时清除多余的 CAR-T 还需要进一步在技术解决。

有效性：(1) 复发率高：在白血病上，已经上市的两款 CAR-T 产品治疗效果都很不错，但由于肿瘤基因突变等原因，部分患者在接受治疗一段时间后又出现肿瘤复发的情况；**(2) 实体瘤治疗难度大：**血细胞是高度特化的一类细胞，基因表达谱和其他人体细胞差异较大，因此容易找到非常特异的抗原，如诺华 CAR-T 产品使用的 CD19。实体肿瘤细胞基因表达谱与很多正常细胞相近，故而很难选择肿瘤特异性较好的靶点。同时，CAR-T 只能识别肿瘤细胞表面的抗原，故而可供选择的靶点就更少了。另一方面，实体瘤更像一个器官，组成成分也更复杂，以单一抗原为靶点的 CAR-T 显然难以完全消灭复杂的实体瘤。此外，实体瘤所处的微环境与正常的组织有较大差异，包括 PH、渗透压、免疫抑制细胞的作用等，在这些环境下 CAR-T 受到很大的限制，其功能不能完全发挥。这几个因素共同作用是 CAR-T 疗法一直未能在实体瘤治疗上取得重大突破的根本性原因。

产业化：目前 CAR-T 疗法是以“一对一”的形式进行，即一个 CAR-T 产品只能用于该 T 细胞来源的病人自身的治疗，否则就会产生排异反应。这就导致了 CAR-T 治疗的成本要远高于通常的药物，治疗费用也水涨船高，如诺华的 Kymriah 定价高达 47.5 万美元。高成本和个体化的治疗方式极大地阻碍了其产业化的进程。另外，每个病人的 CAR-T 都是单独制备的，T 细胞的来源也不同，不同批次间 CAR-T 存在较大差异，这也是导致 CAR-T 效果存在波动的一个重要因素。

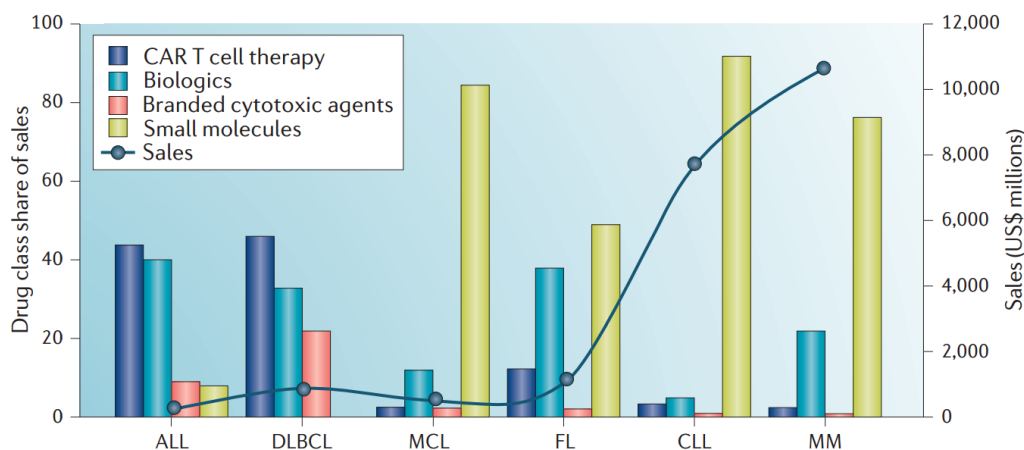
针对 CAR-T 技术目前存在的问题，我们认为寻找特异性高的新靶点、控制临床副反应、降低复发率以及克服实体瘤治疗过程中遇到的几个关键障碍是未来 CAR-T 技术的发展方向。此外，目前基本上是利用病毒载体将 CAR 基因导入 T 细胞来制造 CAR-T，在基因编辑技术快速成熟的大背景下，将基因编辑技术与 CAR-T 相结合，有望产生功能更加强大的新一代 CAR-T，这将是解决 CAR-T 安全性、有效性和产业化难题的一个重要途径。

(二) 血液肿瘤小试牛刀，实体瘤千亿市场才是星辰大海

CAR-T 治疗在血液肿瘤上的应用进展最快，已有两款产品上市。根据六国（美法德意西英）的预测数据，基于 CAR-T 疗法目前在部分血液肿瘤上优异的临床表现，2026 年时 CAR-T 疗法将成为急性淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤最重要的治疗方案，市场份额均超过 40%，在其他

血液肿瘤上也将有所突破。相对其他类型的血液肿瘤来说，急性淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的市场规模相对偏小，故而短期内 CAR-T 疗法难以仅通过这两个适应症在整个血液肿瘤治疗的市场上占据主导地位。随着 CAR-T 疗法未来在其他血液肿瘤上的逐步拓展，如多发性骨髓瘤，CAR-T 疗法在血液肿瘤治疗市场上的份额将会有明显的提升。

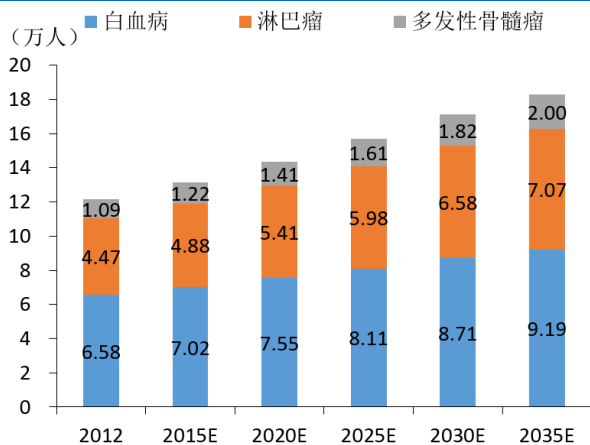
图 5：2026 年六国（美法德意西英）血液肿瘤药物预计市场格局



资料来源：Nature Reviews Drug Discovery, 华金证券研究所；注：ALL：急性淋巴细胞白血病，DLBCL：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，MCL：地幔细胞淋巴瘤，FL：滤泡性淋巴瘤，CL：慢性淋巴细胞白血病，MM：多发性骨髓瘤

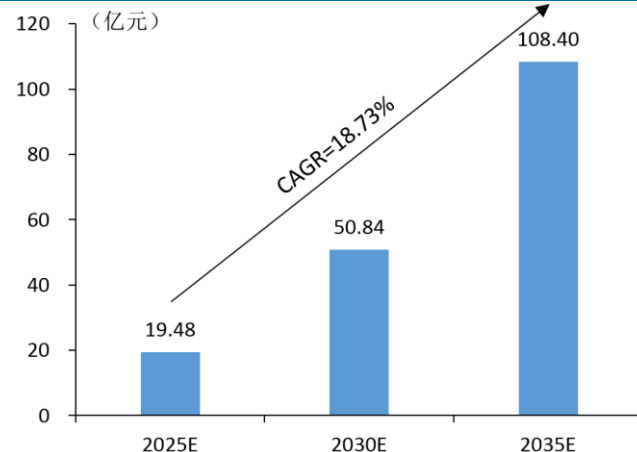
根据 GLOBOCAN 的统计数据，2012 年我国白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤的新增患者人数分别为 6.58 万、4.47 万和 1.09 万，此后持续上升，预计到 2035 年时分别达到 9.19 万、7.07 万和 2.00 万。其中，白血病患者平均约有 60% 会发展成复发性、难治性白血病，这个比例在淋巴瘤和多发性骨髓瘤中分别为 30% 和 70%，这些复发性、难治性血液肿瘤患者是 CAR-T 疗法的目标人群。根据目前国内 CAR-T 产品临床申报的进度，我们预计国产 CAR-T 产品有望于 2021-2025 年左右上市销售，为简化模型，以 2025 年产品上市销售计算。参考诺华 Kymriah 美国上市后 47.5 万美元的定价，假设国内 CAR-T 产品上市初期定价为 25 万元，随着市场不断成熟，产品价格逐步降至 20 万元。以产品 10 年的发展周期计算，预计 2035 年时国内血液肿瘤的 CAR-T 治疗市场发展成熟，假设产品在目标人群中的渗透率为 60%，2035 年的市场规模预计达到 100 亿左右。

图 6：2012-2035 年国内血液肿瘤新增患病人数



资料来源：GLOBOCAN, 华金证券研究所

图 7：2025-2035 年国内血液肿瘤 CAR-T 治疗预计市场规模



资料来源：华金证券研究所整理

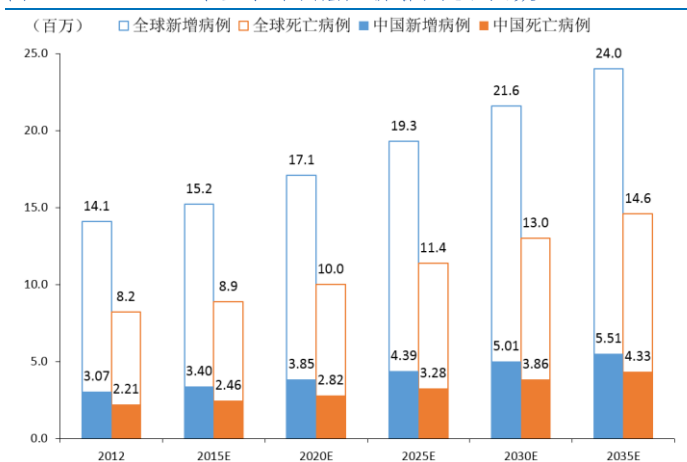
表 2: 2035 年国内血液肿瘤 CAR-T 治疗预计市场规模

假定情况 (2035 年)			
白血病 (人)	91884		
复发性/难治性比例	60%		
淋巴瘤 (人)	70733		
复发性/难治性比例	30%		
多发性骨髓瘤 (人)	19970		
复发性/难治性比例	70%		
复发性/难治性患者总人数	90329		
渗透率	40%	60%	80%
价格 (万元)	20		
市场规模 (亿元)	72.26	108.40	144.53

资料来源: 华金证券研究所整理

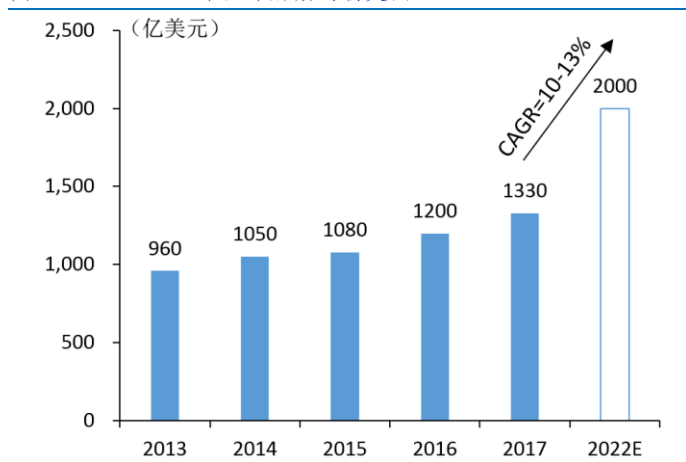
目前 CAR-T 疗法还仅在血液肿瘤上取得突破, 在实体瘤的治疗上尚未迈出最关键的一步。随着技术的进步和 CAR-T 的不断完善, 待 CAR-T 疗法正式应用于实体瘤后, 受益于巨大的肿瘤存量市场和快速增长的肿瘤患者人数, CAR-T 疗法的市场空间将发生质变, 至少是千亿级别。

图 8: 2012-2035 年全球/中国癌症新增和死亡人数



资料来源: GLOBOCAN, 华金证券研究所

图 9: 2013-2022 年全球肿瘤药物支出



资料来源: IMS, 华金证券研究所

全球范围内目前已经上市的 CAR-T 产品有两款: 诺华和 Kymriah 和 Kite 的 Yescarta。Kymriah 最早于 2017 年 8 月获批用于治疗急性淋巴细胞白血病, 之后适应症又扩大至弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; Yescarta 于 2017 年 10 月获得 FDA 批准用于大 B 细胞淋巴瘤的临床治疗。两款产品在血液肿瘤上均有明显的治疗效果, 但受到治疗费用等因素的影响, 2018Q1 的销售并不理想, 尤其是诺华被寄予厚望的 Kymriah 销售额仅 1200 万美元。2018 年 6 月, CAR-T 疗法被纳入美国医保支付体系, 有望提振两款产品未来的销售。

表 3: 已上市的 CAR-T 产品参数对比

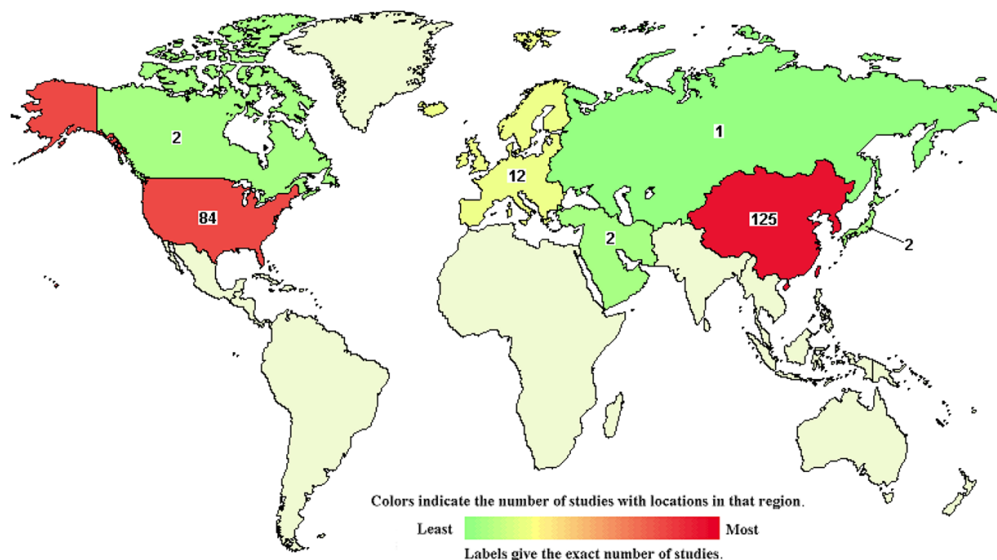
产品	公司	靶点	获批时间	适应症	获批数据	定价	2018Q1 销售额
Kymriah	诺华	CD19	2017.8	复发难治的儿童和青少年患者急性淋巴细胞白血病	人数: 68; 总缓解率: 83%; 完全缓解率: 63%; 总生存期: 16.6 月	47.5 万美元	1200 万美元
			2018.5	复发难治的成人患者弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	人数: 81; 总缓解率:		

		淋巴瘤		53%; 完全缓解率: 40%;		总生存期: 尚未达到	
		成人复发难治性大 B 细胞淋巴瘤, 包括		人数: 62; 总缓解率:		37.3	
Yescarta	Kite (吉利德)	CD19	2017.10	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、转化型滤泡性淋巴瘤	79%; 完全缓解率: 52%;	万美	4000 万
				总生存期: 7.9 月		元	美元

资料来源: FDA, 诺华官网, Kite 官网, 华金证券研究所

在研的 CAR-T 产品中, 从全球临床试验数量的地域分布来看, 美国和中国已经成为绝对的研发中心。虽然国内 CAR-T 疗法研发起步晚于美国, 但近年来迅速跟进, 正在不断缩小双方的差距。

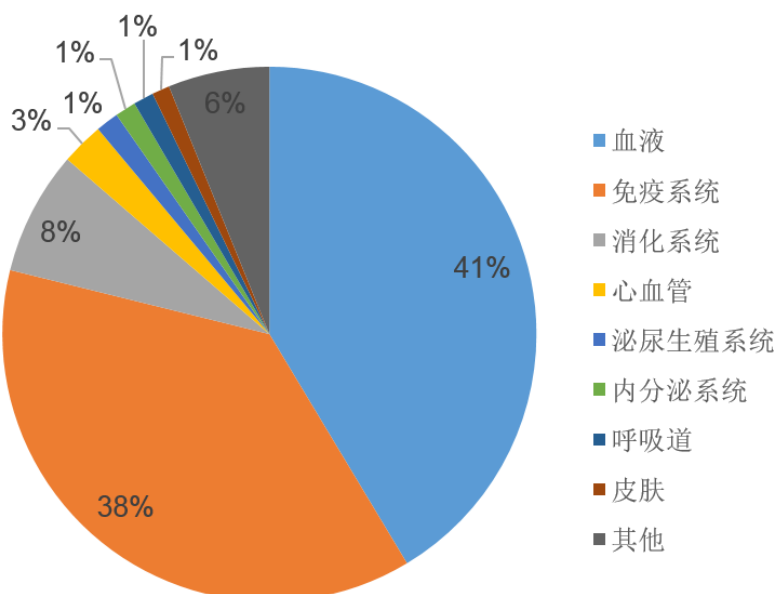
图 10: 全球 CAR-T 疗法临床试验地区分布



资料来源: ClinicalTrials, 华金证券研究所

从适应症上来看, CAR-T 疗法目前主要还是聚焦于血液和免疫系统相关疾病, 即血液肿瘤, 消化道相关肿瘤也有较多的临床项目正在推进。

图 11: 全球 CAR-T 临床试验在疾病领域的分布



资料来源: ClinicalTrials, 华金证券研究所; 注: Clinicaltrials 数据库的疾病分类存在重叠

表 4: 全球进展较快的 CAR-T 项目

产品	公司	靶点	适应症	临床阶段	临床试验编号
JCAR017	Juno Therapeutics/Celgene	CD19	B cell NHL (DLBCL)	I/II	NCT03310619
UCART19	Cellectis/Pfizer	CD19	B cell ALL	I	NCT02746952
bb2121	Bluebird bio	BCMA	Multiple myeloma	II	NCT03361748
LCAR-B38M	南京传奇	BCMA	Multiple myeloma	I/II	NCT03090659
KITE-585	Kite Pharma/Gilead Sciences	BCMA	Multiple myeloma	I	NCT03318861
AUTO2	Autolus	BCMA and TACI	Multiple myeloma	I/II	NCT03287804
MB-102	Mustang Bio	CD123	AML and BPDCN	II	NCT02772276
UCART123	Cellectis	CD123	AML and BPDCN	I	NCT03190278
CD33-targeted CAR	Ziopharm Oncology (Intrexon)	CD33	AML	I	NCT03126864
BPX601	Bellicum Pharmaceuticals	PSCA	Pancreatic cancer	I	NCT02744287
JCAR020	Juno Therapeutics	MUC16	Ovarian cancer	I	NCT02498912
CAR-EGFR/EGFRvIII T	CARsgen Therapeutics	EGFRvIII	Glioblastoma		
MB-101	Mustang Bio	IL-13Rα2	Glioblastoma	I	NCT02208362
JCAR023	Juno Therapeutics	L1CAM	Neuroblastoma		
CAR CLD18 T cells	CARsgen Therapeutics	Claudin-18.1	Gastric/pancreatic adenocarcinoma	N/A	NCT03159819
AU105	Aurora Biopharma	HER2 and CMV	Glioblastoma		

资料来源: Nature Reviews Drug Discovery, 华金证券研究所; 注: NHL: 非霍奇金淋巴瘤, DLBCL: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, ALL: 急性淋巴细胞白血病, AML: 急性髓系白血病, BPDCN: 基底浆状树突细胞瘤

自 2017 年 12 月南京传奇国内首个 CAR-T 项目临床申请以来, 目前已有 20 多个 CAR-T 项目进入临床试验或临床申请阶段。截至 6 月 28 日, 已获 CFDA 批准进行临床试验的是南京传奇、优卡迪和明聚生物三家公司的 CAR-T 项目。同时, 南京传奇、银河生物、恒润达生、科济生物的 CAR-T 项目被纳入优先审评程序, 有望缩短项目审批的时间, 加快研发进程。整体来看, 国内 CAR-T 临床项目的适应症分布与国外相近, 目前也主要集中于血液肿瘤, 且各公司的研发进度较为接近, 产品上市后市场竞争会非常激烈, 该赛道已十分拥挤。我们认为血液肿瘤的 CAR-T 项目对于各公司来说更多的意义在于打通整条研发产线, 为公司后续的 CAR-T 项目作铺垫。目前国内也有部分治疗实体瘤的 CAR-T 项目正在积极推进, 如科济生物以 GPC3 为靶点的 CAR-T 产品已进行临床试验申请, 也纳入了优先审评程序。虽然实体瘤的治疗仍然困难重重, 技术上也有待进一步的突破, 短期内国产 CAR-T 项目取得重大进展的可能性不太大, 但仍然值得期待, 有望在技术问题得到解决的若干年后彻底改变肿瘤的治疗格局。

表 5: 国内进展较快的 CAR-T 项目 (截至 2018.6.28)

产品	公司	靶点	适应症	办理状态	优先审评	状态开始日	受理号
LCAR-B38M CAR-T 细胞自体回输制剂	南京传奇	BCMA	多发性骨髓瘤	临床	✓	2018/3/20	CXSL1700201
程序死亡受体 1 敲减的靶向 CD19 嵌合抗原受体工程化 T 细胞注射液	优卡迪	CD19 (-PD1)	CD19 阳性复发、难治恶性淋巴瘤	临床		2018/2/5	CXSL1800008
程序死亡受体 1 敲减的	优卡迪	CD269	CD19 阳性复发、难治	临床		2018/2/5	CXSL1800009

产品	公司	靶点	适应症	办理状态	优先审评	状态开始日	受理号
靶向 CD269 嵌合抗原受体工程化 T 细胞注射液		(-PD1)	恶性淋巴瘤				
JWCAR029	明聚生物/药明巨诺	CD19	B 细胞急性淋巴细胞白血病	临床		2018/6/25	CXSL1800002
白介素 6 分泌功能敲减的靶向 CD19 自体基因编辑 T 细胞注射液	优卡迪	CD19 (-IL6)	急性 B 淋巴细胞白血病	审评完毕 一待制证		2018/1/29	CXSL1800005
抗 CD19 分子嵌合抗原受体修饰的自体 T 淋巴细胞注射液	银河生物	CD19	淋巴瘤	审评审批中	√	2017/12/19	CXSL1700122
抗人 CD19 T 细胞注射液	恒润达生	CD19	复发难治性 B 细胞淋巴瘤	审评审批中	√	2017/12/22	CXSL1700193
靶向磷脂酰肌醇蛋白多糖-3 嵌合抗原受体修饰的自体 T 细胞	科济生物	GPC3	肝癌	审评审批中	√	2017/12/27	CXSL1700203
靶向 CD19 自体嵌合抗原受体 T 细胞输注剂	博生吉安科	CD19	B 细胞急性淋巴细胞白血病	审评审批中		2018/1/4	CXSL1700216
多抗原自体免疫细胞注射液	恒瑞源正	多靶点		审评审批中		2018/2/5	CXSL1800013
IM19CAR-T	艺妙医疗	CD19	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	审评审批中		2018/2/11	CXSL1800017
ICT19G1	斯丹赛	CD20	急性 B 淋巴细胞性白血病	审评审批中		2018/2/28	CXSL1800020
CBM.CD19 嵌合抗原受体 T 细胞注射液	西比曼	CD19	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病	审评审批中		2018/4/16	CXSL1800035
CT032 人源化抗 CD19 自体 CAR T 细胞注射液	科济生物	CD20	急性淋巴细胞白血病	审评审批中		2018/4/20	CXSL1800047
CT053 全人抗 BCMA 自体 CAR T 细胞注射液	科济生物	BCMA	多发性骨髓瘤	审评审批中		2018/5/11	CXSL1800054
益基利仑赛	复星凯特	CD19	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	审评审批中		2018/5/16	CXSL1800059
HD CD19 CAR-T 细胞	华道生物	CD19	急性淋巴细胞白血病	审评审批中		2018/5/22	CXSL1800061
pCAR-19B 细胞自体回输制剂	重庆精准生物	CD19	急性淋巴细胞白血病	已受理		2018/2/13	CXSL1800021
因诺卡替-19 细胞注射液	因诺免疫	CD20	B 淋巴细胞白血病	已受理		2018/5/22	CXSL1800062
抗人 BCMA T 细胞注射液	恒润达生	BCMA	多发性骨髓瘤	已受理		2018/5/23	CXSL1800063

资料来源：药智网、公司官网，华金证券研究所

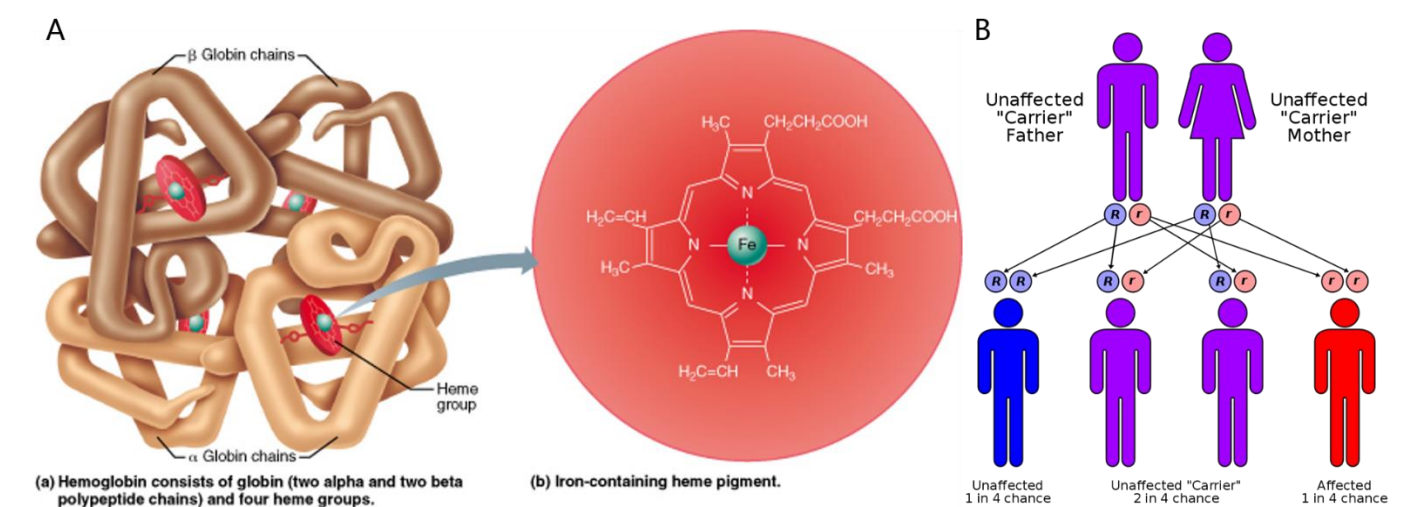
三、地中海贫血：基因治疗有望颠覆现有治疗方案

（一）现行方案均有瑕疵，基因治疗一劳永逸

地中海贫血于 1925 年由 Cooley 和 Lee 提出，最早发现于地中海地区的人群，因此命名为“地中海贫血”，又被称为海洋性贫血或珠蛋白生成障碍性贫血，患者通常表现出常见的贫血状态以及相应的并发症，如肝脾肿大、骨骼改变等。地中海贫血是一组遗传性溶血性贫血疾病，其共同特点是由于珠蛋白基因的缺陷，血红蛋白中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成，导致血红蛋白的组成成分改变，红细胞寿命缩短。根据发生异常的珠蛋白基因的不同，地中海贫血分为 α 型、 β 型、 $\delta\beta$ 型和 δ 型 4 种，其中以 α -和 β -地中海贫血较为常见。

地中海贫血的发病机制相对明确，由血红蛋白结构异常引起。血红蛋白由珠蛋白和血红素两部分组成，其中珠蛋白部分是由两对不同的珠蛋白链（ α 链和 β 链）组成的四聚体。编码 α -珠蛋白的基因异常导致 α -珠蛋白合成障碍，进而引起血红蛋白组分异常，患者表现为 α -地中海贫血；类似地，编码 β -珠蛋白的基因异常是 β -地中海贫血发生的根本原因。地中海贫血属于常染色体隐性基因遗传病，因此从遗传学角度看，当夫妻双方均为致病基因的携带者（杂合子）时，其后代有 25% 的概率会患病，50% 的概率为致病基因携带者，25% 的概率基因型完全正常。

图 12：地中海贫血致病机制

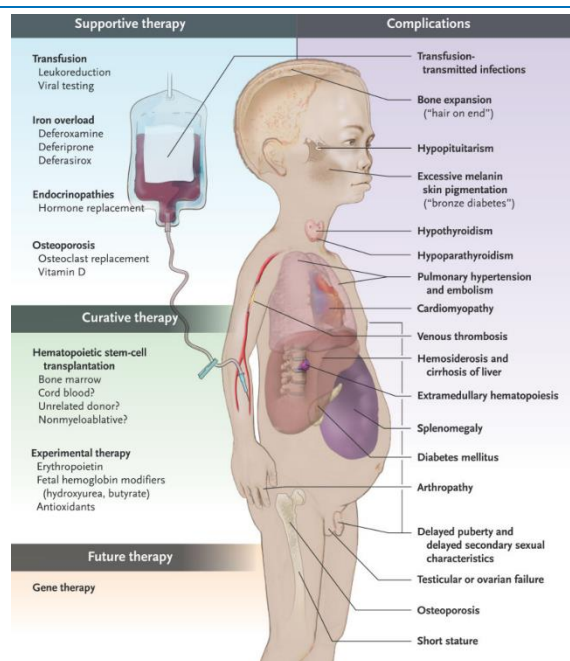


资料来源：WIKI，华金证券研究所

目前临床上地中海贫血的治疗方案主要有三种：（1）**常规治疗：输血+除铁药物**。地中海贫血最重要的临床表征即贫血，因此通过外源性输血可在一定程度上缓解病情，同时用除铁药物进行辅助治疗，如 Deferoxamine 等，以缓解反复输血导致的铁血黄素沉着症，副作用较大。由于输血并不能根治疾病，因此病人需要长期输血，治疗费用相当高昂，也容易出现输血带来的副反应。（2）**根治方案：造血干细胞移植**。将正常的造血干细胞移植到病人体内后，移植的造血干细胞可继续分裂增殖，同时分化形成功能正常的红细胞，从而治愈地中海贫血。然后，异源造血干细胞移植最大的问题配型相当困难，即使幸运地配型成功，多数病人接受治疗后仍需长期服用免疫抑制性药物，导致该治疗方案难以推广。（3）**姑息方案：脾切除或脾栓塞**。这种治疗方案主要

的作用是减少脾对红细胞的破坏，在一定程度上改善贫血的症状，但也不能使病人完全恢复正常。同时，脾的切除还会减弱人体的免疫功能。

图 13：地中海贫血主要治疗方案



资料来源：The New England Journal of Medicine，华金证券研究所

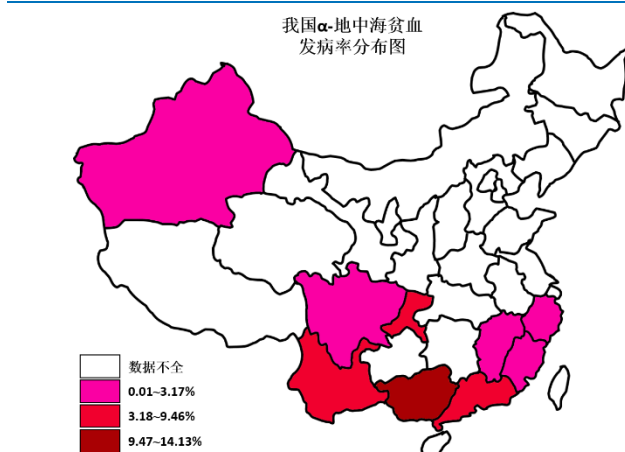
地中海贫血的发病机制很明确——珠蛋白合成障碍，“缺啥补啥”即可治愈疾病，因此基因治疗将大有作为。具体操作时，从病人的外周血中收集造血干细胞后，利用病毒载体将正常的珠蛋白基因导入分离的造血干细胞中，使细胞功能恢复正常，再将改造后的造血干细胞回输给病人。由于造血干细胞来源于病人本身，不存在配型和排斥的问题。改造的造血干细胞进入病人体内后，会源源不断地产生功能正常的新的红细胞，从而达到缓解甚至治愈疾病的目的。

综合比较，目前的临床治疗方案都存在诸多缺陷，基因治疗最大的优势在于根治疾病，同时也解决了造血干细胞移植遇到的配型的难题，技术上比较容易实现，待技术进一步成熟后，有望在临床上迅速得到推广，进而取代目前并不完美的治疗方案。地中海贫血的基因治疗目前存在的问题主要还是病毒感染这个过程带来的弊端，包括（1）病毒基因插入细胞基因组易引起造血干细胞基因突变；（2）病毒毒性和免疫原性易引起炎症反应；（3）目的基因的表达量难以完全达到正常水平。因此，未来地中海贫血基因治疗的发展主要还是在技术上，即病毒载体的优化升级。

（二）多方竞相入场，Bluebird 进度领先

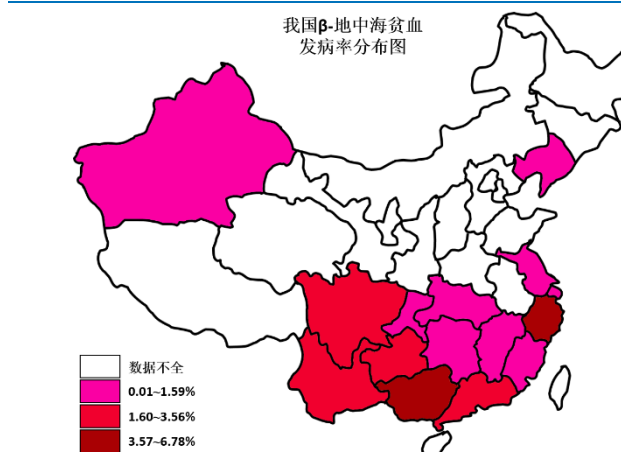
地中海贫血主要分布在全球疟疾高发的热带和亚热带地区，其中 α -地中海贫血主要分布在东南亚、中国南方和少数非洲地区； β -地中海贫血则高发于地中海地区，其次为中东、印度、巴基斯坦、东南亚、中国南方和北非一些地区，而美国、中美和南美等国因为移民原因也成为流行地区。我国长江以南广大地域是地中海贫血的高发区，尤以广西、广东、贵州、四川、云南等省发病率最高。

图 14：我国 α -地中海贫血发病率区域分布



资料来源：Scientific Reports，华金证券研究所

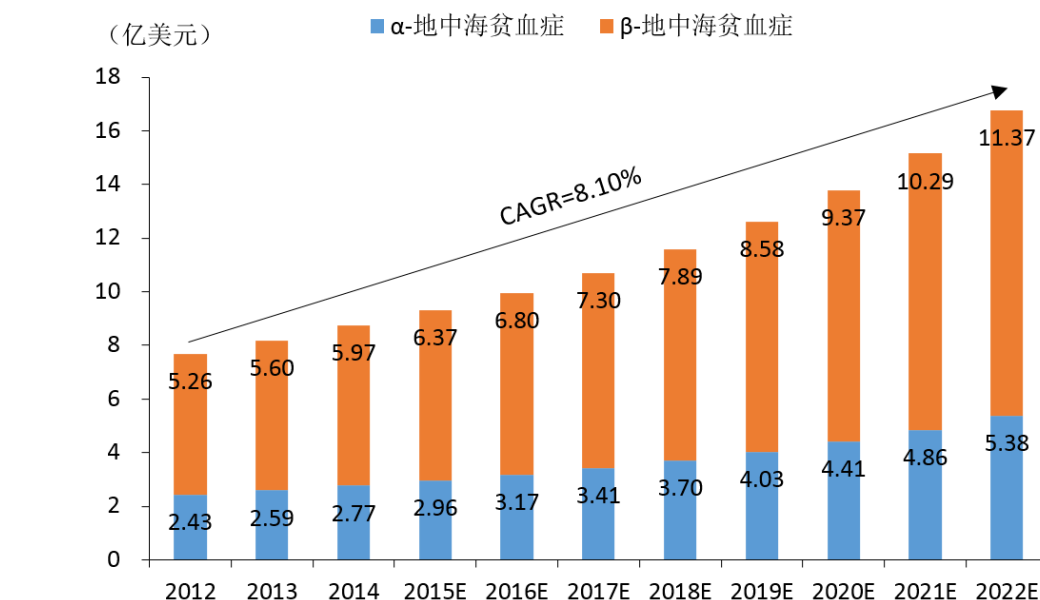
图 15：我国 β -地中海贫血发病率区域分布



资料来源：Scientific Reports，华金证券研究所

从全球范围来看，作为地中海贫血中最主要的两种类型， α -和 β -地中海贫血目前的市场规模合计在 10 亿美元左右，2012-2022 年的复合年增长率为 8.10%。地中海贫血现阶段的市场规模还不算大，一方面临床上没有特别好的治疗方案，限制了行业的发展，另一方面还有很多患者或致病基因携带者对自己的病情并不了解，延误了治疗，这是一个很大的潜在市场。未来随着基因测序的全面推广，包括地中海贫血在内的多种重要遗传疾病的筛查将会逐渐普及，潜在的治疗需求有望逐步释放；同时基因治疗技术的不断成熟，将大幅提升临床治疗效果，也会进一步推动行业的发展和市场规模的扩大。

图 16：2012-2022 年全球 α -和 β -地中海贫血症治疗预计市场空间



资料来源：Grand View Research，华金证券研究所

全球目前还没有地中海贫血的基因治疗产品上市，但已有多个临床试验在进行当中，适应症均为 β -地中海贫血。其中进展最快的是 Bluebird 公司的 BB305，已经进入临床 III 期，若试验顺利有望近年上市；Sangamo 公司也将其 ZFN 基因编辑技术应用于 β -地中海贫血的治疗，并于近期开展了临床试验。此外，国内有两家公司/研究机构也已经进入该领域并开展了临床试验，领

跑国内同行企业。综合疾病致病机理、治疗难度、发病率等多方面的因素，我们认为地中海贫血是非常理想的基因治疗适应症，基因治疗有望在这个领域较快取得突破。

表 6：全球地中海贫血症基因治疗临床进展（截至 2018.6.22）

产品	公司/研究机构	适应症	载体	移植细胞	临床阶段	临床试验编号
BB305	Bluebird bio	β-地中海贫血	Lentivirus	自体造血干细胞	III	NCT03207009
GSK2696277	GSK	β-地中海贫血	Lentivirus	自体造血干/祖细胞	II	NCT03275051
	深圳免疫基因治疗研究院	β-地中海贫血	Lentivirus	自体造血干细胞	I/II	NCT03351829
	广东铨科基因科技	β-地中海贫血	Lentivirus	自体造血干细胞	I/II	NCT03276455
ST-400	Sangamo	β-地中海贫血	ZFN	自体造血干细胞	I/II	NCT03432364
CTX001	CRISPR Therapeutics	β-地中海贫血	CRISPR	自体造血干细胞	I/II	
	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	β-地中海贫血	Lentivirus	自体造血祖细胞	I	NCT01639690
	St. Jude Children's Research Hospital	β-地中海贫血	Retrovirus	自体 CD34+ 细胞	N/A	NCT00669305

资料来源：ClinicalTrials、公司官网，华金证券研究所

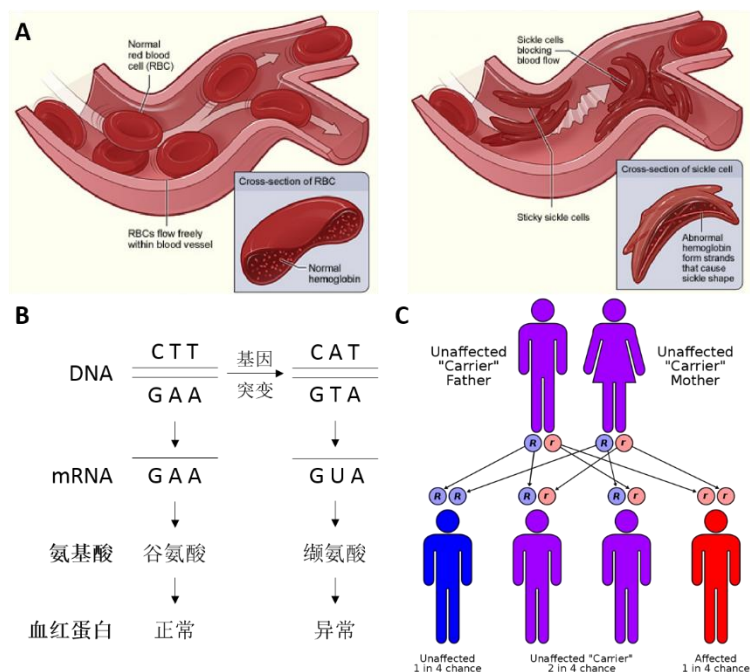
四、镰刀型细胞贫血：基因编辑或将抹除自然选择的“印迹”

（一）源于基因突变，终于基因编辑

镰刀型细胞贫血属于常染色体隐性基因遗传病，病人的大部分红细胞呈镰刀状（正常的是圆盘形），输氧功能大幅减弱，许多红细胞还会因此而破裂造成严重贫血，甚至引起病人死亡。通常患者出生半年后，症状和体征逐渐出现。由于早年发病患者多有生长和发育不良，一般状况较差，肾脏、肺、骨骼、肝脏及中枢神经系统等多个组织器官也会发生相应的病变。

血红蛋白结构异常是镰刀型细胞贫血的致病基础。具体来看，患者编码 β-珠蛋白的基因发生了突变，导致 β-珠蛋白第 6 位的氨基酸由正常的谷氨酸变成了缬氨酸，由于带负电的极性亲水谷氨酸被不带电的非极性疏水缬氨酸所代替，致使血红蛋白的溶解度下降，在氧气浓度较低的毛细血管区域相互聚集，形成长条形的多聚体，进而把红细胞扭曲成镰刀状。和其他常染色体隐性遗传疾病一样，两个致病基因携带者的后代有 25% 的概率会得镰刀型细胞贫血。

图 17：镰刀型细胞贫血症致病机制



资料来源：WIKI，华金证券研究所

目前临床上镰刀型细胞贫血的治疗方案与地中海贫血相似，主要包括长期输血治疗和造血干细胞移植。羟基脲是另一类镰刀型细胞贫血的治疗药物，属于抗癌药，但毒性较低，能诱发胎儿血红蛋白含量增加，在一定程度上缓解病人的症状。然而，这几种治疗方案都还有较大的缺陷，或无法根治，或实现难度大。

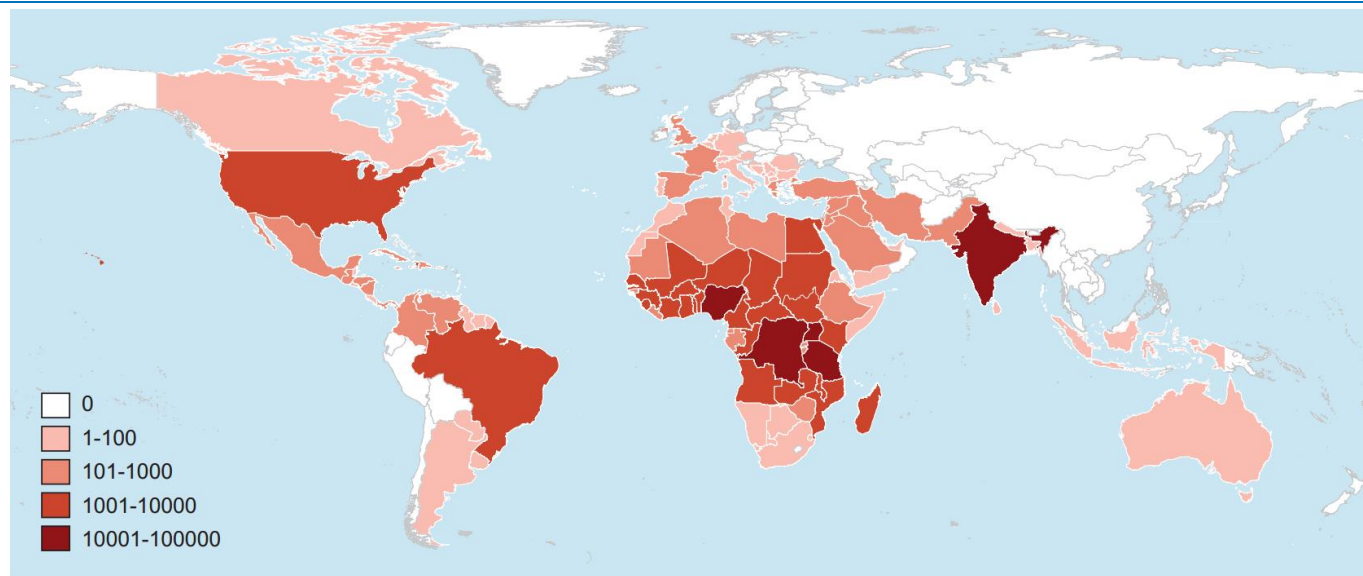
与地中海贫血一样，镰刀型细胞贫血也可进行基因治疗。操作流程上也与地中海贫血的基因治疗相类，取出病人的造血干细胞，再对其进行基因改造，体外扩增后回输给患者即可。区别在于，地中海贫血是由基因珠蛋白不能合成或合成减少导致，故只需要将对应的正常珠蛋白基因补充回去即可；而镰刀型细胞贫血是由珠蛋白形态异常引起，“缺啥补啥”的治疗方案效果有限，因此最佳的方法是通过基因编辑把错误的基因修复，使携带异常基因的造血干细胞恢复正常，继而治愈疾病。

和目前临床上的治疗方案相比，基因治疗能从源头上解决镰刀型细胞贫血，达到根治的效果，同时技术上也相对容易实现，避开了造血干细胞异体移植配型的难题。基因治疗现阶段的问题主要还是在基因编辑技术本身，由于该技术刚刚兴起，仍无法忽略基因脱靶等潜在的安全风险，需要技术进一步完善和更多的临床试验进行验证。

（二）基因治疗替代空间大

镰刀型细胞贫血症的发生率约为 8/100000，但在不同人种中的发生率差异较大，主要见于非洲黑人，杂合子状态者占非洲黑人的 20%、美国黑人群体的 8%，此外也见于中东、希腊、土籍印第安人及与上述民族长期通婚的人群。关于非洲人群的研究发现，具有镰刀形细胞特征的人比具正常人更不容易罹患疟疾，因此学术界普遍认为该疾病在非洲高发是疟疾长期自然选择的结果。

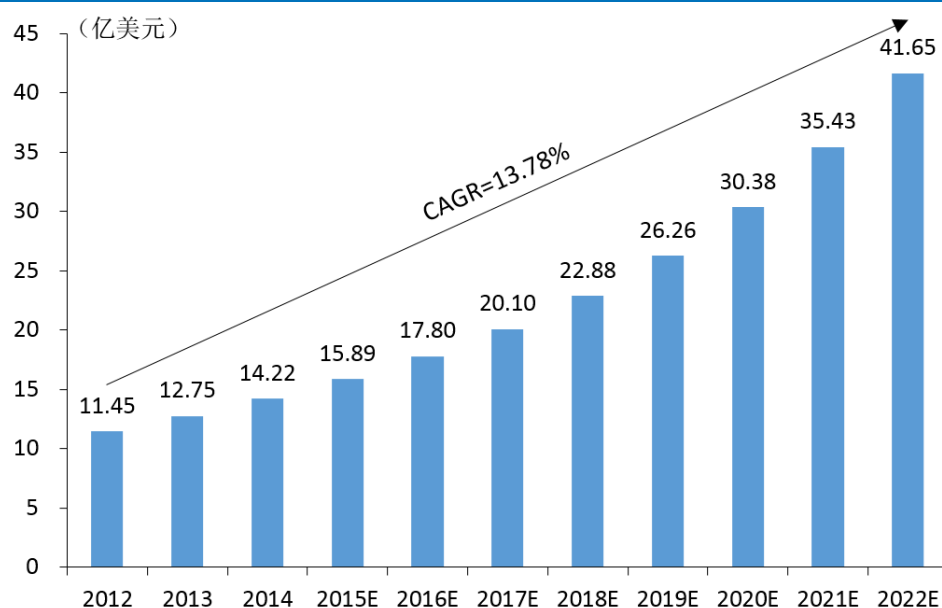
图 18：2015 年全球镰刀型细胞贫血症新生儿患者分布



资料来源：The New England Journal of Medicine，华金证券研究所

从全球范围来看，目前镰刀型细胞贫血的市场规模在 20 亿美元左右，2012-2022 年的复合年增长率为 13.78%，非洲裔和印度裔人群是需求最大的市场。基因治疗的成熟将大幅提高临床的治疗效果，有望加速拉动市场需求的增长。

图 19：2012-2022 年全球镰刀型细胞贫血症治疗预计市场空间



资料来源：Grand View Research，华金证券研究所

目前针对镰刀型细胞贫血还没有基因治疗相关的产品上市，有几家公司正在开展临床试验，进展较快的是 Bluebird 公司的 BB305，在治疗效果最好的一组病人中，抗疾病蛋白 HbA T87Q 的水平平均高于 3-6g/dL。其中，首名接受治疗的患者在 6 个月时，抗疾病蛋白 HbA T87Q 的水平已经达到了 8.8g/dL，占总血红蛋白的 60%多。然而，几家公司采取的治疗方案还是以慢病毒为载体的转基因的方式，还不是最理想的治疗方案，待基因编辑技术正式应用于这个领域以后，将取得更加亮眼的治疗数据，值得期待。

表 7：全球镰刀型细胞贫血症基因治疗临床进展

产品	公司/研究机构	载体/技术	移植细胞	临床阶段	临床试验编号
BB305	Bluebird bio	Lentivirus	自体造血干细胞	I/II	NCT02151526
	Doris Duke Charitable Foundation	Lentivirus	自体造血干细胞	I/II	NCT02186418
	Boston Children's Hospital	Lentivirus	自体造血干细胞	I	NCT03282656
	California Institute for Regenerative Medicine	Lentivirus	自体造血干细胞	I	NCT02247843

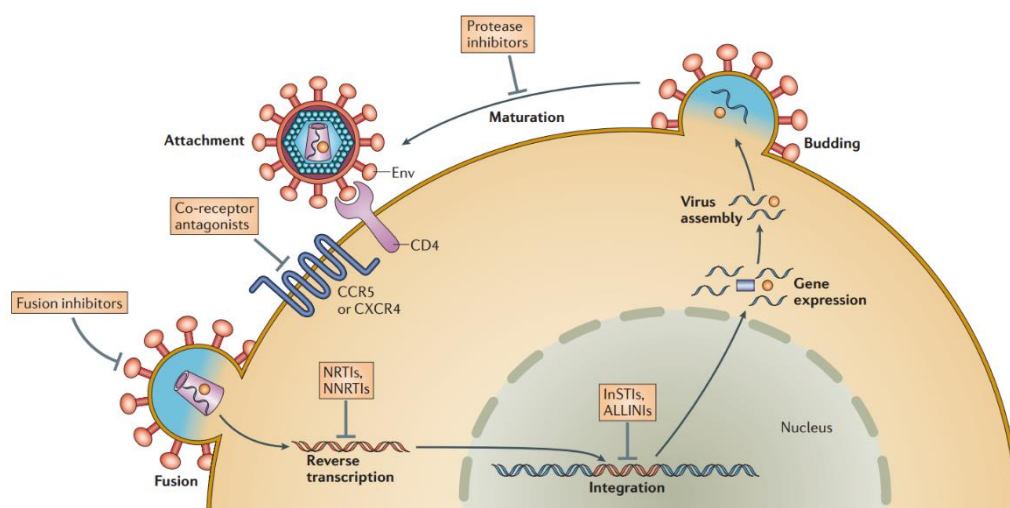
资料来源：ClinicalTrials，华金证券研究所

五、艾滋病：从偶然医疗事件到基因治疗

（一）基因治疗有望治愈艾滋病

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征，由人免疫缺陷病毒（HIV）感染引起，主要经性接触、血液及母婴传播。HIV 进入人体后，主要攻击 CD4 阳性的 T 淋巴细胞，破坏人体的免疫系统，最终患者多因免疫系统崩溃而罹患肿瘤或受其他病原体感染致死。从细胞水平来看，HIV 感染 T 细胞是一个非常复杂的过程，大致分成 5 个步骤：（1）HIV 识别 T 细胞表面的多种受体蛋白，如 CD4、CCR5、CXCR4 等；（2）HIV 的病毒外壳与 T 细胞的细胞膜融合，病毒核酸（RNA）释放进入细胞；（3）病毒 RNA 逆转录形成 DNA；（4）逆转录形成的 DNA 整合到宿主细胞中，随宿主细胞的增殖而复制，同时产生 HIV 增殖所需的蛋白。（5）新产生的病毒蛋白和病毒 RNA 组合，形成新的病毒颗粒并释放出细胞。

图 20：HIV 致病机制



资料来源：Nature Reviews Microbiology，华金证券研究所

理论上阻断 HIV 感染过程中的任何一个环节都能达到治疗疾病的目的，基于这个原理目前已经有多种不同类型的抗病毒药物面世。然而，基因治疗与传统药物治疗存在很大的差异，基因治疗是对基因彻底的改变，而传统药物往往与其靶蛋白的结合是可逆的，且对靶蛋白的抑制作用不完全，抑制程度依赖于药物剂量。而这些靶蛋白大多同时参与正常的生理过程，彻底抑制其活

性会带来严重的副作用，故而传统药物可用的靶点对于基因治疗来说并不一定适用，除非找到合适的基因序列，将靶基因改变后既能干扰 HIV 的感染又不影响细胞正常的生理功能。

艾滋病的基因治疗目前多集中在 CCR5 这个靶点上，拟通过阻断 HIV 识别 T 细胞来实现治疗的目的，这个治疗思路源于一次偶然的医学事件。10 年前，一名同时患有白血病和艾滋病的德国病人——蒂莫西·雷·布朗接受了骨髓移植治疗。骨髓移植后，其 HIV 检测一直呈阴性，这意味着他的艾滋病被骨髓移植治愈了。进一步研究发现，其骨髓捐献者天然携带 CCR5 Δ 32 这种基因突变，该变异后的 CCR5 基因导致 HIV 不能正常识别 T 细胞，使 T 细胞获得了抵抗 HIV 的特殊能力，从而实现了艾滋病的治愈。布朗也因此成为医学界公认的艾滋病“治愈”第一人。

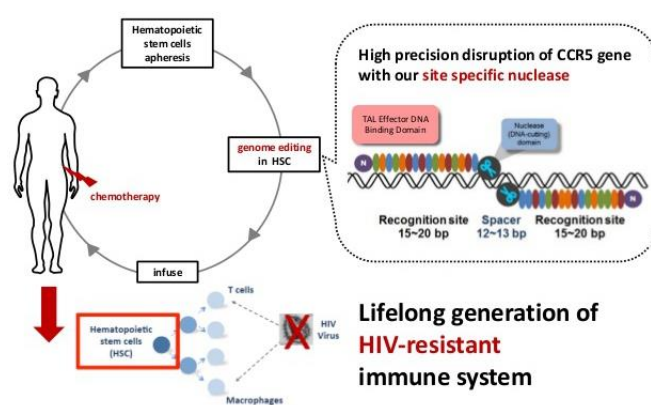
目前基因治疗采取的也是这种策略，通过基因编辑的方式，将患者造血干细胞的 CCR5 基因替换成 CCR5 Δ 32，回输后的造血干细胞持续增殖，同时分化产生新的 T 细胞，而新生成的 T 细胞也拥有抵抗 HIV 的能力，再辅以抗病毒药物的治疗，最终治愈艾滋病。

图 21：世界首例艾滋病治愈者——蒂莫西·雷·布朗



资料来源：华金证券研究所整理

图 22：艾滋病基因治疗（TALEN）原理

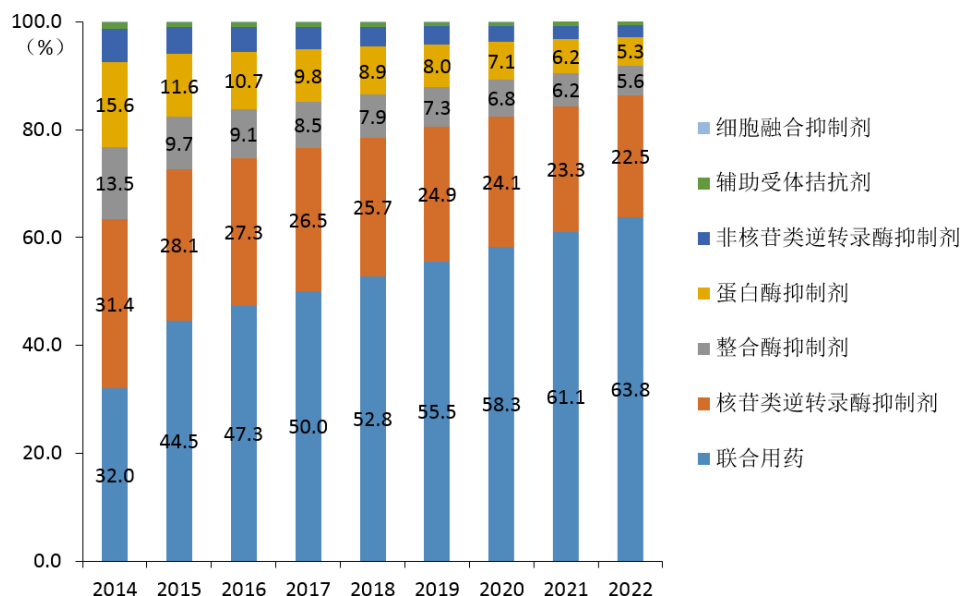


资料来源：AGCT 公司官网，华金证券研究所

根据 HIV 感染 T 细胞的分子机制，各制药公司针对其不同感染环节设计了一系列的艾滋病治疗药物，主要分成几大类：核苷类逆转录酶抑制剂（齐多夫定等）、非核苷类逆转录酶抑制剂（奈韦拉平等）、蛋白酶抑制剂（沙奎那韦等）、细胞融合抑制剂（恩夫韦肽等）、辅助受体拮抗剂（马拉维若等）、整合酶抑制剂（雷特格韦等）。这些药物均能在一定程度上控制艾滋病患者病情的发展，但由于 HIV 核酸的整合性而不能彻底治愈艾滋病，病人需要长期用药。此外，抗病毒药物使用一段时间以后易因病毒产生耐药性而失效。

随后，科学家又将各类艾滋病药物进行组合，发明了“鸡尾酒”疗法，即联合用药。相比于单个药物，“鸡尾酒”疗法各组分药物的靶点并不相同，药物间产生协同效应，对 HIV 感染的抑制更彻底，也能延缓耐药性的产生，逐渐成为了临床上艾滋病治疗的主流方案。然而，“鸡尾酒”疗法仍无法彻底治愈艾滋病，病人需要长期服药，一套方案用久了以后最终还是会面临耐药性的问题。

图 23：2014-2022 年全球抗病毒类艾滋病治疗药物预计市场格局



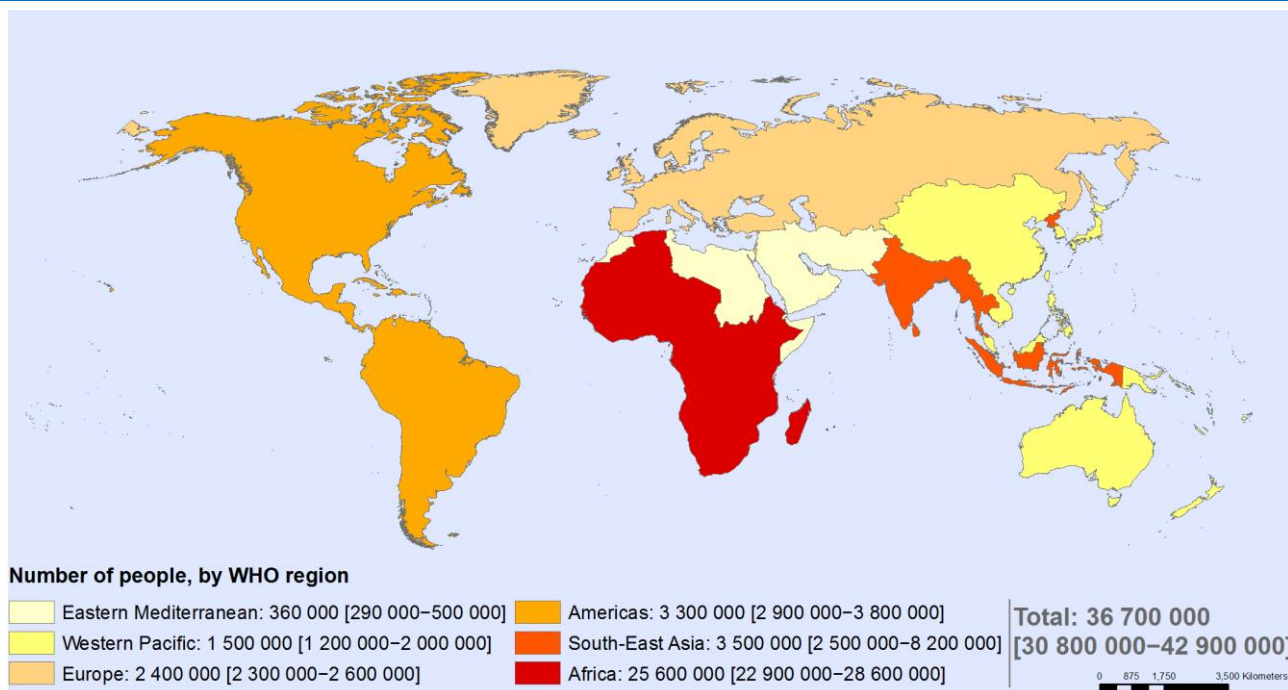
资料来源：Allied Market Research，华金证券研究所

不同于传统的药物治疗，基因治疗是使 T 细胞自身产生了抵抗 HIV 的能力，将病人原有的造血干细胞和 T 淋巴细胞替换成基因改造后的细胞，HIV 失去了宿主，再结合抗病毒药物清除残余的 HIV，有望在相对短的时间里扑杀 HIV，达到根治的目的。然而，基因编辑的技术出现时间还太短，仍存在较大的安全风险，可能会因人为改造基因引入新的基因突变，带来严重的副作用。同时，艾滋病的临床试验周期非常长，这也会在很大程度上拖慢基因治疗新药研发的进程。整体而言，艾滋病的基因治疗目前还是集中在解决基因编辑技术上的问题，以及发现更多可用的抗 HIV 的靶点。随着越来越多的抗 HIV 基因被发现，基因治疗可选择的空间也越来越广，该技术成熟以后，将彻底终结目前“谈艾色变”的局面。

（二）市场空间巨大，行业发展尚处早期

根据世界卫生组织的统计，2016 年全球感染 HIV 的人数在 3670 万左右，当年约 100 万人死于艾滋病。其中非洲是艾滋病的重灾区，撒哈拉以南非洲地区的人口只占全球人口的 10% 左右，但这一地区却集中了全球 60% 以上的 HIV 感染者。

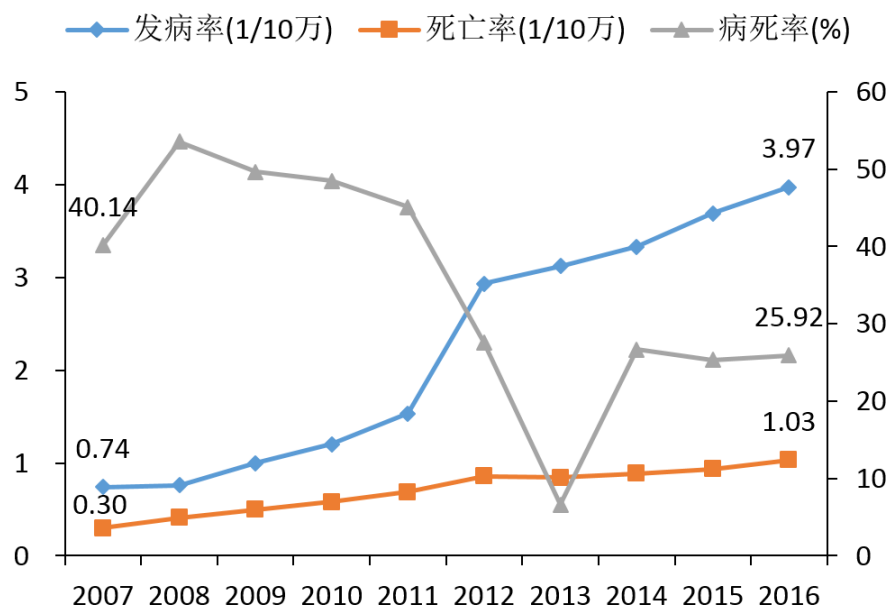
图 24：2016 年全球 HIV 携带者地域分布



资料来源：WHO，华金证券研究所

自 1985 年我国首次报告艾滋病病例以来，艾滋病在我国的流行呈逐年上升趋势。纵观最近 10 年的数据，2007 年时我国每 10 万人中艾滋病的发病率和死亡率分别 0.74 和 0.30，此后这两个指标均一路上行，2016 年时已分别达到 3.97 和 1.03。同时，受益于治疗药物的不断普及，艾滋病患者的病死率已由 10 年前的 40-50% 降至目前的 25% 左右，但仍处于较高的水平，位居我国传染性死亡率前五名。然而，患者感染 HIV 后有 3-10 年的潜伏期，期间不会表现出明显的艾滋病症状，病人也难以发现，故而存在大量潜在的 HIV 携带者，HIV 感染人数要远高于艾滋病发病数。结合世界卫生组织的普查数据，粗略估计我国 HIV 感染人数在 100 多万的水平。

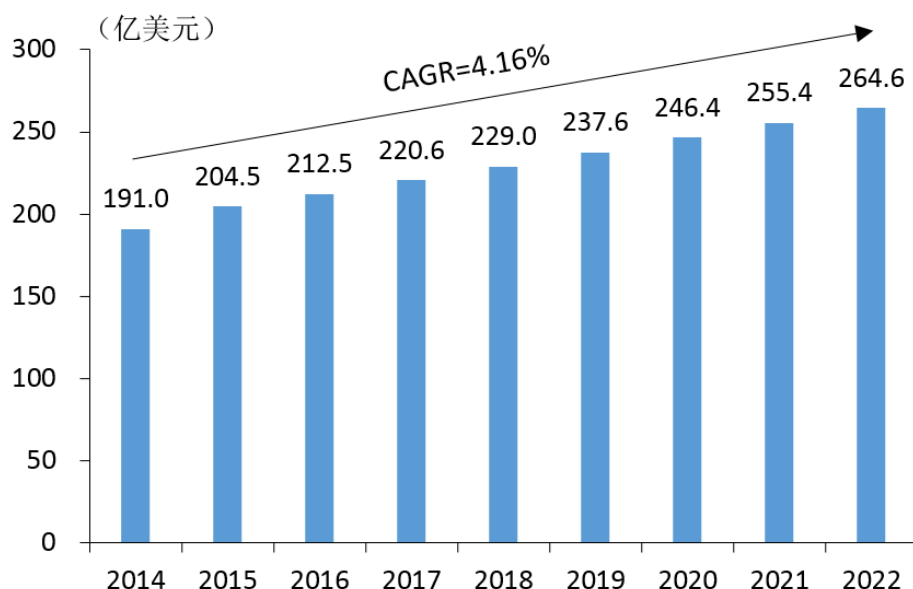
图 25：2007-2016 年我国艾滋病发病率和死亡率



资料来源：中国统计年鉴，华金证券研究所

从全球范围来看，目前艾滋病治疗药物的市场规模在 200 多亿美元的水平。经过多年的发展，该市场相对成熟，已有不少药物面世，体量也大，故而复合年增长率较低，仅为 4.16%。然而，基因治疗的出现有望打破目前大市场、低增速的局面，将快速拉升市场需求，使这个千亿市场再上一个台阶。

图 26：2014-2022 年全球抗病毒类艾滋病治疗药物预计市场空间



资料来源：Allied Market Research，华金证券研究所

目前全球还没有艾滋病的基因治疗产品上市，但已有多个临床试验正在进行。从作用机制上来看，基因编辑是艾滋病基因治疗的最佳选择，但此前由于 Sangamo 对 ZFN 技术的高度垄断，全球范围内其他所有公司和机构都无法正常开展涉及基因编辑的临床试验，因此长期以来，利用基因编辑治疗艾滋病仅 Sangamo 一家公司开展了临床试验，这也在很大程度上延缓了整个艾滋病基因治疗领域的临床进展。此外，不少公司采取迂回战术，利用转基因的方式让造血干细胞或 T 细胞获得部分抗病毒的能力，以期治疗艾滋病。自新的基因编辑技术诞生以后，一些公司重新开始尝试艾滋病的基因编辑治疗，包括国内的军事医学科学院附属医院在内。虽然包括 Sangamo 在内部分公司的临床试验取得了一些成绩，但受到基因编辑专利垄断和艾滋病临床试验周期长等因素的影响，这个领域进展一直较为缓慢，还处于早期，距离基因治疗产品真正面世还有一段时间，然而在临床上取得治疗效果短期内还是有希望的，而新一代基因编辑技术的面世也有望加速这个过程。

表 8：全球艾滋病基因治疗临床进展

公司/研究机构	载体/技术	基因	移植细胞	临床阶段	临床试验编号
Janssen-Cilag	转基因	OZ1	造血祖细胞	II	NCT01177059
VIRxSYS	转基因	抗 HIV 基因	T 淋巴细胞	II	NCT00131560
National Cancer Institute	Lentivirus	抗 HIV 基因	造血干细胞	I/II	NCT02797470
Calimmune	转基因	CCR5、C46	T 淋巴细胞、造血干/祖细胞	I/II	NCT01734850
Sangamo	ZFN	CCR5	造血干/祖细胞	I	NCT02500849

公司/研究机构	载体/技术	基因	移植细胞	临床阶段	临床试验编号
Adaptimmune	Lentivirus	α /6-gag-TCR	T 淋巴细胞	I	NCT00991224
City of Hope Medical Center	Lentivirus	抗 HIV 基因	造血干/祖细胞	I	NCT01961063
National Cancer Institute	Lentivirus	C46、CCR5、P140K	造血干细胞	I	NCT02343666
University of Pennsylvania	Retrovirus	MazF	T 淋巴细胞	I	NCT01787994
National Institutes of Health Clinical Center	转基因	IL-2	T 淋巴细胞	I	NCT00001409
军事医学科学院附属医院	CRISPR/Cas9	CCR5	造血干/祖细胞	N/A	NCT03164135

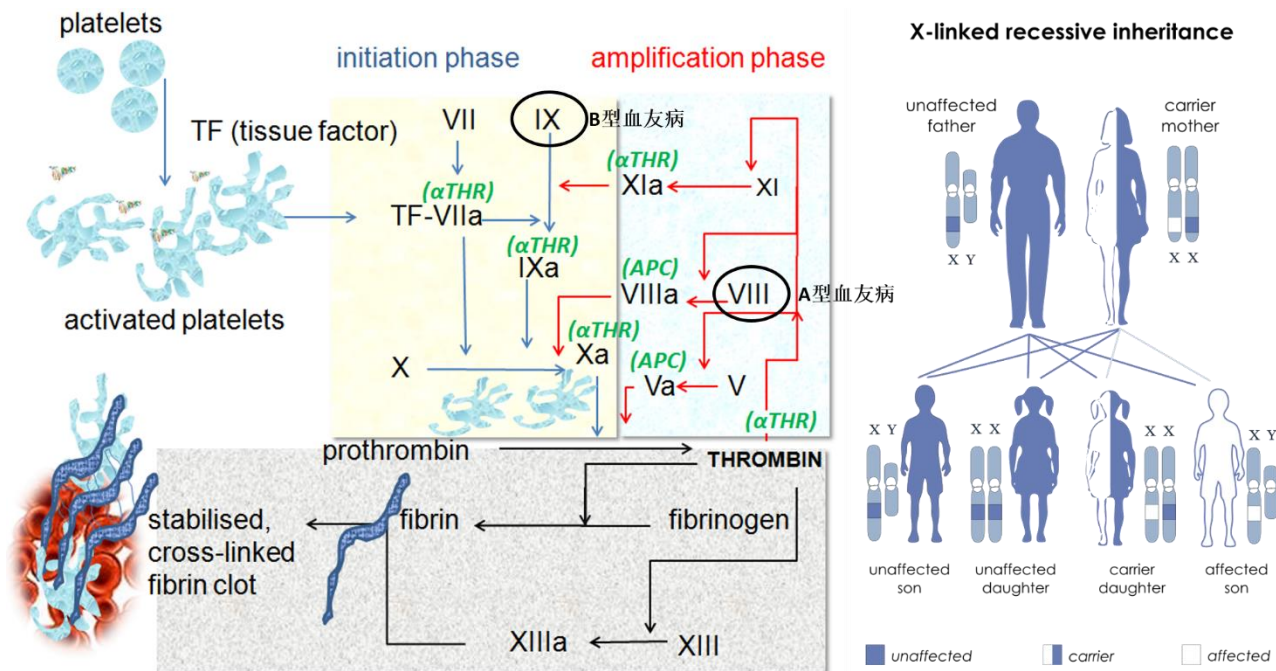
资料来源: *ClinicalTrials*, 华金证券研究所

六、血友病：基因治疗让“外伤出血”不再可怕

（一）基因治疗或将终结“凝血因子时代”

血友病是一组遗传性凝血功能障碍所致的先天性出血疾病，共同临床表现是终生轻微外伤后发生长时间出血。在正常生理条件下，人体的凝血过程是由 10 多个凝血因子共同参与的级联放大反应，每种凝血因子均发挥着各自的作用，若其中某些关键的凝血因子缺失就会破坏整个反应链条，导致凝血障碍。因此，不同凝血因子的缺失或合成不足就会产生不同类型的血友病，比较常见的是凝血因子 VIII 缺失导致的 A 型血友病和凝血因子 IX 缺失导致的 B 型血友病。对应到 DNA 层面，血友病本质上是患者合成相应凝血因子的基因发生了异常。A 型和 B 型血友病均是 X 染色体连锁的隐性基因遗传病，故而正常男性和携带致病基因的女性的后代中，男孩有 50% 的概率患病，女孩有 50% 的概率成为致病基因携带者，表现出不同性别发病率不一致的现象。

图 27：血友病致病机制



资料来源：WIKI，华金证券研究所

血友病基因治疗的核心原理与地中海贫血类似，即“缺啥补啥”，利用病毒载体向人体细胞补充正常的凝血因子合成基因，实现疾病治疗的目的。地中海贫血基因治疗操作的对象是造血干细胞，在体外基因改造后回输即可；而凝血因子主要由人体的肝细胞合成，因此无法进行“离体”治疗，只能将携带正常基因的病毒载体通过体内定点注射的方式注射到肝脏中，病毒再把正常的凝血因子基因补充给肝细胞。此外，肝细胞只有在肝脏受损等特殊状态下才会增殖，正常生理条件下处于不增殖的状态，故而选择病毒载体时也只能用那些可感染不分裂细胞的病毒，如慢病毒。

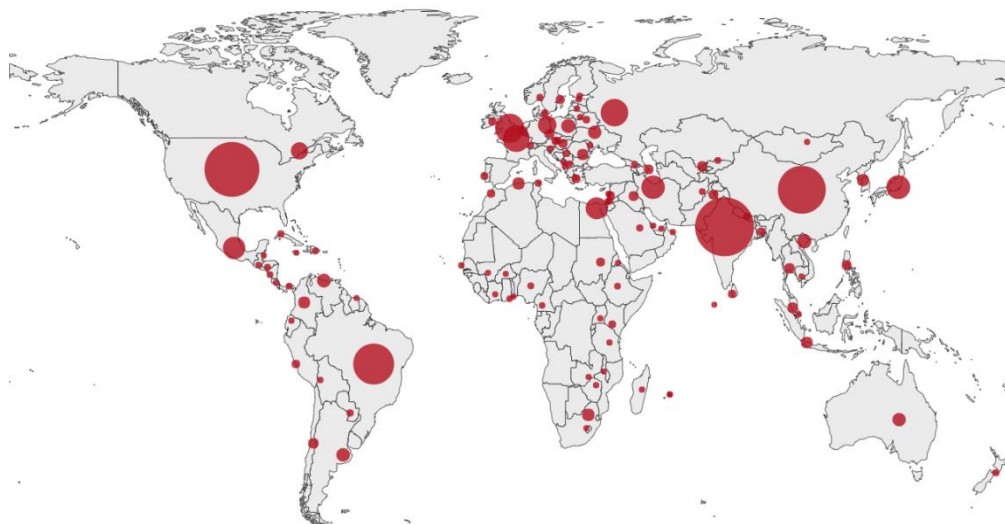
目前临床上血友病的治疗方案主要还是替代治疗，即给患者注射其血液中缺少的凝血因子。这种治疗方案虽然能缓解病人的症状，但缺陷也非常明显，不能治愈、需要终身治疗，治疗费用非常昂贵。近年也出现了一些治疗血友病的新药，如罗氏的 Hemlibra，这是近 20 年来首个获得 FDA 批准用于治疗体内含有凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病的新药，是一种双特异性抗体，可通过桥接凝血因子 IXa 和 X 来恢复患者的凝血功能。Hemlibra 的 III 期临床试验数据显示，血友病患者接受 Hemlibra 治疗后未发生出血事件的比率为 56.1%。虽然 Hemlibra 的临床表现非常亮眼，但仍无法治愈血友病，同时也存在疑似血栓风险。相比于目前的血友病治疗方案，基因治疗最大的优势在于有望根治血友病，因此未来对传统的治疗药物有很大的替代空间。

血友病基因治疗目前存在的问题一方面来自于病毒载体本身，如病毒基因插入细胞基因组易引起突变、病毒毒性和免疫原性等，另一方面来自于“体内”治疗的操作难度。由于凝血因子产生部位的特殊性，只能采取“体内”的方式进行基因治疗，这就需要对病毒载体进行定点注射，操作难度比“离体”治疗要大，这又反过来提高了对病毒载体的要求，包括更强的细胞靶向性、更低的免疫原性等。因此，优化病毒载体仍是该领域最重要的发展方向。

（二）多款产品临床表现优异，有望近年上市

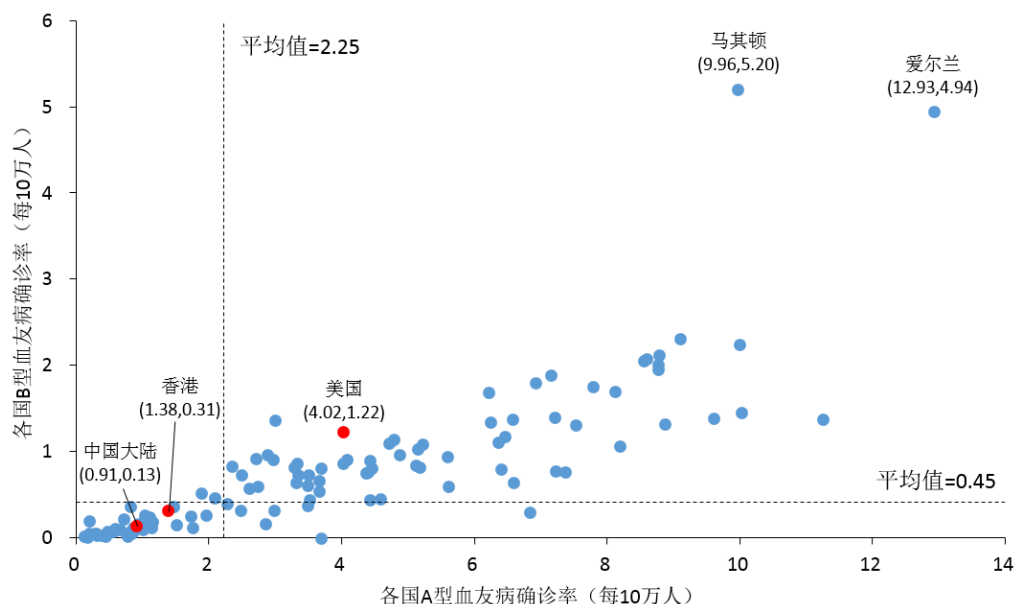
根据世界血友病联合会的统计，2016 年全球共有 18.5 万血友病患者，其中 A 型血友病患者约 15 万人，B 型血友病患者约 3 万人。然而，大部分地区都存在很多漏诊的病人，特别是医疗条件相对落后的地区（如非洲、中国西部地区），因此真实的患者人数要高于这个调查数值。从确诊患者的地域分布来看，血友病存在明显的地域和人种差异，欧洲、中国、印度、北美是血友病的高发区，患者占比较大；但从患病比例来看，中国的发病率其实并不高，甚至低于世界平均水平，主要原因是（1）中国人口基数大（2）存在很多未确诊的病人（3）该遗传病的致病基因可能在中国人群中的比例确实较低。而欧洲血友病的发病率相对偏高，很重要的一个原因是 19 世纪欧洲皇室的近亲结婚快速提高了致病基因在欧洲皇室中的比例，同时欧洲相对领先的医疗条件也提高了遗传病筛查的普及率，增加了确诊人数，提高发病率的数值。整体来看，即使在致病基因比例不改变的情况下，随着基因测序技术的普及和遗传病筛查力度的加大，许多漏诊的血友病患者将得到确诊，未来血友病患者的人数有望持续增加，还有较大的潜在市场空间。

图 28：2016 年全球血友病患者地域分布



资料来源：World Federation of Hemophilia，华金证券研究所

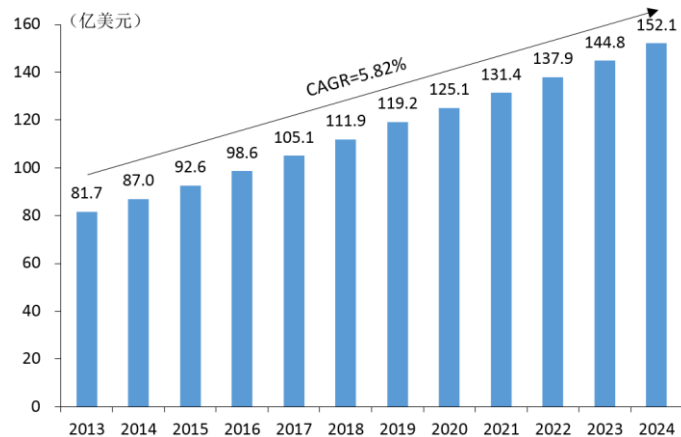
图 29：2016 年各国血友病发病率



资料来源：World Federation of Hemophilia，华金证券研究所

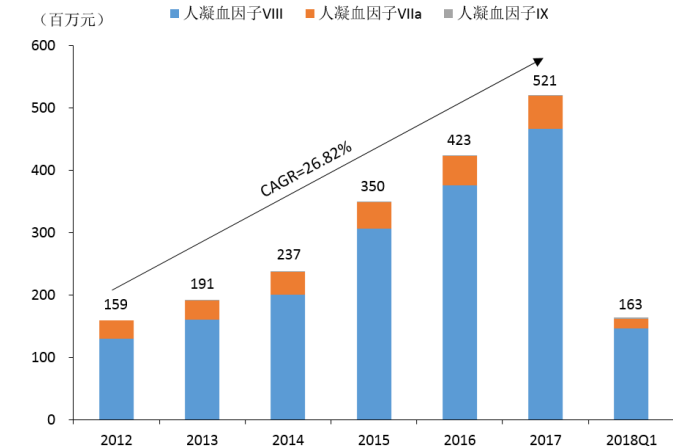
目前全球血友病治疗的市场规模在 100 亿美元左右，治疗方案仍以输注凝血因子为主，市场较为成熟，2013-2024 年的复合年增长率为 5.82%；国内血友病患者的确诊人数不断增加，伴随医疗条件的改善，市场需求持续加大，故而近年增长率较高，达到 26.82%，远高于世界平均水平。未来基因治疗技术成熟、相关产品面世以后将打破目前的市场格局，有望进一步拉动市场规模的增长。

图 30：2013-2024 年全球血友病治疗预计市场空间



资料来源：Grand View Research，华金证券研究所

图 31：2012-2018Q1 样本医院凝血因子销售额



资料来源：PDB，华金证券研究所

目前全球还没有血友病的基因治疗相关产品上市，但已有众多公司积极布局这个领域，开展临床试验。其中 A 型血友病基因治疗进展较快的是 BioMarin 公司的 Valoctocogene Roxaparvovec，B 型血友病基因治疗进展较快的是 UniQure 公司的 AMT-601，二者目前均处于 III 期临床试验阶段。

根据 BioMarin 在 2018 年世界血友病联合会世界大会上公布的数据，40 名 A 型血友病患者接受 Valoctocogene Roxaparvovec 治疗以后平均年出血率降低了 97%，在接受治疗后第二年患者没有自发性出血事件，而且在靶向的关节没有任何形式的出血。71% 的患者在接受治疗后第一

年里没有出现任何需要接受凝血因子 VIII 治疗的出血事件，这一数值在接受治疗后第二年上升到 86%，而在接受治疗前的基准数值为 14%。截止到接受治疗 104 周为止，患者凝血因子 VIII 的用量平均减少了 96%。

UniQure 的 AMT-061 是建立在该公司之前开发的 AMT-060 基础之上的一个新版本，AMT-060 已经被 FDA 授予突破性疗法认定，并且获得了欧洲药品管理局授予的重点药品快速审评资格。在此前 AMT-060 的 I/II 期临床试验中，10 名 B 型血友病患者接受了治疗，接受低剂量注射的 5 名患者在参加试验前已经无法通过任何输血疗法来抑制自发性出血，在接受 AMT-060 后的第 39-52 周之间没有发生任何自发出血事件；在高剂量组的 5 名患者中，其中 4 名之前接受定期输血的患者完全免去了输血的需要，这 5 名患者在接受 AMT-060 治疗后的 31 周内仅发生了一起自发出血事件。

整体来看，A 型血友病和 B 型血友病的基因治疗目前均有进展较快的项目，有望在未来 5 年内看到相关产品的上市，届时将在血友病治疗领域中掀起新一轮的革命风暴。

表 9：全球血友病基因治疗临床进展

产品	公司	适应症	载体/技术	基因	临床阶段	临床试验编号
Valoctocogene Roxaparvovec	BioMarin	Hemophilia A	AAV	Factor VIII	III	NCT03370913
AMT-061	UniQure	Hemophilia B	AAV5	Factor IX	III	NCT03569891
SPK-8011	Spark	Hemophilia A	AAV	Factor VIII	I/II	NCT03003533
SB-525	Sangamo	Hemophilia A	AAV2/6	Factor VIII	I/II	NCT03061201
BAX 888	Baxalta now part of Shire	Hemophilia A	AAV8	Factor VIII	I/II	NCT03370172
AAV2/8-HLP-FVIII-V3	Medical Research Council	Hemophilia A	AAV8	Factor VIII	I	NCT03001830
YUVA-GT-F801/YUVA-GT-F901	深圳免疫基因治疗研究院	Hemophilia A/B	Lentivirus (造血干细胞)	Factor VIII/IX	I/II	NCT03217032
AskBio009	Baxalta now part of Shire	Hemophilia B	AAV8	Factor IX	I/II	NCT01687608
SPK-9001	Spark	Hemophilia B	AAV	Factor IX	I/II	NCT02484092
AAVrh10FIX	Dimension	Hemophilia B	AAV	Factor IX	I/II	NCT02618915
SB-FIX	Sangamo	Hemophilia B	ZFN	Factor IX	I	NCT02695160
scAAV2/8-LP1-hFIXco	St. Jude Children's Research Hospital	Hemophilia B	AAV8	Factor IX	I	NCT00979238
FLT180a	University College, London	Hemophilia B	AAV	Factor IX	I	NCT03369444

资料来源：ClinicalTrials，华金证券研究所

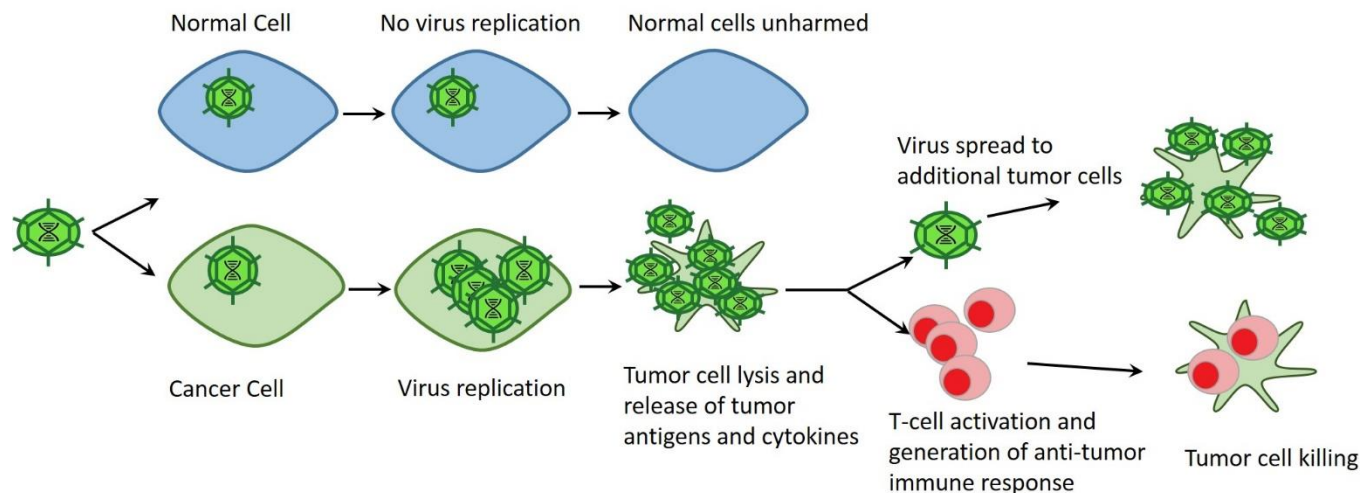
七、溶瘤病毒：从“恶魔”到“天使”的华丽变身

（一）多重机制协同作用，溶瘤病毒或成新一代“抗癌利器”

溶瘤病毒是一类能够有效感染并消灭肿瘤细胞的病毒，是肿瘤治疗重要的发展方向。溶瘤病毒通常具有复制缺陷的特性，只能在肿瘤细胞中大量增殖，而感染正常细胞后病毒的复制能力大幅降低，这就让溶瘤病毒具备了特异杀伤肿瘤细胞的能力。溶瘤病毒感染肿瘤细胞后大量复制，破坏肿瘤细胞，而释放的子代病毒颗粒通过同样的作用机制进一步破坏残存的肿瘤细胞；同时溶

瘤病毒对肿瘤细胞的感染会导致人体对肿瘤细胞产生抗肿瘤免疫，一方面可直接杀伤肿瘤细胞，另一方面可增强受感染肿瘤细胞对细胞因子（如 TNF、IFN）等引起的免疫反应的敏感性，加速受感染细胞的裂解。

图 32：溶瘤病毒作用机制

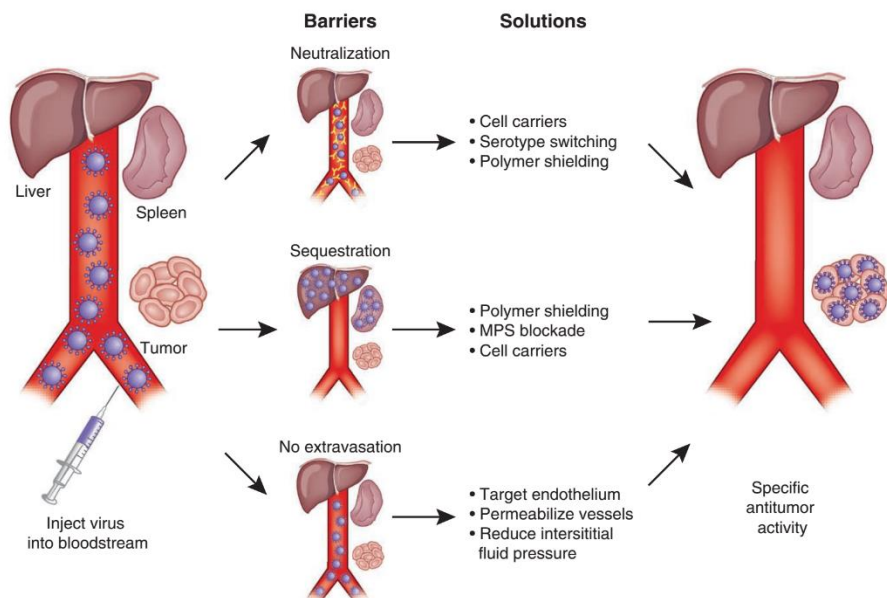


资料来源：Creative Biogene 官网，华金证券研究所

在传统溶瘤病毒的基础上，科学家又做了改良，进一步提高溶瘤病毒对肿瘤的杀伤能力和治疗的安全性。例如，水疱性口炎病毒和马拉巴病毒经过改造后能依赖干扰素信号通路的缺陷，特异性地靶向肿瘤细胞，减少对正常细胞的误伤；部分溶瘤病毒改造后具有阻止血管生成的作用，使得肿瘤细胞杀伤和消除的效果得到进一步提升。

目前溶瘤病毒的给药方式以肿瘤原位注射为主，即通过物理空间定位的方式来减少病毒对正常细胞的感染，提高治疗的安全性，故而更适用于局部肿瘤的治疗。当肿瘤细胞发生扩散以后，局部注射的治疗效果非常有限，只能采取静脉注射。而溶瘤病毒通过静脉进入人体后会遇到几个天然屏障，如血液中的抗体对病毒的中和作用、肝脏和脾脏对病毒的过滤作用、溶瘤病毒难以跨越血管壁到达肿瘤部位等，这些障碍的存在都会减弱溶瘤病毒对肿瘤细胞的杀伤作用。虽然目前已经产生了一些针对这些难点的解决方案，但整体上静脉注射溶瘤病毒治疗肿瘤的难度仍然较大，有待技术上的进一步发展。然而，静脉注射的治疗方式临床应用前景和商业价值更大，也是未来的发展趋势。

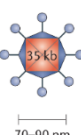
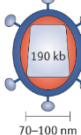
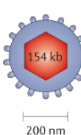

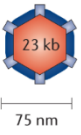
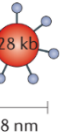


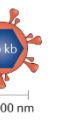
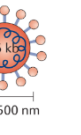
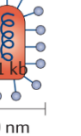
图 33: 溶瘤病毒静脉给药需要克服的障碍



资料来源: Nature Biotechnology, 华金证券研究所

经过几十年的发展,科学家已经发现并改造了多种适用于溶瘤病毒疗法的病毒工具,临床应用较多的主要是腺病毒、单纯疱疹病毒、呼肠孤病毒、牛痘病毒等。每种溶瘤病毒的特性和优势均不相同,如腺病毒的耐受剂量较高、牛痘病毒和单纯疱疹病毒可携带目的基因的容量大,因此针对不同的适应症需要根据临床治疗需求来选择对应的溶瘤病毒工具。

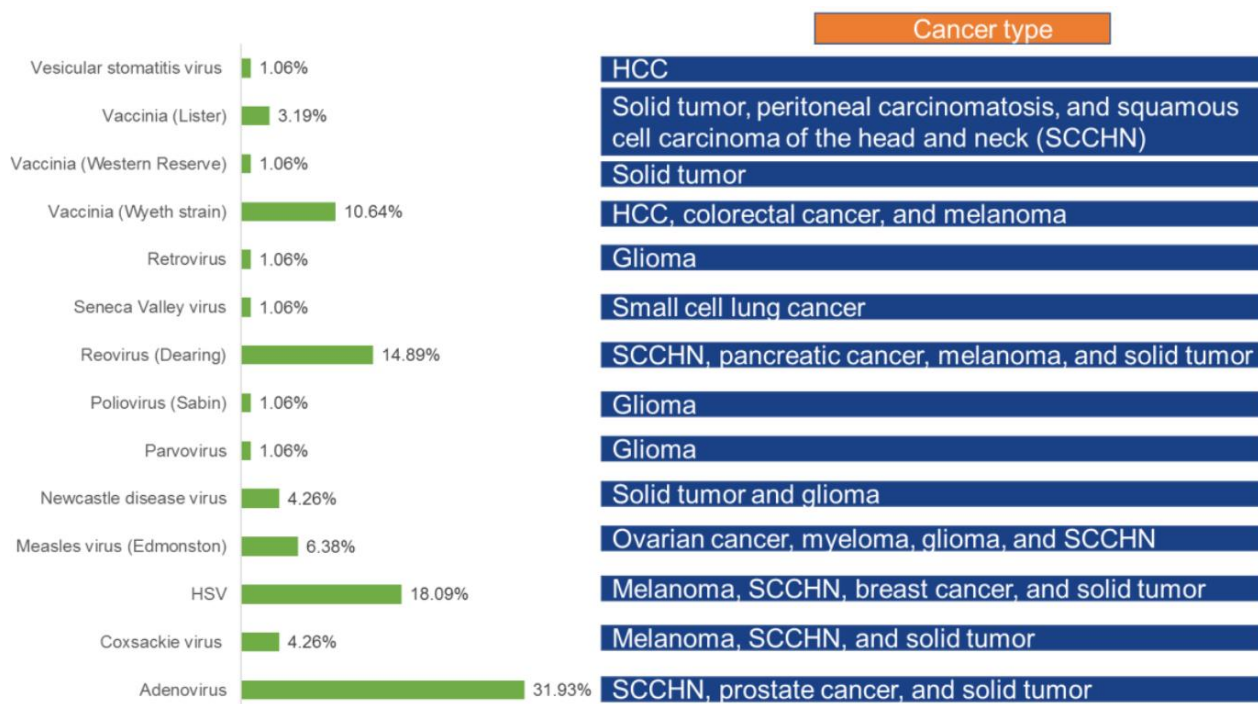
表 10: 常用溶瘤病毒参数对比

	Adeno virus	Vaccinia virus	Herpes virus	Parvovirus H1	Reovirus	Coxsackievirus	Seneca Valley Virus	Poliovirus	Measles virus	Newcastle disease virus	Vesicular stomatitis virus
模式图											
核酸类型	dsDNA	dsDNA	dsDNA	ssDNA	dsRNA	ssRNA	ss(+)RNA	ss(+)RNA	ss(-)RNA	ss(-)RNA	ss(-)RNA
病毒家族	Adenoviridae	Poxviridae	Herpesviridae	Parvoviridae	Reoviridae	Picornaviridae	Picornaviridae	Picornaviridae	Paramyxoviridae	Paramyxoviridae	Rhabdoviridae
病毒颗粒	Naked	Complex coats	Enveloped	Naked	Naked	Naked	Naked	Naked	Enveloped	Enveloped	Enveloped
细胞受体	CAR	Unknown	HVEM, nectin1, nectin2	Sialic acid residues	Unknown	CAR/ICAM-1/DAF	Unknown	CD155	SLAM and CD46	Unknown	LDLR
携带目的基因的容量	++	+++	+++	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	+	+	+

	Adeno virus	Vaccinia virus	Herpes virus	Parvovirus H1	Reovirus	Coxsackievirus	Seneca Valley Virus	Poliovirus	Measles virus	Newcastle disease virus	Vesicular stomatitis virus
野生型											
病毒毒性	+/-	+/-	-	+	+	+/-	+	-	-	+	+
抗病毒物质	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫原性	-	-	-	+	-	-	+	+/-	-	-	-
血凝反应	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-
血脑屏障渗透性	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-
可达到的病毒滴度 (PDF/ml)	10^{12}	10^9	10^{10}	5×10^8	10^9	10^9	N/A	10^8	10^{11}	10^8	2×10^{10}
耐受剂量	3×10^{12}	3×10^9	10^9	N/A	3×10^{10}	10^9	10^{11} VP/kg	N/A	10^9	Initial 10^9 ; subsequent 10^{10}	N/A

资料来源: Nature Reviews Drug Discovery, 华金证券研究所

图 34：不同溶瘤病毒临床使用情况



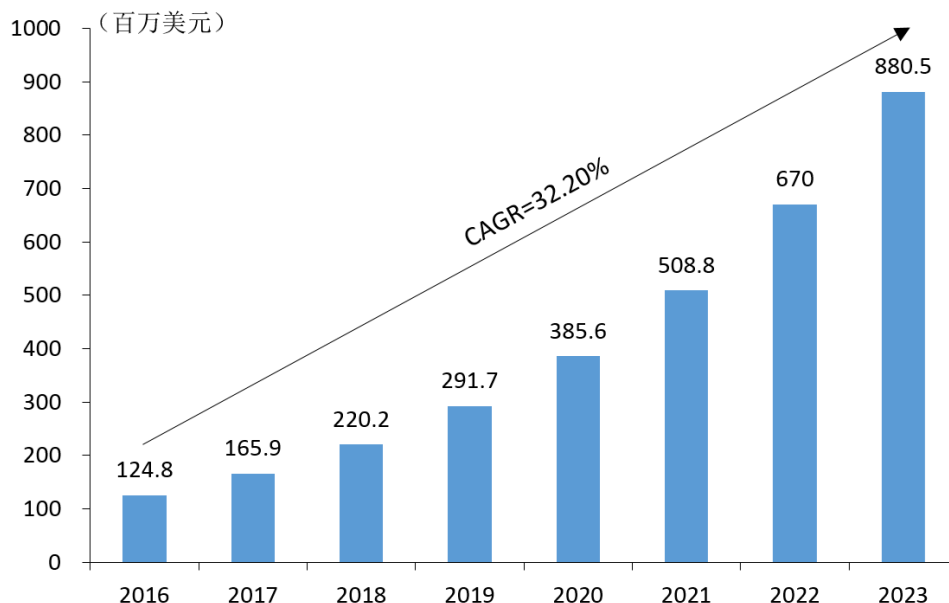
资料来源：NIH，华金证券研究所

和传统的放疗和化疗相比，溶瘤病毒具有肿瘤选择性，安全性更好，副作用更小。作为新型肿瘤治疗方案，溶瘤病毒疗法和 CAR-T 疗法类似，是目前临床治疗方案的补充，主要用于现有治疗方法效果不明显的肿瘤的治疗。溶瘤病毒疗法目前的局限性主要表现在（1）静脉注射的给药方式还存在许多障碍，限制了溶瘤病毒的应用范围；（2）病毒纯化标准高，量产工艺的难度较大；（3）溶瘤病毒对肿瘤细胞的杀伤能力和靶向性还有待进一步提高。目前存在的这些问题是未来溶瘤病毒疗法的发展方向；同时，和其他抗肿瘤药物（如小分子靶向药、单抗药物等）联用也是溶瘤病毒非常重要的一个突破口。

（二）国内外积极布局，多个产品已处临床后期

从全球范围来看，目前整个溶瘤病毒行业尚处于起步阶段，FDA 和 EMA 批准上市的药物仅安进的 Imlygic，故而现阶段市场规模还不小，在 2 亿美元左右。但多个溶瘤病毒产品已处于临床后期，有望近年上市，这些后续品种面世以后将迅速推动市场增长，2016-2023 年的复合年增长率为 32.20%。

图 35: 2016-2023 年全球溶瘤病毒疗法预计市场空间



资料来源: Allied Market Research, 华金证券研究所

目前全球唯一上市的溶瘤病毒产品——安进的 Imlygic 是以 I 型单纯疱疹病毒为基础改造而来的, 改造后的病毒还可以表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF), 这种因子可以作用于免疫系统, 进一步促进对肿瘤细胞的清除。该产品于 2015 年 10 月获得 FDA 批准上市, 用于黑色素瘤的局部治疗, 同年 12 月又获得欧盟批准用于治疗未转移至骨骼、脑部、肺部或其它脏器的不可切除的晚期黑色素瘤。

在研的溶瘤病毒项目中进展较快的公司是 Provectus、SillaJen 和 Tocagen, 相关产品均处于临床 III 期; 此外还有多个项目处于临床 II 期阶段。

表 11: 全球溶瘤病毒疗法临床进展 (进入临床 II 期以后的项目)

公司/研究机构	临床阶段	载体	适应症	临床试验编号
Provectus	III	HSV-1	Melanoma	NCT02288897
SillaJen	III	Vaccinia virus	Hepatocellular carcinoma	NCT02562755
Tocagen	II/III	Retrovirus	High-grade glioma and anaplastic astrocytoma	NCT02414165
Merck Sharp & Dohme	II	Adenovirus	Metastatic NSCLC and TNBC	NCT03004183
Cold Genesys	II	Adenovirus	Bladder cancer	NCT02365818
Merck Sharp & Dohme	II	Adenovirus	Brain cancer	NCT02798406
Oncolys BioPharma	II	Adenovirus	Melanoma	NCT03190824
Takara	II	HSV-1	Melanoma	NCT02272855
Takara	II	HSV-1	Melanoma	NCT03153085
Takara	II	HSV-1	Melanoma	NCT03259425
University of Arkansas	II	Measles virus	Multiple myeloma	NCT02192775
Mayo Clinic	II	Measles virus	Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers	NCT02364713

公司/研究机构	临床阶段	载体	适应症	临床试验编号
National Cancer Institute	II	Reovirus	Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers	NCT01199263

资料来源: Nature Reviews Cancer, 华金证券研究所

CFDA 早在 2004 年和 2006 年就批准了两款溶瘤病毒产品上市,但由于当时国内临床试验标准不完善、审批政策较为宽松以及产品专利之争等多方面因素的叠加,这两款产品上市不久后就陷入沉寂,此后又陆续有 10 多个溶瘤病毒项目开展了临床试验。除了已经处于临床阶段的项目外,国内涉及溶瘤病毒项目的公司还有恒瑞医药、安科生物、深圳复诺健、深圳亦诺微等。随着技术的不断进步和国内临床试验标准的日趋规范化,国内溶瘤病毒领域的发展仍值得期待,有望跟上欧美的步伐。

表 12: 国内溶瘤病毒治疗临床进展

产品	公司	办理状态	状态开始日	受理号
重组人 p53 腺病毒注射液	赛百诺	2004 年上市		
溶瘤性重组腺病毒注射液	三维生物	2006 年上市		
重组腺病毒-胸苷激酶基因制剂	天达康基因	临床试验	2004/7/12	X0300376
重组人内皮抑素腺病毒注射液	达博生物	临床试验	2004/12/24	X0300833
特异性溶瘤重组腺病毒注射液	法玛基因	临床试验	2005/9/16	CXSL0500016
特异性溶瘤重组腺病毒注射液	康弘生物	临床试验	2009/10/21	CXSL0700041
基因溶瘤腺病毒注射液 (SG600-P53)	本元正阳	临床试验	2009/12/25	CXSL0600021
重组人 GM-CSF 单纯疱疹病毒注射液	奥源和力	临床试验	2010/1/7	CXSL0700029
溶瘤性重组单纯疱疹病毒注射液	阿克赛诺	临床试验	2010/3/3	JXSL0600045
重组人内皮抑素腺病毒注射液	恩多施生物	临床试验	2012/2/9	CYSB1100292
重组人乙肝核心抗原腺病毒注射液	清华源兴	临床试验	2012/2/9	CXSL0500099
重组人 γ -干扰素腺病毒注射液	达博生物	临床试验	2012/10/30	CXSL0600043
重组人新型 p53 腺病毒注射液	乾景立康	临床试验	2013/9/23	CXSL1200008
重组人葡萄糖激酶腺病毒注射液	一元生物	临床试验	2015/7/1	CXSL1300020
治疗用乙型肝炎腺病毒注射液	天士力	临床试验	2017/7/5	CXSL1600011

资料来源: 药智网, 华金证券研究所

八、相关标的

(一) 南京传奇 (金斯瑞生物科技): 国内 CAR-T 行业的领跑者

南京传奇于 2014 年成立,由金斯瑞生物科技间接控股,主要从事肿瘤细胞免疫疗法的研发。公司目前进展最快的项目是 LCAR-B38M CAR-T。该产品以 BCMA 为靶点,用于多发性骨髓瘤的治疗,已于 2018 年 3 月获得 CFDA 的临床试验批件,是国内首个获得临床试验批件的 CAR-T 项目。

根据南京传奇在 2017 年 ASCO 年会上披露的数据,35 名接受常规治疗后复发的多发性骨髓瘤患者中,33 人 (94%) 在接受 LCAR-B38M CAR-T 治疗后 2 个月获得临床缓解,客观缓解率达到 100%。在最早接受治疗的 19 名患者里,14 名达到了完全缓解,其它 5 名患者中,1 人

达到部分缓解，剩余 4 人达到非常好的部分缓解，但 1 人在髓外病变消失 3 个月后疾病出现进展。除了南京传奇以外，Bluebird 等公司也有以 BCMA 为靶点的 CAR-T 产品正在开展临床试验，同样取得了良好的临床疗效，但二者的 CAR-T 产品存在较大差异，主要表现在 CAR 结构的抗原识别区段上。Bluebird 产品的抗原识别区段由抗体的可变区（识别肿瘤特异抗原的部分）衍变而来，而 LCAR-B38M CAR-T 的抗原识别区段由两种不同的重链可变域（单域抗体）组成，两个重链可变域都以 BCMA 为靶点，但靶向不同的表位，因此从理论上来说，LCAR-B38M CAR-T 的靶点特异性更强，临床上的效果也会更好。

除了 LCAR-B38M CAR-T 外，南京传奇还有多个 CAR-T 在研项目，其中具有多靶点识别功能的 LCAR-L10D CAR-T 已通过伦理审评，近期将开展弥漫性大 B 细胞淋巴瘤适应症的科研临床试验，进展顺利的话有望于 2018-2019 年向 CFDA 正式申请开展临床试验。

（二）复星凯特（复星医药）：技术与资本的强强联合

复星凯特是复星医药和 Kite Pharma 于 2017 年设立的合资公司，其中复星医药享有合资公司 50% 股权和 60% 的可分配利润，主要对 Kite 已上市的 CAR-T 产品 Yescarta 和正在开发的两个 TCR 产品在中国进行技术落地，开发、生产并使其商业化。

复星凯特的 FK876（即 Yescarta）用于复发难治性大 B 细胞淋巴瘤治疗的临床试验申请于 2018 年 5 月获得 CFDA 受理，目前处于审评审批状态。而 Yescarta 已于 2017 年 10 月获得 FDA 批准上市，适应症同样是复发难治性大 B 细胞淋巴瘤，因此该产品在技术和生产上均已成熟，国内获批上市是大概率事件。再结合近期监管部门“引进国外好药”的鼓励政策，我们认为 FK876 的上市之路将更加顺利，预计在 2020 年前后获批上市。

（三）药明巨诺（药明康德）：专注细胞免疫治疗

药明巨诺由药明康德和 Juno Therapeutics 于 2016 年共同创建，公司结合了 Juno（已被 Celgene 收购）的 CAR-T 和 TCR 技术，以及药明康德的研发生产平台和丰富的中国本地市场经验，专注于细胞免疫疗法的开发。

2018 年 6 月底，药明巨诺及其关联公司明聚生物宣布，明聚生物 CAR-T 产品 JWCAR029 获得临床试验批准，这是国内首个获准临床的以 CD19 为靶点的 CAR-T 产品。JWCAR029 是建立在 Juno 公司 JCAR017 基础上，由药明巨诺自主开发的 CAR-T 产品，适应症为复发难治性淋巴瘤和白血病。根据 Celgene 在 2018 年 ASCO 年会上披露的数据，针对 102 个可评估患者（包括多个剂量水平），JCAR017 总体响应率和完全响应率分别达到 40% 和 34%。其中，针对 6 个月的反应指标，在 37 名患有复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者中，有 49% 的人对 JCAR017 有反应。而且 JCAR017 的安全风险较小，超一半的临床患者没有出现细胞因子风暴或神经毒性。

2018 年 3 月 8 日，药明巨诺宣布完成了 9000 万美元的 A 轮融资，投资方为淡马锡、红杉资本、药明康德、Juno 等。

（四）诺思兰德：另辟蹊径，下肢动脉缺血治疗效果好

诺思兰德成立于 2004 年，专注于重组蛋白和基因治疗药物的开发，建立了基因治疗、融合蛋白和生物信息三个技术平台，以肿瘤和心血管疾病为主攻方向。公司目前在研新药项目已有 3 个进入临床研究阶段，其中重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液、重组人白介素 11 已进入 III 期临床试验、重组人胸腺素 $\beta 4$ 正在开展 I 期临床研究。

公司重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003）下肢动脉缺血性疾病适应症的 III 期临床试验已于 2017 年 10 月获得 CFDA 批准，是我国第一个进入到 III 期临床研究阶段的裸质粒基因治疗药物。根据公司官网披露的数据，该项目 II 期临床试验在全国 9 家中心的血管外科共入组 200 例严重下肢缺血性疾病患者，入组受试者随机分配到高、中、低剂量组以及安慰剂对照组，给药后观察周期为半年。有效性评价结果显示，试验第 180 天时低、中、高试验组的疼痛完全消失率均明显高于对照组（ $p < 0.05$ ），其中高剂量组效果更为明显；高剂量组的溃疡完全愈合率（64.29%）明显高于对照组（21.05%）。此外，公司的合作方韩国 Viromed 公司已在美国同时开展了外周动脉缺血性疾病、糖尿病周围神经病变和肌萎缩侧索硬化症三个适应症的临床试验，前两个已进入 III 期临床研究阶段。同时，治疗糖尿病周围神经病变适应症于 2018 年 5 月获得美国 FDA 再生医学先进疗法认定。

九、风险提示

（1）研发风险：基因治疗技术是生物医药的前沿技术，特别是 CRISPR 等基因编辑技术诞生的时间还很短，需要更多的临床数据来验证技术的安全性，同时基因治疗药物的临床开发也存在较高的失败概率；**（2）政策风险：**转基因技术和基因编辑技术都是对基因层面进行改动，可能在药物研发、上市的过程中遇到伦理、政策方面的阻力；**（3）市场竞争加剧：**基因治疗的应用前景非常广阔，巨大的市场需求，特别是 CAR-T 等成功案例出现以后，吸引了大量制药企业进入这个领域，从而加剧市场的竞争，研发进度落后的公司需要承担更大的竞争压力。

行业评级体系

收益评级：

领先大市—未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 10%以上；

同步大市—未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-10%至 10%；

落后大市—未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 10%以上；

风险评级：

A —正常风险，未来 6 个月投资收益率的波动小于等于沪深 300 指数波动；

B —较高风险，未来 6 个月投资收益率的波动大于沪深 300 指数波动；

分析师声明

郑巧声明，本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，勤勉尽责、诚实守信。本人对本报告的内容和观点负责，保证信息来源合法合规、研究方法专业审慎、研究观点独立公正、分析结论具有合理依据，特此声明。

本公司具备证券投资咨询业务资格的说明

华金证券股份有限公司（以下简称“本公司”）经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可。本公司及其投资咨询人员可以为证券投资人或客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或间接的有偿咨询服务。发布证券研究报告，是证券投资咨询业务的一种基本形式，本公司可以对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向本公司的客户发布。

免责声明：

本报告仅供华金证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因为任何机构或个人接收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但本公司不保证该等信息及资料的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映本公司于本报告发布当日的判断，本报告中的证券或投资标的价格、价值及投资带来的收入可能会波动。在不同时期，本公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，本公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。同时，本公司有权对本报告所含信息在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以本公司向客户发布的本报告完整版本为准，如有需要，客户可以向本公司投资顾问进一步咨询。

在法律许可的情况下，本公司及所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务，提请客户充分注意。客户不应将本报告为作出其投资决策的惟一参考因素，亦不应认为本报告可以取代客户自身的投资判断与决策。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，无论是否已经明示或暗示，本报告不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证。在任何情况下，本公司亦不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告版权仅为本公司所有，未经事先书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表、转发、篡改或引用本报告的任何部分。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“华金证券股份有限公司研究所”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

华金证券股份有限公司对本声明条款具有惟一修改权和最终解释权。

风险提示：

报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。投资者对其投资行为负完全责任，我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。

华金证券股份有限公司

地址：上海市浦东新区锦康路 258 号（陆家嘴世纪金融广场）13 层

电话：021-20655588

网址： www.huajinsec.cn