

China Insights Consultancy

CIC灼识咨询

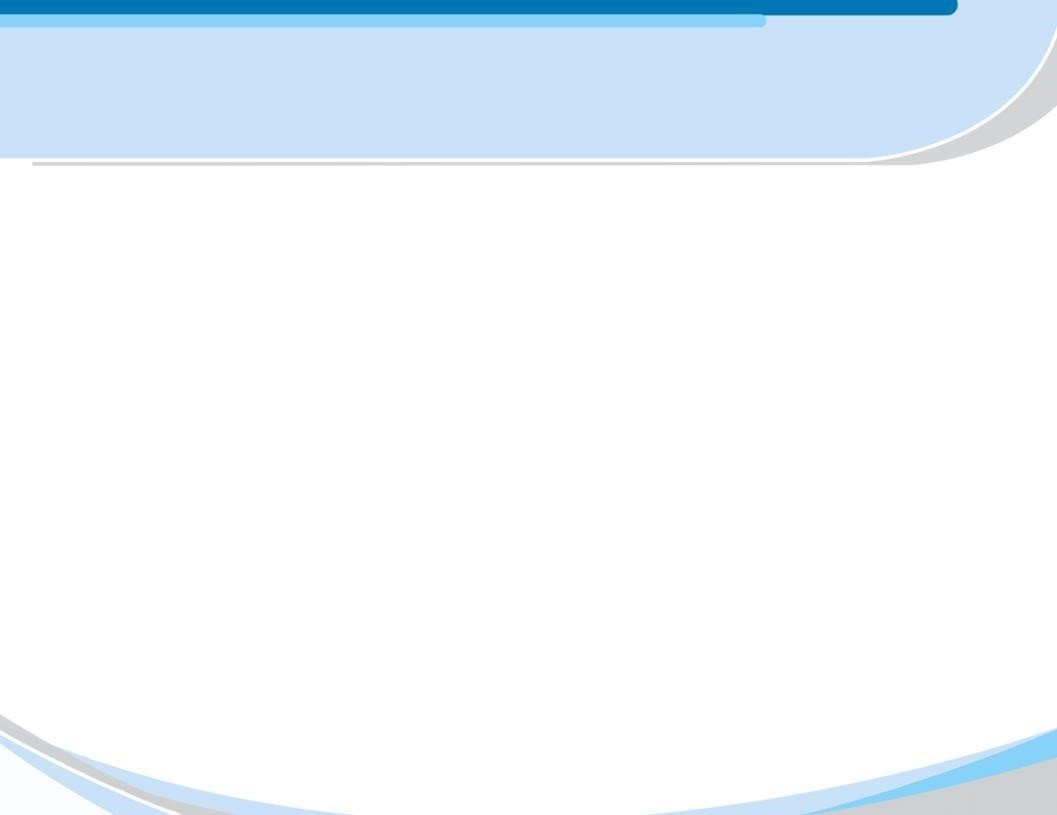
**中国免疫细胞治疗行业蓝皮书**

 行业顾问  战略咨询  募投研究  专家网络 2022年8月

*本文件提供的任何内容均系灼识咨询公司独有的高度机密性资料。*

*未经灼识咨询公司事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、传播、出版、引用、改编本文件内容。*

# CIC灼识咨询



**关于灼识**

**上海| 北京| 杭州| 广州| 香港**

CIC灼识咨询(China Insights Consultancy)是一家服

务于**企业投融资**与**战略发展**的专业咨询机构。

灼识咨询为各行业公司赴资本市场上市及融资过

程提供完备的行业咨询和顾问服务，我们的团队曾经帮助逾百家中国公司成功赴海外上市。

同时我们为投资中国的私募基金提供完备的 商业

尽职调查服务，从而帮助他们发现真正的机会， 回避潜在的风险。

2

# CIC灼识咨询主要覆盖的行业

文化娱乐

金融

食品化工

新零售

通信技术

互联网

生命科学

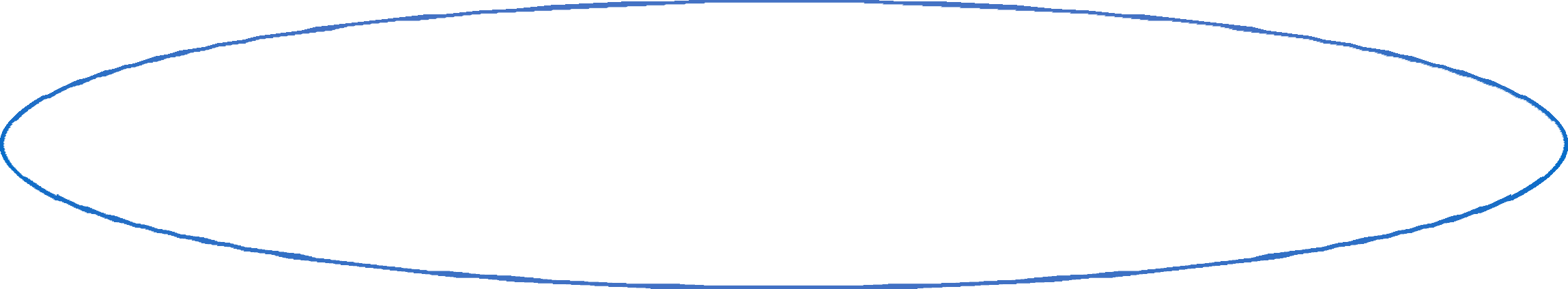
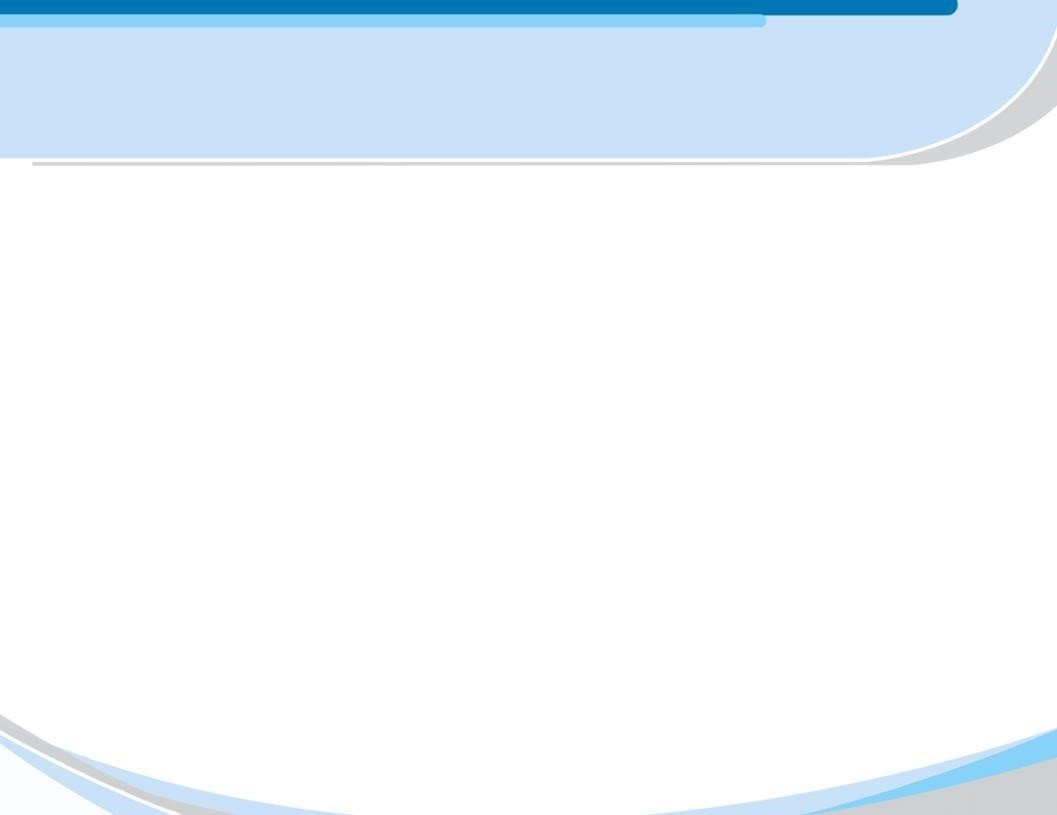
农业

智能制造

物流运输

能源

房地产



**覆盖200个细分领域**

3

# 灼识咨询的行业专家网络数据库覆盖全球超过300,000名行业专家

**其中有超过80,000名医疗行业的专家**。通过与行业资深专家的沟通，灼识咨询能够获得最有价值的

### 行业资讯。

***80,000+***

***80,000+***

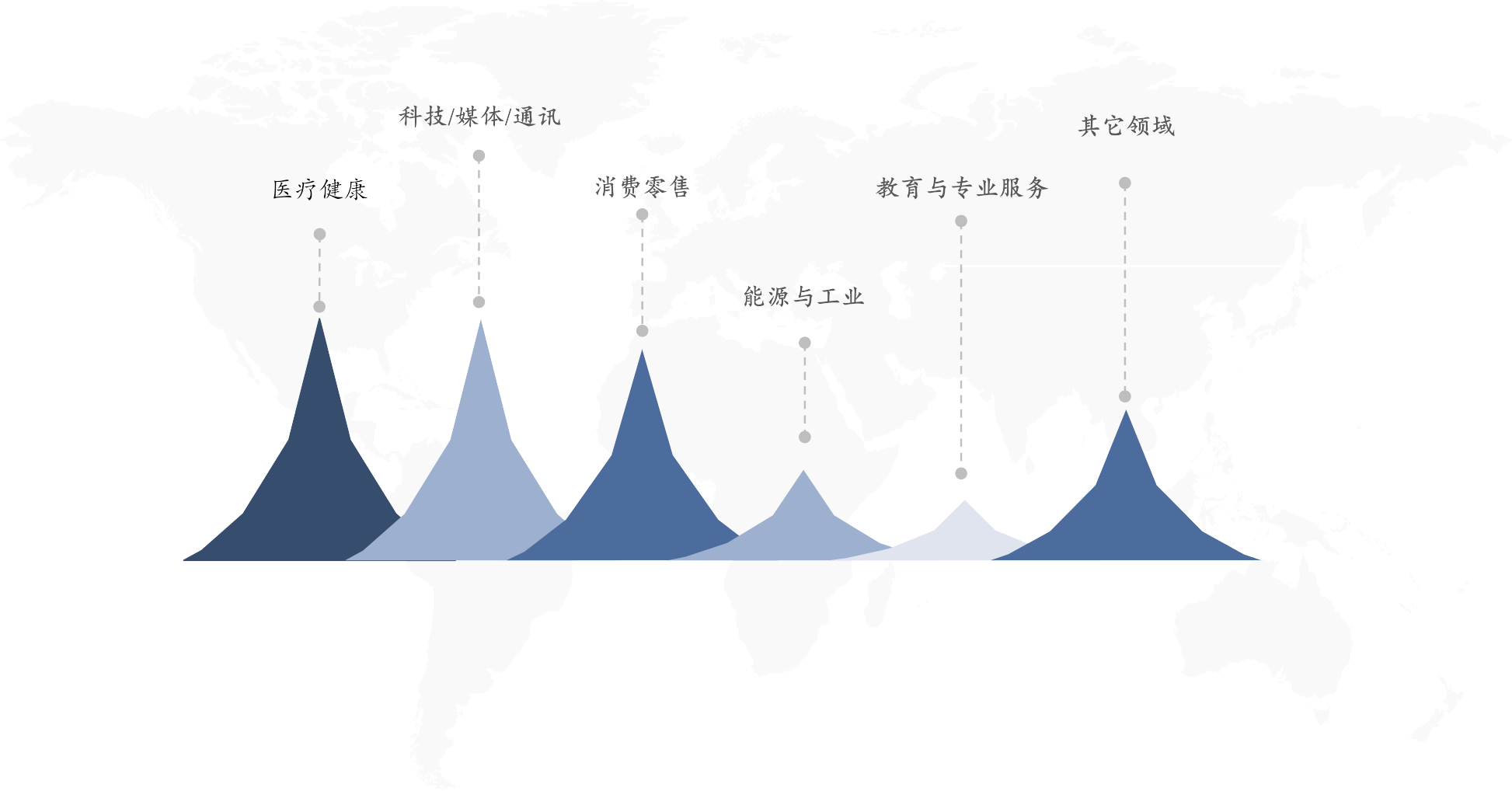
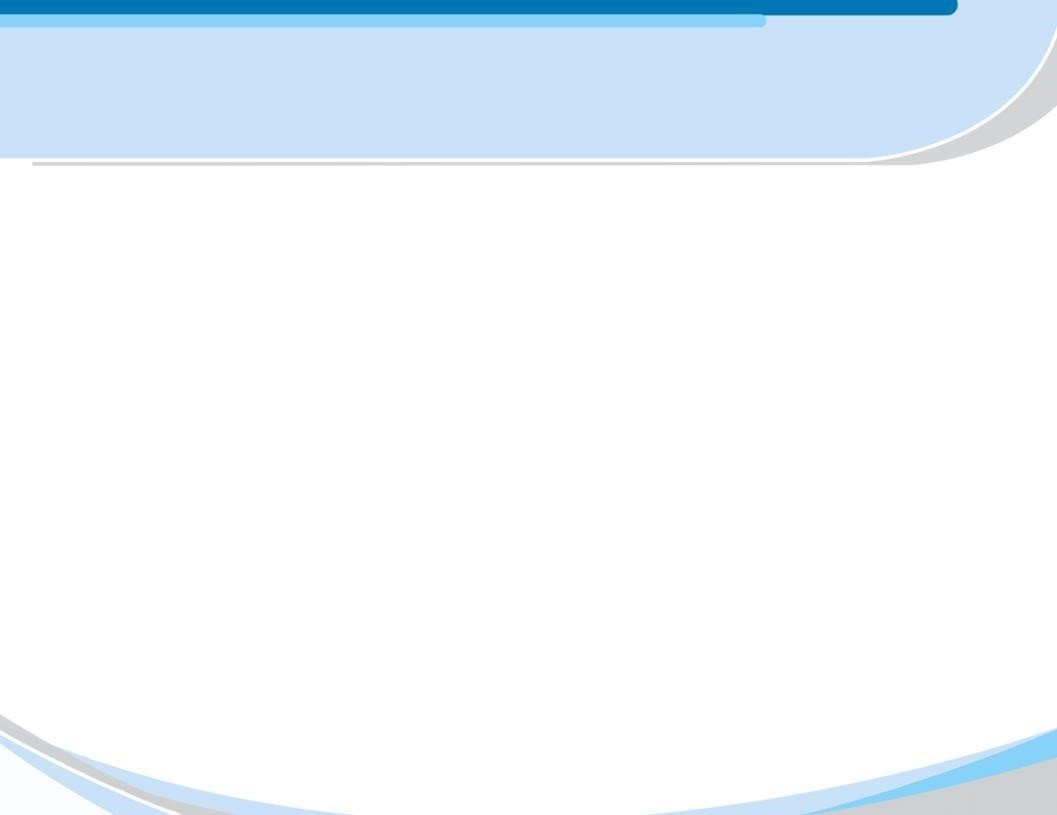
***70,000+***

***20,000+***

***20,000+***

***30,000+***

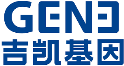
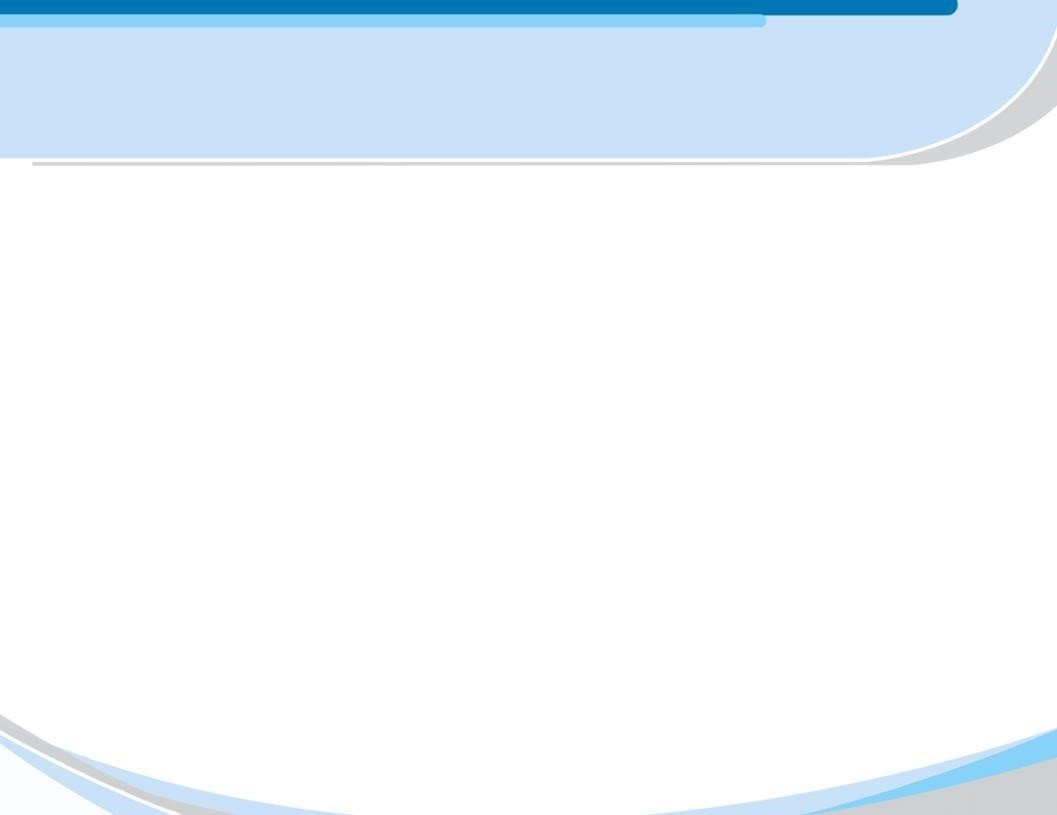
**一二线城市：160,000+ 海外专家：50,000+**



* 灼识现已拥有由 300,000 名专家和行业精英所组成的数据库平台；
* 覆盖消费零售、医疗、信息与互联网技术、汽车、交通物流、能源及电力系统、金融服务、环境及楼宇科技、金属矿产、化工材料、电子技术、工业自动化、农业等行业的主要企业、科研院校和相关机构。

4

# 演讲人介绍



侯绪超

创始合伙人

医疗及大健康行业

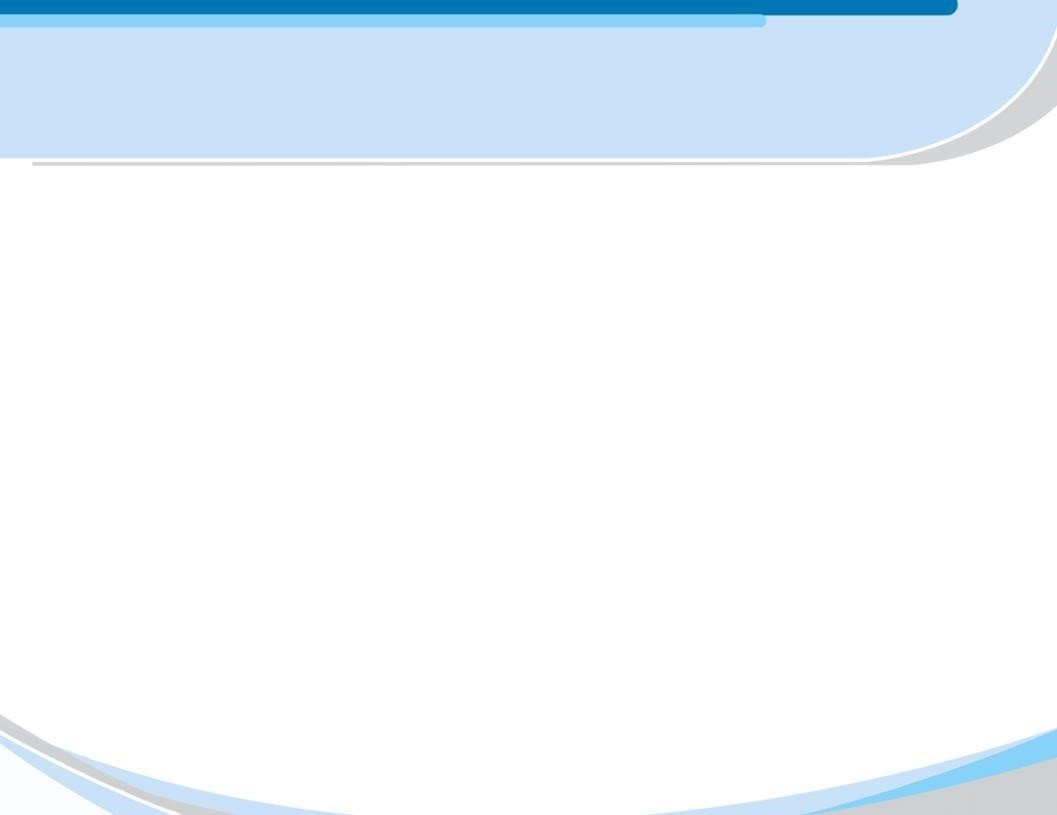
新加坡、香港、上海

侯绪超是灼识咨询的创始合伙人，负责医疗及大健康行业的战略制定、投融 资和公司首次公开募集（IPO）的咨询业务。

创立灼识咨询之前，侯緒超先生拥有10年以上中国咨询经验，多年亚太市场 咨询经验，负责客户沟通、咨询研究方法设计、项目管理、公司发展战略讨论与实施等，他对医疗行业有非常深入的理解，管理参与过近500个咨询项目和多个上市项目，曾经服务过的公司有飞利浦医疗、西门子医疗、美敦力、 波士顿科学、强生医疗器材、先锋医药、泰凌医药、迈瑞医疗、凤凰医疗、 康辉、上海微创、爱康国宾等行业龙头企业。侯先生曾协助时代天使、思派 科技、康基医疗、康希诺生物、欧林生物、艾美疫苗集团、百克生物、嘉和生物、燃石医学、IntelliCentrics、康宁杰瑞、前沿生物、AOBiome、永胜医疗、安特医疗、Republic Healthcare、Echosens等近百家公司在全球资本市场成功上市。

5

# 灼识创始合伙人侯绪超先生受港交所之邀为港交所上市科和香港证监会同事进行行业分类及发展趋势方面的培训



6

免疫细胞治疗

# 免疫细胞治疗的定义及作用机制介绍

作用机制

## - 免疫细胞治疗是常见的肿瘤免疫治疗方案之一，该疗法将特定细胞类群进行分离、基因修饰、激活并扩增输回至患者体内进行治疗

#### 免疫细胞治疗的定义及作用机制介绍

###### 免疫细胞治疗作用机制

* 免疫细胞治疗是常见的肿瘤免疫治疗方案之一，其他常见的免疫疗法有免疫检查点抑制剂、溶瘤病毒疗法、肿瘤疫苗和靶向抗体
* 免疫细胞治疗基于 免疫学原理与方法， 采集人体免疫细胞 进行体外培养和扩 增，以增强靶向性 杀伤功能，再输回 人体内，通过调动 机体免疫系统杀伤 血液与组织中的病 原体、癌细胞及突 变细胞，抑制肿瘤 生长，增强机体免 疫能力

**免疫细胞治疗定义**

\*+

\*+ \*+

\*+ \*+ \*+

\*+

CAR/TCR

序列/基因

工程改造

\*+

CD4+ T细胞

\*+

CD8+ T细胞

\*

\* +

+

NK-92 细胞系

逆转录病毒/慢病毒腺病毒

转导

**② CAR-T/TCR-T/ CAR-NK**

血液中细

细胞扩增

注射

\* \* 细胞提取

\* \*

\* \*

**① TILs**

肿瘤组织

肿瘤组织

NK 细胞(脐带血)

γδT细胞

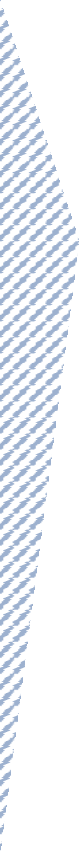
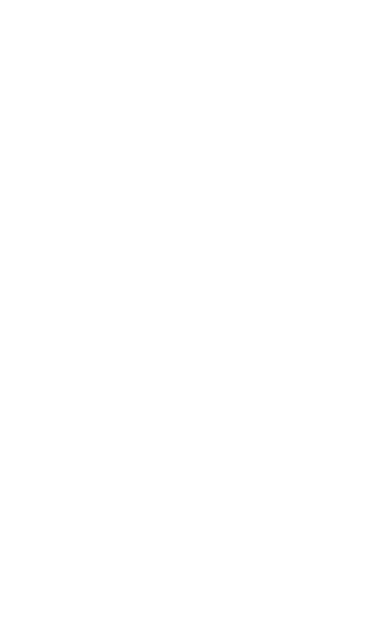
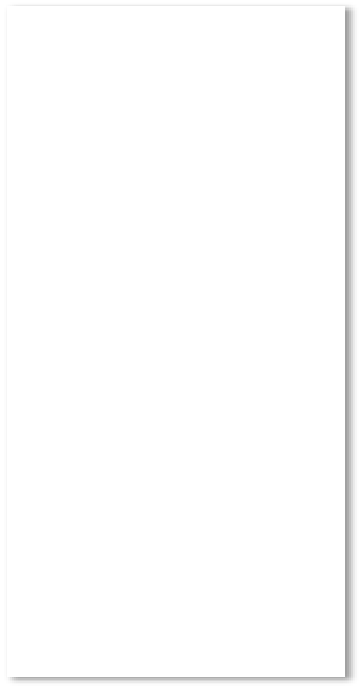
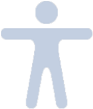
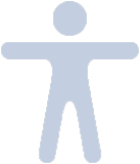
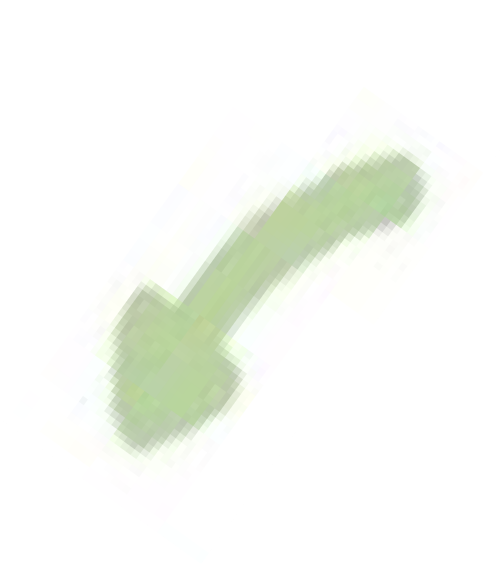
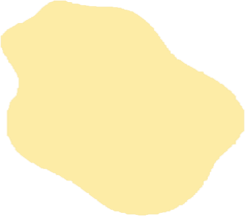
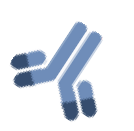
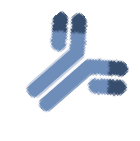
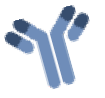
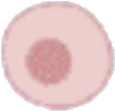
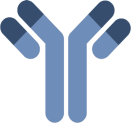
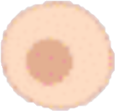
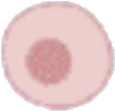
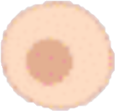
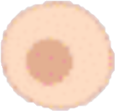
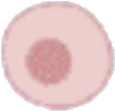
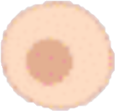
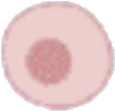
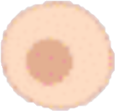
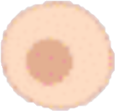
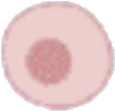
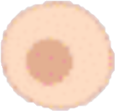
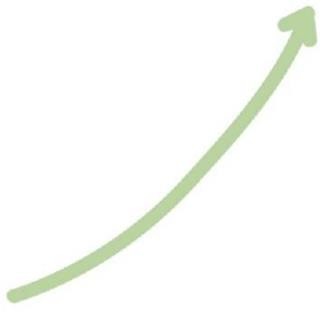
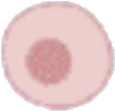
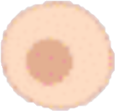
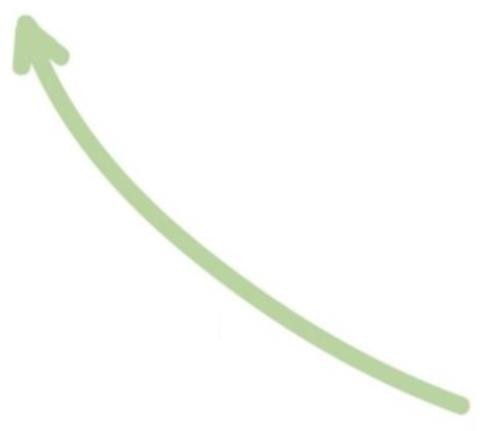
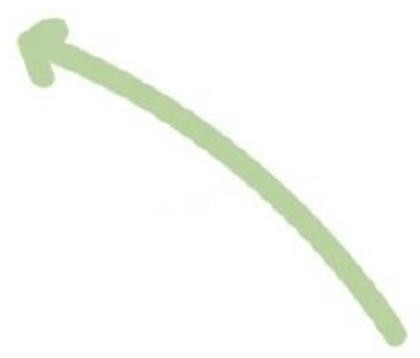
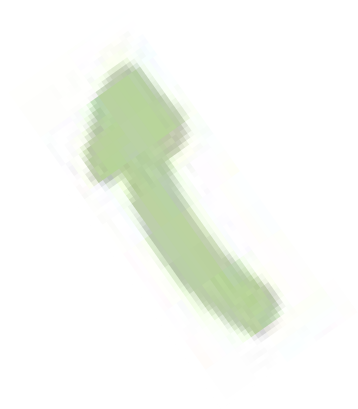
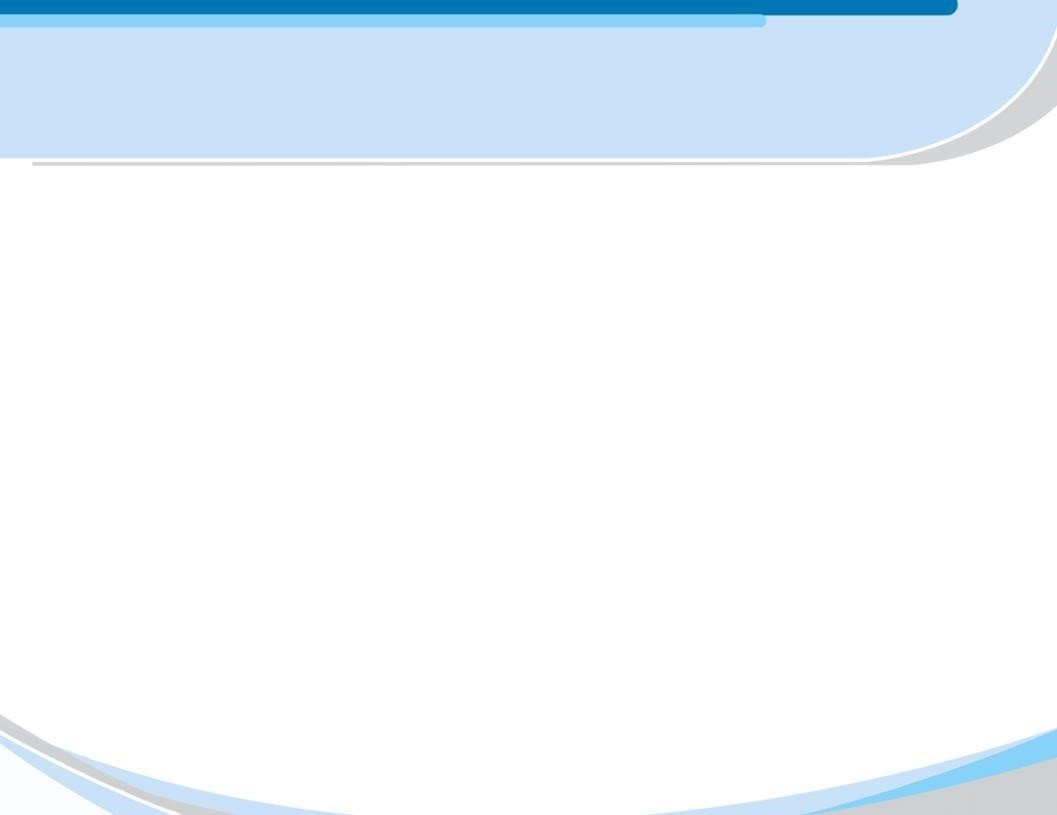
胞提取

提取

\* 实体瘤治疗

+ 血液瘤治疗

健康供体 患者



*信息来源：灼识咨询* 7

免疫细胞治疗

# 免疫细胞治疗的主要类型

主要类型

## - 免疫细胞治疗主要分为四类，分别是嵌合抗原受体（*CAR*）*T* 细胞疗法、工程*T*细胞受体（*TCR*）治疗、自然杀手（*NK*）细胞疗法和肿瘤浸润淋巴细胞（*TIL*）治疗

#### 免疫细胞治疗的主要类型介绍

应用：少 多

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **种类** | **细胞来源** | **作用机制** | **特异性** |

血液瘤 实体瘤

###### CAR-T

* 外周血单个核细胞 (PBMC)
* 自体/同种异体体细胞
  + 通过基因工程将构建的可特异性识别肿瘤抗原的嵌合抗原受体(CAR)与T细胞相结合，扩增后输回患者体内，对恶性肿瘤细胞进行清除

###### TCR-T

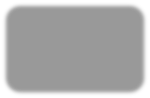
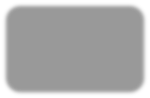
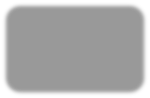
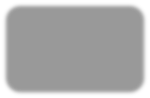
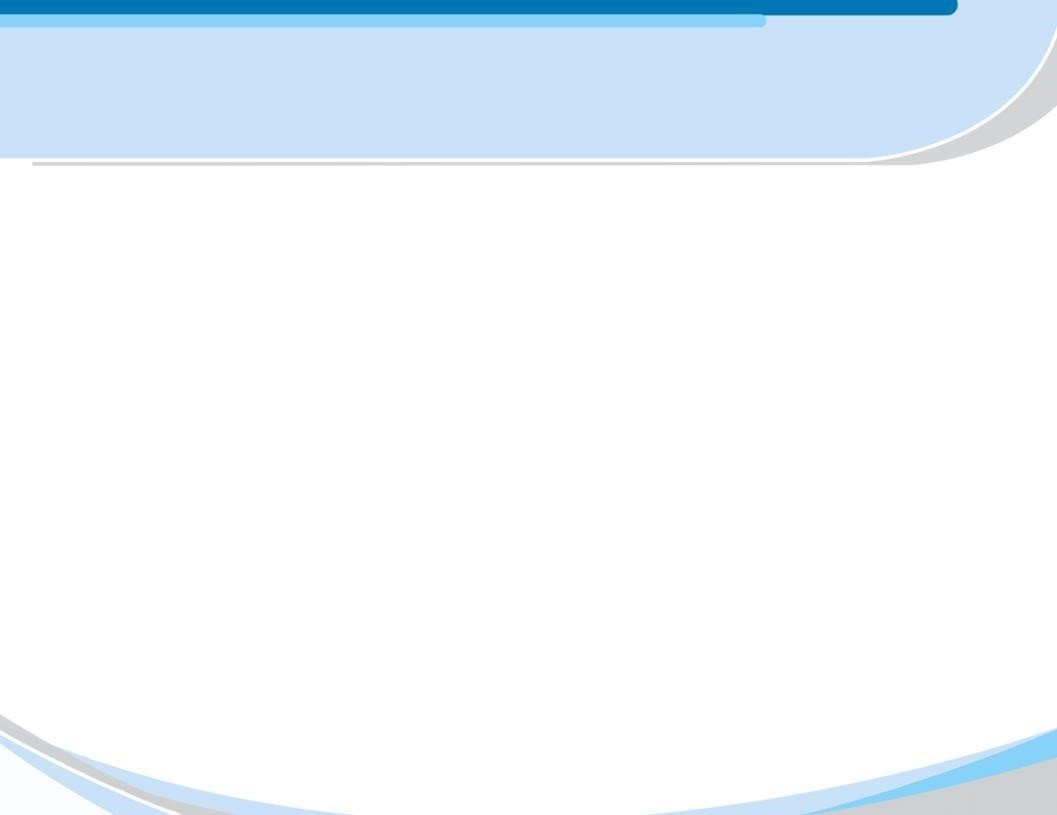
* PBMC
* 自体/同种异体体细胞
  + 给自体分离的T细胞装备新的可特异性识别肿瘤细胞的T细胞受体 (TCR)，并将其激活、扩增；重新输入患者体内，对肿瘤细胞进行清除

###### CAR-NK

* 自体/同种异体体细胞(用于过继转移)
* 体内扩增
* NK细胞系
* 通过转染患者或健康供体的NK细胞，使其表达嵌合抗原受体(CAR)，形成可特异性攻击肿瘤细胞的CAR-NK，从而消融肿瘤细胞

**TIL** • 自体/同种异体肿瘤组织

* + 从患者自体/同种异体肿瘤组织中提取肿瘤浸润淋巴细胞（TIL 并在实验室中进行大量扩增，将大量扩增的TIL注入患者体内利用自体免疫清除肿瘤细胞



*信息来源：灼识咨询* 8

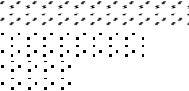
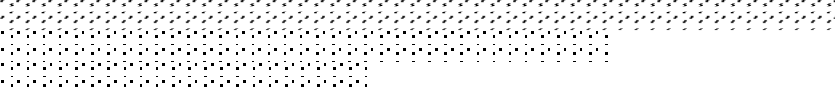
免疫细胞治疗

# 免疫细胞疗法全球研发进展

研发进展

*- 截至2022年4月，全球共有2,756项处于不同临床阶段的免疫细胞治疗的研发，其中CAR-T疗法研究最广泛， 发展最成熟*

#### 免疫细胞疗法全球研发进展

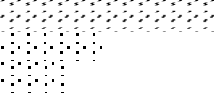


临床前 I期

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **细胞疗法类别** | **研究进展分布** | | | | | | |
| **CAR-T** | 2022  2021  2020 |  |  |  | 833 | 1,150 | 1,432 |
|  | 2022 |  | 269 |  |  |  |  |
| **TCR-T** |
| 2021  2020 |  | 219  133 |  |  |  |  |
|  | 2022 |  | 283 |  |  |  |  |
| **NK&NKT** | 2021  2020 |  | 182  110 |  |  |  |  |
|  | 2022 |  | 192 |  |  |  |  |
| **新型T细胞技术** | 2021  2020 |  | 169  118 |  |  |  |  |
| **靶向TAA/TSA 的T细胞** | 2022  2021  2020 | 65  57  47 |  |  |  |  |  |
| **TIL** | 2022  2021  2020 | 91  69  41 | | | | | |
|  | 2022 |  |  | 422 |  |  |  |
| **其他细胞疗法** | 2021  2020 |  | 184  134 |  |  |  |  |



II期 III期



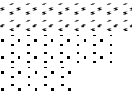
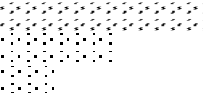
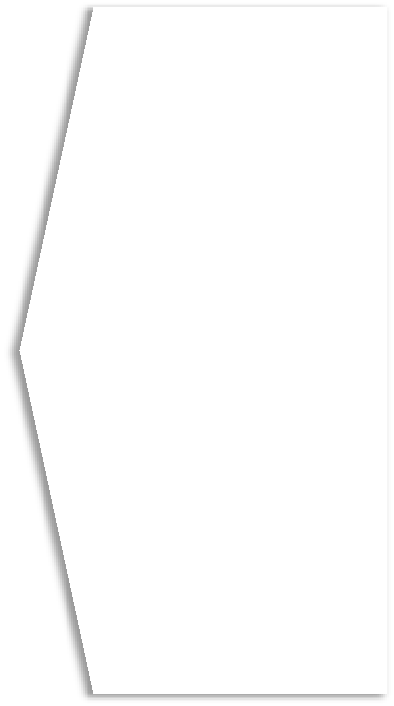
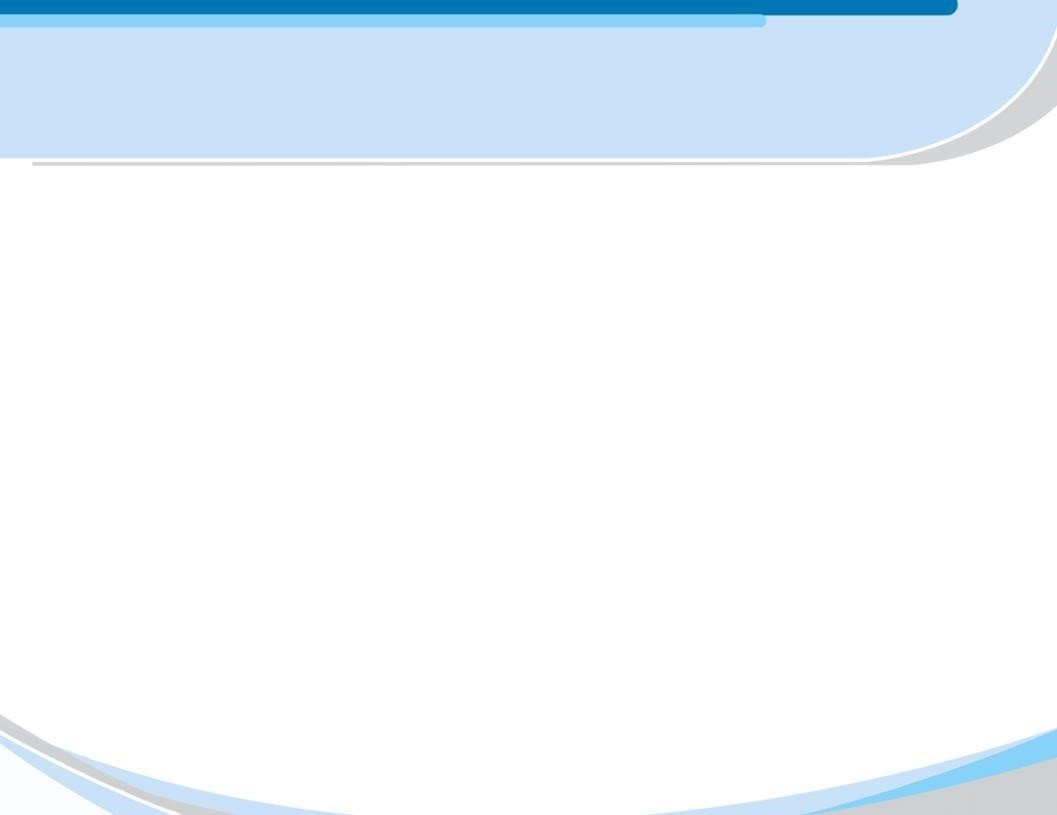
获批上市

* 截至2022年4月， 全 球 共 计 有 **2,756**项免疫细 胞治疗正处于不同临床阶段的研发，较之2021

年同期增长了约

36%

* **CAR-T疗法**是其中研究最为广泛、发展最为成熟的 领域，在临床前 和临床的各个阶 段均有大量的管 线在推进，目前 已有**8款产品获 批上市**
* CAR-NK和TCR-T等其他类型的免疫细胞治疗产品也在持续研发中



*信息来源：Nature；灼识咨询* 9

免疫细胞治疗

# 免疫细胞治疗主要在研靶点研发进展

主要靶点

## - 针对恶性血液疾病领域的靶点研发分布及进展较实体瘤领域的更为广泛且成熟，目前已成功商业化的靶点有恶性血液疾病领域的*CD19*和*BCMA*，实体瘤治疗领域的研发空间还很大

#### 免疫细胞疗法主要在研靶点的临床试验分布统计

###### 恶性血液疾病 实体瘤

**BCMA**

###### CD22

**CD20**

###### CD123

2022 92

2021 80

2020 21

###### MSLN

41

2022 34

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2022 | |  |  |  |  |  |  | 260 | 2022 |  |  |
| **CD19** | 2021 |  |  |  |  |  | 236 | **HER2** | 2021 |  | 31 |
|  | 2020 |  |  |  |  | 202 |  |  | 2020 |  | 26 |

2021 25

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 2020 |  |  |  |  |  | 56 | 2020 |  |  |  |  | 20 |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2022 |  |  |  |  |  | 53 | 2022 |  |  |  |  |  | 30 |
| 2021  2020 |  |  | 26 | 42 | |  | **EGFR** 2021  2020 |  |  |  | 18 | 23 | |

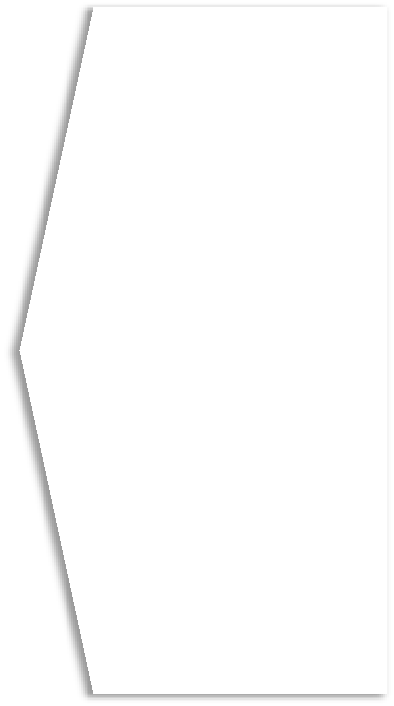
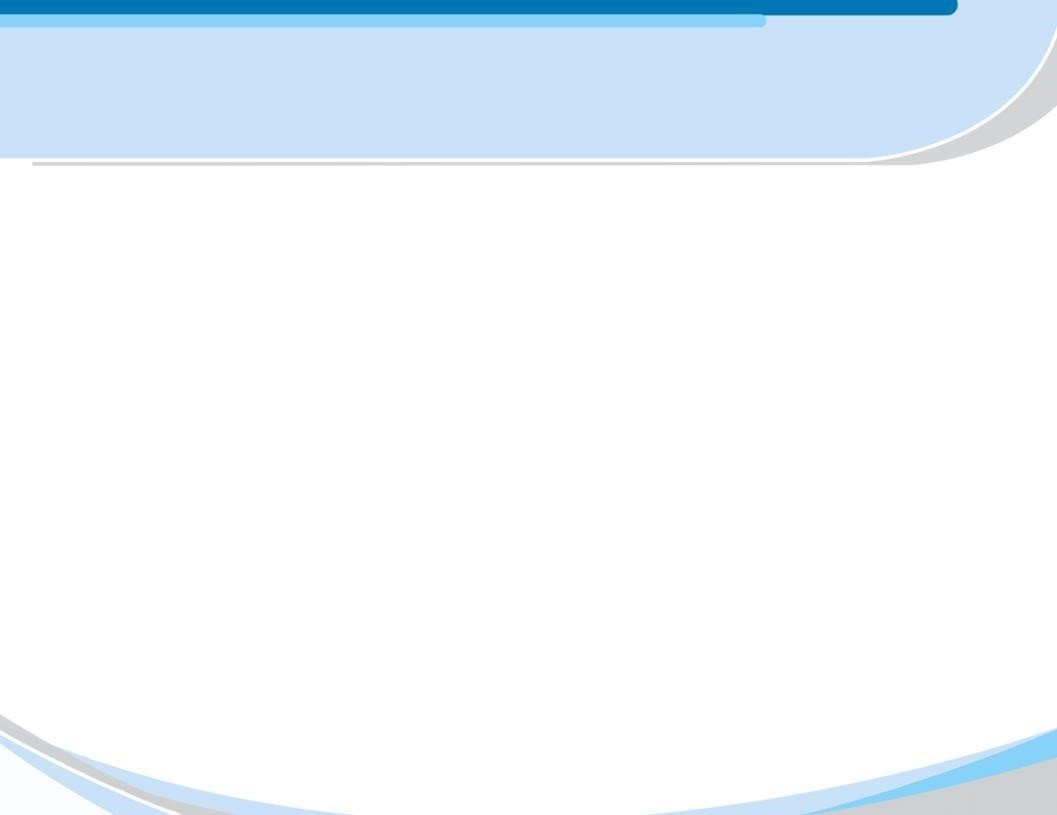
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 2022 |  |  |  | 33 | 2022 |  |  |  |  |  | 33 |  | | | |
| 2021 |  |  |  | 32 | **GPC2/3** 2021 |  |  |  |  | 25 |  |
| 2020 |  |  |  | 26 | 2020 |  |  |  | 18 |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2022 |  |  |  | 23 | 2022 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 157 |
| 2021 |  |  |  | 23 | **TAA** 2021 |  |  |  |  |  |  | 49 |  |  |  |



2020 45

* 全球范围内，针对**恶性血液疾病**的主要免疫细胞疗法研发靶点有CD19, BCMA, CD22, CD20等， 针对**实体瘤**的主要研发靶点包括HER2, MSLN, EGFR等
* 目前已经成功实现商业化的CAR-T产品的靶点为**CD19和BCMA**，分别用于治疗复发难治的B细胞恶性肿瘤和多发性骨髓瘤

TIL



TCR-T

其他细胞疗法

靶向TAA/TSA的T细胞

新型T细胞技术

NK&NKT

CAR-T

*信息来源：Nature; 灼识咨询* 10

免疫细胞治疗

# 全球及中国肿瘤免疫细胞治疗市场规模

市场规模

## - 全球范围内，首款免疫细胞治疗产品*Yescarta*于2017年上市，中国首款免疫细胞治疗产品奕凯达于2021年上市，预计未来将有更多免疫治疗产品陆续获批上市

#### 全球及中国肿瘤免疫细胞治疗市场规模

###### 全球肿瘤免疫细胞治疗市场规模，2017-2030E 中国肿瘤免疫细胞治疗市场规模，2021-2030E

复合年增长率 2017-21 2021-30E

*十亿美元*

复合年增长率 2021-30E

##### 十亿人民币

肿瘤免疫细胞治疗市场规模

271.3% 52.2%

肿瘤免疫细胞治疗市场规模

118.0%

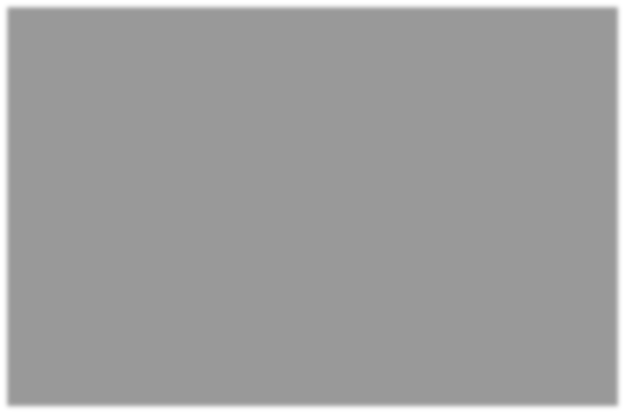
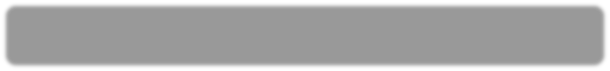
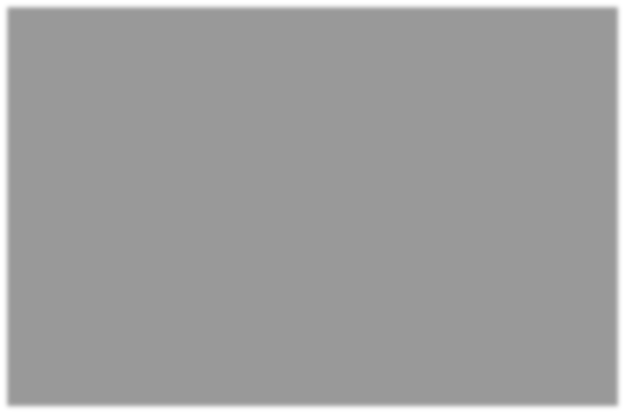
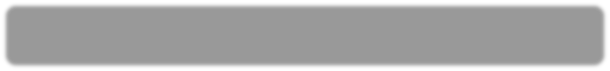
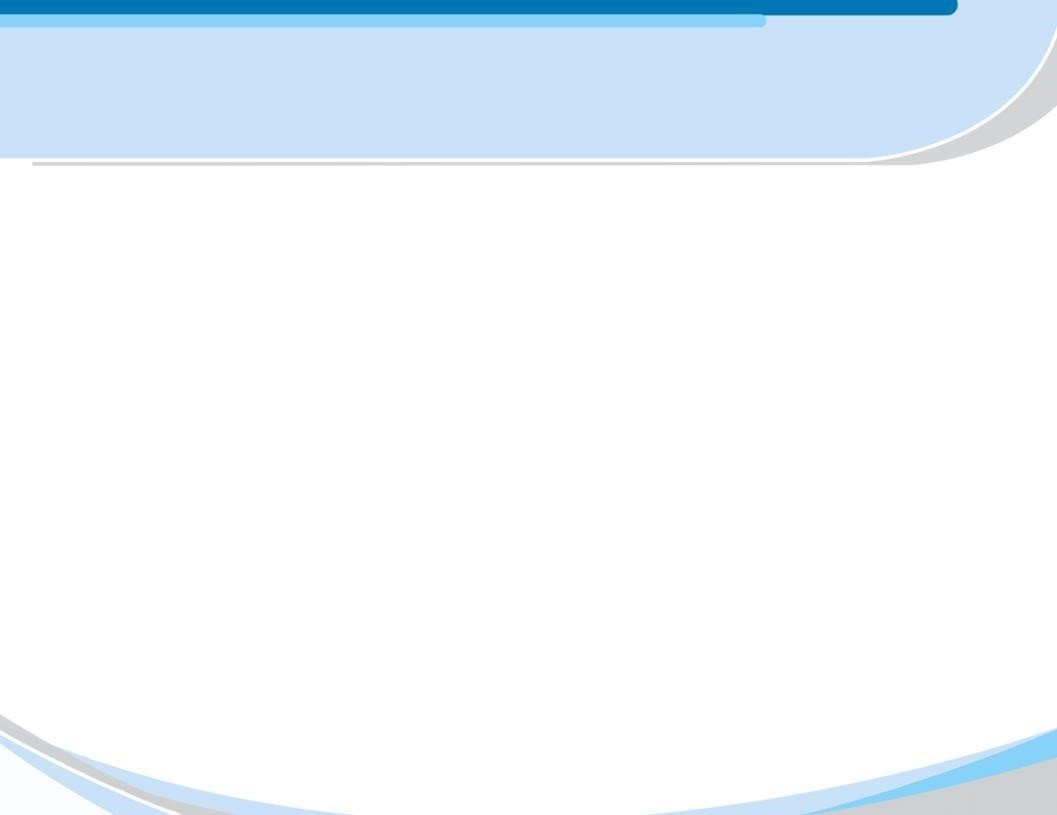
83.3 94.5

9.0



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0.0 | 1.9 |  |  |  | 0.1 |  | | |
| 2017 | 2021 | 2025E | 2030E |  | 2021 | 2025E | 2030E |  |
|  |  |  |  |  |  |  | *信息来源：灼识咨询* | 11 |

8.0



免疫细胞治疗

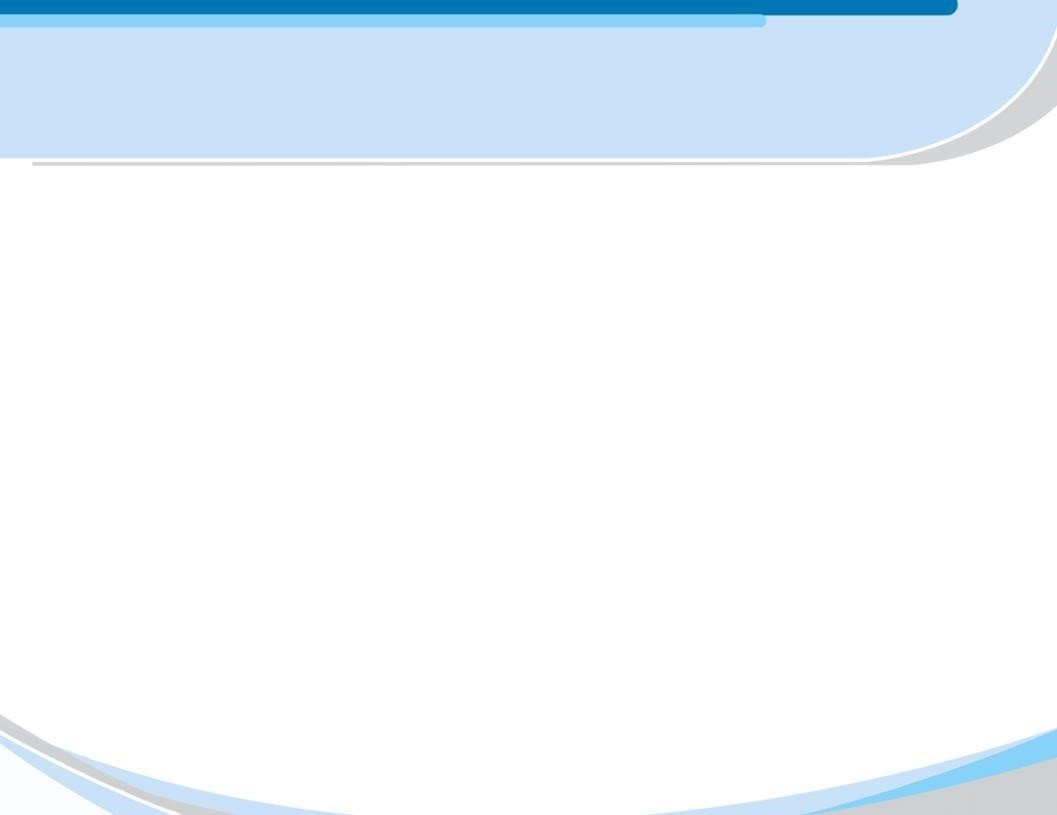
# 全球已获批上市的CAR-T产品

已上市产品

*- 截至2022年8月，全球已有8款CAR-T产品获批上市，其中中国有2款；上市产品适应症均为恶性血液瘤，其中6款以CD19位靶点，2款以BCMA为靶点*

#### 全球已获批上市CAR-T产品概览

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **产品** |  |  |  |  |  |  | | |  |  |
| **首次获批** | 2017年10月，FDA | 2017年8月，FDA | 2020年7月，FDA | 2021年2月，FDA | 2021年3月，FDA | 2021年6月，NMPA | | | 2021年9月，NMPA | 2022年2月，FDA |
| **已获批国家及地区** | 美国、欧盟、澳大利亚、日本 | 美国、欧盟、澳大利亚、日本 | 美国 | 美国 | 美国 | 中国 | | | 中国 | 美国 |
| **靶点** | **CD19** | **CD19** | **CD19** | **CD19** | **BCMA** | **CD19** | | | **CD19** | **BCMA** |
| **生产公司**  *(研发公司/机*  *构)* | Novartis *(University of Pennsylvania)* | Gilead Sciences  *(Kite Pharma)* | Gilead Sciences  *(Kite Pharma)* | Bristol-Myers Squibb  *(Juno Therapeutics)* | Bristol-Myers Squibb  *(Celgene)* | 复星凯特  *(Kite Pharma)* | | | 药明巨诺  *(Bristol-Myers Squibb)* | Janssen Pharmaceutical |
| **获批适应症** | * r/r B-ALL儿童及青少年； * r/r DLBCL成人患者； * r/r FL成人患者 | * r/r LBCL成人患者； * r/r FL 成人患者 | * r/r MCL 成人患者； * r/r B-ALL成人患者 | * r/r LBCL成人患者 | * r/r MM 成人患者 | * r/r LBCL成人患者 | | | * r/r LBCL成人患者 | * r/r MM成人患者 |
| **治疗费用** | USD 475,000 | USD 373,000 | USD 373,000 | USD 410,300 | USD 419,500 | RMB 1200,000 | | | / | USD 465,000 |
| **全球年销售收入**  *(单位：百万* | 474 587  76 278 | 456 563 695  263 | 170  44 | 87 | 164 | / | | | 5 | / |
| *美元)* | 2018 2019 2020 2021 | 2018201920202021 | 2020 2021 | 2021 | 2021 |  | | | 2021 |  |
| **关键临床试验结果** | 83% 63%  总缓 完全缓解率 解率 | 72% 51%  客观缓 完全缓解率 解率 | 87% 62%  客观缓 完全缓解率 解率 | 80% 54%  总缓解率 完全缓  解率 | 72%  28%  客观缓 完全缓解率 解率 |  | 79%  42% | | 78% 52%  客观缓 完全缓解率 解率 | 98% 78%  总缓解率 sCR |
|  | 客观缓解率 | 完全缓解率 |



*注：Kymriah取r/r B-ALL适应症的关键临床试验结果； Yescarta取r/r LBCL适应症的关键临床试验结果； Tecartus取r/r MCL适应症的关键临床试验结果*

*信息来源：FDA Label;；公司年报；灼识咨询* 12

免疫细胞治疗

# CAR的结构

CAR的结构

## - *CAR*技术已经发展到了第五代，每一代结构都是为了使*CAR-T*往更为精准、更为高效、更为持久的方向发展； 目前二代技术的研发仍处于主流地位

#### CAR的结构

**CAR结构设计的发展历程**

**典型CAR的结构**

重链可变区

第一代

CAR

第二代

CAR

第三代

CAR

第四代

CAR

第五代及后代

CAR

胞外结构域

轻链可变区

免疫受体酪氨酸活化基序， ITAMs

胞内结构域

跨膜结构域

* **胞外结构域**：由负责识别并结合抗原的单克隆抗体的单链可变片段（single-chain variable fragment，scFv）及一段起连接作用的铰链区（Hinge）构成
* **跨膜结构域**：连接CAR的细胞外结构域和细胞内信号转导结构域

无共刺激分子临床效果不好

引入1个共刺激结构域

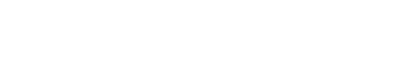
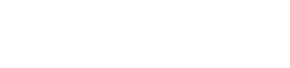
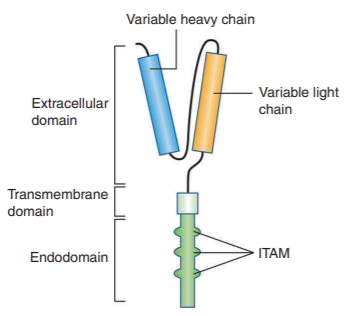
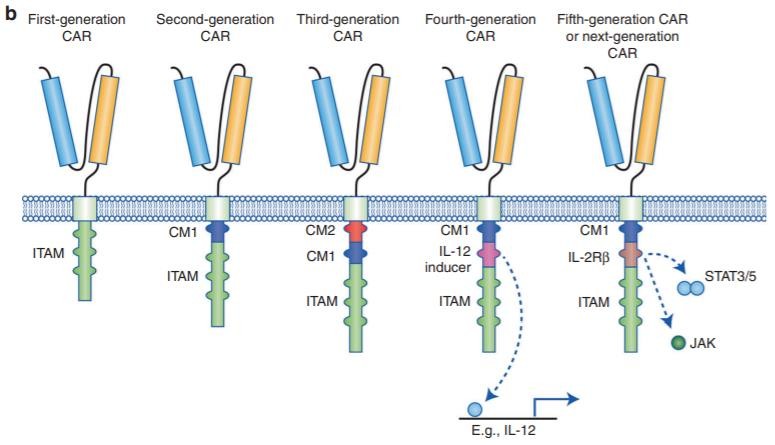
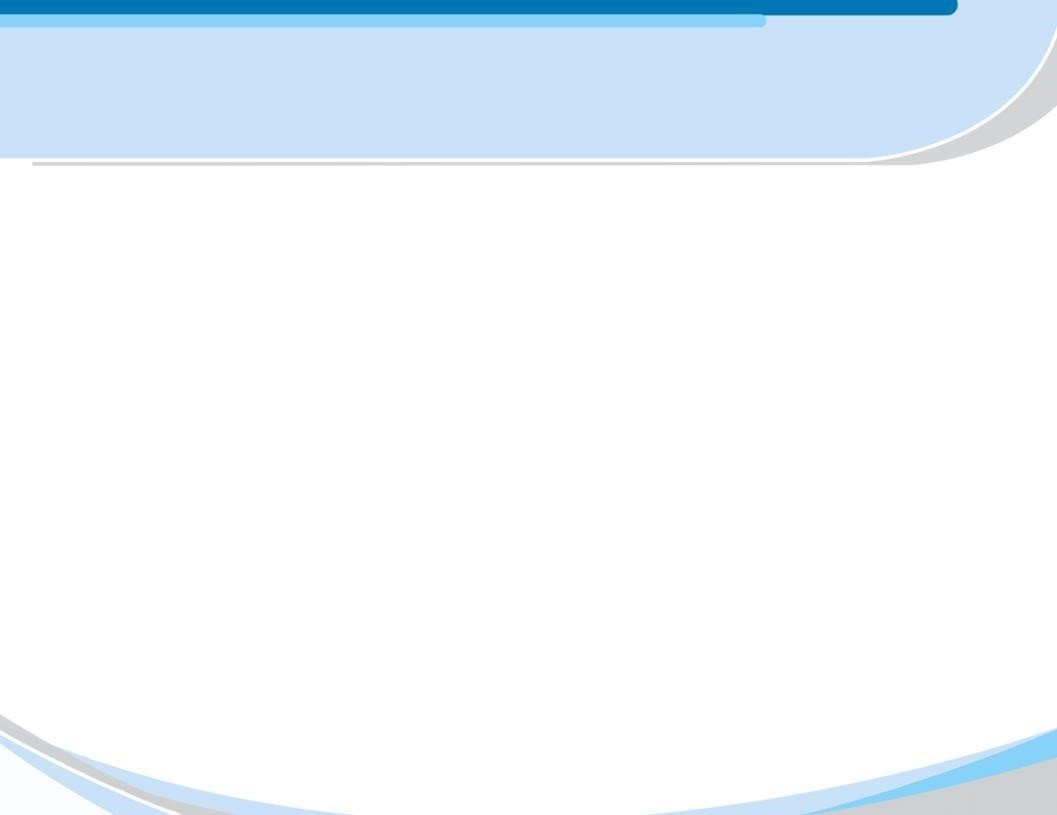
引入2个共刺激结构域

引入促炎症细胞因子

在第二代的基础上添加了激活其它信号通路的共刺激结构域

* **胞内结构域**：由共刺激结构域（Costimulatory Domain）和信号转导结构域（Signaling Domain）构成
* CAR技术不断革新， 已经发展到了第五代，每一代结构都是为了使CAR-T往更为精准、更

为高效、更为持久的方向发展；目前所有FDA批准的CAR-T产品都属于第二代设计



*信息来源：Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. Br J* 13

*Cancer 120, 26–37 (2019)；灼识咨询*

免疫细胞治疗

# CAR-T疗法的临床试验现状

CAR-T疗法临床现状

## - *2017*年中国注册的临床试验数量首次超过美国，成为了注册项目最多的国家；在中国所有的*CAR-T*临床试验中，血液瘤治疗领域发展快速，最常见的靶点是*CD19*

#### CAR-T疗法的临床试验现状

###### CAR-T疗法临床试验概览（按中国、美国和其他国家拆分），2003年 -2020年

中国

I 期 II期III期

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |
|  |

 其他

美国 其他国家

|  |
| --- |
| 中国, 2020 |
| 31 |
| 19 |
| 1 |
| 306 |

24 5

18

209

美国,2020

其他国家,2020

1 7

8

42

76 96

153

129

216

178

307

225

357

255

27 36 55 25 79



30 47 58

1 2 2 2

0

3 4 10 15 21 1 6 11

14 21

0 0 0 0

0 0 0 0 0 0

0 0 0 0 0 1

1 3 4 7 9

2003 2004

2005 2006 2007

2008 2009 2010

2011 2012 2013 2014 2015

2016 2017

2018 2019 2020

###### 中国CAR-T疗法在血液瘤中注册的临床试验项目数量，2020年 中国CAR-T疗法在实体瘤中注册的临床试验项目数量，2020年

200

150

100

50

0

CD7

联合其他靶点 单一靶点

25

20 联合其他靶点 单一靶点

15

10

5

0

CD276

CEA

Claudin18

EpCAM

PSMA

EGFRVIII

EGFR

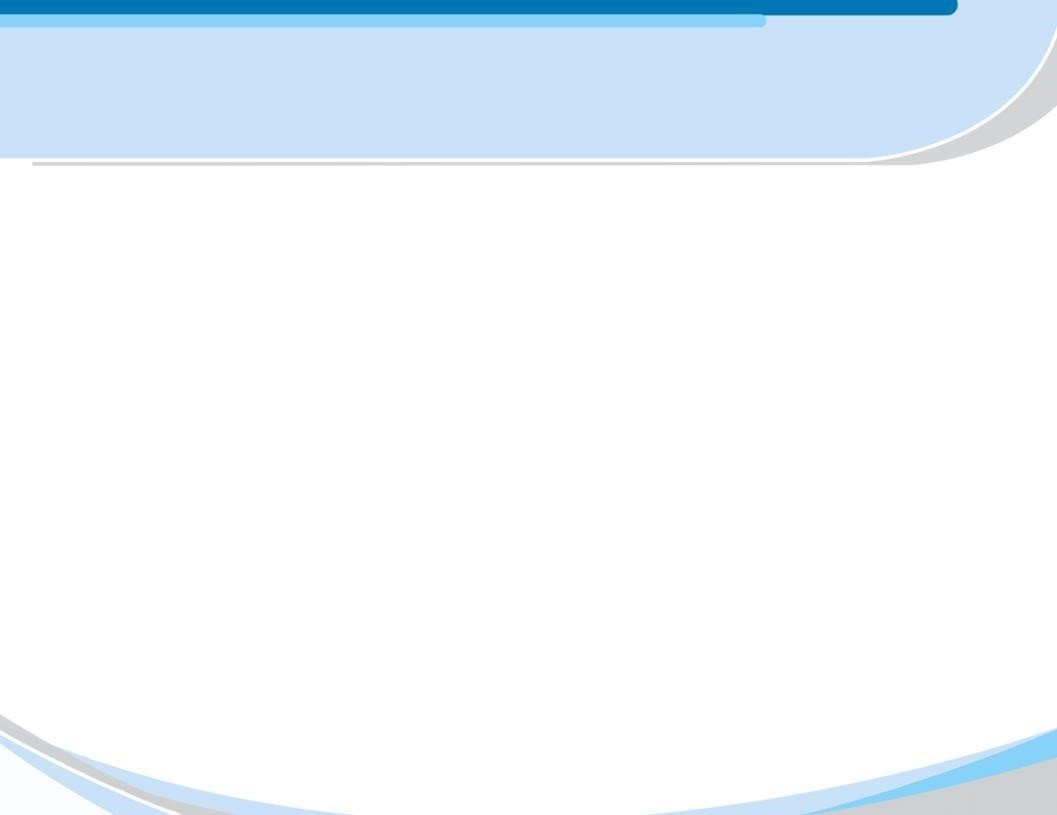
HER2

GD2

GPC3

MUC1

Mesothelin



*信息来源：Clinical development of CAR T cell therapy in China: 2020 update. Cell Mol Immunol (2020).; 灼识咨询*

CD4

CD133

CD138

CD30

CD123

CD38

CD20

CD22

BCMA

CD19

14

免疫细胞治疗

# CAR-T疗法的常见靶点

CAR-T常见靶点

## - 靶点是肿瘤细胞能否被*CAR-T*细胞成功识别的关键；根据肿瘤的类型可以分为血液瘤和实体瘤靶点两类，

*CD19是目前最热门也是最成功的的血液瘤靶点*

#### CAR-T疗法的常见靶点

* 通过基因修饰改造的CAR-T细胞，能够特异性识别、结合并清除带有肿瘤抗原标志的肿瘤细胞。靶点是肿瘤细胞能否被CAR-T细胞成功识别的关键，理想的靶点既

要保证CAR-T细胞特异性杀伤肿瘤细胞，又不伤害或极少伤害到正常细胞

* 根据肿瘤的类型，所有靶点可以分为两类：血液瘤和实体瘤靶点。下图是血液瘤和实体瘤中的常见靶点及第一次被报道的时间轴:

血液瘤靶点实体瘤靶点

CEA CD171, CD20

GD2 IL13RA2

PSMA

ERBB2

IgKappa

CD30, EGFRVIII,

Mesothelin

CD174, VEGFR2

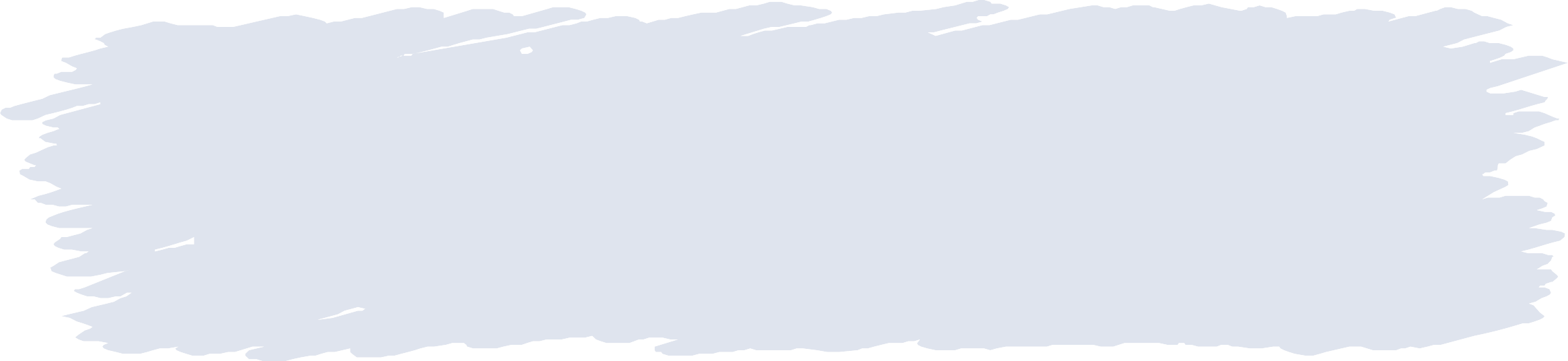
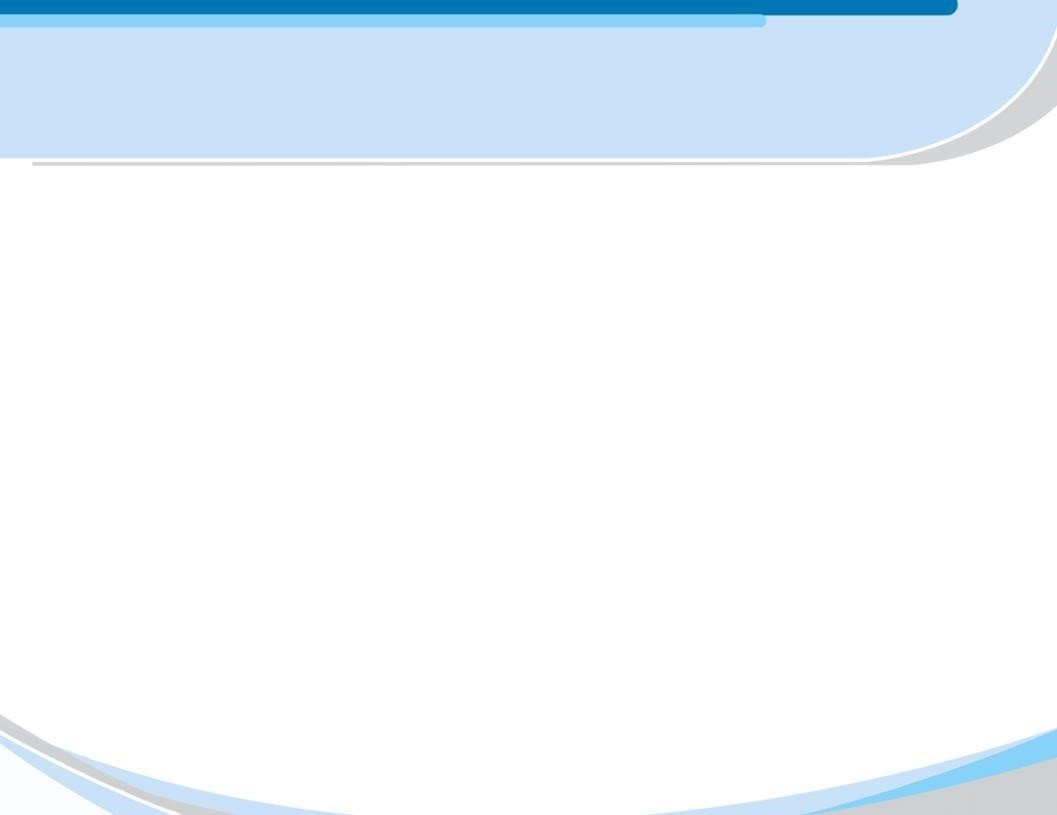
CD138, CD33, c-MET, EGFR

BCMA, CD22, FAP

CD123, CD133, EPCAM, EPHA2,GPC3, IL1RAP, MUC1, NKG2D-L, ROR1

CD7, CD70, LMP1, MG7, MIC- A|MIC-B|ULBP, PD-L1, PSCA

CS5, Claudin18, FR-α, NY-ESO-1



CD19

1998 2000 2002 2004 2006 2008 2010 2012 2014 2016

**CAR-T疗法在治疗血液瘤方向已经趋向成熟化**

* CAR-T细胞疗法在血液系统肿瘤中的应用相对比较成熟，原因大致有两点：
  + 血液系统肿瘤大多具有较为稳定的靶点，易于CAR的设计和特异性靶向治疗，而实体瘤缺乏较为明确的靶分子
  + CAR-T细胞在输入人体后，可以很容易的与血液中的靶细胞接触，发挥较为稳定的杀伤作用，但实体瘤质地较硬，CAR-T细胞较难进入到肿瘤核心
* CD19是CAR-T疗法中最热门，也是最成功的的血液瘤靶点。目前已上市的8款CAR-T

产品有6款以该靶点为靶标

**CAR-T实体瘤靶点的研发空间还很大**

* 尽管CAR-T疗法在血液肿瘤取得巨大成功，但在实体瘤的应用上仍面临许多困难。主要表现在：
  + 抗原选择：实体瘤肿瘤细胞具有高度异质性，针对单一靶点的CAR设计有困难
  + CAR-T浸润：受体配体匹配程度弱或肿瘤组织周围结构屏障导致CAR-T细胞不足以浸润到肿瘤病灶部位
  + 肿瘤微环境：实体肿瘤含有大量的免疫抑制性白细胞、检查点分子和细胞因子抑制宿主抗肿瘤免疫。

*信息来源：Antigenic targets of CAR T Cell Therapy. A retrospective view on clinical trials. Exp Cell Res.* 15

*2018 Aug 1;369(1):1-10.；灼识咨询*

免疫细胞治疗

# CAR-T疗法的主要适应症

适应症

## 淋巴瘤、白血病及多发性骨髓瘤等血液疾病是中国常见的恶性肿瘤，对于复杂性及复发性的恶性血液病目前 缺少有效的治疗手段，*CAR-T*疗法成为治疗恶性血液病的一种潜在疗法

#### CAR-T疗法的主要适应症

**淋巴瘤**

* 淋巴瘤是淋巴细胞（B细胞、T细胞等） 在淋巴结中癌变导致的一种恶性肿瘤， 常见的发病区包括脖颈、腋下、腹部、骨盆等。
* 根据发病时细胞形态的不同，淋巴瘤又分为两类：
  + 霍奇金淋巴瘤（HL），约占10%
  + **非霍奇金淋巴瘤（NHL），约占90%**

图例：

* 淋巴瘤

**骨髓干细胞**

* 白血病

淋巴祖细胞 髓系祖细胞

**免疫细胞**

B细胞

• 霍奇金淋巴瘤

浆细胞

* 多发性骨髓瘤
* CLL、ALL
* B细胞淋巴瘤

T细胞 NK细胞 单核细胞 中性/嗜酸性/嗜碱性粒细胞

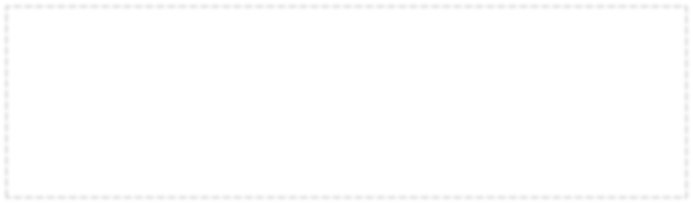
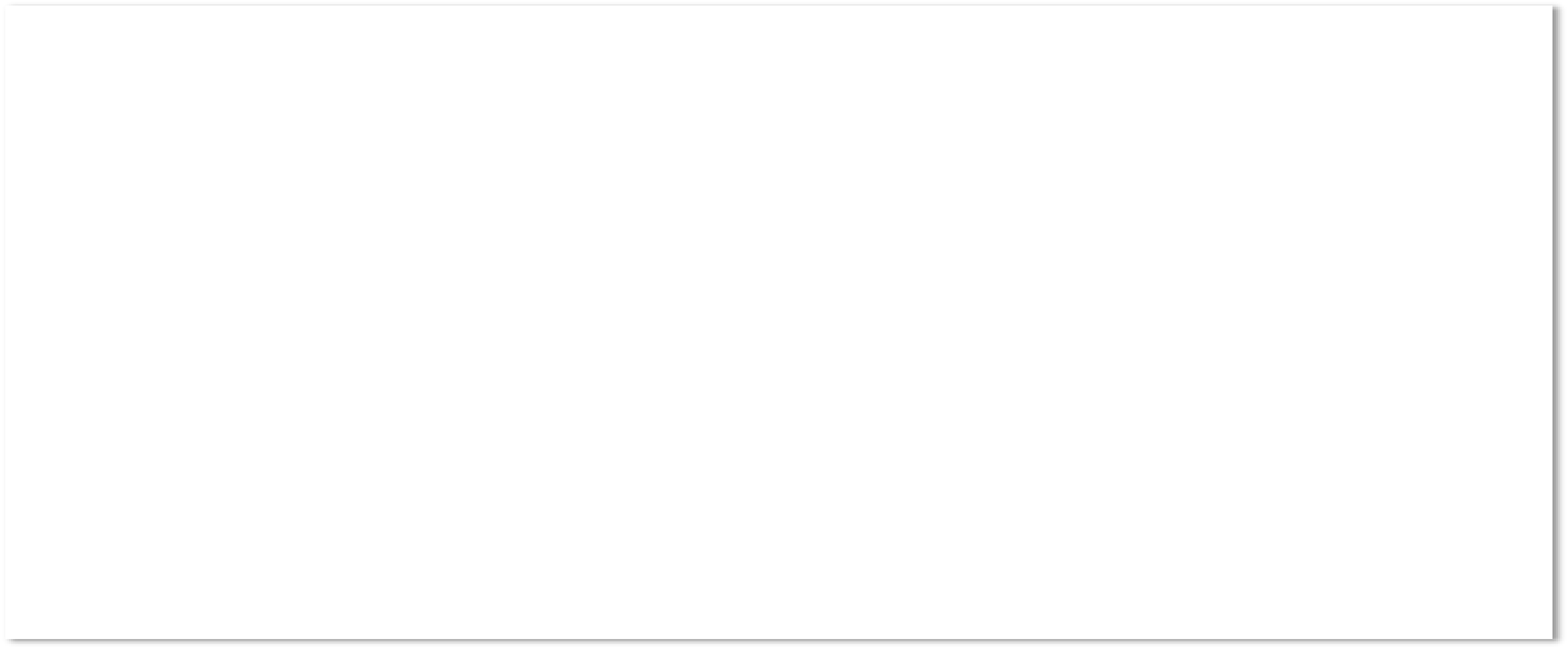
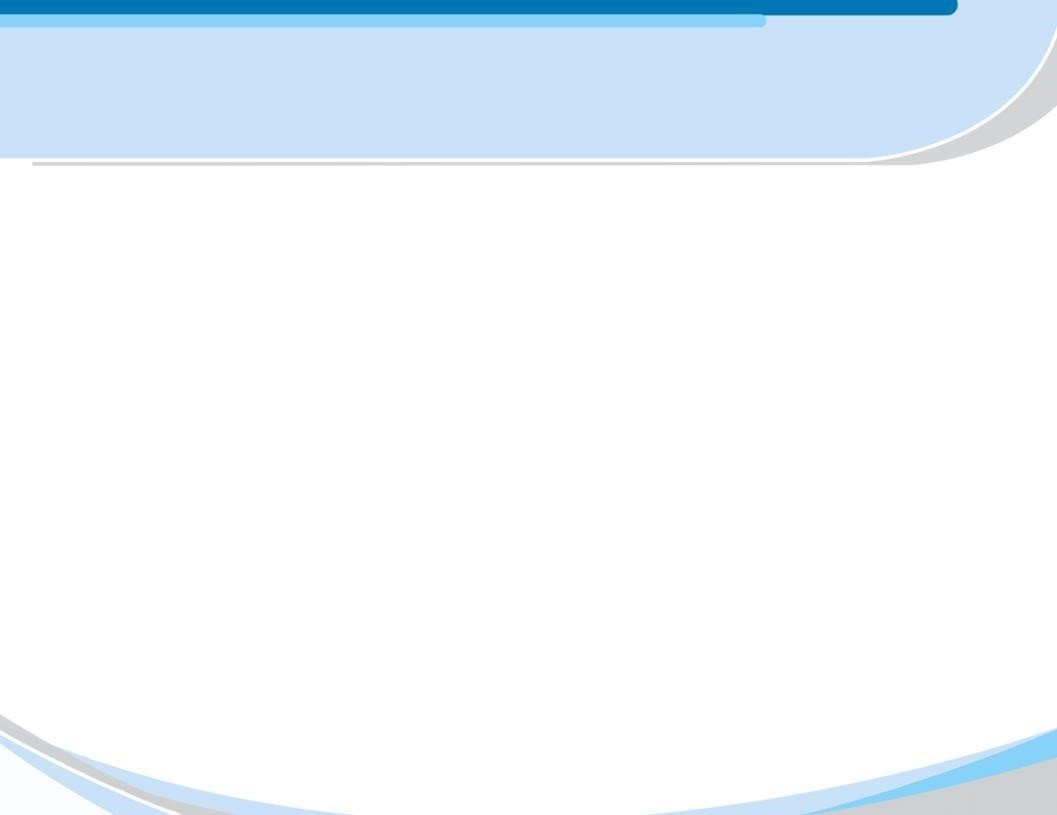
* T细胞淋巴瘤
* NK细胞淋巴瘤

• CML • CML、AML

* ALL

**白血病**

* + 白血病并不固定在一个地方形成实体瘤， 而是弥漫在整个血液循环中。
  + 根据发病细胞的不同，白血病可以分为淋巴细胞白血病(LL)和髓细胞白血病(ML)；根据发病急缓又可以进一步分为急性和慢性：
    - 淋巴性白血病：ALL、CLL
    - 髓细胞白血病：AML、CML



**骨髓**

干细胞

小前

B细胞

不成熟

B细胞

**外周**

幼稚

B细胞

**骨髓**

大前

B细胞

成熟B细胞记忆B细胞

浆细胞

**B**

**细胞的分化**

IgM

IgM

IgG

IgD

**B细胞相关** ALL

**恶性肿瘤**

**CD19**

MCL

MZL

DLBCL

MM

CLL

FL

**靶点**

**BCMA**

*信息来源：FDA；Nature; 灼识咨询* 16

免疫细胞治疗

# 常见血液瘤流行病学

流行病学

## *CD19*是*B*细胞增殖、分化、活化及抗体产生有关的重要膜抗原，是*B*细胞淋巴瘤的最好标记；*BCMA*在浆细胞中高水平选择性表达，是理想的多发性骨髓瘤治疗靶点

#### 常见血液瘤流行病学

###### 淋巴瘤流行病学, 中国，2016-2030E CD19+ B细胞淋巴癌, 2021

CAGR 2016-2021 2021-2030E 千人 CAGR 2021-2025E 25E-2030E

淋巴瘤发病人数

4.9% 2.9%

130.4 147.8

114.1

114.1 68.7 60.8

CD+ B

其他

39.7

复发

21.2

B细胞68.7

细胞淋巴癌

复发 CD19+ B 细胞淋巴癌

3.4% 2.5%

千人

90.0

其他

45.4

60.8

其他

7.9

21.10

24.10 27.30

2016 2021

2025E

2030E

淋巴癌

B 细胞淋巴癌

CD19+ B

细胞淋巴癌

2021 2025E 2030E

###### 多发性骨髓瘤(MM)流行病学, 中国, 2016-2030E BCMA+ MM, 中国, 2021

CAGR 2016-2021 2021-2030E 千人

MM发病人数

0.6% 2.7%

CAGR 2021-2025E 25E-2030E

21.1 21.8 24.5

27.8

21.8 21.8 17.2

复发BCMA+ MM

17.2 19.6

3.3% 2.5%

千人

22.2

2016

复发BCMA MM 17.2

其他

0.2

BCMA+ MM 21.5

MM 21.8

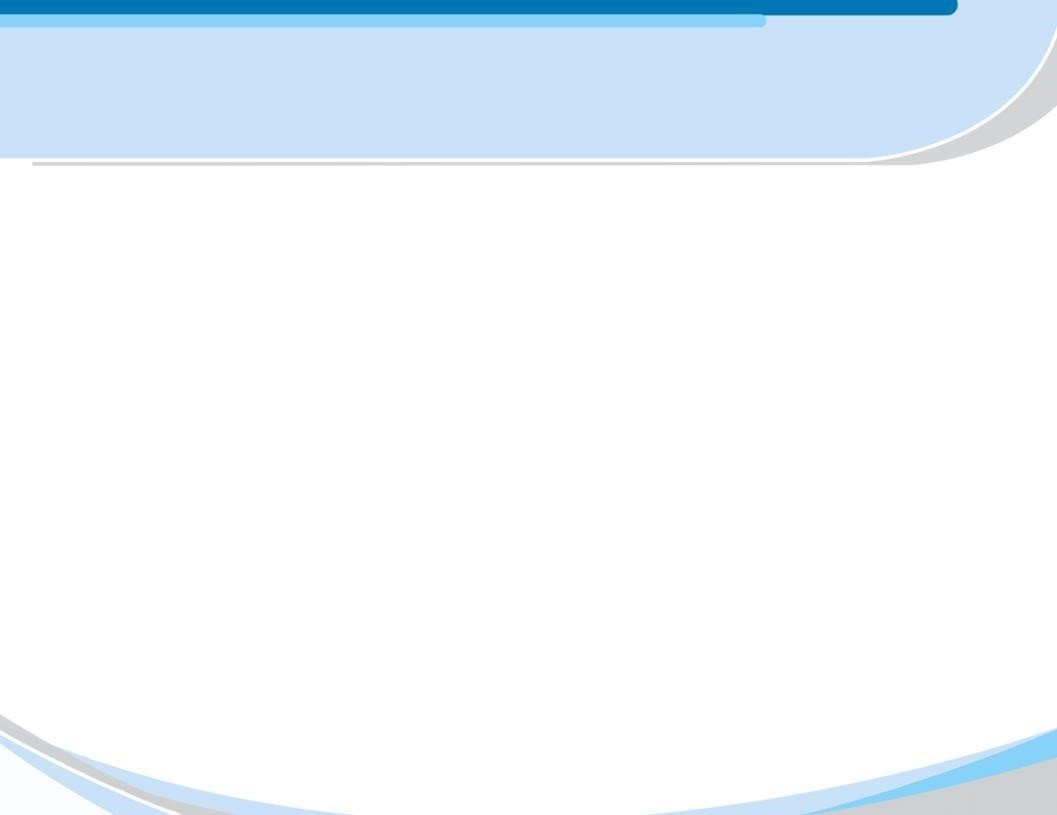
2021

2025E

2030E

MM BCMA+ MM 复发 BCMA+ MM

2021 2025E 2030E



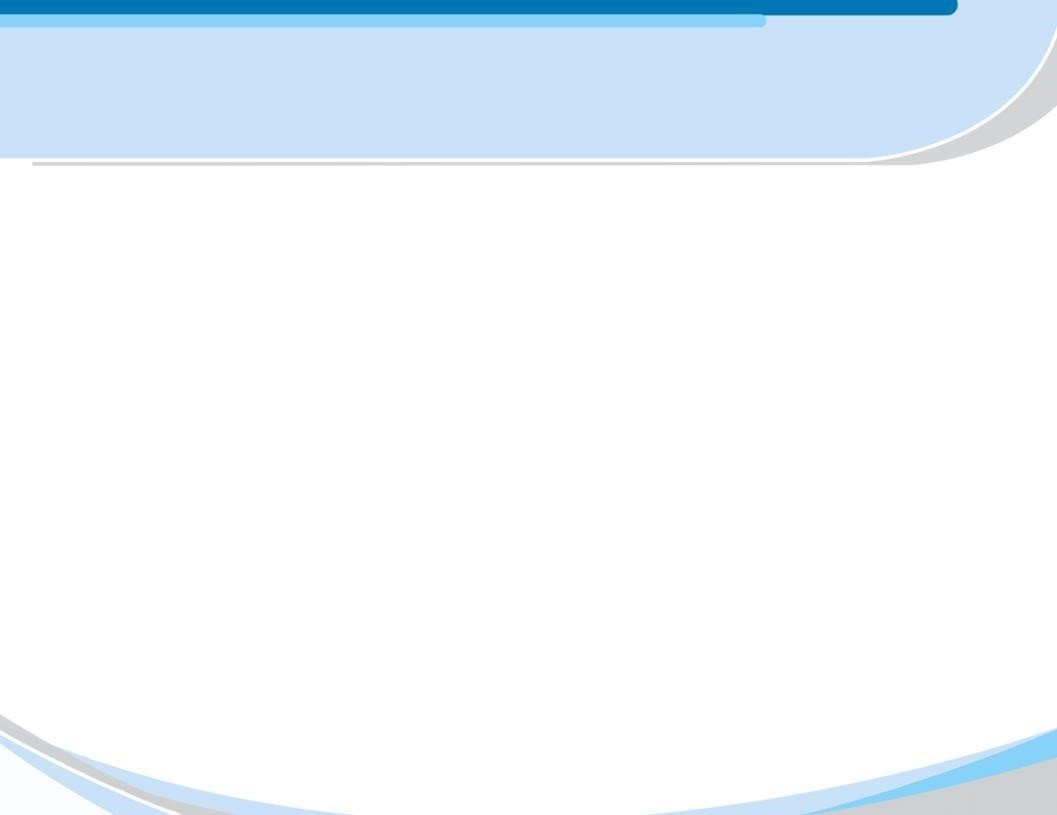
*信息来源：WHO; 灼识咨询* 17

免疫细胞治疗

# 免疫细胞治疗的优势及挑战

优势及挑战

## 免疫细胞治疗有单次输注、免疫协同、精准度高等优势；现存的挑战包括在实体瘤领域的应用欠佳问题、生 产成本高昂和安全性等问题



#### 免疫细胞治疗的优势及挑战

###### 免疫细胞治疗的优势 免疫细胞治疗的挑战

**单次输注**

* 免疫细胞输注后可以在患者体内持续扩增，维持长达数周或数月，形成持续的杀伤力，单次输注后即可使患者临床获益，有望减少因剂量和给药频次导致的副作用

**实体瘤领域应用面临困难**

* 实体瘤的肿瘤免疫治疗应用存在难点如，实体肿瘤细胞具有高度异质性，针对单一靶点的CAR设计困难；CAR-T对于实体瘤浸润问题；免疫抑制的肿瘤微环境

**免疫协同**

* 免疫细胞疗法所输注免疫细胞将通过释放细胞因子等方式激活包括CAR-T细胞在内的肿瘤免疫应答， 临床疗效显著

**生产成本高昂**

* 免疫细胞治疗的复杂工艺带来高昂的投入成本以及生产成本。耗材约占总成本的一半，包括培养及转导CAR-T所用的培养液、质粒、核酶、病毒载体等耗材

**精准性高**

* 免疫细胞治疗选择性针对肿瘤特异性抗原（TSA） 或肿瘤相关性抗原（TAA），可以杀伤表达抗原的肿瘤细胞，使杀伤更为精准，同时避免了“脱靶效应” 的发生，从而使细胞治疗更为精准、可控

**安全性问题**

* 异体免疫细胞可能把宿主当作敌人而攻击宿主
* 肿瘤杀伤免疫反应可能失控出现致命的细胞因子释放综合征

*信息来源：灼识咨询* 18

免疫细胞治疗

# 免疫细胞治疗未来发展驱动因素

驱动因素

## 治疗覆盖人群的增加、具备免疫细胞治疗资质的医院增多、利好政策的颁布，以及科学技术的进步将会促进 未来免疫细胞治疗市场的发展

#### 免疫细胞治疗未来发展驱动因素

###### 1 治疗覆盖人群增加

* 随着细胞工程手段和基因编辑技术的不断成熟和优化，以CAR-T疗法为代表的免疫细胞疗法的脱靶效应及其他毒副反应将不断减低，来免疫细胞治疗将为更多复发难治患者提供临床解决方案
* 目前对于CRS有成熟的控制手段，如通过优化CAR- T的结构、利用人源的抗体片段、以及通过基因工程手段改造CAR-T细胞从而避免或减轻毒性
* 近年来，受生活方式的改变及环境因素的影响，中国每年的肿瘤发病率以及新发病例数在逐年增长
* 未来随着老龄化进程的加深，中国老龄人口占比将持续升高，老年人是各类肿瘤的高危人群，因此未来癌症的发病人数将持续上升

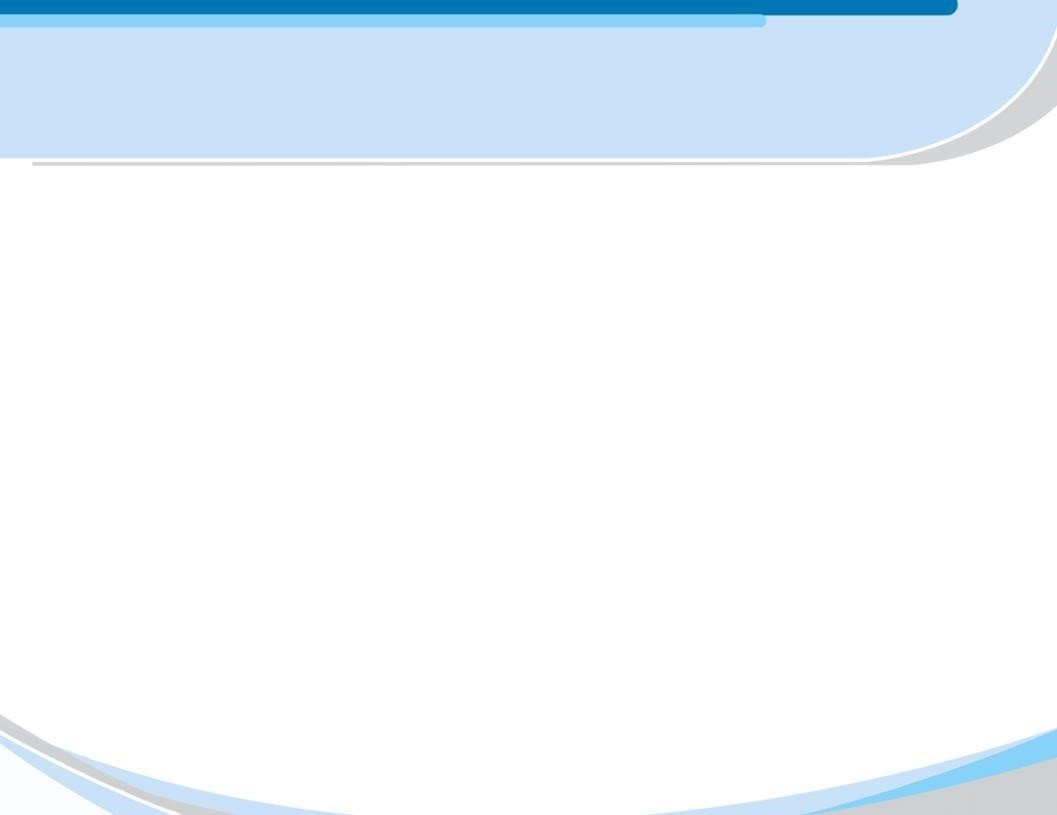
**具备免疫细胞治疗资质的医院增多 2**

**驱动因素**

###### 4 科学技术进步

**多项利好政策颁布 3**

* 多项政策旨在鼓励药物创新、简化临床试验及新药申请审批流程，使医药行业逐渐向提高效率、淘汰过剩产能、鼓励创新的高质量发展转变
* 依据《中国人民共和国药品管理法》，国务院药品监督管理部门应当自受理临床试验申请之日起六十个工作日内决定是否同意并通知临床试验申办者，逾期未通知的，视为同意
* 目前，中国大部分可开展免疫细胞疗法临床试验 研究中心的医院为三级甲等医院。三级甲等作为 最高等级的医院，由于具备更强的医学研发能力、优质的医疗人员和充分完备的实验室及设备，更 有可能获得提供免疫细胞治疗的资格
* 据中国卫生健康统计年鉴，中国目前拥有大量的三级甲等医院（1,651间，2021年），随着更多医院取得免疫细胞疗法的使用资格，将助推中国免疫细胞治疗市场的进一步增长



*信息来源：灼识咨询* 19

欲获取更多灼识咨询公开白皮书请扫码添加灼识咨询行业交流群

如您有商业合作需求请扫码洽谈