

# 细胞基因技术 (CGT) 产业报告

## 摸索前进、动荡前行

Insight / Sep, 2022

# 核心观点

## ◆ CGT全球在研管线丰富，上市产品稀缺

CGT全球在研管线3600+项，但获批上市的药品约占3%，侧面反应CGT技术含量高，研发门槛高，前期成本高昂

## ◆ CGT创新技术趋势及五大新药开发策略

CGT是继小分子、大分子之后的又一重磅药物类型，技术上持续迭代升级，五大创新开发策略：通用CAR-T、多靶点CAR-T、TIL/TCR-T、抗体+免疫细胞联合疗法、干细胞+免疫细胞联合疗法值得期待

## ◆ 应对国内外监管政策，CGT在摸索中前进

CGT从问世到叫停再到重回视野，行业发展跌宕起伏。面对该新兴疗法，全球监管机构与研发企业共同摸索，在曲折中前行

## ◆ 有效降低CGT成本，制胜未来

降低CGT药物成本，减轻患者负担，提高药物可及性可从技术、生产、支付三方面入手

# CONTENT

1. CGT概况
2. 在研管线 & 全球市场
3. 创新趋势 & 开发策略
4. 应对监管 & 成本挑战
5. 国内重要公司介绍

01

# CGT概况

CGT治疗原理及优势

CGT定义及分类

CGT发展历程

# 1.1 CGT治疗原理及优势

**CGT治疗原理：**将治疗性基因导入人体目标细胞，以纠正基因缺陷精准发挥治疗作用。当目的基因被导入到靶细胞内，它们或与宿主细胞染色体整合成为宿主遗传物质的一部分，或不与染色体整合而位于染色体外，但都能在细胞中表达，起到治疗疾病的作用

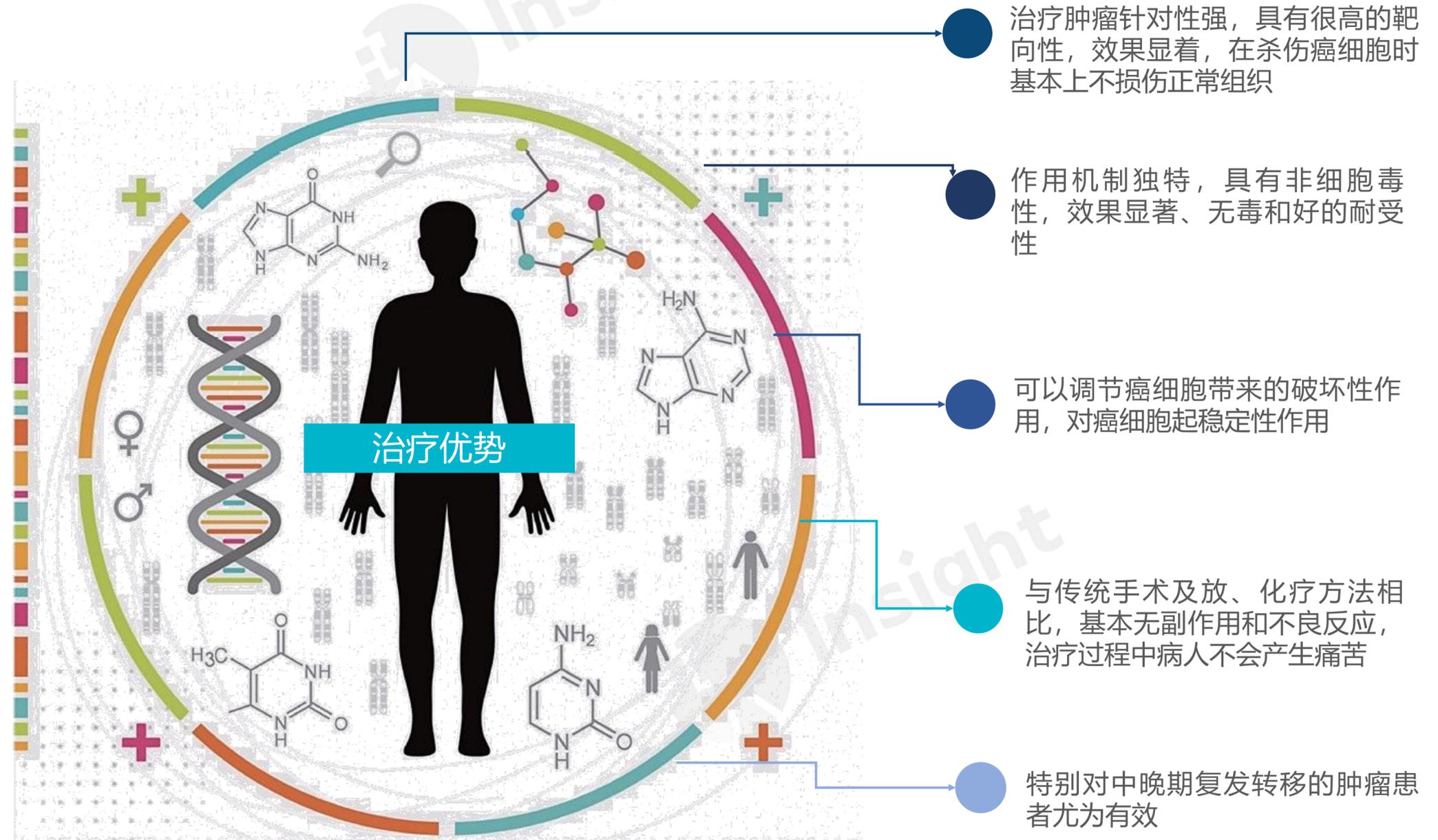
## 治疗方法

**DNA矫正：**指将致病DNA链的异常碱基进行纠正，而正常部分予以保留

**DNA置换：**是用正常DNA通过体内DNA同源重组，原位替换病变细胞内的致病DNA，使细胞内的DNA完全恢复正常状态

**DNA增补：**指将目的DNA导入病变细胞或其他细胞，不去除异常DNA，而是通过目的DNA的非定点整合，使其表达产物补偿缺陷DNA的功能或使原有的功能得到加强。DNA治疗多采用此种方式。这种方法增补的是显性DNA多用于治疗隐性病

**DNA失活：**早期一般是指反义核酸技术。它是将特定的反义核酸，包括反义RNA，反义DNA和核酶导入细胞，在翻译和转录水平阻断某些基因的异常表达。近年来又有反基因策略、肽核酸、DNA去除和RNA干扰技术



# 1.2 CGT定义及分类

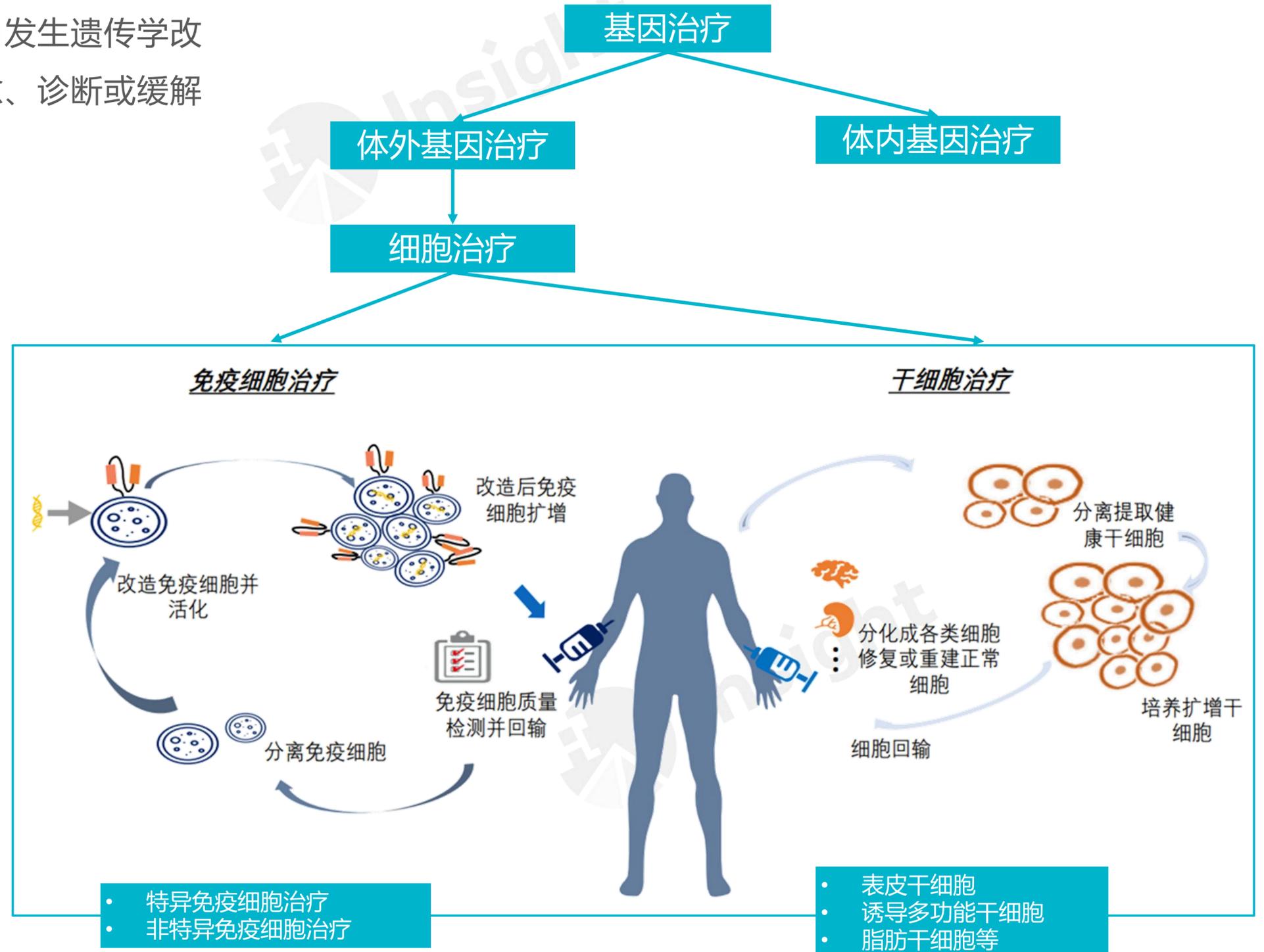
**FDA 定义基因治疗：**基于修饰活细胞遗传物质而进行的医学干预。细胞可以体外修饰，随后再注入患者体内，使细胞内发生遗传学改变。这种遗传学操纵的目的可能会预防、治疗、治愈、诊断或缓解人类疾病

## 基因治疗分为体内、体外两种治疗类型

- 体内基因治疗，是借助递送系统直接将功能基因片段或基因编辑工具导入患者靶细胞
- 体外基因治疗，指将患者体内细胞取出，经体外基因编辑或导入功能性基因片段后，再会输入患者体内。由于多种细胞治疗技术，包括干细胞、免疫细胞治疗也是将修饰编辑后的细胞回输入患者体内达到治疗目的，因此属于体外基因治疗范畴。

目前业界通常将基因和细胞疗法归为一类，统称 Gene & Cell Therapy, 简称 **GCT/CGT**

## CGT技术分类

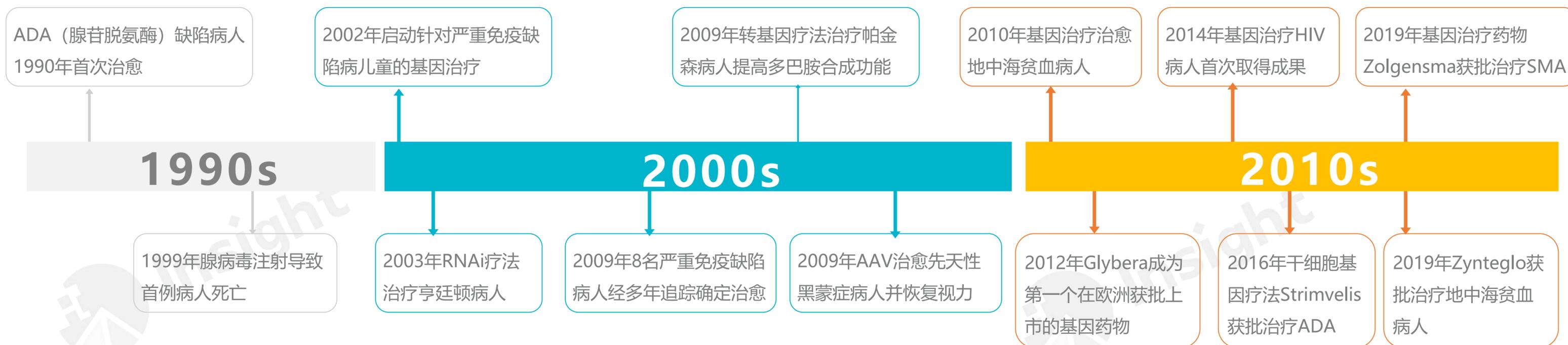


# 1.3 CGT发展历程

## 行业跌宕起伏，在摸索中曲折前行

自上世纪50年代DNA双螺旋被发现以来，基因概念深入人心。1990年，美国批准开展全球首例以逆转录病毒为载体的基因治疗临床试验。此后10年整个行业呈现欣欣向荣的发展态势。但1999年，在一例腺病毒基因治疗中发生患者死亡事件，2002年两名SCIF患者治疗后获继发白血病，导致2003年FDA叫停所有逆转录病毒的临床试验。2009年，宾夕法尼亚大学利用腺相关病毒载体成功治愈LCA患者，自此CGT重回大众视野。2012年，腺相关病毒衍生的基因治疗药物 Glybera 首获EMA批准上市，开启基因治疗新时代。2016年，EMA批准第二款治疗ADA-SCID的干细胞基因治疗药物 Strimvelis，2017年，FDA批准了基因治疗药物 Luxturna上市

## 基因治疗发展重要里程碑



02

## 在研管线 & 市场

上市产品

在研管线

市场规模

大额交易

## 2.2 全球CGT在研药物管线-上市品种



| 药物名称   | 最先上市时间 | 获批地区          | 研发机构                              | 适应症                | 靶点    | 技术       |
|--|--------|---------------|-----------------------------------|--------------------|-------|----------|
| <b>CARVYKTI</b><br>(ciltacabtagene autoleucel)   | 2022   | US,EU         | 杨森                                | 多发性骨髓瘤             | BCMA  | CAR-T    |
| <b>ROCTAVIAN</b><br>(valoctocogene Roxaparvovec)   | 2022   | EU            | 拜玛林制药                             | A型血友病              | FVIII | 基因治疗     |
| <b>UPSTAZA</b><br>(eladocogene exuparvovec)  | 2022   | EU            | PTC Therapeutics                  | 芳香族L-氨基酸脱羧酶缺乏症     | AADC  | 基因治疗     |
| <b>AMVUTTRA</b><br>(vutrisiran)  | 2022   | US            | Sanofi、Alnylam                    | 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病 | TTR   | siRNA    |
| <b>SKYSONA</b><br>(elivaldogene autotemcel)  | 2021   | EU(已撤市),US    | bluebird bio                      | 肾上腺脑白质营养不良         | ABCD1 | 基因治疗     |
| <b>ABECMA</b><br>(idecabtagene vicleucel)  | 2021   | US,EU,Japan   | Bluebird, BMS, 新基医药, 2Seventy Bio | 多发性骨髓瘤             | BCMA  | CAR-T    |
| <b>STRATAGRAFT</b><br>(allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat) | 2021   | US            | Stratatech Corporation            | 烧伤                 |       | 再生性皮肤组织  |
| <b>RETHYMIC</b><br>(allogeneic processed thymus tissue-agdc)   | 2021   | US            | Enzyvant Therapeutics GmbH        | 先天性无胸腺症            |       | 异体胸腺移植再生 |
| <b>倍诺达</b><br>(relmacabtagene autoleucel)  | 2021   | China         | 药明巨诺                              | 漫射大B细胞淋巴瘤          | CD19  | CAR-T    |
| <b>DELYTACT</b><br>(teseraturev)   | 2021   | Japan         | Daiichi Sankyo                    | 恶性胶质瘤              |       | 溶瘤病毒     |
| <b>BREYANZI</b><br>(lisocabtagene maraleucel)  | 2021   | US, Japan, EU | BMS, Juno Therapeutics            | 漫射大B细胞淋巴瘤; 滤泡淋巴瘤   | CD19  | CAR-T    |
| <b>AMONDYS 45</b><br>(casimersen)  | 2021   | US            | Sarepta Therapeutics              | 杜氏肌营养不良症           | DMD   | ASO      |
| <b>VILTEPSO</b><br>(viltolarsen)   | 2020   | Japan,US      | 日本新药株式会社, NS Pharma,              | 杜氏肌营养不良症           | DMD   | ASO      |
| <b>OXLUMO</b><br>(lumasiran)   | 2020   | EU, US        | Alnylam、Dicerna Pharmaceuticals   | 1型原发性高草酸尿症         | HAO1  | siRNA    |

国内5款上市药品

备注: 仅包含 FDA、EMA、PMDA、NMPA批准的品种

来源: Insight数据库 数据截止2022年9月初

## 2.2 全球CGT在研药物管线-上市品种



| 药物名称  | 最先上市时间 | 获批地区          | 研发机构   | 适应症                       | 靶点                   | 技术    |
|---|--------|---------------|--|---------------------------|----------------------|-------|
| <b>LEQVIO</b><br>(inclisiran)                   | 2020   | EU,US         | 诺华、Alnylam                                   | 动脉粥样硬化性心血管疾病、杂合子家族性高胆固醇血症 | PCSK9                | siRNA |
| <b>TECARTUS</b><br>(brexucabtagene autoleucel)  | 2020   | US, EU,       | Kite Pharma, 复星凯特                            | 套细胞淋巴瘤; 急性淋巴细胞白血病         | CD19                 | CAR-T |
| <b>GIVLAARI</b><br>(givosiran)                  | 2020   | US, EU, Japan | Alnylam                                      | 卟啉症                       | 5-氨基乙酰丙酸合成酶 (ALAS1)  | siRNA |
| <b>COMIRNATY</b><br>(tozinameran)               | 2020   | US, EU, Japan | BioNTech, 复星医药, 辉瑞                           | COVID-19                  | SARS-CoV-2 S protein | mRNA  |
| <b>LIBMELDY</b><br>(atidarsagene autotemcel)    | 2020   | EU,           | Orchard Therapeutics                         | 异染性脑白质营养不良                | ARSA                 | 基因治疗  |
| <b>Waylivra</b><br>(volanesorsen)               | 2019   | EU            | Akcea Therapeutics, Ionis, PTC Therapeutics, | 家族性高乳糜微粒血症                | APOC3                | ASO   |
| <b>ZYNTEGLO</b><br>(betibeglogene autotemcel)   | 2019   | EU (已撤市), US  | bluebird bio                                 | β地中海贫血                    | HBB                  | 基因治疗  |
| <b>ZOLGENSMA</b><br>(onasemnogene abeparvovec)  | 2019   | US, EU        | 诺华   | 脊髓性肌萎缩                    | SMN1                 | 基因治疗  |
| <b>VYONDYS 53</b><br>(golodirsen)               | 2019   | US            | Sarepta Therapeutics                         | 杜氏肌营养不良症                  | DMD                  | ASO   |
| <b>STR01</b><br>(stemirac)                      | 2019   | Japan         | Nipro Corp                                   | 脊髓损伤; 中风                  |                      | 自体干细胞 |
| <b>COLLATEGENE</b><br>(bepermingene perplasmid) | 2019   | Japan         | AnGes  | 严重肢体缺血                    | HGF                  | 基因治疗  |
| <b>TEGSEDI</b><br>(inotersen)                   | 2018   | EU, US        | Ionis Pharmaceuticals, Akcea Therapeutics    | 遗传性甲状腺素淀粉样变性              | TTR                  | ASO   |
| <b>ONPATTRO</b><br>(patisirán)                  | 2018   | US, EU, Japan | Alnylam                                      | 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病        | TTR                  | siRNA |
| <b>ALOFISEL</b><br>(darvadstrocel)              | 2018   | EU, Japan     | Takeda Pharmaceutical, TiGenix               | 克罗恩病合并肛周瘘管                |                      | 干细胞治疗 |

国内5款上市药品

备注: 仅包含 FDA、EMA、PMDA、NMPA批准的品种

来源: Insight数据库 数据截止2022年9月初

## 2.2 全球CGT在研药物管线-上市品种



| 药物名称   | 最先上市时间 | 获批地区                 | 研发机构                                 | 适应症  | 靶点    | 技术    |
|--|--------|----------------------|--------------------------------------|--|-------|-------|
| <b>YESCARTA</b><br>(axicabtagene ciloleucel)                                     | 2017   | US, EU, Japan, China | Kite Pharma, 复星凯特                    | 滤泡性淋巴瘤, 大B细胞淋巴瘤, 纵隔大B细胞淋巴瘤, 弥漫性大B细胞淋巴瘤                   | CD19  | CAR-T |
| <b>SPHEROX</b><br>(spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes) | 2017   | EU                   | CO.DON                               | 膝关节软骨损伤  |       | 干细胞治疗 |
| <b>LUXTURNA</b><br>(voretigene neparvovec-rzyl)                                  | 2017   | US, EU               | 诺华, Spark Therapeutics               | 双等位基因RPE65突变的视网膜营养不良                                     | RPE65 | 基因治疗  |
| <b>KYMRIAH</b><br>(tisagenlecleucel)   | 2017   | US, EU, Japan        | 诺华                                   | 急性淋巴细胞白血病; 弥漫大B细胞淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤, 前体B细胞淋巴细胞白血病, B细胞急性淋巴细胞白血病 | CD19  | CAR-T |
| <b>EPICEL</b><br>(cultured epidermal autografts)                                 | 2016   | US                   | Vericel Corporation, 赛诺菲制药, 上海斯丹赛    | 烧伤   |       | 细胞治疗  |
| <b>STRIMVELIS</b><br>(autologous CD34+ enriched cells)                           | 2016   | EU                   | Orchard Therapeutics                 | 腺苷脱氨酶缺乏症   | ADA   | 基因治疗  |
| <b>SPINRAZA</b><br>(nusinersen)  | 2016   | US, EU, Japan, China | Ionis, 渤健                            | 脊髓性肌萎缩   | SMN2  | ASO   |
| <b>RYONCIL</b><br>(remestemcel-L)  | 2016   | Japan                | JCR Pharmaceuticals, Mesoblast       | 移植物抗宿主病  |       | 干细胞治疗 |
| <b>Exondys 51</b><br>(eteplirsen)  | 2016   | US                   | Sarepta Therapeutics                 | 杜氏肌营养不良症   | DMD   | ASO   |
| <b>CLEVECORD</b><br>(HPC, Cord Blood)  | 2016   | US                   | Cleveland Cord Blood Center          | 造血干细胞移植  |       | 干细胞治疗 |
| <b>HOLOCLAR</b><br>(GPLSCD 01)   | 2015   | EU                   | Holostem Terapie Avanzate            | 角膜缘干细胞缺损   |       | 干细胞   |
| <b>CaverStem</b>   | 2015   | US                   | Creative Medical Technology Holdings | 勃起功能障碍   |       | 干细胞治疗 |
| <b>IMLYGIC</b><br>(talimogene laherparepvec)                                     | 2015   | US, EU               | Amgen, BioVex Group, Inc             | 黑色素瘤   |       | 溶瘤病毒  |

国内5款上市药品

备注: 仅包含 FDA、EMA、PMDA、NMPA批准的品种

来源: Insight数据库 数据截止2022年9月初

## 2.2 全球CGT在研药物管线-上市品种



| 药物名称   | 最先上市时间 | 获批地区                  | 研发机构  | 适应症                     | 靶点       | 技术       |
|--|--------|-----------------------|---|-------------------------|----------|----------|
| <b>MACI</b><br>(autologous cultured chondrocytes)  | 2013   | US,EU(撤市)             | Vericel Corporation                                       | 软骨疾病; 受伤                |          | 其它细胞治疗   |
| <b>KYNAMRO</b><br>(mipomersen sodium)  | 2013   | US(撤市)                | Ionis   | 纯合子家族性高胆固醇              | ApoB     | ASO      |
| <b>CORDCYTE</b><br>(human cord blood hematopoietic progenitor cell injection)            | 2013   | US                    | LifeSouth Community Blood Centers, Inc.                   | 血液瘤; 特定血液及免疫系统紊乱        |          | 造血祖脐带细胞  |
| <b>ALLOCORD</b><br>(HPC, Cord Blood)   | 2013   | US                    | SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center            | 造血干细胞移植                 |          | 干细胞治疗    |
| <b>GINTUIT</b><br>(Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen) | 2012   | US                    | Organogenesis   | 牙龈萎缩                    |          | 其它细胞治疗   |
| HPC, Cord Blood  | 2012   | US                    | Clinimmune Labs   | 造血干细胞移植                 |          | 干细胞治疗    |
| <b>DUCORD</b><br>(HPC, Cord Blood)   | 2012   | US                    | Duke University School of Medicine                        | 造血干细胞移植                 |          | 干细胞治疗    |
| LAVIV<br>(Azficel-T)   | 2011   | US                    | Castle Creek Pharmaceuticals, Fibrocell Science           | 面部皱纹                    |          | 其它细胞治疗   |
| <b>HEMACORD</b><br>(HPC, Cord Blood)   | 2011   | US                    | New York Blood Center, Inc                                | 造血干细胞移植                 |          | 干细胞治疗    |
| <b>PROVENGE</b><br>(sipuleucel-T)  | 2010   | US, EU (已撤市)          | 丹瑞集团, Bausch Health, Immune Response                      | 激素难治性前列腺癌 去势抵抗性前列腺癌     | PAP      | 治疗性疫苗    |
| <b>OSTEOCEL</b><br>(MSC therapies)   | 2005   | US                    | NuVasive Inc  | 骨骼受伤                    |          | 间充质干细胞治疗 |
| <b>安柯瑞</b><br>(E1B/E3 deficient adenovirus )   | 2006   | China                 | 上海三维生物  | 鼻咽癌, 肝癌, 胰腺癌, 宫颈癌, 胸腔积液 | E1B/E3蛋白 | 溶瘤病毒     |
| <b>MACUGEN</b><br>(Pegaptanib)   | 2004   | US (撤市),EU (撤市),Japan | Bausch Health,Pfizer, 吉利德,                                | 年龄相关性黄斑变性               | VEGFA    | 其它核酸     |
| <b>今又生</b><br>(Gendicine)  | 2004   | China                 | 深圳市赛百诺基因技术有限公司  | 鼻咽癌                     | P53      | 溶瘤病毒     |
| <b>Dermagraft</b>  | 2001   | US                    | Smith & Nephew,Organogenesis, Shire Regenerative Medicine | 糖尿病足溃疡                  |          | 其它细胞治疗   |
| <b>CARTICEL</b><br>autologous cultured chondrocytes-Cartichel)                           | 1997   | US                    | Vericel Corporation, 健赞生物制药, 上海斯丹赛                        | 软骨损伤                    |          | 其它细胞治疗   |
| <b>PICIBANIL</b><br>(TARA-002)   | 1975   | Japan                 | 中外制药株式会社,Protara Therapeutics                             | 胃癌,甲状腺癌,肺癌,头颈癌,淋巴管瘤     | TLR4     | 其它细胞治疗   |

国内5款上市药品

备注: 仅包含 FDA、EMA、PMDA、NMPA批准的品种

来源: Insight数据库 数据截止2022年9月初

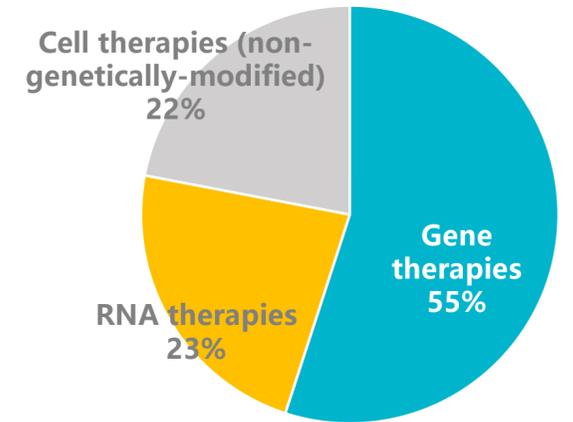
## 2.2 全球CGT在研药物管线



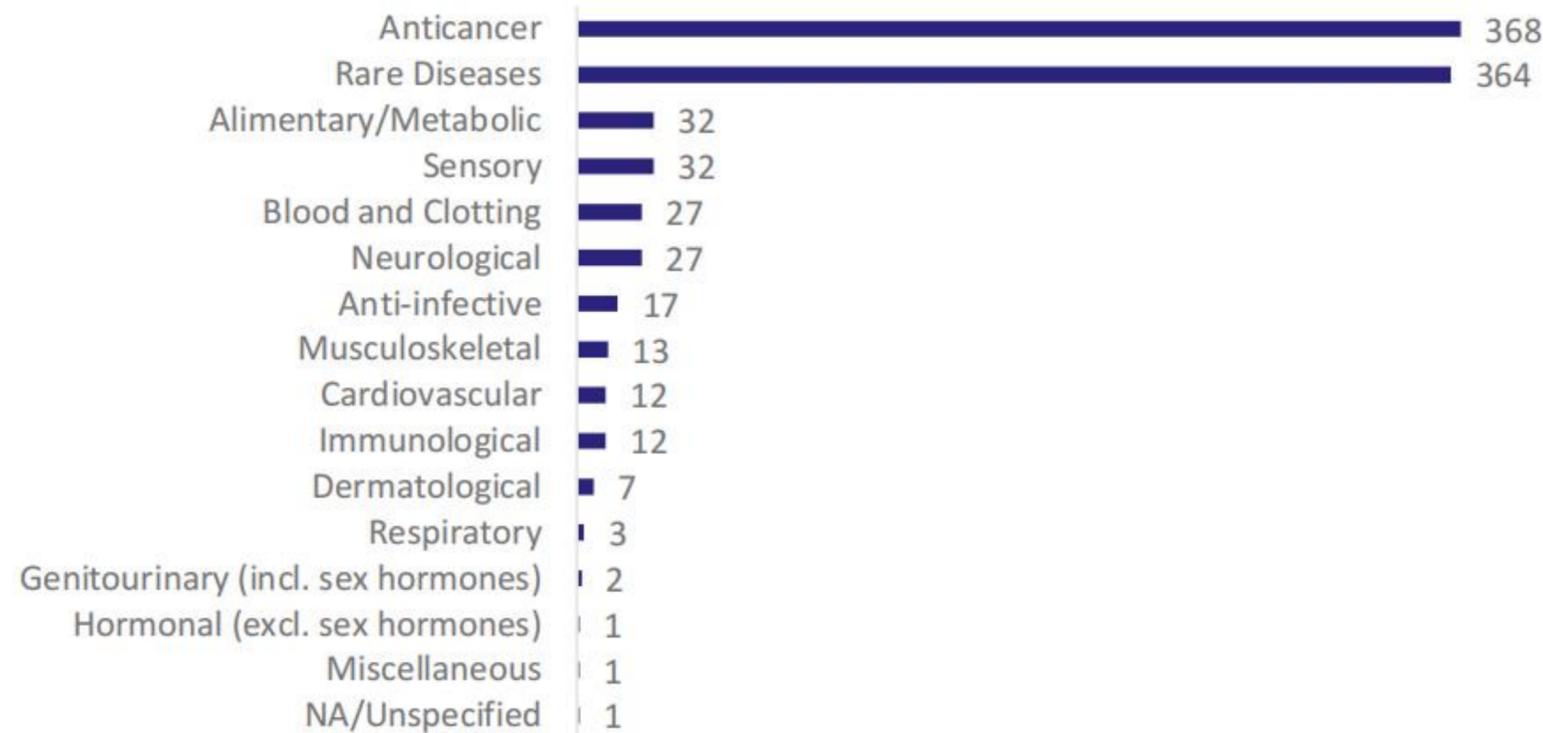
据ASCGT数据，全球3633项CGT临床试验中，2024项为基因治疗管线，包括CAR-T疗法在内的基因编辑，占比为55%；803项为不涉及基因编辑的细胞治疗管线，占比为22%

从全球CGT在研药物适应症分布来看，肿瘤和罕见病药物位居前列

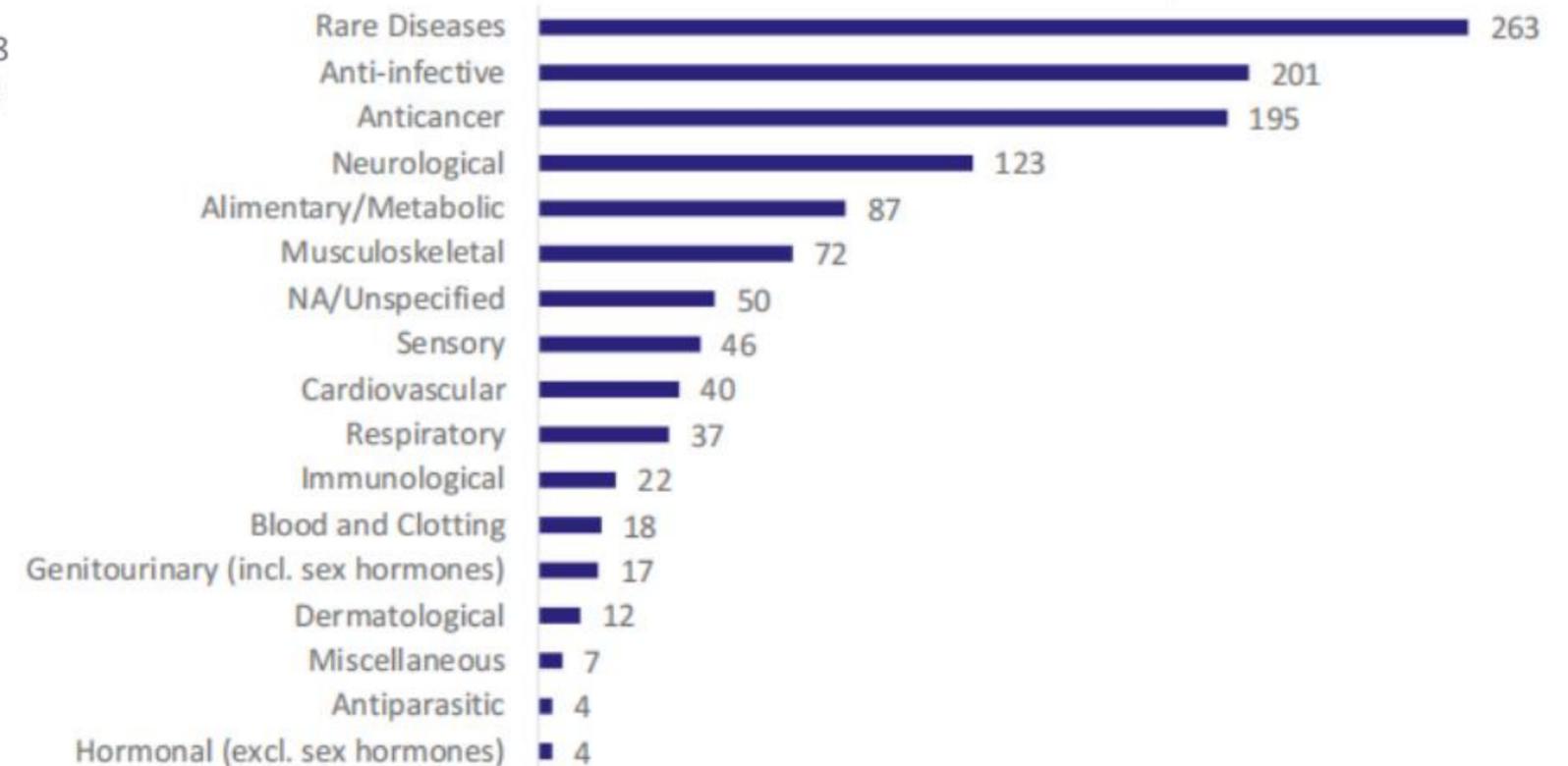
- 基因疗法：肿瘤和罕见疾病是首要领域，自2022年Q1以来，抗癌疗法超过罕见疾病疗法，成为临床最常见治疗类型
- RNA疗法：罕见病是首要治疗领域，抗感染疗法排名第二，高于抗癌疗法



基因疗法适应症分布



RNA疗法适应症分布

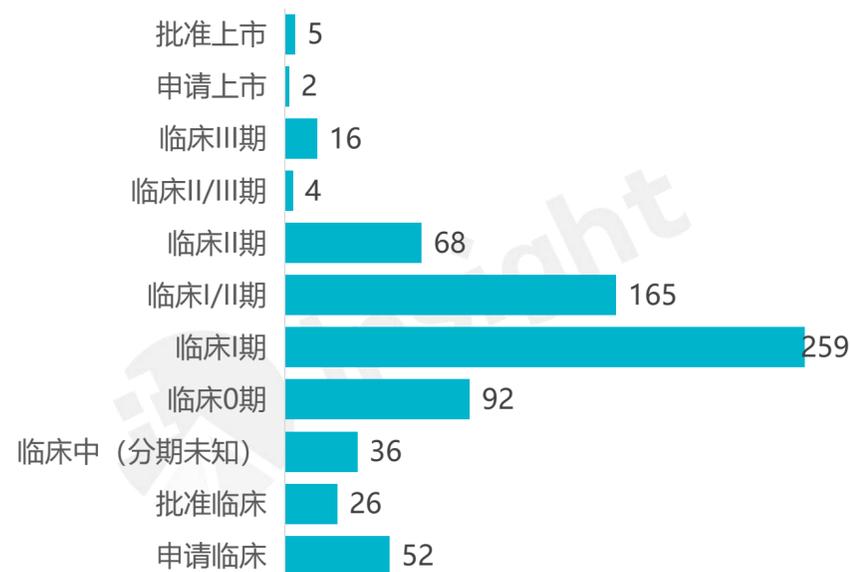


## 2.2 中国CGT在研药物管线

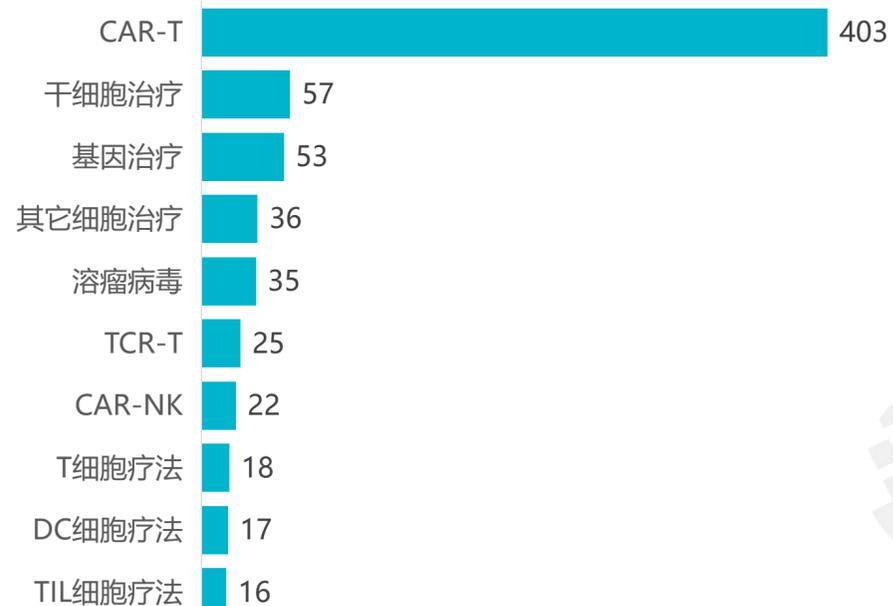
中国CGT药物临床在研管线700余项，除上市5款外，申请上市的2项，I期临床259项，II期临床233项，III期临床20项，批准临床26项，申请临床52项

- 有较多在研项目的企业机构：深圳免疫基因治疗研究院、中国人民解放军总医院、河北森郎生物、上海雅科生物、博生吉医药科技
- 聚焦最多的适应症依次为实体瘤、B细胞急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤、肝细胞癌、急性髓系白血病
- 研究最集中的靶点依次为CD19、BCMA、CD22、CD20、MSLN
- 应用技术最普遍的为CAR-T、干细胞治疗、基因治疗

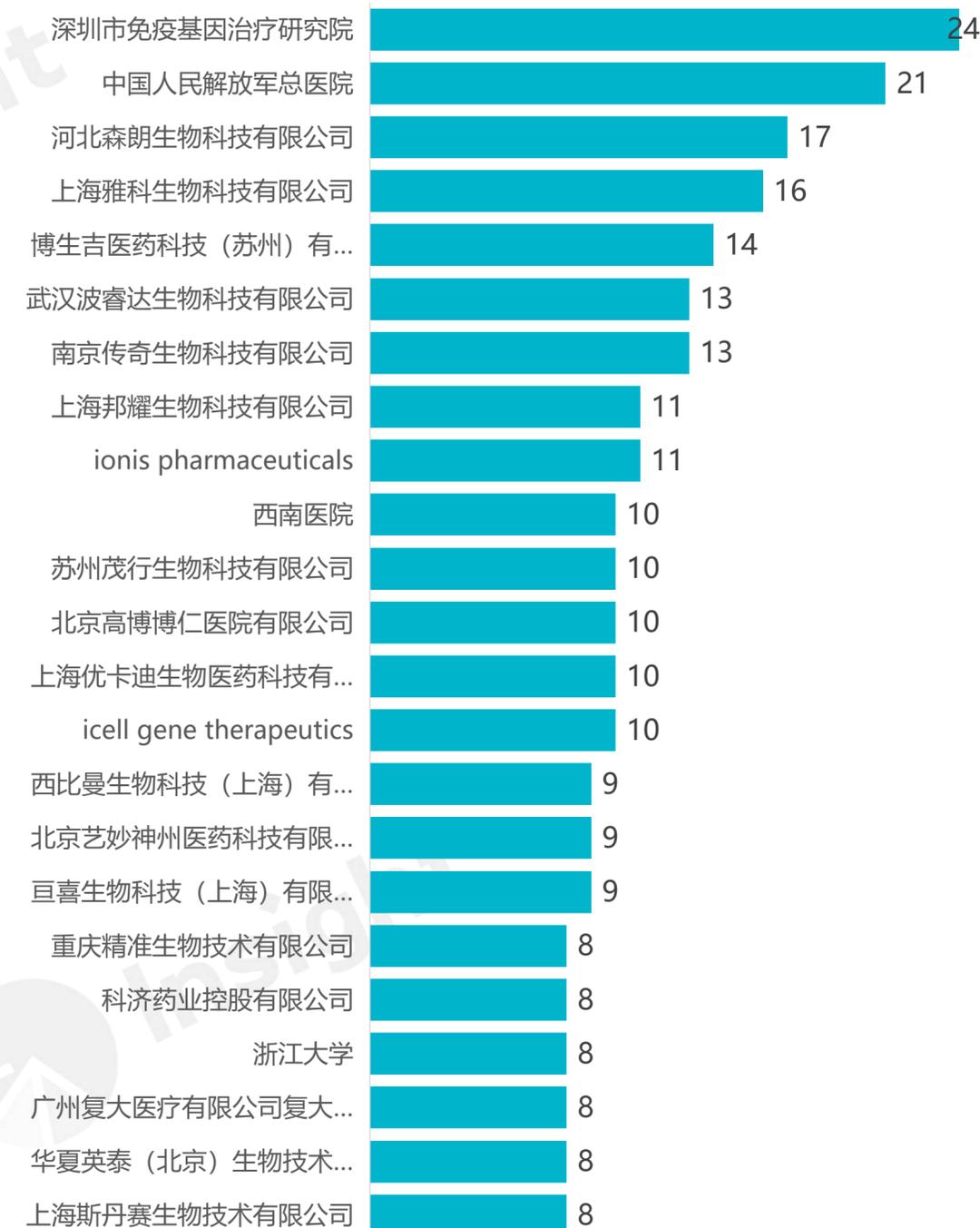
### 中国内地最高进度



### 主要成分类别分布



### 研发机构分布

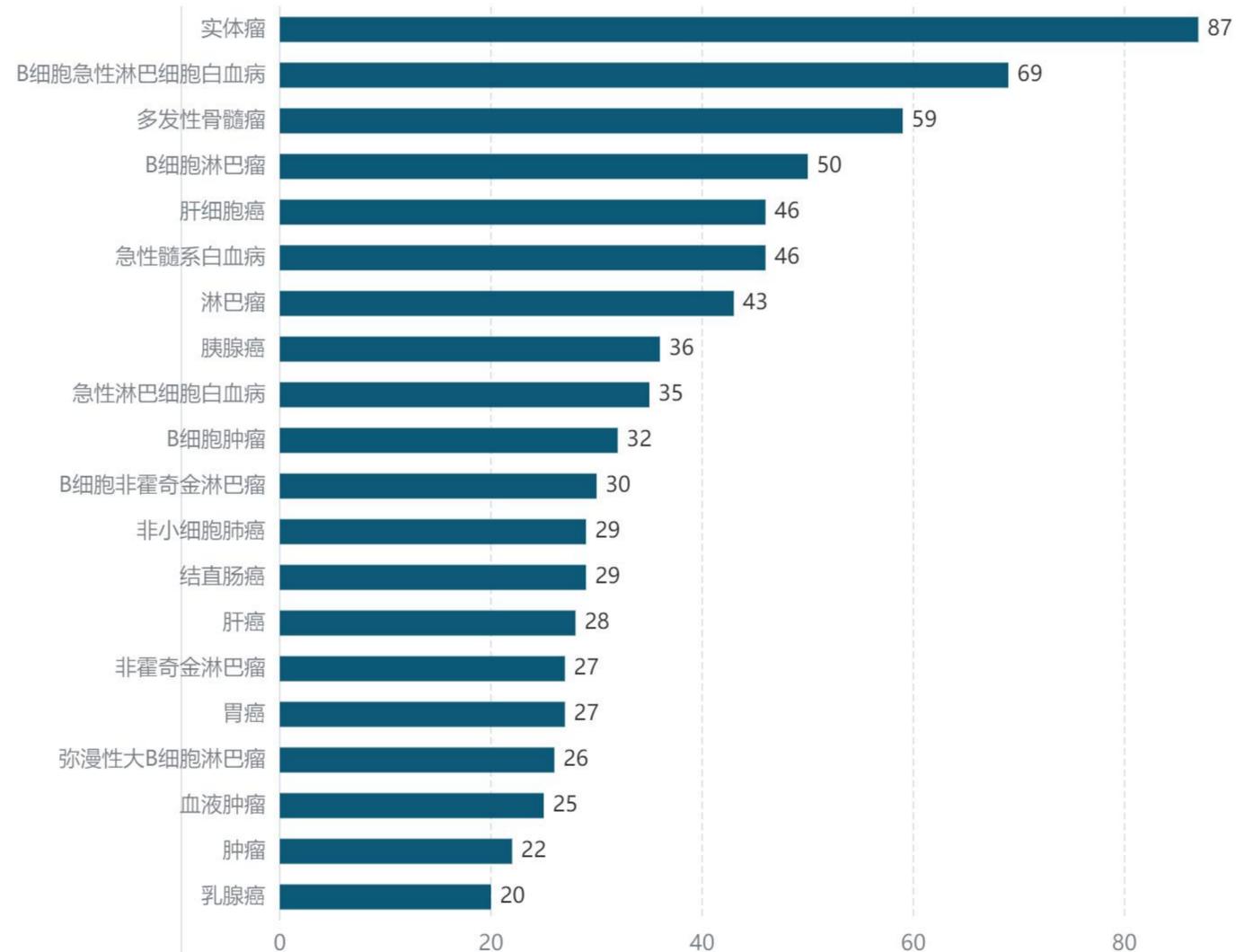


### 项目数前25家机构

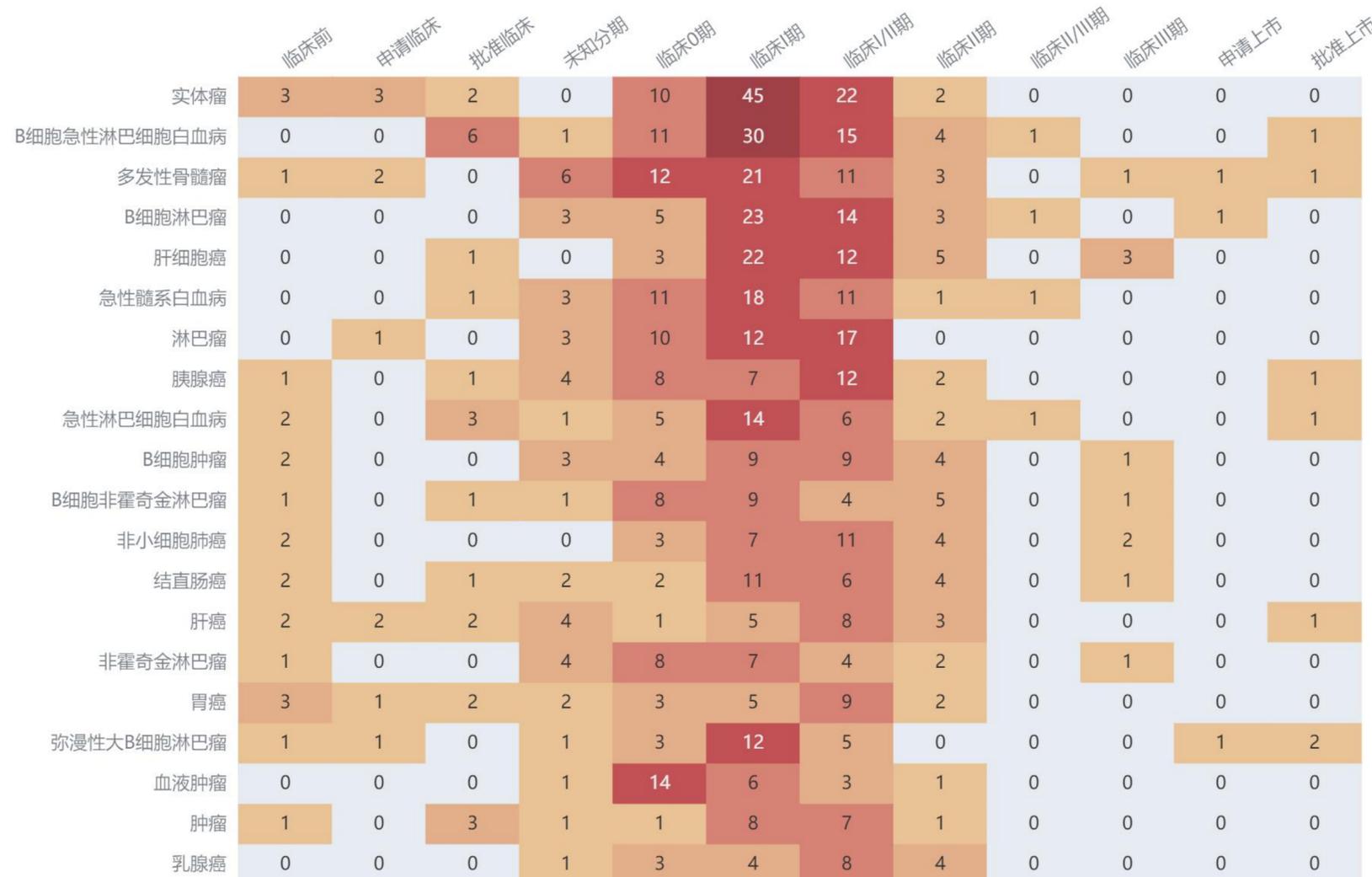
来源: Insight数据库 数据截止2022年9月初

# 2.2 中国CGT在研药物管线

适应症分布



适应症临床进度



## 2.2 中国CGT在研药物管线（临床三期以上）



| 药品成分   | 研发机构  | 研发状态   | 靶点           | 技术    | 适应症                                 |
|--|---|--------|--------------|-------|-------------------------------------|
| <b>瑞基奥仑赛</b><br>(Relmacabtagene autoleucel)            | 上海药明巨诺生物科技有限公司  | 批准上市   | CD19         | CAR-T | 滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤 |
| <b>阿基仑赛</b><br>(Axicabtagene ciloleucel)               | 复星凯特生物科技有限公司,   | 批准上市   | CD19         | CAR-T | 弥漫性大B细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤 |
| <b>重组人p53腺病毒</b><br>(Recombinant Human Ad-p53)         | 深圳市赛百诺基因技术有限公司  | 批准上市   | p53          | 溶瘤病毒  | 鼻咽癌                                 |
| <b>诺西那生</b><br>(Nusinersen)                            | 渤健制药, Ionis Pharmaceuticals   | 批准上市   | SMN2         | ASO   | 脊髓性肌萎缩症                             |
| <b>重组人5型腺病毒</b>  | 上海三维生物技术有限公司  | 批准上市   | /            | 溶瘤病毒  | 鼻咽癌, 肝癌, 胰腺癌, 宫颈癌, 胸腔积液             |
| <b>伊基仑赛</b><br>(Equecabtagene Autoleucel)              | 南京驯鹿医疗技术有限公司  | 申请上市   | BCMA         | CAR-T | 多发性骨髓瘤                              |
| <b>维托拉生</b><br>(Viltolarsen)                           | 日本新药株式会社  | 申请上市   | /            | ASO   | 杜氏肌营养不良症                            |
| <b>Fitusiran</b>                                       | Curia, 健赞生物制药, 阿尔尼拉姆制药, 赛诺菲制药   | 临床III期 | Antithrombin | siRNA | B型血友病, A型血友病                        |
| <b>Pelacarsen</b>                                      | 诺华制药, Ionis Pharmaceuticals   | 临床III期 | APO(a)       | ASO   | 心血管风险                               |
| <b>BCMA靶向CAR-T-优卡迪</b><br>(BCMA targeted CAR-T-Unicar) | 上海优卡迪生物医药科技有限公司   | 临床III期 | BCMA         | CAR-T | 多发性骨髓瘤                              |
| <b>Tisagenlecleucel</b>                                | 诺华制药, 西比曼生物科技(上海)有限公司, University of Pennsylvania                     | 临床III期 | CD19         | CAR-T | B细胞非霍奇金淋巴瘤                          |
| <b>CD19靶向CAR-T-思安</b><br>(CD19 Targeted CAR-T-SA)      | 武汉思安医疗技术有限公司  | 临床III期 | CD19         | CAR-T | B细胞肿瘤                               |
| <b>pexastimogene devacirepvec</b>                      | SillaJen, Transgene SA, Jennerex Biotherapeutics, 李氏大药厂(香港)有限公司, 兆科药业 | 临床III期 | CSF2R        | 溶瘤病毒  | 肝细胞癌                                |
| <b>重组人内皮抑素腺病毒</b><br>(Endostatin gene therapy)         | 广州达博生物制品有限公司  | 临床III期 | Endostatin   | 基因治疗  | 头颈部鳞状细胞癌                            |

## 2.2 中国CGT在研药物管线（临床三期以上）



| 药品成分   | 研发机构   | 研发状态      | 靶点              | 技术     | 适应症                             |
|--|--|-----------|-----------------|--------|---------------------------------|
| 重组肝细胞生长因子质粒-NL003(Recombinant hepatocyte growth factor Plasmid-NL003)        | 北京诺思兰德生物技术股份有限公司   | 临床III期    | HGF             | 基因治疗   | 缺血, 严重肢体缺血                      |
| 重组肝细胞生长因子质粒(Recombinant hepatocyte growth factor Plasmid)                    | 人福医药集团股份有限公司, 中国人民解放军军事医学科学院放射与辐射医学研究所                       | 临床III期    | HGF             | 基因治疗   | 严重肢体缺血                          |
| pUDK HGF   | 人福医药集团股份有限公司, 武汉光谷人福生物医药有限公司, 中国人民解放军军事医学科学院放射与辐射医学研究所       | 临床III期    | HGF             | 基因治疗   | 严重肢体缺血性疾病                       |
| Tominersen   | CHDI Foundation, Ionis Pharmaceuticals, 罗氏制药, 基因泰克, 中外制药株式会社 | 临床III期    | HTT             | ASO    | 亨廷顿舞蹈病                          |
| Inclisiran   | 诺华制药, 阿尔尼拉姆制药, The Medicines Company                         | 临床III期    | PCSK9           | siRNA  | 冠状动脉粥样硬化, 原发性高胆固醇血症, 心血管疾病      |
| Onasemnogene abeparvovec   | 诺华制药, Regenxbio, Novartis Gene Therapies                     | 临床III期    | SMN1            | 基因治疗   | 脊髓性肌萎缩症                         |
| 重组腺病毒-胸苷激酶基因制剂(Recombinant Adenovirus-Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase) | 深圳市天达康基因工程有限公司   | 临床III期    | /               | 基因治疗   | 肝细胞癌                            |
| 重组人血管内皮抑素腺病毒(Recombinant Vascularendothelial growth inhibitor(VEGI))         | 广州达博生物制品有限公司   | 临床III期    | /               | 基因治疗   | 头颈部鳞状细胞癌                        |
| 抗原致敏的人树突状细胞(Antigen-pulsed human dendritic cell)                             | 上海海欣生物技术有限公司, 中国人民解放军第二军医大学                                  | 临床III期    | /               | 其它细胞治疗 | 结直肠癌                            |
| CD19靶向CAR-T-FujianU(CAR-T cells targeting CD19-FujianU)                      | 福建医科大学   | 临床II/III期 | CD19            | CAR-T  | B细胞急性淋巴细胞白血病, B细胞淋巴瘤, 急性淋巴细胞白血病 |
| CD123/CLL1靶向CAR-T(CD123/CLL1 targeted CAR-T)                                 | 福建医科大学   | 临床II/III期 | IL3RA   CLEC12A | CAR-T  | 急性髓系白血病                         |
| NR082  | 武汉纽福斯生物科技有限公司  | 临床II/III期 | MT-ND4          | 基因治疗   | Leber遗传性视神经病变                   |
| 脐带间充质干细胞(Umbilical cord mesenchymal stem cell)                               | 中国人民解放军总医院   | 临床II/III期 | /               | 干细胞治疗  | 移植物抗宿主病, ST段抬高型心肌梗死             |

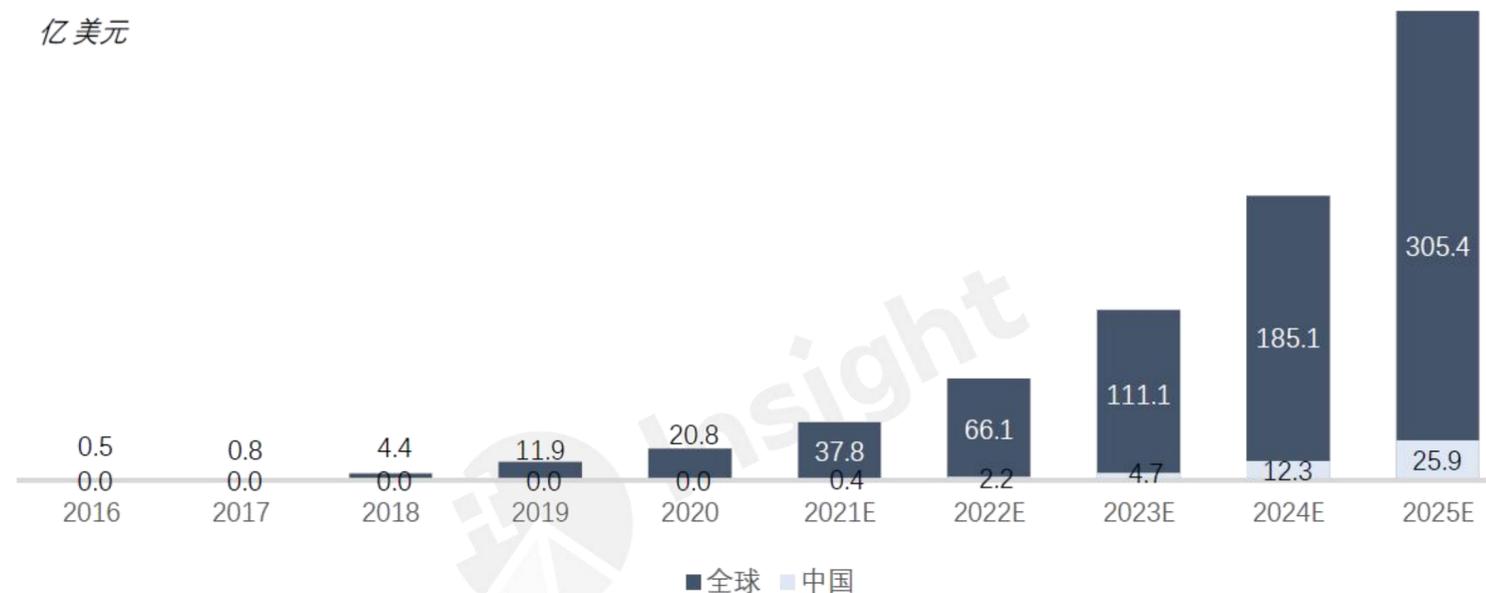
## 2.3 全球CGT市场规模-全球重磅产品销售额 (年销售 > 1 亿美元)



- 全球7000多种罕见病 4/5都是基因遗传病
- 据Vision research Reports, 2030年CGT临床试验市场规模预计将达到484亿美元, 2021-2030年复合年增长率24.3%
- 2016-2020年, 全球基因与细胞治疗市场规模年复合增长率达153.3%, 2020年为20.75亿美元。CGT2022年全球市场体量将达到200亿美元, 保持50%的高速增长率。预计到2025年, 市场规模有望达到305.39亿美元
- 国内市场在2016-2020年期间, 年复合增长率为12.2%, 2020年市场规模为2380万元, 虽然中国市场起步较晚, 但预计在政策推动、医学技术进步、患者人数增加等多重刺激下, 2025年有望激增到178.85亿元, 产业爆发指日可待
- 据Frost & Sullivan 的数据, 全球GCT CDMO 处于加速增长的阶段, 2020到2025年行业年均增长率35.5%, 而中国年均增长率43.3%更高。到2022 年中国GCT CDMO 市场规模有望达到200亿元

### 全球及国内CGT市场规模预测 (2016-2025E)

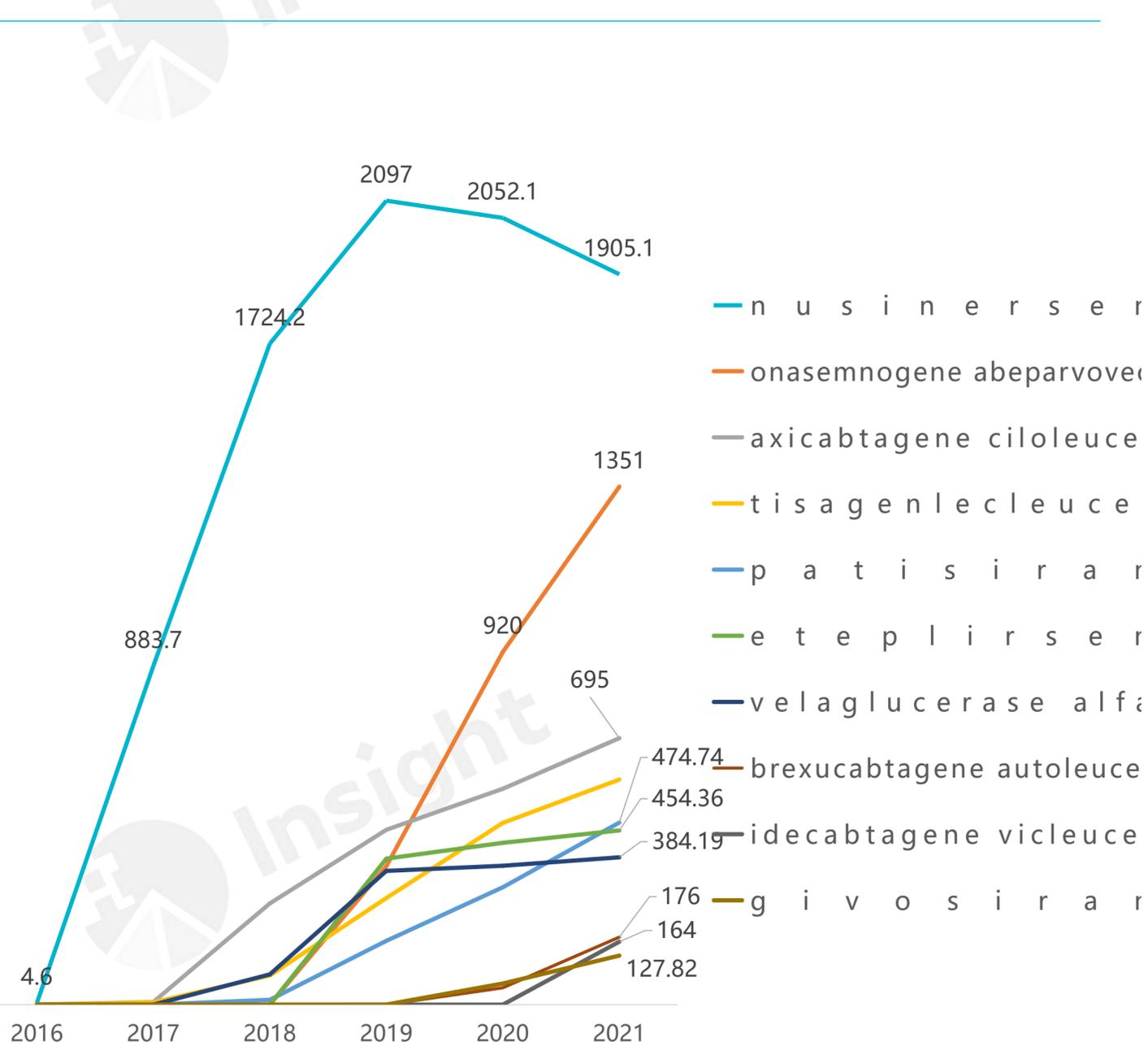
| 复合年均增长率    | 全球CGT市场规模 | 中国CGT市场规模 |
|------------|-----------|-----------|
| 2016-2020  | 153%      | 12%       |
| 2020-2025E | 71%       | 276%      |



## 2.3 全球CGT市场规模-全球重磅产品销售额



全球重磅产品销售情况(百万美元)



来源: Insight数据库

2024年全球预测销售额TOP10药物 (百万美元)

| 产品                             | 公司                      | 类别                   | 2024E  |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------|--------|
| Lentiglobin                    | Bluebird Bio            | β-珠蛋白基因治疗            | 1,758  |
| AAVrh74.MHCK7.Micro Dystrophin | Sarepta Therapeutics    | 微肌养蛋白基因治疗            | 1,659  |
| SGT-001                        | Solid Biosciences       | 微肌养蛋白基因治疗            | 1,589  |
| Zolgensma                      | Novartis                | 生存运动神经元 (SMN) 基因治疗   | 1,565  |
| Valoctocogene roxaparvovec     | Biomarin Pharmaceutical | VIII因子AAV基因治疗        | 1,210  |
| AMT-061                        | Unique                  | IX因子基因治疗             | 741    |
| SPK-8011                       | Spark Therapeutics      | VII因子I基因治疗           | 458    |
| Ad-RTS-hIL-12                  | Ziopharm Oncology       | IL-12基因治疗            | 378    |
| HMI-102                        | Homology Medicines      | 肝脏基因治疗               | 362    |
| NSR-REP1                       | Nightstar Therapeutics  | 编码 REP1 基因治疗的腺相关病毒载体 | 358    |
| 其他                             |                         |                      | 5,289  |
| 合计                             |                         |                      | 15,368 |

来源: Evaluate Pharma

## 2.4 全球CGT投资市场-大额交易

尽管获批的CGT产品仅占1%，但CGT公司却吸引了大量资本投资，私募和风投的总体投资额有所增长：

2010-2021年，全球生命科学领域的复合平均增长率为18%，其中基因治疗同期的平均增长率为59%；细胞治疗增长了63%。全球CGT投资从2020年的3.62亿美元增长到2021年的近680亿美元（约占生命科学领域所有私人投资的三分之一）。

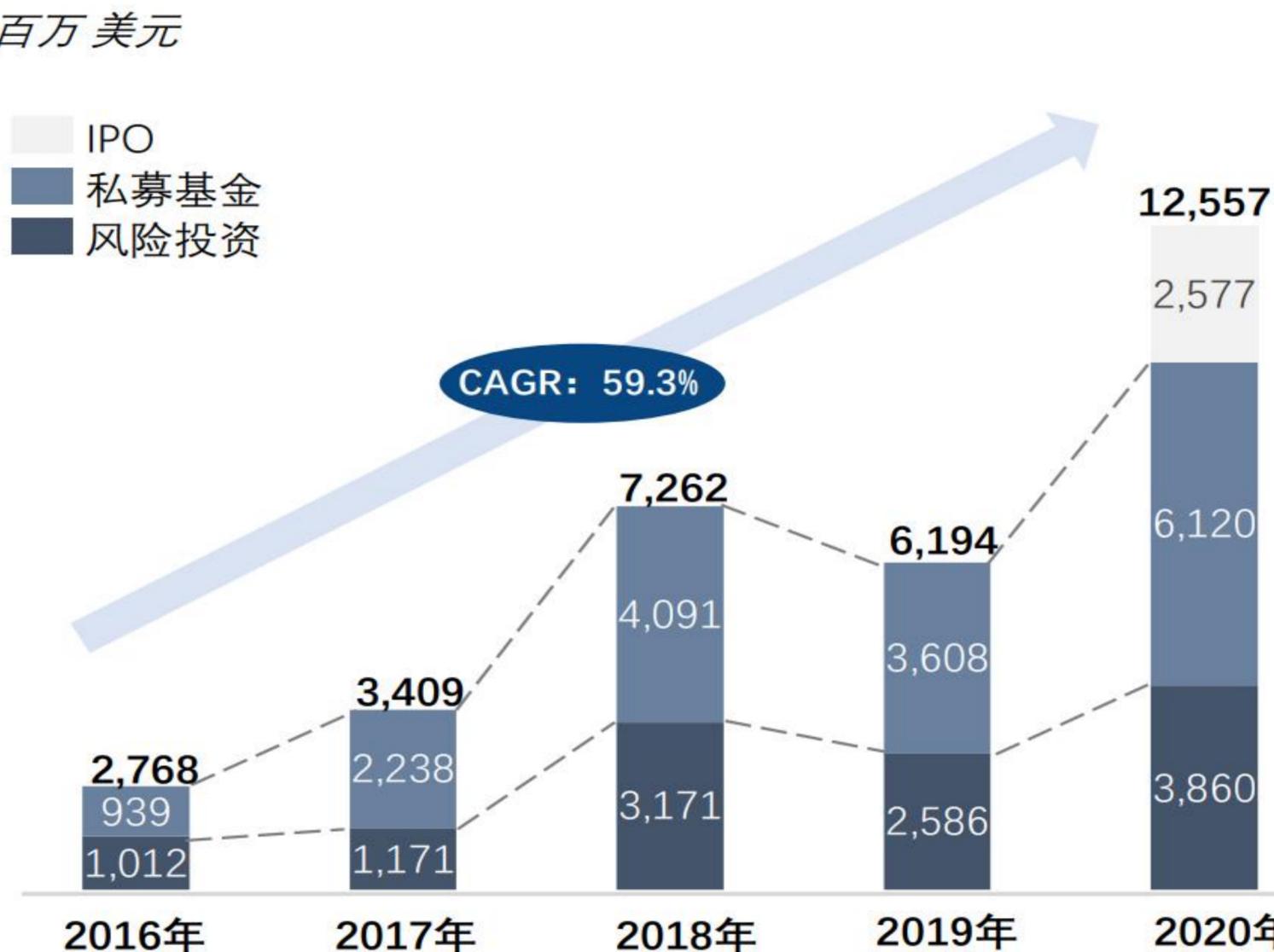
国内和全球资本市场的关注度同频，都看好CGT的发展前景：

2020年国内细胞与基因治疗领域投资总额约126亿美元，2016年~2020年复合年增长率达到59.3%。且2020年IPO和私募交易表现不俗，预计未来基因细胞治疗领域的投融资会继续活跃。

2016~2020 中国GCT领域投融资金额

百万美元

IPO  
私募基金  
风险投资

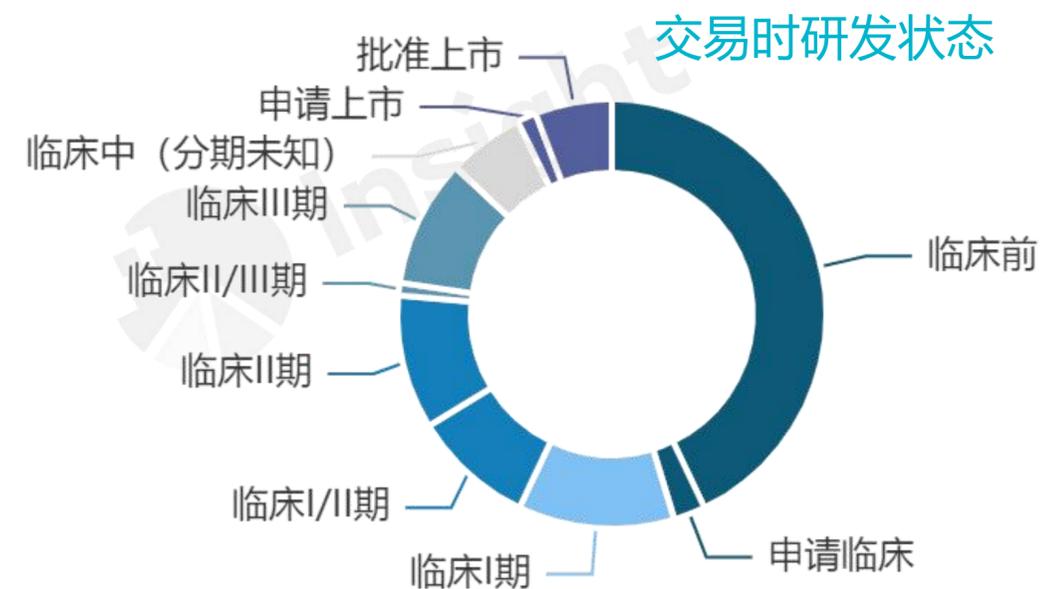
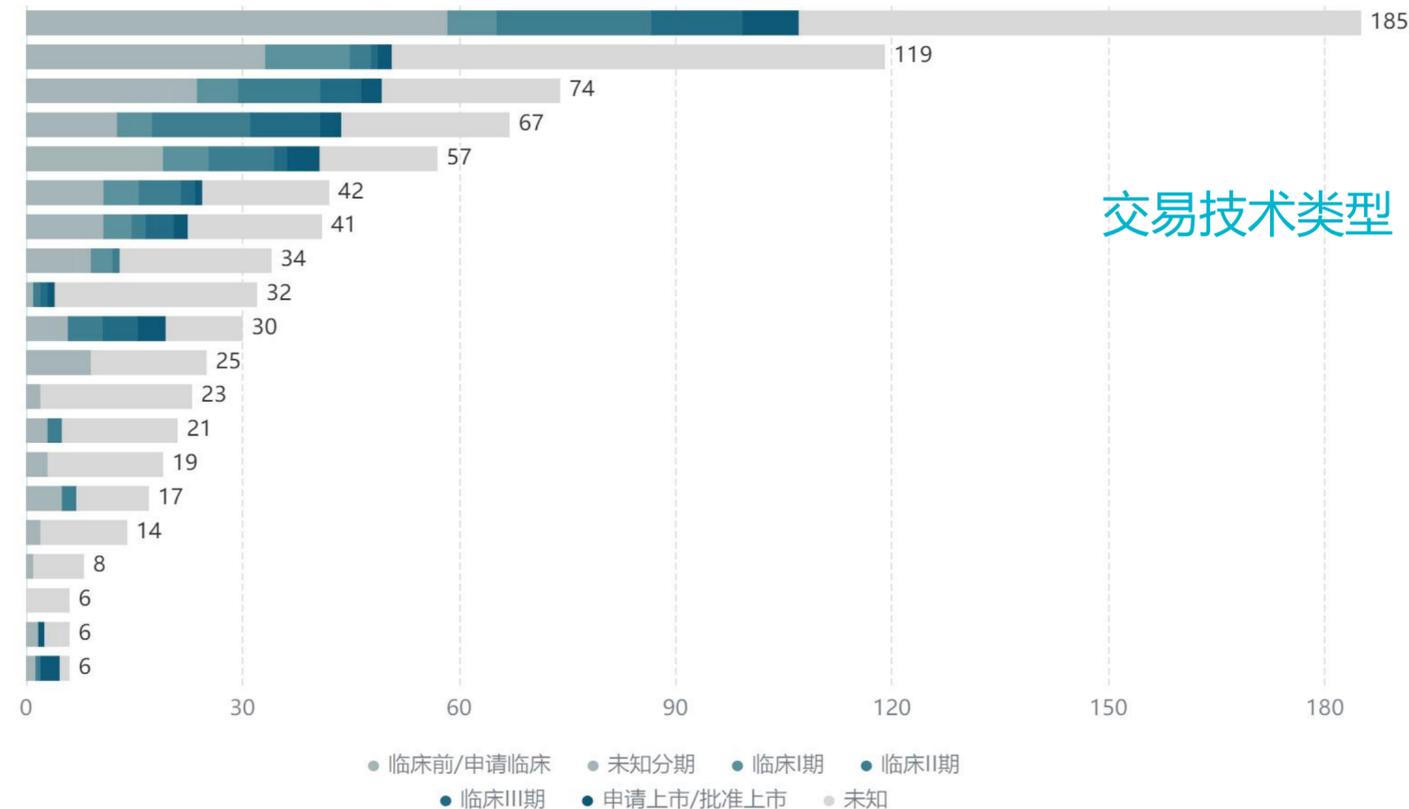


# 2.4 全球CGT投资市场-大额交易

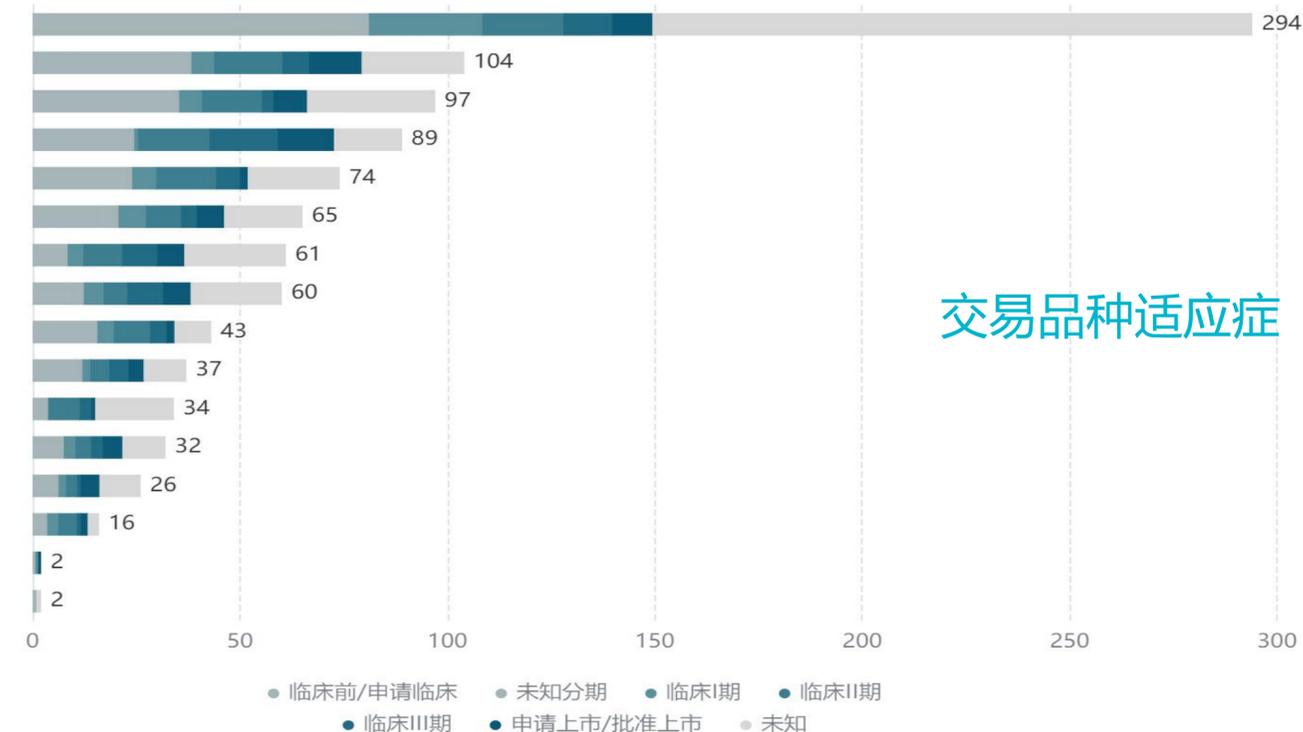
据 Insight数据库，全球CGT相关交易高达700余起，从2020年至今交易金额在5亿美元以上的至少35起(如下表)，巨大的交易金额不仅反映技术创新/颠覆性，具有里程碑意义，代表未来研发方向



- 1 基因治疗
- 2 CAR-T
- 3 ASO
- 4 干细胞治疗
- 5 siRNA
- 6 溶瘤病毒
- 7 其它核酸
- 8 TCR-T
- 9 T细胞疗法
- 10 其它细胞治疗
- 11 mRNA
- 12 药物递送
- 13 NK细胞疗法
- 14 药物发现
- 15 CAR-NK
- 16 基因编辑
- 17 抗体-暂未确定类别
- 18 AI技术
- 19 Treg细胞疗法
- 20 化药



- 1 抗肿瘤药物
- 2 内分泌系统和代谢药物
- 3 神经系统药物
- 4 心血管系统药物
- 5 感官系统药物
- 6 免疫系统药物
- 7 抗感染药物
- 8 骨骼肌肉系统药物
- 9 消化系统药物
- 10 血液系统药物
- 11 其他领域药物
- 12 呼吸系统药物
- 13 皮肤疾病药物
- 14 泌尿系统药物
- 15 生殖系统药物和性激素类药物
- 16 精神障碍疾病药物



来源: Insight数据库

来源: Insight数据库 数据截止2022年9月初

## 2.4 全球CGT投资市场-大额交易



| 交易名称  | 转让方                       | 受让方                    | 交易类型        | 交易时间       | 技术类别           | 交易金额  |
|---|---------------------------|------------------------|-------------|------------|----------------|---|
| Merck and Orna Therapeutics Collaborate to Advance Orna's Next Generation of RNA Technology   | Orna Therapeutics         | 默沙东制药                  | 合作          | 2022/8/16  | RNA            | 首付款: 150百万美元<br>里程碑付款: 3500百万美元                                 |
| GentiBio Announces Collaboration with Bristol Myers Squibb to Pioneer Engineered Treg Therapies for Inflammatory Bowel Diseases   | GentiBio                  | 百时美施贵宝制药               | 合作          | 2022/8/10  | T Cell Therapy | 首付款: 未披露<br>里程碑付款: 1900百万美元<br>特许权使用费: 未披露                      |
| Roche Grasps at Alzheimer's and Goes Big on Blood Cancers with Poseida  | Poseida Therapeutics      | 罗氏制药                   | 期权          | 2022/8/3   | CAR-T          | 首付款: 110百万美元<br>里程碑付款: 6110百万美元                                 |
| Ipsen and Marengo Therapeutics Announce Strategic Partnership to Advance Two Precision Immunology Candidates From Marengo's STAR Platform Into the Clinic                         | Marengo Therapeutics      | 益普生制药                  | 合作          | 2022/8/1   | TCR-T          | 首付款: 45百万美元<br>里程碑付款: 1592百万美元                                  |
| Avista Therapeutics Partners with Roche to Develop Next-Generation AAV Gene Therapy Vectors for Ocular Diseases   | Avista Therapeutics       | 罗氏制药                   | 合作          | 2022/7/19  | Gene Therapy   | 交易总额: 1000百万美元<br>首付款: 7.5百万美元<br>里程碑付款: 未披露<br>特许权使用费: 未披露     |
| JUNIPER BIOLOGICS ACQUIRES CELL-MEDIATED GENE THERAPY TG-C LD FOR TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS  | Kolon Life Science        | Juniper Biologics      | 授权/许可       | 2022/4/12  | Gene Therapy   | 交易总额: 600百万美元   |
| Acadia Pharmaceuticals and Stoke Therapeutics Announce Collaboration to Pursue Multiple RNA-based Treatments for Severe and Rare Genetic Neurodevelopmental Diseases              | Stoke Therapeutics        | Acadia Pharmaceuticals | 授权/许可<br>合作 | 2022/1/10  | RNA            | 首付款: 60百万美元<br>里程碑付款: 907百万美元<br>特许权使用费: 50%                    |
| Novartis Bolsters Retinal Gene Therapy Position with \$1.5 Billion Acquisition  | Gyroscope Therapeutics    | 诺华制药                   | 转让/收购       | 2021/12/22 | Gene Therapy   | 交易总额: 1500百万美元<br>首付款: 800百万美元<br>里程碑付款: 700百万美元                |
| Lineage Establishes Exclusive Worldwide Collaboration With Genentech for the Development and Commercialization of OpRegen® RPE Cell Therapy for the Treatment of Ocular Disorders | Lineage Cell Therapeutics | 罗氏制药                   | 合作<br>授权/许可 | 2021/12/20 | Cell Therapy   | 首付款: 50百万美元<br>里程碑付款: 620百万美元                                   |
| Ionis and AstraZeneca Commit to ATTR Collaboration Valued at \$2.9 Billion  | Ionis Pharmaceuticals     | 阿斯利康制药                 | 授权/许可       | 2021/12/07 | Gene Therapy   | 交易总额: 2900百万美元<br>首付款: 200百万美元<br>里程碑付款: 485百万美元<br>特许权使用费: 未披露 |
| Arrowhead Pharmaceuticals Enters Exclusive License Agreement with GSK for ARO-HSD   | Arrowhead Pharmaceuticals | 葛兰素史克制药                | 授权/许可       | 2021/11/22 | siRNA          | 首付款: 120百万美元<br>里程碑付款: 910百万美元<br>特许权使用费: 未披露                   |
| Novo Nordisk to acquire Dicerna Pharmaceuticals including the RNAi research technology platform   | Dicerna Pharmaceuticals   | 诺和诺德制药                 | 转让/收购       | 2021/11/18 | RNA            | 交易总额: 3300百万美元  |

## 2.4 全球CGT投资市场-大额交易



| 交易名称   | 转让方                        | 受让方              | 交易类型        | 交易时间       | 技术类别                      | 交易金额  |
|--|----------------------------|------------------|-------------|------------|---------------------------|---|
| Arrowhead Pharmaceuticals and Horizon Therapeutics Announce Collaboration to Develop RNAi Therapeutic for Uncontrolled Gout                                  | Arrowhead Pharmaceuticals  | 地平线制药公司          | 授权/许可       | 2021/6/21  | siRNA                     | 首付款: 40百万美元<br>里程碑付款: 6600百万美元                                  |
| Heartseed and Novo Nordisk enter into global collaboration and licence agreement for stem cell-based therapy for heart failure                               | Heartseed                  | 诺和诺德制药           | 合作授权/许可     | 2021/6/1   | Stem Cell Therapy         | 交易总额: 598百万美元<br>首付款: 55百万美元                                    |
| Dicerna Announces Boehringer Ingelheim's Acceptance of Candidate for Development Under RNAi Research Collaboration and License Agreement                     | Dicerna Pharmaceuticals    | 勃林格殷格翰制药         | 合作授权/许可     | 2021/5/24  | siRNA                     | 里程碑付款: 1700百万美元   |
| LogicBio Therapeutics 宣布与 CANbridge Pharmaceuticals 利用基因编辑和基因传递平台达成战略合作和期权协议   | LogicBio Therapeutics      | 北海康成(北京)医药科技有限公司 | 授权/许可<br>期权 | 2021/4/27  | Gene Therapy              | 里程碑付款: 581百万美元  |
| Ensoma Announces Strategic Collaboration with Takeda to Accelerate Next-Generation In Vivo Gene Therapies  | Ensoma                     | 武田药品工业株式会社       | 授权/许可<br>投资 | 2021/2/11  | Gene Therapy              | 首付款: 100百万美元<br>里程碑付款: 1250百万美元<br>特许权使用费: 未披露<br>其他交易额: 10百万美元 |
| Artiva Biotherapeutics Announces Exclusive Worldwide Collaboration and License Agreement with Merck to Develop Candidate CAR-NK Cell Therapies               | Artiva Biotherapeutics     | 默沙东制药            | 合作<br>期权    | 2021/1/28  | CAR-NK                    | 首付款: 30百万美元<br>里程碑付款: 612百万美元<br>特许权使用费: 未披露<br>其他交易额: 15百万美元   |
| KSQ Therapeutics and Takeda Enter Broad Strategic Collaboration to Research, Develop and Commercialize Novel Immuno-Oncology Therapies                       | KSQ Therapeutics           | 武田               | 授权/许可<br>期权 | 2021/1/13  | Cell and non-Cell therapy | 里程碑付款: 500百万美元<br>特许权使用费: 未披露                                   |
| KaliVir Immunotherapeutics and Astellas Enter Worldwide Exclusive Licensing Agreement for Development and Commercialization of VET2-L2 Novel Oncolytic Virus | KaliVir Immunotherapeutics | 安斯泰来制药           | 授权/许可       | 2020/12/7  | Gene Therapy              | 首付款: 56百万美元<br>里程碑付款: 578百万美元                                   |
| Bayer and Atara Biotherapeutics Enter Strategic Collaboration for Mesothelin-Targeted CAR T-cell Therapies for Solid Tumors (交易终止)                           | Atara Biotherapeutics      | 拜耳               | 授权/许可       | 2020/12/6  | CAR-T<br>MSLN UCAR-T      | 首付款: 60百万美元<br>里程碑付款: 610百万美元<br>特许权使用费: 未披露                    |
| Mesoblast Enters Global Collaboration for Development, Manufacture and Commercialization of Remestemcel-L  | Mesoblast Ltd              | 诺华制药             | 授权/许可       | 2020/11/19 | Stem Cell Therapy         | 交易总额: 505百万美元<br>首付款: 50百万美元<br>其他交易额: 750百万美元                  |
| Takeda and Arrowhead Collaborate to Co-Develop and Co-Commercialize ARO-AAT for Alpha-1 Antitrypsin-Associated Liver Disease                                 | Arrowhead Pharmaceuticals  | 武田药品工业株式会社       | 合作<br>授权/许可 | 2020/10/8  | Gene Therapy              | 交易总额: 1040百万美元<br>首付款: 300百万美元<br>里程碑付款: 740百万美元                |
| Sangamo Announces Global Collaboration With Novartis to Develop Genomic Medicines for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders                          | Sangamo Therapeutics       | 诺华制药             | 合作<br>授权/许可 | 2020/7/30  | Gene Therapy              | 首付款: 75百万美元<br>里程碑付款: 720百万美元<br>特许权使用费: 未披露                    |

## 2.4 全球CGT投资市场-大额交易



| 交易名称   | 转让方                      | 受让方                    | 交易类型           | 交易时间      | 技术类别                                    | 交易金额   |
|--|--------------------------|------------------------|----------------|-----------|---|--|
| Sanofi to develop and commercialize Kiadis K-NK-cell programs for multiple myeloma and blood cancer worldwide  | Kiadis Pharma            | 赛诺菲制药                  | 授权/许可          | 2020/7/8  | K-NK                                    | 首付款: 17.5百万欧元(19.1百万美元)<br>里程碑付款: 857.5百万欧元(935.88百万美元)<br>特许权使用费: 未披露 |
| uniQure Announces License Agreement with CSL Behring to Commercialize Hemophilia B Gene Therapy  | uniQure biopharma        | CSL Behring            | 授权/许可          | 2020/6/24 | Gene Therapy                            | 首付款: 450百万美元<br>里程碑付款: 1600百万美元<br>特许权使用费: 20%                         |
| Carmine Therapeutics and Takeda Collaborate to Discover and Develop Rare Disease Gene Therapies Using Novel Red Blood Cell Extracellular Vesicles Platform           | Carmine Therapeutics     | 武田药品工业株式会社             | 合作<br>期权       | 2020/6/30 | Gene Therapy                            | 首付款: 未披露<br>里程碑付款: 900百万美元<br>特许权使用费: 未披露                              |
| Innovent and Roche Enter into A Strategic Collaboration to Discover and Develop Multiple Products including Cellular Therapies and Bispecific Antibodies             | 信达生物                     | 罗氏                     | 合作<br>期权       | 2020/6/8  | T-cell bispecific antibodies and UCAR-T | 首付款: 140百万美元<br>里程碑付款: 1960百万美元<br>特许权使用费: 未披露                         |
| Vertex Pharmaceuticals and Affinia Therapeutics Establish Multi-Year Collaboration to Discover and Develop Novel AAV Capsids for Genetic Therapies                   | Affinia Therapeutics     | Vertex Pharmaceuticals | 授权/许可<br>期权    | 2020/4/27 | Gene Therapy                            | 里程碑付款: 1600百万美元<br>特许权使用费: 未披露   |
| Fate Therapeutics Announces Worldwide Collaboration with Janssen for Novel iPSC-derived Cell-based Cancer Immunotherapies  | Fate Therapeutics        | Janssen Biotech        | 合作<br>期权<br>投资 | 2020/4/2  | Stem Cell Therapy                       | 首付款: 50百万美元<br>里程碑付款: 3000百万美元<br>其他交易额: 50百万美元                        |
| Biogen and Sangamo Announce Global Collaboration to Develop Gene Regulation Therapies for Alzheimer' s, Parkinson' s, Neuromuscular, and Other Neurological Diseases | Sangamo Therapeutics     | 渤健制药                   | 授权/许可          | 2020/2/27 | Gene Therapy                            | 首付款: 350百万美元<br>里程碑付款: 2370百万美元<br>特许权使用费: 未披露                         |
| Immatics and GSK Partner to Develop Novel Adoptive Cell Therapies  | Immatics                 | 葛兰素史克制药                | 授权/许可<br>期权    | 2020/2/20 | Cell Therapy                            | 首付款: 45百万欧元(49.11百万美元)<br>里程碑付款: 1100百万美元<br>特许权使用费: 未披露               |
| Astellas and Adaptimmune Enter into Agreement to Co-Develop and Co-Commercialize Stem-Cell Derived Allogeneic CAR-T and TCR T-Cell Therapies                         | Adaptimmune Therapeutics | Universal Cells        | 合作<br>期权       | 2020/1/14 | Stem Cell Therapy<br>CAR-T<br>TCR       | 交易总额: 897.5百万美元<br>首付款: 50百万美元<br>里程碑付款: 未披露<br>特许权使用费: 未披露            |
| Gilead and Kyverna to develop engineered T cell therapies targeting autoimmune diseases  | Kyverna Therapeutics     | 吉利德制药                  | 期权<br>合作       | 2020/1/13 | T Cell Therapy                          | 首付款: 17.5百万美元<br>里程碑付款: 570百万美元  |
| Empirico Announces Strategic Collaboration to Harness Human Genetics for the Discovery and Development of Novel Antisense Oligonucleotide Therapeutics               | Empirico                 | Ionis Pharmaceuticals  | 合作<br>投资       | 2020/1/9  | Gene Therapy                            | 交易总额: 620百万美元<br>里程碑付款: 30百万美元<br>其他交易额: 10百万美元                        |

03

## 创新趋势 & 开发策略

基因治疗

免疫细胞治疗

干细胞治疗

创新趋势及开发策略

# 3.1 基因治疗



基因治疗主要涉及到**目的基因**、**载体**和**靶细胞**三方面的内容。靶细胞分体细胞和生殖细胞两大类,用精子、卵子和合子等生殖细胞作为靶细胞受到伦理限制进展缓慢;体细胞易获得、来源丰富,因此体细胞基因治疗发展更迅速

## 基因治疗的常见四种机制

- 1 体外途径:** 分离患者体细胞进行体外培养,将目的基因转导入细胞进行修饰后, 将细胞重新输回患者体内开展治疗  
  
体外培养细胞的转染效率高, 外源基因可直接作用于细胞中的染色体,能长期稳定表达,并随着细胞分裂稳定遗传给子细胞
- 2 体内途径:** 直接将基因通过载体导入患者目的体细胞进行基因修饰  
  
不需要改变器官组织结构, 但由于机体体积大、细胞量多和体液环境复杂,所以转染效率低,且不易控制

|  |   |
|--|---|
| <b>(1) 用正常基因补偿突变的基因</b> , 如治疗血友病可用正常的凝血因子VIII或凝血因子IX基因分别补偿变异的FVIII或FIX基因实现基因治疗 | <b>(2) 修复体内突变的基因</b> , 对于单碱基突变类型的遗传病如I型酪氨酸血症、镰状细胞病、杜氏肌营养不良症都可以通过修复突变碱基来恢复基因功能 |
| <b>(3) 使功能异常的致病基因失活/激活</b> , 如对于家族性高胆固醇血症、遗传性耳聋等疾病可对致病基因进行敲除以达到治疗的目的           | <b>(4) 将新的基因或修饰了的基因导入体内进行疾病治疗</b> , 如利用基因修饰后的CAR-T疗法治疗癌症                      |

# 3.1 基因治疗

基因之类的递送载体分病毒载体和非病毒载体

**1 病毒载体:** 可以高效地感染人类细胞, 具有传递其基因组进入细胞的分子机制, 因此病毒作为递送载体的利用率远高于非病毒载体, 约70%的基因治疗方案采用病毒作为递送载体。然而, 大多数病毒具有致病性, 必须经过人为改造, 只保留其本身DNA整合的功能元件, 而剔除原有的致病功能元件

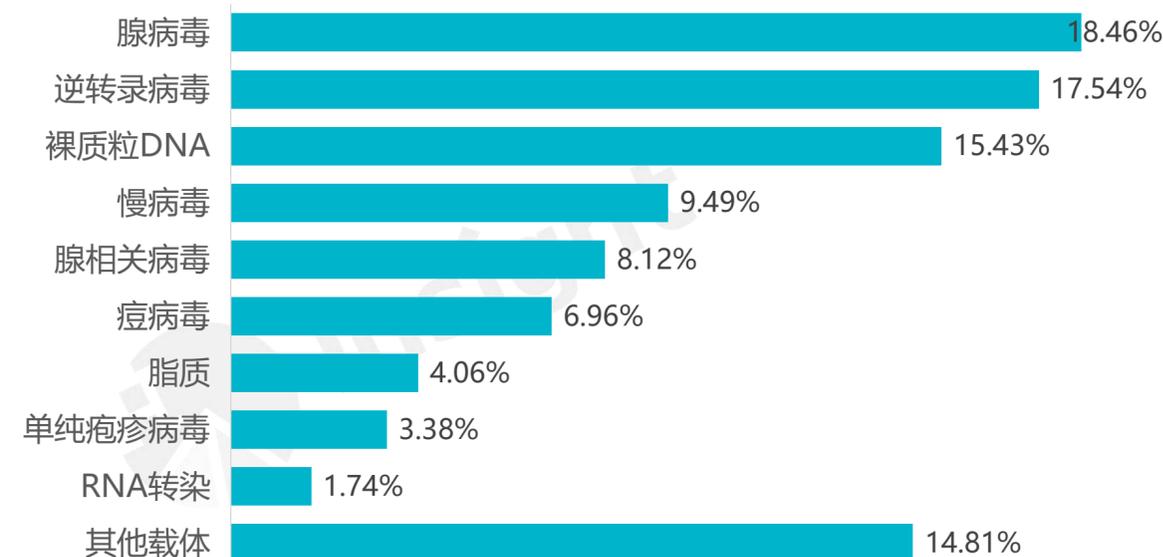
常见的病毒载体有腺相关病毒、腺病毒、逆转录病毒和慢病毒, 其他还有牛痘苗病毒、单纯疱疹病毒、噬菌体载体等。其中, 单纯疱疹病毒具有滴度高、宿主范围广、外源基因容量大、对神经细胞具有特异性等特点, 但毒性和免疫原性还需更多验证, 因此未被广泛利用

**2 非病毒载体:** 可携带DNA穿透细胞膜; 保护DNA在进入细胞前不被DNA酶降解, 进入细胞后不被溶酶体和酶降解; 可通过生物降解从细胞中清除; 无细胞毒性等。

非病毒载体有阳离子多聚物载体、脂质体载体、纳米颗粒载体

据Research and Markets数据, 全球90+制造病毒企业, 由于北美大量的临床试验, 全球50%以上的工厂在北美, 其中80%产能仅供临床试验, 40%供应来源是学术机构和非营利组织, 但缺乏工业规模扩大方面的能力; 仅有20%企业有商业化规模生产病毒载体的能力

基因治疗载体分类占比



# 3.1 基因治疗



## 基因治疗病毒载体比较

| 名称                  | 定义  | 优点   | 缺点   |
|---------------------|---|--|--|
| 逆转录病毒               | 逆转录病毒是一种正链RNA病毒, 在受染细胞中可逆转录产生DNA互补链, 互补DNA随机整合到宿主细胞基因组中并能长期稳定表达 | 仅具备单次感染性,降低致病性, 感染效率高、毒性小, 被感染的细胞不产生病变,可建立长期表达目的基因的稳转细胞株;  | 只能感染分裂细胞, 可能会激活致癌基因或插入突变, 具有一定致癌风险, 另外逆转录病毒可包装的外源基因小于8 kb, 因此目前只适用于体外的细胞感染     |
| 腺病毒                 | 腺病毒是一种双链无包膜的非整合型DNA病毒, 人类细胞是腺病毒的自然宿主                            | 腺病毒可以感染分裂和不分裂的多种人类细胞, 适用于几乎所有细胞系和原代细胞, 也可以介导多种组织细胞的基因递送, 如肝、肺、脑、血管、神经系统等, 同时这一类病毒载体没有包膜,不易被其补体所灭活, 也相对安全 | 腺病毒在分裂旺盛的细胞中不能长期表达目的基因, 需要多次感染才能达到修复效果, 但是重复处理会导致机体产生的免疫应答增多, 从而影响基因表达和基因治疗的效果 |
| 腺相关病毒(AAV)          | 经过改造的AAV载体已经不需要腺病毒的辅助, 不插入宿主基因组, 而是呈卫星状态游离于宿主细胞基因之外长期稳定表达       | 生物安全级别高、宿主范围广、表达时间长和免疫原性低  | 外源基因容量(<4.7 kb)受限  |
| 慢病毒(lentivirus, LV) | 慢病毒载体也是逆转录病毒的一种, 为二倍体RNA病毒, 因其潜伏期长而被称为慢病毒                       | 感染宿主范围广,对于一些较难转染的细胞如原代细胞、干细胞和不分化的细胞也有很高的转染效率, 这使得外源基因整合进宿主基因组的几率大大提高。容量更大, 能携带更大、更复杂的基因组                 | 但同时这种半随机整合的特性也会导致引发突变的潜在安全隐患   |

# 3.2 免疫细胞治疗

免疫细胞治疗历经技术迭代，已从第一代LAK细胞治疗发展到第五代CAR-T细胞治疗：

非特异性细胞治疗  
DC、NK、CIK、LAK

特异性细胞治疗  
CAR-Macrophages、CAR-NK、TIL、TCR-T、CAR-T

抗原特异性  
靶向性

第一代升级第五代

杀伤性  
持久性

## CAR-T技术迭代

### 第一代CAR-T

不包含共刺激分子,抗肿瘤效果较弱,体内扩增有限,无法大规模杀灭肿瘤

### 第二代CAR-T

增加一个共刺激分子,杀伤肿瘤能力提升,但疗效仍不持久

### 第三代CAR-T

增加第二个共刺激分子,但对比二代CAR-T没有显著的临床优异性

### 第四代CAR-T

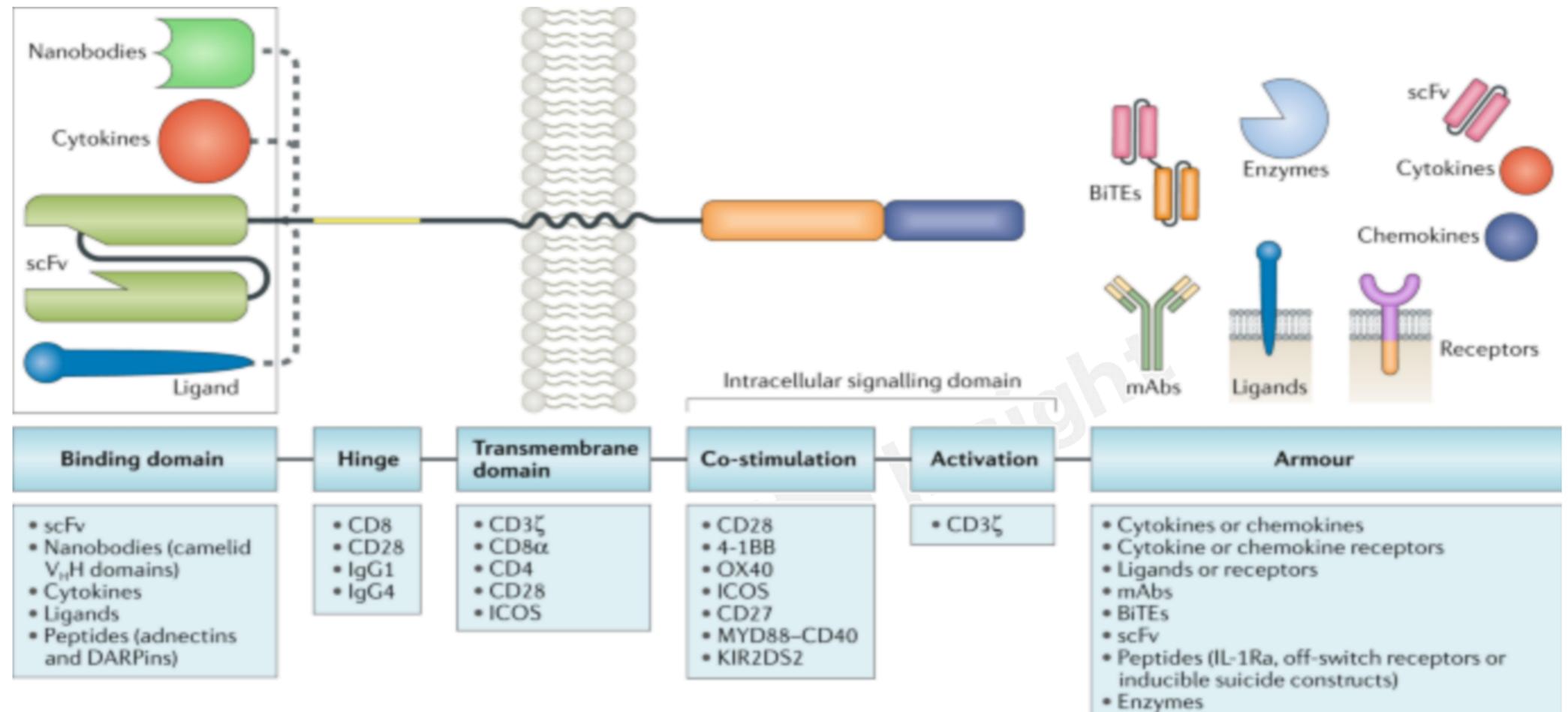
将在 CAR 与靶向抗原结合时能释放改造基因的产品到肿瘤组织中

### 第五代CAR-T

能同时激活 TCR, 共刺激域 CD28, 和细胞因子三重信号, 增强 T 细胞的增值、存活以及抗肿瘤效果

## CAR 结构模块及常见设计

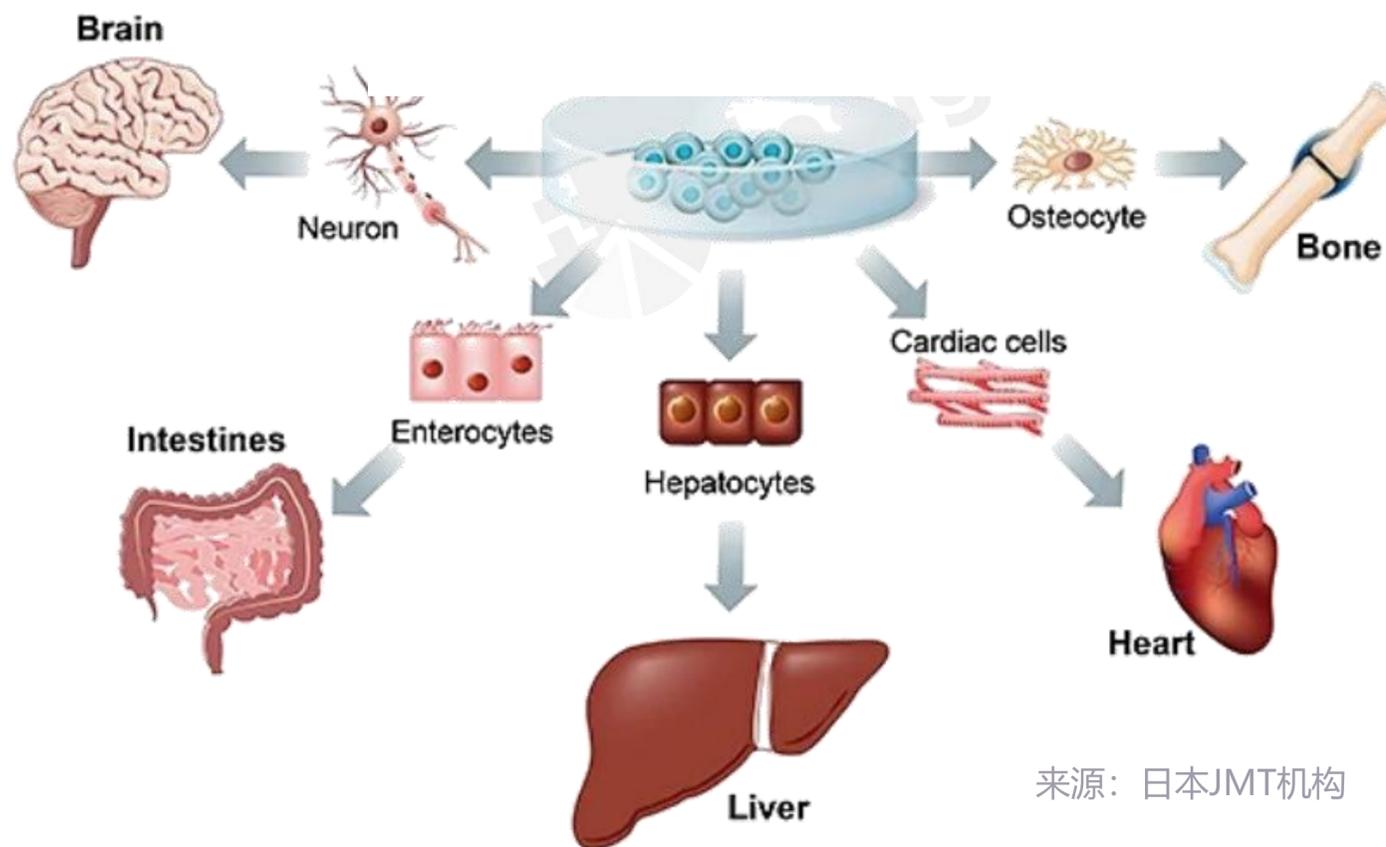
CAR 由四个模块组成：抗原识别区、细胞外铰链区、跨膜结构域和胞内T 细胞信号结构域。这些元素中的每一个都具有不同的功能，并且可以通过组成蛋白质结构域的许多变化来实现CAR 的最佳分子设计。



# 3.3 干细胞治疗

2020年全球干细胞市场规模为94.2亿美元，预计2022年全球市场规模将接近115.0亿美元。中国干细胞治疗行业发展起步时间较晚，2006年中国才将干细胞研究技术列入重大科技发展规划中，但在国家政策的大力支持下，我国干细胞治疗行业发展迅速，行业标准不断完善，行业逐渐进入了快速发展阶段。中国干细胞治疗市场规模逐渐由2016年占据全球市场规模的18.6%上涨至2020年的22.1%，2020年中国干细胞治疗市场规模约为140.2亿元，预计2022年市场规模将接近190.0亿元

## 干细胞分类



来源：日本JMT机构

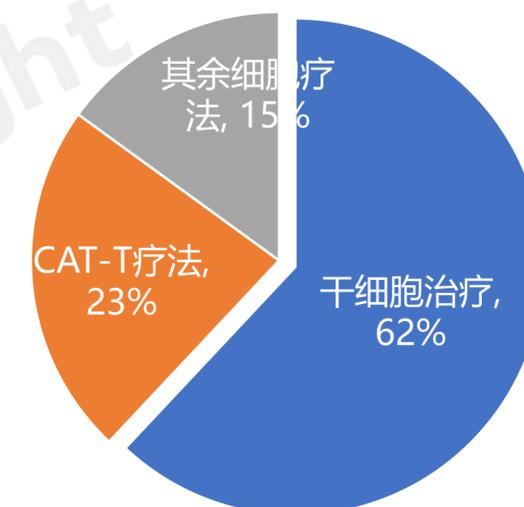
据clinicaltrials.gov统计，干细胞治疗占全球总细胞治疗比例的62%，CAT-T疗法占全球细胞治疗比例为23%，其余细胞治疗手段总占比仅为15%，由此可见，全球范围内干细胞治疗和CAR-T治疗仍将在细胞治疗中担当重任，作为研究重心在短期内不会发生根本性变化。

## 全球&中国干细胞治疗市场规模



## 细胞治疗技术占比

干细胞疗法，是指把健康的干细胞移植到患者体内，从而修复病变细胞或重建正常的细胞或组织。在临床上较常使用的干细胞种类主要有间充质干细胞、造血干细胞、神经干细胞、皮肤干细胞、胰岛干细胞、脂肪干细胞等。干细胞凭借其多向分化、免疫调节以及分泌细胞因子等功能，成为细胞治疗研究的核心领域



来源：2022-2026年干细胞治疗现状及投资前景预测报告

## 3.4 创新趋势及开发策略

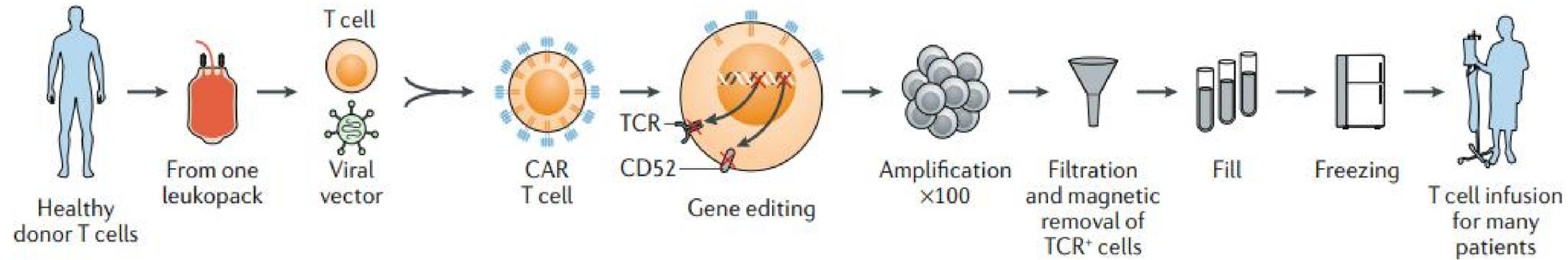


CGT是继小分子、大分子之后的又一重磅药物类型，技术上持续迭代升级，通过不同靶点的选择与叠加，联合抗体蛋白药物，大幅提高肿瘤治疗效果。比如从每个病人外周血内抽取细胞再基因改造，到提前制备好通用型CAR-T细胞冷冻保存，大幅节省治疗时间和成本；从单靶点细胞治疗到双靶点、三靶点免疫细胞治疗设计，不仅增强杀伤效率、扩大治疗范围还能减少肿瘤免疫逃逸几率；从CAR-T主要治疗血液肿瘤到TCR-T/TIL还能对付难治的实体瘤，扩大适应症范围和受益患者群体；从免疫细胞联合抗体或联合干细胞共同杀伤肿瘤，一次次的突破创新，都是对原有技术的升级迭代，旨在不断提高诊疗效率、提高治疗效果的同时减少成本

# 3.4 创新趋势及开发策略

**解决费用高痛点：** CAR-T疗法定价高的原因之一是个性化生产，每种细胞只针对独立个体，生存、储存、运输成本都奇高。通用/定制化CAR-T (UCAR-T)解决脱靶毒性、细胞因子风暴等安全性问题、制备工艺复杂、T细胞衰竭、适应症局限以及尤为突出的费用昂贵的问题，有望率先纳入医保

## UCAR-T生产流程



UCAR-T基本生产流程是，从健康供体内分离T淋巴细胞，通过病毒载体将CAR基因或重组基因（如自杀基因或共刺激受体基因）插入细胞中，并敲除会引起抗宿主反应（GvHD）和免疫系统排斥的相关基因（TCRHLA），再使用抗CD3/抗CD28磁珠和细胞因子扩增T细胞，最后冷冻储存细胞产品，在需要时将细胞产品运送到医院，UCAR-T由此也被称为现货CAR-T疗法，具有工业化批量生产、周期短、成本低等优势。通用型CAR-T还可以进行针对不同靶点CAR-T细胞的混合治疗，患者可同时施用多种不同现货型CAR-T来提升疗效，减少耐药

## 个性化CAR-T与通用型CAR-T区别

| 个性化CAR-T      | 通用型CAR-T  |
|---------------|-----------|
| 成本昂贵          | 成本很低      |
| 长达3周          | 即用型       |
| 质控难，因人而异      | 质控简单、质量稳定 |
| 个体化，不能治疗婴儿、老人 | 适用所有人     |
| T细胞杀伤能力差      | T细胞杀伤能力很强 |

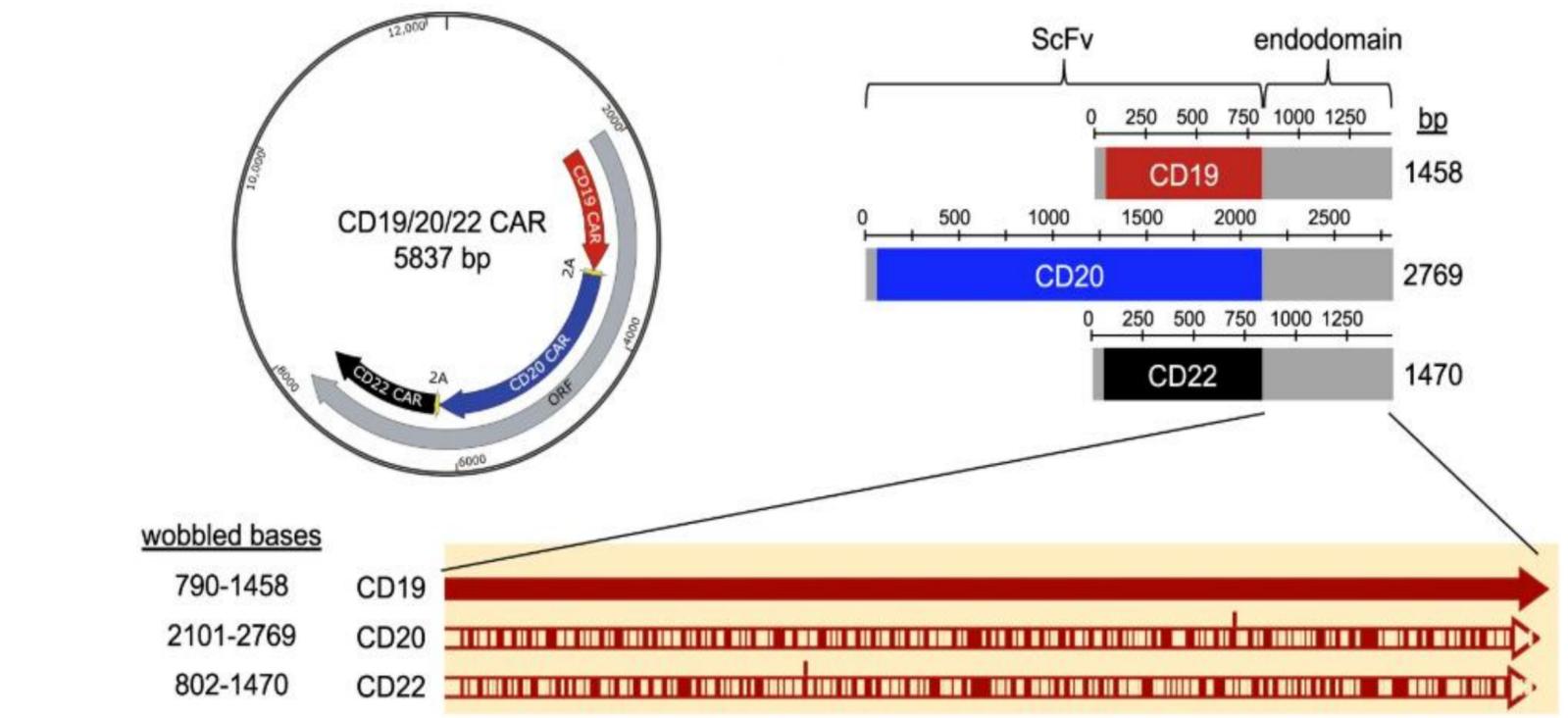
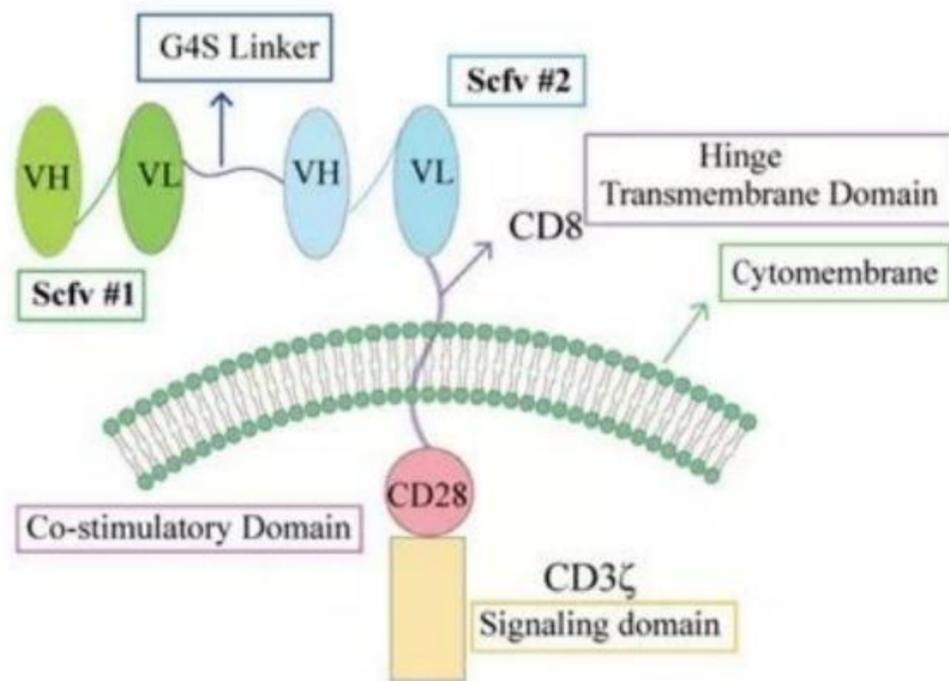
通用型CAR-T可通过规模化的生产，预计可将耗材总成本从6万美元降为2000美元，将QC费用从3万美元降为1000美元，从而将生产成本从定制CAR-T的95780美元降低至4460美元

# 3.4 创新趋势及开发策略

**解决免疫逃逸痛点：**双靶点/三靶点CAR-T细胞能有效避免因抗原逃逸引起的肿瘤复发，改善细胞治疗效率，避免同质化市场竞争。研究较多的双靶点CAR-T细胞体外表现出比单一靶点CAR-T更高的细胞毒性和增殖能力，能克服单一靶点容易丢失、反应下降、异质细胞负面影响等问题

BCMA/CD38双靶点CAR-T结构示意图

CD19/CD20/CD22三靶点CAR-T基因结构



BCMA-OR-CD38-Tan-CAR或CD38-OR-BCMA-Tan-CAR的抗原结合域由抗BCMA单链抗体（VL连接子VH）和抗CD38单链抗体（VH连接子VL）组成，通过连接肽（Gly4Ser）4串联连接。巨喜生物研发的CD19/BCMA双靶点CAR-T GC012F,早期临床试验完全缓解率近100%，治疗治疗 r/r B-NHL及 r/r MM

三靶点与单CD19靶点CAR-T细胞相比，能与更多靶细胞结合，并触发癌细胞凋亡，杀伤频率更高，杀伤细胞数量更多。其他三叉戟CAR-T细胞还有针对ER2,IL13Ra2,EphA2的三个肿瘤抗原靶标，研究均处于临床早期阶段

来源：Science Translational Medicine

来源：Leukemia

# 3.4 创新趋势及开发策略

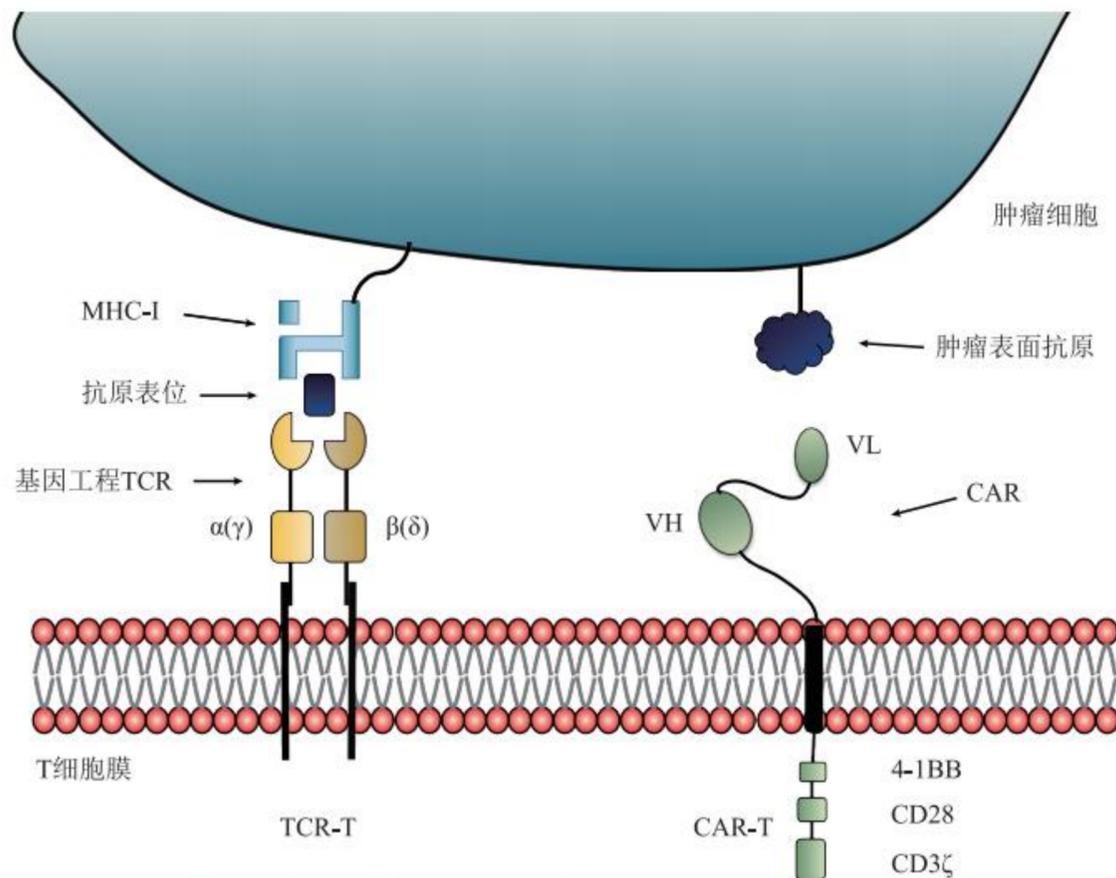
**解决治疗实体瘤痛点：** TIL/TCR-T细胞疗法能更好狙击实体瘤，弥补CAR-T针对血液肿瘤的作用

**TIL疗法：** TIL（肿瘤浸润淋巴细胞）是一种从肿瘤组织中分离出的浸润淋巴细胞，经体外培养和大量扩增后回输到病人体内的疗法，由于来源肿瘤，所以识别肿瘤的能力高于来源于血液的免疫细胞。在晚期癌症，如胆管癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、肉瘤等恶性肿瘤中有巨大潜力

**TCR-T疗法：** TCR-T是相比TIL针对性更强的细胞免疫疗法，机制是向T细胞中引入新基因，让工程T细胞表达有效识别肿瘤抗原的受体TCR，引导T细胞杀死肿瘤。目前TCR-T 在肝癌、黑素瘤、滑膜细胞肉瘤中已有明显疗效，但对食管癌和多发性骨髓瘤等实体瘤的疗效尚待验证

## TCR-T和CAR-T比较

## TCR-T和CAR-T原理及特点



| 免疫细胞治疗技术 | 原理  | 特点                                 |
|----------|---|------------------------------------|
| TCR-T    | 通过输注能识别特异靶标的基因修饰T细胞，赋予免疫系统新的非自然免疫活性       | 需要抗原呈递，并能识别加工呈递的抗原，能识别胞浆内的抗原，治疗实体瘤 |
| CAR-T    | 通过基因工程获得携带识别肿瘤抗原特异受体的T细胞，能以MHC方式识别和杀伤肿瘤细胞 | 不需要抗原呈递，靶向性克服免疫逃逸，存活时间较长           |

TCR-T: T细胞受体基因工程T细胞; CAR-T: 嵌合抗原受体T细胞; MHC- I: 主要组织相容性复合体 I; VH: 重链可变区, VL: 轻链可变区, VH 和 VL 组成了单链可变片段 (scFv); 4-1BB (CD137), CD28 均为共刺激分子; CD3 ζ: CD3 分子的 ζ 链; α (γ) 和 β (δ) 为 TCR 的 2 条链

# 3.4 创新趋势及开发策略

**提升杀灭肿瘤细胞效率：**免疫细胞与抗体联合治疗，能大幅提升抗癌效率，节省治疗成本，为细胞免疫治疗提供一种新思路

**举例：**NK细胞与单抗联合，NK细胞对隐藏MHC ClassI 分子的癌细胞有强识别和杀伤能力，能与DC、CTL细胞免疫疗法相补充。抗体与癌细胞结合后，NK细胞通过Fc受体识别抗体，集中攻击癌细胞，称为“抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用”，即ADCC



来源：医药医学

## 免疫细胞

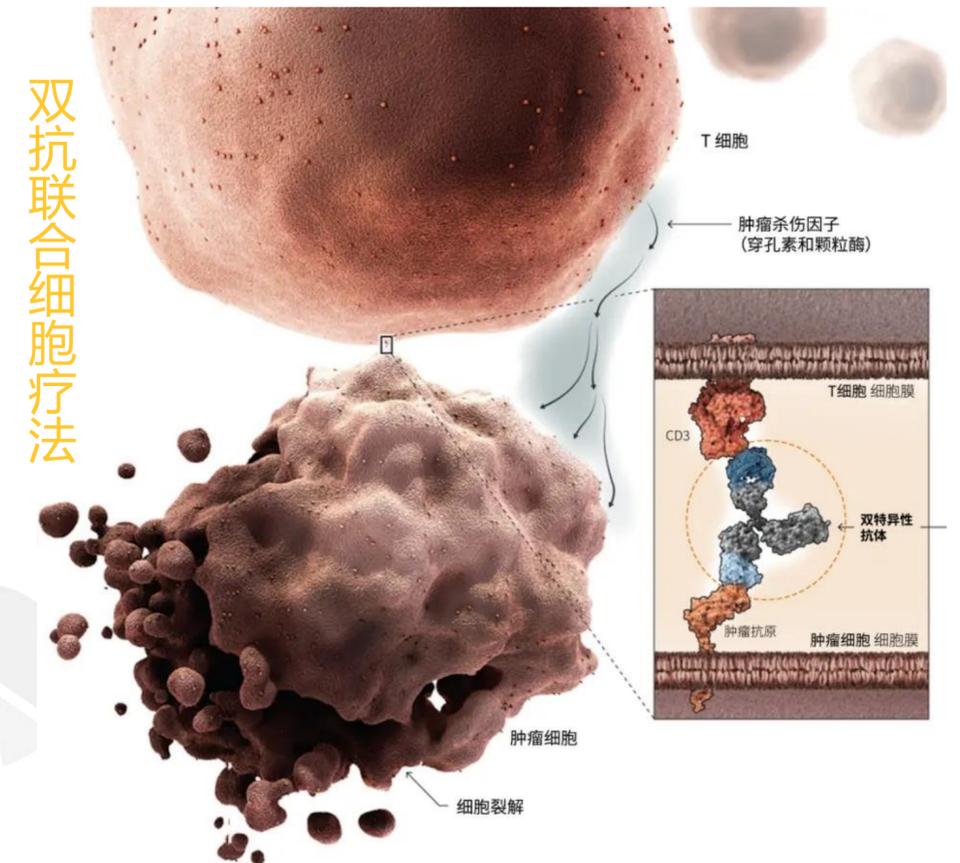
- CAR-T
- NK
- 巨噬细胞

**举例：**科研人员设计出一种双特异性抗体，该抗体有两个臂，一个臂可以结合在T细胞或NK细胞上，另一个臂可以与肿瘤标志物结合。当这种双特异性抗体注入患者体内时，可以桥接免疫细胞和癌细胞，因此免疫细胞可以像CAR细胞一样攻击癌细胞。其优点是这类双抗可以提前量产



## 抗体

- PD1/PDL1抑制剂
- CTLA-4抑制剂
- ADCC类抗体：  
曲妥珠单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗
- 双特异性抗体



来源：Science

## 3.4 创新趋势及开发策略

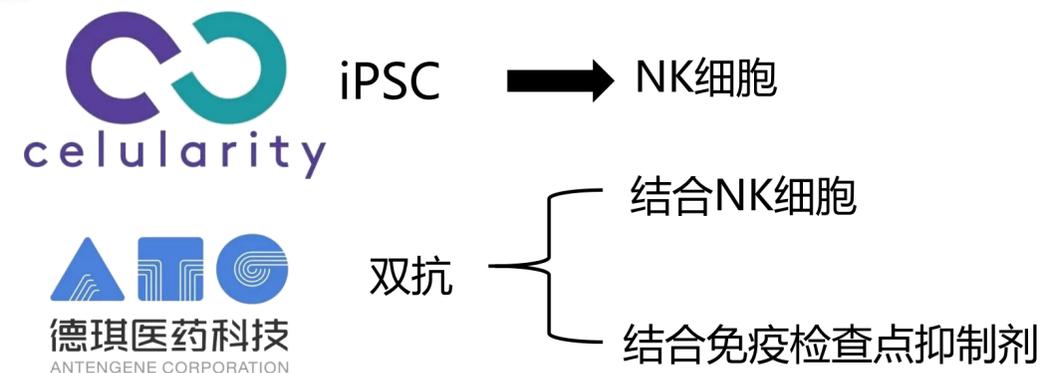
**减化免疫细胞制造步骤：**干细胞联合免疫疗法核心思路，由体外干细胞分化培养成CAR-T、NK、DC等免疫细胞，再回输病人体内。优势是实现大规模量产、降低成本，减少患者自体细胞提取生产的步骤

**举例：**德琪医药与Celularity（专注于开发胎盘衍生的同种异体细胞疗法的临床开发公司）达成合作，共同评估德琪医药的双特异性抗体联合Celularity由人类胎盘造血干细胞衍生而成的冻存自然杀伤（NK）细胞疗法的协同治疗潜力

**设计原理：**在肿瘤微环境中，双特异性抗体可在免疫检查点抑制剂发生交联的同时激活NK细胞，实现与针对肿瘤抗原的抗体药物协同增强抗肿瘤应答。同时抗体药物可增强NK细胞的增殖，并增加其在肿瘤微环境中的持久性。

**举例：**Mendus AB公司使用从外部供体获得的免疫细胞，而非患者自己的细胞。通过提取自身的单核细胞在体外诱导分化为DC细胞，并负载特异性的肿瘤/病毒抗原，诱导DC细胞成熟后回输患者体内，可以激活人体的免疫系统，使其更具有靶向性，在人体内发挥杀灭肿瘤细胞和抗病毒作用，使用的同种异体细胞来代替自身移植的细胞疗法，可以很容易地扩大制造规模、降低制备成本。Mendus AB公布该癌症免疫疗法在11%的治疗患者中根除了肾脏肿瘤

### 诱导干细胞分化为NK细胞



### 诱导干细胞分化为DC细胞

mendus

MERECA

Indication  
Kidney cancer

Product  
Ilixadencel (kinase inhibitors)

Status  
Completed  
Orphan Drug Designation

Preclinical

Phase I

Phase II

Phase III

04

## 应对监管&成本挑战

各国CGT监管政策

降低CGT成本路径

# 4.1 各国CGT监管政策



美国是基因细胞治疗领域的先驱，监管体系完整且更为保守、谨慎。2017年FDA才批准首款基因治疗产品，比欧盟晚了5年。早于1984年，美国即提出对CGT行业进行监管，由NIH和FDA开展双监管。自1999年发生杰西死亡事故后，美国加强行业监管，FDA和NIH先后颁布多项CGT行业监管法令。2018年为了推动行业发展，FDA重启发布3份针对特定疾病（血友病、视网膜病、罕见病）的开发新指南，并更新了3个现有指南，以解决与基因细胞疗法相关的生产问题

欧盟是由欧盟药物管理局（European Medicines Agency, EMA）对CGT按照人用药品进行管理。将基因治疗、细胞治疗产品和组织工程产品定义为先进医疗产品（Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP），对基因细胞治疗按照药品申报，由EMA下设的ATMP委员会审评，审评意见提交人用药品委员会CHMP（Committee for Medicinal Products for Human Use）作出最后决议，最终由EMA批准。至今，欧盟已颁布了多项与安全性监管相关的指导原则

中国在CGT领域的基础研究和临床试验方面开展相对较早，监管政策法规相对滞后，内容较简单。对相关研究开发的多个环节所涉及的具体问题没有详细说明和规定，法规约束性不强，审批相对宽松。2018年，受“世界首例基因编辑婴儿事件”影响，我国开始加强生物安全、基因技术和生物医学等领域的立法。2019年颁布《生物安全法》、《中华人民共和国人类资源遗传管理条例》，2020将基因编辑、克隆人类胚胎植入人体或动物体内的行为列入刑法，“情节严重的，处三年以下有期徒刑或者拘役，并处罚金；情节特别严重的，处三年以上七年以下有期徒刑，并处罚金”2021年施行的《民法典》也明确表明“从事与人体基因、人体胚胎等有关的医学和科研活动，应当遵守法律、行政法规和国家有关规定，不得危害人体健康，不得违背伦理道德，不得损害公共利益。”从监管层面明显趋严及更加规范

# 4.1 各国CGT监管政策



美国

欧盟

| 序号 | 机构  | 指导原则题目  | 年份   |
|----|-----|---|------|
| 1  | FDA | Chemistry,Manufacturing and Control(CMC)information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications(INDs),Draft Guidance for Industry                                    | 2018 |
| 2  | FDA | Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Production Manufacture and Patients Follow-up: Draft Guidance for Industry | 2018 |
| 3  | FDA | Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products   | 2018 |
| 4  | FDA | Recommendations for Microbial Vectors Used for Gene Therapy, Guidance for Industry  | 2016 |
| 5  | FDA | Potency tests for Cellular and Gene Therapy Products  | 2011 |
| 6  | FDA | Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy  | 1998 |
| 7  | EMA | Quality Non-clinical and Clinical Requirements for Investigational Advanced Therapy Medicinal Products in Clinical Trial  | 2019 |
| 8  | EMA | Quality Preclinical and Clinical Aspects of Gene Therapy Medicinal Products   | 2018 |
| 9  | EMA | Quality Non-clinical and Clinical Aspects of Medical Products Containing Genetically Modified Cells   | 2018 |
| 10 | EMA | Design Modifications of Gene Therapy Medicinal Products during Development  | 2012 |
| 11 | EMA | Quality Non-clinical and Clinical Issues Relating Specifically to Recombinant Adeno-associated Viral Vectors  | 2010 |

# 4.1 各国CGT监管政策

中国：近年来从国家层面相继出台多个产业鼓励政策，多次提到“基因治疗”、“细胞治疗”等关键技术，大力支持CGT行业发展，旨在构建具有国际竞争力的医药生物技术产业体系



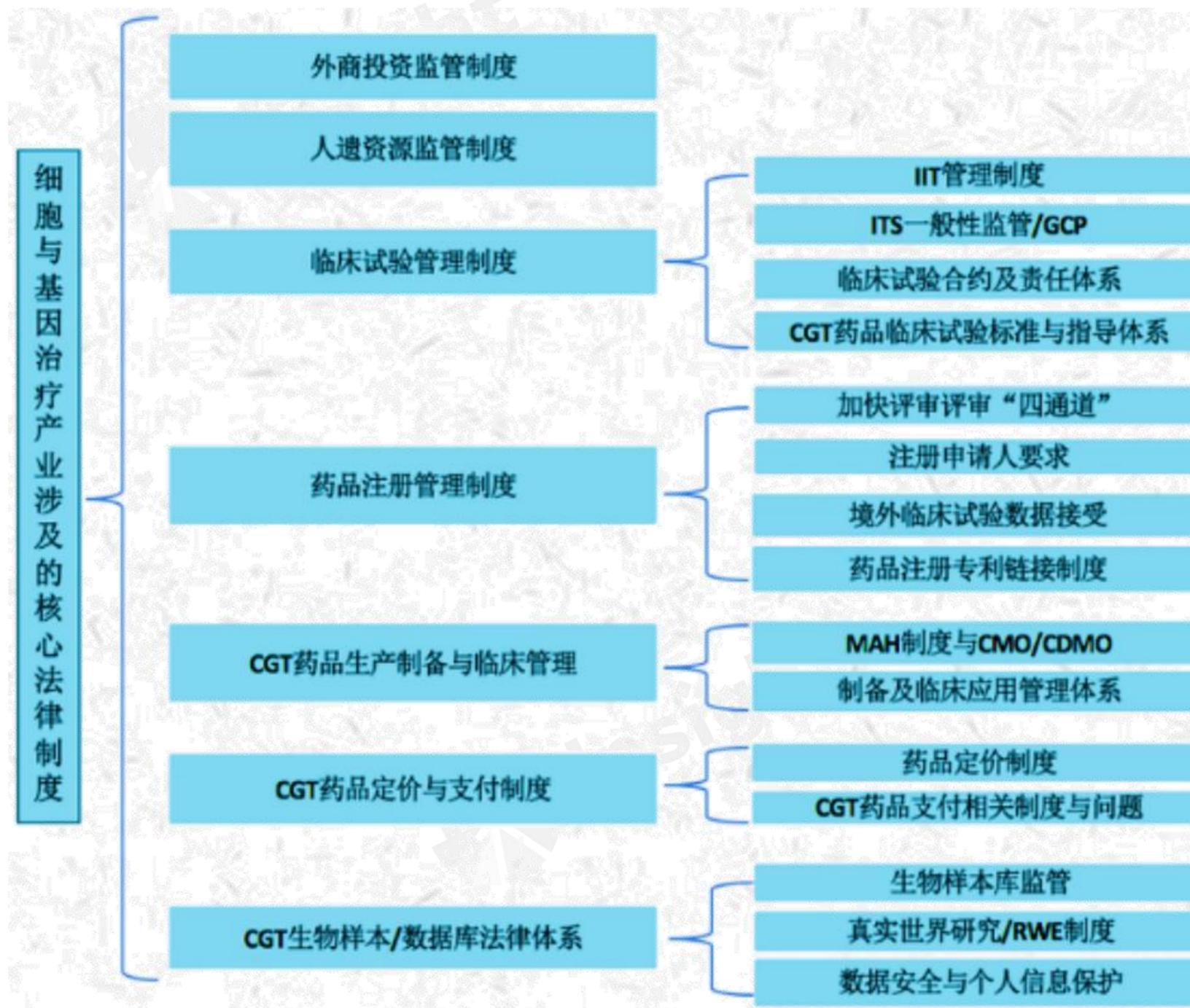
中国CGT产业监管相对滞后，但经过自由发展、调整阶段目前已进入到规范化发展阶段，鼓励推动政策的方向不会变，但需要引导产业健康稳定地发展

## 针对CGT的外商投资监管要求

| 分类          | 外商监管                         |
|-------------|------------------------------|
| 干细胞治疗       | 禁止                           |
| CAR-T、TCR-T | 监管部门未明确、上市公司实证案例对拟上市企业具有参考价值 |
| 其他细胞治疗      | 概括性鼓励                        |
| 基因治疗        | 禁止                           |

由于我国政府主管机构目前对“人体干细胞、基因诊断和治疗技术”和“细胞治疗药物研发与生产”中例外情形的具体范围尚未出台明确的解释，在产业实践中，呈现认识和执行口径不一的业态。比如，多数CAR-T细胞治疗公司，基于对法规适用的谨慎考量，在上市时会选择VIE结构，如传奇生物上市披露口径是“应不属于禁止”，而药明巨诺上市披露口径是“属于禁止类”

## 中国CGT产品涉及的核心法律制度



# 4.1 各国CGT监管政策



国家药监局与药物评审中心近年来，对基因治疗、细胞治疗行业密集发布多份政策法规，CGT行业快速走向规范化道路。CGT相关产业在“十三五”，“十四五”计划中均受到重点鼓励，屡次被发改委，知识产权局等政府部门的发展规划中列为重点鼓励产业

## 中国近年鼓励政策

| 时间       | 部门         | 文件名称                       | 内容简要  |
|----------|------------|----------------------------|---|
| 2022年5月  | 国家发改委      | 《“十四五”生物经济发展规划》            | 明确指出要重点发展基因诊疗、干细胞治疗、免疫细胞治疗等新技术  |
| 2022年1月  | 国家九部门联合    | 《“十四五”医药工业发展规划》            | 支持重点发展免疫细胞、干细胞、基因治疗等产品  |
| 2021年5月  | 国务院办公厅     | 《关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》      | 重点支持生物制品（疫苗）、基因药物、细胞药物等领域的监管科学研究，加快新产品研发上市                            |
| 2020年7月  | CDE        | 免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》 | 为细胞治疗药品研发注册申请人及开展药物临床试验的研究者提供更具针对性的建议和指南                              |
| 2019年11月 | 国家发展改革委    | 《产业结构调整指导目录（2019年本）》       | 将基因治疗药物和细胞治疗药物写入指导目录  |
| 2019年    | 国家知识产权局    | 《知识产权重点支持产业目录（2018年本）》     | 将干细胞与再生医学、免疫治疗、细胞治疗、基因治疗划为国家重点发展和亟需知识产权支持的重点产业之一                      |
| 2018年5月  | 国务院        | 《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》       | 开发新型抗体和疫苗、基因治疗、细胞治疗等生物制品和制剂，推动化学药物创新和高端制剂开发，加速特色创新中药研发，实现重大疾病防治药物原始创新 |
| 2017年12月 | 食药监总局      | 《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》    | 为规范和指导按照药品研发及注册的细胞治疗产品的研究与评价工作  |
| 2017年6月  | 科技部、卫计委等六部 | 《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》       | 加强干细胞和再生医学免疫治疗、基因治疗、细胞治疗等关键技术研究，加快生物治疗前沿技术的临床应用，创新治疗技术，提高临床救治水平       |
| 2017年1月  | 国家发改委      | 《“十三五”生物产业发展规划》            | 立足基因技术和细胞工程等先进技术带来的革命性转变，加快新药研发速度，提升药物品质                              |
| 2016年8月  | 国务院        | 《“十三五”国家科技创新规划》            | 开展基因治疗、细胞治疗、干细胞与再生医学等关键技术研究，研发一批创新医药生物制品，构建具有国际竞争力的医药生物技术产业体系         |

# 4.1 各国CGT监管政策



## 中国近年监管政策

2022年5月，CDE连发三文（《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》的通告（2022年第31号）、《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》的通告（2022年第30号）、《体外基因修饰药学研究与评价技术指导原则（试行）》的通告（2022年第29号）），旨在为解决不同CGT药物在原料、生产工艺和质量控制方面的差异和复杂性问题，CDE连续出台三条原则，规范和指导CGT药物按照药品管理规范进行研发和评价

### 解读

从CDE新发布的指南内容分析，目前内容仍属于宽泛性框架指导，三份文件明确指出“本指导原则不具有强制性，若有可替代或适用的其他研究方法，申请人/持有人也可基于具体情况提供合理说明”。总体而言，CGT非临床试验操作的风险点可归纳为：

- 1、具体问题具体分析；
- 2、选择合适的基因载体及设计对照组；
- 3、动物模型的选择及使用相同动物模型做毒理学和药代动力学研究；
- 4、预防基因编辑脱靶效应；
- 5、关键安全性试验应符合GLP要求；
- 6、非临床试验评价涉及主要药效学试验概念验证研究、安全药理学研究、药代动力学研究、临床前毒理学研究等。只有当非临床试验符合技术指导原则，才能继续开展临床试验

| 序号 | 机构                     | 指导原则题目                        | 年份   |
|----|------------------------|-------------------------------|------|
| 1  | 卫生部药政局                 | 人体细胞及基因治疗临床研究考虑要点             | 1993 |
| 2  | 卫生部                    | 人类辅助生殖技术的管理措施                 | 2001 |
| 3  | 国家食品药品监督管理局            | 人类基因治疗研究和剂型质量控制技术指导原则         | 2003 |
| 4  | 国家食品药品监督管理局            | 人类重组DNA 产品质量控制考虑要点            | 2003 |
| 5  | 国家食品药品监督管理局            | 人类单克隆抗体质量控制技术指导原则             | 2003 |
| 6  | 卫生部                    | 药品生产质量管理规范                    | 2010 |
| 7  | 卫生部                    | 人类辅助生殖技术规范                    | 2013 |
| 8  | 卫生部                    | 人类辅助生殖技术伦理学原则和人类精子库           | 2013 |
| 9  | 卫生部                    | 人类胚胎干细胞研究的伦理学指导原则             | 2013 |
| 10 | 国家卫生和计划委员会和国家食品药品监督管理局 | 干细胞临床研究管理措施                   | 2015 |
| 11 | 国家卫生和计划生育委员会           | 干细胞制备质量控制和临床前研究指导原则           | 2015 |
| 12 | 国家卫生和计划生育委员会           | 涉及人类受试者的生物医学研究伦理学审查的措施        | 2016 |
| 13 | 国家食品药品监督管理局            | 生物技术研究开发的安全性管理的措施             | 2017 |
| 14 | 国家卫生和计划生育委员会           | 医学技术临床应用的管理措施                 | 2018 |
| 15 | 国务院                    | 医疗纠纷预防和处理的法规                  | 2018 |
| 16 | 国务院                    | 中华人民共和国药品管理法实施的法规             | 2019 |
| 17 | 国务院                    | 人类遗传资源管理的法规                   | 2019 |
|    | 全国人民代表大会常务委员会          | 中华人民共和国药品管理法                  | 2019 |
| 19 | 国家药品监督管理局              | 基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则           | 2019 |
| 20 | 国家药典委员会                | 关于人用基因治疗制品总论（草案）公示            | 2019 |
| 21 | 国家药品监督管理局              | 基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）    | 2020 |
| 22 | 国家药品监督管理局              | 基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿） | 2020 |
| 23 | 全国人民代表大会常务委员会          | 中华人民共和国刑法修正案（十一）              | 2020 |
| 24 | 国家药品监督管理局              | 基因治疗产品非临床研究评价技术指导原则（征求意见稿）    | 2021 |

## 4.2 降低CGT成本路径

降低CGT药物成本，减轻患者负担，提高药物可及性可从三大方面着手：

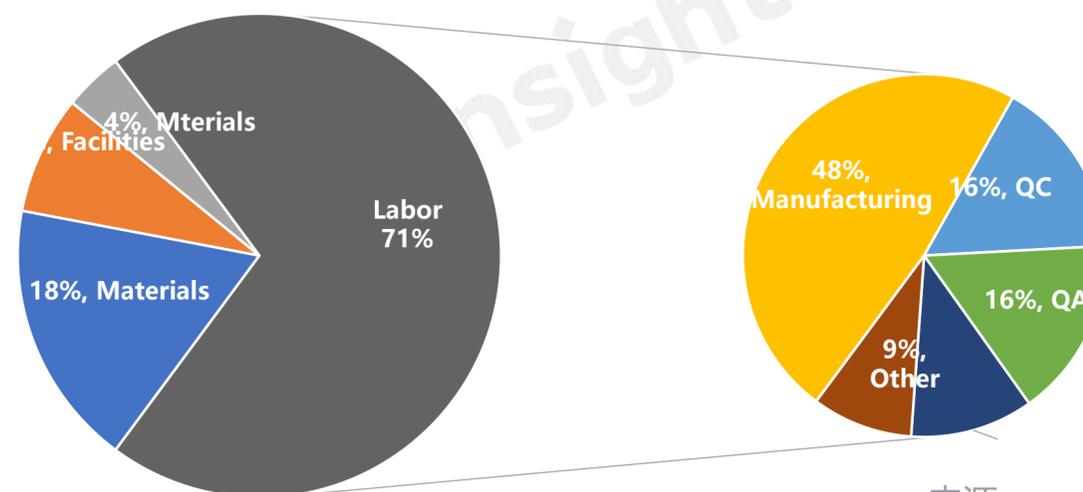
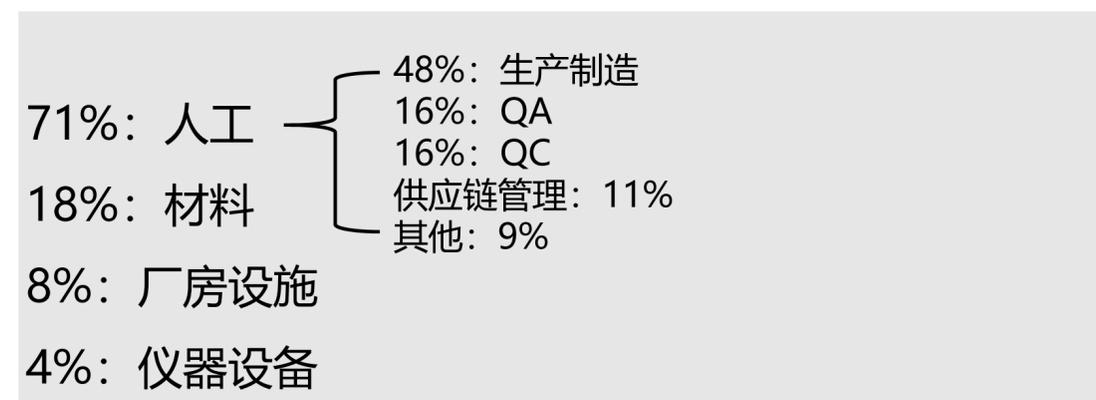
**技术角度**，包括通用CAR-T等较成熟手段前文已提及不再赘述；

**生产角度**，包括加入数字化、自动化设备，科学管理供应链及与外包企业合作等，压缩生产制造成本；

**支付角度**，如分期付款模式可将基因治疗一次性产生的费用支付分摊到一段时期，在短期内降低了对卫生体系的冲击；而按疗效付费模式则将基因治疗药物在安全性、有效性方面带来的不确定性风险分摊到了付费方和制药厂商，由两方共同承担；专项基金模式提高药物可及性



细胞基因治疗产品的成本构成



## 4.2 降低CGT成本路径-生产角度

### □ 供应链管理

供应链科学管理改进包括从集成规划到分布式制造，将供应链每个环节进行拆解，最终让患者就近治疗，降低集中生产和储存成本

### □ 设立GMP封闭环境

在GMP实验室操作能降低污染风险，GMP对场所、设备、培训、员工的个人卫生以及每个步骤都有详细规范。一个完全封闭的系统，不需要操作员与细胞直接交互，并且可以控制温度、二氧化碳、湿度等，并能对在制造过程中与细胞直接接触的每个环节进行消毒

### □ 数字化实时监控流程

数字化途径，从细胞运输起始到病床旁注射结束，实时监控温度和历史记录，获得最适宜运输、存储条件，通过监控简化流程

### □ 应用自动化设备

集成自动化设备如 Miltenyi 的 prodigy 或 Lonza 的 Cocoon。两者都旨在“封闭盒中 GMP” 自动化装置中操作降低制造成本，并最大限度地降低污染。最终让基础设施成本下降 50%、材料成本下降 30%



### □ CDMO企业合作

利于标准化操作流程的建立

05

## 国内重要公司介绍

百奥赛图

传奇生物

科济药业

中源协和

药明生基

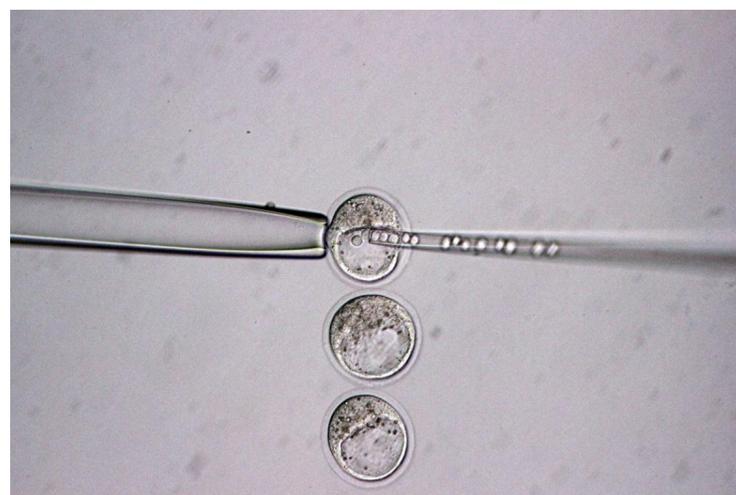
# 5.1 国内重要公司介绍



百奥赛图致力于抗体等新药研发，建设完全独立知识产权的全人抗体RenMice™平台（RenMab®和RenLite®小鼠）、单细胞抗体发现技术平台、基因编辑模型开发平台、规模化动物模型供应平台、动物体内药效评价平台。公司现有单克隆抗体、双特异性抗体、ADC药物等十多条研发管线，涉及肿瘤、免疫、代谢及感染等多个领域

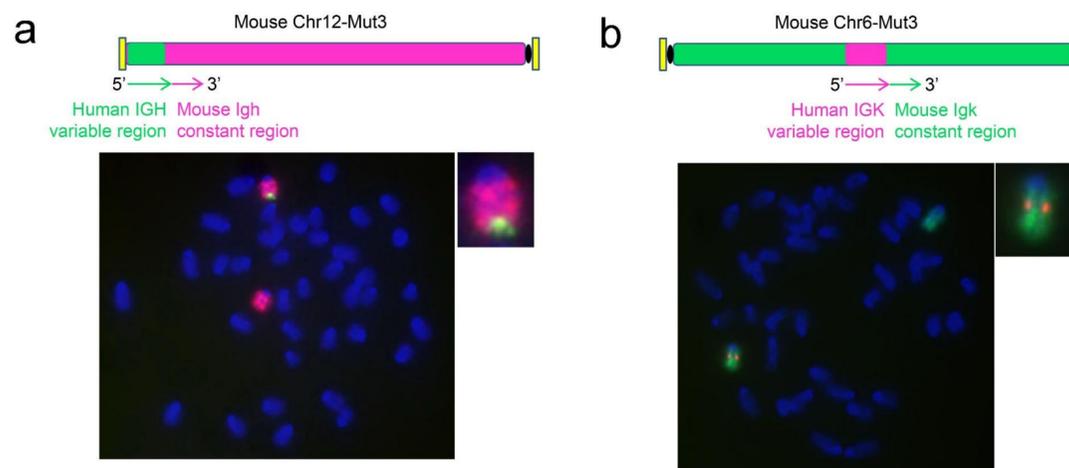
## 百奥赛图建立三大基因编辑技术体系

□ 基于小鼠胚胎干细胞的ESC/HR技术，小鼠胚胎干细胞系可以经过近100次的传代仍然具有发育全能性，允许在同一染色体进行多轮基因改造



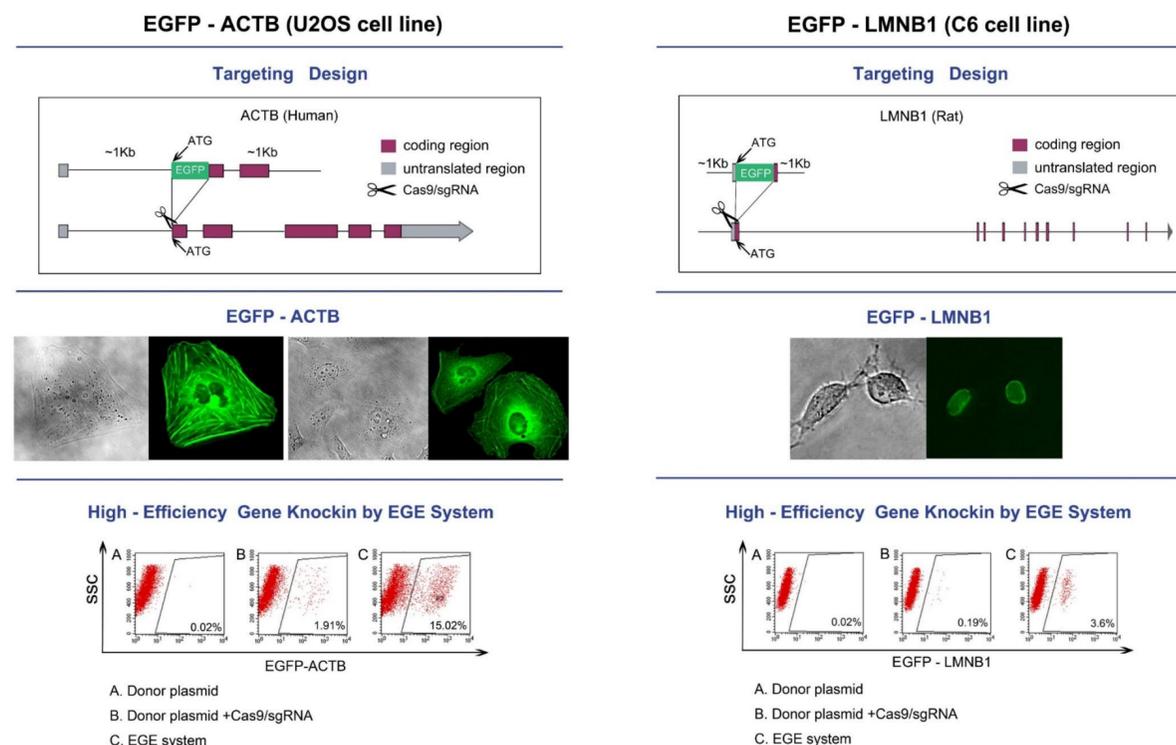
□ SUPCE技术，不受DNA片段长度限制，最多通过3次的小鼠胚胎干细胞操作，即可一次性整合人源化超大基因片段

### 抗体基因可变区人源化替换的FISH检测结果



□ EGE技术，将CRISPR/Cas9介导的基因敲进效率提高近20倍

### Biocytogen Extreme Genome Editing System (EGE system)



# 5.1 国内重要公司介绍



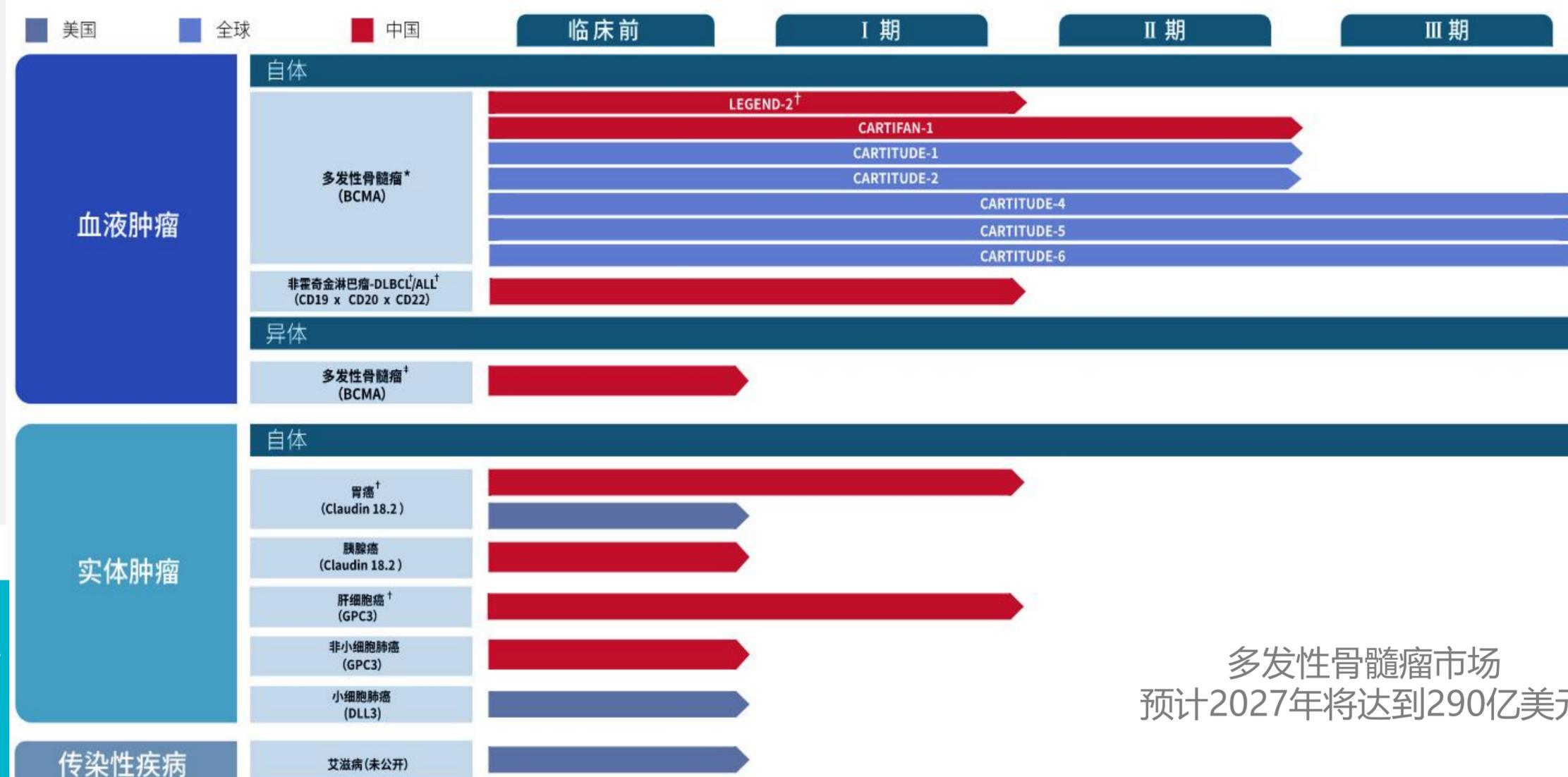
传奇生物的BCMA CAR-T产品，是首个国内自主研发在海外获批上市的细胞疗法，也是本土创新药成功出海的代表。2022年2月，传奇生物Carvykti 用于治疗4线治疗成人多发性骨髓瘤，在美国有多中心临床数据并获得FDA ODD资格、优先审评、突破性治疗。CARVYKTI 预计累计投入超过10亿美元，更多适应症前移的临床试验仍在推进，研发投入将进一步放大，但截至2022年6月底，CARVYKTI 销售净额约2400万美元

## Carvykti是一种靶向B细胞成熟抗原

(BCMA) 的嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 疗法，使用嵌合抗原受体 (CAR) 的转基因对患者自身的T细胞进行修饰，以识别和消除表达BCMA的细胞。BCMA主要表达于恶性多发性骨髓瘤B细胞、晚期B细胞和浆细胞的表面。

Carvykti的CAR蛋白具有2种BCMA靶向单域抗体，对表达BCMA的细胞具有高亲和力，在与BCMA表达细胞结合后，CAR可促进T细胞活化、扩增，继而清除靶细胞

## 传奇生物研发管线



针对BCMA开发的免疫疗法有三类：

- 1、嵌合抗原受体T细胞疗法 (CAR-T, 百时美施贵宝/蓝鸟生物、诺华为代表)
- 2、双特异性抗体 (BsAb, 安进为代表)
- 3、抗体药物偶联物 (ADC, GSK为代表)。

多发性骨髓瘤市场  
预计2027年将达到290亿美元

# 5.1 国内重要公司介绍



科济药业是全球实体瘤CAR-T研发领军企业，核心产品CT041用于CLDN18.2阳性消化道肿瘤治疗可产生高应答率和持续缓解，耐受性良好，有望成为晚期胃癌末线颠覆性疗法。预计于2024年先后在中国、美国两地提交上市申请，峰值销售可达77亿元

科济药业布局的下一代平台CycloCAR：共表达细胞因子IL-7和趋化因子CCL21，简化清淋预处理过程、定向富集免疫细胞、能增强针对实体瘤CAR-T细胞的疗效

产品CT041研发进程预期



来源：公司官网

国内CAR-T代表性产品比较

| 公司        | 产品名             | 靶点        | 适应症               | 最高研发阶段 | 安全性 |       | 有效性   |              | 备注                          |
|-----------|-----------------|-----------|-------------------|--------|-----|-------|-------|--------------|-----------------------------|
|           |                 |           |                   |        | CRS | CRS≥3 | ORR   | CR 或其他       |                             |
| 复星凯特      | Yescarta        | CD19      | DLBCL, FL         | 已上市    | 81% | 7%    | 92%   | 75%          | 中国首个上市的CAR-T产品              |
| 药明巨诺      | Relma-cel       | CD19      | r/r LBCL          | 已上市    | 50% | 0%    | 75%   | 33%          |                             |
| 传奇生物      | Cilta-cel       | BCMA      | r/r MM            | 美国上市   | 95% | 4%    | 98%   | sCR 83%      | 首个美国上市的国产CAR-T              |
| 科济药业      | CT053           | BCMA      | r/r MM            | II期    | 74% | 0%    | 100%  | sCR 78.6%    | 安全性好                        |
|           | CT041           | CLDN 18.2 | GC/GEJ, PC        | II期    | 95% | 0%    | 61.1% | DCR 78.6%    | 全球潜在同类首创                    |
|           | CT011           | GPC3      | HCC               | I期     | 69% | 8%    | 20%   | mOS 278d     | 全球潜在同类首创                    |
| 艺妙神州      | IM19            | CD19      | B-NHL, B-ALL, MCL | I期     |     |       | 73%   |              |                             |
| 恒润达生      | Anti-BCMA CAR T | BCMA      | r/r MM            | I期     |     |       | 79%   | 50%          | CDE 拟突破性疗法                  |
| 合源生物      | CNCT19          | CD19      | ALL               | II期    | 86% | 19%   | 94%   | MRD 阴性 88.9% | FDA 孤儿药资格认定                 |
| 驯鹿医疗/信达生物 | CT103A          | BCMA      | r/rMM             | II期    | 71% | 0%    | 100%  | 72%          | 全人源，免疫原性低                   |
| 普瑞金       | CART-BCMA       | BCMA      | r/r MM            | I期     | 89% | 11%   | 100%  | 50%          |                             |
| 西比曼       | C-CAR039        | CD19/CD20 | r/r B-NHL         | I期     | 93% | 4%    | 93%   | 85%          | 获FDA再生医学先进疗法(RMAT)和快速通道(FT) |
| 亘喜生物      | GC012F          | BCMA/CD19 | r/r MM            | II期    | 93% | 0%    | 89%   | 75%          |                             |

来源：国盛证券

# 5.1 国内重要公司介绍



中源协和参股公司三有利和泽生物的“人牙髓间充质干细胞注射液”是中国首个用于慢性牙周炎的间充质干细胞治疗药物

该款干细胞新药在慢性牙周炎治疗和牙周组织再生领域取得创新突破，相比传统治疗具有治疗应用安全、疗效确定和适应症广等优点。其有效成分是人牙髓间充质干细胞，取自健康志愿者拔除的智齿或正畸牙的牙髓腔，具有较强的组织再生和免疫调节等生物学及免疫学特性，局部注射后会在牙周组织中发挥其特性，促进患者牙周组织的再生和修复。在治疗方式上通过微创的局部注射操作，更便于医生操作。一期试验结果显示牙髓干细胞对牙龈修复效果显著，对牙周炎治疗效果明显，预计在2021-2022年进行药物申报

中源协会拥有专属干细胞牌照

国家干细胞工程  
产品产业化基地

国家计委  
2000年

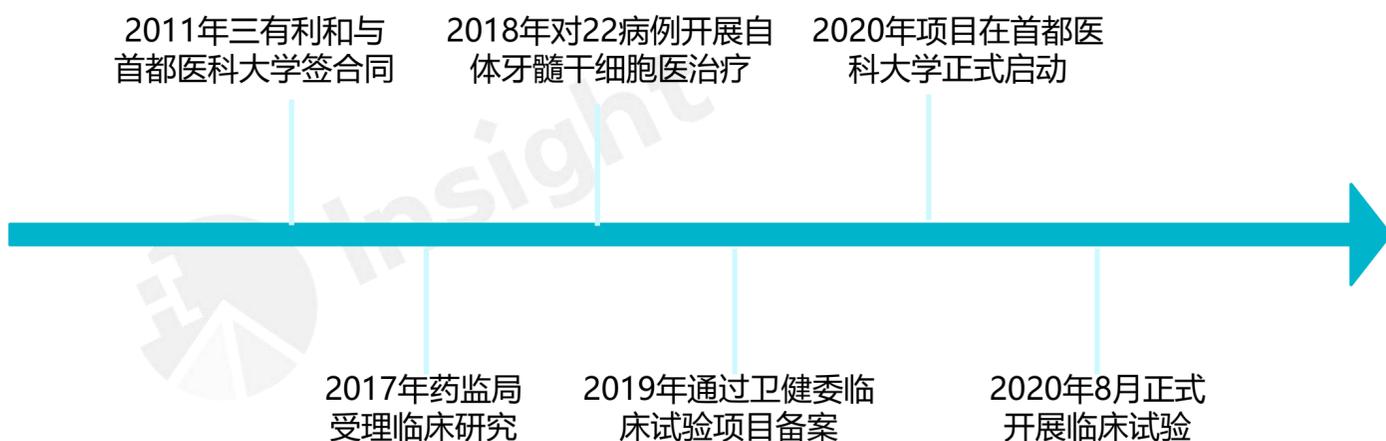
国家干细胞工程  
技术研究中心

科技部  
2002年

细胞产品国际  
工程研究中心

国家发展与  
改革委员会  
2004年

中源协会业务范围



精准预防

|         |          |
|---------|----------|
| 新生儿细胞存储 | 脐带血造血干细胞 |
|         | 脐带间充质干细胞 |
|         | 胎盘亚全能干细胞 |
| 成人细胞存储  | 免疫细胞     |
|         | 脂肪干细胞    |
|         | 牙髓干细胞    |

精准诊断

|        |                                 |
|--------|---------------------------------|
| 体外诊断试剂 | 病理诊断                            |
|        | 生化诊断                            |
|        | 分子诊断                            |
| 科研试剂   | 生物基因、蛋白、抗体，医药中间体，及原材料产品的成品或定制开发 |
| 基因检测服务 | 无创产前、安全用药指导、疾病遗传、疾病易感等基因检测服务    |

精准治疗

|        |         |
|--------|---------|
| 干细胞治疗  | 干细胞项目备案 |
|        | 干细胞药物   |
| 免疫细胞治疗 | 免疫细胞药物  |

精准医疗产业链

# 5.1 国内重要公司介绍



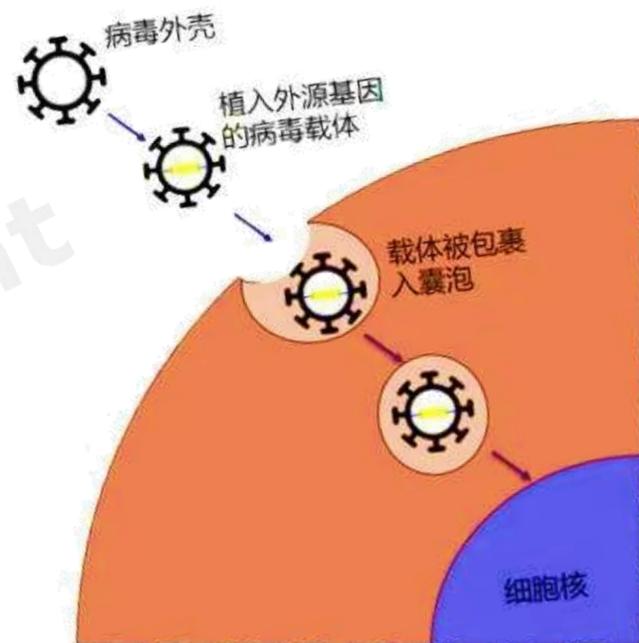
药明生基是药明康德旗下专注于细胞和基因疗法的CTDMO，致力于加速和变革细胞治疗、基因治疗及其他高端治疗的开发、测试、制造和商业化

2022年8月，药明生基与杨森制药合作，授权杨森使用TESSA™专利技术。TESSA™技术是一种用于制造腺相关病毒载体（AAV）的高性能系统，通过其生产的AAV是基于传统方法生产的10倍。AAV载体能够转导多种细胞和组织类型。药明生基的TESSA™技术将AAV生产规模提升至200L，与传统质粒方法相比，可生产超过10倍产量，且完整包装的AAV比例显著提升，大幅降低了AAV的总生产成本，满足行业对大规模AAV生产的需求

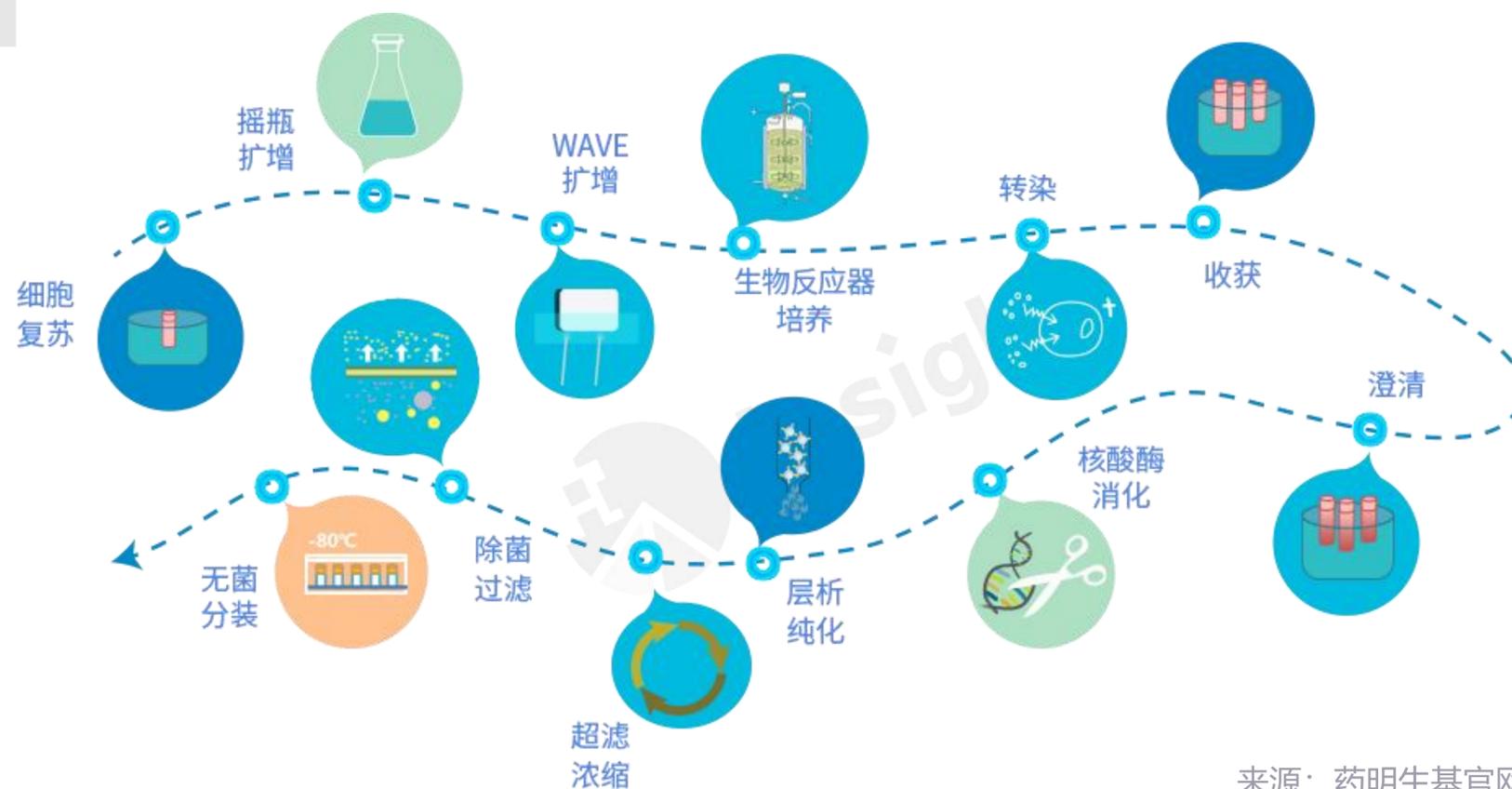
## 病毒载体悬浮工艺生产流程

药明生基采用一次性生物反应器，悬浮培养生产AAV载体，生产规模50~200L并大幅降低污染

## 病毒载体转导过程



来源：医麦客



来源：药明生基官网

# 丁香园 Insight 数据库

丁香园Insight数据库作为真实可溯源的全球医药数据情报分析平台，专注于医药行业 16 年，为药企、投资公司、CRO等国内外 3000+ 家企业提供申报进度、临床试验、上市产品、一致性评价、市场准入等国内外药品全生命周期基础数据以及品种筛选、企业分析、全球新药、临床试验结果等整合分析解决方案，助力企业决策更精准，工作更高效。



## 真实可溯源

成熟的底层数据建设，实现 3.7w+ 新药，14w+ 国内药物全生命周期数据可追溯。



## 信息全覆盖

覆盖 6000+ 数据源，包含国内外药监、企业官网、新闻、文献、会议等数据源。



## 更新速度快

实现核心数据源 24 h更新，全量数据源 7 日内更新，为情报分析提供时效保障。



## 功能多样化

提供 600+ 个性化筛选条件、多数据源关联分析以及可视化图表展示。



查药品全生命周期数据上 Insight 数据库

添加试用助手，获得试用机会

# 感谢聆听!

## 声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告



报告解读回顾视频:<https://dxy.me/jJybll>