

CAR-T 细胞治疗行业

血液瘤突破早线治疗，期待实体瘤突破和商业化腾飞

2022 年以来，CAR-T 行业已经在血液瘤前线治疗、实体瘤治疗、同种异体治疗等多维度迎来突破，国产 CAR-T 产品也成功出海：1) 传奇生物的 Cilta-cel 凭借接近 100% 的 ORR 和优异的长期有效性数据，成为首款成功出海的血液瘤 CAR-T；2) Gilead 和 BMS 的 CD19 CAR-T 先后获批 2L LBCL 适应症，潜在患者人群显著扩大；3) 科济药业的潜在全球 First-in-class 的 Claudin18.2 CAR-T 进入确证性 II 期临床，接受 CT041 治疗的患者出现 CR；4) Caribou 和 Precision 的通用型 CAR-T 疗法均展现了超高的 ORR，长期药效值得期待。随着研发、生产和支付体系的完善及出海的推进，国内 CAR-T 企业有望迎来加速发展期。

- **血液瘤前线治疗顺利推进，潜在患者显著扩大。**自 2017 年两款 CD19 CAR-T 获批用于治疗 3L+ r/r LBCL 以来，目前全球已有两款 CD19 CAR-T 产品将治疗适应症前移至 2L LBCL。已获批的两款 BCMA CAR-T 也已经在积极布局多发性骨髓瘤前线适应症的临床试验。我们预计 CAR-T 将在早线血液瘤患者中更好的彰显“治愈”潜力。
- **CAR-T 安全性持续改善，门诊治疗值得期待。**CAR-T 的主要不良反应为 CRS 和 ICANS，随着 CAR-T 产品设计逐步精进，近期上市或临床阶段的 CAR-T 产品的安全性上已经实现大幅改善。以 BCMA CAR-T 产品为例，CT103A 和 CT053 的三级以上 CRS 和 ICANS 发生率均为 0%。科济药业已经在 CT053 的美国注册 II 期研究 LUMMICAR-2 中纳入 out-patient 治疗，如果成功，将能大幅降低总治疗成本。
- **实体瘤 CAR-T 多靶点在研，已经显示疗效信号。**过往 CAR-T 被认为难以突破实体瘤肿瘤微环境。近期，随着科济药业 CT041 (CLDN18.2 CAR-T) 的早期临床显示“合适的 TAA 选择+升级清淋方案”有机会实现良好的疗效。目前全球已经有多个针对实体瘤 CAR-T 的产品进入临床阶段，靶点涵盖 CLDN18.2、MSLN、GPC3、B7-H3 等。
- **生产难题逐步攻克，支付手段创新迭代。**CAR-T 产品制备复杂，生产成本高昂。国内已上市两款 CAR-T 产品的终端价格在 120 万元以上。为了降低成本，国内 CAR-T 企业正在积极进行原料自产或国产化替代的尝试，其中科济药业已经实现了慢病毒的自主生产。支付方面，国内两款 CAR-T 产品上市以来，商保/惠民保等医疗保险的覆盖逐渐完善。
- **考虑到实体瘤患者群体显著大于血液瘤，且缺乏有效的后线治疗手段，建议关注临床进度领先且产品具备疗效优势的科济药业 (2171 HK)。建议关注在血液瘤领域具备先发优势和成功出海经验的传奇生物 (LEGN US)。**

CAR-T 行业重点公司估值表

公司	代码	市值 (百万美元)	一致预期净利润 (百万元)		一致预期 PS (X)	
			FY22E	FY23E	FY22E	FY23E
科济药业	2171 HK	1,029	-779	-873	388	106
传奇生物	LEGN O	6,293	-2,227	-1,838	36	26
药明巨诺	2126 HK	198	-854	-769	7	2

资料来源：公司、彭博及招银国际环球市场预测

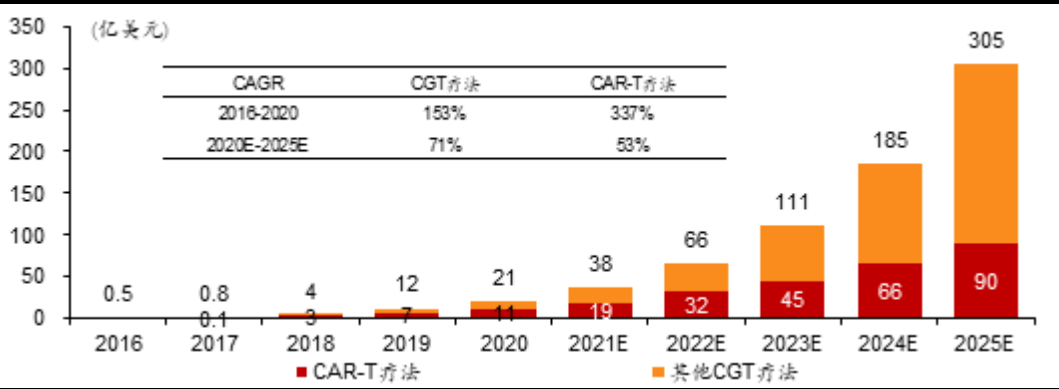
细胞与基因治疗优势显著，其中 CAR-T 疗法发力最早.....	3
技术篇：模拟 TCR 作用机制，CAR 协助 T 细胞完成抗原识别.....	5
克服 MHC 限制，CAR 构造协助 T 细胞激活.....	5
构造精巧机制明确，CAR-T 已历经若干迭代.....	6
从技术角度看产品，元件选择或影响产品力.....	8
市场篇：CAR-T 用于血液瘤疗效优异.....	10
中美血液瘤预后差异大，创新疗法可改善生存时长.....	10
后线市场稳步增长，CAR-T 疗法向前线迈进.....	10
靶点选择决定市场规模.....	12
血液瘤篇：CAR-T 治疗优势明显，适应症持续拓展.....	16
CD19 CAR-T 后线治疗 r/r LBCL 疗效优势显著，长期随访现治愈潜力.....	16
Yescarta 首个获批 LBCL 前线治疗，Kymriah 面临生产环节挑战.....	19
CD19 CAR-T 对于 NHL/ B-ALL 广泛有效，进一步拓展适应症版图.....	22
成立合资公司进行技术落地，国内已有两款 CD19 CAR-T 获批上市.....	24
BCMA CAR-T 角逐后线多发性骨髓瘤治疗市场.....	25
实体瘤篇：寻找理想靶抗原，CAR-T 积极探索实体瘤适应症.....	32
道阻且难，CAR-T 用于实体瘤治疗需要克服若干难题.....	32
高潜力实体瘤靶点浮出水面.....	33
CLDN 18.2 靶点极具潜力，有望率先突破胃癌适应症.....	34
力争攻破肝癌适应症，GPC3 靶点研发火热.....	36
MSLN 靶点具有广谱性，对多种癌症有效.....	39
技术前瞻篇：有望解决核心难题，异体 CAR-T 百花齐放.....	41
自体 CAR-T 疗效虽佳，但仍有较大改进空间.....	41
“通用型”CAR-T 需要克服免疫排斥，基因编辑是 UCAR-T 的关键技术.....	41
多家公司积极布局通用型 CAR-T，临床进展尚在早期.....	42
生产篇：制造工艺复杂，生产成本逐步下降.....	48
生产流程标准化程度低，低产量导致高成本.....	48
短期成本下降困难，后续放量将改善局面.....	50
支付篇：支付体系多元化，CAR-T 可及性逐步改善.....	52
探索多层次支付方式，提升 CAR-T 可及性.....	52
总结篇：CAR-T 应用前景光明，国内企业进军全球市场.....	57

细胞与基因治疗优势显著，其中 CAR-T 疗法发力最早

细胞与基因治疗 (CGT) 包括细胞治疗和基因治疗，为包括肿瘤在内的难治性疾病提供了新的选择。不同于传统小分子药物和抗体药物需要长期给药，细胞治疗通过体外改造，直接生产“living-drug”，单次静脉注射即可实现长期稳定的治疗效果，治疗优势显著。CAR-T 疗法是当前 CGT 在恶性肿瘤领域的主要应用，目前已经在血液瘤的治疗中取得较大成效。

2017 年，随着 FDA 批准了首批两款靶向 CD19 的 CAR-T 疗法，Kymriah 和 Yescarta，全球 CAR-T 市场开始快速发展。截至目前，全球共有七款 CAR-T 细胞治疗药物获批上市，其中 FDA 批准六款，NMPA 批准两款，国内上市的奕凯达与海外上市的 Yescarta 为同一款产品。根据弗若斯特沙利文的数据，2016 年至 2020 年，全球 CGT 市场从 0.5 亿美元增长到 21 亿美元，年复合增长率为 153%；预计未来 CGT 市场规模仍保持快速增长，于 2025 年达到 305 亿美元，年复合增长率保持 71%。

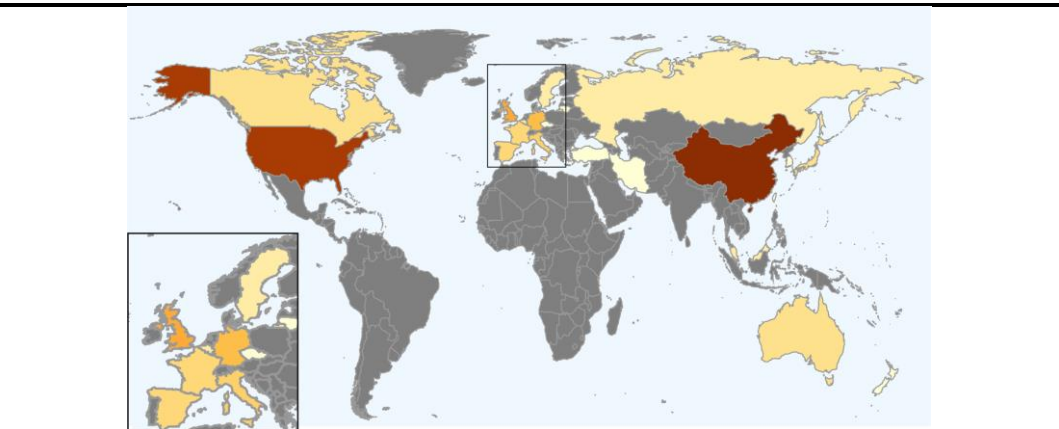
图 1: 全球 CGT (包含 CAR-T) 的市场规模



资料来源: 弗若斯特沙利文分析《中国细胞与基因治疗产业发展白皮书》，招银国际证券

相比欧美发达国家，中国 CGT 市场虽然起步较晚，但研发热度高涨。截至 2022 年 3 月 10 日，在 clinicaltrials 注册的 868 项 CAR-T 相关临床试验中，460 项于中国开展，相比之下，美国仅有 286 项 CAR-T 相关临床。虽然国内大多数临床试验尚处于早期探索阶段，但进入后期确证性临床的项目数量也呈现逐年增长趋势。未来随着国产 CAR-T 项目逐渐推进至商业化，预测未来五年中国以 CAR-T 为主的 CGT 市场将进入爆发期。

图 2: 全球 CAR-T 临床试验数量地区分布



资料来源: Barros LRC et al. Cancers (Basel) 2022，招银国际证券

注: 数据截至 2022 年 3 月 10 日

2021 年，国内已经有两款 CAR-T 产品实现商业化，分别为复星凯特的奕凯达和药明巨诺的倍诺达。2022 年初，南京传奇生物自主研发的 BCMA CAR-T 产品 Carvykti 成功出海，成为全球同类最佳 (Best-in-class) 的 BCMA CAR-T。

除技术较为成熟的自体血液瘤 CAR-T 产品外，国内一些企业也在持续布局实体瘤和通用型 CAR-T 技术，其中科济药业的靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 产品 CT041 已经进入确证性 II 期临床，靶向 GPC3 的产品 CT011 已经进入 I 期临床；亘喜生物的通用型 CAR-T 平台 TruUCAR 上也已经诞生两款候选 UCAR-T 产品，分别为靶向 CD7 的 GC027 和同时靶向 CD7/CD19 的 GC502，前者已经完成中国 IIT 研究。

图 3: 国内企业部分 CAR-T 产品布局

产品	自体血液瘤 CAR-T			异体血液瘤 CAR-T
靶点/公司	CD19	BCMA	其他	异体 CAR-T
复星凯特	阿基仑赛, 已上市 FKC889, Ph II			
药明巨诺	瑞基奥仑赛, 已上市 Nex-G, 临床前	JWCAR129, Ph I		
传奇生物		Cilta-cel, 已上市	LCAR-AIO, IIT (CD19×CD20×CD22)	同种异体 BCMA CAR-T, 临床前 (BCMA)
科济药业	CT032, Ph I	CT053, Ph II		CT0590, IIT (BCMA)
亘喜生物	GC019F, Ph I		GC012F, IIT (BCMA×CD19)	GC007g, Ph I (CD19, 供者来源) GC027, IIT (CD7) GC502, IIT (CD7×CD19)
驯鹿医疗		CT103A, Ph II (与信达合作)	CT120, Ph I/II (CD19×CD22) CT125, IIT (CD5)	
博生吉安科			PA3-17, Ph I (CD7)	
原启生物			OriCAR-017, IIT (GPC5D)	
北恒生物				CTA101, IND (CD19×CD22) CTD401, IIT (CD7)
产品	自体实体瘤 CAR-T			
靶点/公司	CLDN18.2	GPC3	AFP	其他
药明巨诺		JWATM204, IIT JWATM214, 临床前	JWATM203, 临床前 JWATM213, 临床前	
传奇生物	LB1908, Ph I	LB2101, 临床前		LB2102, 临床前 (DLL3)
科济药业	CT041, Ph II CT048, IIT	CT011, Ph I CT0180, IIT CT0181, IIT		KJ-C2112, 临床前 (EGFR/EGFRvIII) KJ-C2113, 临床前 (MSLN)
信达生物	IBI345, IIT			
博生吉安科				TAA06, Ph I (B7-H3)
斯丹赛生物				GCC19CART, Ph I (GCC)
原启生物		Ori-C101, IND		
北恒生物	CTB001, IIT (通用型)			
易慕峰	IMC002, IIT			IMC001, IIT (EpCAM)

资料来源: 公司官网, 招银国际证券

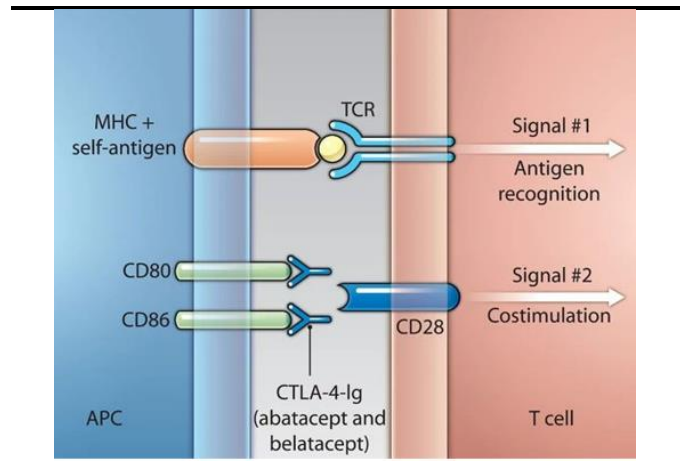
注: 部分非上市公司产品开发进度以官网披露为准, 可能与实际进度存在一定延迟

技术篇：模拟 TCR 作用机制，CAR 协助 T 细胞完成抗原识别

克服 MHC 限制，CAR 构造协助 T 细胞激活

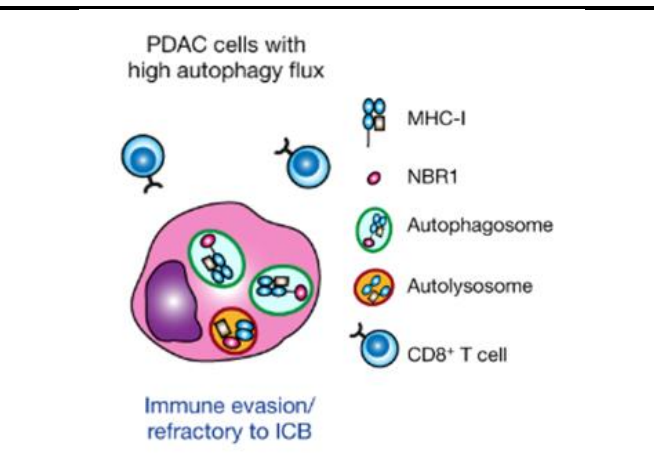
抗肿瘤免疫主要由 T 细胞完成，正常 T 细胞活化需要两种信号同时激活，第一信号是 T 细胞表面的 T 细胞受体 (TCR) 识别到肿瘤表面主要组织相容性复合体 (MHC) 提呈的抗原肽片段，第二信号是 T 细胞表面的共刺激分子(CD28)与提呈细胞(APC)表面的 B7 分子(CD80 为 B7-1, CD86 为 B7-2)相结合。CD8+T 细胞通过识别 MHC-I 呈递的细胞内源肽段，发挥抗肿瘤免疫作用。然而肿瘤细胞通过调低 MHC-I 的表达，减少抗原呈递，致使 CD8+T 细胞无法被活化，从而逃避免疫系统的监测。在胰腺癌细胞中，也可观察到自噬相关受体蛋白 NBR1 通过自噬依赖的通路促进 MHC-I 运送至溶酶体，从而减少细胞表面 MHC-I 的表达。

图 4: T 细胞活化的两种信号通路



资料来源：Immunotherapy of autoimmune disease, 招银国际证券

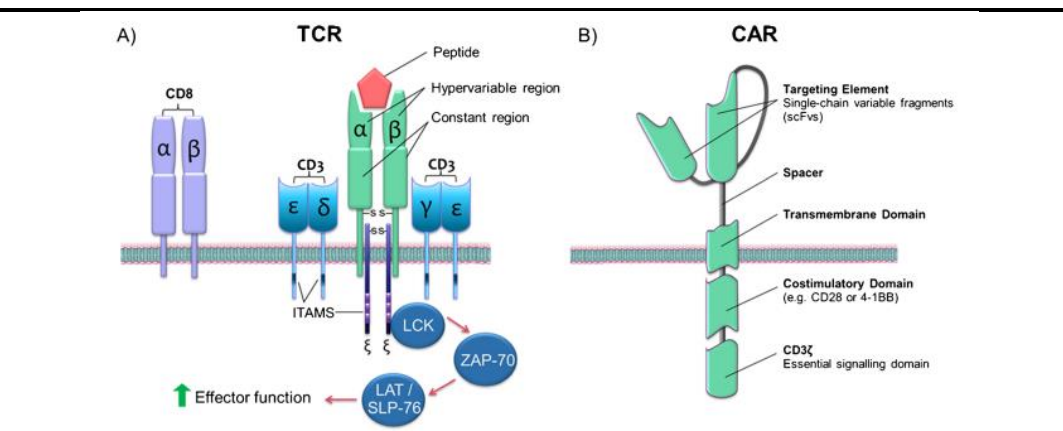
图 5: 胰腺癌细胞表面 MHC-1 表达减少



资料来源：Yamamoto K, et al. Nature 2020, 招银国际证券

为了克服 TCR 的 MHC 限制，嵌合抗原受体 (CAR) 应运而生，意图通过模拟 TCR 的作用机制，帮助 T 细胞完成肿瘤抗原的识别。正常 T 细胞中 TCR 依靠 α 、 β 链识别由 MHC 提呈的抗原肽，进而激活 T 细胞，而基因改造后的 T 细胞表面表达直接靶向肿瘤抗原的 CARs，T 细胞得以在 MHC 下调表达后识别并清除癌细胞，达到缓解甚至是根治肿瘤的目的。

图 6: TCR 与 CAR 的结构对比



资料来源：Delhove, Juliette M K M et al. Current stem cell reports 2017, 招银国际证券

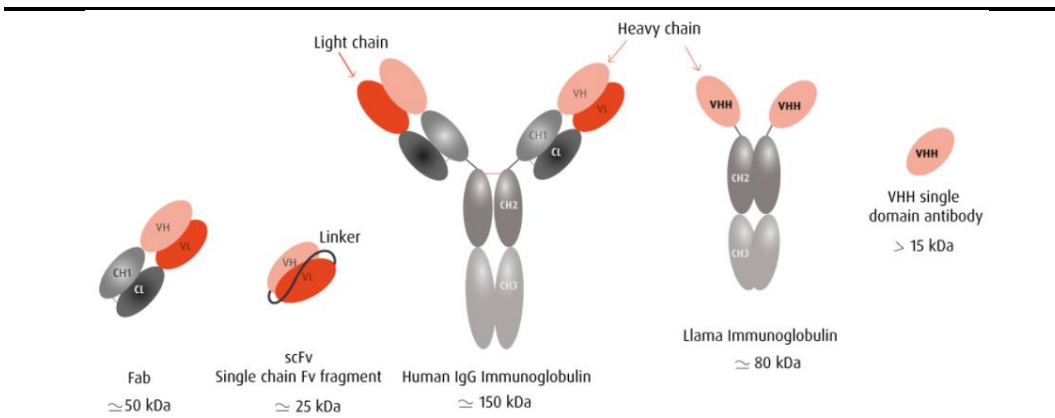
注：TCR 与 CD3 以 TCR-CD3 复合物形式存在于 T 细胞表面，CD3 将 TCR 识别到的抗原信号由 T 细胞表面由外向内传递，引起 T 细胞的活化

构造精巧机制明确，CAR-T 已历经若干迭代

CAR 是一种模块化的合成受体，对各元件进行组合优化有望生产疗效更佳的 CAR-T 细胞。CAR 的组成元件包括：1) 胞外抗原结合域，负责直接识别并结合肿瘤相关抗原（TAA）；2) 铰链区，负责链接抗原结合域与跨膜结构域；3) 跨膜结构域，负责将 CAR 锚定在 T 细胞膜上；4) 胞内信号传导域(共刺激域+CD3 ζ)，负责放大抗原信号并传导至胞内，激活 T 细胞。

抗原结合域特异性识别结合肿瘤抗原，亲和力是重要参数。抗原结合结构域一般为单链可变区 (scFv)，是具有抗原结合能力的免疫球蛋白分子的最小单位，由单克隆抗体的可变重链 (VH) 和可变轻链 (VL) 经柔性连接物连接而成 (VH-linker-VL 或 VL-linker-VH 结构)。抗原结合域的亲和力直接决定了 CAR 的功能。其他设计方面，用人源化或全人源 scFv 替代鼠源可以降低 CAR 的免疫原性，避免宿主免疫排斥，提高 CAR-T 细胞持久性。此外，骆驼重链可变区 (VHH) 也被用作胞外抗原结合域。骆驼类抗体天然缺失轻链，又被称为重链抗体，VHH 的特点包括特异性高，比 scFv 稳定性更好，尺寸更小等。

图 7: CAR-T 的胞外抗原结合域 scFv & VHH



资料来源: Hybribody, 招银国际证券

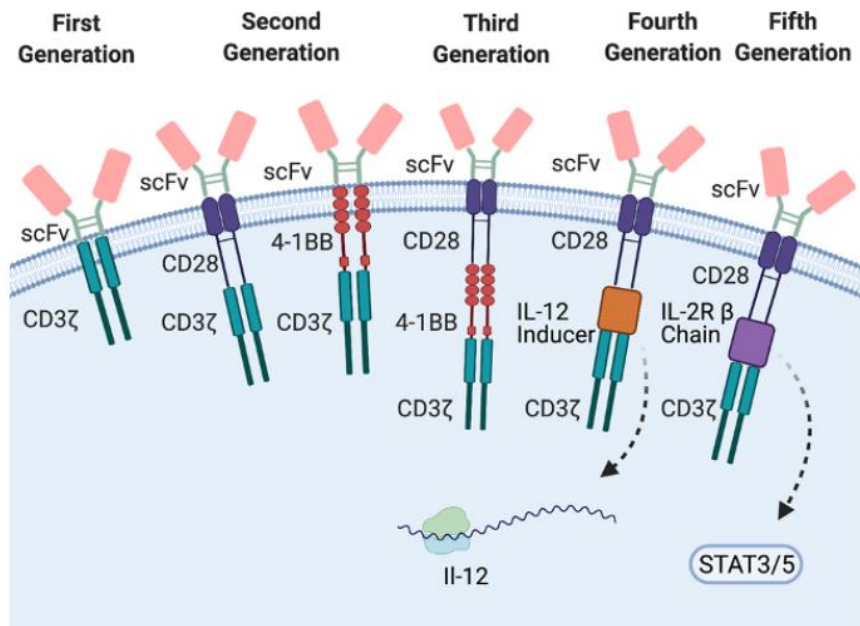
铰链区连接胞外域与跨膜域，长度或影响 CAR 功能。铰链区的功能包括提供灵活性，克服空间阻碍，及贡献 CAR 的长度，使得抗原结合域可以接触到靶表位等。最佳铰链区长度取决于肿瘤细胞靶表位的位置和暴露程度，需要根据特定的抗原结合域进行定制。最常用的铰链区来自 CD8、CD28、IgG1 或 IgG4 的氨基酸序列，其中来自 IgG 的铰链区可能导致 CAR-T 细胞耗竭，从而影响其回输后的持久性。

跨膜结构域将 CAR 锚定在 T 细胞表面，可能影响 CAR 的表达水平与稳定性。跨膜结构域包括 CD3 ζ 、CD4、CD8 α 、CD28 等。采用 CD3 ζ 作为跨膜域可能促进 T 细胞激活，代价是牺牲 CAR 稳定性，相比之下常用的 CD8 α 或 CD28 可能会增强 CAR 的表达和稳定性。

传导信号并放大，信号传导域设计决定 CAR-T 代次。CAR-T 可以被分为五代。第一代 CAR 只含有 CD3 ζ 信号传导域，缺少共刺激分子，T 细胞无法完全活化和增殖，在体内存活时间短，无法持续抗肿瘤。第二代 CAR 在一代的基础上引入共刺激分子 CD28 或 4-1BB，CAR-T 细胞被完全活化并释放细胞因子，执行细胞毒性功能裂解肿瘤细胞。二代 CAR 技术显著提高治疗持久性，临床疗效优异，目前已上市的 5 款 CAR-T 产品均采用二代结构。

后续代次的 CAR-T 均在二代结构基础上进行改造。第三代 CAR 增加了一个共刺激分子，与第二代 CAR 相比，T 细胞活化、增殖、分泌细胞因子及细胞毒素的作用更强，然而其靶向识别特异性降低，低亲和分子亦可促进 T 细胞活化，从而更容易产生细胞因子风暴等不良反应。第四代 CAR (TRUCK) 添加了 IL-12 等共表达的细胞因子，进一步强化免疫应答。第五代 CAR 添加了 IL2-2R β 胞内结合 SAAT3/5 的结构域，旨在激活 Janus 激酶信号转导和转录激活因子 (JAK-STAT) 信号通路以促进 T 细胞增殖。与第二代和第三代相比，第五代 CAR-T 细胞被证明具有更好的抗肿瘤作用和持久性。

图 8: 五代 CAR 的结构对比



资料来源: Umut Ö et al. Memo 2021, 招银国际证券

最常用的共刺激分子是 CD28 和 4-1BB，不同共刺激分子胞内信号对 CAR-T 细胞的活化作用并不完全相同，已有的临床证据证实 CD28 的促增殖更迅猛但易耗竭，4-1BB 较温和但持续久。其他在临床前和早期临床试验中具有显著治疗潜力的共刺激域包括 OX40、CD27 和 ICOS，CD28 和 ICOS 为 CD28 超家族成员，促进 T 细胞的快速增殖，4-1BB、CD27、OX40 为 TNFR 超家族成员，主要参与记忆 T 细胞的调控。

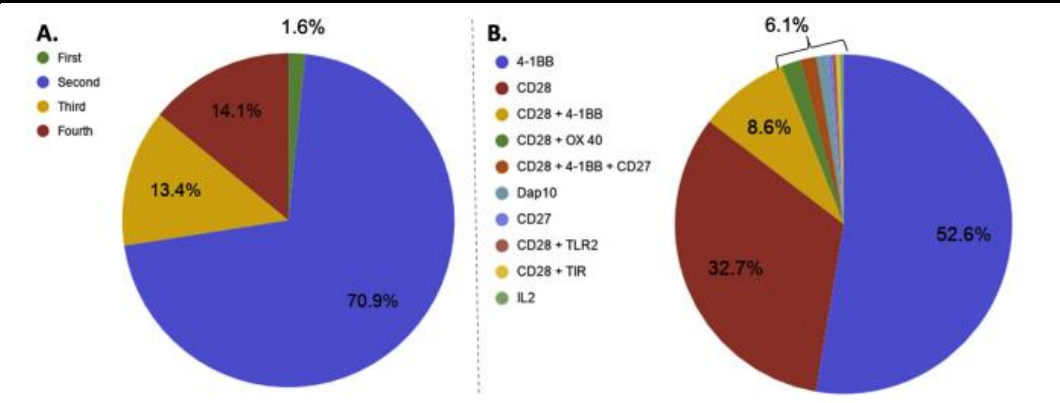
图 9: 共刺激分子对 CAR-T 细胞的调控

共刺激分子	所属家族	T 细胞亚群调控	细胞因子调控
CD28	CD28	增强 CD8+ CAR T 细胞的抗凋亡、维持记忆 T 细胞功能	诱导 CAR T 细胞表达更高的 IL-2
4-1BB	TNFRSF	主要作用于 CD8+ T 细胞	增强 T 细胞线粒体的功能
OX40	TNFRSF	主要作用于 CD4+ T 细胞，诱导其分化为 Th1 和 Th2 细胞	促进 CAR-T 细胞产生更多的 IFN- γ 和 IL-17，抑制 CAR T 细胞表达 IL-10
CD27	TNFRSF	参与初始 CD4+ 和 CD8+ T 细胞的应答及扩增，诱导 CD4+ 分化为 Th1 细胞	激活 T 细胞上调表达 IL-2、IFN- γ 、IL-7R
ICOS	CD28	主要作用于 CD4+ T 细胞，诱导 Tfh 和 Th17 的细胞分化	诱导 CAR T 细胞表达 IL-17 等炎性细胞因子，但不能诱导 T 细胞产生 IL-2

资料来源: Pubmed, 招银国际证券

当前，全球绝大多数临床阶段 CAR-T 产品采用二代结构(70.9%)，采用三代结构和四代结构的 CAR-T 分别占 13.4%和 14.1%，其中绝大多数仍采用 CD28 或 4-1BB 共刺激域。

图 10: 临床阶段 CAR-T 产品代次分布及共刺激域选择

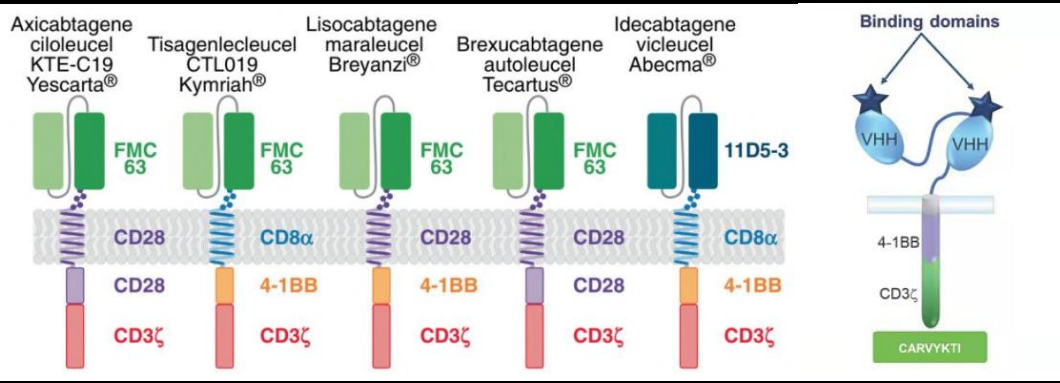


资料来源: Moreno-Cortes E et al. Critical Reviews in Oncology Hematology 2021, 招银国际证券

从技术角度看产品，元件选择或影响产品力

前五款在美上市的 CAR-T 结合域均为鼠源，传奇生物的独特设计提升靶细胞亲和力。已获 FDA 批准上市并实现商业化的四种 CD19 CAR-T 疗法中，Kymriah (Novartis)、Yescarta (Gilead/ Kite)、Tecartus (Gilead/ Kite) 和 Breyanzi (BMS/ Kite) 的胞外域均采用 FMC63 scFv。FMC63 是一种针对 CD19 的 IgG2a 小鼠单克隆抗体，FMC63 单链抗体是 CD19 特异性 CARs 最常用的胞外域成分。Abecma (BMS/ Bluebird) 作为全球第一款上市的 BCMA CAR-T，其胞外域采用鼠源性 11D5-3 scFv。而刚刚获批上市的 Carvytki (Legend/ J&J) 设计独特，采用了骆驼源可变重链结构域，基于 VHH 较小的体积，Carvytki 使用两个 VHH 同时针对两个 BCMA 表位，继而提升其对肿瘤细胞的亲和力。

图 11: 获 FDA 批准上市的 CAR-T 结构对比



资料来源: Gene and Cellular Immunotherapy for Cancer, Legend Biotech, 招银国际证券

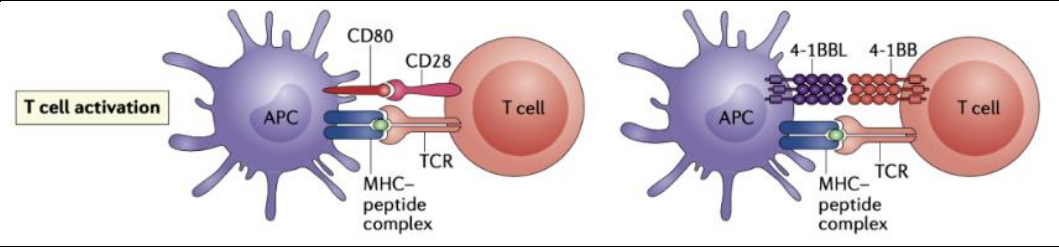
注: 最右图为传奇生物 Carvytki (cilta-cel) 构造

共刺激域选择影响安全性和持久性，CD28 可能诱导释放更多细胞因子。作为一种“Living-drug”，CAR-T 细胞疗法相对于传统药物治疗的最大优势在于其可长期响应，因此 T 细胞的持久性是评判 CAR-T 细胞功效的重要决定因素。此外，使用 CAR-T 疗法的患者往往病程

较为晚期，而 CAR-T 治疗相关 SAE 比例一般较高，考虑到保障患者安全及尽可能节省住院花费，CAR-T 治疗的安全性尤其值得重视。

共刺激域可实现细胞内信号的活化，使 T 细胞持续增殖并释放细胞因子，但过度的共刺激信号可能会促进衰竭，另外也有可能会导致细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)。目前全球已获批的所有 CAR-T 产品均采用二代结构，伴有一个共刺激域 CD28 或 4-1BB。研究表明，具有 CD28 共刺激域的 CAR-T 细胞主要使用糖酵解，而 4-1BB 共刺激域促进 CAR-T 细胞的线粒体生成，增强呼吸作用。因此，CD28 共刺激域可以诱导更迅速的抗肿瘤反应，但持久性较差；而 4-1BB 的肿瘤清除速度较慢，但可诱导持续性的高水平反应。细胞因子释放方面，临床前研究表明，对比表达 4-1BB 共刺激域的 CAR-T 细胞，表达 CD28 共刺激域 CAR-T 细胞通常释放更多的细胞因子(IL-2、IFN γ 及 TNF)。

图 12: T 细胞活化的两种共刺激信号通路



资料来源: Cappell KM et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2021, 招银国际证券

注: CD28 通常以同型二聚体形式存在，在静息和活化状态的 T 细胞上均有表达，大约 80% 的 CD4+T 细胞和 50% 的 CD8+T 细胞表达 CD28；三个 4-1BB 蛋白与 4-1BBL 的三聚体结合形成六聚体复合物，4-1BB 在静息 CD4+/CD8+T 细胞上不表达

从上市产品来看，采用 4-1BB 作为共刺激域的产品也的确倾向于更安全。在几款 CD19 CAR-T 中，针对 r/r LBCL 适应症，Yescarta (CD28)/ Kymriah (4-1BB)/ Breynzi (4-1BB) 的 CRS 比例分别为 92%/ 57%/ 42%，另外三款疗法的免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) 发生率分别为 67%/20%/30%，也一定程度上证实了表达 4-1BB 的 CAR-T 疗法倾向于更安全。持久性方面，在淋巴瘤的小鼠模型中发现表达 4-1BB 的 CAR-T 细胞同时也能够高表达 T 细胞记忆相关的基因，使 T 细胞能够存活更长的时间以维持其抗肿瘤活性。

市场篇：CAR-T 用于血液瘤疗效优异

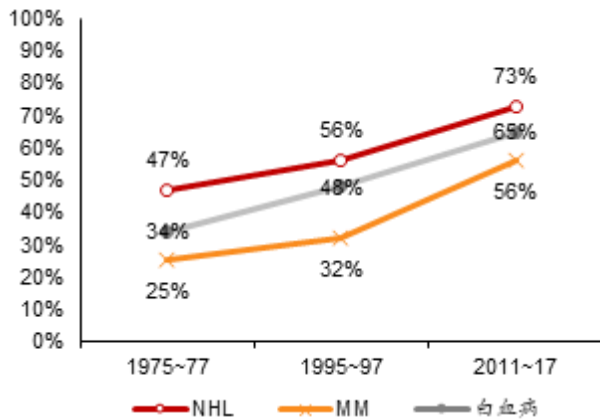
中美血液瘤预后差异大，创新疗法可改善生存时长

血液肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一，血液肿瘤分型复杂，根据 GLOBOCAN 2020 的数据，中国最常见的血液肿瘤分布为非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、多种类型的白血病 (leukemia) 及多发性骨髓瘤 (MM)，2020 年中国的新增患者数分别约为 9.3 万、8.5 万及 2.1 万。血液肿瘤在东西方国家之间的流行病学差异较大，欧美国家发病率全球最高，而亚洲相对较低，导致这种差异的原因可能包括人种差异及诊断普及程度的差别。

由于国内获批药物较少、医保覆盖范围较窄等因素，中美血液瘤患者的预后存在差异。根据 GLOBOCAN 2020 的数据，美国血液瘤的存量发病率显著高于中国，非霍奇金淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤的五年存量发病率分别为 72.6/10 万、56.7/10 万及 27.6/10 万，相比之下，中国上述三种血液瘤的五年存量发病率仅为 18.0/10 万、16.7/10 万与 3.55/10 万。

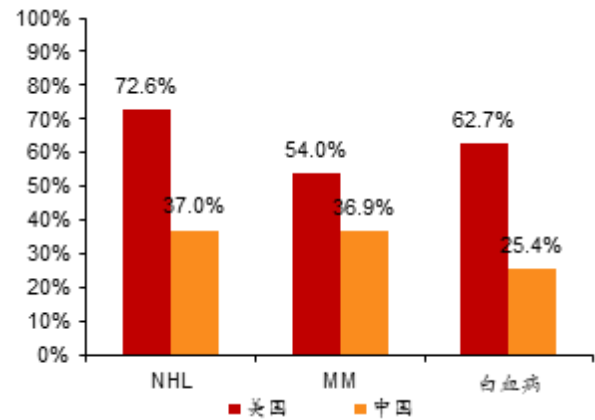
根据 American Cancer Society 的统计，过去 28 年间美国血液瘤患者五年生存率几乎翻倍，中国目前仅相当于美国 28 年前水准，体现中国血液瘤治疗领域存在较大未被满足的需求。美国血液瘤预后的改善很大程度上受益于疗法迭代，以利妥昔单抗为代表的靶向疗法曾促进血液肿瘤“慢病化”，近期随着 CAR-T 等创新疗法的出现，部分血液瘤的预后进一步得到显著改善。以青少年白血病为例，美国儿童急性淋巴白血病(p-ALL)的五年生存率已经达到 89% (数据来源：Cancer Statistics 2021)。

图 13: 美国血液瘤五年生存率变化



资料来源：弗若斯特沙利文，招银国际证券

图 14: 中美血液瘤五年生存率对比



资料来源：American Cancer Society 2022，招银国际证券

后线市场稳步增长，CAR-T 疗法向前线迈进

CAR-T 疗效数据优异，具有治愈潜力，市场空间广阔。CAR-T 领域重磅交易频现，2017 年 8 月，Gilead 以 119 亿美元收购 Kite；2018 年 1 月，Celgene 以 90 亿美元收购 Juno (2019 年 1 月 BMS 以 740 亿美元收购 Celgene)。目前全球范围内共有 7 款 CAR-T 产品上市，其中 5 款针对 CD19 靶点，2 款针对 BCMA 靶点，适应症涵盖多种血液瘤。

目前已上市 CAR-T 产品放量较慢，主要因为：1) 2022 年前 CAR-T 产品仅获批末线适应症，覆盖患者少；2) 2021 年前仅有靶向 CD19 的 CAR-T 产品上市，产品同质化严重；3) 高昂的生产成本导致高定价，患者可及性较差；4) CAR-T 生产流程复杂，产能释放慢。

根据各公司财报，2021 年五款 FDA 批准上市的 CAR-T 产品销售额合计超过 17 亿美元。2021 年 Gilead 凭借靶向 CD19 的两款 CAR-T 产品，Yescarta 和 Breyanzi，共实现 8.71 亿美元的收入。Novartis 仅有一款 Kymriah 于 2017 年获批上市，2021 年销售额达 5.87 亿美元。2021 年初 BMS 的首个 CAR-T 产品，也是全球第四款 CD19 CAR-T 实现商业化，是来自 Juno 的 Breyanzi，然而全年销售额并未过亿。相比之下，BMS/ Bluebird 的 Abecma 作为全球首款 BCMA CAR-T，虽然上市时间相比 Breyanzi 晚将近两个月，但其 9 个月销售额接近于 Breyanzi 的两倍。

图 15: 海外获批情况/历年销售额一览

销售额单位: 亿美元	2017	2018	2019	2020	2021	1H22
Novartis Kymriah (tisa-cel) 47.5 万美元/针 (ALL) 37.3 万美元/针 (B-NHL)	FDA/ 8 月 30 日/ 25 及以下 r/r B-ALL	FDA/ 5 月 1 日/ 3L+ r/r LBCL EMA/ 8 月 23 日/ r/r B-ALL, r/r LBCL				EMA/ 5 月 4 日/ 3L+ FL FDA/ 5 月 28 日/ 3L+ r/r FL
	0.06	0.76	2.78	4.74	5.87	2.63
Gilead/ Kite Yescarta (axi-cel) 39.9 万美元/针	FDA/ 10 月 18 日/ 3L+ r/r LBCL	EMA/ 8 月 27 日/ 3L+ r/r LBCL			FDA/ 3 月 5 日/ 3L+ r/r FL	FDA/ 4 月 1 日/ 2L LBCL EMA/ 6 月 28 日/ 4L+ FL
		2.64	4.56	5.63	6.95	5.06
Gilead/ Kite Tecartus (brexu-cel) 39.9 万美元/针				FDA/ 7 月 24 日/ r/r MCL EMA/ 12 月 17 日/ r/r MCL	FDA/ 10 月 1 日/ 成人 r/r B-ALL	EMA/ 9 月 6 日/ 成人 r/r B-ALL
				0.44	1.76	1.36
BMS/ Juno Breyanzi (liso-cel) 41.0 万美元/针					FDA/ 2 月 5 日/ 3L+ r/r LBCL	EMA/ 6 月 20 日/ 2L LBCL FDA/ 6 月 24 日/ 2L LBCL
					0.87	0.83
BMS/ Bluebird Abecma (ide-cel) 41.9 万美元/针					FDA/ 3 月 26 日/ 5L+ r/r MM EMA/ 8 月 19 日/ 4L+ r/r MM	
					1.64	1.56
Legend/ J&J Carvykti (cilta-cel) 46.5 万美元/针						FDA/ 2 月 28 日/ 5L+ r/r MM EMA/ 5 月 6 日/ 4L+ r/r MM
						0.48

资料来源：公司年报，AJMC, FDA, EMA, 招银国际证券

近来 CAR-T 疗法持续取得进展。目前传奇生物的 Carvykti 已经作为 best-in-class 的 BCMA CAR-T，获得 FDA 和 EMA 批准上市，用于 r/r MM 的治疗。Carvykti 大幅刷新疗效数据，CARTITUDE-1 中位随访期 22 个月时，ORR 达 98%，其中 sCR 达 83%，本次随访仍未达到 mPFS 和 mOS，两年 PFS 和 OS 分别为 55% 和 70%。

今年 Yescarta 和 Breyanzi 也先后攻克前线适应症。上半年 Yescarta 获 FDA 批准用于二线及以上治疗 LBCL。Yescarta 与既往标准治疗相比，无事件生存期 (EFS) 延长 6.3 个月 (SOC: 2.0 个月)，两年内无疾病进展或无需其他癌症治疗的生存率为 40.5% (SOC: 16.3%)。随着前线适应症的顺利获批，上半年 Yescarta 实现 5.06 亿美元的销售，同比增长 50%。

此外，各家公司也在积极开发新一代 CAR-T 生产平台，21 年 12 月，Novartis 在 ASH 会议推出 T-Charge 平台，将 CAR-T 生产时间缩短至不到 2 天。亘喜生物的 FastCAR 平台也能将自体 CAR-T 细胞生产的时间从 2 到 6 周缩短到次日生产完毕。

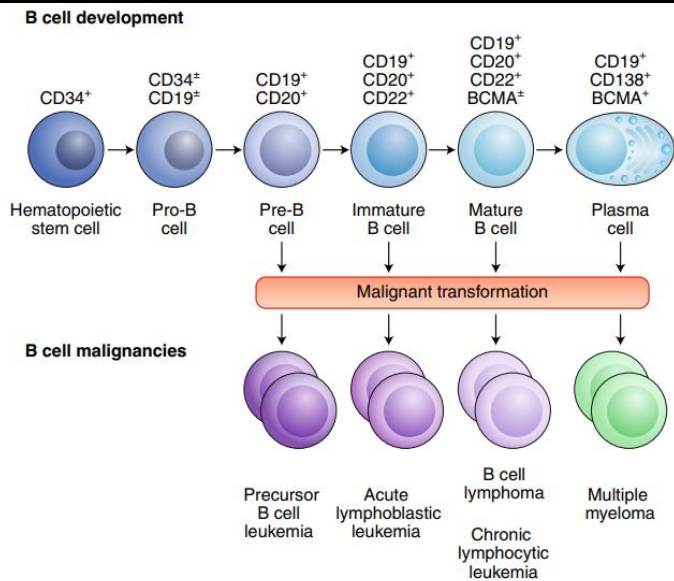
靶点选择决定市场规模

由于 CD19 与 BCMA 在 B 细胞成熟过程中表达阶段不同，靶向 CD19 或 BCMA 的 CAR-T 所针对的适应症也不同。目前 CD19 CAR-T 的获批适应症已覆盖 NHL 当中的 LBCL、FL、MZL、MCL 及儿童和成人 B 细胞急性淋巴性白血病 (B-ALL)，并正在积极探索 B 细胞恶性肿瘤其他亚型的适应症。相比之下，目前 BCMA CAR-T 主要覆盖 MM 适应症，但也有部分公司开始探索其在自免领域的应用潜力。

CD19 是 B 细胞表面发挥特异性信号转导的受体，在 B 细胞成熟各阶段均有表达，同时 CD19 也频繁表达于 B 细胞恶性肿瘤。95% 以上的 B 细胞淋巴瘤和 B 淋巴细胞白血病均表达 CD19 抗原。由于 CD19 的表达程度高于 CD20、CD22 等，因此 CD19 是治疗 B-ALL 和 NHL 的一个首选靶点。然而 CD19 特异性不强，靶向 CD19 的 CAR-T 也会清除正常 B 细胞，导致部分接受 CD19 CAR-T 治疗的患者出现 B 细胞发育不全。

B 细胞成熟抗原 (BCMA) 是一种跨膜糖蛋白，通过结合 B 细胞激活因子(BAFF)，可激活大量生长及存活信号；通过结合增殖诱导配体 (APRIL)，可上调免疫检查点表达水平，制造免疫抑制的肿瘤微环境。BCMA 主要表达于终末分化的 B 细胞，在初始 B 细胞、造血干细胞和正常组织中不表达，因此特异性良好。由于 BCMA 在 MM 多阶段表达水平相似，因此在整个疾病过程中都是有效的治疗靶点。

图 16: B 细胞发育过程及靶点表达



资料来源：Milone M.C. et al, Nature Cancer 2021, 招银国际证券

NHL 亚型众多，主要分为侵袭性 (aNHL) 和惰性 (iNHL)，aNHL 包括大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL) III 级、套细胞淋巴瘤 (MCL) 等，恶性程度高、生长迅速；iNHL 包括 FL I-II 级、边缘区淋巴瘤 (MZL) 等，病程较长、发展缓慢。

中美在血液瘤各亚型上发病率的差别较大。中国 LBCL 发病率约占 NHL 的 41%，相比之下美国 LBCL 发病率约占 NHL 的 23%。中国急性白血病更多见，尤其急性髓细胞白血病 (AML) 最常见。美国慢性淋巴细胞白血病 (CLL/SLL) 发病率远高于中国，B-ALL 发病率远低于中国。

针对 NHL/ B-ALL 适应症，国内 CD19 CAR-T 市场规模有望在 2030 年突破 123 亿元

我们对 CD19 CAR-T 市场规模的测算基于如下数据与假设：

- 1) **新增/ 存量发病率：**参考 GLOBOCAN 2020 的数据， 2020 年 NHL 的新增患者数/年死亡人数/五年患病数分别为 9.28 万人/5.44 万人/26.06 万人；白血病的新增患者数/年死亡人数/五年患病数分别为 8.54 万人/6.17 万人/24.18 万人。参考国家癌症中心发表的《Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants》，预计 2022 年 NHL 新增患者数/年死亡人数分别为 9.78 万人/ 5.79 万人；白血病新增患者数/年死亡人数分别为 8.82 万人/ 6.45 万人。我们假设 NHL 新发/死亡增长率分别为 2.6%/ 2.5%；白血病新发/死亡增长率分别为 1.7%/ 1.6%，五年存量患者数采用该数值+当年新增患者数-死亡数得到。
- 2) **NHL/ B-ALL 各亚型发病率：**中国 NHL 各亚型发病占比参考弗若斯特沙利文的数据，LBCL 约占 41.0%，MZL/FL 约占 6.1%，MCL 约占 3.4%，CLL/SLL 约占 4.6%。此外，参考《成人急性淋巴细胞白血病诊疗指南 2018》，中国 ALL 的发病率占全部白血病的 15%；根据弗若斯特沙利文的数据，ALL 患者中 75%是具有 CD19 阳性表达的 B-ALL。

图 17: 国内 CD19 CAR-T 市场规模测算

千人	2020	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
非霍奇金淋巴瘤 (NHL)											
B-NHL 新增患病人数	92.8	95.3	97.8	100.4	103.0	105.7	108.5	111.4	114.3	117.3	120.4
NHL 五年患病数	260.6	300.1	340.7	382.5	425.5	469.6	514.9	561.5	609.4	658.7	709.3
LBCL 患病人数	106.8	123.0	139.7	156.8	174.4	192.5	211.1	230.2	249.9	270.1	290.8
MZL/FL 患病人数	15.9	18.3	20.8	23.3	26.0	28.6	31.4	34.3	37.2	40.2	43.3
MCL 患病人数	8.9	10.2	11.6	13.0	14.5	16.0	17.5	19.1	20.7	22.4	24.1
CLL/SLL 患病人数	12.0	13.8	15.7	17.6	19.6	21.6	23.7	25.8	28.0	30.3	32.6
2L+ r/r LBCL 患病人数	75.2	86.6	98.4	110.4	122.8	135.5	148.6	162.1	175.9	190.1	204.7
2L+ r/r MZL/FL 患病人数	8.2	9.4	10.7	12.0	13.3	14.7	16.1	17.6	19.1	20.7	22.2
2L+ r/r MCL 患病人数	4.9	5.7	6.4	7.2	8.0	8.9	9.7	10.6	11.5	12.4	13.4
2L+ r/r CLL/SLL 患病人数	6.2	7.1	8.1	9.1	10.1	11.1	12.2	13.3	14.5	15.6	16.8
3L+ r/r LBCL 患病人数	29.4	33.9	38.5	43.2	48.1	53.1	58.2	63.5	68.9	74.4	80.2
3L+ r/r MZL/FL 患病人数	5.3	6.1	7.0	7.8	8.7	9.6	10.5	11.5	12.5	13.5	14.5
3L+ r/r MCL 患病人数	3.5	4.0	4.6	5.1	5.7	6.3	6.9	7.5	8.2	8.8	9.5
3L+ r/r CLL/SLL 患病人数	4.7	5.4	6.1	6.9	7.7	8.5	9.3	10.1	11.0	11.9	12.8
适用于 CD19 CAR-T 治疗的人数(适应症逐渐扩大)		33.9	45.5	56.2	137.2	165.0	183.8	203.6	221.0	238.8	257.2
CD19 CAR-T 渗透率		0.7%	1.0%	2.3%	2.1%	2.7%	3.5%	4.6%	5.8%	7.2%	8.6%
CD19 CAR-T 治疗数 (千例)		0.3	0.5	1.3	2.9	4.5	6.5	9.4	12.7	17.2	22.2
CD19 CAR-T 定价 (万元)		124.5	124.5	124.5	112.1	100.8	90.8	81.7	69.4	59.0	50.2
YoY					-10.0%	-10.0%	-10.0%	-10.0%	-15.0%	-15.0%	-15.0%
CD19 CAR-T 市场规模 (亿元)		3.1	5.6	16.3	32.3	45.4	59.2	76.7	88.4	101.5	111.5
YoY			80.0%	191.1%	97.8%	40.7%	30.3%	29.6%	15.3%	14.8%	9.8%
急性淋巴细胞白血病 (ALL)											
B-ALL 新增患病数	12.8	13.0	13.2	13.5	13.7	13.9	14.1	14.4	14.6	14.8	15.1
B-ALL 五年患病数	36.3	39.9	43.6	47.3	51.2	55.1	59.1	63.1	67.3	71.5	75.8
CD19+ r/r B-ALL 人数	27.2	29.9	32.7	35.5	38.4	41.3	44.3	47.4	50.5	53.6	56.8
适用于 CD19 CAR-T 治疗的人数	18.2	20.0	21.9	23.8	25.7	27.7	29.7	31.7	33.8	35.9	38.1
CD19 CAR-T 渗透率						1.4%	1.8%	2.3%	3.0%	3.9%	5.1%
CD19 CAR-T 治疗数 (千例)						0.4	0.5	0.7	1.0	1.4	1.9
CD19 CAR-T 定价 (万元)						128.1	115.3	103.7	88.2	75.0	63.7
YoY							-10.0%	-10.0%	-15.0%	-15.0%	-15.0%
CD19 CAR-T 市场规模 (亿元)						4.8	6.1	7.6	8.9	10.5	12.3
YoY							25.5%	25.0%	17.7%	17.4%	17.1%
CD19 CAR-T 的整体市场规模 (亿元)		3.1	5.6	16.3	32.3	50.2	65.2	84.3	97.3	112.0	123.8
YoY			80.0%	191.1%	97.8%	55.7%	29.8%	29.2%	15.5%	15.1%	10.5%

资料来源: GLOBOCAN, 弗若斯特沙利文, 招银国际证券

- 3) **适用于 CD19 CAR-T 治疗的人数**: NHL 各亚型复发患者比例参考弗若斯特沙利文报告, 各适应症获批年份参考国内临床进度。2021 年 3L LBCL 适应症首次在中国获批, 我们预测 3L FL/ 3L MCL/ 3L CLL 适应症分别于 2022E/ 2023E/ 2024E 获批, 预计 2L LBCL/ 2L FL / 2L MCL/ 2L CLL 适应症分别于 2024E/ 2025E/ 2026E/ 2027E 获批。历年适用于 CD19 CAR-T 治疗的人数根据各适应症存量患病人数进行加总得到。ALL 复发比例参考中国医学科学院血液病医院白血病诊疗中心发表的《成年人复发/难治性急性淋巴细胞白血病的研究进展》。由于目前国内 CD19 CAR-T 产品在 B-ALL 适应症方面布局慢于 NHL, 我们预测该适应症获批时间在 2025E 左右, 考虑到现有后线对于 r/r B-ALL 的疗效不佳, 及随着患者对 CAR-T 疗法接受度的提升, 我们估算适用于 CD19 CAR-T 治疗的人数约占 CD19+ r/r B-ALL 人数的 67%。
- 4) **渗透率**: 2021 年销售数量参考复星凯特阿基仑赛及药明巨诺瑞基奥仑赛上市后实际销售情况进行全年换算得到。2021 年 6 月阿基仑赛注射液获批上市, 半年收入不足一亿元, 假设实际回输 80 例, 折合全年约 160 例; 2021 年 9 月瑞基奥仑赛注射液获批上市, 四个月完成回输 30 例, 折合全年约 90 例, 2021 年渗透率约为 0.7%。假设瑞基奥仑赛 2022E 回输数量增长 50%, 阿基仑赛增长略快, 预计 2022E 渗透率达 1.0%。2023E 随着各家产能就位及患者接受度提升, 预计渗透率大幅增长达 2.3%; 2024E 由于前线治疗获批, 患者基数显著提升, 预计渗透率稍有下降; 我们预测 2030 年 NHL 渗透率将达到 8.6%。B-ALL 适应症上市较晚, 市场教育相对充分, 我们预测其上市时渗透率达 1.4%, 2030 年渗透率达到 5.1%。
- 5) **产品定价**: 目前阿基仑赛售价 120 万元/针, 瑞基奥仑赛注售价 129 万元/针。B-ALL 适应症方面, 儿童患者比例高, 平均发病年龄较低, 患者付费意愿强。参考海外 Kymriah 对于 LBCL (37.3 万美元/针) 和 B-ALL (47.5 万美元/针) 适应症不同的定价策略, 我们假设 ALL 适应症的价格约为当年 LBCL 适应症价格的 1.3 倍。降幅方面, 假设 2028E 前每年价格降幅为 10%, 2028E 及以后每年价格降幅为 15%, 预计 2030 年 LBCL/ ALL 适应症单针价格分别为 50.2 万元/ 63.7 万元。
- 6) **海外市场**: 目前海外已经有四款 CD19 CAR-T 产品上市, 同质化较为严重, 其中最晚上市的 Breyanzi 上市首年销售不足一亿元, 欧美 CD19 CAR-T 市场竞争之激烈可见一斑。考虑到 FDA 对于同质化严重的产品稍显消极的审评态度, 及海外 CD19 CAR-T 市场激烈的竞争格局, 我们暂未测算 CD19 CAR-T 的海外市场空间。

针对 MM 适应症, 美/中 BCMA CAR-T 市场规模分别有望在 2030 年达到 96 亿美元/62 亿元人民币

我们对 BCMA CAR-T 市场规模的测算基于如下数据与假设:

- 1) **新增/存量发病**: 数据来源与计算方式与 CD19 CAR-T 相同, 2020 年美国 MM 新增患者数/年死亡人数/五年患病数分别为 3.21 万人/1.34 万人/9.14 万人; 国内 MM 新增患者数/年死亡人数/五年患病数分别为 2.11 万人/1.62 万人/5.14 万人。我们假设美国 MM 新发/死亡增长率分别为 2.1%/2.0%; 中国 MM 新发/死亡增长率分别为 3.1%/3.0%, 五年存量患者数采用该数值+当年新增患者数-死亡数得出。
- 2) **适用于 BCMA CAR-T 治疗的人数**: MM 复发比例参考弗若斯特沙利文报告, 中国/美国既往接受三线全身系统治疗失败的 MM 患者比例分别为 10%~20% / 10%~15%, 我

们分别对其取中值进行测算。我们预计美国/中国将分别于 2026E/ 2028E 批准 BCMA

CAR-T 用于 MM 的 1~3 线治疗。

图 18: BCMA CAR-T 中美市场规模测算

千人	2020	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
美国											
MM 新增患病人数	32.1	32.8	33.5	34.2	34.9	35.6	36.3	37.1	37.8	38.6	39.4
MM 五年患病数	91.4	110.5	130.0	150.0	170.3	191.1	212.3	234.0	256.1	278.8	301.9
2L+ t/r MM 患病人数	52.5	63.4	74.6	86.1	97.8	109.7	121.9	134.3	147.0	160.0	173.3
3L+ t/r MM 患病人数	11.4	13.8	16.3	18.7	21.3	23.9	26.5	29.2	32.0	34.8	37.7
适用于 BCMA CAR-T 治疗的人数	13.8	16.3	18.7	21.3	23.9	26.5	29.2	32.0	34.8	37.7	40.3
BCMA CAR-T 渗透率	3.8%	9.0%	11.4%	14.4%	18.8%	9.4%	12.2%	15.5%	19.2%	23.2%	
BCMA CAR-T 治疗数 (千例)	0.5	1.5	2.1	3.1	4.5	11.4	16.4	22.8	30.7	40.3	
BCMA CAR-T 定价 (万美元)	42.0	44.2	42.9	41.6	40.3	36.3	32.7	29.4	26.5	23.8	
YoY			5.4%	-3.0%	-3.0%	-3.0%	-10.0%	-10.0%	-10.0%	-10.0%	
BCMA CAR-T 美国市场规模 (亿美元)	2.2	6.5	9.2	12.8	18.1	41.5	53.5	66.9	81.3	95.9	
YoY			196.7%	41.8%	38.9%	41.5%	129.6%	28.9%	25.1%	21.5%	17.9%
中国											
MM 新增患病人数	21.1	21.8	22.5	23.1	23.9	24.6	25.4	26.2	27.0	27.8	28.7
MM 五年患病数	51.4	56.5	61.7	67.2	72.8	78.7	84.7	91.0	97.4	104.1	111.0
2L+ t/r MM 患病人数	32.8	36.0	39.4	42.9	46.5	50.2	54.1	58.0	62.2	66.4	70.8
3L+ t/r MM 患病人数	7.7	8.5	9.3	10.1	10.9	11.8	12.7	13.6	14.6	15.6	16.7
适用于 BCMA CAR-T 治疗的人数			10.1	10.9	11.8	12.7	13.6	14.6	15.6	16.7	17.7
BCMA CAR-T 渗透率			1.9%	4.0%	6.0%	8.4%	10.9%	7.6%	9.9%	12.4%	
BCMA CAR-T 治疗数 (千例)			0.2	0.4	0.7	1.1	1.5	4.7	6.6	8.8	
BCMA CAR-T 定价 (万元)			142.2	135.1	128.3	121.9	115.8	98.4	83.7	71.1	
YoY				-5.0%	-5.0%	-5.0%	-5.0%	-15.0%	-15.0%	-15.0%	
BCMA CAR-T 中国市场规模 (亿元)			2.7	5.9	9.1	13.0	17.2	46.7	55.1	62.4	
YoY					116.3%	53.9%	43.2%	32.6%	171.1%	18.1%	13.3%

资料来源: GLOBOCAN, 弗若斯特沙利文, 招银国际证券

- 3) **渗透率:** 2021 年北美 BCMA CAR-T 销售数量参考 Abecma 上市后销售数量折算全年进行推算得到, Abecma 于 2021 年 3 月末获批上市, 9 个月完成 391 例回输, 折合全年约 521 例, 2021 年渗透率约为 3.8%。根据 BMS 电话会议披露, Abecma 上市首年遭遇制造瓶颈, 供给不及需求, 随着 2022 年产能扩张, 我们预计上市第二年渗透率大幅增长至 9.0%。随着前线治疗获批, 2026 年渗透率略降, 预计 2030 年渗透率达到 23.2%。国内方面, 我们预计首个 BCMA CAR-T 产品于 2023 年上市, 预计前线治疗于 2028 年获批, 国内渗透率增长曲线参考美国市场经验。
- 4) **产品定价:** 海外已上市两款 BCMA CAR-T 产品定价分别为 Abecma 定价 41.95 万美元/针, Carvykti 定价 46.5 万美元/针, 美国市场我们假设前线适应症获批前每年价格降幅 3%, 之后每年价格下降 10%。国内方面, 我们假设前线适应症获批前/后每年价格降幅分别为 5%/15%。

血液瘤篇： CAR-T 治疗优势明显，适应症持续拓展

CD19 CAR-T 后线治疗 r/r LBCL 疗效优势显著，长期随访现治愈潜力

目前全球商业化阶段的针对 B 淋巴细胞相关癌症的 CAR-T 产品均靶向 CD19。国际市场上 Novartis、Gilead 和 BMS 三分天下，其中 Novartis 开发了 Kymriah (tisa-cel)；Gilead/ Kite 拥有两款已上市的 CD19 CAR-T 产品 Yescarta (axi-cel) 和 Tecartus (brexu-cel)；而 BMS/ Juno 的 Breyanzi (liso-cel) 进入市场的时间稍晚。四款产品在共刺激域选择、跨膜域选择、递送病毒载体、回输细胞数量、生产周期及清淋方案均有差异。

r/r LBCL 发病率高，挽救性化疗的 OS 仅约 6 个月

LBCL 是最常见的 aNHL (侵袭性非霍奇金淋巴瘤)，约占 NHL 总发病率的 40%，随着治疗方案逐渐迭代，患者的五年生存率逐渐提高。虽然约 60%~65%的患者在一线 R-CHOP (利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)治疗后治愈，但约 10%~15%的 LBCL 患者出现原发型耐药。而一线方案获得 CR 的患者中，也有 20%~25%的患者在 12 个月内复发。LBCL 一旦出现复发或难治，患者预后较差，仅半数患者可进行自体干细胞移植 (ASCT) 治疗，而且即便接受移植治疗，也仅约 35%~40%的患者可经 ASCT 治愈。综上，有近 30%的 LBCL 患者将进展为化疗和 ASCT 治疗失败的 r/r LBCL。

国际多中心回顾性研究 SCHOLAR-1 和在中国人群的回顾性研究 REAL-TREND (link) 分别评估了真实世界中 r/r LBCL 的患者结局，得到的结论类似，常规挽救性化疗对于 r/r LBCL 患者无长期获益。SCHOLAR-1 研究评估了 636 例 r/r DLBCL 的预后，显示挽救性化疗 ORR 为 26%，CR 仅 7%，患者中位 OS 仅 6.3 个月；REAL-TREND 研究评估了 350 例 r/r LBCL 中国患者，ORR 为 30%，CR 仅 9%，mOS 仅 5.9 个月。

CAR-T 治疗缓解率显著提高，对比其他疗法后线治疗效果更佳

CAR-T 相比 SOC 有显著优势，2021 年发表于 Blood Advance 的一项研究 (link) 对比了 ZUMA-1 与 SCHOLAR-1 研究，使用倾向评分对患者基线进行平衡。ZUMA-1 研究中 CD19 CAR-T 治疗组中位随访 27.1 个月的 ORR 与 CR 分别为 83%和 54%，相比之下 SCHOLAR-1 研究中 SOC 的 ORR 与 CR 分别为 34%和 12%。两项研究的 2 年 OS 比例分别为 54%和 20%，显示 CAR-T 治疗可大幅改善 r/r DLBCL 患者预后。

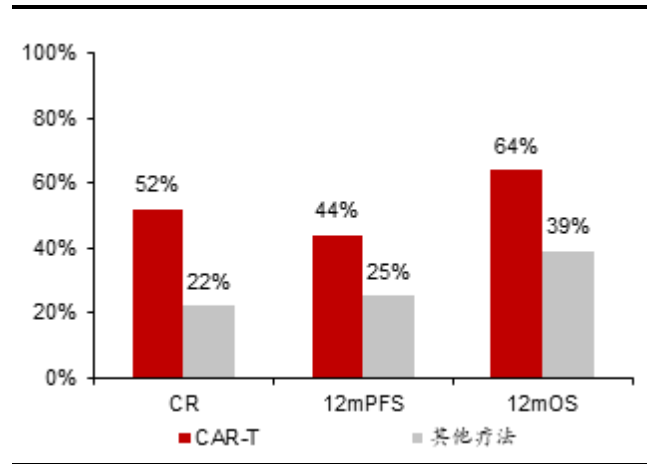
图 19: CD19 CAR-T vs SOC 在 r/r DLBCL 患者中的疗效对比

数据来源	ZUMA-1	SCHOLAR-1
疗法	Yescarta	SOC
样本量	80	340
既往接受≥三线治疗	61%	29%
既往复发	29%	37%
ASCT 后<12m 复发	20%	22%
ORR	83%	34%
CR	54%	12%
mOS	27.1m 未达到	5.4m
12m OS	71%	26%
18m OS	60%	23%
24m OS	54%	20%

资料来源：Neelapu SS et al. Blood Advance 2021, 招银国际证券

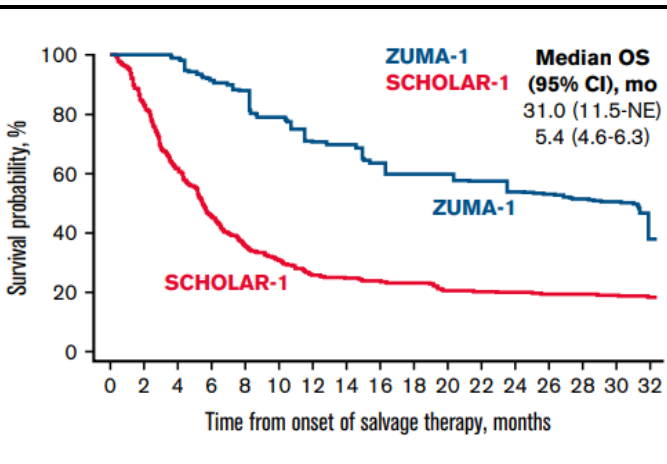
2020 年发表于 Blood Advance 的一项单中心回顾性观察性研究 (link) 表明，CAR-T 疗法相比传统治疗方案，可显著提高 r/r LBCL 患者响应率，并显著改善患者预后。CAR-T vs 传统疗法的 mPFS 分别为 5.2 个月 vs 2.3 个月，mOS 分别为 19.3 个月 vs 6.5 个月。

图 20: CAR-T 疗法 vs 传统疗法疗效对比



资料来源：Sermer D et al. Blood Advance 2020，招银国际证券

图 21: ZUMA-1 vs SCHOLAR-1 研究中患者预后对比



资料来源：Neelapu SS et al. Blood Advance 2021，招银国际证券

除 CAR-T 疗法以外，也有若干其他新型疗法在欧美获批上市，然而 CAR-T 在复发两次及以上患者群体当中仍然展现了最优疗效。1) 2019 年 6 月，Genetech 的靶向 CD79b 的 ADC 药物 Polatuzumab 获 FDA 批准上市，用于联合苯达莫司汀和利妥昔单抗 (Pola-BR) 治疗 3L+ r/r DLBCL；该疗法也于 2020 年获 EMA 批准上市；2) 2020 年 6 月，FDA 批准 Karyopharm 的口服 XPO1 抑制剂 Selinexor 的新适应症，用于单药治疗 3L+ r/r DLBCL；3) 2020 年 7 月，Incyte/ MorphoSys 的 CD19 单抗 Tafasitamab-cxix 获 FDA 上市，用于联合来那度胺治疗二线及三线 r/r DLBCL；该疗法于 2021 年获 EMA CHMP 有条件批准上市；4) 2021 年 4 月，ADC Therapeutics 的靶向 ADC 药物 Loncastuximab-tesirine 获 FDA 批准上市用于治疗 3L+ r/r LBCL。

图 22: 全球已上市 r/r LBCL 后线疗法临床数据对比

	CAR-T	ADC		单抗	SINE
品种	Axi-cel	Pola-BR	Loncastuximab	Tafa-Len	Selinexor
靶点	CD19	CD79b	CD19	CD19	XPO1
已获批适应症	3L+ r/r LBCL	3L+ r/r DLBCL	3L+ r/r LBCL	2L+ r/r DLBCL	3L+ r/r DLBCL
主要临床研究	ZUMA-1	GO29365	LOTIS-2	L-MIND	SADAL
入组人数	101	80	145	81	127
既往治疗中位数	3	2 (45%>3)	3 (56%>3)	2 (7%>3)	2 (41%>3)
ORR	83%	63%	48%	58%	28%
CR	58%	50%	24%	40%	12%
中位随访时长	63m	22m	NR	34m	15m
DOR	11m	13m	10m	44m	9m
mPFS	6m	10m	5m	12m	3m
mOS	26m	12m	10m	34m	9m
3 级 NP	26%	46%	26%	49%	25%
3 级 TTP	24%	41%	18%	17%	46%

资料来源：AACR，PubMed，招银国际证券
注：截至 2022 年 5 月，上述四款产品均未获 NMPA 批准上市

在三线及以上 r/r LBCL 治疗中，Yescarta 响应率最高，Breyanzi 安全性最好

二线治疗后复发的 r/r LBCL 是 CAR-T 在 NHL 中获批的第一个适应症。Gilead/ Novartis/ BMS 的 CAR-T 产品分别于 2017 年/2018 年/2021 年获 FDA 批准用于治疗 3L+ r/r LBCL。回溯三款产品的注册性临床数据，接受 Yescarta/ Kymriah/ Breyanzi 在 r/r LBCL 患者的 CR 分别为 54%/40%/53%，24 个月 PFS 比例分别为 40%/35%/41%。

以上三款 CAR-T 产品中，Yescarta 的响应率最高，ORR 和 CR 分别为 82%和 54%，但其三级以上 CRS 和 ICANS 也相对较高，合计高达 41%；安全性方面，Breyanzi 数据最优，三级以上 CRS 和 ICANS 分别仅为 2%和 10%。Breyanzi 良好的安全性得益于其在设计上的改进，采用了固定比例的 CD4+和 CD8+ T 细胞。然而该设计也导致了在 Breyanzi 生产中，需要分别对 CD4+和 CD8+ T 细胞进行培养，导致生产周期的延长。有效性方面，Breyanzi 介于 Kymriah 和 Yescarta 之间，ORR 和 CR 分别为 73%和 53%。

图 23: 已上市 CD19 CAR-T 产品治疗 3L+ r/r LBCL 的关键临床数据

	Yescarta (axi-cel)	Kymriah (tisa-cel)	Breyanzi (liso-cel)	倍诺达 (relma-cel)
公司	Gilead/ Kite	Novartis	BMS/ Juno	药明巨诺
临床研究	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND	RELIANCE
中位随访时间	63.1m	40.3m	24m	17.9m
输注患者数	101	115	269	59
中位年龄	58	56	63	56
前线治疗中位数	3	3	3	2
中位回输时间	17d	54d	37d	19d
输注细胞数	2.0*10^6 个/kg	(0.1~6.0)*10^8 个	91*10^6 个	(1.0~1.5)*10^8 个
制备成功率	99%	93%	99.4%	N/A
清淋方案	氟达拉滨+环磷酰胺	氟达拉滨+环磷酰胺/ 苯达莫司汀	氟达拉滨+环磷酰胺	氟达拉滨+环磷酰胺
ORR	82%	52%	73%	78%
CR	54%	40%	53%	53%
mDOR	11.1m	N/A	23.1m	20.3m
DOR rate	50% at 12m	65% at 12m	55% at 12m	40% at 24m
mPFS	5.9m	2.9m	6.8m	7.0m
PFS rate	40% at 24m	35% at 24m	41% at 24m	39% at 24m
mOS	25.8m	11.1m	27.3m	NR
OS rate	50.5% at 24m	45% at 24m	51% at 24m	69% at 24m
是否允许 outpatient 治疗	不允许	允许	允许	N/A
1~2 级 CRS	81%	40%	40%	42%
3~4 级 CRS	11%	17%	2%	5%
1~2 级 ICANS	34%	9%	20%	17%
3~4 级 ICANS	30%	11%	10%	3%
Tocilizumab 输注	43%	14%	20%	27%

资料来源：FDA, Pubmed，American journal of hematology，招银国际证券

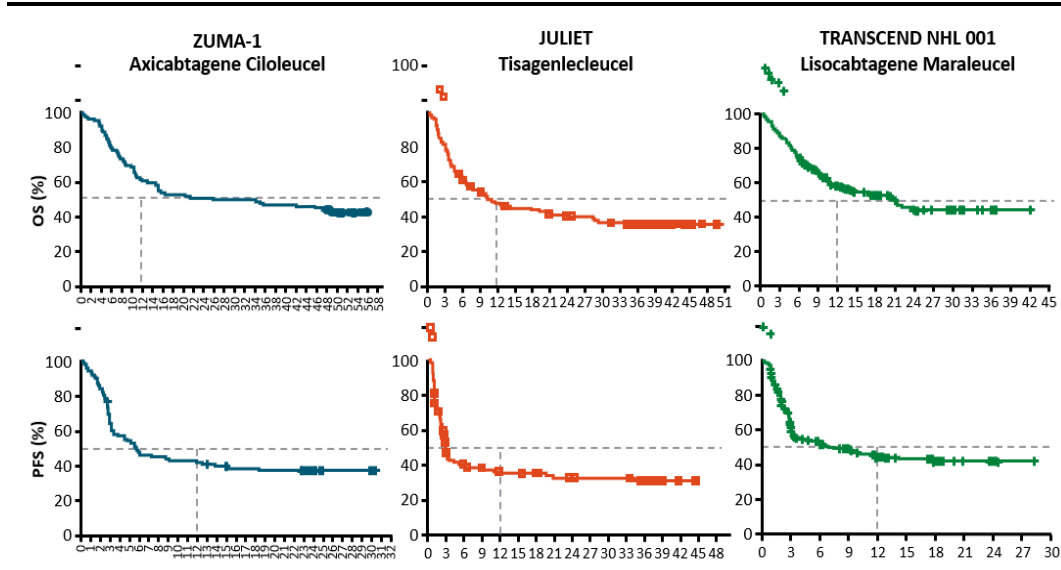
Yescarta 的五年随访数据显示长期获益，具备治愈潜力

Gilead/ Norvatis/ BMS 均对其注册临床中使用 CAR-T 疗法的患者进行了长期随访。目前 Yescarta 和 Kymriah 已经获得了五年随访的结果，Breyanzi 也已经获得了 mOS 数据。几

项临床研究均提示，靶向 CD19 CAR-T 可能治愈 30%~40% 的 r/r LBCL 患者。此外，从长期获益的角度，Yescarta 和 Breyanzi 相比 Kymriah 存在优势。

2021 年 12 月，Gilead 在 ASH 会议公布了接受 Yescarta 治疗的 r/r LBCL 患者的五年随访结果 (ZUMA-1)，展现了临床治愈的潜力。在 63.1 个月的中位随访时间内，5 年 OS 率为 42.6%；CR 患者的 5 年 OS 率为 64.4%，中位 OS 仍未达到，63% 的 CR 患者在 5 年数据截止时仍生存；5 年生存的患者中 92% 不需要额外的抗癌治疗。2021 年 2 月，NEJM 发布了 Kymriah 的注册性 JULIET 研究的五年随访结果 (JULIET)，在 24 例可供分析的 r/r LBCL 患者中，观察到 11 例 CR (46%)，五年 PFS 率达 31%，mDOR 达 61.4 个月。

图 24: ZUMA-1/ JULIET/ TRANSCEND NHL 001 中的 OS/ PFS 曲线



资料来源:clinicaloptions.com, 招银国际证券

注: Kymriah (axi-cel), Yescarta (tisa-cel), Breyanzi (liso-cel)

其他两款已上市 CD19 CAR-T 产品的随访数据也可以证明 CAR-T 治疗对于 r/r LBCL 患者的长期有效性。BMS 公布的 TRANSCEND NHL 001 研究的 2 年随访数据显示，接受 Breyanzi 治疗的 r/r LBCL 患者，mDOR 为 23.1 个月，mPFS 和 mOS 分别达到了 6.8 个月和 27.3 个月，两年 DOR 率/ PFS/ OS 率分别达到了 49.5%/ 40.6%/ 50.5%。药明巨诺的倍诺达也显示出持久缓解和长期生存获益，RELIANCE 研究两年随访数据显示，在 58 例可评估有效性患者中，最佳 ORR 为 77.6%，最佳 CR 率为 53.5%。mDOR 为 20.3 个月，mPFS 为 7 个月，mOS 尚未达到，两年 DOR 率/ PFS 率/ OS 率分别为 40.3%/ 38.8%/ 69.3%。

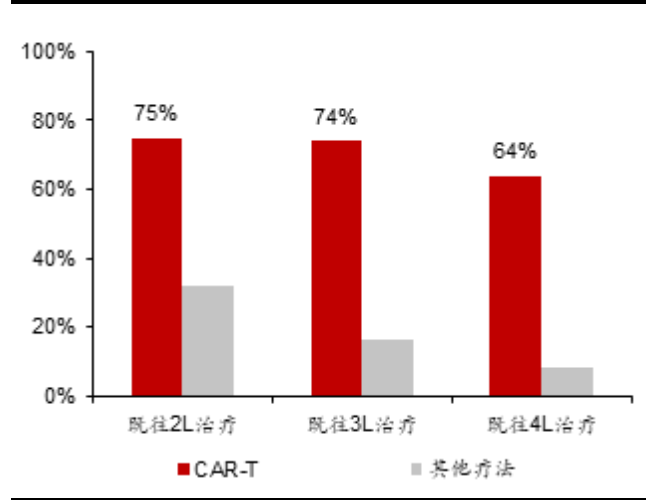
Yescarta 首个获批 LBCL 前线治疗，Kymriah 面临生产环节挑战

提高患者响应率，CAR-T 治疗向前线推移可能增加患者获益

随着三家公司的四款 CAR-T 产品获得 FDA 批准用于治疗三线及以上 r/r LBCL，各厂商均在积极布局 CAR-T 疗法的前线适应症。作为具备治愈潜力的单次给药疗法，CAR-T 用于前线治疗将带给患者更高的生存质量和更好的治疗效果。研究证明更早使用 CAR-T 疗法替代普通化疗可提升患者响应率。

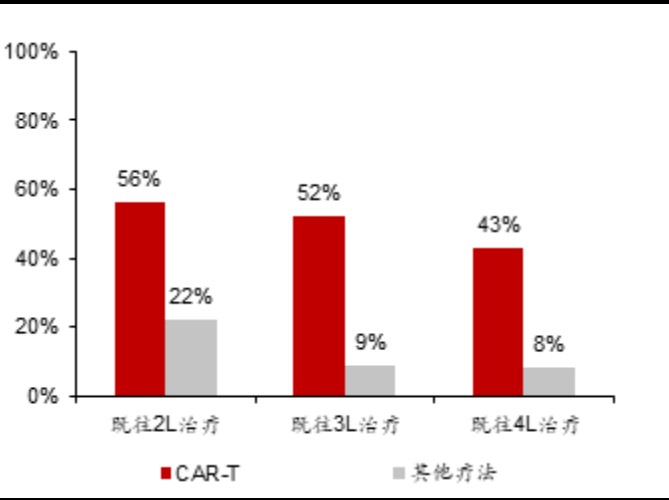
上述 2020 年发表于 Blood Advance 的单中心回顾性观察性研究 ([link](#)) 也表明, 无论既往治疗线数为多少 (2 线、3 线或 4 线), CAR-T 疗法相较于传统疗法均显示出显著疗效, 但随着治疗线数的后移, CAR-T 治疗组的缓解率呈现相对下降趋势。

图 25: CAR-T 疗法与其他疗法的 ORR 对比



资料来源: Sermer D et al. Blood Advance 2020, 招银国际证券

图 26: CAR-T 疗法与其他疗法的 CR 对比



资料来源: Sermer D et al. Blood Advance 2020, 招银国际证券

Yescarta 已获批前线治疗, Kymriah 相对 SOC 未有统计学差异

Gilead/ Novartis/ BMS 已经分别开展了 Yescarta/ Kymriah/ Breyanzi 在二线 LBCL 的临床试验, 包括 ZUMA-7/ BELINDA/ TRANSFORM。三项研究的患者基线相似, 均为 LBCL 一线治疗后复发或进展的患者, 对照组均为标准二线挽救化疗联合自体造血干细胞移植。由于对照组在治疗无效后将接受 CAR-T 治疗, 因此 OS 均不作为试验的主要终点。

近期, 上述三项研究分别公布结果, 其中 ZUMA-7 和 TRANSFORM 研究均显示 CAR-T 治疗优于标准治疗。2022 年 4 月 1 日, Yescarta 获 FDA 批准用于一线治疗失败的 r/r LBCL。2022 年 6 月 24 日, BMS 宣布 FDA 批准 Breyanzi 用于一线治疗失败的 r/r LBCL。然而 Novartis 的 BELINDA 研究结果并不理想, 在二线侵袭性 B-NHL 患者当中, Kymriah 对照 SOC 未能体现统计学差异的临床获益, 未达到 EFS 的主要终点和 ORR 的次要终点。

ZUMA-7 研究入组 359 例患者, CAR-T 治疗组不接受化疗作为桥接治疗, 94% 的患者接受了预期的 CAR-T 细胞治疗, 从抽取外周血到输注的中位时间为 29 天。CAR-T 组的 ORR 和 CR (83%和 65%) 均显著高于 SOC 组 (50%和 32%)。中位随访期 24.9 个月, CAR-T 和 SOC 的主要终点 EFS 存在显著差异, CAR-T 组/SOC 组的 mEFS 分别为 8.3 个月/ 2.0 个月, 24 个月的 EFS 率分别为 40.5%/ 16.3%。

TRANSFORM 研究入组 184 例患者, CAR-T 组 63% 的患者接受了一个周期的桥接化疗, 97.8% 的患者接受了预期的 CAR-T 细胞治疗。Breyanzi 组的 ORR 和 CR (86%和 66%) 显著高于标准治疗组 (48%和 39%)。在中位随访 6.2 个月时进行中期分析 CAR-T 组/ SOC 组的 mEFS 分别为 10.1 个月和 2.3 个月, 6 个月 EFS 率分别为 63%/ 33%, 12 个月 EFS 率分别为 45%和 24%。

BELINDA 研究入组 322 例患者, Kymriah 治疗组 83% 的患者接受了桥接化疗, 其中 48% 接受了>1 个周期的治疗, 12% 接受了>1 个方案的治疗。95.7% 的患者接受了预期的 CAR-

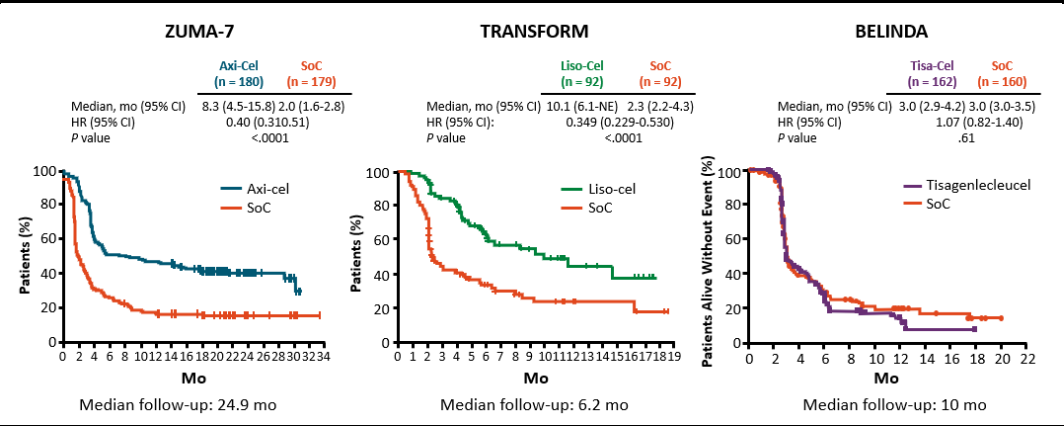
T 细胞治疗，从抽取外周血到输注的中位时间为 52 天。Kymriah 组与 SOC 组的 ORR 和 CR 均无差异；中位随访 10.0 个月时，两组的中位 EFS 也几乎相同。

图 27: CAR-T 用于二线治疗 LBCL 注册临床结果对比

临床研究	ZUMA-7		BELINDA		TRANSFORM	
疗法	Yescarta	SOC	Kymriah	SOC	Breyanzi	SOC
治疗人数	180	179	162	160	92	92
桥接治疗	糖皮质激素 (36%)	N/A	化疗 (83%)	N/A	化疗 (63%)	N/A
制备周期	29d	N/A	52d	N/A	N/A	N/A
ORR	83%	50%	46%	43%	86%	48%
CR	65%	32%	28%	28%	66%	39%
中位随访	24.9m	24.9m	10.0m	10.0m	6.2m	6.2m
mEFS	8.3m	2.0m	3.0m	3.0m	10.1m	2.3m
mPFS	14.7m	3.7m	NR	NR	14.8m	5.7m
mOS	NR	25.7m	16.9m	15.3m	NR	16.4m
≥3 级 CRS	6%	N/A	5%	N/A	1%	N/A
≥3 级 ICANS	21%	N/A	2%	N/A	4%	N/A

资料来源: ASH 2021, FDA, 公司官网, 招银国际证券

图 28: ZUMA-7/ TRANSFORM/ BELINDA 中的 EFS 曲线



资料来源:clinicaloptions.com, 招银国际证券

注: Kymriah (axi-cel), Yescarta (tisa-cel), Breyanzi (liso-cel)

安全性方面，所有研究的 CAR-治疗组中三级及以上 CRS 的发生率均较低，为个位数级别；三级及以上 ICANS 在 ZUMA-7 研究中更常见，达 21%，而 BELINDA/ TRANSFORM 研究中分别仅 2%/ 4%。三项研究中治疗组的因治疗导致的致死性不良事件发生率没有差异。SOC 组比 CAR-T 细胞治疗组更常见的毒性包括发热性中性粒细胞减少、贫血和恶心。

BELINDA 研究虽然与 ZUMA-7 和 TRANSFORM 研究设计类似，但其研究结论却与其他疗法完全相反。对比三项研究的细节，我们推测 BELINDA 研究失败主要原因可能在于：

- 1) **Kymriah 生产周期显著延长，并因此允许患者接受多个周期桥接化疗。** BELINDA 研究中患者的回输间隔为 52 天 (31 天~135 天)，相比 Yescarta 几乎延长一倍，导致患者在等待输注过程中发生进展。由于制备周期长，BELINDA 研究中 83% 的 CAR-T 治疗组患者在等待细胞期间需接受桥接治疗 (43%需要接受>1 个周期的 SOC 治疗，12%需要

接受第二种方案治疗)，相比之下 TRANSFORM 研究仅允许 CAR-T 治疗组患者接受一个周期的桥接，而 ZUMA-7 研究不允许进行桥接化疗，仅允许使用皮质类固醇以稳定疾病。综上，BELINDA 研究中接受 Kymriah 治疗的患者在回输时可能已经是二线甚至三线治疗后复发，影响了 CAR-T 治疗的效果。

- 2) **BELINDA 研究入组患者更高危，且预后更差的亚型占比较多。**ZUMA-7 研究中 SOC 组的 mOS 最长，为 25.7 个月，TRANSFORM 研究 SOC 组的 mOS 为 16.4 个月，相比之下 BELINDA 研究仅为 15.3 个月，表明 BELINDA 研究中入组患者的基线可能最差。此外，BELINDA 研究 CAR-T 治疗组中，预后更差的 ABC 亚型占比更高 (CAR-T 组 32%，SOC 组 26%)，相比之下 ZUMA-7 研究中 ABC 亚型患者仅占 9%。

目前，为解决生产周期长的问题，Novartis 已经推出了新一代 T-Charge 技术，仍使用慢病毒作为转导，可在 24 小时内完成自体 CAR-T 的制备。目前，T-Charge 平台将主要应用于两种二代 CAR-T 产品 YTB323 和 PHE885。

Gilead 选择进一步推进前线治疗。ZUMA-12 研究探索了一线使用 CAR-T 治疗的可行性，高危 LBCL 患者在接受 2 个周期利妥昔单抗联合含蒽环类药物化疗后，如 PET 仍为阳性，即给予 CAR-T 治疗。ZUMA-12 纳入 37 例患者，ORR 达 89%，CR 比例达 78%。中位随访 15.9 个月，mDOR/ mEFS/ mPFS 均未达到，12 个月 DOR/ EFS/ PFS/ OS 率分别为 80.8%/ 72.5%/ 74.6%/ 90.6%。未来 CD19 CAR-T 有望进一步冲击 LBCL 前线治疗。

CD19 CAR-T 对于 NHL/ B-ALL 广泛有效，进一步拓展适应症版图

Yescarta 和 Kymriah 已在美获批 r/r FL 适应症

iNHL 包括 FL I-II 级和 MZL，在中西方人群中的发病率差别较大，在西方国家，FL 在 NHL 中的比例约为 15%~25%，而在国内，FL 约占 NHL 的 6.1%。FL 的疾病进展缓慢，低危 FL 患者可长期带瘤生存，但中危患者中位生存时间仅为 5 年左右。目前对于进展期 iNHL 的治疗方案以免疫化疗为主，同时推荐进行利妥昔单抗单药维持治疗，然而针对 r/r FL 尚无最佳治疗方案，主要以 ASCT、PI3K 抑制剂及 EZH2 抑制剂等药物治疗为主。

CAR-T 目前已被指南推荐用于治疗复发难治的侵袭性 B 细胞淋巴瘤。有效性方面，Kymriah 的注册临床 ELARA 研究输注了 97 例 r/r FL 患者，其中 52 例疗效可供评估，最佳 ORR 为 86%，CR 率为 66%；Yescarta 的注册临床 ZUMA-5 研究中，124 例 FL 患者的 ORR 为 94%，CR 率 80%。中位随访 17.5 个月后，64% 的 FL 患者维持最佳疗效。安全性方面，ELARA 研究接受安全性评估的 97 例患者中，没有发生三级以上 CRS，一例患者出现四级以上 ICANS 后恢复。ZUMA-5 研究中，9% 的患者出现三级以上 CRS，19% 的患者出现三级以上 ICANS。国内方面，药明巨诺已经提交倍诺达用于 3L FL 的上市申请。

MCL 是预后最差的 B-NHL，目前全球仅 Tecartus 一款 CAR-T 产品获批

MCL 约占 NHL 的 3.4%，就诊时多数为进展期疾病，目前仍是预后最差的 B 细胞淋巴瘤亚型之一，几乎不可治愈。尽管患者通常对免疫化疗的反应良好，但约一半患者在五年内复发，而对于复发难治患者，尤其是使用 BTKi 后进展的患者，缺乏有效的治疗手段。

Gilead/Kite 的第二款 CAR-T 产品 Tecartus 是当前唯一获批用于 MCL 适应症的 CAR-T，于 2020 年获 FDA 和 EMA 批准治疗 r/r MCL。Tecartus 的 MCL 适应症批准主要基于 ZUMA-2 研究，接受输注的 68 例患者中，88% 在伊布替尼、acalabrutinib 或两者联用后复发或难治。

在既往 1-5 种治疗后发展为 r/r MCL 的患者中，中位随访 12.3 个月时，ORR 高达 93%，CR 高达 67%，57% 的患者持续缓解，12 个月 OS 率达 83%。国内方面，目前药明巨诺在积极推进倍诺达 r/r MCL 适应症的注册。

全球共有两款 CAR-T 产品获批 r/r ALL 适应症，分布覆盖儿童和成年患者

B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 约占所有白血病的 15%，在所有急性白血病中约占 30-40%，其在成人和儿童中均有发生。B-ALL 是最常见的一种儿童期恶性肿瘤，约占所有儿童期恶性肿瘤的 1/4，中国儿童 B-ALL 的发病率为 2.17/10 万，约为成人 ALL 的三倍。成人 ALL 发病率低，但预后普遍较差，儿童 B-ALL 患者的 5 年 OS 率高达 85%~90%，相比之下成人 ALL 患者的 5 年 OS 率仅为 30%~40%。

ALL 的治疗分为诱导治疗、巩固强化治疗、维持治疗等阶段。对于初治 ALL 患者，目前多采用化疗进行治疗，多药物化疗可使 80% 以上的 ALL 患者获得 CR，其中约 50% 的患者可通过进一步强化治疗或维持治疗实现长期疾病控制，但仍有部分患者在缓解后的数月或数年内面临着复发的风险。ALL 在儿童患者中的复发率约 10%，但在成年患者中却高达 50%。

除传统化疗和造血干细胞移植以外，全球范围内已有多款新疗法获批，其中新型免疫疗法包括 Amgen/百济的 CD19×CD3 BiTE 疗法及 Pfizer 的 CD22 ADC 药物 Besponsa。2014 年 12 月，Blinicyto 获 FDA 批准上市，用于治疗费城染色体阴性 (Ph-) r/r ALL。2020 年 12 月，百济神州自 Amgen 引进的倍利妥在中国获批成人 r/r ALL 治疗，该药物也于 2022 年 5 月获 NMPA 批准儿童 r/r ALL 适应症。2021 年 12 月，Besponsa 获批用于治疗成人 r/r ALL。

CAR-T 方面，美国目前有两款 CAR-T 针对 r/r ALL 适应症，分别针对儿童和成人。2017 年 8 月，Novartis 的 Kymriah 获 FDA 批准用于治疗 25 岁以下儿童及青少年 r/r B-ALL，定价 47.5 万美元/针；2021 年 10 月，Gilead/ Kite 的 Tecartus 获 FDA 批准用于治疗 18 岁及以上成人 r/r B-ALL，定价 37.3 万美元/针。两种疗法的价格差距可能来自于对儿童治疗更强的付费意愿。与其他新型免疫疗法对比，Blinicyto 在人体内的半衰期仅有 2 小时，需要多次输注，而 CAR-T 全程只需一针，便捷性极大提升，依从性优势明显。此外 CAR-T 也可用于 Blincyto 治疗失败的患者。中国目前已上市的两款 CAR-T 暂未覆盖 B-ALL 适应症，药明巨诺的瑞基奥仑赛已开展 B-ALL 适应症的临床。

图 29: 已上市 CD19 CAR-T 在其他 B 细胞恶性肿瘤的核心临床数据

	Yescarta (axi-cel)	Kymriah (tisa-cel)	Tecartus (brexu-cel)	Kymriah (tisa-cel)	Tecartus (brexu-cel)
适应症	FL/ MZL	FL	MCL	ALL	ALL
公司	Gilead/ Kite	Novartis	Gilead/ Kite	Novartis	Gilead/ Kite
研究代号	ZUMA-5	ELARA	ZUMA-2	ELIANA	ZUMA-3
中位随访期	17.5m	10.6m	12.3m	13.1m	16.4m
输注患者数	146 (FL: 124, MZL: 22)	97	68	75	55
中位年龄	61	57	65	11	40
前线治疗	3	4	3	3	2
入组到输注	17d	46d	16d	45d	13d
输注细胞数	2*10^6 个/kg	(0.6 ~6.0)*10^8 个	2*10^6 个/kg	(0.76~20.6)*10^6 个/kg	1*10^6 个/kg
制备成功率	100%	N/A	96%	92%	92%
清淋方案	氟达拉滨+环磷 酰胺	氟达拉滨+环磷 酰胺	氟达拉滨+环磷 酰胺	氟达拉滨+环磷 酰胺	氟达拉滨+环 磷酰胺

最佳 ORR	92% (FL: 94%, MZL: 85%)	86%	93%	81%	71%
最佳 CR	76% (FL: 80%, MZL: 60%)	66%	67%	61%	56%
mDOR	NR	NR	NR	NR	12.8m
DOR	71.7% at 12m	94% at 6m	57% at 12m	59% at 12m	75% at 6m
mPFS	未达到	NR	NR	12m	11.6m
PFS	73.7% at 12m	76% at 6m	61% at 12m	50% at 12m	58% at 6m
mOS	未达到	NR	NR	19.1m	18.2m
OS	92.9% at 12m	N/A	83% at 12m	76% at 12m	71% at 12m
1-2 级 CRS	75%	49%	76%	31%	65%
3-4 级 CRS	9%	0%	15%	46%	24%
1-2 级 ICANS	41%	9%	32%	27%	35%
3-4 级 ICANS	19%	0%	31%	13%	24%
Tocilizumab	55%	N/A	70%	48%	80%

资料来源: Lemoine J et al. European Journal of Cancer 2022, ASCO, 招银国际证券

成立合资公司进行技术落地，国内已有两款 CD19 CAR-T 获批上市

复星凯特的阿基仑赛是国内首个获批的 CAR-T 产品

复星凯特于 2017 年成立，为复星医药与 Kite Pharma (已被 Gilead 收购) 成立的合营公司。复星凯特的两款核心产品分别为 Yescarta (阿基仑赛注射液，FKC876) 和 Tecartus (FKC88)。2021 年 6 月，奕凯达 (阿基仑赛注射液) 首次在中国获批上市，定价 120 万元/针，用于治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发的 r/r LBCL。此次获批基于奕凯达在国内开展的一项单臂多中心桥接临床，获批上市距离 2018 年 9 月的 IND 批准耗时 33 个月。

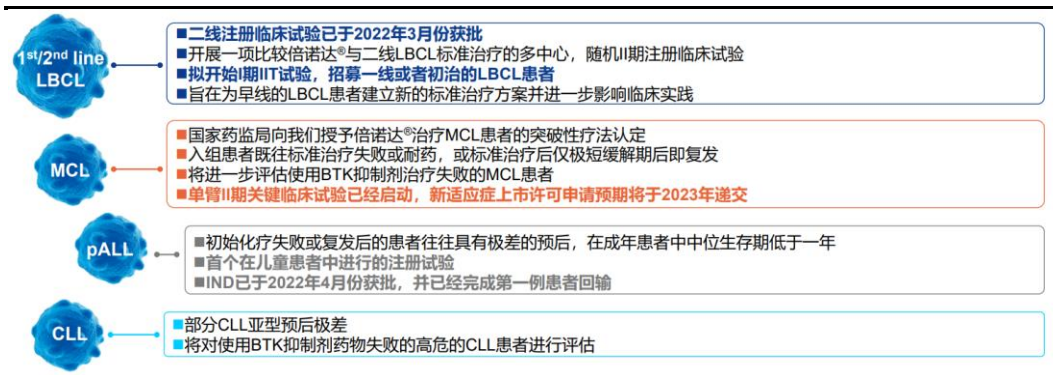
截至 2022 年 6 月 22 日，奕凯达上市一周年，已经治疗了 200 位中国患者。截至 2022 年 5 月末，奕凯达已列入 30 多个省市的城市惠民保，并获包括百万医疗险、高端医疗险、特药险在内的 50 多家商业保险机构列入报销名录。截至 2021 年底，接受复星凯特阿基仑赛注射液使用培训和认证的医疗机构已经达到 111 家。

2021 年 6 月，奕凯达的第二个注册临床获 NMPA 批准，用于治疗二线或以上系统性治疗后复发的 r/r iNHL (2021 年 8 月纳入突破性治疗药物)。日前，奕凯达针对二线治疗 LBCL 的 IND 也已经获得 NMPA 受理。今年 3 月，复星凯特引进的第二款 CD19 CAR-T (Tecartus) 也已经在中国获批临床，目标适应症为既往接受过二线及以上治疗后复发的 r/r MCL。

药明巨诺 (2126 HK) 核心产品瑞基奥仑赛已上市

药明巨诺成立于 2016 年，由 Juno Therapeutics 与药明康德联合创建。2021 年 9 月，其首款产品瑞基奥仑赛注射液 (倍诺达) 在中国获批上市，该产品由药明巨诺基于 Juno 的平台自主开发，用于治疗经过二线或以上系统性治疗后复发的 r/r LBCL。此批准基于单臂多中心注册临床 RELIANCE，获批时间距离 2020 年 6 月获批 IND 仅间隔 15 个月。药明巨诺也在积极拓展倍诺达应用于其他血液肿瘤及前线治疗。2022 年以来，公司已经获得二线 LBCL 的关键性临床批件及儿童和年轻成人的 r/r ALL 的临床批件，同时倍诺达也获 NMPA 授予治疗 r/r MCL 的突破性治疗药物认定。

图 30: 瑞基奥仑赛新适应症开发进度



资料来源：公司官网，招银国际证券

2021 年，倍诺达上市后四个月内共开具 54 张处方，完成了 30 例回输，确认收入 3,080 万元，毛利率为 29.4%。2022 年上半年，倍诺达产生了 77 张处方，完成了 64 例回输，确认收入 6,601 万元。同时，通过实施减少原材料废品及废料的技术与程序，公司实现成本降低，毛利率提升至 35%。目前，倍诺达已被纳入 52 个商业保险产品以及 28 个惠民保，并已经于 83 家中国顶级血液肿瘤医院完成培训、模拟演练及认证，上药康德乐是倍诺达的全国经销商，提供专业配送服务。公司按照 cGMP 标准新建的商业生产设施位于苏州，占地近 10,000 平方米，旨在解决从临床规模扩大到商业规模生产相关的所有挑战，目前公司产能利用率达 100%。

BCMA CAR-T 角逐后线多发性骨髓瘤治疗市场

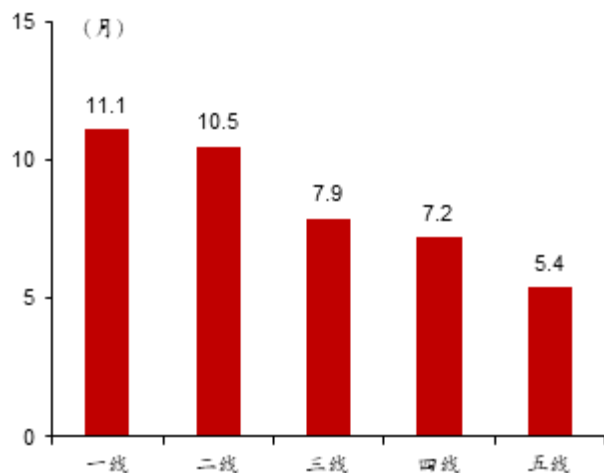
MM 后线治疗市场极大，标准治疗效果不佳

多发性骨髓瘤 (MM) 是全球第二大最常见的血液恶性肿瘤，血液瘤中发病率仅次于 DLBCL。根据弗若斯特沙利文数据，从发病年龄上看，MM 属于老年病，在美国的诊断中位年龄为 70 岁，在中国的诊断中位年龄为 60 岁；从发病人群看，MM 发病存在明显的地区差异，欧美地区发病率高于中国。MM 确诊后生存时长与确诊时年龄呈反比，根据美国一项真实世界研究数据，当确诊年龄在 65 至 75 之间时，近半数患者可存活至五线治疗；70% 以上确诊年龄 65 岁及以下的患者群体可存活至经历五线及以上治疗。

受限与现有治疗手段，目前 MM 仍无法治愈，几乎所有患者接受标准治疗后会出现复发或难治，针对 MM 的治疗主要目的为延长患者生存时间，及改善其生活质量。近年来，随着多种新药上市，及创新药物纳入国家医保目录，中国的 MM 患者生存时长有较大改善。然而由于 r/r MM 患者的中位 PFS 会随着耐药数量的增加而缩短，常规化疗药物及靶向药物往往对多次复发的 MM 患者疗效不佳，r/r MM 后线疗法不仅是研发的重点，其市场份额也占据 MM 治疗市场的大部分。考虑到中国人群的 MM 确诊中位年龄较美国早十年，中国 r/r MM 后线治疗需求较高。

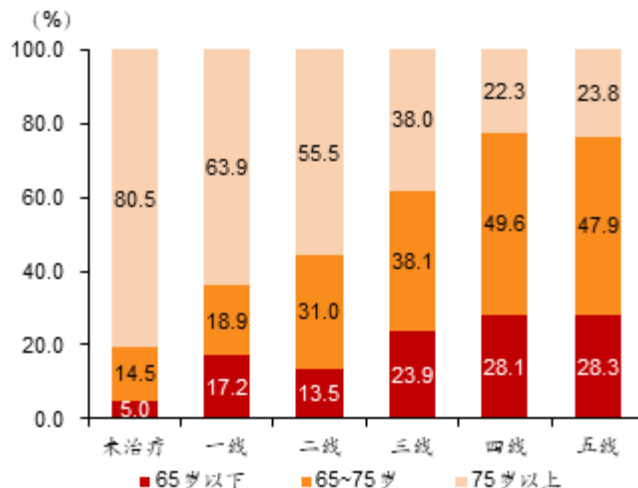
目前 MM 的靶向治疗主要包括免疫调节剂 (IMiDs)、蛋白酶体抑制剂 (PI) 及 CD38 单抗。其中强生的达雷妥尤单抗 (CD38) 的获批适应症已经涵盖全线 MM，然而达雷妥尤单抗用于后线 MM 治疗的效果有限。根据弗若斯特沙利文数据，达雷妥尤单抗用于四线或末线治疗的 mPFS 为 3.7 个月，联合泊马度胺及地塞米松用于三线或末线治疗的 mPFS 为 8.8 个月。

图 31: MM 治疗线数及对应 mPFS



资料来源: Jagannath S et al. Exp Rev Hematol 2016, 招银国际证券

图 32: MM 患者死亡时经历治疗线数与确诊年龄的关系



资料来源: Mohty M et al. Eur J Haematol 2019, 招银国际证券

根据 IMWG 定义, 在特定药物治疗时或最后一次使用该药物后 60 天内疾病进展即为难治; 至少一种 PIs、IMiDs 及 CD38 单抗难治, 即为三重难治 (TCR)。美国的回顾性 MAMMOTH 研究 ([link](#)) 首次分析了 CD38 难治性 MM 患者的预后, 涵盖 275 名 CD38 难治患者的预后数据, 患者 OS 为 8.6 个月。其中 90% 患者接受了至少一种后续治疗方案, 治疗总有效率为 31%, mPFS 和 mOS 分别为 3.4 和 9.3 个月。另一项纳入多国真实世界数据的 LocoMMotion 研究 ([link](#)) 是在三药暴露的 RRMM 患者中开展的首项前瞻性、真实世界中 SOC 治疗研究, 证实了现有对于 TCR MM 的疗法的预后较差。接受 SOC 治疗的 ORR 仅为 29.8%, CR 为 0.4%, mPFS 为 4.6 个月, mOS 为 12.4 个月。

一篇在 2021 年 10 月发表在 Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 的文章 ([link](#)) 对比了强生/传奇的 Cilta-cel 与 SOC 用于末线 MM 治疗, 分别纳入 CARTITUDE-1 与 MAMMOTH 研究中相同基线患者各 95 例, 其中 TCR MM 占比分别为 97% 与 96%。自体 BCMA CAR-T 疗法 Cilta-cel 对比 SOC, 在 r/r MM 患者后线治疗中体现出了显著的疗效优势。CAR-T 缓解率显著优于 SOC, 两组 ORR 分别为 84% 与 28%, 12 个月 PFS 率分别为 73% 与 12% (HR=0.11), 12 个月 OS 率分别为 83% 与 39% (HR=0.20)。

图 33: BCMA CAR-T vs SOC 在末线 MM 患者中的疗效对比

数据来源	CARTITUDE-1	MAMMOTH
疗法	Cilta-cel (CAR-T)	SOC
样本量	95	95
中位年龄	62.4	62
中位既往治疗数/线	6.2	6.3
高危比例	22%	24%
TCR MM 比例	97%	96%
五重耐药比例	43%	42%
ORR	84%	28%
12m PFS	73%	12%
12m OS	83%	39%

资料来源: Costa LJ et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021, 招银国际证券

BCMA 靶点百花齐放，已上市产品中 cilta-cel 疗效大幅领先

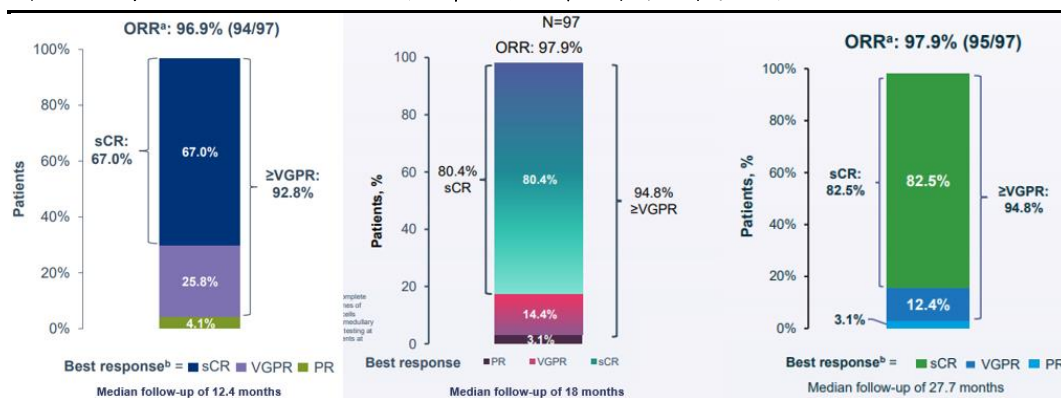
BCMA 是一种 MM 特异性靶点，针对 BCMA 靶点的创新疗法有望改善后线 r/r MM 患者“无药可用”的状况。2021 年以来，针对 BCMA 靶点已有两种 CAR-T 疗法，一款 ADC 药物，及一款双抗药物上市。J&J 在 BCMA 靶点布局完善，2022 年 8 月 24 日，其全球 First-in-class 的 BCMA/CD3 双抗药物 Teclistamab 获 EMA 有条件批准，用于 4L+ r/r MM；2022 年上半年，其与传奇生物合作开发的 Best-in-class BCMA CAR-T 产品 Carvykti 也凭借惊艳的疗效，先后获 FDA/EMA 批准上市，分别用于 5L+/ 4L+ r/r MM。

2021 年 3 月，BMS/Bluebird 的 Abecma (Idec-cel) 作为全球首个获批的 BCMA CAR-T，获 FDA 批准用于 5L+ r/r MM (EMA 批准适应症为 4L+ r/r MM)。Abecma 采用二代 CAR-T 结构，鼠源 scFv，选择 4-1BB 作为共刺激域，并采用慢病毒做载体。Abecma 的获批主要基于关键的 II 期临床研究 (KarMMa)，虽然接受 Idec-cel 治疗的 128 例患者中 84% 为 TCR MM，但响应率及生存获益依然保持在较高水平，单次输注 ORR 达 73%，CR 率为 33%，mPFS 为 9 个月，mOS 为 19 个月。Abecma 的副作用总体可控，CRS 和 ICANS 大多为 1~2 级，三级以上 CRS 比例为 5%，三级以上 ICANS 为 3%。

2022 年 2 月，J&J/传奇生物的 Carvykti (Cilta-cel) 获 FDA 批准上市，与 Abecma 获批适应症相同，但其疗效显著优于 Abecma。Carvykti 胞外设计了两个靶向 BCMA 的单域抗体，因此具有更强的亲和力，其他部分设计与 Abecma 类似。Carvykti 获 FDA 批准主要基于其在美国和日本开展的 Ib/II 期研究 (CARTITUDE-1)。传奇生物在中国的注册性 II 期研究 CARTIFAN-1 也在进行中，同时也在积极推进前线 MM 治疗的临床研究。

CARTITUDE-1 研究包括 97 例接受过中位六线治疗的患者 (Ib 期 29 例 II 期 68 例患者)。所有患者都是三重难治，其中 42% 为五重难治。2022 年 6 月，传奇生物于 ASCO 2022 会议更新了 CARTITUDE-1 研究结果，数据显示在平均 28 个月的随访中，ORR 为 98%。根据公司在 ASH 2021 会议提交的随访数据，83% 的患者在中位随访时间 28 个月时达到 sCR，mPFS 和 mOS 尚未达到，两年 PFS 和 OS 比例分别为 55% 和 70%。另外值得一提的是，在 61 例 MRD 可评估的患者中，92% 患者达到 MRD 阴性 (10^{-5})，预计可带来更长的 PFS 和 OS。MRD 阴性持续超过 6 个月和超过 12 个月的比例分别为 68% 和 55%。安全性方面，三级以上 CRS 和神经毒性的发生率分别为 5.1% 和 12.3%。自首次公布 12 个月结果以来，并未发生新的 CRS 事件，新发 1 例帕金森综合征。

图 34: 传奇生物 CARTITUDE-1 研究中临床缓解随着时间推移加深



资料来源:公司官网, 招银国际证券

除 CAR-T 外，J&J 在 BCMA 靶点的布局也包括 BCMA×CD3 双抗产品 Tecvayli (teclistamab)。Teclistamab 开发自 Genmab 的 DuoBody 双抗平台，是一种人源化、非对称的双抗，采用 IgG4 亚型。2022 年 8 月 24 日，基于 I/II 期 MajesTEC-1 的临床数据，该药物获 EMA 批准上市，用于 4L+ r/r MM。此外 J&J 也已经向 FDA 递交 BLA。

MajesTEC-1 研究中共有 165 名患者接受了推荐剂量的 teclistamab (I 期 40 名，II 期 125 名)，给药方式为每周一次皮下注射，入组患者既往中位治疗线数为 5，其中 74%既往治疗线数大于 4，78%的患者三重耐药，30%的患者五重耐药。中位随访 14 个月的数据显示，165 例患者中 104 例出现缓解 (ORR: 63%)，CR 率为 39.4%，26.7%的患者未见 MRD 残留。安全性方面，接受 Tecvayli 治疗的 165 例患者中，156 例 (95%) 发生了 3/4 级以上不良反应，104 例 (63%)因不良反应而跳过一次给药。3/4 级不良反应中，最常见的为血液系统 AE，包括中性粒细胞减少 (64%)、贫血 (37%)、血小板减少 (21%)、淋巴细胞减少 (33%)。CRS 发生率为 72%，其中大多为 1/2 级并完全缓解，仅有一例 (0.6%) 三级以上 CRS；15%的患者出现神经毒性，其中三级以上发生率 0.6%。

相较于 CAR-T 和双抗已经展现出来的疗效，BCMA ADC 药物 Blenrep (Belantamab Mafodotin) 疗效有限，且安全性不佳。2020 年 8 月，GSK 的靶向 BCMA ADC 药物 Blenrep 获 FDA 批准上市，用于治疗至少接受过四种疗法的 r/r MM 患者。Blenrep 由全人源 BCMA 单抗 J6M0 通过不可裂解的 Linker 连接微管蛋白抑制剂 MMAF 构成。其上市主要基于关键性 DREAMM-2 研究。DREAMM-2 研究入组了 196 名患者，既往中位治疗线数为 7。Blenrep 的单药治疗有效性较差，高剂量组 ORR 仅 35%，DOR 为 6.2 个月，患者 12 个月生存率仅为 53%。同时 Blenrep 伴有较为严重的安全性问题，主要不良反应为眼毒性，三级以上角膜病变发生率高达 21%。

图 35: 已获批上市/ BLA 阶段的 r/r MM 新型疗法临床数据对比

类别	CAR-T		ADC		双抗	
公司	BMS/ Blurbird		J&J/ 传奇生物		GSK/ Seagen	
产品	Abecma (Idec-cel)		Carvykti (Cilta-cel)		Blenrep (Belantamab mafodotin)	
FDA 申报进展	2021.03.26 获批		2022.02.28 获批		2020.08.06 获批	
靶点	BCMA		BCMA		BCMA	
临床研究	KarMMa-1 (NCT03361748)	CRB-402 (NCT03274219)	LEGEND-2 (NCT03090659)	CARTITUDE-1 (NCT03548207)	DREAMM-2 (NCT03525678)	MajesTEC-1 (NCT04557098)
临床阶段	II 期	I 期	I/ II 期	Ib/ II 期	II 期	I/ II 期
入组人数	128	72	57	97	196 (99)	165
有效性	ORR: 73%; CR: 33%; VGPR: 52%; mPFS: 8.8m; mOS: 19.4m	ORR: 69%; CR: 36%; mDOR: 23.8m	ORR: 88%; CR: 74%; VGPR: 4%; PR: 11%; mPFS: 20m	ORR: 97%; sCR: 67%; VGPR: 32.0%; PR: 7.2%; 12m PFS: 77%; 12m OS: 89%	3.4mg/kg 剂量组: ORR: 35%; CR: 3%; sCR: 2%; VGPR: 18%; DOR: 6.2m; mPFS: 3.9m; 12m OS: 53%; mOS: 13.8m	ORR: 63%; ≥CR: 40%; ≥VGPR: 58%;
安全性	CRS: 84%, ≥G3 CRS 5%; ICANS: 18%, ≥G3 ICANS 3%;	CRS: 75%; ICANS: 15%	N/A	CRS: 94.8%, ≥G3 CRS 4.1%; ICANS: 20.6%, ≥G3 ICANS 9.3%	角膜病变: 75%, ≥G3 角膜病变: 21%	CRS: 72%, ≥G3 CRS <1%; ICANS: 15%; ≥G3 ICANS 0%

资料来源: FDA, Pubmed, ASH 2021, 公司官网, 招银国际证券

上述已获批产品中，Tecvayli 的疗效已经与 Abecma 比较接近，但 Carvykti 在疗效方面毫无疑问是同类最佳。目前双抗和 CAR-T 疗法的优势各异，双抗使用前无需等待制备，可一定程度上避免疾病进展，而 CAR-T 已经展现出了长期深度缓释的能力，可能实现“一针治愈”。目前，J&J 旗下的 CAR-T 疗法和双抗疗法均已经全面布局了早线适应症，预计未来可供患者多种选择。除已上市产品外，临床阶段也有若干靶向 BCMA/CD3 的双抗疗法，已经展现出了不逊于 Tecvayli 的早期数据。国内方面，也有若干产品进入临床阶段，其中康诺亚的 CM336 和岸迈生物的 EMB-06 目前处于 I/II 期临床阶段，另有两款 BCMA/CD3 双抗在 I 期临床阶段。

图 36: 其他临床阶段的 BCMA x CD3 双抗疗法数据对比

产品类别	BiTE			BsAb	
公司	Pfizer	Amgen		Regeneron	AbbVie
产品	Elranatamab (PF-06863135)	Pacanalotamab (AMG 420)	Pavurutamab (AMG 701)	Linvoseltamab (REGN5458)	TNB383B
靶点	BCMA x CD3	BCMA x CD3	BCMA x CD3	BCMA x CD3	BCMA x CD3
研发阶段	II 期	Ib 期 (暂停开发)	I 期	I/II 期	I 期
临床研究	MagnetisMM-1 (NCT03269136)	NCT02514239	NCT03287908	NCT03761108	NCT03486067
入组人数	队列 A: 94	42	75	68	103
有效性	ORR: 70% ≥CR: 30% ORR at RP2D: 83%	ORR: 70% sCR: 11% mPFS: 23.5m	ORR: 36% DOR: 3.8m	ORR: 73.3% ≥CR: 19.1% ≥VGPR: 36.8% mDOR: 未达到	最佳 ORR: 79% 最佳 CR: 29%
安全性	CRS: 83% ≥G3 CRS: 0%	CRS: 38% ≥G3 CRS: 2% ICANS: 7% ≥G3 ICANS: 7%	CRS: 61% ≥G3 CRS: 7% ICANS: 8% ≥G3 ICANS: 0%	CRS: 38.2% ≥G3 CRS: 0%	全部 TRAE: 77% (≥G3 : 32%, SAE: 22%); CRS: 52%

资料来源: Pubmed, ASH 2021, 公司官网, 招银国际证券

CAR-T 疗效优势带来更高定价，ICER 评价 Carvykti 更具经济价值

Abecma、Carvykti 及 Blenrep 目前已经获批用于治疗至少接受过四种疗法的 r/r MM。Teclistamab 目前尚无销售价格信息。定价方面，Abecma 价格为 41.9 万美元/针，定价略高于其他几款治疗 NHL 的 CAR-T 产品。基于更好的疗效数据，Carvykti 的价格为 46.5 万美元/针，相比 Abecma 溢价 11%。Blenrep 售价 8,277 美元/100mg，给药频率为 2.5mg/kg、三周一一次，根据 175 磅 (80kg) 的患者体重计算得到治疗费用约为 2.39 万美元/月。

2021 年 5 月，美国临床和经济审查研究所 (ICER) 对 Abecma 与 Carvykti 的临床效益进行了评估。从长期获益角度出发，ICER 认为 Abecma 的合理价格区间为 20.6~24.5 万美元，相当于在其现价基础上做出 37%~54% 的折扣。基于 Carvykti 在临床中有较好的长期获益，ICER 认为 Carvykti 定价在 47.5 万美元以内，都将具有成本效益。考虑到其他替代疗法的高定价，ICER 认为 Blenrep 在当前定价区间具备成本效益，但其报告中也提到 Blenrep 疗效相比较差，且存在较多包括眼毒性在内的安全性问题。

国内 BCMA CAR-T 已在获批前夜，驯鹿/科济/传奇三家领跑

近年来国内 CAR-T 研发火热，2021 年随着首批两款 CD19 CAR-T 在国内成功上市，中国 CAR-T 行业步入新纪元。目前有三款国产 BCMA CAR-T 在国内临近上市，分别是驯鹿/信达的 CT103A、科济药业的 CT053 和传奇生物的 cilta-cel，其中 CT103A 的 NDA 申请已获 NMPA 受理，我们预计 CT053 和 cilta-cel 也有望在 2022 年内在内中国递交 NDA。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/475223332044012013>